

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL 247269 B1

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **444442**

(22) Data zgłoszenia: **2023.04.17**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2024.10.21 BUP 43/2024**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2025.06.09 WUP 23/2025**

(51) MKP:

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

**AMORPHIS PHARMA DEVELOPMENT SPÓŁKA
Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ,
Katowice, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:

**JUSTYNA KNAPIK KOWALCZUK,
Świętochłowice, PL
MARIAN PALUCH, Imielin, PL
MARTYNA KUBAJCZYK, Komorów, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Małgorzata Matyka, Gdańsk, PL

(54) Tytuł:

**Amorficzna kompozycja zawierająca kannabidiol oraz melatoninę oraz sposób jej
otrzymywania**

PL 247269 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest jednorodna oraz wysoce fizycznie stabilna, zarówno w szkłe jak i cieczy przechłodzonej, amorficzna kompozycja farmaceutyczna zawierająca kannabidiol i melatoninę oraz sposób jej otrzymywania.

Kannabidiol (CBD) o nazwie chemicznej 2-[(1R,6R)-3-metylo-6-(prop-1-en-2-yl)cykloheks-2-en-1-yl]-5-pentylobenzeno-1,3-diol oraz wzorze strukturalnym zaprezentowanym na Fig. 1 to niepsychoaktywny związek terpenofenolowy ekstrahowany z rośliny *Cannabis sativa*. Substancja ta wykazuje obiecujące właściwości farmakologiczne, takie jak właściwości przeciwdrgawkowe, uspokajające, przeciwlękowe, przeciwpowietrzne, przeciwzapalne lub przeciwutleniające (Machado Bergamaschi, M., Helena Costa Queiroz, R., Waldo Zuardi, A., Alexandre, S., Crippa, J., 2011. Safety and Side Effects of Cannabidiol, a Cannabis sativa Constituent. *Curr. Drug Saf.* 6, 237–249. <https://doi.org/10.2174/157488611798280924>; Millar, S.A., Stone, N.L., Yates, A.S., O'Sullivan, S.E., 2018. A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans. *Front. Pharmacol.* 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01365>; Devinsky, O., Cilio, M.R., Cross, H., Fernandez-Ruiz, J., French, J., Hill, C., Katz, R., Di Marzo, V., Jutras-Aswad, D., Notcutt, W.G., Martinez-Orgado, J., Robson, P.J., Rohrback, B.G., Thiele, E., Whalley, B., Friedman, D., 2014. Epilepsy and Other Neuropsychiatric Disorders. *Epilepsia* 55, 791–802. <https://doi.org/10.1111/epi.Cannabidiol>). Pierwszy opis wyizolowania CBD z ekstraktu marihuany z dzikich konopi z Minnesoty został opisany w 1940 roku przez R. Adamsa, M. Hunta oraz J. H. Clarka – naukowców z Uniwersytetu w Illinois (R. Adams, M. Hunt, J. H. Clark, 1940, Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marihuana Extract of Minnesota Wild Hemp. I, *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 1, 196–200. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja01858a058>). Obecnie istnieje wiele różnych technik ekstrakcji CBD z rośliny konopi. Najbardziej powszechną metodą jest ekstrakcja z wykorzystaniem dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym, którą jako pierwszy opisał A. Muller w patencie CA 2424356 A1. Zgodnie z tą metodą konopie umieszcza się w komorze, która następnie wypełniana zostaje dwutlenkiem węgla. Pod wpływem ciśnienia w komorze dwutlenek węgla przechodzi w stan ciekły. Ciecz CO₂ „wchłania” oleje i aromaty konopi, czego efektem jest otrzymanie płynnego układu składającego się zarówno z dwutlenku węgla, jak i CBD. Układ ten jest kolejno pompowany do końcowej komory, w której dwutlenek węgla zamienia się w gaz (Al Ubeed HMS, Bhuyan DJ, Alsherbiny MA, Basu A, Vuong QV. A Comprehensive Review on the Techniques for Extraction of Bioactive Compounds from Medicinal Cannabis. *Molecules*. 2022 Jan 18;27(3):604. doi:10.3390/molecules27030604.). Pierwszy lek na bazie CBD, Epidiolex® będący przedmiotem patentu US9474726B2, został w 2018 roku zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (U.S. FDA) jako lipidowy roztwór doustny do leczenia napadów padaczkowych związanych z dwiema rzadkimi i ciężkimi postaciami padaczki – zespołem Lennox-Gastaut i zespołem Draveta (Newswire, G., Pharmaceuticals, G.W., Biosciences, G., 2018. EPIDIOLEX (cannabidiol) Oral Solution the First FDA-approved Plant-derived Cannabinoid Medicine – Now Available by Prescription in the U.S. | The Daily Marijuana Observer 1–3). Obecnie prowadzone są również badania kliniczne dotyczące zastosowania CBD w leczeniu choroby Parkinsona, choroby Leśniowskiego-Crohna, zespołu lęku społecznego i schizofrenii. Warto nadmienić, że CBD jest również szeroko stosowany jako suplement diety.

Melatonina (MEL) o nazwie chemicznej N-acetylo-5-metoksytryptamina oraz wzorze strukturalnym zaprezentowanym na Fig. 2. to organiczny związek chemiczny, będący pochodną tryptofanu. Substancja ta po raz pierwszy została wyizolowana oraz scharakteryzowana w 1958 roku przez A. B. Lerner z Uniwersytetu w Yale (A. B. Lerner, J. D. Case, Y. Takahashi, T. H. Lee, W. Mori, 1958, Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 10, 2587. <https://doi.org/10.1021/ja01543a060>). MEL u ssaków jest naturalnie produkowana w szyszynce – małym gruczole dokrewnym, wielkości ziarna ryżu, zlokalizowanym pomiędzy wzgórkami górnymi blaszki pokryw, do tyłu od tylnej ściany komory trzeciej, w zagłębieniu, pod blaszką czworaczą. Wydzielanie MEL z szyszynki wzrasta w ciemności i maleje podczas ekspozycji na światło, regulując w ten sposób rytmy okołodobowe kilku funkcji biologicznych, w tym cyklu snu i czuwania. MEL bierze również udział w regulacji nastroju, uczenia się i pamięci, aktywności immunologicznej, a także płodności i reprodukcji, wzrostu guzów oraz starzenia się (A. Brzezinski, 1997, Melatonin in Humans. *N Engl J Med*; 336:186–195. DOI:10.1056/NEJM199701163360306). Opisywana substancja, ze względu na zdolność wywołania senności i obniżania temperatury ciała podczas „dnia biologicznego” stosowana jest w leczeniu jet lags (tzn. zespołu nagłej zmiany strefy czasowej) oraz innego typu zaburzeń snu – w szczególności zaburzenia snu niewidomego bez czuwania i snu całodobowego (Srinivasan, V., Pandi-Perumal, S. R.,

Maestroni, G. J. M., Esquifino, A. I., Hardeland, R., & Cardinali, D. P. (2005). Role of melatonin in neurodegenerative diseases. *Neurotox. Res.*, 7, 293–318. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03033887>). Wykazano również, że MEL jest skuteczna w hamowaniu zjawisk neurodegeneracyjnych obserwowanych w eksperymentalnych modelach choroby Alzheimera, Parkinsona oraz udaru niedokrwinnego (Martín M, M Macias, J León, G Escames, H Khaldy and D Acuña-Castroviejo (2002) Melatonin increases the activity of the oxidative phosphorylation enzymes and the production of ATP in rat brain and liver mitochondria. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 34, 348–357., Martín M, M Macias, G Escames, RJ Reiter, MT Agapito, GG Ortiz and D Acuña-Castroviejo (2000b) Melatonin-induced increased activity of the respiratory chain complexes I and IV can prevent mitochondrial damage induced by ruthenium red in vivo. *J. Pineal Res.* 28, 242–248., Reyes Toso C, C Ricci, IR de Mignone, P Reyes, LM Linares, LE Albornoz, DP Cardinali and AA Zaninovich (2003) In vitro effect of melatonin on oxygen consumption in liver mitochondria of rats. *Neuroendocrinol. Lett.* 24, 341–344). Obecnie trwają również badania nad wieloma innymi zastosowaniami klinicznymi MEL. Podobnie jak CBD, MEL w ostatnich latach stała się bardzo popularna i szeroko stosowana jako suplement diety. W suplementacji najczęściej stosuje się ją jako chronobiotyki, a także w celu zapewnienia „zdrowego snu” (D. M. Minich, M. Henning, C. Darley, M. Fahoum, C. B. Schuler, J. Frame, Is Melatonin the “Next Vitamin D”? A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients* 2022, 14(19), 3934; <https://doi.org/10.3390/nu14193934>).

Obecnie na rynku istnieje wiele preparatów zawierających w swoim składzie CBD oraz MEL. Preparaty te mają w większości na celu poprawę efektywności snu, gdyż łączą w sobie efekt uspokajający przypisywany CBD oraz nasenny wynikający z zastosowania MEL. Warto jednak nadmienić, że zarówno CBD jak i MEL charakteryzują się bardzo niską biodostępnością po podaniu doustnym. Wartość biodostępności CBD, w zależności od źródła, waha się między 4 a 20% (Millar SA, Maguire RF, Yates AS, O'Sullivan SE. Towards Better Delivery of Cannabidiol (CBD). *Pharmaceuticals* (Basel). 2020, 13(9):219. doi: 10.3390/ph13090219, Mechoulam R., Parker L. A., Gallily R. (2002). Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *J. Clin. Pharmacol.* 42, 11S-19S. 10.1002/j.1552-4604.2002.tb05998.x), natomiast u MEL między 3 a 15% (DeMuro RL, Nafziger AN, Blask DE, Menhnick AM, Bertino JS Jr. The absolute bioavailability of oral melatonin. *J Clin Pharmacol.* 2000 Jul;40(7):781–4. doi: 10.1177/00912700022009422, Andersen LP, Werner MU, Rosenkilde MM, Harpsøe NG, Fuglsang H, Rosenberg J, Gögenur I. Pharmacokinetics of oral and intravenous melatonin in healthy volunteers. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016 Feb 19; 17:8. doi: 10.1186/s40360-016-0052-2). Wspomniana niska biodostępność opisywanych substancji związana jest z ich ograniczoną rozpuszczalnością w wodzie – zarówno CBD jak i MEL należą do II grupy substancji zgodnie z systemem klasyfikacji biofarmaceutycznej (BCS – ang. Biopharmaceutics Classification System), co oznacza, że charakteryzują się niską rozpuszczalnością w wodzie oraz wysoką przenikalnością przez błony biologiczne (Feng, W.; Qin, C.; Cipolla, E.; Lee, J.B.; Zgair, A.; Chu, Y.; Ortori, C.A.; Stocks, M.J.; Constantinescu, C.S.; Barrett, D.A.; Fischer, P.M.; Gershkovich, P. Inclusion of Medium-Chain Triglyceride in Lipid-Based Formulation of Cannabidiol Facilitates Micellar Solubilization In Vitro, but In Vivo Performance Remains Superior with Pure Sesame Oil Vehicle. *Pharmaceutics* 2021, 13,1349. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091349>, akellaropoulou A, Siamidi A, Vlachou M. Melatonin/Cyclodextrin Inclusion Complexes: A Review. *Molecules.* 2022 Jan 10;27(2):445. doi: 10.3390/molecules27020445).

Jedną ze znanych metod poprawy rozpuszczalności w wodzie substancji należących do II klasy BCS jest tworzenie z nimi kompozycji opartych na lipidach (LBF – ang. Lipid Based Formulation). Warto nadmienić, iż „lipidy” w LBF są dość obszerną, a jednocześnie luźno zdefiniowaną grupą niskocząsteczkowych związków organicznych. Dla przykładu „biologiczne lipidy”, zgodnie z podejściem D. M. Smalla, to także związki wyraźnie amfifilowe takie jak np. surfaktanty (Small, D.M. A classification of biologic lipids based upon their interaction in aqueous systems. *J Am Oil Chem Soc* 45, 108–119 (1968). <https://doi.org/10.1007/BF029.1.5334>). Inną i prawdopodobnie najpowszechniejszą klasyfikacją kompozycji typu LBF jest ta zaproponowana w 2006 roku przez C. W. Poutona (Pouton CW. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *Eur J Pharm Sci.* 2006;29(3-4):278–87). Opisany w powyższym akapicie problem z niską rozpuszczalnością w wodzie CBD oraz MEL jest jednym z ważniejszych powodów podawania ich w formulacjach bazujących na wykorzystaniu lipidów (D. Izgelov, A. Regev, A. J. Domb, A. Hoffman, Using the Absorption Cocktail Approach to Assess Differential Absorption Kinetics of Cannabidiol Administered in Lipid-Based Vehicles in Rats. *Molecular Pharmaceutics* 2020 17 (6), 1979–1986. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00141, W. Feng, C. Qin, Y. J. Chu, M. Berton, J. B.

Lee, A. Zgair, S. Bettonte, M. J. Stocks, C. S. Constantinescu, D. A. Barrett, P. M. Fischer, P. Gershkovich, Natural sesame oil is superior to pre-digested lipid formulations and purified triglycerides in promoting the intestinal lymphatic transport and systemic bioavailability of cannabidiol, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 162, 2021, 43–49). Przykłady takich formułacji są przedmiotem wielu patentów oraz zgłoszeń patentowych w tym AU 2021203013 A1, WO 2018/090022 A2 oraz US 2020/0037638 A1.

Warto nadmienić, iż innym równie znanym i efektywnym sposobem prowadzącym nawet do kilkunastokrotnej poprawy rozpuszczalności niemal nierozpuszczalnych w wodzie materiałów jest przekonwertowanie ich do bezpostaciowej tj. amorficznej formy (Hancock, B.C.; Parks, M. What is the True Solubility Advantage for Amorphous Pharmaceuticals? *Pharm. Res.* 2000, 17, 397–404; Craig, D.Q.; Royall, P.G.; Kett, V.L.; Hopton, M.L. The relevance of the amorphous state to pharmaceutical dosage forms: Glassy drugs and freeze-dried systems. *Int. J. Pharm.* 1999, 179, 179–207.). W przeciwieństwie do substancji krystalicznych, substancje w formie amorficznej nie posiadają dalekoosięgowego uporządkowania molekularnego. Wspomniany brak uporządkowania sprawia, że bezpostaciowe materiały posiadają wyższą energię wewnętrzną Gibbsa w porównaniu do swoich krystalicznych odpowiedników, co jest bezpośrednią przyczyną ich lepszej rozpuszczalności w wodzie, a tym samym i wyższej biodostępności (Paradkar AR, Chauhan B, Yamamura S, Pawar AP. Preparation and characterization of glassy celecoxib, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 29, 739 (2003); S.B. Murdande, M.J. Pikal, R.M. Shanker, R.H. Bogner, Solubility advantage of amorphous pharmaceuticals: II Application of quantitative thermodynamic relationship for prediction of solubility enhancement In structurally diverse insoluble pharmaceuticals, *Pharm Res*, 27, 12, 2704–2714, (2010)).

Zgodnie z wiedzą twórców niniejszego wynalazku wszystkie znane rozwiązania dotyczące kompozycji na bazie CBD i MEL dotyczą układów LBF. Istnieją doniesienia o otrzymaniu układów amorficznych zawierających w swoim składzie CBD, jak w publikacji WO 2020/234675 A1. Nie jest natomiast znana kompozycja, w której obydwie z wymienionych substancji są w formie amorficznej. Prawdopodobnie jednym z powodów trudności wynikających z amorfizacji takiego układu jest problem z termiczną dekompozycją CBD oraz MEL. Obecnie najbardziej zalecaną, gdyż niewymagającą zastosowania organicznych rozpuszczalników metodą produkcji amorficznych układów leczniczych jest ekstruzja na gorąco (HME – ang. Hot Melt Extrusion) (Leuner, C.; Dressman, J. Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000, 50 (1), 47–60, DOI: 10.1016/S0939-6411(00)00076-X, Crowley, M. M.; Zhang, F.; Repka, M. A.; Thumma, S.; Upadhye, S. B.; Battu, S. K.; McGinity, J. W.; Martin, C. Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2007, 33 (9), 909–926, DOI: 10.1080/03639040701498759). Technika ta składa się z trzech etapów: (i) podgrzania i uplastycznienia fizycznej mieszaniny zawierającej substancję leczniczą oraz termoplastyczny polimer wewnątrz wytłaczarki; (ii) tłoczenie stopionej kompozycji przez śruby ekstrudera; (iii) otrzymanie ekstrudatu lub filmów. (Repka, M. A.; Battu, S. K.; Upadhye, S. B.; Thumma, S.; Crowley, M. M.; Zhang, F.; Martin, C.; McGinity, J. W. Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part II. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2007, 33 (10), 1043–1057, DOI: 10.1080/03639040701525627, Sarode, A. L.; Sandhu, H.; Shah, N.; Malick, W.; Zia, H. Hot Melt Extrusion (HME) for Amorphous Solid Dispersions: Predictive Tools for Processing and Impact of drug–polymer Interactions on Supersaturation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013, 48 (3), 371–384, DOI: 10.1016/j.ejps.2012.12.012). Ponieważ znana z literatury temperatura topnienia CBD wynosi 340.5 K (Stinchcomb AL, Valiveti S, Hammell DC, Ramsey DR. Human skin permeation of Δ^8 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2004;56(3):291–297. DOI: 10.1211/0022357022791), a MEL mieści się w granicach 389.5, a 391 K (Mannino, G.; Pernici, C.; Serio, G.; Gentile, C.; Berteà, C.M. Melatonin and Phytomelatonin: Chemistry, Biosynthesis, Metabolism, Distribution and Bioactivity in Plants and Animals—An Overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 9996. <https://doi.org/10.3390/ijms22189996>), aby uzyskać, poprzez stapianie, binarnie amorficzną kompozycję CBD oraz MEL wymagane jest przegrzanie CBD o prawie 50 K. Nie tylko z tego punktu widzenia binarnie amorficzna kompozycja na bazie CBD oraz MEL potencjalnie jest niewykonalna. Innym termicznym ograniczeniem jest znana z literatury ogromna wrażliwość MEL na podwyższoną temperaturę – dowiedziono, że substancja ta ulega termicznej dekompozycji w temperaturach niższych od temperatury jej topnienia (T. Pranil, A. Moongngarm, P. Loy-pimai, Influence of pH, temperature, and light on the stability of melatonin in aqueous solutions and fruit juices. *Heliyon*. 2020 24;6(3):e03648. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03648, N. El Moussaoui, A. El Hassane, A. Bendriss, Melatonin Stability At Diferent Storage Conditions And During Theultrasound–Assisted Extraction (Uae), *International Journal of Current Research*, 7, 05,15526–15530, 2015,

<https://www.journalcra.com/sites/default/files/issue-pd.f/8717.pdf>). Kolejnym problemem przed jakim stoją amorficzne substancje lecznicze jest ich ograniczona fizyczna stabilność. Wyższa energia wewnętrzna układów amorficznych, która z jednej strony jest zaletą, gdyż wpływa na poprawę rozpuszczalności materiału, z drugiej strony sprawia, że taka substancja jest termodynamicznie niestabilna. Bezpostaciowy materiał dążąc do oddania nadmiaru swojej energii i tym samym osiągnięcia najniższego stanu energetycznego, prędzej lub później powraca do swojej krystalicznej formy, tracąc jednocześnie korzystne własności wynikające z nieuporządkowania (Knapik, J.; Wojnarowska, Z.; Grzybowska, K.; Hawelek, L.; Sawicki, W.; Włodarski, K.; Markowski, J.; Paluch, M. Physical Stability of the Amorphous Anticholesterol Agent (Ezetimibe): The Role of Molecular Mobility. *Mol. Pharmaceutics* 2014, 11 (11), 4280–4290, DOI: 10.1021/mp500498e, Szklarz, G.; Adrjanowicz, K.; Dulski, M.; Knapik, J.; Paluch, M. Dielectric Relaxation Study at Ambient and Elevated Pressure of the Modeled Lipophilic Drug Fenofibrate. *J. Phys. Chem. B* 2016, 120 (43), 11298–11306, DOI: 10.1021/acs.jpcc.6b08511). W związku z tym amorficzne materiały wymagają przeprowadzenia badań stabilności oraz niejednokrotnie znalezienia optymalnej metody ich stabilizacji (Schammé, B.; Couvrat, N.; Malpeli, P.; Dudognon, E.; Delbreilh, L.; Dupray, V.; Dargent, É.; Coquerel, G. Transformation of an Active Pharmaceutical Ingredient upon High-Energy Milling: A Process-Induced Disorder in Biotin. *Int. J. Pharm.* 2016, 499 (1–2), 67–73, DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.12.032). Istnieje jeszcze trzeci, dość poważny problem, z którym należy sobie poradzić próbując przygotować binarnie amorficzny układ na bazie CBD oraz MEL. Wspomniany problem wynika z faktu, że obydwa materiały posiadają przejście szkliste w temperaturach niższych od temperatury pokojowej tj. temperatury standardowego przechowywania produktów leczniczych (B. Blass, The Characterization of Cannabidiol Amorphous Solid Dispersions. 2019, A Thesis Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree Master of Science – Arizona State University, <https://core.ac.uk/download/200249927.pdf>. Jesionek, P., Hachuła, B., Heczko, D. et al. The impact of H/D exchange on the thermal and structural properties as well as high-pressure relaxation dynamics of melatonin. *Sci Rep* 12, 14324 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18478-0>). W związku z powyższym otrzymany, amorficzny układ CBD i MEL musiałby być ciekły (a dokładniej posiadać formę cieczy przechłodzonej) w temperaturze pokojowej. Brak formy stałej tj. szkła, z pewnością byłby kłopotliwy z punktu widzenia dalszego procesowania tego układu.

Twórcy niniejszego wynalazku poradzili sobie z opisanymi wyżej problemami. Po pierwsze twórcy odkryli, że CBD wraz z MEL jest w stanie tworzyć układ eutektyczny, co oznacza, że krystaliczna mieszanina tych substancji o koncentracji eutektyka topi się w temperaturze niższej od temperatur topnienia poszczególnych jej składników. Daje to możliwość topienia MEL w temperaturze o ponad 50 K niższej od temperatury jej topnienia. Diagram fazowy otrzymany z badań twórców niniejszego wynalazku prezentujący tworzenie eutektyka układu na bazie CBD i MEL zaprezentowano na Fig. 3. Fakt tworzenia układu eutektycznego pomiędzy CBD oraz MEL pośrednio rozwiązuje również problem ograniczonej fizycznej stabilności obydwu łączonych ze sobą substancji będących samodzielnie w formie amorficznej. Mianowicie, wielokrotnie wykazano, że kompozycja amorficzna o koncentracji eutektyka charakteryzuje się wyższą fizyczną stabilnością w porównaniu do zarówno czystych substancji jak i innych koncentracji tego układu (Kissi, E. O.; Khorami, K.; Rades, T. Determination of stable co-amorphous drug–drug ratios from the eutectic behavior of crystalline physical mixtures. *Pharmaceutics* 2019, 11, 628, DOI: 10.3390/pharmaceutics 11120628, J. Knapik-Kowalczyk, D. Kramarczyk, K. Jurkiewicz, K. Chmiel, M. Paluch, Ternary Eutectic Ezetimibe–Simvastatin–Fenofibrate System and the Physical Stability of Its Amorphous Form. *Mol. Pharmaceutics* 2021, 18, 9, 3588–3600. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00485>). Oczywiście takie założenie nie gwarantuje wysokiej fizycznej stabilności układu na bazie CBD oraz MEL. Jednakże długoterminowe badania fizycznej stabilności przeprowadzone przez twórców niniejszego wynalazku wykazały, że układy z zakresu od 1 do 19% nie wykazują tendencji do rekrystalizacji podczas przechowywania ich zarówno w $T = 298\text{ K}$ jak i $T = 358\text{ K}$ przez minimum 6 miesięcy. Z przeprowadzonych badań wynika również, że amorficzny układ eutektycznej kompozycji CBD i MEL charakteryzuje się temperaturą przejścia szklistego $T_g = 266\text{ K}$. Ponieważ temperatura ta, tak jak przewidywano, jest niższa od temperatury pokojowej, kompozycja ta w warunkach standardowego przechowywania leków przyjmuje formę płynną. Dlatego, w celu przesunięcia temperatury przejścia szklistego przywoływanego układu w kierunku wyższych temperatur (czyli innymi słowy otrzymania szklistej postaci kompozycji na bazie CBD oraz MEL), twórcy zastosowali antyplastyfikacyjny dodatek w postaci polimeru. Dodatkowymi zadaniami zastosowanej substancji pomocniczej w formie polimeru było: (i) poprawa fizycznej stabilności binarnie amorficznego układu CBD + MEL wynikająca ze spowol-

nienia dynamiki molekularnej tego układu oraz (ii) zwiększenie lepkości kompozycji do wartości umożliwiającej przeprowadzenie ekstruzji na gorąco dla $T > 323$ K. Wykazano, że do polimerów, które spełniają wszystkie powyższe wymogi należą: poliwinylpirolidon o strukturze przedstawionej na Fig. 4a, kopolimer winylpirolidon-octan winylu o strukturze przedstawionej na Fig. 4b, oraz octanobursztynian hydroksypropylometylocelulozy o strukturze przedstawionej na Fig. 4c. Warto nadmienić, że twórcy wykazali, że sposób, a dokładniej kolejność łączenia ze sobą poszczególnych elementów kompozycji ma kluczowe znaczenie dla otrzymania prawidłowego – wysoce fizycznie stabilnego, charakteryzującego się zarówno niską wartością temperatury topnienia, a jednocześnie wysoką wartością temperatury przejścia szklistego – produktu końcowego.

Celem niniejszego wynalazku było opracowanie wysoce fizycznie stabilnej, zarówno w szkłe jak i cieczy przechłodzonej, amorficznej kompozycji na bazie CBD oraz MEL oraz sposobu jej otrzymywania.

Istotę niniejszego wynalazku stanowi amorficzna kompozycja charakteryzująca się tym, że stanowi potrójnie amorficzny układ składający się z CBD (2-[(1R,6R)-3-metylo-6-(prop-1-en-2-yl)cykloheks-2-enyl]-5-pentylobenzeno-1,3-diol (Fig. 1), MEL (N-acetylo-5-metoksytryptamina ((Fig. 2) oraz polimeru w postaci albo, poliwinylpirolidonu ((Fig. 4a), albo kopolimeru winylpirolidon-octan winylu ((Fig. 4b), albo octanobursztynianu hydroksypropylometylocelulozy ((Fig. 4c), przy czym wagowa zawartość MEL w układzie CBD i MEL wynosi od 1 do 19%, co determinuje nie przekraczającą 340 K temperaturę topnienia układu, a udział polimeru w stosunku do układu CBD + MEL wynosi odpowiednio ≥ 40 , ≥ 45 , $\geq 80\%$ dla poliwinylpirolidonu, kopolimeru winylpirolidon-octan winylu oraz octanobursztynianu hydroksypropylometylocelulozy, co gwarantuje otrzymanie materiału posiadającego stałą formę.

Istotę wynalazku stanowi również wielostopniowy sposób otrzymywania wysoce fizycznie stabilnej zarówno w szkłe jak i cieczy przechłodzonej amorficznej kompozycji na bazie CBD oraz MEL polegający na tym, że w pierwszej kolejności łączy się krystaliczne substancje w postaci CBD oraz MEL, aż do uzyskania jednorodnej mieszaniny, drugi etap procesu polega na łączeniu uzyskanej binarnie krystalicznej kompozycji z jednym z wymienionych polimerów – poliwinylpirolidonem, kopolimerem winylpirolidonu i octanu winylu, octanobursztynianem hydroksypropylometylocelulozy – aż do uzyskania jednorodnej, potrójnej, mieszaniny, którą, w trzecim etapie prac, poddaje się witrifikacji, to znaczy stopieniu w temperaturze z przedziału od 320 K do temperatury degradacji układu, w czwartym etapie stopioną kompozycję poddaje się szybkiemu przechłodzeniu do temperatury poniżej punktu przejścia szklistego potrójnie amorficznego układu CBD + MEL + polimer (korzystnie temperatury pokojowej), przy czym wagowy stosunek MEL do w układzie CBD i MEL wynosi od 1 do 19%, natomiast udział polimeru w stosunku do układu CBD + MEL wynosi od 40 do 95% dla poliwinylpirolidonu, od 45 do 95% dla kopolimeru winylpirolidon-octan winylu oraz od 80 do 95% dla octanobursztynianu hydroksypropylometylocelulozy. Warto podkreślić, że w proponowanym układzie CBD pełni wiele funkcji. Z jednej strony jest to ważna z punktu widzenia kompozycji substancja wykazująca działanie lecznicze, z drugiej strony pełni rolę „topnika” MEL, kolejnym jej zadaniem jest zapewnienie wysokiej fizycznej stabilności amorficznej formy MEL.

MEL z kolei pełni rolę stabilizatora amorficznej formy CBD, a także jest składnikiem kompozycji wykazującym działanie lecznicze.

Polimer w układzie CBD + MEL + polimer odpowiada za utrzymanie układu w stałej formie, jego dodatkową stabilizację oraz zagwarantowanie, że układ będzie charakteryzował się wartością lepkości odpowiednią do dalszej jego produkcji.

Proces witrifikacji najkorzystniej prowadzi się w temperaturze, która z jednej strony będzie na tyle wysoka, że układ CBD + MEL będzie się szybko topić, a jednocześnie na tyle niska, żeby nawet po długim czasie przetrzymywania próbka była niezdegradowana.

Minimalny podany udział polimeru dobierano w taki sposób, aby gwarantował utrzymanie finalnej kompozycji w formie stałej i wynosi on odpowiednio 40% dla poliwinylpirolidonu, 45% dla kopolimeru winylpirolidon-octan winylu oraz 80% dla octanobursztynianu hydroksypropylometylocelulozy.

Korzystnie, etap przechłodzenia mieszaniny prowadzi się z prędkością chłodzenia od 1 do 100 K/min. Wolniejsze tempo chłodzenia może uniemożliwić pełną amorfizację próbki – podczas wolnego chłodzenia wzrasta niebezpieczeństwo re-krystalizacji zarówno CBD jak i MEL. Natomiast szybsze tempo chłodzenia (>100 K/min) jest technologicznie trudne do uzyskania.

Proces łączenia CBD, MEL oraz polimeru należy przeprowadzać dwuetapowo, tzn. najpierw należy łączyć CBD oraz MEL razem, a następnie uzyskaną mieszaninę łączy się z polimerem – sposób mieszania/łączenia może mieć ogromny wpływ na produkt końcowy.

Korzystnie, procesy łączenia CBD i MEL oraz układu CBD + MEL i polimeru przeprowadza się w mieszalniku, młynku, albo moździerzu (wybór narzędzia podyktowany jest ilością materiału).

Zaproponowana potrójnie amorficzna kompozycja CBD, MEL oraz polimeru jest innowacyjna nie tylko ze względu na jej wysoką fizyczną stabilność oraz lepszą w stosunku do ich krystalicznych odpowiedników rozpuszczalnością w wodzie. Ważną zaletą zaproponowanego układu jest wspólne – uspokajająco-nasenne – zastosowanie CBD i MEL. Jak wyżej przedstawiono obydwie użyte substancje w formulacjach LBF są obecnie szeroko stosowane zarówno w leczeniu problemów ze snem jak i w suplementach diety. Co więcej obecnie prowadzone są badania kliniczne osobno nad CBD oraz MEL i ich efektywności w leczeniu choroby Parkinsona. Stosując amorficzną formę takiego układu poprawia się jego właściwości fizykochemiczne oraz farmakodynamiczne. Dodatkowym atutem zaproponowanego rozwiązania – w wariantcie z udziałem polimeru w ilości odpowiednio $\geq 40\%$, $\geq 45\%$ oraz $\geq 80\%$ dla poliwinylpirolidonu, kopolimeru winylpirolidon-octan winylu oraz octanobursztynianu hydroksypropylometylocelulozy – jest fakt, że może być ono w ekonomiczny sposób produkowane przy pomocy technologii ekstruzji na gorąco.

Przedmiotem wynalazku jest potrójnie amorficzna kompozycja, która zawiera w swoim składzie trzy substancje w formie amorficznej: Kannabidol (CBD), Melatoninę (MEL) oraz polimer.

Kompozycja, gdzie wchodzący w jej skład binarny układ CBD oraz MEL, w krystalicznej formie tworzy mieszaninę eutektyczną.

Kompozycja, gdzie polimer jest wybrany z grupy: poliwinylpirolidon, kopolimer winylpirolidon-octan winylu, octanobursztynian hydroksypropylometylocelulozy.

Kompozycja, gdzie wagowa zawartość MEL w układzie CBD i MEL wynosi 1 do 19%.

Kompozycja, gdzie wagowa zawartość poliwinylpirolidonu w stosunku do układu CBD i MEL wynosi $\geq 40\%$.

Kompozycja, gdzie wagowa zawartość kopolimeru winylpirolidon-octan winylu w stosunku do układu CBD i MEL wynosi $\geq 45\%$.

Kompozycja, gdzie wagowa zawartość octanobursztynianu hydroksypropylometylocelulozy w stosunku do układu CBD i MEL wynosi $\geq 80\%$.

Kompozycja ma postać stałą.

Wielostopniowy sposób otrzymywania potrójnie amorficznej kompozycji zdefiniowanej powyżej, gdzie (i) krystaliczne substancje CBD oraz MEL w wagowym stosunku MEL w układzie CBD i MEL wynoszącym od 1 do 19%, łączy się, korzystnie miesza, aż do uzyskania jednolitej binarnej mieszaniny, do której kolejno

(ii) dodaje się polimer w postaci albo poliwinylpirolidonu w stosunku wagowym do układu CBD + MEL od 40 do 95%, albo kopolimeru winylpirolidon-octan winylu w stosunku wagowym do układu CBD + MEL od 45 do 95%, albo octanobursztynianu hydroksypropylometylocelulozy w stosunku wagowym do układu CBD + MEL od 80 do 95%, następnie potrójny układ łączy się, korzystnie miesza, aż do uzyskania jednorodnej mieszaniny, którą

(iii) poddaje się witrifikacji czyli stopieniu w temperaturze z przedziału od 320 K do temperatury degradacji układu, i następnie

(iv) szybko przechładza się do temperatury poniżej punktu przejścia szklanego potrójnie amorficznego układu CBD + MEL + polimer.

Sposób, gdzie temperatura etapu (iv) jest temperaturą pokojową.

Sposób, gdzie układ binarny oraz układ potrójny miesza się 15–20 minut, z przerwami po 5, 10, 15 minucie.

Kompozycja według wynalazku zawiera trzy substancje amorficzne, w tym dwie czynne (CBD oraz MEL) i jedną pomocniczą (albo poliwinylpirolidon, albo kopolimer winylpirolidonu i octanu winylu, albo octanobursztynian hydroksypropylometylocelulozy) charakteryzuje się następującymi zaletami:

- stosunkową niską wartością temperatury topienia umożliwiającą otrzymanie niezdegradowanej MEL w kompozycji;
- stosunkowo wysoką wartością temperatury przejścia szklanego gwarantującą otrzymanie stałego produktu;
- wysoką fizyczną stabilnością, nawet w warunkach podwyższonej temperatury – stabilność tą gwarantuje bliskość temperatury przejścia szklanego układu z temperaturą jego topienia;
- lepszą rozpuszczalnością w wodzie obu użytych substancji czynnych, co skutkuje wyższą biodostępnością tych materiałów, a tym samym i możliwością zastosowania ich w mniejszej ilości podczas produkcji produktu końcowego;

- łatwiejszą prasowalnością-tabletkowaniem, która pozwala stosowanie mniejszej ilości substancji pomocniczych w rdzeniu tabletki;
- odpowiednią lepkością gwarantującą możliwość zastosowania technologii ekstruzji na gorąco do produkcji takiego układu.

Kompozycja według wynalazku poddana została analizie fizykochemicznej mającej na celu (i) potwierdzenia jej amorficzności, (ii) określenia wartości temperatury jej topienia (badania te pozwoliły określić granice koncentracji CBD do MEL, aby otrzymany układ składał się z chemicznie czystej MEL), (iii) wyznaczenia wartości jej temperatury przejścia szklistego (badania te umożliwiły określić graniczną ilość zastosowanych polimerów – koncentracja gwarantująca utrzymanie formy stałej), (iv) zbadanie jej fizycznej stabilności zarówno w szkło jak i cieczy przechłodzonej. Wyniki najważniejszych analizy przedstawiono w poniższych przykładach wynalazku.

Opis figur:

Fig. 1 – przedstawia wzór strukturalny Kannabidiolu (CBD) o nazwie chemicznej 2-[(1R,6R)-3-metylo-6-(prop-1-en-2-yl)cykloheks-2-enyl]-5-pentylobenzeno-1,3-diol.

Fig. 2 – przedstawia wzór strukturalny Melatoniny (MEL) o nazwie chemicznej N-acetylo-5-metoksytryptamina.

Fig. 3 – przedstawia diagram fazowy otrzymany z badań twórców niniejszego wynalazku prezentujący tworzenie eutektyka układu na bazie CBD i MEL.

Fig. 4a – przedstawia strukturę poliwinylolipirolidonu.

Fig. 4b – przedstawia strukturę kopolimeru winylolipirolidon-octanu winylu.

Fig. 4c – przedstawia strukturę octanobursztynianu hydroksypropylometylocelulozy.

Fig. 5 – przedstawia termogramy DSC potrójnego układu na bazie krystalicznych CBD i MEL oraz amorficznego polimeru, które mierzono z prędkością grzania 10 K/min.

Fig. 6 – przedstawia termogramy DSC potrójnie amorficznych układów na bazie CBD i MEL, które również zarejestrowano podczas podgrzewania próbki z prędkością 10 K/min.

Fig. 7 – przedstawia termogramy DSC potrójnego układu na bazie krystalicznych CBD i MEL oraz amorficznego polimeru, które mierzono z prędkością grzania 10 K/min.

Fig. 8 – przedstawia termogramy DSC potrójnie amorficznych układów na bazie CBD i MEL, które również zarejestrowano podczas podgrzewania próbki z prędkością 10 K/min.

Fig. 9 – przedstawia termogramy DSC potrójnego układu na bazie krystalicznych CBD i MEL oraz amorficznego polimeru, które mierzono z prędkością grzania 10 K/min.

Fig. 10 – przedstawia termogramy DSC potrójnie amorficznych układów na bazie CBD i MEL, które również zarejestrowano podczas podgrzewania próbki z prędkością 10 K/min.

Fig. 11 – przedstawia termogramy DSC potrójnego układu na bazie krystalicznych CBD i MEL oraz amorficznego polimeru, które mierzono z prędkością grzania 10 K/min.

Fig. 12 – przedstawia termogramy DSC potrójnie amorficznych układów na bazie CBD i MEL, które również zarejestrowano podczas podgrzewania próbki z prędkością 10 K/min.

Fig. 13 – przedstawia termogramy DSC potrójnego układu na bazie krystalicznych CBD i MEL oraz amorficznego polimeru, które mierzono z prędkością grzania 10 K/min.

Fig. 14 – przedstawia termogramy DSC potrójnie amorficznych układów na bazie CBD i MEL, które również zarejestrowano podczas podgrzewania próbki z prędkością 10 K/min.

Fig. 15 – przedstawia termogramy DSC potrójnego układu na bazie krystalicznych CBD i MEL oraz amorficznego polimeru, które mierzono z prędkością grzania 10 K/min.

Wynalazek ilustrują następujące przykłady wykonania, niestanowiące jego ograniczenia.

Przedmiot wynalazku został bliżej objaśniony na poniższych przykładach przedstawionych na Fig. 5 do Fig. 14. oraz kontr-przykładzie przedstawionym na Fig. 15. Na Fig. 5., 7., 9., 11., 13. oraz 15 przedstawiono termogramy DSC potrójnego układu na bazie krystalicznych CBD i MEL oraz amorficznego polimeru, które mierzono z prędkością grzania 10 K/min. Termogramy te pozwalają porównać temperaturę topnienia przygotowanego układu do temperatury topnienia jego czystych składników (tj. CBD oraz MEL, które zgodnie z danymi literaturowymi wynoszą odpowiedni 341 i 390 K). Fig. 6., 8., 10., 12. oraz 14. przedstawiają termogramy DSC potrójnie amorficznych układów na bazie CBD i MEL, które również zarejestrowano podczas podgrzewania próbki z prędkością 10 K/min. Termogramy te pozwalają porównać temperaturę przejścia szklistego przygotowanego układu do temperatury przejścia szklistego czystych jej składników (tj. CBD oraz MEL, które zgodnie z danymi literaturowymi wynoszą odpowiednio: 261 i 284 K).

PRZYKŁAD 1.

Amorficzna kompozycja stanowiąca mieszaninę (CBD + 15% MEL) + 50% kopolimeru winylopirolidonu i octanu winylu.

Krystaliczny CBD w ilości 26,25 g dodano do 3,75 g krystalicznej MEL. Odpowiednio odważone substancje, które pierwotnie były w postaci proszku intensywnie mieszano w wytrząsarce 3D Turbula firmy WAB. Proces ten trwał 15 min, przy czym po 5, a do 10 min zatrzymano pracę miksera. Do tak otrzymanej jednorodnej mieszaniny krystalicznego CBD, oraz krystalicznej MEL kolejno dodano 25 g kopolimeru winylopirolidonu i octanu winylu (5:6) dostępnego handlowo pod nazwą Kollidon VA64. Odważony potrójny układ po raz kolejny mieszano w wytrząsarce przez kolejne 15 min (po 5 minucie na 5 min przerywano proces mieszania). Otrzymaną jednorodną potrójną mieszaninę zawierającą krystaliczne CBD oraz MEL oraz amorficzny polimer poddano procesowi witrifikacji polegającej na stopieniu materiału w $T = 358\text{ K}$ oraz jego szybkiemu przechłodzeniu do temperatury pokojowej. Proces ten prowadzono z wykorzystaniem ekstrudera dwuśrubowego firmy Zamak Merkator. W efekcie otrzymano fizycznie stabilną, potrójnie amorficzną kompozycję na bazie CBD oraz MEL. Badania fizykochemiczne tak otrzymanej kompozycji pokazały, że:

- próbka zawierająca w swoim składzie amorficzny CBD, amorficzną MEL oraz kopolimer winylopirolidonu i octanu winylu w stosunku procentowym 42,5% : 7,5% : 50% jest w pełni amorficzna jak dowodzi zaprezentowany na Fig. 6 termogram DSC. W porównaniu do układu zawierającego krystaliczny CBD i krystaliczną MEL, którego termogram DSC przedstawiono na Fig. 5. układ potrójnie amorficzny nie posiada charakterystycznego do procesu topnienia endotermicznego pikę;
- temperatura zeszklenia otrzymanej, potrójnie amorficznej, kompozycji na bazie CBD i MEL równa jest 326 K, gdy podgrzewa się ją z tempem grzania równym 10 K/min; Fig. 5–6.

PRZYKŁAD 2.

Amorficzna kompozycja stanowiąca mieszaninę (CBD + 4,7% MEL) + 60% kopolimeru winylopirolidonu i octanu winylu.

Krystaliczny CBD w ilości 19,06 g dodano do 0,94 g krystalicznej MEL. Odpowiednio odważone substancje, które pierwotnie były w postaci proszku intensywnie mieszano w wytrząsarce 3D Turbula firmy WAB. Proces ten trwał 15 min, przy czym po 5, a do 10 min zatrzymano pracę miksera. Do tak otrzymanej jednorodnej mieszaniny krystalicznego CBD, oraz krystalicznej MEL kolejno dodano 30 g kopolimeru winylopirolidonu i octanu winylu (5:6) dostępnego handlowo pod nazwą Kollidon VA64. Odważony potrójny układ po raz kolejny mieszano w wytrząsarce przez kolejne 15 min (po 5 minucie na 5 min przerywano proces mieszania). Otrzymaną jednorodną potrójną mieszaninę zawierającą krystaliczne CBD oraz MEL oraz amorficzny polimer poddano procesowi witrifikacji polegającej na stopieniu materiału w $T = 353\text{ K}$ oraz jego szybkiemu przechłodzeniu do temperatury pokojowej. Proces ten prowadzono z wykorzystaniem ekstrudera dwuśrubowego firmy Zamak Merkator. W efekcie otrzymano fizycznie stabilną, potrójnie amorficzną kompozycję na bazie CBD oraz MEL. Badania fizykochemiczne tak otrzymanej kompozycji pokazały, że:

- próbka zawierająca w swoim składzie amorficzny CBD, amorficzną MEL oraz kopolimer winylopirolidonu i octanu winylu w stosunku procentowym 38,12% : 1,88% : 60% jest w pełni amorficzna jak dowodzi zaprezentowany na Fig. 8 termogram DSC. W porównaniu do układu zawierającego krystaliczny CBD i krystaliczną MEL, którego termogram DSC przedstawiono na Fig. 7 układ potrójnie amorficzny nie posiada charakterystycznego do procesu topnienia endo termicznego pikę;
- temperatura zeszklenia otrzymanej, potrójnie amorficznej, kompozycji na bazie CBD i MEL równa jest 335 K, gdy podgrzewa się ją z tempem grzania równym 10 K/min; Fig. 7–8.

PRZYKŁAD 3.

Amorficzna kompozycja stanowiąca mieszaninę (CBD + 19% MEL) + 50% kopolimeru winylopirolidonu i octanu winylu.

Krystaliczny CBD w ilości 810 mg dodano do 190 mg krystalicznej MEL. Odpowiednio odważone substancje, które pierwotnie były w postaci proszku intensywnie mieszano ucierając w moździerzu agatowym. Proces ten trwał 20 min. Po piątej, dziesiątej i piętnastej minucie efektywnego mieszania przerywano ten proces w celu zebrania materiału z brzegów moździerza. Do tak otrzymanej jednorodnej mieszaniny krystalicznego CBD, oraz krystalicznej MEL dodano 1 g kopolimeru winylopirolidonu i octanu winylu (5:6) dostępnego handlowo pod nazwą Kollidon VA64. Odważony potrójny układ po raz kolejny mieszano ucierając w moździerzu agatowym. Proces ten była analogiczny do poprzedniego tzn. trwał 20 min, przy czym po piątej, dziesiątej oraz piętnastej minucie efektywnego mieszania przerywano

proces w celu zebrania materiału z brzegów moździerza. Otrzymaną jednorodną potrójną mieszaninę zawierającą krystaliczne CBD oraz MEL oraz amorficzny polimer poddano procesowi witrifikacji. Proces ten polegał na podgrzaniu materiału w $T = 358\text{ K}$ za pomocą grzałki Schott CAT M 17.5, przetrzymywaniu próbki przez niecałą minutę w podanej temperaturze, aż do momentu uzyskania jednorodnej, transparentnej (przezroczystej) cieczy, następnie schłodzeniu uprzednio stopionej substancji do temperatury pokojowej. W efekcie otrzymano fizycznie stabilną, potrójnie amorficzną kompozycję na bazie CBD oraz MEL. Badania fizykochemiczne tak otrzymanej kompozycji pokazały, że:

- próbka zawierająca w swoim składzie amorficzny CBD, amorficzną MEL oraz kopolimer winylopirolidonu i octanu winylu w stosunku procentowym 40,5% : 9,5% : 50% jest w pełni amorficzna jak dowodzi zaprezentowany Fig. 10 termogram DSC. W porównaniu do układu zawierającego krystaliczny CBD i krystaliczną MEL, którego termogram DSC przedstawiono na Fig. 9 układ potrójnie amorficzny nie posiada charakterystycznego do procesu topnienia endo termicznego pików;
- temperatura zeszklenia otrzymanej, potrójnie amorficznej, kompozycji na bazie CBD i MEL równa jest 327 K, gdy podgrzewa się ją z tempem grzania równym 10 K/min; Fig. 9–10.

PRZYKŁAD 4.

Amorficzna kompozycja stanowiąca mieszaninę (CBD + 14,3% MEL) + 40% poliwinylpirolidon.

Krystaliczny CBD w ilości 857 mg dodano do 143 mg krystalicznej MEL. Odpowiednio odważone substancje, które pierwotnie były w postaci proszku intensywnie mieszano ucierając w moździerzu agatowym. Proces ten trwał 15 min. Po piątej i dziesiątej minucie efektywnego mieszania przerywano ten proces w celu zebrania materiału z brzegów moździerza. Do tak otrzymanej jednorodnej mieszaniny krystalicznego CBD, oraz krystalicznej MEL dodano 667 g poliwinylpirolidonu dostępnego handlowo pod nazwą Kollidon 30. Odważony potrójny układ po raz kolejny mieszano ucierając w moździerzu agatowym. Proces ten była analogiczny do poprzedniego tzn. trwał 15 min, przy czym po piątej i dziesiątej minucie efektywnego mieszania przerywano proces w celu zebrania materiału z brzegów moździerza. Otrzymaną jednorodną potrójną mieszaninę zawierającą krystaliczne CBD oraz MEL oraz amorficzny polimer poddano procesowi witrifikacji. Proces ten polegał na podgrzaniu materiału w $T = 353\text{ K}$ za pomocą grzałki Schott CAT M 17.5, przetrzymywaniu próbki przez niecałą minutę w podanej temperaturze, aż do momentu uzyskania jednorodnej, transparentnej (przezroczystej) cieczy, następnie schłodzeniu uprzednio stopionej substancji do temperatury pokojowej. W efekcie otrzymano fizycznie stabilną, potrójnie amorficzną kompozycję na bazie CBD oraz MEL. Badania fizykochemiczne tak otrzymanej kompozycji pokazały, że:

- próbka zawierająca w swoim składzie amorficzny CBD, amorficzną MEL oraz poliwinylpirolidon w stosunku procentowym 51,4% : 8,6% : 40% jest w pełni amorficzna jak dowodzi zaprezentowany Fig. 12 termogram DSC. W porównaniu do układu zawierającego krystaliczny CBD i krystaliczną MEL, którego termogram DSC przedstawiono na Fig. 11 układ potrójnie amorficzny nie posiada charakterystycznego do procesu topnienia endotermicznego pików;
- temperatura zeszklenia otrzymanej, potrójnie amorficznej, kompozycji na bazie CBD i MEL równa jest 321 K, gdy podgrzewa się ją z tempem grzania równym 10 K/min; Fig. 11–12.

PRZYKŁAD 5.

Amorficzna kompozycja stanowiąca mieszaninę (CBD + 14,3% MEL) + 80% octanobursztynian hydroksypropylometylcelulozy.

Krystaliczny CBD w ilości 857 mg dodano do 143 mg krystalicznej MEL. Odpowiednio odważone substancje, które pierwotnie były w postaci proszku intensywnie mieszano ucierając w moździerzu agatowym. Proces ten trwał 15 min. Po piątej i dziesiątej minucie efektywnego mieszania przerywano ten proces w celu zebrania materiału z brzegów moździerza. Do tak otrzymanej jednorodnej mieszaniny krystalicznego CBD, oraz krystalicznej MEL dodano 4 g octanobursztynianu hydroksypropylometylcelulozy dostępnego handlowo pod nazwą Affinisol HPMC HME. Odważony potrójny układ po raz kolejny mieszano ucierając w moździerzu agatowym. Proces ten była analogiczny do poprzedniego tzn. trwał 15 min, przy czym po piątej i dziesiątej minucie efektywnego mieszania przerywano proces w celu zebrania materiału z brzegów moździerza. Otrzymaną jednorodną potrójną mieszaninę zawierającą krystaliczne CBD oraz MEL oraz amorficzny polimer poddano procesowi witrifikacji. Proces ten polegał na podgrzaniu materiału w $T = 363\text{ K}$ za pomocą grzałki Schott CAT M 17.5, przetrzymywaniu próbki przez niecałą minutę w podanej temperaturze, aż do momentu uzyskania jednorodnej, transparentnej (przezroczystej) cieczy, następnie schłodzeniu uprzednio stopionej substancji do temperatury pokojowej.

W efekcie otrzymano fizycznie stabilną, potrójnie amorficzną kompozycję na bazie CBD oraz MEL. Badania fizykochemiczne tak otrzymanej kompozycji pokazały, że:

- próbka zawierająca w swoim składzie amorficzny CBD, amorficzną MEL oraz octanobursztynianu hydroksypropylometylocelulozy w stosunku procentowym 17,14% : 2,86% : 80% jest w pełni amorficzna jak dowodzi zaprezentowany Fig. 14 termogram DSC. W porównaniu do układu zawierającego krystaliczny CBD i krystaliczną MEL, którego termogram DSC przedstawiono na Fig. 13 układ potrójnie amorficzny nie posiada charakterystycznego do procesu topnienia endotermicznego pikę;
- temperatura zeszklenia otrzymanej, potrójnie amorficznej, kompozycji na bazie CBD i MEL równa jest 318 K, gdy podgrzewa się ją z tempem grzania równym 10 K/min; Fig. 13–14.

PRZYKŁAD 6 (KONTR PRZYKŁAD):

Amorficzna kompozycja stanowiąca mieszaninę (CBD + 50% MEL) + 50% kopolimeru winylopirolidonu i octanu winylu.

Krystaliczny CBD w ilości 50 mg dodano do 50 mg krystalicznej MEL. Odpowiednio odważone substancje, które pierwotnie były w postaci proszku intensywnie mieszano ucierając w moździerzu agatowym. Proces ten trwał 15 min. Po piątej i dziesiątej minucie efektywnego mieszania przerywano ten proces w celu zebrania materiału z brzegów moździerza. Do tak otrzymanej jednorodnej mieszaniny krystalicznego CBD, oraz krystalicznej MEL dodano 100 mg kopolimeru winylopirolidonu i octanu winylu dostępnego handlowo pod nazwą Kollidon VA64. Odważony potrójny układ po raz kolejny mieszano ucierając w moździerzu agatowym. Proces ten była analogiczny do poprzedniego tzn. trwał 15 min, przy czym po piątej i dziesiątej minucie efektywnego mieszania przerywano proces w celu zebrania materiału z brzegów moździerza. Otrzymaną jednorodną potrójną mieszaninę zawierającą krystaliczne CBD oraz MEL oraz amorficzny polimer poddano procesowi witrifikacji. Proces ten polegał na podgrzaniu materiału w $T = 398\text{ K}$ za pomocą grzałki Schott CAT M 17,5, przetrzymywaniu próbki przez niecałą minutę w podanej temperaturze, aż do momentu uzyskania cieczy, następnie schłodzeniu uprzednio stopionej substancji do temperatury pokojowej. W trakcie procesu topienia obserwowano znaczą zmianę koloru próbki wynikającą z jej termicznej degradacji. Fig. 15 przedstawia termogram DSC potrójnego układu zawierającego krystaliczny CBD i krystaliczną MEL, który dowodzi, że w celu kompletnego stopienia krystalicznych składników tego układu należy podgrzać kompozycję do min. 380 K, co, przez termiczną dekompozycję jej składników, uniemożliwia przygotowanie w opisany sposób jej niezanieczyszczonej produktami rozkładu, amorficznej formy.

Zastrzeżenia patentowe

1. Potrójnie amorficzna kompozycja, **znamienna tym**, że zawiera w swoim składzie trzy substancje w formie amorficznej: Kannabidiol (CBD), Melatoninę (MEL) oraz polimer.
2. Kompozycja według zastrz. 1, **znamienna tym**, że wchodzący w jej skład binarny układ CBD oraz MEL, w krystalicznej formie tworzy mieszaninę eutektyczną.
3. Kompozycja według zastrz. 1, **znamienna tym**, że polimer jest wybrany z grupy: poliwinylpirolidon, kopolimer winylopirolidon-octan winylu, octanobursztynian hydroksypropylometylocelulozy.
4. Kompozycja według zastrz. 1, **znamienna tym**, że wagowa zawartość MEL w układzie CBD i MEL wynosi 1 do 19%.
5. Kompozycja według zastrz. 1, **znamienna tym**, że wagowa zawartość poliwinylpirolidonu w stosunku do układu CBD i MEL wynosi $\geq 40\%$.
6. Kompozycja według zastrz. 1, **znamienna tym**, że wagowa zawartość kopolimeru winylopirolidon-octan winylu w stosunku do układu CBD i MEL wynosi $\geq 45\%$.
7. Kompozycja według zastrz. 1, **znamienna tym**, że wagowa zawartość octanobursztynianu hydroksypropylometylocelulozy w stosunku do układu CBD i MEL wynosi $\geq 80\%$.
8. Kompozycja według zastrz. 1, **znamienna tym**, że kompozycja ma postać stałą.
9. Wielostopniowy sposób otrzymywania potrójnie amorficznej kompozycji zdefiniowanej w zastrzeżeniu 1, **znamienny tym**, że (i) krystaliczne substancje CBD oraz MEL w wagowym stosunku MEL w układzie CBD i MEL wynoszącym od 1 do 19%, łączy się, korzystnie miesza, aż do uzyskania jednolitej binarnej mieszaniny, do której kolejno

- (ii) dodaje się polimer w postaci albo poliwinylpirolidonu w stosunku wagowym do układu CBD + MEL od 40 do 95%, albo kopolimeru winylpirolidon-octan winylu w stosunku wagowym do układu CBD + MEL od 45 do 95%, albo octanobursztynianu hydroksypropylometylocelulozy w stosunku wagowym do układu CBD + MEL od 80 do 95%, następnie potrójny układ łączy się, korzystnie miesza, aż do uzyskania jednorodnej mieszaniny, którą
- (iii) poddaje się witrifikacji czyli stopieniu w temperaturze z przedziału od 320 K do temperatury degradacji układu, i następnie
- (iv) szybko przechładza się do temperatury poniżej punktu przejścia szklanego potrójnie amorficznego układu CBD + MEL + polimer,
10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że temperatura etapu (iv) jest temperaturą pokojową.
11. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że układ binarny oraz układ potrójny miesza się 15–20 minut, z przerwami po 5, 10, 15 minucie.

Rysunki

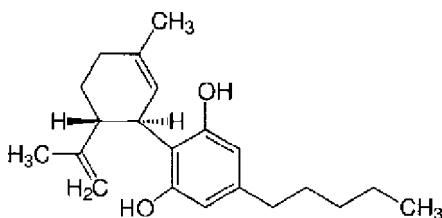


Fig. 1.

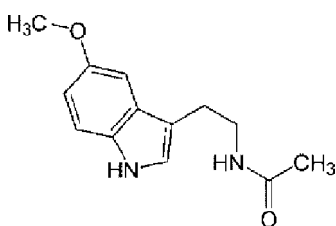


Fig. 2.

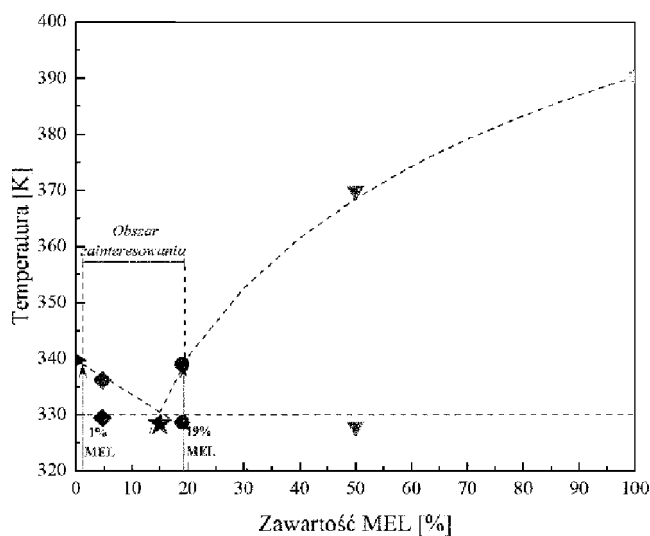


Fig. 3.

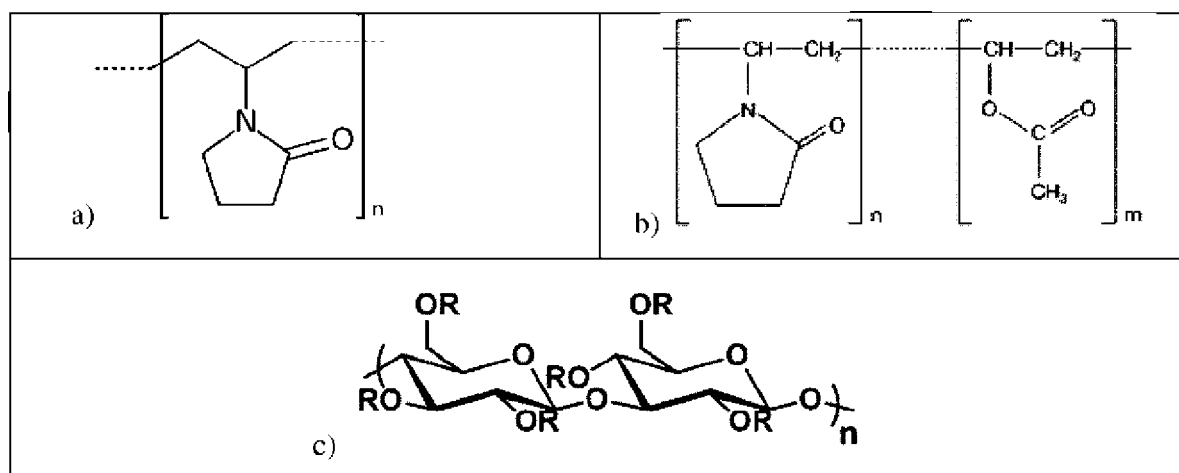


Fig. 4.

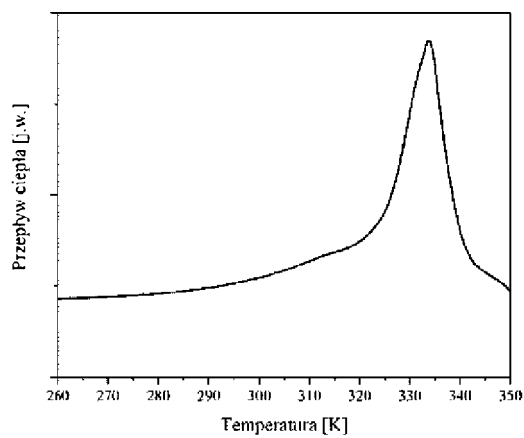


Fig. 5.

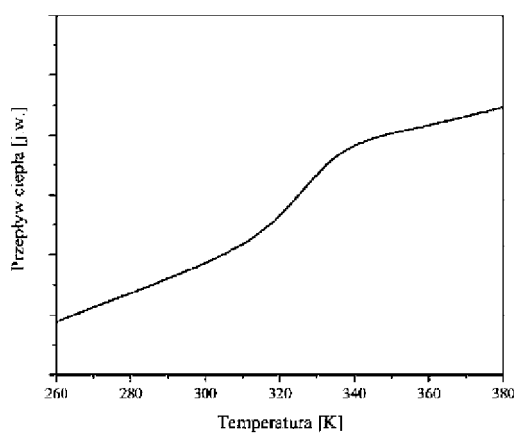


Fig. 6.

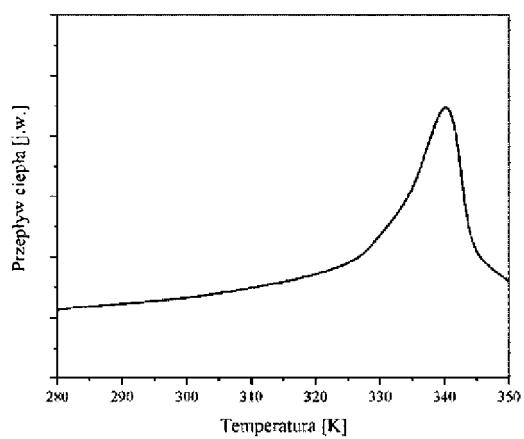


Fig. 7.

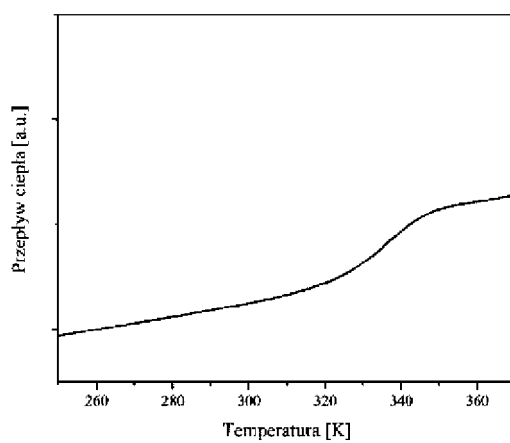


Fig. 8.

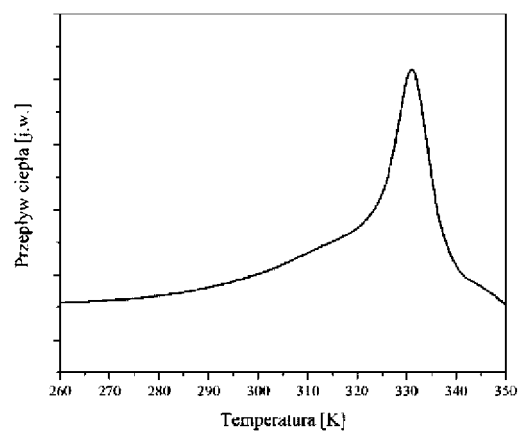


Fig. 9.

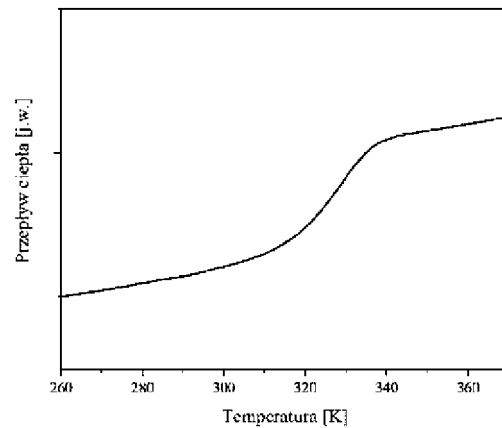


Fig. 10.

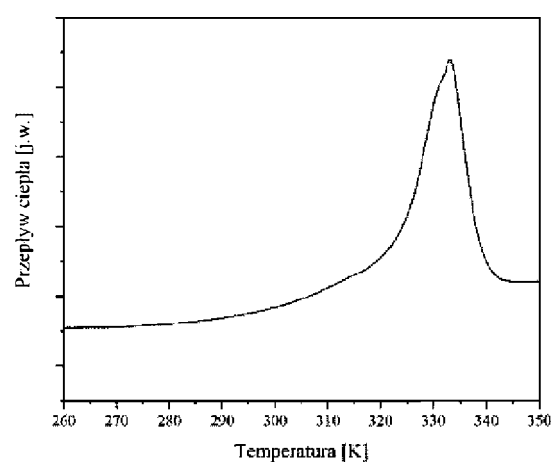


Fig. 11.

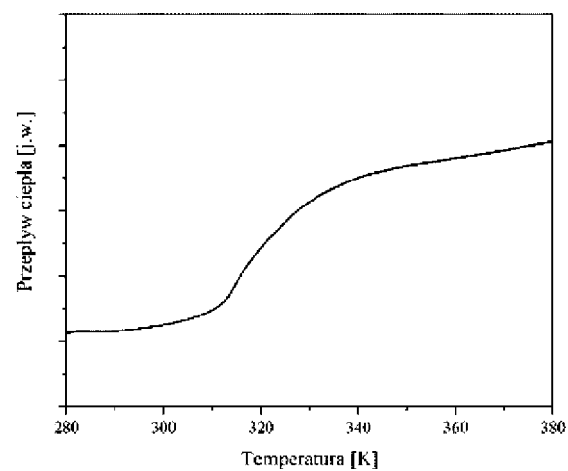


Fig. 12.

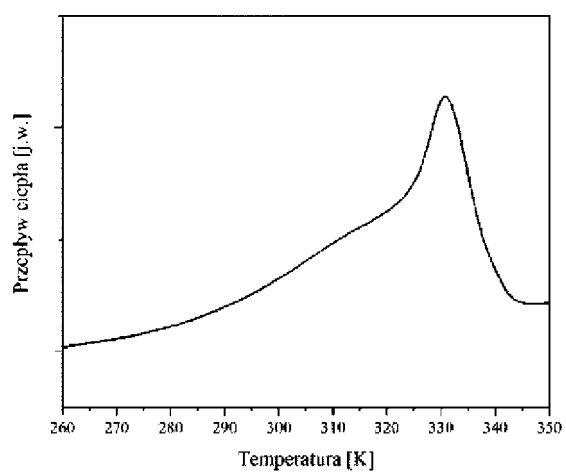


Fig. 13.

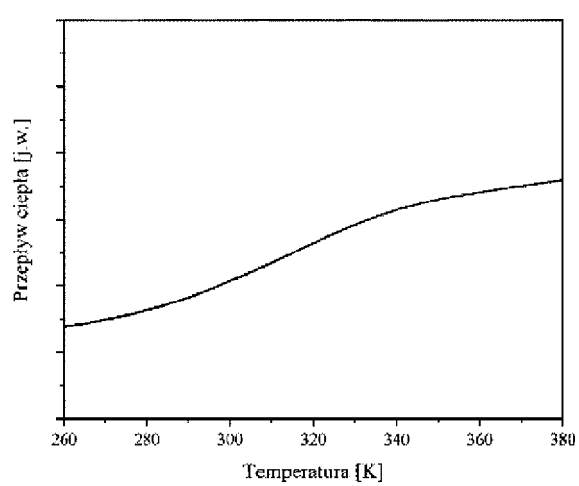


Fig. 14.

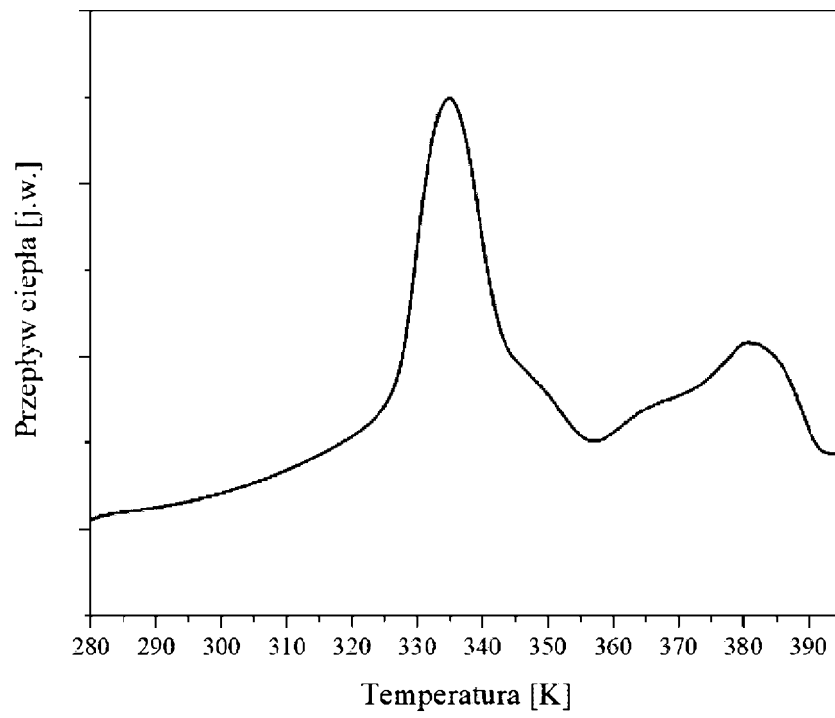


Fig.15