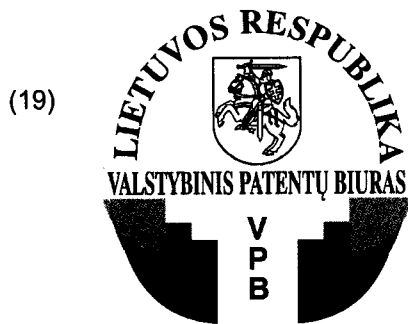




(10) **LT 6485 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **6485** (51) Int. Cl. (2017.01): **A61K 36/00**  
**A61K 9/00**
- (21) Paraiškos numeris: **2016 044**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2016-04-04**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2017-10-25**
- (45) Patent paskelbimo data: **2018-01-10**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —
- (30) Prioritetas: —
- (72) Išradėjas:  
**Juozas ŠIURKUS, LT**  
**Rimantas PEČIŪRA, LT**
- (73) Patent savininkas:  
**UAB „SatiMed“, Konstitucijos pr. 7, LT-07308 Vilnius, LT**
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:  
**Otilija KLIMAITIENĖ, AAA Law, J.Jasinskio g. 16A, LT-03163 Vilnius, LT**

- (54) Pavadinimas:  
**Topinė kompozicija su aktyviaisiais junginiais iš *C. sativa* ir *C. officinalis* skirta odos pažeidimų mažinimui**

- (57) Referatas:

Šis išradimas pateikia topinę kompoziciją, apimančią esminių sinergetiškai veikiančių fitoaktyvių medžiagų derinį, kuriame yra nepsichotropiniai fitokanabinoidai iš *Cannabis sativa* augalo: kanabidiolis (CBC), kanabidiolinė rūgštis (CBDA), kanabivarinas (CBV) kanabigerolis (CBG) kartu su medetkų žiedų (*Calendula officinalis*) ekstraktu ir bazine kompozicija, užtikrinančia priešuždegimines, antioksidacines, minkštinamąsias ir baktericidines komponentų funkcijas. Ši topinė kompozicija yra minkštiklis, skirtas sumažinti odos sutrikimams, kuriuos sukelia atopinis dermatitas, dilgėlinė, radioterapija ir UV pažeidos bei aknė. Be to, topinė kompozicija gali sumažinti riebalų išsiskyrimą, palengvinti giluminį odos drėkinimą, sumažinti poras ir pasižymi raminančiu poveikiu.

### Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su topine kompozicija, apimančia fitokanabinoidus iš augalų *Cannabis sativa* kartu su ekstraktu iš *Calendula officinalis*, kuria siekiama sumažinti odos pažeidimus, kuriuos sukėlė atopinis dermatitas, dilgėlinė, spindulinė terapija, UV spinduliai ir aknė.

### Technikos lygis

Uždegimas yra biologinis procesas, kurio metu arachidoninė rūgštis išsiskiria iš fosfolipidinių ląstelių membranų ir yra metabolizuojama ciklooksigenazėmis (COX1 ir COX2), proceso metu pagaminamos reguliacinės molekulės - eikozanoidai: prostaglandinai arba tromboksanai. Antra arachidoninės rūgšties metabolizmo galimybė yra metabolinis kelias, kurį kontroliuoja lipoksigenazės (LOX), kur fermentinė reakcija veda prie reguliacinių molekulių, priklausančių leukotrienų šeimai, gamybos. Prostaglandinai vaidina pagrindinį vaidmenį uždegiminio atsako eigoje. Prostaglandinų biosintezė yra žymiai padidėjusi uždegiminiuose audiniuose ir prisideda prie svarbiausių ūminio uždegimo vystymosi požymių. Tam tikri eikozanoidai, kurie gaminasi iš arachidoninės rūgšties, yra stiprūs odos uždegimo tarpininkai ir tam tikrų T-limfocitų veiklos modulatoriai (Samuelsson 1990). Ciklooksigenazės produkto, prostaglandino E2 (PGE2) ir lipoksigenazės produktų, leukotrieno B4 (LTB4), bei 12- ir 15-hidroksieikosatetraenoidinės rūgšties padidėjimas buvo stebimas keratominėse žaizdų ir priežaizdinio audinio biopsijose, ir pacientams, sergantiems AD ir psoriaze lyginant su kliniškai nepaveiktais pacientais (Fogh, Herlin and Kragballe 1989).

Atopinis dermatitas (AD) yra dažna, kliniškai apibrėžta, lėtinė uždegiminė odos liga, dažnai susijusi su alerginiu rinitu, astma ir imunoglobulino E (IgE) sąlygota reakcija į maisto produktus. Didelis klinikinio fenotipo ir ligos sunkumo variabilumas, genetika ir žinomi patomechanizmai, sudaro prielaidas jog egzistuoja didelis patofiziologinis heterogeniškumas. Klinikinis egzeminių odos pažeidimų modelis yra gana vienodas ir kyla iš odos barjero ir įgimto bei įgyto imuninio atsako interaktyvių pakitimų. Atopinio dermatito patogenezėje dalyvauja tiek epidermis, tiek imunologiniai sutrikimai. Daugelis pakitimų atsiranda dėl mutacijų genuose koduojančiuose imuninius ir barjerinius baltymus, kurios gali pakeisti reguliacinius mechanizmus arba paties geno produkto struktūrą. Kiti pakeitimai gali būti aplinkos veiksnių, tokių kaip stresas, kasimasis, alergenų poveikis arba prausimosi įpročiai, pasekmė (Thomsen

2014). Epidermio barjerą sudaro plonas sluoksnis gyvybingų keratinocitų, kurie judėdami aukštyje epidermyje lėtai diferencijuojasi į plokščiuosius korneocitus. Plonas sluoksnis negyvų keratinocitų, kurie sudaro *stratum corneum* dengia gyvybiškai svarbias epidermio dalis ir apsaugo jį nuo vandens praradimo ir mikrobo invazijos. Sudėtingas epidermio diferenciacijos procesas sutrinka esant AD pažeidimams. Korneocitai jungiasi vienas su kitu per korneodesmosomas, kurios gali būti suskaidytos chimotriptiniu fermentu (SCCE) iš *stratum corneum*. Sumažėjusi SCCE inhibitorių - limfoepitelinių Kazal tipo inhibitorių (LEKTI) - veikla esant AD odai, pasireiškia padidėjusiu SCCE aktyvumu, taigi pakinta korneodesmosomų kiekis, sumažėja ląstelių jungimasis ir padidėja viršutinių korneocitų atplyšimas (Vasilopoulos et al. 2004). Korneodesmosomų sumažėjimas pasireiškia trans-epiderminiu vandens praradimu ir mažesniu *stratum corneum* drėkinimu. Visiško proteazės inhibitorių LEKTI trūkumo pasekmės įrodomos per klinikinį Comel-Netherton'o sindromo fenotipą: maksimali odos barjero disfunkcija ir į AD panašus odos uždegimas. Natūraliai *stratum corneum* yra šiek tiek rūgštus dėl to, kad natūralus drėkinamasis faktorius (NMF) sudarytas iš filagrino skilimo produktų: pieno rūgšties ir urokaninės rūgšties (UCA). Optimalus pH SCCE veiklai yra šiek tiek šarminis, todėl, jei AD pacientams yra LEKTI trūkumas, jiems rekomenduojama naudoti asmens higienos produktus su šiek tiek rūgščiu ar neutraliu pH (Hovnanian 2013). Kita epidermio barjerinės funkcijos praradimo priežastis yra susijusi su profilagrino geno (FLG) veikla, kurio mutacijų ir *ichtiosis vulgaris* bei klinikinių AD apraiškų ryšys buvo patvirtintas genetiniais tyrimais. Be to, filagrino baltymo gamybos reguliacija ir T -pagalbininkų 2 tipo citokinų (Th2) infiltracija prisideda prie AD vystymosi pacientams neturintiems filagrino mutacijų (van Smeden and Bouwstra 2016). Mažos molekulės: šlapalas ir glicerolis pagerina odos barjerinę funkciją. Taipogi, petrolato turintys stabilizuojantys kremai pasižymi vandenį uždarančiu poveikiu ir sumažina trans-epiderminį vandens netekimą (Grether-Beck et al. 2012; Fluhr, Darlenski and Surber 2008). Keramidai - kita vaškinių lipidų molekulių grupė yra esminė *stratum corneum* lipidų dvigubo sluoksnio dalis, kurių kiekis *stratum corneum* koreliuoja su trans-epiderminiu vandens praradimu. Todėl keramidų papildymas gali būti naudojamas, kaip viena iš AD gydymo strategijų (Imokawa et al. 1991). Glaudžiųjų jungčių susidarymo defektai yra veiksniai prisidedantys prie barjerinės funkcijos sutrikimų esant AD. Okludinas ir triceliulinas yra transmembraninės molekulės, sudarančios glaudžiausias jungtis veikiančias, kaip vartai vandens, jonų ir tirpinių pernešimui tarpląstelinio keliu (Chiba et al. 2008). Viena iš AD

priežasčių gali būti susijusi su Th2-dominuojamu imuniniu atsaku ir pasižymėti su Th2 susijusių citokinų ir interleukinų IL-4, IL-5, ir IL-13, vyravimu. AD gydymo metodai pagrįsti imuninio atsako keitimu yra nukreipti į IL-4 receptoriaus alfa grandinės arba į citokininį užkrūčio liaukos stromos limfopoetiną (TSLP), naudojant specifinius antikūnus. Epidermio dendritinės ląstelės, kurios ypač produkuoja didelio afiniteto IgE receptoriaus FcεRI yra dažnos pacientuose su išorinės kilmės AD. Tuo tarpu, pacientai su vidinės kilmės AD stokoja IgE prieš dažniausius oro ir maisto produktų alergenų. Galiausiai, histamino receptorių (HR) veikimas jų antagonistais yra plačiai naudojamas AD gydymo metodas, kadangi histaminas yra gaminamas, kaip atsakas į įvairius odos alergenų ir, tokiu būdu, suaktyvina daug odos imuninės sistemos efektų (Brandt and Sivaprasad 2011). *Staphylococcus aureus* infekcija yra labai paplitusi tarp pacientų, sergančių AD, nes jie turi įgimto ir įgyto imuniteto, susijusio su stafilokokais, sutrikimą ir yra netekę odos mikrobiomo įvairovės. *S. aureus* gali gaminti egzotoksinius su superantigeninėmis savybėmis. Ląstelės sienelės komponentai, tokie kaip lipoteichoinė rūgštis ir *S. aureus* peptidoglikanai yra atpažįstami TLR, ypač TLR-2. Kaip atsaką į *S. aureus* gaminamas užląstelines, baltymų pripildytas vezikules, TLR-2 polimorfizmą turintys monocitai gamina AD uždegimą indukuojančius IL-6 ir IL-12, o odos fibroblastai gamina citokiną TSLP (Biedermann et al. 2015; Benenson et al. 2005). *S. aureus* kolonizacijos gydymas paprastai yra pagrįstas geriamais arba tepamais antibiotikais, kurie gali būti neveiksmingi dėl *S. aureus* atsparumo arba gali sukelti alergiją (Moody, Morrison and Tying 2010). Herpinė egzema (HE) yra kliniškai apibūdinama, kaip pasklidusi egzeminės odos ligos infekcija su *herpes simplex* virusu (HSV). HE patogenezė pasireiškia HSV prisijungimo receptoriaus nektino-1 atidengimu, plazmocitoidinių dendritinių ląstelių trūkumu AD pažeidimų vietoje arba katelicidino susidarymu *in situ* ir nenormaliu IFN-γ atsaku į HSV (Blanter et al. 2015). Vitaminas D yra būtinas adaptyvaus imuniteto stimuliacijai per toll-like receptorių (TLR), kurie padidina pro-uždegiminių citokinų gamybą, pagerina Th2 atsaką ir padidina antimikrobinio peptido LL-37 raišką keratinocituose. LL-37 trūkumas vaidina svarbų vaidmenį herpinės egzemos (HE) patogenezėje. Todėl vitaminas D veikia kaip uždegiminių reakcijų slopintojas, stiprinantis antimikrobinę peptidų veiklą ir skatintis odos barjero pralaidumo vientisumą ir jį papildydamas, t.y. suteikia gydomąjį poveikį įvairiems odos sutrikimams, įskaitant AD (Searing and Leung 2010). Kai kurie rezultatai atskleidė, kad sutrikusi deguonies/azoto radikalų homeostazė ir padidėjęs oksidacinis stresas dalyvauja vaikų AD patofiziologijoje ir nurodė, kad oksidacinio

streso slopinimas gali būti potencialiai naudinga AD gydymo strategija (Omata et al. 2001). AD odos uždegimas yra kontroliuojamas naudojant vietinius kortikosteroidus (TCS) ir vietinius kalcineurinių inhibitorius (TCI). Uždegimo mažinimas yra AD kontrolės raktas. Įžiūrėti odos pakitimai atsiranda dėl antrinio uždegimo poveikio ar kaip jo pasekmė. AD gydymas yra pagrįstas dviem metodais reaktyviuoju gydymu, kuris grindžiamas kortikosteroidų (TCS) ir kalcineurino inhibitorių (TCI) naudojimu, kuriems yra būdingi skirtingi odos barjero funkcijos ir uždegiminių ląstelių skverbimosi kontrolės mechanizmai (Kim et al. 2015). Proaktyvioji AD terapija remiasi anksčiau paveiktos odos prieš uždegiminiu gydymu, kartu su pastoviu, ilgalaikiu nepažeistos odos minkštinimu. Šis metodas skirtas nematomam, dažniausiai recidyviniam "probleminių zonų" uždegimo gydymui pacientams sergantiems AD (Del Rosso and Levin 2011).

Oksidacija ir odos uždegimas. Daug endogeninių ir aplinkos pro-oksidentinių agentų sukelia kenksmingų reaktyviųjų deguonies formų (ROS) gamybą odoje. Susidaręs oksidacinis stresas pažeidžia baltymus, lipidus ir DNR. Disbalansas tarp ROS ir antioksidantų gali sukelti padidėjusį oksidacinio streso lygį. Kai kurie tyrimai rodo, kad alerginės ir uždegiminės odos ligos, pavyzdžiui, atopinis dermatitas, dilgėlinė ir psoriazė vystosi tarpininkaujant oksidaciniam stresui (Trouba et al. 2002). Pavyzdžiui, monocitai gauti iš pacientų, sergančių atopiniu dermatitu gamina ROS reaguodami į žimosaną, kuris yra Toll-tipo receptoriaus 2 (TLR2) ligandas, tai rodo, kad *S. aureus* gali pažeisti ligotą odą gamindamas ROS. Put1iosios ląstelės gamina, daugiausia, viduląstelinis ROS dėl FCεRI sankaujų; šie ROS gali veikti kaip antriniai keleto kitų biologinių atsakų indukcijos pernešėjai (Okayama 2005).

Radioterapija veda prie odos pažeidimų, kurie pasireiškia įvairiomis formomis, pradedant nuo ūmaus radiodermatito iki lėtinės odos fibrozės. Ūmus radiodermatitas yra bendrinė eritema, kuri tampa matoma per 90 dienų nuo radioterapijos, dažniausiai tarp 2 ir 4 savaičių pasireiškiantis kaip neišblykštanti vietinė eritema. Dauguma pacientų kenčia nuo antrinių radioterapijos komplikacijų. Radioterapijos sukulto dermatito sunkumas yra skirstomas į 1-4 laipsnius, kur 1 laipsnis pasireiškia kaip silpna eritema, kuri gali atrodyti kaip sausas pleiskanojimas, epiliacija ar sumažėjęs prakaitavimas. 2 laipsnis pasireiškia kaip šviesesnė ar jautrioji eritema, kuriai būdingas drėgnas pleiskanojimas odos raukšlėse, o taip pat vidutinio sunkumo edema. Šie pažeidimai paprastai atsiranda po 4-5 savaičių nuo radioterapijos, kai skiriama didesnė nei 40 Gy dozė. Vieną ar dvi savaites po radioterapijos nutraukimo, dermatitas pradeda

mažėti ir padidėja epidermio augimo faktoriaus receptorių raiška (McQuestion 2006).

Pūslių susidarymas ir odos barjerinės funkcijos pažeidimas padidina pacientų jautrumą infekcijoms, ypač *S. aureus*. Tačiau infekcijos yra reta radiodermatito pasekmė. 3 laipsnio dermatitas pasireiškia drėgnu pleiskanojimu už odos raukšlių ir įdubusia edema. 4 laipsnio pasireiškia opomis su nekroze ar kraujavimu. Kai kuri nors iš šių ūmių reakcijų neišsprendžia, gali prasidėti ligos progresavimas į lėtinį radiodermatitą ar odos fibrozę (Hill et al. 2004).

Farmakologinės kanabinoidų savybės. Jau prieš kelis šimtmečius *Cannabis sativa* augalų ekstraktai buvo naudojami skausmo mažinimui ir kaip priešuždegiminės medžiagos. Šiuo metu kanabinoidų farmakologinių funkcijų tema tapo didelio mokslinių tyrimų susidomėjimo kryptimi ir ji sparčiai auga. Didėjantis tyrimų dėmesys skiriamas natūraliems terapiniu požiūriu vertingiems fito-junginiams, tokiems kaip kanabinoidai, gali būti paaiškinamas tuo, kad daugelis sintetinių vaistų stokoja gydomojo efektyvumo ir/arba gali sukelti drastiškus šalutinius reiškinius. *C. sativa* turi 3 pagrindines biologiškai aktyvių molekulių klases: flavonoidus, terpenoidus ir fitokanabinoidus. Fitokanabinoidų šeima apima maždaug 60 terpenofenolinių junginių rūšių, kurie ir yra svarbiausi *C. sativa* augalo cheminiai junginiai, turintys aukščiausią gydomąją vertę. Fitokanabinoidai yra natūralūs analogai žinduolių endokanabinoidams. Fitokanabinoidai yra kaupiami liaukinėse kanapių augalų struktūrose, žinomose kaip trichomos. Priklausomai nuo rūšies, kanapės gali kaupti  $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinolį ( $\Delta^9$ -THC), kuris yra pagrindinis psichotropinis ingredientas ir/arba kanabidiolius (CBD), kurie yra ne psichotropinės kanapių augalų medžiagos (Fisar 2009). Pagrindiniai, turintys terapinę vertę, bet ne psichotropiniai kanabinoidai iš *C. sativa* yra kanabidiolis (CBD), kanabioninė rūgštis (CBDA), kanabichromenas (CBC), kanabikiklolis (CBL), kanabivarinas (CBV), kanabigerolis (CBG), tetrahidrokanabivarinas (THCV), kanabichromevarinas (CBCV), kanabigerovarinas (CBGV) ir kanabigerolio monoetileteris (Fisar 2009). Ne psichotropinė fitokanabinoidų šeima turi labai mažą afinitetą CB1 ir CB2-endokanabinoidų sistemos receptoriams (Pertwee 2008). Tačiau jie moduliuoja farmakologinį poveikį naudodami kitus endokanabinoidų sistemos receptorių, t.y. trumpalaikio receptorių potencialo (TRP) kanalus (Hassan et al. 2014), peroksisomų proliferatorius - aktyvuotus g receptorių (PPARg), GPR55, numanomą nenormalų-CBD receptorių, 5-hidroksitriptamino receptoriaus 1A subtipą (5-HT1A), glicino  $\alpha 1$  ir  $\alpha 1b$  receptorių, adenosino membraninę transporterinę fosfolipazę A2,

lipoksigenazės (LOX) ir ciklooksigenazės-2 (COX-2) fermentus (Izzo et al. 2009) ir  $\text{Ca}^{2+}$  homeostazės reguliavimo sistemą (Ryan et al. 2009). Pavyzdžiui, fitokanabinoidų priešuždegiminis poveikis vyksta per uždegiminių COX-2 baltymų slopinimą (Takeda et al. 2008), arba endogeninio kanabinoido anandamido, kuris yra viduląstelinis jonų kanalo veiklos reguliacijos pernešėjas, inaktyvacijos slopinimą (van der Stelt and Di Marzo 2005). Taipogi, CBD reguliuojamas viduląstelinis  $\text{Ca}^{2+}$  koncentracijos moduliavimas yra susijęs daugybe terapinių veiksnių. Pavyzdžiui, vienas iš jų yra priešvėžinis poveikis veikiantis per reaktyvių deguonies formų (ROS) gamybą, kurios yra atsakingos už apoptozės sužadinimą vėžinėse ląstelėse (Ramer et al. 2013). Kanabidiolis ir  $\Delta$ -9-tetrahidrokanabinolis yra neuroprotekciniai antioksidantai (Hampson et al. 1998). Žmogaus kūne CB1 ir CB2 receptoriai sąveikauja su endogeniniais ligandais - endokanabinoidais, kurie neturėtų būti painiojami su jų analogais - fitokanabinoidais. Fiziologinis endokanabinoidų ir psichotropinių fitokanabinoidų poveikis pasireiškia per jų sąveiką su konkrečiais GqI klasės su baltymais sujungtais receptoriais, vadinamais centriniais kanabinoidų receptoriais (CB1) ir periferiniais kanabinoidų receptoriais (CB2). Daugiausia CB1 yra randama centrinėje nervų sistemoje (bazaliniuose ganglijuose, hipokampe, smegenėlėse ir smegenų žievėje), kur jie tarpininkauja su kanabinoidais susijusioje psichotropinėje veikloje. Be to, CB 1 receptorių yra terminaliniuose nervuose esančiuose sėklidėse, gimdoje, kraujagyslių endotelyje, akyse, blužnyje, plonojoje žarnoje ir adipocituose. O, CB2 receptorių yra imuninės sistemos organuose, kur gausu B limfocitų (Schwitzer et al. 2015). Endokanabinoidų molekulės sąveikauja su CB1 ir CB2 receptoriais per esterių, eterių, ilgų grandinių polinesočiųjų riebalų rūgščių ir amidų liekanas. Endokanabinoidų funkcija yra daugiausia susijusi su įvairių neurotransmiterių išsiskyrimo reguliacija periferiniuose ir nervinės sistemos audiniuose, riebalų ir energijos apykaitos reguliavimu ir jie, taip pat, yra labai svarbūs uždegiminiuose procesuose. Todėl endokanabinoidų sistemos komponentai - CB 1 ir CB2 receptoriai ir endogeniniai kanabinoidai - yra neurodegeneracinių ligų (Parkinsono, Alzheimerio ir Hantingtono), uždegiminio skausmo, išsėtinės sklerozės, glaukomos, neuropatinio skausmo, nutukimo ir onkologinių ligų gydymo taikiniai (Maccarrone and Finazzi-Agro 2003).

Psoriazė yra uždegiminė liga, kuriai būdingas epidermio keratinocitų padidėjęs dalinimasis. Svarbiausi tarpininkai, dalyvaujantys šiame sutrikime yra tie, kurie susiję

su dominuojančiu Th1 citokinų profiliu. Buvo parodyta, kad D9-THC, CBN ir CBD slopina keratinocitų dalinimąsi esant mažam mikromoliniam kiekiui, ir kad tai veikia nepriklausomai nuo kanabinoidų receptorių. Nors šis mechanizmas nepilnai supastas, šie rezultatai paremia ne-psichotropinių kanabinoidų terapinį potencialą psoriazės gydymui (Wilkins on and Williams on 2007; Nagarkatti et al. 2009).

*Calendula officinalis*, paprastai žinoma kaip medetka, naudojama Vakarų ir Azijos šalyse dėl savo priešūždegiminių savybių. Pagrindiniai aktyvieji medetkų komponentai yra seskviterpenas ir flavonoliniai glikozidai bei triterpenoidiniai saponinai, triterpeno alkoholiai, flavonoidai, karotino idai, ksantofilai, fenolinės rūgštys, steroliai, gleivės, tokoferoliai, kalendulinas ir karčiosios medžiagos. Pasak kai kurių tyrimų, šio augalo ekstraktas turi farmakologinį poveikį, kuris pasireiškia antioksidantiniu, priešūždegiminiu, antibakteriniu, priešgrybeliniu ir antivirusiniu veikimu. Vieno klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad *Calendula officinalis* buvo labai veiksminga ūminio dermatito profilaktikai pacientams, sergantiems vėžiu ir gydomiems pooperacine radiacija (Pommier et al. 2004). Buvo pastebėta, kad šis augalas turi citotoksinį poveikį naviko ląstelių linijoms *in vitro* ir vėžio vystymuisi *in vivo*. Kai kurie tyrimai parodė, kad gelio pavidalo burnos skalavimo skystis apimantis medetkų ekstraktą, sumažina spinduliuotės sukeltą burnos ir ryklės gleivinės uždegimą (Omata et al. 2001) pacientams sergantiems galvos ir kaklo vėžiu (Babae et al. 2013).

Yra keletas vietiskai veikiančių mišinių pavyzdžių, kurie apima kanabidiolį kartu su augaliniais ekstraktais, kurie gali būti ištirpinti lipotropiniame tirpiklyje, parinktame iš grupės, susidedančios iš trigliceridų, angliavandenilių, alkoholių, ketonų, esterių arba eterių, arba jie gali būti ištirpinti *Cannabis sativa* sėklų aliejuje, arba jie gali būti ištirpinti hidrofiliniame tirpiklyje, parinktame iš grupės, susidedančios iš alifatinių polinių alkoholių arba jų mišinių su vandeniu. Dokumentas EP2444081B1 2015-04-08 aprašo kompoziciją skirtą uždegiminių ligų gydymui, apimančią *Boswellia serrata* ekstraktą (15,00 (% w/w) ir *Cannabis sativa* ekstraktą 0,55 (% w/w)) kartu su vazelinu 38,00 (% w/w), etilo oleatu 20,00 (% w/w), izopropilo stearatu 15,00 (% w/w), hidrintu lanolinu 6,00 (% w/w), cetilo ir stearilo alkoholiais 4,45 (% w/w), benzilo alkoholiu 0,80 (% w/w), dehidroacto rūgštimi 0,20 (% w/w)). Ji skirta pasiekti stiprų ir ilgalaikį, giluminį priešūždegiminį poveikį, pavyzdžiui, artrito, raumenų uždegimų, egzemos ir psoriazės gydymui. Preparatas ramina dermatitą, seborėją ir aknę.

Kitas dokumentas, US6949582B1, aprašo analgezijos ir uždegimo

sumažinimo būdą, remiantis kompozicija, turinčia nuo maždaug 97,5% iki 99,5% produkto masei 70 % monohidrinį alkoholio tirpalą ir nuo maždaug 0,5% iki 2,5% produkto masei sinergetinį kanabinoidų mišinį išskirtą iš mot. *Cannabis sativa* L augalų, įskaitant ir: 9-tetrahidrokanabinolį (delta-9-THC), 9-THC propilo analogą (THC-V), kanabidiolį (CBD), kanabidiolio propilo analogą (CBD- V), kanabinolį (CBN), kanabichromeną (CBC), kanabichromeno propilo analogą (CBC- V), kanabigerolį (CBG), terpenoidus ir flavonoidus. Tepalas uždedamas vietiskai, pageidautina purškiant, o mišinio sudedamosios dalys yra absorbuojamas per odą ir sąveikaudamos su kanabinoidų receptoriais žmogaus kūne ir audiniuose, gydo skausmą ir sukelia priešūždegiminį poveikį, be nepageidaujamų psichotropinių šalutinių poveikių.

Dokumentas US20120264818A1 - Topinės kompozicijos su kanapių ekstraktais atskleidžia topinės kompozicijos, skirtos skausmo gydymui, pagaminimo būdą. Topinė kompozicija susideda iš termiškai apdorotos kanapių medžiagos ir nešiklio. Nešiklis paprastai yra aprotoninis tirpiklis, kuris tarnauja tiek kaip ekstrahavimo tirpiklis, tiek ir skverbimuisi į odą. Topinė kompozicija gali būti taikoma, pavyzdžiui, tiesiai ant odos arba per pleistrą, juosteles, tvarščius arba dangas.

Tinkami konservantai, antioksidantai ir cheminiai stabilizatoriai yra, pavyzdžiui, alkoholis, benzilo alkoholis, butilintas hidroksianizolis, butilparabenas, kalcio acetatas, ricinos aliejus, chlorokrezolis, 4-chlor-m-krezolio, citrinų rūgštis, dinatrio edetatas, etoksilintas alkoholis, etilo alkoholis, glicerinas, metilparabenas, parabenas, kalio sorbatas, propilo galatas, propilenglikolis, propilparabenas, natrio bisulfitas, natrio citratas, natrio metabisulfitas, sorbo rūgštis, tanino rūgštis, trigliceridai iš sočiųjų riebalų rūgščių, cinko stearatas ir jų deriniai.

Tinkami tirštikliai, standikliai ir suspenduojančios medžiagos yra, pavyzdžiui, aliuminio stearatas, bičių vaškas, sintetinis bičių vaškas, karbomeras 934, karbomeras 934P, karbomeras 940, cetostearilo alkoholis, cetilo alkoholis, cetilo esterių vaškas, dekstrinas, glicerilo monostearatas, hidroksipropil celiuliozė, kaolinas, parafinas, petrolatas, polietilenas, propilenglikolio stearatas, krakmolai, stearilo alkoholis, vaškas, baltasis vaškas, ksantano guma, bentonitas ir jų deriniai.

Viename įgyvendinimo variante topinė kompozicija yra naudojama skausmui, uždegimui, raumenų tempinui, raumenų spazmams, odos išopėjimams ir sklerodermijai gydyti. Viename įgyvendinimo variante topinė kompozicija yra naudojama sąnarių skausmui, raumenų skausmui arba artrito gydymui.

Pateiktos topinės kompozicijos, kaip aprašyta čia, gali turėti vieną arba daugiau papildomų ingredientų, pavyzdžiui, švelninančių agentų, minkštinamųjų agentų, humektantų, kvapiklių, konservantų, tirpiklių, tirštiklių, standiklių ir suspendavimo agentų, kitų agentų ar jų derinių. Kiti pasirinktiniai agentai gali būti įtraukti į sudėtį, įskaitant, pavyzdžiui, alijošių, žemės riešutų aliejų, benzoinę rūgštį, kakavos sviestą, kofermentą Q 10, dimetikoną, eukalipto aliejų, rezorcinolį, retinolį, retinilo palmitatą, retinilo acetatą, pankolio ekstraktą, išrūgų baltymus, keramidą, silikoną, alfa-hidroksi rūgštis, beta-hidroksi rūgštis, sorbitolį, vitaminą A, vitaminą B, vitaminą C, vitaminą D, vitaminą E.

Tačiau, palyginti su kitomis čia pateiktomis kompozicijomis, mūsų kompozicija pasižymi labai veiksmingomis minkštinamosiomis savybėmis nenaudojant sintetinių citotoksinių paviršiaus aktyviųjų medžiagų, alkoholių ar polimerų. Kanabinoidų ir aktyvių medetkų ekstrakto junginių derinys pasireiškia veiksmingomis priešuždegiminėmis savybėmis, mažina pakitimus, kuriuos sukelia atopinis dermatitas, egzema, dilgėlinė, psoriazė ir UV arba radiacinė spinduliuotė.

#### Išradimo esmė

Čia pateiktas išradimas yra susijęs su topine kompozicija, apimančia *Cannabis sativa* ir *Calendula sp.* ekstraktus, skirta gydyti ir/arba sumažinti, ir/arba prevencijai nuo pažeidimų, kuriuos sukelia odos uždegimas, atopinis dermatitas, egzema, dilgėlinė, psoriazė ir UV ar spindulinė terapija.

Topinė kompozicija grindžiama *Cannabis sativa* ekstraktu, kuris yra vandens (Aqua) pagrindo bazėje su kaprilo/kapro trigliceridais, *Aloe barbadensis* lapų sultimis, *Olive europaea* vaisių aliejumi, glicerinu, stearino rūgštimi, ne dekarboksilinta ir dekarboksilinta kanapių derva 3 % (0,5 % fitokanabinoidų, kur CBDA su CBD santykis atitinka 1:1), fenoksietanolio, glicerilo stearatu, akrilatais/C10-30 alkilo akrilato krospolimeru, tokoferoliu, trietanolaminu. Topinė kompozicija apima esminį aktyvių medžiagų derinį: fitokanabinoidų iš *Cannabis sativa* (kanabidiolį (CBD), kanabidiolinę rūgštį (CBDA), kanabivariną (CBV), kanabigerolį (CBG)), *Calendula sp.* gėlių ekstraktą (0,7 %) ir alyvuogių aliejų. Dinaminis klampumas - 2100-2300 mPa, pH - 6. Fitokanabinoidai ir medetkų ekstraktas pasižymi priešuždegiminiu, antioksidaciniu ir baktericidiniu poveikiu. Sinergetinis fitokanabinoidų ir kitų aktyvių junginių iš medetkų ekstrakto efektas pasireiškia giliu drėkinimu, mažina odos poras ir pasižymi stipriu raminančiu poveikiu. Natūralus alyvuogių aliejus drėkina odą, didina elastingumą ir

kartu su fitokanabinoidais sumažina oksidacinių ir uždegiminių veiksnių, kurie gali pažeisti odą, poveikį.

Detalus išradimo aprašymas

Priemonės ir metodai

*Cannabis sativa* ekstrakto paruošimas

Kanapių ekstraktas yra gaunamas naudojant susmulkintą, išdžiovintą (pasyvus džiovinimo procesas trunkantis 52 valandas 35-40 °C temperatūroje, siekiant išgauti liekamąją, apytiksliai 10 %, drėgmę) "Benico" veislės *Cannabis sativa* biomasę, kuri yra gaunama iš viršutinių augalo dalių - žiedų ir lapų - mišinio. Taipogi, gali būti naudojamos ir kitos nepsichotropinės *Cannabis sativa* veislės, kur THC koncentracija varijuoja nuo 0,0001 iki 1 %. CBD ir CBDA praturtinta lipofilinė frakcija (ekstraktas) yra gaunamas naudojant superkritinės ekstrakcijos su CGz metodą, kurio parametrai yra: slėgis - 465 bar, ekstrakcijos temperatūra – 70 °C, proceso trukmė - 120 minučių. CBD derva yra gaunama dekarboksilinant CBDA derivą 160 °C temperatūroje 5-6 valandas.

Pagrindinių kanabinoidų kiekis: CBD, CBDA, CBG, CBV kiekis kanapių ekstrakto yra nustatomas pagal ST/NAR140 "Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis Products" (United Nations, New York, 2009) standartą. 10 mg dervos yra homogenizuojama 1 ml metanolio ir chloroformo mišinio (v/v, 9:1) 15 minučių ultragarso vonelėje. Po 10 min. centrifugavimo didžiausiu g siekiant atskirti netirpias medžiagas, paruošti mėginiai buvo analizuojami naudojant Shimadzu HPLC chromatografijos sistemą su 30AC automatinio įpurškiklio, CTO-20AC kolonėlės termostatu, DGU 20A5 vakuumo nудujinimo sistema, LC-30AD pompa ir SPD-M20A diodų matricos detektoriumi. Išanalizuoti kanabinoidai buvo frakcionuojami Supelco Discovery HS C18 (25 x 4,6 mm, 5 µm;RP) sistemoje su C18 prieš-kolonėle izokratinės eliacijos sąlygomis. Kolonėlės temperatūra - 30 °C, mobili fazė: acetonitrilas 0,1 %, tėkmė 0,8 ml/min., atskyrimo laikas 30 min.; įpurškimo tūris - 20 µl; aptikimas dviejuose kanaluose 225 nm ir 306 nm. Duomenys buvo analizuojami su Lab Solutions programa. Buvo panaudoti šie vidiniai standartai iš Cerilliant: kanabinolis, 1,0 mg/ml (C-046), kanabidiolinė rūgštis (CBDA), 1,0 mg/ml (C-144), kanabidivarinas (CBDV), 1,0 mg/ml (C-140), kanabigerolis (CBG), 1,0 mg/ml (C-141).

*Cannabis sativa* ekstrakto savybės - baltymų frakcija (Kjeldalio metodas) - 0,63 %, lipidai (Soxlet metodas) - 96,60 %, vanduo (gravimetrinis metodas) (103 laipsniai

Celsijaus))-1,73%. CBD/CBDA/CBDV/CBG suma ~18 %, kur ekstraktas apima 80 % CBDA nuo visų kanabinoidų, THC<0,1 %.

Topinės kompozicijos paruošimas

| Junginys                                                            | Sudėtis %              | Gamintojas ir specifikacija |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Kaprilo/kaprio trigliceridai                                        | 8,76                   |                             |
| <i>Aloe barbadensis</i> lapų sultys                                 | 5,64                   |                             |
| Stearino rūgštis                                                    | 0,94                   |                             |
| Glicerolio monostearatas                                            | 0,52                   |                             |
| Trietanolaminas O 25                                                | 0,25                   |                             |
| Vitaminas E                                                         | 0,4                    |                             |
| Vanduo (distiliuotas)                                               | 74,89                  |                             |
| <i>Olive europaea</i> (alyvmedžio) vaisių aliejus                   | 3,33                   |                             |
| Glicerolis                                                          | 3,33                   |                             |
| Akrlatas/C10-30 Alkil Akrilato krosopolimeras (Carbopol® Ultrez 21) | 0,6                    |                             |
| <i>Calendula officinalis</i> žiedų ekstraktas                       | 0,07                   |                             |
| Dekarboksilintas <i>Cannabis sativa</i> ekstraktas CBD (2,5 mg/ml)  | 0,25 CBD<br>0,75 resin | 15-85 % CBD, [Satimed]      |
| Ne- dekarboksilintas <i>Cannabis sativa</i> ekstraktas (2,5 mg/ml)  | 0,25 CBD<br>0,75 resin | 15-85 % CBD, [Satimed]      |
| Fenoksietanolis                                                     | 0,8                    |                             |

Iš pradžių, atskirai, šių grupių komponentai yra sumaišomi: (i) reikiamas kiekis kaprilo/kaprio trigliceridų, vitaminas E ir *Olive europaea* (alyvmedžio) vaisių aliejus, (ii) glicerolis, *Aloe barbadensis* lapų sultys ir vanduo, (iii) stearino rūgštis, glicerolio monostearatas, (iv) fenoksietanolis yra ištirpinamas vandenyje, (v) trietanolaminas yra ištirpinamas vandenyje (vi) ir, atskirai, *Calendula officinalis* žiedų ekstraktas yra ištirpinamas vandenyje, po to 2 kartus atliekamas filtravimas per filtrą (0,45-0,75 µm).

Galiausiai reikiamas kiekis Carbopol® Ultrez 21 ištirpinamas didžiausiame kiekyje vandens ir inkubuojama maišant, kad vyktų rehidracija ir brinkimas. Sudedamųjų dalių grupės (i), (ii) ir (iii) yra pridamos į reaktorių ir inkubuojamos lėtai maišant  $65 \pm 2^{\circ}\text{C}$  temperatūroje. Po to, kai temperatūra nusistovi pridamas fenoksietanolio tirpalas. Homogenizuojama 3000 rpm greičiu 3 minutes. Po homogenizacijos pridamas trietanolamino tirpalas ir toliau homogenizuojama 4000 rpm greičiu 4 - 5 minutes. Analogiškai homogenizacijos ciklai kartojami po *Calendula officinalis* žiedų ekstrakto tirpalo ir dekarboksilinto bei ne dekarboksilinto *Cannabis sativa* ekstrakto įvedimo. Homogenizavimas yra užbaigiamas 5000 rpm greičiu maišant 10 minučių ir esant  $65^{\circ}\text{C}$  temperatūrai. Galiausiai pridamas Carbopol® Ultrez 21 tirpalas ir reikiamas keikis likusio vandens. Temperatūra yra koreguojamas iki  $70^{\circ}\text{C}$  ir homogenizavimas tęsiamas toliau, esant 2000 rpm, 10 minučių. Dinaminis produkto klampumas stebimas naudojant rotacinį vizkozimetą (Fungilab, SMART Series H), o pH naudojant Consort (C832) pH-metrą. Kompozicija yra supakuojama į buteliukus išlaikant  $65^{\circ}\text{C}$  reaktoriaus temperatūrą ir lėtai maišant - 60 rpm.

## Literatūra

1. Samuelsson, B. 1990. Arachidonic acid metabolism: Role in inflammation. *Zeitschrift Fur Rheumatologie* 50:3-6.
2. Fogh, Karsten, Troels Herlin, and Knud Kragballe. 1989. Eicosanoids in skin of patients with atopic dermatitis: Prostaglandin E<sub>2</sub> and leukotriene B<sub>4</sub> are present in biologically active concentrations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 83 (2): 450-455.
3. Thomsen, Simon Francis. 2014. Atopic dermatitis: Natural history, diagnosis, and treatment. *ISRN Allergy* 2014:354250.
4. Vasilopoulos, Y, M J Cork, R Murphy, H C Williams, D A Robinson, G W Duff, S J Ward, and R Tazi-Ahnini. 2004. Genetic association between an AACC insertion in the 3'UTR of the stratum comeum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 123 (1): 62-6.
5. Hovnanian, Alain. 2013. Netherton syndrome: Skin inflammation and allergy by loss of protease inhibition. *Cell Tissue Res* 351 (2): 289-300.
6. van Smeden, Jeroen and Joke A Bouwstra. 2016. Stratum comeum lipids: Their role for the skin barrier function in healthy subjects and atopic dermatitis patients. *Curr Probl Dermatol* 49:8-26.
7. Grether-Beck, Susanne, Ingo Felsner, Heidi Brenden, Zippora Kohne, Mare Majora, Alessandra Marini, Thomas Jaenicke, et al. 2012. Urea uptake enhances barrier function and antimicrobial defense in humans by regulating epidermal gene expression. *J Invest Dermatol* 132 (6): 1561-72.
8. Fluhr, J W, R Darlenski, and C Surber. 2008. Glycerol and the skin: Holistic approach to its origin and functions. *Br J Dermatol* 159 (1): 23-34.
9. Imokawa, G, A Abe, K Jin, Y Higaki, M Kawashima, and A Hidano. 1991. Decreased level of ceramides in stratum comeum of atopic dermatitis: An etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol* 96 (4): 523-6.
10. Chiba, Hideki, Makoto Osanai, Masaki Murata, Takashi Kojima, and Norimasa Sawada. 2008. Transmembrane proteins of tight junctions. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes* 1778 (3): 588-600.

11. Brandt, Eric B and Umasundari Sivaprasad. 2011. Th2 cytokines and atopic dermatitis. *Journal of Clinical & Cellular Immunology* 2 (3).
12. Biedermann, Tilo, Yuliya Skabytska, Susanne Kaesler, and Thomas Volz. 2015. Regulation of T cell immunity in atopic dermatitis by microbes: The yin and yang of cutaneous inflammation. *Front Immunol* 6:353.
13. Benenson, Shmuel, Oren Zimhony, David Dahan, Michal Solomon, David Raveh, Yechiel Schlesinger, and A M Yinnon. 2005. Atopic dermatitis--a risk factor for invasive *Staphylococcus aureus* infections: Two cases and review. *Am J Med* 118 (9): 1048-51.
14. Moody, M N, L K Morrison, and S K Tying. 2010. Retapamulin: What is the role of this topical antimicrobial in the treatment of bacterial infections in atopic dermatitis? *Skin Therapy Lett* 15 (1): 1-4.
15. Blanter, Maximilian, Jennifer Vickers, Marian Russo, and Bijan Safai. 2015. Eczema herpeticum: Would you know it if you saw it? *Pediatr Emerg Care* 31 (8): 586-8.
16. Searing, Daniel A and Donald YM Leung. 2010. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 30 (3): 397-409.
17. Omata, N, H Tsukahara, S Ito, Y Ohshima, M Yasutomi, A Yamada, M Jiang, et al. 2001. Increased oxidative stress in childhood atopic dermatitis. *Life Sci* 69 (2): 223-8.
18. Kim, Jung Eun, Hyun Jeong Kim, Bark-Lynn Lew, Kyung Ho Lee, Seung Phil Hong, Yong Hyun Jang, Kui Young Park, et al. 2015. Consensus guidelines for the treatment of atopic dermatitis in Korea (part II): Systemic treatment. *Ann Dermatol* 27 (5): 578-92.
19. Del Rosso, James Q and Jacqueline Levin. 2011. The clinical relevance of maintaining the functional integrity of the stratum corneum in both healthy and disease-affected skin. *J Clin Aesthet Dermatol* 4 (9): 22-42.
20. Trouba, Kevin J, Hisham K Hamadeh, Rupesh P Amin, and Dori R Germolec. 2002. Oxidative stress and its role in skin disease. *Antioxidants and Redox Signaling* 4 (4): 665-673.

21. Okayama, Yoshimichi. 2005. Oxidative stress in allergic and inflammatory skin diseases. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy* 4 (4): 517-519.
22. McQuestion, Maurene. 2006. Evidence-based skin care management in radiation therapy. In *Seminars in Oncology Nursing*.
23. Hill, Alicia, Miriam Hanson, Melissa A Bogle, and Madeleine Duvic. 2004. Severe radiation dermatitis is related to staphylococcus aureus. *Am J Clin Oncol* 27 (4): 361-3.
24. Fisar, Zdenek. 2009. Fitokannabinoids and endokannabinoids. *Current Drug Abuse Reviews* 2 (1): 51-75.
25. Pertwee, R G. 2008. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol* 153 (2): 199-215.
26. Hassan, Samia, Khalil Eldeeb, Paul J Millns, Andrew J Bennett, Stephen P H Alexander, and David A Kendall. 2014. Cannabidiol enhances microglial phagocytosis via transient receptor potential (TRP) channel activation. *Br J Pharmacol* 171 (9): 2426-39.
27. Izzo, Angelo A, Francesea Borrelli, Raffaele Capasso, Vincenzo Di Marzo, and Raphael Mechoulam. 2009. Non-psychotropic plant cannabinoids: New therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci* 30 (10): 515-27.
28. Ryan, Duncan, Alison J Drysdale, Carlos Lafourcade, Roger G Pertwee, and Bettina Platt. 2009. Cannabidiol targets mitochondria to regulate intracellular  $Ca^{2+}$  levels. *J Neurosci* 29 (7): 2053-63.
29. Takeda, Shuso, Koichiro Misawa, Ikuo Yamamoto, and Kazuhito Watanabe. 2008. Cannabidiolic acid as a selective cyclooxygenase-2 inhibitory component in cannabis. *Drug Metab Dispos* 36 (9): 1917-21.
30. van der Steit, Mario and Vincenzo Di Marzo. 2005. Anandamide as an intracellular messenger regulating ion channel activity. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 77 (1-4): 111-22.
31. Ramer, Robert, Katharina Heinemann, Jutta Merkord, Helga Rohde, Achim Salamon, Michael Linnebacher, and Burkhard Hinz. 2013. COX-2 and ppar- $\gamma$  confer cannabidiol-induced apoptosis of human lung cancer cells. *Mol Cancer Ther* 12 (1):

69-82.

32. Hampson, A J, M Grimaldi, J Axelrod, and D Wink. 1998. Cannabidiol and (-)-delta9-tetrahydrokanabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 (14): 8268-73.

33. Schwitzer, Thomas, Raymund Schwan, Karine Angioi-Duprez, Isabelle Ingster-Moati, Laurence Lalanne, Anne Giersch, and Vincent Laprevote. 2015. The kanabinoid system and visual processing: A review on experimental findings and clinical presumptions. *Eur Neuropsychopharmacol* 25 (1): 100-12.

34. Maccarrone, M and A Finazzi-Agro. 2003. The endokanabinoid system, anandamide and the regulation of mammalian cell apoptosis. *Cell Death & Differentiation* 10 (9): 946-955.

35. Wilkinson, Jonathan D and Elizabeth M Williamson. 2007. Kanabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-cbl/CB2 mechanism and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis. *J Dermatol Sci* 45 (2): 87-92.

36. Nagarkatti, Prakash, Rupal Pandey, Sadiye Amcaoglu Rieder, Venkatesh L Hegde, and Mitzi Nagarkatti. 2009. Kanabinoids as novel anti-inflammatory drugs. *Future Medicinal Chemistry* 1 (7): 1333-1349.

37. Pommier, P, F Gomez, M P Sunyach, A D'Hombres, C Carrie, and X Montbarbon. 2004. Phase III randomized trial of calendula officinalis compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 22 (8): 1447-53.

38. Babaee Neda, Dariush Moslemi, Mohammad Khalilpour, Fatemeh Vejdani, Yasaman Moghadamnia, Ali Bijani, Mahmoud Baradaran, et al. 2013. Antioxidant capacity of calendula officinalis flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: A randomized controlled clinical study. *Daru* 21 (1): 18.

39. Patents EP2444081B1

40. Patents US6949582B1

41. Patents US20120264818A1

## Išradimo apibrėžtis

1. Topinė kompozicija, apimanti apie 8,76 % kaprilo/kaprio trigliceridų, 5,64 % *Aloe barbadensis* lapų sulčių, 0,94 % stearino rūgšties, 0,52 % glicerolio monostearato, 0,25 % trietanolamino, 0,4 % vitamino E, 74,89 % vandens (distiliuoto), 3,33 % *Olive europaea* (alyvmedžių) vaisių aliejaus, 3,33 % glicerolio, 0,6 % akrilatų/C10-30 alkilakrilato tinklinės struktūros polimero, 0,07 % *Calendula officinalis* žiedų ekstrakto, 0,8 % fenoksietanolio, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji apima 0,75 - 1 % dekarboksilinto *Cannabis sativa* ekstrakto (0,25 % CBD) ir 0,75 - 1 % nedekarboksilinto *Cannabis sativa* ekstrakto (0,25 % CBDA), kur *Cannabis sativa* ekstraktas apima ~80 % CBDA nuo visų kanabinoidų, o THC yra mažiau nei 0,1%.

2. Topinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad *Cannabis sativa* ekstraktas yra gaunamas iš bet kokios nepsichotropinės *Cannabis sativa* veislės, pageidautina "Benico" veislės.

3. Topinės kompozicijos, skirtos odos diskomforto mažinimui, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad apima šiuos žingsnius:

a) *Cannabis sativa* ekstrakto išgavimą, kai CBDA kiekis nuo visų kanabinoidų yra 80 %, naudojant superkritinės ekstrakcijos CO<sub>2</sub> metodą, esant tokiems parametrams: slėgis - 465 bar, ekstrakcijos temperatūra - 70 °C, proceso trukmė - 120 minučių,

b) *Cannabis sativa* ekstrakto dekarboksilinimą 160 °C temperatūroje 6 valandas, siekiant pagaminti CBD dervą,

c) minkštinamųjų savybių turinčios ne-Niutoninio skysčio kompozicijos apimančios apie 8,76 % kaprilo/kaprio trigliceridų, 5,64 % *Aloe barbadensis* lapų sulčių, 0,94 % stearino rūgšties, 0,52 % glicerolio monostearato, 0,25 % trietanolamino, 0,4 % vitamino E, 74,89 % vandens (distiliuoto), 3,33 % *Olive europaea* (alyvmedžių) vaisių aliejaus, 3,33 % glicerolio, 0,6 % akrilatų/C 1 0-30 alkilakrilato tinklinės struktūros polimero, 0,07 % *Calendula officinalis* žiedų ekstrakto, 0,8 % fenoksietanolio maišymą su 0,75 - 1 % dekarboksilintu *Cannabis sativa* ekstraktu (0,25 % CBD) ir 0,75-1 % nedekarboksilintu *Cannabis sativa* ekstraktu (0,25 % CBDA).

4. Topinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos

dinaminis klampumas yra nuo 2100 iki 2300 mPa ir pH yra ~6.

5. Topinės kompozicijos pagal bet kurį iš 1 - 2 punktų panaudojimas mažinimui odos diskomforto, kurį sukėlė uždegimas, atopinis dermatitas (AD), psoriazė, dilgėlinė, spindulinė terapija, UV spinduliai ir (arba) oksidacija, ir (arba) trečio arba antro laipsnio nudegimas bei pažaidos, susijusios su drėgmės disbalansu.

6. Kompozicijos pagal bet kurį iš 1-2 punktų panaudojimas tepant ją ant viso paciento kūno, įskaitant ir veido sritį.

7. Kompozicijos pagal bet kurį iš 1-2 punktų panaudojimas aktyviai AD terapijai ilgalaikiam minkštinamajam sveikos odos gydymui, kur topinė kompozicija yra tepama ant viso paciento kūno, įskaitant ir veido sritį.

8. Kompozicijos pagal bet kurį iš 1- 2 punktų panaudojimas aktyviam AD gydymui po UV, oksidacinio pažeidimo ir trečio arba antro laipsnio nudegimų, kur topinė kompozicija yra tepama ant viso paciento kūno, įskaitant ir veido sritį.