

COMPOSICIONES DE HIERBAS CON MEJOR BIODISPONIBILIDAD

CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

[0001]La presente descripción provee composiciones de hierbas con mejor biodisponibilidad en varias combinaciones de portadores. Los portadores pueden incluir aminoácidos grasos *N*-acilados, potenciadores de la penetración, y/o varios otros portadores beneficiosos. Las combinaciones de composición de hierbas/portador pueden crear beneficios de administración luego de la administración oral.

ANTECEDENTES DE LA DESCRIPCIÓN

[0002]Históricamente, el mundo vegetal ha sido la fuente más importante de agentes medicinales para el tratamiento de enfermedades en humanos y animales, y para el uso como agentes preventivos para conservar un buen estado de salud. Sin embargo, durante al menos los últimos 150 años, la medicina occidental se ha visto dominada por agentes químicos sintéticos.

[0003]Actualmente cada vez más se reconoce, sin embargo, que muchas composiciones a base de plantas son agentes altamente eficaces para la prevención y tratamiento de enfermedades. Una sola planta puede poseer una gran cantidad de agentes farmacéuticamente activos, y extractos obtenidos de esta pueden ejercer sus actividades en una variedad de procesos fisiológicos, aumentando el rango del efecto terapéutico deseado. En general, los agentes farmacéuticamente activos encontrados en plantas corresponden a cuatro clases principales: alcaloides, glicósidos, polifenoles y terpenos.

[0004]Por ejemplo, la publicación de EUA No. 2015/0050373 describe el uso de plantas del género *Calophyllum* para tratar trastornos metabólicos. *Calophyllum* es un género de planta con flor de 180-200 especies de árboles tropicales perennes. El género *Calophyllum* incluye cuatro subcategorías: *Calophyllum brasiliense*, *Calophyllum caldonicum*, *Calophyllum inophyllum* y *Calophyllum soulattri*. *Calophyllum inophyllum*, es un árbol perenne de tamaño mediano a grande con un promedio de 25-65 pies de altura. Se han reportado diferentes usos medicinales para esta planta en la literatura, por ejemplo, la decocción de la corteza de esta planta trata hemorragias internas. El aceite extraído de las semillas de *Calophyllum inophyllum* se usa para tratar la artritis reumatoide o trastornos articulares; picazón; eczema; granos en la cabeza; enfermedades oculares; e insuficiencia renal.

[0005] La publicación de EUA No. 2014/0193345 describe el uso de las plantas *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis* y *Krameria triandra* para tratar lesiones de la

mucosa.

[0006] La publicación estadounidense n.º 2010/0068297 describe el uso de las plantas *Punica granatum*, *Viburnum plicatum*, *Camellia sinensis*, y *Acer* spp. como antimicrobianos.

[0007] La patente estadounidense n.º 5,401,777 describe el uso de la planta *Curcuma longa* para tratar enfermedad inflamatoria intestinal crónica, hepatitis crónica, asma bronquial crónico y psoriasis.

[0008] Butterweck, V. CNS Drugs. 2003; 17(8):539-62 revisa la investigación que demuestra los efectos antidepresivos de la planta *Hypericum perforatum*, también conocida como hierba de San Juan. *Hypericum perforatum* puede también ser útil para tratar la menopausia, inflamación, infección, dolor, ansiedad e insomnio.

[0009] La publicación estadounidense n.º 2008/0254135 describe el uso de *Polygonum cuspidatum* y los extractos de piel de la uva como suplementos alimenticios para proveer antioxidantes y promover la salud y bienestar. Los antioxidantes pueden ayudar a prevenir el cáncer previniendo el daño del ADN inducido por radicales libres.

[0010] Mientras que las plantas y extractos de plantas se han usado para promover la salud a lo largo de la historia humana, los investigadores están comenzando a identificar algunos de los componentes activos que son responsables de los beneficios a la salud de determinadas plantas. Por ejemplo, la curcumina es un componente activo de *Curcuma longa*, y se ha demostrado que tiene propiedades antiinflamatorias y anticancerosas. Como otro ejemplo, la hipericina es un componente activo de hierba de San Juan, o *Hypericum perforatum*. Como otro ejemplo, resveratrol es un componente activo presente en *Polygonum cuspidatum* (es decir, fallopia japónica) y las pieles de varias frutas como uvas, arándanos, frambuesas, y moras.

[0011] A pesar de numerosos beneficios para la salud asociados con varias plantas y extractos de plantas, sus componentes activos pueden tener menor biodisponibilidad cuando se ingieren oralmente, desmereciendo su utilidad en algunas instancias. Por ejemplo, curcumina, hipericina y resveratrol son componentes activos de plantas con baja biodisponibilidad oral. Por ende, según ofrecen estos ejemplos, se puede mejorar la administración oral de las composiciones de hierbas.

COMPENDIO DE LA DESCRIPCIÓN

[0012] La presente descripción provee composiciones de hierbas con mejor biodisponibilidad formulada para administración oral. Al proveer una mejor biodisponibilidad, los beneficios fisiológicos se potencian, aumentando la utilidad de estos compuestos.

[0013] Las composiciones de hierbas descritas pueden crear varios beneficios de administración al proveer cantidades terapéuticamente eficaces en una variedad de condiciones. Ejemplos de

beneficios de administración incluyen mayor absorción, mayor biodisponibilidad, inicio de acción más rápido, concentraciones de pico más alto, tiempo más rápido hasta alcanzar el pico de concentración, mayor eficacia terapéutica subjetiva, y mayor eficacia terapéutica objetiva.

[0014]La mejor biodisponibilidad de las composiciones de hierbas se crea al incluir uno o más aminoácidos grasos *N*-acilados, agentes potenciadores de la absorción, y/o varios otros portadores beneficiosos, como tensioactivos, detergentes, azonas, pirrolidonas, glicoles y sales biliares en una formulación oral. En modalidades particulares, los aminoácidos grasos *N*-acilados pueden ser lineales, ramificados, cíclicos, bicíclicos, o aromáticos que incluyen, por ejemplo, 1-50 átomos de carbono en una formulación oral. Tal uso de aminoácidos grasos *N*-acilados podría proveer un beneficio de biodisponibilidad con una composición de hierbas fue inesperada dados los aspectos particulares de las composiciones de hierbas descritas adicionalmente en la presente. Por ejemplo, la capacidad de los aminoácidos grasos *N*-acilados de aumentar la absorción de los compuestos es proporcional a la solubilidad en agua de un compuesto. Varios compuestos de hierbas presentes en composiciones de hierbas no son solubles en agua y no se esperaba que se vieran afectados por la presencia de un aminoácido graso *N*-acilado.

[0015]En modalidades particulares, las composiciones de hierbas incluyen *Calophyllum brasiliense*, *Calophyllum caledonicum*, *Calophyllum inophyllum*, *Calophyllum soulattri*, *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Camellia sinensis*, *Krameria triandra*, *Punica granatum*, *Viburnum plicatum*, *Nicotiana tabacum*, *Duboisia hopwoodii*, *Asclepias syriaca*, *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*, *Polygonum cuspidatum*, *Vitis* spp., *Theobroma cacao*, *Capsicum* spp., *Rauwolfia vomitoria*, *Rauwolfia serpentina*, *Vinca* spp., *Citrus* spp., *Rheum rhabarbarum*, *Fagopyrum tataricum*, *Syzygium aromaticum*, *Lavandula* spp., *Mentha* spp., *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis*, y/o *Acer* spp., o un extracto y/o componente activo de estos.

[0016]En modalidades particulares, las composiciones de hierbas incluyen un componente activo de una planta, como capsaicina, reserpina, vinblastina, hesperidina, naringina, rutina, quercitrina, curcumina, hipericina, resveratrol, catequina eugenol, limoneno, o linalool.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0017]Las Figuras 1A y 1B muestran una correlación establecida entre la solubilidad en agua y la capacidad de *N*-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprilato (SNAC) de mejorar la absorción de una molécula. La Figura 1A muestra la mejora múltiple de SNAC graficado para cromolina, vitamina B12, atorvastatina, e ibandronato, junto con la solubilidad acuosa de cada molécula. Los datos graficados muestran un ajuste sorprendente a una línea de tendencia logarítmica ($R^2=0,998$),

que indica una relación logarítmica entre la solubilidad acuosa de cada molécula y la medida en la que SNAC mejora la absorción. A medida que la solubilidad en agua de la molécula aumenta, la capacidad de SNAC de mejorar su biodisponibilidad también aumenta. La Figura 1B grafica la solubilidad acuosa de la heparina, aciclovir, rhGH, PTH, MT-II, GLP-1, calcitonina, péptido yy, THC, y resveratrol, de acuerdo con la línea de tendencia logarítmica derivada de la Figura 1A.

[0018]La Figura 2 provee componentes activos de composiciones de hierbas.

[0019]La Figura 3 provee aminoácidos modificados de los compuestos I-XXXV.

[0020]La Figura 4 provee aminoácidos de ácidos grasos de fórmula (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), y (r), donde R1 es un grupo alquilo que incluye 5 a 19 átomos de carbono, R2 es H (es decir hidrógeno) o CH₃ (es decir grupo metilo), y R3 es H; o una sal o la forma de ácido libre de esta.

[0021]Las Figuras 5A y 5B proveen los resultados promedio del estudio que compara el inicio y duración de la acción de la formulación de cannabis administrado oralmente/*N*-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprilato (SNAC, “prueba”) y formulación de cannabis (sin SNAC, “control”).

[0022]Las Figuras 6A-6F proveen los resultados para cada participante individual en el estudio que compara el inicio y duración de la acción de la formulación de cannabis administrado oralmente/*N*-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprilato (SNAC, “prueba”) y formulación de cannabis (sin SNAC, “control”).

[0023]La Figura 7 muestra una comparación de intensidad, duración e inicio de acción de formulaciones de cannabis administradas oralmente con una dosis alta de SNAC (200mg, “dosis alta”), una dosis baja de SNAC (100mg, “dosis baja”) y sin SNAC (“control”).

[0024]La Figura 8 muestra la intensidad, duración e inicio de acción del cannabis formulado con SNAC administrado oralmente (“PO”) en comparación con cannabis administrado por inhalación (“INH”).

[0025]La Figura 9 muestra los valores de C_{max} (ng/ml) y AUC(hr*ng/mL) de THC y CBD luego de una sola administración oral a ratas

[0026]La Figura 10 muestra un gráfico de C_{max} (ng/ml) y AUC(hr*ng/mL) de THC y CBD luego de una sola administración oral a ratas.

[0027]La Figura 11 muestra la intensidad, duración e inicio de acción de la formulación de cannabis administrado oralmente/ácido *N*-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprílico (NAC, “prueba”) y formulación de cannabis (sin NAC, “control”).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0028]A pesar de numerosos beneficios para la salud asociados con varias plantas y extractos

de plantas, sus componentes activos pueden tener menor biodisponibilidad cuando se ingieren oralmente, desmereciendo su utilidad en algunas instancias. Por ejemplo, curcumina, hipericina y resveratrol son componentes activos de plantas con baja biodisponibilidad oral. Por ende, según ofrecen estos ejemplos, se puede mejorar la administración oral de las composiciones de hierbas. La presente descripción provee composiciones de extractos de hierbas con mejor biodisponibilidad. Al proveer mejor biodisponibilidad la utilidad de estas composiciones de hierbas puede aumentar.

[0029] Las composiciones de hierbas descritas con mejor biodisponibilidad pueden crear varios beneficios de administración al proveer cantidades terapéuticamente eficaces en una variedad de condiciones. Ejemplos de beneficios de administración incluyen mayor absorción, mayor biodisponibilidad, inicio de acción más rápido, concentraciones de pico más alto, tiempo más rápido hasta alcanzar el pico de concentración, mayor eficacia terapéutica subjetiva, y mayor eficacia terapéutica objetiva.

[0030] La mejor biodisponibilidad de las composiciones de hierbas se crea al incluir uno o más aminoácidos grasos *N*-acilados, agentes potenciadores de la absorción, y/o varios otros portadores beneficiosos, como tensioactivos, detergentes, azonas, pirrolidonas, glicoles y sales biliares en una formulación oral. En modalidades particulares, los aminoácidos grasos *N*-acilados pueden ser lineales, ramificados, cíclicos, bicíclicos, o aromáticos que incluyen, por ejemplo, 1-50 átomos de carbono en una formulación oral. Tal uso de aminoácidos grasos *N*-acilados podría proveer un beneficio de rápida acción con una composición de hierbas fue inesperada dados los aspectos particulares de los componentes a base de plantas descritos adicionalmente en la presente. Por ejemplo, la capacidad de los aminoácidos grasos *N*-acilados de aumentar la absorción de los compuestos es proporcional a la solubilidad en agua de un compuesto. Varios compuestos a base de plantas no son solubles en agua y no se esperaría que se vieran afectados por la presencia de un aminoácido graso *N*-acilado.

[0031] Las moléculas que se mostró tenían mejor absorción al coadministrarse con un aminoácido graso *N*-acilado (p. ej., SNAC) incluyen moléculas solubles en agua como cromolina, vitamina B12, atorvastatina, ibandronato, heparina, aciclovir, hormona del crecimiento humano recombinante (rhGH), hormona paratiroides 1-34 (PTH 1-34), α -melanotropina (MT-II), GLP-1, calcitonina, y péptido yy.

[0032] La Figura 1A muestra una correlación establecida entre la solubilidad en agua y la capacidad de SNAC de mejorar la absorción de una molécula. Para la cromolina, vitamina B12, atorvastatina, y ibandronato, los resultados publicados incluyen el área bajo la curva (AUC), que se calcula a partir de un transcurso de tiempo de niveles en plasma. Para cuantificar el efecto de coadministración con SNAC, múltiples mejoras pueden calcularse al dividir el AUC para una

molécula con SNAC entre el AUC para la molécula sin SNAC. La Figura 1A muestra la mejora múltiple de SNAC graficado para cromolina, vitamina B12, atorvastatina, y ibandronato, junto con la solubilidad acuosa de cada molécula. Los datos graficados muestran un ajuste sorprendente a una línea de tendencia logarítmica ($R^2=0,998$), que indica una relación logarítmica entre la solubilidad acuosa de cada uno y la medida en la que SNAC mejora su absorción.

[0033] Heparina, aciclovir, rhGH, PTH, MT-II, GLP-1, calcitonina, y péptido yy son otras moléculas que se ha demostrado tienen mejor absorción de SNAC, como se demostró por Cmax (máximo nivel en plasma de fármaco) y/o Tmax (el tiempo que toma alcanzar el máximo nivel en plasma de fármaco). Como se muestra en la Figura 1B, cada una de estas moléculas tiene una solubilidad acuosa de más de 0,15 mg/ml, y por ende, el modelo predice de manera precisa que SNAC puede mejorar su absorción. Este resultado demuestra que una mejora en la absorción a base de SNAC se correlaciona con la solubilidad acuosa de una molécula. La Figura 1B además grafica la solubilidad acuosa de dos componentes activos de plantas, el THC (0,0028 mg/ml) y el resveratrol (0,03 mg/ml) a la línea de tendencia logarítmica y el efecto predicho de SNAC en lo mismo. Basado al menos en lo anterior, los resultados descritos en la presente fueron sorprendentes y no habrían sido esperados de manera razonable por los expertos en la técnica.

[0034] A continuación se describen en más detalle aspectos de la descripción.

[0035] La presente descripción provee composiciones de hierbas con mejor biodisponibilidad, que incluye materia vegetal y un portador como formulación oral. Las composiciones de hierbas pueden incluir medicamentos de origen botánico y suplementos nutricionales a base de plantas. Las composiciones de hierbas, como medicamentos de origen botánico, pueden proveer cantidades terapéuticamente eficaces para tratar una afección, como la descrita en los Antecedentes de la Descripción. Los suplementos nutricionales pueden reivindicar un beneficio relacionado con una deficiencia de nutrientes clásica; describen cómo se pretende que el suplemento afecte la estructura o función del cuerpo humano; caracterizan un mecanismo documentado por el que el suplemento actúa para mantener tal estructura o función; y/o describen el bienestar general asociado con el consumo del producto. En modalidades particulares, un suplemento nutricional no puede reivindicar diagnosticar, mitigar, tratar, curar o prevenir una enfermedad específica o clase de enfermedad.

[0036] Las composiciones de hierbas incluyen materia vegetal. La materia vegetal es materia producida por una planta e incluye cualquier planta entera o parte de la planta (p. ej., corteza, madera, hojas, tallos, raíces, flores, frutas, semillas, o partes de estos) y/o extrusiones o extractos de estos. En modalidades particulares, las composiciones de hierbas incluyen productos botánicos. Los productos botánicos pueden incluir materiales de plantas, algas, hongos microscópicos y/o combinaciones de estos. En modalidades particulares, las composiciones de

hierbas incluyen una mezcla de varios tipos de materia vegetal. Las composiciones de hierbas pueden también incluir materiales derivados de materia vegetal que incluye resinas, aceites (p. ej., aceites esenciales), flores secas, especias, quife, tinturas, infusiones, etc. En modalidades particulares, la materia vegetal tiene poca o nada de solubilidad en agua. En modalidades particulares, las composiciones de hierbas no incluyen fármacos sintéticos, semi-sintéticos o modificados químicamente.

[0037]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen materia vegetal derivada de *Calophyllum brasiliense*, *Calophyllum caledonicum*, *Calophyllum inophyllum*, *Calophyllum soulattri*, *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porterii-osha*, *Gaultheria procumbens*, *Camellia sinensis*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Krameria triandra*, *Punica granatum*, *Viburnum plicatum*, *Nicotiana tabacum*, *Duboisia hopwoodii*, *Asclepias syriaca*, *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*, *Polygonum cuspidatum*, *Vitis spp*, *Camellia sinensis*, *Theobroma cacao*, *Capsicum spp.*, *Rauwolfia vomitoria*, *Rauwolfia serpentina*, *Vinca spp.*, *Citrus spp.*, *Rheum rhabarbarum*, *Fagopyrum tataricum*, *Syzygium aromaticum*, *Lavandula spp.*, *Mentha spp.*, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* y/o *Acer spp.*, o un extracto de estos.

[0038]En modalidades particulares, las composiciones de hierbas incluyen materia vegetal derivada de *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*, *Polygonum cuspidatum*, *Vitis spp.*, *Camellia sinensis*, *Theobroma cacao*, *Capsicum spp.*, *Rauwolfia vomitoria*, *Rauwolfia serpentina*, *Vinca spp.*, *Citrus spp.*, *Rheum rhabarbarum*, *Fagopyrum tataricum*, *Syzygium aromaticum*, *Lavandula spp.*, *Mentha spp.*, o un extracto de estos.

[0039]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen un componente activo de una planta, como un polifenol, un alcaloide, un glicósido o un terpeno.

[0040]En modalidades particulares, las composiciones de hierbas incluyen un polifenol con baja solubilidad en agua. Ejemplos de polifenoles derivados de plantas con baja solubilidad en agua incluyen curcumina, hipericina, resveratrol, y catequina.

[0041]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen curcumina. La curcumina es un compuesto fenólico con baja solubilidad en agua (<0,1 mg/ml) que es responsable del color amarillo del turmérico, una especia derivada de *Curcuma longa*. Se ha demostrado que la curcumina tiene efectos antiinflamatorios y anticancerosos, y puede ser útil para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal crónica, hepatitis crónica, asma bronquial crónico y psoriasis. Para la estructura química de la curcumina, véase, por ejemplo, la Figura 2.

[0042]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen hipericina. La hipericina es una naftodiantrona que es insoluble en agua, y es un componente activo principal

de *Hypericum perforatum*, o hierba de San Juan. La hipericina se usa como antidepresivo, y puede también usarse para la terapia del fotodinámica para el cáncer debido a que se acumula preferentemente en tejidos cancerosos y provoca fotosensibilidad. Para la estructura química de la hipericina, véase, por ejemplo, la Figura 2.

[0043]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen resveratrol. El resveratrol es un polifenol con muy baja solubilidad en agua (0,03 mg/ml) y un componente activo principal de *Polygonum cuspidatum*, uvas (es decir, plantas del género *Vitis*, también denominado *Vitis* spp.), arándanos, frambuesas, y moras. El resveratrol es un potente antioxidante y tiene efectos antiinflamatorios. Para la estructura química del resveratrol, véase, por ejemplo, la Figura 2.

[0044]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen catequina. La catequina es un polifenol con baja solubilidad en agua, e incluye cuatro isómeros: (-)-epicatequina, (+)-epicatequina, (-)-catequina, y (+)-catequina. La catequina se encuentra en varias plantas, y fuentes alimenticias de catequina incluyen el té (*Camellia sinsensis*), cocoa (*Theobroma cacao*), açai, manzana y pera. La catequina es un potente antioxidante y tiene efectos antiinflamatorios. Para la estructura química de la catequina, véase, por ejemplo, la Figura 2.

[0045]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen un alcaloide derivado de plantas con baja solubilidad en agua. Ejemplos de alcaloides derivados de plantas con baja solubilidad incluyen capsaicina, reserpina y vinblastina.

[0046]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen capsaicina. La capsaicina es un alcaloide con baja solubilidad en agua que puede usarse como analgésico, y para tratar la neuralgia. La capsaicina está presente en las frutas de plantas del género *Capsicum*, como *Capsicum annuum*, *Capsicum chinense*, *Capsicum baccatum*, y *Capsicum pubescens*. Para la estructura química de la capsaicina, véase, por ejemplo, la Figura 2.

[0047]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen reserpina. La reserpina es un indol alcaloide con baja solubilidad en agua, y se encuentra en las raíces secas de plantas del género *Rauwolfia*, como *Rauwolfia vomitoria* y *Rauwolfia serpentina*. Los extractos que contienen reserpina se han usado en India durante siglos, para tratar la locura, fiebres y mordeduras de serpiente. La reserpina también se usa para tratar la hipertensión. Para la estructura química de la reserpina, véase, por ejemplo, la Figura 2.

[0048]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen vinblastina. La vinblastina es un alcaloide con baja solubilidad en agua, y se produce por plantas del género *Vinca*, como *Vinca rosea*. La vinblastina puede bloquear la división celular al interrumpir la formación de microtúbulos y se usa como agente de quimioterapia para tratar una variedad de

cánceres. Para la estructura química de la vinblastina, véase, por ejemplo, la Figura 2.

[0049]En modalidades particulares, las composiciones de hierbas incluyen un glicósido con baja solubilidad en agua. Ejemplos de glicósidos derivados de plantas con baja solubilidad en agua incluyen hesperidina, naringina, rutina, y quercitrina.

[0050]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen hesperidina. La hesperidina es un glicósido con baja solubilidad en agua. La hesperidina se encuentra en la fruta de árboles cítricos, como *Citrus aurantium*, *Citrus sinensis*, *Citrus limon*, y *Citrus aurantifolia*. La hesperidina es un antioxidante, es antiinflamatorio, puede ayudar a prevenir el cáncer, y se usa para tratar afecciones de los vasos sanguíneos, como hemorroides, venas varicosas y mala circulación. Para la estructura química de la hesperidina, véase, por ejemplo, la Figura 2.

[0051]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen naringina. La naringina es un glicósido con baja solubilidad en agua que está presente en las frutas de plantas *Citrus*, como *Citrus sinensis*, *Citrus aurantium*, *Citrus reticulata*, *Citrus clementina*, y *Citrus bergamia*. La naringina es un antioxidante, es antiinflamatorio, y puede mejorar la regulación de la glucosa. Para la estructura química de la naringina, véase, por ejemplo, la Figura 2.

[0052]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen rutina. La rutina es un glicósido con baja solubilidad en agua, y se encuentra en trigo sarraceno (*Fagopyrum tataricum*), especie *Rheum* (como *Rheum rhabarbarum*, o ruibarbo), y espárrago. La rutina es un potente antioxidante. Para la estructura química de la rutina, véase, por ejemplo, la Figura 2.

[0053]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen quercitrina. La quercitrina es un glicósido con baja solubilidad en agua, y se forma por el flavonoide quercetina y el azúcar desoxi ramnosa. La quercitrina tiene potentes propiedades antioxidantes y se encuentra en una amplia variedad de plantas, como trigo sarraceno (*Fagopyrum tataricum*) y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Para la estructura química de la quercitrina, véase, por ejemplo, la Figura 2.

[0054]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen terpenos. Los terpenos son moléculas orgánicas que incluyen cadenas de subunidades de isopreno, y son típicamente insolubles en agua. Ejemplos de terpenos derivados de plantas con baja solubilidad en agua incluyen eugenol, limoneno y linalool.

[0055]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen eugenol. El eugenol es un terpeno con baja solubilidad en agua y tiene efectos antiinflamatorios. El eugenol es encuentra en aceite de clavo (*Syzygium aromaticum*), canela, nuez moscada, cannabis, y hoja de laurel. Para la estructura química del eugenol, véase, por ejemplo, la Figura 2.

[0056]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen limoneno. El limoneno es un terpeno con baja solubilidad en agua, que forma dos isómeros. El *D*-isómero de limoneno

tiene un potente aroma a naranja y puede encontrarse en elevadas cantidades en frutas cítricas, mientras que el L-isómero tiene un aroma a pino y es común en aceites extraídos de la menta (género *Mentha*). El limoneno se usa para la pérdida de peso, prevención del cáncer, para tratar bronquitis y para ayudar a controlar los niveles de colesterol. Para la estructura química del limoneno, véase, por ejemplo, la Figura 2.

[0057]En modalidades particulares las composiciones de hierbas incluyen linalool. El linalool es un terpeno con baja solubilidad en agua, que forma dos enantiómeros conocidos como licareol y coriandrol. El linalool se produce en grandes cantidades por lavanda (género *Lavandula*), y se produce por varias otras plantas como abedules, menta, frutas cítricas y canela. El linalool tiene propiedades sedantes, antiinflamatorias y ansiolíticas. Para la estructura química del linalool, véase, por ejemplo, la Figura 2.

[0058]Los componentes de composiciones de hierbas pueden producirse por, p. ej., pulverización, decocción, expresión y extracción de un producto vegetal de partida. El término "extracto" puede incluir todos los diversos tipos de preparaciones que contienen algunos o todos los ingredientes activos encontrados en las plantas relevantes. Los extractos pueden producirse por técnicas de extracción en frío usando una variedad de diferentes solventes de extracción incluyendo agua, solventes grasos (como aceite de oliva), y solventes alcohólicos (p. Ej. 70% etanol). Las técnicas de extracción en frío se aplican típicamente a partes más blandas de la planta como las hojas y flores, o en casos donde los componentes activos deseados de la planta son termolábiles. De manera alternativa, los solventes mencionados anteriormente pueden usarse para producir extractos de las plantas deseadas por una técnica de extracción en caliente, donde tales solventes se calientan hasta una alta temperatura, donde el valor preciso de tal temperatura depende de las propiedades del solvente elegido, y se mantienen a tal temperatura durante el proceso de extracción. Las técnicas de extracción en caliente se aplican más comúnmente a las partes más duras, resistentes de la planta, como corteza, ramas leñosas y raíces más largas. En algunos casos, las extracciones secuenciales pueden realizarse en más de un solvente, y a diferentes temperaturas. El extracto de la planta puede usarse en forma concentrada. De manera alternativa, el extracto puede diluirse según sea adecuado para su uso pretendido.

[0059]Procedimientos adicionales para producir extractos de plantas (que incluye extracción en caliente, extracción en frío y otras técnicas) se describen en publicaciones que incluyen "Medicinal plants: a field guide to the medicinal plants of the Land of Israel (en hebreo), autor: N. Krispil, Har Gilo, Israel, 1986" and "Making plant medicine, autor: R. Cech, pub. Por Horizon Herbs, 2000".

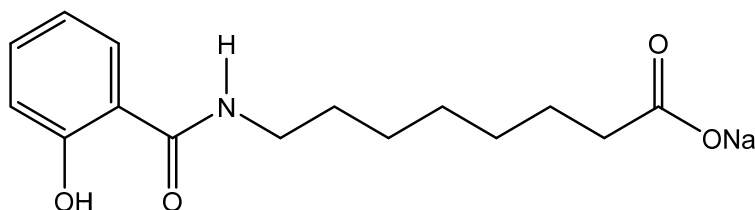
[0060]En modalidades particulares, los componentes de plantas o composiciones de hierbas (p.

ej., extractos de plantas) pueden esterilizarse, por ejemplo por autoclave, y luego se dejaron enfriar y se almacenaron a una temperatura adecuada (p. ej., -20°C). En modalidades particulares, puede llevarse a cabo una purificación adicional a un corte de peso molecular (p. ej., menor de 10.000 Da), por ejemplo, por ultrafiltración de membrana antes del almacenamiento.

[0061]En modalidades particulares, las composiciones de hierbas incluyen portadores como aminoácidos modificados, un tensioactivo, un detergente, una azona, una pirrolidona, un glicol, o una sal biliar. Un aminoácido es cualquier ácido carboxílico que tiene al menos un grupo amino libre e incluye aminoácidos de origen natural, no de origen natural y sintéticos. Los poli aminoácidos son ya sea péptidos o dos o más aminoácidos unidos por un enlace formado por otros grupos que pueden unirse, p. ej. un éster, anhídrido, o un enlace de anhídrido. Los péptidos son dos o más aminoácidos unidos por un enlace peptídico. Los péptidos pueden variar en longitud de los dipéptidos con dos aminoácidos a poli péptidos con varios cientos de aminoácidos. Véase Chambers Biological Dictionary, editor Peter M. B. Walker, Cambridge, Inglaterra: Chambers Cambridge, 1989, página 215. Di-péptidos, tri-péptidos, tetra-péptidos, y penta-péptidos pueden también usarse.

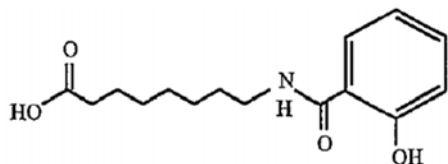
[0062]Los portadores que son aminoácidos modificados incluyen aminoácidos de ácidos grasos acilados (FA-aa) o una sal de estos, que se preparan típicamente modificando el aminoácido o un éster de este por acilación o sulfonación. Los aminoácidos de ácidos grasos acilados incluyen FA-aa *N*-acilado o un aminoácido acilado en su grupo alfa amino con un ácido graso.

[0063]Ejemplos de sales de aminoácidos grasos *N*-acilados incluyen *N*-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprilato de sodio (SNAC). Otros nombres para SNAC incluyen Sodio-*N*-saliciloil-8-aminocaprilato, sal del ácido monosodio 8-(*N*-saliciloilamino) octanoato, *N*-(saliciloil)-8-aminooctanoico, *N*-{8-(2-hidroxibenzoil)amino}octanoato monosódico, u 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoato de sodio. SNAC tiene la estructura:



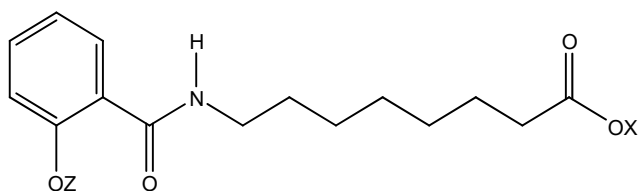
Las sales de SNAC pueden también usarse como portador.

[0064] En modalidades particulares, los portadores incluyen:



En modalidades particulares, los portadores incluyen ácido *N*-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprílico (NAC).

[0065] Otras formas de portadores incluyen:



donde X y Z son independientemente H, un catión monovalente, un catión metálico divalente o un catión orgánico. Ejemplos de cationes monovalentes incluyen sodio y potasio. Ejemplos de cationes divalentes incluyen calcio y magnesio. Ejemplos de cationes orgánicos incluyen amonio y tetrametilamonio.

[0066] Ejemplos de aminoácidos modificados, como FA-aas *N*-acilados, se proveen como compuestos I-XXXV (véase Figura 3). Sales de estos compuestos y otros FA-aa *N*-acilados pueden también usarse como portadores.

[0067] Varios de los compuestos pueden prepararse fácilmente a partir de aminoácidos por métodos entre los expertos en la técnica sobre la presente descripción. Por ejemplo, los compuestos I-VII derivan de ácido aminobutírico. Los compuestos VIII-X y XXXI-XXIIIV derivan de ácido aminocaproico. Los compuestos XI-XXVI y XXXV derivan de ácido aminocaprílico. Por ejemplo, los compuestos de aminoácido modificados anteriores pueden prepararse haciendo reaccionar el único aminoácido con el agente modificador adecuado que reacciona con restos de amino libre presente en los aminoácidos para formar amidas. Pueden usarse grupos protectores para evitar reacciones secundarias indeseadas como conocerían los expertos en la técnica.

[0068] El aminoácido puede disolverse en solución alcalina acuosa de un hidróxido metálico, p. ej., hidróxido de sodio o potasio, y calentarse a una temperatura que varía entre 5°C y 70°C, en modalidades particulares entre 10°C y 40°C, durante un período que varía entre 1 hora y 4 horas, y en modalidades particulares 2,5 horas. La cantidad de álcali empleado por equivalente de grupos NH₂ en el aminoácido generalmente varía entre 1,25 y 3 mmol, en modalidades particulares entre 1,5 y 2,25 mmol por equivalente de NH₂. El pH de la solución generalmente varía entre 8 y 13, donde en modalidades particulares varía entre 10 y 12.

[0069] Luego, el agente modificador de aminoácido adecuado se agrega a la solución de aminoácido mientras se agita. La temperatura de la mezcla se mantiene a una temperatura que varía generalmente entre 5°C y 70°C, en modalidades particulares entre 10°C y 40°C, durante un período que varía entre 1 y 4 horas. La cantidad de agente modificador de aminoácido empleado con relación a la cantidad de aminoácido se basa en los moles del NH₂ libre total en el aminoácido. En general, el agente modificador de aminoácido se emplea en una cantidad que varía entre 0,5 y 2,5 equivalentes en moles, en modalidades particulares entre 0,75 y 1,25 equivalentes, por equivalente molar del grupo NH₂ total en el aminoácido.

[0070] La reacción se inactiva ajustando el pH de la mezcla con un ácido adecuado, p. ej., ácido clorhídrico concentrado, hasta que el pH alcanza entre 2 y 3. La mezcla se separa en reposo a temperatura ambiente para formar una capa superior transparente y un precipitado blanco o blancuzco. La capa superior se descarta, y el aminoácido modificado se recoge de la capa inferior por filtración o decantación. El aminoácido modificado bruto se disuelve luego en agua a un pH que varía entre 9 y 13, en modalidades particulares entre 11 y 13. Los materiales insolubles se retiran por filtración y el filtrado se seca al vacío. El rendimiento del aminoácido modificado generalmente varía entre 30 y 60%, y generalmente 45%.

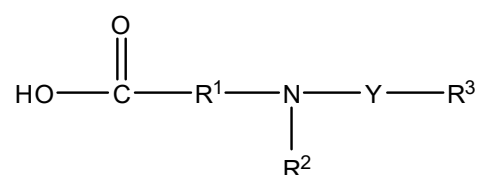
[0071] Si se desea, los ésteres de aminoácido, como, por ejemplo ésteres de bencilo, metilo o etilo de compuestos de aminoácido, pueden usarse para preparar los aminoácidos modificados. El éster de aminoácido, disuelto en un solvente orgánico adecuado como dimetilformamida, piridina, o tetrahidrofurano puede hacerse reaccionar con el agente modificador de aminoácido adecuado a una temperatura que varía entre 5°C y 70°C, en modalidades particulares 25°C, durante un período que varía entre 7 y 24 horas. La cantidad de agente modificador de aminoácido usado con relación al éster de aminoácido es igual que la descrita anteriormente para los aminoácidos. Esta reacción puede llevarse a cabo con o sin una base como, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina.

[0072] Luego, el solvente de reacción se retira a presión negativa y la funcionalidad del éster se retira hidrolizando el éster de aminoácido modificado con una solución alcalina adecuada, p. ej. hidróxido de sodio 1N, a una temperatura que varía entre 50°C y 80°C, en modalidades particulares 70°C, durante un período de tiempo suficiente para hidrolizar el grupo éster y formar el aminoácido modificado que tiene un grupo carboxilo libre. La mezcla de hidrólisis se enfría luego hasta temperatura ambiente y se acidifica, p. ej. solución de ácido clorhídrico 25% acuoso, a un pH que varía entre 2 y 2,5. El aminoácido modificado se precipita de la solución y se recupera por medios convencionales como filtración o decantación. Los ésteres de bencilo pueden retirarse por hidrogenación en un solvente orgánico usando un catalizador de metal de transición.

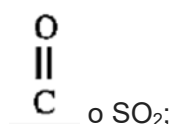
[0073] El aminoácido modificado puede purificarse por recristalización o por fraccionamiento en

soportes de columna sólidos. Los sistemas de solventes de recristalización adecuados incluyen acetonitrilo, metanol y tetrahidrofurano. El fraccionamiento puede realizarse en un soporte de columna sólido adecuado como alúmina, usando mezclas de metanol/n-propanol como la fase móvil; soportes de columna de fase inversa usando mezclas de ácido trifluoroacético/acetonitrilo como fase móvil; y cromatografía de intercambio iónico usando agua como fase móvil. Cuando se realiza cromatografía de intercambio aniónico, en modalidades particulares se emplea un gradiente de cloruro de sodio 0-500 mM posterior.

[0074]En modalidades particulares, los aminoácidos modificados que tienen la fórmula



donde Y es



R¹ es alquileo C₃-C₂₄, alquenileo C₂-C₂₀, alquinileo C₂-C₂₀, cicloalquileo, o un aromático, como arileo;

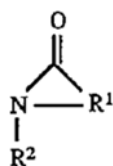
R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o alquenilo C₂-C₄; y

R³ es alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo, tienilo, pirrolo, o piridilo, y

R³ está opcionalmente sustituido por uno o más grupo alquilo C₁-C₅, grupo alquenilo C₂-C₄, F, Cl, OH, OR¹, SO₂, COOH, COOR¹ o, SO₃H;

puede prepararse

haciendo reaccionar en agua y la presencia de una basa una lactama que tiene la fórmula



con un compuesto que tiene la fórmula R³--Y--X, donde Y, R¹, R², y R³ son como anteriormente y X es un grupo saliente. Una lactama como se muestra en la fórmula anterior puede prepararse, por ejemplo por el método descrito en Olah et ál., Synthesis, 537-538 (1979).

[0075]En modalidades particulares, los aminoácidos modificados también incluyen un aminoácido acilado en su grupo alfa amino con un ácido graso, que puede representarse por la fórmula general A-X, donde A es el residuo alfa-aminoácido y X es un ácido graso unido por acilación al grupo alfa-amino de A. Los aminoácidos incluyen aminoácidos catiónicos y no catiónicos. En modalidades particulares el término “aminoácido no catiónico” se refiere a un

aminoácido que se selecciona del grupo que incluye aminoácidos hidrofóbicos no polares, aminoácidos no cargados polares, y aminoácidos ácidos polares. En modalidades particulares el término "aminoácido no catiónico" como se usa en la presente se refiere a aminoácidos que se seleccionan del grupo que incluye Alanina (Ala), Valina (Val), Leucina (Leu), Isoleucina (Ile), Fenilalanina (Phe), Triptófano (Trp), Metionina (Met), Prolina (Pro), Sarcosina, Glicina (Gly), Serina (Ser), Treonina (Thr), Cisteína (Cys), Tirosina (Tyr), Asparagina (Asn), Glutamina (Gln), Ácido aspártico (Asp), y Ácido glutámico (Glu).

[0076]En modalidades particulares, el FA-aa acilado incluye un residuo de alfa aminoácido de un aminoácido hidrofóbico no polar. En modalidades particulares, el FA-aa acilado puede representarse por la fórmula general A-X, donde A es el residuo de aminoácido de un aminoácido hidrofóbico no polar y X es un ácido graso unido por acilación al grupo alfa-amino de A. En modalidades particulares el término "aminoácido hidrofóbico no polar" como se usa en la presente se refiere a la categorización de aminoácidos usados por el experto en la técnica. En modalidades particulares el término "aminoácido hidrofóbico no polar" se refiere a un aminoácido que se selecciona del grupo que incluye Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Trp, Met, Pro, y Sarcosina.

[0077]En modalidades particulares, el FA-aa acilado incluye el residuo de aminoácido de un aminoácido no cargado polar. En modalidades particulares FA-aa acilado puede representarse por la fórmula general A-X, donde A es el residuo de aminoácido de un aminoácido no cargado polar y X es un ácido graso unido por acilación al grupo alfa-amino de A. En modalidades particulares el término "aminoácido no cargado polar" como se usa en la presente se refiere a la categorización de aminoácidos usados por el experto en la técnica. En modalidades particulares el término "aminoácido no cargado polar" se refiere a un aminoácido que se selecciona del grupo que incluye Gly, Ser, Thr, Cys, Tyr, Asn, y Gln.

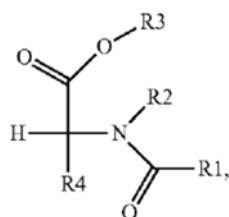
[0078]En modalidades particulares, el FA-aa acilado incluye el residuo de aminoácido de un aminoácido ácido polar. En modalidades particulares FA-aa acilado puede representarse por la fórmula general A-X, donde A es el residuo de aminoácido de un aminoácido ácido polar y X es un ácido graso unido por acilación al grupo alfa-amino de A. En modalidades particulares el término "aminoácido ácido polar" como se usa en la presente se refiere a la categorización de aminoácidos usados por el experto en la técnica. En modalidades particulares el término "aminoácido ácido polar" se refiere a un aminoácido que se selecciona del grupo que incluye Asp y Glu.

[0079]En modalidades particulares, el residuo de aminoácido del FA-aa acilado incluye el residuo de aminoácido de un aminoácido que no está codificado por el código genético. Las modificaciones de aminoácidos por acilación pueden realizarse fácilmente usando agentes de acilación conocidos en la técnica que reaccionan con el grupo alfa-amino libre del aminoácido.

[0080]En modalidades particulares, los alfa-aminoácidos o los residuos de alfa-aminoácido en la presente están en forma de L a menos que se especifique de otro modo.

[0081]En modalidades particulares, el residuo de aminoácido está en forma de ácido libre y/o una sal de este, como sal de sodio (Na⁺) de este.

[0082]Ejemplos de modalidades de FA-aa acilados pueden representarse por la fórmula I general de Fa-aa:



donde R1 es un grupo alquilo o arilo que incluye 5 a 19 átomos de carbono; R2 es H, CH₃, o está unido covalentemente a R4 por un grupo (CH₂)₃; R3 es H o ausente; y R4 es una cadena lateral de aminoácido o está covalentemente unido a R2 por un grupo (CH₂)₃; o una sal de este.

[0083]El FA-aa puede estar acilado con un ácido graso que incluye un grupo alquilo sustituido o insustituido que incluye 5 a 19 átomos de carbono. En modalidades particulares, el grupo alquilo incluye 5 a 17 átomos de carbono. En modalidades particulares, el grupo alquilo incluye 5-15 átomos de carbono. En modalidades particulares el grupo alquilo incluye 5-13 átomos de carbono. En modalidades particulares el grupo alquilo incluye 6 átomos de carbono.

[0084]En modalidades particulares, el FA-aa acilado es soluble a valores de pH intestinales, particularmente en el intervalo de pH 5,5 a 8,0, como en el intervalo de pH 6,5 a 7,0. En modalidades particulares, el FA-aa acilado es soluble por debajo de pH 9,0.

[0085]En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 5 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 10 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 20 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 30 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 40 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 50 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 60 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 70 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 80 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 90 mg/mL. En modalidades particulares, el FA-aa acilado tiene una solubilidad de al menos 100 mg/mL. En modalidades particulares, la solubilidad del FA-aa acilado se determina en una solución acuosa

a un valor de pH de 1 unidad más o menos del pKa del FA-aa a 37°C. En modalidades particulares, la solubilidad del FA-aa acilado se determina en una solución acuosa a pH 8 a 37°C. En modalidades particulares, la solubilidad del FA-aa acilado se determina en una solución acuosa a un valor de pH de 1 unidad más o menos del pl FA-aa a 37° C. En modalidades particulares, la solubilidad del FA-aa acilado se determina en solución acuosa a un valor de pH de 1 unidad más o menos del pl del FA-aa a 37° C, donde tal FA-aa incluye dos o más grupos ionizables con cargas opuestas. En modalidades particulares, la solubilidad del FA-aa se determina en un amortiguador de fosfato de sodio acuoso 50 mM, pH 8,0 a 37° C.

[0086]En modalidades particulares el FA-aa acilado se selecciona del grupo que incluye (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), y (r), donde R1 es un grupo alquilo que incluye 5 a 19 átomos de carbono, R2 es H (es decir hidrógeno) o CH₃ (es decir grupo metilo), y R3 es H; o una sal o la forma de ácido libre de esta. Las Fórmulas (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), y (r) se proveen en la Figura 4.

[0087]En modalidades particulares, el FA-aa acilado se puede seleccionar de uno o más de *N*-dodecanoil alaninato de sodio, *N*-dodecanoil -L-alanina, *N*-dodecanoil isoleucinato de sodio, *N*-dodecanoil -L-isoleucina, *N*-dodecanoil leucinato de sodio, *N*-dodecanoil -L-leucina, *N*-dodecanoil metioninato de sodio, *N*-dodecanoil -L-metionina, *N*-dodecanoil fenilalaninato de sodio, *N*-dodecanoil -L-fenilalanina, *N*-dodecanoil prolinato de sodio, *N*-dodecanoil -L-prolina, *N*-dodecanoil triptofanato de sodio, *N*-dodecanoil -L-triptofano, *N*-dodecanoil valinato de sodio, *N*-dodecanoil -L-valina, *N*-dodecanoil sarcosinato de sodio, *N*-dodecanoil -L-sarcosina, *N*-oleoil sarcosinato de sodio, *N*-decil leucina de sodio, *N*-decanoil alaninato de sodio, *N*-decanoil-L-alanina, *N*-decanoil leucinato de sodio, *N*-decanoil-L-leucina, *N*-decanoil fenilalaninato de sodio, *N*-decanoil-L-fenilalanina, *N*-decanoil valinato de sodio, *N*-decanoil-L-valina, *N*-decanoil isoleucinato de sodio, *N*-decanoil-L-isoleucina, *N*-decanoil metioninato de sodio, *N*-decanoil-L-metionina, *N*-decanoil prolinato de sodio, *N*-decanoil-L-prolina, *N*-decanoil treoninato de sodio, *N*-decanoil-L-treonina, *N*-decanoil triptofanato de sodio, *N*-decanoil-L-triptofano, *N*-decanoil sarcosinato de sodio, *N*-decanoil-L-Sarcosina, *N*-dodecanoil asparaginato, *N*-dodecanoil -L-asparagina, *N*-dodecanoil ácido aspártico de sodio, *N*-dodecanoil -L-ácido aspártico, *N*-dodecanoil cisteinato de sodio, *N*-dodecanoil -L-cisteína, *N*-dodecanoil glutaminato de sodio, *N*-dodecanoil -L-glutamina, *N*-dodecanoil glicinato de sodio, *N*-dodecanoil -L-glicina, *N*-dodecanoil serinato de sodio, *N*-dodecanoil -L-serina, *N*-dodecanoil treoninato de sodio, *N*-dodecanoil -L-treonina, *N*-dodecanoil tirosinato de sodio, *N*-dodecanoil -L-tirosina, *N*-decanoil asparaginato de sodio, *N*-decanoil-L-asparagina, *N*-decanoil ácido aspártico de sodio, *N*-decanoil-L-ácido aspártico, *N*-decanoil cisteinato de sodio, *N*-decanoil-L-cisteína, *N*-decanoil glutaminato de sodio, *N*-decanoil-L-glutamina, *N*-decanoil glicinato de sodio, *N*-decanoil-L-glicina, *N*-decanoil serinato

de sodio, *N*-decanoil-L-serina, *N*-decanoil tirosinato de sodio, *N*-decanoil-L-tirosina, *N*-dodecanoil asparaginato de sodio, *N*-dodecanoil ácido glutámico de sodio, *N*-dodecanoil-L-ácido glutámico, *N*-decanoil ácido glutámico de sodio, *N*-decanoil-L-ácido glutámico, Amisoft HS-11 P (sodio estearoil Glutamato, Amisoft MS-11 (sodio Miristoil Glutamato), Amisoft LS-11 (sodio Dodecanoil Glutamato), Amisoft CS-11 (sodio Coccoil Glutamato), *N*-cocoil glutamato de sodio, Amisoft HS-11 P, Amisoft HS-11 P (sodio *N*-estearoil glutamato), (sodio *N*-miristoil glutamato)), (sodio *N*-dodecanoil glutamato), y Amisoft HS-11 P.

[0088] Los siguientes FA-aa acilados están comercialmente disponibles:

Nombre comercial	Nombre químico	Proveedor (al 14-ABR-2011)
Hamposyl L-95	<i>N</i> -dodecanoil sarcosinato de sodio	Chattem Chemicals
Hamposyl O	<i>N</i> -oleoil sarcosinato de sodio	Chattem Chemicals
Hamposyl C	<i>N</i> -cocoil sarcosinato de sodio	Chattem Chemicals
Hamposyl L-30	<i>N</i> -dodecanoil sarcosinato de sodio	Chattem Chemicals
Amisoft HS-11 P	<i>N</i> -estearoil glutamato de sodio	Ajinomoto
Amisoft LS-11	<i>N</i> -dodecanoil glutamato de sodio	Ajinomoto
Amisoft CS-11	<i>N</i> -cocoil glutamato de sodio	Ajinomoto
Amisoft MS-11	<i>N</i> -miristoil glutamato de sodio	Ajinomoto
Amilite GCS-11	<i>N</i> -cocoil glicinato de sodio	Ajinomoto

[0089] En modalidades particulares los términos "aminoácido *N*-acilado con ácido graso", "aminoácido acilado con ácido graso", o "aminoácido acilado" se usan indistintamente en la presente y se refieren a un aminoácido que está acilado con un ácido graso en su grupo alfa-amino.

[0090] Las modalidades particulares usan materia vegetal con baja solubilidad o muy baja solubilidad. Las modalidades particulares usan materia vegetal que es esencialmente insoluble en agua. En modalidades particulares, la solubilidad en agua se define como baja a cero en la farmacopea de Estados Unidos (USP 32) de acuerdo con la cantidad de agua necesaria para la disolución de una parte de soluto: Baja solubilidad: 100 a 1000 partes de agua necesarias para la disolución de una parte de soluto; muy baja solubilidad: 1000 a 10000 partes de agua necesarias; esencialmente insoluble en agua más de 10000 partes de agua necesarias. A un pH básico, sin embargo, SNAC y otros aminoácidos modificados y FA-aa descritos en la presente son solubles en agua. Entonces, los beneficios de la administración como se describe en la presente pueden no preverse de forma razonable. En modalidades particulares, baja solubilidad

en agua puede referirse a una solubilidad en agua o una solución acuosa menor que 1mg/ml, menor que 0,1mg/ml, o menor que 0,01mg/ml.

[0091]En modalidades particulares, los aminoácidos grasos *N*-acilados actúan como agentes potenciadores de absorción, creando así un beneficio de la administración. Los agentes potenciadores de absorción se refieren a compuestos que fomentan la absorción gastrointestinal. Los agentes potenciadores de absorción pueden mejorar la absorción del fármaco mejorando la solubilidad del fármaco en el tracto gastrointestinal o potenciando la penetración en la membrana, en comparación con una formulación que no incluye los agentes potenciadores de absorción. Ejemplos adicionales de agentes potenciadores de absorción incluyen tensioactivos, detergentes, azonas, pirrolidonas, glicoles o sales biliares.

[0092]En modalidades particulares, los aminoácidos grasos *N*-acilados actúan como agentes potenciadores de biodisponibilidad. La biodisponibilidad se refiere a la fracción de ingrediente activo que es absorbido realmente por un sujeto y alcanza el torrente sanguíneo. En modalidades particulares, los agentes potenciadores de absorción aumentan la fracción de ingrediente activo en el torrente sanguíneo o resultan en la detección de ingrediente activo en el torrente sanguíneo más tempranamente en comparación con una formulación que no incluye el agente potenciador de biodisponibilidad.

[0093]En modalidades particulares, los beneficios adicionales de administración creados por agentes potenciadores de absorción y/o agentes potenciadores de biodisponibilidad incluyen inicio de acción más rápido, mayores concentraciones pico, tiempo más rápido hasta alcanzar el pico de concentración, mayor eficacia terapéutica subjetiva, y/o mayor eficacia terapéutica objetiva en comparación con una composición de hierbas de control o formulación oral basada en esta, similar en todos los aspectos pero para inclusión de los agentes potenciadores de absorción y/o agentes potenciadores de biodisponibilidad.

[0094]Las modalidades que usan agentes potenciadores de absorción y/o agentes potenciadores de biodisponibilidad (por ejemplo, y en modalidades particulares, aminoácidos grasos *N*-acilados) pueden ser beneficiosas debido a que muchas composiciones de hierbas administradas oralmente diseñadas para tratar diferentes afecciones fisiológicas no son adecuadas porque están caracterizadas por una baja biodisponibilidad. El inicio demorado de acción presenta desafíos en indicaciones clínicas que requieren un efecto terapéutico rápido (por ejemplo dolor y migraña); y la baja biodisponibilidad requiere que los pacientes ingieran dosis considerablemente mayores que las requeridas por formas de dosificación alternativas. Las modalidades particulares descritas en la presente proporcionan formulaciones orales de composiciones de hierbas con mejor biodisponibilidad y menor tiempo para el inicio del efecto terapéutico.

[0095]En modalidades particulares, las composiciones de hierbas incluyen medicamentos de origen botánico. Un medicamento de origen botánico se refiere a una planta, un componente de planta, y/o un extracto de planta se usa para tratar una enfermedad o promover la salud.

[0096]En modalidades particulares, las composiciones de hierbas pueden ser suplementos nutricionales a base de plantas. Un suplemento nutricional se refiere a un producto que contiene un ingrediente dietario que se pretende que agregue valor nutricional adicional a la dieta. Ejemplos de suplementos nutricionales a base de plantas pueden incluir hierbas y productos botánicos que agregan valor nutricional a la dieta.

[0097]Como se establece, en modalidades particulares, los aminoácidos grasos *N*-acilados actúan como agentes potenciadores de la terapia subjetiva. La mejora de la terapia subjetiva se refiere a un alivio notable de un síntoma, percibido por el sujeto. En modalidades particulares, los agentes potenciadores de la terapia subjetiva aumentan el alivio de un síntoma o alivian un síntoma más rápidamente, en comparación con una formulación que no incluye el agente potenciador de la terapia subjetiva.

[0098]En modalidades particulares, los aminoácidos grasos *N*-acilados actúan como agentes potenciadores de la terapia objetiva. La mejora de la terapia objetiva se refiere al alivio de una medida clínica, como una deficiencia nutricional detectada por un análisis de sangre o saliva o un chequeo de bienestar, administrado por un médico. En modalidades particulares, los agentes potenciadores de la terapia objetiva aumentan el alivio de una medida clínica objetiva o producen un alivio más rápidamente, en comparación con una formulación que no incluye el agente potenciador de la terapia objetiva.

[0099]Modalidades particulares incluyen materia vegetal (p. Ej., un componente activo de *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*, y/o *Polygonum cuspidatum*) y un agente potenciador de la absorción y/o agente potenciador de la biodisponibilidad. Estas modalidades pueden permitir una rápida absorción y mayor biodisponibilidad en comparación con la materia vegetal ingerida por formas de dosificación orales actualmente disponibles.

[0100]En modalidades particulares, los portadores descritos en la presente crean beneficios de administración seleccionados de: mayor absorción, mayor biodisponibilidad, inicio de acción más rápido, concentraciones de pico más alto, tiempo más rápido hasta alcanzar el pico de concentración, mayor eficacia terapéutica subjetiva, mayor eficacia terapéutica objetiva, mayor sabor y mejor textura en la boca. Los beneficios de administración relacionados con una mejor absorción, mayor biodisponibilidad, inicio de acción más rápido, concentraciones pico más altas, tiempo más rápido hasta alcanzar el pico de concentración, pueden aliviar las condiciones adversas más rápidamente (por ejemplo, alivio del dolor). “Textura en la boca” se refiere a aspectos no relacionados con el sabor de afabilidad experimentada por una persona mientras

ingere (p. ej., mastica o traga) una forma de dosificación oral. Aspectos de textura en la boca incluyen la dureza o fragilidad de una composición, si la composición es gomosa, arenosa, aceitosa, cremosa, acuosa, pegajosa, fácilmente soluble, astringente, efervescente, y similares, y el tamaño, forma y tipo de la composición (comprimido, polvo, gel, etc.).

[0101] Las composiciones de hierbas pueden fabricarse para administración a un sujeto agregando materia vegetal, un portador que provee un beneficio de administración, y uno o más excipientes, mezclando, suspendiendo, disolviendo, mezclando, granulando, haciendo comprimidos, encapsulando, o realizando otros procedimientos específicos de la forma de dosificación, seguido por empaquetado. Para mayor claridad, los portadores contribuyen a proveer un beneficio de administración. Los excipientes pueden, pero no necesitan, contribuir a un beneficio de administración.

[0102] Modalidades particulares incluyen composiciones de hierbas preparadas como formulaciones orales. Ejemplos de formulaciones orales incluyen cápsulas, comprimidos recubiertos, comestibles, elíxires, emulsiones, geles, cápsulas de gel, gránulos, gomas, jugos, líquidos, aceites, pastas, pellets, píldoras, polvos, comprimidos de rápida disolución, sobrecitos, semi-sólidos, sprays, soluciones, suspensiones, jarabes, comprimidos, tintes, etc.

[0103] Ejemplos de clases de excipientes incluyen aglutinantes, amortiguadores, quelantes, agentes de revestimiento, colorantes, agentes formadores de complejos, diluyentes (es decir, rellenos), desintegrantes, emulsionantes, agentes saborizantes, deslizantes, lubricantes, conservantes, agentes de liberación, tensioactivos, agentes de estabilización, agentes de solubilización, endulzantes, agentes espesantes, agentes humectantes, y vehículos.

[0104] Los aglutinantes son sustancias usadas para producir adhesión de las partículas en polvo en granulaciones. Ejemplos de aglutinantes incluyen acacia, azúcar compresible, gelatina, sucrosa y sus derivados, maltodextrina, polímeros celulósicos, tales como etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetilcelulosa sodio y metilcelulosa, polímeros acrílicos, tales como copolímero de acrilato amoniometacrilato insoluble, poliacrilato o copolímero polimetacrílico, povidonas, copovidonas, polivinilalcoholes, ácido algínico, alginato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, goma guar, y polietilen glicol.

[0105] Se pueden incluir colorantes en las formulaciones orales para impartir color a la formulación. Ejemplos de colorantes incluyen extracto de piel de uva, polvo rojo de remolacha, beta caroteno, annato, carmín, cúrcuma y paprika. Colorantes adicionales incluyen FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 20, FD&C Yellow No. 6, FD&C Blue No. 2, D&C Green No. 5, FD&C Orange No. 5, D&C Red No. 8, caramelo, y óxido férrico.

[0106] Los diluyentes pueden potenciar la granulación de formulaciones orales. Ejemplos de diluyentes incluyen celulosa microcristalina, sucrosa, fosfato dicalcio, almidones, lactosa y

polioles de menos de 13 átomos de carbono, tales como manitol, xilitol, sorbitol, maltitol y aminoácidos farmacéuticamente aceptables, tales como glicina.

[0107] Los desintegrantes también se pueden incluir en las formulaciones orales para facilitar la disolución. Los desintegrantes, incluidos agentes de permeabilización y humedad, son capaces de sacar agua o saliva hacia las formulaciones orales lo que fomenta la disolución desde el interior así como el exterior de las formulaciones orales. Dichos desintegrantes, agentes de permeabilización y humedad, que se pueden usar incluyen almidones, tales como almidón de trigo, almidón de papa, almidones modificados y pregelatinizados de estos, agentes celulósicos, tales como Ac-di-sol, arcillas montmorillonitas, PVP reticulado, endulzantes, bentonita, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, alginatos, glicolato de almidón sódico, gomas, tales como ágar, guar, garrofín, karaya, pectina, arábica, xantano y tragacanto, sílice con alta afinidad por solventes acuosos, tales como sílice coloidal, sílice precipitado, maltodextrinas, beta-ciclodextrinas, polímeros, tales como carbopol, y agentes celulósicos, tales como hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. La disolución de las formulaciones orales se puede facilitar incluyendo tamaños de partícula relativamente pequeños de los ingredientes usados.

[0108] Ejemplos de agentes de dispersión o suspensión incluyen acacia, alginato, dextrán, tragacanto, gelatina, grasas comestibles hidrogenadas, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetil celulosa sódica, jarabe de sorbitol, y gomas naturales sintéticas.

[0109] Ejemplos de emulsionantes incluyen acacia y lecitina.

[0110] Los saborizantes son compuestos naturales o artificiales usados para impartir un sabor agradable y por lo general olor a las formulaciones orales. Ejemplos de saborizantes incluyen aceites de sabor naturales y sintéticos, aromáticos saborizantes, extractos de plantas, hojas, flores, y frutas y combinaciones de estos. Dichos saborizantes incluyen aceite de anís, aceite de canela, vainilla, vainillina, cocoa, chocolate, sabor natural de chocolate, mentol, uva, aceite de menta, aceite de gaulteria, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite hoja de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas, aceite de casia; aceites cítricos, tales como aceites de limón, naranja, lima y pomelo; y esencias de frutas, que incluyen manzana, pera, durazno, baya, zarzamora, dátil, arándano, kiwi, frutilla, mora, cereza, ciruela, ananá, y damasco. En modalidades particulares, los saborizantes que se pueden usar incluyen extractos de baya natural y sabor de baya mezclado natural, así como ácido cítrico y ácido málico.

[0111] Los aglutinantes mejoran el flujo de mezclas en polvo durante la fabricación y minimizan la variación de peso de la formulación oral. Ejemplos de aglutinantes incluyen dióxido de sílice, sílice coloide o evaporado, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, almidón

de maíz y talco.

[0112] Los lubricantes son sustancias usadas en formulaciones orales que reducen la fricción durante la compresión de la composición. Ejemplos de lubricantes incluyen ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, talco, aceites minerales y vegetales, ácido benzoico, poli(etilen glicol), gliceril behenato, estearil fumarato, y lauril sulfato de sodio.

[0113] Ejemplos de conservantes incluyen p-hidroxibenzoatos de metilo, p-hidroxibenzoatos de propilo, y ácido sórbico.

[0114] Ejemplos de endulzantes incluyen aspartamo, dextrosa, fructosa, jarabe de maíz alto en fructosa, maltodextrina, monoamonio glicirrhizinato, neohesperidina dihidrocalcona, potasio acesulfamo, sacarina sódica, estevia, sucralosa, y sucrosa.

[0115] Modalidades particulares incluyen composiciones que se pueden tragar. Las composiciones que se pueden tragar son las que no se disuelven rápidamente cuando se colocan en la boca y se pueden tragar enteras sin masticar o sin causar molestia. Las patentes estadounidenses n.º 5,215,754 y 4,374,082 describen métodos para preparar composiciones que se pueden tragar. En modalidades particulares, las composiciones que se pueden tragar pueden tener una forma que no contiene bordes filosos y un revestimiento exterior sustancialmente sin burbujas, uniforme y suave.

[0116] Para preparar composiciones que se pueden tragar, cada uno de los ingredientes se puede combinar bien mezclado con un portador adecuado de acuerdo con las técnicas convencionales de fabricación de compuestos. En modalidades particulares de las composiciones que se pueden tragar, la superficie de las composiciones puede estar revestida con una película polimérica. Dicho revestimiento de película tiene varios efectos beneficiosos. Primero, reduce la adhesión de las composiciones a la superficie interna de la boca, aumentando así la capacidad del sujeto de tragar las composiciones. Segundo, la película puede ayudar a enmascarar el sabor desagradable de determinados ingredientes. Tercero, el revestimiento de película puede proteger las composiciones contra degradación atmosférica. Las películas poliméricas que se pueden usar en la preparación de composiciones que se pueden tragar incluyen polímeros de vinilo tales como polivinilpirrolidona, polivinil alcohol y acetato, celulósicos tales como metil y etil celulosa, hidroxietil celulosa e hidroxilpropil metilcelulosa, acrilatos y metacrilatos, copolímeros tales como los tipos de ácido vinil-maleico y ácido estiren-maleico, y gomas y resinas naturales tales como zein, gelatina, laca y acacia.

[0117] En modalidades particulares, las formulaciones orales pueden incluir composiciones masticables. Las composiciones masticables son las que tienen un gusto y textura en la boca agradable, son relativamente suaves y se rompen fácilmente en pedazos más pequeños y

comienzan a disolverse después de masticarse de modo que se puedan tragar sustancialmente como una solución.

[0118]La patente estadounidense n.º 6,495,177 describe métodos para preparar composiciones masticables con mejor textura en la boca. La patente estadounidense n.º 5,965,162, describe kits y métodos para preparar unidades comestibles que se desintegran rápidamente en la boca, especialmente cuando se mastican.

[0119]Para crear composiciones masticables, se deben incluir determinados ingredientes para lograr los atributos recién descritos. Por ejemplo, las composiciones masticables deberían incluir ingredientes que crean un sabor y textura en la boca agradables y fomentan la blandura relativa y la disolubilidad en la boca. La siguiente descripción describe ingredientes que pueden ayudar a lograr estas características.

[0120]Azúcares tales como azúcar blanca, jarabe de trigo, sorbitol (solución), maltitol (jarabe), oligosacárido, isomaltoligosacárido, sucrosa, fructosa, lactosa, glucosa, licasina, xilitol, lactitol, eritritol, manitol, isomaltosa, dextrosa, polidextrosa, dextrina, celulosa compresible, miel compresible, molasas compresibles y mezclas de estos se pueden agregar para mejorar la textura en la boca y la palatabilidad. El fondant o gomas tales como gelatina, ágar, goma arábiga, goma guar, y carragenina se pueden agregar para mejorar la masticabilidad de las composiciones. Los materiales grasos que se pueden usar incluyen aceites vegetales (que incluyen aceite de palmiste, aceite de palmiste hidrogenado, aceite hidrogenado de germen de maíz, aceite hidrogenado de ricino, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de oleína de palma, y aceite de estearina de palma), aceites animales (que incluyen aceite refinado y manteca de cerdo refinada cuyos intervalos de puntos de fusión son de 30° a 42° C), grasa de cacao, margarina, manteca, y grasa.

[0121]Alquil polisiloxanos (polímeros comercialmente disponibles que se venden en una variedad de intervalos de peso molecular y con una variedad de diferentes patrones de sustitución) también se pueden usar para potenciar la textura, la textura en la boca, o ambas composiciones masticables. "Potenciar la textura" se refiere a que el alquil polisiloxano mejora uno o más de la rigidez, fragilidad, y masticabilidad de la composición masticable, con relación a la misma preparación que carece del alquil polisiloxano. "Potenciar la textura en la boca" se refiere a que el alquil polisiloxano reduce la textura arenosa de la composición masticable una vez que se licúa en la boca, con relación a la misma preparación que carece del alquil polisiloxano.

[0122]Los alquil polisiloxanos generalmente incluyen una estructura polimérica que contiene oxígeno y sílice con uno o más grupos alquilo colgantes de los átomos de sílice de la estructura. Dependiendo de su nivel, pueden incluir además gel de sílice. Los alquil polisiloxanos son

generalmente aceites viscosos. Ejemplos de alquil polisiloxanos que se pueden usar en composiciones que se pueden tragar, masticar o disolver incluyen monoalquil o dialquil polisiloxanos, donde el grupo alquilo se selecciona independientemente en cada aparición de un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo fenilo. Un alquil polisiloxano específico que se puede usar es dimetil polisiloxano (generalmente denominado simeticona). Más específicamente, se puede usar una preparación de simeticona granular denominada simeticona GS. Simeticona GS es una preparación que incluye 30% simeticona USP. Simeticona USP incluye no menos de 90,5% en peso (CH₃)₃--Si{OSi(CH₃)₂}CH₃ mezclado con 4,0% a 7,0% en peso de SiO₂.

[0123]Para evitar la pegajosidad que puede aparecer en algunas composiciones masticables y facilitar la conversión de los ingredientes activos en emulsión o suspensión al ser tomados, las composiciones, además pueden incluir emulsionantes tales como éster del ácido graso glicerina, monoestearato de sorbitán, éster del ácido graso sucrosa, lecitina y mezclas de estos. En modalidades particulares, uno o más de dichos emulsionantes pueden estar presentes en una cantidad de 0,01% a 5,0%, en peso de las formulaciones administradas. Si el nivel del emulsionante es menor o mayor, en modalidades particulares, una emulsificación no se puede realizar o el valor de cera aumentará.

[0124]Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otros vehículos adecuados antes del uso.

[0125]Además de los descritos anteriormente, cualquier relleno y excipiente adecuados se pueden usar en la preparación de composiciones que se pueden tragar, masticar y/o disolver o cualquier otra formulación oral descrita en la presente siempre que sea conforme a los objetivos descritos.

[0126]Las formulaciones orales también incluyen comestibles. Comestibles se refieren a cualquier producto que se puede consumir como una comida o bebida. En algunos casos, los comestibles se realizan por infusión de extractos de plantas en un alimento. Ejemplos de alimentos comestibles para el uso apropiado incluyen caramelo, una barra de caramelo, pan, un pastelito, torta, queso, chocolate, cocoa, una galleta, caramelo gomoso, un chupetín, una menta, un pastel, mantequilla de maní, pop, una barra de proteínas, tortas de arroz, yogurt, etc. Mientras que técnicamente no sean comestibles, los chicles también se pueden usar. Ejemplos de bebidas comestibles incluyen cerveza, jugo, leche saborizada, agua saborizada, licor, leche, ponche, un batido, soda, té y agua. En modalidades particulares, los comestibles se hacen combinando un extracto de planta con ingredientes usados para hacer un comestible. Ejemplos incluyen mantecas y aceites. Ejemplos de aceites incluyen aceite de coco, aceite de semilla de uva, aceite

de oliva, aceite de palmiste, aceite de semilla de papaya, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de brote de trigo, aceite de germen de trigo o cualquier combinación de estos.

[0127] Formulaciones orales se pueden empaquetar o envolver individualmente como unidades múltiples en uno o más paquetes, latas, frascos, blíster o botellas de cualquier tamaño. Las dosis tienen el tamaño para proporcionar cantidades terapéuticamente eficaces.

[0128] En modalidades particulares, las formulaciones orales incluyen materia vegetal (p. Ej., un componente activo de *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*, *Polygonum cuspidatum*, y/o *Vitis* spp.) al menos 0,1% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 1% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 10% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 20% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 30% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 40% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 50% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 60% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 70% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 80% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 90% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 95% p/v o p/p de la formulación oral; o al menos 99% p/v o p/p de la formulación oral.

[0129] En modalidades particulares, las formulaciones orales incluyen portador de al menos 0,1% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 1% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 10% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 20% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 30% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 40% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 50% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 60% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 70% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 80% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 90% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 95% p/v o p/p de la formulación oral; o al menos 99% p/v o p/p de la formulación oral.

[0130] En modalidades particulares, las formulaciones orales incluyen excipiente de al menos 0,1% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 1% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 10% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 20% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 30% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 40% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 50% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 60% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 70% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 80% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 90% p/v o p/p de la formulación oral; al menos 95% p/v o p/p de la formulación oral; o al menos 99% p/v o p/p de la formulación oral.

[0131] En modalidades particulares, pueden usarse 10 g de extracto de planta seco en 150 ml de agua. Esto puede proporcionar una concentración eficaz de entre 1 y 99% (p/p) extracto de planta, entre 2 y 80% (p/p) extracto de planta, y entre 5 y 50% (p/p) de extracto de planta.

[0132] Los excipientes están comercialmente disponibles en compañías tales como Aldrich Chemical Co., FMC Corp, Bayer, BASF, Alexi Fres, Witco, Mallinckrodt, Rhodia, ISP, y otras.

[0133] Información adicional se puede encontrar en WADE & WALLER, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (2a ed. 1994) y Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a Ed. Mack Printing Company, 1990. Además, formulaciones se pueden preparar para cumplir con las normas de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general, y pureza como lo requiere la U.S. FDA y/u otros organismos reguladores extranjeros relevantes.

[0134] Las composiciones de hierbas descritas en la presente se pueden usar para tratar sujetos (humanos, animales veterinarios (perros, gatos, reptiles, aves, etc.), ganado (caballos, ganado, vacas, cerdos, pollos, etc.), y animales de investigación (monos, ratas, ratones, peces, etc.)). Tratar sujetos incluye proporcionar cantidades terapéuticamente eficaces. Las cantidades terapéuticamente eficaces incluyen aquellas que proporcionan cantidades eficaces, tratamientos profilácticos y/o tratamientos terapéuticos.

[0135] Una “cantidad eficaz” es la cantidad de una composición de hierbas necesaria para resultar en un cambio fisiológico deseado en un sujeto. Cantidades eficaces por lo general se administran con fines de investigación. Las cantidades eficaces representativas descritas en la presente pueden reducir la percepción del dolor en un modelo animal (dolor crónico, dolor agudo, dolor visceral), reducir el insomnio en un modelo animal, reducir los síntomas de inflamación en un modelo animal, mejorar la cicatrización de heridas en un modelo animal, mejorar la digestión en un modelo animal, reducir la ansiedad en un modelo animal y/o reducir síntomas de asma en un modelo animal.

[0136] Un “tratamiento profiláctico” incluye un tratamiento administrado a un sujeto que no muestra signos o síntomas de una enfermedad o deficiencia nutricional, o muestra solo signos o síntomas tempranos de una enfermedad o deficiencia nutricional, de modo que el tratamiento se administre con el fin de disminuir, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar adicionalmente la enfermedad o deficiencia nutricional. Entonces, un tratamiento profiláctico funciona como un tratamiento preventivo contra el desarrollo de enfermedades o deficiencias nutricionales.

[0137] Como un ejemplo de un tratamiento profiláctico, una formulación oral descrita en la presente se puede administrar a un sujeto que tiene riesgo de desarrollar insomnio. Un tratamiento profiláctico eficaz de insomnio ocurre cuando la cantidad de incidencias de insomnio por mes experimentadas por un sujeto se reduce al menos 10% o en modalidades particulares, 25%.

[0138] Como otro ejemplo de un tratamiento profiláctico, una formulación oral descrita en la presente se puede administrar a un sujeto que tiene riesgo de padecer dolor. Un tratamiento profiláctico eficaz de dolor ocurre cuando la aparición del dolor se reduce al menos 10% o en modalidades particulares, 25%, según se mide por una evaluación de dolor objetivo o subjetivo estándar.

[0139] Como otro ejemplo de un tratamiento profiláctico, una formulación oral descrita en la presente se puede administrar a un sujeto que tiene riesgo de padecer depresión. Un tratamiento profiláctico eficaz de depresión ocurre cuando la gravedad de la depresión se reduce al menos 10% o en modalidades particulares, 25%, según se mide por una evaluación de depresión objetiva o subjetiva estándar.

[0140] Como otro ejemplo de un tratamiento profiláctico, una formulación oral descrita en la presente se puede administrar a un sujeto que tiene riesgo de padecer inflamación. Un tratamiento profiláctico eficaz de inflamación ocurre cuando la gravedad de la inflamación se reduce al menos 10% o en modalidades particulares, 25%, según se mide por una evaluación de inflamación objetiva o subjetiva estándar.

[0141] Un “tratamiento terapéutico” incluye un tratamiento administrado a un sujeto que tiene una enfermedad o deficiencia nutricional y se administra al sujeto con el fin de curar o reducir la gravedad de la enfermedad o deficiencia nutricional.

[0142] Como un ejemplo de un tratamiento terapéutico, una formulación oral descrita en la presente se puede administrar a un sujeto que tiene enfermedad intestinal inflamatoria. Un tratamiento terapéutico eficaz de enfermedad intestinal inflamatoria ocurre cuando la gravedad de los síntomas de enfermedad intestinal inflamatoria se reduce o alivia completamente.

[0143] Otro ejemplo de un tratamiento terapéutico incluye administración de una formulación oral descrita en la presente a un sujeto que tiene ansiedad. Un tratamiento terapéutico eficaz de ansiedad ocurre cuando la gravedad de la ansiedad se reduce o alivia completamente y/o más rápidamente según una evaluación de ansiedad objetiva o subjetiva estándar.

[0144] Otro ejemplo de un tratamiento terapéutico incluye administración de una formulación oral descrita en la presente a un sujeto que tiene inflamación. Un tratamiento terapéutico eficaz de inflamación ocurre cuando la gravedad de la inflamación se reduce o alivia completamente y/o más rápidamente según una evaluación de inflamación objetiva o subjetiva estándar.

[0145] Otro ejemplo de un tratamiento terapéutico incluye administración de una formulación oral descrita en la presente a un sujeto que tiene depresión. Un tratamiento terapéutico eficaz de depresión ocurre cuando la gravedad de la depresión se reduce o alivia completamente y/o más rápidamente según una evaluación de depresión objetiva o subjetiva estándar.

[0146] Otro ejemplo de un tratamiento terapéutico incluye administración de una formulación oral descrita en la presente a un sujeto que tiene cáncer. Un tratamiento terapéutico eficaz de cáncer ocurre cuando la gravedad del cáncer se reduce o alivia completamente y/o más rápidamente según una evaluación de cáncer objetiva o subjetiva estándar.

[0147] Los tratamientos terapéuticos se pueden distinguir de cantidades eficaces en función de la presencia o ausencia de un componente de investigación a la administración. Como entenderá

un experto en la técnica, sin embargo, en ensayos clínicos humanos pueden superponerse cantidades eficaces, tratamientos profilácticos y tratamientos terapéuticos.

[0148] Para administración, las cantidades terapéuticamente eficaces (también denominadas en la presente dosis) se pueden estimar inicialmente en función de resultados de ensayos in vitro y/o estudios en modelos animales. Dicha información puede utilizarse para determinar de manera más precisa las dosis útiles en sujetos de interés.

[0149] La cantidad de dosis real administrada a un sujeto particular se puede determinar por el sujeto, médico, veterinario o investigador tomando en cuenta parámetros tales como factores físicos, fisiológicos y psicológicos que incluyen diana, peso corporal, afección, intervenciones terapéuticas anteriores o simultáneas, y/o idiopatía del sujeto.

[0150] Dosis útiles pueden variar de 0,1 a 5 µg/kg o de 0,5 a 1 µg /kg. En modalidades particulares, una dosis de materia vegetal, un componente activo de una planta y/o un extracto de planta puede incluir 1 µg /kg, 5 µg /kg, 10 µg /kg, 15 µg /kg, 20 µg /kg, 25 µg /kg, 30 µg /kg, 35 µg/kg, 40 µg/kg, 45 µg/kg, 50 µg/kg, 55 µg/kg, 60 µg/kg, 65 µg/kg, 70 µg/kg, 75 µg/kg, 80 µg/kg, 85 µg/kg, 90 µg/kg, 95 µg/kg, 100 µg/kg, 150 µg/kg, 200 µg/kg, 250 µg/kg, 350 µg/kg, 400 µg/kg, 450 µg/kg, 500 µg/kg, 550 µg/kg, 600 µg/kg, 650 µg/kg, 700 µg/kg, 750 µg/kg, 800 µg/kg, 850 µg/kg, 900 µg/kg, 950 µg/kg, 1000 µg/kg, 0,1 a 5 mg/kg o de 0,5 a 1 mg/kg. En modalidades particulares, una dosis puede incluir 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 60 mg/kg, 65 mg/kg, 70 mg/kg, 75 mg/kg, 80 mg/kg, 85 mg/kg, 90 mg/kg, 95 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg, 200 mg/kg, 250 mg/kg, 350 mg/kg, 400 mg/kg, 450 mg/kg, 500 mg/kg o más.

[0151] En modalidades particulares, dosis útiles incluyen peso de materia vegetal (por ejemplo, un componente activo de una planta o un extracto de planta) por peso corporal de un sujeto. En modalidades particulares, dosis útiles pueden variar de 0,1 mg/kg a 100 mg/kg o de 0,5 mg/kg a 50 mg/kg. En modalidades particulares, dosis útiles incluyen 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 60 mg/kg, 65 mg/kg, 70 mg/kg, 75 mg/kg, 80 mg/kg, 85 mg/kg, 90 mg/kg, 95 mg/kg, 100 mg/kg, o más de materia vegetal por peso corporal de un sujeto.

[0152] En modalidades particulares, dosis útiles incluyen peso de portador (por ejemplo, SNAC) por peso corporal de un sujeto. En modalidades particulares, dosis útiles pueden variar de 0,1 mg/kg a 100 mg/kg o de 0,5 mg/kg a 50 mg/kg. En modalidades particulares, dosis útiles incluyen 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 60 mg/kg, 65 mg/kg, 70 mg/kg, 75 mg/kg, 80 mg/kg, 85 mg/kg, 90 mg/kg, 95 mg/kg, 100 mg/kg, o más de portador por peso corporal de un sujeto.

[0153] En modalidades particulares, el volumen total de dosis puede variar de 0,25 mL a 30 mL

o de 0,5 mL a 20 mL. En modalidades particulares, un volumen total de dosis puede incluir 0,1 mL, 0,2 mL, 0,3 mL, 0,4 mL, 0,5 mL, 0,6 mL, 0,7 mL, 0,8 mL, 0,9 mL, 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL, 6 mL, 7 mL, 8 mL, 9 mL, 10 mL, 11 mL, 12 mL, 13 mL, 14 mL, 15 mL, 16 mL, 17 mL, 18 mL, 19 mL, 20 mL, 21 mL, 22 mL, 23 mL, 24 mL, 25 mL, 26 mL, 27 mL, 28 mL, 29 mL, 30 mL, o más.

[0154]La concentración de dosis se puede expresar como peso de materia vegetal (por ejemplo, un componente activo de una planta o extracto de planta) o ingrediente activo por volumen de dosis (por ejemplo, mg de ingrediente farmacéutico activo (API)/ mL). En modalidades particulares, la concentración de dosis puede variar de 1 mg/mL a 100 mg/mL o de 5 mg/mL a 50 mg/mL. En modalidades particulares, una concentración de dosis puede incluir 1 mg/mL, 2 mg/mL, 3 mg/mL, 4 mg/mL, 5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL, 10 mg/mL, 11 mg/mL, 12 mg/mL, 13 mg/mL, 14 mg/mL, 15 mg/mL, 16 mg/mL, 17 mg/mL, 18 mg/mL, 19 mg/mL, 20 mg/mL, 21 mg/mL, 22 mg/mL, 23 mg/mL, 24 mg/mL, 25 mg/mL, 30 mg/mL, 35 mg/mL, 40 mg/mL, 45 mg/mL, 50 mg/mL, 55 mg/mL, 60 mg/mL, 65 mg/mL, 70 mg/mL, 75 mg/mL, 80 mg/mL, 85 mg/mL, 90 mg/mL, 95 mg/mL, 100 mg/mL, o más.

[0155]La concentración de dosis se puede expresar como peso del portador (por ejemplo, SNAC) por volumen de dosis (por ejemplo, mg de SNAC/ mL). En modalidades particulares, la concentración de dosis puede variar de 1 mg/mL a 500 mg/mL o de 50 mg/mL a 300 mg/mL. En modalidades particulares, una concentración de dosis puede incluir 1 mg/mL, 5 mg/mL, 10 mg/mL, 15 mg/mL, 20 mg/mL, 25 mg/mL, 30 mg/mL, 35 mg/mL, 40 mg/mL, 45 mg/mL, 50 mg/mL, 55 mg/mL, 60 mg/mL, 65 mg/mL, 70 mg/mL, 75 mg/mL, 80 mg/mL, 85 mg/mL, 90 mg/mL, 95 mg/mL, 100 mg/mL, 125 mg/mL, 150 mg/mL, 175 mg/mL, 200 mg/mL, 225 mg/mL, 250 mg/mL, 275 mg/mL, 300 mg/mL, 325 mg/mL, 350 mg/mL, 375 mg/mL, 400 mg/mL, 425 mg/mL, 450 mg/mL, 475 mg/mL, 500 mg/mL, o más.

[0156]En modalidades particulares, la relación de portador a materia vegetal (por ejemplo, un componente activo de una planta o extracto de planta) o ingrediente activo (p/p) puede variar de 1:1 a 100:1 o de 1:1 a 20:1. En modalidades particulares, la relación puede incluir 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, o más. En modalidades particulares, la relación puede ser 10:1.

[0157]Las cantidades terapéuticamente eficaces se pueden lograr administrando dosis simples o múltiples durante el transcurso de un régimen de tratamiento (por ejemplo, por hora, cada 2 horas, cada 3 horas, cada 4 horas, cada 6 horas, cada 9 horas, cada 12 horas, cada 18 horas, por día, día por medio, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, cada 6 días, por semana, cada 2 semanas, cada 3 semanas, o por mes).

[0158]Uno o más componentes activos y/o extractos de plantas se pueden administrar

simultáneamente o en un período de tiempo seleccionado, tal como un período de tiempo de 10 minutos, 1 hora, 3 horas, 10 horas, 15 horas, 24 horas, o 48 horas o cuando los uno o más agentes activos complementarios se encuentran en un período de tiempo terapéutico relevante clínicamente.

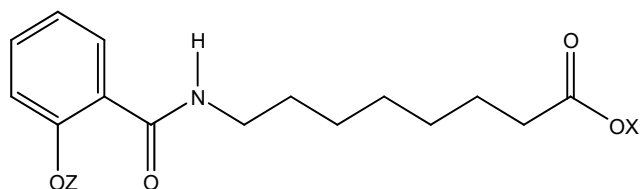
[0159] Los ejemplos de modalidades y ejemplos a continuación se incluyen para demostrar modalidades particulares de la descripción. Los expertos en la técnica reconocerán en función de la presente descripción que se pueden realizar muchos cambios en las modalidades específicas descritas en la presente y seguir obteniendo un resultado igual o similar sin alejarse del espíritu y alcance de la descripción.

Ejemplos de modalidades

1. Una composición de hierbas con mejor biodisponibilidad formulada para administración oral que incluye (i) capsaicina, reserpina, vinblastina, hesperidina, naringina, rutina, quercitrina, curcumina, hipericina, resveratrol, catequina eugenol, limoneno, o linalool y (ii) *N*-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprilato.
2. Una composición de hierbas con mejor biodisponibilidad formulada para administración oral que incluye (i) materia vegetal derivada de *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*, *Polygonum cuspidatum*, *Vitis* spp., *Camellia sinsensis*, *Theobroma cacao*, *Capsicum* spp., *Rauwolfia vomitoria*, *Rauwolfia serpentina*, *Vinca* spp., *Citrus* spp., *Rheum rhabarbarum*, *Fagopyrum tataricum*, *Syzygium aromaticum*, *Lavandula* spp., o *Mentha* spp., y (ii) un aminoácido graso *N*-acilado o sal de este.
3. Una composición de hierbas con mejor biodisponibilidad formulada para administración oral que incluye (i) un componente activo de *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*, *Polygonum cuspidatum*, *Vitis* spp., *Camellia sinsensis*, *Theobroma cacao*, *Capsicum* spp., *Rauwolfia vomitoria*, *Rauwolfia serpentina*, *Vinca* spp., *Citrus* spp., *Rheum rhabarbarum*, *Fagopyrum tataricum*, *Syzygium aromaticum*, *Lavandula* spp., o *Mentha* spp., donde el componente activo tiene menor solubilidad en agua y (ii) un aminoácido graso *N*-acilado o sal de este.
4. Una composición de hierbas con mejor biodisponibilidad formulada para administración oral que incluye (i) un extracto de *Curcuma longa*, *Hypericum perforatum*, *Polygonum cuspidatum*, *Vitis* spp., *Camellia sinsensis*, *Theobroma cacao*, *Capsicum* spp., *Rauwolfia vomitoria*, *Rauwolfia serpentina*, *Vinca* spp., *Citrus* spp., *Rheum rhabarbarum*, *Fagopyrum tataricum*, *Syzygium aromaticum*, *Lavandula* spp., o *Mentha* spp., y (ii) un aminoácido graso *N*-acilado o sal de este.
5. La composición de hierbas de cualquiera de las modalidades 1-4 que comprende además materia vegetal derivada de *Calophyllum brasiliense*, *Calophyllum caledonicum*,

Calophyllum inophyllum, *Calophyllum soulattri*, *Uncaria tomentosa*, *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita*, *Salix alba*, *Calendula officinalis*, *Usnea barbata*, *Ligusticum porteri*, *osha*, *Gaultheria procumbens*, *Vaccinium myrtillus*, *Melissa officinalis*, *Allium sativum*, *Krameria triandra*, *Punica granatum*, *Viburnum plicatum*, *Duboisia hopwoodii*, *Asclepias syriaca*, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* y/o *Acer* spp, o un extracto de este.

6. La composición de hierbas de cualquiera de las modalidades 2-5 que incluye capsaicina, reserpina, vinblastina, hesperidina, naringina, rutina, quercitrina, curcumina, hipericina, resveratrol, catequina eugenol, limoneno, o linalool.
7. Una composición de hierbas que comprende (i) un polifenol, alcaloide, glucósido, o terpeno que deriva de una planta y tiene poca solubilidad en agua y (ii) un aminoácido graso *N*-acilado.
8. La composición de hierbas de cualquiera de las modalidades 2-7 donde el aminoácido graso *N*-acilado incluye uno o más Compuestos I-XXXV (figura 3), o Compuestos a-r (figura 4).
9. La composición de hierbas de cualquiera de las modalidades 2-8 donde el aminoácido graso *N*-acilado incluye monosodio-*N*-saliciloil-8-aminocaprilato, disodio-*N*-saliciloil-8-aminocaprilato, o ácido *N*-(saliciloil)-8-aminocaprílico.
10. La composición de hierbas de cualquiera de las modalidades 2-9 donde el aminoácido graso *N*-acilado o una sal de este incluye



donde X y Z son independientemente H, un catión monovalente, un catión metálico divalente, o un catión orgánico.

11. La composición de hierbas de la modalidad 10, donde el catión monovalente es sodio o potasio.
12. La composición de hierbas de la modalidad 10 u 11, donde el catión metálico divalente es calcio o magnesio.
13. La composición de hierbas de cualquiera de las modalidades 10-12, donde el catión orgánico es amonio o tetrametilamonio.
14. La composición de hierbas de cualquiera de las reivindicaciones 10-13, donde X es H.
15. La composición de hierbas de cualquiera de las modalidades 10-13 donde X es un catión

monovalente que incluye sodio o potasio.

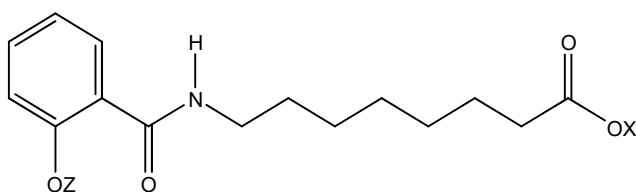
16. La composición de hierbas de cualquiera de las modalidades 10-13 donde X es un catión metálico divalente que incluye calcio o magnesio.
17. La composición de hierbas de cualquiera de las modalidades 10-13, donde X es un catión orgánico que incluye amonio o tetrametilamonio.
18. La composición de hierbas de cualquiera de las reivindicaciones 10-17, donde Z es H.
19. La composición de hierbas de cualquiera de las modalidades 10-17 donde Z es un catión monovalente que incluye sodio o potasio.
20. La composición de hierbas de cualquiera de las modalidades 10-17 donde Z es un catión divalente que incluye calcio o magnesio.
21. La composición de hierbas de la modalidad 10 donde X es H y Z es H.
22. La composición de hierbas de la modalidad 10 donde X es H y Z es sodio.
23. La composición de hierbas de la modalidad 10 donde X es sodio y Z es sodio.
24. La composición de hierbas de cualquiera de las modalidades 1-23 donde el aminoácido graso N-acilado o una sal de este proporciona un beneficio de administración.
25. La composición de hierbas de la modalidad 24 donde el beneficio de administración es un beneficio de administración dependiente de la dosis.
26. La composición de hierbas de la modalidad 25 donde el beneficio de administración dependiente de la dosis es a una dosis de 100-200mg.
27. La composición de hierbas de cualquiera de las modalidades 24-26 donde el beneficio de administración incluye uno o más de aumento de absorción de un componente medido de materia vegetal, aumento de biodisponibilidad de un componente medido de materia vegetal, inicio de acción más rápido de un componente medido de materia vegetal, mayor pico de concentración de un componente medido de materia vegetal, más rapidez hasta alcanzar el pico de concentración de un componente medido de materia vegetal, mayor eficacia terapéutica subjetiva, mayor eficacia terapéutica objetiva, mejor gusto y mejor textura en la boca en comparación con una composición de control sin el aminoácido graso *N*-acilado.
28. La composición de hierbas de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, que incluye un medicamento botánico.
29. La composición de hierbas de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, que incluye un suplemento nutritivo.
30. La composición de hierbas de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, que incluye un producto botánico.
31. La composición de hierbas de cualquiera de las modalidades 1-30 que incluye un

tensioactivo, detergente, azona, pirrolidona, glicol o sal biliar.

32. La composición de hierbas de cualquiera de las modalidades 1-31 que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de la materia vegetal.
33. La composición de hierbas de la modalidad 32 donde la cantidad terapéuticamente eficaz trata un síntoma de hipotiroidismo adquirido, gastritis aguda, adicción, ADHD, agorafobia, SIDA, anorexia relacionada con SIDA, alcoholismo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), anquilosis, ansiedad, artritis, síndrome de Asperger, asma, aterosclerosis, autismo, enfermedades autoinmunes, infecciones bacterianas, trastorno bipolar, pérdida ósea, trastornos sanguíneos, lesión cerebral /apoplejía, caquexia, cáncer, síndrome del túnel carpiano, parálisis cerebral, enfermedad de disco cervical, síndrome cervicobraqueal, fatiga crónica, dolor crónico, cefalea en racimos, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, fibrosis quística, depresión, dermatitis, diabetes, distonía, trastornos alimenticios, eccema, epilepsia, fiebre, fibromialgia, gripe, infección fúngica, trastornos gastrointestinales, glaucoma, glioma, enfermedad de Grave, enfermedad cardíaca, hepatitis, herpes, enfermedad de Huntington, hipertensión, impotencia, incontinencia, mortalidad infantil, inflamación, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), insomnio, fibrosis hepática, enfermedad de la vaca loca, menopausia, trastornos metabólicos, cefaleas por migraña, mareos por movimiento, MRSA, esclerosis múltiple (MS), distrofia muscular, lesiones de las mucosas, síndrome de nail patella, náuseas y vómitos asociados con quimioterapia para cáncer, neuroinflamación, adicción a la nicotina, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), dolor, pancreatitis, trastorno de pánico, enfermedad de Parkinson, enfermedad periodontal, neuropatía periférica, dolor del miembro fantasma, alergia a hiedra venenosa, síndrome premenstrual (PMS), miopatía miotónica proximal, trastorno de estrés post-traumático (PTSD), psoriasis, enfermedad de Raynaud, síndrome de piernas inquietas, esquizofrenia, escleroderma, choque séptico, herpes zóster), enfermedad de células falciformes, convulsiones, apnea del sueño, trastornos del sueño, lesiones espinales, estrés, tartamudez, trastorno de la articulación temporomandibular (TMJ), cefaleas por tensión, tinnitus, síndrome de Tourette, recuerdos traumáticos, síndrome consuntivo, y abstinencia.
34. La composición de hierbas de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, que incluye vitaminas o minerales.
35. La composición de hierbas de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, que incluye vitaminas y minerales.
36. La composición de hierbas de la reivindicación 34 o 35, donde las vitaminas se seleccionan de una o más de Vitamina A, Vitamina B1, Vitamina B6, Vitamina B12,

Vitamina C, Vitamina D, Vitamina E o Vitamina K.

37. La composición de hierbas de la reivindicación 34 o 35, donde los minerales se seleccionan de uno o más de calcio, cromo, yodo, hierro, magnesio, selenio o zinc.
38. Una formulación oral que incluye una composición de hierbas de cualquiera de las modalidades 1-37.
39. Una formulación oral de la modalidad 38 donde la formulación oral se puede tragar o masticar.
40. Una formulación oral de la modalidad 38 o 39 donde la formulación oral es líquida o sólida.
41. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 38-40 donde la formulación oral es una solución, suspensión o atomizador.
42. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 38-40 donde la formulación oral es un comprimido, cápsula o sachet.
43. Una formulación oral de cualquiera de las modalidades 38-42 donde la formulación oral está saborizada.
44. Un método para preparar una formulación oral de una composición de hierbas con mejor biodisponibilidad, donde el método incluye agregar un potenciador de absorción a la formulación oral de la composición de hierbas y donde la formulación oral de la composición de hierbas tiene mejor biodisponibilidad en comparación con una formulación oral de la composición de hierbas sin un potenciador de absorción.
45. El método de la modalidad 44, donde el potenciador de absorción es un aminoácido graso *N*-acilado o una sal de este.
46. El método de la modalidad 45, donde el aminoácido graso *N*-acilado o una sal de este incluye



donde X y Z son independientemente H, un catión monovalente, un catión metálico divalente, o un catión orgánico.

47. El método de la modalidad 45, donde el aminoácido graso *N*-acilado se selecciona de monosodio-*N*-saliciloil-8-aminocaprilato, disodio-*N*-saliciloil-8-aminocaprilato y ácido *N*-(saliciloil)-8-aminocaprílico.
48. Un método para tratar un sujeto que lo necesita que incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de cualquiera de las modalidades 1-37 al

sujeto tratando así al sujeto que lo necesita.

49. Un método de la modalidad 48 donde la cantidad terapéuticamente eficaz proporciona una cantidad eficaz, un tratamiento profiláctico y/o un tratamiento terapéutico.

50. Un método para reducir o eliminar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno en un sujeto humano;

donde dicho método incluye administrar una cantidad terapéuticamente de la composición de cualquiera de las modalidades 1-37 al sujeto, así reduciendo o eliminando uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno, y

donde dicha enfermedad o trastorno es hipotiroidismo adquirido, gastritis aguda, agorafobia, anquilosis, artritis, síndrome de Asperger, aterosclerosis, autismo, trastorno bipolar, trastornos hematológicos, caquexia, síndrome del túnel carpiano, parálisis cerebral, enfermedad del disco cervical, síndrome cervicobraquial, síndrome de fatiga crónica, dolor crónico, cefalea en racimos, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, fibrosis quística, depresión, dermatitis, diabetes, distonía, trastornos alimenticios, eczema, epilepsia, fiebre, fibromialgia, gripe, infección fúngica, trastornos gastrointestinales, glaucoma, glioma, enfermedad de Grave, hepatitis, herpes, hipertensión, impotencia, incontinencia, mortalidad infantil, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), insomnio, fibrosis hepática, enfermedad de la vaca loca, menopausia, migrañas, mareo por movimiento, MRSA, distrofia muscular, síndrome uña-rótula, neuroinflamación, adicción a la nicotina, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), osteoporosis, osteopenia, dolor, pancreatitis, trastorno de pánico, enfermedad periodontal, dolor de extremidad fantasma, alergia a la hiedra venenosa, síndrome premenstrual (PMS), miopatía miotónica proximal, trastorno de estrés post-traumático (PTSD), enfermedad de Raynaud, síndrome de piernas inquietas, esquizofrenia, escleroderma, choque séptico, herpes zoster), anemia de células falciformes, convulsiones, apnea del sueño, trastornos del sueño, estrés, tartamudeo, trastorno de la articulación temporomandibular (TMJ), cefaleas tensionales, tinnitus, síndrome de Tourette, recuerdos traumáticos, síndrome consuntivo, o abstinencia.

[0160]Ejemplos. Formas de dosificación oral de composiciones de hierbas que proporcionan mejor bioefecto (por ejemplo, biodisponibilidad) y menor tiempo para el inicio del efecto. El aumento de intensidad del efecto observado y el menor tiempo para el inicio de la acción indican mejor biodisponibilidad. Considerando el valor de las afecciones médicas que se benefician potencialmente a partir de remedios de hierbas, existe una necesidad insatisfecha considerable de un producto de acción más rápida que proporcione mejor biodisponibilidad en un formato oral. Las formas de dosificación farmacéutica tradicionales de muchas composiciones de hierbas

están expuestas a poca biodisponibilidad y tiempo prolongado hasta el inicio de la acción. La presente descripción trata las deficiencias de ingerir oralmente composiciones de hierbas que tienen poca biodisponibilidad.

[0161]Ejemplo 1. Ejemplos de formulaciones. Formulación de solución. La materia vegetal (por ejemplo, un extracto de planta o un componente activo de una planta tal como curcumina) y uno o más aminoácidos grasos *N*-acilados se combinan en una mezcla de solvente orgánico/acuoso. La mezcla resultante se agita vigorosamente durante una hora. Si la solución está incompleta, se puede agregar un tensioactivo y se puede seguir agitando para preparar la formulación final.

[0162]Formulación de suspensión. La materia vegetal (por ejemplo, un extracto de planta o un componente activo de una planta tal como curcumina) y uno o más aminoácidos grasos *N*-acilados se combinan en agua, una mezcla de solvente orgánico/acuoso o una mezcla de solvente orgánico. La mezcla resultante se puede agitar para efectuar la suspensión.

[0163]Formulación de solución. La materia vegetal (por ejemplo, un extracto de planta o un componente activo de una planta tal como curcumina) y uno o más agentes potenciadores de absorción grasos *N*-acilados se combinan en una mezcla de solvente orgánico/acuoso. La mezcla resultante se agita vigorosamente durante una hora. Si la solución está incompleta, se puede agregar un tensioactivo y se puede seguir agitando para preparar la formulación final.

[0164]Formulación de suspensión. La materia vegetal (por ejemplo, un extracto de planta o un componente activo de una planta tal como curcumina) y uno o más aminoácidos grasos *N*-acilados se combinan en agua, una mezcla de solvente orgánico/acuoso o una mezcla de solvente orgánico. La mezcla resultante se puede agitar para efectuar la suspensión.

[0165]Composición de cápsula de gelatina. Una formulación de suspensión o formulación de solución se puede rellenar en una cápsula de gelatina para que contenga hasta 1 g de materia vegetal. La cápsula de gelatina se puede tratar con un revestimiento entérico o se puede usar sin revestimiento.

[0166]Composición de comprimido/cápsula. La formulación de solución y la formulación de suspensión se puede secar por evaporación, liofilización o secado con pulverización. El producto seco resultante se puede combinar con los excipientes de formación de comprimidos y comprimirse en comprimidos o tabletas para contener hasta 1 g de materia vegetal. De manera alternativa, el producto seco se puede rellenar en las cápsulas.

[0167]Ejemplo 2. Inicio y duración de la acción de una composición de cannabis/SNAC administrada oralmente. Este estudio se diseñó para evaluar la utilidad de un SNAC al permitir la forma oral de rápida acción de una composición de hierbas.

[0168]Selección de participantes. Se buscaron seis participantes para el estudio para que ingirieran composiciones de hierbas y registraran el inicio, la duración, y la intensidad, en este

ejemplo, de la euforia y/o disforia inducida por el cannabis. Los participantes del estudio participaron en dos pruebas separadas: 1) uso de una sustancia de control, que incluye extracto de cannabis líquido disuelto en etanol acuoso, y 2) uso de una sustancia de prueba, que incluye el extracto de cannabis líquido disuelto en etanol acuoso, así como SNAC.

[0169]Formulaciones. El concentrado de cannabis seleccionado está comercialmente disponible y se les proporcionó a los participantes en una solución de etanol. El concentrado contiene 8 mg THC por dosis. Se seleccionó porque contiene un alto porcentaje de THC que proporciona un efecto que se puede notar en la “euforia” reportada por el usuario. Etanol acuoso se usó como solvente porque disuelve de forma eficaz el extracto de cannabis así como SNAC.

[0170]Métodos. Para el experimento de control, cada participante mezcló el concentrado de cannabis con 15 ml (una cucharada) de etanol acuoso, e inmediatamente tragó la mezcla.

[0171]Para el experimento de prueba, cada participante mezcló el concentrado de cannabis con una solución premezclada de etanol acuoso y 200mg SNAC, e inmediatamente tragó la mezcla disuelta.

[0172]Tanto para el experimento de control como para el experimento de prueba, cada participante registró la hora de la administración de dosis, la hora del inicio de la euforia y/o disforia, y el nivel observado de euforia y/o disforia en intervalos de quince minutos durante cinco horas luego de la administración de la dosis de cannabis. Se reportaron euforia y disforia usando un valor de escala en un intervalo de 1-10. La Tabla 1 muestra descripciones de niveles de euforia y disforia para cada valor de escala.

Tabla 1: Valores de escala para reportar euforia y disforia

Valor de escala	Descripción
0	No se observa efecto
1-2	Se observa efecto leve; posiblemente psicológico
3-4	Efecto definitivo pero leve
5-6	Efecto definitivo sustancial
7-8	Efecto fuerte
9-10	Efecto intenso

Tabla 2: Experimento de control (n=6)

Hora real	Tiempo para iniciar	“Euforia” observada	“Disforia” observada
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
1:00 PM	1:00	1,33	0,17
1:15 PM	1:15	1,67	0,50
1:30 PM	1:30	1,83	0,67
1:45 PM	1:45	1,83	0,83
2:00 PM	2:00	2,00	0,50

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

[0173]Resultados. Los resultados que se muestran a continuación son los valores de escala promedio obtenidos para todos los seis participantes (también se muestran en las figuras 5A y 5B).

Tabla 3: Experimento de prueba (n=6)

Hora real	Tiempo para iniciar	“Euforia” observada	“Disforia” observada
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
1:00 PM	1:00	4,33	0,50
1:15 PM	1:15	3,67	0,67
1:30 PM	1:30	2,00	0,17
1:45 PM	1:45	1,83	0,17
2:00 PM	2:00	1,83	0,00
2:15 PM	2:15	1,67	0,00
2:30 PM	2:30	1,83	0,00
2:45 PM	2:45	1,50	0,00
3:00 PM	3:00	1,33	0,17
3:15 PM	3:15	1,33	0,17
3:30 PM	3:30	1,50	1,00
3:45 PM	3:45	1,33	0,00
4:00 PM	4:00	0,50	0,00
4:15 PM	4:15	0,17	0,00
4:30 PM	4:30	0,17	0,00
4:45 PM	4:45	0,00	0,00
5:00 PM	5:00	0,00	0,00

[0174]Inicio: Los seis participantes reportaron euforia en los cinco minutos posteriores a la ingesta de la formulación de cannabis/SNAC (prueba), y la hora de inicio varía entre dos y cinco minutos. Por el contrario, el primer período de tiempo de euforia reportado por los participantes después de la ingesta de la formulación de solo cannabis (control) fue quince minutos luego de la ingesta, y la hora de inicio varía entre quince minutos y una hora, quince minutos (véase figuras 6A-6F para resultados individuales de los participantes). Quince minutos después de la ingesta,

el valor de escala de euforia reportado promedio fue 3,8 para la formulación de cannabis/SNAC (prueba). Por el contrario, quince minutos después de la ingesta de la formulación de solo cannabis (control), el valor de escala de euforia reportado promedio fue 0,17 (véase figuras 5A-5B para promedios en cada período de tiempo).

[0175]Intensidad: El valor de escala de euforia pico promedio después de la ingesta de la formulación de cannabis/SNAC (prueba) fue 4,7, que ocurrió treinta minutos después de la ingesta. Por el contrario, el valor de escala de euforia promedio mayor después de la ingesta de la formulación de solo cannabis (control) fue 2,2, que fue en el período de tiempo de dos horas, quince minutos (véase figuras 5A y 5B). Entonces, la ingesta de la formulación de cannabis/SNAC llevó a una mayor intensidad pico de euforia, que ocurrió un promedio de una hora y cuarenta y cinco minutos más rápido que cuando se ingirió la formulación de solo cannabis. La intensidad de disforia observada fue mínima tanto para la prueba como para el Control, con un valor de escala promedio pico de 0,83 para ambos experimentos.

[0176]Duración: Los resultados indican que la adición de un potenciador de absorción no acorta la acción del cannabis.

[0177]En suma, agregar un potenciador de absorción, tal como SNAC, en una formulación de dosificación oral de una composición de hierbas proporciona un inicio más rápido de acción y mayor intensidad de acción a un nivel de actividad pico. Además, el potenciador de absorción no tiene efecto sobre la duración de acción de una composición herbicida.

[0178]Ejemplo 3. Inicio y duración de la acción de una composición de composición de hierbas /SNAC administrada oralmente en una dosis de bajo SNAC. Este estudio se diseñó para evaluar la utilidad de un SNAC al permitir la forma oral de rápida acción de composiciones de hierbas a una dosis baja.

[0179]Selección de participantes. Se reclutaron tres participantes del estudio para ingerir composiciones de hierbas y registrar el inicio, la duración y la intensidad de la euforia y/o disforia inducida por el cannabis. Los participantes del estudio participaron en dos pruebas separadas: 1) uso de una sustancia de control, que incluye extracto de cannabis líquido disuelto en etanol acuoso, y 2) uso de una sustancia de prueba, que incluye el extracto de cannabis líquido disuelto en etanol acuoso, así como SNAC.

[0180]Formulaciones. El concentrado de cannabis seleccionado está comercialmente disponible y se les proporcionó a los participantes en una solución de etanol. El concentrado contiene 8 mg THC por dosis. Se seleccionó porque contiene un alto porcentaje de THC que proporciona un efecto que se puede notar en la “euforia” reportada por el usuario. Etanol acuoso se usó como solvente porque disuelve de forma eficaz el extracto de cannabis así como SNAC.

[0181]Métodos. Para el experimento de control, cada participante mezcló el concentrado de

cannabis con 15 ml (una cucharada) de etanol acuoso, e inmediatamente tragó la mezcla.

[0182]Para el experimento de prueba, cada participante mezcló el concentrado de cannabis con una solución premezclada de etanol acuoso y 100mg SNAC, e inmediatamente tragó la mezcla disuelta.

[0183]Tanto para el experimento de control como para el experimento de prueba, cada participante registró la hora de la administración de dosis, la hora del inicio de la euforia y/o disforia, y el nivel observado de euforia y/o disforia en intervalos de quince minutos durante cinco horas luego de la administración de la dosis de cannabis. Se reportaron euforia y disforia usando un valor de escala en un intervalo de 1-10. La Tabla 1 muestra descripciones de niveles de euforia y disforia para cada valor de escala.

[0184]Resultados. Los resultados se combinan con los datos del Ejemplo 2 y se informan para todos los participantes en la Figura 7.

[0185]Inicio: Los tres participantes informaron euforia a los cinco minutos de ingerir la formulación de cannabis/SNAC (Prueba) y le tiempo de inicio varió entre dos y cinco minutos. Por el contrario, el primer punto de tiempo de la euforia informado por los participantes luego de ingerir la formulación solo de cannabis (Control) fue quince minutos después de la ingesta y el tiempo de inicio varió entre quince minutos y una hora, quince minutos. Quince minutos después de la ingesta, el valor de escala de euforia reportado promedio fue 3,0 para la formulación de cannabis/SNAC (prueba). Por el contrario, a los quince minutos después de la ingesta de la formulación solo de cannabis (Control), el valor de escala de euforia promedio informado fue 0,25.

[0186]Intensidad: El valor de escala de euforia pico promedio después de la ingesta de la formulación de cannabis/SNAC (prueba) fue 3,4, que ocurrió treinta minutos después de la ingesta. Por el contrario, el valor de escala de euforia promedio más alto después de la ingesta de la formulación solo de cannabis (Control) fue 2,2, que fue en el punto de tiempo de dos horas, quince minutos. En comparación con el Ejemplo 2 donde la dosis de SNAC fue 200 mg, los participantes en el Ejemplo 3 ingirieron solo 100 mg de SNAC combinado con la misma cantidad de cannabis usada en el Ejemplo 2. La cantidad reducida de SNAC resultó en un efecto reducido del cannabis lo que demuestra una clara relación de respuesta a la dosis entre el efecto observado del cannabis (euforia) y la dosis de SNAC. Conforme al Ejemplo 2, la ingesta de la formulación de cannabis/SNAC llevó a una intensidad de euforia pico mayor, que ocurrió en un promedio de una hora y cuarenta y cinco minutos más rápido que cuando se ingirió la formulación solo de cannabis.

[0187]Duración: Los resultados indican que la adición de un potenciador de absorción no acorta la acción del cannabis.

[0188]Ejemplo 4. Respuesta del grupo de administración por inhalación y el de administración oral (Figura 8). Comparación de la respuesta farmacodinámica a composiciones de hierbas ingeridas oralmente e inhaladas de, en este ejemplo, cannabis, que se mide como euforia informada por el sujeto. Tanto los grupos oral como inhalado informaron un efecto de tiempo hasta alcanzar el pico similar (15-30 minutos). Esto es muy sorprendente porque el cannabis oral se caracteriza tradicionalmente por un efecto de tiempo hasta alcanzar el pico muy lento (hasta 4 horas).

[0189]Ejemplo 5. Resumen de estudio farmacocinético (PK) de una composición herbicida/SNAC oral en ratas. El estudio se diseñó para caracterizar el perfil farmacocinético de una composición herbicida, extracto de cannabis, que contiene THC/CBD al 56 % en una relación 1:1 (en peso) con y sin el excipiente, SNAC, luego de una única administración por sonda oral a ratas. En este estudio, se evaluaron dos dosis de cannabis y SNAC y dos relaciones de cannabis a SNAC. El diseño experimental se presenta en la Tabla 4 que figura a continuación.

Tabla 4: Diseño experimental

Número s de grupos	Designación de grupo	Extracto ¹ Nivel de dosis (mg/kg)	SNAC Nivel de dosis (mg/kg)	Volumen de dosis (mL/kg)	Concentración de dosis ² (mg API/mL)	Concentración de dosis ³ (mg SNAC/mL)	Cantidad de machos
1	Control de excipiente	0	500	2	0	250	6
2	Control de cannabis	25	0	2	12,5	0	6
3	Dosis baja	25	250	2	12,5	125	6
4	Dosis media	25	500	2	12,5	250	6
5	Dosis alta	50	500	2	25	250	6

¹El extracto contiene 54 % en peso (27 % de THC + 27 % de CBD) como el API (ingrediente farmacéutico activo)

²La dosis de extracto de cannabis contiene una mezcla de THC:CBD en una relación de 1:1 en peso.

³La dosis de SNAC es 10 veces (THC + CBD) la dosis para los grupos 3 y 5 y 20 veces para el grupo 4.

[0190]Métodos. Los animales se dosificaron el Día 1 y se recogió una serie de muestras de sangre durante un período de 4 horas después de la dosis para la evaluación farmacocinética. Los animales se sometieron a eutanasia luego de recoger su última muestra de sangre.

[0191]Resultados. Luego de una única administración oral de una composición de hierbas que contiene THC/CBD en una relación 1:1 combinado con el excipiente potenciador de la absorción

(SNAC) a 25 mg de extracto/kg y 250 mg de SNAC/kg (Grupo 3), 25 mg de extracto/kg y 500 mg de SNAC/kg (Grupo 4) o 50 mg de extracto/kg y 500 mg de SNAC/kg (Grupo 5), la concentración máxima promedio $C_{\max}$ varió de 31,7 a 159,3 ng/mL para CBD y de 111,5 a 546,17 ng/mL para THC. El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima promedio en plasma ($T_{\max}$) varió de 0,25 a 1 hora después de la dosis para CBD y se alcanzó 1 hora después de la dosis para los grupos de dosis baja y media y 2 horas después de la dosis para el grupo de dosis alta para THC. El $AUC_{0-T_{\text{last}}}$ varió de 13,17 a 382,14 hr*ng/mL para CBD y de 170,64 a 1256,49 hr*ng/mL para THC.

[0192] En el intervalo de dosis evaluado, $C_{\max}$ y $AUC_{0-T_{\text{last}}}$ para THC fueron mayores que para CBD. Al administrar la misma dosis de extracto de cannabis (THC/CBD) (25 mg/kg dosis de cannabinoide total; 12,5 mg/kg THC/12,5 mg/kg CBD) con y sin SNAC, para THC, se observó un aumento de $C_{\max}$ de 1,4 veces en comparación con cannabis solo en dosis de SNAC de 250 o 500 mg/kg. AUC fue 1,1 veces mayor en el grupo de 250 mg/kg SNAC, pero menor en el grupo de 500 mg/kg SNAC, en comparación con el grupo de cannabis solo. Para CBD, se observaron aumentos de 2,9 y 2,8 veces de $C_{\max}$ en comparación con cannabis solo en dosis de SNAC de 250 o 500 mg/kg. AUC fue menor en ambos grupos en comparación con el grupo de cannabis solo. El aumento de las dosis de cannabis y SNAC 2 veces hasta 500 mg/kg SNAC y 50 mg/kg de extracto de cannabis (25 mg/kg THC/25 mg/kg CBD), dio como resultado un aumento de 14,2 veces en CBD $C_{\max}$ y un aumento de 6,9 veces en THC $C_{\max}$. $AUC_{0-T_{\text{last}}}$ para CBD y THC, aumentaron 22,1 veces y 6,3 veces, respectivamente (Tabla 5 y Figura 9).

[0193] En suma, agregar un potenciador de absorción, tal como SNAC, en una formulación de dosificación oral de una composición de hierbas proporciona un inicio más rápido de acción y mayor intensidad de acción a un nivel de actividad pico de la composición herbicida. Estos resultados indican que SNAC mejora la biodisponibilidad de composiciones de hierbas. Además, el potenciador de absorción no tiene efecto sobre la duración de acción. La cantidad variable de SNAC produce una clara relación de respuesta a la dosis entre el efecto observado de la composición de hierbas y la dosis de SNAC.

[0194] Ejemplo 6. Inicio y duración de la acción de una composición de cannabis/NAC administrada oralmente. Este estudio se diseñó para evaluar la utilidad de la forma ácida de SNAC, ácido *N*-[8-(2-hidroxibenzoil) amino] caprílico (NAC), para permitir la forma oral de rápida acción de cannabis.

[0195] Participante del estudio. Se reclutó un participante del estudio para ingerir composiciones de cannabis y registrar el inicio, la duración y la intensidad de la euforia y/o disforia inducida por el cannabis. El participante del estudio formó parte de dos pruebas separadas: 1) uso de una sustancia de control, que incluía aceite de concentrado de cannabis en una mezcla de extractos

de hierbas disuelta en etanol acuoso y 2) uso de una sustancia de prueba, que incluía el aceite de concentrado de cannabis en una mezcla de extractos de hierbas disuelta en etanol acuoso, así como NAC.

[0196]Formulaciones. El aceite de concentrado de cannabis seleccionado está comercialmente disponible en una cápsula y los contenidos de la cápsula se proporcionaron al participante en una solución de etanol. Una cápsula contiene 9 mg de CBD, 7,7 mg de THC, mezcla de extractos de hierbas (corteza de Magnolia, Ashwagandha, Astragalus) y ácido esteárico (de aceite vegetal) y la potencia establecida por cápsula es: 9,0 mg de CBD, 0,0 mg de THCA y 7,6 mg de THC. La formulación se seleccionó debido a que proporciona un efecto perceptible en la “euforia” informada por el usuario y el contenido de CBD debería mejorar los efectos disfóricos si la Prueba 2 proporciona una dosis muy alta de cannabinoides.

[0197]Métodos. Para el experimento de Control, el participante mezcló el concentrado de cannabis con 15 ml (una cucharada) de etanol acuoso y tragó inmediatamente la mezcla.

[0198]Para el experimento de Prueba, el participante mezcló el concentrado de cannabis con 5 ml de una solución mezclada previamente de etanol acuoso y 100 mg de NAC y tragó inmediatamente la mezcla disuelta.

[0199]Tanto para el experimento de Control como para el experimento de Prueba, el participante registró el tiempo de la administración de la dosis, el tiempo del inicio de la euforia y/o disforia y el nivel observado de euforia y/o disforia en intervalos de quince minutos durante cinco horas después de la administración de la dosis de cannabis. Se reportaron euforia y disforia usando un valor de escala en un intervalo de 1-5. La Tabla 5 muestra descripciones de niveles de euforia y disforia para cada valor de escala.

Tabla 5: Valores de escala para reportar euforia y disforia

Valor de escala	Descripción
0	No se observa efecto
1	Se observa efecto leve; posiblemente psicológico
2	Efecto definitivo pero leve
3	Efecto definitivo sustancial
4	Efecto fuerte
5	Efecto intenso

[0200]Resultados. Los resultados mostrados a continuación son valores de escala obtenidos para el participante en el experimento de control (Tabla 6) y en el experimento de prueba (Tabla 7). Los valores se grafican en la Figura 11.

Tabla 6: Experimento de control (n=1)

Hora real	Tiempo para iniciar	“Euforia” observada (0-5)	“Disforia” observada (0-5)
11:13	0:00		
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
1:13 PM	2:00	4	1
1:28 PM	2:15	4	1
1:43 PM	2:30	4	1
1:58 PM	2:45	3	0
2:13 PM	3:00	3	0
2:28 PM	3:15	3	0
2:43 PM	3:30	2	0
2:58 PM	3:45	2	0
3:13 PM	4:00	2	0
3:28 PM	4:15	1	0
3:43 PM	4:30	1	0
3:58 PM	4:45	0	0
4:13 PM	5:00	0	0

Tabla 7: Experimento de prueba (n=1)

Hora real	Tiempo para iniciar	“Euforia” observada (0-5)	“Disforia” observada (0-5)
11:20	0:00		
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
1:05 PM	1:45	3	0
1:20 PM	2:00	3	0
1:35 PM	2:15	2	0
1:50 PM	2:30	2	0
2:05 PM	2:45	2	0
2:20 PM	3:00	1	0
2:35 PM	3:15	1	0
2:50 PM	3:30*	0	0

*Experimento finalizó

[0201]Inicio: El participante informó euforia a los seis minutos de ingerir la formulación de cannabis/NAC (Prueba, Tabla 7 y Figura 11). Por el contrario, el primer punto de tiempo de la

euforia informada por el participante después de la ingesta de la formulación solo de cannabis (Control, Tabla 6 y Figura 11) fue de cuarenta y cinco minutos después de la ingesta. A los treinta minutos después de la ingesta, el participante informó euforia fuerte (valor de escala de 4) para la formulación de cannabis/NAC. Por el contrario, treinta minutos después de la ingesta de la formulación solo de cannabis, el participante solo observó un efecto leve que fue posiblemente psicológico (valor de escala de 1).

[0202]Intensidad: El valor de escala de euforia pico luego de la ingesta tanto de la formulación solo de cannabis (Control) como de la formulación de cannabis/NAC (Prueba) fue de 4. Sin embargo, la intensidad pico de la euforia se alcanzó treinta minutos después de la ingesta con la formulación de cannabis/NAC (Prueba), mientras que la intensidad pico de la euforia se alcanzó dos horas después de la ingesta con la formulación solo de cannabis (Control). Por lo tanto, la ingesta de la formulación de cannabis/NAC llevó a una intensidad pico de euforia que ocurrió una hora y treinta minutos más rápido que cuando se ingirió la formulación solo de cannabis. La intensidad de la disforia observada fue mínima tanto para la Prueba como para el Control, pese a que el participante observó efectos de disforia más leves con la formulación solo de cannabis (Control).

[0203]En resumen, NAC, la forma ácida de SNAC, se comporta de manera similar a SNAC cuando se incluye en una formulación de dosificación oral de cannabis. Una formulación de cannabis/NAC proporciona un inicio más rápido de acción en comparación con una formulación solo de cannabis.

[0204]Como lo entenderá un experto en la técnica, cada modalidad descrita en la presente puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en su elemento, paso, ingrediente o componente particular establecido. Entonces, los términos “incluye” o “que incluye” se interpreta como: “comprende, consiste en o consiste esencialmente en”. Tal como se usa en la presente, el término de transición “comprender” o “comprende” significa “incluye, de modo no taxativo” y permite la inclusión de elementos, etapas, ingredientes o componentes que no se especifiquen, incluso en cantidades importantes. La frase de transición “consiste en” excluye cualquier elemento, paso, ingrediente o componente no especificado. La expresión de transición “que consiste esencialmente en” limita el alcance de la modalidad a los elementos, etapas, ingredientes o componentes que se especifiquen y a los que no afecten la modalidad de manera sustancial. Como se usa en la presente, un efecto material provocaría una reducción estadísticamente significativa en un beneficio de administración cuando se evalúa en un protocolo experimental divulgado en la presente.

[0205]Salvo que se indique lo contrario, se debe comprender que todas las cifras que expresan cantidades de ingredientes, propiedades como peso molecular, condiciones de reacción y otras

utilizadas en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones se encuentran modificadas en todos los casos por el término “aproximadamente”. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos presentados en la especificación y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener en la presente invención. En última instancia y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico se debería interpretar al menos en vista de la cantidad de dígitos significativos indicados y aplicando técnicas de redondeo normales. Cuando se requiere mayor claridad, el término “alrededor de” tiene el significado aquí atribuido razonablemente por un experto en la técnica al usarse junto con un valor o intervalo numérico dado, es decir, al denotar algo más o algo menos que el valor o intervalo dado, hasta un intervalo de $\pm 20\%$ del valor dado; $\pm 19\%$ del valor dado; $\pm 18\%$ del valor dado; $\pm 17\%$ del valor dado; $\pm 16\%$ del valor dado; $\pm 15\%$ del valor dado; $\pm 14\%$ del valor dado; $\pm 13\%$ del valor dado; $\pm 12\%$ del valor dado; $\pm 11\%$ del valor dado; $\pm 10\%$ del valor dado; $\pm 9\%$ del valor dado; $\pm 8\%$ del valor dado; $\pm 7\%$ del valor dado; $\pm 6\%$ del valor dado; $\pm 5\%$ del valor dado; $\pm 4\%$ del valor dado; $\pm 3\%$ del valor dado; $\pm 2\%$ del valor dado; o $\pm 1\%$ del valor dado.

[0206] Sin perjuicio de que los intervalos y los parámetros numéricos que indican el amplio alcance de la presente divulgación sean aproximaciones, los valores numéricos que se establecen en los ejemplos específicos se indican de la forma más precisa posible. Los valores numéricos sin embargo contienen intrínsecamente determinados errores que resultan necesariamente de una desviación estándar que se encuentra en sus respectivas mediciones de prueba.

[0207] Los términos “un”, “una” y “el” y referentes similares utilizados en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se deben interpretar como abarcativos tanto del singular como del plural, salvo que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente. La mención a intervalos de valores en la presente pretende meramente servir como método taquigráfico para referirse individualmente a cada valor independiente comprendido en el intervalo. Salvo que se indique lo contrario en la presente, cada valor individual se incorpora a la memoria descriptiva tal como si se hubiera mencionado en forma individual en la presente. Todos los métodos descritos en la presente pueden llevarse a cabo en cualquier orden adecuado, salvo que se indique lo contrario en la presente o en caso de que el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cualquiera de los ejemplos o las expresiones de ejemplo (por ej., “como”) que se proporcionan en la presente pretende meramente iluminar mejor la invención y no presenta una limitación al alcance de la invención a menos que se reivindique lo contrario. No se debe interpretar ninguna expresión de

la memoria descriptiva como una indicación de algún elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

[0208] Las agrupaciones de elementos o modalidades alternativos de la invención descritos en la presente no se deben interpretar como limitaciones. Cada miembro del grupo se puede referir y reivindicar de forma individual o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos que se encuentran en la presente. Se prevé que uno o más de los miembros de un grupo puede ser incluido o eliminado de un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando ocurra una de tales inclusiones o eliminaciones, se considera que la memoria descriptiva contiene el grupo según se modificó y, por consiguiente, cumple con la descripción escrita de todos los grupos Markush utilizados en las reivindicaciones adjuntas.

[0209] Ciertas modalidades de esta invención se describen en la presente, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Por supuesto, variaciones de estas modalidades descritas serán evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura de la descripción que antecede. Los inventores esperan que los expertos utilicen tales variaciones según sea apropiado y saben que la invención podrá ser llevada a la práctica de una forma diferente a la que se describe específicamente en la presente. Por consiguiente, la presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del objeto que se describe en las reivindicaciones adjuntas a la presente, tal como permite la legislación aplicable. Asimismo, la invención comprende toda combinación de los elementos antedichos en todas sus variaciones posibles, salvo que se indique lo contrario en la presente o que lo contradiga claramente el contexto.

[0210] Además, varias referencias se han hecho a patentes, publicaciones impresas, artículos periodísticos y otro texto escrito a lo largo de esta memoria descriptiva (referencia a materiales en la presente). Cada uno de los materiales a los que se hace referencia se incorporan de forma individual a la presente mediante esta referencia en su totalidad para su enseñanza con referencias.

[0211] Por último, se debe comprender que las modalidades de la invención descritas en la presente ilustran los principios de la presente invención. Otras modificaciones que se pueden utilizar se encuentran dentro del alcance de la invención. Por consiguiente, a modo de ejemplo, pero de forma no taxativa, se pueden utilizar configuraciones alternativas de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas que obran en la presente. Por consiguiente, la presente invención no se encuentra limitada a ser tan precisa como se muestra y se describe.

[0212] La información particular mostrada en la presente es a modo de ejemplo y con fines de describir de manera ilustrativa las modalidades preferidas de la presente invención únicamente, y se presentan para proporcionar lo que se cree es la descripción más útil y fácil de entender de

los principios y aspectos conceptuales de varias modalidades de la invención. En este sentido, no se intenta mostrar los detalles estructurales de la invención más detalladamente que lo necesario para el entendimiento fundamental de la invención, la descripción junto con los dibujos y/o los ejemplos harán evidente para los expertos en la técnica cómo se pueden poner en práctica las varias formas de la invención.

[0213] Las definiciones y explicaciones usadas en la presente descripción pretenden controlar cualquier construcción futura a menos que se modifique de forma clara y inequívoca en los siguientes ejemplos o cuando la aplicación del significado hace que cualquier construcción resulte sin sentido o esencialmente sin sentido. En los casos donde la construcción del término pueda hacer que este resulte sin sentido o esencialmente sin sentido, la definición deberá tomarse del Diccionario Webster, 3.^a Edición o un diccionario conocido por el experto en la técnica, tal como el Diccionario Oxford de Bioquímica y Biología Molecular (Ed. Anthony Smith, Oxford University Press, Oxford, 2004).