



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107530317 A

(43)申请公布日 2018.01.02

(21)申请号 201680024534.5

(22)申请日 2016.04.19

(30)优先权数据

62/154,144 2015.04.29 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.10.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2016/050414 2016.04.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/174661 EN 2016.11.03

(71)申请人 希拉匹克斯生物科学有限公司

地址 以色列特拉维夫

(72)发明人 A·施穆勒维茨 E·哈勃

E·布雷纳

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 陈玉平 张广育

(51)Int.Cl.

A61K 31/352(2006.01)

A61K 31/38(2006.01)

A61P 25/18(2006.01)

A61P 25/04(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

权利要求书3页 说明书22页 附图6页

(54)发明名称

大麻素类和N-酰基乙醇胺的组合

(57)摘要

本发明提供了包含大麻素类和N-酰基乙醇胺的药物组合物,并且提供了它们用于预防和治疗多种大麻素类可治疗的病症的方法。

1. 一种药物组合物,其包含至少一种大麻素或其盐和至少一种N-酰基乙醇胺或其盐的治疗有效量的混合物,其中大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:0.2至约1:2000。

2. 权利要求1的药物组合物,其中大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:0.2至约1:5。

3. 权利要求2的药物组合物,其中大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:0.5至约1:2。

4. 权利要求1的药物组合物,其中大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:15至约1:1800。

5. 权利要求4的药物组合物,其中大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:25至约1:450。

6. 权利要求5的药物组合物,其中大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:50至约1:100。

7. 权利要求1至6中任一项的药物组合物,其包含约0.5-10mg大麻素或其盐。

8. 权利要求7的药物组合物,其包含约1mg、2.5mg、5mg、7.5mg或10mg大麻素或其盐。

9. 权利要求1至8中任一项的药物组合物,其中所述至少一种大麻素选自四氢大麻酚(THC)、四氢大麻酚酸(THCA)、大麻二酚(CBD)、大麻酚(CBN)、大麻萜酚(CBG)、大麻环萜酚(CBC)、大麻环酚(CBL)、次大麻酚(CBV)、四氢次大麻酚(THCV)、次大麻二酚(CBDV)、次大麻环萜酚(CBCV)、次大麻萜酚(CBGV)、大麻萜酚单甲醚(CBGM)、其盐及其任何组合。

10. 权利要求9的药物组合物,其中所述至少一种大麻素为THC或其盐。

11. 权利要求1至6中任一项的药物组合物,其包含约200-1800mg N-酰基乙醇胺或其盐。

12. 权利要求11的药物组合物,其包含约250mg、500mg、750mg、1000mg或1500mg N-酰基乙醇胺或其盐。

13. 权利要求1至6、权利要求11或权利要求12中任一项的药物组合物,其中所述N-酰基乙醇胺选自N-棕榈酰基乙醇胺(PEA)、Me-棕榈酰基乙醇酰胺(Me-PEA)、棕榈酰基环己酰胺、棕榈酰基丁酰胺、棕榈酰基异丙基酰胺、油酰基乙醇胺(OEA)、棕榈酰基异丙基酰胺(PIA)、其盐及其任何组合。

14. 权利要求13的药物组合物,其中所述N-酰基乙醇胺是PEA或其盐。

15. 前述权利要求中任一项的药物组合物,其中所述混合物包含THC或其盐和PEA或其盐。

16. 权利要求15的药物组合物,其中所述混合物包含约0.5-10mg THC或其盐和约200-1800mg PEA或其盐。

17. 权利要求16的药物组合物,其中所述混合物包含约2.5-10mg THC或其盐和约250-1000mg PEA或其盐。

18. 权利要求17的药物组合物,其中所述混合物包含约2.5mg、约5mg、约7.5mg或约10mg THC或其盐和约250mg、约500mg、约750mg或约1000mg PEA或其盐。

19. 权利要求1至18中任一项的药物组合物,其中将所述药物组合物配制为用于全身给药。

20. 权利要求19的药物组合物,其中将所述药物组合物配制为用于口服、口腔粘膜、经

鼻、舌下、吸入、局部、直肠、阴道、肠胃外、静脉内、肌内或皮下给药。

21. 权利要求20的药物组合物,其中将所述药物组合物配制为用于口服、口腔粘膜、经鼻或舌下给药。

22. 一种剂量单位,其包含权利要求1至21中任一项的药物组合物或由权利要求1至21中任一项的药物组合物组成。

23. 权利要求1至21中任一项的药物组合物,其用于预防或治疗适于通过至少一种大麻素来预防或治疗的病症的方法中。

24. 权利要求23的药物组合物,其用于预防或治疗图雷特综合征的至少一种症状的方法中。

25. 权利要求24的药物组合物,其中所述图雷特综合征被分类为中度至重度图雷特综合征。

26. 权利要求24的药物组合物,其中所述症状是抽搐。

27. 权利要求23的药物组合物,其用于预防或治疗疼痛的方法中。

28. 权利要求27的药物组合物,其中所述疼痛是急性疼痛、慢性疼痛或神经性疼痛。

29. 权利要求23的药物组合物,其用于预防或治疗呕吐的方法中。

30. 权利要求1至21中任一项的药物组合物,其用于预防或治疗与服用大麻素相关的至少一种副作用的方法中。

31. 权利要求31的药物组合物,其中所述副作用是增加的食欲和/或体重增加。

32. 权利要求31的药物组合物,其中所述副作用是意识错乱和/或定向障碍。

33. 权利要求31的药物组合物,其中所述副作用是焦虑。

34. 权利要求23至33中任一项的药物组合物,其中所述病症适于通过THC或其盐来预防或治疗,或其中所述副作用与服用THC相关。

35. 权利要求23至34中任一项的药物组合物,其中与不含N-乙酰基乙醇胺的相同药物组合物相比,所述药物组合物的治疗效力增加。

36. 权利要求23至34中任一项的药物组合物,其中与不含N-乙酰基乙醇胺的相同药物组合物相比,所述药物组合物中大麻素的所需治疗剂量减少。

37. 权利要求23至34中任一项的药物组合物,其中与不含N-乙酰基乙醇胺的相同药物组合物相比,所述大麻素的至少一种副作用减轻。

38. 权利要求23至34中任一项的药物组合物,其中与不含N-乙酰基乙醇胺的相同药物组合物相比,所述大麻素的治疗窗扩大。

39. 一种用于在有需要的人受试者中预防或治疗适于通过至少一种大麻素来预防或治疗的病症的方法,所述方法包括以下步骤:给予受试者包含至少一种大麻素或其盐的药物组合物和包含至少一种N-乙酰基乙醇胺或其盐的药物组合物的治疗有效量的组合,其中所给予的大麻素与N-乙酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:0.2至约1:2000,从而预防或治疗所述病症。

40. 权利要求39的方法,其用于在有需要的人受试者中预防或治疗图雷特综合征的至少一种症状。

41. 权利要求39的方法,其用于在有需要的人受试者中预防或治疗疼痛。

42. 权利要求39的方法,其用于预防或治疗呕吐。

43. 一种用于在有需要的人受试者中预防或治疗至少一种与服用大麻素相关的副作用的方法,所述方法包括以下步骤:给予受试者包含至少一种大麻素或其盐的药物组合物和包含至少一种N-乙酰乙醇胺或其盐的药物组合物的治疗有效量的组合,其中所给予的大麻素与N-乙酰乙醇胺之间的摩尔比为约1:0.2至约1:2000,从而预防或治疗所述至少一种副作用。

44. 权利要求39至43中任一项的方法,其中所述病症适于通过THC或其盐来预防或治疗,或其中所述副作用与服用THC相关。

45. 权利要求39至44中任一项的方法,其中所述大麻素和N-乙酰乙醇胺包含在相同的药物组合物中。

46. 权利要求39至45中任一项的方法,其中重复大麻素和N-乙酰乙醇胺的给药。

47. 权利要求39至46中任一项的方法,其中重复大麻素和N-乙酰乙醇胺的给药,直至与受试者治疗前的病症相比,受试者的病症依据耶鲁抽搐症整体严重度量表(YGTSS)实现有益的变化。

48. 权利要求39至47中任一项的方法,其中重复大麻素和N-乙酰乙醇胺的给药,直至与受试者治疗前的病症相比,受试者的病症依据选自以下的至少一种度量表实现有益的变化:(i) 临床医师总体印象量表(CGIS)、(ii) 图雷特综合征-生活质量量表(GTS-QOL)、(iii) 图雷特综合征症状表(TSSL)、(iv) Yale-Brown强迫量表(Y-BOCS)、(v) ADHD评分量表-IV(ADHD-RS)和(vi) 汉密尔顿焦虑评定量表(HAM-A)。

大麻素类和N-酰基乙醇胺的组合

技术领域

[0001] 本发明涉及用于增强从植物大麻属 (*Cannabis*) 中所选择的大麻素类的治疗效果和/或减轻其副作用的组合物和方法。本发明提供了包含大麻素类和N-酰基乙醇胺的药物组合物,并且提供了它们用于多种适于用大麻素类来治疗的适应症的方法。

背景技术

[0002] 大麻素类是一类作用于细胞上的抑制大脑中神经递质释放的大麻素受体的不同的化合物。大麻素受体是一类在G蛋白偶联受体超家族下的细胞膜受体。作为典型的G蛋白偶联受体,大麻素受体含有七个跨膜结构域。随着发现越来越多的证据,目前有两种已知的大麻素受体亚型,称为CB1和CB2。CB1受体主要在脑(中枢神经系统)中表达,也在肺、肝和肾中表达。CB2受体主要在免疫系统中和在造血细胞中表达。CB1和CB2受体的蛋白序列约为44%相似。

[0003] 植物大麻素类(来源于大麻属植物的那些)包括但不限于:四氢大麻酚(THC)、四氢大麻酚酸(THCA)、大麻二酚(CBD)、大麻酚(CBN)、大麻萜酚(CBG)、大麻环萜酚(CBC)、大麻环酚(CBL)、次大麻酚(cannabivarin)(CBV)、四氢次大麻酚(THCV)、次大麻二酚(CBDV)、次大麻环萜酚(cannabichromevarin)(CBCV)、次大麻萜酚(cannabigerovarin)(CBGV)和大麻萜酚单甲醚(CBGM)。区分大麻素类的主要方式是基于它们的精神活性程度。例如,已知CBG、CBC和CBD不是精神学上的活性剂,而已知THC、THCA、CBN和CBDL以及一些其他的大麻素类具有不同程度的精神活性。

[0004] 最值得注意的大麻素是植物大麻素 Δ 9-四氢大麻酚(THC),其是大麻植物的主要精神活性成分。THC对CB1和CB2受体具有大致相同的亲和力,并且它具有作为精神活性剂、止痛剂、肌肉松弛剂、抗痉挛剂、支气管扩张剂、神经保护剂、抗氧化剂和止痒剂的活性。

[0005] 屈大麻酚是THC的纯异构体的国际非专有名称(INN),(-)-反式- Δ 9-四氢大麻酚。合成的屈大麻酚的商品名为Marinol。Marinol已被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗AIDS患者的厌食症,以及用于进行化学疗法的患者的难治性恶心和呕吐。屈大麻酚的类似物,大麻隆,是一种作为止吐剂和作为神经性疼痛的辅助止痛剂具有治疗用途的目录II(Schedule II)药物,可以在加拿大以商品名Cesamet市售获得。Cesamet也已经获得了FDA的批准,并于2006年在美国开始上市。

[0006] Sativex是获得全面市场认可的第一种天然大麻植物衍生物。Sativex是用于由多发性硬化症(MS)引起的神经性疼痛、痉挛、膀胱过度活动症和其他症状的口腔喷雾剂。每次喷雾递送接近1:1比例的大麻二酚(CBD)和THC,以及固定剂量的2.7mg THC和2.5mg CBD。

[0007] 图雷特综合征(Tourette syndrome)(也称为图雷特氏综合征、图雷特精神障碍、吉雷斯德拉图雷特综合征、GTS或更常见地简称图雷特氏或TS)是一种在儿童期发病的遗传性神经精神障碍,其特征在于多种身体(运动)抽搐和至少一种发声性(声音)抽动。图雷特氏被定义为一系列抽搐疾病的一部分,所述抽搐疾病包括临时的、瞬时的和持续的(慢性)抽搐。

[0008] 在图雷特综合征中,几个轶事性报告提供了证据证明大麻可能不仅有效地抑制抽搐,还可有效地治疗相关的行为问题 (Muller-Vahl KR, Behavioural Neurology, 2013, 27, 119-124)。目前仅有两项对照试验可用于研究THC在TS治疗中的作用,在两项研究中,与安慰剂组相比,用THC治疗后均可以观察到抽搐减少。在第一项研究中,成年TS患者接受单剂量安慰剂或5、7.5或10mg THC治疗 (Muller-Vahl KR等人, Pharmacopsychiatry, 2002; 35 (2): 57-61)。使用自评量表图雷特综合征症状表 (TSSL), 与安慰剂相比,在THC治疗后发现了显著的总体抽搐改善 ($p=0.015$)。然而,当仅包括接受7.5或10.0mg THC的那些患者时,数据变得更加有说服力,这表明更高的剂量更有效。在第二项研究中,成人TS患者接受安慰剂或每天2.5mg THC治疗。剂量每四天增加2.5mg,直至10mg的目标剂量。如果患者无法耐受最大剂量,则每天减少最高达5.0mg药物,直至达到耐受剂量 (Muller-Vahl KR等人, J. Clin. Psychiatry, 2003; 64 (4): 459-65)。该研究共包括6次访视 (访视1=基线,治疗期间访视2-4,撤药后访视5和6)。使用总体临床印象量表 (CGIS), 分别在访视3和4时,发现THC组和安慰剂组之间存在显著性差异 ($p<0.05$)。

[0009] 尽管通过参考附图将这些系统与如在本申请的其余部分中所阐述的本发明的一些方面进行了比较,但是常规的和习惯的方法的进一步限制和缺点对本领域技术人员将是显而易见的。

[0010] N-酰基乙醇胺 (NAE) 是脂质来源的信号分子。当几种类型的酰基之一与乙醇胺的氮原子连接时形成N-酰基乙醇胺。N-酰基乙醇胺的实例包括:花生四烯酰乙醇胺 (anandamide) (花生四烯酸 (20:4 ω -6) 和乙醇胺形成的酰胺)、N-棕榈酰基乙醇胺 (棕榈酸 (16:0) 和乙醇胺形成的酰胺)、N-油酰基乙醇胺 (油酸 (18:1) 和乙醇胺形成的酰胺)、N-硬脂酰基乙醇胺 (硬脂酸 (18:0) 和乙醇胺形成的酰胺) 和N-二十二碳六烯酰乙醇胺 (二十二碳六烯酸 (22:6) 和乙醇胺形成的酰胺)。

[0011] 棕榈酰基乙醇酰胺 (PEA, 也称为N-(2-羟乙基)十六烷酰胺,羟乙基棕榈酰胺,棕榈羟乙酰胺, N-棕榈酰基乙醇胺和棕榈基乙醇酰胺) 是内源性脂肪酸酰胺,属于核因子激动剂类。已经证明PEA与细胞核中的受体 (核受体) 结合并发挥与慢性疼痛和炎症相关的多种生物功能。研究表明,PEA与不同的非CB1/CB2受体相互作用,表明PEA利用独特的“类似的 (parallel)”内源性大麻素信号系统。PEA的产生和失活可以独立于AEA和2-AG的产生和失活而发生,这个概念得到了越来越多的证据的进一步支持。PEA对细胞的大量生物学效应可归因于其对PPAR (特别是PPAR- α 和PPAR- γ) 的亲合力。表明PEA对大麻素样G-偶联受体GPR55和GPR119以及瞬时受体电位辣椒素1型受体 (TRPV1) 具有亲合力。已经证明PEA具有抗炎、镇痛、神经保护和抗惊厥性能。

[0012] 最初由S. Ban-Shabat等人描述 (Eur. J. Pharmacol., 1998, Vol. 353 (1), 第23-31页), “伙伴效应”的概念是指植物大麻素类一起作用或具有协同作用,并以类似于身体自身的内源性大麻素系统的机制来影响身体。该理论作为药理学中稍微有争议的观点的基础,在某些情况下,全植物提取物是比单独的大麻素提取物更好的治疗剂。近期, Wagner和Ulrich-Merzenich扩展了“伙伴效应”理论 (Phytomedicine, 2009, Vol. 16 (2-3), 第97-110页), 他们将全植物提取物协同作用的四个基本机制定义为: (a) 影响体内多个靶点的能力, (b) 改善活性成分吸收的能力, (c) 克服细菌防御机制的能力, 以及 (d) 将不良副作用最小化的能力。

[0013] 在大麻素治疗领域,仍然需要大麻素类和其他能够在人体中增加大麻素类(特别是THC)的效力、降低治疗剂量、减少副作用和/或扩大治疗窗的药物组合。

发明内容

[0014] 本发明提供了包含大麻素类和N-酰基乙醇胺的有益组合的药物组合物。这些组合部分地由各活性剂之间的特定摩尔比和/或它们的剂量来限定,并且可以以多种方法使用。特别地,本发明提供了用于预防和/或治疗多种对大麻素治疗产生响应的病症的方法,所述病症为例如运动障碍,例如图雷特综合征和相关症状。此外,本发明提供了用于预防和/或治疗与大麻素摄入相关的病症的方法,所述病症为例如体重增加、意识错乱、定向障碍和焦虑。此外,本发明提供了用于提高与大麻素摄入相关的治疗效果的方法,所述治疗效果为例如预防或缓解疼痛。

[0015] 这样的组合比单独使用大麻素类的其他组合物和方法提供了更大的益处。例如,本文所提供的方法增强了指定的大麻素类的治疗效果,其在临床上可被解释为更有利的治疗结果或使用更低剂量的大麻素类来获得预定的治疗结果。本文所提供的方法在大麻治疗的患者中进一步有利地消除或基本上最小化通常与大麻素摄入相关的不良副作用。换言之,根据本发明的原理,大麻素的治疗窗(或药物窗),即可有效治疗疾病而无毒性作用的大麻素剂量的范围,由本文所提供的组合扩大。

[0016] 本发明部分地基于以下出乎预料的发现:大麻素类和N-酰基乙醇胺的组合能够在体内模型中预防或减轻与服用大麻素相关的多种副作用,以及这些组合能够进一步增强大麻素类作为镇痛剂的作用。不囿于任何理论或机制,推测大麻素类和N-酰基乙醇胺的共同给药增强大麻素类的效力,同时降低它们的相关副作用,这种现象曾被称为“伙伴效应”。

[0017] 在一个方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含至少一种大麻素或其盐和至少一种N-酰基乙醇胺或其盐的治疗有效量的混合物,其中大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:0.2至约1:2000。

[0018] 在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:0.2至约1:5。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:0.5至约1:2。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:15至约1:1800。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:25至约1:450。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:50至约1:100。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:50。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:100。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0019] 在某些实施方案中,所述药物组合物包含约0.5-10mg大麻素或其盐。在某些实施方案中,药物组合物包含约1mg、约2.5mg、约5mg或约10mg大麻素或其盐。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0020] 在某些实施方案中,所述至少一种大麻素选自四氢大麻酚(THC)、四氢大麻酚酸(THCA)、大麻二酚(CBD)、大麻酚(CBN)、大麻萜酚(CBG)、大麻环萜酚(CBC)、大麻环酚(CBL)、次大麻酚(CBV)、四氢次大麻酚(THCV)、次大麻二酚(CBDV)、次大麻环萜酚(CBCV)、次大麻萜酚(CBGV)、大麻萜酚单甲醚(CBGM)、其盐及其任何组合。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。在某些实施方案中,所述至少一种大麻素是THC或其盐。在某些实施方案中,所

述大麻素由THC或其盐组成。在某些实施方案中,所述大麻素由THC组成。

[0021] 在某些实施方案中,所述药物组合物包含约200-1800mg N-酰基乙醇胺或其盐。在某些实施方案中,药物组合物包含约250mg、约500mg、约750mg、约1000mg或约1500mg N-酰基乙醇胺或其盐。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0022] 在某些实施方案中,所述N-酰基乙醇胺选自N-棕榈酰基乙醇胺(PEA)、Me-棕榈酰基乙醇胺(Me-PEA)、棕榈酰基环己酰胺、棕榈酰基丁酰胺、棕榈酰基异丙基酰胺、油酰基乙醇胺(OEA)、棕榈酰基异丙基酰胺(PIA)、其盐及其任何组合。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。在某些实施方案中,所述N-酰基乙醇胺是PEA或其盐。在某些实施方案中,所述N-酰基乙醇胺由PEA或其盐组成。在某些实施方案中,所述N-酰基乙醇胺由PEA组成。

[0023] 在某些实施方案中,所述混合物包含THC或其盐和PEA或其盐。在某些实施方案中,所述混合物由THC或其盐和PEA或其盐组成。在某些实施方案中,所述混合物包含THC和PEA。在某些实施方案中,所述混合物由THC和PEA组成。在某些实施方案中,所述混合物包含约0.5-10mg THC或其盐和约200-1800mg PEA或其盐。在某些实施方案中,所述混合物由THC和PEA组成。在某些实施方案中,所述混合物包含约2.5-10mg THC或其盐和约250-1000mg PEA或其盐。在某些实施方案中,所述混合物包含约2.5mg、约5mg、约7.5mg或约10mg THC或其盐和约250mg、约500mg、约750mg或约1000mg PEA或其盐。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0024] 在某些实施方案中,将药物组合物配制为用于全身给药。在某些实施方案中,将药物组合物配制为用于口服、口腔粘膜、经鼻、舌下、吸入、局部、直肠、阴道、肠胃外、静脉内、肌内或皮下给药。在某些实施方案中,将药物组合物配制为用于口服、口腔粘膜、经鼻或舌下给药。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。在某些实施方案中,将药物组合物配制为用于口服给药。在某些实施方案中,将药物组合物配制为用于口腔粘膜给药。在某些实施方案中,将药物组合物配制成为用于经鼻给药。在某些实施方案中,将药物组合物配制为用于舌下给药。

[0025] 在另一方面,本发明还提供了包含上述药物组合物或由上述药物组合物组成的剂量单位。

[0026] 在某些实施方案中,所述剂量单位包含上述药物组合物。在某些实施方案中,所述剂量单位由上述药物组合物组成。在某些实施方案中,将所述剂量单位配制成凝胶剂、粉剂或喷雾剂。在某些实施方案中,将所述剂量单位配制成凝胶剂。在某些实施方案中,将所述剂量单位配制成粉剂。在某些实施方案中,将所述剂量单位配制成喷雾剂。

[0027] 在另一方面,本发明还提供了如上所述的药物组合物或剂量单位,其用于预防或治疗适于通过至少一种大麻素来预防或治疗的病症的方法中。

[0028] 在另一方面,本发明还提供了如上所述的药物组合物或剂量单位,其用于预防或治疗图雷特综合征的至少一种症状的方法中。

[0029] 在某些实施方案中,所述图雷特综合征被分类为轻度图雷特综合征。在某些实施方案中,所述图雷特综合征被分类为中度图雷特综合征。在某些实施方案中,所述图雷特综合征被分类为重度图雷特综合征。在某些实施方案中,所述图雷特综合征被分类为中度至重度图雷特综合征。在某些实施方案中,所述症状是抽搐。在某些实施方案中,所述抽搐是

运动抽搐。在某些实施方案中,所述抽搐是声音抽动。在某些实施方案中,所述抽搐是言语抽动。在某些实施方案中,所述抽搐是发声性抽动。在某些实施方案中,所述抽搐是简单的运动抽搐。在某些实施方案中,所述抽搐是复杂的运动抽搐。在某些实施方案中,所述抽搐是简单的声音抽动。在某些实施方案中,所述抽搐是复杂的声音抽动。

[0030] 在另一方面,本发明还提供了如上所述的药物组合物或剂量单位,其用于预防或治疗疼痛的方法中。

[0031] 在某些实施方案中,所述疼痛是急性疼痛。在某些实施方案中,所述疼痛是慢性疼痛。在某些实施方案中,所述疼痛是神经性疼痛。

[0032] 在另一方面,本发明还提供了如上所述的药物组合物或剂量单位,其用于预防或治疗呕吐的方法中。

[0033] 在另一方面,本发明还提供了如上所述的药物组合物或剂量单位,其用于预防或治疗与服用大麻素相关的至少一种副作用的方法中。

[0034] 在某些实施方案中,所述副作用是增加的食欲。在某些实施方案中,所述副作用是体重增加。在某些实施方案中,所述副作用是增加的食欲和体重增加。在某些实施方案中,所述副作用是意识错乱。在某些实施方案中,所述副作用是定向障碍。在某些实施方案中,所述副作用是意识错乱和定向障碍。在某些实施方案中,所述副作用是焦虑。

[0035] 在某些实施方案中,所述病症适于通过THC或其盐来预防或治疗。在某些实施方案中,所述副作用与服用THC相关。

[0036] 在某些实施方案中,与不含N-酰基乙醇胺的相同药物组合物相比,N-酰基乙醇胺增加大麻素的治疗效力。在某些实施方案中,与不含N-酰基乙醇胺的相同药物组合物相比,N-酰基乙醇胺降低大麻素的所需治疗剂量。在某些实施方案中,与不含N-酰基乙醇胺的相同药物组合物相比,N-酰基乙醇胺减轻大麻素的至少一种副作用。在某些实施方案中,与不含N-酰基乙醇胺的相同药物组合物相比,N-酰基乙醇胺扩大大麻素的治疗窗。在某些实施方案中,与不含PEA或其盐的相同药物组合物相比,PEA或其盐增加THC或其盐的治疗效力。在某些实施方案中,与不含PEA或其盐的相同药物组合物相比,PEA或其盐降低THC或其盐的所需治疗剂量。在某些实施方案中,与不含PEA或其盐的相同药物组合物相比,PEA或其盐减轻THC或其盐的至少一种副作用。在某些实施方案中,与不含PEA或其盐的相同药物组合物相比,PEA或其盐扩大THC或其盐的治疗窗。

[0037] 在另一方面,本发明还提供了一种用于在有需要的人受试者中预防或治疗适于通过至少一种大麻素来预防或治疗的病症的方法,所述方法包括以下步骤:给予受试者包含至少一种大麻素或其盐的药物组合物和包含至少一种N-酰基乙醇胺或其盐的药物组合物的治疗有效量的组合,其中所给予的大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:0.2至约1:2000,从而预防或治疗所述病症。

[0038] 在另一方面,本发明还提供了一种用于在有需要的人受试者中预防或治疗图雷特综合征的至少一种症状的方法,所述方法包括以下步骤:给予受试者包含至少一种大麻素或其盐的药物组合物和包含至少一种N-酰基乙醇胺或其盐的药物组合物的治疗有效量的组合,其中所给予的大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:0.2至约1:2000,从而预防或治疗图雷特综合征的至少一种症状。

[0039] 在另一方面,本发明还提供了一种用于在有需要的人受试者中预防或治疗疼痛的

方法,所述方法包括以下步骤:给予受试者包含至少一种大麻素或其盐的药物组合物和包含至少一种N-乙酰乙醇胺或其盐的药物组合物的治疗有效量的组合,其中所给予的大麻素与N-乙酰乙醇胺之间的摩尔比为约1:0.2至约1:2000,从而预防或治疗疼痛。

[0040] 在另一方面,本发明还提供了一种用于在有需要的人受试者中预防或治疗呕吐的方法,所述方法包括以下步骤:给予受试者包含至少一种大麻素或其盐的药物组合物和包含至少一种N-乙酰乙醇胺或其盐的药物组合物的治疗有效量的组合,其中所给予的大麻素与N-乙酰乙醇胺之间的摩尔比为约1:0.2至约1:2000,从而预防或治疗呕吐。

[0041] 在另一方面,本发明还提供了一种用于在有需要的人受试者中预防或治疗至少一种与服用大麻素相关的副作用的方法,所述方法包括以下步骤:给予受试者包含至少一种大麻素或其盐的药物组合物和包含至少一种N-乙酰乙醇胺或其盐的药物组合物的治疗有效量的组合,其中所给予的大麻素与N-乙酰乙醇胺之间的摩尔比为约1:0.2至约1:2000,从而预防或治疗所述至少一种副作用。

[0042] 在上述方法的某些实施方案中,大麻素和N-乙酰乙醇胺包含在相同的药物组合物中。在上述方法的某些实施方案中,大麻素和N-乙酰乙醇胺包含在不同的药物组合物中。

[0043] 在上述方法的某些实施方案中,大麻素和N-乙酰乙醇胺的给药每天重复三次。在上述方法的某些实施方案中,大麻素和N-乙酰乙醇胺的给药每天重复两次。在上述方法的某些实施方案中,大麻素和N-乙酰乙醇胺的给药每天重复一次。在上述方法的某些实施方案中,大麻素和N-乙酰乙醇胺的给药每两天重复一次。在上述方法的某些实施方案中,大麻素和N-乙酰乙醇胺的给药每三天重复一次。

[0044] 在上述方法的某些实施方案中,重复大麻素和N-乙酰乙醇胺的给药,直至与受试者治疗前的病症相比,受试者的病症依据耶鲁抽搐症整体严重度量表(YGTSS)实现有益的变化。在上述方法的某些实施方案中,重复大麻素和N-乙酰乙醇胺的给药,直至与受试者治疗前的病症相比,受试者的病症依据选自以下的至少一种度量表实现有益的变化:(i)临床医师总体印象量表(CGIS)、(ii)图雷特综合征-生活质量量表(GTS-QOL)、(iii)图雷特综合征症状表(TSSL)、(iv)Yale-Brown强迫量表(Y-BOCS)、(v)ADHD评分量表-IV(ADHD-RS)和(vi)汉密尔顿焦虑评定量表(HAM-A)。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0045] 从下文给出的详细描述中,本发明的其他实施方案和适用性的全部范围将变得显而易见。然而,应理解,尽管具体实施方式和具体实施例表示本发明的优选实施方案,但是它们仅以举例说明的方式给出,因为从具体实施方式中在本发明的精神和范围内的各种改变和修改对于本领域技术人员将是显而易见的。

附图说明

[0046] 图1A和1B是示出了在研究期间不同组体重增加的平均值的条形图。

[0047] 图2是示出了在旷场试验中在评估期间不同组动物速度的平均值的条形图。

[0048] 图3是示出了在旷场试验中在评估期间不同组在活动场所中心所花费的总时间的平均值的条形图。

[0049] 图4A和4B是示出了在夹尾试验中不同组的反应的潜伏期的平均值的条形图。

具体实施方式

[0050] 大麻已经在许多文化中被用于医疗目的达数百年,特别是用于治疗疼痛、痉挛、哮喘、失眠、抑郁和食欲不振。在20世纪60年代,确定了大麻的主要精神活性成分A-9-四氢大麻酚(THC)的确切化学结构。当清楚了大麻素类通过特异性受体——主要位于中枢神经系统的CB1受体和主要由免疫组织表达的CB2受体——而发挥作用时,这进一步促进了对大麻素类的医学用途的研究。当今,在许多国家,大麻素THC和含有THC和CBD的大麻提取物nabiximols被批准用于临床上治疗与癌症化学疗法相关的恶心和呕吐、HIV/AIDS中的厌食症和多发性硬化症中的痉挛状态。有大量证据表明,大麻素类在治疗其他病症如神经性疼痛、痉挛和运动障碍中也是有效的(Muller-Vahl KR, Behavioural Neurology, 2013, 27, 119-124)。然而,在受控的临床试验中也发现,尽管更高剂量的THC(7.5-10mg/天)比较低剂量更有效(Muller-Vahl KR等人, Pharmacopsychiatry, 2002; 35(2): 57-61),但是一些患者不能耐受最大剂量,因此,每天将THC摄入降低高达5.0mg,直到达到耐受剂量(Muller-Vahl KR等人, J. Clin. Psychiatry, 2003; 64(4): 459-65)。

[0051] 本发明提供的大麻素类与N-酰基乙醇胺组合的药物组合,通过增强指定的大麻素类的治疗效果来消除治疗效果和耐受性之间的固有的、不利的分歧,这在临床上可解释为更有利的治疗结果或使用更低剂量的大麻素类以获得预定的治疗结果。在大麻治疗的患者中,由本发明所提供的药物组合进一步有利地消除或基本上最小化通常与大麻素摄入相关的不良副作用。根据本发明的原理,本文所提供的药物组合扩大了大麻素类的治疗窗,使得(a)由于副作用减轻而更好地耐受标准THC剂量,例如每日5-10mg THC,以及(b)由于THC的功效增加,可显著降低标准THC剂量而不影响其治疗功效或患者的健康。

[0052] 本发明公开了N-酰基乙醇胺化合物表现出大麻素节省(cannabinoid-sparing)效果。在本文中使用的术语“大麻素节省”是指在通常需要中等剂量或高剂量的大麻素类的情况下,能够使用低剂量的大麻素类。本发明的大麻素和N-酰基乙醇胺化合物包括其药学上可接受的形式,包括异构体(例如非对映异构体和对映异构体)、盐、溶剂合物和多晶型物,以及外消旋混合物。

[0053] 在一个方面,本发明提供一种药物组合物,其包含至少一种大麻素或其盐和至少一种N-酰基乙醇胺或其盐的治疗有效量的混合物。

[0054] 在另一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含至少一种大麻素或其盐和至少一种N-酰基乙醇胺或其盐的治疗有效量的混合物,其中大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:0.2至约1:2000。

[0055] 如本文所用,“药物组合物”是指本文所述的活性剂与其他化学成分(如生理学上合适的载体和赋形剂)的制剂。药物组合物的目的是便于将化合物给药至生物体。如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指不会对生物体引起显著刺激并且不会消除所给予的化合物的生物学活性和性质的载体、赋形剂或稀释剂。这些术语包括佐剂。

[0056] 如本文所用,术语“赋形剂”是指添加到药物组合物中以进一步便于活性成分给药的惰性物质。赋形剂的实例包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、多种糖类和多种类型的淀粉、纤维素衍生物、明胶、油类(例如植物油或鱼油)和聚乙二醇。

[0057] 如本文所用,术语“载体”是指与化合物一起给予的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介物。这样的药物载体可以是无菌液体,例如水和油。优选使用水或水溶液、盐水溶液、葡萄糖水溶液和甘油溶液作为载体,特别是用于可注射溶液。合适的药物载体由E.W.Martin描述

于“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第18版。

[0058] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指生理学上可耐受的,并且在给予至个体时通常不产生过敏或类似毒性的分子实体和组合物。优选地,特别是在制剂用于人的情况中,术语“药学上可接受的”可意指由管理机构(例如,美国食品和药品管理局)批准或列于用于动物的普遍公认的药典中(例如,美国药典)。

[0059] 如本文所用,术语“大麻素”通常是指一类不同的化合物,其作用于细胞上的大麻素受体,抑制脑中的神经递质释放。这些受体蛋白的配体包括内源性大麻素类(由人和动物在体内天然地产生)、植物大麻素类(在大麻和一些其他植物中发现)和合成大麻素类(人工制造)。从大麻中分离出了至少85种不同的大麻素类,其表现出不同的效果(E1-Alfy等人, Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2010, Vol. 95 (4), 第434-442页)。

[0060] 如本文所用,术语“N-酰基乙醇胺”通常是指当几种类型的酰基之一连接到乙醇胺的氮原子时所形成的脂肪酸酰胺类型——脂质衍生的信号分子。这些酰胺在概念上可以由脂肪酸和乙醇胺释放一分子水而形成,但已知的生物合成使用特定的磷脂酶D从N-酰基磷脂酰乙醇胺中切割下磷脂单元。这些名称中的后缀-胺和酰胺各自指将化合物连接在一起的乙醇胺的单个氮原子;氮原子在乙醇胺中被称为“胺”,因为它被认为是那个亚基中的游离末端氮,而当考虑将氮原子与酰基亚基的相邻羰基相连时,氮原子被称为“酰胺”。在本申请中,这些化合物的名称可能为“酰胺”或“胺”。术语“乙醇胺”以通常含义使用,意在包括单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺及其混合物。

[0061] 如本文所用,术语“衍生物”是指其核心结构与N-酰基乙醇胺化合物的核心结构相同或非常类似,但具有化学或物理修饰(例如不同的或其他的侧基)的化合物。

[0062] 如本文所用,术语“盐”是指活性成分的任何形式,其中活性成分呈离子形式并与抗衡离子(阳离子或阴离子)偶联或位于溶液中。这还包括活性成分与其他分子和离子的复合物,特别是通过离子相互作用而络合的络合物。

[0063] 在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:0.2至约1:5。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:0.22至约1:4.5、约1:0.25至约1:4、约1:0.28至约1:3.5、约1:0.33至约1:3、约1:0.4至约1:2.5、约1:0.5至约1:2或约1:1。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0064] 在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:15至约1:1800。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:16至约1:1700、约1:17至约1:1600、约1:18至约1:1500、约1:19至约1:1400、约1:20至约1:1300、约1:21至约1:1200、约1:22至约1:1100、约1:23至约1:1000、约1:24至约1:900、约1:15至约1:800、约1:16至约1:1700、约1:17至约1:600、约1:18至约1:500、约1:19至约1:490、约1:20至约1:480、约1:21至约1:470、或约1:22至约1:460。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:25至约1:450。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:10至约1:500、约1:15至约1:450、约1:20至约1:400、约1:25至约1:350、约1:30至约1:300、约1:35至约1:250、约1:40至约1:200、或约1:45至约1:150。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:50至约1:100。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:10。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1

:20。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:30。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:40。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:50。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:60。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:70。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:80。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:90。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:100。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:110。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:120。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:130。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:140。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:150。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:160。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:170。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:180。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:190。在某些实施方案中,大麻素和N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:200。在某些实施方案中,大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为至少约1:10、至少约1:20、至少约1:30、至少约1:40、至少约1:50、至少约1:60、至少约1:70、至少约1:80、至少约1:90或至少约1:100。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0065] 在某些实施方案中,所述药物组合物包含约0.5-10mg大麻素或其盐。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约1-9.5mg、约1.5-9mg、约2-8.5mg、约2.5-8mg、约3-7.5mg、约3.5-7mg、约4-6.5mg、约4.5-6mg或约5-5.5mg大麻素或其盐。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约0.5mg、约1mg、约1.5mg、约2mg、约2.5mg、约3mg、约3.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9mg、约9.5mg或约10mg大麻素或其盐。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。在某些实施方案中,所述药物组合物包含小于约0.5mg、小于约1mg、小于约1.5mg、小于约2mg、小于约2.5mg、小于约3mg、小于约3.5mg、小于约4mg、小于约4.5mg、小于约5mg、小于约5.5mg、小于约6mg、小于约6.5mg、小于约7mg、小于约7.5mg、小于约8mg、小于约8.5mg、小于约9mg、小于约9.5mg或约10mg大麻素或其盐。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约0.5mg至约1mg、约0.5mg至约1.5mg、约0.5mg至约2mg、约0.5mg至约2.5mg、约0.5mg至约3mg、约0.5mg至约3.5mg、约0.5mg至约4mg、约0.5mg至约4.5mg、约0.5mg至约5mg、约0.5mg至约5.5mg、约0.5mg至约6mg、约0.5mg至约6.5mg、约0.5mg至约7mg、约0.5mg至约7.5mg、约0.5mg至约8mg、约0.5mg至约8.5mg、约0.5mg至约9mg或约0.5mg至约9.5mg大麻素或其盐。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0066] 在某些实施方案中,所述至少一种大麻素选自四氢大麻酚(THC)、四氢大麻酚酸(THCA)、大麻二酚(CBD)、大麻酚(CBN)、大麻萜酚(CBG)、大麻环萜酚(CBC)、大麻环酚(CBL)、次大麻酚(CBV)、四氢次大麻酚(THCV)、次大麻二酚(CBDV)、次大麻环萜酚(CBCV)、次大麻萜酚(CBGV)、大麻萜酚单甲醚(CBGM)、其盐及其任何组合。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。在某些实施方案中,所述至少一种大麻素是THC或其盐和CBD或其盐。在某些实施方案中,所述至少一种大麻素由THC或其盐和CBD或其盐组成。在某些实施方案中,THC或其盐与CBD或其盐之间的摩尔比为约2:1至约1:2。在某些实施方案中,THC或其盐与CBD或其

盐之间的摩尔比为约1:1。在某些实施方案中,所述至少一种大麻素为THC或其盐。在某些实施方案中,所述至少一种大麻素由THC或其盐组成。在某些实施方案中,所述至少一种大麻素由THC组成。

[0067] 在某些实施方案中,所述药物组合物包含约200-1800mg N-酰基乙醇胺或其盐。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约250-1550mg、约300-1200mg、约350-950mg、约400-700mg、约450-600mg或约500-550mg N-酰基乙醇胺或其盐。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。在某些实施方案中,所述药物组合物包含至少约50mg、至少约100mg、至少约150mg、至少约200mg、至少约250mg、至少约300mg、至少约350mg、至少约400、至少约450mg、至少约500mg、至少约550mg、至少约600mg、至少约650mg、至少约700mg、至少约750mg、至少约800mg、至少约850mg、至少约900mg、至少约950mg、至少约1000mg、至少约1050mg、至少约1100mg、至少约1150mg、至少约1200mg、至少约1250mg、至少约1300mg、至少约1350mg、至少约1400mg、至少约1450mg、至少约1500mg、至少约1550mg、至少约1600mg、至少约1650mg、至少约1700mg、至少约1750mg或至少约1800mg N-酰基乙醇胺或其盐。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg、约1000mg、约1050mg、约1100mg、约1150mg、约1200mg、约1250mg、约1300mg、约1350mg、约1400mg、约1450mg、约1500mg、约1550mg、约1600mg、约1650mg、约1700mg、约1750mg或约1800mg N-酰基乙醇胺或其盐。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0068] 在某些实施方案中,所述N-酰基乙醇胺选自N-棕榈酰基乙醇胺(PEA)、Me-棕榈酰基乙醇胺(Me-PEA)、棕榈酰基环己酰胺、棕榈酰基丁酰胺、棕榈酰基异丙基酰胺、油酰基乙醇胺(OEA)、棕榈酰基异丙基酰胺(PIA)、其盐及其任何组合。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。在某些实施方案中,所述N-酰基乙醇胺是PEA或其盐。在某些实施方案中,所述N-酰基乙醇胺由PEA或其盐组成。在某些实施方案中,所述N-酰基乙醇胺由PEA组成。

[0069] 在某些实施方案中,所述混合物包含THC或其盐和PEA或其盐。在某些实施方案中,所述混合物由THC或其盐和PEA或其盐组成。在某些实施方案中,所述混合物包含THC和PEA。在某些实施方案中,所述混合物由THC和PEA组成。在某些实施方案中,所述混合物包含约1-9.5mg、约1.5-9mg、约2-8.5mg、约2.5-8mg、约3-7.5mg、约3.5-7mg、约4-6.5mg、约4.5-6mg或约5-5.5mg THC或其盐和约250-1550mg、约300-1200mg、约350-950mg、约400-700mg、约450-600mg或约500-550mg PEA或其盐。在某些实施方案中,所述混合物包含约0.5mg、约1mg、约1.5mg、约2mg、约2.5mg、约3mg、约3.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9mg、约9.5mg或约10mg THC或其盐和至少约50mg、至少约100mg、至少约150mg、至少约200mg、至少约250mg、至少约300mg、至少约350mg、至少约400mg、至少约450mg、至少约500mg、至少约550mg、至少约600mg、至少约650mg、至少约700mg、至少约750mg、至少约800mg、至少约850mg、至少约900mg、至少约950mg、至少约1000mg、至少约1050mg、至少约1100mg、至少约1150mg、至少约1200mg、至少约1250mg、至少约1300mg、至少约1350mg、至少约1400mg、至少约1450mg、至少约1500mg、至少约1550mg、至少约1600mg、至少约1650mg、至少约1700mg、至少约1750mg或至少约1800mg PEA或其盐。在

某些实施方案中,所述混合物包含约0.5mg、约1mg、约1.5mg、约2mg、约2.5mg、约3mg、约3.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约5.5mg、约6mg、约6.5mg、约7mg、约7.5mg、约8mg、约8.5mg、约9mg、约9.5mg或约10mg THC或其盐和约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg、约1000mg、约1050mg、约1100mg、约1150mg、约1200mg、约1250mg、约1300mg、约1350mg、约1400mg、约1450mg、约1500mg、约1550mg、约1600mg、约1650mg、约1700mg、约1750mg或约1800mg PEA或其盐。在某些实施方案中,所述混合物包含约0.5-10mg THC或其盐和约200-1800mg PEA或其盐。在某些实施方案中,所述混合物包含约2.5-10mg THC或其盐和约250-1000mg PEA或其盐。在某些实施方案中,所述混合物包含约2.5mg、约5mg、约7.5mg或约10mg THC或其盐和约250mg、约500mg、约750mg或约1000mg PEA或其盐。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0070] 在某些实施方案中,将药物组合物配制为用于全身给药。在某些实施方案中,将药物组合物配制为用于口服、口腔粘膜、经鼻、舌下、吸入、局部、直肠、阴道、肠胃外、静脉内、肌肉或皮下给药。在某些实施方案中,将药物组合物配制为用于口服、口腔粘膜、经鼻或舌下给药。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。在某些实施方案中,将药物组合物配制为用于口服给药。在某些实施方案中,将药物组合物配制为用于口腔粘膜给药。在某些实施方案中,将药物组合物配制为用于经鼻给药。在某些实施方案中,将药物组合物配制为用于舌下给药。

[0071] 药物的制剂技术和给药技术是本领域公知的,并且可以例如在“Remington's Pharmaceutical Sciences”,Mack Publishing Co.,Easton,Pa中找到。本发明的药物组合物可以通过本领域公知的方法制备,例如通过常规的混合、溶解、制粒、制糖衣、研磨、乳化、包封、包埋或冻干方法。

[0072] 对于口服给药,可以通过将活性化合物与本领域公知的药学上可接受的载体结合来容易地配制药物组合物。这样的载体使得可将药物组合物配制成片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊剂、液体、凝胶、糖浆剂、膏剂、悬浮液等,用于患者的口服摄入。用于口服使用的药理学制剂可以使用固体赋形剂来制备,在根据需要添加合适的助剂之后,任选地研磨所得混合物,并且加工颗粒的混合物,以获得片剂或糖衣丸芯。特别地,合适的赋形剂为填充剂,例如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇;纤维素制剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素钠;和/或生理学上可接受的聚合物例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要,可加入崩解剂,例如交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐,例如海藻酸钠。

[0073] 术语“口服给药”是指可通过吞咽、咀嚼、吸吮或饮用口服剂型来给予活性剂的任何给药方法。固体剂型的实例包括基本上不在口中或口腔内释放药物的常规片剂、多层片剂、胶囊剂、囊片(caplet)等。

[0074] 提供具有合适的包衣的糖衣丸芯。为此,可使用浓缩的糖溶液,其可任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇、二氧化钛、漆溶液(lacquer solution)和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料或颜料加入到片剂或糖衣丸包衣中用于鉴定或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0075] 可口服给药的药物组合物包括由明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇制成的硬或软

密封胶囊。胶囊可含有与填料如乳糖、粘合剂如淀粉、润滑剂如滑石或硬脂酸镁混合的活性成分,以及任选的稳定剂。在软胶囊中,活性成分可溶解或悬浮在合适的液体,例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外,可加入稳定剂。用于口服给药的所有制剂应该具有适合所选给药途径的剂量。对于口腔和舌下给药,组合物可采用以常规方式配制或在粘合剂载体中配制的片剂或锭剂的形式。或者,活性成分可以是粉末形式,用于在使用前用合适的赋形剂例如无菌、无热原的水基溶液构成。

[0076] 适合用于本发明上下文的药物组合物包括这样的组合物,即其中包含有效地实现预期目的的量的活性成分。更具体地,“治疗有效量”是指这样的活性成分的量,其有效地预防、减轻或改善疾病或病症的症状或副作用,或延长被治疗的受试者的存活。治疗有效量的确定在本领域技术人员的能力范围之内,特别是鉴于本文提供的详细公开内容。更具体地,“混合物的治疗有效量”是指至少两种活性成分的量,其中每一种活性成分可独立地不是治疗有效的量,或者其中两种活性成分可不是治疗有效的量,然而混合物有效地预防、减轻或改善疾病或病症的症状或副作用,或延长被治疗的受试者的存活。如本文所用,术语“混合物”是指两种分子的非共价组合。

[0077] 对于本发明方法中所使用的任何制剂,最初可从体外、体内和细胞培养试验中估计剂量或治疗有效量。例如,可在动物模型中配制剂量以达到所需的浓度或滴度。这些信息可用于更精确地确定在人体中的有用剂量。所要求保护的组合的每种化合物的剂量取决于几个因素,包括:给药方法,待治疗的疾病,疾病的严重程度,是要治疗还是要预防疾病,以及待被治疗的人的年龄、体重和健康状态。此外,关于特定患者的药物基因组(基因型对治疗的药代动力学、药效学或功效概况的影响)信息可能影响所用剂量。可能不需要连续的每日给药;治疗方案可能需要周期,在此期间不给予药物,或者可在急性疾病恶化期间根据需要提供治疗。可能需要或不需要进行剂量递增;治疗方案可能需要降低药物剂量。本文所述的活性成分的毒性和疗效可通过体外、细胞培养物或实验动物中的标准药物程序来确定。从这些体外和细胞培养试验以及动物研究中所获得的数据可用于制定用于人的剂量范围。剂量可根据所用的剂型和所采用的给药途径而变化。个体医师可根据患者情况选择确切的配方、给药途径和剂量(参见,例如,Fingl, E. 等人(1975), "The Pharmacological Basis of Therapeutics," Ch. 1, p. 1)。根据待治疗的病症的严重程度和应答性,药量可以单次给予或多次给予,治疗过程持续数天至数周,或直到实现治愈或实现疾病状态的减轻。

[0078] 在另一方面,本发明还提供了包含上述药物组合物或由上述药物组合物组成的剂量单位。

[0079] 在某些实施方案中,所述剂量单位包含上述药物组合物。在某些实施方案中,所述剂量单位由上述药物组合物组成。在某些实施方案中,将所述剂量单位配制成凝胶剂、粉剂或喷雾剂。在某些实施方案中,将所述剂量单位配制成凝胶剂。在某些实施方案中,将所述剂量单位配制成粉剂。在某些实施方案中,将所述剂量单位配制成喷雾剂。

[0080] 在另一方面,本发明还提供了如上所述的药物组合物或剂量单位,其用于预防或治疗适于通过至少一种大麻素来预防或治疗的病症的方法中。

[0081] 在某些实施方案中,如上所述的用于预防或治疗适于通过至少一种大麻素来预防或治疗的病症的方法中的药物组合物或剂量单位包含摩尔比为约1:15至约1:1800的大麻素和N-乙酰乙醇胺。

[0082] 在另一方面,本发明还提供了如上所述的药物组合物或剂量单位,其用于预防或治疗运动障碍的至少一种症状的方法中。

[0083] 在某些实施方案中,如上所述的用于预防或治疗运动障碍的至少一种症状的方法中的药物组合物或剂量单位包含摩尔比为约1:15至约1:1800的大麻素和N-酰基乙醇胺。

[0084] 在某些实施方案中,所述运动障碍选自抽搐性运动障碍、图雷特氏综合征、帕金森氏病、Hallevorden-Spatz病、进行性核上性眼肌麻痹症、纹状体黑质变性、张力失常、痉挛性斜颈、眼睑痉挛、震颤、肌阵挛、舞蹈症、颤搐、偏侧投掷症、手足徐动症、动作障碍(dyskinesia)、阵发性夜间肢体运动、动脚趾或手指综合征、下肢不宁综合征、僵人综合征、异常头部运动、痛性痉挛、痉挛和肌束震颤。

[0085] 在另一方面,本发明还提供了如上所述的药物组合物或剂量单位,其用于预防或治疗图雷特综合征的至少一种症状的方法中。

[0086] 如本文所用,术语“治疗”包括但不限于以下中的任何一种或多种:消除、缓解、抑制、减弱、阻断、压制、减少、延迟、停止、减轻或预防本发明的疾病或病症的一种或多种症状或副作用。

[0087] 术语“急性”是指具有相对短的、严重病程的病症。

[0088] 如本文所用,术语“慢性”是指本发明的疾病或病症的时间长短可以是数周、数月或可能数年。疾病或病症的强度可以根据多种情况,例如患者年龄、体温、季节、疾病类型等来区分。

[0089] 在某些实施方案中,如上所述的用于预防或治疗图雷特综合征的至少一种症状的方法中的药物组合物和剂量单位包含摩尔比为约1:15至约1:1800的大麻素和N-酰基乙醇胺。

[0090] 在某些实施方案中,所述图雷特综合征被分类为轻度图雷特综合征。在某些实施方案中,所述图雷特综合征被分类为中度图雷特综合征。在某些实施方案中,所述图雷特综合征被分类为重度图雷特综合征。在某些实施方案中,所述图雷特综合征被分类为中度至重度图雷特综合征。在某些实施方案中,所述症状是抽搐。在某些实施方案中,所述抽搐是运动抽搐。在某些实施方案中,所述抽搐是声音抽动。在某些实施方案中,所述抽搐是言语抽动。在某些实施方案中,所述抽搐是发声性抽动。在某些实施方案中,所述抽搐是简单的运动抽搐。在某些实施方案中,所述抽搐是复杂的运动抽搐。在某些实施方案中,所述抽搐是简单的声音抽动。在某些实施方案中,所述抽搐是复杂的声音抽动。

[0091] 在另一方面,本发明还提供了如上所述的药物组合物或剂量单位,其用于预防或治疗疼痛的方法中。

[0092] 在某些实施方案中,如上所述的用于预防或治疗疼痛的方法中的药物组合物和剂量单位包含摩尔比为约1:0.2至约1:5的大麻素和N-酰基乙醇胺。

[0093] 神经性疼痛是由影响身体感觉系统的损伤或疾病引起的令人不愉快的不适的局部感觉。国际疼痛研究协会(IASP)广泛使用疼痛状态的定义:“疼痛是一种令人不快的感觉和情绪上的体验,其与实际的或潜在的组织损伤相关或者以这样的损伤来描述”。因此,如本文所用,术语“疼痛”是指一种令人不快的感觉和情绪上的体验,其与实际的或潜在的组织损伤相关或者以这样的损伤来描述。神经性疼痛可能与称为感觉迟钝的异常感觉和来自正常非疼痛刺激(异常性疼痛)的疼痛有关。它可能具有连续的和/或阵发的(突发性)特征。

后者类似于刀割或电击。常见的特质包括灼热或寒冷、“针刺(pins and needles)”的感觉、麻木和瘙痒。相比之下,伤害性疼痛更经常被描述为疼痛。中枢神经性疼痛发生于脊髓损伤、多发性硬化和一些中风中。除糖尿病和其他代谢疾病外,疼痛性周围神经系统疾病的常见原因是带状疱疹感染、HIV相关的神经病变、营养缺乏、毒素,恶性肿瘤的远端表现、免疫介导的疾病和对神经干的物理创伤。神经性疼痛在癌症中是常见的,其为癌症对周围神经的直接结果(例如肿瘤的压迫),或为化学疗法(化学疗法诱导的周围神经病变)、放射线损伤或手术的副作用。

[0094] 在某些实施方案中,疼痛是急性疼痛。在某些实施方案中,疼痛是慢性疼痛。在某些实施方案中,疼痛是神经性疼痛。

[0095] 在另一方面,本发明还提供了如上所述的药物组合物或剂量单位,其用于预防或治疗呕吐的方法中。

[0096] 在某些实施方案中,如上所述的用于预防或治疗呕吐的方法中的药物组合物和剂量单位包含摩尔比为约1:15至约1:1800的大麻素和N-酰基乙醇胺。

[0097] 在某些实施方案中,呕吐由选自以下疾病或病症引起或与之相关:胃炎、溃疡、胃肌轻瘫、中毒、癌症、升高的颅内压、晕动病、晕船、怀孕早期、药物引起的呕吐、剧烈疼痛、情绪压力、胆囊疾病、感染、进食过量、心脏病发作、脑震荡、脑损伤、脑肿瘤、食欲亢进和过度暴露于电离辐射。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0098] 在某些实施方案中,与不含N-酰基乙醇胺的相同药物组合物相比,所述药物组合物的治疗效力增加。在某些实施方案中,与不含N-酰基乙醇胺的类似药物组合物中大麻素的所需治疗剂量相比,所述药物组合物中大麻素的所需治疗剂量降低。在某些实施方案中,与使用不含N-酰基乙醇胺的类似药物组合物的相同副作用相比,通过使用所述药物组合物可减轻药物组合物中的大麻素的至少一种副作用。在某些实施方案中,与不含N-酰基乙醇胺的相似药物组合物中大麻素的治疗窗相比,所述药物组合物扩大了大麻素的治疗窗。

[0099] 在某些实施方案中,与不含N-酰基乙醇胺的相同药物组合物相比,N-酰基乙醇胺增强大麻素的治疗效力。在某些实施方案中,与不含N-酰基乙醇胺的相同药物组合物相比,N-酰基乙醇胺降低大麻素的所需治疗剂量。在某些实施方案中,与不含N-酰基乙醇胺的相同药物组合物相比,N-酰基乙醇胺减轻大麻素的至少一种副作用。在某些实施方案中,与不含N-酰基乙醇胺的相同药物组合物相比,N-酰基乙醇胺大大麻素的治疗窗。在某些实施方案中,与不含PEA或其盐的相同药物组合物相比,PEA或其盐增强THC或其盐的治疗效力。在某些实施方案中,与不含PEA或其盐的相同药物组合物相比,PEA或其盐降低THC或其盐的所需治疗剂量。在某些实施方案中,与不含PEA或其盐的相同药物组合物相比,PEA或其盐减轻THC或其盐的至少一种副作用。在某些实施方案中,与不含PEA或其盐的相同药物组合物相比,PEA或其盐大大麻素的治疗窗。

[0100] 如本文所用,术语“N-酰基乙醇胺增强大麻素的治疗效力”是指与大麻素不和N-酰基乙醇胺一起给药时的治疗效果相比,大麻素和N-酰基乙醇胺一起给药时显著改善的治疗效果。

[0101] 如本文所用,术语“N-酰基乙醇胺降低大麻素的所需治疗剂量”是指与大麻素不和N-酰基乙醇胺一起给药时达到相同的治疗效果所需的N-酰基乙醇胺剂量相比,大麻素和N-酰基乙醇胺一起给药时达到某种治疗效果所需的剂量显著地更低。

[0102] 如本文所用,术语“N-酰基乙醇胺减轻大麻素的至少一种副作用”是指与大麻素不和N-酰基乙醇胺一起给药时相同副作用的严重程度相比,大麻素和N-酰基乙醇胺一起给药时大麻素的至少一种副作用的严重程度显著地更低。

[0103] 如本文所用,术语“N-酰基乙醇胺扩大大麻素的治疗窗”是指与大麻素不和N-酰基乙醇胺一起给药时具有治疗效果的时间段相比,大麻素和N-酰基乙醇胺一起给药时具有治疗效果的时间段显著地更长。

[0104] 在另一方面,本发明还提供了如上所述的药物组合物或剂量单位,其用于预防或治疗与服用大麻素相关的至少一种副作用的方法中。

[0105] 在某些实施方案中,如上所述的用于预防或治疗与服用大麻素相关的至少一种副作用的方法中的药物组合物和剂量单位包含摩尔比为约1:0.2至约1:5的大麻素和N-酰基乙醇胺。

[0106] 呕吐(吐)是通过嘴以及有时鼻子无意地、有力地逐出胃内容物。呕吐可由各种各样的病症引起;它可表现为对诸如胃炎或中毒的疾病的特异性反应,或从脑肿瘤和升高的颅内压到过度暴露于电离辐射的疾病的非特异性后遗症。即将呕吐的感觉称为恶心,这种感觉常常会发生,但并不总是导致呕吐。有时需要止吐药来抑制恶心和呕吐。在发生脱水的严重情况下,可能需要静脉注射液。

[0107] 厌食是食欲的感觉下降。虽然在非科学出版物中的该术语经常与神经性厌食症互换使用,但食欲下降存在许多可能的原因,例如上面列出的那些。神经性厌食症是一种进食障碍,其特征在于重量轻、害怕体重增加、强烈渴望变瘦和食物限制。

[0108] 大麻的主要效应由植物中的化合物引起,包括大麻素类,例如四氢大麻酚(THC)。大麻对人体有心理和生理效应。服用大麻素可导致短期和/或长期效应。短期效应(通常在10分钟至8小时)包括但不限于精神活性效应(称为“高”),以及躯体效应,例如心率增快、口干、结膜血管充血(眼睛发红)、眼内压下降、肌肉松弛以及手脚发冷或发热的感觉。长期效应包括但不限于不可逆转的认知损伤、焦虑、精神分裂症和抑郁症的风险。大麻“使用障碍”在“精神障碍诊断和统计手册”的第五次修订本中(DSM-5)被定义为医学诊断。

[0109] 在某些实施方案中,所述副作用是增加的食欲。在某些实施方案中,所述副作用是体重增加。在某些实施方案中,所述副作用是增加的食欲和体重增加。在某些实施方案中,所述副作用是意识错乱。在某些实施方案中,所述副作用是定向障碍。在某些实施方案中,所述副作用是意识错乱和定向障碍。在某些实施方案中,所述副作用是焦虑。

[0110] 在另一方面,本发明还提供了一种用于在有需要的人受试者中预防或治疗适于通过至少一种大麻素来预防或治疗的病症的方法,所述方法包括以下步骤:给予受试者包含至少一种大麻素或其盐的药物组合物和包含至少一种N-酰基乙醇胺或其盐的药物组合物的治疗有效量的组合。

[0111] 在某些实施方案中,所述病症是急性或慢性神经性疼痛。在某些实施方案中,所述疼痛由选自以下的疾病或病症引起或与之相关:糖尿病、不利的代谢病症、带状疱疹感染、HIV相关的神经病变、营养缺乏、毒素,恶性肿瘤、免疫介导的疾病、物理创伤、化学疗法诱发的周围神经病、酒精中毒、多发性硬化、放射性损伤或手术。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0112] 在某些实施方案中,所述病症是呕吐。在某些实施方案中,呕吐由选自以下的疾病

或病症引起或与之相关:胃炎、溃疡、胃肌轻瘫、中毒、癌症、升高的颅内压、晕动病、晕船、怀孕早期、药物引起的呕吐、剧烈疼痛、情绪压力、胆囊疾病、感染、进食过量、心脏病发作、脑震荡、脑损伤、脑肿瘤、食欲亢进和过度暴露于电离辐射。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0113] 在某些实施方案中,所述病症是厌食症。在某些实施方案中,厌食症由选自以下的疾病或病症引起或与之相关:获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、急性辐射综合征、急性病毒性肝炎、阿狄森氏病、非典型肺炎(支原体)、神经性厌食症、焦虑症、阑尾炎、癌症、慢性疼痛、慢性肾脏疾病、充血性心力衰竭、肝静脉血淤血、克罗恩氏病、脱水、痴呆、药物成瘾、抑郁症、维生素D过多症、代谢紊乱、尿素循环障碍、病态行为、肠系膜上动脉综合征、结核病、地中海贫血、溃疡性结肠炎和锌缺乏症。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0114] 在某些实施方案中,所述病症是与服用大麻素相关的副作用。在某些实施方案中,所述副作用由选自急性受损的认知功能和高甘油三酯血症的疾病或病症引起或与之相关。在某些实施方案中,急性受损的认知功能选自:受损的计划能力、受损的组织能力、受损的解决问题的能力、受损的决策能力和受损的控制冲动的能力。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0115] 在另一方面,本发明还提供了一种用于在有需要的人受试者中预防或治疗图雷特综合征的至少一种症状的方法,所述方法包括以下步骤:给予受试者包含至少一种大麻素或其盐的药物组合物和包含至少一种N-酰基乙醇胺或其盐的药物组合物的治疗有效量的组合,从而预防或治疗图雷特综合征的至少一种症状。

[0116] 在另一方面,本发明还提供了一种用于在有需要的人受试者中预防或治疗疼痛的方法,所述方法包括以下步骤:给予受试者包含至少一种大麻素或其盐的药物组合物和包含至少一种N-酰基乙醇胺或其盐的药物组合物的治疗有效量的组合,从而预防或治疗疼痛。

[0117] 在另一方面,本发明还提供了一种用于在有需要的人受试者中预防或治疗呕吐的方法,所述方法包括以下步骤:给予受试者包含至少一种大麻素或其盐的药物组合物和包含至少一种N-酰基乙醇胺或其盐的药物组合物的治疗有效量的组合,从而预防或治疗呕吐。

[0118] 在另一方面,本发明还提供了一种用于在有需要的人受试者中预防或治疗与服用大麻素相关的至少一种副作用的方法,所述方法包括以下步骤:给予受试者包含至少一种大麻素或其盐的药物组合物和包含至少一种N-酰基乙醇胺或其盐的药物组合物的治疗有效量的组合,从而预防或治疗所述至少一种副作用。

[0119] 在另一方面,本发明还提供了一种用于在有需要的人受试者中预防或治疗适于通过至少一种大麻素来预防或治疗的病症的方法,所述方法包括以下步骤:给予受试者包含至少一种大麻素或其盐的药物组合物和包含至少一种N-酰基乙醇胺或其盐的药物组合物的治疗有效量的组合,其中所给予的大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:0.2至约1:2000,从而预防或治疗所述病症。

[0120] 在另一方面,本发明还提供了一种用于在有需要的人受试者中预防或治疗图雷特综合征的至少一种症状的方法,所述方法包括以下步骤:给予受试者包含至少一种大麻素或其盐的药物组合物和包含至少一种N-酰基乙醇胺或其盐的药物组合物的治疗有效量的

组合,其中所给予的大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:0.2至约1:2000,从而预防或治疗图雷特综合征的至少一种症状。

[0121] 在另一方面,本发明还提供了一种用于在有需要的人受试者中预防或治疗疼痛的方法,所述方法包括以下步骤:给予受试者包含至少一种大麻素或其盐的药物组合物和包含至少一种N-酰基乙醇胺或其盐的药物组合物的治疗有效量的组合,其中所给予的大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:0.2至约1:2000,从而预防或治疗疼痛。

[0122] 在另一方面,本发明还提供了一种用于在有需要的人受试者中预防或治疗呕吐的方法,所述方法包括以下步骤:给予受试者包含至少一种大麻素或其盐的药物组合物和包含至少一种N-酰基乙醇胺或其盐的药物组合物的治疗有效量的组合,其中所给予的大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:0.2至约1:2000,从而预防或治疗呕吐。

[0123] 在另一方面,本发明还提供了一种用于在有需要的人受试者中预防或治疗与服用大麻素相关的至少一种副作用的方法,所述方法包括以下步骤:给予受试者包含至少一种大麻素或其盐的药物组合物和包含至少一种N-酰基乙醇胺或其盐的药物组合物的治疗有效量的组合,其中所给予的大麻素与N-酰基乙醇胺之间的摩尔比为约1:0.2至约1:2000,从而预防或治疗所述至少一种副作用。

[0124] 在上述方法的某些实施方案中,大麻素和N-酰基乙醇胺包含在相同的药物组合物中。在上述方法的某些实施方案中,大麻素和N-酰基乙醇胺包含在不同的药物组合物中。

[0125] 在上述方法的某些实施方案中,重复大麻素和N-酰基乙醇胺的给药。在上述方法的某些实施方案中,大麻素和N-酰基乙醇胺的给药每天重复三次。在上述方法的某些实施方案中,大麻素和N-酰基乙醇胺的给药每天重复两次。在上述方法的某些实施方案中,大麻素和N-酰基乙醇胺的给药每天重复一次。在上述方法的某些实施方案中,大麻素和N-酰基乙醇胺的给药每两天重复一次。在上述方法的某些实施方案中,大麻素和N-酰基乙醇胺的给药每三天重复一次。

[0126] 在上述方法的某些实施方案中,重复大麻素和N-酰基乙醇胺的给药,直至与受试者治疗前的病症相比,受试者的病症依据耶鲁抽搐症整体严重度量表(YGTSS)实现有益的变化。在上述方法的某些实施方案中,重复大麻素和N-酰基乙醇胺的给药,直至与受试者治疗前的病症相比,受试者的病症依据选自以下的至少一种度量表实现有益的变化:(i)临床医师总体印象量表(CGIS)、(ii)图雷特综合征-生活质量量表(GTS-QOL)、(iii)图雷特综合征症状表(TSSL)、(iv)Yale-Brown强迫量表(Y-BOCS)、(v)ADHD评分量表-IV(ADHD-RS)和(vi)汉密尔顿焦虑评定量表(HAM-A)。每种可能性代表本发明的一个单独的实施方案。

[0127] 如本文所用,与由最低值和最高值所定义的一个值、多个值或数值范围有关的术语“约”是指比相应一个值、多个值或数值范围低和/或高10%的值。例如,短语“约1”是指“0.9至1.1”,短语“约1或2”是指“0.9至1.1或1.8至2.2”,短语“约1至约2”是指“0.9至2.2”。

[0128] 虽然已经参考某些实施方案描述了本发明,但是本领域技术人员将会理解,在不脱离本发明的范围的情况下,可以进行多种改变并且可以替换等同物。此外,在不脱离本发明的范围的情况下,可以进行许多修改以使特定情况或材料适应本发明的教导。因此,这意味着本发明不限于所公开的特定实施方案,而是本发明将包括落入所附权利要求书范围内的所有实施方案。

[0129] 给出以下实施例以更全面地阐明本发明的一些实施方案。然而,它们绝对不应解

释为限制本发明的广泛范围。

[0130] 实施例

[0131] 材料和方法

[0132] 用于50和12.5mg/kg剂量水平的THC制剂:THC在芝麻油中达到16.7% (屈大麻酚)的浓度。将THC在1:1:18比率的乙醇:聚氧乙烯氢化蓖麻油:生理盐水混合物中稀释。为了在100%剂量下达到5mg/ml的浓度,将200 μ l与325 μ l乙醇、与325 μ l聚氧乙烯氢化蓖麻油混合并在5850 μ l生理盐水中稀释。将相同的混合物用1.3ml乙醇、1.3ml聚氧乙烯氢化蓖麻油和23.4ml生理盐水稀释4倍,以达到1.25mg/ml的浓度。制剂制备两次,一次用于旷场试验,再次用于夹尾试验。

[0133] 用于25mg/kg剂量水平的PEA制剂:通过将30mg PEA溶解在6ml以1:1:18比率的乙醇:聚氧乙烯氢化蓖麻油:生理盐水混合物中,制备5mg/ml浓度的PEA。为了制备2.5mg/ml PEA,将4ml先前的混合物用以1:1:18比率的乙醇:聚氧乙烯氢化蓖麻油:生理盐水混合物稀释。制剂制备两次,一次用于旷场试验,再次用于夹尾试验。

[0134] 动物:小鼠,品种ICR,雄性,在研究开始时为8周龄。研究开始时平均动物体重在31.97 \pm 1.61g范围内。每组中的最小和最大重量不超过组平均重量的 \pm 20%。在接收当天,将动物随机分配到单独的笼子中。使动物适应七至九天。

[0135] 表1-组分配

组	测试品 (mg/ml)	N	剂量体积 (ml/kg)
1M	媒介物	6	10
2M	THC (50)	5	
3M	THC (12.5)	6	
4M	PEA (25) + THC (50)	6	
5M	PEA (25) + THC (12.5)	6	

[0137] 按照表1中的剂量,以10ml/kg的剂量体积腹膜内注射(IP)给予测试品。

[0138] 在每项行为测试之前15分钟给药。

[0139] 表2-等效的鼠/人剂量

组	测试品	鼠剂量	人剂量	药物摩尔比
2M	THC	50 mg/kg		-
3M	THC	12.5 mg/kg		-
4M	THC	50 mg/kg		2
	PEA	25 mg/kg		1
5M	THC	12.5 mg/kg		1
	PEA	25 mg/kg		2
THX-TP-05	THC		5 mg	1
	PEA		518 mg	100
THX-TP-10	THC		10 mg	1
	PEA		518 mg	50

[0141] * THC的分子量为314.469g/mol, PEA的分子量为299.50g/mol。

[0142] 旷场 (OF) 试验如下进行: 在测试品/媒介物给药后15分钟, 在上午9点至下午5点之间将小鼠置于旷场箱 (43×43×40cm) 的中心。在旷场箱的每一侧, 将两个框架放置在2cm和5cm的高度, 每侧有16个光电管光束确保运动的观察。由计算机确定将旷场分为两个隔间的网格线: 边缘和中心。在15分钟的自发活动期间内记录了几个变量, 包括: 活动时间、运动的距离、到达中心隔间所消耗的时间和访问次数。

[0143] 夹尾试验如下进行: 根据改进的Haffner方法 (如Takagi等人在Jpn. J. Pharmacol., 1966, 16, 第287-294页中所描述的), 通过用动脉夹 (1.5mm宽, 恒力) 夹住小鼠的尾部基部来预测小鼠, 仅将表现出感受伤害的反应如咬住夹子或在2秒内发声的小鼠用于实验。当夹住后长达6秒小鼠不表现出上述行为时, 认为抗感受伤害的效应是阳性的。为了防止组织损伤, 施加压力刺激不超过10秒。药物治疗后, 以不同的时间间隔测定夹尾试验中感受伤害的反应。

[0144] 统计分析: 数值结果以平均值±平均值的标准偏差的形式给出。将结果进行T检验或进行双因素方差分析, 然后在可适用的组之间进行Bonferroni事后对比分析。小于5%的概率 ($p < 0.05$) 被认为是显著的。

[0145] 实施例1. 体重增加。

[0146] 在整个研究过程中观察到所有组的体重 (BW) 增加。与组1M相比, 在组4M中BW增加显著降低 ($p < 0.01$), 而在组3M中BW增加显著增加 ($p < 0.05$)。在图1中给出了在整个研究过程中与动物抵达时相比, 变化的体重 (\pm SEM) 百分比的组平均值。

[0147] 图1A和1B中给出的数据展示了通常与大麻素摄入相关的特征性体重增加 (分别为2M和3M对比1M), 以及在共同给予N-乙酰乙醇胺时对这种不良副作用的预防或减轻作用 (分别为4M和3M对比5M)。

[0148] 实施例2. 动物速度。

[0149] 在旷场试验的15分钟期间内, 通过用每只动物的总移动距离 (cm) 除以总移动时间

(秒)来计算具有不受控运动的小鼠中相关的平均动物速度。与对照组相比,50mg/kg的THC显著地增加速度(2M对比1M),而12.5mg/kg(3M)的THC无效果。PEA组合THC在50mg/kg剂量下(4M)仅具有适度受影响的速度(4M),而PEA组合THC在12.5mg/kg的剂量下(5M)显著地降低速度。特别值得关注的是,只有组2M,而不是组4M,表现出不受控运动的水平显著提高。另一个特别值得关注的是,只有组5M,而不是组3M,表现出不受控运动的水平显著降低。图2中示出的数据一起表明,除了大麻素摄入之外,N-酰基乙醇胺的共同给药能够显著地预防或减少小鼠中的不受控运动。这种能力等同于预防或最小化人中通常与大麻素摄入相关的不良副作用,例如意识错乱和/或定向障碍(Metrik J.等人,J.Cogn.Psychother.,2011,第1-18页)。

[0150] 实施例3.在活动场所中心所花费的时间。

[0151] 在旷场试验的15分钟期间内,评估在活动场所中心所花费的总时间,其为焦虑的度量标准。50mg/kg的THC(2M)减少了在中心所花费的时间,而PEA组合THC在50mg/kg的剂量下(4M)增加了在中心所花费的时间。图3中示出的数据表明,除了大麻素摄入之外,N-酰基乙醇胺的共同给药能够预防或减轻焦虑,这是人中通常与大麻素摄入相关的另一个副作用。

[0152] 实施例4.夹尾试验。

[0153] 在给予指定的测试品后15分钟进行夹尾试验。对尾巴的基部施加不超过10秒的压力。如图4A所示,在高剂量THC治疗组(2M)中反应的潜伏期较对照组更高。向高剂量THC中加入PEA进一步显著增强了高剂量THC(4M)的潜伏时间。特别值得关注的是,在给药后15秒时,仅组4M显示出镇痛作用,证实了N-酰基乙醇胺和大麻素的组合在实现几乎即刻止痛作用方面的潜力。如图4A所示,在给药后45秒时,N-酰基乙醇胺和大麻素的组合是特别有效的。因此,N-酰基乙醇胺和大麻素的组合能够既快速起效又高效地预防或最小化疼痛。

[0154] 如图4B所示,在低剂量THC治疗组(3M)中反应的潜伏期较对照组更高。向低剂量THC中加入PEA进一步显著增强了低剂量THC(5M)的潜伏时间。特别值得关注的是,在给药后15秒时,组3M和5M都显示出镇痛作用。如图4B所示,在给药后45秒和90秒时,N-酰基乙醇胺和大麻素的组合是特别有效的。因此,N-酰基乙醇胺和大麻素的组合能够快速起效、高效且持久地预防或减轻疼痛。图4B中示出的数据是特别令人惊讶的,因为THC作为止痛剂的最小有效剂量被普遍认为是20mg/kg(Buxbaum DM.,Psychopharmacologia,1972,Vol.25(3),第275-280页)。因此,均涉及给予12.5mg/kg THC——这被认为是不足的治疗剂量——的组3M和5M提供任何可测量的止痛效果是无法预期的。

[0155] 实施例5.IIa期,随机、双盲、平行组安慰剂对照的研究。

[0156] 研究组:THX-TP-2.5-10(一粒2.5-10mg **Dronabinol**[®]胶囊和2粒259mg PEA胶囊)。例如,THX-TP-05(一粒5mg **Dronabinol**[®]胶囊和2粒259mg PEA胶囊)和THX-TP-10(一粒10mg **Dronabinol**[®]胶囊和2粒259mg PEA胶囊)。

[0157] 对照组:安慰剂。

[0158] 整体研究设计:设计了多中心、随机、双盲、平行组、安慰剂对照的研究,评估每日一次口服THX-TS在治疗患有依据DSM-V标准被评为中度至重度图雷特综合征的成年人中的耐受性、安全性和有效性。将剂量逐步提高至目标剂量,并且在治疗期结束时使用相同的配

量方案来减少药物。研究包括两个主要阶段：治疗期和随访期。合格的同意的受试者以双盲方式以1:1:1的比率随机接受研究治疗 (TRX-TS-05或THX-TS-10) 或安慰剂 (对照)。

[0159] 治疗期 (6-10周)：受试者接受每天一次的治疗6-10周。在治疗阶段内的访视在第0天开始,共访视5次。最后的双盲治疗访视发生在TP5,基线访视后约6-10周。随访期 (4周)：受试者完成治疗期后继续进入随访期,在研药物逐渐停药后返回研究访视。第一次随访 (FU1) 发生在在研药物通过逐步降低剂量而逐渐停药后两天内,接着在在研药物完全撤药后至多4周进行终止日访视。

[0160] 基线访视：基线评估包括：生命体征 (体温、脉搏、血压)；实验室检测 (屈大麻酚及其代谢物的血液和尿液检测,以排除额外的大麻使用并控制顺应性)；生理症状评估 (运动抽搐和发声性抽动)；认知功能评估；不良事件 (AE) 和同服药物；根据从筛选和基线访视中收集的数据,符合所有合格标准的受试者被随机分组。所有在基线处不符合合格标准的患者均被视为筛选失败,他们退出研究而不进行进一步的评估。

[0161] 随机分组：在由主要研究者对受试者进行审查以确认患者参加试验的资格后,患者被随机分组。随机分组由主要研究者执行。主要研究者和受试者保持对研究治疗盲目。

[0162] 治疗期：在随机分组后1天内进行初次治疗。患者在整個治疗期接受研究治疗。在治疗期内进行若干评估,包括但不限于体格检查；生命体征 (体温、脉搏、血压)；血清化学实验室检测、肝功能和肾功能检测、血液学、血清妊娠检测；实验室检测 (屈大麻酚及其代谢物的血液和尿液检测,以排除额外的大麻使用并控制顺应性)；生理症状评估 (运动抽搐和发声性抽动)；认知功能评估；不良事件 (AE) 和同服药物；

[0163] 治疗期的结束：一旦6-10周的治疗完成并且在研药物撤药,则受试者完成对该阶段的参与,并进入随访阶段。如上所述,在最后一次访视 (TP5) 时,对受试者进行所有的TP评估。

[0164] 随访期：完成治疗期的所有受试者完成TP5评估并进入随访期。在随访期,受试者返回进行2次随访评估,一次在药物撤药后2天内。在这些访视中,进行以下评估：生命体征 (心率、体温、血压)；不良事件清单以及同服药物和疗法的更新。研究的主要目的是评估与对照组相比,在基线访视后长达10周,每日一次给予THX-TS在患有图雷特综合征的成年人中降低总体抽搐严重程度的临床益处。另外的目的是证明与安慰剂 (对照) 相比,THX-TS (在研药物) 的安全性和耐受性。患者基于1:1:1的分配比被随机分配进行在研组合药物或安慰剂治疗。

[0165] 纳入标准：为了确定适合该项研究,受试者必须符合在筛选和基线处的所有以下标准,被认为是适合的：(1) 6至65岁 (含) 之间的男性或女性,患有依据精神障碍诊断和统计手册第五版 (DSM-V) 而诊断的图雷特综合征或慢性运动障碍；(2) 在进行任何与研究有关的程序之前,受试者必须签署符合国际药品注册协调会议 (ICH) 准则以及可适用的当地法规要求的知情同意书；(3) 具有至少中度的抽搐严重程度；或(4) 被诊断为TS的受试者,其耶鲁抽搐症整体严重度量表 (YGTSS) ≥ 20 ,或被诊断为慢性抽搐障碍的受试者,其耶鲁抽搐症整体严重度量表 (YGTSS) ≥ 14 ；(5) 伴有以下合并症的受试者：轻度对立违抗性障碍 (ODD) 或注意力缺陷伴多动障碍 (ADHD) 和轻度至中度强迫性障碍 (OCD)；(6) 患者总体健康良好,如病史和重度精神病史和体格检查所表明的；(7) 受试者必须同意避免酒精和药物滥用 (如苯丙胺类、巴比妥酸盐类、苯二氮䓬、苯环利定、可卡因或阿片类)；(8) 在整个研究过程中,有妊

娠可能性的妇女必须具有阴性的血清妊娠试验,并将使用至少一种可靠的避孕方式(例如,在筛选前至少3个月口服避孕药或子宫内避孕器或避孕套和杀精子剂的组合);(9)受试者必须同意遵守药物给药方案;

[0166] 排除标准:满足以下任何标准的患者将在筛选和基线处从研究中排除:(1)在筛查前1个月内患有活性的、临床上显著不稳定的医学病症的受试者;(2)患有阻止患者参与除TS、ADHD、ODD、OCD以外的研究的进行性或退行性神经障碍和重度精神障碍的患者,或患有脑的结构性病征的患者;(3)对大麻、大麻素类、鱼油、芝麻油、菜籽油或任何药物化合物具有已知的变态反应、超敏反应或不耐受的受试者;(4)在筛选期间或在基线处已启动针对抽搐的综合行为干预(CBIT),或计划在研究期间启动CBIT的受试者;(5)患者目前正在采用深部脑刺激治疗用于控制抽搐;(6)在筛选前30天内已接受在研药物或器械试验,或在研究期间计划使用在研药物(除THX-TS-05和THX-TS-10之外)的受试者;(7)在研究者看来,将干扰在研产品的评估或对受试者造成健康风险的任何状况。

[0167] 剂量、途径和剂量形式:所有剂量的THX-TS(例如THX-TP-05、THX-TP-10)或安慰剂应该每天至少一次口服给药,例如每天两次或每天三次,直到研究完成;剂量将逐步增加至目标剂量的屈大麻酚。从每天2.5mg开始,剂量将以每天2.5mg的增量增加,直到达到所需剂量;PEA剂量在整个治疗期是恒定的(518mg/天);如果受试者不能耐受最大剂量,可以通过减少在研药物进行调整,直到达到耐受剂量;被分配到安慰剂组的受试者将以类似的方式在整个研究过程中接受相同的安慰剂;患者将被指示每天在早上与早餐一起服用一次药物。

[0168] 结果测量

[0169] 主要效力终点:主要效力终点是在耶鲁抽搐症整体严重度量表(YGTSS)中从基线到治疗期结束时的变化。

[0170] 次要效力终点:次要效力终点如下:临床医师总体印象量表(CGIS)中从基线到治疗期结束时的变化;图雷特综合征-生活质量量表(GTS-QOL)中从基线到治疗期结束时的变化;图雷特综合征症状表(TSSL)中从基线到治疗期结束时的变化;Yale-Brown强迫量表(Y-BOCS)中从基线到治疗期结束时的变化;ADHD评分量表-IV(ADHD-RS)中从基线到治疗期结束时的变化;汉密尔顿焦虑评定量表(HAM-A)中从基线到治疗期结束时的变化;具有与图雷特综合征相关的阴性结果的患者比例,其由治疗期中的任何以下事件来确定:抽搐严重程度和/或合并病症的恶化、早期由于不足的效果或不良事件而停止研究。

[0171] 耐受性终点:耐受性测量如下:早日停止研究的患者比例;早日由于不良经历而停止研究治疗的患者比例;退出研究的患者比例;早日停止研究的时间;由于不良事件而早日停止研究治疗的时间;以及退出研究的时间。

[0172] 安全性终点:安全性终点如下:AE的频率和类型;AE的强度;相关的AE的频率和类型;SAE的频率和类型;基于哥伦比亚自杀严重程度评定量表(C-SSRS)的自杀意念强度总分与基线时的变化;认知功能评估:德语版听觉言语学习测试(VLMT);本顿视觉保留测试(BVRT);分配性注意(TAP);多选择词汇测验(NWT-B)。

[0173] 尽管在本文中已经说明和描述了本发明的某些特征,但是本领域普通技术人员目前将会想到许多修改、替换、变化和等同物。因此,应当理解,所附权利要求书旨在包括落入本发明的真实精神内的所有这样的修改和变化。

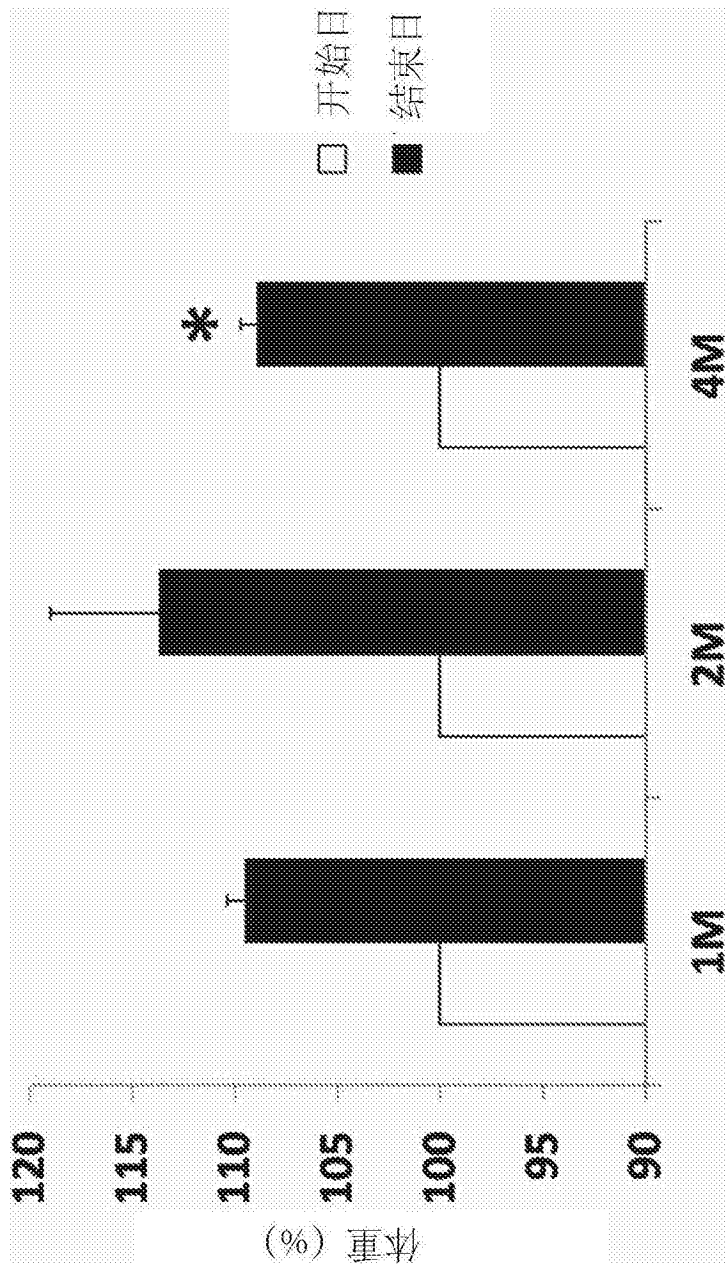


图1A

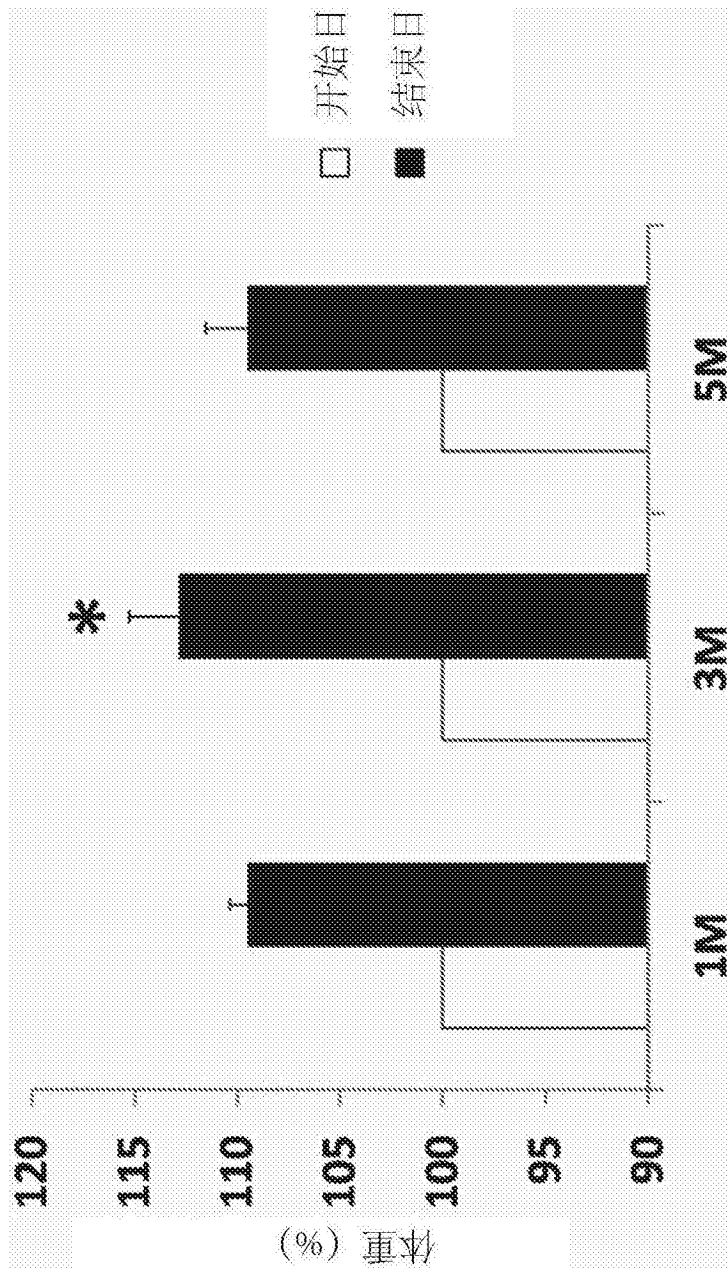


图1B

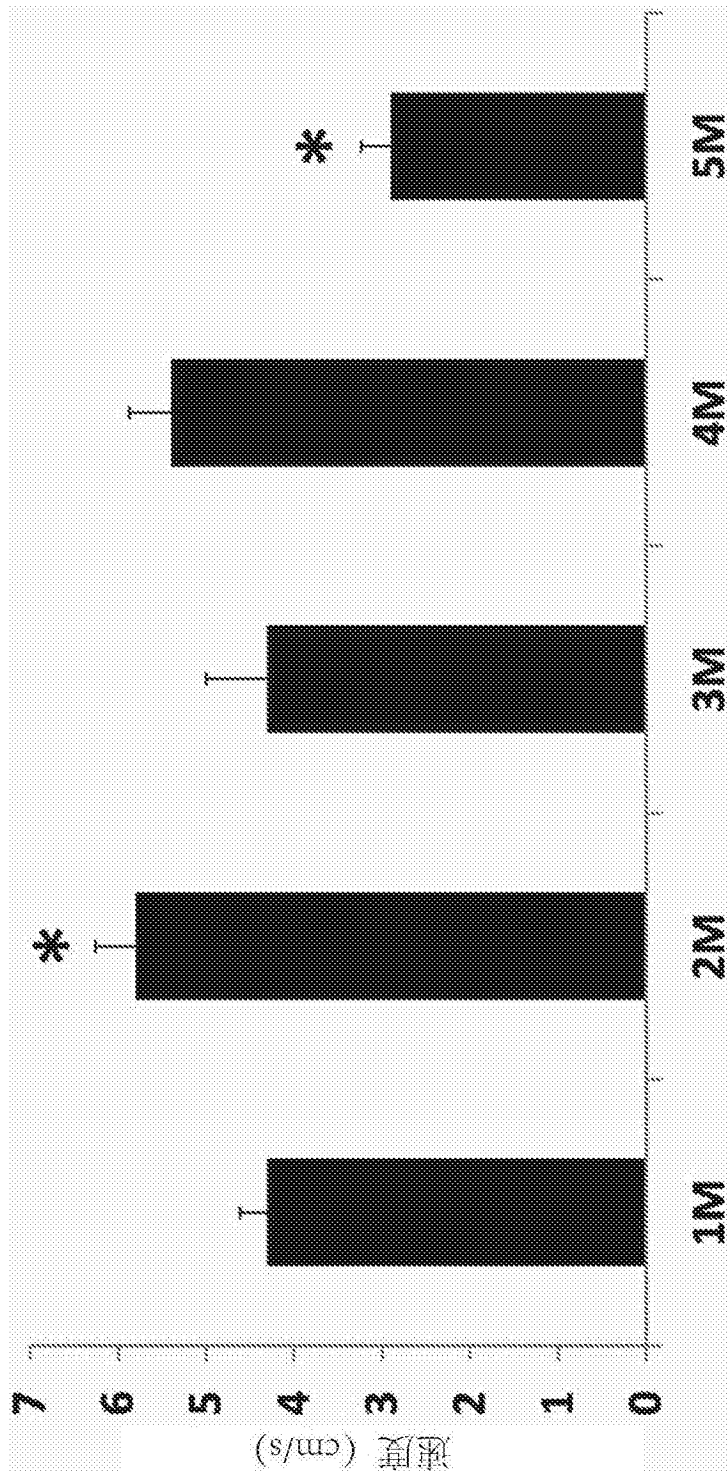


图2

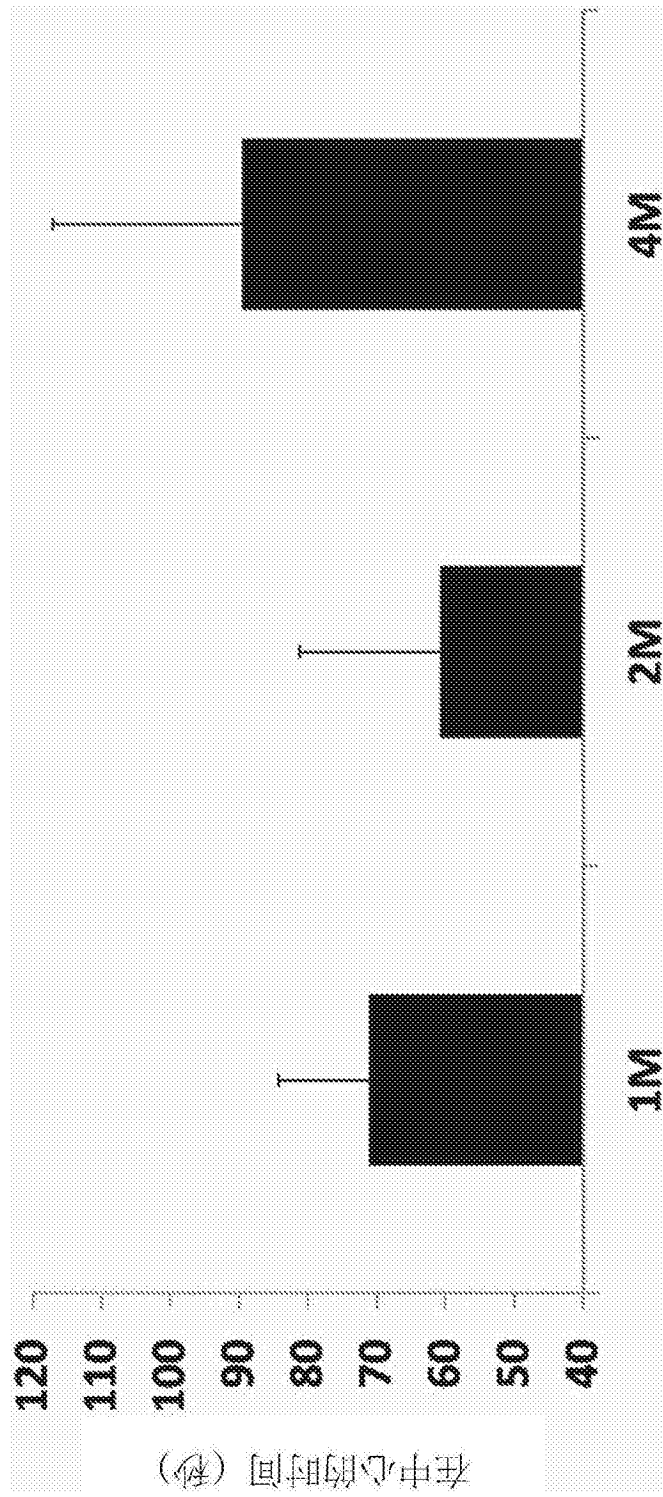


图3

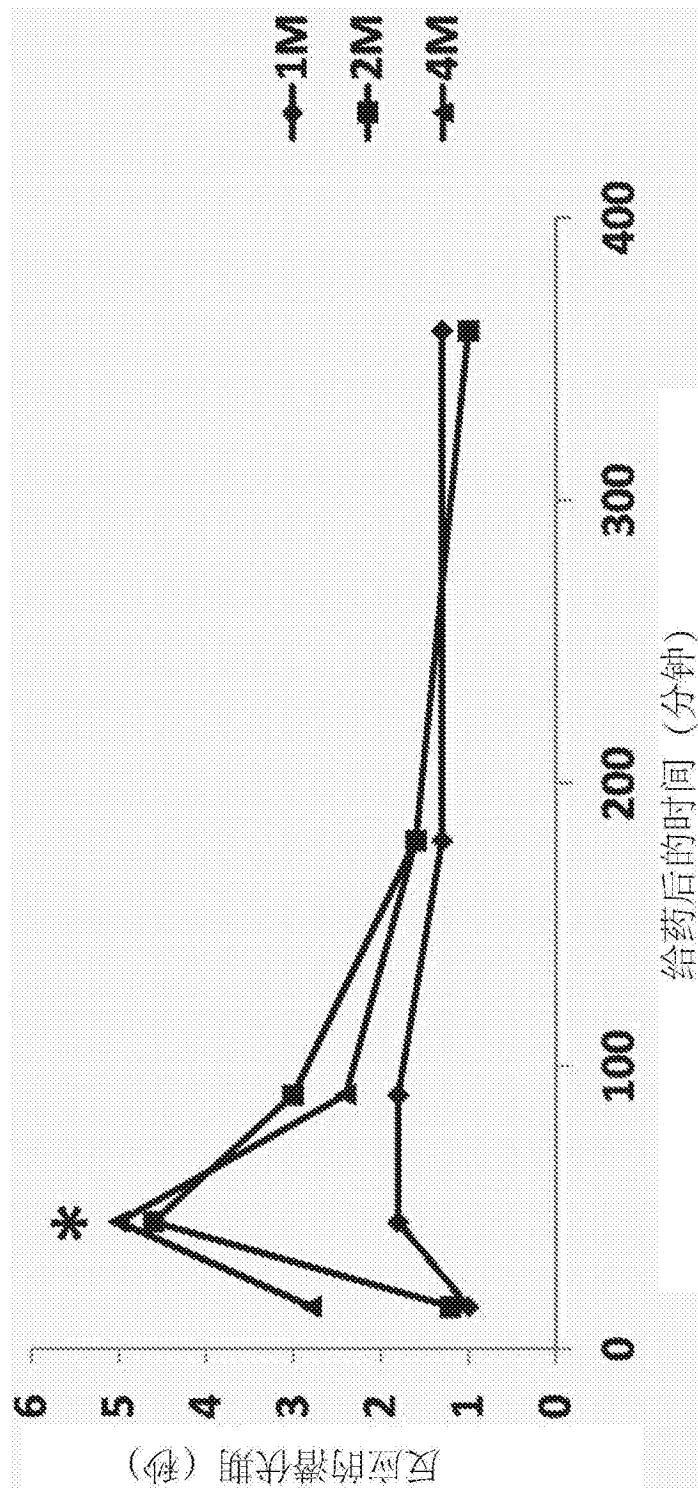


图4A

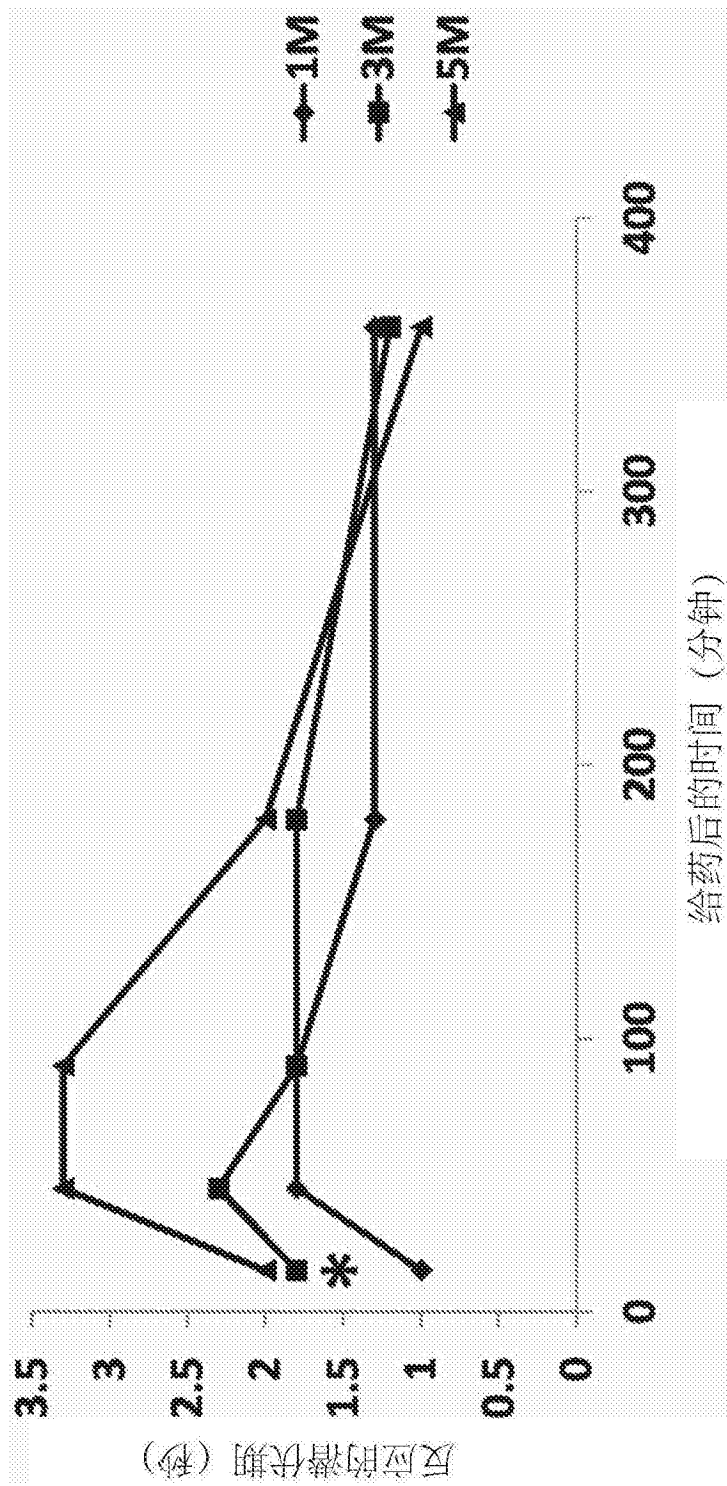


图4B