

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291319** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.09.29

(51) Int. Cl. *A61K 9/107* (2006.01)
A61K 47/44 (2017.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.11.19

(54) **ГЕЛЕОБРАЗНАЯ ЭМУЛЬСИЯ ТИПА "МАСЛО В ВОДЕ", СОДЕРЖАЩАЯ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ ОДИН КАННАБИНОИД**

(31) **1916960.6**

(32) **2019.11.21**

(33) **GB**

(86) **PCT/GB2020/052958**

(87) **WO 2021/099792 2021.05.27**

(71) Заявитель:

ВИТУКС ГРУП АС (NO)

(72) Изобретатель:

**Луннхауг Камилла, Сивек Андрзей,
Драгет Курт (NO)**

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к композициям для перорального применения, содержащим по меньшей мере один каннабиноид, к способам получения таких композиций и их применению в качестве фармацевтических продуктов или нутрицевтических средств. В частности, изобретение относится к перорально вводимым гелеобразным эмульсиям типа "масло в воде", представляющим собой самоподдерживающиеся вязкоупругие твердые вещества, имеющим в составе гелеобразную водную фазу и масляную фазу, содержащую один или более физиологически приемлемых липидов и по меньшей мере один каннабиноид.

A1

202291319

202291319

A1

ГЕЛЕОБРАЗНАЯ ЭМУЛЬСИЯ ТИПА “МАСЛО В ВОДЕ”, СОДЕРЖАЩАЯ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ ОДИН КАННАБИНОИД

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к композициям для перорального применения, содержащим по меньшей мере один каннабиноид, к способам получения таких композиций и к их применению в качестве фармацевтических продуктов или нутрицевтических средств. В частности, изобретение относится к композициям в форме гелеобразных эмульсий типа “масло в воде”.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Каннабиноиды представляют собой химические соединения, получаемые из конопли (каннабиса), которые взаимодействуют с рецепторами головного мозга и рецепторами тела, вызывая различные эффекты. Каннабис относится к роду растений семейства коноплевых (*Cannabaceae*) и включает коноплю посевную (*Cannabis sativa*), коноплю индийскую (*Cannabis indica*) и коноплю дику (*Cannabis ruderalis*). Все растения каннабиса являются источником активных каннабиноидных соединений класса от моно- до тетрациклических C21 или C22 меротерпеноидов, но при этом в каждом сорте растений эти соединения содержатся в различных концентрациях и соотношениях, зависящих не только от геномного фона, но также от условий произрастания и климата. Из *Cannabis sativa* можно выделить более 100 различных каннабиноидов, однако, пожалуй, наиболее заметным из них является психотропное соединение дельта-9-тетрагидроканнабиол (THC). Другие фармакологически важные каннабиноиды включают каннабидиол (CBD), каннабинол (CBN), каннабиноидные кислоты, каннабигерол и каннабиварины. CBD может быть выделен из частей растения *Cannabis sativa* и часто используется в виде CBD-содержащего конопляного масла, имеющего в своем составе и другие каннабиноиды в различных количествах. CBD также может быть выделен в чистом виде для получения более дорогостоящего продукта, предназначенного, например, для фармацевтического применения, где требуется очищенный и четко определенный активный ингредиент. Потребность в CBD высокой чистоты также может быть удовлетворена путем химического синтеза соединения.

В последнее время возродился интерес к терапевтическому потенциалу каннабиноидов, в особенности, каннабидиола (CBD) и дельта-9-тетрагидроканнабинола (THC), к тому же нормативно-правовая среда в случае с каннабиноидами претерпевает быстрые изменения. Как правило, THC относят к наркотическим лекарственным средствам, однако в некоторых странах он разрешен для медицинского применения. Отдельные препараты CBD уже допущены к применению в качестве фармацевтических препаратов, и ожидается, что еще большее количество продуктов получит разрешение регуляторных органов, поскольку дальнейшие клинические исследования подтверждают использование этой конкретной группы соединений. Каннабиноидные препараты, одобренные для медицинского применения, включают: набиксимолс (Nabiximols (Sativex®)) – спрей для слизистой оболочки полости рта, содержащий раствор THC и CBD в этаноле, предназначенный для облегчения спастичности, вызванной рассеянным склерозом средней и тяжелой степени у взрослых, а также для применения в качестве обезболивающего средства для ослабления боли, связанной с онкологическим заболеванием; набилон (Nabilone (Cesamet™)) – капсула для перорального приема, содержащая синтетический каннабиноид, аналогичный THC, для контроля тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией при онкологических заболеваниях; и дронабинол (Dronabinol (Marinol®)) – капсулы для перорального приема или раствор для перорального приема, содержащие синтетический THC, для стимулирования аппетита и лечения тошноты, вызванной химиотерапией, у пациентов со СПИД (англ. AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome – синдром приобретенного иммунодефицита). Эпидиолекс (Epidiolex), жидкий препарат, представляющий собой раствор CBD, также недавно был одобрен в США для лечения судорог, связанных с двумя редкими и тяжелыми формами эпилепсии.

Экстракты, содержащие каннабиноиды, могут быть получены из каннабиса при помощи различных методов экстракции (например, с использованием сверхкритического CO₂, углеводов, спиртов и т.д.) и дополнительно очищены, например, осаждением в спиртах, перегонкой или хроматографическим разделением. Полученные каннабиноиды обладают высокой липофильностью и практически нерастворимы в воде. Это затрудняет их доставку с помощью многих традиционных методов доставки

фармацевтических препаратов. Типичной проблемой является введение, которое позволило бы обеспечить контролируемую и/или системную биодоступность активных каннабиноидных соединений.

До настоящего времени пероральную доставку каннабиноидов, как правило, осуществляли в виде твердых дозированных лекарственных форм либо в виде растворов для перорального применения. Однако из-за непостоянной абсорбции и интенсивного пресистемного метаболизма (т.е. абсорбции печенью) такие перорально доставляемые каннабиноиды имеют низкую биодоступность. Это означает, что для получения требуемых эффектов необходимы значительные дозы. Была предложена пероральная доставка каннабиноидов в композициях на липидной основе, считается, что это позволяет увеличить абсорбцию. Однако каннабиноиды очень медленно всасываются из желудочно-кишечного тракта, достигая максимальной концентрации в плазме через от 1 до 6 часов после приема. Доставка в желудочно-кишечный тракт также не устраняет эффекта пресистемного метаболизма, снижающего уровень в крови. Также был предложен сублингвальное (подъязычное) введение, например, в форме спреев или аэрозолей для сублингвального применения. Это обеспечивает более быструю абсорбцию и меньший пресистемный метаболизм по сравнению с другими способами пероральной доставки, тем не менее, при таком способе доставки может быть сложно контролировать доставляемую дозу, к тому же он удобен не для всех пациентов, особенно детей и пожилых людей.

Были изучены альтернативные способы доставки. Они включают доставку в легкие путем курения частей растений, содержащих каннабиноиды, или путем испарения твердых или жидких экстрактов (которые могут быть частично очищенными или высокоочищенными) с помощью нагревания. Доставка через легкие является очень эффективной для быстрой системной доставки активных веществ в кровь, но тоже не лишена проблем. Одна из проблем, связанных с нагреванием каннабиноидов, заключается в том, что нагревание может изменить их состав (к примеру, превратить из кислотной формы в некислотную). Например, при нагревании кислота ТНС может превратиться в некислотную форму, тетрагидроканнабинол, являющуюся значительно более психотропной. В случае CBD, не являющегося психотропным, структурно отличающийся кислотный вариант вещества,

каннабидиоловая кислота, демонстрировал повышенную активность *in vivo* по сравнению с самим CBD. При этих способах также сложно контролировать дозу активного вещества. Например, при доставке посредством курения пациенты, являющиеся опытными курильщиками, демонстрируют более чем
5 двукратно превышающую системную биодоступность каннабиноидов по сравнению с эпизодическими курильщиками из-за более высокой эффективности их способа вдыхания. Вследствие этого использование курения и испарения в качестве способов доставки обычно считается нежелательным.

10 Также было предложено использование ингаляторов отмеренных доз (англ. MDI), в которых находящуюся под давлением аэрозольную композицию, содержащую каннабиноид, распыляют и доставляют непосредственно в легкие, однако это может привести к раздражению верхних дыхательных путей и часто вызывает кашель, что может повлиять на эффективность
15 процесса ингаляции и, как следствие, на биодоступность. Кроме того, сложно контролировать доставку точной дозы каннабиноида, поскольку она зависит от глубины и продолжительности вдоха.

Будучи высоко липофильными молекулами, каннабиноиды подвержены разложению, особенно при нахождении в растворе, под действием света и
20 температуры, а также в результате самоокисления. Таким образом, решающую роль в повышении биодоступности и физико-химической стабильности соединений играет композиция. Упаковка композиции, содержащей активные соединения, также влияет на физико-химическую стабильность продукта. Стратегии, применяемые для решения этих проблем,
25 включают образование солей (регулирование величины pH), использование соразтворителей (например, этанола), нано- и микроэмульгирование и капсулирование в композиции на основе липидов (например, липосомы) и в наночастицы. Была предложена доставка каннабиноидов в форме липидных наночастиц, однако при использовании в растворе такие частицы имеют
30 тенденцию к повторной агрегации, т.е. к коалесценции.

Таким образом, существует потребность в других формах доставки каннабиноидов, в частности, в формах доставки, обладающих по меньшей мере одним из следующих свойств: способностью доставлять определенную дозу активных каннабиноидных компонентов; способностью обеспечивать

быструю доставку активных каннабиноидов в кровотоки, что позволит по существу избежать эффекта пресистемного метаболизма; и простотой введения для обеспечения высокого уровня соблюдения пациентом режима и схемы лечения, в особенности, в случае пожилых людей и пациентов детского
5 возраста. Последнее является важным, поскольку многие из состояний, исследуемых в настоящее время в отношении лечения с использованием каннабиноидов, чаще всего встречаются у детей (например, синдром Драве, СДВГ (англ. ADHD, attention deficit/hyperactivity disorder – синдром дефицита
10 внимания и гиперактивности), аутизм и т.д.) или у пожилых людей (например, болезнь Альцгеймера, деменция и болезнь Паркинсона).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном изобретении заявителем предложено пероральное введение каннабиноидов в форме “гелеобразной” эмульсии типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа. В частности, заявителем
15 предложена доставка липофильных каннабиноидов в виде компонента масляной фазы такой эмульсии.

Внедрение активных каннабиноидов в эмульсию типа “масло в воде”, являющуюся “гелеобразной”, как описана в контексте настоящего документа, обеспечивает стабильную эмульсию, позволяющую эффективно
20 предотвращать (или по меньшей мере сводить к минимуму) коалесценцию масляных капель. Это также служит для защиты каннабиноидов от воздействия света и воздуха (т.е. кислорода), тем самым уменьшая их потенциальное окисление.

Согласно по меньшей мере некоторым вариантам осуществления, использование “гелеобразной” эмульсии типа “масло в воде”, как описана в
25 контексте настоящего документа, также позволяет получить композицию, содержащую микро- и/или наночастицы масла, содержащие в себе высоколипофильное каннабиноидное вещество. Капли масла, имеющие размеры в этом диапазоне, в частности, наноразмерные капли, могут
30 значительно улучшить доставку активных каннабиноидов через слизистую оболочку полости рта (будь то сублингвально или трансбуккально), тем самым уменьшая эффект пресистемного метаболизма.

Хорошие органолептические характеристики (т.е. приятный вкус и вкусовое впечатление) “гелеобразных” эмульсий типа “масло в воде”, описанных в настоящем документе, являются преимуществом, поскольку благоприятствуют удерживанию продукта в ротовой полости, что
5 дополнительно способствует доставке через слизистую оболочку полости рта активного вещества на основе каннабиоидов.

Согласно одному из аспектов, в изобретении предложена перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, которая представляет собой самоподдерживающееся вязкоупругое твердое вещество, имеющее
10 гелеобразную водную фазу и масляную фазу, содержащую один или более физиологически приемлемых липидов и по меньшей мере один каннабиноид.

Согласно другому аспекту, в изобретении предложен способ получения гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа, при этом способ включает в себя стадии, на которых:
15 формируют масляную фазу, содержащую один или более физиологически приемлемых липидов и по меньшей мере один каннабиноид; формируют водную фазу, содержащую физиологически приемлемый гелеобразующий агент; объединяют указанные масляную и водную фазы с образованием эмульсии типа “масло в воде”; и обеспечивают возможность гелеобразования
20 указанной эмульсии.

Согласно другому аспекту, в изобретении предложен способ получения гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа, при этом способ включает в себя стадии, на которых:
25 формируют масляную фазу, содержащую один или более физиологически приемлемых липидов; формируют водную фазу, содержащую физиологически приемлемый гелеобразующий агент; объединяют указанные масляную и водную фазы и по меньшей мере один каннабиноид с образованием эмульсии типа “масло в воде”; и обеспечивают возможность гелеобразования указанной эмульсии.

Согласно еще одному аспекту, в изобретении предложена гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, как описана в настоящем контексте, для перорального применения в качестве лекарственного средства или для перорального применения в терапии.
30

Согласно другому аспекту, в изобретении предложена гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, которая представляет собой самоподдерживающееся вязкоупругое твердое вещество, имеющее гелеобразную водную фазу и масляную фазу, содержащую один или более физиологически приемлемых липидов и каннабиноид, для перорального применения при лечении состояния, реагирующего на терапию указанным каннабиноидом.

Согласно другому аспекту, в изобретении предложено применение каннабиноида при изготовлении лекарственного средства для перорального применения при лечении состояния, реагирующего на терапию указанным каннабиноидом, где лекарственное средство представлено в форме гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, представляющей собой самоподдерживающееся вязкоупругое твердое вещество, имеющее гелеобразную водную фазу и масляную фазу, содержащую один или более физиологически приемлемых липидов и указанный каннабиноид.

Согласно другому аспекту, в изобретении предложен способ лечения человека или нечеловекоподобного животного (например, пациента) для лечения состояния, реагирующего на терапию каннабиноидами, при этом способ включает в себя стадию, на которой указанному субъекту перорально вводят фармацевтически эффективное количество каннабиноида в форме гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа.

Согласно другому аспекту, в изобретении предложено применение гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа, в качестве нутрицевтического средства.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

Термин “гель” относится к форме вещества, являющейся промежуточной между твердым веществом и жидкостью. Образование “геля” обычно включает в себя объединение или сшивание полимерных цепей с формированием трехмерной сетки, которая улавливает или иммобилизует растворитель (например, воду) внутри себя с образованием достаточно жесткой структуры, устойчивой к растеканию при температуре окружающей

среды, т.е. при температуре ниже приблизительно 25°C, предпочтительно, ниже приблизительно 20°C. С реологической точки зрения “гель” может быть определен в соответствии с его модулем накопления (или “модулем упругости”), G' , отражающим упругую природу (накопление энергии) материала, и его модулем потерь (или “модулем вязкости”), G'' , отражающим вязкую природу (потерю энергии) материала. Их соотношение, тангенс δ (равный G''/G'), также называемое “тангенсом угла потерь”, обеспечивает меру того, насколько напряжение и деформация не совпадают по фазе друг с другом.

5
10 Материал, являющийся “вязкоупругим”, характеризуется реологическими свойствами, отчасти напоминающими реологические свойства вязкой жидкости, а отчасти – реологические свойства упругого твердого тела.

15 Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде” в соответствии с изобретением представляют собой “самоподдерживающиеся вязкоупругие твердые вещества”. Это означает, что они обладают характеристиками, промежуточными между характеристиками твердого вещества и жидкости, но проявляют при этом преобладающее поведение твердого вещества, т.е. имеют реологические характеристики, больше соответствующие
20 характеристикам твердого вещества, чем жидкости. “Преобладающее поведение твердого вещества” не может быть купировано (т.е. нарушено) добавлением большего количества растворителя. Напротив, в случае малопрочной (или переплетенной) гелевой структуры, в которой отсутствуют стабильные (т.е. долгоживущие) межмолекулярные поперечные связи,
25 переплетенная сетчатая структура геля может быть устранена путем добавления большего количества растворителя и может быть легко разрушена даже при очень низкой скорости сдвига/напряжении сдвига.

30 Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде” по изобретению обладают механической жесткостью, но в отличие от твердого вещества они поддаются деформации. В частности, гелеобразные эмульсии, описанные в контексте настоящего документа, имеют модуль накопления, G' , больший, чем их модуль потерь, G'' , (т.е. $G' > G''$) в широком диапазоне частот, например, в диапазоне частот от 0,001 до 10 Гц при измерении при температуре

окружающей среды (т.е. при температуре в диапазоне от 18°C до 25°C, например, при 20°C) и деформации 0,1%.

5 Модуль накопления и модуль потерь могут быть измерены с помощью известных способов, например, с использованием реометра Kinexus Ultra+ с измерительной геометрией C 4/40. Ожидается, что значения модуля накопления и модуля потерь не будут отличаться при изменении с использованием других типов реометров в пределах диапазона линейной вязкоупругости.

10 В частности, гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, описанные в контексте настоящего документа, будут обладать следующими свойствами: $G' > G''$ в диапазоне частот от 0,001 до 10 Гц при деформации 0,1%; при этом модуль накопления (G') при температуре окружающей среды (т.е. при температуре в диапазоне от 18°C до 25°C, например, при 20°C) находится в диапазоне от 10 до 200000 Па, предпочтительно, от 100 до 100000 Па, более
15 предпочтительно, от 500 до 50000 Па.

Малопрочные гелевые структуры обычно имеют тангенс угла потерь $\delta > 0,1$. В случае высокопрочных гелевых структур, или полностью сформированных гелевых структур, наблюдаются $G' \gg G''$ и более низкие значения $\tan \delta (< 0,1)$. Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, описанные
20 в контексте настоящего документа, обычно считаются “высокопрочными гелями” при температуре окружающей среды, т.е. при температуре в диапазоне от 18°C до 25°C, например, при 20°C.

При использовании в контексте настоящего документа термин “гелеобразный” относится к образованию “геля”. Термин используют как в
25 отношении физической природы водной фазы эмульсии, так и в отношении физической природы эмульсии типа “масло в воде”. Понятно, что капли масла, будучи диспергированы в гелеобразной водной фазе эмульсий типа “масло в воде”, являющихся предметом изобретения, действуют до некоторой степени подобно твердому веществу. Таким образом, “гелеобразная” природа водной
30 фазы также является характеристикой эмульсии типа “масло в воде”, т.е. ее также можно считать “гелеобразной”, как описано в настоящем документе.

Если не определено иное, термин “жидкость” при использовании в контексте настоящего документа относится к веществу, которое свободно

течет и поддерживает постоянный объем. Термин включает в себя загущенные жидкости и вязкие текучие жидкости. “Жидкость” имеет модуль потерь (G''), который выше, чем ее модуль накопления (G'), и тангенс угла потерь ($\tan \delta$), больший 1.

5 При использовании в контексте настоящего документа термин “каннабиноид” относится к химическому соединению, действующему на один или более каннабиноидных рецепторов, являющихся частью
10 эндоканнабиноидной системы, обнаруживаемой в клетках, которое изменяет высвобождение нейротрансмиттеров в головном мозге. Каннабиноидные рецепторы включают рецепторы типа 1 и 2, называемые CB_1 и CB_2 . Класс каннабиноидов включает в себя все основные и второстепенные каннабиноиды, содержащиеся в натуральном каннабисе и конопляном материале, которые могут быть выделены или которые могут быть получены синтетическим способом, т.е. синтезированы. Класс каннабиноидов также
15 включает любые природные или синтетические производные (например, кислотные производные) таких соединений, включая метаболиты. Также включены любые фармацевтически приемлемые соли таких соединений.

 При использовании в контексте настоящего документа термин “жирная кислота” относится к неразветвленной или разветвленной, предпочтительно,
20 неразветвленной, углеводородной цепи, содержащей группу карбоновой кислоты ($-COOH$) на одном конце, обычно обозначаемом α (альфа) концом. Углеводородная цепь может быть насыщенной либо (моно- или поли-) ненасыщенной. Традиционно нумерацию атомов углерода начинают с α -конца, так что атом углерода карбоксильной группы кислоты является атомом
25 углерода под номером 1. Другой конец, которым обычно является метильная ($-CH_3$) группа, как правило, обозначают ω (омега), так что концевой атом углерода представляет собой ω -углерод. Любые присутствующие двойные связи могут иметь цис- или транс-конфигурацию. Условное обозначение “ ω -x” используют, чтобы показать, что двойная связь расположена в положении x
30 углерод-углеродной связи, считая от концевого атома углерода (т.е. ω -углерода) к карбонильному углероду.

 Под “физиологически приемлемым” подразумевают любой компонент, подходящий для введения в организм человека или нечеловекоподобного животного, в частности, подходящий для перорального введения.

Под “фармацевтическим” подразумевают любой продукт, предназначенный для медицинских целей, например, для лечения или предупреждения любого заболевания, состояния или расстройства организма человека или нечеловекоподобного животного, или для предотвращения его рецидива, или для уменьшения или устранения симптомов любого такого заболевания, состояния или расстройства. Применение и получение продукта в качестве “фармацевтического” будет строго регулироваться государственным органом. Фармацевтический продукт может, но не обязательно должен, быть предписан врачом. Например, он может быть доступен “без рецепта”, т.е. быть безрецептурным.

“Лечение” или “проведение лечения” включает любое терапевтическое применение, которое может принести пользу человеку или нечеловекоподобному животному (например, нечеловекоподобному млекопитающему). В объем настоящего изобретения входит лечение людей и животных, хотя в первую очередь изобретение направлено на лечение людей. Ветеринарное лечение включает лечение домашнего скота и домашних животных (например, домашних питомцев, таких как кошки, собаки, кролики и т.д.). Лечение может проводиться в отношении уже существующего расстройства либо быть профилактическим.

В отличие от фармацевтического препарата, “нутрицевтическое средство” не обязательно должно иметь разрешение регуляторного органа. Термин “нутрицевтическое средство” в контексте настоящего изобретения используют для обозначения продукта, обычно считающегося полезным для поддержания или улучшения здоровья и/или общего самочувствия человека или нечеловекоподобного животного. Такие вещества включают, в частности, биологически активные пищевые добавки, такие как витамины и минералы, которые предназначены для улучшения здоровья субъекта (например, человека).

Понятно, что некоторые вещества могут считаться как “фармацевтическим препаратом”, так и “нутрицевтическим средством”. Отнесение какого-либо вещества к той или иной категории или к обеим категориям может варьироваться в разных странах в зависимости от национальной нормативно-правовой базы в отношении лекарственных средств. Оно может зависеть от рекомендуемой суточной дозы того или иного

вещества. Более высокие суточные дозы некоторых витаминов, например, таких как витамин D, могут регламентироваться как фармацевтические препараты, тогда как более низкие суточные дозы могут считаться нутрицевтическим средством.

5 Под “фармацевтической композицией” подразумевают композицию в любой форме, подходящей для использования в фармацевтических целях.

Под “нутрицевтической композицией” подразумевают композицию в любой форме, подходящей для использования в нутрицевтических целях.

10 “Фармацевтически эффективное количество” относится к количеству, приводящему к требуемому фармакологическому и/или терапевтическому эффекту, т.е. представляет собой количество агента, эффективное для достижения его предполагаемой фармацевтической цели. Хотя индивидуальные потребности пациента могут различаться, определение оптимальных диапазонов эффективных количеств любого активного агента
15 входит в компетенцию специалистов в данной области техники.

 “Нутрицевтически эффективное количество” относится к количеству, приводящему к требуемому нутрицевтическому эффекту, т.е. представляет собой количество агента, эффективное для достижения его предполагаемой нутрицевтической цели. Хотя индивидуальные потребности субъекта могут
20 различаться, определение оптимальных диапазонов эффективных количеств любого активного агента входит в компетенцию специалистов в данной области техники.

 Термин “капсула” в контексте настоящего документа используют для обозначения дозированной формы на один прием, имеющей оболочку или
25 покрытие (в контексте настоящего изобретения называемое “оболочкой капсулы”), содержащей внутри себя гелеобразную эмульсию типа “масло в воде”, как описана в настоящем контексте.

 При использовании в контексте настоящего документа “водная активность” представляет собой парциальное давление паров воды в композиции при определенной температуре, поделенное на парциальное
30 давление паров воды в стандартном состоянии при той же температуре. Таким образом, водная активность выступает в качестве меры количества свободной (т.е. несвязанной) воды в композиции. Водная активность может

быть измерена способами, известными специалистам в данной области техники, например, с помощью прибора Rotronic Hygrolab.

5 Согласно первому аспекту, в изобретении предложена перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, которая представляет собой самоподдерживающееся вязкоупругое твердое вещество, имеющее гелеобразную водную фазу и масляную фазу, содержащую один или более физиологически приемлемых липидов и по меньшей мере один каннабиноид.

10 Масляная фаза эмульсии будет содержать физиологически приемлемый липид или смесь различных физиологически приемлемых липидов, действующих в качестве носителя липофильного каннабиноидного вещества. Каннабиноидное вещество обычно растворяется в масляной фазе.

15 Каннабиноиды, пригодные для использования в изобретении, включают любой известный каннабиноид или комбинацию известных каннабиноидов, обнаруженных в *Cannabis* sp., в особенности, в *Cannabis sativa*, или любой каннабиноид, полученный синтетическим способом. В изобретении также могут быть использованы производные любых таких каннабиноидов, включая, но не ограничиваясь перечнем, кислотные производные.

20 Каннабиноиды для использования в изобретении могут быть экстрагированы из каннабиса либо получены синтетическим способом. Способы экстракции хорошо известны в данной области техники и включают, например, использование сверхкритического CO₂, углеводов и спиртов. В результате экстракции обычно получают смесь активных каннабиноидов. В зависимости от использованного способа экстракции (например, природы растворителя, использованного для экстракции), полученный материал может применяться без дополнительной очистки, т.е. как “экстракт”, либо он может быть дополнительно очищен при помощи известных методов, таких как осаждение в спиртах, перегонка или хроматографическое разделение. Например, можно проводить очистку для получения определенного продукта для фармацевтического применения.

30 Каннабиноид может быть выбран из любых известных каннабиноидов. К ним относятся, не ограничиваясь перечнем, тетрагидроканнабинолы и их изомеры (включая дельта-9-тетрагидроканнабинол и его изомеры, например,

транс(-)-дельта-9-тетрагидроканнабинол), тетрагидроканнабиноловые кислоты и их изомеры (включая дельта-9-тетрагидроканнабиноловую кислоту и ее изомеры, например, транс(-)-дельта-9-тетрагидроканнабиноловую кислоту), каннабидиол, каннабидиоловая кислота, каннабигерол, каннабигероловая кислота, каннабигероварин, каннабигеровариновая кислота, каннабихромен, каннабихроменовая кислота, каннабидиварин, каннабидивариновая кислота, каннабиварин, каннабивариновая кислота, тетрагидроканнабиварин, тетрагидроканнабивариновая кислота, каннабинол, каннабиноловая кислота, каннабинодиол, каннабиэлсоин, каннабициклол и каннабицитран, а также любые их изомеры и любые их смеси.

При использовании смеси каннабиноидов основной компонент (компоненты) обычно выбирают из одного или более из дельта-9-тетрагидроканнабинола, дельта-9-тетрагидроканнабиноловой кислоты, каннабидиола, каннабидиоловой кислоты, каннабихромовой кислоты, каннабихромена, каннабигероловой кислоты, каннабидиварина, каннабивариновой кислоты, тетрагидроканнабивариновой кислоты, тетрагидроканнабиварина и каннабигерола. Более предпочтительно, основным компонентом (компонентами) будут один или более из дельта-9-тетрагидроканнабинола, дельта-9-тетрагидроканнабиноловой кислоты, каннабидиола и каннабидиоловой кислоты. Еще более предпочтительно, основным компонентом может быть каннабидиол или его кислотный вариант. Основные каннабиноидные компоненты могут присутствовать в количестве от 80 до 100 мас.% (в расчете на общую массу всех присутствующих каннабиноидов), например, они могут присутствовать в количестве от 85 до 99 мас.%, предпочтительно, от 90 до 98 мас.%, например, от 95 до 98 мас.%. Применение каннабиноидных веществ высокой чистоты является предпочтительным, когда требуется контролируемая доза, например, в композиции, предназначенной для использования в качестве фармацевтического препарата.

Согласно одному из вариантов осуществления, активное вещество на основе каннабиоида для использования в изобретении будет содержать смесь по меньшей мере двух (например, два) каннабиноидов, выбранных из группы, включающей тетрагидроканнабинол (например, дельта-9-тетрагидроканнабинол), тетрагидроканнабиноловую кислоту (например,

дельта-9-тетрагидроканнабиоловую кислоту), каннабидиол и каннабидиоловую кислоту. Могут присутствовать незначительные количества других каннабиноидов, но обычно они будут присутствовать в количестве менее 20 мас.%, предпочтительно, менее 10 мас.%, более предпочтительно, менее 5 мас.%, например, менее 2 мас.% (в расчете на общую массу всех присутствующих каннабиноидов).

Согласно одной из совокупностей вариантов осуществления, вещество на основе каннабиноидов для использования в изобретении будет включать тетрагидроканнабинол (например, дельта-9-тетрагидроканнабинол) и/или каннабидиол. Может быть использована смесь этих каннабиноидов в по
10 существу очищенной форме. Таким образом, вещество на основе каннабиноидов для использования в изобретении может состоять из тетрагидроканнабинола (например, дельта-9-тетрагидроканнабинола) и/или каннабидиола. Использование комбинации тетрагидроканнабинола
15 (например, дельта-9-тетрагидроканнабинола) и каннабидиола представляет собой предпочтительный вариант осуществления.

В изобретении также могут быть использованы синтетические и полусинтетические формы любого известного каннабиноида. Примеры таких агентов включают дронабинол, являющийся синтетическим дельта-9 THC,
20 продаваемый под торговым наименованием Marinol®. Другие синтетические каннабиноиды включают набилон – синтетический каннабиноид, аналогичный THC, который продается как Cesamet®; дексанабинол – синтетический непсихотропный каннабиноид, блокирующий нмDA-рецепторы (англ. нмDA, N-methyl D-aspartate – N-метил-D-аспартат) и цитокины и хемокины COX-2 (англ. Cyclooxygenase-2 – циклооксигеназа-2) (производства Solvay Pharmaceuticals); каннабинол (ранее PRS-211,375) – синтетический каннабиноид, специфически связывающийся с CB₂ (производства Pharmos); HU308 – синтетический каннабиноид, специфически связывающийся с CB₂ (производства Pharmos); HU331 – синтетический каннабиноид производства Cayman Chemical; и CT-3
25 (аджудемовую кислоту) – более сильный аналог метаболита THC THC-11-овой кислоты.
30

Количество активного вещества на основе каннабиноидов, присутствующего в композициях в соответствии с изобретением, может варьироваться, например, оно будет зависеть от типа каннабиноида

(каннабиноидов), предполагаемого использования композиции (в качестве фармацевтического или нутрицевтического средства), предполагаемого реципиента и т.д. Количество активного вещества на основе каннабиноидов может варьироваться в зависимости от потребности, необходимые количества могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Когда композиция представлена в виде единичной дозированной формы, количество каннабиноида (каннабиноидов) на единицу дозы может быть выбрано исходя из требуемой единичной суточной дозы для лечения конкретного состояния или для использования в качестве нутрицевтического средства. Например, количество может находиться в диапазоне от 5 до 350 мг, предпочтительно, от 10 до 300 мг, например, от 20 до 200 мг. При использовании в качестве нутрицевтического средства количество каннабиноида (каннабиноидов) обычно соответствует нижней границе указанных диапазонов, например, составляет от 5 до 50 мг, предпочтительно, от 7 до 20 мг, более предпочтительно, от 10 до 15 мг на дозированную единицу.

Известен ряд различных липидов для перорального применения в фармацевтических продуктах и/или нутрицевтических продуктах, и любой из них может быть использован в масляной фазе эмульсий, описанных в настоящем документе. Источники липидов включают растительные масла, такие как, не ограничиваясь перечнем, рапсовое масло, подсолнечное масло, кукурузное масло, оливковое масло, кунжутное масло, пальмоядровое масло, кокосовое масло, ореховые масла (например, миндальное масло или арахисовое масло) и конопляное масло.

Липиды, полученные из продуктов природного происхождения, обычно содержат смесь различных липидных компонентов. Согласно одному из вариантов осуществления, вследствие этого масляная фаза будет содержать смесь различных липидов. Например, она может содержать смесь липидов, имеющих разную длину цепи и/или разную степень насыщенности.

Липиды для использования в изобретении могут быть жидкими, твердыми или полутвердыми при температуре окружающей среды (т.е. при температуре приблизительно от 18°C до 25°C). Обычно предпочтительны липиды, являющиеся жидкими при таких температурах. Также может быть использована любая комбинация жидких, твердых и полутвердых липидов. В

изобретении могут быть использованы твердые липиды, имеющие точку плавления ниже приблизительно 100°C, предпочтительно, ниже приблизительно 70°C, например, ниже приблизительно 50°C. Твердые липиды, пригодные для использования, включают масло, какао-жир и т.д. При необходимости общую точку плавления липидов, составляющих масляную фазу, можно изменить за счет смешивания различных липидов, например, за счет смешивания твердого липида (например, животного масла) с жидким маслом. Может быть желательной общая точка плавления в диапазоне от 45 до 50°C.

10 Липиды для использования в изобретении включают, в частности, жирные кислоты и их производные. К ним относятся как встречающиеся в природе жирные кислоты и их производные, так и синтетические аналоги. Согласно одному из вариантов осуществления, масляная фаза может содержать смесь различных жирных кислот или производных жирных кислот.

15 Углеводородная цепь жирной кислоты или производного жирной кислоты может быть насыщенной или ненасыщенной, при этом она может быть неразветвленной или разветвленной. Предпочтительно, углеводородная цепь жирной кислоты или производного жирной кислоты может быть неразветвленной. Как правило, углеводородная цепь будет содержать от 4 до
20 28 атомов углерода, при этом она будет иметь четное число атомов углерода. Жирные кислоты различаются по длине цепи и могут быть классифицированы как "короткоцепочечные", "среднецепочечные", "длинноцепочечные" жирные кислоты или жирные кислоты с "очень длинной цепью". Жирные кислоты, имеющие углеводородную цепь, состоящую из 5 или менее атомов углерода, называют "короткоцепочечными жирными кислотами"; жирные кислоты с углеводородной цепью, содержащей от 6 до 12 атомов углерода, называют "среднецепочечными жирными кислотами"; жирные кислоты с углеводородной цепью, содержащей от 13 до 21 атомов углерода, называют "длинноцепочечными жирными кислотами"; и жирные кислоты с
25 углеводородной цепью, состоящей из 22 или более атомов углерода, называют "жирными кислотами с очень длинной цепью". Любые из них могут
30 быть использованы в изобретении.

Согласно одному из вариантов осуществления, масляная фаза будет содержать насыщенную жирную кислоту или производное насыщенной

жирной кислоты, включая, но не ограничиваясь перечнем, любые из описанных в данной работе производных. Среднецепочечные насыщенные жирные кислоты и их производные находят особое применение в изобретении. Особенно предпочтительными являются жирные кислоты, имеющие от 8 до 12, например, 8, 10 или 12, атомов углерода в углеводородной цепи – т.е. каприловая кислота (C8), каприновая кислота (C10) или лауриновая кислота (C12) и любые их производные.

Насыщенные жирные кислоты и их производные для использования в изобретении могут быть природного происхождения или могут быть получены синтетическим способом. Чаще всего, насыщенные жирные кислоты и их производные имеют природное происхождение и, вследствие этого, могут быть использованы в форме смесей различных жирных кислот и/или различных производных жирных кислот. Источники насыщенных жирных кислот и их производных включают, например, кокосовое масло и пальмоядровое масло.

Согласно другому варианту осуществления, масляная фаза может содержать ненасыщенную жирную кислоту или ее производное, где углеродная цепь содержит одну или более углерод-углеродных двойных связей. Двойные связи могут иметь цис- или транс-конфигурацию либо любую их комбинацию, если присутствует более одной двойной связи. Ненасыщенные жирные кислоты или их производные, в которых двойные связи находятся в транс-конфигурации, как правило, являются менее предпочтительными из-за необходимости сокращения потребления так называемых “транс-жиров” как части здорового питания. Таким образом, предпочтительными являются жирные кислоты и их производные, имеющие цис-конфигурации двойных связей. Моно- и полиненасыщенные жирные кислоты и их производные хорошо известны в данной области техники. Такие жирные кислоты обычно будут содержать от 12 до 26 атомов углерода, более типично, от 16 до 22 атомов углерода, и будут иметь моно- или полиненасыщенную углеводородную цепь. Такие жирные кислоты включают, в частности, полиненасыщенные жирные кислоты (PUFA), такие как незаменимые жирные кислоты.

Особенно важные незаменимые жирные кислоты включают ω -3, ω -6 и ω -9 жирные кислоты. Примеры ω -3 жирных кислот включают альфа-

линоленовую кислоту (ALA), стеарионовую кислоту (SDA), эйкозатриеновую кислоту (ETE), эйкозатетраеновую кислоту (ETA), эйкозопентаеновую кислоту (EPA), докозапентаеновую кислоту (DPA), докозагексаеновую кислоту (DHA), тетракозапентаеновую кислоту и тетракозагексаеновую кислоту. Примеры ω -6 жирных кислот включают линолевую кислоту, гамма-линоленовую кислоту, эйкозодиеновую кислоту, дигомо-гамма-линоленовую кислоту (DGLA), арахидоновую кислоту (AA), докозодиеновую кислоту, аденовую кислоту, докозапентаеновую кислоту и календовую кислоту. Примеры ω -9 жирных кислот включают олеиновую кислоту, эйкозеновую кислоту, мидовую кислоту, эруковую кислоту и нервоновую кислоту.

Источники ненасыщенных жирных кислот и их производных включают масла, полученные из различных источников животного происхождения, рыб, источников растительного происхождения, водорослей и микроорганизмов. Особенно важными источниками являются рыбий жир, масла водорослей и растительные масла, обогащенные ω -3, ω -6 и ω -9 жирными кислотами. Рыбий жир может быть получен, например, из анчоусов, сардин и скумбрии.

В данном изобретении могут быть использованы любые известные производные жирных кислот. Такие производные включают, в частности, сложные эфиры карбоновых кислот, ангидриды карбоновых кислот, глицериды (т.е. моно-, ди- или триглицериды) и фосфолипиды. При использовании в контексте настоящего документа термин "производные" применительно к жирной кислоте также охватывает любую фармацевтически приемлемую соль жирной кислоты. Подходящие соли хорошо известны специалистам в данной области техники и включают, не ограничиваясь перечнем, соли лития, натрия, калия, аммония, соли меглумина и соли диэтиламина.

Примеры сложных эфиров жирных кислот включают соединения, имеющие концевую группу $-\text{CO}_2\text{R}$, в которой R представляет собой алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, как правило, алкильную группу с короткой цепью, предпочтительно, C_{1-6} алкильную группу, например, выбранную из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила и н-гексила.

Если производное жирной кислоты представляет собой ангидрид карбоновой кислоты, оно может содержать концевую группу $-CO_2COR$, в которой R представляет собой алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, как правило, алкильную группу с короткой цепью, предпочтительно, C_{1-6} алкильную группу, например, выбранную из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила и н-гексила.

Глицериды представляют собой сложные эфиры, полученные из глицерина и до трех жирных кислот. Присутствующие жирные кислоты могут быть любыми из описанных в настоящем документе и, соответственно, они может быть, например, насыщенными или ненасыщенными. В случае ди- и триглицеридов компоненты жирных кислот могут быть одинаковыми или разными. Например, компоненты жирных кислот могут иметь одинаковую или разную длину цепи.

Согласно одному из вариантов осуществления, липидный носитель для использования в изобретении может содержать триглицерид со средней длиной цепи (англ. MCT). MCT представляют собой триглицериды с двумя или тремя среднецепочечными жирными кислотами, которые могут быть одинаковыми или разными. Источники MCT включают, например, кокосовое масло и пальмоядровое масло. Жирные кислоты, присутствующие в MCT, обычно являются насыщенными жирными кислотами со средней длиной цепи. MCT из кокосового масла, например, содержит C_{6-12} жирные кислоты, преимущественно C_8 и C_{10} жирные кислоты. Типичная композиция жирных кислот масла MCT, полученного из кокосового масла, может, например, содержать: 0,1 мас.% капроновой кислоты ($C_{6:0}$), 55 мас.% каприловой кислоты ($C_{8:0}$), 44,8 мас.% каприновой кислоты ($C_{10:0}$) и 0,1 мас.% лауриновой кислоты ($C_{12:0}$).

Фосфолипиды обычно состоят из молекулы глицерина, связанной с двумя жирными кислотами ("хвостовые" группы) и гидрофильной "головной" группой, состоящей из фосфатной группы. Фосфатная группа может быть модифицирована посредством связывания с холином, этаноламином или серином. Согласно одному из вариантов осуществления, масляная фаза может полностью или частично состоять из фосфолипида, в частности, из фосфолипида морских видов (например, пелагической рыбы или моллюсков и ракообразных, например, криля).

Количество масла, присутствующего в композициях по изобретению, будет зависеть от таких факторов, как природа масла, природа и требуемый уровень нагрузки каннабиноида (каннабиноидов) и т.д., и может варьироваться в зависимости от потребности. Масляная фаза, содержащая
5 выбранный каннабиноидный агент (каннабиноидные агенты), может составлять, например, от 5 до 85 мас.%, от 10 до 75 мас.%, от 15 до 65 мас.%, от 20 до 60 мас.%, от 30 до 50 мас.% или от 40 до 50 мас.% гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”. В гелеобразных эмульсиях, описанных в контексте настоящего документа, может быть легко достигнут высокий
10 уровень нагрузки масла.

Следует понимать, что в композициях по изобретению масло, содержащее каннабиноидные вещества, обеспечивает дисперсную фазу внутри дисперсионной водной среды, превращенной в гель. Таким образом, масло диспергировано в гелеобразной водной среде в виде капель масла
15 (также называемых в контексте настоящего изобретения “частицами” масла). Гелеобразование водной фазы обеспечивает стабильную эмульсию, которая препятствует коалесценции капель масла, например, за счет предотвращения физических столкновений между каплями.

Размер частиц масла в гелеобразной эмульсии типа “масло в воде” не
20 ограничен особым образом. Например, могут быть получены частицы масла, имеющие размер по объему в диапазоне приблизительно от 10 нм до 100 мкм, предпочтительно, приблизительно от 50 нм до 50 мкм, в частности, приблизительно от 100 нм до 10 мкм, например, приблизительно от 750 нм до 3 мкм. Средние размеры частиц по объему могут варьироваться
25 приблизительно от 100 нм до 10 мкм, предпочтительно, приблизительно от 500 нм до 2 мкм. “Среднее значение по объему” при использовании в контексте настоящего документа относится к среднему значению момента объема или среднему диаметру Де Брукера (также известному как значение “D[4,3]”). Он отражает размер частиц, составляющих основную часть объема
30 образца, и наиболее чувствителен к присутствию крупных частиц в распределении по размерам.

Может быть желательным по существу однородное распределение частиц масла по размерам. Значение D_{90} показывает значение размера, которому соответствуют 90% частиц масла из общего числа всех капель

масла. Значения D_{90} могут варьироваться от 500 нм до 50 мкм, предпочтительно, от 1 мкм до 20 мкм, в частности, от 1 мкм до 5 мкм. Соответственно, значения D_{50} и D_{10} , соответствующим образом показывают значение размера, которому соответствуют 50% и 10% капель масла из
5 общего числа всех капель масла. Значения D_{50} могут варьироваться от 0,1 до 5 мкм, в частности, от 0,3 до 2 мкм, например, от 0,5 до 1,5 мкм. Значения D_{10} могут варьироваться от 0,1 до 1 мкм, в частности, от 0,2 до 0,5 мкм.

Размер липидных капель и их гранулометрическое распределение могут быть определены с использованием методов и устройств,
10 общепринятых в данной области техники, например, при помощи анализатора Malvern Mastersizer 3000 (Worcestershire, UK), соединенного с устройством для влажного диспергирования Hydro MV (Malvern, Worcestershire, UK). Анализ данных может быть выполнен с использованием программного обеспечения производителя (Mastersizer 3000, v1.0.1). Испытание может быть проведено
15 путем растворения и разбавления гелеобразной эмульсии в подходящем растворителе (1:100) при температуре 50°C. Подходящие растворители включают воду качества Milli-Q и 10% (об./об.) раствор HCl (последний позволяет свести к минимуму флокуляцию во время испытания). Показатели преломления воды и кукурузного масла устанавливают на уровне 1,33
20 (растворитель) и 1,47 (дисперсная фаза), соответственно, а коэффициент поглощения диспергированных капель – на уровне 0,01. Во избежание многократного рассеяния или низкой интенсивности рассеянного света растворенную эмульсию добавляют в диспергатор (содержащий ~125 мл воды) до получения затемнения приблизительно 10%.

Размер и гранулометрическое распределение частиц масла могут быть
25 различными, и это может иметь практическую значимость. Например, улучшенная абсорбция частиц масла (и, таким образом, улучшенная биодоступность активного вещества на основе каннабиоидов) в полости рта может быть достигнута при меньшем размере частиц. Не ограничиваясь
30 какой-либо теорией, тем не менее, можно предположить, что улучшенная биодоступность связана с прямым поглощением мелких частиц масла клетками без необходимости липолиза. Для усиления оромукозальной (т.е. подъязычной или трансбуккальной) доставки предпочтительно использовать частицы масла наноразмерного диапазона (т.е. наночастицы). Использование

некоторых липидных материалов-носителей, как описаны в контексте настоящего документа, также может улучшить поглощение в систему кровообращения. Например, триглицериды со средней длиной цепи (МСТ) могут поглощаться непосредственно без липолиза через оромукозальные мембраны или в кишечном тракте.

Уменьшение размера частиц масла может быть достигнуто различными способами, например, с помощью механических или химических процессов, включающих отбор более мелких липидных молекул, или комбинацией таких подходов. Механическое уменьшение включает использование сдвигающих сил для разрушения крупных капель масла до более мелких наноразмерных частиц. Таким образом, частицы меньшего размера могут быть получены путем соответствующей корректировки способа, используемого для получения эмульсии, например, за счет изменения силы сдвига и/или продолжительности смешивания масляной и водной фаз. Использование более высоких сил сдвига и/или более продолжительного смешивания приведет к получению частиц масла меньшего размера. Подходящий сдвиг может быть получен, например, при помощи обычного гомогенизатора, такого как роторно-статорный смеситель, например, при помощи гомогенизатора Ultra-turrax®. Проблема, с которой часто сталкиваются при использовании механических способов получения эмульсий типа "масло в воде", заключается в повторной агрегации (т.е. коалесценции) частиц, и эта проблема решена в настоящем изобретении за счет использования гелеобразной водной фазы, служащей для стабилизации эмульсии.

Химические способы, подходящие для уменьшения размера частиц масла, могут включать выбор определенного типа липида (или комбинации липидов), способного образовывать более мелкие капли масла. Некоторые масла, например, такие как МСТ, имеют тенденцию к образованию более мелкой дисперсии капель масла. Химические способы также могут включать использование стабилизатора, обычно поверхностно-активного вещества или другого эмульгатора, уменьшающего энергию, необходимую для эмульгирования (за счет снижения межфазного натяжения), и защищающего капли от повторной агрегации. При применении химических способов использование механической энергии может быть более ограниченным.

Капли масла, присутствующие в гелеобразной водной фазе эмульсий, описанных в настоящем документе, будут иметь относительно высокое давление Лапласа. Вследствие этого в конечной гелеобразной эмульсии капли масла будут вести себя скорее как твердое вещество, чем как жидкость.

5 Таким образом, физическое состояние частиц масла, особенно когда они имеют наноразмеры, будет по существу физическим состоянием твердого вещества. Такие частицы можно назвать, например, "твердыми липидными наночастицами".

Водная фаза эмульсии включает воду и по меньшей мере один физиологически приемлемый гелеобразующий агент. Водная фаза может содержать один гелеобразующий агент или может содержать смесь различных гелеобразующих агентов.

10

Подходящие гелеобразующие агенты включают гидроколлоиды, способные образовывать гели. Они включают длинноцепочечные полимеры, такие как полисахариды или белки. Гелеобразующие типы гидроколлоидов, пригодные для использования в изобретении, включают, не ограничиваясь перечнем, альгинаты, пектины, каррагинаны (каппа и йота), желатин, геллановую камедь и агар.

15

Подходящие гелеобразующие агенты для использования в изобретении хорошо известны в пищевой, фармацевтической и нутрицевтической промышленности, некоторые из них описаны, например, в работе Phillips et al. (Ed.) "Handbook of hydrocolloids (Справочник по гидроколлоидам)", Woodhead Publishing, Cambridge, UK, 2000, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

20

Гелеобразующие агенты или комбинации гелеобразующих агентов для использования в эмульсиях, описанных в контексте настоящего документа, могут быть без труда выбраны специалистом в данной области техники с учетом таких факторов, как необходимость совместимости с остальными компонентами композиции, совместимости с пероральным способом доставки и необходимость физиологической приемлемости.

25

30

Гелеобразующими агентами могут быть материалы, способные претерпевать золь-гель превращение (т.е. переход из жидкости в гель) под влиянием изменения физико-химических параметров, таких как температура,

величина pH или присутствие ионов металлов (например, ионов металлов I или II группы).

5 Подходящие гелеобразующие агенты включают, не ограничиваясь перечнем, сахараиды (например, олигосахаридаы и полисахаридаы), белки и гликопротеины. Примеры гелеобразующих агентов включают, не ограничиваясь перечнем, желатин или смесь желатина и полисахарида, или геллан, или альгинат (например, альгинат натрия), или смесь альгината и глюконо-дельта-лактона (GDL). Альгинат может быть использован отдельно для получения геля альгиновой кислоты, либо он может быть использован в комбинации с CaCO₃ для получения ионно-сшитого геля.

15 Желатины легко плавятся под действием температуры тела в течение достаточного периода времени. Так, например, при удержании в полости рта при температуре около 37°C композиции на основе желатина со временем расплавятся. Это может быть желательнo для получения требуемого высвобождения капель масла в полости рта и, как следствие, для усиления оромукозального (например, подъязычного или трансбуккального) поглощения каннабиноидного вещества. Плавлению желатина в ротовой полости может способствовать легкое перемещение дозы в ротовой полости, например, под языком или в щечном кармане.

20 Желатины, используемые в качестве гелеобразующих агентов в композиции по изобретению, могут быть получены из коллагена любых млeкопитающих или любых водных видов (например, рыбы). Согласно одному из вариантов осуществления, желатин может быть получен из коллагена морской рыбы, например, тепловодной рыбы. Желатин для использования в изобретении также может быть получен из коллагена птичьего происхождения.

30 Предпочтительными являются желатины с содержанием иминокислот от 5 до 25 мас.%, особенно желатины с содержанием иминокислот от 10 до 25 мас.%. Желатины обычно имеют средневесовую молекулярную массу в диапазоне от 10 до 250 кДа, предпочтительно, от 75 до 220 кДа, в особенности, от 80 до 200 кДа. Предпочтительными являются желатины, имеющие прочность студня по Блуму от 60 до 300, в особенности, от 90 до 260.

Могут быть использованы желатины типа А и типа В. Под "желатином типа А " подразумевают желатин, полученный из сырьевого материала, обработанного кислотой, как правило, полученный из коллагена свиной кожи или рыбьего коллагена. При этом желатин типа А также может быть получен из крупного рогатого скота. Особенно предпочтительным является желатин, полученный из обработанного кислотой коллагена тепловодных рыб. Под "желатином типа В " подразумевают желатин, полученный из сырьевого материала, обработанного щелочью, как правило, полученный из коллагена, содержащегося в шкурах и костях крупного рогатого скота. Композиции, содержащие желатины типа В, обычно имеют значительно более быстрые профили высвобождения лекарственного средства, чем соответствующие композиции, содержащие желатины типа А с такой же прочностью студня по Блуму, благодаря их более быстрому растворению. Этот эффект особенно заметен при высокой прочности студня по Блуму, как правило, при прочности студня по Блуму выше 200. Таким образом, использование желатинов типа В является предпочтительным, если после введения требуется немедленное или очень быстрое высвобождение каннабиноида. Выбор желатина типа В также может быть желательным, чтобы свести к минимуму повторную агрегацию частиц масла во время растворения геля, т.е. после введения.

Размер липидных капель может зависеть от выбора типа желатина. Таким образом, надлежащий выбор типа желатина может также учитывать требуемые размер и распределение липидных капель.

Желатин будет присутствовать в водной фазе в количестве, подходящем для получения требуемой степени гелеобразования, как описано в контексте настоящего документа. Количество будет в некоторой степени варьироваться в зависимости от типа желатина, но может быть легко определено специалистом в данной области техники. Как правило, желатин может присутствовать в водной фазе в концентрации от 1 до 50 мас.%, предпочтительно, от 2 до 35 мас.%, в частности, от 5 до 25 мас.%, например, от 7 до 20 мас.% или от 8 до 15 мас.%, например, приблизительно 10 мас.% (т.е. в расчете на массу водной фазы).

При использовании полисахаридов в качестве гелеобразующего агента могут быть использованы природные полисахариды, синтетические полисахариды или полусинтетические полисахариды, например,

полисахариды, полученные из растений, рыб, наземных млекопитающих, водорослей, бактерий и их производных и продуктов их фрагментации. Типичные морские полисахариды включают каррагинаны, альгинаты, агары и хитозаны. Типичные растительные полисахариды включают пектины.

5 Типичные полисахариды из микроорганизмов включают гелланы и склероглюканы. Предпочтительным является использование заряженных, например, электростатически заряженных, и/или сульфатированных полисахаридов. Также обычно является предпочтительным использование морских полисахаридов, в частности, каррагинанов и альгинатов, в

10 особенности, каррагинанов.

Семейство каррагинанов, включающее лямбда-, йота- и каппа-каррагинаны, представляет собой семейство линейных сульфатированных полисахаридов, получаемых из красных водорослей. Повторяющимся дисахаридным звеном в каппа-каррагинане являются β -D-галактоза-4-сульфат

15 и 3,6-ангидро- α -D-галактоза, тогда как в йота-каррагинане – β -D-галактоза-4-сульфат и 3,6-ангидро- α -D-галактоза-2-сульфат. Каппа- и йота-каррагинаны используются в пищевых продуктах и в настоящем изобретении находят применение в качестве гелеобразующих агентов.

Использование альгинатов, каррагинанов и пектинов связано с катион-

20 опосредованным гелеобразованием отрицательно заряженных полисахаридов. Гелеобразованию каррагинанов, например, обычно способствует включение ионов I или II группы, например, ионов натрия, калия или кальция. Йота- и каппа-каррагинаны образуют в водной среде отверждающиеся на холоде или в присутствии соли обратимые гели. Переход

25 “клубок-спираль” и агрегация спиралей формируют каркас геля. Каппа-каррагинан содержит сайты связывания для специфичных одновалентных катионов, что приводит к образованию геля с уменьшением модулей сдвига и упругости в порядке $Cs^+ > K^+ \gg Na^+ > Li^+$. Как правило, увеличение концентрации соли повышает модуль упругости и температуру отверждения и

30 плавления каппа-каррагинанового геля. Использование водорастворимых соединений калия, рубидия или цезия, в частности, соединений калия, и, в частности, встречающихся в природе соединений (например, солей), является предпочтительным при применении каппа-каррагинана в соответствии с изобретением, например, в концентрациях не более 100 мМ, особенно не

более 50 мМ. Зависимый от соли конформационный переход также обнаружен для йота-каррагинана. Кроме того, известно, что молекулы претерпевают переход “клубок-спираль” с сильной стабилизацией спирали в присутствии многовалентных катионов, таких как Ca^{2+} .
5 водорастворимых соединений кальция, стронция, бария, железа или алюминия, в особенности, соединений кальция, и, в частности, встречающихся в природе соединений (например, солей), является предпочтительным при применении йота-каррагинана в соответствии с изобретением, например, в концентрациях не более 100 мМ.

10 Полисахаридные гелеобразующие агенты, используемые в соответствии с изобретением, обычно имеют средневесовые молекулярные массы от 5 кДа до 2 МДа, предпочтительно, 10 кДа до 1 МДа, наиболее предпочтительно, от 100 кДа до 900 кДа, в частности, от 400 до 800 кДа. Как правило, их используют в концентрациях от 0,01 до 5 мас.%,
15 предпочтительно, от 0,1 до 2,5 мас.%, в частности, от 0,2 до 2 мас.% в водной фазе (т.е. в расчете на общую массу водной фазы эмульсии). В случае, когда в водную фазу включены одно- или многовалентные катионы, обычно ионы металлов I или II группы, их концентрации, как правило, находятся в диапазоне от 2,5 до 100 мМ, в частности, от 5 до 50 мМ.

20 При использовании в водной фазе в качестве гелеобразующего агента только пектина он может быть неалкоксилированным/неэтерифицированным и образующим гель под действием ионов Ca^{2+} , однако в присутствии значительного количества твердых соединений и/или при низких значениях pH предпочтительно, чтобы пектин был алкоксилированным, например,
25 метоксилированным или этоксилированным, пектином. Такие алкоксилированные/этерифицированные пектины, например, высокоалкоксилированные/высокоэтерифицированные, например, высокометоксилированные (НМ) или высокоэтоксилированные (НЭ) пектины, являются коммерчески доступными. Под «высокоалкоксилированным»
30 подразумевают степень этерификации по меньшей мере 50%. Пектины обычно используют в концентрациях от 0,01 до 5 мас.%, предпочтительно, от 0,1 до 2,5 мас.%, в частности, от 0,2 до 2 мас.% в водной фазе (т.е. в расчете на общую массу водной фазы эмульсии). В качестве альтернативы, пектины, например, неалкоксилированный пектин, могут использоваться в сочетании с

дополнительным небелковым гелеобразующим агентом, например, полисахаридом, например, альгинатом, каррагинаном или, предпочтительно, агаром.

5 В качестве гелеобразующего агента могут быть использованы смеси полисахаридов и желатина. В случае таких смесей массовое соотношение желатина и полисахарида в водной фазе обычно составляет от 50:1 до 5:1, предпочтительно, от 40:1 до 9:1, в особенности, от 20:1 до 10:1.

10 Согласно одному из вариантов осуществления, водная фаза может иметь температуру гелеобразования в диапазоне от 10 до 45°C, более предпочтительно, от 20 до 35°C. Согласно одному из вариантов осуществления, водная фаза может иметь температуру плавления в диапазоне от 30 до 80°C, предпочтительно, от 32 до 60°C, например, от 35 до 50°C. В случае, если требуется конкретная температура плавления, тип гелеобразующего агента может быть выбран соответствующим образом. В 15 частности, подходящие гелеобразующие агенты для получения требуемой температуры плавления включают, не ограничиваясь перечнем, любые из желатинов, описанных в контексте данной работы.

20 Водная фаза гелеобразной эмульсии типа "масло в воде" может составлять от 15 до 95 мас.%, от 25 до 90 мас.%, от 30 до 80 мас.%, от 35 до 75 мас.%, от 40 до 75 мас.%, от 45 до 70 мас.%, от 45 до 65 мас.% или от 50 до 60 мас.% композиции.

25 Помимо воды, гелеобразующего агента (гелеобразующих агентов) и любого требуемого инициатора гелеобразования в водной фазе также могут присутствовать другие физиологически приемлемые материалы, например, эмульгирующие агенты, стабилизаторы эмульсии, модификаторы величины рН (например, буферные агенты), модификаторы вязкости (например, загустители, пластификаторы), подсластители, объемобразующие агенты (т.е. наполнители), ароматизаторы, вкусоароматические агенты и красители. Природа и концентрация любого из таких материалов может быть легко 30 определена специалистом в данной области техники.

Присутствие в водной фазе объемобразующих агентов (т.е. наполнителей) помогает снизить водную активность и, тем самым, уменьшить рост микроорганизмов. Водная активность может, например, быть снижена до

уровня ниже приблизительно 0,8, например, в диапазоне от 0,5 до 0,8, или от 0,6 до 0,75, или от 0,65 до 0,75, например, в диапазоне от 0,7 до 0,75. Количество и тип объемообразующих агентов могут быть без труда определены специалистом в данной области техники. Подходящие примеры
5 включают, не ограничиваясь перечнем, сахароспирты, такие как сорбит и ксилит и их смеси. Содержание объемообразующих агентов может составлять от 45 до 70 мас.%, предпочтительно, 50 до 65 мас.%, например, 55 до 60 мас.%, в расчете на водную фазу. В некоторых случаях выбранный
10 объемообразующий агент (объемообразующие агенты) в зависимости от концентрации может также выступать в качестве подсластителя. Например, композиции в соответствии с изобретением могут содержать ксилит, например, от 0,5 до 50 мас.%, предпочтительно, от 1 до 40 мас.%, например, от 15 до 40 мас.%, для улучшения вкуса и ощущения во рту.

Если в водную фазу подсластитель включен, его обычно выбирают из
15 природных подсластителей, таких как сахароза, фруктоза, глюкоза, восстановленная глюкоза, мальтоза, ксилит, мальтит, сорбит, маннит, лактит, изомальт, эритрит, полиглицит, полиглюцит, глицерин и стевия, и искусственных подсластителей, таких как аспартам, ацесульфам К, неотам, сахарин и сукралоза. Предпочтительным является использование
20 некариесогенных подсластителей.

Загустители, которые могут присутствовать в водной фазе, включают другие гидроколлоиды, такие как крахмал, модифицированный крахмал, ксантан, галактоманнаны (например, гуаровая камедь и камедь бобов
25 рожкового дерева), камедь карайи, трагакантовая камедь, аравийская камедь и производные целлюлозы (например, метилцеллюлоза (МС), гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС) и карбоксиметилцеллюлоза (СМС)), и любая их комбинация. Загущающее действие таких материалов зависит от типа использованного гидроколлоида и его концентрации, других
30 компонентов, величины рН композиции и т.д., при этом подходящие количества могут быть легко определены.

В водной фазе также могут присутствовать эмульгирующие агенты. Хорошо известны соответствующие агенты для использования в пищевой промышленности, а также в фармацевтических продуктах и нутрицевтических средствах. Для использования в эмульсиях в соответствии с изобретением

может быть выбран любой известный эмульгирующий агент или агенты с учетом их совместимости с остальными компонентами эмульсии и пригодности для пероральной доставки. Неограничивающие примеры подходящих эмульгирующих агентов включают белки, например, соевый белок, и амфифильные полисахариды, такие как НМ-пектин (англ. НМ пектин, high methoxyl pectin – высокометоксилированный пектин). Также можно использовать аравийскую камедь, представляющую собой смесь гликопротеинов и полисахаридов. Другие эмульгирующие агенты, подходящие для использования в гелеобразных эмульсиях, включают лецитины, моноглицериды, полисорбаты (например, Полисорбат 65, Полисорбат 80, Полисорбат 20), Кремофор EL, Солютол HS15, полоксамеры (например, Полоксамер 407, Полоксамер 188) и производные целлюлозы (например, метилцеллюлоза (МС), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC)).

В композициях могут присутствовать вкусоароматические агенты, например, чтобы способствовать маскировке вкуса некоторых липидов, таких как липиды, содержащие омега-3 жирные кислоты. Подходящие вкусоароматические агенты включают, не ограничиваясь перечнем, цитрусовые вкусоароматические агенты, например, апельсиновое или лимонное масло.

Подходящие буферные агенты хорошо известны в данной области техники и включают, например, цитрат натрия, яблочную кислоту и т.д. Величина pH водной фазы эмульсии может быть отрегулирована в диапазоне от 2 до 9, в частности, от 3 до 7,5, например, от 4 до 7.

Согласно одной из совокупностей вариантов осуществления, гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” может дополнительно содержать усилитель поглощения через слизистую оболочку полости рта, чтобы способствовать доставке активных веществ на основе каннабиоидов в ротовой полости, будь то подъязычная или трансбуккальная доставка. Термин “усилитель поглощения через слизистую оболочку полости рта” относится к любому веществу, усиливающему поглощение активных веществ через поверхность слизистой оболочки ротовой полости, например, через трансбуккальные или сублингвальные поверхности ротовой полости. Это вещество может, но не обязательно должно быть усилителем оромукозальной адсорбции, таким как мукоадгезивный агент. Термин “мукоадгезивный агент”

означает вещество, проявляющее сродство к поверхности слизистой оболочки, т.е. прилипающее к такой поверхности посредством образования связей, обычно нековалентных по своей природе. Усилитель поглощения через слизистую оболочку полости рта, как правило, используют в водной фазе.

Мукоадгезивные средства, подходящие для использования в гелеобразных эмульсиях, описанных в контексте настоящего документа, хорошо известны в данной области техники и могут быть легко определены. Неограничивающие примеры включают природные вещества, такие как агароза, хитозан, желатин, гиалуроновая кислота, и различные камеди (например, гуаровая камедь, хейкиа, ксантановая камедь, геллановая камедь, каррагинановая камедь, пектиновая камедь и камедь альгината натрия), а также синтетические вещества, такие как производные целлюлозы и полимеры на основе полиакриловой кислоты.

Другие вещества, подходящие для использования в качестве усилителей поглощения через слизистую оболочку полости рта, также известны в данной области техники и могут быть легко определены. Понятно, что такие вещества должны быть совместимы с остальными компонентами эмульсии и подходить для пероральной доставки (т.е. необходимо, чтобы они были безопасными, нетоксичными, не раздражающими и не вызывали аллергии). В идеале такие вещества должны быть как фармакологически, так и химически инертными и, в частности, обеспечивать приемлемый вкус. Такие вещества могут действовать различными способами, например, могут усиливать адсорбцию через мембрану слизистой оболочки ротовой полости (оромукозальную мембрану) за счет изменения реологических свойств слизистой оболочки, увеличения текучести мембраны липидных бислоев, путем воздействия на компоненты в местах плотных контактов и/или путем преодоления ферментативного барьера.

Подходящие усилители поглощения через слизистую оболочку полости рта включают, например, усилители проникновения через поверхность, такие как поверхностно-активные вещества (например, анионные поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия; катионные поверхностно-активные вещества, такие как хлорид цетилпиридиния; и неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как полочсамеры; Brij,

Span, Murg, Tween и т.д.); циклодекстрины (включая альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины и метилированные бета-циклодекстрины); хелатирующие агенты (например, EDTA (англ. Ethylene Diamine Tetraacetic Acid – этилендиаминтетрауксусная кислота), лимонная кислота, салицилат натрия, метоксисалицилаты); терпены (которые могут присутствовать в эфирных маслах, например, в масле мяты перечной (ментол)); соли жёлчной кислоты (например, гликольдезоксихолат натрия, гликохолат натрия, тауродезоксихолат натрия и таурохолат натрия); положительно заряженные полимеры (например, хитозан, триметилхитозан, полиакриловая кислота); катионные соединения/аминокислоты (например, поли-L-аригинин); моно- или многоатомные спирты (например, этанол, изопропанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и пропандиол); сульфоксиды (например, диметилсульфоксид (ДМСО (англ. DMSO))); мочевины и ее производные, и любые их комбинации. Согласно одному из вариантов осуществления, усилитель поглощения через слизистую оболочку полости рта может быть выбран из лимонной кислоты, глицерина, ментола и любой комбинации этих агентов.

Жирные кислоты также могут усиливать поглощение через мембрану слизистой оболочки полости рта. Усиление поглощения будет варьироваться в зависимости от длины цепи и концентрации жирной кислоты. Считается, что среднецепочечные жирные кислоты являются особенно подходящими. Что касается жирных кислот с более длинной цепью, особенно полезными считаются ненасыщенные жирные кислоты. Примеры жирных кислот, которые могут присутствовать для усиления поглощения через оромукозальные мембраны, включают олеиновую кислоту, каприловую кислоту, лауриновую кислоту, лизофосфатидилхолин и фосфатидилхолин. Например, в качестве источника фосфатидилхолина может быть использован лецитин.

В частности, в контексте данного изобретения подходящими для использования в качестве усилителей поглощения через слизистую оболочку полости рта являются катионные полимеры, такие как хитозан и производные хитозана, в частности, ацетилованный хитозан. Предпочтительными могут быть ацетилованные хитозаны со степенью ацетилирования в диапазоне от 30 до 60%.

При наличии любой усилитель поглощения через слизистую оболочку полости рта может присутствовать в количестве от 0,1 до 2 мас.% в расчете на общую массу композиции.

5 Помимо липида (липидов) и активного каннабиноидного агента (каннабиноидных агентов) масляная фаза эмульсии при необходимости также может содержать физиологически приемлемые растворимые в липидах вещества, например, антиокислители (например, витамин E), вкусо-ароматические добавки и красители.

10 Согласно некоторым вариантам осуществления, в гелеобразных эмульсиях, описанных в контексте настоящего документа, также могут присутствовать другие физиологически активные агенты. Они могут содержаться в водной и/или масляной фазах и могут быть растворены и/или диспергированы в одной или обеих этих фазах. Другие активные вещества, которые могут присутствовать в масляной фазе, включают жирорастворимые
15 активные агенты.

Примеры других физиологически активных агентов, которые могут содержаться в композициях по изобретению, включают, например, противовоспалительные агенты, такие как НПВП (англ. NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug – нестероидные противовоспалительные препараты)
20 (например, диклофенак), витамин D, мелатонин и магний (например, карбонат магния).

Согласно одному из вариантов осуществления, гелеобразные эмульсии типа “масло в воде” в соответствии с изобретением могут содержать, по существу состоять из или состоять из следующих компонентов:

- 25 (a) воды;
- (b) одного или более физиологически приемлемых липидов;
- (c) по меньшей мере одного каннабиноида;
- (d) одного или более физиологически приемлемых гелеобразующих агентов;
- 30 (e) одного или более объемобразующих агентов;
- (f) одного или более буферных агентов;
- (g) необязательно одного или более модификаторов вязкости (например, загустителей или пластификаторов);

(h) необязательно одного или более усилителей поглощения через слизистую оболочку полости рта; и

(i) необязательно одного или более дополнительных физиологически активных агентов.

5 Под “по существу состоящий из” подразумевают, что эмульсии по существу не будут содержать (например, не будут содержать) других компонентов, существенно влияющих на их свойства. Под “состоит из” подразумевают, что эмульсии по существу не будут содержать (например, не будут содержать) каких-либо компонентов, кроме перечисленных.

10 Согласно одной из совокупностей вариантов осуществления, композиции по изобретению могут быть представлены в форме дозированной единицы. Под “дозированной единицей” подразумевают, что субъект будет принимать композицию перорально (например, ее будут водить пациенту) “в состоянии поставки”, т.е. ее не будут разламывать или разрезать перед
15 пероральным приемом. Следовательно, масса дозированной единицы будет соответствовать такому способу доставки композиции. Например, дозированная единица может иметь общую массу в диапазоне от 50 до 3000 мг, например, 250 до 3000 мг или от 500 до 2500 мг, в особенности, от 100 до 2000 мг, например, от 750 до 2000 мг, в частности, от 100 до 1500 мг, более
20 конкретно, от 400 до 1500 мг, особенно от 400 до 1000 мг.

Согласно одной из совокупностей вариантов осуществления, дозированные единицы будут, как правило, достаточно большими, например, будут иметь массу от 400 до 3000 мг, например, от 600 до 1500 мг. Общая масса дозированной единицы может быть выбрана в зависимости от
25 потребности. Например, масса может быть увеличена или уменьшена в зависимости от природы выбранных активных компонентов и их предполагаемой дозы, например, масса может быть определена в соответствии с требуемой дозировкой каннабиноида (каннабиноидов).

Каждая дозированная единица будет содержать одно “ядро” из
30 гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа. Каждое ядро может быть образовано из куска гелеобразной эмульсии более крупного размера, который разделяют, например, резанием. Однако чаще каждое ядро образуют путем экструзии или

формования дозированной единицы из жидкой эмульсии или эмульсии с неполным гелеобразованием перед превращением ее в гель (т.е. при температуре выше температуры гелеобразования выбранного гелеобразующего агента или перед добавлением любого инициатора гелеобразования).

5
Композиции по изобретению обычно состоят из ядра гелеобразной эмульсии типа "масло в воде". Следует понимать, что в этом случае ядро будет содержать только определенные масляную и водную фазы, т.е. не будет содержать каких-либо других компонентов. Однако, как будет показано ниже, согласно другим вариантам осуществления, ядро может иметь покрытие из физиологически приемлемого материала покрытия. Такие покрытия могут относиться к стандартному типу, принятому в фармацевтической и нутрицевтической промышленности, и могут быть нанесены любыми обычными способами, например, погружением или распылением.

15
Согласно одной из совокупностей вариантов осуществления, гелеобразные эмульсии типа "масло в воде", описанные в контексте настоящего документа, могут быть снабжены покрытием. Например, они могут быть помещены в оболочку капсулы, растворяющуюся в ротовой полости. Таким образом, с другой стороны, в изобретении предложена вводимая перорально капсула, содержащая оболочку капсулы, заключающую в себе гелеобразную эмульсию типа "масло в воде", как описана в контексте настоящего документа.

25
В капсулах по изобретению оболочка может состоять из любого физиологически приемлемого материала, чаще всего из сахара, биополимера или синтетического либо полусинтетического полимера, растворимого или распадающегося в слюне либо жидкости внутри желудочно-кишечного тракта. Оболочка может быть мягкой, но, предпочтительно, является по существу жесткой. Особенно желательно, чтобы капсулы имели консистенцию "мармеладного драже". Предпочтительно, чтобы оболочка была выполнена из материала и имела толщину, которые предотвращают окисление содержимого. Оболочка может содержать сахар, желатин или целлюлозу, в частности, сахар или желатин, например, сорбит или желатин. Использование сахаров, желатина и целлюлозы в качестве материалов для оболочки капсул хорошо известно в области фармацевтики и нутрицевтики. Желатин может

быть получен из любых источников, описанных в контексте данной работы, включая источники, не относящиеся к млекопитающим.

5 Таким образом, материал оболочки капсулы в большинстве случаев может представлять собой сахар, например, сахарозу, фруктозу, мальтозу, ксилит, мальтит или сорбит, но при этом может дополнительно содержать гидроколлоидные материалы, такие как например, желатин, каррагинан, альгинат, пектин, целлюлоза, модифицированная целлюлоза, крахмал, модифицированный крахмал, аравийская камедь и т.д. Оболочка капсулы может содержать другие ингредиенты, такие как, например, искусственные подсластители, красители, наполнители, вкусоароматические добавки, антиокислители и т.д.

15 Оболочка капсулы может быть заранее сформирована таким образом, чтобы в нее можно было заполнить эмульсию типа “масло в воде” в жидком виде или после затвердевания. В качестве альтернативы, предшественник оболочки (например, раствор) может быть нанесен на отвержденную эмульсию, например, с использованием стандартных методов нанесения покрытия. При необходимости на капсулу может быть нанесено дополнительное покрытие, например, с помощью воска.

20 Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, описанные в контексте данного документа, могут быть получены путем эмульгирования компонентов водной и масляной фаз. Следует понимать, что эмульгирование проводят в условиях, в которых водная фаза является жидкостью (например, вязкой жидкостью), т.е. до образования геля. Условия эмульгирования будут определены в зависимости от типа выбранного гелеобразующего агента.

25 Например, если гелеобразующий агент подвержен золь-гель переходу, эмульгирование следует проводить при температуре выше температуры золь-гель перехода. Последующее охлаждение эмульсии ниже температуры золь-гель перехода приводит к требуемой гелеобразной эмульсии.

30 Перед эмульгированием в масляную фазу может быть добавлен выбранный каннабиноид (каннабиноиды). Это может быть осуществлено растворением каннабиноида в выбранном масле. Например, CBD имеет точку плавления 67,5°C и при температуре окружающей среды представляет собой кристаллическое твердое вещество. Растворение CBD в масляной фазе без

нагревания позволяет избежать нежелательного разложения активного вещества. В качестве альтернативы, выбранный каннабиноид (каннабиноиды) может быть добавлен в смесь компонентов водной и масляной фаз перед эмульгированием. В процессе эмульгирования липофильный материал на основе каннабиноидов обычно переходит в масляную фазу.

Образование эмульсии может быть осуществлено обычными способами и с использованием известного оборудования, например, гомогенизатора, работающего по принципу ротора-статора. Скорость и продолжительность перемешивания можно регулировать по мере необходимости, например, скорость и продолжительность перемешивания можно варьировать для достижения требуемой силы сдвига, позволяющей получить необходимый размер капель.

Во избежание окислительного разложения липидов и/или активных веществ на основе каннабиноидов эмульгирование обычно проводят в контролируемой атмосфере. Например, эмульгирование можно проводить в присутствии неокисляющего газа, такого как азот. В процессе производства можно также проводить дегазацию для удаления пузырьков воздуха, например, перед смешиванием компонентов эмульсии, после образования жидкой эмульсии, перед упаковкой затвердевшей эмульсии и т.д. Дегазацию можно выполнять с помощью любых обычных средств, таких как применение вакуума или продувка неокисляющим газом (например, азотом).

После эмульгирования и гелеобразования эмульсия может быть высушена для уменьшения содержания воды. Однако в случае сушки эмульсия будет по-прежнему сохранять непрерывную гелеобразную водную фазу, как описано в контексте настоящего документа, и содержание воды в пределах, определенных в контексте данного документа.

Гелеобразные эмульсии типа "масло в воде", как правило, используют в форме единичной дозы, как описано в контексте настоящего документа. Индивидуальные дозированные единицы могут быть получены с помощью таких способов, как формование, экструзия или резка. Однако, как правило, дозированные единицы могут быть получены путем заполнения жидкой эмульсии в формы, например, отдельные формы блистерной упаковки, которую затем герметизируют. Дозированные единицы предпочтительно

имеют форму таблеток или пастилок. Однако для применения детьми они могут быть удобно представлены в форме, привлекательной для детей, например, могут иметь геометрическую форму, такую как стержни, полоски и трубки, или форму животного, куклы либо транспортного средства.

5 Согласно одной из совокупностей вариантов осуществления, ядра могут иметь форму, способствующую удержанию композиции в полости рта и, тем самым, способствующую оромукозальной (например, подъязычной или трансбуккальной) доставке каннабиноида (каннабиноидов). Для такой цели подходят ядра дискообразной формы. Ядра стреловидной формы также
10 могут применяться для размещения под языком, когда желательна подъязычная доставка.

 Способы получения гелеобразных эмульсий типа “масло в воде”, описанных в контексте настоящего документа, составляют еще один аспект изобретения. С точки зрения еще одного аспекта, в изобретении предложен
15 способ получения вводимой перорально, гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, при этом способ включает стадии, на которых: формируют масляную фазу, содержащую один или более физиологически приемлемых липидов и по меньшей мере один активный каннабиноид; формируют водную фазу, содержащую физиологически приемлемый гелеобразующий агент;
20 объединяют указанные масляную и водную фазы с образованием эмульсии типа “масло в воде”; и обеспечивают возможность гелеобразования указанной эмульсии. Необязательно, до или после гелеобразования эмульсии эмульсия может быть разделена на отдельные дозированные единицы.

 Предпочтительно, дозированные единицы по отдельности
25 упаковывают в герметичные контейнеры, например, герметично запечатанную оболочку или, более предпочтительно, блистер блистерной упаковки. Согласно другому аспекту, в изобретении предложена упаковка, содержащая воздухонепроницаемое и светонепроницаемое отделение, в котором содержится одна дозированная единица композиции в соответствии с
30 изобретением. Удаление воздуха (т.е. кислорода) и света из упакованной дозированной единицы позволяет повысить долгосрочную стабильность активного вещества на основе каннабиноидов (каннабиноидных веществ).

Упаковки в соответствии с изобретением предпочтительно имеют форму блистерных упаковок, содержащих по меньшей мере две дозированные единицы, например, от 2 до 100, предпочтительно, от 6 до 30 единиц доз. Блистерная упаковка обычно имеет основу из металлического или
5 металлического/пластикового многослойного листа, содержащую формованные выемки, в которые помещают дозированную лекарственную форму. Упаковку обычно запечатывают фольгой, как правило, металлической фольгой или фольгой из многослойного металлического/пластикового материала, например, путем нагревания участков между выемками.
10 Использование металлического или многослойного металлического/пластикового материала для образования блистерной упаковки защищает содержимое блистерной упаковки от проникновения воздуха (т.е. кислорода), света или влаги, что повышает стабильность каннабиноидного вещества (каннабиноидных веществ).

15 Упаковки в соответствии с изобретением предпочтительно заполняют в атмосфере неокисляющего газа (например, азота) или продувают таким газом перед герметизацией.

Гелеобразные эмульсии типа "масло в воде" в соответствии с изобретением находят применение как в качестве фармацевтических
20 продуктов, т.е. для терапевтических целей, так и в качестве нутрицевтических средств. Гелеобразная форма композиций, описанных в контексте данной работы, и их хорошие органолептические характеристики (т.е. ощущение во рту и вкус) делают их пригодными для удерживания в полости рта без немедленного проглатывания. Например, продукт можно удерживать под
25 языком (для подъязычной доставки) или в полости щеки (для трансбуккальной доставки). Точное время удерживания в ротовой полости перед растворением будет зависеть от конкретного состава, но предполагается, что, например, продукт может удерживаться в ротовой полости до нескольких минут, например, от 1 до 15 минут, до полного растворения. При всасывании
30 гелеобразная композиция медленно расплавляется и активные агенты доставляются через полость рта непосредственно в кровеносную систему. Подъязычная или трансбуккальная доставка каннабиноида (каннабиноидов) позволяет свести к минимуму эффект пресистемного метаболизма.

Например, при применении в качестве нутрицевтических средств композиции, описанные в контексте данной работы, могут использоваться в виде добавки (например, в виде пищевой добавки) для поддержания общего состояния здоровья и/или самочувствия субъекта. Примеры применения в качестве нутрицевтического средства включают, не ограничиваясь перечнем, 5 уменьшение симптомов тревожности, уменьшение симптомов менопаузы, лечение бессонницы, уменьшение менструальных симптомов (например, менструальных спазмов), предупреждение тошноты, стимулирование аппетита, а также применение в качестве миорелаксанта. Другие нутрицевтические применения включают использование в рекреационных 10 целях, например, для повышения сексуального удовольствия.

Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, описанные в контексте настоящего документа, применяются при лечении или предупреждении ряда медицинских состояний, реагирующих на выбранный каннабиноидный агент (каннабиноидные агенты). Следует иметь в виду, что природа таких состояний 15 будет зависеть от выбранного каннабиоида (и, если таковой присутствует, от любого другого лекарственного вещества), но может быть легко определена специалистом в данной области техники. Например, гелеобразные эмульсии можно применять для лечения или предупреждения любого из следующих 20 состояний: боли (например, боли, связанной с раковым заболеванием, боли при артрите), воспаления, неврологических расстройств, расстройств настроения (например, тревожности), эпилепсии, нарушений сна, симптомов рассеянного склероза, анорексии (т.е. для улучшения аппетита), шизофрении, воспалительного заболевания кишечника (т.е. болезни Крона и язвенного колита) и тошноты, вызванной химиотерапией. Более конкретно, 25 гелеобразные эмульсии типа “масло в воде” могут применяться при лечении хронической боли (например, скелетно-мышечной боли) и хронических воспалительных заболеваний (например, ревматоидного артрита и остеоартрита).

С точки зрения другого аспекта, в изобретении предложена гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа, для применения в терапии. 30

С точки зрения еще одного аспекта, в изобретении предложена гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, которая представляет собой

самоподдерживающееся вязкоупругое твердое вещество, имеющее гелеобразную водную фазу и масляную фазу, содержащую один или более физиологически приемлемых липидов и каннабиноид, для перорального применения при лечении состояния, реагирующего на терапию указанным каннабиноидом.

Согласно другому аспекту, в изобретении предложено применение каннабиноида при изготовлении лекарственного средства для перорального применения при лечении состояния, реагирующего на терапию указанным каннабиноидом, где лекарственное средство получают в форме гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, представляющей собой самоподдерживающееся вязкоупругое твердое вещество, имеющее гелеобразную водную фазу и масляную фазу, содержащую один или более физиологически приемлемых липидов и указанный каннабиноид.

Еще один аспект изобретения составляют соответствующие способы медицинского лечения. С точки зрения еще одного аспекта, в изобретении предложен способ лечения у человека или нечеловекоподобного животного (например, пациента) состояния, реагирующего на терапию каннабиноидами, при этом указанный способ включает в себя стадию, на которой указанному субъекту перорально вводят фармацевтически эффективное количество каннабиноида в форме гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа.

Согласно другому аспекту, в изобретении предложено применение гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа, в качестве нутрицевтического средства. Соответствующие способы введения гелеобразной эмульсии типа “масло в воде” для получения нутрицевтического эффекта также составляют часть изобретения.

Таким образом, с точки зрения другого аспекта, в изобретении предложен способ введения каннабиноида человеку или нечеловекоподобному животному для улучшения и/или поддержания состояния здоровья или самочувствия указанного субъекта, при этом способ включает в себя стадию, на которой указанному субъекту перорально вводят нутрицевтически эффективное количество каннабиноида в форме

гелеобразной эмульсии типа “масло в воде”, как описана в контексте настоящего документа.

Изобретение, описанное в данном документе, прежде всего относится к каннабиноидным композициям. Однако преимущества применения масел МСТ, как описано в контексте настоящего документа, могут распространяться и на другие гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, содержащие другие активные ингредиенты.

Согласно более широкому аспекту, в изобретении предложена перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, которая представляет собой самоподдерживающееся вязкоупругое твердое вещество, при этом указанная эмульсия включает гелеобразную водную фазу и масляную фазу, содержащую по меньшей мере одну физиологически приемлемую насыщенную жирную кислоту или производное насыщенной жирной кислоты и по меньшей мере один активный агент. Согласно этому аспекту изобретения, насыщенная жирная кислота или ее производное могут быть выбраны из любых веществ, описанных в контексте данной работы. Согласно одному из вариантов осуществления, это может быть триглицерид со средней длиной цепи (МСТ). Активный агент обычно представляет собой агент, растворимый в масляной фазе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Далее изобретение будет дополнительно описано со ссылкой на следующие неограничивающие примеры и прилагаемые графические материалы, на которых:

Фиг. 1: Гранулометрическое распределение капель для эмульсий, полученных в Примерах с 24 по 27.

Фиг. 2: Гранулометрическое распределение капель для эмульсий Примеров 24 и 27. Капли имеют одинаковую композицию и отличаются только скоростью перемешивания, использованной при их получении.

Фиг. 3: Влияние скорости перемешивания устройства Ultra-turrax® на средний размер капель по объему ($D[4,3]$) для эмульсий Примеров с 24 по 27.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Материалы:

Если не указано иное, желатин представляет собой желатин типа А или типа В. Если не указано иное, желатин может иметь прочность студня по Блуму 150.

- 5 Масло МСТ получено на основе на кокосового масла *Cocos nucifera*, поставляемого компанией Henry Lamotte Oils GmbH, и имеет следующий состав жирных кислот (% по массе):

Капроновая кислота	(C 6:0)	0,1%
Каприловая кислота	(C 8:0)	55,0%
Каприновая кислота	(C 10:0)	44,8%
Лауриновая кислота	(C 12:0)	0,1%
Миристиновая кислота	(C 14:0)	0,0%

- 10 “Конопляное масло” представляет собой стандартное CBD конопляное масло, содержащее 3,832 мас.% CBD, 99,5% чистоты по данным ВЭЖХ (англ. HPLC, High Performance Liquid Chromatography – высокоэффективная жидкостная хроматография) (содержание THC < 0,25), поставляемое компанией Hemprow Int. GmbH & Co. KG.

Примеры с 1 по 4

Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, содержащие CBD

- 15 Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, имеющие композиции, указанные в Таблице 1, получали путем добавления желатина в воду и нагревания раствора до температуры 70°C при перемешивании в течение 10 минут. В смесь постепенно добавляли сорбит и ксилит, затем цитрат натрия. Нагревание и перемешивание продолжали между каждым добавлением до
20 полного растворения, температуру поддерживали в пределах 50–75°C. Приблизительно через 15 минут полученный раствор дегазировали в вакууме

5 для удаления пузырьков воздуха. При температуре приблизительно 55°С добавляли яблочную кислоту и растворяли ее в смеси. В полученную водную фазу при перемешивании добавляли красители, вкусоароматические агенты и масло, содержащее CBD, и гомогенизировали до получения смеси с помощью коммерчески доступного устройства Ultra-Turrax®. Полученную эмульсию еще раз дегазировали в вакууме для удаления пузырьков воздуха. Теплую эмульсию в жидком состоянии заполняли в заранее сформированные полости в подходящем упаковочном материале, герметизировали и оставляли застывать для образования геля при комнатной температуре.

10

Таблица 1

Композиция гелеобразных эмульсий типа “масло в воде”, содержащих CBD

		Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4
Величина дозы (мг)		1500	1500	1500	1500
		мас. %	мас. %	мас. %	мас. %
Масло					
	Конопляное масло	16,6	16,6		
	Подсолнечное масло	16,6	10	25,867	25,867
Активный агент/доза					
	CBD			0,733	0,733
	мг/доза	9,54	9,54	10	10
Вода		18,6	20,6	20,6	20,6
Желатин					
	Крупного рогатого скота, типа В	7,07	7,4	7,4	7,4
	Рыбный, 195 по Блуму, типа А				
Сахароспирты					
	Сорбит	11,01	12,5	12,5	12,5
	Ксилит	26	28,78	28,68	28,73
Буферные соли					

	Цитрат натрия	1,8	1,8	1,8	1,8
	Яблочная кислота	0,92	0,92	0,92	0,92
Краситель					
	Бета-каротин	0,5	0,5	0,5	0,5
Вкусоароматический агент					
	Лимон	0,9	0,9		0,9
	Лимон/Лайм			0,9	
	Мята перечная			0,1	0,05
Всего		100	100	100	100
Условия смешивания		“нормальная скорость перемешивания”	“нормальная скорость перемешивания”	“нормальная скорость перемешивания”	“нормальная скорость перемешивания”
Ultra-turrax® настройка параметров/минуты		2/7	2/7	2/7	2/7

Пример 5

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая 10 мас.% масляной фазы

Вода: 25,35 мас.%

5 Желатин: 9 мас.%

Сорбит: 15 мас.%

Ксилит: 36,57 мас.%

Трицитрат натрия: 2,7 мас.%

Яблочная кислота: 1,38 мас.%

10 Масло МСТ, содержащее 10 мг CBD: 10 мас.%

Желатин добавляли в воду и затем раствор нагревали до температуры приблизительно 70°C при перемешивании в течение 10 минут. После этого в смесь постепенно добавляли сорбит и ксилит, затем трицитрат натрия. Нагревание и перемешивание продолжали между каждым добавлением до

полного растворения, температуру поддерживали в пределах 50–75°C. Полученный раствор дегазировали в вакууме для удаления пузырьков воздуха. При температуре приблизительно 55°C добавляли яблочную кислоту и растворяли ее в смеси.

5 В полученную водную фазу при перемешивании добавляли масло МСТ, содержащее CBD, и гомогенизировали до получения смеси с помощью коммерчески доступного устройства Ultra-Turrax. Полученную водную эмульсию снова дегазировали в вакууме для удаления пузырьков воздуха.

10 Теплую эмульсию в жидком виде заполняли в заранее сформированные полости в подходящем упаковочном материале, герметизировали и оставляли застывать для образования геля при комнатной температуре.

Пример 6

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая 20 мас.%

15 масляной фазы

Гелеобразную эмульсию типа “масло в воде”, имеющую следующую композицию, получали аналогично Примеру 5:

Вода: 22,53 мас.%

Желатин: 8 мас.%

20 Сорбит: 13,33 мас.%

Ксилит: 32,51 мас.%

Трицитрат натрия: 2,4 мас.%

Яблочная кислота: 1,23 мас.%

Масло МСТ, содержащее 10 мг CBD: 20 мас.%

25 Пример 7

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая 30 мас.%

масляной фазы

Гелеобразную эмульсию типа “масло в воде”, имеющую следующую композицию, получали аналогично Примеру 5:

Вода: 19,72 мас.%

Желатин: 7 мас.%

Сорбит: 11,67 мас.%

Ксилит: 28,44 мас.%

5 Трицитрат натрия: 2,1 мас.%

Яблочная кислота: 1,07 мас.%

Масло МСТ, содержащее 10 мг CBD: 30 мас.%

Пример 8

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая 40 мас.%

10 масляной фазы

Гелеобразную эмульсию типа “масло в воде”, имеющую следующую композицию, получали аналогично Примеру 5:

Вода: 16,9 мас.%

Желатин: 6 мас.%

15 Сорбит: 10 мас.%

Ксилит: 24,38 мас.%

Трицитрат натрия: 1,8 мас.%

Яблочная кислота: 0,92 мас.%

Масло МСТ, содержащее 10 мг CBD: 40 мас.%

20 Пример 9

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая 50 мас.%

масляной фазы

Гелеобразную эмульсию типа “масло в воде”, имеющую следующую композицию, получали аналогично Примеру 5:

25 Вода: 14,08 мас.%

Желатин: 5 мас.%

Сорбит: 8,33 мас. %

Ксилит: 20,32 мас. %

Трицитрат натрия: 1,5 мас. %

Яблочная кислота: 0,77 мас. %

5 Масло МСТ, содержащее 10 мг CBD: 50 мас. %

Пример 10

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая 50 мас. % масляной фазы, с более высоким содержанием CBD

10 Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, имеющие следующую композицию, могут быть получены аналогично Примеру 5:

Вода: 14,08 мас. %

Желатин: 5 мас. %

Сорбит: 8,33 мас. %

Ксилит: 20,32 мас. %

15 Трицитрат натрия: 1,5 мас. %

Яблочная кислота: 0,77 мас. %

Масло МСТ, содержащее 20 – 300 мг CBD¹: 50 мас. %

¹Количество CBD может варьироваться от 20 до 300 мг в зависимости от предполагаемого применения композиции.

20 Пример 11

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая 20 мас. % масляной фазы и мукоадгезивный агент

25 Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, имеющие следующую композицию, могут быть получены аналогично Примеру 5, за исключением следующих начальных стадий: сначала растворяли хитозан в слабо подкисленной воде (вода плюс уксусная кислота), затем после полного растворения добавляли щелочной буферный агент (обычно фосфат). После этого в полученный водный раствор добавляли желатин и температуру

повышали до 70°C при перемешивании в течение 10 минут. Затем выполняли оставшуюся часть процедуры Примера 5.

- Вода: 22,53 мас. %
- Желатин: 8 мас. %
- 5 Сорбит: 13,33 мас. %
- Ксилит: 32,51 мас. %
- Масло МСТ, содержащее 20 – 300 мг CBD¹: 20 мас. %
- Ацелированный хитозан (мукоадгезивный агент): 1 мас. %
- Уксусная кислота: по мере необходимости
- 10 Щелочной буферный агент (pH 7,5): 2,63 мас. %

¹Количество CBD может варьироваться от 20 до 300 мг в зависимости от предполагаемого применения композиции.

Пример 12

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая другие агенты, усиливающие поглощение через слизистую оболочку полости рта

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, имеющая композицию, указанную в Таблице 2, может быть получена аналогично Примеру 5, с учетом следующих изменений: глицерин добавляют после ксилита/сорбита; лимонную кислоту и эфирное масло мяты перечной добавляют перед маслом и растворяют; и лецитин добавляют ближе к окончанию стадии гомогенизации. Каннабиноид (например, CBD) может быть включен в виде части масляной фазы.

Таблица 2

Композиция гелеобразных эмульсий типа “масло в воде”

		мас. %
Масло		
	МСТ	47
Вода		18
Желатин		

	Крупного рогатого скота, типа В	5,5
Сахароспирты		
	Сорбит	6,95
	Ксилит	16,855
Буферные соли		
	Цитрат натрия	2,025
Усилители поглощения через слизистую оболочку полости рта		
	Лимонная кислота	1
	Эфирное масло мяты перечной, 40% Ментол	0,5
	Глицерин	2
	Лецитин, 95%	0,1
Краситель		
	Бета-каротин 30%	0,07
Всего		100

Пример 13

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая 20 мас.% масляной фазы, содержащей CBD + дронабинол

5 Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, имеющие следующую композицию, могут быть получены аналогично Примеру 5. Дронабинол добавляют в масляную фазу вместе с CBD.

Вода: 22,53 мас. %

Желатин: 8 мас. %

Сорбит: 13,33 мас. %

10 Ксилит: 32,51 мас. %

Трицитрат натрия: 2,4 мас. %

Яблочная кислота: 1,23 мас. %

Масло МСТ, содержащее 20 – 300 мг CBD¹ и 2,5 – 10 мг дронабинола²:
20 мас. %

¹Количество CBD может варьироваться от 20 до 300 мг в зависимости от предполагаемого применения композиции.

²Количество дронабинола может варьироваться от 2,5 до 10 мг в зависимости от предполагаемого применения композиции.

5

Пример 14

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая 20 мас.% масляной фазы, содержащей CBD + НПВП (диклофенак)

Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, имеющие следующую композицию, могут быть получены аналогично Примеру 5. Диклофенак может
10 быть добавлен в водную фазу или в масляную фазу перед смешиванием этих фаз и их гомогенизацией.

Вода: 21 мас. %

Желатин: 8 мас. %

Сорбит: 13 мас. %

15

Ксилит: 31,05 мас. %

Трицитрат натрия: 2,4 мас. %

Яблочная кислота: 1,22 мас. %

Масло МСТ, содержащее 20 – 300 мг CBD¹: 20 мас. %

Диклофенак (50 мг): 3,33 мас. %

20

¹Количество CBD может варьироваться от 20 до 300 мг в зависимости от предполагаемого применения композиции.

Пример 15

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая 20 мас.% масляной фазы, содержащей CBD + другие активные агенты

25

Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде” на основе масла МСТ, содержащие CBD плюс любой из витамина D, мелатонина (от 0,5 до 5 мг) и карбоната магния (40 мг – приблизительно 10% RDA (англ. Recommended Daily Allowance – рекомендованная суточная норма), могут быть получены

аналогично Примеру 14. Гелеобразные эмульсии могут применяться в качестве нутрицевтических средств.

Пример 16

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая агар в качестве гелеобразующего агента

5

Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, имеющие следующую композицию, могут быть получены аналогично Примеру 5, за исключением следующих начальных стадий: агар добавляют в воду и затем раствор нагревают до температуры приблизительно 90°C при перемешивании в течение 30 минут или до полного растворения. После этого температуру понижают до 70°C и следуют процедуре Примера 5, в соответствии с которой сложный эфир лимонной кислоты (эмульгирующий агент) добавляют вместе с сахароспиртами.

10

Вода: 26 мас. %

15

Агар: 2 мас. %

Сложный эфир лимонной кислоты (Grinsted Citrem N 12): 1 мас. %

Сорбит: 14 мас. %

Ксилит: 28 мас. %

Трицитрат натрия: 2,4 мас. %

20

Яблочная кислота: 1,6 мас. %

Масло МСТ, содержащее 10 мг CBD: 25 мас. %

Пример 17

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая агар в качестве гелеобразующего агента

25

Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, имеющие следующую композицию, могут быть получены аналогично Примеру 5, за исключением следующих начальных стадий: агар и камедь бобов рожкового дерева добавляют в воду и затем раствор нагревают до температуры приблизительно 90°C при перемешивании в течение 30 минут или до полного растворения.

Затем температуру понижают до 70°C и следуют процедуре Примера 5, в соответствии с которой сложный эфир лимонной кислоты добавляют вместе с сахароспиртами.

- Вода: 26 мас. %
- 5 Агар: 1,8 мас. %
- Сложный эфир лимонной кислоты (Grinsted Citrem N 12): 1 мас. %
- Камедь бобов рожкового дерева: 0,2 мас. %
- Сорбит: 14 мас. %
- Ксилит: 28 мас. %
- 10 Трицитрат натрия: 2,4 мас. %
- Яблочная кислота: 1,6 мас. %
- Масло МСТ, содержащее 10 мг CBD: 25 мас. %

Пример 18

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая к-каррагинан в качестве гелеобразующего агента

- 15 Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, имеющие следующую композицию, могут быть получены аналогично Примеру 5, за исключением следующих начальных стадий: к-каррагинан добавляют в воду и раствор нагревают до температуры приблизительно 80°C при перемешивании в течение 15 минут или до полного растворения. Затем температуру понижают до 70°C и следуют процедуре Примера 5, в соответствии с которой соевый белок и калиевую соль добавляют вместе с сахароспиртами.
- 20

- Вода: 26 мас. %
- к-Каррагинан: 1,5 мас. %
- 25 KCl: 0,4 мас. %
- Сложный эфир лимонной кислоты (Grinsted Citrem N 12): 1 мас. %
- Сорбит: 14 мас. %
- Ксилит: 28 мас. %

Трицитрат натрия: 2,5 мас. %

Яблочная кислота: 1,6 мас. %

Масло МСТ, содержащее 10 мг CBD: 25 мас. %

Пример 19

5 Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая ι-каррагинан в качестве гелеобразующего агента

Гелеобразные эмульсии типа “масло в воде”, имеющие следующую композицию, могут быть получены аналогично Примеру 5, за исключением следующих начальных стадий: ι-каррагинан добавляют в воду и раствор нагревают до температуры приблизительно 80°C при перемешивании в течение 15 минут или до полного растворения. Затем температуру понижают до 70°C и следуют процедуре Примера 5, в соответствии с которой соевый белок и кальциевую соль добавляют вместе с сахароспиртами.

Вода: 26 мас. %

15 ι-Каррагинан: 1,5 мас. %

CaCl₂: 0,4 мас. %

Сложный эфир лимонной кислоты (Grinsted Citrem N 12): 1 мас. %

Сорбит: 14 мас. %

Ксилит: 28 мас. %

20 Трицитрат натрия: 2,5 мас. %

Яблочная кислота: 1,6 мас. %

Масло МСТ, содержащее 10 мг CBD: 25 мас. %

Пример 20

25 Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая HM пектин в качестве гелеобразующего агента

Вода: 27 мас. %

HM-пектин: 1,5 мас. %

Сорбит: 16,75 мас. %

Ксилит: 29,75 мас. %

50% раствор лимонной кислоты: по мере необходимости (в зависимости от требуемого значения pH)

5 Масло МСТ, содержащее 10 мг CBD: 25 мас. %

pH 3,0 – 3,1

10 Готовили сухую смесь НМ пектина и сахароспиртов и диспергировали ее в воде. Полученный раствор доводили до кипения при перемешивании до полного растворения пектина. При температуре $\geq 95^{\circ}\text{C}$ при перемешивании добавляли масло МСТ, содержащее CBD. Для получения эмульсии смесь гомогенизировали при помощи коммерчески доступного устройства Ultra-Turrax. Лимонную кислоту добавляли по мере необходимости для получения рекомендуемого диапазона pH. Теплую эмульсию в жидком виде заполняли в заранее сформированные полости в подходящем упаковочном материале, герметизировали и оставляли застывать для образования геля при комнатной

15 температуре.

Пример 21

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая LM пектин в качестве гелеобразующего агента

20 Вода: 26 мас. %

LM Пектин: 1,5 мас. %

Цитрат кальция: 0,2 мас. %

Сложный эфир лимонной кислоты (Grinsted Citrem N 12): 1 мас. %

Трицитрат натрия: 0,25 мас. %

25 Сорбит: 16,75 мас. %

Ксилит: 29,3 мас. %

50% раствор лимонной кислоты: по мере необходимости (в зависимости от требуемого pH)

Масло МСТ, содержащее 10 мг CBD: 25 мас. %

pH 3,4 – 3,7

5 Готовили сухую смесь LM пектина, сахароспиртов и цитрата кальция и диспергировали ее в воде. Полученный раствор доводили до кипения при перемешивании до полного растворения пектина. При температуре $\geq 95^{\circ}\text{C}$ при перемешивании добавляли масло МСТ, содержащее CBD. Для получения эмульсии смесь гомогенизировали при помощи коммерчески доступного устройства Ultra-Turrax. Лимонную кислоту добавляли по мере необходимости для получения рекомендуемого диапазона pH. Теплую эмульсию в жидком виде заполняли в заранее сформированные полости в подходящем 10 упаковочном материале, герметизировали и оставляли застывать для образования геля при комнатной температуре.

Пример 22

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая альгинат в качестве гелеобразующего агента

15 Вода: 26 мас. %
Альгинат: 1,5 мас. %
Сульфат кальция: 0,3 мас. %
Пирофосфат натрия: 0,03 мас. %
Сложный эфир лимонной кислоты (Grinsted Citrem N 12): 1 мас. %
20 Сорбит: 16,75 мас. %
Ксилит: 29,4 мас. %
Масло МСТ, содержащее 10 мг CBD: 25 мас. %

25 Готовили сухую смесь альгината, сахароспиртов, соевого белка и пирофосфата натрия и диспергировали ее в воде при температуре 20°C до растворения. При комнатной температуре при перемешивании добавляли масло МСТ, содержащее CBD. Для получения эмульсии смесь гомогенизировали при помощи коммерчески доступного устройства Ultra-Turrax. Затем при интенсивном перемешивании добавляли сульфат кальция. Эмульсию в жидком виде заполняли в заранее сформированные полости в

подходящем упаковочном материале, герметизировали и оставляли застывать для образования геля при комнатной температуре.

Пример 23

Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, содержащая альгинат в качестве гелеобразующего агента

5

Вода: 26 мас. %

Альгинат: 1,5 мас. %

Карбонат кальция: 0,06 мас. %

Глюконо-δ-лактон: 0,2 мас. %

10

Сложный эфир лимонной кислоты (Grinsted Citrem N 12): 1 мас. %

Сорбит: 16,75 мас. %

Ксилит: 29,4 мас. %

Масло МСТ, содержащее 10 мг CBD: 25 мас. %

15

Готовили сухую смесь альгината, сахароспиртов, соевого белка и карбоната кальция и диспергировали ее в воде при температуре 20°C. При комнатной температуре при перемешивании добавляли масло МСТ, содержащее CBD. Для получения эмульсии смесь гомогенизировали при помощи коммерчески доступного устройства Ultra-Turrah. Затем при интенсивном перемешивании добавляли глюконо-δ-лактон. Эмульсию в жидком виде заполняли в заранее сформированные полости в подходящем упаковочном материале, герметизировали и оставляли застывать для образования геля при комнатной температуре.

20

Примеры 24-27

Влияние скорости перемешивания на размер капель масла

25

Композиции, указанные в Таблице 3, получали аналогично Примерам с 1 по 4.

Таблица 3

Композиции эмульсий на основе МСТ

		Пример 24	Пример 25	Пример 26	Пример 27
		мас. %	мас. %	мас. %	мас. %
Масло					
	МСТ	25	40	55	25
Вода		19,1	17	16,7	19,1
Желати н					
	Крупного рогатого скота, типа В (2350)		6	4,7	
	Рыбный, 195 по Блуму, типа А (2751)	6,2			6,2
Сахароспирты					
	Сорбит	14,5	10		14,5
	Ксилит	29,56	22,86	16,25	29,56
	Глицерин			4	
Буферные соли					
	Цитрат натрия	1,8	1,8	1,6	1,8
	Лимонная кислота				
	Яблочная кислота	0,92	0,92	0,7	0,92
Загустители					
	Аравийская камедь	1,5			1,5
Красите ль					
	Кармин	0,05	0,05	0,05	0,05
Вкусоар оматиче ский агент					
	Лимон/Лайм	1	1	0,7	1
	Малина	0,37	0,37	0,3	0,37
Всего		100	100	100	100
Условия смешивания		“нормаль ная скорость перемеш	“средняя скорость переме шивания	“низкая скорость переме шивания	“высокая скорость перемеш ивания”

		ивания”	”	”	
Ultra-turrah® настройка параметров/минуты		2/7	1,75/7	1,25/7	3,5/10
Aw (англ. water activity – активность воды)		0,694			

Размер капель и гранулометрические распределения определяли с помощью прибора Malvern Mastersizer 3000 (Worcestershire, UK), соединенного с устройством для влажного диспергирования Hydro MV (Malvern, Worcestershire, UK). Анализ данных выполняли с использованием программного обеспечения производителя (Mastersizer 3000, v1,0,1). Тестирование проводили путем растворения и разбавления гелеобразной эмульсии в 10% (об./об.) растворе HCl (1:100) при температуре 50°C. Показатель преломления воды и кукурузного масла устанавливали на уровне 1,33 (растворитель) и 1,47 (дисперсная фаза), соответственно, а коэффициент поглощения диспергированных капель устанавливали на уровне 0,01. Во избежание многократного рассеяния или низкой интенсивности рассеянного света каждую растворенную эмульсию добавляли в устройство для диспергирования (содержащее ~125 мл воды) до получения затемнения приблизительно 10%.

Гранулометрические распределения капель для различных эмульсий представлены на Фиг. с 1 по 3. На Фиг. 1 показаны гранулометрические распределения капель, полученные при изменении скорости перемешивания: высокая – нормальная – средняя – низкая соответствуют настройке параметров устройства Ultra-turrah® и времени перемешивания, приведенным в Таблице 3. На Фиг. 2 показано сравнение результатов гранулометрического распределения капель для эмульсий Примеров 24 и 27, имеющих одинаковую композицию и различающихся лишь скоростью перемешивания. На Фиг. 3 показано влияние скорости перемешивания устройства Ultra-turrah® на средний размер капель по объему (D[4,3]).

25

Пример 28

Упаковка

Блистерные упаковки

5 Перед отверждением эмульсии, полученные в любом из Примеров с 1 по 23, могут быть заполнены в блистерные лотки, изготовленные из многослойного материала металл/пластик, поверх которого при помощи термосварки приваривают многослойный материал пластик/металлическая фольга.

Полоски

10 Перед отверждением эмульсии, полученные в любом из Примеров с 1 по 23, могут быть экструдированы в виде отдельных полосок, которые после отверждения запечатывают в отдельные саше из многослойного материала пластик/металлическая фольга. В качестве альтернативы, при необходимости перед упаковкой одна экструдированная полоска после отверждения может быть разрезана на отдельные полоски.

15

Пример 29

Гелеобразные эмульсии с покрытием

20 Отвержденные эмульсии, полученные в любом из Примеров с 1 по 23, могут быть покрыты раствором сорбита, содержащим сорбит (80 мас.%), лимонный вкусоароматический агент (0,15 мас.%), желтый краситель (0,5 мас.%) и воду (до 100 мас.%). Раствор для нанесения покрытия может быть обработан при температуре 99–95°C в течение 4-5 перед нанесением. Покрытие наносят путем погружения или дражирования при температуре 20–45°C. Могут быть добавлены несколько слоев покрывающего материала с просушкой между нанесением каждого слоя до тех пор, пока конечный
25 композитный слой не затвердеет.

30 В качестве альтернативы, перед отверждением жидкая эмульсия, полученная в любом из Примеров с 1 по 23, может быть заполнена в оболочки мягких капсул, например, в коммерчески доступные желатиновые капсулы. Для этой цели может быть использовано обычное устройство для мягких желатиновых капсул. Как правило, такие оболочки капсул содержат желатин (40 мас.%), глицерин (30 мас.%), лимонный вкусоароматический агент (0,15 мас.%), желтый краситель (0,5 мас.%) и воду (до 100 мас.%).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде”, которая представляет собой самоподдерживающееся вязкоупругое твердое вещество, имеющее гелеобразную водную фазу и масляную фазу, содержащую один или более физиологически приемлемых липидов и по меньшей мере один каннабиноид.

2. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 1, где указанный по меньшей мере один каннабиноид выбран из тетрагидроканнабинолов, тетрагидроканнабиноловых кислот, каннабидиола, каннабидиоловой кислоты, каннабигерола, каннабигероловой кислоты, каннабигероварина, каннабигеровариновой кислоты, каннабихромена, каннабихроменовой кислоты, каннабидиварина, каннабидивариновой кислоты, каннабиварина, каннабивариновой кислоты, тетрагидроканнабиварина, тетрагидроканнабивариновой кислоты, каннабинола, каннабиноловой кислоты, каннабинодиола, каннабиэлсоина, каннабициклола, каннабицитрана, их изомеров и их смесей.

3. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 1 или п. 2, где указанный по меньшей мере один каннабиноид выбран из тетрагидроканнабинола (например, дельта-9-тетрагидроканнабинола) и/или каннабидиола.

4. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из предшествующих пунктов, где указанные один или более физиологически приемлемых липидов получены из рапсового масла, подсолнечного масла, кукурузного масла, оливкового масла, кунжутного масла, пальмоядрового масла, кокосового масла, орехового масла или конопляного масла.

5. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из предшествующих пунктов, где указанные один или более физиологически приемлемых липидов представляют собой жирные кислоты или их производные, например, сложные эфиры карбоновых кислот, ангидриды карбоновых кислот, глицериды (такие как моно-, ди- или триглицериды) и фосфолипиды.

6. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 5, где указанные жирные кислоты или их производные имеют насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, содержащую от 4 до 28 атомов углерода, предпочтительно от 6 до 12 атомов углерода.

7. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 6, где указанные жирные кислоты или их производные имеют насыщенную углеводородную цепь.

8. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 7, где указанные жирные кислоты или их производные имеют от 8 до 12, например, 8, 10 или 12 атомов углерода в углеводородной цепи.

9. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 5 или п. 6, где указанный жирные кислоты или их производные имеют ненасыщенную углеводородную цепь.

10. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 9, где указанные жирные кислоты представляют собой ω -3, ω -6 или ω -9 жирные кислоты или их производные.

11. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из п.п. 5 – 10, где указанные производные жирных кислот представляют собой глицериды, предпочтительно, триглицериды.

12. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 11, где указанные производные жирных кислот представляют собой триглицериды со средней длиной цепи, имеющие две или три среднецепочечные жирные кислоты, которые могут быть одинаковыми или разными, предпочтительно жирные кислоты, имеющие от 6 до 12 атомов углерода, например, 8 или 10 атомов углерода.

13. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из предшествующих пунктов, где указанная масляная фаза составляет от 5 до 85 мас.%, предпочтительно, от 20 до 50 мас.% от эмульсии.

14. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из предшествующих пунктов, где масляная фаза диспергирована в гелеобразной водной фазе в форме капель масла, имеющих диаметр в диапазоне от 10 нм до 100 мкм.

15. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 14, где капли масла имеют средний диаметр в диапазоне от 100 нм до 1 мкм.

16. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из предшествующих пунктов, где указанная водная фаза содержит физиологически приемлемый гелеобразующий агент, выбранный из альгинатов, пектинов, каррагинанов, желатина, желлановой камеди и агара.

17. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 16, где гелеобразующий агент представляет собой желатин.

18. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 17, где желатин присутствует в водной фазе в концентрации от 5 до 25 мас.% в расчете на массу водной фазы.

19. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из предшествующих пунктов, где водная фаза составляет от 15 до 95 мас.%, предпочтительно, от 50 до 80 мас.% от эмульсии.

20. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из предшествующих пунктов, где водная фаза дополнительно содержит один или более объемообразующих агентов, например, сахароспирты.

21. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 20, где указанные объемообразующие агенты присутствуют в концентрации от 45 до 70 мас.%, предпочтительно от 50 до 65 мас.%, например, от 55 до 60 мас.% в расчете на водную фазу.

22. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащая усилитель поглощения через слизистую оболочку полости рта.

23. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 22, где указанный усилитель поглощения через слизистую оболочку полости рта представляет собой катионный полимер, предпочтительно хитозан или производное хитозана.

24. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из предшествующих пунктов, предоставленная в виде единичной дозированной формы.

25. Перорально вводимая гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по п. 24, где указанная единичная дозированная форма не имеет покрытия.

26. Упаковка, включающая воздухонепроницаемое и светонепроницаемое отделение, содержащее одну дозированную единицу гелеобразной эмульсии типа “масло в воде” по п. 24 или п. 25.

27. Способ получения перорально вводимой гелеобразной эмульсии типа “масло в воде” по любому из п.п. 1 – 25, при этом указанный способ включает стадии, на которых: формируют масляную фазу, содержащую один или более физиологически приемлемых липидов и по меньшей мере один каннабиноид; формируют водную фазу, содержащую физиологически приемлемый гелеобразующий агент; объединяют указанные масляную и водную фазы с образованием эмульсии типа “масло в воде”; и обеспечивают возможность гелеобразования указанной эмульсии.

28. Способ получения перорально вводимой гелеобразной эмульсии типа “масло в воде” по любому из п.п. 1 – 25, при этом указанный способ включает стадии, на которых: формируют масляную фазу, содержащую один или более физиологически

приемлемых липидов; формируют водную фазу, содержащую физиологически приемлемый гелеобразующий агент; объединяют указанные масляную фазу, водную фазу и по меньшей мере один каннабиноид с образованием эмульсии типа “масло в воде”; и обеспечивают возможность гелеобразования указанной эмульсии.

29. Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из п.п. 1 – 25 для перорального применения в качестве лекарственного средства или для перорального применения в терапии.

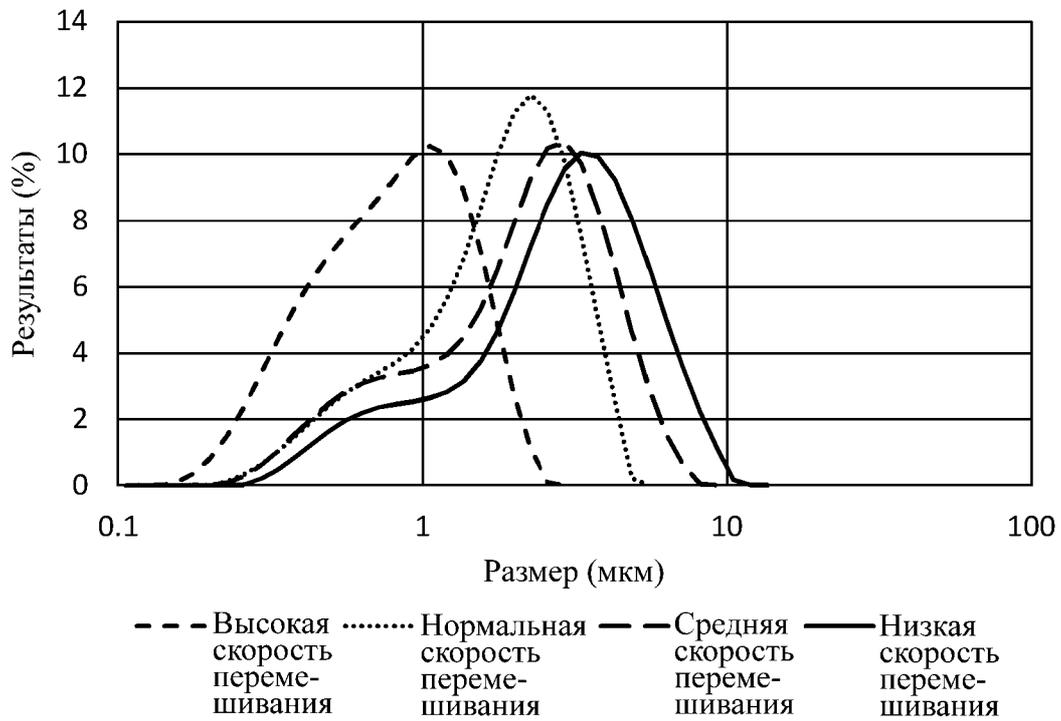
30. Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” по любому из п.п. 1 – 25 для перорального применения при лечении состояния, реагирующего на каннабиноид.

31. Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” для применения по п. 30, где указанное состояние выбрано из боли (например, боли при раке, боли при артрите), воспаления, неврологических расстройств, расстройств настроения (например, тревожности), эпилепсии, нарушений сна, симптомов рассеянного склероза, анорексии, шизофрении, воспалительного заболевания кишечника (например, болезни Крона и язвенного колита) и тошноты, вызванной химиотерапией.

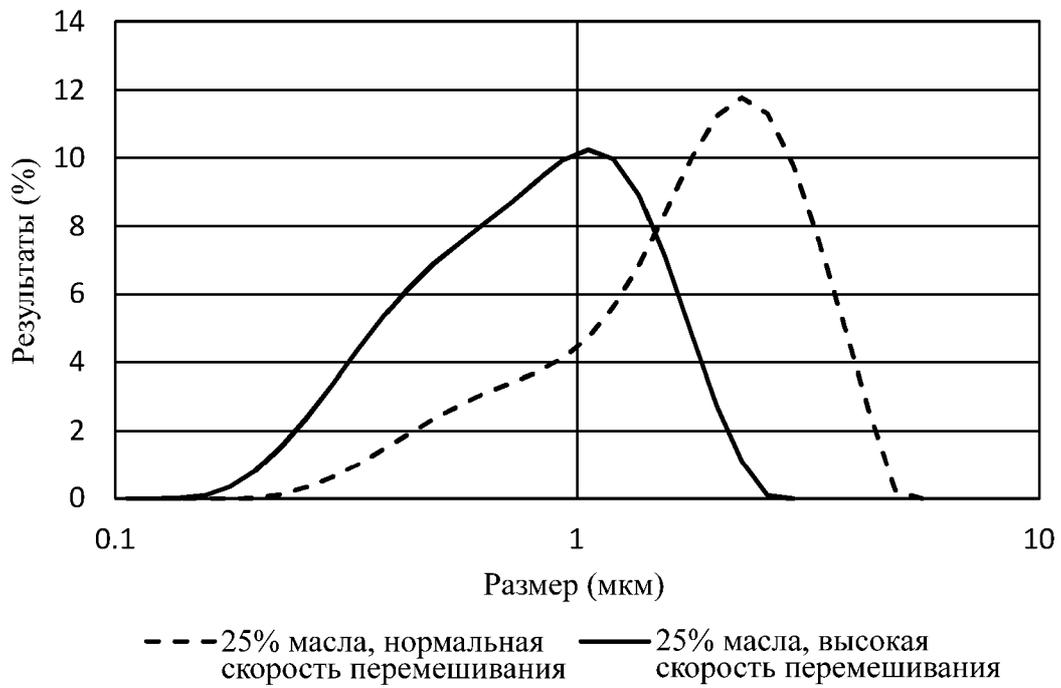
32. Гелеобразная эмульсия типа “масло в воде” для применения по п. 30, где указанное состояние выбрано из хронической боли (например, скелетно-мышечной боли) и хронических воспалительных заболеваний (например, ревматоидного артрита и остеоартрита).

33. Применение гелеобразной эмульсии типа “масло в воде” по любому из п.п. 1 – 25 в качестве нутрицевтического средства.

34. Применение гелеобразной эмульсии типа “масло в воде” по п. 33 для уменьшения симптомов тревожности, для уменьшения симптомов менопаузы, для лечения бессонницы, для уменьшения менструальных симптомов (например, менструальных спазмов), для предупреждения или лечения тошноты, для стимулирования аппетита или в качестве миорелаксанта.



ФИГ. 1



ФИГ. 2

**ФИГ. 3**