

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: **201800089**

(51) Int. Cl. (2018.01)

(22) Datum prijave: **08.05.2018**

A61K 9/00

A61K 31/00

A61K 36/00

(45) Datum objave: **31.08.2018**

Zahtevana predhodna objava

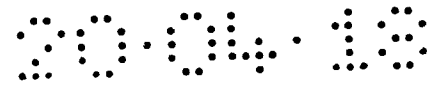
(72) Izumitelja: **Marković Danijela, 2000 Maribor, SI;**
Jovanović Siniša, 2000 Maribor, SI

(73) Imetnika: **Marković Danijela,**
Kuraltova ulica 6, 2000 Maribor, SI;
Jovanović Siniša,
Markovičeva ulica 17, 2000 Maribor, SI

(54) **NARAVNA ORODISPERZIBILNA TABLETA**

(57) Naravna orodisperzibilna tableta iz zeliščnih zmesi z vsebnostjo CBD in THC ter ostalih naravnih kanabinoidov po prijavljenem izumu rešuje problem hitrega uravnavanja endokanabinoidnega sistema v telesu. Ima to značilnost, da se ob kontaktu s slino hitro raztopi v ustih, kar omogoča hitro mukoadhezivno aplikacijo preko bukalne sluznice in s tem hitro ter učinkovito absorpcijo. Namenjena je zlasti za lajšanje in pomoč pri zdravljenju

simptomov in vzrokov za obolenja, kot so imunološka, karcinogena, nevrološka, vnetna in kardiovaskularna ter kot podpora pri endokrinih obolenjih. Vsebuje naravne aktivne kanabinoide, naravne dodatne aktivne sestavine in naravne pomožne sestavine. Osnovo tvorijo zeliščne zmesi z vsebnostjo CBD in minimalno vsebnostjo THC ter ostali naravni kanabinoidi.



NARAVNA ORODISPERZIBILNA TABLETA

Predmet izuma

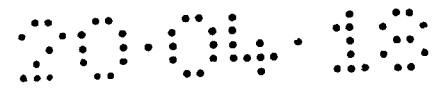
Predmet prijavljenega izuma je naravna orodisperzibilna tableta oziroma natančneje naravna orodisperzibilna tableta iz zeliščnih zmesi z vsebnostjo CBD in THC ter ostalih naravnih kanabinoidov in naravnih aktivnih sestavin, ki se hitro raztopi v ustih in se s hitro mukoadhezivno bukalno aplikacijo preko bukalne sluznice intravenozno absorbira. Je prednostno ovalne oblike z enakomerno porazdeljeno aktivno zmesjo in je direktno kompresirana. Namenjena je zlasti za lajšanje in zdravljenje simptomov pri imunoloških, karcinogenih, nevroloških, vnetnih in kardiovaskularnih obolenjih. Uporablja se lahko tudi pri drugih obolenjih in kot podpora pri zdravljenju endokrinih obolenj.

Področje tehnike v katero spada izum

Izum se nanaša na področje farmacevtskih in medicinskih znanosti, na podpodročje naravne in komplementarne medicine in prehranskih dopolnil ter podporne terapije.

Prikaz problema, ki ga rešuje izum

Izum naravne orodisperzibilne tablete rešuje tehnični oziroma zdravstveno-farmaceutski problem v smislu hitrega uravnavanja endokanabinoidnega sistema, ki skrbi za uravnoteženo delovanje vseh celičnih procesov in



predstavlja signalno omrežje v človeškem telesu. Uživanje orodisperzibilne tablete bo imelo zaradi njene raztoplivosti v ustih hitro in optimalno učinkovito delovanje, s hitro in učinkovito absorpcijo oziroma resorbcijo direktno preko bukalne sluznice.

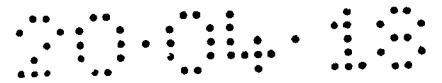
Porušeno telesno in duševno ravnovesje je pogost vzrok za nastanek številnih bolezni sodobnega časa. Za določene težke oblike bolezni se zraven alopatskih in homeopatskih medicinskih ter zdravilskih metod in zdravil pojavlja na trgu vse več pripravkov, ki niso standardizirani in registrirani. V večini primerov gre za izdelke, ki se pridobivajo iz indijske in industrijske konoplje z dodatki kemijskih snovi oziroma sestavin. Problem je predvsem v nestrokovno izdelanih tovrstnih izdelkih, ki niso učinkoviti, kar zmanjšuje pomen zelo učinkovitih naravnih kanabinoidnih snovi, ki se nahajajo v indijski in industrijski konoplji.

Znano in dokazano je, da imajo naravni kanabinoidi številne zdravilne učinke, od lajšanja simptomov pri nevroloških motnjah in možganski kapi, zmanjšujejo fiziološke znake stresa, so močan analgetik z izjemnimi protivnetnimi lastnostmi, hkrati pa zavirajo množenje rakavih celic ter blažijo stranske učinke kemoterapije.

Stanje tehnike oziroma stanje v farmaciji in zdravstvu

V zadnjem desetletju v razvitih državah potekajo pospešene raziskave in razvoj na področju endokanabinoidnega sistema ob uporabi kanabinoidov. Kanabinoidi namreč do popolnosti ustrezajo endokanabinoidnim receptorjem v človeškem telesu, ki predstavljajo enega od fizioloških super sistemov za vzdrževanje ravnovesja v telesu. Endokanabinoidni receptorji se nahajajo vseh tkivih v telesu, imajo različen namen, delujejo pa v istem cilju, to je homeostaza organizma.

Po letu 1988 je, z odkritjem prvega kanabinoidnega receptorja CB1 na površini nekaterih celic na telesu, postal mehanizem lajšanja bolečin bolj razumljiv. Leta 1993 je bil odkrit še drugi tip kanabinoidnega receptorja CB2.



Ker se CB1 receptor večinoma nahaja v centralnem živčnem sistemu, CB2 pa le na njegovi periferiji in na celicah imunskega sistema je povsem razumljivo in logično, da mešanica naravnih kanabinoidov deluje proti bolečinski in proti vnetno. To je dokazano v različnih kliničnih študijah, ki so opisane v nadaljevanju.

V omenjenih študijah posebej izstopa raziskovalec Abrams, ki je s sodelavci leta 2009 izvedel študijo na 50-tih bolnikih z okužbo virusa HIV in dokazal 30% učinkovitost pri zmanjšanju bolečine in preobčutljivosti na bolečino. Raziskovali so zdravila v kombinaciji naravnih snovi THC in CBD in to v različnih odmerkih.

Primeri kliničnih študij

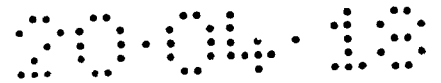
1. Br J Clin Pharmacol. 2013 februar; 75 (2): 303-12. doi: 10.1111 / j.1365-2125.2012.04298.x

Študija: Canabidiol kot potencialno zdravilo proti raku.

Massi P1, Solinas M, Cinquina V, Parolaro D.

Več vrst dokazov podpira protitumorigenski učinek kanabinoidov, vključno z Δ (9) -tetrahidrokanabinolom (Δ (9) -THC), sintetičnimi agonisti, endokanabinoidi in endokanabinoidni transporterji ali zaviralci razgradnje. Dokazano je, da imajo kanabinoidi antiproliferativne in pro-apoptične učinke, za katere je znano, da vplivajo na tumorsko neovaskularizacijo, presaditev rakastih celic, adhezijo, invazijo in metastazo. Vendar klinično uporabo Δ (9) -THC in dodatnih kanabinoidnih agonistov pogosto omejujejo njihovi neželeni psihoaktivni učinki THC, zato se je zanimanje za nepsihoaktivne kanabinoidne spojine s strukturno afiniteto za Δ (9) -THC, kot so kanabidiol (CBD), v zadnjih letih znatno povečalo. Študija je osredotočena na učinkovitost CBD pri modulaciji različnih stopenj tumorigeneze pri več vrstah raka in poudarja pomen raziskovanja analogov THC/CBD kot alternativnih terapevtskih sredstev.

2. Br J Pharmacol. 2012 Nov; 167 (6): 1218-31. doi: 10.1111 / j.1476-5381.2012.02050.x



Študija: Kanabidiol zavira angiogenezo z več mehanizmi.

Solinas M1, Massi P, Cantelmo AR, Cattaneo MG, Cammarota R, Bartolini D, Cinquina V, Valenti M, Vicentini LM, Noonan DM, Albini A, Parolaro D.

Študija je pokazala protiproliferativne in pro-apoptotične akcije kanabinoidov na različnih tumorjih, skupaj z njihovimi anti-angiogenimi lastnostmi. Nepsihoaktivni kanabinoidni kanabidiol (CBD) učinkovito zavira rast različnih vrst tumorjev in vitro in in vivo ter zmanjšuje nekatere pro-angiogene signale, ki jih proizvajajo gliomske celice.

Študija je prav tako pokazala, da CBD inducira citostazo HUVEC brez induciranja apoptoze, zavira migracijo HUVEC, invazijo in kaljenje in vitro ter angiogenezo in vivo v spužvih Matrigel. Ti učinki so bili povezani z zmanjšano modulacijo več molekul, povezanih z angiogenezo.

Dalje študija razkriva, da CBD zavira angiogenezo z več mehanizmi. Njegov dvojni učinek na tumorske in endotelne celice podpira hipotezo, da ima CBD potencial kot učinkovito sredstvo za zdravljenje raka.

3. Endocr Relat Rak. 2008 Jun; 15 (2): 391-408. doi: 10.1677 / ERC-07-0258

Študija: Endokanabinoidi v endokrinih in sorodnih tumorjih.

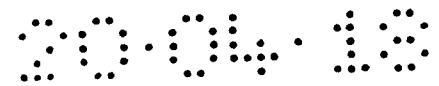
Bifulco M1, Malfitano AM, Pisanti S, Laezza C.

Endokanabinoidni sistem obsega kanabinoid CB1 in CB2 receptorje, njihove endogene ligande, endokanabinoide in encime, ki uravnavajo njihovo biosintezo in degradacijo. Dokazi kažejo, da endokanabinoidi vplivajo na intracelularne dogodke, ki uravnavajo proliferacijo številnih vrst endokrinih in sorodnih rakavih celic, kar vodi k in vitro in in vivo antitumorskim učinkom. Pokazalo se je, da endokanabinoidi zavirajo rast celic, invazijo in metastazo ščitnice, prsnega koša in prostate tumorjev.

4. FASEB J. 2012 Apr; 26 (4): 1535-48. doi: 10.1096 / fj.11-198184. Epub 2011 december 23

Študija: Cannabidiol zavira invazijo pljučnih rakov in metastaze preko molekule interklearne adhezije-1.

Ramer R1, Bublitz K, Freimuth N, Merkord J, Rohde H, Haustein M, Borchert



P, Schmuhl E, Linnebacher M, Hinz B.

Kanabinoidi zavirajo invazijo rakastih celic s povečanim zaviralcem tkiv matriksnih metaloproteinaz-1 (TIMP-1). Študija je pokazala, da kanabinoidi povzročajo ICAM-1, s čimer se daje indukcija TIMP-1 in posledično zmanjša invazivnost rakavih celic.

5. Sativa za zdravljenje simptomov multiple skleroze

Perras C.

Zdravilo Sativex (R) je farmacevtski izdelek na osnovi kanabisa, ki vsebuje delta 9-tetrahidrokanabinol (THC) in kanabidiol (CBD) v razmerju 1: 1 in deluje kot ustni razpršilec. Zdravilo je bilo odobreno kot dodatno zdravljenje nevropatske bolečine pri bolnikih z multiplo sklerozo (MS). Preiskuje se za zdravljenje drugih simptomov MS, kot je na primer spastičnost. THC:CBD razpršilo je urejeno kot narkotik, pri čemer bistveno zmanjša nevropatsko bolečino, spastičnost, povzroča mišične krče in motnje spanja. Najpogostejši neželeni učinki (AE), o katerih so poročali v preskušanjih, so bili omotičnost, zaspanost, utrujenost, občutek zastrupitve in slab okus.

6. Neurobiol Dis. 2013 nov; 59: 141-50. doi: 10.1016 / j.nbd.2013.06.016. Epub 2013 julij 11

Študija: Kanabidiol zagotavlja dolgotrajno zaščito pred škodljivimi učinki vnetja v virusnem modelu multiple skleroze: vloga za A2A receptorje.

Mecha M1, Feliú A, Iñigo PM, Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, Guaza C.

Vnetje v osrednjem živčnem sistemu (CNS) je kompleksen proces, ki vključuje množico molekul in efektorjev ter zahteva preseljevanje krvnih levkocitov v krvno-možgansko pregrado (HEB) in aktivacijo rezidenčnih imunskih celic. Kanabidiol (CBD) je nepsihotropna kanabinoidna sestavina Cannabis sativa, ki ima močne protivnetne in imunosupresivne lastnosti. Ugotovitve izpostavljajo protivnetne učinke CBD v tem virusnem modelu MS in dokazujejo pomemben terapevtski potencial te spojine za zdravljenje patologij z vnetno komponento.

7. Curr Med Res mnenje. 2007 Jan, 23 (1): 17-24

Študija: metaanaliza zdravljenja na osnovi konoplje za bolečino, povezano z nevropatsko in multiplo sklerozo.

Iskedjian M1, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR.

Bolečine, ki se pojavijo pri 50-70% bolnikov z multiplo sklerozo (MS), so slabo razumljene in redko proučevane. Povzeti smo podatke o učinkovitosti in varnosti zdravil, ki temeljijo na kanabinoidih, za nevropatsko bolečino.

Dokazano je, da so kanabinoidi, vključno z bukalnim pršilom CBD/THC, učinkoviti pri zdravljenju nevropatske bolečine pri MS.

8. Kanabidiol zmanjša srčno disfunkcijo, oksidativni stres, fibrozo in celično apoptozo pri diabetični kardiomiopatiji.

Rajesh M1, Mukhopadhyay P, Bátkai S, Patel V, Saito K, Matsumoto S, Kashiwaya Y, Horváth B, Mukhopadhyay B, Becker L, Haskó G, Liaudet L, Wink DA, Veves A, Mechoulam R, Pacher P.

Študija: Raziskati učinke kanabidiola (CBD) na miokardno disfunkcijo, vnetje, oksidativni / nitratni stres, celično smrt in medsebojno povezane signalne poti z uporabo mišjega modela diabetične kardiomiopatije tipa I in primarnih človeških kardiomiocitov, izpostavljenih visoki glukozi. Pri tem upoštevati, da je cannabidiol najboljšežnejša nepsihaktivna sestavina rastline Cannabis sativa (marihuana), ki ima protivnetne učinke pri različnih modelih bolezni in ublaži bolečino in spastičnost, povezano z multiplo sklerozo pri ljudeh. Rezultati so pokazali, da ima CBD pri ljudeh velik terapevtski potencial pri zdravljenju diabetičnih zapletov in morda drugih kardiovaskularnih motenj z zmanjševanjem oksidativnega/nitratnega stresa, vnetja, celične smrti in fibrozo.

9. Študija: Kanabidiol nepsihaktivna učinkovina kanabis kot peroralna terapija proti pri artritisu, ki ga povzroča kolagen.

Malfait AM1, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andreakos E, Mechoulam R, Feldmann M.

Raziskava je pokazala, da je CBD sposoben blokirati povečanje faktorja tumorske nekroze tumorja pri miših C57 / BL, ki je povzročil lipopolisaharid. Ta dognanja dokazujejo, da ima CBD s svojim kombiniranim

imunosupresivnim in protivnetnim delovanjem močan antiartritični učinek pri artritisu, ki ga je povzročil kolagen (CIA).

10. Neurochem. 2004 Apr; 89 (1): 134-41

Študija: Neuroprotektivni učinek kanabidiola, nepsihoaktivne komponente Cannabis sativa, na beta-amiloidno toksičnost v PC12 celicah.

Iuvone T1, Esposito G, Esposito R, Santamaria R, Di Rosa M, Izzo AA.

Alzheimerjeva bolezen se pogosto povezuje z oksidativnim stresom, ki je deloma posledica membranskega delovanja beta-amiloidnih peptidnih agregatov. Rezultati so pokazali, da kanabidiol izvaja kombinacijo neuroprotektivnih, antioksidativnih in anti-apoptičnih učinkov proti toksičnosti beta-amiloidnih peptidov in da je zaviranje videza kaspaze 3 od njegovega neaktivnega prekursorja prokaspaze 3 s kanabidiolom vključeno v signalizacijo, prava pot za to neuroprotekcijo.

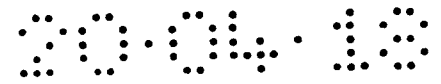
11. Curr Neuropharmacol. 2010 sept .; 8 (3): 243-53. doi: 10.2174 / 157015910792246173

Študija: Kanabinoidni receptorji kot cilj za zdravljenje osteoporoze.

Centralni živčni sistem igra pomembno vlogo pri uravnavanju presnove kosti v zdravju in pri boleznih, pri katerih je število nevrottransmiterov vplivalo na aktivnosti kostnih celic skozi osrednji rele. V skladu s tem je študija pokazala, da so endokanabinoidi in njihovi receptorji vključeni v patogenezo osteoporoze, povezani s povečanim prometom v kosteh. Ta študija povzema ugotovitve in vitro in in vivo v zvezi z vplivom kanabinoidnih ligandov na presnovo kosti in se zavzema za izkoriščanje kanabinoidnih receptorjev kot tarč za anabolno in antiresorpcijsko terapijo za zdravljenje kompleksnih večplastnih boleznih kosti, kot je osteoporoza.

Stanje tehnike oziroma do sedaj znane farmacevtske rešitve

Po patentnem dokumentu SI 25164 je znana naravna mešanica kanabinoidov indijske in industrijske konoplje in pomožnih snovi, za lajšanje simptomov pri kaheksiji in za zmanjšanje tumorskih markerjev pri onkoloških bolnikih.



Predstavljen izdelek je pridobljen iz snovi THC in CBD, ob dodatku dveh pospeševalcev absorbcije in se porablja v farmacevtski obliki suspenzij, kapsul in supozitorijev. Slabost te znane rešitve je zlasti v tem, da je uporabljena indijska konoplja z visoko vrednostjo THC. Dalje je njena slabost vsled uporabe sestavin monosaharidov, fruktoze in glukoze, ki ni sprejemljiva za diabetične bolnike, saj sladkorji spodbujajo rast rakavih celic. Nobelov nagradenec iz leta 1931 Otto Warburg je namreč razvil hipotezo, da imajo rakave celice drugačno energetsko presnovo v primerjavi z zdravimi celicami, saj hitreje absorbirajo večjo količino sladkorja s katerim se hranijo. Povečana absorbcija glukoze pa v zgodnji fazi dokazano povzroča povečano proizvodnjo rakavih celic. Dalje ima ta znana rešitev to slabost, da je kot nosilec učinkovin uporabljen DMSO (dimetilsulfoksid), ki se uporablja zlasti kot konzervans za organe in kot topilec in je s strani FDA (Food and Drug Administration) prepovedana njegova uporaba v farmacevtske in medicinske namene.

Po patentnem dokumentu US 2017/0157041 A1 je znana oralno raztopljiva tableta ali kapsula kanabisa, ki vsebuje eno ali več aktivnih kemičnih sestavin, ki temeljijo na kanabisih in vsebuje dalje eno ali več neaktivnih sestavin in vključujejo vsaj en kanabinoid ali terpenoid. Njena slabost je predvsem v tem, da je zgrajena iz kemičnih aktivnih spojin in kemičnih oziroma umetnih pomožnih snovi. Ker je stisnjena iz več plasti in je filmsko obložena je njena slabost tudi v tem, da razpada po plasteh, njena resorpcija pa je počasna in neučinkovita. Dalje je njena slabost, da vsebuje kofein, ki preko receptorja A1 blokira receptor CB1 kar pomeni, da se kanabinoidi nimajo kam vezati. Slabost je še v tem, da vsebuje konzervanse metil paraben E-218, metil propil paraben E-216 in natrijev metabisulfit E-223, vsebuje pa tudi sladilo natrijev saharin E954, saj laktoza ni primerna za sladkorne in rakaste bolnike, ker ima visok glikemični indeks in hrani celice raka.

Predhodno navedene klinične študije in slabosti oziroma pomanjkljivosti znanih rešitev iz dostopnih patentnih dokumentov so pokazale, da njihovo apliciranje preko farmacevtskih oblik, kot so tablete, svečke, pršila in kapsule,

zaradi neustrezne sestave učinkovine ne daje željenega učinka. Slednje predstavlja nerešen farmacevtski in s tem medicinski problem.

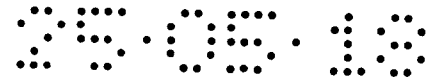
Nadalje je slabost znanih rešitev tudi v tem, da vsebujejo zelo visok odstotek THC in, da ne vsebujejo pospeševalcev absorpcije, razen v primeru patenta SI 25164, kar je zelo pomembno pri bolnikih s kaheksijo.

Ni nam znano industrijsko pripravljeno zdravilo iz mešanice naravnih kanabinoidov, kakor tudi ne magistralno ali galensko izdelanih pripravkov izrecno iz industrijske konoplje.

Opis izuma

Predhodno navedeni farmacevtsko medicinski problem bo rešen z naravno orodisperzibilno tableto po prijavljenem izumu, ki se sestoji iz naravnih aktivnih kanabinoidov, naravnih dodatnih aktivnih sestavin in naravnih pomožnih sestavin. Njeno osnovo torej tvorijo zeliščne zmesi z vsebnostjo CBD in minimalno vsebnostjo THC, ostalih kanabinoidov ter ostalih naravnih aktivnih sestavin, ki omogočajo hitro intrabukalno aplikacijo, s katero dosežemo direktni transport učinkovine v kri. S tem se izognemo vplivu izgub aktivne učinkovine v procesu presnove, oziroma delovanju prebavnih encimov in želodčne kisline. Na ta način bo omogočen prenos uporabe teh tablet iz bolnišničnega in ambulantnega okolja v širši javni prostor, ki bo dostopen vsem, ki potrebujejo tovrstno zdravljenje. Hkrati bo omogočena preventivna uporaba naravne orodisperzibilne tablete, ki bo zmanjšala možnost nastanka različnih bolezenskih stanj.

Naravna orodisperzibilna tableta je prednostno ovalne ploščate oblike in ima to značilnost, da se v ustih hitro raztopi in s tem omogoči hitro mukoadhezivno bukalno aplikacijo v človeški organizem. Kot je predhodno že navedeno, jo sestavljajo zeliščne zmesi kot aktivne sestavine in pomožne snovi magnezij stearat in stevia. Zeliščno zmes z vsebnostjo CBD in THC smo poimenovali Sicanada mix. V nekem drugem izvedbenem primeru je lahko orodisperzibilna tableta tudi drugačnih pravilnih ali nepravilnih oblik.



Aktivna zeliščna zmes je enakomerno porazdeljena v celi naravni orodisperzibilni tableti, ki je posledično homogene strukture. V zadnji fazi njene izdelave se ji dodaja magnezijev stearat, ki služi kot obloga tablete pri direktni kompresiji.

Predhodno opisana zgradba oziroma sestav naravne orodisperzibilne tablete omogoča, da se ista v ustih pri stiku s slino enakomerno in v hitrem času raztopi v zelo majhne delce tako, da lahko njene aktivne sestavine istočasno in enako učinkovito prodrejo skozi mukus direktno v kri. Zaradi zeliščne sestave je naravna orodisperzibilna tableta zelene barve, brez dodatnih barvil in ima lahko na eni čelni ploskvi prečno izvedeno razdelilno zarezo, ki je namenjena zgolj delitvi tablete, ne pa njeni delitvi na dva enaka odmerka.

Prijavljeni izum naravne orodisperzibilne tablete se nanaša na zmes oziroma smolo iz izvlečka iz poljubne vrste industrijske konoplje in zeliščne mešanice. Izvleček je v končnem izdelku v peroralni obliki kot naravna orodisperzibilna tableta. Na splošno velja, da se optimalni učinek CBD produktov doseže, če jih uživamo tako, da jih namestimo pod ali nad jezik, od koder raztopljeni v zelo kratkem času preko bukalne sluznice prodrejo v kri.

Snovi, ki jih uživamo, se absorbirajo na dva načina. Kar pogoltnemo se absorbira v črevesju, kar pa zadržimo v ustih pa se absorbira v ustni sluznici. Snovi, ki se absorbirajo v ustih, pridejo skozi ustno sluznico neposredno v krvni obtok. Najprej v desno srce, nato v pljuča ter ponovno v srce in potem po celem telesu. Tako se te snovi izognejo jetrom, ki snovi predelajo in spremenijo. Vse, kar ljudje pojedjo, pride preko tako imenovane portalne vene iz prebavil vedno najprej v jetra in šele nato, spremenjeno, predelano in tudi razstrupljeno, v krvni obtok in to najprej iz jeter v desno srce in v pljuča, potem nazaj v srce in naposled po celem telesu.

Tako je tudi prehod skozi ustno sluznico lahko alternativni način vstopa zdravil v telo. Ima svoje prednosti tako pred vnosom prek prebavil kot tudi pred injiciranjem. Zlasti pomembno je to pri zdravilih, ki morajo delovati takoj v

primeru, ko je preživetje odvisno prav od hitrosti delovanja zdravila, na primer pri srčnih bolnikih in pri alergijah.

Naravne zdravilne snovi, ki se nekaj časa zadržijo pod jezikom, se absorbirajo popolnoma nespremenjene in to v zelo kratkem času. Sluznica ust je namreč močno prekrvljena in je pokrita z različno debelim in prepustnim površnim slojem sluznice in zato različno propustna. Najtanjši in najbolj prepusten je predel pod jezikom, sledi bukalna sluznica (lična in dlesni), najmanj pa je propustna tam kjer je najdebelejša, to je sluznica jezika. Absorpcija v ustih poteka preko celic ali preko medceličnih prostorov. Preko celic gredo bolj snovi topne v maščobah, preko medceličnine pa snovi topne v vodi.

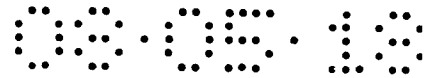
Predel pod jezikom je tudi energijska točka, ki je povezana z nadledvično žlezo. Ker gre pri obeh tehnikah tako za delovanje snovi kot za delovanje informacije, imata zato obe tehniki izjemen učinek na zdravje in počutje.

Slednje je bilo vodilo pri razvoju sestave in oblike naravne orodisperzibilne tablete, ki predstavlja izdelek iz zeliščne zmesi z vsebnostjo CBD in minimalno vsebnostjo THC, pri čemer lahko delež CBD in THC v zmesi prilagodimo glede na ciljno skupino ljudi in določene vrste bolezni.

Preparat v obliki naravne orodisperzibilne tablete je uporaben v farmacevtske oziroma zdravstvene namene in sicer za lajšanje ter v nekaterih primerih za pomoč pri zdravljenju:

- imunoloških obolenjih,
- karcinogenih obolenjih,
- kot podpora pri endokrinih obolenjih,
- nevroloških obolenjih,
- vnetnih obolenjih,
- kardiovaskularnih obolenjih in še nekaterih drugih obolenjih.

Postopek pridobivanja zeliščne zmesi z vsebnostjo CBD, THC in ostalih



naravnih kanabinoidov za industrijsko izdelavo naravne orodisperzibilne tablete po izumu se v bistvu sestoji iz:

- pridobivanja CBD, THC in ostalih kanabinoidov,
- pridobivanja in mešanja zeliščne bio zmesi ter
- dodajanja pomožnih snovi.

Naravna orodisperzibilna tableta po izumu predstavlja učinkovino iz zeliščne zmesi z vsebnostjo CBD in THC ter drugih naravnih kanabinoidov in naravnih aktivnih sestavin. Zeliščna zmes ene orodisperzibilne tablete vsebuje obsega 10% do 50% vsebnosti CBD in THC v obliki smole industrijske konoplje.

Skupna masa smole industrijske konoplje vsebuje od 10% do 50% CBD in od 0,2% do 9,0% THC.

K masi od 40% do 60% zeliščne zmesi je dodan aktivni nosilec učinkovine koloidni silicijev dioksid vsebnosti od 0,8% do 3%.

Aktivna zmes za izdelavo orodisperzibilne tablete po izumu se sestoji iz naslednjih sestavin (v masnih deležih oziroma masnih odstotkih):

- a) od 10% do 50% smole industrijske konoplje,
- b) od 4% do 8% ekološkega akacijevega medu,
- c) od 15% do 25% konopljine moke,
- d) od 2% do 5% Curcuma longa (korenina kurkume),
- e) od 30% do 53% fino mletih konopljinih listov,
- f) od 3% do 8% konopljinih proteinov in
- g) od 10% do 20% modrega maka (papaver somniferum).

Volumski odstotki oziroma deleži predstavljajo količino posameznih sestavin znotraj celotne mase aktivne zmesi. Njihova vrednost in njihovo medsebojno razmerje je odvisno od vrste bolezni, ki jo zdravimo in njene intenzitete ter od

bolezenskega stanja bolnika ter trenutne kvalitete njegovih življenjskih funkcij.

Kot je predhodno že opisano, se v zadnji fazi izdelave tablete doda še rastlinski magnezijev stearat, s katerim pred kompresijo obložimo aktivno zmes naravne orodisperzibilne tablete, sestavljene iz predhodno navedenih sestavin.

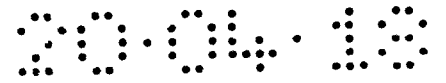
Ker je zmes naravne orodisperzibilne tablete homogeno zmešana in direktno kompresirana, je njena resorbcija oziroma absorbcija hitra in učinkovita, in poteka preko bukalne sluznice. Zaradi hitrejšje resorbcije je biorazpoložljivost aktivne učinkovine večja, saj nanjo ne vplivajo prebavni encimi in želodčne kisline.

Priporočena doza oziroma odmerek je ena do dve naravni orodisperzibilni tableti dnevno, lahko tudi več, v odvisnosti od vrste obolenja in telesne teže bolnika.

Prednost izuma pred znanimi rešitvami

Na tržišču v ta namen obstajajo samo izdelki v obliki oralno raztopljive tablete iz ene ali več kemijsko aktivnih in ene ali več kemijsko neaktivnih sestavin, v obliki suspenzije, svečk, oromucosal spraya in v obliki kapsule. Ni nam znano, da bi obstajal tovrsten izdelek v obliki naravne orodisperzibilne tablete, ki bi bila v celoti izdelana iz naravnih snovi, od zeliščne zmesi do dodane vsebnosti CBD in THC, do ostalih dodanih naravnih kanabinoidov ter naravnih aktivnih sestavin.

Z naravno orodisperzibilno tableto po prijavljenem izumu se na področje medicine oziroma zdravilstva uvaja nov farmacevtski proizvod, s katerim izboljšujemo hitrost absorbcije samega CBD. Za razliko od že znanih rešitev, ki vsebujejo zelo visok odstotek THC-a ima naravna orodisperzibilna tableta po izumu nizek odstotek THC in možnost variacije koncentracije CBD od 20% do 50% na tableto. Kot je predhodno pri stanju tehnike že omenjeno, je glavna pomanjkljivost vseh do sedaj znanih tovrstnih farmacevtskih oblik v



tem, da ne vsebujejo pospeševalcev absorpcije oziroma reabsorbcije, razen pri patentu SI 25164, kar je zelo pomembno pri bolnikih s kaheksijo. Za razliko od njih je v naravni orodisperzibilni tableti po izumu kot transporter učinkovine uporabljen koloidni silicijev dioksid.

PATENTNI ZAHTEVKI

1. Naravna orodisperzibilna tableta **značilna po tem**:
 - a) da predstavlja učinkovino iz zeliščne zmesi z vsebnostjo CBD in THC ter drugih naravnih kanabinoidov in naravnih aktivnih sestavin, pri čemer zeliščna zmes ene orodisperzibilne tablete vsebuje 10% do 50% vsebnosti CBD in THC v obliki smole industrijske konoplje;
 - b) da skupna masa smole industrijske konoplje vsebuje od 10% do 50% CBD in od 0,2% do 9,0% THC;
 - c) da zmes učinkovine orodisperzibilne tablete vsebuje:
 - od 10% do 50% smole industrijske konoplje,
 - od 4% do 8% ekološkega akacijevega medu,
 - od 15% do 25% konopljine moke,
 - od 2% do 5% Corcuma longa (korenine kurkume),
 - od 30% do 53% fino mletih konopljinih listov,
 - od 3% do 8% konopljinih proteinov in
 - od 10% do 20% modrega maka (papavero somniferum).
2. Orodisperzibilna tableta po zahtevku 1, **značilna po tem**, da je k masi od 40% do 60% zeliščne zmesi dodan aktivni nosilec učinkovine koloidni silicijev dioksid vsebnosti od 0,8% do 3%.
3. Orodisperzibilna tableta po zahtevku 1 in 2, **značilna po tem**, da je lahko tableta poljubne pravilne ali nepravilne kompresirane oblike, ki je po celotnem obsegu obdana z oblogo iz magnezijevega stearata.
4. Orodisperzibilna tableta po zahtevku 1, **značilna po tem**, da smola industrijske konoplje predstavlja izvleček iz poljubne vrste industrijske konoplje.
5. Orodisperzibilna tableta po zahtevku 1, **značilna po tem**, da je po celotnem volumnu homogene strukture.
6. Orodisperzibilna tableta po zahtevku 1, **značilna po tem**, da je delež vsebnosti CBD in THC v učinkovini odvisen od vrste obolenja oziroma bolezni, ob upoštevanju ciljne skupine bolnikov.

7. Orodispersibilna tableta po zahtevku 1, **značilna po tem**, da ima lahko na najmanj eni čelni ploskvi prečno izvedeno najmanj eno delitveno zarezo.
8. Orodispersibilna tableta po zahtevku 1, **značilna po tem**, da je priporočen odmerek ena do dve naravni orodispersibilni tableti dnevno, lahko pa je pri nekaterih obolenjih tudi večji.