

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 245075 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **438097**

(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 9/70 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 47/10 (2017.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/42 (2017.01)

(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 doustnego filmu zawierającego kannabidiol

PL 245075 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania doustnego filmu zawierającego 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 swoim 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, wyłoczek lub do wstrzykiwań. Preparat nie zawiera oleju, nie zawiera triglicerydów lub mieszanych glicerydów. Doustna farmaceutyczna postać dawkowania lub formuacja 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 doustnego filmu zawierającego kannabidiol o nanometrycznym rozmiarze cząstki.

Sposób otrzymywania doustnego filmu zawierającego kannabidiol o nanometrycznym rozmiarze cząstki według wynalazku charakteryzuje się tym, że przygotowuje się roztwór wodny żelatyny albo gumy guar o stężeniu od 10 do 15% oraz roztwór izolatu kannabidiolu w propanodiolu albo w glikolu polietylenowym w stosunku masowym izolatu kannabidiolu do propanodiolu albo glikolu polietylenowego 1:1, po czym do roztworu żelatyny albo gumy guar dodaje się roztwór izolatu kannabidiolu przy stosunku masowym od 1:1 do 1,5:1, a następnie całość poddaje się działaniu ultradźwięków przez 5 do 15 min celem zdyspergowania, po czym gotową mieszaninę przenosi się do formy i pozostawia do zestalenia w temperaturze niższej albo równej 5°C.

Izolat kannabidiolu rozpuszcza się w temperaturze od 25 do 35°C.

Żelatynę albo gumę guar rozpuszcza się w temperaturze od 30 do 50°C.

Do roztworu żelatyny albo gumy guar dodaje się co najmniej jedną substancję słodzącą w ilości 50–200 mg/g gotowego produktu wybraną z grupy obejmującej: sorbitol, mannitol, izomalt, maltitol, laktitol, ksylitol, acesulfam K, aspartam, cyklaminy, sacharynę, sukralozę, glikozydy stewiolowe, glukozę, fruktozę, sacharozę.

Do roztworu żelatyny albo gumy guar dodaje się regulator kwasowości w ilości 50–200 mg/g gotowego produktu wybrany z grupy obejmującej kwas cytrynowy, kwas jabłkowy, kwas winowy, kwas mlekowy, kwas octowy. Do roztworu żelatyny albo gumy guar dodaje się mentol w ilości od 5 do 20 mg/g gotowego produktu.

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.

Filmy otrzymane sposobem według wynalazku charakteryzują się wysoką biodostępnością oraz stabilnością. Doustne dostarczanie do przewodu pokarmowego produktów w postaci filmu rozpuszczającego się pod językiem 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 wchłaniania CBD. Kompozycje zawierają w sobie czysty związek CBD co umożliwia dokładne dawkowanie CBD, bez możliwości wprowadzenia 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 formuła 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 filmu z CBD, w pierwszym etapie polegało na przygotowaniu roztworu CBD oraz 10% roztworu żelatyny. W tym celu 3 g żelatyny rozpuszczono w 27 cm³ wody dejonizowanej, a następnie roztwór podgrzano w 50°C do całkowitego rozpuszczenia się żelatyny. 10 g izolatu CBD rozpuszczono w 30°C w 10 g propandiolu. Następnie, do 30 g roztworu żelatyny dodano 20 g mieszaniny CBD-polialkohol, a mieszaninę poddano działaniu ultradźwięków przez 5 min celem jej zdyspergowania. Gotową mieszaninę przelano na płaską formę i pozostawiono do zestalenia w temperaturze 4°C. Otrzymano elastyczny film ulegający rozpadowi w kontakcie ze środowiskiem wodnym. Zawartość CBD wynosiła 200 mg na 1 g gotowego produktu. Średni rozmiar cząstek w produkcie wynosił około 2000 nm.

Przykład 2

Otrzymanie filmu z CBD, w pierwszym etapie polegało na przygotowaniu roztworu CBD oraz 15% roztworu gumy guar. W tym celu 4,5 g gumy guar rozpuszczono w 25,5 cm³ wody dejonizowanej, a następnie roztwór podgrzano w 50°C do całkowitego rozpuszczenia się gumy guar. 20 g izolatu CBD rozpuszczono w 30°C w 20 g propandiolu. Następnie do 10 g roztworu gumy guar dodano 40 g mieszaniny CBD-polialkohol, a mieszaninę poddano działaniu ultradźwięków przez 5 min celem jej zdyspergowania. Gotową mieszaninę przelano na płaską formę i pozostawiono do zestalenia w temperaturze 4°C. Zawartość CBD wynosiła 400 mg na 1 g gotowego produktu. Średni rozmiar cząstek w produkcie wynosił 820 nm.

Przykład 3

Otrzymanie filmu z CBD o kwaśnym smaku, w pierwszym etapie polegało na przygotowaniu roztworu CBD oraz 10% roztworu żelatyny. W tym celu 3 g żelatyny rozpuszczono w 27 cm³ wody dejonizowanej oraz dodano 5 g kwasu cytrynowego, a następnie roztwór podgrzano w 50°C do całkowitego rozpuszczenia się żelatyny. 10 g izolatu CBD rozpuszczono w 30°C w 10 g propandiolu. Następnie do 30 g roztworu żelatyny dodano 20 g mieszaniny CBD-polialkohol, a mieszaninę poddano działaniu ultradźwięków przez 5 min celem jej zdyspergowania. Gotową mieszaninę przelano na płaską formę i pozostawiono do zestalenia w temperaturze 4°C. Otrzymano elastyczny film ulegający rozpadowi w kontakcie ze środowiskiem wodnym. Zawartość CBD wynosiła 200 mg na 1 g gotowego produktu. Średni rozmiar cząstek w produkcie wynosił około 2000 nm.

Przykład 4

Otrzymanie filmu z CBD o słodkim smaku, w pierwszym etapie polegało na przygotowaniu roztworu CBD oraz 15% roztworu żelatyny. W tym celu 4,5 g żelatyny rozpuszczono w 25,5 cm³ wody dejonizowanej oraz dodano 5 g cyklaminy (E952), a następnie roztwór podgrzano w 40°C do całko-

witego rozpuszczenia się żelatyny. 5 g izolatu CBD rozpuszczono w 30°C w 5 g glikolu polietylenowym 400. Następnie do 30 g roztworu żelatyny dodano 10 g mieszaniny CBD-polialkohol, a mieszaninę poddano działaniu ultradźwięków przez 15 min celem jej zdyspersgowania. Gotową mieszaninę przelano na płaską formę i pozostawiono do zestalenia w temperaturze 3°C. Zawartość CBD wynosiła 125 mg na 1 g gotowego produktu. Średni rozmiar cząstek w produkcie wynosił 1100 nm.

Przykład 5

Otrzymanie filmu z CBD o słodkim smaku, w pierwszym etapie polegało na przygotowaniu roztworu CBD oraz 12% roztworu gumy guar. W tym celu 3 g gumy guar rozpuszczono w 22 cm³ wody dejonizowanej oraz dodano 5 g sukralozy (E955), a następnie roztwór podgrzano w 35°C do całkowitego rozpuszczenia się gumy guar. 15 g izolatu CBD rozpuszczono w 30°C w 15 g propandiolu. Następnie do 20 g roztworu gumy guar dodano 30 g mieszaniny CBD-polialkohol, a mieszaninę poddano działaniu ultradźwięków przez 10 min celem jej zdyspersgowania. Gotową mieszaninę przelano na płaską formę i pozostawiono do zestalenia w temperaturze 5°C. Zawartość CBD wynosiła 300 mg na 1 g gotowego produktu. Średni rozmiar cząstek w produkcie wynosił 550 nm.

Przykład 6

Otrzymanie filmu z CBD o słodkim smaku, w pierwszym etapie polegało na przygotowaniu roztworu CBD oraz 15% roztworu gumy guar. W tym celu 4,5 g gumy guar rozpuszczono w 25,5 cm³ wody dejonizowanej oraz dodano 10 g sacharozy, a następnie roztwór podgrzano w 50°C do całkowitego rozpuszczenia się gumy guar. 20 g izolatu CBD rozpuszczono w 30°C w 20 g propandiolu. Następnie do 10 g roztworu gumy guar dodano 40 g mieszaniny CBD-polialkohol, a mieszaninę poddano działaniu ultradźwięków przez 5 min celem jej zdyspersgowania. Gotową mieszaninę przelano na płaską formę i pozostawiono do zestalenia w temperaturze 4°C. Zawartość CBD wynosiła 400 mg na 1 g gotowego produktu. Średni rozmiar cząstek w produkcie wynosił 820 nm.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania doustnego filmu zawierającego kannabidiol o nanometrycznym rozmiarze cząstki, **znamienny tym**, że przygotowuje się roztwór wodny żelatyny albo gumy guar o stężeniu od 10 do 15% oraz roztwór izolatu kannabidiolu w propanodiolu albo w glikolu polietylenowym w stosunku masowym izolatu kannabidiolu do propanodiolu albo glikolu polietylenowego 1:1, po czym do roztworu żelatyny albo gumy guar dodaje się roztwór izolatu kannabidiolu przy stosunku masowym od 1:1 do 1,5:1, a następnie całość poddaje się działaniu ultradźwięków przez 5 do 15 min celem zdyspersgowania, po czym gotową mieszaninę przenosi się do formy i pozostawia do zestalenia w temperaturze niższej albo równej 5°C.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że izolat kannabidiolu rozpuszcza się w temperaturze od 25 do 35°C.
3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że roztwór żelatynę albo gumę guar rozpuszcza się w temperaturze od 30 do 50°C.
4. Sposób według zastrz. 1 albo 2 albo 3, **znamienny tym**, że do roztworu żelatyny albo gumy guar dodaje się co najmniej jedną substancję słodzącą w ilości 50–200 mg/g gotowego produktu.
5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że substancja słodząca jest wybrana z grupy obejmującej: sorbitol, mannitol, izomalt, maltitol, laktitol, ksylitol, acesulfam K, aspartam, cyklaminy, sacharynę, sukralozę, glikozydy stewiolowe, glukozę, fruktozę, sacharozę.
6. Sposób według dowolnego z poprzedzających zastrz., **znamienny tym**, że do roztworu żelatyny albo gumy guar dodaje się regulator kwasowości w ilości 50–200 mg/g gotowego produktu.
7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że regulator kwasowości jest wybrany z grupy obejmującej kwas cytrynowy, kwas jabłkowy, kwas winowy, kwas mlekowy, kwas octowy.
8. Sposób według dowolnego z poprzedzających zastrz., **znamienny tym**, że do roztworu żelatyny albo gumy guar dodaje się mentol w ilości od 5 do 20 mg/g gotowego produktu.