(19) URZĄD PATENTOWY RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

(10) **PL 245076 B1**

(12) # Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **438098**
(22) Data zgłoszenia: **2021.06.08**
(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2022.12.12 BUP 50/2022**
(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.05.06 WUP 19/2024**

(51) MKP:
A61K 9/20 *(2006.01)*
A61K 31/05 *(2006.01)*
A61K 47/10 *(2017.01)*
A61K 47/12 *(2006.01)*
A61K 47/18 *(2017.01)*
A61K 47/26 *(2006.01)*

(73) Uprawniony z patentu:
DUKEBOX SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ, Warszawa, PL

(72) Twórca(-y) wynalazku:
MARCIN BANACH, Górka Stogniowska, PL
OLGA DŁUGOSZ, Żabno, PL

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Magdalena Krekora, Michałowice, PL

(54) Tytuł:
Sposób otrzymywania doustnej tabletki zawierającej kannabidiol

PL 245076 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania doustnej tabletki zawierającej kannabidiol o nanometrycznym rozmiarze cząstki.

Kannabidiol (CBD) to fitokannabinoid występujący w roślinach konopii. Jest jednym ze 113 zidentyfikowanych kannabinoidów w roślinach konopi i stanowi do 40% ekstraktu roślinnego. W odróżnieniu od THC, CBD nie posiada żadnych właściwości odurzających, mając jednocześnie wiele działań prozdrowotnych. Badania laboratoryjne potwierdziły, że CBD ma działanie przeciwnowotworowe, pomaga w walce z depresją, łagodzi stany zapalne, łagodzi ból oraz stany lękowe. Dzięki swojemu zdrowotnemu działaniu staje się coraz bardziej popularną metodą na poprawę regeneracji oraz zdrowia. Substancja ta dostępna jest w wielu rodzajach produktach takich jak oleje CBD, maści czy susz CBD. Kannabidiol może być przyjmowany wewnętrznie na wiele sposobów, w tym przez wdychanie dymu lub pary z konopi, doustnie i w postaci aerozolu rozpylanego na policzki, jako olej, kapsułki, susz konopny lub płynny roztwór na receptę. W Stanach Zjednoczonych lek kannabidiolowy Epidiolex został zatwierdzony przez Food and Drug Administration w 2018 r. w leczeniu dwóch zaburzeń padaczki.

Ze zgłoszenia patentowego US2017265494 znana jest guma do żucia zawierająca płynny środek, ciągnącą się warstwę otaczającą płynny środek i powłokę otaczającą ciągnącą się warstwę. Płynny środek zawiera kapsułkowaną nanozomową dawkę kannabinoidu, takiego jak kannabidiol, około 1–30 mg. Nanozom jest korzystnie fosfolipidem, takim jak fosfatydylocholina. W innym przykładzie wykonania nanozom jest nienasyconą fosfatydylocholiną w celu poprawy biodostępności kannabidiolu lub innego kannabinoidu.

Zgłoszenie patentowe US20180071210A1 dotyczy metod doustnego podawania preparatu farmaceutycznego zawierającego kannabinoid. Preparat może mieć postać mukoadhezyjnego żelu, tabletki, proszku, płynnej kapsułki żelowej, roztworu doustnego, granulek, wytłoczek lub do wstrzykiwań. Preparat nie zawiera oleju, nie zawiera triglicerydów lub mieszanych glicerydów. Doustna farmaceutyczna postać dawkowania lub formulacja zawiera co najmniej jeden kannabinoid, co najmniej jeden poloksamer oraz rozpuszczalnik, w którym zdyspergowane są składniki tworząc lipidowy układ. Możliwość otrzymania szeregu kompozycji umożliwia dostosowanie produktu do zapotrzebowania, jednak farmaceutyczne substancje lipofilowe są w ograniczony sposób wchłaniane ze środowiska jelitowego, między innymi z powodu ich słabej rozpuszczalności lub dyspergowalności w wodzie.

Opis patentowy US10245237B2 dotyczy prasowanych tabletek zawierających granulat zawierający cząstki laktozy, kanabidiol i monoester sacharozy i kwasu tłuszczowego. Tak otrzymane tabletki są szczególnie odpowiednie do podawania doustnego i mogą być dogodnie stosowane w doustnym leczeniu psychoz lub zaburzeń lękowych. Tabletka według niniejszego wynalazku ma masę tabletki 60–1200 mg i składa się z: 50–95% wag. % granulatu zawierającego CBD, 5–50% wag. % laktozy i 0–30% wag. % innych substancji pomocniczych w tabletkach. Granulat zawiera 2–15% wag. % CBD, 2–30 wt. % monoestru sacharozy i kwasu tłuszczowego, 30–96% wag. % laktozy i 0–25% wag. % innych substancji pomocniczych w postaci granulatu.

Nieoczekiwanie okazało się, że możliwe jest opracowanie nieskomplikowanego technologicznie, bezpiecznego w przeprowadzeniu oraz łatwego w realizacji w skali technicznej sposobu otrzymywania doustnej tabletki zawierającej kannabidiol o nanometrycznym rozmiarze cząstki.

Sposób otrzymywania doustnej tabletki zawierającej kannabidiol o nanometrycznym rozmiarze cząstki według wynalazku charakteryzuje się tym, że przygotowuje się mieszaninę w postaci stałej kwasu karboksylowego lub aminokwasu z substancją słodzącą wybraną z grupy obejmującej sacharozę, sorbitol, glukozę, fruktozę, galaktozę, maltozę przy stosunku masowym od 1:06 do 1:1,6, a następnie dodaje się do niej propanodiol albo glikol polietylenowy albo kwas mlekowy oraz izolat kannabidiolu, gdzie stosunek masowy propanodiolu albo kwasu mlekowego albo glikolu polietylenowego do kwasu karboksylowego wynosi od 0,15 do 0,3, a izolatu kannabidiolu do kwasu karboksylowego od 1:1 do 2:1, całość homogenizuje się w procesie mieszania w temperaturze od 50 do 70°C przez 2 do 5 h albo w procesie ucierania mechanicznego przez 0,5 do 2 h, kompozycję po ujednorodnieniu tabletkuje się i pozostawia się do wyschnięcia.

Do mieszaniny kwasu i substancji słodzącej dodaje się mentol przy stosunku masowym mentolu do kwasu lub aminokwasu od 0,02:1 do 0,05.

Do mieszaniny kwasu karboksylowego i sacharozy dodaje się aminokwas albo chlorek choliny przy stosunku masowym aminokwasu albo chlorku choliny do kwasu 1:1.

Aminokwas jest wybrany z grupy obejmującej: prolinę, alaninę, glicynę, betainę.

Kwas karboksylowy jest wybrany z grupy obejmującej: kwas cytrynowy, kwas maleinowy, kwas mlekowy, kwas winowy, kwas DL-jabłkowy.

Tabletki powleka się co najmniej jedną substancją powlekającą wybraną z grupy obejmującej: karboksymetylocelulozę, metylocelulozę, hydroksypropylocelulozę, gumę guar, gumę arabską, żelatynę.

Izolat kannabidiolu (CBD) stosowany w wynalazku to izolowana forma kannabidiolu w postaci krystalicznej, która zawiera 95–99% czystego kannabidiolu (CBD). Sposób otrzymywania izolatu kannabidiolu opisano na przykład w opisie patentowym EP2844243B.

Tabletki otrzymane sposobem według wynalazku charakteryzują się wysoką biodostępnością oraz stabilnością. Doustne dostarczanie do przewodu pokarmowego produktów w postaci tabletki zwiększa komfort i bezpieczeństwo spożywania przez pacjentów. Zastosowanie w składzie kompozycji głęboko eutektycznych rozpuszczalników umożliwia rozpuszczenie CBD w produkcie poprawiając tym samym jego biodostępność, a składniki zastosowane do syntezy mieszanin głęboko eutektycznych umożliwiają otrzymanie produktów smakowych. Zastosowanie rozpuszczalników głęboko eutektycznych eliminuje zastosowanie powszechnie stosowanych olejów przy zachowaniu wysokiej wchłanialności CBD. Kompozycje zawierają w sobie czysty związek CBD co umożliwia dokładne dawkowanie CBD, bez możliwości wprowadzenie do produktu ubocznych składników wchodzących w skład konopi.

Biodostępność CBD po podaniu doustnym w filmie według niniejszego wynalazku jest wysoka i przewidywalna. Film według wynalazku można dogodnie stosować w leczeniu zaburzeń psychoz lub zaburzeń lękowych w dziennych dawkach w łącznej ilości odpowiadającej 5–1000 mg CBD. Opracowana formulacja zwiększa stabilność CBD, wydłużając możliwość jego dawkowania do organizmów przy stosowaniu w leczeniu zaburzeń psychoz lub zaburzeń lękowych.

Przedmiot wynalazku ilustrują następujące przykłady.

Przykład 1

Otrzymanie tabletki z CBD, w pierwszym etapie polegało na odważeniu 500 mg kwasu cytrynowego, 800 mg sacharozy, 10 mg mentolu, 90 mg propandiolu oraz 600 mg izolatu CBD. Odważone materiały ucierano w moździerzu do uzyskaniu jednorodnej pasty przez 30 min. Po ujednorodnieniu próbki uformowano tabletkę. Zawartość CBD wynosiła 300 mg na 1 g gotowego produktu. Średni rozmiar cząstek w produkcie wynosił 88 nm.

Przykład 2

Otrzymanie tabletki z CBD, w pierwszym etapie polegało na odważeniu 1000 mg kwasu jabłkowego, 800 mg maltozy, 20 mg mentolu, 300 mg glikolu oraz 530 mg izolatu CBD. Odważone materiały homogenizowano w procesie mieszania w temperaturze 50°C przez 3 h do uzyskania jednorodnej mieszaniny. Po ujednorodnieniu próbki uformowano tabletkę. Zawartość CBD wynosiła 200 mg na 1 g gotowego produktu. Średni rozmiar cząstek w produkcie wynosił 90 nm.

Przykład 3

Otrzymanie tabletki z CBD, w pierwszym etapie polegało na odważeniu 500 mg kwasu mlekowego, 550 mg fruktozy, 20 mg mentolu, 130 mg propandiolu oraz 800 mg izolatu CBD. Odważone materiały ucierano w moździerzu do uzyskaniu jednorodnej pasty przez 60 min. Po ujednorodnieniu próbki uformowano tabletkę. Zawartość CBD wynosiła 400 mg na 1 g gotowego produktu. Średni rozmiar cząstek w produkcie wynosił 120 nm.

Przykład 4

Otrzymanie tabletki z CBD, w pierwszym etapie polegało na odważeniu 315 mg kwasu winowego, 200 mg proliny, 480 mg glukozy, 15 mg mentolu, 90 mg propandiolu oraz 275 mg izolatu CBD. Odważone materiały homogenizowano się w procesie mieszania w temperaturze od 60°C przez 2 h do uzyskaniu jednorodnej mieszaniny. Po ujednorodnieniu próbki uformowano tabletkę. Zawartość CBD wynosiła 200 mg na 1 g gotowego produktu. Średni rozmiar cząstek w produkcie wynosił 70 nm.

Przykład 5

Otrzymanie tabletki z CBD, w pierwszym etapie polegało na odważeniu 500 mg kwasu cytrynowego, 300 mg betainy, 550 mg sorbitolu, 25 mg mentolu, 125 mg propandiolu oraz 500 mg izolatu CBD. Odważone materiały ucierano w moździerzu do uzyskaniu jednorodnej pasty przez 120 min. Po ujednorodnieniu próbki uformowano tabletkę. Zawartość CBD wynosiła 250 mg na 1 g gotowego produktu. Średni rozmiar cząstek w produkcie wynosił 150 nm.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania doustnej tabletki zawierającej kannabidiol o nanometrycznym rozmiarze cząstki, **znamienny tym**, że przygotowuje się mieszaninę w postaci stałej kwasu karboksylowego lub aminokwasu z substancją słodzącą wybraną z grupy obejmującej sacharozę, sorbitol, glukozę, fruktozę, galaktozę, maltozę przy stosunku masowym od 1:06 do 1:1,6, a następnie dodaje się do niej propanodiol albo glikol polietylenowy albo kwas mlekowy oraz izolat CBD, gdzie stosunek masowy propanodiolu albo kwasu mlekowego albo glikolu polietylenowego do kwasu karboksylowego wynosi od 0,15 do 0,3, a izolatu CBD do kwasu karboksylowego od 1:1 do 2:1, całość homogenizuje się w procesie mieszania w temperaturze od 50 do 70°C przez 2 do 5 h albo w procesie ucierania mechanicznego przez 0,5 do 2 h, kompozycję po ujednorodnieniu tabletkuje się i pozostawia się do wyschnięcia.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do mieszaniny kwasu substancji słodzącej dodaje się mentol przy stosunku masowym mentolu do kwasu lub aminokwasu od 0,02:1 do 0,05.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do mieszaniny kwasu karboksylowego i substancji słodzącej dodaje się aminokwas albo chlorek choliny przy stosunku masowym aminokwasu albo chlorku choliny do kwasu 1:1.
4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że aminokwas jest wybrany z grupy obejmującej: prolinę, alaninę, glicynę, betainę.
5. Sposób według dowolnego z poprzedzających zastrz., **znamienny tym**, że kwas karboksylowy jest wybrany z grupy obejmującej: kwas cytrynowy, kwas maleinowy, kwas mlekowy, kwas winowy, kwas DL-jabłkowy.
6. Sposób według dowolnego z poprzedzających zastrz., **znamienny tym**, że tabletki powleka się co najmniej jedną substancją powlekającą wybraną z grupy obejmującej: karboksymetylocelulozę, metylocelulozę, hydroksypropylocelulozę, gumę guar, gumę arabską, żelatynę.