



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112018069860-1 A2



(22) Data do Depósito: 28/03/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 03/11/2020

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO FITODERIVADA QUE COMPREENDE PELO MENOS UM CANABINOIDE E PELO MENOS UM TERPENO, E MÉTODO DE TRATAMENTO, ALÍVIO OU REDUÇÃO DE PELO MENOS UM SINTOMA DE IBD EM PACIENTES DELES NECESSITADOS

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/352; A61K 31/05; A61K 36/18; A61P 1/00; A61P 43/00.

(30) **Prioridade Unionista:** 28/03/2016 US 62/313,882.

(71) **Depositante(es):** TO PHARMACEUTICALS LLC.

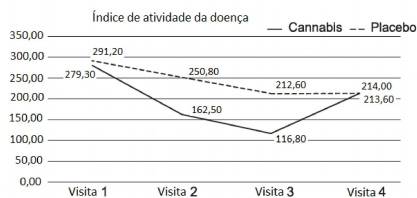
(72) **Inventor(es):** LIHI BAR-LEV SCHLEIDER.

(86) **Pedido PCT:** PCT IL2017050388 de 28/03/2017

(87) **Publicação PCT:** WO 2017/168422 de 05/10/2017

(85) **Data da Fase Nacional:** 27/09/2018

(57) **Resumo:** A presente invenção fornece composições e métodos de tratamento de condições inflamatórias do trato gastrointestinal (GI), especificamente as relativas a Doença Intestinal Inflamatória (IDB). As composições de acordo com a presente invenção, devido ao seu teor específico de canabinoides e métodos que compreendem seus modos de administração específicos são particularmente aplicáveis ao tratamento dos dois IDBs principais, doença de Crohn e colite.



COMPOSIÇÃO FITODERIVADA QUE COMPREENDE PELO MENOS UM CANABINOIDE E PELO MENOS UM TERPENÓ, E MÉTODO DE TRATAMENTO, ALÍVIO OU REDUÇÃO DE PELO MENOS UM SINTOMA DE IB D EM PACIENTES DELES NECESSITADOS

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas que compreendem canabinoides e formulações com base em Cannabis, bem como métodos de sua utilização para o tratamento de condições inflamatórias do trato gastrointestinal (GI), especificamente Doença Intestinal Inflamatória (IBD), incluindo Doença de Crohn e Colite Ulcerativa.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] O valor medicinal de Cannabis é bem documentado na literatura. Canabinoides, os ingredientes ativos de Cannabis, são encontrados nas inflorescências femininas produtoras de resina de plantas de Cannabis fêmeas. Diversos tipos de Cannabis, tais como Cannabis sativa e Cannabis indica, podem conter 60 a 80 tipos diferentes de canabinoides, cujos exemplos notáveis são tetra-hidrocanabinol (THC) e canabidiol (CBD). Estes dois canabinoides foram relacionados a muitos efeitos farmacológicos distintos, incluindo atividades analgésicas, antieméticas, antioxidantes, neuroprotetoras e anti-inflamatórias em diversas células e tecidos normais e anormais. A descoberta do sistema canabinoide endógeno com receptores específicos e ligantes no cérebro e em tecidos periféricos gerou a compreensão de que o sistema endocanabinoide representa uma rede homeostática onipresente, anteriormente não reconhecida. Pelo menos duas proteínas receptoras moleculares (CB1 e CB2) e dois canabinoides

endógenos (anandamida e 2-acilglicerol) foram identificados em diversos tecidos corporais, incluindo os sistemas neural e imunológico. Surge agora que o sistema endocanabinoide evoluiu com a nossa espécie e é intrincadamente envolvido na fisiologia humana normal, especificamente no controle dos movimentos, dores, apetite, memória, imunidade e inflamações, entre outros. Isso explica o tremendo potencial de canabinoides exógenos e remédios com base em Cannabis para o tratamento de diversos distúrbios humanos.

[003] Diversas formulações orais de canabinoides são disponíveis comercialmente hoje em dia por meio de prescrição para indicações clínicas específicas. Cápsulas de Marinol que contêm dronabinol, Δ^9 -THC sintético, em óleo de gergelim foram aprovadas em diversos países para uso como antiemético em pacientes submetidos a quimioterapia do câncer e para estímulo do apetite em pacientes com AIDS que sofrem de síndrome de caquexia. Cápsulas de Cesamet que compreendem nabilona, análogo sintético de THC, foram recentemente aprovadas como substituto de Marinol. Pastilhas de Namisol que contêm THC puro, pastilhas de Arvisol que contêm CBD e Sativex (nabiximóis), spray oral que contém THC e CBD, são formulações com base em Cannabis mais recentes aprovadas para uma série de indicações, que incluem mal de Alzheimer, dor neural crônica e esclerose múltipla.

[004] A presente invenção aplica-se a um grupo de condições inflamatórias denominadas coletivamente Doença Intestinal Inflamatória (IBD), que afetam o trato gastrointestinal (GI) e surgem, mais provavelmente, devido à autoimunidade. Os dois tipos principais de IBD são colite ulcerativa e doença de Crohn. Colite ulcerativa envolve

predominantemente o cólon ou intestino grosso e a doença de Crohn, qualquer parte do trato GI, mais comumente o intestino delgado, o cólon ou ambos. Os principais sintomas de colite ulcerativa e doença de Crohn são similares e incluem dores, inchaço ou câibras, diarreia recorrente ou com sangue, perda de peso e cansaço extremo. IBD normalmente é diagnosticada em pessoas no final da adolescência ou com pouco mais de vinte anos, mas pode afetar pessoas de qualquer idade. Segundo CDC, existem cerca de 1-1,3 milhão de pessoas que sofrem de IBD, somente nos Estados Unidos. A prevalência da doença de Crohn foi estimada em 200 por 100.000 adultos e colite ulcerativa, em 230 por 100.000 adultos.

[005] Atualmente, não há cura definida para IBD e a maior parte dos tratamentos constitui cuidado paliativo. Tratamentos farmacológicos tradicionais de IBD incluem aminossilicatos ou corticosteroides para reduzir a inflamação e imunossupressores para reduzir a atividade do sistema imunológico. Cerca de 20% dos pacientes com sintomas severos de colite ulcerativa são não reagentes e normalmente indicados para remoção cirúrgica da seção inflamada. Em doença de Crohn, cerca de 60-75% dos pacientes podem ser encaminhados para cirurgia.

[006] Os inventores observaram anteriormente que certos extratos de Cannabis podem ser eficazes para IBD e, particularmente, para mal de Crohn [1, 2] e que certas linhagens podem possuir efeitos anti-inflamatórios e nociceptivos em modelos animais de inflamação sem origem GI [3]. Estes e outros estudos com seres humanos utilizando Cannabis, entretanto, dependiam, em grande parte, de tentativa e erro, deixando as dosagens e modos de administração altamente

individualizados.

[007] Cannabis administrada por meio de fumo possui a vantagem de início rápido do efeito e fácil titulação da dosagem. As diretrizes de dosagem precisa de Cannabis fumada ou vaporizada, entretanto, ainda não foram estabelecidas. Cannabis pode ser consumida em produtos assados, como biscoitos, ou bebida na forma de chás ou infusões. A absorção desses produtos, por outro lado, é lenta e errática e o início dos efeitos dura por muito mais tempo em comparação com o fumo. Para outras formas de dosagem, tais como manteigas, óleos, cremes e pomadas, de forma similar, nenhuma informação de dosagem é atualmente disponível e muitas das informações são de natureza circunstancial. Esquemas de dosagem desenvolvidos com base na química e farmacologia conhecida de Cannabis ainda sofrem controvérsia considerável.

[008] Uma noção corrente, entretanto, é que a via de administração é importante fator determinante da farmacocinética de diversos canabinoides em Cannabis, particularmente a absorção e o metabolismo.

[009] Apesar da crença geral de que Cannabis é segura e nenhuma dose letal de Cannabis haver sido relatada até o momento, Cannabis ainda é considerada uma droga perigosa. Os efeitos adversos de Cannabis incluem: dificuldades cognitivas e de memória, alterações do humor, alteração da percepção, redução do controle de impulsos, particularmente durante a adolescência, riscos ocupacionais, flutuações da pressão sanguínea, síncope ou taquicardia, insuficiência respiratória, particularmente com Cannabis fumada, aumento da severidade de esteatose em pacientes com doença hepática ou renal, complicações da gravidez em mulheres e limite da

infertilidade nos homens. Existem também interações entre drogas significativas, principalmente com hipnóticos sedativos e álcool. Pacientes sem experiência anterior com Cannabis normalmente são aconselhados a começar com dose muito baixa e suspender a terapia caso ocorram efeitos colaterais inaceitáveis ou indesejáveis. Desta forma, a administração do risco/benefícios de Cannabis medicinal, bem como das formulações orais purificadas comerciais, ainda é difícil.

[010] Existe, portanto, necessidade urgente de definição de padrões que maximizem os benefícios e minimizem os riscos do uso de Cannabis medicinal para indicações clínicas específicas, o que é muito mais crítico em vista da complexidade da farmacologia de canabinoides, diferenças entre indivíduos na distribuição, densidade e função de receptores de canabinoides, metabolismo e biodisponibilidade de canabinoides, bem como na heterogeneidade do teor de canabinoides em diversas plantas de Cannabis. A presente invenção destina-se a abordar essas questões, especificamente no contexto de IBD.

Referências:

[011] 1. Naftali, T. et al, Treatment of Crohn's Disease with Cannabis: An Observational Study, Israeli Medical Association Journal (IMAJ) 2011; 13: 455-458, descreveram um estudo retrospectivo com base no autorrelato de vinte pacientes que sofrem de doença de Crohn e receberam licença de tratamento médico com Cannabis.

[012] 2. Naftali, T. et al, Cannabis Induces a Clinical Response in Patients With Crohn's Disease: A Prospective Placebo-Controlled Study, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2013; 11: 1276-1280,

descreveram um estudo com 21 pacientes que receberam licença de Cannabis medicinal para o tratamento de doença de Crohn. O objetivo primário do estudo não foi atingido.

[013] 3. Gallily, R. et al, Overcoming the Bell Shaped Dose-Response of Cannabidiol by using Cannabis Extract enriched in Cannabidiol, *Pharmacology & Pharmacy* 2015; 6: 75-85, descreveram uma linhagem específica de Cannabis particularmente rica em CBD como sendo capaz de certos efeitos anti-inflamatórios e nociceptivos em modelos animais.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

[014] A presente invenção surge da experiência acumulada dos inventores com o cultivo de linhagens inovadoras de Cannabis medicinal e o desenvolvimento de métodos controlados de seu uso para indicações clínicas específicas. Com relação a certas realizações, a presente invenção refere-se a três cultivares de Cannabis ou três grupos distintos de plantas de Cannabis, certos membros dos quais foram descritos de forma geral em termos de características morfológicas e condições de cultivo (vide abaixo). Esses cultivares, incluindo membros adicionais, são agora descritos com relação a propriedades clínicas surpreendentes e usos clínicos no contexto de IBD. Membros desses três cultivares são indicados, ao longo de todo o presente documento, pelos nomes comerciais. Os Pedidos de Patentes Vegetais Norte-Americanos indicados são incorporados ao presente como referência, incluindo os pedidos deles derivados, ou seja, pedidos de continuação ou continuação partitiva.

[015] Em certos aspectos, portanto, a presente invenção refere-se a:

[016] i. material fitoderivado obtido de

linhagem de Cannabis rica em THC em quantidade que varia de 16 a 24% em peso (p/p), com CBD relativamente baixo, particularmente nas flores produtoras de resina de plantas fêmeas; um exemplo de membro deste grupo indicado no presente como Erez foi descrito, de forma geral, no Pedido de Patente Vegetal Norte-Americano nº 2014/0245494;

[017] ii. material fitoderivado obtido de linhagem de Cannabis rica em CBD e particularmente com baixo THC, em quantidades que variam de 15 a 16,5% e 0,8 a 3,75% (p/p), respectivamente; um exemplo de membro deste grupo indicado no presente como Avidekel foi descrito, de forma geral, no Pedido de Patente Vegetal Norte-Americano nº 2014/0259228; e

[018] iii. material fitoderivado obtido de linhagem de Cannabis com razão THC:CBD substancialmente igual, em quantidades que variam de 10 a 13% e 8 a 12,5% (p/p), respectivamente; e um exemplo de membro deste grupo indicado no presente como Midnight foi descrito, de forma geral, no Pedido de Patente Vegetal Norte-Americano nº 2014/0245495.

[019] Demonstrou-se no presente que preparações produzidas com exemplos de membros dos cultivares acima possuem efeitos terapêuticos específicos em pacientes com IBD, ou seja, doença de Crohn e colite, revelados por meio de aprimoramento significativo das avaliações do Índice de Atividade da Doença (DAI), índices de inflamação de acordo com marcadores específicos de doença intestinal e do sangue, acompanhados por redução de efeitos adversos e melhoria da qualidade de vida geral.

[020] Mais notadamente de acordo com a presente invenção, os efeitos terapêuticos acima poderão ser

aprimorados e prolongados pela aplicação de certa dosagem de regimes de administração na forma de monoterapia e terapias de combinação.

[021] Os estudos do presente demonstraram que material fitoderivado rico em CBD, tal como extrato oleoso de material derivado de Avidekel ou outros membros deste grupo, é surpreendentemente eficaz para o tratamento prolongado e administração de IBD. Esse material rico em CBD é particularmente eficaz para o tratamento de doença de Crohn. Composições com base em Avidekel e outros membros deste grupo são particularmente interessantes devido à escassez de efeitos psicotrópicos e sua consequente adequação à dosagem diária.

[022] Os estudos demonstraram ainda que material fitoderivado rico em THC, tal como material derivado de Erez ou outros membros deste grupo na forma de cigarros, também é eficaz para IBD, particularmente para alívio imediato de um ou mais sintomas de IBD. Esse material rico em THC foi particularmente benéfico para pacientes com colite ulcerativa. Composições com base em Erez e similares, devido ao seu alto teor de THC, são particularmente apropriadas para dosagem noturna.

[023] O tratamento alternativo revelado nos estudos do presente envolveu material fitoderivado que contém THC e CBD em quantidades iguais ou substancialmente iguais, exemplificado por um material derivado de Midnight, por exemplo, na forma de cigarros. Comprovou-se que este tipo de preparação é substituto eficaz de material rico em THC (tal como Erez), particularmente em pacientes que incompatíveis com os efeitos psicotrópicos de THC. Devido ao seu teor de THC:CBD, composições com base em Midnight e similares são apropriadas

para ambas as dosagens, diurna e noturna.

[024] Mais notadamente, o estudo descrito no presente de cerca de 300 pacientes com IBD, metade dos quais foi tratada por mais de seis meses, demonstrou que, na maior parte dos pacientes, comprovou-se que uma combinação de preparações derivadas de Avidekel, Erez e/ou Midnight é a mais eficaz para alívio e tratamento imediato e prolongado, bem como administração de IBD a longo prazo.

[025] Estas descobertas aplicam-se em diversos níveis:

[026] - em primeiro lugar, em termos de composições de canabinoide específicas que compreendem certas proporções de THC e CBD a serem aplicadas para tratamento de IBD e condições relativas a IBD;

[027] - em segundo lugar, em termos de composições com base em Cannabis específicas utilizadas em formulações, doses e vias de administração específicas para fornecer alívio imediato e administração de IBD a longo prazo; e

[028] - em terceiro lugar, em termos de composições de canabinoide específicas a serem aplicadas na forma de tratamentos específicos de colite ou doença de Crohn.

[029] Este último ponto é particularmente surpreendente em vista das dificuldades com o diagnóstico diferencial desses distúrbios.

[030] O acima constituiu a base da descrição da presente invenção a seguir. Dever-se-á observar que qualquer um dos aspectos e realizações descritos no presente pode ser utilizado em conjunto com os demais, a menos que indicado em contrário ou evidente a partir do contexto. Outras realizações

tornar-se-ão evidentes para os técnicos no assunto a partir da análise da descrição a seguir.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[031] As Figs. 1A-1I ilustram realizações específicas da presente invenção com relação ao tratamento de doença de Crohn. As Figuras descrevem resultados clínicos de estudo prospectivo de pacientes com doença de Crohn ativa, incluindo pacientes tratados com extrato oleoso derivado de Avidekel que compreende 4% de THC e 16% de CBD (razão 1:4) (N=18) ou placebo (N=21), administrados por via oral. As Figuras exibem tendências gerais observadas durante um período de oito semanas de acompanhamento e duas semanas de lavagem no tratamento (linhas pretas sólidas) em comparação com os grupos placebo (linhas pontilhadas). A Fig. 1A refere-se à determinação do Índice de Atividade de Doença de Crohn (CDAI); a Fig. 1B refere-se ao estado de saúde mental e relato dos efeitos colaterais de acordo com questionários de Qualidade de Vida (SF-36); as Figs. 1C-1F referem-se a parâmetros clínicos gerais, ou seja, peso do paciente, níveis de Glóbulos Brancos do Sangue (WBC), Hemoglobina e hematócritos (HCT); as Figs. 1G-1I referem-se a parâmetros clínicos específicos de doença de Crohn, ou seja, níveis de proteína reativa C (CRP) no sangue (marcador de inflamações); calprotectina fecal (marcador de inflamações intestinais) e avaliações de colonoscopia SES.

[032] As Figs. 2A-2D ilustram realizações adicionais da presente invenção com relação a perfis farmacocinéticos de extrato oleoso derivado de Avidekel, incluindo dois canabinoides principais, THC (Δ^9 -THC) e CBD, e dois metabólitos, 11-hidróxi Δ^9 -THC (metabólito ativo) e Δ^9 carbóxi THC (metabólito inativo). Foram realizados estudos

farmacocinéticos em um subgrupo de pacientes do estudo descrito nas Figs. 1A-1I. Especificamente: a Fig. 2A exhibe níveis médios no sangue (soro) de THC (Δ^9 -THC) (ng/ml) nos momentos 15, 30, 45, 60 e 90 minutos e em 2, 3, 4, 5 e 6 horas, medidos por meio de LC-MS/MS (N=7); as Figs. 2C-2D exibem perfis análogos relativos a CBD (ng/ml), 11-hidróxi Δ^9 -THC e Δ^9 carbóxi THC, respectivamente, no mesmo grupo.

[033] As Figs. 3A-3I ilustram realizações adicionais da presente invenção com relação ao tratamento de colite. As figuras descrevem resultados clínicos de pacientes com colite ulcerativa tratada com material derivado de Erez rico em THC (23%) (N=14) ou cigarros placebo (N=13), administrados por meio de fumo. As Figuras exibem tendências gerais observadas nos grupos tratados (linhas pretas sólidas) e de placebo (linhas pontilhadas) após as Figs. 1A-1I análogas.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[034] Antes da descrição da presente invenção, dever-se-á observar que ela não é limitada aos métodos e condições experimentais descritas no presente e a terminologia utilizada no presente para descrever realizações específicas não se destina a ser limitadora. A menos que definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos utilizados no presente possuem o significado comumente compreendido pelos técnicos comuns no assunto a que pertence a presente invenção. Embora possam ser utilizados quaisquer métodos e materiais similares ou equivalentes aos descritos no presente na prática ou teste da presente invenção, são descritos abaixo métodos e materiais específicos.

[035] A presente invenção refere-se, de forma geral, a composições que compreendem certas razões THC:CBD

para uso em métodos de tratamento, alívio ou redução de IBD e condições relativas a IBD ou pelo menos um sintoma relativo a IBD. Essas composições podem compreender adicionalmente veículos, tampões e excipientes.

[036] Em outras palavras, a presente invenção refere-se a um grupo de distúrbios intestinais comumente denominados "Doença Intestinal Inflamatória" (IBD) ou condição caracterizada por enterite regional prolongada do trato GI, incluindo na boca, esôfago, estômago, intestino delgado e/ou intestino grosso. Membros notáveis deste grupo são doença de Crohn, colite ulcerativa e condições relacionadas, tais como Síndrome do Intestino Irritável (IBS). O diagnóstico diferencial de pacientes que podem beneficiar-se das composições e métodos descritos no presente é realizado por um médico atendente com base em exame físico, anamnese e um ou mais exames de diagnóstico, incluindo exames de sangue e fezes, biópsia e formação de imagens médicas utilizando raio X, sigmoidoscopia flexível, colonoscopia, endoscopia de cápsulas, CT ou MRI.

[037] A doença de Crohn normalmente não é contígua e possui áreas faltantes de mucosa normal. As ulcerações de doença de Crohn tendem a ser lineares e frequentemente geram a clássica aparência de pedras arredondadas na mucosa. Granulomas estão presentes em 60% da doença de Crohn e quase nunca estão presentes em colite ulcerativa. A inflamação de doença de Crohn pode ser transmural, enquanto, em colite ulcerativa, ela é confinada à mucosa e submucosa. Doença de Crohn pode envolver todo o trato GI, enquanto colite ulcerativa envolve apenas o intestino grosso. Cerca de 90% dos pacientes com doença de Crohn

apresentam envolvimento do íleo terminal e/ou cólon direito. Pacientes pediátricos são mais propensos a apresentar doença limitada ao intestino delgado, embora crianças muito jovens frequentemente apresentem doença puramente do cólon. Diversas manifestações intestinais e extraintestinais podem ser observadas em conjunto com doença de Crohn ou colite. Características que diferenciam essas duas formas de IBDs encontram-se resumidas na Tabela 1.

Tabela 1: Diferenciação entre colite ulcerativa e doença de Crohn:

Colite ulcerativa	Doença de Crohn
Somente cólon envolvido	Todo o intestino
Inflamação contínua que se estende a partir de perto do reto	Lesões intercaladas com mucosa normal interveniente
Inflamação apenas da mucosa e submucosa	Inflamação transmural
Sem granulomas	Granulomas não caseosos
ANCA perinuclear (pANCA) positivo	ASCA positivo
Sangramento (comum)	Sangramento (incomum)
Fístulas (raras)	Fístulas (comuns)
Perda de peso (comum)	Perda de peso (incomum)
Obstrução (comum)	Obstrução (comum)

[038] Em certas realizações, composições e métodos de acordo com a presente invenção podem aplicar-se a outros tipos de colite, tais como colite idiopática (por exemplo, colite linfocítica, colite colagenosa e colite química), colite isquêmica e colite infecciosa (por exemplo, *Clostridium difficile* e *Shigella dysenteriae*) e tipo indeterminável ou colite atípica.

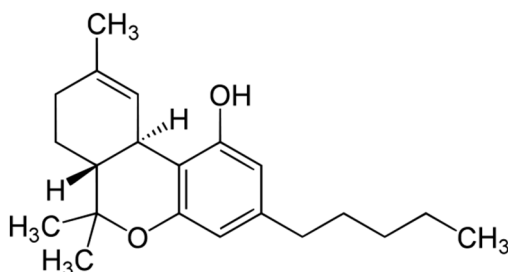
[039] Em ainda outras realizações, a presente invenção pode aplicar-se a distúrbios relativos a IBD. Uma das

condições comuns deste grupo é a Síndrome do Intestino Irritável (IBS), um espectro de distúrbios caracterizados pela presença de dor abdominal crônica e/ou desconforto e alterações dos hábitos intestinais, incluindo os tipos de diarreia predominante (D-IBS), constipação predominante (C-IBS) e padrão misto (M-IBS).

[040] No seu sentido mais amplo, a presente invenção fornece composições de canabinoide que são aplicáveis ao tratamento de IBD utilizando os métodos terapêuticos de acordo com a presente invenção. O termo "canabinoides" engloba no presente endocannabinoides, fitocannabinoides ou cannabinoides sintéticos. Canabinoides específicos incluem, por exemplo, THC, CBD e outros, e também englobam canabinoide natural, semissintético e sintético (ou seja, purificado ou extraído de planta de Cannabis).

[041] Nos seus aspectos principais, a presente invenção refere-se a cannabinoides do tipo tetra-hidrocanabinol (THC), tipo canabidiol (CBD) e do tipo canabinol (CBN).

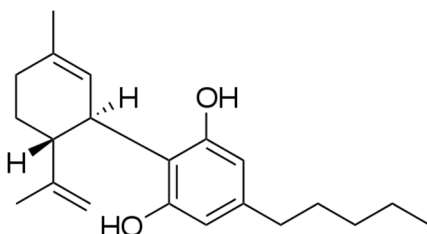
[042] "Tetra-hidrocanabinol" (THC) designa no presente uma classe de cannabinoides psicoativos caracterizados por alta afinidade a receptores CB1 e CB2, fórmula molecular C₂₁H₃₀O₂, massa média de cerca de 314,46 Da e estrutura geral da Fórmula I.



Fórmula I

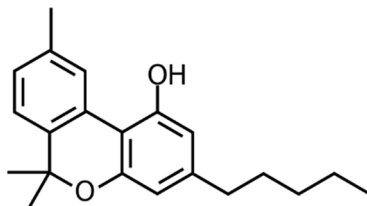
[043] "Canabidiol" (CBD) designa no presente uma

classe de canabinoides não psicoativos com baixa afinidade a receptores CB1 e CB2, fórmula C₂₁H₃₀O₂, massa média de 314,46 Da e estrutura geral da Fórmula II.



Fórmula II

[044] "Canabinol" (CBN) designa uma classe de canabinoides psicoativos fracos que agem como agonistas parciais de THC nos receptores CB1 e CB2, com fórmula C₂₁H₂₆O₂, massa média de 310,19 Da e estrutura geral da Fórmula III.



Fórmula III

[045] Os termos "THC", "CBD" e "CBN" englobam no presente isômeros, derivados ou precursores, tais como (-)-trans- Δ 9-tetra-hidrocanabinol (Δ 9-THC), Δ 8-THC e Δ 9-CBD, bem como THC e CBD derivados dos seus ácidos 2-carboxílicos correspondentes (2-COOH), THC-A e CBD-A.

[046] Em suas numerosas composições, a presente invenção fornece composições derivadas ou baseadas no uso de planta de Cannabis que, portanto, podem ser consideradas "composições fitoderivadas" ou materiais fitoderivados. Esta expressão engloba preparações herbais, extratos concentrados

e produtos purificados. Com referência a extratos, existem diversos métodos de produção de material derivado de Cannabis, tais como processos de filtração, extração com água gelada, extração com butano ou extração com CO₂, e extratos oleosos produzidos por meio de evaporação de solvente. Uma das principais fontes de canabinoides são inflorescências femininas produtoras de resina de plantas Cannabis fêmeas.

[047] Dever-se-á observar neste particular que os exemplos de preparações de Avidekel em óleo do presente foram essencialmente distintos das plantas originais devido à proporção de ingredientes ativos, tais como THC e CBD (vide as Tabelas 3 e 4).

[048] Dever-se-á observar ainda neste particular que material fitoderivado e seus extratos compreendem, além dos ingredientes ativos THC, CBD e CBN identificados no presente, canabinoides adicionais e outros componentes de origem vegetal (por exemplo, terpenos), que fornecem suas propriedades distintas de impacto e aplicações terapêuticas (vide a Tabela 3 e os Exemplos 2 e 3).

[049] Desta forma, em seus vários aspectos diferentes, a presente invenção fornece uma composição fitoderivada que compreende pelo menos um canabinoide e pelo menos um terpeno para uso em métodos de tratamento, alívio ou redução de pelo menos um sintoma de IBD, em que:

[050] a. a mencionada composição é derivada de pelo menos uma dentre uma planta de Cannabis rica em THC, planta de Cannabis rica em CBD e planta de Cannabis em que as quantidades de THC e CBD são substancialmente iguais;

[051] b. em que pelo menos um canabinoide é selecionado a partir de THC, CBD e CBN; e

[052] c. em que o mencionado pelo menos um terpeno é selecionado a partir de monoterpênos e sesquiterpênos.

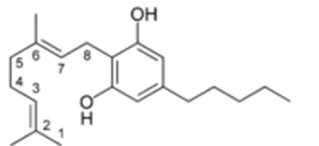
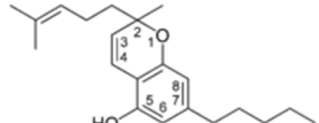
[053] Em algumas realizações, composições de acordo com a presente invenção são derivadas de plantas de Cannabis fêmeas em forma de dosagem de extrato oleoso ou material seco, ambos os quais foram exemplificados no presente.

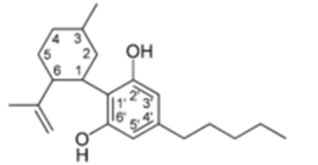
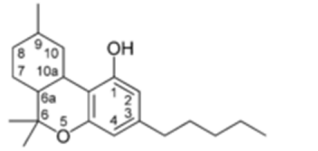
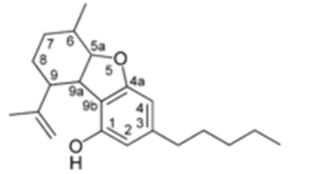
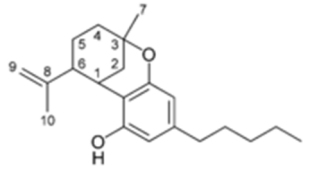
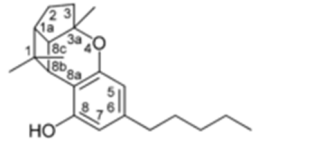
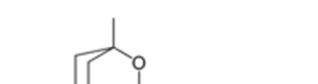
[054] Como se observou, as composições de acordo com a presente invenção podem compreender canabinoides adicionais de origem vegetal. As principais classes de canabinoides naturais encontram-se relacionadas na Tabela 2 abaixo.

[055] Em outras palavras, em diversas realizações, composições de acordo com a presente invenção podem compreender um tipo de tetra-hidrocanabinol e um tipo de canabinol (THC, CBN), um tipo de canabidiol (CBD), um tipo de canabigerol (CBG), um tipo de canabicromeno (CBC), um tipo de canabielsoína (CBE), um tipo de isotetra-hidrocanabinol (iso-THC), um tipo de canabiciclol (CBL), um tipo de canabicitran (CBT) ou um de seus derivados, precursores ou combinações.

Tabela 2

Principais classes de canabinoides naturais:

Tipo	Esqueleto
Tipo canabigerol CBG	
Tipo canabicromene CBC	

Tipo	Esqueleto
Tipo canabidiol CBD	
Tipo tetra-hidrocanabinol e canabinol THC, CBN	
Tipo canabielsoína CBE	
Tipo <i>iso</i> -tetra-hidrocanabinol <i>iso</i> -THC	
Tipo canabicitran CBL	
Tipo canabicitran CBT	

[056] Todas as classes são derivadas de um composto do tipo canabigerol e diferem principalmente na forma de ciclização do precursor. Os canabinoides clássicos são derivados dos seus ácidos 2-carboxílicos correspondentes (2-COOH, também indicados com -A) por meio de descarboxilação (catalisada por calor, luz ou condições alcalinas). Precursores ácidos de tetra-hidrocanabinol e canabidiol, THC-A e CBD-A, também são relevantes para a presente invenção. Diversos fitocanabinoides relevantes encontram-se relacionados abaixo:

[057] - THC (tetra-hidrocanabinol, incluindo as duas isoformas Δ^9 -THC, Δ^8 -THC e o ácido de THC-A);

[058] - CBD (canabidiol e a forma ácida CBD-A);

[059] - CBN (canabinol);

[060] - CBG (canabigerol);

[061] - CBC (canabicromeno);

[062] - CBL (canabiciclol);

[063] - CBV (canabivarina);

[064] - THCV (tetra-hidrocanabivarina);

[065] - CBDV (canabidivarina);

[066] - CBCV (canabicromevarina);

[067] - CBGV (canabigerovarina); e

[068] - CBGM (monometil éter de canabigerol).

[069] Tetra-hidrocanabivarina (THCV) é encontrada em certas linhagens de Cannabis da Ásia central e do sul da África.

[070] Canabidivarina (CBDV) é encontrada em plantas de Cannabis silvestres do noroeste do Himalaia e em haxixe do Nepal.

[071] Canabicromeno (CBC) é mais comum em variedades tropicais de Cannabis.

[072] Em diversas realizações, portanto, as composições de acordo com a presente invenção, além de THC, CBD e CBN, podem também compreender THCA, CBDA, CBG, CBC, CBL, CBV, THCV, CBDV, CBCV, CBGV, CBGM, seus derivados, precursores ou suas combinações.

[073] É de relevância adicional para a presente

invenção outro grupo de ativos de origem vegetal, ou seja, terpenos (também terpenoides). Terpenos são hidrocarbonetos básicos, enquanto terpenoides contêm grupos funcionais adicionais que poderão ser compostos de uma série de elementos químicos. Terpenoides são componentes de aroma e fragrância geralmente reconhecidos como seguros pela Administração de Alimentos e Drogas dos Estados Unidos e por outras agências regulatórias. Terpenoides são considerados potentes efetores do comportamento humano e animal quando inalados do ar ambiente em níveis em soro nos dígitos isolados $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$. Eles são capazes de oferecer efeitos terapêuticos exclusivos que podem contribuir para extratos medicinais com base em Cannabis no aumento do seu índice terapêutico. A natureza da interação entre fitocanabinol e terpenoide ainda é desconhecida, mas foi reconhecida como sinérgica (também denominado efeito de agrupamento) por muitos exemplos que incluem o tratamento de dores, inflamações, depressão, ansiedade, adicção, epilepsia, câncer e infecções fúngicas e bacterianas.

[074] Em algumas realizações, os terpenos e terpenoides são selecionados a partir de limoneno, mirceno, α -pineno, linalol, β -cariofileno, óxido de cariofileno, nerolidol e fitol.

[075] Terpenoides compartilham um precursor com fitocanabinoides. Para o propósito da presente invenção, estes tipos de moléculas são indicados no presente em termos de classes e individualmente. A classificação de terpenos é baseada na quantidade de unidades de isopreno na molécula. Monoterpenos consistem de duas unidades de isopreno e possuem a fórmula molecular $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$. Exemplos relevantes de monoterpenos incluem limoneno, mirceno, linalol ou pineno.

Sesquiterpenos consistem de três unidades de isopreno e possuem a fórmula molecular C₁₅H₂₄. Exemplos de sesquiterpenos incluem humuleno, farnesenos e farnesol.

[076] Diversas distribuições e proporções de terpinoides desses grupos nos materiais fitoderivados de acordo com a presente invenção foram exemplificadas no presente (vide a Tabela 3 e o Anexo A).

[077] Além disso, neste particular, a presente invenção refere-se a diferentes tipos de materiais fitoderivados ou composições obtidas a partir de tipos distintos de cultivares de Cannabis. O termo "cultivar" designa geralmente um agrupamento de plantas selecionadas em busca de características desejáveis que são mantidas durante a propagação. Os exemplos de cultivares de Cannabis do presente são variedades híbridas de *C. sativa* e *C. indica*, desenvolvidas para intensificar características específicas, tais como melhor sobrevivência, amplificação do sabor, cor e aroma ou propriedades medicinais.

[078] Dever-se-á observar que o termo "cultivar" normalmente engloba uma série de linhagens.

[079] Em algumas realizações, portanto, a presente invenção refere-se a três tipos distintos de cultivares de Cannabis caracterizados no presente e diferenciados com base no teor e distribuição de canabinoides e terpeno, bem como no efeito clínico específico sobre IBD e subtipos de IBD. Especificamente, a presente invenção refere-se a:

[080] i. composições fitoderivadas obtidas de linhagens de Cannabis ricas em THC na faixa de 16-24% (p/p) e CBD relativamente baixo ou quase nulo, das quais

um exemplo é Erez;

[081] ii. composições fitoderivadas obtidas de linhagens de Cannabis ricas em CBD na faixa de 15-16,5% e THC particularmente baixo como 0,8-3,75% (p/p), exemplificadas por Avidekel; e

[082] iii. material fitoderivado obtido de linhagens de Cannabis que possuem razão substancialmente igual de THC:CBD na faixa de 6-13% cada (p/p), exemplificado no presente por Midnight.

[083] Exemplos adicionais de linhagens desses cultivares (ou grupos) são exibidos na Tabela 3.

[084] Desta forma, em certas realizações, a presente invenção pode ser articulada na forma de composições fitoderivadas que compreendem cerca de 16 a 24% de THC e cerca de 3% ou menos de CBD (p/p), de forma a pertencerem ao grupo (i).

[085] Mais especificamente, o teor de THC dessas composições pode encontrar-se em faixa de pelo menos cerca de 10 a 30%, 11 a 29%, 12 a 28%, 13 a 27%, 14 a 26%, 15 a 25%, 16 a 24%, 17 a 23%, 18 a 22% e cerca de 20% (p/p) ou menos. Dever-se-á observar que essas composições podem compreender baixo teor de CBD na faixa de pelo menos cerca de 0,1 a 1%, 1 a 2%, 2 a 3% ou 4 a 5% de CBD (p/p). Em diversas realizações, as composições compreendem menos de 1% de CBD (vide a Tabela 3).

[086] Em algumas realizações, as composições são adicionalmente caracterizadas por teor de CBN de até 1% (p/p) ou, opcionalmente, na faixa de pelo menos cerca de 0,01 a 1%, 0,1 a 0,9%, 0,2 a 0,8%, 0,3 a 0,7%, 0,4 a 0,6% ou cerca de 0,5% (p/p) (vide o Exemplo 1 e a Tabela 4).

[087] Em algumas realizações, as composições

podem ser adicionalmente caracterizadas como composições ricas em THC fitoderivadas, em que CBD constitui até cerca de 20% com relação a THC e CBN, até cerca de 7% com relação a THC (p/p) ou CBD na faixa de pelo menos cerca de 1 a 5%, 5 a 10%, 10 a 15% ou 15 a 20% com relação a THC; e CBN na faixa de pelo menos cerca de 10 a 8%, 8 a 6%, 6 a 4%, 4 a 2% ou 2 a 1% com relação a THC (p/p).

[088] Em algumas realizações, nas composições ricas em THC fitoderivadas de acordo com a presente invenção, CBD constitui até 4 a 6% de THC e CBN em quantidade de menos de 5% com relação a THC (p/p).

[089] Em outras realizações, a presente invenção fornece composições fitoderivadas que compreendem cerca de 14 a 24% de CBD e cerca de 4% ou menos com relação a THC (p/p), de forma a pertencerem ao grupo (ii) acima.

[090] O teor de CBD nas composições pode apresentar-se na faixa de pelo menos cerca de 10 a 30%, 10 a 20%, 11 a 19%, 12 a 18%, 12,5 a 17,5%, 13 a 17%, 13,5 a 16,5%, 14 a 16%, 14,5 a 15,5% ou cerca de 15% ou menos (p/p). A composição pode compreender adicionalmente baixo THC em faixa de pelo menos cerca de 0,1 a 1%, 1 a 2%, 2 a 3% ou 4 a 5% com relação a THC (p/p). Em diversas realizações, essas composições compreendem cerca de 1 a 2% com relação a THC (vide a Tabela 3).

[091] A composição pode ser adicionalmente caracterizada por concentração de CBN de até 1% (p/p) ou na faixa de pelo menos cerca de 0,01 a 1%, 0,1 a 0,9%, 0,2 a 0,8%, 0,3 a 0,7%, 0,4 a 0,6% ou cerca de 0,5% (p/p).

[092] Essas composições podem ser adicionalmente articuladas como composições ricas em CBD fitoderivadas, em

que CBD constitui até cerca de 600% com relação a THC e CBN, até cerca de 25% com relação a THC (p/p) ou CBD encontra-se na faixa de pelo menos cerca de 100 a 200%, 200 a 300%, 300 a 400%, 500 a 600%, 600 a 700%, 700 a 800% ou até 1000% ou mais com relação a THC e CBN encontra-se na faixa de pelo menos cerca de 1 a 5%, 5 a 10%, 10 a 15%, 15 a 20%, 20 a 25%, 25 a 30% e até 50% ou mais com relação a THC (p/p).

[093] Em algumas realizações, nas composições ricas em CBD fitoderivadas de acordo com a presente invenção, CBD pode constituir até 600% com relação a THC e CBN, até 50% com relação a THC (p/p).

[094] Em ainda outras realizações, a presente invenção fornece composições fitoderivadas que compreendem quantidades (ou concentrações) aproximadamente iguais de THC e CBD, na faixa de pelo menos cerca de 6 a 14% e 6 a 16% (p/p), respectivamente, de forma a pertencerem ao grupo (iii) acima.

[095] O teor de THC ou CBD dessas composições pode encontrar-se em faixa de pelo menos cerca de 1 a 20%, 2,5 a 17,5%, 5 a 15%, 7,5 a 10% ou pelo menos cerca de 12 a 13% (p/p). As composições são adicionalmente caracterizadas por teor de CBN de até 1% (p/p) ou na faixa de pelo menos cerca de 0,01 a 1%, 0,1 a 0,9%, 0,2 a 0,8%, 0,3 a 0,7%, 0,4 a 0,6% ou cerca de 0,5% (p/p).

[096] Essas composições podem ser adicionalmente articuladas na forma de composições fitoderivadas, em que as quantidades de THC e CBD são substancialmente iguais e CBN constitui até cerca de 17% com relação a THC (p/p), ou na faixa de pelo menos cerca de 1 a 5%, 5 a 10%, 10 a 15% ou 15 a 20% com relação a THC (p/p).

[097] Em algumas realizações, nas composições

fitoderivadas que compreendem quantidades substancialmente iguais de THC e CBD, CBN constitui até cerca de 7 a 10% com relação a THC (p/p).

[098] O papel de THC e CBD nos grupos de composições acima, em termos de efeitos terapêuticos diferenciais, foi discutido anteriormente. O papel de CBN deverá ser percebido à luz do fato de que CBN age como agonista parcial de THC nos receptores CB1 e receptores CB2. Diversas proporções de THC, CBD e CBN nesses grupos deverão, portanto, possuir influência direta sobre suas propriedades terapêuticas, conforme indicado nos Exemplos 2 a 7.

[099] Ainda de outro ponto de vista, a composição do grupo (iii) pode ser descrita na forma de composições nas quais a razão THC:CBD é de cerca de 1:1, substancialmente 1:1 (p/p) ou especificamente em razão na faixa de pelo menos cerca de 1,5:1 a 1:1,5 (p/p) e as composições dos grupos (i) e (ii) são aquelas nas quais a mencionada razão é diferente do acima.

[0100] Pretende-se que as composições indicadas no presente como ricas em THC possam compreender razão THC:CBD na faixa de pelo menos cerca de 1,5:1 a 2:1, 2:1 a 3:1, 3:1 a 5:1, 5:1 a 10:1, 10:1 a 50:1 ou 50:1 a 100:1 (p/p), respectivamente, ou mais.

[0101] Em algumas realizações, essas composições são indicadas como substancialmente não compreendendo CBD. O termo "substancialmente" no presente indica razão THC:CBD na faixa de pelo menos cerca de 100:1 a 250:1, 250:1 a 500:1, 500:1 a 750:1 ou 750:1 a 1000:1 (p/p), respectivamente, ou mais, ou não compreendendo CBD mensurável.

[0102] As composições de acordo com a presente invenção ricas em CBD podem compreender razão THC:CBD na faixa

de pelo menos cerca de 1:1,5-1:2, 1:2-1:3, 1:3-1:4 ou 1:4-1:5, ou adicionalmente pelo menos cerca de 1:5-1:10, 1:10-1:20, 1:20-1:30, 1:30-1:40, 1:40-1:50 ou 1:50-1:100 (p/p), respectivamente, ou menos.

[0103] Em certas realizações, essas composições são indicadas compreendendo substancialmente apenas CBD, a saber, compreendendo razão THC:CBD na faixa de pelo menos cerca de 1:100 a 1:250, 1:250 a 1:500, 1:500 a 1:750 ou 1:750 a 1:1000 (p/p), respectivamente, ou menos, ou não compreendendo THC mensurável.

[0104] Neste particular, as expressões "cerca de", "aproximadamente" e "substancialmente", que são utilizadas de forma intercambiável na presente invenção, indicam desvio de pelo menos $\pm 10\%$ do valor especificamente mencionado de um parâmetro, tal como teor ou distribuição de canabinoides (p/p).

[0105] Sempre que for indicada uma faixa numérica no presente, ela se destina a incluir qualquer número (fracional ou inteiro) mencionado dentro da faixa indicada. As expressões "que varia/varia de" um primeiro número indicado a um segundo número indicado e "na faixa de" um primeiro número indicado "a" um segundo número indicado são utilizadas no presente de forma intercambiável e destinam-se a incluir os primeiro e segundo números indicados e todos os números inteiros e fracionais entre eles.

[0106] Dever-se-á observar que, quando diversas realizações forem descritas utilizando uma dada faixa, a faixa é fornecida como tal, meramente por conveniência e brevidade, e não deverá ser interpretada como limitação inflexível do escopo da presente invenção. Conseqüentemente, a descrição de

uma faixa deverá ser considerada como havendo descrito especificamente todas as subfaixas possíveis, bem como valores numéricos individuais dentro daquela faixa.

[0107] Como se observou em algumas realizações, as composições fitoderivadas de acordo com a presente invenção podem compreender adicionalmente pelo menos um monoterpene selecionado a partir de mirceno, limoneno e pineno e pelo menos um sesquiterpene selecionado a partir de cariofileno, guaiol e farneseno. A presença desses componentes nas composições de acordo com a presente invenção com diversas características de distribuição de distintos cultivares foi exemplificada no presente (vide a Tabela 3).

[0108] Dever-se-á apreciar adicionalmente que, em diversas realizações, são fornecidas composições de acordo com a presente invenção em forma de dosagem adaptada para administração oral ou administração por meio de fumo, inalação e vaporização.

[0109] O termo "composição" no presente engloba composições farmacêuticas, que podem ser apresentadas em formas de dosagem unitária, utilizando métodos bem conhecidos na indústria farmacêutica. Da mesma forma, os termos "veículo", "tampão" e "excipiente" no presente englobam "veículos farmacêuticamente aceitáveis", tais como veículos, adjuvantes, excipientes ou diluentes, bem conhecidos pelos técnicos no assunto. Veículo farmacêuticamente aceitável normalmente é quimicamente inerte e não possui toxicidade ou efeitos colaterais prejudiciais.

[0110] Com relação à forma de dosagem oral, tais como extratos oleosos exemplificados no presente por composições derivadas de Avidikel, em diversas realizações,

essas composições podem compreender adicionalmente pelo menos uma droga ou agente terapêutico relevante para IBD. Alternativamente, em diversas outras realizações, métodos terapêuticos utilizando composições de acordo com a presente invenção podem compreender a administração concomitante de pelo menos uma droga relevante para IBD.

[0111] Em algumas realizações, os agentes terapêuticos ou drogas pertencem aos grupos de drogas anti-inflamatórias, antinociceptivas, antibióticos, drogas antieméticas, antidiarreicas ou qualquer de suas combinações.

[0112] Exemplos notáveis de agentes terapêuticos relevantes IBD incluem, embora sem limitações:

[0113] - drogas anti-inflamatórias, predominantemente mesalazina (INN, BAN), também conhecida como mesalamina (USAN) ou ácido 5-aminossalicílico (5-ASA), disponível em diversas formulações orais (nomes comerciais Asacol, Delzicol, Asacol HD, Pentasa, Dipentum, Colazal, Apriso e Lialda);

[0114] - drogas corticoesteroides, incluindo cortisona, hidrocortisona, prednisona e budesonida, disponíveis, entre outros, em formulações orais e por meio de injeção;

[0115] - drogas biológicas, predominantemente anticorpos monoclonais, incluindo infliximab (INN; nomes comerciais Remicade, Remsima e Inflectra) e adalimumab (INN; nomes comerciais Humira e Exemptia), dirigidos a fator de necrose tumoral alfa (TNF- α); e

[0116] - antimetabólitos imunossupressivos, incluindo azatioprina (INN; nome comercial Imuran), metotrexato (INN; nomes comerciais Rheumatex,

Trexall, Otrexup e Rasuvo) e ciclosporina (INN, nome comercial Sandimmune), disponíveis em formulações orais.

[0117] Em algumas realizações, as composições de acordo com a presente invenção, intrinsecamente ou em combinação com outras drogas, destinam-se a tratar, aliviar ou reduzir IBD ou pelo menos um sintoma de IBD, conforme revelado por meio de medição da redução de pelo menos uma dentre uma avaliação de acordo com o Índice de Atividade de Doenças (DAI) e/ou Avaliação Endoscópica Simples para Doença de Crohn (SES-CD), nível de marcador inflamatório em amostra fecal e/ou do sangue e/ou aprimoramento de pelo menos um dentre peso, autorrelato sobre dor, movimento intestinal e qualidade de vida (vide os Exemplos 2 a 7).

[0118] Como foi demonstrado no presente, utilizando as medições de aprimoramento acima, certas composições de acordo com a presente invenção são capazes de tratar, reduzir e aliviar mais de um sintoma de doença de Crohn. Em algumas realizações, essas composições são indicadas como composições ricas em CBD (vide o Exemplo 2).

[0119] Como se demonstrou adicionalmente, algumas outras composições de acordo com a presente invenção são capazes de tratar, reduzir e aliviar pelo menos um sintoma de colite. Em algumas realizações, essas composições são indicadas como composições ricas em THC (vide o Exemplo 3).

[0120] Certos exemplos de composições ricas em THC de acordo com a presente invenção foram demonstrados no presente. Estes incluem, embora sem limitações, os derivados de pelo menos uma linhagem de Cannabis denominada no presente Erez, Alaska, Eran-Almog, Dorit, Omer, Shira, Or, Zohar, Barak, Tal ou Jasmine.

[0121] Exemplos de composições ricas em CBD incluem, embora sem limitações, composições derivadas de pelo menos uma linhagem de Cannabis denominada no presente Avidekel ou Rephael.

[0122] Exemplos de composições de acordo com a presente invenção nas quais THC e CBD são aproximadamente iguais incluem, embora sem limitações, as derivadas de pelo menos uma linhagem de Cannabis, denominada no presente Midnight, Elna ou Mango.

[0123] Para o propósito de certas realizações, composições derivadas de linhagens ricas em THC ou linhagens em que THC e CBD são iguais são fornecidas em forma de dosagem de material vegetal seco adaptado para fumo, inalação ou vaporização. Para o propósito de outras realizações, composições derivadas de linhagens ricas em CBD são fornecidas em forma de dosagem oral, tal como extrato oleoso.

[0124] Dever-se-á apreciar que as composições de acordo com a presente invenção podem compreender adicionalmente diversos aditivos, que são substâncias naturais ou sintéticas formuladas ao lado de um ingrediente ativo para fins de estabilização a longo prazo, composição de formulações sólidas ou para conferir aprimoramento terapêutico a um ingrediente ativo na forma de dosagem final, tal como facilitar a absorção de drogas, reduzir a viscosidade ou aumentar a solubilidade. Tipos de aditivos incluem: antiaderentes (por exemplo, estearato de magnésio), aglutinantes (por exemplo, sacarídeos, gelatina e polímeros sintéticos), agentes de revestimento (por exemplo, éteres de celulose), corantes (por exemplo, óxido de titânio), desintegrantes (por exemplo, polímeros reticulados), aromatizantes, deslizantes ou

lubrificantes (por exemplo, giz e estearina vegetal), conservantes (por exemplo, antioxidantes), sorventes (por exemplo, dissecantes), adoçantes, veículos (por exemplo, petrolato e óleos).

[0125] Em algumas realizações, as composições com base em Cannabis de acordo com a presente invenção, que são, em algumas realizações, formas de dosagem oral conforme descrito acima, compreendem óleos naturais, tais como óleo de oliva.

[0126] As composições de acordo com a presente invenção podem compreender adicionalmente outros compostos fitoderivados, ou seja, compostos nitrogenosos, aminoácidos, proteínas, enzimas, glicoproteínas, hidrocarbonetos, álcoois, aldeídos, cetonas, ácidos graxos, ésteres e lactonas, esteroides, terpenos, fenóis não canabinoides, flavonoides, vitaminas e pigmentos, cuja abundância relativa difere entre as variedades de Cannabis. Alguns compostos (por exemplo, terpenos e flavonoides) também agem como agentes antioxidantes, antiansiedade, anti-inflamatórios, antibacterianos e antineoplásticos.

[0127] É outro aspecto da presente invenção fornecer métodos de tratamento, alívio ou redução de pelo menos um sintoma de IBD em pacientes deles necessitados, em que o mencionado método compreende a administração ao paciente de pelo menos uma composição fitoderivada que compreende pelo menos um canabinoide e pelo menos um terpeno, em que:

[0128] a. a mencionada composição é derivada de pelo menos uma dentre uma planta de Cannabis rica em THC, planta de Cannabis rica em CBD e planta de Cannabis em que as quantidades de THC e CBD são substancialmente iguais;

[0129] b. pelo menos um canabinoide é selecionado a partir de THC, CBD e CBN; e

[0130] c. o mencionado pelo menos um terpeno é selecionado a partir de monoterpenos e sesquiterpenos.

[0131] Dever-se-á observar neste particular que os métodos de acordo com a presente invenção destinam-se adicionalmente ao tratamento, alívio ou redução de sintomas parciais de IBD, denominados no presente "pelo menos um sintoma".

[0132] Em algumas realizações, os efeitos terapêuticos de métodos de acordo com a presente invenção tornam-se evidentes por meio da medição de redução de pelo menos uma dentre uma avaliação de acordo com o Índice de Atividade de Doenças (DAI) e/ou Avaliação Endoscópica Simples para Doença de Crohn (SES-CD), nível de marcador inflamatório em amostra do sangue e/ou fecal e/ou aumento de pelo menos um dentre peso, autorrelatório sobre dores, movimento intestinal e qualidade de vida. A capacidade de aplicação dessas medições e testes foi exemplificada no presente (vide os Exemplos 2 a 7 e as Figs. 1A-1I e 3A-3I).

[0133] Em algumas realizações, os métodos de acordo com a presente invenção aplicam-se a pacientes que sofrem de doença de Crohn ou colite.

[0134] Em algumas realizações, os métodos acima compreendem adicionalmente a administração concomitante de uma ou mais drogas adicionais relevantes para IBD. A expressão administração "concomitante" ou coadministração engloba a administração ao mesmo tempo (simultânea) e sucessiva. Administração consecutiva designa no presente a administração

de uma ou mais composições de acordo com a presente invenção ou uma ou mais composições de acordo com a presente invenção e composições farmacêuticas do estado da técnica em um certo período de tempo, tal como um período de 72 horas, 48 horas, 24 horas, 12 horas, 6 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, menos de 1 hora ou ao mesmo tempo. Drogas que são relevantes para IBD e condições relativas foram descritas acima.

[0135] Dever-se-á apreciar que as composições e os métodos de acordo com a presente invenção são aplicáveis a diversos pacientes de todas as idades e gêneros. IBD foi relatado em todos os grupos de idade, mas adolescentes e jovens adultos com idades de 15 a 35 são considerados mais susceptíveis e 10% dos afligidos têm menos de 18 anos de idade. Outro pico na ocorrência de IBD é após os 50 anos de idade. IBD é considerado mais frequente em mulheres que em homens. Os métodos de acordo com a presente invenção são aplicáveis a todos os grupos de idade por serem não invasivos. Em diversas realizações, as composições fitoderivadas são administradas por via oral ou por meio de inalação, vaporização ou uma de suas combinações e, portanto, podem ser igualmente aplicáveis a crianças ou pacientes mais idosos. Em certas realizações, os métodos de acordo com a presente invenção envolvem administração apenas por meio de fumo ou em combinação com o acima.

[0136] Em algumas realizações, as composições e os métodos de acordo com a presente invenção podem aplicar-se a pacientes considerados não reagentes a terapias convencionais, tais como adalimumab (Humira).

[0137] As expressões "dose terapêutica" ou "dose terapeuticamente eficaz", que são intercambiáveis no presente,

designam doses de composição de acordo com a presente invenção, em qualquer forma de dosagem, que produzem melhoria de pelo menos um sintoma de IBD, medidas conforme acima. Neste sentido, o efeito terapêutico também é um efeito farmacodinâmico.

[0138] Em certas realizações, a mencionada melhoria de IBD é de pelo menos 5%, 10%, 15%, 20% de melhoria ou pelo menos 25%, pelo menos 50%, pelo menos 75% ou pelo menos 100% de melhoria. A melhoria pode envolver melhoria de mais de um sintoma, em termos de severidade, frequência ou recorrência e uso de medicação simultânea etc.

[0139] Quantidade terapeuticamente eficaz (também quantidade farmacológica, farmacêutica ou fisiologicamente eficaz) indica no presente quantidade de agente ativo (composições fitoderivadas de acordo com a presente invenção) em composição farmacêutica que é necessária para fornecer nível desejado de agente ativo no fluxo sanguíneo ou em órgão alvo para fornecer reação fisiológica antecipada. A quantidade exata dependerá de diversos fatores, tais como o tipo de agente, atividade de composição, uso de paciente pretendido (por exemplo, quantidade de doses por dia), considerações do paciente e outros, que podem ser facilmente determinados pelos técnicos no assunto. Quantidade eficaz de um agente pode ser administrada em uma administração ou por meio de diversas administrações de quantidades que totalizam um valor eficaz, preferencialmente em um período de 24 horas. Ela pode ser determinada utilizando procedimentos clínicos padrão para determinar quantidades apropriadas e o momento da administração. Compreende-se que a quantidade eficaz pode ser o resultado da determinação empírica e/ou individualizada (caso a caso) da parte do indivíduo e/ou profissional de

assistência médica.

[0140] Neste particular, perfis farmacocinéticos de certas composições fitoderivadas de acordo com a presente invenção foram demonstrados no presente, especificamente extratos oleosos ricos em CBD derivados de Avidekel (vide Exemplo 2 e Figs. 2A-2D).

[0141] É outra característica da presente invenção fornecer composições e métodos de alívio, redução ou tratamento imediato e/ou prolongado de sintomas totais ou parciais de IBD. Os termos "imediato" e "prolongado" no presente designam início e duração de efeitos terapêuticos da composição de acordo com a presente invenção, definida pela melhoria do(s) mencionado(s) sintoma(s) de acordo com medições detalhadas anteriormente e índices de doença específicos.

[0142] Sob o termo "imediato", indica-se início de efeito terapêutico dentro de cerca de 1 a 30 minutos após a administração da composição de acordo com a presente invenção ou na faixa de pelo menos cerca de 1 a 30 minutos, 1 a 20 minutos, 1 a 15 minutos, 1 a 10 minutos, 1 a 5 minutos ou menos, com duração de pelo menos cerca de 1 a 30 minutos, 1 a 40 minutos, 1 a 50 minutos, 1 a 60 minutos e até duas horas ou mais, em que a duração dependeu ainda da dose administrada e da via de administração.

[0143] Em algumas realizações, os métodos e composições de acordo com a presente invenção aplicam-se ao alívio imediato de sintomas de IBD, especificamente aqueles que envolvem a administração de composições fitoderivadas ricas em THC ou em que as quantidades de THC e CBD são substancialmente iguais. Efeitos imediatos dessas composições foram demonstrados no presente (vide o Exemplo 3).

[0144] Em certas realizações, os métodos envolvem a administração de composições que compreendem cerca de 16-24% de THC e cerca de 3% ou menos de CBD, ou cerca de 6-14% de THC e 6-16% de CBD (p/p). Em realizações adicionais, os métodos envolvem a administração de composições que compreendem adicionalmente até cerca de 1% de CBN (p/p).

[0145] Em realizações adicionais, CBD compreendido nas composições constitui até cerca de 20% com relação a THC e CBN constitui até cerca de 7% com relação a THC (p/p) ou, para composições em que THC e CBD são substancialmente iguais, CBN constitui até cerca de 17% com relação a THC (p/p).

[0146] Em algumas realizações, os métodos envolvem a administração da composição de acordo com a presente invenção por meio de fumo, inalação, vaporização ou uma de suas combinações.

[0147] Em certas realizações, esses métodos envolvem a administração de pelo menos uma composição derivada de pelo menos uma linhagem de Cannabis denominada no presente Erez, Alaska, Eran-Almog, Dorit, Omer, Shira, Or, Zohar, Barak, Tal, Jasmine, Midnight, Elna ou Mango.

[0148] É característica adicional da presente invenção fornecer um método de tratamento de colite por meio da administração de uma composição rica em THC derivada de uma linhagem de Cannabis denominada no presente Erez, que é administrada por meio de fumo, inalação, vaporização ou uma de suas combinações.

[0149] Em outras realizações, os métodos e composições de acordo com a presente invenção aplicam-se ao alívio prolongado de sintomas de IBD, especificamente aqueles

que envolvem a administração de composições fitoderivadas ricas em CBD. Sob o termo "prolongado", indica-se início de efeito terapêutico em mais de trinta minutos após a administração das composições de acordo com a presente invenção ou na faixa de 30 a 40 minutos, 30 a 50 minutos, 30 a 60 minutos, 30 a 120 minutos ou mais, com duração de pelo menos cerca de 1 a 2 horas, 1 a 3 horas, 1 a 4 horas, 1 a 5 horas, 1 a 6 horas, 1 a 10 horas, 1 a 20 horas, 1 a 30 horas ou mais, em que a duração depende adicionalmente da dose administrada e da via de administração.

[0150] Em algumas realizações, esses métodos envolvem a administração de composições que compreendem cerca de 14-24% de CBD e cerca de 4% ou menos de THC (p/p). Em algumas realizações, os métodos envolvem a administração de composições que compreendem adicionalmente até cerca de 1% de CBN (p/p). Em realizações adicionais, CBD compreendido nessas composições constitui até cerca de 600% com relação a THC (p/p) e CBN constitui até cerca de 50% com relação a THC (p/p).

[0151] Em algumas realizações, os métodos acima envolvem a administração oral das composições. Em certas realizações, esses métodos envolvem a administração de pelo menos uma linhagem de Cannabis denominada no presente Avidekel ou Rephael.

[0152] É outra característica específica da presente invenção o fornecimento de um método de tratamento de doença de Crohn por meio da administração oral de uma composição rica em CBD derivada de uma linhagem de Cannabis denominada no presente Avidekel.

[0153] É ainda outro aspecto importante da presente invenção o fornecimento de métodos de tratamento a

longo prazo e administração de IBD e condições relacionadas. Especificamente, esses métodos envolvem terapia de combinação que compreende a administração ao paciente com IBD de:

[0154] i. pelo menos uma composição derivada de planta de Cannabis rica em THC ou planta de Cannabis em que as quantidades de THC e CBD são substancialmente iguais; e

[0155] ii. pelo menos uma composição derivada de planta de Cannabis rica em CBD.

[0156] Em algumas realizações, as administrações (i) e (ii) são conduzidas sucessivamente em regime diário.

[0157] Em realizações adicionais, a administração (i) é conduzida antes do sono e a administração (ii) é conduzida durante as horas acordado.

[0158] Em certas realizações, a composição administrada na etapa (i) compreende cerca de 16 a 24% de THC, cerca de 3% ou menos de CBD ou cerca de 6 a 14% de THC e 6 a 16% de CBD (p/p) e a composição administrada na etapa (ii) compreende cerca de 14 a 24% de CBD e cerca de 4% ou menos de THC (p/p).

[0159] Em realizações adicionais, a terapia de combinação envolve a administração de composições que compreendem adicionalmente até cerca de 1% de CBN (p/p).

[0160] Em ainda outras realizações, CBD compreendido nas composições utilizadas na etapa (i) constitui até cerca de 20% com relação a THC e CBN constitui até cerca de 7% com relação a THC (p/p); para composições em que THC e CBD encontram-se em quantidades substancialmente iguais, CBN constitui até 17% com relação a THC (p/p) e, para composições da etapa (ii), CBD constitui até cerca de 600% com relação a

THC (p/p) e CBN constitui até cerca de 50% com relação a THC (p/p).

[0161] Em certas realizações, os métodos envolvem a administração, na etapa (i), de composições derivadas de pelo menos uma linhagem de Cannabis denominada no presente Erez, Alaska, Eran-almog, Dorit, Omer, Shira, Or, Zohar, Barak, Tal, Jasmine, Midnight, Elna ou Mango e, na etapa (ii), composições derivadas de pelo menos uma linhagem de Cannabis denominada no presente Avidekel ou Rephael.

[0162] Em realizações adicionais, as composições administradas na etapa (i) são administradas por meio de fumo, inalação, vaporização ou uma de suas combinações e composições administradas na etapa (ii) são administradas por via oral.

[0163] Terapias de combinação foram pesquisadas em detalhes no Exemplo 7. Benefícios surpreendentes de terapia de combinação utilizando composições ricas em THC e ricas em CBD sucessivamente foram demonstrados por melhoria significativa dos índices de doença, quantidade e severidade significativamente menores de eventos adversos e melhoria da qualidade de vida geral em comparação com monoterapias utilizando composições ricas em THC ou ricas em CBD.

[0164] Mais surpreendentemente, comprovou-se que essas terapias de combinação são mais benéficas que monoterapias utilizando THC e CBD em combinação, quando administrados na mesma composição (por exemplo, Midnight).

[0165] Além disso, comprovou-se que terapias de combinação são mais eficientes na administração de dores para as quais composições ricas em THC foram consideradas e, até o momento, mais eficazes.

[0166] Com relação às formas de dosagem

exemplificadas no presente, composições ricas em THC de acordo com a presente invenção na forma de cigarros ou que compreendem THC e CBD iguais destinam-se a alívio imediato dos sintomas de IBD e/ou também colite. A quantidade absoluta de THC fornecida na fumaça varia amplamente e foi estimada em 20 a 70%, em que o restante é perdido por meio de combustão ou fumaça de fluxo lateral. Doses toleráveis de THC na forma de cigarros podem atingir até 60 a 70 mg por dia.

[0167] Em termos de doses diárias, em certas realizações, esses cigarros são consumidos diariamente, preferencialmente antes do sono, ou com o início do(s) sintoma(s), na forma de um ou dois cigarros por dia ou mais, como tratamento ocasional, periódico ou contínuo. Em termos de formas de dosagem oral, especificamente extratos oleosos ricos em CBD, estes destinam-se a alívio prolongado de sintoma(s) de IBD e/ou doença de Crohn. Este tipo de composição é consumido na forma de gotas. Estimou-se que uma gota de óleo de Avidekel, por exemplo, com volume de 0,04 ml contém cerca de 6 mg de CBD e 1,5 mg de THC.

[0168] Em algumas realizações, uma única forma de dosagem oral compreende até cerca de 14-15 gotas ou na faixa de 1-2, 2-4, 4-6, 6-8, 8-10, 10-12, 12-14 gotas ou mais com teor médio de CBD/THC por administração na faixa de pelo menos cerca de 10-100 mg, 10-80 mg, 10-70 mg, 10-60 mg ou 10-50 mg de CBD, ou 15-45 mg, 20-40 mg, 25-35 mg ou cerca de 30 mg de CBD e 5-8 mg, 5,5-7,5 mg, 6-7 mg ou cerca de 6,5 mg de THC.

[0169] Dever-se-á apreciar que, em certas realizações, uma única forma de dosagem oral compreende teor médio de THC de menos de 5 mg por administração.

[0170] Em termos de doses diárias, para obter

efeitos prolongados, as mencionadas formas de dosagem oral são administradas pelo menos uma vez por dia, duas vezes por dia, três vezes por dia ou mais, com doses médias diárias na faixa de pelo menos cerca de 50-100 mg, 100-150 mg, 150-200 mg, 200-250 mg de CBD ou mais, com doses diárias máximas de até pelo menos cerca de 300-500 mg de CBD por dia e 15-25, 16-24, 17-23, 18-22 ou 19-20 mg de THC ou menos.

[0171] Além disso, em certas realizações para obter efeitos prolongados e sustentáveis, as mencionadas formas de dosagem oral ricas em CBD são administradas continuamente por um período de pelo menos até cerca de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 semanas, meses e anos, ou por todo o período de persistência do(s) sintoma(s).

[0172] Em termos de regime diário, essas formas de dosagem oral são tomadas durante o dia, na forma de tratamento periódico ou contínuo.

[0173] Em dos seus aspectos adicionais, a presente invenção fornece o uso de composições fitoderivadas de acordo com a presente invenção para fabricação de medicamento para o tratamento, alívio ou redução de pelo menos um sintoma de IBD.

[0174] A menos que definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos utilizados no presente possuem o mesmo significado comumente compreendido pelos técnicos comuns no assunto a que pertence a presente invenção. Embora possam também ser utilizados quaisquer métodos e materiais similares ou equivalentes aos descritos no presente na prática ou teste de acordo com a presente invenção, são descritos abaixo os métodos e materiais preferidos.

[0175] Como será evidente para os técnicos comuns

no assunto mediante a leitura do presente relatório descritivo, cada uma das realizações individuais descritas no presente possui características e componentes discretos que podem ser facilmente separados ou combinados com as características de qualquer uma das outras diversas realizações sem abandonar o escopo ou o espírito da presente invenção. Qualquer método indicado pode ser conduzido na ordem dos eventos indicados ou em qualquer outra ordem que seja logicamente possível.

[0176] Os exemplos são representativos de métodos empregados pela presente invenção na condução de aspectos da presente invenção. Dever-se-á apreciar que, embora esses métodos sejam exemplos de realizações preferidas para a prática da presente invenção, os técnicos no assunto, à luz da presente invenção, reconhecerão que diversas modificações podem ser realizadas sem abandonar o espírito e o escopo pretendido da presente invenção.

EXEMPLOS

Materiais e métodos:

[0177] 1. Análise bioquímica de composições fitoderivadas de acordo com a presente invenção:

[0178] Determinou-se o teor de terpeno e canabinoides utilizando procedimentos padrão de análise de cromatografia de gases-espectrometria de massa (GC-MS). Resumidamente, material derivado de plantas secas foi transformado em pó, extraído com solvente orgânico (n-hexano), filtrado e amostras (1 µl) foram carregadas em GC-MS (sistema GCD Hewlett Packard G 1800B com cromatógrafo de gases HP-5971 e detector de ionização eletrônica). Os compostos de interesse foram identificados por meio de comparação com padrões, tempos de retenção, índices Kovats e bibliotecas disponíveis

(software GCD Plus Chemstation). As razões entre canabinoides específicos (THC e CBD) foram determinadas com relação ao teor total de canabinoides e razões entre terpenos específicos e terpeno principal (100%).

[0179] 2. Preparação de extratos oleosos de material derivado de flores:

[0180] Extratos oleosos foram preparados a partir da linhagem de Avidekel na presença de óleo de oliva, utilizando procedimentos descritos anteriormente, ou seja, processos de extração de CO₂ ou evaporação de solvente utilizando etanol. O teor de canabinoides de preparações oleosas foi determinado utilizando-se LC-MS ou HPLC por meio de procedimentos padrão. Bateladas de extratos oleosos foram monitoradas de acordo com ISO9001 e padrões HACCP de gestão de qualidade.

[0181] 3. Titulação de doses em testes clínicos:

[0182] Cada paciente que participa dos estudos clínicos foi submetido a titulação de dose individual. A duração do período de titulação foi de cerca de três semanas, em que a dose inicial e/ou o regime de dosagem (quantidade de administrações por dia) foi(ram) aumentado(s) gradualmente para atingir efeito clínico máximo com o mínimo de reações adversas (avaliado de acordo com o estado mental, sintomas de comportamento e psicológicos de demência (BPSD), declínio da função motora e estabilidade, alterações significativas da pressão sanguínea, níveis de açúcar, velocidade da respiração e pulso). As doses diárias não excederam 400 mg de canabinoides ativos, CBD e THC.

[0183] 4. Estudo clínico de prospecção em

pacientes com doença de Crohn:

[0184] Os pacientes foram atribuídos aleatoriamente para receber extrato oleoso de Avidekel que compreende 4% de THC e 16% de CBD (razão THC:CBD de 1:4) ou placebo que compreende óleo de oliva com clorofila. Os pacientes e os pesquisadores foram cegos para o procedimento de atribuição. Os pacientes foram submetidos a período de acompanhamento de oito semanas de tratamento e período de lavagem de duas semanas adicionais. Os dados de acompanhamento no início e nas semanas 2, 8 e 10 incluíram: entrevista clínica, exame físico, determinação da atividade de doença (CDAI) e exames de sangue (contagem de sangue total, função renal e hepática e marcador de proteína reativa C (CRP) para inflamação), colonoscopia SES, teste de calprotectina para inflamação intestinal direta e medição da situação de saúde mental e física, utilizando e relatando efeitos colaterais utilizando um questionário de Qualidade de Vida padronizado (SF-36).

[0185] 5. Estudos farmacocinéticos em pacientes com doença de Crohn:

[0186] Pacientes com doença de Crohn (N=7) participaram do teste clínico de prospecção. Amostras de sangue foram retiradas no momento 0 e após a administração de extrato oleoso de Avidekel, em dose sublingual de quatro gotas. Amostras de sangue foram retiradas em intervalos de 15, 30, 45, 60 e 90 minutos e 2, 3, 4, 5 e 6 horas e armazenadas a -70 °C até análise na NMS Labs utilizando LC-MS/MS. A análise relatada para dois canabinoides principais e dois metabólitos, incluindo THC (Δ^9 -THC), CBD, 11-hidróxi Δ^9 -THC (metabólito ativo) e Δ^9 carbóxi THC (metabólito inativo).

[0187] 6. Estudo clínico em pacientes com colite ulcerativa:

[0188] Os pacientes foram atribuídos aleatoriamente para receber Erez na forma de cigarros contendo 1 g de material derivado de flores que compreende THC a 23% ou cigarros de placebo. Os pacientes foram submetidos a período de acompanhamento de oito semanas de tratamento e período de lavagem de duas semanas adicionais. Os dados de acompanhamento no início e nas semanas 2, 8 e 10 incluíram: entrevista clínica, exame físico, determinação da atividade de doença (DAI) e exames de sangue (contagem de sangue total, função renal e hepática e marcador de proteína reativa C (CRP) para inflamação), colonoscopia SES, teste de calprotectina para inflamação intestinal direta e medição da situação de saúde mental e física, utilizando e relatando efeitos colaterais utilizando um questionário de Qualidade de Vida padronizado (SF-36).

[0189] 7. Estudo retrospectivo de pacientes que recebem monoterapias ou terapias de combinação:

[0190] Dados dos pacientes foram recuperados do banco de dados da companhia, incluindo dados clínicos e demográficos e acompanhamento clínico em mais de 1800 pacientes com diversas condições clínicas que receberam composições de canabinoide fitoderivadas de acordo com a presente invenção sob regimes especificados. Dados de pacientes com diagnóstico clínico de IBD, doença de Crohn e colite foram selecionados para este estudo (N=291). Dados incluíram anamnese clínica, exame físico e avaliação clínica de IBD com relação à avaliação da severidade clínica de DAI, exames bioquímicos para índices de inflamações sanguíneas, calprotectina fecal e colonoscopia

utilizando avaliações MAYO e CD-SES. Avaliação adicional relativa a índices do estilo de vida, qualidade de vida, preferências pessoais etc. do paciente foi recuperada de questionários QOL (SF-36). Dados adicionais relativos a relatórios sobre a presença de eventos adversos por médicos de estudo, durante pelo menos três visitas seguidas, durante o primeiro mês e o primeiro ano. Um grupo de pacientes detinha mais de seis meses de experiência com composições fitoderivadas de acordo com a presente invenção (N=142). Os dados foram submetidos a análises de variação relevantes (por exemplo teste T ANOVA, Mann-Whitney) para revelar associações com resultados de tratamento benéfico ($p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo).

[0191] Exemplo 1

[0192] 1a. Perfis de canabinoide e terpeno nas composições de acordo com a presente invenção.

[0193] A Tabela 3 exibe conteúdo relativo de canabinoides e terpenos em composições fitoderivadas de acordo com a presente invenção, que incluem os dois principais canabinoides (razões de THC e CBD) e uma série de terpenos das classes monoterpenos (mirceno, limoneno e β -pineno) e sesquiterpenos (β -cariofileno, guaiol e β -fareneseno). Os dados de terpeno completos são fornecidos no Anexo A.

Linhaagem (nome)	THC (%)	CBD (%)	Mirceno (%)	Limoneno (%)	β -pineno (%)	β -cariofileno (%)	Guaiol (%)	β -fareneseno (%)
Avidekel	1,1-2	14,5-16,	100	17,4	21,3	37,6	45,5	13,04

		3						
Barak	18-20	<0,1	100	16,6	16,9	54,2	24,9	19,1
Erez	20-24	<0,1	100	15,4	15,8	83,7	41,2	<1
Jasmin	14-16	<0,1	100	20,4	26,3	15,4	13,6	1,5
Tal	18-20	<0,1	100	18,0	14,9	50,6	21,2	<1
Shira	18-20	<0,1	100	32,7	29,7	80,5	<1	2,9
Or	20-24	<0,1	35,6	2,1	52,2	84,4	28,0	23,7
Refael	1,1-2	15-17	66,7	22,6	8,8	100	50,6	6,0
El-na	10-12	4-6,5	93,1	26,1	42,1	96,1	86,3	9,3
Alaska	20-22	<0,1	50,2	46,0	45,7	65,4	86,0	6,3
Eran- Almog	24-28	<0,1	68,3	41,8	32,0	100	66,0	31,9
Midnig ht	10-13	8-12,5	30,5	17,1	6,3	100	64,1	31,0
Dorit	18-20	<0,1	17,9	4,4	9,5	100	34,1	26,0
Mango	6-9	6-9	67,7	<1	13,3	100	5,2	30,7
Omer	20-24	<0,1	100	8,7	16,8	69,6	32,0	26,6

Tabela 3

[0194] Perfis de canabinoides e terpenos representativos em material fitoderivado:

[0195] Dados adicionais sobre o teor relativo de canabinoides em material fitoderivado são apresentados abaixo:

[0196] - Avidekel foi identificado com teor rico em CBD, ou seja, 14-22% de CBD, 0-2% de THC e 0-1% de CBN (p/p) em material derivado de flores (p/p);

[0197] - Refael, similar a Avidekel, foi identificado com 16-24% de CBD, 0-2% de THC e 0-1% de CBN (p/p)

correspondente;

[0198] - Erez foi identificado com teor rico em THC, ou seja, 16-24% de THC, 0-2,5% de CBD e 0-1% de CBN (p/p);

[0199] - Alaska, Eran-Almog, Dorit, Omer, Shira e Or (e uma linhagem mais recente, Zohar) exibiram perfis similares;

[0200] - Midnight, por outro lado, foi identificada com THC e CBD iguais ou quase iguais, ou seja, 8-16% de CBD, 6-14% de THC e 0-1% de CBN (p/p); e

[0201] - Mango também foi identificada com THC e CBD iguais na faixa de 6-9% (p/p).

[0202] Estes dados demonstraram que materiais fitoderivados de linhagens específicas foram identificados com teor relativo específico (razão) de canabinoides e terpenos. Especificamente, com relação ao teor relativo de THC e CBD, o material fitoderivado de acordo com a presente invenção foi agrupado em três categorias principais:

[0203] i. material rico em THC, por exemplo, derivado de Erez, Alaska ou Eran-Almog;

[0204] ii. material rico em CBD, por exemplo, derivado de Avidkel ou Refael; e

[0205] iii. material derivado de linhagens nas quais o teor de THC e CBD é aproximadamente igual, tais como Midnight.

[0206] Com relação a terpenos, materiais fitoderivados de linhagens específicas foram identificados com teor relativo específico de monoterpenos e sesquiterpenos e terpenos específicos dessas classes. Diferenças significativas foram observadas em teor relativo de mirceno, limoneno

(monoterpenos), tais como Dorit e Avidekel, e de β -cariofileno e guaiol, tais como Midnight e Jasmin.

[0207] Estas propriedades bioquímicas de composição fitoderivada de acordo com a presente invenção foram adicionalmente relacionadas a efeitos diferenciais sobre sintomas parciais de IBD e alívio geral da condição de IBD.

[0208] 1b. Teor relativo de canabinoides principais em extrato oleoso de Avidekel.

[0209] A Tabela 4 exhibe muitos perfis de canabinoide em extratos oleosos de Avidekel, material rico em CBD, conforme determinado em dois experimentos independentes utilizando HPLC.

Tabela 4

Análise por HPLC de extratos oleosos de Avidekel:

Teste por HPLC	Experimento I (%)	Experimento II (%)
CBDA	<0,1%	<0,1%
CBG	0,74	0,41
¹ Canabidiol (CBD)	16,34	15,38
³ Canabinol (CBN)	0,12	<0,1%
² Tetra-hidrocanabinol (THC)	4,01	3,93
CBC	0,8	0,74
THCA	ND	<0,1%

¹ Canabidiol: 2-[(1R,6R)-6-isopropenil-3-metilciclo-hex-2-en-1-il]-5-pentilbenzeno-1,3-diol.

² Tetra-hidrocanabinol: (-)-(6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetra-hidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol.

³ Canabinol: 6,6,9-trimetil-3-pentilbenzo[c]cromen-1-ol.

ND: não determinado.

[0210] Extrato oleoso de Avidekel foi utilizado

em estudo clínico prospectivo em pacientes com doença de Crohn descritos abaixo. O produto pesquisado continha 16,35% de CBD, 4,01% de THC (também Δ^9 -THC), 0,8% de CBC, 0,74% de CBG, 0,12% de CBN e 0,08% de CBDV e terpenos, flavonoides, ceras e clorofila em certas proporções.

[0211] Em termos de teor de canabinoide relativo, o produto pesquisado continha razão THC:CBD de 1:4.

[0212] Em termos de teor total de canabinoide, uma gota de óleo de Avidekel estimada em cerca de 0,04 ml continha cerca de 1,6 mg de THC e 6,54 mg de CBD.

[0213] Em termos de dose terapêutica de canabinoide e dosagem, os pacientes receberam 4-5 gotas por administração sublingual, três vezes por dia. O grupo controle recebeu placebo que contém óleo de oliva e clorofila.

[0214] No estudo retrospectivo descrito em seguida, pacientes com IBD estavam utilizando produtos Avidekel com regimes de dosagem conforme descrito acima, isoladamente ou em combinação com outros produtos ricos em THC administrados por meio de fumo ou inalação. Diversos pacientes estavam utilizando produtos Avidekel com produtos nos quais THC:CBD encontram-se em proporções iguais. Certos pacientes substituíram produtos de Avidekel por produtos ricos em CBD análogos, tais como Refael administrado por meio de fumo ou inalação, de acordo com preferências pessoais.

Exemplo 2

[0215] Composições com alto teor de CBD (Avidekel) são eficazes para o tratamento de doença de Crohn:

[0216] Pacientes com diagnóstico diferencial de doença de Crohn receberam óleo de Avidekel (N=18) ou placebo (N=21) administrados por via sublingual na forma de 4-5 gotas,

três vezes por dia por um período de oito semanas. Todos os pacientes receberam adicionalmente terapia anti-inflamatória clássica com pelo menos uma droga do grupo de imunossuppressores, tais como azatioprina (Imuran), mercaptopurina (Purinethol), metotrexato (Rheumatrex), ciclosporina (Neoral); drogas biológicas, tais como anticorpos inibidores de TNF Adalimumab (Humira), Infliximab (Remicade); corticosteroides, tais como prednisona (genérica); ácido 5-aminossalicílico anti-inflamatório (5-ASA), compostos (Delzicol, Asacol e Pentasa) ou uma de suas combinações. A Tabela 5 exhibe características clínicas de pacientes nos grupos controle e de tratamento.

Tabela 5

Características clínicas iniciais dos pacientes:

	Total (n=39)	Cannabis (n=18)	Placebo (n=21)	Valor P
Idade	35,1±12,7	34,6±14,3	35,6±11,6	NS
Gênero masculino	22 (56,4%)	13 (72,2%)	9 (42,9%)	0,06
Peso	66,1±18,6	66,6±18,6	65,7±19,0	NS
CD-SES	11,6±5,6	10,8±5,7	11,9±5,1	NS
DAI	285,7±94,4	279,3 ±72,9	291,2±111,1	NS
QOL	73,2±16,9	76,0±21,0	71,6±13,7	NS
WBC	7,4±2,5	7,1±2,6	7,6±2,5	NS
HB (g/dl)	13,2±1,6	13,6±1,5	12,9±1,6	NS
HCT (%)	40,3±4,3	41,1±4,4	39,6±4,3	NS
CRP	2,4±3,5	2,7±4,7	2,1±2,0	NS
Calprotectina	147,0±104,5	153,6 ±111,2	141,5±102,1	NS

[0217] CD-SES: avaliação endoscópica simples para doença de Crohn; DAI: índice de atividade de doença de Crohn; QOL: qualidade de vida (SF-36); WBS: contagem de glóbulos brancos do sangue; HB: contagem de hemoglobina; HCT: contagem

de hematócritos; CRP: proteína reativa C em sangue; Calprotectina: fecal; NS: não significativo.

[0218] Óleo de Avidekel utilizado no estudo compreendeu razão THC:CBD de cerca de 1:4 (peso/peso). Em termos de dosagem, gotas de óleo de Avidekel (volume de 0,04 ml) compreenderam cerca de 3,7% de THC e 15% de CBD (peso/peso) e, em termos de conteúdo, cerca de 1,5 mg de THC e 6 mg de CBD.

[0219] Em termos de dose de droga ativa por administração, dose média de droga estava na faixa de cerca de 6-7,5 mg de THC e 24-30 mg de CBD. As doses não excederam, no máximo, 15 gotas por administração (24 mg de THC e 98,1 mg de CBD).

[0220] A fim de atingir dose terapêutica ideal, cada paciente foi submetido a período de titulação de três semanas, em que a quantidade de gotas por administração e/ou a quantidade de administrações por dia (manhã, dia e noite) aumentou(aram) gradualmente. A dose terapêutica ideal foi avaliada como dose diária com impacto máximo sobre índices clínicos da doença sem reações adversas significativas.

[0221] Em termos de doses diárias, dose média de administração encontrava-se na faixa de cerca de 18-23 mg de THC e 72-90 mg de CBD. As doses diárias não excederam 400 mg de ativos, CBD e THC.

[0222] O resultado deste estudo, conforme relatado por pacientes e médicos, exibiu aumentos significativos de índices clínicos de doença de Crohn, compatibilidade com o tratamento e qualidade de vida geral no grupo de pacientes tratados com óleo de Avidekel em comparação com os do grupo placebo. As Figs. 1A-1I exibiram tendências

gerais observadas neste estudo, no grupo tratado com Avidekel (linhas pretas sólidas) e placebo (linhas pontilhadas).

[0223] Especificamente, o efeito benéfico mais significativo foi observado em avaliações CDAI e QOL (SF-36). Nos momentos de 2 e 8 semanas, a avaliação de CDAI caiu de $284,6 \pm 74,6$ para $118,6 \pm 71,5$ e a avaliação de QOL aumentou de $74,0 \pm 19,8$ para $96,3 \pm 17,6$ no grupo tratado com Avidekel em comparação com placebo, em que essas avaliações permaneceram relativamente inalteradas, ou seja, CDAI de $286,7 \pm 112,0$ para $212,6 \pm 102,4$ e QOL de $72,6 \pm 13,8$ para $79,9 \pm 16,2$, respectivamente).

[0224] Com base nessa descoberta, sugere-se que aprimoramento significativo em todos os parâmetros de estudo poderá ser observado em estudo de um grupo maior de pacientes. Esse estudo encontra-se atualmente em andamento. São atualmente conduzidos estudos comparativos em pacientes com doença de Crohn, incluindo extratos oleosos com razão THC:CBD 1:6 e Sativex (razão 1:1). Estudo preliminar que inclui óleo de Avidekel (razão THC:CBD 1:4) e preparação comercial de dronabinol (Marinol, THC sintético em óleo de gergelim) não exibiu efeitos significativos de Marinol sobre índices clínicos da doença e qualidade de vida geral, e foi, portanto, encerrado devido a efeitos colaterais relativos e baixa compatibilidade dos pacientes.

[0225] Estudos farmacocinéticos foram realizados em um grupo de pacientes do teste acima (N=7), com referência a dois canabinoides principais, THC (Δ^9 -THC) e CBD, e dois metabólitos, 11-Hidróxi Δ^9 -THC (metabólito ativo) e Δ^9 Carbóxi THC (metabólito inativo).

[0226] As Figs. 2A-2D exibem níveis médios de

canabinoides no sangue após a administração de uma única dose de óleo de Avidekel (6,4 mg de Δ 9-THC e 26 mg de CBD).

[0227] Especificamente, valores de Δ 9-THC médios máximos de $2,3 \pm 2,2$ ng/ml foram observados em 90 minutos até 120 minutos, com gota contínua até 6 h após a administração, em que os níveis de Δ 9-THC foram típicos após 24 horas de lavagem de Cannabis. Observou-se perfil similar para farmacocinética de CBD com valores médios máximos de CBD de $6,2 \pm 5,9$ ng/ml em 90 minutos até 120 minutos com gota contínua até 6 h após a administração. Com referência aos dois metabólitos, os níveis médios máximos de 11-Hidróxi Δ 9-THC atingiram $4,5 \pm 4,2$ ng/ml em 90 min até 120 min e caíram para $1,9 \pm 1,1$ ng/ml. Por outro lado, para Δ 9 Carbóxi THC, os níveis médios após 90 minutos atingiram $34,5 \pm 47,7$ ng/ml, mas continuaram a subir durante o período de 6 horas até $75,5 \pm 77,0$ ng/ml. Estes dados necessitam ser verificados em estudos adicionais. São atualmente conduzidos estudos farmacocinéticos comparativos em pacientes com doença de Crohn, incluindo extratos oleosos com razão THC:CBD de 1:6 e Sativex (razão 1:1).

[0228] Exemplo 3

[0229] Composições com alto teor de THC (Erez) são eficazes para o tratamento de colite:

[0230] Pacientes com diagnóstico diferencial de colite ulcerativa receberam cigarros de Erez (N=14) ou cigarros de placebo (N=13), em que cigarros de Erez (1 g de peso seco por cigarro, teor de THC de cerca de 23% p/p e quase sem CBD) ou cigarros de placebo foram administrados em dose diária de dois cigarros por dia por período de pelo menos oito semanas. Todos os pacientes receberam adicionalmente terapia anti-

inflamatória clássica com pelo menos uma droga do grupo de imunossupressores, drogas biológicas, corticosteroides, compostos de 5-ASA anti-inflamatórios ou uma de suas combinações. A Tabela 6 exhibe características clínicas de pacientes nos grupos controle e de tratamento.

Tabela 6

Características clínicas iniciais dos pacientes:

	Total (n=27)	Cannabis (n=14)	Placebo (n=13)	Valor P
Idade	33,5±9,9	34,5±11,5	32,6±8,2	NS
Gênero masculino	17 (63%)	6 (42,9%)	11 (84,6%)	<0,05
Peso	66,5±15,7	71,3±19,9	60,8±5,5	NS
Avaliação MAYO (IQR)	2 (2-2)	2 (2-2,5)	2 (2-2)	NS
DAI	10,4±3,9	10,2±3,3	10,6±2,8	NS
QOL	79,2±12,9	79,2±15,3	79,3±10,6	NS
WBC	7,5±2,8	6,6±2,1	8,5±3,2	NS
HB	13,5±2,3	13,1±2,7	13,9±1,8	NS
HCT	41,0±6,5	39,8±7,6	42,2±5,0	NS
CRP	1,2±1,4	0,8±0,9	1,6±1,8	NS
Calprotectina	180,9±117,2	135,4±113,9	226,4±109,3	NS

[0231] Avaliação MAYO: Sistema de Avaliação Mayo para Determinação da Atividade de Colite Ulcerativa; IQR: Faixa Interquartis; DAI: índice de atividade da doença; QOL: qualidade de vida (SF-36); WBS: contagem de glóbulos brancos do sangue; HB: contagem de hemoglobina; HCT: contagem de hematócritos; CRP: proteína reativa C em sangue; Calprotectina: fecal; NS: não significativo.

[0232] Os cigarros de Erez utilizados no estudo compreenderam 23% de THC (p/p) quase sem CBD rastreável e, em termos de conteúdo, cerca de 0,23 g de THC.

[0233] Em termos de dose de droga ativa por administração, como Erez foi consumido por meio de fumo ou inalação, isso torna a estimativa da dose de droga administrada

ou dose diária altamente imprecisa e altamente dependente do uso pessoal. As doses diárias não excederam, no máximo, dois cigarros por dia.

[0234] O resultado deste estudo, conforme relatado por pacientes e médicos, exibiu aumentos significativos de índices clínicos de colite, compatibilidade com o tratamento e qualidade de vida geral no grupo de pacientes tratados com Erez em comparação com placebo. As Figuras 3A-3I exibem tendências gerais observadas neste estudo, no grupo tratado com Avidekel (linhas pretas sólidas) e placebo (linhas pontilhadas).

[0235] Especificamente, o efeito benéfico mais significativo foi observado em avaliações DAI e QOL (SF-36). No grupo Erez, a avaliação de DAI caiu de $10,2 \pm 3,3$ no início para $3,9 \pm 3,3$ após oito semanas de tratamento em comparação com $10,6 \pm 2,8$ para $8,2 \pm 2,1$ no grupo placebo ($p < 0,01$). De forma análoga, a avaliação de QOL no grupo Erez aumentou de $76,0 \pm 21,0$ para $99,6 \pm 19,2$ em comparação com $71,6 \pm 13,7$ para $80,8 \pm 14,0$ no placebo ($p < 0,01$).

[0236] Com base nessa descoberta, sugere-se que aprimoramento significativo em todos os parâmetros de estudo poderá ser observado em estudo de um grupo maior de pacientes. Esse estudo encontra-se atualmente em andamento.

[0237] Estudos comparativos adicionais são atualmente conduzidos em pacientes com diversos tipos de IBD tratados com composições de acordo com a presente invenção com vários teores de THC:CBD:terpeno (razão) em comparação com outras composições de canabinoide disponíveis comercialmente.

Exemplo 4

[0238] Extrato oleoso de Avidekel é eficaz para

administração e tratamento prolongado de IBD:

[0239] Pacientes diagnosticados com IBD (N=50) receberam extrato com base em óleo de Avidekel ou óleo placebo. As preparações foram administradas por via oral na forma de 4-5 gotas, três vezes por dia, por um período de oito semanas. Os regimes de drogas foram similares ao Exemplo 2, bem como o monitoramento da condição da doença.

[0240] Após monitoramento por pelo menos oito semanas, pacientes e médicos relataram aprimoramentos significativos com relação a todos os índices clínicos de IBD e também a índices de qualidade de vida geral e compatibilidade com o tratamento. Os pacientes foram compatíveis com óleo de Avidekel administrado durante as horas em que estavam acordados.

Exemplo 5

[0241] Cigarros de Erez são eficazes para alívio imediato dos sintomas de IBD:

[0242] Pacientes diagnosticados com IBD (N=30) receberam cigarros de Erez (0,5-1 g de peso seco por cigarro) consumidos na forma de dois cigarros por dia pelo período de pelo menos oito semanas ou cigarros de placebo. Os regimes de drogas foram similares ao Exemplo 3, bem como o monitoramento da condição da doença.

[0243] Durante o período de monitoramento e após duas semanas, pacientes e médicos relataram aprimoramentos significativos com relação à liberação imediata de sintomas de IBD, incluindo dores. Os pacientes foram mais compatíveis com a administração de cigarros de Erez antes de dormir.

Exemplo 6

[0244] Midnight é um substituto eficaz para Erez

em pacientes não compatíveis:

[0245] Pacientes com IBD não compatíveis com Erez devido aos efeitos psicotrópicos (cerca de 20%) receberam Midnight na forma de cigarros em que o teor de THC:CBD é aproximadamente igual, administrados na forma de dois cigarros por dia pelo período de pelo menos oito semanas, durante o dia e/ou antes de dormir. Comprovou-se que Midnight é substituto eficaz para Erez, particularmente considerando pacientes e médicos que relatam alívio imediato dos sintomas de IBD, incluindo dores, ganho de apetite e melhoria da qualidade de vida geral, na ausência ou com redução significativa de eventos adversos em comparação com experiência anterior com Erez.

Exemplo 7

[0246] Efeitos benéficos surpreendentes de terapias de combinação para tratamento e administração de IBD a longo prazo:

[0247] Dados de pacientes com diagnóstico clínico de IBD, doença de Crohn e colite foram selecionados para este estudo. Dados incluíram anamnese clínica, exame físico e avaliação clínica de IBD com relação à avaliação da severidade clínica de DAI, exames de sangue e bioquímicos para índices de inflamações, calprotectina e colonoscopia utilizando avaliações padrão, bem como avaliação do estilo de vida, qualidade de vida e preferências pessoais do paciente recuperadas de questionários de QOL (SF-36). Dados adicionais incluíram o relato de eventos adversos durante o primeiro mês e o primeiro ano.

[0248] O grupo IBD (N=291) incluiu 169 homens (58%), idade média de 39,8 anos (desvio padrão=16,9) com 142 pacientes com mais de seis meses de experiência com composições

fitoderivadas de acordo com a presente invenção (49%). A maior parte dos pacientes relatava dor (94%) de vários graus em escala de severidade subjetiva (0-10). Dentro do grupo de 142 pacientes que preencheram o questionário de acompanhamento, 65 pacientes (46%) relataram preferência a terapia de combinação que inclui composições ricas em CBD e ricas em THC administradas sucessivamente, composições ricas em CBD (preferencialmente durante o dia) e composições ricas em THC (preferencialmente antes de dormir); 77 pacientes (54%) relataram preferência por monoterapia (preferencialmente composições ricas em THC); 8 pacientes (6%) relataram preferência por Midnight, incluindo teor de THC:CBD aproximadamente igual.

[0249] Análise de dados de pacientes que recebem terapia de combinação em comparação com os que recebem monoterapia exibiu aumento significativa de índices da doença no grupo de terapia de combinação em comparação com o grupo de monoterapia ($p < 0,001$). Mais notadamente, pacientes que recebem terapia de combinação com composições ricas em CBD e ricas em THC (sucessivamente) apresentaram melhor desempenho que pacientes tratados com composições que compreendem THC e CBD em quantidades iguais (Midnight).

[0250] Pacientes adicionais que recebem terapia de combinação relataram quantidade e severidade significativamente menor de eventos adversos (náusea, tontura, síndrome dos olhos secos, sintomas psicoativos, sonolência e fraqueza geral) em comparação com o grupo com monoterapia ($p < 0,001$). Também nesta análise, pacientes tratados com terapia de combinação rica em CBD e rica em THC sucessivamente apresentaram desempenho melhor que pacientes tratados com

Midnight (THC:CBD igual).

[0251] Além disso, na análise de redução de dores, pacientes em terapia de combinação rica em CBD e rica em THC relataram alívio mais significativo das dores, em termos de quantidade de incidentes, avaliação da severidade e administração longitudinal de dor, que pacientes em monoterapia ($p < 0,001$), incluindo Midnight. Esta descoberta é ainda mais surpreendente, pois linhagens ricas em THC e composições de canabinoide foram consideradas, até aqui, mais eficazes para o tratamento de dores.

[0252] Esta descoberta sugere que terapias de combinação que incluem composições ricas em CBD e ricas em THC de acordo com a presente invenção são mais eficazes para tratamento e administração de IBD a longo prazo que monoterapias, mesmo aquelas que incluem THC e CBD. Estes efeitos podem ser adicionalmente aprimorados por regimes de dosagem específicos e abordagem personalizada. Estudos de efeitos vantajosos de terapias de combinação utilizando vários materiais fitoderivados, métodos de extração e regimes de dosagem encontram-se atualmente em andamento.

[0253] Realizações específicas da presente invenção:

[0254] Em um dos seus aspectos, a presente invenção refere-se a composições que compreendem razão previamente definida de tetra-hidrocanabinol (THC): canabidiol (CBD) para uso em método de tratamento, alívio ou redução de pelo menos um sintoma de condição relativa a Doença Intestinal Inflamatória (IBD), em que a composição opcionalmente compreende ainda pelo menos um dentre veículo, tampão e excipiente.

[0255] Em diversas realizações, as composições de acordo com a presente invenção são derivadas de inflorescências femininas produtoras de resina seca de uma planta de Cannabis fêmea (flores de Cannabis) ou seu extrato, em que a mencionada resina ou extrato compreende razão previamente definida de THC:CBD.

[0256] Em outras realizações, as composições podem compreender pelo menos um dentre THC e CBD, que é uma forma sintética, semissintética ou purificada de planta de Cannabis.

[0257] Em realizações específicas, as composições podem compreender razão de THC:CBD de pelo menos cerca de 1:1 em peso (p/p) ou substancialmente próxima a 1:1.

[0258] Em ainda outras realizações, as composições de acordo com a presente invenção são ricas em THC ou CBD, ou compreendem razão THC:CBD diferente de 1:1 (p/p).

[0259] Em realizações específicas, as composições podem compreender razão THC:CBD na faixa de pelo menos cerca de 1,5:1-2:1, 2:1-3:1, 3:1-5:1, 5:1-10:1, 10:1-50:1, 50:1-100:1, 100:1-500:1, 100:1-1000:1 (p/p), respectivamente, ou mais.

[0260] Em realizações adicionais, as composições podem substancialmente não compreender CBD.

[0261] Em diversas realizações, as composições de acordo com a presente invenção podem compreender razão THC:CBD na faixa de pelo menos cerca de 1:1,5-1:2, 1:2-1:3, 1:3-1:4, 1:4-1:5, 1:5-1:10, 1:10-1:20, 1:20-1:30, 1:30-1:40, 1:40-1:50, 1:50-1:100, 1:100-1:500, 1:500-1:1000 (p/p), respectivamente, ou menos.

[0262] Em realizações adicionais, as composições

podem compreender substancialmente apenas CBD.

[0263] Em realizações específicas, as composições de acordo com a presente invenção encontram-se em forma de dosagem de cigarro que compreende material fitoderivado que compreende teor de THC na faixa de pelo menos cerca de 10-30%, 12-28%, 13-27%, 14-26%, 15-25%, 16-24%, 17-23%, 18-22% ou cerca de 20% (p/p).

[0264] Em realizações adicionais, essas composições compreende um material derivado de linhagem de C. indica denominada "Erez".

[0265] Em realizações específicas, as composições de acordo com a presente invenção encontram-se em forma de dosagem oral de extrato oleoso fitoderivado que compreende teor de CBD na faixa de pelo menos cerca de 10-30%, 10-20%, 10-10%, 11-19%, 12-18%, 12,5-17,5%, 13-17%, 13,5-16,5%, 14-16%, 14,5-15,5% ou cerca de 15% (p/p).

[0266] Em realizações adicionais, o mencionado extrato oleoso pode compreender adicionalmente teor de THC na faixa de pelo menos cerca de 0,1-7,5%, 0,5-7%, 0,5-6%, 0,5-5%, 0,5-4%, 0,5-3%, 0,5-2% ou 0,5-1% (p/p).

[0267] Em ainda outras realizações, essas composições compreendem um material derivado de linhagem de C. indica denominada "Avidekel".

[0268] Em diversas realizações, as composições de acordo com a presente invenção encontram-se em forma de dosagem de cigarro que compreende material fitoderivado que compreende teor de THC e CBD substancialmente igual na faixa de pelo menos cerca de 5-30%, 5-20%, 6-19%, 7-18%, 8-17%, 9-16%, 10-15%, 10-14%, 10-13%, 10-12% ou 10-11% (p/p).

[0269] Em realização específica, as mencionadas

composições compreendem um material derivado de linhagem de C. sativa L. denominada "Midnight".

[0270] Em realizações específicas, as composições de acordo com a presente invenção são adaptadas para inalação e/ou vaporização.

[0271] Em diversas realizações, as composições de acordo com a presente invenção destinam-se a uso em métodos de tratamento, alívio ou redução de pelo menos um sintoma de uma condição relativa a IBD, em que o mencionado alívio ou redução de sintoma é imediato.

[0272] Em ainda outras realizações, as composições destinam-se a uso em métodos de tratamento, alívio ou redução de pelo menos um sintoma de uma condição relativa a IBD, em que o mencionado alívio ou redução de sintoma é prolongado.

[0273] Em realizações específicas, as composições destinam-se a uso em método de tratamento, alívio ou redução de pelo menos um sintoma de colite ulcerativa.

[0274] Em ainda outras realizações, as composições destinam-se a uso em método de tratamento, alívio ou redução de pelo menos um sintoma de doença de Crohn.

[0275] É ainda outro aspecto da presente invenção o fornecimento de composições orais com base em Cannabis ricas em CBD para uso em método de tratamento prolongado, alívio ou redução de pelo menos um sintoma de condição relativa a IBD.

[0276] Em realizações específicas, essas composições são aplicáveis a tratamento prolongado, alívio ou redução de pelo menos um sintoma de doença de Crohn.

[0277] Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece composições com base em Cannabis ricas em THC

para uso em método de tratamento imediato, alívio ou redução de pelo menos um sintoma de condição relativa a IBD.

[0278] Em realizações específicas, as composições acima são adaptadas para pelo menos um dentre fumo, inalação ou vaporização.

[0279] Em certas realizações, essas composições são aplicáveis a tratamento, alívio ou redução imediata de colite ulcerativa.

[0280] Em diversas realizações, as composições de acordo com a presente invenção podem compreender adicionalmente pelo menos um agente terapêutico adicional.

[0281] Em realizações específicas, o agente terapêutico é pelo menos um dentre droga anti-inflamatória, antinociceptiva, antibiótico, droga antiemética ou antidiarreica.

[0282] É ainda outro aspecto da presente invenção o fornecimento de métodos de tratamento, alívio ou redução de pelo menos um sintoma de condição relativa a IBD em pacientes dele necessitados, em que os mencionados métodos compreendem a administração ao mencionado paciente de quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos uma composição que compreende razão previamente definida de THC:CBD.

[0283] Em diversas realizações, o mencionado tratamento, alívio ou redução de sintomas é imediato e/ou prolongado.

[0284] Em realizações específicas, as composições administradas nos mencionados métodos compreendem pelo menos um dentre THC e CBD, que é forma sintética, semissintética ou purificada de planta de Cannabis, ou na forma de material derivado de planta de Cannabis (material derivado das flores

de Cannabis), seu extrato ou qualquer de suas combinações.

[0285] Em certas realizações, os métodos de acordo com a presente invenção podem compreender a administração ao objeto de mais de uma composição, em que cada composição compreende razão previamente definida distinta de THC:CBD e a administração é consecutiva.

[0286] Em diversas realizações, os métodos de acordo com a presente invenção compreendem a administração de pelo menos um dentre:

[0287] i. composição que compreende razão de THC:CBD de pelo menos cerca de 1:1 p/p ou substancialmente próxima a 1:1;

[0288] ii. composição rica em THC ou que substancialmente não compreende CBD;

[0289] iii. composição rica em CBD ou que compreende substancialmente apenas CBD; ou

[0290] administração consecutiva de uma de suas combinações.

[0291] Em ainda outras realizações, os métodos podem compreender a administração ao paciente de pelo menos um dentre:

[0292] i. pelo menos um cigarro que compreende material fitoderivado que compreende teor de THC na faixa de pelo menos cerca de 10-30%, 12-28%, 13-27%, 14-26%, 15-25%, 16-24%, 17-23%, 18-22% ou cerca de 20% (p/p);

[0293] ii. pelo menos uma forma de dosagem oral de extrato oleoso fitoderivado que compreende teor de CBD na faixa de pelo menos cerca de 10-30%, 10-20%, 11-19%, 12-18%, 12,5-17,5%, 13-17%, 13,5-16,5%, 14-16%, 14,5-15,5% ou cerca de 15% (p/p) e compreende ainda opcionalmente teor de THC na faixa

de pelo menos cerca de 0,1-7,5%, 0,5-7%, 0,5-6%, 0,5-5%, 0,5-4%, 0,5-3%, 0,5-2% e 0,5-1% (p/p);

[0294] iii. pelo menos um cigarro que compreende material fitoderivado que compreende teor de THC e CBD substancialmente igual na faixa de pelo menos cerca de 5-30%, 5-20%, 6-19%, 7-18%, 8-17%, 9-16%, 10-15%, 10-14%, 10-13%, 10-12% ou 10-11% (p/p); ou

[0295] administração consecutiva de uma de suas combinações.

[0296] Em realizações específicas, os métodos de acordo com a presente invenção compreendem a administração ao paciente de pelo menos um dentre:

[0297]

[0298] i. pelo menos um cigarro que compreende material fitoderivado de Erez;

[0299] ii. pelo menos uma forma de dosagem oral de extrato oleoso fitoderivado de Avidekel;

[0300] iii. pelo menos um cigarro que compreende material fitoderivado de Midnight; ou

[0301] administração consecutiva de uma de suas combinações.

[0302] Em ainda outras realizações dos métodos acima, os materiais derivados de Erez e/ou Midnight encontram-se em forma adaptada para inalação e/ou vaporização.

[0303] Em diversas realizações, os métodos de acordo com a presente invenção podem compreender adicionalmente administração consecutiva ou simultânea de pelo menos um agente terapêutico adicional.

[0304] Em realizações específicas, o agente terapêutico adicional é pelo menos um dentre droga anti-

inflamatória, antinociceptiva, antibiótico, droga antiemética ou antidiarreica.

[0305] Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece métodos de tratamento, alívio ou redução imediata de pelo menos um sintoma de condição relativa a IBD em pacientes deles necessitados, em que esses métodos compreendem a administração ao paciente de pelo menos um dentre:

[0306] i. pelo menos um cigarro que compreende material fitoderivado que compreende teor de THC na faixa de pelo menos cerca de 10-30%, 12-28%, 13-27%, 14-26%, 15-25%, 16-24%, 17-23%, 18-22% ou cerca de 20% (p/p); e

[0307] ii. pelo menos um cigarro que compreende material fitoderivado que compreende teor de THC e CBD substancialmente igual na faixa de pelo menos cerca de 5-30%, 5-20%, 6-19%, 7-18%, 8-17%, 9-16%, 10-15%, 10-14%, 10-13%, 10-12% ou 10-11% (p/p).

[0308] Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece métodos de tratamento, alívio ou redução prolongada de pelo menos um sintoma de condição relativa a IBD em pacientes deles necessitados, em que esses métodos compreendem a administração ao paciente de pelo menos uma forma de dosagem oral de extrato oleoso de material fitoderivado que compreende teor de CBD na faixa de pelo menos cerca de 10-30%, 10-20%, 11-19%, 12-18%, 12,5-17,5%, 13-17%, 13,5-16,5%, 14-16%, 14,5-15,5% ou cerca de 15% (p/p) e compreende ainda opcionalmente teor de THC na faixa de pelo menos cerca de 0,1-7,5%, 0,5-7%, 0,5-6%, 0,5-5%, 0,5-4%, 0,5-3%, 0,5-2% ou 0,5-1% (p/p).

[0309] Em realizações específicas, os métodos

acima compreendem a administração ao paciente de pelo menos um dentre:

[0310] i. pelo menos um cigarro que compreende material fitoderivado de Erez; e

[0311] ii. pelo menos um cigarro que compreende material fitoderivado de Midnight.

[0312] Em realizações adicionais, os métodos de acordo com o acima podem compreender administração adicional ao paciente de pelo menos uma forma de dosagem oral de extrato oleoso de material fitoderivado de Avidekel.

[0313] Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece métodos de tratamento, alívio ou redução de pelo menos um sintoma de doença de Crohn em pacientes deles necessitados, em que esses métodos compreendem a administração ao paciente de pelo menos uma forma de dosagem oral de extrato oleoso de material fitoderivado que compreende teor de CBD na faixa de pelo menos cerca de 10-30%, 10-20%, 11-19%, 12-18%, 12,5-17,5%, 13-17%, 13,5-16,5%, 14-16%, 14,5-15,5% ou cerca de 15% (p/p) e compreende ainda opcionalmente teor de THC na faixa de pelo menos cerca de 0,1-7,5%, 0,5-7%, 0,5-6%, 0,5-5%, 0,5-4%, 0,5-3%, 0,5-2% ou 0,5-1% (p/p).

[0314] Em realizações adicionais, os métodos de acordo com o acima compreendem administração ao paciente de pelo menos uma forma de dosagem oral de extrato oleoso de material fitoderivado de Avidekel.

[0315] Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece métodos de tratamento, alívio ou redução de pelo menos um sintoma de colite ulcerativa em pacientes deles necessitados, em que esses métodos compreendem a administração ao paciente de pelo menos um cigarro que compreende material

fitoderivado que compreende teor de THC na faixa de pelo menos cerca de 10-30%, 12-28%, 13-27%, 14-26%, 15-25%, 16-24%, 17-23%, 18-22% ou cerca de 20% (p/p).

[0316] Em realizações específicas, os métodos de acordo com o acima compreendem administração ao paciente de pelo menos um cigarro que compreende material fitoderivado de Erez.

[0317] É outro aspecto da presente invenção o fornecimento de uso de composição para fabricação/preparação de medicamentos para tratamento, alívio ou redução de pelo menos um sintoma de condição relativa a IBD, em que a composição compreende razão previamente definida entre THC e CBD e ainda, opcionalmente, compreende adicionalmente pelo menos um dentre veículo, tampão ou excipiente.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÃO FITODERIVADA QUE COMPREENDE PELO MENOS UM CANABINOIDE E PELO MENOS UM TERPENOS, para uso em métodos de tratamento, alívio ou redução de pelo menos um sintoma de Doença Intestinal Inflamatória (IBD), caracterizada por ser derivada de pelo menos uma dentre:

- planta de Cannabis rica em tetra-hidrocanabinol (THC);
- planta de Cannabis rica em canabidiol (CBD); e
- planta de Cannabis em que as quantidades de THC e CBD são substancialmente iguais;

em que pelo menos um dos mencionados canabinoides é selecionado a partir de THC, CBD e canabinol (CBN); e

o mencionado pelo menos um terpeno é selecionado a partir de monoterpênos e sesquiterpênos.

2. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por apresentar-se em forma de dosagem, extrato oleoso ou material seco.

3. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada por compreender cerca de 16-24% de THC e cerca de 3% ou menos de CBD (p/p).

4. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada por compreender cerca de 14-24% de CBD e cerca de 4% ou menos de THC (p/p).

5. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada por compreender cerca de 6-14% de THC e 6-16% de CBD (p/p).

6. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer das reivindicações 3 a 5, caracterizada por compreender adicionalmente até cerca de 1% de CBN (p/p).

7. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer das reivindicações 3 ou 6, caracterizada por CBD constituir até cerca de 20% com relação a THC e CBN constituir até cerca de 7% com relação a THC (p/p).

8. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer das reivindicações 4 ou 6, caracterizada por CBD constituir até cerca de 600% com relação a THC (p/p) e CBN constituir até cerca de 50% com relação a THC (p/p).

9. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 5 ou 6, caracterizada por THC e CBD encontrarem-se em quantidades substancialmente iguais e CBN constituir até 17% com relação a THC (p/p).

10. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada por compreender pelo menos um monoterpene selecionado a partir de mirceno, limoneno e pineno e pelo menos um sesquiterpene selecionado a partir de cariofileno, guaiol e farneseno.

11. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 10, caracterizada por apresentar-se em forma de dosagem adaptada para administração oral, fumo, inalação ou vaporização.

12. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada por apresentar-se em forma de dosagem oral que compreende adicionalmente pelo menos uma droga.

13. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo mencionado método compreender administração concomitante de droga adicional.

14. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo mencionado tratamento, alívio ou redução de pelo menos um sintoma de IBD compreender a medição da redução

de pelo menos uma dentre uma avaliação de acordo com o Índice de Atividade de Doenças (DAI) e/ou Avaliação Endoscópica Simples para Doença de Crohn (SES-CD), nível de marcador inflamatório em amostra fecal e/ou do sangue e/ou aprimoramento de pelo menos um dentre o peso, autorrelato sobre dor, movimento intestinal e qualidade de vida.

15. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 14, caracterizada pelo mencionado IBD ser doença de Crohn ou colite.

16. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer das reivindicações 3 ou 7, caracterizada por ser derivada de pelo menos uma linhagem de Cannabis denominada no presente Erez, Alaska, Eran-Almog, Dorit, Omer, Shira, Or, Zohar, Barak, Tal ou Jasmine.

17. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer das reivindicações 4 ou 8, caracterizada por ser derivada de pelo menos uma linhagem de Cannabis denominada no presente Avidekel ou Rephael.

18. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer das reivindicações 5 ou 9, caracterizada por ser derivada de pelo menos uma linhagem de Cannabis denominada no presente Midnight, Elna ou Mango.

19. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer das reivindicações 16 ou 18, caracterizada por apresentar-se em forma de dosagem adaptada para fumo, inalação ou vaporização.

20. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada por destinar-se a uso em método de tratamento, alívio ou redução de pelo menos um sintoma de colite.

21. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 17, caracterizada por apresentar-se em forma de dosagem de extrato oleoso para administração oral.

22. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada por destinar-se a uso no tratamento, alívio ou redução de pelo menos um sintoma de doença de Crohn.

23. MÉTODO DE TRATAMENTO, ALÍVIO OU REDUÇÃO DE PELO MENOS UM SINTOMA DE IBD EM PACIENTES DELES NECESSITADOS, caracterizado por compreender a administração ao paciente de pelo menos uma composição fitoderivada que compreende pelo menos um canabinoide e pelo menos um terpeno, em que a mencionada composição é derivada de pelo menos uma dentre:

- planta de Cannabis rica em THC;
- planta de Cannabis rica em CBD; e
- planta de Cannabis em que as quantidades

de THC e CBD são substancialmente iguais;

em que pelo menos um canabinoide é selecionado a partir de THC, CBD e CBN; e

o mencionado pelo menos um terpeno é selecionado a partir de monoterpenos e sesquiterpenos.

24. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo mencionado tratamento, alívio ou redução de pelo menos um sintoma de IBD compreender a medição da redução de pelo menos uma dentre avaliação de acordo com o Índice de Atividade de Doenças (DAI) e/ou Avaliação Endoscópica Simples para Doença de Crohn (SES-CD), nível de marcador inflamatório em amostra fecal e/ou do sangue e/ou aprimoramento de pelo menos um dentre o peso, autorrelato sobre dor, movimento intestinal e qualidade de vida.

25. MÉTODO, de acordo com qualquer das uma 23 ou 24, caracterizado pelo paciente sofrer de doença de Crohn ou colite.

26. MÉTODO, de acordo com qualquer das reivindicações 23 a 25, caracterizado por compreender adicionalmente administração concomitante de pelo menos uma droga.

27. MÉTODO, de acordo com qualquer das reivindicações 23 a 26, caracterizado pela mencionada pelo menos uma composição fitoderivada ser administrada oralmente, por meio de fumo, inalação, vaporização ou uma de suas combinações.

28. MÉTODO, de acordo com qualquer das reivindicações 23 a 27, caracterizado pela composição ser derivada de pelo menos uma planta de Cannabis rica em THC ou planta de Cannabis em que as quantidades de THC e CBD são substancialmente iguais; e o mencionado tratamento, alívio ou redução de pelo menos um sintoma de IBD é imediato.

29. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pela composição compreender cerca de 16-24% de THC e cerca de 3% ou menos de CBD ou cerca de 6-14% de THC e 6-16% de CBD (p/p).

30. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pela composição compreender até cerca de 1% de CBN (p/p).

31. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 30, caracterizado por CBD compreendido na composição constituir até cerca de 20% com relação a THC e CBN constituir até cerca de 7% com relação a THC (p/p) ou THC e CBD compreendidos na

composição são substancialmente iguais em suas quantidades e CBN constitui até cerca de 17% com relação a THC (p/p).

32. MÉTODO, de acordo com qualquer das reivindicações 28 a 31, caracterizado pela composição ser administrada por meio de fumo, inalação, vaporização ou uma de suas combinações.

33. MÉTODO, de acordo com qualquer das reivindicações 28 a 32, caracterizado pela mencionada pelo menos uma composição ser derivada de pelo menos uma linhagem de Cannabis denominada no presente Erez, Alaska, Eran-Almog, Dorit, Omer, Shira, Or, Zohar, Barak, Tal, Jasmine, Midnight, Elna ou Mango.

34. MÉTODO, de acordo com qualquer das reivindicações 23 ou 24, caracterizado pelo paciente sofrer de colite e a composição ser derivada de linhagem de Cannabis denominada no presente Erez, administrada por meio de fumo, inalação, vaporização ou uma de suas combinações.

35. MÉTODO, de acordo com qualquer das reivindicações 23 a 27, caracterizado pela composição ser derivada de pelo menos uma planta de Cannabis rica em CBD.

36. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pela composição compreender cerca de 14-24% de CBD e cerca de 4% ou menos de THC (p/p).

37. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pela composição compreender até cerca de 1% de CBN (p/p).

38. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado por CBD compreendido na composição constituir até cerca de 600% com relação a THC (p/p) e CBN constituir até cerca de 50% com relação a THC (p/p).

39. MÉTODO, de acordo com qualquer das reivindicações 35 a 38, caracterizado pela composição ser administrada por via oral.

40. MÉTODO, de acordo com qualquer das reivindicações 35 a 39, caracterizado pela composição ser derivada de pelo menos uma linhagem de Cannabis denominada no presente Avidekel ou Rephael.

41. MÉTODO, de acordo com qualquer das reivindicações 23 ou 24, caracterizado pelo paciente sofrer de doença de Crohn e a composição ser derivada de linhagem de Cannabis denominada no presente Avidekel, que é administrada por via oral.

42. MÉTODO, de acordo com qualquer das reivindicações 23 ou 24, caracterizado pelo método compreender a administração ao paciente de:

i. pelo menos uma composição fitoderivada de planta de Cannabis rica em THC ou planta de Cannabis em que as quantidades de THC e CBD são substancialmente iguais; e

ii. pelo menos uma composição fitoderivada de planta de Cannabis rica em CBD;

em que a composição da etapa (i) e a composição da etapa (ii) são administradas separada e sucessivamente.

43. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pela composição da etapa (i) compreender cerca de 16 a 24% de THC, cerca de 3% ou menos de CBD ou cerca de 6-14% de THC e 6-16% de CBD (p/p) e a composição administrada na etapa (ii) compreender cerca de 14-24% de CBD e cerca de 4% ou menos de THC (p/p).

44. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelas composições das etapas (i) e (ii) compreenderem adicionalmente até cerca de 1% de CBN (p/p).

45. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado por CBD compreendido na composição da etapa (i) constituir até cerca de 20% com relação a THC e CBN constituir até cerca de 7% com relação a THC (p/p), em que THC e CBD são substancialmente iguais e CBN constitui até cerca de 17% com relação a THC (p/p); e

em que CBD compreendido na composição da etapa (ii) constitui até cerca de 600% com relação a THC (p/p) e CBN constitui até cerca de 50% com relação a THC (p/p).

46. MÉTODO, de acordo com qualquer das reivindicações 42 a 45, caracterizado pelas composições das etapas (i) e (ii) serem administradas em regime diário sucessivamente.

47. MÉTODO, de acordo com qualquer das reivindicações 42 a 46, caracterizado pela composição da etapa (i) ser derivada de pelo menos uma linhagem de Cannabis denominada no presente Erez, Alaska, Eran-Almog, Dorit, Omer, Shira, Or, Zohar, Barak, Tal, Jasmine, Midnight, Elna ou Mango e a composição da etapa (ii) ser derivada de pelo menos uma linhagem de Cannabis denominada no presente Avidikel ou Rephael.

48. MÉTODO, de acordo com qualquer das reivindicações 42 a 47, caracterizado pela composição da etapa (i) ser administrada por meio de fumo, inalação, vaporização ou uma de suas combinações e a composição da etapa (ii) ser administrada por via oral.

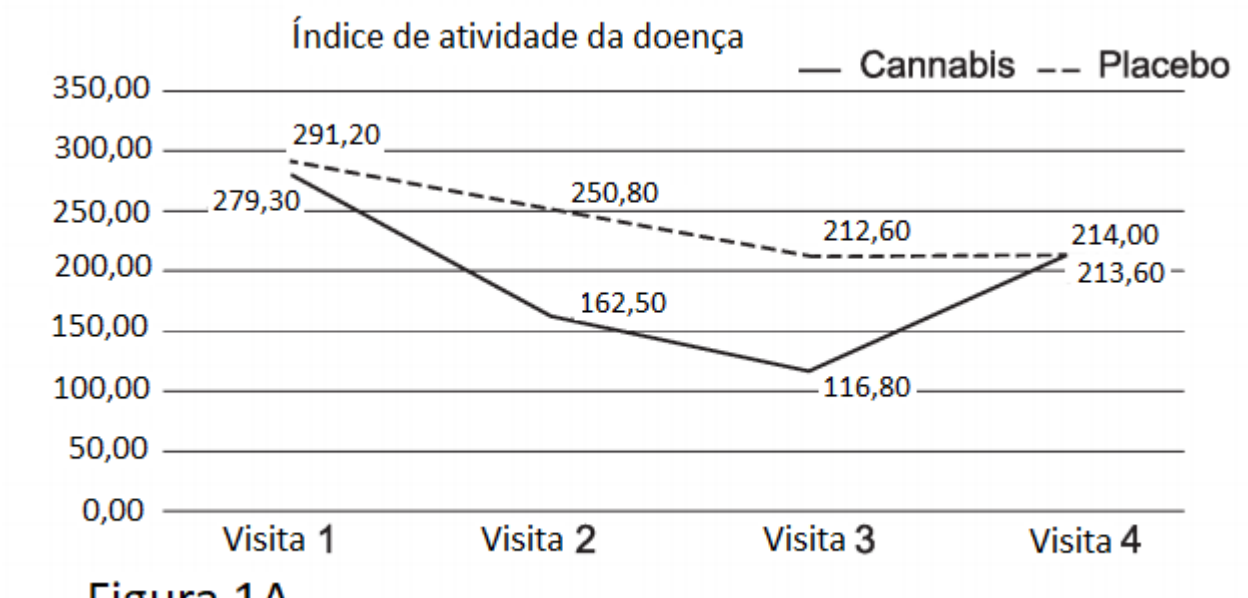


Figura 1A

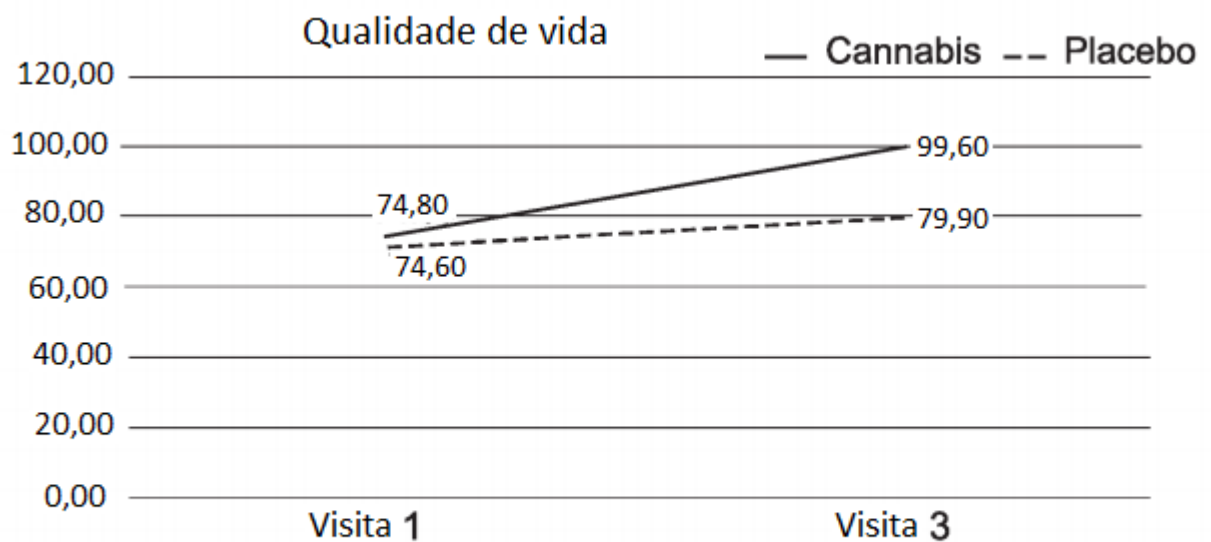


Figura 1B

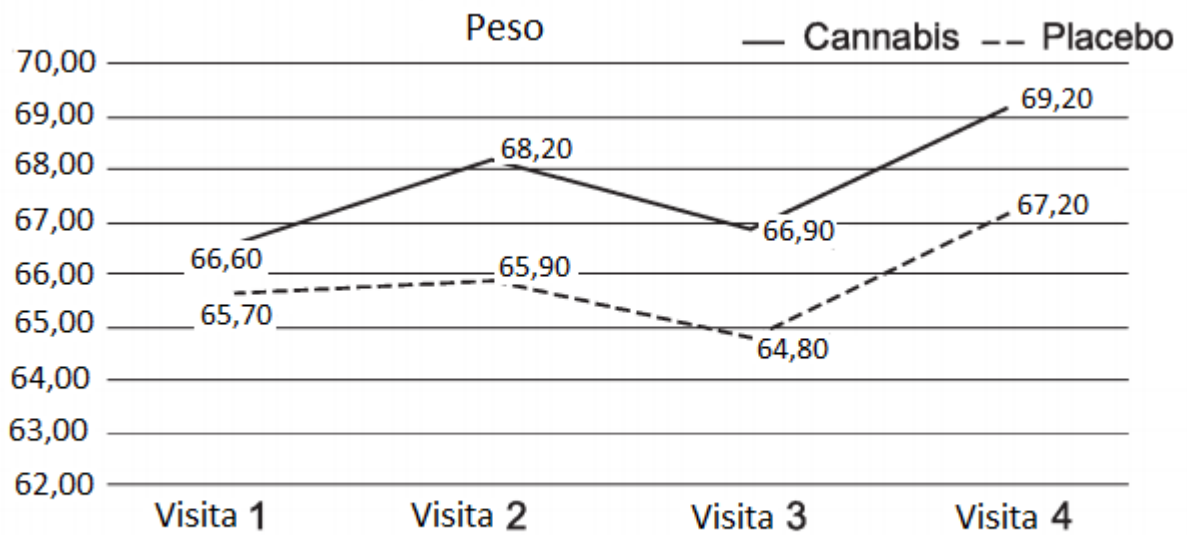


Figura 1C

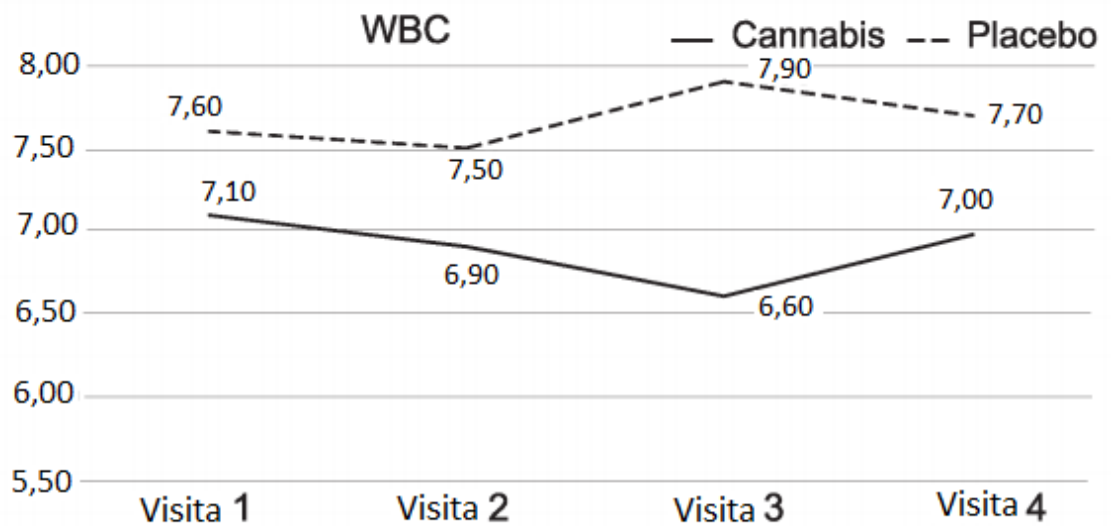


Figura 1D

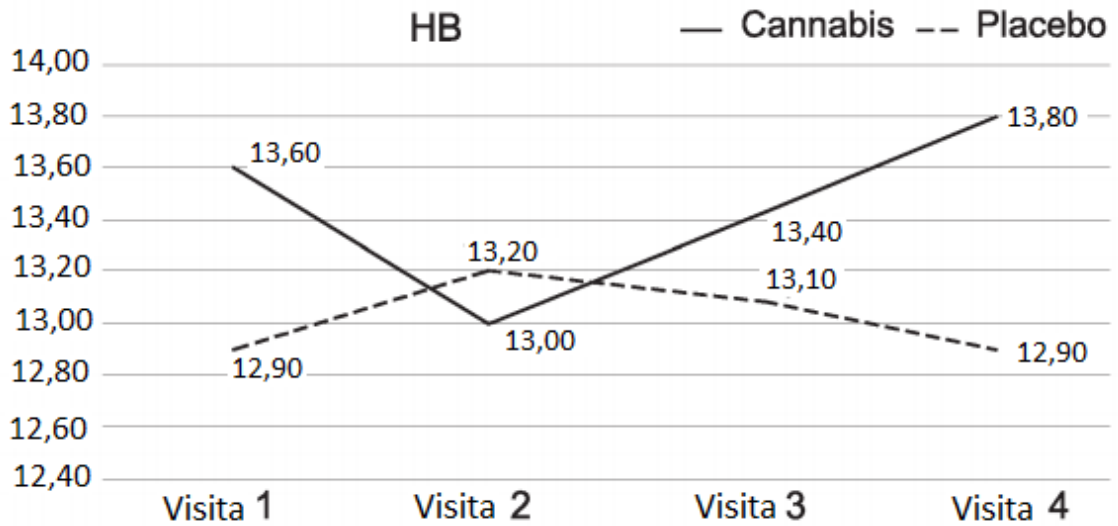


Figura 1E

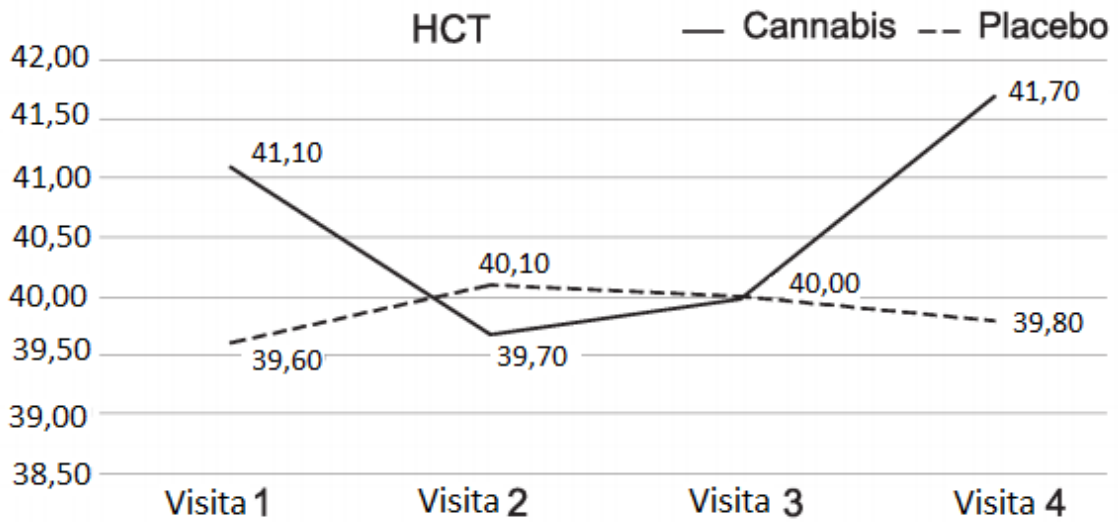


Figura 1F

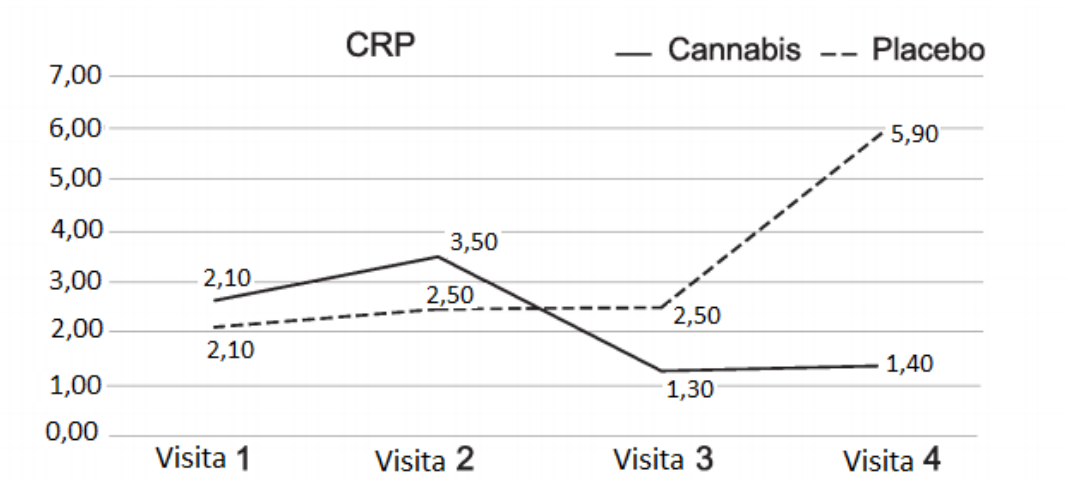


Figura 1G

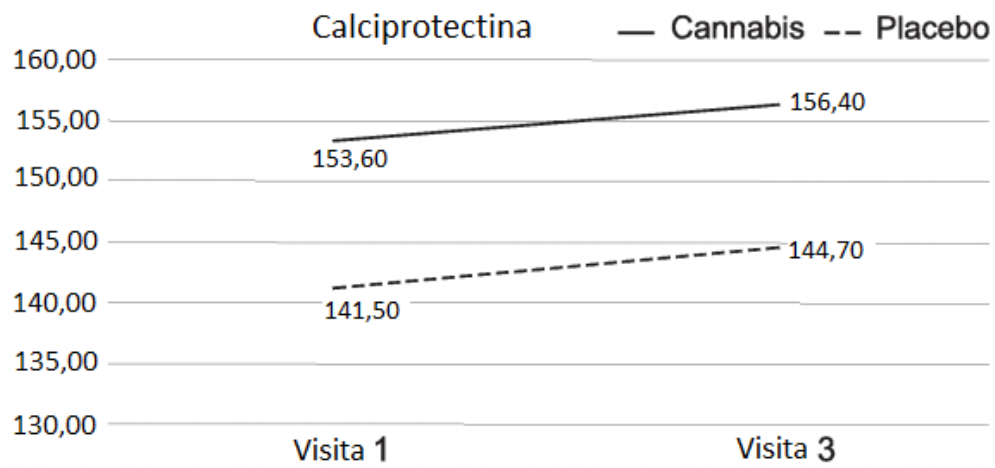


Figura 1H

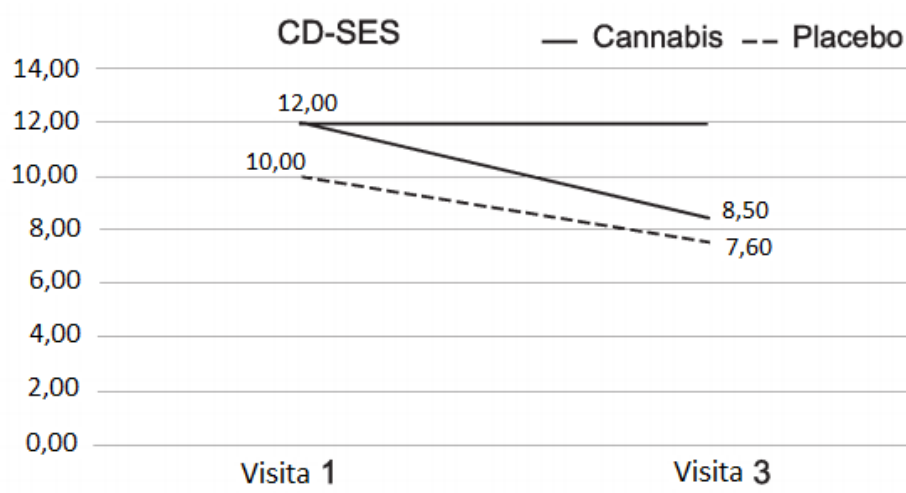


Figura 1I

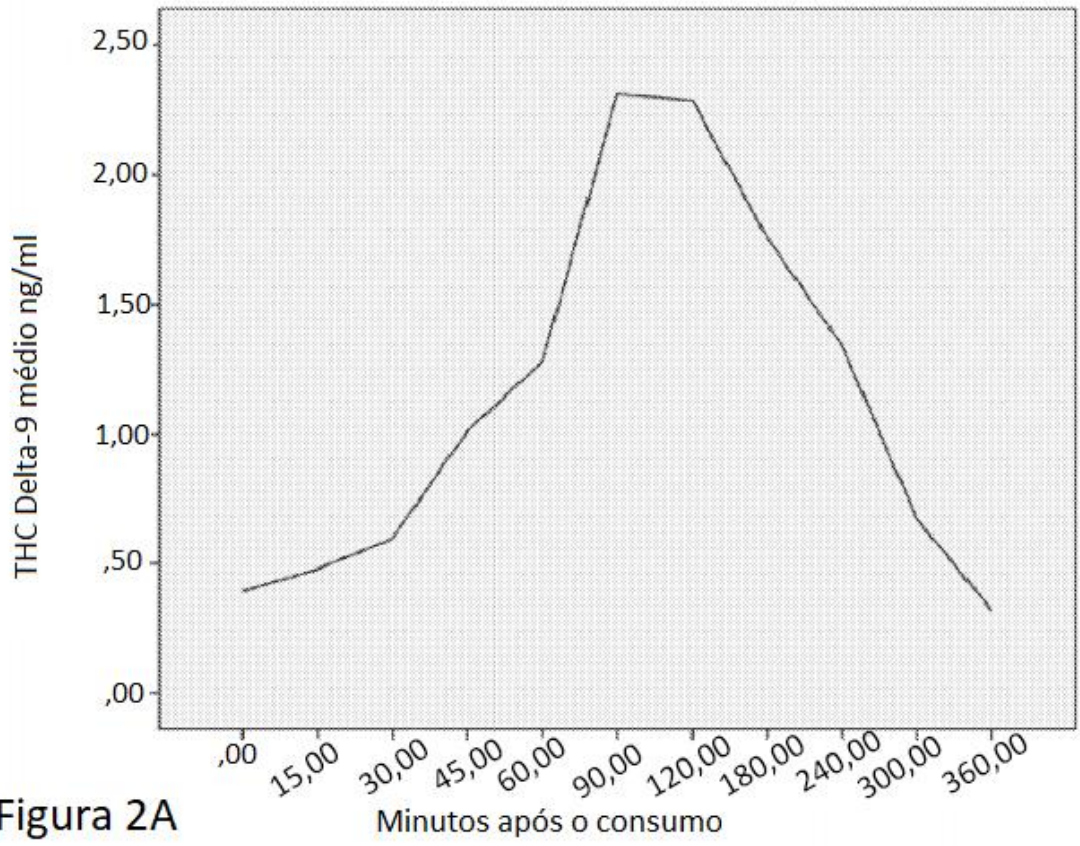


Figura 2A

Minutos após o consumo

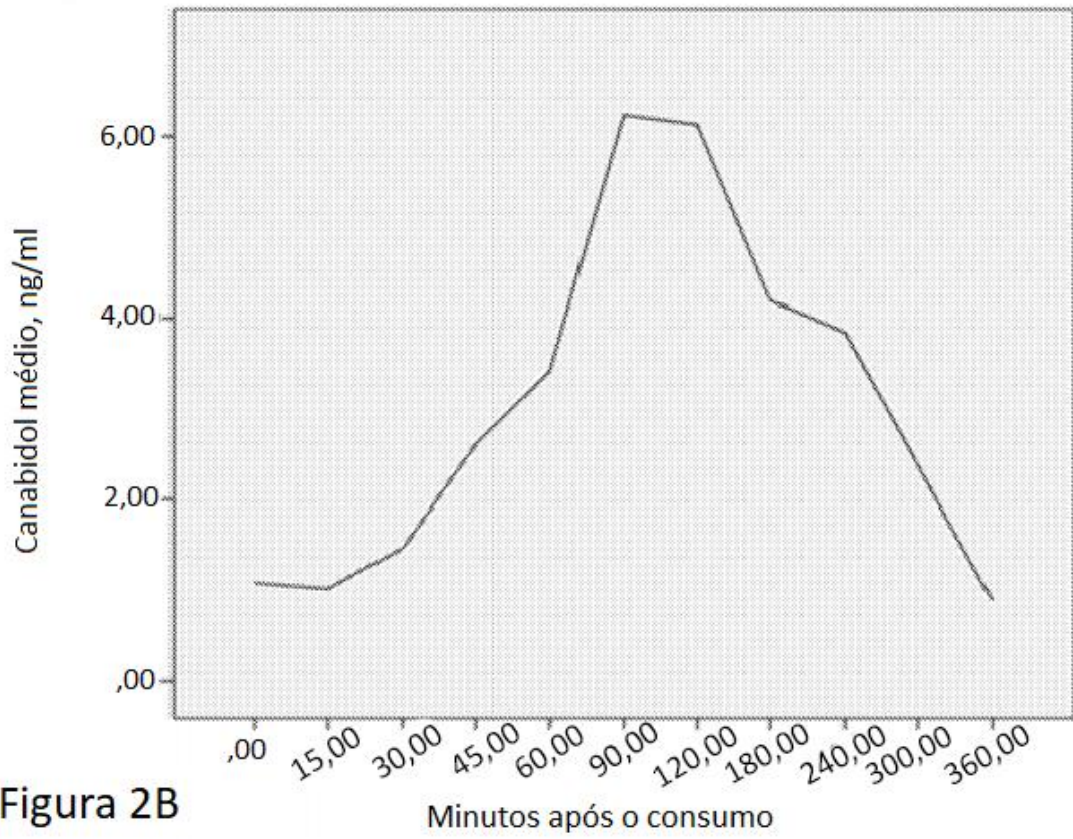


Figura 2B

Minutos após o consumo

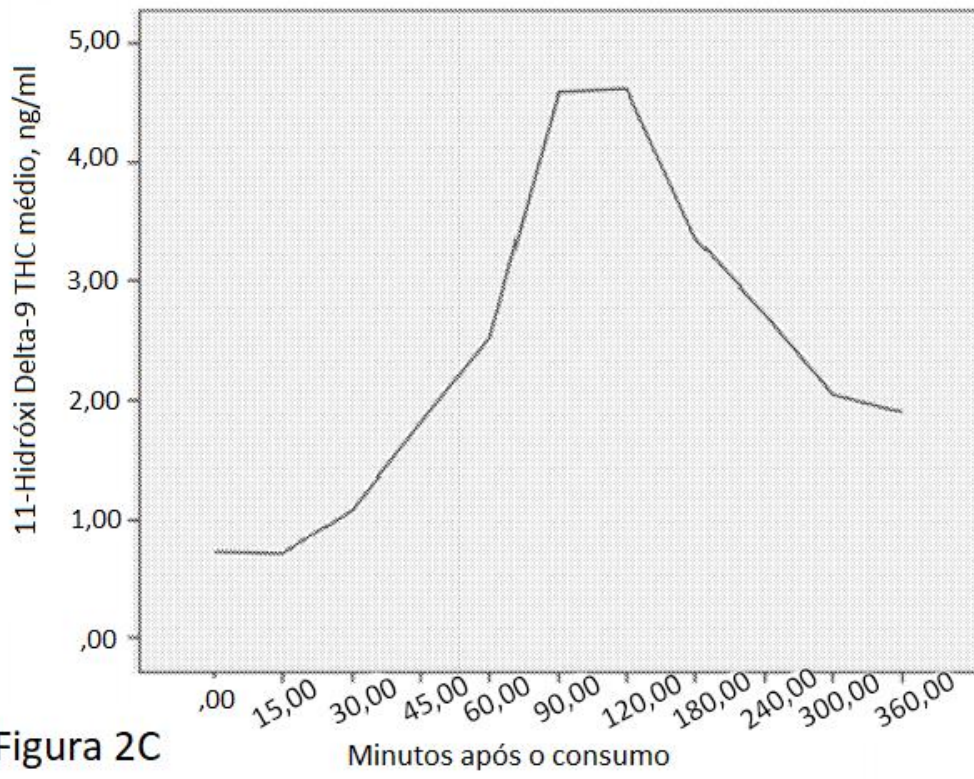


Figura 2C

Minutos após o consumo

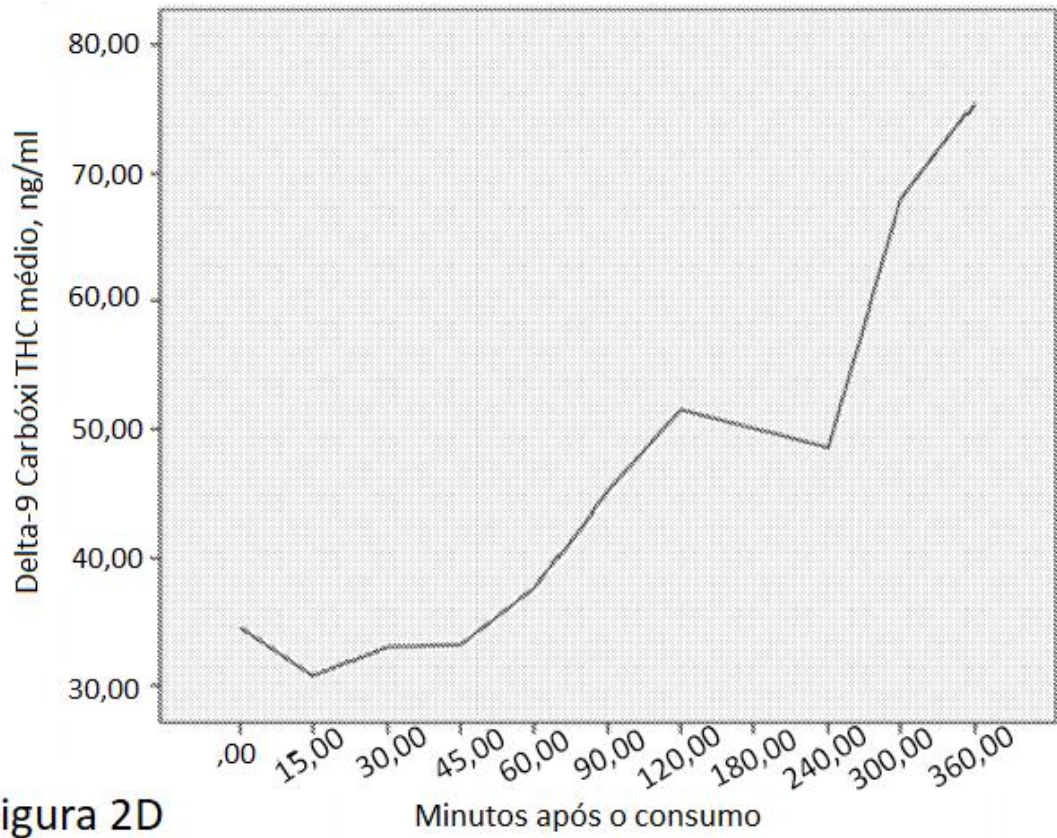


Figura 2D

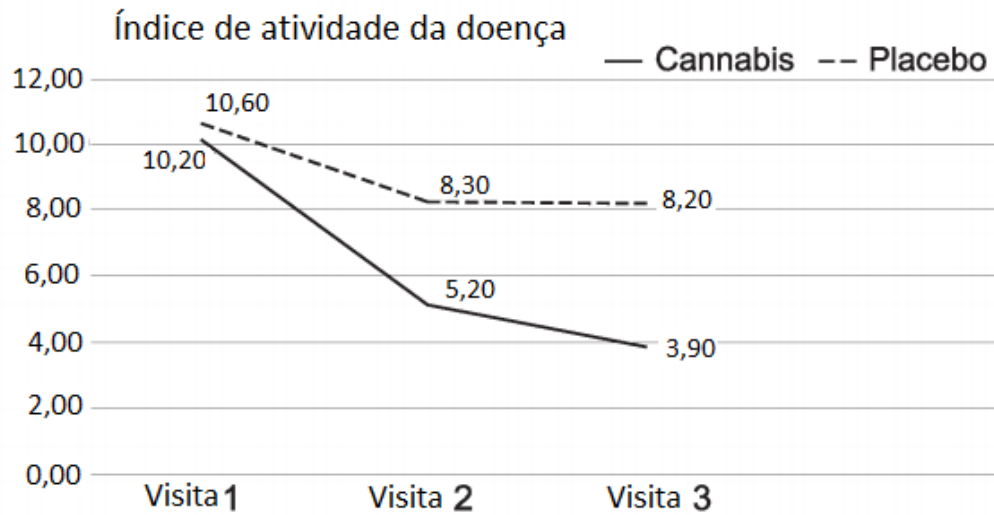
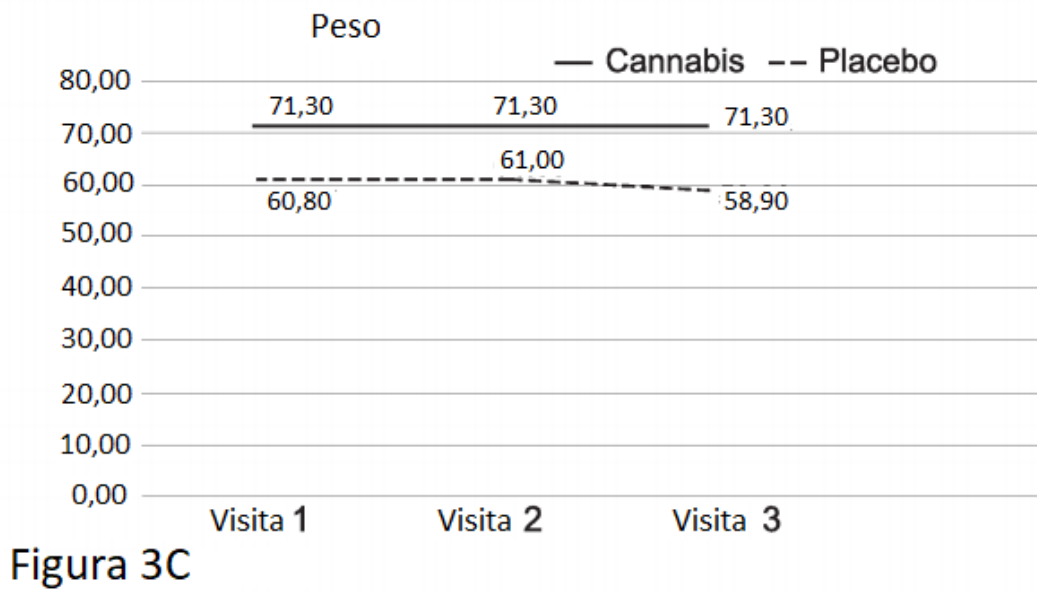
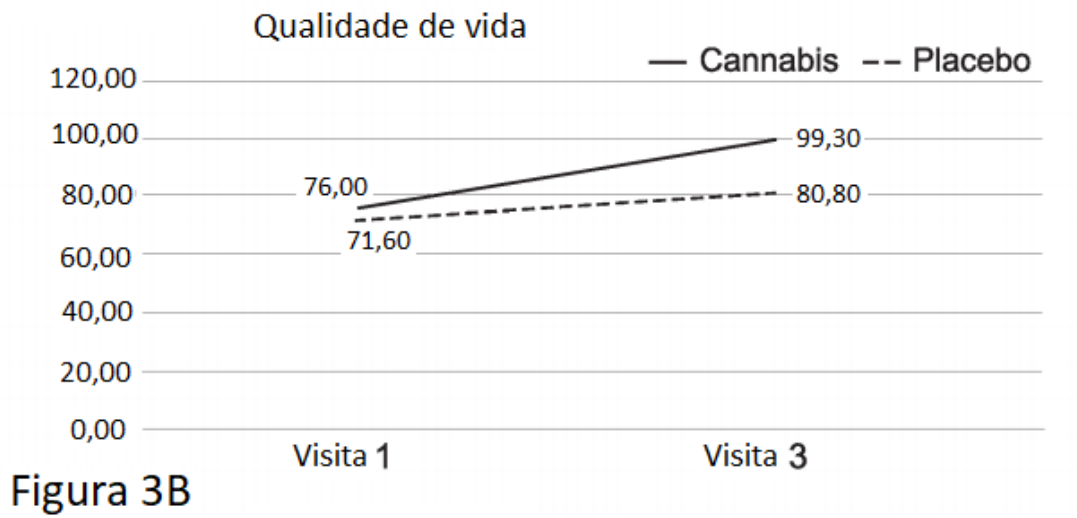


Figura 3A



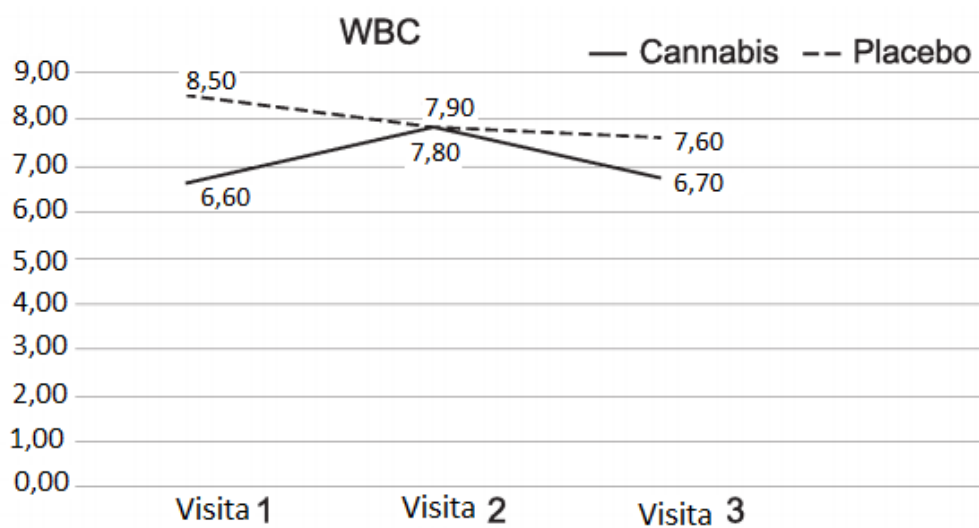


Figura 3D

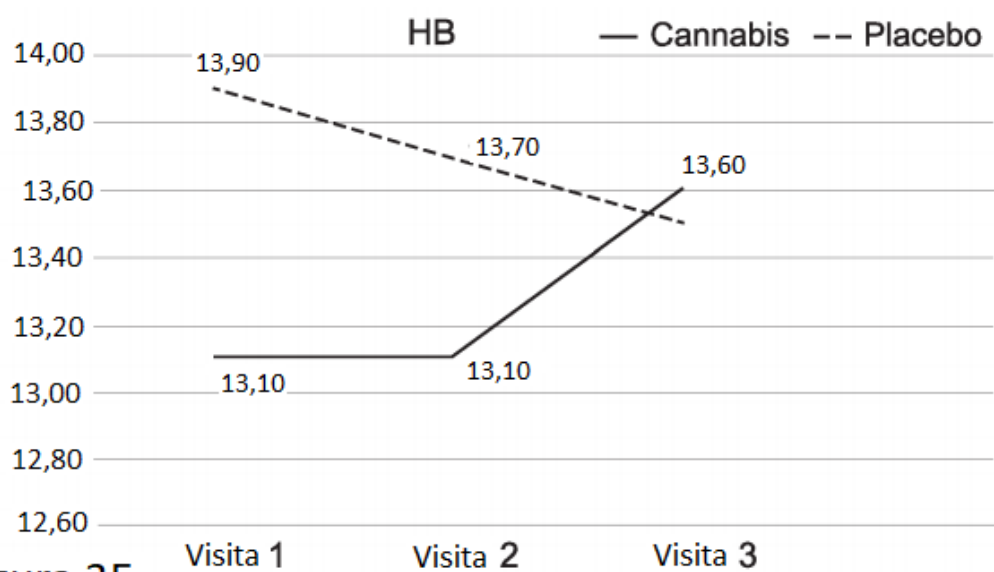


Figura 3E

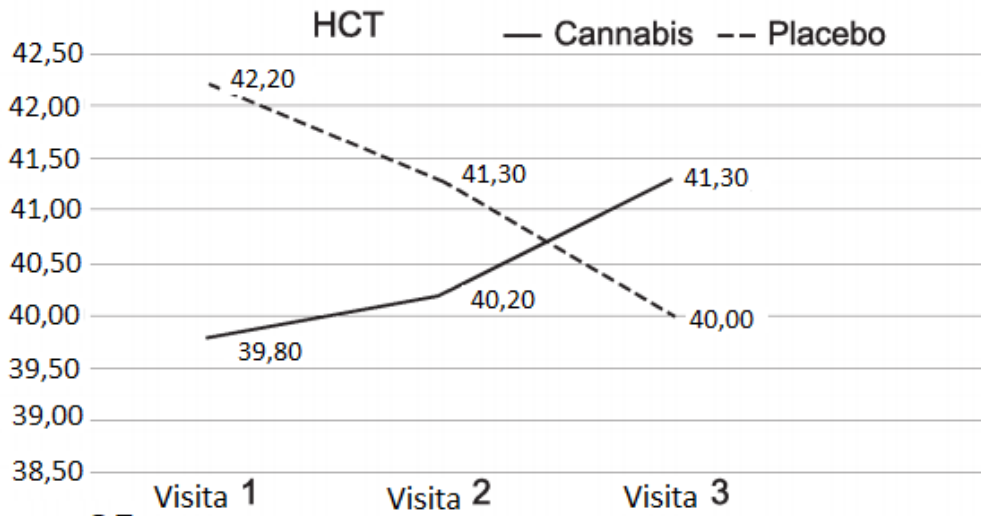


Figura 3F

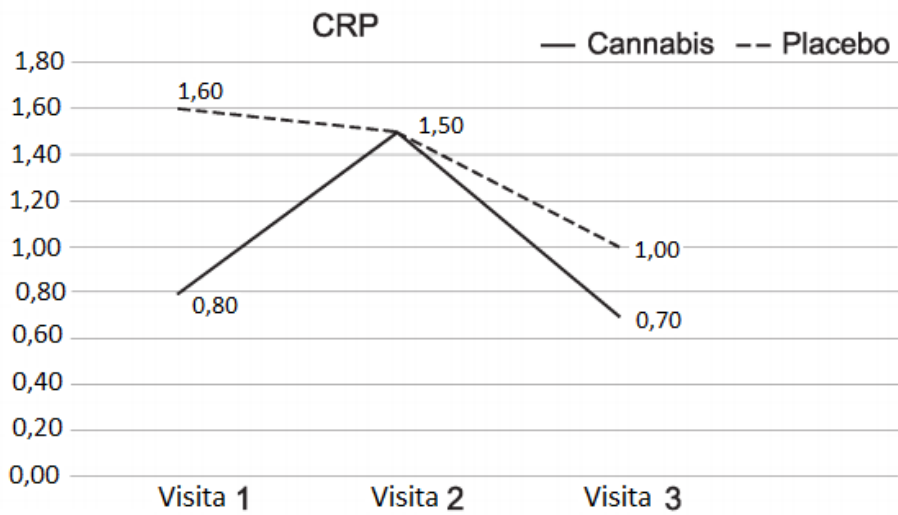


Figura 3G

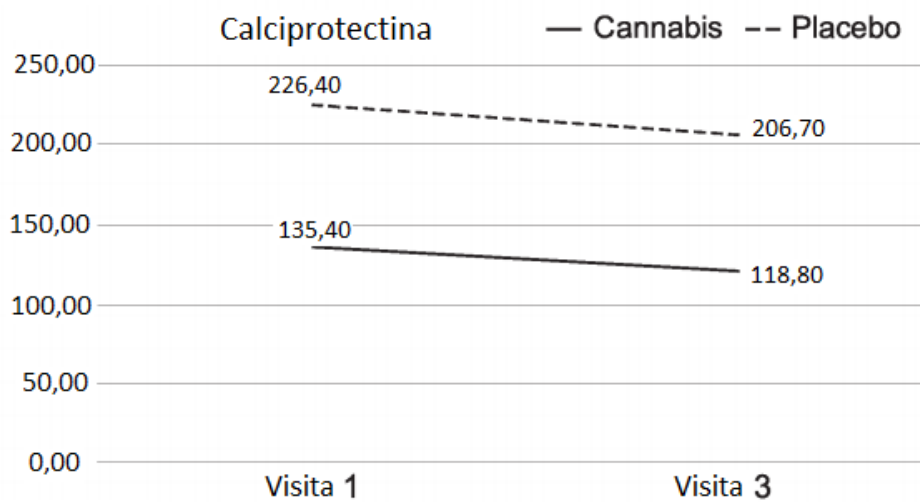


Figura 3H

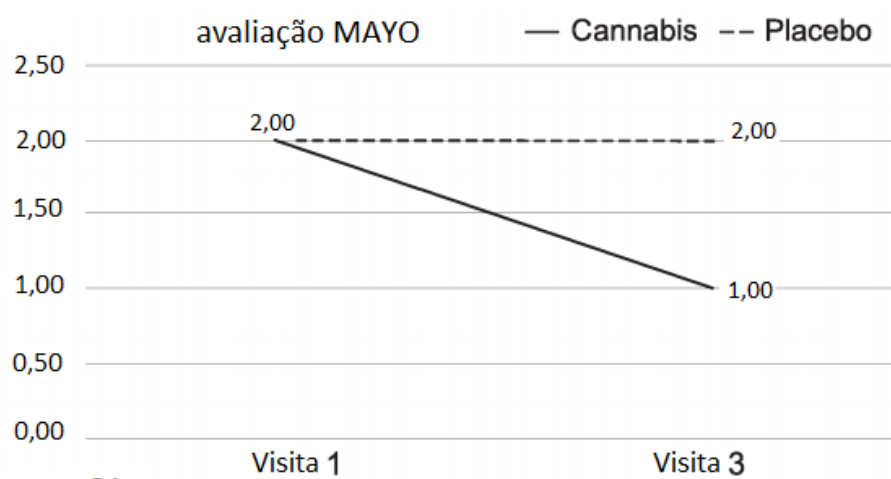


Figura 3I

RESUMO

COMPOSIÇÃO FITODERIVADA QUE COMPREENDE PELO MENOS UM CANABINOIDE E PELO MENOS UM TERPENO, E MÉTODO DE TRATAMENTO, ALÍVIO OU REDUÇÃO DE PELO MENOS UM SINTOMA DE IB D EM PACIENTES DELES NECESSITADOS

A presente invenção fornece composições e métodos de tratamento de condições inflamatórias do trato gastrointestinal (GI), especificamente as relativas a Doença Intestinal Inflamatória (IDB). As composições de acordo com a presente invenção, devido ao seu teor específico de canabinoides e métodos que compreendem seus modos de administração específicos são particularmente aplicáveis ao tratamento dos dois IDBs principais, doença de Crohn e colite.