

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 2458

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.02.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.02.2001 30.03.2001
05.04.2001 11.05.2001
07.09.2001 12.09.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/0103638 2001/280044 2001/827158
2001/0111597 2001/0121715 2001/951022**

(33) Země priority: **GB US US GB GB US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.11.2003**
(Věstník č. 11/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/GB02/00620**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/064109**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/352

A 61 K 35/78

A 61 K 9/00

A 61 P 39/00

(71) Přihlašovatel:

GW PHARMA LIMITED, Salisbury, GB;

(72) Původce:

Whittle Brian, Hornsea, GB;

Guy Geoffrey, Dorchester, GB;

(74) Zástupce:

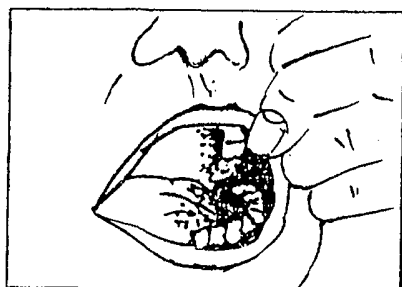
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutické formulace

(57) Anotace:

Řešení se týká farmaceutických formulací pro použití při podání lipofilních léčiv povrchy sliznic. Řešení zejména poskytuje farmaceutické formulace pro použití při podání lipofilního léčiva povrchem sliznice, které po hydrataci tvoří emulzi obsahující lipofilní léčivo, která je schopna přilnout k povrchu sliznice a umožnit regulované uvolňování léčiva. Řešení dále poskytuje farmaceutické formulace, které obsahují jako účinné složky specifické kombinace kannabinoidů v předem definovaných poměrech.



181676/KB

Farmaceutické formulace

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutických formulací pro použití při podávání léčiv, zejména lipofilních léčiv, povrchy sliznic.

Dosavadní stav techniky

Léčiva, která se přijímají ústy a polykají, jsou nejdříve absorbována do krve prostupující orgány gastrointestinálního traktu. Žilní řečiště vede potom tuto krev z gastrointestinálního traktu do jater. To znamená, že léčiva absorbovaná průsvitem gastrointestinálního traktu jsou bezprostředně potom zavedena do jater, která představují hlavní detoxikační orgán těla. Kromě toho, že játra chrání organismus před potravou přijmutými toxiny, metabolizují játra také léčiva, která se v játrech zpracují stejným způsobem. Krev z jater se potom vrací do levé strany srdce prostřednictvím vrátnicové jaterní žíly a probíhá potom zbytkem systemické cirkulace. První průchod játry může mít za následek likvidaci podstatného množství přijatého léčiva. Tento účinek prvního průchodu je u některých léčiv výraznější než u ostatních; v případě kannabinoidů je takto při prvním průchodu z krve odstraněno více než 90 % orálně přijaté dávky.

Některé oblasti zažívací trubice mají venózní řečiště, u kterého nedochází k prvnímu průchodu játry. Tyto oblasti (sliznice ústní dutiny pod jazykem a nosohltan a rovněž distální rektum) mají krevní řečiště odvádějící krev přímo do levé strany srdce. Na tomto vyhnutí se účinku prvního průchodu jsou založeny bukální, nasální a sublingvální formulace a rovněž čípky.

Každý z těchto typů formulací má následující výhody a nevýhody.

Čípky představují pro pacienta určitá hygienická omezení a omezují jeho pohodlí.

Formulace zamýšlené pro podání prostřednictvím nosní sliznice mohou způsobit bolest nebo kýchání a v krajním případě mohou způsobit podráždění nebo poranění nosní sliznice.

Sublingvální formulace mohou stimulovat slinění a pro pacienta je potom obtížné zabránit polykání v případě tvorby velkého množství slin. U bukálních formulací může dojít ke stejným omezením.

Účinek jak sublingválních, tak i bukálních formulací závisí na účinném převodu léčiva z hydrofilního nosiče do sliznicové membrány sublingvální nebo bukální sliznice. Převod léčiva přes mezery mezi epiteliálními buňkami nebo skrze epiteliální buňky je hlavně řízen lipidovou rozpustností léčiva. V případě, že je účinná látka nerozpustná ve vodě, představuje tato nerozpustnost další

bariéru pro absorpci ze sublingvální oblasti. Existují zde tedy fyzikální a biologická omezení terapeutické využitelnosti lipofilních léčiv, jakými jsou například konopí (cannabis) a kanabinoidy, která se podávají ústy a která jsou polykána.

Vynález se týká formulací, které jsou obzvláště vhodné pro použití pro podání lipofilních léčiv sliznicovým povrchem, jakým je například sublingvální sliznice nebo bukalní sliznice.

Podstata vynálezu

V rámci prvního předmětu vynálezu vynález poskytuje farmaceutickou formuli pro použití při podání lipofilního léčiva sliznicovým povrchem, obsahující alespoň jedno lipofilní léčivo a alespoň jedno samoemulgující činidlo, přičemž po hydrataci formulace tvoří tato formulace emulzi obsahující lipofilní léčivo, která je schopna adheze ke sliznicovému povrchu, a umožňuje regulované uvolňování léčiva.

Přímo experimentem bylo prokázáno, že lipofilní léčiva mohou být účinně přivedeny do těsného styku s absorpční sliznicí v případě, že jsou formulovány do formy samoemulgující formulace.

V rámci vynálezu je třeba dále uvedené výrazy chápat tak, že mají odpovídající níže uvedené významy.

"Samoemulgující činidlo" je činidlo, které v případě, že je uvedeno do styku s příslušnou druhou fází, vytvoří emulzi při minimálním množství k tomu potřebné energie. Na rozdíl od toho je emulgační činidlo, které je v tomto ohledu protikladem uvedeného samoemulgujícího činidla, činidlem, které k vytvoření emulze potřebuje dodatečnou energii. V případě zde popsaných sprejových formulací dochází k samoemulgaci při styku s příslušnou druhou fází (sliny).

"Primární" (samo)emulgátor je činidlo, jehož primární funkcí je působit jako (samo)emulgátor.

Sekundární (samo)emulgátor je činidlo, jehož sekundární funkcí je působit jako (samo)emulgátor. Tento sekundární (samo)emulgátor může mít jinou funkci, spočívající v tom, že působí jako solubilizační nebo viskozitně-modifikační činidlo.

Obecně bude samoemulgujícím činidlem rozpustné mýdlo, sůl nebo sulfatovaný alkohol, zejména neionogenní povrchově aktivní činidlo nebo kvartérní sloučenina. Tato činidla jsou často známa jako činidla samoemulgující kvality (kvalita SE), například jako glycerylmonooleát kvality SE a glycerylmonostearát kvality SE.

Výraz "hydrofilně-lipofilní rovnováha" (HLB, Hydrophilic Lipophilic Balance), což je rovnováha mezi hydrofilními a lipofilními zbytky povrchově aktivní molekuly, je použit jako základ racionálního kritéria volby a klasifikace emulgačních činidel. V rámci systému HLB je každému emulgačnímu činidlu přiřazeno číslo mezi 1 a

20 (viz Pharmaceutical Codex). Emulgační činidla s hodnotami HLB mezi 3 a 6 jsou lipofilní a tvoří emulze typu voda-v-oleji, zatímco hodnoty 8 až 18 označují převážně hydrofilní charakteristiky emulgačních činidel tvořících emulze typu olej-ve-vodě.

Výhodná emulgační činidla pro použití v rámci vynálezu mají obecně hodnoty HLB mezi 8 a 18.

Je překvapující, že formulace podle vynálezu nevyvolává sliníci reflex, neboť slinný extrakt interferuje s dávkovou jednotkou formulace a vytváří takto in situ emulgovanou hmotu. Takto vytvořená emulgovaná hmota dále přilne ke sliznicovému povrchu, kterým je typicky bukální nebo/a sublingvální sliznice, a vytvoří zde vrstvu, čímž je umožněno regulované uvolňování formulace.

V rámci výhodného provedení formulace podle vynálezu není tato formulace aerosolem hnaným pohonnou látkou nebo kapalným sprejem hnaným pohonnou látkou.

Příprava kapalných formulací pro dodávku kannabinoidů ústní částí hltanu zahrnuje některé problémy. Především je nezbytné dodat v jednotkové dávce alespoň 1,0 mg, výhodněji alespoň 2,5 mg a nejvýhodněji alespoň 5 mg, kannabinoidů v 0,1 ml kapalně formulace k dosažení terapeutického účinku. V tomto ohledu může léčení vyžadovat až 120 mg kannabiodu za den, průměrně asi 40 mg za den, přičemž toto množství by mělo být podáno maximálně v šesti dávkách.

V případě sublingvální nebo bukální dodávky to znamená dodání tohoto množství účinné látky v množství formulace, které by nemělo být pacientem spolknuto v případě, že účinná látka má být absorbována transmukózně.

Jakkoliv může být takových množství dosaženo rozpuštěním kannabinoidu v ethanolu použitém jako rozpouštědlo, vyvolá vysoká koncentrace ethanolu pocit palčivé bolesti a taková koncentrace leží za hranicí pacientovy snesitelnosti.

Za účelem snížení množství použitého ethanolu je tedy zapotřebí použít ko-rozpouštědlo, které umožňuje, že dojde k solubilizaci dostatečného množství kannabinoidu.

Přihlašovatel zjistil, že volba ko-rozpouštědel je omezena a že může být použito buď:

- i) ko-rozpouštědlo, které působí jako látka zlepšující rozpustnost,
nebo
- ii) ko-rozpouštědlo, které má dostatečný solubilizační účinek k tomu, aby došlo v dávkové jednotce k umožnění rozpuštění dostatečného množství kannabinoidu, totiž k rozpuštění alespoň 1,0 mg/0,1 ml formulace, a které umožňuje, aby množství rozpouštědla přítomné ve formulaci bylo sníženo na úroveň, která je v mezích snesitelnosti pacientem.

Obzvláště vhodnými ko-rozpouštědly typu i) jsou deriváty polyoxyethylen-ricínového oleje, zejména produkt cremophor.

Obzvláště vhodnými korozpouštědly typu ii) jsou propylenglykol a glycerol.

Nejvýhodněji je formulací podle vynálezu pevná dávková forma, jakou je například pevný gel (například gel, který je pružný, avšak má rozměrovou stabilitu), pastilka, lisovaná tableta, zdravotní bonbón a kapsle nebo gelový sprej.

Tyto dávkové jednotky jsou výhodně kompozičně homogenní, i když do rozsahu vynálezu rovněž spadají vícevrstvé dávkovací jednotky tvořené vrstvami majícími odlišné složení, například dvouvrstvé tablety a gely, jak je to ilustrováno v připojených příkladech provedení vynálezu, kde jednotlivé vrstvy obsahují odlišné účinné látky nebo/a mají odlišné charakteristiky uvolňování účinné látky.

Gelové sprejové formulace mohou rovněž zahrnovat jedno rozpouštědlo nebo více rozpouštědel a případně také jedno ko-rozpouštědlo nebo více ko-rozpouštědel.

Vhodným rozpouštědlem pro použití v gelových sprejových formulacích je ethanol. Vhodným ko-rozpouštědlem je glycerol.

Gelové sprejové formulace se liší od "kapalných" formulací viskozitou. Gelové spreje jsou obvykle viskóznější než prosté ethanolové roztoky. Typicky se viskozita gelového spreje pohybuje v rozmezí 10 až 20 Ps.s.

Vhodná samoemulgující činidla, která mohou být obsažena ve formulacích podle vynálezu, mezi jiným zahrnují látky, které jsou označeny jako primární nebo sekundární emulgátory v dále zařazené tabulce 2. Výhodná samoemulgující činidla zahrnují glycerylmonooleát a glycerylmonostearát (zejména samoemulgující kvality). U glycerylmonooleátu a glycerylmonostearátu (jiných než samoemulgující kvality) je obvyklé přidat například malé množství alkálie za účelem získání "samoemulgujícího" činidla.

U pevných dávkových formulací činí celkové množství samoemulgujícího činidla nebo samoemulgujících činidel obsažených ve formulaci výhodně alespoň 5 % hmotnosti, výhodněji alespoň 10 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost formulace.

U gelových sprejových formulací činí celkové množství samoemulgujícího činidla nebo samoemulgujících činidel obsažených ve formulaci výhodně alespoň 2 % hmotnosti, výhodněji alespoň 5 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost formulace.

Celkové množství samoemulgujícího činidla se obecně mění v poměru k celkovému množství účinné složky (lipofilní léčivo) obsaženému ve formulaci; čím větší je množství účinné složky, tím větší je množství samoemulgujících

činidel. U formulací podle vynálezu se předpokládá použít množství účinné složky větší než 1 %. Nejvýhodněji by se relativní podíly samoemulgujícího činidla a účinné složky měly pohybovat mezi 1 % samoemulgujícího činidla na 10 % účinné složky a 1 % samoemulgujícího činidla na 5 % účinné složky.

Aby se získala formulace s požadovanými rozpouštěcími a desintegračními charakteristikami v ústech, může se rovněž měnit celkové množství samoemulgujících činidel, neboť bylo experimentálně zjištěno, že zvyšující se množství samoemulgujícího činidla má účinek na prodlužování rozpouštěcí a desintegrační doby (viz příklad 14).

Formulace podle vynálezu může dále obsahovat jedno nebo více viskozitně-modifikačních činidel (činidla, která zvyšují viskozitu). Vhodná viskozitně-modifikační činidla zahrnují viskozitně-modifikační činidla uvedená v dále zařazené tabulce 2.

Výhodně viskozitně-modifikačními činidly nejsou blokové kopolymery oxyethylenu a oxypropylenu. Výhodněji nejsou viskozitně-modifikačními činidly neionogenní povrchově aktivní látky. V posledně uvedeném případě mohou tyto formulace obsahovat samoemulgující činidla, která jsou neionogenními povrchově aktivními látkami, avšak dodatečně obsahují alespoň jedno viskozitně modifikační-činidlo, které není povrchově aktivní látkou.

V rámci výhodného provedení může formulace obsahovat alespoň jedno viskozitně-modifikační činidlo, které je solubilizováno účinkem enzymu přítomného ve slinách.

Příklady takových viskozitně-modifikačních činidel zahrnují škroby, například předželatinizovaný škrob, které jsou solubilizovány účinkem amylázy ve slinách.

Použití viskozitně-modifikačních činidel, které jsou schopné enzymatické degradace, může mít za následek tvorbu in situ hmoty obsahující lipofilní léčivo, které má charakteristiky vhodné pro optimalizaci absorpce z ústní dutiny sublingvální sliznice. To má výhodu spočívající v tom, že je takto umožněno rychlé rozpuštění pevných gelů (například během několika minut).

Ve farmaceutických přípravcích byla použita rozmanitá hydrofilní viskozitně-modifikační činidla, přičemž je známo, že gely vytvořené hydratací těchto látek mohou mít povrchový elektrický náboj. V dále zařazené tabulce 2 jsou uvedena některá činidla (tato příkladně uvedená činidla však nemají vliv na vlastní rozsah vynálezu v tomto ohledu), která mají uvedenou vlastnost, přičemž tabulka 2 uvádí ta činidla, která již získala jednotlivé kvalifikace pro použití v přípravcích určených pro orální použití. Tato tabulka rovněž ukazuje rovně znaménko povrchového náboje, pokud je toto znaménko známo.

V rámci výhodného provedení může formulace obsahovat alespoň jedno viskozitně-modifikační činidlo, které v případě hydratace tvoří gel mající kladný povrchový náboj, a alespoň jedno viskozitně-modifikační činidlo, které v případě hydratace tvoří gel mající záporný povrchový náboj.

V rámci nejvýhodnějšího provedení může formulace obsahovat alespoň jedno viskozitně-modifikační činidlo,

které v případě hydratace tvoří gel mající kladný povrchový náboj, kterým je želatina nebo glykoželatina, a alespoň jedno viskozitně-modifikační činidlo, které v případě hydratace tvoří gel mající záporný povrchový náboj, kterým je škrob, předželatinizovaný škrob, akácie nebo polydextróza.

S překvapením bylo zjištěno, že selektivním smíšením materiálů produkujících gely s opačnými elektrickými náboji je možné modifikovat rozpouštěcí charakteristiky rezultující směsi a regulovat rychlost uvolňování léčiva z formulace, zejména solubilizací alespoň jedné složky amylolytickým enzymem přítomným ve slinách.

Je možné modifikovat fyzikální vlastnosti dávkové formy měněním celkového množství viskozitně-modifikačního činidla a také měněním množství materiálů tvořících gely s kladným a záporným povrchovým nábojem. Obecně zvyšování relativního množství kladně nabitého viskozitně-modifikačního činidla (například želatiny nebo glykoželatiny) způsobuje zpomalování rozpouštění/dispergování v ústech, zatímco zvyšování relativního množství záporně nabitého viskozitně-modifikačního činidla (například škrobu nebo předželatinizovaného škrobu) způsobuje zrychlování rozpouštění/dispergování v ústech (viz příklad 14). Proto může být měněn podíl kladně nebo záporně nabitého viskozitně-modifikačního činidla obsaženého ve formulaci za účelem získání dávkové formy, která bude mít požadované charakteristiky uvolňování účinné látky.

U pevných dávkových forem bude celkové množství viskozitně-modifikačního činidla nebo

viskozitně-modifikačních činidel (včetně želatinačních činidel) obsažené ve formulaci výhodně vyšší než 60 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost formulace.

U gelových sprejových dávkových forem bude celkové množství viskozitně-modifikačního činidla nebo viskozitně-modifikačních činidel obsažené ve formulaci vyšší než 1 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost formulace, výhodněji vyšší než 2 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost formulace. Výhodným viskozitně-modifikačním činidlem pro zahrnutí do gelových sprejových formulací je například karboxymethylcelulóza.

Ve formulacích podle vynálezu mohou být případně zahrnuty i další pomocné látky. Tak například tyto formulace mohou zahrnovat jedno nebo více antioxidačních činidel. Výhodná antioxidační činidla zahrnují α -tokoferol, askorbylpalmitát a butylovaný hydroxyanisol (BHA). Formulace může rovněž zahrnovat jedno nebo více barvicích činidel. Vhodnými barvicími činidly v tomto ohledu jsou například curcumin nebo chlorofyly.

Připojené příklady provedení ilustrují formulace, u kterých je optimalizována absorpce silně lipofilních léčiv skrze sliznice ústní dutiny a sublingvální epitel a tedy dosažení požadovaného farmakologického profilu pro optimální terapeutický účinek. Uvedené formulace obsahují alespoň jedno samoemulgující činidlo, které ve styku se slinami tvoří viskózní emulzi, která reverzibilně přilne ke sliznici, aniž by přitom způsobila její podráždění nebo poškození nebo aniž by stimulovala nadměrnou tvorbu slin. Když je dávková forma zavedena do mandibulární nebo maxilární jamky nebo se umístí pod jazyk, dochází k její

hydrataci a k přilnutí ke sliznici. Takto vytvořená emulgovaná hmota zůstává ve styku s velkou oblastí bukalní a sublingvální sliznice a uvolňuje léčivo v průběhu času.

Charakteristiky regulovaného uvolňování formulace, t.j. desintegrační doba, mohou být modifikovány měněním relativních množství pomocných látek obsažených ve formulaci, zejména obměňováním množství samoemulgujících činidel a viskozitně-modifikačních činidel v případě, že jsou tato posledně uvedená činidla přítomna. Desintegrační charakteristiky mohou být proto modifikovány v závislosti na typu lipofilního léčiva obsaženého ve formulaci, neboť je žádoucí, aby formulace zůstala ve styku s povrchem sliznice po dobu dostatečnou k tomu, aby bylo dosaženo absorpce v podstatě veškerého lipofilního léčiva skrze povrch sliznice do systemického krevního oběhu.

Rychlost s jakou se lipofilní léčivo absorbuje je zřejmě závislá na charakteru léčiva. V případě kannabinoidů se významné absorpce skrze bukalní nebo sublingvální sliznici dosáhne v průběhu asi 10 minut. Je proto žádoucí, aby formulace pro dodávku kannabinoidů zůstala v podstatě neporušená a ve styku s povrchem slinice alespoň po uvedené době.

Nejvýhodnější formulace podle vynálezu se zcela desintegrují v průběhu 0,1 až 60 minut, výhodněji v průběhu 0,5 až 15 minut, i když byly vyrobeny formulace podle vynálezu, u kterých činí desintegrační doba alespoň 90 minut.

V následující tabulce 1 jsou uvedeny příklady léčiv, které mohou být obsaženy ve formulacích podle vynálezu. Jednotlivé třídy léčiv jsou zde vyznačeny tučně. Příklady uvedených léčiv jsou v tabulce 1 uvedeny pouze pro ilustraci a nikterak neomezují rozsah vynálezu. Pro odporníka je zřejmé, že sloučeniny mající jednotkovou dávku nižší než 10 mg jsou nejvhodněji podávány ve formě malých tablet, jak je to popsáno v příkladu 6. Sloučeniny, jejichž jednotková dávka je větší, jsou nejvhodněji zahrnuty v gelových formulacích, které lépe odpovídají vyšším dávkovým jednotkám léčiva.

Tabulka 1

Třída léčiva	Příklad léčiva
Alkaloidem bohaté extrakty z Belladonna atropa	Hyoscin Hyoscymin Atropin
Alkaloidem bohaté extrakty z Gallanthus spp.	
Alkaloidem bohaté extrakty z Narcissus spp.	
Alkaloidem bohaté extrakty z opia	Morfin Kodein Diamorfin
Alkaloidem bohaté extrakty z Pilocarpinu	Pilocarpin-salycilát
Antiaistmatika	Terbutalin
Antibakteriálně účinné látky	
Antifungálně účinné látky	Fluconazol

Protizáněťová činidla	Benzidamin Pyroxicam
Antivirálně účinné látky	Acyclovir Zidovudin
Beclomethason	
Kannabinoidem bohaté frakce z Cannabis sativa a Cannabis indica a z nich odvozené chemovary	
Kannabinoidy	Δ^9 Tetrahydrokannabi- nol (THC) Cannabidiol (CBD) Cannabinol (CBN)
Kannabinoidem bohaté frakce obsahující kannabinoidy jiné než THC, CBD nebo CBN jako nejhojnější složku	
Kardiovaskulární činidla	Nifedipin Diltiazem Verapamil
Centrálně působící analgetika	Butorphenol Buprenorphin Fentanyl
Antianginická činidla	Nitráty
Fluticasonpropionát	

Triglyceridy polynenasycených
mastných kyselin

n-3 a n-6 PUFAs
Acylglyceroly

Sympathomimetické aminy

Salbutamol

Tabulka 2 uvádí farmaceuticky přijatelné pomocné látky a typy pomocných látek, které mohou být obsaženy ve formulaci podle vynálezu (v tabulce uvedené látky nepředstavují žádné omezení pro vlastní rozsah vynálezu) k dosažení požadované míry viskozity v případě, kdy je dávková jednotka uvedena do styku se slinami. Dávková forma může být vytvořena roztavením nebo lisováním v uzavíratelné formě vylučující přístup světla a vzduchu.

Tabulka 2 uvádí třídy sloučenin a příklady činidel, která mohou být použita k dosažení emulgace, adheze ke sniznici a zvýšení viskozity. Označení jako primární (1°) emulgátor nebo sekundární (2°) emulgátor je zde použito pro přehlednost. Mnoho činidel může být použito samostatně nebo v kombinaci ke splnění role primárního nebo sekundárního emulgátoru.

Tabulka 2

Sloučenina Třída/Příklad	Výhodné množství (% hmotn)	Povrchový náboj (pokud je znám)	Typ schvá- lení	Komentář
Akácie		Negativní	M	Tvoří vis- kózní koa- cervát s pozitivně nabitými gely, např. s želatiou
Alkoholy				
Cetostearyl	1-20		F,M	2°emulgátor
Cetyl	1-15			2°emulgátor
Aniontový emulgu- jící vosk	3-30		M	1°samoemul- gátor
Hydroxypropyl- celulóza	5-35		G,F,M,R	2°emulgátor stabilizá- tor, viskozit- ně modifi- kační či- nidlo

Tabulka 2 (pokračování)

Sloučenina Třída/Příklad	Výhodné množství (% hmotn)	Povrchový náboj (pokud je znám)	Typ schvá- lení	Komentář
Diethanolamin (DEA)	1-10		M, F, R	1°samo- emulgátor
Želatina	40-70	Pozitivní	F, M	Želatinač- ní činidlo
Glycerylmono- oleát	1-30		G, F, R	1°samo- emulgátor, solubili- zační či- nidlo
Glycerylmono- stearát	2-20		G, M, F, R	1°samo- emulgátor, solubili- zační či- nidlo, tableti- zační ma- zivo
Lecitin	2-15		G, M, F, R	2°emulgátor

Tabulka 2 (pokračování)

Sloučenina Třída/Příklad	Výhodné množství (% hmotn)	Povrchový náboj (pokud je znám)	Typ schvá- lení	Komentář
Triglyceridy se středním řetězcem	1-10		G, R	2°emulgátor rozpouš- tědlo
Methylcelulóza	1-5		G, M, F, R	2°emulgátor viskozitně modifikač- ní činidlo
Neionogenní emul- gující vosk	5-25		M, R	1°emulgátor viskozitně modifikač- ní činidlo
Poloxamer	2-10		M, F, R	2°emulgátor viskozitně modifikač- ní činidlo
Polydextróza		Negativní		viskozitně modifikač- ní činidlo

Tabulka 2 (pokračování)

Sloučenina Třída/Příklad	Výhodné množství (% hmotn)	Povrchový náboj (pokud je znám)	Typ schvá- lení	Komentář
Polyethoxylovaný ricínový olej	1-10		M, F, R	1°samoemul- gující či- nidlo, so- lubilizá- tor, sta- bilizátor
Polyoxyethylen- alkylethery	10-20		M, R	1°samoemul- gující či- nidlo, so- lubilizá- tor
Polyoxyethylen- ethery (makro- goly)	1-15		M, R	1°samoemul- gující či- nidlo, so- lubilizá- tor, smá- čedlo

Tabulka 2 (pokračování)

Polyoxyethylen- estery mastných kyselin (poly- sorbáty	0,5-10		G,M,F,R	1°samoemul- gující či- nidlo, so- lubilizá- tor
Polyoxyethylen- stearáty	0,5-10		M,F,R	2°emulgátor solubili- zátor
Předželatinizo- vaný škrob	1-20	Negativní	G,F,R	koacerváty s želati- nou, vis- kózně mo- difikační činidlo
Propylenglykol- alginát	1-5		G,M,F,R	2°emulgátor viskózně modifikač- ní činidlo
Laurylsulfát sodný	0,5-2,5		G,M,F,R	1°emulgátor

Sloučenina Třída/Příklad	Výhodné množství (% hmotn)	Povrchový náboj (pokud je znám)	Typ schvá- lení	Komentář
Sorbitanestery (sorbitanestery mastných kyselin)	0,1-2,5		potra- viny, M, F, R	1°emulgátor solubili- zátor
Škrob	2-15	Negativní	G, M, F, R	viskozitně modifikač- ní činidlo tabletové ředidlo, desinte- grační či- nidlo
Citran trojsodný	0,3-4		G, M, F, R	2°emulgátor modifiká- pH, sekve- strační činidlo

- M - popsán v základních lékopisech
 F - schválen v FDA Inactive Ingredients Guide
 R - zahrnut v rámci parenterálních léčiv, povolen ve
 Velké Británii nebo v Evropě
 G - obecně považován za bezpečný

V rámci druhého předmětu vynálezu je zde poskytnuta farmaceutická formulace pro použití při podání lipofilního léčiva povrchem sliznice, přičemž tato formulace obsahuje alespoň jedno lipofilní léčivo, alespoň jedno rozpouštědlo a alespoň jedno ko-rozpouštědlo, které je výhodně rovněž solubilizačním činidlem, a alespoň jedno samoemulgující činidlo, a tato formulace po její hydrataci tvoří emulzi obsahující lipofilní léčivo a tato emulze je schopna přilnutí k povrchu sliznice a umožňuje regulované uvolňování léčiva, přičemž podstata této formulace spočívá v tom, že celkové množství rozpouštědla a ko-rozpouštědla přítomné ve formulaci je vyšší než 55 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost formulace.

V rámci výhodného provedení může být tato formulace v kapalně dávkové formě, například ve formě aerosolu, kapalného spreje nebo kapek. Technický princip dodávky lipofilní účinné látky na povrch sliznice v samoemulgující formulaci, která přilne ke sliznici po dostatečnou dobu k umožnění absorpce lipofilního léčiva, může být takto rozšířen i na kapalně dávkové formy.

V rámci výhodného provedení je kapalná formulace dodávána formou pumpičkového spreje.

Bylo shledáno, že pumpičkový sprej je obzvláště vhodný v případech, kdy jde o dodávku kannabinoidů. Je pravdou, že jsou pumpičkové spreje považovány za nevhodné pro dodávku účinné látky a pozornost byla v tomto ohledu soustředěna na rozpouštědlové systémy zahrnující pohonnou látku.

Když bylo zjištěno, že uvedené systémy mají určité nevýhody, týkající se zejména rychlosti dodávky účinné látky, odborníci se snažili eliminovat tyto nedostatky zpomalením pohonné látky modifikováním konfigurace trysek. Přihlašovatel zjistil, že při použití pumpičkového spreje v kombinaci s formulacemi podle vynálezu lze získat sprej, ve kterém mají částice střední aerodynamickou velikost pohybující se mezi 15 a 45 mikrometry, zejména mezi 20 a 40 mikrometry a průměr asi 33 mikrometrů. To kontrastuje s částicemi majícími střední aerodynamickou velikost mezi 5 a 10 mikrometry v případě, kdy je účinná látka dodávána za použití tlakovaného systému.

Ve skutečnosti bylo srovnávacími testy provedenými přihlašovatel prokázáno, že takový pumpičkový sprejový systém má výhodu spočívající v tom, že je schopen dodávat účinné látky na velkou povrchovou plochu cílové oblasti. To je ilustrováno v dále zařazeném příkladu 12.

Změny v distribuci velikosti části a ve sprejem pokryté ploše byly přímo experimentálně demonstrovány. Formulace popsaná v doprovodném příkladu 12 byla naplněna do nádoby pumpičkového sprejového systému (Valois vial, typ VP7100). Stejná formulace byla naplněna do tlakované systému s pohonnou látkou HFA 134a.

Oba zásobníky byly vyprázdněny ve vzdálenosti 50 mm od listu tenkého papíru drženého v pravém úhlu ke směru postupu proudu spreje. Vzor spreje na papíru získaný v obou případech vyprázdněním 100 mikrolitrů sprejové kapaliny se zviditelní pohledem proti světlu. V obou případech je sprejová stopa kruhovitá, přičemž měření obou skvr poskytla výsledky uvedené v následující tabulce.

Typ sprejového zařízení	Střední průměr sprejové stopy (mm)	Střední plocha sprejové stopy (mm ²)
Pumpičkový sprej	23	425,5
Sprej tlakovaný pohonnou látkou	16	201,1

Sprej tlakovaný pohonnou látkou koncentruje hlavní podíl vypuštěného objemu kapaliny více do středu. Pumpičkový sprej poskytuje rovnoměrnější rozdělení sprejové stopy a menší odskok kapiček spreje od povrchu, na který sprej dopadá. Rovněž plocha zasažená pumpičkovým sprejem je výrazně větší ve srovnání s plochou zasaženou sprejem z tlakovaného sprejového systému. Podmínky, za kterých byl tento test proveden, jsou v souladu s podmínkami praktického použití sprejových zařízení. V důsledku toho může být pumpičkovým sprejem pokryta větší plocha ústní sliznice, než je tomu v případě použití sprejového zařízení tlakovaného pohonnou látkou.

V rámci výhodného provedení je celkové množství rozpouštědla a ko-rozpouštědla přítomné ve formulaci v nepřítomnosti pohonné látky větší než 65 % hmotnosti, výhodněji větší než 70 % hmotnosti, ještě výhodněji větší než 75 % hmotnosti, ještě výhodněji větší než 80 % hmotnosti a ještě výhodněji větší než 85 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost formulace.

Nejvýhodněji je celkové množství rozpouštědla a ko-rozpouštědla přítomné ve formulaci v rozmezí od 80 do 95 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost formulace.

Výhodnými rozpouštědly pro použití v rámci této formulace jsou (nižší alkyl)alkoholy obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, přičemž nejvýhodnějším rozpouštědlem je ethanol.

Výhodnými ko-rozpouštědly pro použití v této formulaci jsou propylenglykol, glycerol, makrogoly a rovněž ko-rozpouštědla, která jsou rovněž solubilizačními činidly a jejichž výhodnými příklady jsou polyoxyhydrogenované ricínové oleje. Do rámce vynálezu spadá i případ, kdy je "solubilizačním činidlem" a "samoemulgujícím činidlem" ve formulaci jedna a téže chemická látka.

V rámci této přihlášky vynálezu se výraz "solubilizační činidlo" vztahuje k látce, která výhodně zvyšuje rozpustnost účinné látky (t.j. lipofilního léčiva) ve formulaci. Ve formulaci podle tohoto druhého předmětu vynálezu může být solubilizační činidlo do formulace zahrnuto za účelem zlepšení rozpustnosti účinné látky (lipofilní léčivo) ve formulacích obsahujících omezené množství ethanolu. Takto má přídavek solubilizačního činidla obecně ten účinek, že je možné do formulace zabudovat větší množství účinné látky, aniž by formulace překročila rámec snesitelnosti pro pacienta.

Výhoda použití ko-rozpouštědla je obzvláště dobře ilustrována v případě formulací, ve kterých lipofilní léčivo obsahuje jeden nebo více kannabinoidů. Kannabinoidy

mají obecně omezenou rozpustnost v mnoha rozpouštědlech, což omezuje množství kannabinoidů, které může být obsaženo v jejich farmaceutických formulacích. Tak například aerosolový sprej obsahující ethanol a pohonnou látku je stabilní pouze pro 0,7 mg THC na 0,1 ml kapalné formulace. V důsledku toho musí být taková formulace podána pacientovi mnohokrát, aby se u něj dosáhlo farmaceuticky významné dávky účinného kannabinoidu. Přidání ko-rozpouštědla, které je lepším solubilizátorem než standardní pohonné látky a kterým je podle vynálezu například propylenglykol, glycerol, makrogol nebo polyoxyhydrogenovaný ricínový olej, umožňuje takto zabudování do formulace daleko většího množství účinných kannabinoidů, což zase znamená, že je možné podat farmaceuticky potřebnou dávku kannabinoidu při jediném podání formulace.

V rámci výhodného provedení formulace obsahuje ethanol jako rozpouštědlo a propylenglykol jako ko-rozpouštědlo. Při tomto provedení se poměr ethanolu k propylenglykolu, které jsou přítomné ve formulaci, výhodně pohybuje v rozmezí od 4:1 do 1:4, přičemž tento poměr nejvýhodněji činí 1:1.

V rámci dalšího výhodného provedení formulace obsahuje ethanol jako rozpouštědlo a polyoxyhydrogenovaný ricínový olej (nejvýhodněji produkt cremophor RH40) jako ko-rozpouštědlo/solubilizační činidlo. V tomto provedení činí množství polyoxyhydrogenovaného ricínového oleje ve formulaci výhodně 5 až 55 % hmotnosti, výhodněji 20 až 40 % hmotnosti a nejvýhodněji 30 % hmotnosti, vztaženo na celkové množství polyoxyhydrogenovaného ricínového oleje a ethanolu (v % hmotnosti) přítomné ve formulaci, přičemž výhodněji tvoří celkové množství polyoxyhydrogenovaného ricínového oleje a ethanolu (v % hmotnosti) přítomné ve

formulaci. Celkové množství polyoxyhydrogenovaného ricínového oleje a ethanolu může činit až 97 % hmotnosti, vztaženo na celkovou hmotnost formulace.

Vhodnými samoemulgujícími činidly, které mohou být zahrnuty do formulace podle vynálezu, jsou činidla uvedená v tabulce 2 a popsána výše v souvislosti s prvním předmětem vynálezu. Nejvýhodnějšími samoemulgujícími činidly jsou v tomto ohledu glycerylmonooleát a glycerylmonostearát (výhodně samoemulgující kvality).

V této formulaci je celkové množství samoemulgujících činidel větší než 1 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost formulace.

Ve formulaci podle vynálezu mohou být obsaženy také další pomocné látky, jako například antioxidační přísady, chuťové látky a další, které již byly popsány výše.

Nejvýhodněji formulace neobsahuje žádnou pohonnou látku, která je jinak obvykle přítomna v aerosolových kompozicích uvolňovaných pomocí pohonné látky.

V rámci výhodného provedení mohou být kapalná a gelová prejová formulace podle vynálezu uzpůsobeny pro aplikaci na ústní sliznice.

V rámci souvisejícího výzkumu bylo zjištěno, že za určitých okolností existují některá omezení aplikovatelnosti léčiv na povrch sliznice pod jazykem, což

samozřejmě omezuje použitelnost sublingválních aplikací. Některá v tucích vysoce rozpustná léčiva (včetně kannabinoidů a extraktů z konopí) mohou být převedeny do roztoku pouze rozpuštěním ve (v podstatě) nevodných rozpouštědlech. Tato rozpouštědla, jako například propylenglykol, ethanol (s přídavkem glykolů nebo bez přídavku glykolů) a solubilizační činidla) jsou sice farmaceuticky přijatelná, avšak v případě, že jsou nakapána nebo nastříkána na sublingvální sliznici, mohou vzbuzovat horký palčivý pocit (v závislosti na přítomné koncentraci ethanolu). Tento takto vzniklý palčivý pocit může způsobit polykací reflex. V důsledku stimulace tohoto polykacího reflexu může dojít ke spolknutí určitého podílu aplikované dávky. Takto dochází k určitému měnícímu se absorbovanému podílu gastrointestinální traktem, v důsledku čehož dochází i k měnící se míře uplatnění účinku prvního průchodu. Tyto faktory vedou k měnící se míře absorpce léčiv sublingvální cestou.

Bylo zjištěno, že aplikace roztoků nebo emulgovatelných formulací přímo na bukalní povrch, a to buď ve formě kapek nebo výhodně pumpičkového spreje, řeší problém prvního průchodu a má ještě určité další neočekávané výhody, kterými jsou:

- 1) V případě, že se do nosohltanového prostoru směřuje konvenční tlakový aerosol, lze pozorovat, že z ústní dutiny uniká mrak částic, což znamená ztrátu léčiva. Tomu může být zabráněno přímo nástřikem na bukalní povrch vzdálený od oblasti pod jazykem. Tento problém může být kompletněji řešen použitím pumpičkového účinku ručně ovládaného spreje (PAS, Pump Action Spray). Zaří-

zení pumpičkového spreje je provozováno při nižším tlaku, produkuje sprej s větším středním aerodynamickým průměrem částic (například mezi 15 a 45 mikrometry) a může být namířeno na bukální povrch a nikoliv do sublingvální oblasti úst.

- 2) Omezení na minimum nepříjemného pálivého pocitu (bukální sliznice je méně citlivá než sublingvální oblast v tomto ohledu).
- 3) Podstatná imobilizace dávky léčiva ve styku s bukálním povrchem umožňuje absorpci léčiva z místa, které není rušeno normálním sliněním. Po aplikaci se bukální sliznice vrátí do své normální polohy proti vnějšímu dásňovému povrchu horní nebo dolní čelisti a dávka je zde držena v jakési kapse ve styku s absorbujícími povrchy.
- 4) Minimální ztráta dávky spolknutím. Bukální aplikací není stimulován polykací reflex a vzhledem k tomu, že léčivo je uzavřeno v uzavřeném prostoru, může pacient polykat normálně se tvořící sliny, aniž by přitom rušil absorpci dávky uzavřené v uvedeném prostoru.
- 5) Plocha pod absorpční křivkou (AUC, Area Under Curve) je podobná pro sublingvální a bukální formulace v případě kannabinoidů. Po bukálním podání dochází k podstatnému

snížení množství primárního (11-hydroxy-) metabolitu kanabinoidů. To potvrzuje skutečnost, že se absorbuje větší podíl kanabinoidu/účinné látky transmukózně ve srovnání s absorpcí v sublingvální oblasti. Po aplikaci níže uvedených bukálních formulací (viz příklad 12) se dosáhne vyšší míry absorpce při aplikaci na bukální sliznici ve srovnání s aplikací na sublingvální sliznici.

Charakter lipofilního léčiva

Příklady výhodných provedení podle vynálezu ilustrují případy, v rámci kterých mohou být sublingvální a bukální formulace tvořeny obtížně aplikovatelnými lipofilními účinnými látkami, jakými jsou kannabinoidy nebo glyceridtrinitrát (GTN). Nicméně použitelnost vynálezu není omezena pouze na tuto třídu účinných látek a tabulka 1 uvádí seznam některých účinných látek odkazy na jejich třídy, jakož i individuální látky, které mohou tvořit účinné látky podle vynálezu.

V případě, že jsou léčiva rozpustná ve vodě, je možné dispergovat léčivo na epitel ústní dutiny a podjazykových sliznic. Za předpokladu, že molekula léčiva (je-li ionizována) má příslušnou ionizační konstantu, projde skrze epitel a bude absorbována do systemického krevního oběhu. Nenabité lipidové molekuly projdou do sliznice ústní části hltanu a skrze ní pouze v případě, že jsou přivedeny do těsného styku s uvedenými sliznicemi.

V případě, že jsou léčiva ve vodě nerozpustná, je disperze olejových materiálů ve vodném prostředí úst nerovnoměrná. Když jsou olejová léčiva přivedena do těsného styku se sliznicí, je zde příležitost pro absorpci skrze epitel. Avšak olejové látky vzbuzují v ústech nepříjemný pocit a je nezbytné je určitým způsobem formulovat, aby bylo dosaženo odstranění tohoto nedostatku. Pro většinu pacientů jsou emulze v ústech snesitelnější než olej samotný. Takto je dosaženo zlepšené přijatelnosti pro pacienty (při dočasné abstinenci polykání).

Kannabinoidy, které jsou účinnými složkami konopí, jsou rozpustné ve velmi nepolárních rozpouštědlech (t.j. v látkách jakými jsou například chloroform, dichlormethan a vysoké koncentrace alkoholu); kannabinoidy jsou rovněž omezeně rozpustné v glykolech. Některé z těchto rozpouštědel jsou farmaceuticky nepříjemné, zatímco farmaceuticky přijatelná rozpouštědla musí být použita ve vysokých koncentracích, aby byly získány roztoky, které mohou být aplikovány na orální sliznice. Rozpustnost v některých z těchto rozpouštědel omezují dávky, které mohou být získány za použití konvenčních farmaceutických formulačních metod.

Aby bylo dosaženo absorpce sublingvální/bukální sliznicí, je důležité, aby byl kannabinoid přiveden do těsného kontaktu s povrchem buněk sliznice. V tomto ohledu musí být formulace "smáčitelná". Tetrahydrokannabinol (THC) je při teplotě místnosti olejovou kapalinou; kannabidiol je v oleji rozpustná pevná látka. Obě tyto látky mají velmi nízkou rozpustnost ve vodných pomocných látkách.

Experimentálně bylo zjištěno, že formulace kannabinoidu s alespoň jednou samoemulgující povrchově aktivní látkou překvapivě tvoří v průběhu několika sekund, t.j. jakmile je formulace smočena slinami, emulzi typu olej-ve-vodě (o/w). K formulaci mohou být přidána viskozitně-modifikující činidla, případně s adhezivními vlastnostmi, k zajištění toho, že takto vytvořená emulze přilne k epitelu ústní dutiny. Viskozitně-modifikující činidla na bázi uhlohydrátů jsou degradovány amylolytickými enzymy ve slinách a může být zvolena taková kombinace viskozitně-modifikujících činidel, že dochází k postupnému snížení viskozity tou měrou, jak formulace prodlévá v ústní dutině. Výhodně mohou být také použity některé glykoly a alkoholické cukry, které zlepšují formulace obsahující kannabinoidy, například tím, že umožňují snížení obsahu ethanolu. Cukry, které jsou rychle rozpustné, urychlují rozpouštění. Všude tam, kde je nezbytné použít nekariogenní solubilizátory, se výhodně používají alkoholické cukry.

Proto v rámci třetího předmětu vynálezu je poskytnuta farmaceutická formulace pro použití při podání lipofilního léčiva povrchem sliznice, přičemž tato formulace obsahuje alespoň jedno lipofilní léčivo a alespoň jedno samoemulgující činidlo a po hydrataci tvoří emulzi obsahující lipofilní léčivo, která je schopna přilnout k povrchu sliznice a umožnit regulované uvolňování léčiva, přičemž lipofilním léčivem je alespoň jeden extrakt z konopovité rostliny.

Pod pojmem "rostlinný extrakt" je třeba rozumět extrakt z rostlinného materiálu, jak je definován v Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, August 2000, US Department of Health and Human Services, Food and

Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research.

"Rostlinný materiál" je definován jako rostlina nebo část rostliny (například kůra, dřevo, listy, stvoly, kořeny, květy, plody, semena, bobule nebo jejich části), jakož i exudáty.

Výraz "konopovitá rostlina" nebo "konopovité rostliny" zahrnuje divoce rostoucí typ *Cannabis sativa* a rovněž jeho varianty, včetně konopných chemovarů, které přírodně obsahují různá množství individuálních kannabinoidů, *Cannabis sativa* poddruh *indica* včetně variant var. *indica* a var. *kafiristanica*, *Cannabis indica* a rovněž rostliny, které jsou výsledkem genetického křížení nebo samovolného křížení, nebo jejich hybridy. Výraz "konopný rostlinný materiál" je třeba interpretovat tak, že zahrnuje rostlinný materiál odvozený od jedné nebo více konopovitých rostlin. Tento konopný rostlinný materiál zahrnuje také vysušenou konopnou biomasu.

V rámci této přihlášky vynálezu střídavě používané výrazy "konopný extrakt" a "extrakt z konopovité rostliny" zahrnují "botanické účinné látky" odvozené z konopného rostlinného materiálu. Výraz "botanická účinná látka" (Botanical Drug Substance) je definován v Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, August 2000, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research jako "účinná látka odvozená z jedné nebo více rostlin, řas nebo makroskopických hub; je připravena z botanických surových materiálů jedním nebo více z následujících postupů: rozmělnění na prášek, dekokce, exprese, vodná

extrakce nebo ethanolická extrakce, nebo jiným obdobným postupem". Botanická účinná látka nezahrnuje vysoce čistěnou nebo chemicky modifikovanou látku odvozenou z přírodních zdrojů. Takto v případě konopí "botanické účinné látky" odvozené z konopovitých rostlin nezahrnují vysoce čistěné kannabinoidy lékopisné kvality.

"Botanické účinné látky" odvozené z konopovitých rostlin zahrnují primární extrakty připravené postupy, jakými jsou například macerace, perkolace, extrakce rozpouštědly, jakými jsou například alkoholy s 1 až 5 uhlíkovými atomy (například ethanol), produkt Norflurane (HFA134a), produkt HFA227 a kapalný oxid uhličitý pod tlakem. Tento primární extrakt může být dále přečištěn například nad kritickou nebo podkritickou extrakcí, odpařením a chromatografií. V případě, že se použijí rozpouštědla, jejichž výčet je uveden výše, potom resultující extrakt obsahuje nespecifický v lipidu rozpustný materiál. Tento může být odstraněn za použití některého z procesů zahrnujících "winterizaci", která zahrnuje ochlazení na teplotu -20°C a následnou filtraci provedenou za účelem odstranění voskovitého balastu, extrakci kapalným oxidem uhličitým a destilaci.

Výhodné "konopné extrakty" zahrnují extrakty, které jsou získatelné za použití některého ze způsobů nebo procesů, které jsou zde specificky popsány pro přípravu extraktů z konopného rostlinného materiálu. Tyto extrakty jsou výhodně v podstatě prosté vosků a dalších nespecifických v lipidech rozpustných materiálů, avšak výhodně obsahují v podstatě všechny kannabinoidy, které jsou přirozeně přítomné v rostlině, nejvýhodně ve v podstatě stejném zastoupení, v jakém se nacházejí v neporušené konopovité rostlině.

Botanické účinné látky jsou formulovány do "botanických účinných produktů", které jsou definovány v Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, August 2000, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research jako: "botanický produkt, který je zamýšlen pro použití jako farmakologicky účinná látka; botanický účinný produkt je připraven z botanické účinné látky.

V souladu se čtvrtým předmětem vynález je zde poskytnuta farmaceutická formulace pro použití při podání lipofilního léčiva povrchem sliznice, přičemž tato formulace obsahuje alespoň jedno lipofilní léčivo a alespoň jedno samoemulgující činidlo a po hydrataci tvoří emulzi obsahující lipofilní léčivo, která je schopná přilnout k povrchu sliznice a umožnit regulované uvolňování léčiva, přičemž lipofilní léčivo je tvořeno kombinací dvou nebo více přírodních nebo syntetických kannabinoidů.

V rámci tohoto provedení mohou být "kannabinoidy" vysoce čistěnými látkami lékopisné kvality a mohou být získány přečistěním produktů z přírodních zdrojů nebo syntetickými prostředky. Tyto kannabinoidy budou neomezujícím způsobem zahrnovat tetrahydrokannabinoidy, jejich prekurzory, alkyl- (zejména propyl-)analoga, kannabidioly, jejich prekurzory, alkyl- (zejména propyl-)analoga a kannabinol.

V rámci výhodného provedení je lipofilní léčivo tvořeno libovolnou kombinací dvou nebo více kannabinoidů zvolených z množiny zahrnující tetrahydrokannabinol, Δ^9 -tetrahydrokannabinol, Δ^9 -tetrahydrokannabinol-propylový analog, kannabidiol, kannabidiol-propylový analog,

kannabinol, kannabichromen, kannabichromen-propylový analog a kannabigerol.

Formulační zásady vhodné pro podávání konopných extraktů a kannabinoidů mohou být rovněž aplikovány na ostatní léčiva, jakými jsou například alkaloidy, báze a kyseliny. Požadavkem je, že v případě, kdy je léčivo nerozpustné ve slinách, mělo by být solubilizováno nebo/a převedeno do příslušné neionizované formy přidáním pufrujících solí a nastavením pH.

Formulace podle vynálezu mohou být použity pro dodávku extraktů z konopovité rostliny a také pro dodávku jednotlivých kannabinoidů nebo jejich syntetických analogů, ať jsou, či nikoliv odvozeny od konopovitých rostlin, jakož i pro dodávku kombinací kannabinoidů. "Konopovité rostliny" zahrnují divoce rostoucí typ *Cannabis sativa* a jeho odrůdy, včetně konopných chemovarů, které přirozeně obsahují různá množství individuálních kannabinoidů. Zejména vynález poskytuje formulace medicínálních extraktů na bázi konopí (CBME, Cannabis Based Medicine Extracts).

Konopí bylo v lékařství používáno již mnoho let a ve viktoriánské době bylo nejvíce rozšířenou složkou předepsaných léků. Bylo používáno jako hypnolitické sedativum pro léčení "hysterie, deliria, epilepsie, nervové nespavosti, migrény, bolestí a bolestí děložních před a při menstruaci". Používání konopí pokračovalo až do poloviny dvacátého století a jeho použitelnost v rámci preskripční medicíny je v současné době přehodnocováno. Objev specifických kannabinoidních receptorů a nové způsoby podání umožnily rozšířit použití léčiv na bázi konopí při léčení jak historických, tak i nových indikací.

Rekreační použití konopí urychlilo legislativu, která nakonec používání konopí zakázala. Historicky bylo konopí považováno mnoha doktory za jedinečnou účinnou látku, mající schopnost potlačovat bolest, která nebyla utišitelná opioidními analgetiky, při léčení stavů, jaký je například poranění míchy, a dalších forem neuropatické bolesti, zahrnující bolest a spasmus při roztroušené skleróze.

Ve Spojených Státech Amerických a v karibské oblasti bylo konopí pěstované pro rekreační účely selektováno tak, aby obsahovalo vysoký obsah tetrahydrokannabinolu (THC) na úkor ostatních kannabinoidů. V Merckově Indexu (1996) uvedené další kannabinoidy, o kterých je známo, že se rovněž vyskytují v konopí, jako například kannabidiol a kannabinol, byly považovány za neúčinné látky. I když byl kannabidiol formálně považován za neúčinnou složku, existují důkazy o tom, že má farmakologickou účinnost, která se v různých ohledech liší od farmakologické účinnosti THC. Terapeutické účinky konopí nemohou být uspokojivě vysvětleny právě v pojmech jedné nebo dalších "účinných" složek.

Bylo prokázáno, že samotný tetrahydrokannabinol (THC) poskytuje menší míru tišení bolesti než stejné množství THC poskytnuté jako extrakt z konopí. Byla hledána farmakologická podstata tohoto jevu. V některých případech mají THC a kannabidiol (CBD) farmakologické vlastnosti poskytující opačné účinky při stejných preklinických testech a stejné účinky při jiných stejných preklinických testech. Tak například při některých klinických studiích a z anekdotických zpráv lze dojít k dojmu, že CBD modifikuje psychoaktivní účinky THC. Toto spektrum účinku dvou kannabinoidů může pomoci vysvětlit určitou terapeutickou prospěšnost konopí pěstovaného v různých oblastech světa. V

tomto ohledu je rovněž užitečné studovat účinky, ke kterým dochází u kombinací THC a CBD. Tyto účinky byly přihlašovatelem studovány. Dále uvedená tabulka 3 ukazuje na farmakologických vlastnostech účinnost obou těchto kannabinoidů.

Tabulka 3

Účinek	THC	THCV	CBD	CBDV	Odkazy
CB ₁ (mozkové receptory)	++		±		Pertwee a kol. 19
CB ₂ (periferní receptory)	+		-		
Účinky na centrální nervovou soustavu					
Antikonvulzní @	--		++		Carlini a kol. 19
Antimetrazolový	-		-		Data GW
Antielektrošokový	-		++		Data GW
Svalový relaxant	--		++		Petro, 1980
Antinociceptivní	++		+		Data GW
Katalepsie	++		++		Data GW
Psychoaktivní	++		-		Data GW

Tabulka 3 (pokračování)

Účinek	THC	THCV	CBD	CBDV	Odkazy
Antipsycho- tický	-		++		Zuardi a kol. 199
Neuroprotekční antioxidační účinnost *	++		-		Hamson A.J. a kol., 1998
Antiemetický	+		+		
Sedativní (sní- žená spontánní aktivita)	++				Zuardi a kol., 199
Chutově stimu- lační			++		Zuardi a kol., 199
Chutově supre- sivní	-		++		
Anxiolytický					Data GW
Kardiovasku- lární účinky					
Bradykardie	-		+		Smiley a kol., 197

Tabulka 3 (pokračování)

Účinek	THC	THCV	CBD	CBDV	Odkazy
Tachykardie	+		-		
Hypertenze §	+		-		
Hypotenze §	-		+		Adams a kol., 1977
Protizáněťový	±		±		Brown, 1998
Imunomodulač- ní/protizáně- ťová účinnost					
Test čerstvého edému tlapky	-		++		Data GW
Cox 1					Data GW
Cox 2					Data GW
TNFa-antago- nismus	+	+	++	++	
Glaukom	++		+		

* účinek je CB1-receptorově independentní

@ THC je prokonvulzní

§ THC má dvoufázový účinek na krevní tlak; při
prvotním podání může způsobit poziční hypotenzi a

rovněž se uvádí, že po prolongovaném podávání způsobuje hypertenzi

GW interní zpráva No. 002/000159

Z těchto farmakologických charakteristik a z experimentů provedených přihlašovatelem je s překvapením zřejmé, že kombinace THC a CBD v měnících se poměrech jsou obzvláště užitečné při léčení některých terapeutických stavů. Dále bylo klinicky zjištěno, že toxicita směsi THC a CBD je nižší než toxicita samotného THC.

V souladu s pátým předmětem vynálezu vynález poskytuje farmaceutické formulace obsahující kannabinoidy, které obsahují specifické poměry CBD k THC, u kterých bylo zjištěno, že jsou klinicky užitečné při léčení nebo zvládnutí specifických chorob nebo lékařských stavů.

V rámci dalšího předmětu vynálezu vynález rovněž poskytuje farmaceutické formulace, které obsahují specifické poměry tetrahydrokannabinovarinu (THCV) nebo kannabidivarinu (CBDV). THCV a CBDV (propyl-analoga THC resp. CBD) jsou známými kannabinoidy, které jsou převážně exprimovány zejména konopovitých rostlinných odrůdách a bylo zjištěno, že THCV má kvalitativně výhodné vlastnosti ve srovnání s THC resp. CBD. Pacienti beroucí THCV uvádí, že zlepšení nálady dosažené podáním THCV je méně rušivé než zlepšení nálady dosažené podáním THC. Po podání THCV je rovněž méně silná kocovina.

V rámci ještě dalšího předmětu vynálezu vynález poskytuje farmaceutické formulace, které mají specifické poměry THCV k THC. O takových formulacích bylo zjištěno, že

jsou obzvláště použitelné v oblasti tišení bolesti a stimulace apetitu.

V rámci výhodného provedení mohou formulace poskytnuté v rámci pátého a dalších předmětů vynálezu, například formulace obsahující specifické poměry kannabinoidů, rovněž mít všechny podstatné znaky výše popsaných "samoemulgujících" formulací.

Vynález rovněž poskytuje způsoby přípravy výše uvedených farmaceutických formulací, jakož i způsoby jejich použití při léčení nebo zvládnutí specifických chorob nebo stavů. Provedení formulací, způsobů a použití podle vynálezu jsou definována v dále zařazených nárocích.

Přihlašovatel s překvapením zjistil, že kombinace specifických kannabinoidů jsou užitečnější než některý samotný individuální kannabinoid. Výhodná provedení představují takové formulace, ve kterých je hmotnostní množství CBD větší než hmotnostní množství THC. Takové formulace jsou označeny jako formulace s "obráceným poměrem" a jsou nové a neobvyklé, protože v různých odrůdách medicínálních nebo rekreačních konopovitých rostlinách dostupných na celém světě představuje CBD minoritní kannabinoidní složku vzhledem k THC.

V dalších provedeních jsou THC a CBD nebo THCV a CBDV přítomné přibližně ve stejných množstvích nebo THC nebo THCV představují majoritní složku a jejich obsah může činit až 95,5 %, vztaženo na celkovou hmotnost přítomných kannabinoidů.

Obzvláště výhodná provedení a cílové lékařské stavy, pro které jsou tyto formulace vhodné, jsou uvedeny v následující tabulce 4.

Tabulka 4

Cílové terapeutické skupiny pro různé poměry kannabinoidů

Produktová skupina	Poměr THC:CBD	Cílová terapeutická oblast
Vysoký obsah THC	>95:5	Bolesti při rakovině, migréna, stimulace chuti k jídlu
Stejný obsah	50:50	Roztroušená skleróza, poranění míchy, periferní neuropatie, ostatní neurogenní bolesti
Obrácený/široký poměr CBD	<25:75	Revmatoidní artritida zánětová onemocnění střev
Vysoký obsah CBD	<5:95	Psychotické poruchy (schizofrenie), epilepsie & pohybové poruchy, mrtvice, poranění hlavy, chorobná modifikace v

RA a ostatní zánětové
stavy,
potlačení chuti k
jídlu

Farmaceutické formulace podle vynálezu mohou být formulovány za použití čistých kannabinoidů v kombinaci s farmaceutickými nosiči a pomocnými látkami, které jsou ve farmaceutické oblasti velmi dobře známé. Takto mohou být například CBD a THC zakoupeny u společnosti Sigma-Aldrich Company Ltd, Fancy Road, Poole Dorset, BH12 4QH. CBDV a THCV mohou být extrahovány z konopovitých rostlin za použití o sobě velmi dobře známých postupů. Pro práci s konopovitými rostlinami je třeba mít na některých územích povolení vlády, avšak vláda takové povolení ochotně uděluje stranám, které používají konopí pro lékařský výzkum a komerční vývoj léčiv. Ve Velké Británii takové povolení uděluje ministerstvo vnitra.

V rámci výhodných provedení podle vynálezu uvedené formulace obsahují extrakty jedné nebo více odrůd celých konopovitých rostlin, zejména konopovitých rostlin *Cannabis sativa*, *Canabis indica*, nebo rostlin, které jsou výsledkem genetického křížení nebo samokřížení, nebo jejich hybridů. Přesný obsah kannabinoidu v každé jednotlivé konopovité rostlině může být kvalitativně a kvantitativně stanoven za použití o sobě známých metod, mezi které například patří chromatografie na tenké vrstvě a vysoce výkonná kapalinová chromatografie. Takto je možné vybrat odrůdu konopovité rostliny pro získání extraktu, který bude mít požadovaný poměr CBD k THC nebo CBVD k THCV.

Alternativně mohou být smíšeny extrakty ze dvou nebo více odlišných odrůd konopovitých rostlin s cílem získat materiál mající výhodný poměr kannabinoidů pro formulování do formy farmaceutické formulace.

Příprava léčivových extraktů s vhodnými poměry THC k CBD je proveditelná v případě, že se pěstují specifické chevary konopí. Tyto chemovary (rostliny lišící se obsaženými kannabinoidy a nikoliv morfologickými charakteristikami rostliny) mohou být vypěstovány za použití o sobě známých pěstitelských technik rostlinných odrůd. Rozmnožování rostlin pomocí řízků zajišťuje zafixování genotypu, v důsledku čehož každá úroda rostlin obsahuje kannabinoidy ve v podstatě stejném poměru.

Kromě toho bylo zjištěno, že za použití procesu zahradnické selekce mohou být získány další chemovary exprimující svůj obsah kannabinoidů ve formě tetrahydrokannabinovarinu (THCV) nebo kannabidivarinu (CBDV).

Zahradnicky je vhodné pěstovat chemovary produkující THC, THCV, CBD a CBDV jako hlavní kannabinoidy z řízlů. To zajišťuje, že genotyp je identický v každé úrodě a že kvalitativní složení (podíly jednotlivých kannabinoidů v biomase) je stejné. Z těchto chemovarů mohou být získány extrakty použitím stejné extrakční metody.

Vhodné metody přípravy primárních extraktů zahrnují maceraci, perkolaci, extrakci rozpouštědly, jakými jsou například alkoholy obsahující 1 až 5 uhlíkových atomů (ethanol), Norfluran (HFA134a), HFA227 a kapalný oxid uhličitý pod tlakem. Primární extrakt může být dále přečištěn například nadkritickou nebo podkritickou extrakcí, odpařením a chromatografií.

V případě, že se použijí výše uvedená rozpouštědla, potom získaný extrakt obsahuje nespecifický, v lipidu rozpustný materiál. Tento nespecifický, v lipidu rozpustný materiál může být odstraněn různými postupy, které například zahrnují ochlazení na teplotu -20°C , následnou filtraci za účelem odstranění voskového balastního podílu, extrakci kapalným oxidem uhličitým a destilaci.

Výhodné způsoby pěstování konopovitých rostlin a přípravy rostlinných extraktů jsou detailněji popsány v dále zařazených příkladech.

Získaný extrakt je vhodný pro zapracování do farmaceutických přípravků.

Způsoby podání mohou být realizovány ve formě sublingválních kapek, sublingválních tablet, gelů a sprejů, aerosolových inhalací, odpařovacích prostředků a dalších konvenčních farmaceutických orálních dávkových forem, klystýrů a rektálních čípků. Další možné formulace jsou uvedeny v dále zařazených nárocích. Nejvýhodněji mohou být uvedené extrakty formulovány do formy samoemulgujících formulací podle prvního a druhého předmětu vynálezu.

Každý z uvedených způsobu podání má své výhody a nevýhody. Obecně se přípravky podané dýchacím traktem, orálním/nasálním traktem a distálním traktem vyhnou prvnímu průchodu játry. Přípravky podané spolknutím jsou vystaveny základnímu metabolismu v průběhu jejich prvního průchodu játry, přičemž spektrum metabolitů se může měnit v závislosti na způsobu podání.

Existuje celá řada terapeutických stavů, které mohou být účinně léčeny konopím. Poměrné zastoupení jednotlivých kannabinoidů v uvedených přípravcích určuje specifické terapeutické stavy, které jsou nejlépe léčitelné uvedenými přípravky a vynález se týká formulací, které jsou pro takové účely nejvhodnější. Jak již bylo uvedeno výše, je vynález ilustrován použitím přípravků obsahujících specifické poměry kanabinoidů (tabulka 4) a zejména dále zařazenými příklady provedení vynálezu.

Experimentálně bylo prokázáno, že podání CBD (nebo CBDV) před podáním THC modifikuje poznávací účinky experimentální osoby. Dochází ke snížení psychoaktivních účinků THC, přičemž následný sedativní účinek je zmírněn a oddálen. Podobné snížení nelze pozorovat v případě, kdy se THC podá před CBD. V souladu s tím představuje výhodné provedení vynálezu tableta pro bukální nebo sublingvální podání, která má rychle rozpustnou vrstvu CBD nebo CBDV a druhou vrstvu nebo jádro tvořené méně rychle rozpustnou vrstvou THC nebo THCV. Tato formulace takto poskytuje prostředek pro získání léčiva s léčivými účinnými látkami absorbovanými v určitém časovém odstupu. Takto může být formulována množina formulací majících modifikované profily uvolňování účinných látek, které obsahují alespoň dvě nebo více fází.

Další pozorování provedené přihlašovatelem ukazuje, že CBD je schopen působit jako farmaceutický stabilizátor farmaceutických formulací a tudíž prodlužovat jejich skladovatelnost. Aniž je zde snaha vázat se na nějakou určitou teorii, předpokládá se, že to může být způsobeno antioxidačními vlastnostmi CBD. I když o těchto jeho antioxidačních vlastnostech je známo, že jsou užitečné při stabilizaci farmakologických činidel při jejich styku s

živou hmotou, účinek CBD jako farmaceutického stabilizátoru dosud nebyl pozorován.

V souladu s tím se v rámci dalšího předmětu vynálezu vynález týká použití CBD k prodloužení skladovatelnosti farmaceutického produktu, který obsahuje jednu nebo více biologicky účinných složek. Takové výhodné biologicky účinné složky jsou definované v dále zařazených nárocích a mohou jimi být jedna nebo více tříd léčiv a specifických léčiv uvedených výše v tabulce 1.

Popis obrázků na výkresech

Vynález bude blíže vysvětlen v následujících příkladech provedení vynálezu za použití odkazů na připojené výkresy, na kterých:

- obr.1 schematicky znázorňuje balení příkladné dávkové formy podle vynálezu, kde a zobrazuje řez podél A-A, b je zatavený produkt ve fóliovém balení, c je perforace, d je otevřené balení a e zobrazuje produkt připravený k podání;
- obr.2 schematicky znázorňuje zavedení dávkové formy podle vynálezu do jamky horní čelisti;
- obr.3 schematicky znázorňuje uloženou dávkovou formu;

- obr.4 schematicky znázorňuje zbarvení sliznice, které by bylo pozorovatelné potom, co dávková forma byla uložena v ústní dutině po dobu jedné minuty;
- obr.5 znázorňuje chromatogram konopného extraktu obsahujícího převážně CBD;
a
- obr.6 znázorňuje chromatogram konopného extraktu obsahujícího převážně THC.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Připraví se 10% roztok předželatinizovaného škrobu (složka A) dispoergováním jednoho dílu práškového přerželatinizovaného škrobu v 9 dílech vody a zahříváním získané směsi až k želatinaci a potom ochlazením. Předželatinizovaný kukuřičný škrob je samostatně popsán v US National Formulary. Získaný produkt se použije jako složka formulací uvedených v dalších příkladech a je zde uváděn jako "škrobový gel". Má záporný povrchový náboj.

Příklad 2

Dále bude uveden popis přípravy formulace podle vynálezu, ve které je chmelový extrakt, který je olejovitým

pryskyřičným materiálem, použit jako náhražka účinné látky. Má hořkou chuť, což pacientovi umožňuje rozpoznat okamžik, ve kterém účinná látka stimuluje chuťové pohárky a kdy formulace vstoupila v interakci se sliznicí. Disperze formulace po ústní dutině se indikuje rozsahem zbarvení sliznice. Rovněž se měří zvýšená potřeba pacienta spolknout podanou formulaci.

V tomto případě je formulace připravena uvedením do styku gelu (obsahujícího alespoň jednu složku, která má záporný povrchový náboj) s gelem majícím opačný povrchový náboj. Gel s opačným povrchovým nábojem může případně obsahovat alespoň jednu účinnou složku, která může být stejná jako účinná složka obsažená v gelu s opačným povrchovým nábojem nebo odlišná od této účinné látky. Když jsou gely s uvedenými opačnými povrchovými náboji uvedeny do vzájemného styku, dojde ke koacervaci, což má za následek změnu viskozity, i když rezultující gel je stále termoplastický a schopný zavedení do forem. Po ochlazení se získá pružný, avšak tuhý gel.

Glykoželatina se připraví zahříváním 18 hmotnostních dílů bovinní nebo prasečí želatiny nebo rybí želatiny (vyzina) a 2 hmotnostních dílů glycerolu na vodní lázni s dostatečným množstvím destilované vody k získání finální hmotnosti 100 hmotnostních dílů. Takto připravená glykoželatina je čirým, tuhým gelem, který je překvapivě sám o sobě stabilní. Tato glykoželatina je odolná proti mikrobiální infekci a je v rovnováze se vzduchem s relativní vlhkostí 60 až 70 %.

Formulace se připraví z následujících složek, které se použijí v uvedených množstvích:

glycerylmonostearát (SE)	5 hmotnostních dílů,
sojový lecitin	7 hmotnostních dílů
chlorofyl (rozpustný v oleji)	3 hmotnostní díly
složka A	30 hmotnostních dílů
a-Tocopherol BP	0,1 hmotnostního dílu
chmelový extrakt	10 hmotnostních dílů
glykoželatina k dosažení	100 hmotnostních dílů.

Tato směs se zahřívá za míchání na teplotu 90 °C (za použití vodní lázně nebo mikrovlnné trouby). Směs se důkladně promíchá, načež se 2 g alikvot ještě v roztaveném stavu zavede do formy z hliníkové fólie, která byla předtím ošetřena činidlem pro snadné vyjímání z formy. Pro tento účel může být použito libovolné činidlo pro snadné vyjímání z formy; v daném případě se na konkávní formu nastříká roztok silikonu nebo včelího vosku v normálním hexanu a rozpouštědlo se ponechá odpařit. Hmotnost finálního produktu může být měněna za účelem upravení množství konopného extraktu až přibližně na 250 mg/kus, což představuje obsah asi 150 mg THC nebo CBD.

Po vychladnutí formy se přes formu umístí fóliový laminát a ten se zataví použitím tepla. Ještě před konečným uzavřením fóliového obalu zatavením se provede evakuace vzduchu z vnitřního prostoru a nahrazení vzduchu dusíkem, takže malý zbytkový prostor ve finální dávkové jednotce je vyplně neoxidující inertní atmosférou.

Takto vytvořený produkt je čočkovitý vejčitý gel, jehož jeden povrch je konvexní a druhý plochý. Produkt obsahuje barvicí činidlo, které je rozpustné v oleji a indikuje rozložení emulze v ústní dutině. Zabudování chlorofylu jako

detekčního činidla představuje případný znak; v případě, že je toto detekční činidlo přítomno, potom vyznačuje oblast bukalní sliznice, na kterou byl produkt obsahující léčivo nastříkán. Tyto znaky vynálezu jsou ilustrovány na obr.1 až obr.4. Je samozřejmé, že obměny emulgátoru a fyzického tvaru produktu a formy jeho balení spadají rovněž do rozsahu vynálezu.

Příklad 3

Formulace popsaná výše poskytuje produkt, který je elastickým, avšak tuhým gelem. Když se polovina tablety umístí mezi horní čelist a vnitřní část úst (maxillary fossa) na jedné straně úst, začne polovina tablety tát v průběhu jedné minuty a po dvou minutách vytvoří emulgovanou hmotu, která pokrývá bukalní sliznici. Gel neprodukuje žádný odlišitelný pocit, když je vložen mezi horní čelist a bukalní sliznici a neindukuje u pacienta touhu přípravek spolknout. Oblast bukalní sliznice, která je pokryta může být demonstrována fotografickým záznamem provedeným před aplikací a potom jednu minutu, dvě minuty, pět minut a 10 minut nebo v libovolném jiném časovém intervalu po aplikaci dávkové formy.

Tato formulace má slabou chuť po chlorofylu a chmelovém extraktu, která je rozlišitelná ještě až 10 minut po vložení gelu na místo účinku a takto demonstruje přítomnost "uvolněného léčiva" v ústní části hltanu po uvedenou časovou periodu.

Rozdělení barvy (po jedné minutě) a trvání chutí po dobu až 10 minut ukazuje, že tento typ formulace je vhodný

jako nosič pro podání léčiv velmi rozpustných v lipidech, jakými jsou například konopný extrakt a kannabinoidy. Tato formulace může být použita jako samoindikující placebový přípravek při klinických testech. Připojené obrázky ilustrují distribuci jedné poloviny produktu umístěného do úst. Konfigurace produktu a oblast jeho distribuce při jeho emulgování in situ je znázorněna na obr.1 až obr.4. Obr.3 ukazuje polohu, ve které se produkt původně nacházel. Pro názornost demonstrace ukazuje obr.3 produkt umístěný pouze na jedné straně úst. Nicméně za účelem maximální distribuce formulace může být uvedený produkt umístěn na obou stranách úst. Alternativně mohou oba produkty obsahovat různé účinné látky a mohou být do úst vloženy současně, i když každý na jednu stranu ústní dutiny.

Příklad 4

Formulace popsaná v příkladu 1 je sevřena svorkou mezi dva kousky nylonového pletiva a uložena do košíku zařízení pro desintegraci tablet (design BP) při teplotě 35 °C. Gel se disperguje v průběhu 1 až 2 minut za vzniku jemné homogenně rozdružené emulze.

Příklad 5

Tento příklad se týká přípravy dávkové formy obsahující směs konopných extraktů. Tyto extrakty jsou zde označeny jako medicínální extrakty na bázi konopí (CBME, Cannabis Based Medicine Extract). Extrakt z chemovaru konopí produkujícího více než 90 % kannabidiolu (CBD), vztaženo na celkový obsah kannabinoidů v konopí, může být připraven nadkritickou kapalinovou extrakcí vysušené konopné trávy.

Tato je uváděna jako CBME-G5. Stejně tak extrakt s vysokým podílem (více než 95 %) tetrahydrokannabinolu, vztaženo na celkový obsah kannabinoidů, je zde uváděn jako CBME-G1. Složení formulace v rámci tohoto příkladu může být v případě CBME měněno s cílem dosáhnout požadovaný poměr THC k CBD. Produkty obsahující různé poměry THC k CBD jsou užitečné pro léčení specifických terapeutických stavů.

Připraví se směs společným roztaveným následujících složek v uvedených množstvích:

glycerylmonooleát	10 hmotnostních dílů
sojový lecitin	10 hmotnostních dílů
kurkumin	0,1 hmotnostního dílu
Složka A	20 hmotnostních dílů
CBME-G5 k dodání CBD	1 hmotnostní díl
CBME-G1 k dodání THC	2 hmotnostní díly
α -Tokoferol	0,1 hmotnostního dílu
askorbylpalmitát BP	0,1 hmotnostního dílu
glykoželatina k dosažení	100 hmotnostních dílů.

Tyto složky se smísí za mírného zahřívání na vodní lázni a míchání, načež se získaná směs za horka nalije do forem. Produkt ve formě se zpracuje způsobem uvedeným v příkladu 1 a zataví pod atmosférou inertního plynu.

V této formulaci kurkumin poskytuje formulaci světle žlutou barvu, která umožní identifikovat oblast, která je produktem v ústech pokryta. α -Tokoferol a askorbylpalmitát jsou antioxidační činidla, která společně s glycerylmonooleátem poskytují účinný antioxidační systém.

Relativní velikost této dávkové formy (1 až 2 g) umožňuje zabudovat do této dávkové formy odpovídající veliké množství účinné látky. Kannabidiol může být podáván v dávkách 900 mg/den a popsaná dávková forma umožňuje podávat tuto dávku ve 2 až 9 (a výhodně 2 až 4) dílčích denních dávkách.

Tetrahydrokannabinol je při stejné hmotnosti účinnější než kannabidiol a v případě, že je žádoucí menší jednotková dávka THC, potom je možné zahrnout tuto dávku do sublingvální tablety konvenční velikosti. Následující příklad 6 ilustruje formulaci takové tablety.

Příklad 6

Glycerymonostearát (samoemulgující kvality)	5 hmotnostních dílů
polysorbat 80	0,5 hmotnostního dílu
laktóza (kvality pro table- tizaci lisováním)	97,3 hmotnostního dílu
rozpustný škrob	10 hmotnostních dílů
tetrahydrokannabinol	5 hmotnostních dílů
askorbylpalmitát	0,1 hmotnostního dílu
α - tokoferol	0,1 hmotnostního dílu
ethanol (absolutní) BP	10 hmotnostních dílů

Glycerylmonostearát, polysorbat 80, askorbylpalmitát, α -tokoferol a tetrahydrokannabinol se rozpustí v alkoholu. Získaný alkoholický roztok se nastříká formou spreje na suché práškové složky, které byly důkladně smíšeny. Ethanol se ponechá odpařit a granule se popráší 1 % talku a slisují na finální hmotnost tablety 101 mg v konvenčním

tabletizačním lisu. Bikonvexní raznice o průměru 7 nebo 9 mm produkují tablety s vysokým poměrem povrchová plocha/hmotnost. Tyto tablety při styku se sublingvální nebo bukalní sliznicí absorbují vodu. Rychlost jejich rozpouštění může být nastavena měněním míry slisování. Tablety, které byly lisovány silou 1 až 3 Newton se dispergují v průběhu 0,5 až 5 minut. Míra desintegrace se stanoví způsobem popsaným v příkladu 4 a v případě těchto tablet činí méně než čtyři minuty.

Příklad 7

Tvorba emulze ze samoemulgující formulace není omezena na pevné dávkové formy. V rámci tohoto příkladu se uvádějí tři kapalně formulace vhodné pro sublingvální aplikaci. Připraví se roztok společným roztavením (při teplotě nepřesahující 50 °C) následujících složek použitých v uvedených množstvích (tato množství jsou uvedena ve hmotnostních procentech).

	A	B	C
Glycerolmonooleát (samoemulgující)	2	2	2
Troglyceridy se středním řetězcem	5	-	-
Cremophor RH40	30	26,5	-
CBME	10	10	
CBME-G1 k poskytnutí THC			5
CBME-G5 k poskytnutí CBD			5

	A	B	C
α -Tokoferol	0,1	-	-
Askorbylpalmitát	0,1	-	-
Propylenglykol	-	-	44
Celkem	100	100	100

Produkty vytvořené smíšením těchto složek se nalijí do skleněných lékovek a uzavřou pumpičkovým uzávěrem. Vždy 1 ml produktu obsahující 100 mg THC a každé uvedení do chodu pumpičkového uzávěru vytvoří jemný sprej, který může být usměrněn do oblasti sliznice pod jazykem.

Roztoky CBME v samotném ethanolu nejsou obecně vhodné pro použití ve formě spreje. Agresivní charakter čistého alkoholu použitého jako rozpouštědlo ještě dále omezuje množství, které může být aplikováno, aniž by přitom nedošlo k nepříznivé odezvě pacienta. S překvapením bylo zjištěno, že přidání samoemulgujícího primárního povrchově aktivního činidla a solubilizátoru umožňuje zvýšit množství kannabinoidu, které může být obsaženo v jednotkové dávce. Nastříkáním sprejem malých množství na sublingvální nebo bukalní sliznici má za následek odpaření významného množství ethanolu a takto vytvořená emulze nemá dráždivý účinek a nestimuluje polykací reflex. To umožňuje, delší prodlevu formulace vytvořené in situ a její delší styk se sublingvální nebo bukalní sliznicí. Specifickým znakem této formulace je dodatečná rozpouštědlová aktivita triglyceridů se středním řetězcem, které rovněž působí jako sekundární emulgátor.

Výše uvedená formulace "B" má viskozitu v rozmezí 100 až $350 \cdot 10^{-3}$ Pa.s.

Příklad 8

Pevnou dávkovou formou může být měkká želatinová kapsle, která může být rozlomena za účelem uvolnění léčiva a vytvoření emulze. Kapsle může být potom spolknuta, čímž je dodsaženo toho, že zbytek dávky se absorbuje ve zbývající části gastrointestinálního traktu. Měkká želatinová kapsle poskytuje emulgovanou formu léčiva, která může být absorbována libovolnou částí gastrointestinálního traktu. Kapslová hmota může být připravena z následujících složek použitých v uvedených množstvích:

glycerylmonostearát (samoemulgující kvality)	5 hmotnostních dílů
polysorbat 80	1 hmotnostní díl
včelí vosk	5 hmotnostních dílů
CBME G1 k poskytnutí THC	10 hmotnostních dílů
CBME k poskytnutí CBD	10 hmotnostních dílů
α -tokoferol	0,1 hmotnostního dílu
askorbylpalmitát	0,1 hmotnostního dílu
konopný olej k dosažení	100 hmotnostních dílů.

Příklad 9

Dávková forma pro bukální použití, která využívá rostlinná a nikoliv živočišná želatinační činidla, může být připravena z následujících složek:

sorbitol	35 hmotnostních dílů
akáciová klovatina	20 hmotnostních dílů
glycerylmonostearát	10 hmotnostních dílů
vaječný lecitin	10 hmotnostních dílů
CBME-1 k poskytnutí 5 mg THC	5 hmotnostních dílů
CBME-5 k poskytnutí 5 mg CBD	5 hmotnostních dílů
tokoferol	0,1 hmotnostního dílu
askorbylpalmitát	0,1 hmotnostního dílu
vanilín	0,1 hmotnostního dílu
BHT	0,01 hmotnostního dílu
glycerol	5,0 hmotnostních dílů
voda	q.s.

V tucích rozpustné složky se společně roztaví při teplotě 70 °C. Sorbitol se smísí s akáciovou klovatinou, disperguje v glycerolu a přidá k dalším pevným složkám. Přidá se voda a hmota se zahřívá na teplotu varu až se dosáhne homogenního dispergování/rozpuštění pevného podílu. Ještě při teplotě 60 °C se získaná hmota rozdělí do forem (způsobem popsaným v příkladu 1). Hmota může být rovněž odlita nebo naválena do tvaru destičky, mající výhodně tloušťku 2,5 mm. Nasekají se ovládně a hexagonálně tvarované částice s povrchovou plochou 40 mm², které se uloží na nelepivé podkladové sektory s velikostí větší než uvedené částice, a překryjí neadhezivní ochrannou membránou. Tak získaná náplast se zataví pod atmosférou inertního plynu do kapsičky vytvořené z tepelně svařitelného fóliového laminátu. Takto získaný produkt je vhodný pro léčení pacientů trpících migrénou, artritidou, epilepsií, roztroušenou sklerózou a jinými typy neuropatické a neurogenní bolesti a to všude tam, kde je nezbytné dosažení uvolňování léčiva v průběhu hodin.

Příklad 10

Produkt poskytující rychlé uvolnění složky a další uvolňování složky v průběhu prolongované časové periody může být vyroben za použití kombinační dávkové jednotky. Určité množství zahráté formulace popsané v příkladu 8 se naplní do formy nebo odlije do tvaru filmu a ponechá ztuhnout. Na povrch gelu popsaného v příkladu 9 se potom odlije vrstva materiálu popsaného v příkladu 5. Získaný kompozitní gel se potom zpracuje způsobem popsaným v uvedených příkladech. Změna hmotnostních podílů obou vrstev poskytuje modifikaci kinetického profilu této dávkové jednotky.

Za určitých okolností může být žádoucí podávat dvě účinné látky v určitém časově závislém pořadí. To může nastat v případě, kdy jedna z obou látek vykazuje protekční účinek na druhou účinnou látku. Příklad 10 popisuje kompozitní gelovou formulaci typu popsaného v dřívějších příkladech. Formulace popsaná v příkladu 11 poskytuje CBD, o kterém je známo, že má protekční účinek vůči THC, přičemž tento protekční účinek má být dostupný pro absorpci skrze bukalní/sublingvální sliznici právě před absorpcí THC. Kannabidiol je takto obsažen ve vrstvě s rychlým uvolňováním a THC se rozpouští z vrstvy mající odložený počátek uvolňování. Příklad 11 popisuje dávkovou jednotku tvořenou dvěma vrstvami s odlišnými rozpouštěcími charakteristikami.

Příklad 11

a)

Glycerylmonooleát	7 hmotnostních dílů
sojový lecitin	7 hmotnostních dílů
akáciová klovatina	15 hmotnostních dílů
tetrahydrokannabinol	10 hmotnostních dílů
α - tokoferol	0,1 hmotnostního dílu
xylitol	5,1 hmotnostního dílu
glycerol	3 hmotnostní díly
purifikovaná voda k dosažení	100 hmotnostních dílů.

Způsobem popsaným v předcházejících příkladech se připraví roztavená hmota a její alikvoty se odlijí do forem nebo do tvaru fólie.

b)

Glycerylmonooleát	15 hmotnostních dílů
sojový lecitin	10 hmotnostních dílů
složka A	20 hmotnostních dílů
α - tokoferol	0,1 hmotnostního dílu
kannabidiol	20 hmotnostních dílů
glykoželatina k dosažení	100 hmotnostních dílů.

Odpovídající hmota se připraví způsobem popsaným v příkladu 2. Tato hmota se potom odlije jako druhá vrstva do formy obsahující alikvot formulace a). Za účelem získání koherentního produktu se povrchy obou vrstev na stranách, které k sobě budou přiléhat, lehce nataví a vzájemně spojí. V případě, že je gel odlit do konkávní formy, má rovný povrch, který se v případě, že se uvede do styku se

sliznicí, disperguje jako první, čímž se dosáhne požadované časové sekvence absorpce jednotlivých složek.

Vrstva formulace b) může být přímo odlita na povrch destičky formulace a). Obě vrstvy obsahují koloidní složky s opačnými náboji, přičemž v oblasti spojení se dosáhne dobré adheze koacervací. Takto získaná kompozitní vrstva se potom nařeže do tvarů vhodných pro aplikaci na orální sliznici. Získaný produkt se zabalí způsobem popsáním v příkladu 3 a chrání před vzduchem a světlem.

Příklad 12

Následující příklady ilustrují různé znaky formulací zamýšlených pro aplikaci sprejem na bukalní sliznici a způsob aplikace na bukalní sliznici, jakož i krevní hladiny dosažené při bukalní absorpci ve srovnání se sublingválním podáním.

Dále jsou uvedeny příklady kapalných formulací vhodných pro bukalní podání. Roztok se v tomto případě připraví rozpuštěním (při teplotě nepřesahující 50 °C) následujících složek (jejichž množství jsou uvedena ve hmotnostních procentech):

Složka	a	b	c	d	e
Glycerylmonostearát (samoemulgující)	2	-	2	-	2
Glycerylmonooleát (samoemulgující)	-	2	-	2	-
Cremophor RH40	20	30	30	20	30
CBME-G1 k poskytnutí					

Složka	a	b	c	d	e
THC	5	10	-	-	-
CBME-G5 k poskytnutí					
CBD	-	-	5	10	-
CBME-G1 a G5 k poskytnutí THC & CBD	-	-	-	-	10 (každý)
α -Tokoferol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Askorbylpalmitát	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Ethanol BP k dosažení	100	100	100	100	100

Medicinální extrakt na bázi konopí (CBME, Cannabis Based Medicine Extract) je extrakt konopí, který může být připraven například perkolací kapalným oxidem uhličitým, a odstraněním balastních látek ochlazením koncentrovaného ethanolického roztoku na teplotu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a odstraněním vysrážených inertních rostlinných složek filtrací nebo odstředěním.

Produkt vytvořený smíšením těchto složek se nalije v 6 ml množstvích do skleněných lékovek a uzavře pumpičkovým uzávěrem. Při vlastní aplikaci se dávka vypustí skrze pumpičkový uzávěr. Vhodnými pumpičkovými zařízeními pro tento účel jsou zařízení typu VP7, která jsou komerčně dostupná u společnosti Valois, i když lze v daném případě použít i zařízení ostatních výrobců. Lékovka může být uzavřena v sekundárním obalu umožňujícím usměnit sprej do specifické oblasti bukalní sliznice. Alternativně může být použit pumpičkový uzávěr s nástavcem usměrňujícím sprej do výhodné oblasti bukalní sliznice.

Každý 1 ml produktu obsahuje 50 až 100 mg Δ^9 -tetrahydrokannabinolu (THC) nebo/a kannabidiolu (CBD). Každé uvedení pumpičky v činnost uvolňuje sprej, který může být usměrněn na bukalní sliznici. Ve výše uvedených formulacích se používají CBME se známými obsahy kannabinoidů.

CBME-G1 je extraktem z odrůdy konopí poskytující vysoký výtěžek THC, zatímco CBME-G5 je extraktem z odrůdy konopí poskytující vysoký výtěžek CBD. Pro odborníka v daném oboru bude zřejmé, že purifikované kannabinoidy a extrakty obsahující tyto kannabinoidy mohou být formulovány výše popsaným kvantitativním nastavením požadovaných obsahů jednotlivých kannabinoidů.

I když mohou být jako sprej použity roztoky CBME v samotném ethanolu, je v tomto případě množství kannabinoidu, které může být dodáno, omezeno agresivním charakterem čistého ethanolu, který je jako rozpouštědlo použit ve vysokých koncentracích. To omezuje množství účinné látky aplikované na sliznici bez nepříznivé odezvy

ze strany pacienta. Když byl skupině pacientů podán THC nebo CBD ve formě roztoku výše popsaného typu usměrněného ve formě spreje buď do sublingvální oblasti nebo na bukální sliznici, všichni pacienti jednotně uváděli palčivý pocit v případě sublingvální aplikace, zatímco v případě, kdy byl roztok aplikován na bukální sliznici, uváděli pacienti pouze velmi slabý palčivý pocit nebo vůbec přítomnost formulace necítili. Dále bylo s překvapením zjištěno, že přidání samoemulgujícího primárního povrchově aktivního činidla jako solubilizátoru umožňuje vyšší obsah kannabinoidu v jednotkové dávce. Aplikace sprejem malých množství tohoto typu formulace na bukální sliznici nestimuluje žádný výrazný polykací reflex. To umožňuje delší prodlevu emulze vytvořené in situ ve styku s bukálním povrchem.

Formulace byly podávány skupině 13 lidských pacientů tak, že jim byly podány 4 mg THC, 4 mg CBD nebo placebo (pouze vehikulum) formou sublingvální tablety, sublingválního pumpičkového spreje nebo bukální cestou.

Ve vzorcích krve odebraných po dávkování byly potom stanoveny absorpce [plochy pod absorpční křivkou (AUC)] kannabinoidu a primárního metabolitu. Následující tabulka 5 uvádí tyto absorpce jako normalizované střední hodnoty.

Tabulka 5

Analyt v plazmě	Způsob		podání
	Pumpičkový sublingvální sprej	Sublingvální tableta	Aplikace ústní částí hltanu
	AUC	AUC	AUC
THC	2158,1	1648,4	1575,0
11 OH THC	3097,6	3560,5	2601,1
CBD	912,0	886,1	858,0

Tyto výsledky ukazují, že celková množství kannabinoidu absorbovaná sublingvální a bukální (ústně-hltanovou) cestou jsou podobná, avšak existuje zde podstatné snížení (přibližně 25%) množství metabolitu 11 OH detekovaného po bukálním (ústně-hltanovém) podání. Toto zjištění není v rozporu s omezeným polykacím (a také následným hepatickým) metabolismem bukální formulace.

Je známo, že 11-hydroxy-metabolit od THC je možná psychoaktivnější než jeho mateřská sloučenina. Je proto žádoucí minimalizovat množství tohoto metabolitu v průběhu podání, čehož lze dosáhnout použitím formulace a způsobu podání, které snižují množství bukální nebo sublingvální dávky, ke kterému dojde spolknutím. Aplikace pomocí pumpičkového spreje takto nabízí jednoduchý prostředek, jak snížit množství materiálu, které je spolknuto a

metabolizováno absorpcí intestinálním traktem v úrovni pod orofarynxem.

Příklad 13

Použití dispenzoru pumpičkovitého typu umožňuje uvolnit množství gelu s přesností a reprodukovatelností požadovanou v rámci farmaceutických aplikací. Gel se v rámci tohoto příkladu připraví z následujících složek použitých v níže uvedených množstvích vyjádřených ve hotnostních dílech:

natriumkarboxymethylcelulóza	2
glycerylmonostearát	10
glycerol	10
CBME-G1 a G5 k poskytnutí THC a CBD	5
ethanol	40
kyselina askorbová	0,1
tokoferol	0,1
voda k dosažení	100.

Nevodné složky se společně roztaví při teplotě nepřesahující 50 °C k dosažení jejich homogenního suspendování. Potom se přidá voda k získání viskózního gelu, přičemž se dbá toho, aby do gelu nebyl zaveden v průběhu mísení vzduch. Tento produkt se potom ještě za tepla zavede do zásobníku uzavřeného pumpičkovým uzávěrem (typ 251/331), který je komerčně dostupný u společnosti Valois. Uzávěr tohoto zařízení vypouští proužek gelu, přičemž při přerušení tlaku je nepoužitý zbytek gelu vtažen zpět a částice gelu nejsou takto exponovány vzduchem. Určité množství gelu může být takto nasměrováno na přístupné bukalní povrchy, na které gel přilne. Když se

bukální povrch vrátí do své normální polohy, hmota gelu potom absorbuje větší množství vody z dostupných slin a uvolňuje svůj obsah léčiva.

Příklad 14

Experimenty ukázaly účinek měnícího se množství samoemulgátoru a podílů záporně nebo kladně nabitého viskozitně-modifikačního činidla na rozpouštěcí/desintegrační dobu v ústní dutině.

V rámci tohoto příkladu provedení byly připraveny pevné gelové formulace popsané v příkladech 1 a 2 rozpouštěním složek v mikrovlnné troubě k získání homogenní roztavené hmoty. Tato roztavená hmota byla pomocí pipety Gilsonova typu přímo zavedena do recyklovaných blistrů, které byly promyty 70% alkoholem a vysušeny na vzduchu. Desintegrační doba byla měřena v zařízení typu BP.

Uvedené experimenty vedly k následujícím výsledkům.

Desintegrační doba se prodlužuje se zvyšující se hmotností:

	G001/A(i)	G001/A(ii)	G001(iii)
Hmotnost (mg)	586	807	2140
T _{des} (m, s)	920	1230	2110

Zvýšení množství emulgátoru prodlužuje T_{des} :

	G001A	G001B
Emulgátor (%)	10	20
T_{des}	1345	8730

Zvýšení obsahu želatiny v gelu má malý vliv na T_{des} :

	G001/A	G001/B
Hmotnost (mg)	1145	807
Želatina (%)	14	25
T_{des}	1345	1230

Přídavek předželatinizovaného škrobu (PGMS) zkracuje T_{des} :

	G002/A(ii)	G003
Hmotnost (mg)	807	751
PGMS (%)	0	2
T_{des}	920	405

Příklad 15

Pěstování léčivého konopí

Rostliny byly pěstované jako klony z vyklíčeného semene ve skleníku při teplotě $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu tří týdnů v režimu 24 hodin denního světla; tyto podmínky udržují rostliny ve vegetativním stádiu. Kvetení je indukováno expozicí 12 hodinovým denním světlem po dobu 8 až 9 týdnů.

Nebyly použity žádné umělé pesticidy, herbicidy, insekticidy nebo kouřové desinfekční prostředky. Rostliny byly pěstované organicky a za biologické kontroly hmyzích škůdců.

Základní stupně produkce od získání semen až po získání vysušeného léčivého konopí jsou uvedeny v následujícím produkčním schématu:

Získání semen



Vyklíčení semen v G-Pharm (Velká Británie)



Selekce za účelem obsahu kannabinoidu a životnosti



Mateřská rostlina



Zasazení řízků

14 až 21 dnů v rašelině

25 stupňů Celsia, 24 hodin denního světla



Zasazení řízků do 5 l kořenáčů se zakázkovým kompostem



Vzejití mladých rostlinných klonů

3 týdny, 24 h denní svělo, 25 stupňů Celsia



Odstranění spodních větví po 3 týdnech

Použity pro novou generaci řízků



Indukce kvetení

Přemístění rostlin do režimu 12 h denního světla



Tvorba květů a zrání

8 až 9 týdnů při 25 stupních Celsia



Sklizeň

90 % dorostlých květů a listů



Sušení

V nepřítomnosti světla



Medicinální konopí

Příklad 16

Stanovení obsahu kannabinoidů v rostlinách a extraktech

Stanovení identity chromatografií na tenké vrstvě

a) Materiály a metody

Vybavení: Aplikační zařízení schopné dodávky přesně stanoveného objemu roztoku, t.j. 1 μ l kapilární pipeta nebo mikrolitrová injekční stříkačka;

tank pro vyvolání chromatogramu na tenké vrstvě;

horkovzdušné dmýchadlo;

desky s vrstvou silikagelu G pro chromatografii na tenké vrstvě (SIL N-HR/UV254), s vrstvou o tloušťce 200 mikrometrů s fluorescenčním indikátorem na polyesterovém podkladu;

smáčecí tank pro vizualizační činidlo;

mobilní fáze: 80 % petroletheru 60:80/ 20 % diethyletheru,

vizualizační činidlo: 0,1% (hmot./obj.) roztok barviva Fast Blue B (100 mg ve 100 ml deionizované vody); optické skenování pod ultrafialovým zářením o vlnové délce 254 a 365 nm.

b) Příprava vorku

i) Surový konopný materiál

Přibližně 200 mg jemně namletého vysušeného konopí se odváží do 10 ml odměrné baňky. Objem odměrné baňky se doplní extrakčním rozpouštědlem tvořeným směsí methanolu a chloroformu v objemovém poměru 9:1. Obsah baňky se podrobí po dobu 15 minut účinku ultrazvuku. Supernatant se potom odlije a přímo použije pro chromatografii.

ii) Extrakt účinné látky

Přibližně 50 mg extraktu se odváží do 25 ml odměrné baňky. Objem odměrné baňky se doplní rozpouštědlem tvořeným methanolem. Obsah baňky se intenzivně protřepe za účelem rozpuštění pevného podílu a potom použije přímo pro chromatografii.

c) Standardy

0,1 mg/ml delta-9-THC v methanolu;

0,1 mg/ml CBD v methanolu.

Tyto standardní roztoky jsou mezi jednotlivými použitími skladování ve zmraženém stavu při teplotě - 20 °C a jsou použitelné až 12 měsíců od jejich přípravy.

d) Testovací roztoky a metoda

Do míst oddělených minimálně 10 mm se nanese:

- i) buď 5 mikrolitrů konopného extraktu nebo 1 mikrolitr konopného extraktového roztoku,
- ii) 10 mikrolitrů 0,1 mg/ml standardního roztoku delta-9-THC v methanolu,
- iii) 10 mikrolitrů standardního roztoku CBD v methanolu.

Takto ošetřená deska pro chromatografii na tenké vrstvě se potom eluuje až k dosažení vzdálenosti elučního čela od startu rovné 8 cm, načež se deska odstraní s chromatografického systému. Rozpouštědlo se ponechá z desky odpařit a eluce se opakuje podruhé (dvojí vyvolání).

Deska se potom ponoří na krátkou dobu do činidla na bázi barviva Fast Blue B až do okamžiku, kdy je patrné červenooranžové zbarvení skvrn kannabinoidů. Deska se potom z činidla vyjme a ponechá se vyschnout za okolních podmínek v temnu.

Permanentní záznam získaného výsledku se provede buď reprodukcí získaného obrazu digitálním skenerem (výhodná volba) nebo vyznačením poloh a barev skvrn na průsvitném pauzovacím papíru.

Stanovení THC, THCA, CBD, CBDA a CBD vysoce výkonnou kapalinovou chromatografií

a) Materiály a metody

Vybavení: Zařízení HP 1100 HPLC s multidiodovým detektorem a automatickým vzorkovačem. Zařízení je sestaveno a provozováno v souladu se standardními provozními technikami (SOPlab037).

Kolona pro vysoce výkonnou kapalinovou chromatografii:
Discovery C8 5 μm , 15x 0,46 cm a předkolona
Kingsorb ODS2 5 μm 3 x 0,46 cm.

Mobilní fáze: Směs acetonitrilu, methanolu a 0,25% roztoku kyseliny octové v objemovém poměru 16:7:6.

Provozní teplota kolony: 25 °C;

průtok: 1,0 ml/min;

Nástřikový objem: 10 mikrolitrů;
doba provozu: 25 minut.

Detekce: Neutrální a kyselé kannabinoidy 220 nm (šířka pásma 16 nm); referenční vlnová délka 400 nm/šířka pásma 16 nm;

šířka štěrby: 4 nm;

kyselé kannabinoidy jsou rutinně monitorovány při 310 nm (šířka pásma 16 nm) pouze pro kvalitativně konformační a identifikační účely.

Záznam dat: HP Chemistation se softwerem Version A7.01.

b) Příprava vzorků

Přibližně 40 mg medicínálního extraktu na bázi konopí CBME se rozpustí ve 25 ml methanolu a tento roztok se zředí 1 ku 10 methanolem. Tento zředěný roztok se použije pro chromatografii.

Ze zásobníku pumpičkové sprejové jednotky pro sublingvální aplikace se za použití skleněné pipety odebere 0,5 ml vzorek roztoku náplně sprejové jednotky. Tento vzorek se zředí v odměrné baňce na 25 ml methanolem. 200 mikrolitrů tohoto roztoku se zředí 800 mikrolitry methanolu.

Bylinné nebo pryskyřičné vzorky se připraví odebráním 100 mg vzorku a zpracováním tohoto vzorku 5 nebo 10 ml směsi methanolu a chloroformu v objemovém poměru 9:1. Získaná disperze se v zatavené trubici vystaví účinku ultrazvuku po dobu 10 minut, načež se ponechá vychladnout a její alikvot se odstředí a vhodně zředí před chromatografií methanolem.

c) Standardy

Pro tuto metodu se použije externí standardizace. Připraví se zředění zásobních standardů THC, CBD a CBN v methanolu nebo ethanolu k získání finálních pracovních standardů majících přesnou koncentraci v blízkosti 0,1 mg/ml. Tyto pracovní standardy se přechovávají při teplotě -20 °C a jsou použitelné do 12 měsíců od jejich přípravy

Injekce každého standardu se třikrát aplikuje před injekcí každého testového roztoku. Ve vhodných intervalech v průběhu zpracování testových roztoků se opakovaně aplikují injekce standardů. Při absenci spolehlivých standardů CBDA a THCA se tyto sloučeniny analyzují za použití standardních odezvových faktorů CBD resp. THC.

Látky se eluují v pořadí CBD, CBDA, CBN, THC a THCA. Za použití této metody se detekují i další kannabinoidy, které mohou v případě potřeby identifikovány a stanoveny.

d) Testové roztoky

Připraví se testové zředěné roztoky v methanolu, které by měly obsahovat analyty v lineárním pracovním rozmezí 0,02 až 0,2 mg/ml.

e) Chromatografická akceptovaná kritéria

Na výsledky každé sekvence se aplikují následující akceptovaná kritéria, u kterých bylo zjištěno, že mají za následek adekvátní rozlišení všech analytů (včetně dvou nejtěsněji eluujících analytů, kterými jsou CBD a CBDA):

i) retenční časový rozpětí pro každý analyt:

CBD	5,4 až 5,9 minut,
CBN	7,9 až 8,7 minut,
THC	9,6 až 10,6 minut;

ii) tvar píku (symetrický faktor podle metody BP):

CBD	< 1,30,
CBN	< 1,25,
THC	< 1,35.

iii) Pro standardní metodu byl vyvinut určitý počet modifikací pro zpracování těch vzorků, které obsahují píky pozdě eluujících nečistot, například metoda CBD2A prodlužuje dobu eluce na 50 minut. Všechny roztoky se nejdříve vyčistí odstředěním a teprve potom se převedou do lahvíček automatického vzorkovacího zařízení opatřených teflonovým těsněním a víčkem.

iv) Předkolona má rozhodující vliv na kvalitu chromatografie a měla by být vyměněna pokaždé, když sací tlak stoupne nad 7,1 MPa nebo/a když akceptovaná kritéria týkající se retenční doby a odlišení opustí předem stanovená specifická rozmezí.

f) Zpracování dat

Kannabinoidy mohou být rozděleny na neutrální a kyselé a jejich kvalitativní identifikace může být provedena za

použití duálního modu vlnové délky DAD. Kyselé kannabinoidy silně absorbují v oblasti 220 až 310 nm, zatímco neutrální kannabinoidy silně absorbují pouze v oblasti 220 nm.

Rutině se pro kvantitativní analýzu použijí pouze data zaznamenaná při 220 nm.

Systém duálního modu vlnové délky DAD může být rovněž nastaven tak, aby přijímal ultrafialové spektrální skeny každého píku, které mohou být potom ukládány ve spektrální knihovně pro identifikační účely

Zpracování dat pro kvantifikační účely využívají softwaru pro zpracování dat v dávkách v systému Hewlett Packard Chestation.

g) Chromatogramy vzorků

Chromatogramy pro THC- a CBD-konopné účinné extrakty získané při provádění vysoce výkonné kapalinové chromatografie jsou znázorněny na připojených obrázcích.

Příklad 17

Příprava konopného farmakologicky účinného extraktu (extraktu s obsahem účinných látek odvozených z konopí)

Dále je uveden proudový diagram znázorňující způsob získání extraktu z chemovarů poskytujících vysoký obsah THC a CBD:

Medicinální konopí (poskytující vysoký obsah THC a CBD)



Zahřívání na teplotu 100 až 150 °C po dobu dostatečnou
k dekarboxylaci kyselé formy kannabinoidů za tvorby
neutrálních kannabinoidů



Extrakce specifickým objemem kapalného oxidu uhličitého
po dobu 6 až 8 hodin



Odstranění oxidu uhličitého odtlakováním k získání
surového extraktu



"Winterizace"-rozpuštění surového extraktu v ethanol
evropské lékopisné kvality, následované ochlazením
roztoku na teplotu -20 °C po dobu 48 hodin provedeným
za účelem vysrážení nežádoucích vosků



Odstranění nežádoucích vosků filtrací za chladu



Odstranění ethanolu z filtrátu odpařením ve filmnové
odparce za sníženého tlaku

Příklad 18

Konopí poskytující vysoký výtěžek THC bylo pěstováno ve skleníku při střední teplotě 21 + 2 °C a relativní vlhkosti 50 až 60 %. Konopí bylo potom sklizeno a vysušeno při teplotě místnosti za tmy a při relativní vlhkosti 40 až 45 %. Po vysušení se hlavy květů a listy oddělí od stonků a

tato vysušená biomasa je označována jako "medicinální konopí".

Toto medicínální konopí se rozemele na hrubý prášek (jeho částice projdou sítím s oky velikosti 3 mm) a tento prášek se naplní do komory nadkritického kapalinového extraktoru. Hustota náplně činí 0,3; skrze hmotu v extraktoru se vede kapalným oxidem uhličitým při tlaku 60 MPa a teplotě 35 °C. Tato nadkritická extrakce se provádí po dobu 4 hodin a extrakt se po postupné dekompresi jímá ve sběrné nádobě. Rezultující zelenohnědý olejovitý pryskyřičný extrakt se dále přečistí. Po rozpuštění v ethanolu BP (2 díly) se extrakt vystaví teplotě -20 °C po dobu 24 hodin, přičemž se v extraktu vytvoří usazenina (tvořená voskovitým materiálem rozpustným v tuku), která se odstraní filtrací. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku v rotační odparce. Získaný extrakt obsahuje přibližně 60 % THC a přibližně 6 % dalších kannabinoidů, z nichž 1 až 2 % tvoří kannabidiol a zbytek zahrnuje minoritní kannabinoidy včetně kannabinolu. Kvantitativní výtěžek činí 9 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost suchého medicínálního konopí.

Obdobně byl zpracován chemovar poskytující vysoký výtěžek CBD, přičemž byl získán extrakt obsahující přibližně 60 % CBD a až 4 % hmotnosti tetrahydrokannabinolu a celkem 6 % dalších kannabinoidů. Byly připraveny extrakty za použití chemovarů THCV a CBDV a výše popsané obecné metody.

Pro odborníka v daném oboru je zřejmé, že při přípravě extraktů za nadkritických a podkritických podmínek mohou být použity i jiné kombinace teploty a tlaku (v rozmezí 10 až 35 °C a 6 až 60 MPa).

Příklad 19

Přirozené konopí (marihuana) rostoucí v USA a karibské oblasti typicky poskytuje vysoký procentický výtěžek z celkových kannabinoidů ve formě THC; evropské konopí (obvykle popisované jako konopí "Moroccan") obsahuje přibližně stejné množství THC a CBD. To může být důvodem rozporuplných údajů týkajících se účinnosti konopí v některých klinických studiích. Přihlašovatel se snažil zavést přesnost do údajů týkajících se konopí tím, že produkoval extrakty s definovaným poměrem kannabinoidů dvěma způsoby: použitím směsí definovaných extraktů a rovněž produkcí extraktů z jediného chemovaru, který poskytuje příslušný poměr kannabinoidů. I když pro přípravu formulací podle vynálezu byly použity chemovary, které exprimují svůj kannabinoidní obsah převážně ve formě jediné sloučeniny, může být vynález aplikován také na synteticky získané kannabinoidy nebo kannabinoidy získané purifikací konopí.

Některé chemovary exprimují přibližně poměr THCV/CBDV rovný 50:50. Je proto vhodné použít jediný rostlinný extrakt k poskytnutí uvedeného poměru kannabinoidů. Když jsou rostliny pěstovány z řízků, je jejich genotyp a tedy také poměr kannabinoidů konstantní. Celkový výtěžek kannabinoidů se může samozřejmě měnit, avšak to je způsobeno množstvím extraktu použitého k poskytnutí definovaného množství kannabinoidu.

Formulace, která je obzvláště vhodná pro léčení roztroušené sklerózy má následující složení poskytnuté extraktem CBME chemovaru G10:

Složka	5a	5b	5c	
THCV	0,1	2,5	10	hmotnostních dílů
CBDV	0,1	2,5	10	hmotnostních dílů
Rozprašováním				
vysušená laktóza	60	60	50	hmotnostních dílů
Dextrany	37,7	21,5	16,5	hmotnostního dílu
Lecitín	1	1	10	hmotnostních dílů
α -tokoferol	0,1	2,5	2,5	hmotnostního dílu
Stearát hořečnatý	1	1	1	hmotnostní díl

Extrakt CBME-G10 se rozpustí v 5 dílech ethanolu a získaný roztok se použije k formulování dalších složek. Získaná hmota se potom tlačí skrze síto a takto získané granule se vysuší při nízké teplotě. Po vysušení se získané granule popráší stearátem hořečnatým a slisují za použití síly 1,5 Newton k získání tablet, které jsou vhodné pro sublingvální podání pacientovi trpícímu roztroušenou sklerózou, poraněním míchy, periferní neuropatií nebo jinou neurogenní bolestí.

Příklad 20

S cílem učinit kannabidiol dostupným ještě před THC byla vyvinuta vícevrstvá dávková forma. V rámci tohoto příkladu je THC, získaný buď ze syntetického nebo přírodního zdroje, obsažen v jádru dávkové formy. CBD, získaný z přírodního zdroje, jakým je extrakt konopného chemovaru, nebo ze syntetického materiálu, je zase přítomen

ve vnějším povlaku, který se rozpustí jako první a po kterém následuje uvolnění THC.

Dvouvrstvá tableta se formuluje z následujících složek:

Vnitřní jádro:

CBME-G2 poskytující THC	2	hmotnostní díly
tabletizační laktóza	66,9	hmotnostního dílu
předželatinizovaný škrob	30	hmotnostních dílů
α -tokoferol	0,1	hmotnostního dílu
stearát hořečnatý	1	hmotnostní díl.

CBME se rozpustí v dostatečném množství a získaným roztokem se zkropí ostatní suché složky; prášek se potom nechá vyschnout při teplotě místnosti a důkladně se promísí; přidá se stearát hořečnatý a směs se tabletizuje na tvrdost 6 Newton. Tato jádra mohou být vhodně lisována v tabletizačním lisu s bikonvexní raznicí 7 mm. Když jsou získaná jádra testována v desintegračním zařízení, činí desintegrační doba těchto tabletových jader 5 až 10 minut.

Vnější vrstva:

Vnější vrstva tablet se připraví z následujících složek:

CBME-G5	8	hmotnostních dílů
glycerolmonostearát	5	hmotnostních dílů
lecitín	5	hmotnostních dílů
tabletizační laktóza	55	hmotnostních dílů
předželatinizovaný škrob	26,7	hmotnostního dílu
α -tokoferol	0,2	hmotnostního dílu
olej z máty peprné	0,1	hmotnostního dílu.

K rozpuštění extraktu CBME se použije dostatečné množství ethanolu BP a získaný roztok se potom sprejem nastříká na ostatní suché složky. Ethanol se ponechá odpařit při teplotě místnosti a suché granule se důkladně promísí a tabletizují tak, že polovina množství majícího tvořit vnější vrstvu tablety se vždy naplní do 9 mm jamek tabletizačního stroje, načež se tato náplň mírně stlačí (0,25 Newton) a do každé jamky se přidá po jednom výše popsáném jádru a zbylá polovina množství granulí. Tablety se potom slisují na tvrdost 1,5 Newton.

Takto získané tablety mají měkký vnější povlak, který je slisován do dostatečně tvrdosti, ale bez poškození snesl omezenou manipulaci; tablety jsou potom individuálně zabaleny do blisterových balení s cílem zabránit jejich drobivosti.

Když je taková tableta uložena pod jazyk, dojde k rychlé desintegraci měkkého vnějšího povlaku za tvorby slabě želatinující hmoty, která poskytuje CBD. Desintegrace tohoto povlaku se testuje v desintegračním zařízení typu PB po dobu 1 až 4 minut. Potom se rozpustí tvrdčí jádro obsahující THC a dojde tak k absorpci THC potom, co již došlo ke styku CBD se sublinguální nebo bukální sliznicí. Použitím dvouvrstvých tablet je takto možné optimalizovat sekvenci uvolňování kannabinodů. CBD, který se absorbuje jako první, má antioxidační účinnost in-vitro a in vivo, což je příznivé pro zlepšení stability THC a napomáhá tak k absorpci THC. Poněvadž složka CBD extraktu použitého k dodávce složky THC, obsahuje poměrně malé množství CBD, které by mohlo působit jako antioxidační činidlo, je ve formulaci zahrnut dodatečně tokoferol, který působí rovněž jako antioxidační činidlo. Takto vyrobené tablety jsou

použitelné při léčení roztroušené sklerózy a dalších neuropatických chorob.

Stejná tabletová směs po slisování na tvrdost 6 Newton je rovněž vhodná pro léčení revmatoidní artritidy a dalších zánětových střevních onemocnění v případě, že je podána jako orální přípravek určený ke spolknutí.

S překvapením bylo experimentálně zjištěno, že extrakty poskytující vysoký podíl CBD snižují u myši konzumaci potravy a omezují hmotnostní přírůstek, což je v rozporu s dřívějšími zprávami o tom, že konopí stimuluje chuť k jídlu. Formulace s vysokým obsahem CBD je proto také použitelná jako prostředek omezující u lidí chuť k jídlu.

Příklad 21

Specifický chemovar (označovaný jako G9) produkuje dva základní kannabinoidy THCV a THC v poměru 85:15. Tento chemovar poskytuje relativně malý podíl CBD a je takto příkladem extrémně vysokých poměrů THC:CBD. THCV poskytuje rychlejší analgetický účinek než THC při omezeném sklonu ke kocovině. Farmaceutický preparát připravený z tohoto extraktu je proto žádoucí pro léčení opioidně-rezistentní bolesti všude tak, kde je požadován rychlý nástup účinku. Sublingvální sprejová formulace ná následující složení.

Extrakt CBME-G9 poskytující 85 hmotnostních dílů THCV a 15 hmotnostních dílů THC

Cremophor RH40

300

hmotnostních dílů

α -Tokoferol	1	hmotnostní díl
Ethanol BP k dosažení	1000	hmotnostních dílů.

Uvedené složky se rozpustí v ethanolu a naplní v množství 10 ml do skleněných lékovek uzavřených pumpičkovým uzávěrem. Každý 1 ml produktu obsahuje 100 mg kannabinoidu a každé aktivování pumpičkového uzávěru uvolní 100 mikrolitrů jemného spreje, který je směřován do oblasti sliznice pod jazykem.

Tento přípravek se používá jako součást léčení pacientů trpících migrénou, bolestmi doprovázejícími rakovinu a roztroušenou sklerózou.

Příkladc 22

V rámci tohoto příkladu se připraví formulace popsaná v předcházejícím příkladu, avšak za použití CBME-G5 (vysoký podíl CBD). Tento sprej může být použit pro přípravu pacientů podáním dávky CBD 5 až 10 minut před podáním formulace s vysokým podílem THC/THCV.

Výhodně je zařízení pro podání sprejové formulace opatřeno dvěma zásobníkovými odděleními a dvěma dílčími pumpičkovými uzávěry, přičemž takové kompozitní balení obsahuje v jednom oddělení zde popsany roztok a ve druhém oddělení roztok popsany v předcházejícím příkladu. Dostupnost obou sublingválních roztoků ve vhodném balení umožňuje pacientovi aplikovat dávku každé ze složek s cílem optimalizovat požadovaný terapeutický účinek.

Antioxidační účinek CBD in vitro je demonstrován následující obsahovou studií po skladování při 5 ± 3 °C. Uvedené údaje jsou vyjádřeny v procentech z výchozí hodnoty.

Tabulka 6

Stabilitní studie pro vysoký podíl THC, vysoký podíl CBD a vyrovnaný poměr CBD:THC v pumpičkovém spreji (PAS) a v sublinguálních tabletách

Formulace		Hodnota po proběnutí doby:		
		3 měsíce (rozmezí)		6 měsíců (rozmezí)
PAS	THC	CBD	THC	CBD
Vysoký podíl THC	98,2 (95,6-100,4)		95,6 (93,7-98,5)	
Vysoký podíl CBD		100,6 (99,7-101,6)		101,0 (98,3-103,6)
Vyrovnaný poměr THC:CBD	99,5 (98,3-101,5)	101,2 (100,3-102,0)	100,4 (99,3-102,8)	104,5 (193,5-106,5)
Sublingvální tableta skladovaná při 5°C				
Vysoký podíl THC (2 mg)	98,4			
Vysoký podíl CBD (2 mg)		99,0		
Vyrovnaný poměr THC:CBD	95,5	99,0		

Z výše uvedené tabulky je zřejmé, že CBD v této formulaci má dobrou stabilitu, zatímco THC je méně stabilní. Ukazuje se, že přípravek obsahující jak CBD, tak i THC v koncentracích, které odpovídají požadovanému terapeutickému zájmu, má ochranný účinek a zlepšuje stabilitu formulaci s vyrovnaným poměrem THC:CBD jak v případě pumpičkového spreje, tak i v případě sublingválních tablet.

Výše uvedené příklady ilustrují vynález formou příkladných provedení vynálezu, přičemž je pro odborníka zřejmé, že jednotlivé složky příkladně uvedených formulací mohou být upraveny tak, že postihují celý rozsah vynálezu. Tyto formulace jsou vhodné pro léčení širokého spektra terapeutických indikací. Pomocí výše uvedených příkladů může odborník v daném oboru získat specifické formulace s požadovanou rychlostí nástupu a dobou terapeutického účinku v rámci výše popsanych mezí.

Příklad 23

O kanabinoidech je známo, že jsou použitelné při léčení zánětových onemocnění střev. Avšak množství kannabinoidů dosahujících spodní část střev (distální kyčelník a tračník) není známo. Klysrýry představují vhodnou formulaci pro lokální aplikaci do zaníceného střeva. Následující formulace představuje pěnový klystýr a poskytuje široký kombinační poměr kannabinoidů pro lokální aplikaci.

CBME-G1 poskytující THC	4	mg
CBME-G5 poskytující CBD	20	mg

Docusát sodný	100	mg
Glycerolmonostearát	2,5	mg
Karboxymethylcelulóza	250	mg
Voda	250	ml.

Extrakty CBME se rozpustí v uvedených složkách a smísí ve výše uvedeném pořadí. 50 ml množství směsi se naplní do stlačitelného plastového zásobníku opatřeného 150 ml klystýrovou hubicí s koncovým rozšířením. Před použitím se obsah zásobníku intenzivně protřepe k vytvoření pěny. Tato pěna se potom injikuje tryskou a uvedené množství pěny urazí ve spodní části střeva typicky dráhu asi 1 až 2 metrů. Pěna je stlačitelná a obtěžuje pacienta jen minimálně ve srovnání s nestlačitelnými klystýry. Způsob léčení může být kombinován se steroidy podávanými buď systemicky nebo jako klystýr pro léčení zánětových střevních onemocnění.

Příklad 24

Když se produkt popsáný v příkladu 10 uloží do jamky mezi horní čelistí a vnitřní částí tváře, uvolňuje účinnou složku na bukální sliznici, ale také do slin přítomných v ústech. Povlečení konvexního povrchu gelu materiálem, který je méně rozpustný než látka gelu, omezí množství účinné složky ztracené ve slinách a tím zvýší koncentraci složky, která je ve styku s bukální sliznicí. Formulace popsaná v příkladu 10 může být dále modifikována s cílem poskytnout gel, ve kterém povlak na konvexním (proximálním nebo dovnitř obráceném) povrchu gelu tvoří integrální část produktu. Přidaná vrstva zpomaluje rozpouštění gelu a pro zjednodušení je uváděna jako ve vodě nerozpustná vrstva (WIL, a Water Insoluble Layer). Tato WIL je teplem

tvrditelný gel, který se zavede do formy jako první při teplotě mezi 50 a 80 °C. Ještě za tepla se potom popsaným způsobem a v popsaném pořadí zavedou formulace podle příkladu 10 nebo 11. Zavedení roztavené hmoty v době, kdy je vrstva WIL ještě roztavená, způsobí, že se vrstva WIL rozdělí podél konkávní formy, což má za následek vytvoření vrstvy, která se nachází na konvexní straně obsaženého formovaného gelu.

Když se tento produkt testuje metodou popsanou v příkladu 4, rozpustí se distální část gelu, přičemž vrstva WIL zůstane nerozpuštěna.

Uvedená vrstva WIL může mít dále uvedené složení, přičemž koncentrace akáciové klovatiny v příkladu 11 je zvýšena s cílem získat tužší strukturní složku gelu:

glycerylmonooleát	5	hmotnostních dílů
sojový lecitín	5	hmotnostních dílů
akáciová klovatina	30	hmotnostních dílů
tetrahydrokannabinol	10	hmotnostních dílů
α -tokoferol	0,1	hmotnostního dílu
zylitol	3	hmotnostní díly
glycerol	3	hmotnostní díly
purifikovaná voda k dosažení	100	hmotnostních dílů.

Jednotlivé složky se smísí způsobem popsaným v příkladu 11 a směs se zahřívá až k dosažení jejich rozpuštění. Alikvoty získané směsi se potom zavedou do forem nebo se formují do tvaru destičky.

Podobnost formulace vrstvy WIL s vrstvou popsanou v příkladu 11 má za následek určitou míru promísení materiálů

obou vrstev na jejich rozhraní a dosažení vazby obou vrstev za vzniku koherentního produktu.

Do vícevrstvého produktu popsaného v tomto příkladu provedení mohou být zavedeny typy kannabinoidů a jejich podíly, které jsou popsány v jiných příkladech.

Příklad 25

Uvedená ve vodě nerozpustná vrstva může být rovněž vytvořena na gelech například nastříkáním 5% roztoku ethylcelulózy v ethanolu na vnitřní povrch formy ještě před zavedením první složky popsané v příkladu 10. Tento alkoholický roztok se nastříká přes masku, která chrání tu část povrchu formy, kde se předpokládá vytvoření adhezivní vrstvy závěrné fólie. Rozpouštědlo se ponechá odpařit ještě před zavedením gelu popsaného v příkladu 10. Tento postup má dodatečnou výhodu, pakliže je tato výhoda žádoucí, snížení biozátěže na vnitřním povrchu formy. Když se kompozice zavede do formy, silně přilne k ethylcelulóze a vytvoří ve vodě nerozpustnou vrstvu. Když se léčivo formuje odlitím vrstvy materiálu na plochý povrch, potom se 5% roztok ethylcelulózy nastříká formou spreje na tento povrch. Po odpaření rozpouštědla se na tomto povrchu vytvoří kompozitní vrstva popsaná v příkladu 10.

Odkazy

Adams M.D. et al (1977)

A Cannabinoid with Cardiovascular Activity but no
Overt Behavioural Effects
Experientia, 33, 1204-1205

Burstein S. and Raz A. (1972)

Inhibition of prostaglandin E2 biosynthesis by D1-
tetrahydrocannabinol. Prostaglandins 2 :369-375.

Ed. Brown D.T, 207

Cannabis 'The Genus Cannabis'

Carlini E.A., Leiter J.R., Tannhauser M. and Bérardi A.C. (1973) Cannabidiol and *Cannabis sativa* Extract Protect Mice and Rats Against Convulsive Agents
J. Pharm. Pharmacol **25**, 664-665

Davis K H Jr., McDaniel I A Jr., et al
Some Smoking Characteristics of Marijuana Cigarettes.
The Cannabinoids: Chemical, Pharmacologic and
Therapeutic Aspects
Academic Press, Inc. (1984)

De Meijer E.P.M. and Keizer L.C.P. (1996)
Patterns of diversity in *Cannabis*. *Genetic Resources and Crop Evolution*, **43**, 41-52

Guy G W, Whittle B A and Grey MJ
Dose dispensing Apparatus
GB Pat Application 25809.5, Oct 20, 2000

Guy G W, Whittle B A and Grey M J
Secure dispensing of materials
GB Patent Application 25811.1, Oct 20, 2000

Hampson A.J., Grimaldi M., Axelrod J. and Wink D.
(1998)
Cannabidiol and (-) 9-Tetrahydrocannabinol are
Neuroprotective Antioxidants
Proc. Nat. Acad. Sci. **95**, 8268-8273

Hardy et al
Respiratory Medicine (1993) **87**: 461-465

House of Lords Science and Technology Sub Committee
report
The Development of Prescription Cannabis-Based
Medicines (Jan 2001)

In-house Report GPA 002/000159
CBD Primary Screening Program (2000)

Iversen L.L.
The Science of Marijuana, Oxford University Press,
48-49 (2000)

Mechoulam R ed.
Cannabinoids as Therapeutic Agents, CRC Press, Boca
Raton, FL, New York (1976)

Merck Index, 12th Edition, (1996) #1792

Merck's Manual (1899), Part 1, pg 26.

Pate D. US Patent Application Number 08/919317, 28
August 1997

Pertwee R.G. (1998)
Advances in Cannabinoid Receptor Pharmacology in
Cannabis
The Genus Cannabis (Ed. Brown D.T.) Harwood
Publishers, 125-174

Petro D.J. (1980)
Marijuana as a Therapeutic Agent for Muscle Spasm or
Spasticity
Psychosomatics 21(1), 81-85

Price M A P, and Notcutt W G
Cannabis in Pain Relief
In Cannabis : The Genus Cannabis (Ed Brown D T)
Harwood Publishers, 223 - 246

Raman A.
The Cannabis Plant: Cultivation and Processing for Use
In Cannabis: the genus Cannabis, 29 - 54, Ed Brown D T

Ram and Sett (1982) Zeitschrift fur
pflanzenphysiologie, **107**(1), 85-89

Samuelsson G

Drugs of Natural Origin 155-160 Swedish Pharmaceutical
Press, Stockholm, Sweden,

Smiley K.A., Karber R. and Turkanis S.A. (1976)
Effect of Cannabinoids on the Perfused Rat Heart
Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol, **14**, 659-673

Tashkin D P, Shapiro B J, and Frank I M

Acute pulmonary and physiological effects of smoked
marijuana and oral delta-9-THC in healthy young men
N Eng J Med, **289**, 336-341

Touitou E

US Patent 5,540,934 (July 30, 1996)

Touitou E, Fabin B, Danny S and Almog S
Transdermal Delivery of Tetrahydrocannabinol
Int. J. of Pharmaceutics (1988) **43**: 9-15

Whittle B A and Guy G W

Formulations for sublingual delivery

GB Patent Application 103638.3, Feb 14, 2001

Zuardi A.W. and Guimares F.S. (1991)

Cannabidiol as an Anxiolytic and Antipsychotic in
Cannabis: The Medicine Plant
McFarland & Co, London: 133-141

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická formulace na bázi konopí, v y z n a č e -
n á t í m, že obsahuje kannabinoidy kannabidiol (CBD) a
tetrahydrokannabinol (THC) nebo kannabinoidy
tetrahydrokannabinovarin (THCV) a kannabidivarin (CBDV) v
předem definovaném hmotnostním poměru.
2. Farmaceutická formulace podle nároku 1, v y z n a č e -
n á t í m, že obsahuje kannabinoidy kannabidiol (CBD) a
tetrahydrokannabinol (THC) v přibližně stejných
hmotnostních množstvích.
3. Farmaceutická formulace podle nároku 1, v y z n a č e -
n á t í m, že obsahuje kannabinoidy kannabidiol (CBD) a
tetrahydrokannabinol (THC), přičemž THC je přítomen ve
hmotnostním množství, které je větší než hmotnostní
množství CBD.
4. Farmaceutická formulace podle nároku 1, v y z n a č e -
n á t í m, že obsahuje kannabinoidy kannabidiol (CBD) a
tetrahydrokannabinol (THC), přičemž CBD je přítomen ve
hmotnostním množství, které je větší než hmotnostní
množství THC.
5. Farmaceutická formulace podle nároku 1, v y z n a č e -
n á t í m, že formulací je kapalná dávková forma

produkující částice mající střední aerodynamickou velikost částic mezi 15 a 45 mikrometry.

6. Farmaceutická formulace podle nároku 5, v y z n a č e - n á t í m, že velikost částic je mezi 20 a 40 mikrometry.

7. Farmaceutická formulace podle nároku 5, v y z n a č e - n á t í m, že střední velikost částic je rovna asi 33 mikrometrům.

8. Farmaceutická formulace podle nároku 4, v y z n a č e - n á t í m, že hmotnostní poměr CBD k THC je v rozmezí od asi 5:1 do asi 3:1.

9. Farmaceutická formulace podle nároku 1, v y z n a č e - n á t í m, že je v podstatě prosta kannabinoidů jiných než CBD a THC.

10. Farmaceutická formulace podle nároku 1, v y z n a č e - n á t í m, že je v podstatě prosta jiných kannabinoidů nacházejících se v Cannabis sp..

11. Farmaceutická formulace podle nároku 1, v y z n a č e - n á t í m, že uvedené CBD a THC jsou ve v podstatě čisté formě.

12. Farmaceutická formulace podle nároku 1, v y z n a č e - n á t í m, že dále obsahuje jeden nebo více dalších kannabinoidů.

13. Farmaceutická formulace podle nároku 12 v y z n a č e - n á t í m, že jedním nebo více kannabinoidy jsou tetrahydrokannabinovarin (THCV) nebo/a kannabidivarin (CBDV).

14. Farmaceutická formulace podle nároku 1, v y z n a č e - n á t í m, že CBD a THC jsou odvozeny od alespoň jednoho extraktu z alespoň jedné konopovité rostliny, přičemž uvedený alespoň jeden extrakt obsahuje všechny kannabinoidy přirozeně se vyskytující v uvedené rostlině.

15. Farmaceutická formulace podle nároku 14, v y z n a č e - n á t í m, že konopovitá rostlina je zvolena z množiny zahrnující Cannabis sativa, Cannabis indica, jejich genetické křížence a samokřížence nebo hybridy.

16. Farmaceutická formulace podle nároku 15, v y z n a č e - n á t í m, že konopovitou rostlinou je Cannabis sativa, poddruh indica a je zvolena z var. indica a var. kafiristanica.

17. Farmaceutická formulace podle nároku 14, v y z n a č e - n á t í m, že obsahuje extrakty ze dvou nebo více odlišných odrůd konopí, přičemž ve finální formulaci je hmotnostní množství CBD větší než hmotnostní množství THC.

18. Farmaceutická formulace podle nároku 12, v y z n a č e - n á t í m, že uvedený extrakt se připraví nadkritickou nebo podkritickou kapalinovou extrakcí suché konopovité rostliny.

19. Způsob přípravy farmaceutické formulace na bázi konopí, která obsahuje CBD a THC v předem definovaném hmotnostním poměru nebo CBDV a THCV v předem definovaném hmotnostním poměru, přičež způsob zahrnuje následující stupně:

- a) poskytnutí alespoň jedné vysušené konopovité rostliny, u které je známé hmotnostní množství CBD a THC nebo CBDV a THCV,
- b) příprava extraktu z uvedené alespoň jedné konopovité rostliny,
- c) formulování materiálu z uvedeného extraktu nebo extraktů připravených ve stupni b), který obsahuje uvedený předem definovaný poměr CBD k THC nebo CBDV k THCV, a
- d) další formulování produktu ze stupně c) do farmaceutické formulace společně s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

20. Způsob podle nároku 19, v y z n a č e n ý t í m, že farmaceuticky přijatelný nosič nebo farmaceuticky přijatelné ředidlo je kapalně a formulace produkuje částice mající střední aerodynamickou velikost částic mezi 15 a 45 mikrometry.

20. Způsob podle nároku 20, v y z n a č e n ý t í m, že velikost částic je mezi 20 a 40 mikrometry.

22. Způsob podle nároku 20, v y z n a č e n ý t í m, že střední velikost částic je rovna asi 33 mikrometrům.

23. Způsob podle nároku 19, v y z n a č e n ý t í m, že extrakční stupeň se provádí za použití alespoň jednoho z následujících procesů:

- i) macerace,
- ii) perkolace,
- iii) extrakce rozpouštědlem, jakým je například alkohol obsahující 1 až 5 uhlíkových atomů, norfluran nebo HFA227,
- iv) podkritická nebo nadkritická kapalinová extrakce.

24. Způsob podle nároku 19, v y z n a č e n ý t í m, že před extrakcí se uvedená vysušená konopovitá rostlina zahřeje na teplotu od asi 60 do asi 225 °C, výhodně na teplotu od asi 100 do asi 150 °C, s cílem dekarboxylovat kyselou formu libovolného z kannabinoidů přítomných v extraktu.

25. Způsob podle nároku 19, v y z n a č e n ý t í m, že zahrnuje extrakci uvedené alespoň jedné konopovité rostliny nadkritickým nebo podkritickým oxidem uhličitým.

26. Způsob podle nároku 25, v y z n a č e n ý t í m, že po extrakci uvedenou nadkritickou nebo podkritickou kapalinou se extrakt podrobí "winterizaci" s cílem odstranit z extraktu vosky.

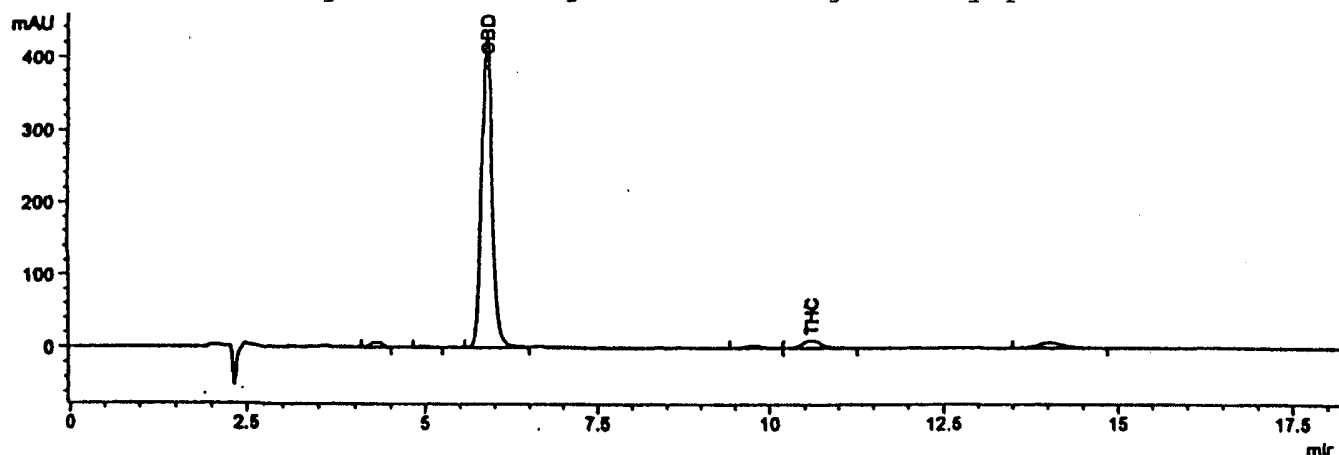
27. Formulace podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že umožňuje uvolnění alespoň 1,0 mg kannabinoidů na 0,1 ml kapalné formulace.

28. Formulace podle nároku 14, v y z n a č e n á t í m, že je botanickým farmakologicky účinným produktem připraveným z botanické farmakologicky účinné látky.

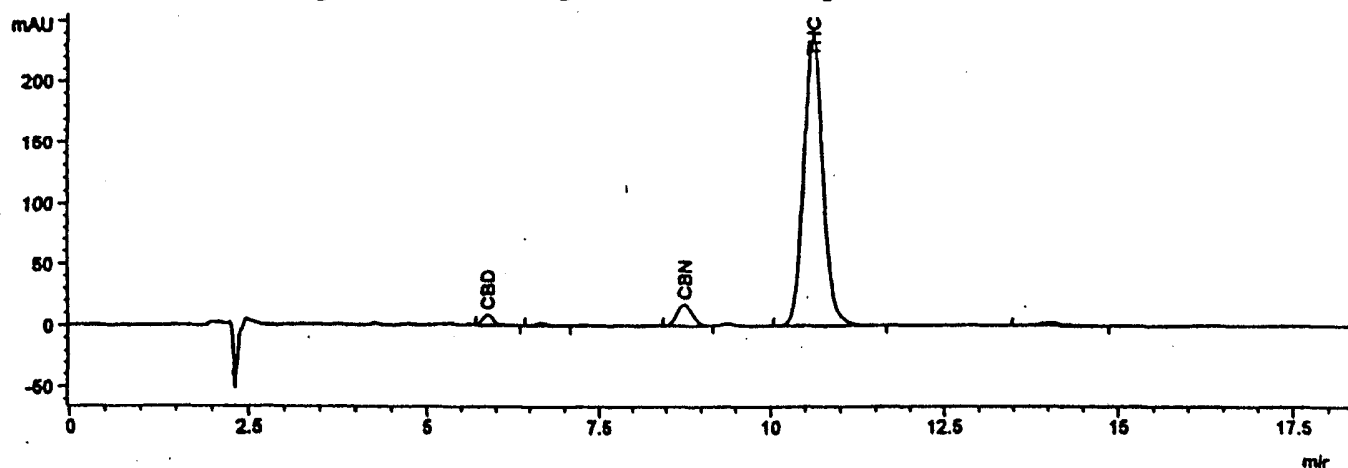
29. Formulace podle nároku 14, v y z n a č e n á t í m, že každý extrakt je odvozen ze specifického chemovaru.

30. Formulace podle nároku 28, v y z n a č e n á t í m, že botanická farmakologicky účinná látka má při vysoce účinné kapalinové chromatografii retenční dobu pro THC rovnou 9,6 až 10,6 minuty, retenční dobu pro CBD 5,4 až 5,9 minuty a retenční dobu pro CBN 7,9 až 8,7 minuty.

31. Formulace podle nároku 30, v y z n a č e n á t í m, že extrakt je tvořen CBD-konopným farmakologicky účinným extraktem mající následující chromatografický profil



32. Formulace podle nároku 30, v y z n a č e n á t í m, že extrakt je tvořen THC-konopným farmakologicky účinným extraktem mající následující chromatografický profil



33. Způsob podle některého z nároků 19 až 26, v y z n a -
č e n ý t í m, že formulace obsahuje přibližně stejná
hmotnostní množství CBD a THC.

34. Způsob podle některého z nároků 19 až 26, v y z n a -
č e n ý t í m, že hmotnostní množství THC v uvedené
formulaci je větší než hmotnostní množství CBD.

35. Způsob podle některého z nároků 19 až 26, v y z n a -
č e n ý t í m, že obsahuje kannabinoidy cannabidiol (CBD)
a tetrahydrokannabinol (THC), přičemž CBD je přítomen ve
hmotnostním množství, které je větší než hmotnostní
množství THC.

36. Způsob podle některého z nároků 19 až 26, v y z n a -
č e n ý t í m, že uvedený předem definovaný hmotnostní
poměr CBD k THC je v rozmezí od asi 5:1 do 3:1.

37. Způsob podle některého z nároků 19 až 36, v y z n a -
č e n ý t í m, že uvedená formulace je formulována pro
podání nasální, sublingvální, bukální, topické, orální,
rektální, intravenózní, intraperitoneální, intramuskulární,
subkutání, transdermální, intravaginální, intrauretrální,
pro podání rozprašovačem, jako inhalovaná pára nebo
zavedením přímo do močového měchýře.

38. Způsob podle některého z nároků 19 až 36, v y z n a -
č e n ý t í m, že uvedená formulace je formulována pro
dodání CBD před dodáním THC nebo/a k poskytnutí formulace s
regulovaným uvolňováním účinné látky.

39. Farmaceutická formulace na bázi konopí, v y z n a č e - n á t í m, že je získatelná způsobem podle některého z nároků 19 až 38.

40. Farmaceutická formulace podle nároku 1, v y z n a č e - n á t í m, že obsahuje kannabinoidy tetrahydrokannabinovarin (THCV) a kannabidivarin (CBDV), přičemž CBDV je přítomen ve hmotnostním množství, které je větší než hmotnostní množství THCV.

41. Formulace podle nároku 40, v y z n a č e n á t í m, že dále obsahuje CBD nebo/a THC.

42. Formulace podle nároku 40 nebo 41, v y z n a č e n á t í m, že hmotnostní poměr CBDV k THCV je větší než 1,5:1.

43. Formulace podle některého z nároků 40 až 42, v y z n a - č e n á t í m, že hmotnostní poměr CBDV k THCV je v rozmezí 99:1 až asi 1,5:1, výhodně od asi 20:1 do asi 2,5:1.

44. Formulace podle některého z nároků 40 až 43, v y z n a - č e n á t í m, že hmotnostní poměr CBDV k THCV je roven asi 9:1.

45. Formulace podle některého z nároků 40 až 43, v y z n a - č e n á t í m, že hmotnostní poměr CBDV k THCV je roven asi 5:1 až 3:1.

46. Formulace podle nároku 40 nebo některého z nároků 42 až 45, v y z n a č e n á t í m, že je v podstatě prosta dalších kannabinoidů nacházejících se Cannabis sp..

47. Formulace podle některého z nároků 40 až 46, v y z n a č e n á t í m, že CBDV a THCV tvoří součást extraktu z konopovité rostliny, přičemž uvedený extrakt obsahuje všechny kannabinoidy přirozeně se vyskytující v uvedené rostlině.

48. Formulace podle nároku 47, v y z n a č e n ý t í m, že konopovitá rostlina je zvolena z množiny zahrnující Cannabis sativa, Cannabis indica nebo jejich genetické křížence, samokřížence nebo hybridy.

49. Formulace podle nároku 40, v y z n a č e n á t í m, že umožňuje dávku alespoň 1,0 mg kannabinoidů na 0,1 ml kapalné formulace.

50. Formulace podle nároku 47, v y z n a č e n á t í m, že je botanickým farmakologicky účinným produktem připraveným z botanické farmakologicky účinné látky.

51 Formulace podle nároku 47, v y z n a č e n á t í m, že každý extrakt je odvozen ze specifického chemovaru.

52. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m, že obsahuje kannabinoidy THC a THCV, přičemž THCV je přítomen ve hmotnostním množství, které je přibližně rovné nebo větší než hmotnostní množství THC.

53. Farmaceutická formulace podle nároku 52, v y z n a č e n á t í m, že hmotnostní poměr THCV k THC je mezi 99:1 a 1,5:1.

54. Formulace podle nároku 52 nebo 53, v y z n a č e n á t í m, že hmotnostní poměr THCV k THC je přibližně roven 17:3.

55. Formulace podle některého z nároků 52 až 54, v y z n a č e n á t í m, že rovněž obsahuje CBD nebo/a CBDV ve hmotnostním množství, které je menší než hmotnostní množství THCV.

56. Formulace podle některého z nároků 52 až 55, v y z n a č e n á t í m, že THCV a THC tvoří součást extraktu z konopovité rostliny, přičemž uvedený extrakt obsahuje všechny kannabinoidy, které se přirozeně vyskytují v uvedené rostlině.

57. Formulace podle nároku 56, v y z n a č e n á t í m, že konopovitá rostlina je zvolena z množiny zahrnující Cannabis sativa, Cannabis indica nebo výsledek jejich genetického křížení nebo samokřížení nebo jejich hybridy.

58. Způsob přípravy farmaceutické formulace na bázi konopí, která obsahuje předem stanovený hmotnostní poměr THCV k THC, přičemž způsob zahrnuje následující stupně:

a) poskytnutí alespoň jedné vysušené konopovité rostliny, u které je známo hmotnostní množství THCV a THC,

b) příprava extraktu z uvedené alespoň jedné konopovité rostliny;

c) formulování materiálu z uvedeného extraktu nebo extraktů připravených ve stupni c), který má uvedený předem definovaný poměr THCV k THC, a

d) další formulování produktu ze stupně c) do farmaceutické formulace společně s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

59. Způsob podle nároku 58, v y z n a č e n ý t í m, že extrakční stupeň se provádí za použití alespoň jednoho z následujících procesů:

i) macerace,

ii) perkolace,

iii) extrakce rozpouštědly, jakým je například alkohol obsahující 1 až 5 uhlíkových atomů, norfluran nebo HFA227,

iv) podkritická nebo nadkritická kapalinová extrakce.

60. Způsob podle nároku 58, v y z n a č e n ý t í m, že před extrakcí se vysušená konopovitá rostlina zahřeje na teplotu od asi 60 °C do asi 225 °C, výhodně asi 100 až asi 150 °C, s cílem dekarboxylovat kyselou formu libovolných kannabinoidů přítomných v extraktu.

61. Způsob podle nároku 58, v y z n a č e n ý t í m, že zahrnuje extrakci uvedené alespoň jedné konopovité rostliny nadkritickým nebo podkritickým oxidem uhličitým.

62. Způsob podle nároku 58, v y z n a č e n ý t í m, že po extrakci uvedenou nadkritickou nebo podkritickou

kapalinou se uvedený extrakt vystaví "winterizaci" s cílem odstranit z extraktu vosky.

63. Farmaceutická formulace na bázi konopí, v y z n a č e - n á t í m, že je získatelná způsobem podle nároku 58.

64. Farmaceutická formulace podle některého z nároků 1 až 18, 39 až 48, 52 až 56 nebo 63 pro použití při léčení zánětového onemocnění nebo onemocnění nebo stavu, při jejichž průběhu dochází k oxidačnímu stresu.

65. Farmaceutická formulace podle nároku 8 nebo 45 pro použití při léčení revmatoidní artritidy, zánětového střevního onemocnění nebo Crohnovy nemoci.

66. Farmaceutická formulace podle nároku 44 pro použití při léčení psychických poruch, epilepsie, pohybových poruch, mrtvice, poranění hlavy nebo nemocí, které vyžadují potlačení chuti k jídlu.

67. Farmaceutická formulace, získatelná způsobem podle nároku 19 a obsahující přibližně stejná množství CBD a THC nebo THCV a CBDV, pro použití při léčení roztroušené sklerózy, poranění míchy, periferní neuropatie nebo další neurogenní bolesti.

68. Farmaceutická formulace, obsahující hmotnostní poměr THC k CBD nebo THCV k CBDV od asi 39:1 do asi 99:1, pro použití při léčení bolesti spojené s rakovinou nebo migrény nebo pro stimulaci chuti k jídlu.

69. Farmakologická formulace podle některého z nároků 52 až 56 pro použití při léčení bolesti spojené s rakovinou nebo migrény nebo pro stimulaci chuti k jídlu.

70. Pumpičkový sprej, v y z n a č e n ý t í m, že obsahuje farmaceutickou formulaci podle některého z nároků 1 až 18, 39 až 48, 52 až 57, 63 nebo 74 až 118.

71. Pumpičkový sprej, podle nároku 70, v y z n a č e n ý t í m, že formulace je uvolňována skrze trysku tak, že střední aerodynamický průměr produkovaných částic je mezi 15 a 45 mikrometry.

72. Pumpičkový sprej podle nároku 70 nebo 71, v y z n a - č e n ý t í m, že umožňuje dávku alespoň 1,0 mg kannabinoidů na 0,1 ml kapalně formulace.

73. Formulace podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m, že není ve formě aerosolu hnaného pohonnou látkou nebo ve formě kapalně formulace hnaného pohonnou látkou.

74. Farmaceutická formulace podle nároku 1, v y z n a č e - n á t í m, že dále obsahuje alespoň jedno samoemulgující činidlo, přičemž formulace po hydrataci tvoří emulzi obsahující lipofilní léčivo, která je schopna přilnout k povrchu sliznice a umožnit regulované uvolňování léčiva.

75. Formulace podle nároku 74, v y z n a č e n á t í m, že není ve formě aerosolu hnaného pohonnou látkou nebo kapalného spreje hnaného pohonnou látkou.

76. Formulace podle nároku 74 nebo 75, v y z n a č e n á t í m, že dále obsahuje jedno nebo více viskozitně-modifikačních činidel.

77. Formulace podle nároku 76, v y z n a č e n á t í m, že viskozitně-modifikačními činidly nejsou blokové kopolymery oxyethylenu a oxypropylenu.

78. Formulace podle nároku 76, v y z n a č e n á t í m, že viskozitně-modifikačními činidly nejsou neionogenní povrchově aktivní látky.

79. Formulace podle nároku 78, v y z n a č e n á t í m, že obsahuje alespoň jedno viskozitně-modifikační činidlo, které v případě hydratace tvoří gel mající kladný povrchový elektrický náboj, a alespoň jedno viskozitně-modifikační činidlo, které v případě hydratace tvoří gel mající záporný povrchový elektrický náboj.

80. Formulace podle nároku 79, v y z n a č e n á t í m, že obsahuje alespoň jedno viskozitně-modifikační činidlo, které v případě hydratace tvoří gel mající kladný povrchový elektrický náboj, kterým je želatina nebo glykoželatina, a alespoň jedno viskozitně-modifikační činidlo, které v případě hydratace tvoří gel mající záporný povrchový elektrický náboj, kterým je škrob, předželatinizovaný škrob, akácie nebo polydextróza.

81. Formulace podle některého z nároků 76 až 80, v y z n a-
č e n á t í m, že alespoň jedno z
viskozitně-modifikačních činidel je solubilizováno účinkem
enzymu přítomného ve slinách.

82. Formulace podle některého z předcházejících nároků, v y-
z n a č e n á t í m, že je pevnou dávkovou formou,
výhodně gelem, lisovanou tabletou nebo kapslí.

83. Formulace podle nároku 82, v y z n a č e n á t í m,
že je ve formě gelu pro podání lipofilního léčiva
prostřednictvím sublingvální nebo/a bukální sliznice,
přičemž při styku se slinami gel nebo gelová sprejová forma
tvoří emulzi obsahující lipofilní léčivo, která přilne k
sublingvální nebo/a bukální sliznici.

84. Formulace podle nároku 82, v y z n a č e n á t í m,
že je ve formě lisované tablety pro podání lipofilního
léčiva prostřednictvím sublingvální nebo bukální sliznice,
přičemž při styku se slinami se tableta zcela desintegruje
a tvoří emulzi obsahující lipofilní léčivo, která
reversibilně přilne k sublingvální nebo/a bukální sliznici.

85. Formulace podle některého z nároků 82 až 84, v y z n a-
č e n á t í m, že celkové množství
viskozitně-modifikačního činidla nebo
viskozitně-modifikačních činidel obsažených ve formulaci je
vyšší než 60 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost formulace.

86. Formulace podle některého z nároků 82 až 84, v y z n a č e n á t í m, že samoemulgující činidlo nebo samoemulgující činidla jsou přítomna v množství alespoň rovném 5 % hmotnosti, výhodně alespoň rovném 10 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost formulace.

87. Formulace podle nároku 74 nebo 75, v y z n a č e n á t í m, že dále obsahuje alespoň jedno rozpouštědlo.

88. Formulace podle nároku 74 nebo 75, v y z n a č e n á t í m, že dále obsahuje alespoň jedno ko-rozpouštědlo.

89. Formulace podle nároku 88, v y z n a č e n á t í m, že ko-rozpouštědlem je solubilizační činidlo.

90. Formulace podle nároku 89, v y z n a č e n á t í m, že solubilizačním činidlem je polyoxyethylenový derivát ricínového oleje.

91. Formulace podle nároku 90, v y z n a č e n á t í m, že polyoxyethylenovým derivátem ricínového oleje je cremophor, výhodně cremophor RH40.

92. Formulace podle některého z nároků 87 až 90, v y z n a č e n á t í m, že je gelovým sprejem.

93. Formulace podle nároku 92, v y z n a č e n á t í m, že je ve formě gelového spreje pro podání lipofilního léčiva sublingvální nebo/a bukální sliznicí, přičemž při styku se slinami gel nebo gelový sprej tvoří emulzi

obsahující lipofilní léčivo, která přilne k sublingvální nebo/a bukální sliznici.

94. Formulace podle některého z nároků 87 až 93, v y z n a-
č e n á t í m, že dále obsahuje jedno nebo více
viskozitně-modifikačních činidel, přičemž celkové množství
viskozitně-modifikačního činidla nebo
viskozitně-modifikačních činidel obsažené ve formulaci je
rovno alespoň 1 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost
formulace.

95. Formulace podle některého z nároků 87 až 94, v y z n a-
č e n á t í m, že samoemulgující činidlo nebo
samoemulgující činidla jsou přítomna v množství alespoň 2 %
hmotnosti, výhodně v množství alespoň 5 % hmotnosti,
vztaženo na hmotnost formulace.

96. Formulace podle některého z nároků 74 až 95, v y z n a-
č e n á t í m, že obsahuje alespoň jedno samoemulgující
činidlo zvolené z množiny zahrnující glycerylmonooleát,
glycerylmonostearát a glycerylmonostearát samoemulgující
kvality.

97. Formulace podle některého z nároků 74 až 96, v y z n a-
č e n á t í m, že lipofilním léčivem je alespoň jeden
konopný extrakt.

98. Formulace podle některého z nároků 74 až 96, v y z n a-
č e n á t í m, že lipofilní léčivo obsahuje jeden nebo
více přírodních nebo syntetických kannabinoidů.

99. Formulace podle nároku 98, v y z n a č e n á t í m, že lipofilní léčivo obsahuje tetrahydrokannabinol, Δ^9 -tetrahydrokannabinol, Δ^9 -tetrahydrokannabinol-propylový analog, kannabidiol, kannabidiol-propylový analog, kannabinol, kannabichromen, kannabichromen-propylový analog, kannabigerol nebo některou z jejich směsí.

100. Farmaceutická formulace podle nároku 74 pro použití při podání lipofilního léčiva povrchem sliznice, přičemž lipofilním léčivem je alespoň jeden extrakt z alespoň jedné konopovité rostliny.

101. Farmaceutická formulace podle nároku 74 pro použití při podání lipofilního léčiva povrchem sliznice, přičemž lipofilní léčivo obsahuje kombinaci dvou nebo více přírodních nebo syntetických kannabinoidů.

102. Formulace podle nároku 101, v y z n a č e n á t í m, že lipofilní léčivo obsahuje libovolnou kombinaci dvou nebo více kannabinoidů zvolených z množiny zahrnující tetrahydrokannabinol, Δ^9 -tetrahydrokannabinol, Δ^9 -tetrahydrokannabinol-propylový analog, kannabidiol, kannabidiol-propylový analog, kannabinol, kannabichromen, kannabichromen-propylový analog a kannabigerol.

103. Farmaceutická formulace podle nároku 74 pro použití při podání lipofilního léčiva povrchem sliznice, která dále obsahuje alespoň jedno rozpouštědlo, alespoň jedno ko-rozpouštědlo a alespoň jedno samoemulgující činidlo, přičemž po hydrataci formulace tvoří emulzi obsahující lipofilní léčivo, která je schopna přilnout k povrchu sliznice a umožňuje regulované uvolňování léčiva, v y -

z n a č e n á t í m, že celkové množství rozpouštědla a korozpouštědla přítomné ve formulaci je větší než 55 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost formulace.

104. Formulace podle nároku 103, v y z n a č e n á t í m, že celkové množství rozpouštědla a ko-rozpouštědla přítomné ve formulaci je větší než 65 % hmotnosti, výhodně větší než 70 % hmotnosti, výhodněji větší než 75 % hmotnosti, ještě výhodněji větší než 80 % hmotnosti a zejména větší než 85 % hmotnosti.

105. Formulace podle nároku 104, v y z n a č e n á t í m, že obsahuje celkem mezi 80 a 95 % hmotnosti rozpouštědla a ko-rozpouštědla.

106. Formulace podle některého z nároků 103 až 105, v y z n a č e n á t í m, že rozpouštědlem je (nižší alkyl)alkohol obsahující 1 až 4 uhlíkových atomů a ko-rozpouštědlem je propylenglykol, glycerol, makrogol nebo polyoxy-hydrogenovaný ricínový olej.

107. Formulace podle nároku 106, v y z n a č e n á t í m, že rozpouštědlem je ethanol a ko-rozpouštědlem je propylenglykol.

108. Formulace podle nároku 107, v y z n a č e n á t í m, že poměr ethanolu k propylenglykolu přítomnému ve formulaci je mezi 4:1 a 1:4.

109. Formulace podle nároku 108, v y z n a č e n á t í m, že poměr ethanolu k propylenglykolu přítomnému ve formulaci je roven asi 1:1.

110. Formulace podle nároku 106, v y z n a č e n á t í m, že rozpouštědlem je ethanol a ko-rozpouštědlem je polyoxy-hydrogenovaný ricínový olej, výhodně cremophor RH40.

111. Formulace podle nároku 110, v y z n a č e n á t í m, že množství polyoxy-hydrogenovaného ricínového oleje přítomného ve formulaci je mezi 5 a 55 % hmotnosti, vztaženo na celkové množství polyoxy-hydrogenovaného ricínového oleje a ethanolu přítomného ve formulaci.

112. Formulace podle nároku 111, v y z n a č e n á t í m, že množství polyoxy-hydrogenovaného ricínového oleje přítomného ve formulaci je mezi 20 a 40 % hmotnosti, vztaženo na celkové množství polyoxy-hydrogenovaného ricínového oleje a ethanolu přítomného ve formulaci.

113. Formulace podle nároku 112, v y z n a č e n á t í m, že množství polyoxy-hydrogenovaného ricínového oleje přítomného ve formulaci je přibližně rovné 30 % hmotnosti, vztaženo na celkové množství polyoxy-hydrogenovaného ricínového oleje a ethanolu přítomného ve formulaci.

114. Formulace podle některého z nároků 103 až 113, v y z n a č e n é t í m, že samoemulgující činidlo nebo samoemulgující činidla jsou přítomna v množstvím větším než 1 % hmotnosti, vztaženo na hmotnost formulace.

115. Formulace podle některého z nároků 103 až 114, v yz n a č e n á t í m, že obsahuje glycerylmonooleát jako samoemulgující činidlo.

116. Formulace podle některého z nároků 103 až 115, v yz n a č e n á t í m, že lipofilní léčivo obsahuje alespoň jeden konopný extrakt.

117. Formulace podle některého z nároků 103 až 115, v yz n a č e n á t í m, že lipofilní léčivo obsahuje jeden nebo více přírodních nebo syntetických kannabinoidů.

118. Formulace podle nároku 117, v yz n a č e n á t í m, že lipofilní léčivo obsahuje tetrahydrokannabinol, Δ^9 -tetrahydrokannabinol, Δ^9 -tetrahydrokannabinol-propylový analog, kannabidiol, kannabidiol-propylový analog, kannabinol, kannabichromen, kannabichromen-propylový analog, kannabigerol nebo některou z jejich směsí.

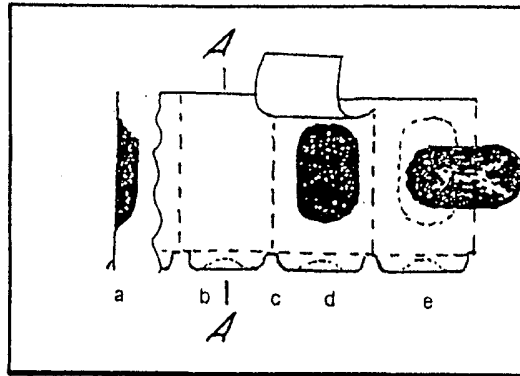
~~Zastupuje.~~

1/3

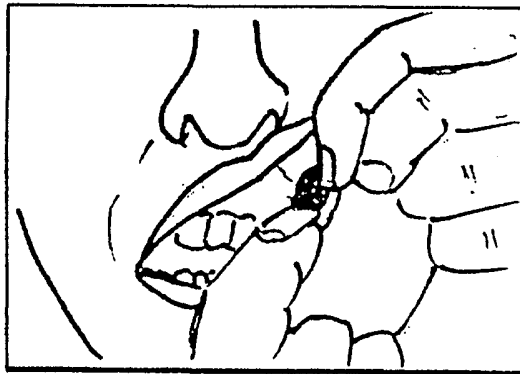
10.09.03

2003-2458

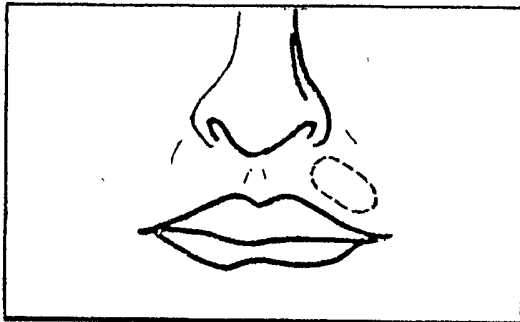
OBR.1



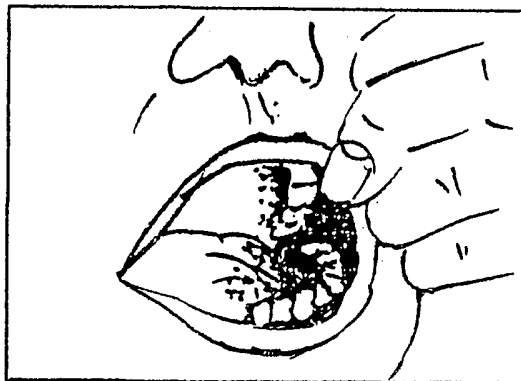
OBR.2



OBR.3



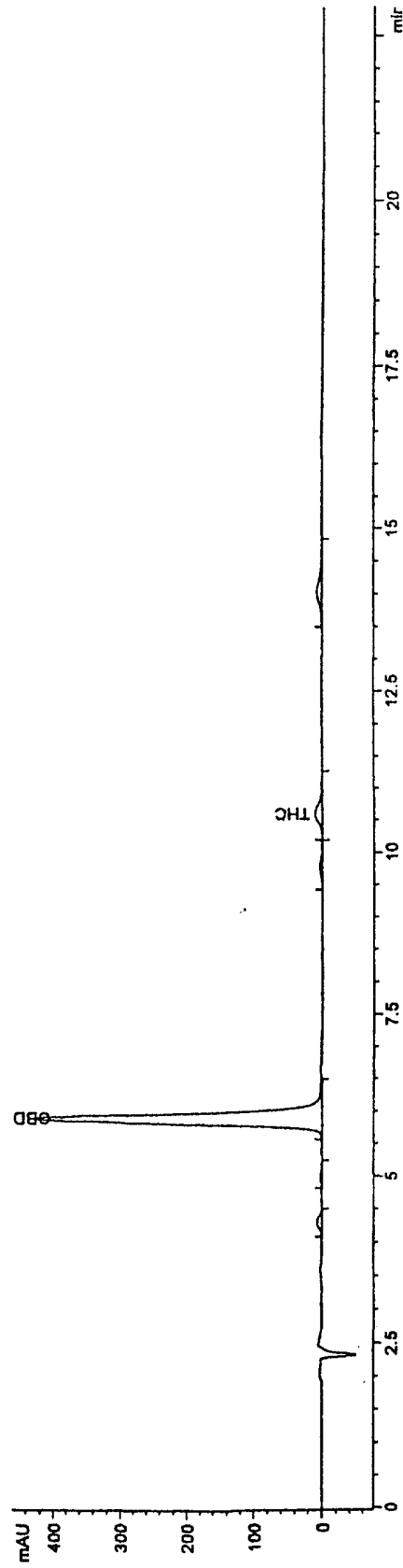
OBR.4



2/3

00000000

2003-2458

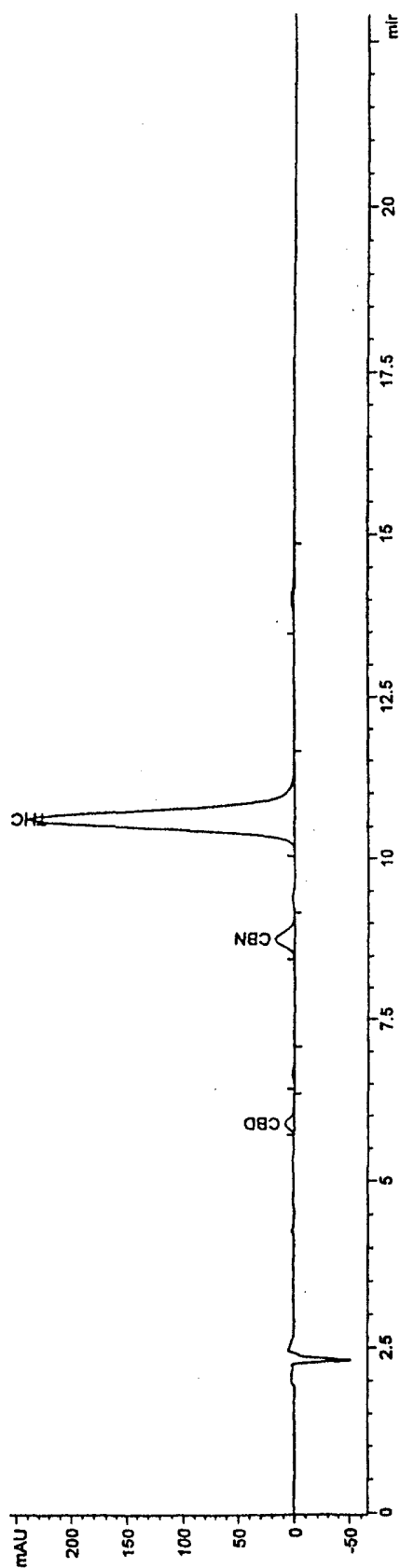


OBR.5

3/3

10.09.03

2003-2458



OBR.6