

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291118** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.22

(22) Дата подачи заявки
2020.11.06

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

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДОСТАВКИ КАННАБИНОИДОВ В КОЖУ

(31) 62/931,978; 62/986,126; 62/986,228

(32) 2019.11.07; 2020.03.06; 2020.03.06

(33) US

(86) PCT/US2020/059357

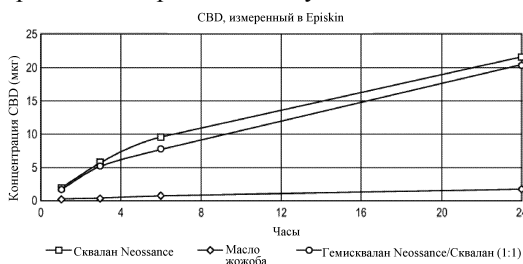
(87) WO 2021/092340 2021.05.14

(71) Заявитель:
АМИРИС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Чан Дива, Отери Ро, Нунес Эшли (US)

(74) Представитель:
Нагорных И.М. (RU)

(57) В данном документе представлены композиции для доставки одного или более каннабиноидов в кожу субъекта и способы применения композиций для доставки одного или более каннабиноидов в кожу субъекта. Композиции содержат носитель, который способствует доставке и проникновению каннабиноидов в кожу и через нее. Носители композиций содержат сквалан или смеси сквалана и гемисквалана. Описанные в данном документе композиции могут служить основой для получения различных косметических средств или различных фармацевтических препаратов. Косметические средства или фармацевтические препараты могут быть использованы для уменьшения воспаления, контроля боли или предотвращения старения кожи субъекта.



A1

202291118

202291118

A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДОСТАВКИ КАННАБИНОИДОВ В КОЖУ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к композициям, содержащим каннабиноиды и носители, и способам применения композиций для доставки каннабиноидов в кожу субъекта.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Каннабиноиды представляют собой группу структурно родственных молекул, определяемых их способностью взаимодействовать с определенным классом рецепторов (каннабиноидные рецепторы). Известны как встречающиеся в природе, так и синтетические каннабиноиды. Встречающиеся в природе каннабиноиды производятся в основном растениями семейства *Cannabis*. Увеличивающийся ряд синтетических вариантов каннабиноидов был разработан для имитации эффектов встречающихся в природе молекул.

Различные каннабиноиды по-разному взаимодействуют с выбранными каннабиноидными рецепторами, вызывая различные физиологические ответы. Например, тетрагидроканнабиол (THC), связывающийся с каннабиноидным рецептором 1 (CB₁) в головном мозге, приводит к психоактивным свойствам, связанным с употреблением марихуаны. Напротив, другие каннабиноиды преимущественно реагируют с каннабиноидным рецептором 2 (CB₂) и не обладают психоактивным эффектом THC. Другие каннабиноиды, например каннабидиол (CBD), имеют небольшую аффинность к либо CB₁, либо CB₂, но вместо этого связывают дополнительные рецепторы (рецептор GPR55 в случае CBD). Это дифференциальное связывание рецепторов было предложено в качестве основы для множества потенциальных фармакологических применений каннабиноидов, в том числе: уменьшение тошноты и рвоты, контроль боли, снятие тревожности, лечение эпилепсии, уменьшение воспаления, предотвращение старения кожи и снятие мышечного напряжения.

Недавняя декриминализация *Cannabis* различными штатами и странами привела к повышенному интересу к возможному использованию каннабиноидов.

Множество потенциальных применений каннабиноидов привело к необходимости в разнообразных способах доставки каннабиноидов в различные целевые ткани и клетки. Например, использование противовоспалительных, болеутоляющих и омолаживающих свойств каннабиноидов требует надежных способов доставки каннабиноидов в кожу. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение насущной необходимости в композициях и способах эффективной доставки каннабиноидов в кожу субъекта.

СУТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе предусмотрены композиции для доставки и проникновения каннабиноидов в кожу и через нее и способы доставки каннабиноидов в кожу субъекта.

В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрена композиция, содержащая носитель и один или более каннабиноидов, при этом носитель содержит сквалан.

В одном варианте осуществления носитель также содержит гемисквалан. В другом варианте осуществления сквалан и гемисквалан присутствуют в отношении от приблизительно 10 к 1 (сквалан к гемисквалану) по весу до приблизительно 1 к 10 (сквалан к гемисквалану) по весу. В другом варианте осуществления сквалан и гемисквалан присутствуют в отношении приблизительно 1 к 1 по весу. В еще одном варианте осуществления один или более каннабиноидов составляют от приблизительно 0,01% вес/вес до приблизительно 10% вес/вес композиции. В предпочтительном варианте осуществления один или более каннабиноидов составляют от приблизительно 0,3% вес/вес до приблизительно 1% вес/вес композиции. В еще одном варианте осуществления один или более каннабиноидов составляют приблизительно 0,7% вес/вес композиции.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения сквалан составляет от приблизительно 10% по вес/вес до приблизительно 99,9% вес/вес композиции. В другом варианте осуществления один или более каннабиноидов выбраны из каннабидиола (CBD), каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабинола (CBN), каннабигерола (CBG), каннабихромена (CBC), каннабициклола (CBL), каннабиварина (CBV), тетрагидроканнабиварина (THCV), каннабидиварина (CBDV),

каннабихромеварина (CBCV), каннабигероварина (CBGV), монометилового эфира каннабигерола (CBGM), каннабиельсоина (CBE), каннабицитрана (CBT), тетрагидроканнабинола (THC) и тетрагидроканнабиноловой кислоты (THCA). В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит каннабидиол (CBD).

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрено косметическое средство, содержащее носитель и каннабиноид, при этом носитель содержит сквалан. В одном варианте осуществления косметическое средство также содержит одно или более вспомогательных веществ, выбранных из натуральных масел, синтетических масел, эмульгаторов, смягчающих средств, липидов, увлажняющих средств, смачивающих средств, связующих средств, кондиционирующих средств, солей, стабилизирующих эмульсию, консервантов, хелатирующих средств, секвестрирующих средств, абразивов, регуляторов pH, поверхностно-активных веществ, отдушек и красителей. В одном варианте осуществления носитель в косметическом средстве содержит как сквалан, так и гемисквалан. В еще одном варианте осуществления сквалан и гемисквалан присутствуют в отношении от приблизительно 10 к 1 (сквалан к гемисквалану) по весу до приблизительно 1 к 10 (сквалан к гемисквалану) по весу. В дополнительном варианте осуществления каннабиноид выбран из каннабидиола (CBD), каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабинола (CBN), каннабигерола (CBG), каннабихромена (CBC), каннабициклола (CBL), каннабиварина (CBV), тетрагидроканнабиварина (THCV), каннабидиварина (CBDV), каннабихромеварина (CBCV), каннабигероварина (CBGV), монометилового эфира каннабигерола (CBGM), каннабиельсоина (CBE), каннабицитрана (CBT), тетрагидроканнабинола (THC), тетрагидроканнабиноловой кислоты (THCA) и их комбинаций. В предпочтительном варианте осуществления косметическое средство содержит каннабидиол (CBD).

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ доставки каннабиноидов субъекту, включающий нанесение композиции в соответствии с изобретением на участок кожи субъекта. В одном варианте осуществления композицию наносят на участок кожи в количестве от приблизительно 0,1 мг/см² до приблизительно 10 мг/см². В другом варианте осуществления композицию наносят на участок кожи в количестве от приблизительно 1 мг/см² до приблизительно 3 мг/см². В

дополнительном варианте осуществления субъекту доставляют эффективное количество каннабиноида.

В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ уменьшения воспаления кожи субъекта, включающий введение эффективного количества композиции по любому из вариантов осуществления настоящего изобретения в кожу субъекта тем самым с уменьшением воспаления. В одном варианте осуществления композицию вводят в участок кожи в количестве от приблизительно 0,1 мг/см² до приблизительно 10 мг/см². В еще другом варианте осуществления композицию вводят в участок кожи в количестве от приблизительно 1 мг/см² до приблизительно 3 мг/см². В дополнительном варианте осуществления композицию вводят по меньшей мере один раз в день. В дополнительных вариантах осуществления композицию вводят по меньшей мере два раза в день.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фигура 1 представляет собой график, показывающий сравнительную доставку каннабидиола (CBD) в модели кожи человека *in vitro* с использованием трех различных носителей: сквалана, сквалана/гемисквалана (смесь 1:1 вес/вес) и масла жожоба.

Фигура 2 представляет собой график, показывающий сравнительную доставку каннабидиола (CBD) в модели кожи человека *in vitro* с использованием пяти различных носителей: сквалана, подсолнечного масла, конопляного масла, каприлового/капринового триглицерида и масла жожоба.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

В настоящем изобретении предусмотрены композиции, пригодные для доставки каннабиноидов в кожу субъекта, при этом носитель, используемый для доставки каннабиноидов, представляет собой сквалан или смесь сквалана и гемисквалана. В настоящем изобретении также предусмотрены способы доставки каннабиноида в кожу субъекта, включающие введение или применение композиции, содержащей каннабиноид и носитель, где носитель может представлять собой сквалан или смесь сквалана и гемисквалана.

Используемый в данном документе термин «эффективное количество» означает количество, необходимое по меньшей мере для частичного достижения необходимого ответа или для задержки начала или ингибирования прогрессирования или полной остановки начала или прогрессирования конкретного симптома, подлежащего лечению. Количество варьирует в зависимости от состояния здоровья и физического состояния субъекта, подлежащего лечению, таксономической группы субъекта, подлежащего лечению, желаемой степени защиты, состава композиции, оценки состояния здоровья и других соответствующих факторов. Ожидается, что количество будет находиться в относительно широком диапазоне, который можно определить в ходе обычных испытаний.

Используемый в данном документе термин «субъект» или «пациент» представляет собой организм, который подвергают лечению с использованием одного из способов в соответствии с настоящим изобретением. В одном варианте осуществления субъект представляет собой субъект-млекопитающее, такое как человек или домашнее животное.

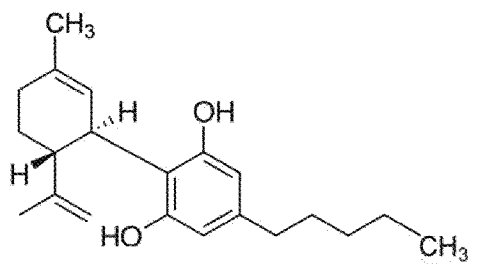
Используемый в данном документе термин «приблизительно» будет понятен средним специалистам в данной области техники и будет варьироваться в некоторой степени в зависимости от контекста, в котором он используется. Если есть случаи использования термина, которые непонятны средним специалистам в данной области техники с учетом контекста, в котором он используется, «приблизительно» может означать до плюс или минус 20% от конкретного термина.

Используемый в данном документе термин «мазь» может означать любую общеизвестную и коммерчески доступную мазь.

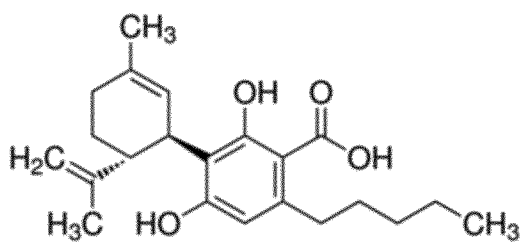
Используемый в данном документе термин «каннабиноид» представляет собой разновидность рода молекул, называемых «каннабиноидами», которые связываются с каннабиноидными рецепторами. Каннабиноиды могут быть выделены из семейства растений *Cannabis*, включая *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* и *Cannabis ruderalis*. *Cannabis sativa* L., также называемый «коноплей», является подвидом *Cannabis*, используемым для получения каннабиноидов из-за его неспособности производить значительные количества психоактивных каннабиноидов (THCA и THC). Каннабиноиды также могут быть получены с использованием синтетической

биологии, когда создаются микроорганизмы, экспрессирующие генные продукты, необходимые для получения одного или более каннабиноидов. Кроме того, каннабиноиды могут быть получены синтетическим путем из органических молекул-предшественников с использованием стандартных методов органической химии.

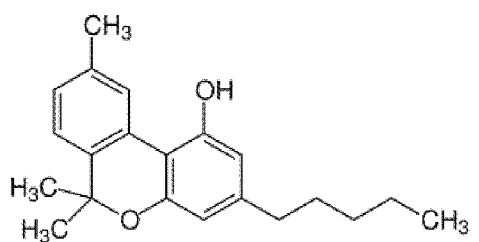
Используемый в данном документе «каннабидиол» или «CBD» представляет собой каннабиноид, характеризующийся следующей структурой:



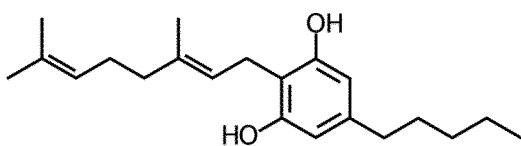
Используемая в данном документе «каннабидиоловая кислота» или «CBDA» представляет собой каннабиноид, характеризующийся следующей структурой:



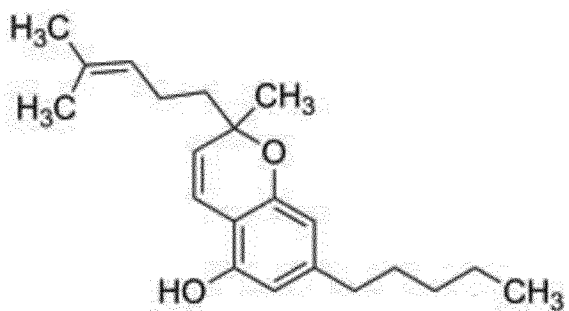
Используемый в данном документе «каннабинол» или «CBN» представляет собой каннабиноид, характеризующийся следующей структурой:



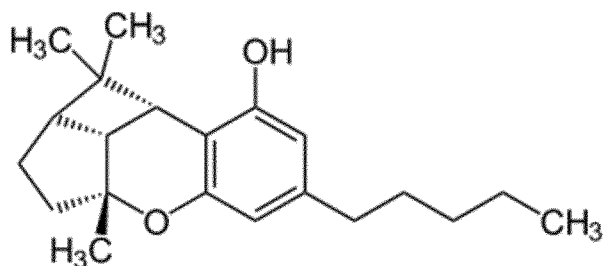
Используемый в данном документе «каннабигерол» или «CBG» представляет собой каннабиноид, характеризующийся следующей структурой:



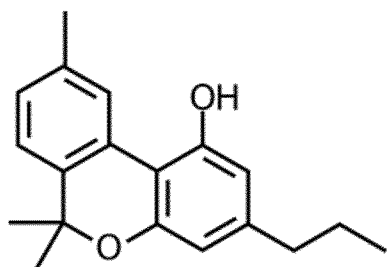
Используемый в данном документе «каннабихромен» или «CBC» представляет собой каннабиноид, характеризующийся следующей структурой:



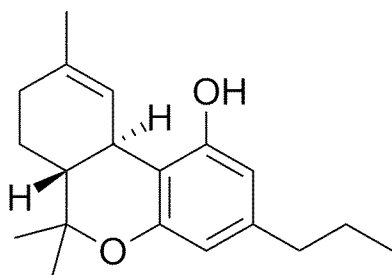
Используемый в данном документе «каннабициклол» или «CBL» представляет собой каннабиноид, характеризующийся следующей структурой:



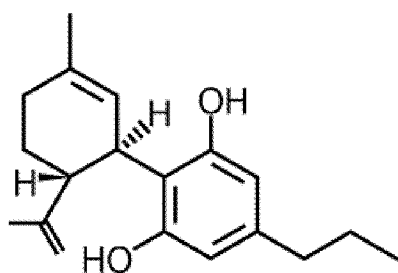
Используемый в данном документе «каннабиварин» или «CBV» представляет собой каннабиноид, характеризующийся следующей структурой:



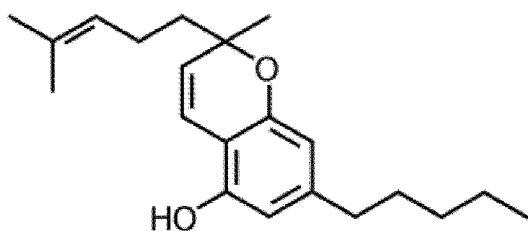
Используемый в данном документе «тетрагидроканнабиварин» или «THCV» представляет собой каннабиноид, характеризующийся следующей структурой:



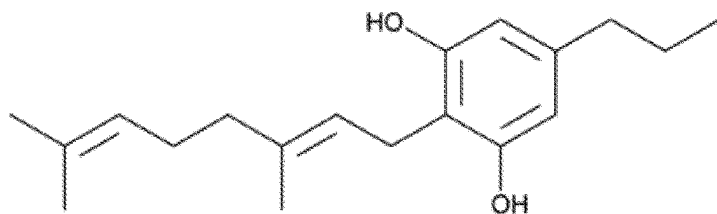
Используемый в данном документе «каннабидиварин» или «CBDV» представляет собой каннабиноид, характеризующийся следующей структурой:



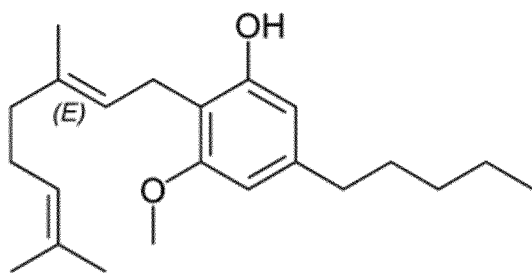
Используемый в данном документе «каннабихромеварин» или «CBCV» представляет собой каннабиноид, характеризующийся следующей структурой:



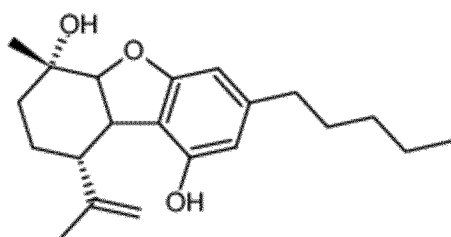
Используемый в данном документе «каннабигероварин» или «CBGV» представляет собой каннабиноид, характеризующийся следующей структурой:



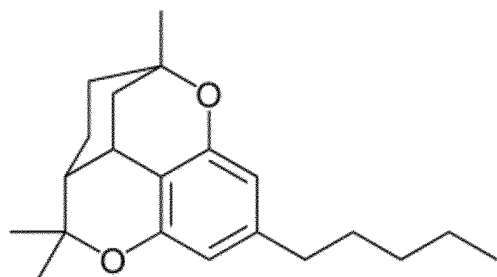
Используемый в данном документе «монометиловый эфир каннабигерола» или «CBGM» представляет собой каннабиноид, характеризующийся следующей структурой:



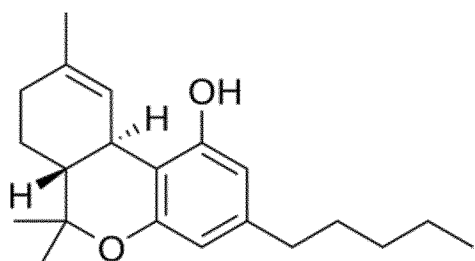
Используемый в данном документе «каннабиельсоин» или «СВЕ» представляет собой каннабиноид, характеризующийся следующей структурой:



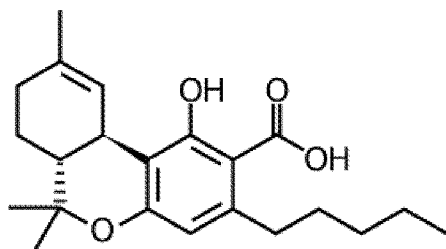
Используемый в данном документе «каннабицитран» или «СВТ» представляет собой каннабиноид, характеризующийся следующей структурой:



Используемый в данном документе «тетрагидроканнабинол» или «THC» представляет собой каннабиноид, характеризующийся следующей структурой:

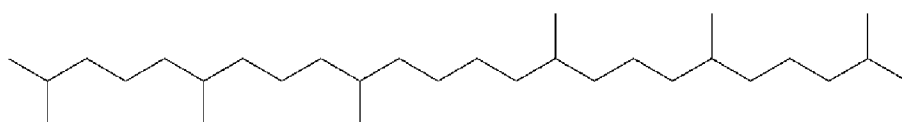


Используемая в данном документе «тетрагидроканнабиоловая кислота» или «THCA» представляет собой каннабиноид, характеризующийся следующей структурой:

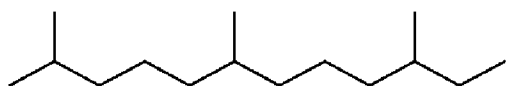


Используемый в данном документе термин «носитель» относится к соединению, которое облегчает доставку каннабиноида в кожу субъекта. Предпочтительные носители включают сквалан и смеси сквалана и гемисквалана. Другие носители включают производные сквалана, включая сквален, неосквалан и изосквален.

Используемый в данном документе термин «сквалан» относится к соединению, характеризующемуся следующей структурой:

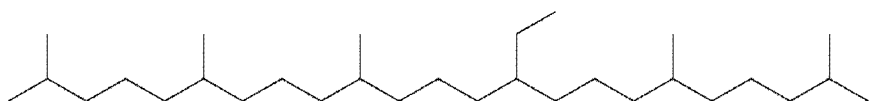


Используемый в данном документе термин «гемисквалан» или «фарнезан» относится к соединению, характеризующемуся следующей структурой:

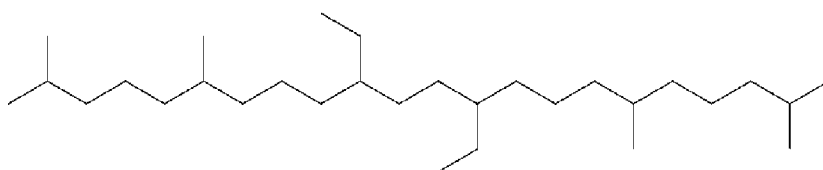


или его стереоизомеру.

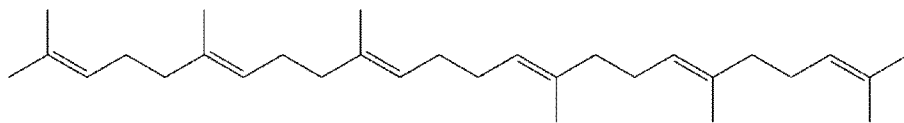
Используемый в данном документе термин «изо-сквалан» или «изосквалан» относится к соединению, характеризующемуся следующей структурой:



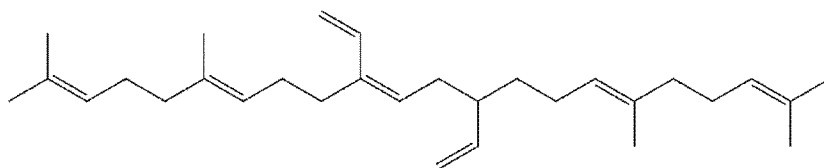
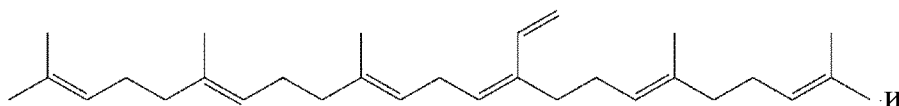
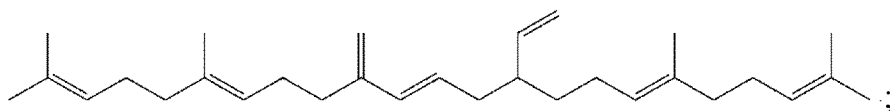
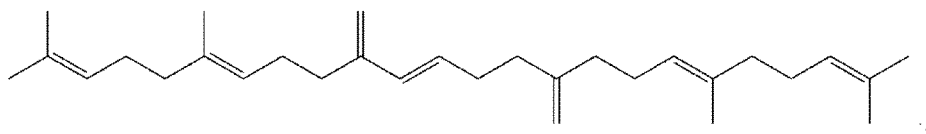
Используемый в данном документе термин «неосквалан» относится к соединению, характеризующемуся следующей структурой:



Используемый в данном документе термин «сквален» относится к соединению, характеризующемуся следующей структурой:



Используемый в данном документе термин «изо-сквален» или «изосквален» относится к соединению, характеризующемуся одной из следующих структур:



Композиции и косметические средства, описанные в данном документе, могут содержать различное количество по весу носителя, содержащего сквален. Примеры включают 10% (вес/вес), 15% (вес/вес), 20% (вес/вес), 25% (вес/вес), 30% (вес/вес), 35% (вес/вес), 40% (вес/вес), 45% (вес/вес), 50% (вес/вес), 55% (вес/вес), 60% (вес/вес), 65% (вес/вес), 70% (вес/вес), 75% (вес/вес), 80% (вес/вес), 85% (вес/вес), 86% (вес/вес), 87% (вес/вес), 88% (вес/вес), 89% (вес/вес), 90% (вес/вес), 91% (вес/вес), 92% (вес/вес), 93% (вес/вес), 94% (вес/вес), 95% (вес/вес), 96% (вес/вес), 97% (вес/вес), 98% (вес/вес), 99% (вес/вес), 99,1% (вес/вес), 99,2% (вес/вес), 99,3% (вес/вес), 99,4% (вес/вес), 99,5% (вес/вес), 99,6% (вес/вес), 99,7% (вес/вес), 99,8% (вес/вес) и 99,9% (вес/вес) носителя, содержащего сквален. Предпочтительные варианты осуществления включают по меньшей мере 90% (вес/вес) носителя, содержащего сквален.

Носители, содержащие смеси сквалана и другого носителя, могут быть использованы в композициях и косметических средствах. Предпочтительная смесь

носителей включает сквалан и гемисквалан. Сквалан и гемисквалан можно смешивать в различных весовых соотношениях. Иллюстративные примеры отношения сквалана к гемисквалану включают 10 к 1, 5 к 1, 10 к 3, 5 к 2, 2 к 1, 5 к 3, 10 к 7, 5 к 4, 10 к 9, 1 к 1, 9 к 10, 4 к 5, 7 к 10, 3 к 5, 1 к 2, 2 к 5, 3 к 10, 1 к 5 и 1 к 10. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что промежуточные соотношения между этими значениями также могут быть получены для образования носителя, содержащего сквалан и гемисквалан. Предпочтительный вариант осуществления включает смесь сквалана и гемисквалана, смешанных в отношении 1 к 1 по весу.

Композиции, содержащие носитель, содержащий сквалан, могут содержать количество каннабиноидов, определяемое применением композиции. Каннабиноиды могут присутствовать в композициях в определенном весовом процентном соотношении (вес/вес). Например, каннабиноиды могут содержать 0,01% (вес/вес), 0,02% (вес/вес), 0,03% (вес/вес), 0,04% (вес/вес), 0,05% (вес/вес), 0,06% (вес/вес), 0,07% (вес/вес), 0,08% (вес/вес), 0,09% (вес/вес), 0,10% (вес/вес), 0,11% (вес/вес), 0,12% (вес/вес), 0,13% (вес/вес), 0,14% (вес/вес), 0,15% (вес/вес), 0,16% (вес/вес), 0,17% (вес/вес), 0,18% (вес/вес), 0,19% (вес/вес), 0,20% (вес/вес), 0,25% (вес/вес), 0,30% (вес/вес), 0,35% (вес/вес), 0,40% (вес/вес), 0,45% (вес/вес), 0,50% (вес/вес), 0,55% (вес/вес), 0,60% (вес/вес), 0,65% (вес/вес), 0,70% (вес/вес), 0,75% (вес/вес), 0,80% (вес/вес), 0,85% (вес/вес), 0,90% (вес/вес), 0,95% (вес/вес), 1,0% (вес/вес), 1,1% (вес/вес), 1,2% (вес/вес), 1,3% (вес/вес), 1,4% (вес/вес), 1,5% (вес/вес), 1,6% (вес/вес), 1,7% (вес/вес), 1,8% (вес/вес), 1,9% (вес/вес), 2,0% (вес/вес), 2,1% (вес/вес), 2,2% (вес/вес), 2,3% (вес/вес), 2,4% (вес/вес), 2,5% (вес/вес), 2,6% (вес/вес), 2,7% (вес/вес), 2,8% (вес/вес), 2,9% (вес/вес), 3,0% (вес/вес), 3,5% (вес/вес), 4,0% (вес/вес), 4,5% (вес/вес), 5,0% (вес/вес), 5,5% (вес/вес), 6,0% (вес/вес), 6,5% (вес/вес), 7,0% (вес/вес), 7,5% (вес/вес), 8,0% (вес/вес), 8,5% (вес/вес), 9,0% (вес/вес), 9,5% (вес/вес) и 10% (вес/вес). В некоторых вариантах осуществления максимальное количество каннабиноидов, содержащихся в композиции, будет ограничено пределом растворимости каннабиноидов в носителе. В этих случаях максимальное количество каннабиноидов можно определить эмпирически.

Используемый в данном документе термин «косметическое средство» или «косметическая композиция» означает любое вещество или смесь, предназначенные для контакта с различными внешними частями тела субъекта (эпидермисом, системой

волос, ногтями, губами и внешними половыми органами) или с зубами и слизистыми оболочками полости рта с целью, прежде всего, очистить, надушить или изменить внешний вид тела субъекта, зубов или слизистых оболочек полости рта.

Косметические средства в соответствии с настоящим изобретением могут содержать одно или более вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества включают без ограничения натуральные масла, синтетические масла, эмульгаторы, смягчающие средства, липиды, увлажняющие средства, смачивающие средства, связующие средства, кондиционирующие средства, соли, стабилизирующие эмульсию, консерванты, хелатирующие вещества, секвестрирующие средства, абразивы, регуляторы pH, поверхностно-активные вещества, отдушки и красители.

В настоящем изобретении предусмотрено применение сквалана и сквалана/гемисквалана в качестве носителя в косметическом средстве для облегчения доставки каннабиноидов при местном нанесении на кожу.

Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что варианты осуществления косметического средства в соответствии с настоящим изобретением могут включать другие носители или наполнители (далее «косметическая основа(основы)») помимо сквалана или сквалана/гемисквалана. Как правило, косметические основы можно разделить на четыре класса: маслянистые основы; эмульгируемые основы; эмульсионные основы и водорастворимые основы. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., pp. 1301-1306 (1985). Маслянистые мазевые основы включают, например, растительные масла, синтетические маслянистые сложные эфиры карбоновых кислот и спиртов, жиры, полученные из животных, полутвердые углеводороды, полученные из нефти, и т. п.

Примеры маслянистых косметических основ включают белую мазь, желтую мазь, воск на основе цетиловых сложных эфиров, парафины, вазелин, белый вазелин, белый воск, желтый воск, пчелиный воск и т. п. и их смеси. Эмульгируемые косметические основы, также известные как абсорбирующие мазевые основы, содержат небольшое количество воды или совсем не содержат ее и включают, например, гидроксистеаринсульфат, безводный ланолин, гидрофильный вазелин и т. п. и их смеси. Эмульсионные косметические основы представляют собой либо

эмульсии типа «вода в масле» (W/O), либо эмульсии типа «масло в воде» (O/W) и могут включать, например, цетиловый спирт, ланолин, глицерилмоностеарат, стеариновую кислоту и т. п. и их смеси. Пригодными водорастворимыми мазевыми основами могут быть основы, полученные из гликолевых простых эфиров, таких как, например, полиэтиленгликоли различного молекулярного веса, полисорбаты и т. п. и их смеси. Вазелин может быть в концентрации, которая превышает или равняется 50%, предпочтительно, например, которая превышает или равняется 70%.

В некоторых вариантах осуществления этого аспекта C11-C40спирт или C11-C40карбоновая кислота или их комбинации могут присутствовать в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 20%, предпочтительно от 0,1 до 15%, более предпочтительно от 0,1 до 10%, например, по весу композиции. В определенных вариантах осуществления C11-C40спирт может представлять собой алкиловый спирт с концевыми функциональными группами, содержащий, например, от 11 до 40 атомов углерода, предпочтительно, от 16 до 40 атомов углерода, более предпочтительно, от 20 до 40 атомов углерода.

Общая формула алкиловых спиртов с концевыми функциональными группами представляет собой: $R_n(OH)$, где n равняется или составляет более 11 и равняется или составляет менее 40; где R представляет собой насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь. Примерами насыщенных и ненасыщенных алкиловых спиртов, подходящих для получения композиций в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения, являются 1-додеканол, 1-тридеканол, 1-тетрадеканол, 1-пентадеканол, 1-гексадеканол, 1-гептадеканол, 1-октадеканол, 1-нонадеканол, 1-эйкозанол, 1-генийкозанол, 1-докозанол, 1-тетракозанол, 1-гексокозанол, 1-гептакозанол, 1-октакозанол, 1-нонакозанол, 1-триаконтанол, 1-дотриаконтанол, 1-тетратриаконтанол, тридециловый спирт, пальмитолеиловый спирт, эруциловый спирт и их комбинации. Ланолиновый спирт также является подходящим.

В определенных вариантах осуществления C11-C40кислоты могут представлять собой алкилкарбоновые кислоты с концевыми функциональными группами, характеризующиеся общей формулой: $R_n(COOH)$, где n равняется или составляет более 11 и равняется или составляет менее 40. В одном варианте осуществления R может представлять собой насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь.

Примерами насыщенных карбоновых кислот, подходящих для получения экстрактов и композиций согласно варианту осуществления настоящего изобретения, являются лауриновая кислота, тридекановая кислота, миристиновая кислота, пентадекановая кислота, пальмитиновая кислота, маргариновая кислота, стеариновая кислота, нонадекановая кислота, арахиновая кислота, генэйкозановая кислота, бегеновая кислота, трикозановая кислота, лигноцериновая кислота, пентакозановая кислота, церотиновая кислота, гептакозановая кислота, монтановая кислота, нонакозановая кислота, мелиссовая кислота, гентриаконтановая кислота, лацериновая кислота, псилластеариновая кислота, геддовая кислота, церопластовая кислота, гексатриаконтановая кислота, гептатриаконтановая кислота, октатриаконтановая кислота и их комбинации.

Примерами ненасыщенных карбоновых кислот, подходящих для получения композиций согласно варианту осуществления настоящего изобретения, являются миристолеиновая кислота, пальмитолеиновая кислота, α -линоленовая кислота, линолевая кислота, стеаридоновая кислота, γ -линоленовая кислота, вакценовая кислота, олеиновая кислота, элаидиновая кислота, сапиеновая кислота, эйкозапентаеновая кислота, дигомо- γ -линоленовая кислота, арахидоновая кислота, паулиновая кислота, гондоиновая кислота, эруковая кислота, докозагексаеновая кислота, докозатетраеновая кислота, линоэлаидиновая кислота, эйкозапентаеновая кислота, нервоновая кислота, клупанодоновая кислота, низиновая кислота, мидовая кислота и их комбинации.

Соли ненасыщенных и насыщенных карбоновых кислот также подходят для получения композиций согласно варианту осуществления настоящего изобретения. Примеры включают стеарат натрия, стеарат магния, бегенат натрия, олеат натрия, олеат кальция, олеат магния, линолеат натрия и их комбинации.

Полимер в композициях может находиться в концентрации от приблизительно 0,1% до приблизительно 20%, предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 15%, более предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 10%.

Полимер может представлять собой поли- α -олефины, полиароматические соединения или фторполимеры. Примеры поли- α -олефинов включают полиэтилен,

полипропилен, полибутилен, поли-1-гексадецен и поли-1-эйкозен. Примеры полиароматических соединений включают полистирол, замещенный полистирол. Примеры фторполимеров включают поливинилиденфторид, поливинилфторид.

Полимер также может представлять собой сополимер. Примеры мономеров в сополимере включают виниловые мономеры, стирол и функционализированные стирольные мономеры и α -олефины. В одном варианте осуществления олефин может включать α -олефины, содержащие по меньшей мере 11 атомов углерода. Считается, что сополимер, содержащий различные мономерные звенья, обычно предпочтительнее из-за его способности разрыхлять и нарушать плотную и упорядоченную упаковку углеводородов в вазелине, чем полимер, содержащий только одинаковые мономерные звенья. Кроме того, сополимер с различными мономерными звеньями может способствовать диспергированию и солубилизации активных средств. Следовательно, предпочтительным является сополимер.

Примеры виниловых мономеров включают винилацетат, малеиновую кислоту и винилпирролидон. Предпочтительным является сополимер виниловых мономеров и α -олефинов. В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения сополимер необходимо растворить в основе композиции, содержащей вазелин. Гидрофобность α -олефинов увеличивается с увеличением длины цепи. Считается, что из-за очень гидрофобной природы вазелиновой основы длинноцепочечные α -олефины делают сополимер более растворимым в композиции, содержащей вазелин. Следовательно, предпочтительными являются сополимеры виниловых мономеров и длинноцепочечных α -олефинов. Длинноцепочечные α -олефины могут содержать по меньшей мере 11 атомов углерода, предпочтительно по меньшей мере 16 атомов углерода, более предпочтительно по меньшей мере 20 атомов углерода.

Из-за окклюзионных, смягчающих и не вызывающих раздражение свойств вазелина, требуется сохранить эти желательные свойства. Следовательно, средства, усиливающие высвобождение, такие как спирты, кислоты или полимеры, могут присутствовать в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 20%, предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 15%, более предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 10%, более предпочтительно от приблизительно 0,1% до приблизительно 5%.

Примеры косметически активных средств включают витамины, например, такие как витамин В, витамин С, токоферолы (витамин Е), производные токоферола, токотриенолы, витамин D, К и их производные и их подходящие комбинации.

Смачивающие соединения могут включать, например, глицерин, мочевины, метилмочевину, этилмочевину, аллантоин, лактаты, сахара, простые метиловые эфиры глюкозы, натриевую соль пирролидонкарбоновой кислоты, гиалуронат натрия, пантенол, гиалуроновую кислоту, α - и β -гидроксикислоты, такие как гликолевая кислота, молочная кислота, миндальная кислота или салициловая кислота, или комбинации подходящих смачивающих соединений.

Композиции, содержащие экстракты, могут дополнительно содержать средства, усиливающие проникновение, такие как средства, усиливающие проникновение в ткани, для улучшения высвобождения и доставки активного соединения в ткани, такие как, например, кожа, глаза, нос. В случае данных композиций они могут включать как средства, усиливающие высвобождение, в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения, так и средства, усиливающие проникновение в ткани. Затем средства, усиливающие проникновение в ткани, могут усиливать абсорбцию в ткани и проникновение высвобождаемого активного средства. Средства, усиливающие проникновение в ткани, могут находиться либо в твердой суспензированной форме, либо в солюбилизированной форме в композициях в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

Средства, усиливающие проникновение в ткани, такие как подходящие летучие органические растворители, включают алифатические, циклоалифатические и/или ароматические алифатические спирты, каждый из которых является одноатомным или многоатомным, смеси спирт/вода, насыщенные и/или ненасыщенные жирные спирты, каждый из которых содержит от приблизительно 8 до приблизительно 18 атомов углерода, насыщенные и/или ненасыщенные жирные кислоты, каждая из которых содержит от приблизительно 8 до приблизительно 18 атомов углерода, и/или их сложные эфиры и т. п. и их смеси. Пригодными спиртами являются спирты, содержащие от 1 до приблизительно 20 атомов углерода, например, этанол, изопропиловый спирт, 1-бутанол, 1-октанол и т. д.

Композиции в соответствии с настоящим изобретением можно вводить или наносить в различных стандартных лекарственных формах в зависимости от способа введения или нанесения. Дозировки для типичных каннабиноидных соединений хорошо известны специалистам в данной области техники. Такие дозировки обычно носят рекомендательный характер и корректируются в зависимости от конкретного терапевтического контекста, переносимости пациента или органа и т. д. Количество каннабиноидов, содержащихся в композиции, достаточное для достижения этой цели, определяется как «эффективная доза». Схема дозирования и количества, эффективные для этого применения, т. е. «режим введения», будут зависеть от множества факторов. При расчете режима введения для кожи также принимается во внимание способ введения или нанесения. Режим введения или применения также должен учитывать фармакокинетику, т. е. скорость всасывания каннабиноида или композиции, биодоступность, метаболизм, клиренс и т. п. (См., например, последнюю версию Remington's; Eggleton and Davis 1997 Peptides 18:1431-1439; Langer 1990 Science 249:1527-1533).

Композиции и косметические средства, представленные в данном документе, можно наносить на любой доступный участок кожи, который нуждается в лечении. В некоторых вариантах осуществления композицию или косметическое средство наносят на участок кожи обильно, так что участок кожи пропитывается композицией или косметическим средством. В других вариантах осуществления было бы предпочтительно наносить определенное количество композиции или косметического средства на определенный участок кожи (например, 1 мг композиции на 1 см² площади кожи). Композиции и косметические средства могут наноситься в количестве 0,1 мг/см², 0,2 мг/см², 0,3 мг/см², 0,4 мг/см², 0,5 мг/см², 0,6 мг/см², 0,7 мг/см², 0,8 мг/см², 0,9 мг/см², 1,0 мг/см², 1,1 мг/см², 1,2 мг/см², 1,3 мг/см², 1,4 мг/см², 1,5 мг/см², 1,6 мг/см², 1,7 мг/см², 1,8 мг/см², 1,9 мг/см², 2,0 мг/см², 2,1 мг/см², 2,2 мг/см², 2,3 мг/см², 2,4 мг/см², 2,5 мг/см², 2,6 мг/см², 2,7 мг/см², 2,8 мг/см², 2,9 мг/см², 3,0 мг/см², 3,5 мг/см², 4,0 мг/см², 4,5 мг/см², 5,0 мг/см², 5,5 мг/см², 6,0 мг/см², 6,5 мг/см², 7,0 мг/см², 7,5 мг/см², 8,0 мг/см², 8,5 мг/см², 9,0 мг/см², 9,5 мг/см² и 10,0 мг/см². В предпочтительных вариантах осуществления композицию или косметическое средство наносят в количестве от приблизительно 1 мг/см² до приблизительно 3 мг/см².

Композиции и косметические средства можно наносить по мере необходимости для улучшения состояния или симптома, подвергаемого лечению. В вариантах осуществления композиции и косметические средства наносят по меньшей мере один раз в день. В предпочтительных вариантах осуществления композиции и косметические средства наносят по меньшей мере два раза в день.

Композиции, представленные в данном документе, могут быть подвергнуты испытанию или оптимизированы с использованием моделей кожи. Подходящие модели кожи хорошо известны в данной области техники и описаны в патентах США №№ 10323230; 10150265; 10073085 и 9592257, каждый из которых включен в данный документ во всей его полноте. Предпочтительная модель кожи коммерчески доступна в виде EPISKIN и описана по меньшей мере в патенте США № 10039791. В типичной модели кожи культивируемые клетки, представляющие собой преобладающие типы клеток эпидермиса, культивируются в виде плоских слоев на подложке. В предпочтительном способе трехмерную культуру клеток выращивают на мембране со вставками в лунки для культивирования клеток. Такая конфигурация позволяет расположить наружный (внешний слой) реконструированной кожи так, чтобы он был обращен к верхней поверхности вставки и базально-клеточный слой реконструированной кожи был обращен к нижней или мембранной поверхности вставки. После восстановления клетки культивируют в определенных условиях в среде для культивирования клеток, после чего клетки полностью дифференцируются и образуют реконструированный слой кожи. Использование лунок для культивирования клеток и вставок в лунки для культивирования клеток позволяет проводить эксперименты по испытанию доставки или проникновения через кожу различных испытуемых образцов. В данной конфигурации верхняя камера вставки называется «донорской лункой», которая содержит донорскую жидкость. Камера лунки, в которой находится вставка, является «принимающей лункой», содержащей принимающую жидкость. В обычном эксперименте по доставке и/или проникновению испытуемый образец наносится на донорскую лунку, другими словами, испытуемый образец наносится на поверхность реконструированной кожи, которая представляет собой наружный слой кожи. Затем вставку культивируют при физиологической температуре (37°C) в инкубаторе для тканевых культур для поддержания надлежащей температуры, CO₂ и pH. Через соответствующие

промежутки времени донорскую жидкость, содержащую испытуемый образец, удаляют, вставку с клетками промывают и образцы собирают. Обычно, можно собрать три образца: донорскую жидкость, фракцию клеток кожи и принимающую жидкость. Каждая фракция может быть проанализирована с использованием соответствующего анализа, необходимого для измерения количества испытуемого соединения в каждой фракции. В случае каннабиноидов количество каннабиноидов в каждой фракции можно определить с помощью жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC). В HPLC образец загружается в соответствующую колонку и анализируется с соответствующей подвижной фазой. Очищенные препараты каннабиноидов используются в качестве стандарта. В данном случае соединение можно идентифицировать по времени его удерживания в колонке, и его концентрацию или количество можно определить путем количественного определения площади под пиком и получения количества с использованием алгоритма, определяемого путем анализа известных количеств контрольного стандартного образца каннабиноидов. Количество соединения во фракции клеток кожи является показателем способности соединения доставляться в клетки кожи. Количество соединения в принимающей жидкости является показателем количества соединения, способного проникать через весь слой кожи.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Сквалан и смеси сквалана/гемисквалана способствуют проникновению каннабиноидов через кожу

Способность различных молекул-носителей способствовать проникновению через кожу и проникновение каннабиноидов оценивали с использованием модели кожи человека *in vitro*. В соответствии с инструкциями производителя использовали коммерчески доступную модель кожи человека *in vitro* (EPISKIN). Модель *in vitro* подробно описана в патенте США № 10039791, который включен в данный документ во всей его полноте. Однако можно использовать любое количество хорошо известных моделей кожи *in vitro*. Например, модели кожи описаны в патентах США №№ 10323230; 10150265; 10073085 и 9592257.

Модель EPISKIN представляет собой модель, включающую реконструированный эпидермис человека (RhE), культивируемый во вставках для

тканевых культур, как правило, в двенадцати (12) луночном планшете. Жидкость в верхней части вставки является донорской жидкостью, а жидкость под вставкой является принимающей жидкостью.

Испытуемые образцы получали путем смешивания каннабидиола (CBD) с одним из трех носителей: скваланом, маслом жожоба и смесью сквалана и гемисквалана 1:1. Для каждого носителя добавляли CBD до концентрации приблизительно 1% (вес/вес), см. таблицу 1.

Таблица 1. Концентрация CBD (вес/вес) в испытуемом образце

Образец	Концентрация CBD (вес/вес)			Среднее значение			SD
	1	2	3				
Сквалан	1,03	1,04	1,05	1,04	±	0,01	
Масло жожоба	1,04	1,03	1,05	1,04	±	0,01	
Смесь гемисквалан/сквалан (1:1)	1,02	1,02	1,01	1,02	±	0,01	

Каждый испытуемый образец добавляли к донорской жидкости на стороне ткани кожи *in vitro*, выращенной в культуре. Подробная информация о добавлении образца показана в таблице 2. Трехмерную модель культивированной кожи (EpiSkin-LM) помещали в лунки двенадцати (12) луночных планшетов и кондиционировали в течение ночи в поддерживающей среде. Поддерживающую среду заменяли двумя (2) мл 1% раствора Tween в PBS для каждой лунки, и первые пять (0,15) мл исследуемого образца наносили на роговой слой модели кожи и инкубировали при 37°C в течение 1, 3, 6 или 24 часа. В каждый момент времени испытуемый образец удаляли с поверхности модели кожи и пять раз промывали с помощью 0,5 мл соответствующего используемого носителя (сквалана, масла жожоба или смеси сквалана/гемисквалана 1:1 в зависимости от испытуемого образца).

Таблица 2. Количество CBD, нанесенное на модель кожи

Образец	Количество нанесенного образца (мл)	Удельная плотность (г/мл)	Концентрация CBD (вес. %)	Нанесенное количество CBD (мг)
Сквалан	0,150	0,81	1,04	1,26
Масло жожоба	0,150	0,86	1,04	1,35
Смесь гемисквалан/сквалан	0,150	0,79	1,02	1,21

(1:1)

Для каждого испытуемого образца собирали три различных типа образцов (клетки кожи, принимающая жидкость и промывочная жидкость) в трех повторностях в различные моменты времени (1, 3, 6 и 24 часа), и измеряли количество CBD в каждом образце. Для образцов клеток кожи промытые клетки переносили в пробирку Эппендорфа и добавляли 1 мл этанола и шарик из нержавеющей стали. Затем клетки кожи измельчали с помощью TissueLyser. Промывочную жидкость переносили в мерную колбу объемом 50 мл и разбавляли изопропанолом до объема 50 мл. Количество CBD в каждом образце (клетки, принимающая жидкость и промывочная жидкость) определяли с помощью HPLC в следующих условиях.

1. Детектор: матричный фотодиодный детектор (208 нм).
2. Колонка: колонка из нержавеющей стали с внутренним диаметром 4,6 мм и длиной 100 мм, заполненная октадецилсиланизированным силикагелем (диаметр частиц 2,7 мкм).
3. Подвижная фаза: 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле (содержащий 0,1% муравьиной кислоты) = 3,7 (объем).
4. Скорость потока: 1,5 мл/мин.
5. Температура колонки: 50°C.
6. Объем вводимой пробы: 10 мкл.

Калибровочная кривая. Концентрация (ppm) = $2,3339 \times 10^{-5}$ x площадь пика $R^2 = 0,999$ (0,26~155,85 ppm).

Количество CBD во фракции клеток кожи для модели клеток кожи показано в таблице 3. Как показано на фигуре 1, как сквалан, так и смесь сквалана/гемисквалана способствовали заметному проникновению и доставке CBD в клетки кожи модели в течение 24-часового периода эксперимента. Напротив, масло жожоба не способствовало проникновению или доставке CBD за тот же период времени.

Количество CBD во фракции принимающей жидкости показано в таблице 4. Через 24 часа и сквалан, и смесь сквалана/гемисквалана способствовали проникновению CBD в принимающую жидкость, но масло жожоба не обеспечивало

доставку CBD во фракцию принимающей жидкости. Количество CBD, оставшееся в промывочной фракции, показано в таблице 5. Не было существенной разницы между тремя носителями в количестве CBD в промывной фракции.

Таблица 3. Количество CBD в модели кожи

Время	Образец	Количество CBD (мкг)					
		1	2	3	Среднее значение	SD	
1 ч.	Сквалан	2,10	1,83	1,68	1,87	±	0,21
	Масло жожоба	0,16	0,15	0,14	0,15	±	0,01
	Смесь гемисквалан/сквалан (1:1)	1,48	1,76	1,60	1,61	±	0,14
3 ч.	Сквалан	5,66	5,74	5,78	5,73	±	0,06
	Масло жожоба	0,27	0,40	0,43	0,37	±	0,09
	Смесь гемисквалан/сквалан (1:1)	5,08	5,19	5,33	5,20	±	0,12
6 ч.	Сквалан	10,14	9,22	9,22	9,53	±	0,53
	Масло жожоба	0,72	0,65	0,71	0,70	±	0,04
	Смесь гемисквалан/сквалан (1:1)	8,60	7,29	7,18	7,69	±	0,79
24 ч.	Сквалан	21,41	21,39	21,94	21,58	±	0,31
	Масло жожоба	1,83	1,63	1,71	1,73	±	0,10
	Смесь гемисквалан/сквалан (1:1)	21,55	19,83	19,87	20,42	±	0,98

Таблица 4. Количество CBD в принимающей жидкости

Время	Образец	Концентрация CBD (мкг)					
		1	2	3	Среднее значение	SD	
1 ч.	Сквалан	0,00	0,00	0,00	0,00	±	0,00
	Масло жожоба	0,00	0,00	0,00	0,00	±	0,00
	Смесь гемисквалан/сквалан (1:1)	0,00	0,00	0,00	0,00	±	0,00
3 ч.	Сквалан	0,00	0,00	0,00	0,00	±	0,00
	Масло жожоба	0,00	0,00	0,00	0,00	±	0,00
	Смесь гемисквалан/сквалан (1:1)	0,00	0,00	0,00	0,00	±	0,00

6 ч.	Сквалан	0,00	0,00	0,00	0,00	±	0,00
	Масло жожоба	0,00	0,00	0,00	0,00	±	0,00
	Смесь гемисквалан/сквалан (1:1)	0,00	0,00	0,00	0,00	±	0,00
24 ч.	Сквалан	0,77	1,27	1,31	1,12	±	0,30
	Масло жожоба	0,00	0,00	0,00	0,00	±	0,00
	Смесь гемисквалан/сквалан (1:1)	0,81	0,85	1,12	0,93	±	0,17

Таблица 5. Количество CBD в промывочной жидкости

Время	Образец	Концентрация CBD (мг)			Среднее значение	SD
		1	2	3		
1 ч.	Сквалан	1,33	1,38	1,31	1,34	± 0,03
	Масло жожоба	1,30	1,39	1,47	1,38	± 0,09
	Смесь гемисквалан/сквалан (1:1)	1,34	1,35	1,33	1,34	± 0,01
3 ч.	Сквалан	1,35	1,41	1,32	1,36	± 0,04
	Масло жожоба	1,28	1,24	1,23	1,25	± 0,03
	Смесь гемисквалан/сквалан (1:1)	1,33	1,36	1,34	1,35	± 0,02
6 ч.	Сквалан	1,33	1,38	1,31	1,34	± 0,03
	Масло жожоба	1,30	1,39	1,47	1,38	± 0,09
	Смесь гемисквалан/сквалан (1:1)	1,34	1,35	1,33	1,34	± 0,01
24 ч.	Сквалан	1,38	1,38	1,36	1,37	± 0,01
	Масло жожоба	1,49	1,49	1,47	1,48	± 0,01
	Смесь гемисквалан/сквалан (1:1)	1,35	1,36	1,32	1,34	± 0,02

Способность сквалана обеспечивать доставку CBD в кожу сравнивали со способностью четырех различных масел-носителей: подсолнечного масла, масла семян конопли, каприлового/капринового триглицерида и масла жожоба. Составы, содержащие 1% CBD в каждом из носителей, получали и наносили на модель EpiSkin, как описано выше. Состав испытуемых образцов приведен в таблице 6.

Таблица 6. Концентрация CBD в испытуемом образце

Образец	Концентрация CBD (вес. %)				
	1	2	3	Среднее значение	SD
1% CBD/Сквалан Neossance	1,11	1,11	1,11	1,11	± 0,00
1% CBD/Подсолнечное масло	1,10	1,11	1,11	1,10	± 0,00
1% CBD/Масло семян конопли	1,12	1,12	1,12	1,12	± 0,00
1% CBD/Каприловый/каприновый триглицерид	1,10	1,10	1,11	1,11	± 0,00

Количество CBD во фракции клеток кожи модели клеток кожи показано в таблице 7, количество CBD в принимающей жидкости показано в таблице 8, и количество CBD в промывочной жидкости показано в таблице 9. Результаты в отношении доставки CBD с течением времени для каждого носителя показаны на фигуре 2, которая демонстрирует, что сквалан способен обеспечить доставку более 20 микрограмм CBD через 24 часа. Напротив, подсолнечное масло, масло семян конопли, каприловый/каприновый триглицерид и масло жожоба обеспечили доставку менее 3 микрограмм CBD за тот же период времени. Эти результаты показывают, что сквалан обладает повышенной способностью обеспечивать доставку каннабиноидов в кожу по сравнению с другими известными маслами-носителями.

Таблица 7. Количество CBD в модели кожи

Время	Образец	Количество CBD (мкг)				
		1	2	3	Среднее значение	SD
1 ч.	1% CBD/Сквалан Neossance	1,77	2,10	1,68	1,85	± 0,22
	1% CBD/Подсолнечное масло	0,20	0,29	0,15	0,21	± 0,07
	1% CBD/Масло семян конопли	0,13	0,15	0,11	0,13	± 0,02
	1% CBD/Каприловый/каприновый триглицерид	0,08	0,07	0,05	0,07	± 0,02
3 ч.	1% CBD/Сквалан Neossance	4,89	5,54	3,73	4,72	± 0,92
	1% CBD/Подсолнечное масло	0,38	0,36	0,32	0,36	± 0,03
	1% CBD/Масло семян конопли	0,30	0,35	0,28	0,31	± 0,03
	1% CBD/Каприловый/каприновый триглицерид	0,10	0,15	0,11	0,12	± 0,02
6 ч.	1% CBD/Сквалан Neossance	8,17	8,07	8,24	8,16	± 0,08

		26					
	1% CBD/Подсолнечное масло	0,58	0,53	0,59	0,57	±	0,03
	1% CBD/Масло семян конопли	0,51	0,56	0,53	0,53	±	0,02
	1% CBD/Каприловый/каприновый триглицерид	0,23	0,19	0,23	0,22	±	0,02
	1% CBD/Сквалан Neossance	20,84	19,47	19,54	19,95	±	0,77
24 ч.	1% CBD/Подсолнечное масло	1,23	1,37	1,43	1,34	±	0,10
	1% CBD/Масло семян конопли	1,16	1,01	1,15	1,11	±	0,09
	1% CBD/Каприловый/каприновый триглицерид	0,50	0,38	0,47	0,45	±	0,06
	1% CBD/Сквалан Neossance	20,84	19,47	19,54	19,95	±	0,77

Таблица 8. Количество CBD в принимающей жидкости

Время	Образец	Количество CBD (мкг)				
		1	2	3	Среднее значение	SD
1 ч.	1% CBD/Сквалан Neossance	0,00	0,00	0,00	0,00	± 0,00
	1% CBD/Подсолнечное масло	0,00	0,00	0,00	0,00	± 0,00
	1% CBD/Масло семян конопли	0,00	0,00	0,00	0,00	± 0,00
	1% CBD/Каприловый/каприновый триглицерид	0,00	0,00	0,00	0,00	± 0,00
3 ч.	1% CBD/Сквалан Neossance	0,00	0,00	0,00	0,00	± 0,00
	1% CBD/Подсолнечное масло	0,00	0,00	0,00	0,00	± 0,00
	1% CBD/Масло семян конопли	0,00	0,00	0,00	0,00	± 0,00
	1% CBD/Каприловый/каприновый триглицерид	0,00	0,00	0,00	0,00	± 0,00
6 ч.	1% CBD/Сквалан Neossance	0,00	0,00	0,00	0,00	± 0,00
	1% CBD/Подсолнечное масло	0,00	0,00	0,00	0,00	± 0,00
	1% CBD/Масло семян конопли	0,00	0,00	0,00	0,00	± 0,00
	1% CBD/Каприловый/каприновый триглицерид	0,00	0,00	0,00	0,00	± 0,00
24 ч.	1% CBD/Сквалан Neossance	0,94	0,89	0,87	0,90	± 0,03
	1% CBD/Подсолнечное масло	0,00	0,00	0,00	0,00	± 0,00
	1% CBD/Масло семян конопли	0,00	0,00	0,00	0,00	± 0,00
	1% CBD/Каприловый/каприновый триглицерид	0,00	0,00	0,00	0,00	± 0,00

Таблица 9. Количество CBD в

промывочной жидкости

Время	Образец	Количество CBD (мкг)				
		1	2	3	Среднее значение	SD
1 ч.	1% CBD/Сквалан Neossance	1,07	1,39	1,27	1,24	± 0,16
	1% CBD/Подсолнечное масло	1,22	1,19	1,25	1,22	± 0,03
	1% CBD/Масло семян конопли	1,31	1,27	1,31	1,30	± 0,02
	1% CBD/Каприловый/каприновый триглицерид	1,35	1,37	1,35	1,36	± 0,01
3 ч.	1% CBD/Сквалан Neossance	1,18	1,28	1,29	1,25	± 0,06
	1% CBD/Подсолнечное масло	1,46	1,41	1,42	1,43	± 0,03
	1% CBD/Масло семян конопли	1,51	1,48	1,47	1,49	± 0,02
	1% CBD/Каприловый/каприновый триглицерид	1,50	1,48	1,25	1,41	± 0,14
6 ч.	1% CBD/Сквалан Neossance	1,26	1,31	1,30	1,29	± 0,03
	1% CBD/Подсолнечное масло	1,43	1,43	1,45	1,44	± 0,01
	1% CBD/Масло семян конопли	1,55	1,54	1,54	1,54	± 0,01
	1% CBD/Каприловый/каприновый триглицерид	1,53	1,56	1,52	1,54	± 0,02
24 ч.	1% CBD/Сквалан Neossance	1,26	1,34	1,40	1,33	± 0,07
	1% CBD/Подсолнечное масло	1,48	1,46	1,48	1,48	± 0,01
	1% CBD/Масло семян конопли	1,56	1,61	1,61	1,59	± 0,03
	1% CBD/Каприловый/каприновый триглицерид	1,57	1,53	1,60	1,56	± 0,04

Формула изобретения

1. Композиция, содержащая носитель и один или более каннабиноидов, где носитель содержит сквалан.
2. Композиция по п. 1, где носитель дополнительно содержит гемисквалан.
3. Композиция по п. 2, где сквалан и гемисквалан присутствуют в отношении от приблизительно 10 к 1 (сквалан к гемисквалану) по весу до приблизительно 1 к 10 (сквалан к гемисквалану) по весу.
4. Композиция по п. 3, где сквалан и гемисквалан присутствуют в отношении приблизительно 1 к 1 по весу.
5. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где один или более каннабиноидов составляют от приблизительно 0,01% вес/вес до приблизительно 10% вес/вес композиции.
6. Композиция по п. 5, где один или более каннабиноидов составляют от приблизительно 0,3% вес/вес до приблизительно 1% вес/вес композиции.
7. Композиция по п. 6, где один или более каннабиноидов составляют приблизительно 0,7% вес/вес композиции.
8. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где сквалан составляет от приблизительно 10% вес/вес до приблизительно 99,9% вес/вес композиции.
9. Композиция по любому из предыдущих пунктов, где один или более каннабиноидов выбраны из каннабидиола (CBD), каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабинола (CBN), каннабигерола (CBG), каннабихромена (CBC), каннабициклола (CBL), каннабиварина (CBV), тетрагидроканнабиварина (THCV), каннабидиварина (CBDV), каннабихромеварина (CBCV), каннабигероварина (CBGV), монометилового эфира каннабигерола (CBGM), каннабиельсоина (CBE), каннабицитрана (CBT), тетрагидроканнабинола (THC) и тетрагидроканнабиноловой кислоты (THCA).
10. Композиция по п. 9, где один или более каннабиноидов предусматривают каннабидиол (CBD).
11. Косметическое средство, содержащее носитель и каннабиноид, где носитель содержит сквалан.

12. Косметическое средство по п. 11, дополнительно содержащее одно или более вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из натуральных масел, синтетических масел, эмульгаторов, смягчающих средств, липидов, увлажняющих средств, смачивающих средств, связующих средств, кондиционирующих средств, солей, стабилизирующих эмульсию, консервантов, хелатирующих средств, секвестрирующих средств, абразивов, регуляторов pH, поверхностно-активных веществ, отдушек и красителей.

13. Косметическое средство по п. 11 или п. 12, где носитель дополнительно содержит гемисквалан.

14. Косметическое средство по любому из пп. 11-13, где сквалан и гемисквалан присутствуют в отношении от приблизительно 10 к 1 (сквалан к гемисквалану) по весу до приблизительно 1 к 10 (сквалан к гемисквалану) по весу.

15. Косметическое средство по любому из пп. 11-14, где каннабиноид выбран из каннабидиола (CBD), каннабидиоловой кислоты (CBDA), каннабинола (CBN), каннабигерола (CBG), каннабихромена (CBC), каннабициклола (CBL), каннабиварина (CBV), тетрагидроканнабиварина (THCV), каннабидиварина (CBDV), каннабихромеварина (CBCV), каннабигероварина (CBGV), монометилового эфира каннабигерола (CBGM), каннабиельсоина (CBE), каннабицитрана (CBT), тетрагидроканнабинола (THC), тетрагидроканнабиноловой кислоты (THCA) и их комбинаций.

16. Косметическое средство по п. 15, где каннабиноид предусматривает каннабидиол (CBD).

17. Способ доставки каннабиноида субъекту, включающий нанесение композиции по любому из пп. 1-10 на участок кожи субъекта.

18. Способ по п. 17, где композицию наносят на участок кожи в количестве от приблизительно 0,1 мг/см² до приблизительно 10 мг/см².

19. Способ по п. 18, где композицию наносят на участок кожи в количестве от приблизительно 1 мг/см² до приблизительно 3 мг/см².

20. Способ по любому из пп. 17-19, где субъекту доставляют эффективное количество каннабиноида.

21. Способ уменьшения воспаления кожи субъекта, включающий введение эффективного количества композиции по любому из пп. 1-10 в кожу субъекта тем самым с уменьшением воспаления.

22. Способ по п. 21, где композицию вводят в участок кожи в количестве от приблизительно 0,1 мг/см² до приблизительно 10 мг/см².

23. Способ по п. 22, где композицию вводят в участок кожи в количестве от приблизительно 1 мг/см² до приблизительно 3 мг/см².

24. Способ по любому из пп. 21-23, где композицию вводят по меньшей мере один раз в сутки.

25. Способ по п. 24, где композицию вводят по меньшей мере два раза в сутки.

26. Способ уменьшения боли у субъекта, включающий введение эффективного количества композиции по любому из пп. 1-10 в кожу субъекта тем самым с уменьшением боли.

27. Способ по п. 26, где композицию вводят в участок кожи в количестве от приблизительно 0,1 мг/см² до приблизительно 10 мг/см².

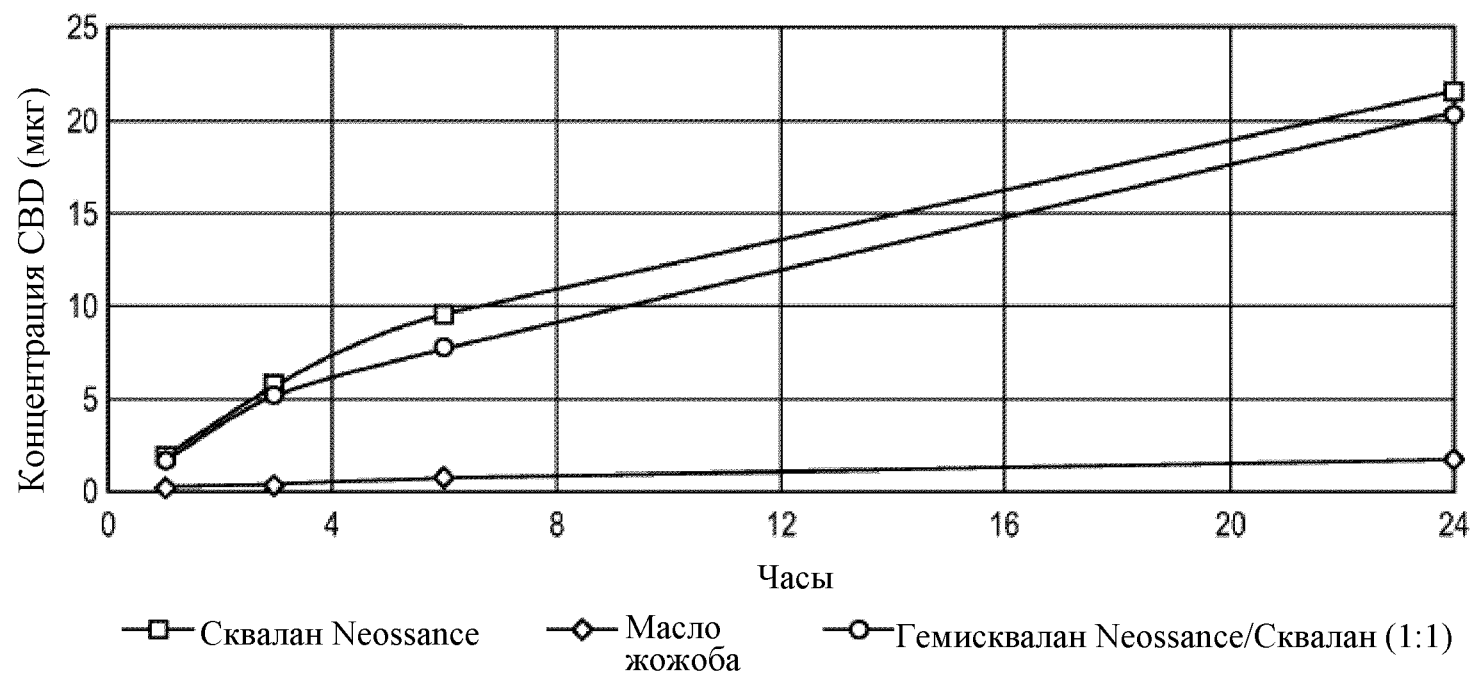
28. Способ по п. 27, где композицию вводят в участок кожи в количестве от приблизительно 1 мг/см² до приблизительно 3 мг/см².

29. Способ по любому из пп. 26-28, где композицию вводят по меньшей мере один раз в сутки.

30. Способ по п. 29, где композицию вводят по меньшей мере два раза в сутки.

ФИГ. 1

CBD, измеренный в Episkin



ФИГ. 2

CBD, измеренный в модели кожи

