

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090177** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.06.05

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

(22) Дата подачи заявки
2018.07.06

(54) СТАБИЛЬНЫЕ КАННАБИНОИДНЫЕ КОМПОЗИЦИИ

(31) 17180380.2

(72) Изобретатель:
Кнёллер Ильзе, Зовик Томас (DE)

(32) 2017.07.07

(33) EP

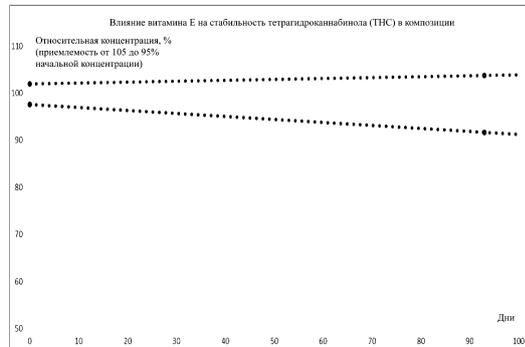
(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(86) PCT/EP2018/068452

(87) WO 2019/008179 2019.01.10

(71) Заявитель:
**СИНО-ДЖЕРМАН М ЭНД А СЕРВИЗ
ГМБХ (DE)**

(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 композитных мицелл в водном растворе, где композитные мицеллы инкапсулируют каннабиноид.



A1

202090177

202090177

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) помогают активным ингредиентам проникать в организм и достигать целевых тканей, чтобы они смогли оказать там предполагаемое воздействие. В случаях, когда активный ингредиент требуется вводить определенным способом, особое внимание следует уделять физико-химическим свойствам активного ингредиента и содержащего его состава (лекарственные 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 желчных кислот, обладающих амфифильными свойствами, липофильные соединения становятся водорастворимыми. С помощью солей желчных кислот липофильные компоненты 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 внутренние (эндогенные) процессы имеют относительно низкую эффективность. Чаще всего они нуждаются в стимуляции высвобождения солей

жёлчных кислот из желчного пузыря при помощи самого липофильного соединения 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 повышает 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 воздействия 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 эти 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 таблетки или капсулы.

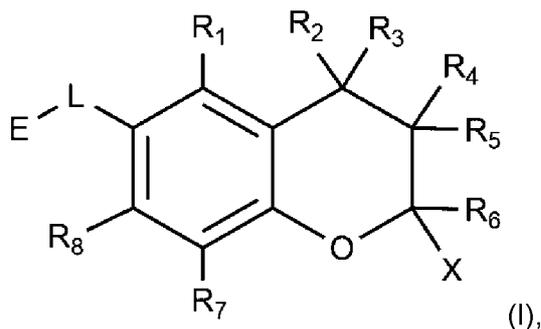
Каннабиноиды имеют низкую растворимость и стабильность в водных растворах, потому их часто готовят в виде масляных растворов либо в виде растворов в органических растворителях, не подходящих для приема внутрь или местного применения. Будучи приготовленными в виде масляных растворов или растворов в органических 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.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ 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 и с высокой эффективностью доступны по всему объему желудочно-кишечного тракта и, кроме того, обладали повышенной устойчивостью против светового и/или термического разложения по сравнению с композициями в соответствии с современным уровнем
15 техники, путем инкапсуляции каннабиноида в мицеллах на основе неводного неалкоксилированного растворителя и/или в композитных мицеллах на основе неводных алкоксилированных соединений и неводных неалкоксилированных соединений, таких как композитные мицеллы на основе ТПГС (англ. TPGS, tocopheryl polyethylene glycol succinate –
20 токоферилполиэтиленгликольсукцинат)/токоферола. Это позволяет получать составы (лекарственные формы), которые можно хранить в условиях окружающей среды без особых мер предосторожности, необходимых для композиций в соответствии с современным уровнем техники. В частности, составы (лекарственные формы) не требуют хранения при охлаждении и/или в темноте.

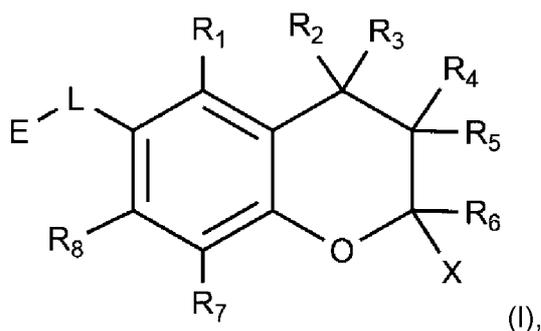
25 Объектом настоящего изобретения является получение композиции, содержащей липофильное биологически активное соединение, такое как каннабиноид, в частности, фитоканнабиноид или синтетический каннабиноид, где липофильное биологически активное соединение стабилизировано против окисления и/или фотохимического разложения, отличающейся тем, что композиция
30 содержит мицеллярный раствор мицелл неводного алкоксилированного растворителя в водном растворе, и где мицеллы неводного алкоксилированного растворителя инкапсулируют липофильное биологически активное соединение, а неводный алкоксилированный растворитель имеет формулу:



где L представляет собой линкерный сегмент или химическую связь, E представляет собой алкоксилированный сегмент, имеющий формулу, содержащую повторы -O-R-, где R представляет собой линейную или разветвленную C2–C5 алкильную цепь, X представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой H или CH₃.

Другим объектом настоящего изобретения является создание способа 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 неводного алкоксилированного растворителя, имеющего формулу (I)



где L представляет собой линкерный сегмент или химическую связь, E представляет собой алкоксилированный сегмент, имеющий формулу, содержащую повторы -O-R-, где R представляет собой линейную или разветвленную C2–C5 алкильную цепь, X представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой H или CH₃,

до первой температуры, такой, чтобы образовался расплав неводного алкоксилированного растворителя,

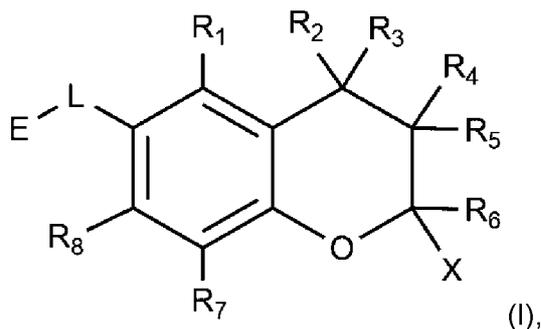
b. добавление липофильного биологически активного соединения, такого как каннабиноид, в расплав неводного алкоксилированного растворителя и
5 перемешивание таким образом, чтобы растворить липофильное биологически активное соединение, такое как каннабиноид, в расплаве неводного алкоксилированного растворителя, и формирование посредством этого первой
10 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 неводного алкоксилированного растворителя,

c. добавление водного раствора, предпочтительно, водного раствора карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп, в первую
15 гомогенную жидкую смесь, где температура водного раствора, предпочтительно, водного раствора карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп, отличается не более, чем на 10°C от первой температуры, при условии, что температура соответствует по меньшей мере температуре плавления неводного алкоксилированного растворителя, и перемешивание таким образом, чтобы
20 образовался мицеллярный раствор мицелл неводного алкоксилированного растворителя, инкапсулирующих липофильное биологически активное соединение, в водном растворе, предпочтительно, в водном растворе карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп,

d. снижение температуры мицеллярного раствора до температуры ниже температуры плавления неводного алкоксилированного растворителя.

25 Еще одним объектом настоящего изобретения является создание способа стабилизации липофильного биологически активного соединения, такого как каннабиноид, в частности, фитоканнабиноид или синтетический каннабиноид, против окисления и/или фотохимического разложениявключающий стадии в следующем порядке:

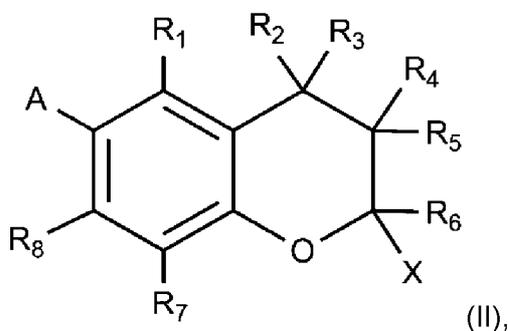
30 a. нагревание неводного алкоксилированного растворителя, имеющего формулу (I)



где L представляет собой линкерный сегмент или химическую связь, E представляет собой алкоксилированный сегмент, имеющий формулу, содержащую повторы -O-R-, где R представляет собой линейную или разветвленную C2–C5 алкильную цепь, X представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой H или CH₃,

до первой температуры, предпочтительно, в диапазоне от 35 до 79°C, более предпочтительно, от 40 до 55°C, так, чтобы образовался расплав неводного алкоксилированного растворителя,

b. добавление неводного неалкоксилированного растворителя, имеющего формулу (II):



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, в расплав неводного алкоксилированного растворителя и перемешивание таким образом, чтобы растворить неводный неалкоксилированный растворитель в расплаве неводного алкоксилированного растворителя, 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 неводного алкоксилированного растворителя,

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 неводного алкоксилированного растворителя,

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, отличается не более, чем на 10°C от первой температуры, при условии, что температура при третьем перемешивании соответствует по меньшей мере температуре плавления неводного алкоксилированного растворителя, и перемешивание таким образом, чтобы образовался мицеллярный раствор мицелл неводного алкоксилированного растворителя 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 неводного алкоксилированного растворителя и неводного неалкоксилированного растворителя, и необязательно поддержание температуры мицеллярного раствора, пока мицеллярный раствор не станет оптически прозрачным.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение композиции в соответствии с указанным выше объектом для уменьшения окисления и/или фотохимического разложения липофильного биологически активного соединения, такого как каннабиноид.

Еще одним объектом настоящего изобретения является создание способа применения композиции в соответствии с указанным выше объектом в

фармацевтическом составе, предпочтительно, в фармацевтическом составе (лекарственной форме) для перорального или местного применения.

Дополнительные варианты осуществления изобретения изложены в зависимых пунктах формулы изобретения.

5 КРАТКОЕ 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:

10 на Фиг. 1 показано содержание ТНС в различных стабилизирующих системах. Верхний набор данных, сохраняющийся практически горизонтальным в течение длительного времени, показывает изменение относительной концентрации тетрагидроканнабинола (ТНС, от англ. tetrahydrocannabinol) в системе, содержащей 1 мас.% токоферола. Нижний набор данных, снижающийся с течением времени, 15 показывает изменение относительной концентрации тетрагидроканнабинола (ТНС) в системе, не содержащей токоферола. В нижнем наборе данных начальная концентрация ТНС снижается до 91% на 93 день по сравнению с начальной концентрацией ТНС в 0 день.

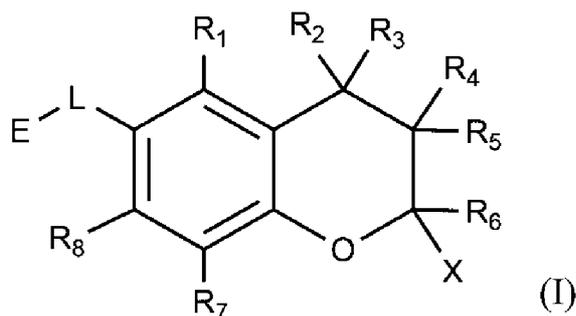
20 ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следует понимать, что соединения, используемые в композиции, в частности, липофильное биологически активное соединение, неводный алкоксилированный растворитель и неводный неалкоксилированный растворитель и другие, могут быть фармацевтически приемлемого качества, т.е. 25 фармацевтически приемлемыми.

Следует понимать, что в способе согласно настоящему изобретению на стадиях с а. по d. или e. образующиеся расплавы или смеси жидкостей или гелей обрабатывают путем перемешивания расплавов, жидкостей или гелей таким образом, чтобы обеспечить полное перемешивание и образование гомогенных 30 растворов или смесей.

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 стабилизировано против окисления и/или фотохимического разложения, отличающуюся тем, что композиция содержит мицеллярный раствор мицелл неводного алкоксилированного растворителя в водном растворе, и где мицеллы неводного алкоксилированного растворителя инкапсулируют липофильное биологически активное соединение, а неводный алкоксилированный растворитель имеет формулу:

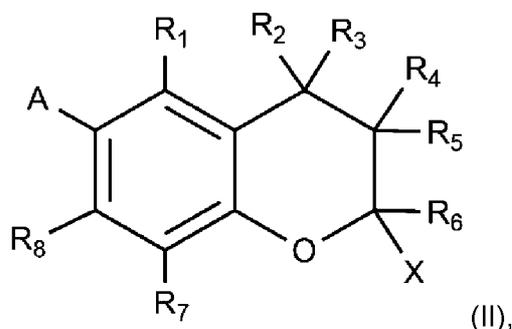


где L представляет собой линкерный сегмент или химическую связь, E представляет собой алкоксилированный сегмент, имеющий формулу, содержащую повторы $-O-R-$, где R представляет собой линейную или разветвленную C2–C5 алкильную цепь, X представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь, а каждый из $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, R_8$ независимо друг от друга представляет собой H или CH_3 .

Согласно предпочтительному варианту осуществления, композиция согласно настоящему изобретению имеет форму жидкости или геля, содержащих мицеллярный раствор мицелл неводного алкоксилированного растворителя в водном растворе, где мицеллы неводного алкоксилированного растворителя инкапсулируют липофильное биологически активное соединение, такое как каннабиноид. Инкапсуляция в мицеллах липофильного биологически активного соединения, 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 увеличения содержания липофильного биологически активного соединения, такого как каннабиноид.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, композиция дополнительно включает неводный неалкоксилированный растворитель, при этом композиция содержит мицеллярный раствор мицелл неводного алкоксилированного

растворителя и неводного неалкоксилированного растворителя в водном растворе, где мицеллы неводного алкоксилированного растворителя 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.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, в композиции согласно настоящему изобретению липофильное биологически активное соединение может быть выбрано из липофильных биологически активных соединений, выделенных из растений или животных, и, в частности, из таких липофильных биологически активных соединений, которые чувствительны 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-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, идентифицированных 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. Каннабидиол известен своей нестабильностью 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 согласно 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, сходных по структуре с каннабиноидами, в частности, в сочетании с одним или более неводными алкоксилированными растворителями, обеспечивает эффект стабилизации, наблюдаемый в композициях согласно 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 согласно 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 неводный алкоксилированный растворитель и неводный неалкоксилированный растворитель могут присутствовать в количестве от 5 до 50 мас.% и, более предпочтительно, от 10 до 20 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.%.

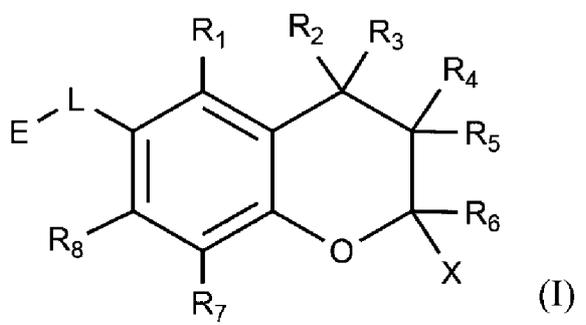
Согласно предпочтительному варианту осуществления, в композиции согласно настоящему изобретению массовое соотношение между неводным алкоксилированным и неводным неалкоксилированным растворителями составляет от 5:1 до 199:1 и, предпочтительно, составляет от 19:1 до 99:1. Такое соотношение позволяет образовывать стабильные композитные мицеллы неводного алкоксилированного и неводного неалкоксилированного растворителей, в дальнейшем обеспечивающие хорошую биодоступность липофильного биологически активного соединения, такого как каннабиноид. Например, в случае, когда неводный неалкоксилированный растворитель является токоферолом, а неводный алкоксилированный растворитель является ТПГС, массовое соотношение между ТПГС и токоферолом может находиться в пределах указанного выше диапазона, как, например, приблизительно 19:1, 49:1, 99:1.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, в композиции согласно 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 карбоксильных 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- или тройные соли.

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 неводного алкоксилированного растворителя, имеющего формулу



5

где L представляет собой линкерный сегмент или химическую связь, E представляет собой алкоксилированный сегмент, имеющий формулу, содержащую повторы -O-R-, где R представляет собой линейную или разветвленную C2–C5 алкильную цепь, X представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой H или CH₃, до первой температуры, такой, чтобы образовался расплав неводного алкоксилированного растворителя,

10

б. добавление липофильного биологически активного соединения, такого как каннабиноид, в расплав неводного алкоксилированного растворителя и перемешивание таким образом, чтобы растворить липофильное биологически активное соединение, такое как каннабиноид, в расплаве неводного алкоксилированного растворителя, 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 неводного алкоксилированного растворителя,

15

20

с. добавление водного раствора, предпочтительно, водного раствора карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп, в первую гомогенную жидкую смесь, где температура водного раствора, предпочтительно, водного раствора карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп, отличается не более чем на 10°C от первой температуры, при условии, что температура соответствует по меньшей мере температуре плавления неводного алкоксилированного растворителя, и перемешивание таким образом, чтобы образовался мицеллярный раствор мицелл неводного алкоксилированного

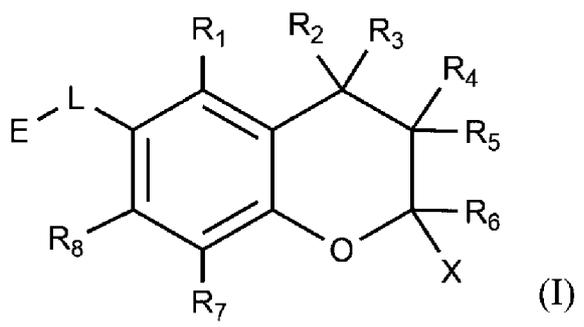
25

растворителя, инкапсулирующих липофильное биологически активное соединение, в водном растворе, предпочтительно, в водном растворе карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп,

5 d. снижение температуры мицеллярного раствора до температуры ниже температуры плавления неводного алкоксилированного растворителя и необязательно поддержание температуры мицеллярного раствора, пока мицеллярный раствор не станет оптически прозрачным.

10 Согласно третьему 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, против окисления и/или фотохимического разложения, включающий стадии в следующем порядке:

a. нагревание неводного алкоксилированного растворителя, имеющего формулу



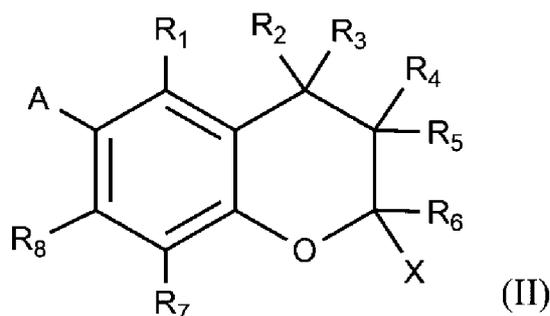
15

где L представляет собой линкерный сегмент или химическую связь, E представляет собой алкоксилированный сегмент, имеющий формулу, содержащую повторы -O-R-, где R представляет собой линейную или разветвленную C2-C5 алкильную цепь, X представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой H или CH₃, до первой температуры, предпочтительно, в диапазоне от 35 до 70°C, более предпочтительно, от 40 до 55°C, так, чтобы образовался расплав неводного алкоксилированного растворителя,

20

b. добавление неводного неалкоксилированного растворителя, имеющего формулу:

25



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

5 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 неводного алкоксилированного растворителя и перемешивание таким образом, чтобы растворить неводный неалкоксилированный растворитель в расплаве неводного алкоксилированного растворителя, и формирование посредством этого первой

10 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 неводного алкоксилированного растворителя,

с. добавление липофильного биологически активного соединения, такого

15 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

20 температуры, при условии, что температура при втором перемешивании соответствует по меньшей мере температуре плавления неводного алкоксилированного растворителя,

d. добавление водного раствора, предпочтительно, водного раствора карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп, во вторую

25 гомогенную жидкую смесь, где температура при третьем перемешивании водного раствора карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп, отличается не более, чем на 10°C от первой температуры, при условии, что температура при третьем перемешивании соответствует по меньшей мере температуре плавления неводного алкоксилированного растворителя, и

перемешивание таким образом, чтобы образовался мицеллярный раствор мицелл неводного алкоксилированного растворителя и неводного неалкоксилированного растворителя, инкапсулирующих каннабиноид, в водном растворе карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп,

5 е. снижение температуры мицеллярного раствора до температуры ниже температуры плавления неводного алкоксилированного растворителя и неводного неалкоксилированного растворителя, и необязательно поддержание температуры мицеллярного раствора, пока мицеллярный раствор не станет оптически прозрачным.

10 Таким образом, липофильные биологически активные соединения могут быть защищены от окисления и/или фотохимического разложения путем стабилизации их в форме мицеллярного раствора мицелл на основе неводного алкоксилированного растворителя и неводного неалкоксилированного растворителя, инкапсулирующих

15 липофильные биологически активные соединения, в водном растворе. Стабилизированные таким образом липофильные биологически активные соединения имеют хороший срок хранения при комнатной температуре, а также позволяют устранить необходимость присутствия в контейнере, в котором хранятся стабилизированные липофильные биологически активные соединения, защитного газа.

20 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.

25 Согласно предпочтительному варианту осуществления способов стабилизации липофильного биологически активного соединения, стадию е. снижения температуры мицеллярного раствора до температуры ниже температуры плавления неводного алкоксилированного растворителя и неводного неалкоксилированного растворителя можно проводить параллельно со стадией d. и, в частности, после добавления водного раствора карбоновой кислоты, и

30 одновременно с последующим подэтапом перемешивания.

Согласно четвертому аспекту, настоящее изобретение также предлагает фармацевтический состав (лекарственную форму), содержащий 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
5 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
10 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,
15 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
20 высвобождение липофильного биологически активного соединения, такого как каннабиноид.

Согласно пятому аспекту, настоящее изобретение предлагает применение композиции в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения для
25 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 неводного алкоксилированного и неводного неалкоксилированного
30 растворителей, и где соединение защищено от воздействия излучения, в особенности, естественного света, и фотоокисления.

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

Дополнительные варианты осуществления изобретения изложены в зависимых пунктах формулы изобретения.

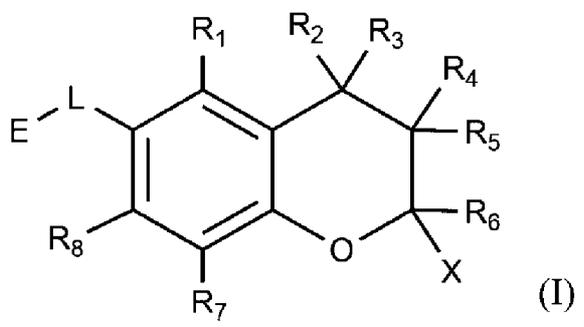
ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Пример 1

5 18 массовых частей полиэтиленгликольсукцината витамина Е помещали в химический стакан и нагревали до температуры в диапазоне от 70 до 80°C до образования первого прозрачного расплава бледно-желтого цвета. К этому расплаву добавляли 1 массовую часть DL-альфа-токоферола (коммерчески доступного из компании BASF, Германия), поддерживая температуру в диапазоне от 10 40 до 55°C до образования второго прозрачного расплава слегка желтоватого цвета. После этого во второй расплав добавляли 1 массовую часть каннабидиола в виде натурального экстракта или синтетического ингредиента, поддерживая температуру в диапазоне от 40 до 55°C до растворения каннабидиола с образованием третьего расплава слегка желтоватого цвета. Затем 80 массовых частей водного раствора, 15 содержащего 0,1 массовую часть сорбата калия и 0,05 массовых частей лимонной кислоты, предварительно нагревали до температуры в диапазоне от 40 до 55°C и добавляли при перемешивании в третий расплав таким образом, чтобы диспергировать воду внутри третьего расплава с образованием прозрачного геля слегка желтоватого цвета, который затем охлаждали до температуры 4°C и 20 получали стабилизированную композицию, содержащую каннабидиол.

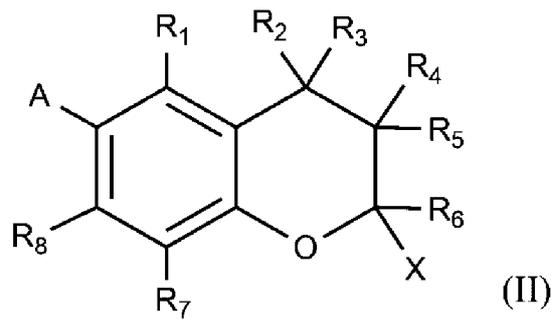
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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 неводного алкоксилированного растворителя в водном растворе, и где мицеллы неводного алкоксилированного растворителя инкапсулируют липофильное биологически активное соединение, а неводный алкоксилированный растворитель
10 имеет формулу:



где L представляет собой линкерный сегмент или химическую связь, E представляет собой алкоксилированный сегмент, имеющий формулу, содержащую
15 повторы -O-R-, где R представляет собой линейную или разветвленную C2-C5 алкильную цепь, X представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой H или CH₃.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что композиция дополнительно включает неводный неалкоксилированный растворитель, при этом
20 композиция содержит мицеллярный раствор композитных мицелл неводного алкоксилированного растворителя и неводного неалкоксилированного растворителя в водном растворе, и где композитные мицеллы неводного алкоксилированного растворителя и неводного неалкоксилированного растворителя инкапсулируют
25 липофильное биологически активное соединение, такое как каннабиноид, и где неводный неалкоксилированный растворитель имеет формулу:



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.

3. Композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что в неводном алкоксилированном растворителе формулы (I) L представляет собой линкерный сегмент, имеющий формулу -Y-(C=O)-R'-(C=O)-Z-, где R' представляет собой C1–C8 алкильный сегмент или C2–C8 алкенильный сегмент, а Y и Z независимо представляют собой O, S или NH, E представляет собой алкоксилированный сегмент, имеющий формулу, содержащую повторы H-(O-R)-, где R представляет собой -CH₂-CH₂- или -CH₂-(CH₃)-CH-, X представляет собой линейную или разветвленную C10-C20 алкильную цепь и, предпочтительно, является разветвленной C11-C16 алкильной цепью, а R₁, R₆, R₇ и R₈ представляют собой CH₃, при этом R₂, R₃, R₄, R₅ независимо друг от друга представляют собой Н или CH₃, и/или где в неводном неалкоксилированном растворителе формулы (II) 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.

4. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что неводный алкоксилированный растворитель представляет собой токоферолполиалкиленгликолькарбоксилат, такой как, например, альфа-, бета-, гамма- или дельта-токоферолполиэтиленгликольсукцинат, и где неводный неалкоксилированный растворитель представляет собой токоферол, такой как альфа-, бета-, гамма- или дельта-токоферол, или токотриенол, такой как альфа-, бета-, гамма- или дельта-токотриенол.

5. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что липофильное биологически активное соединение является

фитотерапевтическим соединением и, предпочтительно, представляет собой каннабиноид, в частности, фитоканнабиноид или синтетический каннабиноид, и, наиболее предпочтительно, представляет собой каннабидиол или дронабинол.

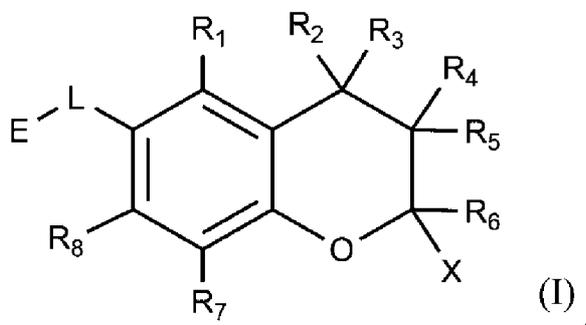
6. Композиция по любому из пунктов со 2 по 5, отличающаяся тем, что
5 массовое соотношение между неводным алкоксилированным растворителем и неводным неалкоксилированным растворителем составляет от 5:1 до 199:1, и/или неводный алкоксилированный растворитель представляет собой токоферолполиэтиленгликольдикарбоксилат, такой как токоферолполиэтиленгликольсукцинат, и/или неводный алкоксилированный
10 растворитель присутствует в количестве от 5 до 50, предпочтительно, от 10 до 20 мас.%, относительно общей массы композиции.

7. 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.%,
15 относительно общей массы композиции.

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

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

а. нагревание неводного алкоксилированного растворителя, имеющего формулу



25

где L представляет собой линкерный сегмент или химическую связь, E представляет собой алкоксилированный сегмент, имеющий формулу, содержащую повторы -O-R-, где R представляет собой линейную или разветвленную C2–C5

алкильную цепь, X представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой H или CH₃, до первой температуры, такой, чтобы образовался расплав неводного алкоксилированного растворителя,

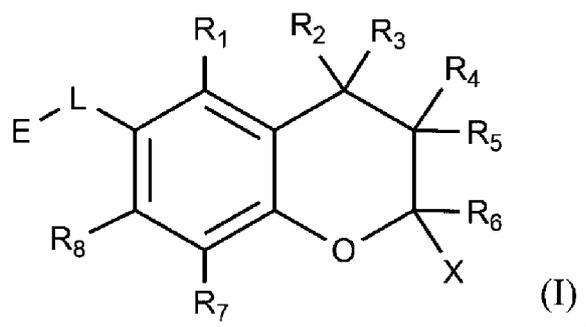
5 b. добавление липофильного биологически активного соединения, такого как каннабиноид, в расплав неводного алкоксилированного растворителя и перемешивание таким образом, чтобы растворить липофильное биологически активное соединение, такое как каннабиноид, в расплаве неводного алкоксилированного растворителя, и формирование посредством этого первой
10 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 неводного алкоксилированного растворителя,

 c. добавление водного раствора, предпочтительно, водного раствора
15 карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп, в первую гомогенную жидкую смесь, где температура водного раствора, предпочтительно, водного раствора карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп, отличается не более, чем на 10°C от первой температуры, при условии, что температура соответствует по меньшей мере температуре плавления неводного
20 алкоксилированного растворителя, и перемешивание таким образом, чтобы образовался мицеллярный раствор мицелл неводного алкоксилированного растворителя, инкапсулирующих липофильное биологически активное соединение, в водном растворе, предпочтительно, в водном растворе карбоновой кислоты, содержащей две или более карбоксильных групп,

25 d. снижение температуры мицеллярного раствора до температуры ниже температуры плавления неводного алкоксилированного растворителя и необязательно поддержание температуры мицеллярного раствора, пока мицеллярный раствор не станет оптически прозрачным.

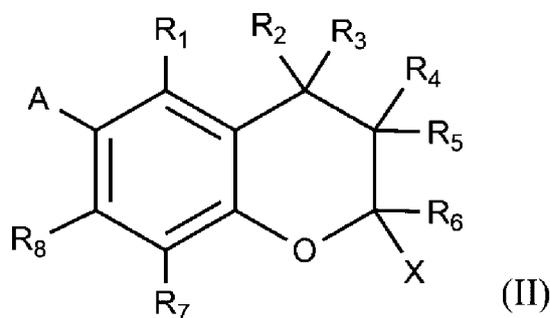
 10. Способ стабилизации липофильного биологически активного
30 соединения, такого как каннабиноид, в частности, фитоканнабиноид или синтетический каннабиноид, против окисления и/или фотохимического разложения, включающий стадии в следующем порядке:

 a. нагревание неводного алкоксилированного растворителя, имеющего формулу



где L представляет собой линкерный сегмент или химическую связь, E представляет собой алкоксилированный сегмент, имеющий формулу, содержащую повторы -O-R-, где R представляет собой линейную или разветвленную C2–C5 алкильную цепь, X представляет собой линейную или разветвленную алкильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой H или CH₃, до первой температуры, предпочтительно, в диапазоне от 35 до 70°C, более предпочтительно, от 40 до 55°C, так, чтобы образовался расплав неводного алкоксилированного растворителя,

b. добавление неводного неалкоксилированного растворителя, имеющего 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, в расплав неводного алкоксилированного растворителя и перемешивание таким образом, чтобы растворить неводный неалкоксилированный растворитель в расплаве неводного алкоксилированного растворителя, 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 неводного алкоксилированного растворителя,

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 неводного алкоксилированного растворителя,

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, отличается не более, чем на 10°C от первой температуры, при условии, что температура при третьем перемешивании соответствует по меньшей мере температуре плавления неводного алкоксилированного растворителя, и перемешивание таким образом, чтобы образовался мицеллярный раствор мицелл неводного алкоксилированного растворителя 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 неводного алкоксилированного растворителя и неводного неалкоксилированного растворителя, и необязательно поддержание температуры мицеллярного раствора, пока мицеллярный раствор не станет оптически прозрачным.

11. Способ по п. 9 или 10, отличающийся тем, что в неводном алкоксилированном растворителе формулы (I) L представляет собой линкерный сегмент, имеющий формулу $-Y-(C=O)-R'-(C=O)-Z-$, где R' представляет собой C1–C8 алкильный сегмент или C2–C8 алкенильный сегмент, а Y и Z независимо представляют собой O, S или NH, E представляет собой алкоксилированный сегмент, имеющий формулу, содержащую повторы $H-(O-R)-$, где R представляет собой $-CH_2-CH_2-$ или $-CH_2-(CH_3)-CH-$, X представляет собой линейную или разветвленную C10-C20 алкильную цепь и, предпочтительно, является

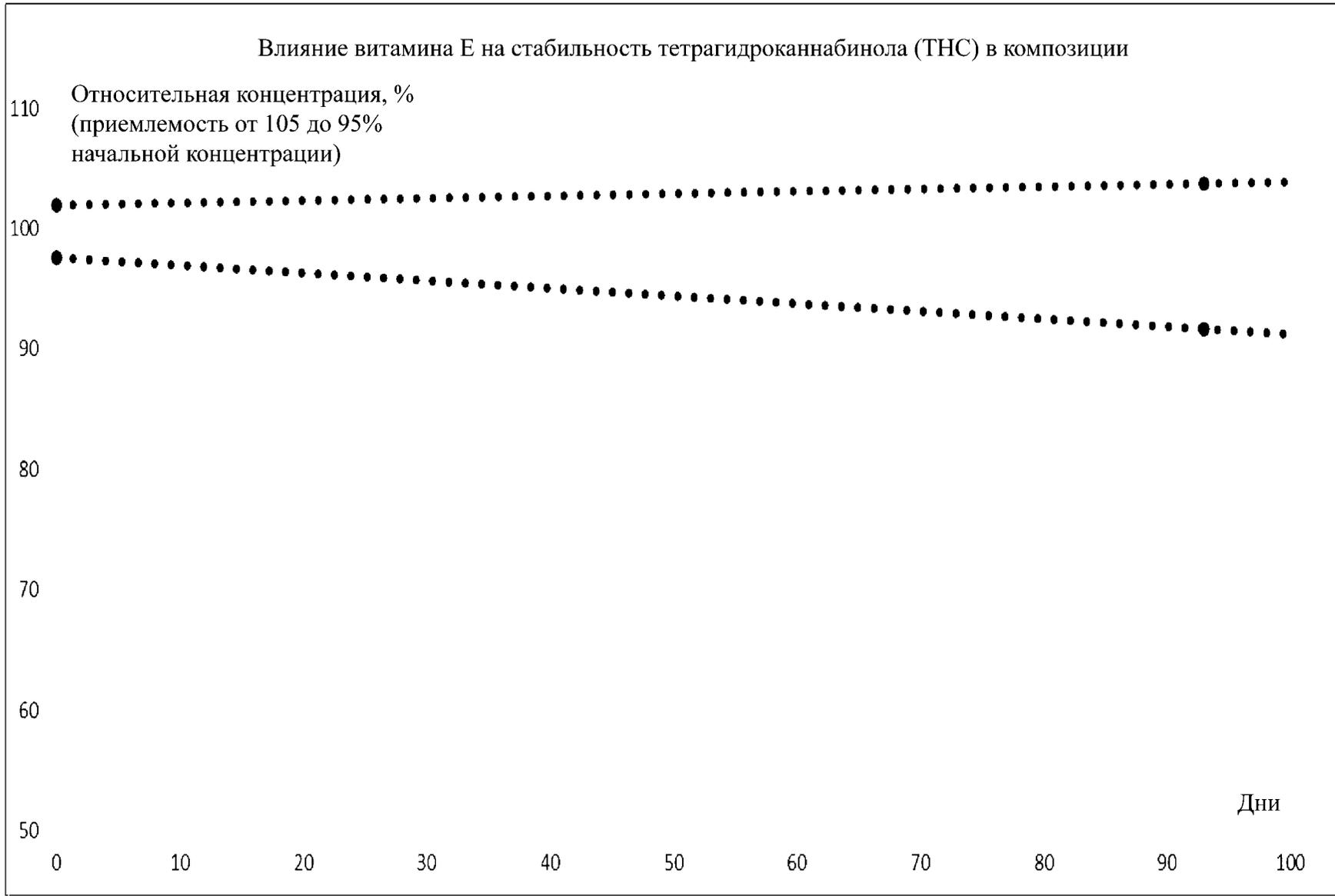
разветвленной C11-C16 алкильной цепью, а R₁, R₆, R₇ и R₈ представляют собой CH₃, при этом R₂, R₃, R₄, R₅ независимо друг от друга представляют собой H или CH₃, и/или где в неводном неалкоксилированном растворителе формулы (II) A представляет собой OH, X представляет собой линейную или разветвленную алкильную или алкенильную цепь, а каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ независимо друг от друга представляет собой H или CH₃.

12. Способ по п. 9 или 10, отличающийся тем, что неводный алкоксилированный растворитель представляет собой токоферолполиалкиленгликолькарбоксилат, такой как, например, альфа-, бета-, гамма- или дельта-токоферолполиэтиленгликольсукцинат, и где неводный неалкоксилированный растворитель представляет собой токоферол, такой как альфа-, бета-, гамма- или дельта-токоферол, или токотриенол, такой как альфа-, бета-, гамма- или дельта-токотриенол.

13. Способ по п. 9 или 10, отличающийся тем, что массовое соотношение между неводным алкоксилированным растворителем и неводным неалкоксилированным растворителем составляет от 9:1 до 99:1, и/или неводный алкоксилированный растворитель представляет собой токоферолполиэтиленгликольдикарбоксилат, такой как токоферолполиэтиленгликольсукцинат, и/или неводный алкоксилированный растворитель присутствует в количестве от 10 до 30, предпочтительно, от 13 до 25 мас.%, относительно общей массы композиции, и/или где липофильное биологически активное соединение, такое как каннабиноид, в частности, фитоканнабиноид или синтетический каннабиноид, присутствует в количестве от 0,1 до 5 мас.%, предпочтительно, от 0,5 до 2,5 мас.%, относительно общей массы композиции, и/или где после стадии a. и перед стадией b. способ дополнительно включает стадию добавления в расплав неводного алкоксилированного растворителя многоатомного спирта, в частности, глицерина, и перемешивания таким образом, чтобы растворить многоатомный спирт в расплаве неводного алкоксилированного растворителя, поддерживая при этом температуру таким образом, чтобы сохранять неводный алкоксилированный растворитель в расплавленном состоянии.

14. Применение композиции по любому из пунктов с 1 по 7 для уменьшения окисления и/или фотохимического разложения липофильного биологически активного соединения, такого как каннабиноид.

15. Применение композиции по любому из пунктов с 1 по 7 в фармацевтическом составе, предпочтительно, в фармацевтическом составе для перорального или местного применения.



ФИГ. 1