(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202191570 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.12.23

(22) Дата подачи заявки
2019.12.09

(51) Int. Cl. *A61K 9/14* (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/28 (2006.01)
A61K 47/44 (2017.01)
C07C 39/23 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ДОСТАВКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ И ПОЛУЧЕНИЯ

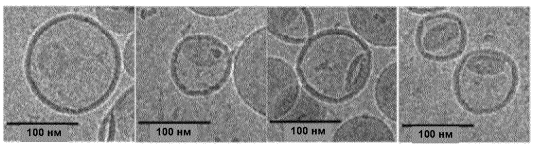
(31) **62/778,132; 62/846,474; 62/857,567; 62/889,824; 62/916,754**
(32) **2018.12.11; 2019.05.10; 2019.06.05; 2019.08.21; 2019.10.17**
(33) **US**
(86) **PCT/US2019/065288**
(87) **WO 2020/123407 2020.06.18**

(71) Заявитель:
ДИСРАПШН ЛАБС ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Слоат Брайан Р., Сэндовал Майкл А., Вест Тайлер Б. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Некоторые варианты реализации относятся к композициям на основе наночастиц и их использованию в способах для доставки КБД пациентам. В некоторых вариантах реализации композиции являются стабильными в течение продолжительного периода времени и обеспечивают лучшую биодоступность.



202191570 A1

202191570 A1

КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ДОСТАВКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ И ПОЛУЧЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/916754, поданной 17 октября 2019 г., предварительной заявки США № 62/889824, поданной 21 августа 2019 г., предварительной заявки США № 62/857567, поданной 5 июня 2019, предварительной заявки США № 62/846474, поданной 10 мая 2019 г. и предварительной заявки США № 62/778132, поданной 11 декабря 2018 г., раскрытие каждой из которых в настоящем документе полностью включено посредством ссылки. Все заявки, для которых притязание на приоритет указано в информационном листке заявки, поданные вместе с настоящей заявкой, также полностью включены в настоящий документ посредством ссылки в соответствии с 37 CFR 1.57.

Область техники

[0002] Настоящее изобретение в целом относится к липидным композициям на основе наночастиц (например, липосомальным композициям, твердым липидным частицам, эмульсиям типа масло-в-воде и т. д.) и их применению в способах для доставки гидрофобных терапевтических средств (например, витаминов, питательных веществ, экстрактов растений, нутрицевтиков, фармацевтических препаратов или других полезных агентов, необходимых для доставки) пациентам. В некоторых вариантах реализации липидные композиции содержат каннабидиол (КБД) в качестве терапевтического средства. В некоторых вариантах реализации композиции являются стабильными в течение продолжительного периода времени (например, при комнатной температуре).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Описание уровня техники

[0003] КБД представляет собой фитоканнабиноид, используемый для лечения различных заболеваний. Например, КБД можно использовать для облегчения боли (например, вызванной рассеянным склерозом), лечения

эпилепсии и лечения некоторых неврологических расстройств. КБД можно вводить в организм несколькими способами, в том числе путем вдыхания дыма или пара каннабиса, путем нанесения аэрозольного спрея за щеку, а также через рот. КБД можно производить в виде масла (например, масляный экстракт конопли с преобладанием КБД), капсул, сушеного каннабиса или рецептурного жидкого раствора.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Некоторые варианты реализации, раскрытые в данном документе, относятся к композиции частиц и/или композиции частиц на основе липидов для доставки активного вещества. В некоторых вариантах реализации частица представляет собой липидную частицу. В некоторых вариантах реализации частица представляет собой наноразмерную частицу. В некоторых вариантах реализации частица представляет собой микроразмерную частицу. В некоторых вариантах реализации частица является липосомальной (например, является липосомой). В некоторых вариантах реализации частица включает одно или более веществ, выбранных из фосфолипидного компонента, нефосфолипидного липидного компонента (например, триглицеридный компонент со средней длиной цепи и/или триглицеридный компонент с длинной цепью), стеринового компонента и/или воды. В некоторых вариантах реализации частица дополнительно включает активный ингредиент (например, терапевтическое средство). В некоторых вариантах реализации активный ингредиент представляет собой фитоканнабиноид. В некоторых вариантах реализации фитоканнабиноид представляет собой КБД. В некоторых вариантах реализации липидные составляющие в частице позволяют ей солюбилизировать высокочистый КБД. В некоторых вариантах реализации КБД в частице имеет достаточную чистоту для образования кристаллического и/или твердого вещества (например, аморфного или кристаллического порошка). В некоторых вариантах реализации КБД не является маслообразным.

[0005] В некоторых вариантах реализации фитоканнабиноид в композиции частиц на основе липидов, как описано в настоящем документе, представляет собой единственный фитоканнабиноид (например, КБД). В некоторых вариантах реализации фитоканнабиноид (например, КБД) имеет чистоту, равную или превышающую примерно 95 % масс., 97 % масс., 98 % масс., 99 % масс., 100 %

масс., или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации фитоканнабиноид (например, КБД) в композиции частиц на основе липидов присутствует в количестве, равном или превышающем примерно 5 % масс., 8 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 20 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации фитоканнабиноид не содержит или по существу не содержит ТГК. В некоторых вариантах реализации содержание ТГК в фитоканнабиноиде (например, КБД) равно или меньше примерно 1 % масс. масс., 0,5 % масс., 0,25 % масс., 0,1 % масс., 0 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации ТГК, если он присутствует, находится ниже предела количественного определения (ПКО) (например, при анализе с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) со стандартными детекторами на основе УФ-детектора/ детектора видимого света, детектора с фотодиодной матрицей, рефрактометрического детектора, флуоресцентного детектора, нефелометрического детектора, детектора по проводимости и т.п.).

[0006] В некоторых вариантах реализации фосфолипидный компонент включает один или более из следующих компонентов: фосфатидную кислоту, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидилинозитолфосфат, фосфатидилинозитолбисфосфат и фосфатидилинозитолтрифосфат. В некоторых вариантах реализации фосфолипидный компонент включает фосфатидилхолин. В некоторых вариантах реализации фосфолипидный компонент представляет собой один фосфолипид. В некоторых вариантах реализации фосфолипидный компонент представляет собой фосфатидилхолин. В некоторых вариантах реализации фосфатидилхолин имеет высокую чистоту. В некоторых вариантах реализации фосфатидилхолин имеет чистоту, равную или превышающую примерно 97 % масс., 98% масс., 99% масс., 100% масс., или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации фосфатидилхолин присутствует в композиции частиц на основе липидов в количестве, равном или превышающем примерно 10 % масс., 20 % масс.,

30 % масс., 35 % масс., 40 % масс., 45 % масс., 50 % масс., или оно находится в диапазоне, включающем и/или охватывающем вышеуказанные значения.

[0007] В некоторых вариантах реализации липидный компонент включает триглицерид. В некоторых вариантах реализации липидный компонент включает триглицерид со средней длиной цепи (МСТ). В некоторых вариантах реализации триглицерид со средней длиной цепи включает жирную кислоту, выбранную из одной или более следующих кислот: каприоновой кислоты, октановой кислоты, каприновой кислоты, каприловой кислоты и/или лауриновой кислоты. В некоторых вариантах реализации триглицерид со средней длиной цепи включает жирную кислоту с длиной цепи от 6 до 12 атомов углерода (например, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов углерода). В некоторых вариантах реализации липидный компонент включает триглицерид с длинной цепью. В некоторых вариантах реализации триглицерид с длинной цепью включает жирную кислоту с длиной цепи более 12 атомов углерода (например, с длиной цепи равной или превышающей 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода, или она находится в диапазоне, включающем и/или охватывающем вышеуказанные значения). В некоторых вариантах реализации липидный компонент представляет собой один липид. В некоторых вариантах реализации липидный компонент представляет собой МСТ. В некоторых вариантах реализации МСТ является очень чистым. В некоторых вариантах реализации МСТ имеет чистоту, равную или превышающую примерно 90 % масс., 95 % масс., 97 % масс., 98 % масс., 99 % масс., 100 % масс., или она находится в диапазонах, включающих или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации МСТ (или LCT) присутствует в композиции частиц на основе липидов в количестве, равном или превышающем примерно 10 % масс., 20 % масс., 30 % масс., 35 % масс., 40 % масс., 45 % масс., 50 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих или охватывающих вышеуказанные значения.

[0008] В некоторых вариантах реализации стероидный компонент включает холестерин. В некоторых вариантах реализации стероидный компонент представляет собой один стерин. В некоторых вариантах реализации стероидным компонентом является холестерин. В некоторых вариантах реализации холестерин (или другой стерин) имеет высокую чистоту. В некоторых вариантах реализации холестерин (или другой стерин) имеет чистоту, равную или превышающую

примерно 97 % масс., 98 % масс., 99 % масс., 100 % масс., или она находится в диапазонах, включающих или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации холестерин (или другой стерин) присутствует в композиции частиц на основе липидов в количестве, равном или превышающем примерно 1 % масс., 2 % масс., 4 % масс., 5 % масс., 8 % масс., или оно находится в диапазоне, включающем или охватывающем вышеуказанные значения.

[0009] В некоторых вариантах реализации композиция частиц на основе липидов является водной, тогда как в других вариантах реализации композиция может быть представлена в виде сухого или по существу сухого твердого вещества (например, с содержанием воды, меньшим или равным 20 % масс., 15 % масс., 10 % масс., 5 % масс., 2 % масс., 1 % масс., 0,5 % масс., или с содержанием воды, находящимся в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения). В некоторых вариантах реализации, когда композиция частиц на основе липидов является водной, содержание воды может составлять примерно или быть меньше 70 % масс., 75 % масс., 77 % масс., 80 % масс., 85 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации фитоканнабиноид (например, КБД) присутствует в водной композиции в количестве, равном или превышающем примерно 1 % масс., 2 % масс., 5 % масс., 8 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 20 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации фосфатидилхолин присутствует в водной композиции в количестве, равном или превышающем примерно 5 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 20 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации МСТ присутствует в водной композиции в количестве, равном или превышающем примерно 5 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 20 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации холестерин присутствует в водной композиции в количестве, равном или превышающем примерно 0,5 % масс., 1,0 % масс., 2,0 % масс., 3,0 % масс., 5,0 % масс., или оно находится диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0010] В некоторых вариантах реализации, как раскрыто в других частях данного документа, частица включает КБД, фосфатидилхолин, холестерин, липидный компонент, отличный от фосфолипида (например, одно или более веществ, выбранных из триглицерида со средней длиной цепи, триглицерида с длинной цепью и/или конопляного масла), и/или воду. В некоторых вариантах реализации КБД присутствует в количестве, меньшем или равном примерно 25 мг/мл. В некоторых вариантах реализации фосфатидилхолин присутствует в количестве, меньшем или равном примерно 100 мг/мл. В некоторых вариантах реализации холестерин присутствует в количестве, меньшем или равном примерно 25 мг/мл. В некоторых вариантах реализации триглицерид со средней длиной цепи присутствует в количестве, меньшем или равном примерно 100 мг/мл.

[0011] В некоторых вариантах реализации композиция частиц на основе липидов дополнительно включает консервант. В некоторых вариантах реализации консервант включает один или более веществ, выбранных из яблочной кислоты, лимонной кислоты, сорбата калия, бензоата натрия и витамина Е. В некоторых вариантах реализации яблочная кислота присутствует в количестве, меньшем или равном примерно 0,85 мг/мл. В некоторых вариантах реализации лимонная кислота присутствует в количестве, меньшем или равном примерно 0,85 мг/мл. В некоторых вариантах реализации сорбат калия присутствует в количестве, меньшем или равном примерно 1 мг/мл. В некоторых вариантах реализации бензоат натрия присутствует в количестве, меньшем или равном примерно 1 мг/мл. В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно включает ароматизатор.

[0012] Некоторые варианты реализации относятся к композиции частиц на основе липидов, включающей: наночастицу, включающую: каннабидиол (КБД), который имеет достаточную чистоту, чтобы быть в твердом и/или порошкообразном состоянии до составления композиции наночастиц, содержание которого в данной композиции составляет от 1 % масс. до 10 % масс.; фосфатидилхолин, содержание которого в данной композиции составляет от 2,5 % до 15 % масс.; стерин, содержание которого в данной композиции составляет от 0,5 % до 5 % масс.; и триглицерид со средней длиной цепи, содержание которого в данной композиции составляет от 2,5 % масс. до 15 % масс. В некоторых вариантах реализации композиция включает воду в количестве от 60 % масс. до примерно 80 % масс. В некоторых вариантах реализации средний размер наночастиц находится в

диапазоне от примерно 75 нм до примерно 175 нм. В некоторых вариантах реализации при хранении в течение одного месяца средний размер наночастиц изменился менее чем примерно на 20 %.

[0013] В некоторых вариантах реализации композиция частиц на основе липидов находится в форме липосом и/или в форме наноэмульсии типа масло-в-воде. В некоторых вариантах реализации заметное количество наночастиц композиции не оседает и/или не отделяется от воды при стоянии в течение периода, составляющего по меньшей мере около 12 часов. В некоторых вариантах реализации композиция выполнена с возможностью концентрирования досуха с получением порошкообразной композиции наночастиц, причем порошок наночастиц может быть восстановлен для получения композиции наночастиц. В некоторых вариантах реализации Tmax для КБД в композиции составляет менее 4,5 часов. В некоторых вариантах реализации при хранении в течение одного месяца средний размер наночастиц изменился менее чем примерно на 20 %. В некоторых вариантах реализации полидисперсность наночастиц в композиции меньше или равна 0,15. В некоторых вариантах реализации при хранении в течение 90 дней при 25 °C и относительной влажности 60 % полидисперсность наночастиц изменилась не более чем на 0,1. В некоторых вариантах реализации срок хранения композиции составляет более 18 месяцев при 25 °C и относительной влажности 60 %. В некоторых вариантах реализации при хранении в течение 90 дней при 25 °C и относительной влажности 60 % D90 наночастиц изменился на 10 % или менее. В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация для композиции (Cmax) составляет 80 нг/мл после пероральной дозы 15 мг/кг.

[0014] Некоторые варианты реализации относятся к композиции частиц на основе липидов, включающей наночастицу, включающую каннабидиол (КБД), который имеет достаточную чистоту, чтобы быть в твердом и/или порошкообразном состоянии до составления композиции наночастиц, содержание которого в данной композиции составляет от 5 % масс. до 15 % масс.; фосфатидилхолин, содержание которого в данной композиции составляет от 35 % до 60 % масс.; стерин, содержание которого в данной композиции составляет от 2,5 % до 10 % масс.; и триглицерид со средней длиной цепи, содержание которого в данной композиции составляет от 35 % масс. до 50 % масс. В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно включает консервант. В некоторых вариантах

реализации консервант включает одно или более веществ, выбранных из яблочной кислоты, лимонной кислоты, сорбата калия, бензоата натрия и витамина Е. В некоторых вариантах реализации стерин представляет собой холестерин. В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно включает ароматизатор.

[0015] В некоторых вариантах реализации максимальная концентрация для композиции (Cmax) составляет 80 нг/мл после пероральной дозы 15 мг/кг. В некоторых вариантах реализации композиция частиц на основе липидов представлена в виде сухого порошка. В некоторых вариантах реализации порошок предназначен для восстановления в воде с получением водного раствора. В некоторых вариантах реализации при восстановлении средний размер наночастиц в водном растворе находится в диапазоне от примерно 75 нм до примерно 175 нм.

[0016] В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно включает консервант. В некоторых вариантах реализации консервант включает одно или более веществ, выбранных из яблочной кислоты, лимонной кислоты, сорбата калия, бензоата натрия и витамина Е. В некоторых вариантах реализации стерин представляет собой холестерин. В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно включает ароматизатор.

[0017] В некоторых вариантах реализации, как раскрыто в других частях данного документа, композиция частиц на основе липидов находится в форме и/или включает одно или более веществ, выбранных из липосом, наноэмульсии типа масло-в-воде (и/или эмульсии микрочастиц) и/или твердых липидных частиц. В некоторых вариантах реализации, когда частицы композиции суспендированы в воде, не происходит значительного их оседания и/или отделения (например, при визуальном осмотре) от воды при стоянии в течение периода времени по меньшей мере около 12 часов. В некоторых вариантах реализации, будучи суспендированными в воде, частицы остаются по существу гомогенно распределенными в ней при стоянии в течение периода времени по меньшей мере около 12 часов. В некоторых вариантах реализации средний размер наночастиц находится в диапазоне от примерно 10 нм до примерно 500 нм. В некоторых вариантах реализации композиция включает наночастицы, средний размер которых меньше или равен примерно 10 нм, 50 нм, 100 нм, 250 нм, 500 нм, 1000 нм, или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные

значения. В некоторых вариантах реализации композиция включает микрочастицы, средний размер которых меньше или равен примерно 1000 нм, 1,5 мкм, 2 мкм, 3 мкм, 5 мкм, 10 мкм, или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации высушенная порошкообразная композиция включает микрочастицы, которые при восстановлении образуют наночастицы (как раскрыто в настоящем документе). В некоторых вариантах реализации эти высушенные порошкообразные композиции включают частицы, средний размер которых меньше или равен примерно: 250 нм, 500 нм, 1000 нм, 1,5 мкм, 2 мкм, 3 мкм, 5 мкм, 10 мкм, 50 мкм, или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации при хранении в течение одного месяца средний размер наночастиц (или микрочастиц) увеличился менее чем примерно на 10 %.

[0018] В некоторых вариантах реализации композиция частиц на основе липидов выполнена с возможностью концентрирования досуха с получением сухих частиц (например, из любой эмульсии типа масло-в-воде (например, наноэмульсии или микроэмульсии), раствора липосом и/или твердых липидных частиц) в виде порошка, причем сухие наночастицы могут быть восстановлены для получения восстановленного раствора на основе частиц (например, композиции наночастиц). В некоторых вариантах реализации при восстановлении средний размер наночастиц увеличивается или уменьшается менее чем примерно на 15 % и/или менее чем примерно на 100 %. В некоторых вариантах реализации для образования порошков к липосомам, наноэмульсиям типа масло-в-воде (и/или эмульсии микрочастиц) и/или твердым липидным частицам могут быть добавлены вспомогательные вещества (и/или добавки, раскрытые в других частях данного документа). В некоторых вариантах реализации вспомогательное вещество включает трегалозу.

[0019] Некоторые варианты реализации, как раскрыто в других частях данного документа, относятся к способу производства композиции частиц на основе липидов. В некоторых вариантах реализации один или более фитоканнабиноидов (например, КБД) смешивают с одним или несколькими липофильными компонентами композиции для получения раствора. В некоторых вариантах реализации добавляют один или более липидных компонентов (которые не являются фосфолипидами). В некоторых вариантах реализации добавляют

один или более стеринов. В некоторых вариантах реализации добавляют один или более фосфолипидов. В некоторых вариантах реализации добавляют один или более ароматизаторов и/или консервантов. В некоторых вариантах реализации добавляют воду. В некоторых вариантах реализации липофильные ингредиенты объединяют отдельно, а гидрофильные ингредиенты объединяют также отдельно. В некоторых вариантах реализации липофильные ингредиенты затем добавляют к гидрофильным ингредиентам. В некоторых вариантах реализации раствор пропускают через микрофлюидизатор и/или гомогенизатор с высоким усилием сдвига. В некоторых вариантах реализации с помощью данного способа получают композицию частиц.

[0020] В некоторых вариантах реализации раскрыт способ получения композиции частиц с фитоканнабиноидом. В некоторых вариантах реализации фитоканнабиноид добавляют к растворителю. В некоторых вариантах реализации к растворителю добавляют один или более фосфолипидов. В некоторых вариантах реализации к растворителю добавляют один или более стеринов. В некоторых вариантах реализации к растворителю добавляют один или более липидов. В некоторых вариантах реализации растворитель удаляют с получением по существу твердого продукта. В некоторых вариантах реализации данный продукт смешивают с водой для получения эмульсии. В некоторых вариантах реализации эмульсию пропускают через микрофлюидизатор и/или гомогенизатор с высоким усилием сдвига. В некоторых вариантах реализации с помощью данного способа получают композицию наночастиц.

[0021] Некоторые варианты реализации относятся к способу лечения пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему введение пациенту эффективного количества терапевтического средства, представленного в виде композиции частиц на основе липидов, как раскрыто в данном документе. Некоторые варианты реализации относятся к способу лечения пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему введение пациенту эффективного количества данной композиции. В некоторых вариантах реализации пациентом, нуждающимся в лечении, является пациент, страдающий одним или несколькими из следующих состояний: боль, беспокойство и стресс, судороги, недомогание, воспаление, расстройства настроения и бессонница. В некоторых вариантах

реализации данное состояние лечат путем введения пациенту эффективного количества композиции, описанной в настоящем документе.

[0022] В некоторых вариантах реализации Cmax увеличивается по сравнению с одним КБД или сравнительными вариантами реализации (например, КБД продуктами на масляной основе) на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 15 %, 20 %, 50 %, 100 %, 150 %, 200 %, или на величину, находящуюся в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации Cmax увеличивается (относительно продукта на масляной основе) на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 10 нг/мл, 20 нг/мл, 30 нг/мл, 40 нг/мл, 50 нг/мл, 60 нг/мл, 70 нг/мл, 80 нг/мл, 90 нг/мл, или на величину, находящуюся в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0023] В некоторых вариантах реализации Tmax для КБД снижается (относительно одного КБД или КБД в масляной смеси) на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 15 %, 20 %, 50 %, 100 %, 150 %, 200 %, или на величину, находящуюся в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации Tmax для КБД в раскрытом варианте реализации снижается (относительно одного КБД или КБД в масляной смеси) на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, или на величину, находящуюся в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0024] В некоторых вариантах реализации AUC для КБД, с использованием раскрытого варианта реализации, увеличивается (по сравнению с одним КБД или КБД в масляной смеси) на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 100 нг/мл × час, 200 нг/мл × час, 300 нг/мл × час, 400 нг/мл × час, или на величину, находящуюся в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации AUC увеличивается (по сравнению с одним КБД или КБД в масляной смеси) на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 25 %, 50 %, 100 %, 150 %, 200 %, или на величину, находящуюся в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0025] На Фиг.1 показана блок-схема для одного варианта реализации способа получения композиции частиц на основе липидов, как раскрыто в данном документе.

[0026] На Фиг.2 показана блок-схема для другого варианта реализации способа получения композиции частиц на основе липидов, как раскрыто в данном документе.

[0027] На Фиг.3 показана зависимость концентрации КБД от времени при хранении при 25 °C и относительной влажности 60 % для одного варианта реализации раскрытых композиций частиц на основе липидов

[0028] На Фиг.4 показана зависимость размера частиц от времени хранения при 25 °C и относительной влажности 60 % для одного варианта реализации раскрытых композиций частиц на основе липидов

[0029] На Фиг.5A-5E показаны репрезентативные изображения липидных наночастиц для некоторых вариантов реализации, раскрытых в данном документе.

[0030] На Фиг. 6 показаны результирующие Z-средние размеры частиц, полученных способом без использования растворителей, для некоторых вариантов реализации после 5 пропусканий через микрофлюидизатор.

[0031] На Фиг. 7 показан результирующие размеры частиц D90, полученных способом без использования растворителей, для некоторых вариантов реализации после 5 пропусканий через микрофлюидизатор.

[0032] На Фиг. 8 показана результирующая полидисперсность частиц, полученных способом без использования растворителей, для некоторых вариантов реализации после 5 пропусканий через микрофлюидизатор.

[0033] На Фиг.9A-D показаны фармакокинетические профили некоторых вариантов реализации растворов липидных наночастиц КБД, порошков липидных наночастиц КБД и коммерческих компараторов КБД на масляной основе. На Фиг.9A показаны значения концентраций КБД в плазме для одного варианта реализации, раскрытого в данном документе, в том числе для раствора липидных наночастиц и порошка липидных наночастиц. На Фиг.9B показаны, в сравнении, значения концентраций КБД в плазме для порошка липидных наночастиц, приведенные на Фиг.9A, и коммерческих компараторов, содержащих масло КБД. На Фиг. 9C

показаны, в сравнении, значения концентраций КБД в плазме для раствора липидных наночастиц, приведенные на Фиг.9A, и коммерческих компараторов, содержащих масло КБД. На Фиг.9D представлен расширенный вид данных, приведенных на Фиг. 9C.

[0034] На Фиг.10 показана Tmax липидной наночастицы КБД, как описано в данном документе, в сравнении с коммерческими компараторами КБД на масляной основе.

[0035] На Фиг.11 показаны периоды полужизни (T1/2) для некоторых вариантов реализации растворов липидных наночастиц КБД, порошков и коммерческих компараторов на масляной основе.

[0036] На Фиг.12 показана площадь под кривой (AUC) для некоторых вариантов реализации растворов липидных наночастиц КБД, порошков и коммерческих компараторов на масляной основе.

[0037] На Фиг.13 показаны данные об изменении размера липидных наночастиц КБД в некоторых вариантах реализации в течение приблизительно 6 месяцев при различных значениях pH раствора.

[0038] На Фиг.14 показаны данные об изменении концентрации КБД в некоторых вариантах реализации липидных наночастиц через 7 месяцев при различных условиях хранения.

[0039] На Фиг.15 показаны данные после нескольких пропусканий через микрофлюидизатор, включая измерения начального размера частиц и после 1-10 пропусканий.

[0040] На Фиг.16 показаны данные для различных частиц после нескольких пропусканий через микрофлюидизатор, включая частицы после 1-10 пропусканий, храненившиеся в течение 6 месяцев при 25 °C и относительной влажности 60 %.

[0041] На Фиг.17A-C показаны изменения Z-среднего значения размера частиц, D90 размера частиц и индекса полидисперсности в зависимости от рабочего давления, соответственно.

[0042] На Фиг.18 показаны данные по краткосрочной стабильности различных вариантов реализаций липидных наночастиц КБД, полученных с фитостеринами, альтернативными холестерину.

[0043] На Фиг.19А и 19В показаны данные стабильности различных вариантов реализаций липидных наночастиц КБД в смоделированных желудочных и кишечных соках.

[0044] На Фиг.20 показаны данные стабильности различных вариантов реализаций липидных наночастиц КБД.

[0045] На Фиг.21 показаны варианты реализации наночастиц КБД в напитках и размер наночастиц в двух временных точках.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0046] Некоторые варианты реализации, раскрытые в данном документе, относятся к составам и/или композициям частиц на основе липидов для доставки терапевтических агентов пациентам. В некоторых вариантах реализации, композиции частиц на основе липидов представляют собой композиции наночастиц. В некоторых вариантах реализации, наночастицы включают липосомы. Некоторые варианты реализации относятся к способам применения и изготовления данной композиции. В некоторых вариантах реализации терапевтическое средство представляет собой фитоканнабиноид. В некоторых вариантах реализации фитоканнабиноид представляет собой каннабидиол (КБД). В некоторых вариантах реализации композиция состоит из ингредиентов высокой степени чистоты (например, очень чистых), которые обеспечивают хорошо изученную воспроизводимую систему доставки. В некоторых вариантах реализации раскрытые в данном документе композиции стабильны в течение длительного периода времени. В некоторых вариантах реализации композиция обеспечивает растворимость в воде гидрофобных терапевтических средств. В некоторых вариантах реализации композиция обеспечивает очевидную растворимость молекулам, которые в противном случае считаются практически нерастворимыми в воде (например, для растворения 1 грамма КБД необходимо более 10 литров воды) и/или практически нерастворимыми в воде согласно системе

биофармацевтической классификации. В некоторых вариантах реализации композиция включает липосомальную и/или наноэмульсионную композицию изолята КБД. В некоторых вариантах реализации композиция предназначена для перорального приема. В некоторых вариантах реализации состав КБД представлен в виде питьевого раствора, такого как напиток, эликсир, тоник или тому подобное. Хотя некоторые варианты реализации раскрыты в данном документе в отношении КБД, следует понимать, что другие гидрофобные терапевтические средства или нутриенты могут быть использованы в системах доставки, раскрытых в данном документе (например, рыбий жир, витамин D и другие жирорастворимые витамины). В некоторых вариантах реализации также могут быть использованы гидрофильные терапевтические средства. Композиции, раскрытые в данном документе, предпочтительно могут улучшать доставку и/или замедлять или уменьшать разложение гидрофильных или гидрофобных терапевтических средств. Кроме того, хотя некоторые варианты реализации раскрыты в отношении наночастиц, как раскрыто в других местах настоящего документа, также предусмотрены микрочастицы.

[0047] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Терминология, используемая в описании объекта изобретения в данном документе, предназначена только для описания конкретных вариантов реализации и не предназначена для ограничения объекта изобретения.

[0048] Как использовано в данном документе, «и/или» относится и охватывает все возможные комбинации одного или нескольких связанных перечисленных элементов, а также отсутствие комбинаций при интерпретации в альтернативе («или»).

[0049] Термин «эффективное количество», как он использован в данном документе, относится к тому количеству указанного соединения и/или композиции, которое создает модулирующий эффект, который, например, может быть благоприятным эффектом, у пациента, страдающего расстройством, заболеванием или недомоганием, включая улучшение состояния пациента (например, уменьшения одного или нескольких симптомов), задержку или уменьшение прогрессирования состояния, предотвращение или отсрочку начала

расстройства и/или изменение клинических параметров, болезни или недомогания и т.д., что хорошо известно в данной области. Например, эффективное количество может относиться к количеству композиции, соединения или агента, которые улучшают состояние пациента по меньшей мере на 5 %, например, по меньшей мере 10 %, по меньшей мере 15 %, по меньшей мере 20 %, по меньшей мере 25 %, по меньшей мере 30 %, по меньшей мере 35 %, по меньшей мере 40 %, по меньшей мере 45 %, по меньшей мере 50 %, по меньшей мере 55 %, по меньшей мере 60 %, по меньшей мере 65 %, по меньшей мере 70 %, по меньшей мере 75 %, по меньшей мере 80 %, по меньшей мере 85 %, по меньшей мере 90 %, по меньшей мере 95 % или по меньшей мере 100 %. В некоторых вариантах реализации улучшение состояния может представлять собой уменьшение симптомов или проявлений заболевания (например, боли, беспокойства и стресса, судорог, недомогания, воспаления, расстройств настроения, бессонницы и т.д.). Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в активной композиции раскрытого в настоящее время предмета по изобретению могут варьироваться, с тем чтобы можно было вводить необходимое количество активного соединения (соединений), которое является эффективным для достижения желаемого ответа у конкретного пациента и/или применения. Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая, но не ограничиваясь этим, активность композиции, композицию, способ введения, комбинацию с другими лекарствами или способами лечения, тяжесть лечимого состояния, а также физическое состояние и предшествующая история болезни лечимого пациента. В некоторых вариантах реализации вводят минимальную дозу, и ее увеличивают в отсутствие дозолимитирующей токсичности до минимально эффективного количества. В данном документе предполагаются определение и корректировка эффективной дозы, а также оценка того, когда и как делать такие корректировки.

[0050] Термин «лечить» или «лечение» относится к любому типу действия, которое обеспечивает модулирующий эффект, который, например, может быть положительным эффектом, для пациента, страдающего расстройством, заболеванием или недомоганием, включая улучшение состояния пациента (например, одного или нескольких симптомов), задержку или уменьшение прогрессирования состояния и/или изменение клинических параметров, заболевания или недомогания, излечение болезни и т. д.

[0051] «Пациент» или «субъект», которого подвергают лечению, как раскрыто в настоящем документе, в некоторых вариантах реализации является пациентом-человеком, хотя следует понимать, что принципы, раскрытые в настоящем объекте изобретения, указывают на то, что раскрытый настоящий объект изобретения эффективен в отношении всех видов позвоночных, включая млекопитающих, которые должны быть включены в термины «субъект» и «пациент». Подходящими субъектами обычно являются млекопитающие. Описанный в данном документе объект изобретения находит применение в исследованиях, а также в ветеринарии и медицине. Используемый в данном документе термин «млекопитающее» включает, но не ограничивается ими, людей, нечеловекоподобных приматов, крупный рогатый скот, овец, коз, свиней, мини-свиней (мини-свинья - это небольшая порода свиней, вес взрослой особи составляет около 35 кг), лошадей, кошек, собак, кроликов, грызунов (например, крысы или мыши), обезьян и т. д. Человеческие субъекты включают новорожденных младенцев, детей, подростков, взрослых и пожилых людей. Субъект может быть пациентом, «нуждающимся» в способах, раскрытых в настоящем документе, может быть пациетном, который испытывает болезненное состояние и/или ожидается, что он будет испытывать болезненное состояние, и способы и композиции по настоящему изобретению используют для терапевтического и/или профилактического лечения.

[0052] Используемый в данном документе термин «массовый процент» (или % масс., процент по массе, и т.д.), когда он относится к компоненту, представляет собой массу компонента, деленную на массу композиции, которая включает данный компонент, умноженную на 100 %. Например, массовый процент компонента А, когда 5 граммов компонента А добавляют к 95 граммам компонента В, составляет 5 % масс. (например, 5 г А/(5 г А + 95 г В) × 100 %). В контексте данного документа «сухой массовый %» (например, «сухой % масс.», «сухой массовый процент» и т.д.) ингредиента представляет собой массовый процент этого ингредиента в композиции, в которую не включена масса воды при расчете массового процента этого ингредиента. Сухой массовый процент можно рассчитать для композиции, которая не включает воду, или для композиции, которая включает воду. Используемый в данном документе термин «влажный массовый %» (например, «влажный % масс.», «влажный массовый процент» и т. д.) ингредиента представляет собой массовый процент этого ингредиента в композиции, где масса

воды включена в расчет массового процента этого ингредиента. Например, сухой массовый процент компонента А, когда 5 граммов компонента А добавляют к 95 граммам компонента В и 100 граммов воды, составляет 5 % масс. (например, 5 г А/(5 г А + 95 г В) х 100 %). В качестве альтернативы, влажный массовый процент компонента А, когда 5 граммов компонента А добавляют к 95 граммам компонента В и 100 граммов воды, составляет 2,5 % масс. (например, 5 г А/(5 г А + 95 г В + 100 г воды) х 100 %).

[0053] Используемый в данном документе термин «фитоканнабиноид» относится к группе каннабиноидов, которые встречаются в природе в растении каннабис, включая, но не ограничиваясь ими, ТГК (тетрагидроканнабинол), ТГКК (тетрагидроканнабиноловая кислота), КБД (каннабидиол), КБДК (каннабидиоловая кислота), КБН (каннабинол), КБГ (каннабигерол), КБХ (каннабихромен), КБЦ (каннабициклол), КБВ (каннабиварин), ТКБВ (тетрагидроканнабиварин), КБДВ (каннабидиварин), КБДВ (каннабидиварин), КБХВ (каннабихромеварин), КБГВ (каннабигероварин), КБГМ (монометиловый эфир каннабигерола), КБС (каннабильсоин) и КБТ (каннабицитран).

[0054] Используемый в данном документе термин «фосфолипид» относится к липиду, имеющему два хвоста гидрофобных жирных кислот и гидрофильную голову, включающую фосфатную группу.

[0055] Используемый в данном документе термин «триглицерид со средней длиной цепи» относится к тризамещенным триглицеридам с жирными кислотами, имеющими алифатические хвосты, содержащие 6-12 атомов углерода (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12), и их смесям.

[0056] Используемый в данном документе термин «триглицерид с длинной цепью» относится к тризамещенным триглицеридам с жирными кислотами, имеющими алифатические хвосты, содержащие более чем 13 атомов углерода (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более), и их смесям.

[0057] Используемый в данном документе термин «стерин» относится к подгруппе стероидов с гидроксильной группой в положении 3 кольца А.

[0058] Используемый в данном документе термин «Cmax» имеет простое и обычное значение и относится к максимальной (или пиковой) концентрации агента в плазме после его введения.

[0059] Используемый в данном документе термин «Tmax» имеет простое и обычное значение и относится к периоду времени, необходимому агенту для достижения максимальной концентрации в плазме после введения данного агента.

[0060] Используемый в данном документе термин «AUC» имеет простое и обычное значение и относится к расчетной площади под кривой для зависимости концентрации в плазме от времени (например, определенный интеграл на графике зависимости концентрации лекарственного средства в плазма крови от времени).

[0061] Используемый в данном документе термин «полидисперсность» или «PDI» используют для описания степени неоднородности распределения частиц по размерам. Также она известна как показатель полидисперсности, PDI - это число, рассчитываемое на основе двухпараметрического подбора с корреляционными данными (анализ кумулянтов). Этот показатель безразмерен и находится в таких пределах, что значения меньше 0,05 в основном наблюдаются для высокомонодисперсных стандартов.

[0062] Когда речь идет о количестве одного или нескольких ингредиентов, термин «совокупно или индивидуально» (и его вариации) означает, что количество предназначено для обозначения того, что объединенные ингредиенты могут быть представлены в указанном количестве, или каждый отдельный ингредиент может быть представлен в указанном количестве. Например, если агенты A и B упоминают как коллективно или индивидуально присутствующие в композиции в количестве 5 % масс., это означает, что количество A может составлять 5 % масс. в композиции, количество B может составлять 5 % масс. в композиции или количество A и B в комбинации может составлять в общей сложности 5 % масс. (A + B = 5 % масс.). В качестве альтернативы, когда присутствуют как A, так и B, количество A может составлять 5 % масс., и количество B может составлять 5 % масс., всего 10 % масс.

КБД представляет собой известный фитоканнабиноид - компонент *Cannabis sativa* (Cannabis), у которого отсутствуют психоактивные эффекты Δ9-тетрагидроканнабинола. КБД был впервые выделен из каннабиса в 1940 году и структурно охарактеризован в 1963 году. КБД может обладать широкими

терапевтическими свойствами в отношении целого ряда расстройств, включая тревогу, депрессию, воспаление, боль и судорожные расстройства, как при введении отдельно, так и с ТГК. Доказательства наличия терапевтических свойств у КБД в основном ограничиваются доклиническими исследованиями. Однако в июне 2018 года FDA одобрило Epidiolex, являющийся КБД, выделенным из марихуаны, для лечения припадков у детей, что доказывает пользу КБД в условиях контролируемых клинических испытаний.

[0064] С ростом популярности потребители КБД все чаще открывают его предполагаемые преимущества. Розничные продажи продуктов, содержащих КБД, полученного из конопли, в Соединенных Штатах достигли более 350 миллионов долларов в 2018 году и, как ожидается, достигнут более 1,3 миллиарда долларов в течение следующих 5 лет. По мере того, как рынок КБД процветает, многие производители КБД подвергаются контролю со стороны правительства из-за необоснованных заявлений о его пользе для здоровья или сообщений о неточных результатах лабораторных тестов. Поскольку КБД (или другие фитоканнабиноиды) в настоящее время доступен в качестве неконтролируемой добавки, качество и безопасность потребительских продуктов, содержащих КБД, не достаточно охарактеризованы и испытаны в лаборатории. При опросе в 2017 году было обнаружено, что в 69 % потребительских продуктов в категориях масел, настоек и испаряющихся жидкостей содержание КБД (n = 84) было указано неточно (отклонение более ± 10 %, чем указано на этикетке), что подчеркивает необходимость того, чтобы регулирующие органы предпринимали меры для характеризации и тестирования продуктов, содержащих КБД. Кроме того, из-за различия в чистоте ингредиентов, используемых для приготовления этих продуктов, меняется дисперсная эффективность и профили примесей.

[0065] Например, в имеющихся в настоящее время композициях для доставки КБД пациенту КБД используют в виде масляного экстракта. Такие КБД масла невыгодны по разным причинам. Во-первых, КБД масла находятся в маслообразном состоянии, потому что они содержат примеси (например, агенты, предотвращающие затвердевание КБД). Во-вторых, эти примеси варьируются от партии к партии, в результате чего качество КБД непостоянно. Кроме того, поскольку количество КБД до сих пор в значительной степени не регулируют, то вариации концентраций КБД и его профиля примесей в значительной степени не

контролируемы. Некоторые КБД масла могут содержать ТГК или другие агенты. ТГК является психоактивным агентом *Cannabis sativa*. Было бы выгодно использовать очень чистый КБД, чтобы избежать таких примесей (таких как ТГК), которые могут привести к тому, что пациенты вообще откажутся от лечения КБД.

[0066] Проблема усугубляется ещё тем, что в нынешних составах, содержащих КБД, используют КБД масла для достаточного диспергирования этого соединения и образования частиц. Еще больше проблемы усугубляются из-за наличия примесей в КБД, ингредиенты, используемые для образования липофильных частиц, содержащих КБД, также имеют широкий спектр примесей и они варьируют от партии к партии. Более того, липофильные композиции с использованным КБД маслом часто зависят, по меньшей мере частично, от распределения и/или множества липофильных примесей в каждом из липосомальных ингредиентов, которые способствуют диспергированию КБД. Поскольку в современных системах доставки должны использовать КБД масла и липофильные ингредиенты с распределением соединений, чтобы в достаточной степени солюбилизировать это соединение, а поскольку КБД масла и липофильные ингредиенты, используемые для его солюбилизации, содержат примеси, доставка и стабильность этих смесей непредсказуемы. Эти примеси также могут вызывать побочные эффекты. Таким образом, необходимы новые системы доставки, в которых можно использовать высокочистые формы КБД и чистые и/или однородные ингредиенты.

[0067] Создавая дополнительные проблемы, КБД масла также имеют низкую биодоступность (из-за плохой абсорбции, а также из-за их переменного профиля примесей). Изолированные формы КБД с высокой степенью чистоты еще хуже, потому что они имеют более низкую биодоступность. Например, изолированные формы КБД имеют низкую биодоступность при пероральном введении из-за низкой растворимости в водных системах (например, в кишечнике и т. д.). Высокоочищенный КБД существует в виде твердого изолята (например, в виде порошка или кристаллической формы). Эти высокоочищенные порошки до сих пор не были составлены для пероральной доставки из-за их недопустимо низкой растворимости в воде (например, гидрофобности). Действительно, насколько известно авторам данного изобретения, до применения композиций частиц на основе липидов и способов, раскрытых в настоящем описании, твердый порошок

изолята КБД не входил ни в одну систему доставки для облегчения растворимости и абсорбции. Это очевидно из профиля примесей для коммерческих продуктов КБД. Как отмечалось выше, в доступных системах доставки КБД используют КБД масло. Было показано, что эти системы неэффективны для высокочистого КБД (например, кристаллическая композиция или порошок КБД).

[0068] С помощью некоторых вариантов реализации, раскрытых в настоящем документе, решают эти или другие проблемы путем предоставления композиции частиц на основе липидов, которая может доставлять высокочистый КБД в системе доставки солюбилизирующих частиц (например, липосомальная система, эмульсии типа масло-в-воде, сухие липосомные частицы, т. д.). Например, в некоторых вариантах реализации раскрытые композиции частиц на основе липидов обладают одним или несколькими преимуществами: они содержат меньше примесей, они имеют меньше вариаций от партии к партии (например, стабильность, профили разложения, эффективность), они имеют большую предсказуемость доставки, у них меньше побочных эффектов при лечении пациента, у них более высокая биодоступность, у них более быстрое начало активности, у них лучшая эффективность и т. д. В данном документе раскрыты продукты КБД, приготовленные тщательно и заботливо при разработке фармацевтических препаратов для потребительских товаров. В некоторых вариантах реализации нанолипидную систему доставки используют для придания очевидной растворимости в воде и доставки практически не растворимой в воде молекуле (например, молекуле КБД или другим подобным и/или гидрофобным фитоканнабиноидам и терапевтическим молекулам). В некоторых вариантах реализации, как раскрыто в данном документе, атрибуты качества некоторых раскрытых в данном документе вариантов реализации были определены как высококачественные и воспроизводимые. Такая воспроизводимость и небольшие отклонения дают возможность создавать сертификаты анализа для продуктов разных партий. В некоторых вариантах реализации, системы, раскрытые в настоящем документе, увеличивают биодоступность КБД, уменьшают время абсорбции КБД, повышают стабильность КБД или частиц, содержащих КБД, повышают стабильность доставки (например, путем ограничения вариаций от партии к партии) и/или увеличивают эффективность КБД (более высокая дозировка и/или более быстрое начало активности). В некоторых вариантах реализации

раскрытые в настоящем документе носители способны доставлять КБД, имеющий чистоту большую или равную примерно 90 % масс., 95 % масс., 98 % масс., 99 % масс., 99,5 % масс., 99,9 % масс., 99,99 % масс., или находящуюся в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации в композициях частиц на основе липидов, раскрытых в настоящем документе, используют КБД, который имеет достаточную чистоту, существуя в виде твердого вещества (например, в виде порошка, кристаллического соединения и т. д.). В некоторых вариантах реализации КБД является твердым, так как имеет высокую чистоту и не включает других агентов, которые могли бы вызвать его затвердевание в случае загрязнения. Например, в некоторых вариантах реализации в порошке КБД отсутствует мальтодекстрин или другие добавки, вызывающие затвердевание КБД.

[0069] Как раскрыто в других местах данного документа, некоторые варианты реализации относятся к системам доставки, которые улучшают абсорбцию плохо растворимых форм КБД. В некоторых вариантах реализации форма КБД, используемая для приготовления композиций частиц на основе липидов, раскрытых в настоящем документе (например, исходный материал КБД), имеет растворимость в воде, меньшую или равную примерно 0,05 мг/мл, 0,01 мг/мл, 0,012 мг/мл, 0,001 мг/мл, или находящуюся в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации растворимость в воде исходного материала КБД (и/или количество КБД, которое может быть растворено в водном растворе) может быть улучшена до примерно равной или большей чем 1 мг/мл, 5 мг/мл, 20 мг/мл, 30 мг/мл, 50 мг/мл, 100 мг/мл, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0070] В некоторых вариантах реализации гидрофобное терапевтическое средство, используемое для приготовления композиций частиц на основе липидов, описанных в настоящем документе (например, фитоканнабиноид, витамин или другое терапевтическое средство и т.д.), имеет растворимость в воде, меньшую или равную примерно 0,05 мг/мл, 0,01 мг/мл, 0,012 мг/мл, 0,001 мг/мл, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации растворимость гидрофобного терапевтического средства (и/или количество терапевтического средства, которое

может быть растворено в водном растворе), используемого для приготовления описанных в данном документе композиций (например, каннабиноид и т. д.), может быть улучшена до равной или большей чем примерно 1 мг/мл, 5 мг/мл, 20 мг/мл, 30 мг/мл, 50 мг/мл, 100 мг/мл, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации растворимость гидрофобного терапевтического средства (включая КБД) может быть улучшена по меньшей мере примерно на 50 %, 100 %, 150 %, 200 %, 500 %, 1000 %., 10000 %, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0071] В некоторых вариантах реализации, как раскрыто в других местах данного документа, липидная композиция на основе наночастиц (например, липосомальные частицы, твердые липидные частицы, эмульсии типа масло-в-воде и т.д.) представлена для содействия в доставке терапевтических средств. В некоторых вариантах реализации сухой % масс. КБД, присутствующего в композициях, равен или по меньшей мере составляет примерно 0,5 % масс., 1 % масс., 5 % масс., 7,5 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 25 % масс., 50 % масс., или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации влажный % масс. КБД, присутствующего в композиции (с включенной водой), равен или по меньшей мере составляет 0,5 % масс., 1 % масс., 2 % масс., 3 % масс., 4 % масс., 5 % масс., 7,5 % масс., 10 % масс., или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации КБД может находиться во влажной композиции в концентрации, большей или равной примерно 1 мг/мл, 5 мг/мл, 20 мг/мл, 30 мг/мл, 50 мг/мл, 100 мг/мл, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0072] В некоторых вариантах реализации, как раскрыто в других местах данного документа, КБД, используемый в композициях частиц на основе липидов, как раскрыто в настоящем документе, имеет высокую чистоту, на что указывает его нахождение в твердой форме (например, в виде порошка) до обработки (например, приготовление состава с образованием композиции, как раскрыто в данном документе). В некоторых вариантах реализации с использованием комбинаций, раскрытых в данном документе, представлена композиция, содержащая КБД в

воде. В некоторых вариантах реализации, как раскрыто в других местах настоящего документа, система доставки может быть на основе липидов и образовывать эмульсию типа масло-в-воде (например, наноэмульсию), липосомой и/или твердой липидной частицей (например, наночастицей). В некоторых вариантах реализации система доставки на основе липидов образует частицы в наноизмеряемом диапазоне (как раскрыто в других местах настоящего документа). В некоторых вариантах реализации твердая липидная наночастица представляет собой сферическую или по существу сферическую наночастицу. В некоторых вариантах реализации твердые липидные наночастицы обладают твердой липидной центральной матрицей-ядром, которое может солюбилизировать липофильные молекулы. В некоторых вариантах реализации липидное ядро стабилизировано поверхностно-активными веществами и/или эмульгаторами, как описано в других местах данного документа, тогда как в других вариантах реализации поверхностно-активные вещества отсутствуют. В некоторых вариантах реализации размер частицы измеряют как средний диаметр. В некоторых вариантах реализации размер частицы измеряют с помощью динамического светорассеяния. В некоторых вариантах реализации размер частицы измеряют с помощью дзета-анализатора. В некоторых вариантах реализации размер частицы можно измерить с помощью сканирующей электронной микроскопии (SEM). В некоторых вариантах реализации размер частицы измеряют с использованием криогенной SEM (крио-SEM). Если размер наночастицы раскрыт в других местах данного документа, для измерения таких размеров можно использовать любой из этих инструментов или методов.

[0073] В некоторых вариантах реализации, как раскрыто в других местах данного документа, композиция на основе липидов/наночастиц (например, липосомальная композиция, раскрытая в настоящем документе, композиция из твердых липидных частиц, раскрытая в настоящем документе, композиция из эмульсии типа масло-в-воде, раскрытая в настоящем документе, и т. д.), или просто композиция для краткости, включает фитоканнабиноид и один или более копонентов, выбранных из фосфолипида, липида, отличного от фосфолипида (например, липида, который не является фосфолипидом), и стерина. В некоторых вариантах реализации, как раскрыто в других местах данного документа, композиция включает один или более копонентов, выбранных из фитоканнабиноида, фосфолипида, липида, отличного от фосфолипида (например,

липида, который не является фосфолипидом), и стерина. В некоторых вариантах реализации композиция является водной (например, включает воду), в то время как в других вариантах реализации композиция является сухой (без воды или по существу без воды). В некоторых вариантах реализации композиция включает наночастицы в воде (например, в виде раствора, суспензии или эмульсии). В других вариантах реализации композиция представлена в виде порошка (например, который может быть составлен или восстановлен в воде). В некоторых вариантах реализации, как описано в других местах настоящего документа, содержание воды (в % масс.) в композиции меньше или равно примерно 10 % масс., 5 % масс., 2,5 % масс., 1 % масс., 0,5 % масс., 0,1 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0074] В некоторых вариантах реализации, как раскрыто в других местах данного документа, один или более фитоканнабиноидов представляют собой КБД. В других вариантах реализации один или более фитоканнабиноидов включают одно или более веществ, выбранных из КБД, ТГКК, 9-ТГК, 8-ТГК, КБДК, КБХ, КБГ, КБН, ТКБВ и/или КБГК. В некоторых вариантах реализации общий потенциал ТГК не превышает 0,3 % масс. от фитоканнабиноида, где общий потенциал ТГК определяют как ТГКК x 0,877 + 9-ТГК + 8-ТГК. В некоторых вариантах реализации единственным фитоканнабиноидом, используемым и/или присутствующем в качестве ингредиента, является КБД.

В некоторых вариантах реализации один или более фитоканнабиноидов (например, КБД), вместе или индивидуально, присутствуют в водной композиции частиц на основе липидов в концентрации, меньшей или равной примерно 100 мг/мл, 75 мг/мл, 50 мг/мл, 25 мг/мл, 20 мг/мл, 10 мг/мл, 5 мг/мл, 2,5 мг/мл, или концентрация находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации один или более фитоканнабиноидов (например, КБД), вместе или индивидуально, присутствуют в водной композиции в концентрации, большей или равной примерно 100 мг/мл, 75 мг/мл, 50 мг/мл, 25 мг/мл, 20 мг/мл, 10 мг/мл, 5 мг/мл, или концентрация находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации один или более фитоканнабиноидов (например, КБД), вместе или индивидуально, присутствуют в композиции в сухом массовом проценте, равном или по меньшей мере равном примерно 0,5 % масс., 1 % масс., 5

% масс., 7,5 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 25 % масс., или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации один или более фитоканнабиноидов (например, КБД), вместе или индивидуально, присутствуют в композиции во влажном массовом проценте, равном или по меньшей мере равном примерно 0,1 % масс., 0,25 % масс., 0,5 % масс., 1 % масс., 2 % масс., 3 % масс., 4 % масс., 5 % масс., 7,5 % масс., 10 % масс., или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0075] В некоторых вариантах реализации вместо фитоканнабиноида (фитоканнабиноидов) или в дополнение к фитоканнабиноиду (фитоканнабиноидам) композиция частиц на основе липидов включает другое терапевтическое средство или активные агенты. В некоторых вариантах реализации терапевтическое средство представляет собой одно или более веществ, выбранных из витаминов, питательных веществ, экстрактов растений, нутрицевтиков, фармацевтических препаратов или других полезных агентов. В некоторых вариантах реализации терапевтическое средство является гидрофильным. В некоторых вариантах реализации терапевтическое средство является гидрофобным. В некоторых вариантах реализации терапевтическое средство является амфифильным. В некоторых вариантах реализации одно или более терапевтических средств, вместе или индивидуально, присутствуют в водной композиции в концентрации, большей или равной примерно 100 мг/мл, 75 мг/мл, 50 мг/мл, 25 мг/мл, 20 мг/мл, 10 мг/мл, 5 мг/мл, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации одно или более терапевтических средств (вместе или индивидуально) присутствуют в композиции в сухом массовом проценте, равном или по меньшей мере равном примерно 0,5 % масс., 1 % масс., 5 % масс., 7,5 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 25 % масс., или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации одно или более терапевтических средств (вместе или индивидуально) присутствуют в композиции во влажном массовом проценте, равном или по меньшей мере равном примерно 0,1 % масс., 0,25 % масс., 0,5 % масс., 1 % масс., 2 % масс., 3 % масс., 4 % масс., 5 % масс., 7,5 % масс., 10 % масс., или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации

терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из Ноопепта (этиловый эфира N-фенилацетил-L-пролилглицин), мелатонина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), других их комбинаций или комбинаций с фитоканнабиноидами, как раскрыто в данном документе. В некоторых вариантах реализации, когда используют гидрофильную композицию, ее смешивают с водорастворимыми ингредиентами перед смешиванием с липидными ингредиентами.

[0076] В некоторых вариантах реализации, как раскрыто в других местах настоящего документа, КБД представляет собой очищенную форму КБД. Как раскрыто в других местах настоящего документа, в некоторых вариантах реализации КБД, используемый для получения композиции частиц на основе липидов, является твердым веществом (например, представляет собой достаточно высокочистый КБД, который существует в твердом виде). В некоторых вариантах реализации, КБД (или другой каннабиноид, не являющийся ТГК) представляет собой изолят, содержание ТГК в котором (включая все изомеры и стереоизомеры ТГК) (в массовых процентах) составляет меньше или равно примерно 0,01 % масс., 0,1 % масс., 0,3 % масс., 0,5 % масс., 1,0 % масс., 3,0 % масс., 4,0 % масс., 5,0 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации общее потенциальное содержание ТГК в КБД (или другом каннабиноиде, не являющимся ТГК) составляет (в массовых процентах) меньше или равно примерно 0,01 % масс., 0,1 % масс., 0,3 % масс., 0,5 % масс., 1,0 % масс., 3,0 % масс., 4,0 % масс., 5,0 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации, КБД (или другой каннабиноид, не являющийся ТГК) по существу не содержит ТГК, не содержит ТГК или не содержит детектируемое количество ТГК. В некоторых вариантах реализации, КБД (или другой каннабиноид, не являющийся ТГК) выделяют из конопли и/или марихуаны. В некоторых вариантах реализации, КБД (или другой каннабиноид, не являющийся ТГК) выделяют из конопли, а не из марихуаны. В некоторых вариантах реализации КБД (или другой каннабиноид, не являющийся ТГК) выделяют из марихуаны, а не из конопли. В некоторых вариантах реализации, содержание терпеновых примесей (в массовых процентах) в КБД (или другом каннабиноиде) составляет меньше или равно примерно 0,01 % масс., 0,1 % масс.,

0,3 % масс., 0,5 % масс., 1,0 % масс., 2,0 % масс., 5,0 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0077] Как раскрыто в других местах данного документа, в некоторых вариантах реализации композиция частиц на основе липидов включает один или более фосфолипидов. В некоторых вариантах реализации один или более фосфолипидов включают один или более компонентов, выбранных из: фосфатидной кислоты, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилхолина, фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола, фосфатидилинозитолфосфата, фосфатидилинозитолбифосфата и фосфатидилинозитолтрифосфата. В некоторых вариантах реализации фосфолипид представляет собой фосфатидилхолин. В некоторых вариантах реализации единственным присутствующим фосфолипидом является фосфатидилхолин (например, в фосфолипиде отсутствуют другие фосфолипиды, кроме фосфатидилхолина, или он практически не включает других фосфолипидов). В некоторых вариантах реализации один или более фосфолипидных компонентов (например, фосфатидилхолин и/или другие), вместе или индивидуально, присутствуют в водной композиции в концентрации, меньшей или равной примерно 400 мг/мл, 300 мг/мл, 200 мг/мл, 150 мг/мл, 100 мг/мл, 75 мг/мл, 50 мг/мл, 25 мг/мл, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. Например, как описано в других местах данного документа, когда присутствуют два фосфолипида (например, фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин), эти фосфолипиды могут вместе присутствовать в концентрации 50 мг/мл (например, 30 г/мл фосфатидилхолина и 20 г/мл фосфатидилэтаноламина = 50 мг/мл всего) или индивидуально в концентрации 50 мг/мл (например, 50 г/мл фосфатидилхолина и 50 г/мл фосфатидилэтаноламина). В некоторых вариантах реализации один или более фосфолипидов (вместе или индивидуально) присутствуют в композиции в сухом массовом процентном содржании, равном или меньшем, чем примерно 5 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 30 % масс., 40 % масс., 50 % масс., 60 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации один или более фосфолипидов (вместе или индивидуально) присутствуют в композиции во влажном массовом процентном содержании, равном или меньшем, чем примерно 2,5 % масс., 5 % масс., 7,5 %

масс., 10 % масс., 12,5 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 30 % масс., 40 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации фосфатидилхолин является синтетическим, который получают из подсолнечника, сои, яиц или их смесей. В некоторых вариантах реализации один или более фосфолипидов (и/или липидов) могут быть гидрированными или негидрированными.

[0078] В некоторых вариантах реализации фосфатидилхолин имеет высокую чистоту. Например, в некоторых вариантах реализации фосфатидилхолин относится к категории H100-3 (от компании Lipoid) и содержит более 96,3 % масс. фосфатидилхолина (гидрированного) или более 99 % масс. фосфатидилхолина (гидрированного). В некоторых вариантах реализации фосфатидилхолин имеет чистоту, большую или равную примерно 92,5 % масс., 95 % масс., 96 % масс., 96,3 % масс., 98 % масс., 99 % масс., 100 % масс., или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации общее содержание примесей в фосфатидилхолине составляет меньше или равно примерно 8,5 % масс., 5 % масс., 4 % масс., 3,7 % масс., 2 % масс., 1 % масс., 0 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации фосфатидилхолин содержит один или более компонентов, выбранных из насыщенных жирных кислот, мононенасыщенных жирных кислот, полиненасыщенных жирных кислот (C 18), арахидоновой кислоты (ARA) (C 20:4), докозагексаеновой кислоты DHA (C 22:6), фосфатидной кислоты, фосфатидилэтаноламина и/или лизофосфатидилхолина, в количестве, меньшем или равном примерно 8,5 % масс., 5 % масс., 4 % масс., 3,7 % масс., 2 % масс., 1 % масс. или 0,1 % масс. (или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения). В некоторых вариантах реализации фосфатидилхолин содержит менее примерно 1,1 % масс. лизофосфатидилхолина и менее примерно 2,0 % масс. триглицеридов.

[0079] Как раскрыто в других местах данного документа, в некоторых вариантах реализации композиция частиц на основе липидов включает один или более стеринов. В некоторых вариантах реализации один или более стеринов включают один или более холестеринов, эргостеринов, гопаноидов, гидроксистероидов, фитостеринов (например, вегапур), экдистероидов и/или

стероидов. В некоторых вариантах реализации стерин включает холестерин. В некоторых вариантах реализации стерин представляет собой холестерин. В некоторых вариантах реализации единственный присутствующий стерин представляет собой холестерин (например, в стерине отсутствуют или практически отсутствуют стерины, кроме холестерина). В некоторых вариантах реализации один или более стеринов (например, холестерин и/или другие стерины), вместе или индивидуально, присутствуют в водной композиции в концентрации, меньшей или равной примерно 50 мг/мл, 40 мг/мл, 20 мг/мл, 10 мг/мл, 5 мг/мл, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации один или более стеринов присутствуют в композиции в сухом процентном содержании, равном или меньшем, чем примерно 0,25 % масс., 0,5 % масс., 1 % масс., 5 % масс., 7,5 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 25 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации один или более стеринов (вместе или индивидуально) присутствуют в композиции во влажном сухом процентном содержании, равном или меньшем, чем примерно 0,1 % масс., 0,25 % масс., 0,5 % масс., 1 % масс., 2 % масс., 3 % масс., 4 % масс., 5 % масс., 7,5 % масс., 10 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации холестерин, используемый в композиции, включает холестерин, полученный из овечьей шерсти, синтетический холестерин или полусинтетический холестерин растительного происхождения. В некоторых вариантах реализации стерин имеет чистоту равную или составляющую примерно более 92,5 % масс., 95 % масс., 96 % масс., 98 % масс., 99 % масс., 99,9 % масс., 100,0 % масс., или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации общее содержание примесей в стерине равно меньше или составляет примерно 8,5 % масс., 5 % масс., 4 % масс., 3,7 % масс., 2 % масс., 1 % масс., 0 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации стерин представляет собой холестерин. В некоторых вариантах реализации стерин не является холестерином. В некоторых вариантах реализации стерин представляет собой фитостерин.

[0080] Как раскрыто в других местах данного документа, в некоторых вариантах реализации композиция частиц на основе липидов включает липид (например, липид, который не является фосфолипидом). В некоторых вариантах реализации липид (или смесь липидов), используемый в композиции, представляет собой жидкость при комнатной температуре. В некоторых вариантах реализации липид (липиды) представляет собой липид (липиды), в котором КБД является растворимым. В некоторых вариантах реализации липид (липиды) включает один или более триглицеридов и/или одно или более масел. В некоторых вариантах реализации, когда липид представляет собой масло, масло может быть конопляным маслом и/или маслом марихуаны. В некоторых вариантах реализации липид (например, триглицерид) включает один или более триглицеридов со средней длиной цепи (МСТ). В некоторых вариантах реализации липид включает один или более триглицеридов со средней длиной цепи, которые могут быть сложным эфиром глицерина и одной или более жирных кислот со средней длиной цепи. Например, в некоторых вариантах реализации триглицерид со средней длиной цепи включает жирную кислоту с алифатическим хвостом с 6-12 атомами углерода (например, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12) или комбинации жирных кислот с различной длиной цепи. Таким образом, в некоторых вариантах реализации триглицерид со средней длиной цепи может включать сложный триэфир глицерина и одну жирную кислоту, содержащую в алифатической цепи 8 атомов углерода, одну жирную кислоту, содержащую в алифатической цепи 9 атомов углерода и одну жирную кислоту, содержащую в алифатической цепи 10 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации триглицерид со средней длиной цепи может включать сложный триэфир глицерина и три жирные кислоты, имеющие алифатическую цепь одинаковой длины (например, каждая содержит 8 атомов углерода). В некоторых вариантах реализации жирные кислоты со средней длиной цепи, входящие в триглицерид, включают одну или более из следующих кислот: каприоновую кислоту, гептановую кислоту, октановую кислоту, нонановую кислоту, каприновую кислоту, ундекановую кислоту и/или лауриновую кислоту или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации липид включает тристеарин. В некоторых вариантах реализации липидный компонент включает один или более триглицеридов с длинной цепью. В некоторых вариантах реализации триглицерид с длинной цепью включает жирную кислоту, в цепи которой находится более 12 атомов углерода (например, их количество равно или составляет более 13, 14, 15,

16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения), и глицерин. В некоторых вариантах реализации липид представляет собой триглицерид, который представляет собой сложный триэфир жирных кислот, в алифатической цепи которых находятся от 6 до 20 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации в композиции отсутствуют триглицериды с длинной цепью. В некоторых вариантах реализации липид включает один или более компонентов, выбранных из трикаприна, трилаурина, тримиристина, трипальмитина и тристеарина. В некоторых вариантах реализации один или более липидов (например, MCT, LCT или оба), вместе или индивидуально, присутствуют в водной композиции в концентрации, меньшей или равной примерно: 400 мг/мл, 300 мг/мл, 200 мг/мл, 150 мг/мл, 100 мг/мл, 93 мг/мл, 75 мг/мл, 50 мг/мл, 25 мг/мл, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации один или более липидов присутствуют в композиции (вместе или индивидуально) в сухом процентном содержании, равном или меньшем примерно 2,5 % масс., 5 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 30 % масс., 40 % масс., 50 % масс., 60 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации один или более липидов (вместе или индивидуально) присутствуют в композиции во влажном процентном содержании, равном или меньшем примерно 2,5 % масс., 5 % масс., 7,5 % масс., 10 % масс., 12,5 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 30 % масс., 40 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации липид имеет чистоту, большую или равную примерно 92,5 % масс., 95 % масс., 96 % масс., 98 % масс., 99 % масс., 99,9 % масс., или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации общее содержание примесей в липиде меньше или равно примерно 8,5 % масс., 5 % масс., 4 % масс., 3,7 % масс., 2 % масс., 1 % масс., 0 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0081] В некоторых вариантах реализации липид, который не является фосфолипидом, MCT или LCT, является заменителем MCT. В некоторых вариантах реализации липид, заменяющий MCT, (например, нефосфолипидный липид)

выбран из одного или более веществ, выбранных из: олеиновой кислоты, каприновой кислоты, каприловой кислоты и триглицеридов (Captex 8000, Captex GTO, Captex 1000), моноолеата глицерина, моностеарата глицерина (Geleol™ Mono и диглицерида NF), жирных омега-3 кислот (α-линоленовой кислоты (ALA), эйкозапентаеновой кислоты (EPA), докозагексаеновой кислот (DHA), тоналина, Pronova Pure® 46:38, свободных жирных кислот Tonalin FFA 80), конъюгированной линолевой кислоты, альфа-глицерилфосфорилхолина (альфа-GPC), пальмитоилэтаноламида (PEA), цетилового спирта или эмульгированного воска. В некоторых вариантах реализации один или более липидов, замещающих МСТ, присутствуют в композиции частиц на основе липидов (вместе или индивидуально) в сухом процентном содержании, равном или меньшем примерно 0,5 % масс., 1,0 % масс., 2,5 % масс., 5 % масс. , 10 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 30 % масс., 40 % масс., 50 % масс., 60 % масс., 80 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации один или более липидов, замещающих МСТ (вместе или индивидуально), присутствуют в композиции во влажном процентном содержании, равном или меньшем примерно 0,5 % масс., 1,0 % масс., 2,5 % масс., 5 % масс., 7,5 % масс., 10 % масс., 12,5 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 30 % масс., 40 % масс., 60 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации липид, замещающий МСТ, имеет чистоту, большую или равную примерно 70 % масс., 80 % масс., 85 % масс., 92,5 % масс., 95 % масс., 96 % масс., 98 % масс., 99 % масс., 99,9 % масс., 100 % масс., или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации общее содержание примесей в липиде, замещающем МСТ, меньше или равно примерно 8,5 % масс., 5 % масс., 4 % масс., 3,7 % масс., 2 % масс., 1 % масс., 0 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0082] В некоторых вариантах реализации количество липида, который смешивают с КБД, меньше или равно примерно 1 % масс., 2,5 % масс., 5 % масс., 7,5 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 18 % масс., 20 % масс., 25 % масс. (или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения), изолят КБД растворим и стабилен в течение периода менее примерно 30 дней (например, деградация равна меньше или составляет примерно: 0,5 %

масс., 1 % масс., 2 % масс., 10 % масс., 15 % масс., или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения). В некоторых вариантах реализации, как раскрыто в других местах настоящего документа, нефосфолипидный липид представляет собой МСТ.

[0083] В некоторых вариантах реализации композиция частиц на основе липидов включает консервант. В некоторых вариантах реализации консервант включает один или более бензоатов (таких как бензоат натрия или бензоат калия), нитриты (такие как нитрит натрия), сульфиты (такие как диоксид серы, сульфит натрия или калия, бисульфит или метабисульфит), сорбаты (такие как сорбат натрия, сорбат калия), этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) (и/или ее динатриевую соль), полифосфаты, органические кислоты (например, лимонную, янтарную, яблочную, винную, бензойную, молочную и пропионовую кислоты) и/или антиоксиданты (например, витамины, такие как витамин Е и/или витамин С, бутилированный гидрокситолуол). В некоторых вариантах реализации один или более консервантов, вместе или индивидуально, присутствуют в водной композиции в концентрации, меньшей или равной примерно 10 мг/мл, 5 мг/мл, 1 мг/мл, 0,85 мг/мл, 0,5 мг/мл, 0,1 мг/мл, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации один или более консервантов (вместе или индивидуально) присутствуют в композиции в сухом процентном содержании, равном или меньшем примерно 0,01 % масс., 0,1 % масс., 0,25 % масс., 0,5 % масс., 1 % масс., 5 % масс., 7,5 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 25 % масс. или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации один или более консервантов (вместе или индивидуально) присутствуют в композиции во влажном процентном содержании, равном или меньшем примерно 0,001 % масс., 0,01 % масс., 0,025 % масс., 0,05 % масс., 0,1 % масс., 0,5 % масс., 0,75 % масс., 1,0 % масс., 1,5 % масс., 2,0 % масс., 2,5 % масс., 5 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации водная композиция включает один или более компонентов, выбранных из яблочной кислоты в количестве примерно 0,85 мг/мл, лимонной кислоты в количестве примерно 0,85 мг/мл, сорбата калия в количестве примерно 1 мг/мл и бензоата натрия в количестве примерно 1 мг/мл. В некоторых вариантах реализации

консерванты подавляют или предотвращают рост плесени, бактерий и грибков. В некоторых вариантах реализации витамин Е добавляют в количестве 0,5 мг/мл, чтобы он действовал как антиоксидант в масляной фазе. В некоторых вариантах реализации концентрации консерванта могут быть изменены в зависимости от используемого ароматизированного масла.

[0084] В некоторых вариантах реализации композиция частиц на основе липидов включает один или более ароматизаторов. В некоторых вариантах реализации один или более ароматизаторов, вместе или индивидуально, присутствуют в водной композиции в концентрации, меньшей или равной примерно 5 мг/мл, 1,5 мг/мл, 1,2 мг/мл, 1 мг/мл, 0,9 мг/мл, 0,5 мг/мл, 0,1 мг/мл, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации один или более ароматизаторов (вместе или индивидуально) присутствуют в композиции в сухом процентном содержании, равном или меньшем примерно 0,01 % масс., 0,1 % масс., 0,25 % масс., 0,5 % масс., 1 % масс., 5 % масс., 7,5 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 25 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации один или более ароматизаторов (вместе или индивидуально) присутствуют в композиции во влажном процентном содержании, равном или меньшем примерно 0,001 % масс., 0,01 % масс., 0,025 % масс., 0,05 % масс., 0,1 % масс., 0,5 % масс., 0,75 % масс., 1,0 % масс., 1,5 % масс., 2,0 % масс., 2,5 % масс., 5,0 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации один или более ароматизаторов композиции включают экстракт плодов монаха (например, MonkGold50), стевию, масло перечной мяты, лимонное масло, ваниль или тому подобное, или их комбинации. В некоторых вариантах реализации композиция включает MonkGold50 в концентрации 0,9 мг/мл и ароматические масла в качестве ароматизатора. Примерами ароматических масел являются масло перечной мяты и лимонное масло в концентрации 1,2 мг/мл. Химические вещества, не являющиеся маслом, также могут быть использованы в качестве ароматизатора, например, сухие порошки, которые воспроизводят аромат, например, ваниль.

[0085] В некоторых вариантах реализации водная композиция частиц на основе липидов включает фосфатидилхолин в диапазоне от примерно 8 % масс.

до примерно 12 % масс., МСТ в диапазоне от примерно 8 % масс. до примерно 12 % масс., КБД в диапазоне от примерно 1 % масс. до примерно 5 % масс., холестерин в диапазоне от примерно 0,5 % масс. до примерно 4 % масс. и воду в диапазоне от примерно 60 % масс. до примерно 90 % масс.. В некоторых вариантах реализации водная композиция дополнительно включает одно или более веществ, выбранных из витамина Е в диапазоне от примерно 0,01 % масс. до примерно 1,0 % масс., яблочной кислоты в диапазоне от примерно 0,01 % масс. до примерно 1,0 % масс., лимонной кислоты в диапазоне от примерно 0,01 % масс. до примерно 1,0 % масс., сорбата калия в диапазоне от примерно 0,01 % масс. до примерно 2,0 % масс., бензоата натрия в диапазоне от примерно 0,01 % масс. до примерно 2,0 % масс. и/или экстракта плодов монаха в диапазоне от примерно 0,01 % масс. до примерно 2,0 % масс. В некоторых вариантах реализации, как раскрыто в других местах настоящего документа, композиция является водной и включает КБД примерно в количестве 20 мг/мл, фосфатидилхолин примерно в количестве 100 мг/мл, холестерин примерно в количестве 10 мг/мл и МСТ примерно в количестве 93 мг/мл.

[0086] В некоторых вариантах реализации водная композиция частиц на основе липидов включает фосфатидилхолин в диапазоне от примерно 9 % масс. до примерно 11 % масс., МСТ в диапазоне от примерно 8 % масс. до примерно 10 % масс., КБД в диапазоне от примерно 1 % масс. до примерно 3 % масс., холестерин в диапазоне от примерно 0,5 % масс. до примерно 2 % масс. и воду в диапазоне от примерно 70 % масс. до примерно 80 % масс. В некоторых вариантах реализации водная композиция дополнительно включает одно или более веществ, выбранных из витамина Е в диапазоне от примерно 0,01 % масс. до примерно 1,0 % масс., яблочной кислоты в диапазоне от примерно 0,01 % масс. до примерно 1,0 % масс., лимонной кислоты в диапазоне от примерно 0,01 % масс. примерно до 1,0 % масс., сорбата калия в диапазоне от примерно 0,01 % масс. до примерно 2,0 % масс., бензоата натрия в диапазоне от примерно 0,01 % масс. до примерно 2,0 % масс. и/или экстракта плодов монаха в диапазоне от примерно 0,01 % масс. до примерно 2,0 % масс.

[0087] В некоторых вариантах реализации композиция частиц на основе липидов включает (в сухом процентном содержании) фосфатидилхолин в диапазоне от примерно 40 % масс. до примерно 50 % масс., МСТ в диапазоне от

примерно 35 % масс. до примерно 45 % масс., КБД в диапазоне от примерно 5 % масс. до примерно 25 % масс. и холестерина в диапазоне от примерно 2,5 % масс. до примерно 10 % масс.. В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно включает (в сухом процентном содержании) одно или более веществ, выбранных из витамина Е в диапазоне от примерно 0,01 % масс. до примерно 2,0 % масс., яблочной кислоты в диапазоне от примерно 0,01 % масс. до примерно 2,0 % масс., лимонной кислоты в диапазоне от примерно 0,01 % масс. до примерно 2,0 % масс., сорбата калия в диапазоне от примерно 0,01 % масс. до примерно 2,0 % масс., бензоата натрия в диапазоне от примерно 0,01 % масс. до примерно 2,0 % масс. и/или экстракта плодов монаха в диапазоне от примерно 0,01 % масс. примерно до 2,0 % масс.

[0088] В некоторых вариантах реализации композиция частиц на основе липидов включает (в сухом процентном содержании) фосфатидилхолин в диапазоне от примерно 42 % масс. до примерно 46 % масс., МСТ в диапазоне от примерно 39 % масс. до примерно 43 % масс., КБД в диапазоне от примерно 5 % масс. до примерно 15 % масс. и холестерин в диапазоне от примерно 2,5 % масс. до примерно 7 % масс. В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно включает (в сухом процентном содержании) одно или более веществ, выбранных из витамина Е в диапазоне от примерно 0,01 % масс. до примерно 2,0 % масс., яблочной кислоты в диапазоне от примерно 0,01 % масс. до примерно 2,0 % масс., лимонной кислоты в диапазоне от примерно 0,01 % масс. до примерно 2,0 % масс., сорбата калия в диапазоне от примерно 0,01 % масс. до примерно 2,0 % масс., бензоата натрия в диапазоне от примерно 0,01 % масс. до примерно 2,0 % масс. и/или экстракта плодов монаха в диапазоне от примерно 0,01 % масс. примерно до 2,0 % масс. Как раскрыто в других местах данного документа, состав можно варьировать таким образом, чтобы различные соотношения компонентов обеспечивали стабильную наночастицу, содержащую КБД.

[0089] В некоторых вариантах реализации твердые липидные наночастицы в композициях частиц на основе липидов содержат липидную матрицу-ядро. В некоторых вариантах реализации липидная матрица-ядро является твердой. В некоторых вариантах реализации данный твердый липид включает один или более ингредиентов, как раскрыто в других местах настоящего документа. В некоторых вариантах реализации твердое липидное ядро включает одно или более веществ,

выбранных из триглицеридов (например, тристеарин), диглицеридов (например, глицеринбегенат), моноглицеридов (например, моностеарат глицерина), жирных кислот (например, стеариновая кислота), стероидов (например, холестерин) и восков (например, цетилпальмитат). В некоторых вариантах реализации эмульгаторы можно использовать для стабилизации липидной дисперсии (в отношении заряда и молекулярной массы). В некоторых вариантах реализации ингредиенты ядра и/или эмульгаторы присутствуют в композиции (вместе или индивидуально) в сухом процентном содержании, равном или меньшем примерно 0,5 % масс., 1,0 % масс., 2,5 % масс., 5 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 30 % масс., 40 % масс., 50 % масс., 60 % масс., 80 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации ингредиенты ядра и/или эмульгаторы (вместе или индивидуально) присутствуют в композиции во влажном процентном содержании, равном или меньшем примерно 0,5 % масс., 1,0 % масс. 2,5 % масс., 5 % масс., 7,5 % масс., 10 % масс., 12,5 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 30 % масс., 40 % масс., 60 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации ингредиенты ядра и/или эмульгаторы имеют чистоту, большую или равную примерно 70 % масс., 80 % масс., 85 % масс., 92,5 % масс., 95 % масс., 96 % масс., 98 % масс., 99 % масс., 99,9 % масс., 100 % масс., или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0090] В некоторых вариантах реализации композиция частиц на основе липидов (например, в воде или после высушивания) включает везикулы многослойных наночастиц, везикулы однослойных наночастиц, многовезикулярные наночастицы, эмульсионные частицы, нерегулярные частицы со слоистыми структурами и мостиками, частично эмульсионные частицы, объединенные слоистые и эмульсионные частицы и/или их комбинации. В некоторых вариантах реализации композиция характеризуется наличием нескольких типов частиц (например, слоистых, эмульсионных, нерегулярных и т. д.). В других вариантах реализации большинство присутствующих частиц представляют собой эмульсионные частицы. В некоторых вариантах реализации большинство присутствующих частиц являются слоистыми (многослойными и/или однослойными). В других вариантах реализации большинство присутствующих

частиц представляют собой нерегулярные частицы. В других вариантах реализации меньшая часть присутствующих частиц является эмульсионными частицами. В некоторых вариантах реализации меньшая часть присутствующих частиц является слоистыми частицами (многослойные и/или однослойные). В других вариантах реализации меньшая часть присутствующих частиц представляет собой нерегулярные частицы.

[0091] В некоторых вариантах реализации частицы, присутствующие в композиции (например, водной композиции), в количестве, равном или по меньшей мере примерно равном 5 % масс., 8 % масс., 9 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 25 % масс., 50 % масс., 75 % масс., 85 % масс., 95 % масс. или 100 % масс. (или оно находится в диапазонах, охватывающих и/или включающих вышеуказанные значения), представляют собой везикулы многослойных наночастиц. В некоторых вариантах реализации частицы, присутствующие в композиции (например, водной композиции), в количестве, равном или по меньшей мере примерно равном 5 % масс., 8 % масс., 9 % масс., 10 % масс. или 15 % масс. (или оно находится в диапазонах, охватывающих и/или включающих вышеуказанные значения), представляют собой везикулы многослойных наночастиц. В некоторых вариантах реализации около 8,6 % масс. присутствующих частиц являются многослойными.

[0092] В некоторых вариантах реализации частицы, присутствующие в композиции (например, водной композиции), в количестве, равном или по меньшей мере примерно равном 5 % масс., 8 % масс., 9 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 25 % масс., 50 % масс., 75 % масс., 85 % масс., 95 % масс. или 100 % масс. (или оно находится в диапазонах, охватывающих и/или включающих вышеуказанные значения), представляют собой везикулы однослойных наночастиц. В некоторых вариантах реализации частицы, присутствующие в композиции (например, водной композиции), в количестве, равном или по меньшей мере примерно равном 5 % масс., 8 % масс., 9 % масс., 10 % масс., 15 % масс. или 20 % масс. (или оно находится в диапазонах, охватывающих и/или включающих вышеуказанные значения), представляют собой везикулы однослойных наночастиц. В некоторых вариантах реализации 12,88 % масс. присутствующих частиц являются однослойными.

[0093] В некоторых вариантах реализации частицы, присутствующие в композиции (например, водной композиции), в количестве, равном или по меньшей

мере примерно равном 5 % масс., 8 % масс., 9 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 25 % масс., 50 % масс., 75 % масс., 85 % масс., 9 5% масс. или 100 % масс. (или оно находится в диапазонах, охватывающих и/или включающих вышеуказанные значения), представляют собой эмульсионные частицы. В некоторых вариантах реализации частицы, присутствующие в композиции (например, водной композиции), в количестве, равном или по меньшей мере примерно равном 60 % масс., 65 % масс., 70 % масс., 75 % масс., 85 % масс., 95 % масс. или 100 % масс. (или оно находится в диапазонах, охватывающих и/или включающих вышеуказанные значения), являются эмульсионными частицами. В некоторых вариантах реализации 69,7% масс. присутствующих частиц представляют собой эмульсионные частицы.

[0094] В некоторых вариантах реализации частицы, присутствующие в композиции (например, водной композиции), в количестве, равном или по меньшей мере примерно равном 1 % масс., 2 % масс., 3 % масс., 5 % масс., 8 % масс., 9 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 25 % масс., 50 % масс., 75 % масс., 85 % масс., 95 % масс. или 100 % масс. (или оно находится в диапазонах, охватывающих и/или включающих вышеуказанные значения), представляют собой нерегулярные частицы (например, со слоистыми структурами и/или мостиками). В некоторых вариантах реализации частицы, присутствующие в композиции (например, водной композиции), в количестве, равном или по меньшей мере примерно равном 1 % масс., 2 % масс., 3 % масс., 5 % масс., 8 % масс., 9 % масс. или 10 % масс. (или оно находится в диапазонах, охватывающих и/или включающих вышеуказанные значения), представляют собой нерегулярные частицы. В некоторых вариантах реализации 2,73 % масс. частиц представляют собой нерегулярные частицы.

[0095] В некоторых вариантах реализации частицы, присутствующие в композиции (например, водной композиции), в количестве, равном или по меньшей мере примерно равном 5 % масс., 8 % масс., 9 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 25 % масс., 50 % масс., 75 % масс., 85 % масс., 95 % масс. или 100% масс. (или оно находится в диапазонах, охватывающих и/или включающих вышеуказанные значения), являются комбинированными слоистыми и эмульсионными частицами. В некоторых вариантах реализации частицы, присутствующие в композиции (например, водной композиции), в количестве, равном или по меньшей мере примерно равном 5 % масс., 8 % масс. или 9 % масс. (или оно находится в

диапазонах, охватывающих и/или включающих вышеуказанные значения), являются комбинированными слоистыми и эмульсионными частицами. В некоторых вариантах реализации 6,06 % масс. частиц представляет собой комбинированные слоистые и эмульсионные частицы.

[0096] В некоторых вариантах реализации композиция (например, водная композиция) включает от 60 % масс. до 80 % масс. эмульсионных частиц. В некоторых вариантах реализации композиция (например, водная композиция) включает от 7,5 % масс. до 20 % масс. мелких однослойных везикул. В некоторых вариантах реализации композиция (например, водная композиция) включает от 5 % масс. до 15 % масс. многослойных везикул. В некоторых вариантах реализации композиция (например, водная композиция) включает от 3 % масс. до 10 % масс. комбинированных слоистых и эмульсионных частиц. В некоторых вариантах реализации композиция (например, водная композиция) включает от 1 % масс. до 6 % масс. нерегулярных частиц. В некоторых вариантах реализации композиция (например, водная композиция) включает от 65 % масс. до 75 % масс. эмульсионных частиц. В некоторых вариантах реализации композиция (например, водная композиция) включает от 10 % масс. до 15 % масс. мелких однослойных везикул. В некоторых вариантах реализации композиция (например, водная композиция) включает от 5 % масс. до 12 % масс. многослойных везикул. В некоторых вариантах реализации композиция (например, водная композиция) включает от 4 % масс. до 8 % масс. комбинированных слоистых и эмульсионных частиц. В некоторых вариантах реализации композиция (например, водная композиция) включает от 1 % масс. до 4 % масс. нерегулярных частиц.

[0097] В некоторых вариантах реализации композиция (например, водная композиция) включает от 60 % масс. до 80 % масс. эмульсионных частиц, от 7,5 % масс. до 20 % масс. мелких однослойных везикул, от 5 % масс. до 15 % масс. многослойных везикул, от 3 % масс. до 10 % масс. комбинированных слоистых и эмульсионных частиц и от 1 % масс. до 6 % масс. нерегулярных частиц. В некоторых вариантах реализации композиция (например, водная композиция) включает от 65 % масс. до 75 % масс. эмульсионных частиц, от 10 % масс. до 15 % масс. мелких однослойных везикул, от 5 % масс. до 12 % масс. многослойных везикул, от 4 % масс. до 8 % масс. комбинированных слоистых и эмульсионных частиц и от 1 % масс. до 4 % масс. нерегулярных частиц. В некоторых вариантах

реализации композиция (например, водная композиция) включает 69,7 % масс. эмульсионных частиц, 12,88 % масс. мелких однослойных везикул, 8,64 % масс. многослойных везикул, 6,06 % масс. комбинированных слоистых и эмульсионных частиц и 2,73 % масс. нерегулярных частиц.

[0098] В некоторых вариантах реализации, при температуре окружающей среды, вязкость (в сантипуазах (сП)) водной композиции на основе липидов, как раскрыто в настоящем документе, равна или меньше примерно 1,0, 1,05, 1,1, 1,2, 1,5, 2,0, 5,0, 10,0, 20, 30, 50, 100, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации при примерно 25 °C или 26 °C и концентрации в воде 20 мг/мл вязкость (в сантипуазах (сП)) композиции частиц на основе липидов равна или меньше примерно: 1,0, 1.05, 1.1, 1.2, 1.5, 2.0, 5,0, 10.0, 20, 30, 50, 100, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации вязкость водного раствора липидных наночастиц КБД равна или меньше 5,0 сП.

[0099] В некоторых вариантах реализации липосомы и/или жидкую (например, водную) композицию, содержащую наночастицы, как раскрыто в данном документе, подвергают лиофилизации. В некоторых вариантах реализации, когда используют лиофилизацию для приготовления порошка на основе липосом и/или наночастиц, могут быть добавлены один или более лиопротекторов. В некоторых вариантах реализации индивидуальный лиопротектор может присутствовать в сухом массовом процентном содержании, равном или меньшем, чем сухая масса липофильных ингредиентов. В некоторых вариантах реализации лиопротектор (лиопротекторы) (вместе или индивидуально) может присутствовать в сухом процентном содержании, равном или меньшем примерно 5 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 30 % масс., 40 % масс., 50 % масс., 60 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации лиопротектор (лиопротекторы) (вместе или индивидуально) может присутствовать во влажном процентном содержании, равном или меньшем примерно 2,5 % масс., 5 % масс., 7,5 % масс., 10 % масс., 12,5 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 30 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В

некоторых вариантах реализации лиопротектор выбран из группы, состоящей из лактозы, декстрозы, трегалозы, аргинина, глицина, гистидина и/или их комбинаций.

[0100] Как раскрыто в других местах настоящего документа, некоторые варианты реализации относятся к способам получения композиций частиц на основе липидов, содержащих наночастицы и/или липосомы. В некоторых вариантах реализации композицию получают путем образования эмульсии типа "липид-в-масле". В некоторых вариантах реализации эмульсия типа масло-в-воде может быть получена без использования органических растворителей, как показано на Фиг.1 (например, способом без использования органических растворителей). В некоторых вариантах реализации твердые ингредиенты 101 добавляют и растворяют в жидких ингредиентах 102. В некоторых вариантах реализации, например, один или более стеринов (например, холестерин) и/или терапевтическое средство (например, фитоканнабиноид, КБД и т.д.) могут быть растворены в липидном масле (например, триглицериде со средней длиной цепи) и/или витамине Е. В некоторых вариантах реализации фосфолипид (например, фосфатидилхолин) может быть добавлен при смешивании. В некоторых вариантах реализации, когда после смешивания образуется хорошо диспергированная липидная фаза, после добавления воды 103 (например, имеющей температуру, равную или по меньшей мере равную примерно 10 °C, 20 °C, 30 °C, 40 °C, 50 °C, 60 °C, 80 °C, или находящуюся в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения), и дополнительного перемешивания 104 получают эмульсию 105 типа масло-в-воде. В некоторых вариантах реализации эмульсию типа масло-в-воде затем подвергают смешиванию с высоким усилием сдвига с образованием наночастиц (например, липосом КБД). В некоторых вариантах реализации смешивание 106 с высоким усилием сдвига выполняют с использованием блока диспергирования с высоким усилием сдвига, или для получения эмульсий можно использовать поточный смеситель. В некоторых вариантах реализации частицы могут быть получены путем испарения растворителя и/или осаждения из растворителя.

[0101] В некоторых вариантах реализации, как показано на Фиг.2, эмульсия типа липид-в-масле образуется при растворении ингредиентов 201, таких как один или более фосфолипидов (например, фосфатидилхолин), стерин (например, холестерин), терапевтическое средство (например, фитоканнабиноид, КБД и т.д.),

липид (например, триглицерид со средней длиной цепи) и/или консервант (например, витамин Е), в растворителе 202. В некоторых вариантах реализации растворитель может включать один или более органических растворителей, включая, но не ограничиваясь ими, этанол, хлороформ и/или этилацетат. В некоторых вариантах реализации растворители представляют собой растворители класса II, растворители класса III (например, по меньшей мере класса II и/или класса III по стандарту ICH Q3C) или их смеси. В некоторых вариантах реализации раствор ингредиентов и растворитель высушивают 203. В некоторых вариантах реализации после сушки ингредиенты получаются в виде липидов и/или липосом в виде тонкой пленки. В некоторых вариантах реализации растворитель удаляют из композиции, нагревая раствор в вакууме для ускорения испарения. В некоторых вариантах реализации пленку можно дополнительно сушить в атмосфере азота. В некоторых вариантах реализации липидную пленку гидратируют 205 теплым водным раствором с образованием эмульсии типа масло-в-воде. В некоторых вариантах реализации смешивание с высоким усилием сдвига выполняют 206 с использованием блока диспергирования с высоким усилием сдвига, или для приготовления эмульсий можно использовать поточный смеситель.

[0102] В некоторых вариантах реализации, как раскрыто в других местах данного документа, эмульсию типа липид-в-воде подвергают гомогенизации под высоким давлением с использованием микрофлюидизатора. В некоторых вариантах реализации для уменьшения размера частиц можно использовать перемешивание с высоким усилием сдвига. В некоторых вариантах реализации эмульсию типа масло-в-воде обрабатывают с получением наночастиц (например, с размером от примерно 20 до примерно 500 нм и т.д.) с использованием микрофлюидизатора или других процессов с высоким усилием сдвига. В некоторых вариантах реализации эмульсию типа масло-в-воде обрабатывают с получением наночастиц, имеющих размер от примерно 80 нм до 180 нм в диаметре или от примерно 100 нм до примерно 150 нм в диаметре.

[0103] В некоторых вариантах реализации эмульсию типа липид-в-воде пропускают через микрофлюидизатор несколько раз (например, по меньшей мере 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз, или количество проходов находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения). В некоторых вариантах реализации эмульсию пропускают через микрофлюидизатор

под давлением, равным или меньшим примерно 34 МПа (5000 фунтов на квадратный дюйм), 103 МПа (15000 фунтов на квадратный дюйм), 138 МПа (20000 фунтов на квадратный дюйм), 172 МПа (25000 фунтов на квадратный дюйм), 207 МПа (30000 фунтов на квадратный дюйм), или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации эмульсию пропускают через микрофлюидизатор при температуре, равной или по меньшей мере равной примерно 30 °C, 40 °C, 50 °C, 65 °C, 80 °C, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации эмульсию пропускают через микрофлюидизатор по меньшей мере при примерно комнатной температуре (например, около 20 °C или около 25 °C) и/или без какого-либо нагревания и/или контроля температуры. В некоторых вариантах реализации эмульсию пропускают через микрофлюидизатор при температуре, равной или меньшей примерно 80 °C. В некоторых вариантах реализации микрофлюидизатор включает интерактивную камеру, состоящую из пор с размером от 75 мкм до 200 мкм, и эмульсию пропускают через эту камеру. В некоторых вариантах реализации размеры пор микрофлюидизатора равны или составляют меньше примерно 75 мкм, 100 мкм, 150 мкм, 200 мкм, 250 мкм, 300 мкм, или они находятся в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации композицию наночастиц получают путем перемешивания с высоким усилием сдвига, обработки ультразвуком или экструзии.

[0104] В некоторых вариантах реализации, после получения, композиция частиц на основе липидов характеризуется способностью проходить через фильтр с размером пор 0,2 мкм при сохранении структуры наночастиц (например, изменение среднего размера наночастиц происходит не более чем на 10 нм, 20 нм или 30 нм). В некоторых вариантах реализации после прохождения через фильтр с размером пор 0,2 мкм наблюдают изменение среднего диаметра частиц, равное или меньшее примерно 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации после прохождения через фильтр с размером пор 0,2 мкм наблюдают изменение индекса полидисперсности (PDI) частиц, равное или меньшее примерно 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0105] В некоторых вариантах реализации, как раскрыто в других местах данного документа, композиция частиц на основе липидов состоит из высокочистых ингредиентов, включая изолят КБД, полученный в соответствии с GMP. В некоторых вариантах реализации, КБД, содержащий незначительные количества ТГК, подвергают тройной проверке на эффективность и чистоту. В некоторых вариантах реализации композицию (и/или один или более ингредиентов, составляющих композицию) получают с использованием фармакопейных высокочистых ингредиентов, соответствующих тем же стандартам, что и фармацевтические продукты. В некоторых вариантах реализации композицию получают с использованием фармацевтического оборудования и документации, чтобы гарантировать высокое качество и единообразие продукта от партии к партии.

[0106] В некоторых вариантах реализации, как раскрыто в других местах данного документа, композиция наночастиц КБД придает растворимость КБД (или другому фитоканнабиноиду), который является плохо растворимым, в системе доставки, которая легко диспергируется в водных растворах. Масла КБД плохо диспергируются в водных растворах и плохо всасываются при пероральном введении. Составы, содержащие частицы КБД, полученные с использованием способов, отличных от описанных в данном документе, имеют непостоянный размер частиц и могут быть нестабильными при хранении с течением времени.

[0107] В некоторых вариантах реализации является предпочтительным, чтобы системы доставки на основе наночастиц КБД, раскрытые в настоящем документе, можно было получать воспроизводимо. В некоторых вариантах реализации способ изготовления композиций позволяет избежать попадания загрязняющих веществ (например, металлической примеси). В некоторых вариантах реализации более 50 %, 75 % или 95 % (или процентные значения находятся в диапазонах, охватывающих и/или включающих вышеуказанные значения) наночастиц, полученных способами, раскрытыми в данном документе, имеют размер от примерно 20 нм до примерно 500 нм (как было измерено с помощью дзета-анализатора (например, показатель преломления). В некоторых вариантах реализации более 50 %, 75 % или 95 % (или процентные значения находятся в диапазонах, охватывающих и/или включающих вышеуказанные значения) наночастиц, полученных способами, раскрытыми в настоящем

документе, имеют размер частиц примерно от 50 нм до примерно 200 нм (как было измерено с помощью дзета-анализатора (например, показатель преломления). В некоторых вариантах реализации более 50 %, 75 % или 95% (или процентные значения находятся в диапазонах, охватывающих и/или включающих вышеуказанные значения) наночастиц, полученных способами, раскрытыми в настоящем документе, имеют размер частиц от примерно 90 нм до примерно 150 нм (как было измерено с помощью дзета-анализатора (например, показатель преломления). В некоторых вариантах реализации при таком постоянстве размера может быть осуществлена предсказуемая доставка пациентам. В некоторых вариантах реализации размер частиц D90 варьируется между 150 нм и 500 нм.

[0108] В некоторых вариантах реализации система доставки на основе липидов, описанная в настоящем документе, обеспечивает защиту КБД от разложения в водной среде при длительном хранении. В некоторых вариантах реализации композиция, содержащая КБД, отличается постоянством качества продукта от партии к партии и имеет долгосрочную стабильность. В некоторых вариантах реализации продукт обычно проверяют на стабильность, то есть определяют внешний вид, размер и распределение частиц, дзета-потенциал, остаточные растворители, тяжелые металлы, концентрацию КБД и родственных соединений, а также проводят микробиологические испытания, и полученные значения, измеренные с использованием этих методов испытаний, варьируются (в течение периода по меньшей мере около 1 месяца или около 6 месяцев при 25 °C и относительной влажности 60 %) на величину, меньшую или равную примерно 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации размер частиц и/или индекс полидисперсности (PDI) варьируются в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 1 месяц или примерно 6 месяцев (при 25 °C и относительной влажности 60 %) на величину, меньшую или равную примерно 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. Как отмечено в других местах данного документа, индекс полидисперсности (PDI) и размеры могут быть измерены с использованием обычных способов, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах реализации концентрация КБД изменяется в течение периода, составляющего по меньшей мере около 1 месяца или около 6 месяцев

(при 25 °C и относительной влажности 60 %) на величину, меньшую или равную примерно 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. Как отмечено в других местах данного документа, индекс полидисперсности (PDI) и размеры могут быть измерены с использованием обычных способов, раскрытых в данном документе.

[0109] В некоторых вариантах реализации описанные в данном документе композиции частиц на основе липидов имеют срок хранения, равный или превышающий 6 месяцев, 12 месяцев, 14 месяцев, 16 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. Срок хранения можно определить как период времени, в течение которого с вероятностью 95 % по меньшей мере 50 % откликов (концентрация КБД или размер частиц) находятся в допустимых пределах требований спецификации. То есть срок хранения относится к доверительному интервалу, составляющему 95 %, и когда с помощью линейной регрессии можно предсказать, что по меньшей мере 50 % откликов находятся в установленных допустимых пределах требований спецификации. Например, на Фиг.3 пунктирная линия на графике стабильности находится в доверительном интервале, равном 95 %, а сплошная линия представляет собой линейную регрессию. Точки представляют собой отклики. Переменной отклика является либо Z-средний размер частиц, либо концентрация КБД, показанные на Фиг.3 и 4. В некоторых вариантах реализации спецификация размера частиц составляет от 100 нм до 200 нм, спецификация концентрации КБД составляет от 18 до 22 мг/мл. Они показаны на графике стабильности как нижняя спецификация (LS) и верхняя спецификация (US).

[0110] В некоторых вариантах реализации композиция частиц на основе липидов включает консерванты, которые, как доказано, защищают от бактерий, плесени и роста грибков. Спецификация продукта составляет не более 100 КОЕ/грамм. В некоторых вариантах реализации в течение периода времени, составляющего примерно 1 месяц, примерно 6 месяцев или примерно 12 месяцев, значение КОЕ композиции равно 50 КОЕ/грамм, 10 КОЕ/грамм, 5 КОЕ/грамм, 1 КОЕ/грамм, 0,1 КОЕ/грамм, или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации после контрольного заражения любым из Staphylococcus aureus, Pseudomonas

aeruginosa, Escherichia coli, Candida albicans и Aspergillus brasiliensis в количестве 10^5-10^7 КОЕ/мл через 1 неделю при 20-25 °C значение КОЕ в композиции составляло не более чем 100 КОЕ/грамм, 50 КОЕ/грамм, 25 КОЕ/грамм, 10 КОЕ/грамм, 5 КОЕ/грамм, 1 КОЕ/грамм, 0,1 КОЕ/грамм, или оно находилось в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации после контрольного заражения любым из Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Candida albicans и Aspergillus brasiliensis в количестве 10^5-10^7 КОЕ/мл через 1 неделю при 20-25 °C логарифмическое снижение для бактерий в композиции составляло или превышало 1, 2, 3, 4, 5, 10, или оно находилось в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0111] В некоторых вариантах реализации, в отличие от других систем доставки, ингредиенты в композиции частиц на основе липидов, представленные в настоящем документе, обеспечивают надлежащее соотношение и/или комбинацию ингредиентов, что позволяет поддерживать стабильность и эффективность, как описано в других местах данного документа (например, во время длительного хранения).

[0112] В некоторых вариантах реализации является предпочтительным, что отдельные частицы в раскрытых композициях частиц на основе липидов не осаждаются или осаждаются в незначительной степени. В некоторых вариантах реализации значительное количество композиции (например, если смотреть невооруженным глазом) не оседает и/или не отделяется от водной жидкости при стоянии. В некоторых вариантах реализации композиция не оседает в значительной степени или не отделяется от водной жидкости при стоянии в течение по меньшей мере примерно 1 дня, по меньшей мере примерно 1 месяца, примерно 3 месяцев, примерно 6 месяцев, примерно 9 месяцев, примерно 1 года, или период времени находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации при стоянии композиция остается диспергированной в водной жидкости в течение по меньшей мере примерно 1 дня, по меньшей мере примерно 1 месяца, примерно 3 месяцев, примерно 6 месяцев, примерно 9 месяцев, примерно 1 года, или период времени находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации гомогенность раскрытых композиций

изменяется примерно на 0,5 %, 1 %, 5 %, 7,5 %, 10 % или 15 % (или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения) после периода времени, составляющего от одной недели до одного месяца. В этом случае однородность наблюдают по изображениям, полученным с помощью SEM или крио-SEM (например, средний размер частиц и/или типы частиц). В некоторых вариантах реализации композиция остается диспергированной в водной жидкости и не оседает в значительной степени или не отделяется от водной жидкости после периода времени, равного по меньшей мере примерно 1 минуту, 5 минут, 30 минут или час, в центрифуге при центростремительном ускорении, равном по меньшей мере примерно 100 м/с, по меньшей мере примерно 1000 м/с или по меньшей мере примерно 10000 м/с. В некоторых вариантах реализации композиция остается диспергированной в водной жидкости и не оседает в значительной степени или не отделяется от водной жидкости после периода времени, равного по меньшей мере примерно 1 минуту, 5 минут, 30 минут или час, в центрифуге при скорости центрифуги 5000 об/мин, 10000 об/ мин или 15000 об/мин.

[0113] В некоторых вариантах реализации, как раскрыто в других местах настоящего документа, система доставки на основе наночастиц способствует абсорбции молекулы КБД при пероральном приеме внутрь. В некоторых вариантах реализации, композиции, раскрытые в настоящем документе, позволяют доставлять КБД и/или абсорбировать его через кишечник. Как раскрыто в других местах настоящего документа, некоторые варианты реализации относятся к использованию системы нанодоставки на основе липидов для защиты молекулы КБД от разложения и/или осаждения из водного раствора, в котором она хранится (например, в водной композиции для введения пациенту). В некоторых вариантах реализации использование раскрытых в данном документе систем доставки приводит к улучшенной биодоступности и/или скорости абсорбции. Например, в некоторых вариантах реализации Cmax терапевтического средства увеличивается с использованием раскрытого варианта реализации, Tmax терапевтического средства снижается с использованием варианта реализации, как раскрыто в данном документе, и/или AUC увеличивается с использованием раскрытого варианта реализации.

[0114] В некоторых вариантах реализации фармакокинетические показатели, раскрытые в других местах настоящего документа (Cmax, Tmax, AUC, $t_{1/2}$ и т.д.),

могут быть достигнуты с использованием водных композиций частиц на основе липидов или порошковых композиций частиц на основе липидов (например, когда порошок находится сам по себе, в гелевых капсулах, в качестве добавки к пище и т. д.).

[0115] В некоторых вариантах реализации Cmax терапевтического средства (например, КБД) увеличивается с использованием раскрытых вариантов реализации по сравнению с другими системами доставки (например, после введения пациенту). В некоторых вариантах реализации Cmax увеличивается по сравнению с одним КБД или сравнительными вариантами реализации (например, продуктами КБД на масляной основе), на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 15 %, 20 %, 50 %, 100 %, 150 %, 200 %, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации Cmax КБД увеличивается (по сравнению с продуктом КБД на масляной основе), на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 100 %, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации Cmax КБД увеличивается (по сравнению с продуктом КБД на масляной основе) на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 10 нг/мл, 20 нг/мл, 30 нг/мл, 40 нг/мл, 50 нг/мл, 60 нг/мл, 70 нг/мл, 80 нг/мл, 90 нг/мл, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0116] В некоторых вариантах реализации после введения дозы 15 мг КБД, как описано в настоящем документе, субъекту (например, мини-свинке, человеку и т. д.), Cmax КБД равна или по меньшей мере равна примерно 0,5 мкг/л, 1 мкг/л, 2 мкг/л, 3 мкг/л, 4 мкг/л, 5 мкг/л, 6 мкг/л, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации после введения дозы 15 мг/кг КБД, как описано в настоящем документе, Cmax КБД равна или по меньшей мере равна примерно 40 нг/мл, 50 нг/мл, 60 нг/мл, 70 нг/мл, 80 нг/мл, 90 нг/мл, 100 нг/мл, 150 нг/мл, 200 нг/мл, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0117] В некоторых вариантах реализации, Cmax для раскрытого варианта реализации увеличивается по сравнению с равной дозой компаратора КБД на масляной основе. В некоторых вариантах реализации, Cmax для раскрытого

варианта реализации увеличивается по сравнению с компаратором КБД на масляной основе на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 15 %, 20 %, 50 %, 100 %, 150 %, 200 %, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации эти фармакокинетические результаты могут быть достигнуты с использованием водных композиций или порошковых композиций (когда порошок находится сам по себе, в гелевых капсулах, в качестве добавки к пище и т. д.). В некоторых случаях при использовании раскрытого варианта реализации Cmax в 1,25 раза выше, чем при использовании системы доставки компаратора (например, Cmax компаратора x 1,25). В некоторых случаях при использовании раскрытого варианта реализации Cmax по меньшей мере примерно в 1,25 раза выше, в 1,5 раза выше, в 2 раза выше, в 3 раза выше (или она находится в диапазонах, включающих или охватывающих вышеуказанные значения), чем при использовании системы доставки компаратора.

[0118] В некоторых вариантах реализации, Tmax КБД с использованием раскрытого варианта реализации сокращается по сравнению с другими системами доставки. В некоторых вариантах реализации после введения дозы КБД, как представлено в одном варианте реализации, раскрытом в настоящем документе, субъекту, как раскрыто в настоящем документе, Tmax КБД равно или меньше примерно 30 минут, 1 часа, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 4,5 часа, 5 часов, 5,5 часов, 6 часов, 6,5 часов, 7 часов, 8 часов, или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации после введения дозы 15 мг/кг КБД субъекту, как представлено в одном варианте реализации, раскрытом в настоящем документе, Tmax КБД равно или меньше примерно 30 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 5,5 часов, 6 часов, 6,5 часов, 7 часов, 8 часов, или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации после введения дозы КБД субъекту, как представлено в одном варианте реализации, раскрытом в настоящем документе, Tmax КБД находится в диапазоне от примерно 4 часов до примерно 6,5 часов или от примерно 3 часов до примерно 7 часов. В некоторых вариантах реализации после введения дозы 15 мг КБД человеку, как представлено в одном варианте реализации, раскрытом в настоящем документе, Tmax КБД равно или меньше примерно 3 часов, 4 часов, 5

часов, 6 часов, 7 часов или 8 часов, или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0119] В некоторых вариантах реализации Tmax КБД с использованием раскрытого варианта реализации улучшается по сравнению с системой доставки КБД на масляной основе (например, имеет более короткий период времени для достижения Tmax). В некоторых вариантах реализации с использованием варианта, раскрытого в данном документе, Tmax КБД сокращается по сравнению с сопоставимыми системами доставки (например, системами доставки КБД на масляной основе) на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 50 %, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации Tmax сокращается относительно собственно одного КБД на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации Tmax для раскрытого варианта реализации сокращается по сравнению с компаратором на масляной основе, содержащим КБД, на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 15 %, 20 %, 50 %, 100 %, 150 %, 200 %, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации Tmax КБД для раскрытого варианта реализации сокращается по сравнению с компаратором на масляной основе, содержащим КБД, на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых случаях Tmax является частью того времени, за которое Tmax не достигается для компараторной (сравнительной) системы доставки. В некоторых случаях время Tmax с использованием раскрытого варианта реализации составляет 0,5, 0,7, 0,8, 0,9 или 0,95 от Tmax компараторной системы доставки (или оно находится в диапазонах, включающих или охватывающих вышеуказанные значения).

[0120] В некоторых вариантах реализации, после введения дозы КБД (например, дозы 15 мг/кг), как представлено в одном варианте реализации, раскрытом в настоящем документе, субъекту (например, мини-свинке, человеку и т. д.), AUC для КБД равна или по меньшей мере равна примерно 50 нг/мл×час, 100

нг/мл×час, 200 нг/мл×час, 300 нг/мл×час, 400 нг/мл×час, 450 нг/мл×час, 500 нг/мл×час, 550 нг/мл×час, 600 нг/мл×час, 650 нг/мл×час, 700 нг/мл×час, 800 нг/мл×час, 1000 нг/мл×час, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0121] В некоторых вариантах реализации, AUC для КБД с использованием раскрытого варианта реализации возрастает (относительно КБД или компараторной системы доставки) на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 50 нг/мл×час, 100 нг/мл×час, 200 нг/мл×час, 300 нг/мл×час, 400 нг/мл×час, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации, AUC с использованием раскрытого варианта реализации возрастает (относительно КБД или компараторной системы доставки) на величину, на равную или по меньшей мере равную примерно 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации, AUC больше таковой по сравнению с одним КБД или КБД в масляной смеси на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 5 %, 25 %, 50 %, 100 %, 150 %, 200 %, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых случаях, AUC при использовании раскрытого варианта реализации в 1,25 раза больше, чем при использовании компараторной системы доставки. В некоторых случаях, AUC при использовании раскрытого варианта реализации по меньшей мере примерно в 1,25 раза больше, в 1,5 раза больше, в 2 раза больше, в 3 раза больше (или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения), чем при использовании компараторной системы доставки.

[0122] В некоторых вариантах реализации после введения дозы КБД в количестве 15 мг/кг субъекту, как описано в настоящем документе, AUC для периода времени, составляющего 4 часа от начала введения, с использованием раскрытого варианта реализации равна или по меньшей мере равна примерно 40 нг/мл×час, 50 нг/мл×час, 75 нг/мл×час, 100 нг/мл×час, 200 нг/мл×час, 300 нг/мл×час, 400 нг/мл×час, 450 нг/мл×час, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации после введения дозы КБД в количестве 15 мг/кг субъекту AUC для периода времени, составляющего 4 часа от начала введения, с использованием раскрытого

варианта реализации увеличивается (например, по сравнению с КБД или компараторной системой доставки) на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 15 нг/мл×час, 25 нг/мл×час, 50 нг/мл×час, 75 нг/мл×час, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации после введения субъекту дозы КБД в количестве 15 мг/кг AUC для периода времени, составляющего 4 часа от начала введения, с использованием раскрытого варианта реализации увеличивается (например, по сравнению с КБД или компараторной системой доставки) на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 5 %, 10 %, 20 %, 25 %, 30 %, 50 %, 100 %, 150 %, 200 %, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации, AUC для периода времени, составляющего 4 часа от начала введения, с использованием раскрытого варианта реализации в два раза больше, чем у компараторной системы доставки, в три раза больше, чем у компараторной системы доставки, в четыре раза больше, чем у компараторной системы доставки, или еще больше.

[0123] В некоторых вариантах реализации после введения дозы КБД в количестве 15 мг/кг субъекту, как описано в настоящем документе, AUC для периода времени, находящегося от 4 часов до 6 часов после введения, с использованием раскрытого варианта реализации равна или по меньшей мере равна 40 нг/мл×час, 50 нг/мл×час, 75 нг/мл×час, 100 нг/мл×час, 200 нг/мл×час, 300 нг/мл×час, 400 нг/мл×ч, 450 нг/мл×ч, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации после введения дозы КБД в количестве 15 мг/кг субъекту AUC для периода времени, находящегося от 4 часов до 6 часов после введения, с использованием раскрытого варианта реализации увеличивается (например, по сравнению с КБД или компараторной системы доставки) на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 15 нг/мл×час, 25 нг/мл×час, 50 нг/мл×час, 75 нг/мл×час, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации после введения дозы КБД в количестве 15 мг/кг субъекту AUC для периода времени, находящегося от 4 часов до 6 часов после введения, с использованием раскрытого варианта реализации увеличивается (например, по сравнению с КБД или компараторной

системы доставки) на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 5 %, 10 %, 20 %, 25 %, 30 %, 50 %, 100 %, 150 %, 200 %, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации AUC для периода времени, находящегося от 4 часов до 6 часов после введения, с использованием раскрытого варианта реализации в два раза больше, чем у компараторной системы доставки, в три раза больше, чем у компараторной системы доставки, в четыре раза больше, чем у компараторной системы доставки, или еще больше.

[0124] В некоторых вариантах реализации период полувыведения КБД ($t_{1/2}$) in vivo с использованием раскрытого варианта реализации может быть меньше по сравнению с другими системами доставки. В некоторых вариантах реализации, после введения дозы КБД в варианте реализации, раскрытом в настоящем документе, субъекту, как раскрыто в настоящем документе, $t_{1/2}$ КБД равно или меньше примерно 4 часов, 5 часов, 5,5 часов, 6 часов, 6,5 часов, или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации, после введения дозы КБД в варианте реализации, раскрытом в настоящем документе, субъекту, $t_{1/2}$ КБД равно от примерно 4 часов до примерно 6,5 часов или от примерно 3 часов до примерно 7 часов. В некоторых вариантах реализации, $t_{1/2}$ для раскрытого варианта реализации уменьшается по сравнению с компараторной на масляной основе системой доставки, содержащей КБД, на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 15 %, 20 %, 50 %, 100 %, 150 %, 200 %, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации $t_{1/2}$ КБД для раскрытого варианта реализации снижается по сравнению с компараторной на масляной основе системой доставки, содержащей КБД, на величину, равную или по меньшей мере равную примерно 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых случаях $t_{1/2}$ является частью того периода полувыведения, за который $t_{1/2}$ не достигается для компараторной системы доставки. В некоторых случаях $t_{1/2}$ с использованием раскрытого варианта реализации составляет0,5, 0,7, 0,8, 0,9 или 0,95 от $t_{1/2}$ компараторной системы доставки (или он находится в диапазонах, включающих или охватывающих вышеуказанные значения).

[0125] Для краткости, результативные значения Cmax, Tmax, AUC и $t_{1/2}$, представленные выше, раскрыты с конкретной ссылкой на КБД в качестве активного агента. Вышеуказанные фармакокинетические результаты (включая Cmax, Tmax, AUC и $t_{1/2}$) также ожидаются для других фитоканнабиноидов и/или других терапевтических средств, как описано в других местах настоящего документа.

[0126] В некоторых вариантах реализации композиция частиц на основе липидов включает наночастицы, имеющие средний размер, меньший или равный примерно 10 нм, 50 нм, 100 нм, 250 нм, 500 нм, 1000 нм, или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеупомянутые значения. В некоторых вариантах реализации композиция включает наночастицы, имеющие средний размер от примерно 50 нм до 150 нм или от примерно 50 нм до примерно 250 нм. В некоторых вариантах реализации распределение наночастиц по размерам для по меньшей мере 50 %, 75 %, 80 %, 90 % (или для диапазонов, включающих и/или охватывающих вышеуказанные проценты) присутствующих частиц равно или меньше примерно 20 нм, 40 нм, 60 нм, 80 нм, 100 нм, 110 нм, 120 нм, 130 нм, 140 нм, 160 нм, 180 нм, 200 нм, 300 нм, 400 нм, 500 нм, или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации композиция включает наночастицы, имеющие средний размер, меньший или равный примерно 10 нм, 50 нм, 100 нм, 250 нм, 500 нм, 1000 нм, или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации распределение наночастиц по размерам для по меньшей мере 90 % присутствующих частиц равно или меньше примерно: 20 нм, 40 нм, 60 нм, 80 нм, 100 нм, 110 нм, 120 нм, 130 нм, 140 нм, 160 нм, 180 нм, 200 нм, 300 нм, 400 нм, 500 нм, или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации распределение наночастиц по размерам для по меньшей мере 90 % присутствующих частиц равно или меньше примерно 100 нм, 110 нм, 120 нм, 130 нм, 140 нм, 160 нм, 180 нм, 200 нм, или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации D90 присутствующих частиц равен или меньше примерно 80 нм, 100 нм, 110 нм, 120 нм, 130 нм, 140 нм, 160 нм, 180 нм, 200 нм, 300 нм, 400 нм, 500 нм, или он находится в

диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации размер наночастицы представляет собой диаметр наночастицы, измеренный с использованием любого способа, описанного в других местах настоящего документа. Например, в некоторых вариантах реализации размер наночастицы измеряют с использованием динамического рассеяния света. В некоторых вариантах реализации размер наночастиц измеряют с помощью дзета-анализатора.

[0127] В некоторых вариантах реализации средний размер наночастиц композиции, как раскрыто в настоящем документе, является по существу постоянным и/или не изменяется значительно с течением времени (например, это характерно для стабильной наночастицы). В некоторых вариантах реализации после приготовления и хранения в течение периода по меньшей мере около 1 месяца (30 дней), около 3 месяцев (90 дней) или около 6 месяцев (180 дней) (например, в условиях окружающей среды, при 25 °C и относительной влажности 60 % или при других условиях тестирования, описанных в других местах настоящего документа), средний размер наночастиц, составляющих композицию, изменяется на величину, меньшую или равную примерно 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0128] В некоторых вариантах реализации индекс полидисперсности (PDI) наночастиц композиции, описанной в настоящем документе, меньше или равен примерно 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,40, 0,50, 0,60, 0,70, 0,80, или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации распределение наночастиц по размерам является высоко монодисперсным с индексом полидисперсности, меньшим или равным примерно 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0129] В некоторых вариантах реализации дзета-потенциал наночастиц композиции, как раскрыто в настоящем документе, меньше или равен примерно 1 мВ, 3 мВ, 4 мВ, 5 мВ, 6 мВ, 7 мВ, 8 мВ, 10 мВ, 20 мВ, или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации дзета-потенциал наночастиц больше или равен примерно -3 мВ, -1 мВ, 0 мВ, 1 мВ, 3 мВ, 4 мВ, 5 мВ, 6 мВ, 7 мВ, 8 мВ, 4 мВ, 10 мВ, 20 мВ, или

он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации дзета-потенциал и/или диаметр частиц (например, измеренный с использованием динамического светорассеяния) измеряют с помощью дзета-анализатора (например, Malvern ZS90 или аналогичный прибор).

[0130] В некоторых вариантах реализации композиция частиц на основе липидов имеет значение pH, равное или меньшее примерно 2, 3, 4, 5, 6, 6,5, 7, 8, 9, или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации композиция имеет значение pH, большее или равное примерно 2, 3, 4, 5, 6, 6,5, 7, 8, 9, или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0131] В некоторых вариантах реализации, как раскрыто в других местах настоящего документа, композиция частиц на основе липидов является стабильной. В некоторых вариантах реализации, например, после приготовления (например, в воде при концентрациях, раскрытых в других местах настоящего документа) и хранения в течение периода по меньшей мере около 1 месяца, 3 месяцев или около 6 месяцев, полидисперсность наночастиц изменяется на величину, меньшую или равную примерно 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации после приготовления (например, в воде при концентрациях, раскрытых в других местах настоящего документа) и хранения в течение периода по меньшей мере около 1 месяца, 3 месяцев или около 6 месяцев растворимая фракция КБД в составе изменяется на величину, меньшую или равную примерно 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации после приготовления и хранения в течение периода по меньшей мере около 1 месяца или около 6 месяцев (например, при условиях окружающей среды, при 25 °C и относительной влажности 60 % или при других условиях тестирования, описанных в других местах настоящего документа), PDI наночастиц, входящих в состав композиции, изменяется примерно на 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации после приготовления и хранения в течение

периода по меньшей мере около 1 месяца или около 6 месяцев (например, при условиях окружающей среды, при 25 °C и относительной влажности 60 % или при других условиях тестирования, описанных в других местах настоящего документа), PDI наночастиц, входящих в состав, изменяется примерно на 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0132] В некоторых вариантах реализации, при воздействии искусственного желудочного сока (например, при концентрации 20 мг/мл) размер наночастиц композиции, как раскрыто в настоящем документе, не изменяется и/или изменяется менее чем на 5 % в течение периода, большего или равного примерно 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 10 часов, или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации, при воздействии искусственного кишечного сока (например, при концентрации 20 мг/мл) размер описанных в данном документе наночастиц не изменяется и/или изменяется менее чем на 5 % в течение периода, большего или равного примерно 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 10 часов, или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации после приготовления (например, при концентрации 20 мг/мл) и хранения в искусственном желудочном соке в течение периода, составляющего по меньшей мере около 1 часа или около 2 часов (например, при 37 °C или при других условиях испытания, раскрытых в других местах настоящего документа), средний размер наночастиц, составляющих композицию, изменяется примерно меньше чем на 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 50 % или равен примерно 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 50 %, или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации после приготовления (например, при концентрации 20 мг/мл) и хранения в искусственном желудочном соке в течение периода, составляющего по меньшей мере около 1 часа, около 2 часов, около 3 часов или около 4 часов (например, при 37 °C или при других условиях испытания, раскрытых в других местах настоящего документа), PDI наночастиц, составляющих композицию, изменяется примерно меньше чем на 1 %, 5 %, 10 %, 20 % или равен примерно 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации

после приготовления (например, при концентрации 20 мг/мл) и хранения в искусственном желудочном соке в течение периода, составляющего по меньшей мере около 1 часа или около 2 часов (например, при 37 °C или при других условиях испытания, раскрытых в других местах настоящего документа), PDI наночастиц, составляющих композицию, изменяется примерно меньше чем на 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3 или равен примерно 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации после приготовления (например, при концентрации 20 мг/мл) и хранения в искусственном кишечном соке в течение периода, составляющего по меньшей мере около 1 часа или около 2 часов (например, при 37 °C или при других условиях испытания, раскрытых в других местах настоящего документа), средний размер наночастиц, составляющих композицию, изменяется примерно меньше чем на 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 50 % или равен примерно 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 50 %, или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации после приготовления (например, при концентрации 20 мг/мл) и хранения в искусственном кишечном соке в течение периода, составляющего по меньшей мере около 1 часа, около 2 часов, около 3 часов или около 4 часов (например, при 37 °C или при других условиях испытания, раскрытых в других местах настоящего документа), PDI наночастиц, составляющих композицию, изменяется примерно меньше чем на 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 100 %, 150 % или равен примерно 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 100 %, 150 %, или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации после приготовления (например, при концентрации 20 мг/мл) и хранения в искусственном кишечном соке в течение периода, составляющего по меньшей мере около 1 часа, около 2 часов (например, при 37 °C или при других условиях испытания, раскрытых в других местах настоящего документа), PDI наночастиц, входящих в состав, изменяется примерно меньше чем на 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3 или равен примерно 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0133] В некоторых вариантах реализации размер частиц композиции остается постоянным (изменение размера меньше или равно примерно 0 %, 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 %, 5 %, или он находится в диапазонах, включающих и/или

охватывающих вышеуказанные значения) в течение не менее 30 дней при хранении при комнатной температуре, в холодильнике и температуре до 40 °С. В некоторых вариантах реализации концентрация КБД в композиции остается постоянной (изменение концентрации меньше или равно примерно 0,5 %, 1 %., 2 %, 3 %, 5 %, или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения) в течение не менее 30, 60, 90 или 120 дней при хранении при комнатной температуре, в холодильнике и температуре до 40 °С. В некоторых вариантах реализации при хранении при комнатной температуре, в холодильнике и температуре до 40 °С композиция является стабильной (например, размер частиц или концентрация КБД в наночастицах остаются постоянными и/или изменяются на величину, меньшую или равную примерно 0,5 %, 1 %, 2 %, 5 %, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения) в течение периода, составляющего по меньшей мере примерно 2 недели, 30 дней, 2 месяца, 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев, 1 год, или он находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0134] В некоторых вариантах реализации способ использования композиции частиц на основе липидов и/или способ лечения субъекта с помощью композиции частиц на основе липидов включает введение субъекту, нуждающемуся в лечении (например, перорально, местно и т. д.), эффективного количества композиции. В некоторых вариантах реализации композиция (например, система доставки) улучшает стабильность КБД после приема внутрь, когда композиция подвергается жесткому воздействию в водной среде желудка и/или кишечника. В некоторых вариантах реализации биодоступность КБД (например, в крови субъекта) относительно начальной введенной дозы больше или равна примерно 10 %, 20 %, 50 %, 75 %, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации с использованием раскрытых композиций пероральная биодоступность доставленного КБД (измеренная с использованием AUC) выше, с использованием варианта реализации, раскрытого в данном документе, по сравнению с пероральной доставкой только одного КБД масла. В некоторых вариантах реализации пероральная биодоступность улучшается по сравнению с одним КБД маслом на величину, большую или равную примерно 10 %., 50 %, 75 %, 100 %, 200 %, или она

находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0135] В некоторых вариантах реализации композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать для обеспечения по меньшей мере одного эффекта, например, терапевтического эффекта, который может быть связан по меньшей мере с одним каннабиноидом (например, КБД), который способен вызывать, усиливать, останавливать или уменьшать по меньшей мере один эффект посредством лечения или предотвращения нежелательных состояний или заболеваний у субъекта. Как раскрыто в других местах данного документа, по меньшей мере один активный агент может быть выбран среди терапевтических средств, то есть средств, способных вызывать или модулировать терапевтический эффект при введении в терапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах реализации фосфолипид, нефосфолипидный липид, стерин и т.д. сами по себе не вызывают или не модулируют терапевтический эффект, но наделяют фармацевтическую композицию выбранной желаемой характеристикой.

[0136] В некоторых вариантах реализации, композиции, раскрытые в данном документе (например, те, которые включают КБД), можно использовать в способах лечения и можно вводить субъекту, имеющему состояние, которое необходимо лечить. В некоторых вариантах реализации, субъект лечат путем введения эффективного количества композиции (например, содержащей КБД), как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние, подлежащее лечению посредством введения композиции, как раскрыто в настоящем документе, может включать одно или более из следующих состояний: боль, беспокойство, судороги, недомогание и т. д. В некоторых вариантах реализации представлена композиция (например, содержащая КБД), используемая для лечения состояния, выбранного из расстройств, связанных с болью (в качестве анальгетика), воспалительных заболеваний и состояний (в качестве противовоспалительного средства), подавления или стимуляции аппетита (в качестве анoретического средства или стимулятора), симптомов рвоты и тошноты (в качестве противорвотного средства), расстройств кишечника и пищеварительного тракта, расстройств и состояний, связанных с тревогой (в качестве анксиолитика), расстройств и состояний, связанных с психозом (в

качестве антипсихотического средства), расстройств и состояний, связанных с припадками и/или судорогами (в качестве противоэпилептических или спазмолитических средств), расстройств и состояний сна (в качестве средств от бессонницы), расстройств и состояний, требующих лечения иммуносупрессией, расстройств и состояний, связанных с повышенным уровнем глюкозы в крови (в качестве антидиабетического соедства), расстройств и состояний, связанных с деградацией нервной системы (в качестве нейропротектора), воспалительных кожных заболеваний и состояний (например, псориаз), расстройств и состояний, связанных с закупоркой артерии (в качестве антиишемического средства), расстройств и состояний, связанных с бактериальными инфекциями, расстройств и состояний, связанных с грибковыми инфекциями, пролиферативными нарушениями и состояниями, нарушений и состояний, связанных с ингибированием роста костей, посттравматическими нарушениями и другими.

[0137] В некоторых вариантах реализации композиция частиц на основе липидов (например, которая включает КБД, другие фитоканнабиноиды или другие терапевтические средства, как раскрыто в других местах настоящего документа) предназначена для использования в способе лечения субъекта, страдающего от состояния, выбранного из расстройств, связанных с болью, воспалительных заболеваний и состояний, подавления или стимуляции аппетита, симптомов рвоты и тошноты, расстройств кишечника и пищеварительного тракта, расстройств и состояний, связанных с тревогой, расстройств и состояний, связанных с психозом, расстройств и состояний, связанных с припадками и/или судорогами, расстройств и состояний сна, расстройств и состояний, требующих лечения иммуносупрессией, расстройств и состояний, связанных с повышенным уровнем глюкозы в крови, расстройств и состояний, связанных с деградацией нервной системы, воспалительных кожных заболеваний и состояний, расстройств и состояний, связанных с закупоркой артерии, расстройств и состояний, связанных с бактериальными инфекциями, расстройств и состояний, связанных с грибковыми инфекциями, пролиферативными нарушениями и состояниями, нарушений и состояний, связанных с ингибированием роста костей, посттравматическими нарушениями и другими, причем способ включает введение субъекту эффективного количества композиции по настоящему изобретению.

[0138] В некоторых вариантах реализации композиции частиц на основе липидов (например, включающие КБД или другие фитоканнабиноиды), описанные в настоящем документе, могут быть использованы как таковые, чтобы обеспечивать по меньшей мере один эффект, например, терапевтический эффект, или могут быть связаны по меньшей мере с одним каннабиноидом, который способен вызывать, усиливать, останавливать или уменьшать по меньшей мере один эффект, для лечения или предотвращения нежелательных состояний или заболеваний у субъекта. По меньшей мере один агент (вещество, молекула, элемент, соединение, частица или их комбинация) может быть выбран из терапевтических средств, то есть средств, способных индуцировать или модулировать терапевтический эффект при введении в терапевтически эффективном количестве, и нетерапевтических средств, т.е. которые сами по себе не вызывают или не модулируют терапевтический эффект, но могут придавать фармацевтической композиции выбранные желаемые характеристики.

[0139] В некоторых вариантах реализации, композиции частиц на основе липидов, раскрытые в настоящем документе (например, фармацевтическая композиция, содержащая терапевтическое средство), могут быть выбраны для лечения, предотвращения или облегчения любой патологии или состояния. В некоторых вариантах реализации введение терапевтического количества композиции или системы, описанных в настоящем документе, в форме концентрата или в форме разбавленного состава, эффективно для облегчения нежелательных симптомов, связанных с заболеванием, для предотвращения проявления таких симптомов до их появления, для замедления прогрессирования заболевания, для замедления ухудшения симптомов, для усиления наступления периода ремиссии, для замедления необратимого повреждения, вызванного прогрессирующей хронической стадией заболевания, для отсрочки наступления указанной прогрессирующей стадии, для уменьшения тяжести или лечения заболевания, для повышения выживаемости или более быстрого выздоровления, или для предотвращения возникновения заболевания или заболеваний, образованных сочетанием двух или более из вышеперечисленных заболеваний.

[0140] Неожиданно было обнаружено, что для нескольких вариантов реализации, раскрытых в данном документе, не требуется много ингредиентов, обычно используемых для приготовления липосом и/или составов, содержащих

наночастицы. В некоторых вариантах реализации, композиции частиц на основе липидов, раскрытых в настоящем документе, не содержат или содержат менее 2 % и/или менее примерно 0,5 % одного или более веществ, выбранных из лецитиновых поверхностно-активных веществ, гиалуроновой кислоты, Alcolec S, Alcolec BS, Alcolec XTRA-A, полисорбатов (таких как Polysorbate 80 и Polysorbate 20), моноглицеридов, диглицеридов, глицерилолеата, полоксамеров, терпенов, альгината натрия, поливинилпирролидона, L-альгината, хондроитина, гамма-полиглутаминовой кислоты, желатина, хитозана, кукурузного крахмала, полиоксил 40 гидрированного касторового масла, Tween 20, Span 80, или любых их солей. В некоторых вариантах реализации, композиции частиц на основе липидов, раскрытые в настоящем документе, не содержат или содержат менее 2 % и/или менее примерно 0,5 % поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах реализации, композиции частиц на основе липидов, содержащих КБД, раскрытые в настоящем документе, не содержат или содержат менее 2 % и/или менее примерно 0,5 % одного или более веществ, выбранных из ТГКК, 9-ТГК, 8-ТГК, КБДК, КБХ, КБГ, КБН, ТКБВ и/или КБГК. В некоторых вариантах реализации, в композициях частиц на основе липидов отсутствуют негидрированные фосфолипиды. В некоторых вариантах реализации, в композициях частиц на основе липидов отсутствуют гидрированные фосфолипиды. В некоторых вариантах реализации, композиции частиц на основе липидов содержат один или более негидрированных или гидрированных фосфолипидов. В некоторых вариантах реализации, композиции частиц на основе липидов, раскрытые в настоящем документе, не содержат или содержат менее 2 % и/или менее примерно 0,5 % одного или более веществ, выбранных из буферного агента, полимерного стабилизирующего агента или гидроксида натрия.

[0141] В некоторых вариантах реализации, в композициях частиц на основе липидов, раскрытых в настоящем документе, отсутствует структура наночастиц, где данная структура включает внешнюю однослойную мембрану из эссенциальных фосфолипидов, которая инкапсулирует жидкие липиды и каннабиноиды. В данном контексте эссенциальные фосфолипиды представляют собой экстракты фосфолипидов с характерным составом жирных кислот (композиций частиц на основе липидов), отличающиеся особенно высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, преимущественно линолевой кислоты

(примерно 70 %), линоленовой кислоты и олеиновой кислоты, а также высоким содержанием (более 75 %) 3-sn-фосфатидилхолина. Помимо молекул фосфатидилхолина, эссенциальня фосфолипидная фракция включает фосфатидилэтаноламин, фосфатидилинозит и другие липиды. В некоторых вариантах реализации, композиции частиц на основе липидов, раскрытые в настоящем документе, не содержат неприродных ингредиентов. В некоторых вариантах реализации, раскрытые композиции частиц на основе липидов являются синтетическими и не встречаются в природе.

[0142] В некоторых вариантах реализации, композиции частиц на основе липидов, раскрытые в настоящем документе, не содержат или содержат менее 2 % и/или менее примерно 0,5 % одного или более органических оснований (которые могут включать, но не ограничиваются ими, следующие вещества: бутилгидроксианизол (BHA), бутилгидроксилтолуол (BHT) и аскорбат натрия). В некоторых вариантах реализации, композиции частиц на основе липидов, раскрытые в настоящем документе, не содержат или содержат менее 2 % и/или менее примерно 0,5 % изолята сывороточного белка. В некоторых вариантах реализации, композиции частиц на основе липидов, раскрытые в настоящем документе, не содержат или содержат менее 2 % и/или менее примерно 0,5 % тикамульсии 3020, чистой камеди, гуммиарабика и/или модифицированного гуммиарабика. В некоторых вариантах реализации, композиции частиц на основе липидов, раскрытые в настоящем документе, не содержат или содержат менее 2 % и/или менее примерно 0,5 % одной или более жирных кислот, выбранных из триглицеридов, триацилглицеринов, ацилглицеринов, жиров, восков, сфинголипидов, глицеридов, стеридов, церидов, гликолипидов, сульфолипидов, липопротеинов, хиломикронов и производных этих липидов. В некоторых вариантах реализации, композиции частиц на основе липидов, раскрытые в настоящем документе, не содержат или содержат менее 2 % и/или менее примерно 0,5 % поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах реализации, композиции частиц на основе липидов, раскрытые в настоящем документе, не содержат или содержат менее 2 % и/или менее примерно 0,5 % одного или более веществ, выбранных из полигликолизированных глицеридов и полиоксиэтиленглицеридов, содержащих моно-, ди- и триглицериды со средней и длинной цепью, такие как: сложные эфиры PEG-6 миндального масла, сложные

эфиры PEG-60 миндального масла, сложные эфиры PEG-6 масла косточек абрикоса (Labrafil® M1944CS), сложные эфиры PEG-4 каприловых/каприновых триглицеридов (Labrafac® Hydro WL 1219), комплекс PEG-4 каприловые/каприновые триглицериды (Labrafac® Hydrophile), сложные эфиры PEG-6 каприловых/каприновых глицеридов (Softigen® 767), сложные эфиры PEG-8 каприловых/каприновых глицеридов (Labrasol®), сложные эфиры PEG-50 касторового масла, сложные эфиры PEG-5 гидрогенизированного касторового масла, сложные эфиры PEG-7 гидрогенизированного касторового масла, сложные эфиры PEG-9 гидрогенизированного касторового масла, сложные эфиры PEG-6 кукурузного масла (Labrafil® M 2125 CS), сложные эфиры PEG-8 кукурузного масла (Labrafil® WL 2609 BS), сложные эфиры PEG-60 кукурузного масла, сложные эфиры PEG-6 оливкового масла (Labrafil® M1980 CS), сложные эфиры PEG-6 гидрогенизированных пальмового/пальмоядрового масел (Labrafil® M 2130 BS), сложные эфиры PEG-6 гидрогенизированных пальмового/пальмоядрового масел с пальмоядровым маслом, PEG-6, пальмовое масло (Labrafil® M 2130 CS), сложные эфиры PEG-40 пальмового масла, сложные эфиры PEG-6 арахисового масла (Labrafil® M 1969 CS), глицериллаурат/PEG-32 лаурат (Gelucire® 44/14), глицериллаурат гликри I/PEG-20 лаурат, глицериллаурат глицерил/PEG-32 лаурат, глицериллаурат глицерил/PEG-40 лаурат, глицерилолеат/PEG-20 глицерил, глицерилолеат/PEG-30 олеат, глицерилпальмитостеарат/PEG-32 пальмитостеарат (Gelucire® 50/13), глицерилстеарат/PEG стеарат, глицерилстеарат/PEG-32 стеарат (Gelucire® 53/10), насыщенные полигликолизированные глицериды (Gelucire® 37/02 и Gelucire® 50/02), триизостеариновые сложные эфиры PEG-6 (т.е. Labrafil® Isostearique), триолеиновые сложные эфиры PEG-6, триолеатные сложные эфиры PEG-25, полиоксил 35 касторовое масло (Cremophor® EL или Kolliphor® EL), полиоксил 40 гидрированное касторовое масло (Cremophor® RH 40 или Kolliphor® RH40), полиоксил 60 гидрированное касторовое масло (Cremophor® RH60), полигликолизированные производные и производные полиоксиэтиленовых сложных или простых эфиров из жирных кислот со средней и длинной цепью, сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот со средней и длинной цепью, которые можно использовать, включая каприлатные/каприновые диглицериды, глицерилмоноолеат, глицерилрицинолеат, глицериллаурат, глицерилдилаурат, глицерилдиолеат, глицерилмоноолеат/глицерилдиолеат, полиглицерил-10 триолеат, полиглицерил-10 лаурат, полиглицерил-10 олеат и полиглицерил-10

монодиолеат, пропиленгликолькаприлат/капринат (Labrafac® PC), пропиленгликольдикаприлат/дикапринат (Miglyol® 840), пропиленгликольмонолаурат, пропиленгликольрицинолеат, пропиленгликольмоноолеат, пропиленгликольдикаприлат/дикапринат, пропиленгликольдиоктаноат, поверхностно-активные вещества из сложных эфиров сахарозы, такие как стеарат сахарозы, дистеарат сахарозы, пальмитат сахарозы, олеат сахарозы, и их комбинации.

[0143] Некоторые варианты реализации также охватывают способы получения (как раскрыто в других местах настоящего документа) и введения раскрытых композиций. Существует множество способов введения композиций частиц на основе липидов, как раскрыто в настоящем документе, включая, но не ограничиваясь ими, пероральную, ректальную, местную, аэрозольную, инъекционную и парентеральную доставку, включая внутримышечные, подкожные, внутривенные, интрамедуллярные инъекции, интратекальные, прямые внутрижелудочковые, внутрибрюшинные, интраназальные и внутриглазные инъекции. В некоторых вариантах реализации, введение осуществляют пероральными путями, включая введение в эмульсии, капсуле, таблетке, пленке, жевательной резинке, суппозитории, грануле, пилюле, спрее, сиропе или других подобных формах. В качестве дополнительных примеров таких способов введения и в качестве дополнительных раскрытых способов введения, в данном документе раскрыты различные способы введения раскрытых композиций, включая способы введения внутриглазным, интраназальным и интрааурикулярным путями. В некоторых вариантах реализации, в средство для местного применения, могут быть включены усилители проницаемости для местного применения, которые могут быть выбраны из следующих веществ, но не ограничиваясь ими: диметилсульфоксид, диметилсульфон, этанол, пропиленгликоль, диметилизосорбид, поливиниловый спирт, CapryolTM 90, Labrafil M1944 CS, Labrasol, Labrasol ALF, LauroglycolT M90, Transcutol HP, Capmul S12L, Campul PG-23 EP/NF, Campul PG-8 NF. Средство для местного применения может включать один или более компонентов, выбранных из технологии Lipoid's Skin Lipid Matrix 2026, ингредиентов на основе липидов/масел или маслорастворимых ингредиентов, и включает Captex 170 EP в качестве чрезкожного усилителя проницаемости, масло арганы, ментол, масло арники, камфору, масло семян грейпфрута, Например, диметилсульфоксид,

диметилизосорбид, анальгетики для местного применения, такие как лидокаин, винтергреновое масло, и терпены, такие как гваякол. В некоторых вариантах реализации, один или более из этих ингредиентов присутствует в композиции для местного применения в сухом процентном содержании, равном или меньшем примерно 5 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 30 % масс., 40 % масс., 50 % масс., 60 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации, один или более из этих ингредиентов присутствует в композиции для местного применения во влажном процентном содержании, равном или по меньшей мере равном примерно 2,5 % масс., 5 % масс., 7,5 % масс., 10 % масс., 12,5 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 30 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0144] В некоторых вариантах реализации, композиции частиц на основе липидов, раскрытые в настоящем документе, могут быть в смеси с подходящим носителем, разбавителем или вспомогательным веществом, таким как стерильная вода, физиологический раствор, глюкоза и т.п., и могут содержать вспомогательные вещества, такие как увлажняющие вещества или эмульгирующие агенты, буферные агенты, гелеобразующие или повышающие вязкость добавки, консерванты, ароматизаторы, красители и тому подобное, в зависимости от пути введения и желаемого препарата. См., например, «Remington: The Science and Practice of Pharmacy», Lippincott Williams & Wilkins; 20th edition (June 1, 2003) и «Remington's Pharmaceutical Sciences», Mack Pub. Co.; 18th and 19th editions (December 1985, and June 1990, соответственно) В некоторых вариантах реализации, эти дополнительные агенты не добавляют. Такие препараты могут включать липосомы, микроэмульсии, мицеллы и/или однослойные или многослойные везикулы.

[0145] Для перорального введения фармацевтические композиции частиц на основе липидов могут быть представлены в виде таблетки, водной или масляной суспензии, диспергируемого порошка или гранул (в качестве пищевой добавки, добавки для питья и т.д.), эмульсии, твердой или мягкой капсулы, сиропа или эликсира. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут включать один или более из следующих агентов: подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты. Составы для перорального применения также могут быть

представлены в виде желатиновых капсул. В некоторых вариантах реализации, в желатиновую капсулу добавляют порошковую композицию, описанную в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации, активный ингредиент (ингредиенты) в композициях наночастиц, раскрытых в настоящем документе, смешивают с инертным твердым разбавителем, таким как карбонат кальция, фосфат кальция или каолин, или он находится в виде мягких желатиновых капсул. Активные соединения, находящиеся в мягких капсулах, можно растворять или суспендировать в подходящих жидкостях, таких как вода. Также можно использовать стабилизаторы и микросферы, предназначенные для перорального введения. Капсулы могут включать в себя капсулы с плотной посадкой, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит.

[0146] В состав капсул может быть добавлена трегалоза. В некоторых вариантах реализации, трегалоза присутствует в композиции частиц на основе липидов в сухом процентном содержании, равном или меньшем примерно 5 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 30 % масс., 40 % масс., 50 % масс., 60 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации трегалоза присутствует в композиции во влажном процентном содержании, равном или по меньшей мере равном примерно 2,5 % масс., 5 % масс., 7,5 % масс., 10 % масс., 12,5 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 30 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0147] Как отмечено в других местах данного документа, в некоторых вариантах реализации, композиция частиц на основе липидов не включает терпенов (например, в виде примесей или добавок). Однако в других вариантах реализации, один или более терпенов могут быть добавлены для получения композиции наночастиц. В некоторых вариантах реализации, один или более терпенов включают одно или более из следующих веществ: альфа-фенхон, альфа-терпинен, альфа-терпинеол, бета-кариофиллен, альфа-пинен, бета-пинен, бисаболен, бисаболол, борнеол, эвкалиптол, гамма-терпинен, гваякол, гумулен, линалоол, мирцен, пара-цимен, фитол и/или терпинолен. В некоторых вариантах реализации, один или более терпенов, вместе или индивидуально, присутствуют в водной композиции в концентрации, меньшей или равной примерно 400 мг/мл, 300

мг/мл, 200 мг/мл, 150 мг/мл, 100 мг/мл, 75 мг/мл, 50 мг/мл, 25 мг/мл, или она находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации, один или более терпенов (вместе или индивидуально) присутствуют в композиции в сухом массовом процентном содержании, равном или меньшем примерно 5 % масс., 10 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 30 % масс., 40 % масс., 50 % масс., 60 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения. В некоторых вариантах реализации, один или более терпенов (вместе или индивидуально) присутствуют в композиции во влажном массовом процентном содержании, равном или меньшем примерно 2,5 % масс., 5 % масс., 7,5 % масс., 10 % масс., 12,5 % масс., 15 % масс., 20 % масс., 30 % масс., 40 % масс., или оно находится в диапазонах, включающих и/или охватывающих вышеуказанные значения.

[0148] Сухие порошкообразные составы или жидкие варианты реализации также можно использовать в различных потребительских продуктах. Например, в некоторых вариантах реализации, сухие порошки могут быть добавлены (например, черпаком, из упаковки, разбрызгиванием из дозатора и т. д.) в любой потребительский продукт. В некоторых вариантах реализации, жидкие составы можно добавлять, отмеряя и выливая в любой потребительский продукт. В некоторых вариантах реализации, потребительский продукт может включать один или более продуктов, выбранных из алкогольных напитков, молока (молочные продукты, но также и ореховое «молоко», такое как миндальный сок и т. д.), кофе, газированных напитков, чая, ферментированных напитков, вина, пищевых добавок, смузи, простой воды, спортивных напитков, газированной воды и т.п. В некоторых вариантах реализации, потребительский продукт может включать один или более продуктов, выбранных из глазных капель, ополаскивателя для рта, лосьонов/кремов/сывороток, бальзамов для губ, продуктов для ухода за волосами, дезодоранта, назальных растворов, растворов для клизм, жидкого мыла, твердого мыла и т.п. В некоторых вариантах реализации, потребительский продукт может включать один или более пищевых продуктов. В некоторых вариантах реализации, потребительский продукт может включать десерты. В некоторых вариантах реализации, потребительский продукт может включать однопорционные продукты или многопорционные продукты (например, для семьи). В некоторых вариантах

реализации, потребительский продукт может включать один или более сухих продуктов (например, муку, сливки для кофе, протеиновые коктейли, пищевые добавки и т. д.). В некоторых вариантах реализации, эти сухие продукты могут быть предназначены для восстановления при использовании. В некоторых вариантах реализации, потребительский продукт может включать один или более сухих продуктов, которые могут быть добавлены к другим диетическим добавкам (например, поливитаминам, жевательным мармеладам и т.д.).

[0149] Было раскрыто несколько иллюстративных вариантов реализации композиций и способов. Хотя это изобретение было описано в терминах некоторых иллюстративных вариантов реализации и применений, другие варианты реализации и другие применения, включая варианты реализации и применения, которые не обеспечивают всех признаков и преимуществ, изложенных в данном документе, также находятся в пределах объема этого изобретения. Компоненты, элементы, признаки, действия или стадии могут быть скомпонованы или выполнены иначе, чем описано, а компоненты, элементы, признаки, действия или стадии могут быть объединены, добавлены или исключены в различных вариантах реализации. Все возможные комбинации и подкомбинации элементов и компонентов, описанные в данном документе, предназначены для включения в это изобретение. Никакой отдельный признак или группа признаков не являются необходимыми или незаменимыми.

[0150] Некоторые признаки, которые описаны в данном изобретении в контексте отдельных реализаций, также могут быть реализованы в комбинации в единой реализации. И наоборот, различные признаки, которые описаны в контексте одной реализации, также могут быть реализованы в нескольких реализациях индивидуально или в любой подходящей подкомбинации. Более того, хотя признаки могут быть описаны как действующие в определенных комбинациях, в некоторых случаях один или более признаков заявленной комбинации могут быть исключены из комбинации, и комбинация может быть заявлена как подкомбинация или вариант подкомбинации.

[0151] Любая часть любой из стадий, процессов, структур и/или устройств, раскрытых или проиллюстрированных в одном варианте реализации, блок-схеме или примере по данному изобретению, может быть объединена или использована с (или вместо) любой другой частью любой из стадий, процессов, структур и/или

устройств, раскрытых или проиллюстрированных в другом варианте реализации, блок-схеме или примере. Описанные в данном документе варианты реализации и примеры не предназначены для того, чтобы быть дискретными и отдельными друг от друга. Комбинации, вариации и другие реализации раскрытых признаков находятся в пределах объема данного изобретения.

[0152] Термины «приблизительно», «примерно» и «по существу», используемые в данном документе, представляют количество, близкое к заявленному количеству, которое все еще выполняет желаемую функцию или обеспечивает желаемый результат. Например, в некоторых вариантах реализации, в зависимости от контекста, термины «приблизительно», «примерно» и «по существу» могут относиться к количеству, которое находится в пределах диапазона с отклонением ± 10 % от заявленного количества. Используемый в данном документе термин «в целом» представляет собой значение, количество или характеристику, которая преимущественно включает или имеет тенденцию к определенному значению, количеству или характеристике.

[0153] Условный язык, используемый в данном документе, такой как, среди прочего, «может», «мог бы», «например» и т.п., если специально не указано иное или иным образом не понимают в используемом контексте, как правило, предназначен для обозначения того, что определенные варианты реализации включают определенные признаки, элементы и/или стадии, в то время как другие варианты реализации их не включают. Таким образом, такой условный язык обычно не предназначен для обозначения того, что признаки, элементы и/или стадии каким-либо образом требуются для одного или более вариантов реализации или что эти признаки, элементы и/или стадии включены или должны выполняться в любом частном варианте реализации. Термины «содержащий», «включающий», «имеющий» и т.п. являются синонимами и их используют в инклюзивном нелимитированном смысле, и они не исключают дополнительных элементов, признаков, действий, операций и так далее. Кроме того, термин «или» использует в его инклюзивном смысле (а не в его исключающем смысле), так что при использовании, например, для объединения списка элементов, термин «или» означает один, несколько или все элементы в списке.

[0154] Конъюнктивный язык, такой как фраза «по меньшей мере один из X, Y и Z», если специально не указано иное, в контексте предназначен в целом для

обозначения того, что элемент, термин и т. д. могут быть либо X, Y или Z. Таким образом, такой конъюнктивный язык обычно не подразумевает, что определенные варианты реализации требуют присутствия по меньшей мере одного из X, по меньшей мере одного из Y и по меньшей мере одного из Z.

[0155] Кроме того, хотя были описаны иллюстративные варианты реализации, любые варианты реализации, имеющие эквивалентные элементы, модификации, пропуски и/или комбинации, также находятся в пределах объема данного изобретения. Более того, хотя в данном документе описаны определенные аспекты, преимущества и новые признаки, не обязательно все такие преимущества могут быть достигнуты в соответствии с каким-либо конкретным вариантом реализации. Например, некоторые варианты реализации в объеме данного изобретения имеют одно преимущество или группу преимуществ, как описано в данном документе, без необходимости наличия других преимуществ, изложенных или предложенных в данном документе. Кроме того, некоторые варианты реализации могут иметь преимущества, отличные от тех, которые описаны или предложены в данном документе.

Список вариантов реализаций

[0156] Нижеследующее представлено для иллюстрации определенных вариантов реализаций по изобретению.

[0157] 1. Композиция наночастиц, включающая:

наночастицу, включающую:

каннабидиол (КБД), который имеет достаточную чистоту, чтобы он существовал в твердом и/или порошкообразном состоянии до включения в композицию наночастиц;

фосфолипид, включающий:

холестерин; и

триглицерид со средней длиной цепи; и

воду;

где наночастицы имеют средний размер в диапазоне от примерно 75 нм до примерно 500 нм; и

где при хранении в течение одного месяца средний размер наночастиц изменяется менее чем примерно на 20 %.

[0158] 2. Композиция в соответствии с вариантом реализации 1, которая находится в форме липосом и/или наноэмульсии типа масло-в-воде.

[0159] 3. Композиция в соответствии с вариантами реализации 1 или 2, в которой значительное количество композиции наночастиц не оседает и/или не отделяется от воды при стоянии в течение периода по меньшей мере примерно 12 часов.

[0160] 4. Композиция по любому из вариантов реализаций 1–3, которая выполнена таким образом, что при концентрировании досуха для получения порошковой композиции наночастиц порошок наночастиц может быть восстановлен с получением композиции наночастиц.

[0161] 5. Композиция по любому из вариантов реализаций 1-4, в которой КБД присутствует в количестве, меньшем или равном примерно 25 мг/мл.

[0162] 6. Композиция по любому из вариантов реализаций 1-5, в которой фосфатидилхолин присутствует в количестве, меньшем или равном примерно 100 мг/мл.

[0163] 7. Композиция по любому из вариантов реализаций 1-6, в которой холестерин присутствует в количестве, меньшем или равном примерно 25 мг/мл.

[0164] 8. Композиция по любому из вариантов реализаций 1-7, в которой липид присутствует в количестве, меньшем или равном примерно 100 мг/мл.

[0165] 9. Композиция по любому из вариантов реализаций 1-8, в которой липид включает конопляное масло.

[0166] 10. Композиция по любому из вариантов реализаций 1-9, дополнительно включающая консервант.

[0167] 11. Композиция в соответствии с вариантом реализации 10, в которой консервант включает один или более из следующих компонентов: яблочную кислоту, лимонную кислоту, сорбат калия, бензоат натрия и витамин Е.

[0168] 12. Композиция в соответствии с вариантом реализации 11, в которой яблочная кислота присутствует в количестве, меньшем или равном примерно 0,85 мг/мл.

[0169] 13. Композиция в соответствии с вариантом реализации 11, в которой лимонная кислота присутствует в количестве, меньшем или равном примерно 0,85 мг/мл.

[0170] 14. Композиция в соответствии с вариантом реализации 11, в которой сорбат калия присутствует в количестве, меньшем или равном примерно 1 мг/мл.

[0171] 15. Композиция в соответствии с вариантом реализации 11, в которой бензоат натрия присутствует в количестве, меньшем или равном примерно 1 мг/мл.

[0172] 16. Композиция по любому из вариантов реализаций 1-15, дополнительно включающая ароматизатор.

[0173] 17. Композиция наночастиц, включающая:

наночастицу, включающую:

фосфолипид;

триглицерид;

стерин; и

фитоканнабиноид; и

воду;

в которой значительное количество композиции наночастиц не оседает и/или не отделяется от воды при стоянии в течение периода по меньшей мере около 12 часов.

[0174] 18. Композиция в соответствии с вариантом реализации 17, в которой фосфолипид выбран из группы, состоящей из фосфатидовой кислоты, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилхолина, фосфатидилсерина,

фосфатидилинозитола, фосфатидилинозитолфосфата, фосфатидилинозитол бифосфата и фосфатидилинозитол трифосфата.

[0175] 19. Композиция в соответствии с вариантами реализации 17 или 18, в которой триглицерид представляет собой триглицерид со средней длиной цепи.

[0176] 20. Композиция в соответствии с вариантом реализации 19, в которой триглицерид со средней длиной цепи включает одну или более из следующих кислот: каприоновую кислоту, октановую кислоту, каприновую кислоту и/или лауриновую кислоту.

[0177] 21. Композиция по любому из вариантов реализаций 17-20, в которой стерин представляет собой холестерин.

[0178] 22. Композиция по любому из вариантов реализаций 17-21, в которой фитоканнабиноид представляет собой каннабидиол.

[0179] 23. Способ лечения пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного количества композиции в соответствии с любым из вариантов реализаций 1-22.

[0180] 24. Способ получения композиции наночастиц фитоканнабиноида, включающий:

смешивание фитоканнабиноида и одного или более фосфолипидов с получением раствора; и

пропускание раствора через микрофлюидизатор.

[0181] 25. Способ в соответствии с вариантом реализации 24, дополнительно включающий добавление одного или более стеринов к раствору.

[0182] 26. Способ в соответствии с вариантами реализации 24 или 25, дополнительно включающий добавление одного или более липидов к раствору.

[0183] 27. Способ получения композиции наночастиц фитоканнабиноида, включающий:

смешивание фитоканнабиноида и одного или более фосфолипидов с получением раствора;

сушку раствора с получением по существу твердого продукта;

растворение продукта в воде для получения восстановленного раствора; и

пропускание восстановленного раствора через микрофлюидизатор.

[0184] 28. Способ в соответствии с вариантом реализации 27, дополнительно включающий добавление одного или более стеринов к раствору.

[0185] 29. Способ в соответствии с вариантами реализации 27 или 28, дополнительно включающий добавление одного или более липидов к раствору.

[0186] 30. Композиция частиц на основе липидов, включающая:

наночастицу, включающую:

каннабидиол (КБД), который имеет достаточную чистоту, чтобы он существовал в твердом и/или порошкообразном состоянии до введения в состав композиции наночастиц в количестве от 1 % масс. до 10 % масс.;

фосфатидилхолин в количестве от 2,5 % масс. до 15 % масс.;

стерин в количестве от 0,5 % масс. до 5% масс.; и

триглицерид со средней длиной в количестве от 2,5 % масс. до 15 % масс.; и

воду в количестве от 60 % масс. до примерно 80 % масс.;

в которой наночастицы имеют средний размер в диапазоне от примерно 75 нм до примерно 175 нм; и

в которой при хранении в течение одного месяца средний размер наночастиц изменяется менее чем примерно на 20 %.

[0187] 31. Композиция частиц на основе липидов в соответствии с вариантом реализации 30, в которой композиция находится в форме липосом и/или наноэмульсии типа масло-в-воде.

[0188] 32. Композиция частиц на основе липидов в соответствии с вариантами реализаций 30 или 31, в которой заметное количество наночастиц не оседает и/или не отделяется от воды при стоянии в течение периода по меньшей мере около 12 часов.

[0189] 33. Композиция частиц на основе липидов по любому из вариантов реализаций 30-32, которая выполнена таким образом, что при концентрировании

досуха для получения порошковой композиции наночастиц порошок наночастиц может быть восстановлен с получением композиции наночастиц.

[0190] 34. Композиция частиц на основе липидов по любому из вариантов реализаций 30-33, для которой Tmax для КБД составляет менее 4,5 часов.

[0191] 35. Композиция частиц на основе липидов по любому из вариантов реализаций 30-34, в которой при хранении в течение одного месяца средний размер наночастиц изменяется менее чем примерно на 20 %.

[0192] 36. Композиция частиц на основе липидов по любому из вариантов реализаций 30-35, в которой полидисперсность наночастиц меньше или равна 0,15.

[0193] 37. Композиция частиц на основе липидов по любому из вариантов реализаций 30-36, в которой после хранения в течение 90 дней при 25 °C и относительной влажности 60 % полидисперсность наночастиц изменяется на вуличину, меньшую или равную 10 %.

[0194] 38. Композиция частиц на основе липидов по любому из вариантов реализаций 30-37, в которой после хранения в течение 90 дней при 25 °C и относительной влажности 60 % полидисперсность наночастиц изменяется на величину, меньшую или равную 0,1.

[0195] 39. Композиция частиц на основе липидов по любому из вариантов реализаций 30-38, срок хранения которой составляет более 18 месяцев при 25 °C и относительной влажности 60 %.

[0196] 40. Композиция частиц на основе липидов по любому из вариантов реализаций 30-39, в которой после хранения в течение 90 дней при 25 °C и относительной влажности 60 % D90 наночастиц изменяется на величину, меньшую или равную 10 %.

[0197] 41. Композиция частиц на основе липидов по любому из вариантов реализаций 30-40, которая имеет максимальную концентрацию (Cmax) 80 нг/мл после пероральной дозы 15 мг/кг.

[0198] 42. Композиция частиц на основе липидов, включающая:

наночастицу, включающую:

каннабидиол (КБД), который имеет достаточную чистоту, чтобы он существовал в твердом и/или порошкообразном состоянии до составления композиции наночастиц в количестве от 5 % масс. до 15 % масс.;

фосфатидилхолин в количестве от 35 % масс. до 60 % масс.;

стерин в количестве от 2,5 % масс.до 10% масс.; и

триглицерид со средней длиной цепи в количестве от 35 % масс. до 50 % масс.;

в которой Cmax составляет 80 нг/мл после пероральной дозы 15 мг/кг.

[0199] 43. Композиция частиц на основе липидов в соответствии с вариантом реализации 42, которая представлена в виде сухого порошка.

[0200] 44. Композиция частиц на основе липидов в соответствии с вариантом реализации 43, порошок из которой выполнен для восстановления в воде с получением водного раствора.

[0201] 45. Композиция частиц на основе липидов в соответствии с вариантами реализаций 43 или 44, в которой наночастицы после восстановления в водном растворе имеют средний размер в диапазоне от примерно 75 нм до примерно 175 нм.

[0202] 46. Композиция частиц на основе липидов по любому из вариантов реализаций 30-45, дополнительно включающая консервант.

[0203] 47. Композиция частиц на основе липидов в соответствии с вариантом реализации 46, в которой консервант включает один или более из следующих компонентов: яблочную кислоту, лимонную кислоту, сорбат калия, бензоат натрия и витамин Е.

[0204] 48. Композиция частиц на основе липидов по любому из вариантов реализаций 30-47, в которой стерин представляет собой холестерин.

[0205] 49. Композиция частиц на основе липидов по любому из вариантов реализаций 30-48, дополнительно включающая ароматизатор.

[0206] 50. Способ лечения пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного количества композиции частиц на основе липидов по любому из вариантов реализации 30-49.

[0207] 51. Способ получения композиции наночастиц фитоканнабиноида, включающий:

обеспечение фитоканнабиноида;

обеспечение фосфатидилхолина;

обеспечение триглицерида со средней длиной цепи;

смешивание триглицерида со средней длиной цепи, фосфатидилхолина и фитоканнабиноида с получением раствора; и

пропускание раствора через микрофлюидизатор с получением композиции частиц на основе липидов.

[0208] 52. Способ в соответствии с вариантом реализации 51, дополнительно включающий добавление одного или более стеринов к раствору.

[0209] 53. Способ в соответствии с вариантами реализаций 51 или 52, дополнительно включающий добавление воды к раствору.

ПРИМЕРЫ

[0210] Нижеследующие примеры приведены с целью иллюстрации различных вариантов реализации по изобретению и не предназначены для ограничения настоящего изобретения каким-либо образом. Специалист в данной области техники легко поймет, что настоящее изобретение хорошо адаптировано для выполнения задач и получения упомянутых целей и преимуществ, а также тех целей, результатов и преимуществ, которые неотъемлемы в данном документе. Изменения и другие применения, которые находятся в рамках изобретения, как определено объемом формулы изобретения, будут очевидны специалистам в данной области техники. Составы были приготовлены с использованием описанных в данном документе способов и ингредиентов с профилями примесей. Было определено влияние нескольких качественных характеристик состава на размер частиц, концентрацию КБД и стабильность продукта. Такие характеристики продукта включают соотношение КБД и липидов, систему консервантов и общее

влияние pH. Растворение и стабильность продукта измеряли в смоделированных желудочных и кишечных соках. Кроме того, фармакокинетика вариантов реализации при пероральном приеме, описанных в настоящем документе, была измерена на модели мини-свиньи, и ее сравнивали с фармакокинетикой двух коммерческих продуктов на масляной основе. Физическая и химическая стабильность раскрытых в данном документе вариантов реализации была определена при разных условиях хранения.

Пример 1: Получение варианта реализации композиции

Материалы и способы

[0211] Если не указано иное, ингредиенты, используемые в данном документе, были получены от следующих поставщиков: полученные из подсолнечника фосфатидилхолин и триглицериды со средней длиной цепи были приобретены в American Lecithin Company (липоидная компания, обозначенная как «МСТ»), сорбат калия, масло мяты перечной, витамин Е, яблочная кислота и холестерин были приобретены в Spectrum Chemicals, изолят КБД был приобретен в Botanical & Bioscience Laboratories, экстракт Luo Han Guo (плод монаха) был приобретен в GLG Life Tech Corporation, вода для инъекций была приобретена в Rocky Mountain Biologicals, а моногидрат лимонной кислоты и бензоат натрия были приобретены в JT Baker. Используемый изолят КБД содержал не более 0,3 % масс. ТГК. Фосфатидилхолин был класса Н 100-3, включая более 96,3 % или 99,9 % фосфатидилхолина (гидрированного). Фосфатидилхолин содержал менее 1,1 % лизофосфатидилхолина и менее 2,0 % триглицеридов. Такой высокочистый фосфатидилхолин (содержание фосфатидилхолина (гидрированного) составляет более 96 %), который, насколько известно авторам настоящего изобретения, не используют в современных продуктах, содержащих КБД.

[0212] Размер частиц и дзета-потенциал жидкости измеряли на приборе Malvern ZS90 Zetasizer (Malvern, UK). Жидкий продукт был разбавлен по меньшей мере в 50 раз в очищенной воде, и КБД в форме порошка в количестве 1 мг был растворен в 1 мл очищенной воды, для измерений. Измерения проводили в одноразовых кюветах и дзета-кассетах небольшого объема. Концентрации каннабиноидов и терпенов, родственных веществ, а также идентичность (время удерживания) были определены с помощью жидкостной хроматографии высокого

давления (ЖХВД) в лаборатории 374 Labs (Reno, NV). Количества остаточных растворителей и пестицидов были измерены с помощью газовой хроматографии (ГХ), а содержание тяжелых металлов - с помощью оптической эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-oES) в лаборатории 374 Labs. Экспресс-тестирование эффективности консерванта определяли по уменьшению количества колониеобразующих единиц (КОЕ) тестируемых микроорганизмов в лаборатории Microchem (Round Rock, Texas). В результате тестирования подтвердилось, что композиции были устойчивы к росту бактерий (путем измерения колониеобразующих единиц (КОЕ) в определенном объеме в заданный промежуток времени).

[0213] Процесс получения: липидные наночастицы КБД в этом примере были получены способом с использованием растворителя с гомогенизацией под высоким давлением. Для приготовления композиции наночастиц липофильные ингредиенты (твердый КБД, содержащий не более 0,3 % ТГК, триглицерид со средней длиной цепи, холестерин, фосфатидилхолин, витамин Е, маслорастворимый ароматизатор и т. д.) точно взвесили в лодочке для взвешивания и затем перенесли в 20-литровую стеклянную круглодонную колбу. К липофильным ингредиентам добавили 100 %-ный этанол в количестве примерно в 1,3-1,5 раза больше от массы липофильных ингредиентов. Затем липофильные ингредиенты растворили в этаноле. 20-литровую круглодонную колбу перенесли в промышленный роторный испаритель Hei-VAP (Heidolph Corporation), и этанол удалили выпариванием при пониженном давлении, повышенной температуре и вращении сосуда. После удаления этанола на стенках стеклянного сосуда осталась липидная пленка. Липидную пленку заполнили азотом и оставили при комнатной температуре на ночь.

[0214] Все водорастворимые ингредиенты состава (водорастворимый ароматизатор, бензоат натрия, сорбат калия, моногидрат лимонной кислоты, яблочную кислоту и т.д.) растворили в воде для инъекций в указанных концентрациях (см. ниже). Водные растворы нагрели и отфильтровали перед дальнейшим использованием. Соответствующее количество водного раствора перенесли в стеклянный сосуд, содержащий высушенные липидные ингредиенты. Стеклянный сосуд перенесли в колбонагреватель и нагревали при постоянном перемешивании с помощью вертикальной мешалки. Перемешивание продолжали

до образования гомогенной суспензии липидов в воде. Весь объем липидной суспензии пропустили через микрофлюидизатор (Microfluidics Corporation) от 0 до 10 раз при рабочем давлении 703-2109 кг/см^2 (10000-30000 фунтов на квадратный дюйм). В качестве альтернативы, объем липидной суспензии можно обрабатывать под давлением 703-2109 кг/см^2 (10000-30000 фунтов на квадратный дюйм), так чтобы материал рециркулировал обратно в необработанный объем в течение периода времени, пока не будут достигнуты желаемые характеристики размера частиц. Полученный раствор липидных наночастиц охлаждали при непрерывном перемешивании в течение 12-24 часов перед характеризацией и заполнением и выполнением всех последующих операций. Ароматизатор в масляной форме вводили в высушенную липидную пленку перед введением водного раствора. Водорастворимый ароматизатор растворяли в воде для инъекций перед введением в липидную пленку.

[0215] Четыре партии примерно по 10 литров изолята КБД, содержащего липидные наночастицы, были приготовлены на установке в соответствии с cGMP и в соответствии с описанным выше производственным процессом. Ингредиентный состав каждой партии описан ниже в таблице.

Таблица 1

Ингредиент	Партии 1 и 3	Партии 2 и 4
Маслорастворимый ароматизатор	0,12 % масс.	0,00 % масс.
Витамин Е, масло	0,05 % масс.	0,05 % масс.
Бензоат натрия	0,10 % масс.	0,10 % масс.
Сорбат калия	0,10 % масс.	0,10 % масс.
Лимонная кислота моногидрат	0,10 % масс.	0,10 % масс.
Яблочная кислота	0,01 % масс.	0,01 % масс.
Водорастворимый ароматизатор	0,09 % масс.	0,09 % масс.

Фосфатидилхолин подсолнечнка	10,08 % масс.	10,08 % масс.
Триглицерид со средней длиной цепи	9,67 % масс.	9,67 % масс.
КБД изолят	2,01 % масс.	2,01 % масс.
Холестерин	1,01 % масс.	1,01 % масс.
Этанол	< 0,10 % масс.	< 0,10 % масс.
Вода для инъекций	76,65 % масс.	76,79 % масс.

Пример 2: Испытание на стабильность

[0216] В этом примере раскрыты данные испытаний на стабильность и срок годности для некоторых вариантов реализации, полученных в Примере 1. После охлаждения, партии, полученные в Примере 1, разлили в 20-миллилитровые флаконы янтарного цвета с защищенной от открывания детьми крышкой, с требуемым моментом отвинчивания от 3 до 4 кгс на сантиметр (от 7,0 до 9,0 фунт-силы на дюйм). Герметичные флаконы хранили при 2-8 °C, 25 °C/относительной влажности 60 %, при 40 °C/относительной влажности 75 % или при 50 °C и неконтролируемой влажности. Как минимум, образцы отбирали для определения характеристик через 0, 1, 2, 3, 6 и 11 месяцев. Характеристики включали анализ размера частиц с помощью динамического светорассеяния и концентрацию КБД с помощью ВЭЖХ. Результаты показаны на Фиг. 3 и 4.

[0217] Графики срока годности были созданы в MiniTab версии 17.0 с использованием только данных, полученных в реальном времени (25 °C/относительная влажность 60 %). Срок годности - это период времени, в течение которого с вероятностью 95 % по меньшей мере 50 % отклика (концентрация КБД или размер частиц) находится в пределах спецификации. На Фиг.3 показан график зависимости концентрации КБД от времени, из которого можно определить срок годности продукта (4 партии). В течение 11 месяцев, когда определяли концентрацию КБД, наклон кривой регрессии существенно не отличался от нуля, и

невозможно было предсказать срок годности до тех пор, пока в наборе данных не появился отрицательный наклон (то есть началась деградация продукта). На Фиг.4 показан график зависимости Z-среднего размера липидных наночастиц от времени, из которого можно определить срок годности продукта (4 партии). Был выбран верхний предел спецификации, равный 200 нм, а срок годности оценен в 565,5 дней или приблизительно 19 месяцев. Взятые вместе, характеристики качества состава, такие как концентрация КБД и размер частиц, остаются в пределах спецификации продукта в течение примерно 19 месяцев, что указывает на то, что продукт имеет срок годности 19 месяцев.

Пример 3: Визуализация наночастиц

[0218] В этом примере раскрыты репрезентативные изображения липидных наночастиц, полученных, как ранее было описано в Примере 1. Образец с соответствующим составом ингредиентов, описанных в партиях 1 и 3, разбавили водой в 10 раз. Три микролитра поместили на тонкую медную сетку (Cu-200CN, Pacific Grid-Tech), которую предварительно подвергли тлеющему разряду. Для приготовления сетки образец поместили в морозильную камеру при низкой температуре (0 - 5 °C) с контролем влажности (100 %). После блоттинга в течение 2 секунд фильтровальной бумагой образец быстро заморозили жидким этаном, охлаждаемым жидким азотом. Подготовленный высушенный образец поместили в электронный микроскоп FEI Talos C200C на 200 кВ. Изображения были получены при увеличении 45K. Примеры изображений показаны на Фиг. 5.

[0219] Липидные наночастицы, полученные с использованием способов из Примера 1, образовали несколько подтипов частиц. Как показано на Фиг.5, панель A - характерные частицы эмульсионного типа, панель B - липидные наночастицы, содержащие однослойные везикулы, также известные как небольшие однослойные везикулы, панель C - частицы с многослойными везикулами, панель D - комбинированные эмульсионные и однослойные везикулы, панель E – нерегулярные частицы со слоистой структурой и мостиками, а также частично эмульсионные частицы.

[0220] Считается, что эти подтипы частиц можно изменять путем изменения ингредиентов и параметров обработки или путем их комбинации. По мере того, когда концентрацию МСТ снижают до 0 %, доля эмульсионных липидных

наночастиц будет уменьшаться, а доля частиц везикулярного подтипа будет увеличиваться. Это верно не только в случае МСТ, но, возможно, и для других масел, которые являются жидкими при комнатной температуре или становятся жидкими при комнатной температуре при смешивании с другими липидами. При замене жидкого при комнатной температуре масла на масло, которое является твердым и воскообразным при комнатной температуре, образуется твердый липидный продукт в виде наночастиц. Этот тип частиц будет похож на липидную эмульсионную частицу, потому что оба имеют плотное ядро. При уменьшении количества жидкого масла и/или увеличении количества фосфатидилхолина, вероятно, увеличится доля смешанных или нерегулярных частиц. При уменьшении количества жидкого масла и снижении технологического давления увеличивается склонность к образованию многослойных везикулов. При уменьшении количества жидкого масла и обработке в интерактивной камере с бóльшим диаметром отверстия, со снижением технологического давления или без него, увеличивается доля многослойных везикул.

Пример 4: Получение варианта реализации композиции

[0221] Ниже описаны некоторые варианты реализации порошков липидных наночастиц, полученных распылительной сушкой и лиофилизацией. Изолят КБД, содержащий липидные наночастицы, получали в соответствии со способами, описанными в способе получения для Примера 1. Для распыления сухого КБД, содержащего липидные наночастицы, готовый продукт смешали с дополнительным вспомогательным веществом, которое служит лиопротектором, в количестве 0 %, 5 %, 10 %, 15 % или 20 %, выбранным из лактозы, декстрозы, трегалозы, аргинина, глицина и/или гистидина или их комбинации, Вспомогательное вещество добавили к раствору готового продукта и перемешивали (200 об/мин) до растворения. Допускалась дополнительная инкубация при комнатной температуре для температурного уравновешивания материала.

[0222] Для распылительной сушки липидных наночастиц КБД для получения порошка использовали настольную распылительную мини-сушилку Buchi B290. Температура на входе в распылительную сушилку была установлена на уровне 60-100 °C. Скорость аспиратора была постоянной 35 м^3/час, а скорость подачи насоса составляла до 5 мл/мин. Параметры распылительной сушки варьировали таким

образом, чтобы температура на выходе поддерживалась на уровне 65 °C или ниже и получался текучий порошок.

[0223] Для лиофилизации липидных наночастиц КБД для получения порошка использовали сублимационную сушилку VirTis AdVantage Pro. Образцы поместили в стеклянные флаконы объемом 20 мл с наполовину закрытой пробкой. Флаконы поместили на полку лиофилизатора и выдерживали при 4 °C в течение 6 часов, затем быстро заморозили и выдерживали при -50 °C в течение 12 часов. Температуру образцов линейно довели до температуры лиофилизации со скоростью 0,5 °C/мин. Выдержали дополнительно в течение 30 минут для установления равновесия и первичную сушку осуществляли при температуре конденсатора -80 °C и давлении в камере 0,1-0,2 мм. рт. ст. (100-200 мТорр). Температура на полке и продолжительность первичной сушки зависели от используемого вспомогательного вещества, но обычно температура составляла -20 °C, а время от 24 до 36 часов. Вторичную сушку осуществляли в течение 6 дополнительных часов при 25 °C и давлении 0,1-0,2 мм. рт. ст. (100-200 мТорр). После сушки флаконы закрыли пробкой для дальнейшего использования. Для получения тонкого порошка образцы измельчили и последовательно пропустили через сита с размером ячеек от 34 до 75 микрометров.

Таблица 2

Образец	Z-средний размер	Индекс полидисперсности
Раствор липидных наночастиц КБД	125,1 нм	0,133
Восстановленный порошок липидных наночастиц КБД (5 % трегалозы) после 7 месяцев хранения при контролируемой комнатной температуре	127,6 нм	0,163
P-значение	0,115	0,285

[0224] Порошки липидных наночастиц КБД хранили в прозрачных стеклянных флаконах при 25 °C/относительной влажности 60 % в течение 7 месяцев. Затем

порошки восстановили, измерили размер частиц и сравнили его с размером частиц исходного состава. В исходном составе наночастицы имели Z-средний размер 125,1 нм (средний размер трех измерений), а в восстановленном порошке частицы имели Z-средний размер 127,6 нм. Статистическое сравнение между двумя образцами привело к значению p 0,115. Индекс полидисперсности наночастиц КБД в растворе составлял 0,133 (среднее из трех измерений), а частицы восстановленного порошка имел индекс полидисперсности 0,163. Статистическое сравнение двух образцов дало p-значение 0,285. Результаты демонстрируют, что липидные наночастицы, содержащие КБД, могут быть восстановлены, и те же характеристики размера частиц сохраняются в процессе сушки. Кроме того, частицы преимущественно стабильны в порошковой форме (как видно по прошествии 7 месяцев).

Пример 5: Получение варианта реализации композиции

[0225] Ниже описан вариант реализации способа без использования растворителей для получения композиции липидных наночастиц, содержащих изолят КБД. Липидные наночастицы КБД были получены без использования растворителей, используя поточный смеситель с большим усилием сдвига с последующей гомогенизацией под высоким давлением. Все водорастворимые ингредиенты состава, включая водорастворимые ароматизаторы, растворили в воде для инъекций в указанных концентрациях. Водные растворы нагрели и отфильтровали перед дальнейшим использованием. Теплый водный раствор перенесли в емкость для смешивания с выходным отверстием на дне контейнера, который питает вход поточного смесителя с большим усилием сдвига (Silverson Verso Mixer). На выходе смесителя с большим усилием сдвига использовали трубку, по которой жидкость возвращается в верхнюю часть емкости для смешивания. Когда теплый водный раствор переносят в емкость для смешивания, включается поточный смеситель, и за счет самовсасывания жидкость перемещается через систему.

[0226] Способ 1. Липофильные ингредиенты точно взвесили в стеклянном сосуде для смешивания и хорошо диспергировали. Липофильные ингредиенты нагрели при перемешивании, чтобы способствовать диспергированию материалов с образованием гомогенной липидной суспензии. Липидную суспензию, включая любые ароматизаторы на масляной основе, медленно перенесли в емкость

включенного поточного смесителя и эмульгировали в течение по меньшей мере 60 минут (в смесителе с большим усилием сдвига).

[0227] Способ 2. Липофильные ингредиенты точно взвесили в лодочке для взвешивания и затем перенесли по одному в емкость включенного поточного смесителя с большим усилием сдвига. При добавлении каждого ингредиента перед последующим добавлением смесь перемешивали от 5 до 10 минут, чтобы обеспечить гомогенную дисперсию. После добавления всех липофильных ингредиентов липидную суспензию эмульгировали в течение по меньшей мере 60 минут, поддерживая температуру обработки (в смесителе с высоким усилием сдвигом).

[0228] Полный объем эмульгированного липидного раствора (полученного способом 1 или 2) обработали с помощью микрофлюидизатора (Microfluidics Corporation) от 0 до 10 раз при рабочем давлении от 69 до 207 МПа (от 10 000 до 30 000 фунтов на квадратный дюйм). Полученный раствор липидных наночастиц охлаждали при непрерывном перемешивании в течение периода времени от 12 до 24 часов перед характеризацией и заполнением и выполнением всех последующих операций. Данные на Фиг.6-8 показывают, что соответствующее распределение частиц по размерам липидной наночастицы КБД, охарактеризованное Z-средним размером частиц, D90 и индексом полидисперсности (на Фиг. 6, 7 и 8, соответственно), достигают после 60 минут перемешивания с высоким усилием сдвига и осуществления 3 полных пропусканий через гомогенизатор с высоким усилием сдвига.

[0229] После того, как липидная суспензия была эмульгирована в течение 60 минут, дисперсию пропустили через микрофлюидизатор 5 раз, и Z-средний размер полученных частиц измеряли после каждого пропускания (3 измерения за пропускание). При нулевом проходе, то есть сразу только после смешивания с высоким усилием сдвига, размер частиц составлял 385,8 ± 53,1 нм. После 1 пропускания через микрофлюидизатор размер полученных частиц уменьшился до 127,2 ± 1,1 нм (n = 3). После 2 и 3 пропусканий через микрофлюидизатор размер полученных частиц составлял 106,2 ± 1,0 нм и 109,7 ± 1,0 нм. Размер частиц немного увеличился после 4 и 5 пропусканий до 118,0 ±0,3 нм и 126,2 ± 0,5 нм, соответственно.

[0230] После того как липидная суспензия была эмульгирована в течение 60 минут, дисперсию пропустили через микрофлюидизатор 5 раз, и размер D90 полученных частиц измеряли после каждого пропускания (3 измерения за пропускание). Размер частиц D90 описывает диаметр, при котором 90 % частиц распределения имеют меньший размер, а 10 % - больший. При нулевом пропускании, то есть сразу только после смешивания с высоким усилием сдвига, размер частиц составлял 2266,7 ± 1152,4 нм. После 1 пропускания через микрофлюидизатор размер полученных частиц уменьшился до 1610,0 ± 2364,5 нм (n = 3). После 2 пропусканий через микрофлюидизатор размер получаемых частиц уменьшился до 830,3 ± 1,083,2 нм.

[0231] После 3, 4 и 5 пропусканий через микрофлюидизатор размер полученных частиц составлял 185,0 ± 2,0 нм, 191,3 ± 8,4 нм и 238,7 ± 28,0 нм, соответственно.

[0232] После эмульгирования липидной суспензии в течение 60 минут дисперсию пропустили через микрофлюидизатор 5 раз, и полученный индекс полидисперсности измеряли после каждого прохода (3 измерения за пропускание). При нулевом пропускании, то есть сразу только после смешивания с высоким усилием сдвига, индекс полидисперсности составил 0,754 ± 0,297. После 1 прохода через микрофлюидизатор полученный индекс полидисперсности уменьшился до 0,201 ± 0,026 (n = 3). После 2 и 3 пропусканий через микрофлюидизатор полученный индекс полидисперсности составил 0,205 ± 0,006 и 0,172 ± 0,002. После 4 и 5 пропусканий показатель полидисперсности составил 0,132 ± 0,013 и 0,151 ± 0,022, соответственно.

Пример 6: Влияние концентрации липидов и КБД на размер и стабильность наночастиц

[0233] Липидные наночастицы, содержащие КБД, получали способом с использованием растворителя, партиями по 100 мл с различными концентрациями липидов, чтобы определить их влияние на распределение наночастиц по размерам и краткосрочную стабильность. Раствор наночастиц разделили на аликвоты объемом 20 мл или более в прозрачные стеклянные сосуды и хранили при 2-8 °C, 25 °C и относительной влажности 60 %, и при 40 °C и относительной влажности 75 %. Через регулярные промежутки времени определяли распределение частиц по

размерам и регистрировали Z-средний размер частиц, индекс полидисперсности и размер частиц D90. В следующей таблице приведены процентные доли ингредиентов в изученных составах.

Таблица 3

Ингредиенты	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
HSPC (г)	10	10	10	10	6	6	6	3	3	1
Холестерин (г)	1	1	1	1	0,6	0,6	0,6	0,3	0,3	0,1
MCT (г)	9,6	5,76	2,88	0,96	5,76	2,88	0,96	2,88	0,96	0,96
КБД (г)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Витамин Е (г)	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Бензоат натрия (г)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Сорбат калия (г)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Лимонная кислота моногидрат (г)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Яблочная кислота (г)	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Вода для инъекций (г)	77,04	80,88	83,76	85,68	85,28	88,16	90,08	91,46	93,38	95,58

[0234] HSPC представляет собой гидрированный фосфатидилхолин подсолнечника, MCT представляет собой триглицерид со средней длиной цепи, а КБД представляет собой каннабидиол.

[0235] В следующей таблице обобщены изменения каждого параметра распределения частиц по размерам (в процентах) для каждого состава после 90 дней хранения при указанной температуре. Отрицательное число означает, что

параметр был меньше начального значения, положительное число означает, что параметр был больше начального значения. Все числа являются средним значением трех измерений. NA указывает на отсутствие данных.

Таблица 4

	Темература хранения 2 - 8°C			Темература хранения 25°C/60 % Отн. влажн.			Темература хранения 40°C/75 % Отн. влажн.		
	Z-Средн.	PDI	D90	Z-Средн.	PDI	D90	Z-Средн.	PDI	D90
F1	5,05	16,11	14,06	3,03	4,63	4,45	27,96	151,01	159,66
F2	8,70	17,74	32,17	-0,18	30,3	48,6	41,73	292,44	124,38
F3	30,05	36,95	185,78	68,18	85,04	-55,47	416,33	-18,46	75,07
F4	228,86	-13,88	-32,97	153,56	-29,03	-84,06	104,38	-32,79	3,35
F5	14,05	35,40	915,88	12,98	40,68	901,81	24,10	352,55	102,26
F6	172,53	54,75	-71,26	25,38	96,39	30,88	NA	NA	NA
F7	124,89	100,00	-99,90	83,97	89,20	-70,69	455,48	73,11	-32,67
F8	8,78	15,05	26,82	11,03	32,90	54,60	38,97	149,35	193,85
F9	144,84	110,28	-20,00	48,06	85,08	-36,91	57,50	70,85	-33,40
F10	260,94	157,67	-54,46	-5,63	30,97	328,80	7,76	30,09	51,10

[0236] В целом, липидные наночастицы, содержащие КБД, были меньшего размера с более высокими отношениями общего липида к КБД, включая композицию с более высоким количеством масляной фазы. Аналогичная тенденция наблюдалась с PDI, с более высоким отношением общего липида к КБД, и распределение частиц по размеру было более однородным при более высоком содержании масла. Через 90 дней при указанных условиях хранения составы с высоким содержанием липидов и масел показали изменение размера частиц и PDI в меньшей степени.

Пример 7: Фармакокинетика растворов и порошков липидных наночастиц КБД

[0237] Липидные наночастицы, содержащие КБД, получали в соответствии со способом получения с использованием растворителя и составных ингредиентов, указанных в партиях 2 и 4 в Примере 1. Порошки КБД, содержащие липидные наночастицы, получали в соответствии со способами, описанными в Примере 4.

[0238] Фармакокинетику липидных препаратов КБД в жидкой и порошкообразной формах, находящихся в капсулах, изучали на самцах гёттингенских мини-свиней в дозе 15 мг/кг. Мини-свиньям (массой 20-24 кг) перорально вводили продукт в желудок через зонд. Образцы крови отбирали через доступную вену в пробирки для крови, содержащие ЭДТА калия. Образцы крови собирали в периоды времени 0 (перед введением дозы), 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14 и 16 или 24 часа. Концентрацию КБД и метаболитов измеряли в плазме крови с помощью ВЭЖХ. Фармакокинетические параметры определяли по концентрациям в плазме с использованием PK Solver, подключаемого программного модуля Microsoft Excel, или вручную с использованием линейных правил трапеций. Для сравнения, также оценивали ведущие коммерчески доступные продукты КБД на масляной основе, после перорального введения.

[0239] На Фиг. 9A-D показаны фармакокинетические профили липидных наночастиц, содержащих КБД, в виде состава в растворе, а также в виде порошкового состава, помещенных в желатиновые капсулы. На Фиг.9A показаны два раскрытых в данном документе варианта реализации. Как видно из графиков, порошковый состав наночастиц имел повышенную Cmax, а раствор имел повышенную Tmax. На Фиг.9B показано, что порошковый состав в желатиновых капсулах имел Cmax, которая была приблизительно на 63 % выше, чем у компараторов КБД на масляной основе. Как показано на Фиг.9C и 9D, состав в растворе имел более высокое Tmax (~ 4 часа) по сравнению с компараторами КБД на масляной основе, которые имели Tmax более 6 часов и почти 8 часов для некоторых образцов. На Фиг.9C и 9D показано, что в случае раствора липидных наночастиц КБД обнаруживаемые концентрации КБД наблюдали раньше, чем в случае компараторов на масляной основе (в течение первого часа исследования), а также явное Tmax составляло примерно на 2 часа раньше, чем для компаратора 3 на масляной основе, на 4 часа раньше, чем для компаратора 1 на масляной

основе, и на 6 часов раньше, чем для компаратора 2 на масляной основе. Концентрация липидных наночастиц КБД достигла более высоких значений в плазме, чем для компараторов 1 и 2.

[0240] На Фиг.10 показаны, в сравнении, фазы абсорбции для растворов липидных наночастиц КБД в течение первых четырех часов исследования и трех ведущих коммерческих компараторов КБД на масляной основе. Для липидных наночастиц КБД детектируемые количества КБД были обнаружены в плазме в течение 30 минут. Скорость абсорбции принималась равной углу наклона уравнения регрессии. Скорость абсорбции для раствора липидных наночастиц КБД была статистически значимой по сравнению с компараторами КБД на масляной основе (ANOVA, p = 0,0417).

[0241] Липидные наночастицы КБД в виде состава в растворе имели самый короткий период полураспада 5,5 ± 5,2 часа, а липидные наночастицы КБД в виде порошка имели период полураспада 6,6 ± 2,4 часа (Фиг. 11). Компараторы КБД на масляной основе имели, как правило, бóльшие периоды полураспада, чем жидкий состав, и составляли 6,4 ± 3,0, 11,2 ± 9,1 и 7,3 ± 3,8 часов.

Группа	AUC_{0-4} (нг/мл×ч)*	AUC_{4-6} (нг/мл×ч)*	AUC_{6-10} (нг/мл×ч)*	$AUC_{0-\infty}$ (нг/мл×ч)**
Липидные наночастицы КБД	98,4 ± 45,2	84,0 ± 64,3	129,4 ± 31,5	557,8 ± 297,5
Липидные наночастицы КБД (Порошок)	65,8 ± 25,5	119,0 ± 12,9	191,0 ± 58,1	575,9 ± 211,5
Компаратор КБД на масляной основе 1	21,9 ± 20,2	28,2 ± 20,9	70,7 ± 36,0	393,8 ± 133,0
Компаратор КБД на	33,7 ± 26,9	49,2 ± 21,2	141,2 ± 45,3	352,1 ± 216,9

масляной основе 2				
Компаратор КБД на масляной основе 3	24,7 ± 16,1	84,0 ± 64,3	141,9 ± 64,5	568,7 ± 311,1

[0242] На Фиг.12 показана информация о AUC, или площади под кривой, (от 0 до бесконечности). AUC - это фармакокинетический параметр, который отражает общее время воздействия молекулы. Для раствора липидных наночастиц КБД AUC составляла 557,8 ± 297,5 нг/мл × час, тогда как для порошка липидных наночастиц КБД AUC составляла 575,9 ± 211,5 нг/мл × час. Несмотря на то, что Cmax значительно больше (как показано на Фиг. 9), как жидкие, так и порошковые составы имели сопоставимые AUC. Оба компаратора КБД на масляной основе имели AUC, которые были меньше, чем у состава на основе липидных наночастиц. Для компаратора 3 AUC составляла 352,1 ± 216,9 нг/мл × час, а для компаратора 1 AUC составляла 393,8 ± 133,0 нг/мл × час. Это указывает на то, что продукты КБД на масляной основе имели меньшее общее воздействие, чем составы на основе липидных наночастиц.

[0243] В таблице 5 приведены значения AUC для периода времени 0-4 часа и от 0 до бесконечности (значения для периода времени от 0 до бесконечности рассчитаны с использованием PKSolver, остальные рассчитаны с использованием линейных уравнений трапеций). Значения AUC_{0-4} для липидных наночастиц КБД и порошка составляли 98,4 ± 45,2 и 65,8 ± 25,5 нг/мл × час, соответственно. Компараторы КБД на масляной основе имели следующие AUC за тот же период времени: 21,9 ± 20,2, 33,7 ± 26,9 и 24,7 ± 16,1 нг/мл × час. Значения AUC_{4-6} для липидных наночастиц КБД и порошка составляли 84,0 ± 64,3 и 119,0 ± 12,9 нг/мл × ч, соответственно. Значения AUC для компараторов КБД на масляной основе за тот же период времени составляли 28,2 ± 20,9, 49,2 ± 21,2 и 84,0 ± 64,3 нг/мл × ч. Значения AUC_{6-10} для липидных наночастиц КБД и порошка составляли 129,4 ± 31,5 нг/мл × час и 191,0 ± 58,1 нг/мл × час. Значения AUC для компараторов КБД на масляной основе за тот же период времени составляли 70,7 ± 36,0, 141,2 ± 45,3 и 141,9 ± 64,5 нг/мл × ч. Более высокие значения AUC в течение первых 4 часов

исследования для групп липидных наночастиц КБД демонстрируют, что происходит быстрая абсорбция по сравнению с компараторами на масляной основе.

Таблица 5

Группа	AUC_{0-4} (нг/мл×ч)*	$AUC_{0-\infty}$ (нг/мл×ч)**
Липидные наночастицы КБД	98,4 ± 45,2	557,8 ± 297,5
Липидные наночастицы КБД (Порошок)	65,8 ± 25,5	575,9 ± 211,5
Компаратор КБД на масляной основе 1	21,9 ± 20,2	393,8 ± 133,0
Компаратор КБД на масляной основе 2	33,7 ± 26,9	352,1 ± 216,9
Компаратор КБД на масляной основе 3	24,7 ± 16,1	568,7 ± 311,1

* Рассчитано вручную/в Excel с использованием линейного правила трапеций

** Рассчитано с помощью PK Solver для Excel

Пример 8: Системы консервантов для липидных наночастиц, содержащих КБД

[0244] Липидные наночастицы, содержащие КБД, получали способом с использованием растворителя, однако растворяли различные количества консервантов в водном растворе перед гидратацией липидной пленки и смешиванием. Раствор моногидрата лимонной кислоты и яблочной кислоты с концентраций 6,10 мМ и 5,73 мМ, соответственно, добавляли к Составу 1. В Состав 2 добавляли раствор лимонной кислоты с концентраций 4,88 мМ, а яблочную кислоту не добавляли. В Состав 3 добавляли раствор лимонной кислоты с концентраций 0,16 мМ, а яблочную кислоту не добавляли. В Состав 4 лимонную или яблочную кислоты не добавляли. Все композиции содержали 8,53 мМ сорбата калия и 8,90 мМ бензоата натрия. Составы были охарактеризованы по следующим показателям: pH, распределение частиц по размеру, дзета-потенциал,

концентрация КБД и размер частиц после хранения в течение 6 или 7 месяцев при температурах 2-8 °C, 25 °C и относительной влажности 60 %, и при температуре 40 °C и относительной влажности 75 %, и эффективность консерванта. Ниже в таблице приведены исходные характеристики составов.

Таблица 6

Состав	pH раствора	Z-средний размер частиц	Размер частиц D90	Индекс полидисперсности	Дзета-потенциал
1	4,072	102,3 ± 0,61 нм	146,3 ± 3,61 нм	0,164 ± 0,005	+2,29 мВ
2	4,459	103,2 ± 0,94 нм	149,0 ± 4,16 нм	0,174 ± 0,019	+3,25 мВ
3	5,093	103,3 ± 0,85 нм	149,0 ± 3,21 нм	0,166 ± 0,007	+3,00 мВ
4	6,250	99,8 ± 1,35 нм	135,7 ± 4,01 нм	0,156 ± 0,025	+1,82 мВ

[0245] На Фиг.13 показано изменение размера липидных наночастиц КБД в течение приблизительно 6 месяцев при различных значениях pH раствора. На Фиг.14 показано изменение концентрации КБД в липидных наночастицах в течение приблизительно 7 месяцев при различных условиях хранения. pH раствора не влиял на стабильность размера частиц (Фиг.13) при измерении через регулярные промежутки времени в течение примерно 6 месяцев хранения при 25 °C и относительной влажности 60 %. После 7 месяцев хранения при температурах 2-8 °C, 25 °C и относительной влажности 60 % и температуре 40 °C и относительной влажности 75 % процент оставшегося количества КБД был значительно меньше для pH 4,072 по сравнению с другими значениями pH.

[0246] Для определения эффективности системы консервантов в составы вводили 5 микроорганизмов (E.coli, P.aeruginosa, S.aureus, A.brasiliensis и C.albicans) в количестве 10^7 КОЕ/мл и рассчитывали логарифм уменьшения колониеобразующих единиц после инкубации в течение 7 дней.

Таблица 7

pH состава	E.coli	P.aeruginosa	S.aureus	A.brasiliensis	C.albicans
Состав 1	> 4,18	> 4,30	> 4,08	> 1,75	> 1,00
Состав 2	> 4,18	> 4,30	> 4,08	1,63	1,00
Состав 3	0,37	> 4,30	> 4,08	0,12	нет
Состав 4	1,03	нет	0,74	нет	0,07

[0247] Минимальное требование для эффективной системы консервантов - это уменьшение количества колониеобразующих единиц по меньшей мере на 1,0 log для каждого организма, оцениваемого после 7 дней инкубации. Системы консервантов с pH 4,459 и 4,07 отвечали минимальным требованиям системы консервантов, а растворы с pH 5,093 и 6,250 - нет. Системы консервантов, оцененные в этом исследовании, были более эффективны в предотвращении роста бактерий, особенно при более низком pH, чем дрожжей и плесени.

Пример 9: Более высокие концентрации КБД в составе, содержащем липидные наночастицы

[0248] Липидные наночастицы, содержащие КБД, получали способом с использованием растворителя, описанным выше. В этом примере соотношения липидов были фиксированными по отношению друг к другу, а концентрацию КБД варьировали. Составы композиций представлены ниже в таблице. Составы хранили при температурах 2-8 °C, 25 °C и относительной влажности 60 % и температуре 40 °C и относительной влажности 75 % в течение 100 дней и определяли распределение частиц по размерам. Представленные результаты представляют собой среднее процентное отклонение от начальных значений, записанных в день 0 (n = 3 измерения для образца, на конкретный момент времени). Положительное число указывает, что параметр размера частиц увеличился по сравнению с днем 0, а отрицательное число указывает, что параметр уменьшился по сравнению с днем 0.

Таблица 8

	КБД, % масс.	Липид, % масс.	Вода, % масс.
Состав № 29	3,00	20,67	76,32
Состав № 30	4,00	20,67	75,32
Состав № 31	5,00	20,67	74,32
Состав № 32	2,00	12,42	85,58
Состав № 33	3,50	12,42	84,07
Состав № 34	6,00	12,42	81,57
Состав № 36	4,00	12,42	83,57

[0249] В таблице ниже приведены результаты исследования в виде процентного изменения Z-среднего размера частиц и индекса полидисперсности после 100 дней хранения при указанной температуре. Несмотря на процентное изменение параметров размера частиц при любой температуре хранения, все эти параметры находились в пределах спецификации продукта, что указывает на то, что КБД может быть включен в состав в количестве более 2 %.

Таблица 9

Состав	Температура при хранении 2 – 8°C		Температура при хранении 25°C/60 % отн. влажн.		Температура при хранении 40°C/75 % отн. влажн.	
	Z-средний размер частиц	PDI	Z-средний размер частиц	PDI	Z-средний размер частиц	PDI
Состав № 29	7,36	13,71	4,25	35,05	71,95	57,14
Состав № 30	7,71	5,17	7,28	54,87	71,25	54,27
Состав № 31	6,94	-1,8	11,95	101,00	51,70	46,00
Состав № 32	7,02	2,46	7,60	49,08	80,36	44,36
Состав № 33	14,49	23,23	-1,23	38,38	70,79	96,21

Состав № 34	6,26	8,64	8,32	120,74	64,6	90,37
Состав № 36	-	-	10,63	90,78	57,13	40,67

Пример 10: О возможности фильтрования липидных наночастиц, содержащих КБД

[0250] Липидные наночастицы, содержащие КБД, получали способом с использованием растворителя при размере партии 10 литров. Перед дальнейшим исследованием наночастицы были охарактеризованы по распределению частиц по размерам и концентрации КБД. Для фильтрования материала раствор наночастиц перенесли в сосуд под давлением, имеющий боковой отвод из нержавеющей стали. К этому боковому отводу присоединили трубку Pharmed BPT для соединения сосуда под давлением с приемным сосудом, с установленным встроенным фильтром 3M betafine. Для фильтрования раствора наночастиц в сосуд под давлением подавали газообразный азот, чтобы вытеснить раствор, продавливая его через фильтр в приемный сосуд. В этом исследовании оценивали два фильтра 3M betafine: полипропиленовый фильтр с размером пор 0,2 мкм и с размером пор 0,65 мкм. После фильтрования снова измеряли распределение частиц по размерам и концентрацию КБД и сравнивали с исходными значениями. Все измерения были выполнены в трех экземплярах.

Таблица 10

Параметр	Исходные значения	3M Betafine фильтр с размером пор 0,20 мкм	3M Betafine фильтр с размером пор 0,65 мкм
Z-средний размер частиц	103,5 нм	101,5 нм	101,2 нм
Индекс полидисперсности	0,184	0,123	0,154
Размер частиц D90	179,0 нм	151 нм	155,7 нм

Концентрация КБД	20,0 мг/мл	20,0 мг/мл	20,0 мг/мл

[0251] Отсутствие изменений в параметрах размера частиц и концентрации КБД, как видно до и после фильтрования, указывает на то, что продукт можно фильтровать с отсечкой 0,2 микрона без какой-либо потери материала. Можно дать дальнейшее указание на то, что продукт может быть подвергнут стерильному фильтрованию через стерильный фильтр с размером пор 0,22 мкм.

Пример 11: Конечное распределение частиц по размерам в зависимости от рабочего давления и числа пропусканий

[0252] Липидные наночастицы, содержащие КБД, получали способом с использованием растворителя при размере партии 100 мл. Целью первой части исследования было определить влияние числа пропусканий на исходное распределение частиц по размерам и любые изменения после 6 месяцев хранения при 25 °C и относительной влажности 60 %. Весь объем липидной суспензии подвергали микрофлюидизации 10 раз, отбирая образцы для анализа после каждого пропускания. На Фиг.15 ниже показаны Z-средние размеры частиц и размеры частиц D90. После пропускания 1 через микрофлюидизатор Z-среднее значение составляло ниже 200 нм, а размер частиц D90 составлял 1,0 микрон. После пропускания 2 через микрофлюидизатор Z-средние размеры частиц и размеры частиц D90 составляли ниже 200 нм. Разница между размерами частиц уменьшалась с последующими пропусканиями до пропускания 5. Начиная с пропускания 6 и после него разница между двумя размерами частиц увеличивалась. Интересно отметить, что процентное изменение параметров размера частиц немного снизилось после 6 месяцев хранения при 25 °C и относительной влажности 60 % для прохождений с 1 по 5 (Фиг.16). Однако значительное увеличение D90 и PDI наблюдали для пропусканий с 6 по 10 при тех же условиях и том же времени хранения. Размер частиц D90 по меньшей мере увеличился на 300 % для пропусканий с 6 по 10.

[0253] Во второй части этого исследования партии липидных наночастиц, содержащих КБД, были получены при различных рабочих давлениях микрофлюидизатора, и влияние на распределение частиц по размерам измеряли в течение 90 дней хранения при 25 °C и относительной влажности 60 %. Ниже, на

Фиг.17A-C показаны Z-средние размеры частиц, размеры частиц D90 и индекс полидисперсности, соответственно, при разных рабочих давлениях. Z-средний размер частиц уменьшался с увеличением рабочего давления, причем наиболее значительная разница составляла между 69 и 207 МПа (между 10 000 и 30 000 фунтов на квадратный дюйм). В течение 90-дневного периода хранения Z-средний размер частиц существенно не изменился при любом рабочем давлении. Аналогичная тенденция наблюдалась с размером частиц D90. Однако партия, полученная при давлении 69 МПа (10 000 фунтов на квадратный дюйм), показала значительное увеличение размера частиц на 90-й день по сравнению с партией, полученной при рабочем давлении 138 МПа и 207 МПа (20 000 и 30 000 фунтов на квадратный дюйм). Разница в индексе полидисперсности была не такой значительной, как разница в размере частиц, и не менялась в течение 90 дней (за исключением партии, полученной при рабочем давлении 138 МПа (20 000 фунтов на квадратный дюйм), для которой на 70-й день хранения наблюдали изменение индекса полидисперсности).

Пример 12: Липидные наночастицы, содержащие КБД, полученные из нескольких изолятов КБД

[0254] Липидные наночастицы, содержащие КБД, получали способом с использованием растворителя или способом смешивания с высоким усилием сдвига без использования растворителя, партиями по 100 мл. Липидные наночастицы были получены из изолята КБД от разных производителей, во всех содержание КБД составляло более 99 %, а ТГК отсутствовал. Были приготовлены наночастицы с концентрацией 20 мг/мл, и конечная концентрация была проверена с помощью УВЭЖХ. Все препараты имели Z-средний размер частиц от 85,4 нм до 105,6 нм, размер частиц D90 от 113,0 нм до 153,2 нм и индекс полидисперсности от 0,105 до 0,169. Липидные наночастицы, полученные с использованием изолята КБД от Gen Canna, Global Cannabinoids и Mile High Labs, существенно не отличались от полученных с использованием изолята КБД от Boulder Botanicals, что указывает на то, что аналогичные свойства наночастиц достижимы независимо от происхождения изолята КБД. Результаты этого примера приведены ниже в таблице.

Таблица 11

Производитель	Процент КБД в композиции	Процент ТГК в композиции	Z-средний размер частиц	Размер частиц D90	Индекс полидисперсности
Boulder Botanicals	99,97 %	отсутствует	104,4 нм	151,0 нм	0,158
Gen Canna	> 99 %	отсутствует	105,6 нм	153,2 нм	0,169
Global Cannabinoids	99,93 %	отсутствует	85,4 нм	113,0 нм	0,105
Mile High Labs	99,30 %	отсутствует	94,84 нм	131,0 нм	0,129

Пример 13: Липидные наночастицы, содержащие КБД, полученные из материала КБД полного или широкого спектра действия

[0255] Липидные наночастицы, содержащие КБД, получали способом с использованием растворителя и/или способом без использования растворителя, партиями по 0,1 литра. В этом примере КБД происходил из экстракта конопли полного или широкого спектра действия, где содержание КБД варьировалось от 44,25 % до 86,6 %. Содержание ТГК было ниже 0,3 % или было недетектируемым. Все составы были получены с конечной концентрацией КБД 20 мг/мл, которая была подтверждена с помощью УВЭЖХ. В оставшиеся липиды, содержащиеся в составах, были внесены модификации из-за более низкой концентрации КБД в экстрактах конопли полного/широкого спектра действия. Все составы имели Z-средний размер частиц от 94,88 до 178,0 нм, размер частиц D90 от 132,0 до 265,0 нм и индекс полидисперсности от 0,100 до 0,221. Полученные в результате параметры размера частиц не отличались от таковых, полученных с изолятом КБД, что указывает на то, что КБД широкого или полного спектра действия может быть заменен изолятом КБД в составе липидных наночастиц. Результаты этого исследования приведены ниже в таблице.

Таблица 12

Производитель	Процент КБД в композиции	Процент ТГК в композиции	Z-средний размер частиц	Размер частиц D90	Индекс полидисперсности
Boulder Botanicals Full Spectrum CBD Extract			94,88 нм	132,0 нм	0,152
Klersun NDT Broad Spectrum Hemp Extract	83,16 %	< 0,3 %	98,15 нм	138,0 нм	0,138
Mile High Labs Broad Spectrum THC Free Distillate	86,6 %	отсутствует	98,87 нм	193,0 нм	0,221
Charlotte's Web Hemp Oil Concentrate	44,25 %	< 0,3 %	178,0 нм	265,0 нм	0,100

Пример 14: Липидные наночастицы, полученные из изолята КБГ, дистиллята КБН и масла КБДК

[0256] Липидные наночастицы были получены с другими коммерчески доступными каннабиноидами способом с использованием растворителя и охарактеризованы по распределению частиц по размерам. Изолят КБГ от Global cannabinoids содержал 93,34 % масс. КБГ, при этом другие каннабиноиды не были обнаружены (на основе сертификата подлинности производителя). Z-средний размер частиц составлял 105,6 нм, размер частиц D90 составлял 241,0 нм, а индекс полидисперсности составлял 0,206. Липидные наночастицы были получены с использованием дистиллята КБН от Global cannabinoids. Дистиллят КБН содержал 80,5 % масс. КБН и 3,1 % масс. КБХ, никаких других каннабиноидов обнаружить не удалось (на основе сертификата подлинности производителя). Z-средний размер частиц составлял 99,59 нм, размер частиц D90 составлял 139,0 нм, а индекс полидисперсности составлял 0,138. Липидные наночастицы также получали с использованием разбавленного масла КБДК (Myriam's Hope, Невада) без

изменения липидных соотношений в составе (результаты не показаны). Результаты для наночастиц КБГ и КБН приведены ниже в таблице.

Таблица 13

Каннабиноид	Композмция каннабиноидов	Z-средний размер частиц	Размер частиц D90	Индекс полидисперсности
Global Cannabinoids CBG Isolate	КБГ: 93,34 % КБД: отсутствует ТГК: отсутствует	105,6 нм	241,0 нм	0,206
Global Cannabinoids CBN Distillate	КБН: 80,5% КБХ: 3,1% масс. КБД: отсутствует ТГК: отсутствует	99,59 нм	139,0 нм	0,138

Пример 15: Фитостерин, как альтернатива холестерину, используемый для получения липидных наночастиц, содержащих КБД

[0257] Составы липидных наночастиц КБД были получены способом с использованием растворителя, партиями по 0,1 литра. В этом примере составы были получены с различными фитостеринами в качестве альтернативы холестерину. Следующие фитостерины были приобретены у корпорации BASF: Vegapure 867 GN, Vegapure FS и Vegapure 95DS. Холестерин в составе был заменен фитостерином в том же массовом проценте, никаких дополнительных модификаций в состав не вносили, холестерин не добавляли. В таблице ниже приведены исходные значения размера частиц с использованием трех фитостеринов, альтернативных холестерину. В Vegapure 867 GN Z-средний размер частиц составлял 85,1 нм и PDI - 0,152, в Vegapure FS Z-средний размер частиц составлял 87,6 нм и PDI - 0,168, в Vegapure 95 DS Z-средний размер частиц составлял 130,7 нм и PDI - 0,400.

Таблица 14

Vegapure 867 GN от BASF		Vegapure FS от BASF		Vegapure 95 DS от BASF	
Z-средний размер частиц	Индекс полидисперсности	Z-средний размер частиц	Индекс полидисперсности	Z-средний размер частиц	Индекс полидисперсности
85,1 ± 0,3 нм	0,152 ± 0,008	87,6 ± 0,5 нм	0,168 ± 0,004	130,7 ± 3,4 нм	0,400 ± 0,042

[0258] В предварительном краткосрочном исследовании стабильности, составы, полученные с фитостерином Vegapure от BASF, выдерживали при температурах 2-8 °C, 25 °C и относительной влажности 60 % и температуре 40 °C и относительной влажности 75 % в течение 14 дней. В составах, полученных с использованием Vegapure 867 GN и Vegapure FS, Z-средний размер частиц составлял 130,0 нм или ниже для всех температур хранения. В составе, полученном с использованием Vegapure 95 DS, размер частиц составлял более 150,0 нм при хранении при температурах 2-8 °C и 25 °C и относительной влажности 60 %, но размер частиц увеличился до примерно 250 нм при хранении при температуре 40 °C и относительной влажности 75 %. Результаты показаны на Фиг.18.

Пример 16: Получение липидных наночастиц КБД с альтернативными триглицеридами вместо триглицеридов со средней длиной цепи

[0259] Часть 1: липидные наночастицы КБД были получены способом с использованием растворителя, партиями по 0,1 литра. Триглицериды со средней длиной цепи (MCT) были заменены альтернативными триглицеридами, доступными от корпорации ABITEC. Captex 8000 NF - триглицерид каприловой кислоты, Captex GTO - триглицерид олеиновой кислоты, а Captex 1000 - триглицерид каприновой кислоты. Триглицериды со средней длиной цепи (MCT) были заменены на триглицериды Captex в массовых процентах, указанных в таблице ниже. В таблице также приведены исходный размер частиц и индекс полидисперсности.

Таблица 15а

Состав	Исходный Z-средний размер частиц	Исходный индекс полидисперсности
5 % ABITEC Captex 8000 NF	111,3 ± 0,61 нм	0,216 ± 0,005
10 % ABITEC Captex 8000 NF	102,8 ± 2,05 нм	0,194 ± 0,011
10 % ABITEC Captex GTO	92,0 ± 0,98 нм	0,117 ± 0,016
5 % ABITEC Captex GTO	110,4 ± 0,51 нм	0,280 ± 0,018
5 % ABITEC Captex 1000	105,3 нм	0,180

[0260] Липидные наночастицы КБД были получены способом с использованием растворителя, партиями по 0,1 литра. Триглицериды со средней длиной цепи (MCT) были заменены альтернативными неводными жидкостями, включая омега-3 жирные кислоты (Tonalin и Pronova Pure® 46:38), глицерилмоноолеат, конъюгированную линолевую кислоту и альфа-глицерилфосфорилхолин (альфа-GPC). Этими ингредиентами заменили триглицериды со средней длиной цепи (MCT) в эквивалентной массе (10 %), как указано в исходном составе. В таблице ниже приведены составы и начальные значения размера частиц.

Таблица 15b

Состав	Исходный Z-средний размер частиц	Исходный индекс полидисперсности	Исходный размер частиц D90
Tonalin	89,8 нм	0,097	120,0 нм
Pronova Pure 46:38	81,8 нм	0,084	106,0 нм
Глицерилмоноолеат	104,8 нм	0,114	152,0 нм
Конъюгированная линолевая кислота	244,2 нм	0,159	410,0 нм
Альфа-GPC	85,6 нм	0,08	117,0 нм

[0261] В таблице ниже показано процентное изменение Z-среднего размера частиц и индекса полидисперсности при хранении при 40 °C и относительной влажности 75 % в течение 30 дней. Отрицательное число указывает, что значения размера частиц или PDI уменьшились по сравнению с начальными значениями, показанными в таблице выше.

Таблица 16

Состав	Процентное изменение Z-среднего размера частиц после 30 дней хранения при 40 °C/75 % отн. влажн.	Процентное изменение индекса полидисперсности частиц после 30 дней хранения при 40 °C/75 % отн. влажн.
5 % ABITEC Captex 8000 NF	-13,92 %	-25,93 %
10 % ABITEC Captex 8000 NF	-15,61 %	-46,39 %
10 % ABITEC Captex GTO	-5,80 %	-13,07 %
5 % ABITEC Captex GTO	-12,35 %	-21,69 %
5 % ABITEC Captex 1000	-13,06 %	-18,90 %

Пример 17: Получение варианта реализации композиции

[0262] Композиция для доставки КБД была получена с использованием следующего способа. Для получения композиции КБД (2,0 г) растворили в триглицериде со средней длиной цепи (9,3 г) при перемешивании. К этому раствору добавили холестерин (1,0 г) и фосфатидилхолин (10,0 г). При перемешивании добавили витамин Е (0,05 г), который служил в качестве антиоксиданта в масляной фазе. В это время к воде (76,07 г) при перемешивании добавили яблочную кислоту (0,085 г), лимонную кислоту (0,085 мг), сорбат калия (0,1 г), бензоат натрия (0,1 г) и

экстракт плодов монаха (0,09 г). Водную фазу добавили к масляной фазе при перемешивании.

[0263] Затем эмульсию типа масло-в-воде обработали с получением наночастиц (примерно 20-500 нм) путем последовательного пропускания раствора через микрофлюидизатор (5 раз при давлении 207 МПа (30 000 фунтов на квадратный дюйм)) при температуре по меньшей мере 65 °С. Микрофлюидизатор имел интерактивную камеру с размером пор от 50 до 70 мкм.

Пример 18: Получение варианта реализации композиции

[0264] Композиция для доставки КБД была получена с использованием следующего способа. К 100 мл этанола добавили изолят КБД (2,0 г), содержащий не более 0,3 % масс. ТГК. В это время добавили триглицерид со средней длиной цепи (9,3 г) при перемешивании. К этому раствору добавили холестерин (1,0 г), фосфатидилхолин (10,0 г) и витамин Е (0,05 г).

[0265] Затем растворитель удалили, чтобы получить высушенную композицию. Эмульсию типа масло-в-воде получили путем суспендирования высушенной композиции в 76,07 г теплой воды, содержащей яблочную кислоту (0,085 г), лимонную кислоту (0,085 мг), сорбат калия (0,1 г), бензоат натрия (0,1 г) и экстракт плодов монаха (0,09 г). Затем эмульсию типа масло-в-воде обработали с получением наночастиц (20-500 нм) путем последовательного пропускания раствора через микрофлюидизатор 5 раз при давлении 207 МПа (30 000 фунтов на квадратный дюйм) при температуре по меньшей мере 75 °С. Микрофлюидизатор имел интерактивную камеру с размером пор от 50 до 70 мкм.

Пример 19: Испытание варианта реализации композиции

[0266] Производственная партия объемом 5 литров была проанализирована с помощью жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД) для измерения количества присутствующих в образце каннабиноидов. Результаты представлены в следующей таблице:

Таблица 17

Каннабиноид	Предел количественного определения (%)	% масс.	мг/г
ТГКК	0,01	отсутствует	отсутствует
Δ9-ТГК	0,01	отсутствует	отсутствует
Δ8-ТГК	0,01	отсутствует	отсутствует
КБД	0,01	2,12	21,2
КБДК	0,01	отсутствует	отсутствует
КБХ	0,01	отсутствует	отсутствует
КБГ	0,01	отсутствует	отсутствует
КБН	0,01	отсутствует	отсутствует
ТКБВ	0,01	отсутствует	отсутствует
КБГК	0,01	отсутствует	отсутствует
Всего		2,12	21,2

[0267] Производственная партия объемом 5 литров была проанализирована с помощью жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД) для измерения количества присутствующих в образце терпенов. Результаты показаны в следующей таблице:

Таблица 18

Аналит	Предел количественного определения (%)	% масс.	мг/г
α-Бисаболол	0,05	отсутствует	отсутствует
α-Гумулен	0,05	отсутствует	отсутствует

α-Пинен	0,05	отсутствует	отсутствует
β-Кариофиллен	0,05	отсутствует	отсутствует
β-Пинен	0,05	отсутствует	отсутствует
Кариофилленоксид	0,05	отсутствует	отсутствует
δ-Лимонен	0,05	отсутствует	отсутствует
Линалоол	0,05	отсутствует	отсутствует
Оцимен	0,05	отсутствует	отсутствует
Терпинолен	0,05	отсутствует	отсутствует
Транс-Неролидол	0,05	отсутствует	отсутствует

«Отсутствует» - не определён, ниже ПКО

Пример 20. Составы, содержащие липидные наночастицы КБД и Ноопепт

[0268] Способ получения липидных наночастиц с использованием растворителя был использован для создания составов, содержащих Ноопепт (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина). Ноопепт и липиды растворили в этаноле при повышенной температуре и высушили с образованием пленки. Пленки хранили в атмосфере сухого газообразного азота при 4 °C в течение 12-24 часов. Затем пленки гидратировали теплой водой и перемешивали в течение 30 минут перед микрофлюидизацией, конечный объем композиции составил 100 мл. Составы, полученные в этом примере, приведены в таблице ниже.

Таблица 19

Ингредиент	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4	Состав 5
H100-3 PC	5 грамм	5 грамм	5 грамм	5 грамм	5 грамм
Холестерин	0,5 грамма	0,5 грамма	0,5 грамма	0,5 грамма	0,5 грамма
MCT	4,8 грамма	4,8 грамма	0,28 грамма	4,8 грамма	0,28 грамма
Ноопепт	0 грамм	1 грамм	1 грамм	2 грамма	2 грамма

Витамин E	0,05 грамм	0,05 грамм	0,05 грамм	0,05 грамм	0,05 грамм
Очищенная вода	QS 100 мл	QS 100 мл	QS 100 мл	QS 100 мл	QS 100 мл

[0269] Составы 1-5 были подвергнуты исследованию на стабильность после хранения в течение 90 дней при 2-8 °C, 25 °C и относительной влажности 60 % и при 40 °C и относительной влажности 75 %. Исходные значения размера частиц и измеренные через 90 дней для каждой температуры показаны ниже в таблице.

Таблица 20

		Исходные значения	90 дней при 2 - 8°C	90 дней при 25°C/60% отн. влажн.	90 дней при 40°C/75% отн. влажн.
Состав 1	Z-средний размер частиц	95,2 нм	104,8 нм	95,7 нм	109,2 нм
	PDI	0,153	0,162	0,153	0,249
	D90	133,3 нм	164,7 нм	135,7	277,5 нм
Состав 2	Z-средний размер частиц	104,0 нм	108,0 нм	104,9 нм	195,2 нм
	PDI	0,187	0,150	0,197	0,438
	D90	187,5 нм	166,7 нм	210,3 нм	774,3 нм
Состав 3	Z-средний размер частиц	141,3 нм	137,8 нм	136,6 нм	756,9 нм
	PDI	0,222	0,176	0,169	0,227
	D90	396,0 нм	291,0 нм	274,3 нм	1973,3 нм
Состав 4	Z-средний размер частиц	108,4 нм	111,6 нм	116,8 нм	140,8 нм
	PDI	0,177	0,165	0,278	0,513

	D90	188,7 нм	199,3 нм	189,7 нм	3840,0 нм
Состав 5	Z-средний размер частиц	146,9 нм	146,7 нм	150,0 нм	582,5 нм
	PDI	0,172	0,148	0,171	0,297
	D90	315,3 нм	297,3 нм	336,5 нм	8090,0 нм

[0270] Долгосрочная стабильность состава при комнатной температуре и во время скачков температуры (т.е. при 40 °C или выше) была улучшена путем высушивания липидного состава, содержащего Ноопепт, до образования порошка. Это было достигнуто путем растворения 5 % (масс./об.) трегалозы в составе и лиофилизации его до образования сухого осадка, как показано в Примере 4. Высушенные составы разбили шпателем и размололи с последующим просеиванием через сита с размером ячеек 75-34 мкм для получения мелкого порошка. Порошки отвесили во флаконы, заполнили их азотом и закрыли крышками для длительного хранения.

[0271] Составы, содержащие липидные наночастицы и ноопепт, могут быть дополнительно модифицированы путем совместного включения в состав каннабиноида, такого как КБД, КБГ, КБН или КБДК. Состав можно хранить в виде жидкости или высушить его до образования порошка, как указано в Примере 4.

Пример 21. Составы, содержащие липидные наночастицы КБД и мелатонин

[0272] Составы на основе липидных наночастиц, содержащие только мелатонин и мелатонин и КБД, были получены способом с использованием растворителя. Мелатонин сам по себе или мелатонин и КБД вместе с другими липидными ингредиентами частично или полностью растворили в этаноле перед высушиванием до образования пленки. Пленки хранили в атмосфере сухого газообразного азота при 4 °C в течение 12-24 часов. Затем твердые липидные пленки гидратировали теплой водой и перемешивали в течение 30 минут с образованием липидной суспензии перед микрофлюидизацией. Все составы были получены партиями по 100 мл. В таблице ниже приведены составы, полученные в этом примере.

Таблица 21

Составы	H100-3 PC (г)	МСТ (г)	КБД (г)	Мелатонин (г)	Витамин E (г)	Холестерин (г)	Очищенная вода (мл)
1	10	9,5	0	0	0,05	1	QS 100
2	10	9,5	0	0,1	0,05	1	QS 100
3	10	9,5	0	1	0,05	1	QS 100
4	10	9,5	0	2,5	0,05	1	QS 100
5	10	9,5	0	0,5	0,05	1	QS 100
6	10	9,5	2	0	0,05	1	QS 100
7	10	9,5	2	0,1	0,05	1	QS 100
8	10	9,5	2	1	0,05	1	QS 100
9	10	9,5	2	2,5	0,05	1	QS 100
10	10	9,5	2	0,5	0,05	1	QS 100

[0273] Липидные наночастицы, содержащие КБД и мелатонин, высушили распылительной сушкой с образованием порошка, сначала добавив трегалозу в жидкий исходный раствор. Составы высушили распылительной сушкой, как описано в Примере 4. Перед формированием порошка для составов 1-5 (только с мелатонином) измерили исходные значения распределения частиц по размерам, которые приведены ниже в таблице. Порошковые составы просеили последовательно через фильтры с размером ячеек от 75 до 34 микрон. Остаточная влажность порошков составила менее 6 % для всех составов.

Таблица 22

	Z-средний размер частиц	Индекс полидисперсности	Размер частиц D90
Состав 1	100,6 нм	0,166	166,7 нм

Состав 2	108,3 нм	0,186	197,3 нм
Состав 3	201,8 нм	0,351	NA
Состав 4	156,2 нм	0,325	731,3 нм
Состав 5	137,9 нм	0,235	310 нм

Пример 22. Порошковые составы, содержащие липидные наночастицы, КБД, мелатонин и ГАМК

[0274] Нижеследующие составы, содержащие липидные наночастицы, были разработаны для улучшения сна. Составы были получены способом с использованием растворителя, партиями по 200 мл. Все липиды, КБД и мелатонин растворили в этаноле и высушили до образования пленки. Пленку гидратировали теплой средой, содержащей до 1,052 мг/мл каждого компонента: бензоат натрия и сорбат калия, и до 0,622 мг/мл каждого компонента: моногидрат лимонной кислоты и яблочную кислоту. После обработки, ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) растворили в суспензии липидных наночастиц и оставили для перемешивания в течение 2 часов перед измерением характеристик и распылительной сушкой (как указано выше).

Таблица 23

Ингредиент	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4
H100-3 PC	20 грамм	20 грамм	20 грамм	20 грамм
Холестерин	2,0 грамма	2,0 грамма	2,0 грамма	2,0 грамма
МСТ	19,0 грамм	19,0 грамм	19,0 грамм	19,0 грамм
КБД	4,0 грамма	4,0 грамма	4,0 грамма	4,0 грамма
Мелатонин	400 мг	400 мг	200 мг	200 мг
Витамин Е	0,1 грамм	0,1 грамм	0,1 грамм	0,1 грамм
ГАМК	0 грамм	10 грамм	0 грамм	10 грамм

Гидратационная среда	QS 200 мл	QS 200 мл	QS 200 мл	QS 200 мл

[0275] Исходные размеры частиц для четырех составов, находящихся в жидкой форме, приведены ниже в таблице. Показанные данные представляют собой среднее значение ± стандартное отклонение для трех независимых измерений.

Таблица 24

Параметр	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4
Z-средний размер частиц	113,9 ± 1,74 нм	110,5 ± 1,02 нм	103,2 ± 4,68 нм	111,5 ± 1,12 нм
Индекс полидисперсности	0,254 ± 0,004	0,186 ± 0,009	0,203 ± 0,021	0,191 ± 0,020

Пример 23. Стабильность липидных наночастиц КБД в смоделированных желудочном и кишечном соках

[0276] Стабильность липидных наночастиц КБД в процессе пищеварения оценивали после инкубации в течение 2 часов в смоделированном желудочном соке, с последующим разбавлением и инкубацией в смоделированном кишечном соке в течение 4 часов, затем измеряли распределение частиц по размерам. Липидные наночастицы КБД были получены способом с использованием растворителя, в масштабе 100 мл. Смоделированный желудочный сок был получен растворением/диспергированием 1 грамма хлорида натрия (CAS 7647-14-5), 21,5 мг таурохолата натрия (CAS 345909-26-4), 6,5 мг лецитина (CAS 8002-43-5) и достаточного количеств соляной кислоты (CAS 7647-01-0) в очищенной воде (QS 500 мл) для достижения конечного pH 1,6. Смоделированный кишечный сок был получен растворением/диспергированием 1 грамма хлорида натрия (CAS 7647-14-5), 806,5 мг таурохолата натрия (CAS 345909-26-4), 64,4 мг лецитина (CAS 8002-43-5), 1,1 грамма малеиновой кислоты (CAS 110-16-7) и 696 мг гидроксида натрия (CAS 1310-73-2) в очищенной воде (QS 500 мл). При необходимости pH доводили до 6,5.

Смоделированные растворы использовали немедленно или хранили при 4 °C не более 1 месяца.

[0277] Перед началом исследования смоделированные желудочный и кишечный соки были нагреты до 37 °C. Устройства для диализа Spectrum Laboratories Float-A-Lyzer G2 (50 кДа (MWCO (Номинальное Отсечение по Молекулярной Массе)), 1 мл, № по каталогу G235034) перед использованием были нагреты в воде при 37 °C. Перед началом эксперимента были измерены начальные значения распределения частиц по размерам. Один миллилитр липидных наночастиц КБД поместили внутрь устройства Float-A-Lyzer, прикрепили колпачок, и устройство Float-A-Lyzer поместили в 20 мл искусственного желудочного сока, находящегося внутри конической пробирки объемом 50 мл. Коническую пробирку, содержащую смоделированную жидкость и образец, поместили в шейкер-инкубатор при 37 °C на 2 часа. В конце первой инкубации отобрали образец для анализа размера частиц. Сразу же устройство Float-A-Lyzer поместили в новую коническую пробирку, содержащую 20 мл искусственного кишечного сока, и возвратили в шейкер-инкубатор при 37 °C на 4 часа. В конце второй инкубации отобрали образец для анализа размера частиц. Общее время эксперимента составило 6 часов. Аналогичным образом были проанализированы три коммерчески доступных продукта КБД на масляной основе. Измерения для всех образцов были сделаны в трех экземплярах.

[0278] На Фиг.19A и 19B показано изменение размера частиц и индекса полидисперсности за период инкубации в смоделированных желудочном и кишечном соках. Липидные наночастицы КБД не претерпели никаких изменений в смысле размера частиц и умеренного увеличения PDI в течение всего периода инкубации. Для всех коммерческих продуктов КБД на масляной основе наблюдали колебания в размере частиц и PDI во время инкубации в смоделированных желудочном и/или кишечном соках, что указывает на нестабильность состава во время процесса пищеварения.

Пример 24. Получение липидных наночастиц КБД с менее чистыми на масляной основе фосфолипидами

Липидные наночастицы, содержащие КБД, получали способом с использованием растворителя, партиями по 0,1 литра. Липидные наночастицы

получали с фосфолипидами на масляной основе и сравнивали с фосфатидилхолином, имеющим чистоту 99,0 % (H100-3). Составы фосфолипидов на масляной основе представлены ниже в таблице в колонке «Композиция» (информация взята из сертификата подлинности от производителя) вместе с исходными значениями распределения частиц по размеру.

[0280] Все составы имели следующий состав: 10 % масс. фосфолипида (ингредиент показан ниже в таблице), 2 % масс. КБД, 9,5 % масс. триглицеридов со средней длиной цепи, 0,1 % масс. витамина Е и 77,4 - 78,4 % масс. очищенной воды. Образец, полученный с фосфолипидом H100-3, также содержал 1 % масс. добавленного холестерина.

Таблица 25

Ингредиент	Композиция	Исходный Z-средний размер частиц	Исходный PDI	Исходный средний размер частиц D90
Alcolec E 20 O (American Lecithin Company)	Насыщенные жирные кислоты: ~35 % Мононенасыщенные жирные кислоты: ~36 % Полиненасыщенные жирные кислоты (C18:2, C18:3):~19 % Арахидоновая кислота (C20:4): ~2,5 % Докозагексаеновая кислота (C22:6): ~2 % Холестерин: Следы	187,1 ± 1,31 нм	0,090 ± 0,011	326,3 ± 7,64 нм
Alcolec E 80 O	Насыщенные жирные кислоты: 26-32 % Мононенасыщенные жирные кислоты: 17-19 %	213,9 ± 1,76 нм	0,100 ± 0,016	396,3 ± 17,90 нм

(American Lecithin Company)	Полиненасыщенные жирные кислоты (C18:2, C18:3): 8-12% Арахидоновая кислота (C20:4): 3-5 % Докозагексаеновая кислота (C22:6): 1,5 - 2,5 % Холестерин: 1,9 - 6,6 %			
H100-3 (American Lecithin Company)	Насыщенные жирные кислоты: 99,0 % Мононенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты: 0,4 % Холестерин: не обнаружен	91,9 ± 0,61 нм	0,119 ± 0,018	143,3 ± 11,85 нм

[0281] Для проведения предварительного краткосрочного 2-недельного эксперимента по определению стабильности образцы хранили при четырех различных условиях. В конце инкубационного периода образцы исследовали на распределение частиц по размеру и процентные изменения. В образце, полученном с фосфолипидом H100-3, ни один параметр не изменился более чем на 20 % по сравнению с исходными параметрами при любых условиях хранения, что указывает на стабильный продукт. Образцы, приготовленные с менее чистыми фосфолипидами на масляной основе, испытали значительные изменения параметров размера частиц в течение 2-недельного инкубационного периода при одном или нескольких условиях хранения, что указывает на менее стабильный продукт по сравнению с липидными наночастицами, полученными с фосфолипидом H100-3. Результаты показаны на Фиг. 20.

Пример 21. Примеры подсластителей

[0282] Липидные наночастицы, содержащие КБД, получали способом с использованием растворителя, при размере партии 100 мл. Высушенные липидные пленки гидратировали средой для гидратации, содержащей до 1,052 мг/мл каждого

компонента: бензоат натрия и сорбат калия, и до 0,622 мг/мл каждого компонента: моногидрат лимонной кислоты и яблочную кислоту в качестве консервантов. Подсластитель (0,09 % масс.) растворили в среде для гидратации перед добавлением к высушенной пленке, имеющей соответствующий состав, в который не добавляли никакого дополнительного ароматизатора. Через день после обработки составы подвергли исследованию на предмет исходного распределения частиц по размерам (как показано ниже в таблице). Из исходных значений размера частиц видно, что все испытанные подсластители от Monkfruit Corporation, GLG Corporation и Tate and Lyle совместимы с составом липидных наночастиц КБД.

Таблица 26

Состав	Подсластитель	Исходный Z-средний размер частиц	Исходный индекс полидисперсности
Состав 1	Monk Fruit Corporation Каталог: MFC-J3.5 3,5 % могрозидов	106,0 нм	0,209
Состав 2	Monk Fruit Corporation Каталог: MFC-E30P 30 % депротеинизированных могрозидов	99,0 нм	0,158
Состав 3	Monk Fruit Corporation Каталог: MFC-E50 50 % могрозидов	106,0 нм	0,208
Состав 4	Monk Fruit Corporation Каталог: MFC-E55	108,0 нм	0,197
Состав 5	Monk Fruit Corporation Каталог: MFC-E80 80 % могрозидов	106,0 нм	0,186
Состав 6	GLG Life Tech Corporation Каталог: GLG-MV55 55 % могрозидов	107,0 нм	0,214

Состав 7	GLG Life Tech Corporation Каталог: GLG-RA97 97 % ребаудиозида А	97,0 нм	0,191
Состав 8	Tate and Lyle Каталог: TL-Stevia 3.05 95 % стевиоловых гликозидов	94,0 нм	0,183
Состав 9	Tate and Lyle Каталог: TL-Stevia 3.10 95 % стевиоловых гликозидов	100,0 нм	0,218
Состав 10	Без подсластителя	98,0 нм	0,148

Пример 22: Компараторные продукты (Продукты сравнения)

[0282] Компараторные продукты, содержащие КБД, с общим ингредиентом или похожим составом, указанном на этикетке, были приобретены на веб-сайте исходного производителя для сравнения размеров частиц с таковыми вариантов реализаций, описанных в данном документе. Ключевым ингредиентом, использованным в этом поиске, был фосфатидилхолин, фосфолипиды, лецитин или МСТ. Ключевые слова на этикетке включают нано, липосомальный и водорастворимый. Продукты разбавили фильтрованной сверхчистой водой до оптической плотности, которая позволяла проводить измерения размера частиц. В таблице ниже приведены размеры частиц, измеренные в компараторных продуктах. Во всех этих продуктах размер частиц и индекс полидисперсности превышали эти же показатели для описанных в данном документе составов, что дополнительно подтверждает, что выбор ингредиентов и способа получения является ключом к получению стабильных наночастиц.

Таблица 27

Соединение	Ингредиенты, указанные на этикетке	Заявленное содержание	Z-средний размер частиц	Индекс полидисперсности	Средний размер частиц D90

1	Цельный экстракт конопли, Фосфолипиды с фосфатидилхолином (50%) (органический лецитин), Вода, Ксилит, Глицерин, Сорбиновая кислота, Витамин Е, Ананасовый ароматизатор	Липосомальный КБД	1050,0 нм	0,350	Нет данных
2	Очищенная вода, Оливковое масло, Лецитин подсолнечника, Безводное конопляное масло, Сорбат калия, Витамин Е, Лимонная кислота	Нано-КБД, суспендированный в воде	790,0 нм	0,310	Нет данных
3	Сверхчистая нано-вода, Масло МСТ, Натуральные камеди, Растительный глицерин, Лимонная кислота, Сорбат калия, Бензоат натрия	Содержащая КБД водорастворимая жидкость (размер частиц 25 нм)	7493,0 нм	1,000	> 10000,0 нм
4	Очищенная вода, Экстракт конопли, Сапониновый экстракт,	Нано-КБД	243,4 нм	0,428	4970,0 нм

	Аскорбиновая кислота				
5	Растительный глицерин, Экстракт КБД, Смесь гидросомных электролитов, Полисорбат 80	Водорастворимый с быстрым высвобождением	929,7 нм	0,583	8970,0 нм
6	Органический растительный глицерин, Вода, Экстракт килайи (Quillaja), Конопляное масло КБД, Моринга масличная (Moringa), Барбадосская вишня (Acerola Cherry), Витамин С+	Быстродействующий водорастворимый	7140,0 нм	1,000	> 10000,0 нм
7	Масло семян конопли, Экстракт КБД	Настойка с технологией доставки лекарств наночастицами BioPrime	2408,0 нм	1,000	9930,0 нм
8	Полученный из конопли КБД, Лецитин подсолнечника, Целлюлоза, Фосфат кальция	Нанолипосомальный КБД (порошок)	884,5 нм	0,714	> 10000,0 нм

Пример 23. Лосьон для местного применения с липидными наночастицами КБД

[0284] В приведенной ниже таблице показан состав для местного применения, в котором используют систему липидных наночастиц КБД в качестве носителя для КБД в лосьоне/креме, для облегчения боли на поверхности. В основе состава (фаза А) используют технологию Lipoid's Skin Lipid Matrix 2026, и вещества, обеспечивающие данную технологию, присутствует в конечном составе в количестве 50 %. Композиция, содержащая липидные наночастицы КБД (50 мг/мл) (фаза В) описана в других вариантах реализации, но в данном случае без консервантов и ароматизаторов, присутствует в конечном составе в количестве 20 % (1 % КБД). Фаза С композиции состоит из ингредиентов на основе липидов/ингредиентов на масляной основе или маслорастворимых ингредиентов и включает Captex 170 EP в качестве усилителя чрезкожного проникновения, аргановое масло, ментол, масло арники, камфору и масло семян грейпфрута, общее количество которых составляет 19 % в конечном составе. Ментол, масло арники, камфора и масло косточек грейпфрута присутствуют из-за их местных анальгетических свойств. Наконец, фаза D композиции представляет собой воду и присутствует в количестве 11 %.

[0285] Ингредиенты для лосьона объединили вместе путем холодного перемешивания. Сначала все ингредиенты фазы С объединили и перемешали до растворения. Фаза В была получена способом с использованием растворителя, описанным в предыдущих вариантах реализации. Фазу А объединили с фазой А и перемешали в планетарном миксере в течение 2 минут при 2000 об/мин. Фазу С добавляли по 5 мл каждый раз с последующим перемешиванием вручную шпателем. Когда добавили всю фазу С, композицию дополнительно перемешали в течение 2 минут при 2000 об/мин в планетарном миксере. Фазу В добавляли по 5 мл каждый раз с последующим перемешиванием вручную шпателем. Когда добавили всю фазу В, композицию перемешали в последний раз в течение 2 минут при 2000 об/мин в планетарном миксере. Партия лосьона составила 100 мл и содержала 1 % КБД.

[0286] Дополнительные лосьоны были приготовлены с другими усилителями чрезкожного проникновения. Например, 5 % Captex 170 EP было заменено на 5 % диметилсульфоксида или 5 % диметилизосорбида. Дополнительные лосьоны были

приготовлены с дополнительными местными анальгетиками, такими как лидокаин, масло грушанки, или терпенами, такими как гваякол.

Таблица 28

Фаза	Ингредиент	INCI (Международная номенклатура косметических ингредиентов)	Функция	Производитель	% масс.
A	SLM2026	Вода, Каприловый/каприновый триглицерид, Гидрированный фосфатидилхолин, Пентиленгликоль, Глицерин, Масло каритэ (Butyrospermum Parkil Butter), Сквален, Церамид NP	Основной состав	Lipoid	50%
B	Липидные наночастицы КБД	КБД (50 мг/мл), Фосфатидилхолин, Триглицериды со средней длиной цепи, Холестерин, Витамин Е	КБД carrier		20%
C	Captex 170 EP Аргановое масло Ментол Масло арники Камфора Масло грейпфрута	Сложный эфир каприловой/каприновой кислоты и насыщенных жирных спиртов C12-C18 Масло Аргании Колючей (Argania Spinosa) Ментол Экстракт Арники Горной (Arnica Montana)	Усилитель чрезкожного проникновения Местные анальгетики	ABITEC Varies	5% 5% 5% 3%

		Камфора Масло семян грейпфрута (Citrus Paradisi)			0,5% 0,5%
D	Деионизированная вода	Вода	Разбавитель		11%

Пример 24: Стабильность липидных наночастиц КБД в горячих и холодных кофейных продуктах

[0287] Липидные наночастицы КБД были диспергированы в кофейных напитках в концентрации 10 мг КБД на 227 мл (8 унций) кофейного напитка. Горячий кофейный напиток был приготовлен с использованием техники пуровер (способ альтернативного заваривания кофе, при котором горячая вода проходит через молотый кофе в фильтре), полученная жидкость имела температуру 54 °C (130 °F) в момент введения липидных наночастиц КБД. Наночастицы КБД также были диспергированы в нитро-кофе для холодного заваривания (Parks Coffee), кофейный напиток имел температуру 2-8 °C при введении наночастиц. Через 30 минут кофейные напитки разбавили для измерения размера частиц. Для двух кофейных напитков определили исходный размер частиц и сравнили с размером частиц после хранения напитков в течение 30 минут. Как показано на Фиг.21, размер частиц в кофейных напитках увеличился через 30 минут только на 11,3 % и 6,5 % для холодного заваривания и горячего заваривания, соответственно, что указывает на стабильность липидных наночастиц КБД в кофейных напитках.

Пример 25: Измерение вязкости раствора для варианта реализации

[0288] Вязкость раствора липидных наночастиц КБД (получены, как описано выше в Примере 1) измеряли с использованием адаптера малого объема, присоединенного к вискозиметру LV-DV-II + Brookfield (Brookfield, Middleboro, Массачусетс). Вязкость определяли с использованием раствора объемом 16 мл при 26 °C и скорости вращения шпинделя 60 об/мин, в течение 3 минут. Вязкость раствора липидных наночастиц КБД составила 5,096 сП.

Пример 26: Способ лечения

[0289] Основываясь на опыте авторов данного изобретения, следующие предсказательные результаты ожидаются в будущем при проведении контролируемых исследований.

[0290] Три группы пациентов в возрасте от 45 до 55 лет поступили на лечение после того, как им был поставлен диагноз тревожность. Первую группу лечили композицией частиц на основе липидов, содержащей КБД, как описано в данном документе, перорально. Вторая группа пациентов получала пероральное лечение композицией на основе масла КБД. Третьей группе пациентов давали плацебо, перорально. Первая группа пациентов избавилась от симптомов тревожности быстрее, чем вторая группа, и в большей степени, по результатам самооценки. Пациенты первой группы сообщали о меньшем чувстве нервозности, меньшем чувстве беспокойства, меньшем чувстве надвигающейся опасности, паники или обреченности, меньшем затруднении концентрации внимания, меньших проблемах со сном. После перорального приема у пациентов первой группы частота сердечных сокращений снижалась, а также уменьшалась дрожь, чем у пациентов второй группы. Эти результаты показывают статистически значимые улучшения в первой группе по сравнению либо со второй группой, либо с третьей группой.

[0291] Пациенты из второй группы показали статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо, но не в той степени, которая была достигнута в первой группе. Пациенты второй группы сообщали в статистически более высокой степени о побочных эффектах, связанных с лечением, чем пациенты первой или второй группы.

Пример 27: Способ лечения

[0292] Основываясь на опыте авторов данного изобретения, следующие предсказательные результаты ожидаются в будущем при проведении контролируемых исследований.

[0293] Три группы пациентов мужского и женского пола в возрасте от 25 до 40 лет поступили на лечение после того, как у них диагностировали боль из-за травм, связанных с физической нагрузкой. Первую группу лечили композицией частиц на основе липидов, содержащей КБД, как описано в данном документе, местно. Вторая группа пациентов получала местное лечение липосомальной конкурентной композицией на основе КБД, приготовленной с маслом КБД. Третьей

группе пациентов давали плацебо, местно. Первая группа пациентов избавилась от боли быстрее, чем вторая группа, и в большей степени, по результатам самооценки. Результаты показывают статистически значимые улучшения в первой группе по сравнению либо со второй группой, либо с третьей группой.

[0294] Пациенты из второй группы показали статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо, но не в той степени, которая была достигнута в первой группе. Пациенты второй группы сообщали в статистически более высокой степени о побочных эффектах, связанных с лечением, чем пациенты первой или второй группы.

Пример 28: Способ лечения

[0295] Основываясь на опыте авторов данного изобретения, следующие предсказательные результаты ожидаются в будущем при проведении контролируемых исследований.

[0296] Три группы пациенток в возрасте от 35 до 40 лет поступили на лечение после того, как у них был диагностирован предменструальный синдром (ПМС). Первую группу лечили композицией частиц на основе липидов, содержащей ГАМК, как описано в настоящем документе, перорально. Вторая группа пациентов получала пероральное лечение липосомальной конкурентной композицией на основе ГАМК. Третья группа пациентов получала плацебо, перорально. Первая группа пациентов избавилась от симптомов ПМС быстрее, чем вторая группа, и в большей степени, по результатам самооценки. Пациенты первой группы сообщали о меньшем спазме и меньшей выраженности спазмов. После перорального приема у пациентов первой группы улучшилось настроение. Результаты показывают статистически значимые улучшения в первой группе по сравнению либо со второй группой, либо с третьей группой.

[0297] Пациенты из второй группы показали статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо, но не в той степени, которая была достигнута в первой группе. Пациенты второй группы сообщали в статистически более высокой степени о побочных эффектах, связанных с лечением, чем пациенты первой или второй группы.

Пример 29: Способ лечения

[0298] Основываясь на опыте авторов данного изобретения, следующие предсказательные результаты ожидаются в будущем при проведении контролируемых исследований.

[0299] Три группы пациентов в возрасте от 35 до 40 лет проходили лечение от бессонницы. Первую группу лечили композицией частиц на основе липидов, содержащей ГАМК/КБД, как описано в данном документе, перорально. Вторая группа пациентов получала пероральное лечение липосомальной конкурентной на основе масла композицией, содержащей ГАМК/КБД. Третья группа пациентов получала плацебо, перорально. Первая группа пациентов засыпала быстрее, чем вторая группа, что является статистически значимым. Пациенты во второй группе показали статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо, но не в той степени, которая была достигнута в первой группе. Пациенты второй группы сообщали в статистически более высокой степени о побочных эффектах, связанных с лечением, чем пациенты первой или второй группы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция частиц на основе липидов, включающая:

наночастицу, включающую:

каннабидиол (КБД) от 1 % масс. до 10 % масс. от массы композиции;

фосфатидилхолин от 2,5 % масс. до 15 % масс. от массы композиции;

стерин от 0,5 % масс. до 5% масс. от массы композиции; и

триглицерид со средней длиной цепи от 2,5 % масс. до 15 % масс. от массы композиции; и

воду от 60 % масс. до примерно 80 % масс. от массы композиции;

где наночастицы имеют средний размер в диапазоне от примерно 75 нм до примерно 200 нм; и

где при хранении в течение одного месяца средний размер наночастиц изменяется менее чем примерно на 20 %.

2. Композиция частиц на основе липидов по п.1, которая включает липосомы и/или наноэмульсию типа масло-в-воде.

3. Композиция частиц на основе липидов по п.1, в которой значительное количество композиции наночастиц не оседает и/или не отделяется от воды при стоянии в течение периода по меньшей мере около одного месяца при комнатной температуре.

4. Композиция частиц на основе липидов по п.1, которая выполнена таким образом, что при концентрировании досуха для получения порошковой композиции наночастиц порошок наночастиц может быть восстановлен с получением композиции наночастиц.

5. Композиция частиц на основе липидов по п.1, в которой Tmax для КБД составляет менее 4,5 часов.

6. Композиция частиц на основе липидов по п.1, в которой при хранении в течение одного месяца средний размер наночастиц изменяется менее чем примерно на 20 %.

7. Композиция частиц на основе липидов по п.1, в которой полидисперсность наночастиц меньше или равна 0,20.

8. Композиция частиц на основе липидов по п.1, в которой после хранения в течение 90 дней при 25 °C и относительной влажности 60 % полидисперсность наночастиц изменяется не более чем на 100 %.

9. Композиция частиц на основе липидов по п.1, в которой после хранения в течение 90 дней при 25 °C и относительной влажности 60 % полидисперсность наночастиц изменяется не более чем на 0,1.

10. Композиция частиц на основе липидов по п.1, срок хранения которой составляет более 18 месяцев при 25 °C и относительной влажности 60 %.

11. Композиция частиц на основе липидов по п.1, в которой после хранения в течение 90 дней при 25 °C и относительной влажности 60 % D90 наночастиц изменяется не более чем на 10 %.

12. Композиция частиц на основе липидов по п.1, максимальная концентрация которой (Cmax) составляет 80 нг/мл после пероральной дозы 15 мг/кг.

13. Композиция частиц на основе липидов, включающая:

наночастицу, включающую:

каннабидиол (КБД) от 5 % масс. до 20 % масс. от массы композиции;

фосфатидилхолин от 35 % масс. до 60 % масс. от массы композиции;

стерин от 2,5 % масс. до 10% масс. от массы композиции; и

триглицерид со средней длиной цепи от 35 % масс. до 50 % масс. от массы композиции;

где композиция имеет Cmax 80 нг/мл после введения субъекту пероральной дозы 15 мг/кг.

14. Композиция частиц на основе липидов по п.13, которая представлена в виде сухого порошка.

15. Композиция частиц на основе липидов по п.15, порошок из которых выполнен с возможностью восстановления в воде с получением водного раствора; и

при этом после восстановления, средний размер наночастиц в водном растворе находится в диапазоне от примерно 75 нм до примерно 200 нм.

16. Композиция частиц на основе липидов по п.1 или 13, дополнительно содержащая консервант.

17. Композиция частиц на основе липидов по п.1, в которой консервант включает один или более из следующих компонентов: яблочную кислоту, лимонную кислоту, сорбат калия, бензоат натрия и витамин Е.

18. Композиция частиц на основе липидов по п.1 или 13, в которой стерин представляет собой холестерин.

19. Композиция частиц на основе липидов по п.1 или 13, дополнительно включающая ароматизатор.

20. Способ лечения пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту эффективного количества композиции частиц на основе липидов по п.1 или 13.

21. Способ получения композиции наночастиц фитоканнабиноида, включающий:

обеспечение фитоканнабиноида;

обеспечение фосфатидилхолина;

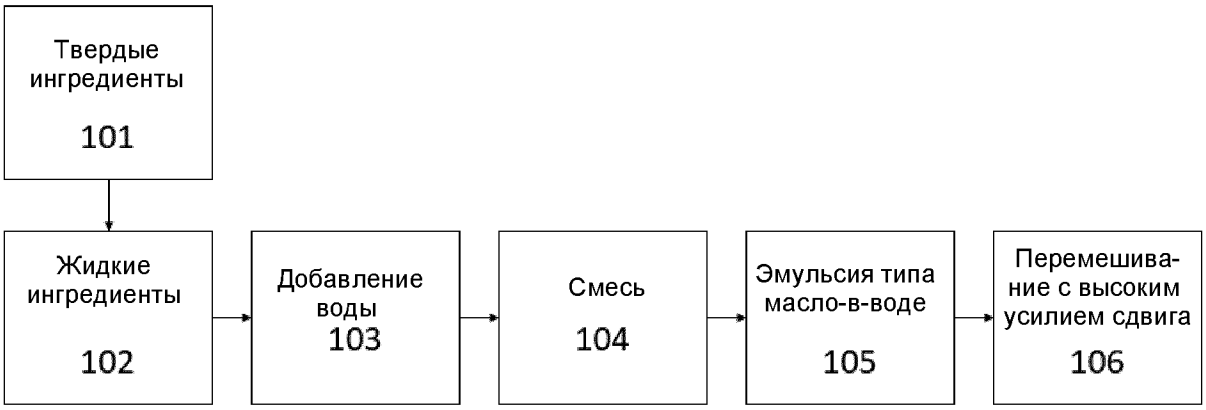
обеспечение триглицерида со средней длиной цепи;

смешивание триглицерида со средней длиной цепи, фосфатидилхолина и фитоканнабиноида с получением раствора; и

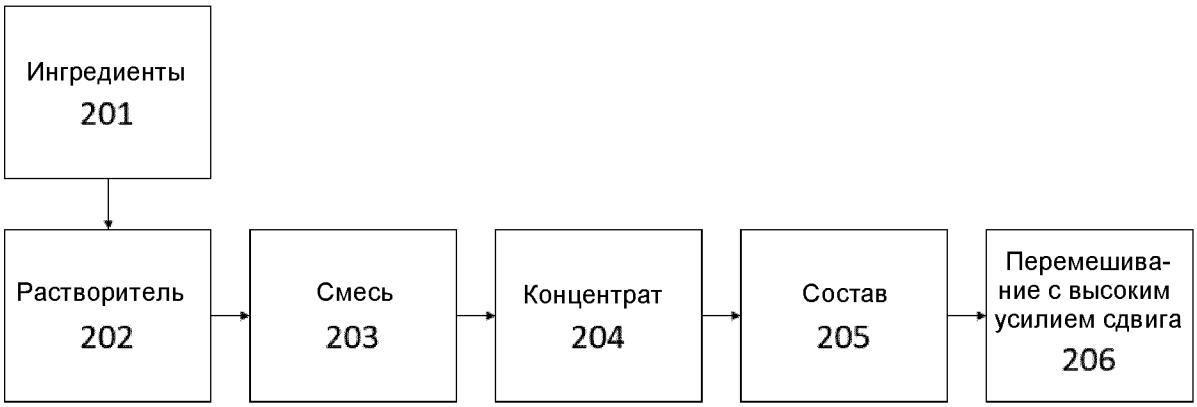
пропускание раствора через микрофлюидизатор с получением композиции частиц на основе липидов.

22. Способ по п.21, дополнительно включающий добавление в раствор одного или более стеринов.

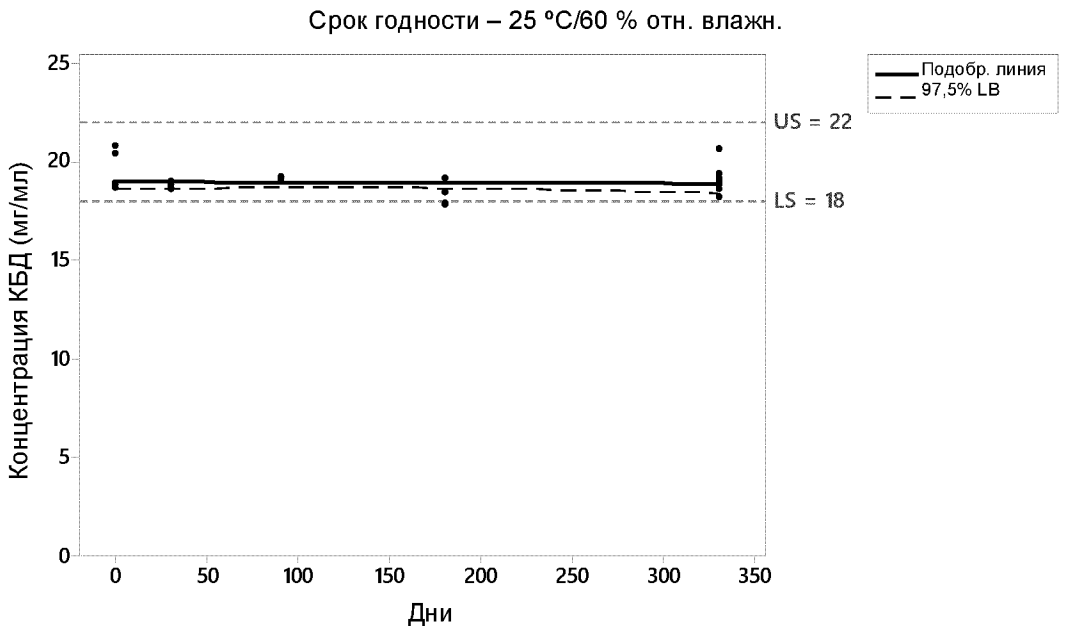
23. Способ по п.21, дополнительно включающий добавление воды к раствору.


Твердые ингредиенты
101
Жидкие ингредиенты
102
Добавление воды
103
Смесь
104
Эмульсия типа масло-в-воде
105
Перемешивание с высоким усилием сдвига
106

ФИГ. 1


Ингредиенты
201
Растворитель
202
Смесь
203
Концентрат
204
Состав
205
Перемешивание с высоким усилием сдвига
206

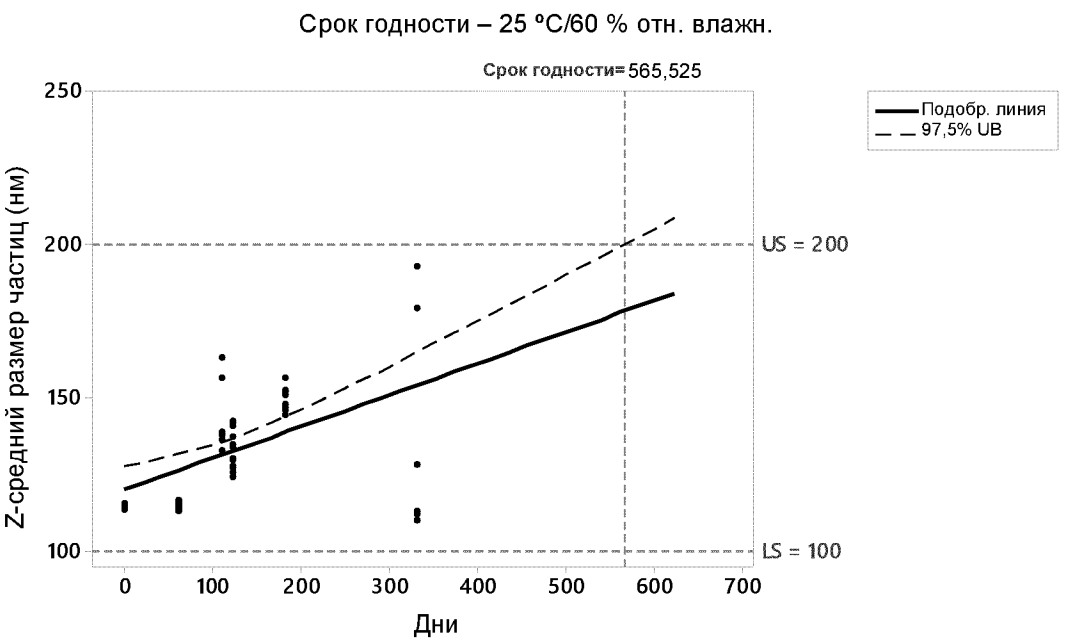
ФИГ. 2



LS = Нижняя спецификация, US =Верхняя спецификация

Уравнение для подобранной линии КБД (мг/мл) = 19,0 – 0,000305 ×Дни

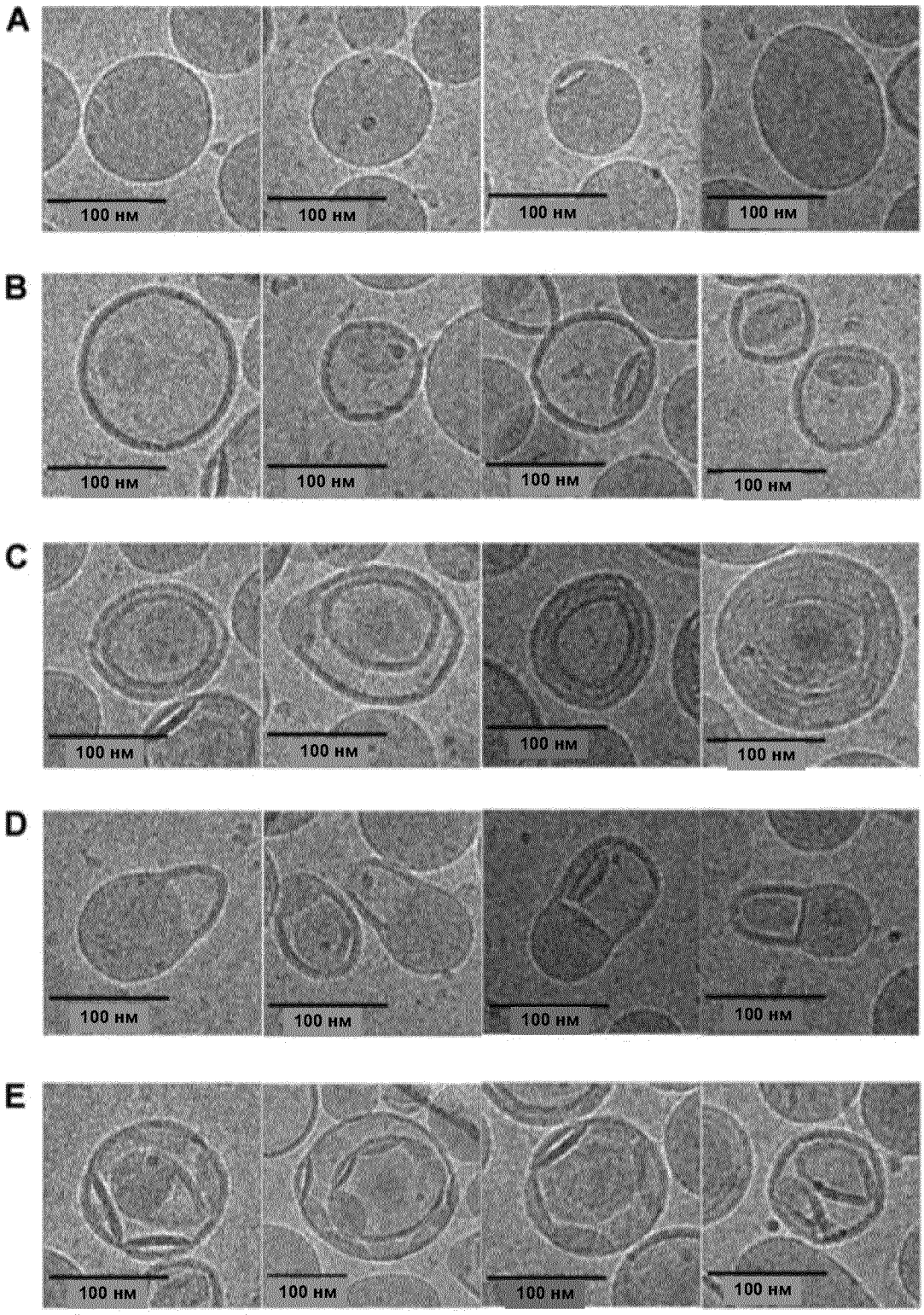
ФИГ. 3



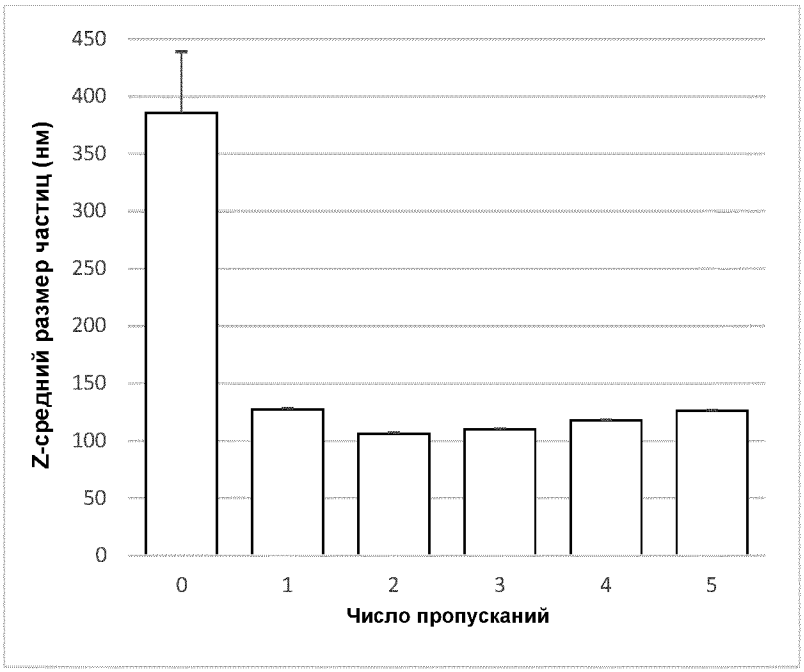
LS = Нижняя спецификация, US =Верхняя спецификация

Уравнение для подобранной линии Размер частиц = 120 + 0,103 ×Дни

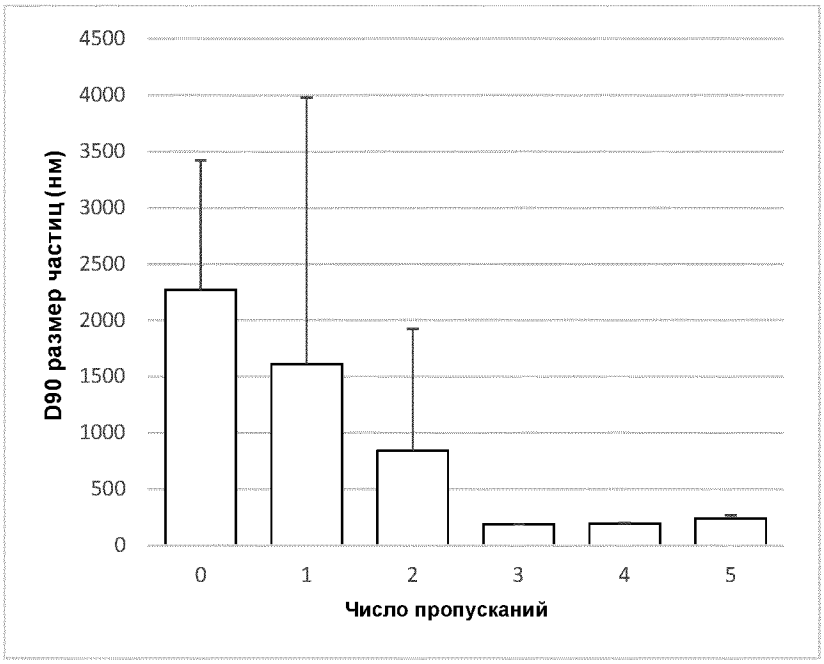
ФИГ. 4


A
100 нм
100 нм
100 нм
100 нм
B
100 нм
100 нм
100 нм
100 нм
C
100 нм
100 нм
100 нм
100 нм
D
100 нм
100 нм
100 нм
100 нм
E
100 нм
100 нм
100 нм
100 нм

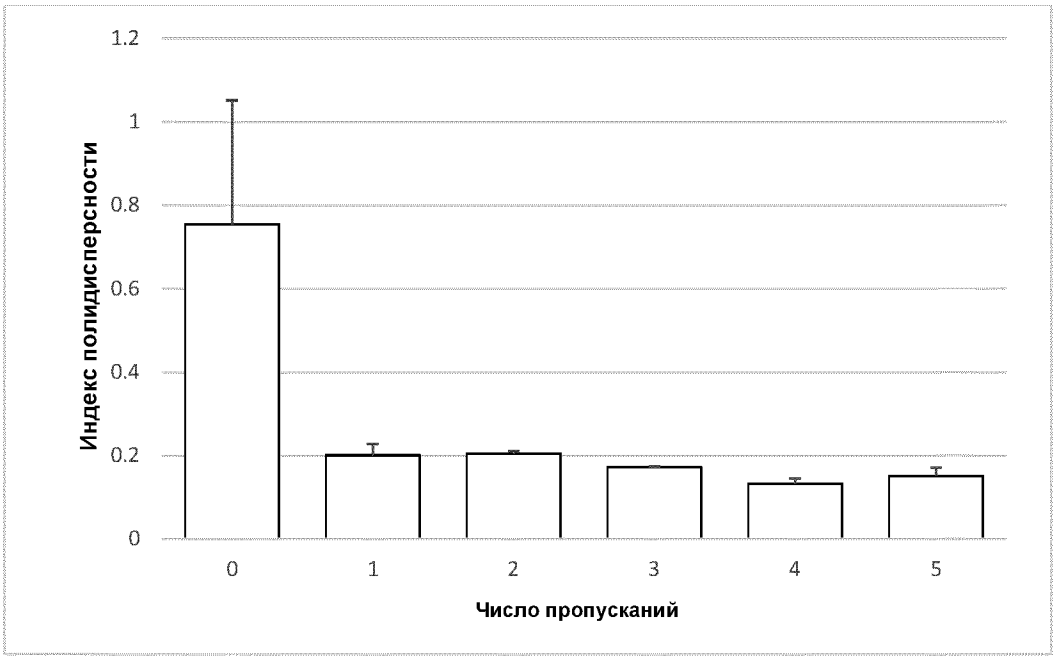
ФИГ. 5A-E


450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
Z-средний размер частиц (нм)
0
1
2
3
4
5
Число пропусканий

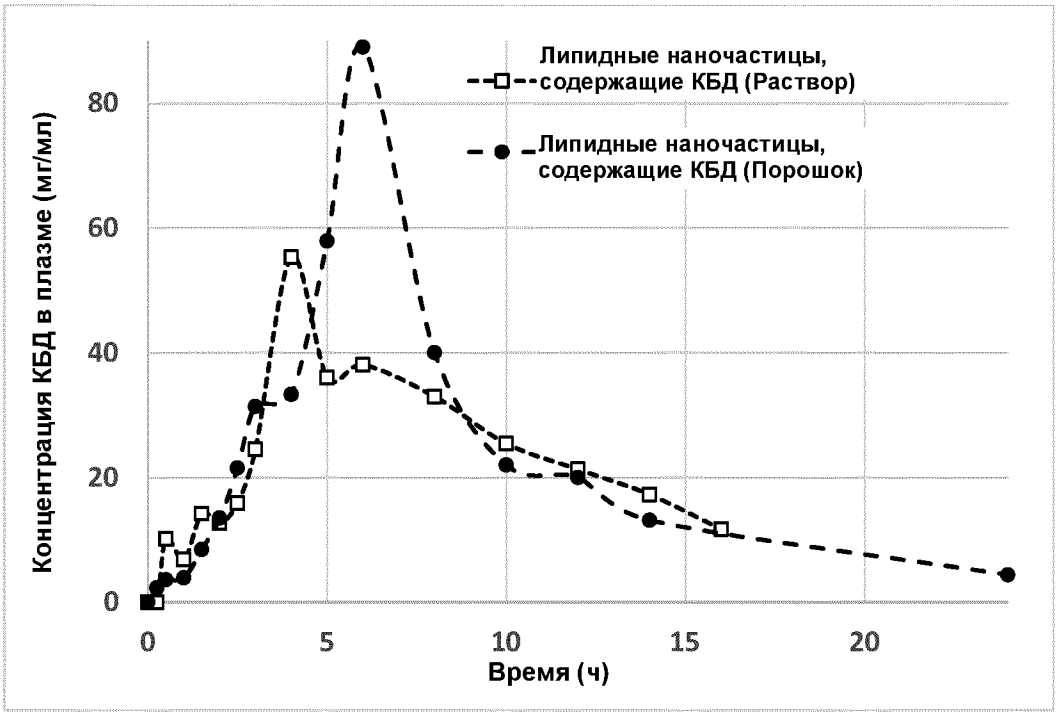
ФИГ. 6


4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
D90 размер частиц (нм)
0
1
2
3
4
5
Число пропусканий

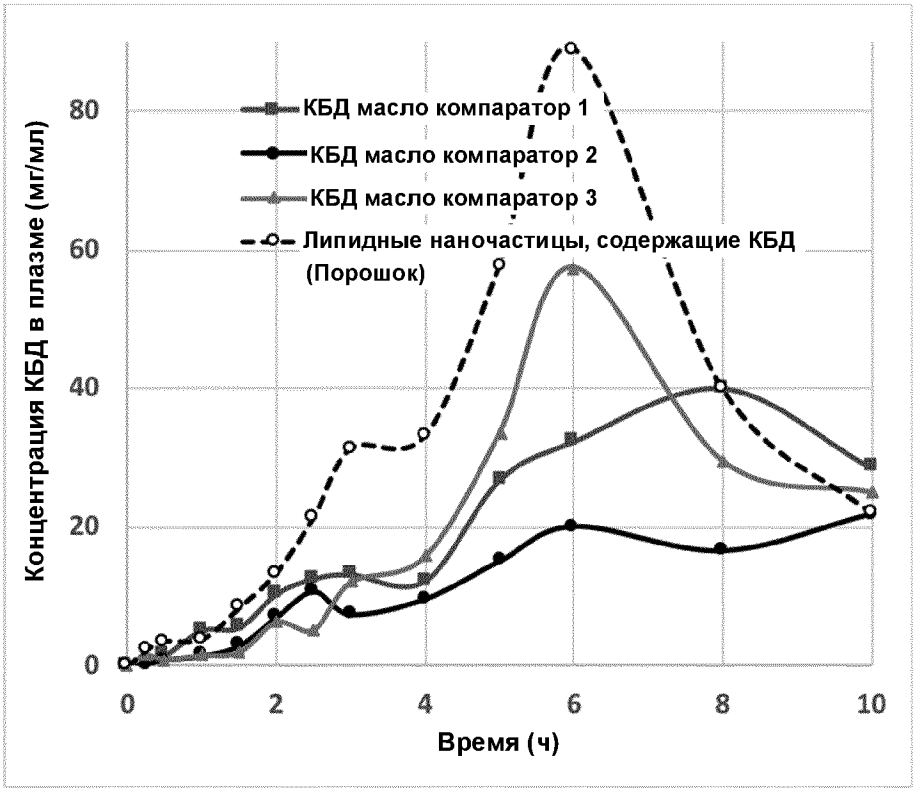
ФИГ. 7


1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
Индекс полидисперсности
0
1
2
3
4
5
Число пропусканий

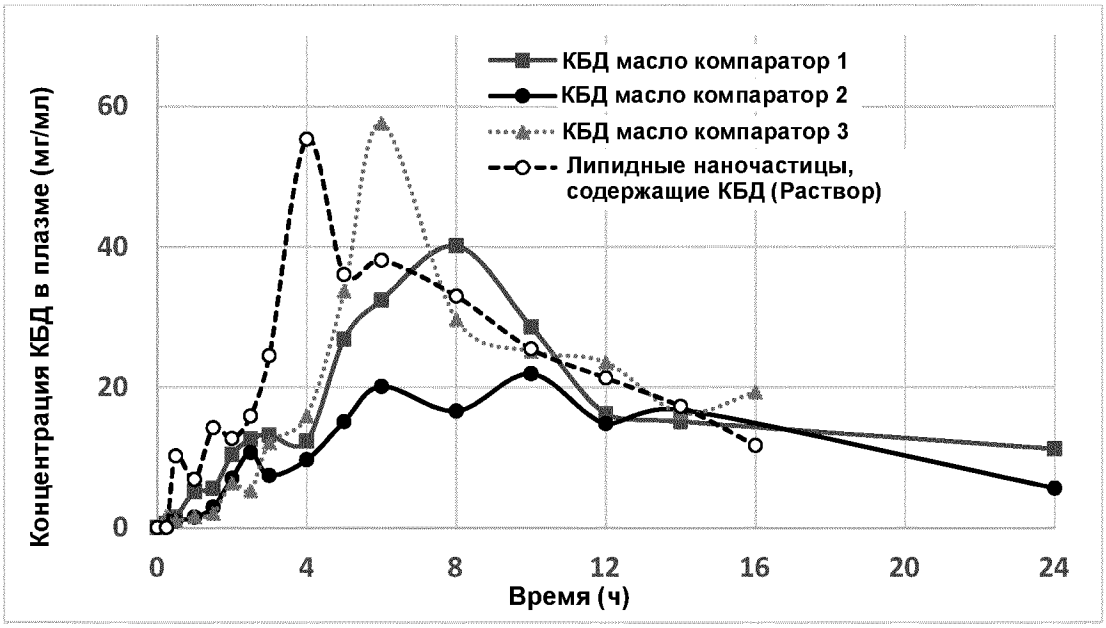
ФИГ. 8


Липидные наночастицы, содержащие КБД (Раствор)
Липидные наночастицы, содержащие КБД (Порошок)
80
60
40
20
0
Концентрация КБД в плазме (мг/мл)
0
5
10
15
20
Время (ч)

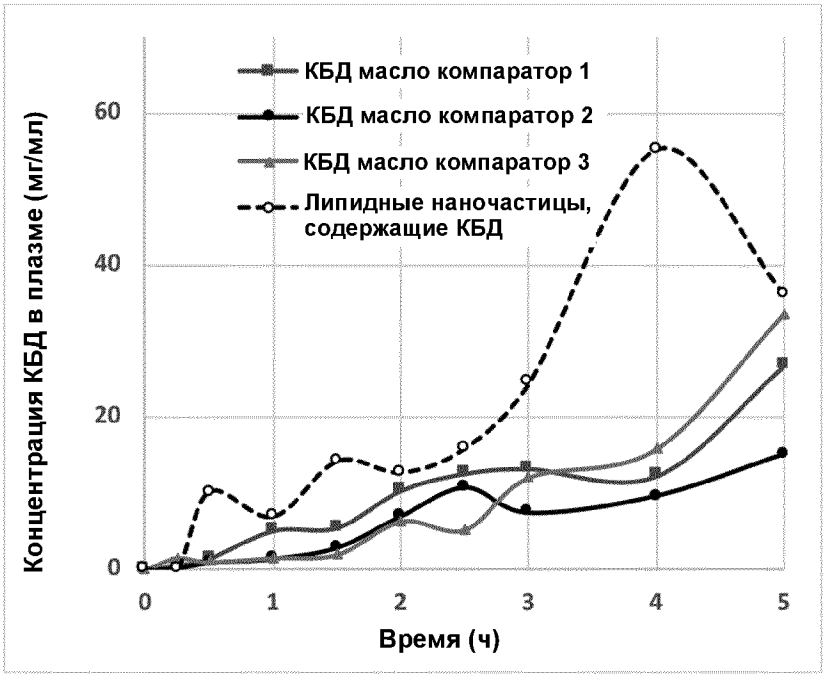
ФИГ. 9А


КБД масло компаратор 1
КБД масло компаратор 2
КБД масло компаратор 3
Липидные наночастицы, содержащие КБД (Порошок)
Концентрация КБД в плазме (мг/мл)
Время (ч)
0
20
40
60
80
0
2
4
6
8
10

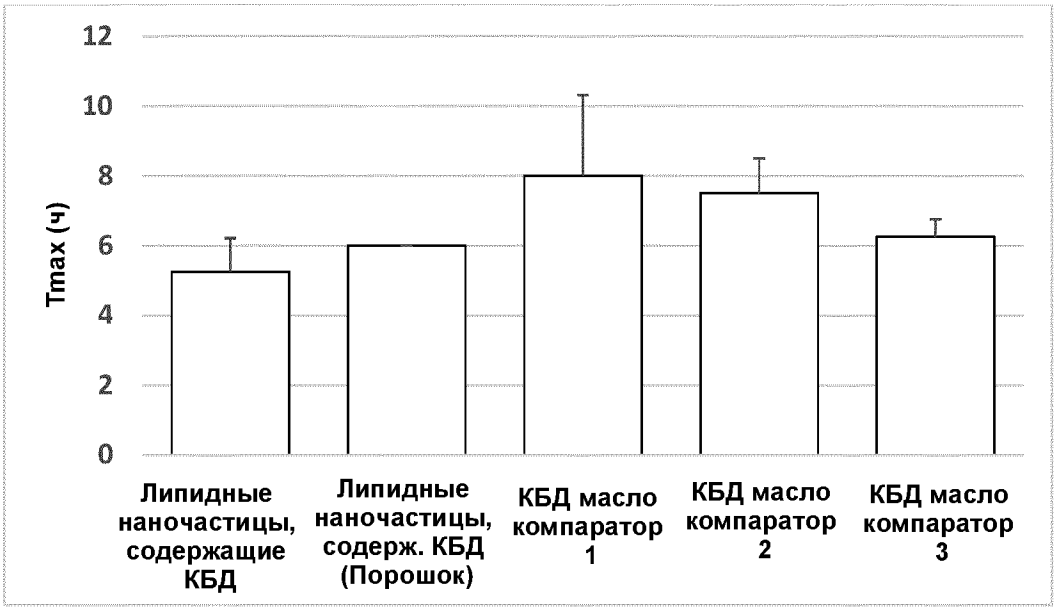
ФИГ. 9B


КБД масло компаратор 1
КБД масло компаратор 2
КБД масло компаратор 3
Липидные наночастицы, содержащие КБД (Раствор)
Концентрация КБД в плазме (мг/мл)
Время (ч)
0
20
40
60
0
4
8
12
16
20
24

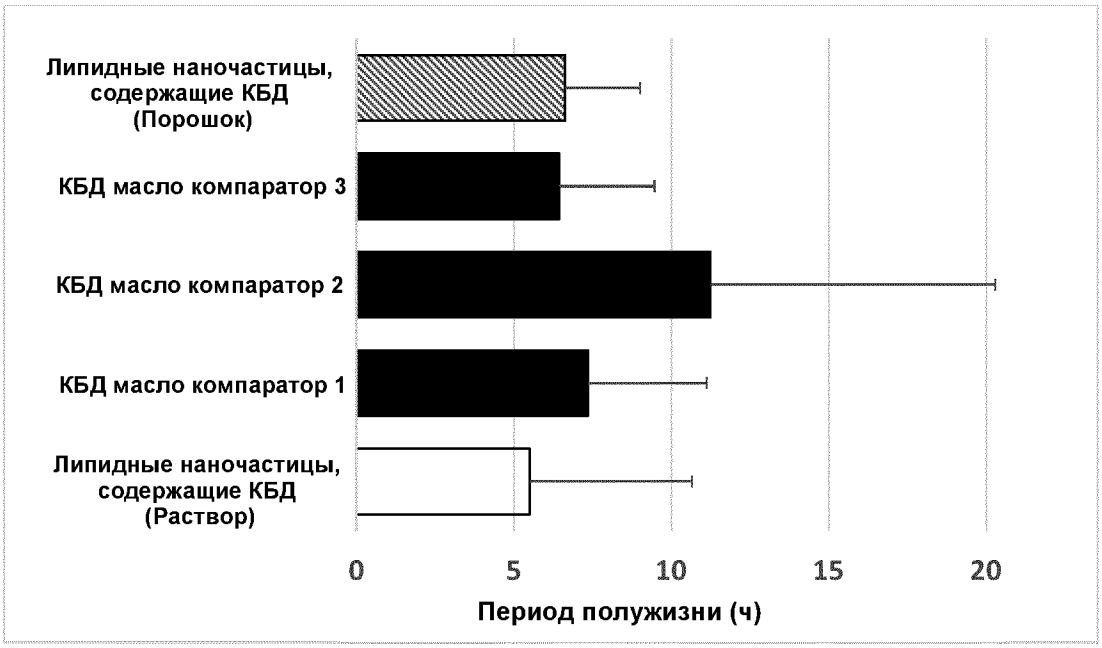
ФИГ. 9C


КБД масло компаратор 1
КБД масло компаратор 2
КБД масло компаратор 3
Липидные наночастицы, содержащие КБД
Концентрация КБД в плазме (мг/мл)
0
20
40
60
0
1
2
3
4
5
Время (ч)

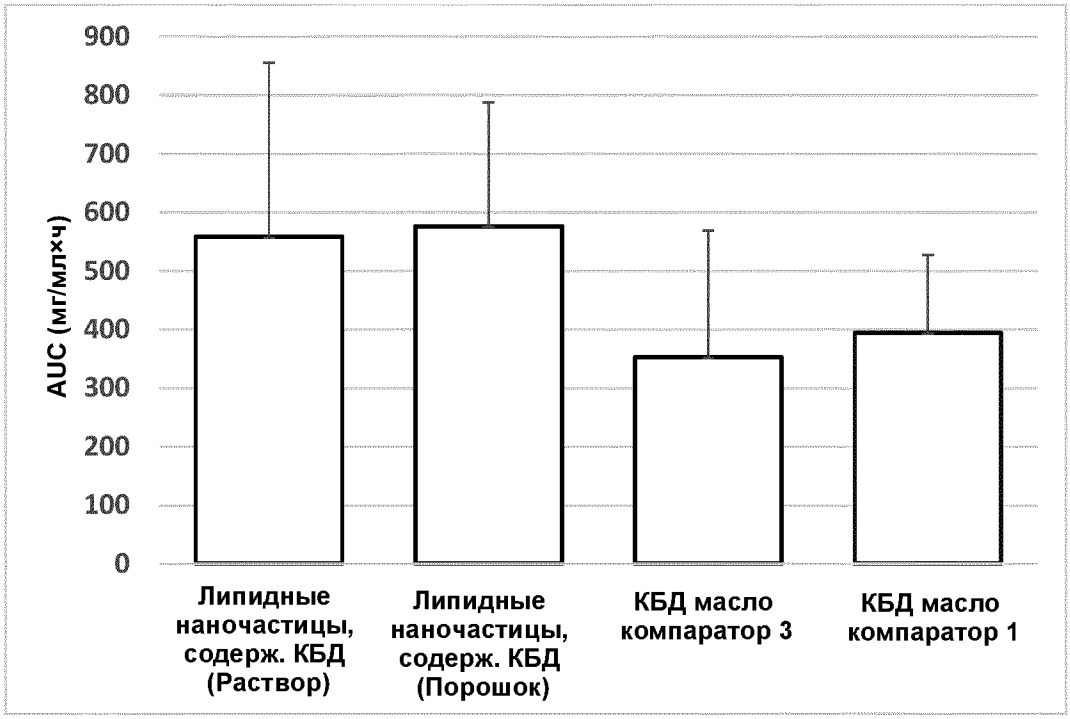
ФИГ. 9D


Tmax (ч)
0
2
4
6
8
10
12
Липидные наночастицы, содержащие КБД
Липидные наночастицы, содерж. КБД (Порошок)
КБД масло компаратор 1
КБД масло компаратор 2
КБД масло компаратор 3

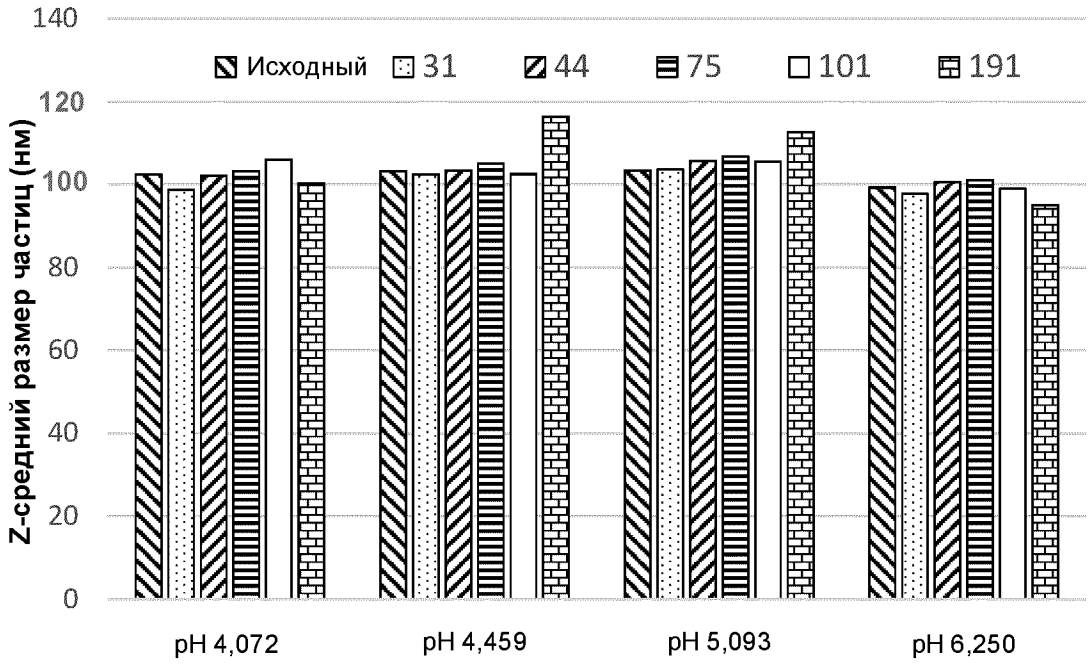
ФИГ. 10


Липидные наночастицы, содержащие КБД (Порошок)
КБД масло компаратор 3
КБД масло компаратор 2
КБД масло компаратор 1
Липидные наночастицы, содержащие КБД (Раствор)
0
5
10
15
20
Период полужизни (ч)

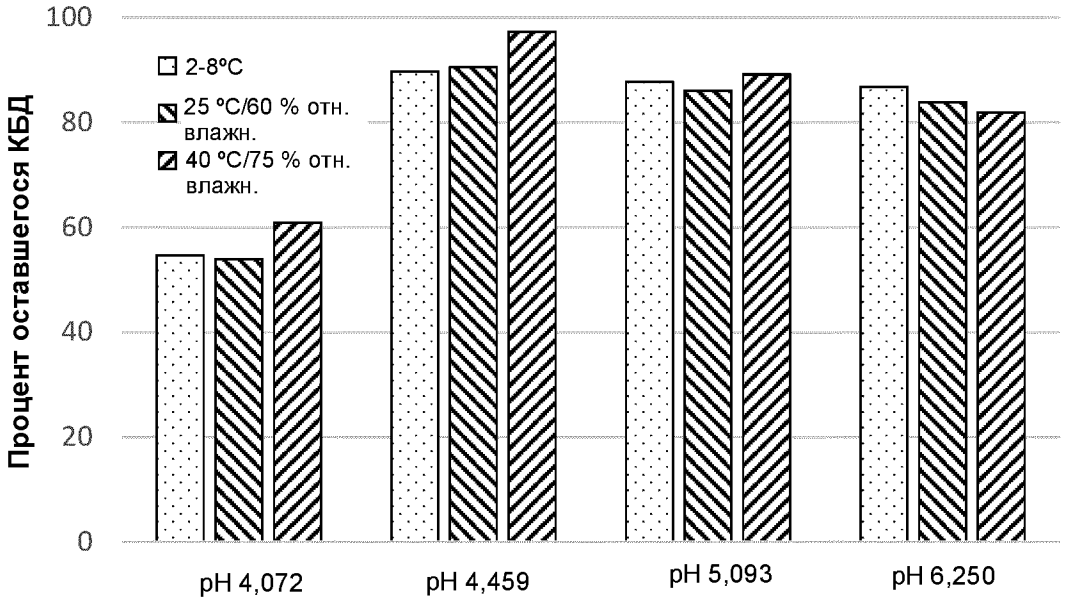
ФИГ. 11


900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
AUC (мг/мл×ч)
Липидные наночастицы, содерж. КБД (Раствор)
Липидные наночастицы, содерж. КБД (Порошок)
КБД масло компаратор 3
КБД масло компаратор 1

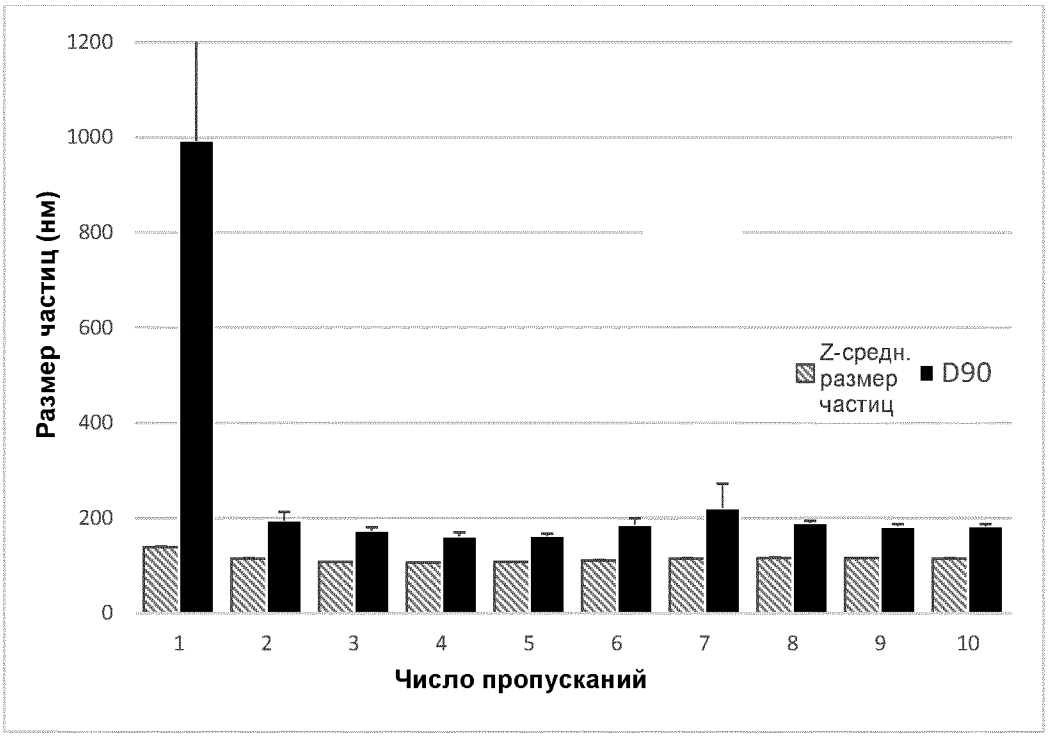
ФИГ. 12


140
120
100
80
60
40
20
0
Исходный
31
44
75
101
191
Z-средний размер частиц (нм)
pH 4,072
pH 4,459
pH 5,093
pH 6,250

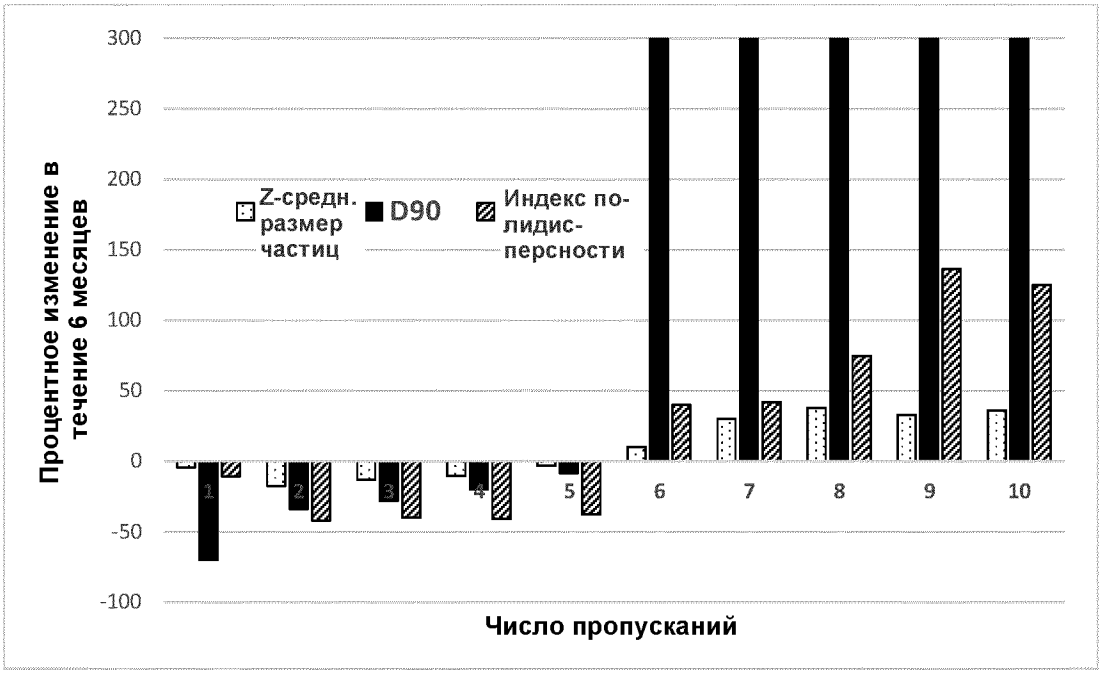
ФИГ. 13


100
80
60
40
20
0
2-8°C
25 °C/60 % отн. влажн.
40 °C/75 % отн. влажн.
Процент оставшегося КБД
pH 4,072
pH 4,459
pH 5,093
pH 6,250

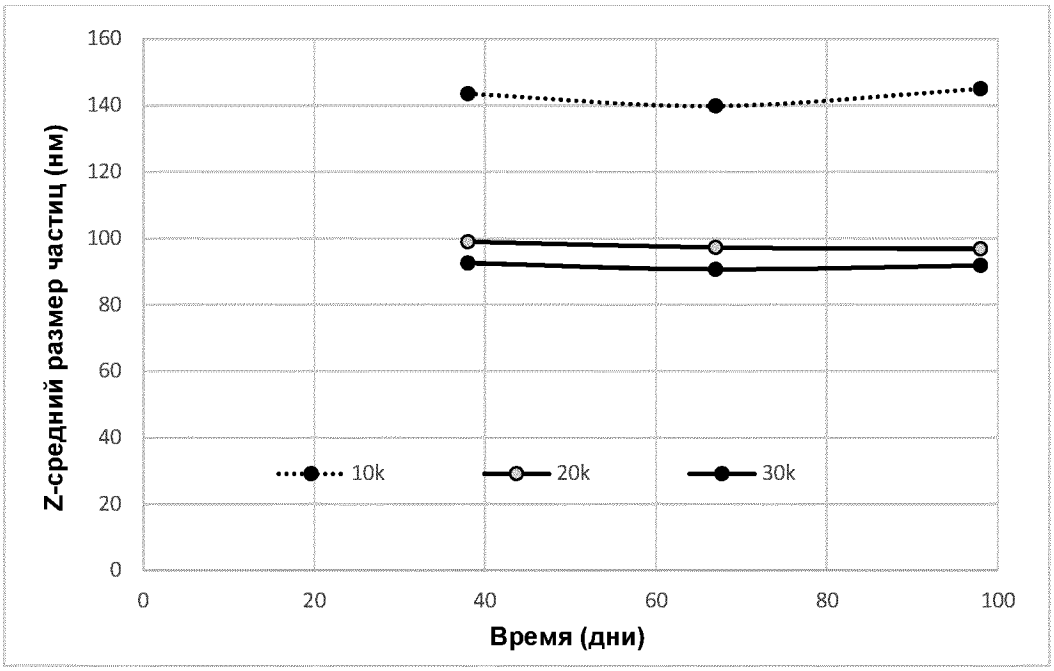
ФИГ. 14


1200
1000
800
600
400
200
0
Размер частиц (нм)
Z-средн. размер частиц
D90
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Число пропусканий

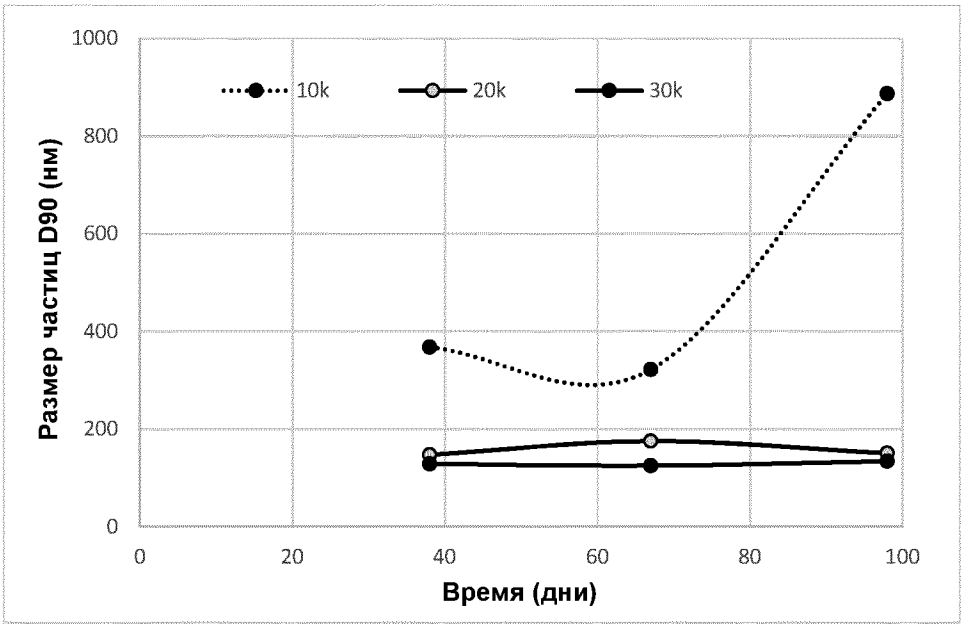
ФИГ. 15


300
250
200
150
100
50
0
-50
-100
Процентное изменение в течение 6 месяцев
Z-средн. размер частиц
D90
Индекс полидисперсности
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Число пропусканий

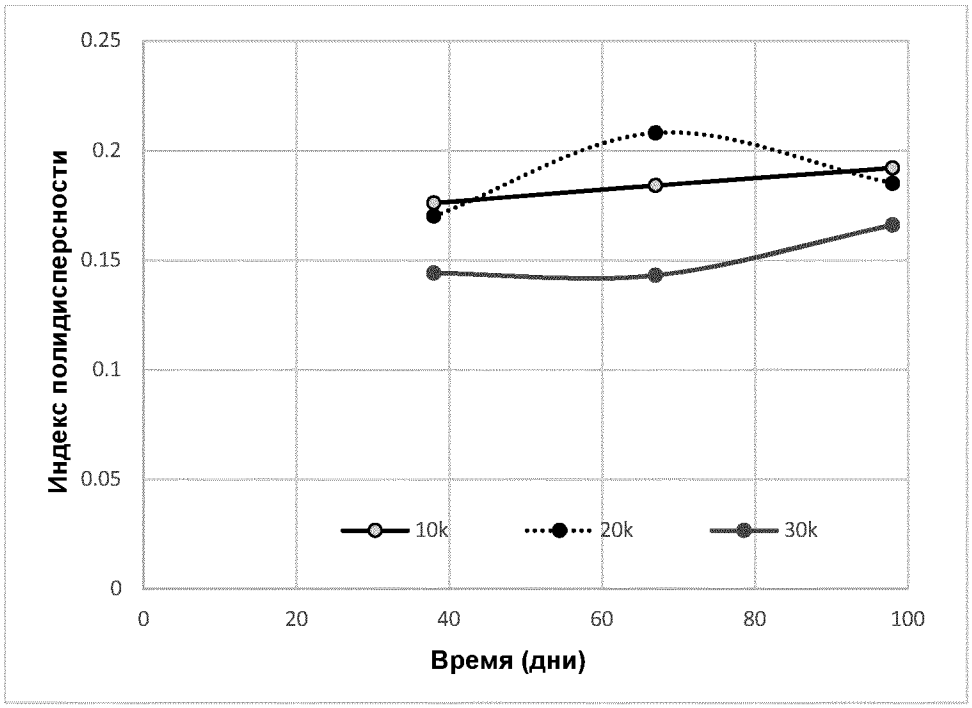
ФИГ. 16



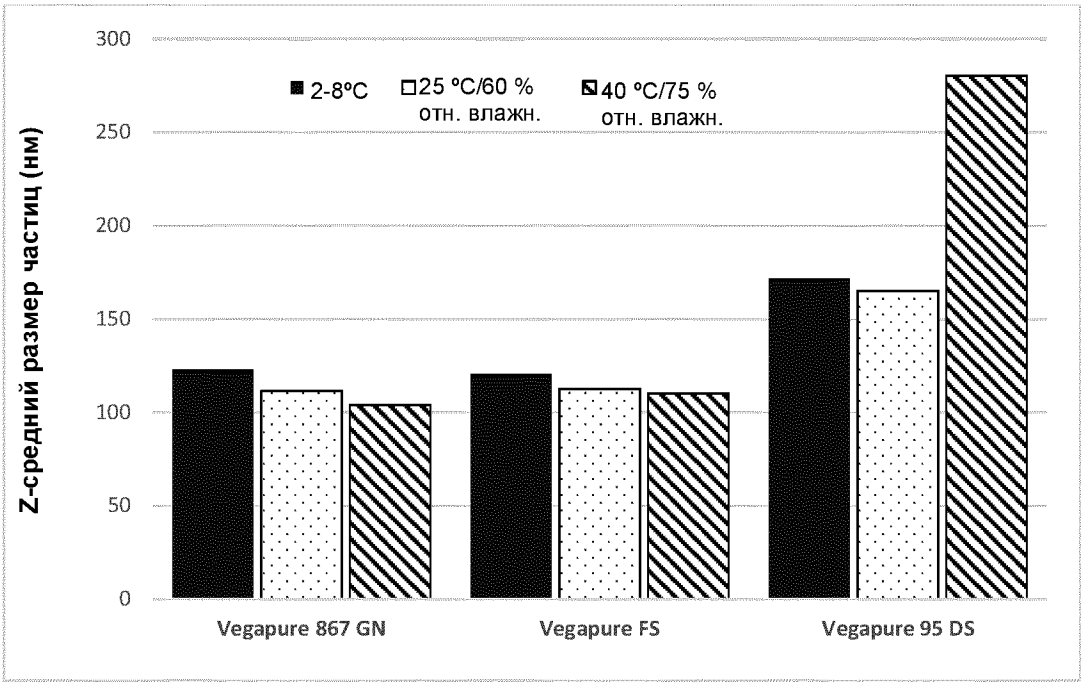
ФИГ. 17A



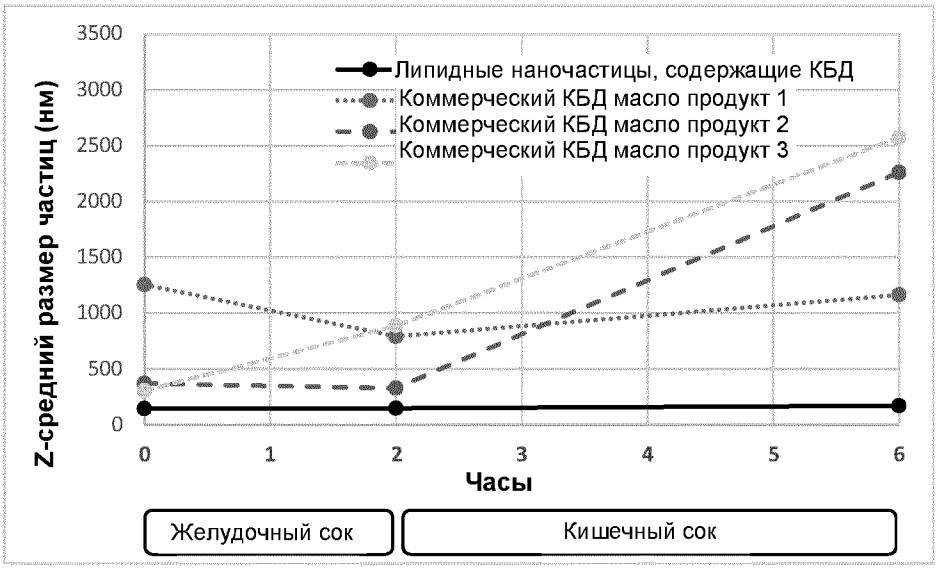
ФИГ. 17B



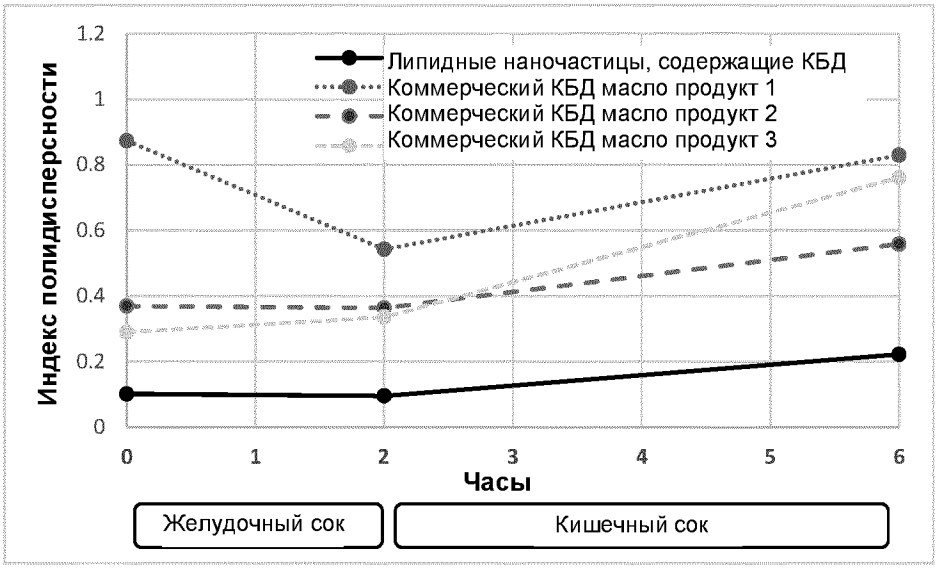
ФИГ. 17С



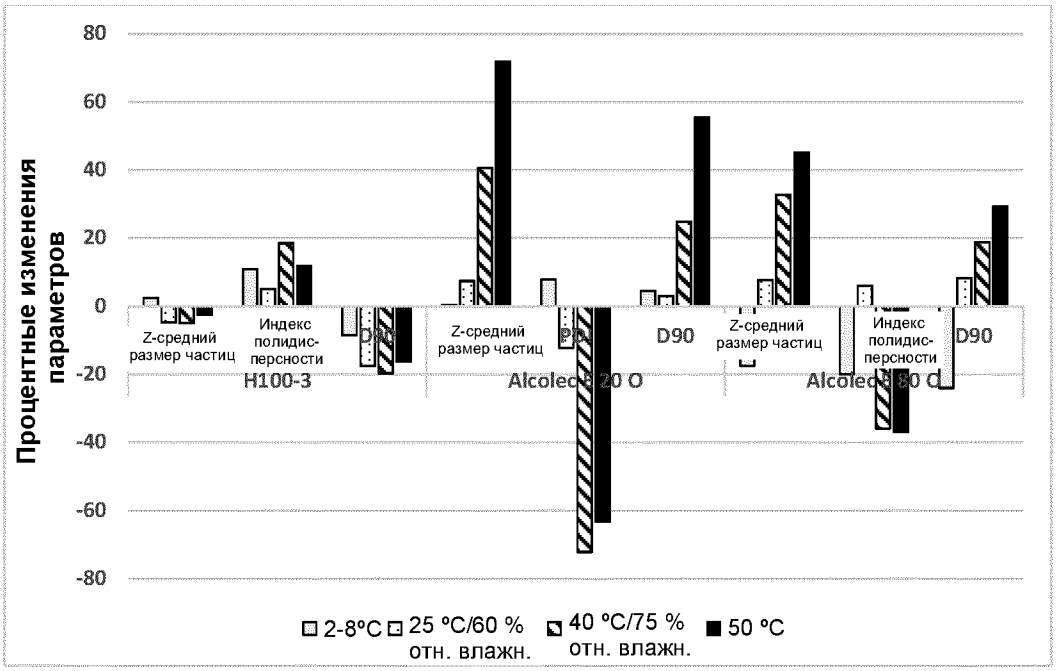
ФИГ. 18



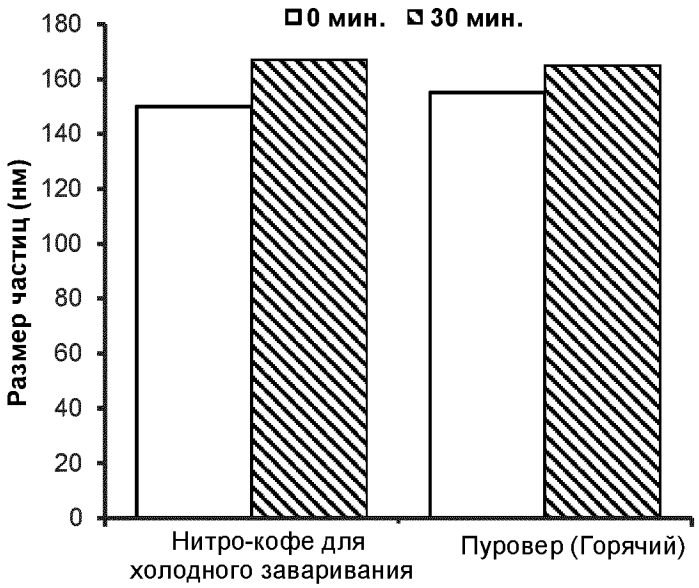
ФИГ. 19A



ФИГ. 19B


Процентные изменения параметров
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
Z-средний размер частиц
Индекс полидис-персности
D90
H100-3
Z-средний размер частиц
D90
Alcoleck 20 O
Z-средний размер частиц
Индекс полидис-персности
D90
Alcoleck 80 O
2-8°C
25 °C/60 % отн. влажн.
40 °C/75 % отн. влажн.
50 °C

ФИГ. 20


0 мин.
30 мин.
Размер частиц (нм)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
Нитро-кофе для холодного заваривания
Пуровер (Горячий)

ФИГ. 21