

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090173 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.06.04

(22) Дата подачи заявки
2018.07.06

(51) Int. Cl. *A61K 9/107* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)

(54) СТАБИЛЬНЫЕ КАННАБИНОИДНЫЕ КОМПОЗИЦИИ

(31) 17180383.6

(32) 2017.07.07

(33) EP

(86) PCT/EP2018/068451

(87) WO 2019/008178 2019.01.10

(71) Заявитель:

СИНО-ДЖЕРМАН М ЭНД А СЕРВИЗ
ГМБХ (DE)

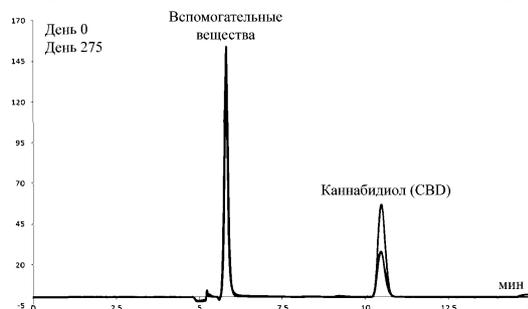
(72) Изобретатель:

Кнёллер Ильзе, Зовик Томас (DE)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Композиция, содержащая каннабиноид, в частности фитоканнабиноид или синтетический каннабиноид, где каннабиноид стабилизирован против окисления и/или фотохимического разложения, отличающаяся тем, что композиция содержит мицеллярный раствор мицелл на основе полуксамера в водном растворе, где мицеллы полуксамера инкапсулируют каннабиноид.



A1

202090173

202090173

A1

СТАБИЛЬНЫЕ КАННАБИНОИДНЫЕ КОМПОЗИЦИИ

5

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим липофильные биологически активные соединения, такие как каннабиноид, в которых каннабиноид стабилизирован против окисления и/или фотохимического разложения.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

10

Фармацевтические составы (лекарственные формы) позволяют активным ингредиентам проникать в организм и достигать целевых тканей, чтобы они смогли оказать там предполагаемое воздействие. В тех случаях, когда активный ингредиент требуется вводить определенным способом, особое внимание следует уделять физико-химическим свойствам активного ингредиента и содержащего его состава (лекарственной формы).

15

Так, например, поглощение активного ингредиента кишечным трактом при пероральном способе введения, то есть способность проникать в системный кровоток, в значительной степени зависит от устойчивости активного ингредиента к воздействию кислот (желудочного сока), ферментативному расщеплению (например, под действием панкреатических ферментов) и растворимости в воде.

20

В свою очередь, поглощение через кожу зависит от способности активного ингредиента проникать сквозь верхний слой кожи, состоящий из верхнего эпидермиса с его кожными клетками и волокнами без кровеносных и лимфатических сосудов, и нижнюю дерму в подкожную среду с ее кровеносными сосудами.

25

В кишечном тракте под влиянием солей жёлчных кислот, обладающих амфифильными свойствами, липофильные соединения становятся водорастворимыми. При помощи солей жёлчных кислот липофильные соединения заключаются в небольшие структуры круглой формы, так называемые мицеллы, которые состоят из внутреннего липофильного и наружного водорастворимого фрагментов и благодаря этому могут сделать изначально нерастворимые в воде липофильные ингредиенты водорастворимыми.

30

Однако эндогенные процессы обладают относительно низкой эффективностью. Чаще всего они нуждаются в стимуляции высвобождения солей

жёлчных кислот из желчного пузыря самым липофильным соединением и стимуляции путем одновременного приема пищи. Эффективность зависит от регулярной моторики кишечного тракта для контактирования ингредиентов с солями жёлчных кислот с образованием эмульсии, а также от количества солей жёлчных кислот, которые могут высвободиться.

Обычно этот процесс увеличивает усвоение липофильных соединений до от 5 до 15% биодоступности, что является достаточным для обеспечения потребностей здоровых молодых людей. Однако в случае больных или пожилых людей для достижения требуемого действия активного ингредиента или для поддержания здоровья и хорошего самочувствия может быть недостаточно регулярных процессов, например, из-за гиповитаминозов витаминов А, D, Е и К и других незаменимых факторов, таких как убихинол/убихинон или незаменимые жирные кислоты. Кроме того, натуральные экстракты фруктов или овощей, часто содержащие липофильные или смолообразные нестабильные компоненты, могут уже не усваиваться.

Различные способы эмульгирования таких ингредиентов описаны в литературе и используются на протяжении многих лет. Однако такие эмульсии также могут иметь низкую эффективность из-за их нестабильности в кишечном тракте, где эмульсия может “разрушаться” вследствие разбавления ниже критической концентрации мицеллообразования, что делает мицеллярные композиции нестабильными.

Упомянутые выше проблемы еще более усугубляются в случае жидких или гелеобразных составов, которые в большинстве случаев имеют недостаточный срок хранения, поскольку разложение эмульгируемого ингредиента при воздействии света или кислорода дополнительно снижает пригодность ингредиентов эмульсии по сравнению с твердыми формами, такими как пастилки или капсулы.

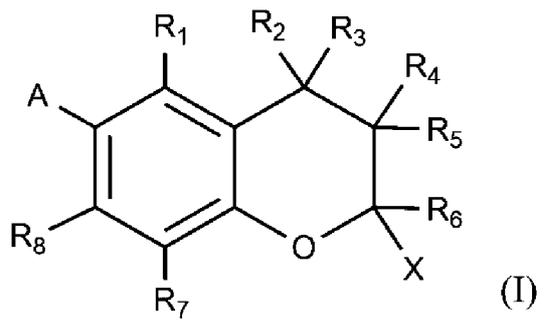
Каннабиноиды проявляют низкую растворимость и стабильность в водных растворах, и поэтому их часто готовят в виде масляных растворов либо в виде растворов в органических растворителях, не подходящих для приема внутрь или местного применения. Будучи приготовленными в виде масляных растворов или растворов в органических растворителях, каннабиноиды подвергаются окислительному и фотохимическому разложениям, что достаточно быстро становится аналитически определяемым.

Таким образом, существует необходимость в разработке рецептур (составов) нестабильных при иных обстоятельствах липофильных активных ингредиентов, которые бы имели улучшенную стабильность ингредиента при прохождении через желудочно-кишечный тракт и которые бы, кроме того, демонстрировали очень
5 хороший срок хранения, в особенности, при воздействии излучения, колебаний температуры и/или солнечного света.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно настоящему изобретению, композиции и способ получения таких композиций обеспечивают средство для приготовления рецептуры активных
10 ингредиентов, в частности, липофильных или смолистых активных ингредиентов, таких как каннабиноиды, таким образом, чтобы они были легко доступны по всему объему желудочно-кишечного тракта с высокой эффективностью и, кроме того, обладали повышенной устойчивостью против светового и/или термического
15 разложения по сравнению с композициями в соответствии с современным уровнем техники, путем инкапсуляции каннабиноида в композитных мицеллах на основе полуксамера и токоферолоподобных соединений. Это позволяет получать составы (лекарственные формы), которые можно хранить в условиях окружающей среды без
20 особых предосторожностей, необходимых для композиций в соответствии с современным уровнем техники. В частности, составы (лекарственные формы) не требуют хранения при охлаждении и/или в темноте.

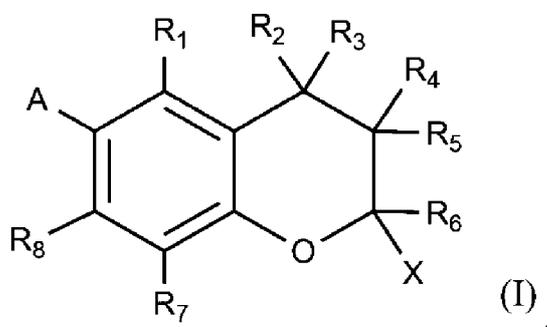
Таким образом, согласно первому аспекту, настоящее изобретение предлагает композицию, содержащую липофильное биологически активное соединение, такое как каннабиноид, в частности, фитоканнабиноид или
25 синтетический каннабиноид, где каннабиноид стабилизирован против окисления и/или фотохимического разложения, отличающуюся тем, что композиция содержит мицеллярный раствор мицелл полуксамера и неводного неалкоксилированного
растворителя в водном растворе, где мицеллы полуксамера и неводного неалкоксилированного растворителя инкапсулируют липофильное биологически активное соединение, и где неводный неалкоксилированный растворитель имеет
30 формулу:



где A представляет собой H, SH, NH₂, COOH, CONH₂ или OH, или C1–C8 алкильный сегмент или C2–C8 алкенильный сегмент, содержащий по меньшей мере один H, SH, NH₂, COOH, CONH₂ или OH, X представляет собой линейную или разветвленную алкильную или алкенильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой H или CH₃; и предпочтительно, где A представляет собой OH, X представляет собой линейную или разветвленную алкильную или алкенильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой H или CH₃.

Таким образом, согласно второму аспекту, настоящее изобретение предлагает способ стабилизации липофильного биологически активного соединения, такого как каннабиноид, в частности, фитоканнабиноид или синтетический каннабиноид, против окисления и/или фотохимического разложения, включающий стадии в следующем порядке:

- a. нагревание полксамера до первой температуры, такой, чтобы образовался расплав полксамера,
- b. добавление неводного неалкоксилированного растворителя, имеющего формулу



20

где A представляет собой H, SH, NH₂, COOH, CONH₂ или OH, или C1–C8 алкильный сегмент или C2–C8 алкенильный сегмент, содержащий по меньшей мере один H,

SH, NH₂, COOH, CONH₂ или OH, где X представляет собой линейную или разветвленную алкильную или алкенильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой H или CH₃; и предпочтительно, где A представляет собой OH, X представляет собой линейную или разветвленную алкильную или алкенильную цепь, и где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой H или CH₃, в расплав полоксамера и перемешивание таким образом, чтобы растворить неводный неалкоксилированный растворитель в расплаве полоксамера, и формирование посредством этого первой гомогенной жидкой смеси, поддерживая температуру первой гомогенной жидкой смеси в пределах 10°C от первой температуры, при условии, что температура соответствует по меньшей мере температуре плавления полоксамера,

с. добавление каннабиноида в первую гомогенную жидкую смесь и перемешивание таким образом, чтобы растворить каннабиноид в первой гомогенной жидкой смеси, и формирование посредством этого второй гомогенной жидкой смеси, поддерживая температуру второй гомогенной жидкой смеси в пределах 10°C от первой температуры, при условии, что температура соответствует по меньшей мере температуре плавления полоксамера,

d. добавление водного раствора карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп, во вторую гомогенную жидкую смесь, где температура водного раствора карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп, лежит в пределах 10°C от первой температуры, при условии, что температура соответствует по меньшей мере температуре плавления полоксамера, и перемешивание таким образом, чтобы образовался мицеллярный раствор мицелл полоксамера и неводного неалкоксилированного растворителя, инкапсулирующих каннабиноид, в водном растворе карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп,

e. снижение температуры мицеллярного раствора до температуры ниже температуры плавления полоксамера и неводного неалкоксилированного растворителя.

Таким образом, согласно третьему аспекту настоящее изобретение предлагает фармацевтический состав (лекарственная форма), включающий композицию в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения.

Таким образом, согласно четвертому аспекту настоящее изобретение предлагает применение композиции в соответствии с первым аспектом настоящего

изобретения для уменьшения окисления и/или фотохимического разложения липофильного биологически активного соединения, такого как каннабиноид.

Таким образом, согласно пятому аспекту настоящее изобретение предлагает применение композиции в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения в фармацевтическом составе.

Дополнительные варианты осуществления изобретения изложены в зависимых пунктах формулы изобретения.

КРАТАКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Далее описаны предпочтительные варианты осуществления изобретения со ссылкой на графические материалы, которые предназначены для иллюстрации настоящих предпочтительных вариантов осуществления изобретения, а не для его ограничения. На графических материалах:

На Фиг. 1a представлены две хроматограммы раствора каннабидиола (CBD, от англ. cannabidiol), одна из которых была получена в день приготовления раствора (день 0, сплошная линия), а вторая – через 275 дней после приготовления (пунктирная линия), в течение этого времени раствор хранили при комнатной температуре и подвергали воздействию естественного света.

На Фиг. 1b представлены две хроматограммы стабилизированной композиции каннабидиола (CBD) согласно настоящему изобретению, при этом одна хроматограмма была получена в день приготовления композиции (день 0, сплошная линия), а вторая – через 275 дней после приготовления (пунктирная линия), в течение этого времени композицию хранили при комнатной температуре и подвергали воздействию естественного света.

На Фиг. 2a показаны две серии измерения содержания каннабидиола (CBD) в зависимости от времени, в мкг/мл, в растворе каннабидиола (CBD), защищенном от воздействия света (ромбы), и в растворе каннабидиола (CBD), подвергнутом воздействию света (квадраты).

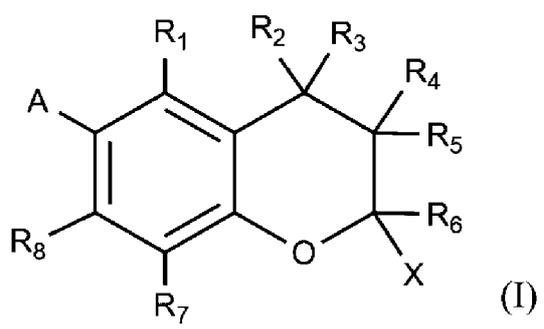
На Фиг. 2b показаны две серии измерения содержания каннабидиола (CBD) в зависимости от времени, в мкг/мл, в стабилизированной композиции каннабидиола (CBD) согласно настоящему изобретению, защищенной от воздействия света (ромбы), и в растворе каннабидиола (CBD)}, подвергнутом воздействию света (квадраты).

ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ
ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следует понимать, что соединения, используемые в композиции, в частности, липофильное биологически активное соединение, полуксамеры и неводный неалкоксилированный растворитель и другие, могут быть фармацевтически приемлемого качества, то есть фармацевтически приемлемыми.

Следует также понимать, что в способе согласно настоящему изобретению на стадиях с а. по d. или e. образующиеся расплавы и смеси жидкостей или гелей обрабатывают путем перемешивания расплавов, жидкостей или гелей таким образом, чтобы обеспечить тщательное перемешивание и образование гомогенных растворов или смесей.

Таким образом, согласно первому аспекту, настоящее изобретение предлагает стабилизированную композицию, содержащую липофильное биологически активное соединение, такое как каннабиноид, в частности, фитоканнабиноид или синтетический каннабиноид, где липофильное биологически активное соединение, такое как каннабиноид, стабилизировано против окисления и/или фотохимического разложения, отличающуюся тем, что композиция содержит мицеллярный раствор мицелл полуксамера и неводного неалкоксилированного растворителя в водном растворе, где мицеллы полуксамера и неводного неалкоксилированного растворителя инкапсулируют липофильное биологически активное соединение, такое как каннабиноид, и где неводный неалкоксилированный растворитель имеет формулу:



где A представляет собой H, SH, NH₂, COOH, CONH₂ или OH, или C1–C8 алкильный сегмент или C2–C8 алкенильный сегмент, содержащий по меньшей мере один H, SH, NH₂, COOH, CONH₂ или OH, X представляет собой линейную или разветвленную алкильную или алкенильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой H или CH₃; и предпочтительно, где

A представляет собой OH, X представляет собой линейную или разветвленную алкильную или алкенильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой H или CH₃.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, композиция согласно
5 настоящему изобретению имеет форму жидкости или геля, содержащего мицеллярный раствор мицелл полоксамера и неводного неалкоксилированного растворителя в водном растворе, где мицеллы полоксамера и неводного неалкоксилированного растворителя инкапсулируют липофильное биологически активное соединение, такое как каннабиноид. Инкапсуляция липофильного
10 биологически активного соединения в мицеллах, с одной стороны, помогает повысить растворимость липофильного биологически активного соединения в водных средах, а с другой стороны, помогает стабилизировать липофильное биологически активное соединение, такое как каннабиноид, против разложения, при этом не требуется никаких дополнительных органических растворителей для
15 увеличения содержания липофильного биологически активного соединения, такого как каннабиноид.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, в композиции по настоящему изобретению липофильное биологически активное соединение может быть выбрано из липофильных биологически активных соединений, выделенных из
20 растений или животных, и, в частности, из липофильных биологически активных соединений, чувствительных к свету. Сюда входят такие соединения, как липофильные витамины, такие как витамин А, флавоноиды, каннабиноиды, убихинол/убихинон, фитостерины, фитоэстрогены, полифенолы, антоцианины, омега-3 жирные кислоты, каротиноиды, такие как лютеин, астаксантин, бета-
25 каротин. В качестве альтернативы, липофильное биологически активное соединение может представлять собой активный фармацевтический ингредиент. В частности, липофильное биологически активное соединение может быть выбрано из каннабиноидов, таких как каннабидиол или тетрагидроканнабинол. Каннабидиол (CBD) является одним из по меньшей мере 113 активных каннабиноидов,
30 обнаруженных в конопле. Он является основным фитоканнабиноидом, его доля в растительном экстракте может достигать 40%, при этом считается, что он имеет широкий спектр потенциальных медицинских применений – исходя из клинических отчетов, показывающих отсутствие у него побочных эффектов, в частности, отсутствие аддиктивного потенциала. Общеизвестен тот факт, что каннабидиол
35 особенно нестабилен при воздействии света и/или тепла, поэтому его хранят в виде

твердого кристаллического вещества, так как растворы не могут храниться дольше нескольких дней. Кроме того, каннабидиол умеренно растворим в водных растворах, поэтому его растворимость и, следовательно, биодоступность, могут быть увеличены с помощью получения мицеллярного раствора мицелл, инкапсулирующих каннабидиол, в водном растворе. То же самое можно сказать и относительно тетрагидроканнабинола.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, в композиции по настоящему изобретению неводный неалкоксилированный растворитель представляет собой токоферол, такой как альфа-, бета-, гамма- или дельта-токоферол, или токотриенол, такой как альфа-, бета-, гамма- или дельта-токотриенол. Токоферол и токотриенол свободно доступны в коммерческих целях из таких источников, как растительные масла, орехи и семена. Помимо того, что они способствуют образованию мицелл, являющихся особенно стабильными, некоторые из токоферолов и/или токотриенолов, пригодных для настоящего изобретения, к тому же обладают активностью витамина Е. Не желая быть связанными соответствием какой-либо конкретной теории, полагают, что использование токоферолов, которые по структуре сходны с каннабиноидами, в частности, в сочетании с одним или более полоксамерами обеспечивает эффект стабилизации, наблюдаемый в композициях по настоящему изобретению.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, в композиции по настоящему изобретению липофильное биологически активное соединение, такое как каннабиноид, присутствует в количестве от 0,1 до 10 мас.%, предпочтительно, от 0,1 до 7 мас.%, относительно общей массы композиции.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, в композиции по настоящему изобретению липофильное биологически активное соединение, такое как каннабиноид, присутствует в количестве от 0,1 до 10 мас.%, предпочтительно, от 0,1 до 7 мас.%, относительно общей массы композиции, а полоксамер и неводный неалкоксилированный растворитель могут присутствовать в количестве от 10 до 80 мас.%, предпочтительно, от 15 до 25 мас.%, относительно общей массы композиции, при этом остаток образован водным раствором, предпочтительно, водным раствором карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп.

Хотя композиция согласно настоящему изобретению может содержать липофильные биологически активные соединения в количестве от 0,1 до 10 мас.% относительно общей массы композиции, количество каннабиноидов обычно

составляет от 0,1 до 3 мас.%, количество масла криля и/или астаксантина обычно составляет от 0,1 до 6,5 мас.%, количество растительного экстракта гравеола обычно составляет от 0,1 до 8 мас.%, количество растительного экстракта куркумы обычно составляет от 0,5 до 4 мас.%, количество убихинона обычно составляет от 0,1 до 5 мас.%, а количество прополиса и растительного экстракта элеутерококка обычно составляет от 0,1 до 4 мас.%.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, в композиции по настоящему изобретению водный раствор может быть образован водным раствором карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп, или ее соли. В частности, водный раствор карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп, или ее соли может дополнительно содержать одну или более карбоновых кислот, имеющих одну карбоксильную группу, или ее соль. Примерами подходящих карбоновых кислот, содержащих две или более карбоксильных групп, или их солей являются такие кислоты, как трехосновные карбоновые кислоты, как, например, лимонная кислота или ее моно-, ди- и тройные соли.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, в композиции по настоящему изобретению композиция может содержать смесь полоксамеров, такую как, например, смесь полоксамера, имеющего более высокую молекулярную массу, и полоксамера, имеющего более низкую молекулярную массу, где полоксамер, имеющий более высокую молекулярную массу, присутствует в массовом отношении от 2:1 до 1:1, таком, как, например, приблизительно 4:1, относительно неводного неалкоксилированного растворителя.

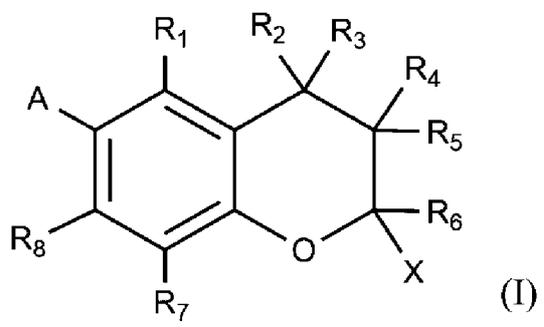
Согласно предпочтительному варианту осуществления, в композиции по настоящему изобретению массовое соотношение между полоксамером и неводным неалкоксилированным растворителем составляет от 9:1 до 199:1 и, предпочтительно, составляет от 9:1 до 39:1. Такое соотношение позволяет образовывать стабильные композитные мицеллы полоксамера и неводного неалкоксилированного растворителя, которые в дальнейшем обеспечивают хорошую биодоступность липофильного биологически активного соединения, такого как каннабиноид. Например, в случае, когда неводный неалкоксилированный растворитель является токоферолом, массовое соотношение между полоксамером и токоферолом может находиться в пределах указанного выше диапазона, как, например, приблизительно 9:1, 14:1, 19:1.

Согласно второму аспекту, настоящее изобретение предлагает способ стабилизации липофильного биологически активного соединения, такого как каннабиноид, в частности, фитоканнабиноид или синтетический каннабиноид, против окисления и/или фотохимического разложения, включающий стадии в следующем порядке:

а. нагревание полуксамера до первой температуры, такой, чтобы образовался расплав полуксамера,

б. добавление неводного неалкоксилированного растворителя, имеющего формулу

10



где А представляет собой Н, SH, NH₂, COOH, CONH₂ или OH, или C1–C8 алкильный сегмент или C2–C8 алкенильный сегмент, содержащий по меньшей мере один Н, SH, NH₂, COOH, CONH₂ или OH, X представляет собой линейную или разветвленную алкильную или алкенильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой Н или CH₃; и более предпочтительно, где А представляет собой OH, X представляет собой линейную или разветвленную алкильную или алкенильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой Н или CH₃, и более предпочтительно, где А представляет собой OH, X представляет собой линейную или разветвленную алкильную или алкенильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой Н или CH₃, в расплав полуксамера и перемешивание таким образом, чтобы растворить неводный неалкоксилированный растворитель в расплаве полуксамера, и формирование посредством этого первой гомогенной жидкой смеси, поддерживая температуру при первом перемешивании первой гомогенной жидкой смеси в пределах 10°С от первой температуры, при условии, что температура при первом перемешивании соответствует по меньшей мере температуре плавления полуксамера,

с. добавление липофильного биологически активного соединения, такого как каннабиноид, в первую гомогенную жидкую смесь и перемешивание таким образом, чтобы растворить липофильное биологически активное соединение, такое как каннабиноид, в первой гомогенной жидкой смеси, и формирование посредством
5 этого второй гомогенной жидкой смеси, поддерживая температуру при втором перемешивании второй гомогенной жидкой смеси в пределах 10°C от первой температуры, при условии, что температура при втором перемешивании соответствует по меньшей мере температуре плавления полоксамера,

d. добавление водного раствора карбоновой кислоты, содержащей две
10 или более карбоксильных групп, во вторую гомогенную жидкую смесь, где температура при третьем перемешивании водного раствора карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп, лежит в пределах 10°C от первой температуры, при условии, что температура при третьем перемешивании соответствует по меньшей мере температуре плавления полоксамера, и
15 перемешивание таким образом, чтобы образовался мицеллярный раствор мицелл полоксамера и неводного неалкоксилированного растворителя, инкапсулирующих каннабиноид, в водном растворе карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп,

e. снижение температуры мицеллярного раствора до температуры ниже
20 температуры плавления полоксамера и неводного неалкоксилированного растворителя.

Таким образом, липофильные биологически активные соединения могут быть защищены от окисления и/или фотохимического разложения путем стабилизации их в форме мицеллярного раствора мицелл полоксамера и неводного
25 неалкоксилированного растворителя, инкапсулирующих липофильные биологически активные соединения, в водном растворе. Стабилизированные таким образом липофильные биологически активные соединения демонстрируют хороший срок хранения при комнатной температуре, а также позволяют устранить необходимость присутствия в контейнере, в котором хранятся стабилизированные липофильные
30 биологически активные соединения, защитного газа. Качественность мицеллообразования в большинстве случаев можно проверить с помощью визуального осмотра. Если композиция выглядит оптически прозрачной (в отличие от мутной), вероятно, произошло образование соответствующих мицелл. Независимо от изложенного выше, мицеллы, образованные в соответствии с
35 настоящим изобретением, должны иметь средний диаметр менее 100 нм и,

предпочтительно, иметь средний диаметр от 10 нм до 60 нм при измерении методом динамического рассеяния света (англ. DLS).

Способ стабилизации липофильного биологически активного соединения согласно настоящему изобретению может осуществляться в подходящих емкостях, оборудованных средствами поддержания температурного режима и перемешивающими устройствами, такими как, например, магнитная мешалка.

Согласно предпочтительному варианту осуществления способа стабилизации липофильного биологически активного соединения, стадию е. снижения температуры мицеллярного раствора до температуры ниже температуры плавления полуксамера и неводного неалкоксилированного растворителя можно проводить параллельно со стадией d. и, в частности, после добавления водного раствора карбоновой кислоты, и одновременно с последующим подэтапом перемешивания.

Согласно третьему аспекту, настоящее изобретение также предлагает фармацевтический состав (лекарственную форму), включающий в себя композицию в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения. Фармацевтический состав может быть выбран, предпочтительно, но не исключительно, из составов для местного или перорального применения.

В частности, когда композиция представлена в виде состава (лекарственной формы) для перорального применения, композиция может использоваться как таковая, либо может быть скомбинирована с другими вспомогательными веществами, такими как, например, вкусоароматические добавки, противокислители и т.д. Состав для перорального применения может иметь форму жидкости или сиропа, геля или инкапсулированного геля. Если композиция представлена в виде состава для местного применения, она может использоваться как таковая, либо может быть скомбинирована с другими вспомогательными веществами, такими как, например, масло или, как правило, смягчающие средства, стабилизаторы и т.д. Состав для местного применения может представлять собой крем, гель, жидкую мазь (линимент) или бальзам, лосьон или мазь и т.д. Согласно альтернативному варианту осуществления, состав для местного применения, включающий композицию, представляет собой трансдермальный пластырь с липофильным биологически активным соединением, таким как каннабиноид, предпочтительно, непрерывно высвобождающий липофильное биологически активное соединение, такое как каннабиноид, через кожу и в кровоток, то есть представляет собой трансдермальный пластырь, обеспечивающий замедленное

высвобождение липофильного биологически активного соединения, такого как каннабиноид.

Согласно четвертому аспекту, настоящее изобретение предлагает применение композиции в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения для уменьшения окисления и/или фотохимического разложения липофильного биологически активного соединения, такого как каннабиноид. Таким образом, композиция может быть использована для получения липофильных биологически активных соединений, таких как каннабиноид, где липофильное биологически активное соединение, такое как каннабиноид, стабилизировано в мицелле, образованной из полуксамера и токоферола, и где соединение защищено от воздействия излучения, в особенности, естественного света, и фотоокисления.

Согласно пятому аспекту, настоящее изобретение предлагает применение композиции в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения в фармацевтическом составе, таком как, например, состав для местного или перорального применения.

Другие варианты осуществления изобретения изложены в зависимых пунктах формулы изобретения.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Пример 1

В химическом стакане объединяли 4 массовые части первого полуксамера (коммерчески доступного из компании BASF, Германия, под товарным знаком Kolliphor® P 188) и 16 массовых частей второго полуксамера (коммерчески доступного из компании BASF, Германия, под товарным знаком Kolliphor® P 407) и нагревали при температуре в диапазоне от 70 до 80°C до образования первого бесцветного и прозрачного расплава. Затем к первому расплаву добавляли 1 массовую часть DL-альфа-токоферола (коммерчески доступного из компании BASF, Германия), поддерживая температуру в диапазоне от 70 до 80°C до образования второго прозрачного расплава желтоватого цвета. После этого во второй расплав добавляли 1 массовую часть каннабидиола в виде натурального экстракта, поддерживая температуру в диапазоне от 70 до 80°C до растворения каннабидиола и образования третьего прозрачного расплава. Затем 88 массовых частей водного раствора, содержащего 0,1 массовую часть сорбата калия и 0,05 массовых частей лимонной кислоты, предварительно нагревали до температуры в диапазоне от 70

до 80°C и добавляли при перемешивании в третий расплав таким образом, чтобы диспергировать воду внутри третьего расплава с образованием прозрачного материала бледно-желтого цвета, который затем охлаждали до температуры 4°C и получали стабилизированную композицию, содержащую каннабидиол.

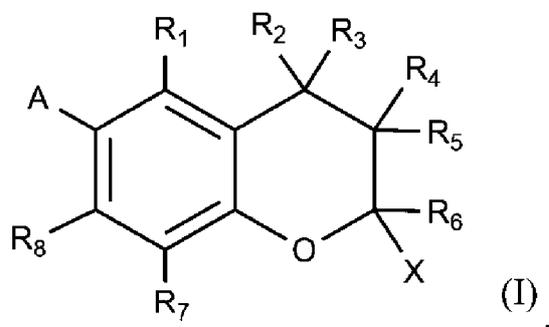
5 В качестве сравнительной композиции каннабидиола использовали раствор каннабидиола, содержащий 1 мас.% каннабидиола в смеси ацетонитрил:вода (1:1).

Затем обе композиции анализировали при помощи ОФ-ВЭЖХ (англ. RP-HPLC, reverse-phase high performance liquid chromatography – обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография) в 0-й день и еще раз после 275
10 дней воздействия естественного света при комнатной температуре. Как можно видеть на Фиг. 1а, площадь под пиком, соответствующим каннабидиолу (CBD), в растворе каннабидиола практически исчезла через 275 дней (пунктирная линия), тогда как на Фиг. 1b можно видеть, что в стабилизированной композиции площадь под пиком, соответствующим каннабидиолу (CBD), уменьшилась приблизительно на
15 45% (пунктирная линия). Таким образом, это указывает на то, что стабилизированные композиции каннабидиола имеют пониженную тенденцию к разложению каннабидиола по сравнению с растворами органических растворителей.

Кроме того, раствор каннабидиола, содержащий 1 мас.% каннабидиола в смеси ацетонитрил : вода (1:1), и стабилизированную композицию помещали в
20 емкость с защитой от света и выдерживали при комнатной температуре в течение 275 дней в ходе следующего эксперимента, в котором измеряли концентрацию каннабидиола. Как можно видеть на Фиг. 2а, отсутствие светового воздействия привело к значительному снижению разложения каннабидиола в образце раствора каннабидиола, содержащего 1 мас.% каннабидиола (ромбы), по сравнению со
25 случаем, когда идентичный образец был подвергнут воздействию света (квадраты). В отличие от этого, как видно на Фиг. 2b, разница в разложении каннабидиола была менее заметной в случае стабилизированной композиции, где неэкспонированный образец (ромбы) и экспонированные образцы (квадраты) изменялись меньше, что
30 дополнительно указывает на то, что в основе разложения каннабидиола в анализируемых образцах лежит фотохимическое разложение и/или фотоокисление, и что стабилизация посредством мицеллообразования уменьшает фотохимическое разложение каннабидиола.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая липофильное биологически активное соединение, такое как каннабиноид, в частности, фитоканнабиноид или синтетический каннабиноид, где липофильное биологически активное соединение
5 стабилизировано против окисления и/или фотохимического разложения, отличающаяся тем, что композиция содержит мицеллярный раствор мицелл полуксамера и неводного неалкоксилированного растворителя в водном растворе, где мицеллы полуксамера и неводного неалкоксилированного растворителя инкапсулируют липофильное биологически активное соединение, и где неводный
10 неалкоксилированный растворитель имеет формулу:



в которой А представляет собой Н, SH, NH₂, COOH, CONH₂ или OH, или C1–C8 алкильный сегмент или C2–C8 алкенильный сегмент, содержащий по меньшей мере один Н, SH, NH₂, COOH, CONH₂ или OH, X представляет собой линейную или
15 разветвленную алкильную или алкенильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой Н или CH₃; и, более предпочтительно, где А представляет собой OH, X представляет собой линейную или разветвленную алкильную или алкенильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой Н или CH₃.

20 2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что каннабиноид представляет собой каннабидиол или тетрагидроканнабинол.

3. Композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что неводный неалкоксилированный растворитель представляет собой токоферол, такой как альфа-, бета-, гамма- или дельта-токоферол, или токотриенол, такой как альфа-,
25 бета-, гамма- или дельта-токотриенол.

4. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что массовое соотношение между полуксамером и неводным неалкоксилированным растворителем составляет от 9:1 до 99:1 и, предпочтительно, составляет от 9:1 до

39:1, и при этом композиция дополнительно включает глицерин в количестве до 10 мас. %.

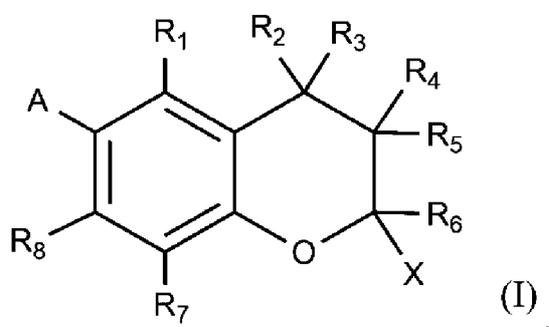
5. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что липофильное биологически активное соединение, такое как каннабиноид, присутствует в количестве от 0,1 до 5 мас. %, предпочтительно, от 0,1 до 2 мас. %, относительно общей массы композиции.

6. Фармацевтический состав, включающий композицию по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтический состав представляет собой фармацевтический состав для перорального или местного применения.

10 7. Способ стабилизации липофильного биологически активного соединения, такого как каннабиноид, в частности, фитоканнабиноид или синтетический каннабиноид, против окисления и/или фотохимического разложения, включающий стадии в следующем порядке:

15 а. нагревание полксамера до первой температуры, такой, чтобы образовался расплав полксамера,

б. добавление неводного неалкоксилированного растворителя, имеющего формулу



20 где A представляет собой H, SH, NH₂, COOH, CONH₂ или OH, или C1–C8 алкильный сегмент или C2–C8 алкенильный сегмент, содержащий по меньшей мере один H, SH, NH₂, COOH, CONH₂ или OH, X представляет собой линейную или разветвленную алкильную или алкенильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой H или CH₃; и более предпочтительно, где A представляет собой OH, X представляет собой линейную

25 или разветвленную алкильную или алкенильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой H или CH₃, и, более предпочтительно, где A представляет собой OH, X представляет собой линейную или разветвленную алкильную или алкенильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅,

R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой H или CH₃, в расплав полоксамера и перемешивание таким образом, чтобы растворить неводный неалкоксилированный растворитель в расплаве полоксамера, и формирование посредством этого первой гомогенной жидкой смеси, поддерживая температуру при первом перемешивании первой гомогенной жидкой смеси в пределах 10°C от первой температуры, при условии, что температура при первом перемешивании соответствует по меньшей мере температуре плавления полоксамера,

с. добавление липофильного биологически активного соединения, такого как каннабиноид, в первую гомогенную жидкую смесь и перемешивание таким образом, чтобы растворить липофильное биологически активное соединение, такое как каннабиноид, в первой гомогенной жидкой смеси, и формирование посредством этого второй гомогенной жидкой смеси, поддерживая температуру при втором перемешивании второй гомогенной жидкой смеси в пределах 10°C от первой температуры, при условии, что температура при втором перемешивании соответствует по меньшей мере температуре плавления полоксамера,

d. добавление водного раствора, предпочтительно, водного раствора карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп, во вторую гомогенную жидкую смесь, где температура при третьем перемешивании водного раствора карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп, лежит в пределах 10°C от первой температуры, при условии, что температура при третьем перемешивании соответствует по меньшей мере температуре плавления полоксамера, и перемешивание таким образом, чтобы образовался мицеллярный раствор мицелл полоксамера и неводного неалкоксилированного растворителя, инкапсулирующих каннабиноид, в водном растворе карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп,

e. снижение температуры мицеллярного раствора до температуры ниже температуры плавления полоксамера и неводного неалкоксилированного растворителя.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что неводный неалкоксилированный растворитель представляет собой токоферол, такой как альфа-, бета-, гамма- или дельта-токоферол, или токотриенол, такой как альфа-, бета-, гамма- или дельта-токотриенол, и/или полоксамер имеет центральную гидрофобную цепь полипропиленоксида, окруженную по обе стороны двумя гидрофильными цепями полиэтиленоксида.

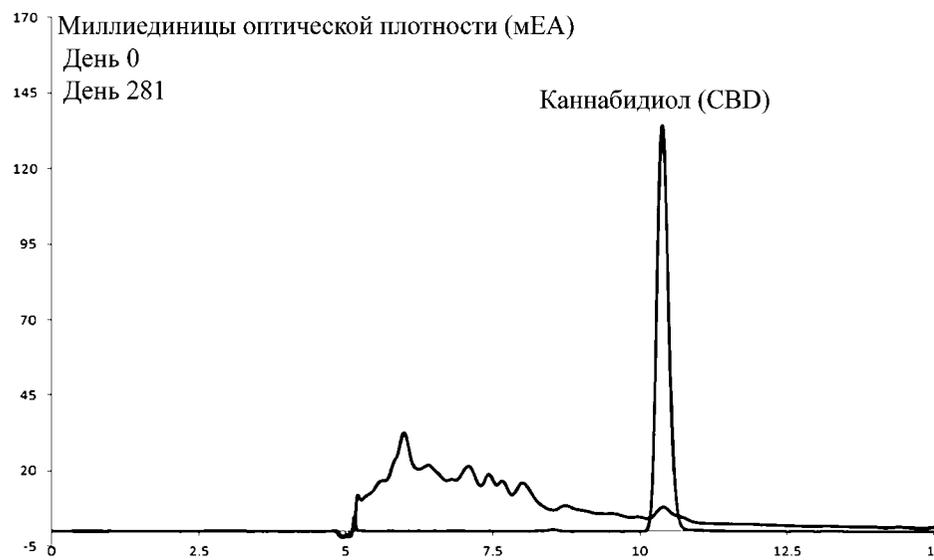
9. Способ по п. 7 или 8, отличающийся тем, что массовое соотношение между полуксамером и неводным неалкоксилированным растворителем составляет от 9:1 до 99:1 и, предпочтительно, составляет от 9:1 до 39:1.

5 10. Способ по любому из пунктов с 7 по 9, отличающийся тем, что после
стадии а. и перед стадией б. способ дополнительно включает стадию
необязательного добавления в расплав полуксамера фармацевтически
приемлемого многоатомного спирта, в частности, глицерина, и перемешивания
таким образом, чтобы растворить фармацевтически приемлемый полиол в
10 расплаве полуксамера, поддерживая температуру второй гомогенной жидкой смеси
в пределах 10°C от первой температуры, при условии, что температура
соответствует по меньшей мере температуре плавления полуксамера.

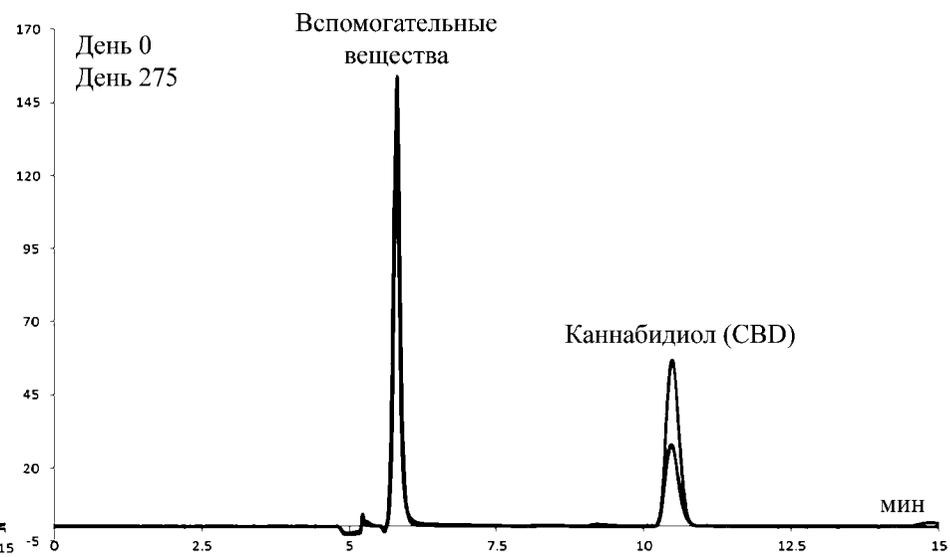
11. Способ по любому из пунктов с 7 по 10, отличающийся тем, что первая температура составляет от 50 до 99°C, предпочтительно, от 60 до 90°C.

15 12. Применение композиции по любому из пунктов с 1 по 5 для уменьшения
окисления и/или фотохимического разложения липофильного биологически
активного соединения, такого как каннабиноид.

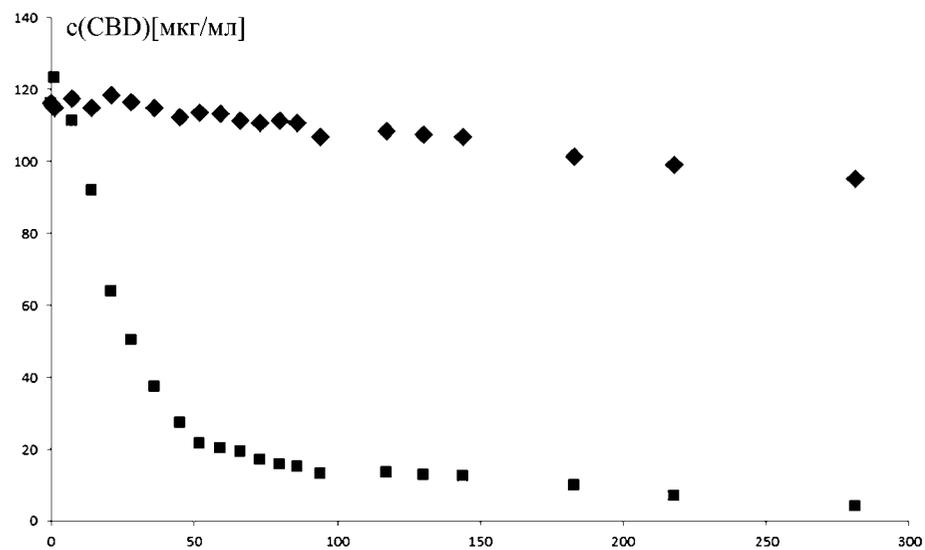
13. Применение композиции по любому из пунктов с 1 по 5 в
фармацевтическом составе, предпочтительно, в фармацевтическом составе для
перорального или местного применения.



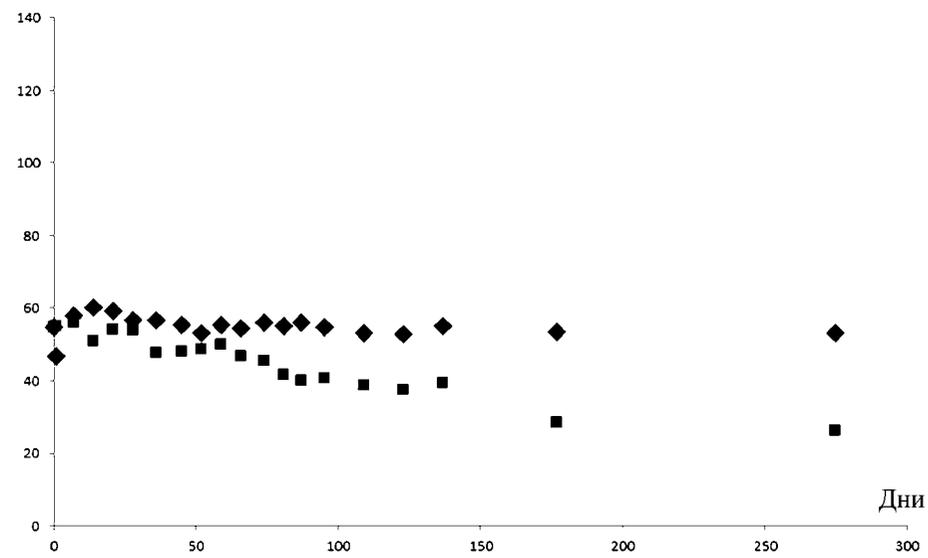
ФИГ. 1a



ФИГ. 1b



ФИГ. 2a



ФИГ. 2b