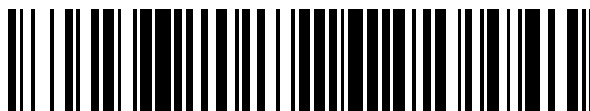


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 485**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/19** (2006.01)

**A61K 31/352** (2006.01)

**A61K 36/185** (2006.01)

**A61K 36/324** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2011 E 11008419 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2444081**

54 Título: **Composición para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, la cual comprende ácidos boswéllicos y cannabidiol**

30 Prioridad:

**19.10.2010 CZ 20100764**

**30.08.2011 CZ 20110541**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**21.07.2015**

73 Titular/es:

**PARENTERAL, A.S. (100.0%)**

**Privozni 2/2054**

**170 00 Praha 7, CZ**

72 Inventor/es:

**SKALICKY, JIRÍ;**

**HUSEK, JIRÍ;**

**HOFBAUEROVÁ, JANA y**

**DITTRICH, MILAN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 541 485 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, la cual comprende ácidos boswéllicos y cannabidiol

5 Sector técnico

1. La presente invención, se refiere a una composición para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, de una forma particular, al eccema atópico.

10 Estado actual de la técnica

El ácido araquidónico, se libera de los fosfolípidos de la membrana celular. Así, por ejemplo, en el caso de una herida o lesión en la superficie de la piel, la célula de la piel, se lesiona así mismo, también, y se libera ácido araquidónico de su membrana protectora, la cual contiene fosfolípidos. El ácido araquidónico, se metaboliza entonces de una forma rápida, a eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, los cuales son, en la mayor parte, responsables de las reacciones alérgicas, de las reacciones inflamatorias, de las reacciones espasmolíticas y de las reacciones espasmo-constrictivas. Como hormonas locales, éstos afectan a los músculos lisos, participan en la elicitación del dolor, afectan a la coagulación de la sangre, y provocan un gran número de otros mecanismos adicionales, tales como los consistentes en el enrojecimiento y en el emblanquecimiento, en el hormigueo o cosquilleo y en el dolor, en la coagulación de la inflamación e hinchazón y en la coagulación de la sangre, en el asma, en los espasmos bronquiales, etc.

La prostaglandinas, son derivados oxidados del ácido araquidónico, las cuales participan en la totalidad de los procesos inflamatorios, en el cuerpo. Una mínima cantidad de estas hormonas de tejido, es suficiente como para afectar, de una forma particular, a los músculos lisos, a las células nerviosas, al sistema vascular, y al aparato reproductor. Las prostaglandinas, provocan la vasoventilación, la cual se manifiesta, en sí misma, mediante erupciones, mediante febrilidad (aparición de fiebre), mediante la permeabilidad incrementada de los vasos, la cual se manifiesta mediante la inflamación, éstas afectan al dolor y a la fiebre, reducen la presión arterial del sistema, y éstas afectan a la agregación plaquetaria. Éstas se sintetizan en la mayoría de las células, y son instrumentales, en la estimulación de los músculos lisos y en metabolismo. Éstas afectan a la circulación sanguínea, a la producción de muchas sustancias, incluyendo a las hormonas y a los jugos digestivos, a la coagulación de la sangre, éstas participan en los procesos inmunes e inflamatorios, e incrementan las contracciones de la musculatura del útero, etc. Sus efectos, difieren, en dependencia del tipo de órgano en el cual éstas se producen.

Los leucotrienos, se originan, primariamente, en los leucocitos. Éstos tienen un fuerte efecto bronco-constrictivo (es decir que, éstos, provocan la contracción de los músculos lisos). Éstos incrementan la permeabilidad de los vasos, éstos tienen un efecto quimioactivo y activante sobre los leucocitos, de una forma especial, sobre los eosinófilos y sobre los monocitos. En el inicio de la reacción alérgica, los leucotrienos, actúan como unos agentes bronco-constrictivos muy potentes, mediante que, durante el desarrollo de la reacción alérgica en cuestión, éstos provocan una proliferación de las células de los músculos lisos, de las células epiteliales y de los fibroplastos. Éstos incrementan la potencia de la fagocitosis, de las reacciones inflamatorias, de la hipersensibilidad (del asma), así como también, de la protección inmune contra las infecciones. Éstos ejercen una influencia sobre la aparición y sobre el desarrollo de unas condiciones particularmente inflamatorias, tales como las consistentes en el catarro o resfriado alérgico, en las constricciones bronquiales, en la vasodilatación o la vasoconstricción, en el aclaramiento mucociliar, en la deposición de colágeno, en la en la proliferación de la células epiteliales, en la proliferación de los músculos lisos, y en la formación de mocos.

Los tromboxanos, son sustancias las cuales se producen en las plaquetas. Cuando éstas se liberan, ésa provocan la vasoconstricción (es decir, la contracción de los vasos), y la aglutinación de la plaquetas, y así, de este modo, éstos participan en la coagulación de la sangre.

La producción de la prostaglandina y de los tromboxanos, a partir del ácido araquidónico se estimula mediante la ciclooxigenasa, mientras que, la producción de los leucotrienos, a partir del ácido araquidónico, se estimula mediante la 5-lipoxygenasa.

Los procesos inflamatorios, en un cuerpo humano, se tratan mediante los esteroides (hormonas), o éstos se tratan mediante preparaciones no hormonales (sin la presencia de hormonas).

En el caso de un tratamiento con esteroides, se aplican, bien ya sea hormonas corticosteroides (a saber, la hormonas de la corteza adrenal), o bien ya sea hormonas corticoides. Éstas últimas, son los análogos sintéticos de las hormonas corticosteroides sintetizadas a partir del colesterol. Las hormonas corticosteroides o las hormonas corticoides, previenen y evitan la liberación del ácido araquidónico, a partir de la membrana celular de los fosfolípidos (a saber, éstas inhiben la fosfolipasas) y así, de este modo, éstas previenen y evitan su metabolización a las formas de tejido de los eicosanoides. las hormonas corticosteroides o las hormonas corticoides, estimulan o inhiben el transcripción genética, de una forma directa,, o mediante la regulación de la actividad de los factores de transcripción consistente en el factor de transcripción AP – 1 (a saber, la proteína de activación 1) y en el factor de

transcripción NF $\kappa$ B (a saber, el factor nuclear  $\kappa$ B). Los efectos no deseables de las preparaciones de corticosteroides, así como también, de las preparaciones de corticoides, son los consistentes en el desgaste de la piel, en el enrojecimiento de las mejillas, en la complicación del curado de las heridas, y de las contusiones menores. Los efectos laterales, no placenteros, son los consistentes en un aumento del apetito, lo cual conduce a una ganancia de peso, y la deposición irregular o desigual de la grasa, la cual se manifiesta por una cara en forma de luna (es decir, una cara redondeada), la grasa abdominal ó la "joroba de búfalo" (a saber, un aumento del tejido graso en la espalda). Se han observado el hecho, así mismo, también, unos efectos secundarios más serios, tales como los efectos secundarios consistentes en la hipertensión, en el adelgazamiento, en la hiperglicemia, en el equilibrio negativo del nitrógeno, y en las infecciones, de una forma general, ya que, los corticosteroides y los corticoides, provocan la disminución de la inmunidad en el organismo.

El tratamiento no esteroideo (no esteroico), consiste en la aplicación de preparaciones químicas, con un efecto antiinflamatorio, sin la presencia de hormonas. La sustancia la cual se conoce mejor, es la consistente en el ácido acetilsalicílico, y sus derivados. Éste se utiliza como un analgésico para la eliminación del dolor, como un antipirético para la reducción de la temperatura corporal (es decir, de la fiebre), como un antirreumático, debido a sus buenos efectos antiinflamatorios, y como una preparación para aliviar o curar las inflamaciones de la piel. El ácido acetilsalicílico, bloquea la transformación del ácido araquidónico en la prostaglandinas y los tromboxanos, mediante la inhibición, de una forma permanente, de la enzima ciclooxigenasa (COX). Puesto que, el ácido acetilsalicílico bloquea la transformación del ácido previene y evita la producción de las prostaglandinas y, de una forma particular, los tromboxanos, éste suprime los síntomas de las reacciones inflamatorias, de la fiebre y de otras reacciones en cascada de estos dos agentes. Pero sin embargo, no obstante, el ácido acetilsalicílico, no cura la causa, sino que, éste únicamente suprime la reacción natural del organismo. El efecto no deseable del tratamiento no esteroico, se trata, a menudo, del desarrollo de las úlceras en el estómago, y la coagulación reducida de la sangre, la cual puede ser grave, en el caso de algunas determinadas enfermedades, tales como, por ejemplo, las consistentes en las varices del esófago y la colitis ulcerosa, y otros trastornos o condiciones hemorrágicas latentes.

Las condiciones o trastornos inflamatorios, pueden también tratarse, así mismo, mediante el empleo de sustancias de origen natural.

Tal tipo de sustancia de origen natural, con un efecto antiinflamatorio, es la consistente en la Boswellia. Éste es un árbol, el cual crece en La India, en el norte de África, y en el Oriente Medio. Los extractos de plantas de la familia de la Boswellia, (a los cuales se les denomina como aceites esenciales de frankincense), especialmente, los procedentes de la especie Boswellia serrata y Boswellia sancta, contienen compuestos pentacíclicos triterpénicos, a los cuales se les denomina como ácidos boswéllicos (aunque también se les denomina como ácidos boswéllicos), los cuales son conocidos por sus efectos antiinflamatorios. El extracto en cuestión, se aplica, mayoritariamente por vía oral, con objeto de mitigar los dolores y los problemas los cuales se derivan de la artritis. Existe así mismo, también, una amplia gama de preparaciones, en forma de cremas, en forma de ungüentos, en forma de pastas, en forma de microemulsiones o en forma de gel.

Otros tipos de tal tipo de material de origen natural, con efectos antiinflamatorios, en el aceite consistente en el aceite de cáñamo, el cual se obtiene, de una forma especial, de las semillas de cáñamo (Cannabis sativa). Esta clase de aceite, contiene una combinación equilibrada de ácidos grasos saturados y de ácidos grasos insaturados. Los ácidos grasos insaturados, son ácidos los cuales son precursores del ácido araquidónico, los cuales afectan, de una forma indirecta, a los procesos inflamatorios. Los metabolitos de los ácidos grasos insaturados, afectan, de una forma positiva, a las funciones de la piel, a la nutrición de las células de la piel, y a la revitalización de la piel, y así, de éste modo, éstos previenen y evitan el desarrollo de las enfermedades de la piel. Sin embargo, no obstante, el efecto antiinflamatorio de los ácidos grasos insaturados, y de sus metabolitos, es de un valor reducido. El aceite de cáñamo, contiene así mismo, también, un compuesto, al cual se le denomina cannabidiol (CBD), al cual se le conoce así mismo, también, por sus propiedades antiinflamatorias. Éste emula la actividad del ácido acetilsalicílico. Pero, sin embargo, no obstante, la concentración del CBD (cannabidiol), en el aceite de cáñamo, es insignificante, y el efecto desencadenante del aceite de cáñamo, (en cuanto a lo referente a sus propiedades) en el caso de las inflamaciones, es insuficiente.

El objetivo de la presente invención, es el consistente en una composición para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, en base a las sustancias naturales las cuales podrían tener el mismo efecto, o bien un efecto mejor, que el correspondiente a efecto de los agentes antiinflamatorios, los cuales se conocen hasta el momento actual, de una forma especial, los consistentes en los corticoides y en los corticosteroides, pero sin embargo, no obstante, sin tener efectos secundarios.

#### 60 Revelación de la invención

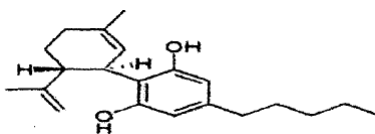
Una composición para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias de la piel, de una forma particular, para el tratamiento de la enfermedad consistente en el eccema atópico, elimina las deficiencias tecnológicas actuales y, al mismo tiempo, además, cumple con el objetivo de la presente invención. Una composición de este tipo, contiene una cantidad de ácidos boswéllicos, correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes del 0,01 – 20 %, en peso, en forma de extractos o de aislamientos de plantas de la familia de la Boswellia (Burseraceas), o

bien, de las sales de estos ácidos, y una cantidad de cannabidiol, correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes del 0,0001 – 30 %, en peso.

5 El cannabidiol, puede encontrarse en forma de un extracto o de un aislamiento, a partir de la planta consistente en la *Cannabis sativa*.

10 Los inventores, han encontrado el hecho de que, puede obtenerse por lo menos el mismo efecto antiinflamatorio, pero, sin embargo, no obstante, bastante mejor, con una composición, la cual, en concordancia con la presente invención, contenga una cantidad de ácidos boswéllicos, correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes del 0,01 – 20 %, en peso, en forma de extractos o de aislamientos de plantas de la familia de la *Boswellia* (*Burseraceas*), o bien, de las sales de estos ácidos, y una cantidad de cannabidiol sintético, correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes del 0,001 – 30 %, en peso, cannabidiol éste, el cual tiene la fórmula  $C_{21}H_{30}O_2$ , correspondiente a la fórmula I.

15



20

El CANNABIDIOL, puede ser de un origen sintético. La producción del cannabidiol sintético, es económica, así como también, de unas exigencias tecnológicas inferiores.

25

El estudio clínico e cual se facilita abajo, a continuación, muestra el hecho de que, el cannabidiol sintético, es incluso más efectivo que el extracto de *Cannabis sativa*, el cual contiene una cantidad de cannabidiol correspondiente a un porcentaje del 12 %, en peso.

30

El punto de fusión del cannabidiol, es el correspondiente a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los 66 °C hasta los 67 °C, y el punto de ebullición, es el correspondiente a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes que van desde los 187 °C hasta los 190 °C, a una presión correspondiente a un valor de 266 Pa. Éste es soluble en el etanol, en el metanol, en el éter, en el benceno y en el cloroformo.

35

Los extractos los cuales contienen ácidos boswéllicos, o sus sales, y cannabidiol, pueden disolverse en un disolvente lipotrópico, el cual puede seleccionarse de entre el grupo consistente en los triglicéridos, los hidratos de carbono, los alcoholes, las cetonas, y los ésteres.

40

Los extractos los cuales contienen ácidos boswéllicos, o sus sales, y cannabidiol, pueden disolverse en un aceite el cual se haya obtenido de las semillas de *Cannabis sativa*.

45

Los ácidos los cuales contienen los ácidos boswéllicos, o sus sales, y cannabidiol, pueden disolverse en un disolvente hidrofílico, seleccionado de entre el grupo consistente en los alcoholes alifáticos polares, o en las mezclas de éstos con agua.

50

Una composición para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, en concordancia con la presente invención, puede contener por lo menos un agente, seleccionado de entre el grupo consistente en los codisolventes, los emulsionantes y los estabilizantes, con objeto de incrementar la estabilidad de los extractos, de los emulsionantes, de los ungüentos, de las materias en polvo, de los granulados, de las píldoras y de las pastas, así como también los acelerantes de la penetración, con objeto de incrementar la biodisponibilidad de los ácidos boswéllicos o de sus sales, y del cannabidiol sintético.

55

Una composición para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, en concordancia con la presente invención, puede utilizarse para la administración tópica, sobre la piel o sobre la membrana mucosa, para la administración no invasiva de la cavidades corporales, para la administración oral en la medicina humana o en la medicina veterinaria, para inhibir los síntomas y para tratar las enfermedades inflamatorias.

60

Una composición para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, en concordancia con la presente invención,, se basa en una composición de ácidos boswéllicos, obtenida en forma de extractos de la familia de la *Boswellia*, y de cannabidiol, obtenido en forma de extracto o aislamiento de *Cannabis sativa* y / o cannabidiol producido de una forma sintética, y de otros materiales, los cuales facilitan la producción, una estabilidad incrementante, y una biodisponibilidad de los agentes antiinflamatorios. Una composición de este tipo, se prepara en forma de un extracto, en forma de un ungüento, en forma de una pasta, en forma de un granulado, o en forma de una materia en polvo, mediante el uso de agentes adyuvantes, tecnológicamente apropiados, para la administración tópica, al interior de las cavidades del cuerpo, o para la administración oral (per os).

65

La cantidad de los componentes, en una composición para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, se define como una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes del 0,01 – 20 %, en

peso, de ácidos boswéllicos, y una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes del 0,0001 – 30 %, en peso, de Cannabidiol. Unas cantidades mayores, las cuales excedan del valor superior de límite el cual se ha mencionado anteriormente, arriba, no conduce a ninguna mejora terapéutica, debido al hecho consistente en la sobresaturación de los ingredientes activos, consistentes en el Cannabidiol y en el ácido Boswéllico, en los receptores de enlace o unión y así, de este modo, no se aplica el efecto en las reacciones enzimáticas de la ciclooxigenasa, la lipooxigenasa. Unas cantidades mayores de las substancias efectivas, las cuales excedan de los límites superiores, los cual se han mencionado anteriormente, arriba, conduce a la redundancia de los ingredientes activos, en las reacciones bioquímicas del organismo. El efecto del los ingredientes activos, consistentes en Cannabidiol y en el ácido Boswéllico, se empieza a mostrar, en las concentraciones bajas de los rangos de márgenes anteriormente definidos, arriba.

Una composición para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, en concordancia con la presente invención, de una forma substancial, elimina o suprime los efectos no deseables de los corticosteroides / esteroides, mientras que, el efecto sobre el metabolismo del ácido araquidónico, y la producción de sus metabolitos, las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos, permanece siendo la mismas, y sus efectos no deseados, se suprimen de una forma más efectiva.

Una composición para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, en concordancia con la presente invención, se basa en los conocimientos sobre diferentes procesos del efecto antiinflamatorio, a saber, el proceso del efecto antiinflamatorio procedente del canabidiol (CBD) y el proceso del efecto antiinflamatorio procedente del el extracto de plantas de Boswellia, el cual contiene ácidos boswéllicos. Cada componente en cuestión, tiene un diferente mecanismo antiinflamatorio. Los ingredientes activos contenidos en la planta de boswellia serrata, actúan a través de la inhibición mediante la 5-lipooxigenasa, y el CBD, actúa a través de la inhibición por parte de la ciclooxigenasa. Una composición para el tratamiento e las enfermedades inflamatorias en concordancia con la presente invención, se basa en el descubrimiento de que, los efectos del extracto procedente del extracto de plantas de Boswellia, de una forma inesperada, se incrementan, y éstos se extienden, durante el transcurso del tratamiento en combinación con CBD concentrado.

El CBD (cannabidiol) inhibe el efecto de la enzima ciclooxigenasa, y previene o evita la transformación del ácido araquidónico en las prostaglandinas y tromboxanos. El CDB, comienza a actuar ya en unas concentraciones correspondientes a un porcentaje del 0,001 %, en peso, y al mismo tiempo, éste tiene muy menos efectos no deseables, que los correspondientes al ácido acetilsalicílico.

El extracto de plantas de la familia de la Boswellia, contiene ácido beta-boswéllico, ácido 3-O-acetil-boswéllico, ácido 11-ceto-beta-boswéllico, ácido 3-O-acetil-11-ceto-boswéllico, y ácidos orto-boswéllicos, los cuales actúan como inhibidores de la lipooxigenasa, de una forma especial, en la enzima 5-lipooxigenasa, y así, de este modo, previene o evita la producción de leucotrienos, a partir del ácido araquidónico. Los ácidos boswéllicos, actúan bien ya sea a través de una interacción directa con la lipooxigenasa, o bien, éstos bloquean su translocación. Estos son activos, de una forma particular, en el área de los músculos y en el área de las articulaciones.

Los ácidos boswéllicos, tienen una disponibilidad biológica, debido la penetración relativamente más profunda, causada por un peso molecular relativamente alto. Éstos no son capaces de una penetración más profunda a través de la piel o de la membrana mucosa. El peso molecular de los ácidos boswéllicos, alcanza un valor de aproximadamente 500. Con objeto de lograr una disponibilidad biológica suficiente, de los ácidos boswéllicos, en el organismo, es de este modo recomendable, el hecho de usar aceite de cáñamo, como un buen estimulante transdérmico natural, el cual tenga unas altas propiedades de penetración y de unión o enlace.

Procediendo a mezclar los ácidos boswéllicos (el ácido 3-O-acetil-beta-boswéllico y el ácido O-acetil-ceto-beta-boswéllico) y el CBD (cannabidiol), de una forma posible, a una temperatura correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes de 30 – 45 °C, se obtiene una nueva composición. Este proceso, conduce al desarrollo de una nueva forma de transporte de los ingredientes activos, en un complejo, y se obtiene la disponibilidad de los ingredientes activos (los ácidos boswéllicos y el CBD), en el organismo, lo cual asegura el hecho de un inicio sincrónico de sus actividades. Este efecto sinérgico, se encuentra cercano al de los corticoides y al de los corticosteroides, pero, sin embargo, no obstante, sin los efectos secundarios. Éstos previenen o evitan, en la totalidad del rango de los márgenes, la reacción bioquímica de la transformación del ácido araquidónico, en los eicosanoides no deseables, los mismos, como corticoides. La combinación de estos dos mecanismos inflamatorios, tienen como resultado una composición con un efecto sinérgico incrementado, la cual previene y evita el desarrollo de los leucotrienos, a partir del ácido araquidónico liberado, mediante la inhibición de la 5-lipooxigenasa (el ácido boswéllico, procedente de la boswellia serrata), previniendo o evitando así mismo, también, la inhibición de la ciclooxigenasa, en la transformación metabólica del ácido araquidónico en la prostaglandinas y los tromboxanos (el cannabidiol). El efecto resultante, es más poderoso y más extenso, en cuanto a lo referente a la supresión de los mecanismos inflamatorios y los mecanismos alérgicos, que el efecto de cada una de estas preparaciones – el extracto de ácidos boswéllicos y el cannabidiol -, de una forma individual, ya que éstos se complementan, el uno con el otro.

El efecto combinado y sinérgico de los dos materiales, tiene por ejemplo como resultado, el hecho consistente en la eliminación de la piel enrojecida, después de la aplicación en el eccema atópico, ya que, los efectos de los leucotrienos, los cuales provocan la dilatación de los vasos, y que estimulan o fomentan la circulación de la sangre, en la piel, conduciendo al enrojecimiento, se bloquean, mediante los ácidos boswéllicos. En el caso en el que únicamente se proceda a utilizar el CBD (cannabidiol), acontece entonces el enrojecimiento, ya que, el cannabidiol, no puede bloquear los leucotrienos.

Los ingredientes activos de una composición para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, en concordancia con la presente invención, amplían el espectro antiinflamatorio, y aportan nuevas propiedades, las cuales no pueden encontrarse, en ninguno de los dos ingredientes activos, y cuyo efecto de ambos, es inesperado. El efecto sinérgico de las composiciones, consiste en la compleja acción de los componentes, en los procesos inflamatorios. El efecto antiinflamatorio de una composición, el cual se ha descrito, puede fortalecerse, mediante la utilización de estimulantes o potenciadores efectivos, los cuales sean apropiados. El estimulante o potenciador apropiado, es el aceite de cáñamo. El aceite de cáñamo, tiene una capacidad incrementada para transportar otros ingredientes activos, hacia una capas más profundas de la piel, de las membranas mucosas, o de otras barreras, así como también tiene la capacidad de unir o enlazar un amplio espectro de ingredientes bioactivos, tales como los consistentes en las citocinas, en anticuerpos monoclonales anti CD, en ellos derivados del ácido araquidónico, en los péptidos de bajo peso molecular,, en los antibióticos, en las sustancias microbianas, en los agentes quimioterapéuticos, en los péptidos, en los nucleótidos, y en otras sustancias.

Este aceite, bien ya sea por si mismo, o bien ya sea en mezcla con otras sustancias, es un estimulante o potenciador altamente efectivo de la penetración o de la absorción. El aceite de cáñamo, incrementa, de una forma significativa, la disponibilidad de los ácidos boswéllicos y del cannabidiol, en las capas más profundas de la piel, hasta el subcutis. La rápida absorción en la piel, se facilita mediante el aceite de cáñamo, mediante el ácido linoléico y mediante el ácido linolénico. La estructura de la materia intercelular, se cambia de una forma rápida y efectiva, su viscosidad y su polaridad de reduce, lo cual crea unos parámetros favorables para una proceso más rápido de la difusión pasiva de los ácidos boswéllicos y del cannabidiol, a través del espacio intercelular, no únicamente a las capas profundas de la piel, sino así mismo, también, a las estructuras del subcutis. Este mecanismo, produce un deseado efecto local, en el tejido cercano al de la administración de la preparación, y así, de este modo, éste se extiende, y mejora el efecto antiinflamatorio en el tratamiento de las inflamaciones de la piel (el eccema, el eccema atópico, y otros tipos de dermatitis, incluyendo a los síntomas alérgicos).

Una composición para el tratamiento en concordancia con la presente invención, es una preparación efectiva, no esteréica, en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias y, y de otros inflamaciones usualmente conocidas de la piel, incluyendo a los músculos esguinzados con mucho dolor, a las contracciones musculares, a las inflamaciones, etc.

El extracto de Cannabis sativa (Cannabidiol extractum), puede aislarse en un forma concentrada, procediendo a extraer las partes verdes, secadas, de Cannabis sativa, con dióxido de carbono líquido o con otros disolventes (tales como los consistentes en el éter, el etanol, el éter de petróleo (bencina) y otros disolventes, los cuales se utilizan para la extracción). Así, de este modo, se obtiene el extracto de Cannabis sativa (Cannabidiol extractum), como un material para ser utilizado de una forma directa, o bien como una materia cruda (materia prima), para producir el CDB (Cannabidiol) puro, en una forma cristalina.

El Cannabidiol, en la forma de cristales (aislamiento), puede prepararse procediendo a disolver la masa extraída de extractum de Cannabis sativa (extracto de Cannabidiol, en forma de una suspensión (1 kilogramo), en etanol (4 kilogramos), bajo la temperatura de reflujo. Los materiales no disueltos, deben separarse, mediante un proceso de filtrado, y proceder a la destilación del disolvente. El residuo, debe destilarse con vapor de agua (para la obtención de aprox. 8 litros de licor destilado), con objeto de eliminar las impurezas de terpeno (los cuales permanecerán en el tanque destilación). Los materiales sólidos existentes en el licor destilado, se separan, mediante proceso de filtrado y, subsiguientemente, éstos se disuelven en éter de petróleo (el cual tiene un punto de fusión correspondiente a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes situados entre los 30 °C – 60 °C), y después, de procede a la extracción de esta solución, tres veces, con agua. Mediante la destilación del disolvente, se obtiene un material consistente en un aceite de "tonalidad de color rojo", el cual se purifica a continuación. Este material, se disuelve en etanol, al cual se el añade carbón activo (en una cantidad de aprox. 1 gramo por 1000 mililitros de etanol), procediendo a someter esta solución, a la temperatura de reflujo, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos, y a continuación, se procede a su filtrado, mientras todavía se encuentra caliente. Este procedimiento, se repite tres veces. Mediante la destilación del etanol, se obtiene el cannabidiol, como una materia incolora, en forma de cristales, siendo, el punto de fusión de ésta, el correspondiente a una temperatura comprendida dentro de unos márgenes situados entre los 66 °C – 67 °C.

## **Ejemplos**

### Ejemplo 1

## ES 2 541 485 T3

Formulación de un aerosol antiinflamatorio, con aceite de cáñamo, enriquecido con CBS (cannabidiol) y extracto de *Boswellia serrata*, la cual es susceptible de poderse aplicar sobre la piel. Las cantidades de los componentes listados, se refieren a porcentajes en peso. Los componentes, se mezclan en el orden mencionado.

5      Uso: en el eccema, en la dermatitis, en la psoriasis

Componente	Concentración (%)
Miristato de isopropilo	51,00
Aceite de Cannabis sativa	25,00
Ciclometicona	9,50
Poliisobuteno hidrogenado	9,49
Boswellia serrata	4,80
Alfa –bisabolol	0,20
Extracto de Cannabis sativa	0,01

### Ejemplo 2

10      Preparación antiinflamatoria, en forma de un emulgel, con aceite de cáñamo, enriquecido con extracto de cáñamo con CBS (cannabidiol) y extracto de *Boswellia serrata*, la cual es susceptible de poderse aplicar sobre la piel y sobre la membrana mucosa. Las cantidades de los componentes listados, se refieren a porcentajes en peso.

Componente	Concentración (%)
Agua	49,00
Aceite de Cannabis sativa	18,00
Alcohol SD	9,00
Extracto de Cannabis sativa	8,00
Glicerina	5,80
Extracto de Boswellia serrata, soluble en agua	4,30
Polisorbato 60	2,00
Alcohol bencílico	0,90
Carbómero	0,60
EDTA disódico	0,20
Hidróxido sódico, en solución al 10 %	2,10
Ácido deshidroacético	0,10

15      Procedimiento: Se procede a preparar una emulsión del tipo Aceite / Agua (aceite en agua), procediendo a homogeneizar el aceite en el agua, con polisorbato, añadiendo el etanol, el alcohol bencílico, el ácido deshidroacético y, a continuación, se procede a la mezcla de los extractos. El carbómero, se dispersa en la solución y después de que éste se haya hinchado (es decir, que éste haya ganado volumen), se procede a añadir el hidróxido sódico.

20      Uso: en la dermatitis, la formulación, alivia las inflamaciones de la membrana mucosa, ésta cura las úlceras varicosas (de las varices), la inflamación de las articulaciones, y ésta tiene un efecto antiinflamatorio sobre la artritis.

### 25      Ejemplo 3

30      Preparación, en forma de una crema, con aceite de cáñamo, enriquecido con cannabidiol (CBS) en extracto de cáñamo y con extracto de *Boswellia serrata*, la cual es susceptible de poderse aplicar sobre la piel y sobre la membrana mucosa. Las cantidades de los componentes listados, se refieren a porcentajes en peso.

Componente	Concentración (%)
Agua	52,10
Alcohol cetílico	8,20
Glicerina	8,00
Parafinum paraliquidum (parafina)	7,80
Petrolatum (vaselina)	5,00
Alcohol estearílico	3,00
Extracto de Boswellia serrata	3,00
Lanolina	2,50

## ES 2 541 485 T3

Cera de abeja	2,50
Propilenglicol	1,70
Aceite de ricino hidrogenado PEG-60	1,50
Laurato de monoglicérido	1,30
Glicol caprílico	0,95
Carbómero	0,25
EDTA disódico	0,15
Hidróxido sódico, en solución al 10 %	1,25
Ácido deshidroacético	0,55
Ácido deshidroacético	0,25

5 Procedimiento: se procede a mezclar el agua, los alcoholes grasos, la vaselina, la cera, la grasa de lana de oveja, y aceite de ricino etoxilado hidrogenado y, la mezcla, se calienta a una temperatura de 75 °C. Se procede a agitar, y después, a enfriar, a una temperatura de 40°C. Las soluciones de los extractos, se añaden en parafina líquida, y se procede a la homogeneización. Los componentes restantes, excepto en cuanto a lo referente a al hidróxido, se mezclan y se añaden a la mezcla. Finalmente, se procede a añadir hidróxido y se mezcla.

10 Uso: en las inflamaciones graves uniones musculares, en las inflamaciones, en la artritis, en el eccema, en la dermatitis, en la psoriasis, en las quemaduras; la preparación, alivia el dolor.

### Ejemplo 4

15 Ungüento con un efecto antiinflamatorio, con el extracto de *Boswellia serrata* y extracto tallos de *Cannabis sativa*, el cual es susceptible de poderse aplicar sobre la piel. Las cantidades de los componentes listados, se refieren a porcentajes en peso.

Componente	Concentración (%)
Petrolatum (vaselina)	38,0
Oleato de etilo	20,0
Extracto de <i>Boswellia serrata</i>	15,0
Estearato de isotropillo	15,0
Lanolina hidrogenada	6,0
Alcohol cetílico y estearílico	4,45
Alcohol bencílico	0,80
Extracto de <i>Cannabis sativa</i>	0,55
Ácido deshidroacético	0,20

20 Procedimiento: se procede a calentar la vaselina, con la lanolina hidrogenada y los alcoholes grasos, hasta alcanzar la temperatura correspondiente al punto de fusión y, a continuación, se añade el miristato de isopropilo, se mezcla, y finalmente, se procede a añadir la solución del extracto en el oleato de etilo, con el alcohol bencílico y el ácido deshidroacético.

25 Uso: esta preparación, tiene un efecto un fuerte y prologando efecto antiinflamatorio, el cual alcanza unos amplios valores, tal como, por ejemplo, para el tratamiento de la artritis, de las inflamaciones musculares, del eccema y de la psoriasis. La preparación en cuestión, alivia la dermatitis, la seborrea, y el acné.

### Ejemplo 5

30 Pasta con *Boswellia serrata* con extracto de tallo (cima) de cáñamo, para la administración oral. Las cantidades de los componentes listados, se refieren a porcentajes en peso.

Componente	Concentración (%)
Aceite de <i>Amygdalus dulcis</i> (aceite de la almendra dulce)	72,00
Extracto de <i>Boswellia serrata</i>	22,00
Sílice anhidra	5,00
Acetato de tocoferol	0,94
Butilhidroxianisol	0,05
Extracto de <i>Cannabis sativa</i>	0,01



Procedimiento: se procede a homogeneizar el aceite de *Amygdalus dulcis* (aceite de almendra dulce) con óxido silícico pirógeno. El gel, se mezcla, de una forma gradual, con extractos, acetato de tocoferol y butilhidroxianisol. A continuación, la pasta, puede llenarse en cápsulas.

5 Uso: en la enfermedad de Crohn, en la colitis ulcerante, en el asma bronquial, en la úlcera gástrica.

Ejemplo 6

10 Materia en polvo, la cual contiene extracto de *Boswellia serrata* soluble en agua, aislamiento de Cannabidiol (CBD), y picrogenol, para envasarse en cápsulas para la administración oral, rectal o vaginal, o para usarse para la producción de supositorios. Las cantidades de los componentes listados, se refieren a porcentajes en peso.

Componente	Concentración (%)
Manitol	80,00
Extracto de <i>Boswellia serrata</i> , soluble en agua	10,00
Cannabidiol	8,00
Picrogenol	1,00
Sílice	1,00

15 Procedimiento: se procede a homogeneizar la totalidad de los componentes con óxido silícico pirógeno. A continuación, la materia en polvo, puede llenarse en cápsulas, o bien, ésta puede dispersarse en una base lipotrópica de supositorios.

20 Uso: en la enfermedad de Crohn, en la colitis ulcerante, en el asma bronquial, en la úlcera gástrica, y en las inflamaciones vaginales.

Ejemplo 7 (Loción hidrofílica)

Componente	Concentración (% en peso)
Fase A	
Agua	62,45
Behenato de PEG-100	2,70
Ácido esteárico	7,30
Estearato de sorbitán glicerina	2,60
Alcohol bencílico	3,40
Ácido deshidroacético	0,95
Fenoxietanol	0,15
	0,45
Fase B	
Cannabidiol	1,33
Aceite de semillas de Cannabis sativa	7,00
Extracto de <i>Boswellia serrata</i>	0,65
Escualeno	4,00
Vaselinum album	4,00
Miristato de isopropilo	3,00
Butilhidroxianisol	0,02

25 Procedimiento:

Se procede a calentar la fase A, a una temperatura de 75 °C, y se procede a su enfriado, mientras ésta se somete a un régimen intensivo de agitación.

30 La fase B, se prepara de una forma separada, procediendo a calentar la totalidad de los componentes, a una temperatura de 40 °C, mientras éstos se someten a un régimen de agitación, hasta que éstos se hayan disuelto. A continuación, se procede a añadir la Fase B a la Fase A, se enfría a una temperatura de 40 °C, y se continúa con el régimen de agitación, hasta la disolución.

35 La emulsión, se homogeneiza en un molino coloidal.

Ejemplo 8 (Ungüento oclusivo)

Componente	Concentración (% en peso)
Fase A	
Cera alba	9,50
Vaselinum album	38,00
Lanolinum	12,50
Butilhidroxitolueno	0,05
Cannabidiol	2,80
Aceite de semilla de Cannabis sativa	10,00
Extracto de Boswellia serrata	1,95
Escualeno	8,00
Miristato de isopropilo	5,40
Estearato de sorbitán	3,00
Fase B	
Glicerina	3,50
Propilenglicol	5,00
Metilparabeno	0,10
Propilparabeno	0,05
Fenoxietanol	0,65

5 Procedimiento:

Se procede a calentar la fase A, a una temperatura de 65 °C, y se procede a su enfriado, mientras ésta se somete a un régimen intensivo de agitación.

10 La fase B, se prepara de una forma separada, a la temperatura ambiente, hasta que se hayan disuelto los disolventes. A continuación, se procede a añadir la Fase B a la Fase A, a una temperatura de 50 °C, y se mezcla, de una forma intensiva, hasta que la temperatura haya descendido a un valor de 25 °C.

15 Ejemplo 9 (Cápsulas perorales)

Componente	Concentración (% en peso)
Cannabidiol	10,50
Extracto de Boswellia serrata	22,00
Palmitato de ascorbilo	2,00
Aceite de semilla de Cannabis sativa	60,00
Síllice coloidal anhidro	5,50

Procedimiento:

20 Se procede a mezclar de una forma intensiva, la totalidad de los componentes, hasta que éstos hayan formado una mezcla coloidal glutinosa.

El gel, se llena, a continuación, en capsulas de gelatina blanda, con unos volúmenes correspondientes a un valor de 0,25 ml a 1,23 ml.

25 Estudios clínicos

En los años 2009 y 2010, se procedió a llevar a cabo estudios, los cuales confirmaron, de una mejor forma, y más rápida, la efectividad de la nueva composición, en concordancia con la presente invención, en comparación con el tratamiento con cada uno de los materiales, de una forma separada.

30 Se llevaron a cabo los siguientes estudios sobre el efecto de una composición, sobre el eccema atópico:

- 1) Estudio de la sustancia natural consistente en la BOSWELLIA SERRATA,
- 2) Estudio del extracto de la masa verde de Cannabis sativa, la cual contiene CBD (cannabidiol),
- 3) Estudio del CANNABIDIOL sintético,
- 4) Estudio del extracto de la masa verde de Cannabis sativa, la cual contiene CBD (cannabidiol) y BOSWELLIA SERRATA,

5) Estudio de una composición a base de CANNABIDIOL sintético y BOSWELLIA SERRATA.

1) Estudio de la substancia natural consistente en la BOSWELLIA SERRATA

5 Estudio del efecto de la substancia natural consistente en la BOSWELLIA SERRATA, en el eccema atópico: Composición del un ungüento – 94 % en peso de vaselina blanca, 6 % en peso de Boswellia serrata.

Eccema atópico

Nº de paciente	Sexo	Fecha de inicio de la administración	Examinación Semana 1	Examinación Semana 2	Examinación Semana 3	Examinación Semana 4	Examinación Semana 5
Pac. nº 1	Masc.	6. 4. 2009	—	*	+	+	++
Pac. nº 2	Masc.	6. 4. 2009	0	+	++	*	+++
Pac. nº 3	Fem.	8. 4. 2009	+	++	*	+++	+++
Pac. nº 4	Masc..	8. 4. 2009	+	++	*	+++	+++
Pac. nº 5	Fem.	10. 4. 2009	—	+	++	*	+++
Pac. nº 6	Fem.	10. 4. 2009	+	*	++	*	++
Pac. nº 7	Fem.	14. 4. 2009	0	*	+	++	++
Pac. nº 8	Fem..	14. 4. 2009	+	++	*	—	++
Pac. nº 9	Mascul	14. 4. 2009	0	+	*	++	+++
Pac. nº 10	¿?	20. 4. 2009	0	+	++	++	+++
Pac. nº 11	Masc..	20. 4. 2009	0	++	*	+++	+++
Pac. nº 12	Fem.	17. 4. 2009	—	+	+	++	+++
			3 -; 5 - 0,4 - +;	1-; 1 - 0; 6 -+ ;4 - + +;	4 - + 8 - η + +;	1 - -; 1 - + ; 7 - + +; 3 - + + +	4 - + + 8 - + + +
<b>LEYENDA :</b>							
DISMINUIDO ..... —							
NO DISMINUIDO ..... 0							
CONDICIÓN ..... la misma que una semana antes *							
LIGERMANTE DISMINUIDO ..... +							
SIGNIFICATIVAMENTE MEJORADO ++							
NO ACTIVO ..... + + +							

10 La totalidad de los pacientes, eran de una edad mayor a los 18 años, y éstos estaban conformes con la investigación. Un mes antes de proceder al estudio, su condición, no se había tratado.

15 Los pacientes seleccionados, sufrían de unos síntomas de eccema atópico agudo. Boswellia serrata – un porcentaje del 65 % de extracto, disuelto en vaselina caliente.

Evaluación:

20 Primera semana: – Los síntomas de del eccema atópico parecían haber mejorado ligeramente, pero en tres casos, los síntomas, habían empeorado.

Segunda semana: - Los síntomas de eccema atópico, iban desde una situación en la que habían mejorado en su mayor parte (6), hasta haber mejorado de una forma significativa (4).

25 Tercera semana: - Los síntomas del eccema atópico, habían mejorado de una forma significativa, en la mayoría de los casos (8).

Cuarta semana: - Los síntomas del eccema atópico, habían mejorado, en su mayoría, de una forma significativa (7), apareciendo unos primeros síntomas de un eccema no activo (3).

5 Quinta semana: - Los síntomas del eccema atópico, en su mayoría, no eran activos (8).

No se procedió a evaluar las razones para la condición disminuida (4), debido al hecho de que, éstas, no eran el objeto del estudio.

10 Conclusiones

A partir de la quinta semana, los síntomas del eccema atópico, habían mejorado de una forma significativa.

15 2) Estudio del extracto de la masa verde de Cannabis sativa, la cual contiene CBD (cannabidiol)

Estudio del efecto del extracto de la masa verde de Cannabis sativa (THC < 0,3 %), en una aplicación con contenido en CBD (Cannabidiol), sobre el eccema atópico, en forma de un ungüento – con un porcentaje del 99,75 % de vaselina blanca, y un porcentaje del 0,25 % de extracto de cáñamo, con un contenido de CBD del 12 % (300 mg / kg).

20 Eccema atópico

Nº de paciente	Sexo	Fecha de inicio de la administración	Examinación Semana 1	Examinación Semana 2	Examinación Semana 3	Examinación Semana 4	Examinación Semana 5
Pac. nº 1	Fem.	20. 5. 2009	0	+	++	+++	+++
Pac. nº 2	Fem.	20. 5. 2009	0	+	++	+++	+++
Pac. nº 3	Fem.	20. 5. 2009	0	*	+	++	++
Pac. nº 4	Fem.	22. 5. 2009	0	+	++	+++	+++
Pac. nº 5	Masc.	22. 5. 2009	+	*	++	++	+++
Pac. nº 6	Fem.	22. 5. 2009	0	*	+	++	+++
Pac. nº 7	Masc.	27. 5. 2009	+	*	++	++	+++
Pac. nº 8	Masc.	27. 5. 2009	+	*	+	++	+++
Pac. nº 9	Fem.	27. 5. 2009	+	++	+++	+++	+++
Pac. nº 10	Fem.	29. 5. 2009	0	+	++	+++	+++
Pac. nº 11	Masc..	29. 5. 2009	+	++	+++	+++	+++
Pac. nº 12	Masc.	29. 5. 2009	0	+	++	+++	+++
Pac. nº 13	Masc.	2. 6. 2009	0	+	++	++	+++
Pac. nº 14	Fem.	2. 6. 2009	0	+	++	+++	+++
Pac. nº 15	Fem.	2. 6. 2009	+	++	+++	+++	+++
			2 - —; 8 - 0; 6 - +;	2 - 0; 10 - +; 3 - ++;	2 - +; 9 - + +; 3 - +++;	1 - —; 6 - + +; 8 - +++;	1 - —; 2 - + +; 12 - +++;

LEYENDA :

DISMINUIDO ..... -  
 NO DISMINUIDO ..... 0  
 CONDICIÓN ..... la misma que una semana antes \*  
 LIGERMANTE DISMINUIDO ..... +  
 SIGNIFICATIVAMENTE MEJORADO ..++  
 NO ACTIVO ..... +++

25 La totalidad de los pacientes, eran de una edad mayor a los 18 años, y éstos estaban conformes con la investigación. Un mes antes de proceder al estudio, su condición, no se había tratado.

Los pacientes seleccionados, sufrían de unos síntomas de eccema atópico agudo. Cannabidiol – extracto de una masa de cáñamo técnica, con un porcentaje del 12 % de CBD (Cannabidiol).

30 Evaluación:

Primera semana: – Sólo se aprecia una ligera mejora (6).

Segunda semana: - Se apreciaba un progreso significativo, hacia una ligera mejora (10).

Tercera semana: - Se apreciaban unos efectos visibles de una mejora significativa (9), con unos signos de una ACTIVIDAD NO VISIBLE (3).

5 Cuarta semana: - Se apreciaba una predominante ACTIVIDAD NO VISIBLE (8), y una MEJORA SIGNIFICATIVA (6).

Quinta semana: - Se observaba una ACTIVIDAD NO VISIBLE (12).

Conclusiones

10 A partir de la segunda semana, la condición de la piel, había mejorado, de una forma visible y, a partir de la tercera semana, los síntomas atópicos, fueron desapareciendo, en la mayor parte de los pacientes. La máxima mejora, se registró en la cuarta semana y en la quinta semana.

15 3) Estudio del CANNABIDIOL sintético

Estudio del efecto del CANNABIDIOL sintético, en un eccema atópico, mediante la aplicación, en forma de un unguento, – con un porcentaje del 99,75 % de vaselina blanca, y un porcentaje del 0,03 % de CBD (Cannabidiol) (300 mg / kg).

20 Eccema atópico

Nº de paciente	Sexo	Fecha de inicio de la administración	Examinación Semana 1	Examinación Semana 2	Examinación Semana 3	Examinación Semana 4	Examinación Semana 5
Pac. nº 1	Masc.	4. 4. 2011	+	++	++	++	++
Pac. nº 2	Masc.	4. 4. 2011	0	+	++	+++	+++
Pac. nº 3	Fem.	4. 4. 2011	+	++	++	++	+++
Pac. nº 4	Fem.	4. 4. 2011	0	+	++	+++	++
Pac. nº 5	Masc.	7. 4. 2011	+	*	+++	++	+++
Pac. nº 6	Fem.	7. 4. 2011	0	+	+	+++	+++
Pac. nº 7	Fem.	7. 4. 2011	+	*	++	+++	+++
Pac. nº 8	Masc.	19. 4. 2011	+	++	++	++	+++
Pac. nº 9	Fem.	19. 4. 2011	+	++	++	+++	+++
Pac. nº 10	Fem.	19. 4. 2011	0	+	+++	+++	+++
Pac. nº 11	Masc.	21. 4. 2011	+	++	++	+++	+++
Pac. nº 12	Masc.	21. 4. 2011	+	+	++	+++	+++
Pac. nº 13	Fem.	21. 4. 2011	0	+	++	+++	+++
Pac. nº 14	Fem.	21. 4. 2011	0	+	+++	++	+++
Pac. nº 15	Fem.	21. 4. 2011	+	++	+++	+++	+++
			6 – 0; 9 - + ;	9 - + ; 6 - + ;	1 - + ; 10 - + ; 4 - + + + ;	2 - + + : 13 - + + + ;	2 - + + : 13 - + + + ;

LEYENDA :

DISMINUIDO ..... –  
 NO DISMINUIDO ..... 0  
 CONDICIÓN ..... la misma que una semana antes \*

LIGERMANTE DISMINUIDO ····· +
SIGNIFICATIVAMENTE MEJORADO ++
NO ACTIVO ······ +++

CBD = CANNABIDIOL

5 La totalidad de los pacientes, eran de una edad mayor a los 18 años, y éstos estaban conformes con la investigación. Un mes antes de proceder al estudio, su condición, no se había tratado.

Los pacientes seleccionados, sufrían de unos síntomas de eccema atópico agudo. Cannabidiol – CBD sintético – 90 % puro.

10 Evaluación:

Primera semana: – No se apreciaba ninguna disminución (del eccema), en comparación con la obtenida con el extracto, y existía una mejora menor, en un alto porcentaje (9).

15 Segunda semana: - En comparación con el extracto, se observaba un desarrollo más significativo, hacia una LIGERA MEJORA (10 y, así mismo, también, hacia una mejora más significativa (6)

20 Tercera semana: - Se apreciaban un efecto visible – UNA MEJORA SIGNIFICATIVA (10), con unos signos de NO ACTIVO (4).

Cuarta semana: - NO ACTIVO (5), con una condición prevalente de una MEJORA SIGNIFICATIVA (10).

25 Quinta semana: - Se observaba una condición prevalente correspondiente a NO ACTIVO (13). No se observó ningún caso de empeoramiento.

Conclusiones

30 Este estudio, ha probado el hecho de que, el cannabidiol el cual se ha producido de una forma sintética, es más efectivo que el cannabidiol el cual se encuentra contenido en el extracto, procedente de la masa verde de Cannabis sativa. Los resultados obtenidos, indican el hecho de que, el Cannabidiol producido de una forma sintética, es ya más efectivo, a partir de la quinta semana de la aplicación. No se registró ningún empeoramiento de la condición, en los pacientes pertenecientes al estudio.

35 4) Estudio del compuesto del extracto de la masa verde de Cannabis sativa, técnica, la cual contiene CBD (Cannabidiol) y BOSWELLIA SERRATA

40 Estudio del compuesto del BOCANOL, en un eccema atópico, mediante la aplicación de éste, en forma de un ungüento, compuesto por un porcentaje del 93,75 % de vaselina blanca, un porcentaje del 0,25 % de extracto de masa verde de Cannabis sativa (300 mg / kg de CBD – [Cannabidiol] -), y un porcentaje del 6 % de Boswellia serrata.

Eccema atópico

Nº de paciente	Sexo	Fecha de inicio de la administración	Examinación Semana 1	Examinación Semana 2	Examinación Semana 3	Examinación Semana 4	Examinación Semana 5
Pac. nº 1	Fem.	10. 8. 2009	0	+	+++	η	*
Pac. nº 2	Fem.	10. 8. 2009	+	++	+++	*	*
Pac. nº 3	Fem..	12. 8. 2009	+	++	+++	*	*
Pac. nº 4	Masc..	12. 8. 2009	+	++	+++	*	*
Pac. nº 5	Fem.	12. 8. 2009	+	+	–	–	++
Pac. nº 6	Masc.	17. 8. 2009	–	+	++	+++	*
Pac. nº 7	Fem.	17. 8. 2009	0	++	++	+++	*
Pac. nº	Fem..	17. 8. 2009	+	++	+++	*	*

8							
Pac. n° 9	Masc.	18. 8. 2009	+	+++	+	η	*
Pac. n° 10	Masc.	18. 8. 2009	+	++	+++	*	++
Pac. n° 11	Fem..	20. 8. 2009	+	++	+++	*	*
Pac. n° 12	Fem.	20. 8. 2009	+	++	+++	*	*
			1 -- ; 2 - 0; 9 - +;	3 - + ; 8 - + + ; 1 - + + + ;	1 -- ; 2 - + + ; 9 - + + + ;	1 -- ; 11 - + + + ;	2 - + η ; 10 - + + + ;

**LEYENDA :**

DISMINUIDO ..... -  
 NO DISMINUIDO ..... 0  
 CONDICIÓN ..... la misma que una semana antes \*  
 LIGERAMENTE DISMINUIDO ..... +  
 SIGNIFICATIVAMENTE MEJORADO ++  
 NO ACTIVO ..... +++

BOCANOL.- Compuesto / mezcla de extracto verde de cáñamo técnico (THC < 0,3 %), en una concentración correspondiente a un porcentaje del 0,25 % de Boswellia serrata, en una concentración del 6 %.

5 La totalidad de los pacientes, eran de una edad mayor a los 18 años, y éstos estaban conformes con la investigación. Un mes antes de proceder al estudio, su condición, no se había tratado.

Los pacientes seleccionados, sufrían de unos síntomas de eccema atópico agudo.

10 Evaluación:

Primera semana: – En comparación con los estudios previamente realizados, casi la mayoría de los pacientes, habían mejorado ligeramente.

15 Segunda semana: - Se observaba un rápido inicio del efecto del Bocanol, conduciendo a una mejora significativa (8), y a una NO ACTIVIDAD (1).

20 Tercera semana: - Se apreciaban unos síntomas significativos de la eliminación del eccema, dando como resultado una NO ACTIVIDAD (9).

Cuarta y quinta semanas: - Prevalcía una condición de NO ACTIVIDAD (11 – 10).

Conclusiones

25 La composición / mezcla del extracto de masa verde de Cannabis sativa, mostró una efectividad y un inicio más rápido del proceso de curación, en comparación con los componentes individuales en las mezclas relevantes (extracto de masa de Cannabis sativa y de los ácidos de Boswellia Serrata).

30 5) Estudio de una composición a base de CANNABIDIOL sintético y BOSWELLIA SERRATA.

Estudio del efecto del BOCANOL, en un eccema atópico, mediante la aplicación de éste, en forma de un ungüento, compuesto por un porcentaje del 93,75 % de vaselina blanca, un porcentaje del 0,3 % Cannabidiol sintético (300 mg / kg) y un porcentaje del 6 % de Boswellia serrata.

35 Eccema atópico

N° de paciente	Sexo	Fecha de inicio de la administración	Examinación Semana 1	Examinación Semana 2	Examinación Semana 3	Examinación Semana 4	Examinación Semana 5
Pac. n° 1	Masc.	3. 5. 2011	+	+	++	+++	*
Pac. n° 2	Masc.	3. 5. 2011	+	+++	+	*	*
Pac. n°	Fem..	3. 5. 2011	+	++	+++	*	*

3							
Pac. n° 4	Fem.	10. 5. 2011	+	++	+++	*	*
Pac. n° 5	Fem.	10. 5. 2011	+	++	+++	+++	*
Pac. n° 6	Masc.	12. 5. 2011	+	++	+++	+++	*
Pac. n° 7	Masc.	12. 5. 2011	0	+	+++	+++	*
Pac. n° 8	Fem..	12. 5. 2011	+	++	+++	*	*
Pac. n° 9	Fem..	16. 5. 2011	+	+++	*	*	*
Pac. n° 10	Fem..	16. 5. 2011	+	++	+++	*	++
Pac. n° 11	Fem..	16. 5. 2011	+	+++	+++	*	*
Pac. n° 12	Fem.	16. 5. 2011	+	+++	+++	*	*
			1 - 0 , 11 - +;	2 - + ; 8 + + ; 4 - + + + ;	1 - + + ; 11 - + + + ;	12 - + + + ;	12 - + + + ;
<b>LEYENDA :</b>							
DISMINUIDO ..... -							
NO DISMINUIDO ..... 0							
CONDICIÓN ..... la misma que una semana antes *							
LIGERMANTE DISMINUIDO ..... +							
SIGNIFICATIVAMENTE MEJORADO ++							
NO ACTIVO ..... +++							

BOCANOL.- Compuesto / mezcla de extracto verde de cáñamo técnico (THC < 0,3 %), en una concentración correspondiente a un porcentaje del 0,25 % de Boswellia serrata, en una concentración del 6 %.

- 5 La totalidad de los pacientes, eran de una edad mayor a los 18 años, y éstos estaban conformes con la investigación. Un mes antes de proceder al estudio, su condición, no se había tratado.

Los pacientes seleccionados, sufrían de unos síntomas de eccema atópico agudo.

10 Evaluación:

Primera semana: – Se observó un rápido efecto, el cual conducía a una LIGERA MEJORA (11).

- 15 Segunda semana: - Continúa el rápido efecto del BOCANOL, conduciendo a una SIGNIFICATIVA MEJORA (6) y a una NO ACTIVIDAD (4).

Tercera semana: - Se apreciaban unos síntomas significativos de la eliminación del eccema, que conducen a una NO ACTIVIDAD (11).

- 20 Cuarta y quinta semanas: - Prevalcían de una forma significativa los síntomas de una condición de NO ACTIVIDAD (12).

Conclusiones

- 25 En este estudio, la compasión / mezcla (BOCANOL) de cannabidiol sintético, y de Boswellia serrata, probaron, de una forma ambigua, una mejor efectividad y un inicio más temprano del proceso de curación, que el correspondiente al BOCANOL el cual contenía extracto de cáñamo. Así, de este modo, puede presumirse el hecho de que, el cannabidiol producido de una forma sintética, de una forma distinta a que se produce a partir de un extracto de masa verde de cáñamo, no contiene ninguna sustancia potencialmente irritante.

- 30 La composición con cannabidiol sintético, la cual es el objetivo de la presente invención, recibió la mejor clasificación, en los ensayos clínicos efectuados.

- 35 Los resultados de los ensayos clínicos llevados a cabo, prueban, de una forma inequívoca, el alto efecto sinérgico de la nueva composición, el cual se manifiesta por un efecto, en el tratamiento, manifiestamente más claro y



significativo, desde el punto de vista estadístico. La composición en cuestión, demuestra su efecto aliviante, ya después de una semana de su aplicación, de una forma distinta a las sustancias individuales, cuyo efecto, se convierte en manifiesto, únicamente después de un transcurso de tiempo de tres semanas.

5 Con objeto de asegurar la evaluación efectiva, cabe destacar el hecho de que, las concentraciones de los ingredientes activos específicos, eran las mismas que las correspondientes a las de los estudios con únicamente un ingrediente activo. El mezclado, era sencillo, de una forma intencionada, con únicamente vaselina farmacéutica, con objeto de prevenir o evitar la distorsión de la evaluación, debido al efecto potencial de otros ingredientes.

10 Uso clínico

15 El efecto sinérgico de una composición basa en cannabidiol (CBD) y los ácidos boswéllicos, alivia o mitiga las enfermedades inflamatorias de la piel. El factor de relación o cociente del cannabidiol con respecto a los ácidos boswéllicos, depende del tipo de inflamación a ser curada, mediante la formulación en concordancia con la presente invención. Si se desea suprimir los leucotrienos, más que otros agentes, el contenido de ácidos boswéllicos, es decir, de extracto de *Boswellia serrata*, debe entonces ser mayor. Si se desea suprimir más el efecto no deseable de las prostaglandinas y de los tromboxanos, entonces, el contenido de cannabidiol, debe incrementarse. Una composición para el tratamiento de las enfermedades de la piel, puede aplicarse, de una forma exitosa, para tratar las siguientes enfermedades: el eccema, el eccema atópico, la psoriasis, el acné, la dermatitis alérgica, la dermatitis por contacto, y la seborrea.

20 Una composición para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en concordancia con la presente invención, puede utilizarse externamente (en la piel, en la membrana mucosa) y ésta puede producirse en forma de un aceite, en forma de una crema, en forma de un ungüento, en forma de píldoras, y en forma de cápsulas.

25

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Una composición para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias de la piel, de una forma particular, para el tratamiento del eccema atópico, caracterizado por el hecho de que, ésta, contiene un porcentaje del 0,01 – 20 %, en peso, de ácidos boswéllicos, en forma de un extracto o de un aislamiento de plantas de la familia de la Boswellia (Burseraceae), o en forma de sales de estos ácidos, y porcentaje del 0,001 – 30 %, en peso, de cannabidiol.
- 10 2.- Una composición para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias de la piel, según la reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que, el cannabidiol, es en forma de un extracto o de un aislamiento de la planta de la familia de la cannabis sativa.
- 15 3.- Una composición para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias de la piel, según la reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que, el cannabidiol, es de un origen sintético.
- 20 4.- Una composición para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias de la piel, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por el hecho de que, los extractos los cuales contienen ácidos boswéllicos o sus sales, y cannabidiol, se disuelven en un disolvente lipotrópico, seleccionado de entre el grupo consistente en los triglicéridos, los hidrocarburos, los alcoholes, las cetonas, los ésteres y los éteres.
- 25 5.- Una composición para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias de la piel, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por el hecho de que, los extractos los cuales contienen ácidos boswéllicos o sus sales, y cannabidiol, se disuelven en el aceite procedente de las semillas de Cannabis sativa.
- 30 6.- Una composición para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias de la piel, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por el hecho de que, los extractos los cuales contienen ácidos boswéllicos o sus sales, y cannabidiol, se disuelven en un disolvente hidrofílico, seleccionado de entre el grupo consistente en los alcoholes alifáticos polares, o en sus mezclas con agua.
- 35 7.- Una composición para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias de la piel, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizada por el hecho de que, ésta, contiene por lo menos uno de los agentes seleccionados de entre el grupo consistente en los codisolventes, los emulsionantes y los estabilizantes, para la estabilidad incrementada de las soluciones, de las emulsiones, de los ungüentos de las materias en polvo, de los granulados, de las píldoras y de las pastas, y mejorantes o potenciadores de la penetración, para la biodisponibilidad incrementada de los ácidos boswéllicos o sus sales, y del cannabidiol sintético.
- 40 45 8.- El uso de una composición para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias de la piel, de una forma particular, del eccema atópico, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la administración tópica sobre la piel, para suprimir los síntomas, y para tratar el efecto inflamatorio de la enfermedad.
- 50