

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044243**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.03

(21) Номер заявки
202092582

(22) Дата подачи заявки
2019.04.26

(51) Int. Cl. **A61K 45/06** (2006.01)
A61K 36/185 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(54) ПРЕПАРАТЫ КАННАБИДИОЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **1806953.4**

(32) **2018.04.27**

(33) **GB**

(43) **2021.02.17**

(86) **PCT/GB2019/051173**

(87) **WO 2019/207319 2019.10.31**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДжиДаблЮ РИСЕРЧ ЛИМИТЕД
(GB)

(72) Изобретатель:
Гай Джеффри, Кнапперц Фолкер,
Уэлли Бенджамин, Вулли-Робертс
Мари, Броди Джеймс, Лях-Фальцоне
Катажина, Саттон Алан, Грей
Ройстон, Рана Рохини Раджалакшми
(GB)

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

(56) **GB-A-2531282**
GB-A-2542155

RUTH GALLILY ET AL.: "Overcoming the
Bell-Shaped Dose-Response of Cannabidiol by Using
<i>Cannabis</i> Extract Enriched in Cannabidiol",
PHARMACOLOGY & PHARMACY, vol. 06, no.
02, 1 January 2015 (2015-01-01), pages 75-85,
XP055606394, United States, ISSN: 2157-9423, DOI:
10.4236/pp.2015.62010, abstract

(57) Каннабидиол (CBD) представляет собой каннабиноид, химически обозначаемый как 2-[(1R,6R)-3-метил-6-(1-метилэтенил)-2-циклогексен-1-ил]-5-пентил-1,3-бензолдиол. Его эмпирическая формула представляет собой C₂₁H₃₀O₂ и его молекулярная масса составляет 314,46. CBD представляет собой каннабиноид, который в природе встречается в растении Cannabis sativa L. CBD представляет собой кристаллическое твердое вещество от белого до бледно-желтого цвета, нерастворимое в воде и растворимое в органических растворителях. Настоящее изобретение включает неожиданное признание того факта, что определенные препараты CBD, полученные из источника растительного происхождения, более эффективны при лечении заболеваний или расстройств, чем препараты CBD, которые являются синтетическими или очищенными до такой степени, что отсутствуют другие примеси в форме других каннабиноидов. Предшествующие композиции CBD были получены таким образом, что никакие психоактивные компоненты, например тетрагидроканнабинол (THC), не оставались в конечном препарате CBD. Удивительно, но отсутствие таких незначительных примесей снижает эффективность лечения CBD. Такие препараты CBD характеризуются химическими компонентами и/или функциональными свойствами, которые отличают их от предшествующих композиций CBD. Один или несколько компонентов препаратов, описанных в настоящем изобретении, обеспечивают неожиданно синергетический эффект при использовании в комбинации.

B1**044243****044243****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Каннабидиол (CBD) представляет собой каннабиноид, химически обозначаемый как 2-[(1R,6R)-3-метил-6-(1-метилэтил)-2-циклогексен-1-ил]-5-пентил-1,3-бензолдиол. Его эмпирическая формула представляет собой $C_{21}H_{30}O_2$ и его молекулярная масса составляет 314,46. CBD представляет собой каннабиноид, который в природе встречается в растении *Cannabis sativa* L. CBD представляет собой кристаллическое твердое вещество от белого до бледно-желтого цвета, нерастворимое в воде и растворимое в органических растворителях.

Настоящее изобретение включает неожиданное признание того факта, что определенные препараты CBD, полученные из источника растительного происхождения, более эффективны при лечении заболеваний или расстройств, чем препараты CBD, которые являются синтетическими или очищенными до такой степени, что отсутствуют другие примеси в форме других каннабиноидов.

Предшествующие композиции CBD были получены таким образом, что никакие психоактивные компоненты, например, тетрагидроканнабинол (THC), не оставались в конечном препарате CBD. Удивительно, но отсутствие таких незначительных примесей снижает эффективность лечения CBD.

Такие препараты CBD характеризуются химическими компонентами и/или функциональными свойствами, которые отличают их от предшествующих композиций CBD. Один или несколько компонентов препаратов, описанных в настоящем изобретении, обеспечивают неожиданно синергетический эффект при использовании в комбинации.

Уровень техники изобретения

Каннабиноиды представляют собой природные и синтетические соединения, структурно или фармакологически связанные с компонентами растения каннабис или с эндогенными агонистами (эндоканнабиноидами) каннабиноидных рецепторов CB1 или CB2. Единственным способом продуцирования этих соединений в природе является растение каннабис. Каннабис представляет собой род цветковых растений семейства Cannabaceae, включающий виды *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, и *Cannabis ruderalis* (иногда рассматриваемые как часть *Cannabis sativa*).

Растения каннабиса содержат очень сложную смесь соединений. Идентифицировано по меньшей мере 568 уникальных молекул. В числе этих соединений представлены каннабиноиды, терпеноиды, сахара, жирные кислоты, флавоноиды, другие углеводороды, азотистые соединения и аминокислоты.

Каннабиноиды проявляют свои физиологические эффекты через множество рецепторов, включая, помимо прочего, адренергические рецепторы, каннабиноидные рецепторы (CB1 и CB2), GPR55, GPR3, или GPR5. Основными каннабиноидами, присутствующими в растениях каннабиса, являются каннабиноидные кислоты тетрагидроканнабиноловая кислота (THCA) и каннабидиоловая кислота (CBDA) с небольшими количествами их соответствующих нейтральных (декарбоксилированных) каннабиноидов. Кроме того, каннабис может содержать более низкие уровни других минорных каннабиноидов.

Неочищенные экстракты растений каннабиса, содержащие CBD, использовались пациентами, страдающими заболеваниями и расстройствами. Однако такие неочищенные продукты непригодны для использования в фармацевтических препаратах. Те, кто стремится получить более подходящие препараты CBD для использования при лечении заболеваний или расстройств, предприняли согласованные усилия, чтобы или получить CBD синтетическим путем, или попытаться удалить все соединения, кроме CBD, особенно психоактивные соединения, такие как THC, из каннабиноидов растительного происхождения.

Настоящее изобретение включает неожиданное открытие того, что определенные препараты, содержащие CBD, обладают улучшенной терапевтической эффективностью по сравнению с синтетическими препаратами CBD, которые не содержат минорных примесей каннабиноидов, и сырыми экстрактами, которые имеют более высокие уровни минорных примесей каннабиноидов.

Как говорилось, каннабиноиды представляют собой класс соединений, которые могут быть получены естественным путем из растения каннабис или получены синтетическим путем с помощью химического синтеза.

Было идентифицировано более 100 различных каннабиноидов, производимых каннабисом, как описано в Handbook of Cannabis, Roger Pertwee, Chapter 1, pages 3 to 15. Эти каннабиноиды можно разделить на различные группы следующим образом: фитоканнабиноиды; эндоканнабиноиды и синтетические каннабиноиды (которые могут быть новыми каннабиноидами или синтетически полученными версиями фитоканнабиноидов или эндоканнабиноидов).

Фитоканнабиноиды представляют собой каннабиноиды, которые происходят из природы и содержатся в растении каннабис. Фитоканнабиноиды могут быть выделены из растений для получения высокоочищенного экстракта. Фитоканнабиноиды могут быть получены либо в нейтральной (декарбоксилированной форме), либо в форме карбоновой кислоты, в зависимости от метода, используемого для экстракции каннабиноидов из растительного материала. Например, известно, что нагревание формы карбоновой кислоты вызывает декарбоксилирование большей части формы карбоновой кислоты в нейтральную форму. Фитоканнабиноиды могут быть получены только из растений, однако варианты фитоканнабиноидов могут быть получены синтетически с помощью химического синтеза.

Эндоканнабиноиды представляют собой эндогенные ретроградные нейромедиаторы на основе липидов, которые связываются с каннабиноидными рецепторами и белками каннабиноидных рецепторов,

которые экспрессируются во всей центральной нервной системе млекопитающих (включая мозг) и периферической нервной системе. Эндоканнабиноидная система участвует в регулировании различных физиологических и когнитивных процессов, включая фертильность, беременность, во время пре- и постнатального развития, аппетит, болевые ощущения, настроение и память, а также в опосредовании фармакологических эффектов каннабиса.

Синтетические каннабиноиды представляют собой соединения, которые имеют каннабиноидоподобную структуру, и производятся с использованием химических средств, а не растением.

Некоторые каннабиноиды более подробно описаны ниже.

Каннабидиол (CBD) является основным каннабиноидным компонентом видов *Cannabis*, таких как конопля посевная (*Cannabis sativa*). В отличие от других каннабиноидов, таких как ТНС, каннабидиол не связывается с CB1 или CB2, или его связывание с рецепторами незначительно с точки зрения индукции фармакологического эффекта. Таким образом, каннабидиол не вызывает эффектов центральной или периферической нервной системы, опосредованных рецепторами CB1 или CB2. CBD имеет небольшую психотропную (каннабимиметическую) активность или не имеет ее, и его молекулярная структура и свойства существенно отличаются от структур и свойств каннабиноидов.

Введение каннабидиола было предметом исследования в попытке обеспечить альтернативное лечение различных заболеваний и расстройств, которые могут отвечать на такое лечение.

Тетрагидроканнабинол (ТНС) является основным психоактивным компонентом каннабиса. ТНС является частичным агонистом рецепторов CB1 и CB2. Синтетический ТНС или дронабинол одобрен для лечения потери аппетита у больных СПИДом, а также тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией рака. Побочные эффекты каннабимиметиков, вызванные ТНС, включают чувство опьянения, тошноту, рвоту, тревогу, депрессию и слабость.

Из более 100 природных каннабиноидов, идентифицированных в *Cannabis sativa*, семь были классифицированы как соединения CBD-типа, эти каннабиноиды имеют ту же абсолютную конфигурацию, что и CBD. К ним относятся: CBD, каннабидиоловая кислота (CBDA), каннабидиварин (CBDV), каннабидивариновая кислота (CBDVA), каннабидиол-C1 (CBD-C1), каннабидиол-C4 (CBD-C4) и монометильный эфир каннабидиола (CBDM).

Каннабидиоловая кислота (CBDA) представляет собой основную форму, в которой CBD присутствует в растении каннабис. Она превращается в CBD после декарбоксилирования.

Каннабидиол-C1 (CBD-C1) также известный как каннабидиоркол, является гомологом CBD, боковая цепь которого укорочена на четыре метиленовых мостика. CBD-C1 встречается в природе в растениях, производящих CBD в незначительных количествах.

Каннабидиварин (CBDV) является гомологом CBD, боковая цепь которого укорочена двумя метиленовыми мостиками. CBDV является непсихоактивным каннабиноидом, и было показано, что обладает противосудорожной активностью на мышинной модели эпилепсии.

Каннабидиол-C4 (CBD-C4) также известный как нор-каннабидиол, является гомологом CBD, боковая цепь которого укорочена на один метиленовый мостик. CBD-C4 встречается в природе в растениях, производящих CBD в незначительных количествах.

Настоящее изобретение демонстрирует повышенную эффективность очищенного препарата CBD, полученного из растений, который содержит минорные количества каннабиноидов CBD-C1, CBDV, CBD-C4 и ТНС, по сравнению с синтетическим CBD, который не содержит минорные количества каннабиноидов. Эти данные особенно удивительны, особенно с учетом того факта, что концентрация CBD в очищенном препарате CBD, полученном из растений, и синтетическом препарате была одинаковой. В изобретении также раскрывается различие физико-химических свойств очищенного CBD растительного происхождения и синтетического CBD.

Краткое изложение изобретения

В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения предоставляется препарат каннабидиола (CBD), характеризующийся тем, что он содержит CBD в количестве, более или равном 98% мас./мас., и другие каннабиноиды в количестве, менее или равном 2% мас./мас., где другие каннабиноиды в количестве, менее или равном 2% мас./мас., включают каннабиноиды тетрагидроканнабинол (ТНС); каннабидиол-C1 (CBD-C1); каннабидиварин (CBDV); и каннабидиол-C4 (CBD-C4), и где ТНС присутствует в виде смеси транс-ТНС и цис-ТНС.

В соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения предоставляется препарат каннабидиола (CBD), характеризующийся тем, что он содержит CBD в количестве, более или равном 98% мас./мас., и другие каннабиноиды в количестве, менее или равном 2% мас./мас., где другие каннабиноиды в количестве, менее или равном 2% мас./мас., включают каннабиноиды тетрагидроканнабинол (ТНС); каннабидиол-C1 (CBD-C1); каннабидиварин (CBDV); и каннабидиол-C4 (CBD-C4), и где ТНС присутствует в виде смеси транс-ТНС и цис-ТНС для использования в качестве лекарственного средства.

В соответствии с третьим аспектом настоящего изобретения предоставляется препарат каннабидиола (CBD), характеризующийся тем, что он содержит CBD в количестве, более или равном 98% мас./мас., и другие каннабиноиды в количестве, менее или равном 2% мас./мас., где другие каннабиноиды в количестве, менее или равном 2% мас./мас., включают каннабиноиды тетрагидроканнабинол (ТНС); каннаби-

диол-С1 (CBD-С1); каннабидиварин (CBDV); и каннабидиол-С4 (CBD-С4), и где ТНС присутствует в виде смеси транс-ТНС и цис-ТНС для использования в лечении заболеваний и состояний нервно-психического развития.

В соответствии с четвертым аспектом настоящего изобретения предоставляется препарат каннабидиола (CBD), характеризующийся тем, что он содержит CBD в количестве более или равном 98% мас./мас. и другие каннабиноиды в количестве, менее или равном 2% мас./мас., где другие каннабиноиды в количестве, менее или равном 2% мас./мас., включают каннабиноиды тетрагидроканнабинол (ТНС); каннабидиол-С1 (CBD-С1); каннабидиварин (CBDV); и каннабидиол-С4 (CBD-С4), и где ТНС присутствует в виде смеси транс-ТНС и цис-ТНС для использования в лечении эпилепсии.

В соответствии с пятым аспектом настоящего изобретения предоставляется препарат каннабидиола (CBD), характеризующийся тем, что он содержит CBD в количестве, более или равном 98% мас./мас., и другие каннабиноиды в количестве, менее или равном 2% мас./мас., где другие каннабиноиды в количестве, менее или равном 2% мас./мас., включают каннабиноиды тетрагидроканнабинол (ТНС); каннабидиол-С1 (CBD-С1); каннабидиварин (CBDV); и каннабидиол-С4 (CBD-С4), и где ТНС присутствует в виде смеси транс-ТНС и цис-ТНС для использования в лечении шизофрении.

Предпочтительно препарат содержит не более 1,5% мас./мас. ТНС в расчете на общее количество каннабиноида в препарате. Более предпочтительно, препарат содержит от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1% мас./мас. ТНС в расчете на общее количество каннабиноида в препарате. Еще более предпочтительно препарат содержит от приблизительно 0,02% до приблизительно 0,05% мас./мас. ТНС в расчете на общее количество каннабиноида в препарате.

В одном варианте осуществления изобретения смесь транс-ТНС и цис-ТНС присутствует в соотношении примерно 3,6:1 транс-ТНС:цис-ТНС. В дополнительном варианте осуществления изобретения смесь транс-ТНС и цис-ТНС присутствует в соотношении примерно 0,8:1 транс-ТНС:цис-ТНС.

Предпочтительно препарат содержит от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,15% мас./мас. CBD-С1 в расчете на общее количество каннабиноида в препарате.

Предпочтительно препарат содержит от приблизительно 0,2% до приблизительно 0,8% мас./мас. CBDV в расчете на общее количество каннабиноида в препарате.

Предпочтительно препарат содержит от приблизительно 0,3% до приблизительно 0,4% мас./мас. CBD-С4 в расчете на общее количество каннабиноида в препарате.

В одном варианте осуществления по меньшей мере часть по меньшей мере одного из каннабиноидов, присутствующих в препарате CBD, выделена из растительного материала каннабиса.

Предпочтительно по меньшей мере часть CBD, присутствующего в препарате CBD, выделена из растительного материала каннабиса.

Предпочтительно по меньшей мере часть ТНС, присутствующего в препарате CBD, выделена из растительного материала каннабиса.

Предпочтительно по меньшей мере часть CBD-С1, присутствующего в препарате CBD, выделена из растительного материала каннабиса.

Предпочтительно по меньшей мере часть CBDV, присутствующего в препарате CBD, выделена из растительного материала каннабиса.

Предпочтительно по меньшей мере часть CBD-С4, присутствующего в препарате CBD, выделена из растительного материала каннабиса.

В дополнительном варианте осуществления изобретения практически весь по меньшей мере один из каннабиноидов, присутствующих в препарате CBD, выделен из растительного материала каннабиса.

Предпочтительно практически весь CBD, присутствующий в препарате CBD, выделен из растительного материала каннабиса.

Предпочтительно практически весь ТНС, присутствующий в препарате CBD, выделен из растительного материала каннабиса.

Предпочтительно практически весь CBD-С1, присутствующий в препарате CBD, выделен из растительного материала каннабиса.

Предпочтительно весь CBDV, присутствующий в препарате CBD, выделен из растительного материала каннабиса.

Предпочтительно весь CBD-С4, присутствующий в препарате CBD, выделен из растительного материала каннабиса.

В дополнительном варианте осуществления изобретения практически все каннабиноиды, присутствующие в препарате CBD, выделены из растительного материала каннабиса.

Предпочтительно материал растения каннабис получают из растения *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* или *Cannabis ruderalis*.

Предпочтительно растение каннабис представляет собой хемотип каннабиса с высоким содержанием CBD.

В дополнительном варианте осуществления изобретения по меньшей мере часть по меньшей мере одного из каннабиноидов, присутствующих в препарате CBD, получают синтетическим путем.

Предпочтительно, по меньшей мере часть CBD, присутствующего в препарате CBD, получают син-

тетическим путем.

Предпочтительно, по меньшей мере часть THC, присутствующего в препарате CBD, получают синтетическим путем.

Предпочтительно, по меньшей мере часть CBD-C1, присутствующего в препарате CBD, получают синтетическим путем.

Предпочтительно, по меньшей мере часть CBDV, присутствующего в препарате CBD, получают синтетическим путем.

Предпочтительно, по меньшей мере часть CBD-C4, присутствующего в препарате CBD, получают синтетическим путем.

В дополнительном варианте осуществления изобретения практически весь по меньшей мере один из каннабиноидов, присутствующих в препарате CBD, получают синтетическим путем.

Предпочтительно, практически весь CBD, присутствующий в препарате CBD, получают синтетическим путем.

Предпочтительно, практически весь THC, присутствующий в препарате CBD, получают синтетическим путем.

Предпочтительно, практически весь CBD-C1, присутствующий в препарате CBD, получают синтетическим путем.

Предпочтительно, практически весь CBDV, присутствующий в препарате CBD, получают синтетическим путем.

Предпочтительно, практически весь CBD-C4, присутствующий в препарате CBD, получают синтетическим путем.

Предпочтительно, практически все каннабиноиды, присутствующие в препарате CBD, получают синтетическим путем.

В дополнительном варианте осуществления изобретения нейродегенеративное заболевание или расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; эссенциальный тремор; боковой амиотрофический склероз (ALS); болезнь Хантингтона; атаксия Фридрейха; рассеянный склероз; лобно-височную деменцию; прионную болезнь; деменцию с тельцами Леви; прогрессирующий надъядерный паралич; сосудистую деменцию; гидроцефалию нормального давления; травматическое повреждение спинного мозга; ВИЧ-деменцию; нейротоксичность, вызванную алкоголем; синдром Дауна; двигательные нарушения центральной и/или периферической нервной системы; заболевание двигательных нейронов (MND); спинальную мышечную атрофию; или любое другое связанное неврологическое или психиатрическое нейродегенеративное заболевание; повреждение головного мозга; повреждение головного мозга; дисфункцию мозга; дисграфию; дизартрию; апраксию; агнозию; амнезию; головокружение; вертиго; коматозное состояние; инсульт; повреждение спинного мозга; травму спинного мозга; заболевания спинного мозга; центральную невропатию; периферическую невропатию; расстройство черепно-мозговых нервов; невралгию тройничного нерва; опухоли нервной системы; инфекции головного или спинного мозга; энцефалит; менингит; прионную болезнь; комплексный регионарный болевой синдром; расстройство вегетативной нервной системы; автономную невропатию; вегетативную дистонию; синдром постуральной ортостатической тахикардии (POTS); нейрокардиогенные обмороки (NCS); множественную системную атрофию (MSA); врожденную сенсорную автономную невропатию (HSAN); Синдром Холмса-Эйди (HAS); расстройство сна; нарколепсию; боль; мигрень; кластерную головную боль; тензионную головную боль; боль в спине; боль в пояснице; боль в шее; невропатическую боль; онкологическую боль; аллодинию; боль при артрите; воспалительную боль; нервно-психическое расстройство; синдром нарушения внимания с гиперактивностью; аутизм; синдром Туретта; обсессивно-компульсивное расстройство; расстройства аутистического спектра; синдром Ретта; синдром хрупкой хромосомы X; синдром Ангельмана; гиперкинетическое расстройство; митохондриальное заболевание; дистонию; рак; рак головного мозга; глиому; рак молочной железы; рак печени; рак легких; рак поджелудочной железы; меланому; рак яичников; рак желудочно-кишечного тракта; рак почки; рак мочевого пузыря; зависимость; никотиновую зависимость; курение; алкогольную зависимость; лекарственную зависимость; расстройство, связанное с употреблением каннабиса; умственное расстройство; посттравматическое стрессовое расстройство; тревогу; ранний психоз; шизофрению; когнитивное расстройство; инсульт; сердечную ишемию; ишемическую болезнь сердца; тромбоз эмболию; инфаркт миокарда; ишемическое заболевание; нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта; воспалительное заболевание кишечника; болезнь Крона; язвенный колит; тошноту; рвоту; рвотные позывы; болезнь движения; тошноту, вызванную химиотерапией; тошноту, рвоту, вызванную химиотерапией; воспаление; артрит; ревматоидный артрит; остеоартрит; диабет; высокое кровяное давление; плохой контроль инсулина; подавление аппетита; анорексию; неонатальную гипоксически-ишемическую энцефалопатию (NHIE); дегенеративное заболевание скелетных мышц; или мышечную дистрофию Дюшенна (DMD).

В дополнительном варианте осуществления изобретения эпилепсия представляет собой синдром Драве, синдром Леннокса-Гастро, синдром эпилепсии, связанный с фебрильной инфекцией (FIRES), синдром Дузе, синдром Стерджа-Вебера, мутацию CDKL5; синдром Айкарди; билатеральную полимикрию; Dup15q; SNAP25; доброкачественную роландическую эпилепсию; ювенильную миоклоническую

эпилепсию; инфантильные спазмы (синдром Веста); и синдром Ландау-Клеффнера, рефрактерную эпилепсию, ювенильные судороги, синдром Веста, инфантильные спазмы, рефрактерные инфантильные спазмы, комплекс туберозного склероза (TSC); нейрогенетическую болезнь накопления, нейрональный цероидный липофусциноз (NCL), болезнь Баттена, нарушения головного мозга, атонический, идиопатический, малый эпилептический припадок, парциальный припадок, простой парциальный припадок или сложный парциальный припадок.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 изображен биосинтетический путь производства каннабиноидов.

На фиг. 2 изображены различные хиральные формы тетрагидроканнабинола (THC).

На фиг. 3 изображена UPLC-хроматограмма, детализирующая следовые количества каннабиноида в очищенном препарате CBD растительного происхождения.

На фиг. 4 представлен масс-спектр цис-THC, выделенного из растения с высоким содержанием CBD.

На фиг. 5 представлены кривые ВЭЖХ/ДМД, показывающие время удерживания транс-THC (вверху) и цис-THC (внизу).

На фиг. 6 показаны ранговые диаграммы Спирмена от транс-THC до цис-THC в материале CBD на стадиях получения.

На фиг. 7 показано определение стереоизомерной формы цис-THC, присутствующей в очищенном препарате CBD растительного происхождения.

На фиг. 8 показано сравнение очищенного CBD растительного происхождения и синтетического CBD с помощью ВЭЖХ.

На фиг. 9 показаны спектры аутофлуоресценции очищенного CBD растительного происхождения и синтетического CBD при 100 мМ, представляющие сканирование возбуждения от 230 нм до длин волн излучения ниже фиксированных при 400 или 440 нм.

На фиг. 10 показаны спектры аутофлуоресценции очищенного CBD растительного происхождения и синтетического CBD при 100 мМ, представляющие сканирование излучения до 800 нм выше длин волн возбуждения, зафиксированных на 326/370 нм для очищенного CBD растительного происхождения и 328/334/344 нм для синтетического CBD.

На фиг. 11 показаны спектры аутофлуоресценции очищенного CBD растительного происхождения и синтетического CBD при 100 мМ, представляющие сканирование возбуждения от 230 нм до длин волн излучения ниже фиксированных при 400 или 440 нм.

На фиг. 12 показаны спектры аутофлуоресценции очищенного CBD растительного происхождения и синтетического CBD при 100 мМ, представляющие сканирование излучения до 800 нм выше длин волн возбуждения, зафиксированных на 326/370 нм для очищенного CBD растительного происхождения и 326/340 нм для синтетического CBD.

На фиг. 13 показан эксперимент 1 - сигмоидальная кривая, показывающая log дозу CBD в сравнении с противосудорожной активностью при тесте MES.

На фиг. 14 показан эксперимент 2 - сигмоидальная кривая, показывающая log дозу CBD в сравнении с противосудорожной активностью при тесте MES.

На фиг. 15 показано время исследования нового в сравнении со знакомым у крыс, получавших лечение очищенным CBD растительного происхождения.

На фиг. 16 показано время исследования нового в сравнении со знакомым у крыс, получавших синтетический CBD.

На фиг. 17 показано время исследования нового в сравнении со знакомым у крыс, получавших лечение очищенным CBD растительного происхождения с добавлением THC при 10 и 20% мас./мас.

На фиг. 18 показан индекс различения у крыс, получавших лечение очищенным CBD растительного происхождения с добавлением THC при 10 и 20% мас./мас.

На фиг. 19 показано количество пересечений линий у крыс, получавших очищенный CBD растительного происхождения с добавлением THC при 10 и 20% мас./мас.

Определения

В настоящем изобретении, если иное не ясно из контекста, (i) термин "один" может пониматься как означающий "по меньшей мере один"; (ii) термин "или" можно понимать как означающий "и/или"; (iii) термины "содержащий" и "включающий" могут пониматься как охватывающие перечисленные компоненты или стадии, представленные сами по себе или вместе с одним или несколькими дополнительными компонентами или стадиями; и (iv) термины "примерно" и "приблизительно" можно понимать как допускающие стандартные вариации, как будет понятно специалистам в данной области техники; и (v) где указаны диапазоны, включены конечные точки.

"Примерно" и "приблизительно".

Термины "примерно" или "приблизительно" применительно к одному или нескольким значениям, представляющим интерес, относятся к значению, аналогичному установленному эталонному значению. В некоторых вариантах осуществления термин "примерно" или "приблизительно" относится к диапазону значений, которые находятся в пределах 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%,

9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше в любом направлении (больше или меньше) от указанного эталонного значения, если не указано иное или иное не очевидно из контекста.

Введение.

Используемый в настоящем описании термин "введение" обычно относится к введению композиции субъекту или системе. Специалистам в данной области известны различные пути, которые могут при соответствующих обстоятельствах использоваться для введения субъекту, например человеку. Например, в некоторых вариантах осуществления введение может быть внутриглазным, пероральным, парентеральным, местным и т.п. В некоторых конкретных вариантах осуществления введение может быть бронхиальным (например, путем инстилляций в бронхи), буккальным, дермальным (которое может быть или включает, например, одно или несколько связанных с кожей, интрадермальное, интердермальное, трансдермальное и т.п.), энтеральным, внутриартериальным, интрадермальным, внутривенным, интрамедуллярным, внутримышечным, интраназальным, внутрибрюшинным, интратекальным, внутри-венным, интравентрикулярным, внутрь конкретного органа (например, внутрипеченочное), мукозальным, назальным, пероральным, ректальным, подкожным, сублингвальным, местным, в трахею (например, путем интратрахеального вливания), вагинальным, витреальным и т.п. В некоторых вариантах осуществления введение может включать интермиттирующее (например, множество доз, разделенных во времени) и/или периодическое (например, отдельные дозы, разделенные общим периодом времени) дозирование. В некоторых вариантах осуществления введение может включать непрерывное дозирование (например, перфузию) в течение по меньшей мере выбранного периода времени.

Агент.

В общем, термин "агент", используемый в настоящем документе, может быть использован для обозначения соединения или объекта любого химического класса, включая, например, полипептид, нуклеиновую кислоту, сахарид, липид, малую молекулу, металл или комбинацию или их комплекс. В соответствующих обстоятельствах, как будет ясно из контекста специалистам в данной области, термин может использоваться для обозначения объекта, который является или включает клетку или организм, или их фракцию, экстракт или компонент. В качестве альтернативы или дополнения, как станет ясно из контекста, термин может использоваться для обозначения продукта природного происхождения в том смысле, что он обнаружен в природе и/или получен из природы. В некоторых случаях, опять же, как будет ясно из контекста, термин может использоваться для обозначения одного или нескольких объектов, созданных человеком в том смысле, что он разработан, спроектирован и/или получен посредством действия руки человека и/или не встречается в природе. В некоторых вариантах осуществления агент можно использовать в выделенном или чистом виде; В некоторых вариантах осуществления агент можно использовать в неочищенной форме. В некоторых вариантах осуществления потенциальные агенты могут быть представлены в виде коллекций или библиотек, например, которые могут быть проверены для идентификации или характеристики активных агентов в них. В некоторых случаях термин "агент" может относиться к соединению или объекту, который представляет собой или включает полимер; в некоторых случаях термин может относиться к соединению или объекту, который включает один или несколько полимерных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления термин "агент" может относиться к соединению или объекту, который не является полимером и/или практически не содержит какой-либо полимер и/или один или несколько конкретных полимерных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления термин может относиться к соединению или объекту, в котором отсутствует или практически отсутствует какой-либо полимерный фрагмент.

Улучшение.

Как используется в настоящем документе, относится к предотвращению, уменьшению или облегчению состояния или улучшению состояния субъекта. Улучшение включает, но не требует полного выздоровления или полной профилактики заболевания, расстройства или состояния (например, радиационного поражения).

Биологически активный.

Как используется в настоящем документе, относится к наблюдаемому биологическому эффекту или результату, достигнутому агентом или субъектом, представляющим интерес. Например, В некоторых вариантах осуществления специфическое связывающее взаимодействие представляет собой биологическую активность. В некоторых вариантах осуществления модуляция (например, индукция, усиление или ингибирование) биологического пути или события является биологической активностью. В некоторых вариантах осуществления наличие или степень биологической активности оценивается путем обнаружения прямого или косвенного продукта, продуцируемого биологическим путем или представляющим интерес событием.

Рак.

Термины "рак", "злокачественное новообразование", "новообразование", "опухоль" и "карцинома" используются в настоящем документе для обозначения клеток, которые демонстрируют относительно ненормальный, неконтролируемый и/или автономный рост, так что они демонстрируют фенотип аберрантного роста, характеризующийся значительной потерей контроля над пролиферацией клеток. В некоторых вариантах осуществления опухоль может представлять собой или содержать клетки, которые яв-

ляются предраковыми (например, доброкачественными), злокачественными, предметастатическими, метастатическими и/или неметастатическими. Настоящее изобретение конкретно определяет определенные виды рака, для которых его идеи могут быть особенно актуальными. В некоторых вариантах осуществления соответствующий рак может характеризоваться солидной опухолью. В некоторых вариантах осуществления соответствующий рак может характеризоваться гематологической опухолью. В общем, примеры различных типов рака, известных в данной области, включают, например, гематопозитический рак, включая лейкоз, лимфомы (Ходжкина и неходжкинские), миеломы и миелопролиферативные заболевания; саркомы, меланомы, аденомы, карциномы твердых тканей, плоскоклеточные карциномы полости рта, горла, гортани и легкого, рак печени, раковые заболевания органов мочеполовой системы, такие как рак простаты, шейки матки, мочевого пузыря, матки и эндометрия, и почечно-клеточные карциномы, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, меланому кожи или интраокулярную меланому, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак головы и шеи, рак молочной железы, рак желудочно-кишечного тракта и рак нервной системы, доброкачественные поражения, такие как папилломы, и тому подобное.

Носитель.

Как используется в настоящем документе, относится к разбавителю, адъюванту, эксципиенту или наполнителю, с которым вводится композиция. В некоторых примерных вариантах осуществления носители могут включать стерильные жидкости, такие как, например, вода и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как, например, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления носители представляют собой или включают один или несколько твердых компонентов.

Сопоставимый.

Как используется в настоящем документе, термин "сопоставимый" относится к двум или более агентам, объектам, ситуациям, наборам условий и т.п., которые могут быть не идентичны друг другу, но которые достаточно схожи, чтобы позволить сравнение между ними, так что специалист в данной области поймет, что выводы могут быть обоснованно сделаны на основе наблюдаемых различий или сходств. В некоторых вариантах осуществления сопоставимые совокупности условий, состояний, индивидов или популяций характеризуются множеством практически идентичных признаков и одним или небольшим количеством различных признаков. Специалистам в данной области техники будет понятно, в контексте, какая степень идентичности требуется в любом данном случае для двух или более таких агентов, объектов, ситуаций, совокупности условий и т.п., которые должны считаться сопоставимыми. Например, специалистам в данной области техники будет понятно, что совокупности состояний, индивиды или популяции сопоставимы друг с другом, когда характеризуются достаточным количеством и типом по существу идентичных признаков, чтобы оправдать разумный вывод о том, что различия в полученных результатах или явлениях, наблюдаемых при различных совокупностях обстоятельств, индивидов или популяций, вызваны или указывают на вариацию тех признаков, которые варьируются.

Композиция.

Специалистам в данной области будет понятно, что термин "композиция" может быть использован для обозначения дискретного физического объекта, который содержит один или несколько определенных компонентов. В общем, если не указано иное, композиция может иметь любую форму - например, газ, гель, жидкость, твердое вещество и т.п.

Включающий.

Композиция или способ, описанные в настоящем документе как "включающие" один или несколько названных элементов или стадий, являются неограничивающими, что означает, что названные элементы или стадии являются существенными, но другие элементы или стадии могут быть добавлены в пределах объема композиции или способа. Во избежание многословия также следует понимать, что любая композиция или способ, описанные как "включающие" (или которые "включают") один или несколько названных элементов или стадий, также описывают соответствующую, более ограниченную композицию или способ, "состоящие по существу из" (или которые "состоят по существу из") тех же названных элементов или стадий, что означает, что композиция или способ включает названные существенные элементы или стадии, а также могут включать дополнительные элементы или стадии, которые существенно не влияют на основную и новую характеристику(и) композиции или способа. Также понятно, что любая композиция или способ, описанные в настоящем документе, как "включающие" или "состоящие по существу из" одного или нескольких названных элементов или стадий, также описывают соответствующую, более ограниченную и закрытую композицию или способ, "состоящий из" (или "состоит из") названных элементов или стадий за исключением любого другого неназванного элемента или стадии.

Определить.

Многие описанные в настоящем документе методологии включают стадию "определения". Специалисты в данной области техники, читая настоящее описание, поймут, что такое "определение" может использоваться или выполняться с использованием любого из множества методов, доступных специалистам в данной области техники, включая, например, конкретные методы, напрямую указанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления определение включает манипулирование физи-

ческим образом. В некоторых вариантах осуществления определение включает рассмотрение и/или манипулирование данными или информацией, например, с использованием компьютера или другого блока обработки, адаптированного для выполнения соответствующего анализа. В некоторых вариантах осуществления определение предполагает получение соответствующей информации и/или материалов из источника. В некоторых вариантах осуществления определение включает сравнение одной или нескольких характеристик образца или объекта с сопоставимым эталоном.

Лекарственная форма или стандартная лекарственная форма.

Специалисты в данной области поймут, что термин "лекарственная форма" может использоваться для обозначения физически дискретной единицы активного средства (например, терапевтического или диагностического средства) для введения субъекту. Обычно каждая такая единица содержит заранее определенное количество активного средства. В некоторых вариантах осуществления такое количество представляет собой количество единицы дозирования (или целую его часть), подходящее для введения в соответствии с режимом дозирования, который, как было определено, коррелирует с желаемым или благоприятным результатом при введении соответствующей популяции (т.е. с терапевтическим режимом дозирования). Специалистам в данной области понятно, что общее количество терапевтической композиции или средства, вводимого конкретному субъекту, определяется одним или несколькими лечащими врачами и может включать введение нескольких лекарственных форм.

Режим дозирования.

Специалистам в данной области должно быть понятно, что термин "режим дозирования" может использоваться для обозначения набора стандартных доз (обычно более одной), которые вводят индивидуально субъекту, обычно разделенные периодами времени. В некоторых вариантах осуществления данное терапевтическое средство имеет рекомендуемый режим дозирования, который может включать одну или несколько доз. В некоторых вариантах осуществления режим дозирования включает множество доз, каждая из которых отделена во времени от других доз. В некоторых вариантах осуществления отдельные дозы отделены друг от друга периодом времени одинаковой продолжительности; В некоторых вариантах осуществления режим дозирования включает множество доз и, по меньшей мере, два разных периода времени, разделяющих отдельные дозы. В некоторых вариантах осуществления все дозы в рамках режима дозирования имеют одинаковое количество разовой дозы. В некоторых вариантах осуществления разные дозы в режиме дозирования имеют разные количества. В некоторых вариантах осуществления режим дозирования включает первую дозу в количестве первой дозы, за которой следуют одна или несколько дополнительных доз в количестве второй дозы, отличном от количества первой дозы. В некоторых вариантах осуществления режим дозирования включает первую дозу в количестве первой дозы, за которой следуют одна или несколько дополнительных доз в количестве второй дозы, таком же, как и количество первой дозы. В некоторых вариантах осуществления режим дозирования коррелирует с желаемым или благоприятным результатом при введении в соответствующей популяции (т.е. является терапевтическим режимом дозирования).

Экспципиент.

Как используется в настоящем описании, относится к нетерапевтическому агенту, который может быть включен в фармацевтическую композицию, например, для обеспечения или содействия желаемой консистенции или стабилизирующего эффекта. Подходящие фармацевтические экспципиенты включают, например, крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат натрия, глицеринмоностеарат, тальк, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропилен, глицоль, воду, этанол и тому подобное.

Улучшение, увеличение, подавление или уменьшение.

Как используется в настоящем документе, эти термины или грамматически сопоставимые сравнительные термины обозначают значения, относящиеся к сопоставимому эталонному измерению. Например, В некоторых вариантах осуществления оцененное значение, полученное с использованием интересующего агента, может быть "улучшено" относительно значения, полученного с помощью сопоставимого эталонного средства. Альтернативно или дополнительно, В некоторых вариантах осуществления оцененное значение, достигнутое у интересующего субъекта или системы, может быть "улучшено" по сравнению со значением, полученным у того же субъекта или системы при других условиях (например, до или после события, такого как введение интересующего средства), или у другого сопоставимого субъекта (например, в сопоставимом субъекте или системе, которая отличается от субъекта или системы, представляющей интерес, наличием одного или нескольких индикаторов конкретного заболевания, расстройства или состояния, представляющего интерес, или при предшествующем воздействии состояния или средства и т.п.). В некоторых вариантах осуществления сравнительные термины относятся к статистически значимым различиям (например, которые имеют распространенность и/или величину, достаточную для достижения статистической значимости). Специалисты в данной области техники будут понимать или легко смогут определить в данном контексте степень и/или распространенность различий, которые необходимы или достаточны для достижения такой статистической значимости.

In vitro.

Термин "in vitro", как используется в настоящем документе, относится к явлениям, которые проис-

ходят в искусственной среде, например, в пробирке или реакционном сосуде, в культуре клеток и т.п., а не в многоклеточном организме.

In vivo.

Как используется в настоящем документе, относится к явлениям, которые происходят в многоклеточном организме, таком как человек и животное, не являющееся человеком. В контексте клеточных систем этот термин может использоваться для обозначения явлений, которые происходят в живой клетке (в отличие, например, от систем *in vitro*).

Выделенный.

Как используется в настоящем документе, относится к веществу и/или объекту, которые были (1) отделены по крайней мере от некоторых компонентов, с которыми они были связаны при первоначальном производстве (в природе и/или в экспериментальных условиях), и/или (2) спроектированы, произведены, получены и/или изготовлены вручную человеком. В некоторых вариантах осуществления выделенные средства имеют чистоту приблизительно 80%, приблизительно 85%, приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99% или более чем приблизительно 99%. Как используется в настоящем документе, вещество считается "чистым", если оно практически не содержит других компонентов.

Изомер.

Как известно в данной области техники, многие химические соединения (в частности, многие органические молекулы и/или многие малые молекулы) могут существовать во множестве структурных (например, геометрических/конформационных) и/или оптических изомерных форм. Например, любой хиральный центр может существовать в R- и S-конфигурациях; двойные связи могут существовать в конформационных изомерах Z и E, некоторые структурные элементы могут принимать две или более таутомерных форм и т.п. В некоторых вариантах осуществления как будет ясно специалистам в данной области из контекста, описание или ссылка на конкретную структуру соединения в данном документе может представлять все его структурные и/или оптические изомеры. В некоторых вариантах осуществления как будет ясно специалистам в данной области из контекста, описание или ссылка на конкретную структуру соединения в данном документе предназначена для охвата только изображенной или указанной изомерной формы. В некоторых вариантах осуществления композиции, включающие химическое соединение, которое может существовать в различных изомерных формах, включают множество таких форм; в некоторых вариантах осуществления такие композиции включают только одну форму. Например, В некоторых вариантах осуществления композиции, включающие химическое соединение, которое может существовать в виде множества оптических изомеров (например, стереоизомеры, диастереомеры и т.п.), включают рацемическую группу таких оптических изомеров; в некоторых вариантах осуществления такие композиции включают только один оптический изомер и/или несколько оптических изомеров, которые вместе сохраняют оптическую активность. Если в составе присутствует два или более изомера, они могут существовать в виде смеси с различными соотношениями.

Смесь.

Фраза "смесь" описывает комбинацию двух или более разных соединений или агентов, которые встречаются в одной и той же композиции.

Фрагмент.

Специалистам в данной области должно быть понятно, что "фрагмент" представляет собой определенную химическую группу или объект с конкретной структурой и/или активностью, как описано в настоящем документе.

Пероральное.

Фразы "пероральное введение" и "вводимый перорально", как используется в настоящем документе, имеют свое понятное в данной области значение, относящееся к пероральному введению соединения или композиции.

Парентеральное.

Фразы "парентеральное введение" и "вводимый парентерально", как используется в настоящем документе, имеют свое понятное в данной области значение, относящееся к способам введения, отличным от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, интрадермальную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интрастернальную инъекцию и инфузию.

Пациент.

Как используется в настоящем документе, термин "пациент" относится к любому организму, которому предоставленная композиция вводится или может быть введена, например, для экспериментальных, диагностических, профилактических, косметических и/или терапевтических целей. Типичные пациенты включают животных (например, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, приматы, кроме человека, и/или и человек). В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой человека. В

некоторых вариантах осуществления пациент страдает или предрасположен к одному или нескольким расстройствам или заболеваниям. В некоторых вариантах осуществления у пациента проявляется один или несколько симптомов расстройства или заболевания. В некоторых вариантах осуществления у пациента диагностировано одно или несколько расстройств или заболеваний. В некоторых вариантах осуществления расстройство или заболевание представляет собой или включает рак или наличие одной или нескольких опухолей. В некоторых вариантах осуществления пациент получает или получал определенную терапию для диагностики и/или лечения заболевания, расстройства или состояния.

Фармацевтическая композиция.

Как используется в настоящем документе, термин "фармацевтическая композиция" относится к активному агенту, составленному вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. В некоторых вариантах осуществления активный агент присутствует в количестве стандартной дозы, подходящем для введения в терапевтическом режиме, который показывает статистически значимую вероятность достижения заданного терапевтического эффекта при введении соответствующей популяции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции могут быть специально составлены для введения в твердой или жидкой форме, включая те, которые адаптированы для следующего: перорального введения, например, вливание (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки, например, предназначенные для буккальной, сублингвальной, и системной абсорбции, болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык; парентерального введения, например, подкожным, внутримышечным, внутривенным или эпидуральным путем, например, стерильный раствор или суспензия, или состав с замедленным высвобождением; местного применения, например, в виде крема, мази или пластыря с контролируемым высвобождением или спрея, наносимых на кожу, легкие или полость рта; интравагинально или интаректально, например, в виде пессария, крема или пены; сублингвально; через глаза; трансдермально; или через нос, ингаляционно и к другим поверхностям слизистой оболочки.

Фармацевтически приемлемый.

Как используется в настоящем документе, фраза "фармацевтически приемлемый" относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или другой проблемы или осложнения, соизмеримых с допустимым соотношением польза/риск.

Фармацевтически приемлемый носитель.

Как используется в настоящем документе, термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент или материал для инкапсулирования растворителя, который участвует в доставке или транспортировке заявленного соединения из одного органа или части тела, к другому органу или части тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и не причинять вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозитория; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апиогенная вода; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; pH-буферные растворы; полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических композициях.

Предопределенный.

Под предопределенным подразумевается намеренно выбранный, например, в отличие от случайно возникшего или достигнутого.

Предотвращать или профилактика.

Как используется в настоящем документе, когда используется в связи с возникновением заболевания, расстройства и/или состояния, относится к снижению риска развития заболевания, расстройства и/или состояния и/или к задержке появления одной или нескольких характеристик или симптомов заболевания, расстройства или состояния. Профилактика может считаться завершенной, если начало заболевания, расстройства или состояния было отложено на заранее определенный период времени.

Преимущественно присутствует.

Термин "преимущественно присутствует", как используется в настоящем документе, относится к количеству соединения (например, конкретного каннабиноида или его изомера) в препарате или композиции. Например, каннабиноид может преимущественно присутствовать, если он составляет по меньшей мере примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%,

примерно 99% или примерно 100% от общего количества каннабиноидов в препарате или композиции.

Профилактика.

Термин "профилактика", как используется в настоящем документе, относится к отсрочке начала и/или снижению частоты и/или тяжести одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, расстройства или состояния. В некоторых вариантах осуществления профилактика оценивается на основе популяции, таким образом, что считается, что средство "предотвращает" конкретное заболевание, расстройство или состояние, если статистически значимое снижение развития, частоты и/или интенсивности одного или нескольких симптомов заболевания, расстройства или состояния наблюдается в популяции, восприимчивой к заболеванию, расстройству или состоянию. Профилактика может считаться завершенной, если начало заболевания, расстройства или состояния было отложено на заранее определенный период времени.

Чистый.

Как используется в настоящем документе, агент или соединение являются "чистыми", если они практически не содержат других компонентов. Например, препарат, содержащий более примерно 90% определенного агента или соединения, обычно считается чистым препаратом. В некоторых вариантах осуществления агент или соединение имеет чистоту по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

Эталон.

Как используется в настоящем документе описывает стандарт или контроль, относительно которого выполняется сравнение. Например, В некоторых вариантах осуществления агент, животное, индивидуум, популяция, образец, последовательность или значение, представляющее интерес, сравнивается с эталонным или контрольным агентом, животным, индивидуумом, популяцией, образцом, последовательностью или значением. В некоторых вариантах осуществления эталонная композиция может содержать один или несколько синтетических каннабиноидов. В некоторых вариантах осуществления эталонная композиция может содержать разные типы каннабиноидов, разные изомерные формы каннабиноидов, различное распределение каннабиноидов, разные количества каннабиноидов и т.п. по сравнению с исследуемой композицией. В некоторых вариантах осуществления эталон или контроль тестируются и/или определяются практически одновременно с тестированием или определением, представляющим интерес. В некоторых вариантах осуществления эталон или контроль представляет собой историчный эталон или контроль, необязательно воплощенный на материальном носителе. Обычно, как будет понятно специалистам в данной области, эталон или контроль определяют или характеризуют в условиях или обстоятельствах, сравнимых с условиями или обстоятельствами, подвергаемыми оценке. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что когда имеется достаточное сходство для обоснования зависимости от и/или сравнения с конкретным возможным эталоном или контролем.

Ответ.

Как используется в настоящем документе, ответ на лечение может относиться к любому положительному изменению состояния субъекта, которое происходит в результате лечения или находится в соответствии с лечением. Такое изменение может включать стабилизацию состояния (например, предотвращение ухудшения, которое могло бы иметь место в отсутствие лечения), облегчение симптомов состояния и/или улучшение перспектив излечения состояния и т.п. Ответ может быть измерен в соответствии с широким спектром критериев, включая клинические критерии и объективные критерии. Методы оценки ответа включают, но не ограничиваясь ими, клиническое обследование, позитронно-эмиссионную томографию, рентгеновскую компьютерную томографию грудной клетки, МРТ, ультразвук, эндоскопию, лапароскопию, наличие или уровень опухолевых маркеров в образце, полученном от субъекта, цитологию, и/или гистологию. Точные критерии ответа могут быть выбраны любым подходящим способом при условии, что при сравнении групп клеток или субъектов сравниваемые группы оцениваются на основе тех же или сопоставимых критериев для определения частоты ответа. Специалист в данной области сможет выбрать подходящие критерии.

Твердая форма.

Как известно в данной области техники, многие химические соединения (в частности, многие органические молекулы и/или многие малые молекулы) могут принимать множество различных твердых форм, таких как, например, аморфные формы и/или кристаллические формы (например, полиморфы, гидраты, сольваты и т.п.). В некоторых вариантах осуществления такие соединения могут использоваться в виде одной такой формы (например, как чистый препарат одного полиморфа). В некоторых вариантах осуществления такие соединения могут использоваться в виде смеси таких форм.

Субъект.

Как используется в настоящем документе, термин "субъект" относится к организму, обычно млекопитающему (например, человеку, в некоторых вариантах осуществления включая пренатальные человеческие формы). В некоторых вариантах осуществления субъект относится к любому организму (например, млекопитающим, таким как мыши, крысы, кролики, приматы, кроме человека, и человек; насекомым; червям и т.п.) и растениям, которым вводят предоставленное соединение или композицию в соот-

ветствии с настоящим раскрытием, например, для экспериментальных, диагностических, профилактических и/или терапевтических целей. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает соответствующим заболеванием, расстройством или состоянием. В некоторых вариантах осуществления субъект предрасположен к заболеванию, расстройству или состоянию. В некоторых вариантах осуществления у субъекта обнаружен один или несколько симптомов или характеристик заболевания, расстройства или состояния. В некоторых вариантах осуществления субъект не проявляет никаких симптомов или характеристик заболевания, расстройства или состояния. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой субъекта с одной или несколькими характеристиками, характеризующими предрасположенность к или риск заболевания, расстройства или состояния. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой пациента. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой индивида, которому поставлен диагноз и/или назначена терапия.

Практически.

Как используется в настоящем документе, термин "практически" относится к качественному состоянию проявления полной или почти полной выраженности или степени характеристики или свойства, представляющего интерес. Специалист в области биологии поймет, что биологические и химические явления редко, если вообще когда-либо, доходят до завершения и/или переходят к завершению или достигают или избегают абсолютного результата. Таким образом, термин "практически" используется в данном документе для обозначения потенциальной недостаточной полноты, присущей многим биологическим и химическим явлениям.

Страдающий.

Индивидууму, который "страдает" заболеванием, нарушением и/или состоянием, был поставлен диагноз и/или проявляется один или несколько симптомов заболевания, расстройства и/или состояния.

Подверженный.

Индивидуум, который "подвержен" заболеванию, расстройству и/или состоянию, представляет собой индивидуума, у кого риск развития заболевания, расстройства и/или состояния выше, чем у представителей основной части населения. В некоторых вариантах осуществления индивидуум, который подвержен заболеванию, расстройству и/или состоянию, может не иметь диагноза, связанного с заболеванием, расстройством и/или состоянием. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума, который подвержен заболеванию, расстройству и/или состоянию, могут проявляться симптомы заболевания, расстройства и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума, который подвержен заболеванию, расстройству и/или состоянию, могут не проявляться симптомы заболевания, расстройства и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума, который подвержен заболеванию, расстройству и/или состоянию, будет развиваться заболевание, расстройство и/или состояние. В некоторых вариантах осуществления у индивидуума, который подвержен заболеванию, расстройству и/или состоянию, не будет развиваться заболевание, расстройство и/или состояние.

Симптомы уменьшаются.

Согласно настоящему изобретению "симптомы уменьшаются", когда один или несколько симптомов конкретного заболевания, расстройства или состояния уменьшаются по величине (например, интенсивность, тяжесть и т.п.) и/или частоте. Для большей ясности задержка появления конкретного симптома рассматривается как одна из форм уменьшения частоты этого симптома.

Системное.

Фразы "системное введение", "вводимое системно", "периферическое введение" и "вводимое периферически", как используется в настоящем документе, имеют свое понятное в данной области значение, относящееся к введению соединения или композиции таким образом, чтобы они попадали в систему реципиента.

Терапевтический агент.

Как используется в настоящем документе, фраза "терапевтический агент" в целом относится к любому агенту, который вызывает желаемый фармакологический эффект при введении в организм. В некоторых вариантах осуществления агент считается терапевтическим агентом, если он демонстрирует статистически значимый эффект в соответствующей популяции. В некоторых вариантах осуществления подходящей популяцией может быть популяция модельных организмов. В некоторых вариантах осуществления подходящая популяция может быть определена с помощью различных критериев, таких как определенная возрастная группа, пол, наследственность, ранее существовавшие клинические заболевания и т.п. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент представляет собой вещество, которое можно использовать для смягчения облегчения, подавления, предотвращения, отсрочки начала, уменьшения тяжести и/или уменьшения частоты одного или нескольких симптомов или признаков заболевания, расстройства и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления "терапевтический агент" представляет собой агент, который был одобрен или должен быть одобрен государственным органом, прежде чем он может быть продан для введения людям. В некоторых вариантах осуществления "терапевтический агент" представляет собой агент, для которого требуется медицинский рецепт для введения человеку.

Лечебный режим.

"Лечебный режим", как этот термин используется в настоящем документе, относится к режиму дозирования, введение которого в соответствующей популяции может быть коррелировано с желаемым или благоприятным терапевтическим результатом.

Терапевтически эффективное количество.

Как используется в настоящем документе, термин "терапевтически эффективное количество" означает количество вещества (например, терапевтического агента, активного ингредиента, препарата, композиции и/или состава), которое вызывает желаемый эффект (например, желаемый биологический, клинический или фармакологический эффект или ответ) при введении в рамках лечебного режима. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество вещества представляет собой количество, которое при введении субъекту, страдающему или подверженному заболеванию, расстройству и/или состоянию, является достаточным для лечения, диагностики, предотвращения, уменьшения тяжести, стабилизации одного или нескольких характеристики и/или отсрочки начало заболевания, расстройства и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления термин относится к количеству, достаточному для достижения эффекта, по меньшей мере, у значительного процента (например, по меньшей мере примерно 25%, примерно 30%, примерно 40%, примерно 50%, примерно 60%, примерно 70%, примерно 80%, примерно 90%, примерно 95% или более) популяции, которое страдает и/или подвержено заболеванию, расстройству и/или состоянию. Специалистам в данной области будет понятно, что эффективное количество вещества может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемая биологическая конечная точка, вещество, которое должно быть доставлено, целевая клетка или ткань и т.п. Например, эффективное количество соединения в композиции для лечения заболевания, расстройства и/или состояния представляет собой количество, которое смягчает, облегчает, ослабляет, ингибирует, предотвращает, задерживает начало, снижает тяжесть и/или снижает частоту одного или нескольких симптомов или признаков заболевания, расстройства и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество вводится в разовой дозе; В некоторых вариантах осуществления требуется несколько стандартных доз для доставки терапевтически эффективного количества.

Лечить.

Как используется в настоящем документе, термин "лечить", "терапия" или "лечение" относится к любому методу, используемому для частичного или полного смягчения, облегчения, ослабления, ингибирования, предотвращения, отсрочки начала, уменьшения тяжести и/или уменьшения частоты одного или нескольких симптомов или признаков заболевания, расстройства и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления лечение относится к введению терапии, которая частично или полностью смягчает, облегчает, ослабляет, ингибирует, задерживает начало, снижает тяжесть и/или снижает частоту одного или нескольких симптомов, признаков и/или причин конкретного заболевания, расстройства и/или состояния. Лечение может быть назначено субъекту, который не проявляет признаков заболевания, расстройства и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления лечение может быть назначено субъекту, у которого проявляются только ранние признаки заболевания, расстройства и/или состояния, например, с целью снижения риска развития патологии, связанной с заболеванием, нарушением и/или состоянием.

Стандартная доза.

Выражение "стандартная доза", как используется в настоящем документе, относится к количеству, вводимому в виде разовой дозы и/или в виде физически дискретной единицы фармацевтической композиции. Во многих вариантах осуществления стандартная доза содержит заранее определенное количество активного агента. В некоторых вариантах осуществления стандартная доза содержит полную разовую дозу агента. В некоторых вариантах осуществления для достижения общей разовой дозы вводится более одной стандартной дозы. В некоторых вариантах осуществления требуется или ожидается введение нескольких стандартных доз для достижения желаемого эффекта. Стандартная доза может представлять собой, например, объем жидкости (например, приемлемый носитель), содержащий заранее определенное количество одного или нескольких терапевтических агентов, заранее определенное количество одного или нескольких терапевтических агентов в твердой форме, состав с замедленным высвобождением или устройство доставки лекарственных средств, содержащее заданное количество одного или нескольких терапевтических агентов и т.п. Следует понимать, что стандартная доза может присутствовать в составе, который включает любой из множества компонентов в дополнение к терапевтическому агенту(ам). Например, приемлемые носители (например, фармацевтически приемлемые носители), разбавители, стабилизаторы, буферы, консерванты и т.п. могут быть включены, как описано ниже. Специалистам в данной области будет понятно, что во многих вариантах осуществления общая подходящая суточная доза конкретного терапевтического агента может включать часть или множество стандартных доз и может быть определена, например, лечащим врачом в рамках здорового медицинского заключения. В некоторых вариантах осуществления конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного субъекта или организма может зависеть от множества факторов, включая заболевание, которое лечат, и тяжесть заболевания; активность конкретного применяемого активного соединения; конкретную используемую компо-

зицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания субъекта; время введения и скорость выведения конкретного применяемого активного соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства и/или дополнительные методы лечения, используемые в сочетании или одновременно с конкретным используемым соединением(ями), и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Подробное описание

Каннабиноиды представляют собой природные и синтетические соединения, структурно или фармакологически связанные с компонентами растения каннабис или с эндогенными агонистами (эндоканнабиноидами) каннабиноидных рецепторов CB1 или CB2. Единственным способом продуцирования этих соединений в природе является растение каннабис. Каннабис представляет собой род цветковых растений семейства Cannabaceae, включающий виды *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, и *Cannabis ruderalis* (иногда рассматриваемые как часть *Cannabis sativa*).

Растения каннабиса содержат очень сложную смесь соединений. Идентифицировано по меньшей мере 568 уникальных молекул. В числе этих соединений представлены каннабиноиды, терпеноиды, сахара, жирные кислоты, флавоноиды, другие углеводороды, азотистые соединения и аминокислоты.

Каннабиноиды проявляют свои физиологические эффекты через множество рецепторов, включая, помимо прочего, адренергические рецепторы, каннабиноидные рецепторы (CB1 и CB2), GPR55, GPR3, или GPR5. Основными каннабиноидами, присутствующими в растениях каннабиса, являются каннабиноидные кислоты тетрагидроканнабиноловая кислота (THCA) и каннабидиоловая кислота (CBDA) с небольшими количествами их соответствующих нейтральных (декарбоксилированных) каннабиноидов. Кроме того, каннабис может содержать более низкие уровни других минорных каннабиноидов. "Chemical composition, pharmacological profiling, and complete physiological effects of these medicinal plants, and more importantly the extracts from cannabis, remain to be fully understood." Lewis, M. M. et al., ACS Omega, 2, 6091-6103 (2017). На фиг. 1 представлена примерная схема биосинтетических путей некоторых фитоканнабиноидов.

Неочищенные экстракты растений каннабиса, содержащие CBD, использовались пациентами, страдающими заболеваниями и расстройствами. Однако такие неочищенные продукты непригодны для использования в фармацевтических препаратах. Те, кто стремится получить более подходящие препараты CBD для использования при лечении заболеваний или расстройств, предприняли согласованные усилия, чтобы или получить CBD синтетическим путем, или попытаться удалить все соединения, кроме CBD, особенно психоактивные соединения, такие как THC, из каннабиноидов растительного происхождения.

Настоящее изобретение включает удивительное открытие, что очищенный препарат CBD растительного происхождения, содержащий один или несколько дополнительных каннабиноидов, и подходящий для фармацевтического применения, демонстрирует повышенную терапевтическую эффективность по сравнению с предшествующими препаратами CBD, которые отличаются от композиции, раскрытой в настоящем документе.

Эти препараты отличаются либо тем, что они очищены до такой степени, что не существует никаких других примесей, либо тем, что они получены синтетическим путем, таким образом, не содержат дополнительных каннабиноидов, которые могли бы производиться природой, либо отличаются тем, что представляют собой неочищенный растительный экстракт, который содержит некоторые или все каннабиноиды и неканнабиноидные соединения, которые совместно производятся растением и совместно экстрагируются при приготовлении экстракта. В некоторых вариантах осуществления очищенный препарат CBD растительного происхождения по настоящему изобретению можно вводить в более низкой дозе CBD, чем синтетический или полностью чистый препарат CBD.

Каннабиноиды

Как говорилось, каннабиноиды представляют собой класс соединений, которые могут быть получены естественным путем из растения каннабис или получены синтетическим путем с помощью химического синтеза.

Было идентифицировано более 100 различных каннабиноидов, производимых каннабисом. Эти каннабиноиды можно разделить на различные группы следующим образом: фитоканнабиноиды; эндоканнабиноиды и синтетические каннабиноиды (которые могут быть новыми каннабиноидами или синтетически полученными версиями фитоканнабиноидов или эндоканнабиноидов).

Фитоканнабиноиды представляют собой каннабиноиды, которые происходят из природы и содержатся в растении каннабис. Фитоканнабиноиды могут быть выделены из растений для получения высокоочищенного экстракта. Фитоканнабиноиды могут быть получены либо в нейтральной (декарбоксилированной форме), либо в форме карбоновой кислоты, в зависимости от метода, используемого для экстракции каннабиноидов из растительного материала. Например, известно, что нагревание формы карбоновой кислоты вызывает декарбоксилирование большей части формы карбоновой кислоты в нейтральную форму. Фитоканнабиноиды могут быть получены только из растений, однако варианты фитоканнабиноидов могут быть получены синтетически с помощью химического синтеза.

Эндоканнабиноиды представляют собой эндогенные ретроградные нейромедиаторы на основе липидов, которые связываются с каннабиноидными рецепторами и белками каннабиноидных рецепторов,

которые экспрессируются во всей центральной нервной системе млекопитающих (включая мозг) и периферической нервной системе. Эндоканнабиноидная система участвует в регулировании различных физиологических и когнитивных процессов, включая фертильность, беременность, во время пре- и постнатального развития, аппетит, болевые ощущения, настроение и память, а также в опосредовании фармакологических эффектов каннабиса.

"Синтетические каннабиноиды" представляют собой соединения, которые имеют каннабиноидоподобную структуру, и производятся с использованием химических средств, а не растением.

Некоторые каннабиноиды более подробно описаны ниже. Хотя об этих каннабиноидах известно немного, описанные здесь препараты и композиции CBD, которые содержат один или несколько из этих компонентов, демонстрируют удивительную эффективность, особенно по сравнению с чистыми и/или синтетическими композициями CBD.

Каннабидиол (CBD)

CBD является основным каннабиноидным компонентом видов каннабиса, таких как конопля посевная (*Cannabis sativa*). В отличие от других каннабиноидов, таких как THC, CBD не связывает CB1 или CB2, или его связывание с рецепторами незначительно с точки зрения индукции фармакологического эффекта. Таким образом, CBD не вызывает эффектов центральной или периферической нервной системы, опосредованных рецепторами CB1 или CB2. CBD имеет небольшую психотропную (каннабимиметическую) активность или не имеет ее, и его молекулярная структура и свойства существенно отличаются от структур и свойств других каннабиноидов.

Введение CBD было предметом исследования в попытке обеспечить альтернативное лечение различных заболеваний и расстройств, которые могут отвечать на такое лечение.

В некоторых вариантах осуществления CBD выделяют из растения каннабис. В некоторых вариантах осуществления CBD получают синтетическим путем. В некоторых вариантах осуществления CBD присутствует в виде (-)-транс-CBD.

Тетрагидроканнабинол (THC)

THC является основным психоактивным компонентом каннабиса.

Молекула THC может существовать в виде четырех различных хиральных форм, как показано на фиг. 2. THC имеет 2 стереоцентра, которые, в свою очередь, обеспечивают существование 4 стереоизомеров: (+)-транс-THC; (-)-транс-THC; (+)-цис-THC и (-)-цис-THC. THC обычно встречается в природе в виде изомера (-)-транс-THC (Hollister, 1970)

Молекула THC в основном встречается в виде (-)-транс- Δ^9 -тетрагидроканнабинола, однако известно, что существует гомолог (-)-транс- Δ^8 -тетрагидроканнабинола. Специалисту будет понятно, что ссылка на соединение THC может относиться или к Δ^8 или гомологу Δ^9 .

В некоторых вариантах осуществления THC выделяют из растения каннабис. В некоторых вариантах осуществления THC получают синтетическим путем. В некоторых вариантах осуществления THC присутствует в виде (-)-транс-THC. В некоторых вариантах осуществления THC присутствует в виде (-)-цис-THC. В некоторых вариантах осуществления THC присутствует в виде (+)-транс-THC. В некоторых вариантах осуществления THC присутствует в виде (+)-цис-THC.

В некоторых вариантах осуществления THC присутствует в виде смеси изомеров. В некоторых вариантах осуществления смеси будет содержать один или несколько из (+)-транс-THC, (-)-транс-THC, (+)-цис-THC и (-)-цис-THC.

Каннабидиварин (CBDV)

CBDV является гомологом CBD, боковая цепь которого укорочена двумя метиленовыми мостиками. В некоторых вариантах осуществления CBDV выделяют из растения каннабис. В некоторых вариантах осуществления CBDV получают синтетическим путем. В некоторых вариантах осуществления CBDV присутствует в виде (-)-транс-CBDV.

Каннабидиол-C1 (CBD-C1)

В некоторых вариантах осуществления CBD-C1 выделяют из растения каннабис. В некоторых вариантах осуществления CBD-C1 получают синтетическим путем. В некоторых вариантах осуществления CBD-C1 присутствует в виде (-)-транс-CBD-C1.

Каннабидиол-C4 (CBD-C4)

В некоторых вариантах осуществления CBD-C4 выделяют из растения каннабис. В некоторых вариантах осуществления CBD-C4 получают синтетическим путем. В некоторых вариантах осуществления CBD-C4 присутствует в виде (-)-транс-CBD-C4.

Препараты CBD

В настоящем описании представлены определенные препараты CBD, характеризующиеся химическими компонентами и/или функциональными свойствами, которые отличают их от предшествующих композиций CBD.

В некоторых вариантах осуществления препарат CBD включает приблизительно 90%, приблизительно 91%, приблизительно 92%, приблизительно 93%, приблизительно 94%, приблизительно 95%, приблизительно 96%, приблизительно 97%, приблизительно 98%, приблизительно 99%, или более чем

риала каннабиса. В некоторых вариантах осуществления практически весь ТНС, присутствующий в препарате CBD, выделен из растительного материала каннабиса. В некоторых вариантах осуществления практически все каннабиноиды, присутствующие в препарате CBD, выделены из растительного материала каннабиса. В некоторых вариантах осуществления материал растения каннабис получают из растения *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, или *Cannabis ruderalis*. В некоторых вариантах осуществления растение каннабис представляет собой хемотип каннабиса с высоким содержанием CBD. В некоторых вариантах осуществления растение каннабис представляет собой хемотип каннабиса с высоким содержанием CBD *Cannabis sativa* L. В некоторых вариантах осуществления растительный материал каннабиса содержит от приблизительно 5% до приблизительно 20% CBD в расчете на общее количество каннабиноида в препарате. В некоторых вариантах осуществления растительный материал каннабиса содержит от приблизительно 10% до приблизительно 15% CBD в расчете на общее количество каннабиноида в препарате. В некоторых вариантах осуществления растительный материал каннабиса содержит транс-ТНС и цис-ТНС в соотношении примерно 3,5:1 (транс-ТНС:цис-ТНС). В некоторых вариантах осуществления растительный материал каннабиса содержит транс-ТНС и цис-ТНС в соотношении примерно 0,8:1 (транс-ТНС:цис-ТНС).

Способы получения препаратов CBD

В контексте настоящего изобретения "фармацевтическая субстанция растительного происхождения" представляет собой экстракт, полученный из растительного материала каннабиса, и этот экстракт соответствует определению "фармацевтической субстанции растительного происхождения", приведенному в Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, August 2000, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research of: "A drug substance derived from one or more plants, algae, or macroscopic fungi. It is prepared from botanical raw materials by one or more of the following processes: pulverization, decoction, expression, aqueous extraction, ethanolic extraction, or other similar processes."

"Растительный материал" определяется как растение или растительный материал (например, кора, древесина, листья, стебли, корни, цветы, плоды, семена, ягоды или их части), а также экссудаты и включает материал, подпадающий под определение "исходный материал растительного происхождения" в Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, August 2000, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research.

Способ по изобретению может быть использован для извлечения каннабиноидов из указанного и определенного растительного материала, который, как известно, содержит такие каннабиноиды. Наиболее типично, но не обязательно, "растительный материал" будет "растительным материалом" или "исходным материалом растительного происхождения", полученным из одного или нескольких растений каннабиса. Чаще всего, но не обязательно, одно или несколько растений каннабиса будут конкретным и определенным растением каннабиса, выведенным для получения высокого выхода CBD.

Термин "растение(я) каннабиса" охватывает *Cannabis sativa* дикого типа, а также его варианты, включая хемовары каннабиса, которые в природе содержат разное количество отдельных каннабиноидов, растения *Cannabis sativa*, которые являются результатом генетического скрещивания, самоскрещивания или их гибриды. Термин "растительный материал каннабиса" следует соответственно интерпретировать как охватывающий растительный материал, полученный из одного или нескольких растений каннабиса. Во избежание неоднозначности настоящим указывается, что "растительный материал каннабиса" включает сушеную биомассу каннабиса. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере, часть каннабиноидных кислот в таком растительном материале каннабиса декарбоксилирована.

Растения каннабиса

В настоящем изобретении используются растения и сорта каннабиса, выведенные с требуемыми, заранее определенными профилями и содержанием каннабиноидов. В некоторых вариантах осуществления каннабиноид может быть CBD, ТНС, CBDA, CBDV, CBD-C1 или CBD-C4. В некоторых вариантах осуществления растения каннабиса имеют требуемые, заранее определенные профили и содержание терпенов. В некоторых вариантах осуществления растения каннабиса имеют требуемые, заранее определенные профили и содержание сесквитерпена. В некоторых вариантах осуществления растение каннабиса представляет собой растение *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, или *Cannabis ruderalis*.

Выращивание каннабиса

В некоторых вариантах осуществления растения каннабиса размножают черенками, взятыми с материнского растения. В некоторых вариантах осуществления материнское растение происходит из односемянного источника. В некоторых вариантах осуществления урожай получают путем бесполого размножения. В некоторых вариантах осуществления все растения в культуре все женские. В некоторых вариантах осуществления размножение с помощью черенков контролирует постоянство генотипа.

В некоторых вариантах осуществления цикл выращивания составляет около 12 недель. В некоторых вариантах осуществления в контролируемых условиях выращивания растениям каннабиса требуется около 12 недель для достижения зрелости. В некоторых вариантах осуществления растения каннабиса орошаются на протяжении всего цикла выращивания водой питьевого качества. В некоторых вариантах осуществления при выращивании каннабиса не используются синтетические гербициды или пестициды.

В некоторых вариантах осуществления строгие условия гигиены могут использоваться для уменьшения проникновения вредителей и болезней, особенно в отсутствие гербицидов или пестицидов. В некоторых вариантах осуществления контроль условий выращивания для снижения или устранения стресса окружающей среды используется для оптимизации урожайности растительного материала, содержания каннабиноидов и/или борьбы с болезнями. В некоторых вариантах осуществления стрессы окружающей среды могут включать засуху, недостаточное освещение, неправильное время светового цикла и неблагоприятные температуры. Кроме того, регулярный осмотр растений во время цикла выращивания позволяет обнаруживать любые растения-изгои и вредителей. Могут появиться другие мужские растения, хотя сорняки должны отсутствовать из-за контролируемых условий выращивания и среды. Для борьбы с вредителями и болезнями, которые могут возникнуть, используются частые проверки и методы биологической борьбы.

В некоторых вариантах осуществления благодаря строгому контролю за условиями выращивания растения каннабиса достигают зрелости примерно через 12 недель. В некоторых вариантах осуществления в последние недели роста развиваются густые смолистые цветки. В некоторых вариантах осуществления к концу примерно 11 недели биосинтез каннабиноидов заметно замедлился, и растения готовы к сбору урожая.

Сбор и переработка каннабиса

В некоторых вариантах осуществления все растение срезают и сушат в условиях контролируемой температуры и/или влажности. В некоторых вариантах осуществления температура составляет примерно 21°C. В некоторых вариантах осуществления влажность составляет примерно 38-45% RH.

THC и CBD являются основными биологически активными компонентами BDS. Однако эти компоненты присутствуют в BRM в виде карбоновых кислот THCA и CBDA. Кислоты образуют медленно декарбоксилат во время сушки. Листья и цветы отделяют от более крупных стеблей, чтобы получить исходный материал растительного происхождения (BRM). В условиях хранения потери при сушке достигают равновесия приблизительно 10%. Условия хранения высушенного BRM будут зависеть от физического статуса BRM. В некоторых вариантах осуществления BRM хранят в защищенном от света месте. В некоторых вариантах осуществления BRM хранят при примерно 15-25°C. В некоторых вариантах осуществления BRM хранят при примерно -20°C. В некоторых вариантах осуществления BRM хранят при примерно 20°C. В некоторых вариантах осуществления BRM хранят при примерно 38-42% RH.

Краткое изложение типового изготовления BRM:

уборка урожая растений;

сушка (при отсутствии света);

получение исходный материал растительного происхождения (BRM), которое содержит каннабиноидные кислоты;

измельчение до размера менее 2000 мкм для уменьшения размера частиц;

декарбоксилирование каннабиноидных кислот до их нейтральной формы (например, CBDA в CBD).

Примерное описание BRM, полученной из сорта с высоким содержанием CBD, проиллюстрировано в табл. А ниже.

Таблица А

Примерное описание BRM

Тест	Способ	Описание
Идентификация:		
-А	Визуальный	Соответствует
-В	TLC	Соответствует стандарту (для CBD и CBDA)
-С	ВЭЖХ/УФ	Положительно для CBDA
Анализ:	в лаборатории	NLT 90% проанализированных каннабиноидов по площади пика
CBDA+CBD	(ВЭЖХ/УФ)	
Потери при сушке	Ph.Eur.	NMT 15%
Афлатоксин	UKAS метод	NMT 4ppb
Микробный:	Ph.Eur.	NMT10 ⁷ KOE/г
- TVC		NMT10 ⁵ KOE/г

- Fungi		NMT10 ² KOE/г
- E.coli		
Инородное вещество:	Ph.Eur.	NMT 2%
Остаточные гербициды и пестициды	Ph.Eur.	Соответствует

Характеристика препаратов CBD

Идентификация по визуальному.

Макроскопические характеристики позволяют отличить свойства растения каннабис от потенциальных примесей и заменителей. Это визуальная идентификация по фотографическому стандарту.

Идентификация по TLC.

При ТСХ используется как удерживающая способность вещества (Rf), так и характерный плащечный цвет, чтобы эффективно идентифицировать разновидность каннабиса. Лабораторные образцы получают для анализа методом TLC путем экстракции высушенных трав. Аликвоту наносят на пластину для TLC вместе с эталонными образцами для THC и CBD. После воздействия реагента Fast Blue B THC и THCA появляются в виде розовых пятен, а CBD и CBDA имеют оранжевый цвет. Нейтральные вещества можно отличить от кислот путем сравнения значения Rf со значением, полученным для стандартов. Идентичность подтверждается сравнением Rf и цвета пятна образца с тем, что получено для соответствующего стандарта.

Идентификация с помощью ВЭЖХ.

ВЭЖХ использует сравнение времени удерживания каннабиноидов для эффективной идентификации разновидности каннабиса. Метод обращенно-фазовой ВЭЖХ специфичен для CBD и CBDA и поэтому может использоваться в качестве теста на идентичность. Образцы биомассы извлекают и центрифугируют. Обнаружение всех анализов выполняется при 220 нм с дополнительным подтверждением кислых анализов при 310 нм.

Анализ (CBD+CBDA).

Этот анализ может использоваться для мониторинга содержания CBD и CBDA в растении. Анализ CBD и CBDA определяется с помощью метода ВЭЖХ. Эффективность процесса декарбоксилирования может быть определена путем деления % содержания мас./мас. CBD на общее содержание CBD+CBDA.

Посторонний материал.

Посторонний материал оценивают с помощью методики анализа Ph.Eur. Цветы, листья и боковые стебли раскладывают тонким слоем на чистой лабораторной поверхности. Посторонний материал максимально тщательно отделяют вручную и взвешивают. Результаты выражаются в % мас./мас., постороннего материала в образце травяной биомассы. Посторонний материал может составлять не более 2% биомассы.

Декарбоксилирование

THC и CBD являются основными биологически активными составляющими конопли. Однако эти компоненты присутствуют в растениях каннабиса в виде соответствующих им карбоновых кислот. Чтобы извлечь THC или CBD из растительного материала каннабиса, необходимо преобразовать соединения-предшественники для хранения THCA и CBDA в их более легко экстрагируемые и фармакологически активные формы. Кислоты THC и CBD медленно декарбоксилируются естественным путем с течением времени. Традиционным способом увеличения скорости декарбоксилирования является применение нагревания. Однако THCA превращается не только в THC, но и в другой каннабиноид, каннабинол (CBN).

Процедура декарбоксилирования обычно проводится в процессе подготовки исходного материала или исходного материала растительного происхождения (BRM) до начала процесса экстракции.

Обзор примерного процесса экстракции.

BDS может быть экстрагирован из декарбоксилированного BRM с использованием методологии жидкого диоксида углерода. Это предполагает непрерывное пропускание сжиженного диоксида углерода через измельченную биомассу, которая содержится в сосуде высокого давления. Неочищенный экстракт растворяют в этаноле, охлаждают до низкой температуры, затем фильтруют для удаления осажденных компонентов, таких как воски. Удаление этанола и воды в вакууме дает BDS, содержащий высокие концентрации CBD или THC, в зависимости от используемой биомассы.

Дополнительные методы, касающиеся очистки и характеристики препаратов CBD, раскрыты и описаны в EP 2 311 475, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Композиции и составы

Препараты CBD могут быть составлены на основе способа предполагаемого введения. Например, в некоторых вариантах осуществления введение может быть глазным, пероральным, парентеральным, местным и т.п. В некоторых вариантах осуществления препарат CBD может быть составлен с одним или

несколькими вспомогательными веществами для повышения стабильности, увеличения срока хранения или повышения эффективности. В некоторых вариантах осуществления препарат CBD разработан для перорального применения. В некоторых вариантах осуществления препарат CBD включает кунжутное масло. В некоторых вариантах осуществления препарат CBD включает этанол. В некоторых вариантах осуществления этанол представляет собой безводный этанол. В некоторых вариантах осуществления препарат CBD включает ароматизатор. В некоторых вариантах осуществления ароматизатор может быть подсластителем. В некоторых вариантах осуществления подсластитель может быть искусственным подсластителем, например, сахарином, ацесульфамом, аспартамом, неотамоном или сукралозой. В некоторых вариантах осуществления ароматизатор может быть искусственным ароматизатором. В некоторых вариантах осуществления искусственным ароматизатором может быть, например, ваниль, лимон, апельсин, лайм, грейпфрут, юзу, судачи, яблоко, груша, персик, виноград, черника, клубника, малина, вишня, слива, чернослив, изюм, кола, гуарана, нероли, ананас, абрикос, банан, дыня, абрикос, умэ, вишня, малина, ежевика, тропические фрукты, манго, мангостин, гранат, папайя, их комбинации и тому подобное.

Раскрытые в настоящем описании каннабиноидные препараты могут быть составлены для введения в соответствии со способами, известными в данной области.

Применения

Заболевания, расстройства и состояния.

Препараты CBD, раскрытые в настоящем документе, являются полезными для обеспечения обезболивания, нейрозащиты, уменьшения воспаления, помощи в облегчении тошноты и рвоты, а также для лечения эпилепсии, тревожных расстройств и глаукомы. Кроме того, препараты CBD, раскрытые в настоящем документе, являются полезными для обеспечения лечения или облегчения симптомов у пациентов, страдающих неврологической дисфункцией или сопутствующими заболеваниями, связанными с такими расстройствами. В некоторых вариантах осуществления препараты CBD, раскрытые в настоящем документе, более эффективны при лечении этих расстройств, чем предшествующие композиции CBD. В некоторых вариантах осуществления препарат CBD по настоящему изобретению можно вводить в более низкой дозе CBD, чем синтетический препарат CBD, содержащий такие же или аналогичные концентрации CBD.

Боль представляет собой обычную клиническую проблему, с которой сталкиваются все врачи. Миллионы людей в Соединенных Штатах страдают от сильной боли, которая, согласно многочисленным недавним сообщениям, постоянно недо лечивается или лечится ненадлежащим образом. Точно так же миллионы людей страдают от сильной тошноты и/или частых рвотных позывов. Более того, слишком часто многие пациенты, страдающие хронической, недостаточно леченной или необратимой болью, также страдают от отсутствия аппетита, тошноты и/или частой рвоты. Эти пациенты представляют собой более серьезную клиническую проблему, поскольку они не могут получать эффективные дозы пероральных обезболивающих, в результате чего их боль не уменьшается. Более того, препараты CBD, описанные в настоящем документе, могут уменьшить тошноту и рвоту пациента независимо от любого достигнутого облегчения боли. Таким образом, описанные препараты CBD особенно полезны для пациентов, испытывающих тошноту и рвоту, вторичную по отношению к неизлечимой или недо леченной боли. В некоторых вариантах осуществления препараты CBD, описанные в настоящем документе, более эффективны в облегчении боли, чем предшествующие композиции CBD.

Значительный процент населения Соединенных Штатов удовлетворяет диагностическим критериям расстройств, связанных с употреблением алкоголя ("AUD"). Употребление чрезмерного количества алкоголя приводит к сложному комплексу фармакологических эффектов, которые напрямую влияют на способность лечить это состояние. Эти эффекты напрямую влияют на мозг и включают прогрессирующую нейродегенерацию, нарушение способности к целенаправленной деятельности и зависимость, ведущую к отрицательным эффектам, вызванным отменой. Препараты CBD, описанные в настоящем документе, обладают нейротропным, анксиолитическим и противосудорожным действием, которые могут быть эффективными для предотвращения дополнительного повреждения головного мозга у людей с AUD, одновременно снижая частоту рецидивов. В некоторых вариантах осуществления препараты CBD, описанные в настоящем документе, более эффективны при лечении этих расстройств, чем предшествующие композиции CBD.

У лиц, хронически злоупотребляющих каннабисом, может развиваться зависимость и появиться абстинентный синдром, когда они попытаются прекратить употребление лекарственного средства. В совокупности зависимость от каннабиса и абстиненция называются здесь расстройствами, связанными с употреблением каннабиса. Препараты CBD, описанные в настоящем документе, полезны при лечении расстройств, связанных с употреблением каннабиса. В некоторых вариантах осуществления препараты CBD, описанные в настоящем документе, более эффективны при лечении этих расстройств, чем предшествующие композиции CBD.

Дистония представляет собой неврологическое двигательное расстройство, имеющее множество известных причин и характеризующееся произвольными непрерывными мышечными сокращениями, вызывающими скручивания и повторяющиеся движения или аномальные позы. В некоторых вариантах осуществления препараты CBD, описанные в настоящем документе, полезны для уменьшения мышечных сокращений, характерных для этого расстройства. Препараты CBD, описанные в настоящем доку-

менте, более эффективны при лечении этих расстройств, чем предшествующие композиции CBD.

Этиологическая патология многих заболеваний связана с воспалительными процессами, которые регулируются иммунной системой человека. Воспаление может быть результатом (1) соответствующей иммунореактивной реакции на внешнюю травму, такую как отек мозга, вызванный закрытой травмой головы; (2) сверхактивным иммунным ответом, таким как аллергическая реакция или дерматит; или (3) неадекватным аутоиммунным ответом, таким как определенные формы рассеянного склероза, воспалительные заболевания кишечника и артрит. Независимо от основной причины воспаления, при этих обстоятельствах желательно с терапевтической точки зрения регулировать иммунную систему и уменьшать воспалительную реакцию. Препараты CBD, описанные в настоящем документе, могут регулировать различные стадии иммунного ответа и могут проявлять некоторую терапевтическую пользу при лечении определенных воспалительных заболеваний, таких как псориатический артрит. В некоторых вариантах осуществления препараты CBD, описанные в настоящем документе, более эффективны при лечении этих расстройств, чем предшествующие композиции CBD.

Ревматоидный артрит поражает примерно 0,5-1% населения США, а аутоиммунные заболевания в целом поражают более 20 миллионов американцев. Боль, связанная с ревматоидным артритом, часто может вывести из строя. Было обнаружено, что каннабиноиды полезны в качестве дополнительного лечения ревматоидного артрита и боли в суставах, вторичных по отношению к другим аутоиммунным заболеваниям, таким как воспалительное заболевание кишечника, рассеянный склероз и системная красная волчанка. В некоторых вариантах осуществления препараты CBD, описанные в настоящем документе, более эффективны при лечении этих расстройств, чем предшествующие композиции CBD.

В дополнение к вышеупомянутым терапевтическим преимуществам каннабиноиды, такие как CBD и пролекарства CBD, обладают множеством фармакологических преимуществ, включая, но не ограничиваясь ими, противовоспалительные, противосудорожные, антипсихотические, антиоксидантные, нейропротекторные, противораковые и иммуномодулирующие эффекты. Препараты CBD, описанные в настоящем документе, более эффективны при лечении этих расстройств, чем предшествующие композиции CBD.

Настоящее изобретение относится к препаратам и композициям CBD, а также к их применению для лечения и/или профилактики любого из множества заболеваний, расстройств и/или состояний, включая, но не ограничиваясь ими, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к препаратам и композициям CBD, а также к их применению для лечения и/или профилактики заболеваний, расстройств или состояний, связанных с неврологической дисфункцией или нейродифференцировкой. В некоторых вариантах осуществления заболевания, расстройства или состояния, связанные с неврологической дисфункцией или нейродифференцировкой, представляют собой те, при которых развитие нервной системы нарушено. Такие заболевания, расстройства или состояния часто связаны с нейронной пластичностью мозга и могут включать, но не ограничиваются ими, судорожные расстройства, такие как эпилепсия. Указанные судорожные расстройства часто связаны с сопутствующими заболеваниями, такими как когнитивные и психические нарушения, которые могут быть вызваны самими припадками или лекарствами, используемыми для лечения припадков. Сопутствующие заболевания, которые, как известно, возникают при припадочных расстройствах, включают, но не ограничиваются ими, заболевания опорно-двигательного аппарата; желудочно-кишечные и пищеварительные расстройства; расстройства дыхательной системы; хронические болевые расстройства; нарушения мозгового кровообращения; мигрень; неоплазию; артрит/ревматизм; ожирение; диабет; инфекции; переломы и аллергии. Психиатрические состояния, такие как депрессия; тревога; расстройства аутистического характера; интериктальное дисфорическое расстройство; синдром интериктального поведения; и психоз эпилепсии. Когнитивные состояния, такие как когнитивная дисфункция; речевые способности; социализация; синдром нарушения внимания с гиперактивностью; нарушение обучаемости; умственная отсталость; и болезнь Альцгеймера/деменция.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство является судорожным расстройством. В некоторых вариантах осуществления судорожное расстройство представляет собой эпилепсию, синдром Драве, синдром Леннокса-Гасто, синдром эпилепсии, связанный с фебрильной инфекцией (FIRES), синдром Дузе, синдром Стерджа-Вебера, мутацию CDKL5; синдром Айкарди; билатеральную полимикрогирию; Dup15q; SNAP25; доброкачественную роландическую эпилепсию; ювенильную миоклоническую эпилепсию; инфантильные спазмы (синдром Веста); и синдром Ландау-Клеффнера, рефрактерную эпилепсию, ювенильные судороги, синдром Веста, инфантильные спазмы, рефрактерные инфантильные спазмы, комплекс туберозного склероза (TSC); нейрогенетическую болезнь накопления, нейрональный цероидный липофусциноз (NCL), болезнь Баттена, нарушения головного мозга, атонический, идиопатический, малый эпилептический припадок, парциальный припадок, простой парциальный припадок или сложный парциальный припадок.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой нейродегенеративное заболевание; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; эссенциальный тремор; боковой амиотрофический склероз (ALS); болезнь Хантингтона; атаксия Фридрейха; рассеянный склероз; лобно-височную деменцию; прионную болезнь; деменцию с тельцами Леви; прогрессирующий надъядерный паралич; сосудистую деменцию; гидроцефалию нормального давления; травматическое повреждение

спинного мозга; ВИЧ-деменцию; нейротоксичность, вызванную алкоголем; синдром Дауна; двигательные нарушения центральной и/или периферической нервной системы; заболевание двигательных нейронов (MND); спинальную мышечную атрофию; или любое другое связанное неврологическое или психиатрическое нейродегенеративное заболевание; повреждение головного мозга; повреждение головного мозга; дисфункцию мозга; дисграфию; дизартрию; апраксию; агнозию; амнезию; головокружение; вертиго; коматозное состояние; инсульт; повреждение спинного мозга; травму спинного мозга; заболевания спинного мозга; центральную невропатию; периферическую невропатию; расстройство черепно-мозговых нервов; невралгию тройничного нерва; опухоли нервной системы; инфекции головного или спинного мозга; энцефалит; менингит; прионную болезнь; комплексный регионарный болевой синдром; расстройство вегетативной нервной системы; автономную нейропатию; вегетативную дистонию; синдром постуральной ортостатической тахикардии (POTS); нейрокардиогенные обмороки (NCS); множественную системную атрофию (MSA); врожденную сенсорную автономную нейропатию (HSAN); синдром Холмса-Эйди (HAS); расстройство сна; нарколепсию; боль; мигрень; кластерную головную боль; тензионную головную боль; боль в спине; боль в пояснице; боль в шее; невропатическую боль; онкологическую боль; аллодинию; боль при артрите; воспалительную боль; нервно-психическое расстройство; синдром нарушения внимания с гиперактивностью; аутизм; синдром Туретта; обсессивно-компульсивное расстройство; расстройства аутистического спектра; синдром Ретта; синдром хрупкой хромосомы X; синдром Ангельмана; гиперкинетическое расстройство; синдром Туретта; дистонию; рак; рак головного мозга; глиому; рак молочной железы; рак печени; рак легких; рак поджелудочной железы; меланому; рак яичников; рак желудочно-кишечного тракта; рак почки; рак мочевого пузыря; зависимость; никотиновую зависимость; курение; алкогольную зависимость; лекарственную зависимость; расстройство, связанное с употреблением каннабиса; умственное расстройство; посттравматическое стрессовое расстройство; тревогу; ранний психоз; шизофрению; когнитивное расстройство; инсульт; сердечную ишемию; ишемическую болезнь сердца; тромбоэмболию; инфаркт миокарда; ишемическое заболевание; нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта; воспалительное заболевание кишечника; болезнь Крона; язвенный колит; тошноту; рвоту; рвотные позывы; болезнь движения; тошноту, вызванную химиотерапией; тошноту, рвоту, вызванную химиотерапией; воспаление; артрит; ревматоидный артрит; остеоартрит; диабет; высокое кровяное давление; плохой контроль инсулина; подавление аппетита; анорексию; неонатальную гипоксически-ишемическую энцефалопатию (NHIE); дегенеративное заболевание скелетных мышц; или мышечную дистрофию Дюшенна (DMD).

Дозирование и введение

Точная схема введения описанных здесь соединений может зависеть от потребностей отдельного субъекта, подвергаемого лечению, типа проводимого лечения и/или заключения лечащего врача. Как используется в настоящем документе, термины "субъект" и "пациент" включают как человека, так и животных. В некоторых вариантах осуществления субъект или пациент представляет собой взрослого человека, подростка, ребенка или младенца. Специалистам в данной области техники будет понятно, что вводимая доза будет зависеть от состояния, подлежащего лечению, возраста, состояния здоровья и массы реципиента, типа сопутствующего лечения, если таковое имеется, и частоты лечения.

В некоторых вариантах осуществления препарат CBD или фармацевтическая композиция, содержащая CBD, может вводиться в терапевтически эффективном количестве. Терапевтически эффективное количество можно вводить в соответствии со схемой дозирования, включающей одну или несколько стандартных доз. Как правило, терапевтически эффективного количества достаточно для достижения пользы для субъекта (например, профилактики, терапии, модуляции, лечения, предотвращения и/или облегчения заболевания или расстройства).

Терапевтически эффективное количество (и/или стандартная доза) препарата CBD или фармацевтической композиции, содержащей его, для любого конкретного пациента может зависеть от множества факторов, включая заболевание или расстройство, подлежащее лечению; тяжесть заболевания или расстройства; активность конкретного препарата CBD или фармацевтической композиции, содержащей его; конкретный препарат CBD или фармацевтическую композицию, содержащую его; возраст; массу тела; физическую форму; сопутствующие заболевания (например, отличные от заболеваний или расстройств, подлежащих лечению) общее состояние здоровья; пол; и питания пациента; анамнез; генетическая характеристика; параметр образа жизни; тяжесть порока сердца и/или уровень риска порока сердца; время введения; способ введения; сопутствующие терапии или лекарства; и/или скорость выведения или метаболизм конкретного препарата CBD или фармацевтической композиции, содержащей его; продолжительность лечения; их комбинации; а также другие факторы, хорошо известные в медицине. Принимая во внимание настоящее раскрытие, специалист в данной области легко сможет определить подходящие дозировки в зависимости от этих и других связанных факторов. Кроме того, необязательно можно использовать как объективные, так и субъективные анализы для определения оптимальных диапазонов доз. В некоторых конкретных вариантах осуществления подходящие дозы или количества для введения могут быть экстраполированы с учетом настоящего раскрытия из кривых доза-ответ, полученных из тест-систем *in vitro* или моделей животных.

Настоящее изобретение рассматривает режимы дозирования, включающие однократное или много-

кратное введение препарата CBD или фармацевтической композиции, содержащей его, что описано в настоящем документе. Препарат CBD или содержащая его фармацевтическая композиция может вводиться через регулярные промежутки времени, в зависимости от природы, тяжести и степени состояния пациента. В некоторых вариантах осуществления препарат CBD или фармацевтическую композицию, содержащую его, можно вводить периодически с регулярными интервалами (например, один раз в год, один раз в шесть месяцев, один раз в пять месяцев, один раз в три месяца, один раз в два месяца (один раз в два месяца), ежемесячно (один раз каждый месяц), раз в две недели (раз в две недели), еженедельно, ежедневно, несколько раз в день или непрерывно).

Терапевтически эффективное количество можно вводить в соответствии с режимом дозирования, который может включать несколько стандартных доз. Для любого конкретного препарата CBD или фармацевтической композиции, содержащей его, терапевтически эффективное количество (и/или подходящая стандартная доза в рамках эффективного режима дозирования) может варьироваться, например, в зависимости от пути введения, от комбинации с другими фармацевтическими агентами.

В некоторых вариантах осуществления препарат CBD или фармацевтическая композиция, содержащая его, описанные в настоящем документе, может вводиться в виде разовой дозы. В некоторых вариантах осуществления препарат CBD или фармацевтическая композиция, содержащая его, описанные в настоящем документе, может вводиться через регулярные промежутки времени. Введение через "интервал", как используется в настоящем документе, указывает на то, что терапевтически эффективное количество вводится периодически (в отличие от одноразовой дозы). Интервал можно определить стандартными клиническими методами. В некоторых вариантах осуществления препарат CBD или фармацевтическая композиция, содержащая его, описанные в настоящем документе, может вводиться два раза в месяц, ежемесячно, два раза в месяц, три раза в неделю, два раза в неделю, еженедельно, два раза в неделю, трижды в неделю, ежедневно, два раза в день, каждые шесть часов, каждые четыре часа, каждые два часа, или ежечасно. Интервал введения для данного индивида не обязательно должен быть фиксированным, но может изменяться со временем, в зависимости от потребностей индивида.

В некоторых вариантах осуществления препарат CBD или фармацевтическую композицию, содержащую его, описанные в настоящем документе, вводят через регулярные интервалы в течение неопределенного времени. В некоторых вариантах осуществления препарат CBD или фармацевтическую композицию, содержащую его, описанные в настоящем документе, вводят через регулярные интервалы в течение определенного периода времени.

Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозирования должны корректироваться с течением времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным суждением лица, вводящего или наблюдающего за введением заместительной ферментной терапии, и что диапазоны доз, указанные здесь, являются только примерными и не предназначены для ограничения объема или практики заявленного изобретения.

В некоторых вариантах осуществления препарат CBD или фармацевтическую композицию, содержащую его, вводят в виде одной или нескольких доз для обеспечения примерно 0,1 мг/кг/день CBD. В некоторых вариантах осуществления препарат CBD или фармацевтическую композицию, содержащую его, вводят в виде одной или нескольких доз для обеспечения примерно 0,5 мг/кг/день CBD. В некоторых вариантах осуществления препарат CBD или фармацевтическую композицию, содержащую его, вводят в виде одной или нескольких доз для обеспечения примерно 1 мг/кг/день CBD. В некоторых вариантах осуществления препарат CBD или фармацевтическую композицию, содержащую его, вводят в виде одной или нескольких доз для обеспечения примерно 5 мг/кг/день CBD, например, для пациента массой 15 кг, будет обеспечиваться 75 мг CBD в день. В некоторых вариантах осуществления препарат CBD или фармацевтическую композицию, содержащую его, вводят в виде одной или нескольких доз для обеспечения примерно 10 мг/кг/день CBD. В некоторых вариантах осуществления препарат CBD или фармацевтическую композицию, содержащую его, вводят в виде одной или нескольких доз для обеспечения примерно 20 мг/кг/день CBD. В некоторых вариантах осуществления препарат CBD или фармацевтическую композицию, содержащую его, вводят в виде одной или нескольких доз для обеспечения примерно 25 мг/кг/день CBD. В некоторых вариантах осуществления препарат CBD или фармацевтическую композицию, содержащую его, вводят в виде одной или нескольких доз для обеспечения примерно 50 мг/кг/день CBD. В некоторых вариантах осуществления препарат CBD или фармацевтическую композицию, содержащую его, вводят в виде одной или нескольких доз для обеспечения примерно 100 мг/кг/день CBD.

В некоторых вариантах осуществления препарат CBD или фармацевтическую композицию, содержащую его, вводят в дозе примерно 1 мг, примерно 5 мг, примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 300 мг, примерно 400 мг, примерно 500 мг, примерно 1000 мг, примерно 1500 мг или примерно 2000 мг CBD.

В некоторых вариантах осуществления препарат CBD или фармацевтическую композицию, содержащую его, можно вводить в качестве дополнения к традиционной терапии заболевания или расстройства.

Наборы

Некоторые варианты осуществления предусматривают набор, включающий препарат CBD или фармацевтическую композицию, содержащую его, и инструкции по применению. В некоторых вариантах осуществления набор также включает устройство (например, спрей, шприц, паровой ингалятор, ингалятор, пластырь и т.п.) для введения указанного препарата CBD или фармацевтической композиции, содержащей его.

Примеры

Данные, демонстрирующие физико-химические свойства очищенного CBD растительного происхождения.

Пример 1. Примерный способ получения очищенного препарата CBD растительного происхождения. Обзор способа.

Ниже описано получение очищенного CBD растительного происхождения (>98% мас./мас.), который имеет известную и постоянную композицию, которую использовали в приведенных ниже примерах.

Растительный материал, собранный с растения *Cannabis sativa* L., подвергали экстракции жидким диоксидом углерода для получения растительного экстракта, содержащего CBD в дополнение к другим каннабиноидам и неканнабиноидным компонентам. Затем экстракт дополнительно очищали методом кристаллизации из растворителя с получением очищенного CBD растительного происхождения. В процессе кристаллизации специально удаляли другие каннабиноиды и растительные компоненты с выходом более 98% мас./мас. CBD.

Как исходный растительный материал, так и растительный экстракт могут контролироваться спецификациями. Примерная спецификация растительного исходного материала для декарбоксилированного растительного материала каннабиса описана в табл. 1.1 ниже. В некоторых вариантах осуществления содержание изомеров для каждого каннабиноида также может быть указано.

Таблица 1.1

Типовая спецификация растительного исходного материала

Декарбоксилированный BRM	% масс./масс.				
	CBD	THC	CBD-C1	CBDV	CBD-C4
Среднее	11,96	0,46	0,03	0,14	0,05
MIN	6,90	0,27	0,01	0,08	0,03
MAX	16,93	0,65	0,04	0,20	0,07
SD	2,30				
%RSD	19,20				
Среднее -3SD	5,07				
среднее +3SD	18,85				
Медиана	12,00				
Количество	693				
приблизительное соотношение CBD к другим каннабиноидам		26	475	85	230

Примерный препарат CBD очищенного CBD растительного происхождения описан в табл. 1.2 ниже. В некоторых вариантах осуществления содержание изомеров для каждого каннабиноида также может быть указано.

Таблица 1.2

Спецификация типичного очищенного препарата CBD растительного происхождения

Анализ	Метод анализа	Пределы
Внешний вид	Визуальный	Не совсем белые/бледно-желтые кристаллы
Идентификация А	ВЭЖХ-УФ	Время удерживания основного пика соответствует сертифицированному эталонному стандарту CBD
Идентификация В	GC-FID/MS	Время удерживания и масс-спектр основного пика соответствуют сертифицированному эталонному стандарту CBD
Идентификация С	FT-IR	Соответствует эталонному спектру для сертифицированного эталонного стандарта CBD
Идентификация D	Температура плавления	65-67°C
Идентификация Е	Удельное оптическое вращение	Соответствует сертифицированному эталонному стандарту CBD; -110° до -140° (в 95% этаноле)
Общая чистота	Расчет	≥ 98,0%
хроматографическая чистота 1	ВЭЖХ-УФ	≥ 98,0%
хроматографическая чистота 2	GC-FID/MS	≥ 98,0%
CBDA	ВЭЖХ-УФ	NMT 0,15% масс./масс.
CBDV		NMT 1,0% масс./масс.
Δ ⁹ THC		NMT 0,1% масс./масс.
- CBD-C4		NMT 0,5% масс./масс.
Остаточные растворители: Алкан - Этанол	GC	NMT 0,5% масс./масс. NMT 0,5% масс./масс.
Остаточная вода	Карл Фишер	NMT 1,0% масс./масс.

NMT- не более

Чистота очищенного препарата CBD растительного происхождения была больше или равна 98%. Очищенный CBD растительного происхождения включает THC и другие каннабиноиды, например CBDA, CBDV, CBD-C1 и CBD-C4.

Определенные хемотипы растения *Cannabis sativa* L. были созданы для максимального увеличения выхода конкретных химических компонентов, каннабиноидов. Некоторые хемовары производят преимущественно CBD. Считается, что только (-)-транс-изомер CBD встречается в природе. Во время очистки стереохимия CBD не изменяется.

Получение растительного лекарственного вещества CBD.

Ниже приводится обзор стадий получения растительного экстракта, промежуточного продукта.

а) Выращивание.

- b) Прямая сушка.
- c) Декарбоксилирование.
- d) Экстракция - с использованием жидкого CO₂.
- e) Винтеризация с использованием этанола.
- f) Фильтрация.
- g) Выпаривание.

Хемовары с высоким содержанием CBD выращивали, собирали, сушили, упаковывали в тюки и хранили в сухом помещении до тех пор, пока они не потребовались. Исходный материал растительного происхождения (BRM) тонко измельчали, используя мельницу Apex, снабженную ситом 1 мм. Измельченный BRM хранили в морозильной камере до экстракции.

Декарбоксилирование CBDA до CBD осуществляли с использованием тепла. BRM декарбоксилировали при 115°C в течение 60 мин.

Экстракцию осуществляли с использованием жидкого CO₂ для получения растительного лекарственного вещества (BDS), которое затем кристаллизовали для получения исследуемого материала. Неочищенный CBD BDS винтеризовали для очистки экстракта в стандартных условиях (2 объема этанола при -20°C в течение приблизительно 50 ч). Осажденные воски удаляли фильтрацией и растворитель удаляли, получая BDS.

Получение очищенного препарата CBD растительного происхождения.

Производственные стадии для получения очищенного препарата CBD растительного происхождения из BDS были следующими.

- a) Кристаллизация с использованием алкана с прямой или разветвленной цепью C₅-C₁₂.
- b) Фильтрация.
- c) Вакуумная сушка.

BDS, полученный с использованием описанной выше методологии, диспергировали в C₅-C₁₂ алкане с прямой или разветвленной цепью. Смесь вручную перемешивали, чтобы разбить комки, и герметичный контейнер затем помещали в морозильную камеру примерно на 48 ч. Кристаллы выделяли с помощью вакуумной фильтрации, промывали аликвотами холодного C₅-C₁₂ алкана с прямой или разветвленной цепью и сушили в вакууме <10 мбар при температуре 60°C до полного высыхания. Очищенный препарат CBD растительного происхождения хранили в морозильной камере при -20°C в контейнере из нержавеющей стали фармацевтического качества с силиконовым уплотнением и зажимами, одобренными FDA для пищевых продуктов.

Пример 2. Количественная оценка стереохимии ТНС, присутствующего в очищенных препаратах CBD растительного происхождения.

Как описано в примере 1 выше, каннабиноид ТНС присутствует в очищенном препарате CBD растительного происхождения в количестве не более 0,1% мас./мас. В некоторых вариантах осуществления ТНС присутствует в количестве от 0,02 до 0,1% мас./мас.

Молекула ТНС может существовать в виде четырех различных хиральных форм, как показано на фиг. 2. ТНС имеет 2 стереоцентра, которые, в свою очередь, обеспечивают существование 4 стереоизомеров: (+)-транс-ТНС; (-)-транс-ТНС; (+)-цис-ТНС и (-)-цис-ТНС. Однако известно, что ТНС продуцируется в природе в виде изоформы (-)-транс-ТНС (Hollister, 1970).

В следующих примерах описаны исследования, проведенные для выяснения стереоизомеров, которые производятся растением с высоким содержанием CBD, используемым для получения иллюстративного очищенного препарата CBD растительного происхождения, который описан в примере 1.

Обнаружение и количественная оценка следовых уровней ТНС в очищенном CBD растительного происхождения.

Сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография (UPLC) использовалась для определения основных каннабиноидов и следов других каннабиноидов. Присутствие каннабиноидов было подтверждено хроматографическим сравнением образца со стандартом.

Колонку с диоксидом кремния с ядром и оболочкой с отрегулированным pH использовали в системе UPLC, оснащенной фотодиодной матрицей или настраиваемым УФ-детектором и масс-детектором QDa.

На фиг. 3 показана типичная хроматограмма, полученная с использованием метода UPLC для обнаружения следовых количеств каннабиноидов в очищенном препарате CBD растительного происхождения по настоящему изобретению.

Как видно на фиг. 3, существуют пики, которые соответствуют следующим каннабиноидам: CBD-C1 при относительном времени удерживания (RTT) 1,937 мин; CBDV при RTT 3,481 мин; CBD-C4 при RTT 4,610 мин; CBD при RTT 5,920 мин; (±)-цис-ТНС при RTT 6,781 минуты и (±)-транс-ТНС при RTT 6,917 мин.

Концентрация соединений, присутствующих в образце, может быть определена как % мас./мас., с использованием следующего расчета:

Концентрация (% мас./мас.) = (площадь пика × концентрация в стандарте (мг/мл) × коэффициент разведения) / (площадь в стандарте × масса образца (мг))

Присутствие цис-ТНС в иллюстративном препарате очищенного CBD растительного происхождения было неожиданным, поскольку известно, что ТНС, производимый растением ТНС, находится в форме (-)-транс-ТНС. Таким образом, была проведена выяснение структуры цис-ТНС.

Выяснение структуры цис-ТНС.

Присутствие, выделение и идентификацию цис-ТНС определяли из растительного исходного материала, полученного из растения с высоким содержанием CBD, и, следовательно, требовался полученный очищенный препарат CBD растительного происхождения, как описано в примере 1.

Цис-ТНС был успешно выделен и очищен из растительного лекарственного вещества (BDS) каннабидиола (CBD) с помощью флэш-хроматографии и препаративной ЖХМС. Выделенный материал прошел обширное тестирование, включая хроматографические и спектральные методы, наряду с синтетическим стандартом цис-ТНС для идентификации соединения. Его также сравнивали с его конфигурационным изомером; транс-ТНС.

Идентичность цис-ТНС подтверждали четырьмя спектральными методами и тремя хроматографическими методами. Спектры растительного выделенного материала сравнивали с синтетическим образцом, который подтвердил наличие структуры цис-ТНС.

Идентичность цис-ТНС, полученного из растений, была подтверждена следующими методами.

Определение физических данных и интерпретация результатов молекулярной спектроскопии; включая: ^1H -ЯМР, COSY-ЯМР, квадрупольная время-пролетная масс-спектрометрия.

Сравнение физических и спектральных данных синтетически полученного цис-ТНС с данными материала, выделенного из растения. Это было дополнительно подтверждено сравнением с ранее предложенной структурой цис-ТНС из литературы.

На фиг. 4 подробно показан след, полученный с помощью масс-спектрометра, который подтверждает присутствие цис-ТНС, выделенный из растительного материала с высоким содержанием CBD.

Пример 3. Количественная оценка отношения транс-ТНС к цис-ТНС, присутствующих в очищенных препаратах CBD растительного происхождения.

Как описано в примере 1, получение очищенного препарата CBD растительного происхождения представляет собой сложный процесс, включающий несколько стадий, приводящих к различным типам промежуточных материалов. Сначала, растения с высоким содержанием CBD собирают, сушат и прессуют в брикеты для получения растительного исходного материала (BRM). Прессованный материал гранулируют, экстрагируют с помощью жидкого CO_2 , очищают во время процесса винтеризации и очищают в процессе кристаллизации. Исходный материал BRM CBD содержит ряд различных каннабиноидных примесей, присутствующих наряду с основным соединением CBD.

В настоящем примере старались определить соотношение транс-ТНС к цис-ТНС на протяжении всего процесса получения очищенного препарата CBD растительного происхождения.

Время удерживания транс-ТНС и цис-ТНС отличается при использовании хроматографии с обращенной фазой, как показано на фиг. 5. Полярность этих двух соединений немного отличается, что приводит к близким пикам элюирования изократическим методом с полным разделением пиков.

Отношение транс-ТНС к цис-ТНС определяли в образцах, полученных из материала на различных стадиях процесса, используемого для получения очищенного препарата CBD растительного происхождения, описанного в примере 1.

Отношение транс-ТНС к цис-ТНС изменялось на протяжении всего процесса от декарбоксилированного CBD к очищенному препарату CBD, полученному из растений, как описано в табл. 3.1 ниже.

Таблица 3.1

Отношение транс-ТНС к цис-ТНС в материале CBD на стадиях обработки

Образец CBD	Среднее отношение (транс-ТНС:цис-ТНС)	1-й квартиль (транс-ТНС:цис-ТНС)	3-й квартиль (транс-ТНС:цис-ТНС)
декарбоксилированный CBD	3,6:1	3,1:1	3,8:1
CO_2 экстрагированный CBD	3,3:1	3,0:1	3,6:1
Винтеризированный CBD	3,2:1	3,0:1	3,6:1
Очищенный растительного происхождения CBD	0,8:1	0,7:1	1,0:1

Как видно из табл. 3.1 выше, соотношение транс-ТНС к цис-ТНС изменяется на протяжении обработки очищенного препарата CBD растительного происхождения. Растительный исходный материал после декарбокситирования имеет среднее соотношение 3,6:1 (транс-ТНС:цис-ТНС), это соотношение становится меньше, когда материал обрабатывается материалом, экстрагированным жидким диоксидом углерода, имеющим среднее соотношение 3,3:1 (транс-ТНС:цис-ТНС) и материалом, который был очищен в процессе винтеризации, имеющим среднее соотношение 3,2:1 (транс-ТНС:цис-ТНС). Наконец, дополнительная стадия очистки кристаллизации материала CBD с использованием C₅-C₁₂ алкана с прямой или разветвленной цепью дает среднее соотношение 0,8:1 (транс-ТНС:цис-ТНС).

Отношение транс-ТНС к цис-ТНС на различных стадиях обработки также было построено с использованием кривой ранговой корреляции Спирмена, они детально показаны на фиг. 6. Подгонка линии демонстрирует изменение соотношения во время обработки и имеет очень высокий доверительный уровень. Такая корреляция демонстрирует контроль над стадиями обработки при получении очищенного CBD, полученного из растений, где удерживание изомера цис-ТНС предпочтительнее, чем транс-ТНС.

Как можно видеть, очищенный препарат CBD, полученный из растений, содержит как транс-ТНС, так и цис-ТНС. Соотношение двух изомеров в высокоочищенном конечном препарате составляет 0,8:1 (транс-ТНС:цис-ТНС).

Пример 4. Количественная оценка отношения транс-ТНС к цис-ТНС, присутствующих в неочищенных препаратах CBD.

Для того чтобы определить, присутствуют ли транс-ТНС и цис-ТНС в неочищенных препаратах CBD, а также если оба присутствуют, то каково их соотношение, было проведено дополнительное исследование с использованием масла CBD, приобретенного у поставщиков масла CBD.

Было протестировано восемь различных препаратов неочищенного масла CBD, и было обнаружено, что все они содержат смесь транс-ТНС и цис-ТНС. В табл. 4.1 ниже подробно описаны соотношения, обнаруженные в этих маслах.

Таблица 4.1

Отношение транс-ТНС к цис-ТНС в неочищенном материале CBD

Номер образца	Среднее отношение (транс-ТНС:цис-ТНС)
1	4,4:1
2	2,7:1
3	2,5:1
4	3,2:1
5	2,7:1
6	2,3:1
7	3,6:1
8	2,7:1

Как показано в табл. 4.1, соотношение транс-ТНС к цис-ТНС варьируется в разных неочищенных препаратах масла CBD, полученных от 2,3:1 до 4,4:1 (транс-ТНС:цис-ТНС). Эти соотношения далеки от очищенного материала CBD, полученного из растений, определенного в настоящем изобретении.

Пример 5. Количественная оценка стереоизомерной формы цис-ТНС, присутствующей в очищенном препарате CBD растительного происхождения.

Пример 3 демонстрирует, что очищенные препараты CBD растительного происхождения содержат как транс-ТНС, так и цис-ТНС в среднем соотношении 0,8:1 (транс-ТНС и цис-ТНС). Как описано в примере 2 и на фиг. 2, молекула ТНС имеет 2 стереоцентра, которые обеспечивают существование четырех стереоизомеров: (+)-транс-ТНС; (-)-транс-ТНС; (+)-цис-ТНС и (-)-цис-ТНС. В данном примере старались определить, присутствует ли цис-ТНС в виде изомера (+)-цис-ТНС, изомера (-)-цис-ТНС или в виде смеси двух.

Был разработан хиральный метод, использующий принципы нормально-фазовой хроматографии, который может успешно разделить (+)-цис-ТНС и (-)-цис-ТНС.

Хиральную колонку с карбаматом амилозы использовали с подвижной фазой с использованием изократического гелтана с модификатором этанола.

Образец цис-ТНС (чистота 98,2% по данным ВЭЖХ) был выделен из очищенного CBD, полученного из растений, и обработан хиральным методом для оценки хиральности. Полученная кривая показана на фиг. 7. Как видно на графике С, присутствуют пики для (-)-цис-ТНС и (+)-цис-ТНС, что указывает на то, что цис-ТНС, присутствующий в очищенных препаратах CBD растительного происхождения, присутствует в виде смеси обоих изомеров.

Приблизительное соотношение присутствующих (-)-цис-ТНС к (+)-цис-ТНС было рассчитано как 9:1, что определяется площадью под кривой. Вероятно, что различные диапазоны соотношений (-)-цис-

ТНС к (+)-цис-ТНС будут существовать в зависимости от источника и обработки материала CBD.

Пример 6. Количественная оценка композиции синтетически полученного CBD.

Были получены два разных образца синтетически полученного CBD и обработаны с помощью ВЭЖХ для сравнения композиции CBD синтетического происхождения с композицией очищенного CBD, полученного из растений. Оба препарата содержат более или равно 98% мас./мас. CBD.

Как видно на фиг. 8, существует разница между CBD синтетического происхождения и CBD растительного происхождения. Очищенный образец CBD растительного происхождения имеет пики, которые соответствуют CBD-C1, CBDV, CBD-C4, транс-ТНС и цис-ТНС, тогда как синтетически полученный CBD не содержит этих соединений.

Пример 7. Автофлуоресцентные свойства очищенного CBD растительного происхождения и синтетического CBD.

В этом примере были определены физические свойства спектра излучения и возбуждения очищенного CBD растительного происхождения и синтетического CBD.

Способы.

Тестируемые вещества.

Очищенный CBD растительного происхождения (BOT) протестировали в двух повторностях при шести концентрациях: 100 мМ в 100% DMSO или 100% этаноле и при 100 мкМ, 50 мкМ, 1 мкМ, 0,5 мкМ и 0,01 мкМ в PBS+0,1% этаноле или PBS+0,1% DMSO, содержащем раствор носителя. Концентрация ТНС в используемом очищенном CBD растительного происхождения составляла 0,03% мас./мас. ТНС.

Синтетический CBD (SYN) тестировали в двух повторностях при пяти концентрациях 100 мМ, 50 мМ, 1 мМ, 0,5 мМ и 0,1 мМ в 100% этаноле или 100% DMSO.

Подготовка микропланшетов.

200 мкл каждого образца или буфера добавляли в микропланшеты в двух экземплярах. Измерение проводили на мультимодальном планшет-ридере Ensign (Perkin Elmer).

Выбор длины волны возбуждения.

Сканирование возбуждения использовали для обнаружения пика возбуждения для каждого исследуемого вещества. Сканирование возбуждения было установлено от 230 до 380 нм и ниже длины волны излучения 400 нм. Сканирование возбуждения также было установлено от 230 до 420 нм и ниже длины волны излучения 440 нм. В обоих случаях для этих сканирований использовали шаг приращения 2 нм.

На основании этих анализов были определены пики длин волн возбуждения для двух ориентировочных длин волн излучения, которые использовались для определения оптимальной длины(длин) волны возбуждения.

Выбор длины волны излучения.

Для подтверждения пика эмиссии исследуемого вещества проводили сканирование излучения с использованием пиков возбуждения, идентифицированных после сканирования возбуждения. Сканирование возбуждения было настроено на запуск для очищенного CBD растительного происхождения на 50 нм выше предполагаемых значений возбуждения и для синтетического CBD на 20 нм выше предполагаемых значений возбуждения с использованием шага приращения 2 нм. Для эмиссии сканировали длины волн до 800 нм.

Длина волны, дающая максимальное излучение для образцов, была определена как оптимальная длина волны излучения для выбранной длины волны возбуждения.

Представление данных.

Исходные данные получали из программного обеспечения WorkOutPlus (version 2.5, Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts, USA). Все данные, извлеченные из программного обеспечения, были проверены двумя людьми для полной проверки перед анализом данных.

Эти данные были использованы для генерации данных, представленных в настоящем описании, представляющих на x длину волны (нм) и на y интенсивность флуоресценции с использованием программного обеспечения WorkOut Plus (version 2.5, Perkin Elmer).

Впоследствии данные были построены в виде графиков XY с помощью GraphPad.

Prism (version 8.0.2, La Jolla, USA).

Результаты.

Точки пика возбуждения для очищенного CBD растительного происхождения и синтетического CBD в DMSO.

Специфические спектры аутофлуоресценции, отличные от профиля DMSO для каждого соединения, могли быть обнаружены только при максимальной концентрации 100 мМ.

Репрезентативные данные спектрального анализа для каждого соединения в концентрации 100 мМ показаны на фиг. 9.

С использованием чистого DMSO в качестве носителя и с длиной волны излучения, установленной на 400 или 440 нм, точки пика возбуждения были идентифицированы для очищенного CBD растительного происхождения при 328 или 332 нм; с монодисперсными пиками более высокой флуоресценции для очищенного CBD растительного происхождения по сравнению с синтетическим CBD.

С использованием чистого DMSO в качестве носителя и с длиной волны излучения, установленной

на 400 или 440 нм, хотя точки пика возбуждения были идентифицированы для синтетического CBD 282 или 328 нм; они перекрываются с пиками для DMSO, что указывает на отсутствие пика возбуждения для этого материала в этих условиях.

Точки пика излучения для очищенного CBD растительного происхождения и синтетического CBD в DMSO.

Специфическая аутофлуоресценция для каждого соединения может быть обнаружена только при максимальной концентрации 100 мМ. Данные предполагают обнаружение низкой специфической флуоресценции, как у DMSO, при всех более низких концентрациях.

Репрезентативные данные спектрального анализа для каждого соединения в концентрации 100 мМ показаны на фиг. 10.

С использованием чистого DMSO в качестве носителя и с длиной волны возбуждения, установленной на 326, как определено в этом исследовании, или на 370 нм на основе литературы, точки пика излучения были идентифицированы для очищенного CBD растительного происхождения при 398 или 428 нм с моодисперсным пиком наивысшего значения флуоресценции при 326 нм.

С использованием чистого DMSO в качестве носителя и с длиной волны возбуждения, установленной при 328/334/344/284 нм, точки пика возбуждения были идентифицированы для синтетического CBD при 408/498/508/565 нм с моодисперсным пиком наивысшего значения флуоресценции при 565 нм. Поскольку этот пик перекрывается с пиком DMSO, он не был включен в спектрограмму.

Точки пика возбуждения для очищенного CBD растительного происхождения и синтетического CBD в этаноле.

Специфические спектры аутофлуоресценции, отличные от профиля этанола для каждого соединения, могли быть обнаружены только при максимальной концентрации 100 мМ.

Репрезентативные данные спектрального анализа для каждого соединения в концентрации 100 мМ показаны на фиг. 11.

Используя чистый этанол в качестве носителя и с длиной волны излучения, установленной при 400 нм, точки пика возбуждения были идентифицированы для очищенного CBD растительного происхождения при 328 нм и синтетического CBD при 280 нм.

Используя чистый этанол в качестве носителя и с длиной волны излучения, установленной на 440 нм, точки пика возбуждения были идентифицированы для очищенного CBD растительного происхождения при 330 нм и синтетического CBD при 328 нм.

Точки пика излучения для очищенного CBD растительного происхождения и синтетического CBD в этаноле.

Специфическая аутофлуоресценция для каждого соединения может быть обнаружена только при максимальной концентрации 100 мМ. Данные предполагают обнаружение низкой специфической флуоресценции, как у этанола, при всех более низких концентрациях.

Репрезентативные данные спектрального анализа для каждого соединения в концентрации 100 мМ показаны на фиг. 12.

Используя чистый этанол в качестве носителя и с длиной волны возбуждения, установленной на 326 нм, как указано в этом исследовании, или 370 нм на основе литературы, точки пика излучения были идентифицированы для очищенного CBD растительного происхождения, при 404 нм или 560 нм.

Используя чистый этанол в качестве носителя и с длиной волны возбуждения, установленной на 326 и 340 нм, точки пика возбуждения были идентифицированы для синтетического CBD между 412 нм для обеих длин волн.

Заключение.

Данные, представленные в этом примере, говорят, что существует разница в длинах волн возбуждения и излучения очищенного CBD растительного происхождения и синтетического CBD. Таким образом, существует очевидная разница в биофизических свойствах двух соединений.

Заключение о данных, показывающих физико-химические свойства очищенного CBD растительного происхождения.

Данные, представленные в примерах 2-7 выше, описывают физико-химические свойства очищенного препарата CBD растительного происхождения, который был получен из растения с высоким содержанием CBD.

Этот очищенный CBD растительного происхождения содержит CBD в количестве, более или равно 98% мас./мас., и другие каннабиноиды в количестве, менее или равно 2% мас./мас., Другие присутствующие каннабиноиды представляют собой THC в концентрации менее или равной 0,1% мас./мас.; CBD-C1 в концентрации менее или равной 0,15% мас./мас.; CBDV в концентрации менее или равной 0,8% мас./мас.; и CBD-C4 в концентрации менее или равной 0,4% мас./мас.

Эти данные дополнительно демонстрируют, что транс-THC и цис-THC присутствуют в очищенном CBD растительного происхождения. Кроме того, было показано, что соотношение транс-THC к цис-THC изменяется и может контролироваться процессом обработки и очистки в диапазоне от 3,3:1 (транс-THC:цис-THC) в неочищенном декарбоксилированном состоянии до 0,8:1 (транс-THC:цис-THC) при высокой степени очистки.

Наконец, эти данные демонстрируют, что цис-THC, обнаруженный в очищенном CBD растительного происхождения, присутствует в виде смеси обоих (+)-цис-THC и (-)-цис-THC изоформ.

Следует отметить, что сравнение очищенного CBD растительного происхождения сильно отличается по композиции от синтетического CBD. Однако, как предусмотрено идеями настоящего изобретения, препарат CBD может быть получен синтетически путем получения композиции с повторяющимися компонентами.

Данные, демонстрирующие терапевтическую эффективность очищенной CBD растительного происхождения.

В следующих примерах описаны данные, полученные *in vitro* с использованием клеточных линий и *in vivo* с использованием исследований на животных в конкретных областях заболевания, которые демонстрируют превосходную эффективность очищенного препарата CBD растительного происхождения по сравнению с синтетическим CBD той же концентрации и чистоты.

Чистота очищенного препарата CBD растительного происхождения, использованного в этих экспериментах, была больше или равна 98%. Препарат CBD включал другие каннабиноиды, включая THC, CBDV, CBD-C1 и CBD-C4, в количестве менее или равной 2%. THC присутствовал в концентрации менее или равной 0,1% мас./мас.; CBD-C1 в концентрации менее или равной 0,15% мас./мас.; CBDV в концентрации менее или равной 0,8% мас./мас.; и CBD-C4 в концентрации менее или равной 0,4% мас./мас.

THC присутствует как транс-THC, так и цис-THC в очищенном препарате CBD растительного происхождения, используемом в следующих примерах. Отношение транс-THC к цис-THC составляло приблизительно 0,8:1 (транс-THC:цис-THC). цис-THC присутствовал в виде смеси с присутствующими как (+)-цис-THC, так и (-)-цис-THC изоформами.

Пример 8. Исследование *in vitro* нейронной пластичности и развития конуса роста.

Этот пример демонстрирует, что определенные концентрации очищенного CBD растительного происхождения способны индуцировать дифференцировку клеток и рост нейритов.

Были проведены исследования для выявления эффектов очищенного CBD растительного происхождения и синтетического CBD на церебральных кортикальных нейральных стволовых/прогениторных клетках, полученных из iPSC человека (hNSC), *in vitro*.

Способы.

Культура церебральных кортикальных нейральных стволовых клеток, полученных из iPSC человека (hNSC).

Церебральные кортикальные нейральные стволовые клетки, полученные из iPSC человека (hNSC) (Axol Bioscience Inc., UK) культивировали в виде монослоев при плотности $1,0 \times 10^4$ клеток/см² на чашках Петри диаметром 100 мм. Клетки собирали из исходной криопробирки, суспендировали в среде Plating-XF и помещали на чашки Петри, покрытые рабочим раствором SureBondXF 1X, приготовленным в D-PBS (без кальция или магния). hNSC инкубировали при 37°C и 5% CO₂, и через 24 ч после инкубации пластинчатую среду заменяли свежей средой Neural Expansion-XF, дополненной факторами роста рекомбинантных человеческий EGF и рекомбинантный человеческий FGF2 (конечная концентрация 20 нг/мл (1X) FGF2 и EGF). Культуры повторно подпитывали свежим Neural Expansion-XF, дополненным EGF и FGF2 каждые два дня. Когда hNSC достигали примерно 80% слияния, их готовили к обработке. Предварительно нагретый Axol Unlock-XF использовали для отделения клеток, и через 3 мин инкубации клетки повторно суспендировали в среде Neural Expansion-XF, дополненной EGF и FGF2. Затем клетки (1×10^4 клеток/см²) помещали на чашки Петри, покрытые SureBondXF 1X, и через 2 ч среду заменяли свежей Neural Expansion-XF, дополненной EGF и FGF2.

Обработка клеток тестируемыми каннабиноидами.

hNSC, культивированные, как описано выше, высевали с плотностью 1×10^4 клеток/см² на покровные стекла, покрытые SureBondXF, в присутствии очищенного CBD растительного происхождения; синтетического CBD; или носителя, разбавленного в среде Neural Differentiation-XF (DM, без факторов роста) в течение 3-5 дней при 37°C в атмосфере 5% CO₂/95% воздуха.

Каннабиноиды растворяли в 95% об./об. этаноле и добавляли в среду для получения конечных концентраций 0,1 или 1 мкМ CBD.

К клеткам, обработанным носителем, добавляли этанол в течение всего периода дифференцировки 3-5 дней, при этом конечная концентрация никогда не превышала 0,05% об./об.

Иммуногистохимия.

Для проведения иммуногистохимии клетки фиксировали 4% мас./об. параформальдегидом. Неспецифическое связывание блокировали 10% об./об. фетальной бычьей сывороткой и 0,1% об./об. Triton X-100 и инкубировали с первичными антителами: мышинными анти-Map2ab (Sigma-Aldrich; 1:200) и кроличьими анти-GFAP (DAKO; 1:200) или кроличьими анти-Gap43 (Synaptic System; 1:300 при комнатной температуре в течение 4 часов. Вторичные антитела - анти-мышинные Alexa594 (Life Technologies; 1:100) и анти-кроличьи Alexa488 (Life Technologies; 1:100) - использовали для иммунофлуоресценции. Затем клетки контрокрашивали с помощью DAPI, промывали PBS и накрывали заливочной средой Aquatech (Merck, Darmstadt, Germany). Иммунофлуоресценцию изучали с помощью эпифлуоресцентного микро-

скопа (Leica AF6000), оснащенного соответствующим фильтром, и затем регистрировали с помощью цифровой камеры (Leica, DFC 340), подключенной к микроскопу и программному обеспечению для анализа изображений (Leica, LAS AF). Никакой иммунореактивности не было обнаружено в образцах, обработанных для контроля специфичности каждого первичного антитела, использованного в исследовании, которое проводилось путем исключения первичного антитела перед добавлением соответствующего вторичного антитела.

Сбор данных и статистический анализ.

Программное обеспечение Digital Leica LAS AF 2.2.0 (система Live Data Mode) использовали для подсчета клеток MAP2ab+DAPI+. Изображения были получены с помощью микроскопа Leica DMI6000, оснащенного соответствующими синими (DAPI) и красными (MAP2) фильтрами для подсчета дифференцированных клеток как фиолетовых (слияние DAPI, синего и MAP2, красного) и hNSC как синего (только DAPI). Для каждого экспериментального условия клетки из 3 разных пробирок были проанализированы в трех экземплярах, и 3 кадра были собраны при 20× увеличении. Данные анализировали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 6, version 6.05 (GraphPad, Inc.) и выражали как среднее $\pm$ SEM (стандартная ошибка среднего). Статистические различия между группами определяли двухфакторным дисперсионным анализом (ANOVA) с последующим апостериорным тестом Бонферрони для сравнения внутри средних значений. Уровень достоверности $P < 0,05$ использовался для статистической значимости.

Результаты.

Эффект очищенного CBD растительного происхождения и синтетического CBD на нейрогенез и нейрональную дифференцировку hNSC.

Два разных очищенных препарата CBD растительного происхождения были протестированы на культивируемых нейральных стволовых клетках человека (hNSC). Партия 1 содержала приблизительно 0,1% мас./мас. THC, и партия 2 содержала 0,02% THC (мас./мас.). Дозы 0,1 и 1 мкМ использовали как с очищенным CBD растительного происхождения, так и с синтетическим CBD.

Как показано в табл. 8.1 ниже, обе партии очищенного CBD растительного происхождения, вызвали значительное увеличение нейрогенеза и нейрональной дифференцировки hNSC, на это указывает увеличение количества клеток MAP2-MAP2+ после инкубации с CBD в течение 3 или 5 дней.

Таблица 8.1

Процент клеток MAP2+ после 3 и 5 дней инкубации

Образец	Среднее % MAP2+ клеток (3 дня)	Среднее % MAP2+ клеток (5 дней)
Носитель	4,59 $\pm$ 0,3	5,77 $\pm$ 0,23
Очищенный CBD растительного происхождения (партия 1) 0,1 мкМ	7,06 $\pm$ 0,11***	20,38 $\pm$ 0,86 ***
Очищенный CBD растительного происхождения (партия 1) 1 мкМ	28,29 $\pm$ 1,7***	38,38 $\pm$ 1 ***
Очищенный CBD растительного происхождения (партия 2) 0,1 мкМ	6,71 $\pm$ 0,91***	18,83 $\pm$ 1,22 ***
Очищенный CBD растительного происхождения (партия 2) 1 мкМ	20,04 $\pm$ 1,37***	33,74 $\pm$ 1,83 ***
Синтетический CBD 0,1 мкМ	4,87 $\pm$ 0,1	6,02 $\pm$ 0,3
Синтетический CBD 1 мкМ	6,11 $\pm$ 0,3	7,09 $\pm$ 0,1

*** $P < 0,0001$ vs клетками, обработанными носителем

Двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим апостериорным тестом Бонферрони для парного сравнения.

Было обнаружено, что очищенный CBD растительного происхождения в концентрации 1 мкМ более эффективен, чем в концентрации 0,1 мкМ для обеих партий и в обоих временных точках (3 дня и 5 дней обработки). Интересно, что те же концентрации синтетического CBD не оказали значительного влияния на нейрогенез или дифференцировку нейронов по сравнению с клетками, обработанными носителем.

Эффект очищенного CBD растительного происхождения и синтетического CBD на рост аксонов и нейрональную дифференцировку hNSC.

Это исследование включало изучение эффекта двух тестируемых соединений на нейрональную

дифференцировку hNSC через 3 или 5 дней обработки с использованием иммуноцитохимии GAP43. Как показано в табл. 8.2 ниже, после 3 и 5 дней обработки очищенным CBD растительного происхождения, значительно увеличился нейрогенез за счет увеличения удлинения нейритов, что подтверждается экспрессией GAP43 в подавляющем большинстве клеток.

Таблица 8.2

Процент клеток GAP43+ после 3 и 5 дней инкубации		
Образец	Среднее % GAP43+ клетки (3 дня)	Среднее % GAP43+клетки (5 дней)
Необработанный	5,96 ± 1,05	7,08 ± 1,5
Очищенный CBD растительного происхождения 1 мкМ	26,39 ± 3,40	37,32 ± 0,9
Синтетический CBD 1мкМ	8,40 ± 2,0	9,15 ± 1,6

Закключение.

Вместе эти исследования показывают, что очищенный CBD растительного происхождения, который содержит другие каннабиноиды, включая THC, CBD-C1, CBDV и CBD-C4, в количестве менее или равном 2%, способен вызывать дифференцировку и рост нейритов.

Примечательно, синтетический CBD (который не содержит этих других каннабиноидов), по-видимому, не оказывает никакого эффекта на нейрогенез и дифференцировку hNSC, когда доставляется в той же концентрации, что и очищенный CBD растительного происхождения.

Эффект, демонстрируемый очищенным CBD растительного происхождения на нейрогенез и рост нейритов, может быть важным для лечения нейродегенеративных заболеваний или травм головного мозга.

Пример 9. Сравнение очищенного CBD растительного происхождения и синтетического CBD на мышинной модели эпилепсии.

Этот пример демонстрирует эффект очищенного CBD растительного происхождения и синтетического CBD на мышей в тесте максимального электрошока.

Способы.

Животные и условия эксперимента.

Это исследование выполняли на самцах мышей C57B16 массой 23,6-31,2 г, приобретенных у лицензированного производителя (Charles River, UK). "Наивных" мышей акклиматизировали в манипуляционном кабинете в своих домашних клетках с пищей и водой без ограничения. Животных содержали группами по 2-3 животных в стандартной клетке с циклом 12/12 ч свет-темнота. У всех животных помечали хвосты и взвешивали в начале исследования. Животных случайным образом распределяли в группы носителя или лечения.

Противоэпилептические средства (AED).

В этом исследовании использовали следующие лекарственные средства: синтетический CBD (SYN) и очищенный CBD растительного происхождения (BOT). Используемый контрольный носитель (1:1:18) представлял собой 5% этанол, 5% коллифор, 90% физиологический раствор и широко использовался во время подобных тестов на судороги. Все лекарственные средства растворяли в контрольном носителе для сравнения. Животным вводили дозу (10 мл/кг) внутривенно за 60 мин до проведения теста максимального электрошока (MES). В дополнение к группе, получавшей носитель, группы, получавшие дозы, используемые для каждого лечения, включали дозы 10, 50, 100 (только эксперимент 1), 150 и 200 мг/кг для CBD (SYN) и CBD (BOT). Количество животных в каждой из этих групп составляло 10 (n=10).

Было проведено два отдельных эксперимента с использованием двух разных партий очищенного CBD растительного происхождения. В первом эксперименте концентрация THC в очищенном CBD растительного происхождения составляла 0,02% (мас./мас.), тогда как во втором эксперименте концентрация THC в очищенном CBD растительного происхождения составляла приблизительно 0,1% (мас./мас.).

Тест максимального электрошока (MES).

Защитная активность CBD (SYN) и CBD (BOT) была оценена и выражена в виде эффективных доз (ED₅₀ в мг/кг), защищающих 50% мышей от MES-индуцированных тонических припадков. Электроконвульсии вызывали фиксированной силой тока 30 мА и воздействием электрошока на роговицу (длительность 0,2 с). У мышей индивидуально оценивали судороги после этого заранее определенного высокого уровня (30 мА) электрошока, наносимого через роговицу, достаточной интенсивности, чтобы надежно вызывать тонические припадки экстензии задних конечностей у 100% контрольных животных. Индукцию приступа оценивали как эффект "все или ничего", оцениваемый как присутствующий (+) или отсутствующий (0) для каждого животного. Данные собирали наблюдателем, не знакомым с лечением для каждого животного, и выражали как общее количество + и 0 для каждой группы лечения. Затем получали

процент ингибирования соответствующей группы, обработанной носителем (степень защиты по сравнению с контролями, получившими лечение носителем).

Статистический анализ.

Все статистические тесты проводили с использованием коммерчески доступной GraphPad Prism version 7.0 для Windows (GraphPad Software, San Diego, CA). Эффективные дозы (ED_{50} в мг/кг), защищающие 50% мышей от MES-индуцированных тонических припадков для CBD (SYN) и CBD (BOT), были рассчитаны в Prism с использованием сигмоидальной кривой зависимости доза-ответ - переменный наклон и log-пробит анализа. Значения ED_{50} из CBD (SYN и CBD) сравнивали с использованием метода t-критерия для сравнения двух наилучших значений из одного эксперимента для статистической оценки значимости различий между ними.

Результаты.

Противосудорожные эффекты, продемонстрированные данными дозами CBD (SYN) и CBD (BOT 0,02% THC), были проанализированы с помощью анализа сигмоидальной кривой, как показано на фиг. 13. Значения ED_{50} были получены из этих сигмоидальных кривых как CBD (SYN): 77,63 мг/кг и CBD (BOT 0,02% THC): 70,22 мг/кг.

Эти значения ED_{50} статистически сравнивали с использованием метода t-критерия для двух наилучших величина наилучшего согласия из одного эксперимента. В результате эти значения ED_{50} были определены статистически различными, как показано в табл. 9.1 ниже ($p=0,0013$).

Дозы для мышей были преобразованы в эквивалентную дозу для человека (HED) 10 мг/кг, исходя из 60 кг человека, и разница в HED с использованием CBD (BOT 0,02% THC) по сравнению с CBD (SYN) составляет 10,00%.

Таблица 9.1

Эксперимент 1. Анализ с использованием t-критерия для сравнения ED_{50} CBD (SYN) с CBD (BOT 0,02% THC) и последующего преобразования дозы в эквивалентную дозу для человека (HED)

Анализ	CBD (SYN) ED_{50} (мг/кг)	CBD (BOT) ED_{50} (мг/кг)	t-критерий (p значение)	CBD (SYN) HED - мг	CBD (BOT) HED - мг	Разн. в HED (%)
Сигмоидальная кривая - постоянная вершина	77,60	70,20	0,0013	600,0	542,8	10,0

Противосудорожные эффекты, продемонстрированные данными дозами CBD (SYN) и CBD (BOT 0,02% THC), были проанализированы с помощью анализа сигмоидальной кривой, как показано на фиг. 14. Значения ED_{50} были получены из этих сигмоидальных кривых как CBD (SYN): 77,40 мг/кг и CBD (BOT 0,1% THC): 57,94 мг/кг.

Эти значения ED_{50} статистически сравнивали с использованием метода t-критерия для двух наилучших величина наилучшего согласия из одного эксперимента. В результате эти значения ED_{50} были определены статистически различными, как показано в табл. 9.2 ($p=0,0000015$).

Дозы для мышей были преобразованы в эквивалентную дозу для человека (HED) 10 мг/кг, исходя из 60 кг человека, и разница в HED с использованием CBD (BOT 0,08% THC) по сравнению с CBD (SYN) составляет 28,75%.

Таблица 9.2

Эксперимент 2. Анализ с использованием t-критерия для сравнения ED₅₀ CBD (SYN) с CBD (BOT приблизительно 0,1% THC) и последующего преобразования дозы в эквивалентную дозу для человека (HED)

Анализ	CBD (SYN) ED ₅₀ (мг/кг)	CBD (BOT) ED ₅₀ (мг/кг)	t-критерий (p значение)	CBD (SYN) HED - мг	CBD (BOT) HED - мг	Разн. в HED (%)
Сигмоидальная кривая - постоянная вершина	77,40	57,94	0,0000015	600,0	449,15	28,75

Заключение.

Данные, полученные в этом исследовании, показывают, что лечение очищенным CBD растительного происхождения более эффективно, чем лечение синтетическим CBD в модели эпилепсии с максимальным электрошоком.

Такие данные являются важными, поскольку они демонстрируют, что такая композиция CBD может быть полезна при лечении эпилепсии.

Пример 10. Сравнение очищенного CBD растительного происхождения и синтетического CBD на животной модели шизофрении.

Эффект PCP в тесте на распознавание нового объекта (NOR) представляет собой модель дефицита памяти при визуальном распознавании, аналогичную наблюдаемой при шизофрении. Атипичные нейролептики, клозапин и рисперидон, могут ослабить дефицит. Исследование было разработано, чтобы определить, может ли очищенный CBD растительного происхождения и/или синтетический CBD ослабить дефицит в распознавании новых объектов, вызванный введением PCP.

Способы.

Для этого эксперимента использовали самок капюшонных крыс Листера. Крыс содержали группами по 5 особей в стандартных лабораторных условиях при 12-часовом цикле свет:темнота с включением света в 07:00. Тестирование проводили в светлой фазе. Крыс случайным образом распределяли на две группы лечения и получали носитель, n=20 (дистиллированная вода, внутривентриально), или фенциклидин гидрохлорид (PCP), n=100 (2 мг/кг, внутривентриально дважды в день в течение 7 дней). PCP растворяли в дистиллированной воде. За этим последовал 7-дневный период вымывания, перед тестированием крыс после острого лечения CBD, рисперидоном или носителем.

Рисперидон (0,1 мг/кг) растворяли в минимальном объеме уксусной кислоты, доводили до объема дистиллированной водой, доводили pH до 6 с помощью 0,1 M NaOH и вводили внутривентриально в объеме 1 мл/кг, за 120 мин до исследования.

Очищенный CBD растительного происхождения тестировали при 2, 10, 20 или 100 мг/кг и растворяли в 2:1:17 (этанол:кремофор:физиологический раствор 0,9%) и вводили внутривентриально в объеме 5 мл/кг за 60 мин до тестирования. Концентрация THC в очищенном CBD растительного происхождения составляла 0,03% мас./мас. THC.

Синтетический CBD при 1, 2, 5, 10 или 20 мг/кг растворяли в 2:1:17 (этанол:кремофор:физиологический раствор 0,9%) и вводили внутривентриально в объеме 5 мл/кг, за 120 мин до тестирования.

Крысам давали возможность привыкнуть к пустому боксу для тестирования и окружающей среде комнаты для поведенческих тестов в течение одного часа в день 1. Перед поведенческим тестом на второй день крысам давали дополнительное 3-минутное привыкание.

После 3-минутного периода привыкания крысам давали два 3-минутных испытания (T1 и T2), которые разделяли 1-минутным интервалом между испытаниями в домашней клетке, в течение которого меняли объекты. Поведение во всех испытаниях записывали на видео для последующей слепой оценки.

В испытании исследования (T1) животным позволяли исследовать два идентичных объекта (A1 и A2) в течение 3 мин. В испытании ретенции (T2) животным позволяли исследовать знакомый объект (A) из T1 и новый объект (B) в течение 3 мин. Знакомый объект, представленный во время T2, был копией объектов, представленных в T1, чтобы избежать каких-либо ольфакторных следов.

Исследование объекта определялось облизыванием, обнюхиванием или прикосновением животных к объекту передними лапами во время обнюхивания объекта, но исследование объекта не включало животных, которые прислонялись, поворачивались, стояли или сидели на объекте. Время эксплорации каждого объекта (A, B, знакомый и новый) в каждом испытании регистрировали с помощью двух секундомеров и рассчитывали следующие факторы: общее время эксплорации обоих объектов в испытании исследования, общее время исследования обоих объектов в испытании ретенции. Привыкание к исследова-

тельской деятельности включало время эксплорации, измеряемое количеством пересеченных линий, для обоих испытаний.

Все данные оценивали на нормальность с использованием теста Д'Агостино-Пирсона на нормальность распределения. Данные с ненормальным распределением анализировали с использованием критерия Краскела-Уоллиса с последующим запланированным сравнением с поправкой Данна. Нормально распределенные данные анализировали с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим запланированным сравнением с поправкой Сидака. Все анализы проводили с использованием GraphPad Prism V7.03.

Результаты.

Как показано на фиг. 15, очищенный CBD растительного происхождения (2-100 мг/кг, внутрибрюшинно, 120 мин ppr), ослаблял субхронический РСР-индуцированный дефицит распознавания новых объектов у крыс ($n=9-10$ на группу) с минимальной эффективной дозой (MED) 2 мг/кг ($p<0,05$).

Как показано на фиг. 16, синтетический CBD (2-100 мг/кг, внутрибрюшинно, 120 мин ppr) ослаблял субхронический РСР-индуцированный дефицит распознавания новых объектов у крыс ($n=8-10$ на группу), с минимальной эффективной дозой (MED) 10 мг/кг ($p<0,01$).

Интересно, что разница в эффективности (минимальная эффективная доза) между синтетическим CBD и очищенным CBD растительного происхождения означает, что у человека весом 70 кг, получавшего 20 мг/кг/день CBD, существует значительная разница в количестве необходимого CBD.

Как показано ниже.

Доза крысы 2 мг/кг/день $= (2 \times 0,16) = 0,32$ мг/кг/день для человека $= (0,32 \times 70) = 22,4$ мг/день для высокоочищенного CBD растительного происхождения.

Доза крысы 10 мг/кг/день $= (10 \times 0,16) = 1,6$ мг/кг/день для человека $= (1,6 \times 70) = 112$ мг/день для синтетического CBD.

Расчеты основаны на руководстве FDA по преобразованию дозы от животного к человеку (для преобразования дозы мг/кг для крысы в эквивалентную дозу мг/кг для человека, дозу для крысы умножают на 0,16).

Заключение.

Было показано, что очищенный CBD растительного происхождения полезен для ослабления субхронического РСР-индуцированного дефицита распознавания новых объектов у крыс при гораздо более низкой минимальной эффективной дозе (MED), чем синтетический CBD, что позволяет предположить, что он будет полезным вариантом лечения при шизофрении и связанных состояниях.

Учитывая разницу в эффективности, использование синтетического CBD у человека потребует в пять раз большего количества CBD, чем очищенный CBD растительного происхождения. Такая разница в эффективности является важной, учитывая, что CBD является дорогостоящим соединением для получения синтетическим путем или из растений.

Пример 11. Сравнение высоких концентраций THC в комбинации с очищенным CBD растительного происхождения на животной модели шизофрении.

Тест на распознавание нового объекта (NOR), описанный в примере 9 выше, представляет собой модель дефицита памяти при визуальном распознавании, аналогичную наблюдаемому при шизофрении. Исследование было разработано для определения, могут ли более высокие концентрации THC, которые обычно встречаются в обычных масляных препаратах CBD, влиять на способность очищенного CBD растительного происхождения ослаблять дефицит распознавания новых объектов, вызванный введением РСР у крыс.

Обычные препараты CBD обычно содержат от 3 до 20% мас./мас. THC.

Способы.

В этом эксперименте использовался тот же метод, который описан в примере 10 выше.

Очищенный CBD растительного происхождения тестировали при 20 мг/кг с добавлением 10% мас./мас. или 20% мас./мас. THC, добавленных к CBD. Очищенный CBD растительного происхождения, который содержал 0,08% THC, был сделан до 10% THC и 20% THC с очищенным THC растительного происхождения.

Каннабиноиды растворяли в соотношении 2:1:17 (этанол:кремофор:физиологический раствор 0,9%) и вводили внутрибрюшинно в объеме 5 мл/кг, за 120 мин до тестирования.

Поведенческий тест проводили, как описано в примере 10 выше.

Все данные оценивали на нормальность с использованием теста Д'Агостино-Пирсона на нормальность распределения. Данные с ненормальным распределением анализировали с использованием критерия Краскела-Уоллиса с последующим запланированным сравнением с поправкой Данна. Нормально распределенные данные анализировали с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим запланированным сравнением с поправкой Сидака. Все анализы проводили с использованием GraphPad Prism V7.03.

Результаты.

Было обнаружено, что животные, получившие лечение очищенным CBD растительного происхож-

дения, содержащим 20% мас./мас. ТНС, находились под воздействием седативных средств, и поэтому не было получено никаких данных относительно распознавания нового объекта для этой группы.

У некоторых животных, получавших очищенный CBD растительного происхождения, содержащий 10% мас./мас. ТНС, также был обнаружен седативный эффект, и, таким образом, данные были получены только для пяти из 15 подопытных животных для этой группы.

Как видно на фиг. 17-19, животные, получавшие очищенный CBD растительного происхождения в дозе 20 мг/кг, смогли ослабить субхронический РСР-индуцированный дефицит распознавания новых объектов. Интересно, что было замечено, что этот эффект был устранен у животных, которые получали очищенный CBD растительного происхождения, содержащий 10% мас./мас. ТНС.

Как показано на фиг. 17, очищенный CBD растительного происхождения (20 мг/кг, внутрибрюшинно, 120 мин ppt), ослаблял субхронический РСР-индуцированный дефицит распознавания новых объектов у крыс ($n=15$ на группу), ($p<0,001$). В то время как в группе, получавшей CBD (20 мг/кг) плюс ТНС (1,984 мг/кг, в.б., 120 мин ppt), этот эффект был утрачен ($n=5$). Эффекты, подобные тем, которые наблюдались у крыс, получавших РСР, имели место.

На фиг. 18 подробно показан индекс различения (DI) у крыс, получавших очищенный CBD растительного происхождения с добавлением ТНС при 10 и 20% мас./мас. Крысы, получавшие очищенный CBD растительного происхождения (20 мг/кг внутрибрюшинно, 120 мин ppt), имели DI, который был аналогичен тем крысам, которые не получали РСР ($n=15$ на группу), ($p<0,01$). В то время как в группе, получавшей CBD (20 мг/кг) плюс ТНС (1,984 мг/кг, в.б., 120 мин ppt), этот эффект был потерян ($n=5$).

На фиг. 19 подробно показано количество пересечений линий у крыс, получавших очищенный CBD растительного происхождения с добавлением ТНС при 10 и 20% мас./мас. Крысы, получавшие CBD (20 мг/кг) плюс ТНС (1,984 мг/кг, в.б., 120 мин ppt), имели пониженное количество пересечений линий ($n=5$).

Заключение.

Таким образом, кажется вероятным, что небольшая концентрация ТНС, обнаруженная в очищенном CBD растительного происхождения, эффективна, однако повышение концентрации ТНС до уровней, обнаруженных в обычных препаратах CBD, пагубно сказывается на когнитивном и социальном дефиците.

Заключение из данных, показывающих терапевтическую эффективность очищенного CBD растительного происхождения.

Данные, представленные в примерах 8-11 выше, описывают фармакологические свойства очищенного препарата CBD растительного происхождения, который был получен из растения с высоким содержанием CBD, по сравнению с синтетическим CBD.

Как авторы изобретения определили в примерах 2-7, очищенный CBD растительного происхождения, используемый в этих экспериментах, имеет точную композицию, которая отличается от синтетического CBD, хотя две композиции имеют одинаковую концентрацию CBD.

Эти данные демонстрируют на трех разных моделях, что очищенный CBD растительного происхождения, более эффективен, чем синтетический CBD. Эти данные удивительны, учитывая, что разница в композиции между двумя протестированными типами CBD заключается только в том, что можно рассматривать как примеси.

Такие данные важны во многих отношениях. Во-первых, при лечении пациента с заболеванием или состоянием практикующий врач желает обеспечить наиболее эффективное лечение. Эти данные показывают, что очищенный CBD растительного происхождения, более эффективен, чем синтетический CBD, и как таковой является более ценным вариантом лечения, особенно у пациентов, которые страдают от трудно поддающихся лечению состояний, таких как многие синдромы эпилепсии, такие как синдром Драве или синдром Леннокса-Гасто.

Во-вторых, результаты этих экспериментов показали, что очищенный CBD растительного происхождения, эффективен при более низкой минимальной эффективной дозе, чем синтетический CBD. Таким образом, при введении очищенного CBD растительного происхождения может быть предусмотрено меньшее количество композиции. Это дает много преимуществ, включая более низкую стоимость изделий, потенциально более низкие сопутствующие побочные эффекты и соблюдение пациентом режима лечения.

Кроме того, эти данные также демонстрируют, что использование неочищенного источника CBD, такого как тот, который можно найти у ритейлеров масла CBD, не дает таких же эффективных преимуществ, как это наблюдается с очищенным CBD растительного происхождения. Вредное действие на познание, когда количество ТНС в CBD было увеличено до обычных уровней, предполагает, что такие композиции не подходят для лечения многих заболеваний и состояний.

Таким образом, точная композиция компонентов в составе очищенного CBD растительного происхождения имеет большое значение. Такая композиция может быть воспроизведена с использованием либо CBD растительного происхождения, либо компонентов, полученных синтетическим путем.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический препарат каннабидиола (CBD), отличающийся тем, что он содержит CBD в количестве, более или равном 98% мас./мас., и другие каннабиноиды в количестве, менее или равном 2% мас./мас., где другие каннабиноиды в количестве, менее или равном 2% мас./мас., включают каннабиноиды тетрагидроканнабинол (THC); каннабидиол-С1 (CBD-C1); каннабидиварин (CBDV); каннабидиол-С4 (CBD-C4), где THC присутствует в виде смеси транс-THC и цис-THC и где смесь транс-THC и цис-THC присутствует в соотношении от приблизительно 0,7:1 до приблизительно 2:1 транс-THC:цис-THC.
2. Препарат каннабидиола (CBD) по п.1, где препарат содержит не более 1,5% мас./мас. THC в расчете на общее количество каннабиноида в препарате.
3. Препарат каннабидиола (CBD) по п.2, где препарат содержит от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,1% мас./мас. THC в расчете на общее количество каннабиноида в препарате.
4. Препарат каннабидиола (CBD) по п.2, где препарат содержит от приблизительно 0,02% до приблизительно 0,05% мас./мас. THC в расчете на общее количество каннабиноида в препарате.
5. Препарат каннабидиола (CBD) по любому из предшествующих пунктов, где смесь транс-THC и цис-THC присутствует в соотношении примерно 0,8:1 транс-THC:цис-THC.
6. Препарат каннабидиола (CBD) по любому из предшествующих пунктов, где смесь транс-THC и цис-THC присутствует в соотношении транс-THC:цис-THC 0,8:1 или в пределах 25% или меньше в любом направлении (больше или меньше) от этого отношения.
7. Препарат каннабидиола (CBD) по любому из предшествующих пунктов, где смесь транс-THC и цис-THC присутствует в соотношении 0,8:1 транс-THC:цис-THC.
8. Препарат каннабидиола (CBD) по любому из предшествующих пунктов, где препарат содержит от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,15% мас./мас. CBD-C1 в расчете на общее количество каннабиноида в препарате.
9. Препарат каннабидиола (CBD) по любому из предшествующих пунктов, где препарат содержит от приблизительно 0,2% до приблизительно 0,8% мас./мас. CBDV в расчете на общее количество каннабиноида в препарате.
10. Препарат каннабидиола (CBD) по любому из предшествующих пунктов, где препарат содержит от приблизительно 0,3% до приблизительно 0,4% мас./мас. CBD-C4 в расчете на общее количество каннабиноида в препарате.
11. Препарат каннабидиола (CBD) по любому из предшествующих пунктов, где по меньшей мере часть по меньшей мере одного из каннабиноидов, присутствующих в препарате CBD, выделена из растительного материала каннабиса.
12. Препарат каннабидиола (CBD) по п.11, где по меньшей мере часть CBD, присутствующего в препарате CBD, выделена из растительного материала каннабиса.
13. Препарат каннабидиола (CBD) по п.11, где по меньшей мере часть THC, присутствующего в препарате CBD, выделена из растительного материала каннабиса.
14. Препарат каннабидиола (CBD) по п.11, где по меньшей мере часть CBD-C1, присутствующего в препарате CBD, выделена из растительного материала каннабиса.
15. Препарат каннабидиола (CBD) по п.11, где по меньшей мере часть CBDV, присутствующего в препарате CBD, выделена из растительного материала каннабиса.
16. Препарат каннабидиола (CBD) по п.11, где по меньшей мере часть CBD-C4, присутствующего в препарате CBD, выделена из растительного материала каннабиса.
17. Препарат каннабидиола (CBD) по любому из предшествующих пунктов, где практически все каннабиноиды, присутствующие в препарате CBD, выделяют из растительного материала каннабиса.
18. Препарат каннабидиола (CBD) по п.17, где практически весь CBD, присутствующий в препарате CBD, выделен из растительного материала каннабиса.
19. Препарат каннабидиола (CBD) по п.17, где практически весь THC, присутствующий в препарате CBD, выделен из растительного материала каннабиса.
20. Препарат каннабидиола (CBD) по п.17, где практически весь CBD-C1, присутствующий в препарате CBD, выделен из растительного материала каннабиса.
21. Препарат каннабидиола (CBD) по п.17, где практически весь CBDV, присутствующий в препарате CBD, выделен из растительного материала каннабиса.
22. Препарат каннабидиола (CBD) по п.17, где практически весь CBD-C4, присутствующий в препарате CBD, выделен из растительного материала каннабиса.
23. Препарат каннабидиола (CBD) по любому из предшествующих пунктов, где практически все каннабиноиды, присутствующие в препарате CBD, выделены из растительного материала каннабиса.
24. Препарат каннабидиола (CBD) по любому из пп.11-23, где материал растения каннабис получают из растения *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* или *Cannabis ruderalis* plant.
25. Препарат каннабидиола (CBD) по любому из пп.11-23, где растение каннабис представляет собой хемотип каннабиса с высоким содержанием CBD.
26. Препарат каннабидиола (CBD) по любому из пп.1-10, где по меньшей мере часть по меньшей

мере одного из каннабиноидов, присутствующих в препарате CBD, получают синтетическим путем.

27. Препарат каннабидиола (CBD) по п.26, где по меньшей мере часть CBD, присутствующего в препарате CBD, получают синтетическим путем.

28. Препарат каннабидиола (CBD) по п.26, где по меньшей мере часть THC, присутствующего в препарате CBD, получают синтетическим путем.

29. Препарат каннабидиола (CBD) по п.26, где по меньшей мере часть CBD-C1, присутствующего в препарате CBD, получают синтетическим путем.

30. Препарат каннабидиола (CBD) по п.26, где по меньшей мере часть CBDV, присутствующего в препарате CBD, получают синтетическим путем.

31. Препарат каннабидиола (CBD) по п.26, где по меньшей мере часть CBD-C4, присутствующего в препарате CBD, получают синтетическим путем.

32. Препарат каннабидиола (CBD) по любому из пп.1-10, где практически все каннабиноиды, присутствующие в препарате CBD, получают синтетическим путем.

33. Препарат каннабидиола (CBD) по п.32, где практически весь CBD, присутствующий в препарате CBD, получают синтетическим путем.

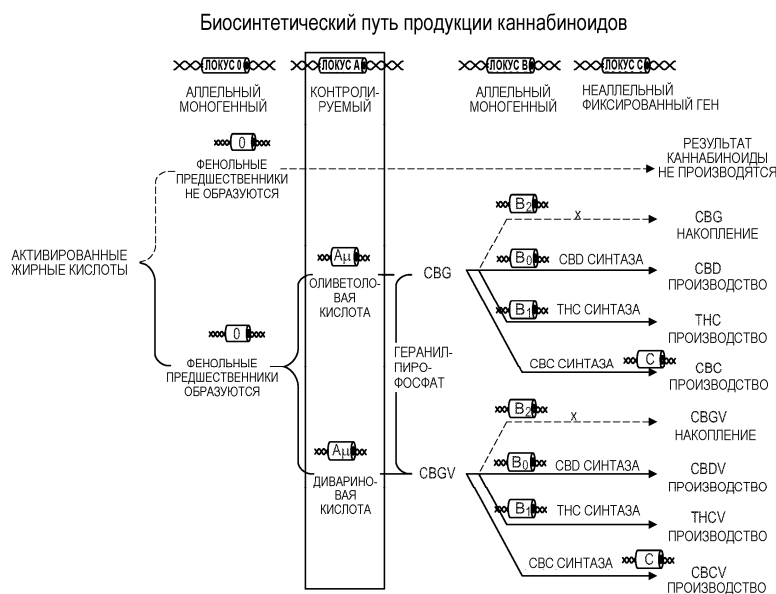
34. Препарат каннабидиола (CBD) по п.32, где практически весь THC, присутствующий в препарате CBD, получают синтетическим путем.

35. Препарат каннабидиола (CBD) по п.32, где практически весь CBD-C1, присутствующий в препарате CBD, получают синтетическим путем.

36. Препарат каннабидиола (CBD) по п.32, где практически весь CBDV, присутствующий в препарате CBD, получают синтетическим путем.

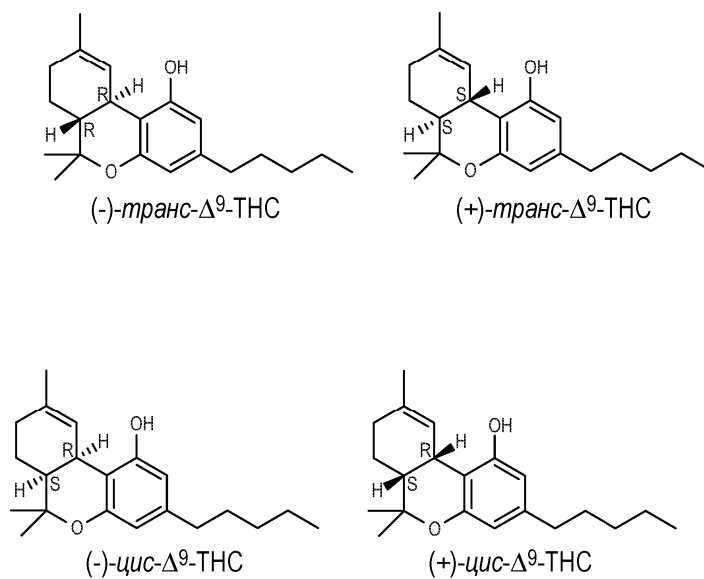
37. Препарат каннабидиола (CBD) по п.32, где практически весь CBD-C4, присутствующий в препарате CBD, получают синтетическим путем.

38. Препарат каннабидиола (CBD) по п.32, где практически все каннабиноиды, присутствующие в препарате CBD, получены синтетическим путем.



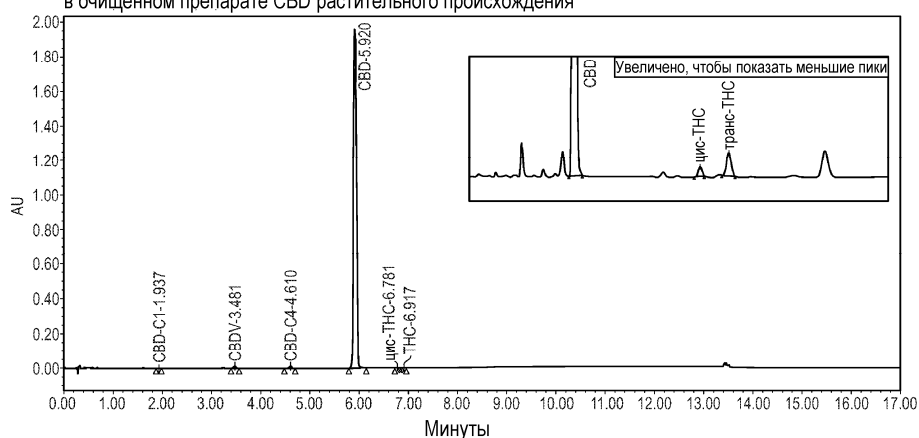
Фиг. 1

Хиральные формы тетрагидроканнабинола (THC)



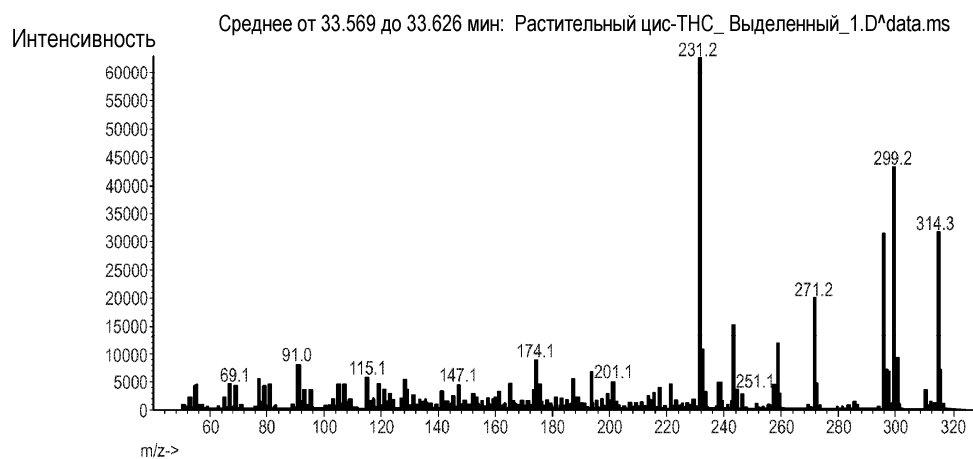
Фиг. 2

UPLC-хроматограмма, детализирующая следовые количества каннабиноида в очищенном препарате CBD растительного происхождения



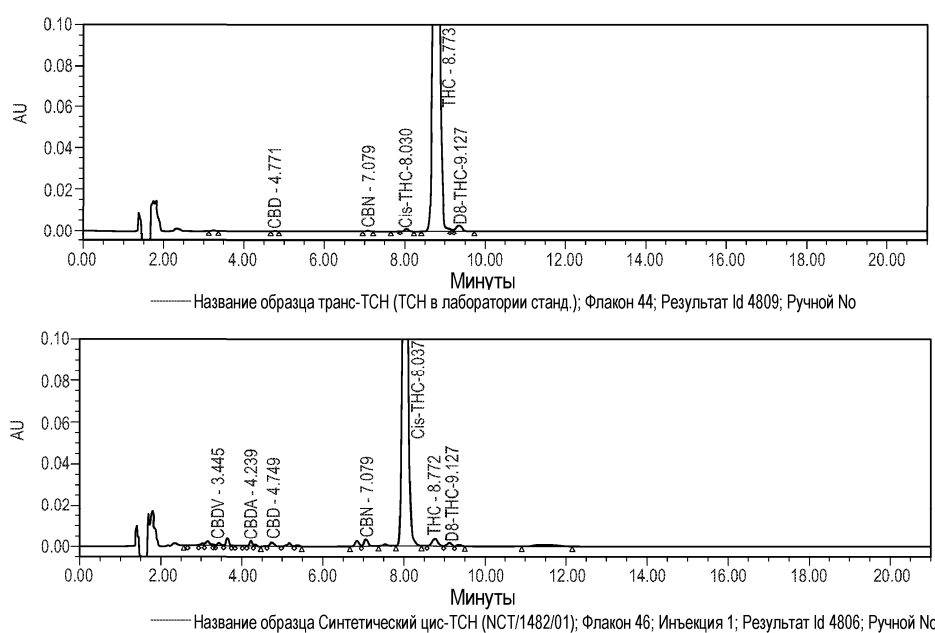
Фиг. 3

Масс-спектр *цис*-THC, выделенного из растения с высоким содержанием CBD



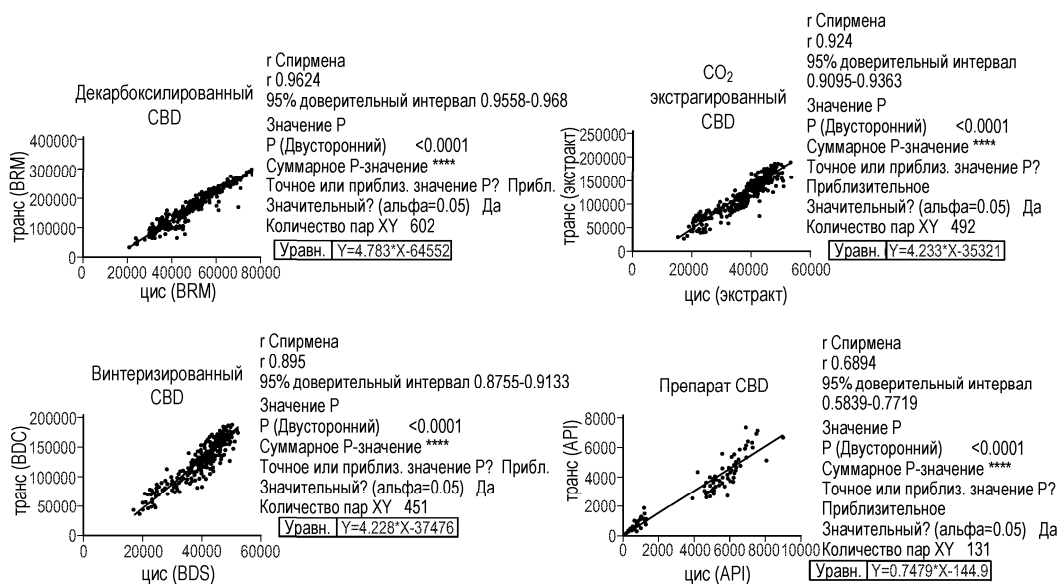
Фиг. 4

Кривые ВЭЖХ/ДМД, показывающие время удерживания транс-ТНС (вверху) и цис-ТНС (внизу)



Фиг. 5

Ранговые диаграммы Спирмена от транс-ТНС до цис-ТНС в материале CBD на стадиях получения



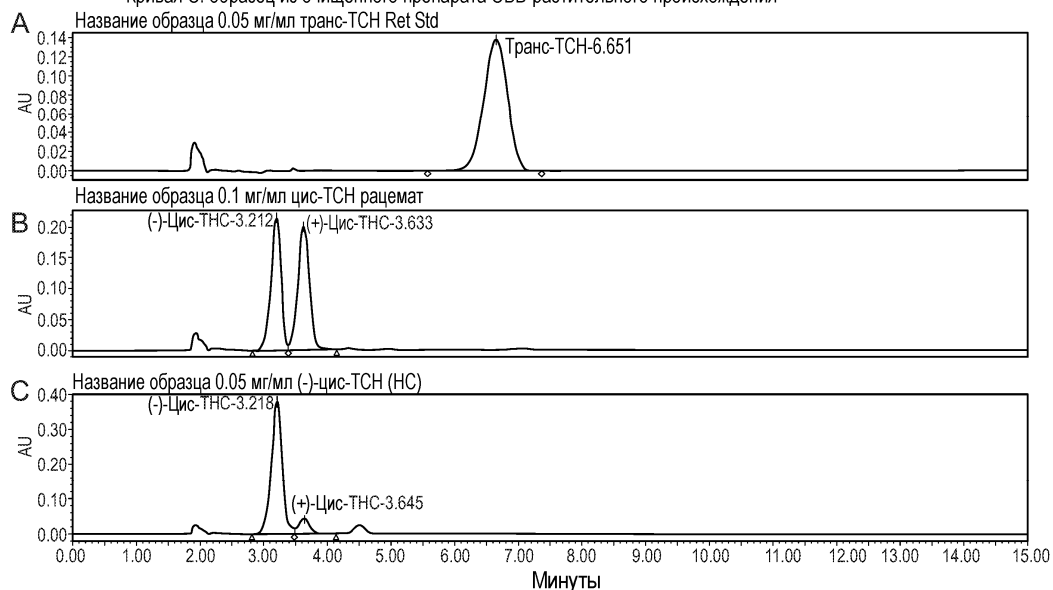
Фиг. 6

Определение стереоизомерной формы цис-THC, присутствующей в очищенном препарате CBD растительного происхождения

Кривая А: транс-THC стандарт

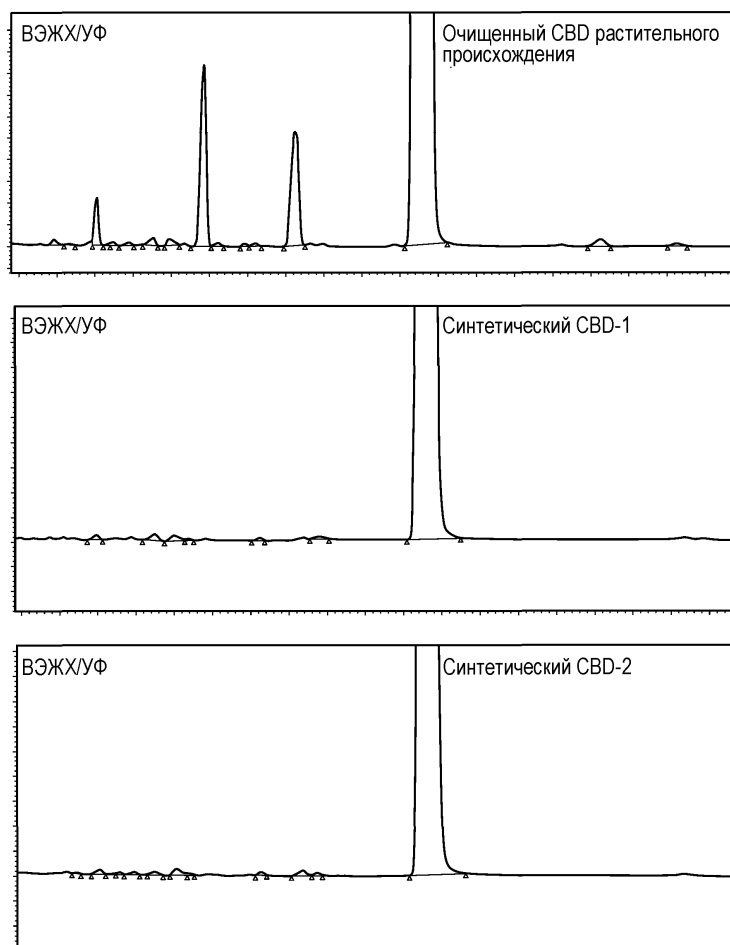
Кривая В: Рацемат цис-THC стандарт

Кривая С: образец из очищенного препарата CBD растительного происхождения



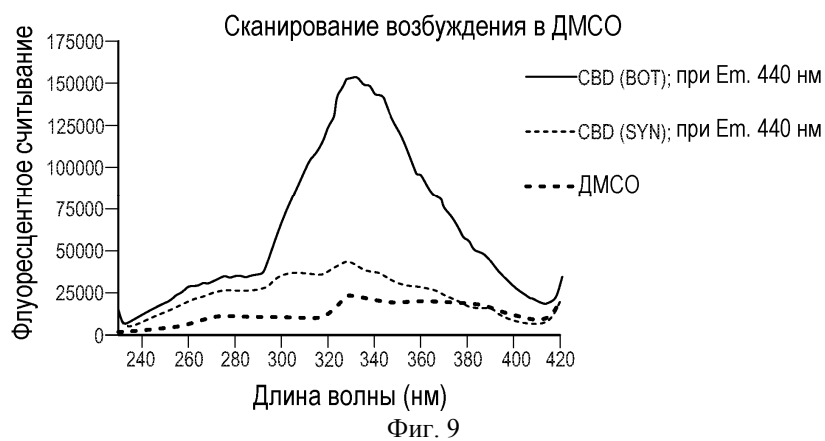
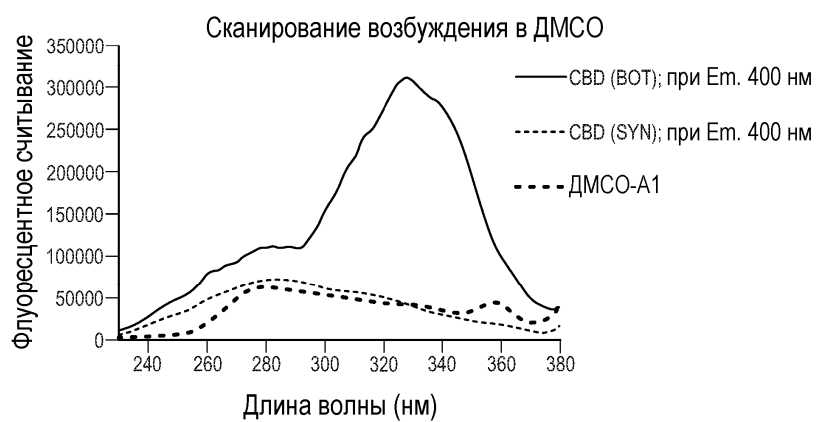
Фиг. 7

Сравнение очищенного CBD растительного происхождения и синтетического CBD с помощью ВЭЖХ

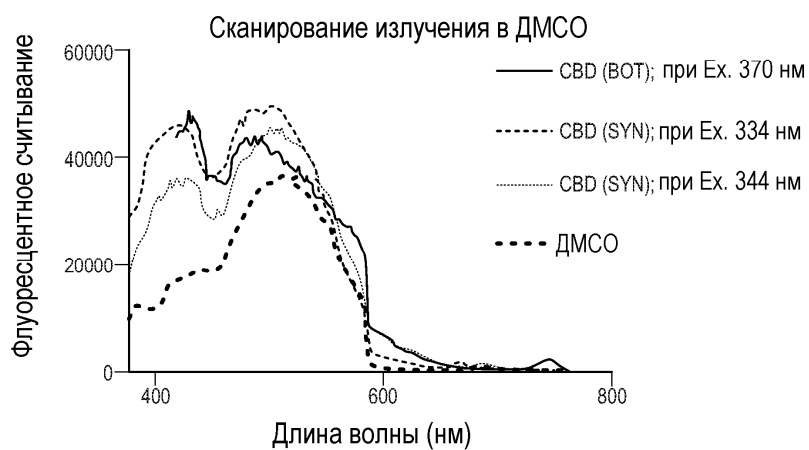
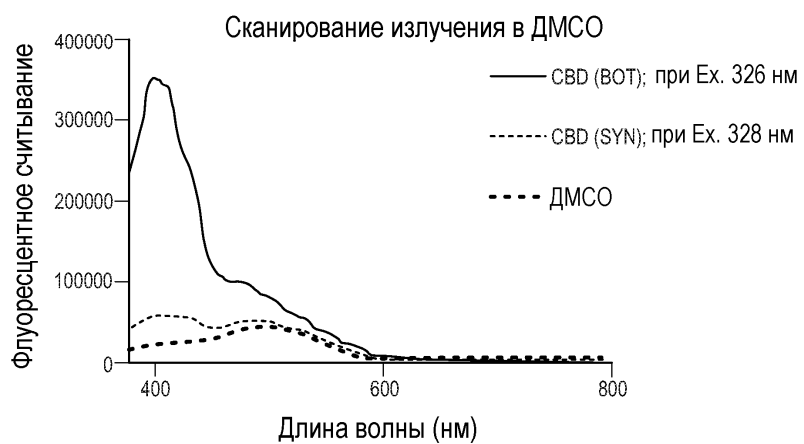


Фиг. 8

Спектры аутофлуоресценции очищенного CBD растительного происхождения (BOT) и синтетического CBD (SYN) при 100 нм, представляющие сканирование возбуждения от 230 нм до длин волн излучения ниже фиксированных на 400 или 440 нм

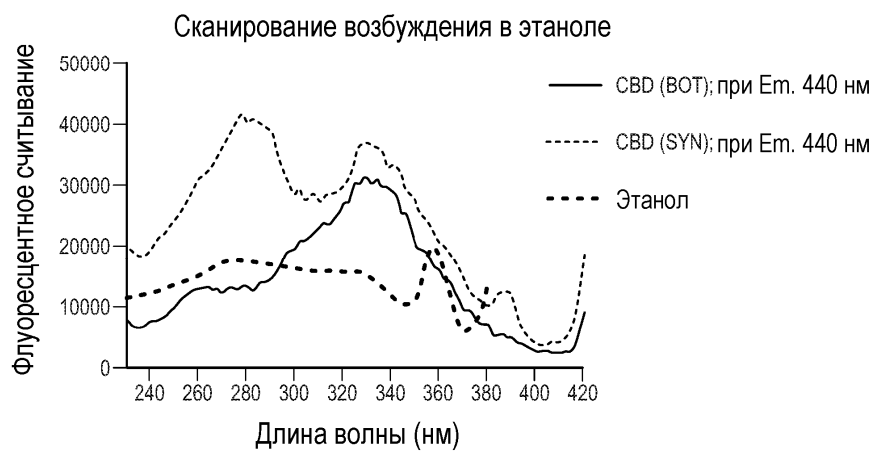
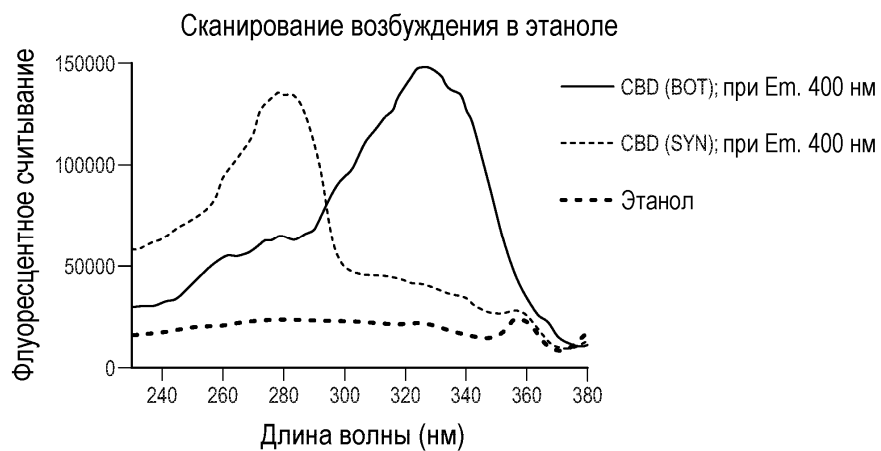


Спектры аутофлуоресценции очищенного CBD растительного происхождения (BOT) и синтетического CBD (SYN) при 100 мМ, представляющие сканирование излучения до 800 нм выше длин волн возбуждения, зафиксированных на 326/370 нм для очищенного CBD растительного происхождения и 328/334/344 нм для синтетического CBD



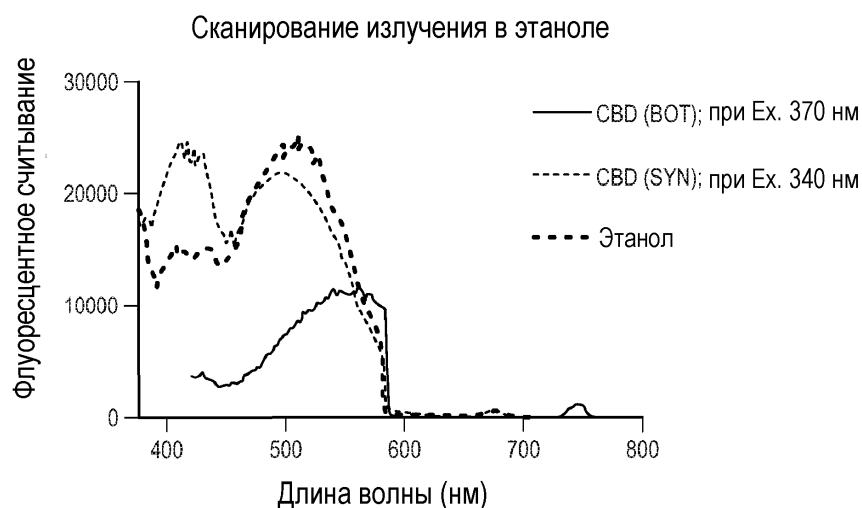
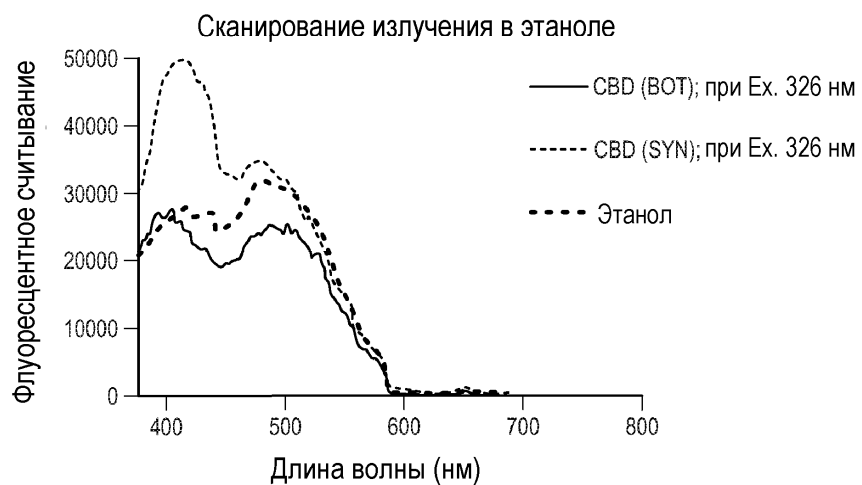
Фиг. 10

Спектры аутофлуоресценции очищенного CBD растительного происхождения (BOT) и синтетического CBD (SYN) при 100 мМ, представляющие сканирование возбуждения от 230 нм до длин волн излучения ниже фиксированных при 400 или 440 нм



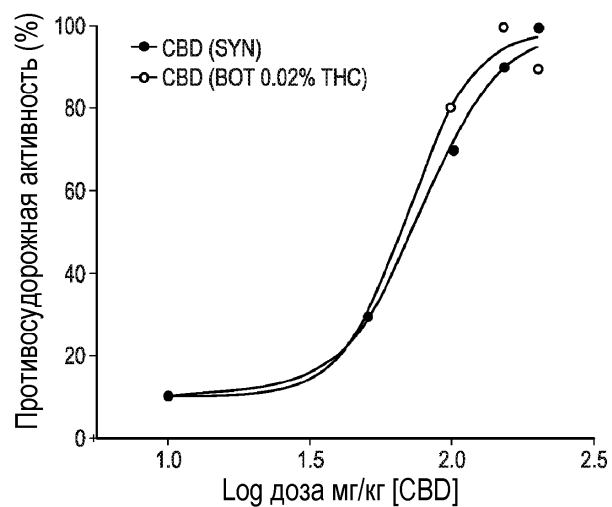
Фиг. 11

Спектры аутофлуоресценции очищенного CBD растительного происхождения (BOT) и синтетического CBD (SYN) при 100 мМ, представляющие сканирование излучения до 800 нм выше длин волн возбуждения, зафиксированных на 326/370 нм для очищенного CBD растительного происхождения и 326/340 нм для синтетического CBD



Фиг. 12

Эксперимент 1 - сигмоидальная кривая, показывающая log дозу CBD в сравнении с противосудорожной активностью при тесте MES

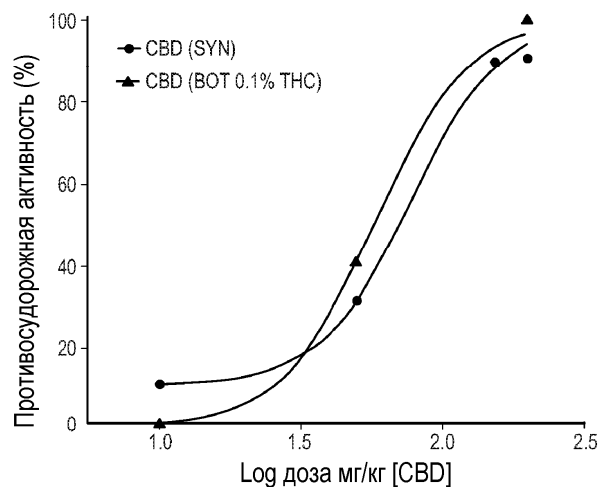


Анализ сигмоидальной кривой при тесте MES: CBD (SYN) и очищенного CBD растительного происхождения (BOT 0.02% THC) дозы при [10, 50, 100, 150 и 200 мг/кг]; в.б.; время предварительной обработки 60 мин; n=10

Анализ	CBD (SYN) ED ₅₀ (мг/кг)	CBD (BOT) ED ₅₀ (мг/кг)	t-тест (значение p)
Сигмоидальная кривая - постоянная вершина	77.6	70.20	0.0013

Фиг. 13

Эксперимент 2 - сигмоидальная кривая, показывающая log дозу CBD в сравнении с противосудорожной активностью при тесте MES

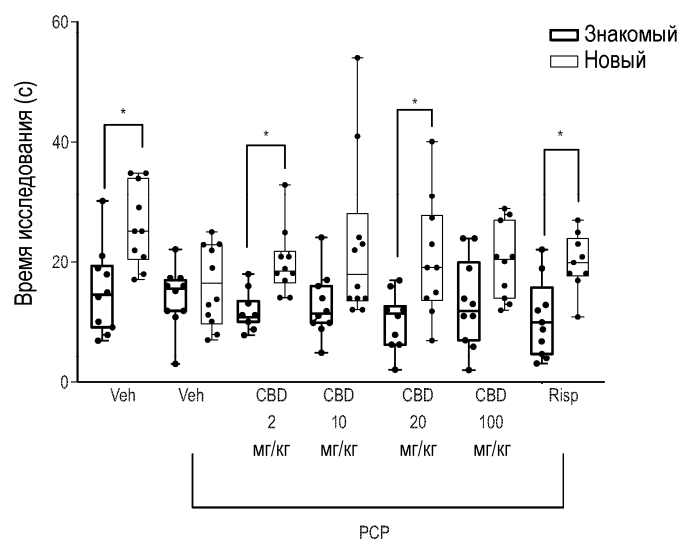


Анализ сигмоидальной кривой при тесте MES: CBD (SYN) и очищенного CBD растительного происхождения (BOT 0.1% THC) дозы при [10, 50, 100, 150 и 200 мг/кг]; в.б.; время предварительной обработки 60 мин; n=10

Анализ	CBD (SYN) ED ₅₀ (мг/кг)	CBD (BOT) ED ₅₀ (мг/кг)	t-тест (значение p)
Сигмоидальная кривая - постоянная вершина	77.40	57.94	0.0000015

Фиг. 14

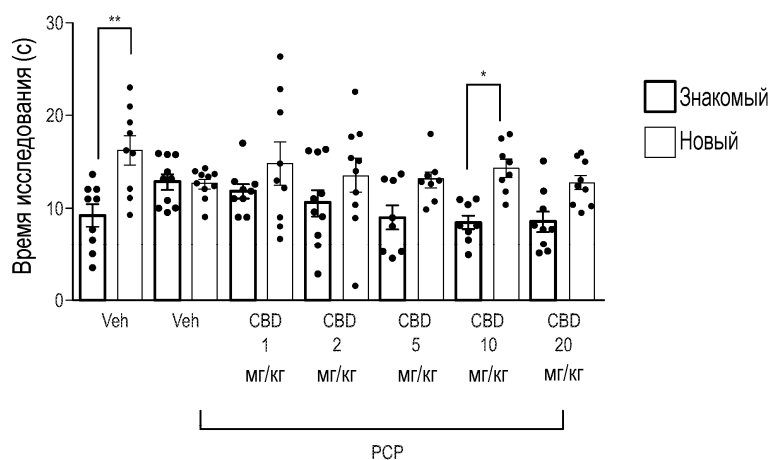
Время исследования нового в сравнении со знакомым у крыс, получавших лечение очищенным CBD растительного происхождения



*P < 0.05 по сравнению со знакомыми в группе лечения. Критерий Краскела Уоллиса с последующим плановым сравнением с поправкой Данна (n=9-10). MED = 2 мг/кг

Фиг. 15

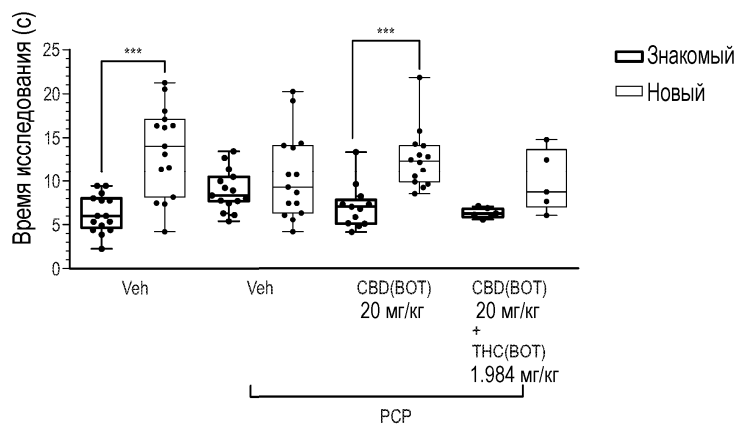
Время исследования нового в сравнении со знакомым у крыс,
получавших лечение синтетическим CBD



* ** = $p < 0.01-0.05$ по сравнению со знакомым; однофакторный дисперсионный анализ с последующим запланированным сравнением с поправкой Сидака; $n=8-10$; Prism V7.03. MED = 10 мг/кг

Фиг. 16

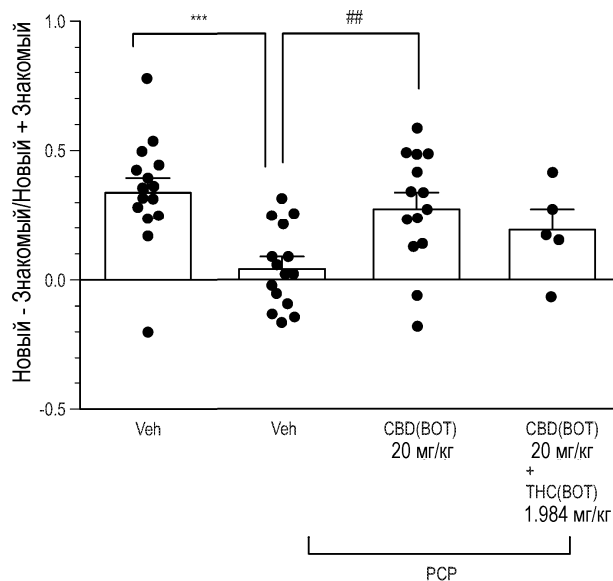
Время исследования нового в сравнении со знакомым у крыс,
получавших лечение очищенным CBD растительного происхождения
с добавлением THC при 10 и 20% (масс./масс.)



*** $P < 0.001$ по сравнению со знакомыми в группе лечения. Критерий Краскела Уоллиса с последующим плановым сравнением с поправкой Данна ($n=5-15$)

Фиг. 17

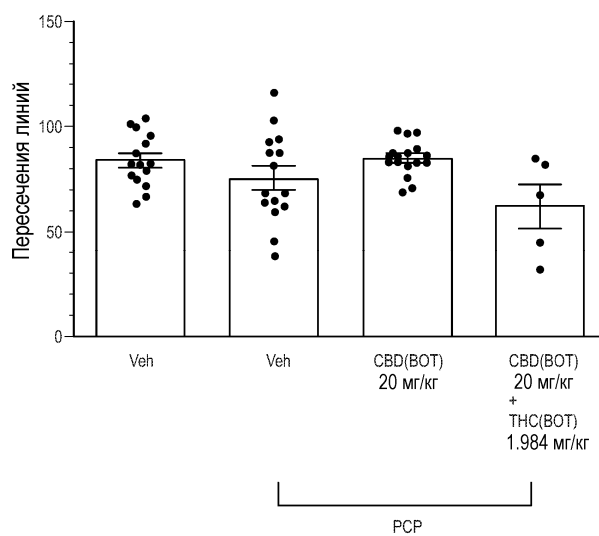
Индекс различия у крыс, получавших лечение очищенным CBD растительного происхождения с добавлением THC при 10 и 20% (масс./масс.)



*** $P < 0.001$ vs носитель/Veh контроль, ## $P < 0.01$ vs Veh/PCP.
Однофакторный дисперсионный анализ с последующим
запланированным сравнением с поправкой Сидака ($n=5-15$)

Фиг. 18

Количество пересечений линий у крыс, получавших очищенный CBD растительного происхождения с добавлением THC при 10 и 20% (масс./масс.)



Однофакторный дисперсионный анализ не показал разницы ($n=5-15$)

Фиг. 19



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2