# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- (43) Дата публикации заявки 2020.02.17
- (22) Дата подачи заявки 2018.03.23

(51) Int. Cl. A61K 31/01 (2006.01) A61K 31/015 (2006.01) A61K 31/045 (2006.01)

# (54) СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ

ведомство

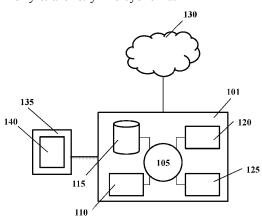
- (31) 62/479,091; 62/506,475; 62/632,965
- (32) 2017.03.30; 2017.05.15; 2018.02.20
- (33) US
- (86) PCT/US2018/024061
- (87) WO 2018/183115 2018.10.04
- **(71)** Заявитель:
  - ОХАЙ ЭНЕРДЖЕТИКС ПиБиСи (US)
- (72) Изобретатель:

Клейдон Уильям (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Раскрытые в настоящей заявке композиции, способы и наборы могут быть приготовлены в виде пищевой добавки или биологически активной добавки. Раскрытая в настоящей заявке композиция может предоставлять питательные вещества или соединения, которые в противном случае не могут предоставляться в достаточных количествах при обычной диете и которые могут способствовать физическому и эмоциональному благополучию субъекта.



# СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/479901, поданной 30 марта 2017 г., предварительной заявке на патент США № 62/506,475, поданной 15 мая 2017 г., и предварительной заявке на патент США № 62/632965, поданной 20 февраля 2018 года, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Терпеноиды представляют собой соединения, которые могут оказывать благоприятное воздействие на субъекта, если принимаются в качестве пищевой добавки или биологически активной добавки. Терпеноиды могут быть полезны для здоровья, физического благополучия и/или эмоционального благополучия субъекта.

[0003] Терпеноиды можно использовать для лечения или уменьшения симптомов ряда классов расстройств, таких как противовоспалительные расстройства, психические расстройства и расстройства сна. При производстве композиции, содержащей терпеноиды, в качестве побочного продукта могут образовываться соединения, образующиеся при распаде терпеноидов. Соединения, образующиеся при распаде терпеноидов, могут иметь небольшую пользу, не оказывать никакого эффекта или могут оказывать вредное воздействие на субъекта.

# СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к единичной дозе, содержащей: (i) смесь карбоксилированных каннабиноидов и декарбоксилированных каннабиноидов и (ii) один или более терпеноидов, причем массовое соотношение декарбоксилированных каннабиноидов к карбоксилированным каннабиноидам составляет более 0,5, и при этом единичная доза по существу не содержит соединений, образующихся при распаде терпеноидов. В некоторых вариантах осуществления единичная доза включает по меньшей мере 5 мг декарбоксилированных каннабиноидов. В некоторых вариантах осуществления декарбоксилированные каннабиноиды содержат  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинол.

[0005] В некоторых вариантах осуществления один или более терпеноидов выбирают из группы, состоящей из: мирцена, лимонена, линалоола, транс-оцимена, бета-пинена, альфа-пинена, бета-кариофиллена, дельта-3-карена, транс-гамма-бисаболена, транс-альфа-фарнезена, бета-фенхола, альфа-гумулена и гвайола. В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений, образующихся при распаде терпеноидов, выбирают из группы, состоящей из: гераниола, геранилизобутирата, п-цименена, п-цимена, п-мента-1,5,8-триена, карвона, 3-метил-6-(1-метилэтилиден)-2-циклогексен-1-она, 3-метил-6-(1-метилэтенил)-2-циклогексен-1-она, эукарвона, тимола, п-мента-1(7),8-диен-2-ола, периллилового спирта, камфена, бета-мирцена,

альфа-фелландрена, альфа-терпинена, гамма-терпинена, терпинолена, 4-гидрокси-2-метил-2-циклогексенона, п-цименена, о-цимена, 3-карен-2-она, 3-карен-5-она, 3-кареноксида, 3-карен-2,5-диона, транс-2-гидрокси-3-карен-5-она, тимола, карвакрола, 1,4-цинеола, эвкалиптола, 3-(1-метилэтил)-6-оксо-2-гептенала и 3,7-диметил-6-оксо-2-октеналя. В некоторых вариантах осуществления единичная доза дополнительно содержит следовое количество кислоты. В некоторых вариантах осуществления единичная доза дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0006] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбирают из группы, состоящей из: связующего вещества, наполнителя, пластификатора, лубриканта, пеногасителя, буферного агента, полимера, антиоксиданта, консерванта, хелатирующего агента, ароматизатора, красителя, отдушки, суспендирующего агента и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления единичную дозу составляют для перорального, местного, ингаляционного, внутривенного или внутримышечного введения. В некоторых вариантах осуществления единичная доза находится в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления единичная доза находится в жидкой форме. В некоторых вариантах осуществления единичная доза представляет собой таблетку, жевательную таблетку, капсулу, каплету, пилюлю, гранулу, эмульсию, гель, спрей, множество шариков, инкапсулированных в капсуле, порошок, суспензию, жидкость, полужидкость, полутвердое вещество, раствор, сироп или суспензию. В некоторых вариантах осуществления в единичной дозе сохраняется по меньшей мере 80% каннабиноидов после хранения в герметичном контейнере в течение 6 месяцев при температуре примерно 25°C и относительной влажности примерно 50%. В некоторых вариантах осуществления единичная доза упакована в контейнер, выбранный из группы, состоящей из пробирки, банки, коробки, флакона, пакета, лотка, барабана, бутыли, шприца и жестяной коробки. В некоторых вариантах осуществления набор содержит раскрытую в настоящем описании единичную дозу и инструкции по введению в пищевой добавки смеси карбоксилированных каннабиноидов декарбоксилированных каннабиноидов и одного или более терпеноидов нуждающемуся в этом субъекту.

[0007] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к набору для получения  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинола, содержащему: (i) кислоту, присутствующую в количестве, эффективном для превращения по меньшей мере 50% тетрагидроканнабиноловой кислоты в  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинол, (ii) реакционный сосуд, выполненный с возможностью содержать реакционную смесь, содержащую кислоту и тетрагидроканнабиноловую кислоту, и (iii) инструкции для проведения превращения с использованием кислоты. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит тетрагидроканнабиноловую кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой слабую кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота имеет рКа от примерно 3 до примерно 7.

[0008] В некоторых вариантах осуществления изобретения кислоту выбирают из группы, состоящей из молочной кислоты, лимонной кислоты, яблочной кислоты, уксусной кислоты, бензойной кислоты, аскорбиновой кислоты, винной кислоты и щавелевой кислоты.

[0009] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу введения в качестве пищевой добавки одного или более каннабиноидов и одного или более терпеноидов нуждающемуся в этом субъекту, причем способ включает введение субъекту единичной дозы, содержащей: смесь карбоксилированных каннабиноидов декарбоксилированных каннабиноидов и один или более терпеноидов, при этом массовое декарбоксилированных каннабиноидов карбоксилированным соотношение К каннабиноидам составляет более 0,5, причем единичная доза по существу не содержит соединений, образующихся при распаде терпеноидов. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от симптома, выбранного из группы, состоящей из: боли, стресса, тошноты, рвоты, бессонницы, тревоги и потери аппетита. В некоторых вариантах осуществления единичную дозу вводят перорально, местно, путем ингаляции, внутривенно или внутримышечно. В некоторых вариантах осуществления единичную дозу вводят по меньшей мере раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает мониторинг состояния или состояния здоровья субъекта после введения ему единичной дозы.

[0010] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу введения в качестве пищевой добавки одного или более каннабиноидов и одного или более терпеноидов нуждающемуся в этом субъекту, включающему введение субъекту раскрытой в настоящем описании единичной дозы. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает от симптома, выбранного из группы, состоящей из: боли, стресса, тошноты, рвоты, бессонницы, тревоги и потери аппетита. В некоторых вариантах осуществления единичную дозу вводят перорально, местно, путем ингаляции, внутривенно или внутримышечно. В некоторых вариантах осуществления единичная доза вводят по меньшей мере раз в сутки. Единичная доза может быть введена субъекту внутривенно до, во время или после хирургической процедуры (например, в пределах 1 минуты, 10 минут, 20 минут или 30 минут после операции).

[0011] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу получения декарбоксилированных каннабиноидов, включающему: (i) приведение в контакт растения каннабис (конопли) или его части с кислотой с образованием реакционной смеси в условиях, эффективных для превращения карбоксилированных каннабиноидов, присутствующих в растении каннабис, в декарбоксилированные каннабиноиды; и (ii) отделение растения каннабис или его части от декарбоксилированных каннабиноидов с получением таким образом декарбоксилированных каннабиноидов. В некоторых вариантах осуществления декарбоксилированные каннабиноиды содержат  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинол. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение декарбоксилированных каннабиноидов к карбоксилированным каннабиноидам в

реакционной смеси, полученной на этапе (ii), составляет более 0,1. В некоторых вариантах осуществления условия представляют собой температуру менее 300°С. В некоторых вариантах осуществления во время превращения карбоксилированных каннабиноидов в декарбоксилированные каннабиноиды не применяется внешний нагрев. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой слабую кислоту. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт включает замешивание, смешивание, перемешивание или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления отделение выбирают из группы, состоящей из: фильтрации, экстракции, центрифугирования, солюбилизации, концентрирования, промывки, электролиза, адсорбции, очистки, хроматографии, фракционирования, кристаллизации и их комбинации.

[0012] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей: (i) карбоксилированные каннабиноиды и декарбоксилированные каннабиноиды, (ii) один или более терпеноидов и (iii) кислоту, причем массовое соотношение декарбоксилированных каннабиноидов к карбоксилированным каннабиноиды составляет более 0,1, при этом кислота присутствует в количестве, эффективном для превращения по меньшей мере части карбоксилированных каннабиноидов в декарбоксилированные каннабиноиды. В некоторых вариантах осуществления карбоксилированные каннабиноиды включают тетрагидроканнабиноловую кислоту. В некоторых вариантах осуществления смесь содержит по меньшей мере 0,05 моль декарбоксилированных каннабиноидов. В некоторых вариантах осуществления декарбоксилированные каннабиноиды содержат  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинол. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинола к тетрагидроканнабиноловой кислоте составляет более примерно 0,1. В некоторых вариантах осуществления смесь по существу не содержит соединений, образующихся при распаде терпеноидов. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой органическую кислоту.

[0013] В одном из аспектов настоящее раскрытие относится к реакционному сосуду, содержащему раскрытую в настоящем описании смесь, причем реакционный сосуд выполнен с возможностью получения по меньшей мере 10 г декарбоксилированных каннабиноидов.

[0014] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу получения состава декарбоксилированных каннабиноидов, включающему: предоставление реакционного сосуда, содержащего смесь, которая содержит: карбоксилированные каннабиноиды и декарбоксилированные каннабиноиды, один или более терпеноидов и кислоту, причем массовое соотношение декарбоксилированных каннабиноидов к карбоксилированным каннабиноидам составляет более 0,1, и при этом кислота присутствует в количестве, эффективном для превращения по меньшей мере части каннабиноидов в декарбоксилированные каннабиноиды; карбоксилированных смешивание смеси с получением состава декарбоксилированных каннабиноидов. В некоторых вариантах осуществления состав декарбоксилированных каннабиноидов содержит по меньшей мере 5 мг декарбоксилированных каннабиноидов. В некоторых

вариантах осуществления состав декарбоксилированных каннабиноидов содержит  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинол. В некоторых вариантах осуществления один или более терпеноидов выбирают из группы, состоящей из: мирцена, лимонена, линалоола, трансоцимена, бета-пинена, альфа-пинена, бета-кариофиллена, дельта-3-карена, транс-гамма-бисаболена, транс-альфа-фарнезена, бета-фенхола, альфа-гумулена и гвайола. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой слабую кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота имеет pKa от примерно 3 до примерно 7. В некоторых вариантах осуществления кислоту выбирают из группы, состоящей из: молочной кислоты, лимонной кислоты, яблочной кислоты, уксусной кислоты, бензойной кислоты, аскорбиновой кислоты, винной кислоты и щавелевой кислоты.

[0015] В одном из аспектов настоящее изобретение относится к единичной дозе, содержащей: смесь карбоксилированных каннабиноидов и декарбоксилированных каннабиноидов и один или более терпеноидов, причем массовое соотношение декарбоксилированных каннабиноидов к карбоксилированным каннабиноидам составляет более 0,5, при этом единичная доза по существу не содержит соединений, образующихся при распаде терпеноидов, причем единичная доза по существу не содержит кислоты. В некоторых вариантах осуществления кислота представляет собой слабую кислоту. В некоторых вариантах осуществления кислота имеет рКа от примерно 3 до примерно 7. В некоторых вариантах осуществления кислоты выбирают из группы, состоящей из: молочной кислоты, лимонной кислоты, яблочной кислоты, уксусной кислоты, бензойной кислоты, аскорбиновой кислоты, винной кислоты и щавелевой кислоты.

[0016] Дополнительные аспекты и преимущества настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники из приведенного ниже подробного описания, в котором показаны и описаны только иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения. Как будет понятно, настоящее изобретение включает и другие различные варианты осуществления, и некоторые его детали допускают различные очевидные модификации без отступления от объема изобретения. Соответственно, чертежи и описание следует рассматривать как иллюстративные по своей природе, а не как ограничивающие.

# ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0017] Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящее описание посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент была специально и индивидуально указана как включенная посредством ссылки.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0018] Новые признаки изобретения в частности изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ настоящего изобретения возможно со ссылкой на приведенное ниже подробное описание, которое описывает иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы изобретения и которые сопровождаются чертежами (также упомянутыми как «фигура» и

«фиг.»), где:

[0019] На фиг.1 показана компьютерная система управления, запрограммированная или иным образом сконфигурированная для реализации способов, предусмотренных в настоящем описании.

# ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0020] Несмотря на то, что в настоящей заявке показаны и описаны различные варианты осуществления изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления предоставлены только в качестве примера. Специалисты в данной области техники могут осуществлять многочисленные вариации, изменения и замены без отступления от сути изобретения. Следует понимать, что могут быть использованы различные альтернативы описанных в настоящей заявке вариантов осуществления изобретения.

[0021] Используемый в настоящем описании термин «примерно», как правило, относится к допустимому диапазону ошибок для конкретного значения, определяемого специалистом в данной области техники, которое может частично зависеть от того, каким образом измерено или определено это значение. Например, «примерно» может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения. Альтернативно, «примерно» может означать диапазон до 20%, до 10%, до 5% или до 1% от заданного значения. Альтернативно, особенно в отношении биологических систем или процессов, этот термин может означать в пределах порядка величины, в пределах 5-кратной и в пределах 2-кратной величины.

[0022] Используемый в настоящем описании термин «субъект», как правило, относится к животному. Субъект может иметь или быть подозреваемым на наличие заболевания или недуга. Субъектом может быть млекопитающее. Неограничивающие примеры млекопитающих включают людей и животных, таких как мыши, обезьяны, собаки и кошки, включая трансгенных и нетрансгенных мышей. Способы, описанные в настоящем описании, могут быть полезны как для лечения человека, так и для применений в доклинических исследованиях и ветеринарных исследованиях. Субъект может быть млекопитающим. Субъект может быть человеком. Другие млекопитающие включают, без ограничения, высших обезьян, шимпанзе, орангутангов, обезьян; домашних животных (домашних питомцев), таких как собаки, кошки, морские свинки, хомяки, мыши, крысы, кролики и хорьки; одомашненных сельскохозяйственных животных, таких как коровы, буйволы, бизоны, лошади, ослы, свиньи, овцы и козы; или экзотических животных, обычно встречающихся в зоопарках, таких как медведь, львы, тигры, пантеры, слоны, бегемоты, носороги, жирафы, антилопы, ленивцы, газели, зебры, антилопы гну, луговые собачки, медведи коала, кенгуру, панды, гигантские панды, гиена, тюлени, морские львы и морские слоны.

[0023] Используемый в настоящем описании термин «вводить», как правило, относится к предоставлению субъекту композиции путем введения, включая, без ограничения, внутривенное, внутриартериальное, пероральное, парентеральное,

буккальное, местное, трансдермальное, ректальное, внутримышечное, подкожное, внутрикостное, трансмукозальное или внутрибрюшинное введение. Композицию можно вводить в виде суппозитория, такого как вагинальный или анальный суппозиторий. Могут быть использованы пероральные пути введения. Единичная доза может быть введена путем ингаляции.

[0024] Используемый в настоящем описании термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество», как правило, относится к количеству раскрытого в настоящем описании соединения, которое является достаточным для оказания воздействия на предполагаемое, заранее определенное или предписанное включая, без ограничения, лечение заболевания применение, или состояния. Терапевтически эффективное количество может меняться в зависимости от применения (например, in vitro или in vivo) или субъекта и состояния заболевания, подвергаемого лечению, например, веса и возраста субъекта, тяжести заболевания и способа введения. Термин также может применяться к дозе, которая индуцирует конкретный ответ в клетках-мишенях, например, уменьшение пролиферации или подавление активности белка-мишени. Конкретная доза может варьировать в зависимости от конкретного выбранного соединения, режима дозирования, которому необходимо следовать, от того, вводится ли оно в сочетании с другими соединениями, от времени введения, ткани, в которую оно вводится, и физической системы доставки, в которой оно находится.

[0025] Используемый в настоящем описании термин «выделенный», как правило, относится к получению вещества, лишенного, по меньшей мере, некоторых других компонентов, которые также могут присутствовать там, где вещество или подобное вещество встречается в природе или изначально получено. Так, например, выделенное вещество может быть получено с помощью методов очистки для обогащения его из исходной смеси. Обогащение может быть измерено в абсолютных единицах, таких как масса на объем раствора, или оно может быть измерено относительно второго, потенциально мешающего вещества, присутствующего в исходной смеси. Может быть использовано увеличение обогащения. Вещество также может быть представлено в выделенном состоянии в результате процесса искусственной сборки, такой как химический синтез.

[0026] Используемый в настоящем описании термин «по существу свободный» обычно относится к композиции, которая имеет менее чем примерно 25% (например, по массе), менее чем примерно 15%, менее чем примерно 10%, менее чем примерно 5%, менее чем примерно 1%, менее чем примерно 0,5%, менее чем 0,1% или даже менее указанного компонента. Такая композиция может не иметь детектируемого количества такого указанного компонента. Например, композиция, которая по существу не содержит слабой кислоты (например, кислоты с рКа не более примерно 10), может содержать менее примерно 1% слабой кислоты. Процент может быть определен как процент от общей композиции или процент от подгруппы композиции. Например, композиция, которая по существу не содержит слабой кислоты, может содержать менее 1% слабой кислоты в виде

процента от общей композиции или в виде процента от кислот, присутствующих в композиции. Проценты могут быть массовыми, молярными или объемными процентами. Присутствие или концентрация такого компонента может быть определена спектроскопически, например с помощью хроматографии или методом ядерного магнитного резонанса.

[0027] Используемый в настоящем описании термин «синергетический», как правило, относится к такому эффекту, при котором один или более эффектов комбинации композиций превышают один или более эффектов каждого отдельного компонента, или они могут превышать сумму одного или более эффектов каждого компонента в отдельности. Синергетический эффект может быть больше на 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100%, 110%, 120%, 150%, 200%, 250%, 350% или 500% относительно воздействия, оказываемого на субъекта одним из компонентов в отдельности или относительно аддитивных эффектов, оказываемых каждым из компонентов при индивидуальном введении. Эффект может быть любым из раскрытых в настоящем описании измеряемых эффектов.

[0028] Используемый в настоящем описании термин «растение каннабис», как правило, относится к растению, которое является частью рода цветковых растений семейства Cannabaceae, и может включать три вида или подвида: sativa, indica и ruderalis. Растение каннабис может содержать несколько различных частей, включая узел, стебель растения, веерообразный лист и цветок. Цветок растения каннабис может быть мужским или женским. Женский цветок может содержать цветок, пестик, колу, трихом и чашечку.

[0029] Используемый в настоящем описании термин «каннабиноид», как правило, относится к соединению каннабиноидов, которое выделено или идентифицировано в растении каннабис. Каннабиноидное соединение может оказывать воздействие на каннабиноидный рецептор в клетке. Каннабиноид может изменять физиологические процессы, включая изменение высвобождения нейротрансмиттеров в мозге, аппетит, болевые ощущения, настроение и память. Каннабиноидное соединение может иметь  $C_{21}$  терпенофенольное ядро.

[0030] Используемый в настоящем описании термин «карбоксилированный каннабиноид», как правило, относится к соединению, которое выделено или идентифицировано в растении кннабис и которое имеет фрагмент карбоновой кислоты (т.е. –СООН). Карбоксилированный каннабиноид может представлять собой тетрагидроканнабиноловую кислоту.

[0031] Используемый в настоящем описании термин «декарбоксилированный каннабиноид», как правило, относится к каннабиноидному соединению, которое ранее имело фрагмент карбоновой кислоты (например, карбоксилированный каннабиноид) и которое подверглось химической реакции такой, что оно больше не имеет фрагмента карбоновой кислоты. Декарбоксилированный каннабиноид может быть природным соединением и может присутствовать в растении каннабис. Декарбоксилированный каннабиноид может быть синтезирован или получен синтетическими способами.

Декарбоксилированный каннабиноид может представлять собой  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинол.

[0032] Используемый в настоявшем описании термин «терпеноид» обычно относится к органическому соединению, которое состоит из изопреновых звеньев, где каждое изопреновое звено имеет формулу  $C_5H_8$ . Изопреновые звенья могут быть соединены посредством ковалентных связей. Терпеноиды могут иметь формулу  $(C_5H_8)_n$ , где п представляет собой целое число, равное 1 или более, например 2, 3, 4, 5 или более. Терпеноид может представлять собой монотерпеноид  $(C_{10}$ скелет), сесквитерпеноид  $(C_{15}$ скелет), дитерпеноид  $(C_{20}$ скелет) или третерпеноид  $(C_{30}$ скелет). Терпеноиды могут оказывать благоприятное воздействие на субъекта и могут использоваться в качестве пищевой добавки или биологически активной добавки.

[0033] Используемый в настоящем описании термин «продукт распада терпеноида» обычно относится к органическому соединению, которое является продуктом реакции с участием терпеноида. Терпеноид может распадаться на множество фрагментов, причем каждый фрагмент можно рассматривать как продукт распада терпеноида. Продукт распада терпеноида может образовываться во время реакции, такой как нагревание, сжигание или при курении терпеноидного соединения или композиции, содержащей терпеноид. Продукт распада терпеноида может быть получен при нагревании до по меньшей мере примерно 50°C, 75°C, 100°C, 200°C, 300°C, 400°C, 500°C, 600°C, 700°C, 800°C, 900°C, 1000°C или более. Продукт распада терпеноида может не обладать полезными свойствами терпеноида, из которого он был получен.

[0034] Каннабиноидные соединения можно разделить на десять подклассов. Подклассы каннабиноидных соединений включают класс каннабигеролов, класс каннабихроменов, класс каннабидиолов, класс дельта—9—тетрагидроканнабинолов, класс дельта—8—тетрагидроканнабинолов, класс каннабициклолов, класс каннабинолов и каннабинодов.

[0035] Неограничивающие примеры каннабиноидных соединений класса каннабигеролов включают каннабигероловую кислоту (CBGA), монометиловый эфир каннабигероловой кислоты (CBGAM), каннабигерол (CBG), монометиловый эфир каннабигерола (CBGM), каннабигеровариновую кислоту (CBGVGov) и каннабигероварин (CBGVGov).

[0036] Неограничивающие примеры каннабиноидных соединений класса каннабихроменов включают каннабихроменовую кислоту (CBCA), каннабихромен (CBC), каннабихромевариновую кислоту (CBCVA) и каннабихромеварин (CBCV).

[0037] Неограничивающие примеры каннабиноидных соединений класса каннабидиолов включают каннабидиоловую кислоту (CBDA), каннабидиол (CBD), монометиловый эфир каннабидиола (CBDM), каннабидиол—С<sub>4</sub> (CBD—С<sub>4</sub>), каннабидивариновую кислоту (CBDVA), каннабидиварин (CBDV) и каннабидиоркол (CBD—С1).

[0038] Неограничивающие примеры каннабиноидных соединений класса дельта-9-

тетрагидроканнабинолов включают дельта—9—тетрагидроканнабиноловую кислоту A (THCA—A), дельта—9—тетрагидроканнабиноловую кислоту B (THCA—B), дельта—9—тетрагидроканнабиноловую кислоту— $C_4$  (THCA— $C_4$ ), дельта—9—тетрагидроканнабинол— $C_4$  (THC— $C_4$ ), дена—9—тетрагидроканнабивариновую кислоту (THCVA), дельта—9—тетрагидроканнабиварин (THCVA) дельта—9—тетрагидроканнабиорколовую кислоту (THCA— $C_1$ ), дельта—9—тетрагидроканнабиоркол (THC— $C_1$ ) и дельта—7—цис—изотетрагидроканнабиварин.

[0039] Неограничивающие примеры каннабиноидных соединений класса дельта—8—тетрагидроканнабинолов включают дельта—8—тетрагидроканнабиноловую кислоту ( $\Delta^8$ — THCA) и дельта—8—тетрагидроканнабинол ( $\Delta^8$ —THC).

[0040] Неограничивающие примеры каннабиноидных соединений класса каннабициклолов включают каннабициклоловую кислоту (CBLA), каннабициклол (CBL) и каннабицикловарин (CBLV).

[0041] Неограничивающие примеры каннабиноидных соединений класса каннабиэлсоинов включают каннабиэлсоевую кислоту А (СВЕА–А), каннабиэлсоевую кислоту В (СВЕА–В) и каннабиэлсоин (СВЕ).

[0042] Неограничивающие примеры каннабиноидных соединений класса каннабинолов и каннабинодиолов включают каннабиноловую кислоту (CBNA), каннабинол (CBN), метиловый эфир каннабинола (CBNM), каннабинол— $C_4$  (CBN— $C_4$ ), каннабиварин (CBV), каннабинол— $C_2$  (CBN— $C_2$ ), каннабиоркол (CBN— $C_1$ ), каннабинодиол (CBND) и каннабинодиварин (CBVD).

[0043] Неограничивающие примеры каннабиноидных соединений класса каннабитриолов включают каннабитриол (СВТ), 10-этокси-9-гидрокси-дельта-6а-тетрагидроканнабинол, 8,9-дигидрокси-дельта-6а-тетрагидроканнабинол, каннабитриолварин (СВТV) и этокси-каннабитриолварин (СВТVЕ).

[0044] Неограничивающие примеры каннабиноидных соединений класса разных (DCBF), каннабиноидов включают дегидроканнабифуран каннабифуран (CBF), каннабихроманон (CBT), 10-оксо-дельта-6а-(CBCN), каннабицитран тетрагидроканнабинол (ОТНС), дельта-9-цис-тетрагидроканнабинол (цис-ТНС), 3,4,5,6тетрагидро-7-гидрокси-альфа-альфа-2-триметил1-9-н-пропил-2,6-метано-2H-1бензоксоцин-5-метанол (ОН-изо-ННСV), каннабирипсол (CBR) и тригидрокси-дельта-9-тетрагидроканнабинол (триОН-ТНС).

[0045] Терпеноидные соединения, выделенные из эфирного масла растения каннабис, могут включать мирцен, лимонен, линалоол, транс-оцимен, бета-пинен, альфапинен, бета-кариофиллен, дельта-3-карен, транс-гамма-бисаболен, транс-альфафарнезен, бета-фенхол, бета-фелландрен, альфа-гумулен (альфа-кариофиллен), гуаджол, альфа-гуайен, альфа-эвдесмол, терпинолен, альфа-селинен, альфа-терпинеол, фенхон, камфен, цис-сабинен-гидрат, цис-оцимен, бета-эвдесмол, бета-селинен, альфа-трансбергамотен, гамма-эвдесмол, борнеол, цис-бета-фарнезен, гамма-куркумен, цис-гамма-бисаболен, альфа-туйен, эпи-альфа-бисаболол, ипсдиенол, альфа-иланген, бета-элемен,

альфа-цис-бергамотен, гамма-мууролен, альфа-кадинен, альфа-лонгипинен и оксид кариофиллена.

[0046] Из растения каннабис выделены азотсодержащие соединения. Алкалоиды спермидинового типа, выделенные из Cannabis sativa, могут включать каннабисативин и ангидроканнабисативин. Другие азотсодержащие соединения, выделенные из растения каннабис, включают, без ограничения, н-транс-ферулоилтирамин, н-п-кумароилтирамин, н-транс-каффеоилтирамин, гроссамид, каннабизин-А, каннабизин-В, каннабизин-С и каннабизин-D.

[0047] Флавоноиды являются соединениями, которые могут представлять собой вторичные метаболиты растений или грибов. Как правило, флавоноиды имеют  $C_{15}$ скелет. В растении каннабис идентифицированы флавоноиды, такие как апигенин, лютеолин, кемпферол, кверцетин, ориентин, витексин, каннфлавин A и канфлавин B.

[0048] Дополнительные соединения, выделенные из растения каннабис, включают ненасыщенные жирные кислоты и неканнабиноидные фенолы, включая, без ограничения, линолевую кислоту, альфа—линоленовую кислоту, олеиновую кислоту, каннабиспиран, изоканнабиспиран, каннабистильбен—I, каннабистильбен—II, каннитрен—1 и каннитрен—2.

# Композиции

[0049] Настоящее изобретение относится к единичной дозе композиции, которая может содержать смесь карбоксилированных каннабиноидов и декарбоксилированных каннабиноидов и один или более терпеноидов. Композиция может содержать декарбоксилированные каннабиноиды (например,  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинол) и карбоксилированные каннабиноиды (например, тетрагидроканнабиноловую кислоту).

Соотношение декарбоксилированных К карбоксилированным каннабиноидам в композиции может составлять по меньшей мере примерно 0,01:1, 0,05:1, 0,1:1, 0,5:1, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 20:1, 30:1, 40:1, 50:1, 60:1, 70:1, 80:1, 90:1, 100:1 или более. Соотношение декарбоксилированных каннабиноидов к карбоксилированным каннабиноидам также может быть описано в виде одного значения, равного по меньшей мере примерно 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 или более. Соотношение декарбоксилированных каннабиноидов к карбоксилированным каннабиноидам в композиции по настоящему изобретению или единичной дозе может отличаться от соотношения этих продуктов, выделенных непосредственно из природного источника. Например, при выделении из такого растение каннабис, природного источника, как соотношение каннабиноидов (например,  $\Delta^9$ декарбоксилированных тетрагидроканнабинола) карбоксилированным каннабиноидам (например, тетрагидроканнабиноловой кислоте) может составлять 0,05:1. После выполнения раскрытого в настоящем описании способа декарбоксилированных каннабиноидов (например, соотношение карбоксилированным (например, тетрагидроканнабинола) К каннабиноидам тетрагидроканнабиноловой кислоте) может составлять 1:1, 2:1, 5:1 или выше.

[0051] Любой из компонентов, описанных в настоящем описании, включая  $\Delta^9$ 

[0052] Доза по настоящему изобретению, которая может представлять собой единичную дозу, может составлять более примерно 1 миллиграмма (мг), 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг или 100 мг каннабиноидного соединения. Доза композиции по настоящему изобретению, которая может представлять собой единичную дозу, может составлять примерно 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг или 100 мг каннабиноидного соединения. Доза композиции по настоящему изобретению, которая может представлять собой единичную дозу, может составлять менее примерно 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг, 10 мг, 11 мг, 12 мг, 13 мг, 14 мг, 15 мг, 16 мг, 17 мг, 18 мг, 19 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг или 100 мг каннабиноидного соединения.

[0053] Единичная доза  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинола может составлять по меньшей мере примерно 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг или 1000 мг. Единичная доза  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинола может составлять от примерно 1 до примерно 20 мг, от 3 до примерно 15, от 5 до примерно 10 мг. Доза  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинола может составлять по меньшей мере примерно 0,001 моля (моль)  $\Delta 9$ —тетрагидроканнабинола, 0,005 моля, 0,01 моля, 0,015 моля, 0,02 моля, 0,03 моля, 0,04 моля, 0,05 моля, 0,06 моля, 0,07 моля, 0,08 моля, 0,09 моля 0,1 моля, 0,2 моля, 0,3 моля, 0,4 моля, 0,5 моля или более.

[0054] Единичная доза может содержать по меньшей мере примерно 10 миллиграмм (мг), 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 950 мг или 1000 мг тетрагидроканнабиноловой кислоты.

[0055] Единичная доза может содержать по меньшей мере примерно  $10\,\mathrm{mr}$ ,  $20\,\mathrm{mr}$ ,  $30\,\mathrm{mr}$ ,  $40\,\mathrm{mr}$ ,  $50\,\mathrm{mr}$ ,  $60\,\mathrm{mr}$ ,  $70\,\mathrm{mr}$ ,  $80\,\mathrm{mr}$ ,  $90\,\mathrm{mr}$ ,  $100\,\mathrm{mr}$ ,  $150\,\mathrm{mr}$ ,  $200\,\mathrm{mr}$ ,  $250\,\mathrm{mr}$ ,  $300\,\mathrm{mr}$ ,  $350\,\mathrm{mr}$ ,  $400\,\mathrm{mr}$ ,  $450\,\mathrm{mr}$ ,  $500\,\mathrm{mr}$ ,  $550\,\mathrm{mr}$ ,  $600\,\mathrm{mr}$ ,  $650\,\mathrm{mr}$ ,  $700\,\mathrm{mr}$ ,  $750\,\mathrm{mr}$ ,  $800\,\mathrm{mr}$ ,  $850\,\mathrm{mr}$ ,  $900\,\mathrm{mr}$ ,  $950\,\mathrm{mr}$  или  $1000\,\mathrm{mr}$  терпеноида.

[0056] Единичная доза может по существу не содержать соединения, образующегося при распаде терпеноида. Единичная доза может содержать менее примерно 1000 мг, 900 мг, 800 мг, 700 мг, 600 мг, 500 мг, 400 мг, 300 мг, 200 мг, 100 мг, 50 мг, 40 мг, 30 мг, 20 мг или 10 мг соединения, образующегося при распаде терпеноида. Единичная доза может содержать менее примерно 1000 мг, 900 мг, 800 мг, 700 мг, 600 мг, 500 мг, 400 мг, 300 мг, 200 мг, 100 мг, 50 мг, 40 мг, 30 мг, 20 мг или 10 мг нескольких

соединений, образующихся при распаде терпеноида. Единичная доза может содержать менее примерно 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,1% или 0,01% по массе соединения, образующегося при распаде терпеноида. Единичная доза может содержать менее примерно 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,1% или 0,01% по объему соединения, образующегося при распаде терпеноида. Единичная доза может содержать не более 1000 мг, 900 мг, 800 мг, 700 мг, 600 мг, 500 мг, 400 мг, 300 мг, 200 мг, 100 мг, 50 мг, 40 мг, 30 мг, 20 мг или 10 мг соединения, образующегося при распаде терпеноида.

[0057] Единичная доза может по существу не содержать кислоту, причем кислота может быть использована для превращения карбоксилированного каннабиноида в декарбоксилированный каннабиноид. Единичная доза может содержать менее примерно 1000 мг, 900 мг, 800 мг, 700 мг, 600 мг, 500 мг, 400 мг, 300 мг, 200 мг, 100 мг, 50 мг, 40 мг, 30 мг, 20 мг или 10 мг кислоты. Единичная доза может содержать менее примерно 1000 мг, 900 мг, 800 мг, 700 мг, 600 мг, 500 мг, 400 мг, 300 мг, 200 мг, 100 мг, 50 мг, 40 мг, 30 мг, 20 мг или 10 мг нескольких кислот. Единичная доза может содержать менее примерно 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,1% или 0,01% по массе кислоты. Единичная доза может содержать менее примерно 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,1% или 0,01% по объему кислоты. Единичная доза может содержать не более 1000 мг, 900 мг, 800 мг, 700 мг, 600 мг, 500 мг, 400 мг, 300 мг, 200 мг, 100 мг, 50 мг, 40 мг, 30 мг, 20 мг или 10 мг кислоты.

[0058] Единичная доза композиции по настоящему изобретению может обеспечивать определенную концентрацию или содержание в крови, плазме крови или содержание в крови по истечении заданного периода времени соединения, находящегося в композиции. Единичная доза композиции может обеспечить содержание в крови, которое можно измерить в образце крови, образце плазмы крови, образце мочи, мазке слюны, дыхания субъекта или других образцах жидкостей организма.

[0059] Единичная доза каннабиноида может обеспечивать концентрацию каннабиноида в крови, равную по меньшей мере примерно 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,5, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 300, 400, 500 нанограмм на миллилитр (нг/мл) или более. Альтернативно, единичная доза каннабиноида может обеспечивать концентрацию каннабиноида в крови не более примерно 500, 400, 300, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 или 0,5 нг/мл. Единичная доза каннабиноида может обеспечивать концентрацию каннабиноида в крови, равную по меньшей мере примерно 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 нг/мл или выше. Единичная доза каннабиноида может обеспечивать концентрацию каннабиноида в крови от 10 до 200 нг/мл, от 50 до 190 нг/мл или от 90 до 170 нг/мл.

[0060] Суточная доза каннабиноида может обеспечивать концентрацию каннабиноида в крови, равную по меньшей мере примерно 0,5 нг/мл, 0,75 нг/мл, 1 нг/мл, 1,25 нг/мл, 1,5 нг/мл, 1,75 нг/мл, 2 нг/мл, 2,5 нг/мл, 3 нг/мл, 4 нг/мл, 5 нг/мл, 10 нг/мл, 20 нг/мл, 30 нг/мл, 40 нг/мл, 50 нг/мл, 60 нг/мл, 70 нг/мл, 80 нг/мл, 90 нг/мл, 100 нг/мл, 110 нг/мл, 120 нг/мл, 130 нг/мл, 140 нг/мл, 150 нг/мл, 160 нг/мл, 170 нг/мл, 180 нг/мл, 190

нг/мл, 200 нг/мл, 300 нг/мл, 400 нг/мл, 500 нг/мл или выше. Единичная доза каннабиноида может обеспечить концентрацию каннабиноида в крови от 10 до 200 нг/мл, от 50 до 190 нг/мл или от 90 до 170 нг/мл.

[0061] Уровни каннабиноида в крови могут достигать пика примерно через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 или 20 минут после введения первой дозы каннабиноида. Уровни каннабиноида в крови могут оставаться на детектируем уровне в течение примерно 1 минуты, 2 минут, 5 минут, 10 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 18 часов, 24 часов или 36 часов после введения последней дозы каннабиноида.

[0062] Композиция по настоящему изобретению может быть использована в комбинированной терапии. Комбинированную терапию можно вводить в режиме комбинированного лечения. Режим комбинированного лечения может включать схемы лечения, в которых введение раскрытого в настоящем описании соединения или его фармацевтически приемлемой соли, начинается до, во время или после лечения вторым агентом и может продолжаться в течение любого периода времени в процессе лечения вторым агентом или после прекращения лечения вторым агентом. Второй агент, используемый в комбинации, можно вводить одновременно или в другое время, отличное от времени лечения первым агентом, и/или в течение более короткого или более длинного интервала во время лечения первым агентом.

[0063] Композиция по настоящему изобретению может содержать два или более соединений. Композиция может содержать два или более соединений по настоящему изобретению.

[0064] Композицию по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с опиоидом. После введения субъекту опиоид может воздействовать на опиоидный рецептор. Комбинация композиции по настоящему изобретению и опиоида может оказывать синергетическое действие на субъекта. Комбинированная терапия может приводить к возникновению меньшего количества побочных эффектов и уменьшению их тяжести по сравнению с введением соединения или композиции в виде единичного агента.

[0065] Композицию по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с химиотерапевтическим агентом (например, паклитакселом, доцетакселом, бортезомибом, доксорубицином, гемцитабином или цисплатином) или химиотерапевтическим лечением. Химиотерапевтический агент или лечение может представлять собой лучевую терапию, гормональную терапию, таргетную терапию или цитотоксический агент. При использовании в комбинации с химиотерапевтическим лечением композиция И химиотерапевтическое лечение могут обеспечивать синергетический эффект.

[0066] Комбинированная композиция может быть приготовлена для достижения заданного, требуемого или заранее определенного молярного или массового соотношения между двумя или более соединениями композиции. Молярное соотношение можно регулировать с учетом биодоступности, поглощения и метаболической обработки одного

или более компонентов комбинированной композиции. Например, если биодоступность компонента является низкой, то молярное количество этого компонента в комбинированной композиции может быть увеличено относительно других компонентов. Молярное или массовое соотношение в кровотоке может быть достигнуто в течение примерно 0,1, 0,5, 0,75, 1, 3, 5 или 10, 12, 24 или 48 часов после введения. Молярное или массовое соотношение в кровотоке может сохраняться в течение периода времени, равного или превышающего примерно 0,1, 1, 2, 5, 10, 12, 18, 24, 36, 48, 72 или 96 часов.

#### Формы дозирования

[0067] Композиции, раскрытые в настоящем описании, могут быть приготовлены в виде различных дозированных форм. Это может быть пероральная дозированная форма. Композицию можно использовать перорально, такую как, например, в форме таблетки, капсулы, пилюли, гранулы, эмульсии, геля, множества шариков, инкапсулированных в капсуле, порошка, суспензии, жидкости, полужидкости, полутвердого вещества, сиропа, взвеси, жевательной формы, каплет, мягких желатиновых капсул, пастилок или раствора. Альтернативно, композиция может быть приготовлена в виде дозированной формы, пригодной для ингаляции или для внутривенной доставки. Композиции также могут быть приготовлены в виде назального спрея или в форме раствора для инъекции. может представлять собой Альтернативно, композиция жидкую композицию, подходящую для перорального применения.

[0068] Композиция также может быть приготовлена на твердой или полутвердой подложке. Композиция может быть приготовлена на или в полимерном материале (например, силиконе) и может использоваться в качестве инъецируемого полимерного материала (например, силикона) для предотвращения потери крови во время травматического повреждения или операции. Полимерный материал может представлять собой биополимер. Биополимер может быть биологически разлагаемым или всасываемым организмом субъекта в течение определенного периода времени.

[0069] Полимерный материал может способствовать заживлению ран, снижать болевые ощущения у субъекта, проявлять антимикробные свойства, такие как замедление роста микроорганизмов или способствовать общему гомеостатическому балансу в ране или вокруг нее, или во всем организме субъекта. Полимерный материал может уменьшать шок, травму или окислительный стресс в области раны или вокруг нее или в организме субъекта в целом. Полимерный материал также может быть использован в качестве носителя для доставки терапевтического материала. В некоторых случаях композиция по настоящему изобретению и второй терапевтический материал могут быть приготовлены на полимерном материале, используемом до, во время или после хирургической процедуры или травмы.

[0070] Композиция может быть приготовлена для использования во время и после хирургической процедуры, например, на медицинском устройстве. Медицинское устройство может представлять собой шов, пробку, нить, имплантат или протез. Композиция может быть приготовлена на материале, который является биоразлагаемым

или всасываемым и может разлагаться в организме по меньшей мере примерно через 1 день, 2 дня, 3 дня, 7 дней, 1 месяц, 2 месяца или более. В качестве альтернативы, медицинское устройство (например, шовный материал или пробка) может не быть биоразлагаемым или всасываемым. Композиция может способствовать медленному высвобождению соединений композиции, что может быть желательным. Композиции могут быть приготовлены на медицинском устройстве, которое имплантируют субъекту во время операции, и могут обеспечивать высвобождение одного или более компонентов в течение 1, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 48 или более часов.

[0071] Композиция, раскрытая в настоящем описании, может быть использована для улучшения успеха или результатов, обеспечиваемых имплантатом или процедурой протезирования. Например, композицию можно вводить до, во время или после процедуры имплантации. Имплантаты можно использовать для замены отсутствующей биологической структуры, поддержки поврежденной структуры или улучшения существующей структуры. В некоторых вариантах осуществления имплантат может быть В некоторых вариантах осуществления подкожным. имплантат трансдермальным. Имплантаты могут включать, например, сердечно-сосудистые имплантаты, ортопедические имплантаты, контрацептивные имплантаты, косметические имплантаты, протезы конечностей и глазные имплантаты. В некоторых случаях имплантат может представлять собой нейронный шнурок и может быть имплантирован в полость головы, и может находиться в головном мозге или рядом с ним. В некоторых случаях композиция, описанная в настоящем документе, может обеспечивать преимущества в нейропластичности, и может оказывать положительное воздействие на способность мозга меняться со временем. Композиции, приготовленные для ингаляции, могут быть упакованы в ингалятор или небулайзер. Ингалятор может быть выполнен с возможностью дозирования 0,25, 0,5 или 1 единичной дозы на ингаляцию. Ингалятор может иметь канистру, которая содержит заявленную композицию, приготовленную для ингаляции, дозирующий клапан, позволяющий выдавать дозированное количество состава при каждой активации, и дозатор или мундштук, позволяющий управлять устройством и направлять заявленную композицию в легкие субъекта. Приготовленная композиция может включать пропеллент в виде сжиженного газа и, необязательно, стабилизирующие вспомогательные вещества. Дозатор может иметь сопряженное выпускное сопло, которое соединяется с канистрой, и пылезащитный колпачок для предотвращения загрязнения дозатора. При активации заявленная композиция может быстро испаряться, образуя капли заявленной композиции. Капли могут быстро обезвоживаться, приводя к образованию частиц микрометрового размера, которые затем могут вдыхаться субъектом.

[0072] Композиции по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных дозированных форм, таких как капсулы, облатки или таблетки или жидкости, или аэрозольные спреи, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента в виде порошка или в гранулах, в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, эмульсии

масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле, включая жидкие дозированные формы (например, суспензию или кашицу), и в виде пероральных твердых дозированных форм (например, таблеток или сыпучего порошка). Пероральные дозированные формы могут быть приготовлены в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, эмульсий, липофильных и гидрофильных суспензий, жидкостей, гелей, сиропов, кашицы, суспензий для перорального приема индивидуумом, пациентом или субъектом, подлежащим лечению. Такие дозированные формы могут быть получены любым способом приготовления дозированных форм. Например, активные ингредиенты могут быть объединены с носителем, который включает один или более необходимых ингредиентов. Капсулы, подходящие для перорального введения, включают твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие, герметичные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или лубрикантами, такими как тальк или стеарат магния, и, в некоторых случаях, стабилизаторами. Композиция для перорального применения может быть получена путем смешивания композиции, содержащей твердое вспомогательное вещество, в некоторых случаях путем измельчения полученной смеси, и обработки смеси гранул после необязательного добавления подходящих дополнительных вспомогательных веществ для получения ядер таблеток или драже. Вспомогательные вещества могут представлять собой наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит, препараты целлюлозы, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и/или поливинилпирролидон (PVP). Композиции могут быть приготовлены путем равномерного и тщательного перемешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями или обоими и затем, при необходимости, придания продукту требуемой формы. Например, таблетка может быть получена прессованием или формованием, в некоторых случаях, с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно приготовить в подходящем аппарате путем прессования активного ингредиента, который находится в сыпучем виде, таком как порошок или гранулы, и который в некоторых случаях смешан со вспомогательным веществом, таким как, без ограничения, связующее вещество, инертный разбавитель и/или поверхностно-активное вещество или лубрикант, диспергирующий агент. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящем аппарате смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

[0073] Жидкие формы для перорального введения или введения путем инъекции, в которые могут быть включены раскрытые в настоящем описании композиции, включают водный раствор, подходящие ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое

масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические несущие среды. Подходящие диспергирующие или суспендирующие агенты для водных суспензий включают синтетические природные смолы, такие как трагакант, акация, альгинат, декстран, натрий–карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или желатин.

[0074] Жидкие препараты для перорального введения могут быть в форме, например, растворов, сиропов или суспензий, или они могут быть представлены в виде сухого продукта, который перед применением разводят в воде или других подходящих несущих средах. Такие жидкие препараты могут быть получены обычными способами с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие агенты (например, сироп сорбита, метилцеллюлоза или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгирующие агенты (например, лецитин или акация); неводные носители (например, миндальное масло, масляные сложные эфиры или этиловый спирт); консерванты (например, метиловые или пропиловые п-гидроксибензоаты или сорбиновая кислота); и искусственные или натуральные красители и/или подсластители.

[0075] Настоящее изобретение дополнительно включает безводные композиции и дозированные формы, содержащие активный ингредиент, поскольку вода может способствовать разложению некоторых соединений. Например, можно добавить воду (например, 5%) для имитации длительного хранения для определения таких характеристик, как срок годности или стабильность составов с течением времени. Безводные композиции и дозированные формы по настоящему изобретению могут быть получены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием воды и в условиях низкого содержания влаги или низкой влажности. Композиции и дозированные формы по настоящему изобретению, содержащие лактозу, можно сделать безводными, если предполагается контактирование с влагой и/или влажностью во время производства, упаковки и/или хранения. Безводную композицию можно приготовить и хранить таким образом, чтобы сохранилась ее безводная природа. Соответственно, безводные композиции могут быть упакованы с использованием материалов, которые предотвращают воздействие воды, и они могут быть включены в подходящие рецептурные наборы. Примеры подходящей упаковки включают, без ограничения, герметично закрытую фольгу, пластик, контейнеры с единичной дозой, блистерные упаковки и контурную упаковку ленточного типа.

[0076] Раскрытый в настоящем описании ингредиент может быть объединен с образованием однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с общепринятыми методами приготовления фармацевтических смесей. Носитель может принимать самые разнообразные формы в зависимости от формы предназначенного для введения препарата. При приготовлении композиций для пероральной дозированной формы в качестве носителей могут быть использованы фармацевтические среды, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители, в случае жидких препаратов для перорального применения (таких как суспензии, растворы

и эликсиры) или аэрозолей; или могут быть использованы носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, лубриканты, связующие вещества и разрыхлители, в случае твердых пероральных препаратов с использованием или без использования лактозы. Например, подходящие носители включают порошки, капсулы и таблетки с твердыми пероральными препаратами. При желании на таблетки можно нанести покрытие стандартными методами с применением воды или без нее.

[0077] Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу И ee производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

[0078] Связующие вещества, подходящие для применения в дозированные формах, включают, без ограничения, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, природные и синтетические смолы, такие как акация, альгинат натрия, альгиновую кислоту, другие альгинаты, порошкообразный трагакант, гуаровую камедь, целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлозу, ацетат целлюлозы, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы), поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу и их смеси.

[0079] Лубриканты, которые можно использовать для формирования композиций и дозированных форм по настоящему изобретению, включают, без ограничения, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этилауреат, агар или их смеси. Дополнительные лубриканты включают, например, силоидный силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического кремнезема или их смеси. Лубрикант может быть добавлен, например, в количестве менее примерно 1 процента от массы композиции.

[0080] Лубриканты также можно использовать в сочетании со средствами, влияющими на тканевые барьеры, которые включают, без ограничения, полисахариды, полигликаны, сепрафильм, интерсид и гиалуроновую кислоту.

[0081] Разрыхлители могут быть использованы в композициях по настоящему изобретению для получения таблеток, которые распадаются под воздействием водной среды. Слишком большое количество разрыхлителя может приводить к тому, что полученные таблетки будут распадаться в бутыли. Слишком малое количество может быть недостаточным для распада (таблетки), что, таким образом, может привести к изменению скорости и степени высвобождения активного ингредиента(ов) из дозированной формы. Таким образом, для образования дозированных форм соединений, раскрытых в настоящем описании, может быть использовано достаточное количество разрыхлителя, которое не является ни слишком малым, ни слишком большим для оказания вредного воздействия на высвобождение активного ингредиента (ов). Количество используемого разрыхлителя может меняться в зависимости от типа композиции и способа введения и может быть легко определено специалистом в данной области. В фармацевтической композиции можно использовать от примерно 0,5 до примерно 15 мас.% разрыхлителя или от примерно 1 до примерно 5 мас.% разрыхлителя. Разрыхлители, которые можно использовать для получения композиций и дозированных форм по настоящему изобретению, включают, без ограничения, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, полакрилин калия, натрия крахмал гликолят, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, другие крахмалы, прежелатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди или их смеси.

[0082] Примеры подходящих наполнителей для использования в композициях и дозированных формах, раскрытых в настоящем описании, включают, без ограничения, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал и их смеси.

[0083] В некоторых случаях для перорального введения более востребованными могут оказаться водные суспензии и/или эликсиры. В таких случаях активный ингредиент в них может быть объединен с различными подсластителями или ароматизаторами, красящими веществами или красителями и, при желании, эмульгирующими и/или суспендирующими агентами, вместе с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин или различными их комбинациями.

[0084] Таблетки могут быть без покрытия или покрыты оболочкой для отсроченного распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, могут обеспечивать устойчивое действие в течение более длительного периода времени. Например, можно использовать материал с временной задержкой, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Композиции для перорального введения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный

ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

[0085] В одном из вариантов осуществления композиция может включать солюбилизатор для обеспечения хорошей солюбилизации и/или растворения соединения по настоящему изобретению и для сведения к минимуму осаждения соединения по настоящему изобретению. Особое значение это может иметь для композиций для перорального введения, например композиций для инъекций. Солюбилизатор также может быть добавлен для улучшения растворимости гидрофильного лекарственного средства и/или других компонентов, таких как поверхностно—активные вещества, или для поддержания композиции в виде стабильного или гомогенного раствора или дисперсии.

[0086] Композиция может дополнительно включать одну или несколько фармацевтически добавок фармацевтически приемлемых ИЛИ приемлемых вспомогательных веществ. Такие добавки и вспомогательные вещества включают, без ограничения, агенты для уменьшения вязкости, пеногасители, буферные агенты, полимеры, антиоксиданты, консерванты, хелатообразующие агенты, модуляторы вязкости, тонизирующие агенты, ароматизаторы, красители, отдушки, замутнители, разбавители, суспендирующие агенты, связующие вещества, наполнители, пластификаторы, лубриканты и их смеси. Неисчерпывающий список примеров вспомогательных веществ включает моноглицериды, стеарат магния, модифицированный пищевой крахмал, желатин, микрокристаллическую целлюлозу, глицерин, стеариновую кислоту, диоксид кремния, желтый пчелиный воск, лецитин, гидроксипропилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия и кросповидон.

[0087] В некоторых вариантах осуществления соединение или композиция, раскрытая в настоящем описании, может быть приготовлена или введена в комбинации с другим активным ингредиентом или ингредиентами. В некоторых случаях каннабиноидную композицию можно вводить с психоделическими соединениями для улучшения терапевтического эффекта. Улучшение терапевтического эффекта может быть достигнуто за счет оптимизации эндоканнабиноидной системы, нейропластичности, балансировки нервной системы, антипсихотических эффектов, эффектов тревоги, усиленного нейрогенеза или их комбинации.

[0088] В некоторых случаях каннабиноидную композицию, раскрытую в настоящем описании, можно использовать в комбинации с психоделическими соединениями, такими как 3,4-метилендиоксиметамфетамин (MDMA), псилоцибин, диэтиламид лизергиновой кислоты (LSD). В некоторых случаях каннабиноидную композицию можно применять в комбинации с терапевтическими программами, использующими психоделические вещества, что может способствовать общей эффективности.

[0089] Композиции, раскрытые в настоящем описании, также могут быть

приготовлены в виде лекарственных форм с длительным высвобождением, замедленным высвобождением, пролонгированным высвобождением или высвобождением в реальном времени, таким что один или более компонентов высвобождаются с течением времени. Композиции по настоящему изобретению могут иметь периоды полураспада, равные по меньшей мере примерно 1 минуте, 10 минутам, 30 минутам, 1 часу, 2 часам, 3 часам, 4 часам, 5 часам, 6 часам, 12 часам, 1 дню, 2 дням, 3 дням, 4 дням, 5 дням, 6 дням, 1 неделе, 2 неделям, 3 неделям, 4 неделям или более. Отсроченное высвобождение может быть достигнуто путем внесения одного или более компонентов в матрицу из множества различных материалов или путем микрокапсулирования (например, микрокапсулирования в материале, который имеет заранее определенную скорость разложения, или в пористом материале с размерами пор, которые обеспечивают контролируемое высвобождение). Композиции могут быть приготовлены для высвобождения одного или более компонентов в течение 1, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 36 или 48 часов. Высвобождение одного или более компонентов может происходить с постоянной или изменяющейся скоростью.

[0090] Композиция, раскрытая в настоящем описании, может быть приготовлена в виде матричных гранул, в которых частицы заявленной композиции встроены в матрицу из нерастворимого в воде пластика и которые заключены в мембрану из нерастворимого в воде пластика, содержащего встроенные частицы лактозы, и которые поддерживает в плазме уровни заявленной композиции в пределах целевого терапевтического диапазона. Композиция может быть приготовлена в виде капсулы или таблетки с замедленным или контролируемым высвобождением. Таблетка с замедленным или контролируемым высвобождением может быть получена путем покрытия ядерных гранул, состоящих в основном из заявленной композиции, слоем пленочного покрытия, состоящего из гидрофобного материала и пластикового вспомогательного вещества и, в некоторых случаях, содержащего энтеросолюбильный полимерный материал, образуя таким образом покрытые оболочкой гранулы, и затем путем прессования покрытых гранул вместе с разрыхлителем. Такая капсула или таблетка с пролонгированным или контролируемым высвобождением может высвобождать композицию, по существу, непрерывно или контролируемым образом в течение заданного периода времени, например, с по существу постоянной скоростью высвобождения в течение периода, равного по меньшей мере 0,1 часу, 0,5 часа, 1 часу, 2 часам, 3 часам, 4 часам, 5 часам, 6 часам, 12 часам, 24 часам или более. Такая капсула или таблетка с замедленным или контролируемым высвобождением может обеспечивать высвобождение по меньшей мере примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или более в течение не менее 0,1 часа, 0,5 часа, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 12 часов, 24 часов или более.

[0091] Используя дозированные формы с контролируемым высвобождением, представленные в настоящем описании, можно обеспечить высвобождение из дозированной формы одного или более кофакторов с более медленной скоростью, по сравнению со скоростью высвобождения такого же количества компонентов, наблюдаемой в композициях с немедленным высвобождением. Скорость изменения в

биологическом образце может быть измерена, поскольку для композиции с контролируемым высвобождением изменение концентрации в течение определенного периода времени от момента введения до достижения максимальной концентрации составляет менее чем примерно 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% или 10% от скорости высвобождения препарата с немедленным высвобождением. Скорость изменения концентрации во времени может составлять менее чем примерно 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% или 10% от скорости, наблюдаемой для композиции с немедленным высвобождением.

[0092] Скорость изменения концентрации во времени может быть уменьшена путем увеличения времени до достижения максимальной концентрации относительно пропорциональным образом. Например, двукратное увеличение времени до достижения максимальной концентрации может снизить скорость изменения концентрации примерно в 2 раза. В результате можно обеспечить достижения максимальной концентрации одного или более кофакторов при скорости, которая существенно снижена относительно скорости, наблюдаемой для дозированной формы с немедленным высвобождением. Композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены таким образом, чтобы они обеспечивали изменение максимальной концентрации в течение 24 часов, 16 часов, 8 часов, 4 часов, 2 часов или по меньшей мере 1 часа. Связанное с этим снижение скорости изменения концентрации может составлять примерно 0,05, 0,10, 0,25, 0,5 или по меньшей мере 0,8. Это может быть достигнуто путем высвобождения менее чем примерно 30%, 50%, 75%, 90% или 95% одного или более кофакторов в кровоток в течение одного часа после такого введения.

[0093] Составы с контролируемым высвобождением могут демонстрировать кривые концентрации в плазме с начальным (например, в течение от 2 часов до 4 часов после введения) наклоном менее 75%, 50%, 40%, 30%, 20% или 10% от этих значений, наблюдаемых для состава с немедленным высвобождением, содержащего такую же дозу такого же кофактора.

[0094] Скорость высвобождения кофактора, измеренная в исследованиях по растворению, может составлять менее примерно 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20% или 10% от скорости, наблюдаемой для состава с немедленным высвобождением такого же кофактора в течение первых 1, 2, 4, 6, 8, 10 или 12 часов.

[0095] Составы с контролируемым высвобождением, представленные в настоящем описании, могут принимать различные форматы. Композиция может быть представлена в пероральной дозированной форме, включая жидкие дозированные формы (например, суспензию или кашицу) и пероральные твердые дозированные формы (например, таблетку или сыпучий порошок), такие как, без ограничения, описанные в настоящей заявке.

[0096] Таблетки или пилюли также могут быть покрыты оболочкой или иным образом смешаны, чтобы предоставить дозированную форму, обеспечивающую преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля могут

содержать компонент, имеющий внутреннюю дозу и внешнюю дозу, причем компонент внешней дозы расположен в виде оболочки над компонентом внутренней дозы. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для противодействия распаду в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить без изменений в двенадцатиперстную кишку или задерживаться при высвобождении. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные материалы, такие как несколько полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы. Состав, содержащая множество кофакторов, может иметь разные кофакторы, высвобождаемые с разными скоростями или в разное время. Например, могут быть дополнительные слои кофакторов, перемежающиеся с энтеросолюбильными слоями.

[0097] Композиции могут быть приготовлены в виде пищевой композиции. Например, композиции могут представлять собой напиток или другие жидкости, твердую пищу, полутвердую пищу с пищевым носителем или без него. Например, композиции могут включать черный чай, дополненный любой из раскрытых в настоящем описании композиций. Композиция может представлять собой молочный продукт, дополненный любой из раскрытых в настоящем описании композиций. Композиции могут быть приготовлены в виде пищевой композиции. Например, композиции могут содержать напиток, твердую пищу, полутвердую пищу или пищевой носитель.

[0098] Можно использовать жидкие пищевые носители, такие как напитки, например, соки, кофе, чаи, газированные напитки и ароматизированные воды с добавками. Например, напиток может содержать состав, а также жидкий компонент, такой как различные дезодоранты или природные углеводы, присутствующие в обычных напитках. Примеры природных углеводов включают, без ограничения, моносахариды, такие как глюкоза и фруктоза; дисахариды, такие как мальтоза и сахароза; обычные сахара, такие как декстрин и циклодекстрин; и сахарные спирты, такие как ксилит и эритрит. Можно также использовать природный дезодорант, такой как тауматин, экстракт стевии, леваудиозид А, глицирризин, и синтетический дезодорант, такой как сахарин и аспартам. Также могут быть использованы агенты, такие как ароматизаторы, красители и другие, например, пектиновая кислота и ее соль, альгиновая кислота и ее соль, органическая кислота, защитный коллоидный адгезив, агент, контролирующий рН, стабилизатор, консервант, глицерин, спирт или карбонизаторы. При приготовлении пищевых продуктов или напитков, содержащих обсуждаемые в настоящем описании составы, также могут быть использованы фрукты и овощи.

[0099] Альтернативно, композиции могут представлять собой закусочные батончики, дополненные любой из раскрытых в настоящем описании композиций. Например, закусочный батончик может быть плиткой шоколада, батончиком мюсли или спортивным батончиком. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения пищевые добавки или пищевые композиции готовят таким образом, чтобы они имели подходящий и нужный для потребления вкус, текстуру и вязкость. В пищевых

композициях по настоящему изобретению может быть использован любой подходящий пищевой носитель. Пищевые носители по настоящему изобретению включают практически любой пищевой продукт. Примеры таких пищевых носителей включают, без ограничения, пищевые батончики (батончики с гранолой, белковые батончики, шоколадные батончики и т.д.), зерновые продукты (овсянку, сухие завтраки, мюсли и т.д.), хлебобулочные изделия (хлеб, пончики, крекеры), рогалики, выпечку, пирожные и т.д.), напитки (напитки на основе молока, спортивные напитки, фруктовые соки, алкогольные напитки, воду в бутылках), макаронные изделия, зерновые (рис, кукурузу, овес, рожь, пшеницу, муку и т.д.) яичные продукты, закуски (конфеты, чипсы, жевательную резинку, шоколад и т.д.), мясо, фрукты и овощи. В варианте осуществления используемые пищевые носители могут маскировать нежелательный вкус (например, горечь). При желании пищевая композиция, представленная в настоящем описании, имеет более нужную текстуру и аромат относительно текстуры и аромата любого из раскрытых в настоящем описании компонентов. Например, для получения пищевых композиций по настоящему изобретению в виде напитков, таких как соки, кофе, чаи с добавками, согласно настоящему описанию могут быть использованы жидкие пищевые носители. Твердые пищевые носители могут быть использованы в соответствии с настоящим описанием для получения пищевых композиций по настоящему изобретению в виде заменителей пищи, таких как закусочные батончики, макаронные изделия, хлеб. Альтернативно, полутвердые пищевые носители могут быть использованы в соответствии с настоящим описанием для получения пищевых композиций по настоящему изобретению в виде жевательных резинок или жевательных конфет или закусок.

#### Способы

[00100] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу превращения карбоксилированного каннабиноида в декарбоксилированный каннабиноид. Такое превращение может включать удаление группы карбоновой кислоты из карбоксилированного каннабиноида.

[00101] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу введения в качестве пищевой добавки каннабиноидного соединения и терпеноида нуждающемуся в этом субъекту, включающему введение единичной дозы раскрытой в настоящем описании композиции.

[00102] Способ превращения карбоксилированного каннабиноида в декарбоксилированный каннабиноид может представлять собой химическую реакцию. Условия химической реакции могут включать катализатор, такой как кислота, для облегчения превращения карбоксилированного каннабиноида в декарбоксилированный каннабиноид. Используемая кислота может быть слабой кислотой. Кислота может иметь значение pKa, не превышающее примерно 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0, -1, -2, -3, -4, -5, -6, -7, -8, -9, -10 или менее. Кислота может иметь значение pKa, составляющее по меньшей мере примерно -10, -9, -8, -7, -6, -5, -4, -3, -2, -1, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или более. Кислота может иметь значение pKa в пределах от примерно <math>-10 до примерно 10, от

примерно –7 до примерно 7, от примерно –3 до примерно 7, от примерно –1 до примерно 7, от примерно 3 до примерно 7 или от примерно 4 до примерно 6 или от примерно 5 до 7. В некоторых вариантах осуществления кислота имеет рКа не более примерно 20, 15, 10 или 5. В некоторых вариантах осуществления кислота имеет значение рКа, составляющее по меньшей мере примерно –10, –5, 0, 5 или более. Кислота может быть слабой кислотой. Кислота может быть сильной кислотой. Кислота может быть органической кислотой. Кислота может содержать фрагмент карбоновой кислоты. Кислота может иметь молекулярный вес менее примерно 500 дальтон, 400 дальтон, 300 дальтон, 200 дальтон, 100 дальтон, 90 дальтон, 80 дальтон, 70 дальтон, 60 дальтон, 50 дальтон, 40 дальтон или менее.

[00103] Количество кислоты, используемой для превращения карбоксилированного каннабиноида (например, тетрагидроканнабиноловой кислоты) в декарбоксилированный каннабиноид (например,  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинол), может быть выбрано таким образом, чтобы кислота являлась каталитической (т.е. катализировала превращение карбоксилированного каннабиноида в декарбоксилированный каннабиноид). Количество кислоты может составлять, по меньшей мере, примерно 0,01 грамм (г), 0,1 г, 0,5 г, 1 г, 2 г, 5 г, 10 г, 20 г, 30 г, 40 г, 50 г, 60 г, 70 г, 80 г, 90 г, 100 г или более.

[00104] Кислота, которую онжом использовать для превращения карбоксилированного каннабиноида в декарбоксилированный каннабиноид, может включать одну или более кислот, выбранных из группы, состоящей из: молочной кислоты, лимонной кислоты, яблочной кислоты, уксусной кислоты, бензойной кислоты, масляной кислоты, аскорбиновой кислоты, молочной кислоты, винной кислоты, дубильной кислоты и щавелевой кислоты. Кислота может быть пищевой кислотой. Кислота может встречаться в природе и может быть выделена из природного источника или может быть получена синтетическим путем. В зависимости от того, какая кислота используется, кислоту можно разбавить (например, водой), чтобы получить кислый раствор, имеющий пригодный превращения карбоксилированного каннабиноида рКа, для декарбоксилированный каннабиноид.

[00105] Превращение может быть выполнено в лаборатории, на производственном объекте, дома или в кабинете врача и может быть выполнено техническим специалистом, врачом или покупателем или пользователем раскрытого в настоящем описании комплекта.

[00106] Превращение карбоксилированного каннабиноида в декарбоксилированный каннабиноид может происходить при температуре не более 500°С, 400°С, 300°С, 200°С, 100°С, 75°С, 50°С, 40°С или 30°С. Превращение может не требовать внешнего источника тепла или дополнительного нагревания для проведения реакции карбоксилированного каннабиноида с декарбоксилированным каннабиноидом.

[00107] Карбоксилированный каннабиноид может быть превращен в декарбоксилированный путем контактирования карбоксилированного каннабиноида с кислотой. Это может быть выполнено путем замешивания, смешивания, перемешивания или любой их комбинации. Превращение может происходить в реакционном сосуде,

таком как, например, чашка, круглодонная колба, реактор, реактор периодического действия, реактор с поршневым потоком, каталитический реактор, реактор полунепрерывного действия или бытовой контейнер. Реакционный сосуд может быть выполнен с возможностью содержать реакционную смесь. Реакционная смесь может содержать кислоту и часть растения каннабис. Часть растения каннабис может содержать тетрагидроканнабиноловую кислоту.

[00108] Реакционный сосуд может содержать по меньшей мере примерно 1 грамм (г) исходного материала, 2 г, 5 г, 10 г, 20 г, 30 г, 40 г, 50 г, 60 г, 70 г, 80 г, 90 г, 100 г или более исходного материала. Исходный материал может быть частью растения каннабис. Растение каннабис может содержать карбоксилированные каннабиноиды. Часть растения каннабис может содержать по меньшей мере примерно 1 г, 2 г, 5 г, 10 г, 20 г, 30 г, 40 г, 50 г, 60 г, 70 г, 80 г, 90 г, 100 г или более тетрагидроканнабиноловой кислоты. Реакционный сосуд может содержать объем, равный по меньшей мере примерно 1 миллилитру (мл), 2 мл, 5 мл, 10 мл, 20 мл, 30 мл, 40 мл, 50 мл, 60 мл, 70 мл, 80 мл, 90 мл, 100 мл, 1 литру (л), 2 л, 5 л, 10 л, 50 л, 100 л, 1000 л или более. Реакционный сосуд может быть выполнен с по возможностью обеспечения меньшей мере примерно грамма декарбоксилированного каннабиноидного соединения, 2 г, 5 г, 10 г, 20 г, 30 г, 40 г, 50 г, 60 г, 70 г, 80 г, 90 г, 100 г или более декарбоксилированного каннабиноидного соединения.

[00109] После завершения реакции или, когда реакция близка к завершению, реакционная смесь может быть подвергнута разделению. Отделение желаемых декарбоксилированных каннабиноидов от остальной части реакционной смеси, такой как растворитель, катализатор, растительный материал или непрореагировавший исходный может материал, включать фильтрацию, экстракцию, центрифугирование, солюбилизацию, концентрирование, промывку, электролиз, адсорбцию, очистку, хроматографию, фракционирование, кристаллизация или их комбинацию. В некоторых  $\Delta^9$ случаях требуемый декарбоксилированный каннабиноид (например, тетрагидроканнабинол) отделяют от реакционной смеси с помощью 1, 2, 3, 4, 5 или более этапов или процедур разделения.

[00110] После реакции превращения карбоксилированного каннабиноида в декарбоксилированный каннабиноид в реакционной смеси может присутствовать следовое количество кислоты. Следовое количество кислоты может присутствовать после выделения требуемого соединения из реакционной смеси. Отделенный или выделенный декарбоксилированный каннабиноид может быть требуемым конечным продуктом, который можно использовать в производственных процессах для доставки пользователю. Выделенный декарбоксилированный каннабиноид может содержать следовое количество кислоты. Следовое количество кислоты может составлять менее примерно 10000 частей на миллионы (ч/млн), 1000 ч/млн, 100 ч/млн, 10 ч/млн или 1 ч/млн.

#### Показания к применению

[00111] Терпеноиды могут оказывать благоприятное воздействие на субъекта. Терпеноиды могут быть приготовлены в виде композиции, раскрытой в настоящем

описании, и вводиться субъекту в качестве пищевой добавки или биологически активной добавки. Композиция может содержать питательные вещества или соединения, которые не могут быть использованы иным способом в достаточных количествах при обычной диете. Композиция может содержать соединения, которые могут быть полезны для здоровья, физического благополучия и эмоционального благополучия субъекта. Например, композиция может быть использована для повышения энергии.

[00112] Композицию по настоящему изобретению можно использовать для лечения или уменьшения симптомов тошноты или рвоты. У субъекта, которому вводят единичную дозу композиции, можно наблюдать уменьшение симптомов, связанных с тошнотой или рвотой.

[00113] Композицию по настоящему изобретению можно использовать для лечения расстройства пищевого поведения, такого как анорексия, кахексия, нервная булимия, пережевывание срыгиваемой пищи, расстройства, связанного с избеганием или ограниченным приемом пищи.

[00114] Композицию по настоящему изобретению можно использовать в качестве средства для улучшения сна или для облегчения симптомов бессонницы. Композиция позволяет субъекту расслабиться, быстрее заснуть, увеличить продолжительность сна или улучшить качество сна.

[00115] Композицию по настоящему изобретению можно использовать для опосредования, ограничения и устранения последствий окислительного повреждения или окислительного стресса. Дисбаланс активных форм кислорода у субъекта может быть исправлен или опосредован введением раскрытой в настоящем описании композиции.

[00116] Окислительный стресс может возникать до, во время и/или после операции. Окислительный стресс может быть вызван анестезией, используемой во время операции, хирургической травмой, психологическим стрессом, связанным с операцией, или их комбинацией. Композиция может быть введена субъекту до, во время или после операции. Композиция может быть введена для снятия травматического шока, который может быть вызван хирургическим вмешательством или травмой.

[00117] Окислительный стресс может быть вызван фактором физического стресса или фактором эмоционального стресса. Композиция по настоящему изобретению может быть использована для лечения посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Некоторые симптомы ПТСР, которые можно облегчить с помощью композиции, включают: воспоминания, плохие сны, пугающие мысли, избегание определенных мыслей или чувств, легкий испуг, чувство напряжения, проблемы со сном, симптомы когнитивного расстройства или настроения, такие как проблемы с запоминанием травмирующего события, искаженные чувства, такие как чувство вины или стыда, и потерю интереса к приятным занятиям.

[00118] Композицию можно вводить для профилактики развития или ограничения тяжести развития посттравматического стрессового расстройства. Композицию можно вводить после физического или эмоционального напряжения, такого как, например, после

физического спорта, контактного спорта, физического боя, физического противостояния, военного учения или тренировки и военного боя.

[00119] Композицию по настоящему изобретению можно использовать для лечения, облегчения или купирования симптомов зависимости, зависимого поведения, физической зависимости или психологической зависимости. Зависимость может быть охарактеризована принудительным участием в стимулах. Зависимость можно оценить по индексу тяжести, такому как индекс тяжести зависимости (ASI). Уровни тяжести ASI могут быть основаны на 10-балльной шкале от 0 до 9. Индекс 0-1 можно классифицировать как отсутствие реальной проблемы, лечение не требуется. Индекс 2-3 можно классифицировать как легкую проблему, лечение может не требоваться. Индекс 4-5 можно классифицировать как умеренную проблему, и может потребоваться какое-то лечение. Индекс 6-7 может быть серьезной проблемой, и лечение может быть необходимым. Индекс 8-9 может рассматриваться как очень серьезная проблема, и лечение может быть абсолютно необходимым.

[00120] Примеры лекарственной и поведенческой зависимости включают, без ограничения, алкоголизм, кокаиновую зависимость, курение, никотиновую зависимость, опиатную зависимость, пищевую зависимость, амфетаминовую зависимость и зависимость от азартных игр.

[00121] Раскрытую в настоящем описании композицию можно использовать для облегчения отказа от курения. Композицию можно использовать в рамках программы по прекращению курения, когда субъекту вводят табак, в который вводят каннабиноиды. Композицию также можно вводить, используя способы, способствующие ее растворению в воде, чтобы обеспечить мембранную абсорбцию для естественного и постепенного снижения зависимости. Кроме того, раскрытая в настоящем описании композиция может анти-тревожным действием. Например, обладать композиция, вводимая водорастворимой форме, может оказывать быстрое анти-тревожное действие, сдерживая абсорбции через слизистую оболочку. Каннабиноидная посредством композиция может быть частью программы по снижению потребления табака с течением времени.

[00122] В некоторых случаях каннабиноидное соединение может иметь несколько кривых эффективности в форме колокола. Кривые эффективности в форма колокола можно изменять или корректировать ежедневно в зависимости от ряда факторов субъекта, включая окислительный стресс.

[00123] Композицию по настоящему изобретению можно вводить субъекту во время и/или после лечения. У субъекта можно наблюдать уменьшение симптомов или уменьшение степени тяжести в соответствии со шкалой индекса тяжести (например, индекс тяжести ASI).

[00124] Композицию можно использовать для лечения рака или опухоли. Раковые заболевания, которые представляют собой опухоли жидких тканей, могут представлять собой опухоли, возникающие, например, в крови, костном мозге и лимфатических узлах, и

могут включать, например, лейкоз, миелоидный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, лимфому, лимфому Ходжкина, меланому и множественную миелому. Лейкозы включают, например, острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфолейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML) и волосатоклеточный лейкоз. Раковые заболевания, которые представляют собой солидные опухоли, включают, например, рак простаты, рак яичек, рак молочной железы, рак мозга, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак щитовидной железы, рак желудка, рак легких, рак яичников, саркому Капоши, рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, почечно-клеточный рак, рак головы и шеи, рак горла, плоскоклеточный рак, образующийся на влажных слизистых оболочках носа, рта, горла, рак мочевого пузыря, остеосаркому, рак шейки матки, рак эндометрия, рак пищевода, рак печени и рак почки. Раскрытую в настоящем описании композицию можно использовать для лечения рака шейки матки.

[00125] Раскрытую в настоящем описании композицию можно использовать для лечения рака предстательной железы. Состояние субъекта можно оценить по уровню простатического специфического антигена или PSA, белка, продуцируемого клетками предстательной железы. Повышенные уровни PSA в крови могут наблюдаться у субъектов с раком простаты.

[00126] Композицию можно вводить субъекту, у которого диагностирован рак предстательной железы. В некоторых случаях композицию можно вводить субъекту с уровнем PSA, превышающим примерно 1 нанограмм на миллилитр (нг/мл), 2 нг/мл, 3 нг/мл, 4 нг/мл, 5 нг/мл или 6 нг/мл, или выше. Введение композиции может иметь перерыв в дозировании после того, как уровень PSA у субъекта понизится ниже определенного порога. В некоторых случаях перерыв возможен после того, как уровень PSA упадет ниже примерно 20 нанограмм на миллилитр (нг/мл), 10 нг/мл, 5 нг/мл, 4 нг/мл, 3 нг/мл, 2 нг/мл или 1 нг/мл. Во время перерыва дозирования композиции она может быть заменена другим соединением или композицией. Например, во время перерыва дозирования раскрытой в настоящем описании композиции можно вводить определенное количество дельта—9—тетрагидроканнабинола (ТГК). Количество вводимого ТГК может составлять не более примерно 50 мг/кг, 40 мг/кг, 30 мг/кг, 20 мг/кг, 10 мг/кг, 5 мг/кг, 4 мг/кг, 3 мг/кг, 2 мг/кг, 1 мг/кг или менее.

[00127] Композицию по настоящему изобретению можно использовать для лечения расстройства пищевого поведения или расстройства веса, такого как, например, анорексия и кахексия. У субъекта можно наблюдать увеличение аппетита после введения по меньшей мере единичной дозы композиции по настоящему изобретению. В некоторых случаях  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинол в композиции может приводить к эффекту, усиливающему аппетит при единичной дозе по меньшей мере 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг или 20 мг. Увеличение аппетита может продолжаться в течение продолжительного периода времени, такого как по меньшей мере 1 день, 2 дня, 5 дней, 7 дней, 1 неделя, 2 недели, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев или 12 месяцев после введения

последней единичной дозы композиции.

[00128] Композицию по настоящему изобретению можно использовать для лечения расстройства, связанного с мышцами, или расстройства движения, такого как, например, спастичность, тремор, атаксия, контроль мочевого пузыря, синдром Туретта, дистония, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и поздняя дискинезия. Спастичность может быть вызвана болью, деформациями костей или суставов, несчастными случаями или повреждениями спинного мозга.

[00129] Композицию по настоящему изобретению можно использовать для лечения боли. Боль может быть острой болью. Боль может быть хронической болью. Боль может быть связана с болезнью. Боль у субъекта может быть невропатической болью, менструальной болью, хронической головной болью или болью в спине. Боль может быть вызвана заболеванием или расстройством или может быть вызвана травмой. Боль может быть вызвана такими заболеваниями, как рак, хроническое воспаление кишечника, невралгия, поврежденные нервы, диабет, рассеянный склероз, инфекция или старость.

[00130] Боль может быть ноцицептивной болью (т.е. болью, вызванной повреждением ткани), невропатической болью или психогенной болью. Боль может быть вызвана или связана с заболеванием (например, раком, артритом, диабетом). Альтернативно, боль может быть вызвана травмой (например, спортивной травмой, повреждением). Неограничивающие примеры боли, которые могут быть подвержены лечению с помощью раскрытых в настоящем описании композиций и способов включают: невропатическую боль, включая периферическую невропатию, диабетическую невропатию, постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва, боль в спине, невропатию, связанную с раком, невропатию, связанную с ВИЧ/СПИДом, фантомную боль в конечностях, синдром запястного канала, центральную постинсультную боль, боль, связанную с хроническим алкоголизмом, гипотиреоз, уремию, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, связанную с повреждением спинного мозга, боль, связанную с болезнью Паркинсона, эпилепсию, остеоартритную боль, ревматоидную боль при артрите, висцеральную боль и боль, связанную с дефицитом витаминов; и ноцицептивную с травмой боль, включая боль, связанную центральной нервной системы, деформациями/растяжениями и ожогами; инфаркт миокарда, острый панкреатит, послеоперационную боль, посттравматическую боль, почечную колику, боль, связанную с раком, боль, связанную с фибромиалгией, боль, связанную с синдромом запястного канала, и боль в спине.

[00131] Раскрытые в настоящем описании композиции и способы можно использовать для уменьшения уровня боли у субъекта. Уровень боли у субъекта может быть уменьшен по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по

меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 99% или 100%. Уровень боли у субъекта может быть оценен различными методами. Уровень боли может быть оценен при помощи самоотчета (т.е., устного сообщения человека об уровне боли, которую он/она испытывает). Уровень боли можно оценить по болевым поведенческим показателям, например, по выражению лица, движениям конечностей, вокализации, беспокойству и защите. Эти типы оценок могут быть полезны, например, когда субъект не способен самостоятельно сообщать о ней (например, младенец, субъект без сознания, субъект, не являющийся человеком). Уровень боли можно оценивать после лечения композицией по настоящему изобретению в сравнении с уровнем боли, испытываемым субъектом до лечения композицией.

[00132] Композицию по настоящему изобретению можно использовать для снижения внутриглазного давления или давления жидкости в глазу и можно использовать для лечения ряда заболеваний, связанных с аномальным внутриглазным давлением, включая, без ограничения, глаукому, ирит, отслоение сетчатки. Композиция способна снижать внутриглазное давление на 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или более.

[00133] Способы и композиции по настоящему изобретению можно использовать для лечения эпилепсии. Раскрытые в настоящем описании композиции можно использовать для предотвращения или контроля эпилептических Эпилептические припадки могут быть классифицированы как тонико-клонические, тонические, клонические, миоклонические припадки, кратковременные потери сознания или атонические припадки. Раскрытые в настоящем описании композиции и способы способны предотвращать или уменьшать количество эпилептических припадков, испытываемых субъектом, по меньшей мере на 5%, примерно на 10%, примерно на 15%, примерно на 20%, примерно на 25%, примерно на 30%, примерно на 35%, примерно на 40%, примерно на 45%, примерно на 50%, примерно на 55%, примерно на 60%, примерно на 65%, примерно на 70%, примерно на 75%, примерно на 80%, примерно на 85%, примерно на 90%, примерно на 95%, примерно на 99% или выше.

[00134] Способы и композиции по настоящему изобретению можно использовать для облегчения симптомов воспалительного заболевания дыхательных путей или астмы. Композиции могут снижать тяжесть симптомов астмы или изменять классификацию тяжести, например, от тяжелой персистирующей, до умеренной персистирующей, до легкой персистирующей, до прерывистой.

[00135] Композицию по настоящему изобретению можно использовать для облегчения симптомов, связанных с абстиненцией при алкогольной зависимости и зависимости от лекарств, таких как бензодиазепины и опиаты. Композиция может ослаблять симптомы абстиненции, такие как нарушение сна, раздражительность, повышенное напряжение, беспокойство, панические атаки, тремор, потливость, трудности с концентрацией внимания, спутанность сознания, потеря памяти, потеря веса или увеличение веса, головные боли или мышечные боли.

[00136] Композицию по настоящему изобретению можно использовать для лечения

психических расстройств, включая, без ограничения, расстройство сна, тревожные расстройства, панические расстройства, обсессивно-компульсивное расстройство, биполярное расстройство, депрессию, расстройства настроения, расстройства личности, психотические расстройства, такие как шизофрения или бредовое расстройство. Композицию можно использовать для лечения эпизода биполярного расстройства, причем симптом может включать необычное изменение настроения, энергии, уровня активности и неспособность выполнять повседневные задачи.

[00137] Композицию по настоящему изобретению можно использовать для лечения аутоиммунных заболеваний или воспаления, такого как, без ограничения, артрит, волчанка, витилиго, анемия, псориаз, склеродермия, воспалительные заболевания кишечника и диабет 1 типа.

[00138] Композицию можно использовать для лечения зуда, ADS (синдрома дефицита внимания), высокого кровяного давления, шума в ушах, синдрома хронической усталости и синдрома беспокойных ног.

[00139] Композицию можно использовать для лечения или облегчения симптомов икоты или синхронного диафрагмального трепетания (SDF). Икоту можно классифицировать как острую, хроническую, персистирующую или трудно поддающуюся лечению. В некоторых случаях соединение или композицию можно использовать для лечения или облегчения симптомов хронической икоты.

[00140] Композицию можно использовать для лечения или облегчения симптомов менопаузы или предменопаузы. Композиция способна уменьшать частоту и/или интенсивность симптомов, которые включают, например, приливы, ночные поты, боль во время полового акта, повышенную тревожность или раздражительность и необходимость в частом мочеиспускании.

[00141] Композицию можно использовать для лечения или стерилизации ран. Композицию можно использовать в сочетании с лимонной кислотой, или она может быть приготовлена в виде одной композиции для использования при стерилизации открытых ран.

[00142] Раскрытую в настоящем описании композицию можно использовать при лечении от воздействия отравляющих веществ или яда. Композицию можно вводить до, во время или после введения антидота или противоядия. Композицию можно вводить после воздействия токсина или яда в случае отсутствия антидота. Введение для применения с антидотом может выполнять путем инъекции, подъязычного, перорального введения, в виде назального спрея или трансдермального пластыря. Не ограничиваясь какой—либо теорией, каннабиноидная композиция способна защитить ткани, нервную систему и/или может способствовать регулированию общего гомеостаза у субъекта. Каннабиноидная композиция способствует снижению уровня окислительного стресса, повреждения тканей, повреждения органов или уменьшению нервной травмы. Композиция также способна улучшать клеточную защиту, здоровье и общий гомеостатический баланс.

[00143] В некоторых случаях раскрытую в настоящем описании композицию можно использовать для лечения опоясывающего лишая, ветряной оспы, кори, вируса папилломы человека (ВПЧ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы, витилиго, импетиго, пневмонии, листерии, лихорадки Эбола, болезни Аддисона, болезни Грейвса, синдрома Шегрена, болезни Хашимото, аутизма, миастении, пернициозной анемии или целиакии.

[00144] В некоторых случаях композицию можно использовать для лечения аутоиммунного заболевания. В некоторых случаях композицию можно использовать для лечения ахалазии, болезни Аддисона, болезни Стилла взрослых, агаммаглобулинемии, очаговой алопеции, амилоидоза, анкилозирующего спондилита, анти-GBM/анти-ТВМ нефрита, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунной ангиоэдемы, аутоиммунной энцефаломиелита, дисаутономии, аутоиммунного аутоиммунного гепатита, аутоиммунного заболевания внутреннего уха (AIED), аутоиммунного миокардита, аутоиммунного оофорита, аутоиммунного орхита, аутоиммунного панкреатита, аутоиммунной ретинопатии, аутоиммунной крапивницы, аксональной и нейрональной невропатии (АМАN), болезни Бало, доброкачественного пемфигоида слизистой оболочки, булезного пемфигоида, болезни Кастлемана (СD), глютеновой болезни, болезни Шагаса, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP), хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита (СРМО), синдром Чарга-Стросса (CSS) или эозинофильного гранулематоза (EGPA), рубцевого пемфигоида, синдрома Когана, холодной болезни агглютинина, врожденной блокады сердца, миокардита с вирусами Коксаки, CREST синдрома, болезни Крона, герпетиформного дерматита, дерматомиозита, болезни Девича (neuromyelitis optica), дискоидной красной волчанки, синдрома Дресслера, эндометриоза, эозинофильного эзофагита (ЕоЕ), эозинофильного фасциита, узловатой эритемы, эссенциальной смешанной криоглобулинемии, синдрома Эванса, фибромиалгии, фиброзирующего альвеолита, нодозного периартериита (узелкового периартериита), гигантоклеточного миокардита, гломерулонефрита, синдрома Гудпасчера, гранулематоза с полиангиитом, болезни Грейвса, синдрома Гийена-Барре, тиреоидита Хашимото, гемолитической анемии, пурпуры Шенлейна-Геноха (HSP), гестационного герпеса или пемфигоида беременных (PG), гнойного гидраценита (HS) гипогаммаглобулинемии, (Acne Inversa), IgA нефропатии, IgG4-связанного склерозирующего заболевания, иммунной тромбоцитопенической пурпуры (ITP), миозита с включенными тельцами (IBM), интерстициального цистита (IC), ювенильного артрита, ювенильного диабета (диабета 1 типа), ювенильного миозита (ЈМ), болезни Кавасаки, синдрома Ламберта-Итона, лейкоцитокластического васкулита, красного плоского лишая, склерозирующего лишая, фиброзного конъюнктивита, IgA-зависимого буллезного хронической болезни Лайма, болезни Меньера, дерматоза (LAD), волчанки, микроскопического полиангиита (МРА), смешанного заболевания соединительной ткани (МСТD), язвы Мурена, болезни Мухи-Габермана, мультифокальной моторной невропатии (MMN) или MMNCB, рассеянного склероза, миастении, миозита, нарколепсии, волчанки

новорожденных, оптиконевриомиелита, нейтропении, глазного рубцующегося пемфигоида, неврита зрительного нерва, палиндромного ревматизма (PR), PANDAS, паранеопластической мозжечковой дегенерации (РСD), пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), синдрома Парри-Ромберга, Pars planitis (периферического увеита), Парсонаж-Тернер синдрома, обыкновенной пузырчатки, периферической невропатии, перивенозного энцефаломиелита, пернициозной анемии (РА), РОЕМЅ синдрома, узелкового полиартериита, полигландулярных синдромов типа I, II, III, ревматической полимиалгии, полимиозита, синдрома постмиокардиального инфаркта, постперикардиотомного синдрома, первичного билиарного цирроза печени, первичного склерозирующего холангита, прогестеронового дерматита, псориаза, псориатического артрита, парциальной красноклеточной аплазии (PRCA), гангренозной пиодермии, феномена Рейно, реактивного артрита, рефлекторной симпатической дистрофии, рецидивирующего полихондрита, синдрома беспокойных ног (RLS), забрюшинного фиброза, ревматической атаки, ревматоидного артрита, саркоидоза, синдром Шмидта, склерита, склеродермии, синдрома Шегрена, аутоиммунного поражения сперматозоидов и яичек, синдрома ригидного человека (SPS), подострого бактериального эндокардита (SBE), синдрома Сусака, симпатической офтальмии (SO), артериита Такаясу, височного артериита/гагантоклеточного артериита, тромбоцитопенической пурпуры (ТТР), синдрома Толосы-Ханта (THS), поперечного миелита, диабета 1 типа, язвенного колита (UC), недифференцированного заболевания соединительной ткани (UCTD), увеита, васкулита, витилиго, болезни Фогта-Коянаги-Харада или гранулематоза Вегенера (или гранулематоза с полиангиитом (GPA)).

[00145] Композицию, содержащую каннабиноиды, можно приготовить в растворимой в воде лекарственной форме. Введение композиции в растворимой в воде форме может обеспечить быстрое всасывание через мембрану. Композиция может быть добавлена в водопроводную воду, например питьевую воду, для защиты после воздействия или события, связанного с химическим агентом или токсичностью.

[00146] Композицию можно использовать для усиления нейрогенеза или роста и развития нервной ткани у субъекта. Композиция также способна улучшать общую работу нервной системы, включая парасимпатическую нервную систему, симпатическую нервную систему и нервную систему кишечника.

[00147] Композицию можно использовать в качестве пищевой добавки для защиты теломер, области конца хромосомы у субъекта. Защита теломер может защитить хромосому от повреждения.

[00148] В некоторых случаях раскрытую в настоящем описании композицию можно использовать в качестве таргетной терапии эндоканнабиноидной системы (ЕСВ). Двумя первичными эндоканнабиноидными рецепторами эндоканнабиноидной системы являются СВ1 и СВ2.

[00149] В некоторых случаях композицию по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с эпигенетикой или изучением наследственных изменений в

функции гена, которые могут не включать изменения в последовательности ДНК, или функционально значимых изменений в геноме, которые могут не включают изменение нуклеотидной последовательности (например, метилирование ДНК, модификация гистонов). В некоторых случаях эпигенетические механизмы могут включать факторы и процессы, такие как развитие (например, в утробе, младенчестве), факторы окружающей среды (например, химические вещества окружающей среды), лекарственные средства, фармацевтические препараты, старение и диета.

[00150] Композицию можно вводить или предлагать на основе результатов эпигенетического тестирования. В некоторых случаях раскрытая в настоящем описании композиция способна модулировать факторы риска или улучшать болезненные состояния. В некоторых случаях терпены, такие как терпены, раскрытые в настоящем описании, могут быть использованы для направления каннабиноидов на специфические сайты на СВ рецепторах. Раскрытые в настоящем описании соединения могут быть использованы для предотвращения, снижения риска или вреда во время или после эпигенетического тестирования и могут способствовать изменению экспрессии.

[00151] В некоторых случаях композицию можно использовать для лечения щитовидной железы, если очевиден фактор риска для щитовидной железы, в этом случае, если появилось новое эпигенетическое явление, можно использовать одну и ту же композицию для нацеливания на другую область тела, используя разные терпены. В некоторых случаях композиция может быстро всасываться в организме. Если композиция имеет быстрое всасывание, можно последовательно вводить один и тот же состав, который может изменить действие каннабиноидов.

[00152] В некоторых случаях композицию можно вводить или предлагать на основе результатов генетического тестирования.

[00153] Альтернативно, композицию можно вводить на основе результатов стандартного тестирования для протоколов таргетной терапии, в которой каннабиноиды и терпены в композиции могут предотвращать развитие и/или лечить факторы риска или болезненные состояния.

[00154] У субъекта может быть проявлен один или более симптомов. Симптом может быть выбран из боли, стресса, тошноты, рвоты, бессонницы, беспокойства и потери аппетита. Для облегчения симптома у субъекта может быть использована единичная доза, приводящая в некоторых случаях к облегчению по меньшей мере на примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99%. Композиция может приводить к уменьшению тяжести или количества симптомов по меньшей мере на примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 95% или 99%.

[00155] Единичную дозу можно вводить по меньшей мере примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более раз в сутки. Субъект может получать дозу в течение периода времени, равного примерно, менее, чем примерно, или более, чем примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или более дней, недель или месяцев. Единичная доза может быть частью суточной дозы, такой как суточная доза, поделенная на определенное количество

единичных доз, вводимых в сутки. Единичная доза может быть частью суточной дозы, которая представляет собой суточную дозу, поделенную на определенное количество единичных доз, вводимых в сутки, и дополнительно поделенную на количество единичных доз (например, таблеток) на введение. Количество единичных доз на введение может составлять, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более. Количество доз в сутки может составлять не менее 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более. Количество единичных доз в сутки может быть определено путем деления суточной дозы на единичную дозу и может составлять по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 6, 17, 18, 19, 20 или более единичных доз в сутки. Например, единичная доза может составлять примерно 1/2, 1/3, 1/4, 1/5, 1/6, 1/7, 1/8, 1/9 или 1/10 от рекомендуемой суточной дозы. Единичная доза может составлять примерно треть суточной дозы и вводиться субъекту три раза в сутки. Единичная доза может составлять примерно одну четвертую от суточного количества с двумя единичными дозами, вводимыми субъекту два раза в сутки.

[00156] Продолжительность введения и/или дозируемые количества могут быть определены врачом или любым другим клиницистом. Врач или клиницист может наблюдать реакцию субъекта на введенные композиции и регулировать дозировку в зависимости от ее эффективности у субъекта. Например, для достижения желаемых результатов дозировка может быть увеличена у субъектов, у которых наблюдаются пониженные эффекты в регуляции энергии.

[00157] Компоненты в композициях можно вводить вместе в одно и то же время одним и тем же путем или вводить по отдельности. Компоненты в композициях также можно вводить последовательно. Компоненты в композициях можно вводить одним и тем же или разными путями введения.

[00158] Другой аспект настоящего изобретения относится к достижению требуемых эффектов у одного или более субъектов после введения раскрытой в настоящем описании комбинированной композиции в течение определенного периода времени. Например, полезные эффекты раскрытых в настоящем описании композиций могут наблюдаться в течение 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 или 52 недель после введения композиций субъекту.

[00159] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение также относится к способам изготовления раскрытых в настоящем описании композиций. Изготовление раскрытой в настоящем описании композиции может включать смешивание или объединение двух или более компонентов.

[00160] Композиции могут быть объединены или смешаны с фармацевтически активным или терапевтическим агентом, носителем и/или вспомогательным веществом. Примеры таких компонентов описаны в настоящей заявке. Комбинированные композиции могут быть приготовлены в виде единичной дозы в виде таблеток, капсул, гелевых капсул или таблеток с замедленным высвобождением.

[00161] Композиция может быть приготовлена так, чтобы получилась твердая композиция, содержащая по существу гомогенную смесь одного или более компонентов, в которой один или более компонентов распределены равномерно во всей композиции настолько, что композиция может быть поделена на равные эффективные единичные дозированные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

[00162] После помещения единичной дозы композиции в запечатанный контейнер в ней может сохраниться по меньшей мере примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95% одного или более каннабиноидов в течение определенного периода времени, например, через 1 день, 7 дней, 1 месяц, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года, 4 года, 5 лет или более. Единичная доза композиции может иметь срок годности, который составляет по меньшей мере примерно 1 день, 7 дней, 1 месяц, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года, 4 года, 5 лет или более. Не ограничиваясь какой—либо теорией, следовое количество кислоты в композиции может способствовать увеличению срока годности композиции.

[00163] Единичная доза композиции может храниться при температуре по меньшей мере примерно  $25^{\circ}$ C,  $30^{\circ}$ C,  $40^{\circ}$ C,  $50^{\circ}$ C,  $60^{\circ}$ C,  $70^{\circ}$ C или более. Единичная доза композиции может храниться в условиях влажности по меньшей мере примерно  $10^{\circ}$ ,  $20^{\circ}$ ,  $30^{\circ}$ ,  $40^{\circ}$ ,  $50^{\circ}$ ,  $60^{\circ}$ ,  $70^{\circ}$ ,  $80^{\circ}$ ,  $90^{\circ}$ ,  $95^{\circ}$  или более без существенной деградации каннабиноида.

[00164] Единичная доза может быть упакована в контейнер, который получает пользователь. Единичная доза может быть упакована в пробирку, банку, коробку, флакон, пакет, лоток, барабан, бутыль, шприц и жестяную коробку.

Наборы

[00165] Настоящее изобретение также относится к наборам. Наборы включают одну или более раскрытых в настоящем описании композиций в подходящей упаковке и могут дополнительно содержать письменный материал, который может включать инструкции по применению, обсуждение клинических исследований и список побочных эффектов. Такие наборы могут также включать информацию, такую как ссылки на научную литературу, листок-вкладыш в упаковке, результаты клинических испытаний и/или их краткое изложение, которые указывают или определяют активности и/или преимущества композиции и/или которые описывают дозирование, введение, побочные эффекты, взаимодействия с другими лекарствами или предоставляют информацию, полезную для поставщика медицинских услуг. Такая информация может быть основана на результатах различных исследований, например, исследований с использованием экспериментальных животных, включая модели in vivo, и исследований, основанных на клинических испытаниях на людях. Набор может содержать одну или более единичных доз, описанных в настоящей заявке. Набор может содержать по меньшей мере примерно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 31, 60, 90, 120, 150, 180, 210 или более единичных доз. Набор может содержать максимум примерно 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2 или 1 единичную дозу. Инструкции по применению могут содержать инструкции по дозированию, такие как инструкции по введению 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более единичных доз 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более раз в сутки. Например, набор может содержать единичную дозу, поставляемую в виде таблетки отдельно в каждой упаковке таблеток, в виде нескольких таблеток, упакованных отдельно в соответствии с количеством единичных доз на введение (например, пары таблеток), или в виде упакованных вместе таблеток (например, в бутыли). В качестве дополнительного примера, набор может содержать единичную дозу, поставляемую в виде напитка в бутыли, при этом набор содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 24, 28, 36, 48, 72 или более бутылей.

[00166] Инструкции могут предоставляться в печатной форме на пользовательском интерфейсе электронного устройства пользователя. Инструкции могут предоставляться, например, в графическом пользовательском интерфейсе или в веб—интерфейсе.

[00167] Набор может дополнительно содержать другой агент. Соединение по настоящему изобретению и агент могут быть предоставлены или упакованы в виде отдельных композиций в отдельных контейнерах в наборе. Соединение по настоящему изобретению и агент могут быть предоставлены или упакованы в виде единой композиции в контейнере в наборе. В набор могут быть включены подходящая упаковка и дополнительные изделия для применения (например, мерный стаканчик для жидких препаратов, упаковка в фольгу для минимизации воздействия воздуха). Описанные в настоящей заявке наборы могут предоставляться, продаваться и/или рекламироваться поставщиками медицинских услуг, включая врачей, медсестер, фармацевтов, официальных лиц, работающих в сфере фармацевтики. Наборы также могут продаваться непосредственно потребителю.

[00168] Набор может содержать многодневный запас единичных доз. Единичные дозы могут быть любыми единичными дозами, раскрытыми в настоящем описании. Набор может содержать инструкции по введению многодневного запаса единичных доз в течение нескольких дней. Многодневный запас может быть месячным, 30-дневным или многонедельным. Многодневный запас может быть предоставлен на 90, 180 дней, 3 или 6 месяцев. Набор может включать упакованные по дням единичные дозы, такие как упаковки по 1, 2, 3, 4 или 5 единичных доз. Набор может быть упакован с другими пищевыми добавками, витаминами и батончиками, смесями и напитками.

[00169] Набор может содержать исходные материалы, которые позволяют пользователю осуществлять превращение карбоксилированного каннабиноида в декарбоксилированный каннабиноид (например,  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинол).

[00170] Набор может содержать все необходимые исходные материалы, чтобы пользователь мог выполнить превращение. Набор может содержать карбоксилированный каннабиноид, кислоту осуществления превращения карбоксилированного для каннабиноида в декарбоксилированный каннабиноид, реакционный сосуд, выполненный с возможностью содержать реакционную смесь, содержащую кислоту карбоксилированный каннабиноид, и инструкции по выполнению превращения с использованием кислоты. Полученный декарбоксилированный каннабиноид, который образуется представлять собой результате превращения, тэжом

тетрагидроканнабинол.

[00171] Альтернативно, набор может содержать некоторые необходимые исходные материалы, чтобы пользователь мог выполнить превращение. Пользователь может дополнить набор собственным запасом карбоксилированного каннабиноида. Набор может содержать кислоту, присутствующую для осуществления превращения карбоксилированного каннабиноида в декарбоксилированный каннабиноид, реакционный сосуд, выполненный с возможностью содержать реакционную смесь, содержащую кислоту и карбоксилированный каннабиноид, и инструкции по выполнению превращения с использованием кислоты. Карбоксилированный каннабиноид, который предоставяется пользователю, может представлять собой тетрагидроканнабиноловую кислоту.

[00172] Кислота в наборе может присутствовать по меньшей мере в количестве примерно 0,01 грамм (г), 0,1 г, 0,5 г, 1 г, 2 г, 5 г, 10 г, 20 г, 30 г, 40 г, 50 г, 60 г, 70 г, 80 г, 90 г, 100 г или более.

[00173] Карбоксилированный каннабиноид (например, тетрагидроканнабиноловая кислота), если предусмотрен в наборе, может присутствовать в количестве по меньшей мере примерно 1 грамм (г), 2 г, 5 г, 10 г, 20 г, 30 г, 40 г, 50 г, 60 г, 70 г, 80 г, 90 г, 100 г или более. Количество декарбоксилированного каннабиноида, образующегося в результате реакции с использованием набора, может составлять по меньшей мере примерно 1 грамм (г), 2 г, 5 г, 10 г, 20 г, 30 г, 40 г, 50 г, 60 г, 70 г, 80 г, 90 г, 100 г или более.

Компьютерные системы управления

[00174] Настоящее изобретение относится к компьютерным системам управления, которые запрограммированы для реализации способов по настоящему изобретению. На фиг.1 показана компьютерная система 101 управления, которая запрограммирована или выполнена иным образом с возможностью приготовления композиции, содержащей смесь карбоксилированных каннабиноидов и декарбоксилированных каннабиноидов, или с возможностью предоставления инструкций по применению или приготовлению композиций по настоящему изобретению. Компьютерная система 101 управления может регулировать различные аспекты способов по настоящему изобретению, таких как, например, способов получения декарбоксилированных каннабиноидов, включая, без ограничения, перемещение реакционного сосуда и мешалки, упаковку единичной дозы композиции и печатание инструкций по применению композиции. Компьютерная система 101 управления может быть реализована на электронном устройстве пользователя или компьютерной системе, которая расположена удаленно относительно электронного устройства. Электронное устройство может быть мобильным электронным устройством.

[00175] Компьютерная система 101 включает центральный процессор (ЦПУ, также упоминаемый в настоящем описании как «процессор» и «компьютерный процессор») 105, который может быть одноядерным или многоядерным процессором или множеством процессоров, осуществляющих параллельную обработку. Компьютерная система 101 управления также включает память или ячейку 110 памяти (например, оперативное запоминающее устройство, флэш-память),

электронный блок 115 хранения (например, жесткий диск), интерфейс 120 связи (например, сетевой адаптер) для связи с одной или более другими системами и периферийные устройства 125, такими как сверхоперативная память, другая память, хранилище данных и/или электронные дисплейные адаптеры. Память 110, блок 115 хранения, интерфейс 120 и периферийные устройства 125 связаны с ЦПУ 105 через коммуникационную шину (сплошные линии), такую как материнская плата. Блок 115 хранения может быть блоком хранения данных (или хранилищем данных) для хранения данных. Компьютерная система 101 управления может быть оперативно соединена с компьютерной сетью («сетью») 130 с помощью интерфейса 120 связи. Сеть 130 может представлять собой глобальную сеть (интернет), локальную сеть и/или внешнюю сеть, которые связаны с интернетом. В некоторых случаях сеть 130 представляет собой телекоммуникационную сеть и/или сеть передачи данных. Сеть 130 может включать один или более компьютерных серверов, которые способны выполнять распределенные вычисления, такие как облачные вычисления. В некоторых случаях сеть 130, с помощью компьютерной системы 101, может реализовать одноранговую сеть, которая позволяет устройствам, подключенным к компьютерной системе 101, вести себя как клиент или сервер.

[00176] ЦПУ 105 может выполнять последовательность машиночитаемых инструкций, которые могут быть воплощены в программе или программном обеспечении. Инструкции могут храниться в ячейке памяти, такой как память 110. Инструкции могут быть направлены в ЦПУ 105, согласно которым ЦПУ 105 впоследствии может быть запрограммировано или иным образом сконфигурировано для реализации способов по настоящему изобретению. Примеры операций, выполняемых ЦПУ 105, могут включать выборку данных, декодирование, исполнение и обратную запись.

[00177] ЦПУ 105 может быть частью схемы, такой как интегральная схема. В схему может быть включен один или более других компонентов системы 101. В некоторых случаях схема является специализированной интегральной схемой (ASIC).

[00178] Блок 115 хранения может хранить файлы, такие как драйверы, библиотеки и сохраненные программы. Блок 115 хранения может хранить пользовательские данные, например, пользовательские настройки и пользовательские программы. Компьютерная система 101 в некоторых случаях может включать один или более дополнительных модулей хранения данных, которые являются внешними по отношению к компьютерной системе 101, например расположенные на удаленном сервере, с которым компьютерная система 101 обменивается данными через локальную сеть или Интернет.

[00179] Компьютерная система 101 может связываться с одной или более удаленными компьютерными системами через сеть 130. Например, компьютерная система 101 может связываться с удаленной компьютерной системой пользователя (например, пользователя, управляющего созданием трех-мерного объекта). Примеры удаленных компьютерных систем включают персональные компьютеры (например, портативные ПК), планшеты или планшетные ПК (например, Apple® iPad, Samsung® Galaxy Tab),

телефоны, смартфоны (например, Apple® iPhone, устройство с поддержкой Android, Blackberry®), или персональные цифровые помощники. Пользователь может получить доступ к компьютерной системе 101 через сеть 130.

[00180] Способы, описанные в настоящей заявке, могут быть реализованы посредством исполняемого машинного кода (например, процессором компьютера), хранящегося в месте хранения компьютерной электронного системы 101, таком как, например, память 110 или электронный блок 115 хранения. Исполняемый компьютером или машиночитаемый код может быть предоставлен в виде программного обеспечения. Во время использования код может исполняться процессором 105. В некоторых случаях код может быть извлечен из блока 115 хранения и сохранен в памяти 110 для быстрого доступа к процессору 105. В некоторых ситуациях электронный блок 115 хранения может быть исключен, и машиноисполняемые инструкции хранятся в памяти 110.

[00181] Код может быть предварительно скомпилирован и сконфигурирован для использования машиной, имеющей процессор, адаптированный для исполнения этого кода, или может быть скомпилирован во время исполнения. Код может быть предоставлен на языке программирования, который может быть выбран для обеспечения возможности исполнения кода, предварительно скомпилированного или компилируемого во время исполнения.

[00182] Аспекты систем и способов, раскрытых в настоящем описании, таких как компьютерная система 101, могут быть воплощены путем программирования. Различные аспекты технологии могут рассматриваться как «продукты» или «изделия», обычно в форме машинного (или процессорного) исполняемого кода и/или связанных данных, которые переносятся или воплощаются в любом типе машиночитаемого носителя. Исполняемый компьютером код может быть сохранен в электронном запоминающем устройстве, таком как память (например, постоянное запоминающее устройство, оперативное запоминающее устройство, флэш-память) или жесткий диск. Носитель типа «хранилище» может включать любую или всю материнскую память компьютеров, процессоров или т.п., или связанных с ними модулей, таких как различные полупроводниковые запоминающие устройства, ленточные накопители, дисководы и т.п., которые могут обеспечивать постоянное хранение в любой момент времени во время программирования. Все или часть программного обеспечения могут время от времени передаваться через Интернет или различные другие телекоммуникационные сети. Такая связь, например, позволяет загружать программное обеспечение с одного компьютера или процессора на другой, например, с сервера управления или главного компьютера на компьютерную платформу сервера приложений. Таким образом, другой тип носителей, которые могут нести программные элементы, включает оптические, электрические и электромагнитные волны, такие как используемые через физические интерфейсы между локальными устройствами, через проводные и оптические наземные сети и по различным воздушным линиям связи. Физические элементы, которые несут такие волны, такие как проводные или беспроводные линии связи, оптические линии или подобные им также

могут рассматриваться как носители, несущие программное обеспечение. Используемые в настоящем описании такие термины, как «машиночитаемый носитель» компьютера или машины, если не ограничены постоянными материальными носителями «хранения», относятся к любому носителю, который участвует в предоставлении инструкций процессору для исполнения.

[00183] Следовательно, машиночитаемый носитель, такой как исполняемый компьютером код, может принимать различные формы, включая, без ограничения, материальный носитель данных, несущую волновую среду или физическую среду передачи данных. Энергонезависимые носители данных включают, например, оптические или магнитные диски, такие как любое из устройств хранения данных в любом компьютере (компьютерах) или т.п., которые могут использоваться для реализации баз данных и т.д., показанных на чертежах. Энергозависимые носители данных включают динамическую память, такую как основная память такой компьютерной платформы. Материальные средства передачи включают коаксиальные кабели; медный провод и волоконную оптику, включая провода, составляющие шину в компьютерной системе. Среда передачи несущей волны может принимать форму электрических или электромагнитных сигналов или акустических или световых волн, таких как те, которые генерируются во время радиочастотной (RF) и инфракрасной (IR) передачи данных. Таким образом, к распространенным формам машиночитаемых носителей относятся, например: дискета, гибкий диск, жесткий диск, магнитная лента, любой другой магнитный носитель, CD-ROM, DVD или DVD-ROM, любой другой оптический носитель, перфорированная бумажная лента, любой другой физический носитель данных с определенным паттерном отверстий, RAM, ROM, PROM и EPROM, FLASH-EPROM, любой другой чип памяти или картридж, несущая волна, передающая данные или инструкции, кабели или линии связи, передающие такой волновой носитель или любой другой носитель, с которого компьютер может считывать программный код и/или данные. Многие из этих форм машиночитаемых носителей могут быть вовлечены в передачу процессору для исполнения одной или более последовательностей одной или более инструкций.

Примеры

<u>ПРИМЕР 1</u>: Лечение с помощью композиции для уменьшения боли у субъекта с хронической болью.

[00184] Лечащий врач или другой специалист по управлению болью оценивает уровень боли у субъектов (например, пациентов), которые страдают от хронической боли. Затем таким субъектам назначают 10 мг/сутки композиции, содержащей каннабиноиды и один или более терпеноидов. Спустя две недели испытуемых снова оценивают с целью определения, имеется ли ослабление симптомов. После оценки дозу увеличивают, уменьшают или сохраняют на том же уровне в зависимости от изменения уровня боли. Лечение продолжается до тех пор, пока это необходимо для стабильного разрешения симптомов хронической боли.

<u>ПРИМЕР 2</u>: Лечение субъекта, у которого диагностирована болезнь Альцгеймера [00185] Субъектов, у которых клинически диагностирована болезнь Альцгеймера, оценивают на наличие общих симптомов, таких как потеря памяти и спутанность сознания.

[00186] Субъектам назначают 10 мг/сутки композиции, и спустя две недели снова оценивают с целью определения, имеется ли ухудшение симптомов. После оценки дозу увеличивают, уменьшают или сохраняют на том же уровне в зависимости от изменения симптомов невнимательности и гиперактивности. Лечение продолжается до тех пор, пока это необходимо для получения стабильного или требуемого уровня симптомов болезни Альцгеймера.

ПРИМЕР 3: Синтез единичной дозы композиции.

[00187] Реакционный сосуд в промышленной лаборатории помещают в ледяную баню. В реакционный сосуд загружают 100 г растения каннабис, 1 мл уксусной кислоты и 5 л воды. Реакционную смесь перемешивают, когда ледяную баню убирают, и дают реакционной смеси нагреться до комнатной температуры.

[00188] После того как реакция завершится через 30 минут, реакционную смесь фильтруют, и удаляют воду из полученного раствора. Затем твердое вещество смешивают с наполнителем, таким как желатин, и упаковывают в капсулу в виде единичной дозы.

[00189] Затем единичную дозу передают дистрибьюторам и продают пользователям.

<u>ПРИМЕР 4</u>: Синтез пользователем единичной дозы композиции с помощью набора [00190] Набор продают пользователю. Набор включает все необходимые исходные материалы, такие чтобы позволить пользователю осуществлять превращение карбоксилированного каннабиноида в декарбоксилированный каннабиноид. Набор включает 2 грамма растения каннабиса, 1 грамм лимонной кислоты, миску и инструкции по проведению превращения с использованием кислоты.

[00191] Пользователь следует инструкциям и помещает растение каннабис и лимонную кислоту в чашку. Затем пользователь добавляет 1 стакан воды в соответствии с инструкциями, прилагаемыми в наборе. Перемешивает смесь в течение 5 минут для завершения реакции.

[00192] Способы и композиции, представленные в настоящем описании, могут быть объединены с другими способами и композициями, например описанными в публикации патента РСТ WO/2016/094810, который включен в настоящее описание во всей своей полноте посредством ссылки.

[00193] Хотя в настоящем описании показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, для специалистов в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Специалисты в данной области техники могут вводить многочисленные вариации, изменения и замены без отступления от сущности изобретения. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам осуществления изобретения,

раскрытые в настоящем описании, могут использоваться при применении изобретения га практике. Предполагается, что приведенная ниже формула изобретения определяет объем раскрытия, таким образом охватывая способы и структуры, находящиеся в объеме этой формулы изобретения, и их эквиваленты.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 1. Единичная доза, содержащая:
- (i) смесь карбоксилированных каннабиноидов и декарбоксилированных каннабиноидов и
  - (ii) один или более терпеноидов,

причем массовое соотношение декарбоксилированных каннабиноидов к карбоксилированным каннабиноидам составляет более 0,5, и

при этом указанная единичная доза по существу не содержит соединений, образующихся при распаде терпеноидов.

- 2. Единичная доза по п.1, содержащая по меньшей мере 5 мг декарбоксилированных каннабиноидов.
- 3. Единичная доза по п.1, в которой указанные декарбоксилированные каннабиноиды содержат  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинол.
- 4. Единичная доза по п.1, в которой указанный один или более терпеноидов выбрают из группы, состоящей из: мирцена, лимонена, линалоола, транс—оцимена, бета—пинена, альфа—пинена, бета—кариофиллена, дельта—3—карена, транс—гамма—бисаболена, транс—альфа—фарнезена, бета—фенхола, альфа—гумулена и гвайола.
- 5. Единичная доза по п.1, в которой указанное одно или более соединений, образующихся при распаде терпеноидов, выбирают из группы, состоящей из: гераниола, геранилизобутирата, п-цименена, п-цимена, п-мента-1,5,8-триена, карвона, 3-метил-6-(1-метилэтилиден)-2-циклогексен-1-она, 3-метил-6-(1-метилэтенил)-2-циклогексен-1-она, эукарвона, тимола, п-мента-1(7),8-диен-2-ола, периллилового спирта, камфена, бета-мирцена, альфа-фелландрена, альфа-терпинена, гамма-терпинена, терпинолена, 4-гидрокси-2-метил-2-циклогексенона, п-цименена, о-цимена, 3-карен-2-она, 3-карен-5-она, 3-карен-5-она, 3-карен-2,5-диона, транс-2-гидрокси-3-карен-5-она, тимола, карвакрола, 1,4-цинеола, эвкалиптола, 3-(1-метилэтил)-6-оксо-2-гептенала и 3,7-диметил-6-оксо-2-октеналя.
- 6. Единичная доза по п.1, дополнительно включающая следовое количество кислоты.
- 7. Единичная доза по п.1, дополнительно включающая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
- 8. Единичная доза по п.7, в которой указанное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбирают из группы, состоящей из: связующего вещества, наполнителя, пластификатора, лубриканта, пеногасителя, буферного агента, полимера, антиоксиданта, консерванта, хелатирующего агента, ароматизатора, красителя, отдушки, суспендирующего агента и их комбинации.
- 9. Единичная доза по п.1, приготовленная для перорального, местного, ингаляционного, внутривенного или внутримышечного введения.
  - 10. Единичная доза по п.1, находящаяся в твердой форме.
  - 11. Единичная доза по п.1, находящаяся в жидкой форме.

- 12. Единичная доза по п.1, представляющая собой таблетку, жевательную таблетку, капсулу, каплету, пилюлю, гранулу, эмульсию, гель, спрей, множество шариков, инкапсулированных в капсуле, порошок, суспензию, жидкость, полужидкость, полутвердое вещество, раствор, сироп или кашицу.
- 13. Единичная доза по п.1, сохраняющая по меньшей мере 80% указанных каннабиноидов после помещения в герметичный контейнер на 6 месяцев при температуре примерно 25°C и уровне относительной влажности примерно 50%.
- 14. Единичная доза по п.1, упакованная в контейнер, выбранный из группы, состоящей из пробирки, банки, коробки, флакона, пакета, лотка, барабана, бутыли, шприца и жестяной коробки.
- 15. Набор, содержащий единичную дозу по п.1 и инструкции по применению в качестве пищевой добавки указанной смеси карбоксилированных каннабиноидов и декарбоксилированных каннабиноидов и одного или более терпеноидов нуждающимся в этом субъектом.
  - 16. Набор для приготовления  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинола, содержащий:
- (i) кислоту, присутствующую в количестве, эффективном для превращения по меньшей мере 50% тетрагидроканнабиноловой кислоты в указанный  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинол,
- (ii) реакционный сосуд, выполненный с возможностью содержать реакционную смесь, содержащую указанную кислоту и указанную тетрагидроканнабиноловую кислоту, и
- (iii) инструкции по выполнению указанного превращения с использованием указанной кислоты.
- 17. Набор по п.16, дополнительно содержащий тетрагидроканнабиноловую кислоту.
- 18. Набор по п.16, в котором указанная кислота представляет собой слабую кислоту.
- 19. Набор по п.16, в котором указанная кислота имеет рКа от примерно 3 до примерно 7.
- 20. Набор по п.16, в котором указанную кислоту выбирают из группы, состоящей из молочной кислоты, лимонной кислоты, яблочной кислоты, уксусной кислоты, бензойной кислоты, аскорбиновой кислоты, винной кислоты и щавелевой кислоты.
- 21. Способ применения в качестве пищевой добавки одного или более каннабиноидов и одного или более терпеноидов нуждающимся в этом субъектом, причем способ включает введение указанному субъекту единичной дозы, включающей:
- i. смесь карбоксилированных каннабиноидов и декарбоксилированных каннабиноидов, и
  - іі. один или более терпеноидов,

причем массовое соотношение декарбоксилированных каннабиноидов к карбоксилированным каннабиноидам составляет более 0,5, и

при этом указанная единичная доза по существу не содержит соединений, образующихся при распаде терпеноидов.

- 22. Способ по п.21, в котором указанный субъект страдает от симптомов, выбранных из группы, состоящей из: боли, стресса, тошноты, рвоты, бессонницы, беспокойства и потери аппетита.
- 23. Способ по п.21, в котором указанную единичную дозу вводят перорально, местно, путем ингаляции, внутривенно или внутримышечно.
- 24. Способ по п.21, в котором указанную единичную дозу вводят, по меньшей мере, один раз в сутки.
- 25. Способ по п.21, дополнительно включающий мониторинг состояния здоровья или состояния указанного субъекта после введения указанной единичной дозы указанному субъекту.
  - 26. Способ получения декарбоксилированных каннабиноидов, включающий:
- (i) контактирование растения каннабис или его части с кислотой с образованием реакционной смеси в условиях, эффективных для превращения карбоксилированных каннабиноидов, присутствующих в указанном растении каннабис, в декарбоксилированные каннабиноиды; и
- (ii) отделение указанного растения каннабис или его части от указанных декарбоксилированных каннабиноидов с получением, таким образом, указанных декарбоксилированных каннабиноидов.
- 27. Способ по п.26, в котором указанные декарбоксилированные каннабиноиды содержат  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинол.
- 28. Способ по п.26, в котором массовое соотношение декарбоксилированных каннабиноидов к карбоксилированным каннабиноидам в указанной реакционной смеси (ii) составляет более 0,1.
- 29. Способ по п.26, в котором указанные условия относятся к температуре менее  $300^{\circ}\mathrm{C}$ .
- 30. Способ по п.28, в котором во время указанного превращения указанных карбоксилированных каннабиноидов в указанные декарбоксилированные каннабиноиды не применяют внешний нагрев.
- 31. Способ по п.26, в котором указанная кислота представляет собой слабую кислоту.
- 32. Способ по п.26, в котором указанное контактирование включает замешивание, смешивание, перемешивание или их комбинацию.
- 33. Способ по п.26, в котором указанное отделение выбирают из группы, состоящей из фильтрования, экстракции, центрифугирования, солюбилизации, концентрирования, промывки, электролиза, адсорбции, очистки, хроматографии, фракционирования, кристаллизации и их комбинации.
  - 34. Смесь, содержащая:
  - (і) карбоксилированные каннабиноиды и декарбоксилированные каннабиноиды,

- (ii) один или более терпеноидов и
- (ііі) кислоту,

причем массовое соотношение декарбоксилированных каннабиноидов к карбоксилированным каннабиноидам составляет более 0,1, и

при этом указанная кислота присутствует в количестве, эффективном для превращения по меньшей мере части карбоксилированных каннабиноидов в декарбоксилированные каннабиноиды.

- 35. Смесь по п.34, в которой указанные карбоксилированные каннабиноиды включают тетрагидроканнабиноловую кислоту.
- 36. Смесь по п.33, содержащая по меньшей мере 0,05 моль указанных декарбоксилированных каннабиноидов.
- 37. Смесь по п.33, в которой указанные декарбоксилированные каннабиноиды содержат  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинол.
- 38. Смесь по п.37, в которой массовое соотношение  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинола к тетрагидроканнабиноловой кислоте составляет более примерно 0,1.
- 39. Смесь по п.33, по существу не содержащая соединений, образующихся при распаде терпеноидов.
- 40. Смесь по п.33, в которой указанная кислота представляет собой органическую кислоту.
- 41. Способ получения состава декарбоксилированных каннабиноидов, включающий:
  - (а) предоставление реакционного сосуда, содержащего смесь, содержащую:
  - і. карбоксилированные каннабиноиды и декарбоксилированные каннабиноиды,
  - іі. один или более терпеноидов, и
  - ііі. кислоту,

причем массовое соотношение декарбоксилированных каннабиноидов к карбоксилированным каннабиноидам составляет более 0,1, и

при этом указанная кислота присутствует в количестве, эффективном для превращения по меньшей мере части карбоксилированных каннабиноидов в декарбоксилированные каннабиноиды; и

- (b) смешивание указанной смеси с получением указанного состава декарбоксилированных каннабиноидов.
- 42. Способ по п.41, в котором указанный состав декарбоксилированных каннабиноидов содержит по меньшей мере 5 мг декарбоксилированных каннабиноидов.
- 43. Способ по п.41, в котором указанный состав декарбоксилированных каннабиноидов содержит  $\Delta^9$  тетрагидроканнабинол.
- 44. Способ по п.41, в котором указанный один или более терпеноидов выбирают из группы, состоящей из: мирцена, лимонена, линалоола, транс-оцимена, бета-пинена, альфа-пинена, бета-кариофиллена, дельта-3-карена, транс-гамма-бисаболена, транс-альфа-фарнезена, бета-фенхола, альфа-гумулена и гвайола.

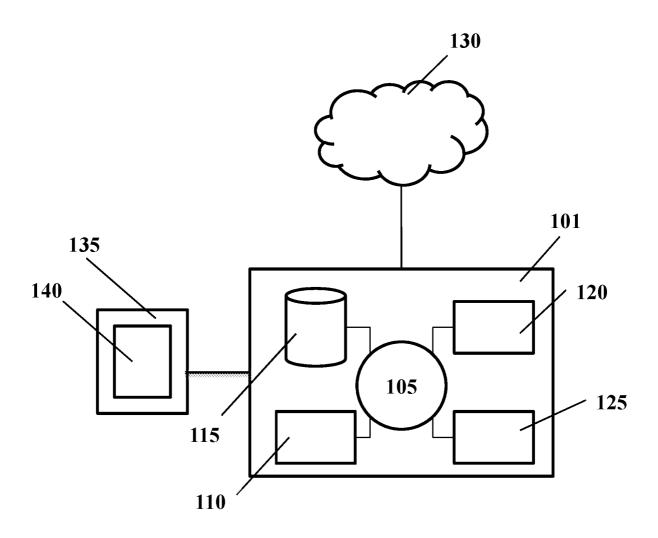
- 45. Способ по п.41, в котором указанная кислота представляет собой слабую кислоту.
- 46. Способ по п.41, в котором указанная кислота имеет pKa от примерно 3 до примерно 7.
- 47. Способ по п.41, в котором указанную кислоту выбирают из группы, состоящей из молочной кислоты, лимонной кислоты, яблочной кислоты, уксусной кислоты, бензойной кислоты, аскорбиновой кислоты, винной кислоты и щавелевой кислоты.
  - 48. Единичная доза, включающая:
- (i) смесь карбоксилированных каннабиноидов и декарбоксилированных каннабиноидов и
  - (ii) один или более терпеноидов,

причем массовое соотношение декарбоксилированных каннабиноидов к карбоксилированным каннабиноидам составляет более 0,5,

при этом указанная единичная доза по существу не содержит соединений, образующихся при распаде терпеноидов, и

при этом указанная единичная доза по существу не содержит кислоты.

- 49. Единичная доза по п.48, в которой указанная кислота представляет собой слабую кислоту.
- 50. Единичная доза по п.48, в которой указанная кислота имеет pKa от примерно 3 до примерно 7.
- 51. Единичная доза по п.48, в которой указанную кислоту выбирают из группы, состоящей из молочной кислоты, лимонной кислоты, яблочной кислоты, уксусной кислоты, бензойной кислоты, аскорбиновой кислоты, винной кислоты и щавелевой кислоты.



ФИГ. 1