

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 875**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/185** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2008 PCT/DE2008/001581**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2009 WO09039843**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2008 E 08833341 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 2192911**

54 Título: **Extracto vegetal de cannabis pobre en THC para el tratamiento de enfermedades**

30 Prioridad:

**26.09.2007 DE 102007046086**

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

**05.12.2018**

73 Titular/es:

**BIONORICA SE (100.0%)  
Kerschensteinerstraße 11-15  
92318 Neumarkt, DE**

72 Inventor/es:

**KLÄGER, REGINA;  
KLÄGER, RUDOLPH y  
LETZEL, HEINZ**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 692 875 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

Extracto vegetal de cannabis pobre en THC para el tratamiento de enfermedades

5 La presente invención se refiere a un extracto vegetal de una variedad pobre en tetrahidrocannabinol (TCH) de *Cannabis sativa* subsp. *sativa* para el tratamiento de enfermedades. Además, la invención se refiere a la preparación del extracto así como a composiciones farmacéuticas o tópicas que contienen este extracto y a sus usos.

10 El género vegetal *Cannabis* pertenece a la familia de las *Cannabaceae* y, según los conocimientos más recientes, se compone de una única especie (*Cannabis sativa*), que se presente en tres subespecies: cáñamo industrial (*Cannabis sativa* subsp. *sativa*) L., cáñamo índico (*Cannabis sativa* subsp. *indica*) (Lam.) y cáñamo ruderal (*Cannabis sativa* var. *spontanea*). En función del fin de uso se diferencia entre cáñamo estupefaciente o medicinal con el principio activo THC así como cáñamo industrial y decorativo.

15 El cannabis es popular como materia prima renovable a causa de su cultivo que no plantea problemas y su completo aprovechamiento. No se necesita ningún tipo de herbicida, ya que las plantas, incluso después de pocos días, cubren el suelo con sombra por completo, de modo que ninguna mala hierba encuentra ya luz. Además, el cannabis es extremadamente resistente a plagas y de cuidado fácil. El cannabis produce más biomasa que cualquier otra planta de producción doméstica, se puede emplear de forma extremadamente diversa en la industria y es estimada a causa de su gran durabilidad, compatibilidad con el medio ambiente y bajo balance energético.

20 A partir del cannabis se puede producir una pluralidad de distintos productos de todos los campos de la vida cotidiana, tales como por ejemplo materiales (planchas de materiales de construcción, materiales aislantes, material de junta, etc.), productos cosméticos (cremas, aceite para masajes, jabón, etc.), alimentos (piensos, aceite, margarinas, grasas, etc.), aceites, productos de aceite (aceite para la producción de tintas de impresión o de pinturas al óleo así como emplastes y masillas, plásticos de aceite, tensioactivos), papeles, no tejidos, celulosas, materiales aislantes y materiales (fibras cortas y largas) naturales.

25 En las plantas de cannabis se encuentran como ingredientes los denominados cannabinoides. Se estima que la resina de la planta de cannabis contiene más de 70 cannabinoides distintos, de los que algunos, por ejemplo THC, tienen efectos psicotrópicos. Las estructuras diana de los cannabinoides en caso de la entrada en el organismo humano son los receptores de cannabinoide CB-1 y CB-2 del sistema de endocannabinoide. Es un ligando fisiológico de estos receptores el derivado de ácido araquidónico anandamida. Actualmente se conoce sobre todo el cannabinoide THC como principio activo médico. Así, se puede aplicar por ejemplo el THC semisintético, dronabinol, en Alemania y en otros países como estupefaciente sujeto a receta médica (nombre comercial *Marino*® en caso de anorexia y caquexia en pacientes con VIH y SIDA, y como antiemético en caso de náuseas y vómitos con terapia con citostáticos y radioterapia en el marco de una terapia contra el cáncer. El derivado de THC completamente sintético Nabilon tiene una indicación similar. Además, el THC se encuentra en la fase de prueba clínica para el tratamiento de glaucomas y enfermedades autoinmunitarias, tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Un cannabinoide conocido adicional, no obstante, no psicoactivo, de plantas de cáñamo hembra de *Cannabis sativa* es el cannabidiol (CBD). Medicamento actúa como espasmolítico y ansiolítico, antiinflamatorio, contra náuseas y reduciendo la presión ocular interna.

30 El documento WO 2005/072719 describe un extracto vegetal que contiene al menos un cannabinoide ácido y que presenta al mismo tiempo un contenido reducido en THC del 0-5 % en peso. Este extracto vegetal se obtiene preferentemente de las flores de las variedades *Cannabis sativa* subsp. *sativa* y *Cannabis sativa* subsp. *indica* mediante procedimientos de extracción líquida, preferentemente en condiciones no descarboxilantes. Las condiciones no descarboxilantes son necesarias para mantener lo más reducido posible el contenido en THC. Aparte se menciona ciertamente el uso de los extractos vegetales para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cutáneas inflamatorias, tales como por ejemplo dermatitis o psoriasis, sin embargo sin ningún tipo de dato experimental que pudiera demostrar la eficacia.

35 El documento WO02/32420 desvela un procedimiento para la preparación de un extracto de cannabis a partir de variedades de cannabis pobres en THC que comprende las etapas del secado, la trituración y la extracción, así como los correspondientes extractos para la producción de un medicamento para el tratamiento de enfermedades tales como asma.

40 Además se desvela en el documento US 2007/0060639 una composición farmacéutica que comprende al menos un cannabinoide tricíclico para la administración intranasal. Además se describe el uso de esta composición farmacéutica en rinitis alérgica.

45 Un ejemplo de un procedimiento para la preparación de un extracto de cannabis se desvela en el documento US 2003/0017216A1. Para esto se mezcla el material vegetal con un disolvente, por ejemplo, isopropanol, durante un periodo determinado de tiempo. A este respecto, el periodo de tiempo es menor que el que sería necesario para obtener una concentración de equilibrio de cannabinoides disueltos en el disolvente. A continuación se separan el disolvente y los cannabinoides disueltos del material vegetal.

La eficacia médica de un extracto vegetal de la variedad pobre en THC *Cannabis sativa* subsp. *sativa* hasta ahora no se ha tenido en cuenta en absoluto y no se ha examinado. Un extracto vegetal de este tipo tendría no solo la ventaja de la facilitación económica; por el cultivo legal de variedades pobres en THC, tales como por ejemplo Futura 75, se evita por completo además sobre todo un posible conflicto en relación con la ley de estupefacientes.

Las enfermedades del grupo de enfermedades de causa alérgica e inmunológica se tratan actualmente sobre todo con los preparados de cortisona lastrados con efectos secundarios (conocidos también como preparados de glucocorticoides) o inhibidores de calcineurina (de la clase de los citostáticos). No obstante, la extensión del área de la piel que se puede tratar por vía tópica tanto en los preparados de cortisona como en los inhibidores de calcineurina se limita por el hecho de que con una administración sobre una gran superficie se tiene que contar con una reabsorción sistémica relevante a través del área cutánea tratada. Con ello surten efecto de forma clínicamente relevante los efectos secundarios de los dos principios terapéuticos en todo el cuerpo.

Además de la limitación de la extensión del área de la piel que se puede tratar, también está limitada la duración de la terapia. No obstante, en el caso de muchos síntomas sujetos a cortisona o que se pueden tratar solo por inhibidores de calcineurina, tales como por ejemplo en el caso de la neurodermitis, se trata de enfermedades crónicas y, por tanto, que necesitan un tratamiento permanente con un considerable padecimiento de los pacientes afectados. El tratamiento con inhibidores de calcineurina está limitado a como máximo cuatro semanas por ciclo. Algo similar se aplica al tratamiento con preparados de cortisona. En ambos casos, después de la interrupción de la terapia, médicamente necesario para evitar efectos secundarios graves y en parte irreversibles, se tiene que contar con una exacerbación aguda y extremadamente molesta para el paciente de sus síntomas ("efecto rebote").

Para el tratamiento con cortisona no existe ningún esquema fijo con respecto a los efectos secundarios locales. No obstante, fundamentalmente se tiene que contar con una considerable atrofia de las áreas cutáneas tratadas. Además de cambios en la piel cosméticos que limitan la calidad de vida ("piel coriácea"), que tienen una considerable relevancia sobre todo en caso de afectación por la enfermedad en la zona facial, se observan también cambios en la piel funcionalmente relevantes. Las atrofia de la piel conllevan sobre todo una vulnerabilidad patológicamente aumentada de las áreas de la piel tan delgadas como el papel.

A pesar de que tanto los preparados de cortisona como los inhibidores de calcineurina en la mayor parte de los pacientes muestran una buena eficacia, el cumplimiento terapéutico es relativamente bajo a causa de los efectos secundarios que se han mencionado anteriormente y, por tanto, temidos. Con frecuencia, los pacientes asumen los síntomas de su enfermedad por miedo a los efectos secundarios del grupo mencionado de sustancias.

Por tanto, es objetivo de la presente invención facilitar un medicamento eficaz y sin efectos secundarios para el tratamiento de enfermedades, preferentemente para el tratamiento de enfermedades del grupo de enfermedades de causa alérgica e inmunológica, a base vegetal, que no solo sea económico y sencillo de facilitar, sino que también, a causa de la aparición rápida y convincente de su acción y (hasta ahora) ningún efecto secundario, consiga un cumplimiento terapéutico muy elevado en los pacientes. En un primer aspecto se resuelve el objetivo de la presente invención mediante un extracto vegetal de las flores y las hojas próximas a las flores y/o los tallos y/o las raíces y/o las semillas, preferentemente de las flores y las hojas próximas a las flores de una variedad pobre en tetrahidrocannabinol (THC) de *Cannabis sativa* subsp. *sativa* para el tratamiento de enfermedades (en lo sucesivo "extracto vegetal").

En el marco de la presente invención, por una "variedad pobre en tetrahidrocannabinol (THC)" se entiende aquella que en un extracto vegetal de este tipo presenta menos del 5 %, preferentemente menos del 2 %, en particular menos del 0,5 al 0,2 % o del 0,1 o el 0 % (% en peso) de contenido en THC. En particular, por ello se ha de entender aquellas cantidades de THC que no representan una concentración clínicamente relevante.

Sorprendentemente, mediante los ensayos llevados a cabo en el marco de la invención se ha podido demostrar que este extracto vegetal muestra una eficacia comparable o incluso superior a la de cortisona y calcineurina (¡sin sus efectos secundarios!) con respecto a enfermedades del grupo de enfermedades de causa alérgica e inmunológica. En pacientes con neurodermitis de curso clínicamente muy espectacular, la necesidad que se encuentra en primer plano en casi todos los pacientes de la mitigación del prurito se pudo mejorar prácticamente de forma espectacular en comparación con los inhibidores de calcineurina o cortisona prescritos anteriormente. La relevancia clínica se desprende de las consecuencias secundarias de este síntoma patognomónico cardinal de la neurodermitis: rascado hasta el sangrado en las áreas cutáneas afectadas a causa del prurito incoercible con liquenificación consecutiva. A diferencia de la influencia en el síntoma que comienza solo en el intervalo de días (prurito) tras la terapia con cortisona, con el extracto vegetal pobre en THC en una forma de administración farmacéuticamente adecuada se puede mejorar el síntoma patognomónico del prurito en el intervalo de pocos minutos. Mediante esta mejora de la sintomática clínica que se encuentra en primer plano del "prurito" se mejoran de forma clínicamente visible también síntomas secundarios, tales como lesiones cutáneas debido al rascado con sangrados, seguido de posterior liquenificación, en el intervalo de pocos días. Esto de máxima importancia sobre todo en el caso de mujeres o en la zona facial.

Además, este extracto vegetal hasta ahora no ha mostrado ningún tipo de efecto secundario. De este modo no se tienen que temer todos los efectos secundarios que se han mencionado anteriormente en el tratamiento con cortisona o inhibidores de calcineurina o los mismos, en particular con respecto a los efectos secundarios tópicos de una terapia prolongada con cortisona, incluso se pueden curar. El uso de cortisona e inhibidores de calcineurina se puede evitar por completo. De este modo, para pacientes que hasta ahora para las clases mencionadas de sustancias eran resistentes a terapia o en los que los efectos secundarios ya eran graves o que habían rechazado la terapia con estos grupos de sustancias se presenta un enfoque terapéutico completamente nuevo.

Además se ha podido mostrar un efecto antimicótico clínicamente evidente, pero hasta ahora tampoco sospechado, que resultaría ser, tanto por vía tópica como por vía sistémica, muy valioso, sobre todo a causa de su rápida aparición de la acción, en el espectro terapéutico adicional. Esta eficacia se refiere tanto a saprofitos como a dermatofitos y levaduras. La relevancia de este efecto antimicótico se desprende, más allá de la eficacia hasta ahora pobre o libre de efectos secundarios, tanto de la necesidad de la aplicación de antimicóticos tales como metronidazol (tanto por vía tópica como por vía sistémica) en distintas enfermedades cutáneas como su potencial nada despreciable de efectos secundarios.

De acuerdo con la sorprendente eficacia que se ha indicado anteriormente del extracto vegetal de la presente invención se usa este extracto para la preparación de un fármaco preferentemente para el tratamiento de neurodermitis, eccema de contacto, alergias, la prevención o el tratamiento de reacciones fototóxicas, el tratamiento de dermatosis pruriginosas inflamatorias, rosácea, dermatitis perioral, acné, acné conglobata, psoriasis, (vulgar, artritis psoriásica, pustulosa), picaduras de mosquito, atrofia cutánea (en particular también cambios cutáneos debidos a cortisona), rinitis alérgica, rinitis medicamentosa, conjuntivitis, otitis externa, asma bronquial, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, sarcoidosis, o enfermedades inflamatorias-reumáticas de las partes blandas o articulaciones así como micosis. Por dermatosis pruriginosas inflamatorias en el sentido de la presente invención se entiende en particular enfermedades seleccionadas del grupo compuesto por rosácea, dermatitis perioral, psoriasis vulgar, psoriasis pustulosa, acné, acné conglobata.

Por enfermedades inflamatorias-reumáticas en el sentido de la presente invención se entiende enfermedades seleccionadas del grupo compuesto por poliartritis crónica, enfermedad de Bechterew, artropatía psoriásica, polimialgia reumática, colagenosis y vasculitis.

En el marco de la presente invención se entiende por el término "neuroderm(at)itis" (incluso mejor: dermatitis atópica o "eccema atópico") una enfermedad cutánea que aparece cada vez con más frecuencia por brotes, que afecta sobre todo a adolescentes. La piel de un afectado por neurodermitis en la fase aguda es muy sensible y puede reaccionar de forma alérgica a factores estresantes psíquicos y físicos así como a toda una serie de factores patógenos y ambientales individualmente diferentes. En la fase aguda, la piel está inflamada y el afectado padece muy en especial el prurito insoportable. En la medida de lo que se sabe, a la neurodermitis no subyace ninguna enfermedad de los órganos internos, sino procesos inflamatorios que producen radicales libres de las capas externas de la piel, de tal modo que mediante la administración externa en una forma de aplicación tópica mediante una composición dermatológica o cosmética por ejemplo en forma de pomadas, cremas o geles se puede influir en este caso de forma positiva.

Las "micosis" en el sentido de la presente invención son enfermedades fúngicas que se desencadenan la mayoría de las veces por hongos filamentosos u hongos gemíparos. En este caso se diferencia entre micosis superficiales y sistémicas. Las micosis superficiales pueden afectar a todo el cuerpo, el más conocido es el pie de atleta (dermatofitosis del pie), pero también pueden estar afectadas las mucosas (candidiasis o candidosis).

Además pueden estar presentes simultáneamente micosis y neurodermitis, en particular en pliegues de la piel (fosa poplítea, etc.).

El extracto vegetal de la presente invención se puede obtener mediante cualquier procedimiento de extracción conocido por el experto en la materia. Para extractos que se pueden usar al mismo tiempo como formas farmacéuticas líquidas de aplicación directa son adecuados los siguientes agentes de extracción: agua fría, solución salina, ácido acético diluido, vino fortificado, mezclas de etanol-agua, etanol, otros alcoholes de bajo peso molecular, acetona, ésteres, éteres y mezclas de los mismos. Para la obtención de extractos secos son habituales y conocidos por el experto en la materia metanol, disolventes orgánicos tales como acetona, éteres, diclorometano así como gases supercríticos, extracción al vacío y liofilización. En este caso se puede seleccionar entre métodos de extracción sencillos, seleccionados del grupo compuesto por maceración en reposo, maceración en movimiento, digestión, percolación, repercolación, evacolación y diacolación y procedimientos de extracción especiales, seleccionados del grupo compuesto por una combinación de maceración y percolación, extracción ultrasónica, extracción a contracorriente y extracción con separadores, centrífugas y decantadores. Estos procedimientos son conocidos por el experto en la materia y se hace referencia a modo de ejemplo a Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis (5ª edición, tomo 2; pág. 1026-1030 Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1991)). Como material de partida se pueden emplear plantas o partes vegetales frescas, sin embargo habitualmente se parte de plantas y/o partes vegetales secas que se pueden triturar mecánicamente antes de la extracción. En este

caso son adecuados todos los métodos de trituración conocidos por el experto en la materia, como ejemplo se menciona la molturación con un mortero.

5 Como disolventes para la realización de las extracciones se pueden usarse, tal como se ha mencionado anteriormente, todos los disolventes con una cierta polaridad, preferentemente disolventes orgánicos, agua (destilada o no destilada) o mezclas de disolventes orgánicos y agua, en particular alcoholes de bajo peso molecular, ésteres, hidrocarburos, cetonas o hidrocarburos con contenido en halógeno con contenidos más o menos elevados de agua. Son ejemplos disolventes próticos (agua, alcoholes, ácidos, aminas primarias y secundarias) y apróticos (acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, triamida de ácido hexametilfosfórico, nitrometano, *terc*-aminas). Es particularmente preferente la extracción con agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, pentano, 10 hexano, heptano, acetona, cloroformo, polipropilenglicoles, polietilenglicoles, acetato de etilo, diclorometano, triclorometano así como mezclas de los mismos. La extracción se realiza por norma general a de 15 a 25 °C (extractos acuosos) o de 20 a 35 °C (alcoholes de bajo peso molecular), en principio preferentemente a temperatura ambiente, para proteger de forma fiable los componentes del extracto sensibles a temperatura. Después de la 15 extracción, los extractos en bruto obtenidos se pueden someter dado el caso a otras etapas habituales, tales como por ejemplo purificación, concentración y/o decoloración. En caso deseado, los extractos producidos de este modo se pueden someter por ejemplo a una separación selectiva de ingredientes individuales indeseados. Los extractos se pueden someter también a continuación por ejemplo a un secado por pulverización o liofilización. Por el término "extracto" de acuerdo con la presente invención se entiende por consiguiente una sustancia y/o una mezcla de 20 sustancias que se obtiene mediante una o varias etapas de extracción y/u otras etapas del procedimiento de la planta del cáñamo.

En una forma de realización particularmente preferente se obtiene el extracto vegetal de la presente invención con un medio de extracción, disolvente y/o mezcla de disolventes seleccionados del grupo compuesto por agua, solución 25 salina, alcoholes de bajo peso molecular, acetona, ésteres y éteres. A este respecto se usa preferentemente como medio de extracción solución salina al 0,9 %, etanol o isopropanol, preferentemente etanol al 90 % o isopropanol al 70 %.

Según una forma de realización preferente de la presente invención, para la obtención del extracto vegetal se usa la 30 variedad de *Cannabis sativa* subsp. *sativa* pobre en THC Futura 75. Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un extracto vegetal a partir de las flores y las hojas próximas a las flores de una *Cannabis sativa* subsp. *sativa* pobre en THC, que comprende las etapas de a) secado de las flores y/o las hojas próximas a las flores y/o los tallos y/o las raíces y/o las semillas, b) trituración de las flores y/o las hojas próximas a las flores y/o los tallos y/o las raíces y/o las semillas y c) extracción de las flores y/o las hojas próximas a 35 las flores y/o los tallos y/o las raíces y/o las semillas. Preferentemente se lleva a cabo el procedimiento con las flores y/o las hojas próximas a las flores, ya que aquí está contenida la mayor parte de principio activo.

Según un tipo de realización preferente, la extracción comprende las etapas C-1) mezcla de las flores y las hojas próximas a las flores durante 24 h-48 h o 12 h-48 h con un medio de extracción a temperatura ambiente y C-2) 40 filtración del extracto.

En otra forma de realización más preferente, el procedimiento de la presente invención comprende la etapa de liofilización del extracto obtenido y/o extracción al vacío del extracto obtenido. En una forma de realización preferente, el procedimiento de la presente invención usa como medio de extracción disolvente y/o mezclas de 45 disolventes seleccionados del grupo compuesto por agua, solución salina, alcoholes de bajo peso molecular, acetona, ésteres y éteres, preferentemente solución salina al 0,9 %, etanol o isopropanol, preferentemente etanol al 90 % o isopropanol al 70 %.

En una forma de realización particularmente preferente se usa en los procedimientos de la presente invención la 50 variedad de *Cannabis sativa* subsp. *sativa* pobre en THC Futura 75. Sin embargo, se puede sustituir también por cualquier otra variedad de *Cannabis sativa* con un contenido en THC según el respectivo estado de las regulaciones legales nacionales (en la ley de estupefacientes alemana actualmente del 0,2 %). Otro objeto de la presente invención comprende una composición farmacéutica que comprende un extracto vegetal, preferentemente de las flores y las hojas próximas a las flores de una variedad de *Cannabis sativa* pobre en THC, preferentemente la 55 variedad de *Cannabis sativa* subsp. *sativa* pobre en THC Futura 75.

La invención se refiere asimismo a una composición cosmética o dermatológica en una forma de aplicación tópica, que comprende un extracto vegetal, preferentemente de las flores y las hojas próximas a las flores de una variedad 60 de *Cannabis sativa* pobre en THC, preferentemente de la variedad de *Cannabis sativa* subsp. *sativa* pobre en THC Futura 75.

En una forma de realización particular, la composición farmacéutica o dermatológica comprende además coadyuvantes y aditivos farmacéuticamente adecuados. Los agentes o las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan con vehículos sólidos o líquidos o diluyentes habituales y coadyuvantes farmacéuticos y 65 técnicos habituales de forma correspondiente al tipo de administración deseado con una dosificación adecuada de forma en sí conocida. Las preparaciones preferentes consisten en una forma de administración que es adecuada

para una administración tópica, oral inhalada, intranasal, entérica o parenteral, por ejemplo i.p. (intraperitoneal), i.v. (intravenosa), i.m. (intramuscular) o percutánea. Tales formas de administración son por ejemplo comprimidos, comprimidos con cubierta pelicular, grageas, píldoras, cápsulas, polvos, cremas, pomadas, lociones, líquidos, tales como jarabes, geles, líquidos inyectables, por ejemplo para la inyección i.p., i.v., i.m. o percutánea, sprays nasales, pero también sprays para inhalación, etc. Además son adecuadas también formas de absorción retardada, tales como preparaciones implantables, así como supositorios. A este respecto, las preparaciones individuales liberan los extractos de acuerdo con la invención en función de su tipo gradualmente o la totalidad de la cantidad en un tiempo breve al cuerpo. Para la administración oral se pueden emplear cápsulas, píldoras, comprimidos, grageas y líquidos u otras formas de administración orales conocidas como preparados farmacéuticos. En este caso, los fármacos pueden estar formulados de tal modo que liberan los principios activos en un tiempo breve y los liberan al cuerpo o presentan un efecto de absorción retardada, de tal modo que se consigue un suministro de principio activo al cuerpo lento de mayor duración. Las unidades de dosificación pueden contener, aparte de al menos un extracto vegetal de acuerdo con la invención, uno o varios vehículos farmacéuticamente compatibles, por ejemplo sustancias para el ajuste de la reología del fármaco, sustancias con actividad superficial, promotores de la solubilidad, microcápsulas, micropartículas, granulados, diluyentes, aglutinantes, tales como almidón, azúcar, sorbitol y gelatina, además cargas tales como ácido silícico y talco, lubricantes, colorantes, aromas y otras sustancias.

Se pueden obtener comprimidos correspondientes por ejemplo mediante mezcla del extracto de acuerdo con la invención con coadyuvantes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes tales como dextrosa, azúcar, sorbitol, manitol, polivinilpirrolidona, disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden estar compuestos también por varias capas.

Correspondientemente se pueden producir grageas mediante revestimiento de núcleos producidos de forma análoga a comprimidos con agentes usados habitualmente en revestimientos de grageas, por ejemplo polivinilpirrolidona o goma laca, goma arábica, talco, óxido de titanio o azúcar. A este respecto, la carcasa de la gragea se puede componer de varias capas, pudiendo usarse los coadyuvantes que se han mencionado anteriormente en los comprimidos.

Los principios activos se pueden formular también en forma de una solución que está destinada a la administración oral o tópica y que contiene, aparte de un extracto vegetal de acuerdo con la invención activo, como componentes un aceite farmacéuticamente compatible y/o una sustancia con actividad superficial lipófila farmacéuticamente compatible y/o una sustancia con actividad superficial hidrófila farmacéuticamente compatible y/o un disolvente miscible con agua farmacéuticamente compatible. Asimismo se pueden emplear cremas, pomadas, lociones y tinturas para la aplicación externa. En estas formas de administración están contenidos con frecuencia coadyuvantes, por ejemplo sustancias para el ajuste de la reología de los fármacos, agentes con actividad superficial, conservantes, promotores de la solubilidad, diluyentes, sustancias para aumentar la capacidad de permeación para los extractos de acuerdo con la invención a través de la piel, colorantes, aromas y agentes de protección de la piel, tales como acondicionadores y reguladores de la humedad. Junto con los extractos de acuerdo con la invención pueden estar contenidos también otros principios activos en el fármaco (Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, tomo 4 (1953), pág. 1-39; J. Pharm. Sci. (1963) 52:918 y siguientes., H. V. Czetsch-Lindenwald, Pharm. hd. (1961) 2:72 y siguientes, Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor AG (1971)). Se pueden facilitar composiciones cosméticas correspondientes de los extractos vegetales de acuerdo con la invención de forma análoga según formulaciones conocidas habituales para el experto en la materia en una forma de aplicación tópica.

En otra forma de realización, por tanto, la preparación cosmética o dermatológica de acuerdo con la invención para el uso tópico ("composición tópica") se puede realizar en forma de una pomada, crema, gel, loción (leche para la piel), pasta o preferentemente emulsión. Asimismo son posibles sistemas anhidros. En general, por emulsiones se entiende sistemas heterogéneos que se componen de dos líquidos no miscibles entre sí o miscibles solo de forma limitada, que habitualmente se denominan fases. En una emulsión está dispersado uno de los dos líquidos en forma de pequeñas gotas muy finas en el otro líquido. Si los dos líquidos son agua y aceite y si pequeñas gotas de aceite están finamente distribuidas en agua, entonces se trata de una emulsión de aceite en agua (emulsión O/W). El carácter fundamental de una emulsión O/W está marcado por el agua. En el caso de una emulsión de agua en aceite (emulsión W/O) se trata del principio inverso, en cuyo caso el carácter fundamental está determinado por el aceite. Además son conocidos sistemas mixtos, tales como emulsiones de agua en aceite en agua (emulsión W/O/W) y emulsiones de aceite en agua en aceite (emulsiones O/W/O). Todas las emulsiones mencionadas son adecuadas de acuerdo con la invención. A los sistemas anhidros adecuados de acuerdo con la invención pertenecen preparaciones de aceite puras, tales como por ejemplo aceites para la piel. Las pastas que se pueden emplear asimismo que contienen la preparación de acuerdo con la invención se caracterizan por que se componen de los mismos componentes o componentes similares que una emulsión, pero en esencia son anhidras. En el marco de la presente invención se usan de forma sinónima las expresiones fase oleosa y fase lipídica. En otra forma de realización preferente, la preparación de acuerdo con la invención puede contener como otro componente un emulsionante. En una realización muy preferente, este emulsionante puede ser un emulsionante O/W. Los emulsionantes se pueden seleccionar ventajosamente del grupo de los emulsionantes no iónicos, aniónicos, catiónicos o anfóteros.

Los extractos vegetales de acuerdo con la invención se pueden aplicar también en soluciones adecuadas, tales como por ejemplo solución salina fisiológica, solución para infusión o inyección, sprays nasales, gotas oculares. Para una administración parenteral, los principios activos pueden estar disueltos o suspendidos en un diluyente fisiológicamente compatible. Como diluyente son adecuadas también soluciones oleosas, tales como por ejemplo soluciones en aceite de sésamo, aceite de ricino y aceite de semilla de algodón. Para aumentar la solubilidad se pueden añadir promotores de la solubilidad, tales como por ejemplo benzoato de bencilo o alcohol bencílico. En una forma de realización particular, la composición farmacéutica o dermatológica de la presente invención contiene otros principios activos o coadyuvantes, preferentemente dexpanthenol. El dexpanthenol como coadyuvante en composiciones acuosas, tales como por ejemplo sprays acuosos, favorece la adherencia. Se emplea preferentemente dexpanthenol en sprays nasales, sprays bucales y gotas oculares/pomadas oculares. En otra forma de realización, la composición farmacéutica de la presente invención contiene adicionalmente una cantidad farmacéuticamente eficaz de la proteína filagrina, bien de forma conjunta o bien de forma separada en el espacio del extracto vegetal de acuerdo con la invención.

La filagrina es una proteína catiónica rica en histidina o un grupo de isoformas de proteínas que se originan de la profilagrina en el proceso de queratinización de la piel. La filagrina es una proteína de las células epiteliales que se queratinizan de la epidermis, que agrega los filamentos y que surge por modificación postraduccional de la profilagrina en los queratinocitos. La filagrina posee funciones de formación de estructura para la epidermis. Recientemente se formuló como una causa de la generación de una neurodermitis un déficit de filagrina de causa genética.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso del extracto vegetal o de la composición farmacéutica para la producción de un fármaco para el tratamiento de neurodermitis, alergias, dermatosis pruriginosas inflamatorias, picaduras de mosquito, atrofia cutánea, rinitis alérgica, rinitis medicamentosa, otitis externa, asma bronquial, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, sarcoidosis, conjuntivitis, enfermedades inflamatorias-reumáticas así como micosis o la prevención o el tratamiento de reacciones fototóxicas. Preferentemente se usa el extracto vegetal o la composición farmacéutica en aplicaciones tópicas junto con una cantidad farmacéuticamente eficaz de la proteína filagrina.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso del extracto vegetal de acuerdo con la invención como medicamento para el tratamiento eficaz de pacientes que no responden, o responden de forma insuficiente o mala a una terapia con una dosis convencional de cortisona o que rechazan el tratamiento con cortisona y/o que, debido a los efectos secundarios, no se pueden tratar con preparados que contienen cortisona. Convencionalmente en estos casos se puede recurrir solo a los agentes terapéuticos más fuertes (aparte de las cortisonas) conocidos hasta la fecha, los inhibidores de calcineurina, que conducen con mucha frecuencia solo a una mitigación sintomática insuficiente de los síntomas subjetivamente muy insoportables para los pacientes. El hecho de que el tratamiento además puede verse lastrado por graves efectos secundarios hace que la situación aún sea más problemática. Por ello, los presentes inventores han buscado una posibilidad de complementar o sustituir los inhibidores de calcineurina por medicamentos más eficaces y más compatibles para el tratamiento de la neurodermitis así como también a la inversa las calcineurinas. Por tanto, la presente invención pone a disposición una terapia eficaz y sin efectos secundarios de estos pacientes (denominados en el marco de la presente invención "pacientes en los que fracasa la terapia". Estos pacientes en los que fracasa la terapia se pueden tratar, tal como se ha indicado anteriormente, en lugar de con cortisona de forma eficaz con el extracto de cannabis de acuerdo con la invención, de tal manera que no se tiene que recurrir a los inhibidores de calcineurina y viceversa. Por tanto, la invención se refiere asimismo a una terapia de sustitución para la terapia con inhibidores de calcineurina y/o cortisona, administrándose el extracto vegetal de acuerdo con la invención en una composición farmacéutica o tópica al paciente.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de cannabinoides o de los extractos vegetales de acuerdo con la invención para la producción de un fármaco para el tratamiento de neurodermitis (dermatitis atópica), alergias, dermatosis pruriginosas inflamatorias, picaduras de mosquito, atrofia cutánea, rinitis alérgica, rinitis medicamentosa, otitis externa, asma bronquial, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, sarcoidosis, conjuntivitis, micosis o enfermedades inflamatorias-reumáticas o en la prevención o el tratamiento de reacciones fototóxicas. Estas indicaciones se pueden tratar asimismo de forma conjunta.

Preferentemente se usan los cannabinoides en las aplicaciones tópicas junto con filagrina.

Sin embargo, se prefiere en particular el tratamiento de la neurodermitis y micosis, dado el caso presentes de forma conjunta, mediante los cannabinoides o los extractos vegetales o de acuerdo con la invención.

En otra forma de realización, la invención se refiere al tratamiento de brotes agudos de la neurodermitis, que dado el caso conllevan un intenso prurito. En este caso resulta adecuada una dosificación de 0,1-5 g/l, en particular 0,5-1 g/l de extracto vegetal en un disolvente, preferentemente isopropanol, para tratar los brotes agudos. Además se puede seleccionar una composición sólida que contenga el 2-70 %, en particular del 5 al 10 % del extracto vegetal de acuerdo con la invención. Por tanto, los extractos vegetales de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para el tratamiento de neurodermitis, ya que se realiza ventajosamente una mitigación del prurito. En otra

forma de realización preferente se debe aplicar el extracto vegetal para el tratamiento posterior en una menor dosificación (por ejemplo 1/3 o 1/2).

A continuación se va a aclarar la invención mediante ejemplos, sin embargo, sin limitarse a estos ejemplos.

## 1. Preparación del extracto

1.1. Material de partida: las flores y/o las hojas próximas a las flores de la variedad de cáñamo industrial pobre en THC (por ejemplo variedad Futura 75) preferentemente secas después de la cosecha forman el material de partida. Estas se secan al aire seco ("buhardilla") y a bajas temperaturas (< 35 grados Celsius) colgando hacia abajo de cuerdas de tender.

1.2. Tratamiento: en el tratamiento en primer lugar se muelen finamente las flores y las hojas próximas a las flores secas. El granulado finamente molido se introduce a continuación en una relación de 1:4 a 1:5 (relaciones de volumen) en distintos disolventes y permanece en los mismos durante 24 h a 48 h en frascos ambarinos impermeables a luz hasta el proceso de extracción a temperatura ambiente, pero no superior.

A continuación se filtra el extracto y se almacena en frascos impermeables a luz a aproximadamente 2 grados Celsius.

Para la preparación del extracto son adecuados, en función del fin de uso, extractos acuosos con agua o extractos alcohólicos de etanol así como isopropanol. Estos se deben almacenar de forma refrigerada hasta la formación de estabilizantes adecuados, al igual que las cremas que se pueden preparar a partir de los mismos y clínicamente de alta eficacia (véase más adelante). Un extracto acuoso diluido en la relación 1:5 es adecuado de forma excelente para gotas nasales, oculares y óticas. A partir del extracto de isopropilo se pueden preparar tinturas para el cabello para el tratamiento de enfermedades del cuero cabelludo. El extracto etanólico es el más adecuado para la producción de preparaciones (por ejemplo cremas) para las restantes áreas de la piel, habiéndose generalizado también en este caso comenzar el tratamiento en caso de síntomas especialmente marcados, en particular prurito, con una tintura etanólica o isopropanólica. Para el tratamiento de micosis son agentes de elección inicialmente, es decir, para los primeros días de tratamiento, hasta que se hayan reducido las eflorescencias superficialmente visibles, asimismo tinturas (no diluidas), debido a que conducen a una aparición particularmente rápida de la acción.

## 2. Eficacia clínica

### 2.1. Generalidades

En ni una sola de las aplicaciones clínicas que se describen a continuación en el marco de pruebas de curación médicas se emplearon adicionalmente de forma complementaria fármacos tópicos o sistémicos, tales como por ejemplo antihistamínicos, preparados de cortisona o inhibidores de calcineurina.

Todos los pacientes tratados fueron informados acerca del carácter de prueba de curación médica de su terapia con extracto vegetal tópica titulada de forma individual y se les indicaron las alternativas terapéuticas disponibles de forma convencional, con las que se habían tratado previamente la mayoría de las veces ya con un resultado insatisfactorio. Todos los pacientes prefirieron el tratamiento con el extracto vegetal de la presente invención o una crema en la que se incorporó este extracto vegetal. En ninguno de los pacientes tratados en parte hasta 11 meses y, en caso de pocos síntomas, también de forma intermitente aparecieron efectos farmacológicos indeseados, en particular hipersensibilizaciones. Todos los pacientes pidieron información acerca de la forma en la que podían consumir los preparados de cannabis pobres en THC después de la prueba de curación médica.

### 2.2. Tratamiento de neurodermitis:

En el marco de las pruebas de curación médica se trataron 21 pacientes de edades diferentes con neurodermitis grave crónica como promedio durante de 7 a 10 días. Todos los pacientes tenían en común: evolución grave crónica con prurito insoportable, tratamiento previo con cortisonas así como inhibidores de calcineurina con efecto insuficiente o interrupción del tratamiento provocado por los efectos secundarios o rechazo de los pacientes de una terapia con cortisona (adicional) o un tratamiento con inhibidores de calcineurina. En todos los pacientes se produjo una clara mitigación o reducción del síntoma patognomónico prurito. El comienzo del efecto comenzó en el intervalo de minutos después de la primera administración tópica. La duración del efecto ascendió aproximadamente a 12-24 h. Las eflorescencias más sustanciales se redujeron en el intervalo de 3-7 días. En la medida en la que los pacientes, gracias a la mitigación o liberación de los síntomas, olvidaron la continuación del tratamiento local, los síntomas de la enfermedad aparecieron de nuevo después de días a semanas, pero, después de un nuevo tratamiento, volvieron a desaparecer con la misma rapidez y claridad que en la primera terapia. Entre los 21 pacientes tratados con el extracto no hubo ni un solo paciente en el que fracasara la terapia.

### 2.3. Tratamiento de micosis

En el caso de una paciente de 18 años de edad con mucho sobrepeso se produjo una micosis pruriginosa en la región del pliegue inframamario izquierdo, es decir, un espacio intertriginoso. La aplicación doble de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención por día condujo, ya después de 2 días, a una mejora de los síntomas clara y también detectable ópticamente mediante las eflorescencias. Los síntomas habían desaparecido por completo después de una semana de tratamiento adicional. Normalmente, con una terapia antimicótica tópica se establece una duración de al menos 14 días. No apareció recidiva alguna en los siguientes 5 meses de verano controlables desde ese momento.

La duración de la terapia convencional de 14 días se aplicó en un paciente masculino de 58 años de edad con una dermatofitosis de pie de aparición reciente con intensas hiperqueratosis en la región del talón para conseguir concentraciones con actividad antimicótica también en áreas cutáneas de situación más profunda. Aparte de la eliminación mecánica de las áreas cutáneas hiperqueratinizadas, en este paciente en los primeros tres días de tratamiento se aplicó al extracto vegetal fresco no diluido (preparado en una relación 1:4) de la presente invención 2x al día. Después del secado se complementó este tratamiento con la aplicación de una crema que contiene este extracto. Desde el día de tratamiento 3 al 14 se administró la crema ya solo 1-2 veces al día y se retiró después de una duración del efecto de aproximadamente 1 hora para evitar ensuciamientos de la ropa a base de la clorofila aún no eliminada en los lotes de prueba. Después de ese tratamiento se produjo una eliminación completa de la micosis.

Una paciente de 57 años de edad, que padece ya desde su juventud neurodermitis por causa genética, informa desde hace años de micosis cutáneas que recidivan una y otra vez en el área de las lesiones debidas a neurodermitis del tegumento, en particular en la región interdigital pedal intertriginosa afectada una y otra vez. Desde que la paciente es tratada con las preparaciones tópicas del extracto vegetal de la presente invención, de forma intermedia entre tanto 11 meses, no se presentó ni una única recidiva de una micosis.

### 2.4. Tratamiento de urticaria

En tres pacientes se presentó por trabajos de jardinería (arrancado de malas hierbas de arbustos de plantas vivaces) urticaria en los dos antebrazos con marcados exantemas y un muy intenso prurito. Estos síntomas se pudieron eliminar por completo y de forma permanente con una crema aplicada de inmediato de unguento de alcohol de lanolina (DAB 998), en la que se había incorporado el extracto vegetal alcohólico de la presente invención hasta la saturación, en el intervalo de 10-30 minutos (prurito) y 30-60 minutos (exantema) después de una única administración.

### 2.5. Tratamiento de picaduras de mosquito

Se pudieron eliminar por completo y de forma duradera picaduras de mosquito con intensos halos urticariales con un tamaño de aproximadamente una moneda de 5 marcos alemanes en 4 casos en pacientes de edades diferentes con una única administración de una crema que contiene el extracto vegetal de la presente invención.

En otro paciente masculino de 55 años de edad, después de una picadura de insecto paraumbilical aproximadamente 3 cm a la izquierda, se produjo una urticaria extremadamente marcada en toda la región meso- e hipogástrica izquierda. El hallazgo fue tan grave que, en este caso, sin una experiencia previa clínica con el extracto vegetal de la presente invención, muy probablemente se habría tratado por vía local y sistémica con dexametasona (una cortisona particularmente potente). Sin embargo, después de que en el paciente no se hubiera reconocido ningún tipo de signo de un incipiente choque anafiláctico, bajo supervisión médica en primer lugar se llevó a cabo una prueba de tratamiento con el extracto vegetal de la presente invención o una crema que contiene este extracto vegetal. Ya después de aproximadamente 20-30 minutos había desaparecido el prurito sustancialmente, se había reducido claramente el habón en el punto de la picadura, se había reducido la hinchazón y el exantema también había disminuido. Si bien es cierto que en este paciente a lo largo de los 5 días siguientes reaparecieron episodios de prurito y tampoco había desaparecido por completo el exantema, estos síntomas residuales reaccionaron con regularidad a la nueva aplicación de la crema.

## 3. Posible mecanismo de acción

La rápida aparición de la acción así como la larga duración de acción del extracto vegetal de la presente invención hablan en favor de dos puntos de ataque distintos:

1. La aparición rápida de la acción, que tiene lugar en el intervalo de minutos, hace suponer que el extracto vegetal reacciona, entre otras cosas, con los receptores de prurito del sistema nervioso sensible de la piel. A favor de esto habla que en este momento los mediadores de los mastocitos (por ejemplo, histaminas y leucotrienos) ya se han liberado y causan los síntomas insoportables en el tejido de la piel. Un punto de ataque en los correspondientes receptores se puede asumir ya por el hecho de que el alivio sintomático por rascado por encima del defecto de la piel destruye también estos receptores. Por ello ya no se pueden disparar más potenciales de acción generadores de prurito. De ello se deduce que también el efecto local que actúa a corto

plazo del extracto vegetal se puede explicar a través de estos receptores, si no por su destrucción, sí por ejemplo por un posible efecto competitivo.

5 2. Se puede explicar la larga duración de acción por el contrario a través de un mecanismo de acción completamente diferente. En este caso se trata probablemente de una inhibición de secreción causada por el extracto vegetal de las histaminas y los leucotrienos de los mastocitos. A favor de esto habla que en los mastocitos del ser humano ya se han detectado dos tipos de receptores de endocannabinoides. Con ello también queda demostrado que el centro de control de todas las reacciones inmunológicas con mediación celular, el mastocito, se puede ver influido de forma decisiva por los cannabinoides. De este conocimiento se deduce que  
10 también las demás enfermedades de las que se habla en la presente invención, que también están mediadas por reacciones de mastocitos, se ven influidas de forma favorable.

15 3. De estas consideraciones se deduce además que todas las reacciones inmunitarias mediadas por mastocitos se ven influidas de forma favorable por los cannabinoides.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Agente que contiene un extracto vegetal que presenta un contenido en THC de menos del 0,5 % en peso de las flores y/o las hojas y/o los tallos y/o las raíces y/o las semillas de una variedad pobre en tetrahidrocannabinol (THC) de *Cannabis sativa* subsp. *sativa*, para su uso en el tratamiento de prurito.
- 10 2. Agente que contiene un extracto vegetal que presenta un contenido en THC de menos del 0,5 % en peso de las flores y/o las hojas y/o los tallos y/o las raíces y/o las semillas de una variedad pobre en tetrahidrocannabinol (THC) de *Cannabis sativa* subsp. *sativa*, para su uso en el tratamiento de prurito de acuerdo con la reivindicación 1, estando seleccionada una enfermedad del grupo de neurodermitis, eccema de contacto, alergias, la prevención o el tratamiento de reacciones fototóxicas, rosácea, dermatitis perioral, acné, acné conglobata, picaduras de mosquitos, atrofias cutáneas, cambios en la piel debidos a cortisona, micosis, urticaria, rinitis alérgica, rinitis medicamentosa, conjuntivitis, otitis externa, colitis ulcerosa, sarcoidosis.
- 15 3. Agente que contiene un extracto vegetal que presenta un contenido en THC de menos del 0,5 % en peso de las flores y/o las hojas y/o los tallos y/o las raíces y/o las semillas de una variedad pobre en tetrahidrocannabinol (THC) de *Cannabis sativa* subsp. *sativa*, para su uso en el tratamiento de prurito de acuerdo con la reivindicación 1, estando seleccionada una enfermedad del grupo de neurodermitis, micosis, picaduras de insectos.
- 20 4. Agente para su uso en el tratamiento de prurito de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, usándose como medio de extracción disolventes y/o mezclas de disolventes, estando seleccionados los disolventes del grupo compuesto por agua, solución salina, alcohol, acetona, ésteres y éteres.
- 25 5. Agente para su uso en el tratamiento de prurito de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, usándose como medio de extracción solución salina al 0,9 %, etanol al 90 % o isopropanol al 70 %.
6. Agente para su uso en el tratamiento de prurito de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, siendo la variedad pobre en THC de *Cannabis sativa* subsp. *sativa* la variedad Futura 75.
- 30 7. Agente para su uso en el tratamiento de prurito de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, presentando el contenido en THC menos del 0,2 % o del 0,1 o el 0 % (% en peso) de contenido en THC.
- 35 8. Composición farmacéutica que comprende un agente para su uso en el tratamiento de prurito de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes.
- 40 9. Agente para su uso en el tratamiento de prurito de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de pacientes en los que fracasa la terapia y/o pacientes que rechazan una terapia con preparados de cortisona y/o inhibidores de calcineurina así como de efectos secundarios de preparados de cortisona y/o inhibidores de calcineurina o para la terapia de sustitución para el tratamiento con preparados de cortisona y/o inhibidores de calcineurina.