

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991289** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.02.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/352* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.10.06

(54) **БЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

(31) 62/429,544

(72) Изобретатель:

(32) 2016.12.02

Леоне-Бэй Андреа, Уэснер Грегори
(US)

(33) US

(86) PCT/US2017/055547

(74) Представитель:

(87) WO 2018/102029 2018.06.07

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

РЕСЕПТОР ХОЛДИНГЗ, ИНК. (US)

(57) Описаны лекарственные соединения или пищевые добавки растительного происхождения в разнообразных сочетаниях носителей. Носители могут включать N-ацилированные остатками жирных кислот аминокислоты, усилители проникновения и/или разнообразные другие подходящие носители. Комбинации композиции растительного происхождения/носителя могут создавать терапевтический эффект при пероральном введении.

201991289

A1

A1

201991289

**БЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ
И ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/429544, поданной 02 декабря 2016 года, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[2] В данном описании предложены быстродействующие лекарственные соединения или пищевые добавки растительного происхождения в разнообразных комбинациях носителей. Носители могут включать *N*-ацилированные остатками жирных кислот аминокислоты, усилители проникновения и/или разнообразные другие подходящие носители. Комбинации композиции растительного происхождения/носителя могут создавать терапевтический эффект при пероральном введении.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Исторически растительный мир был наиболее важным источником лекарственных средств для лечения заболеваний человека и животных, а также для использования в качестве профилактических агентов для поддержания хорошего здоровья. Однако по меньшей мере последние 150 лет в западной медицине преобладали синтетические химические агенты.

[4] Однако в настоящее время все шире признается, что многие растения и экстракты растений являются высокоэффективными агентами для профилактики и лечения заболеваний. Одно растение может обладать большим количеством фармацевтически активных агентов, а полученные из него экстракты могут оказывать свою активность на различные физиологические процессы, увеличивая диапазон желаемого терапевтического эффекта.

[5] В качестве одного примера, в публикации патента США № 2015/0050373 описано использование растений рода *Calophyllum* для лечения нарушений обмена веществ. *Calophyllum* род цветковых растений, включающих около 180-200 видов тропических

вечнозеленых деревьев. Род *Calophyllum* genus включает четыре подкатегории: *Calophyllum brasiliense*, *Calophyllum caledonicum*, *Calophyllum inophyllum* и *Calophyllum soulattri*. *Calophyllum inophyllum* представляет собой вечнозеленое дерево средних и больших размеров, в среднем высотой 7,62–19,81 м (25–65 футов). В литературе сообщалось о различных лекарственных применениях этого растения, например, отвар коры данного растения лечит внутренние кровоизлияния. Масло, экстрагированное из семян *Calophyllum inophyllum*, используется для лечения ревматоидного артрита или заболеваний суставов; зуда; экземы; прыщей, появляющихся на голове; заболеваний глаз; и почечной недостаточности.

[6] В публикации патента США № 2014/0193345 описано использование растений *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-oshai*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis* и *Krameria triandra* для лечения поражения слизистой оболочки.

[7] В публикации США № 2010/0068297 описано использование растений *Punica granatum*, *Viburnum plicatum*, *Camellia sinensis* и *Acer* spp в качестве противомикробных средств.

[8] Многочисленные медицинские применения также были определены для растения конопли. Например, дельта-9-тетрагидроканнабинол (ТНС, также называемый дронабинолом), экстракт растения конопли, был приготовлен в кунжутном масле для пероральной доставки. ТНС оказывает комплексное влияние на центральную нервную систему (ЦНС), включая центральную симпатомиметическую активность. Было показано, что ТНС обладает выраженным стимулятором аппетита и применяется при лечении связанной со СПИДом анорексии. ТНС демонстрирует влияние на аппетит, настроение, познание, память и восприятие. Кроме того, препарат обладает противорвотными свойствами и используется для контроля тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией рака. Эти эффекты, по-видимому, связаны с дозой.

[9] Эффективность ТНС при лечении боли была описана в

Pharm. J. 259, 104, 1997 и в Pharm. Sci. 3, 546, 1997. Также сообщалось, что набилон, синтетический каннабиноид, обладает противорвотным и анксиолитическим действием, а также пригоден для лечения боли различной этиологии, такой как рассеянный склероз (MS), периферическая невропатия и травмы позвоночника. (Lancet, 1995, 345, 579, Pharm. J. 259, 104, 1997; Baker & Pryce, Expert Opin Investig Drugs. апрель 2003;12(4):561-7)). Также сообщалось, что ТНС пригоден при лечении СПИДа (J. Pain. Symptom Manage. 1995, 10, 89-97) при пероральном применении.

[10] Другим каннабиноидом с хорошо документированной пользой для здоровья является каннабидиол (CBD). В отличие от ТНС, CBD не оказывает психоактивного воздействия. Сообщается, что CBD проявляет антидепрессантное (Zanelati T, et al. Journal of Pharmacology. 2010. 159(1):122-8;), анксиолитическое (Resstel VM, et al. Br J Pharmacol. 2009. 156(1):181-188), противовоспалительное (Vuolo F, et al. Mediators of Inflammation. 2015. 538670) и нейропротекторное действие (Campos AC, et al. Pharmacol Res. 2016. 112:119-127).

[11] Дополнительное применение растений конопли включает лечение зависимости (De Vries, et al., Psychopharmacology (Berl). 2003 Jul;168(1-2):164-9); ADHD (O'Connell и Ché, Harm Reduction Journal. 2007; 4:16); алкоголизма (Basavarajappa & Hungund, See comment in PubMed Commons below Alcohol. январь-февраль 2005;40(1):15-24); болезни Альцгеймера (Eubanks et al., Mol Pharm. ноябрь-декабрь 2006;3(6):773-7); бокового амиотрофического склероза (ALS) (Raman et al., Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. март 2004;5(1):33-9); тревожного расстройства (The British Journal of Psychiatry февраль 2001, 178 (2) 107-115); астмы (Tashkin et al., American Review of Respiratory Disease, 1975; 112, 377); аутоиммунные заболевания (Luman et al., J Neuroimmunol. июнь 1989;23(1):73-81); бактериальные инфекции (Nissen et al., Fitoterapia. 2010 Jul;81(5):413-9); потери костной массы (Bab et al., Ann Med. 2009;41(8):560-7); черепно-мозговой травмы/инсульта (Shohami et al., Br J Pharmacol. август 2011;163(7):1402-10); рака (Guindon & Hohmann, Br J Pharmacol. август 2011;163(7):1447-63);

заболеваний сердечно-сосудистой системы (Walsh et al., Br J Pharmacol. июль 2010;160(5):1234-42); болезни Гентингтона (Lastres-Becker et al., J Neurochem. март 2003;84(5):1097-109); воспаления (AAPS J. март 2009; 11(1): 109-119); болезни Паркинсона (Sieradzan et al., Neurology. 11 декабря 2001;57(11):2108-11); и псориаза (Trends Pharmacol Sci. август 2009; 30(8): 411-420).

[12] Дополнительные задокументированные виды применения растения конопли включают лечение приобретенного гипотиреоза, острого гастрита, агорафобии, анкилоза, артрита, синдрома Аспергера, атеросклероза, аутизма, биполярного расстройства, заболеваний крови, кахексии, синдрома запястного канала, церебрального паралича, цервикального компрессионного синдрома, шейно-плечевого синдрома, синдрома хронической усталости, хронической боли кластерной головной боли, конъюнктивита, болезни Крона, муковисцидоза, депрессии, дерматита, диабета, дистонии, расстройств пищевого поведения, экземы, эпилепсии, лихорадки, фибромиалгии, гриппа, грибковой инфекции, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, глаукомы, глиомы, болезни Грейвса, гепатита, герпеса, гипертонии, импотенцию, недержания мочи, детской смертности, воспалительных заболеваний кишечника (IBD), бессонницы, фиброза печени, коровьего бешенства, менопаузы, мигрени головных болей, морской болезни, MRSA, мышечной дистрофии,, синдрома ногтей-надколенника, нейровоспаления, никотиновой зависимости, ожирения, обсессивно-компульсивного расстройства (OCD), панкреатита, панического расстройства, пародонтоза, фантомных болей в ампутированных конечностях, аллергии на сумах укореняющийся, предменструального синдрома (PMS), проксимальной миотонической миопатии, посттравматического стрессового расстройства (PTSD), болезни Рейно, синдрома беспокойных ног, шизофрении, склеродермии, септического шока, опоясывающего лишая (герпеса зостера), серповидно-клеточной анемии, судорог, апноэ во сне, расстройств сна, стресса, заикания, расстройства височно-нижнечелюстного сустава (TMJ), головных болей напряжения, шума в ушах, синдрома Туретта, травматических воспоминаний, синдрома истощения

синдрома отмены.

[13] Несмотря на многочисленные терапевтические эффекты, связанные с применением соединений и пищевых добавок растительного происхождения, при введении в пероральной форме их начало действия, как правило, медленное, что может в некоторых случаях уменьшать их пригодность. Например, после перорального введения ТНС имеет начало действия до 1,5 часов и максимальный эффект через 2–4 часа. Продолжительность действия составляет 4–6 часов, но эффект стимулятора аппетита может продолжаться в течение 24 часов или дольше после введения. ТНС практически полностью всасывается (90–95%) после однократного приема внутрь. Однако из-за комбинированного эффекта метаболизма печени первого прохождения и плохой растворимости в воде (растворимость ТНС в воде составляет 2,8 мг/л) только 10–20% от введенной дозы достигает системного кровотока. Поэтому пероральное употребление конопли характеризуется низкой биодоступностью каннабиноидов и медленным началом действия. Таким образом, как показывает этот пример, существует возможность для улучшения перорального введения соединений и пищевых добавок растительного происхождения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[14] В данном описании предложены быстродействующие лекарственные соединения и пищевые добавки растительного происхождения (совместно, композиции растительного происхождения), составленные для пероральной доставки. Обеспечивая быстродействующую доставку, физиологические эффекты наблюдаются ранее, увеличивая пригодность данных соединений.

[15] Быстродействующие композиции растительного происхождения могут создавать разнообразные терапевтические эффекты при введении в терапевтически эффективных количествах в разнообразных условиях. Иллюстративные примеры терапевтических эффектов при введении данных соединений включают повышенную всасывание, повышенную биодоступность, более быстрое начало действия, более высокие максимальные концентрации, более быстрое время достижения максимальных концентраций, повышенную субъективную терапевтическую эффективность и повышенную

объективную терапевтическую эффективность.

[16] Быстродействующая природа композиций растительного происхождения обеспечивается путем включения в препарат для перорального применения одной или более *N*-ацилированных остатками жирных кислот аминокислот, агентов, улучшающих всасывание, и/или различных других подходящих носителей, таких как поверхностно-активные вещества, детергенты, азоны, пирролидоны, гликоли и желчные соли. В конкретных вариантах реализации изобретения, *N*-ацилированные остатками жирных кислот аминокислоты в препаратах для перорального применения могут быть линейными, разветвленными, циклическими, бициклическими или ароматическими, включая, например, 1-50 атомов углерода. То, что применение *N*-ацилированных остатками жирных кислот аминокислот могло обеспечить быстродействующий терапевтический эффект с композицией растительного происхождения, было неожиданным, учитывая конкретные аспекты компонентов растительного происхождения, описанных далее в данном документе. Например, способность *N*-ацилированных остатками жирных кислот аминокислот увеличивать всасывание соединений пропорциональна растворимости соединения в воде. Многие соединения растительного происхождения не растворимы в воде и, как ожидается, не будут затронуты наличием *N*-ацилированной остатком жирной кислоты аминокислоты.

[17] В конкретных вариантах реализации изобретения, композиции растительного происхождения содержат *Calophyllum brasiliense*, *Calophyllum caledonicum*, *Calophyllum inophyllum*, *Calophyllum soulattri*, *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis*, *Krameria triandra*, *Punica granatum*, *Viburnum plicatum*, *Nicotiana tabacum*, *Duboisia hopwoodii*, *Asclepias syriaca*, *Curcuma longa*, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* и *Acer spp.* или их экстракт. В конкретных вариантах реализации изобретения, композиции растительного происхождения содержат растение конопли или его экстракт.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[18] На Фиг. 1А и 1В проиллюстрирована установленная корреляция между растворимостью в воде и способностью SNAC улучшать всасывание молекулы. На Фиг. 1А проиллюстрировано множество существенных изменений известного объекта с SNAC, нанесенное для кромолина, витамина B12, аторвастатина и ибандроната, вместе растворимостью в воде каждой молекулы. Представленные на графике данные иллюстрируют поразительное соответствие с логарифмической линией тренда ($R^2 = 0,998$), что указывает на логарифмическую зависимость между растворимостью каждого в воде и степенью, в которой SNAC улучшает всасывание. По мере того как растворимость молекулы в воде увеличивается, способность SNAC усиливать всасывание также увеличивается. На Фиг. 1В представлена растворимость в воде гепарина, ацикловира, rhGH, PTH, MT-II, GLP-1, кальцитонина, уу-пептида и TNC в соответствии с логарифмической линией тренда, полученной из Фиг. 1А.

[19] На Фиг. 2 приведены иллюстративные примеры структур каннабиноидов.

[20] На Фиг. 3 представлены модифицированные аминокислотами соединения I-XXXV.

[21] На Фиг. 4 предложены остатками жирных кислот аминокислоты формулы (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q) и (r), где R1 представляет собой алкильную группу, содержащую от 5 до 19 атомов углерода, R2 представляет собой H (т.е. водород) или CH₃ (т.е. метильную группу) и R3 представляет собой H; или их соль, или форма свободной кислоты.

[22] На Фиг. 5А и 5В представлены средние результаты исследования, сравнивающие начало и продолжительность действия перорально вводимого препарата конопля/N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлат (SNAC, «тест») и препарата конопли (без SNAC, «контроль»).

[23] На Фиг. 6А-6F представлены результаты для каждого отдельного участника исследования, сравнивающие начало и продолжительность действия перорально вводимого препарата

конопли/N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлат (SNAC, «тест») и препарата конопли (без SNAC «контроль»).

[24] На Фиг. 7 проиллюстрировано сравнение интенсивности, продолжительности и начала действия перорально вводимых препаратов конопли с высокой дозой SNAC (200 мг, «высокая доза»), низкой дозой SNAC (100 мг, «низкая доза») и без SNAC («контроль»).

[25] На Фиг. проиллюстрирована интенсивность, продолжительность и начало действия конопли, составленной в препарате со SNAC, вводимом перорально («PO»), по сравнению с коноплей, вводимой путем ингаляции («INH»).

[26] На Фиг. 9 проиллюстрирована максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой (AUC) для THC и CBD после однократного перорального введения крысам.

[27] На Фиг. 10 проиллюстрирована C_{max} (нг/мл) и AUC ($ч \cdot нг/мл$) для THC и CBD после однократного перорального введения крысам.

[28] На Фиг. 11 проиллюстрирована интенсивность, продолжительность и начало действия перорально вводимого препарата конопля/N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприловая кислота (NAC, «тест») и препарата конопли (без NAC, «контроль»).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[29] Несмотря на многочисленные преимущества, связанные с соединениями и пищевыми добавками растительного происхождения, при введении в пероральной форме их начало действия может быть медленнее, что может в некоторых случаях уменьшать их пригодность. Например, после перорального введения THC имеет начало действия до 1,5 часов и максимальный эффект через 2-4 часа. Продолжительность действия для психоактивных эффектов составляет 4-6 часов, но эффект стимулятора аппетита может продолжаться в течение 24 часов или дольше после введения. THC практически полностью всасывается (90-95%) после однократного приема внутрь. Однако из-за комбинированного эффекта метаболизма печени первого прохождения и плохой растворимости в воде (растворимость THC в воде составляет 2,8 мг/л) только 4-20% от введенной дозы достигает системного кровотока. Поэтому

пероральное употребление конопли характеризуется низкой биодоступностью каннабиноидов и медленным началом действия. Таким образом, как показывает этот пример, существует возможность для улучшения перорального введения соединений и пищевых добавок растительного происхождения.

[30] В данном описании предложены быстродействующие лекарственные соединения и пищевые добавки растительного происхождения (совместно, композиции растительного происхождения), составленные для пероральной доставки. Обеспечивая быстродействующую доставку, физиологические эффекты наблюдаются ранее, увеличивая пригодность данных соединений.

[31] Описанные быстродействующие композиции растительного происхождения могут создавать разнообразные терапевтические эффекты при введении в терапевтически эффективных количествах в разнообразных условиях. Иллюстративные примеры терапевтических эффектов при введении данных соединений включают повышенную всасывание, повышенную биодоступность, более быстрое начало действия, более высокие максимальные концентрации, более быстрое время достижения максимальных концентраций, повышенную субъективную терапевтическую эффективность и повышенную объективную терапевтическую эффективность.

[32] Быстродействующая природа композиций растительного происхождения обеспечивается путем включения в препарат для перорального применения одной или более *N*-ацилированных остатками жирных кислот аминокислот, агентов, улучшающих всасывание, и/или различных других подходящих носителей, таких как поверхностно-активные вещества, детергенты, азоны, пирролидоны, гликоли и желчные соли. В конкретных вариантах реализации изобретения, *N*-ацилированные остатками жирных кислот аминокислоты в препаратах для перорального применения могут быть линейными, разветвленными, циклическими, бициклическими или ароматическими, включая, например, 1-50 атомов углерода. То, что применение *N*-ацилированных остатками жирных кислот аминокислот могло обеспечить быстродействующий терапевтический эффект с композицией растительного происхождения, было неожиданным, учитывая конкретные аспекты компонентов растительного

происхождения, описанных далее в данном документе. Например, способность *N*-ацилированных остатками жирных кислот аминокислот увеличивать всасывание соединений пропорциональна растворимости соединения в воде. Многие соединения растительного происхождения не растворимы в воде и, как ожидается, не будут затронуты наличием *N*-ацилированной остатком жирной кислоты аминокислоты.

[33] Молекулы, которые, как было проиллюстрировано, имеют улучшенную всасываемость при совместном введении с *N*-ацилированной жирной аминокислотой (например, SNAC), включают водорастворимые молекулы, такие как кромолин, витамин B12), аторвастатин, ибандронат, гепарин, ацикловир, рекомбинантный гормон роста человека. (rhGH), паратиреоидный гормон 1-34 (PTH 1-34), α -меланотропин (MT-II), GLP-1, кальцитонин и уу-пептид.

[34] На Фиг. 1А проиллюстрирована установленная корреляция между растворимостью в воде и способностью SNAC улучшать всасывание молекулы. Для кромолина, витамина B12, аторвастатина и ибандроната опубликованные результаты включают площадь под кривой (AUC), которая рассчитывается по динамике уровней в плазме. Чтобы количественно оценить эффект совместного введения со SNAC, можно рассчитать множество существенных изменений известного объекта путем деления AUC для молекулы со SNAC на AUC для молекулы без SNAC. На Фиг. 1А проиллюстрировано множество существенных изменений известного объекта с SNAC, нанесенное для кромолина, витамина B12, аторвастатина и ибандроната, вместе растворимостью в воде каждой молекулы. Представленные на графике данные иллюстрируют поразительное соответствие с логарифмической линией тренда ($R^2 = 0,998$), что указывает на логарифмическую зависимость между растворимостью каждого в воде и степенью, в которой SNAC улучшает его всасывание.

[35] Гепарин, ацикловир, rhGH, PTH, MT-II, GLP-1, кальцитонин и уу-пептид представляют собой другие молекулы, которые, как было проиллюстрировано, обладают улучшенным SNAC всасыванием, как продемонстрировано с помощью C_{max} (максимальный уровень лекарственного средства в плазме) и/или T_{max} (время, необходимое для достижения максимального уровня препарата в плазме) Как проиллюстрировано на Фиг. 1В, каждая из этих молекул

имеет растворимость в воде, равную более 0,15 мг/мл, и, следовательно, модель точно предсказывает, что SNAC может улучшить их всасывание. Этот результат демонстрирует, что улучшение всасывания на основе SNAC коррелирует с растворимостью молекулы в воде. На Фиг. 1В дополнительно изображена зависимость растворимости THC в воде (0,0028 мг/мл) к логарифмической линии тренда и прогнозируемый эффект SNAC на основании этого. По меньшей мере на основании вышеизложенного, результаты, описанные в данном документе, были неожиданными и не были бы ожидаемы, исходя из рациональных соображений, специалистами в данной области техники.

[36] Аспекты данного описания теперь будут описаны более подробно.

[37] В данном описании предложены быстродействующие композиции растительного происхождения, содержащие растительное вещество и носитель, в качестве препарата для перорального применения. Композиции растительного происхождения относятся к лекарственным соединениям растительного происхождения и пищевым добавкам растительного происхождения. Лекарственные соединения растительного происхождения обеспечивают терапевтически эффективные количества для лечения патологического состояния, такого как те, которые описаны в разделе Уровень техники. Заявлен приоритет в отношении пищевых добавок растительного происхождения, связанный с классическим дефицитом питательных веществ; описано, как добавка предназначена для воздействия на структуру или функцию организма человека; охарактеризован задокументированный механизм, с помощью которого добавка действует для поддержания такой структуры или функции; и/или описано общее самочувствие, связанное с потреблением данного продукта. В конкретных вариантах реализации изобретения, не заявлено, что пищевая добавка диагностировать, смягчать, лечить, исцелять или предотвращать конкретное заболевание или класс заболеваний.

[38] Композиции растительного происхождения содержат растительное вещество. растительное вещество представляет собой вещество, которое вырабатывается растением и включает любое

целое растение или часть растения (например, кору, древесину, листья, стебли, корни, цветы, фрукты, семена или их части) и/или выделения жидкости, или их экстракты. В конкретных вариантах реализации изобретения, композиции растительного происхождения содержат растительные продукты. Растительные продукты могут включать растительные материалы, водоросли, макроскопические грибы и/или их комбинации. В конкретных вариантах реализации изобретения, композиции растительного происхождения содержат смесь разнообразных видов растительного вещества. Композиции растительного происхождения могут также содержать материалы, полученные из растительного вещества, включая смолы, масла, сухие цветы, киф (пыльцу конопли), вытяжки, настойки и т. д. В конкретных реализациях изобретения растительное вещество обладает малой растворимостью в воде или не растворяется в ней. В конкретных вариантах реализации изобретения, композиции растительного происхождения не содержат синтетические, полусинтетические или химически модифицированные лекарственные средства.

[39] В конкретных вариантах реализации изобретения, композиции растительного происхождения содержат растительное вещество, полученное из *Calophyllum brasiliense*, *Calophyllum caledonicum*, *Calophyllum inophyllum*, *Calophyllum soulattri*, *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porteri*-*osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis*, *Krameria triandra*, *Punica granatum*, *Viburnum plicatum*, *Nicotiana tabacum*, *Duboisia hopwoodii*, *Asclepias syriaca*, *Curcuma longa*, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* и/или *Acer* spp. или их экстракта.

[40] В конкретных вариантах реализации изобретения, композиции растительного происхождения содержат растительное вещество, полученное из растения конопли. Растение конопли относится к цветущим растениям, включая вид (или подвид) *Cannabis sativa*, *Cannabis ruderalis* и *Cannabis indica*.

[41] Конкретные экстракты растения конопли содержат

каннабиноиды. Каннабиноиды представляют собой группу циклических молекул из растений конопли, которые активируют каннабиноидные рецепторы (т.е. CB1 и CB2) в клетках. Существует по меньшей мере 85 различных каннабиноидов, которые можно выделить из конопли. Многие каннабиноиды, которые производятся растениями конопли, такие как Δ^9 -тетрагидроканнабинол (THC) и каннабидиол (CBD) имеют очень низкую растворимость или не растворимы в воде. Наиболее заметными каннабиноидами являются THC и CBD. Дополнительные примеры включают каннабигерол (CBG), каннабихромен (CBC), каннабинол (CBN), каннабинодиол (CBDL), каннабициклом (CBL), каннабиварин (CBV), тетрагидроканнабиварин (THCV), каннабидиварин (CBDV), каннабихромеварин (CBCV), каннабигероварин (CBGV), монометилловый эфир каннабигерола (CBGM), каннабиноловую кислоту, каннабидиоловую кислоту (CBDA), пропил-замещенный вариант каннабинола (CBNV), каннабитриол (CBO), тетрагидроканнабиноловую кислоту (THCA) и тетрагидроканнабивариновую кислоту (THCVA). См., например, Фиг. 2. Экстракты растения конопли также содержат соединения флавоноидов, терпены, терпеноиды и синтетические, полусинтетические или высокоочищенные варианты любого такого компонента.

[42] Компоненты растительных композиций могут быть получены, например, путем измельчения, отваривания, отжима и экстракции исходного растительного продукта. Термин «экстракт» может включать все многие типы препаратов, содержащих некоторые или все активные компоненты, которые находятся в соответствующих растениях. Экстракты могут быть получены методами холодной экстракции с использованием множества различных экстракционных растворителей, включая воду, жиры (такие как оливковое масло) и спиртовые растворители (например, 70% этанол). Техника холодной экстракции обычно применяется для более мягких частей растения, таких как листья и цветы, или в случаях, когда желательные активные компоненты растения являются термолабильными. Альтернативно, вышеупомянутые растворители могут быть использованы для получения экстрактов желаемых растений с помощью техники горячей экстракции, в которой указанные

растворители нагревают до высокой температуры, причем точное значение указанной температуры зависит от свойств выбранного растворителя, и поддерживают на уровне этой температуры на протяжении всего процесса экстракции. Техника горячей экстракции чаще применяется для более твердых и жестких частей растения, таких как кора, древесные ветви и крупные корни. В некоторых случаях последовательные экстракции можно проводить в более чем одном растворителе и при разных температурах. Растительный экстракт можно применять в концентрированной форме. Альтернативно, экстракт может быть разбавлен в соответствии с его предполагаемым применением.

[43] В WO2004/026857 предложен способ получения очищенного экстракта конопли, в котором каннабиноиды очищены до следующей степени 99% мас. ТНС (Δ^9 -тетрагидроканнабинол). В этом способе неочищенный этанольный экстракт растительного материала конопли пропускают через колонку с активированным углем и выпаривают с помощью роторного выпаривания. Полученный экстракт, обогащенный ТНС, затем пропускают через колонку, заполненную Sephadex LH20, и элюируют смесью хлороформ/дихлорметан. Используемый растворитель удаляют с помощью роторного выпаривания. Чтобы дополнительно повысить чистоту обогащенного ТНС экстракта, экстракт растворяют в метаноле, а затем в пентане и дважды подвергают роторному выпариванию.

[44] В US2015/0126754 описано а) обеспечение неочищенного экстракта растительного материала конопли; б) подвергание неочищенного экстракта выпариванию тонкой пленки с получением очищенного экстракта; с) хроматографическое фракционирование очищенного экстракта для получения одной или более высокочистых фракций с содержанием ТНС выше, чем заданное значение, и одной или более фракций с низкой чистотой с содержанием ТНС ниже, чем заданное значение, причем заданное значение находится в диапазоне 95–99% по массе сухого вещества; г) подвергание одной или более высокочистых фракций другому выпариванию тонкой пленки; и е) сбор изолята ТНС, содержащего по меньшей мере 97% ТНС по массе сухого вещества; и при этом на стадии б) и/или на стадии д) выпаривание тонкой пленки осуществляют с

использованием выпаривания с распределяемой пленкой. Преимущество этого метода заключается в том, что он дает высокочистый экстракт ТНС с хорошим выходом и без использования растворителей, представляющих опасность для здоровья. Кроме того, этот способ обладает тем преимуществом, что он сам по себе в высокой степени воспроизводим, поскольку он продуцирует ТНС-изолят со специфическим каннабиноидным профилем. Более конкретно, способ дает изолят ТНС, который содержит по меньшей мере 97,0–99,5% ТНС и 0,4–2,0% других каннабиноидов, включая по меньшей мере 0,3% каннабинола и каннабидиола (все процентные соотношения по массе сухого вещества).

[45] Дополнительные процедуры для получения растительных экстрактов (включая горячую экстракцию, холодную экстракцию и другие методы) описаны в публикациях, в том числе "Medicinal plants: a field guide to the medicinal plants of the Land of Israel (на иврите), автор: N. Krispil, Har Gilo, Israel, 1986" и "Making plant medicine, автор: R. Cech, издано Horizon Herbs, 2000".

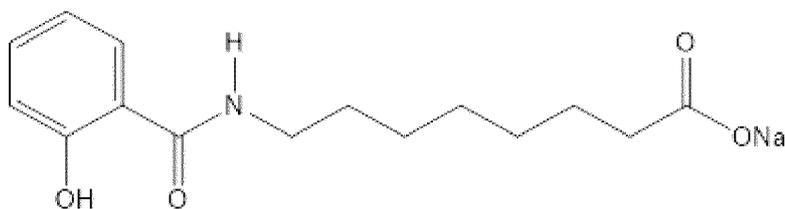
[46] В конкретных вариантах реализации изобретения, растительные компоненты композиций растительного происхождения (например, растительные экстракты) могут быть стерилизованы, например, в автоклаве, а затем оставлены для охлаждения и хранения при подходящей температуре (например, -20°C). В конкретных вариантах реализации изобретения, дальнейшая очистка до отсечки молекулярной массы (например, ниже 10000 Да) может быть проведена, например, ультрафильтрацией через мембрану перед хранением.

[47] В конкретных вариантах реализации изобретения, композиции растительного происхождения включают носители, такие как модифицированные аминокислоты, поверхностно-активное вещество, детергент, азон, пирролидон, гликоль или желчная соль. Аминокислота представляет собой любую карбоновую кислоту, имеющую по меньшей мере одну свободную аминогруппу, и включает встречающиеся в природе, не встречающиеся в природе и синтетические аминокислоты. Полиаминокислоты представляют собой либо пептиды, либо две или более аминокислоты, соединенные

химической связью, образованной другими группами, которые могут быть соединены, например, сложноэфирный эфир, ангидрид или ангидридная связь. Пептиды представляют собой две или более аминокислоты, соединенные пептидной связью. Длина пептидов может варьироваться от дипептидов с двумя аминокислотами до полипептидов с несколькими сотнями аминокислот. См. Chambers Biological Dictionary, под редакцией Peter M. B. Walker, Кембридж, Англия: Chambers Cambridge, 1989, стр. 215. Также могут быть использованы дипептиды, трипептиды, тетрапептиды и пентапептиды.

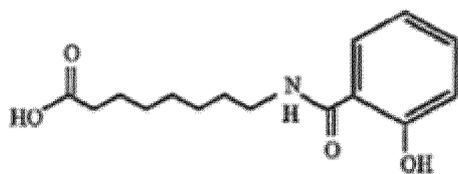
[48] Носители, которые представляют собой модифицированные аминокислоты, включают в себя аминокислоты ацилированных жирных кислот (FA-aa) или их соли, которые обычно получают путем модификации аминокислоты или ее сложного эфира путем ацилирования или сульфирования. Ацилированные остатками жирных кислот аминокислоты включают в себя *N*-ацилированную FA-aa или аминокислоту, ацилированную по своей альфа-аминогруппе жирной кислотой.

[49] Иллюстративный пример солей *N*-ацилированных остатками жирных кислот аминокислот включает натрий *N*-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлат (SNAC). Другие названия SNAC включают *N*-салицилоил-8-аминокаприлат натрия, моонатрий 8-(*N*-салицилоиламино)октаноат, *N*-(салицилоил)-8-аминооктановой кислоты моонатриевая соль, моонатрий *N*-{8-(2-гидроксибензоил)амино}октаноат или 8-[(2-гидроксибензоил)амино]октаноат натрия. SNAC имеет структуру:



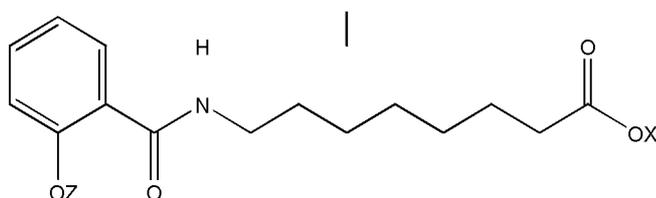
Соли SNAC также могут быть использованы в качестве носителя.

[50] В конкретных вариантах реализации изобретения, носители включают:



В конкретных вариантах реализации изобретения, носители включают *N*-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприловую кислоту (NAC).

[51] Другие формы носителей включают в себя:



где X и Z независимо представляют собой H, одновалентный катион, катион двухвалентного металла или органический катион. Примеры одновалентных катионов включают натрий и калий. Примеры двухвалентных катионов включают кальций и магний. Примеры органических катионов включают аммоний и тетраметиламмоний.

[52] Иллюстративные примеры модифицированных аминокислот, такие как *N*-ацилированные FA-aas, представлены в виде соединений I-XXXV (см. Фиг. 3). Соли данных соединений и других *N*-ацилированных FA-aa также могут применяться в качестве носителей.

[53] Многие из соединений могут быть легко получены из аминокислот способами, известными специалистам в данной области техники, на основании данного описания. Например, соединения I-VII являются производными аминокислотной кислоты. Соединения VIII-X и XXXI-XXXIV являются производными аминокaproновой кислоты. Соединения XI-XXVI и XXXV получают из аминокapриловой кислоты. Например, вышеуказанные соединения модифицированных аминокислот могут быть получены путем введения в реакцию отдельной аминокислоты с подходящим модифицирующим агентом, который вступает в реакцию со свободной аминогруппой, присутствующей в аминокислотах, с образованием амидов. Защитные группы могут быть использованы, чтобы избежать нежелательных побочных реакций, как известно специалистам в данной области техники.

[54] Аминокислота может быть растворена в водном щелочном растворе гидроксида металла, например, гидроксида натрия или калия, и нагрета при температуре в диапазоне от 5 до 70 °С, предпочтительно, от 10 до 40 °С. в течение периода времени от 1 часа до 4 часов, предпочтительно, 2,5 часа. Количество щелочи, используемой на эквивалент NH_2 -групп в аминокислоте, обычно составляет между 1,25 и 3 ммоль, предпочтительно между 1,5 и 2,25 ммоль на эквивалент NH_2 . рН раствора обычно находится в диапазоне между 8 и 13, предпочтительно, в диапазоне между 10 и 12.

[55] После этого соответствующий аминокислотный модифицирующий агент добавляют к раствору аминокислоты при перемешивании. Температуру смеси поддерживают при температуре, обычно находящейся в диапазоне между 5 и 70 °С, предпочтительно, в диапазоне между 10 до 40 °С, в течение периода в диапазоне между 1 и 4 часами. Количество модифицирующего аминокислоту агента, применяемое по отношению к количеству аминокислоты, основано на количестве молей совокупного числа свободных NH_2 в аминокислоте. Обычно модифицирующий аминокислоту агент используют в количестве в диапазоне между 0,5 и 2,5 мольных эквивалентов, предпочтительно, между 0,75 и 1,25 эквивалентов на мольный эквивалент совокупного числа NH_2 в аминокислоте.

[56] Реакцию гасят, регулируя рН смеси подходящей кислотой, например концентрированной соляной кислотой, до тех пор, пока рН не достигнет между 2 и 3. Смесь разделяется при стоянии при комнатной температуре с образованием прозрачного верхнего слоя и белого или не белого с металлическим оттенком осадка. Верхний слой отбрасывают, а модифицированную аминокислоту собирают из нижнего слоя путем фильтрации или декантации. Неочищенную модифицированную аминокислоту затем растворяют в воде при рН в диапазоне между 9 и 13, предпочтительно, между 11 и 13. Нерастворимые материалы удаляют фильтрацией и фильтрат сушат в вакууме. Выход модифицированной аминокислоты обычно составляет между 30 и 60% и обычно 45%.

[57] При желании сложные эфиры аминокислот, такие как, например, бензиловые, метиловые или этиловые эфиры

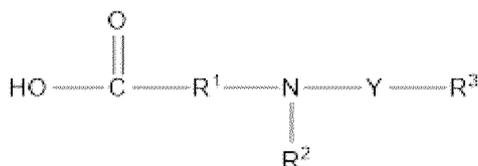
аминокислотных соединений, могут быть использованы для получения модифицированных аминокислот. Сложный эфир аминокислоты, растворенный в подходящем органическом растворителе, таком как диметилформамид, пиридин или тетрагидрофуран, может вступать в реакцию с подходящим модификатором аминокислоты при температуре в диапазоне от 5 до 70 °С, предпочтительно 25 °С, в течение периода между 7 и 24 часов. Количество используемого модифицирующего агента аминокислоты относительно эфира аминокислоты такое же, как описано выше для аминокислот. Эта реакция может быть проведена с или без основания, такого как, например, триэтиламин или диизопропилэтиламин.

[58] После этого реакционный растворитель удаляют при отрицательном давлении и сложноэфирную функциональную группу удаляют гидролизом модифицированного сложного эфира аминокислоты подходящим щелочным раствором, например, 1N гидроксида натрия, при температуре в диапазоне между 50 и 80 °С, предпочтительно 70 °С, в течение периода времени, достаточного для гидролиза сложноэфирной группы и образования модифицированной аминокислоты, имеющей свободную карбоксильную группу. Затем гидролизуемую смесь охлаждают до комнатной температуры и подкисляют, например, водным 25%-ным раствором соляной кислоты, до pH в диапазоне между 2 и 2,5. Модифицированная аминокислота выпадает в осадок из раствора и извлекается традиционно принятыми способами, такими как фильтрация или декантация. Бензиловые эфиры могут быть удалены гидрированием в органическом растворителе с использованием катализатора на основе переходного металла.

[59] Модифицированная аминокислота может быть очищена перекристаллизацией или фракционированием на твердых колонках-носителях. Подходящие системы растворителей для перекристаллизации включают ацетонитрил, метанол и тетрагидрофуран. Фракционирование может быть проведено на подходящих твердых носителях для колонки, таких как оксид алюминия, с использованием смесей метанол/н-пропанол в качестве подвижной фазы; носители для колонки с обращенной фазой с использованием смесей трифторуксусной кислоты/ацетонитрила в

качестве подвижной фазы; и ионообменной хроматографией с использованием воды в качестве подвижной фазы. При проведении анионообменной хроматографии предпочтительно использовать последовательно градиент 0–500 мМ хлорида натрия.

[60] В конкретных вариантах реализации изобретения, модифицированные аминокислоты, имеющие формулу



где Y представляет собой



R¹ представляет собой C₃–C₂₄ алкилен, C₂–C₂₀ алкенилен, C₂–C₂₀ алкинилен, циклоалкилен или является ароматическим, таким как арилен;

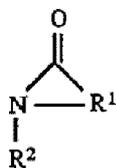
R² представляет собой водород, C₁–C₄ алкил или C₂–C₄ алкенил;
и

R³ представляет собой C₁–C₇ алкил, C₃–C₁₀ циклоалкил, арил, тиенил, пирроло или пиридил и

R³ необязательно замещен одной или более C₁–C₅ алкильной группой, C₂–C₄ алкенильной группой, F, Cl, OH, OR¹, SO₂, COOH, COOR¹ и SO₃H;

могут быть получены

введением в реакцию в воде и в присутствии основания



лактама, имеющего формулу с соединением, имеющим формулу R³ --Y--X, где Y, R¹, R² и R³ соответствуют определениям, данным выше, и X представляет собой уходящую группу. Лактам, как проиллюстрировано на приведенной выше формуле, может быть получен, например, способом, описанным в Olah et al., Synthesis, 537–538 (1979).

[61] В конкретных вариантах реализации изобретения,

модифицированные аминокислоты также включают аминокислоту, ацилированную по своей альфа-аминогруппе жирной кислотой, которая может быть представлена общей формулой А-Х, где А представляет собой остаток альфа-аминокислоты, а Х представляет собой жирную кислоту, присоединенную путем ацилирования к альфа-аминогруппе А. Аминокислоты включают катионные и некатионные аминокислоты. В конкретных вариантах реализации изобретения термин «некатионная аминокислота» относится к аминокислоте, выбранной из группы, состоящей из неполярных гидрофобных аминокислот, полярных незаряженных аминокислот и полярных кислых аминокислот. В конкретных вариантах реализации изобретения термин «некатионная аминокислота» в контексте данного описания относится к аминокислотам, выбранным из группы, состоящей из аланина (Ala), валина (Val), лейцина (Leu), изолейцина (Ile), фенилаланина (Phe), триптофана (Trp), метионина (Met), пролина (Pro), саркозина, глицина (Gly), серина (Ser), треонина (Thr), цистеина (Cys), тирозина (Tyr), аспарагина (Asn) и глутамина (Gln), аспарагиновой кислоты (Asp) и глутаминовой кислоты (Glu).

[62] В конкретных вариантах реализации изобретения, ацилированная ГА-аа включает альфа-аминокислотный остаток неполярной гидрофобной аминокислоты. В конкретных вариантах реализации изобретения ацилированная ГА-аа может быть представлена общей формулой А-Х, где А представляет собой аминокислотный остаток неполярной гидрофобной аминокислоты, а Х представляет собой жирную кислоту, присоединенную путем ацилирования к альфа-аминогруппе А. В конкретных вариантах реализации изобретения термин «неполярная гидрофобная аминокислота» в контексте данного документа относится к категоризации аминокислот, используемой специалистом в данной области техники. В конкретных вариантах реализации изобретения термин «неполярная гидрофобная аминокислота» относится к аминокислоте, выбранной из группы, состоящей из Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Trp, Met, Pro и саркозина.

[63] В конкретных вариантах реализации изобретения, ацилированная ГА-аа содержит аминокислотный остаток полярной незаряженной аминокислоты. В конкретных вариантах реализации

изобретения ацилированная FA-aa может быть представлена общей формулой A-X, где A представляет собой аминокислотный остаток полярной незаряженной аминокислоты, а X представляет собой жирную кислоту, присоединенную путем ацилирования к альфа-аминогруппе A. В конкретных вариантах реализации изобретения термин «полярная незаряженная аминокислота» в контексте данного документа относится к категоризации аминокислот, используемой специалистом в данной области техники. В конкретных вариантах реализации изобретения термин «полярная незаряженная аминокислота» относится к аминокислоте, выбранной из группы, состоящей из Gly, Ser, Thr, Cys, Tyr, Asn и Gln.

[64] В конкретных вариантах реализации изобретения, ацилированная FA-aa содержит аминокислотный остаток полярной кислой аминокислоты. В конкретных вариантах реализации изобретения ацилированная FA-aa может быть представлена общей формулой A-X, где A представляет собой аминокислотный остаток полярной кислой аминокислоты, а X представляет собой жирную кислоту, присоединенную путем ацилирования к альфа-аминогруппе A. В конкретных вариантах реализации изобретения термин «полярная кислая аминокислота» в контексте данного документа относится к категоризации аминокислот, используемой специалистом в данной области техники. В конкретных вариантах реализации изобретения термин «полярная кислая аминокислота» относится к аминокислоте, выбранной из группы, состоящей из Asp и Glu.

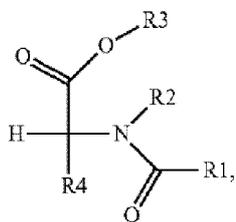
[65] В конкретных вариантах реализации изобретения, аминокислотный остаток ацилированной FA-aa содержит аминокислотный остаток аминокислоты, который не кодируется генетическим кодом. Модификации аминокислот путем ацилирования могут быть легко выполнены с использованием ацилирующих агентов, известных в данной области техники, которые вступают в реакцию со свободной альфа-аминогруппой аминокислоты.

[66] В конкретных вариантах реализации изобретения, альфа-аминокислоты или альфа-аминокислотные остатки по данному изобретению находятся в L-форме, если не указано иное.

[67] В конкретных вариантах реализации изобретения, аминокислотный остаток находится в форме свободной кислоты и/или

ее соли, такой как ее натриевая (Na⁺) соль.

[68] Иллюстративные варианты реализации изобретения ацилированных ГА-аа могут быть представлены общей формулой Га-аа I:



где R1 представляет собой алкильную или арильную группу, содержащую от 5 до 19 атомов углерода; R2 представляет собой H (т.е. водород), CH₃ (т.е. метильную группу) или ковалентно присоединенную к R4 через группу (CH₂)₃; R3 представляет собой H или отсутствует; и R4 представляет собой боковую цепь аминокислоты или ковалентно присоединена к R2 через группу (CH₂)₃; или их соли.

[69] ГА-аа может быть ацилирована жирной кислотой, содержащей замещенную или незамещенную алкильную группу, состоящую из 5–19 атомов углерода. В конкретных вариантах реализации изобретения, алкильная группа состоит из 5–17 атомов углерода. В конкретных вариантах реализации изобретения, алкильная группа состоит из 5–15 атомов углерода. В конкретных вариантах реализации изобретения алкильная группа состоит из 5–13 атомов углерода. В конкретных вариантах реализации изобретения алкильная группа состоит из 6 атомов углерода.

[70] В конкретных вариантах реализации изобретения, ацилированная ГА-аа является растворимой при значениях pH в кишечнике, конкретно в диапазоне pH от 5,5 до 8,0, например, в диапазоне pH от 6,5 до 7,0. В конкретных вариантах реализации изобретения, ацилированная ГА-аа является растворимой ниже pH 9,0.

[71] В конкретных вариантах реализации изобретения, ацилированная ГА-аа имеет растворимость, равную по меньшей мере 5 мг/мл. В конкретных вариантах реализации изобретения, ацилированная ГА-аа имеет растворимость, равную по меньшей мере 10 мг/мл. В конкретных вариантах реализации изобретения,

ацилированная ГА-аа имеет растворимость, равную по меньшей мере 20 мг/мл. В конкретных вариантах реализации изобретения, ацилированная ГА-аа имеет растворимость, равную по меньшей мере 30 мг/мл. В конкретных вариантах реализации изобретения, ацилированная ГА-аа имеет растворимость, равную по меньшей мере 40 мг/мл. В конкретных вариантах реализации изобретения, ацилированная ГА-аа имеет растворимость, равную по меньшей мере 50 мг/мл. В конкретных вариантах реализации изобретения, ацилированная ГА-аа имеет растворимость, равную по меньшей мере 60 мг/мл. В конкретных вариантах реализации изобретения, ацилированная ГА-аа имеет растворимость, равную по меньшей мере 70 мг/мл. В конкретных вариантах реализации изобретения, ацилированная ГА-аа имеет растворимость, равную по меньшей мере 80 мг/мл. В конкретных вариантах реализации изобретения, ацилированная ГА-аа имеет растворимость, равную по меньшей мере 90 мг/мл. В конкретных вариантах реализации изобретения, ацилированная ГА-аа имеет растворимость, равную по меньшей мере 100 мг/мл. В конкретных вариантах реализации изобретения, растворимость ацилированной ГА-аа определяют в водном растворе при значении рН на единицу выше или ниже рКа ГА-аа при 37° С. В конкретных вариантах реализации изобретения, растворимость ацилированной ГА-аа определяют в водном растворе при рН 8 при 37°С. В конкретных вариантах реализации изобретения, растворимость ацилированной ГА-аа определяют в водном растворе при значении рН на единицу выше или ниже изоэлектрической точки ГА-аа при 37° С. В конкретных вариантах реализации изобретения, растворимость ацилированной ГА-аа определяют в водном растворе при значении рН на единицу выше или ниже изоэлектрической точки ГА-аа при 37° С, причем две или более ионизируемых групп в указанной ГА-аа имеют противоположные заряды. В конкретных вариантах реализации изобретения, растворимость ГА-аа определяют в водном 50 мМ натрий-фосфатном буфере, рН 8,0 при 37° С.

[72] В конкретных вариантах реализации изобретения ацилированную ГА-аа выбирают из группы, состоящей из формулы (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m),

(n), (o), (p), (q) и (r), где R1 представляет собой алкильную группу, содержащей от 5 до 19 атомов углерода, R2 представляет собой H (т.е. водород) или CH₃ (т.е. метильная группа) и R3 представляет собой H; или соли, или формы ее свободной кислоты. Формулы (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q) и (r) изображены на Фиг. 4.

[73] В конкретных вариантах реализации изобретения, ацилированная ГА-аа может быть выбрана из одного или более из N-додеканоилаланината натрия, N-додеканоил-L-аланина, N-додеканоилизолейцината натрия, N-додеканоил-L-изолейцина, N-додеканоиллейцината натрия, N-додеканоил-L-лейцина, N-додеканоилметионината натрия, N-додеканоил-L-метионина, N-додеканоилфенилаланината натрия, N-додеканоил-L-фенилаланина, N-додеканоилпролината натрия, N-додеканоил-L-пролина, N-додеканоилтриптофаната натрия, N-додеканоил-L-триптофана, N-додеканоилвалината натрия, N-додеканоил-L-валина, N-додеканоилсаркозинат натрия, N-додеканоил-L-саркозина, N-олеилсаркозината натрия, натрий N-дециллейцина, N-деканойлаланината натрия, N-деканойл-L-аланина, N-деканойллейцинат натрия, N-деканойл-L-лейцина, N-деканойлфенилаланината натрия, N-деканойл-L-фенилаланина, N-деканойлвалината натрия, N-деканойл-L-валина, N-деканойлизолейцината натрия, N-деканойл-L-изолейцина, N-деканойлметионината натрия, N-деканойл-L-метионина, N-деканойлпролината натрия, N-деканойл-L-пролина, N-деканойлтреонината натрия, N-деканойл-L-треонина, N-деканойлтриптофаната натрия, N-деканойл-L-триптофана, N-деканойлсаркозината натрия, N-деканойл-L-саркозина, N-додеканоиласпарагината, N-додеканоил-L-аспарагина, N-додеканоиласпарагината натрия, N-додеканоил-L-аспарагиновой кислоты, N-додеканоилцистеината натрия, N-додеканоил-L-цистеина, N-додеканоилглутамината натрия, N-додеканоил-L-глутамина, N-додеканоилглицината натрия, N-додеканоил-L-глицина, N-додеканоилсерината натрия, N-додеканоил-L-серина, N-додеканоилтреонината натрия, N-додеканоил-L-треонина, N-додеканоилтирозината натрия, N-додеканоил-L-тирозина, N-

деcanoиласпарагината натрия, *N*-деcanoил-*L*-аспарагина, *N*-decanoиласпартамата натрия, *N*-decanoил-*L*-аспартамовой кислоты, *N*-decanoилцистеината натрия, *N*-decanoил-*L*-цистеина, *N*-decanoилглутамината натрия, *N*-decanoил-*L*-глутамина, *N*-decanoилглицината натрия, *N*-decanoил-*L*-глицина, *N*-decanoилсерината натрия, *N*-decanoил-*L*-серина, *N*-decanoилтирозината натрия, *N*-decanoил-*L*-тирозина, *N*-doдеканоиласпарагината натрия, *N*-doдеканоилглутамината натрия, *N*-doдеканоил-*L*-глутаминовой кислоты, *N*-decanoилглутамината натрия, *N*-decanoил-*L*-глутаминовой кислоты, Amisoft HS-11 P (стероилглутамата натрия, Amisoft MS-11 (миристоилглутамата натрия), Amisoft LS-11 (doдеканоилглутамата натрия), Amisoft CS-11 (кокоилглутамата натрия), *N*-кокоилглутамата натрия, Amisoft HS-11 P, Amisoft HS-11 P (*N*-стероилглутамата натрия), (*N*-миристоилглутамата натрия)), (*N*-doдеканоилглутамата натрия) и Amisoft HS-11 P.

[74] Следующие ацилированные FA-aa являются коммерчески доступными:

Название бренда	Химическое название	Поставщик (на 14 апреля 2011)
Hamposyl L-95	<i>N</i> -doдеканоилсаркозинат натрия	Chattem Chemicals
Hamposyl O	<i>N</i> -олеилсаркозинат натрия	Chattem Chemicals
Hamposyl C	<i>N</i> -кокоилсаркозинат натрия	Chattem Chemicals
Hamposyl L-30	<i>N</i> -doдеканоилсаркозинат натрия	Chattem Chemicals
Amisoft HS-11 P	<i>N</i> -стероилглутамат натрия	Ajinomoto
Amisoft LS-11	<i>N</i> -doдеканоилглутамат натрия	Ajinomoto
Amisoft CS-11	<i>N</i> -кокоилглутамат натрия	Ajinomoto
Amisoft MS-11	<i>N</i> -миристоилглутамат натрия	Ajinomoto
Amilite GCS-11	<i>N</i> -кокоилглицинат натрия	Ajinomoto

[75] В конкретных вариантах реализации изобретения термины

«*N*-ацилированная остатком жирной кислоты аминокислота», «ацилированная жирной кислотой аминокислота» или «ацилированная аминокислота» используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к аминокислоте, которая ацилирована жирной кислотой по своей альфа-аминогруппе.

[76] В конкретных вариантах реализации изобретения применяют растительное вещество с низкой растворимостью или очень низкой растворимостью. В конкретных вариантах реализации изобретения применяют растительное вещество, которое является по существу не растворимым в воде. В конкретных вариантах реализации изобретения, Фармакопея США (USP 32) определяет растворимость в воде как низкую до нуля в зависимости от количества воды, необходимого для растворения одной части растворенного вещества: Низкая растворимость: необходимо от 100 до 1000 частей воды для растворения одной части растворенного вещества; очень низкая растворимость: необходимо от 1000 до 10000 частей воды; когда по существу не растворимо в воде необходимо более чем 10000 частей воды. Однако при основном pH SNAC и другие модифицированные аминокислоты и FA-aa, описанные в данном документе, растворимы в воде. Таким образом, терапевтические эффекты от введения, описанного в данном документе, не могут быть рационально предсказаны. В конкретных вариантах реализации изобретения, очень низкая растворимость может относиться к растворимости в воде или водном растворе, равной менее чем 1 мг/мл, менее чем 0,1 мг/мл или менее чем 0,01 мг/мл.

[77] В конкретных вариантах реализации изобретения, *N*-ацилированные остатками жирных кислот аминокислоты действуют в качестве агентов, увеличивающих всасывание, тем самым создавая терапевтический эффект при введении. Агенты, усиливающие всасывание, относятся к соединениям, которые способствуют всасыванию в желудочно-кишечном тракте. Агенты, усиливающие всасывание, могут улучшать всасывание лекарственного средства путем улучшения растворимости лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте или путем усиления проникновения через мембрану по сравнению с препаратом, который не включает агенты,

усиливающие всасывание. Дополнительные примеры агентов, усиливающих всасывание, включают поверхностно-активные вещества, детергенты, азоны, пирролидоны, гликоли или желчные соли.

[78] В конкретных вариантах реализации изобретения, *N*-ацилированные остатками жирных кислот аминокислоты действуют в качестве агентов, повышающих биодоступность. Биодоступность относится к той доли активного компонента, которая фактически поглощается субъектом и достигает кровотока. В конкретных вариантах реализации изобретения, агенты, повышающие биодоступность, увеличивают долю активного компонента в кровотоке или приводят к более раннему обнаружению активного компонента в кровотоке по сравнению с препаратом, который не содержит агент, повышающий биодоступность.

[79] В конкретных вариантах реализации изобретения, дополнительные терапевтические эффекты при введении, создаваемые усиливающими всасывание агентами и/или повышающими биодоступность агентами, включают более быстрое начало действия, более высокие максимальные концентрации, более быстрое время достижения максимальных концентраций, повышенную субъективную терапевтическую эффективность и/или повышенную объективную терапевтическую эффективность по сравнению с контрольной композицией растительного происхождения или пероральная композиция на основе той же основе, аналогичной во всех аспектах, кроме содержания агентов, усиливающих всасывание, и/или агентов, повышающих биодоступность.

[80] Варианты реализации изобретения, в которых применяют агенты, усиливающие всасывание, и/или агенты, повышающие биодоступность (например, и *N*-ацилированные остатками жирных кислот аминокислоты), могут быть обеспечивать благоприятные эффекты, поскольку многие композиции для перорального применения растительного происхождения, предназначенные для лечения различных физиологических состояний, являются неадекватными, поскольку они характеризуются отсроченным началом действия и низкой биодоступностью. Отсроченное начало действия представляет проблемы для клинических показаний, которые требуют быстрого терапевтического эффекта (например, боль и мигрень); а низкая

биодоступность требует, чтобы пациенты принимали значительно более высокие дозы, чем это требовалось бы при применении альтернативных лекарственных форм (например, курение, вейпинг (курение электронных сигарет)). В конкретных вариантах реализации изобретения, описанных в данном документе, предложены композиции препаратов для перорального применения растительного происхождения с повышенной биодоступностью и более коротким временем начала терапевтического эффекта.

[81] Как было замечено, в конкретных вариантах реализации изобретения, N-ацилированные остатками жирных кислот аминокислоты действуют в качестве агентов, усиливающих субъективную терапию. Субъективная терапия относится к заметному ослаблению симптома, воспринимаемого субъектом. В конкретных вариантах реализации изобретения, агенты, усиливающие субъективную терапию, увеличивают облегчение симптома или облегчают симптом быстрее, по сравнению с препаратом, который не содержит агент, усиливающий субъективную терапию.

[82] В конкретных вариантах реализации изобретения, N-ацилированные остатками жирных кислот аминокислоты действуют в качестве агентов, усиливающих терапию, которая является предметом данного изобретения. Усиление объективной терапии относится к облегчению клинической меры, такой как дефицит питательных веществ, обнаруженный с помощью анализа крови или слюны, или теста на хорошее самочувствие, проводимого врачом. В конкретных вариантах реализации агенты, улучшающие объективную терапию, увеличивают облегчение объективной клинической меры или приводят к облегчению быстрее, по сравнению с препаратом, который не содержит агент, усиливающий объективную терапию.

[83] Конкретные варианты реализации изобретения содержат коноплю и агент, усиливающий всасывание, и/или агент, повышающий биодоступность. Данные варианты реализации изобретения могут обеспечить более быстрое всасывание конопли и более высокую биодоступность по сравнению с коноплей, потребляемой в настоящее время с доступными лекарственными формами для перорального применения.

[84] В конкретных вариантах реализации изобретения,

носители, описанные в данном документе, создают преимущества для введения, выбранные из: усиленного всасывания, повышенной биодоступности, более быстрого начала действия, более высоких максимальных концентраций, более быстрого времени достижения максимальных концентраций, повышенной субъективной терапевтической эффективности, повышенной объективной терапевтической эффективности, улучшенного вкуса и улучшенного ощущения во рту. Терапевтические эффекты при введении препарата, связанные с усиленным всасыванием, повышенной биодоступностью, более быстрым началом действия, более высокими максимальными концентрациями, более быстрым временем достижения максимальных концентраций, могут быстрее облегчать неблагоприятные состояния (например, облегчение боли). «Ощущение во рту» относится к не связанным со вкусом аспектам приятности, испытываемой человеком при приеме внутрь (например, при жевании или глотании) лекарственной формы для перорального применения. Аспекты ощущения во рту включают твердость и хрупкость композиции, является ли композиция жевательной, зернистой, маслянистой, кремообразной, водянистой, клейкой, легко растворяющейся, вяжущей, шипучей и тому подобное, а также размер, форму частиц и форма композиции (таблетка, порошок, гель и т. д.).

[85] Композиции растительного происхождения могут быть изготовлены для введения субъекту путем добавления растительного вещества, носителя, обеспечивающего терапевтический эффект при введении, и одного или более эксципиентов, путем смешивания, суспендирования, растворения, перемешивания, гранулирования, таблетирования, инкапсулирования или выполнения других процедур, специфичных для лекарственной формы, с последующей упаковкой. Для наглядности носители вносят вклад в обеспечение терапевтического эффекта при введении препарата. Эксципиенты могут, но не обязательно, вносить вклад в терапевтический эффект при введении препарата.

[86] Конкретные варианты реализации изобретения содержат композиции растительного происхождения, полученные в виде препаратов для перорального применения. Иллюстративные примеры препаратов для перорального применения включают капсулы,

таблетки с покрытием, пищевые продукты, эликсиры, эмульсии, гели, желатиновые капсулы, гранулы, камеди, соки, жидкости, масла, пасты, пеллеты, пилюли, порошки, быстрорастворимые таблетки, саше, полутвердые вещества, спреи, растворы, суспензии, сиропы, таблетки и т.д.

[87] Иллюстративные примеры классов эксципиентов включают связующие, буферы, хелаторы, покрывающие агенты, красители, комплексообразующие агенты, разбавители (т.е. наполнители), разрыхлители, эмульгаторы, ароматизаторы, скользящие вещества, смазывающие вещества, консерванты, высвобождающие агенты, поверхностно-активные вещества, стабилизирующие агенты, солюбилизующие агенты, подсластители, загустители, смачивающие агенты и несущие среды.

[88] Связующие вещества представляют собой вещества, которые вызывают адгезию частиц порошка в гранулах. Иллюстративные примеры связующих включают акацию, прессованный сахар, желатин, сахарозу и ее производные, мальтодекстрин, целлюлозные полимеры, такие как этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза и метилцеллюлоза, акриловые полимеры, такие как нерастворимый акрилат аммонийметакрилатный сополимер, полиакрилат или полиметакриловый сополимер, повидоны, коповидоны, поливиниловые спирты, альгиновая кислота, альгинат натрия, крахмал, клейстеризованный крахмал, гуаровая смола и полиэтиленгликоль.

[89] Красители могут быть включены в препараты для перорального применения, чтобы придать цвет препарату. Иллюстративные примеры красителей включают экстракт кожицы винограда, красный порошок свеклы, бета-каротин, аннато, кармин, куркуму и паприку. Дополнительные красители включают эритрозин (FD&C Red №3), амарант (FD&C Red №20), Желтый «солнечный закат» (FD&C Yellow №6), индигокармин (FD&C Blue № 2), D&C Green № 5, FD&C Orange № 5, D&C Red №. 8, карамель и оксид железа (III).

[90] Разбавители могут усиливать грануляцию препаратов для перорального применения. Иллюстративные примеры разбавителей включают микрокристаллическую целлюлозу, сахарозу,

дикальцийфосфат, крахмалы, лактозу и полиолы с менее чем 13 атомами углерода, такие как маннит, ксилит, сорбит, мальтит и фармацевтически приемлемые аминокислоты, такие как глицин.

[91] Разрыхлители также могут быть включены в препараты для перорального применения для облегчения растворения. Разрыхлители, в том числе агенты, способствующие проникновению и впитыванию влаги, способны впитывать воду или слюну в препарате для ухода за полостью рта, что способствует растворению как изнутри, так и снаружи. Такие разрыхлители, агенты, способствующие проникновению и/или впитыванию влаги, которые можно использовать, включают крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, клейстеризованные и модифицированные крахмалы, целлюлозные агенты, такие как Ac-disol, монтмориллонитовые глины, сшитый PVP, подсластители, бентонит, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармелоза натрия, альгинаты, натрий крахмал гликолят, камеди, такие как агар, гуар, бобы рожкового дерева, карайя, пектин, аравийская камедь, ксантан и трагакант, диоксид кремния с высоким сродством к водным растворителям, такой как коллоидный диоксид кремния, осажденный диоксид кремния, мальтодекстрины, бета-циклодекстрины, полимеры, такие как карбопол, и целлюлозные агенты, такие как гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза. Растворение в препарате для перорального применения может быть облегчено путем включения относительно небольших размеров частиц используемых компонентов.

[92] Иллюстративные примеры диспергирующих или суспендирующих агентов включают акацию, альгинат, декстран, трагакант, желатин, гидрогенизированные пищевые жиры, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, сироп сорбита и синтетические природные камеди.

[93] Иллюстративные примеры эмульгаторов включают акацию и лецитин.

[94] Ароматизаторы представляют собой природные или искусственные соединения, используемые для придания приятного

вкуса и часто запаха препаратам для перорального применения. Иллюстративные примеры ароматизаторов включают натуральные и синтетические ароматические масла, ароматические ароматические вещества, экстракты растений, листьев, цветов и фруктов, и их комбинации. Такие ароматизаторы включают анисовое масло, коричное масло, ваниль, ванилин, какао, шоколад, натуральный шоколадный ароматизатор, ментол, виноград, мятное масло, винтергреновое масло, гвоздичное масло, лавровое масло, анисовое масло, эвкалипт, тимьяновое масло, кедровое масло, масло мускатного ореха, масло шалфея, масло горького миндаля, масло кассии; цитрусовые масла, такие как масла лимона, апельсина, лайма и грейпфрута; и фруктовые эссенции, включая эссенцию яблока, груши, персика, ягод, диких ягод, фиников, черники, киви, клубники, малины, вишни, сливы, ананаса и абрикоса. В конкретных вариантах реализации изобретения, к ароматизаторам, которые можно использовать, относятся натуральные экстракты ягод и натуральный аромат ягодного ассорти, а также лимонная и яблочная кислоты.

[95] Скользящие вещества улучшают текучесть порошковых смесей во время производства и сводят к минимуму изменение массы препарата для перорального применения. Иллюстративные примеры скользящих веществ включают диоксид кремния, коллоидный или коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, кукурузный крахмал и тальк.

[96] Смазывающие вещества представляют собой вещества, используемые в препаратах для перорального применения, которые уменьшают трение при сжатии композиции. Иллюстративные примеры смазывающих веществ включают стеариновую кислоту, стеарат кальция, стеарат магния, стеарат цинка, тальк, минеральные и растительные масла, бензойную кислоту, поли(этиленгликоль), глицерилбегенат, стеарилфумарат и лаурилсульфат натрия.

[97] Иллюстративные примеры консервантов включают метил-п-гидроксibenзоаты, пропил-п-гидроксibenзоаты и сорбиновую кислоту.

[98] Иллюстративные примеры подсластителей включают аспартам, декстрозу, фруктозу, кукурузный сироп с высоким

содержанием фруктозы, мальтодекстрин, моноаммонийглицерризинат, неогесперидин дигидрохалкон, ацесульфам калия, сахарин натрия, стевию, сукралозу и сахарозу.

[99] Конкретные варианты реализации изобретения включают композиции для проглатывания. Композиции для проглатывания представляют собой композиции, которые не растворяются при попадании в рот, и могут проглатываться целиком без разжевывания или дискомфорта. В патентах США № 5215754 и 4374082 описаны способы приготовления композиций для проглатывания. В конкретных вариантах реализации изобретения, композиции для проглатывания могут иметь форму частиц, не содержащую острых краев, и гладкое, однородное и практически без пузырьков наружное покрытие.

[100] Для приготовления композиций для проглатывания каждый из компонентов может быть объединен в однородной смеси с подходящим носителем в соответствии с общепринятыми методиками составления лекарственных средств. В конкретных вариантах реализации изобретения композиций для проглатывания поверхность композиций может быть покрыта полимерной пленкой. Такое пленочное покрытие имеет несколько терапевтических эффектов. Во-первых, это уменьшает адгезию композиций к внутренней поверхности рта, тем самым увеличивая способность субъекта проглатывать композиции. Во-вторых, пленка может помочь в маскировке неприятного вкуса определенных компонентов. В-третьих, пленочное покрытие может защищать композиции от разложения под действием атмосферы. Полимерные пленки, которые могут быть использованы при приготовлении композиций для проглатывания, включают виниловые полимеры, такие как поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и поливинилацетат, целлюлозы, такие как метил- и этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза, акрилаты и метакрилаты, сополимеры, такие как типы винилмалеиновой кислоты и стиролмалеиновой кислоты, а также природные камеди и смолы, такие как зеин, желатин, шеллак и акация.

[101] В конкретных вариантах реализации изобретения, препараты для перорального применения могут включать жевательные композиции. Жевательные композиции представляют собой

композиции, которые имеют приятный вкус и ощущение во рту, являются относительно мягкими и быстро распадаются на более мелкие кусочки и начинают растворяться после жевания, так что они по существу проглатываются в виде раствора.

[102] В патентах США № 6495177 описаны способы получения жевательных композиций с улучшенным ощущением во рту. В патентах США № 5965162 описаны наборы и способы получения съедобных изделий, которые быстро распадаются во рту, особенно при пережевывании.

[103] Для создания жевательных композиций необходимо включить определенные компоненты для достижения только что описанных особенностей данного изобретения. Например, жевательные композиции должны включать компоненты, которые создают приятный вкус и ощущение во рту и способствуют относительной мягкости и растворимости во рту. В следующем обсуждении описаны компоненты, которые могут помочь в достижении данных характеристик.

[104] Сахара, такие как белый сахар, кукурузный сироп, сорбит (раствор), мальтит (сироп), олигосахарид, изомальтоолигосахарид, сахароза, фруктоза, лактоза, глюкоза, ликазин (lycasin), ксилит, лактит, эритрит, маннит, изомальтоза, декстроза, полидекстроза, декстрин, сжимаемая целлюлоза, стущаемый мед, сахарозаменитель целлюлоза, стущаемый мед, стущаемая патока и их смеси могут быть добавлены для улучшения вкуса и вкусовых качеств. Помадка или камеди, такие как желатин, агар, аравийская камедь, гуаровая камедь и каррагинан, могут быть добавлены для улучшения разжевываемости композиций. Сырье для масложировой промышленности, которое может быть использовано, включает растительные масла (включая пальмовое масло, пальмовое гидрогенизированное масло, гидрогенизированное масло кукурузных зародышей, касторовое гидрогенизированное масло, хлопковое масло, оливковое масло, арахисовое масло, масло пальмового олеина и масло пальмового стеарина), животные масла (включая рафинированное масло и рафинированное сало, температура плавления которых колеблется от 30 ° до 42 °С), масло какао, маргарин, сливочное масло и шортенинг.

[105] Алкилполисилоксаны (коммерчески доступные полимеры, продаваемые в разнообразных диапазонах молекулярной массы и с различными структурами замещения) также могут быть использованы для улучшения текстуры, ощущения во рту или вкуса жевательных композиций. Под «улучшением текстуры» подразумевается, что алкилполисилоксан улучшает одно или более из жесткости, хрупкости и пережевываемости жевательной композиции по сравнению с тем же препаратом, в котором отсутствует алкилполисилоксан. Под «улучшением ощущения во рту» подразумевается, что алкилполисилоксан уменьшает зернистую текстуру жевательной композиции после ее разжевывания во рту по сравнению с тем же препаратом, в котором отсутствует алкилполисилоксан.

[106] Алкилполисилоксаны обычно содержат кремниевую и кислородсодержащую полимерную главную цепь с одной или более алкильными группами, находящимися на атомах кремния главной цепи. В зависимости от их сорта, они могут дополнительно включать силикагель. Алкилполисилоксаны обычно представляют собой вязкие масла. Иллюстративные примеры алкилполисилоксанов, которые можно использовать в глотаемых, жевательных или растворимых композициях, включают моноалкил- или диалкилполисилоксаны, причем алкильная группа в каждом случае независимо выбрана из C_1 - C_6 -алкильной группы, необязательно замещенной фенильной группой. Конкретный алкилполисилоксан, который можно использовать, представляет собой диметилполисилоксан (обычно называемый симетиконом). Более конкретно, можно использовать гранулированный препарат симетикона, обозначенный как симетикон GS. Симетикон GS представляет собой препарат, который содержит 30% симетикона USP. Симетикон USP содержит не менее 90,5% по массе $(CH_3)_3Si\{OSi(CH_3)_2\}CH_3$ в смеси с 4,0% до 7,0% по массе SiO_2 .

[107] Для предотвращения липкости, которая может появиться в некоторых жевательных композициях, и для облегчения превращения активного компонента в эмульсию или суспензию при приеме, композиции могут дополнительно включать эмульгаторы, такие как эфир глицерина и жирной кислоты, сорбитанмоностеарат, эфир сахарозы и жирной кислоты, лецитин и их смеси. В конкретных

вариантах реализации изобретения, один или более таких эмульгаторов может присутствовать в количестве от 0,01% до 5,0% по массе вводимых препаратов. Если уровень эмульгатора ниже или выше, то в конкретном варианте реализации изобретения получение эмульсии не может быть реализовано, или ценность воска возрастет.

[108] Жидкие препараты для перорального введения могут принимать форму, например, растворов, сиропов или суспензий, или они могут быть представлены в виде сухого продукта для разведения водой или другими подходящими несущими средами перед использованием.

[109] В дополнение к описанным выше, любые подходящие наполнители и эксципиенты могут быть использованы при приготовлении проглатываемых, жевательных и/или растворимых композиций или любой другой композиции для перорального применения, описанной в данном документе, при условии, что они соответствуют описанным целям.

[110] Препараты для перорального применения также содержат пищевые продукты. Пищевые продукты относятся к любому продукту, который можно употреблять в пищу или питье. В некоторых случаях пищевые продукты изготавливают путем вливания растительных экстрактов в продукты. Примеры пищевых продуктов, подходящих для употребления, включают конфеты, батончик, хлеб, брауни, торт, сыр, шоколад, какао, печенье, жевательную конфету, леденец, мяту, мучное изделие, арахисовое масло, попкорн, протеиновый батончик, рисовые лепешки, йогурт и т. д. Хотя это технически не съедобно, можно использовать и жевательные резинки. Примеры пищевых напитков включают пиво, сок, ароматизированное молоко, ароматизированную воду, ликер, молоко, пунш, коктейль, газированную воду, чай и воду. В конкретных вариантах реализации изобретения, пищевых продуктов получают путем объединения растительного экстракта с компонентами, используемыми для приготовления пищевых продуктов. Примеры включают животные жиры и растительные масла. Иллюстративные примеры растительных масел включают кокосовое масло, масло виноградных косточек, оливковое масло, пальмовое масло, масло семян папайи, арахисовое масло,

кунжутное масло, пророщенное пшеничное масло, масло зародышей пшеницы или любую их комбинацию.

[111] Препараты для перорального применения могут быть индивидуально завернуты или упакованы в виде нескольких единиц в одну или более упаковок, банок, флаконов, блистерных упаковок или бутылок любого размера. Дозы рассчитаны для обеспечения терапевтически эффективных количеств.

[112] В конкретных вариантах реализации изобретения, содержание растительного вещества (например, частей растения или экстрактов) в препаратах для перорального применения составляет по меньшей мере 0,1% мас./об. или мас./мас. от препарата для перорального применения; по меньшей мере 1% мас./об. или мас./мас. от препарата для перорального применения; по меньшей мере 10% мас./об. или мас./мас. от препарата для перорального применения; по меньшей мере 20% мас./об. или мас./мас. от препарата для перорального применения; по меньшей мере 30% мас./об. или мас./мас. от препарата для перорального применения; по меньшей мере 40% мас./об. или мас./мас. от препарата для перорального применения; по меньшей мере 50% мас./об. или мас./мас. от препарата для перорального применения; по меньшей мере 60% мас./об. или мас./мас. от препарата для перорального применения; по меньшей мере 70% мас./об. или мас./мас. от препарата для перорального применения; по меньшей мере 80% мас./об. или мас./мас. от препарата для перорального применения; по меньшей мере 90% мас./об. или мас./мас. от препарата для перорального применения; по меньшей мере 95% мас./об. или мас./мас. от препарата для перорального применения; или по меньшей мере 99% мас./об. или мас./мас. от препарата для перорального применения.

[113] В конкретных вариантах реализации изобретения, содержание носителя в препаратах для перорального применения составляет по меньшей мере 0,1% мас./об. или мас./мас. от препарата для перорального применения; по меньшей мере 1% мас./об. или мас./мас. от препарата для перорального применения; по меньшей мере 10% мас./об. или мас./мас. от препарата для перорального применения; по меньшей мере 20% мас./об. или

сухого растительного экстракта можно использовать в 150 мл воды. Это может дать эффективную концентрацию от 1 до 99% (мас./мас.) растительного экстракта, от 2 до 80% (мас./мас.) растительного экстракта и от 5 до 50% (мас./мас.) растительного экстракта.

[116] Эксципиенты коммерчески доступны от таких компаний, как Aldrich Chemical Co., FMC Corp, Bayer, BASF, Alexi Fres, Witco, Mallinckrodt, Rhodia, ISP и других.

[117] Дополнительную информацию можно найти в WADE & WALLER, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (2-е изд.. 1994) и Remington Pharmaceutical Sciences, 18-е изд. Mack Printing Company, 1990. Кроме того, препараты могут быть приготовлены в соответствии со стандартами стерильности, пирогенности, общей безопасности и чистоты в соответствии с требованиями Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и/или других соответствующих зарубежных регулирующих органов.

[118] Описанные в данном документе композиции растительного происхождения могут применяться для лечения субъектов (людей, ветеринарных животных (собак, кошек, рептилий, птиц и т. д.), домашнего скота (лошадей, крупного рогатого скота, коз, свиней, кур и т. д.) и исследовательских животных (обезьян, крыс, мышей, рыб и т. д.)). Лечение субъектов включает обеспечение терапевтически эффективных количеств. Терапевтически эффективные количества включают те, которые обеспечивают эффективные количества, профилактическое лечение и/или терапевтическое лечение.

[119] «Эффективное количество» представляет собой количество композиции растительного происхождения, необходимое для достижения желаемого физиологического изменения у субъекта. Эффективные количества часто вводят в исследовательских целях. Представленные в данном документе репрезентативные эффективные количества могут уменьшить восприятие боли у животной модели (невропатическая боль, острая боль, висцеральная боль), стимулировать аппетит у животной модели, уменьшить судороги (например, эпилептические припадки) у животной модели, обратить вспять потерю костной массы у животного модели, облегчить

мигрень (сосудосуживающие средства сосудов черепа) у животных модели, лечить зависимость у животной модели, уменьшить беспокойство у животной модели и/или уменьшить симптомы астмы у животной модели.

[120] «Профилактическое лечение» включает лечение, назначаемое субъекту, у которого нет признаков или симптомов заболевания или дефицита питательных веществ, или отображаются только ранние признаки или симптомы заболевания или дефицита питательных веществ, так что лечение назначается с целью уменьшения, предотвращения или уменьшения риска дальнейшего развития заболевания или дефицита питательных веществ. Таким образом, профилактическое лечение функционирует как профилактическое лечение против развития заболеваний или дефицита питательных веществ.

[121] В качестве одного из примеров профилактического лечения описанные в данном документе препараты для перорального применения могут быть введены субъекту, у которого есть риск развития мигрени. Эффективное профилактическое лечение мигрени возникает, когда число мигреней, испытываемых субъектом в месяц, уменьшается на по меньшей мере 10% или в конкретных вариантах реализации изобретения на 25%.

[122] В качестве другого примера профилактического лечения описанные в данном документе препараты для перорального применения могут быть введены субъекту, у которого есть риск эпилептического припадка. Эффективное профилактическое лечение эпилептических припадков происходит, когда количество приступов в месяц уменьшается на по меньшей мере 10% или в конкретных вариантах реализации изобретения на 25%.

[123] В качестве другого примера профилактического лечения описанные в данном документе препараты для перорального применения могут быть введены субъекту, у которого есть риск страдания от невропатической боли. Эффективное профилактическое лечение невропатической боли происходит, когда возникновение невропатической боли снижается на по меньшей мере 10%, или в конкретном варианте реализации изобретения на 25%, что измеряется стандартной субъективной или объективной оценкой

боли.

[124] В качестве другого примера профилактического лечения описанные в данном документе препараты для перорального применения могут быть введены субъекту, у которого есть риск развития прорыва боли. Эффективное профилактическое лечение прорыва боли происходит, когда возникновение прорыва боли снижается на 10%, а в конкретных вариантах реализациях изобретения на 25% на основании стандартной субъективной или объективной оценке боли.

[125] В качестве другого примера профилактического лечения описанные в данном документе препараты для перорального применения могут быть введены субъекту, у которого есть риск развития вызванных химиотерапией тошноты и рвоты (CINV). Эффективное профилактическое лечение CINV происходит, когда CINV снижается на 10%, а в конкретных вариантах реализации изобретения на 25%, что измеряется стандартной субъективной или объективной оценкой CINV.

[126] В качестве примера профилактического лечения дефицита питательных веществ описанные в данном документе препараты для перорального применения могут быть введены субъекту, который подвержен риску развития рахита из-за недостаточного количества витамина С, анемии из-за недостаточного количества железа в рационе и/или потери костной ткани из-за недостатка кальция. Эффективное профилактическое лечение данных патологических состояний происходит, когда благодаря пищевой добавке с описанными в данном документе препаратами для перорального применения избавляются от или задерживают патологические состояния.

[127] «Терапевтическое лечение» включает лечение, назначаемое субъекту, у которого есть заболевание или дефицит питательных веществ, и вводят субъекту с целью излечения или уменьшения тяжести заболевания или дефицита питательных веществ.

[128] В качестве одного из примеров терапевтического лечения описанные в данном документе препараты для перорального применения могут быть введены субъекту, у которого есть мигрень. Эффективное терапевтическое лечение головной боли от мигрени

происходит, когда тяжесть головной боли уменьшается или полностью снимается, и/или головная боль проходит быстрее, что измеряется стандартной субъективной или объективной оценкой головной боли.

[129] Другой пример терапевтического лечения включает введение субъекту, испытывающему CINV, препарата для перорального применения, описанного в данном документе. Терапевтическое лечение CINV происходит, когда рвота уменьшается или прекращается (или прекращается быстрее), и тошнота снимается, что измеряется стандартной субъективной или объективной оценкой CINV.

[130] Другой пример терапевтического лечения включает введение описанного препарата для перорального применения субъекту, страдающему остеопорозом. Эффективное терапевтическое лечение остеопороза происходит тогда, когда плотность костей увеличилась на 10%, а в конкретных вариантах реализации на 25%.

[131] Другой пример терапевтического лечения включает введение описанного в данном документе препарата для перорального применения субъекту, страдающему тревожным расстройством. Эффективное терапевтическое лечение тревожного расстройства происходит, когда тяжесть тревожного расстройства уменьшается или полностью снимается и/или проходит быстрее, что измеряется стандартной субъективной или объективной оценкой тревожного расстройства.

[132] Другой пример терапевтического лечения включает введение описанного в данном документе препарата для перорального применения субъекту, страдающему рассеянным склерозом. Эффективное терапевтическое лечение рассеянного склероза происходит, когда показатель в стандартном тесте с ходьбой улучшается на 10%, а в конкретных вариантах реализации изобретения на 25%.

[133] В качестве одного примера терапевтического лечения дефицита питательных веществ описанные в данном документе препараты для перорального применения могут быть введены субъекту с рахитом из-за недостаточного количества витамина С, анемии из-за недостаточного количества железа в рационе и/или

потери костной ткани из-за недостатка кальция. Эффективное терапевтическое лечение данных патологических состояний происходит, когда благодаря пищевой добавке с описанными в данном документе препаратами для перорального применения симптомы уменьшаются или прекращаются вовсе.

[134] Терапевтическое лечение можно отличить от эффективных количеств по наличию или отсутствию исследуемого компонента для введения. Однако, как будет понятно специалисту в данной области техники, в клинических испытаниях на людях эффективные количества, профилактическое лечение и терапевтическое лечение могут перекрываться.

[135] Для введения терапевтически эффективные количества (также называемые в данном документе дозами) могут быть первоначально оценены на основе результатов анализов *in vitro* и/или исследований на животной модели. Такая информация может быть использована для более точного определения доз, пригодных для представляющих интерес субъектов.

[136] Фактическое количество дозы, вводимой конкретному субъекту, может быть определено субъектом, врачом, ветеринарным врачом или исследователем с учетом таких параметров, как физические, физиологические и психологические факторы, включая цель, массу тела, патологическое состояние, предыдущие или одновременные терапевтические вмешательства, и/или болезнь неясного происхождения у субъекта.

[137] Пригодные дозы могут находиться в диапазоне от 0,1 до 5 мкг/кг или от 0,5 до 1 мг/кг. В конкретных вариантах реализации изобретения, доза может включать 1 мкг/кг, 5 мкг/кг, 10 мкг/кг, 15 мкг/кг, 20 мкг/кг, 25 мкг/кг, 30 мкг/кг, 35 мкг/кг, 40 мкг/кг, 45 мкг/кг, 50 мкг/кг, 55 мкг/кг, 60 мкг/кг, 65 мкг/кг, 70 мкг/кг, 75 мкг/кг, 80 мкг/кг, 85 мкг/кг, 90 мкг/кг, 95 мкг/кг, 100 мкг/кг, 150 мкг/кг, 200 мкг/кг, 250 мкг/кг, 350 мкг/кг, 400 мкг/кг, 450 мкг/кг, 500 мкг/кг, 550 мкг/кг, 600 мкг/кг, 650 мкг/кг, 700 мкг/кг, 750 мкг/кг, 800 мкг/кг, 850 мкг/кг, 900 мкг/кг, 950 мкг/кг, 1000 мкг/кг, от 0,1 до 5 мг/кг или от 0,5 до 1 мг/кг. В конкретных вариантах реализации изобретения, доза может включать 1 мг/кг, 5 мг/кг, 10

мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 55 мг/кг, 60 мг/кг, 65 мг/кг, 70 мг/кг, 75 мг/кг, 80 мг/кг, 85 мг/кг, 90 мг/кг, 95 мг/кг, 100 мг/кг или более.

[138] В конкретных вариантах реализации изобретения, пригодные дозы содержат массу растительного вещества (например, части растения или экстракты) или активного компонента на массу тела субъекта. В конкретных вариантах реализации изобретения, пригодные дозы могут находиться в диапазоне от 0,1 мг/кг до 100 мг/кг или от 0,5 мг/кг до 50 мг/кг. В конкретных вариантах реализации изобретения, пригодные дозы включают 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг или более растительного вещества или активного компонента на массу тела субъекта.

[139] В конкретных вариантах реализации изобретения, пригодные дозы включают массу носителя (например, SNAC) на массу тела субъекта. В конкретных вариантах реализации изобретения, пригодные дозы могут находиться в диапазоне от 0,1 мг/кг до 100 мг/кг или от 0,5 мг/кг до 50 мг/кг. В конкретных вариантах реализации изобретения, пригодные дозы включают 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 55 мг/кг, 60 мг/кг, 65 мг/кг, 70 мг/кг, 75 мг/кг, 80 мг/кг, 85 мг/кг, 90 мг/кг, 95 мг/кг, 100 мг/кг или более носителя на массу тела субъекта.

[140] В конкретных вариантах реализации изобретения, объем суммарной дозы может находиться в диапазоне от 0,25 мл до 30 мл или от 0,5 мл до 20 мл. В конкретных вариантах реализации изобретения, объем суммарной дозы может включать 0,1 мл, 0,2 мл, 0,3 мл, 0,4 мл, 0,5 мл, 0,6 мл, 0,7 мл, 0,8 мл, 0,9 мл, 1 мл, 2 мл, 3 мл, 4 мл, 5 мл, 6 мл, 7 мл, 8 мл, 9 мл, 10 мл, 11 мл, 12 мл, 13 мл, 14 мл, 15 мл, 16 мл, 17 мл, 18 мл, 19 мл, 20 мл, 21 мл, 22 мл, 23 мл, 24 мл, 25 мл, 26 мл, 27 мл, 28 мл, 29 мл, 30 мл или более.

[141] Концентрации дозы может быть выражена в виде массы растительного вещества (например, частей растения или

экстрактов) или активного компонента на объем дозы (например, мг активного фармацевтического ингредиента (API)/ мл). В конкретных вариантах реализации изобретения, концентрация дозы может находиться в диапазоне от 1 мг/мл до 100 мг/мл или от 5 мг/мл до 50 мг/мл. В конкретных вариантах реализации изобретения, концентрация дозы может включать 1 мг/мл, 2 мг/мл, 3 мг/мл, 4 мг/мл, 5 мг/мл, 6 мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9 мг/мл, 10 мг/мл, 11 мг/мл, 12 мг/мл, 13 мг/мл, 14 мг/мл, 15 мг/мл, 16 мг/мл, 17 мг/мл, 18 мг/мл, 19 мг/мл, 20 мг/мл, 21 мг/мл, 22 мг/мл, 23 мг/мл, 24 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл, 50 мг/мл, 55 мг/мл, 60 мг/мл, 65 мг/мл, 70 мг/мл, 75 мг/мл, 80 мг/мл, 85 мг/мл, 90 мг/мл, 95 мг/мл, 100 мг/мл или более.

[142] Концентрация дозы может быть выражена в виде массы носителя (например, SNAC) на объем дозы (например, мг SNAC/ мл). В конкретных вариантах реализации изобретения, концентрация дозы может находиться в диапазоне от 1 мг/мл до 500 мг/мл или от 50 мг/мл до 300 мг/мл. В конкретных вариантах реализации изобретения, концентрация дозы может включать 1 мг/мл, 5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл, 50 мг/мл, 55 мг/мл, 60 мг/мл, 65 мг/мл, 70 мг/мл, 75 мг/мл, 80 мг/мл, 85 мг/мл, 90 мг/мл, 95 мг/мл, 100 мг/мл, 125 мг/мл, 150 мг/мл, 175 мг/мл, 200 мг/мл, 225 мг/мл, 250 мг/мл, 275 мг/мл, 300 мг/мл, 325 мг/мл, 350 мг/мл, 375 мг/мл, 400 мг/мл, 425 мг/мл, 450 мг/мл, 475 мг/мл, 500 мг/мл или более.

[143] В конкретных вариантах реализации изобретения, соотношение носителя к растительному веществу (например, частям растения или экстрактам) или активному компоненту (мас./мас.) может находиться в диапазоне от 1:1 до 100:1 или от 1:1 до 20:1. В конкретных вариантах реализации изобретения, соотношение может включать 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 25:1, 30:1, 35:1, 40:1, 45:1, 50:1, 55:1, 60:1, 65:1, 70:1, 75:1, 80:1, 85:1, 90:1, 95:1, 100:1 или более. В конкретных вариантах реализации изобретения, соотношение может быть равно 10:1.

[144] Терапевтически эффективные количества могут быть достигнуты путем введения однократной или многократных доз в течение курса лечения (например, ежечасно, каждые 2 часа, каждые 3 часа, каждые 4 часа, каждые 6 часов, каждые 9 часов, каждые 12 часов, каждые 18 часов, ежедневно, через день, каждые 3 дня, каждые 4 дня, каждые 5 дней, каждые 6 дней, еженедельно, каждые 2 недели, каждые 3 недели или ежемесячно).

[145] Один или более активный агент(ы) можно вводить одновременно или в течение выбранного временного окна, например, в течение 10 минутного, 1 часового, 3 часового, 10 часового, 15 часового, 24 часового или 48 часового временного окна, или когда дополнительный активный агент(ы) находится в пределах клинически значимого терапевтического окна.

[146] Приведенные ниже иллюстративные примеры вариантов реализации изобретения и примеры включены для демонстрации конкретных вариантов реализации изобретения. Специалистам в данной области техники должно быть понятно в свете данного описания, что многие изменения могут быть сделаны в конкретных вариантах реализации изобретения, описанных в данном документе, и все же с получением похожего или аналогичного результата, не отступая от сущности и объема описания.

Иллюстративные примеры вариантов реализации изобретения.

1. Композиция растительного происхождения, содержащая растительное вещество и *N*-ацилированную остатком жирной кислоты аминокислоту или ее соль.

2. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 1, содержащая растительное сырье.

3. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 1 или 2, отличающаяся тем, что растительное вещество получают из *Calophyllum brasiliense*, *Calophyllum caledonicum*, *Calophyllum inophyllum*, *Calophyllum soulattri*, *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis*, *Krameria triandra*, *Punica granatum*,

Viburnum plicatum, *Nicotiana tabacum*, *Duboisia hopwoodii*, *Asclepias syriaca*, *Curcuma longa*, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* и/или *Acer spp*, или их экстракта.

4. Композиция растительного происхождения по любому из вариантов реализации изобретения 1-3, отличающаяся тем, что растительное вещество получают из конопли.

5. Композиция растительного происхождения по любому из вариантов реализации изобретения 1-4, отличающаяся тем, что растительное вещество получают из *Cannabis sativa*, *Cannabis ruderalis* или *Cannabis indica*.

6. Композиция растительного происхождения по любому из вариантов реализации изобретения 1-5, содержащая экстракт конопли.

7. Композиция растительного происхождения по любому из вариантов реализации изобретения 1-6, содержащая каннабиноиды.

8. Композиция растительного происхождения по любому из вариантов реализации 1-7, содержащая Δ^9 -тетрагидроканнабинол (THC) и каннабидиол (CBD), каннабигерол (CBG), каннабихромен (CBC), каннабинол (CBN), каннабинодиол (CBDL), каннабициклол (CBL), каннабиварин (CBV), тетрагидроканнабиварин (THCV), каннабидиварин (CBDV), каннабихромеварин (CBCV), каннабигероварин (CBGV), монометилловый эфир каннабигерола (CBGM), каннабиноловую кислоту, каннабидиоловую кислоту (CBDA), пропил-замещенный вариант каннабинола (CBNV), каннабитриол (CBO), тетрагидроканнабиноловую кислоту (THCA), тетрагидроканнабивариновую кислоту (THCVA) и/или их смеси.

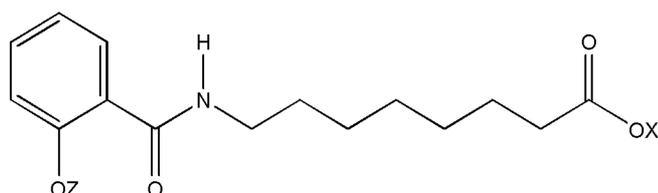
9. Композиция растительного происхождения по любому из вариантов реализации изобретения 1-8, содержащая соединения флавоноидов, терпены или терпеноиды.

10. Композиция растительного происхождения по любому из вариантов реализации изобретения 1-9, отличающаяся тем, что N-ацилированная остатком жирной кислоты аминокислота включает одно или более из Соединений I-XXXV (Фиг. 3), или соединений a-g (Фиг. 4).

11. Композиция растительного происхождения по любому из вариантов реализации изобретения 1-10, отличающаяся тем, что N-

ацилированная остатком жирной кислоты аминокислота включает моносодий-*N*-салицилоил-8-аминокаприлат, дисодий-*N*-салицилоил-8-аминокаприлат и *N*-(салицилоил)-8-аминокаприловой кислоты.

12. Композиция растительного происхождения по любому из вариантов реализации изобретения 1-11, отличающаяся тем, что *N*-ацилированная остатком жирной кислоты аминокислота или ее соль содержит



где X и Z независимо представляют собой H, одновалентный катион, катион двухвалентного металла или органический катион.

13. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 12, отличающаяся тем, что одновалентный катион включает натрий или калий.

14. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 12, отличающаяся тем, что катион металла включает в себя кальций или магний.

15. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 12, отличающаяся тем, что органический катион включает аммоний или тетраметиламмоний.

16. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 12, где X представляет собой H.

17. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 12, где X представляет собой одновалентный катион, включающий натрий или калий.

18. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 12, где X представляет собой катион двухвалентного металла, включающий кальций или магний.

19. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 12, где X представляет собой органический катион, включающий аммоний или тетраметиламмоний.

20. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 12, где Z представляет собой H.

21. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 12, где Z представляет собой одновалентный катион, включающий натрий или калий.

22. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 12, где Z представляет собой двухвалентный катион, включающий кальций или магний.

23. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 12, где X представляет собой H и Z представляет собой H.

24. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 12, где X представляет собой H и Z представляет собой натрий.

25. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 12, где X представляет собой натрий и Z представляет собой натрий.

26. Композиция растительного происхождения по любому из вариантов реализации изобретения 1-25, отличающаяся тем, что при введении N-ацилированной остатком жирной кислоты аминокислоты обеспечивается терапевтический эффект.

27. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 26, отличающаяся тем, что терапевтический эффект при введении представляет собой дозозависимый терапевтический эффект при введении.

28. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 27, отличающаяся тем, что дозозависимый терапевтический эффект при введении обеспечивается при дозе 25-200 мг.

29. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 27, отличающаяся тем, что дозозависимый терапевтический эффект при введении обеспечивается при концентрации дозы от 1 мг/мл до 500 мг/мл N-ацилированной остатком жирной кислоты аминокислоты или ее соли.

30. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 27, отличающаяся тем, что дозозависимый терапевтический эффект при введении N-ацилированной остатком жирной кислоты аминокислоты или ее соли обеспечивается при дозе,

равной от одно- до стократной дозы растительного вещества.

31. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 26, отличающаяся тем, что терапевтический эффект при введении включает одно или более из усиленного всасывания, измеряемого компонента растительного вещества, повышенной биодоступности измеряемого компонента растительного вещества, более быстрое начало действия измеряемого компонента растительного вещества, более высокие максимальные концентрации измеряемого компонента растительного вещества, более быстрое время достижения максимальных концентраций измеряемого компонента растительного вещества, повышенной субъективной терапевтической эффективности, повышенной объективной терапевтической эффективности, улучшенного вкуса и улучшенного ощущения во рту по сравнению с контрольной композицией без *N*-ацилированной остатком жирной кислоты аминокислоты.

32. Композиция растительного происхождения по любому из вариантов реализации изобретения 1-31, отличающаяся тем, что композиция растительного происхождения представляет собой лекарственную композицию.

33. Композиция растительного происхождения по любому из вариантов реализации изобретения 1-32, отличающаяся тем, что композиция растительного происхождения представляет собой пищевую добавку.

34. Композиция растительного происхождения по любому из вариантов реализации изобретения 1-33, содержащая поверхностно-активное вещество, детергент, азон, пирролидон, гликоль или желчную соль.

35. Композиция растительного происхождения по любому из вариантов реализации изобретения 1-34, содержащая терапевтически эффективное количество растительного вещества.

36. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 35, отличающаяся тем, что терапевтически эффективное количество растительного вещества составляет концентрацию дозы, равную от 1 мг/мл до 50 мг/мл.

37. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 35, отличающаяся тем, что терапевтически

эффективное количество растительного вещества составляет от одного до сто раз меньше, чем доза N-ацилированной остатком жирной кислоты аминокислоты или ее соли.

38. Композиция растительного происхождения по варианту реализации изобретения 35, отличающаяся тем, что терапевтически эффективное количество лечит симптом приобретенного гипотиреоза, острого гастрита, зависимости, ADHD, агорафобии, СПИДа, СПИД-ассоциированной анорексии, алкоголизма, заболевания Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (ALS), анкилозов, тревожного расстройства, артрита, синдрома Аспергера, астмы, атеросклероза, аутизма, аутоиммунных заболеваний, бактериальных инфекций, биполярного расстройства, потери костной массы, заболеваний крови, травмы головного мозга/инсульта, кахексии, рака, синдрома запястного канала, церебрального паралича, цервикального компрессионного синдрома, шейно-плечевого синдрома, синдрома хронической усталости, хронической боли, кластерной головной боли, конъюнктивита, болезни Крона, муковисцидоза, депрессии, дерматита, диабета, дистонии, расстройства пищевого поведения, экземы, эпилепсии, лихорадки, фибромиалгии, гриппа, грибковой инфекции, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, глаукомы, глиомы, болезни Грейвса, болезни сердца, гепатита, герпеса, болезни Гентингтона, гипертонии, импотенции, недержания мочи, детской смертности, воспаления, воспалительных заболеваний кишечника (IBD), бессонницы, фиброза печени, коровьего бешенства, менопаузы, нарушений обмена веществ, мигрени головных болей, морской болезни, MRSA, рассеянного склероза (MS), мышечной дистрофии, поражений слизистой оболочки, синдрома ногтей-надколенника, тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией рака, нейровоспаления, никотиновой зависимости, ожирения, обсессивно-компульсивного расстройства (OCD), боли, панкреатита, панического расстройства, болезни Паркинсона, пародонтоза, периферической невропатии, фантомных болей в ампутированных конечностях, аллергии на сумах укореняющийся, предменструального синдрома (PMS), проксимальной миотонической миопатии, посттравматического стрессового расстройства (PTSD), псориаза, болезни Рейно, синдрома беспокойных ног, шизофрении,

склеродермии, септического шока, опоясывающего лишая (герпеса зостера), серповидно-клеточной анемии, судорог, апноэ во сне, расстройств сна, травм позвоночника, стресса, заикания, расстройства височно-нижнечелюстного сустава (ТМЈ), головных болей напряжения, шума в ушах, синдрома Туретта, травматических воспоминаний, синдрома истощения и синдрома отмены.

39. Композиция растительного происхождения по любому из вариантов реализации изобретения 1-38, содержащая витамины и минералы.

40. Композиция растительного происхождения по любому из вариантов реализации изобретения 1-38, содержащая витамины и минералы.

41. Композиция растительного происхождения по вариантам реализации изобретения 39 или 40, отличающаяся тем, что витамины выбирают из одного или более из витамина А, витамина В1, витамина В6, витамина В12, витамина С, витамина D, витамина Е или витамина К.

42. Композиция растительного происхождения по любому из вариантов реализации изобретения 39-40, отличающаяся тем, что минералы выбраны из одного или более из кальция, хрома, иода, железа, магния, селена или цинка.

43. Препарат для перорального применения, содержащей композицию растительного происхождения по любому из вариантов реализации изобретения 1-42.

44. Препарат для перорального применения по варианту реализации изобретения 43, отличающийся тем, что препарат для перорального применения является глотательным или жевательным.

45. Препарат для перорального применения по варианту реализации изобретения 43 или 44, отличающийся тем, что препарат для перорального применения представляет собой жидкость или твердое вещество.

46. Препарат для перорального применения по любому из вариантов реализации изобретения 43-45, отличающийся тем, что препарат для перорального применения представляет собой раствор, суспензию или спрей.

47. Препарат для перорального применения по любому из

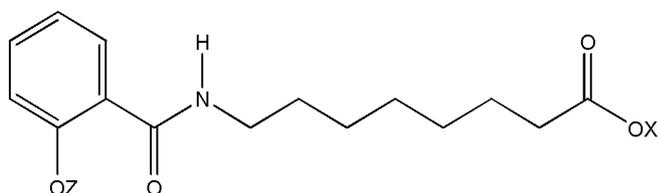
вариантов реализации изобретения 43–45, отличающийся тем, что препарат для перорального применения представляет собой таблетку, капсулу или саше.

48. Препарат для перорального применения по любому из вариантов реализации изобретения 43–47, отличающийся тем, что препарат для перорального применения является ароматизированным.

49. Способ получения препарата для перорального применения конопли, имеющего более быстрое начало действия, включающий прибавление усилителя всасывания к препарату конопли для перорального применения и, при этом препарат конопли для перорального применения имеет более быстрое начало действия, чем препарат конопли для перорального применения без усилителя всасывания.

50. Способ по варианту реализации изобретения 49, отличающийся тем, что усилитель всасывания представляет собой *N*-ацилированную остатком жирной кислоты аминокислоту или ее соль.

51. Способ по варианту реализации изобретения 49 или 50, отличающийся тем, что *N*-ацилированная остатком жирной кислоты аминокислота или ее соль содержит



где X и Z независимо представляют собой H, одновалентный катион, катион двухвалентного металла или органический катион.

52. Способ по любому из вариантов реализации изобретения 49–51, отличающийся тем, что *N*-ацилированную остатком жирной кислоты аминокислоту выбирают из моносодий-*N*-салицилоил-8-аминокаприлата, динатрий-*N*-салицилоил-8-аминокаприлат и *N*-(салицилоил)-8-аминокаприловой кислоты

53. Способ по варианту реализации изобретения 49, отличающийся тем, что усилитель всасывания в количестве от одного до ста раз превышает количество конопли.

54. Способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества

композиции по любому из вариантов реализации изобретения 1-42 или препарата по любому из вариантов реализации изобретения 43-48 субъекту, тем самым оказывая лечебный эффект на субъект, нуждающийся в этом.

55. Способ по варианту реализации изобретения 54, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество обеспечивает эффективное количество, профилактическое лечение и/или терапевтическое лечение.

56. Способ по варианту реализации изобретения 54, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество композиции, содержащей N-ацилированную остатком жирной кислоты аминокислоту или ее соль, составляет от одно- до стократной дозы растительного вещества.

57. Способ уменьшения или устранения одного или более симптомов заболевания или расстройства у человека, причем указанный способ включает доставку терапевтически эффективного количества композиции по любому из вариантов реализации изобретения 1-42 или препарата для перорального применения по любому из вариантов реализации изобретения 43-48 субъекту, тем самым уменьшая или устраняя один или более симптомов заболевания или расстройства, и при этом указанное заболевание или расстройство представляет собой приобретенный гипотиреоз, острый гастрит, зависимость, ADHD, агорафию, СПИД, СПИД-ассоциированную анорексию, алкоголизм, заболевание Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (ALS), анкилозы, тревожное расстройство, артрит, синдром Аспергера, астму, атеросклероз, аутизм, аутоиммунные заболевания, бактериальные инфекции, биполярное расстройство, потерю костной массы, заболевания крови, травму головного мозга/инсульт, кахексию, рак, синдром запястного канала, церебральный паралич, цервикальный компрессионный синдром, шейно-плечевой синдром, синдром хронической усталости, хроническую боль, кластерную головную боль, конъюнктивит, болезнь Крона, муковисцидоз, депрессию, дерматит, диабет, дистония, расстройства пищевого поведения, экзема, эпилепсию, лихорадку, фибромиалгию, грипп, грибковую инфекцию, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта,

глаукому, глиому, болезнь Грейвса, болезнь сердца, гепатит, герпес, болезнь Гентингтона, гипертония, импотенцию, недержание мочи, детскую смертность, воспаление, воспалительные заболевания кишечника (IBD), бессонницу, фиброз печени, коровье бешенство, менопаузу, нарушения обмена веществ, мигрень, морскую болезнь, MRSA, рассеянный склероз (MS), мышечную дистрофию, поражение слизистой оболочки, синдром ногтей-надколенника, тошноту и рвоту, связанные с химиотерапией рака, нейровоспаление, никотиновую зависимость, ожирение, обсессивно-компульсивное расстройство (OCD), остеопороз, остеопению, боль, панкреатит, паническое расстройство, болезнь Паркинсона, пародонтоз, периферическую невропатию, фантомные боли в ампутированных конечностях, аллергию на сумах укореняющийся, предменструальный синдром (PMS), проксимальную миотоническую миопатию, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), псориаз, болезнь Рейно, синдром беспокойных ног, шизофрению, склеродермию, септический шок, опоясывающий лишай (герпес зостер), серповидно-клеточную анемию, судороги, апноэ во сне, расстройства сна, травмы позвоночника, стресс, заикание, расстройство височно-нижнечелюстного сустава (TMJ), головные боли напряжения, шум в ушах, синдром Туретта, травматические воспоминания, синдром истощения или синдром отмены.

58. Способ по варианту реализации изобретения 57, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество композиции содержит *N*-ацилированную остатком жирной кислоты аминокислоту или ее соль в количестве от одно- до стократной дозы растительного вещества.

[147] Примеры. Лекарственная форма каннабиноидов для перорального применения, обеспечивающая улучшенную биодоступность и сокращенное время до появления эффекта. Принимая во внимание богатство медицинских состояний, для которых потенциально возможен терапевтический эффект от лечения коноплей, существует значительная неудовлетворенная потребность в быстродействующем продукте, который обеспечивает улучшенную биодоступность при пероральном формате введения. Современные продукты для перорального применения на основе конопли включают

пищевые продукты и традиционные фармацевтические лекарственные формы, которые бросают вызов своей низкой биодоступностью и продолжительным временем начала действия. В данном описании рассматриваются недостатки всех доступных в настоящее время пероральных продуктов для перорального применения на основе конопли для обеспечения улучшенного времени начала действия и улучшенной биодоступности.

[148] Пример 1. Иллюстративные примеры препаратов. Препарат в форме раствора. Коноплю и одну или более *N*-ацилированных остатками жирных кислот аминокислот объединяют в смеси воды/органического растворителя. Полученную смесь энергично перемешивают в течение часа. Если растворение неполное, можно добавить поверхностно-активное вещество и продолжить перемешивание для получения окончательного препарата.

[149] Препарат в форме суспензии. Коноплю и одну или более *N*-ацилированных остатками жирных кислот аминокислот объединяют в воде, смеси воды/органического растворителя или смеси органических растворителей. Полученную смесь можно перемешивать для получения суспензии.

[150] Препарат в форме раствора. Коноплю и один или более улучшающих всасыванию агентов объединяют в смеси воды/органического растворителя. Полученную смесь энергично перемешивают в течение часа. Если растворение неполное, можно добавить поверхностно-активное вещество и продолжить перемешивание для получения окончательного препарата.

[151] Препарат в форме суспензии. Коноплю и один или более улучшающих всасывание агентов объединяют в воде, смеси воды/органического растворителя или смеси органических растворителей. Полученную смесь можно перемешивать для получения суспензии.

[152] Композиция в желатиновой капсуле. Суспензию или раствор можно залить в желатиновую капсулу, чтобы она содержала до 1 г конопли. Желатиновая капсула может быть обработана энтеросолюбильным покрытием или применяться без покрытия.

[153] Композиция в форме таблетки/капсулы. Препарат в форме раствора и препарат в форме суспензии могут быть высушены

выпариванием, лиофильной сушкой или высушиванием распылением. Полученный сухой продукт может быть объединен с эксципиентами для таблетирования и спрессован в таблетки или капсуловидных таблеток, которые содержат до 1 г конопли. Альтернативно, сухой продукт может быть помещен в капсулы.

[154] Пример 2. Начало и продолжительность действия перорально вводимой композиции конопли/SNAC. Данное исследование было спланировано, чтобы оценить пригодность SNAC для обеспечения быстродействующей формы конопли для перорального применения.

[155] Отбор участников исследования. Шесть участников исследования были набраны для приема композиций конопли и регистрации времени начала, продолжительности и интенсивности вызванной коноплей эйфории и/или дисфории. Участники исследования приняли участие в двух отдельных тестах: 1) применение контрольного вещества, которое содержало жидкий экстракт конопли, растворенный в водном этаноле, и 2) применение исследуемого вещества, которое содержало жидкий экстракт конопли, растворенный в водном этаноле, а также SNAC.

[156] Препараты. Выбранный концентрат конопли является коммерчески доступным и предложен участникам в виде раствора в этаноле. Концентрат содержит 8 мг THC на дозу. Он был выбран потому, что он содержит высокий процент THC, что оказывает заметное влияние на сообщаемую пользователем «эйфорию». Водный этанол использовали в качестве растворителя, поскольку он эффективно растворяет экстракт конопли, а также SNAC.

[157] Способы. Для контрольного эксперимента каждый участник смешал концентрат конопли с 15 мл (одна столовая ложка) водного этанола и немедленно проглотил смесь.

[158] В тестовом эксперименте каждый участник смешал концентрат конопли с предварительно смешанным раствором водного этанола и 200 мг SNAC и немедленно проглотил растворенную смесь.

[159] Как для контрольного эксперимента, так и для тестового эксперимента каждый участник записывал время введения дозы, время начала эйфории и/или дисфории и наблюдаемый уровень эйфории и/или дисфории с пятнадцатиминутными интервалами в

течение пяти часов после введения дозы конопли. О эйфории и дисфории сообщалось по шкале в диапазоне от 1 до 10. В Таблице 1 приведены описания уровней эйфории и дисфории для каждого значения шкалы.

Таблица 1: Значения шкалы для сообщения об эйфории и дисфории

Значение шкалы	Описание
0	Нет наблюдаемого эффекта
1-2	Легкий наблюдаемый эффект; возможно психологический
3-4	Определенно выраженный, но легкий эффект
5-6	Определенный существенный эффект
7-8	Сильный эффект
9-10	Интенсивный эффект

[160] Результаты. Результаты, проиллюстрированные ниже, представляют собой средние значения шкалы, полученные для всех шести участников (также проиллюстрированные на Фиг. 5А и 5В).

Таблица 2: Контрольный эксперимент (n=6)

Фактическое время	Время от начала	Наблюдали "эйфорию"	Наблюдали "дисфорию"
12:00 после полудня	0:00 после полудня	(0-10)	(0-10)
12:15 после полудня	0:15	0,17	0,00
12:30 после полудня	0:30	0,50	0,00
12:45 после полудня	0:45	0,83	0,17
1:00 после полудня	1:00	1,33	0,17
1:15 после полудня	1:15	1,67	0,50
1:30 после полудня	1:30	1,83	0,67
1:45 после полудня	1:45	1,83	0,83
2:00 после полудня	2:00	2,00	0,50
2:15 после полудня	2:15	2,17	0,50
2:30 после полудня	2:30	1,83	0,33
2:45 после полудня	2:45	1,67	0,33

3:00 после полудня	3:00	2,17	0,33
3:15 после полудня	3:15	1,33	0,17
3:30 после полудня	3:30	1,17	0,00
3:45 после полудня	3:45	1,00	0,00
4:00 после полудня	4:00	1,00	0,00
4:15 после полудня	4:15	0,83	0,00
4:30 после полудня	4:30	0,67	0,00
4:45 после полудня	4:45	0,50	0,00
5:00 после полудня	5:00	0,17	0,00

Таблица 3: Тестовый эксперимент (n=6)

Фактическое время	Время от начала	Наблюдала "эйфорию"	Наблюдала "дисфорию"
12:00 после полудня	0:00	(0-10)	(0-10)
12:03 после полудня	0:03	3,83	0,67
12:15 после полудня	0:15	3,83	0,67
12:30 после полудня	0:30	4,67	0,83
12:45 после полудня	0:45	4,33	0,50
1:00 после полудня	1:00	4,33	0,50
1:15 после полудня	1:15	3,67	0,67
1:30 после полудня	1:30	2,00	0,17
1:45 после полудня	1:45	1,83	0,17
2:00 после полудня	2:00	1,83	0,00
2:15 после полудня	2:15	1,67	0,00
2:30 после полудня	2:30	1,83	0,00
2:45 после полудня	2:45	1,50	0,00
3:00 после полудня	3:00	1,33	0,17
3:15 после полудня	3:15	1,33	0,17
3:30 после полудня	3:30	1,50	1,00
3:45 после полудня	3:45	1,33	0,00
4:00 после полудня	4:00	0,50	0,00
4:15 после полудня	4:15	0,17	0,00
4:30 после полудня	4:30	0,17	0,00
4:45 после полудня	4:45	0,00	0,00
5:00 после полудня	5:00	0,00	0,00

[161] Начало: Все шесть участников сообщили об эйфории в течение пяти минут после приема препарата конопли/SNAC (тест), время начала которого находилось в диапазоне от двух до пяти минут. Напротив, первый момент времени эйфории, о котором сообщили участники после приема препарата только для конопли (контроль), наступал через пятнадцать минут после приема, а время начала находилось в диапазоне от пятнадцати минут до одного часа пятнадцати минут (см. Фиг. 6А-6F для результатов индивидуальных участников). К пятнадцати минутам после приема внутрь среднее значение по шкале эйфории составило 3,8 для препарата конопли/SNAC (тест). Напротив, через пятнадцать минут после приема препарата, содержащего только коноплю (контроль), среднее зарегистрированное значение по шкале эйфории составляло 0,17 (см. Фиг. 5А-5В для средних значений в каждый момент времени).

[162] Интенсивность: Среднее значение максимума по шкале эйфории после приема препарата конопли/SNAC (тест) составляло 4,7, что происходило через тридцать минут после приема. Напротив, самое высокое среднее значение по шкале эйфории после приема препарата, содержащего только коноплю (контроль), составляло 2,2, что произошло в момент времени два часа пятнадцать минут (см. Фиг. 5А и 5В). Следовательно, прием препарата конопли/SNAC приводил к более высокому максимуму интенсивности эйфории, которая происходила в среднем на один час и сорок пять минут быстрее, чем при приеме препарата только для конопли. Интенсивность наблюдаемой дисфории была минимальной как для Теста, так и для Контроля, с максимальным средним значением шкалы 0,83 для обоих экспериментов.

[163] Продолжительность: Результаты указывают на то, что добавление усилителя всасывания не сокращает продолжительность действия конопли.

[164] Таким образом, добавление усилителя всасывания, такого как SNAC, в лекарственную форму препарата конопли для перорального применения обеспечивает более быстрое начало действия и более высокую интенсивность действия при максимальном уровне активности конопли. Более того, усилитель всасывания не

влияет на продолжительность действия конопля.

[165] Пример 3. Начало и продолжительность действия перорально вводимой композиции конопля/SNAC при низкой дозе SNAC. Данное исследование было спланировано, чтобы оценить пригодность SNAC при низкой дозе для обеспечения быстродействующей формы конопля для перорального применения.

[166] Отбор участников исследования. Три участника исследования были набраны для приема композиций конопля и регистрации времени начала, продолжительности и интенсивности вызванной коноплей эйфории и/или дисфории. Участники исследования приняли участие в двух отдельных тестах: 1) применение контрольного вещества, которое содержало жидкий экстракт конопля, растворенный в водном этаноле, и 2) применение исследуемого вещества, которое содержало жидкий экстракт конопля, растворенный в водном этаноле, а также SNAC.

[167] Препараты. Выбранный концентрат конопля является коммерчески доступным и предложен участникам в виде раствора в этаноле. Концентрат содержит 8 мг THC на дозу. Он был выбран потому, что он содержит высокий процент THC, что оказывает заметное влияние на сообщаемую пользователем «эйфорию». Водный этанол использовали в качестве растворителя, поскольку он эффективно растворяет экстракт конопля, а также SNAC.

[168] Способы. Для контрольного эксперимента каждый участник смешал концентрат конопля с 15 мл (одна столовая ложка) водного этанола и немедленно проглотил смесь.

[169] В тестовом эксперименте каждый участник смешал концентрат конопля с предварительно смешанным раствором водного этанола и 100 мг SNAC и немедленно проглотил растворенную смесь.

[170] Как для контрольного эксперимента, так и для тестового эксперимента каждый участник записывал время введения дозы, время начала эйфории и/или дисфории и наблюдаемый уровень эйфории и/или дисфории с пятнадцатиминутными интервалами в течение пяти часов после введения дозы конопля. О эйфории и дисфории сообщалось по шкале в диапазоне от 1 до 10. В Таблице 1 приведены описания уровней эйфории и дисфории для каждого значения шкалы.

[171] Результаты. Результаты объединены с данными из Примера 2 и представлены для всех участников на Фиг. 7.

[172] Начало: Все три участника сообщили об эйфории в течение пяти минут после приема препарата конопли/SNAC (тест), время начала которого находилось в диапазоне от двух до пяти минут. Напротив, первый момент времени эйфории, о котором сообщили участники после приема препарата только для конопли (контроль), наступал через пятнадцать минут после приема, а время начала находилось в диапазоне от пятнадцати минут до одного часа пятнадцати минут. К пятнадцати минутам после приема внутрь среднее значение шкалы эйфории составило 3,0 для препарата конопли/SNAC (тест). Напротив, через пятнадцать минут после приема препарата, содержащего только коноплю (контроль), среднее зарегистрированное значение по шкале эйфории составляло 0,25.

[173] Интенсивность: Среднее значение максимума по шкале эйфории после приема препарата конопли/SNAC (тест) составляло 3,4, что происходило через тридцать минут после приема. Напротив, самое высокое среднее значение по шкале эйфории после приема препарата, содержащего только коноплю (контроль), составляло 2,2, что произошло в момент времени два часа пятнадцать минут. По сравнению с Примером 2, где доза SNAC составляла 200 мг, участники из Примера 3 принимали только 100 мг SNAC в сочетании с тем же количеством конопли, использованным в Примере 2. Это уменьшенное количество SNAC привело к уменьшенному эффекту конопли, демонстрируя четкую зависимость доза-ответ между наблюдаемым эффектом конопли (эйфория) и дозой SNAC. В соответствии с Примером 2, прием препарата конопли/SNAC приводил к более высокому максимуму интенсивности эйфории, которая происходила в среднем на один час и сорок пять минут быстрее, чем при приеме препарата только для конопли.

[174] Продолжительность: Результаты указывают на то, что добавление усилителя всасывания не сокращает продолжительность действия конопли.

[175] Таким образом, добавление усилителя всасывания, такого как SNAC, в лекарственную форму препарата конопли для

перорального применения обеспечивает более быстрое начало действия и более высокую интенсивность действия при максимальном уровне активности конопля. Более того, усилитель всасывания не влияет на продолжительность действия конопля. Варьируемое количество SNAC производит четкую зависимость доза-ответ между наблюдаемым эффектом конопля (эйфория) и дозой SNAC.

[176] Пример 4. Ответ группы на ингаляцию по сравнению с пероральным приемом (Фиг. 8). Сравнение фармакодинамического ответа на введение конопля путем ингаляции и перорально, измеренное в виде эйфории, о которой сообщалось субъектом. Как группа, получавшая препарат перорально, так и группа, получавшая препарат путем ингаляции, сообщили о времени, аналогичном максимальному эффекту (15–30 минут). Это очень удивительно, поскольку пероральное введение конопля обычно характеризуется очень медленным временем достижения максимального эффекта (до 4 часов).

[177] Пример 5. Краткий обзор исследования фармакокинетики (PK) при пероральном введении конопля/SNAC крысам. Исследование было спланировано для характеристики фармакокинетического профиля экстракта конопля, содержащей 56% THC/CBD в соотношении 1:1 (по массе) с и без эксципиента, SNAC, после однократного перорального введения через желудочный зонд крысам. В этом исследовании были протестированы две дозы конопля и SNAC и два соотношения конопля и SNAC. План эксперимента представлен в Таблице 4 ниже.

Таблица 4: План эксперимента.

Группа №	Статус группы	Экстракт ¹ Величина дозы (мг/кг)	SNAC Величина дозы (мг/кг)	Объем дозы (мл/кг)	Концентрация дозы ² (мг API/мл)	Концентрация дозы ³ (мг SNAC/мл)	Число мужских особей
1	Контрольный эксципиент	0	500	2	0	250	6

2	Контрольный препарат конопля	25	0	2	12,5	0	6
3	Низкая доза	25	250	2	12,5	125	6
4	Средняя доза	25	500	2	12,5	250	6
5	Высокая доза	50	500	2	25	250	6

¹Экстракт содержит 54% мас. (27% THC+27% CBD) в качестве API (активный фармацевтический ингредиент)

²Доза экстракта конопля содержит смесь THC:CBD в соотношении 1:1 по массе.

³Доза SNAC равна 10-кратной дозе (THC+CBD) для групп 3 и 5 и 20-кратной для группы 4.

[178] Способы. Животным вводили дозу в день 1 и собирали серию образцов крови в течение 4 часов после введения дозы для оценки фармакокинетики. Животных умерщвляли после сбора последнего образца крови.

[179] Результаты. После однократного перорального введения экстракта конопля, содержащей THC/CBD в соотношении 1:1, в сочетании с эксципиентом, усиливающим всасывание (SNAC), при 25 мг экстракта/кг и 250 мг SNAC/кг (группа 3), 25 мг экстракта/кг и 500 мг SNAC/кг (группа 4) или 50 мг экстракта/кг и 500 мг SNAC/кг (группа 5), средняя максимальная концентрация (C_{max}) находилась в диапазоне от 31,7 до 159,3 нг/мл для CBD и от 111,5 до 546,17 нг/мл для THC. Время достижения средней максимальной концентрации в плазме (T_{max}) находилось в диапазоне от 0,25 до 1 часа после введения дозы для CBD и достигалось через 1 час после введения дозы для групп с низкой и средней дозой и через 2 часа после введения дозы для группы с высокой дозой для THC. $AUC_{0-Tlast}$ находилась в диапазоне от 13,17 до 382,14 ч*нг/мл для CBD и от 170,64 до 1256,49 ч*нг/мл для THC.

[180] В тестируемом диапазоне доз C_{max} и $AUC_{0-Tlast}$ для THC были выше, чем для CBD. При введении одной и той же дозы

экстракта конопли (THC/CBD) (суммарная доза каннабиноидов 25 мг/кг; 12,5 мг/кг THC/12,5 мг/кг CBD) с и без SNAC, для THC 1,4-кратное увеличение C_{\max} по сравнению только с коноплей наблюдали при дозах SNAC в 250 или 500 мг/кг. AUC была в 1,1 раза больше в группе SNAC 250 мг/кг, но ниже в группе SNAC 500 мг/кг, по сравнению с группой, получавшей только коноплю. Что касается CBD, то 2,9-кратное и 2,8-кратное увеличение C_{\max} по сравнению с группой, получавшей только с коноплю, наблюдали при дозах SNAC в 250 или 500 мг/кг. AUC была ниже в обеих группах по сравнению с группой, получавшей только коноплю. Увеличение доз конопли и SNAC в 2 раза до 500 мг/кг SNAC и 50 мг/кг экстракта конопли (25 мг/кг THC/25 мг/кг CBD) привело к 14,2-кратному увеличению CBD C_{\max} и увеличению THC C_{\max} в 6,9 раза. $AUC_{0-T_{last}}$ для CBD и THC были увеличены в 22,1 раза и в 6,3 раза соответственно (Фиг. 9 и Фиг. 10). В тестируемом диапазоне доз C_{\max} и $AUC_{0-T_{last}}$ для THC были выше, чем для CBD. При введении аналогичной дозы экстракта конопли (THC/CBD) в присутствии SNAC (250 мг/кг или 500 мг/кг), THC и CBD C_{\max} были увеличены в 1,4 раза и 2,8 раза, соответственно, по сравнению с группой, получавшей одну только коноплю. $AUC_{0-T_{last}}$ были сопоставимы. Это наблюдение предполагает, что соотношение конопли к SNAC, равное 10:1, способствует увеличению C_{\max} , но увеличение соотношения до 20:1 не обеспечивает дополнительного терапевтического эффекта. Увеличение доз как конопли, так и SNAC в 2 раза привело к увеличению C_{\max} для THC и CBD в 6,9 раза и 14,2 раза, соответственно, по сравнению с группой, получавшей только коноплю. $AUC_{0-T_{last}}$ для THC и CBD увеличилась в 6,3 раза и в 22,1 раза, соответственно, по сравнению с группой, получавшей только коноплю. Это большее, чем ожидалось, увеличение на основании почти линейной дозы, наблюдаемой для перорального применения конопли (Information for Health Care Providers – Cannabis and the Cannabinoids; Health Canada February 2013). В целом, эти данные свидетельствуют о том, что SNAC усиливает всасывание конопли при пероральном введении крысам.

[181] Пример 6. Начало и продолжительность действия перорально вводимой композиции конопли/НАС. Это исследование

было спланировано для оценки пригодности кислотной формы SNAC, N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприловой кислоты (NAC), для обеспечения быстродействующей пероральной формы конопли

[182] Участник исследования. Один участник исследования был набран для приема композиций конопли и регистрации времени начала, продолжительности и интенсивности вызванной коноплей эйфории и/или дисфории. Участник исследования принял участие в двух отдельных тестах: 1) применение контрольного вещества, которое содержало концентрат масла конопли в смеси экстрактов трав, растворенного в водном этаноле, и 2) применение исследуемого вещества, которое содержало концентрат масла конопли в смеси экстракта трав, растворенного в водном этаноле, а также SNAC.

[183] Препараты. Выбранный концентрат конопли является коммерчески доступным в виде капсул и содержимое капсул было предложено участнику в виде раствора в этаноле. Одна капсула содержит 9 мг CBD, 7,7 мг THC, смесь растительных экстрактов (кора магнолии, ашвагандха, астрагала) и стеариновую кислоту (из растительного масла), и заявленная активность на капсулу составляет: CBD 9,0 мг, THCA 0,0 мг и THC 7,6 мг. Композицию выбрали потому, что она обеспечивает заметный эффект на сообщаемую пользователем «эйфорию», а содержание CBD должно ослаблять дисфорические эффекты, если в Тесте 2 доставляется очень высокая доза каннабиноидов.

[184] Способы. Для контрольного эксперимента участник смешал концентрат конопли с 15 мл (одна столовая ложка) водного этанола и немедленно проглотил смесь.

[185] В тестовом эксперименте участник смешал концентрат конопли с 5 мл предварительно смешанного раствора водного этанола и 100 мг NAC, и немедленно проглотил растворенную смесь.

[186] Как для контрольного эксперимента, так и для тестового эксперимента участник записывал время введения дозы, время начала эйфории и/или дисфории и наблюдаемый уровень эйфории и/или дисфории с пятнадцатиминутными интервалами в течение пяти часов после введения дозы конопли. О эйфории и дисфории сообщалось по шкале в диапазоне от 1 до 5. В Таблице 5

приведены описания уровней эйфории и дисфории для каждого значения шкалы.

Таблица 5: Значения шкалы для сообщения об эйфории и дисфории

Значение шкалы	Описание
0	Нет наблюдаемого эффекта
1	Легкий наблюдаемый эффект; возможно психологический
2	Определенно выраженный, но легкий эффект
3	Определенный существенный эффект
4	Сильный эффект
5	Интенсивный эффект

[187] Результаты. Результаты, представленные ниже, представляют собой значения шкалы, полученные для участника контрольного эксперимента (Таблица 6) и тестового эксперимента (Таблица 7). Указанные значения приведены на Фиг. 11.

Таблица 6: Контрольный эксперимент (n=1)

Фактическое время	Время от начала	Наблюдали "эйфорию" (0-5)	Наблюдали "дисфорию" (0-5)
11:13 до полудня	0:00		
11:28 до полудня	:15	0	0
11:43 до полудня	:30	1	0
11:58 до полудня	:45	2	0
12:13 до полудня	1:00	2	0
12:28 до полудня	1:15	3	1
12:43 до полудня	1:30	3	1
12:58 до полудня	1:45	3	1
1:13 до полудня	2:00	4	1
1:28 до полудня	2:15	4	1
1:43 до полудня	2:30	4	1
13:58 до полудня	2:45	3	0
2:13 до полудня	3:00	3	0
14:28 до полудня	3:15	3	0
2:43 до полудня	3:30	2	0

2:58 до полудня	3:45	2	0
3:13 до полудня	4:00	2	0
3:28 до полудня	4:15	1	0
3:43 до полудня	4:30	1	0
3:58 до полудня	4:45	0	0
4:13 до полудня	5:00	0	0

Таблица 7: Тестовый эксперимент (n=1)

Фактическое время	Время от начала	Наблюдали "эйфорию" (0-5)	Наблюдали "дисфорию" (0-5)
11:20 до полудня	0:00		
11:24 до полудня	:04	1	0
11:26 до полудня	:06	2	0
11:35 до полудня	:15	3	1
11:50 до полудня	:30	4	0
12:05 до полудня	:45	4	0
12:20 до полудня	1:00	4	0
12:35 до полудня	1:15	4	0
12:50 до полудня	1:30	3	0
1:05 до полудня	1:45	3	0
1:20 до полудня	2:00	3	0
1:35 до полудня	2:15	2	0
1:50 до полудня	2:30	2	0
2:05 до полудня	2:45	2	0
2:20 до полудня	3:00	1	0
2:35 до полудня	3:15	1	0
2:50 до полудня	3:30*	0	0

*эксперимент закончили

[188] Начало: Участник сообщил об эйфории в течение шести минут после приема препарата конопли/NAC (Тест, Таблица 7 и Фиг. 11). Напротив, первый момент времени эйфории, сообщенный участником после приема только препарата конопли (Контроль, Таблица 6 и Фиг. 11) наступал через сорок пять минут после приема пищи К тридцати минутам после приема внутрь участник сообщил о сильной эйфории (значение по шкале составило 4) для препарата конопли/NAC. Напротив, через тридцать минут после

приема препарата, содержащего только коноплю, участник наблюдал только умеренный эффект, который, возможно, был психологическим (значение по шкале составило 1).

[189] Интенсивность: Максимальное значение по шкале эйфории после приема как только препаратов конопли (контроль), так и препаратов конопли/NAC (тест) составило 4. Однако максимальная интенсивность эйфории была достигнута через тридцать минут после приема препарата конопли/NAC (Тест), тогда как максимальная интенсивность эйфории была достигнута через два часа после приема только препарата конопли (Контроль). Следовательно, прием препарата конопли/NAC приводил к максимальной интенсивности эйфории, которая происходила на один час и тридцать пять минут быстрее, чем при приеме только препарата конопли. Интенсивность наблюдаемой дисфории была минимальной как для Теста, так и для Контроля, хотя участник наблюдал более легкие эффекты дисфории, с препаратом содержащим только коноплю (Контроль).

[190] Таким образом, NAC, кислотная форма SNAC, ведет себя аналогично SNAC при включении в лекарственную форму конопли для перорального применения. Препарат конопли/NAC обеспечивает более быстрое начало действия по сравнению с препаратом, содержащим только коноплю.

[191] Как будет понятно специалисту в данной области техники, каждый описанный в данном документе вариант реализации изобретения может содержать, состоять по существу или состоять из своего конкретно заявленного элемента, стадии, ингредиента или компонента. Таким образом, термины «содержать» или «содержащий» следует толковать так: «состоит, состоит из или состоит по существу из». В контексте данного документа термин «включать» или «содержит» означает, что включает, но не ограничивается ими, и позволяет включать неуказанные элементы, стадии, ингредиенты или компоненты даже в больших количествах. Переходная фраза «состоящий из» исключает любой не указанный элемент, стадию, ингредиент или компонент. Переходная фраза «состоящий по существу из» ограничивает объем варианта реализации изобретения указанными элементами, стадиями, ингредиентами или компонентами и теми, которые не оказывают

существенного влияния на вариант реализации изобретения. В конкретных вариантах реализации изобретения, материальный эффект будет вызывать статистически значимое снижение терапевтического эффекта от введения при оценке в экспериментальном протоколе, описанном в данном документе. В конкретных вариантах реализации изобретения, материальный эффект будет вызывать статистически значимое снижение усиленного всасывания измеряемого компонента растительного вещества, повышенную биодоступность измеряемого компонента растительного вещества, более быстрое начало действия измеряемого компонента растительного вещества, более высокие максимальные концентрации измеряемого компонента растительного вещества и/или более быстрое время достижения максимальных концентраций измеряемого компонента растительного вещества по оценке средней максимальной концентрации C_{\max} , времени достижения средней максимальной концентрации в плазме T_{\max} и/или площади под кривой (AUC).

[192] Если не указано иное, все числа, выражающие количества компонентов, свойства, такие как молекулярная масса, условия реакции и т. д., используемые в описании и в формуле изобретения, следует понимать как измененные во всех случаях с термином «около». Соответственно, если не указано иное, числовые параметры, изложенные в описании и прилагаемой формуле изобретения, являются приблизительными значениями, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые должны быть получены с помощью данного изобретения. По меньшей мере, а не в качестве попытки ограничить применение доктрины эквивалентов к объему формулы изобретения, каждый числовой параметр должен по меньшей мере истолковываться с учетом числа сообщаемых значащих цифр и путем применения обычных методов округления. Когда требуется дополнительная ясность, термин «около» имеет значение, разумно приписанное ему специалистом в данной области техники при использовании в сочетании с указанным числовым значением или диапазоном, то есть обозначает несколько большее или несколько меньшее, чем указанное значение или диапазон, в пределах диапазона $\pm 20\%$ от указанного значения; $\pm 19\%$ от указанного значения; $\pm 18\%$ от указанного значения; $\pm 17\%$

от указанного значения; $\pm 16\%$ от указанного значения; $\pm 15\%$ от указанного значения; $\pm 14\%$ от указанного значения; $\pm 13\%$ от указанного значения; $\pm 12\%$ от указанного значения; $\pm 11\%$ от указанного значения; $\pm 10\%$ от указанного значения; $\pm 9\%$ от указанного значения; $\pm 8\%$ от указанного значения; $\pm 7\%$ от указанного значения; $\pm 6\%$ от указанного значения; $\pm 5\%$ от указанного значения; $\pm 4\%$ от указанного значения; $\pm 3\%$ от указанного значения; $\pm 2\%$ от указанного значения; или $\pm 1\%$ от указанного значения.

[193] Несмотря на то, что численные диапазоны и параметры, изложенные в широком объеме данного изобретения, являются приблизительными, изложенные в конкретных примерах, численные значения указаны настолько точно, насколько это возможно. Любое числовое значение, однако, по своей сути содержит определенные ошибки, неизбежно возникающие в результате стандартного отклонения, обнаруженного в их соответствующих опытных измерениях.

[194] Термины в единственном числе и аналогичные ссылки, используемые в контексте описания данного изобретения (особенно в контексте следующей формулы изобретения), должны толковаться как охватывающие как единственное, так и множественное число, если не указано иное или явно не противоречит контексту. Перечисление диапазонов значений в данном документе просто предназначено для того, чтобы служить кратким способом индивидуальной ссылки на каждое отдельное значение, попадающее в диапазон. Если в данном документе не указано иное, каждое отдельное значение включается в данное описание, как если бы оно было отдельно указано в данном документе. Все способы, описанные в данном документе, могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если иное не указано в данном документе или иное явно не противоречит контексту. Использование любого и всех примеров или иллюстративных примеров формулировок (например, «таких как»), предложенных в данном документе, предназначено просто для лучшего освещения данного изобретения и не накладывает ограничения на объем изобретения, заявленного иным образом. Ни одна из формулировок в описании не должна истолковываться как

указывающая на любой не заявленный элемент, существенный для практического применения данного изобретения.

[195] Группы альтернативных элементов или вариантов реализации изобретения, описанных в данном документе, не должны рассматриваться как ограничения. К каждому члену группы могут относиться и требовать индивидуально или в любой комбинации с другими членами группы или других элементов, найденных в данном документе. Предполагается, что один или более членов группы могут быть включены или удалены из группы по соображениям удобства и/или патентоспособности. Когда происходит любое такое включение или удаление, считается, что описание содержит измененную группу, таким образом выполняя письменное описание всех групп Маркуша, используемых в прилагаемой формуле изобретения.

[196] Некоторые варианты реализации данного изобретения описаны в данном документе, включая лучший способ, известный изобретателям для осуществления изобретения. Конечно, вариации в данных описанных вариантах реализации изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения предшествующего описания. Изобретатель ожидает, что квалифицированные специалисты будут использовать такие вариации в зависимости от обстоятельств, и изобретатели намерены применять изобретение на практике иначе, чем конкретно описано в данном документе. Соответственно, данное изобретение включает в себя все модификации и эквиваленты объекта, перечисленного в прилагаемой формуле изобретения, как это разрешено применимым законодательством. Более того, любая комбинация вышеописанных элементов во всех возможных их вариациях охватывается данным изобретением, если иное не указано в данном документе или иное явно не противоречит контексту.

[197] Кроме того, многочисленные ссылки были сделаны на патенты, печатные публикации, журнальные статьи и другие письменные тексты по всему описанию (ссылки на материалы приведены в данном документе). Каждый из упомянутых материалов индивидуально включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме посредством ссылки для учебных целей.

[198] В заключение следует понимать, что варианты реализации изобретения, описанные в данном документе, являются иллюстрацией принципов данного изобретения. Другие модификации, которые могут быть использованы, входят в объем данного изобретения. Таким образом, в качестве примера, но не ограничения, альтернативные конфигурации данного изобретения могут использоваться в соответствии с изложенными в данном документе идеями. Соответственно, данное изобретение не ограничивается этим точно, как проиллюстрировано и описано.

[199] Подробности, проиллюстрированные в данном документе, приведены в качестве примера и в целях иллюстративного примера обсуждения только предпочтительных вариантов реализации данного изобретения и представлены в целях обеспечения того, что считается наиболее пригодным и легко понятным описанием принципов и концептуальных аспектов разнообразных вариантов реализации изобретения. В связи с этим не предпринимаются попытки проиллюстрировать структурные детали данного изобретения более подробно, чем это необходимо для фундаментального понимания данного изобретения, а описание, взятое с графическими материалами и/или примерами, делает очевидным для специалистов в данной области техники, как формы данного изобретения могут быть воплощены на практике.

[200] Определения и объяснения, используемые в данном описании, предназначены или предусмотрены для управления в любой будущей конструкции, если только они не будут четко и недвусмысленно изменены в следующих примерах или когда применение значения делает любую конструкцию бессмысленной или по существу бессмысленной. В тех случаях, когда конструкция термина делает его бессмысленным или по существу бессмысленным, определение следует взять из Webster Dictionary, 3-го издания или словаря, известного специалистам в данной области техники, такого как Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology (ред. Anthony Smith, Oxford University Press, Оксфорд, 2004).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Быстродействующая композиция растительного происхождения, составленная для пероральной доставки, содержащая (i) THC и/или CBD и (ii) *N*-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлат.

2. Быстродействующая композиция растительного происхождения по п. 1, отличающаяся тем, что *N*-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлат обеспечивает терапевтический эффект при введении.

3. Быстродействующая композиция растительного происхождения по п. 2, отличающаяся тем, что терапевтический эффект при введении представляет собой дозозависимый терапевтический эффект при введении.

4. Быстродействующая композиция растительного происхождения по п. 3, отличающаяся тем, что дозозависимый терапевтический эффект при введении обеспечивается при концентрации дозы 1-500 мг/мл *N*-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлата.

5. Быстродействующая композиция растительного происхождения по п. 3, отличающаяся тем, что дозозависимый терапевтический эффект при введении *N*-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлата обеспечивается при дозе, равной от одно- до стократной дозы THC и/или CBD.

6. Быстродействующая композиция растительного происхождения, составленная для пероральной доставки, содержащая (i) растительное вещество с растворимостью в воде менее 0,1 мг/мл и (ii) *N*-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлат.

7. Быстродействующая композиция растительного происхождения, составленная для пероральной доставки, содержащая (i) THC и/или CBD и (ii) *N*-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприловую кислоту.

8. Быстродействующая композиция растительного происхождения по п. 7, отличающаяся тем, что *N*-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприловая кислота обеспечивает терапевтический эффект при введении.

9. Быстродействующая композиция растительного происхождения по п. 8, отличающаяся тем, что терапевтический эффект при введении представляет собой дозозависимый терапевтический эффект

при введении.

10. Быстродействующая композиция растительного происхождения по п. 9, отличающаяся тем, что дозозависимый терапевтический эффект при введении обеспечивается при концентрации дозы 1-500 мг/мл N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприловой кислоты.

11. Быстродействующая композиция растительного происхождения по п. 9, отличающаяся тем, что дозозависимый терапевтический эффект при введении N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприловой кислоты обеспечивается при дозе, равной от одно- до стократной дозы THC и/или CBD.

12. Быстродействующая композиция растительного происхождения, составленная для пероральной доставки, содержащая (i) растительное вещество с растворимостью в воде менее 0,1 мг/мл и (ii) N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприловую кислоту.

13. Композиция растительного происхождения, содержащая растительное вещество и N-ацилированную остатком жирной кислоты аминокислоту или ее соль.

14. Композиция растительного происхождения, содержащая растительное сырье и N-ацилированную остатком жирной кислоты аминокислоту или ее соль.

15. Композиция растительного происхождения по п. 13, отличающаяся тем, что растительное вещество получают из *Calophyllum brasiliense*, *Calophyllum caledonicum*, *Calophyllum inophyllum*, *Calophyllum soulattri*, *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-oshai*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis*, *Krameria triandra*, *Punica granatum*, *Viburnum plicatum*, *Nicotiana tabacum*, *Duboisia hopwoodii*, *Asclepias syriaca*, *Curcuma longa*, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* and/or *Acer spp* или их экстракта.

16. Композиция растительного происхождения по п. 13 отличающаяся тем, что растительное вещество получают из конопли.

17. Композиция растительного происхождения по п. 13

отличающаяся тем, что растительное вещество получают из *Cannabis sativa*, *Cannabis ruderalis* или *Cannabis indica*.

18. Композиция растительного происхождения по п. 13, содержащая экстракт конопли.

19. Композиция растительного происхождения по п. 13, содержащая каннабиноиды.

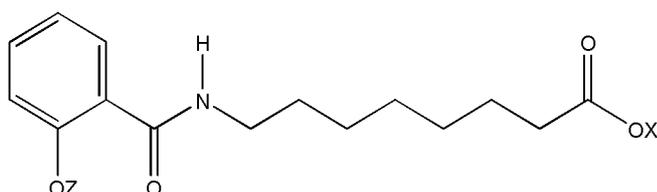
20. Композиция растительного происхождения по п. 13, содержащая Δ^9 -тетрагидроканнабинол (THC) и каннабидиол (CBD), каннабигерол (CBG), каннабихромен (CBC), каннабинол (CBN), каннабинодиол (CBDL), каннабициклом (CBL), каннабиварин (CBV), тетрагидроканнабиварин (THCV), каннабидиварин (CBDV), каннабихромеварин (CBCV), каннабигероварин (CBGV), метилэфир каннабигерола (CBGM), каннабиноловую кислоту, каннабидиоловую кислоту (CBDA), пропил-замещенный вариант каннабинола (CBNV), каннабитриол (CBO), тетрагидроканнабиноловую кислоту (THCA), тетрагидроканнабивариновую кислоту (THCVA) и/или их смеси.

21. Композиция растительного происхождения по п. 13, содержащая соединения флавоноидов, терпены или терпеноиды.

22. Композиция растительного происхождения по п. 13, отличающаяся тем, что *N*-ацилированная остатком жирной кислоты аминокислота включает одно или более из Соединений I-XXXV (Фиг. 3) или Соединений a-r (Фиг. 4).

23. Композиция растительного происхождения по п. 13, отличающаяся тем, что *N*-ацилированная остатком жирной кислоты аминокислота включает моносодий-*N*-салицилоил-8-аминокаприлат, динатрий-*N*-салицилоил-8-аминокаприлат или *N*-(салицилоил)-8-аминокаприловую кислоту.

24. Композиция растительного происхождения по п. 13, отличающийся тем, что *N*-ацилированная остатком жирной кислоты аминокислота или ее соль содержит



где X и Z независимо представляют собой H, одновалентный катион, катион двухвалентного металла или органический катион.

25. Композиция растительного происхождения по п. 24, отличающаяся тем, что одновалентный катион представляет собой натрий или калий.

26. Композиция растительного происхождения по п. 24, отличающаяся тем, что катион металла представляет собой кальций или магний.

27. Композиция растительного происхождения по п. 24, отличающаяся тем, что органический катион представляет собой аммоний или тетраметиламмоний.

28. Композиция растительного происхождения по п. 24, где X представляет собой H.

29. Композиция растительного происхождения по п. 24, где X представляет собой одновалентный катион, включающий натрий или калий.

30. Композиция растительного происхождения по п. 24, где X представляет собой катион двухвалентного металла, включающий кальций или магний.

31. Композиция растительного происхождения по п. 24, где X представляет собой органический катион, включающий аммоний или тетраметиламмоний.

32. Композиция растительного происхождения по п. 24, где Z представляет собой H.

33. Композиция растительного происхождения по п. 24, где Z представляет собой одновалентный катион, включающий натрий или калий.

34. Композиция растительного происхождения по п. 24, где Z представляет собой двухвалентный катион, включающий кальций или магний.

35. Композиция растительного происхождения по п. 24, где X представляет собой H и Z представляет собой H.

36. Композиция растительного происхождения по п. 24, где X представляет собой H и Z представляет собой натрий.

37. Композиция растительного происхождения по п. 24, где X представляет собой натрий и Z представляет собой натрий.

38. Композиция растительного происхождения по п. 13, отличающийся тем, что *N*-ацилированная остатком жирной кислоты аминокислота или ее соль обеспечивает терапевтический эффект при введении.

39. Композиция растительного происхождения по п. 38, отличающаяся тем, что терапевтический эффект при введении представляет собой дозозависимый терапевтический эффект при введении.

40. Композиция растительного происхождения по п. 39, отличающийся тем, что дозозависимый терапевтический эффект при введении обеспечивается при дозе, равной 100–200 мг.

41. Композиция растительного происхождения по п. 39, отличающаяся тем, что дозозависимый терапевтический эффект при введении обеспечивается при концентрации дозы 1–500 мг/мл *N*-ацилированной остатком жирной кислоты аминокислоты или ее соли.

42. Композиция растительного происхождения по п. 39, отличающаяся тем, что дозозависимый терапевтический эффект при введении *N*-ацилированной остатком жирной кислоты аминокислоты или ее соли обеспечивается при дозе, равной от одно- до стократной дозы растительного вещества.

43. Композиция растительного происхождения по п. 38, отличающаяся тем, что терапевтический эффект при введении включает одно или более из усиленного всасывания измеряемого компонента растительного вещества, повышенной биодоступности измеряемого компонента растительного вещества, более быстрое начало действия измеряемого компонента растительного вещества, более высокие максимальные концентрации измеряемого компонента растительного вещества, более быстрое время достижения максимальных концентраций измеряемого компонента растительного вещества, повышенной субъективной терапевтической эффективности, повышенной объективной терапевтической эффективности, улучшенного вкуса и улучшенного ощущения во рту по сравнению с контрольной композицией без *N*-ацилированной остатком жирной кислоты аминокислоты.

44. Композиция растительного происхождения по п. 13, отличающаяся тем, что композиция растительного происхождения

представляет собой лекарственную композицию.

45. Композиция растительного происхождения по п. 13, отличающаяся тем, что композиция растительного происхождения представляет собой пищевую добавку.

46. Композиция растительного происхождения по п. 13, содержащая растительное сырье.

47. Композиция растительного происхождения по п. 13, содержащая поверхностно-активное вещество, детергент, азон, пирролидон, гликоль или желчную соль.

48. Композиция растительного происхождения по п. 13, содержащая терапевтически эффективное количество растительного вещества.

49. Композиция растительного происхождения по п. 48, отличающаяся тем, что терапевтически эффективное количество растительного вещества равно концентрации дозы от 1 мг/мл до 50 мг/мл.

50. Композиция растительного происхождения по п. 48, отличающаяся тем, что терапевтически эффективное количество растительного вещества составляет от одного до сто раз меньшего, чем доза *N*-ацилированной остатком жирной кислоты аминокислоты или ее соли.

51. Композиция растительного происхождения по п. 48, отличающаяся тем, что терапевтически эффективное количество лечит симптом приобретенного гипотиреоза, острого гастрита, зависимости, ADHD, агорафобии, СПИДа, СПИД-ассоциированной анорексии, алкоголизма, заболевания Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (ALS), анкилозов, тревожного расстройства, артрита, синдрома Аспергера, астмы, атеросклероза, аутизма, аутоиммунных заболеваний, бактериальных инфекций, биполярного расстройства, потери костной массы, заболеваний крови, травмы головного мозга/инсульта, кахексии, рака, синдрома запястного канала, церебрального паралича, цервикального компрессионного синдрома, шейно-плечевого синдрома, синдрома хронической усталости, хронической боли, кластерной головной боли, конъюнктивита, болезни Крона, муковисцидоза, депрессии, дерматита, диабета, дистонии, расстройства пищевого поведения,

экземы, эпилепсии, лихорадки, фибромиалгии, гриппа, грибковой инфекции, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, глаукомы, глиомы, болезни Грейвса, болезни сердца, гепатита, герпеса, болезни Гентингтона, гипертонии, импотенции, недержания мочи, детской смертности, воспаления, воспалительных заболеваний кишечника (IBD), бессонницы, фиброза печени, коровьего бешенства, менопаузы, нарушений обмена веществ, мигрени головных болей, морской болезни, MRSA, рассеянного склероза (MS), мышечной дистрофии, поражений слизистой оболочки, синдрома ногтей-надколенника, тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией рака, нейровоспаления, никотиновой зависимости, ожирения, обсессивно-компульсивного расстройства (OCD), боли, панкреатита, панического расстройства, болезни Паркинсона, пародонтоза, периферической невропатии, фантомных болей в ампутированных конечностях, аллергии на сумах укореняющийся, предменструального синдрома (PMS), проксимальной миотонической миопатии, посттравматического стрессового расстройства (PTSD), псориаза, болезни Рейно, синдрома беспокойных ног, шизофрении, склеродермии, септического шока, опоясывающего лишая (герпеса зостера), серповидно-клеточной анемии, судорог, апноэ во сне, расстройств сна, травм позвоночника, стресса, заикания, расстройства височно-нижнечелюстного сустава (TMJ), головных болей напряжения, шума в ушах, синдрома Туретта, травматических воспоминаний, синдрома истощения и синдрома отмены.

52. Композиция растительного происхождения по п. 13, содержащая витамины или минералы.

53. Композиция растительного происхождения по п. 13, содержащая витамины и минералы.

54. Композиция растительного происхождения по п. 52 или 53, отличающаяся тем, что витамины выбирают из одного или более из витамина А, витамина В1, витамина В6, витамина В12, витамина С, витамина D, витамина Е или витамина К.

55. Композиция растительного происхождения по п. 52 или 53, отличающаяся тем, что минералы выбирают из одного или более из кальция, хрома, иода, железа, магния, селена или цинка.

56. Препарат для перорального применения, содержащий

композицию растительного происхождения по п. 13.

57. Препарат для перорального применения по п. 56, отличающийся тем, что препарат для перорального применения является глотаемым или жевательным.

58. Препарат для перорального применения по п. 56, отличающийся тем, что препарат для перорального применения представляет собой жидкость или твердое вещество.

59. Препарат для перорального применения по п. 56, отличающийся тем, что препарат для перорального применения представляет собой раствор, суспензию или спрей.

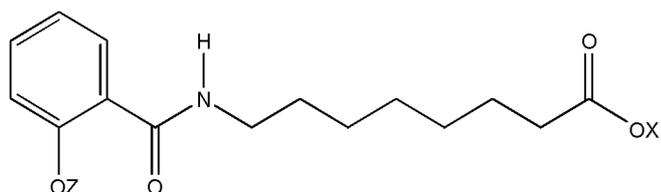
60. Препарат для перорального применения по п. 56, отличающийся тем, что препарат для перорального применения представляет собой таблетку, капсулу или саше.

61. Препарат для перорального применения по п. 56, отличающийся тем, что препарат для перорального применения является ароматизированным.

62. Способ получения препарата для перорального применения конопли, имеющего более быстрое начало действия, включающий прибавление усилителя всасывания к препарату конопли для перорального применения и, при этом препарат конопли для перорального применения имеет более быстрое начало действия, чем препарат конопли для перорального применения без усилителя всасывания.

63. Способ по п. 62, отличающийся тем, что усилитель всасывания представляет собой *N*-ацилированную остатком жирной кислоты аминокислоту или ее соль.

64. Способ по п. 62, отличающийся тем, что *N*-ацилированная остатком жирной кислоты аминокислота или ее соль содержит



где X и Z независимо представляют собой H, одновалентный катион, катион двухвалентного металла или органический катион.

65. Способ по п. 62, отличающийся тем, что *N*-ацилированную

остатком жирной кислоты аминокислоту выбирают из моноватрий-*N*-салицилоил-8-аминокаприлата, динатрий-*N*-салицилоил-8-аминокаприлата и *N*-(салицилоил)-8-аминокаприловой кислоты.

66. Способ по п. 62, отличающийся тем, что усилитель всасывания в количестве от одного до ста раз превышает количество конопли.

67. Способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества композиции по п. 13 субъекту, тем самым оказывая лечебный эффект на субъект, нуждающийся в этом.

68. Способ по п. 67, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество обеспечивает эффективное количество, профилактическое лечение и/или терапевтическое лечение.

69. Способ по п. 67, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество композиции содержит *N*-ацилированную остатком жирной кислоты аминокислоту или ее соль, в дозе, равной от одной до стократной дозы растительного вещества.

70. Способ уменьшения или устранения одного или более симптомов заболевания или расстройства у человека,

причем указанный способ включает доставку терапевтически эффективного количества композиции по п. 13 субъекту, тем самым уменьшая или устраняя один или более симптомов заболевания или расстройства, и

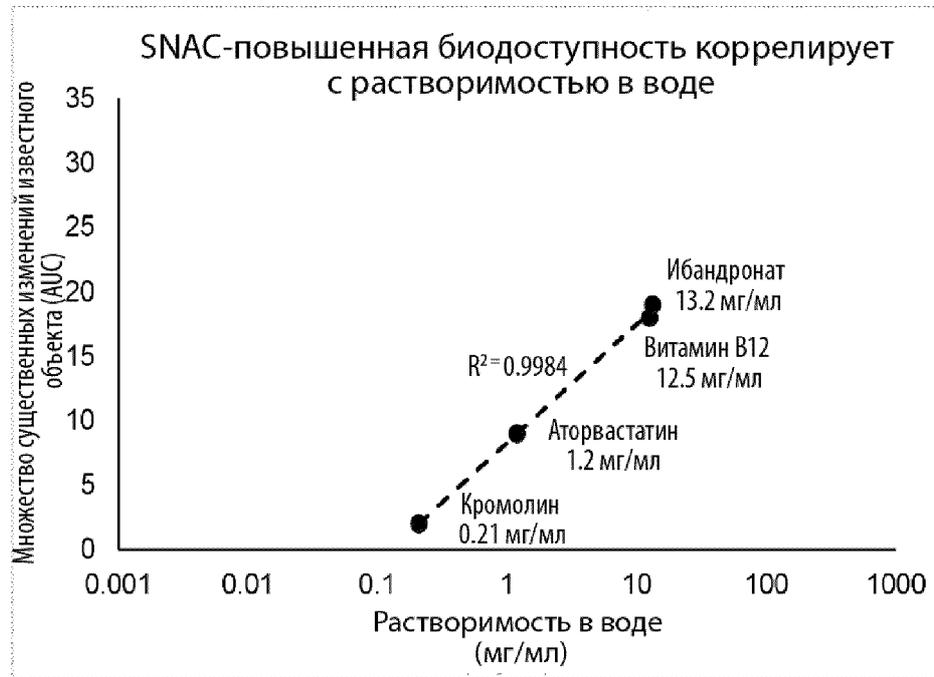
при этом указанное заболевание или расстройство представляет собой приобретенный гипотиреоз, острый гастрит, зависимость, ADHD, агорафию, СПИД, СПИД-ассоциированную анорексию, алкоголизм, заболевание Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (ALS), анкилозы, тревожное расстройство, артрит, синдром Аспергера, астму, атеросклероз, аутизм, аутоиммунные заболевания, бактериальные инфекции, биполярное расстройство, потерю костной массы, заболевания крови, травму головного мозга/инсульт, кахексию, рак, синдром запястного канала, церебральный паралич, цервикальный компрессионный синдром, шейно-плечевой синдром, синдром хронической усталости, хроническую боль, кластерную головную боль, конъюнктивит, болезнь Крона, муковисцидоз, депрессию, дерматит, диабет,

дистония, расстройства пищевого поведения, экзема, эпилепсию, лихорадку, фибромиалгию, грипп, грибковую инфекцию, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, глаукому, глиому, болезнь Грейвса, болезнь сердца, гепатит, герпес, болезнь Гентингтона, гипертония, импотенцию, недержание мочи, детскую смертность, воспаление, воспалительные заболевания кишечника (IBD), бессонницу, фиброз печени, коровье бешенство, менопаузу, нарушения обмена веществ, мигрень, морскую болезнь, MRSA, рассеянный склероз (MS), мышечную дистрофию, поражение слизистой оболочки, синдром ногтей-надколенника, тошноту и рвоту, связанные с химиотерапией рака, нейровоспаление, никотиновую зависимость, ожирение, обсессивно-компульсивное расстройство (OCD), остеопороз, остеопению, боль, панкреатит, паническое расстройство, болезнь Паркинсона, пародонтоз, периферическую невропатию, фантомные боли в ампутированных конечностях, аллергию на сумах укореняющийся, предменструальный синдром (PMS), проксимальную миотоническую миопатию, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), псориаз, болезнь Рейно, синдром беспокойных ног, шизофрению, склеродермию, септический шок, опоясывающий лишай (герпес зостер), серповидно-клеточную анемию, судороги, апноэ во сне, расстройства сна, травмы позвоночника, стресс, заикание, расстройство височно-нижнечелюстного сустава (TMJ), головные боли напряжения, шум в ушах, синдром Туретта, травматические воспоминания, синдром истощения или синдром отмены.

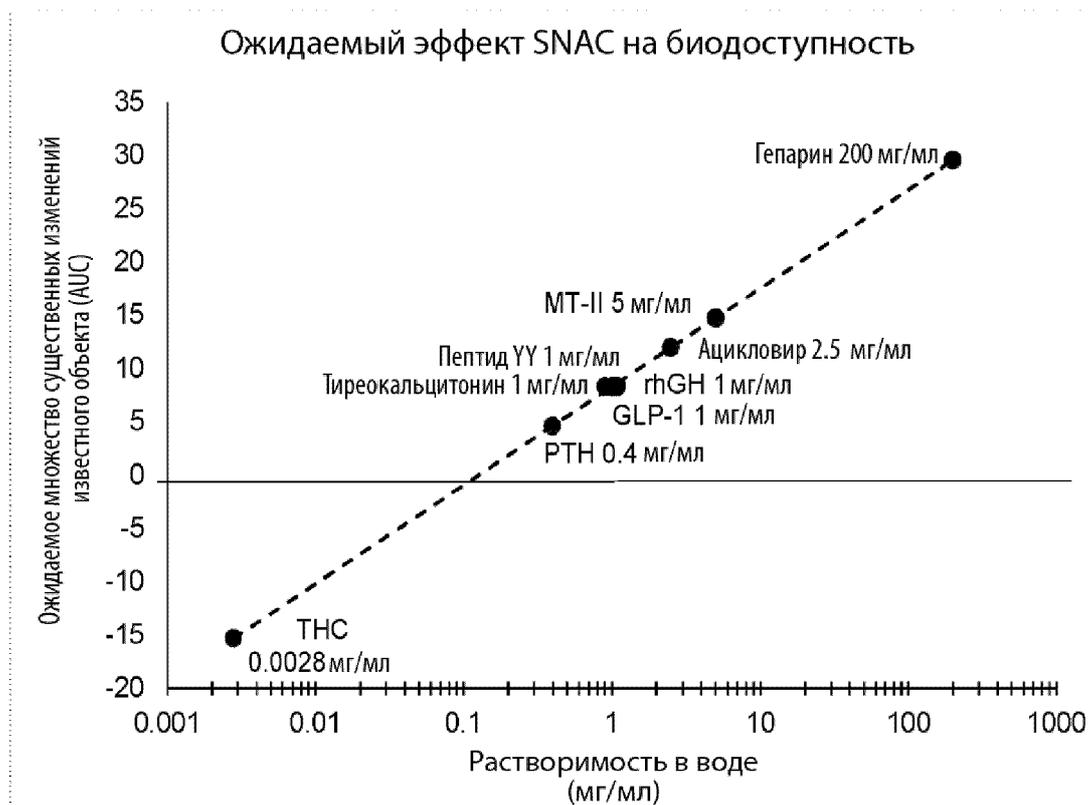
71. Способ по п. 70, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество композиции содержит *N*-ацилированную остатком жирной кислоты аминокислоту или ее соль в дозе, равной от одной до стократной дозы растительного вещества.

По доверенности

Фиг. 1А



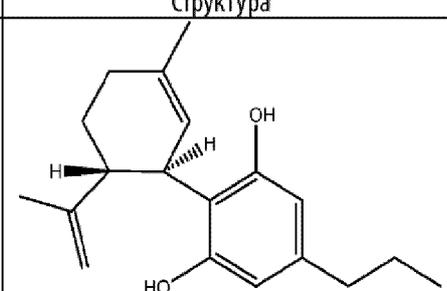
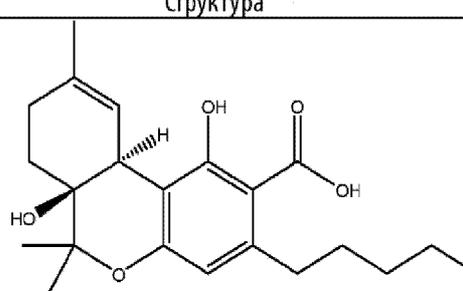
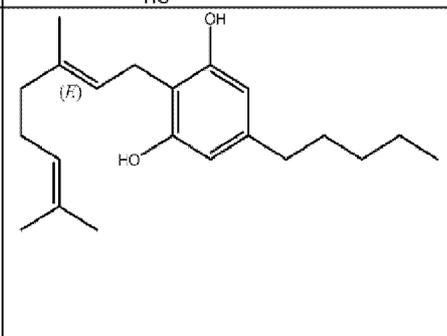
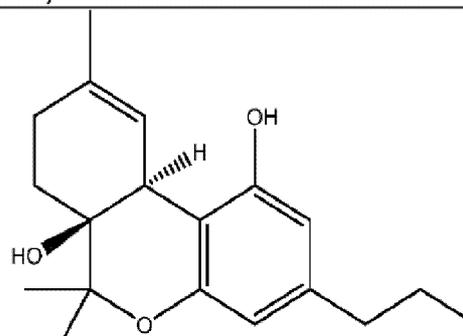
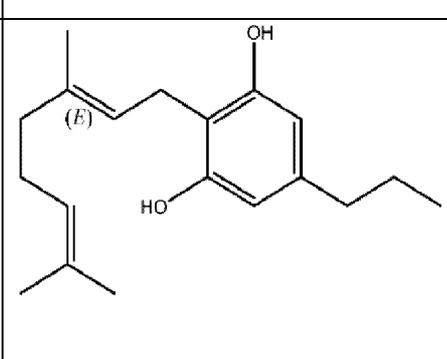
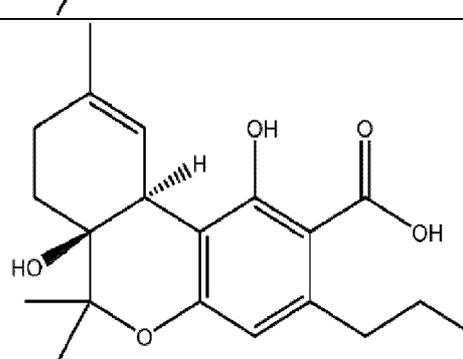
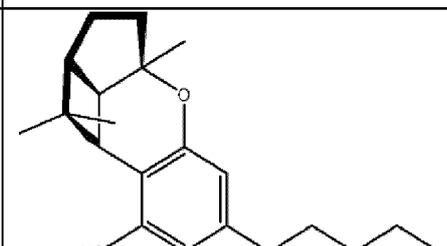
Фиг. 1В



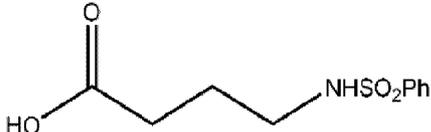
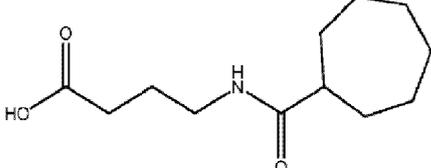
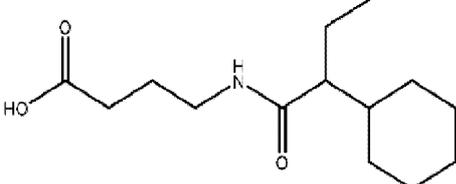
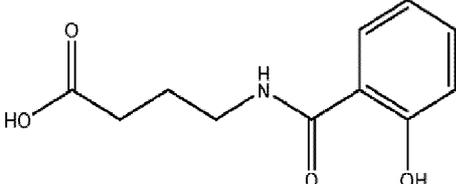
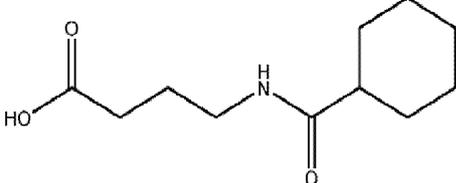
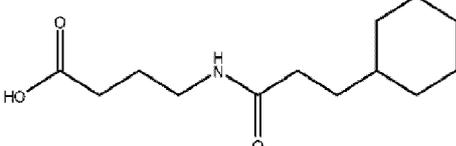
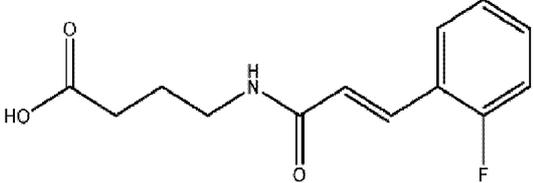
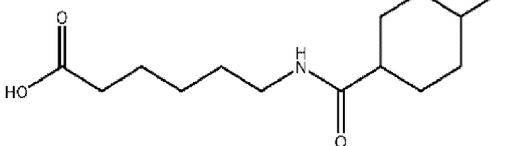
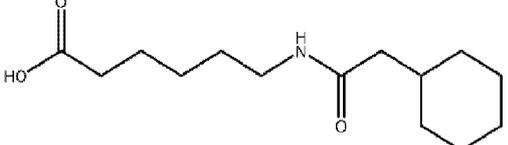
Фиг. 2

Название	Структура	Название	Структура
CBC		CBN	
CBCV		CBNV	
CBD		CBO	
CBDA		THC	

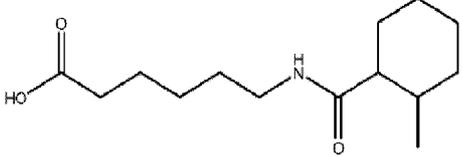
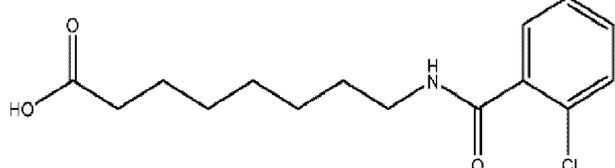
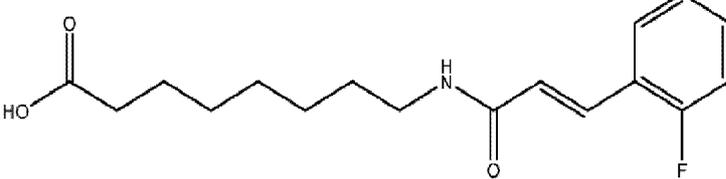
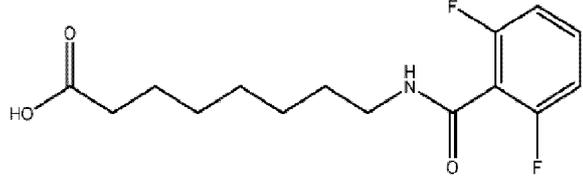
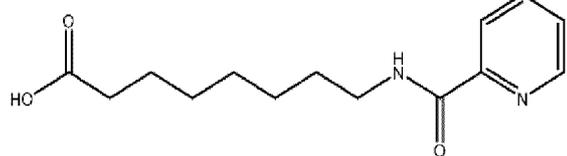
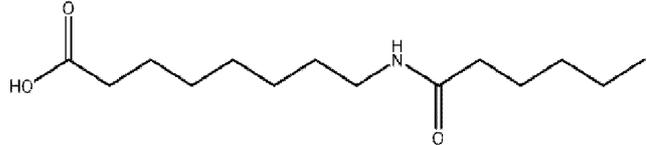
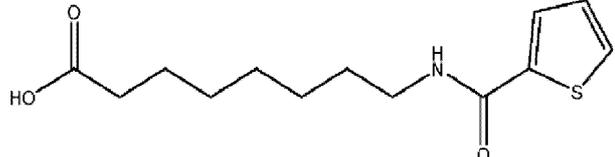
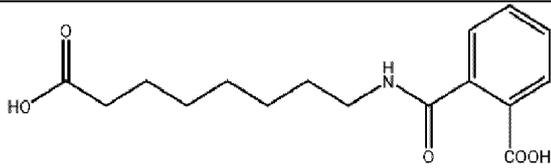
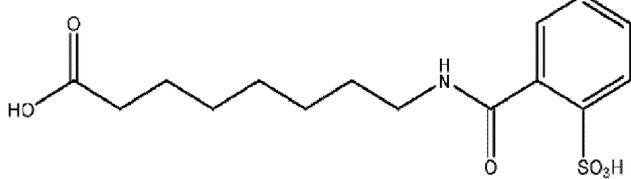
Фиг. 2 продолж.

Название	Структура	Название	Структура
CBDV		THCA	
CBG		THCV	
CBGV		THCVA	
CBL			

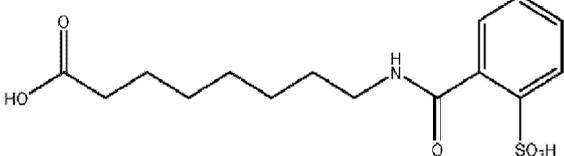
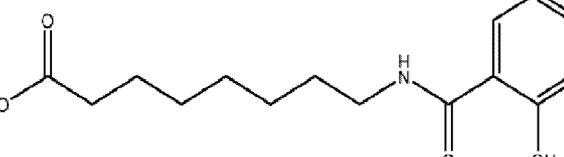
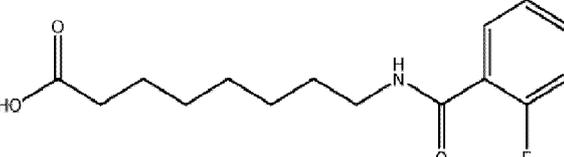
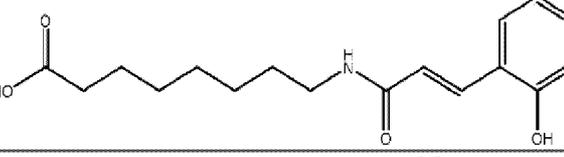
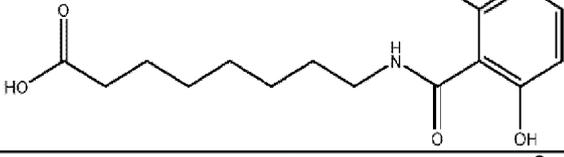
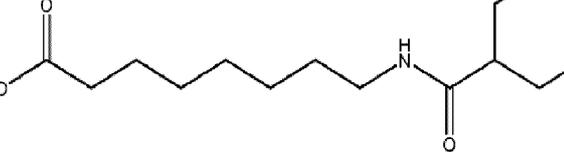
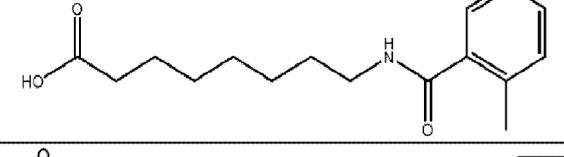
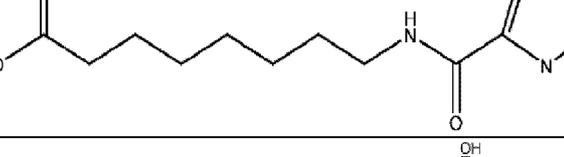
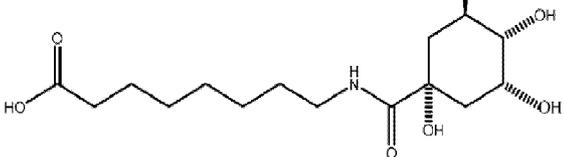
Фиг. 3

№	Структура
I	
II	
III	
IV	
V	
VI	
VII	
VIII	
IX	

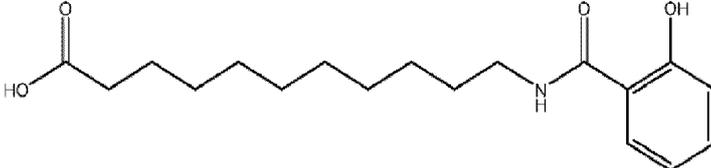
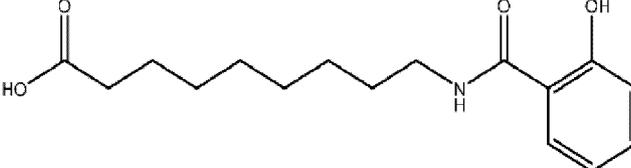
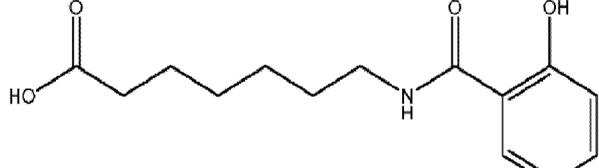
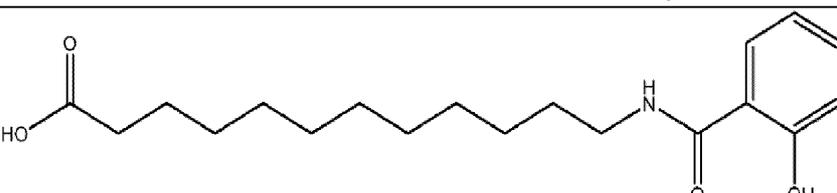
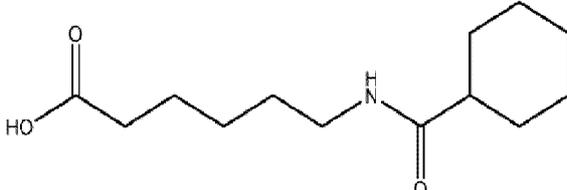
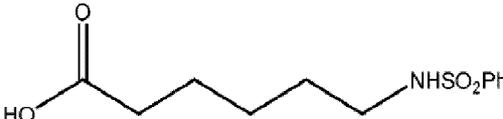
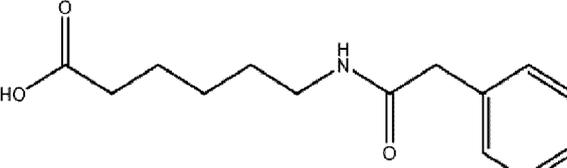
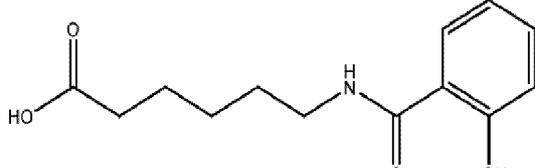
Фиг. 3 продолж.

№	Структура
X	
XI	
XII	
XIII	
XIV	
XV	
XVI	
XVII	
XVIII	

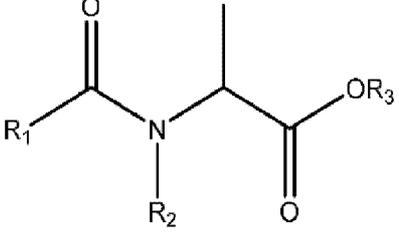
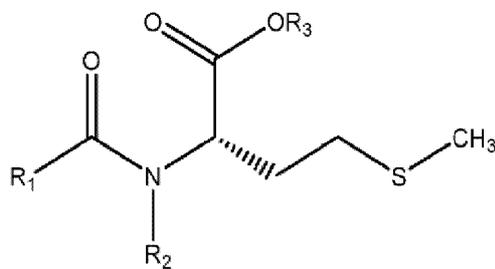
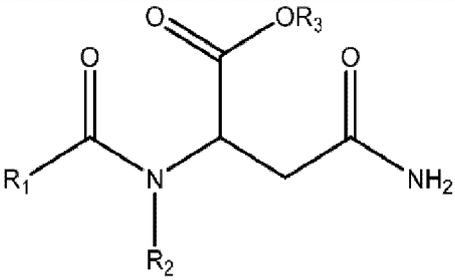
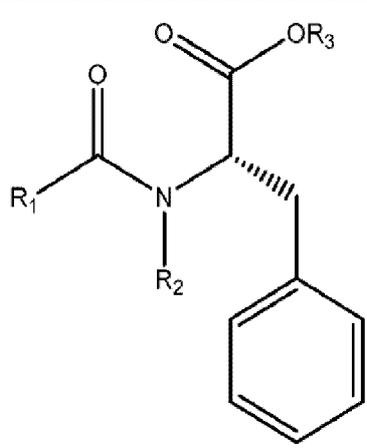
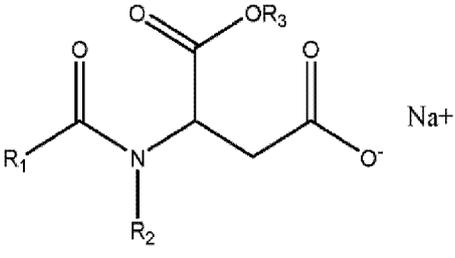
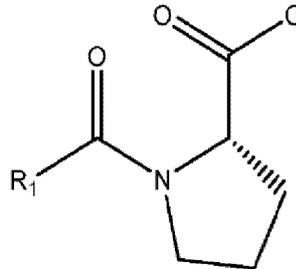
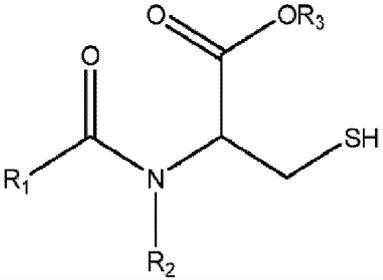
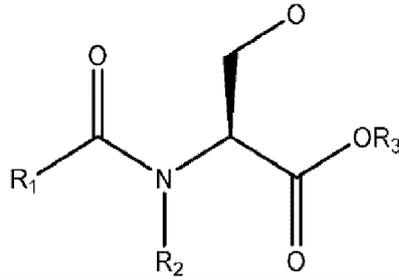
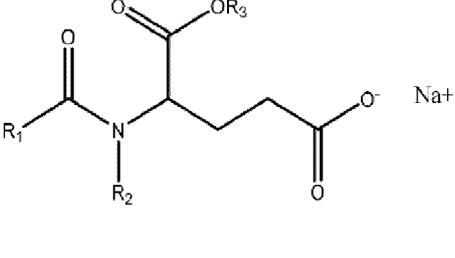
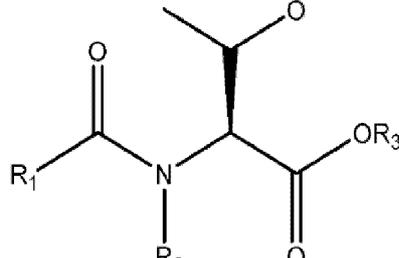
Фиг. 3 продолж.

№	Структура
XVIII	
XIX	
XX	
XXI	
XXII	
XXIII	
XXIV	
XXV	
XXVI	

Фиг. 3 продолж.

№	Структура
XXVII	
XXVIII	
XXIX	
XXX	
XXXI	
XXXII	
XXXIII	
XXXIV	
XXXV	

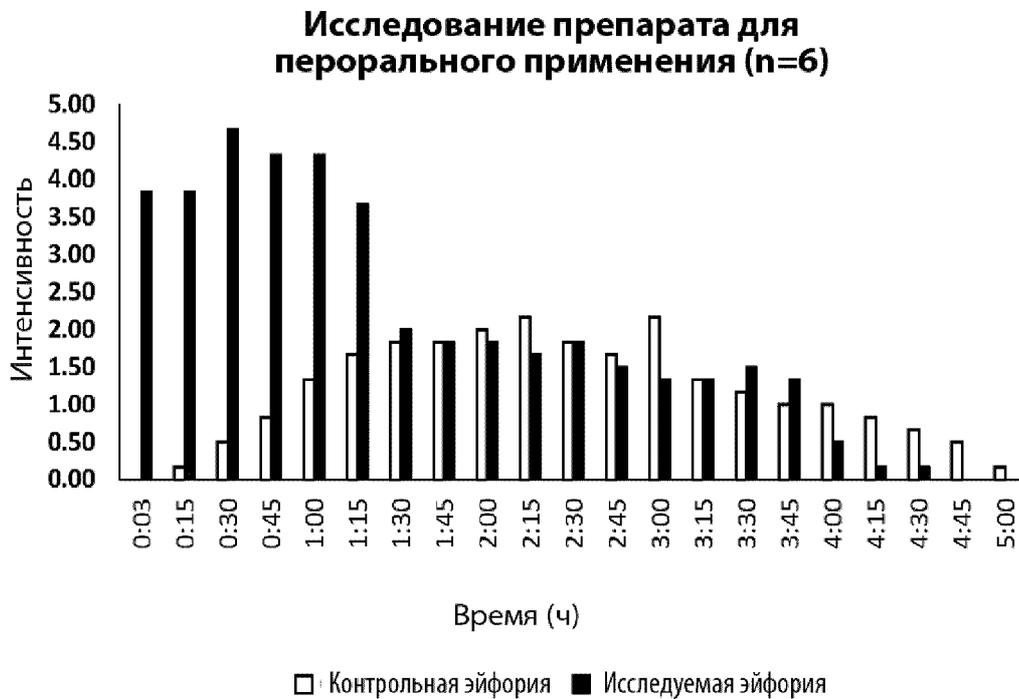
Фиг. 4

№	Структура	№	Структура
a		j	
b		k	
c		l	
d		m	
e		n	

Фиг. 4 продолж.

№	Структура	№	Структура
f		o	
g		p	
h		q	
i		r	

Фиг. 5А



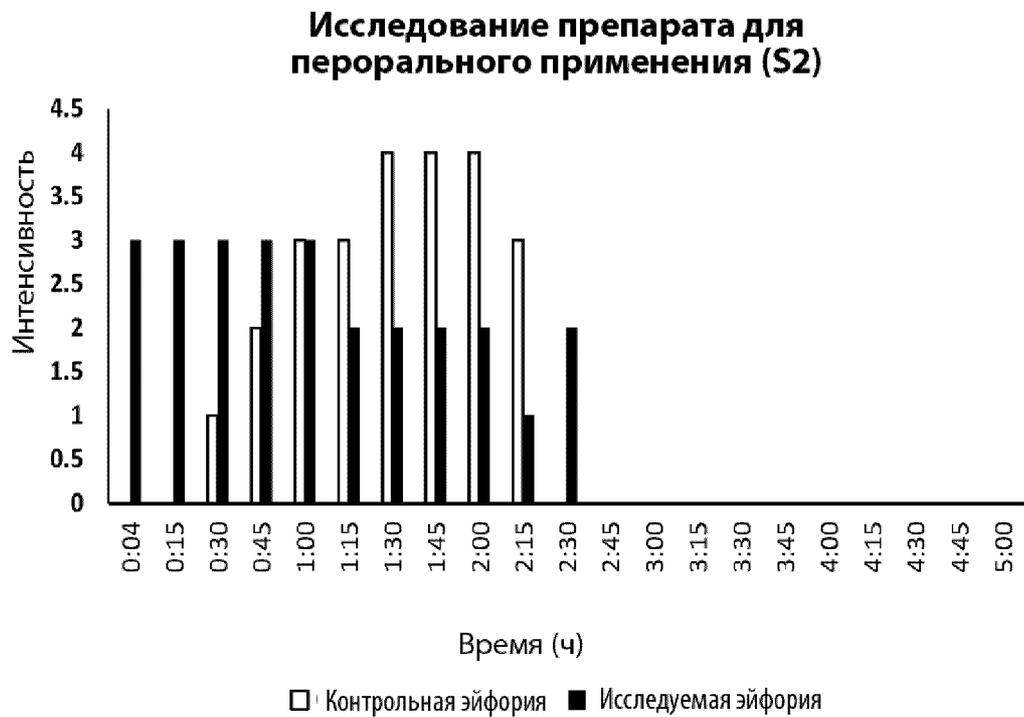
Фиг. 5В



Фиг. 6А



Фиг. 6В



Фиг. 6С



Фиг. 6D



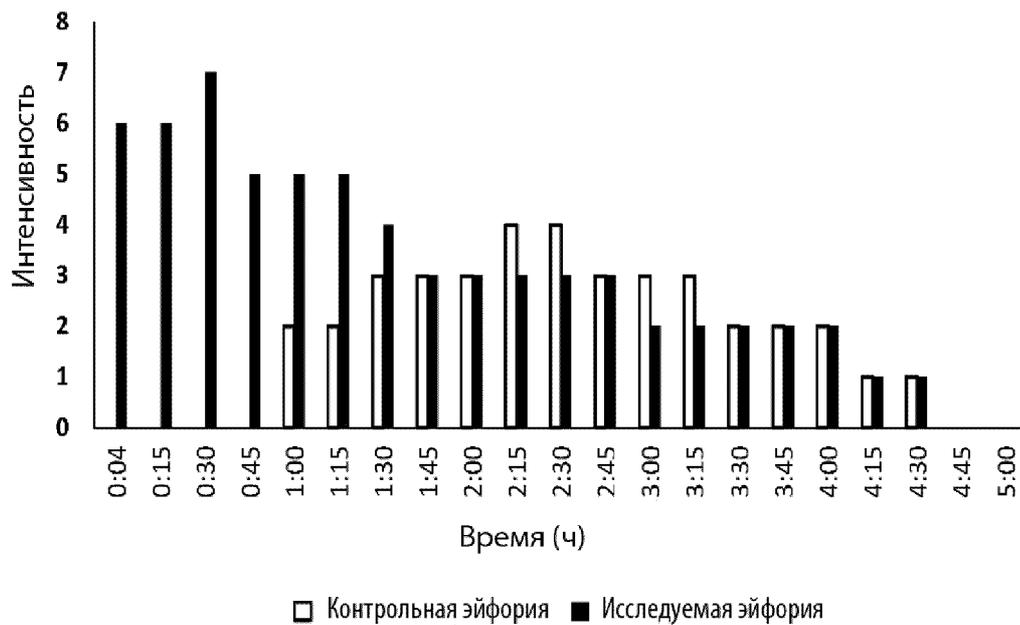
Фиг. 6Е

Исследование препарата для перорального применения (S5)

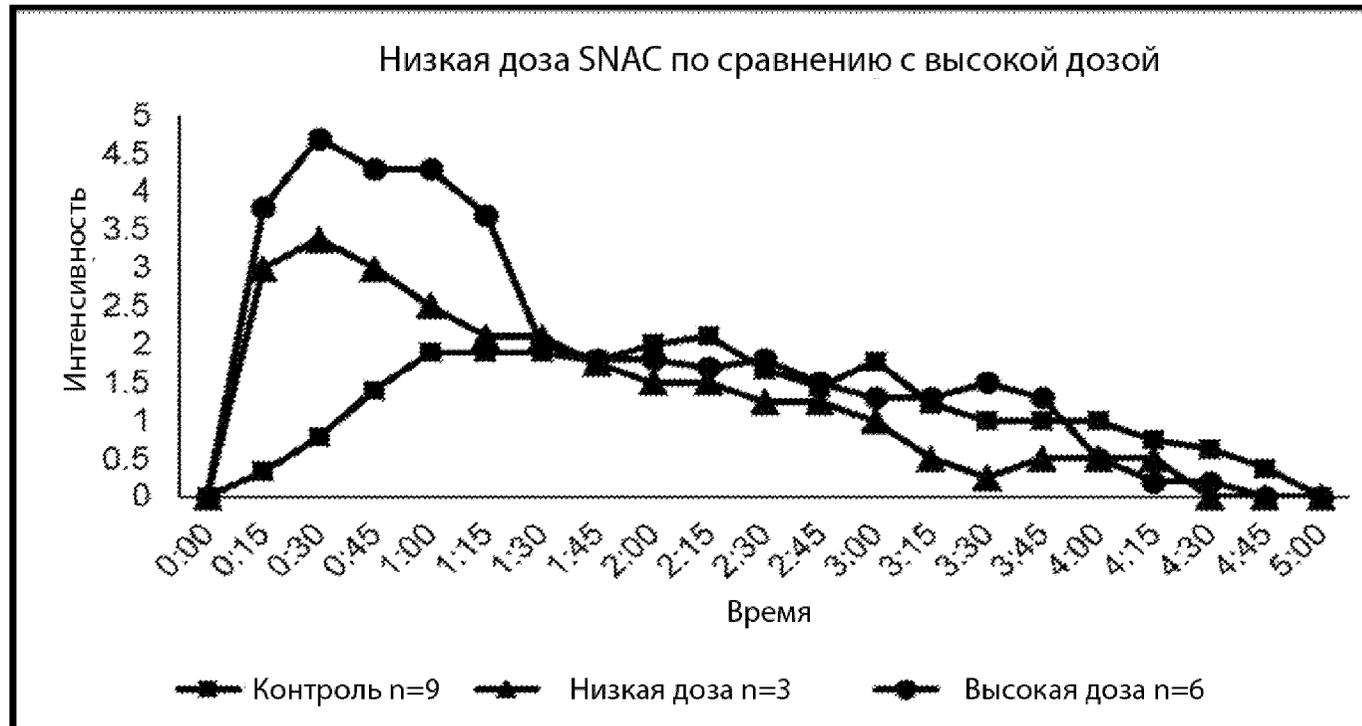


Фиг. 6F

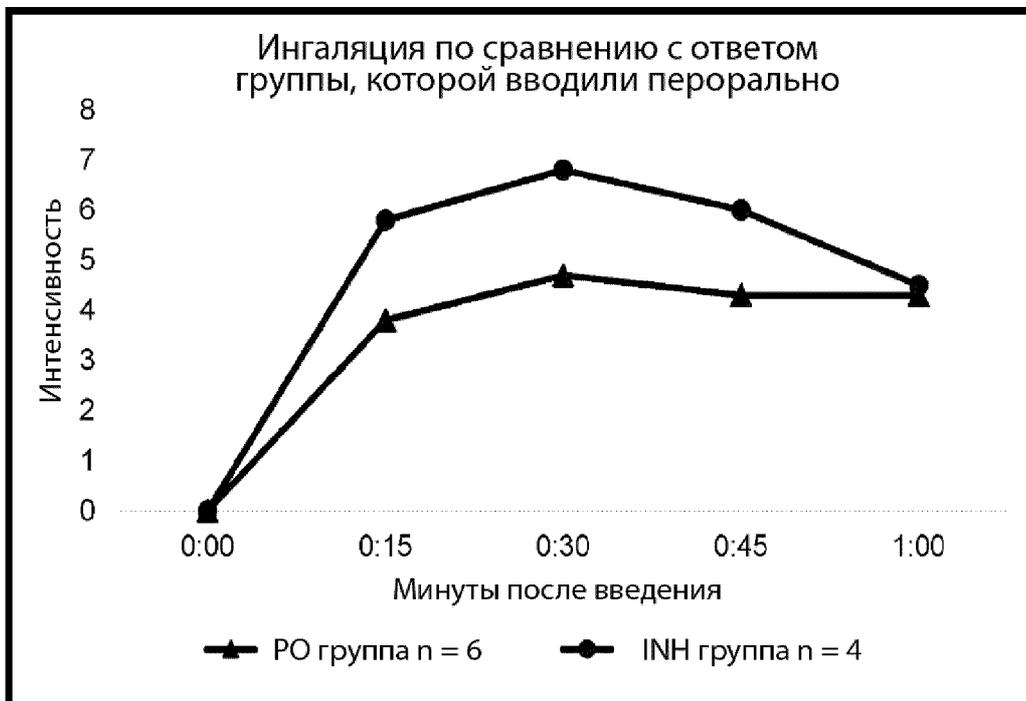
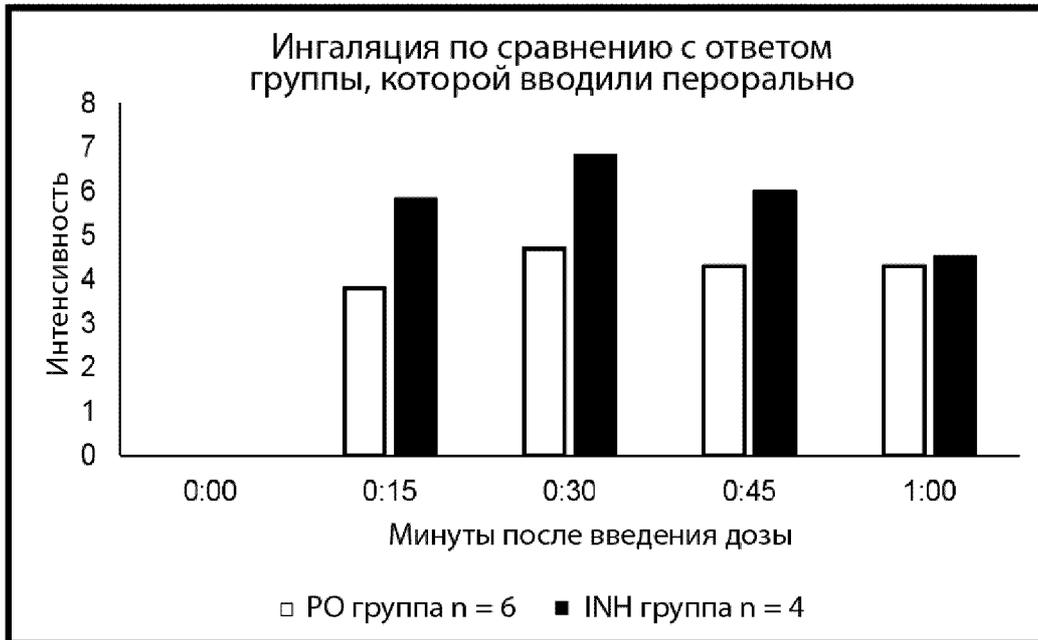
Исследование препарата для перорального применения (S6)



Фиг. 7



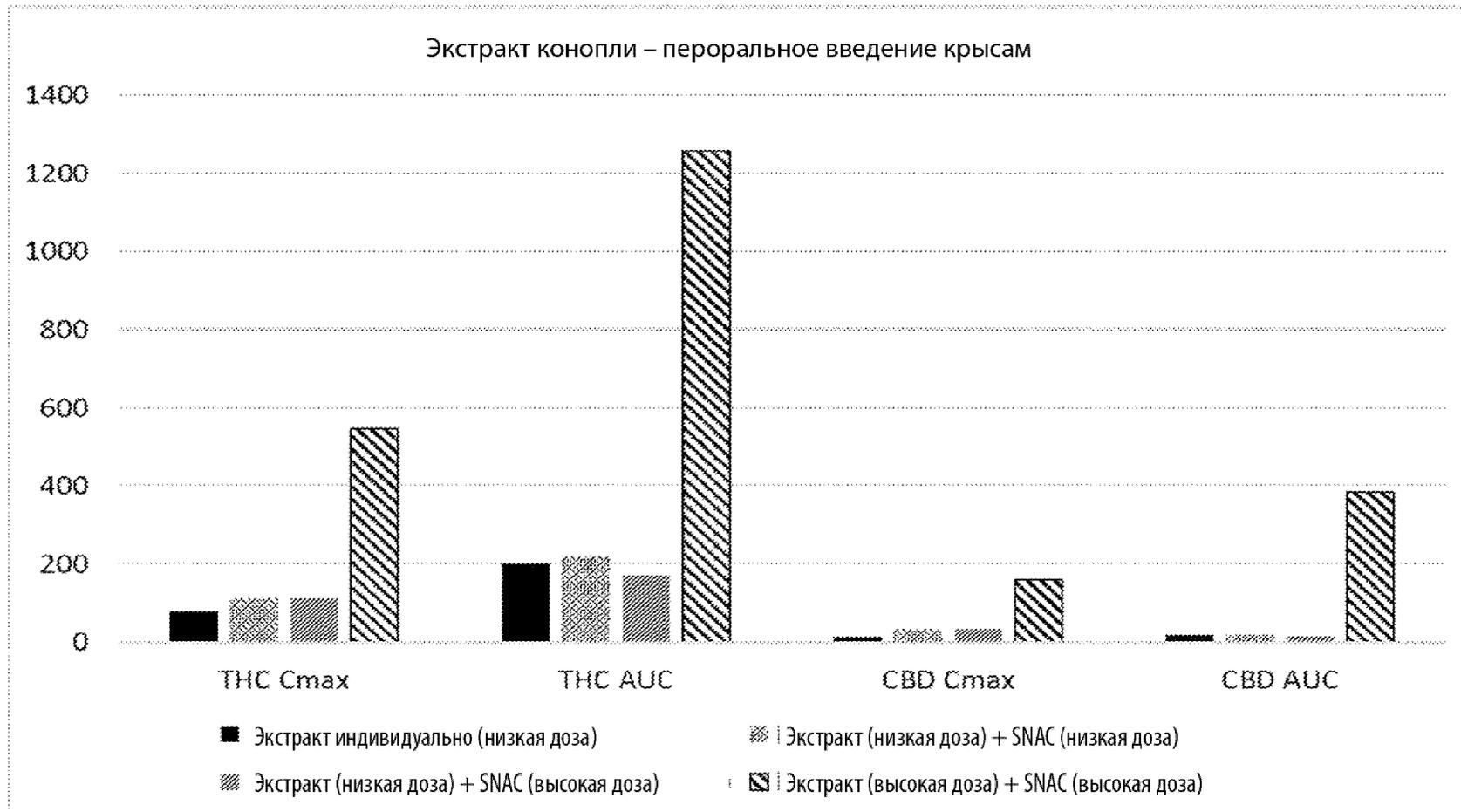
Фиг. 8



Фиг. 9

Доза THC/CBD (мг/кг)	Доза SNAC (мг/кг)	THC				CBD			
		T _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{0-Tlast} (ч*нг/мл)	По сравнению с коноплей индивидуально C _{max} (AUC)	T _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{0-Tlast} (ч*нг/мл)	По сравнению с коноплей индивидуально C _{max} (AUC)
12.5/12.5	0	1.00	79.13	200.3	НД	1.00	11.23	17.29	НД
12.5/12.5	250	1.00	112.57	218.45	1.4 (1.1)	0.50	32.9	16.11	2.9 (0.93)
12.5/12.5	500	1.00	111.5	170.64	1.4 (0.85)	1.00	31.7	13.17	2.8 (0.79)
25/25	500	2.00	546.17	1256.49	6.9 (6.3)	0.25	159.3	382.14	14.2 (22.1)

Фиг. 10



Фиг. 11

