



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-282297- -00000-0000

Fecha: 2013-12-02 15:30:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 41

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: CANNABINOIDES PARA USO EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A61K 31/05

71. SOLICITANTE: GW PHARMA LIMITED y
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LIMITED

DOMICILIO: Reino Unido y Japón.

74. APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-282297- -00000-0000

Fecha: 2013-12-02 15:30:59
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 41

DIRECCIÓN DE NUL
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/GB2012/051129	Fecha 18 de Mayo de 2012
Publicación Internacional No.		WO 2012/160358 A1	Fecha 29 de Noviembre de 2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
CANNABINOIDES PARA USO EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 31/05		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
GW PHARMA LIMITED y OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LIMITED			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: Porton Down Science Park Salisbury, y 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome Chiyoda-ku ,		No. TELÉFONO:	
CIUDAD: Wiltshire SP4 0JQ y Tokyo 101-8535,		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Reino Unido y Japón	
PAÍS DE RESIDENCIA: Reino Unido y Japón			
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.MAIONE,		Sabatino	Italiano
2.ROSSI,		Francesco	Italiano
3.GUY,		Geoffrey	Ingles
4.STOTT,		Colin	Ingles
5.KIKUCHI,		Tetsuro	Japonés
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
1.The Second University of Naples, Via Constantinopoli 16,		I-80138 Naples,	Italia
2. The Second University of Naples, Via Constantinopoli 16,		I-80138 Naples,	Italia
3. GW Pharmaceuticals Limited, Porton Down Science Park,		Salisbury, SP4 0JQ,	Gran Bretaña
4. GW Pharmaceuticals Limited, Porton Down Science Park,		Salisbury, SP4 0JQ,	Gran Bretaña
5. Otsuka Pharmaceutical Co. Limited, 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi,		Osaka 5410045,	Japón
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ		SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6		No. TELÉFONO 6181088	
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO	notificaciones@clarkemodet.com.co.
PAÍS Colombia		ELECTRÓNICO	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
Gran Bretaña		GB	1108506.5
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2011/05/20

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 13-112419	Fecha 05/11/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción Nº de folios: 18		9. ☒ Poderes, si fuera el caso, y sustitución	
2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones: 10		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. Regla 4.17	
3. ☒ Dibujos y/o figuras Nº folios: 8		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

CANNABINOIDES PARA USO EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

[0001] La presente invención se refiere a los cannabinoides para su uso en el tratamiento del dolor neuropático. Preferiblemente, los cannabinoides son uno o más fitocannabinoides: cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabidivarin (CBDV) o tetrahidrocannabivarina (THCV). Más preferiblemente, los fitocannabinoides se aíslan y/o purifican a partir de extractos de plantas de cannabis.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El dolor es una de las razones más comunes para que un paciente busque atención médica y en consecuencia, el dolor conduce a un enorme número de días de trabajo perdidos por año. Hay tres clases generales de dolor: dolor nociceptivo, dolor neuropático y dolor psicógeno. La Figura 1 ilustra la relación entre los diferentes tipos de dolor y condiciones afectadas, tales como la alodinia y la esclerosis múltiple.

[0003] En el dolor nociceptivo, la estimulación de las terminaciones nerviosas sensoriales llamadas nociceptores causan la sensación de dolor. Este dolor a menudo se produce después de una lesión o cirugía. Las señales de dolor se transmiten por los nociceptores al cerebro. A menudo, el dolor es localizado, constante y tiene una calidad dolorosa o pulsátil. Una vez que los tejidos se curan, el dolor generalmente desaparece. El tratamiento con opioides a menudo elimina el dolor nociceptivo.

[0004] El dolor psicogénico es un trastorno de dolor que está asociado a factores psicológicos. Algunos tipos de problemas mentales o emocionales pueden causar dolor. También pueden aumentar o prolongar el dolor. Dolores de cabeza, dolores

musculares, dolor de espalda y dolores de estómago son algunos de los tipos más comunes de dolor psicógeno. Las personas con este trastorno de dolor en realidad tienen dolor real. El diagnóstico se realiza cuando todas las causas físicas del dolor se descartan.

[0005] El dolor neuropático es el resultado de una lesión o mal funcionamiento del sistema nervioso periférico o central. El dolor puede ser desencadenado por una lesión pero no necesariamente por una lesión del sistema nervioso en sí mismo. El dolor neuropático es frecuentemente crónico y es a menudo refractario al tratamiento con opioides.

[0006] El dolor neuropático es causado por anomalías en los nervios, la médula espinal o el cerebro y es un tipo crónico de dolor no maligno con una prevalencia estimada de más del 1% de la población. La optimización del alivio del dolor en estos pacientes es crucial para ayudar al paciente a recuperar el control de su vida.

[0007] La causa más común de dolor neuropático es una lesión o disfunción de los nervios. El daño o la disfunción de los nervios periféricos o de los nervios que descienden desde la médula espinal conducen a una desinhibición de los impulsos nerviosos en la médula espinal lo cual en consecuencia da como resultado dolor. El dolor neuropático también puede estar mediado centralmente, en lugar de periféricamente, en condiciones tales como lesión de la médula espinal y esclerosis múltiple.

[0008] Por lo tanto el dolor neuropático se puede sub-dividir en dos clases adicionales, el dolor neuropático periférico y el dolor neuropático central dependiendo de si se ve afectado el sistema periférico o el sistema central.

000003

[0009] A menudo los pacientes con dolor neuropático periférico experimentan

dolor que se siente como una sensación de dolor quemante o eléctrico, mientras que otros describen su dolor como la sensación de frío extremo o alfileres y agujas. El dolor puede empeorar con la actividad o el uso de ropa sobre el área afectada. El dolor también puede seguir un patrón diario, lo cual significa que es peor en ciertos momentos del día.

[0010] La alodinia es un tipo de dolor neuropático periférico. Esta es una respuesta dolorosa a un estímulo normalmente no doloroso, por ejemplo el frotar la zona afectada con yema del dedo. El dolor tiende a aumentar con la estimulación repetida y puede propagarse desde la zona afectada. El dolor alodínico puede ser evocado en respuesta a agentes químicos, térmicos (frío o calor) o estímulos mecánicos de baja o alta intensidad aplicados ya sea estática o dinámicamente a la piel, articulaciones, hueso, músculo o vísceras. Se cree que la presencia de dolor alodínico es un medio más adecuado para agrupar pacientes que sufren de dolor neuropático periférico que por la enfermedad específica que conduce al dolor neuropático.

[0011] Es evidente que los pacientes que sufren de dolor neuropático pueden tener su calidad de vida en gran medida afectada por ello. El dolor puede interferir con el trabajo y las actividades sociales, así como también con la cantidad y calidad del sueño que experimenta el paciente. Un tratamiento exitoso para el alivio del dolor neuropático debería mejorar tanto la cantidad de dolor que el paciente está experimentando, así como la mejora de la calidad de vida del paciente.

[0012] El uso de medicamentos farmacéuticos es el tratamiento más común para el dolor neuropático. Generalmente, las clases de medicamento que se usan son los analgésicos, antidepresivos y anticonvulsivos. El medicamento carbamazepina, es un anticonvulsivo, es actualmente el único medicamento aprobado por la FDA, que tiene una indicación para el dolor neuropático. Se ha sugerido en estudios

000004

posteriores a la comercialización que hay un incremento de cinco a ocho veces en el riesgo de discrasias sanguíneas en pacientes que toman carbamazepina. En el 7% de los pacientes se ha mostrado una disminución del 25% en su recuento de glóbulos blancos.

[0013] El uso del cannabis como medicina durante mucho tiempo ha sido conocida y durante el siglo 19, las preparaciones de cannabis se recomendaron como un sedante hipnótico que era útil para el tratamiento de la histeria, el delirio, la epilepsia, insomnio nervioso, la migraña, el dolor y la dismenorrea.

[0014] Hasta tiempos recientes la administración de cannabis a un paciente sólo se podía lograr mediante la preparación de cannabis por decocción, la cual podría entonces ser tragada, o por la inhalación de los vapores de cannabis por el paciente o por fumar el material de la planta seca. Los métodos recientes han tratado de encontrar nuevas maneras de entregar los cannabinoides a un paciente incluyendo aquellos que evitan el estómago y el efecto de primer paso asociado del hígado que puede eliminar hasta el 90 % de la dosis ingerida activa y evitar que el paciente tenga que inhalar alquitranes no saludables y asociados carcinogénicos en sus pulmones.

[0015] Las formulaciones que contienen proporciones específicas, definidas de los cannabinoides se pueden formular a partir de los cannabinoides puros, sintéticos o aislados a partir de extractos o derivados de la planta de cannabis en combinación con vehículos farmacéuticos y excipientes.

[0016] Los cannabinoides son un grupo de sustancias químicas conocidas por activar los receptores de cannabinoides en las células. Los fitocannabinoides son los cannabinoides derivados de plantas de cannabis. Los endocannabinoides son cannabinoides endógenos que se encuentran en los seres humanos y otros animales. Los fitocannabinoides se pueden aislar a partir de plantas o se pueden

000005

producir sintéticamente. Cuando se aíslan los fitocannabinoides a partir de plantas que se pueden purificar en la medida en que se eliminan todos los otros compuestos de origen natural, tales como, otros cannabinoides menores y moléculas de plantas tales como terpenos. Esta purificación conduce a una pureza de más del 990% (w/w) del cannabinoide objetivo.

[0017] Se ha demostrado previamente que el cannabinoide cannabidiol (CBD) administrado como un compuesto purificado puede aliviar parcialmente el dolor neuropático (Costa *et al.*, 2004). Esto se demostró usando el modelo de dolor neuropático de lesión por constricción crónica del nervio ciático en ratas y probando la eficacia del artículo de prueba con la hiperalgesia térmica y mecánica y la alodinia mecánica. Estos modelos animales se utilizan para predecir la eficacia de un compuesto de prueba sobre el dolor neuropático.

[0018] Más recientemente, el solicitante ha demostrado en su patente concedida del Reino Unido, GB2439393, que un extracto de planta que comprende una proporción definida de CBD a THC que es más eficaz en el tratamiento del dolor neuropático periférico que los componentes purificados solos. La relación de CBD al THC que es eficaz esta entre 20:1 a 28:1.

[0019] La solicitud de patente PCT/GB2006/004063 describe el uso de un extracto de cannabis en el que la relación THC a CBD es de cerca de 1:1. Se encontró que el extracto era beneficioso en el tratamiento del dolor neuropático periférico que se caracteriza por la neuralgia post-herpética.

[0020] El dolor neuropático está a menudo asociado con un conjunto diverso y complejo de estímulos de dolor y como tal es difícil tratar con eficacia puesto que la respuesta al tratamiento es impredecible.

[0021] Sorprendentemente, los solicitantes han encontrado que la administración

000006

de los cannabinoides: cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabidivarin (CBDV) y tetrahidrocannabivarin (THCV) son eficaces en el tratamiento de un modelo animal de dolor neuropático. Dado que el dolor neuropático parece ser refractario al tratamiento analgésico convencional, tal como los opiáceos y los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, los estudios con animales descritos en el presente documento representan un hallazgo importante para entornos clínicos.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

[0022] De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona uno o más de los fitocannabinoides: cannabicromeno (CBC), cannabigerol (CBG), cannabidivarin (CBDV) y/o tetrahidrocannabivarin (THCV), para uso en el tratamiento del dolor neuropático.

[0023] De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de uno o más de los fitocannabinoides: cannabicromeno (CBC), cannabigerol (CBG), cannabidivarin (CBDV) y/o tetrahidrocannabivarin (THCV), en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del dolor neuropático.

[0024] De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento de un paciente con dolor neuropático que comprende la administración de una cantidad eficaz de uno o más fitocannabinoides tomados del grupo: cannabicromeno (CBC), cannabigerol (CBG), cannabidivarin (CBDV) y/o tetrahidrocannabivarin (THCV).

[0025] Estos cannabinoides también se pueden usar en combinación con THC y/o CBD.

[0026] Preferiblemente, el dolor neuropático es el dolor neuropático periférico, más

000007

preferiblemente el dolor neuropático periférico es alodinia.

[0027] Preferiblemente, los cannabinoides están presentes en dosis efectivas para aliviar el dolor neuropático.

[0028] Una dosis baja de cannabinoides se define como una dosis diaria humana efectiva de los cannabinoides de por debajo de 10mg y una dosis alta de los cannabinoides se define como una dosis diaria humana efectiva de los cannabinoides de 50mg o superior. Una dosis intermedia se define como entre 10mg y 50mg.

[0029] Preferiblemente, la dosis diaria humana efectiva de los cannabinoides es entre 5mg y 100mg. Más preferiblemente, la dosis diaria humana efectiva de los cannabinoides está entre 10mg y 50mg. Más preferiblemente aún la dosis diaria humana efectiva de los cannabinoides está entre 12mg y 24mg.

[0030] Preferiblemente, los cannabinoides están empacados para usar en un periodo extendido de tratamiento. Será más preferible un periodo extendido, más preferiblemente de más de 3 días, aún más preferiblemente el periodo de tratamiento prolongado es de al menos 7 días.

[0031] En una implementación adicional de la presente invención, el uno o más de fitocannabinoides se utilizan en combinación con uno o más de otras sustancias medicinales aprobadas actualmente utilizadas en el tratamiento del dolor neuropático. Estas sustancias medicinales incluyen, por ejemplo, analgésicos, antidepresivos y anticonvulsivos.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

000008

[0032] Las implementaciones de la invención se describen adicionalmente a

continuación con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

[0033] La figura 1 muestra los diferentes tipos de dolor que existen;

[0034] La Figura 2 muestra los efectos del tratamiento con CBC (2,5 y 5mg/kg,IP) sobre el umbral de retracción mecánica en ratones SNI;

[0035] La Figura 3 muestra los efectos del tratamiento con CBC (2,5 y 5mg/kg,IP) sobre el umbral de retracción térmica en ratones SNI;

[0036] La Figura 4 muestra los efectos del tratamiento con CBG (2,5 y 5mg/kg,IP) sobre el umbral de retracción mecánica en ratones SNI;

[0037] La Figura 5 muestra los efectos del tratamiento con CBG (2,5 y 5mg/kg,IP) sobre la latencia de retracción térmica en ratones SNI;

[0038] La Figura 6 muestra los efectos del tratamiento con CBDV (2,5 y 5mg/kg, IP) sobre el umbral de retracción mecánica en ratones SNI;

[0039] La Figura 7 muestra los efectos del tratamiento con CBDV (2,5 y 5mg/kg, IP) sobre la latencia de retracción térmica en ratones SNI;

[0040] La Figura 8 muestra los efectos del tratamiento con THCV (2,5 y 5mg/kg, IP) sobre el umbral de retracción mecánica en ratones SNI;

[0041] La Figura 9 muestra los efectos del tratamiento con THCV (2,5 y 5mg/kg, IP) sobre la latencia de retracción térmica en ratones SNI;

[0042] La Figura 10 muestra los efectos del tratamiento CBD (2,5 y 5mg/kg,IP) sobre el umbral de retracción mecánica en ratones SNI; y

[0043] La Figura 11 muestra los efectos del tratamiento CBD (2,5 y 5mg/kg, IP) sobre la latencia de retracción térmica en ratones SNI.

[0044] Las figuras 10 y 11 se incluyen como datos comparativos, dado que es conocido el uso de CBD en el dolor neuropático.

DESCRIPCION DETALLADA

[0045] El dolor neuropático periférico se produce por múltiples factores etiológicos que inician una serie de mecanismos diversos en diferentes lugares y en diferentes estados de la enfermedad. La lesión del nervio escatimado (Spared) (SNI) consiste de la ligadura parcial y la transacción del nervio ciático que se desarrolla en el dolor neuropático, cuyas manifestaciones típicas están representadas por la hiperalgesia térmica y la alodinia táctil.

[0046] Los síntomas de dolor crónico se miden a través de cambios en las respuestas termoceptivas (que es indicativa de la hiperalgesia térmica) utilizando el aparato de Prueba Plantar (Ugo Basile, Varese, Italia) y en el umbral de retracción de la pata mecánica (que es indicativa de la alodinia mecánica) por un Anestesiómetro Plantar Dinámico (Ugo Basile, Varese, Italia). Las respuestas nociceptivas se midieron antes y después de la cirugía en los grupos de ratones tratados de manera diferente (diferentes combinaciones de vehículo o fármacos).

[0047] El siguiente ejemplo muestra información detallada de los resultados obtenidos por medio de cuatro cannabinoides diferentes que no han demostrado previamente tener la capacidad para reducir el dolor neuropático, a saber: CBG, CBC, CBDV y THCV. Los cannabinoides se compararon con la CBD cannabinoide que previamente ha demostrado ser útil en el tratamiento del dolor neuropático.

000010

Ejemplo 1: LOS EFECTOS DE CANNABINOIDES EN DOS MODELOS ANIMALES DE DOLOR NEUROPÁTICO

MATERIALES Y MÉTODO

[0048] Los cannabinoides probados fueron CBG, CBC, CBDV y THCV. Además se utilizó el cannabinoide CBD puesto que este cannabinoide ha demostrado previamente resultados positivos en los modelos animales de dolor neuropático utilizado en este ejemplo. Los cannabinoides se prepararon a partir de extractos de plantas enteras de cannabis de plantas que habían sido purificadas. Los cannabinoides se disolvieron en solución de Ringer/0,5 % de dimetilsulfóxido (DMSO), por vía intraperitoneal (i.p.).

[0049] Se alojaron ratones machos (35-40 g) CD-1, 3 por jaula, bajo iluminación controlada (12:12 h luz: ciclo de oscuridad, la luz sobre las 06.00 h) y las condiciones ambientales (temperatura ambiente 20 a 22°C, 55-60% de humedad) durante al menos 1 semana antes del inicio de los experimentos. Los ratones tuvieron disponibilidad de agua del grifo y comida *ad libitum*. Los procedimientos experimentales fueron aprobados por el Comité de Ética de la Segunda Universidad de Nápoles. El cuidado de los animales se hizo en cumplimiento de la IASP y las normas de la Comunidad Europea (E.C. L358/1 18/12/86) sobre el uso y la protección de los animales en la investigación experimental. Se hicieron todos los esfuerzos para minimizar el sufrimiento animal y para reducir el número de animales utilizados.

[0050] Se realizó la prueba de comportamiento antes de la cirugía para establecer una línea base para la comparación con los valores post-quirúrgicos. Se indujo la mononeuropatía de acuerdo con el método de Bourquin y Decosterd (2006).

[0051] Los ratones se anestesiaron con pentobarbital sódico (60mg/kg i.p.). La

000011

extremidad posterior derecha se inmovilizó en una posición lateral y ligeramente elevada. Se hicieron incisiones a nivel de la mitad del muslo usando el fémur como una marca. El nervio ciático se expuso a nivel distal de la mitad del muslo para la trifurcación y liberación de tejido conectivo; las tres ramas periféricas del nervio ciático (sural, peroneo común y tibial) fueron expuestos sin estirar las estructuras nerviosas.

[0052] Tanto los nervios tibial y peroneo común se ligaron y se tramitaron conjuntamente. Se colocó delicadamente una pinza micro-quirúrgica con puntas curvadas debajo de los nervios tibial y peroneo común para deslizar el hilo (5.0 seda, Ethicon, Johnson y Johnson Intl, Bruselas, Bélgica) alrededor de los nervios. Se realizó una ligadura apretada de ambos nervios. El nervio sural fue preservado cuidadosamente, evitando cualquier estiramiento del nervio o el contacto de los nervios con las herramientas quirúrgicas. El músculo y la piel se cerraron en dos capas distintas con suturas de seda 5.0.

[0053] La intensidad y la hiperalgesia térmica, reproducible y de larga duración y se midieron los comportamientos como alodinia mecánica en el territorio de la piel del nervio sural no lesionado. El modelo SNI ofrece la ventaja de una distribución anatómica distinta con ausencia de entremezclado de las fibras distales nerviosas lesionadas y no lesionados a la lesión, de tal manera que los nervios lesionados y no lesionados y los territorios se pueden identificar y manipular fácilmente para su posterior análisis (es decir, evaluación de comportamiento).

[0054] El procedimiento simulado consistía en la misma cirugía sin la ligadura y la transección de los nervios.

[0055] Los grupos de ratones fueron divididos de la siguiente manera, cada cannabinoide probado tiene su propio grupo de ratones:

000012

- i) control de ratones no tratados ($n = 8$);
- ii) ratones de operación simulada tratados con vehículo ($n = 8$);
- iii) ratones de operación simulada tratados con cannabinoides ($n = 8$);
- iv) ratones SNI tratados con vehículo ($n = 8$);
- v) ratones SIN tratados con cannabinoides ($n = 8$).

[0056] Los cannabinoides fueron administrados diariamente durante 14 días. Las dosis para todos los cannabinoides probados fueron: 2,5 y 5,0mg/kg. La solución vehículo fue DMSO 0,5 % en solución de Ringer.

COMPORTAMIENTO NOCICEPTIVO

[0057] La alodinia mecánica se midió mediante el uso del anestesiómetro Plantar Dinámico (Ugo Basile, Varese, Italia). A los ratones se les permite moverse libremente en uno de los dos compartimentos de la caja colocada en la superficie de malla de metal. Los ratones se adaptan al entorno de prueba antes de tomar cualquier medida. Después de eso, se hizo el estímulo mecánico en la superficie plantar de la pata trasera del ratón desde abajo del piso de la cámara de prueba mediante un dispositivo de prueba automatizado. Se empujó una varilla de acero (2mm) con una fuerza electrónica ascendente (0-30g en 10seg). Cuando el animal retiró su pata trasera, el estímulo mecánico fue retirado automáticamente y se registró la fuerza para el 0,1g más cercana.

[0058] La hiperalgesia térmica se evaluó mediante el uso del Aparato de prueba plantar (Ugo Basile, Varese, Italia). En el día del experimento cada animal fue colocado en una jaula de plástico (22cm x 17cm x 14cm, longitud x anchura x altura) con un piso de vidrio. Después de un periodo de 60 minutos de habituación, la superficie plantar de la pata posterior se expuso a un haz de calor radiante a través del piso de vidrio. La fuente de calor radiante consiste en una bombilla de infrarrojos (bombilla halógena Osram - bellaphot; 8V, 50W). Una celda

fotoeléctrica detecta la luz reflejada desde la pata y apaga la lámpara cuando el movimiento de la pata interrumpe la luz reflejada. La latencia de retracción de la pata se muestra automáticamente en el 0,1seg cercano, el tiempo de corte fue de 20 segundos con el fin de evitar daños en los tejidos.

[0059] Las respuestas nociceptivas para la sensibilidad térmica y mecánica se expresaron como latencia de retracción térmica de la pata (PWL) en segundos y umbral de retracción mecánico en gramos (PWT).

[0060] Cada ratón sirvió como su propio control, las respuestas se midieron antes y después de los procedimientos quirúrgicos. PWL y PWT se cuantificaron por un observador ciego al tratamiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

[0061] los datos de comportamiento y moleculares se muestran como medias $\pm$ SEM ANOVA, seguido de la prueba post *hoc* de Student - Neuman - Keuls, se utilizó para determinar la significación estadística entre los grupos. $P < 0,01$ fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

UMBRAL DE RETRACCIÓN MECÁNICA

[0062] Las figuras 2, 4, 6, 8 y 10 demuestran los datos del umbral de retracción mecánica obtenidos para los cannabinoides probados (CBC, CBG, CBDV, THCV y CBD (comparador) respectivamente). Los gráficos de barras muestran la cantidad de peso en gramos necesarios para que el animal retire su pata trasera. Como se puede ver todos los cannabinoides probados fueron capaces de permitir que los animales con el SNI aumenten la cantidad de peso que se aplica antes de la

000014

retracción de su pata, y como tales fueron capaces de evitar que, en mayor o menor grado, la alodinia mecánica a los 3, 7 y 14 días después de la lesión del nervio escatimado. Los efectos analgésicos fueron dependientes de la dosis puesto que se observaron mayores efectos en los animales que recibieron la dosis de 5,0mg/kg de cannabinoide.

LATENCIA DE RETRACCIÓN TÉRMICA

[0063] Las figuras 3, 5, 7, 9 y 11 demuestran los datos de latencia de retracción térmica obtenidos para los cannabinoides probados (CBC, CBG, CBDV, THCV y CBD (comparador), respectivamente). Los gráficos de barras ilustran la cantidad de tiempo en segundos antes de que el animal retirara su pata de la fuente de calor. Como se puede ver todos los cannabinoides probados fueron capaces de permitir que los animales con el SNI aumentaran la cantidad de tiempo antes de que retirara su pata, y como tal fueron capaces de evitar que, en diversos grados, la hiperalgesia térmica a los 3, 7 y 14 días después de la lesión del nervio escatimado.

[0064] Para los cannabinoides CBC, CBG, THCV y CBD los efectos no parecen ser dependientes de la dosis puesto que los animales tratados con 2,5 y 5mg/kg tuvieron latencias de retracción similares, o se alcanzó un efecto máximo a una dosis más baja

[0065] Sin embargo, para el cannabinoide CBDV se observaron efectos dependientes de la dosis. Los animales tratados con la dosis de 2,5mg tuvieron latencias de retracción similares a la del grupo de control en el día 3 después de la lesión del nervio. Sin embargo, los animales tratados con la dosis de 5,0mg/kg fueron capaces de aumentar la cantidad de tiempo antes de que la pata se retirara de la fuente de calor, en la medida en que a los 14 días después de la lesión del nervio, con este grupo tenía las latencias de retracción similares a los animales de

control no tratados y operación simulada.

COMBINACIÓN DE DATOS

[0066] Con el fin de determinar los diferentes grados de eficacia de los cannabinoides probados, los siguientes cuadros describen los datos generados en este ejemplo, en forma tabular

[0067] La Tabla 1 siguiente describe los efectos del tratamiento con cannabinoides sobre el umbral de retracción mecánica en ratones.

Tabla 1: umbral de retracción mecánica – datos combinados

ARTICULO DE PRUEBA	UMBRAL DE RETRACCIÓN MECÁNICA (g)		
	DIA 3	DIA 7	DIA 14
No tratado	9.5	9.5	9.5
Simulado/vehículo	8.8	8.6	9.0
SNI/vehículo	3.2	3.0	3.1
SNI/CBC (2.5mg/kg)	2.4	4.5	5.0
SNI/CBG (2.5mg/kg)	3.4	6.1	7.8
SNI/CBDV (2.5mg/kg)	6.8	7.0	7.8
SNI/THCV (2.5mg/kg)	3.0	6.2	7.5
SNI/CBD (2.5mg/kg)	2.2	4.8	5.2
SNI/CBC (5mg/kg)	5.1	9.7	5.2
SNI/CBG (5mg/kg)	6.0	6.1	7.8
SNI/CBDV (5mg/kg)	6.7	6.6	7.7
SNI/THCV (5mg/kg)	3.2	8.5	9.8
SNI/CBD (5mg/kg)	5.0	8.6	5.3

[0068] Como se puede ver en la Tabla 1 anterior la mayoría de los cannabinoides en el 2,5mg/kg de dosis muestra un ligero aumento en la cantidad de peso aplicada antes de que el animal retire su pata, este efecto parece aumentar con el tiempo a partir del día 3 al día 7 al día 14. Con la dosis de 2,5mg/kg del cannabinoide CBDV hay sin embargo un aumento dramático en la latencia de

retracción mecánica, incluso en el punto de tiempo del día 3 que infiere que este cannabinoide es capaz de ser eficaz con rapidez; mientras que los otros cannabinoides tardan una semana o más para ser efectivos.

[0069] A la dosis de 5,0mg/kg todos los cannabinoides excepto THCV fueron capaces de aumentar la cantidad de peso que se aplica antes de que el animal retire su pata. Los cannabinoides CBC y CBD mostraron un gran aumento en el día 7, sin embargo esta latencia disminuyó de nuevo en el punto de tiempo de 14 días.

[0070] Sorprendentemente estos datos demuestran que en ambas dosis de prueba el cannabinoide CBDV mostró ser el que tiene la más alta latencia de retracción mecánica de todos los cannabinoides. Los cannabinoides CBG y THCV también mostraron buena eficacia ya que tenían latencias razonablemente altas de retracción mecánica. Sin embargo, los cannabinoides CBC y CBD mostraron ser relativamente ineficaces en el tratamiento del dolor neuropático a esta dosis. Este hallazgo demuestra que los cannabinoides CBDV, THCV y CBG son superiores a CBD en su capacidad para tratar el dolor neuropático provocado causado por el modelo animal usado en este experimento.

[0071] La Tabla 2 siguiente describe los efectos del tratamiento con cannabinoides sobre la latencia de retracción térmica en ratones.

Tabla 2: Latencia de retracción térmica – datos combinados

ARTÍCULO DE PRUEBA	LATENCIA DE RETRACCIÓN TERMICA (s)		
	DIA 3	DIA 7	DIA 14
No tratado	10.0	10.0	10.0
Simulado/vehículo	9.7	9.7	9.7
SNI/vehículo	3.8	3.5	3.9
SNI/CBC (2.5mg/kg)	3.7	4.8	5.2
SNI/CBG (2.5mg/kg)	5.5	5.4	7.0
SNI/CBDV (2.5mg/kg)	3.8	6.4	6.5
SNI/THCV (2.5mg/kg)	3.8	9.8	7.6
SNI/CBD (2.5mg/kg)	3.5	4.2	5.6
SNI/CBC (5mg/kg)	6.0	7.0	7.2
SNI/CBG (5mg/kg)	7.8	7.6	7.5
SNI/CBDV (5mg/kg)	4.0	7.2	11.0
SNI/THCV (5mg/kg)	3.9	10.5	11.9
SNI/CBD (5mg/kg)	5.8	7.0	7.5

[0072] Como se puede ver en la Tabla 2 la mayoría de los cannabinoides en la dosis de 2,5mg/kg muestra un ligero aumento en la cantidad de tiempo antes de que el animal retire su pata este efecto parece aumentar con el tiempo desde el día 3 al día 7 al día 14. En el punto de tiempo del día 3 sólo la dosis de 2,5mg/kg de CBG parece tener un aumento en la cantidad de latencia de retracción térmica. Para el cannabinoide THCV parece que hay un gran aumento en el punto de tiempo del día 7 que luego disminuye después de otros 7 días.

[0073] Los cannabinoides CBC, CBG y CBD en dosis de 5,0mg/kg fueron capaces de aumentar la cantidad de tiempo antes de que el animal retirara su pata en el punto temporal de tres días. Después de una semana de tratamiento con los cannabinoides sin embargo todos los grupos de prueba mostraron un aumento en la latencia de retracción térmica. El THCV y CBDV ambos mostraron un gran aumento después de 14 días de tratamiento lo que infiere que la eficacia de los cannabinoides se acumula con el tiempo.

000018

[0074] Sorprendentemente estos datos demuestran que el cannabinoide CBG en la dosis de 2,5mg/kg mostró que tiene la más alta latencia de retracción térmica de todos los cannabinoides. Los cannabinoides CBDV y THCV también mostraron buena eficacia, puesto que ellos tuvieron latencias de retracción mecánica razonablemente altas. Sin embargo, los cannabinoides CBC y CBD mostraron ser relativamente ineficaces en el tratamiento del dolor neuropático a esta dosis. A la dosis de 5,0mg/kg tanto los cannabinoides CBDV y THCV, mostraron ser más eficaces. Este hallazgo demuestra que los cannabinoides CBDV, THCV y CBG son superiores a CBD en su capacidad para tratar el dolor neuropático provocado por el modelo animal usado en este experimento.

[0075] El equivalente de dosis humana (HEO) se puede calcular con la siguiente fórmula:

$$\text{HEO} = \text{dosis animal (mg/kg)} \text{ multiplicado por } \frac{\text{animal } K_m}{\text{humano } K_m}$$

El K_m para un ratón es de 3 y para una rata el valor 6 y el K_m para un ser humano es 37. Por lo tanto, para un ser humano de aproximadamente 60 kg una dosis de 2,5mg/kg en un ratón sería igual a una dosis diaria humana de alrededor de 12mg.

REIVINDICACIONES

1. Uno o más de los cannabinoides: cannabicromeno (CBC), cannabigerol (CBG), cannabidivarin (CBDV) y/o tetrahidrocannabivarin (THCV) para uso en el tratamiento del dolor neuropático.
2. Uno o más de los cannabinoides como se reivindica en la reivindicación 1, en el que el cannabinoide es el cannabigerol (CBG), cannabidivarin (CBDV) y/o tetrahidrocannabivarin (THCV).
3. Uno o más de los cannabinoides como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el dolor neuropático es dolor neuropático periférico.
4. Uno o más de los cannabinoides como se reivindica en la reivindicación 3, en el que el dolor neuropático periférico es alodinia.
5. Uno o más de los cannabinoides como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el cannabinoide/s están presentes en una dosis diaria humana efectiva para aliviar el dolor neuropático.
6. Uno o más de los cannabinoides como se reivindica en la reivindicación 5, en el que la dosis diaria humana eficaz de cannabinoide/s está entre 5mg y 100mg.
7. Uno o más de los cannabinoides como se reivindica en la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el que la dosis diaria humana eficaz de cannabinoide/s está entre 10mg y 50mg.

000020

8. Uno o más de los cannabinoides como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los cannabinoides están empacados para uso por un periodo de tratamiento prolongado.

9. Uno o más de los cannabinoides como se reivindica en la reivindicación 8, en el que el período de tratamiento prolongado es de al menos 7 días.

10. Uno o más de los cannabinoides como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en combinación con una o más de otras sustancias medicinales.

000021

RESUMEN
CANNABINOIDES PARA USO EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR
NEUROPÁTICO

La presente invención se refiere a los cannabinoides para uso en el tratamiento del dolor neuropático. Preferiblemente los cannabinoides son uno o más de fitocannabinoides de: cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabidivarin (CBDV) o tetrahidrocannabivarin (THCV). Más preferiblemente, los fitocannabinoides son aislados y/o purificados a partir de extractos de plantas de cannabis.

000022

Figura 1.
Diferentes tipos de dolor

5

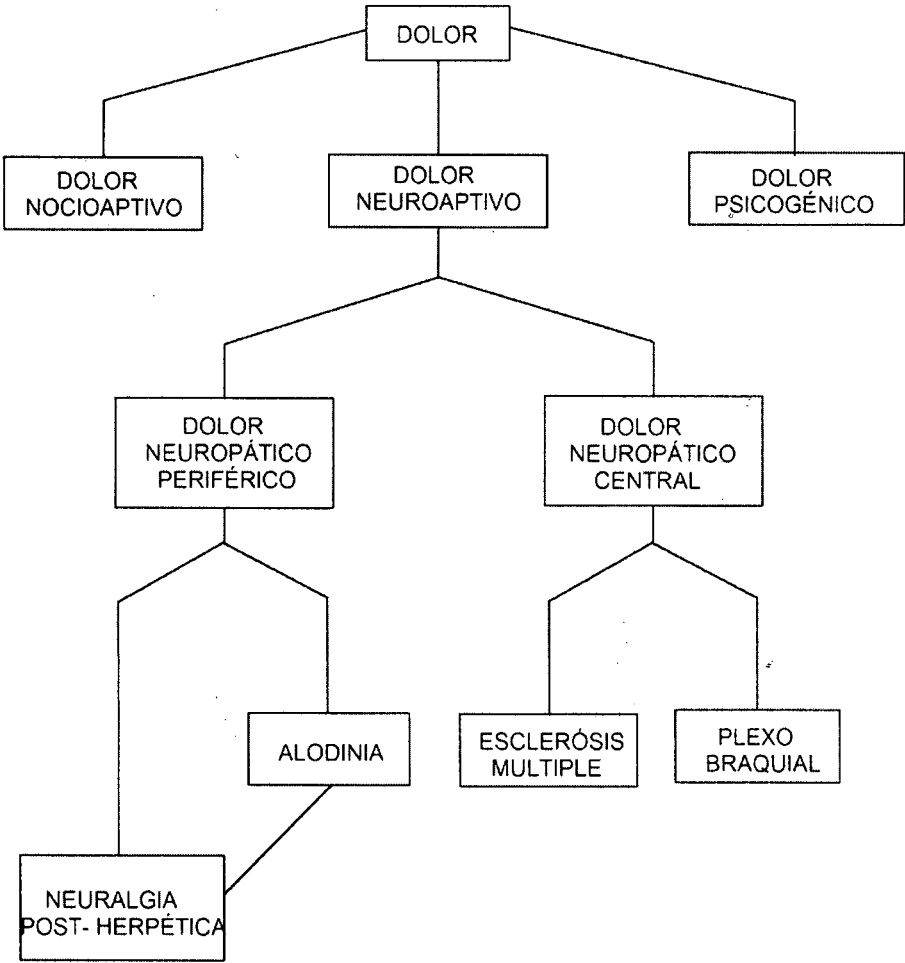


Figura 2.
Efectos del tratamiento CBC (2.5 & 5 mg/Kg, i.p.) sobre el umbral de retracción mecánica en ratones SNI.

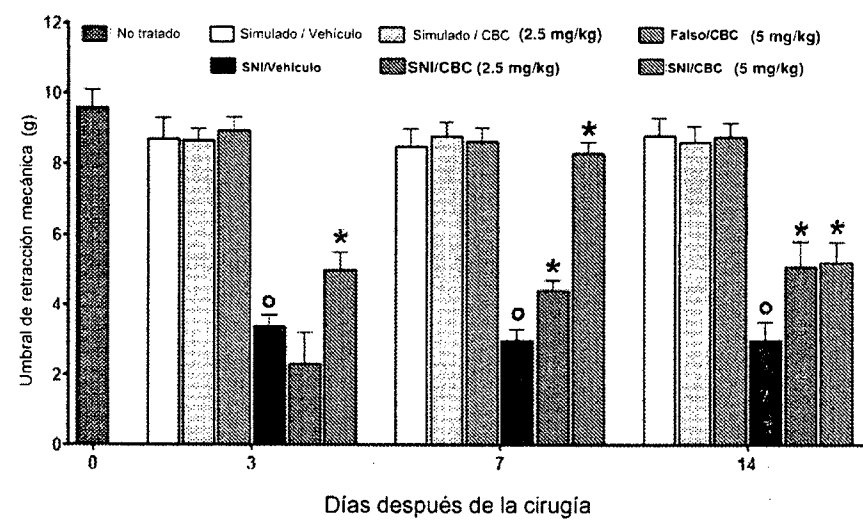


Figura 3
Efectos del tratamiento CBC (2.5 & 5 mg/g, i.p.) sobre la latencia de retracción térmica en ratones SNI.

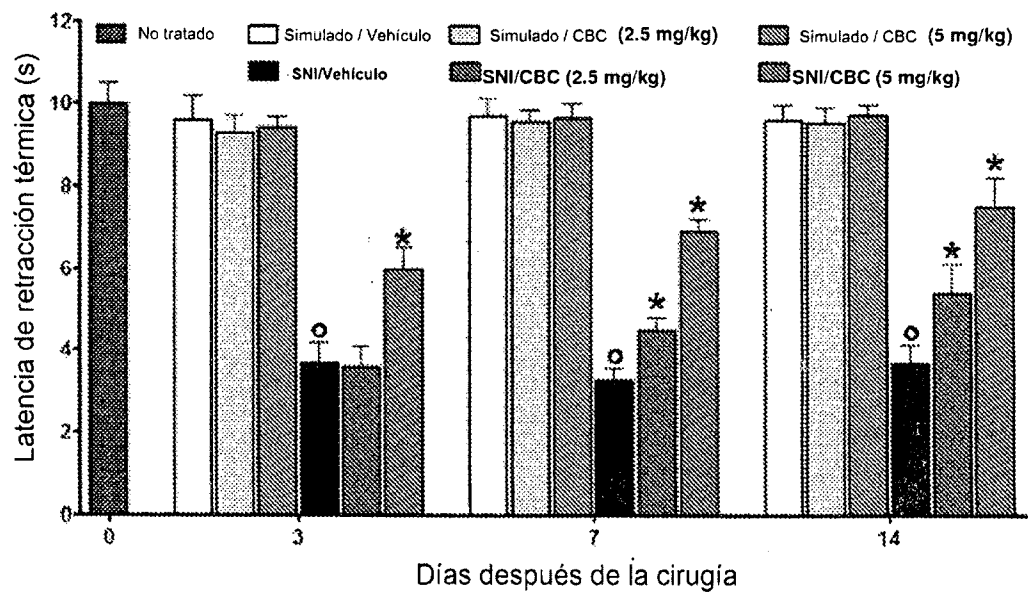


Figura 4

Efectos del tratamiento CBG (2.5 & 5 mg/Kg, i.p.) sobre el umbral de retracción mecánica en ratones SNI.

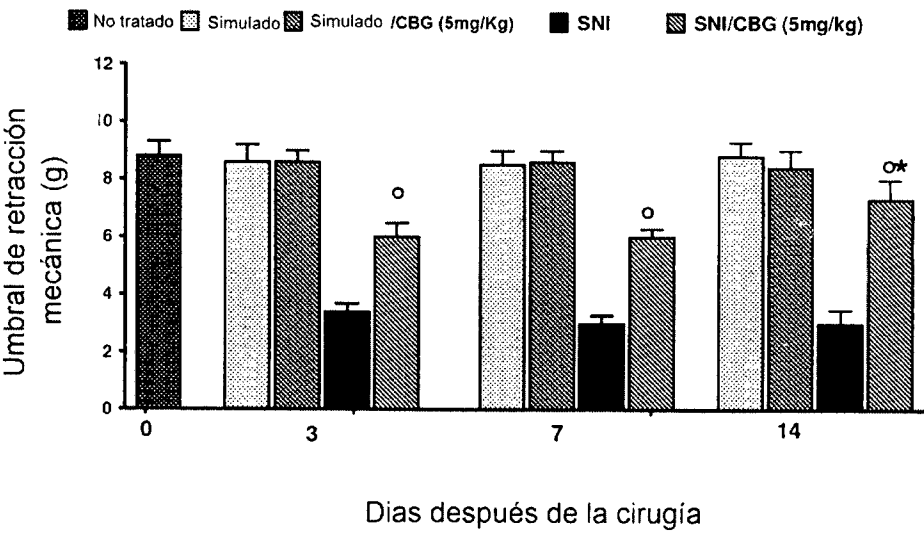
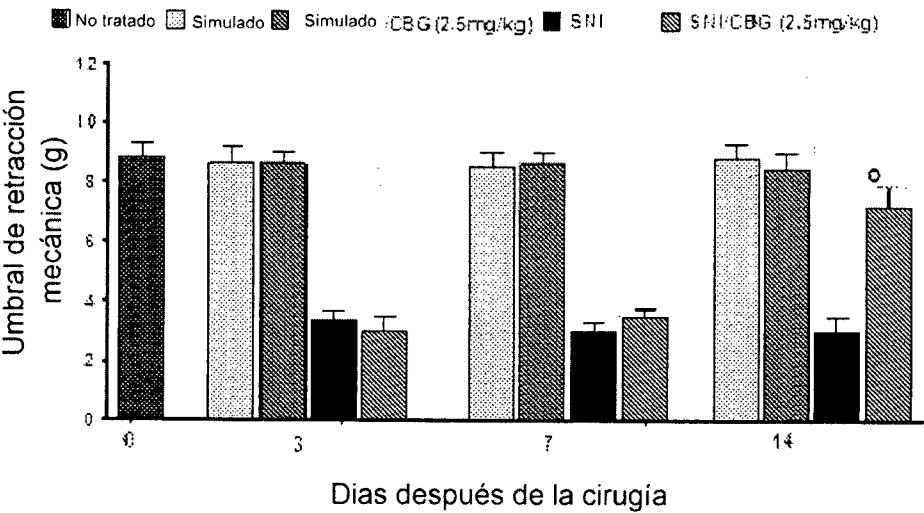


Figura 5

Efectos del tratamiento CBG (2.5 & 5 mg/kg, i.p.) sobre la latencia de retracción térmica en ratones SNI.

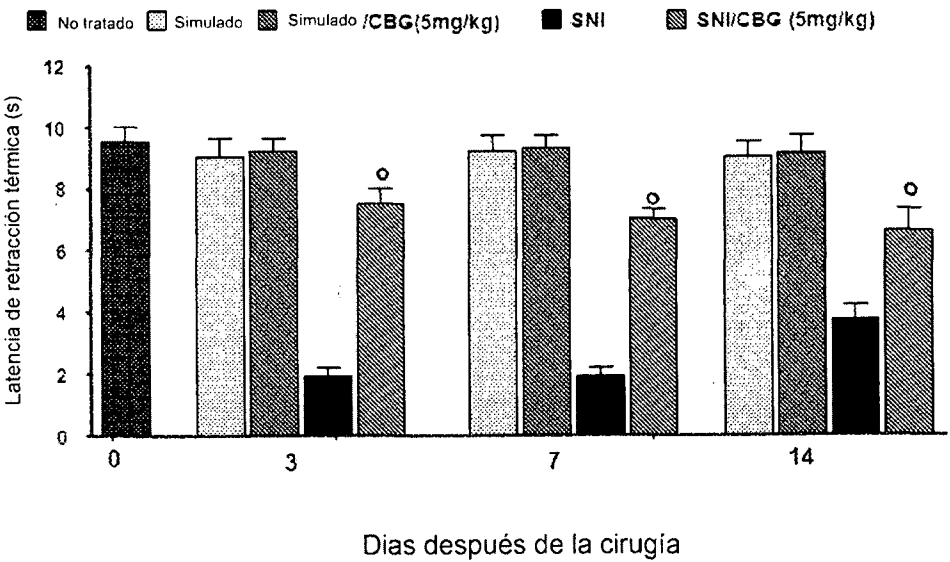
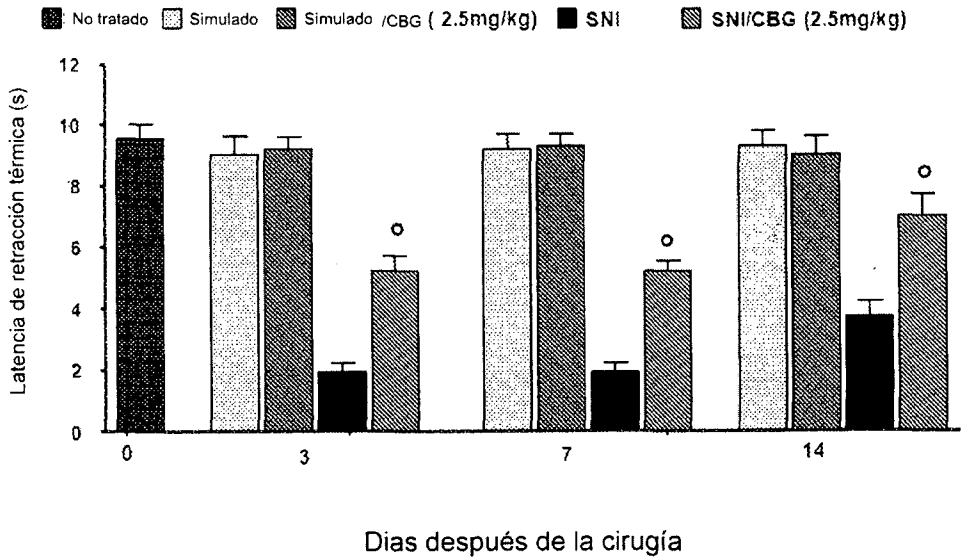
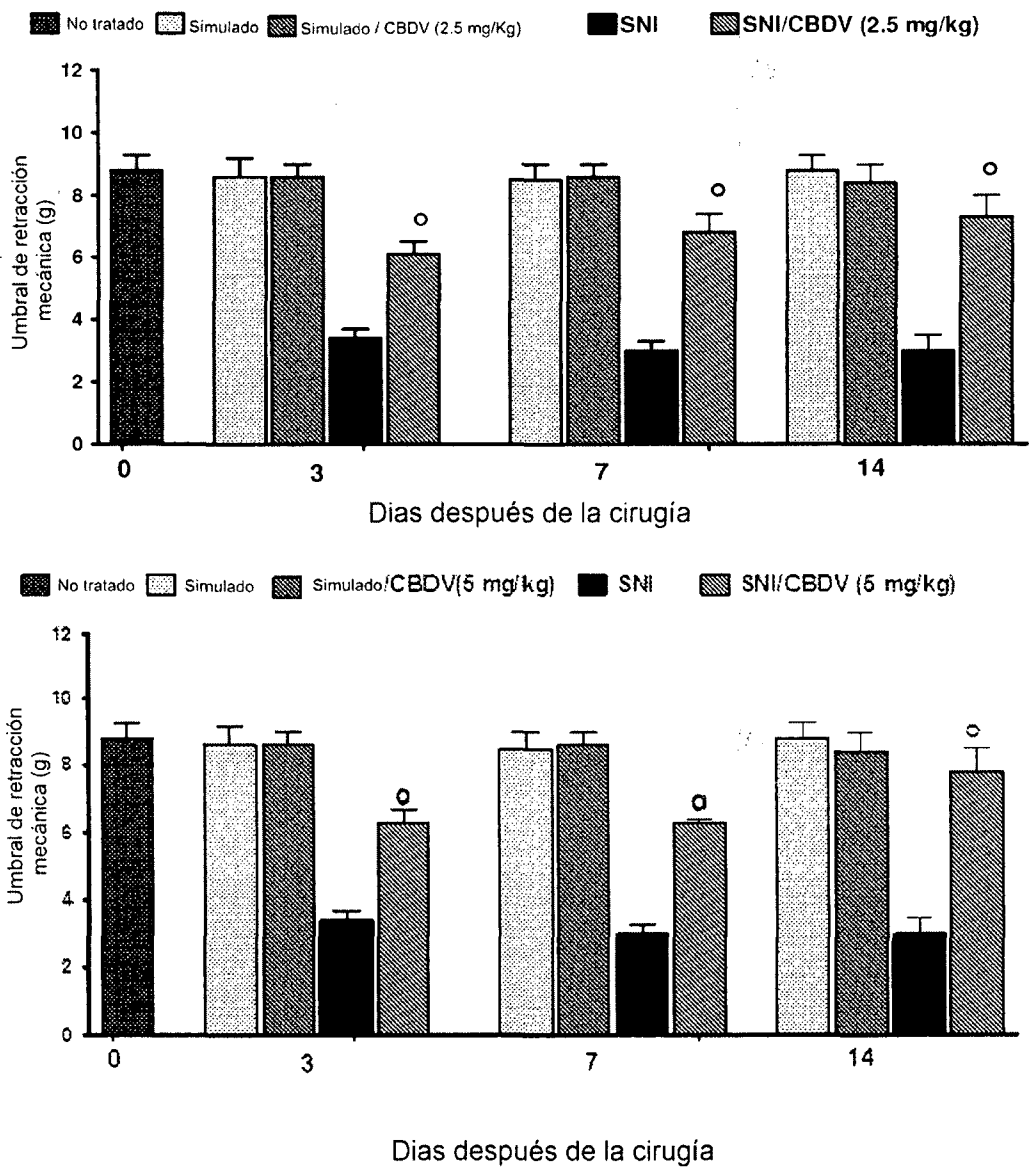


Figura 6

Efectos del tratamiento CBDV (2.5 & 5 mg/Kg, i.p.) sobre el umbral de retracción mecánica en ratones SNI



000027

Figura 7

Efectos del tratamiento CBDV (2.5 & 5 mg/Kg, i.p.) sobre la latencia de retracción térmica en ratones SNI

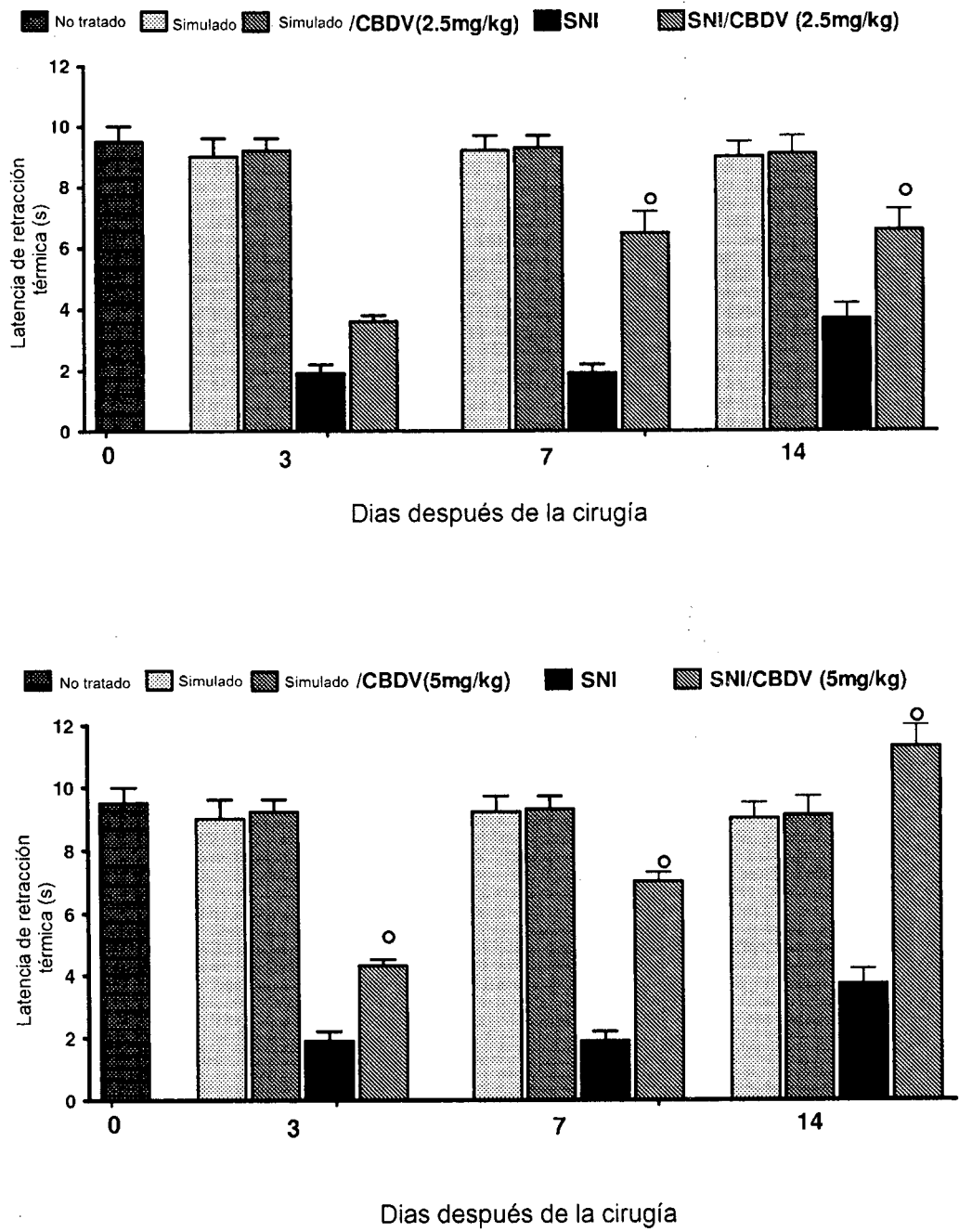


Figura 8

Efectos del tratamiento THCV (2.5 & 5 mg/Kg, i.p.) sobre el umbral de retracción mecánica en ratones SNI

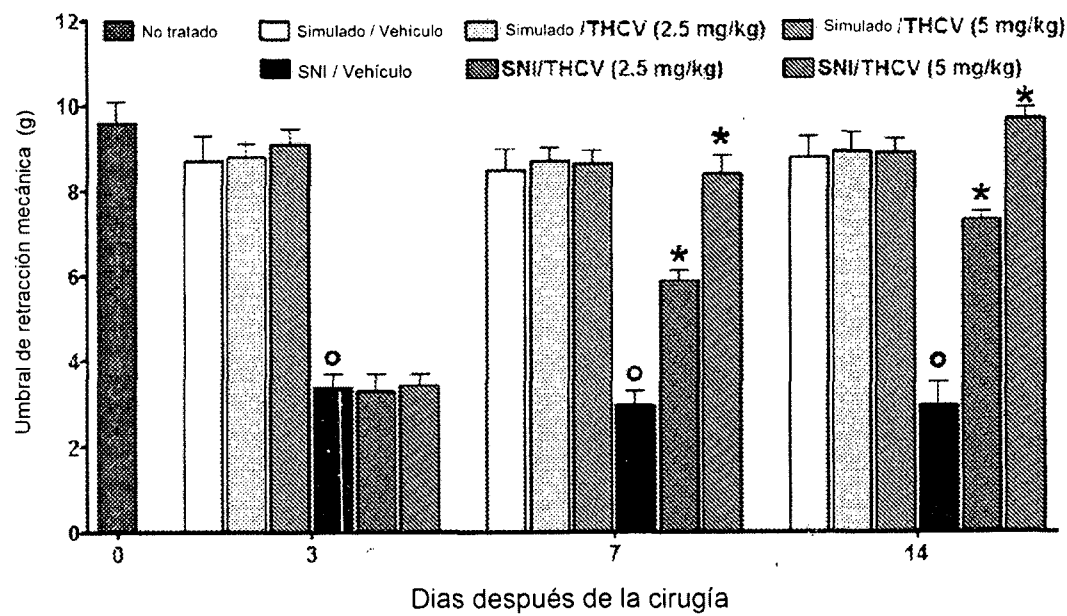
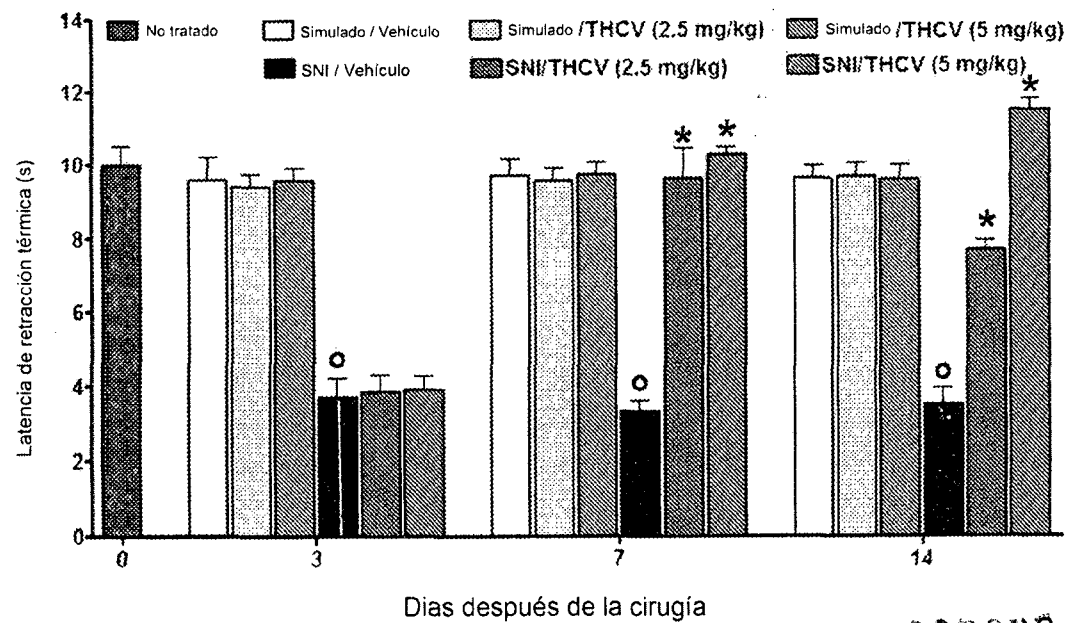


Figura 9

Efectos del tratamiento THCV (2.5 & 5 mg/Kg, i.p.) sobre la latencia de retracción térmica en ratones SNI



006329

Figura 10

Efectos del tratamiento CBD (2.5 & 5 mg/Kg, i.p.) sobre el umbral de retracción mecánica en ratones SNI

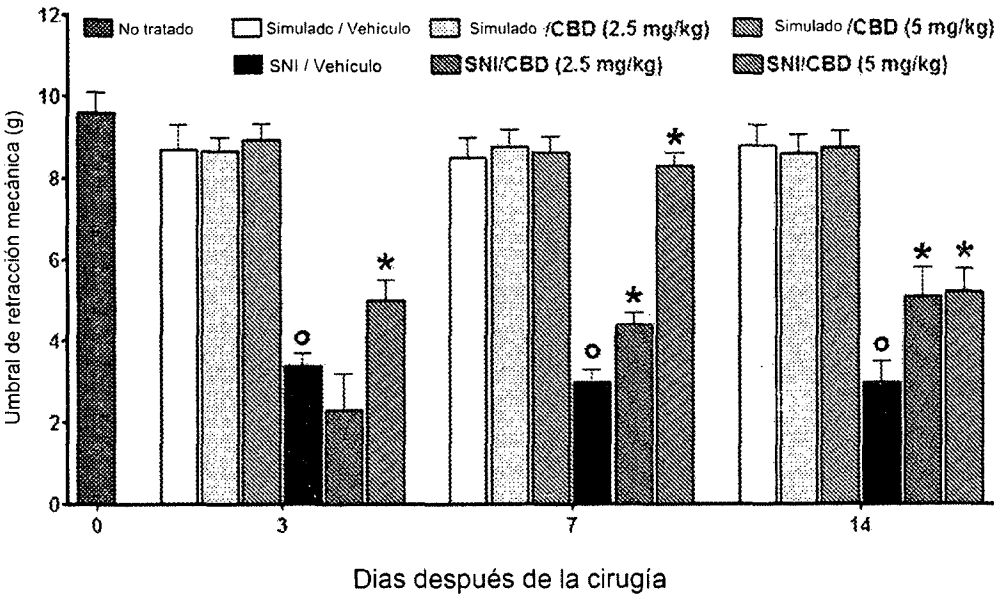
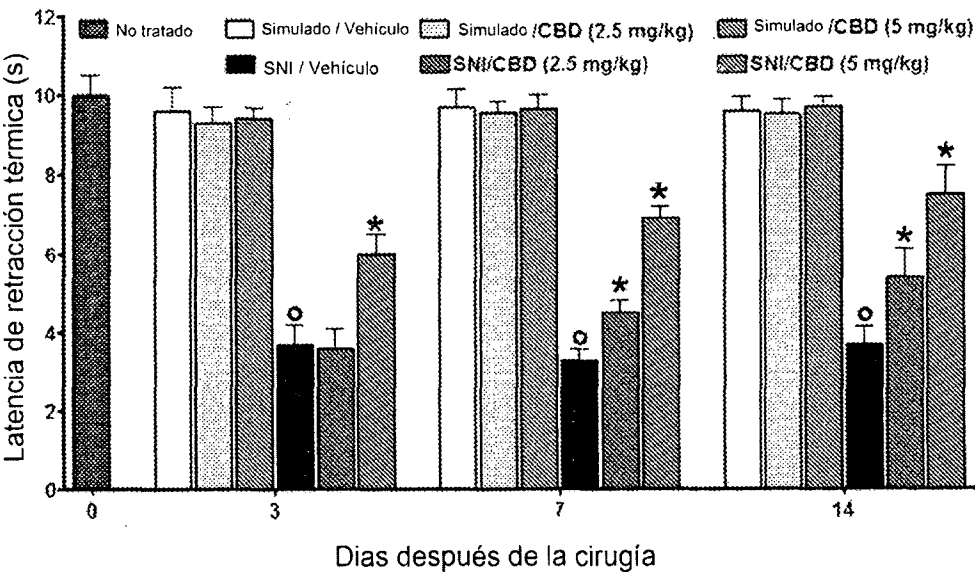


Figura 11

Efectos del tratamiento CBP (2.5 & 5 mg/Kg, i.p.) sobre la latencia de retracción térmica en ratones SNI



000030

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization

International Bureau



WIPO | PCT



(10) International Publication Number

WO 2012/160358 A1

(43) International Publication Date
29 November 2012 (29.11.2012)

(51) International Patent Classification:

A61K 31/05 (2006.01) A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01) A61P 25/02 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2012/051129

(22) International Filing Date:

18 May 2012 (18.05.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

1108506.5 20 May 2011 (20.05.2011) GB

(71) Applicants (for all designated States except US): GW PHARMA LIMITED [GB/GB]; Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire SP4 0JQ (GB). OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LIMITED [JP/JP]; 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, 101-8535 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MAIONE, Sabatino [IT/IT]; The Second University of Naples, Via Constantinopoli 16, I-80138 Naples (IT). ROSSI, Francesco [IT/IT]; The Second University of Naples, Via Constantinopoli 16, I-80138 Naples (IT). GUY, Geoffrey [GB/GB]; GW Pharmaceuticals Limited, Porton Down Science Park, Salisbury SP4 0JQ (GB). STOTT, Colin [GB/GB]; GW Pharmaceuticals Limited, Porton Down Science Park, Salisbury SP4 0JQ (GB). KIKUCHI, Tetsuro [JP/JP]; Otsuka Pharmaceutical Co., Limited, 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045 (JP).

(74) Agent: HARRISON GODDARD FOOTE; 4th Floor, Merchant Exchange, 17-19 Whitworth Street West, Manchester M1 5WG (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

~~Declarations under Rule 4.17~~

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: CANNABINOIDS FOR USE IN THE TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN

(57) Abstract: The present invention relates to cannabinoids for use in the treatment of neuropathic pain. Preferably the cannabinoids are one or more phytocannabinoids of: cannabigerol (CBG), cannabichromene (CBC), cannabidivarin (CBDV) or tetrahydrocannabivarin (THCV). More preferably the phytocannabinoids are isolated and / or purified from cannabis plant extracts.

WO 2012/160358 A1

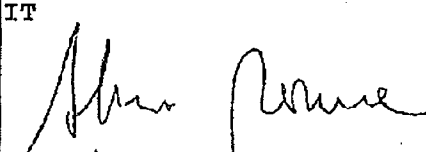
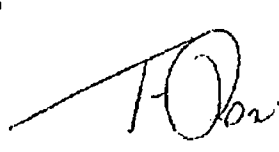
000031

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-4-1	Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to international application PCT/GB2012/051129 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications", by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month, and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VIII-4-1-1	Prior applications:	

000032

		I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.
VIII-4-1-1-1	Name (LAST, First)	MAIONE, Sabatino
VIII-4-1-1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Naples, Italy
VIII-4-1-1-3	Mailing address:	The Second University of Naples Via Constantinopoli 16 80138 Naples Italy
VIII-4-1-1-4	Citizenship:	IT
VIII-4-1-1-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-1-6	Date:	12 September 2012
VIII-4-1-2-1	Name (LAST, First)	ROSSI, Francesco
VIII-4-1-2-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Naples, Italy
VIII-4-1-2-3	Mailing address:	The Second University of Naples Via Constantinopoli 16 80138 Naples Italy
VIII-4-1-2-4	Citizenship:	IT
VIII-4-1-2-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-2-6	Date	12 September 2012

000033

PCT

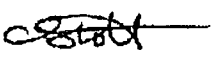
Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-4-1-3-1	Name (LAST, First)	GUY, Geoffrey
VIII-4-1-3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	SALISBURY, United Kingdom
VIII-4-1-3-3	Mailing address:	GW Pharmaceuticals Limited Porton Down Science Park SALISBURY SP4 0JQ United Kingdom
VIII-4-1-3-4	Citizenship:	GB
VIII-4-1-3-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-3-6	Date	17 September 2012
VIII-4-1-4-1	Name (LAST, First)	STOTT, Colin
VIII-4-1-4-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	SALISBURY, United Kingdom
VIII-4-1-4-3	Mailing address:	GW Pharmaceuticals Limited Porton Down Science Park SALISBURY SP4 0JQ United Kingdom
VIII-4-1-4-4	Citizenship:	GB
VIII-4-1-4-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-4-6	Date	
VIII-4-1-5-1	Name (LAST, First)	KIRUCHI, Tetsuro
VIII-4-1-5-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Japan
VIII-4-1-5-3	Mailing address:	Otsuka Pharmaceutical Co., Limited 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi Osaka 5410045 Japan
VIII-4-1-5-4	Citizenship:	JP
VIII-4-1-5-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-5-6	Date	

000034

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-4-1-3-1	Name (LAST, First)	GUY, Geoffrey
VIII-4-1-3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	SALISBURY, United Kingdom
VIII-4-1-3-3	Mailing address:	GW Pharmaceuticals Limited Porton Down Science Park SALISBURY SP4 0JQ United Kingdom
VIII-4-1-3-4	Citizenship:	GB
VIII-4-1-3-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-3-6	Date	
VIII-4-1-4-1	Name (LAST, First)	STOTT, Colin
VIII-4-1-4-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	SALISBURY, United Kingdom
VIII-4-1-4-3	Mailing address:	GW Pharmaceuticals Limited Porton Down Science Park SALISBURY SP4 0JQ United Kingdom
VIII-4-1-4-4	Citizenship:	GB
VIII-4-1-4-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-4-6	Date	10th September 2012
VIII-4-1-5-1	Name (LAST, First)	KIKUCHI, Tetsuro
VIII-4-1-5-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Japan
VIII-4-1-5-3	Mailing address:	Otsuka Pharmaceutical Co., Limited 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi Osaka 5410045 Japan
VIII-4-1-5-4	Citizenship:	JP
VIII-4-1-5-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-5-6	Date	

000035

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-4-1-3-1	Name (LAST, First)	GUY, Geoffrey
VIII-4-1-3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	SALISBURY, United Kingdom
VIII-4-1-3-3	Mailing address:	GW Pharmaceuticals Limited Porton Down Science Park SALISBURY SP4 0JQ United Kingdom
VIII-4-1-3-4	Citizenship:	GB
VIII-4-1-3-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-3-6	Date	
VIII-4-1-4-1	Name (LAST, First)	STOTT, Colin
VIII-4-1-4-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	SALISBURY, United Kingdom
VIII-4-1-4-3	Mailing address:	GW Pharmaceuticals Limited Porton Down Science Park SALISBURY SP4 0JQ United Kingdom
VIII-4-1-4-4	Citizenship:	GB
VIII-4-1-4-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-4-6	Date	
VIII-4-1-5-1	Name (LAST, First)	KIKUCHI, Tetsuro
VIII-4-1-5-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Japan
VIII-4-1-5-3	Mailing address:	Otsuka Pharmaceutical Co., Limited 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi Osaka 5410045 Japan
VIII-4-1-5-4	Citizenship:	JP
VIII-4-1-5-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	<i>Tetsuro Kikuchi</i>
VIII-4-1-5-6	Date	23 July 2012

000036

P 2621

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 -Fax: (57 1) 6350824 -Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

George Adam

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de
GW Pharma Limited

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
England and Wales

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en
Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire, SP4 0JQ, United Kingdom

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y SANDRA CONSTANZA VALDERRAMA GARCIA, con Cédula de Ciudadanía No. 39.792.471 de Usaquen, y tp. 111.627, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieron.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

George Adam

legal representative(s) of
GW Pharma Limited

an organization existing under the laws of
England and Wales

and in present execution of its business activity, domiciled at
Porton Down Science Park, Salisbury, Wiltshire, SP4 0JQ, United Kingdom

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and SANDRA CONSTANZA VALDERRAMA GARCIA, tp. 111.627, identification card No. 39.792.471 of Usaquen, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models, Designs, plant varieties, Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

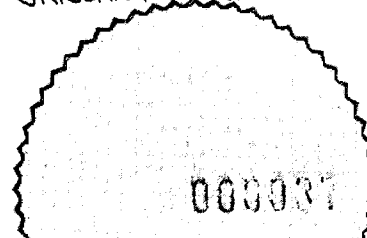
Granted and signed at SALISBURY

on this 5th day of JANUARY of 2010

George Adam
Firma / signature

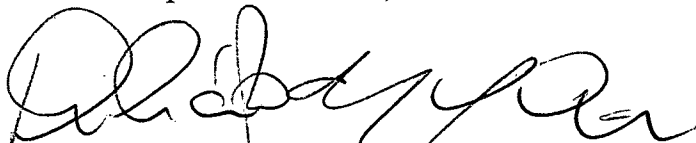
Mark Lello

JOHN MARK LELLO
NOTARY PUBLIC



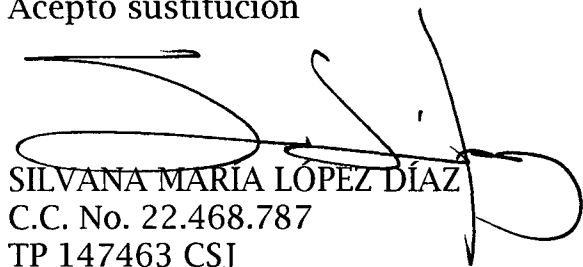
Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D' ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D' ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824 CSJ

Acepto sustitución



SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP 147463 CSJ

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
personalmente por **D. ALEX RODRIGUEZ**

D. ALEX RODRIGUEZ
quien exhibió la c.c. **47651082** **BOGOTA**
y Tarjeta Profesional No. **2824** C.S. **20 SEP 2013**

Firma **[Signature]**
Fecha **[Signature]**

Nelson J. Sánchez García
NOTARIO DEL



Clarke, Model & C^o
COLOMBIA

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 - Fax: (57 1) 6350824 - Email: info@clarkemodel.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de OTSUKA
PHARMACEUTICAL CO., LIMITED.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en 2-9,
Kanda-Tsukasamachi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japón.

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor
de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía
No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA
CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja,
y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en
su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante
cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del
orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales
de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes
asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades
de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de
utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas,
nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como
sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o
domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquie-
ra de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y
know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos
y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas,
transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración,
reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad,
protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos
industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos
derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia
desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias,
acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en
juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas
y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en
contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados
quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en
árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y
renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión,
admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para
recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales,
sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO.,
LIMITED.

an organization existing under the laws of
Japan

and in present execution of its business activity, domiciled 2-9, Kanda-
Tsukasamachi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824
and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No.
40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their
appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or
juridical person, specially before those Administrative, Administrative-
Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters
concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial
Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant
varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of
Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or
domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as
protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating
authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments,
changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration,
appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer,
granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with
rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair
competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses,
recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil,
Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for
writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by
the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to:
conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and
take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights
granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive
notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute
this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at

on this 7th day of September of 2010

Firma / signature

Seiji EJIMA,

Director of Intellectual Property Department

000039

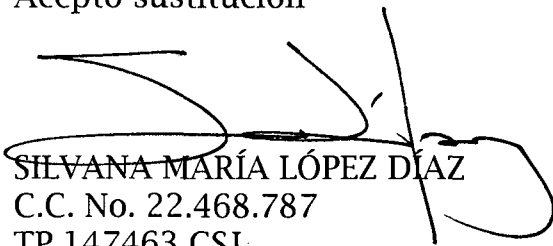
Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D´ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824 CSJ

Acepto sustitución



SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP 147463 CSJ

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
personalmente por Dña. RODRIGUEZ

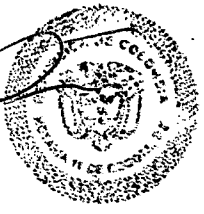
D. ANTONIO
quien exhibió la c.c. ANESBEN BOGOTA
y Tarjeta Profesional No. 20624 C.S.J.

20 SEP 2012

Firma

Fecha

Nelson J. Sánchez García
NOTARIO (E)



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 112419

Bogotá D.C., Noviembre 05 de 2013 - 16:52:33

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	406756884	05/11/2013	72.360.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-282297- -00000-0000

Fecha: 2013-12-02 15:30:59

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 41

000041

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 5 de 2013 - 16:52:59



No. 13-282297- -00000-0000

Fecha: 2013-12-02 15:30:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 41

SOLICITUD CEI

1. INFORMACIÓN DEL SOLICITANTE

Solicitante(*): _____

Tipo de identificación(*): NIT ☐ Cédula ☐ CE ☐ Otro Cual? _____

Número: (*) _____

Dirección Correspondencia(*): _____ Teléfono _____

País(*): _____ Región / Dpto(*) _____ Ciudad(*) _____

Dirección de correo Electrónico: _____ Fax _____

Es importante que escriba correctamente los datos solicitados, para que su petición sea atendida oportuna y correctamente. Los campos marcados con asterisco (*) son de carácter obligatorio

Debe adjuntar a esta solicitud comprobante de pago correspondiente a la tasa de certificación vigente.

2. TIPO Y DESCRIPCIÓN CERTIFICACIÓN

2.1 Representación legal Cámara de Comercio:

Cámara de Comercio _____

Nombre de la Sociedad _____

2.2. Existencia y representación legal de la Cámara de Comercio

Cámara de Comercio: _____

2.3. Inscripción en el registro nacional de evaluadores

Nombre evaluador: _____

Documento de identificación: _____

2.4. Ejecutoria de Actos Administrativos

Acto administrativo No. _____ Expediente No. _____

2.5. Sanciones e investigaciones en curso en la SIC

Nombre (persona natural o jurídica): _____

Tipo de documento: NIT ☐ CC ☐ Número: _____