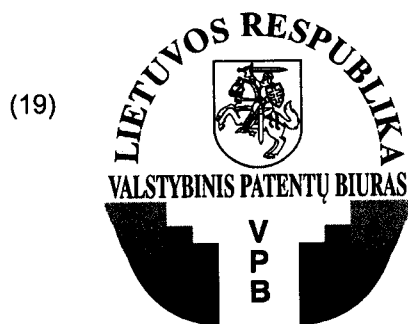




(10) **LT 6486 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **6486**

(51) Int. Cl. (2017.01): **A61K 36/00**
A61K 9/00

(21) Paraiškos numeris: **2016 046**

(22) Paraiškos padavimo data: **2016-04-13**

(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

(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:

Aliejinio gelio kompozicija su aktyviausiais junginiais iš *C. sativa* ir *M. arvensis* ir jos pateikimo sistema, skirta giliųjų audinių uždegimo ir skausmo mažinimui

(57) Referatas:

Šis išradimas pateikia aliejinio gelio kompoziciją, kuri apima esminių sinergetiškai veikiančių fitoaktyvių medžiagų derinį su nepsichotropiniais fitokanabinoidais iš *Cannabis sativa* augalo: kanabidioliu (CBD), kanabidioline rūgštimi (CBDA), kanabivarinu (CBV) ir kanabigeroliu (CBG), kartu su *Olive europaea* (alyvmedžių) vaisių aliejaus ekstraktu, *Mentha arvensis* lapų aliejumi ir koloidiniu bevandeniu silicio dioksidu, kurie užtikrina kanabinoidų patekimą į giliuosius audinius, siekiant sumažinti skeleto raumenų ir sąnarių skausmą, ir uždegimą, kurį sukelia traumos ir (arba) artritas/osteoartritas (OA).

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su aliejinio gelio kompozicija, apimančia fitokanabinoidus iš augalų *Cannabis sativa*, kuri mažina skausmą ir potrauminį uždegimą ir/ar artritą/osteoartritą (OA) giliuosiuose sąnarių ir raumenų audiniuose.

Technikos lygis

Giliųjų raumenų ir/ar skeleto audinių uždegimo mechanizmas, kurį lemia traumos ir osteoartritas (OA) yra susijęs su arachidono rūgšties metabolizmu, kurį atlieka ciklooksigenazės (COX1 ir COX2) ir lipoksigenazės, kurios gamina reguliacines molekules - eikozanoidus: prostaglandinus arba tromboksanus ir leukotrienus, atitinkamai (žr. skyrių apačioje). Potrauminio uždegimo ir OA gydymas yra pagrįstas gydymu, naudojant nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) ir/arba sintetinius kortikosteroidus, kurie gali būti naudojami oraliai arba/ir lokaliai. Intensyvus NVNU ir kortikosteroidų vartojimas gali sukelti šalutinį poveikį, pavyzdžiui, žaizdas virškinamajame trakte, inkstuose ir širdies sistemoje (Nderitu et al. 2013) (Rainsford, Roberts, and Brown 1997) (Roth 2012).

Čia pateikiamas išradimas aprašo aliejinio gelio pavidalo topinę kompoziciją, kurią sudaro esminių sinergetiškai veikiančių fitoaktyvių medžiagų derinys iš nepsichotropinių fitokanabinoidų iš augalų *Cannabis sativa*: kanabidiolis (CBC), kanabidiolinė rūgštis (CBDA), kanabivarinas (CBV) ir kanabigerolis (CBG), kartu su kanabinoidų patekimo į giliuosius audinius matrica, kuria siekiama sumažinti skausmą ir uždegimą skeleto raumenyse ir sąnariuose, kurį sukėlė trauma ir/arba artritas/osteoartritas (OA). Skirtingai nuo NVNU ir sintetinių kortikosteroidų, iki šiol nėra paskelbtų jokių duomenų, kurie aprašytų šalutinį farmakologinį natūralių fitokanabinoidų poveikį arba jų sukeltas pažeidimus. Todėl šis išradimas gali pakeisti arba papildyti sintetiniais NVNU ir kortikosteroidais paremtą gydymą, skirtą uždegimo pažeidimų mažinimui giliuosiuose skeleto sistemos audiniuose.

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 fitojunginiams, 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 Δ 9-tetrahidrokanabinolį (Δ 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), kanabiciklolis (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 a1 ir a1b receptorių, adenosino membraninę transporterinę fosfolipazę A2, lipoksigenazės (LOX) ir ciklooksigenazės-2 (COX-2) fermentus (Izzo et al. 2009) ir 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 Ca^{2+} koncentracijos moduliavimas yra susijęs daugybe terapinių veiksmų. 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 Δ 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 Gai 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, CB1 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 - CB1 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).

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 produkto, leukotrieno B4 (LTB4), bei 12- ir 15-hidroksieikozatetraeninės 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).

Osteoartritas (OA) yra pagrindinė negalios priežastis tarp vyresnio amžiaus

gyventojų. OA etiologija, patogenezė ir progresavimas vis dar nėra iki galo suprastas. OA turi daugiaveiksmę kilmę ir lėtai progresuoja. Ligos procesas gali būti apibūdinamas kaip sąnario kremzlės prastėjimas ir jos praradimas, kurį lydi hipertrofiniai kaulų pokyčiai su kaulinių ataugų formavimusi ir subkremzlinės plokštelės sustorėjimu. Šis procesas apima pokyčius sąnario kremzlėje ir aplinkiniame kaule, bei kremzlės netekimo disbalansą (dėl matricos degradacijos ir mėginimo pataisyti šią matricą) (Neogi and Zhang 2013). Osteoblastai - specializuotos mezenchiminės ląstelės gamina prostaglandinus tiek COX-1, tiek COX-2 keliu. Prostaglandinai skatina kaulų rezorbciją didindami osteoklastų skaičių ir aktyvumą, o PGE2 yra stipriausias agonistas. Daugelio stimuliatorių, kurie formuoja osteoklastų savybių turinčias tartratu atsparias, rūgščių fosfatazei teigiamas, gigantines ląsteles, veikimas yra blokuojamas slopinant endogeninių prostaglandinų sintezę. Prostaglandinai taip pat skatina kaulų formavimąsi, stimuliuodami osteoblastų replikaciją ir diferenciaciją per augimo faktorių gamybą. Pilnai susiformavusiuose osteoblastuose didelės prostaglandinų koncentracijos gali slopinti kolageno sintezę. Prostaglandinai taip pat gali tarpininkauti kaulo atsakui į mechanines jėgas, nes kaulų formavimasis, kurį paskatina traumos gali būti užblokuotas naudojant NVNU (Shrivastava and Pandey 2012).

Kanabinoidų terapinis potencialas artrito gydyme. Kanabidiolio (CBD), kaip pagrindinio nepsichotropinio kanapių komponento, terapinis potencialas jau buvo išnagrinėtas pelėse su kolageno sukeltu artritu (CIA). CIA buvo sukeltas imunizuojant DBA/1 peles su II tipo kolagenu (CII) su pilnu Freund'o adjuvantu. Naudojamas CII buvo arba galvijų, arba pelių, todėl pasireiškė klasikiniu ūmiu CIA arba chronišku pasikartojančiu CIA, atitinkamai. CBD buvo skiriama oraliai abiejuose artrito modeliuose. Gydymas efektyviai blokavo artrito progresavimą. CBD buvo vienodai veiksmingas vartojamas i.p. arba oraliai. Priklausomybė nuo dozės atrodė, kaip varpo formos kreivė, su optimaliu poveikiu skiriant 5 mg/kg per dieną i.p. arba 25 mg/kg per dieną oraliai. Klinikinis pagerėjimas buvo susijęs su sąnarių apsauga nuo sunkaus pažeidimo. *Ex vivo* tyrimai, išskyrus limfmazgių ląsteles iš CBD gydytų pelių, parodė sumažėjusią CII-specifinę proliferaciją ir IFN-gama gamybą, taip pat ir sumažėjusį navikų nekrozės faktoriaus išsiskyrimą kelio sinovinėse ląstelėse. *In vitro* CBD poveikis pasireiškė nuo dozės priklausomu limfocitų proliferacijos slopinimu, tiek mitogeninės stimuliacijos, tiek antigenui specifiniu būdu, ir zimosano sukulto reaktyviosios deguonies išsiskyrimo peritoniniuose granulocituose blokavimu. Taip pat buvo

nustatyta, kad CBD gebėjo blokuoti lipopolisacharidų sukeltą serumo navikų nekrozės faktoriaus padidėjimą C57/BL pelėse. Kartu paėmus, šie duomenys rodo, kad CBD per savo kombinuotą imunosupresantinį ir priešuždegiminį poveikį, turi stiprų priešartritinį efektą prieš CIA. Apibendrinant, kanapių junginių - CBD ir CBDA - priešuždegiminis poveikis yra susijęs su ciklooksigenazės-2 (COX-2) ir CBD darinio, CBD -2',6'-dimetil eterio (CBDD), selektyvumu, kuris slopina 15-lipoksigenazės (15-lox), fermento atsakingo už oksiduotų mažo tankio lipoproteinų (LDL) gamybą, aktyvumą (2000 Malfait ir kt.) (Sumariwalla kt., 2004) (Takeda 2013).

Skeleto raumenų pažeidimai ir ypač mechaniškai sukeltos pažaidos, pavyzdžiui, sumušimo trauma, dažnai pasitaiko kontaktiniame sporte ar buitiniuose nelaiminguose atsitikimuose. Yra dideli skirtumai atsižvelgiant į sužalojimo sunkumą ir pažeistą raumenų grupę, taip pat į raportuojamų simptomų nespecifiškumą. Svarbiausias iš šių procesų yra potrauminis uždegimas. Uždegiminio atsako dydis priklauso nuo dviejų pagrindinių veiksnių: sužeidimų sunkumo ir audinio vaskuliarizacijos laipsnio pažeidimo metu (Baoge et al. 2012). Ankstyvoji atsikūrimo fazė pasižymi persidengiančiais uždegimo ir antrinės žalos atsiradimo procesais. Nors neutrofilų infiltracija buvo susieta su pastaruoju, nėra aiškių įrodymų, remiančių šį teiginį. Nors makrofagai ir sudaro dalį uždegiminio atsako, buvo įrodyta, kad jie turi vaidmenį sveikime, o ne antrinėje žaloje. Keletas galimų šių ląstelių tipo vaidmenų antrame sveikimo etape buvo identifikuoti ir yra susiję su baigiamaisiais procesais: (i) fagocitoze, kuria pašalinamos ląstelių šiukšlės; (ii) perėjimu nuo uždegiminių į priešuždegiminius fenotipus regeneruojančiuose raumenyse; (iii) raumenų ląstelių apsaugojimu nuo apoptozės; (iv) veiksnių, susijusių su raumenų ląstelių pirmtakų aktyvinimu ir augimu, išskyrimu, ir (v) citokinų ir augimo faktorių sekrecija, dėl kurios palengvinamas kraujagyslių ir raumenų pluošto atsinaujinimas. Dėl raumenų traumos ir kapiliarų plyšimo, kraujo uždegiminės ląstelės ir citokinai įgauna tiesioginę prieigą prie pažaidos vietos.

Be to, nors yra visuotinai priimta, kad citokinai (pvz., navikų nekrozės faktorius- α [TNF α], interleukinas [IL] -1b ir IL-6) yra neatsiejama uždegiminio atsako dalis (Smith et al. 2000), ankstyvajame atsake į griaučių raumenų traumą, neutrofilai yra gausiausios imuninės ląstelės pažaidos vietoje, tačiau per pirmąsias 24 valandas neutrofilų skaičius pradeda mažėti, o makrofagų - didėti (Li, Cummins, and Huard 2001). Sumušimo traumoms paprastai yra paskiriami nesteroidiniai vaistai nuo

uždegimo (NVNU) ir daugelis sportininkų naudoja nereceptinius NVNU ilgą laiką, siekdami sumažinti skausmą ir patinimą atsiradusį po sporto (Schneider 2011). Nors trumpalaikis gydymas NVNU sveikimo pradžios etape (1-3 dienos) gali pasireikšti nedideliu uždegimo simptomų (patinimo ir skausmo) slopinimu, jis iš tiesų gali turėti neigiamą poveikį pažeisto raumens gijimui, jei vaistai vartojami ilgesnį laikotarpį (daugiau kaip 3 dienas) (Almekinders 1999).

Daugiau tiesioginių imuninės sistemos dalyvavimo įrodymų buvo rasta gyvūniniuose sumušimo sužalojimo modeliuose, kur buvo įrodyta, jog ciklooksigenazės-2 (COX-2) slopinimas su NVNU infuzija sukelia greitesnę mikrocirkuliacijos, kurią sutrikdė svorio užmetimo sužalojimas, atsistatymą, taip sumažinamas skeleto raumenų antrinis audinių pažeidimas – matuojamas, šiame tyrime, kaip leukocitų judėjimas ir prisijungimas prie kraujagyslių endotelio. Nors tai ir įrodo teigiamą NVNU poveikį iš karto po sužeidimo, kiti tyrimai rodo, kad visiškas uždegiminio etapo slopinimas nėra naudingas regeneracijai. Pavyzdžiui, tyrimas, naudojant miogeninių ląstelių pirmtakes, išskirtas iš COX-2 neturinčių pelių, parodė sumažėjusį ląstelių susiliejoimo potencialą kultūroje. Šie rezultatai yra remiami ir *in vivo* tyrimo, kuriame buvo naudojamas nušalimo traumos modelis. Rezultatai parodė, kad miofibrilių regeneracija sumažėjo po ilgalaikio gydymo su kitu COX-2 inhibitoriumi. Apibendrinant, gydymas NVNU neturi neigiamos įtakos raumenų atsigavimui po traumų, jei jo naudojimas yra apribotas iki 3 parų po traumos, tačiau ilgalaikis gydymas turi aiškiai neigiamą įtaką atsistatymo greičiui. Atsižvelgiant į fitokanabinoidų poveikį uždegimui, kuris aprašytas aukščiau, CBD ir CBDA gali būti naudojami, kaip NVNU, ankstyvosiose skeleto raumenų potrauminėse fazėse (Shen et al. 2005)(Shen et al. 2006) (Bondesen et al. 2004).

Yra keletas vietiškai 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 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 vietiškai, 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.

Aukščiau pateikta kompozicija labai skiriasi nuo mūsų pateikto išradimo kompozicijos, dėl skirtingų naudojamų junginių - pagrindo, tirštiklių, tirpiklių, aktyvių medžiagų. Be to, US6949582B1 kompozicija dominuojančiai apima THC, kuris yra euforinis ir gali sukelti šalutinį poveikį - galvos svaigimą, psichozę ir t.t.

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 hidroksianisolis, butilparabenas, kalcio acetatas, ricinos aliejus, chlorokrezolis, 4-chlor-m-krezolis, 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 Q10, 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.

Minėtas dokumentas atskleidžia topinę kompoziciją, skirtą skausmo malšinimui (sąnarių skausmas, artritas ir t.t.), apimančią kanapių ekstraktus. Tačiau, alyvuogių aliejaus ir mėtų aliejus nėra paminėti, o silicio dioksidas nėra nurodytas kaip tinkamas tirštiklis. Aprašyta kompozicija apima karščiu apdorotą kanapių ekstraktą, kuriame visi priešūždegiminiai junginiai bus dekarboksilinti, todėl jų farmakologinės savybės bus prarastos arba pakeistos. Kanabinoidų santykis nėra aprašytas, kaip esminis, sinergetiniam priešūždegimiam poveikiui išgauti. Kompozicija sudaryta iš sintetinių alkoholių, esterių, vašků ir kitų junginių, kurie gali turėti šalutinį poveikį, pavyzdžiui, odos sudirginimą.

Dokumentas EP1186298B1 aprašo kanapių pateikimo struktūras ir metodus pacientams, kur kanapių junginys paruošiamas, taip kad pasirinktų kanabinoidų procentas nuo bendro vaisto mišinio būtų 10 % (apimantis delta 8 THC 3 %, delta 9 THC 30 %, kanabidiolio 35 % ir kanabinolio 32 %). Kanabinoidai yra disperguojami USP kokybės lengvo mineralinio aliejaus (Penta Mfg.) ir N,N-dimetil amido (Hallcomid M 8-10) mišinyje, o linijinis alkoholio etoksilat (Rexonic® N4) lygiomis dalimis (20 % nuo mišinio) yra įmaišomas į bendrą mišinį. Siekiant patogesnio apdorojimo, mišinys yra paverčiamas į gelį, naudojant silicio daleles (3 % nuo mišinio) (Spectrum Lab. Products). Prasiskverbimą didinantys junginiai yra įdedami į mišinį tam, kad padidintų odos pralaidumą kanabinoidams ir kontroliuotų kanabinoidų judėjimą per odą.

"Kanapės", kaip čia nurodoma, reiškia kanapių tirpalą, kuris buvo, pageidautina, gautas iš natūralių šaltinių, tokių kaip marihuana ir hašišas, arba yra vienas ar daugiau junginių arba jų cheminių komponentų, įskaitant tetrahidrokanabinolį (THC), kanabinolį (CBN), kanabidiolį (CBD) ir kanabichromeną (CBC). Kaip čia nurodoma, terminas "aliejus" apima bet kokią vieną aliejų ar mišinį farmacinės kokybės

lengvo mineralinio aliejaus, augalinio aliejaus, žuvų ir gyvulinio aliejaus. Augalinių aliejų pavyzdžiai yra sezamo, kukurūzų, medvilnės, migdolų, apelsinų, citrinų, eukaliptų, alyvuogių, žemės riešutų, dygminių, cinamono, gvazdikėlių ir sojos pupelių. Kiti naudojami aliejai yra menkių kepenų ir ricinos aliejai. Čia pateikta kompozicija labai skiriasi nuo mūsų pateiktos išradimo kompozicijos dėl skirtingų formulių - pagrindo, tirštiklių, tirpiklių, aktyviosios medžiagos - kompozicija turi THC, kuris yra euforinis ir gali sukelti šalutinį poveikį - galvos svaigimą, psichozę ir t.t. Priešuždegiminį poveikį turintys COX2 inhibitoriai - kanabidiolinės rūgštys (CBDA) - nėra nurodyti, kaip pagrindiniai kompozicijos junginiai.

Išradimo esmė

Čia pateiktas išradimas yra susijęs su aliejinio gelio kompozicija, apimančia *Cannabis sativa*, skirta gydyti ir/arba mažinti giliųjų sąnarių ir raumenų audinių uždegimą, kurį sukelia mechaninė skeleto raumenų trauma arba artritas/osteoartritas (OA). Aliejinio gelio kompozicija remiasi *Cannabis sativa* ekstraktu apimančiu kanabidioliu (CBD), kanabidiolinę rūgštį (CBDA), kanabivariną (CBV), kanabigerolį (CBG) (kanabinoidų kiekis nuo visos masės – 2 %). Fitokanabinoidai yra įdedami santykiu 1:1, 1 %:1 %, CBDA ir CBD, atitinkamai, kur CBD ir CBDA praturtintas ekstraktas gaminamas naudojant superkritinės ekstrakcijos su CO₂ metodą. Po to, kanapių ekstraktas sumaišomas su *Olive europaea* (alyvmedžio) vaisių ekstraktu (82 %), *Mentha arvensis* lapų aliejumi (0,5 %) ir bevandeniu koloidiniu silicio dioksidu (8,2 %). Fitokanabinoidai pasižymi priešuždegiminiais, antioksidaciniais ir baktericidiniais bruožais. Fitokanabinoidų sinergetinis efektas suteikia giluminį drėkinimą, mažina uždegiminį poveikį, o mėtų aliejus veikia kaip CBD/CBDA transporteris.

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 CO₂ 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/NAR/40 "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
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas	8,2	-
<i>Olive europaea</i> (alyvmedžio) vaisių aliejus	82	-
<i>Mentha arvensis</i> lapų aliejus	0,5	-

Dekarboksilintas <i>Cannabis sativa</i> ekstraktas CBD (~20 mg / g WW)	6 % CBD	15–18 % CBD derva, [Satimed]
Nedekarboksilintas <i>Cannabis sativa</i> ekstraktas CBDA (~20 mg / g WW)	6 % CBDA	15-18 % CBDA derva, [Satimed]
Fenoksietanolis	0,5	-

Iš pradžių, po vieną sumaišomi dekarboksilinti ir nedekarboksilinti *Cannabis sativa* ekstraktai su iš anksto pašildytu (40 °C) *Olive europaea* (alyvmedžio) vaisių aliejumi, po to seka tinkamo kiekio *Mentha arvensis* lapų aliejaus įmaišymas ir fenoksietanolis. Tuo metu maišymas yra padidinamas iki 100 rpm ir palaipsniui pridedamas koloidinis bevandenis silicio dioksidas iki kol pasiekiamas reikiamas kiekis. Homogenizavimas tęsiamas 30-45 minučių, esant 40 °C temperatūrai, siekiant sukurti tinkamą tirštumą ir produktas yra išpilstomas į tinkamus indus.

Literatūra

Almekinders, L. C. 1999. "Anti-Inflammatory Treatment of Muscular Injuries in Sport. An Update of Recent Studies." *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)* 28 (6): 383–88.

Baoge, L., E. Van Den Steen, S. Rimbaut, N. Philips, E. Witvrouw, K. F. Almqvist, G. Vanderstraeten, and L. C. Vanden Bossche. 2012. "Treatment of Skeletal Muscle Injury: A Review." *ISRN Orthopedics* 2012: 689012. doi:10.5402/2012/689012.

Bondesen, Brenda A., Stephen T. Mills, Kristy M. Kegley, and Grace K. Pavlath. 2004. "The COX-2 Pathway Is Essential during Early Stages of Skeletal Muscle Regeneration." *American Journal of Physiology. Cell Physiology* 287 (2): C475–83. doi:10.1152/ajpcell.00088.2004.

Fisar, Zdenek. 2009. "Phytocannabinoids and Endocannabinoids." *Current Drug Abuse Reviews* 2 (1): 51–75.

Fogh, Karsten, Troels Herlin, and Knud Kragballe. 1989. "Eicosanoids in Skin of Patients with Atopic Dermatitis: Prostaglandin E 2 and Leukotriene B 4 Are Present in Biologically Active Concentrations." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 83 (2): 450–55.

Hampson, A. J., M. Grimaldi, J. Axelrod, and D. Wink. 1998. "Cannabidiol and (-)Delta9-Tetrahydrocannabinol Are Neuroprotective Antioxidants." *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 (14): 8268–73.

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. doi:10.1111/bph.12615.

Izzo, Angelo A., Francesca 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. doi:10.1016/j.tips.2009.07.006.

Li, Yong, James Cummins, and Johnny Huard. 2001. "Muscle Injury and Repair." *Current Opinion in Orthopaedics* 12 (5): 409–15.

Maccarrone, M., and A. Finazzi-Agro. 2003. "The Endocannabinoid System,

Anandamide and the Regulation of Mammalian Cell Apoptosis." *Cell Death & Differentiation* 10 (9): 946–55.

Malfait, A. M., R. Gallily, P. F. Sumariwalla, A. S. Malik, E. Andreacos, R. Mechoulam, and M. Feldmann. 2000. "From the Cover: The Nonpsychoactive Cannabis Constituent Cannabidiol Is an Oral Anti-Arthritic Therapeutic in Murine Collagen-Induced Arthritis." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (17): 9561. doi:10.1073/pnas.160105897.

Nderitu, Paul, Lucy Doos, Peter W. Jones, Simon J. Davies, and Umesh T. Kadam. 2013. "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Chronic Kidney Disease Progression: A Systematic Review." *Family Practice* 30 (3): 247–55. doi:10.1093/fampra/cms086.

Neogi, Tuhina, and Yuqing Zhang. 2013. "Epidemiology of OA." *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 39 (1): 1. doi:10.1016/j.rdc.2012.10.004.

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. doi:10.1038/sj.bjp.0707442.

Rainsford, K. D., S. C. Roberts, and S. Brown. 1997. "Ibuprofen and Paracetamol: Relative Safety in Non-prescription Dosages." *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 49 (4): 345–76. doi:10.1111/j.2042-7158.1997.tb06809.x.

Ramer, Robert, Katharina Heinemann, Jutta Merkord, Helga Rohde, Achim Salamon, Michael Linnebacher, and Burkhard Hinz. 2013. "COX-2 and PPAR- γ Confer Cannabidiol-Induced Apoptosis of Human Lung Cancer Cells." *Mol Cancer Ther* 12 (1): 69–82. doi:10.1158/1535-7163.MCT-12-0335.

Roth, Dr Sanford H. 2012. "Coming to Terms with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Gastropathy." *Drugs* 72 (7): 873–79. doi:10.2165/11633740-000000000-00000.

Ryan, Duncan, Alison J. Drysdale, Carlos Lafourcade, Roger G. Pertwee, and Bettina Platt. 2009. "Cannabidiol Targets Mitochondria to Regulate Intracellular Ca²⁺ Levels." *J Neurosci* 29 (7): 2053–63. doi:10.1523/JNEUROSCI.4212-08.2009.

Samuelsson, B. 1990. "Arachidonic Acid Metabolism: Role in Inflammation."

Zeitschrift Fur Rheumatologie 50: 3–6.

Schneider, Christian. 2011. "Traumeel - an Emerging Option to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Management of Acute Musculoskeletal Injuries." *International Journal of General Medicine* 4: 225–34. doi:10.2147/IJGM.S16709.

Schwitzer, Thomas, Raymund Schwan, Karine Angioi-Duprez, Isabelle Ingster-Moati, Laurence Lalanne, Anne Giersch, and Vincent Laprevote. 2015. "The Cannabinoid System and Visual Processing: A Review on Experimental Findings and Clinical Presumptions." *Eur Neuropsychopharmacol* 25 (1): 100–112. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.11.002.

Shen, Wei, Yong Li, Ying Tang, James Cummins, and Johnny Huard. 2005. "NS-398, a Cyclooxygenase-2-Specific Inhibitor, Delays Skeletal Muscle Healing by Decreasing Regeneration and Promoting Fibrosis." *The American Journal of Pathology* 167 (4): 1105–17. doi:10.1016/S0002-9440(10)61199-6.

Shen, Wei, Victor Prisk, Yong Li, William Foster, and Johnny Huard. 2006. "Inhibited Skeletal Muscle Healing in Cyclooxygenase-2 Gene-Deficient Mice: The Role of PGE2 and PGF2alpha." *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 101 (4): 1215–21. doi:10.1152/japplphysiol.01331.2005.

Shrivastava, Amit Kumar, and Aparna Pandey. 2012. "Inflammation and Rheumatoid Arthritis." *Journal of Physiology and Biochemistry* 69 (2): 335–47. doi:10.1007/s13105-012-0216-5.

Smith, L. L., A. Anwar, M. Fragen, C. Rananto, R. Johnson, and D. Holbert. 2000. "Cytokines and Cell Adhesion Molecules Associated with High-Intensity Eccentric Exercise." *European Journal of Applied Physiology* 82 (1-2): 61–67. doi:10.1007/s004210050652.

Sumariwalla, Percy F., Ruth Gallily, Susanna Tchilibon, Ester Fride, Raphael Mechoulam, and Marc Feldmann. 2004. "A Novel Synthetic, Nonpsychoactive Cannabinoid Acid (HU-320) with Antiinflammatory Properties in Murine Collagen-induced Arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 50 (3): 985–98. doi:10.1002/art.20050.

Takeda, Shuso. 2013. "[Medicinal chemistry and pharmacology focused on cannabidiol, a major component of the fiber-type cannabis]." *Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* 133 (10): 1093–1101.

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. doi:10.1124/dmd.108.020909.

van der Stelt, Mario, and Vincenzo Di Marzo. 2005. "Anandamide as an Intracellular Messenger Regulating Ion Channel Activity." *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 77 (1-4): 111–22. doi:10.1016/j.prostaglandins.2004.09.007

Patentas US6949582B1

Patentas US20120264818A1

Patentas EP1186298B1

Išradimo apibrėžtis

1. Kompozicija apimanti *Olive europaea* (alyvmedžių) vaisių aliejų (82 %), *Mentha arvensis* lapų aliejų (0,5 %) ir koloidinį bevandenį silicio dioksidą (8,2 %), b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji apima apie 1 % kanabidiolio (CBD) ir 1 % kanabidiolinės rūgšties (CBDA), su kanabivarino (CBV) ir kanabigerolio (CBG) pėdsakais, kur *Cannabis sativa* ekstraktą sudaro ~ 80 % CBDA nuo visų kanabinoidų ir tetrahidrokanabinolio (THC) yra mažiau nei 0,1 %.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad *Cannabis sativa* ekstraktas yra gaunamas iš bet kokios nepsichotropinės *Cannabis sativa* veislės, pageidautina "Benico" veislės.

3. Ne Niutoninio skysčio, aliejinio gelio pavidalo 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 išgavimas, kai CBDA kiekis nuo visų kanabinoidų yra 80 %, naudojant superkritinės ekstrakcijos su CO₂ metodą, esant tokiems parametrams: slėgis - 465 bar, ekstrakcijos temperatūra – 70 °C, proceso trukmė - 120 minučių

b) CBDA dervos dekarboksilinimą 160 °C temperatūroje 5 - 6 valandas, siekiant pagaminti CBD

c) dekarboksilinto ir ne-dekarboksilinto *Cannabis sativa* ekstrakto maišymas su *Olive europaea* (alyvmedžių) vaisių aliejumi, *Mentha arvensis* lapų aliejumi ir koloidiniu bevandeniu silicio dioksidu, siekiant gauti gelinę kompoziciją, kurioje CBDA ir CBD koncentracija yra ~20 mg/g.

4. Kompozicijos, pagal 1 punktą, panaudojimas žmonių giliųjų skeleto raumenų ir (arba) sąnarių skausmo ir uždegimo, kuris atsirado po mechaninių sužeidimų/traumų ir (arba) artrito/osteoartrito, mažinimui.

5. Kompozicijos, pagal 1 punktą, panaudojimas gamybai farmacinio pleistro, turinčio aktyviųjų junginių išskyrimo į norimą vietą sistemą, skirtą ilgalaikiam gydymui.