

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

35 347

(13) Druh dokumentu: U1

(51) Int. Cl.:

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2020-37821
(22) Přihlášeno: 29.07.2020
(47) Zapsáno: 31.08.2021

A61K 31/05 (2006.01)
A61K 36/185 (2006.01)
A61K 36/487 (2006.01)
A61K 36/484 (2006.01)
A61K 36/53 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/66 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(73) Majitel:
KLUB ZLATÁ RYBKA z. s., Hradec Králové, CZ
(72) Původce:
MUDr. Jiří Skalický, Hradec Králové, Nový
Hradec Králové, CZ
(74) Zástupce:
Macek and Partners, Mgr. Jiří Macek, Sázavská
751/16, 120 00 Praha 2, Vinohrady

(54) Název užitého vzoru:
Protizánětlivá kompozice obsahující
cannabidiol a rostlinné extrakty mající
duální účinek na COX a LOX

CZ 35347 U1

Protizánětlivá kompozice obsahující cannabidiol a rostlinné extrakty mající duální inhibiční účinek na COX a LOX

5 Oblast techniky

Technické řešení se týká léčebných kompozicí působících duálně jak na enzym COX, tak i na LOX, pro klidnění vnějších i vnitřních zánětlivých onemocnění na bázi vždy dvou přírodních látek, z nichž cannabidiol anebo konopný extrakt s ekvivalentním obsahem CBD je základem každé kompozice.

Dosavadní stav techniky

15 Všeobecně tvorba všech zánětů, všeobecné a buněčné proliferace a metastázování v karcinogenezi jsou řízeny převážně prostřednictvím protizánětlivých mechanismů. Proto se vynakládá velké úsilí na nalezení látek inhibujících/zamezujících vzniku eikosanoidů a leukotreinů, nejlépe s duálními inhibičními účinky na COX a LOX, bez vedlejších nežádoucích účinků. Téměř všechny záněty v lidském organismu, projevující se např. kloubními a svalovými bolestmi, alergickými kožními reakcemi, ekzémy, záněty jiných vnitřních orgánů, např. střev, jsou především následkem působení metabolických produktů kyseliny arachidonové.

25 Kyselina arachidonová se uvolňuje z buněčných membrán, konkrétně z fosfolipidů, které buněčné membrány obsahují. Např. při poškození kožního krytu se poruší i kožní buňka a z její krycí membrány, kde se nacházejí fosfolipidy, se vyplaví kyselina arachidonová. Kyselina arachidonová se rychle metabolizuje na eikosanoidy – prostaglandiny, tromboxany a leukotreiny, které jsou nejvíce odpovědné za alergické, zánětlivé, spasmolytické a spasmokonstrikční reakce a jako lokální hormony (působky – nejsou to v pravém slova smyslu hormony) ovlivňují hladké svaly, podílejí se na vyvolání bolesti, ovlivňují srážení krve a vyvolávají celou řadu dalších mechanismů, jako zčervenání a zblednutí kůže, štípání, bolesti, otoky, srážení krve, spasmus průdušek – astmata a podobně.

K jednotlivým důležitým metabolitům:

35 Prostaglandiny jsou oxidované deriváty kyseliny arachidonové, účastní se všech zánětlivých procesů v těle, rozvíjejí své účinky již v minimálním množství a působí jako tkáňové hormony zejména na hladké svaly, nervové buňky, cévní systém a reprodukční aparát. Prostaglandiny způsobují vasodilataci projevující se zarudnutím, horkostí, zvýšením permeability cév, což se projevuje otoky, ovlivňující bolest a horečku, snižují systémový arteriální tlak, ovlivňují agregaci destiček. Jsou syntetizovány ve většině buněk a působí prakticky na celý metabolismus těla tím, že ovlivňují tvorbu hormonů, trávicích šťáv, ovlivňují prokrvení srážení krve, účastní se v imunitních a zánětlivých procesech, působí např. na stahy děložní svaloviny (ovlivňující hladké svalstvo) atd. Jejich účinky se různí podle typu orgánu, v němž se tvoří.

45 **Tromboxany** jsou látky tvořící se v krevních destičkách, při uvolnění způsobující vasokonstrikci (zúžení cév) a shlukování krevních destiček, čímž se podílejí na srážení krve.

50 **Leukotreiny** vznikají především v leukocytech. Leukotreiny mají velmi silný bronchokonstrikční účinek (působí kontrakci hladkého svalstva). Zvyšují permeabilitu cév, působí chemoaktivně a aktivačně na leukocyty, hlavně eozinofily a monocyty. V počátku alergické reakce působí leukotreiny jako velmi potentní bronchokonstrikční činitel, v pozdní alergické reakci působí stimulačně na buňky hladkého svalstva, epiteliální buňky a fibroblasty. Leukotreiny zvyšují schopnost fagocytózy, zánětlivých reakcí a imunitní obrany proti infekcím. Ovlivňují vznik nebo rozvoj zejména zánětlivých onemocnění, jako jsou alergická rýma, bronchokonstrikce,

vasodilatace i vasokonstrikce, snížení mukociliární clearance, depozice kolagenu, proliferace epitelových buněk, proliferace hladkých svalů, tvorba hleny.

- 5 Tvorbu prostaglandinů a tromboxanů z kyseliny arachidonové obstarává enzym cyklooxygenáza a tvorbu leukotreinů z kyseliny arachidonové podněcuje enzym 5-lipoxygenáza.

- 10 Lipoxygenáza (LOX) a cyklooxygenáza (COX) jsou enzymy, které se podílejí na vzniku a rozvoji všech zánětů orgánů lidského těla jako např. kožní zánětlivá onemocnění (lupénka, atopický ekzém, alergické reakce atd.), dále na zánětlivých onemocněních sliznic vnitřních orgánů jako např. Crohnova choroba, kolitidy všeobecně, gastritidy atd. Také se podílejí na vzniku a rozvoji zánětů kloubů a v neposlední řadě také na vzniku nádorových onemocnění.

- 15 COX a LOX jsou důležitou složkou metabolismu kyseliny arachidonové (AA – arachidonic acid). Kyselina arachidonová ($C_{19}H_{31}COOH$, cis-5,8,11,14-eikosatetraenová kyselina) je nenasycená omega-6 mastná kyselina s 20 uhlíkovými atomy a čtyřmi *cis* dvojnými vazbami. Do lidského těla se AA dostává potravou. Nejčastěji se vyskytuje v rostlinných olejích, zejména v oleji z konopí, slunečnice a z oliv. Dále také může vznikat přímo v těle z esenciální kyseliny linolové ($C_{17}H_{31}COOH$, omega-6 mastná kyselina). U AA rozlišujeme tři metabolické dráhy, kterými eikosanoidy vznikají – cyklooxygenázovou dráhu, lipoxygenázovou dráhu a epoxygenázovou dráhu.

- 25 **Cyklooxygenázovou dráhou** z AA vzniká – za katalýzy enzymem cyklooxygenázou (COX) prostaglandin G_2 (PGG_2), z něhož dále vzniká prostaglandin H_2 (PGH_2). Ten je výchozí látkou pro vznik dalších produktů – prostaglandinu E_2 (PGE_2), D_2 (PGD_2), $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), prostacyklinu (PGI_2) a tromboxanu A_2 (TXA_2).

- 30 **Lipoxygenázovou dráhou** vznikají za katalýzy enzymem lipoxygenázou (LOX) kyselina 5-hydroxyeikosatetraenová (5-HETE), kyselina 12-hydroxyeikosatetraenová (12-HETE) a kyselina 15-hydroxyeikosatetraenová (15-HETE). Z 5-HETE dále vznikají leukotrieny.

- 35 **Cyklooxygenáza** (COX, prostaglandin endoperoxidáza syntáza) je integrální membránový bifunkční enzym, který je zodpovědný za tvorbu prostanoidů z kyseliny arachidonové. U COX jsou známy tři její isoformy, COX-1, COX-2 a COX-3, které se nachází na jaderné membráně a na vnitřní straně endoplazmatického retikula.

- COX-1** je konstitutivní enzym, což znamená, že se vyskytuje v mnoha typech tkání v konstantním množství a hraje důležitou roli v regulaci homeostázy. V místě zánětu se její aktivita zvyšuje dvakrát až čtyřikrát.

- 40 **COX-2** je indukibilní enzym, který se ve většině tkání vyskytuje ve velmi malém množství, nebo zcela chybí a jeho koncentrace stoupá až v místě zánětu aktivováním extracelulárními podněty. Katalytická aktivita indukibilní COX-2 se v místě zánětu může zvýšit až dvacetkrát.

- 45 **COX-3** (COX-1b) je posttranslační modifikovaná forma enzymu COX-1.

- Jaderná COX-2** má důležitou regulační roli v mitogenezi. V nádorových buňkách se COX-2 lokalizuje do mitochondrií a lipidových kapének (inkluzí). Intracelulární umístění COX-2 do mitochondrií hraje důležitou roli v ochraně před oxidativním stresem vyvolaným apoptózou, zatímco umístění COX-2 v lipidových kapénkách kriticky ovlivňuje růst nádoru.

- 50 **Lipoxygenázy (LOX)** jsou enzymy vyskytující se v říši rostlin, hub i živočichů, včetně člověka. Hlavní funkcí lipoxygenázy u člověka je poskytnutí O_2 (okysličení) kyselině arachidonové, čímž vznikají nestabilní kyseliny hydroperoxyeikosatetraenové (HPETEs), které jsou dále redukovány na hydroxyeikosatetraenové kyseliny (HETEs). Podle místa okysličení AA (kyselina arachidonová) rozdělujeme enzym LOX do čtyř kategorií na 5-LOX, 8-LOX, 12-LOX a 15-LOX.

V dráze 5-LOX je 5-HPETE metabolizována na nestabilní epoxid – leukotrein LTA₄, ze kterého vznikají leukotreiny LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄ a 5-HETE. Leukotreiny mají protizánětlivé účinky, hrají významnou roli v patogenezi alergického zánětu a mohou se podílet na karcinogenezi.

5

5-LOX (5-lipoxygenáza) je protein o hmotnosti 78kDa. 5-LOX se primárně vyskytuje v imunitních buňkách jako jsou leukocyty, monocyty, makrofágy a žírné buňky. Ve zdravé tkáni je hladina 5-LOX téměř nedetekovatelná, naopak v zánětlivé či nádorově transformovaných tkáních je výrazně zvýšena její koncentrace i aktivita. Pro aktivaci 5-LOX v metabolismu AA je potřeba dostatek vápníku a ATP. Nedílnou součástí enzymu 5-LOX pro jeho správnou funkci při syntéze leukotrienů je 5-LOX aktivační protein (FLAP), jehož hmotnost je 18 kDa. FLAP přenáší kyselinu arachidonovou k enzymu 5-LOX a tím umožní její oxidaci v protizánětlivé leukotrieny. Inhibicí 5-LOX dochází k potlačení vzniku leukotrienů a tím k omezení vzniku zánětů.

Vzhledem k tomu, že cyklooxygenáza (COX) a lipoxygenáza (LOX) jsou nepostradatelné enzymy při biosyntéze protizánětlivých eikosanoidů (prostaglandinů, prostacyklinů, tromboxanů) a leukotrienů, výzkum a testování inhibitorů právě těchto dvou významných enzymů metabolismu kyseliny arachidonové (AA) je v současné době předmětem mnoha studií a klinických prací. Nové inhibitory těchto dvou enzymů mohou být všeobecně velmi účinnými nástroji v prevenci i v léčbě zánětlivých onemocnění, alergických reakcí a také v prevenci vzniku a progresu rakoviny.

Je zřejmé, že se v posledních letech vynakládá velké úsilí ve výzkumu vhodných inhibitorů jak na LOX, tak na COX, které mají co nejméně negativních účinků na organismus a říkáme jim duální přípravky/inhibitory.

25

Pro léčbu zánětů v lidském těle se používá buď steroidní (hormonální) léčba nebo léčba nesteroidní (bez přítomnosti hormonů).

Pro steroidní léčbu se užívají kortikosteroidní hormony (hormony kůry nadledvinek) nebo kortikoidní hormony, které jsou syntetickými analogy kortikosteroidních hormonů, syntetizovanými z cholesterolu. Kortikosteroidní a kortikoidní hormony brání uvolnění kyseliny arachidonové z fosfolipidů buněčné membrány (inhibují fosfolipázu) a tím předcházejí její metabolizaci na tkáňové hormony eikosanoidy.

Nežádoucími účinky těchto kortikosteroidních a kortikoidních prostředků jsou ztenčení kůže, červené tváře, špatné hojení ran i lehčích pohmožděnin, na obtíž je zvýšená chuť k jídlu a s tím spojený přírůstek na váze a špatné ukládání tuku projevující se měsíčkovitým tvarem obličeje, břišním tukem, bůvolím hrbem – buffalo hump. Jsou známy i těžší nežádoucí příznaky, jako hypertenze, řídnutí kostí, hyperglykemie, negativní dusíková bilance a všeobecné infekce, protože kortikosteroidy a kortikoidy snižují imunitu organismu.

Pro nesteroidní léčbu se užívají chemické přípravky, které působí protizánětlivě bez přítomnosti hormonů. Nejznámější látkou je kyselina salicylová a její deriváty. Užívá se jako analgetikum pro potlačení bolesti, antipyretikum pro snížení tělesné teploty při horečce. Pro svoje velké protizánětlivé účinky se používá i jako antirevmatikum a prostředek pro zklidnění kožních zánětů. Kyselina salicylová blokuje přeměnu kyseliny arachidonové na prostaglandiny a tromboxany tím, že nevratně inhibuje enzym cyklooxygenázu (COX). Protože kyselina salicylová blokuje tvorbu prostaglandinů a zejména tromboxanů, potlačuje projevy zánětlivých reakcí, teploty a dalších kaskádovitých reakcí těchto dvou působků. Kyselina salicylová však neléčí příčinu, jen potlačuje přirozenou reakci organismu.

Nežádoucím účinkem nesteroidní léčby bývá vznik a rozvoj žaludečních vředů a snížení srážlivosti krve, což může být závažné při některých onemocněních jako např. jícnová varixa a ulcerózní kolitida a při dalších latentních krvácivých onemocněních.

55

V poslední době se pracuje na vývoji léků či kompozic, které by současně ovlivňovali inhibici COX a LOX (takzvané duální inhibitory), protože při společném působení je prokázáno, že vykazují lepší výsledky v boji proti zánětlivým onemocněním a transformaci buněk s menšími nežádoucími účinky. Duální inhibitory (na COX a LOX současně) proto mají větší potenciál k utlumení vývoje zánětu, než inhibice pouze jednoho z nich (buď na COX, anebo jen na LOX).

Farmaceutický výzkum horečnatě hledá nové látky a kompozice, které by při zachované účinnosti byly prosty výše zmíněných negativních projevů. Proto se na dalších duálních léčivech a kompozicích intenzivně pracuje pro jejich obrovský přínos v léčbě zánětů všeobecně a bolestí. Za současného stavu techniky jsou to zatím pouze syntetická léčiva a jsou ve fázích výzkumu. Přírodní duální léčiva či kompozice na trhu chybí. Tento nedostatek řeší toto technické řešení, které vychází z mírných duálních účinků rostlinných extraktů, jejich potencování přidáním CBD za vzniku zcela nové léčebné vysoce protizánětlivé kompozice.

Mezi první syntetická duální léčiva patří v současné době Licofelon, který snižuje hladinu PGE2 a LTB4 a je bez gastrointestinálních nežádoucích účinků. Další slibnou molekulou je Propynon 50, který se zaměřuje na tři hlavní enzymy zapojené do metabolismu AA – COX-2, 5-LOX, a 15-LOX. Je ve fázi klinických studií.

Duální inhibiční účinek má i kompozice řešená v evropské patentové přihlášce EP 2444081 A1, kde inhibitorem COX je cannabidiol resp. extrakt z konopí a inhibitorem 5-LOX je Boswellia Serrata. Jedná se o přírodní produkt, který klidí zánětlivé projevy kůže. Jeho velkou nevýhodou je, že boswellové kyseliny, resp. extrakt z Boswellie Serrata obsažený v této kompozici není přírodním duálním inhibitorem COX a LOX, ale je pouze inhibitorem 5-LOX. Proto tato kompozice nemá takový protizánětlivý účinek, jako nové kompozice, které jsou předmětem tohoto technického řešení. Po několika letech zkušeností s touto kompozicí uvedenou v dokumentu EP 2444081 A1 a jejím testováním bylo zjištěno, že lehčí formy zánětu kůže u ekzému ve většině případů klidí. U těžších forem ekzému se tato kompozice chová nestandardně, ba v mnoha případech ekzém i zhoršuje – např. u akutní exacerbace ekzému. Toto zhoršení či vznik alergické reakce kůže je zapříčiněn extraktem z Boswellie Serrata, který při dostupné čistotě 65 % až 75 % obsahuje ve zbytku extraktu potencionální alergeny.

Další nevýhodou této kompozice je fakt, že nemá antipyretické účinky. Tyto nevýhody dokumentu EP 2444081 A1 úplně odstraňuje nové technické řešení, kdy jde o potencování protizánětlivých duálních rostlinných extraktů cannabidiolem.

Farmaceutický výzkum horečnatě hledá nové látky a kompozice, které by při zachované účinnosti byly prosty výše zmíněných negativních projevů.

Jedním z možných řešení je toto technické řešení, jehož cílem jsou vynálezecky nové, přírodní, účinné duální kompozice, jejichž účinek by byl shodný anebo větší, než u dosud známých protizánětlivých a analgetických nesteroidních prostředků a alespoň shodný s kortikoidy a kortikosteroidy, ale bez vedlejších nežádoucích účinků.

Podstata technického řešení

Bylo zjištěno, že přidáním nepatrného množství (max. 1,0 % objemové) cannabidiolu (dále jen CBD) do jednotlivých bylinných extraktů, které měly sami o sobě menší protizánětlivé vlastnosti, se neočekávaně a neobvykle zvýšil léčebný účinek jednotlivých extraktů za vzniku nové kompozice obsahující vždy extrakt z byliny s inhibičním působením na COX a LOX a s CBD.

Pro vznik účinné, nové léčebné kompozice je podmínkou bylinný extrakt, který má duálně inhibiční vlastnosti na COX i LOX. U extraktu, který inhiboval pouze jeden enzym lipooxygenázu, došlo sice přidáním CBD do rostlinného extraktu k vzniku duální kompozice (CBD je inhibitorem

COX), ale s předpokládaným účinkem, tj. došlo k mírnému zlepšení hojení zánětlivých onemocnění.

5 Empiricky byl tedy zjištěn neočekávaně vysoký protizánětlivý zesilující účinek CBD, který byl přidán do rostlinných extraktů s mírným duálním inhibičním působením na COX a LOX. Takto nově vzniklé kompozice nejsou známy.

Evropská patentová přihláška EP 2444081 A1 popisuje přidání CBD k Boswellii Serrata. Boswellie Serrata ale nemá duální efekt na COX i LOX zároveň, ale pouze na LOX, a proto je
10 výsledná kompozice svými účinky slabá.

Tento výzkum svým významem, může opravňovat aplikovat tyto poznatky do všech nově vzniklých kompozic, které vznikly z extraktu byliny s duálním inhibičním působením/účinkem na enzymy COX a LOX a s přidáním zesilujícího činidla CBD. Syntetická léčiva tlumící zánět je
15 možné také nahradit přírodními látkami či extrakty z léčivých rostlin, které obsahují protizánětlivé působící složky (jako jsou luteolin, psoralen, kyselina ursanová, lupenol) a to bez vedlejších účinků na lidský organismus. Jejich inhibiční účinek jak na COX, tak i na LOX je však slabší než syntetická současná léčiva. Potenciál využití této duální aktivity jednotlivých extraktů je však obrovský a účinky nově vzniklých kompozic přidáním CBD jsou neočekávaně a překvapivě lepší
20 než některé současné používané nesteroidní syntetické inhibitory COX s LOX. Tuto skutečnost řeší toto technické řešení.

Technické řešení a jeho podstata spočívá v tom, že přírodní extrakty z jednotlivých bylin s mírným duálním účinkem se smíchají s CBD (nebo s konopným extraktem s CBD) jako katalyzátorem,
25 který neočekávaně a ojediněle potencuje jejich duální účinek za vzniku zcela nové, ojedinělé a dosud neznámé protizánětlivé a regenerující kompozice s obsahem CBD.

Jedním z nejvýznamnějších přírodních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) je cannabidiol (CBD), který je obsažen v listech konopí a získává se jejich extrakcí za vzniku konopného extraktu s vysokým obsahem CBD. Tento extrakt se může dále separovat až na čistý CBD o čistotě 98,8%.
30 V konopí je nejvíce CBD obsažen především v listech. Konopí je různorodá rostlina s mnoha aplikacemi.

Obsahuje zatím více než 400 unikátních sloučenin včetně kanabinoidů, terpenoidů, flavinoidů, alkaloidů a dalších. Každé tyto sloučeniny mají jedinečné a rozmanité účinky o kterých se zatím ví málo a další sloučeniny čekají na objevení. CBD je lékem budoucnosti, stejně jako dříve objev
35 kyseliny salicylové.

Dlouholetým testováním a pozorováním CBD v kompozicích za účasti jednoho rostlinného extraktu se slabým duálním působením, bylo objeveno nepředpokládané zlepšení protizánětlivých účinků rostlinného extraktu na zánětlivá onemocnění přidáním CBD. Po létech empirických studií
40 byl učiněn závěr, že konopný extrakt s obsahem CBD či samotný CBD dokáže vysoce potencovat/zesilovat u přírodních rostlinných extraktů jejich mírný duální, protizánětlivý účinek a to nepředvídatelně, nápadně a neobvykle. Z toho lze odvodit neobvyklou vlastnost CBD, jako katalyzátoru, zvyšující protizánětlivé účinky sledovaných rostlinných extraktů. Farmakokinetické interakce CBD s jinými účinnými látkami obsaženými ve zkoumaných extraktech, jsou tedy více
45 než pravděpodobné, jak bylo empiricky prokázáno v tomto technickém řešení.

Tuto domněnku potvrzuje i fakt, že CBD byl nahrazen při studiích extraktem z vrby (kyselina salicylová), který je sám význačným inhibitorem COX, podobně jako CBD. Při smíchání extraktu z vrby s duálním rostlinným extraktem však nedošlo k neobvyklým projevům ve smyslu sklídnění kožních zánětů, jako při použití CBD.
50

Toto technické řešení splňuje novost kompozice, která nikdy nebyla vyrobena, a nový objev v nečekaném a vysokém protizánětlivém účinku na lidský organismus.
55

Mírný duální protizánětlivý účinek je znám u několika přírodních rostlinných extraktů. Těchto protizánětlivých vlastností a jejich inhibičních účinků na COX a LOX bylo použito ke sledování zvýšení protizánětlivých účinků těchto extraktů po přidání CBD či konopného extraktu s CBD za vzniku nové kompozice.

Popis jednotlivých rostlin, z nichž byly použity extrakty:

1) *Psoralea corylifolia*

Je to malá, vzpřímená, jednoletá bylina dorůstající do 60 až 120 cm výšky. Rostlina roste v tropických a subtropických oblastech světa, včetně v jižní Africe, Číně a v Indii. K výrobě extraktů či léčivých komponent se používají z této rostliny především semena, kořen a listy.

Psoralea corylifolia obsahuje účinné látky kumariny: psoralen, isipsoralin, bavachin, bavachinin, isobavachinin, bavachalcon, isobavachalcon, bakuchiol a raffinosu. Má protizánětlivý, analgetický, antioxidační a dle jiných studií je možný i protirakovinný účinek na rakovinu plic, žaludku, prostaty a mízních uzlin. Byl zjištěn antimykotický efekt na plísně *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* a *Microsporum gypseum*.

Extrakt z *Psoralea corylifolia* se dále používá především v čínské medicíně při osteoporóze, kdy podporuje ochranu a růst kostí, inkontinenci, nedostatečnou tvorbu spermatu, padání vlasů, lupénku a vitiligo. Dilatuje cévy, ochraňuje játra, podporuje růst kostí, harmonizuje činnost střev, imunitního systému, srdce a má antibiotický efekt na grampozitivní a gramnegativní bakterie, *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus epidermidis* a *Staphylococcus aureus* rezistentní na penicilin, snižuje srážlivost.

Extrakt se využívá především k perorální aplikaci k mírnění artritických bolestí a potíží. Extrakt z *Psoralea corylifolia* je sám o sobě mírným duálním inhibitorem COX a 5-LOX (5-lipoxygenázy).

2) BETULIN extrakt

Betulin, též betulinol, nebo betulol, či lupendiol je triterpenický dvojsytný nenasycený alkohol, obsažený zejména v bílém pigmentu kůry břízy bělokore *Betula pendula* Roth. Je to bílý krystalický prášek. Získává se z březové kůry běžnou lihovou, anebo chloroformovou extrakcí.

Betulin byl jedním z prvních triterpenoidů, který se podařilo získat Löwitzovi roku 1788 sublimací z březové kůry jako čistou chemickou substancí. Betulin je studován v souvislosti s účinky protizánětlivými, hepatoprotektivními, analgetickými, hypoglykemickými, hypolipidemickými, antimikrobiálními, antimykotickými, virostatickými, imunomodulačními a tonizujícími. Má také protinádorové vlastnosti a anti-HIV aktivitu – má tedy vysoké protivirové vlastnosti. Betulin je inhibitorem COX a LOX, a to již v malých koncentracích (od 10 do 100 µg/ml roztoku). Při perorálním podání je doporučená dávka 0,1 až 0,25 mg/kg tělesné dávky. V těchto malých koncentracích má také vysoký protibakteriální účinek především na *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* a *Enterococcus faecalis*.

3) Lékořice lysá (*Glycyrrhiza glabra*)

Lékořice je léčivá rostlina z čeledi bobovitých. Lékořice je 1 m až 1,5 m vysoká vytrvalá rostlina s rovným silným stonkem a dlouhými kořeny. Květy jsou uspořádány do bledě fialových rovných hroznů. Kvete v červnu a červenci. Plodem je lysý lusk. Listy má lichozpeřené, jednotlivé lístky jsou vejčité. Kořeny této rostliny patří k důležitým přírodním drogám užívaným hojně, jak v lidovém léčitelství, tak i v praktickém lékařství. Kořeny lékořice lysé se sbírají na podzim. Sušení probíhá při teplotě kolem 30 °C. Z kořene lékořice se připravuje extrakt.

Lékořice byla využívána již v léčitelství starověkého Egypta. V Českých zemích bylo pak neoblíbenější užívání léčivého odvaru z lékořice k tlumení dráždivého kašle. Látky z lékořice podporují tvorbu žaludečních šťáv, a naopak působí proti tvorbě žaludečních a dvanáctníkových vředů. Dále vyvolávají naředění hustého hlenu z dýchacích cest. Proto se používá jako doplněk ke zmírnění kašle a na podporu vykašlávání při astmatu nebo chronické bronchitidě. V malých dávkách podporuje lékořice častější močení, ve vyšších dávkách močopudné účinky naopak mizí. Z dalších účinků je známo například působení proti zánětům všeobecně i topickým (lupénka, ekzém, alergická dermatitida) a proti zvýšenému svalovému napětí. Nadměrné užívání extraktu z lékořice se může projevit zvýšením krevního tlaku, a potlačením močení. Při dlouhodobé konzumaci působí látky z lékořice podobně jako kortikosteroidy, proto se dlouhodobé užívání nedoporučuje. Lékořice obsahuje asi 20 % škrobu, 6 % hořčin, saponiny – glycyrrhizin (který je 50krát sladší než sacharóza), glabridin a isoliquiritigenin, monosacharidy, uronové kyseliny a další látky. V semenech lékořice je obsažen toxický kanavanin. Lékořice má antimikrobiální aktivitu proti gram-pozitivním a gram-negativním bakteriím, a to především na *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, protifungicidní účinky na např. *Mayobacterium smegmalis*, *Candida albicans* a výrazně potlačuje virovou aktivitu herpes simplex, který způsobuje opary. Extrakt z kořene má silný antiangiogenní a protinádorový účinek. Extrakt z lékořice se často používá v tradiční medicíně k léčbě zánětlivých a alergických onemocnění. Extrakt z lékořice má mírný duální inhibiční účinek na COX a LOX.

4) *Rosmarinus officinalis* L. – Rozmarýn

Rozmarýn (*Rosmarinus officinalis* L. Fam. Labiatae), je stále zelený, rozvětvený a huňatý keř, dosahující výšky přibližně jednoho metru se vzpřímeným stonkem, bělavými modrými květy a tmavě zelenými listy. Roste divoce podél severního a jižního pobřeží Středozemního moře a také v himálajské oblasti. Postupně se ujal v Anglii, Německu, Francii, Dánsku, Střední Americe, Venezuele a na Filipínách.

Rozmarýn (*Rosmarinus officinalis* Linn.) se používá např. k ochucení jídla, nápojů, stejně jako v kosmetice. V lidovém léčitelství se používá např. jako antispasmodikum u ledvinové koliky, ale i ke sklidnění zánětlivého postižení průdušek. Extrakt z rozmarýnu uvolňuje hladké svalstvo průdušnice a střeva, a má hepatoprotektivní a antitumorózní aktivitu. Nejdůležitější složky rozmarýnu jsou kyselina kávová a její deriváty, jako např. kyselina rozmarýnová. Tyto sloučeniny mají antioxidační účinek. Kyselina rozmarýnová je dobře absorbována z gastrointestinálního traktu a z kůže. Kyselina rozmarýnová zvyšuje produkci prostaglandinu E2 a snižuje produkci leukotrienu B4 v lidských polymorfonukleárních leukocytech a inhibuje komplementový systém (COX a LOX). Dlouholetými zkušenostmi se dospělo k závěru, že rozmarýn a její složky, zejména deriváty kyseliny kávové, jako je kyselina rozmarýnová, mohou mít terapeutický potenciál v léčbě nebo v prevenci bronchiálního astmatu, peptického vředu, zánětlivých onemocnění, prevenci proti vzniku aterosklerózy, mají vliv na ischemickou chorobu srdeční, šedý zákal a snad i na rakovinu.

Rozmarýn je slabým inhibitorem COX a LOX.

45 Příklady uskutečnění technického řešení

1) Krém na ekzém: Mixtura na zánětlivé a alergické procesy v kůži

Cebadex
SE

SUROVINA

Složení
%

A

Voda demineralizovaná - Aqua	49,19
Allantoin	0,2
Dow 2501 - Bis-PEG-18 Methyl Ether Dimethyl Silane	5
Glycerol 85 % - Glycerin	5

B1

Všelí vosk bílý - Cera Alba	2
Polawax NF - Cetearyl alcohol, Polysorbate-60	5,5

Cutina® GMS V - Glyceryl monoStearate	2,5
White soft parafin Ph.Eur.8.8. - Vazelina bílá	7
Seboderm OP - Ethylhexyl Palmitate	5
GEL M 500 - Dimethicone	5
dermosoft® GNCY - Glyceryl Caprylate	0,5

B2

Tego SMD 80 V - Polysorbate 80	1
Sepimax ZEN - Polyacrylate-6	0,3
Konopný olej raf	5
CBD extract	0,11

C

Calcium Pantothenate	2
Voda demineralizovaný	5

D

Rozmarýn extrakt	3,15
Salibide EMI - Dimethyl isosorbide	1,5

E

Microcare SR2484 - Phenylpropanol, Decylen Glycol, Caprylyl Glycol	0,75
Bisabolol	0,25
Cavi OK - Tocopherol	0,55
Parfum Clear Crystal	0,5

Celkem

100

Technologický postup výroby:

5 Nejdříve se připraví fáze D – rozpustí se rozmarýn extrakt v DMI. Zvlášť se naváží fáze A, B1 a B2. Naváží se fáze B2 a nechá se úplně klesnout polymer Sepimax ZEN (polyakrylát Crosspolymer 6) do objemu.

Fáze A bez Dow 2501 se přivede k teplotě cca 80 až 85 °C. Po dosažení této teploty a těsně před smísením s B se přidá DOW 2501.

10 Fáze B se zahřeje také zvlášť k 80 až 85 °C. Po dosažení této teploty a těsně před smísením s A se přidá navážená fáze B2 do B1. Smísí se B12 do A a zamixuje se.

Vypne se ohřev a zapne topení. Chladí se pomalu, rovnoměrně za intenzivního míchání.

15 Pod 45 °C, kdy už dojde k tuhnutí vosků se přidá postupně fáze D, C a krátce se může zamixovat.

Pod 35 °C se přidá fáze E.

20 Pokud se okolo 60 až 40 °C začne emulze oddělovat nebo obracet, je to pouze znakem přemixování a vymícháním za chlazení dojde k úpravě.

Po dokončení výroby a zchladnutí na pokojovou teplotu se upraví pH (4,5) a odebere se vzorek na mikrobiologickou kontrolu. Hmota se přepustí do nádob a uskladní v meziskladu polotovarů.

25 Vzhled:

- nažloutlá až nahnědlá emulze
- vůně svěží
- pH 4,0 až 5,5
- 30 • sušina min. 51 %

2) Krém na lupénku: Mixtura proti nadměrnému růstu kožních buněk a jejich rychlému odúmrťí

SUROVINA

Č. obalu SLOŽENÍ
suroviny v (%)

A

Voda - Demineralizovaná (aqua)	59,35
Sepimax ZEN - Polyacrylate-6	1,5

B

Dow 2501- Bis-PEG 18 Methyl Ether Dimethyl Silane	5
dermosoft® decalact liquid - Sodium Caproyl/Lauroyl Lactylate, Triethyl Citrate	1

C

Tego SMO 80 V - Polysorbate 80	0,5
Cutina® GMS V - Glyceryl monoStearate	1,5
CBD extract	0,13
Konopliný olej raf	0,87
dermosoft® GNCY - Glyceryl Caprylate	0,8

Polawax NF Cetearyl alcohol, Polysorbate -60	-	2,5
Legso Soft IN C12-16 Alkyl benzoate	-	2
ACE Fluid CPS Cyclopentasiloxane	-	3
D		
COvi OK Tocopherol	-	0,4

Microcare SR8484 - Phenylpropanol, Decylen Glycol, Caprylyl Glycol		0,75
Bisabolol		1
Parfum Adoré		0,7

E

Calcium Pantothenate	1
Urea - močovina Hydrovance	5
Hydroxyethyl urea	3
Voda demineralizovaná (aqua)	12
F	
Psoralea Extract	2,0
Salibide DMI - Dimethyl isosorbide	5

Celkem

100

Technologický postup výroby:

- 5 Den dopředu se nechá nabobtnat Sepimax Zen (polyakrylát Crosspolymer 6) ve vodě (fáze A), také se nechá rozpustit Psoralea corylifolia extrakt v dimethyl isosorbidu (fáze F).

Přichystaná fáze A se po nabobtnání zamixuje a vytvoří se gel, doplní se odpařená recepturní voda. Fáze A se zahřeje na cca 50 °C a přivází se fáze B za míchání.

10

Zvlášť se navází fáze C, která se zahřeje až k cca 80 °C (Konopný extrakt a cyklopentasiloxan se přidá až po dosažení požadované teploty, abych nedocházelo k jejich rozkladu).

15

Fáze C (80 °C) se přidá k fázi AB (50 °C) a zamixuje se. Vypne se topení a velmi pomalu a za intenzivního míchání se chladí. Může docházet k tvorbě shluků-to je dáno nerovnoměrným chlazením.

Pak lze chlazení přerušit a pouze míchat na přirozeného ochlazování.

20

Přichystá se fáze E rozpouštěním daných složek ve vodě. K fázi ABC se přidají fáze E, F pod 40 °C za míchání. Poté se postupně přivází složky fáze D pod 35 °C.

pH se upraví na 4,5 až 5,5, odebere se vzorek pro mikrobiologickou zkoušku a hmota se přepustí do nádob do meziskladu polotovarů.

5 Vzhled:

- nažloutlý až nahnědlý emulgel
- vůně květinová
- pH 4,5 až 5,5
- 10 • sušina min. 37 %

3) Krém na akné: Mixtura proti zánětům folikulů

SUROVINA

Č. obalu SLOŽENÍ
suroviny (%)

A

Voda - Demineralizovaná	28
MSM - Dimethyl sulfone	6
Hydrovance - Hydroxyethyl Urea	3
Urea - močovina	6
Dow 2501 - Bis - PEG - 18 Methyl Ether Dimethyl Silane	5
Glycerol 85 % - Glycerin	3

B1

Včelý vosk bílý - Cera Alba	3
Polawax NF - Cetearyl Alcohol, Polysorbate-60	6,1
Cutina® GMS V - Glyceryl monoStearate	2,8
White soft paraffin Ph.Eur.8.0. - Vazelína bílá	8
SEL M 500 - Dimethicone	3
dermosoft® GMCY - Glyceryl Caprylate	0,5

B2	
Tego SMO 80 V - Polysorbate 80	1
Sepimax ZEN - Polyacrylate-6	1,1
Monopný olej raf	10
CBD extrakt	0,13
B3	
7-dehydrocholesterol	0,15
Retinyl Palmitate	0,3
C	
Calcium Pantothenate	1
Voda demineralizovaná	3,18
D	
Lékořice lysá (Glycyrrhiza Glabra) extrakt	0,1
Kyselina salicylová	2
Salibide DMI - Dimethyl Isosorbid	5
E	
Covi OX - Tocopherol	0,27
Parfum Clear Crystal	0,37
Celkem	100

Technologický postup výroby:

- 5 Nejdříve se připraví fáze D – rozpustí se Lékořice lysá a kys. salicylová v DMI.

Zvlášť se naváží fáze A, B1 a B2.

- 10 Naváží se fáze B2 a nechá se úplně klesnout polymer Sepimax ZEN (polyakrylát Crosspolymer 6) do objemu.

- 15 Fáze A bez Dow 2501 se přivede k teplotě cca 80 až 85 °C. Po dosažení této teploty a těsně před smísením s B se přidá DOW 2501. Fáze B se zahřeje také zvlášť k 80 až 85 °C. Po dosažení této teploty a těsně před smísením s A se přidá navážená fáze B2 do B1. Smísí se B12 do A, přiváží se B3 a zamixuje se.

Vypne se ohřev a zapne topení. Chladí se pomalu, rovnoměrně za intenzivního míchání.

- 20 Pod 45 °C, kdy už dojde k tuhnutí vosků se přidá postupně fáze D, C a krátce se může zamixovat.

Pod 35 °C se přidá fáze E,

Pokud se okolo 60 až 40 °C začne emulze oddělovat nebo obracet, je to pouze znakem přemixování a vymícháním za chlazení dojde k úpravě.

Po dokončení výroby a zchlazení na pokojovou teplotu se upraví pH (4,5) a odebere se vzorek na mikrobiologickou kontrolu. Hmota se přepustí do nádob a uskladní v meziskladu polotovarů.

5 Vzhled:

- nažloutlá až nahnědlá emulze
- vůně svěží
- pH 3,7 až 5,0
- 10 • sušina min. 68 %

4) Lupénka šampon – mixtura proti šupění kůže ve vlasech

SUROVINA

Č. obalu SLOŽENÍ
Suroviny (%)

A

Voda - Demineralizovaná	30,47
Urea - Močovina	6,00
MSM - Dimethyl Sulfone	6,00
Sepimax ZEN - Polyacrylate-6	2,00
Chelaton III EDTA	0,10

B

Dehyton PK 45- Cocamidopropyl betaine	5,50
Texapon ALS Benz - Ammonium lauryl	20,00

Sulfate	
Levenol H+E - Glycereth-2 Cocoate	2,00
Plantacare UP 818 - Coco Glucoside	5,00

C

Amidet N - PEG-4 Rapeseed Amide	2,00
Cremophor CD 410 - PEG-40Hydrogenated Castor Oil	1,00
Varisoft EQ - Polyquaternium-98	1,50
Parfum Clear Crystal	0,30
Betulin - Betula Alba Bark Extrakt	0,10
CBD extrakt	0,03

D

Texapon ALS Benz - Ammonium lauryl Sulfate	12,00
Kyselina salicylová	3,00

E

Oxetal VD 95 - Laureth -2, Peg-90 glyceryl isostearate	3,00
--	------

Celkem

100,00

5 Technologický postup výroby:

Připraví se fáze D rozpouštěním kyseliny salicylové v tenzidu bez zahřívání.

- 10 Připraví se fáze A. V recepturní vodě se rozpustí močovina, MSM a Chelaton za mírného zahřátí na cca 40 až 50 °C. Sepimax ZEN je polyakrylátové zahušťovadlo již neutralizované. Na povrch tohoto roztoku se nechá smočít Sepimax ZEN (polyakrylát Crosspolymer 6). Po úplném smočení

se doplní odpařená recepturní voda a gel se za zahřátí zamixuje. Vzniká hladký gel o teplotě 40 až 50 °C

- 5 Přípraví se fáze C. Betulin se nechá za mírného zahřívání rozpouštět ve směsi Amidetu N a Cremophoru CO 410. Po úplném rozpouštění (je možno i zamixovat) se přidá zbytek surovin fáze C.

Postupně se navažují složky fáze B dle pořadí za zahřívání až k 70 až 80 °C.

- 10 Po dosažení homogenní fáze B se nechá zchladnout k 50 °C a přidá se fáze D, poté fáze A a mícháním se homogenizuje. Po vytvoření homogenní směsi (která se již nezahřívá) se přidá fáze C a dobře se promíchá

- 15 Nakonec se dohustí fází E, Oxetal VD 95 je možno před navážením rozpustit do tekutého stavu, aby byl lépe vmíchatelný do objemu. Nakonec po zchladnutí se upraví pH pomocí roztoku 10% NaOH na požadovaných 4,5 až 5,5, odebere se vzorek pro mikrobiologickou kontrolu a přepustí do skladovacích nádob do meziskladu polotovarů.

Vzhled:

20

- gel nazelenalé až nahnědlé barvy
- pH= 4,5 až 5,5
- vůně svěží, bylinná
- sušina cca 44,5 %

25

5) Regenerační mast – hojení ran

	A		
Petrolatum	Ad		
	100,00		
Cannabis sativa oil			
	20,00		
Betulin extrakt			
	3,0		
Isopropyl stearate			
	15,00		
Lanolin hydrogenated			
	6,00		
Cetyl and stearyl alcohol			
	5,00		
Benzyl alcohol			
	0,80		

Dehydroacetic	0,20		
Cannabidiol extractum	12,0		

30

Postup: Vazelínu s hydrogenovaným lanolínem a s mastnými alkoholy zahřejeme do roztavení, přimísíme isopropylmyristát a nakonec přidáme cannabidiol extrakt a roztok Betulin extraktu rozpuštěného v DMI.

35

Do roztoků přidáme benzylalkohol a kyselinou dehydrooctovou.

Zchladíme a vznikne mast.

6) **Tobolky na gastritidu** (zánět a bolest žaludku a dvanácterníku):

Pasta s extraktem *Rosmarinus officinalis* L. a s konopným extraktem s CBD určená k perorální aplikaci. Složky jsou v procentech hmotnostních. Použití: Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, žaludeční vřed.

		E	
Cannabis sativa oil		Ad	
		100,00	
Rosmarinus Officinalis L 65 %		22,00	
Silica anhydrous		5,0	
Tocoferol acetate		0,95	
Butylhydroxyanisole		0,05	
Cannabidiol Extraktum cum CBD		0,01	

- 10 Konopný olej homogenizujeme s pyrogenním oxidem křemičitým (silica anhydrous). Ke gelu přimísíme postupně extrakt *Rosmarinus officinalis* L. a Cannabidiol extrakt CBD a dále potom tokoferol acetát a butylhydroxyanizol. Pastu můžeme plnit do tobolek.

7) **Kapsle na artritidu** (zánět a bolest kloubu):

- 15 Pasta s komplexem cannabidiolu a betulín extraktu určená k perorální aplikaci a podávána v kapslích na artritidu, revma, svalovou bolest a svalové namožení.

Složka	Konc. (%)
Cannabis sativa oil	92,3
Betulin extrakt	0,5
Cannabidiol 98 %	0,2
Silica anhydrous	6
Tocoferol acetate	0,95
Butylhydroxyanisole	0,05

- 20 Příprava: Konopný olej homogenizujeme s pyrogenním oxidem křemičitým (silica anhydrous). K vzniklému gelu postupně přidáváme betulínový extrakt, extrakt z konopí (CBD), tokoferol acetát a butylhydroxyanizol. Jakmile dojde ke smíchání, vznikne pasta, kterou je možné naplnit kapsle.

8) **Kompozice na opar:** antivirotický vosk

Fáze A	
Aqua, water, voda	32,37
Betulin extrakt,	2,50
Sucralose, sukralóza	0,01
Sodium sorbate and Sodium benzoate, sorban a benzoan sodný, premix	0,15
Glycerin, glycerol 95 %	6,00
Methylparaben, MP	0,10
Magnesium sulfate, síran hořečnatý kryst. pentahydrát	0,85
Fáze B	
Včelí vosk, Apis mellifica cera, Cera alba, včelí vosk	10,00
Glycerol stearate, monoglycerid stearát, glyceryl monostearát	10,00
Butyrospermum parkii seed oil, Shea butter, karité bambucké máslo	10,00
Vaselinum album, petrolatum bílá vazelína	10,00
Butylhydroxytolololum, BHT	0,02
Cetyl PEG/PPG-7/3 Dimeticone, cetyl dimetikon kopolyol, EC 99/012	7,50
Cannabis sativa leaves extrakt	10,00
Tocopherol acetate, octan vitaminu E	0,50
Celkem	100

- 5 V duplikátorovém kotli připravíme fázi B tak, že za míchání zahřejeme prvních pět složek v uvedeném pořadí (vosk, monoglycerid, bambucké máslo, vazelína a BHT) na teplotu 60 až 65 °C. Potom přidáme postupně a za míchání cetyl dimetikon kopolyol, konopný olej, tokoferol acetát.

- 10 Odděleně připravíme fázi A s homogenizováním složek: Betulin se rozpustí v Salibide DMI a za teploty 70 °C se vše promíchá s vodou za vzniku emulze.

Zahřátou fázi A přidáváme pomalu a za míchání k zahřáté fázi B. Nakonec ještě při zvýšené teplotě v tekutém stavu důkladně homogenizujeme koloidním mlýnem a mícháme do ztuhnutí.

15

Průmyslová využitelnost

- 20 Léčebný prostředek na bázi cannabidiolu či konopného extraktu s cannabidiolem jako potencujícího činitele protizánětlivých vlastností rostlinných extraktů s duálním inhibičním účinkem na COX a LOX, je použitelný v širší rovině léčby všech zánětlivých onemocnění a jejich projevů – otoky, zarudnutí kůže, bolest kloubů, bolest žaludku a střev, šupění kůže. Zároveň kompozice s betulinem má výrazné protivirové léčebné vlastnosti. Takto nově vzniklé kompozice podle technického řešení svým významem jsou plně v souladu s celosvětovým hledáním přírodních duálních léčiv k potlačování a sklídnění zánětů bez nežádoucích vedlejších účinků.

25

Kompozici podle tohoto technického řešení lze s úspěchem použít při: léčbě kožních zánětů (ekzém, atopický ekzém, lupénka, seborea, akné a dalších dermatitid včetně alergických projevů), různých oparů, kloubních zánětů (revma), otoků, bolestivost svalů, kontraktur svalů i jiných zánětů včetně např. Crohnovy choroby, ulcerózní kolitidy, bronchiálního astmatu, žaludečního vředu.

5

Duální protizánětlivý a léčebný prostředek podle technického řešení je určen jak pro vnější použití (sliznice, kůže) ve formě olejů, krémů, gelů a mastí, tak i pro vnitřní použití (per os, per rectum) ve formě tablet, kapslí, tobolek, čípků.

10

Pro obrovský rozsah studie (je známo, že asi dvacet bylin a jejich extrakty mají slabý duální účinek) nebylo možné z praktického hlediska sledovat všechny tyto nově vzniklé kompozice, a proto byly vybrány čtyři byliny (extrakty z nich) a podrobeny zkoumání v nově vzniklých kompozicích.

Byly studovány tyto kompozice:

15

Cannabidiol a Psoralea Corylifolia extrakt (Babchi), inhibitor COX a LOX.

Cannabidiol a Glycyrrhiza glabra L.extrakt (lékořice), inhibitor COX a LOX.

20

Cannabidiol a Rosmarinus officinalis L. extrakt (rozmarýn), inhibitor COX a LOX.

Cannabidiol a Betulin extrakt, inhibitor COX a LOX.

25

Pozn. Ve studiích byl použit čistý 98% CBD anebo konopný extrakt s ekvivalentním množstvím CBD (Dále jen CBD).

Účinnost kompozicí byla ověřena na základě provedeného empirického výzkumu, kde se potvrdila pravdivost domněnek a hypotéz.

NÁROKY NA OCHRANU

1. Protizánětlivá kompozice obsahující rostlinné extrakty mající duální inhibiční účinek na COX a LOX, **vyznačující se tím**, že obsahuje rostlinné extrakty v rozmezí od 0,001 % do 80 % obj. a dále obsahuje 98% obj. cannabidiol v rozmezí do 1,0 % obj. nebo konopný extrakt s 98 % obj. cannabidiolu v rozmezí do 1,0 % obj., a případně další pomocné látky.
2. Protizánětlivá kompozice obsahující rostlinné extrakty mající duální inhibiční účinek na COX a LOX, podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že kompozice obsahuje konopný extrakt obsahující cannabidiol a extrakt z byliny Psoralea Corylifolia.
3. Protizánětlivá kompozice obsahující rostlinné extrakty mající duální inhibiční účinek na COX a LOX, podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že kompozice obsahuje konopný extrakt obsahující cannabidiol a betulin extrakt.
4. Protizánětlivá kompozice obsahující rostlinné extrakty mající duální inhibiční účinek na COX a LOX, podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že kompozice obsahuje konopný extrakt obsahující cannabidiol a extrakt z byliny lékořice lysé.
5. Protizánětlivá kompozice obsahující rostlinné extrakty mající duální inhibiční účinek na COX a LOX, podle nároku 1, **vyznačujících se tím**, že kompozice obsahuje konopný extrakt obsahující cannabidiol a extrakt z byliny Rosmarinus officinalis.
6. Protizánětlivá kompozice obsahující rostlinné extrakty mající duální inhibiční účinek na COX a LOX, podle nároku 1, **vyznačujících se tím**, že kompozice je ve formě krému, masti, oleje, vosku, pasty, vody, roztoku, emulze, tobolky kapsle, nebo tablety.