

COMPOSICIONES TÓPICAS PARA EL ALIVIO DEL DOLOR.

REFERENCIA CRUZADA PARA LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

Se reclama el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional US No. 62/696,341
5 presentada el 11 de julio de 2018; cuyo contenido se incorpora en su totalidad en el
presente documento como referencia.

CAMPO DE LA INVENCION.

A continuación, se proporcionan composiciones tópicas para el alivio del dolor.
10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION.

El dolor es una sensación desagradable y una experiencia emocional que se asocia
con el daño de los tejidos. El dolor es un síntoma típico que denota una enfermedad o
condición subyacente.

15 El dolor puede ser tratado mediante diversos métodos. Uno de los métodos para el
tratamiento del dolor es la administración de un analgésico, un medicamento que se
administra para aliviar el dolor en un sujeto. Existe una gran cantidad de grupos de
analgésicos que presentan diversos mecanismos de acción. Algunos de los grupos
incluyen a los opioides, los inhibidores de la COX-2 y otros inhibidores de la COX,
20 también conocidos como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Los analgésicos se pueden administrar de forma sistémica, por ejemplo: vía oral,
en forma de una tableta o jarabe, o por vía parenteral, en forma de una inyección. De
manera alternativa, los analgésicos se pueden administrar de forma tópica, ya sea como
una crema, ungüento, pasta, gel, suspensión, spray en bomba, spray en aerosol, espuma
25 en aerosol, líquido, polvo, barra o loción. Algunos analgésicos como los inhibidores de la
COX-2 se asocian con ciertos efectos adversos, como los eventos cardiovasculares y el
sangrado gastrointestinal. La administración tópica de un analgésico puede ser favorable
en limitar la exposición sistémica a los analgésicos, lo que reduce la posibilidad de
experimentar efectos adversos.

30

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION.

En la presente invención se describen composiciones para uso tópico que
comprenden agentes activos que brindan un alivio al dolor. Las composiciones
comprenden una sal de magnesio, un cannabinoide y al menos un agente analgésico
35 tópico adicional.

De manera adicional, se describen métodos para el tratamiento del dolor que comprenden la administración a una persona que lo requiera de una composición compuesta por una cantidad farmacéuticamente efectiva de un cannabinoide, una sal de magnesio y al menos uno de los siguientes: salicilato de metilo y metanol.

Además, en la presente invención se describen métodos para el tratamiento del dolor que comprenden la administración a una persona que lo necesite de tales composiciones que se describen más adelante.

Lo antes referido junto con otros objetivos, características y ventajas se harán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION.

A menos que se indique algo distinto, los términos técnicos se utilizan de acuerdo con el uso convencional. Las definiciones de términos comunes en las ciencias farmacéuticas se pueden encontrar en Troy et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, publicada por Lippincott Williams & Wilkins en el año 2006. En caso de que exista algún conflicto, prevalecerá la presente especificación, incluidas las explicaciones de los términos. Asimismo, todos los materiales, métodos y ejemplos son ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

A menos que se explique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente invención tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece esta divulgación. Los términos singulares “un”, “una” y “el” incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique de forma clara algo distinto. De manera similar, la palabra “o” tiene la intención de incluir la palabra “y” a menos que el contexto indique de forma explícita algo diferente. Debe entenderse además que todos los tamaños de bases o de aminoácidos, así como todos los valores de peso molecular o masa molecular, dados para los ácidos nucleicos o polipéptidos, son aproximados y se proporcionan para su descripción. Aunque se pueden utilizar métodos y los materiales similares o equivalentes a los descritos en esta invención, en la práctica o en las pruebas de la presente descripción, los métodos y materiales más adecuados se describen a continuación. El término “comprende” significa “incluye.” La abreviatura, “ej.” se deriva del latín *exempli gratia* y se utilizará en lo sucesivo para indicar un ejemplo no limitativo. Por lo tanto, la abreviatura “ej.” es un sinónimo del término “por ejemplo.”

Como se mencionó anteriormente, las preferencias se refieren a composiciones que comprenden salicilato de metilo, metanol, una sal de magnesio y un cannabinoide. Sin tener algo que ver con una teoría, se sugiere que los cannabinoides actuarán sinérgicamente con una sal de magnesio y con los ingredientes para el alivio del dolor (salicilato de metilo y/u otros) con el objetivo de proporcionar un efecto analgésico y calmante.

El salicilato de metilo es el éster metílico del ácido salicílico. Es producido por algunas plantas y se conoce también como aceite de gaulteria. El salicilato de metilo es un compuesto disponible comercialmente y se utiliza por vía tópica para el tratamiento del dolor muscular y en las articulaciones.

Según una preferencia, el salicilato de metilo puede estar presente en la invención en una cantidad entre aproximadamente el 0.1% y aproximadamente el 30% de la composición. De forma opcional, el salicilato de metilo puede estar presente en una cantidad entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 20% de la composición. Opcionalmente, el salicilato de metilo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 10% de la composición. De forma opcional, el salicilato de metilo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 15% de la composición.

El mentol es una sustancia orgánica de origen natural que se encuentra en la menta silvestre. Se puede administrar por vía tópica para proporcionar una sensación analgésica y refrescante cuando se aplica en la zona afectada.

Según una preferencia, el mentol puede estar presente en la invención en una cantidad entre aproximadamente el 0.1% y aproximadamente el 15% de la composición. Opcionalmente, el mentol puede estar presente en una cantidad entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 15% de la composición. De forma opcional, el mentol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 10% de la composición. Opcionalmente, el mentol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 2% de la composición.

Las sales de magnesio son sales compuestas por el elemento magnesio en forma de catión. Las sales de magnesio, en particular el cloruro de magnesio, se utilizan en aplicaciones tópicas para uso humano. De manera opcional, las sales de magnesio utilizadas son el cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, bromuro de magnesio, carbonato de magnesio, bicarbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, ácido L-pirrolidona carboxílico de magnesio (Mg-PCA) y óxido de magnesio. Preferiblemente, la sal de magnesio es sulfato de magnesio o cloruro de magnesio. Más preferiblemente, la sal de magnesio es cloruro de magnesio (MgCl_2). Se puede utilizar un hidrato de una sal de magnesio, por ejemplo, el cloruro de magnesio hexahidratado. La cantidad de ion

magnesio en la composición puede oscilar aproximadamente entre el 0.25% y aproximadamente el 10% en peso de la composición, de preferencia entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 6% de la composición. La cantidad de ion magnesio puede estar entre aproximadamente 4% y 6% de la composición.

5 Un cannabinoide es un compuesto químico que actúa sobre los receptores de los cannabinoides en las células de los mamíferos, incluidos los humanos. Los cannabinoides se pueden fabricar de forma sintética u obtener a partir de varias partes del género Cannabis, en particular, de la especie *Cannabis Sativa*. Dos de los cannabinoides preferidos de acuerdo con las diversas preferencias, son el (-)-trans- Δ^9 -
10 tetrahidrocanabinol y/o isómeros del mismo (THC) y cannabidiol (CBD). Alternativamente, un cannabinoide puede estar en forma de aceite de cáñamo. De forma alternativa, un cannabinoide puede estar en forma de aceite de cannabis. Las composiciones descritas en la presente invención pueden comprender un cannabinoide o varios cannabinoides, como una combinación de CBD y THC.

15 Según una preferencia, el cannabinoide puede estar presente en la invención en una cantidad entre aproximadamente el 0.1% y aproximadamente el 10% de la composición. De forma opcional, un cannabinoide puede estar presente en una cantidad entre aproximadamente el 0.1% y el 1% de la composición. Opcionalmente, el cannabinoide puede estar presente en una cantidad entre 0.45% y 0.55% de la
20 composición, preferentemente en 0.5% de la composición.

De forma opcional, la composición puede comprender además alcanfor. El alcanfor puede estar presente en una cantidad entre aproximadamente el 0.1% y aproximadamente el 10% de la composición, opcionalmente entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 5% de la composición, de forma opcional aproximadamente el
25 4% de la composición.

Según una preferencia de la presente invención, la composición puede comprender una sal de magnesio, un cannabinoide y al menos un agente analgésico tópico adicional. El agente analgésico tópico adicional puede seleccionarse a partir del grupo de compuestos siguientes: alcohol, alcohol alquílico etoxilado, alantoína,
30 isotiocianato de alilo, acetato de aluminio, cloruro de aluminio hexahidrato, hidróxido de aluminio, solución de amoniaco, aspirina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, benzocaína, alcohol bencílico, tartrato de bismuto sódico, bitionol, picrato de butambeno, calamina, alcanfor, metacresol alcanforado, capsaicina, capsicum, oleorresina de capsicum, cloruro de cetalconio, hidrato de cloral, clorobutanol, maleato de
35 clorfeniramina, creosota, sulfato cúprico, sulfato de ciclometacaína, dexpantenol, dibucaína, clorhidrato de dimetisoquina, clorhidrato de diperodona, clorhidrato de

difenhidramina, clorhidrato de diclonina, clorhidrato de efedrina, extrato líquido de ergot, aceite de eucalipto, eugenol, cloruro férrico, glicerina, salicilato de glicol, hectorita, hexilresorcinol, diclorhidrato de histamina, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, peróxido de hidrógeno, tintura de *impatiens biflora*, óxido de hierro, alcohol isopropílico, 5 brea de enebro, lanolina, lidocaína, mentol, merbromina, clorhidrato de metapirileno, nicotinato de metilo, salicilato de metilo, pantenol, clorhidrato de paretoxicaína, pectina, aceite de hierbabuena, fenol, fenolato sódico, citrato diácido de feniltoloxamina, copolímeros de vinilacetato y povidona, clorhidrato de pramoxina, maleato de pirilamina, resorcinol, salicilamida, simeticona, bicarbonato de sodio, borato de sodio, azufre, ácido 10 tánico, tetracaína, timol, almidón tópico, clorhidrato tripelenamina, trolamina, salicilato de trolamina (salicilato de trietnanolamina), aceite de turpentina, acetato de zinc, óxido de zinc, sulfato de zinc, óxido de circonio y ziloxina.

Según una preferencia de la presente invención, la composición puede estar en forma de crema, ungüento, pasta, gel, suspensión, spray en bomba, spray en aerosol, 15 spray no presurizado, spray continuo, spray sin base de clorofluorocarbono, espuma en aerosol, líquido, solución, polvo, barra, roll-on o loción.

Además de los ingredientes activos, las composiciones descritas en la presente invención pueden comprender además al menos un ingrediente inerte. El ingrediente inerte se puede seleccionar del grupo que consiste en: agua, un solvente, un 20 emulsificante, un emoliente, un hidratante, un agente ajustador de pH, un polímero, un humectante, un agente oclusivo, un agente conservador, un agente espesante, un agente antiirritante, un agente acondicionador, una solución amortiguadora, una vitamina, un extracto, un aceite natural, una cera, un potencializador para la penetración, un péptido, un derivado del azúcar, un ácido graso, un alcohol graso, una silicona, un polietilenglicol, 25 una fragancia, un pigmento, un éster, un triglicérido, una grasa, ácido hialurónico, y un polvo absorbente.

El agente conservador puede ser seleccionado del grupo que consiste en: un ácido parahidroxibenzoico, metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico, fenoxietanol, etilhexilglicerina, octanodiol, hexanodiol, pentanodiol, caprilato de sorbitan, capralil 30 glicol, ácido caprilhidroxámico, fenoxietanol, trietilenglicol, benzoato de sodio y bronopol.

Como se describe en la presente invención, ciertas preferencias se refieren a métodos para el tratamiento del dolor que comprenden administrar a un paciente que lo 35 necesite una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de salicilato de metilo, mentol, una sal de magnesio y un cannabinoide. Según una preferencia, los métodos alivian el dolor, brindan alivio muscular, proporcionan anestesia

tópica, proporcionan analgesia tópica o tienen un efecto antipruriginoso. Opcionalmente, las composiciones pueden ser utilizadas para el alivio temporal del dolor y/o la comezón asociadas con quemaduras leves, quemaduras solares, cortadas pequeñas, raspaduras, picaduras de insectos o irritaciones leves de la piel y para protección temporal contra irritaciones leves de la piel. Opcionalmente, las composiciones se pueden utilizar para el alivio del dolor articular. También se pueden utilizar para aliviar el dolor asociado con el dolor de espalda, artritis, distensiones, hematomas, dolor lumbar, dolor de cuello, dolor de rodillas, dolor de pies o esquinces.

De acuerdo con la presente invención, la composición puede aplicarse entre una y cuatro veces al día.

De acuerdo con la presente invención, la composición se puede aplicar en una dosificación de aproximadamente entre 0.1 mililitros (ml) y 10.0 ml por aplicación.

De acuerdo con la presente invención, la composición es una crema para administración por vía tópica. De acuerdo con la presente invención, la composición es una composición bifásica, adaptada para envasarse en un frasco para atomización. Opcionalmente, el frasco para atomización está configurado para agitarse antes de su uso, con la finalidad de combinar ambas fases de la composición.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas características y/o preferencias particulares. Estos ejemplos no deben interpretarse como limitativos para la divulgación de las características o preferencias particulares que se describen.

EJEMPLOS.

Ejemplo 1A: Ensayos para la preparación de composiciones de crema de aceite en agua.

Se prepara una composición utilizando los ingredientes enlistados en la Tabla 1.

Tabla 1:

Ingrediente	Función	Cantidad (porcentaje en peso)
Agua	Solvente acuoso	49.6
Glicerina al 99.7%	Humectante	4.0
Magnesio PCA	Alivio del dolor / Relajante muscular	0.4
Estearato de glicerilo	Emulsificante	3.5
Ácido estérico	Emulsificante / Espesante	1.5
Alcohol cetílico	Espesante	3.0

Alcohol esterilizado	Espesante	3.0
Alcohol isopropílico	Solvente	3.0
Cetilfosfato de potasio	Emulsificante	1.0
Euxyl PE 9010 (fenoxietanol y etilhexilglicerina)	Agente conservador	1.0
Aceite de hachís, 10% CBD	Alivio del dolor	5.0
Salicilato de metilo	Alivio del dolor	15.0
Mentol	Refrescante y alivio del dolor	10.0
Total		100

Se agrega agua a la glicerina y se calienta a 65°C, después se agrega el magnesio y se mezclan dichos componentes. En un recipiente aparte se prepara la fase oleosa utilizando estearato de glicerilo, ácido esteárico, alcohol cetílico, alcohol esterilizado, alcohol isopropílico, cetilfosfato de potasio, Euxyl PE 9010 y aceite de cáñamo, que se calientan a 65°C y se mezclan hasta que se disuelven por completo todos los sólidos y ceras. La fase acuosa y la fase oleosa se combinan y se homogeneizan durante 15 minutos. La homogenización se interrumpe y la mezcla se enfría sin dejar de agitar. A una temperatura de 55°C, se agregan los principios activos salicilato de metilo y mentol y se homogeneizan durante 2 minutos. Después se continúa el enfriamiento mientras se mezcla despacio a una temperatura de 35°C. Se mide el valor de pH y luego se hacen los ajustes necesarios con trietanolamina o ácido láctico hasta conseguir un pH de 5.0-6.5.

Se mide la viscosidad hasta estar entre 10,000 - 40,000 centipoises (cps). La cantidad de CBD en la composición está entre 0.45-0.55%. La cantidad de mentol en la composición esta entre 9.0-11.0%. La cantidad de salicilato de metilo en la composición esta entre 13.5 y 16.5%.

Las composiciones preparadas no cumplieron con la estabilidad y la emulsión se rompió, provocando la separación de las fases a los dos meses de la preparación.

Ejemplo 1B: Ensayos adicionales para la preparación de emulsiones de aceite en agua en forma de crema.

Se prepara una composición utilizando los ingredientes enlistados en la Tabla 2.

Tabla 2:

Ingrediente	Función	Cantidad (porcentaje en peso)
Agua	Solvente acuoso	52.6
Glicerina al 99.7%	Humectante	3.0
Silicato de aluminio y magnesio	Alivio del dolor / Relajante muscular	1.00
Polisorbato 80	Emulsificante / Solubilizante	0.50
Arlacel 165 (monoesterato de glicerol + estearato de PEG-100)	Emulsificante (aceite en agua)	3.50
Ácido esteárico	Emulsificante / Espesante	1.5
Alcohol cetílico	Espesante	2.5
Alcohol esterilizado	Espesante	3.0
Aceite de hachís, 10% CBD	Alivio del dolor	5.0
Cetilfosfato de potasio	Emulsificante	1.0
Euxyl PE 9010 (fenoxietanol y etilhexilglicerina)	Agente conservador	1.0
Salicilato de metilo	Alivio del dolor	15.0
Mentol	Refrescante y alivio del dolor	10.0
Magnesio PCA	Alivio del dolor	0.4
Total		100

Se agrega agua a la glicerina y al silicato de aluminio y magnesio y se calientan a 75°C, se homogeneiza la mezcla hasta formar un gel uniforme. En un recipiente aparte se prepara la fase oleosa utilizando Polisorbato 80, Arlacel, ácido esteárico, alcohol cetílico, alcohol esterilizado, aceite de hachís, cetilfosfato de potasio y Euxyl PE 9010, que se calientan a 65°C y se mezclan hasta que se disuelven por completo todos los sólidos y ceras. La fase acuosa y la fase oleosa se combinan y se homogeneizan durante 15 minutos. La homogenización se interrumpe y la mezcla se enfría sin dejar de agitar. A una temperatura de 55°C, se agregan los principios activos salicilato de metilo y mentol y

se homogeneizan durante 2 minutos. Después se continúa el enfriamiento mientras se mezcla despacio a una temperatura de 35°C. Se mide el valor de pH y luego se hacen los ajustes necesarios con trietanolamina o ácido láctico hasta conseguir un pH de 5.0-6.5.

5 Se mide la viscosidad hasta estar entre 15,000 y 30,000 centipoises (cps). La cantidad de CBD en la composición está entre 0.45-0.55%. La cantidad de mentol en la composición esta entre 9.0-11.0%. La cantidad de salicilato de metilo en la composición esta entre 13.5 y 16.5%.

10 Las composiciones preparadas no cumplieron con la estabilidad y la emulsión se rompió, provocando la separación de fases en menos de una semana a partir de la preparación.

Los intentos de preparar composiciones que tienen altas concentraciones de sales de magnesio, las cuales son solubles en agua, con principios activos adicionales, como los cannabinoides, en forma de emulsiones de aceite en agua, no resultaron satisfactorios en la preparación de cremas estables. Los intentos adicionales de preparar emulsiones de 15 aceite en agua no fueron exitosos utilizando diversas concentraciones de sales de magnesio y emulsificantes alternativos.

Ejemplo 2A: Preparación de una emulsión de agua en aceite.

Se prepara una composición utilizando los ingredientes enlistados en la Tabla 3.

20 Tabla 3:

Ingrediente	Función	Cantidad (porcentaje en peso)
Agua	Solvente acuoso	37.3
Cloruro de magnesio	Alivio del dolor / Relajante muscular	10.0
Propilenglicol	Solvente	10.0
Alcohol (absoluto)	Solvente	10.0
Mentol	Alivio del dolor	10.0
SF1540 (Ciclopentasiloxano y dimeticona PEG/PPG-20/15)	Emulsificante	3.0
Aceite de hachís (10% CBD)	Alivio del dolor	5.0
Ciclopentasiloxano	Lubricante	14.7

El SF1540 se combina con aceite de hachís y ciclopentasiloxano hasta obtener un líquido homogéneo. En un recipiente separado, se disuelve el cloruro de magnesio en agua. En otro recipiente aparte, se disuelve el mentol en alcohol y propilenglicol. La fase acuosa y las fases de propilenglicol se combinan hasta que se obtiene una solución transparente. Mientras se mezcla la fase oleosa que contiene el aceite de hemp, la solución clara de la fase acuosa y propilenglicol se agregan de forma lenta. Una vez que se combinan, las fases se mezclan bien durante 5 minutos, luego se homogenizan a una velocidad alta durante 5 minutos hasta que se forma una emulsión estable.

Se mide el valor de pH y luego se ajusta con trietanolamina o ácido láctico hasta conseguir un pH de 5.0-6.5.

Se mide la viscosidad hasta estar entre 2,000 y 6,000 cps. La cantidad de CBD en la composición está entre 0.45 - 0.55%. La cantidad de mentol en la composición está entre 9.0 - 11.0%.

Ejemplo 2B: Composiciones adicionales de crema, emulsión de agua en aceite.
Se prepara una composición utilizando los ingredientes que se enlistan en la Tabla 4.

Tabla 4:

Ingrediente	Función	Cantidad (porcentaje en peso)
Agua	Solvente acuoso	37.0
Cloruro de magnesio	Alivio del dolor / Relajante muscular	10.0
Propilenglicol	Solvente	10.0
Alcohol (absoluto)	Solvente	10.0
Mentol	Alivio del dolor	10.0
SF1540 (Ciclopentasiloxano y dimeticona PEG/PPG-20/15)	Emulsificante	3.0
Aceite de hachís (10% CBD)	Alivio del dolor	5.0
Salicilato de metilo	Alivio del dolor	15.0

El SF1540 se combina con aceite de hachís y salicilato de metilo hasta obtener un líquido homogéneo. En un recipiente separado, se disuelve el cloruro de magnesio en agua. En otro contenedor separado, se disuelve el mentol en alcohol y propilenglicol. La fase acuosa y la fase de propilenglicol se combinan hasta que se obtiene una solución transparente. Mientras se mezcla la fase que contiene el aceite de hachís, se añade lentamente la solución acuosa transparente / propilenglicol. Después de combinar, las fases se mezclan vigorosamente durante 5 minutos, luego se homogeneizan a alta velocidad durante 5 minutos hasta que se forma una emulsión estable.

Se mide el valor de pH y luego se ajusta con trietanolamina o ácido láctico hasta conseguir un valor de pH de 5.0-6.5.

Se mide la viscosidad hasta estar entre 2,000 y 6,000 cps. La cantidad de CBD en la composición está entre 0.45-0.55%. La cantidad de mentol en la composición está entre 9.0-11.0%. La cantidad de salicilato de metilo en la composición esta entre 13.5 y 16.5%.

Las composiciones de agua en aceite preparadas en los ejemplos 2A y 2B resultaron estables, a pesar de las concentraciones de magnesio relativamente altas. Mantuvieron la estabilidad de la emulsión incluso a una humedad relativa del 75% y una temperatura de 40°C durante 3 meses.

Las composiciones de agua en aceite al igual que las descritas en los ejemplos anteriores pueden ser envasadas en contenedores roll on para una fácil aplicación en la piel de un paciente en necesidad del mismo.

Además de los agentes emulsificantes que se describen en los ejemplos 2A y 2B, pueden utilizarse otros emulsificantes como los siguientes: Dow Corning® 5225C, que comprende 12.5% de una dispersión de poliéter de silicón de alto peso molecular en decametilcilopentasiloxano; ABIL® EM 90 (Cetil PEG/PPG-10/1 dimeticona); y Dow Corning® ES-5300, Lauril PEG-10 Tris(trimetilsiloxi) sililetil dimeticona.

Ejemplo 3A:

Composiciones para administración tópica.

La composición en aerosol, formulada para ser introducida dentro de un frasco para spray con bomba, que se agita y luego se atomiza, se prepara utilizando los ingredientes que se enlistan en la Tabla 5.

Tabla 5:

Ingrediente	Función	Cantidad (porcentaje en peso)
Agua	Solvente acuoso	37.0
Cloruro de magnesio hexahidratado	Alivio del dolor / Relajante muscular	34.0
Mentol	Alivio del dolor	2.0
Salicilato de metilo	Alivio del dolor	10.0
Etanol desnaturalizado SD#40	Solvente	10.0
Polisorbato 20 (Tween-20)	Emulsificante	2.0
Aceite de hachís, 10% CBD	Alivio del dolor	5.0

- 5 Se agrega agua a la sal de cloruro de magnesio y se mezclan para formar una solución transparente. En un recipiente aparte, se mezclan mentol, salicilato de metilo y etanol hasta su disolución. Se combinan la fase alcohólica y la fase acuosa. Luego, en un recipiente separado, se mezcla el aceite de hachís con el Polisorbato-20, y luego se agrega a la fase alcohólica y acuosa combinadas mientras se mezclan y homogeneizan. Al final se obtiene una loción de color blanco.

10 Ejemplo 3B:

Composiciones para administración tópica.

La composición en aerosol, formulada para ser introducida dentro de un frasco para spray con bomba, que se agita y luego se atomiza, se prepara utilizando los ingredientes que se enlistan en la Tabla 6.

15

Tabla 6:

Ingrediente	Función	Cantidad (porcentaje en peso)
Agua	Solvente acuoso	34.0
Cloruro de magnesio hexahidratado	Alivio del dolor / Relajante muscular	34.0
Mentol	Alivio del dolor	5.0
Propilenglicol	Solubilizante / Humectante	10.0

Etanol desnaturalizado SD#40	Solvente	10.0
Polisorbato 20 (Tween-20)	Emulsificante	2.0
Aceite de hachís, 10% CBD	Alivio del dolor	5.0

Se agrega agua a la sal de cloruro de magnesio y se mezclan para formar una solución transparente. En un recipiente separado, se mezclan propilenglicol, salicilato de metilo y etanol hasta su disolución. Se combinan la fase alcohólica y la fase acuosa.

- 5 Luego, en un recipiente aparte, se mezcla el aceite de hachís con el polisorbato-20, y después se añade a las fases alcohólica y acuosa combinadas mientras se mezclan. Al final se forma una loción de color blanco.

Ejemplo 3C:

- 10 Composiciones para administración tópica.

La composición en aerosol se prepara utilizando los ingredientes que se enlistan en la Tabla 7.

Tabla 7:

Ingrediente	Función	Cantidad (porcentaje en peso)
Agua	Solvente acuoso	35.0
Cloruro de magnesio hexahidratado	Alivio del dolor / Relajante muscular	34.0
Mentol	Alivio del dolor	2.0
Salicilato de metilo	Alivio del dolor	10.0
Alcanfor	Alivio del dolor	2.0
Etanol desnaturalizado SD#40	Solvente	10.0
Polisorbato-20 (Tween-20)	Emulsificante	2.0
Aceite de hachís, 10% CBD	Alivio del dolor	5.0

15

Se agrega agua a la sal de cloruro de magnesio y se mezclan para formar una solución transparente. En un recipiente aparte, mezclar el mentol, alcanfor, salicilato de metilo y etanol hasta su disolución. Se combinan la fase alcohólica y la fase acuosa. Luego, en un recipiente separado, se mezcla el aceite de hachís con el polisorbato-20, que

después se agregarán a las fases alcohólica y acuosa combinadas mientras se mezclan. Al final se obtiene una loción de color blanco.

Ejemplo 3D:

5 Composiciones para administración tópica.

La composición en aerosol se prepara utilizando los ingredientes que se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8:

Ingrediente	Función	Cantidad (porcentaje en peso)
Agua	Solvente acuoso	26.0
Cloruro de magnesio hexahidratado	Alivio del dolor / Relajante muscular	45.0
Mentol	Alivio del dolor	2.0
Salicilato de metilo	Alivio del dolor	10.0
Etanol desnaturalizado SD#40	Solvente	10.0
Polisorbato-20 (Tween-20)	Emulsificante	2.0
Aceite de hachís, 10% CBD	Alivio del dolor	5.0

10

Se agrega agua a la sal de cloruro de magnesio y se mezclan para formar una solución transparente. En un recipiente separado, mezclar el mentol, salicilato de metilo y etanol hasta su disolución. La fase alcohólica y la fase acuosa se combinan. Después, en un recipiente aparte, se mezcla el aceite de hachís con el polisorbato-20, que después se

15 agregarán a las fases alcohólica y acuosa combinadas mientras se mezclan. Al final se obtiene una loción de color blanco.

Ejemplo 3E:

Composiciones para administración tópica.

20 La composición en aerosol se prepara utilizando los ingredientes que se enlistan en la Tabla 9.

Tabla 9:

Ingrediente	Función	Cantidad (porcentaje en peso)
Agua	Solvente acuoso	37.0
Cloruro de magnesio hexahidratado	Alivio del dolor / Relajante muscular	34.0
Mentol	Alivio del dolor	2.0
Salicilato de metilo	Alivio del dolor	10.0
Etanol desnaturalizado SD#40	Solvente	10.0
Solubilizante LRI	Emulsificante / Solvente	2.0
Aceite de hachis, 10% CBD	Alivio del dolor	5.0

El solubilizante LRI es un excipiente abastecido por Sensient Cosmetic Technologies, que contiene PPG-26-Buteth-26 (y) PEG-40, aceite de castor hidrogenado (y) agua.

Se agrega agua a la sal de cloruro de magnesio y se mezclan para formar una solución transparente. En un recipiente aparte, se mezclan el mentol, salicilato de metilo y etanol hasta su disolución. La fase alcohólica y la fase acuosa se combinan. Luego, en un recipiente separado, se mezcla el aceite de hachís con el solubilizante LRI, y después se agregan a las fases alcohólica y acuosa combinadas mientras se mezclan. Al final se obtiene una loción de color blanco.

Ejemplo 3F:

Composiciones para administración tópica.

La composición en aerosol se prepara utilizando los ingredientes que se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10:

Ingrediente	Función	Cantidad (porcentaje en peso)
Agua	Solvente acuoso	36.70
Alantoína	Antihistamínico	0.20
Cloruro de magnesio hexahidratado	Alivio del dolor	34.0

Mentol	Alivio del dolor	2.0
Salicilato de metilo	Alivio del dolor	10.0
Bisabolol	Agente calmante	0.10
Etanol desnaturalizado SD#40	Solvente	10.0
Solubilizante LRI	Solubilizante	2.0
Aceite de hachís, 10% CBD	Alivio del dolor	5.0

Se agrega agua a la alantoína y se mezclan. Después, se agrega la sal de cloruro de magnesio y se mezclan para formar una solución transparente. En un recipiente separado, se mezcla mentol, salicilato de metilo, bisabolol y etanol hasta su disolución.

- 5 La fase alcohólica y la fase acuosa se combinan. Luego, en un recipiente aparte, se mezcla el aceite de hachís con el Solubilizante LRI, y después se agregan a la fase alcohólica y acuosa combinadas mientras se mezclan. Al final se forma una loción de color blanco.

- 10 En los ejemplos 3A-3F, se prepara una composición analgésica en aerosol. La cantidad de CBD presente en la composición está entre 0.45 y 0.55 g por cada 100 g de composición. La composición formada es una loción blanca, que tiene una viscosidad de 100 cps o menos. La composición puede ser aplicada por atomización a un paciente que necesite alivio del dolor, por ejemplo, desde un frasco atomizador sobre la piel. Las fases de la composición pueden separarse con el tiempo. Para asegurarse de que la
15 composición se atomice de manera uniforme, el frasco atomizador puede contener instrucciones para indicar al usuario que debe agitar el frasco antes de atomizar sobre la piel.

- 20 Las composiciones descritas en los ejemplos 3A-3F se han encontrado libres de sedimentos y libres de cristales de sal. Cuando la composición se rocía sobre la piel, las gotas recibidas son de tamaño pequeño y se distribuyen de manera uniforme. Las composiciones no son pegajosas, y se secan rápidamente cuando se aplican sobre la piel. Se ha descubierto que son útiles para los atletas y otras personas que realizan actividades al aire libre. Las composiciones también son ventajosas porque no dejan residuos grasos en la piel, y se aplican fácilmente en todas las áreas de la piel.

- 25 Una preferencia de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica tópica que comprende una sal de magnesio, un cannabinoide y al menos un agente analgésico tópico adicional. Opcionalmente, se selecciona al menos un agente analgésico tópico adicional a partir del grupo que consiste de: alcohol, alcohol alquílico etoxilado, alantoína, isotiocianato de alilo, acetato de aluminio, cloruro de aluminio

hexahidratado, hidróxido de aluminio, solución de amoníaco, aspirina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, benzocaína, alcohol bencílico, tartrato de bismuto sódico, bitionol, picrato de butambeno, calamina, alcanfor, metacresol alcanforado, capsaicina, capsicum, oleorresina de capsicum, cloruro de cetalconio, hidrato de cloral, 5 clorobutanol, maleato de clorfeniramina, creosota, sulfato cúprico, sulfato de ciclometicaína, dexpanthenol, dibucaína, clorhidrato de dimetisoquina, clorhidrato de dipiperidona, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de diclonina, clorhidrato de efedrina, extrato líquido de cornezuelo, aceite de eucalipto, eugenol, cloruro férrico, glicerina, salicilato de glicol, hectorita, hexilresorcinol, diclorhidrato de histamina, 10 hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, peróxido de hidrógeno, tintura de *impatiens biflora*, óxido de hierro, alcohol isopropílico, alquitrán de enebro, lanolina, lidocaína, mentol, merbromina, clorhidrato de metapirileno, nicotinato de metilo, salicilato de metilo, pantenol, clorhidrato de paretoxicaína, pectina, aceite de hierbabuena, fenol, fenolato sódico, citrato de feniltoloxamina dihidrogenado, copolímeros de vinilacetato-povidona, clorhidrato de pramoxina, maleato de pirilamina, resorcinol, salicilamida, 15 simeticona, bicarbonato de sodio, borato de sodio, azufre, ácido tánico, tetracaína, timol, almidón tópico, clorhidrato de tripelenamina, trolamina, salicilato de trolamina (salicilato de trietnanolamina), aceite de trementina, acetato de zinc, óxido de zinc, sulfato de zinc, óxido de circonio y ziloxina. De manera opcional, el agente analgésico tópico adicional se selecciona a partir del siguiente grupo de compuestos: salicilato de metilo, mentol y 20 alcanfor. De manera opcional, la composición comprende salicilato de metilo y mentol.

De manera opcional, el cannabinoide está presente en una cantidad aproximada de entre 0.1% y 10% de la composición. Opcionalmente, el cannabinoide está presente en una cantidad aproximada de entre 0.1% y 2% de la composición. De forma opcional, el 25 cannabinoide está presente en una cantidad aproximada de 0.5% de la composición. De forma opcional, el salicilato de metilo está presente en una cantidad aproximada de entre 0.1% y 30% de la composición. Opcionalmente, el salicilato de metilo está presente en una cantidad aproximada de 10% y 20% de la composición. De forma opcional, el salicilato de metilo está presente en una cantidad aproximada de 15% de la composición. 30 De forma opcional, el salicilato de metilo está presente en una cantidad aproximada de 10% de la composición. Opcionalmente, el ion magnesio en la composición está presente en una cantidad entre aproximadamente el 0,025% y aproximadamente 10% de la composición. De manera opcional, el ion magnesio en la composición está presente en una cantidad aproximadamente entre 0.25% y 9% de la composición. De manera 35 opcional, el ion magnesio está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 1% a 6% de la composición.

De manera opcional, la cantidad de ion magnesio presente en la composición está aproximadamente entre 4% a 6% de la composición. De manera opcional, el ion de magnesio se adicionan en la composición en forma de cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, bromuro de magnesio, carbonato de magnesio, bicarbonato de magnesio, 5 hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, ácido L-pirrolidona carboxílico de magnesio, o hidratos derivados de los mismos. De manera opcional, el ion de magnesio se agrega a la composición en forma de cloruro de magnesio o un hidrato derivado del mismo. Opcionalmente, el mentol está presente en una cantidad aproximadamente entre 0.1% y 15% de la composición. De forma opcional, el mentol está presente en una cantidad 10 aproximada entre 2% y 15% de la composición. De forma opcional, el mentol está presente en una cantidad aproximada de 10% de la composición. De forma opcional, el mentol está presente en una cantidad aproximada de 2% de la composición. Opcionalmente, la composición también puede incluir alcanfor. De manera opcional, el alcanfor está presente en una cantidad aproximada de entre 0.1% y 10% de la 15 composición. De manera opcional, el alcanfor puede estar presente en una cantidad aproximada de entre 2% y 5% de la composición. De forma opcional, el alcanfor está presente en una cantidad de aproximadamente 4% de la composición.

De manera opcional, la composición está en forma de un aerosol, aerosol continuo, aerosol con base en un compuesto no clorofluorocarbonado, espuma en aerosol, 20 líquido, solución, polvo, barra, roll-on, ungüento, pasta o loción. De forma opcional, la composición se encuentra en forma de una crema, en donde el valor de la viscosidad se encuentra entre 10,000 y 150,000 cps. Opcionalmente, la composición se encuentra en forma de un aerosol, en donde el valor de la viscosidad se encuentra entre 10 y 1,000 cps. De forma opcional, la composición se encuentra en forma de un roll-on, en donde el valor 25 de la viscosidad se encuentra entre 800 y 10,000 cps. De manera opcional, la composición puede comprender un ingrediente inerte seleccionado a partir del grupo que consiste de: agua, un solvente, un emulsificante, un emoliente, un humectante, un agente para el ajuste de pH, un polímero, un humectante, un agente oclusivo, un agente conservador, un agente espesante, un agente antiirritante, un agente acondicionador, una 30 solución amortiguadora, una vitamina, un extracto, un aceite natural, una cera, un potencializador para la penetración, un péptido, un derivado del azúcar, un ácido graso, un alcohol graso, una silicona, un polietilenglicol, una fragancia, un pigmento, un éster, un triglicérido, una grasa, y un polvo absorbente. Opcionalmente, la composición se encuentra en forma de una emulsión. Opcionalmente, el valor de pH de la composición se 35 encuentra entre 5.5 y 7.0. De forma opcional, el cannabinoide incluido es CBD y la

composición contiene menos de 10 mg/g de THC. De forma opcional, la composición no contiene THC.

5 Opcionalmente, la emulsión resultante permanece estable por al menos 3 meses a una temperatura de 40°C y 75% de humedad relativa. De manera opcional, la composición puede contener al menos 10% de propilenglicol. Opcionalmente, las composiciones también pueden contener ciclopentasiloxano. De forma opcional, la cantidad de ciclopentasiloxano presente se encuentra entre aproximadamente 5 – 15%. De forma opcional, la composición puede contener entre 5 - 20% de alcohol etílico.

10 Algunas preferencias se relacionan con un kit que comprende una composición como las antes descritas y las instrucciones correspondientes, en donde la composición es una composición bifásica que comprende una fase oleosa y una fase acuosa acondicionada en un contenedor adecuado, en donde las instrucciones dan adiestramiento al paciente para que agite el contenedor antes de la administración de la composición.

15 Algunas preferencias se relacionan con un método para el tratamiento del dolor, que comprende la administración tópica sobre la piel de un paciente en necesidad del mismo, de la composición antes descrita. Opcionalmente, el dolor es un dolor y/o comezón que se asocian con quemaduras menores, quemaduras de sol, cortadas pequeñas, raspaduras, piquetes de insectos o irritaciones menores de la piel, dolor muscular, dolor articular, dolor de espalda, artritis, raspaduras, moretones, dolor lumbar, dolor de cuello, dolor de rodillas, dolor de pies o torceduras. De forma opcional, la composición es administrada en una cantidad de entre 0.1 ml y 10.0 ml por cada aplicación. Opcionalmente, la composición es administrada entre 1 y 4 veces al día. De forma opcional, el paciente agita la composición antes de su administración.

25 En vista de las múltiples preferencias posibles a las que se pueden aplicar los principios de la invención descrita, debe reconocerse que las representaciones ilustradas son únicamente ejemplos preferidos de la invención y no deben tomarse como limitantes del alcance de la invención. En su lugar, el alcance de la invención se define mediante las reivindicaciones. Por lo tanto, se reivindica como invención propia todo aquello que forma parte del alcance y del espíritu de estas reivindicaciones.

30