

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992247** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2020.03.24

(51) Int. Cl. *A61K 47/10* (2017.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.03.23

(54) **БЫСТРАЯ И КОНТРОЛИРУЕМАЯ ДОСТАВКА КОМПОЗИЦИЙ С
ВОССТАНОВЛЕННЫМ ЭФФЕКТОМ АНТУРАЖА**

(31) 62/475,763

(72) Изобретатель:

(32) 2017.03.23

Леоне-Бэй Андреа, Уэснер Грегори
(US)

(33) US

(86) PCT/US2018/024188

(74) Представитель:

(87) WO 2018/175992 2018.09.27

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

РЕСЕПТОР ХОЛДИНГЗ, ИНК. (US)

(57) Описаны быстродействующие пероральные составы с восстановленными эффектами антуража. Указанные составы включают в себя эффективные комбинации молекул растительного происхождения для обеспечения восстановленных эффектов антуража, а также один или большее количество носителей. Указанные носители могут включать в себя N-ацилированные жирные аминокислоты, усилители поглощения и/или различные другие эффективные носители. Указанные быстродействующие пероральные составы могут создавать преимущества при введении.

201992247

A1

A1

201992247

**БЫСТРАЯ И КОНТРОЛИРУЕМАЯ ДОСТАВКА КОМПОЗИЦИЙ С
ВОССТАНОВЛЕННЫМ ЭФФЕКТОМ АНТУРАЖА**

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[1] Данная заявка испрашивает приоритет заявки 62/475763, поданной 23 марта 2017 года, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки, как если бы она была полностью изложена в данном документе.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[2] Данным раскрытием предложены быстродействующие пероральные составы композиций на растительной основе с восстановленными эффектами антуража. Композиции на растительной основе включают в себя комбинации предпочтительных молекул растительного происхождения для обеспечения восстановленных эффектов антуража. Указанные составы включают в себя один или большее количество носителей, которые обеспечивают быструю и контролируемую доставку композиций на растительной основе. Указанные носители могут включать в себя N-ацилированные жирные аминокислоты, усилители поглощения и/или различные другие предпочтительные носители.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Издавна растительный мир был наиболее важным источником лекарственных средств для лечения заболеваний человека и животных, а также для использования в качестве профилактических агентов и пищевых добавок для поддержания хорошего здоровья. Однако, по меньшей мере в течение последних 150 лет в западной медицине стали преобладать химические агенты, полученные путем синтеза.

[4] Тем не менее, в настоящее время все чаще признается, что в определенных ситуациях растения и растительные экстракты предпочтительнее синтезированных химических агентов. Одно растение может содержать большое количество физиологически активных фитохимических веществ, а экстракты, содержащие множество фитохимических веществ, могут оказывать свое влияние на различные физиологические процессы. Это разнообразие и комбинация физиологических эффектов не могут быть легко воспроизведены при использовании созданных по отдельности синтезированных молекул. В некоторых случаях физиологически активные фитохимические вещества обладают повышенной активностью, когда находятся в комбинации с другими физиологически активными фитохимическими веществами. Преимущества, которые могут быть обусловлены использованием целостных растительных экстрактов, являются

одним из основных постулатов в области фитотерапии.

[5] Одним из примеров преимуществ комбинированных фитохимических соединений является взаимное усиление антиоксидантного потенциала экстрактов из шкурки, сока и семян винограда. Смешанные экстракты обладают более высоким антиоксидантным потенциалом, чем отдельные экстракты (Erps et al., J Food Res. 2013. 2(6):33-47).

[6] Другой пример предпочтительной комбинации фитохимических соединений относится к использованию двух извлеченных из каннабиса молекул для лечения рассеянного склероза. Sativex[®] (GW Pharma, Уилтшир, Великобритания) представляет собой соотношение 1:1 двух извлеченных из каннабиса молекул, дельта-9-тетрагидроканнабинола (Δ^9 -ТНС или ТНС) и каннабидиола (CBD); и одобрен в нескольких странах для лечения спастичности и невропатии, связанной с рассеянным склерозом (Syed et al., Drug 2014. 74(5): 563-78). Указанная комбинация ТНС и CBD в Sativex[®] является предпочтительней, чем ТНС или CBD по отдельности, потому что ТНС высокоэффективен против нейропатической боли, а CBD противодействует возможным побочным эффектам ТНС, например, тахикардии, интоксикации и седации, при этом также оказывает содействие как болеутоляющее средство (Russo, Med Hypotheses. 2006;66(2):234-46).

[7] Как указано, ТНС и CBD представляют собой два примера каннабиноидов. Каннабиноиды представляют собой класс разнообразных соединений, которые взаимодействуют с каннабиноидными рецепторами и активируют их. Существует три класса каннабиноидов: 1) эндоканнабиноиды естественным образом вырабатываются организмом людей и других животных, 2) фитоканнабиноиды вырабатываются растениями, и 3) синтетические каннабиноиды являются каннабиноидами, получаемыми химическим путем. Синтетические каннабиноиды могут быть идентичны каннабиноидам, которые встречаются в природе, или могут быть соединениями, которых не существует в природе.

[8] Эндоканнабиноиды являются частью эндоканнабиноидной системы, включая эндогенные каннабиноиды и каннабиноидные рецепторы. Каннабиноидные рецепторы (например, CB1 и CB2) экспрессируются в различных типах клеток, включая клетки мозга и иммунные клетки. Примером эндоканнабиноида является анандамид, нейротрансмиттер жирных кислот, который взаимодействует с каннабиноидными рецепторами, регулируя ощущения голода, мотивации и удовольствия.

[9] Фитоканнабиноиды производятся различными типами растений, но наиболее известным растением, производящим каннабиноид, является каннабис. Растения

каннабиса продуцируют более 60 каннабиноидов, многие из которых, например, ТНС и CBD, обладают известным терапевтическим потенциалом. Каннабис, содержащий только следовые количества ТНС, не является психоактивным и называется коноплей. Виды каннабиса включают в себя *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* и различные гибридные скрещивания *Indica* с *Sativa*. Фактически, гибридные скрещивания между *Cannabis sativa* и *Cannabis Indica* являются часто встречающимися.

[10] Растения, отличные от каннабиса, которые продуцируют каннабиноиды, включают в себя *Echinacea purpurea*, *Echinacea angustifolia*, *Asmella oleracea*, *Helichrysum umbraculigerum* и *Radula marginata*. Каннабиноиды, выделенные из эхинацеи, включают в себя липофильные алкамиды (алкиламиды), например, цис-/трансизомеры изобутиламида додека-2E,4E,8Z,10E/Z-тетраеновой кислоты.

[11] Каннабис может иметь много медицинских применений, включая лечение зависимости (De Vries et al., *Psychopharmacology* (Berl). 2003 Jul;168(1-2):164-9); СДВГ (O'Connell and Che, *Harm Reduction Journal*. 2007; 4: 16); алкоголизма (Basavarajappa & Hungund, *Alcohol*. 2005 Jan-Feb;40(1):15-24); болезни Альцгеймера (Eubanks et al., *Mol Pharm*. 2006 Nov-Dec;3(6):773-7); бокового (латерального) амиотрофического склероза (БАС) (Raman et al., *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004 Mar;5(1):33-9); тревожного расстройства (*The British Journal of Psychiatry* Feb 2001, 178 (2) 107-115); астмы (Tashkin et al., *American Review of Respiratory Disease*, 1975; 112, 377); аутоиммунных заболеваний (Lyman et al., *J Neuronimmunol*. 1989 Jun;23(1):73-81); бактериальных инфекций (Nissen et al., *Fitoterapia*. 2010 Jul;81 (5):413-9); потери костной массы (Bab et al., *Ann Med*. 2009;41 (8):560-7); поражения головного мозга/ острого нарушения мозгового кровообращения (Shohami et al., *Br J Pharmacol*. 201 1 Aug; 163(7):1402-10); рака (Guindon & Hohmann, *Br J Pharmacol*. 201 1 Амкг; 163(7): 1447-63); болезни сердечно-сосудистой системы (Walsh et al., *Br J Pharmacol*. 2010 Jul; 160(5): 1234-42); хореи Гентингтона (Lastres- Becker et al., *J Neurochem*. 2003 Mar;84(5):1097-109); воспаления (AAPS J. 2009 Mar; 1 1 (1): 109-119); болезни Паркинсона (Sieradzan et al., *Neurology*. 2001 Dec 11 ;57(1 1):2108-11); и псориаза (*Trends Pharmacol Sci*. 2009 Aug; 30(8): 411-420).

[12] Дополнительные задокументированные области применения для растения каннабиса включают в себя лечение приобретенного гипотериоза, острого гастрита, агорафобии, анкилоза, артрита, синдрома Аспергера, атеросклероза, аутизма, биполярного расстройства, заболеваний крови, общей атрофии, синдрома запястного канала, церебрального паралича, заболевания шейного межпозвоночного диска, шейно-плечевого синдрома, синдрома хронической усталости, хронической боли, кластерной головной

боли, конъюнктивита, болезни Крона, кистозного фиброза, депрессии, дерматита, диабета, дистонии, расстройства приема пищи, экземы, эпилепсии, лихорадки, фибромиалгии, острой респираторной вирусной инфекции, микоза, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, глаукомы, глиомы, болезни Грейвса, гепатита, герпеса, гипертензии, импотенции, неводержанности, младенческой смертности, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), бессонницы, фиброза печени, синдрома коровьего бешенства, климакса, головных болей при мигрени, укачивания, МРЗС, миодистрофии, синдрома ногтей-надколенника, нейровоспаления, никотиновой зависимости, ожирения, обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР), панкреатита, панического расстройства, заболеваний пародонта, фантомных болей в ампутированных конечностях, аллергии на сумках ядоносный, предменструального синдрома (ПМС), проксимальной миотонической миопатии, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), болезни Рейно, синдрома беспокойных ног, шизофрении, склеродермии, септического шока, опоясывающего герпеса (герпеса зостер)), серповидно-клеточной болезни, судорожных приступов, приступов апноэ во сне, расстройств сна, стресса, заикания, височно-нижнечелюстного синдрома (ВНЧС), тензионных головных болей, тиннитуса, синдрома Туретта, болезненных воспоминаний, синдрома изнурения и абстиненции.

[13] Хотя многие фитохимические вещества, присутствующие в каннабисе, как полагают, вносят вклад в лечебные и/или физиологические преимущества растений, ТНС и CBD были наиболее всесторонне изучены.

[14] ТНС является основным психоактивным компонентом каннабиса. ТНС оказывает комплексное влияние на центральную нервную систему (ЦНС), включая центральную симпатомиметическую активность. Эффективность ТНС в лечении боли была описана в *Pharm. J.* 1997. 259, 104, и в *Pharm. Sci.* 1997. 3, 546. Пероральный ТНС также эффективен при лечении симптомов СПИДа, например, потери веса и болевых ощущений (*J. Pain. Symptom Manage.* 1995. 10, 89-97). Кроме того, ТНС обладает противорвотными свойствами и используется для контроля тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией рака. ТНС также влияет на настроение, процесс познания, память и восприятие. Эти эффекты, по-видимому, связаны с дозой.

[15] CBD представляет собой другой каннабиноид с широким диапазоном применения в медицине и/или физиологии. CBD является противорвотным, нейропротекторным, противовоспалительным (Grotenhermen, et al., *Int.* 2012. 109 (29-30), анксиолитическим, антипсихотическим и противоартритным средством (Burstein, *Bioorgan Med Chem.* 2015. 23, 1377- 1385). В отличие от ТНС, CBD не проявляет психоактивных эффектов.

[16] На физиологическое действие ТНС и CBD влияет присутствие других извлеченных из каннабиса молекул, например, дополнительных каннабиноидов, терпенов и флавоноидов. Терпены представляют собой молекулы растительного происхождения, которые часто имеют характерные сильные ароматы и могут обладать желательными эффектами. Например, терпеновый линалоол отвечает за аромат и расслабляющие свойства лаванды. Флавоноиды представляют собой класс молекул, которые встречаются повсюду среди растений, и некоторые из них потребляются в качестве пищевых добавок из-за их антиоксидантных свойств. Определенные терпены и флавоноиды могут взаимодействовать с каннабиноидными рецепторами, и считается, что это одна из причин, по которой они содействуют эффектам каннабиса. Потребление ТНС и/или CBD в комбинации с другими молекулами, извлеченными из каннабиса, может усиливать желаемые эффекты ТНС и/или CBD, причем комбинаторное действие молекул, извлеченных из каннабиса, может быть названо эффектами антуража. Эффекты антуража могут повышать терапевтический потенциал каннабиноидов, например, ТНС и CBD, в отношении боли, воспаления, депрессии, тревожного расстройства, зависимости, эпилепсии, рака и инфекций (Russo, E. 2011. *British Journal of Pharmacology*. 163(7): 1344-1364). Эффекты антуража могут также нейтрализовывать побочные эффекты ТНС, например, дисфорию и/или могут усиливать эйфорию, вызванную каннабисом.

[17] Эффекты антуража также играют большую роль в заметно выраженных эффектах различных сортов каннабиса. Эффекты антуража могут способствовать седативному, энергетическому, повышающему концентрацию, расслаблению и/или другим эффектам, вызываемым определенными сортами каннабиса.

[18] Курение является наиболее распространенным способом употребления каннабиса. Когда каннабис нагревается для курения, молекулы каннабиноида становятся декарбоксилированными для создания физиологически активной формы молекул (например, тетрагидроканнабивариновая кислота или ТНСА становится ТНС). Однако курение представляет опасность для здоровья и может вызывать раздражение легких и дыхательных путей, поэтому для многих потребителей каннабиса этот способ не подходит.

[19] Каннабис также часто употребляют перорально, однако этот путь употребления приводит к медленному проявлению эффекта. При том, что курение каннабиса может привести к почти мгновенным эффектам, пероральное введение обеспечивает начало действия через 0,5-1 час и максимальный эффект через 2-4 часа. Продолжительность действия психоактивных эффектов может составлять 4-6 часов, но эффект стимулирования аппетита может продолжаться в течение 24 часов или дольше.

после введения. Помимо медленного начала действия, плохая биодоступность каннабиноидов является еще одним потенциальным недостатком перорального употребления каннабиса. Однако из-за комбинированного эффекта метаболизма первого прохождения через печень и низкой растворимости в воде только 10-20% введенной дозы достигает системного кровообращения. Поэтому пероральное употребление каннабиса характеризуется низкой биодоступностью каннабиноидов и медленным началом действия.

[20] Курительный каннабис подвергается термическому декарбоксилированию *in situ* в процессе курения. Тем не менее каннабис для перорального употребления перед употреблением должен быть декарбоксилирован. Как правило, это достигается нагреванием. К сожалению, такая тепловая обработка каннабиса часто приводит к потере термолабильных молекул, например, терпенов и флавоноидов. Кроме того, употребляемые перорально синтетические каннабиноиды не содержат многих фитохимических веществ, которые присутствуют в целом в каннабисе. Следовательно, употребляемые перорально продукты из каннабиса и/или каннабиноиды, как правило, испытывают недостаток в фитохимических веществах, которые способствуют эффектам антуража.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[21] В данном раскрытии предложены быстродействующие пероральные составы композиций растительного происхождения с восстановленными эффектами антуража. Указанные составы обеспечивают быструю доставку указанных композиций посредством включения усиливающего поглощение носителя, например, N-ацилированной жирной аминокислоты. Эффекты антуража восстанавливаются в пероральных составах из молекул, извлеченных из каннабиса, посредством включения вместе с одним или большим количеством первичных каннабиноидов дополнительных каннабиноидов, терпенов, флавоноидов и/или других молекул, восстанавливающих антураж. Объединение одного или большего количества первичных каннабиноидов (например, ТНС и/или CBD) с молекулами, восстанавливающими антураж, может восстанавливать и/или усиливать определенные физиологические эффекты каннабиса, а присутствие усиливающего поглощение носителя обеспечивает быструю и контролируемую доставку указанных композиций.

[22] В конкретных вариантах осуществления изобретения носители включают в себя N-ацилированные жирные аминокислоты, усиливающие поглощение агенты и/или разнообразные другие предпочтительные носители, например, поверхностно-активные вещества, детергенты, азоны, пирролидоны, гликоли и соли желчных кислот. В конкретных вариантах осуществления изобретения N-ацилированные жирные

аминокислоты могут быть линейными, разветвленными, циклическими, бициклическими или ароматическими, включающими в себя, например, 1-50 атомов углерода.

[23] В конкретных вариантах осуществления изобретения один или большее количество первичных каннабиноидов представляют собой каннабиноиды, которые проявляют основные физиологические эффекты каннабиса. В конкретных вариантах осуществления изобретения один или большее количество первичных каннабиноидов включают в себя ТНС и/или CBD или производные и/или аналоги вышеуказанных.

[24] В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, включают в себя дополнительные каннабиноиды. В конкретных вариантах осуществления изобретения указанные дополнительные каннабиноиды могут включать в себя: Δ^8 -тетрагидроканнабинол (Δ^8 -ТНС), Δ^11 -тетрагидроканнабинол (Δ^11 -ТНС), каннабигерол (CBG), каннабихромен (CBC), каннабинол (CBN), каннабинодиол (CBDL), каннабициклол (CBL), каннабиварин (CBV), тетрагидроканнабиварин (THCV), каннабидиварин (CBDV), каннабихромеварин (CBCV), каннабигероварин (CBGV), монометилвый эфир каннабигерола (CBGM), каннабинероловую кислоту, каннабидиоловую кислоту (CBDA), разновидность каннабинолпропила (CBNV), каннабитриол (CBO), тетрагидроканнабиноловую кислоту (THCA) и/или тетрагидроканнабивариновую кислоту (THCVA).

[25] В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, могут включать в себя один или большее количество терпенов. Один или большее количество терпенов могут включать в себя: α -мирцен, α -пинен, β -пинен, линалоол, d-лимонен, α -кариофиллен, оксид кариофиллена, неролидол, фитол, оцимен, терпинолен, терпинен, гумулен, карен, бисаболол, валенцен, элемен, фарнезен, ментол, гераниол, гуайол, камфен, камфор, эвкалиптол, пулегон, сабинен и/или фелландрен.

[26] В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, могут включать в себя один или большее количество флавоноидов. Указанные один или большее количество флавоноидов могут включать в себя: каннафлавин А, каннафлавин В, каннафлавин С, витексин, изовитексин, апигенин, кемпферол, кверцетин, лютеолин, коричный альдегид и/или ориентин.

[27] В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, дополнительно могут включать в себя придающие аромат и вкус летучие вещества, извлеченные из каннабиса. Придающие аромат и вкус молекулы, извлеченные из каннабиса, включают в себя: 2-гептанон, метилгептанат, метилсалицилат, метилантранилат и гексанал.

[28] Указанные быстродействующие пероральные составы с восстановленными эффектами антуража могут создавать различные преимущества при введении при самых разных патологических состояниях. Типовые преимущества при введении включают в себя: повышенное поглощение, повышенную биодоступность, более быстрое начало действия, более высокие пиковые концентрации, более быстрый период времени до пиковых концентраций, повышенную субъективно воспринимаемую эффективность, повышенную объективную эффективность, улучшенный вкус и/или улучшенное вкусовое впечатление.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[29] На Фиг. 1А и 1В проиллюстрирована установленная корреляция между растворимостью в воде и способностью SNAC улучшать абсорбцию молекулы. На Фиг. 1А проиллюстрирована кратность улучшения от SNAC, представленная на графике для кромолина, витамина В12, аторвастатина и ибандроната, наряду с растворимостью в воде каждой молекулы. Представленные на графике данные показывают поразительное соответствие логарифмической линии тренда ($R^2=0,998$), что указывает на логарифмическую зависимость между растворимостью в воде каждого из них и степенью, в которой SNAC усиливает поглощение. По мере того как растворимость молекулы в воде увеличивается, способность SNAC усиливать поглощение молекулы также увеличивается. На Фиг. 1В проиллюстрирована на графике растворимость в воде гепарина, ацикловира, rhGH, PTH, MT-II, GLP-1, кальцитонина, пептида YY и THC в соответствии с логарифмической линией тренда, полученной из Фиг. 1А.

[30] На Фиг. 2 проиллюстрированы модифицированные аминокислоты соединений I-XXXV.

[31] На Фиг. 3 проиллюстрированы аминокислоты жирных кислот формул (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q) и (r), при этом R1 представляет собой алкильную группу, включающую в себя от 5 до 19 атомов углерода, R2 представляет собой H (т.е. водород) или CH₃ (т.е. метильную группу) и R3 представляет собой H; или соль или форма свободной кислоты вышеуказанных.

[32] На Фиг. 4 проиллюстрированы типичные структуры каннабиноидов.

[33] На Фиг. 5 проиллюстрированы различные молекулы, извлеченные из каннабиса, например, терпены и флавоноиды.

[34] Фиг. 6А и 6В проиллюстрированы средние результаты исследования, сравнивающие начало и продолжительность действия перорально вводимого состава каннабис/N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино] каприлат (SNAC) и состава из каннабиса (без SNAC). На Фиг. 6А проиллюстрирована гистограмма результатов, с результатами для

содержащего SNAC состава, изображенными черными столбиками, и результатами для состава без SNAC, изображенными белыми столбиками. На Фиг. 6B проиллюстрирован линейный график результатов, с результатами для содержащего SNAC состава, изображенными кружочками, и результатами для состава без SNAC, изображенными треугольниками.

[35] На Фиг. 7A-7F проиллюстрированы результаты для каждого отдельного участника исследования, сравнивающие начало и продолжительность действия перорально вводимого состава каннабис/N-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлат (SNAC) (черные столбики) и состава из каннабиса (без SNAC) (белые столбики). На Фиг. 7A проиллюстрированы результаты для участника исследования № 1 («S1»); на Фиг. 7B проиллюстрированы результаты для участника исследования № 2 («S2»); на Фиг. 7C проиллюстрированы результаты для участника исследования № 3 («S3»); на Фиг. 7D проиллюстрированы результаты для участника исследования № 4 («S4»); на Фиг. 7E проиллюстрированы результаты для участника исследования № 5 («S5») и на Фиг. 7F проиллюстрированы результаты для участника исследования № 6 («S6»).

[36] На Фиг. 8 проиллюстрировано сравнение интенсивности, продолжительности и начала действия перорально вводимых составов каннабиса с высокой дозой SNAC (200 мг, «высокая доза»), низкой дозой SNAC (100 мг, «низкая доза») и без SNAC («контроль»).

[37] На Фиг. 9 проиллюстрированы интенсивность, продолжительность и начало действия каннабиса в готовой смеси со SNAC, вводимого перорально («PO») по сравнению с каннабисом, вводимым посредством ингаляции («INH»).

[38] На Фиг. 10 проиллюстрированы $C_{\text{макс}}$ и AUC для THC и CBD после однократного перорального введения крысам.

[39] На Фиг. 11 проиллюстрированы THC и CBD $C_{\text{макс}}$ (нг/мл) и AUC (ч*нг/мл) после однократного перорального введения крысам.

[40] На Фиг. 12 проиллюстрированы интенсивность, продолжительность и начало действия перорально вводимого состава каннабис/N-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприловая кислота (NAC, «испытуемого») и состава только с каннабисом (без NAC, «контрольного»).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[41] В данном раскрытии предложены быстродействующие пероральные составы композиций растительного происхождения с восстановленными эффектами антуража. Указанные составы обеспечивают быстродействующую доставку указанных композиций посредством включения усиливающего поглощение носителя, например, N-

ацилированной жирной аминокислоты. Эффекты антуража восстанавливаются в пероральном составе извлеченных из каннабиса молекул посредством включения, с одним или большим количеством первичных каннабиноидов, дополнительных каннабиноидов, терпенов, флавоноидов и/или других молекул, восстанавливающих антураж. Объединение одного или большего количества первичных каннабиноидов (например, ТНС и/или CBD) с молекулами, восстанавливающими антураж, может восстановить физиологические эффекты определенных экстрактов каннабиса.

[42] В конкретных вариантах осуществления изобретения носители включают в себя N-ацилированные жирные аминокислоты, усиливающие поглощение агенты и/или разнообразные другие предпочтительные носители, например, поверхностно-активные вещества, детергенты, азоны, пирролидоны, гликоли и соли желчной кислоты. В конкретных вариантах осуществления изобретения N-ацилированные жирные аминокислоты могут быть линейными, разветвленными, циклическими, бициклическими или ароматическими, включающими в себя, например, 1-50 атомов углерода.

[43] В конкретных вариантах осуществления изобретения один или большее количество первичных каннабиноидов включают в себя каннабиноиды, которые проявляют основные физиологические эффекты каннабиса. В конкретных вариантах осуществления изобретения первичные каннабиноиды включают в себя ТНС и/или CBD и/или их производные и/или аналоги.

[44] В конкретных вариантах осуществления изобретения быстродействующие пероральные составы включают в себя одну или большее количество молекул, восстанавливающих антураж. Одна или большее количество молекул, восстанавливающих антураж, могут включать в себя дополнительные каннабиноиды, терпены, флавоноиды и/или придающие аромат и вкус летучие вещества.

[45] В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, включают в себя один или большее количество дополнительных каннабиноидов. В конкретных вариантах осуществления изобретения один или большее количество дополнительных каннабиноидов могут включать в себя: □8-тетрагидроканнабинол (□8-ТНС), □11-тетрагидроканнабинол (□11-ТНС), каннабигерол (CBG), каннабихромен (CBC), каннабинол (CBN), каннабинодиол (CBDL), каннабициклол (CBL), каннабиварин (CBV), тетрагидроканнабиварин (THCV), каннабидиварин (CBDV), каннабихромеварин (CBCV), каннабигероварин (CBGV), монометилвый эфир каннабигерола (CBGM), каннабинероловую кислоту, каннабидиоловую кислоту (CBDA), разновидность каннабинолпропила (CBNV), каннабитриол (CBO), тетрагидроканнабиноловую кислоту (THCA) и/или

тетрагидроканнабивариновую кислоту (THCVA).

[46] В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, могут включать в себя один или большее количество терпенов. Один или большее количество терпенов могут включать в себя: α -мирцен, α -пинен, β -пинен, линалоол, d-лимонен, α -кариофиллен, оксид кариофиллена, неролидол, фитол, оцимен, терпинолен, терпинен, гумулен, карен, бисаболол, валенцен, элемен, фарнезен, ментол, гераниол, гуайол, камфен, камфор, эвкалиптол, пулегон, сабинен и/или фелландрен.

[47] В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, могут включать в себя один или большее количество флавоноидов. Один или большее количество флавоноидов могут включать в себя: каннафлавин А, каннафлавин В, каннафлавин С, витексин, изовитексин, апигенин, кемпферол, кверцетин, лютеолин, коричный альдегид и/или ориентин.

[48] В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, могут включать в себя один или большее количество придающих аромат и вкус летучих соединений, извлеченных из каннабиса. Один или большее количество придающих аромат и вкус молекул, извлеченных из каннабиса, могут включать в себя: 2-гептанон, метилгептанат, метилсалицилат, метилантранилат и/или гексанал.

[49] Быстродействующие пероральные составы с восстановленными эффектами антуража могут создавать разнообразные преимущества при введении при самых разных патологических состояниях. Типовые преимущества при введении включают в себя: повышенное поглощение, повышенную биодоступность, более быстрое начало действия, более высокие пиковые концентрации, более быстрое время до пиковых концентраций, повышенную субъективно воспринимаемую эффективность, повышенную объективную эффективность, улучшенный вкус и/или улучшенное вкусовое впечатление.

[50] В следующих разделах будут подробно описаны i) носители, которые обеспечивают быстродействующую доставку, ii) первичные каннабиноиды iii) молекулы, которые восстанавливают эффекты антуража, iv) получение молекул, извлекаемых из каннабиса v) восстановление эффектов антуража посредством объединения молекул, извлеченных из каннабиса, vi) составление композиций с носителем для обеспечения быстродействующей доставки, а также vii) способы обеспечения физиологических эффектов посредством доставки быстродействующих составов с восстановленными эффектами антуража.

[51] Носители, которые обеспечивают быстродействующую доставку. Варианты

осуществления изобретения, раскрытые в данном документе, включают в себя один или большее количество носителей, которые обеспечивают быстросействующую доставку компонентов в композициях. Быстросействующая доставка может означать более быстрое начало действия композиции по сравнению с началом действия эквивалентной композиции, в которой указанный носитель отсутствует.

[52] В конкретных вариантах осуществления изобретения носители, раскрытые в данном документе, создают преимущества при введении, выбранные из: повышенного поглощения, повышенной биодоступности, более быстрого начала действия, более высоких пиковых концентраций, более быстрого периода времени до пиковых концентраций, повышенной субъективно воспринимаемой эффективности, повышенной объективной эффективности, улучшенного вкуса и улучшенного вкусового впечатления. Преимущества при введении, относящиеся к повышенному поглощению, повышенной биодоступности, более быстрому началу действия, более высоким пиковым концентрациям и более быстрому времени до пиковых концентраций, могут быстрее смягчать неблагоприятные условия (например, облегчение боли). «Вкусовое впечатление» относится к не связанным со вкусом аспектам удовольствия, испытываемого субъектом при приеме внутрь (например, при жевании или глотании) пероральной лекарственной формы. Аспекты вкусового впечатления включают в себя твердость и хрупкость состава, независимо от того, является ли указанный состав жевательным, крупнозернистым, маслянистым, кремовым, водянистым, клейким, легко растворяющимся, вязущим, шипучим и т.п., а также размер, форму и вид указанного состава (таблетка, порошок, гель и др.). В конкретных вариантах осуществления изобретения преимущество при введении представляет собой зависимое от дозы преимущество при введении. Зависимое от дозы преимущество при введении может относиться к преимуществу при введении, которое проявляется, когда находится в пределах диапазона дозы или диапазона относительных доз (по отношению к активному ингредиенту). В конкретных вариантах осуществления изобретения зависимые от дозы преимущества при введении проявляются, когда носитель находится в дозировке, которая в один-сто раз или в один-двадцать раз превышает дозировку активного ингредиента.

[53] В конкретных вариантах осуществления изобретения носители включают в себя один или большее количество модифицированных аминокислот, поверхностно-активных веществ, детергентов, азонов, пирролидонов, гликолей и солей желчной кислоты.

[54] Аминокислота представляет собой любую карбоновую кислоту, имеющую по меньшей мере одну свободную аминогруппу, и включает в себя встречающиеся в

природе, не встречающиеся в природе и синтезированные аминокислоты. Полиаминокислоты представляют собой пептиды либо две или большее количество аминокислот, соединенных связью, образованной другими группами, которые могут быть связаны, например, сложноэфирной, ангидридной группой или ангидридным соединением. Пептиды представляют собой две или большее количество аминокислот, сопряженных пептидной связью. Длина пептидов может варьироваться от дипептидов с двумя аминокислотами до полипептидов с несколькими сотнями аминокислот. См. Chambers Biological Dictionary, editor: Walker, Cambridge, England: Chambers Cambridge, 1989, page 215. Также могут быть использованы дипептиды, трипептиды, тетрапептиды и пентапептиды.

[55] Модифицированные аминокислотные носители включают в себя аминокислоты, ацилированные жирными кислотами (FA-aa) или их соли, которые, как правило, получают посредством модификации аминокислоты или ее сложного эфира ацилированием или сульфированием. Аминокислоты, ацилированные жирными кислотами, включают в себя N-ацилированную FA-aa или аминокислоту, ацилированную в ее альфа-аминогруппе жирной кислотой.

[56] В конкретных вариантах осуществления изобретения N-ацилированные жирные аминокислоты действуют как усиливающие поглощение агенты, таким образом, создавая преимущество при введении. Усиливающие поглощение агенты относятся к соединениям, которые способствуют всасыванию в желудочно-кишечном тракте. Усиливающие поглощение агенты могут усиливать поглощение лекарственного средства, усиливая растворимость лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте или усиливая проникновение через мембрану по сравнению с составом, который не включает в себя усиливающие поглощение агенты. Дополнительные примеры усиливающих поглощение агентов включают в себя поверхностно-активные вещества, детергенты, азоны, пирролидоны, гликоли или соли желчной кислоты.

[57] В конкретных вариантах осуществления изобретения N-ацилированные жирные аминокислоты действуют как усиливающие биодоступность агенты. Биодоступность относится к той части активного ингредиента, которая фактически поглощается субъектом и достигает кровотока. В конкретных вариантах осуществления изобретения усиливающие биодоступность агенты увеличивают долю активного ингредиента в кровотоке или приводят к более раннему обнаружению активного ингредиента в кровотоке по сравнению с составом, который не включает в себя усиливающий биодоступность агент.

[58] В конкретных вариантах осуществления изобретения преимущества при

введении, созданные усиливающими поглощение агентами и/или усиливающими биодоступность агентами, включают в себя более быстрое начало действия, более высокие пиковые концентрации, более быстрое время до пиковых концентраций, повышенную субъективно воспринимаемую эффективность и/или повышенную объективную эффективность по сравнению с контрольным составом на основе вышеупомянутого, аналогичного во всех аспектах, но не включающего в себя усиливающие поглощение агенты и/или усиливающие биодоступность агенты.

[59] Варианты осуществления изобретения, в которых используются усиливающие поглощение агенты и/или усиливающие биодоступность агенты (например, и в конкретных вариантах осуществления изобретения, N-ацилированные жирные аминокислоты) могут быть предпочтительными, поскольку многие пероральные составы, предназначенные для лечения различных физиологических состояний, характеризуются замедленным началом действия и низкой биодоступностью. Эти варианты осуществления изобретения могут обеспечить более быстрое поглощение и более высокую биодоступность по сравнению с составами извлеченных из каннабиса молекул, принимаемых внутрь в виде доступных в настоящее время пероральных лекарственных форм.

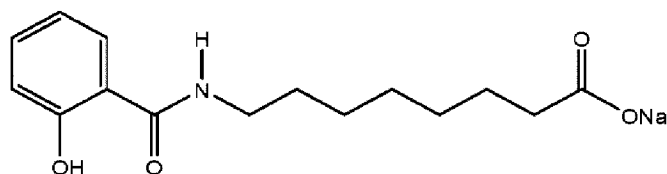
[60] Замедленное начало действия является недостатком при симптомах, для которых необходим быстрый эффект (например, боль и мигрень); причем при низкой биодоступности требуется, чтобы пациенты принимали значительно более высокие дозы, чем это требовалось бы при использовании альтернативных дозированных форм (например, курения, вейпинга). В конкретных вариантах осуществления изобретения, раскрытых в данном документе, предложены пероральные составы с улучшенной биодоступностью и более коротким временем наступления эффекта.

[61] Как указано, в конкретных вариантах осуществления изобретения N-ацилированные жирные аминокислоты действуют в качестве агентов, повышающих субъективную эффективность. Повышение субъективной эффективности относится к заметным физиологическим изменениям, например, ослаблению симптома, воспринимаемого субъектом. В конкретных вариантах осуществления изобретения агенты, повышающие субъективную эффективность, увеличивают величину желаемого физиологического эффекта, например, ослабления симптома, или вызывают желаемый физиологический эффект быстрее по сравнению с составом, который не включает в себя агент, повышающий субъективную эффективность.

[62] В конкретных вариантах осуществления изобретения N-ацилированные жирные аминокислоты действуют в качестве агентов, повышающих объективную

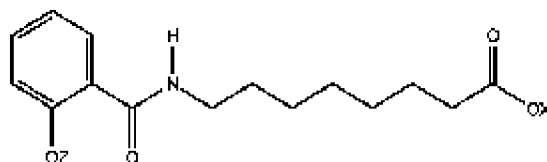
эффективность. Повышение объективной эффективности может относиться к физиологическому эффекту, определяемому посредством количественного и/или качественного измерения конечного результата. Например, повышение объективной эффективности может относиться к облегчению клинической меры, например, дефицита питательных веществ, обнаруженного с помощью анализа крови или слюны, или теста на хорошее самочувствие, проводимого врачом. В конкретных вариантах осуществления изобретения агенты, улучшающие объективную эффективность, увеличивают облегчение объективной клинической меры или приводят к облегчению быстрее по сравнению с составом, который не включает в себя агент, повышающий объективную эффективность.

[63] Типичные соли N-ацилированных жирных аминокислот включают в себя натрий N-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприлат (SNAC). Другие названия SNAC включают в себя: натрий-N-салицилоил-8-аминокаприлат, моновалентный 8-(N-салицилоиламино)октаноат, N-(салицилоил)-8-аминооктановую кислоту моновалентную соль, моновалентный N-{8-(2-гидроксибензоил)амино}октаноат или натрий 8-[(2-гидроксибензоил)амино]октаноат. SNAC имеет следующую структурную формулу:



Соли SNAC также могут быть использованы в качестве носителя.

[64] Другие формы SNAC включают в себя:



где X и Z независимо представляют собой H, одновалентный катион, катион двухвалентного металла или органический катион. Примеры одновалентных катионов включают в себя натрий и калий. Примеры двухвалентных катионов включают в себя кальций и магний. Примеры органических катионов включают в себя аммоний и тетраметиламмоний.

[65] Типичные модифицированные аминокислоты, например, N-ацилированные F□-аа, предложены в виде соединений I-XXXV (см. Фиг. 2). Соли этих соединений и других N-ацилированных FA-аа также могут быть использованы в качестве носителей.

[66] Многие из указанных соединений могут быть легко получены из аминокислот способами, известными специалистам в данной области техники, на основании данного раскрытия. Например, соединения I-VII являются производными аминокислотной кислоты.

Соединения VIII-X и XXXI-XXXIV являются производными аминокaproновой кислоты. Соединения XI-XXVI и XXXV являются производными аминокapриловой кислоты. Например, вышеуказанные модифицированные аминокислотные соединения могут быть получены посредством взаимодействия отдельной аминокислоты с подходящим модифицирующим агентом, который вступает в реакцию со свободной аминогруппой, присутствующей в аминокислотах, с образованием амидов. Защитные группы могут быть использованы, чтобы избежать нежелательных побочных реакций, как известно специалистам в данной области техники.

[67] Аминокислота может быть растворена в водном щелочном растворе гидроксида металла, например, гидроксида натрия или калия, и нагрета до температуры, находящейся в диапазоне между 5 °C и 70 °C, предпочтительно в интервале между 10 °C и 40 °C, в течение периода времени в диапазоне между 1 часом и 4 часами, предпочтительно 2,5 часа. Количество щелочи, используемой на эквивалент групп NH₂ в аминокислоте, как правило, находится в диапазоне между 1,25 и 3 ммоль, предпочтительно в интервале между 1,5 и 2,25 ммоль на эквивалент NH₂. Значение pH раствора, как правило, находится в диапазоне между 8 и 13, предпочтительно в диапазоне между 10 и 12.

[68] После этого к раствору аминокислоты при перемешивании добавляют соответствующий аминокислотный модификатор. Температуру смеси поддерживают, как правило, в диапазоне от 5 °C до 70 °C, предпочтительно от 10 °C до 40 °C, в течение времени в диапазоне от 1 до 4 часов. Количество модифицирующего аминокислоту агента, применяемое по отношению к количеству аминокислоты, основано на молях общего свободного NH₂ в аминокислоте. В целом, модифицирующий аминокислоту агент используют в количестве в диапазоне от 0,5 до 2,5 молярных эквивалентов, предпочтительно в интервале между 0,75 и 1,25 эквивалентов на молярный эквивалент общей группы NH₂ в аминокислоте.

[69] Реакцию гасят посредством доведения pH смеси подходящей кислотой, например, концентрированной соляной кислотой до тех пор, пока pH не достигнет значения в интервале между 2 и 3. Указанная смесь разделяется, настаиваясь при комнатной температуре, с образованием прозрачного верхнего слоя и белого или почти белого осадка. Верхний слой удаляют, а модифицированную аминокислоту собирают из нижнего слоя фильтрованием или декантированием. Неочищенную модифицированную аминокислоту затем растворяют в воде при значении pH в диапазоне между 9 и 13, предпочтительно в интервале между 11 и 13. Нерастворимые вещества удаляют фильтрованием и фильтрат сушат в вакууме. Выход модифицированной аминокислоты,

как правило, находится в диапазоне между 30 и 60% и обычно составляет 45%.

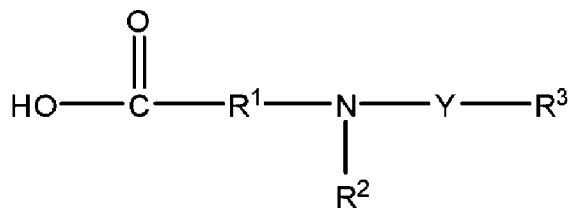
[70] При желании, сложные эфиры аминокислот, например, бензиловые, метиловые или этиловые сложные эфиры аминокислотных соединений, могут быть использованы для получения модифицированных аминокислот. Сложный эфир аминокислоты, растворенный в подходящем органическом растворителе, например, диметилформамиде, пиридине или тетрагидрофуране, может вступать в реакцию с подходящим модификатором аминокислоты при температуре, находящейся в диапазоне между 5°C и 70°C, предпочтительно при 25°C, в течение периода времени в диапазоне между 7 и 24 часами. Количество используемого модификатора аминокислоты по отношению к сложному эфиру аминокислоты такое же, как описано выше для аминокислот. Эта реакция может быть проведена с основанием, например, триэтиламиноом или диизопропилэтиламиноом, или без него.

[71] После этого реакционный растворитель удаляют при отрицательном давлении и функциональную группу сложного эфира удаляют посредством гидролиза модифицированного сложного эфира аминокислоты подходящим щелочным раствором, например, 1 н. гидроксидом натрия, при температуре в диапазоне между 50°C и 80°C, предпочтительно при 70°C в течение периода времени, достаточного для гидролиза сложноэфирной группы и образования модифицированной аминокислоты, имеющей свободную карбоксильную группу. Затем гидролизную смесь охлаждают до комнатной температуры и подкисляют, например, водным 25%-ным раствором соляной кислоты, до значения pH в диапазоне между 2 и 2,5. Модифицированная аминокислота выпадает в осадок из раствора и извлекается обычными способами, например, фильтрованием или декантированием. Бензиловые эфиры могут быть удалены гидрированием в органическом растворителе с использованием катализатора на основе переходного металла.

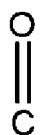
[72] Модифицированная аминокислота может быть очищена перекристаллизацией или фракционированием на колонках с твердым носителем. Подходящие системы растворителей для перекристаллизации включают в себя ацетонитрил, метанол и тетрагидрофуран. Фракционирование может быть проведено на подходящих колонках с твердым носителем, например, глиоземом, с использованием смесей метанола с н-пропанолом в качестве подвижной фазы; на колонке с носителем с обращенной фазой с использованием смесей трифторуксусной кислоты с ацетонитрилом в качестве подвижной фазы; и ионообменной хроматографией с использованием воды в качестве подвижной фазы. Когда проводят анионообменную хроматографию, то предпочтительно использовать последовательный 0-500 мМ градиент хлорида натрия.

[73] В конкретных вариантах осуществления изобретения могут быть получены

модифицированные аминокислоты, имеющие формулу



где Y представляет собой



или SO₂;

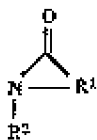
R¹ представляет собой C₃-C₂₄ алкилен, C₂-C₂₀ алкенилен, C₂-C₂₀ алкинилен, циклоалкилен или ароматическое соединение, например, арилен;

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

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

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

посредством взаимодействия в воде и в присутствии основания лактама, имеющего



формулу с соединением, имеющим формулу R³--Y--X, где Y, R¹, R² и R³ представляют собой то же, что указано выше, а X представляет собой уходящую группу. Лактам, показанный в приведенной выше формуле, может быть получен, например, способом, описанным в Olah et al., *Synthesis*, 537-538 (1979).

[74] В конкретных вариантах осуществления изобретения модифицированные аминокислоты также включают в себя аминокислоту, ацилированную в ее альфа-аминогруппе жирной кислотой, которая может быть представлена общей формулой A-X, где A представляет собой альфа-аминокислотный остаток, а X представляет собой жирную кислоту, присоединенную ацилированием к альфа-аминогруппе A. Аминокислоты включают в себя катионные и некаатионные аминокислоты. В конкретных вариантах осуществления изобретения термин «некаатионная аминокислота» относится к аминокислоте, выбранной из группы, состоящей из неполярных гидрофобных аминокислот, полярных незаряженных аминокислот и полярных кислотных аминокислот. В конкретных вариантах осуществления изобретения термин «некаатионная аминокислота», используемый в данном документе, относится к аминокислотам,

выбранным из группы, состоящей из: аланина (Ala), валина (Val), лейцина (Leu), изолейцина (Ile), фенилаланина (Phe), триптофана (Trp), метионина (Met), пролина (Pro), саркозина, глицина (Gly), серина (Ser), треонина (Thr), цистеина (Cys), тирозина (Tyr), аспарагина (Asn) и глутамина (Gln), аспарагиновой кислоты (Asp) и глутаминовой кислоты (Glu).

[75] В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная F□-aa включает в себя альфа-аминокислотный остаток неполярной гидрофобной аминокислоты. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная F□-aa может быть представлена общей формулой □-X, где A представляет собой аминокислотный остаток неполярной гидрофобной аминокислоты, а X представляет собой жирную кислоту, присоединенную ацилированием к альфа-аминогруппе A. В конкретных вариантах осуществления изобретения термин «неполярная гидрофобная аминокислота», используемый в данном документе, относится к распределению по категориям аминокислот, применяемому специалистом в данной области техники. В конкретных вариантах осуществления изобретения термин «неполярная гидрофобная аминокислота» относится к аминокислоте, выбранной из группы, состоящей из: Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Trp, Met, Pro и саркозина.

[76] В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная F□-aa включает в себя аминокислотный остаток полярной незаряженной аминокислоты. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FA-aa может быть представлена общей формулой A-X, где A представляет собой аминокислотный остаток полярной незаряженной аминокислоты, а X представляет собой жирную кислоту, присоединенную ацилированием к альфа-аминогруппе A. В конкретных вариантах осуществления изобретения термин «полярная незаряженная аминокислота», используемый в данном документе, относится к распределению по категориям аминокислот, применяемому специалистом в данной области техники. В конкретных вариантах осуществления изобретения термин «полярная незаряженная аминокислота» относится к аминокислоте, выбранной из группы, состоящей из: Gly, Ser, Thr, Cys, Tyr, Asn и Gln.

[77] В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная F□-aa включает в себя аминокислотный остаток полярной кислой аминокислоты. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная F□-aa может быть представлена общей формулой □-X, где A представляет собой аминокислотный остаток полярной кислой аминокислоты, а X представляет собой жирную кислоту, присоединенную ацилированием к альфа-аминогруппе A. В конкретных вариантах осуществления

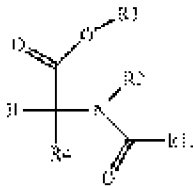
изобретения термин «полярная кислотная аминокислота», используемый в данном документе, относится к распределению по категориям аминокислот, применяемому специалистом в данной области техники. В конкретных вариантах осуществления изобретения термин «полярная кислотная аминокислота» относится к аминокислоте, выбранной из группы, состоящей из Asp и Glu.

[78] В конкретных вариантах осуществления изобретения аминокислотный остаток ацилированной F□-аа включает в себя аминокислотный остаток аминокислоты, который не кодируется генетическим кодом. Модификации аминокислот посредством ацилирования могут быть легко выполнены с использованием ацилирующих агентов, известных в данной области, которые вступают в реакцию со свободной альфа-аминогруппой аминокислоты.

[79] В конкретных вариантах осуществления изобретения альфа-аминокислоты или альфа-аминокислотные остатки в данном документе находятся в L-форме, если не указано иное.

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

[81] Типовые варианты осуществления изобретения ацилированных F□-аа могут быть представлены общей формулой I F□-аа:



где R1 представляет собой алкильную или арильную группу, включающую в себя от 5 до 19 атомов углерода; R2 представляет собой H (т.е. водород), CH₃ (т.е. метильную группу) или ковалентно присоединен к R4 через группу (CH₂)₃; R3 представляет собой H или отсутствует; и R4 представляет собой боковую цепь аминокислоты или ковалентно присоединен к R2 через группу (CH₂)₃; или соль вышеуказанных.

[82] F□-аа может быть ацилирована жирной кислотой, содержащей замещенную или незамещенную алкильную группу, состоящую из 5-19 атомов углерода. В конкретных вариантах осуществления изобретения алкильная группа состоит из 5-17 атомов углерода. В конкретных вариантах осуществления изобретения алкильная группа состоит из 5-15 атомов углерода. В конкретных вариантах осуществления изобретения алкильная группа состоит из 5-13 атомов углерода. В конкретных вариантах осуществления изобретения алкильная группа состоит из 6 атомов углерода

[83] В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FA-аа

растворима при интестинальных значениях рН, в частности, в диапазоне значений рН от 5,5 до 8,0, например, в диапазоне значений рН от 6,5 до 7,0. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная FА-аа растворима при значениях рН ниже 9,0.

[84] В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная F□-аа имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 5 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная F□-аа имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 10 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная F□-аа имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 20 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная F□-аа имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 30 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная F□-аа имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 40 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная F□-аа имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 50 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная F□-аа имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 60 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная F□-аа имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 70 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная F□-аа имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 80 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная F□-аа имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 90 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная F□-аа имеет растворимость, составляющую по меньшей мере 100 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения растворимость ацилированной F□-аа определяется в водном растворе при значении рН на 1 единицу выше или ниже рКа F□-аа при 37□С. В конкретных вариантах осуществления изобретения растворимость ацилированной F□-аа определяется в водном растворе при рН 8 при 37□С. В конкретных вариантах осуществления изобретения растворимость ацилированной F□-аа определяется в водном растворе при значении рН на 1 единицу выше или ниже рI F□-аа при 37□ С. В конкретных вариантах осуществления изобретения растворимость ацилированной F□-аа определяется в водном растворе при значении рН на 1 единицу выше или ниже рI F□-аа при 37□С, при этом указанная F□-аа имеет две или большее количество ионизируемых групп с противоположными зарядами. В конкретных вариантах осуществления изобретения растворимость F□-аа определяется в водном 50 мМ натрий-фосфатном буфере, рН 8,0 при 37□С.

[85] В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная F□-аа выбрана из группы, состоящей из: формулы (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l),

(m), (n), (o), (p), (q) и (r), где R1 представляет собой алкильную группу, включающую в себя от 5 до 19 атомов углерода, R2 представляет собой H (т.е. водород) или CH₃ (т.е. метильную группу) и R3 представляет собой H; или соль или форму свободной кислоты вышеуказанных. Формулы (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q) и (r) проиллюстрированы на Фиг. 3.

[86] В конкретных вариантах осуществления изобретения ацилированная F \square -aa может быть выбрана из одного или большего количества из: натрия N-додеканоил аланината, N-додеканоил-L-аланина, натрия N-додеканоил изолейцината, N-додеканоил-L-изолейцина, натрия N-додеканоил лейцината, N-додеканоил-L-лейцина, натрия N-додеканоил метионината, N-додеканоил-L-метионина, натрия N-додеканоил фенилаланината, N-додеканоил-L-фенилаланина, натрия N-додеканоил пролината, N-додеканоил-L-пролина, натрия N-додеканоил триптофаната, N-додеканоил-L-триптофана, натрия N-додеканоил валината, N-додеканоил-L-валина, натрия N-додеканоил саркозината, N-додеканоил-L-саркозина, натрия N-олеоил саркозината, натрия N-децил лейцина, натрия N-деканойл аланината, N-деканойл-L-аланина, натрия N-деканойл лейцината, N-деканойл-L-лейцина, натрия N-деканойл фенилаланината, N-деканойл-L-фенилаланина, натрия N-деканойл валината, N-деканойл-L-валина, натрия N-деканойл изолейцината, N-деканойл-L-изолейцина, натрия N-деканойл метионината, N-деканойл-L-метионина, натрия N-деканойл пролината, N-деканойл-L-пролина, натрия N-деканойл треонината, N-деканойл-L-треонина, натрия N-деканойл триптофаната, N-деканойл-L-триптофана, натрия N-деканойл саркозината, N-деканойл-L-саркозина, N-додеканоил аспарагината, N-додеканоил-L-аспарагина, натрия N-додеканоил аспарагиновой кислоты, N-додеканоил-L-аспарагиновой кислоты, натрия N-додеканоил цистеината, N-додеканоил-L-цистеина, натрия N-додеканоил глутамината, N-додеканоил-L-глутамина, натрия N-додеканоил глицината, N-додеканоил-L-глицина, натрия N-додеканоил серината, N-додеканоил-L-серина, натрия N-додеканоил треонината, N-додеканоил-L-треонина, натрия N-додеканоил тирозината, N-додеканоил-L-тирозина, натрия N-деканойл аспарагината, N-деканойл-L-аспарагина, натрия N-деканойл аспарагиновой кислоты, N-деканойл-L-аспарагиновой кислоты, натрия N-деканойл цистеината, N-деканойл-L-цистеина, натрия N-деканойл глутамината, N-деканойл-L-глутамина, натрия N-деканойл глицината, N-деканойл-L-глицина, натрия N-деканойл серината, N-деканойл-L-серина, натрия N-деканойл тирозината, N-деканойл-L-тирозина, натрия N-додеканоил аспарагината, натрия N-додеканоил глутаминовой кислоты, N-додеканоил-L-глутаминовой кислоты, натрия N-деканойл глутаминовой кислоты, N-деканойл-L-глутаминовой кислоты, Amisoft HS-11P (натрия стеароил глутамата, Amisoft MS-11 (натрия миристоил глутамата), Amisoft LS-11

(натрия додеcanoил глутамата), Amisoft CS-11 (натрия кокоил глутамата), натрия N-кокоил глутамата, Amisoft HS-11P, Amisoft HS-11P (натрия N-стеарoил глутамата), (натрия N-миристоил глутамата)), (натрия N-додеcanoил глутамата) и Amisoft HS-11P.

[87] Следующие ацилированные FA-aa являются коммерчески доступными:

Торговая марка	Химическое название	Поставщик (на 14 апреля 2011 г.)
Hamposyl L-95	натрия N-додеcanoил саркозинат	Chattem Chemicals
Hamposyl O	натрия N-олеоил саркозинат	Chattem Chemicals
Hamposyl C	натрия N-кокоил саркозинат	Chattem Chemicals
Hamposyl L-30	натрия N-додеcanoил саркозинат	Chattem Chemicals
Amisoft HS-11 P	натрия N-стеарoил глутамат	Ajinomoto
Amisoft LS-11	натрия N-додеcanoил глутамат	Ajinomoto
Amisoft CS-11	натрия N-кокоил глутамат	Ajinomoto
Amisoft MS-11	натрия N-миристоил глутамат	Ajinomoto
Amilite GCS-11	натрия N-кокоил глицинат	Ajinomoto

[88] В конкретных вариантах осуществления изобретения термины «N-ацилированная жирной кислотой аминокислота», «ацилированная жирной кислотой аминокислота» или «ацилированная аминокислота» используются взаимозаменяемо в данном документе и относятся к аминокислоте, которая ацилирована жирной кислотой в ее альфа-аминогруппе.

[89] Первичные каннабиноиды. Быстродействующие пероральные составы также включают в себя один или большее количество первичных каннабиноидов. В конкретных вариантах осуществления изобретения первичные каннабиноиды представляют собой каннабиноиды, которые оказывают первичные желаемые физиологические эффекты каннабиса. Примеры каннабиноидов, которые оказывают первичные желаемые физиологические эффекты каннабиса, включают в себя Δ^9 -тетрагидроканнабинол (THC) и каннабидиол (CBD). Первичные каннабиноиды могут также включать в себя производные и/или аналоги каннабиноида, который оказывает первичный желаемый

физиологический эффект каннабиса.

[90] Термин «производное» относится к соединению, которое получают посредством химического взаимодействия из аналогичного соединения или соединения-предшественника. Термин «аналог» (также «структурный аналог» или «химический аналог») относится к соединению, которое структурно аналогично другому соединению, но отличается по отношению к определенным компонентам, например, атому, функциональной группе и/или подструктуре. Примеры аналогов ТНС включают в себя набилон, аджудемовую кислоту и (-) HU-210. Примером аналога CBD является abn-CBD.

[91] В конкретных вариантах осуществления изобретения первичные каннабиноиды включают в себя ТНС. ТНС является преобладающим каннабиноидом, присутствующим во многих сортах каннабиса, часто на 10-20% от сухой массы цветов каннабиса. Содержание ТНС в каннабисе может варьироваться от следовых количеств (<1%) до более 30%. Многие сорта каннабиса, в которых преобладает ТНС, содержат только следовые количества CBD (<1%). Примером сорта каннабиса с преобладающим содержанием ТНС и низким содержанием CBD является Sour Diesel (22% ТНС и 0,1% CBD). Каннабис и/или экстракты каннабиса, содержащие ТНС (>1%), могут быть полезны для обеспечения физиологического и/или лечебного положительного эффекта от ТНС. Типичная структура ТНС проиллюстрирована на Фиг. 4.

[92] В конкретных вариантах осуществления изобретения первичные каннабиноиды включают в себя CBD. В конкретных сортах каннабиса, например, Charlotte's Web[®] (Stanley Brothers Social Enterprises, LLC, г. Колорадо-Спрингс, шт. Колорадо), CBD является преобладающим каннабиноидом. Charlotte's Web[®] содержит в среднем 20% CBD и следовые количества ТНС (0,3%), измеренные по сухой массе в цветах каннабиса. Сорта каннабиса с преобладающим содержанием CBD (>1%) и низким содержанием ТНС (<1%) могут использоваться для лечебного и пищевого положительного действия и могут быть желательными в конкретных ситуациях, потому что в них недостаточно психоактивных эффектов ТНС. Содержание CBD в каннабисе может находиться в диапазоне от следовых количеств (<1%) до более 20%. Типовая структура CBD проиллюстрирована на Фиг. 4.

[93] В конкретных вариантах осуществления изобретения быстродействующие пероральные составы включают в себя комбинацию ТНС и CBD. Примеры сортов каннабиса, которые содержат ТНС и CBD (более 1% каждый), включают в себя Harlequin (5% ТНС и 12% CBD) и CBD Mango Haze (14% ТНС и 16% CBD). Польза для здоровья от ТНС и CBD может быть увеличена, когда две молекулы поставляются вместе. Например, считается, что комбинация ТНС и CBD оптимизирует некоторые анальгетические и

анксиолитические свойства двух каннабиноидов. Кроме того, CBD может уменьшить или устранить негативные побочные эффекты от ТНС. Соотношение ТНС:СВD у сортов каннабиса может находиться в диапазоне от $>100:1$ ТНС:СВD до $<0,01:1$ ТНС:СВD.

[94] В конкретных вариантах осуществления изобретения первичные каннабиноиды включают в себя набилон. Набилон является синтетическим аналогом ТНС, который используется для анксиолитических и противорвотных свойств, а также эффективен для лечения боли различной этиологии, например, рассеянного склероза (РС), периферической невропатии и повреждений спинного мозга (Lancet, 1995, 345, 579, Pharm. J. 259, 104, 1997; Baker & Pryce, Expert Opin Investig Drugs. 2003 Apr; 12(4): 561-7). Набилон, как правило, вводят в дозах 1-2 мг до 6 мг в день. Типичная структура набилон проиллюстрирована на Фиг. 4.

[95] Молекулы, которые восстанавливают эффекты антуража. В конкретных вариантах осуществления изобретения быстродействующие пероральные составы включают в себя одну или большее количество молекул, восстанавливающих антураж. Молекулы, восстанавливающие антураж, могут относиться к молекулам, которые при введении в композицию с ТНС и/или СВD, восстанавливают или усиливают конкретные желаемые эффекты по сравнению с эффектами одного ТНС и/или СВD. В конкретных вариантах осуществления изобретения одна или большее количество молекул, восстанавливающих антураж, могут включать в себя дополнительные каннабиноиды, терпены, флавоноиды и/или придающие аромат и вкус летучие вещества.

[96] Дополнительные каннабиноиды. В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, включают в себя дополнительные каннабиноиды (в дополнение к первичным каннабиноидам ТНС и/или СВD). Каннабис продуцирует более 60 различных каннабиноидов (Brenneisen, Marijuana and Cannabinoids, Ch. 2, 2007, Humana Press). Каннабиноиды вырабатываются трихомами секреторных желез каннабиса, которые сосредоточены в высокой степени в цветках женских растений. Каннабиноиды также могут быть обнаружены в других частях растения каннабиса, включая стебли и листья.

[97] Каннабиноиды, отличные от ТНС и СВD, способствуют различным физиологическим эффектам каннабиса. Например, каннабигерол (СВG) противодействует вызываемой ТНС параноией и обладает противовоспалительным, антибактериальным и анксиолитическим действием. Каннабихромен (СВС) обладает противовоспалительным и обезболивающим действием. Каннабинол (СВN), который образуется в результате разложения ТНС, обладает обезболивающим, анксиолитическим действием и легкими психоактивными эффектами. Тетрагидроканнабиварин (ТНСV), в отличие от ТНС,

подавляет аппетит.

[98] Содержание каннабиноидов может широко варьироваться в зависимости от сорта растения, возраста, условий роста и условий хранения. Сорта каннабиса различаются по содержанию каннабиноидов без ТНС и без CBD. Например, при том, что сорт Purple Kush содержит 0,02% CBN; 0,4% CBG; 0,1% THCV; 0,05% CBC; и 0,1% CBL, сорт Durban Poison содержит 0,1% CBN; 1% CBG; 1% THCV; 0,05% CBC; и 1,2% CBL (средние значения, сообщенные Steep Hill Labs, Inc.). Различия в содержании каннабиноидов в разных сортах каннабиса способствуют различным эффектам антуража каждого сорта.

[99] В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, включают в себя один или большее количество из указанных: Δ^8 -тетрагидроканнабинол (Δ^8 -ТНС), Δ^11 -тетрагидроканнабинол (Δ^11 -ТНС), каннабигерол (CBG), каннабихромен (CBC), каннабинол (CBN), каннабинодиол (CBDL), каннабициклол (CBL), каннабиварин (CBV), тетрагидроканнабиварин (THCV), каннабидиварин (CBDV), каннабихромеварин (CBCV), каннабигероварин (CBGV), монометилловый эфир каннабигерола (CBGM), каннабинероловую кислоту, каннабидиоловую кислоту (CBDA), разновидность каннабинолпропила (CBNV), каннабитриол (CBO), тетрагидроканнабиноловую кислоту (THCA) и тетрагидроканнабивариновую кислоту (THCVA).

[100] Терпены. В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, включают в себя терпены. Терпены могут относиться к терпенам или терпеноидам или производным и/или аналогам вышеуказанных. Терпены представляют собой большой класс органических молекул, которые включают в себя одно или большее количество звеньев изопрена (C_5H_8). Молекулы терпена, которые включают в себя дополнительные функциональные группы, также известны как терпеноиды. Изопреновые звенья терпенов могут быть связаны друг с другом с образованием линейных молекул или колец. Терпены могут быть классифицированы по количеству присутствующих изопреновых подзвеньев. Например, гемитерпены содержат одно подзвено изопрена, монотерпены содержат два подзвена изопрена, сесквитерпены содержат три подзвена изопрена и дитерпены содержат четыре подзвена изопрена.

[101] В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, включают в себя один или большее количество извлеченных из каннабиса терпенов. Более чем 100 терпенов были идентифицированы в растениях каннабиса (Rothschild et al., Bot J Linn Soc. 2005. 147(4): 387-397 и Brenneisen «Forensic Science and Medicine: Marijuana and the Cannabinoids» Chapter 2, ed. M ElSohly, Humana

Press New York, NY, 2007). Как и каннабиноиды, терпены вырабатываются трихомовыми железами каннабиса, которые сосредоточены в цветках каннабиса. Тем не менее, терпены также могут быть обнаружены в другой части растения каннабиса, например, в стеблях и листьях. Примеры извлеченных из каннабиса терпенов включают в себя α -мирцен, α -пинен, β -пинен, линалоол, d-лимонен, α -кариофиллен, оксид кариофиллена, неролидол, фитол, оцимен, терпинолен, терпинен, гумулен, карен, бисаболол, валенцен, элемен, фарнезен, ментол, гераниол, гуайол, камфен, камфор, эвкалиптол, пулегон и фелландрен. В конкретных вариантах осуществления изобретения один или большее количество терпенов включают в себя: аллоаромадендрен, (Z)- α -цис-бергамотен, (Z)- α -транс-бергамотен, α -бисаболол, эпи- α -бисаболол, β -бисаболен, борнеол (камфол), цис- γ -бисаболен, ацетат борнеола (борнилацетат), α -кадинен, цис-карвеол, α -гумулен (α -кариофиллен), γ -кадинен, β -3-карен, оксид кариофиллена, 1,8-цинеол, цитраль А, цитраль В, α -копаен (аглаиен), γ -куркумен, п-цимен, α -элемен, β -элемен, эвкалиптол, α -эвдесмол, β -эвдесмол, γ -эвдесмол, эвгенол, цис- α -фарнезен (О- α -фарнезен), транс- α -фарнезен, транс- β -фарнезен, транс- β -бисаболен, фенхон, фенхол (норборнано́л, α -фенхол), α -гуайен, ипсдиенол, леменол, d-лимонен, линаловый спирт (α -линолоол), α -лонгипинен, ментол, α -мууролен, транс-неролидол, нерол, α -оцимен (цис-оцимен), α -фелландрен, 2-пинен, сабинен, цис-сабинен гидрат (цис-туйано́л), α -селинен, β -селинен, α -терпинен, изотерпин, терпинеол (α -терпинеол), терпинеол-4-ол, β -терпинен (терпинен), α -туйен (ориганен), виридифлорен (леден) и/или α -иланг.

[102] В конкретных вариантах осуществления изобретения терпены включают в себя линалоол. Линалоол представляет собой монотерпен, который встречается в природе во многих растениях, включая, среди прочих, каннабис, лаванду, лавр благородный, фрукты цитрусовых и мяту. Линалоол существует в природе в виде двух изомеров, известных как ликареол и кориандрол. Многочисленные исследования продемонстрировали противовоспалительное (Peana et al., *Phytomedicine* 2002. 9(8):721-6), болеутоляющее (Peana et al., *Eur J Pharmacol* 2003 460(1): 37-41) и противотревожное (Linck et al., *Phytomedicine* 2002. 17(8-9): 679-83; Souto-Major et al., *Pharmacol Biochem Behav* 201 1. 100(2):259-63) действия линалоола. Линалоол, как правило, используется в качестве пищевой добавки и, как правило, признан безопасным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (USFDA (FDA - Food and Drug Administration)).

[103] В конкретных вариантах осуществления изобретения терпены включают в себя неролидол. Неролидол представляет собой извлеченный из каннабиса терпен, обладающий седативными свойствами (Binet et al., *Ann Pharm Fr* 1972. 30:611-616). Таким

образом, неролидол способствует седативному эффекту определенных сортов каннабиса.

[104] В конкретных вариантах осуществления изобретения терпены включают в себя пинен. Пинен представляет собой монотерпен, который существует в виде двух изомеров: α -пинен и β -пинен. Пинен имеет аромат, подобный сосновому и встречается в природе в сосновых деревьях и каннабисе. Пинен обладает противовоспалительным действием (Gil et al., *Pharmazie* 1989. 44(4):284-7), антимикробными свойствами (Nissen et al., *Fitoterapia* 2010. 81 (5):413-19) и в низких концентрациях является бронхолитиком (Falk et al., *Scand J Work Environ Health* 1990. 16:372-378). Пинен также может улучшать память (Perry, et al, *Journal of Pharmacy и Pharmacology* 2000. 52(7):895-902) и поэтому считается, что он противодействует кратковременному ухудшению памяти, которое может быть вызвано ТНС.

[105] В конкретных вариантах осуществления изобретения терпены включают в себя кариофиллен (или β -кариофиллен). β -кариофиллен является сесквитерпеном, который встречается в природе в розмарине, хмеле, каннабисе, гвоздике, черном перце, лаванде, тимине, базилике и корице. β -кариофиллен обладает противовоспалительным (Gertsch et al., *PNAS*. 2008. 105(26): 9099104), болеутоляющим (Katsuyama et al., *European Journal of Pain*. 2013. 17(5): 664-675), нейропротекторным (Guimaraes-Santos, J. *Evid Based Complementary Altern Med*. 2012. 1-9), противотревожным и антидепрессантным (Bahi et al., *Physiology & Behavior*. 2014. 135: 1 19-124) действием. Кариофиллен является прямым агонистом каннабиноидного рецептора CB2, который присутствует в иммунных клетках и может усиливать противовоспалительные свойства каннабиса.

[106] В конкретных вариантах осуществления изобретения терпены включают в себя лимонен. Лимонен представляет собой монотерпен, который встречается в природе в цитрусовых деревьях, померанцевой траве, растениях вербены и каннабисе. Лимонен является основным компонентом фруктов цитрусовых, который придает цитрусовый аромат. Лимонен обладает противовоспалительным действием (Piccinelli et al. *Life Sci*. 2016 S0024-3205 (16): 30669-5) и антидепрессивным действием (Komori et al., 1995). Лимонен, как правило, используется в качестве пищевой добавки и, как правило, признан безопасным USFDA.

[107] В конкретных вариантах осуществления изобретения терпены включают в себя α -мирцен. α -мирцен представляет собой монотерпен, который, как правило, обнаруживается в хмеле, петрушке, тимьяне, лавровых листьях, манго, лемонграссе и каннабисе. α -мирцен обладает обезболивающим (Paul-Freire et al., *Planta Med*. 2016; 82(3):211-6), противовоспалительным (Lorenzetti et al., *J of Ethnopharmacology*. 1991,34(1):43-48), противомикробным (Yoshihiro et al., *Natural Medicines*. 2004. 58(1), 10-

14) и седативным (Rao et al., J Pharm Pharmacol. 1990. 42(12): 877-878) действием. Сорты каннабиса *Indica* имеют характерно высокое содержание Δ^9 -мирцена (>0,5%), причем Δ^9 -мирцен способствует седативному эффекту, индуцированию эффекта «couch-lock» (обездвиживания) у сортов *indica* или *indica*-преобладающих сортов.

[108] Флавоноиды. В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, включают в себя флавоноиды. Флавоноиды представляют собой класс вторичного метаболита, обнаруживаемого в растениях и грибах, каждый из которых содержит 15-углеродный скелет, включающий в себя два фенильных кольца и гетероциклическое кольцо. Флавоноиды могут быть классифицированы по трем группам: i) биофлавоноиды или флавоноиды, ii) изофлавоноиды и iii) неофлавоноиды. Флавоноиды, которые встречаются в природе в растениях каннабиса, включают в себя: каннафлавин А, каннафлавин В, каннафлавин С, витексин, изовитексин, апигенин, кемпферол, кверцетин, лютеолин, коричный альдегид и ориентин. См. Фиг. 5 для типичных структур конкретных флавоноидов.

[109] В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, включают в себя каннафлавин А, каннафлавин В и/или каннафлавин С. Каннафлавины представляют собой флавоноиды, которые являются уникальными для растений каннабиса. Как каннафлавин А, так и каннафлавин В обладают противовоспалительной активностью (Barrett et al., *Experientia* 1986. 15;42(4):452-3).

[110] В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, включают в себя апигенин. Апигенин представляет собой флавоноид, который встречается в природе во многих растениях, например, каннабисе, петрушке, сельдерее и ромашке. Апигенин является агонистом опиоидных рецепторов и обладает многими полезными для здоровья эффектами, включая, в частности, индуцирование гибели раковых клеток, анксиолитическую активность (Salgueiro et al., *Pharmacol Biochem Behav* 1997. 58, 887-891), а также стимуляцию нейрогенеза.

[111] В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, включают в себя кемпферол. Кемпферол представляет собой флавоноид, который, как правило, обнаруживается во многих продуктах растительного происхождения, включая яблоки, виноград, помидоры, картофель, лук, брокколи, тыкву, огурцы и ягоды. Существует широкий диапазон положительных последствий для организма от приема внутрь кемпферола. Например, кемпферол обладает антиоксидантным, противовоспалительным, противомикробным, противораковым, кардиопротекторным, нейропротекторным, антидиабетическим, антиостеопорозным, анксиолитическим, болеутоляющим и противоаллергическим действием (Calderon-

Montano et al., *Mini Rev Med Chem*. 2011. 11 (4): 298-344).

[112] В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, включают в себя кверцетин. Кверцетин представляет собой флавоноид, обнаруживаемый во многих растениях, включая каннабис, фасоль, каперсы, кинзу, лук, капусту, сливу, клюкву и сладкий картофель. Кверцетин может оказывать антиоксидантное и противораковое действие (Alam et al., *Environ Sci Pollut Res Int* 2016).

[113] В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, включают в себя ориентин. Ориентин представляет собой флавоноид, который может быть обнаружен в каннабисе, пассифлоре, пальме Асаи, ячмене и просе. Лечебные свойства ориентина включают в себя антиоксидантное, антивозрастное, противомикробное, противовоспалительное, расширяющее кровеносные сосуды, радиационно-защитное, нейропротекторное, антидепрессивное, антиадипогенезное и антиноцицептивное действие (Lam et al., *Adv Pharmacol Sci*. 2016. 2016:4104595).

[114] Другие извлекаемые из каннабиса молекулы. В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, включают в себя другие извлекаемые из каннабиса молекулы. В дополнение к терпенам и флавоноидам, некоторые летучие соединения придают каннабису заметно выраженные профили аромата и вкуса. Примеры летучих веществ, придающих аромат и вкус, которые присутствуют в каннабисе, перечислены в Rice & Koziel. *PLoS One*. 2015. 10(12):e0144160. Конкретные извлеченные из каннабиса молекулы, которые приносят в каннабис аромат и вкус, включают в себя 2-гептанон, метилгептанат, метилсалицилат, метилантранилат и гексанал. Эти молекулы являются летучими соединениями, что означает, что они имеют высокую склонность к испарению. Таким образом, придающие аромат и вкус летучие соединения каннабиса часто теряются в процессе производства экстрактов каннабиса для потребления человеком. Молекулы 2-гептанона, метилгептаната, метилсалицилата, метилантранилата и гексанала, а также другие летучие полученные из каннабиса соединения, являются пищевыми добавками, одобренными USFDA. В конкретных вариантах осуществления изобретения низкие концентрации (1% или ниже) этих летучих веществ могут быть использованы для придания конкретных ароматов и вкусов пероральным составам, описанным в данном документе.

[115] Получение извлекаемых из каннабиса молекул. В конкретных вариантах осуществления изобретения быстродействующие пероральные составы с восстановленными эффектами антуража включают в себя один или большее количество первичных каннабиноидов (THC и/или CBD) и одну или большее количество молекул,

восстанавливающих антураж. Экстракция и декарбоксилирование ТНС и/или CBD для перорального приема может привести к потере молекул эффекта антуража. Следовательно, композиции с ТНС и/или CBD могут быть дополнены извлеченными из каннабиса молекулами для восстановления эффектов антуража.

[116] Первичные каннабиноиды. В конкретных вариантах осуществления изобретения декарбоксилированные экстракты каннабиса включены в составы для обеспечения первичных каннабиноидов. Декарбоксилированные экстракты каннабиса, содержащие ТНС и/или CBD, могут быть коммерчески доступны из таких источников: BioCBD+, Active CBD oil, RSHO[®] (Medical Marijuana, Inc., г. Пауэй, шт. Калифорния) и Ethos Innovates[®] (One LED Corp, Остров Бейнбридж, шт. Вашингтон). Коммерчески доступные экстракты ТНС каннабиса включают в себя Zoots[®] (Natural Extractions, LLC, Университет Плейс, шт. Вашингтон); Dixie Elixirs, Marijuana Drops (Marijuana Market) и Ethos Innovates.

[117] В конкретных вариантах осуществления изобретения первичные каннабиноиды могут быть приобретены в виде недекарбоксилированных экстрактов каннабиса (содержащих ТНСА и/или CBDA вместо ТНС и/или CBD) и могут быть декарбоксилированы в процессе приготовления состава. Относительное содержание каннабиноидов в сорте каннабиса, как правило, сохраняется в процессе экстракции (например, экстракции CO₂ или ВНО). Экстракты, полученные из одного сорта, могут быть применимы для имитации эффектов антуража конкретного сорта, обеспечивая естественный для сорта набор первичных и дополнительных каннабиноидов. Недекарбоксилированные экстракты каннабиса, как правило, доступны для широкого разнообразия сортов каннабиса, например, Sour Diesel, Super Lemon Haze, Pure Kush, Charlotte's Web[®] и Durban Poison.

[118] В конкретных вариантах осуществления изобретения каннабиноиды, которые содержатся в недекарбоксилированных экстрактах каннабиса, декарбоксилируют перед составлением композиций для пероральной доставки. Декарбоксилирование каннабиноидов в экстракте каннабиса может быть выполнено посредством нагревания экстракта каннабиса на кипящей водяной бане в течение 90 минут. В конкретных вариантах осуществления изобретения декарбоксилирование каннабиноидов проводят перед смешиванием с молекулами, восстанавливающими антураж, поскольку определенные молекулы, восстанавливающие антураж, могут разрушаться под воздействием нагрева.

[119] Молекулы, восстанавливающие антураж. В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, могут быть

получены из коммерчески доступных источников. Многие терпены и флавоноиды, например, линалоол, α -мирцен, α -пинен, β -пинен, кариофиллен, кверцетин и апигенин являются коммерчески доступными из различных источников. Примеры компаний, предлагающих пищевые терпены и флавоноиды, включают в себя: Sigma Aldrich, True Terpenes и NHR Organic Oils. Примеры компаний, которые предлагают летучие вещества, придающие аромат и вкус, включают в себя: Sigma Aldrich, Eastman Chemical Company, Foodchem International Corporation и Aurochemicals.

[120] В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, получены посредством синтеза.

[121] В конкретных вариантах осуществления изобретения каннабиноиды могут быть получены посредством синтеза. Примеры методов синтетического получения каннабиноидов можно найти в US2016/0355853; JP2016/509842; Petrzilka et al., *Helv Chim Acta*. 1967. 50(2):719-723; Kobayashi et al., *Org Lett*. 2006. 8(13):2699-2702; и Mechoulam & Gaoni, *J Am Chem Soc*. 1965. 87(14):3273-3275.

[122] В конкретных вариантах осуществления изобретения терпены могут быть получены посредством синтеза. Примеры методов синтетического получения терпенов можно найти в US2004/0161819; и WO2006134523. В конкретных вариантах осуществления изобретения организмы могут быть генетически изменены для сверхэкспрессии определенных терпенов, и терпены могут быть выделены из организма. Примеры методов получения терпенов из генетически модифицированных организмов можно найти в WO20061 11 1924 и US 2010/0297722.

[123] В конкретных вариантах осуществления изобретения флавоноиды могут быть получены посредством синтеза. Типовые методики синтеза флавоноидов можно найти в Mamalosi & Van Heerden, *Molecules*. 2013. 18: 4739-4765 и Wagner & Farkas, *Flavonoids*. Chapter: Synthesis Flavonoids. 1975. 127-213. Springer.

[124] В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, извлечены из материала растительного происхождения. Материал растительного происхождения представляет собой материал, производимый растением, и включает в себя любое целое растение или часть растения (например, кору, древесину, листья, стебли, корни, цветы, фрукты, семена или части вышеуказанных) и/или экссудаты или экстракты вышеуказанных. В конкретных вариантах осуществления композиции могут включать в себя продукты из растительного сырья. Продукты из растительного сырья могут включать в себя растительные материалы, водоросли, макроскопические грибы и/или комбинации вышеуказанных. В конкретных вариантах осуществления изобретения композиции включают в себя смесь различных типов

растительных материалов.

[125] В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, могут быть получены посредством измельчения в порошок, отвара, экспрессии и экстракции исходного растительного продукта. Термин «экстракт» может включать в себя все из множества видов препаратов, содержащих некоторые или все активные ингредиенты, обнаруженные в соответствующих растениях. Экстракты могут быть получены методами холодной экстракции с использованием множества различных экстракционных растворителей, включая воду, жирные растворители (например, оливковое масло) и спиртовые растворители (например, 70% этанол). Методы холодной экстракции, как правило, применяются для более мягких частей растения, например, листьев и цветов, или в случаях, когда желаемые компоненты растения являются термолабильными (например, терпен) или имеют низкую температуру кипения (например, летучие вещества). В альтернативном варианте, вышеупомянутые растворители могут быть использованы для получения экстрактов желаемых растений методом горячей экстракции, при котором указанные растворители нагревают до высокой температуры, причем точное значение указанной температуры зависит от свойств выбранного растворителя, и поддерживают при этой температуре на протяжении всего процесса экстракции. Методы горячей экстракции чаще применяются для более твердых и жестких частей растения, например, коры, древесных ветвей и крупных корней. В некоторых случаях последовательную экстракцию можно проводить в более чем одном растворителе и при разных температурах. Растительный экстракт может быть использован в концентрированном виде. В альтернативном варианте, экстракт может быть разбавлен в соответствии с его предполагаемым использованием.

[126] Дополнительные процедуры получения экстрактов из растений (включая горячую экстракцию, холодную экстракцию и другие методы) описаны в таких публикациях: «Medicinal plants: a field guide to the medicinal plants of the Land of Israel (in Hebrew), author: N. Krispil, Har Gilo, Israel, 1986» и «Making plant medicine, author: R. Cech, pub. by Horizon Herbs, 2000».

[127] В конкретных вариантах осуществления изобретения дополнительные каннабиноиды (не-THC, не-CBD каннабиноиды) могут быть предоставлены в содержащем THC и/или CBD экстракте каннабиса. Экстракты каннабиса (например, экстракты CO₂ или ВНО) могут быть богаты каннабиноидами и сохранять содержание каннабиноидов в сорте каннабиса, используемом для экстракции. Богатые каннабиноидами экстракты каннабиса коммерчески доступны из различных источников.

[128] В конкретных вариантах осуществления изобретения терпены, флавоноиды

и/или придающие аромат и вкус летучие вещества могут быть экстрагированы из растений. Типовые методики экстракции терпенов из растений можно найти в Breitmaier, Terpenes: Flavors, Fragrance, Pharmaca, Pheromones. Ch. 10. 2006. John Wiley & Sons, WO2013174854 и CN 101439074. Типовые методики получения богатого флавоноидами растительного экстракта можно найти в Victorio et al., Eel. Quinn. 2009. 34(1):29-24. Методы экстракции придающих аромат и вкус летучих соединений включают в себя холодное прессование и экстракцию этанолом.

[129] В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, получают из экстрактов растений, отличных от каннабиса. В конкретных вариантах осуществления изобретения молекулы, восстанавливающие антураж, получают из любого растения, которое продуцирует желаемую молекулу. Например, витексин представляет собой извлеченный из каннабиса флавоноид, который также обнаруживают в растениях боярышника и пассифлоры, и поэтому витексин может быть получен из экстракта боярышника или пассифлоры.

[130] Восстановление эффектов антуража посредством объединения извлеченных из каннабиса молекул. Как указано, в конкретных вариантах осуществления изобретения композиции с восстановленными эффектами антуража создают посредством объединения одного или большего количества первичных каннабиноидов (например, ТНС и/или CBD) с одной или большим количеством молекул, восстанавливающих антураж.

[131] В конкретных вариантах осуществления изобретения относительное количество каждой извлеченной из каннабиса молекулы в композиции может быть выбрано для имитации эффектов антуража конкретного сорта каннабиса. Сорта каннабиса могут быть протестированы для количественной оценки первичных каннабиноидов и молекул антуража в сорте. Количества различных извлеченных из каннабиса молекул, присутствующих в образце каннабиса, могут быть определены аналитическими лабораторными методами, например, масс-спектрометрией, газовой хроматографией или высокоэффективной жидкостной хроматографией. Химическое профилирование сортов каннабиса обычно выполняют коммерческие испытательные лаборатории, например, Steep Hill Labs, Inc., The Were Shop, SC Labs и Analytical 360. Примеры терпенов, количественно измеренных коммерческими лабораториями по профилированию каннабиса, включают в себя: лимонен, α -мирцен, кариофиллен, β -пинен, γ -пинен, бисаболол, гумулен, линалоол и терпинолен. Каннабиноиды, анализируемые коммерческими лабораториями по тестированию каннабиса, включают в себя: ТНС, CBD, CBV, THCA, THCV, CBN, CBDA, CBL и CBG.

[132] В конкретных вариантах осуществления изобретения первичные

каннабиноиды и молекулы антуража объединяют в соотношении, которое имитирует их соотношение в конкретном сорте каннабиса, измеренное посредством аналитического испытания. Например, могут быть созданы композиции, имитирующие эффекты антуража сорта Sour Diesel, для которого общедоступен анализ каннабиноидов и терпенов (как для сорта Fingerprint[®], Steep Hill Labs, Inc., г. Окленд, шт. Калифорния). Sour Diesel может содержать в среднем 20% ТНС, 0,2% CBD, 0,5% CBG, 0,3% CBL, 0,3% Δ -мирцена, 0,3% лимонена и 0,25% кариофиллена. Таким образом, композиция с восстановленными эффектами антуража Sour Diesel может быть создана посредством объединения 100 мг ТНС, 1 мг CBD, 2,5 мг CBG, 1,5 мг CBL, 1,5 мг Δ -мирцена, 1,5 мг лимонена и 1,25 мг кариофиллена, что имитирует относительную концентрацию каждого из этих компонентов в указанном сорте, обеспечивая восстановленный эффект антуража по сравнению с другой эквивалентной композицией, не содержащей одну или большее количество молекул, восстанавливающих антураж. Другие сорта каннабиса с общедоступным анализом каннабиноидов и терпенов включают в себя: Super Lemon Haze, Agent Orange, Berry White, Blue Dream, Cherry Pie, Durban Poison, Grape Ape и Purple Kush.

[133] В конкретных вариантах осуществления изобретения общая концентрация первичного(ых) каннабиноида(ов) (например, ТНС и/или CBD) в указанной композиции может составлять 1 мкг/мл или мкг/мг, 10 мкг/мл или мкг/мг, 50 мкг/мл или мкг/мг, 100 мкг/мл или мкг/мг, 200 мкг/мл или мкг/мг, 300 мкг/мл или мкг/мг, 400 мкг/мл или мкг/мг, 500 мкг/мл или мкг/мг, 600 мкг/мл или мкг/мг, 700 мкг/мл или мкг/мг, 800 мкг/мл или мкг/мг, 900 мкг/мл или мкг/мг или 950 мкг/мл или мкг/мг.

[134] В конкретных вариантах осуществления изобретения соотношение первичных каннабиноидов к каждой молекуле, восстанавливающей антураж, в композиции может составлять 1000:1, 500:1, 200:1, 100:1, 50:1, 20:1, 10:1, 1:1, 0,2:1 или 0,1:1. Например, состав с 5 мг CBD и 5 мг ТНС (всего 10 мг первичных каннабиноидов) с 1 мг Δ -мирцена будет иметь соотношение первичных каннабиноидов к Δ -мирцену 10:1. В конкретных вариантах осуществления изобретения соотношение первичных каннабиноидов к любой молекуле, восстанавливающей антураж, может быть выбрано, основываясь на их соотношении в любом сорте каннабиса.

[135] Составление композиций с носителем для обеспечения быстродействующей доставки. Конкретные варианты осуществления изобретения включают в себя композиции с восстановленным эффектом антуража, приготовленные в виде быстродействующих пероральных составов. Типичные пероральные составы включают в себя: капсулы, таблетки с покрытием, пищевые продукты, эликсиры, эмульсии, гели, желатиновые капсулы, гранулы, жевательные резинки, соки, жидкости, масла, пасты, пеллеты, пилюли,

порошки, быстрорастворимые таблетки, саше, полутвердые вещества, спреи, растворы, суспензии, сиропы, таблетки, настойки и т.д.

[136] Жидкие составы для перорального введения могут принимать форму, например, настоек, растворов, сиропов или суспензий, или они могут быть представлены в виде сухого продукта для разведения водой или другими подходящими носителями перед использованием.

[137] Типовые способы изготовления. Изготовление суспензии. В конкретных вариантах осуществления изобретения композицию с восстановленными эффектами антуража и одну или большее количество N-ацилированных жирных аминокислот объединяют в воде, в смеси с водой и органическим растворителем или в смеси с органическим растворителем. Полученная смесь может быть перемешана для получения суспензии.

[138] Изготовление раствора. В конкретных вариантах осуществления изобретения композицию с восстановленными эффектами антуража и одну или большее количество N-ацилированных жирных аминокислот объединяют в смеси с водой и органическим растворителем. Полученную смесь энергично перемешивают в течение часа. Если раствор в незавершенном состоянии, то может быть добавлено поверхностно-активное вещество и может быть продолжено перемешивание до получения окончательного состава.

[139] Изготовление желатиновой капсулы. В конкретных вариантах осуществления изобретения составом в виде суспензии или составом в виде раствора может быть наполнена желатиновая капсула, содержащая до 1 г композиции. Желатиновая капсула может быть обработана энтеросолюбильным покрытием или использоваться без покрытия.

[140] Изготовление таблеток/облаток. Состав в виде раствора и/или состав в виде суспензии может быть высушен выпариванием, лиофилизацией или распылительной сушкой. Полученный сухой продукт может быть объединен с таблетирующими эксципиентами и спрессован в таблетки или капсуловидные таблетки, содержащие до 1 г композиции. В альтернативном варианте, сухим продуктом могут быть наполнены капсулы.

[141] В конкретных вариантах осуществления изобретения быстродействующие пероральные составы включают в себя настойки. Настойки представляют собой экстракты или лекарственные средства, растворенные в растворе спирта или спирта с водой. В конкретных вариантах осуществления изобретения настойки могут быть изготовлены посредством смешивания носителя и композиции с восстановленными эффектами антуража с 20%-99% водным этанолом или 100% этанолом.

[142] В конкретных вариантах осуществления изобретения быстродействующие пероральные составы включают в себя пищевые продукты. Пищевые продукты относятся к любому продукту, который может употребляться в пищу или питье. В некоторых случаях пищевые продукты могут быть изготовлены посредством введения составов в пищевые продукты. Примеры съедобных пищевых продуктов, подходящих для употребления, включают в себя: конфеты, батончик, хлеб, пирожное, торт, сыр, шоколад, какао, печенье, жевательную конфету, леденец, мятный леденец, тесто, арахисовое масло, попкорн, протеиновый батончик, рисовые лепешки, йогурт и т.д. Хотя жевательные резинки по сути не съедобны, они также могут быть использованы. Примеры пищевых напитков включают в себя: алкоголь, пиво, сок, ароматизированное молоко, ароматизированную воду, ликер, молоко, пунш, коктейль, газированную воду, чай и воду. В конкретных вариантах осуществления изобретения пищевые продукты изготавливают посредством объединения составов с ингредиентами, используемыми для изготовления пищевого продукта.

[143] В конкретных вариантах осуществления изобретения первичный(е) каннабиноид(ы), молекула(ы), восстанавливающая(ие) антураж и носитель(и) могут быть добавлены к пищевым продуктам по отдельности. В конкретных вариантах осуществления изобретения сливочное масло или растительное масло может быть нагрето (кипеть на медленном огне в течение 3-4 часов) вместе с экстрактом каннабиса или компонентами растения каннабис (например, цветами, стеблями и/или листьями) для декарбоксилирования каннабиноидов и настоянное на каннабиноидах растительное масло или жир могут быть использованы в качестве ингредиента в пищу. Примеры пищевых жиров и растительных масел включают в себя: сливочное масло и растительные масла, например, кокосовое масло, масло виноградных косточек, оливковое масло, пальмовое масло, масло из семян папайи, арахисовое масло, кунжутное масло, масло из пророщенной пшеницы, масло зародышей пшеницы или любую комбинацию вышеуказанных. В конкретных вариантах осуществления изобретения теплочувствительные компоненты композиций (например, терпены) могут быть добавлены после декарбоксилирования или после приготовления (например, посредством инфузии).

[144] Конкретные варианты осуществления изобретения включают в себя проглатываемые составы. Проглатываемые составы представляют собой такие составы, которые не растворяются легко при попадании в рот и могут быть проглочены целиком без разжевывания или дискомфорта. В Патентах США №№ 5215754 и 4374082 описаны способы получения проглатываемых составов. В конкретных вариантах осуществления

изобретения проглатываемые составы могут иметь форму, не содержащую острых краев, а также гладкое, однородное и по существу не содержащее пузырьков наружное покрытие.

[145] Для получения проглатываемых составов каждый из ингредиентов может быть объединен в однородной смеси с подходящим носителем в соответствии с общепринятыми методиками смешивания. В конкретных вариантах осуществления изобретения для проглатываемых составов поверхность композиций может быть покрыта полимерной пленкой. Такое пленочное покрытие имеет несколько полезных эффектов. Во-первых, оно уменьшает адгезию композиций к внутренней поверхности рта, тем самым увеличивая способность субъекта проглатывать композиции. Во-вторых, пленка может помочь в маскировке неприятного вкуса определенных ингредиентов. В-третьих, пленочное покрытие может защищать композиции от разложения в атмосфере воздуха. Полимерные пленки, которые могут быть использованы при получении проглатываемых составов, включают в себя виниловые полимеры, например, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и ацетат, целлюлозные полимеры, например, метил- и этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу, акрилаты и метакрилаты, сополимеры, например, типа винила с малеиновой кислотой и стирола с малеиновой кислотой, а также натуральные камеди и смолы, например, зеин, желатин, шеллак и гуммиарабик.

[146] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральные составы могут включать в себя жевательные составы. Жевательные составы представляют собой такие составы, которые имеют приятный вкус и вкусовое впечатление, являются относительно мягкими и быстро распадаются на более мелкие кусочки и начинают растворяться после жевания таким образом, что они по существу проглатываются в виде раствора.

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

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

[149] Сахара, например, белый сахар, кукурузный сироп, сорбит (раствор), мальтит

(сироп), олигосахарид, изомальтоолигосахарид, сахароза, фруктоза, лактоза, глюкоза, ликазин, ксилит, лактит, эритрит, маннит, изомальтоза, декстроза, полидекстроза, декстрин, сжимаемая целлюлоза, сжимаемый мед, сжимаемая патока и смеси вышеуказанных могут быть добавлены для улучшения вкусового впечатления и приятного вкуса. Помадка или камеди, например, желатин, агар, аравийская камедь, гуаровая камедь и каррагинан, могут быть добавлены для улучшения разжевываемости составов. Жирные материалы, которые могут быть использованы, включают в себя: растительные масла (включая пальмовое масло, гидрогенизированное пальмовое масло, гидрогенизированное масло зародышей кукурузы, гидрогенизированное касторовое масло, масло хлопкового семени, оливковое масло, арахисовое масло, олеиновое масло пальмы и стеариновое масло пальмы), жидкие жиры животного происхождения (включая рафинированное масло и рафинированный лярд, температура плавления которых находится в диапазоне от 30° до 42°C), твердое масло какао, маргарин, сливочное масло и шортенинг.

[150] Алкилполисилоксаны (коммерчески доступные полимеры, продаваемые в различных диапазонах молекулярной массы и с различными структурами замещения) также могут быть использованы для улучшения текстуры, вкусового впечатления или того и другого в жевательных составах. Под «улучшением текстуры» подразумевается, что алкилполисилоксан улучшает один или большее количество из указанных: жесткость, хрупкость и разжевываемость жевательного состава по сравнению с таким же препаратом, но в котором отсутствует алкилполисилоксан. Под «улучшением вкусового впечатления» подразумевается, что алкилполисилоксан уменьшает зернистость текстуры жевательного состава после его разжижения во рту по сравнению с таким же препаратом, но в котором отсутствует алкилполисилоксан.

[151] Алкилполисилоксаны, как правило, включают в себя главную цепь полимера, содержащую кремний и кислород, с одной или большим количеством алкильных групп, находящимися на атомах кремния главной цепи. В зависимости от марки, они могут дополнительно включать в себя силикагель. Алкилполисилоксаны, как правило, представляют собой вязкие масла. Типичные алкилполисилоксаны, которые могут быть использованы в проглатываемых, жевательных или растворимых составах, включают в себя моноалкил- или диалкилполисилоксаны, при этом алкильная группа в каждом случае независимо выбрана из алкильной группы C₁-C₆, необязательно замещенной фенильной группой. Конкретный алкилполисилоксан, который может быть использован, представляет собой диметилполисилоксан (как правило, называемый симетиконом). Более конкретно, может быть использован гранулированный препарат симетикон, обозначаемый

как симетикон GS. Симетикон GS представляет собой препарат, который содержит 30% симетикона USP. Симетикон USP содержит не менее чем 90,5% по массе $(\text{CH}_3)_3\text{-Si}\{\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\}\text{CH}_3$ в смеси с 4,0%-7,0% по массе SiO_2 .

[152] Для предотвращения липкости, которая может появляться в некоторых жевательных составах, и для облегчения превращения активных ингредиентов в эмульсию или суспензию при приеме, составы могут дополнительно включать в себя эмульгаторы, например, эфир глицерина и жирной кислоты, сорбитанмоностеарат, эфир сахарозы и жирной кислоты, лецитин и смеси вышеуказанных. В конкретных вариантах осуществления изобретения один или большее количество таких эмульгаторов могут присутствовать в количестве от 0,01% до 5,0% по массе вводимых составов. Если уровень эмульгатора ниже или выше, в конкретных вариантах осуществления изобретения эмульгирование не может быть реализовано, или значение парафина повысится.

[153] В конкретных вариантах осуществления изобретения пероральные составы включают в себя один или большее количество носителей (как описано выше) и один или большее количество эксципиентов. Для ясности, носители способствуют обеспечению преимущества при введении. Эксципиенты могут, но не обязаны, вносить вклад в преимущество при введении.

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

[155] Типичные классы эксципиентов включают в себя: связующие вещества, буферы, хелаторы, покрывающие агенты, красители, комплексообразующие агенты, разбавители (то есть наполнители), разрыхлители, эмульгаторы, ароматизаторы, глиданты, смазывающие вещества, консерванты, высвобождающие агенты, поверхностно-активные вещества, стабилизирующие агенты, солюбилизующие агенты, подсластители, загустители, смачивающие агенты и носители.

[156] Связующие вещества представляют собой вещества, используемые для того, чтобы вызывать адгезию частиц порошка в грануляциях. Типичные связующие вещества включают в себя гуммиарабик, сжимаемый сахар, желатин, сахарозу и ее производные, мальтодекстрин, целлюлозные полимеры, например, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия и метилцеллюлозу, акриловые полимеры, например, нерастворимый сополимер акрилата с аммониеметакрилатом, полиакрилатный или полиметакриловый сополимер, повидоны, коповидоны, поливиниловые спирты, альгиновую кислоту, альгинат натрия, крахмал, прежелатинизированный крахмал, гуаровую камедь и полиэтиленгликоль.

[157] Красители могут быть включены в составы для придания цвета составу.

Типичные красители включают в себя экстракт кожицы винограда, красный порошок свеклы, бета-каротин, аннато, кармин, куркуму и паприку. Дополнительные красители включают в себя FD&C красный № 3, FD&C красный № 20, FD&C желтый № 6, FD&C синий № 2, D&C зеленый № 5, FD&C оранжевый № 5, D&C красный № 8, карамель и оксид железа (III).

[158] Разбавители могут усиливать гранулирование составов. Типичные разбавители включают в себя микрокристаллическую целлюлозу, сахарозу, дикальцийфосфат, крахмалы, лактозу и полиолы с менее чем 13 атомами углерода, например, маннит, ксилит, сорбит, мальтит и фармацевтически приемлемые аминокислоты, например, глицин

[159] Разрыхлители также могут быть включены в составы для облегчения растворения. Разрыхлители, в том числе проникающие и впитывающие агенты, способны впитывать воду или слюну в пероральные составы, что способствует растворению пероральных составов как изнутри, так и снаружи. Такие разрыхлители, проникающие и/или впитывающие агенты, которые могут быть использованы, включают в себя: крахмалы, например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, предварительно желатинизированные и модифицированные крахмалы вышеуказанных, целлюлозные агенты, например, Ac-di-sol, монтмориллонитовые глины, сшитый PVP, подсластители, бентонит, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, альгинаты, крахмалгликолят натрия, камеди, например, агар, гуар, бобы рожкового дерева, карайю, пектин, арабийскую, ксантан и трагакант, диоксид кремния с высоким сродством к водным растворителям, например, коллоидный диоксид кремния, осажденный диоксид кремния, мальтодекстрины, α -циклодекстрины, полимеры, например, карбопол, и целлюлозные агенты, например, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Растворение пероральных составов может быть облегчено посредством включения частиц используемых ингредиентов относительно небольших размеров.

[160] Типичные диспергирующие или суспендирующие агенты включают в себя гуммиарабик, альгинат, декстран, фрагакант, желатин, гидрированные пищевые жиры, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу натрия, сироп сорбита и синтезированные природные камеди.

[161] Типичные эмульгаторы включают в себя гуммиарабик и лецитин.

[162] Ароматизаторы представляют собой природные или искусственные соединения, используемые для придания пероральным составам приятного вкуса и зачастую, приятного запаха. Типичные ароматизаторы включают в себя натуральные и

синтетические ароматические масла, ароматизирующие ароматические соединения, экстракты растений, листьев, цветов и фруктов, и комбинации вышеуказанных. Такие ароматизаторы включают в себя: анисовое масло, коричное масло, ваниль, ванилин, какао, шоколад, натуральный шоколадный ароматизатор, ментол, виноград, мятное масло, винтергреновое масло, гвоздичное масло, лавровое масло, анисовое масло, эвкалипт, тимьяновое масло, американское можжевельное масло, масло мускатного ореха, масло шалфея, масло горького миндаля, масло кассии; цитрусовые масла, например, масла лимона, апельсина, лайма и грейпфрута; и фруктовые эссенции, включая яблочную, грушевую, персиковую, ягодную, эссенцию лесных ягод, финиковую, черничную, киви, клубничную, малиновую, вишневую, сливовую, ананасовую и абрикосовую. В конкретных вариантах осуществления изобретения ароматизаторы, которые могут быть использованы, включают в себя натуральные ягодные экстракты и натуральный смешанный ягодный ароматизатор, а также лимонную и яблочную кислоты.

[163] Глиданты улучшают текучесть порошковых смесей в процессе производства и минимизируют изменение массы состава. Типичные глиданты включают в себя диоксид кремния, коллоидный или пирогенный диоксид кремния, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, кукурузный крахмал и тальк.

[164] Смазочные материалы представляют собой вещества, используемые в составах, которые уменьшают трение в процессе сжатия составов. Типичные смазывающие вещества включают в себя: стеариновую кислоту, стеарат кальция, стеарат магния, стеарат цинка, тальк, минеральные и растительные масла, бензойную кислоту, поли(этиленгликоль), глицерилбегенат, стеарилфумарат и лаурилсульфат натрия.

[165] Типичные консерванты включают в себя: метил-п-гидроксibenзоаты, пропил-п-гидроксibenзоаты и сорбиновую кислоту.

[166] Типичные подсластители включают в себя: аспартам, декстрозу, фруктозу, кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы, мальтодекстрин, моноаммонийглицерризинат, неогесперидин дигидрохалькон, ацесульфам калия, сахарин натрия, стевию, сукралозу и сахарозу.

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

[168] Дополнительную информацию можно найти в WADE & WALLER, HANDBOOK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (2nd ed. 1994) и Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990.

[169] В конкретных вариантах осуществления изобретения композиция с восстановленными эффектами антуража может присутствовать в указанном составе в концентрации, составляющей по меньшей мере 0,1% мас./об. или мас./мас. указанного перорального состава; по меньшей мере 1% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 10% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 20% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 30% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 40% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 50% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 60% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 70% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 80% мас./об. или мас./мас. перорального состава; по меньшей мере 90% мас./об. или мас./мас. перорального состава; или по меньшей мере 95% мас./об. или мас./мас. перорального состава.

[170] В конкретных вариантах осуществления изобретения 10 г указанной композиции может быть использовано в 150 мл воды. Это может дать эффективную концентрацию композиции в интервале между 1 и 99% (мас./мас.), в интервале между 2 и 80% (мас./мас.) и в интервале между 5 и 50% (мас./мас.) в указанном составе.

[171] Составы могут быть получены в соответствии со стандартами стерильности, пирогенности, общей безопасности и чистоты, как того требует USFDA и/или другие соответствующие зарубежные органы государственного регулирования и контроля.

[172] Пероральные составы могут быть индивидуально обернуты или упакованы в виде нескольких единиц в одну или большее количество упаковок, банок, флаконов, блистерных упаковок или бутылок любого размера. Дозировки рассчитаны для обеспечения терапевтически эффективных количеств.

[173] В конкретных вариантах осуществления изобретения используют одну или большее количество молекул растительного происхождения (например, каннабиноид) с низкой растворимостью или очень низкой растворимостью. В конкретных вариантах осуществления изобретения низкая растворимость может относиться к растворимости менее чем 0,2 мг/мл в воде или водном растворе, или растворимости менее чем 0,1 мг/мл в воде или водном растворе. В конкретных вариантах осуществления изобретения используют молекулы растительного происхождения, которые по существу нерастворимы в воде. В конкретных вариантах осуществления изобретения растворимость в воде как низкая или нерастворимая определяется фармакопеей США (USP 32) в соответствии с количеством воды, необходимым для растворения одной части растворенного компонента. Низкая растворимость: необходимо от 100 до 1000 частей воды для растворения одной части растворенного компонента; очень низкая растворимость:

необходимо от 1000 до 10000 частей воды; по существу нерастворимым в воде необходимо более чем 10000 частей воды. Однако, при основном pH, SNAC и другие модифицированные аминокислоты и F \square -aa, описанные в данном документе, являются растворимыми в воде. Таким образом, преимущества при введении, описанные в данном документе, не могут быть обосновано предсказаны и являются неожиданными.

[174] Способы обеспечения физиологических эффектов посредством доставки быстродействующих составов с восстановленными эффектами антуража. Раскрытые в данном документе составы могут быть использованы для лечения субъектов (людей, ветеринарных животных (собак, кошек, рептилий, птиц и т.д.), домашнего скота (лошадей, крупного рогатого скота, коз, свиней, кур и т.д.) и подопытных животных (обезьян, крыс, мышей, рыбы и т.д.)). Лечение субъектов включает в себя предоставление эффективных количеств. Эффективные количества включают в себя профилактические средства для лечения, терапевтические средства для лечения и/или эффективные количества.

[175] «Эффективное количество» представляет собой количество состава, необходимое для достижения желаемого физиологического изменения у субъекта. Исследуемые эффективные количества часто назначаются для рекреационных или исследовательских целей. Исследуемые эффективные количества, раскрытые в данном документе, могут снизить восприятие боли на животной модели (невропатической боли, острой боли, висцеральной боли), стимулировать аппетит на животной модели, уменьшить судорожный приступ (например, эпилептический приступ) на животной модели, обратить вспять потерю костной массы на животной модели, облегчить мигрень (сузить краниальные кровеносные сосуды) на животной модели, лечить зависимость на животной модели, уменьшить тревожное расстройство на животной модели и/или уменьшить симптомы астмы на животной модели. Рекреационные эффективные количества могут быть использованы для выявления желаемых физиологических изменений, которые не предназначены для обеспечения лекарственной или пищевой значимости.

[176] «Профилактическое лечение» включает в себя лечение, назначаемое субъекту, у которого нет признаков или симптомов заболевания, или дефицита питательных веществ, или отображаются только ранние признаки или симптомы заболевания, или дефицита питательных веществ, так что лечение назначают с целью уменьшения, предотвращения или снижения риска дальнейшего развития заболевания или дефицита питательных веществ. Таким образом, профилактическое лечение выполняет назначение превентативного лечения в отношении развития заболеваний или дефицита питательных веществ.

[177] В качестве одного из примеров профилактического лечения состав, раскрытый в данном документе, может быть введен субъекту, который подвержен риску развития головной боли от мигрени. Эффективное профилактическое лечение головной боли от мигрени происходит, когда количество мигреней, испытываемых субъектом в месяц, снижается по меньшей мере на 10% или, в конкретных вариантах осуществления изобретения, на 25%.

[178] В качестве другого примера профилактического лечения состав, раскрытый в данном документе, может быть введен субъекту, который подвержен риску эпилептического приступа. Эффективное профилактическое лечение эпилептических приступов происходит, когда количество приступов в месяц снижается по меньшей мере на 10% или, в конкретных вариантах осуществления изобретения, на 25%.

[179] В качестве другого примера профилактического лечения состав, раскрытый в данном документе, может быть введен субъекту, который подвержен риску страдания от невропатической боли. Эффективное профилактическое лечение невропатической боли происходит, когда возникновение невропатической боли снижается по меньшей мере на 10% или, в конкретных вариантах осуществления изобретения, на 25%, измеряемые стандартной субъективной или объективной оценкой болевых ощущений.

[180] В качестве другого примера профилактического лечения состав, раскрытый в данном документе, может быть введен субъекту, который подвержен риску развития прорывной боли. Эффективное профилактическое лечение прорывной боли происходит, когда возникновение прорывной боли снижается на 10%, а в конкретных вариантах осуществления изобретения - на 25% по стандартной субъективной или объективной оценке болевых ощущений.

[181] В качестве другого примера профилактического лечения состав, раскрытый в данном документе, может быть введен субъекту, который подвержен риску развития тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией (CINV). Эффективное профилактическое лечение CINV происходит, когда CINV снижается на 10%, а в конкретных вариантах осуществления изобретения - на 25%, измеряемые стандартной субъективной или объективной оценкой CINV.

[182] В качестве примера профилактического лечения дефицита питательных веществ, состав, раскрытый в данном документе, может быть введен субъекту, который подвержен риску развития рахита из-за недостаточного количества витамина С, анемии из-за недостаточного количества железа в рационе и/или потери костной массы из-за недостаточного количества кальция. Эффективное профилактическое лечение этих состояний происходит, когда указанного состояния удастся избежать или замедлить его

благодаря пищевым добавкам с пероральным составом, раскрытым в данном документе.

[183] «Терапевтическое лечение» включает в себя средство для лечения, назначаемое субъекту, у которого есть заболевание или дефицит питательных веществ, и вводится указанному субъекту с целью лечения или уменьшения тяжести заболевания или дефицита питательных веществ.

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

[185] Другой пример терапевтического лечения включает в себя введение состава, раскрытого в данном документе, субъекту, подверженному CINV. Терапевтическое лечение CINV происходит, когда рвота уменьшается или прекращается (или прекращается быстрее), и тошнота ослабляется, по стандартной субъективной или объективной оценке CINV.

[186] Другой пример терапевтического лечения включает в себя введение состава, раскрытого в данном документе, субъекту, страдающему остеопорозом. Эффективное терапевтическое лечение остеопороза происходит, когда плотность кости увеличилась на 10%, а в конкретных вариантах осуществления изобретения - на 25%.

[187] Другой пример терапевтического лечения включает в себя ведение состава, раскрытого в данном документе, субъекту, который страдает тревожным расстройством. Эффективное терапевтическое лечение тревожного расстройства происходит, когда степень тяжести тревожного расстройства уменьшается или ослабляется полностью и/или быстрее, измеряется стандартной субъективной или объективной оценкой тревожного расстройства.

[188] Другой пример терапевтического лечения включает в себя введение состава, раскрытого в данном документе, субъекту, который страдает рассеянным склерозом. Эффективное терапевтическое лечение рассеянного склероза происходит, когда показатель в стандартном тесте ходьбы улучшается на 10%, а в конкретных вариантах осуществления изобретения - на 25%.

[189] В качестве одного из примеров терапевтического лечения дефицита питательных веществ, состав, раскрытый в данном документе, может быть введен субъекту, который страдает рахитом из-за недостаточного количества витамина С, анемией из-за недостаточного количества железа в рационе и/или потерей костной массы

из-за недостаточного количества кальция. Эффективное терапевтическое лечение этих состояний происходит, когда указанные состояния уменьшаются или разрешаются благодаря пищевым добавкам с составом, раскрытым в данном документе.

[190] В терапевтических средствах для лечения можно обнаружить отличие от эффективных количеств, основываясь на наличии или отсутствии исследовательского компонента для введения. Однако, как будет понятно специалисту в данной области техники, в клинических испытаниях на людях эффективные количества, профилактические средства для лечения и терапевтические средства для лечения могут накладываться друг на друга.

[191] Для введения, терапевтически эффективные количества (также называемые в данном документе дозами) могут быть первоначально оценены на основании результатов анализов *in vitro* и/или исследований на животных моделях. Такая информация может быть использована для более точного определения эффективных доз для субъектов, представляющих интерес.

[192] Фактическое количество дозы, вводимое конкретному субъекту, может быть определено субъектом, врачом, ветеринаром или исследователем с учетом таких параметров, как физические, физиологические и психологические факторы, включая мишень, массу тела, состояние, предшествующее или сопутствующее терапевтическое воздействие и/или индивидуальную особенность субъекта.

[193] Эффективные дозы могут находиться в диапазоне от 0,1 до 5 мкг/кг или от 0,5 до 1 мкг/кг. В других неограничивающих примерах доза может включать в себя 1 мкг/кг, 5 мкг/кг, 10 мкг/кг, 15 мкг/кг, 20 мкг/кг, 25 мкг/кг, 30 мкг/кг, 35 мкг/кг, 40 мкг/кг, 45 мкг/кг, 50 мкг/кг, 55 мкг/кг, 60 мкг/кг, 65 мкг/кг, 70 мкг/кг, 75 мкг/кг, 80 мкг/кг, 85 мкг/кг, 90 мкг/кг, 95 мкг/кг, 100 мкг/кг, 150 мкг/кг, 200 мкг/кг, 250 мкг/кг, 350 мкг/кг, 400 мкг/кг, 450 мкг/кг, 500 мкг/кг, 550 мкг/кг, 600 мкг/кг, 650 мкг/кг, 700 мкг/кг, 750 мкг/кг, 800 мкг/кг, 850 мкг/кг, 900 мкг/кг, 950 мкг/кг, 1000 мкг/кг, от 0,1 до 5 мг/кг или от 0,5 до 1 мг/кг. В других неограничивающих примерах доза может включать в себя 1 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 55 мг/кг, 60 мг/кг, 65 мг/кг, 70 мг/кг, 75 мг/кг, 80 мг/кг, 85 мг/кг, 90 мг/кг, 95 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг, 200 мг/кг, 250 мг/кг, 350 мг/кг, 400 мг/кг, 450 мг/кг, 500 мг/кг, 550 мг/кг, 600 мг/кг, 650 мг/кг, 700 мг/кг, 750 мг/кг, 800 мг/кг, 850 мг/кг, 900 мг/кг, 950 мг/кг, 1000 мг/кг или более.

[194] В конкретных вариантах осуществления изобретения эффективные дозы включают в себя массу активного ингредиента (например, первичного каннабиноида или молекулы, восстанавливающей антураж) на массу тела субъекта. В конкретных вариантах

осуществления изобретения эффективные дозы могут находиться в диапазоне от 0,1 мг/кг до 100 мг/кг или от 0,5 мг/кг до 50 мг/кг. В конкретных вариантах осуществления изобретения эффективные дозы включают в себя 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг или более активного ингредиента на массу тела субъекта.

[195] В конкретных вариантах осуществления изобретения эффективные дозы включают в себя массу носителя (например, SNAC) на массу тела субъекта. В конкретных вариантах осуществления изобретения эффективные дозы могут находиться в диапазоне от 0,1 мг/кг до 100 мг/кг или от 0,5 мг/кг до 50 мг/кг. В конкретных вариантах осуществления изобретения эффективные дозы включают в себя 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 55 мг/кг, 60 мг/кг, 65 мг/кг, 70 мг/кг, 75 мг/кг, 80 мг/кг, 85 мг/кг, 90 мг/кг, 95 мг/кг, 100 мг/кг или более носителя на массу тела субъекта.

[196] В конкретных вариантах осуществления изобретения общий объем дозы может находиться в диапазоне от 0,25 мл до 30 мл или от 0,5 мл до 20 мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения общий объем дозы может включать в себя 0,1 мл, 0,2 мл, 0,3 мл, 0,4 мл, 0,5 мл, 0,6 мл, 0,7 мл, 0,8 мл, 0,9 мл, 1 мл, 2 мл, 3 мл, 4 мл, 5 мл, 6 мл, 7 мл, 8 мл, 9 мл, 10 мл, 11 мл, 12 мл, 13 мл, 14 мл, 15 мл, 16 мл, 17 мл, 18 мл, 19 мл, 20 мл, 21 мл, 22 мл, 23 мл, 24 мл, 25 мл, 26 мл, 27 мл, 28 мл, 29 мл, 30 мл или более.

[197] Концентрация дозы может быть выражена как масса активного ингредиента на объем дозы (например, мг активного фармацевтического ингредиента (АФИ)/мл). В конкретных вариантах осуществления изобретения концентрация дозы может находиться в диапазоне от 1 мг/мл до 100 мг/мл или от 5 мг/мл до 50 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения концентрация дозы может включать в себя 1 мг/мл, 2 мг/мл, 3 мг/мл, 4 мг/мл, 5 мг/мл, 6 мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9 мг/мл, 10 мг/мл, 11 мг/мл, 12 мг/мл, 13 мг/мл, 14 мг/мл, 15 мг/мл, 16 мг/мл, 17 мг/мл, 18 мг/мл, 19 мг/мл, 20 мг/мл, 21 мг/мл, 22 мг/мл, 23 мг/мл, 24 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл, 50 мг/мл, 55 мг/мл, 60 мг/мл, 65 мг/мл, 70 мг/мл, 75 мг/мл, 80 мг/мл, 85 мг/мл, 90 мг/мл, 95 мг/мл, 100 мг/мл или более.

[198] Концентрация дозы может быть выражена как масса носителя (например, SNAC) на объем дозы (например, мг SNAC/мл). В конкретных вариантах осуществления изобретения концентрация дозы может находиться в диапазоне от 1 мг/мл до 500 мг/мл или от 50 мг/мл до 300 мг/мл. В конкретных вариантах осуществления изобретения концентрация дозы может включать в себя 1 мг/мл, 5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл, 50 мг/мл, 55 мг/мл, 60 мг/мл, 65 мг/мл, 70 мг/мл, 75 мг/мл, 80 мг/мл, 85 мг/мл, 90 мг/мл, 95 мг/мл, 100 мг/мл, 125 мг/мл, 150 мг/мл,

175 мг/мл, 200 мг/мл, 225 мг/мл, 250 мг/мл, 275 мг/мл, 300 мг/мл, 325 мг/мл, 350 мг/мл, 375 мг/мл, 400 мг/мл, 425 мг/мл, 450 мг/мл, 475 мг/мл, 500 мг/мл или более.

[199] В конкретных вариантах осуществления изобретения отношение носителя к активному ингредиенту (мас./мас.) может находиться в диапазоне от 1:1 до 100:1 или от 1:1 до 20:1. В конкретных вариантах осуществления изобретения указанное соотношение может включать в себя 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 25:1, 30:1, 35:1, 40:1, 45:1, 50:1, 55:1, 60:1, 65:1, 70:1, 75:1, 80:1, 85:1, 90:1, 95:1, 100:1 или более. В конкретных вариантах осуществления изобретения указанное соотношение может составлять 10:1.

[200] В конкретных вариантах осуществления изобретения отношение носителя к первичному каннабиноиду (мас./мас.) может находиться в диапазоне от 1:1 до 100:1 или от 1:1 до 20:1. В конкретных вариантах осуществления изобретения указанное соотношение может включать в себя 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 25:1, 30:1, 35:1, 40:1, 45:1, 50:1, 55:1, 60:1, 65:1, 70:1, 75:1, 80:1, 85:1, 90:1, 95:1, 100:1 или более. В конкретных вариантах осуществления изобретения указанное соотношение может составлять 10:1. В конкретных вариантах осуществления изобретения отношение носителя к первичному каннабиноиду (мас./мас.) в интервале между 1:1 и 100:1 может обеспечивать преимущество при введении. В конкретных вариантах осуществления изобретения отношение носителя к первичному каннабиноиду (мас./мас.) в интервале между 1:1 и 20:1 может обеспечивать преимущество при введении.

[201] В конкретных вариантах осуществления изобретения отношение первичного каннабиоида к молекуле, восстанавливающей антураж, может находиться в диапазоне от 1000:1 до 0,1:1. В конкретных вариантах осуществления изобретения отношение первичного каннабиоида к молекуле, восстанавливающей антураж, может составлять 1000:1, 500:1, 200:1, 100:1, 50:1, 20:1, 10:1, 1:1, 0,2:1 или 0,1:1.

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

[203] Один или большее количество составов могут быть введены одновременно или в пределах выбранного временного окна, например, в течение 10 минут, 1 часа, 3 часов, 10 часов, 15 часов, 24 часа или 48 часов, или когда дополнительный состав дается в

рамках клинически значимого терапевтического окна.

[204] Типовые варианты осуществления изобретения и примеры, приведенные ниже, включены, чтобы продемонстрировать конкретные варианты осуществления изобретения по данному раскрытию. Специалистам в данной области техники должно быть понятно в свете данного раскрытия, что в конкретных вариантах осуществления изобретения, раскрытых в данном документе, не отступая от сущности и объема данного раскрытия может быть сделано много изменений, и все же получен подобный или аналогичный результат.

[205] Типовые варианты осуществления изобретения:

1. Быстродействующий пероральный состав, включающий в себя:

- i. (i) один или большее количество из: THC, CBD и/или их аналоги,
- ii. (ii) одну или большее количество молекул, восстанавливающих антураж, и
- iii. (iii) носитель,

при этом THC, CBD и/или их аналоги и одна или большее количество молекул, восстанавливающих антураж, предложены в соотношениях, которые копируют их естественные соотношения в сорте каннабиса.

2. Быстродействующий пероральный состав по варианту осуществления изобретения 1, включающий в себя THC и CBD.

3. Быстродействующий пероральный состав по варианту осуществления изобретения 2, в котором соотношение THC:CBD может составлять 0,01-100: 1.

4. Быстродействующий пероральный состав по любому из вариантов осуществления изобретения 1-3, в котором молекулы, восстанавливающие антураж, выбраны из одного или большего количества: дополнительных каннабиноидов, терпенов, флавоноидов и придающих аромат и вкус летучих веществ.

5. Быстродействующий пероральный состав по варианту осуществления изобретения 4, в котором дополнительные каннабиноиды выбраны из одного или большего количества из: \square 8-тетрагидроканнабинола (\square 8-THC), \square 11-тетрагидроканнабинола (\square 11-THC), каннабигерола (CBG), каннабихромена (CBC), каннабинола (CBN), каннабинодиола (CBDL), каннабициклола (CBL), каннабиварина (CBV), тетрагидроканнабиварина (THCV), каннабидиварина (CBDV), каннабихромеварина (CBCV), каннабигероварина (CBGV), метилового эфира каннабигерола (CBGM), каннабинероловой кислоты, каннабидиоловой кислоты (CBDA), разновидности каннабинолпропила (CBNV), каннабитриола (CBO), тетрагидроканнабиноловой кислоты (THCA) и тетрагидроканнабивариновой кислоты (THCVA).

6. Быстродействующий пероральный состав по любому из вариантов осуществления изобретения 4 или 5, в котором терпены выбраны из одного или большего количества из: α -мирцена, α -пинена, β -пинена, линалоола, d-лимонена, α -кариофиллена, оксида кариофиллена, неролидола, фитола, оцимена, терпинолена, терпинена, гумулена, карена, бисаболола, валенцена, элемена, фарнезена, ментола, гераниола, гуайола, камфена, камфора, эвкалиптола, пулегона, сабинена и фелландрена.

7. Быстродействующий пероральный состав по любому из вариантов осуществления изобретения 4-6, в котором флавоноиды выбраны из одного или большего количества из: каннафлавина А, каннафлавина В, каннафлавина С, витексина, изовитексина, апигенина, кемпферола, кверцетина, лютеолина, коричневого альдегида и ориентина.

8. Быстродействующий пероральный состав по любому из вариантов осуществления изобретения 4-7, в котором придающие аромат и вкус молекулы выбраны из одного или большего количества из: 2-гептанона, метилгептаната, метилсалицилата, метилантранилата и гексанала.

9. Быстродействующий пероральный состав по любому из вариантов осуществления изобретения 1-8, в котором одна или большее количество молекул, восстанавливающих антураж, каждая присутствует в составе при соотношении молекулы, восстанавливающей антураж к ТНС и/или CBD, составляющем 0,1-100: 1.

10. Быстродействующий пероральный состав по любому из вариантов осуществления изобретения 1-9, в котором носитель включает в себя N-ацилированную жирную аминокислоту или ее соль.

11. Быстродействующий пероральный состав по варианту осуществления изобретения 10, в котором N-ацилированная жирная аминокислота включают в себя одно или большее количество Соединений I-XXXV (Фиг. 2) или Соединений a-r (Фиг. 3).

12. Быстродействующий пероральный состав по варианту осуществления изобретения 10, в котором N-ацилированная жирная аминокислота выбрана из: моновалентного-N-салицилоил-8-аминокаприлата, дивалентного-N-салицилоил-8-аминокаприлата и N-(салицилоил)-8-аминокаприловой кислоты.

13. Быстродействующий состав по варианту осуществления изобретения 10, в котором N-ацилированная жирная аминокислота или ее соль включает в себя:



где X и Z независимо представляют собой H, одновалентный катион, катион

двухвалентного металла или органический катион.

14. Быстродействующий состав по варианту осуществления изобретения 13, в котором X представляет собой H.

15. Быстродействующий состав по варианту осуществления изобретения 13, в котором X представляет собой одновалентный катион, например, натрий или калий.

16. Быстродействующий состав по варианту осуществления изобретения 13, в котором X представляет собой катион металла, например, кальций или магний.

17. Быстродействующий состав по варианту осуществления изобретения 13, в котором X представляет собой органический катион, например, аммоний или тетраметиламмоний.

18. Быстродействующий состав по любому из вариантов осуществления изобретения 13-17, в котором Z представляет собой H.

19. Быстродействующий состав по любому из вариантов осуществления изобретения 13-17, в котором Z представляет собой одновалентный катион, например, натрий.

20. Быстродействующий состав по любому из вариантов осуществления изобретения 13-17, в котором Z представляет собой двухвалентный катион, например, кальций или магний.

21. Быстродействующий состав по варианту осуществления изобретения 13, в котором X представляет собой H и Z представляет собой H.

22. Быстродействующий состав по варианту осуществления изобретения 13, в котором X представляет собой H, а Z представляет собой натрий.

23. Быстродействующий состав по варианту осуществления изобретения 13, в котором X представляет собой натрий и Z представляет собой натрий.

24. Быстродействующий состав по любому из вариантов осуществления изобретения 1-23, дополнительно включающий в себя поверхностно-активное вещество, детергент, азон, пирролидон, гликоль или соль желчной кислоты.

25. Быстродействующий состав по любому из вариантов осуществления изобретения 1-24, в котором композиция с восстановленными эффектами антуража включает в себя один или большее количество экстрактов из растений.

26. Пероральный состав по любому из вариантов осуществления изобретения 1-25, который является глотаемым или жевательным.

27. Быстродействующий пероральный состав по любому из вариантов осуществления изобретения 1-26, который является жидким или твердым.

28. Быстродействующий пероральный состав по любому из вариантов

осуществления изобретения 1-27, который представляет собой раствор, суспензию, гель, сок, масло, пасту, эмульсию, настойку или спрей.

29. Быстродействующий пероральный состав по любому из вариантов осуществления изобретения 1-28, который представляет собой пилюли, капсулы, является съедобным, представляет собой драже, желатиновые капсулы, гранулы, жевательную резинку или саше.

30. Быстродействующий пероральный состав по варианту осуществления изобретения 1-29, при этом состав является ароматизированным.

31. Быстродействующий пероральный состав по любому из вариантов осуществления изобретения 1-30 включающий в себя эффективное количество указанного состава.

32. Быстродействующий пероральный состав по варианту осуществления изобретения 31, в котором эффективное количество представляет собой терапевтическое количество, профилактическое количество, исследовательское эффективное количество или эффективное количество в развлекательных целях.

33. Быстродействующий пероральный состав по варианту осуществления изобретения 31 или 32, в котором эффективное количество включает в себя 0,1 мг -100 мг ТНС.

34. Быстродействующий пероральный состав по любому из вариантов осуществления изобретения 30-33, в котором эффективное количество включает в себя 0,1 мг -100 мг CBD.

35. Быстродействующий пероральный состав по любому из вариантов осуществления изобретения 10-34, в котором N-ацилированная жирная аминокислота находится в дозировке, составляющей 100-200 мг.

36. Быстродействующий пероральный состав по любому из вариантов осуществления изобретения 10-35, в котором N-ацилированная жирная аминокислота или ее соль имеют концентрацию дозы от 100 мг/мл до 300 мг/мл.

37. Быстродействующий пероральный состав по любому из вариантов осуществления изобретения 10-36, в котором N-ацилированная жирная аминокислота или ее соль имеют концентрацию дозы, составляющую 250 мг/мл.

38. Быстродействующий пероральный состав по любому из вариантов осуществления изобретения 10-37, в котором N-ацилированная жирная аминокислота или ее соль имеют дозировку, превышающую в один - сто раз дозировку одного или большего количества каннабиноидов.

39. Пищевая добавка, включающая в себя состав по любому из вариантов

осуществления изобретения 1-38, а также i) витамин или минеральное вещество, или ii) витамин и минеральное вещество.

40. Пищевая добавка по варианту осуществления изобретения 39, в которой витамин включает в себя: витамин А, витамин В1, витамин В6, витамин В12, витамин С, витамин D, витамин Е или витамин К.

41. Пищевая добавка по варианту осуществления изобретения 39 или 40, в которой минеральное вещество включает в себя: кальций, хром, йод, железо, магний, селен или цинк.

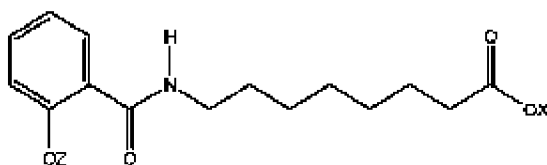
42. Способ получения композиции, содержащей (i) ТНС и/или CBD и/или их аналог, а также (ii) одну или большее количество молекул, восстанавливающих антураж, включающий в себя добавление усилителя поглощения в указанную композицию, при этом композиция имеет более быстрое начало действия, чем эквивалентная композиция, не содержащая усилителя поглощения.

43. Способ по варианту осуществления изобретения 42, в котором усилитель поглощения представляет собой N-ацилированную жирную аминокислоту или ее соль.

44. Способ по варианту осуществления изобретения 43, в котором N-ацилированная жирная аминокислота включает в себя одно или большее количество Соединений I-XXXV (Фиг. 2) или Соединений а-г (Фиг. 3).

45. Способ по варианту осуществления изобретения 43, в котором N-ацилированная жирная аминокислота выбрана из: моновалентного-N-салицилоил-8-аминокаприлата, двувалентного-N-салицилоил-8-аминокаприлата и N-(салицилоил)-8-аминокаприловой кислоты.

46. Способ по варианту осуществления изобретения 43, в котором N-ацилированная жирная аминокислота или ее соль включает в себя:



где X и Z независимо представляют собой H, одновалентный катион, катион двухвалентного металла или органический катион.

47. Способ по варианту осуществления изобретения 46, в котором X представляет собой H.

48. Способ по варианту осуществления изобретения 46, в котором X представляет собой одновалентный катион, например, натрий или калий.

49. Способ по варианту осуществления изобретения 46, в котором X представляет собой катион двухвалентного металла, например, кальций или магний.

50. Способ по варианту осуществления изобретения 46, в котором X представляет собой органический катион, например, аммоний или тетраметиламмоний.

51. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 46-50, в котором Z представляет собой H.

52. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 46-50, в котором Z представляет собой одновалентный катион, например, натрий или калий.

53. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 46-50, в котором Z представляет собой двухвалентный катион, например, кальций или магний.

54. Способ по варианту осуществления изобретения 46, в котором X представляет собой H и Z представляет собой H.

55. Способ по варианту осуществления изобретения 46, в котором X представляет собой H, а Z представляет собой натрий.

56. Способ по варианту осуществления изобретения 46, в котором X представляет собой натрий и Z представляет собой натрий.

57. Способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, включающий в себя введение терапевтически эффективного количества состава по любому из вариантов осуществления изобретения 1-38 указанному субъекту, таким образом, осуществляя лечение субъекта, нуждающегося в этом.

58. Способ по варианту осуществления изобретения 57, в котором терапевтически эффективное количество обеспечивает эффективное количество, профилактическое лечение и/или терапевтическое лечение.

59. Способ по варианту осуществления изобретения 57 или 58, в котором N-ацилированная жирная аминокислота обеспечивает преимущество при введении.

60. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 59, в котором преимущество при введении представляет собой зависимое от дозы преимущество при введении.

61. Способ по варианту осуществления изобретения 60, в котором зависимое от дозы преимущество при введении определяется дозировкой, составляющей 100-200 мг.

62. Способ по варианту осуществления изобретения 60, в котором зависимое от дозы преимущество при введении определяется концентрацией дозы от 100 мг/мл до 300 мг/мл N-ацилированной жирной аминокислоты или ее соли.

63. Способ по варианту осуществления изобретения 60, в котором зависимое от дозы преимущество при введении определяется концентрацией дозы, составляющей 1-500 мг/мл N-ацилированной жирной аминокислоты или ее соли.

64. Способ по варианту осуществления изобретения 63, в котором зависимое от

дозы преимущество при введении определяется концентрацией дозы, составляющей 250 мг/мл N-ацилированной жирной аминокислоты или ее соли.

65. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения 60-64, в котором зависимое от дозы преимущество при введении N-ацилированной жирной аминокислоты или ее соли определяется дозировкой, превышающей в один - сто раз дозировку одного или большего количества синтетических каннабиноидов.

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

включающий в себя доставку терапевтически эффективного количества состава по любому из вариантов осуществления изобретения 1-38 указанному субъекту, таким образом, уменьшение или устранение одного или большего количества симптомов заболевания или расстройства,

при этом указанное заболевание или расстройство представляет собой: приобретенный гипотериоз, острый гастрит, зависимость, СДВГ, агорафобию, СПИД, СПИД-ассоциированную анорексию, алкоголизм, болезнь Альцгеймера, боковой (латеральный) амиотрофический склероз (БАС), анкилозы, тревожное расстройство, артрит, синдром Аспергера, астму, атеросклероз, аутизм, аутоиммунные заболевания, бактериальные инфекции, биполярное расстройство, потерю костной массы, заболевания крови, поражение головного мозга/острое нарушение мозгового кровообращения, общую атрофию, рак, синдром запястного канала, церебральный паралич, заболевание шейного межпозвоночного диска, шейно-плечевой синдром, синдром хронической усталости, хроническую боль, кластерную головную боль, конъюнктивит, болезнь Крона, кистозный фиброз, депрессию, дерматит, диабет, дистонию, расстройства приема пищи, экзему, эпилепсию, лихорадку, фибромиалгию, острую респираторную вирусную инфекцию, микоз, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, глаукому, глиому, болезнь Грейвса, болезнь сердечно-сосудистой системы, гепатит, герпес, хорею Гентингтона, гипертензию, импотенцию, невоздержанность, младенческую смертность, воспаление, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), бессонницу, фиброз печени, синдром коровьего бешенства, климакс, болезни нарушения обмена веществ, головные боли при мигрени, укачивание, МРЗС, рассеянный склероз (РС), миодистрофию, очаговые поражения слизистой, синдром ногтей-надколенника, тошноту и рвоту, связанные с химиотерапией рака, нейровоспаление, никотиновую зависимость, ожирение, обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), остеопороз, нарушение остеогенеза, болевые ощущения, панкреатит, паническое расстройство, болезнь Паркинсона, заболевания пародонта, периферическую невропатию, фантомные боли в ампутированных

конечностях, аллергию на сумах ядоносный, предменструальный синдром (ПМС), проксимальную миотоническую миопатию, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), псориаз, болезнь Рейно, синдром беспокойных ног, шизофрению, склеродермию, септический шок, опоясывающий герпес (герпес зостер), серповидно-клеточную болезнь, судорожный приступ, приступы апноэ во сне, расстройства сна, повреждение спинного мозга, стресс, заикание, височно-нижнечелюстной синдром (ВНЧС), тензионные головные боли, тиннитус, синдром Туретта, болезненные воспоминания, синдром изнурения или синдром абстиненции.

[206] Пример 1. Пероральная лекарственная форма каннабиноида, обеспечивающая улучшенную биодоступность и сокращенное время наступления эффекта.

[207] Принимая во внимание множество патологических состояний, при которых терапия каннабисом потенциально идет на пользу, существует значительная неудовлетворенная потребность в более быстродействующем продукте, который обеспечивает улучшенную биодоступность в пероральной форме. Современные пероральные продукты каннабиса включают в себя пищевые продукты и традиционные фармацевтические лекарственные формы, которые ограничены низкой биодоступностью и продолжительным временем до начала действия. Данным раскрытием устраняются недостатки всех доступных в настоящее время пероральных продуктов каннабиса для обеспечения улучшенного времени наступления эффекта и улучшенной биодоступности.

[208] Начало и продолжительность действия перорально вводимой композиции каннабис/SNAC. Это исследование было предназначено для того, чтобы оценить полезность SNAC в обеспечении возможности быстрого действия пероральной формы каннабиса.

[209] Выбор участников. Шесть участников исследования были набраны для приема внутрь композиций каннабиса и регистрации начала действия, продолжительности и интенсивности вызванной каннабисом эйфории и/или дисфории. Участники исследования приняли участие в двух отдельных испытаниях: 1) использование контрольного вещества, которое включало в себя жидкий экстракт каннабиса, растворенный в водном этаноле, и 2) использование испытуемого вещества, которое включало в себя не только жидкий экстракт каннабиса, растворенный в водном этаноле, но и SNAC.

[210] Составы. Выбранный концентрат каннабиса является коммерчески доступным и был предоставлен участникам в растворе этанола. Концентрат содержит 8 мг ТНС на дозу. Он был выбран, потому что имеет высокое процентное содержание ТНС, которое оказывает заметное влияние на сообщаемую пользователем «эйфорию». Водный

этанол использовали в качестве растворителя, поскольку он эффективно растворяет не только экстракт каннабиса, но и SNAC.

[211] Способы. Для эксперимента с контрольным составом каждый участник смешивал концентрат каннабиса с 15 мл (одной столовой ложкой) водного этанола и незамедлительно проглатывал указанную смесь.

[212] Для эксперимента с испытуемым составом каждый участник смешивал концентрат каннабиса с предварительно смешанным раствором водного этанола и 200 мг SNAC и незамедлительно проглатывал указанную растворенную смесь.

[213] Как для эксперимента с контрольным составом, так и для эксперимента с испытуемым составом каждый участник записывал время введения дозы, время начала эйфории и/или дисфории и наблюдаемый уровень эйфории и/или дисфории с пятнадцатиминутными интервалами в течение пяти часов после введения дозы каннабиса. Об эйфории и дисфории сообщалось с использованием значения шкалы, в диапазоне от 1 до 10. В таблице 1 приведены описания уровней эйфории и дисфории для каждого значения шкалы.

Таблица 1

Значения шкалы для сообщения об эйфории и дисфории	
Значение шкалы	Описание
0	Нет наблюдаемого эффекта
1-2	Легкий наблюдаемый эффект; возможно, психологический
3-4	Определенный, но легкий эффект
5-6	Определенный существенный эффект
7-8	Сильный эффект
9-10	Интенсивный эффект

Результаты. Результаты, показанные ниже, представляют собой средние значения шкалы, полученные для всех шести участников (также проиллюстрированы на Фиг.6А и 6В).

Таблица 2

Эксперимент с контрольным составом (n=6)			
Фактическое время	Время от начала	Наблюдаемая «эйфория»	Наблюдаемая «дисфория»
12:00	0:00	(0-10)	(0-10)
12:15	0:15	0,17	0,00
12:30	0:30	0,50	0,00
12:45	0:45	0,83	0,17

13:00	1:00	1,33	0,17
13:15	1:15	1,67	0,50
13:30	1:30	1,83	0,67
13:45	1:45	1,83	0,83
14:00	2:00	2,00	0,50
14:15	2:15	2,17	0,50
14:30	2:30	1,83	0,33
14:45	2:45	1,67	0,33
15:00	3:00	2,17	0,33
15:15	3:15	1,33	0,17
15:30	3:30	1,17	0,00
15:45	3:45	1,00	0,00
16:00	4:00	1,00	0,00
16:15	4:15	0,83	0,00
16:30	4:30	0,67	0,00
16:45	4:45	0,50	0,00
17:00	5:00	0,17	0,00

Таблица 3

Эксперимент с испытуемым составом (n=6)			
Фактическое время	Время от начала	Наблюдаемая «эйфория»	Наблюдаемая «дисфория»
12:00	0:00	(0-10)	(0-10)
12:03	0:03	3,83	0,67
12:15	0:15	3,83	0,67
12:30	0:30	4,67	0,83
12:45	0:45	4,33	0,50
13:00	1:00	4,33	0,50
13:15	1:15	3,67	0,67
13:30	1:30	2,00	0,17
13:45	1:45	1,83	0,17
14:00	2:00	1,83	0,00
14:15	2:15	1,67	0,00
14:30	2:30	1,83	0,00
14:45	2:45	1,50	0,00

15:00	3:00	1,33	0,17
15:15	3:15	1,33	0,17
15:30	3:30	1,50	1,00
15:45	3:45	1,33	0,00
16:00	4:00	0,50	0,00
16:15	4:15	0,17	0,00
16:30	4:30	0,17	0,00
16:45	4:45	0,00	0,00
17:00	5:00	0,00	0,00

[214] Начало действия. Все шесть участников сообщили об эйфории в течение пяти минут после приема внутрь состава каннабис/SNAC (испытуемого), причем время начала действия варьировалось в интервале от двух до пяти минут. В отличие от этого, первый момент времени эйфории, о котором сообщили участники после приема внутрь состава только из каннабиса (контрольного), наступал через пятнадцать минут после приема, причем время начала действия варьировалось в интервале от пятнадцати минут до одного часа пятнадцати минут (см. Фиг. 7А-7F для индивидуальных результатов участников). На пятнадцатой минуте после приема внутрь среднее сообщенное значение по шкале эйфории составило 3,8 для состава каннабис/SNAC (испытуемого). В отличие от этого, через пятнадцать минут после приема внутрь состава только из каннабиса (контрольного) среднее сообщенное значение по шкале эйфории составило 0,17 (средние значения для каждого момента времени см. на Фиг.6А-6В).

[215] Интенсивность. Среднее пиковое значение по шкале эйфории после приема внутрь состава каннабис/SNAC (испытуемого) составило 4,7, что произошло через тридцать минут после приема внутрь. В отличие от этого, самое высокое среднее значение по шкале эйфории после приема внутрь состава только из каннабиса (контрольного) составило 2,2 г, то есть в момент времени два часа пятнадцать минут (см. Фиг. 6А и 6В). Таким образом, прием внутрь состава каннабис/SNAC приводил к более высокой пиковой интенсивности эйфории, которая происходила в среднем на один час сорок пять минут быстрее, чем при приеме внутрь состава только из каннабиса. Интенсивность наблюдаемой дисфории была минимальной как для испытуемого, так и для контрольного составов, с пиковым средним значением по шкале 0,83 для обоих экспериментов.

[216] Продолжительность. Результаты показывают, что добавление усилителя поглощения не сокращает продолжительность действия каннабиса.

[217] Подводя итог, следует отметить, что добавление усилителя поглощения, например, SNAC, в пероральный дозированный состав каннабиса обеспечивает более быстрое начало действия и более высокую интенсивность действия при пиковом уровне активности каннабиса. Кроме того, усилитель поглощения не влияет на продолжительность действия каннабиса.

[218] Пример 2. Начало действия и продолжительность действия перорально вводимой композиции каннабис/SNAC при низкой дозировке SNAC. Это исследование было предназначено для оценки целесообразности низкой дозировки SNAC в обеспечении возможности быстрого действия пероральной формы каннабиса

[219] Выбор участников. Три участника исследования были привлечены для приема внутрь композиций каннабиса и сообщения о начале действия, продолжительности и интенсивности вызванной каннабисом эйфории и/или дисфории. Участники исследования приняли участие в двух отдельных исследованиях: 1) использование контрольного вещества, которое включало в себя жидкий экстракт каннабиса, растворенный в водном этаноле, и 2) использование испытуемого вещества, которое включало в себя не только жидкий экстракт каннабиса, растворенный в водном этаноле, но и SNAC.

[220] Составы. Выбранный концентрат каннабиса является коммерчески доступным и был предоставлен участникам в растворе этанола. Указанный концентрат содержит 8 мг ТНС на дозу. Он был выбран, потому что имеет высокое процентное содержание ТНС, что оказывает заметное влияние на сообщаемую пользователем «эйфорию». Водный этанол использовали в качестве растворителя, поскольку он эффективно растворяет не только экстракт каннабиса, но и SNAC.

[221] Способы. Для эксперимента с контрольным составом каждый участник смешивал концентрат каннабиса с 15 мл (одной столовой ложкой) водного этанола и незамедлительно проглатывал указанную смесь.

[222] Для эксперимента с испытуемым составом каждый участник смешивал концентрат каннабиса с предварительно смешанным раствором водного этанола и 100 мг SNAC и незамедлительно проглатывал указанную растворенную смесь.

[223] Как в эксперименте с контрольным составом, так и в эксперименте с испытуемым составом каждый участник записывал время введения дозы, время начала эйфории и/или дисфории и наблюдаемый уровень эйфории и/или дисфории с пятнадцатиминутными интервалами в течение пяти часов после введения дозы каннабиса. Об эйфории и дисфории сообщалось с использованием значения шкалы, в диапазоне от 1 до 10. В таблице 1 приведены описания уровней эйфории и дисфории для каждого значения шкалы.

[224] Результаты. Результаты объединили с данными из Примера 1 и проиллюстрировали их для всех участников на Фиг. 8.

[225] Начало действия. Все три участника сообщили об эйфории в течение пяти минут после приема внутрь состава каннабис/SNAC (испытуемого), причем время начала действия варьировалось в интервале от двух до пяти минут. В отличие от этого, первый момент времени эйфории, о котором сообщили участники после приема внутрь состава только из каннабиса (контрольного), наступал через пятнадцать минут после приема, причем время начала действия варьировалось в интервале от пятнадцати минут до одного часа пятнадцати минут. На пятнадцатой минуте после приема внутрь среднее сообщенное

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

[226] Интенсивность. Среднее пиковое значение по шкале эйфории после приема внутрь состава каннабис/SNAC (испытуемого) составило 3,4, что произошло через тридцать минут после приема внутрь. В отличие от этого, самое высокое среднее значение по шкале эйфории после приема внутрь состава только из каннабиса (контрольного) составило 2,2, то есть в момент времени два часа пятнадцать минут. По сравнению с Примером 1, где доза SNAC составляла 200 мг, участники в Примере 2 принимали внутрь только 100 мг SNAC в комбинации с таким же количеством каннабиса, какое используется в Примере 1. Это уменьшенное количество SNAC приводило к снижению эффекта каннабиса, демонстрируя очевидную взаимосвязь доза-ответ между наблюдаемым эффектом каннабиса (эйфорией) и дозой SNAC. В соответствии с Примером 1 прием внутрь состава каннабис/SNAC приводил к более высокой пиковой интенсивности эйфории, которая происходила в среднем на один час сорок пять минут быстрее, чем при приеме внутрь состава только из каннабиса.

[227] Продолжительность. Результаты показывают, что добавление усилителя поглощения не сокращает продолжительности действия каннабиса.

[228] Подводя итог, следует отметить, что добавление усилителя поглощения, например, SNAC, в пероральный дозированный состав каннабиса обеспечивает более быстрое начало действия и более высокую интенсивность действия при пиковом уровне активности каннабиса. Кроме того, усилитель поглощения не влияет на продолжительность действия каннабиса. Изменение количества SNAC демонстрирует очевидную взаимосвязь доза-ответ между наблюдаемым эффектом каннабиса (эйфорией) и дозой SNAC.

[229] Пример 3. Ответ группы на ингаляцию по сравнению с ответом группы на пероральное введение (Фиг. 9). Сравнение фармакодинамического ответа на вдыхаемый и пероральный каннабис, измеренного в виде сообщаемой субъектом эйфории. Как группа, принимающая каннабис перорально, так и группа, принимающая каннабис ингаляционно, сообщили об аналогичном времени максимального эффекта (15-30 минут). Это очень неожиданно, поскольку пероральный каннабис традиционно характеризуется очень медленным временем достижения максимального эффекта (до 4 часов).

[230] Пример 4. Краткий итог исследования фармакокинетики (ПК) перорального состава каннабис/SNAC на крысах. Исследование было предназначено для характеристики фармакокинетического профиля экстракта каннабиса, содержащего 56% THC/CBD в соотношении 1:1 (по массе) с эксципиентом SNAC и без него, после однократного перорального чреззондового введения крысам. В этом исследовании были испытаны две дозы каннабиса и SNAC и два соотношения каннабиса к SNAC. План исследования представлен в таблице 4 ниже

Таблица 4: План исследования.

№ группы	Наименование группы	Величина дозы экстракта ¹ (мг/кг)	Величина дозы SNAC (мг/кг)	Объем дозы (мл/кг)	Концентрация ² дозы (мг АФИ/мл)	Концентрация ³ дозы (мг SNAC /мл)	Количество самоцов
1	Контрольный состав с эксципиентом	0	500	2	0	250	6
2	Контрольный состав с каннабисом	25	0	2	12,5	0	6
3	Низкая доза	25	250	2	12,5	125	6
4	Средняя доза	25	500	2	12,5	250	6
5	Высокая доза	50	500	2	25	250	6

¹Экстракт содержит 54% по массе (27% ТНС+27% CBD) в виде АФИ (активного фармацевтического ингредиента)

²Доза экстракта каннабиса содержит смесь из ТНС и CBD в соотношении 1:1 по массе

³Доза SNAC в 10 раз превышает дозу (ТНС+CBD) для 3 и 5 групп и в 20 раз - для 4 группы.

[231] Способы. Животным ввели дозы в 1-й день и собрали серию образцов крови в течение 4 часов после введения дозы для оценки фармакокинетики. Животных подвергли эвтаназии после сбора последнего образца крови.

[232] Результаты. После однократного перорального введения экстракта каннабиса, содержащего ТНС/CBD в соотношении 1:1, в комбинации с эксципиентом, усиливающим поглощение (SNAC), при 25 мг экстракта/кг и 250 мг SNAC/кг (группа 3), 25 мг экстракта/кг и 500 мг SNAC/кг (группа 4) или 50 мг экстракта/кг и 500 мг SNAC/кг (группа 5), средняя максимальная концентрация C_{max} находилась в диапазоне от 31,7 до 159,3 нг/мл для CBD и от 111,5 до 546,17 нг/мл для ТНС. Время достижения средней максимальной концентрации в плазме (T_{max}) варьировалось от 0,25 до 1 часа после введения дозы для CBD и достигалось через 1 час после введения дозы для групп с низкой и средней дозой и через 2 часа после введения дозы для группы с высокой дозой для ТНС. $AUC_{0-T_{посл}}$ находился в диапазоне от 13,17 до 382,14 ч*нг/мл для CBD и от 170,64 до 1256,49 ч*нг/мл для ТНС.

[233] Касаемо испытываемого диапазона доз, C_{max} и $AUC_{0-T_{посл}}$ для ТНС были выше, чем для CBD. При введении одной и той же дозы экстракта каннабиса (ТНС/CBD) (25 мг/кг общая доза каннабиноида; 12,5 мг/кг ТНС/ 12,5 мг/кг CBD) с и без SNAC, при

дозах SNAC 250 либо 500 мг/кг наблюдалось 1,4-кратное увеличение Смакс THC по сравнению с употребляющими только каннабис. AUC был в 1,1 раза больше в группе 250 мг/кг SNAC, но ниже в группе 500 мг/кг SNAC, по сравнению с группой, употребляющей только каннабис. Для CBD наблюдалось увеличение Смакс в 2,9 и 2,8 раз по сравнению с употребляющими только каннабис при дозах SNAC 250 либо 500 мг/кг. AUC был ниже в обеих группах по сравнению с группой, употребляющей только каннабис. Увеличение в 2 раза доз как каннабиса, так и SNAC до 500 мг/кг SNAC и 50 мг/кг экстракта каннабиса (25 мг/кг THC/ 25 мг/кг CBD) привело к увеличению Смакс CBD в 14,2 раз и увеличению Смакс THC в 6,9 раз. AUC_{0-Тпосл} для CBD и THC были увеличены в 22,1 раза и 6,3 раза, соответственно (Фиг. 10 и Фиг. 11). Касаемо диапазона испытуемых доз, Смакс и AUC_{0-Тпосл} для THC были выше, чем для CBD. При введении одной и той же дозы экстракта каннабиса (THC/CBD) в присутствии SNAC (250 мг/кг или 500 мг/кг) Смакс THC и CBD были увеличены в 1,4 и 2,8 раза, соответственно, по сравнению с группой, употребляющей только каннабис. AUC_{0-Тпосл} были сопоставимы. Это наблюдение свидетельствует о том, что отношение каннабиса к SNAC, составляющее 10:1, способствует увеличению Смакс, но увеличение соотношения до 20:1 не обеспечивает дополнительной пользы. Увеличение доз как каннабиса, так и SNAC в 2 раза приводило к увеличению Смакс THC и CBD в 6,9 и 14,2 раза, соответственно, по сравнению с группой, употребляющей только каннабис. AUC_{0-Тпосл} для THC и CBD увеличился в 6,3 раза и в 22,1 раза, соответственно, по сравнению с группой, употребляющей только каннабис. Это большее, чем ожидалось, увеличение, основанное на почти линейном ответе на дозу, наблюдалось для перорального употребления каннабиса (Information for Health Care Providers - Cannabis and the Cannabinoids; Health Canada February 2013). Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что SNAC усиливает поглощение каннабиса при пероральном чреззондовом введении крысам.

[234] Пример 5. Начало действия и продолжительность действия перорально вводимой композиции каннабис/НАС. Это исследование было предназначено для оценки полезности кислотной формы SNAC, N-[8-(2-гидроксибензоил)амино]каприловой кислоты (НАС), для обеспечения быстрого действия пероральной формы каннабиса.

[235] Участник исследования. Один участник исследования был привлечен для приема внутрь композиций каннабиса и сообщения о начале действия, продолжительности и интенсивности вызванной каннабисом эйфории и/или дисфории. Участник исследования принимал участие в двух отдельных испытаниях: 1) использование контрольного вещества, которое включало в себя масло из концентрата каннабиса в смеси с растительным экстрактом, растворенным в водном этаноле, и 2) использование испытуемого вещества, которое включало в себя масло из концентрата каннабиса в смеси с растительным экстрактом, растворенным не только в водном этаноле, но и в НАК.

[236] Составы. Выбранное масло из концентрата каннабиса коммерчески доступно в капсулах, причем содержимое капсулы было предложено участнику в растворе этанола.

Одна капсула содержит 9 мг CBD, 7,7 мг THC, смесь растительных экстрактов (кора магнолии, ашвагандха, астрагал) и стеариновую кислоту (из растительного масла), причем заявленная удельная активность на капсулу составляет: 9,0 мг CBD, 0,0 мг THCA и 7,6 мг THC. Указанный состав был выбран потому, что он оказывает заметное влияние на сообщаемую пользователями «эйфорию», и содержание CBD должно ослаблять дисфорические эффекты, если в Испытании 2 доставляется очень высокая доза каннабиноидов.

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

[238] Для эксперимента с испытуемым составом участник смешал концентрат каннабиса с 15 мл предварительно смешанного раствора из водного этанола и 100 мг NAC и незамедлительно проглотил растворенную смесь.

[239] Как для эксперимента с контрольным составом, так и для эксперимента с испытуемым составом участник сообщил время введения дозы, время начала эффекта эйфории/дисфории и наблюдаемый уровень эйфории/дисфории в пятнадцатиминутных интервалах в течение пяти часов после введения дозы каннабиса. Об эйфории и дисфории сообщали с использованием значения шкалы, в диапазоне от 1 до 5. В таблице 5 представлены описания уровней эйфории и дисфории для каждого значения шкалы.

Таблица 5

Значения шкалы для сообщения об эйфории и дисфории	
Значение шкалы	Описание
0	Нет наблюдаемого эффекта
1	Легкий наблюдаемый эффект; возможно, психологический
2	Определенный, но легкий эффект
3	Определенный существенный эффект
4	Сильный эффект
5	Интенсивный эффект

[240] Результаты. Результаты, показанные ниже, представляют собой значения шкалы, полученные для участника в эксперименте с контрольным составом (таблица 6) и в эксперименте с испытуемым составом (таблица 7). Указанные значения проиллюстрированы на графике на Фиг. 12.

Таблица 6

Эксперимент с контрольным составом (n=1)			
Фактическое время	Время от начала	Наблюдаемая «эйфория»	Наблюдаемая «дисфория»
11:13	0:00	(0-5)	(0-5)
11:28	:15	0	0

11:43	:30	1	0
11:58	:45	2	0
12:13	1:00	2	0
12:28	1:15	3	1
12:43	1:30	3	1
12:58	1:45	3	1
13:13	2:00	4	1
13:28	2:15	4	1
13:43	2:30	4	1
13:58	2:45	3	0
14:13	3:00	3	0
14:28	3:15	3	0
14:43	3:30	2	0
14:58	3:45	2	0
15:13	4:00	2	0
15:28	4:15	1	0
15:43	4:30	1	0
15:58	4:45	0	0
16:13	5:00	0	0

Таблица 7

Эксперимент с испытуемым составом (n=1)			
Фактическое время	Время от начала	Наблюдаемая «эйфория»	Наблюдаемая «дисфория»
11:20	0:00	(0-5)	(0-5)
11:24	:04	1	0
11:26	:06	2	0
11:35	:15	3	1
11:50	:30	4	0
12:05	:45	4	0
12:20	1:00	4	0
12:35	1:15	4	0
12:50	1:30	3	0
13:05	1:45	3	0
13:20	2:00	3	0

13:35	2:15	2	0
-------	------	---	---

Таблица 7

Эксперимент с испытуемым составом (n=1)			
Фактическое время	Время от начала	Наблюдаемая «эйфория»	Наблюдаемая «дисфория»
11:20	0:00	(0-5)	(0-5)
13:50	2:30	2	0
14:05	2:45	2	0
14:20	3:00	1	0
14:35	3:15	1	0
14:50	3:30*	0	0

*эксперимент завершен

[241] Начало действия: участник сообщил об эйфории в течение шести минут после приема внутрь состава каннабис/НАС (испытуемый состав, таблица 7 и Фиг. 12). В отличие от этого, первый момент времени эйфории, о котором сообщил участник после приема внутрь состава только из каннабиса (контрольного состава, таблица 6 и Фиг. 12), наступал через сорок пять минут после приема. Через тридцать минут после приема внутрь участник сообщил о сильной эйфории (значение 4 на шкале) для состава каннабис/НАС. В отличие от этого, через тридцать минут после приема внутрь состава, содержащего только каннабис, участник наблюдал только легкий эффект, который, возможно, был психологическим (значение 1 на шкале).

[242] Интенсивность. Пиковое значение по шкале эйфории после приема внутрь составов только из каннабиса (контрольного) и каннабис/НАС (испытуемого) составило 4. Однако пиковая интенсивность эйфории была достигнута через тридцать минут после приема внутрь состава каннабис/НАС (испытуемого), при том, что пиковая интенсивность эйфории была достигнута через два часа после приема внутрь состава только из каннабиса (контрольного). Таким образом, прием внутрь состава каннабис/НАС приводил к пиковой интенсивности эйфории, которая возникала на один час тридцать минут быстрее, чем при приеме внутрь состава только из каннабиса. Интенсивность наблюдаемой дисфории была минимальной как для испытуемого, так и для контрольного составов, хотя участник наблюдал более легкие эффекты дисфории с использованием состава только из каннабиса (контрольного).

[243] Подводя итог, следует отметить, что, НАС, кислотная форма SNAC, ведет себя аналогично SNAC при включении в пероральный дозированный состав каннабиноида. Состав каннабиноид/НАС обеспечивает более быстрое начало действия по

сравнению с составом, содержащим только каннабиноид.

[244] Специалисту в данной области техники будет понятно, что каждый раскрытый в данном документе вариант осуществления изобретения может содержать, по существу состоять из или состоять из его конкретного заявленного элемента, стадии, ингредиента или компонента. Таким образом, термины «включают в себя» или «включающий в себя» следует толковать так: «состоят, состоят из или по существу состоят из». Используемый в данном документе переходный термин «содержат» или «содержит» означает «включает в себя», но не ограничивается этим, и допускает включение неуказанных элементов, стадий, ингредиентов или компонентов, даже в значительных количествах. Переходная фраза «состоящий из» исключает любой не указанный элемент, стадию, ингредиент или компонент. Переходная фраза «по существу состоящий из» ограничивает объем варианта осуществления изобретения указанными элементами, стадиями, ингредиентами или компонентами и тем, что не оказывает существенного влияния на вариант осуществления изобретения. Используемое в данном документе существенное влияние может вызвать статистически значимое уменьшение преимущества при введении при оценке на животной модели, раскрытой в данном документе.

[245] Если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, свойства, например, молекулярную массу, условия реакции и так далее, используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать, как изменяемые во всех случаях термином «около». Соответственно, если не указано обратное, числовые параметры, изложенные в описании и прилагаемой формуле изобретения, являются приблизительными значениями, которые могут изменяться в зависимости от желаемых свойств, которые должны быть получены посредством данного изобретения. По меньшей мере и не пытаясь ограничить применение доктрины эквивалентов к объему формулы изобретения, каждый числовой параметр должен по меньшей мере истолковываться с учетом числа сообщаемых значащих цифр и посредством применения обычных методик округления. Когда требуется дополнительная ясность, термин «около» имеет значение, разумно приписанное ему специалистом в данной области техники, когда он используется в сочетании с указанным числовым значением или диапазоном, то есть обозначает несколько большее или несколько меньшее, чем указанное значение или диапазон, в пределах диапазона, составляющего □20% от указанного значения; □19% от указанного значения; □18% от указанного значения; □17% от указанного значения; □16% от указанного значения; □15% от указанного значения; □14% от указанного значения; □13% от указанного значения; □12% от указанного значения; □11% от указанного значения;

□10% от указанного значения; □9% от указанного значения; □8% от указанного значения; □7% от указанного значения; □6% от указанного значения; □5% от указанного значения; □4% от указанного значения; □3% от указанного значения; □2% от указанного значения; или □1% от указанного значения.

[246] Несмотря на то, что числовые диапазоны и параметры, излагающие широкий объем изобретения, являются приблизительными, числовые значения, изложенные в конкретных примерах, сообщаются с максимально возможной точностью. Однако любое числовое значение по своей природе содержит определенные ошибки, неизбежно возникающие в результате стандартного отклонения, обнаруживаемого в их соответствующих опытных замерах.

[247] Термины в единственном числе и аналогичные ссылки, используемые в контексте описания изобретения (особенно в контексте следующей ниже формулы изобретения), должны толковаться как охватывающие как единственное, так и множественное число, если иное не указано в настоящем документе или явно не противоречит контексту. Перечисление диапазонов значений в данном документе просто предназначено для того, чтобы служить кратким способом индивидуальной ссылки на каждое отдельное значение, попадающее в диапазон. Если в данном документе не указано иное, то каждое отдельное значение включено в описание, как если бы оно было отдельно указано в данном документе. Все способы, описанные в данном документе, могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если не указано иное в данном документе или если иное явно не противоречит контексту. Использование любого и всех примеров или вводного слова перед примером (например, «например»), предложенного в данном документе, предназначено просто для лучшего освещения изобретения и не накладывает ограничения на объем изобретения, заявленного иначе. Ни одна формулировка в описании не должна истолковываться как указывающая на любой не заявленный элемент, существенный для практического применения изобретения.

[248] Группы альтернативных элементов или вариантов осуществления изобретения, раскрытых в данном документе, не должны рассматриваться как ограничения. Каждый член группы может быть упомянут и заявлен по отдельности или в любой комбинации с другими членами группы или другими элементами, обнаруженными в данном документе. Предполагается, что один или большее количество членов группы могут быть включены в группу или исключены из группы с целью удобства и/или патентоспособности. Когда происходит любое такое включение или исключение, считается, что описание содержит модифицированную группу, таким образом воплощая письменное описание всех групп Маркуша, используемых в прилагаемой формуле

изобретения.

[249] Определенные варианты осуществления этого изобретения описаны в данном документе, включая лучший способ, известный авторам изобретения для осуществления изобретения. Конечно, вариации этих описанных вариантов осуществления изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения предшествующего описания. Автор изобретения ожидает, что квалифицированные специалисты будут использовать такие варианты в зависимости от обстоятельств, и авторы изобретения намерены применять изобретение на практике иначе, чем конкретно описано в данном документе. Соответственно, это изобретение включает в себя все модификации и эквиваленты объекта изобретения, перечисленные в прилагаемой формуле изобретения, как это разрешено применяемыми правовыми нормами. Более того, любая комбинация вышеописанных элементов во всех возможных их вариантах охватывается изобретением, если иное не указано в данном документе или если иное явно не противоречит контексту.

[250] Кроме того, на патенты, печатные публикации, журнальные статьи и другие документальные материалы по всему описанию были сделаны многочисленные ссылки (ссылки на материалы в данном документе). Каждый из материалов, на который имеется ссылка, отдельно включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме для изучения его по ссылке.

[251] В заключение следует понять, что варианты осуществления изобретения, раскрытого в данном документе, являются иллюстрацией принципов данного изобретения. Другие модификации, которые могут быть использованы, входят в объем изобретения. Таким образом, в качестве примера, но не ограничения, могут быть использованы альтернативные конфигурации данного изобретения в соответствии с изложенными в данном документе идеями. Соответственно, данное изобретение не ограничивается конкретно тем, что проиллюстрировано и описано.

[252] Подробности, показанные в данном документе, приведены в качестве примера и в целях иллюстративного рассмотрения только предпочтительных вариантов осуществления данного изобретения и представлены с целью предложения того, что считается наиболее полезным и легко понятным описанием принципов и концептуальных аспектов различных вариантов осуществления изобретения. В связи с этим не предпринимаются попытки показать структурные подробности изобретения более подробно, чем это необходимо для фундаментального понимания изобретения, описания, взятого с графическими материалами и/или примерами, делающими очевидным для специалистов в данной области техники, как некоторое количество форм изобретения

может быть воплощено на практике.

Определения и пояснения, используемые в данном раскрытии, подразумевают и предназначены быть управляющими в любой будущей конструкции, если только они явно и однозначно не модифицированы в следующих ниже примерах, или когда применение значения делает любую конструкцию бессмысленной или по существу бессмысленной. В тех случаях, когда конструкция термина делает его бессмысленным или по существу бессмысленным, определение следует взять из 3-го издания словаря Уэбстера (*Webster's Dictionary*, 3rd Edition), или словаря, известного специалистам в данной области техники, например, *Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology* (Ed. Anthony Smith, Oxford University Press, Oxford, 2004).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Быстродействующий пероральный состав, включающий в себя:

- (i) каннабиноид, содержащий ТНС и/или CBD,
- (ii) молекулу, восстанавливающую антураж, а также
- (iii) N-[8-(2-гидроксibenзоил)амино] каприлат (SNAC),

при этом каннабиноид и молекула, восстанавливающая антураж находятся в соотношении, составляющем: 1000:1, 500:1, 200:1, 100:1, 50:1, 20:0, 10:1, 1:1, 0,2:1 или 0,1:1, и

при этом каннабиноид и SNAC находятся в соотношении в интервале между 1:1 и 100:1.

2. Быстродействующий пероральный состав по п. 1, включающий в себя ТНС и CBD.

3. Быстродействующий пероральный состав по п. 2 отличающийся тем, что соотношение ТНС:CBD находится в интервале между 0,01:1 и 100:1.

4. Быстродействующий пероральный состав по п. 1, отличающийся тем, что молекула, восстанавливающая антураж, выбрана из: дополнительного каннабиноида, терпена, флавоноида и придающего аромат и вкус летучего вещества.

5. Быстродействующий пероральный состав по п. 4, отличающийся тем, что дополнительный каннабиноид выбран из: Δ^8 -тетрагидроканнабинола (Δ^8 -ТНС), Δ^11 -тетрагидроканнабинола (Δ^11 -ТНС), каннабигерола (CBG), каннабихромена (CBC), каннабинола (CBN), каннабинодиола (CBDL), каннабициклола (CBL), каннабиварина (CBV), тетрагидроканнабиварина (THCV), каннабидиварина (CBDV), каннабихромеварина (CBCV), каннабигероварина (CBGV), метилового эфира каннабигерола (CBGM), каннабинероловой кислоты, каннабидиоловой кислоты (CBDA), разновидности каннабинолпропила (CBNV), каннабитриола (CBO), тетрагидроканнабиноловой кислоты (THCA) и тетрагидроканнабивариновой кислоты (THCVA).

6. Быстродействующий пероральный состав по п. 4, отличающийся тем, что терпен выбран из: α -мирцена, α -пинена, β -пинена, линалоола, d-лимонена, α -кариофиллена, оксида кариофиллена, неролидола, фитола, оцимена, терпинолена, терпинена, гумулена, карена, бисаболола, валенцена, элемена, фарнезена, ментола, гераниола, гуайола, камфена, камфора, эвкалиптола, пулегона, сабинена и фелландрена.

7. Быстродействующий пероральный состав по п. 4, отличающийся тем, что флавоноид выбран из: каннафлавина А, каннафлавина В, каннафлавина С, витексина, изовитексина, апигенина, кемпферола, кверцетина, лютеолина, коричневого альдегида и

ориентина.

8. Быстродействующий пероральный состав по п. 4, отличающийся тем, что придающая аромат и вкус молекула выбрана из: 2-гептанона, метилгептаната, метилсалицилата, метилантранилата и гексанала.

9. Быстродействующий пероральный состав, включающий в себя:

(i) один или большее количество из: ТНС, CBD и/или их аналоги,

(ii) одну или большее количество молекул, восстанавливающих антураж, а также

(iii) носитель,

где ТНС, CBD и/или их аналоги и одна или большее количество молекул, восстанавливающих антураж, предложены в соотношениях, которые копируют их естественные соотношения в пределах вида каннабиса.

10. Быстродействующий пероральный состав по п. 9, включающий в себя ТНС и CBD.

11. Быстродействующий пероральный состав по п. 10, отличающийся тем, что соотношение ТНС:СBD находится в интервале между 0,01-100:1.

12. Быстродействующий пероральный состав по п. 9, отличающийся тем, что молекулы, восстанавливающие антураж, выбраны из одного или большего количества из: дополнительных каннабиноидов, терпенов, флавоноидов и придающих аромат и вкус летучих веществ.

13. Быстродействующий пероральный состав по п. 12, отличающийся тем, что дополнительные каннабиноиды выбраны из одного или большего количества из: \square 8-тетрагидроканнабинола (\square 8-ТНС), \square 11-тетрагидроканнабинола (\square 11-ТНС), каннабигерола (СВG), каннабихромена (СВС), каннабинола (СВN), каннабинодиола (СВДL), каннабициклола (СВL), каннабиварина (СВV), тетрагидроканнабиварина (ТНСV), каннабидиварина (СВДV), каннабихромеварина (СВСV), каннабигероварина (СВGV), монометилового эфира каннабигерола (СВGM), каннабинероловой кислоты, каннабидиоловой кислоты (СВDA), разновидности каннабинолпропила (СВNV), каннабитриола (СВO), тетрагидроканнабиноловой кислоты (ТНСА) и тетрагидроканнабивариновой кислоты (ТНСVA).

14. Быстродействующий пероральный состав по п. 12, отличающийся тем, что терпены выбраны из одного или большего количества из: \square -мирцена, \square -пинена, \square -пинена, линалоола, d-лимонена, \square -кариофиллена, оксида кариофиллена, неролидола, фитола, оцимена, терпинолена, терпинена, гумулена, карена, бисаболола, валенцена, элемена, фарнезена, ментола, гераниола, гуайола, камфена, камфора, эвкалиптола, пулегона, сабинена и фелландрена.

15. Быстродействующий пероральный состав по п. 12, отличающийся тем, что флавоноиды выбраны из одного или большего количества из: каннафлавина А, каннафлавина В, каннафлавина С, витексина, изовитексина, апигенина, кемпферола, кверцетина, лютеолина, коричногр альдегида и ориентина.

16. Быстродействующий пероральный состав по п. 12, отличающийся тем, что придающие аромат и вкус молекулы выбраны из одного или большего количества из: 2-гептанона, метилгептаната, метилсалицилата, метилантранилата и гексанала.

17. Быстродействующий пероральный состав по п. 9, отличающийся тем, что одна или большее количество молекул, восстанавливающих антураж, каждая присутствует в составе в соотношении молекулы, восстанавливающей антураж, к ТНС и/или CBD, составляющем 0,1-100:1.

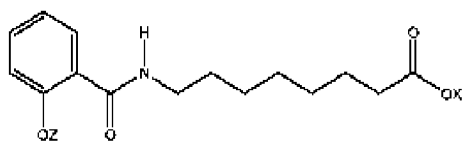
18. Быстродействующий пероральный состав по п. 9, отличающийся тем, что носитель включает в себя N-ацилированную жирную аминокислоту или ее соль.

19. Быстродействующий пероральный состав по п. 18, отличающийся тем, что N-ацилированная жирная аминокислота включает в себя одно или большее количество Соединений I-XXXV (Фиг. 2) или Соединений a-g (Фиг. 3).

20. Быстродействующий пероральный состав по п. 18, отличающийся тем, что N-ацилированная жирная аминокислота выбрана из: мононатриевого-N-салицилоил-8-аминокаприлата, динатриевого-N-салицилоил-8-аминокаприлата и N-(салицилоил)-8-аминокаприловой кислоты.

21. Быстродействующий пероральный состав по п. 18, отличающийся тем, что N-ацилированная жирная аминокислота или ее соль включает в себя

thereof comprises



где X и Z независимо представляют собой H, одновалентный катион, катион двухвалентного металла или органический катион.

22. Быстродействующий пероральный состав по п. 21, отличающийся тем, что X представляет собой H.

23. Быстродействующий пероральный состав по п. 21, отличающийся тем, что X представляет собой одновалентный катион, включающий в себя натрий или калий.

24. Быстродействующий пероральный состав по п. 21, отличающийся тем, что X представляет собой катион двухвалентного металла, включающий в себя кальций или магний.

25. Быстродействующий пероральный состав по п. 21, отличающийся тем, что X

представляет собой органический катион, включающий в себя аммоний или тетраметиламмоний.

26. Быстродействующий пероральный состав по п. 21, отличающийся тем, что Z представляет собой H.

27. Быстродействующий пероральный состав по п. 21, отличающийся тем, что Z представляет собой одновалентный катион, включающий в себя натрий или калий.

28. Быстродействующий пероральный состав по п. 21, отличающийся тем, что Z представляет собой двухвалентный катион, включающий в себя кальций или магний.

29. Быстродействующий пероральный состав по п. 21 отличающийся тем, что X представляет собой H и Z представляет собой H.

30. Быстродействующий пероральный состав по п. 21, отличающийся тем, что X представляет собой H, а Z представляет собой натрий.

31. Быстродействующий пероральный состав по п. 21, отличающийся тем, что X представляет собой натрий и Z представляет собой натрий.

32. Быстродействующий пероральный состав по п. 18, отличающийся тем, что N-ацилированная жирная аминокислота находится в дозировке, составляющей 100-200 мг.

33. Быстродействующий пероральный состав по п. 18, отличающийся тем, что N-ацилированная жирная аминокислота или ее соль имеет концентрацию дозы от 100 мг/мл до 300 мг/мл.

34. Быстродействующий пероральный состав по п. 18, отличающийся тем, что N-ацилированная жирная аминокислота или ее соль имеет концентрацию дозы 250 мг/мл.

35. Быстродействующий пероральный состав по п. 18, отличающийся тем, что N-ацилированная жирная аминокислота или ее соль находится в дозировке, превышающей в один - сто раз дозировку одного или большего количества каннабиноидов.

36. Быстродействующий пероральный состав по п. 9, дополнительно включающий в себя поверхностно-активное вещество, детергент, азон (\square azone \square), пирролидон, гликоль или соль желчной кислоты.

37. Быстродействующий пероральный состав по п. 9, отличающийся тем, что включает в себя один или большее количество экстрактов из растений.

38. Быстродействующий пероральный состав по п. 9, отличающийся тем, что является глотаемым или жевательным.

39. Быстродействующий пероральный состав по п. 9, отличающийся тем, что является жидким или твердым.

40. Быстродействующий пероральный состав по п. 9, отличающийся тем, что представляет собой раствор, суспензию, гель, сок, масло, пасту, эмульсию, настойку или

спрей.

41. Быстродействующий пероральный состав по п. 9, отличающийся тем, что представляет собой пилюли, капсулы, является съедобным, представляет собой драже, желатиновые капсулы, гранулы, жевательную резинку или саше.

42. Быстродействующий пероральный состав по п. 9, отличающийся тем, что является ароматизированным.

43. Быстродействующий пероральный состав по п. 9, содержащий эффективное количество указанного состава.

44. Быстродействующий пероральный состав по п. 43, отличающийся тем, что эффективное количество представляет собой терапевтическое количество, профилактическое количество, исследовательское эффективное количество или эффективное количество в рекреационных целях.

45. Быстродействующий пероральный состав по п. 43, отличающийся тем, что эффективное количество включает в себя 0,1 мг - 100 мг ТНС.

46. Быстродействующий пероральный состав по п. 43, отличающийся тем, что эффективное количество включает в себя 0,1 мг - 100 мг CBD.

47. Пищевая добавка, включающая в себя состав по п. 9, а также i) витамин или минерал, или ii) витамин и минеральное вещество.

48. Пищевая добавка по п. 47, отличающаяся тем, что витамин включает в себя витамин А, витамин В1, витамин В6, витамин В12, витамин С, витамин D, витамин Е или витамин К.

49. Пищевая добавка по п. 47, отличающаяся тем, что минерал включает в себя кальций, хром, йод, железо, магний, селен или цинк.

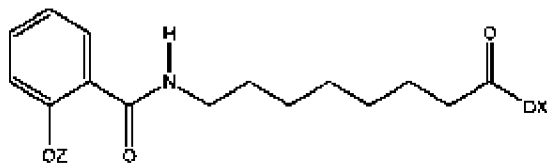
50. Способ получения композиции, содержащей (i) ТНС и/или CBD и (ii) одну или большее количество молекул, восстанавливающих антураж, включающий в себя: добавление в указанную композицию усилителя поглощения, при этом композиция обладает более быстрым началом действия, чем эквивалентная композиция, не содержащая усилителя поглощения.

51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что усилитель поглощения представляет собой N-ацилированную жирную аминокислоту или ее соль.

52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что N-ацилированная жирная аминокислота выбрана из: моонатриевого-N-салицилоил-8-аминокаприлата, дунатриевого-N-салицилоил-8-аминокаприлата и N-(салицилоил)-8-аминокаприловой кислоты.

53. Способ по п. 51, отличающийся тем, что N-ацилированная жирная

аминокислота или ее соль включает в себя



где X и Z независимо представляют собой H, одновалентный катион, катион двухвалентного металла или органический катион.

54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что X представляет собой H.
55. Способ по п. 53, отличающийся тем, что X представляет собой одновалентный катион, включающий в себя натрий или калий.
56. Способ по п. 53, отличающийся тем, что X представляет собой катион двухвалентного металла, включающий в себя кальций или магний.
57. Способ по п. 53, отличающийся тем, что X представляет собой органический катион, включающий в себя аммоний или тетраметиламмоний.
58. Способ по п. 53, отличающийся тем, что Z представляет собой H.
59. Способ по п. 53, отличающийся тем, что Z представляет собой одновалентный катион, включающий в себя натрий или калий.
60. Способ по п. 53, отличающийся тем, что Z представляет собой двухвалентный катион, включающий в себя кальций или магний.
61. Способ по п. 53, отличающийся тем, что X представляет собой H и Z представляет собой H.
62. Способ по п. 53, отличающийся тем, что X представляет собой H, а Z представляет собой натрий.
63. Способ по п. 53, отличающийся тем, что X представляет собой натрий и Z представляет собой натрий.
64. Способ по п. 53, отличающийся тем, что N-ацилированная жирная аминокислота обеспечивает преимущество при введении.
65. Способ по п. 53, отличающийся тем, что преимущество при введении представляет собой зависимое от дозы преимущество при введении.
66. Способ по п. 65, отличающийся тем, что зависимое от дозы преимущество при введении определяется при дозировке, составляющей 100-200 мг.
67. Способ по п. 65, отличающийся тем, что зависимое от дозы преимущество при введении определяется при концентрации дозы от 100 мг/мл до 300 мг/мл N-ацилированной жирной аминокислоты или ее соли.
68. Способ по п. 65, отличающийся тем, что зависимое от дозы преимущество при введении определяется концентрацией дозы, составляющей 1-500 мг/мл N-ацилированной

жирной аминокислоты или ее соли.

69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что зависимое от дозы преимущество при введении определяется концентрацией дозы, составляющей 250 мг/мл N-ацилированной жирной аминокислоты или ее соли.

70. Способ по п. 65, отличающийся тем, что зависимое от дозы преимущество при введении N-ацилированной жирной аминокислоты или ее соли определяется при дозировке, превышающей в один - сто раз дозировку одного или большего количества синтетических каннабиноидов.

71. Способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, включающий в себя введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества состава по п. 9, таким образом, осуществляя лечение субъекта, нуждающегося в этом.

72. Способ по п. 71, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество обеспечивает эффективное количество, профилактическое лечение и/или терапевтическое лечение.

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

включающий в себя: доставку терапевтически эффективного количества состава по п. 9 указанному субъекту, таким образом, уменьшая или устраняя один или большее количество симптомов заболевания или расстройства и при этом указанное заболевание или расстройство представляет собой:

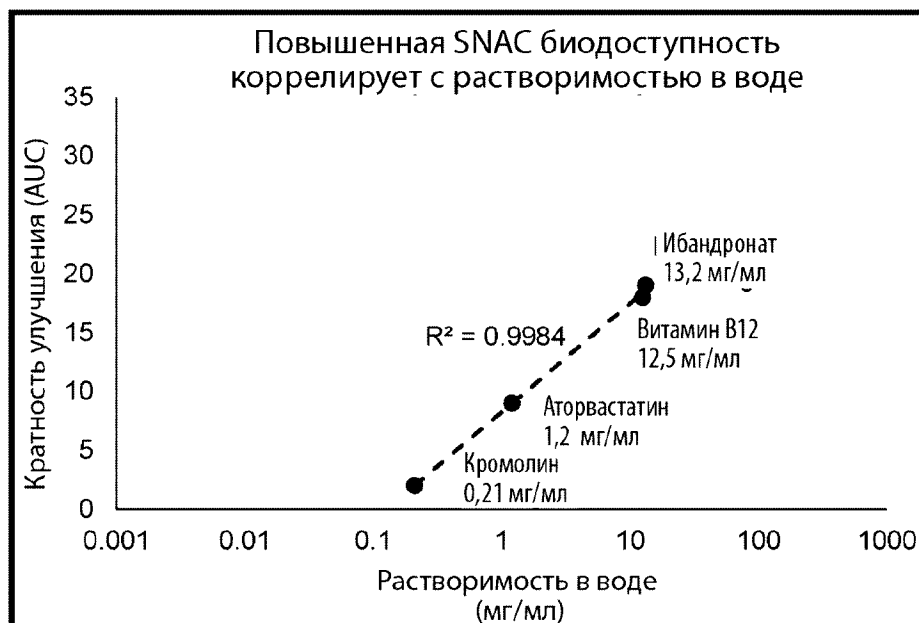
приобретенный гипотериоз, острый гастрит, зависимость, СДВГ, агорафобию, СПИД, СПИД-ассоциированную анорексию, алкоголизм, болезнь Альцгеймера, боковой (латеральный) амиотрофический склероз (БАС), анкилозы, тревожное расстройство, артрит, синдром Аспергера, астму, атеросклероз, аутизм, аутоиммунные заболевания, бактериальные инфекции, биполярное расстройство, потерю костной массы, заболевания крови, поражение головного мозга/острое нарушение мозгового кровообращения, общую атрофию, рак, синдром запястного канала, церебральный паралич, заболевание шейного межпозвоночного диска, шейно-плечевой синдром, синдром хронической усталости, хроническую боль, кластерную головную боль, конъюнктивит, болезнь Крона, кистозный фиброз, депрессию, дерматит, диабет, дистонию, расстройства приема пищи, экзему, эпилепсию, лихорадку, фибромиалгию, острую респираторную вирусную инфекцию, микоз, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, глаукому, глиому, болезнь Грейвса, болезнь сердечно-сосудистой системы, гепатит, герпес, хорею Гентингтона, гипертензию, импотенцию, неводержанность, младенческую смертность, воспаление, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), бессонницу, фиброз печени, синдром

коровьего бешенства, климакс, болезни нарушения обмена веществ, головные боли при мигрени, укачивание, МРЗС, рассеянный склероз (РС), миодистрофию, очаговые поражения слизистой, синдром ногтей-надколенника, тошноту и рвоту, связанные с химиотерапией рака, нейровоспаление, никотиновую зависимость, ожирение, обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), остеопороз, нарушение остеогенеза, болевые ощущения, панкреатит, паническое расстройство, болезнь Паркинсона, заболевания пародонта, периферическую невропатию, фантомные боли в ампутированных конечностях, аллергию на сумах ядоносный, предменструальный синдром (ПМС), проксимальную миотоническую миопатию, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), псориаз, болезнь Рейно, синдром беспокойных ног, шизофрению, склеродермию, септический шок, опоясывающий герпес (герпес зостер), серповидно-клеточную болезнь, судорожный приступ, приступы апноэ во сне, расстройства сна, повреждение спинного мозга, стресс, заикание, височно-нижнечелюстной синдром (ВНЧС), тензионные головные боли, тиннитус, синдром Туретта, болезненные воспоминания, синдром изнурения или синдром абстиненции.

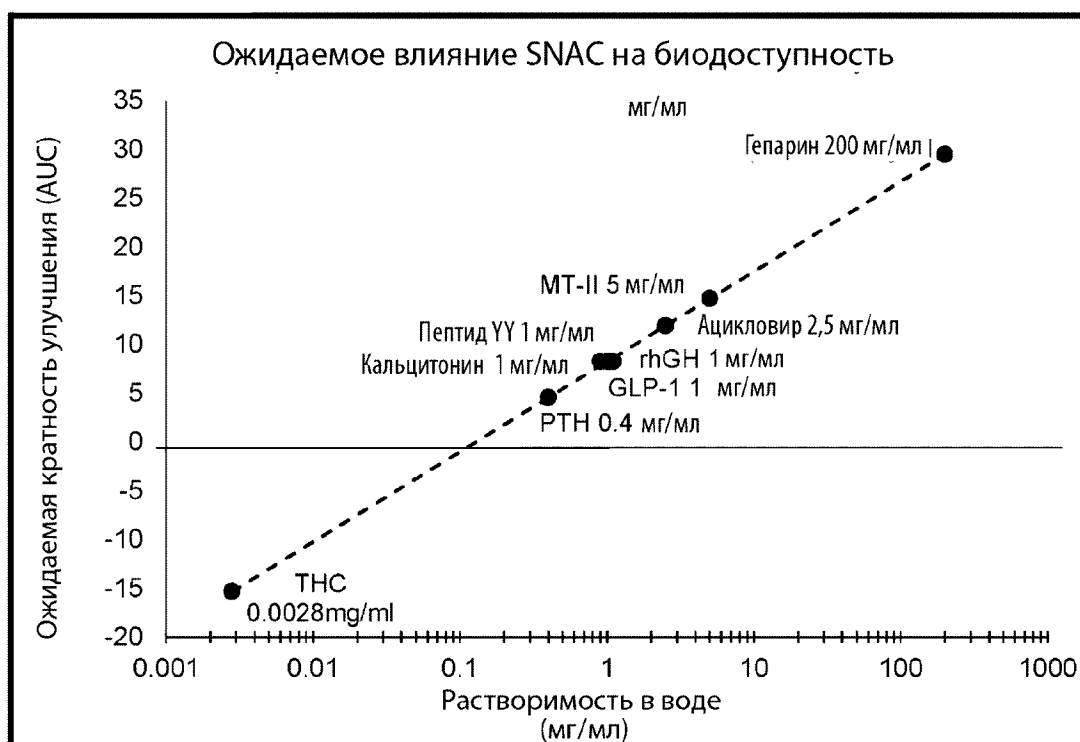
По доверенности

1/20

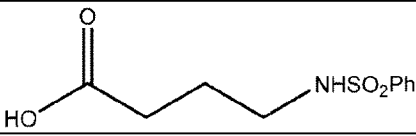
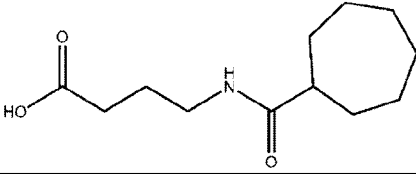
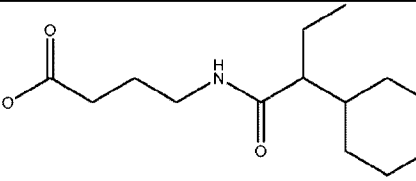
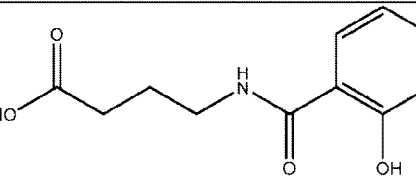
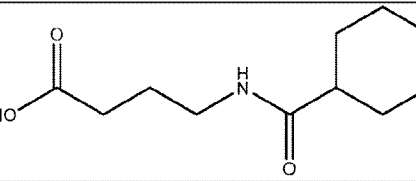
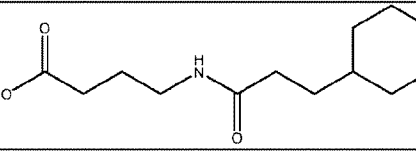
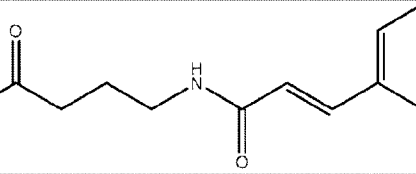
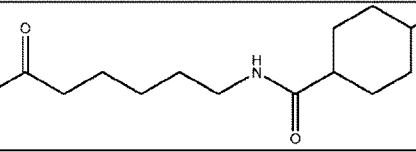
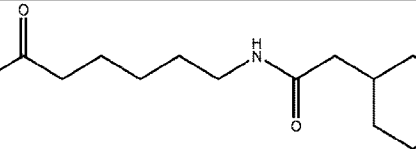
Фиг. 1А



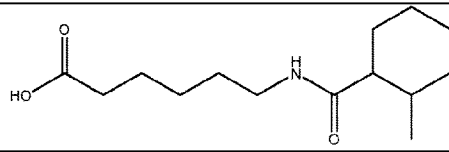
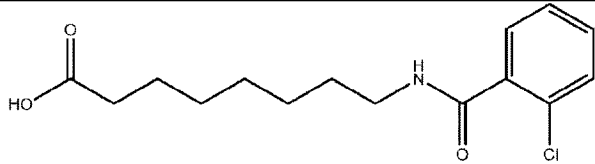
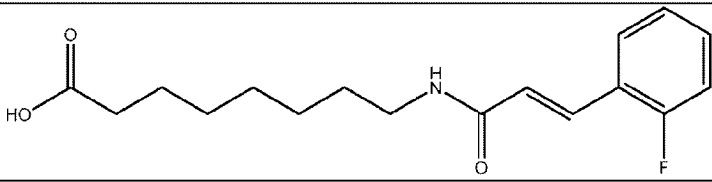
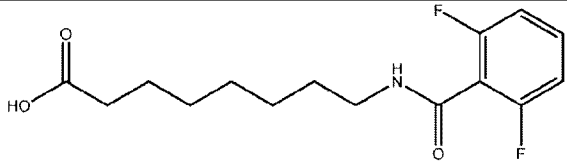
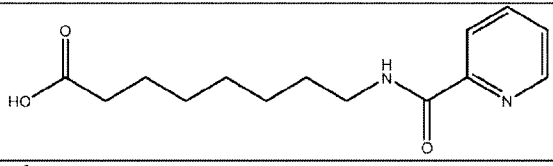
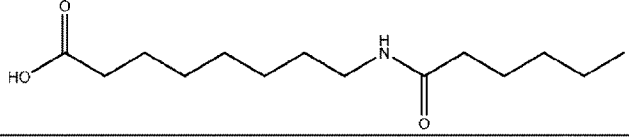
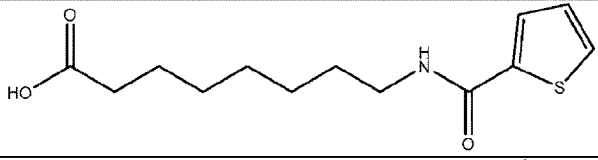
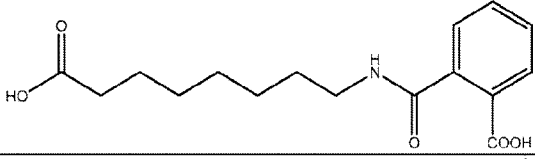
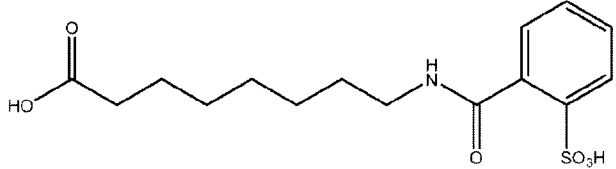
Фиг. 1В



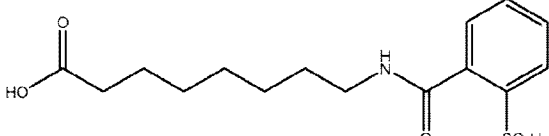
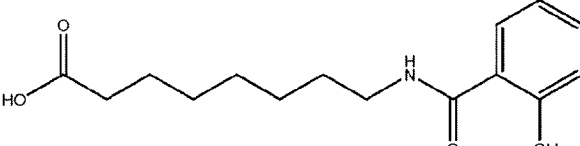
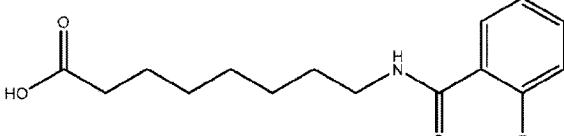
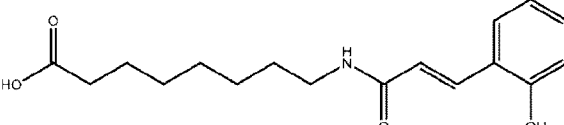
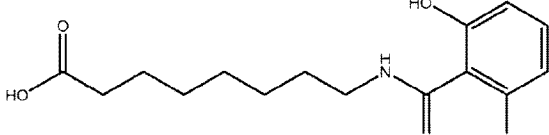
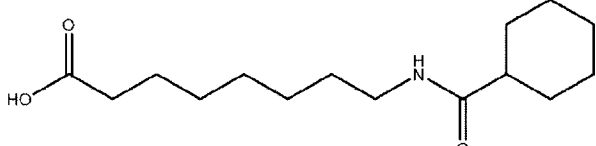
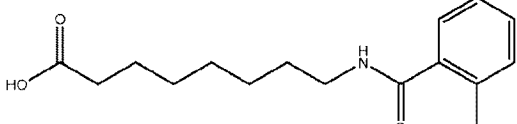
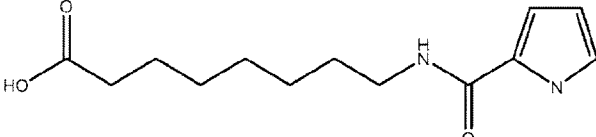
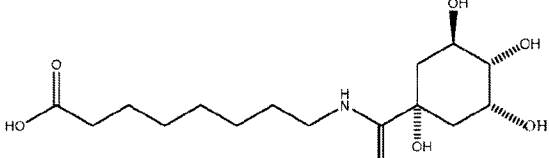
Фиг. 2

#	Структурная формула
I	 <chem>OS(=O)(=O)c1ccccc1CCCC(=O)O</chem>
II	 <chem>C1CCCCC1C(=O)NCCCC(=O)O</chem>
III	 <chem>CCc1ccccc1C(=O)NCCCC(=O)O</chem>
IV	 <chem>Oc1ccccc1C(=O)NCCCC(=O)O</chem>
V	 <chem>C1CCCCC1C(=O)NCCCC(=O)O</chem>
VI	 <chem>C1CCCCC1CCC(=O)NCCCC(=O)O</chem>
VII	 <chem>Fc1ccccc1CCC(=O)NCCCC(=O)O</chem>
VIII	 <chem>C1CCCCC1C(=O)NCCCCCC(=O)O</chem>
IX	 <chem>C1CCCCC1CCC(=O)NCCCCCCC(=O)O</chem>

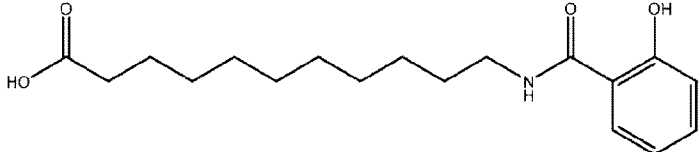
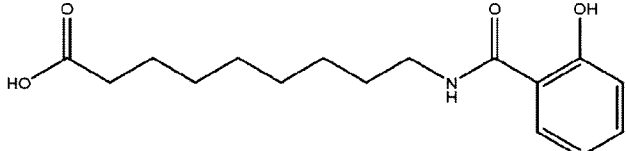
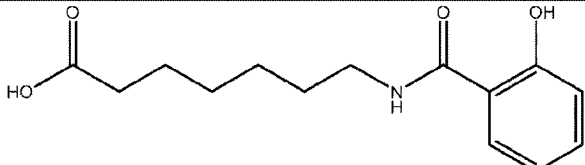
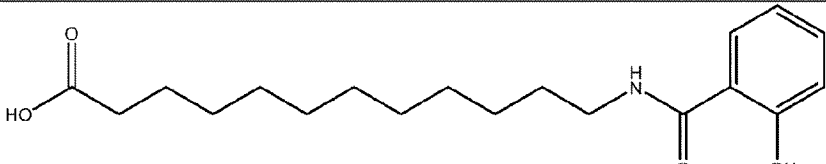
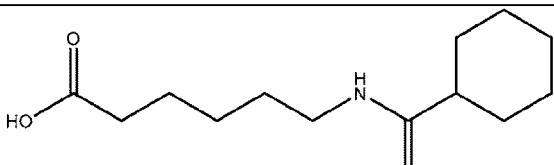
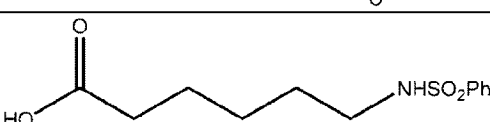
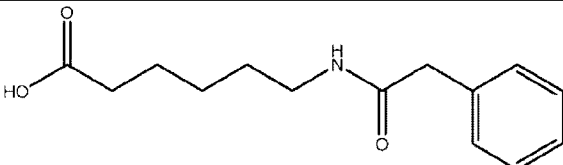
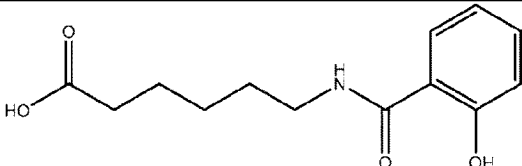
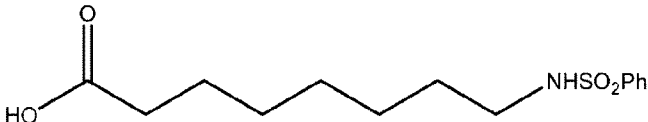
Фиг. 2 (продолж.)

#	Структурная формула
X	
XI	
XII	
XIII	
XIV	
XV	
XVI	
XVII	
XVIII	

Фиг. 2 (продолж.)

#	Структурная формула
XVIII	
XIX	
XX	
XXI	
XXII	
XXIII	
XXIV	
XXV	
XXVI	

Фиг. 2 (продолж.)

#	Структурная формула
XXVII	
XXVIII	
XXIX	
XXX	
XXXI	
XXXII	
XXXIII	
XXXIV	
XXXV	

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

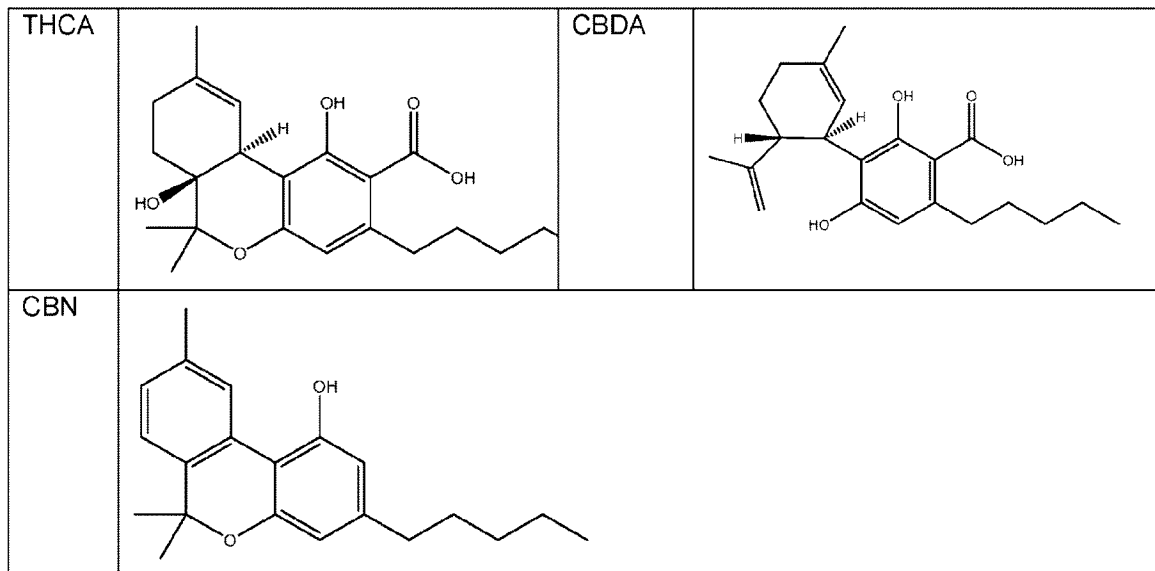
Фиг. 3 (продолж.)

#	Структурная формула	#	Структурная формула
f		o	
g		p	
h		q	
i		r	

Фиг. 4

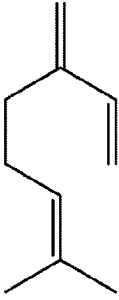
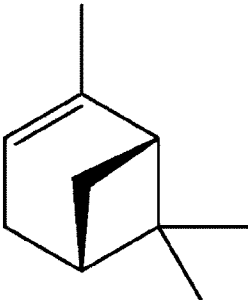

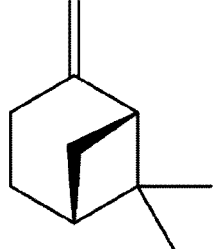
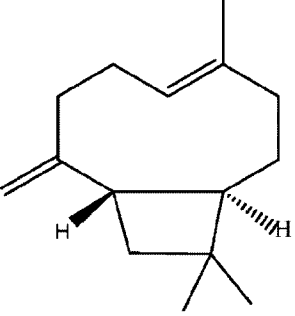
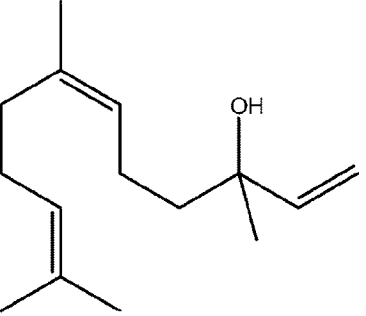
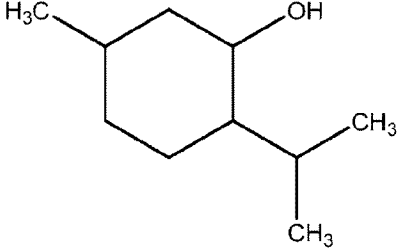
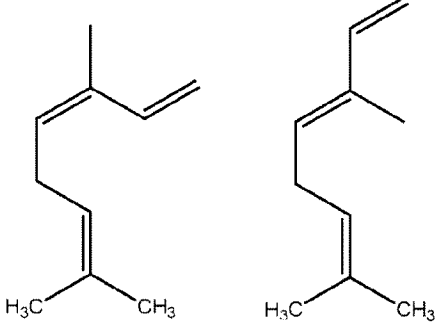
Название	Структурная формула	Название	Структурная формула
Δ^9 -THC		Набилон	
CBD		7-OH-CBD	
CBDV		7-OH-CBDV	
THCV		CBG	
Δ^8 -THC		CBC	

Фиг. 4 (продолж.)

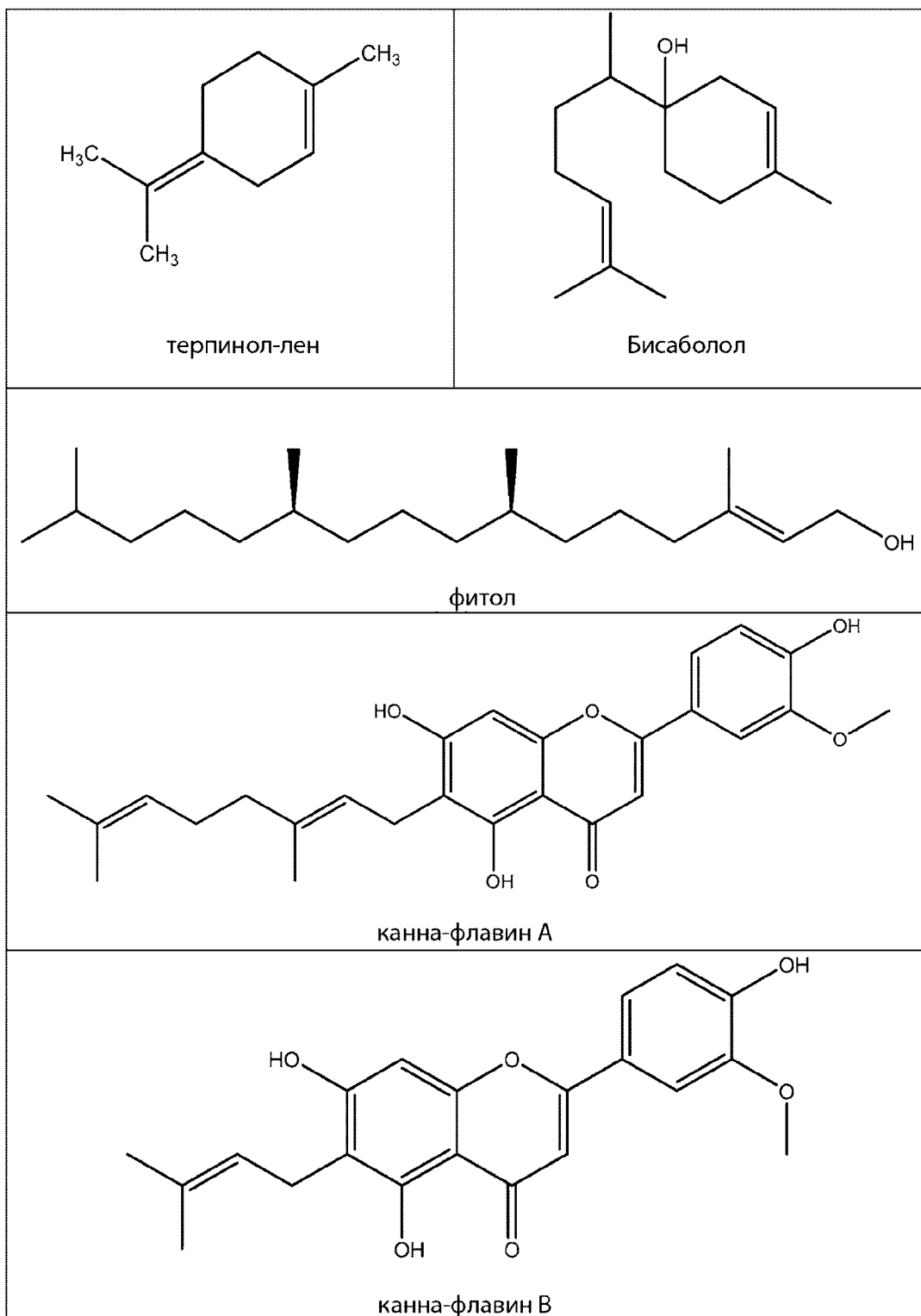


10/20

Фиг. 5

Структурная формула/ Название	Структурная формула/ Название
 <p data-bbox="507 660 635 694">β-мирцен</p>	 <p data-bbox="992 660 1098 694">α-пинен</p>
 <p data-bbox="507 981 635 1014">линалоол</p>	 <p data-bbox="986 996 1098 1030">β-пинен</p>
 <p data-bbox="491 1384 699 1417">β-кариофиллен</p>	 <p data-bbox="986 1384 1129 1417">неролидол</p>
 <p data-bbox="529 1780 635 1814">ментол</p>	 <p data-bbox="1002 1780 1114 1814">оцимен</p>

Фиг. 5 (продолж.)



12/20

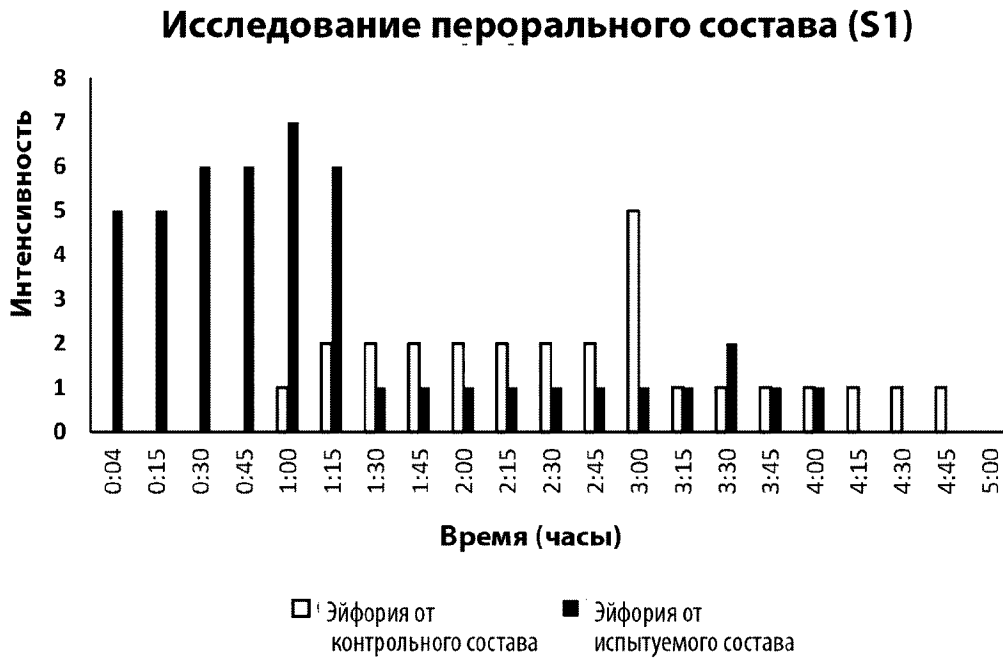
Фиг. 6А



Фиг. 6В



Фиг. 7А



Фиг. 7В



14/20

Фиг. 7С



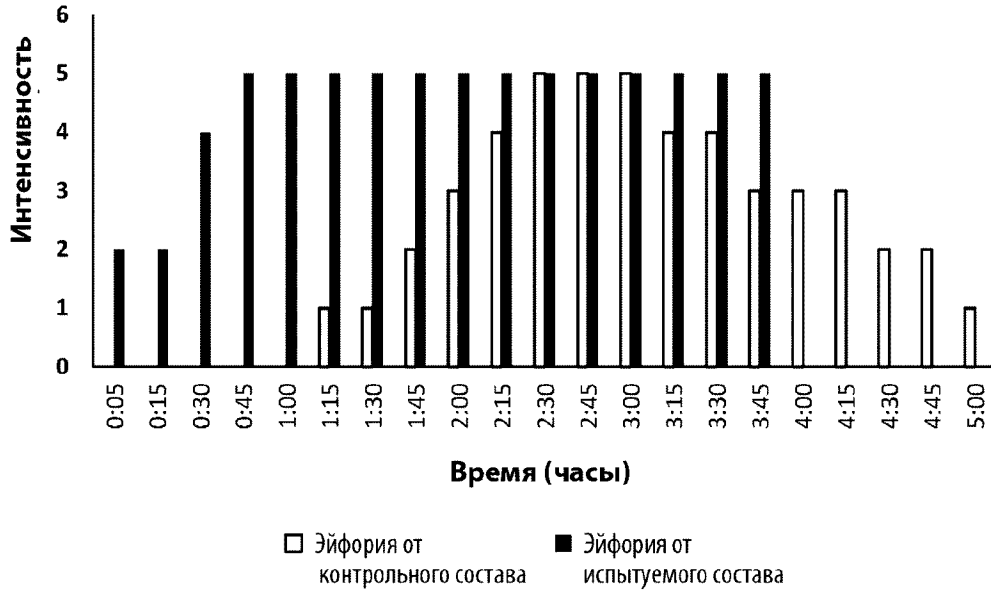
Фиг. 7D



15/20

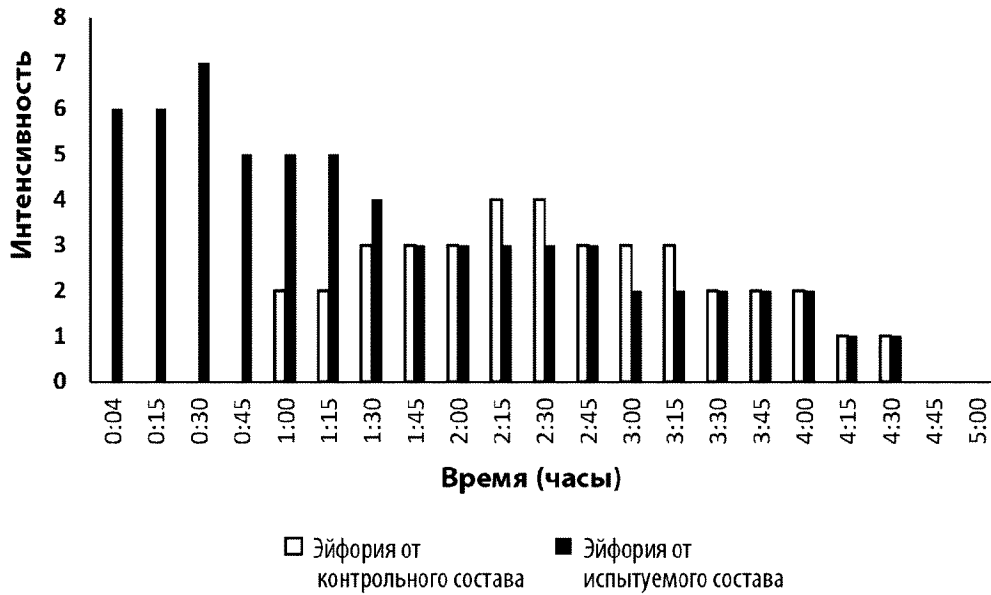
Фиг. 7E

Исследование перорального состава (S5)

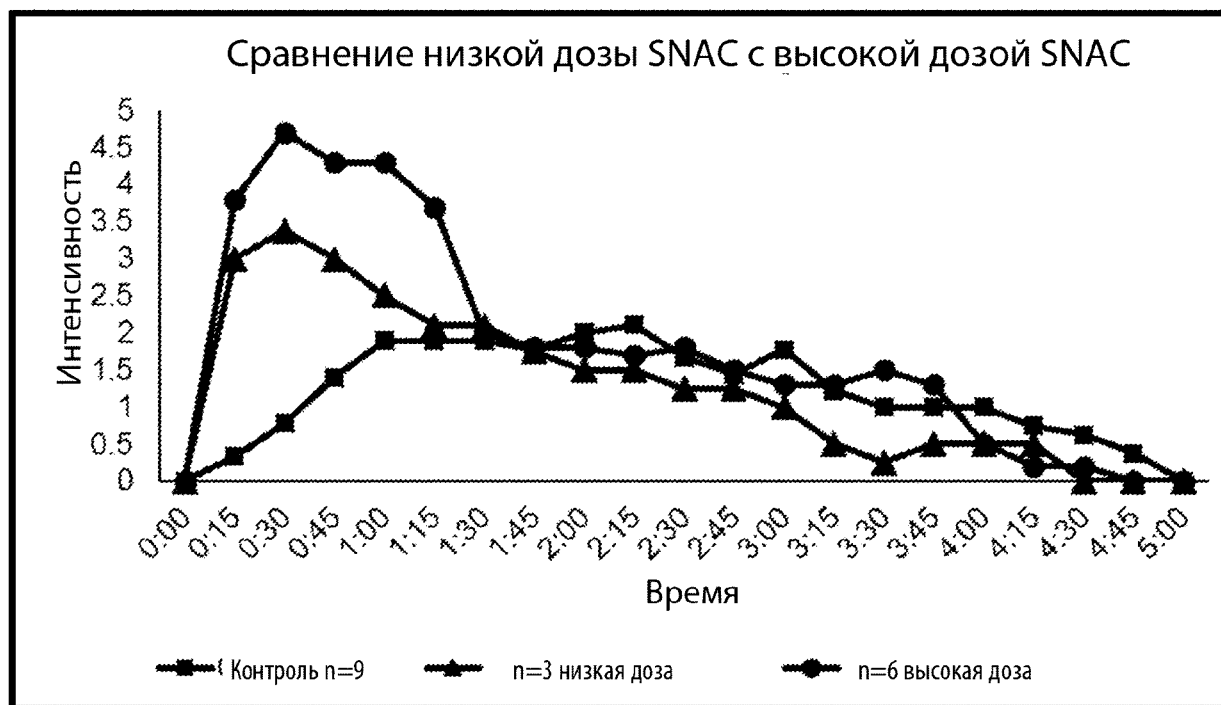


Фиг. 7F

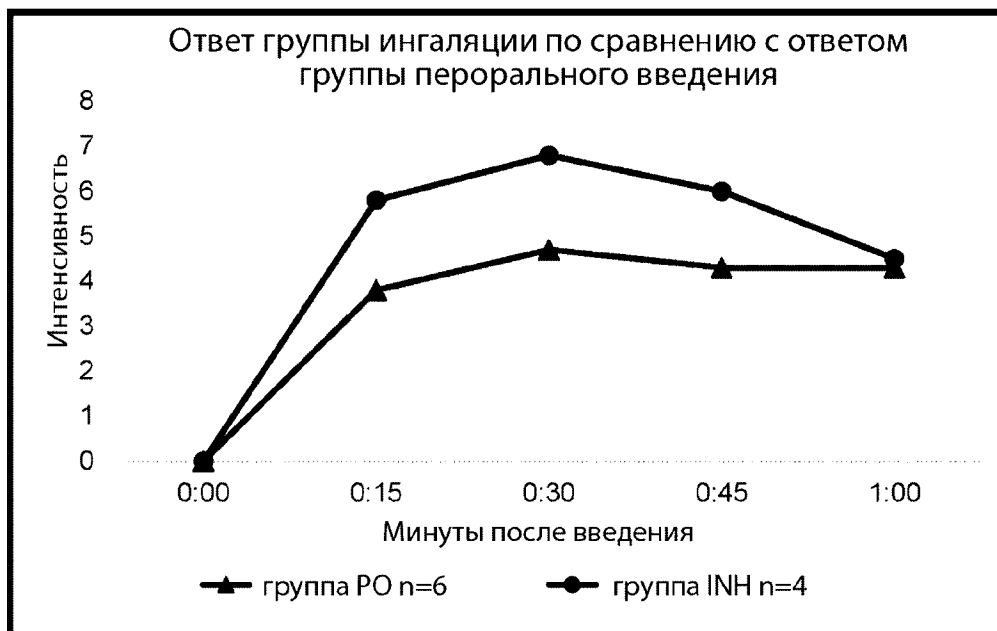
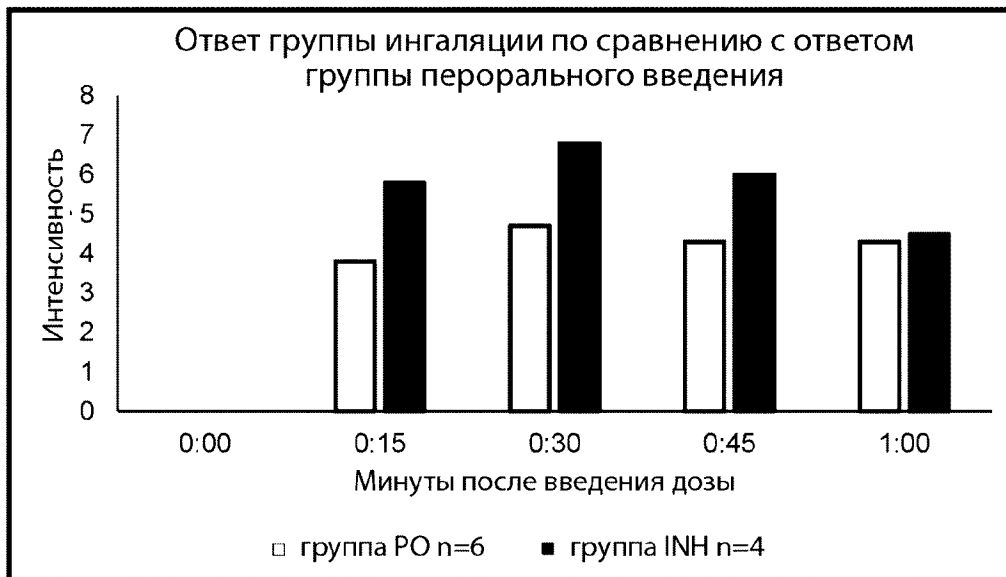
Исследование перорального состава (S6)



Фиг. 8



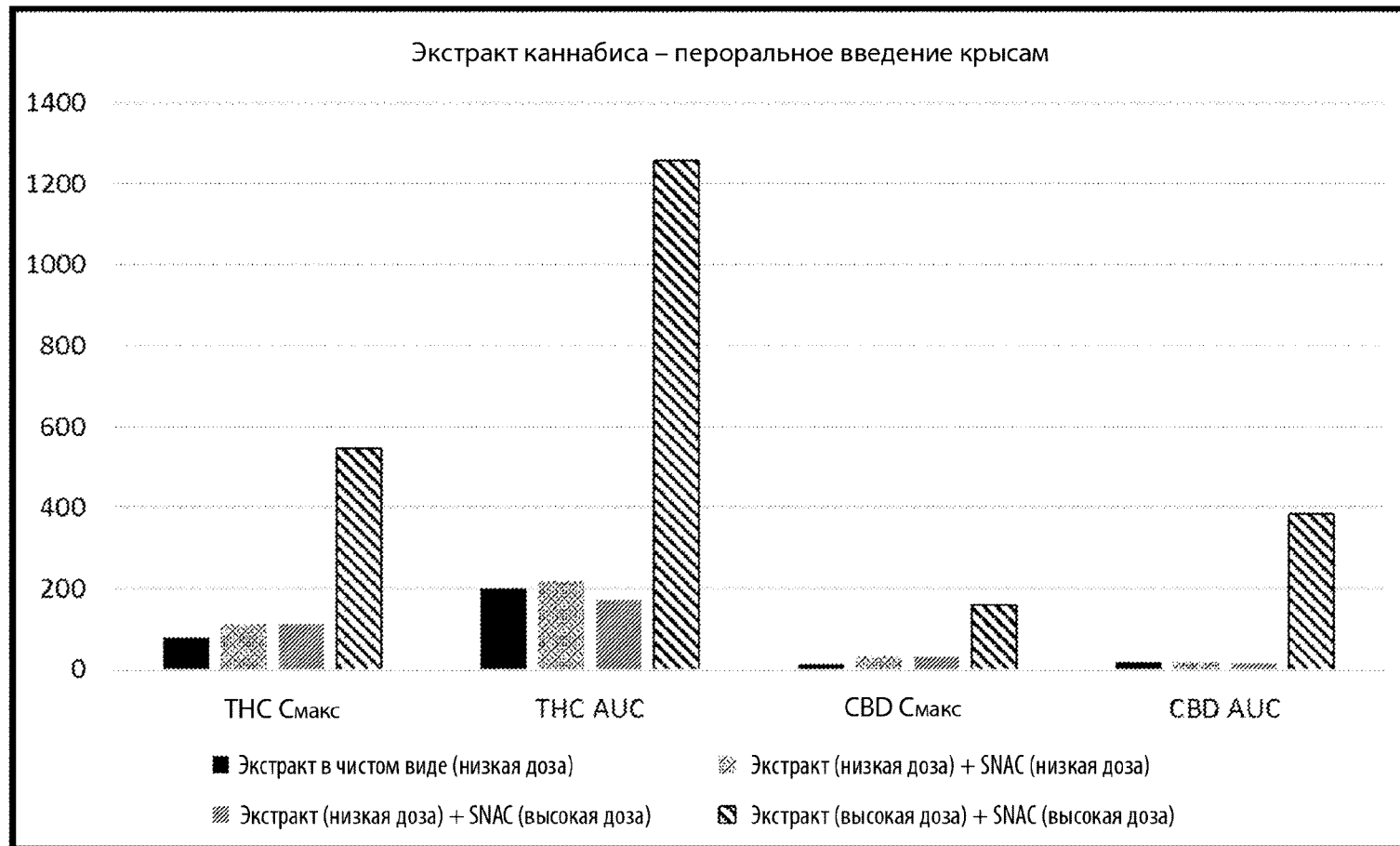
Фиг. 9



Фиг. 10

Доза THC/CBD	Доза SNAC (мг/кг)	THC				CBD			
		T _{макс} (ч)	C _{макс} (нг/мл)	AUC _{0-t} последнего (ч*нг/мл)	По сравнению с каннабисом в чистом виде	T _{макс} (ч)	C _{макс} (нг/мл)	AUC _{0-t} последнего (ч*нг/мл)	По сравнению с каннабисом в чистом виде
12.5 / 12.5	0	1.00	79.13	200.3	Нет данных	1.00	11.23	17.29	Нет данных
12.5 / 12.5	250	1.00	112.57	218.45	1.4 (1.1)	0.50	32.9	16.11	2.9 (0.93)
12.5 / 12.5	500	1.00	111.5	170.64	1.4 (0.85)	1.00	31.7	13.17	2.8 (0.79)
25 / 25	500	2.00	546.17	1256.4 9	6.9 (6.3)	0.25	159.3	382.14	14.2 (22.1)

Фиг. 11



Фиг. 12

Интенсивность



20/20