

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090890 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.09.03

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

(22) Дата подачи заявки
2018.10.05

(54) СОСТАВ РАСТИТЕЛЬНОГО И СИНТЕТИЧЕСКОГО КАННАБИНОИДА БЫСТРОГО НАЧАЛА ДЕЙСТВИЯ И ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

(31) 62/568,705

(72) Изобретатель:

(32) 2017.10.05

Леоне-Бэй Андреа, Уэснер Грегори
(US)

(33) US

(86) PCT/US2018/054733

(74) Представитель:

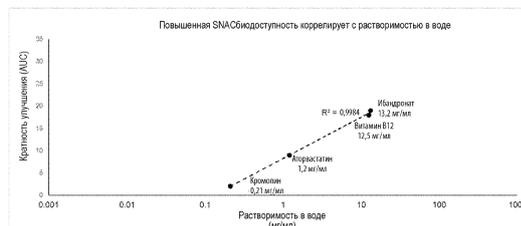
(87) WO 2019/071213 2019.04.11

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

РЕСЕПТОР ХОЛДИНГЗ, ИНК. (US)

(57) Предоставлены лекарственные соединения из растительного сырья или биологически активные добавки и составы синтетических каннабиноидов быстрого начала действия и пролонгированного действия. Быстрое начало действия обеспечивается N-ацилированными жирными аминокислотами и/или усилителями всасывания. Пролонгированное действие может быть обеспечено одной или большим количеством систем с замедленным высвобождением.



A1

202090890

202090890

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562309EA/072

СОСТАВ РАСТИТЕЛЬНОГО И СИНТЕТИЧЕСКОГО КАННАБИНОИДА БЫСТРОГО НАЧАЛА ДЕЙСТВИЯ И ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[1] Данная заявка испрашивает приоритет заявки 62/568705, 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 имеющие быстрое начало действия и пролонгированное действие лекарственные соединения из растительного сырья или биологически активные добавки, а также составы синтетических каннабиноидов. Быстрое начало действия обеспечивается N-ацилированными жирными аминокислотами и/или усилителями всасывания. Пролонгированное действие может быть обеспечено одной или большим количеством систем с замедленным высвобождением.

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 растений и экстрактов растений 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 действия.

[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, принадлежащих около 180-200 родам 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 рода Acer в качестве противомикробных средств.

[8] Многочисленные способы использования в медицинских целях также были выявлены для растения каннабис. Например, дельта-9-тетрагидроканнабинол (ТНС, также называемый дронабинолом), экстракт растения каннабиса был изготовлен в готовой смеси в кунжутном масле для пероральной доставки. ТНС проявляет комплексное воздействие на центральную нервную систему (ЦНС), включая центральную симпатомиметическую активность. Было показано, что ТНС обладает заметным стимулирующим аппетит действием и используется при лечении анорексии, связанной со СПИДом. ТНС демонстрирует влияние на аппетит, настроение, познание, память и восприятие. Кроме того, указанное лекарственное средство обладает противорвотными свойствами и используется для контроля тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией рака. Эти проявления действия, по-видимому, зависят от дозы.

[9] Эффективность ТНС при обезболивании была описана в Pharm. J. 259, 104, 1997 и в Pharm. Sci. 3, 546, 1997. Сообщалось, что набилон, синтетический каннабиноид, обладает противорвотным и анксиолитическим действием, а также пригоден для лечения боли различной этиологии, например, рассеянного склероза (MS), периферической невропатии и травм позвоночника (Lancet, 1995, 345, 579, Pharm. J. 259, 104, 1997; Baker & Pryce, Expert Opin Investig Drugs. 2003 Apr;12(4):561-7)). Также сообщалось, что ТНС пригоден при лечении СПИДа (J. Pain. Symptom Manage. 1995, 10, 89-97) при пероральном введении.

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

[11] Дополнительные способы применения растения каннабис включают в себя лечение зависимости (De Vries, et al., Psychopharmacology (Berl). 2003 Jul;168(1-2):164-9); СДВГ (ADHD) (O'Connell and Ché, Harm Reduction Journal. 2007; 4:16); алкоголизма (Basavarajappa & Hungund, See comment in PubMed Commons below Alcohol) 2005 Jan-Feb;40(1):15-24); болезни Альцгеймера (Eubanks et al., Mol Pharm. 2006 Nov-Dec;3(6):773-7); бокового амиотрофического склероза (ALS) (Raman et al., Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2004 Mar;5(1):33-9); тревожного расстройства (The British Journal of

Psychiatry Feb 2001, 178 (2) 107-115); астмы (Tashkin et al., American Review of Respiratory Disease, 1975; 112, 377); аутоиммунных заболеваний (Lyman et al., J Neuroimmunol. 1989 Jun;23(1):73-81); бактериальных инфекций (Nissen et al., Fitoterapia. 2010 Jul;81(5):413-9); потери костной массы (Bab et al., Ann Med. 2009;41(8):560-7); черепно-мозговой травмы/инсульта (Shohami et al., Br J Pharmacol. 2011 Aug;163(7):1402-10); рака (Guindon & Hohmann, Br J Pharmacol. 2011 Aug;163(7):1447-63); заболеваний сердечно-сосудистой системы (Walsh et al., Br J Pharmacol. 2010 Jul;160(5):1234-42); болезни Гентингтона (Lastres-Becker et al., J Neurochem. 2003 Mar;84(5):1097-109); воспаления (AAPS J. 2009 Mar; 11(1): 109-119); болезни Паркинсона (Sieradzan et al., Neurology. 2001 Dec 11;57(11):2108-11); и псориаза (Trends Pharmacol Sci. 2009 Aug; 30(8): 411-420).

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

[13] Несмотря на многочисленные преимущества, связанные с соединениями из растительного сырья и биологически активными добавками, при приеме в пероральной форме их начало действия, как правило, медленное, что в некоторых случаях может снижать их эффективность. Например, после перорального введения ТНС имеет начало действия, составляющее до 1,5 часов и максимальную эффективность через 2-4 часа. Продолжительность действия составляет 4-6 часа. ТНС практически полностью всасывается (90-95%) после однократного перорального приема. Однако, из-за

комбинированного действия метаболизма печени первого прохода и плохой растворимости в воде (растворимость в воде ТНС составляет 2,8 мг/л), лишь 4-20% введенной дозы достигает большого круга кровообращения. Следовательно, пероральное употребление каннабиса характеризуется низкой биодоступностью каннабиноидов и медленным началом действия. Таким образом, как показывает этот пример, существует возможность для улучшения при пероральном введении соединений из растительного сырья и биологически активных добавок.

[14] Кроме возможности для улучшения времени начала действия, также может быть целесообразно обеспечить пролонгированное действие соединений из растительного сырья и биологически активных добавок, чтобы продлить время терапевтического эффекта и уменьшить необходимость повторного введения дозы.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[15] В данном изобретении предлагаются имеющие быстрое начало действия и пролонгированное действие лекарственные соединения и биологически активные добавки из растительного сырья (обобщенно, составы из растительного сырья), а также составы синтетических каннабиноидов для пероральной доставки. Посредством обеспечения быстрого начала действия и пролонгированного действия, физиологические преимущества наблюдаются раньше и длятся дольше, повышая эффективность этих соединений.

[16] Описанные составы из растительного сырья и составы синтетических каннабиноидов быстрого начала действия и пролонгированного действия могут создавать различные преимущества при введении в обеспечении терапевтически эффективных количеств при различных состояниях. Типичные преимущества при введении включают в себя: повышенное всасывание, повышенную биодоступность, более быстрое начало действия, более продолжительное действие, более высокие максимальные концентрации, более быстрое время до максимальных концентраций, более медленное снижение действия, повышенную индивидуальную терапевтическую эффективность и повышенную объективную терапевтическую эффективность.

[17] Механизм быстрого начала действия составов из растительного сырья и составов синтетических каннабиноидов создается посредством включения в одну часть перорального состава одного или большего количества из: N-ацилированных жирных аминокислот, способствующих всасыванию веществ и/или других разнообразных 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 начала действия при использовании состава из растительного сырья или состава синтетического каннабиноида 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 и синтетических каннабиноидов не растворимы в воде и не ожидалось, что на них повлияет присутствие N-ацилированной жирной аминокислоты.

[18] Механизм пролонгированного действия составов из растительного сырья и составов синтетических каннабиноидов может быть создан посредством включения в часть перорального состава одной или большего количества систем с замедленным высвобождением. В конкретных вариантах осуществления изобретения система с замедленным высвобождением может включать в себя матрицу контролируемого высвобождения, кишечнорастворимое покрытие и/или барьерный слой.

[19] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральные составы могут включать в себя жидкий компонент с профилем быстрого начала действия и частицы внутри жидкого компонента с профилем пролонгированного действия. В конкретных вариантах осуществления изобретения указанные частицы могут включать в себя матрицу контролируемого высвобождения, кишечнорастворимое покрытие и/или барьерный слой. Эти частицы дополнительно и необязательно могут включать в себя оболочку быстрого начала действия.

[20] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральный состав может включать в себя жидкий компонент с твердыми частицами быстрого начала действия, окружающими жидкость с профилем пролонгированного действия.

[21] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральные составы могут включать в себя таблетку с оболочкой быстрого начала действия и ядром пролонгированного действия. В конкретных вариантах осуществления изобретения ядро пролонгированного действия может включать в себя матрицу контролируемого высвобождения, кишечнорастворимое покрытие и/или барьерный слой.

[22] В конкретных вариантах осуществления изобретения составы из растительного сырья включают в себя *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*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis*, *Krameria triandra*, *Punica granatum*, *Viburnum plicatum*, *Nicotiana tabacum*, *Duboisia hopwoodii*, *Asclepias syriaca*, *Curcuma longa*, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* и *Acer spp.* или экстракт вышеуказанных. В конкретных вариантах осуществления изобретения составы из растительного сырья включают в себя растение каннабис или его экстракт.

[23] Типовые синтетические каннабиноиды описаны в разделе «Подробное описание».

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[24] На Фиг. 1А и 1В проиллюстрирована установленная корреляция между

растворимостью в воде и способностью натрий N-[8-(2-гидроксибензоил)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 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 всасывание. По мере того как растворимость молекулы в воде увеличивается, способность SNAC улучшать ее всасывание также увеличивается. На Фиг. 1В проиллюстрирована на графике растворимость в воде гепарина, ацикловира, rhGH, PTH, MT-II, GLP-1, кальцитонина, пептида YY и THC в соответствии с логарифмической линией тренда, полученной из Фиг. 1А.

[25] На Фиг. 2 проиллюстрированы типовые структурные формулы растительных каннабиноидов.

[26] На Фиг. 3 проиллюстрированы активные компоненты других травяных составов из растительного сырья.

[27] На Фиг. 4 проиллюстрированы типовые структурные формулы каннабиноидов, которые могут быть получены синтетическим методом (THC, набиолон, CBD, 7-ОН-CBD, CBDV, 7-ОНCBDV и формулы I-XVI).

[28] На Фиг. 5 проиллюстрированы модифицированные аминокислоты соединений I-XXXV.

[29] На Фиг. 6 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.

[30] На Фиг. 7А и 7В проиллюстрированы средние результаты исследования, сравнивающие начало и продолжительность действия перорально вводимого состава каннабис/N-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлат (SNAC, «испытуемый состав») и состава каннабиса (без SNAC, «контрольный состав»).

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

[32] На Фиг. 9 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»).

[33] На Фиг. 10 проиллюстрирована интенсивность, продолжительность и начало действия каннабиса в готовой смеси со SNAC, вводимого перорально («РО»), по

сравнению с каннабисом, вводимым посредством ингаляции («INH»).

[34] На Фиг. 11 проиллюстрированы максимальная концентрация ($C_{\text{макс}}$) и площадь под кривой (AUC) для THC и CBD после однократного перорального введения крысам.

[35] На Фиг. 12 проиллюстрированы $C_{\text{макс}}$ (нг/мл) и AUC (ч*нг/мл) для THC и CBD после однократного перорального введения крысам.

[36] На Фиг. 13 проиллюстрированы интенсивность, продолжительность и начало действия перорально вводимого состава каннабис/N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприловая кислота (NAC, «испытуемого») и состава каннабиса (без NAC, «контрольного»).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[37] Несмотря на многочисленные преимущества, связанные с соединениями из растительного сырья и биологически активными добавками, а также составами синтетических каннабиноидов, при введении в пероральной форме их начало действия может быть медленным, что может в некоторых случаях понижать их эффективность. Например, после перорального введения THC имеет начало действия до 1,5 часов и максимальную эффективность через 2-4 часа. Продолжительность действия составляет 4-6 часов. THC практически полностью всасывается (90-95%) после однократного перорального приема. Однако, из-за комбинированного действия метаболизма печени первого прохода и плохой растворимости в воде (растворимость в воде THC составляет 2,8 мг/л) лишь 4-20% введенной дозы достигает большого круга кровообращения. Следовательно, пероральное употребление каннабиса характеризуется низкой биодоступностью каннабиноидов и медленным началом действия. Таким образом, как предлагается в одном из примеров, существуют возможности для улучшения при пероральном введении соединений из растительного сырья и биологически активных добавок, а также составов синтетических каннабиноидов.

[38] Кроме возможности для улучшения времени начала действия, также может быть целесообразно обеспечить пролонгированное действие соединений из растительного сырья и биологически активных добавок, а также составов синтетических каннабиноидов, чтобы продлить время терапевтического эффекта и уменьшить необходимость повторного введения дозы.

[39] В данном изобретении предлагаются имеющие быстрое начало действия и пролонгированное действие лекарственные соединения и биологически активные добавки из растительного сырья (обобщенно, составы из растительного сырья), а также составы синтетических каннабиноидов для пероральной доставки. Посредством обеспечения быстрого начала действия, физиологические преимущества наблюдаются раньше, повышая эффективность этих соединений. Посредством обеспечения пролонгированного действия, физиологические преимущества могут сохраняться в течение более длительного периода времени, снижая необходимость повторного введения дозы.

[40] Описанные имеющие быстрое начало действия и пролонгированное действие составы из растительного сырья и составы синтетических каннабиноидов 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 до максимальных концентраций, более продолжительное действие, повышенную индивидуальную терапевтическую эффективность и повышенную объективную терапевтическую эффективность

[41] Механизм быстрого начала действия составов из растительного сырья и составов синтетических каннабиноидов создается посредством включения в одну часть перорального состава 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 начала действия при использовании состава из растительного сырья и состава синтетического каннабиоида, было неожиданным, учитывая конкретные аспекты компонентов из растительного сырья и синтетических каннабиноидов, описанные в данном документе ниже. Например, способность N-ацилированных жирных аминокислот повышать всасывание соединений пропорциональна растворимости в воде соединения. Множество соединений из растительного сырья и синтетических каннабиноидов не растворимы в воде и не ожидалось, что на них повлияет присутствие N-ацилированной жирной аминокислоты.

[42] 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.

[43] 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 с 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.

[44] 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 $C_{\text{макс}}$ (максимального уровня лекарственного средства в плазме) и/или $T_{\text{макс}}$ (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 THC (0,0028 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.

[45] Механизм пролонгированного действия составов из растительного сырья и составов синтетических каннабиноидов может быть создан посредством включения в часть перорального состава одной или большего количества систем с замедленным высвобождением. В конкретных вариантах осуществления изобретения система с замедленным высвобождением может включать в себя матрицу контролируемого высвобождения, кишечнорастворимое покрытие и/или барьерный слой.

[46] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральные составы могут включать в себя жидкий компонент с профилем быстрого начала действия и частицы внутри жидкого компонента с профилем пролонгированного действия. В конкретных вариантах осуществления изобретения указанные частицы могут включать в себя матрицу контролируемого высвобождения, кишечнорастворимое покрытие и/или барьерный слой. Эти частицы могут дополнительно и необязательно включать в себя оболочку быстрого начала действия.

[47] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральные составы могут включать в себя таблетку с оболочкой быстрого начала действия и ядром пролонгированного действия. В конкретных вариантах осуществления изобретения ядро пролонгированного действия может включать в себя матрицу контролируемого высвобождения, кишечнорастворимое покрытие и/или барьерный слой.

[48] Аспекты изобретения теперь будут описаны более подробно.

[49] В данном изобретении предлагаются пероральные составы быстрого начала действия и пролонгированного действия, включающие в себя (i) (a) состав из растительного сырья, содержащий вещество растительного происхождения и/или (b)

синтетический каннабиноид, а также (ii) (a) носитель быстрого начала действия и (b) компонент пролонгированного действия. Составы из растительного сырья относятся к лекарственным соединениям из растительного сырья и биологически активным добавкам из растительного сырья.

[50] Как указано, варианты осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, включают в себя компонент быстрого начала действия и компонент пролонгированного действия. Существует много подходов, которые могут быть использованы для создания перорального состава с компонентом быстрого начала и компонентом пролонгированного действия.

[51] В конкретных вариантах осуществления изобретения два отдельных пероральных состава могут быть приготовлены и упакованы по отдельности для приема внутрь в течение короткого промежутка времени между их приемом. В конкретных вариантах осуществления изобретения компонент быстрого начала действия предлагается в виде первого жидкого состава, а компонент пролонгированного действия предлагается в виде второго жидкого состава. В конкретных вариантах осуществления изобретения компонент быстрого начала действия предлагается в виде жидкого состава, а компонент пролонгированного действия предлагается в виде таблетки. В конкретных вариантах осуществления изобретения компонент быстрого начала действия предлагается в виде таблетки, а компонент пролонгированного действия предлагается в виде жидкости. В конкретных вариантах осуществления изобретения компонент быстрого начала действия предлагается в виде первой таблетки, а компонент пролонгированного действия предлагается в виде второй таблетки.

[52] В конкретных вариантах осуществления изобретения один пероральный состав может включать в себя компонент быстрого начала действия и компонент пролонгированного действия. Эти варианты осуществления изобретения могут включать в себя, например, таблетку с оболочкой быстрого начала действия и ядром пролонгированного действия, которая является твердой или жидкой. Таблетки с оболочкой быстрого начала действия и ядром пролонгированного действия могут иметь одно или большее количество покрытий (например, внешние покрытия и/или кишечнорастворимые покрытия) или один или большее количество слоев (например, барьерные слои), обеспечивающие различные профили высвобождения. Конкретные варианты осуществления изобретения включают в себя таблетку с ядром пролонгированного действия и спрессованное внешнее покрытие быстрого начала действия. Конкретные варианты осуществления изобретения включают в себя двухслойную таблетку или многослойную таблетку.

[53] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральный состав, содержащий компонент быстрого начала действия и компонент пролонгированного действия, может содержать жидкость, обеспечивающую наличие компонента быстрого начала действия, а также частицы внутри жидкости, обеспечивающую наличие компонента пролонгированного действия. В этих вариантах осуществления изобретения

указанные частицы могут быть предназначены для обеспечения желаемого профиля высвобождения с пролонгированным действием.

[54] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральный состав, содержащий компонент быстрого начала действия и компонент пролонгированного действия, может содержать твердые частицы, обеспечивающие наличие компонента быстрого начала действия, а также жидкость, содержащуюся внутри твердой фазы, обеспечивающую наличие компонента пролонгированного действия. В этих вариантах осуществления изобретения указанная жидкость может быть предназначена для обеспечения желаемого профиля высвобождения с пролонгированным действием.

[55] Лекарственные соединения из растительного сырья и составы синтетических каннабиноидов могут обеспечивать терапевтически-эффективные количества для лечения патологических состояний, например, описанных в разделе «Уровень техники». Биологически активные добавки из растительного сырья и составы синтетических каннабиноидов 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 благополучие, связанное с приемом указанного препарата. В конкретных вариантах осуществления изобретения биологически активная добавка и/или состав синтетического каннабиоида может не претендовать на распознавание, смягчение, лечение, терапию или профилактику конкретного заболевания или класса заболеваний.

[56] Составы из растительного сырья содержат вещество растительного происхождения. Вещество растительного происхождения представляет собой вещество, вырабатываемое растением и включает в себя любое целое растение или часть растения (например, кору, древесину, листья, стебли, корни, цветы, плоды, семена или части вышеуказанных) и/или вытяжки или экстракты из вышеуказанных. В конкретных вариантах осуществления изобретения составы из растительного сырья включают в себя растительные лекарственные средства. Растительные лекарственные средства могут включать в себя растительное сырье, водоросли, макроскопические грибы и/или комбинации вышеуказанных. В конкретных вариантах осуществления изобретения составы из растительного сырья включают в себя смесь различных типов веществ растительного происхождения. Составы из растительного сырья так же могут включать в себя материалы, полученные из вещества растительного происхождения, включая смолы, масла (например, эфирные масла), специи, высушенные цветы, 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 составы из растительного сырья не включают в себя синтетические, полусинтетические или химически модифицированные лекарственные средства.

[57] В конкретных вариантах осуществления изобретения составы из растительного сырья содержат 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 porterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis*, *Krameria triandra*, *Punica granatum*, *Viburnum plicatum*, *Nicotiana tabacum*, *Duboisia hopwoodii*, *Asclepias syriaca*, *Curcuma longa*, *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.

[58] В конкретных вариантах осуществления изобретения составы из растительного сырья содержат вещество растительного происхождения, полученное из растения каннабис. Растение каннабис относится к цветущему растению, включающему в себя виды (или подвиды) *Cannabis sativa*, *Cannabis ruderalis* и *Cannabis indica*.

[59] Конкретные экстракты растения каннабис содержат каннабиноиды. Каннабиноиды - это группа циклических молекул из растений каннабиса, которые активируют в клетках каннабиноидные рецепторы (т.е. CB1 и CB2). Существует по меньшей мере 85 различных каннабиноидов, которые могут быть выделены из каннабиса. Многие каннабиноиды, вырабатываемые растениями каннабиса, например, Δ9-тетрагидроканнабинол (THC) и каннабидиол (CBD), имеют очень низкую растворимость в воде или не растворимы в воде. Самыми известными каннабиноидами являются THC и CBD. Дополнительные примеры включают в себя каннабигерол (CBG), каннабихромен (CBC), каннабинол (CBN), каннабинодиол (CBDL), каннабициклом (CBL), каннабиварин (CBV), тетрагидроканнабиварин (THCV), каннабидиварин (CBDV), каннабихромеварин (CBCV), каннабигероварин (CBGV), монометилловый эфир каннабигерола (CBGM), каннабинероловую кислоту, каннабидиоловую кислоту (CBDA), каннабинолпропилвариант (CBNV), каннабитриол (CBO), тетрагидроканнабиноловую кислоту (THCA) и тетрагидроканнабивариновую кислоту (THCVA). См., например, Фиг. 2. Экстракты растения каннабис аналогично включают в себя флавоноидные соединения, терпены, терпеноиды и синтетические, полусинтетические или высокоочищенные варианты любого из таких компонентов.

[60] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральные составы содержат куркумин. Куркумин представляет собой фенольное соединение, имеющее плохую растворимость в воде (<0,1 мг/мл), которое отвечает за желтый цвет куркумы, специй, полученной из *Curcuma longa*. Было показано, что куркумин обладает противовоспалительным и противораковым действием и может быть применен для лечения хронического воспалительного заболевания кишечника, хронического гепатита, хронической бронхиальной астмы и псориаза. Химическую структурную формулу

куркумина, см., например, на Фиг. 3.

[61] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральные составы содержат гиперин. Гиперин представляет собой нафодиантрон, который нерастворим в воде и является основным активным компонентом *Hypericum perforatum* или зверобоя обыкновенного. Гиперин используется в качестве антидепрессанта, а также может использоваться для фотодинамической терапии рака, поскольку он накапливается преимущественно в раковой ткани и вызывает светочувствительность. Химическую структурную формулу гиперина, см., например, на Фиг. 3.

[62] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральные составы содержат ресвератрол. Ресвератрол представляет собой основной активный компонент *Polygonum cuspidatum*, а также может встречаться в кожуре многих других растений. Например, ресвератрол также встречается в кожуре винограда (т.е. растениях рода *Vitis* также называемых *Vitis spp.*), черники, малины и шелковицы. Ресвератрол имеет плохую растворимость в воде (0,03 мг/мл) и является сильным антиоксидантом. Химическую структурную формулу ресвератрола, см., например, на Фиг. 3.

[63] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральные составы содержат никотин. Никотин представляет собой основной активный компонент табака, продукт, полученный из листьев растений *Nicotiana*, например, *Nicotiana tabacum*. Пероральные составы, содержащие никотин, могут быть применимы, например, в качестве заместительной никотиновой терапии для содействия прекращению курения. Химическую структурную формулу никотина, см., например, на Фиг. 3.

[64] 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 имеет противовоспалительное действие. Химическую структурную формулу катехина, см., например, на Фиг. 3.

[65] 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. 3.

[66] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат резерпин. Резерпин представляет собой индольный алкалоид, имеющий низкую растворимость в воде и встречается 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. 3.

[67] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат винбластин. Винбластин представляет собой алкалоид, имеющий низкую растворимость в воде и вырабатывается растениями рода *Vinca*, например, *Vinca rosea*. Винбластин может блокировать клеточное деление, нарушая образование микротрубочек, и используется в качестве химиотерапевтического средства для лечения различных видов рака. Химическую структурную формулу винбластина, см., например, на Фиг. 3.

[68] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат гесперидин. Гесперидин представляет собой гликозид, имеющий низкую растворимость в воде. Гесперидин встречается в плодах цитрусовых 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 гесперицина, см., например, на Фиг. 3.

[69] 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 reticulata*, *Citrus clementina* и *Citrus bergamia*. Нарингин является антиоксидантом, противовоспалительным средством и может улучшить регуляцию глюкозы. Химическую структурную формулу нарингина, см., например, на Фиг. 3.

[70] 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 ревеня) и спарже. Рутин является мощным антиоксидантом. Химическую структурную формулу рутина, см., например, на Фиг. 3.

[71] 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. 3.

[72] В конкретных вариантах осуществления изобретения травяные композиции содержат эвгенол. Эвгенол представляет собой терпен, имеющий низкую растворимость в воде и противовоспалительное действие. Эвгенол встречается в масле гвоздики (*Syzygium aromaticum*), корице, мускатном орехе, каннабисе и лавровом листе. Химическую структурную формулу эвгенола, см., например, на Фиг. 3.

[73] 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 мощный 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 используется для снижения веса, профилактики рака, для лечения бронхита и для контроля уровня холестерина. Химическую структурную формулу лимонена, см., например, на Фиг. 3.

[74] 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, цитрусовыми и корицей. Линалоол имеет седативные, противовоспалительные и анксиолитические свойства. Химическую структурную формулу линалоола, см., например, на Фиг. 3.

[75] Компоненты составов из растительного сырья 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, найденные 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, в 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.

[76] В документе WO2004/026857 предлагается способ получения очищенного экстракта каннабиса, в котором каннабиноиды очищены по меньшей мере до 99% мас. ТНС (Δ^9 -тетрагидроканнабинола). В этом способе неочищенный этанольный экстракт

растительного сырья каннабиса пропускают через колонку с активированным углем и выпаривают методом роторного испарения. Полученный обогащенный ТНС экстракт затем пропускают через колонку, заполненную сефадексом LH20, и элюируют хлороформом/дихлорметаном. Используемый растворитель удаляют методом роторного испарения. Для того, чтобы дополнительно повысить чистоту обогащенного ТНС экстракта, указанный экстракт растворяют в метаноле, а затем в пентане и дважды подвергают роторному испарению.

[77] В документе США 2015/0126754 описано а) получение неочищенного экстракта растительного сырья каннабиса; б) подвергание неочищенного экстракта тонкопленочному испарению с получением очищенного экстракта; в) хроматографическое фракционирование очищенного экстракта с получением одной или большего количества фракций высокой степени чистоты, имеющих содержание ТНС выше, чем заданное значение, и одной или большего количества фракций низкой степени чистоты, имеющих содержание ТНС ниже, чем заданное значение, при этом заданное значение находится в диапазоне 95-99% по массе сухого вещества; д) подвергание одной или большего количества фракций высокой степени чистоты другому тонкопленочному испарению; и е) сбор изолята ТНС, содержащего по меньшей мере 97% ТНС по массе сухого вещества; и при этом на стадии б) и/или на стадии д) тонкопленочное испарение осуществляют с использованием испарения с распределяемой пленкой. Преимущество этого способа заключается в том, что он дает хороший выход экстракта ТНС высокой степени чистоты, причем без использования растворителей, представляющих опасность для здоровья. Кроме того, этот способ обладает тем преимуществом, что он является высоко воспроизводимым, поскольку этим способом получают ТНС-изолят со специфическим каннабиноидным профилем. Более конкретно, способ дает выход ТНС-изолята, который содержит по меньшей мере 97,0-99,5% ТНС и 0,4-2,0% других каннабиноидов, включая по меньшей мере 0,3% каннабинола и каннабидиола (все в процентах по массе сухого вещества).

[78] 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».

[79] В конкретных вариантах осуществления изобретения растительные компоненты составов из растительного сырья (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 дальнейшую очистку до границы отсечки по молекулярному весу задерживаемых компонентов (например, ниже 10000 Да) можно проводить, например, методом мембранной ультрафильтрации, перед хранением.

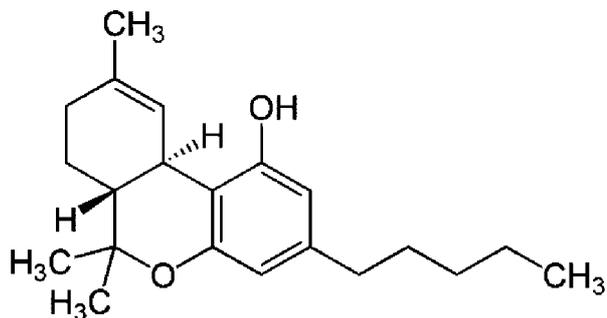
[80] Синтетические каннабиноиды включают в себя каннабиноиды, которые

получают химическим путем. Синтетические каннабиноиды также включают в себя каннабиноиды, которые встречаются в природе, но их получают химическим путем. Синтетические каннабиноиды также включают в себя химически полученные производные и аналоги каннабиноидов.

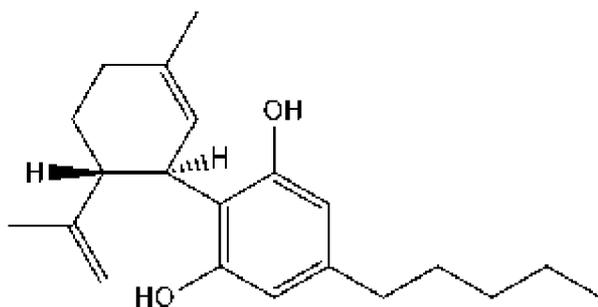
[81] Термин «производное» в химии относится к соединению, которое получают из аналогичного соединения или соединения-предшественника посредством химического взаимодействия.

[82] Термин «аналог» (также «структурный аналог» или «химический аналог») используется для обозначения соединения, которое структурно аналогично другому соединению, но отличается по отношению к определенному компоненту, например, атому, функциональной группе или подструктуре.

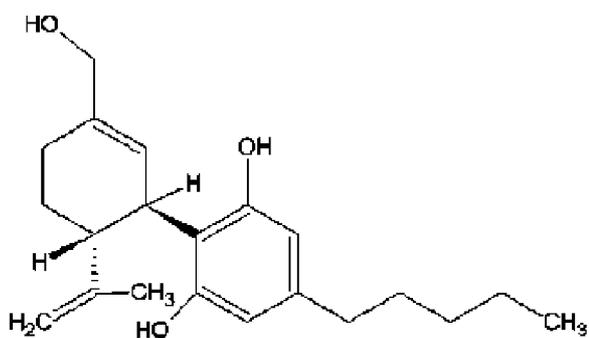
[83] Как указано, примеры каннабиноидов, полученных из растений, включают в себя CBG, CBC, CBD, CBN, THC, изо-THC, CBE, CBL, CBDV, THCV и CBТ. В конкретных вариантах осуществления изобретения синтетические каннабиноиды включают в себя природные каннабиноиды, которые синтезируются химически, а также их аналоги и производные. Производные природных каннабиноидов могут включать в себя метаболиты каннабиноидов, которые раскрыты в документе WO 2015/198078. Например, метаболит CBD включает в себя 7-ОН-CBD, а метаболит CBDV включает в себя 7-ОН-CBDV.



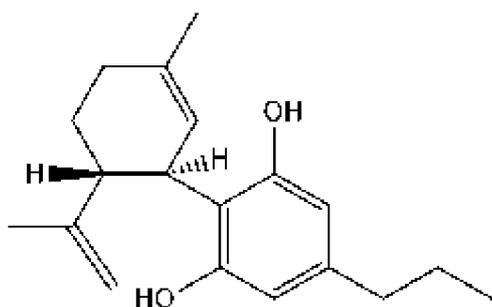
THC



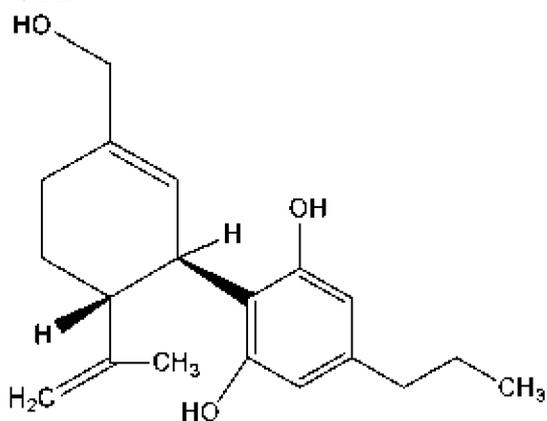
CBD



7-OH-CBD



CBDV



7-OH-CBDV

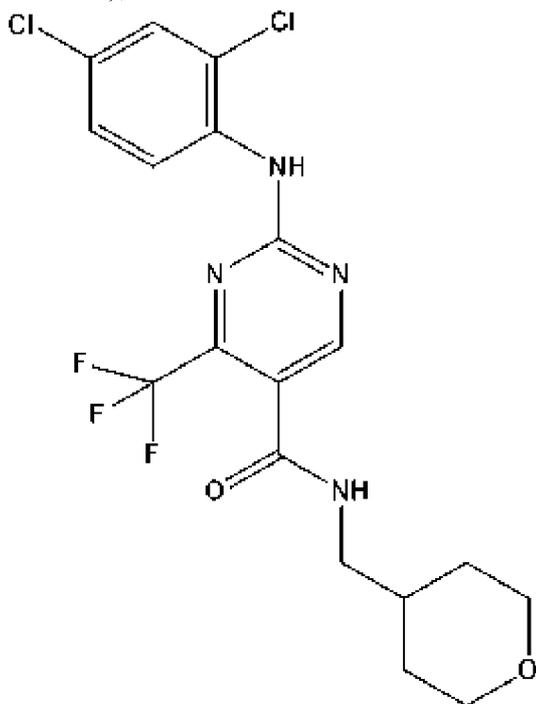
[84] Другие примеры синтетических каннабиноидов включают в себя 3-карбамоил-2-пиридон и его производные и/или аналоги, описанные в документе США 2008/0103139; производные пиримидина и/или аналоги, описанные в документе США 2006/0293354; каренадиол и его производные и/или его аналоги, описанные в документе США 4758597; каннабиноидные карбоновые кислоты и их производные и/или аналоги, описанные в документе WO 2013/045115; пиридо[3,2-E][1,2,4]триазол[4,3-C]пиримидин и его производные и/или аналоги, описанные в документе WO 2008/118414; тетрагидропиразол[3,4-C]пиридин и его производные и/или аналоги, описанные в документе WO 2007/112399; каннабиноид бицикло[3,1,1]гептан-2-он и его производные и/или аналоги, описанные в документе WO 2006/043260; резорцин и его производные и/или аналоги, описанные в документе WO 2005/0123051; соединения дексанабинола и их производные и/или аналоги, описанные в документе WO 2004/050011; каннабимиметические соединения липидамида и их производные и/или аналоги, описанные в документе WO

2000/032200; набилон и его производные и/или аналоги, описанные в документе США 2010/0168066; соединения 2-оксохинолона и их производные и/или аналоги, описанные в документе США 2003/0191069; и 3,4-диарил-4,5-дигидро-(h)-пиразол-1-карбоксамид и его производные и/или аналоги, описанные в документе США 2011/0137040.

[85] В конкретных вариантах осуществления изобретения 3-карбамоил-2-пиридон и его производные и/или аналоги включают в себя метил 3-метил-2-{{2-оксо-1-(2-оксо-этил)-1,2,5,6,7,8,9,10-октагидро-циклоокта[b]пиридин-3-карбонил]-амино}-бутират; диметил 2-{{1-циклогексилметил-5,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонил)-амино}-сукцинат; и

метил 2-{{1-(3-метоксикарбониламино-пропил)-2-оксо-1,2,5,6,7,8,9,10-октагидро-циклоокта[b]пиридин-3-карбонил]-амино}-2-метил-пропионат.

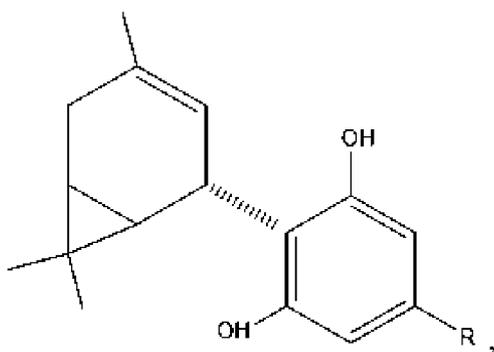
[86] В конкретных вариантах осуществления изобретения производные и/или аналоги пиримидина включают в себя соединение, имеющее формулу (I) (2-((2,4-дихлорфениламино)-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-4-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксамид),



Формула (I)

Другие производные и/или аналоги пиримидина включают в себя циклогексилметил-амид 2-(3-хлорфениламино)-4-трифторметилпиримидин-5-карбоновой кислоты; циклогексилметил-амид 2-фениламино-4-трифторметилпиримидин-5-карбоновой кислоты; 1-[2-(2,3-дихлорфениламино)-4-трифторметилпиримидин-5-ил]-1-морфол-ин-4-ил-метанон; 1-[2-(2,4-дихлорфениламино)-4-трифторметилпиримидин-5-ил]-1-морфол-ин-4-ил-метанон; и циклопентиламид 2-(3-хлорфениламино)-4-трифторметилпиримидин-5-карбоновой кислоты.

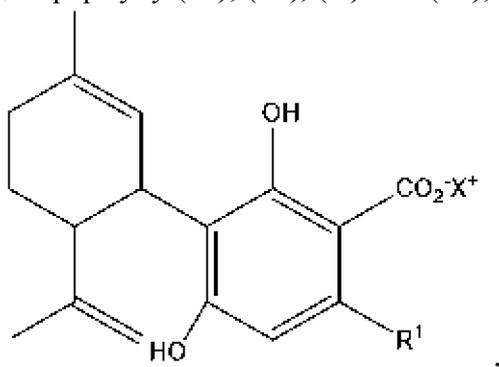
[87] В конкретных вариантах осуществления изобретения каренадиол и его производные и/или аналоги включают в себя соединения, имеющие формулу (II),



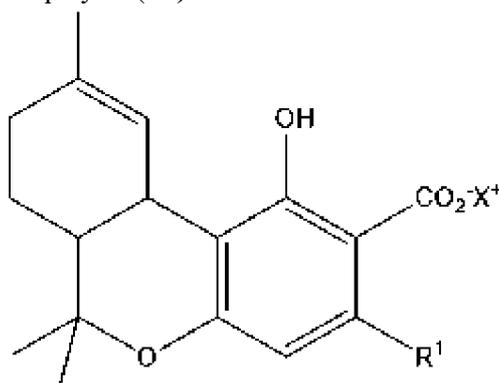
Формула (II)

где R представляет собой низший алкил, имеющий от 1 до 9 атомов углерода, включая изомерные формы, например, изобутил, н-бутил и трет-бутил. В конкретных вариантах осуществления изобретения R представляет собой C_5H_{11} или 1,1-диметилгептил.

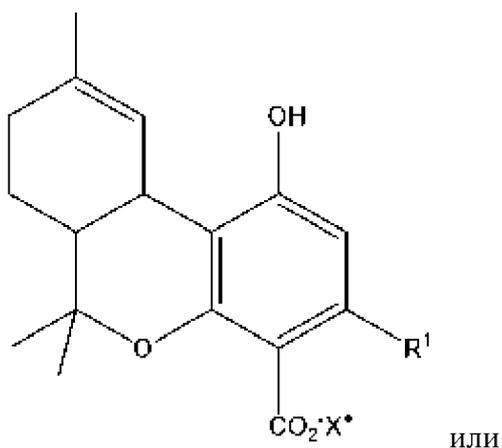
[88] В конкретных вариантах осуществления изобретения каннабиноидные карбоновые кислоты и их производные и/или аналоги включают в себя соединения, имеющие формулу (III), (IV), (V) или (VI),



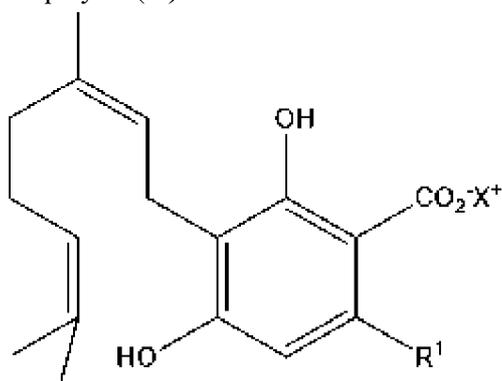
Формула (III)



Формула (IV)



Формула (V)



Формула (VI)

где:

R^1 представляет собой неразветвленный, разветвленный или циклический углеводородный остаток, имеющий от одного атома С до 12 атомов С; и

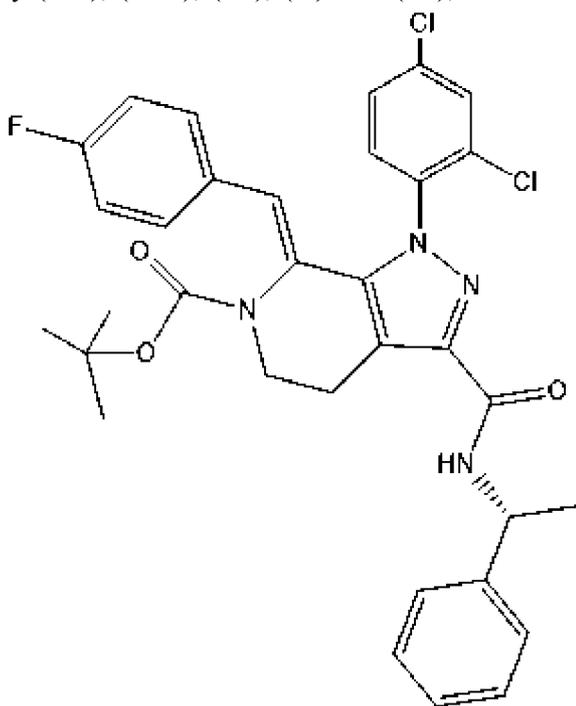
X^+ представляет собой NH_4^+ , ионы одно-, двух- или трехвалентного металла; или первичные, вторичные, третичные и четвертичные органические ионы аммония, содержащие до 48 атомов С, которые могут нести еще дополнительные функциональные группы.

[89] Примеры многовалентных ионов аммония включают в себя N, N-дициклогексилламин- H^+ и N, N-дициклогексил-N-этиламин- H^+ . X^+ также может быть катионом водорода фармацевтически активного вещества по меньшей мере с одним основным атомом азота, например, морфина, метадона (или его энантиомера) или гидроморфона.

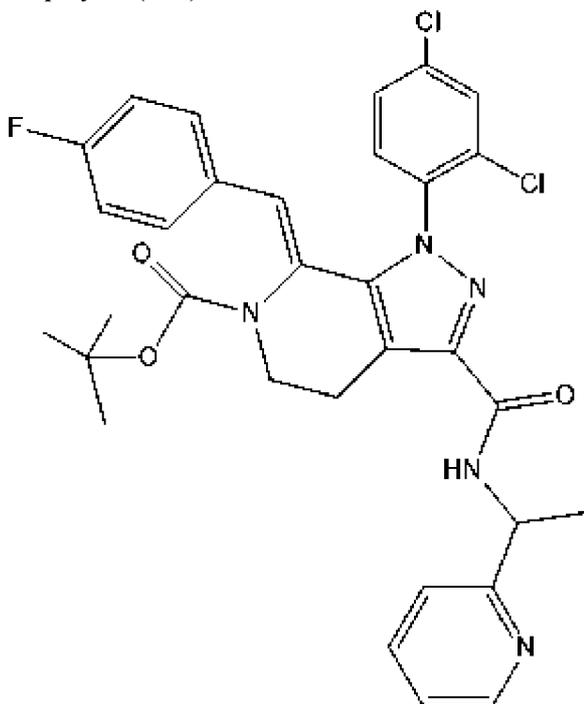
[90] В конкретных вариантах осуществления изобретения пиридо[3,2-E][1,2,4]триазол[4,3-С]пиримидин и его производные и/или аналоги включают в себя 5-трет-бутил-8-(2-хлорфенил)-9-(4-хлорфенил)пиридо[3,2-е][1,2,4]триазол[4,3-с]пиримидин-3(2H)-он; 8-(4-бром-2-хлорфенил)-5-трет-бутил-9-(4-хлорфенил)пиридо[3,2-е][1,2,4]триазол[4,3-с]пиримидин-3(2H)-он; 5-трет-бутил-9-(4-хлорфенил)-8-(2-метилфенил)пиридо[3,2-е][1,2,4]триазол[4,3-с]пиримидин-3(2H)-он; 9-(4-бромфенил)-5-трет-бутил-8-(2-хлорфенил)пиридо[3,2-е][1,2,4]триазол[4,3-с]пиримидин-3(2H)-он; и 5-трет-бутил-8-(2-хлорфенил)-9-(4-хлорфенил)пиридо[3,2-е][1,2,4]триазол[4,3-с]пиримидин.

[91] В конкретных вариантах осуществления изобретения тетрагидро-пирозол[3,4-

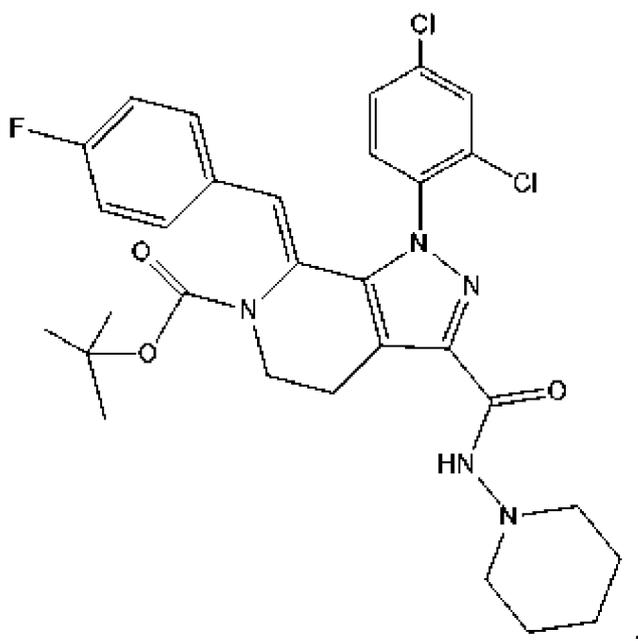
С] пиридин и его аналоги и/или производные включают в себя соединения, имеющие формулу (VII), (VIII), (IX), (X) или (XI),



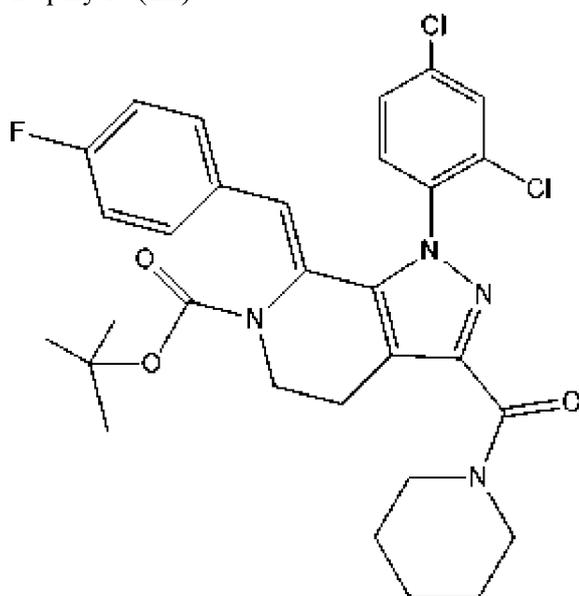
Формула (VII)



Формула (VIII)

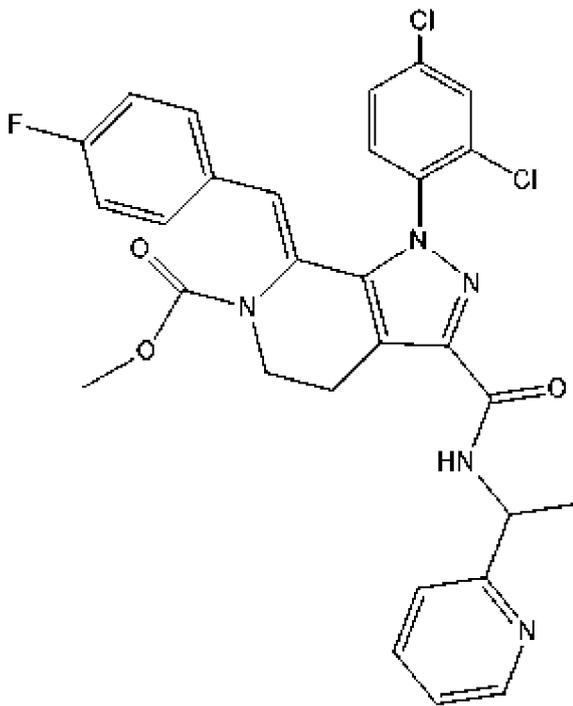


Формула (IX)



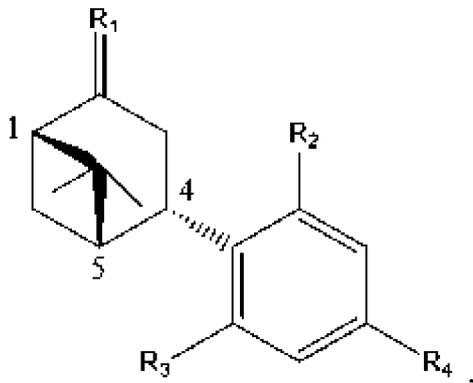
ИЛИ

Формула (X)



Формула (XI)

[92] В конкретных вариантах осуществления изобретения каннабиноиды бицикло[3,1,1]гептан-2-она и их производные и/или аналоги включают в себя соединения, имеющие формулу (XII),



Формула (XII)

имеющую специфическую стереохимию, где С-4 представляет собой S, протоны в С-1 и С-5 являются цис-связями друг с другом, а протоны в С-4 и С-5 являются транс-связями; и где:

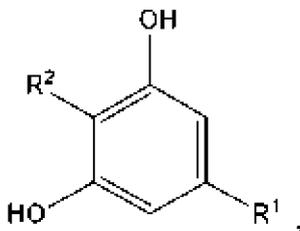
R_1 представляет собой (a) O или S; (b) $C(R'')_2$, причем в каждом случае R' независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано, $-OR''$, $-N(R'')_2$, насыщенного или ненасыщенного, линейного или разветвленного C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкил- OR'' или C_1-C_6 алкил- $N(R'')_2$, причем в каждом случае R'' независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $C(O)R'''$, $C(O)N(R''')_2$, $C(S)R'''$, насыщенного или ненасыщенного, линейного или разветвленного C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкил- OR''' и C_1-C_6 алкил- $N(R''')_2$, причем в каждом случае R''' независимо выбран из группы, состоящей из водорода или насыщенного или ненасыщенного, линейного, разветвленного или циклического C_1-C_{12}

алкила; или (с) NR'' или $\text{N-OR}''$, причем R'' представляет собой то, что определено ранее;

R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой (а) $-\text{R}''$, $-\text{OR}''$, $-\text{N}(\text{R}'')$, $-\text{SR}''$, $-\text{S}(\text{O})(\text{O})\text{NR}''$, причем в каждом случае R'' представляет собой то, что определено ранее; (б) $-\text{S}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})(\text{O})\text{R}^b$, причем R^b выбран из группы, состоящей из водорода, насыщенного или ненасыщенного, линейного или разветвленного $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил- OR'' и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил- $\text{N}(\text{R}'')$, причем R'' представляет собой то, что определено ранее; или (с) $-\text{OC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OS}(\text{O})(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$, $-\text{OR}^d$ или $-\text{OC}(\text{O})\text{-R}^d$ цепь, заканчивающуюся группой $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{O})\text{OR}^e$ или $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^e)_2$, причем R^d представляет собой насыщенный или ненасыщенный, линейный или разветвленный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, причем R^e в каждом случае выбран из группы, состоящей из водорода, причем R^d представляет собой то, что определено ранее; и

R_4 представляет собой (а) R , причем R выбран из группы, состоящей из водорода, галогена OR''' , $\text{OC}(\text{O})\text{R}'''$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}'''$, $\text{C}(\text{O})\text{R}'''$, $\text{OC}(\text{O})\text{OR}'''$, CN , $\text{N}(\text{R}''')$, $\text{NC}(\text{O})\text{R}'''$, $\text{NC}(\text{O})\text{OR}'''$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}''')$, $\text{NC}(\text{O})\text{N}(\text{R}''')$ и SR''' , причем в каждом случае R''' представляет собой то, что определено ранее; (б) насыщенный или ненасыщенный, линейный, разветвленный или циклический $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ алкил- R , причем R представляет собой то, что определено ранее; (с) ароматическое кольцо, которое в любом положении может быть дополнительно замещено R , причем R представляет собой то, что определено ранее; или (д) насыщенный или ненасыщенный, линейный, разветвленный или циклический $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ алкил, необязательно оканчивающийся ароматическим кольцом, которое может быть дополнительно замещено, как определено в (с).

[93] В конкретных вариантах осуществления изобретения резорцин и его производные и/или аналоги включают в себя соединения, имеющие формулу (XIII),



Формула (XIII)

где:

R^1 представляет собой (а) неразветвленную или разветвленную алкильную цепь с 7-12 атомами углерода; (б) $-\text{O-R}^3$, где R^3 представляет собой неразветвленную или разветвленную алкильную цепь с 5-9 атомами углерода, необязательно замещенную одной фенильной группой; или (с) $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-R}^4$, где n представляет собой целое число от 1 до 7, и R^4 представляет собой неразветвленную алкильную цепь с 1-5 атомами углерода; и

R^2 представляет собой нециклический терпеноид, содержащий от 10 до 30 атомов углерода.

[94] В конкретных вариантах осуществления изобретения резорцин и его производные и/или аналоги включают в себя соединения, имеющие формулу (XIII), где R^1

и R^2 являются следующими:

R^1 представляет собой неразветвленную алкильную цепь с 5-8 атомами углерода, необязательно замещенную одной метильной группой; и

R^2 выбран из геранила, необязательно замещенного одной -ОН группой, и фарнезила, необязательно замещенного одной -ОН группой.

[95] В конкретных вариантах осуществления изобретения резорцин и его производные и/или аналоги включают в себя соединения, имеющие формулу (XIII), где:

R^1 представляет собой (а) неразветвленную или разветвленную алкильную цепь с 7-12 атомами углерода; (b) $-O-R^3$, где R^3 представляет собой неразветвленную или разветвленную алкильную цепь с 5-9 атомами углерода, необязательно замещенную одной фенильной группой; или (с) $-(CH_2)_n-O-R^4$, где n представляет собой целое число от 1 до 7, а R^4 представляет собой неразветвленную алкильную цепь с 1-5 атомами углерода; и

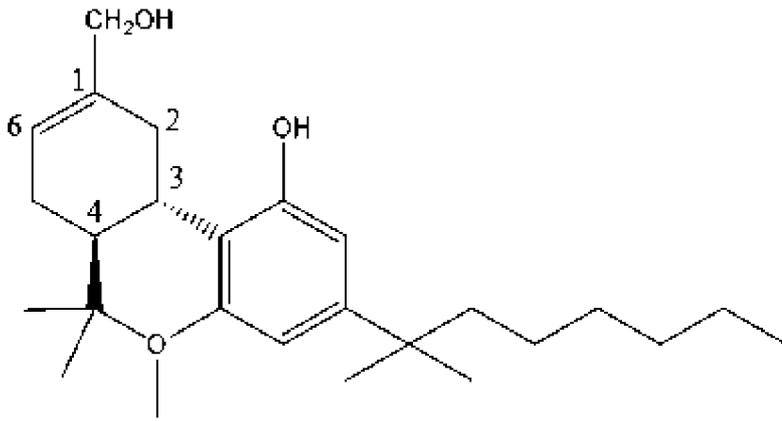
R^2 представляет собой нециклический терпеноид, содержащий от 10 до 30 атомов углерода; при условии, что если R^1 является изононилом, R^2 не является геранилом.

[96] В конкретных вариантах осуществления изобретения резорцин и его производные и/или аналоги включают в себя соединения, имеющие формулу (XIII), где R^1 представляет собой (а) неразветвленный или разветвленный алкил с 7-12 атомами углерода; (b) группу $-O-R^3$, где R^3 представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил с 5-9 атомами углерода или неразветвленный или разветвленный алкил, замещенный у концевого атома углерода фенильной группой; или (с) группу $-(CH_2)_n-O$ -алкил, где n представляет собой целое число от 1 до 7, а алкильная группа имеет от 1 до 5 атомов углерода.

[97] В конкретных вариантах осуществления изобретения резорцин и его производные и/или аналоги включают в себя соединения формулы (XIII), где R^2 представляет собой нециклическую терпеноидную углеродную цепь, например, геранил, фарнезил и родственные нециклические терпены и их изомеры, а также другие нециклические парафиновые или олефиновые углеродные цепи.

[98] В конкретных вариантах осуществления изобретения резорцин и его производные и/или аналоги включают в себя соединения формулы (XIII), где R^1 представляет собой диметилгептил, а R^2 представляет собой геранил.

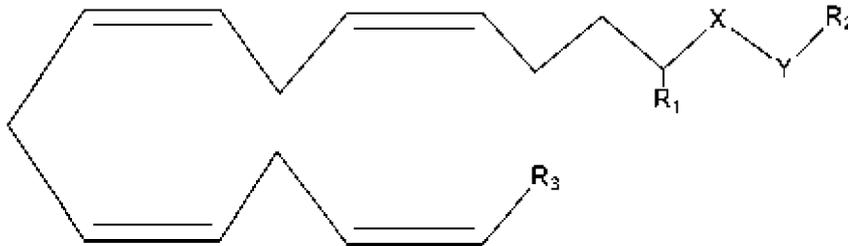
[99] В конкретных вариантах осуществления изобретения соединения дексанабинола и их производные и/или аналоги включают в себя соединения с высокой энантиомерной чистотой, имеющие формулу (XIV),



Формула (XIV)

и имеющие (3S, 4S) конфигурацию и находящиеся в энантиомерном избытке, составляющем по меньшей мере 99,90% по сравнению с (3R, 4R) энантиомером.

[100] В конкретных вариантах осуществления изобретения каннабимиметические соединения липидамида и их производные и/или аналоги включают в себя соединения, имеющие формулу (XV),



Формула (XV)

где:

X представляет собой одну из групп C=O и NH, а Y представляет собой другую из этих групп. Иными словами, X может представлять собой C=O, а Y может представлять собой NH, или Y может представлять собой C=O, а X может представлять собой NH, но оба X и Y не могут представлять собой одну и ту же группу.

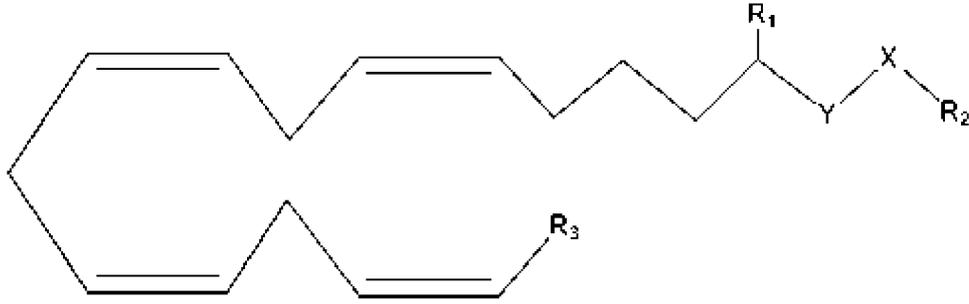
R₁ представляет собой H или алкильную группу. В конкретных вариантах осуществления изобретения R₁ представляет собой H, CH₃ или (CH₃)₂;

R₂ представляет собой алкил, замещенную алкильную, алкенильную или алкинильную группу. В конкретных вариантах осуществления изобретения R₂ представляет собой CH(R)CH₂Z, CH₂CH(R)Z или CH(R)(CH₂)_nCH₂Z; R представляет собой H, CH, CH₃, CHCH, CH₂CF₃ или (CH₃)₂; Z представляет собой H, галоген, N₃, NCS или OH; и n выбран из группы, состоящей из 0, 1 и 2.

R₃ представляет собой алкильную, замещенную алкильную, арильную, алкиларильную, O-алкильную, O-алкиларильную, циклическую и гетероциклическую группу. O-алкильная и O-алкиларильная относятся к группам, в которых атом кислорода расположен между атомами углерода в анандамидной части и заместительной группе. Примеры таких R₃ групп включают в себя циклогексил, циклопентил, алкилциклогексил, алкилциклопентил, пиперидинил, морфолинил и пиридинил. В конкретных вариантах

осуществления изобретения R_3 представляет собой $n-C_5H_{10}Z'$, $n-C_6H_{12}Z'$, $n-C_7H_{14}Z'$ или $1',1'-C(CH_3)_2(CH_2)_5CH_2Z'$; Z' представляет собой H, галогены, CN, N_3 , NCS или OH.

[101] В конкретных вариантах осуществления изобретения каннабимиметические соединения липидамида и их производные и/или аналоги включают в себя соединения, имеющие формулу (XVI),



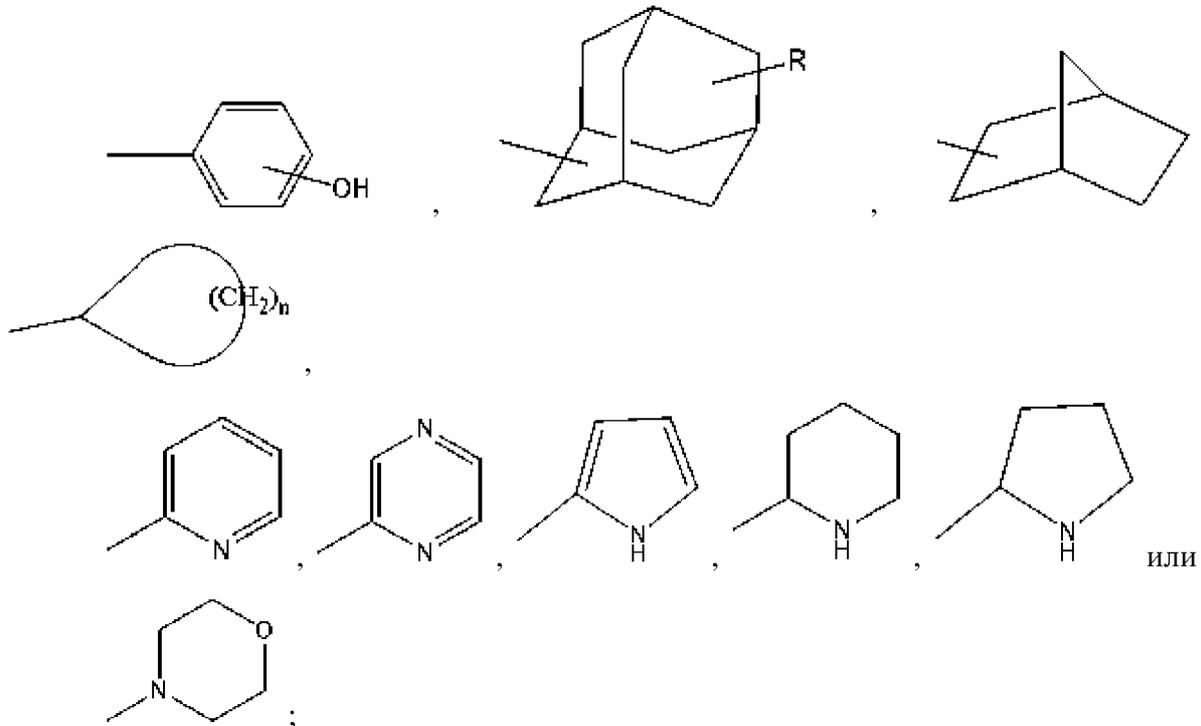
Формула (XVI)

где:

Y представляет собой одну из групп $C=O$ и NH , а X представляет собой другую из этих групп.

R_1 представляет собой H или алкильную группу. В конкретных вариантах осуществления изобретения R_1 представляет собой H, CH_3 или $(CH_3)_2$.

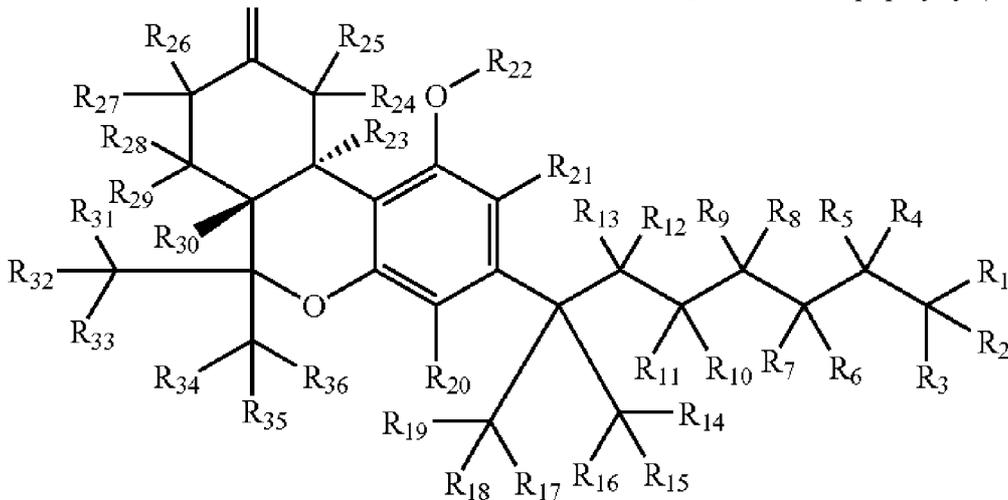
R_2 представляет собой алкильную, замещенную алкильную, алкенильную, алкинильную, O-алкильную, циклическую, полициклическую или гетероциклическую группу. В конкретных вариантах осуществления изобретения R_2 представляет собой



$CH=CH_2$, $CH=C(CH_3)_2$, $C\equiv CH$, CH_2OCH_3 , $CH(R)(CH_2)_nCH_2Z$ или $CH_2CH(R)(CH_2)_nZ$; R представляет собой H, CH_3 или $(CH_3)_2$; Z представляет собой H, галогены, N_3 , NCS, OH или OAc; и n равен 0, 1 или 2; и

R_3 представляет собой алкильную, замещенную алкильную, арильную, алкиларильную, О-алкильную, О-алкиларильную, циклическую или гетероциклическую группу. В конкретных вариантах осуществления изобретения R_3 включает в себя циклогексил, циклопентил, алкилциклогексил, алкилциклопентил, пиперидинил, морфолинил и пиридинил. В конкретных вариантах осуществления изобретения R_3 представляет собой $n\text{-C}_5\text{H}_{10}\text{Z}'$, $n\text{-C}_6\text{H}_{12}\text{Z}'$, $n\text{-C}_7\text{H}_{14}\text{Z}'$ или $1',1'\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{Z}'$; Z' представляет собой H, галоген, CN, N_3 , NCS или OH.

[102] В конкретных вариантах осуществления изобретения набилон и его производные и/или аналоги включают в себя соединения, имеющие формулу (XVII):



Формула (XVII)

где:

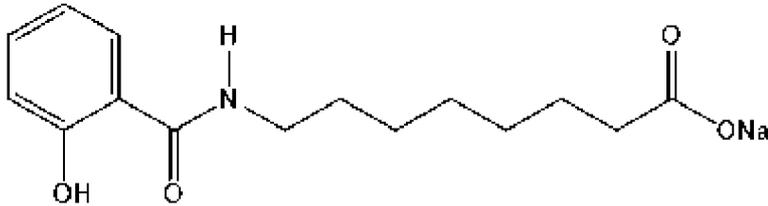
[103] $R^1\text{-R}^{36}$ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и дейтерия. Производные и/или аналоги набилона могут относиться к соединениям, в которых по меньшей мере один из $R^1\text{-R}^{36}$ включает в себя дейтерий. Химическую структурную формулу набилона см. на Фиг. 4.

[104] Составы из растительного сырья и составы синтетических каннабиноидов включают в себя носители, которые приводят к быстрому началу действия, 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,

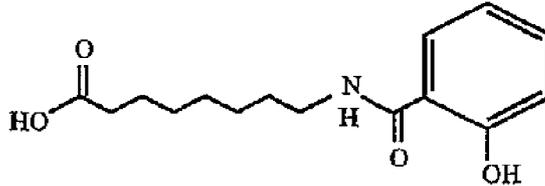
трипептиды, тетрапептиды и пентапептиды.

[105] 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. Аминокислоты, ацилированные жирными кислотами, включают в себя N-ацилированную FA-aa или аминокислоту, ацилированную жирной кислотой по своей альфа-аминогруппе.

[106] Типовые соли N-ацилированных жирными кислотами аминокислот включают в себя натрий N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино]каприлат (SNAC). Другие названия SNAC включают в себя N-салицилоил-8-аминокаприлат натрия, 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.



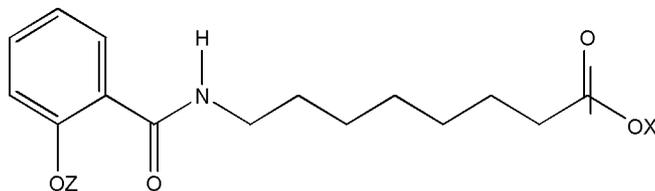
[107]

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).

[108] 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 натрий и калий. Примеры двухвалентных катионов включают в себя кальций и магний. Примеры органических катионов включают в себя аммоний и тетраметиламмоний.

[109] Типовые модифицированные аминокислоты, например, N-ацилированные FA-aa, представлены в виде соединений I-XXXV (см. Фиг. 5). Соли этих соединений и

других N-ацилированных FA-аа также могут быть использованы в качестве носителей.

[110] Многие из соединений могут быть легко получены основываясь на данном описании из аминокислот способами, известными специалистам в данной области техники. Например, соединения I-VII являются производными аминокислоты. Соединения VIII-X и XXXI-XXXIV являются производными аминокислоты. Соединения XI-XXVI и XXXV получают из аминокислоты. 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.

[111] 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 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 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.

[112] 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 NH_2 в аминокислоте.

[113] Реакцию гасят посредством доведения pH смеси с использованием подходящей кислоты, например, концентрированной соляной кислоты, до тех пор, пока pH не достигнет значения 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

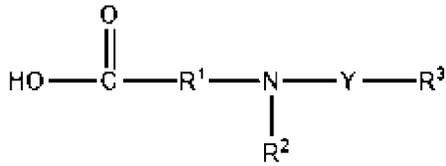
фильтрацией и фильтрат сушат в вакууме. Выход модифицированной аминокислоты, как правило, находится в диапазоне между 30 и 60% и, как правило, составляет 45%.

[114] 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 эфира аминокислоты такое же, как описано выше для аминокислот. Эта реакция может быть проведена с или без основания, например, триэтиламина или диизопропилэтиламина.

[115] 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.

[116] 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 проведено 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.

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



где Y представляет собой



R¹ представляет собой C₃-C₂₄ алкилен, C₂-C₂₀ алкенилен, C₂-C₂₀ алкинилен, циклоалкилен или является ароматическим, например, ариленом;

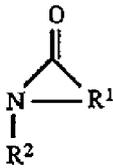
R² представляет собой водород, C₁-C₄ алкил или C₂-C₄ алкенил; и

R³ представляет собой C₁-C₇ алкил, C₃-C₁₀ циклоалкил, арил, тиенил, пиррольный фрагмент или пиридил, и

R³ необязательно замещен одной или большим количеством C₁-C₅ алкильных групп, C₂-C₄ алкенильных групп, F, Cl, OH, OR¹, SO₂, COOH, COOR¹ или SO₃H;

могут быть получены

посредством взаимодействия в воде и в присутствии основания лактама, имеющего



формулу $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N}-\text{R}^1 \\ | \\ \text{R}^2 \end{array}$, с соединением, имеющим формулу R³--Y--X, где Y, R¹, R² и R³ 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).

[118] 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 некатионные аминокислоты. В конкретных вариантах осуществления изобретения термин «некатионная аминокислота» относится к аминокислоте, выбранной из группы, состоящей из неполярных гидрофобных аминокислот, полярных незаряженных аминокислот и полярных кислых аминокислот. В конкретных вариантах осуществления изобретения термин «некатионная аминокислота» в контексте данного изобретения относится к аминокислотам, выбранным из группы, состоящей из аланина (Ala), валина (Val), лейцина (Leu), изолейцина (Ile), фенилаланина (Phe), триптофана (Trp), метионина (Met), пролина (Pro), саркозина, глицина (Gly), серина (Ser), треонина (Thr), цистеина (Cys), тирозина (Tyr), аспарагина (Asn) и глутамина (Gln), аспарагиновой кислоты (Asp) и глутаминовой кислоты (Glu).

[119] 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, состоящей из Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Trp, Met, Pro и саркозина.

[120] 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, состоящей из Gly, Ser, Thr, Cys, Tyr, Asn и Gln.

[121] 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 A. 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, состоящей из Asp и Glu.

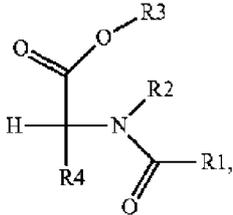
[122] В конкретных вариантах осуществления изобретения аминокислотный остаток ацилированной FA-aa содержит аминокислотный остаток аминокислоты, который не кодируется генетическим кодом. Модификации аминокислот посредством ацилирования могут быть легко выполнены с использованием ацилирующих агентов, известных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

[123] В конкретных вариантах осуществления изобретения альфа-аминокислоты

или альфа-аминокислотные остатки по данному изобретению находятся в L-форме, если не указано иное.

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

[125] Типовые варианты осуществления изобретения ацилированных FA-aa 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 (т.е. водород), CH₃ (т.е. метильную группу) 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.

[126] 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.

[127] 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 ниже pH 9,0.

[128] 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 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 две или большее количество ионизируемых групп в указанной FA-aa имеют противоположные заряды. В конкретных вариантах осуществления изобретения растворимость FA-aa определяют в водном 50 mM натрий-фосфатном буфере, pH 8,0 при 37°C.

[129] В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FA-aa выбрана из группы, состоящей из формулы (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q) и (r), где R1 представляет собой алкильную группу, содержащую от 5 до 19 атомов углерода, R2 представляет собой H (т.е. водород) или CH₃ (т.е. метильную группу) и R3 представляет собой H; или 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. 6.

[130] 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-деcanoил-L-пролина, N-деcanoилтреонината натрия, N-деcanoил-L-треонина, N-деcanoилтриптофаната натрия, N-деcanoил-L-триптофана, N-деcanoилсаркозината натрия, N-деcanoил-L-саркозина, N-додеcanoиласпарагината, N-додеcanoил-L-аспарагина, натрий N-додеcanoиласпарагиновой кислоты, N-додеcanoил-L-аспарагиновой кислоты, N-додеcanoилцистеината натрия, N-додеcanoил-L-цистеина, N-додеcanoилглутамината натрия, N-додеcanoил-L-глутамина, N-додеcanoилглицината натрия, N-додеcanoил-L-глицина, N-додеcanoилсерината натрия, N-додеcanoил-L-серина, N-додеcanoилтреонината натрия, N-додеcanoил-L-треонина, N-додеcanoилтирозината натрия, N-додеcanoил-L-тирозина, N-деcanoиласпарагината натрия, N-деcanoил-L-аспарагина, натрий N-деcanoиласпарагиновой кислоты, N-деcanoил-L-аспарагиновой кислоты, N-деcanoилцистеината натрия, N-деcanoил-L-цистеина, N-деcanoилглутамината натрия, N-деcanoил-L-глутамина, N-деcanoилглицината натрия, N-деcanoил-L-глицина, N-деcanoилсерината натрия, N-деcanoил-L-серина, N-деcanoилтирозината натрия, N-деcanoил-L-тирозина, N-додеcanoиласпарагината натрия, натрий N-додеcanoилглутаминовой кислоты, N-додеcanoил-L-глутаминовой кислоты, натрий N-деcanoилглутаминовой кислоты, N-деcanoил-L-глутаминовой кислоты, Amisoft HS-11 P (стеароилглутамата натрия), Amisoft MS-11 (миристоилглутамата натрия), Amisoft LS-11 (додеcanoилглутамата натрия), Amisoft CS-11 (кокоилглутамата натрия), N-кокоилглутамата натрия, Amisoft HS-11 P, Amisoft HS-11 P (N-стеароилглутамата натрия), (N-миристоилглутамата натрия), (N-додеcanoилглутамата натрия) и Amisoft HS-11 P.

[131] Приведенные ниже ацилированные FA-aa являются коммерчески доступными:

Торговое название	Химическое название	Поставщик (на 14 апреля 2011 г.)
Hamposyl L-95	N-додеcanoилсаркозинат натрия	Chattem Chemicals
Hamposyl O	N-олеоилсаркозинат натрия	Chattem Chemicals
Hamposyl C	N-кокоилсаркозинат натрия	Chattem Chemicals
Hamposyl L-30	N-додеcanoилсаркозинат натрия	Chattem Chemicals
Amisoft HS-11 P	N-стеароилглутамат натрия	Ajinomoto
Amisoft LS-11	N-додеcanoилглутамат натрия	Ajinomoto
Amisoft CS-11	N-кокоилглутамат натрия	Ajinomoto
Amisoft MS-11	N-миристоилглутамат натрия	Ajinomoto
Amilite GCS-11	N-кокоилглицинат натрия	Ajinomoto

[132] 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.

[133] В конкретных вариантах осуществления изобретения применяют вещество

растительного происхождения и/или синтетические каннабиноиды с низкой растворимостью или очень низкой растворимостью. В конкретных вариантах осуществления изобретения применяют вещество растительного происхождения и/или синтетические каннабиноиды, которые являются по существу не растворимыми 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-аа, 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 очень низкая растворимость 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.

[134] В конкретных вариантах осуществления изобретения N-ацилированные жирные аминокислоты действуют в качестве способствующих всасыванию веществ быстрого начала действия, тем самым создавая терапевтический эффект 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 способствующие всасыванию вещества. Дополнительные примеры способствующих всасыванию веществ включают в себя поверхностно-активные вещества, детергенты, азоны, пирролидоны, гликоли или соли желчных кислот.

[135] В конкретных вариантах осуществления изобретения N-ацилированные жирные аминокислоты действуют в качестве агентов быстрого начала действия, повышающих биодоступность. 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 агент, повышающий биодоступность.

[136] В конкретных вариантах осуществления изобретения дополнительные преимущества при введении, создаваемые способствующими всасыванию веществами быстрого начала действия и/или повышающими биодоступность агентами, включают в себя более быстрое начало действия, более высокие максимальные концентрации, более быстрое время достижения максимальных концентраций по сравнению с контрольным

составом из растительного сырья или пероральным составом на той же основе, аналогичным во всех аспектах, кроме содержания способствующих всасыванию веществ и/или повышающих биодоступность агентов.

[137] Варианты осуществления изобретения, в которых применяются способствующие всасыванию вещества быстрого начала действия и/или повышающие биодоступность агенты (например, и в конкретных вариантах осуществления изобретения N-ацилированные жирные аминокислоты) могут быть обеспечивать благоприятные эффекты, поскольку многие пероральные составы из растительного сырья и составы синтетических каннабиноидов, предназначенные для лечения различных физиологических состояний, являются несоответствующими, поскольку они характеризуются отсроченным началом действия и низкой биодоступностью. Отсроченное начало действия представляет проблемы для клинических показаний, которые требуют быстрого терапевтического эффекта (например, боль и мигрень); а низкая биодоступность требует, чтобы пациенты принимали значительно более высокие дозы, чем это требовалось бы при применении альтернативных лекарственных форм (например, курения, вейпинга). В конкретных вариантах осуществления изобретения, описанных в данном документе, предложены пероральные составы из растительного сырья и синтетического каннабиноида с улучшенной биодоступностью и более коротким временем начала терапевтического эффекта.

[138] Как указано, в конкретных вариантах осуществления изобретения, раскрытых в данном документе, также предлагается пролонгированное действие посредством включения по меньшей мере одной системы с замедленным высвобождением. Системы с замедленным высвобождением могут создавать преимущества при введении посредством сохранения доли активного ингредиента в кровотоке в течение более длительного периода времени, чем сопоставимый состав, не содержащий систему с замедленным высвобождением, и/или сохраняя терапевтический или физиологический эффект в течение более длительного периода времени, чем сопоставимый состав, не содержащий систему с замедленным высвобождением.

[139] Приведенное ниже описание, касающееся материалов и способов составления таблетки частиц, может взаимозаменяемо применяться при изготовлении таблетки или частицы. То есть, если в контексте явно не указано иное, описание материалов и способов изготовления таблеток можно применять для изготовления частиц, а описание материалов и способов изготовления частиц можно применять для изготовления таблеток.

[140] Матрицы контролируемого высвобождения. В конкретных вариантах осуществления изобретения вещества пролонгированного действия являются веществами, которые образуют матрицу и обеспечивают высвобождение вещества растительного происхождения и/или синтетических каннабиноидов с желаемой скоростью в водную среду. Вещество матрицы контролируемого высвобождения может быть выбрано для достижения желаемой скорости высвобождения *in vitro* и/или *in vivo*. В этих вариантах осуществления изобретения вещество растительного происхождения и/или синтетические

каннабиноиды встроены в матрицу.

[141] Вещества матрицы контролируемого высвобождения могут представлять собой гидрофильные и/или гидрофобные полимеры. Вещества матрицы контролируемого высвобождения включают в себя, например, акриловые полимеры, воски, алкилцеллюлозы, шеллак, зеин, гидрогенизированное растительное масло, гидрогенизированное касторовое масло и комбинации, включающие в себя одно или большее количество из вышеупомянутых веществ.

[142] Подходящие акриловые полимеры включают в себя, например, сополимеры акриловой кислоты и метакриловой кислоты, аминоалкилметакрилатный сополимер, цианоэтилметакрилат, этоксиэтилметакрилаты, глицидилметакрилатные сополимеры, алкиламидный сополимер метилакриловой кислоты, метилметакрилатные сополимеры, поли(акриловую кислоту), поли(метакриловую кислоту), поли(ангидрид метакриловой кислоты), поли(метилметакрилат), сополимер поли(метилметакрилата), полиакриламид, полиметакрилат, метилметакрилат и комбинации, включающие в себя один или большее количество из вышеуказанных полимеров.

[143] Подходящие модифицированные целлюлозы включают в себя, например, алкилцеллюлозы и гидроксиалкилцеллюлозы. Алкилцеллюлоза включает в себя, например, метилцеллюлозу и этилцеллюлозу. Гидроксиалкилцеллюлоза включает в себя, например, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), гидроксипропилэтилцеллюлозу, гидроксипропилпропилцеллюлозу и гидроксипропилбутилцеллюлозу. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что другие целлюлозные полимеры, включая другие алкил- или гидроксиалкилцеллюлозные полимеры, могут заменить часть или всю этилцеллюлозу и/или гидроксиалкилцеллюлозу.

[144] Другие подходящие гидрофобные вещества нерастворимы в воде с более или менее выраженной гидрофобной направленностью. В конкретных вариантах осуществления изобретения гидрофобное вещество может иметь температуру плавления от 30°C до 200°C, в конкретных вариантах осуществления изобретения от 45°C до 90°C. Гидрофобное вещество может включать в себя нейтральные и/или синтетические воски, жирные спирты (например, лаурил, миристил, стеарил, цетил или цетостеариловый спирт), жирные кислоты, включая эфиры жирных кислот, глицериды жирных кислот (моно-, ди- и триглицериды), гидрогенизированные жиры, углеводороды, обычные воски, стеариновую кислоту, стеариловый спирт, гидрофобные и гидрофильные вещества, имеющие углеводородные основные цепи, а также комбинации, включающие в себя один или большее количество из вышеуказанных веществ. Подходящие воски включают в себя пчелиный воск, гликовоск (glycowax), касторовый воск, карнаубский воск и воскоподобные вещества, например, вещество, как правило, твердое при комнатной температуре и имеющее температуру плавления от 30°C до 100°C, а также комбинации, включающие в себя один или большее количество из вышеуказанных восков.

[145] В конкретных вариантах осуществления изобретения вещества матрицы

контролируемого высвобождения могут включать в себя легкоусвояемые, имеющие длинную цепь (например, C_8-C_{50} или $C_{12}-C_{40}$), замещенные или незамещенные углеводороды, например, жирные кислоты, жирные спирты, глицериновые эфиры жирных кислот, минеральные и растительные масла, воски и комбинации, включающие в себя одно или большее количество из вышеуказанных веществ. В конкретных вариантах осуществления изобретения могут быть использованы углеводороды, имеющие температуру плавления от $25^{\circ}C$ до $90^{\circ}C$. Из этих углеводородных веществ с длинной цепью, в конкретных вариантах осуществления изобретения могут быть использованы жирные (алифатические) спирты. Пероральный состав может содержать до 60% по массе по меньшей мере одного легкоусвояемого углеводорода с длинной цепью. В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральный состав может содержать до 60% по массе по меньшей мере одного полиалкиленгликоля.

[146] В конкретных вариантах осуществления изобретения вещества матрицы контролируемого высвобождения могут включать в себя полимолочную кислоту, полиглицолевую кислоту или сополимер молочной и глицолевой кислот.

[147] В конкретных вариантах осуществления изобретения вещества матрицы контролируемого высвобождения включают в себя высоковязкий НРМС и низковязкий НРМС. В конкретных вариантах осуществления изобретения высоковязкий НРМС находится в диапазоне от 80000 сП до 120000 сП, а в конкретных вариантах осуществления изобретения составляет 100000 сП. В конкретных вариантах осуществления изобретения низковязкий НРМС может находиться в диапазоне от 2000 сП до 20000 сП, а в конкретных вариантах осуществления изобретения составляет 4000 сП. В конкретных вариантах осуществления изобретения массовое соотношение между высоковязким НРМС и низковязким НРМС может составлять от 10:1 до 1:1. В конкретных вариантах осуществления изобретения массовое соотношение между высоковязким НРМС и низковязким НРМС может составлять от 2,6:1 до 1:1.

[148] В конкретных вариантах осуществления изобретения вещество матрицы контролируемого высвобождения может быть получено посредством смешивания высоковязкого НРМС, имеющего вязкость от 80000 сП до 120000 сП, с низковязким НРМС, имеющим вязкость от 2000 сП до 20000 сП в массовое соотношение в диапазоне от 10:1 до 1:1.

[149] Ионообменные смолы с различной степенью сшивки и различным диапазоном связывающей способности также могут быть использованы для создания матриц, контролирующей высвобождение. В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральные составы могут быть приготовлены посредством вступления в контакт ионообменной смолы с веществом растительного происхождения и/или синтетическими каннабиноидами с образованием ядра или комплекса вещества растительного происхождения и/или синтетических каннабиноидов с ионообменной смолой.

[150] Как правило, подходящие ионообменные смолы находятся в форме частиц

ионообменной смолы. Перемешивание частиц ионообменной смолы в растворе выбранного вещества растительного происхождения и/или синтетических каннабиноидов, как правило, является достаточным для достижения связывания вещества растительного происхождения и/или синтетических каннабиноидов с частицами смолы.

[151] В конкретных вариантах осуществления изобретения загрузка смолы подходящим образом осуществляется при рН, который облегчает связывание вещества растительного происхождения и/или синтетических каннабиноидов. Некоторые ионообменные смолы могут требовать «активации» посредством промывания раствором кислоты или основания перед загрузкой вещества растительного происхождения и/или синтетических каннабиноидов. Такие требования к активации известны специалистам в области работы с веществами ионообменной смолы. Конкретные требования к отдельным веществам ионообменной смолы могут быть получены от производителей смолы. В конкретных вариантах осуществления изобретения сформированные частицы могут быть сферическими, чтобы обеспечить по существу полное покрытие указанных частиц.

[152] Кишечнорастворимые покрытия. В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральные составы могут содержать кишечнорастворимое покрытие. Кишечнорастворимое покрытие относится к покрывающему веществу, которое остается практически нетронутым в кислой среде желудка, но которое растворяется в нейтральной среде кишечника. Желудок имеет рН от 1 до 3, двенадцатиперстная кишка - от 5 до 7, восходящая ободочная кишка - от 7 до 8, и тощая кишка имеет рН 6,5.

[153] В конкретных вариантах осуществления изобретения кишечнорастворимое покрытие представляет собой покрытие, которое предотвращает высвобождение вещества растительного происхождения и/или синтетических каннабиноидов до тех пор, пока лекарственная форма не достигнет тонкой кишки. Примеры подходящих веществ кишечнорастворимого покрытия включают в себя полимеры акриловой кислоты; ацетат-бутират целлюлозы; гексагидрофталат ацетата целлюлозы; малеат ацетата целлюлозы; фталат ацетата целлюлозы (САР); пропионат ацетата целлюлозы; сукцинат ацетата целлюлозы; тримеллитат ацетата целлюлозы; полимеры целлюлозы; пропионатфталат целлюлозы; сополимер этилметакрилат-этилметакрилат-хлортриметиламмония и этилметакрилата; гидроксипропилцеллюлозу; гидроксипропилметилацетат целлюлозы сукцинат (НРМСАS); НРМС, гексагидрофталат гидроксипропилметилцеллюлозы; фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР); полимер метакриловой кислоты/метакрилата; сополимер метакриловой кислоты/метилметакрилата; метакриловые смолы, коммерчески доступные под торговым названием EUDRAGIT® (Evonik Röhm GmbH, Германия); поливинилацетатфталат (PVAR); а также смеси и сополимеры вышеуказанных. Другие примеры включают в себя природные смолы, например, шеллак, сандарак и коллофорий копал. Пероральные составы с энтеросолюбильным покрытием могут быть получены, как описано в ссылочной литературе, например, «Pharmaceutical dosage form tablets», eds. Liberman et. al. (New York, Marcel Dekker, Inc., 1989), «Remington--The science and practice of pharmacy», 20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md., 2000, и

«Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems», 6th Edition, Ansel et. al., (Media, Pa.: Williams and Wilkins, 1995).

[154] Барьерные слои. В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральные составы могут содержать барьерный слой. В контексте данного изобретения барьерный слой замедляет высвобождение вещества растительного происхождения и/или синтетических каннабиноидов из перорального состава, но выбирается независимо от условий pH желудочного тракта.

[155] В конкретных вариантах осуществления изобретения барьерные слои могут содержать один или большее количество набухающих, разрушаемых и/или способных к гелеобразованию полимеров.

[156] Примеры способных к гелеобразованию полимеров включают в себя гуаровые камеди; высокомолекулярные полисахариды, включая маннозу и галактозные сахара или производные гуара, например, гидропропилгуар (HPG), карбоксиметилгуар (СМГ) и карбоксиметилгидроксипропилгуар (СМHPG); производные целлюлозы, например, гидроксиэтилцеллюлозу (HEC) или гидроксипропилцеллюлозу (HPC) и карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлозу (СМHEC); ксантан; диутан; склероглюкан; полиакриламид; поливиниловый спирт; полиэтиленгликоль; полипропиленгликоль; и полиакрилатные полимеры.

[157] Примеры набухающих полимеров включают в себя сшитую поли(акриловую кислоту); поли(алкиленоксид) (например, полимеры, которые содержат в качестве фрагмента этиленоксид, пропиленоксид, этиленоксид или пропиленоксид); поли(виниловый спирт); поли(винилпирролидон); полиуретановый гидрогель, полимер малеинового ангидрида, например, сополимер малеинового ангидрида; полимер целлюлозы (например, целлюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (также известную как гипромеллозу) и карбоксиметилцеллюлозу); полисахарид (например, декстран, ксантановую камедь, геллановую камедь, велановую камедь, рамсановую камедь, альгинат натрия, альгинат кальция, хитозан, желатин и мальтодекстрин); крахмал; полимеры на основе крахмала (например, привитые сополимеры гидролизованного крахмала и полиакрилонитрила, крахмал-акрилат-акриламидные сополимеры).

[158] Коммерчески доступные набухающие полимеры включают в себя PolyOX 303® (поли(этиленоксид), молекулярная масса 7000000); PolyOX WSR N-12K (поли(этиленоксид), молекулярная масса 1000000), PolyOX WSR N-60K (поли(этиленоксид), молекулярная масса 2000000), PolyOX WSR 301 (поли(этиленоксид), молекулярная масса 4000000), коагулянт PolyOX WSR, PolyOX WSR 303, PolyOX WSR 308, NFgrade™ (поли(этиленоксид) молекулярная масса 1000000); PolyOX WSR N80™ (поли(этиленоксид), молекулярная масса 200000); METHOCEL® F4M (гидроксипропилметилцеллюлоза); METHOCEL A15C (метилцеллюлоза), METHOCEL A18M, METHOCEL K4M (гидроксипропилметилцеллюлоза 2208), METHOCEL K100 (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910) METHOCEL E10M

(гидроксипропилметилцеллюлоза 2910), METHOCEL E4M (гидроксипропилметилцеллюлоза); METHOCEL K15MP (гидроксипропилметилцеллюлоза); каждый доступен от компании Dow Chemical Company, г. Мидленд, штат Мичиган.

[159] Другие примеры коммерчески доступных набухающих полимеров включают в себя целлюлозную камедь BLANOSE®, включая целлюлозную камедь натриевую карбоксиметилцеллюлозу, grad 7H4 (натрий карбоксиметилцеллюлозу), ECN7 Pharmaceutical Grade™ (этилцеллюлозу); и ECN22 Pharmaceutical Grade™ (этилцеллюлозу); Klucel HF™ (гидроксипропилцеллюлозу, молекулярная масса 1150000); Klucel NF™ (гидроксипропилцеллюлозу); Klucel MF (гидроксипропилцеллюлозу, молекулярная масса 850000), Klucel GF (гидроксипропилцеллюлозу, молекулярная масса 370000), Klucel JF (гидроксипропилцеллюлозу, молекулярная масса 140000), Klucel LF (гидроксипропилцеллюлозу, молекулярная масса 95000), Klucel EF (гидроксипропилцеллюлозу, молекулярная масса 80000) и Natrosol 250HX (гидроксиэтилцеллюлозу), каждый доступен от компании Hercules Incorporated, г. Уилмингтон, штат Делавэр (поставщик Aqualon).

[160] Другие примеры коммерчески доступных набухающих полимеров включают в себя L-HPC Grade 11™ (низкоамещенную гидроксипропилцеллюлозу), доступную от компании Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., при посредничестве Biddle Sawyer Corp., г. Нью-Йорк, штат Нью-Йорк).

[161] Другие примеры коммерчески доступных набухающих полимеров включают в себя Primellose™ (кроскармеллозу натрия); Monkey 4™ (натрия гликолят крахмала); каждый (доступен от компании Avebe, при посредничестве Generichem Corporation, г. Тотова, штат Нью-Джерси).

[162] Другие примеры коммерчески доступных набухающих полимеров включают в себя Carbopol 974P™ (полиакриловая кислота, сшитая полиалкениловыми эфирами или дивинилгликолем); Carbopol 934P (полиакриловая кислота); Carbopol 971P (полиакриловая кислота, сшитая полиалкениловыми эфирами или дивинилгликолем); каждый доступен от Noveon, Inc., г. Кливленд, штат Огайо.

[163] Другие примеры коммерчески доступных набухающих полимеров включают в себя поливиниловые спирты, имеющиеся у DuPont, например, Elvanol® 71-30, Elvanol® 85-30, Elvanol® 50-42 и Elvanol®. HV.

[164] Примеры разрушаемых полимеров включают в себя полиэтиленоксид, в частности, полиэтиленоксидные водорастворимые смолы (коагулянт PolyOX® WSR и PolyOX®. WSR-303); эфиры глицерина и жирных кислот, например, бегенат глицерина, глицерилмоностеарат, дистеарат глицерина, глицеринмоноолеат, ацетилованные моноглицериды, тристеарин, трипальмитин, сложные эфиры цетиловых эфиров, пальмитостеарат глицерина и бегенат глицерина; гидрогенизированное касторовое масло; производные целлюлозы, например, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилгидроксиэтилцеллюлозу, метилэтилцеллюлозу,

карбоксиметилцеллюлозу и карбоксиметилэтилцеллюлозу; пуллулан; поливинилпирролидон; поливиниловый спирт; и поливинилацетат. В конкретных вариантах осуществления изобретения набухающие в воде, или растворимые в воде, или разрушаемые полимеры включают в себя полиэтиленоксидные водорастворимые смолы, бегенат глицерина, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон.

[165] В конкретных вариантах осуществления изобретения набухающим, разрушаемым, и/или способным к гелеобразованию полимером является НРМС. В конкретных вариантах осуществления изобретения средняя молекулярная масса НРМС составляет от 1000 до 4000000 или от 2000 до 2000000. В конкретных вариантах осуществления изобретения барьерный(е) слой(и) включает(ют) в себя METHOCCEL® (Dow Chemical Company, г. Мидленд, штат Мичиган) E5, НРМС, имеющий содержание метоксигрупп, составляющее 28-30%, содержание гидроксипропоксильных групп, составляющее 7-12% и кажущуюся вязкость, измеренную методом вращения, составляющую 4,2-6,1 мПа (Colorcon, г. Вест-Пойнт, штат Пенсильвания). В конкретных вариантах осуществления изобретения барьерный(е) слой(и) включает(ют) в себя METHOCCEL® E50, НРМС имеющий содержание метоксигрупп, составляющее 28-30%, содержание гидроксипропоксильных групп, составляющее 7-12% и кажущуюся вязкость, измеренную методом вращения, составляющую 39-59 мПа (Colorcon, г. Вест-Пойнт, штат Пенсильвания). В конкретных вариантах осуществления изобретения один барьерный слой включает в себя METHOCCEL® E5, а второй барьерный слой включает в себя METHOCCEL® E50.

[166] Дополнительные примеры веществ барьерного слоя, которые могут быть использованы, включают в себя: ацетат целлюлозы, САР, тримеллитат ацетата целлюлозы, сукцинат гидроксипропилметилацетата целлюлозы, НРМСР, РВАР, карбоксиметилэтилцеллюлозу, шеллак, этилцеллюлозу, поливинилацетат, EUDRAGIT®, например, EUDRAGIT® L 12,5 (раствор), EUDRAGIT® L 100 (порошок), EUDRAGIT® S 12,5 (раствор), EUDRAGIT® S 100 (порошок): анионные полимеры на основе метакриловой кислоты и метакрилатов с функциональными группами -COOH, EUDRAGIT® L 100-55 (порошок) и EUDRAGIT® L30 D-55 (раствор): анионные полимеры метакриловой кислоты и этакрилатов с функциональными группами -COOH, EUDRAGIT® RL (RL 12,5, RL100, RL PO, RL 30 D) и EUDRAGIT® RS (RS 12,5, RS 100, RS PO, RL 30 D): Сополимеры акрилатов и метакрилатов с четвертичными аммониевыми группами в качестве функциональной группы. В конкретных вариантах осуществления изобретения в качестве барьерного слоя может быть использован шеллак, необязательно содержащий тальк, чтобы способствовать медленному проникновению воды через шеллак. Как правило, такие барьерные слои могут включать в себя шеллак, содержащий 30-50% мас. талька, в конкретных вариантах осуществления изобретения $40 \pm 5\%$ мас.

[167] В конкретных вариантах осуществления изобретения операция нанесения покрытия продолжается до тех пор, пока частицы не будут иметь один или большее

количество барьерных слоев, подходящих для обеспечения желаемого профиля пролонгированного действия, например, как это определяется с использованием теста "Растворение" в Европейской фармакопее, например, таким образом, что через 1 час 15-30%, через 4 часа 45-70%, через 8 часов более 70% и через 12 часов более 90% содержания вещества растительного происхождения и/или синтетического каннабиноида высвобождается в раствор.

[168] В конкретных вариантах осуществления изобретения покрытие или слой, окружающий матрицу, включает в себя от 0,25 до 40% по массе перорального состава. В конкретных вариантах осуществления изобретения покрытие пролонгированного действия, окружающее матричное ядро пролонгированного действия включает в себя от 0,5 до 20% и в конкретных вариантах осуществления изобретения от 1 до 10% по массе перорального состава.

[169] В конкретных вариантах осуществления изобретения покрытие или слой, окружающий матрицу, может содержать, по массе, от 40 до 95% полимера (например, EUDRAGIT® L30D-55) и от 5 до 60% смягчителя (например, триэтилцитрата, полиэтиленгликоля). Относительные доли ингредиентов, а именно соотношение метакрилового полимера к смягчителю, могут варьироваться в соответствии со способами, известными специалистам в области фармацевтических составов.

[170] В конкретных вариантах осуществления изобретения массовое соотношение покрытия или слоя, окружающего матрицу, может составлять от 1:30 до 3:10. В конкретных вариантах осуществления изобретения массовое соотношение покрытия или слоя, окружающего матрицу, может составлять 1:10.

[171] В конкретных вариантах осуществления изобретения массовое соотношение второго покрытия или слоя, окружающего матрицу, может составлять от 1:30 до 3:10. В конкретных вариантах осуществления изобретения массовое соотношение второго покрытия или слоя, окружающего матрицу, может составлять 1:10.

[172] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральные составы так же могут содержать один или большее количество модуляторов высвобождения, которые в комбинации с матрицей контролируемого высвобождения, кишечнорастворимым(и) покрытием(ями) и/или барьерным(и) слоем(ями) обеспечивают дополнительную модуляцию высвобождения вещества растительного происхождения и/или синтетических каннабиноидов, основываясь на желаемом профиле высвобождения вещества растительного происхождения и/или синтетических каннабиноидов. Подходящие модуляторы включают в себя глицерилмоностеарат, производные триглицеридов, полусинтетические глицериды, гидрогенизированное касторовое масло, глицерилпальмитостеарат, цетиловый спирт, поливинилпирролидон, глицерин, этилцеллюлозу, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, другие природные и/или синтетические вещества, хорошо известные специалистам в данной области техники, а также комбинации вышеуказанных. Другой(ие) подходящий(е) модулятор(ы) также включает(ют) в себя стеарат магния, стеариновую кислоту, тальк, бензоат натрия,

борную кислоту, полиоксиэтиленгликоли и коллоидный диоксид кремния. В конкретных вариантах осуществления изобретения концентрация модулятора(ов) составляет от 1% до 25% по массе пероральных составов. В конкретных вариантах осуществления изобретения концентрация модулятора(ов) составляет от 5% до 15% по массе пероральных составов.

[173] В конкретных вариантах осуществления изобретения первое покрытие или слой включает в себя от 20 до 85% нерастворимого в воде полимера (например, этилцеллюлозы), от 10 до 75% растворимого в воде полимера (например, поливинилпирролидона) и от 5 до 30% смягчителя. Относительные доли ингредиентов, а именно соотношение нерастворимого в воде пленкообразующего полимера к растворимому в воде полимеру, могут варьироваться в зависимости от получаемого профиля высвобождения (где более отсроченное высвобождение, как правило, получают с большим количеством нерастворимого в воде пленкообразующего полимера).

[174] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральный состав содержит матричное ядро контролируемого высвобождения, содержащее вещество растительного происхождения и/или синтетические каннабиноиды, поливиниловый спирт и бегенат глицерина; первое покрытие или слой этилцеллюлозы, поливинилпирролидона и полиэтиленгликоля и второе покрытие или слой сополимера метакриловой кислоты типа С, триэтилцитрата, полиэтиленгликоля и необязательно диоксида кремния.

[175] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральный состав содержит первое покрытие, которое включает в себя нерастворимый в воде пленкообразующий полимер, вместе со смягчителем и водорастворимым полимером. Нерастворимый в воде пленкообразующий полимер может представлять собой простой эфир целлюлозы, например, этилцеллюлозу, сложный эфир целлюлозы, например, ацетат целлюлозы, поливиниловый спирт и т.д. Подходящим пленкообразующим полимером является этилцеллюлоза (имеющаяся у Dow Chemical под торговым названием ETHOCEL®). Другие эксципиенты необязательно также могут присутствовать в первом покрытии, например, производные акриловой кислоты (например, EUDRAGIT®), пигменты и т.д.

[176] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральный состав может содержать от 1% до 95% (по массе) вещества пролонгированного действия.

[177] В конкретных вариантах осуществления изобретения ядро пролонгированного действия покрыто посредством прессования по всей поверхности (или по существу по всей поверхности) быстро распадающимся слоем быстрого начала действия, в конкретных вариантах осуществления изобретения он составлен в виде спрессованного слоя или оболочки таблетки.

[178] В конкретных вариантах осуществления изобретения оболочка быстрого начала действия по существу окружает выбранную систему с замедленным высвобождением. Оболочки быстрого начала действия могут быть соответствующим образом нанесены на выбранную систему с замедленным высвобождением в форме водного раствора или дисперсии пленкообразующего вещества. Типовые

пленкообразующие материалы включают в себя гидроксипропилцеллюлозу, НРМС, арабийскую камедь, поливинилпирролидон, сополимер поливинилпирролидона и винилацетата, а также сополимеризат эфиров диметиламинометакриловой кислоты/нейтральной метакриловой кислоты. В конкретных вариантах осуществления изобретения может быть использована оболочка быстрого начала действия, включающая в себя смесь гидроксипропилцеллюлозы и поливинилпирролидона.

[179] Матрицы контролируемого высвобождения, покрытия, слои и оболочки быстрого начала действия могут быть приготовлены в форме таблетки частиц в соответствии с методиками, известными в данной области техники. Например, вещество растительного происхождения и/или синтетические каннабиноиды и вещества пролонгированного действия могут быть приготовлены методами влажной грануляции и методами экструзии из расплава, как описано, например, в документах США 3939259; WO01/19901; WO01/72286; и США 4902513.

[180] Фармацевтически приемлемые растворители, как правило, используемые для нанесения покрытий, слоев или оболочек, включают в себя воду, метанол, этанол, метиленхлорид и комбинации, включающие в себя один или большее количество из вышеуказанных растворителей.

[181] В конкретных вариантах осуществления изобретения способы нанесения покрытия, слоя или оболочки на матрицу включают в себя распыление или наливание раствора вещества покрытия, слоя или оболочки на матрицу. Известны другие способы нанесения покрытий, слоев или оболочек, например, описанные в документе США 3939259, например, посредством помещения непокрытых форм матрицы, включая вещество растительного происхождения и/или синтетический каннабиноид, в дражировочный котел и приведения в контакт матрицы с соответствующим раствором покрытия, слоя или оболочки, чтобы покрыть матрицу, с последующей сушкой.

[182] В Spansule® (Smith Kline & French Laboratories Corporation, г. Филадельфия, штат Пенсильвания) используются субстраты на основе сахара, в которых вещество растительного происхождения и/или синтетические каннабиноиды могут быть включены непосредственно или могут быть напылены или иным образом распределены по поверхности субстрата, например, наращиванием слоев, включая вещество растительного происхождения и/или синтетические каннабиноиды. Как правило, такой субстрат может включать в себя по существу сферическую частицу, как правило, размером 35-40 меш (425-500 микрон), включая уплотненную смесь сахара и кукурузного крахмала. Подходящие характеристики описаны, например, в Фармакопее США и Национальном формуляре.

[183] Также могут быть использованы способы насаивания порошка. Как правило, при таком способе на субстраты первоначально может быть распылена смесь шеллака и кислоты в подходящем растворителе (например, этаноле). Этой нанесенной смеси затем дают высохнуть, например, в потоке воздуха, на субстрате остается липкое покрытие. На эти покрытые субстраты затем может быть напылено порошкообразное вещество

растительного происхождения и/или синтетические каннабиноиды, чтобы таким образом отложился слой вещества растительного происхождения и/или синтетических каннабиноидов. Затем на субстраты, покрытые веществом растительного происхождения, может быть распылено другое покрытие из смеси шеллака, винной кислоты и растворителя, и этому покрытию затем дают высохнуть как прежде, потом на субстраты напыляют другой слой порошкообразного вещества растительного происхождения и/или синтетических каннабиноидов, например, во вращающемся барабане. Этот способ повторяют до тех пор, пока на субстратах не будет отложено желаемое количество вещества растительного происхождения и/или синтетических каннабиноидов.

[184] Матрицы, покрытые веществом растительного происхождения и/или синтетическими каннабиноидами, могут быть получены, например, растворением или диспергированием вещества растительного происхождения и/или синтетических каннабиноидов в растворителе и затем распылением указанного раствора на субстрат, например, сахарные сферы NF-21, 18/20 меш, с использованием перегородки Вурстера. Необязательно, дополнительные ингредиенты также добавляют перед нанесением покрытия на матрицы для того, чтобы способствовать связыванию вещества растительного происхождения и/или синтетического каннабиоида с матрицей. На полученную матрицу вещества растительного происхождения/синтетического каннабиоида необязательно может быть нанесено покрытие, чтобы отделить вещество растительного происхождения и/или синтетический каннабиноид от последующего покрывающего вещества, например, кишечнорастворимого(ых) покрытия(й), барьерного(ых) слоя(ев) и/или оболочки(ек).

[185] В конкретных вариантах осуществления изобретения могут быть получены пероральные составы небольшого размера с общим весом 200 мг или менее. В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральные составы могут быть получены в диапазоне от 150 мг до 160 мг и, таким образом, их можно легко проглотить, тем самым обеспечивается удобство для внутреннего применения лекарств, а также комплаентность и экономическая эффективность.

[186] Как указано, конкретные варианты осуществления изобретения включают в себя систему с замедленным высвобождением внутри жидкости быстрого начала действия. Жидкая фаза может содержать вещество растительного происхождения и/или синтетические каннабиноиды в быстродействующей форме, например, в растворе или суспензии, таким образом, что организм может начать всасывать вещество растительного происхождения и/или синтетические каннабиноиды практически сразу после перорального введения, а система с замедленным высвобождением может содержать вещество растительного происхождения и/или синтетические каннабиноиды в форме пролонгированного действия. Как жидкая, так и твердая фаза может содержать одно и то же вещество растительного происхождения и/или синтетические каннабиноиды или жидкая и твердая фазы могут содержать различные вещества растительного происхождения и/или синтетические каннабиноиды.

[187] В документе WO03/084518 описана жидкая дозированная лекарственная форма, которая содержит покрытые частицы с замедленным высвобождением, содержащие активный агент, диспергируемый в жидкой фазе, которая также содержит активный агент в растворе, из которого активный агент быстро высвобождается при пероральном введении.

[188] В конкретных вариантах осуществления изобретения частицы пролонгированного действия внутри жидкости быстрого начала действия могут включать в себя шарики, шарики ионообменной смолы, сфероиды, микросферы, зерна, крупинки, гранулы и другие системы, состоящие из множества частиц (совместно именуемые частицами), для того, чтобы обеспечить замедленное высвобождение вещества растительного происхождения и/или синтетического каннабиноида. Системы, состоящие из множества частиц, также могут быть включены в состав в виде капсул или других подходящих стандартных лекарственных форм. В конкретных вариантах осуществления изобретения частицы, как правило, сферические, могут составлять в диаметре 0,5-1,5 мм, например, около $1,0 \pm 0,1$ мм или иметь другие формы эквивалентного объема. В конкретных вариантах осуществления изобретения такие частицы могут содержать 30-99% мас. вещества растительного происхождения и/или синтетического каннабиноида, например, каннабиноид в форме THC и/или CBD.

[189] В конкретных вариантах осуществления изобретения при использовании жидкости, содержащей частицы, вязкость жидкости может быть увеличена для снижения скорости осаждения частиц. В конкретных вариантах осуществления изобретения вязкость жидкости позволяет частицам по существу равномерно суспендировать в жидкости в течение достаточного времени для усвоения после смешивания.

[190] В конкретных вариантах осуществления изобретения подходящий диапазон вязкости может быть определен с использованием вискозиметра Брукфилда, шпиндель 2 при температуре 21°C и при скорости 20 об/мин. В конкретных вариантах осуществления изобретения подходящая вязкость составляет 250-1100 мПа*с. В конкретных вариантах осуществления изобретения подходящая вязкость составляет 400-500 мПа*с. В конкретных вариантах осуществления изобретения нижняя граница подходящего диапазона вязкости приводит к тому, что 50% частиц остаются неосажденными через 2 минуты после перемешивания. В конкретных вариантах осуществления изобретения нижняя граница подходящего диапазона вязкости приводит к тому, что 50% частиц остаются неосажденными через 6 минут после перемешивания.

[191] Конкретная вязкость может быть достигнута посредством включения одного или большего количества подходящих загустителей в водную жидкую фазу. Подходящие загустители известны в области пероральных составов и, как правило, включают в себя: ксантановую камедь (например, продаваемую под товарными знаками RHODIGEL® (Rhone-Poulenc Industries, г. Париж, Франция) или KELTROL® (Kelco Co., г. Сан-Диего, штат Калифорния) например, RHODIGEL® 80 или KELTROL®), геллановую камедь (E418), агар (E406), карраген (E407), галактоманан и модифицированные галактоманнаны

(камедь рожкового дерева (E410), гуаровую камедь (E412), камедь тары (E407), конжаковую камедь, желатин, аравийскую камедь (E414), карайскую камедь (E416), крахмал и производные крахмала (например, E1404, E1410, E1412 - E1414, E1420, E1422, E1440, E1442, E1450, E1451), тамаринд, трагант (E413), ксантановую камедь (E415), пектин (E440) и амидированный пектин (E440U), целлюлозу и производные целлюлозы (например, целлюлозу (E460), микрокристаллическую целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия (E466), карбоксиметилцеллюлозу (E466), метилцеллюлозу (E461), гидроксипропилцеллюлозу (E463), метилэтилцеллюлозу (E465), гидроксипропилметилцеллюлозу (E464), гидроксиэтилцеллюлозу, альгинаты (например, альгиновую кислоту (E400), альгинат аммония (E403), альгинат кальция (E404), альгинат калия (E402), альгинат натрия (E401), альгинат пропиленгликоля (E405), поливиниловый спирт, гхатти камедь, силикаты (например, Bentonit (силикат алюминия) или Veegum (силикат магния-алюминия)), аррорут, саго, обработанную *Eucheuma alga* (E407a), декстран, поливинилпирролидон (E120 Ia), полиэтиленгликоль, полимеры акриловой кислоты (например, полиметакриловую кислоту, полиметакрилаты) и коллоидный диоксид кремния (например, Aerosil).

[192] В конкретных вариантах осуществления изобретения жидкость может представлять собой водную жидкую фазу и может содержать воду или этанол в количестве, составляющем 40-90% мас., 40-60% мас. или 45-55% мас.

[193] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральные составы включают в себя вещество растительного происхождения (например, части растения или экстракты) и/или синтетические каннабиноиды, составляющие 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.

[194] 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.

[195] 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.

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

[197] 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.

[198] 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.

[199] 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.

[200] 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.

[201] 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.

[202] 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.

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

[204] 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 кислоты.

[205] Вещества, способствующие скольжению, улучшают текучесть порошковых смесей в процессе производства 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.

[206] Смазывающие вещества представляют собой вещества, используемые в пероральных составах, которые уменьшают трение в процессе сжатия состава. 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.

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

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

[209] Конкретные варианты осуществления изобретения включают в себя составы для проглатывания. Составы для проглатывания представляют собой составы, 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 составов для проглатывания. В конкретных вариантах осуществления изобретения составы для проглатывания могут иметь форму, не имеющую острых краев, и гладкое, однородное и по существу без пузырьков наружное покрытие.

[210] Для приготовления составов 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 составов для проглатывания, поверхность составов может быть покрыта полимерной пленкой. Такое пленочное покрытие имеет несколько терапевтических эффектов. Во-первых, это уменьшает адгезию составов к внутренней поверхности рта, тем самым увеличивая способность субъекта проглатывать составы. Во-вторых, пленка может помочь в маскировке неприятного вкуса определенных ингредиентов. В-третьих, пленочное покрытие может защищать составы от разложения под действием атмосферы. Полимерные пленки, которые могут быть использованы при приготовлении составов для проглатывания, включают в себя виниловые полимеры, например, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и поливинилацетат, целлюлозы, например, метил- и этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и

гидроксипропилметилцеллюлозу, акрилаты и метакрилаты, сополимеры, например, виды винилмалеиновой кислоты и стиролмалеиновой кислоты, а также природные камеди и смолы, например, зеин, желатин, шеллак и аравийскую камедь

[211] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральные составы могут включать в себя жевательные составы. Жевательные составы представляют собой составы, которые имеют приятный вкус и вкусовое впечатление, 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.

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

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

[214] 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 вкуса и вкусовых характеристик. Помадка или камеди, например, желатин, агар, аравийская камедь, гуаровая камедь и каррагинан, могут быть добавлены для улучшения разжевываемости составов. 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.

[215] 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 от жевательных составов. Под «улучшением текстуры» подразумевается, что алкилполисилоксан улучшает одну или большее количество из: жесткости, хрупкости и пережевываемости жевательного состава по сравнению с тем же препаратом, в котором отсутствует алкилполисилоксан. Под «улучшением вкусового впечатления» подразумевается, что алкилполисилоксан

уменьшает зернистую текстуру жевательного состава после его разжевывания во рту по сравнению с тем же препаратом, в котором отсутствует алкилполисилоксан.

[216] 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 составах, 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 (CH₃)₃-Si{OSi(CH₃)₂}CH₃ в смеси с от 4,0% до 7,0% по массе SiO₂.

[217] Для предотвращения липкости, которая может появиться в некоторых жевательных составах, и для облегчения превращения активных ингредиентов в эмульсию или суспензию при приеме, составы 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 пероральных составов. Если уровень эмульгатора ниже или выше, то в конкретных вариантах осуществления изобретения получение эмульсии не может быть реализовано, или количественное значение воска возрастет.

[218] 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.

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

[220] 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 могут быть изготовлены посредством внедрения состава, предложенного в данном документе, в продукты питания. Примеры пищевых продуктов, подходящих для употребления, включают в себя конфеты, батончики, хлеб, брауни, 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 быть использованы и жевательные резинки, хотя технически они не съедобны. Примеры пищевых напитков включают в себя пиво, соки, ароматизированное молоко, ароматизированную воду, спиртные напитки, молоко, крушон, коктейли, газированную воду, чай и воду. В конкретных вариантах осуществления изобретения пищевые продукты приготавливают посредством объединения синтетического каннабиноида/состава-носителя 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.

[221] 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.

[222] 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.

[223] Конкретные варианты осуществления изобретения включают в себя слой быстрого начала действия, содержащий вещество растительного происхождения и/или синтетические каннабиноиды, наполнитель, разрыхлитель и аддитив; а также компонент пролонгированного действия, содержащий вещество растительного происхождения и/или синтетические каннабиноиды, наполнитель, разрыхлитель, матрицу контролируемого высвобождения и аддитив.

[224] Конкретные варианты осуществления изобретения включают в себя ядро пролонгированного действия, первое кишечнорастворимое покрытие пролонгированного действия и оболочку быстрого начала действия. Ядро пролонгированного действия может включать в себя вещество растительного происхождения и/или синтетические каннабиноиды и эксципиенты, а именно смазывающее вещество и связующее и/или наполнитель и необязательно вещество, способствующее скольжению.

[225] Описанные в данном документе составы из растительного сырья 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.

[226] «Эффективное количество» представляет собой количество состава из растительного сырья, 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), стимулировать аппетит у животной модели, уменьшить судороги (например, эпилептические припадки) у животной модели, обратить вспять потерю костной массы у животной модели, облегчить мигрень (сосудосуживающие средства кровеносных сосудов черепа) у животных модели, лечить зависимость у животной модели, снизить тревожное расстройство у животной модели и/или уменьшить симптомы астмы у животной модели.

[227] «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 профилактического лечения против развития заболеваний или дефицита питательных веществ.

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

[229] В качестве другого примера профилактического лечения, описанный в данном документе пероральный состав может быть введен субъекту, у которого есть риск эпилептического припадка. Эффективное профилактическое лечение эпилептических припадков происходит тогда, когда количество припадков в месяц уменьшается по меньшей мере на 10% или в конкретных вариантах осуществления изобретения на 25%.

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

[231] В качестве другого примера профилактического лечения, описанный в

данном документе пероральный состав может быть введен субъекту, у которого есть риск развития прорывной боли. Эффективное профилактическое лечение прорывной боли происходит тогда, когда возникновение прорывной боли снижается на 10%, а в конкретных вариантах осуществления изобретения на 25% по стандартной субъективной или объективной оценке боли.

[232] В качестве другого примера профилактического лечения, описанный в данном документе пероральный состав может быть введен субъекту, у которого есть риск развития вызванных химиотерапией тошноты и рвоты (CINV). Эффективное профилактическое лечение CINV происходит тогда, когда CINV снижается на 10%, а в конкретных вариантах осуществления изобретения на 25%, что измеряется стандартной субъективной или объективной оценкой CINV

[233] В качестве примера профилактического лечения дефицита питательных веществ, описанный в данном документе пероральный состав может быть введен субъекту, который подвержен риску развития рахита из-за недостатка витамина С, анемии из-за недостатка железа в рационе и/или потере костной массы из-за недостатка кальция. Эффективное профилактическое лечение этих патологических состояний происходит тогда, когда благодаря нутритивной поддержке описанным в данном документе пероральным составом избавляются от патологических состояний или замедляют их.

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

[235] В качестве одного из примеров терапевтического лечения, описанный в данном документе пероральный состав может быть введен субъекту, который страдает головной болью от мигрени. Эффективное терапевтическое лечение головной боли от мигрени происходит тогда, когда тяжесть головной боли уменьшается или полностью снимается, и/или головная боль проходит быстрее, что измеряется стандартной субъективной или объективной оценкой головной боли.

[236] Другой пример терапевтического лечения включает в себя введение описанного в данном документе перорального состава субъекту, испытывающему CINV. Терапевтическое лечение CINV происходит тогда, когда рвота уменьшается или прекращается (или прекращается быстрее), а тошнота снимается, что измеряется стандартной субъективной или объективной оценкой CINV.

[237] Другой пример терапевтического лечения включает в себя введение описанного перорального состава субъекту, страдающему остеопорозом. Эффективное терапевтическое лечение остеопороза происходит тогда, когда плотность костей увеличилась на 10%, а в конкретных вариантах осуществления изобретения на 25%.

[238] 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.

[239] Другой пример терапевтического лечения включает в себя введение описанного в данном документе перорального состава субъекту, страдающему рассеянным склерозом. Эффективное терапевтическое лечение рассеянного склероза происходит тогда, когда показатель в стандартном испытании с ходьбой улучшается на 10%, а в конкретных вариантах осуществления изобретения на 25%

[240] В качестве одного из примеров терапевтического лечения дефицита питательных веществ, описанный в данном документе пероральный состав может быть введен субъекту, страдающему рахитом из-за недостатка витамина С, анемией из-за недостатка железа в рационе и/или потерей костной массы из-за недостатка кальция. Эффективное терапевтическое лечение этих патологических состояний происходит тогда, когда благодаря нутритивной поддержке описанным в данном документе пероральным составом симптомы уменьшаются или прекращаются вовсе.

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

[242] 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.

[243] 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.

[244] Пригодные дозы могут находиться в диапазоне от 0,1 до 5 мкг/кг или от 0,5 до 1 мкг/кг. В других неограничивающих примерах доза 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, от 0,1 до 5 мг/кг или от 0,5 до 1 мг/кг. В других неограничивающих примерах 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 или более.

[245] В конкретных вариантах осуществления изобретения пригодные дозы включают в себя массу вещества растительного происхождения или синтетического каннабиноида на массу тела субъекта. В конкретных вариантах осуществления изобретения пригодные дозы могут находиться в диапазоне от 0,1 мг/кг до 100 мг/кг или от 0,5 мг/кг до 50 мг/кг. В конкретных вариантах осуществления изобретения пригодные дозы содержат 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг или более вещества растительного происхождения или синтетического каннабиноида на массу тела субъекта.

[246] В конкретных вариантах осуществления изобретения пригодные дозы включают в себя массу носителя (например, SNAC) на массу тела субъекта. В конкретных вариантах осуществления изобретения пригодные дозы могут находиться в диапазоне от 0,1 мг/кг до 100 мг/кг или от 0,5 мг/кг до 50 мг/кг. В конкретных вариантах осуществления изобретения пригодные дозы содержат 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.

[247] 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.

[248] Концентрация дозы может быть выражена в виде массы вещества растительного происхождения (например, частей растения или экстрактов) 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.

[249] 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.

[250] В конкретных вариантах осуществления изобретения соотношение носителя к веществу растительного происхождения (например, частям растения или экстрактам) 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.

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

[252] Один или большее количество активных агентов 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.

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

Типовые варианты осуществления изобретения.

1. Пероральный состав, содержащий (i) компонент быстрого начала действия, включающий в себя (a) вещество растительного происхождения и/или синтетические каннабиноиды и (b) N-ацилированную жирную аминокислоту или ее соль; и (ii) компонент пролонгированного действия, включающий в себя (a) вещество растительного происхождения и/или синтетические каннабиноиды и (b) систему с замедленным высвобождением.

2. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 1, в котором компонент быстрого начала действия включает в себя жидкость.

3. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 1, в котором указанная жидкость включает в себя воду, этанол, полиэтиленгликоли и поливиниловые спирты.

4. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 1 или 2, в котором

компонент пролонгированного действия включает в себя частицы внутри указанной жидкости.

5. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 4, в котором указанные частицы включают в себя матрицу контролируемого высвобождения, кишечнорастворимое покрытие и/или барьерный слой.

6. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 5, в котором указанные частицы включают в себя матрицу контролируемого высвобождения, выбранную из акриловых полимеров, алкилцеллюлоз, растительных масел и восков.

7. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 5 или 6, содержащий матрицу контролируемого высвобождения и кишечнорастворимое покрытие.

8. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 7, в котором кишечнорастворимое покрытие выбрано из акриловых полимеров, целлюлоз, фталатных полимеров и смол.

9. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 5 или 6, содержащий матрицу контролируемого высвобождения и барьерный слой.

10. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 9, в котором барьерный слой выбран из способных к гелеобразованию полимеров, природных гелей, набухающих полимеров и разрушаемых/медленно растворяемых полимеров и гелей.

11. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 1, в котором компонент пролонгированного действия включает в себя жидкость, окруженную компонентом быстрого начала действия.

12. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 11, в котором указанная жидкость представляет собой растительное масло.

13. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 11 или 12, в котором указанная жидкость находится внутри желатиновой капсулы.

14. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 13, в котором указанная желатиновая капсула покрыта оболочкой быстрого начала действия.

15. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 1 в форме таблетки.

16. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 15, в котором компонент быстрого начала действия таблетки окружает компонент пролонгированного действия таблетки.

17. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 15 или 16, в котором компонент быстрого начала действия включает в себя N-ацилированную жирную аминокислоту или ее соль, EDTA, лимонную кислоту, соли желчных кислот, хитозан, SNAC, NAC, SDS, жирные кислоты со средней длиной цепи и ацилкарнитины.

18. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 15-17, в котором компонент пролонгированного действия включает в себя матрицу контролируемого высвобождения, кишечнорастворимое покрытие и/или барьерный слой.

19. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 18, в котором

компонент пролонгированного действия включает в себя матрицу контролируемого высвобождения, выбранную из акриловых полимеров, алкилцеллюлоз, растительных масел и восков.

20. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 18 или 19, содержащий матрицу контролируемого высвобождения и кишечнорастворимое покрытие.

21. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 20, в котором кишечнорастворимое покрытие выбрано из акриловых полимеров, целлюлоз, фталатных полимеров и смол.

22. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 20 или 21, содержащий матрицу контролируемого высвобождения и барьерный слой.

23. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 22, в котором барьерный слой выбран из способных к гелеобразованию полимеров, природных гелей, набухающих полимеров и разрушаемых/медленно растворяемых полимеров и гелей.

24. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-23, содержащий акриловый полимер, выбранный из одного или большего количества из: сополимера акриловой кислоты и метакриловой кислоты, аминоалкилметакрилатного сополимера, цианоэтилметакрилата, этоксиэтилметакрилата, глицидилметакрилатного сополимера, сополимера метакриловой кислоты и алкиламида, метилметакрилатного сополимера, поли(акриловой кислоты), поли(метакриловой кислоты), поли(ангидрида метакриловой кислоты), поли(метилметакрилата), поли(метилметакрилатного) сополимера, полиакриламида и полиметакрилата, метилметакрилата.

25. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-24, содержащий алкилцеллюлозу, выбранную из метилцеллюлозы и/или этилцеллюлозы.

26. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-25, содержащий растительное масло, выбранное из одного или большего количества из: кунжутного масла, пальмового масла, пальмового гидрогенизированного масла, гидрогенизированного масла кукурузных зародышей, касторового гидрогенизированного масла, хлопкового масла, оливкового масла, арахисового масла, пальмового олеинового масла и пальмового стеаринового масла.

27. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-26, содержащий воск, выбранный из одного или большего количества из: пчелиного воска, глицерина, касторового воска и карнаубского воска.

28. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-27, содержащий целлюлозу, выбранную из одной или большего количества из: гидроксилалкилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), гидроксипропилэтилцеллюлозы, гидроксипропилпропилцеллюлозы и гидроксипропилбутилцеллюлозы.

29. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-28, содержащий фталатный полимер, выбранный из одного или большего количества из:

гексагидрофталата ацетата целлюлозы, фталата ацетата целлюлозы (САР), пропионатфталата целлюлозы, гексагидрофталата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР) и поливинилацетатфталата (PVAP).

30. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-29, содержащий смолу, выбранную из одного или большего количества из: зеина, желатина, шеллака и аравийской камеди.

31. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-30, содержащий способный к гелеобразованию полимер, выбранный из одного или большего количества из: гуаровой камеди, маннозного сахара, галактозного сахара, гидропропилгуара, карбоксиметилгуара, карбоксиметилгидроксипропилгуара, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлозы, ксантана, диутановой камеди, склероглюкана, полиакриламида, поливинилового спирта, полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля и полиакрилатного полимера.

32. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-30, содержащий набухающий полимер, включающий в себя один или большее количество из: поли(акриловой кислоты), поли(алкиленоксида), поли(винилового спирта), поли(винилпирролидона), полиуретанового гидрогеля, полимера малеинового ангидрида, целлюлозы, гидроксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, декстрана, ксантановой камеди, геллановой камеди, велановой камеди, рамсановой камеди, альгината натрия, альгината кальция, хитозана, желатина, мальтодекстрина, крахмала, привитых сополимеров гидролизованного крахмала и полиакрилонитрила и/или крахмал-акрилат-акриламидных сополимеров.

33. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-30, содержащий разрушаемый полимер, включающий в себя один или большее количество из: полиэтиленоксида, полиэтиленоксидных водорастворимых смол, эфиров глицерина и жирных кислот, гидрогенизированного касторового масла, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, этилгидроксипропилцеллюлозы, метилэтилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, пуллулана, поливинилпирролидона, поливинилового спирта и поливинилацетата.

34. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-33, содержащий растительное лекарственное средство.

35. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-34, в котором вещество растительного происхождения получено из *Calophyllum brasiliense*, *Calophyllum caledonicum*, *Calophyllum inophyllum*, *Calophyllum soulattri*, *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis*, *Krameria triandra*, *Punica granatum*,

Viburnum plicatum, *Nicotiana tabacum*, *Duboisia hopwoodii*, *Asclepias syriaca*, *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*, *Polygonum cuspidatum*, *Vitis* spp., *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.

36. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-35, в котором вещество растительного происхождения получено из каннабиса.

37. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-36, в котором вещество растительного происхождения получено из *Cannabis sativa*, *Cannabis ruderalis* или *Cannabis indica*.

38. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-37, содержащий экстракт каннабиса.

39. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-38, содержащий каннабиноиды.

40. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-39, содержащий Δ^9 -тетрагидроканнабинол (THC) и каннабидиол (CBD), каннабигерол (CBG), каннабихромен (CBC), каннабинол (CBN), каннабинодиол (CBDL), каннабициклол (CBL), каннабиварин (CBV), тетрагидроканнабиварин (THCV), каннабидиварин (CBDV), каннабихромеварин (CBCV), каннабигероварин (CBGV), монометилвый эфир каннабигерола (CBGM), каннабинероловую кислоту, каннабидиоловую кислоту (CBDA), каннабинолпропилвариант (CBNV), каннабитриол (CBO), тетрагидроканнабиноловую кислоту (THCA), тетрагидроканнабивариновую кислоту (THCVA) и/или смеси вышеуказанных.

41. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-40, содержащий куркумин, гиперин, ресвератрол, капсаицин, резерпин, винбластин, гесперидин, нарингин, рутин, кверцитрин, катехин, эвгенол, лимонен, линалоол или никотин.

42. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-41, в котором один или большее количество синтетических каннабиноидов включают в себя THC, CBD, CBG, CBC, CBN, CBDL, CBL, CBV, THCV, CBDV, CBCV, CBGV, CBGM, каннабинероловую кислоту, CBDA, CBNV, CBO, THCA, THCVA или смеси вышеуказанных.

43. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-42, в котором один или большее количество синтетических каннабиноидов включают в себя производное и/или аналог синтетического каннабиноида по варианту осуществления изобретения 42 или смесь вышеуказанных.

44. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-43, в котором один или большее количество синтетических каннабиноидов включают в себя 3-карбамоил-2-пиридон или его производные и/или аналоги; производные пиримидина и/или аналоги; каренадиол или его производные и/или аналоги; каннабиноидные

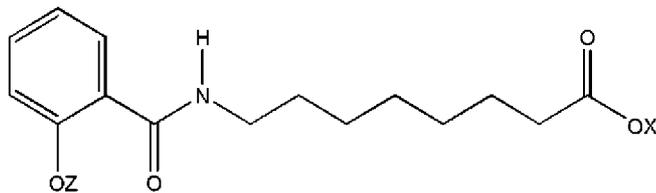
карбоновые кислоты или их производные и/или аналоги; пиридо[3,2-Е][1,2,4]триазол[4,3-С]пиримидин или его производные и/или аналоги; тетрагидро-пиразол[3,4-С]пиридин или его производные и/или аналоги; каннабиноид бицикло[3,1,1]гептан-2-он или его производные и/или аналоги; резорцин или его производные и/или аналоги; соединения дексанбинола или их производные и/или аналоги; каннабимиметические липид-амидные соединения или их производные и/или аналоги; набилон или его производные и/или аналоги; раскрытые соединения 2-оксохинолона или их производные и/или аналоги; или 3,4-диарил-4,5-дигидро-(h)-пиразол-1-карбоксамид или его производные и/или аналоги.

45. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-44, содержащий флавоноидные соединения, терпены или терпеноиды.

46. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-45, в котором N-ацилированная жирная аминокислота включает в себя одно или большее количество соединений I-XXXV (Фиг. 5) или соединений а-г (Фиг. 6).

47. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-46, в котором N-ацилированная жирная аминокислота включает в себя моносодий-N-салицилоил-8-аминокаприлат, динатрий-N-салицилоил-8-аминокаприлат и N-(салицилоил)-8-аминокаприловую кислоту.

48. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-47, 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.

49. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 48, в котором одновалентный катион включает в себя натрий или калий.

50. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 48 или 49, в котором катион металла включает в себя кальций или магний.

51. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 48-50, в котором органический катион включает в себя аммоний или тетраметиламмоний.

52. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 48-51, в котором X представляет собой H.

53. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 48-51, в котором X представляет собой одновалентный катион, включающий в себя натрий или калий.

54. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 48-51, в котором X представляет собой катион двухвалентного металла, включающий в себя кальций или магний.

55. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 48-51, в котором X представляет собой органический катион, включающий в себя аммоний или тетраметиламмоний.

56. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 48-55, в котором Z представляет собой H.

57. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 48-55, в котором Z представляет собой одновалентный катион, включающий в себя натрий или калий.

58. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 48-55, в котором Z представляет собой двухвалентный катион, включающий в себя кальций или магний.

59. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 48, в котором X представляет собой H и Z представляет собой H.

60. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 48, в котором X представляет собой H, а Z представляет собой натрий.

61. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 48, в котором X представляет собой натрий и Z представляет собой натрий.

62. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-61, в котором N-ацилированная жирная аминокислота обеспечивает преимущество при введении.

63. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 63, в котором преимущество при введении представляет собой зависимое от дозы преимущество при введении.

64. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 63, в котором зависимое от дозы преимущество при введении соблюдается при дозе, составляющей 100-200 мг.

65. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 62-64, в котором 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 до максимальных концентраций измеренного количества компонента вещества растительного происхождения, повышенную индивидуальную терапевтическую эффективность, повышенную объективную терапевтическую эффективность, улучшенный вкус и улучшенное вкусовое впечатление по сравнению с контрольным пероральным составом, не содержащим N-ацилированную жирную аминокислоту.

66. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-65, при

этом указанный пероральный состав представляет собой лекарственный пероральный состав.

67. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-65, при этом указанный пероральный состав представляет собой биологически активную добавку.

68. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-67, содержащий поверхностно-активное вещество, детергент, азон, пирролидон, гликоль или соль желчной кислоты.

69. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-66 или 68, содержащий терапевтически эффективное количество вещества растительного происхождения.

70. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 69, в котором 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.

71. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-70, содержащий витамины или минералы.

72. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-70, содержащий витамины и минералы.

73. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 71 или 72, в котором 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.

74. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 71-73, в котором минералы выбраны из одного или большего количества из: кальция, хрома, йода, железа, магния, селена или цинка.

75. Пероральный состав по варианту осуществления изобретения 1-74, причем указанный пероральный состав является глотаемым или жевательным.

76. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-75, причем указанный пероральный состав представляет собой жидкость или твердое вещество.

77. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-76, причем указанный пероральный состав представляет собой раствор, суспензию или спрей.

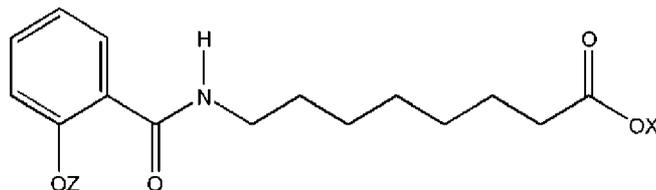
78. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-76, причем указанный пероральный состав представляет собой таблетку, капсулу или саше.

79. Пероральный состав по любому варианту осуществления изобретения 1-78, причем указанный пероральный состав является ароматизированным.

80. Способ получения перорального состава каннабиса, имеющего более быстрое начало действия, включающий в себя добавление усилителя всасывания в пероральный состав каннабиса и при этом пероральный состав каннабиса имеет более быстрое начало действия, чем пероральный состав каннабиса, не содержащий усилителя всасывания.

81. Способ по варианту осуществления изобретения 80, в котором усилитель всасывания представляет собой N-ацилированную жирную аминокислоту или ее соль.

82. Способ по варианту осуществления изобретения 81, 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.

83. Способ по варианту осуществления изобретения 81 или 82, в котором N-ацилированная жирная аминокислота выбрана из моносодий-N-салицилоил-8-

аминокаприлата, динатрий-N-салицилоил-8-аминокаприлата и N-(салицилоил)-8-аминокаприловой кислоты.

84. Способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, включающий в себя введение терапевтически эффективного количества перорального состава по любому из вариантов осуществления изобретения 1-66 или 68-79 субъекту, таким образом, проводя лечение субъекта, нуждающегося в этом.

85. Способ по варианту осуществления изобретения 84, в котором терапевтически эффективное количество обеспечивает эффективное количество, профилактическое лечение и/или терапевтическое лечение.

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

включающий в себя доставку терапевтически эффективного количества перорального состава по любому варианту осуществления изобретения 1-66 или 68-79 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.

[254] Примеры. Пероральная дозированная лекарственная форма каннабиноида, обеспечивающая улучшенную биодоступность и сокращенное время до появления эффекта. Принимая во внимание множество медицинских состояний, которым потенциально идет на пользу терапия каннабисом, существует значительная неудовлетворенная потребность в более быстродействующем лекарственном препарате в пероральном формате, обеспечивающем улучшенную биодоступность. Современные пероральные лекарственные препараты каннабиса включают в себя пищевые продукты и традиционные фармацевтические лекарственные формы, которые подвергаются критическому рассмотрению из-за низкой биодоступности и продолжительного времени до начала действия. В данном изобретении рассматриваются недостатки всех доступных в настоящее время пероральных лекарственных препаратов каннабиса для обеспечения улучшенного времени наступления эффекта и улучшенной биодоступности.

[255] Пример 1. Типовые составы. Раствор состава быстрого начала действия. Каннабис 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 с получением готового состава.

[256] Суспензия состава быстрого начала действия. Каннабис и одну или большее количество N-ацилированных жирных аминокислот объединяют в водной, водно-органической смеси растворителей. Полученная смесь может быть перемешана с получением суспензии.

[257] Раствор состава быстрого начала действия. Каннабис 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 с получением готового состава.

[258] Суспензия состава быстрого начала действия. Каннабис 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.

[259] Желатиновая капсула с составом быстрого начала действия. Суспензией состава или раствором состава с содержанием до 1 г каннабиса может быть наполнена желатиновая капсула. Желатиновая капсула может быть обработана кишечнорастворимым

покрытием или использоваться без покрытия.

[260] Таблетка/капсула с составом быстрого начала действия. Раствор состава и суспензия состава могут быть высушены 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 каннабиса. В альтернативном варианте сухим лекарственным препаратом могут быть наполнены капсулы.

[261] Твердая лекарственная форма быстрого начала действия/продолжительного действия. Каннабис и одну или большее количество N-ацилированных жирных аминокислот объединяют в водно-органической смеси растворителей или в процессе грануляции. Растворитель удаляют, а полученный сухой порошок используют для покрытия твердого ядра каннабиса и эксципиентов. Наружное покрытие обеспечивает быстрое начало действия каннабиса, а внутреннее ядро обеспечивает продолжительное действие каннабиса.

[262] Твердая лекарственная форма быстрого начала действия/продолжительного действия. Каннабис и одну или большее количество N-ацилированных жирных аминокислот объединяют в водно-органической смеси растворителей или в процессе грануляции. Растворитель удаляют, а полученный сухой порошок прессуют в таблетку, которая образует половину составной таблетки. Другая половина составной таблетки представляет собой таблетку, содержащую каннабис и эксципиенты. Две половины соединяют в одну таблетку, одна половина обеспечивает быстрое начало действия каннабиса, а другая обеспечивает продолжительное действие каннабиса.

[263] Твердая лекарственная форма быстрого начала действия/продолжительного действия. Каннабис и одну или большее количество N-ацилированных жирных аминокислот объединяют в водно-органической смеси растворителей или в процессе грануляции. Растворитель удаляют, а полученный сухой порошок используют для покрытия желатиновой капсулы, содержащей каннабис в растительном масле. Наружное покрытие обеспечивает быстрое начало действия каннабиса, а желатиновая капсула обеспечивает продолжительное действие каннабиса.

[264] Жидкая лекарственная форма быстрого начала действия/продолжительного действия. Каннабис и одну или большее количество N-ацилированных жирных аминокислот объединяют в водно-органической смеси растворителей. Твердые частицы, содержащие каннабис и эксципиенты, суспендируют в водно-органической смеси растворителей. Жидкая часть состава обеспечивает быстрое начало действия каннабиса, а суспендированные твердые частицы обеспечивают продолжительное действие каннабиса.

[265] Жидкая лекарственная форма быстрого начала действия/продолжительного действия. Каннабис и одну или большее количество N-ацилированных жирных аминокислот объединяют в водно-органической смеси растворителей. Твердые частицы, содержащие каннабис и эксципиенты, покрытые барьерным слоем, суспендируют в

водно-органической смеси растворителей. Жидкая часть состава обеспечивает быстрое начало действия каннабиса, а суспендированные твердые частицы с барьерным слоем обеспечивают пролонгированное действие каннабиса.

[266] Пищевой состав быстрого начала действия/пролонгированного действия. Каннабис и одну или большее количество N-ацилированных жирных аминокислот объединяют в водно-органической смеси растворителей или в процессе грануляции. Растворитель удаляют с получением сухого порошка каннабиса быстрого начала действия. Каннабис и один или большее количество эксципиентов объединяют в водно-органической смеси растворителей или в процессе грануляции. Растворитель удаляют с получением сухого порошка каннабиса пролонгированного действия. Указанные сухие порошки объединяют в формат камеди или пищевой формат (например, для конфет, тортов).

[267] Оболочка быстрого начала действия, окружающая жидкость пролонгированного действия. Быстрорастворимая твердая оболочка окружает жидкое ядро из вещества растительного происхождения и/или синтетического каннабиноида, растворяемого медленно.

[268] Оболочка быстрого начала действия, окружающая жидкость пролонгированного действия. Быстрорастворимая оболочка из SNAC/каннабиса окружает ТНС в кунжутном масле. Кунжутное масло может находиться внутри барьерного слоя желатиновой капсулы.

[269] Пример 2. Начало и продолжительность действия перорально вводимого состава каннабиса/SNAC. Это исследование было разработано, чтобы оценить целесообразность SNAC для обеспечения быстрого действия пероральной формы каннабиса.

[270] Отбор участников исследования. Шесть участников исследования были отобраны для приема составов каннабиса и регистрации времени начала, продолжительности и интенсивности 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.

[271] 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.

[272] Способы. Для эксперимента с контрольным составом каждый участник смешал концентрат каннабиса с 15 мл (одна столовая ложка) водного этанола и немедленно проглотил указанную смесь.

[273] 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.

[274] 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

[275] Результаты. Результаты, показанные ниже, представляют собой средние значения шкалы, полученные для всех шести участников (также проиллюстрированы на Фиг. 7А и 7В).

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

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

Фактическое время	Время от начала	Наблюдаемая «эйфория»	Наблюдаемая «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	2:45	1,50	0,00

полудня			
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

[276] Начало действия. Все шесть участников 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 после приема внутрь состава только из каннабиса (контрольного), наступал через пятнадцать минут после приема, причем время начала действия варьировалось в интервале от пятнадцати минут до одного часа пятнадцати минут (см. Фиг. 8А-8F для результатов отдельных участников). 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 только из каннабиса (контрольного) среднее сообщенное значение по шкале эйфории составило 0,17 (средние значения для каждого момента времени см. на Фиг. 7А, 7В)

[277] 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 только из каннабиса (контрольного) составило 2,2 г, то есть в момент времени два часа пятнадцать минут (см. Фиг. 7А, 7В). 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 только из каннабиса. Интенсивность наблюдаемой дисфории была минимальной как для испытуемого, так и для контрольного составов, с максимальным средним значением шкалы 0,83 для обоих экспериментов.

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

[279] Подводя итог, следует отметить, что добавление усилителя всасывания,

например, SNAC, в пероральную лекарственную форму каннабиса обеспечивает более быстрое начало действия и более высокую интенсивность действия при максимальном уровне активности каннабиса. Кроме того, усилитель всасывания не влияет на продолжительность действия каннабиса.

[280] Пример 3. Начало действия и продолжительность действия перорально вводимого состава каннабис/SNAC при низкой дозировке SNAC. Это исследование было предназначено для оценки целесообразности низкой дозировки SNAC в обеспечении возможности быстрого действия пероральной формы каннабиса.

[281] Отбор участников исследования. Три участника исследования были привлечены для приема внутрь составов каннабиса 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.

[282] Составы. Выбранный концентрат каннабиса является коммерчески доступным и был предоставлен участникам 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.

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

[284] Для эксперимента с испытуемым составом каждый участник смешал концентрат каннабиса с предварительно смешанным раствором водного этанола и 100 мг SNAC и немедленно проглотил указанную растворенную смесь.

[285] Как в эксперименте с контрольным составом, так и в эксперименте с испытуемым составом каждый участник 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.

[286] Результаты. Результаты объединены с данными из Примера 2 и проиллюстрированы для всех участников на Фиг. 9.

[287] 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 после приема

внутри состава только из каннабиса (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 внутри среднее сообщенное значение по шкале эйфории составило 3,0 для состава каннабис/SNAC (испытуемого). В отличие от этого, через пятнадцать минут после приема внутри состава только из каннабиса (контрольного), среднее сообщенное значение по шкале эйфории составило 0,25

[288] Интенсивность. Среднее значение максимума по шкале эйфории после приема внутри 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 только из каннабиса (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-ответ 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 только из каннабиса.

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

[290] Подводя итог, следует отметить, что добавление усилителя всасывания, например, SNAC, в пероральную лекарственную форму каннабиса обеспечивает более быстрое начало действия и более высокую интенсивность действия при максимальном уровне активности каннабиса. Кроме того, усилитель всасывания не влияет на продолжительность действия каннабиса. Изменение количества SNAC демонстрирует четкую зависимость доза-ответ между наблюдаемым эффектом каннабиса (эйфорией) и дозой SNAC.

[291] Пример 4. Ответ группы на ингаляцию по сравнению с ответом группы на пероральное введение (Фиг. 10). Сравнение фармакодинамического ответа на введение каннабиса посредством ингаляции и перорально, измеренного в виде сообщаемой субъектом эйфории. Как группа, принимающая каннабис перорально, так и группа, принимающая каннабис посредством ингаляции, 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).

[292] Пример 5. Краткий итог исследования фармакокинетики (ПК) перорального состава каннабис/SNAC на крысах. Исследование было предназначено для характеристики фармакокинетического профиля 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.

№ группы	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.

[293] 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.

[294] Результаты. После однократного перорального введения экстракта каннабиса, содержащего THC/CBD в соотношении 1:1, в комбинации 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.

[295] Касаемо диапазона испытываемых 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 (Фиг. 11 и Фиг. 12).

[296] Касаемо диапазона испытываемых 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) в присутствии SNAC (250 мг/кг или 500 мг/кг) $C_{\text{макс}}$ THC и CBD были увеличены в 1,4 и 2,8 раза, соответственно, по сравнению с группой, получавшей каннабис в чистом виде. $AUC_{0-T_{\text{посл}}}$ были сопоставимы. Это наблюдение свидетельствует о том, что отношение каннабиса к SNAC, составляющее 10:1, способствует увеличению $C_{\text{макс}}$, но увеличение соотношения до 20:1 не обеспечивает дополнительного терапевтического эффекта. Увеличение доз как каннабиса, так и SNAC в 2 раза приводило к увеличению $C_{\text{макс}}$ THC и CBD в 6,9 и 14,2 раза, соответственно, по сравнению с группой, получавшей каннабис в чистом виде. $AUC_{0-T_{\text{посл}}}$ для THC и CBD увеличилась в 6,3 раза и в 22,1 раза, соответственно, по сравнению с группой, получавшей каннабис в чистом виде. Это большее, чем ожидалось, увеличение, основанное на почти линейном ответе на дозу, наблюдалось для перорального каннабиса (Information for Health Care Providers - Cannabis and the Cannabinoids; Health Canada February 2013). Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что SNAC усиливает всасывание каннабиса при пероральном введении через желудочный зонд крысам.

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

[298] 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.

[299] 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 доставляется очень высокая доза каннабиноидов.

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

[301] 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.

[302] 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

[303] 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. 13.

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

Фактическое время	Время от начала	Наблюдаемая «эйфория»	Наблюдаемая «дисфория»
11:20 до полудня	0:00	(0-5)	(0-5)
12:20 после полудня	1:00	4	0
12:35 после полудня	1:15	4	0
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

[304] Начало действия: участник сообщил об эйфории в течение шести минут после приема внутрь состава каннабис/НАС (испытуемый состав, таблица 7 и Фиг. 13). В отличие от этого, первый момент времени эйфории, о котором сообщил участник после приема внутрь состава только из каннабиса (контрольного состава, таблица 6 и Фиг. 13), 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).

[305] Интенсивность. Значение максимума по шкале эйфории после приема внутрь составов только из каннабиса (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 только из каннабиса (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 только из каннабиса. Интенсивность наблюдаемой дисфории была минимальной как для испытуемого, так и для контрольного составов, хотя участник наблюдал более легкие эффекты дисфории с применением состава только из каннабиса (контрольного).

[306] Подводя итог, следует отметить, что, НАС, кислотная форма SNAC, ведет себя аналогично SNAC при включении в пероральную лекарственную форму каннабиса.

Состав каннабис/НАС обеспечивает более быстрое начало действия по сравнению с составом, содержащим каннабис в чистом виде.

[307] 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: «состоит, 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 конкретных вариантах осуществления изобретения существенное воздействие может вызвать статистически значимое уменьшение преимущества при введении при оценке в описании опыта, раскрытого в данном документе.

[308] 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.

[309] 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.

[310] 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 иное не указано в данном документе 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.

[311] 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, обнаруженными 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.

[312] 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 иное не указано в данном документе или иное явно не противоречит контексту.

[313] 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.

[314] В заключение следует понимать, что варианты осуществления изобретения, раскрытого 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.

[315] 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.

[316] 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. Пероральный состав, содержащий (i) компонент быстрого начала действия, включающий в себя (a) вещество растительного происхождения и/или синтетические каннабиноиды и (b) N-ацилированную жирную аминокислоту или ее соль; и (ii) компонент пролонгированного действия, включающий в себя (a) вещество растительного происхождения и/или синтетические каннабиноиды и (b) систему с замедленным высвобождением.

2. Пероральный состав по п. 1, отличающийся тем, что компонент быстрого начала действия включает в себя жидкость.

3. Пероральный состав по п. 1, отличающийся тем, что указанная жидкость включает в себя воду, этанол, полиэтиленгликоли и поливиниловые спирты.

4. Пероральный состав по п. 1, отличающийся тем, что компонент пролонгированного действия включает в себя частицы внутри указанной жидкости.

5. Пероральный состав по п. 4, отличающийся тем, что указанные частицы включают в себя матрицу контролируемого высвобождения, кишечнорастворимое покрытие и/или барьерный слой.

6. Пероральный состав по п. 5, отличающийся тем, что указанные частицы включают в себя матрицу контролируемого высвобождения, выбранную из акриловых полимеров, алкилцеллюлоз, растительных масел и восков.

7. Пероральный состав по п. 5, содержащий матрицу контролируемого высвобождения и кишечнорастворимое покрытие.

8. Пероральный состав по п. 7, отличающийся тем, что кишечнорастворимое покрытие выбрано из акриловых полимеров, целлюлоз, фталатных полимеров и смол.

9. Пероральный состав по п. 5, содержащий матрицу контролируемого высвобождения и барьерный слой.

10. Пероральный состав по п. 9, отличающийся тем, что барьерный слой выбран из способных к гелеобразованию полимеров, природных гелей, набухающих полимеров и разрушаемых/медленно растворяемых полимеров и гелей.

11. Пероральный состав по п. 1, отличающийся тем, что компонент пролонгированного действия включает в себя жидкость, окруженную компонентом быстрого начала действия.

12. Пероральный состав по п. 11, отличающийся тем, что указанная жидкость представляет собой растительное масло.

13. Пероральный состав по п. 11, отличающийся тем, что указанная жидкость находится внутри желатиновой капсулы.

14. Пероральный состав по п. 13, отличающийся тем, что указанная желатиновая капсула покрыта оболочкой быстрого начала действия.

15. Пероральный состав по п. 1 в форме таблетки.

16. Пероральный состав по п. 15, отличающийся тем, что компонент быстрого начала действия таблетки окружает компонент пролонгированного действия таблетки.

17. Пероральный состав по п. 15, отличающийся тем, что компонент быстрого начала действия включает в себя N-ацилированную жирную аминокислоту или ее соль, EDTA, лимонную кислоту, соли желчных кислот, хитозан, SNAC, NAC, SDS, жирные кислоты со средней длиной цепи и ацилкарнитины.

18. Пероральный состав по п. 15, отличающийся тем, что компонент пролонгированного действия включает в себя матрицу контролируемого высвобождения, кишечнорастворимое покрытие и/или барьерный слой.

19. Пероральный состав по п. 18, отличающийся тем, что компонент пролонгированного действия включает в себя матрицу контролируемого высвобождения, выбранную из акриловых полимеров, алкилцеллюлоз, растительных масел и восков.

20. Пероральный состав по п. 18, содержащий матрицу контролируемого высвобождения и кишечнорастворимое покрытие.

21. Пероральный состав по п. 20, отличающийся тем, что кишечнорастворимое покрытие выбрано из акриловых полимеров, целлюлоз, фталатных полимеров и смол.

22. Пероральный состав по п. 20, содержащий матрицу контролируемого высвобождения и барьерный слой.

23. Пероральный состав по п. 22, отличающийся тем, что барьерный слой выбран из способных к гелеобразованию полимеров, природных гелей, набухающих полимеров и разрушаемых/медленно растворяемых полимеров и гелей.

24. Пероральный состав по п. 1, содержащий акриловый полимер, выбранный из одного или большего количества из: сополимера акриловой кислоты и метакриловой кислоты, аминоалкилметакрилатного сополимера, цианоэтилметакрилата, этоксиэтилметакрилата, глицидилметакрилатного сополимера, сополимера метакриловой кислоты и алкиламида, метилметакрилатного сополимера, поли(акриловой кислоты), поли(метакриловой кислоты), поли(ангидрида метакриловой кислоты), поли(метилметакрилата), поли(метилметакрилатного) сополимера, полиакриламида и полиметакрилата, метилметакрилата.

25. Пероральный состав по п. 1, содержащий алкилцеллюлозу, выбранную из метилцеллюлозы и/или этилцеллюлозы.

26. Пероральный состав по п. 1, содержащий растительное масло, выбранное из одного или большего количества из: кунжутного масла, пальмового масла, пальмового гидрогенизированного масла, гидрогенизированного масла кукурузных зародышей, касторового гидрогенизированного масла, хлопкового масла, оливкового масла, арахисового масла, пальмового олеинового масла и пальмового стеаринового масла.

27. Пероральный состав по п. 1, содержащий воск, выбранный из одного или большего количества из: пчелиного воска, гликовоска (glycowax), касторового воска и карнаубского воска.

28. Пероральный состав по п. 1, содержащий целлюлозу, выбранную из одной или большего количества из: гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы

(НРМС), гидроксипропилэтилцеллюлозы, гидроксипропилпропилцеллюлозы и гидроксипропилбутилцеллюлозы.

29. Пероральный состав по п. 1, содержащий фталатный полимер, выбранный из одного или большего количества из: гексагидрофталата ацетата целлюлозы, фталата ацетата целлюлозы (САР), пропионатфталата целлюлозы, гексагидрофталата гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР) и поливинилацетатфталата (PVAP).

30. Пероральный состав по п. 1, содержащий смолу, выбранную из одного или большего количества из: зеина, желатина, шеллака и аравийской камеди.

31. Пероральный состав по п. 1, содержащий способный к гелеобразованию полимер, выбранный из одного или большего количества из: гуаровой камеди, маннозного сахара, галактозного сахара, гидропропилгуара, карбоксиметилгуара, карбоксиметилгидроксипропилгуара, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлозы, ксантана, диутановой камеди, склероглюкана, полиакриламида, поливинилового спирта, полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля и полиакрилатного полимера.

32. Пероральный состав по п. 1, содержащий набухающий полимер, включающий в себя один или большее количество из: поли(акриловой кислоты), поли(алкиленоксида), поли(винилового спирта), поли(винилпирролидона), полиуретанового гидрогеля, полимера малеинового ангидрида, целлюлозы, гидроксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, декстрана, ксантановой камеди, желлановой камеди, велановой камеди, рамсановой камеди, альгината натрия, альгината кальция, хитозана, желатина, мальтодекстрина, крахмала, привитых сополимеров гидролизованного крахмала и полиакрилонитрила и/или крахмал-акрилат-акриламидных сополимеров.

33. Пероральный состав по п. 1, содержащий разрушаемый полимер, включающий в себя один или большее количество из: полиэтиленоксида, полиэтиленоксидных водорастворимых смол, эфиров глицерина и жирных кислот, гидрогенизированного касторового масла, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, этилгидроксиэтилцеллюлозы, метилэтилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, пуллулана, поливинилпирролидона, поливинилового спирта и поливинилацетата.

34. Пероральный состав по п. 1, содержащий растительное лекарственное средство.

35. Пероральный состав по п. 1, отличающийся тем, что вещество растительного происхождения получено из *Calophyllum brasiliense*, *Calophyllum caledonicum*, *Calophyllum inophyllum*, *Calophyllum soulattri*, *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii*-*osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis*, *Krameria triandra*, *Punica granatum*, *Viburnum plicatum*, *Nicotiana tabacum*, *Duboisia hopwoodii*, *Asclepias syriaca*, *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*,

Polygonum cuspidatum, *Vitis* spp., *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.

36. Пероральный состав по п. 1, отличающийся тем, что вещество растительного происхождения получено из каннабиса.

37. Пероральный состав по п. 1, отличающийся тем, что вещество растительного происхождения получено из *Cannabis sativa*, *Cannabis ruderalis* или *Cannabis indica*.

38. Пероральный состав по п. 1, содержащий экстракт каннабиса.

39. Пероральный состав по п. 1, содержащий каннабиноиды.

40. Пероральный состав по п. 1, содержащий Δ^9 -тетрагидроканнабинол (THC) и каннабидиол (CBD), каннабигерол (CBG), каннабихромен (CBC), каннабинол (CBN), каннабинодиол (CBDL), каннабициклол (CBL), каннабиварин (CBV), тетрагидроканнабиварин (THCV), каннабидиварин (CBDV), каннабихромеварин (CBCV), каннабигероварин (CBGV), монометилвый эфир каннабигерола (CBGM), каннабинероловую кислоту, каннабидиоловую кислоту (CBDA), каннабинолпропилвариант (CBNV), каннабитриол (CBO), тетрагидроканнабиноловую кислоту (THCA), тетрагидроканнабивариновую кислоту (THCVA) и/или смеси вышеуказанных.

41. Пероральный состав по п. 1, содержащий куркумин, гиперин, ресвератрол, капсаицин, резерпин, винбластин, гесперидин, нарингин, рутин, кверцитрин, катехин эвгенол, лимонен, линалоол или никотин.

42. Пероральный состав по п. 1, отличающийся тем, что один или большее количество синтетических каннабиноидов включают в себя THC, CBD, CBG, CBC, CBN, CBDL, CBL, CBV, THCV, CBDV, CBCV, CBGV, CBGM, каннабинероловую кислоту, CBDA, CBNV, CBO, THCA, THCVA или смеси вышеуказанных.

43. Пероральный состав по п. 1, отличающийся тем, что один или большее количество синтетических каннабиноидов включают в себя производное и/или аналог синтетического каннабиноида по п. 42 или смесь вышеуказанных.

44. Пероральный состав по п. 1, отличающийся тем, что один или большее количество синтетических каннабиноидов включают в себя 3-карбамоил-2-пиридон или его производные и/или аналоги; производные пиримидина и/или аналоги; каренадиол или его производные и/или аналоги; каннабиноидные карбоновые кислоты или их производные и/или аналоги; пиридо[3,2-Е][1,2,4]триазол[4,3-С]пиримидин или его производные и/или аналоги; тетрагидро-пирозол[3,4-С]пиримидин или его производные и/или аналоги; каннабиноид бицикло[3,1,1]гептан-2-он или его производные и/или аналоги; резорцин или его производные и/или аналоги; соединения дексанбинола или их производные и/или аналоги; каннабимиметические липид-амидные соединения или их производные и/или аналоги; набилон или его производные и/или аналоги; раскрытые соединения 2-оксохинолона или их производные и/или аналоги; или 3,4-диарил-4,5-

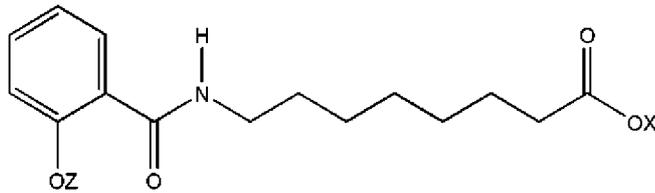
дигидро-(h)-пиразол-1-карбоксамид или его производные и/или аналоги.

45. Пероральный состав по п. 1, содержащий флавоноидные соединения, терпены или терпеноиды.

46. Пероральный состав по п. 1, отличающийся тем, что N-ацилированная жирная аминокислота включает в себя одно или большее количество соединений I-XXXV (Фиг. 5) или соединений а-г (Фиг. 6).

47. Пероральный состав по п. 1, отличающийся тем, что N-ацилированная жирная аминокислота включает в себя моносодий-N-салицилоил-8-аминокаприлат, динатрий-N-салицилоил-8-аминокаприлат и N-(салицилоил)-8-аминокаприловую кислоту.

48. Пероральный состав по п. 1, 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.

49. Пероральный состав по п. 48, отличающийся тем, что указанный одновалентный катион включает в себя натрий или калий.

50. Пероральный состав по п. 48, отличающийся тем, что указанный катион металла включает в себя кальций или магний.

51. Пероральный состав по п. 48, отличающийся тем, что указанный органический катион включает в себя аммоний или тетраметиламмоний.

52. Пероральный состав по п. 48, отличающийся тем, что X представляет собой H.

53. Пероральный состав по п. 48, отличающийся тем, что X представляет собой одновалентный катион, включающий в себя натрий или калий.

54. Пероральный состав по п. 48, отличающийся тем, что X представляет собой катион двухвалентного металла, включающий в себя кальций или магний.

55. Пероральный состав по п. 48, отличающийся тем, что X представляет собой органический катион, включающий в себя аммоний или тетраметиламмоний.

56. Пероральный состав по п. 48, отличающийся тем, что Z представляет собой H.

57. Пероральный состав по п. 48, отличающийся тем, что Z представляет собой одновалентный катион, включающий в себя натрий или калий.

58. Пероральный состав по п. 48, отличающийся тем, что Z представляет собой двухвалентный катион, включающий в себя кальций или магний.

59. Пероральный состав по п. 48, отличающийся тем, что X представляет собой H и Z представляет собой H.

60. Пероральный состав по п. 48, отличающийся тем, что X представляет собой H, а Z представляет собой натрий.

61. Пероральный состав по п. 48, отличающийся тем, что X представляет собой натрий и Z представляет собой натрий.

62. Пероральный состав по п. 1, отличающийся тем, что N-ацилированная жирная аминокислота обеспечивает преимущество при введении.

63. Пероральный состав по п. 62, отличающийся тем, что преимущество при введении представляет собой зависимое от дозы преимущество при введении.

64. Пероральный состав по п. 63, отличающийся тем, что зависимое от дозы преимущество при введении соблюдается при дозе, составляющей 100-200 мг.

65. Пероральный состав по п. 62, отличающийся 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 до максимальных концентраций измеренного количества компонента вещества растительного происхождения, повышенную индивидуальную терапевтическую эффективность, повышенную объективную терапевтическую эффективность, улучшенный вкус и улучшенное вкусовое впечатление по сравнению с контрольным пероральным составом, не содержащим N-ацилированную жирную аминокислоту.

66. Пероральный состав по п. 1, отличающийся тем, что указанный пероральный состав представляет собой лекарственный пероральный состав.

67. Пероральный состав по п. 1, отличающийся тем, что указанный пероральный состав представляет собой биологически активную добавку.

68. Пероральный состав по п. 1, содержащий поверхностно-активное вещество, детергент, азон, пирролидон, гликоль или соль желчной кислоты.

69. Пероральный состав по п. 1, содержащий терапевтически эффективное количество вещества растительного происхождения.

70. Пероральный состав по п. 69, отличающийся 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.

71. Пероральный состав по п. 1, содержащий витамины или минералы.

72. Пероральный состав по п. 1, содержащий витамины и минералы.

73. Пероральный состав по п. 71, отличающийся 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.

74. Пероральный состав по п. 71, отличающийся тем, что минералы выбраны из одного или большего количества из: кальция, хрома, йода, железа, магния, селена или цинка.

75. Пероральный состав по п. 1, отличающийся тем, что указанный пероральный состав является глотаемым или жевательным.

76. Пероральный состав по п. 1, отличающийся тем, что указанный пероральный состав представляет собой жидкость или твердое вещество.

77. Пероральный состав по п. 1, отличающийся тем, что указанный пероральный состав представляет собой раствор, суспензию или спрей.

78. Пероральный состав по п. 1, отличающийся тем, что указанный пероральный состав представляет собой таблетку, капсулу или саше.

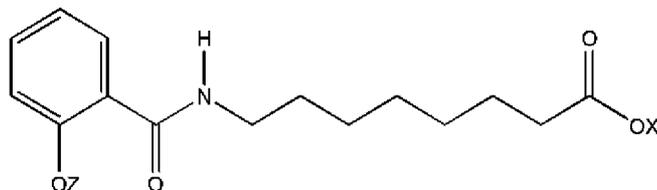
79. Пероральный состав по п. 1, отличающийся тем, что указанный пероральный состав является ароматизированным.

80. Способ получения перорального состава каннабиса, имеющего более быстрое

начало действия, включающий в себя добавление усилителя всасывания в пероральный состав каннабиса и при этом пероральный состав каннабиса имеет более быстрое начало действия, чем пероральный состав каннабиса, не содержащий усилителя всасывания.

81. Способ по п. 80, отличающийся тем, что усилитель всасывания представляет собой N-ацилированную жирную аминокислоту или ее соль.

82. Способ по п. 81, 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.

83. Способ по п. 81, отличающийся тем, что N-ацилированная жирная аминокислота выбрана из мононатрий-N-салицилоил-8-аминокаприлата, динатрий-N-салицилоил-8-аминокаприлата и N-(салицилоил)-8-аминокаприловой кислоты.

84. Способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, включающий в себя введение терапевтически эффективного количества перорального состава по п. 1 субъекту, таким образом, проводя лечение субъекта, нуждающегося в этом.

85. Способ по п. 84, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество обеспечивает эффективное количество, профилактическое лечение и/или терапевтическое лечение.

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

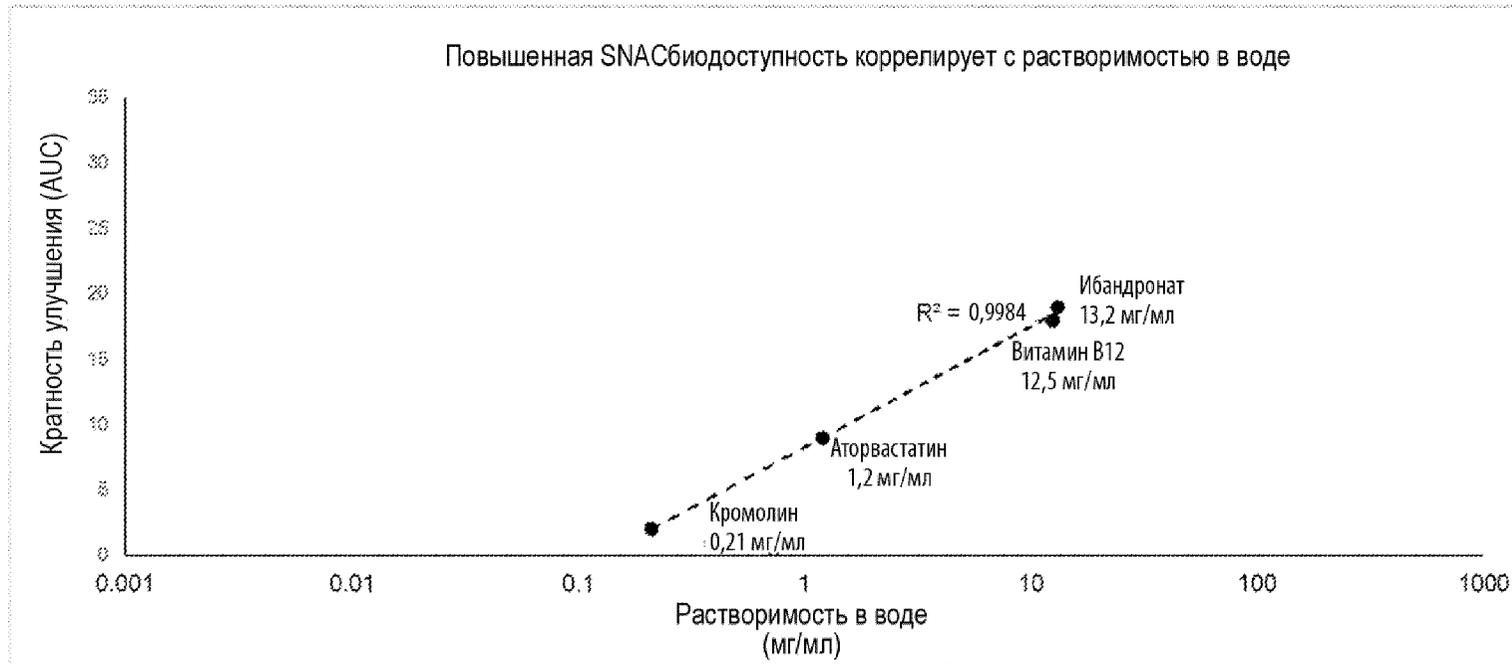
включающий в себя доставку терапевтически эффективного количества перорального состава по п. 1 субъекту, уменьшая или устраняя, таким образом, один или большее количество симптомов заболевания или расстройства и

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.

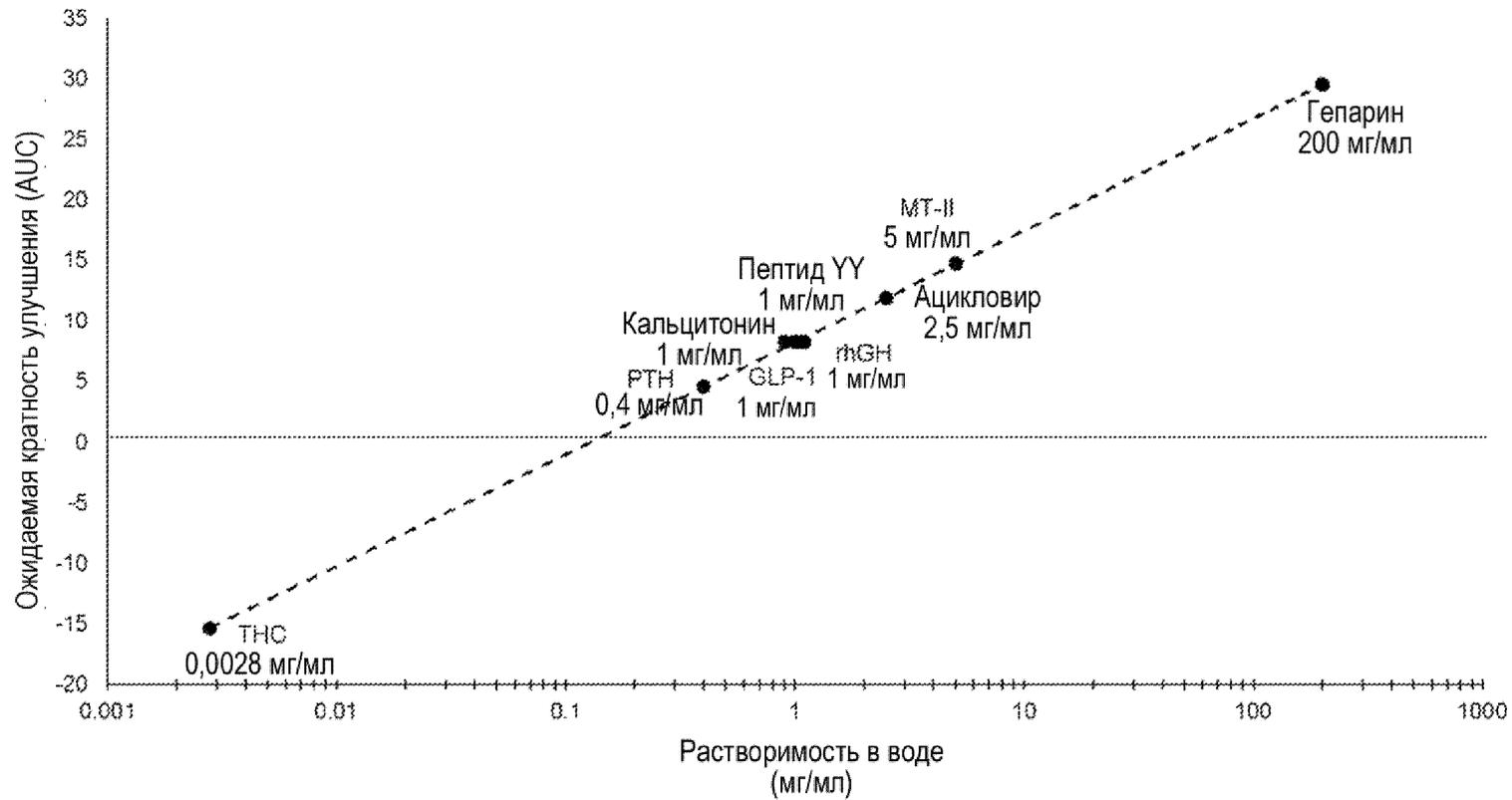
По доверенности

Фиг. 1А

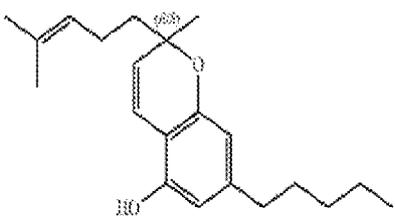
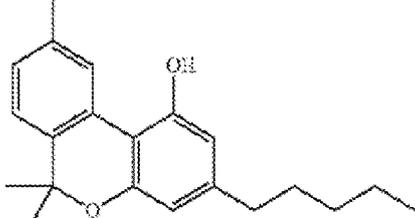
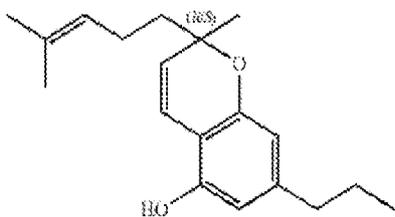
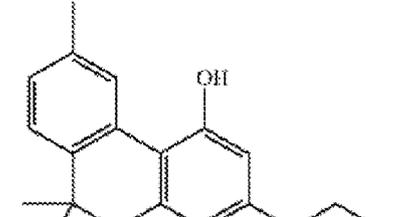
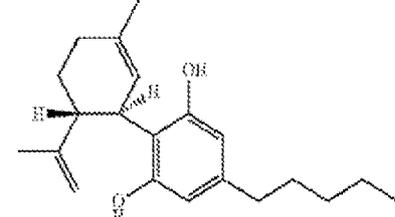
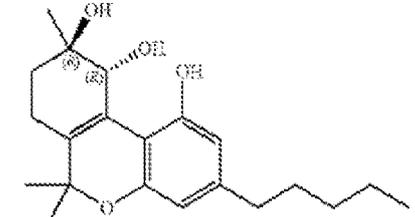
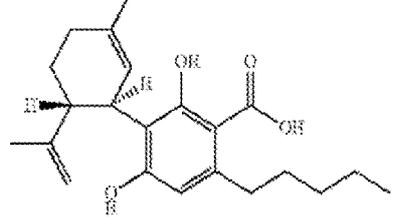
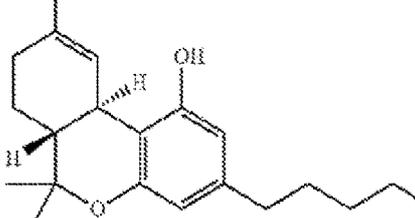


Фиг. 1В

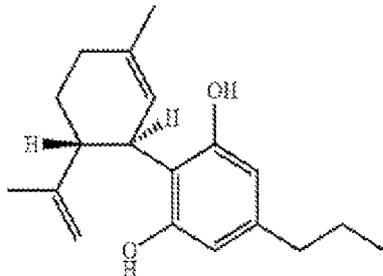
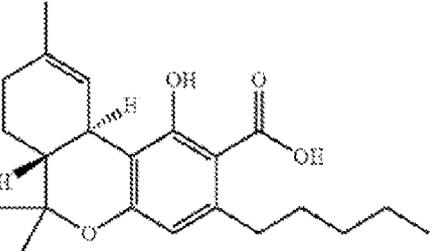
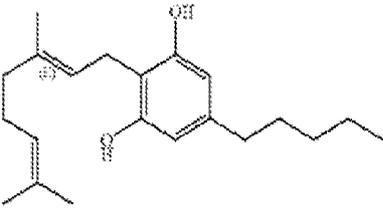
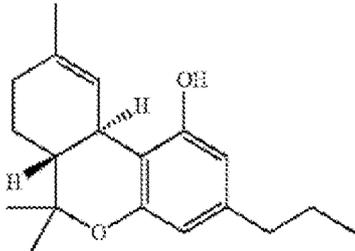
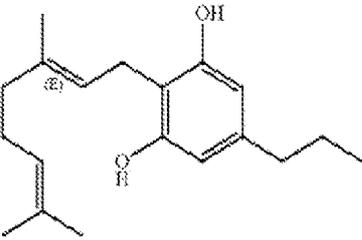
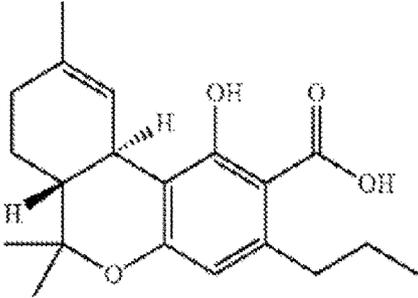
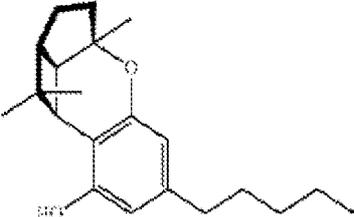
Ожидаемое влияние SNAC на биодоступность



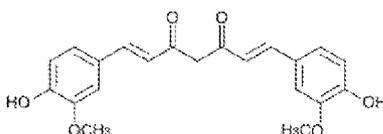
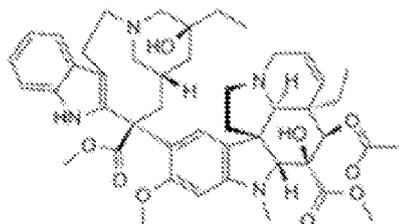
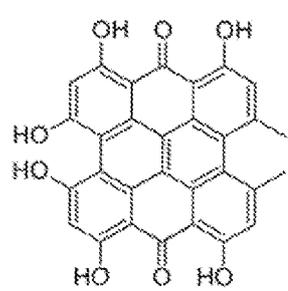
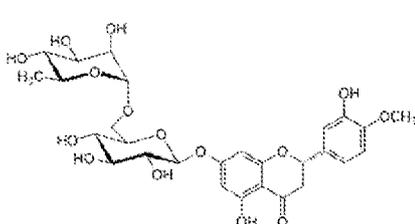
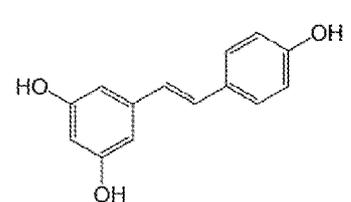
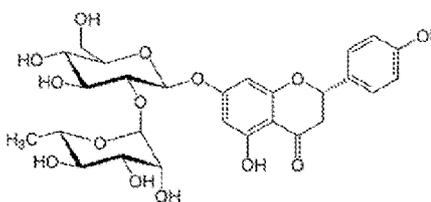
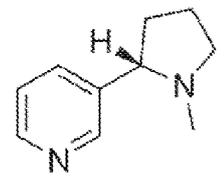
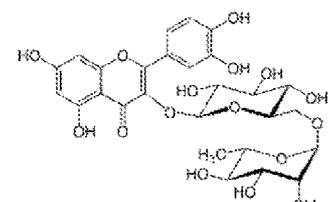
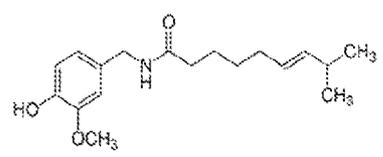
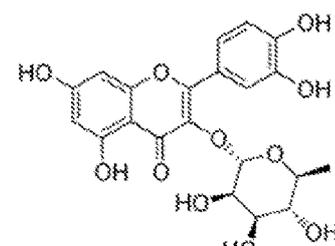
Фиг. 2

Название	Структурная формула	Название	Структурная формула
CBC		CBN	
CBCV		CBNV	
CBD		CBO	
CBDA		THC	

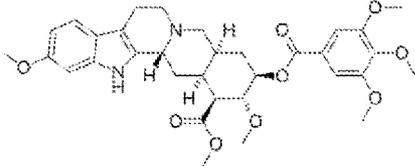
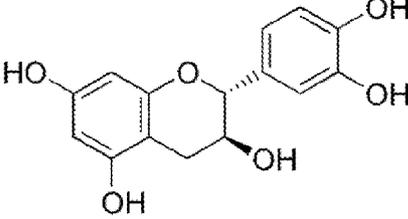
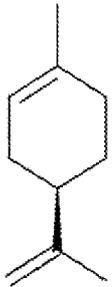
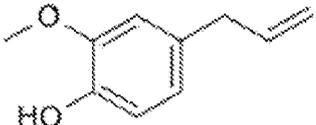
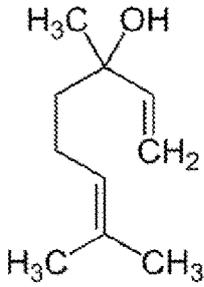
Фиг. 2(продолж.)

CBDV		THCA	
CBG		THCV	
CBGV		THCV A	
CBL			

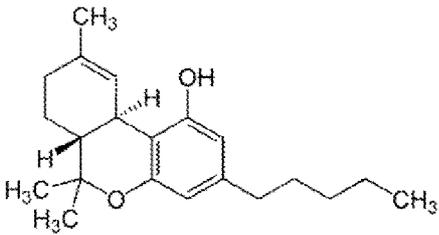
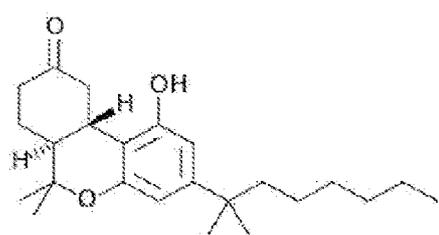
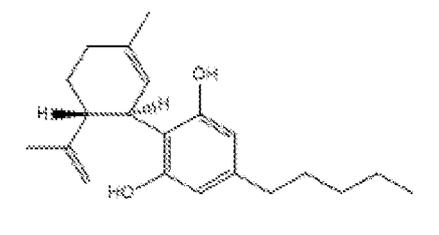
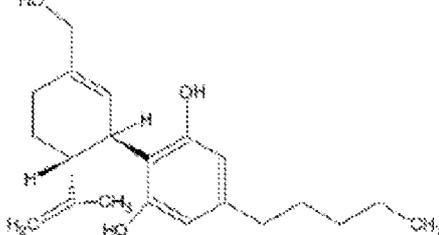
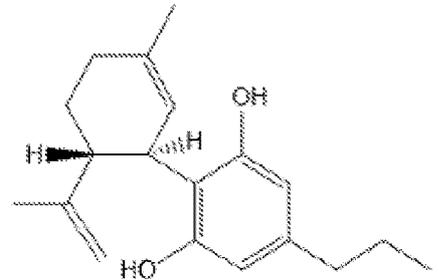
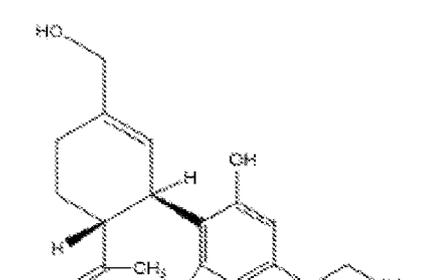
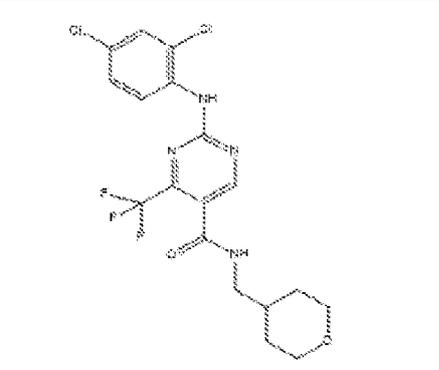
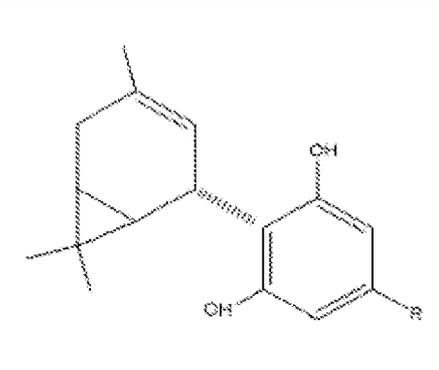
Фиг. 3

Название	Структурная формула		
Куркумин		Винбластин	
Гиперин		Гесперидин	
Ресвератрол		Нарингин	
Никотин		Рутин	
Капсаицин		Кверцетрин	

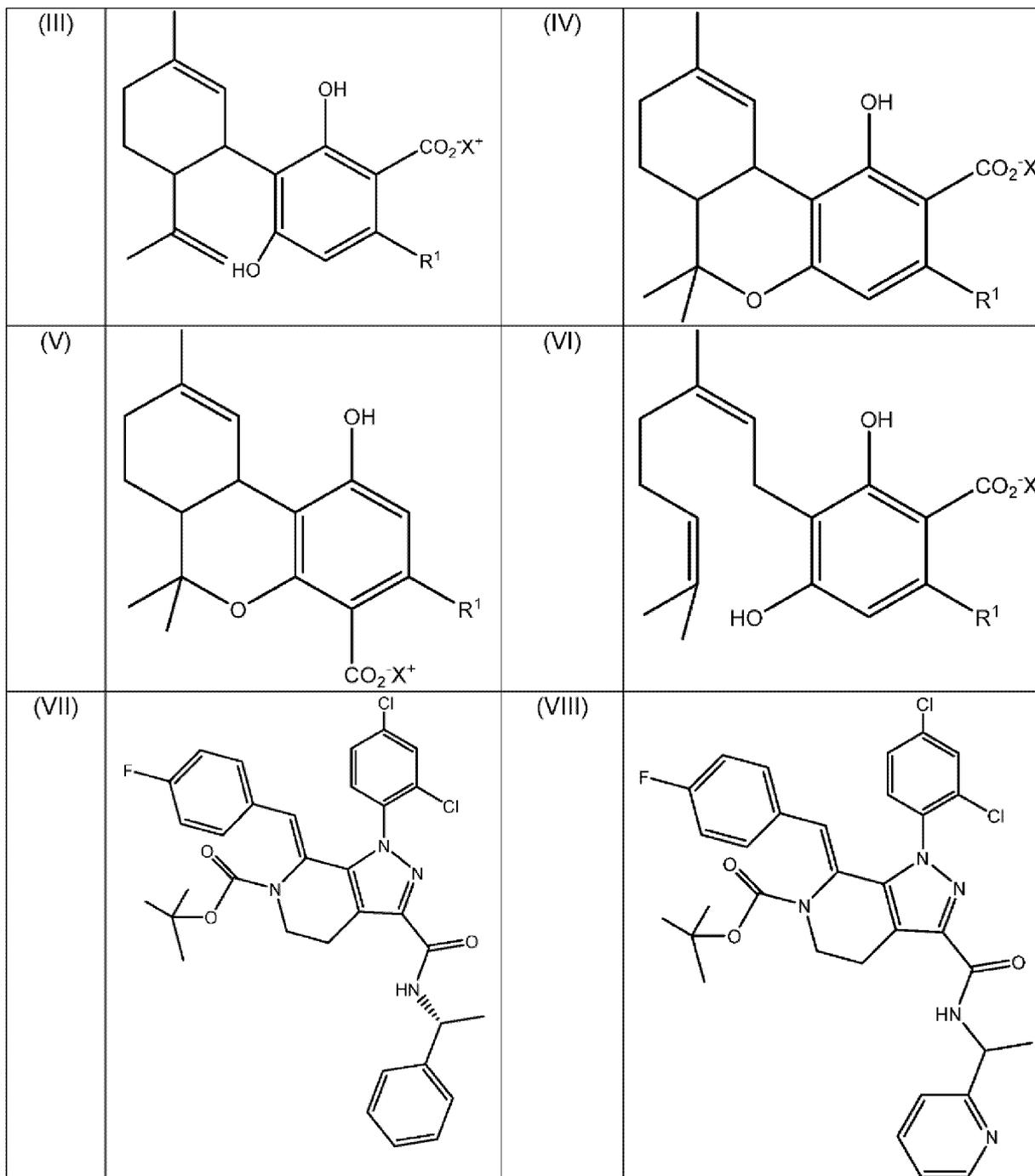
Фиг. 3(продолж.)

Название	Структурная формула	Название	Структурная формула
Резерпин			
Катехин		Лимонен	
Эвгенол		Линалоол	

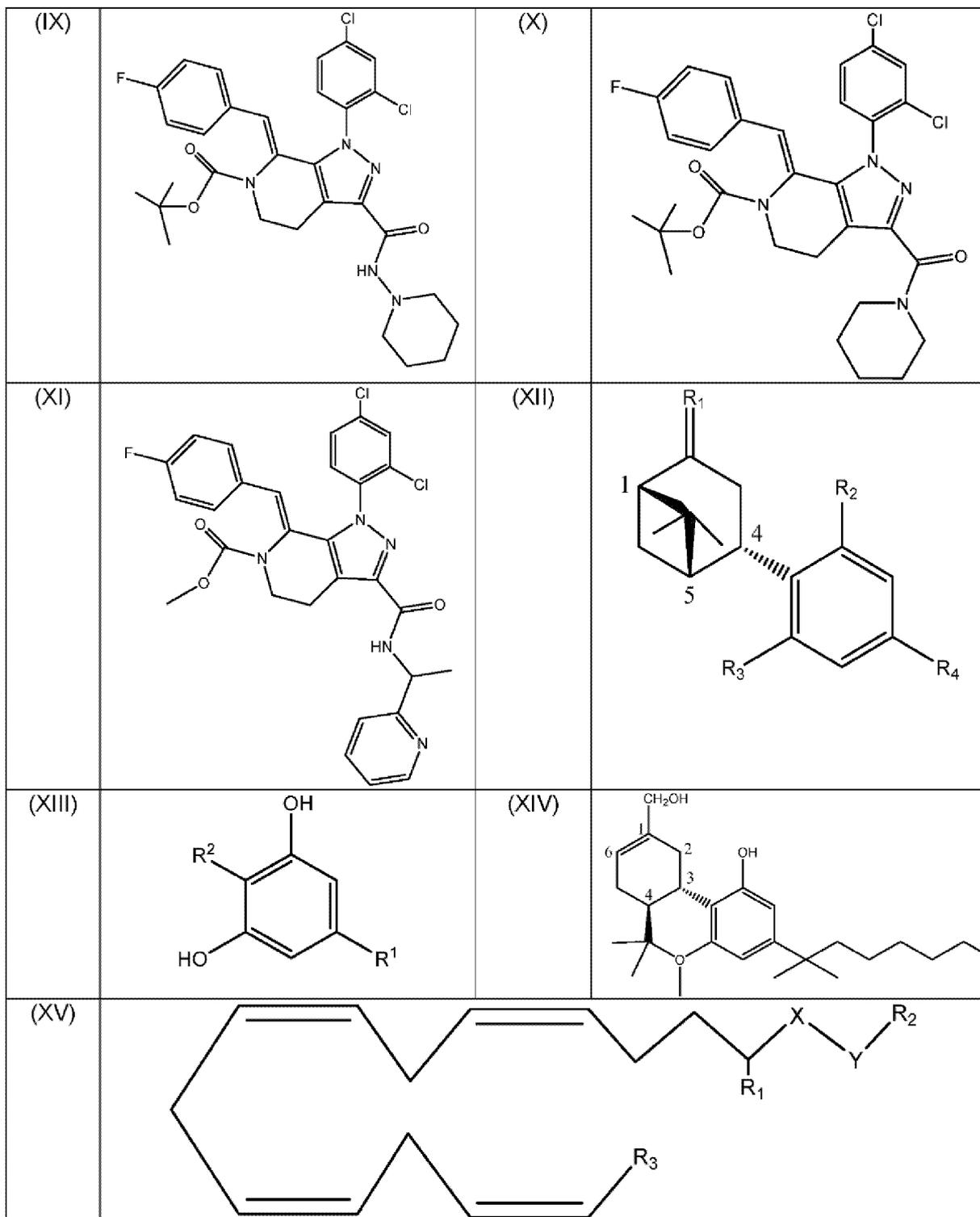
Фиг. 4

Название/ Состав №	Структурная формула	Название/ Состав №	Структурная формула
THC		Набилон	
CBD		7-OH-CBD	
CBDV		7-OH-CBDV	
(I)		(II)	

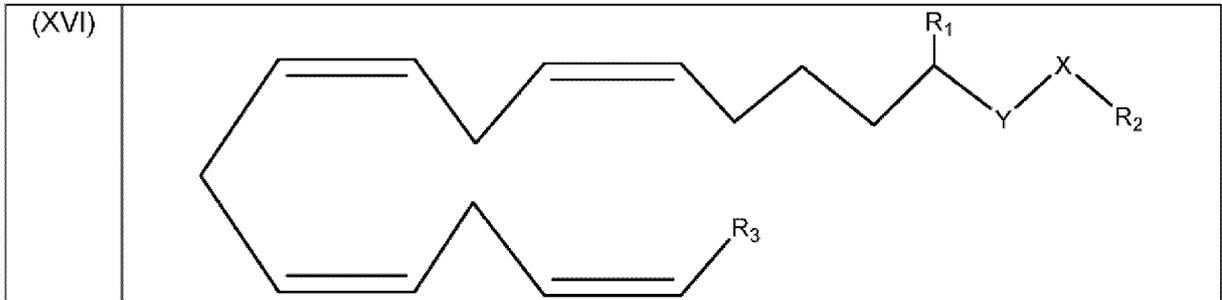
Фиг. 4 (продолж.)



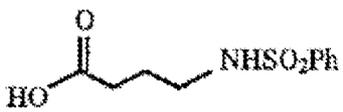
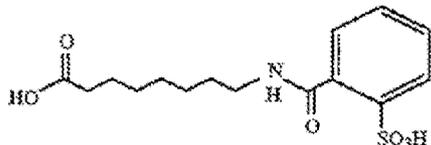
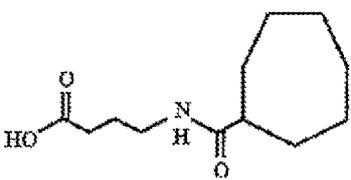
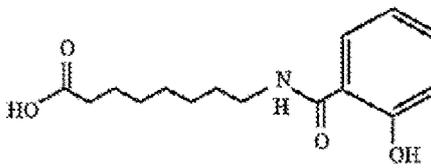
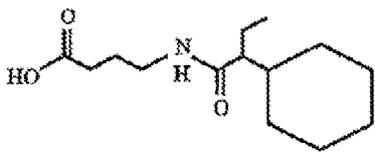
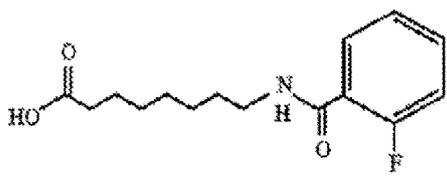
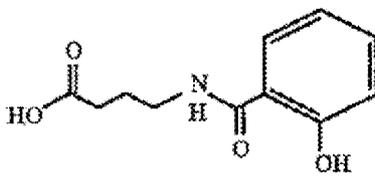
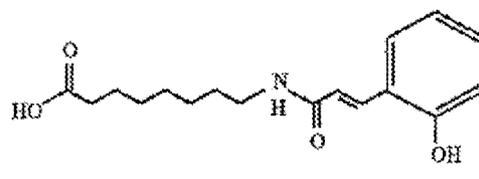
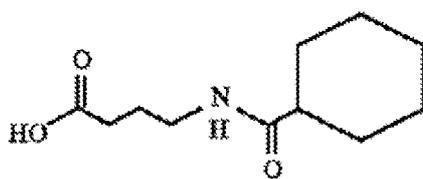
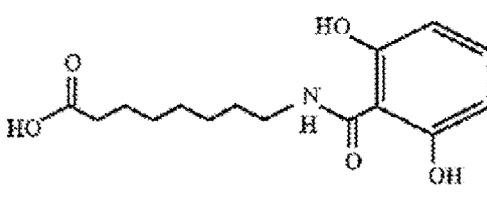
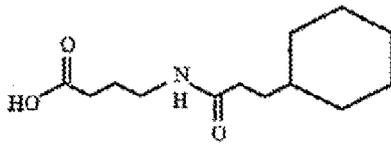
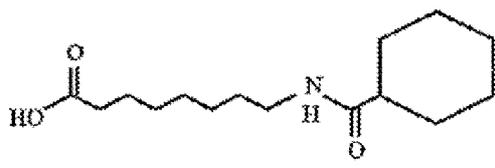
Фиг. 4 (продолж.)



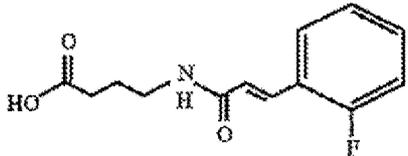
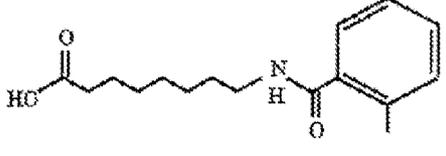
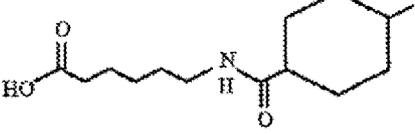
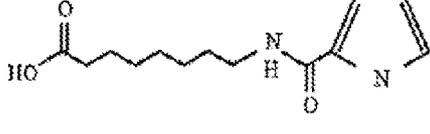
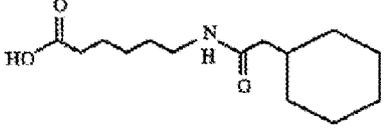
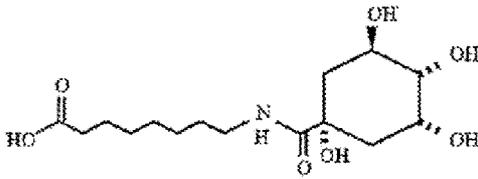
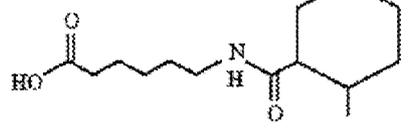
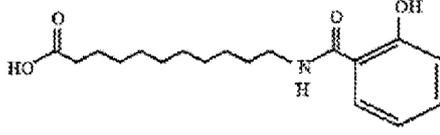
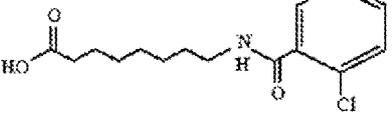
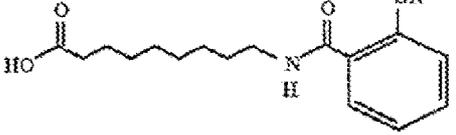
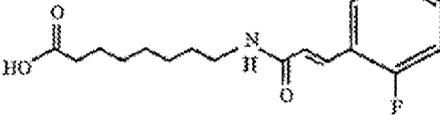
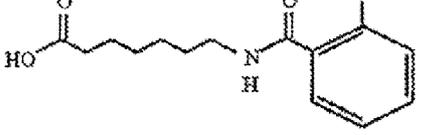
Фиг. 4 (продолж.)



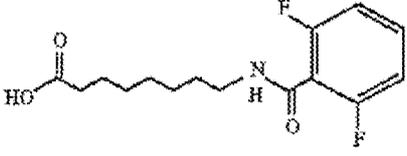
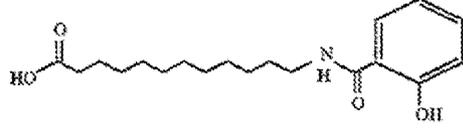
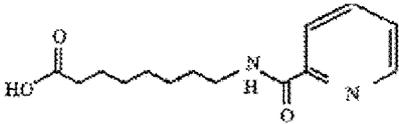
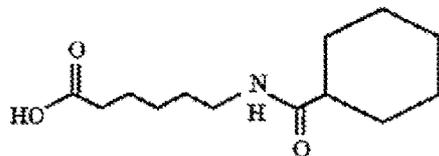
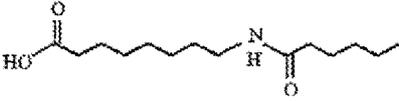
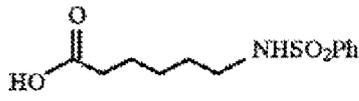
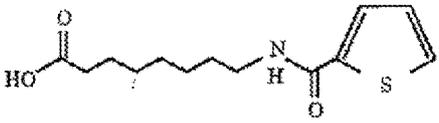
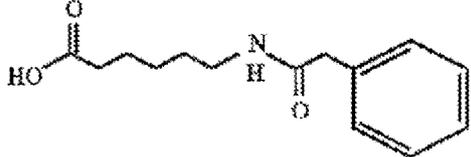
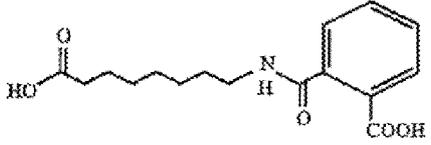
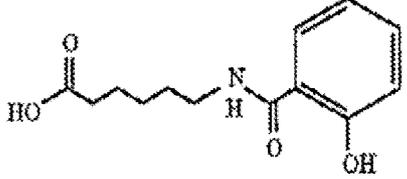
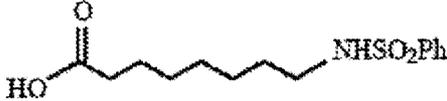
Фиг. 5

#	Структурная формула	#	Структурная формула
I		XVIII	
II		XIX	
III		XX	
IV		XXI	
V		XXII	
VI		XXIII	

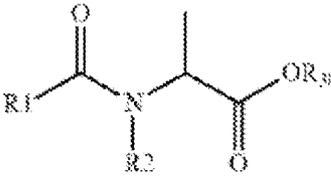
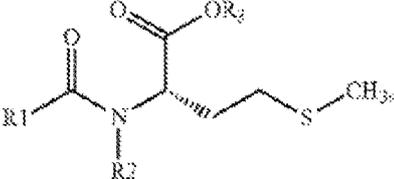
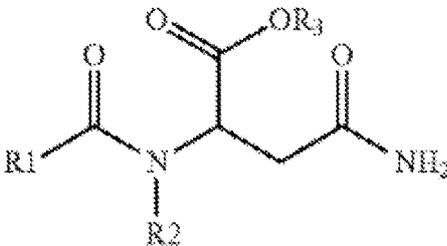
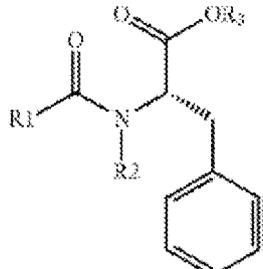
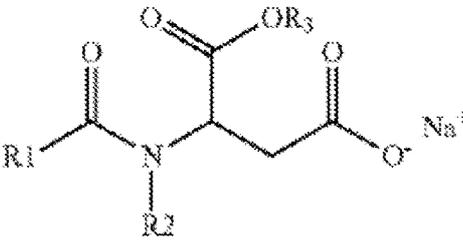
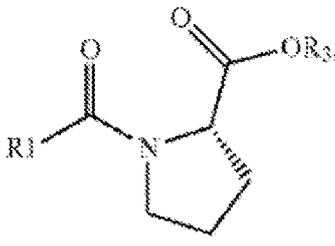
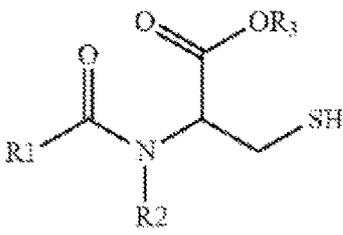
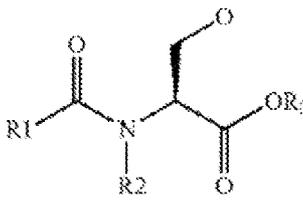
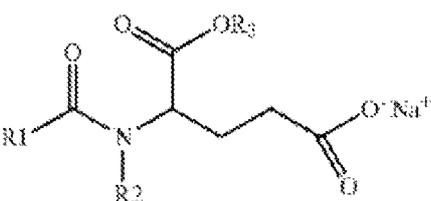
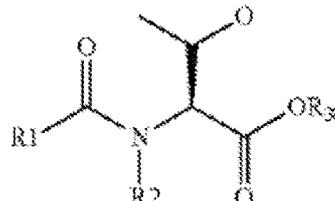
Фиг. 5 (продолж.)

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

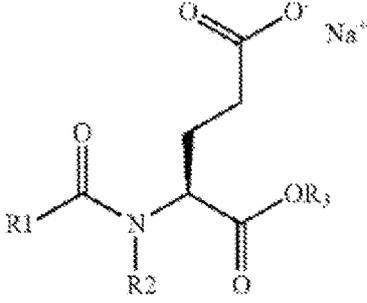
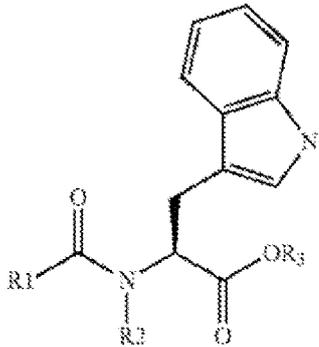
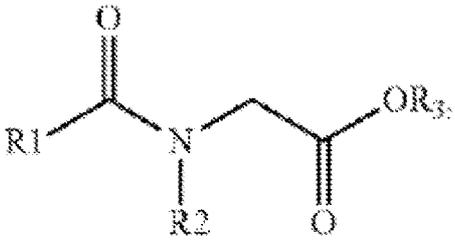
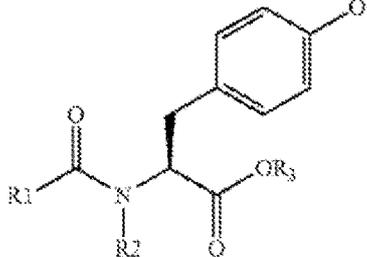
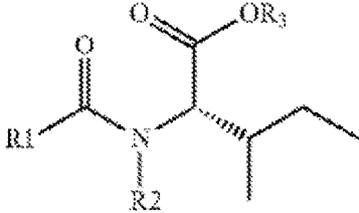
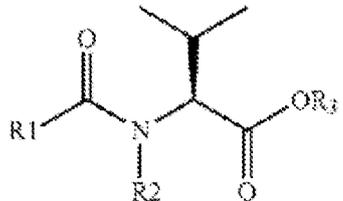
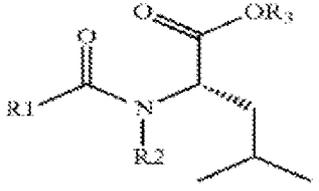
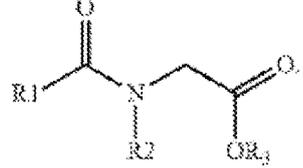
Фиг. 5 (продолж.)

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

Фиг. 6

#	Структурная формула	#	Структурная формула
a		j	
b		k	
c		l	
d		m	
e		n	

Фиг. 6 (продолж.)

f		o	
g		p	
h		q	
i		r	

Фиг. 7А



Фиг. 7В



Фиг. 8А



Фиг. 8В



Фиг. 8С

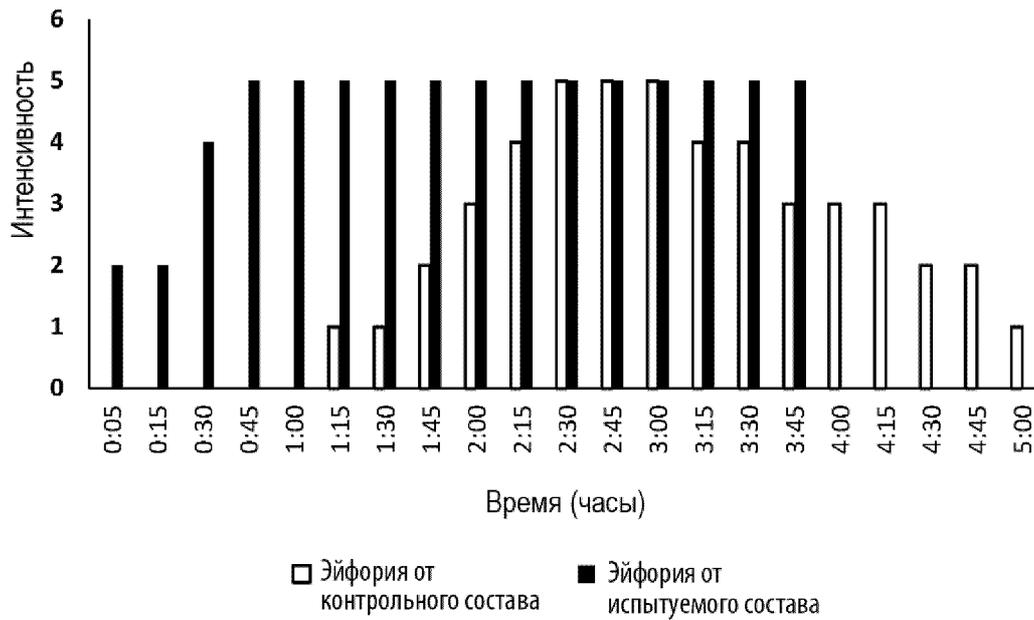


Фиг. 8D



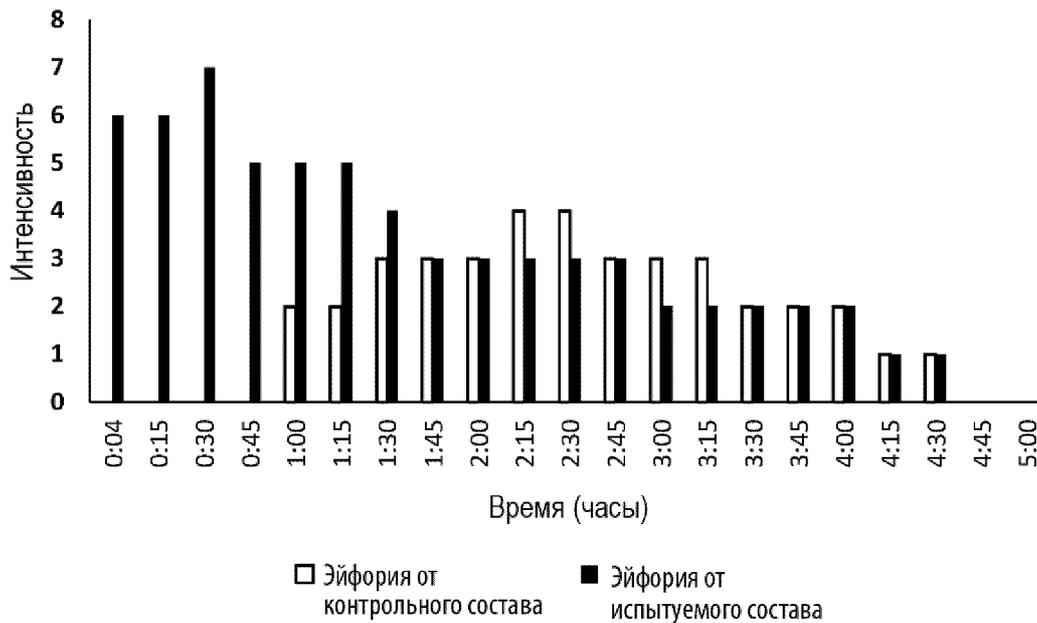
Фиг. 8Е

Пилотное исследование пероральной настойки (KD)



Фиг. 8F

Пилотное исследование пероральной настойки (GW)

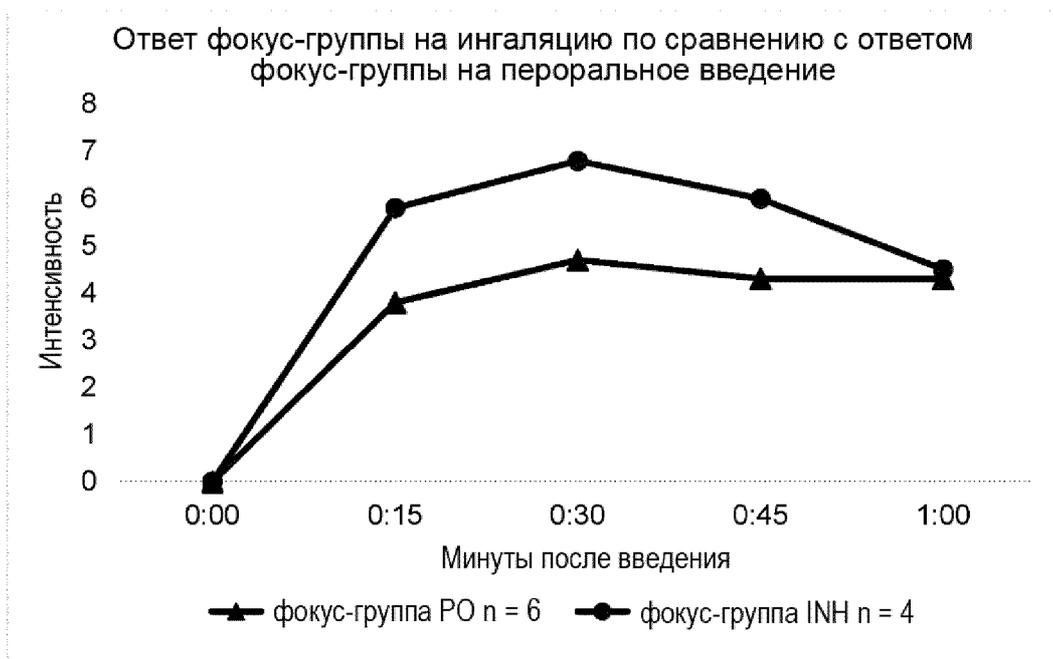
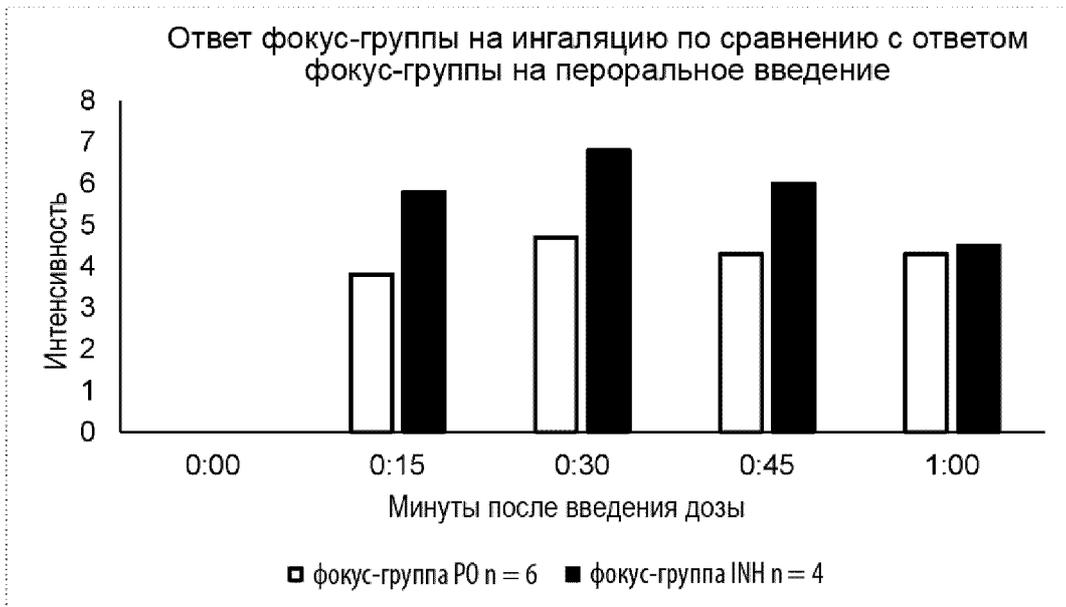


Фиг. 9



20/24

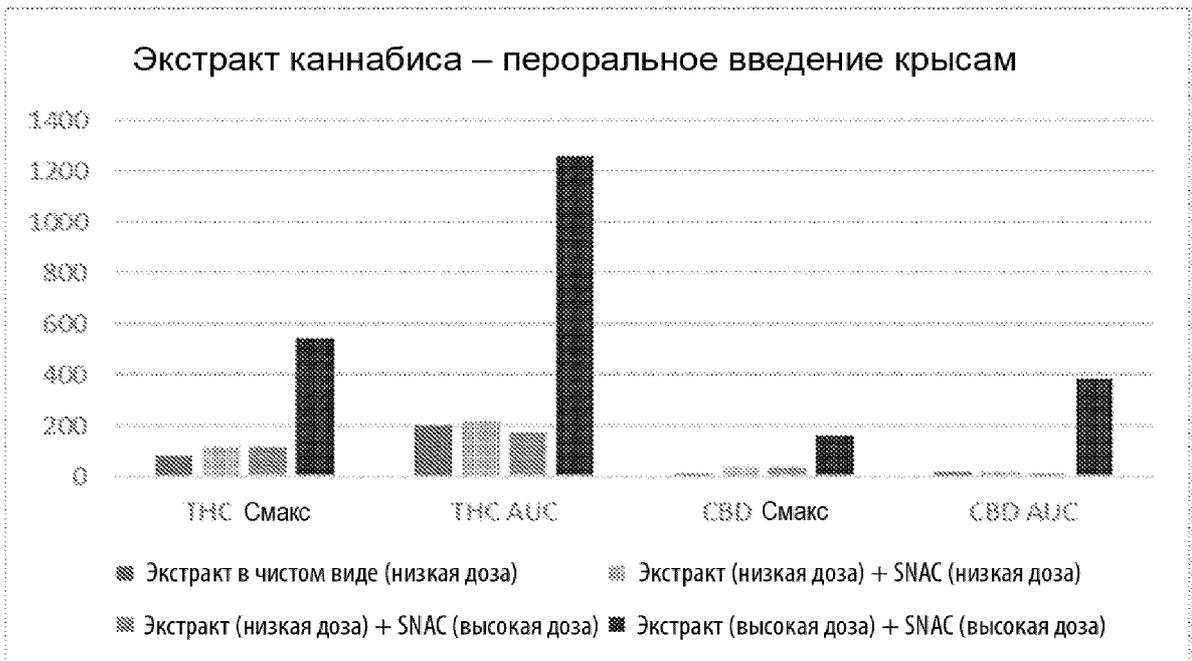
Фиг. 10



Фиг. 11

Доза THC/CBD (мг/кг)	Доза SNAC (мг/кг)	THC				CBD			
		$T_{\text{макс}}$ (ч)	$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)	$AUC_{0-T_{\text{последнего}}}$ (ч*нг/мл)	По сравнению с каннабисом в чистом виде $C_{\text{макс}}$ (AUC)	$T_{\text{макс}}$ (ч)	$C_{\text{макс}}$ (нг/мл)	$AUC_{0-T_{\text{последнего}}}$ (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. 12



Фиг. 13

