

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21)

202090889

(13)

A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.08.19

(51) Int. Cl. *A61K 36/18* (2006.01)
A61K 36/88 (2006.01)
A61K 36/906 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.10.05

(54) ТРАВЯНЫЕ КОМПОЗИЦИИ С УЛУЧШЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ

(31) 62/568,678

(32) 2017.10.05

(33) US

(86) PCT/US2018/054728

(87) WO 2019/071211 2019.04.11

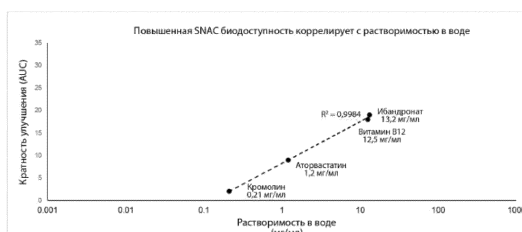
(71) Заявитель:
РЕСЕПТОР ХОЛДИНГЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Леоне-Бэй Андреа, Уэснер Грегори
(US)

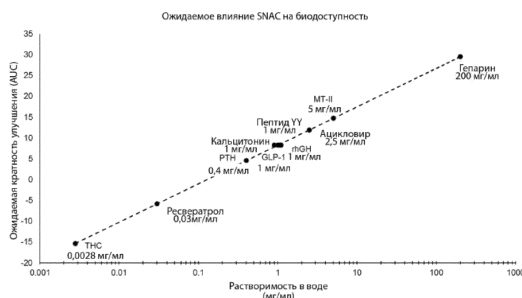
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Описаны травяные композиции в различных комбинациях носителей. Носители могут включать в себя N-ацилированные жирные аминокислоты, усилители всасывания и/или различные другие предпочтительные носители. Комбинации травяной композиции и носителя могут создавать преимущества при введении.

A



B



202090889

A1

A1

202090889

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562308EA/072

ТРАВЯНЫЕ КОМПОЗИЦИИ С УЛУЧШЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[1] Данная заявка испрашивает приоритет заявки 62/568678, поданной 5 октября 2017 года, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки, как если бы она была полностью изложена в данном документе.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[2] В данном изобретении предлагаются травяные композиции с улучшенной биодоступностью в различных комбинациях носителей. Указанные носители могут включать в себя N-ацилированные жирные аминокислоты, усилители всасывания и/или различные другие предпочтительные носители. Комбинации травяная композиция/носитель могут создавать преимущества при введении после перорального введения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Издавна растительный мир был наиболее важным источником лекарственных средств для лечения заболеваний человека и животных, а также для использования в качестве профилактических средств для поддержания хорошего здоровья. Однако, по меньшей мере в течение последних 150 лет в западной медицине стали преобладать синтетические химические средства.

[4] Тем не менее, в настоящее время все чаще признается, что множество композиций из растительного сырья являются высокоэффективными средствами для профилактики и лечения заболеваний. Отдельно взятое растение может содержать большое количество фармацевтически активных веществ, а экстракты, полученные из него, могут оказывать влияние на различные физиологические процессы, увеличивая диапазон желаемого терапевтического эффекта. В целом, фармацевтически активные вещества, содержащиеся в растениях, делятся на четыре основных класса: алкалоиды, гликозиды, полифенолы и терпены.

[5] В качестве одного из примеров в публикации США № 2015/0050373 описано использование растений рода *Calophyllum* для лечения болезней нарушения обмена веществ. *Calophyllum* - это род цветковых растений, состоящий из 180-200 родов тропических вечнозеленых деревьев. Род *Calophyllum* включает в себя четыре подкатегории: *Calophyllum brasiliense*, *Calophyllum caldonicum*, *Calophyllum inophyllum* и *Calophyllum soulattri*. *Calophyllum inophyllum* представляет собой вечнозеленое дерево от среднего до крупного размера, высотой в среднем 25-65 футов (7,6-19,8 м). В литературе сообщалось о различном использовании этого растения в медицинских целях, например, отвар коры этого растения лечит внутреннее кровотечение. Масло, извлеченное из семян *Calophyllum inophyllum*, используется для лечения ревматоидного артрита или заболеваний суставов; зуда; экземы; пустул, появляющихся на голове; заболеваний глаз; а также почечной недостаточности.

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

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

[8] В патенте США № 5401777 описано применение растения *Curcuma longa* для лечения хронического воспалительного заболевания кишечника, хронического гепатита, хронической бронхиальной астмы и псориаза.

[9] В Butterweck, V. CNS Drugs. 2003; 17(8):539-62 рассматриваются исследования, демонстрирующие антидепрессивное действие растения *Hypericum perforatum*, также известного как зверобой обыкновенный. *Hypericum perforatum* также может быть полезен для лечения менопаузы, воспаления, инфекции, болевых ощущений, тревожного расстройства и бессонницы.

[10] В публикации США № 2008/0254135 описано применение экстрактов *Polygonum cuspidatum* и кожицы винограда в качестве биологически активных пищевых добавок для обеспечения антиоксидантов и улучшения общего состояния здоровья и самочувствия. Антиоксиданты могут помочь в предотвращении рака, предотвращая повреждение ДНК, вызываемое свободными радикалами.

[11] Хотя растения и растительные экстракты использовались для укрепления здоровья на протяжении всей истории человечества, сейчас исследователи начинают определять некоторые активные компоненты, которые отвечают за целебные свойства определенных растений. Например, куркумин является активным компонентом *Curcuma longa*, и было показано, что он обладает противовоспалительными и противораковыми свойствами. В качестве другого примера, гиперидин является активным компонентом зверобоя обыкновенного или *Hypericum perforatum*. В качестве другого примера, ресвератрол является активным компонентом, присутствующим в *Polygonum cuspidatum* (т.е. рейнгутрия японская) и кожуре многих фруктов, например, винограда, черники, малины и шелковицы.

[12] Несмотря на многочисленные целебные свойства, связанные со многими растениями и растительными экстрактами, их активные компоненты могут иметь низкую биодоступность при пероральном приеме, что в некоторых случаях снижает их эффективность. Например, куркумин, гиперидин и ресвератрол являются активными компонентами растений, имеющими низкую пероральную биодоступность. Таким образом, как показывают эти примеры, существует возможность для улучшения перорального введения травяных композиций.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[13] В данном изобретении предлагаются травяные композиции с улучшенной

[17] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции включают в себя активный компонент растения, например, капсаицин, резерпин, винбластин, гесперидин, нарингин, рутин, кверцитрин, куркумин, гиперин,

ресвератрол, катехин, эвгенол, лимонен или линалоол.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[18] На Фиг. 1А и 1В проиллюстрирована установленная корреляция между растворимостью в воде и способностью натрий N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлата (SNAC) улучшать всасывание молекулы. На Фиг. 1А проиллюстрирована кратность улучшения от SNAC, представленная на графике для кромолина, витамина В12, аторвастатина и ибандроната, вместе растворимостью каждой молекулы в воде. Представленные на графике данные иллюстрируют поразительное соответствие с логарифмической линией тренда ($R^2=0,998$), что указывает на логарифмическую зависимость между растворимостью каждого из них в воде и степенью, до которой SNAC улучшает всасывание. По мере того как растворимость молекулы в воде увеличивается, способность SNAC улучшать ее биодоступность также увеличивается. На Фиг. 1В проиллюстрирована на графике растворимость в воде гепарина, ацикловира, rhGH, PTH, MT-II, GLP-1, кальцитонина, пептида YY, THC и ресвератрола в соответствии с логарифмической линией тренда, полученной из Фиг. 1А.

[19] На Фиг. 2 проиллюстрированы активные компоненты травяных композиций.

[20] На Фиг. 3 проиллюстрированы модифицированные аминокислоты соединений I-XXXV.

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

[22] На Фиг. 5А и 5В проиллюстрированы средние результаты исследования, сравнивающие начало и продолжительность действия перорально вводимого состава каннабис/N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлат (SNAC, «испытуемый состав») и состава каннабиса (без SNAC, «контрольный состав»).

[23] На Фиг. 6А-6F проиллюстрированы результаты для каждого отдельного участника исследования, сравнивающие начало и продолжительность действия перорально вводимого состава каннабис/N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлат (SNAC, «испытуемый состав») и состава каннабиса (без SNAC, «контрольный состав»).

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

[25] На Фиг. 8 проиллюстрированы интенсивность, продолжительность и начало действия каннабиса в готовой смеси со SNAC, вводимого перорально («PO»), по сравнению с каннабисом, вводимым посредством ингаляции («INH»).

[26] На Фиг. 9 проиллюстрированы значения максимальной концентрации ($C_{\text{макс}}$) (нг/мл) и площади под кривой (AUC) ($\text{ч} \cdot \text{нг/мл}$) для THC и CBD после однократного

перорального введения крысам.

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

[28] На Фиг. 11 проиллюстрированы интенсивность, продолжительность и начало действия перорально вводимого состава каннабис/N-[8-(2-гидроксibenzoил)амино]каприловая кислота (NAC, «испытуемого») и состава каннабиса (без NAC, «контрольного»).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[29] Несмотря на многочисленные целебные свойства, связанные со многими растениями и растительными экстрактами, их активные компоненты могут иметь низкую биодоступность при пероральном приеме, что в некоторых случаях снижает их полезность. Например, куркумин, гиперин и ресвератрол являются активными компонентами растений, имеющими низкую пероральную биодоступность. Таким образом, как показывают эти примеры, существует возможность для улучшения перорального введения травяных композиций. В данном изобретении предлагаются композиции травяных экстрактов с улучшенной биодоступностью. Посредством обеспечения улучшенной биодоступности, эффективность этих травяных композиций может быть увеличена.

[30] Описанные травяные композиции с улучшенной биодоступностью могут создавать разнообразные преимущества при введении, обеспечивая терапевтически эффективные количества при разнообразных патологических состояниях. Типовые преимущества при введении включают в себя повышенное всасывание, повышенную биодоступность, более быстрое начало действия, более высокие максимальные концентрации, более быстрое время достижения максимальных концентраций, повышенную индивидуальную терапевтическую эффективность и повышенную объективную терапевтическую эффективность.

[31] Улучшенная биодоступность травяных композиций создается посредством включения в пероральный состав одного или большего количества из: N-ацилированных жирных аминокислот, способствующих всасыванию веществ и/или различных других предпочтительных носителей, например, поверхностно-активных веществ, детергентов, азонов, пирролидонов, гликолей и солей желчных кислот. В конкретных вариантах осуществления изобретения N-ацилированные жирные аминокислоты в пероральном составе могут быть линейными, разветвленными, циклическими, бициклическими или ароматическими, имеющими, например, 1-50 атомов углерода. То, что использование N-ацилированных жирных аминокислот может обеспечить преимущество быстрого действия при использовании травяной композиции, было неожиданным, учитывая конкретные аспекты компонентов из растительного сырья, описанные в данном документе ниже. Например, способность N-ацилированных жирных аминокислот повышать всасывание соединений пропорциональна растворимости в воде соединения. Множество соединений из растительного сырья не растворимы в воде и не ожидалось, что на них повлияет

присутствие N-ацилированной жирной аминокислоты.

[32] Молекулы, которые, как было показано, имеют повышенное всасывание при совместном введении с N-ацилированной жирной аминокислотой (например, SNAC), включают в себя водорастворимые молекулы, например, кромолин, витамин B12, аторвастатин, ибандронат, гепарин, ацикловир, рекомбинантный гормон роста человека (rhGH), паратиреоидный гормон 1-34 (PTH 1-34), α -меланотропин (MT-II), GLP-1, кальцитонин и пептид YY.

[33] На Фиг. 1A проиллюстрирована установленная корреляция между растворимостью в воде и способностью SNAC улучшать всасывание молекулы. Для кромолина, витамина B12, аторвастатина и ибандроната опубликованные результаты включают в себя площадь под кривой (AUC), которая рассчитывается по временной динамике уровней в плазме. Чтобы количественно оценить эффект от совместного введения со SNAC, кратность улучшения может быть рассчитана посредством деления AUC для молекулы со SNAC на AUC для молекулы без SNAC. На Фиг. 1A проиллюстрирована кратность улучшения от SNAC, представленная на графике для кромолина, витамина B12, аторвастатина и ибандроната, вместе растворимостью в воде каждой молекулы. Представленные на графике данные иллюстрируют поразительное соответствие с логарифмической линией тренда ($R^2=0,998$), что указывает на логарифмическую зависимость между растворимостью каждого из них в воде и степенью, до которой SNAC улучшает их всасывание.

[34] Гепарин, ацикловир, rhGH, PTH, MT-II, GLP-1, кальцитонин и пептид YY являются другими молекулами, которые, как было показано, обладают SNAC-повышенным всасыванием, как продемонстрировано посредством С_{макс} (максимального уровня лекарственного средства в плазме) и/или Т_{макс} (времени, необходимого для достижения максимального уровня лекарственного средства в плазме). Как проиллюстрировано на Фиг. 1B, каждая из этих молекул имеет растворимость в воде, составляющую более 0,15 мг/мл и, следовательно, модель точно предсказывает, что SNAC может повышать их всасывание. Этот результат демонстрирует, что повышение всасывания на основе SNAC коррелирует с водорастворимостью молекулы. На Фиг. 1B дополнительно проиллюстрирована на графике растворимость в воде двух растительных активных компонентов, THC (0,0028 мг/мл) и ресвератрола (0,03 мг/мл), для логарифмической линии тренда и прогнозируемое действие SNAC основывается на том же. На основании по меньшей мере вышеизложенного, результаты, описанные в данном документе, были неожиданными и не были бы с достаточной вероятностью ожидаемы специалистами в данной области техники.

[35] Аспекты данного изобретения теперь будут описаны более подробно.

[36] В данном изобретении в качестве перорального состава предлагаются травяные композиции с улучшенной биодоступностью, содержащие вещество растительного происхождения и носитель. Травяные композиции могут включать в себя лекарственные средства из растительного сырья и биологически активные пищевые

добавки из растительного сырья. Травяные композиции, например, лекарственные средства из растительного сырья, могут обеспечивать терапевтически-эффективные количества для лечения патологических состояний, например, описанных в разделе «Уровень техники». Биологически активные пищевые добавки могут претендовать на терапевтический эффект, связанный с классической нехваткой питательных веществ; описано то, как добавка предназначена для воздействия на структуру или выполнение функций организма человека; охарактеризован задокументированный механизм, посредством которого добавка действует, чтобы поддерживать такую структуру или функцию; и/или описано общее хорошее самочувствие, связанное с приемом указанного препарата. В конкретных вариантах осуществления изобретения биологически активная пищевая добавка может не претендовать на распознавание, смягчение, лечение, терапию или профилактику конкретного заболевания или класса заболеваний.

[37] Травяные композиции содержат вещество растительного происхождения. Вещество растительного происхождения представляет собой вещество, вырабатываемое растением и имеется в составе любого целого растения или части растения (например, коры, древесины, листьев, стеблей, корней, цветов, плодов, семян или частей вышеуказанного) и/или вытяжек или экстрактов из вышеуказанных. В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции включают в себя лекарственные средства из растительного сырья. Лекарственные средства из растительного сырья могут включать в себя растительное сырье, водоросли, макроскопические грибы и/или комбинации вышеуказанных. В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции включают в себя смесь различных типов веществ растительного происхождения. Травяные композиции так же могут включать в себя материалы, полученные из вещества растительного происхождения, включающие в себя смолы, масла (например, эфирные масла), высушенные цветы, специи, киф, настойки, настои и т.д. В конкретных вариантах осуществления изобретения вещество растительного происхождения имеет небольшую растворимость в воде или не растворимо в воде. В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции не включают в себя синтетические, полусинтетические или химически модифицированные лекарственные средства.

[38] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат вещество растительного происхождения, полученное из *Calophyllum brasiliense*, *Calophyllum caladicum*, *Calophyllum inophyllum*, *Calophyllum soulatti*, *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porteri*-*osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Krameria triandra*, *Punica granatum*, *Viburnum plicatum*, *Nicotiana tabacum*, *Duboisia hopwoodii*, *Asclepias syriaca*, *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*, *Polygonum cuspidatum*, *Vitis* spp., *Camellia sinensis*, *Theobroma cacao*, *Capsicum* spp., *Rauwolfia vomitoria*, *Rauwolfia serpentina*, *Vinca* spp., *Citrus* spp., *Rheum rhabarbarum*, *Fagopyrum tataricum*, *Syzygium aromaticum*, *Lavandula* spp., *Mentha* spp., *Cannabis sativa*,

Cannabis indica, *Cannabis ruderalis* и/или *Acer spp.* или экстракта вышеуказанных.

[39] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат вещество растительного происхождения, полученное из *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*, *Polygonum cuspidatum*, *Vitis spp.*, *Camellia sinensis*, *Theobroma cacao*, *Capsicum spp.*, *Rauwolfia vomitoria*, *Rauwolfia serpentina*, *Vinca spp.*, *Citrus spp.*, *Rheum rhabarbarum*, *Fagopyrum tataricum*, *Syzygium aromaticum*, *Lavandula spp.*, *Mentha spp.* или экстракта вышеуказанных.

[40] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат активный компонент растения, например, полифенол, алкалоид, гликозид или терпен.

[41] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат полифенол, имеющий низкую растворимость в воде. Примеры полученных из растений полифенолов, имеющих низкую растворимость в воде, включают в себя куркумин, гиперидин, ресвератрол и катехин.

[42] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат куркумин. Куркумин представляет собой фенольное соединение, имеющее низкую растворимость в воде ($<0,1$ мг/мл), которое отвечает за желтый цвет куркумы, специй, получаемой из *Curcuma longa*. Было показано, что куркумин обладает противовоспалительным и противораковым действием и может быть применим для лечения хронического воспалительного заболевания кишечника, хронического гепатита, хронической бронхиальной астмы и псориаза. Химическую структурную формулу куркумина, см., например, на Фиг. 2.

[43] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат гиперидин. Гиперидин представляет собой нафодиантрон, который нерастворим в воде и является основным активным компонентом *Hypericum perforatum* или зверобоя обыкновенного. Гиперидин применяется в качестве антидепрессанта, а также может применяться для фотодинамической терапии рака, поскольку он накапливается преимущественно в раковой ткани и вызывает светочувствительность. Химическую структурную формулу гиперидина, см., например, на Фиг. 2.

[44] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат ресвератрол. Ресвератрол представляет собой полифенол, имеющий очень низкую растворимость в воде (0,03 мг/мл) и представляющий собой основной активный компонент *Polygonum cuspidatum*, винограда (т.е. растений рода *Vitis*, также называемого *Vitis spp.*), черники, малины и шелковицы. Ресвератрол является сильным антиоксидантом и обладает противовоспалительным действием. Химическую структурную формулу ресвератрола, см., например, на Фиг. 2.

[45] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат катехин. Катехин представляет собой полифенол, имеющий низкую растворимость в воде и включает в себя четыре изомера: (-)-эпикатехин, (+)-эпикатехин, (-)-катехин и (+)-катехин. Катехин встречается во многих растениях и пищевые источники

катехина включают в себя чай (*Camellia sinensis*), какао (*Theobroma cacao*), плоды асаи, яблоки и груши. Катехин является мощным антиоксидантом и обладает противовоспалительным действием. Химическую структурную формулу катехина, см., например, на Фиг. 2.

[46] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат алкалоид растительного происхождения, имеющий низкую растворимость в воде. Примеры алкалоидов растительного происхождения, имеющих низкую растворимость, включают в себя капсаицин, резерпин и винбластин.

[47] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат капсаицин. Капсаицин представляет собой алкалоид, имеющий низкую растворимость в воде, который может применяться как анальгетик и для лечения невралгии. Капсаицин присутствует в плодах растений рода *Capsicum*, например, *Capsicum annuum*, *Capsicum chinense*, *capsicum baccatum* и *Capsicum pubescens*. Химическую структурную формулу капсаицина, см., например, на Фиг. 2.

[48] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат резерпин. Резерпин представляет собой индольный алкалоид, имеющий низкую растворимость в воде и встречающийся в высушенных корнях растений рода *Rauwolfia*, например, *Rauwolfia vomitoria* и *Rauwolfia serpentina*. Содержащие резерпин экстракты веками использовались в Индии для лечения психоза, лихорадки и укусов змей. Резерпин также используется для лечения гипертонии. Химическую структурную формулу резерпина, см., например, на Фиг. 2.

[49] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат винбластин. Винбластин представляет собой алкалоид, имеющий низкую растворимость в воде и вырабатываемый растениями рода *Vinca*, например, *Vinca rosea*. Винбластин может блокировать клеточное деление, нарушая образование микротрубочек, и применяется в качестве химиотерапевтического средства при лечении различных видов рака. Химическую структурную формулу винбластина, см., например, на Фиг. 2.

[50] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат гликозид, имеющий низкую растворимость в воде. Примеры гликозидов растительного происхождения, имеющих низкую растворимость в воде, включают в себя гесперидин, нарингин, рутин и кверцитрин.

[51] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат гесперидин. Гесперидин представляет собой гликозид, имеющий низкую растворимость в воде. Гесперидин встречается в плодах citrusовых деревьев, например, *Citrus aurantium*, *Citrus sinensis*, *Citrus limon* и *Citrus aurantifolia*. Гесперидин является антиоксидантом, противовоспалительным средством, может помочь в предотвращении рака и используется для лечения сосудистых заболеваний, например, геморроя, варикозного расширения вен и плохого кровообращения. Химическую структурную формулу гесперидина, см., например, на Фиг. 2.

[52] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции

содержат нарингин. Нарингин представляет собой гликозид, имеющий низкую растворимость в воде, который присутствует в плодах растений рода *Citrus*, например, *Citrus sinensis*, *Citrus aurantium*, *Citrus reticulate*, *Citrus clementina* и *Citrus bergamia*. Нарингин является антиоксидантом, противовоспалительным средством и может улучшить регуляцию глюкозы. Химическую структурную формулу нарингина, см., например, на Фиг. 2.

[53] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат рутин. Рутин представляет собой гликозид, имеющий низкую растворимость в воде и встречающийся в гречихе (*Fagopyrum tataricum*), видах *Rheum* (например, *Rheum rhabarbarum* или ревень) и спарже лекарственной. Рутин является мощным антиоксидантом. Химическую структурную формулу рутина, см., например, на Фиг. 2.

[54] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат кверцитрин. Кверцитрин представляет собой гликозид, имеющий низкую растворимость в воде и образованный флавоноидом кверцетином и деокси сахаром рамнозой. Кверцитрин обладает мощными антиоксидантными свойствами и встречается в разнообразных растениях, например, гречихе (*Fagopyrum tataricum*) и зверобое обыкновенном (*Hypericum perforatum*). Химическую структурную формулу кверцитрина, см., например, на Фиг. 2.

[55] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат терпены. Терпены представляют собой органические молекулы, которые включают в себя цепи изопреновых подзвеньев и, как правило, нерастворимы в воде. Примеры терпенов растительного происхождения, имеющих низкую растворимость в воде, включают в себя эвгенол, лимонен и линалоол.

[56] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат эвгенол. Эвгенол представляет собой терпен, имеющий низкую растворимость в воде и обладающий противовоспалительным действием. Эвгенол встречается в масле гвоздики (*Syzygium aromaticum*), корице, мускатном орехе, каннабисе и лавровом листе. Химическую структурную формулу эвгенола, см., например, на Фиг. 2.

[57] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат лимонен. Лимонен представляет собой терпен, имеющий низкую растворимость в воде, который образует два изомера. D-изомер лимонена имеет сильный апельсиновый аромат и в больших количествах может встречаться в плодах растений рода *Citrus*, при этом L-изомер имеет сосновый аромат и часто встречается в маслах, экстрагируемых из мяты (рода *Mentha*). Лимонен применяется для снижения массы тела, профилактики рака, для лечения бронхита и для помощи в контроле уровня холестерина. Химическую структурную формулу лимонена, см., например, на Фиг. 2.

[58] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат линалоол. Линалоол представляет собой терпен, имеющий низкую растворимость в воде, который образует два энантиомера, известных как ликареол и кориандрол. Линалоол вырабатывается в больших количествах лавандой (рода *Lavandula*),

а также вырабатывается многими другими растениями, например, березой, мятой, плодами цитрусовых и корицей. Линалоол имеет седативные, противовоспалительные и анксиолитические свойства. Химическую структурную формулу линалоола, см., например, на Фиг.2.

[59] Компоненты травяных композиций могут быть получены, например, посредством тонкого измельчения, вытяжки путем кипячения в воде, выжимки и экстракции из исходного растительного продукта. Термин «экстракт» может включать в себя все из многих типов препаратов, содержащие некоторые или все активные ингредиенты, встречающиеся в соответствующих растениях. Экстракты могут быть получены методами холодной экстракции с использованием множества различных экстрагентов, включая воду, жирные растворители (например, оливковое масло) и спиртовые растворители (например, 70% этанол). Методы холодной экстракции, как правило, применяются для более мягких частей растения, например, листьев и цветов, или в случаях, когда желательные активные компоненты растения являются термолабильными. В альтернативном варианте вышеупомянутые растворители могут быть использованы для получения экстрактов желаемых растений методом горячей экстракции, при котором указанные растворители нагревают до высокой температуры, причем точное значение указанной температуры зависит от свойств выбранного растворителя, и поддерживают при этой температуре на протяжении всего процесса экстракции. Методы горячей экстракции чаще применяются к более твердым, более жестким частям растения, например, к коре, ветвям деревьев и более крупным корням. В некоторых случаях может быть выполнена последовательная экстракция в более чем одном растворителе и при разных температурах. Растительный экстракт может быть использован в концентрированном виде. В альтернативном варианте экстракт может быть разбавлен в соответствии с его назначением.

[60] Дополнительные методики получения растительных экстрактов (включая метод горячей экстракции, холодной экстракции и другие методы) описаны в публикациях, в том числе в «*Medicinal plants: a field guide to the medicinal plants of the Land of Israel (in Hebrew)*, author: N. Krispil, Har Gilo, Israel, 1986» и «*Making plant medicine*, author: R. Cech, pub. by Horizon Herbs, 2000».

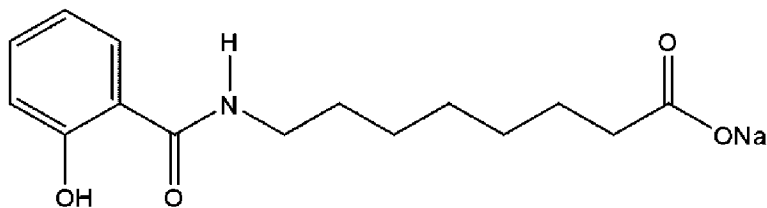
[61] В конкретных вариантах осуществления изобретения растительные компоненты травяных композиций (например, растительные экстракты) могут быть простерилизованы, например, в автоклаве, а затем им дают остыть и хранят при соответствующей температуре (например, -20°C). В конкретных вариантах осуществления изобретения дальнейшая очистка до границы отсечки по молекулярному весу задерживаемых компонентов (например, ниже 10000 Да) может быть проведена, например, методом мембранной ультрафильтрации, перед хранением.

[62] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат носители, например, модифицированные аминокислоты, поверхностно-активное вещество, детергент, азон, пирролидон, гликоль или соль желчной кислоты.

Аминокислота представляет собой любую карбоновую кислоту, имеющую по меньшей мере одну свободную аминогруппу, и включает в себя встречающиеся в природе, не встречающиеся в природе и синтетические аминокислоты. Полиаминокислоты представляют собой пептиды либо две или большее количество аминокислот, соединенных связью, образованной другими группами, которые могут быть связаны, например, сложноэфирной группой, ангидридной группой или ангидридной связью. Пептиды представляют собой две или большее количество аминокислот, соединенных пептидной связью. Длина пептидов может варьироваться от дипептидов с двумя аминокислотами до полипептидов с несколькими сотнями аминокислот. См. Chambers Biological Dictionary, editor Peter M. B. Walker, Cambridge, England: Chambers Cambridge, 1989, стр. 215. Также могут быть использованы дипептиды, трипептиды, тетрапептиды и пентапептиды.

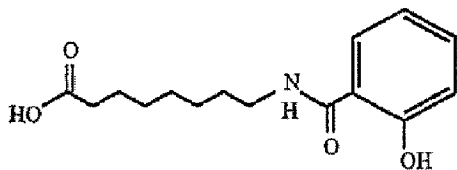
[63] Носители, которые представляют собой модифицированные аминокислоты, включают в себя аминокислоты, ацилированные жирными кислотами (FA-aa) или их соли, которые, как правило, получают модификацией аминокислоты или ее сложного эфира посредством ацилирования или сульфирования. Ацилированные жирные аминокислоты включают в себя N-ацилированную FA-aa или аминокислоту, ацилированную остатком жирной кислоты по своей альфа-аминогруппе.

[64] Типовые соли N-ацилированных жирных аминокислот включают в себя натрий N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлат (SNAC). Другие названия SNAC включают в себя натрий-N-салицилоил-8-аминокаприлат, моонатрий 8-(N-салицилоиламино)октаноат, моонатриевую соль N-(салицилоил)-8-аминооктановой кислоты, моонатрий N-{8-(2-гидроксibenзоил)амино}октаноат или 8-[(2-гидроксibenзоил)амино]октаноат натрия. SNAC имеет структуру:



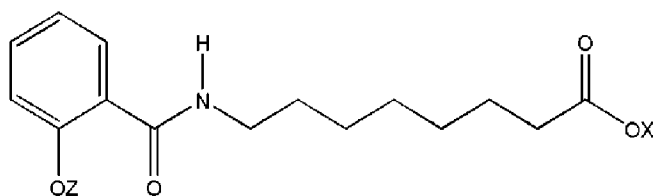
Соли SNAC также могут быть использованы в качестве носителя.

[65] В конкретных вариантах осуществления изобретения носители включают в себя:



В конкретных вариантах осуществления изобретения носители включают в себя N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприловую кислоту (NAC).

[66] Другие формы носителей включают в себя:



где X и Z независимо представляют собой H, одновалентный катион, катион двухвалентного металла или органический катион. Примеры одновалентных катионов включают в себя катионы натрия и калия. Примеры двухвалентных катионов включают в себя катионы кальция и магния. Примеры органических катионов включают в себя катионы аммония и тетраметиламмония.

[67] Типовые модифицированные аминокислоты, например, N-ацилированные FA-aas, представлены в виде соединений I-XXXV (см. Фиг. 3). Соли этих соединений и других N-ацилированных FA-aa также могут быть использованы в качестве носителей.

[68] Многие из соединений могут быть легко получены из аминокислот, основываясь на данном описании, способами, известными специалистам в данной области техники. Например, соединения I-VII являются производными аминomásляной кислоты. Соединения VIII-X и XXXI-XXXIV являются производными аминокапроновой кислоты. Соединения XI-XXVI и XXXV являются производными аминокаприловой кислоты. Например, вышеуказанные соединения модифицированных аминокислот могут быть получены посредством взаимодействия отдельной аминокислоты с подходящим модифицирующим агентом, который вступает в реакцию со свободной аминогруппой, присутствующей в аминокислотах, с образованием амидов. Защитные группы могут быть использованы во избежание нежелательных побочных реакций, как известно специалистам в данной области техники.

[69] Аминокислота может быть растворена в водном щелочном растворе гидроксида металла, например, гидроксида натрия или калия, и нагрета при температуре в диапазоне от 5°C до 70°C, в конкретных вариантах осуществления изобретения от 10°C до 40°C в течение периода времени в диапазоне от 1 часа до 4 часов, а в конкретных вариантах осуществления изобретения в течение 2,5 часов. Количество щелочи, используемой на эквивалент NH_2 -групп в аминокислоте, как правило, находится в диапазоне между 1,25 и 3 ммоль, в конкретных вариантах осуществления изобретения в диапазоне между 1,5 и 2,25 ммоль на эквивалент NH_2 . pH раствора, как правило, находится в диапазоне между 8 и 13, в конкретных вариантах осуществления изобретения в диапазоне между 10 и 12.

[70] После этого соответствующий аминокислотный модифицирующий агент добавляют к раствору аминокислоты при перемешивании. Температуру смеси поддерживают при температуре, как правило, находящейся в диапазоне между 5°C и 70°C, в конкретных вариантах осуществления изобретения в диапазоне между 10°C и 40°C, в течение периода времени в диапазоне между 1 и 4 часами. Количество модифицирующего аминокислоту агента, применяемое по отношению к количеству аминокислоты,

основывается на количестве молей совокупного числа свободных NH_2 в аминокислоте. В целом, модифицирующий аминокислоту агент используют в количестве в диапазоне между 0,5 и 2,5 мольных эквивалентов, в конкретных вариантах осуществления изобретения между 0,75 и 1,25 эквивалентов на мольный эквивалент совокупного числа групп NH_2 в аминокислоте.

[71] Реакцию гасят посредством доведения pH смеси подходящей кислотой, например, концентрированной соляной кислотой, до тех пор, пока pH не достигнет значения в диапазоне между 2 и 3. Смесь разделяется при стоянии при комнатной температуре с образованием прозрачного верхнего слоя и белого или почти белого осадка. Верхний слой отбрасывают, а модифицированную аминокислоту собирают из нижнего слоя посредством фильтрации или декантации. Неочищенную модифицированную аминокислоту затем растворяют в воде при pH в диапазоне между 9 и 13, в конкретных вариантах осуществления изобретения между 11 и 13. Нерастворимые материалы удаляют фильтрацией и фильтрат сушат в вакууме. Выход модифицированной аминокислоты, как правило, находится в диапазоне между 30 и 60% и, как правило, составляет 45%.

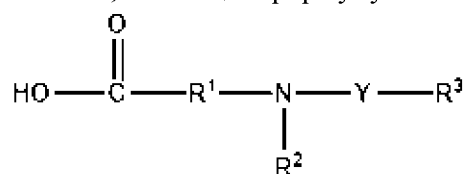
[72] При желании сложные эфиры аминокислот, например, бензиловые, метиловые или этиловые эфиры аминокислотных соединений, могут быть использованы для получения модифицированных аминокислот. Сложный эфир аминокислоты, растворенный в подходящем органическом растворителе, например, диметилформамиде, пиридине или тетрагидрофуране, может вступать в реакцию с подходящим модифицирующим аминокислоту агентом при температуре в диапазоне от 5°C до 70°C , в конкретных вариантах осуществления изобретения при 25°C в течение периода времени в диапазоне между 7 и 24 часами. Количество модифицирующего аминокислоту агента, применяемое по отношению к количеству сложного эфира аминокислоты, такое же, как описано выше для аминокислот. Эта реакция может быть проведена с или без основания, например, триэтиламина или диизопропилэтиламина.

[73] После этого реакционный растворитель удаляют при отрицательном давлении, а сложноэфирную функциональную группу удаляют посредством гидролиза модифицированного сложного эфира аминокислоты подходящим щелочным раствором, например, 1 н. раствором гидроксида натрия, при температуре в диапазоне между 50°C и 80°C , в конкретных вариантах осуществления изобретения при 70°C , в течение периода времени, достаточного для гидролиза сложноэфирной группы и образования модифицированной аминокислоты, имеющей свободную карбоксильную группу. Затем гидролизуемую смесь охлаждают до комнатной температуры и подкисляют, например, водным 25%-ным раствором соляной кислоты, до pH в диапазоне между 2 и 2,5. Модифицированная аминокислота выпадает в осадок из раствора и извлекается традиционными способами, например, фильтрацией или декантацией. Бензиловые эфиры могут быть удалены гидрированием в органическом растворителе с использованием катализатора на основе переходного металла.

[74] Модифицированная аминокислота может быть очищена перекристаллизацией

или фракционированием на твердых носителях для колонки. Подходящие системы растворителей для перекристаллизации включают в себя ацетонитрил, метанол и тетрагидрофуран. Фракционирование может быть выполнено на подходящих твердых носителях для колонки, например, оксиде алюминия, с использованием смесей метанол/н-пропанол в качестве подвижной фазы; на носителях для колонки с обращенной фазой с использованием смесей трифторуксусной кислоты/ацетонитрила в качестве подвижной фазы; и ионообменной хроматографией с использованием воды в качестве подвижной фазы. При проведении анионообменной хроматографии в конкретных вариантах осуществления изобретения используется последовательно градиент хлорида натрия в диапазоне 0-500 мМ.

[75] В конкретных вариантах осуществления изобретения модифицированные аминокислоты, имеющие формулу



где Y представляет собой



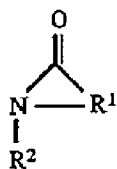
R^1 представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_{24}$ алкилен, $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ алкенилен, $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ алкинилен, циклоалкилен или является ароматическим, например, ариленом;

R^2 представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил или $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенил; и

R^3 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_7$ алкил, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкил, арил, тиенил, пиррольный фрагмент или пиридил, и

R^3 необязательно замещен одной или большим количеством $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкильных групп, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенильных групп, F, Cl, OH, OR^1 , SO_2 , COOH, COOR^1 или SO_3H ;

могут быть получены посредством взаимодействия в воде и в присутствии основания



лактама, имеющего формулу , с соединением, имеющим формулу $\text{R}^3\text{--Y--X}$, где Y, R^1 , R^2 и R^3 соответствуют определениям, данным выше, а X представляет собой уходящую группу. Лактам, проиллюстрированный на приведенной выше формуле,

может быть получен, например, способом, описанным в Olah et al., Synthesis, 537-538 (1979).

[76] В конкретных вариантах осуществления изобретения модифицированные аминокислоты также включают в себя аминокислоту, ацилированную по своей альфа-

аминогруппе жирной кислотой, которая может быть представлена общей формулой A-X, где A представляет собой остаток альфа-аминокислоты, а X представляет собой жирную кислоту, присоединенную посредством ацилирования к альфа-аминогруппе A. Аминокислоты включают в себя катионные и некаатионные аминокислоты. В конкретных вариантах осуществления изобретения термин «некаатионная аминокислота» относится к аминокислоте, выбранной из группы, включающей в себя неполярные гидрофобные аминокислоты, полярные незаряженные аминокислоты и полярные кислые аминокислоты. В конкретных вариантах осуществления изобретения термин «некаатионная аминокислота» в контексте данного изобретения относится к аминокислотам, выбранным из группы, включающей в себя: аланин (Ala), валин (Val), лейцин (Leu), изолейцин (Ile), фенилаланин (Phe), триптофан (Trp), метионин (Met), пролин (Pro), саркозин, глицин (Gly), серин (Ser), треонин (Thr), цистеин (Cys), тирозин (Tyr), аспарагин (Asn), глутамин (Gln), аспарагиновую кислоту (Asp) и глутаминовую кислоту (Glu).

[77] В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FA-aa содержит альфа-аминокислотный остаток неполярной гидрофобной аминокислоты. В конкретных вариантах реализации изобретения ацилированная FA-aa может быть представлена общей формулой A-X, где A представляет собой аминокислотный остаток неполярной гидрофобной аминокислоты, а X представляет собой жирную кислоту, присоединенную посредством ацилирования к альфа-аминогруппе A. В конкретных вариантах осуществления изобретения термин «неполярная гидрофобная аминокислота» в контексте данного изобретения относится к классификации аминокислот, используемой специалистом в данной области техники. В конкретных вариантах осуществления изобретения термин «неполярная гидрофобная аминокислота» относится к аминокислоте, выбранной из группы, включающей в себя: Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Trp, Met, Pro и саркозин.

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

[79] В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FA-aa содержит аминокислотный остаток полярной кислой аминокислоты. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FA-aa может быть представлена общей формулой A-X, где A представляет собой аминокислотный остаток полярной кислой аминокислоты, а X представляет собой жирную кислоту, присоединенную

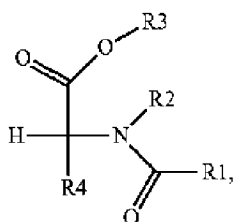
посредством ацилирования к альфа-аминогруппе А. В конкретных вариантах осуществления изобретения термин «полярная кислая аминокислота» в контексте данного изобретения относится к классификации аминокислот, используемой специалистом в данной области техники. В конкретных вариантах осуществления изобретения термин «полярная кислая аминокислота» относится к аминокислоте, выбранной из группы, включающей в себя Asp и Glu.

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

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

[82] В конкретных вариантах осуществления изобретения аминокислотный остаток находится в форме свободной кислоты и/или ее соли, например, ее натриевой (Na⁺) соли.

[83] Типовые варианты осуществления изобретения ацилированных FA-aas могут быть представлены общей формулой Fa-aa I:



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

[84] FA-aa может быть ацилирована жирной кислотой, содержащей замещенную или незамещенную алкильную группу, состоящую из 5-19 атомов углерода. В конкретных вариантах осуществления изобретения алкильная группа состоит из 5-17 атомов углерода. В конкретных вариантах осуществления изобретения алкильная группа состоит из 5-15 атомов углерода. В конкретных вариантах осуществления изобретения алкильная группа состоит из 5-13 атомов углерода. В конкретных вариантах осуществления изобретения алкильная группа состоит из 6 атомов углерода.

[85] В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FA-aa является растворимой в кишечнике при значениях pH, в частности, в диапазоне pH от 5,5 до 8,0, например, в диапазоне pH от 6,5 до 7,0. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FA-aa является растворимой при pH ниже 9,0.

[86] В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FA-aa имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 5 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FA-aa имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 10 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FA-aa имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 20 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FA-aa имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 30 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FA-aa имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 40 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FA-aa имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 50 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FA-aa имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 60 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FA-aa имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 70 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FA-aa имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 80 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FA-aa имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 90 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FA-aa имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 100 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения растворимость ацилированной FA-aa определяют в водном растворе при значении pH на 1 единицу выше или ниже pKa FA-aa при 37°C. В конкретных вариантах осуществления изобретения растворимость ацилированной FA-aa определяют в водном растворе с pH 8 при 37°C. В конкретных вариантах осуществления изобретения растворимость ацилированной FA-aa определяют в водном растворе при значении pH на 1 единицу выше или ниже изоэлектрической точки FA-aa при 37°C. В конкретных вариантах осуществления изобретения растворимость ацилированной FA-aa определяют в водном растворе при значении pH на 1 единицу выше или ниже изоэлектрической точки FA-aa при 37°C, причем указанная FA-aa содержит две или большее количество ионизируемых групп, имеющих противоположные заряды. В конкретных вариантах осуществления изобретения растворимость FA-aa определяют в водном 50 mM натрий-фосфатном буфере, pH 8,0 при 37°C.

[87] В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FA-aa выбрана из группы, включающей в себя формулу (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q) и (r), где R1 представляет собой алкильную группу, имеющую от 5 до 19 атомов углерода, R2 представляет собой H (т.е. водород) или CH₃ (т.е. метильную группу) и R3 представляет собой H; или соли, или формы ее свободной кислоты. Формулы (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q) и (r) проиллюстрированы на Фиг. 4.

[88] В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FA-aa может быть выбрана из одного или большего количества из: N-додеканоилаланината

натрия, N-додеканоил-L-аланина, N-додеканоилизолейцината натрия, N-додеканоил-L-изолейцина, N-додеканоиллейцината натрия, N-додеканоил-L-лейцина, N-додеканоилметионината натрия, N-додеканоил-L-метионина, N-додеканоилфенилаланината натрия, N-додеканоил-L-фенилаланина, N-додеканоилпролината натрия, N-додеканоил-L-пролина, N-додеканоилтриптофаната натрия, N-додеканоил-L-триптофана, N-додеканоилвалината натрия, N-додеканоил-L-валина, N-додеканоилсаркозината натрия, N-додеканоил-L-саркозина, N-олеоилсаркозината натрия, N-дециллейцина натрия, N-деканойлаланината натрия, N-деканойл-L-аланина, N-деканойллейцината натрия, N-деканойл-L-лейцина, N-деканойлфенилаланината натрия, N-деканойл-L-фенилаланина, N-деканойлвалината натрия, N-деканойл-L-валина, N-деканойлизолейцината натрия, N-деканойл-L-изолейцина, N-деканойлметионината натрия, N-деканойл-L-метионина, N-деканойлпролината натрия, N-деканойл-L-пролина, N-деканойлтреонината натрия, N-деканойл-L-треонина, N-деканойлтриптофаната натрия, N-деканойл-L-триптофана, N-деканойлсаркозината натрия, N-деканойл-L-саркозина, N-додеканоиласпарагината, N-додеканоил-L-аспарагина, натрий N-додеканоиласпарагиновой кислоты, N-додеканоил-L-аспарагиновой кислоты, N-додеканоилцистеината натрия, N-додеканоил-L-цистеина, N-додеканоилглутамината натрия, N-додеканоил-L-глутамина, N-додеканоилглицината натрия, N-додеканоил-L-глицина, N-додеканоилсерината натрия, N-додеканоил-L-серина, N-додеканоилтреонината натрия, N-додеканоил-L-треонина, N-додеканоилтирозината натрия, N-додеканоил-L-тирозина, N-деканойласпарагината натрия, N-деканойл-L-аспарагина, натрий N-деканойласпарагиновой кислоты, N-деканойл-L-аспарагиновой кислоты, N-деканойлцистеината натрия, N-деканойл-L-цистеина, N-деканойлглутамината натрия, N-деканойл-L-глутамина, N-деканойлглицината натрия, N-деканойл-L-глицина, N-деканойлсерината натрия, N-деканойл-L-серина, N-деканойлтирозината натрия, N-деканойл-L-тирозина, натрий N-додеканоилглутаминовой кислоты, N-додеканоил-L-глутаминовой кислоты, натрий N-деканойлглутаминовой кислоты, N-деканойл-L-глутаминовой кислоты, Amisoft HS-11 P (стеаройлглутамата натрия, Amisoft MS-11 (миристоилглутамата натрия), Amisoft LS-11 (додеканоилглутамата натрия), Amisoft CS-11 (кокоилглутамата натрия), N-кокоилглутамата натрия, Amisoft HS-11 P, Amisoft HS-11 P (N-стеаройлглутамата натрия), (N-миристоилглутамата натрия)), (N-додеканоилглутамата натрия) и Amisoft HS-11 P.

[89] Приведенные ниже ацилированные FA-aas являются коммерчески доступными:

Торговое название	Химическое название	Поставщик (на 14 апреля 2011 г.)
Hamposyl L-95	N-додеканоилсаркозинат натрия	Chattem Chemicals
Hamposyl O	N-олеоилсаркозинат натрия	Chattem Chemicals
Hamposyl C	N-кокоилсаркозинат натрия	Chattem Chemicals

Hamposyl L-30	N-додеканоилсаркозинат натрия	Chattem Chemicals
Amisoft HS-11 P	N-стеароилглутамат натрия	Ajinomoto
Amisoft LS-11	N-додеканоилглутамат натрия	Ajinomoto
Amisoft CS-11	N-кокоилглутамат натрия	Ajinomoto
Amisoft MS-11	N-миристоилглутамат натрия	Ajinomoto
Amilite GCS-11	N-кокоилглицинат натрия	Ajinomoto

[90] В конкретных вариантах осуществления изобретения термины «N-ацилированная жирной кислотой аминокислота», «ацилированная жирной кислотой аминокислота» или «ацилированная аминокислота» используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к аминокислоте, которая ацилирована жирной кислотой по своей альфа-аминогруппе.

[91] В конкретных вариантах осуществления изобретения применяют вещество растительного происхождения, имеющее низкую растворимость или очень низкую растворимость. В конкретных вариантах осуществления изобретения применяют вещество растительного происхождения, которое является по существу не растворимым в воде. В конкретных вариантах осуществления изобретения Фармакопея США (USP 32) определяет растворимость в воде как низкую до нуля в зависимости от количества воды, необходимого для растворения одной части растворенного вещества: низкая растворимость: необходимо от 100 до 1000 частей воды для растворения одной части растворенного вещества; очень низкая растворимость: необходимо от 1000 до 10000 частей воды; для по существу не растворимого в воде вещества необходимо более чем 10000 частей воды. При основном pH, однако, SNAC и другие модифицированные аминокислоты и FA-aas, описанные в данном документе, растворимы в воде. Таким образом, преимущества при введении, описанные в данном документе, не могут быть обоснованно предсказаны. В конкретных вариантах осуществления изобретения низкая растворимость в воде может относиться к растворимости в воде или водному раствору, составляющему менее 1 мг/мл, менее 0,1 мг/мл или менее 0,01 мг/мл.

[92] В конкретных вариантах осуществления изобретения N-ацилированные жирные аминокислоты действуют в качестве способствующих всасыванию веществ, тем самым создавая преимущество при введении. Способствующие всасыванию вещества относятся к соединениям, которые способствуют всасыванию в желудочно-кишечном тракте. Способствующие всасыванию вещества могут улучшать всасывание лекарственного средства посредством улучшения растворимости лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте или посредством усиления проникновения через мембрану по сравнению с составом, который не содержит способствующих всасыванию веществ. Дополнительные примеры способствующих всасыванию веществ включают в себя поверхностно-активные вещества, детергенты, азоны, пирролидоны, гликоли или соли желчных кислот.

[93] В конкретных вариантах осуществления изобретения N-ацилированные

жирные аминокислоты действуют в качестве повышающих биодоступность агентов. Биодоступность относится к той доле активного ингредиента, которая фактически всасывается субъектом и достигает кровотока. В конкретных вариантах осуществления изобретения повышающие биодоступность агенты увеличивают долю активного ингредиента в кровотоке или приводят к более раннему обнаружению активного ингредиента в кровотоке по сравнению с составом, который не содержит повышающего биодоступность агента.

[94] В конкретных вариантах осуществления изобретения дополнительные преимущества при введении, создаваемые способствующими всасыванию веществами и/или повышающими биодоступность агентами, включают в себя более быстрое начало действия, более высокие максимальные концентрации, более быстрое время достижения максимальных концентраций, повышенную индивидуальную терапевтическую эффективность и/или повышенную объективную терапевтическую эффективность по сравнению с контрольной травяной композицией или пероральным составом на той же основе, аналогичным во всех аспектах, кроме содержания способствующих всасыванию веществ и/или повышающих биодоступность агентов.

[95] Варианты осуществления изобретения, в которых применяются способствующие всасыванию вещества и/или повышающие биодоступность агенты (например, и в конкретных вариантах осуществления изобретения N-ацилированные жирные аминокислоты) могут быть предпочтительными, поскольку многие перорально вводимые травяные композиции, предназначенные для лечения различных физиологических состояний, являются несоответствующими, так как они характеризуются низкой биодоступностью. Отсроченное начало действия представляет проблемы для клинических показаний, которые требуют быстрого терапевтического эффекта (например, болевые ощущения и мигрень); а низкая биодоступность требует, чтобы пациенты принимали значительно более высокие дозы, чем это требовалось бы при применении альтернативных лекарственных форм. В конкретных вариантах осуществления изобретения, описанных в данном документе, предложены пероральные составы травяных композиций с улучшенной биодоступностью и более коротким временем начала терапевтического эффекта.

[96] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат лекарственные средства из растительного сырья. Лекарственное средство из растительного сырья относится к растению, растительному компоненту и/или растительному экстракту, который применяют для лечения болезней или укрепления здоровья.

[97] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции могут быть биологически активными пищевыми добавками из растительного сырья. А биологически активная пищевая добавка относится к лекарственному препарату, который содержит пищевой ингредиент, предназначенный для увеличения питательной ценности рациона. Примеры биологически активных пищевых добавок из растительного сырья

могут включать в себя лекарственные травы и лекарственные средства из растительного сырья, которые увеличивают питательную ценность рациона.

[98] Как указано, в конкретных вариантах осуществления изобретения N-ацилированные жирные аминокислоты действуют как средства, усиливающие субъективную терапию. Усиление субъективной терапии относится к заметному облегчению симптома, ощущаемому субъектом. В конкретных вариантах осуществления изобретения средства, усиливающие субъективную терапию, повышают послабление симптома или ослабляют симптом быстрее по сравнению с составом, который не содержит средства, усиливающего субъективную терапию.

[99] В конкретных вариантах осуществления изобретения N-ацилированные жирные аминокислоты действуют как средства, усиливающие объективную терапию. Усиление объективной терапии относится к послаблению клинического параметра, например, дефицита питательных веществ, обнаруживаемого посредством анализа крови или слюны или исследования самочувствия, проводимого врачом. В конкретных вариантах осуществления изобретения средства, усиливающие объективную терапию, увеличивают послабление объективного клинического параметра или приводят к облегчению быстрее по сравнению с составом, который не содержит средства, усиливающего объективную терапию.

[100] Конкретные варианты осуществления изобретения включают в себя вещество растительного происхождения (например, активный компонент *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum* и/или *Polygonum cuspidatum*) и способствующее всасыванию вещество и/или повышающий биодоступность агент. Эти варианты осуществления изобретения могут обеспечить быстрое всасывание и более высокую биодоступность по сравнению с веществом растительного происхождения, усваиваемым посредством доступных в настоящее время пероральных дозированных лекарственных форм.

[101] В конкретных вариантах осуществления изобретения носители, описанные в данном документе, создают преимущества при введении, выбранные из: повышенного всасывания, повышенной биодоступности, более быстрого начала действия, более высоких максимальных концентраций, более быстрого времени до максимальных концентраций, повышенной индивидуальной терапевтической эффективности, повышенной объективной терапевтической эффективности, улучшенного вкуса и улучшенного вкусового впечатления. Преимущества при введении, касающиеся повышенного всасывания, повышенной биодоступности, более быстрого начала действия, более высоких максимальных концентраций, более быстрого времени до максимальных концентраций могут облегчить нежелательные состояния быстрее (например, облегчение болевых ощущений). «Ощущение во рту» относится к несвязанным со вкусом аспектам удовольствия, испытываемого человеком при приеме внутрь (например, жевании или глотании) пероральной дозированной лекарственной формы. Аспекты вкусового впечатления включают в себя твердость и хрупкость композиции, является ли композиция жевательной, зернистой, маслянистой, кремовой, водянистой, клейкой, легко

растворяющейся, вязущей, шипучей и т.п., а также размер, форму и форму композиции (таблетка, порошок, гель и т.д.).

[102] Травяные композиции могут быть изготовлены для введения субъекту посредством добавления вещества растительного происхождения, носителя, который обеспечивает преимущество при введении и одного или большего количества эксципиентов, смешивания, суспендирования, растворения, измельчения, гранулирования, таблетирования, инкапсулирования или выполнения других специфических для дозированной лекарственной формы процедур с последующей упаковкой. Для ясности, носители способствуют преимуществу при введении. Эксципиенты могут, но не обязательно, способствовать преимуществу при введении.

[103] Конкретные варианты осуществления изобретения включают в себя травяные композиции, приготовленные в виде пероральных составов. Типовые пероральные составы включают в себя капсулы, таблетки с покрытием, пищевые продукты, эликсиры, эмульсии, гели, гелевые капсулы, гранулы, камеди, соки, жидкости, масла, пасты, пеллеты, пилюли, порошки, быстрорастворимые таблетки, саше, полутвердые вещества, спреи, растворы, суспензии, сиропы, таблетки, настойки и т.д.

[104] Типовые классы эксципиентов включают в себя связующие, буферы, хелаторы, покрывающие агенты, красители, комплексообразующие агенты, разбавители (т.е. наполнители), разрыхлители, эмульгаторы, ароматизаторы, способствующие скольжению вещества, смазывающие вещества, консерванты, высвобождающие агенты, поверхностно-активные вещества, стабилизирующие агенты, солюбилизующие агенты, подсластители, загустители, смачивающие агенты и несущие среды.

[105] Связующие представляют собой вещества, используемые для вызывания адгезии частиц порошка при грануляции. Типовые связующие включают в себя аравийскую камедь, прессованный сахар, желатин, сахарозу и ее производные, мальтодекстрин, полимеры целлюлозы, например, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу и метилцеллюлозу, акриловые полимеры, например, нерастворимый сополимер акрилата и аммонийметакрилата, полиакрилатный или полиметакриловый сополимер, повидоны, коповидоны, поливиниловые спирты, альгиновую кислоту, альгинат натрия, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, гуаровую камедь и полиэтиленгликоль.

[106] Красители могут быть включены в пероральные составы для придания цвета составу. Типовые красители включают в себя экстракт кожицы винограда, красный порошок свеклы, бета-каротин, аннато, кармин, куркуму и паприку. Дополнительные красители включают в себя эритрозин (FD&C Red №3), амарант (FD&C Red №20), желтый «солнечный закат» (FD&C Yellow №6), индигокармин (FD&C Blue № 2), D&C Green № 5, FD&C Orange № 5, D&C Red №. 8, карамель и оксид железа (III).

[107] Разбавители могут усиливать грануляцию пероральных составов. Типовые разбавители включают в себя микрокристаллическую целлюлозу, сахарозу,

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

[108] Разрыхлители также могут быть включены в пероральные составы для того, чтобы облегчать растворение. Разрыхлители, в том числе агенты, способствующие проникновению и впитыванию влаги, способны впитывать воду или слюну в пероральный состав, что способствует растворению пероральных составов как изнутри, так и снаружи. Такие разрыхлители, агенты, способствующие проникновению и/или впитыванию влаги, которые могут быть использованы, включают в себя крахмалы, например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, предварительно желатинизированные и модифицированные крахмалы из кукурузы и картофеля, целлюлозные агенты, например, Ac-di-sol, монтмориллонитовые глины, сшитый PVP, подсластители, бентонит, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармелозу натрия, альгинаты, натрия крахмал гликолят, камеди, например, агаровую, гуаровую, бобов рожкового дерева, карайи, пектин, аравийскую камедь, ксантан и трагакант, диоксид кремния с высоким сродством к водным растворителям, например, коллоидный диоксид кремния, осажденный диоксид кремния, мальтодекстрины, бета-циклодекстрины, полимеры, например, карбопол, и целлюлозные агенты, например, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Растворение пероральных составов может быть облегчено посредством включения частиц относительно небольших размеров используемых ингредиентов.

[109] Типовые диспергирующие или суспендирующие агенты включают в себя аравийскую камедь, альгинат, декстран, трагакант, желатин, гидрогенизированные пищевые жиры, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу натрия, сироп сорбита и синтетические природные камеди.

[110] Типовые эмульгаторы включают в себя аравийскую камедь и лецитин.

[111] Ароматизаторы представляют собой природные или искусственные соединения, используемые для придания приятного вкуса и часто запаха пероральным составам. Типовые ароматизаторы включают в себя натуральные и синтетические ароматические масла, придающие вкус ароматические вещества, экстракты растений, листьев, цветов и плодов, а также комбинации вышеуказанных. Такие ароматизаторы включают в себя анисовое масло, коричное масло, ваниль, ванилин, какао, шоколад, натуральный шоколадный ароматизатор, ментол, виноград, мятное масло, винтергреновое масло, гвоздичное масло, лавровое масло, анисовое масло, эвкалипт, тимьяновое масло, масло кедровых листьев, масло мускатного ореха, масло шалфея, масло горького миндаля, масло кассии; цитрусовые масла, например, масла лимона, апельсина, лайма и грейпфрута; и фруктовые эссенции, включая эссенцию яблока, груши, персика, ягод, диких ягод, фиников, черники, киви, клубники, малины, вишни, сливы, ананаса и абрикоса. В конкретных вариантах осуществления изобретения ароматизаторы, которые могут быть использованы, включают в себя натуральные экстракты ягод и натуральный

аромат ягодного ассорти, а также лимонную и яблочную кислоту.

[112] Вещества, способствующие скольжению, улучшают текучесть порошковых смесей в процессе изготовления и сводят к минимуму изменение массы перорального состава. Типовые вещества, способствующие скольжению, включают в себя диоксид кремния, коллоидный или пирогенный диоксид кремния, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, кукурузный крахмал и тальк.

[113] Смазывающие вещества представляют собой вещества, используемые в пероральных составах, которые уменьшают трение в процессе сжатия композиции. Типовые смазывающие вещества включают в себя стеариновую кислоту, стеарат кальция, стеарат магния, стеарат цинка, тальк, минеральные и растительные масла, бензойную кислоту, поли(этиленгликоль), бегенат глицерина, стеарилфумарат и лаурилсульфат натрия.

[114] Типовые консерванты включают в себя метил-п-гидроксibenзоаты, пропил-п-гидроксibenзоаты и сорбиновую кислоту.

[115] Типовые подсластители включают в себя аспартам, декстрозу, фруктозу, кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы, мальтодекстрин, моноаммонийглицеризинат, неогесперидин дигидрохалкон, ацесульфам калия, сахарин натрия, стевию, сукралозу и сахарозу.

[116] Конкретные варианты осуществления изобретения включают в себя композиции для проглатывания. Композиции для проглатывания представляют собой композиции, которые не являются легко растворимыми при попадании в рот, и могут проглатываться целиком без разжевывания или дискомфорта. В патентах США №№ 5215754 и 4374082 описаны способы приготовления композиций для проглатывания. В конкретных вариантах осуществления изобретения композиции для проглатывания могут иметь форму, не имеющую острых краев, и гладкое, однородное и по существу не содержащее пузырьков наружное покрытие.

[117] Для приготовления композиций для проглатывания каждый из ингредиентов может быть объединен в однородной смеси с подходящим носителем в соответствии с общепринятыми методиками составления лекарственных средств. В конкретных вариантах осуществления изобретения композиций для проглатывания, поверхность композиций может быть покрыта полимерной пленкой. Такое пленочное покрытие имеет несколько предпочтительных эффектов. Во-первых, это уменьшает адгезию композиций к внутренней поверхности рта, тем самым увеличивая способность субъекта проглатывать указанные композиции. Во-вторых, пленка может помочь в маскировке неприятного вкуса определенных ингредиентов. В-третьих, пленочное покрытие может защищать композиции от разложения под действием атмосферы. Полимерные пленки, которые могут быть использованы при приготовлении композиций для проглатывания, включают в себя виниловые полимеры, например, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и поливинилацетат, целлюлозы, например, метил- и этилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу, акрилаты и метакрилаты,

сополимеры, например, типа винилмалеиновой кислоты и стиролмалеиновой кислоты, а также природные камеди и смолы, например, зеин, желатин, шеллак и аравийскую камедь.

[118] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральные составы могут включать в себя жевательные композиции. Жевательные композиции представляют собой композиции, которые имеют приятный вкус и ощущение во рту, являются относительно мягкими и быстро распадаются на более мелкие кусочки и начинают растворяться после жевания таким образом, что они по существу проглатываются в виде раствора.

[119] В патенте США № 6495177 описаны способы приготовления жевательных композиций с улучшенным вкусовым впечатлением. В патенте США № 5965162 описаны наборы и способы приготовления съедобных изделий, которые быстро распадаются во рту, особенно при пережевывании.

[120] Для того, чтобы создать жевательные композиции, необходимо включить в композиции определенные ингредиенты для достижения только что описанных особенностей. Например, жевательные композиции должны содержать ингредиенты, которые создают приятный вкус и ощущение во рту и способствуют относительной мягкости и растворимости во рту. В следующем ниже рассмотрении описаны ингредиенты, которые могут помочь в достижении этих характеристик.

[121] Сахара, например, белый сахар, кукурузный сироп, сорбит (раствор), мальтит (сироп), олигосахарид, изомальтоолигосахарид, сахароза, фруктоза, лактоза, глюкоза, ликазин, ксилит, лактит, эритрит, маннит, изомальтоза, декстроза, полидекстроза, декстрин, сжимаемая целлюлоза, сгущаемый мед, сгущаемая патока и смеси вышеуказанных могут быть добавлены для улучшения вкусового впечатления и вкусовой привлекательности. Помадка или камеди, например, желатин, агар, аравийская камедь, гуаровая камедь и каррагинан, могут быть добавлены для улучшения разжевываемости композиций. Жировые продукты, которые могут быть использованы, включают в себя растительные масла (включая пальмовое масло, пальмовое гидрогенизированное масло, гидрогенизированное масло кукурузных зародышей, касторовое гидрогенизированное масло, хлопковое масло, оливковое масло, арахисовое масло, олеин из пальмового масла и стеарин из пальмового масла), животные масла (включая рафинированное масло и рафинированное сало, температура плавления которых находится в диапазоне от 30° до 42°C), масло какао, маргарин, сливочное масло и шортенинг.

[122] Алкилполисилоксаны (коммерчески доступные полимеры, продаваемые в разнообразных диапазонах молекулярной массы и с различными структурами замещения) также могут быть использованы для улучшения текстуры, вкусового впечатления или как текстуры, так и вкусового впечатления жевательных композиций. Под «улучшением текстуры» подразумевается, что алкилполисилоксан улучшает одну или большее количество из: жесткости, хрупкости и пережевываемости жевательной композиции по сравнению с тем же препаратом, в котором отсутствует алкилполисилоксан. Под «улучшением вкусового впечатления» подразумевается, что алкилполисилоксан

уменьшает зернистую текстуру жевательной композиции после ее разжевывания во рту по сравнению с тем же препаратом, в котором отсутствует алкилполисилоксан.

[123] Алкилполисилоксаны, как правило, содержат кремниевую и кислородсодержащую полимерную главную цепь с одной или большим количеством алкильных групп, находящимися на атомах кремния главной цепи. В зависимости от их класса, они могут дополнительно включать в себя силикагель. Алкилполисилоксаны, как правило, представляют собой вязкие масла. Типовые алкилполисилоксаны, которые могут быть использованы в глотаемых, жевательных или растворимых композициях, включают в себя моноалкил- или диалкилполисилоксаны, причем алкильная группа в каждом случае независимо выбрана из C₁-C₆ алкильной группы, необязательно замещенной фенильной группой. Конкретный алкилполисилоксан, который может быть использован, представляет собой диметилполисилоксан (как правило, называемый симетиконом). Более конкретно, может быть использован гранулированный препарат симетикона, обозначаемый как симетикон GS. Симетикон GS представляет собой препарат, который содержит 30% симетикона USP. Симетикон USP содержит не менее 90,5% по массе $(\text{CH}_3)_3\text{-Si}\{\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\}\text{CH}_3$ в смеси с от 4,0% до 7,0% по массе SiO₂.

[124] Для предотвращения липкости, которая может появиться в некоторых жевательных композициях, и для облегчения превращения активных ингредиентов в эмульсию или суспензию при приеме, композиции могут дополнительно содержать эмульгаторы, например, эфир глицерина и жирной кислоты, сорбитанмоностеарат, эфир сахарозы и жирной кислоты, лецитин и смеси вышеуказанных. В конкретных вариантах осуществления изобретения один или большее количество таких эмульгаторов может присутствовать в количестве от 0,01% до 5,0% по массе указанных вводимых составов. Если уровень эмульгатора ниже или выше, то в конкретных вариантах осуществления изобретения получение эмульсии не может быть реализовано, или количественное значение твердых углеводов возрастет.

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

[126] В дополнение к описанным выше, любые подходящие наполнители и эксципиенты могут быть использованы при приготовлении проглатываемых, жевательных и/или растворимых композиций или любого другого перорального состава, описанного в данном документе, при условии, что они соответствуют описанным целям.

[127] Пероральные составы также включают в себя пищевые продукты. Пищевые продукты относятся к любому продукту, который можно употреблять в пищу или питье. В некоторых случаях пищевые продукты изготовлены посредством внедрения растительных экстрактов в продукты питания. Примеры пищевых продуктов, подходящих для употребления, включают в себя конфеты, батончики, хлеб, шоколадные пирожные, торты, сыр, шоколад, какао, печенье, жевательные конфеты, леденцы, мятную леденцовую

карамель, мучные изделия, арахисовое масло, попкорн, протеиновые батончики, рисовые лепешки, йогурт и т.д. Могут применяться и жевательные резинки, хотя технически они не съедобны. Примеры пищевых напитков включают в себя пиво, соки, ароматизированное молоко, ароматизированную воду, спиртные напитки, молоко, крошон, коктейли, газированную воду, чай и воду. В конкретных вариантах осуществления изобретения пищевые продукты приготавливают посредством объединения растительного экстракта с ингредиентами, используемыми для приготовления пищевых продуктов. Примеры включают в себя масла животного происхождения и растительные масла. Типовые растительные масла включают в себя кокосовое масло, масло виноградных косточек, оливковое масло, пальмовое масло, масло семян папайи, арахисовое масло, кунжутное масло, масло пророщенной пшеницы, масло зародышей пшеницы или любую комбинацию вышеуказанных.

[128] Пероральные составы могут быть по отдельности завернуты или упакованы в виде нескольких единиц в одну или большее количество упаковок, банок, флаконов, блистерных упаковок или бутылок любого размера. Дозы рассчитаны для обеспечения терапевтически эффективных количеств.

[129] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральные составы включают в себя вещество растительного происхождения (например, активный компонент *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*, *Polygonum cuspidatum* и/или *Vitis spp.*), составляющее по меньшей мере 0,1% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 1% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 10% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 20% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 30% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 40% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 50% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 60% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 70% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 80% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 90% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 95% мас./об. или мас./мас. перорального состава; или по меньшей мере 99% мас./об. или мас./мас. перорального состава.

[130] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральные составы включают в себя носитель, составляющий по меньшей мере 0,1% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 1% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 10% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 20% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 30% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 40% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 50% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 60% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 70% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 80% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 90% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 95%

мас./об. или мас./мас. перорального состава; или по меньшей мере 99% мас./об. или мас./мас. перорального состава.

[131] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральные составы включают в себя эксципиент, составляющий по меньшей мере 0,1% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 1% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 10% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 20% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 30% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 40% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 50% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 60% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 70% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 80% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 90% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 95% мас./об. или мас./мас. перорального состава; или по меньшей мере 99% мас./об. или мас./мас. перорального состава.

[132] В конкретных вариантах осуществления изобретения 10 г высушенного растительного экстракта может быть использовано в 150 мл воды. Это может дать эффективную концентрацию от 1 до 99% (мас./мас.) растительного экстракта, от 2 до 80% (мас./мас.) растительного экстракта и от 5 до 50% (мас./мас.) растительного экстракта.

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

[134] Дополнительную информацию можно найти в WADE & WALLER, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (2nd ed. 1994) и Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990. Кроме того, составы могут быть приготовлены в соответствии со стандартами стерильности, пирогенности, общей безопасности и чистоты согласно требованиям Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и/или других соответствующих зарубежных регулирующих органов.

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

[136] «Эффективное количество» представляет собой количество травяной композиции, необходимое для достижения желаемого физиологического изменения у субъекта. Эффективные количества часто вводят в исследовательских целях. Раскрытые в данном документе репрезентативные эффективные количества могут уменьшить восприятие боли у животной модели (невропатической боли, острой боли, висцеральной

боли), уменьшить бессонницу у животной модели, уменьшить симптомы воспаления у животной модели, улучшить заживление ран у животной модели, улучшить пищеварение у животной модели, снизить тревожное расстройство у животной модели и/или уменьшить симптомы астмы у животной модели.

[137] «Профилактическое лечение» включает в себя лечение, назначаемое субъекту, у которого нет признаков или симптомов заболевания или дефицита питательных веществ, или отображаются только ранние признаки или симптомы заболевания или дефицит питательных веществ, так что лечение назначается с целью сглаживания, предотвращения или снижения риска дальнейшего развития заболевания или дефицита питательных веществ. Таким образом, профилактическое лечение выполняет функции предупредительного лечения против развития заболеваний или дефицита питательных веществ.

[138] В качестве одного из примеров профилактического лечения, описанный в данном документе пероральный состав может быть введен субъекту, у которого есть риск развития бессонницы. Эффективное профилактическое лечение бессонницы происходит тогда, когда число случаев бессонницы, испытываемых субъектом в месяц, уменьшается по меньшей мере на 10% или в конкретных вариантах осуществления изобретения на 25%.

[139] В качестве другого примера профилактического лечения, описанный в данном документе пероральный состав может быть введен субъекту, у которого есть риск страдания от боли. Эффективное профилактическое лечение боли происходит тогда, когда возникновение боли снижается по меньшей мере на 10% или в конкретных вариантах осуществления изобретения на 25%, что измеряется стандартной субъективной или объективной оценкой боли.

[140] В качестве другого примера профилактического лечения, описанный в данном документе пероральный состав может быть введен субъекту, у которого есть риск депрессивного синдрома. Эффективное профилактическое лечение депрессивного синдрома происходит тогда, когда тяжесть депрессивного синдрома снижается по меньшей мере на 10% или в конкретных вариантах осуществления изобретения на 25%, что измеряется стандартной субъективной или объективной оценкой боли.

[141] В качестве другого примера профилактического лечения, описанный в данном документе пероральный состав может быть введен субъекту, у которого есть риск воспаления. Эффективное профилактическое лечение воспаления происходит тогда, когда тяжесть воспаления снижается на 10% или в конкретных вариантах осуществления изобретения на 25%, что измеряется стандартной субъективной или объективной оценкой воспаления.

[142] «Терапевтическое лечение» включает в себя лечение, назначаемое субъекту, у которого имеется заболевание или дефицит питательных веществ, с целью излечения или уменьшения тяжести заболевания или дефицита питательных веществ.

[143] В качестве одного из примеров терапевтического лечения, описанный в данном документе пероральный состав может быть введен субъекту, который страдает

воспалительным заболеванием кишечника. Эффективное терапевтическое лечение воспалительного заболевания кишечника происходит тогда, когда тяжесть симптомов воспалительного заболевания кишечника уменьшается или полностью снимается.

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

[145] Другой пример терапевтического лечения включает в себя введение описанного в данном документе перорального состава субъекту, страдающему воспалением. Эффективное терапевтическое лечение воспаления происходит тогда, когда тяжесть воспаления уменьшается или полностью снимается и/или проходит быстрее, что измеряется стандартной субъективной или объективной оценкой воспаления.

[146] Другой пример терапевтического лечения включает в себя введение описанного в данном документе перорального состава субъекту, страдающему депрессивным синдромом. Эффективное терапевтическое лечение депрессивного синдрома происходит тогда, когда тяжесть депрессивного синдрома уменьшается или полностью снимается и/или проходит быстрее, что измеряется стандартной субъективной или объективной оценкой депрессивного синдрома.

[147] Другой пример терапевтического лечения включает в себя введение описанного в данном документе перорального состава субъекту, страдающему раком. Эффективное терапевтическое лечение рака происходит тогда, когда тяжесть рака уменьшается или полностью снимается и/или проходит быстрее, что измеряется стандартной субъективной или объективной оценкой рака.

[148] Может быть определено отличие терапевтического лечения от эффективных количеств, на основании наличия или отсутствия исследуемого компонента для введения. Однако, как будет понятно специалисту в данной области техники, в клинических испытаниях на людях эффективные количества, профилактическое лечение и терапевтическое лечение могут перекрываться.

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

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

[151] Применимые дозы могут находиться в диапазоне от 0,1 до 5 мкг/кг или от 0,5 до 1 мкг/кг. В конкретных вариантах осуществления изобретения доза вещества растительного происхождения, активного компонента растения и/или растительного экстракта может составлять 1 мкг/кг, 5 мкг/кг, 10 мкг/кг, 15 мкг/кг, 20 мкг/кг, 25 мкг/кг, 30 мкг/кг, 35 мкг/кг, 40 мкг/кг, 45 мкг/кг, 50 мкг/кг, 55 мкг/кг, 60 мкг/кг, 65 мкг/кг, 70 мкг/кг, 75 мкг/кг, 80 мкг/кг, 85 мкг/кг, 90 мкг/кг, 95 мкг/кг, 100 мкг/кг, 150 мкг/кг, 200 мкг/кг, 250 мкг/кг, 350 мкг/кг, 400 мкг/кг, 450 мкг/кг, 500 мкг/кг, 550 мкг/кг, 600 мкг/кг, 650 мкг/кг, 700 мкг/кг, 750 мкг/кг, 800 мкг/кг, 850 мкг/кг, 900 мкг/кг, 950 мкг/кг, 1000 мкг/кг, 0,1 до 5 мг/кг или от 0,5 до 1 мг/кг. В конкретных вариантах осуществления изобретения доза может составлять 1 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 55 мг/кг, 60 мг/кг, 65 мг/кг, 70 мг/кг, 75 мг/кг, 80 мг/кг, 85 мг/кг, 90 мг/кг, 95 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг, 200 мг/кг, 250 мг/кг, 350 мг/кг, 400 мг/кг, 450 мг/кг, 500 мг/кг или более.

[152] В конкретных вариантах осуществления изобретения применимые дозы включают в себя массу вещества растительного происхождения (например, активного компонента растения или растительного экстракта) на массу тела субъекта. В конкретных вариантах осуществления изобретения применимые дозы могут находиться в диапазоне от 0,1 мг/кг до 100 мг/кг или от 0,5 мг/кг до 50 мг/кг. В конкретных вариантах осуществления изобретения применимые дозы составляют 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 55 мг/кг, 60 мг/кг, 65 мг/кг, 70 мг/кг, 75 мг/кг, 80 мг/кг, 85 мг/кг, 90 мг/кг, 95 мг/кг, 100 мг/кг или более вещества растительного происхождения на массу тела субъекта.

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

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

[155] Концентрация дозы может быть выражена в виде массы вещества растительного происхождения (например, активного компонента растения или растительного экстракта) или активного ингредиента на объем дозы (например, мг активного фармацевтического ингредиента (АФИ)/мл). В конкретных вариантах

осуществления изобретения концентрация дозы может находиться в диапазоне от 1 мг/мл до 100 мг/мл или от 5 мг/мл до 50 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения концентрация дозы может составлять 1 мг/мл, 2 мг/мл, 3 мг/мл, 4 мг/мл, 5 мг/мл, 6 мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9 мг/мл, 10 мг/мл, 11 мг/мл, 12 мг/мл, 13 мг/мл, 14 мг/мл, 15 мг/мл, 16 мг/мл, 17 мг/мл, 18 мг/мл, 19 мг/мл, 20 мг/мл, 21 мг/мл, 22 мг/мл, 23 мг/мл, 24 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл, 50 мг/мл, 55 мг/мл, 60 мг/мл, 65 мг/мл, 70 мг/мл, 75 мг/мл, 80 мг/мл, 85 мг/мл, 90 мг/мл, 95 мг/мл, 100 мг/мл или более.

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

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

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

[159] Один или большее количество активных компонентов и/или растительных экстрактов могут быть введены одновременно или в течение выбранного временного окна, например, в течение 10 минутного, 1 часового, 3 часового, 10 часового, 15 часового, 24 часового или 48 часового временного окна или когда дополнительный(е) активный(е) агент(ы) находится(ятся) в пределах клинически значимого терапевтического окна.

[160] Приведенные ниже типовые варианты осуществления изобретения и примеры включены для демонстрации конкретных вариантов осуществления данного изобретения. Специалистам в данной области техники должно быть понятно в свете данного раскрытия, что в конкретных вариантах осуществления изобретения, описанных в данном документе, может быть сделано много изменений, но все же с получением похожего или

аналогичного результата, не отступая от сущности и объема данного изобретения.

Типовые варианты осуществления изобретения.

1. Травяная композиция с улучшенной биодоступностью, составленная для пероральной доставки, содержащая (i) капсаицин, резерпин, винбластин, гесперидин, нарингин, рутин, кверцитрин, куркумин, гиперидин, ресвератрол, катехин эвгенол, лимонен или линалоол, а также (ii) N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлат.

2. Травяная композиция с улучшенной биодоступностью, составленная для пероральной доставки, содержащая (i) вещество растительного происхождения, полученное из *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*, *Polygonum cuspidatum*, *Vitis* spp., *Camellia sinensis*, *Theobroma cacao*, *Capsicum* spp., *Rauwolfia vomitoria*, *Rauwolfia serpentina*, *Vinca* spp., *Citrus* spp., *Rheum rhabarbarum*, *Fagopyrum tataricum*, *Syzygium aromaticum*, *Lavandula* spp. или *Mentha* spp. и (ii) N-ацилированную жирную аминокислоту или ее соль.

3. Травяная композиция с улучшенной биодоступностью, составленная для пероральной доставки, содержащая (i) активный компонент из *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*, *Polygonum cuspidatum*, *Vitis* spp., *Camellia sinensis*, *Theobroma cacao*, *Capsicum* spp., *Rauwolfia vomitoria*, *Rauwolfia serpentina*, *Vinca* spp., *Citrus* spp., *Rheum rhabarbarum*, *Fagopyrum tataricum*, *Syzygium aromaticum*, *Lavandula* spp. или *Mentha* spp., причем указанный активный компонент имеет низкую растворимость в воде, а также (ii) N-ацилированную жирную аминокислоту или ее соль.

4. Травяная композиция с улучшенной биодоступностью составленная для пероральной доставки, содержащая (i) экстракт из *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*, *Polygonum cuspidatum*, *Vitis* spp., *Camellia sinensis*, *Theobroma cacao*, *Capsicum* spp., *Rauwolfia vomitoria*, *Rauwolfia serpentina*, *Vinca* spp., *Citrus* spp., *Rheum rhabarbarum*, *Fagopyrum tataricum*, *Syzygium aromaticum*, *Lavandula* spp. или *Mentha* spp. и (ii) N-ацилированную жирную аминокислоту или ее соль.

5. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 1-4, дополнительно содержащая вещество растительного происхождения, полученное из *Calophyllum brasiliense*, *Calophyllum caldonicum*, *Calophyllum inophyllum*, *Calophyllum soulattri*, *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Krameria triandra*, *Punica granatum*, *Viburnum plicatum*, *Duboisia hopwoodii*, *Asclepias syriaca*, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* и/или *Acer* spp. или экстракта вышеуказанных.

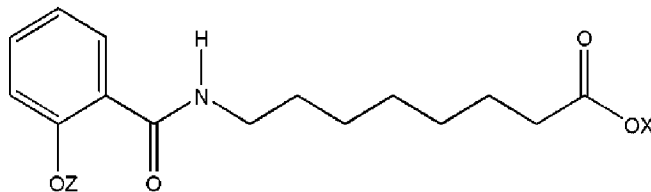
6. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 2-5, содержащая капсаицин, резерпин, винбластин, гесперидин, нарингин, рутин, кверцитрин, куркумин, гиперидин, ресвератрол, катехин эвгенол, лимонен или линалоол.

7. Травяная композиция, содержащая (i) полифенол, алкалоид, гликозид или терпен, полученный из растения и имеющий низкую растворимость в воде, а также (ii) N-ацилированную жирную аминокислоту.

8. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 2-7, в которой N-ацилированная жирная аминокислота включает в себя одно или большее количество из соединений I-XXXV (Фиг. 3) или соединений а-г (Фиг. 4).

9. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 2-8, в которой N-ацилированная жирная аминокислота включает в себя моонатрий-N-салицилоил-8-аминокаприлат, динатрий-N-салицилоил-8-аминокаприлат или N-(салицилоил)-8-аминокаприловую кислоту.

10. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 2-9, в которой N-ацилированная жирная аминокислота или ее соль включает в себя



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

11. Травяная композиция по варианту осуществления изобретения 10, в которой одновалентный катион представляет собой катион натрия или калия.

12. Травяная композиция по варианту осуществления изобретения 10 или 11, в которой катион двухвалентного металла представляет собой катион кальция или магния.

13. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 10-12, в которой органический катион представляет собой катион аммония или тетраметиламмония.

14. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 10-13, в которой X представляет собой H.

15. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 10-13, в которой X представляет собой одновалентный катион, включающий в себя катион натрия или калия.

16. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 10-13, в которой X представляет собой катион двухвалентного металла, включающий в себя катион кальция или магния.

17. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 10-13, в которой X представляет собой органический катион, включающий в себя катион аммония или тетраметиламмония.

18. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 10-17, в которой Z представляет собой H.

19. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 10-17, в которой Z представляет собой одновалентный катион, включающий в себя катион натрия или калия.

20. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 10-

17, в которой Z представляет собой двухвалентный катион, включающий в себя катион кальция или магния.

21. Травяная композиция по варианту осуществления изобретения 10, в которой X представляет собой H и Z представляет собой H.

22. Травяная композиция по варианту осуществления изобретения 10, в которой X представляет собой H, а Z представляет собой натрий.

23. Травяная композиция по варианту осуществления изобретения 10, в которой X представляет собой натрий и Z представляет собой натрий.

24. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 1-23, в которой N-ацилированная жирная аминокислота или ее соль обеспечивает преимущество при введении.

25. Травяная композиция по варианту осуществления изобретения 24, в которой преимущество при введении представляет собой зависимое от дозы преимущество при введении.

26. Травяная композиция по варианту осуществления изобретения 25, в которой зависимое от дозы преимущество при введении соблюдается при дозе, составляющей 100-200 мг.

27. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 24-26, в которой преимущество при введении включает в себя одно или большее количество из указанных: повышенное всасывание измеренного количества компонента вещества растительного происхождения, повышенную биодоступность измеренного количества компонента вещества растительного происхождения, более быстрое начало действия измеренного количества компонента вещества растительного происхождения, более высокие максимальные концентрации измеренного количества компонента вещества растительного происхождения, более быстрое время достижения максимальных концентраций измеренного количества компонента вещества растительного происхождения, повышенную индивидуальную терапевтическую эффективность, повышенную объективную терапевтическую эффективность, улучшенный вкус и улучшенное ощущение во рту по сравнению с контрольной композицией, не содержащей N-ацилированную жирную аминокислоту.

28. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 1-27, содержащая лекарственное средство из растительного сырья.

29. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 1-28, содержащая биологически активную пищевую добавку.

30. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 1-29, содержащая лекарственный препарат из растительного сырья.

31. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 1-30, содержащая поверхностно-активное вещество, детергент, азон, пирролидон, гликоль или соль желчной кислоты.

32. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 1-31

содержащая терапевтически эффективное количество вещества растительного происхождения.

33. Травяная композиция по варианту осуществления изобретения 32, в которой терапевтически эффективное количество лечит симптомы следующих заболеваний: приобретенного гипотиреоза, острого гастрита, зависимости, синдрома дефицита внимания при гиперактивности (ADHD), агорафобии, СПИДа, СПИД-ассоциированной анорексии, алкоголизма, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (ALS), анкилоза, тревожного расстройства, артритов, синдрома Аспергера, астмы, атеросклероза, аутизма, аутоиммунных заболеваний, бактериальных инфекций, биполярного расстройства, потери костной массы, заболеваний крови, черепно-мозговой травмы/инсульта, кахексии, рака, синдрома запястного канала, церебрального паралича, цервикального компрессионного синдрома, шейно-плечевого синдрома, синдрома хронической усталости, хронической боли, кластерной головной боли, конъюнктивита, болезни Крона, муковисцидоза, депрессии, дерматитов, диабетов, дистонии, расстройств пищевого поведения, экземы, эпилепсии, лихорадки, фибромиалгии, гриппа, грибковой инфекции, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, глаукомы, глиомы, болезни Грейвса, заболеваний сердечно-сосудистой системы, гепатита, герпеса, болезни Гентингтона, гипертонии, импотенции, недержания мочи, детской смертности, воспаления, воспалительных заболеваний кишечника (IBD), бессонницы, фиброза печени, коровьего бешенства, менопаузы, болезней нарушения обмена веществ, головных болей от мигрени, укачивания, метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA), рассеянного склероза (MS), мышечной дистрофии, патологических изменений слизистой, синдрома ногтей-надколенника, тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией рака, нейровоспалений, никотиновой зависимости, ожирения, обсессивно-компульсивного расстройства (OCD), болевых ощущений, панкреатита, панического расстройства, болезни Паркинсона, пародонтоза, периферической невропатии, фантомных болей в ампутированных конечностях, аллергии на сумах ядовитый, предменструального синдрома (PMS), проксимальной миотонической миопатии, посттравматического стрессового расстройства (PTSD), псориаза, болезни Рейно, синдрома беспокойных ног, шизофрении, склеродермии, септического шока, опоясывающего лишая (герпеса зостер), серповидно-клеточной анемии, судорог, апноэ во сне, расстройств сна, травм позвоночника, стресса, заикания, расстройства височно-нижнечелюстного сустава (TMJ), головных болей напряжения, шума в ушах, синдрома Туретта, травматических воспоминаний, синдрома истощения и абстиненции.

34. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 1-33, содержащая витамины или минералы.

35. Травяная композиция по любому из вариантов осуществления изобретения 1-33, содержащая витамины и минералы.

36. Травяная композиция по варианту осуществления изобретения 34 или 35, в которой витамины выбраны из одного или большего количества из: витамина А, витамина

B1, витамина B6, витамина B12, витамина C, витамина D, витамина E или витамина K.

37. Травяная композиция по варианту осуществления изобретения 34 или 35, в которой минералы выбраны из одного или большего количества из: кальция, хрома, йода, железа, магния, селена и/или цинка.

38. Пероральный состав, содержащий травяную композицию по любому из вариантов осуществления изобретения 1-37.

39. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 38, причем указанный пероральный состав является глотаемым или жевательным.

40. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 38 или 39, причем указанный пероральный состав представляет собой жидкость или твердое вещество.

41. Пероральный состав по любому из вариантов осуществления изобретения 38-40, причем указанный пероральный состав представляет собой раствор, суспензию или спрей.

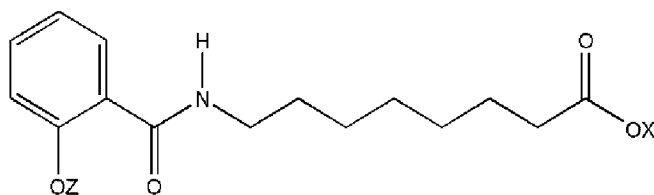
42. Пероральный состав по любому из вариантов осуществления изобретения 38-40, причем указанный пероральный состав представляет собой таблетку, капсулу или саше.

43. Пероральный состав по любому из вариантов осуществления изобретения 38-42, причем указанный пероральный состав является ароматизированным.

44. Способ приготовления перорального состава из травяной композиции, имеющей улучшенную биодоступность, включающий в себя добавление усилителя всасывания в пероральный состав из травяной композиции и при этом пероральный состав из травяной композиции имеет улучшенную биодоступность по сравнению с пероральным составом из травяной композиции, не содержащим усилителя всасывания.

45. Способ по варианту осуществления изобретения 44, в котором усилитель всасывания представляет собой N-ацилированную жирную аминокислоту или ее соль.

46. Способ по варианту осуществления изобретения 45, в котором N-ацилированная жирная аминокислота или ее соль включает в себя



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

47. Способ по варианту осуществления изобретения 45, в котором N-ацилированная жирная аминокислота выбрана из: мононатрий-N-салицилоил-8-аминокаприлата, динатрий-N-салицилоил-8-аминокаприлата и N-(салицилоил)-8-аминокаприловой кислоты.

48. Способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, включающий в себя введение терапевтически эффективного количества композиции по любому из вариантов

осуществления изобретения 1-37 субъекту, таким образом, проводя лечение субъекта, нуждающегося в этом.

49. Способ по варианту осуществления изобретения 48, в котором терапевтически эффективное количество обеспечивает эффективное количество, профилактическое лечение и/или терапевтическое лечение.

50. Способ уменьшения или устранения одного или большего количества симптомов заболевания или расстройства у человека,

включающий в себя доставку терапевтически эффективного количества композиции по любому варианту осуществления изобретения 1-37 субъекту, уменьшая или устраняя, таким образом, один или большее количество симптомов заболевания или расстройства и

при этом указанное заболевание или расстройство представляет собой приобретенный гипотиреоз, острый гастрит, зависимость, синдром дефицита внимания при гиперактивности (ADHD), агорафобию, СПИД, СПИД-ассоциированную анорексию, алкоголизм, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (ALS), анкилоз, тревожное расстройство, артриты, синдром Аспергера, астму, атеросклероз, аутизм, аутоиммунные заболевания, бактериальные инфекции, биполярное расстройство, потерю костной массы, заболевания крови, черепно-мозговую травму/инсульт, кахексию, рак, синдром запястного канала, церебральный паралич, цервикальный компрессионный синдром, шейно-плечевой синдром, синдром хронической усталости, хроническую боль, кластерную головную боль, конъюнктивиты, болезнь Крона, муковисцидоз, депрессию, дерматиты, диабет, дистонию, расстройство пищевого поведения, экзему, эпилепсию, лихорадку, фибромиалгию, грипп, грибковую инфекцию, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, глаукому, глиому, болезнь Грейвса, заболевания сердечно-сосудистой системы, гепатит, герпес, болезнь Гентингтона, гипертонию, импотенцию, недержание мочи, детскую смертность, воспаление, воспалительные заболевания кишечника (IBD), бессонницу, фиброз печени, коровье бешенство, менопаузу, болезни нарушения обмена веществ, головные боли от мигрени, укачивание, метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA), рассеянный склероз (MS), мышечную дистрофию, патологические изменения слизистой, синдром ногтей-надколенника, тошноту и рвоту, связанные с химиотерапией рака, нейровоспаления, никотиновую зависимость, ожирение, обсессивно-компульсивное расстройство (OCD), остеопороз, нарушение остеогенеза, болевые ощущения, панкреатит, паническое расстройство, болезнь Паркинсона, пародонтоз, периферическую невропатию, фантомные боли в ампутированных конечностях, аллергию на суммах ядовитый, предменструальный синдром (PMS), проксимальную миотоническую миопатию, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), псориаз, болезнь Рейно, синдром беспокойных ног, шизофрению, склеродермию, септический шок, опоясывающий лишай герпес зостер), серповидно-клеточную анемию, судороги, апноэ во сне, расстройства сна, травмы позвоночника, стресс, заикание, расстройство височно-нижнечелюстного сустава (TMJ), головные боли

напряжения, шум в ушах, синдром Туретта, травматические воспоминания, синдром истощения или синдром абстиненции.

[161] Примеры. Пероральные дозированные лекарственные формы травяных композиций, обеспечивающие улучшенный биоэффект (например, биодоступность) и сокращенное время до начала действия. Повышенная интенсивность наблюдаемого эффекта и сокращенное время до начала действия указывают на улучшенную биодоступность. Принимая во внимание множество медицинских состояний, которым потенциально идут на пользу препараты растительного происхождения, существует значительная неудовлетворенная потребность в более быстродействующем лекарственном препарате в пероральном формате, обеспечивающем улучшенную биодоступность. Традиционные фармацевтические дозированные лекарственные формы из множества травяных композиций подвергаются критическому рассмотрению из-за низкой биодоступности и продолжительного времени до начала действия. В данном изобретении рассматриваются недостатки травяных композиций для перорального приема, имеющих плохую биодоступность.

[162] Пример 1. Типовые составы. Раствор состава. Вещество растительного происхождения (например, растительный экстракт или активный компонент растения, например, куркумин) и одну или большее количество N-ацилированных жирных аминокислот объединяют в водно-органической смеси растворителей. Полученную смесь энергично перемешивают в течение часа. Если раствор недозавершен, может быть добавлено поверхностно-активное вещество и перемешивание может быть продолжено до получения готового состава.

[163] Суспензия состава. Вещество растительного происхождения (например, растительный экстракт или активный компонент растения, например, куркумин) и одну или большее количество N-ацилированных жирных аминокислот объединяют в водной, водно-органической смеси растворителей или органической смеси растворителей. Полученная смесь может быть перемешана с получением суспензии.

[164] Состав раствора. Вещество растительного происхождения (например, растительный экстракт или активный компонент растения, например, куркумин) и одно или большее количество способствующих всасыванию веществ объединяют в водно-органической смеси растворителей. Полученную смесь энергично перемешивают в течение часа. Если раствор недозавершен, может быть добавлено поверхностно-активное вещество и перемешивание может быть продолжено до получения готового состава.

[165] Суспензия состава. Вещество растительного происхождения (например, растительный экстракт или активный компонент растения, например, куркумин) и одно или большее количество способствующих всасыванию веществ объединяют в водной, водно-органической смеси растворителей или органической смеси растворителей. Полученная смесь может быть перемешана с получением суспензии.

[166] Композиция в желатиновой капсуле. Суспензией или раствором состава с содержанием до 1 г вещества растительного происхождения может быть наполнена

желатиновая капсула. Желатиновая капсула может быть обработана кишечнорастворимым покрытием или использоваться без покрытия.

[167] Композиция в таблетке/капсуле. Состав в растворе и суспензии может быть высушен посредством испарения, лиофилизации или распылительной сушки. Полученный лекарственный препарат может быть объединен с эксципиентами для таблетирования и спрессован в таблетки или капсуловидные таблетки с содержанием до 1 г вещества растительного происхождения. В альтернативном варианте сухим лекарственным препаратом могут быть наполнены капсулы.

[168] Пример 2. Начало и продолжительность действия перорально вводимой композиции каннабиса/SNAC. Это исследование было разработано, чтобы оценить целесообразность SNAC для обеспечения быстрого действия пероральной формы травяной композиции.

[169] Отбор участников исследования. Шесть участников исследования были отобраны для приема травяных композиций и регистрации времени начала, продолжительности и интенсивности, в этом примере, вызванной каннабисом эйфории и/или дисфории. Участники исследования приняли участие в двух отдельных испытаниях: 1) прием контрольного вещества, которое включало в себя жидкий экстракт каннабиса, растворенный в водном этаноле, и 2) прием исследуемого вещества, которое включало в себя жидкий экстракт каннабиса, растворенный в водном этаноле, а также SNAC.

[170] Составы. Выбранный концентрат каннабиса является коммерчески доступным и был предложен участникам в виде раствора в этаноле. Концентрат содержит 8 мг ТНС на дозу. Он был выбран потому, что имеет высокое процентное содержание ТНС, что оказывает заметное влияние на регистрируемую пользователем «эйфорию». Водный этанол использовали в качестве растворителя, поскольку он эффективно растворяет экстракт каннабиса, а также SNAC.

[171] Способы. Для эксперимента с контрольным составом каждый участник смешал концентрат каннабиса с 15 мл (одной столовой ложкой) водного этанола и немедленно проглотил указанную смесь.

[172] Для эксперимента с испытуемым составом каждый участник смешал концентрат каннабиса с предварительно смешанным раствором водного этанола и 200 мг SNAC и немедленно проглотил указанную растворенную смесь.

[173] Как для эксперимента с контрольным составом, так и для эксперимента с испытуемым составом каждый участник записывал время введения дозы, время начала эйфории и/или дисфории и наблюдаемый уровень эйфории и/или дисфории с пятнадцатиминутными интервалами в течение пяти часов после введения дозы каннабиса. Об эйфории и дисфории сообщалось с использованием значения шкалы в диапазоне от 1 до 10. В таблице 1 приведены описания уровней эйфории и дисфории для каждого значения шкалы.

Таблица 1: Значения шкалы для сообщения об эйфории и дисфории

Значение шкалы	Описание
----------------	----------

0	Наблюдаемый эффект отсутствует
1-2	Легкий наблюдаемый эффект; возможно, психологический
3-4	Определенно выраженный, но легкий эффект
5-6	Определенно выраженный существенный эффект
7-8	Сильный эффект
9-10	Интенсивный эффект

Таблица 2: Эксперимент с контрольным составом (n=6)

Фактическое время	Время от начала	Наблюдаемая «эйфория»	Наблюдаемая «дисфория»
12:00 после полудня	0:00	(0-10)	(0-10)
12:15 после полудня	0:15	0,17	0,00
12:30 после полудня	0:30	0,50	0,00
12:45 после полудня	0:45	0,83	0,17
1:00 после полудня	1:00	1,33	0,17
1:15 после полудня	1:15	1,67	0,50
1:30 после полудня	1:30	1,83	0,67
1:45 после полудня	1:45	1,83	0,83
2:00 после полудня	2:00	2,00	0,50
2:15 после полудня	2:15	2,17	0,50
2:30 после полудня	2:30	1,83	0,33
2:45 после полудня	2:45	1,67	0,33
3:00 после полудня	3:00	2,17	0,33
3:15 после полудня	3:15	1,33	0,17
3:30 после полудня	3:30	1,17	0,00
3:45 после полудня	3:45	1,00	0,00
4:00 после полудня	4:00	1,00	0,00
4:15 после полудня	4:15	0,83	0,00
4:30 после полудня	4:30	0,67	0,00
4:45 после полудня	4:45	0,50	0,00
5:00 после полудня	5:00	0,17	0,00

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

Таблица 3: Эксперимент с испытуемым составом (n=6)

Фактическое время	Время от начала	Наблюдаемая	Наблюдаемая
-------------------	-----------------	-------------	-------------

		«эйфория»	«дисфория»
12:00 после полудня	0:00	(0-10)	(0-10)
12:03 после полудня	0:03	3,83	0,67
12:15 после полудня	0:15	3,83	0,67
12:30 после полудня	0:30	4,67	0,83
12:45 после полудня	0:45	4,33	0,50
1:00 после полудня	1:00	4,33	0,50
1:15 после полудня	1:15	3,67	0,67
1:30 после полудня	1:30	2,00	0,17
1:45 после полудня	1:45	1,83	0,17
2:00 после полудня	2:00	1,83	0,00
2:15 после полудня	2:15	1,67	0,00
2:30 после полудня	2:30	1,83	0,00
2:45 после полудня	2:45	1,50	0,00
3:00 после полудня	3:00	1,33	0,17
3:15 после полудня	3:15	1,33	0,17
3:30 после полудня	3:30	1,50	1,00
3:45 после полудня	3:45	1,33	0,00
4:00 после полудня	4:00	0,50	0,00
4:15 после полудня	4:15	0,17	0,00
4:30 после полудня	4:30	0,17	0,00
4:45 после полудня	4:45	0,00	0,00
5:00 после полудня	5:00	0,00	0,00

[175] Начало действия. Все шесть участников исследования сообщили об эйфории в течение пяти минут после приема внутрь состава каннабис/SNAC (испытуемого), причем время начала действия варьировалось в интервале от двух до пяти минут. В отличие от этого, первый момент времени эйфории, о котором сообщили участники исследования после приема внутрь состава из каннабиса в чистом виде (контрольного), наступал через пятнадцать минут после приема, причем время начала действия варьировалось в интервале от пятнадцати минут до одного часа пятнадцати минут (см. Фиг. 6А-6F для результатов отдельных участников исследования). На пятнадцатой минуте после приема внутрь среднее сообщенное значение по шкале эйфории составило 3,8 для состава каннабис/SNAC (испытуемого). В отличие от этого, через пятнадцать минут после приема внутрь состава из каннабиса в чистом виде (контрольного) среднее сообщенное значение по шкале эйфории составило 0,17 (средние значения для каждого момента времени см. на Фиг. 5А-5В).

[176] Интенсивность. Среднее значение максимума по шкале эйфории после приема внутрь состава каннабис/SNAC (испытуемого) составило 4,7, что произошло через тридцать минут после приема. В отличие от этого, самое высокое среднее значение по шкале эйфории после приема внутрь состава из каннабиса в чистом виде (контрольного) составило 2,2 г, то есть в момент времени два часа пятнадцать минут (см. Фиг. 5А и 5В). Следовательно, прием внутрь состава каннабис/SNAC приводил к более высокому максимуму интенсивности эйфории, которая происходила в среднем на один час сорок пять минут быстрее, чем при приеме внутрь состава из каннабиса в чистом виде. Интенсивность наблюдаемой дисфории была минимальной как для испытуемого, так и для контрольного составов, с максимальным средним значением шкалы 0,83 для обоих экспериментов.

[177] Продолжительность. Результаты указывают на то, что добавление усилителя всасывания не сокращает действия каннабиса.

[178] Подводя итог, следует отметить, что добавление усилителя всасывания, например, SNAC, в пероральный дозированный лекарственный состав травяной композиции обеспечивает более быстрое начало действия и более высокую интенсивность действия при максимальном уровне активности. Кроме того, усилитель всасывания не влияет на продолжительность действия травяной композиции.

[179] Пример 3. Начало действия и продолжительность действия перорально вводимой композиции травяная композиция /SNAC при низкой дозировке SNAC. Это исследование было предназначено для оценки целесообразности низкой дозировки SNAC в обеспечении возможности быстрого действия пероральной формы травяных композиций.

[180] Отбор участников исследования. Три участника исследования были привлечены для приема внутрь травяных композиций и регистрации начала действия, продолжительности и интенсивности вызванной каннабисом эйфории и/или дисфории. Участники исследования приняли участие в двух отдельных исследованиях: 1) прием контрольного вещества, которое включало в себя жидкий экстракт каннабиса, растворенный в водном этаноле, и 2) прием испытуемого вещества, которое включало в себя жидкий экстракт каннабиса, растворенный в водном этаноле, а также SNAC.

[181] Составы. Выбранный концентрат каннабиса является коммерчески доступным и был предоставлен участникам исследования в виде раствора в этаноле. Указанный концентрат содержит 8 мг ТНС на дозу. Он был выбран, потому что имеет высокое процентное содержание ТНС, что оказывает заметное влияние на сообщаемую пользователем «эйфорию». Водный этанол использовали в качестве растворителя, поскольку он эффективно растворяет экстракт каннабиса, а также SNAC.

[182] Способы. Для эксперимента с контрольным составом каждый участник исследования смешал концентрат каннабиса с 15 мл (одной столовой ложкой) водного этанола и немедленно проглотил указанную смесь.

[183] Для эксперимента с испытуемым составом каждый участник исследования

смешал концентрат каннабиса с предварительно смешанным раствором водного этанола и 100 мг SNAC и немедленно проглотил указанную растворенную смесь.

[184] Как в эксперименте с контрольным составом, так и в эксперименте с испытуемым составом каждый участник исследования регистрировал время введения дозы, время начала эйфории и/или дисфории и наблюдаемый уровень эйфории и/или дисфории с пятнадцатиминутными интервалами в течение пяти часов после введения дозы каннабиса. Об эйфории и дисфории сообщалось с использованием значения шкалы в диапазоне от 1 до 10. В таблице 1 приведены описания уровней эйфории и дисфории для каждого значения шкалы.

[185] Результаты. Результаты объединены с данными из Примера 2 и проиллюстрированы для всех участников исследования на Фиг. 7.

[186] Начало действия. Все три участника исследования сообщили об эйфории в течение пяти минут после приема внутрь состава каннабис/SNAC (испытуемого), причем время начала действия варьировалось в интервале от двух до пяти минут. В отличие от этого, первый момент времени эйфории, о котором сообщили участники исследования после приема внутрь состава из каннабиса в чистом виде (контрольного), наступал через пятнадцать минут после приема, причем время начала действия варьировалось в интервале от пятнадцати минут до одного часа пятнадцати минут. На пятнадцатой минуте после приема внутрь среднее сообщенное значение по шкале эйфории составило 3,0 для состава каннабис/SNAC (испытуемого). В отличие от этого, через пятнадцать минут после приема внутрь состава из каннабиса в чистом виде (контрольного), среднее сообщенное значение по шкале эйфории составило 0,25.

[187] Интенсивность. Среднее значение максимума по шкале эйфории после приема внутрь состава каннабис/SNAC (испытуемого) составило 3,4, что произошло через тридцать минут после приема внутрь. В отличие от этого, самое высокое среднее значение по шкале эйфории после приема внутрь состава из каннабиса в чистом виде (контрольного) составило 2,2, то есть в момент времени два часа пятнадцать минут. По сравнению с Примером 2, где доза SNAC составляла 200 мг, участники исследования в Примере 3 принимали внутрь только 100 мг SNAC в комбинации с таким же количеством каннабиса, какое используется в Примере 2. Это уменьшенное количество SNAC приводило к снижению эффекта каннабиса, демонстрируя четкую зависимость доза-ответная реакция между наблюдаемым эффектом каннабиса (эйфорией) и дозой SNAC. В соответствии с Примером 2 прием внутрь состава каннабис/SNAC приводил к более высокому максимуму интенсивности эйфории, которая происходила в среднем на один час сорок пять минут быстрее, чем при приеме внутрь состава из каннабиса в чистом виде.

[188] Продолжительность. Результаты указывают на то, что добавление усилителя всасывания не сокращает действия каннабиса.

[189] Пример 4. Ответная реакция группы на ингаляцию по сравнению с ответной реакцией группы на пероральное введение (Фиг. 8). Сравнение фармакодинамической ответной реакции на введение травяных композиций посредством ингаляции и

перорально, в этом примере, каннабиса, измеренного в виде сообщаемой субъектом эйфории. Как группа перорального приема, так и группа ингаляционного приема сообщили об аналогичном времени максимального эффекта (15-30 минут). Это очень неожиданно, поскольку пероральный каннабис традиционно характеризуется очень медленным временем достижения максимального эффекта (до 4 часов).

[190] Пример 5. Краткий итог исследования фармакокинетики (PK) пероральной травяной композиции/SNAC на крысах. Исследование было предназначено для характеристики фармакокинетического профиля травяной композиции, экстракта каннабиса, содержащего 56% THC/CBD в соотношении 1:1 (по массе) с эксципиентом SNAC и без него, после однократного перорального введения через желудочный зонд крысам. В этом исследовании были испытаны две дозы каннабиса и SNAC и два соотношения каннабиса к SNAC. План эксперимента представлен в таблице 4 ниже.

Таблица 4: План эксперимента.

№ групп	Статус группы	Величина дозы экстракта ¹ (мг/кг)	Величина дозы SNAC (мг/кг)	Объем дозы (мл/кг)	Концентрация дозы ² (мг АФИ/мл)	Концентрация дозы ³ (мг SNAC/мл)	Количество самцов
1	Контрольный состав с эксципиентом	0	500	2	0	250	6
2	Контрольный состав с каннабисом	25	0	2	12,5	0	6
3	Низкая доза	25	250	2	12,5	125	6
4	Средняя доза	25	500	2	12,5	250	6
5	Высокая доза	50	500	2	25	250	6

¹Экстракт содержит 54% по массе (27% THC+27% CBD) в качестве АФИ (активного фармацевтического ингредиента)

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

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

[191] Способы. Животным ввели дозы в 1-й день и собрали серию образцов крови в течение 4 часов после введения дозы для оценки фармакокинетики. Животных умертвили

после сбора последнего образца крови.

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

[193] В интервале тестируемого диапазона доз, $C_{\text{макс}}$ и $AUC_{0-T_{\text{посл}}}$ для THC были выше, чем для CBD. При введении одной и той же дозы экстракта каннабиса (THC/CBD) (25 мг/кг общая доза каннабиноида; 12,5 мг/кг THC/ 12,5 мг/кг CBD) с и без SNAC, при дозах SNAC 250 либо 500 мг/кг наблюдалось увеличение $C_{\text{макс}}$ THC в 1,4 раза по сравнению с получавшими каннабис в чистом виде. AUC была в 1,1 раза больше в группе 250 мг/кг SNAC, но ниже в группе 500 мг/кг SNAC, по сравнению с группой, получавшей каннабис в чистом виде. Для CBD наблюдалось увеличение $C_{\text{макс}}$ в 2,9 и 2,8 раз по сравнению с получавшими каннабис в чистом виде при дозах SNAC 250 либо 500 мг/кг. AUC была ниже в обеих группах по сравнению с группой, получавшей каннабис в чистом виде. Увеличение в 2 раза доз как каннабиса, так и SNAC до 500 мг/кг SNAC и 50 мг/кг экстракта каннабиса (25 мг/кг THC/ 25 мг/кг CBD) привело к увеличению $C_{\text{макс}}$ CBD в 14,2 раза и увеличению $C_{\text{макс}}$ THC в 6,9 раза. $AUC_{0-T_{\text{посл}}}$ для CBD и THC были увеличены в 22,1 раза и 6,3 раза, соответственно (таблица 5 и Фиг. 9).

[194] Таким образом, добавление усилителя всасывания, например, SNAC, в пероральный дозированный лекарственный состав травяной композиции обеспечивает более быстрое начало действия и более высокую интенсивность действия при максимальном уровне активности травяной композиции. Эти результаты указывают на то, что SNAC улучшает биодоступность травяных композиций. Кроме того, усилитель всасывания не оказывает влияния на продолжительность действия. Изменяющееся количество SNAC дает четкую зависимость доза-ответная реакция между наблюдаемым эффектом травяной композиции и дозой SNAC.

[195] Пример 6. Начало и продолжительность действия перорально вводимой композиции каннабис/NAC. Это исследование было предназначено для оценки пригодности кислотной формы SNAC, N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприловой кислоты (NAC), для обеспечения быстрого действия пероральной формы каннабиса.

[196] Участник исследования. Один участник исследования был привлечен для приема внутрь композиций каннабиса и регистрации начала, продолжительности и интенсивности вызванной каннабисом эйфории и/или дисфории. Участник исследования

принял участие в двух отдельных испытаниях: 1) прием контрольного вещества, которое включало в себя масло из концентрата каннабиса в смеси с травяным экстрактом, растворенным в водном этаноле, и 2) прием испытуемого вещества, которое включало в себя масло из концентрата каннабиса в смеси с травяным экстрактом, растворенным в водном этаноле, а также NAC.

[197] Составы. Выбранное масло из концентрата каннабиса коммерчески доступно в капсулах, причем содержимое капсулы было предложено участнику исследования в виде раствора в этаноле. Одна капсула содержит 9 мг CBD, 7,7 мг THC, смесь травяных экстрактов (коры магнолии, ашвагандхи, астрагала) и стеариновую кислоту (из растительного масла), причем заявленная удельная активность на капсулу составляет: 9,0 мг CBD, 0,0 мг THCA и 7,6 мг THC. Указанный состав был выбран потому, что он оказывает заметное влияние на сообщаемую пользователями «эйфорию», а содержание CBD должно ослаблять дисфорические эффекты, если в Испытании 2 дается очень высокая доза каннабиноидов.

[198] Способы. Для эксперимента с контрольным составом участник эксперимента смешал концентрат каннабиса с 15 мл (одной столовой ложкой) водного этанола и немедленно проглотил указанную смесь.

[199] Для эксперимента с испытуемым составом участник эксперимента смешал концентрат каннабиса с 5 мл предварительно смешанного раствора водного этанола и 100 мг NAC и немедленно проглотил растворенную смесь.

[200] Как для эксперимента с контрольным составом, так и для эксперимента с испытуемым составом участник эксперимента сообщал время введения дозы, время начала эффекта эйфории/дисфории и наблюдаемый уровень эйфории/дисфории в пятнадцатиминутных интервалах в течение пяти часов после введения дозы каннабиса. Об эйфории и дисфории сообщали с использованием значения шкалы в диапазоне от 1 до 5. В таблице 5 представлены описания уровней эйфории и дисфории для каждого значения шкалы.

Таблица 5: Значения шкалы для сообщения об эйфории и дисфории

Значение шкалы	Описание
0	Наблюдаемый эффект отсутствует
1	Легкий наблюдаемый эффект; возможно, психологический
2	Определенно выраженный, но легкий эффект
3	Определенно выраженный существенный эффект
4	Сильный эффект
5	Интенсивный эффект

[201] Результаты. Результаты, показанные ниже, представляют собой значения шкалы, полученные для участника в эксперименте с контрольным составом (таблица 6) и в эксперименте с испытуемым составом (таблица 7). Указанные значения проиллюстрированы на графике Фиг. 11.

Таблица 6: Эксперимент с контрольным составом (n=1)

Фактическое время	Время от начала	Наблюдаемая «эйфория»	Наблюдаемая «дисфория»
11:13 до полудня	0:00	(0-5)	(0-5)
11:28 до полудня	:15	0	0
11:43 до полудня	:30	1	0
11:58 до полудня	:45	2	0
12:13 после полудня	1:00	2	0
12:28 после полудня	1:15	3	1
12:43 после полудня	1:30	3	1
12:58 после полудня	1:45	3	1
1:13 после полудня	2:00	4	1
1:28 после полудня	2:15	4	1
1:43 после полудня	2:30	4	1
1:58 после полудня	2:45	3	0
2:13 после полудня	3:00	3	0
2:28 после полудня	3:15	3	0
2:43 после полудня	3:30	2	0
2:58 после полудня	3:45	2	0
3:13 после полудня	4:00	2	0
3:28 после полудня	4:15	1	0
3:43 после полудня	4:30	1	0
3:58 после полудня	4:45	0	0
4:13 после полудня	5:00	0	0

Таблица 7: Эксперимент с испытуемым составом (n=1)

Фактическое время	Время от начала	Наблюдаемая «эйфория»	Наблюдаемая «дисфория»
11:20 до полудня	0:00	(0-5)	(0-5)
11:24 до полудня	:04	1	0
11:26 до полудня	:06	2	0
11:35 до полудня	:15	3	1
11:50 до полудня	:30	4	0
12:05 после полудня	:45	4	0
12:20 после полудня	1:00	4	0
12:35 после полудня	1:15	4	0

Фактическое время	Время от начала	Наблюдаемая «эйфория»	Наблюдаемая «дисфория»
11:20 до полудня	0:00	(0-5)	(0-5)
12:50 после полудня	1:30	3	0
1:05 после полудня	1:45	3	0
1:20 после полудня	2:00	3	0
1:35 после полудня	2:15	2	0
1:50 после полудня	2:30	2	0
2:05 после полудня	2:45	2	0
2:20 после полудня	3:00	1	0
2:35 после полудня	3:15	1	0
2:50 после полудня	3:30*	0	0

*эксперимент завершен

[202] Начало действия: участник сообщил об эйфории в течение шести минут после приема внутрь состава каннабис/НАС (испытуемый состав, таблица 7 и Фиг. 11). В отличие от этого, первый момент времени эйфории, о котором сообщил участник после приема внутрь состава из каннабиса в чистом виде (контрольного состава, таблица 6 и Фиг. 11), наступил через сорок пять минут после приема. Через тридцать минут после приема внутрь участник сообщил о сильной эйфории (значение 4 на шкале) для состава каннабис/НАС. В отличие от этого, через тридцать минут после приема внутрь состава, содержащего каннабис в чистом виде, участник наблюдал только легкий эффект, который, возможно, был психологическим (значение 1 на шкале).

[203] Интенсивность. Значение максимума по шкале эйфории после приема внутрь составов из каннабиса в чистом виде (контрольного) и каннабис/НАС (испытуемого) составило 4. Однако максимальная интенсивность эйфории была достигнута через тридцать минут после приема внутрь состава каннабис/НАС (испытуемого), при том, что максимальная интенсивность эйфории была достигнута через два часа после приема внутрь состава из каннабиса в чистом виде (контрольного). Следовательно, прием внутрь состава каннабис/НАС приводил к максимальной интенсивности эйфории, которая возникала на один час тридцать минут быстрее, чем при приеме внутрь состава из каннабиса в чистом виде. Интенсивность наблюдаемой дисфории была минимальной как для испытуемого, так и для контрольного составов, хотя участник наблюдал более легкие эффекты дисфории с применением состава из каннабиса в чистом виде (контрольного).

[204] Подводя итог, следует отметить, что, НАС, кислотная форма SNAC, ведет себя аналогично SNAC при включении в пероральный дозированный лекарственный состав каннабиса. Состав каннабис/НАС обеспечивает более быстрое начало действия по сравнению с составом, содержащим каннабис в чистом виде.

[205] Как будет понятно специалисту в данной области техники, каждый

описанный в данном документе вариант осуществления изобретения может содержать, по существу состоять из или состоять из своего конкретного заявленного элемента, стадии, ингредиента или компонента. Таким образом, термины «включающий в себя» или «содержащий» следует толковать так: «содержит, состоит из или по существу состоит из». Используемый в данном документе переходный термин «содержат» или «содержит» означает «включает в себя», но не ограничивается этим, и допускает включение не указанных элементов, стадий, ингредиентов или компонентов, даже в значительных количествах. Переходная фраза «состоящий из» исключает любой не указанный элемент, стадию, ингредиент или компонент. Переходная фраза «по существу состоящий из» ограничивает объем варианта осуществления изобретения указанными элементами, стадиями, ингредиентами или компонентами и тем, что не оказывает существенного влияния на вариант осуществления изобретения. В контексте данного изобретения, существенное воздействие может вызвать статистически значимое уменьшение преимущества при введении при оценке в описании опыта, описанного в данном документе.

[206] Если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, свойства, например, молекулярную массу, условия реакции и так далее, используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать, как изменяемые во всех случаях термином «около». Соответственно, если не указано обратное, числовые параметры, изложенные в описании и прилагаемой формуле изобретения, являются приблизительными значениями, которые могут изменяться в зависимости от желаемых свойств, которые должны быть получены посредством данного изобретения. По меньшей мере и не пытаясь ограничить применение доктрины эквивалентов к объему формулы изобретения, каждый числовой параметр должен быть истолкован по меньшей мере с учетом числа сообщаемых значащих цифр и посредством применения обычных методик округления. В случае, если требуется дополнительная ясность, термин «около» имеет значение, обоснованно приписанное ему специалистом в данной области техники, когда он используется в сочетании с указанным числовым значением или диапазоном, то есть обозначает несколько большее или несколько меньшее, чем указанное значение или диапазон, в пределах диапазона, составляющего $\pm 20\%$ от указанного значения; $\pm 19\%$ от указанного значения; $\pm 18\%$ от указанного значения; $\pm 17\%$ от указанного значения; $\pm 16\%$ от указанного значения; $\pm 15\%$ от указанного значения; $\pm 14\%$ от указанного значения; $\pm 13\%$ от указанного значения; $\pm 12\%$ от указанного значения; $\pm 11\%$ от указанного значения; $\pm 10\%$ от указанного значения; $\pm 9\%$ от указанного значения; $\pm 8\%$ от указанного значения; $\pm 7\%$ от указанного значения; $\pm 6\%$ от указанного значения; $\pm 5\%$ от указанного значения; $\pm 4\%$ от указанного значения; $\pm 3\%$ от указанного значения; $\pm 2\%$ от указанного значения; или $\pm 1\%$ от указанного значения.

[207] Несмотря на то, что числовые диапазоны и параметры, изложенные в широком объеме данного изобретения, являются приблизительными, числовые значения, изложенные в конкретных примерах, указаны настолько точно, насколько это возможно.

Однако, любое числовое значение по своей сути содержит определенные ошибки, неизбежно возникающие в результате стандартного отклонения, обнаруживаемого в их соответствующих опытных замерах.

[208] Термины в единственном числе и аналогичные ссылки, используемые в контексте описания данного изобретения (особенно в контексте следующей ниже формулы изобретения), должны толковаться как охватывающие как единственное, так и множественное число, если иное не указано в данном документе или иное явно не противоречит контексту. Перечисление диапазонов значений в данном документе просто предназначено для того, чтобы служить кратким способом индивидуальной ссылки на каждое отдельное значение, попадающее в диапазон. Если в данном документе не указано иное, то каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было отдельно указано в данном документе. Все способы, описанные в данном документе, могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или иное явно не противоречит контексту. Использование любого и всех примеров или вводного слова перед примером (например, «например»), предложенных в данном документе, предназначено просто для лучшего освещения изобретения и не накладывает ограничения на объем изобретения, заявленного иначе. Ни одна формулировка в описании не должна истолковываться как указывающая на любой не заявленный элемент, существенный для практического применения данного изобретения.

[209] Группы альтернативных элементов или вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, не должны рассматриваться как ограничения. Каждый член группы может быть упомянут и заявлен по отдельности или в любой комбинации с другими членами группы или другими элементами, встречающимися в данном документе. Предполагается, что один или большее количество членов группы могут быть включены в группу или исключены из группы с целью удобства и/или патентоспособности. Когда происходит любое такое включение или исключение, считается, что описание содержит измененную группу, таким образом выполняя письменное описание всех групп Маркуша, используемых в прилагаемой формуле изобретения.

[210] Определенные варианты осуществления этого изобретения описаны в данном документе, включая лучший способ, известный авторам изобретения, для осуществления изобретения. Конечно, вариации в этих описанных вариантах осуществления изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения предшествующего описания. Автор изобретения ожидает, что квалифицированные специалисты будут использовать такие варианты в зависимости от обстоятельств, и авторы изобретения намерены применять изобретение на практике иначе, чем конкретно описано в данном документе. Соответственно, это изобретение включает в себя все модификации и эквиваленты объекта изобретения, перечисленные в прилагаемой формуле изобретения, как это разрешено применяемыми правовыми нормами. Более того, любая комбинация вышеописанных элементов во всех возможных их вариациях охватывается

изобретением, если в данном документе не указано иное или иное явно не противоречит контексту.

[211] Кроме того, на патенты, печатные публикации, журнальные статьи и другие документальные материалы по всему описанию были сделаны многочисленные ссылки (ссылки на материалы в данном документе). Каждый из материалов, на который имеется ссылка, по отдельности включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме для изучения его по ссылке.

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

[213] Особенности, показанные в данном документе, приведены в качестве примера и в целях иллюстративного рассмотрения только предпочтительных вариантов осуществления данного изобретения и представлены с целью предложения того, что считается наиболее пригодным и легко понятным описанием принципов и концептуальных аспектов разнообразных вариантов осуществления данного изобретения. В связи с этим не предпринимаются попытки показать структурные особенности изобретения более подробно, чем это необходимо для фундаментального понимания данного изобретения, а описание, взятое с графическими материалами и/или примерами, делает очевидным для специалистов в данной области техники, как некоторое количество форм данного изобретения может быть воплощено на практике.

[214] Определения и пояснения, используемые в данном изобретении, предназначены или предусмотрены для управления в любой будущей конструкции, если только они не будут четко и недвусмысленно изменены в следующих примерах или когда применение значения делает любую конструкцию бессмысленной или по существу бессмысленной. В тех случаях, когда конструкция термина делает его бессмысленным или по существу бессмысленным, определение следует взять из Webster's Dictionary, 3rd Edition или словаря, известного специалистам в данной области техники, например, Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology (Ed. Anthony Smith, Oxford University Press, Oxford, 2004).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Травяная композиция с улучшенной биодоступностью, составленная для пероральной доставки, содержащая (i) капсаицин, резерпин, винбластин, гесперидин, нарингин, рутин, кверцитрин, куркумин, гиперин, ресвератрол, катехин эвгенол, лимонен или линалоол, а также (ii) N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлат.

2. Травяная композиция с улучшенной биодоступностью, составленная для пероральной доставки, содержащая (i) вещество растительного происхождения, полученное из *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*, *Polygonum cuspidatum*, *Vitis* spp., *Camellia sinensis*, *Theobroma cacao*, *Capsicum* spp., *Rauwolfia vomitoria*, *Rauwolfia serpentina*, *Vinca* spp., *Citrus* spp., *Rheum rhabarbarum*, *Fagopyrum tataricum*, *Syzygium aromaticum*, *Lavandula* spp. или *Mentha* spp., а также (ii) N-ацилированную жирную аминокислоту или ее соль.

3. Травяная композиция с улучшенной биодоступностью, составленная для пероральной доставки, содержащая (i) активный компонент *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*, *Polygonum cuspidatum*, *Vitis* spp., *Camellia sinensis*, *Theobroma cacao*, *Capsicum* spp., *Rauwolfia vomitoria*, *Rauwolfia serpentina*, *Vinca* spp., *Citrus* spp., *Rheum rhabarbarum*, *Fagopyrum tataricum*, *Syzygium aromaticum*, *Lavandula* spp. или *Mentha* spp., причем растворимость в воде активного компонента составляет менее 0,1 мг/мл, а также (ii) N-ацилированную жирную аминокислоту или ее соль.

4. Травяная композиция с улучшенной биодоступностью, составленная для пероральной доставки, содержащая (i) экстракт из *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*, *Polygonum cuspidatum*, *Vitis* spp., *Camellia sinensis*, *Theobroma cacao*, *Capsicum* spp., *Rauwolfia vomitoria*, *Rauwolfia serpentina*, *Vinca* spp., *Citrus* spp., *Rheum rhabarbarum*, *Fagopyrum tataricum*, *Syzygium aromaticum*, *Lavandula* spp. или *Mentha* spp., а также (ii) N-ацилированную жирную аминокислоту или ее соль.

5. Травяная композиция по п. 4, дополнительно содержащая вещество растительного происхождения, полученное из *Calophyllum brasiliense*, *Calophyllum caledonicum*, *Calophyllum inophyllum*, *Calophyllum soulattri*, *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porteri-oshii*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis*, *Krameria triandra*, *Punica granatum*, *Viburnum plicatum*, *Duboisia hopwoodii*, *Asclepias syriaca*, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* и/или *Acer* spp. или экстракта вышеуказанных.

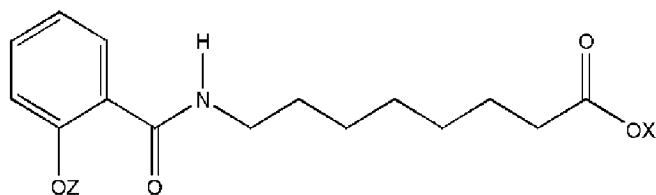
6. Травяная композиция по п. 4, содержащая капсаицин, резерпин, винбластин, гесперидин, нарингин, рутин, кверцитрин, куркумин, гиперин, ресвератрол, катехин эвгенол, лимонен или линалоол.

7. Травяная композиция по п. 4, отличающаяся тем, что N-ацилированная жирная аминокислота включает в себя одно или большее количество из соединений I-XXXV (Фиг. 3) или соединений а-г (Фиг. 4).

8. Травяная композиция по п. 4, отличающаяся тем, что N-ацилированная жирная

аминокислота включает в себя моносодий-N-салицилоил-8-аминокаприлат, дисодий-N-салицилоил-8-аминокаприлат или N-(салицилоил)-8-аминокаприловую кислоту.

9. Травяная композиция по п. 4, отличающаяся тем, что N-ацилированная жирная аминокислота или ее соль включает в себя



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

10. Травяная композиция по п. 9, отличающаяся тем, что одновалентный катион представляет собой катион натрия или калия.

11. Травяная композиция по п. 9, отличающаяся тем, что катион двухвалентного металла представляет собой катион кальция или магния.

12. Травяная композиция по п. 9, отличающаяся тем, что органический катион представляет собой катион аммония или тетраметиламмония.

13. Травяная композиция по п. 9, отличающаяся тем, что X представляет собой H.

14. Травяная композиция по п. 9, отличающаяся тем, что X представляет собой одновалентный катион, включающий в себя катион натрия или калия.

15. Травяная композиция по п. 9, отличающаяся тем, что X представляет собой катион двухвалентного металла, включающий в себя катион кальция или магния.

16. Травяная композиция по п. 9, отличающаяся тем, что X представляет собой органический катион, включающий в себя катион аммония или тетраметиламмония.

17. Травяная композиция по п. 9, отличающаяся тем, что Z представляет собой H.

18. Травяная композиция по п. 9, отличающаяся тем, что Z представляет собой одновалентный катион, включающий в себя катион натрия или калия.

19. Травяная композиция по п. 9, отличающаяся тем, что Z представляет собой двухвалентный катион, включающий в себя катион кальция или магния.

20. Травяная композиция по п. 9, отличающаяся тем, что X представляет собой H и Z представляет собой H.

21. Травяная композиция по п. 9, отличающаяся тем, что X представляет собой H, а Z представляет собой натрий.

22. Травяная композиция по п. 9, отличающаяся тем, что X представляет собой натрий и Z представляет собой натрий.

23. Травяная композиция по п. 4, отличающаяся тем, что N-ацилированная жирная аминокислота или ее соль обеспечивает преимущество при введении.

24. Травяная композиция по п. 23, отличающаяся тем, что преимущество при введении представляет собой зависимое от дозы преимущество при введении.

25. Травяная композиция по п. 24 отличающаяся тем, что зависимое от дозы

преимущество при введении соблюдается при дозе, составляющей 100-200 мг.

26. Травяная композиция по п. 23 отличающаяся тем, что преимущество при введении включает в себя одно или большее количество из указанных: повышенное всасывание измеренного количества компонента вещества растительного происхождения, повышенную биодоступность измеренного количества компонента вещества растительного происхождения, более быстрое начало действия измеренного количества компонента вещества растительного происхождения, более высокие максимальные концентрации измеренного количества компонента вещества растительного происхождения, более быстрое время достижения максимальных концентраций измеренного количества компонента вещества растительного происхождения, повышенную индивидуальную терапевтическую эффективность, повышенную объективную терапевтическую эффективность, улучшенный вкус и улучшенное ощущение во рту по сравнению с контрольной композицией, не содержащей N-ацилированную жирную аминокислоту.

27. Травяная композиция по п. 4, содержащая лекарственное средство растительного происхождения.

28. Травяная композиция по п. 4, содержащая биологически активную пищевую добавку.

29. Травяная композиция по п. 4, содержащая лекарственный препарат из растительного сырья.

30. Травяная композиция по п. 4, содержащая поверхностно-активное вещество, детергент, азон, пирролидон, гликоль или соль желчной кислоты.

31. Травяная композиция по п. 4, содержащая терапевтически эффективное количество вещества растительного происхождения.

32. Травяная композиция по п. 31, отличающаяся тем, что терапевтически эффективное количество лечит симптомы следующих заболеваний: приобретенного гипотиреоза, острого гастрита, зависимости, синдрома дефицита внимания при гиперактивности (ADHD), агорафобии, СПИДа, СПИД-ассоциированной анорексии, алкоголизма, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (ALS), анкилоза, тревожного расстройства, артритов, синдрома Аспергера, астмы, атеросклероза, аутизма, аутоиммунных заболеваний, бактериальных инфекций, биполярного расстройства, потери костной массы, заболеваний крови, черепно-мозговой травмы/инсульта, кахексии, рака, синдрома запястного канала, церебрального паралича, цервикального компрессионного синдрома, шейно-плечевого синдрома, синдрома хронической усталости, хронической боли, кластерной головной боли, конъюнктивита, болезни Крона, муковисцидоза, депрессии, дерматитов, диабетов, дистонии, расстройств пищевого поведения, экземы, эпилепсии, лихорадки, фибромиалгии, гриппа, грибковой инфекции, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, глаукомы, глиомы, болезни Грейвса, заболеваний сердечно-сосудистой системы, гепатита, герпеса, болезни Гентингтона, гипертонии, импотенции, недержания мочи, детской смертности,

воспаления, воспалительных заболеваний кишечника (IBD), бессонницы, фиброза печени, коровьего бешенства, менопаузы, болезней нарушения обмена веществ, головных болей от мигрени, укачивания, метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA), рассеянного склероза (MS), мышечной дистрофии, патологических изменений слизистой, синдрома ногтей-надколенника, тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией рака, нейровоспалений, никотиновой зависимости, ожирения, обсессивно-компульсивного расстройства (OCD), болевых ощущений, панкреатита, панического расстройства, болезни Паркинсона, пародонтоза, периферической невропатии, фантомных болей в ампутированных конечностях, аллергии на сумах ядовитый, предменструального синдрома (PMS), проксимальной миотонической миопатии, посттравматического стрессового расстройства (PTSD), псориаза, болезни Рейно, синдрома беспокойных ног, шизофрении, склеродермии, септического шока, опоясывающего лишая (герпеса зостер), серповидно-клеточной анемии, судорог, апноэ во сне, расстройств сна, травм позвоночника, стресса, заикания, расстройства височно-нижнечелюстного сустава (TMJ), головных болей напряжения, шума в ушах, синдрома Туретта, травматических воспоминаний, синдрома истощения и абстиненции.

33. Травяная композиция по п. 4, содержащая витамины или минералы.

34. Травяная композиция по п. 4, содержащая витамины и минералы.

35. Травяная композиция по п. 33, отличающаяся тем, что витамины выбраны из одного или большего количества из: витамина А, витамина В1, витамина В6, витамина В12, витамина С, витамина D, витамина Е или витамина К.

36. Травяная композиция по п. 33, отличающаяся тем, что минералы выбраны из одного или большего количества из: кальция, хрома, йода, железа, магния, селена и/или цинка.

37. Пероральный состав, содержащий травяную композицию по п. 1-36.

38. Пероральный состав по п. 37, отличающийся тем, что указанный пероральный состав является глотаемым или жевательным.

39. Пероральный состав по п. 37, отличающийся тем, что указанный пероральный состав представляет собой жидкость или твердое вещество.

40. Пероральный состав по п. 37, отличающийся тем, что указанный пероральный состав представляет собой раствор, суспензию или спрей.

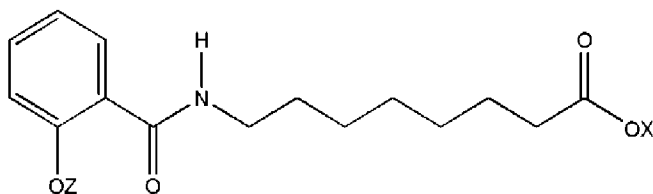
41. Пероральный состав по п. 37, отличающийся тем, что указанный пероральный состав представляет собой таблетку, капсулу или саше.

42. Пероральный состав по п. 37, отличающийся тем, что указанный пероральный состав является ароматизированным.

43. Способ приготовления перорального состава из травяной композиции, имеющей улучшенную биодоступность, включающий в себя добавление усилителя всасывания в пероральный состав из травяной композиции и при этом пероральный состав из травяной композиции имеет улучшенную биодоступность по сравнению с пероральным составом из травяной композиции, не содержащим усилителя всасывания.

44. Способ по п. 43, отличающийся тем, что усилитель всасывания представляет собой N-ацилированную жирную аминокислоту или ее соль.

45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что N-ацилированная жирная аминокислота или ее соль включает в себя



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

46. Способ по п. 44, отличающийся тем, что N-ацилированная жирная аминокислота выбрана из: моноватрий-N-салицилоил-8-аминокаприлата, динатрий-N-салицилоил-8-аминокаприлата и N-(салицилоил)-8-аминокаприловой кислоты.

47. Способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, включающий в себя введение терапевтически эффективного количества композиции по п. 4 субъекту, таким образом, проводя лечение субъекта, нуждающегося в этом.

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество обеспечивает эффективное количество, профилактическое лечение и/или терапевтическое лечение.

49. Способ уменьшения или устранения одного или большего количества симптомов заболевания или расстройства у человека,

причем указанный способ включает в себя доставку терапевтически эффективного количества композиции по п. 4 субъекту, уменьшая или устраняя, таким образом, один или большее количество симптомов заболевания или расстройства и

при этом указанное заболевание или расстройство представляет собой приобретенный гипотиреоз, острый гастрит, зависимость, синдром дефицита внимания при гиперактивности (ADHD), агорафобию, СПИД, СПИД-ассоциированную анорексию, алкоголизм, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (ALS), анкилоз, тревожное расстройство, артриты, синдром Аспергера, астму, атеросклероз, аутизм, аутоиммунные заболевания, бактериальные инфекции, биполярное расстройство, потерю костной массы, заболевания крови, черепно-мозговую травму/инсульт, кахексию, рак, синдром запястного канала, церебральный паралич, цервикальный компрессионный синдром, шейно-плечевой синдром, синдром хронической усталости, хроническую боль, кластерную головную боль, конъюнктивиты, болезнь Крона, муковисцидоз, депрессию, дерматиты, диабет, дистонию, расстройство пищевого поведения, экзему, эпилепсию, лихорадку, фибромиалгию, грипп, грибковую инфекцию, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, глаукому, глиому, болезнь Грейвса, заболевания сердечно-сосудистой системы, гепатит, герпес, болезнь Гентингтона, гипертонию, импотенцию, недержание мочи, детскую смертность, воспаление, воспалительные заболевания

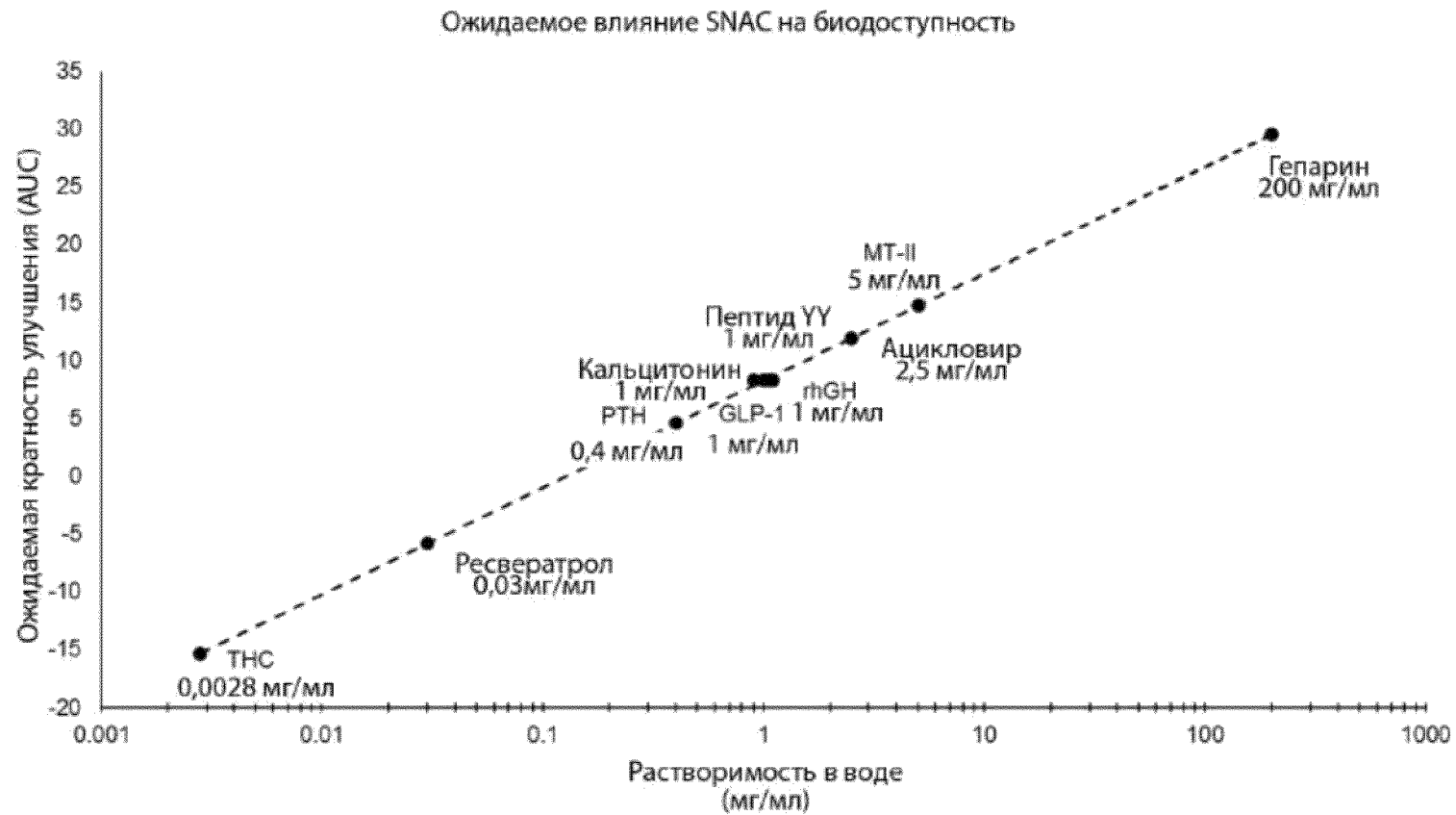
кишечника (IBD), бессонницу, фиброз печени, коровье бешенство, менопаузу, болезни нарушения обмена веществ, головные боли от мигрени, укачивание, метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA), рассеянный склероз (MS), мышечную дистрофию, патологические изменения слизистой, синдром ногтей-надколенника, тошноту и рвоту, связанные с химиотерапией рака, нейровоспаления, никотиновую зависимость, ожирение, обсессивно-компульсивное расстройство (OCD), остеопороз, нарушение остеогенеза, болевые ощущения, панкреатит, паническое расстройство, болезнь Паркинсона, пародонтоз, периферическую невропатию, фантомные боли в ампутированных конечностях, аллергию на сумах ядовитый, предменструальный синдром (PMS), проксимальную миотоническую миопатию, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), псориаз, болезнь Рейно, синдром беспокойных ног, шизофрению, склеродермию, септический шок, опоясывающий лишай (герпес зостер), серповидно-клеточную анемию, судороги, апноэ во сне, расстройства сна, травмы позвоночника, стресс, заикание, расстройство височно-нижнечелюстного сустава (TMJ), головные боли напряжения, шум в ушах, синдром Туретта, травматические воспоминания, синдром истощения или синдром абстиненции.

По доверенности

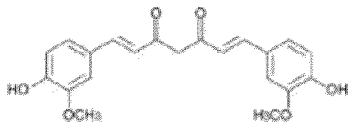
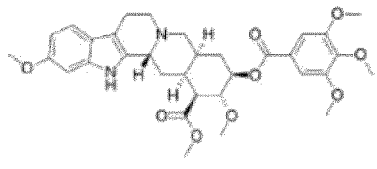
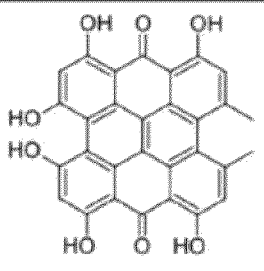
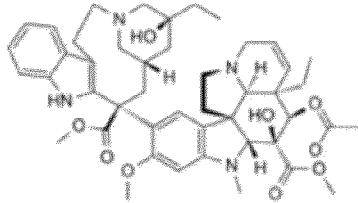
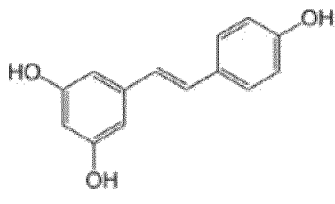
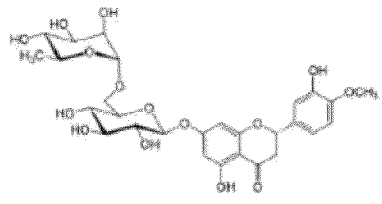
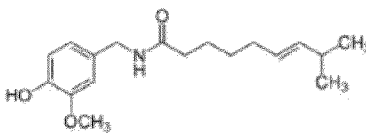
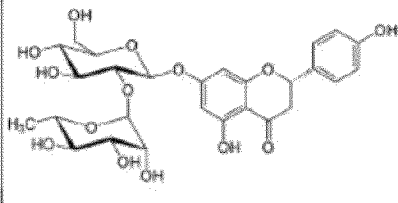
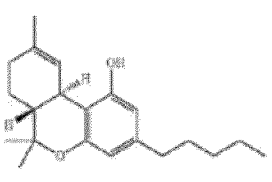
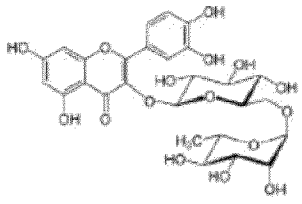
Фиг. 1А



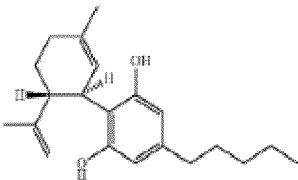
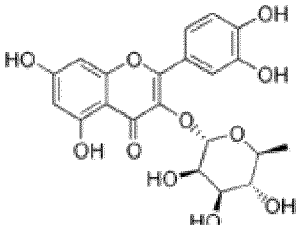
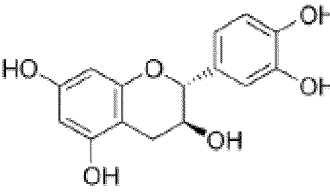
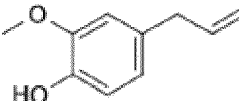
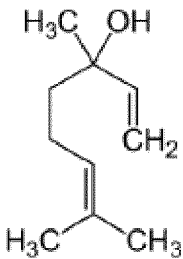
Фиг. 1В



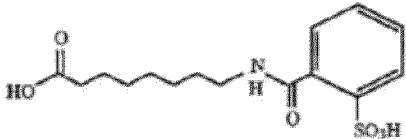
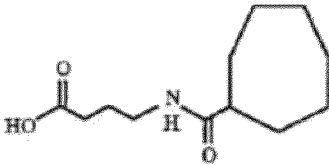
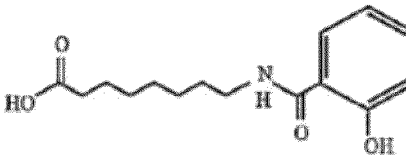
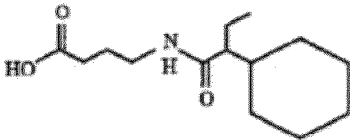
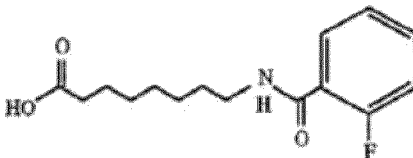
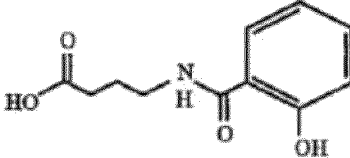
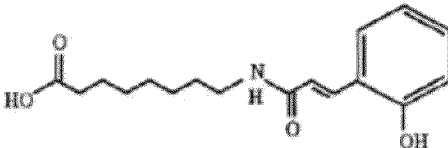
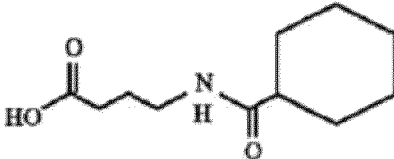
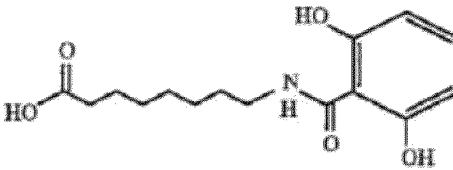
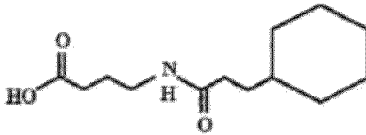
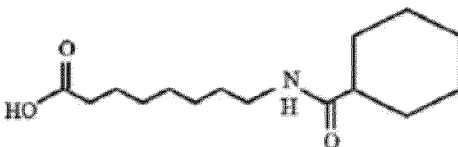
Фиг. 2

Название	Структурная формула		
Куркумин		Резерпин	
Гиперицин		Винбластин	
Ресвератрол		Гесперидин	
Капсаицин		Нарингин	
THC		Рутин	

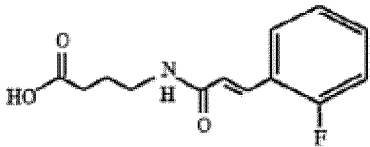
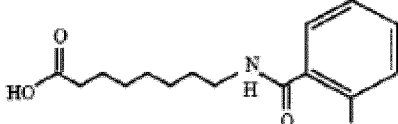
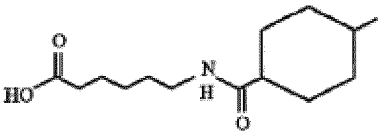
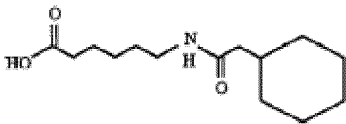
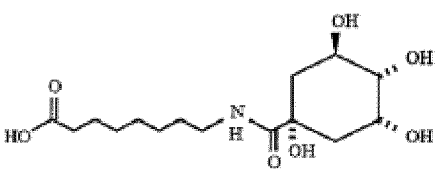
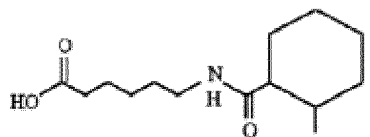
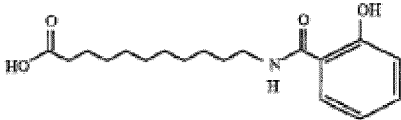
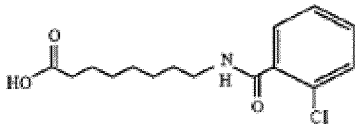
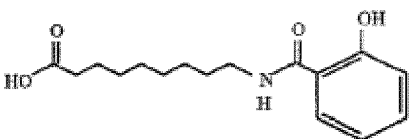
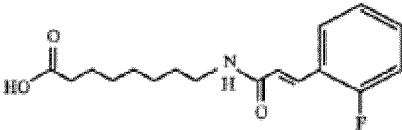
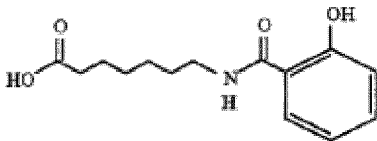
Фиг. 2 продолж.

Название	Структурная формула	Название	Структурная формула
СВД		Кверцитрин	
Катехин		Лимонен	
Эвгенол		Линалоол	

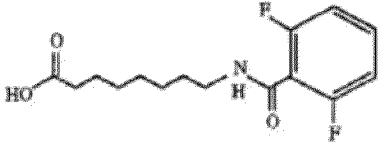
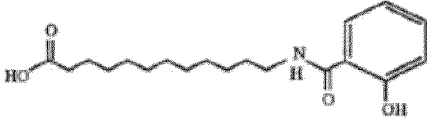
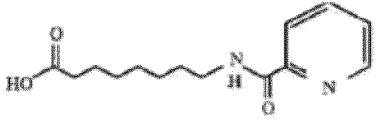
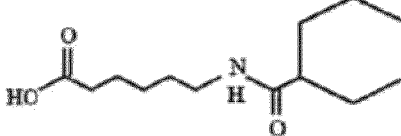
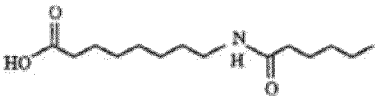
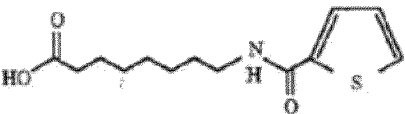
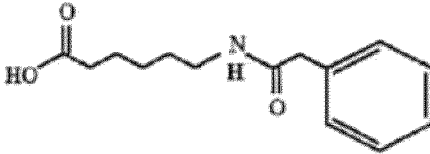
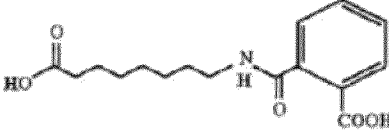
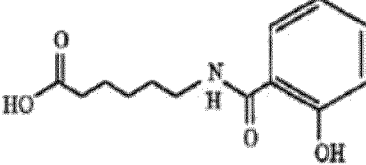
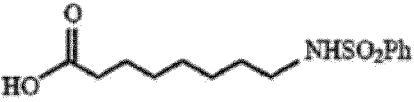
Фиг. 3

№	Структурная формула	№	Структурная формула
I		XVIII	
II		XIX	
III		XX	
IV		XXI	
V		XXII	
VI		XXIII	

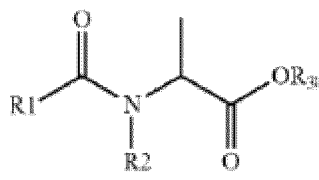
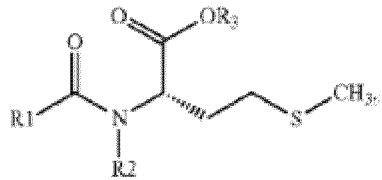
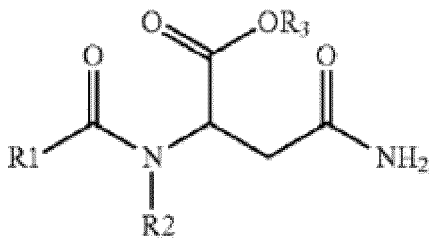
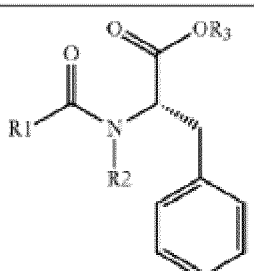
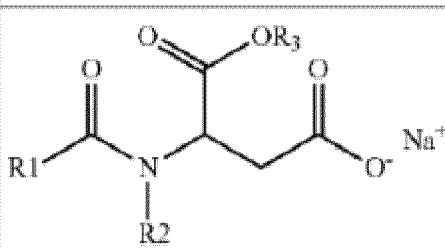
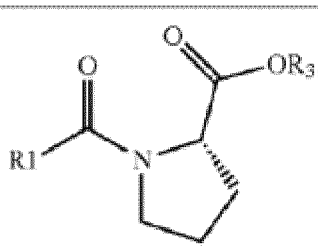
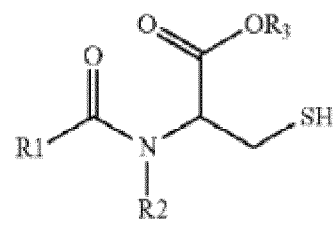
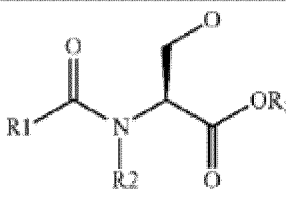
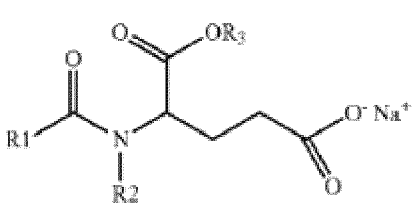
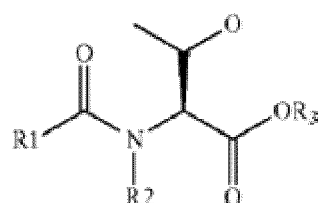
Фиг. 3 продолж.

VII		XXIV	
VIII		XXV	
IX		XXVI	
X		XXVII	
XI		XXVIII	
XII		XXIX	

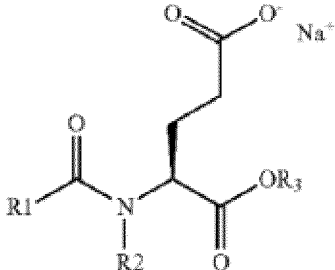
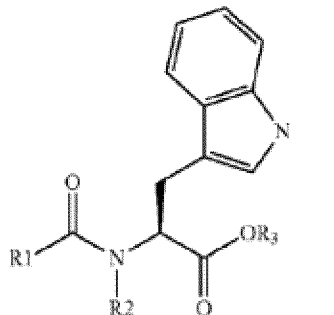
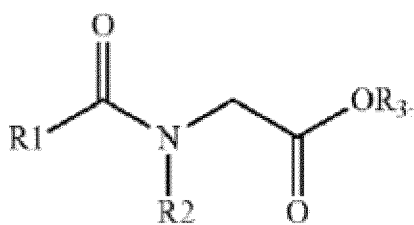
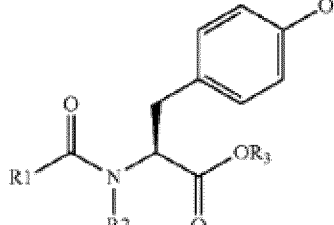
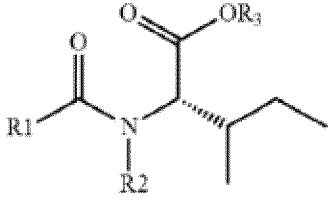
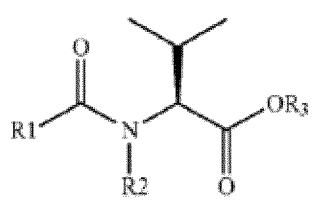
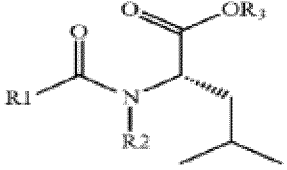
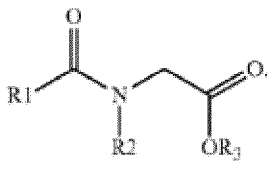
Фиг. 3 продолж.

XIII		XXX	
XIV		XXXI	
XV		XXXI I	
XVI		XXXI II	
XVI I		XXXI V	
		XXX V	

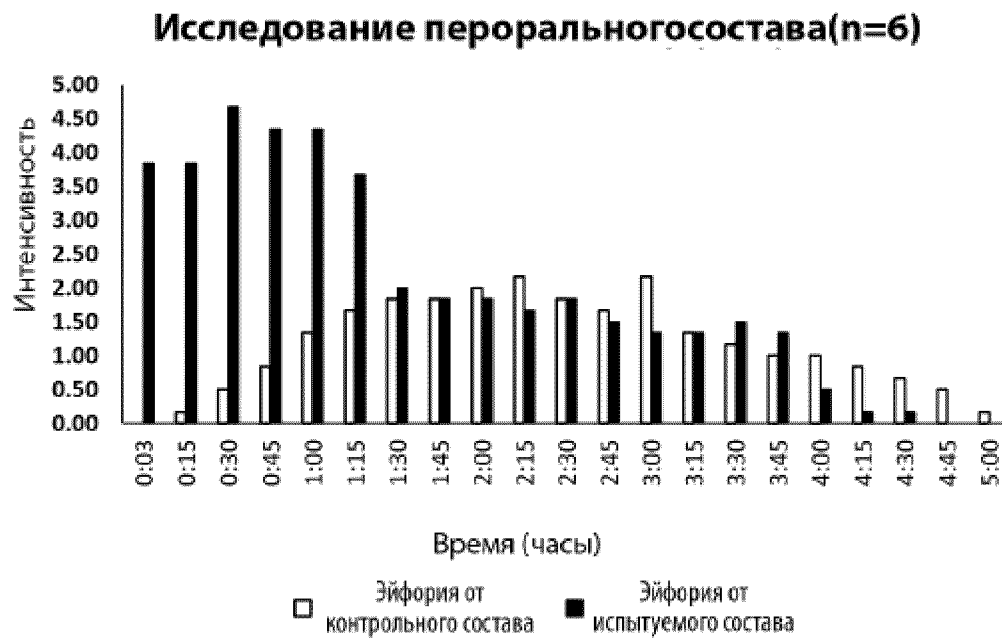
Фиг. 4

№	Структурная формула	№	Структурная формула
a		j	
b		k	
c		l	
d		m	
e		n	

Фиг. 4 продолж.

f		o	
g		p	
h		q	
i		r	

Фиг. 5А



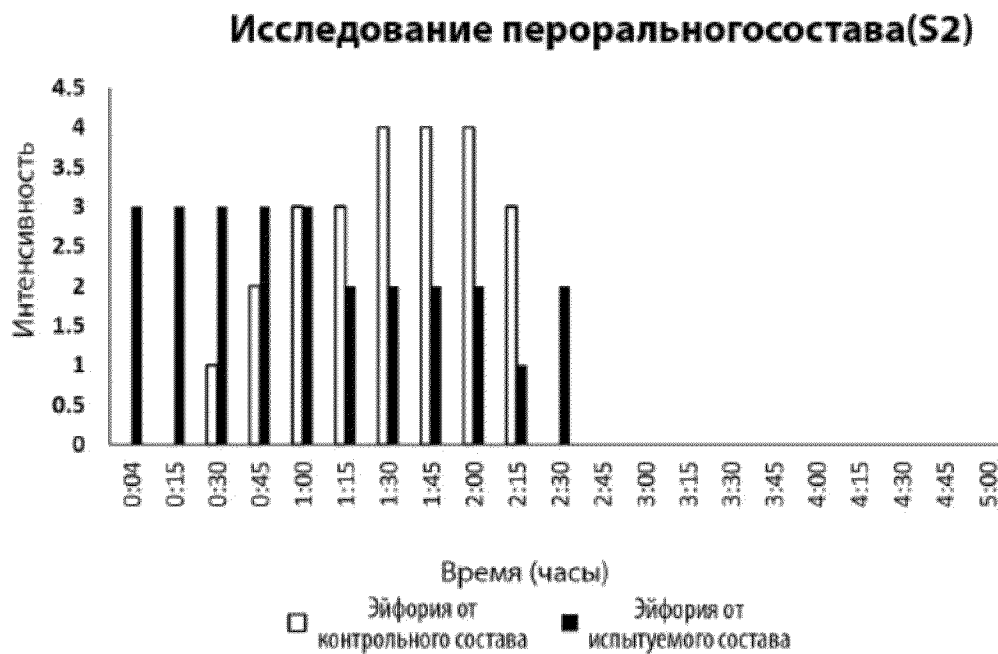
Фиг. 5В



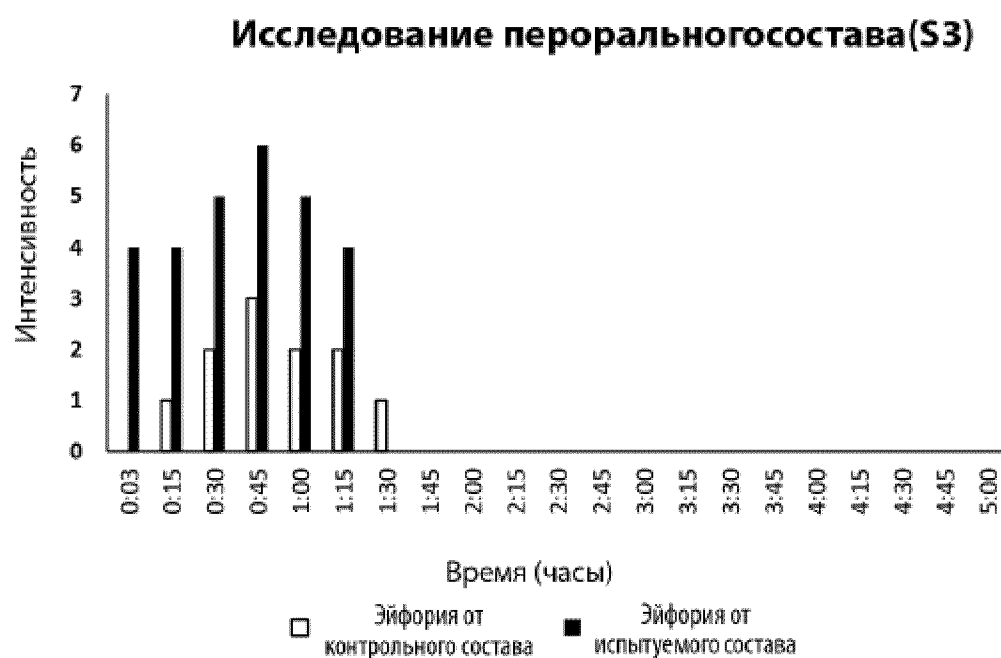
Фиг. 6А



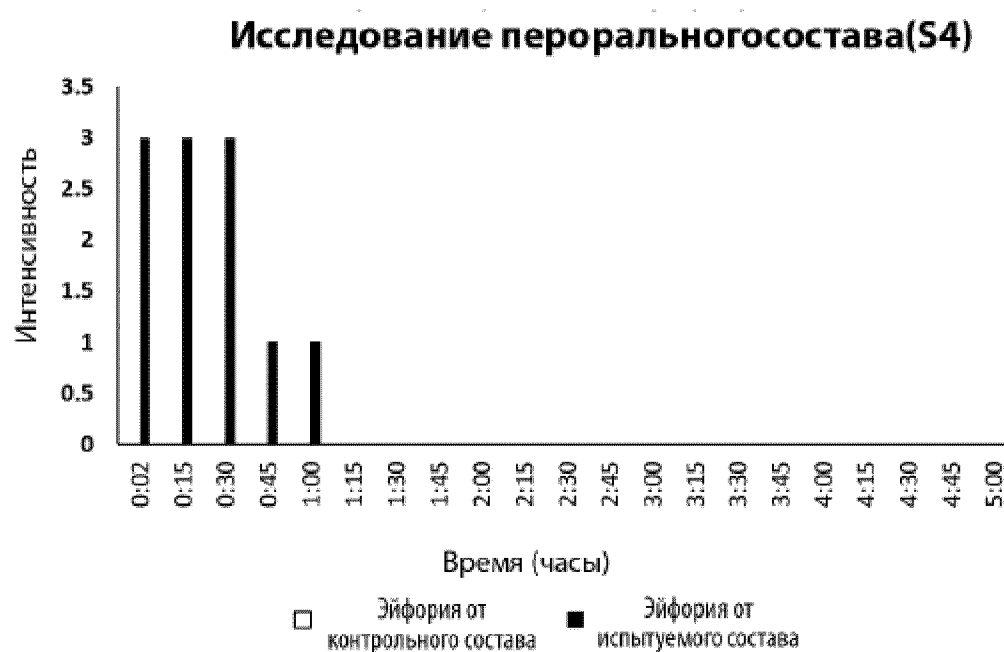
Фиг. 6В



Фиг. 6С

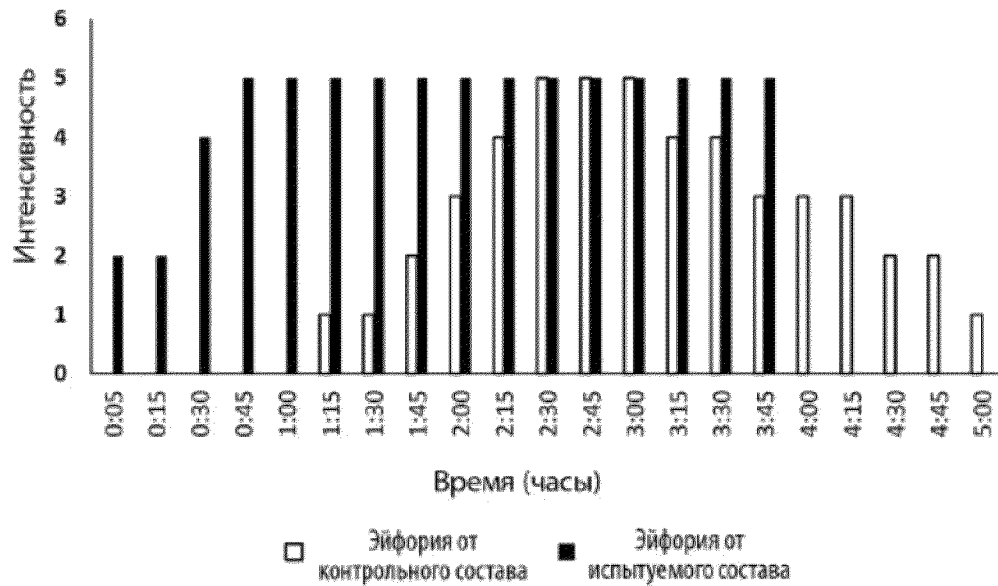


Фиг. 6D



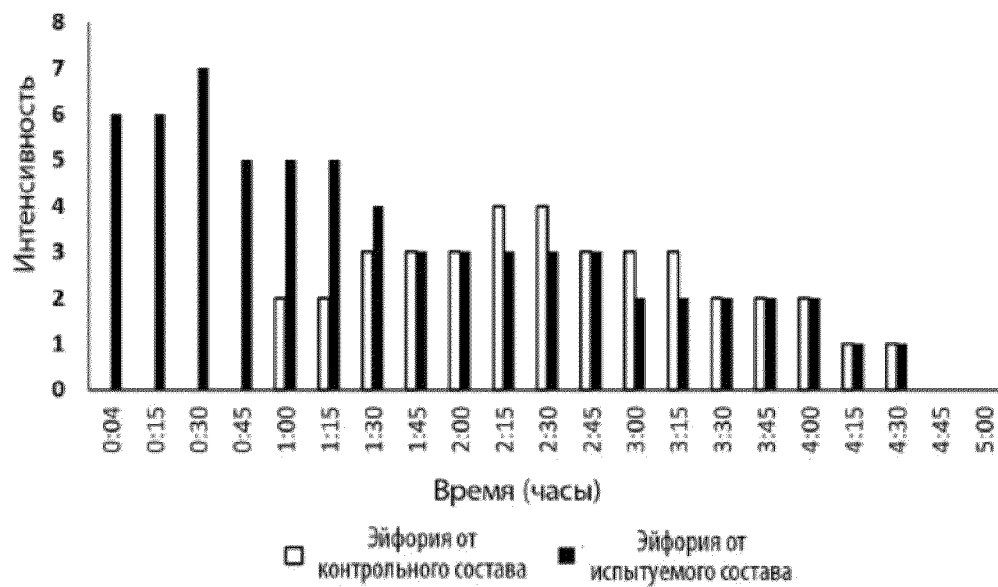
Фиг. 6Е

Исследование перорального состава (S5)



Фиг. 6F

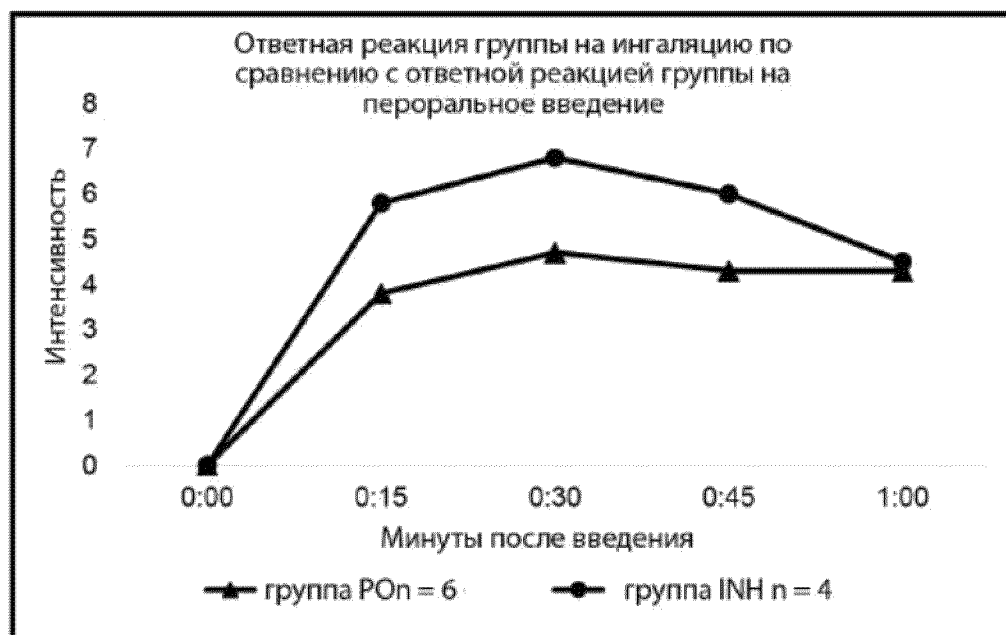
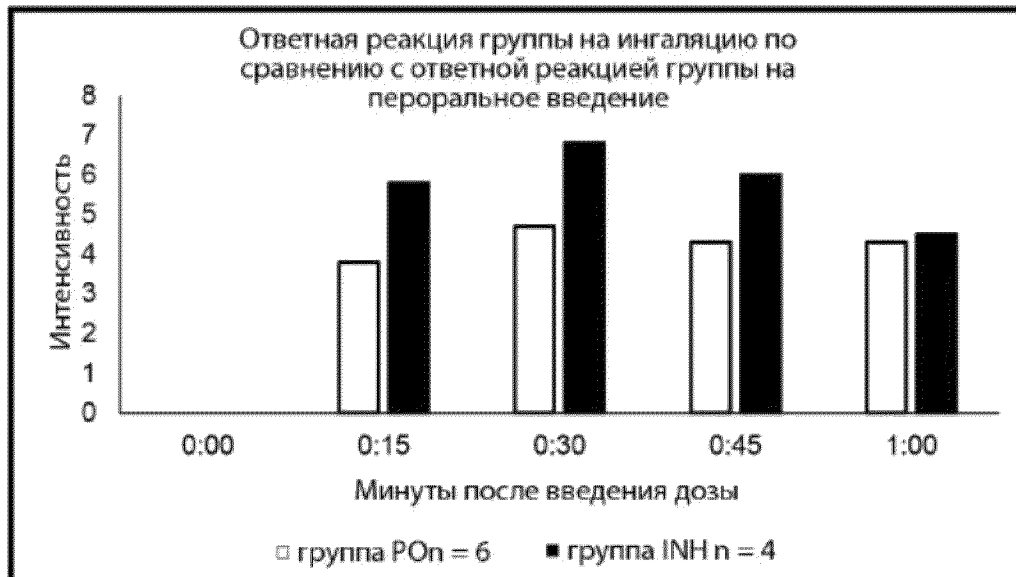
Исследование перорального состава (S6)



Фиг. 7



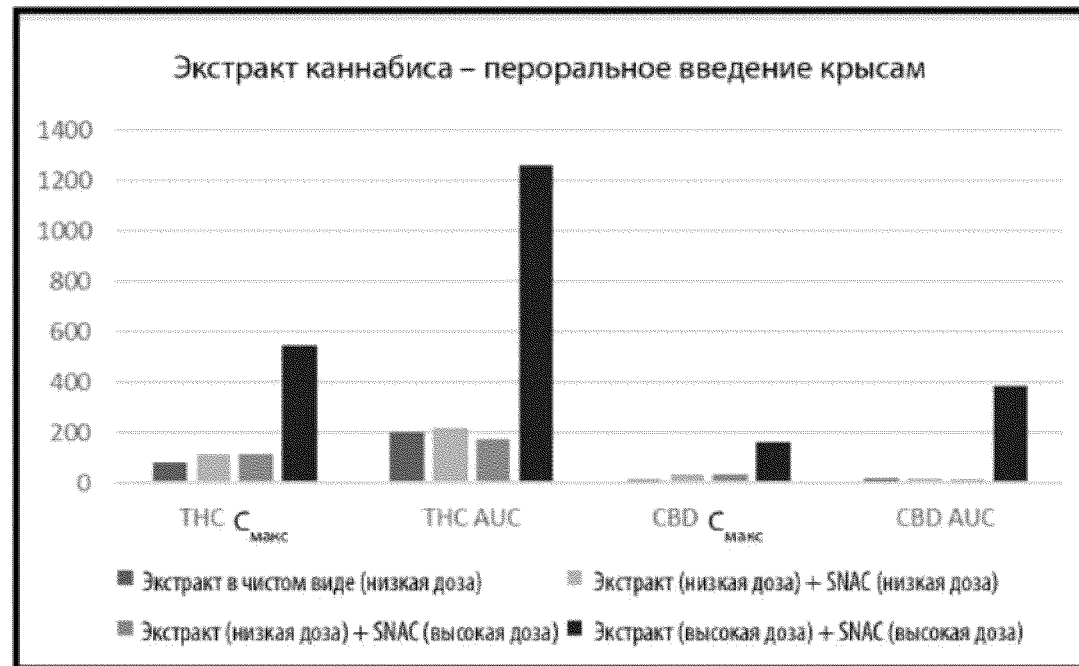
Фиг. 8



Фиг. 9

Доза THC/CBD (мг/кг)	Доза SNAC (мг/кг)	THC				CBD			
		$T_{\text{макс}}$ (ч)	$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)	$AUC_{0-T_{\text{макс}}}$ (ч*нг/мл)	По сравнению с каннабисом в чистом виде $C_{\text{макс}}$ (AUC)	$T_{\text{макс}}$ (ч)	$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)	$AUC_{0-T_{\text{макс}}}$ (ч*нг/мл)	По сравнению с каннабисом в чистом виде $C_{\text{макс}}$ (AUC)
12.5/12.5	0	1.00	79.13	200.3	Нет данных	1.00	11.23	17.29	Нет данных
12.5/12.5	250	1.00	112.57	218.45	1.4 (1.1)	0.50	32.9	16.11	2.9 (0.93)
12.5/12.5	500	1.00	111.5	170.64	1.4 (0.85)	1.00	31.7	13.17	2.8 (0.79)
25/25	500	2.00	546.17	1256.49	6.9 (6.3)	0.25	159.3	382.14	14.2 (22.1)

Фиг. 10



Фиг. 11

