(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116546983 A
(43)申请公布日 2023.08.04

(21)申请号 202180083871.2
(22)申请日 2021.12.23
(30)优先权数据
63/135,198 2021.01.08 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.06.13
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2021/087505 2021.12.23
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/148672 EN 2022.07.14
(71)申请人 雀巢产品有限公司
地址 瑞士沃韦
(72)发明人 S·M·沙阿
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 张朔 黄革生
(51)Int.Cl.
A61K 31/352(2006.01)

权利要求书2页 说明书9页 附图2页

(54)发明名称

用于治疗中枢神经系统疾病的口服固体大麻素油组合物

(57)摘要

大麻素油组合物可用于治疗中枢神经系统疾病。该组合物的示例是一种口服多颗粒剂型，该口服多颗粒剂型包括多个单独颗粒，该单独颗粒包括固体芯以及在该固体芯上的肠溶包衣，其中有效量的大麻素油被结合在微晶纤维素中。

CN 116546983 A

1.组合物,所述组合物包含:

口服多颗粒剂型,所述口服多颗粒剂型包括多个单独颗粒,所述单独颗粒包含:

(a)固体芯,所述固体芯包含被结合在微晶纤维素中的有效量的大麻素油;以及

(b)肠溶包衣,所述肠溶包衣在所述固体芯上。

2.根据权利要求1所述的组合物,其中所述单独颗粒为球状,具有0.5mm至1.7mm的平均直径,并且进一步包含肠溶包衣材料和崩解剂组合,所述肠溶包衣材料和崩解剂组合使所述单独颗粒在个体的十二指肠中释放大部分的所述大麻素油。

3.根据权利要求1所述的组合物,其中所述单独颗粒为球状,具有1.8mm至3mm的平均直径,并且所述剂型被构造成在个体的整个肠中释放所述大麻素油至少6小时。

4.根据权利要求1所述的组合物,其中所述大麻素油通过被储存在微晶纤维素的纤维性网络内而被结合在微晶纤维素中。

5.根据权利要求1所述的组合物,其中被结合在微晶纤维素中的所述大麻素油是基本上干燥的。

6.根据权利要求1所述的组合物,其中所述大麻素油与MCC的比为0.5:1至1.5:1。

7.根据权利要求1所述的组合物,其中所述单独颗粒进一步包含10%w/w至50%w/w的大麻素油、40%w/w至75%w/w的微晶纤维素、2%w/w至10%w/w的甲基纤维素和2%w/w至35%w/w的肠溶包衣。

8.根据权利要求1所述的组合物,其中所述大麻素油包括CBD油。

9.根据权利要求1所述的组合物,所述组合物包含根据权利要求1至8所述的特征的任意组合。

10.方法,所述方法包括:

将微晶纤维素和大麻素油一起湿法制粒,形成固体基质,其中所述大麻素油被结合在所述微晶纤维素中;以及

将所述固体基质与至少一种药物赋形剂组合以形成口服药物剂型。

11.根据权利要求10所述的方法,其中湿法制粒在高于室温的高剪切搅拌器中进行10分钟至20分钟。

12.根据权利要求10所述的方法,其中所述口服药物剂型是多颗粒剂型,所述多颗粒剂型包括平均直径为0.5mm至3mm的多个单独球状颗粒。

13.根据权利要求10所述的方法,其中所述大麻素油通过被储存在微晶纤维素的纤维性网络内而被结合在微晶纤维素中。

14.根据权利要求10所述的方法,其中被结合在微晶纤维素中的所述大麻素油是基本上干燥的。

15.根据权利要求10所述的方法,其中所述大麻素油与MCC的比为0.5:1至1.5:1。

16.根据权利要求10所述的方法,其中所述口服药物剂型包含10%w/w至50%w/w的大麻素油、40%w/w至75%w/w的微晶纤维素、2%w/w至10%w/w的甲基纤维素和2%w/w至35%w/w的肠溶包衣。

17.根据权利要求10所述的方法,其中所述大麻素油包括CBD油。

18.根据权利要求10所述的方法,所述方法包括根据权利要求11至17所述的特征的任意组合。

19.方法,所述方法包括通过向患有中枢神经系统疾病的个体施用有效量的根据权利要求1所述的组合物来治疗中枢神经系统疾病。

20.根据权利要求19所述的方法,其中所述单独颗粒为球状,具有0.5mm至1.7mm的平均直径,并且进一步包含肠溶包衣材料和崩解剂组合,所述肠溶包衣材料和崩解剂组合使所述单独颗粒在个体的十二指肠中释放大部分的所述大麻素油。

21.根据权利要求19所述的方法,所述单独颗粒为球状,具有1.8mm至3mm的平均直径,并且所述剂型被构造成在整个肠中释放所述大麻素油至少6小时。

22.根据权利要求19所述的方法,其中所述大麻素油通过被储存在微晶纤维素的纤维性网络内而被结合在微晶纤维素中。

23.根据权利要求19所述的方法,其中被结合在微晶纤维素中的所述大麻素油是基本上干燥的。

24.根据权利要求19所述的方法,其中所述大麻素油与MCC的比为0.5:1至1.5:1。

25.根据权利要求19所述的方法,其中所述单独颗粒进一步包含10%w/w至50%w/w的大麻素油、40%w/w至75%w/w的微晶纤维素、2%w/w至10%w/w的甲基纤维素和2%w/w至35%w/w的肠溶包衣。

26.根据权利要求19所述的方法,其中所述大麻素油包括CBD油。

27.根据权利要求19所述的方法,所述方法根据权利要求20至26所述的特征的任意组合。

用于治疗中枢神经系统疾病的口服固体大麻素油组合物

技术领域

[0001] 本公开涉及大麻素油(cannabinoid oil)制剂领域,并且更具体地,涉及用于治疗中枢神经系统疾病的大麻素油制剂。

背景技术

[0002] 大麻素(Cannabinoids)是一类作用于人体内大麻素受体的化合物。大麻素受体是人体内源性大麻素系统的一部分,该系统由大麻素受体、被称为内源性大麻素(endocannabinoids)的内源性大麻素和用于合成内源性大麻素的化学物质构成。内源性大麻素是神经递质。

[0003] 大麻素的治疗效果已被研究了数十年,其中一些已被批准为药物。EPIDIOLEX®是一种含有大麻二酚(cannabidiol)“CBD”的口服溶液,用于治疗某些形式的癫痫。SATIVEX®是含有CBD和四氢大麻酚(tetrahydrocannabinol)“THC”的气溶胶喷雾,用于治疗多发性硬化症患者的疼痛。MARINOL®包含合成形式的THC(被称为屈大麻酚(dronabinol)),用于治疗与化疗相关的呕吐和与体重减轻相关的艾滋病相关厌食症。

[0004] 已报道大麻素可用于治疗胃肠疾病症状,因为大麻素受体CB1和CB2位于胃肠道中。根据Gyires和Zádori在“大麻素在胃肠道粘膜防御和炎症中的作用”中的说法,《当代神经药理学》,第14卷,第935-951页(2016年),有许多研究报道了大麻素对包括例如克罗恩病和溃疡性结肠炎在内的炎症性肠病的治疗益处。

[0005] 通过人体试验也有报道称,CBD可能是用于焦虑、精神分裂症、物质使用障碍和癫痫症状的有效治疗。参见Larsen和Shahinas,“成人服用大麻二酚的剂量、疗效和安全性:人体试验的系统综述”,《临床医学研究杂志》,第12卷,Iss.3,第129-141页(2020年)。

[0006] 但是,口服治疗中枢神经系统疾病是最方便的途径,这对大麻素来说是一个特殊的挑战,因为它们应该被全身吸收,然后穿过血脑屏障才能具有治疗效果。

发明内容

[0007] 为了使CBD穿过血脑屏障并到达大脑中的CB1受体,施用大麻素以用于全身摄取CBD有三个主要问题。参见Zou等人,“大麻素受体和内源性大麻素系统:中枢神经系统中的信号传导和功能”,国际分子科学杂志,第19卷,第833页(2018年)。第一个问题是常规大麻素制剂可能靶向胃中的CB2受体,这可能引起胃肠刺激。

[0008] 第二个问题是大麻素诸如CBD具有短的半衰期。根据Miller等人在《大麻二酚在人体内的药代动力学系统综述》,《大麻二醇在人体内药代动力学》,第9卷,第1365条(2018年),CBD的平均半衰期如下:气溶胶给药为1.1-2.4小时,单次口服给药为1.09-1.97小时,口服脂质胶囊给药为2.95和3.21小时,口服粘膜喷雾为1.44和10.86小时。这些数据指出通常较短的半衰期,其可限制口服剂量的有效性持续时间。

[0009] 第三个问题是大麻素诸如CBD在胃的低pH下快速降解。正常的胃转运时间为1至2小时。一份科学报告显示,在CBD潜在暴露于胃环境中的过程中,CBD降解水平很高。参见

Merrick等人,“模拟胃和生理液中大麻二酚的精神活性降解物的鉴定”,《大麻和大麻酚研究(Cannabis and Cannabinoid Research)》,第1.1卷,第102-112页(2016年)。

[0010] 这些问题中的一个或多个通过使用包含微晶纤维素和大麻素油的固体基质的口服药物剂型来解决。

[0011] 此类组合物的示例包括口服多颗粒剂型,该口服多颗粒剂型包括多个单独颗粒。该单独颗粒具有固体芯,该固体芯包括被结合在微晶纤维素中的有效量的大麻素油,以及在该固体芯上的肠溶包衣。该组合物可进一步包括以下附加特征中的一者或多者。

[0012] 该单独颗粒可为球状,具有0.5mm至1.7mm的平均直径,并且进一步包括肠溶包衣材料和崩解剂组合,该肠溶包衣材料和崩解剂组合使该单独颗粒在个体的十二指肠中释放大部分的该大麻素油,在快速通过胃和幽门瓣后,作用开始得更快,并且在小肠中的吸收浓度更高。

[0013] 该单独颗粒可为球状,具有0.5mm至1.7mm的平均直径,并且可被构造成在空肠中释放大部分的该大麻素油。

[0014] 该单独颗粒可为球状,具有0.5mm至1.7mm的平均直径,并且可被构造成在回肠中释放大部分的该大麻素油。

[0015] 该单独颗粒可为球状,具有1.8mm至3mm的平均直径,并且该剂型可被构造成在整个肠中释放该大麻素油至少6小时。

[0016] 该大麻素油可通过被储存在微晶纤维素的纤维性网络内而被结合在微晶纤维素中。

[0017] 被结合在微晶纤维素中的该大麻素油可以是基本上干燥的。

[0018] 该大麻素油与MCC的比可以是0.5:1至1.5:1。

[0019] 该单独颗粒可进一步包含10%w/w至50%w/w的大麻素油、40%w/w至75%w/w的微晶纤维素、2%w/w至10%w/w的甲基纤维素和2%w/w至35%w/w的肠溶包衣。

[0020] 该大麻素油可包括CBD油。

[0021] 该组合物可包括这些特征的任意组合。

[0022] 加工方法的示例包括将微晶纤维素和大麻素油一起湿法制粒,形成固体基质,其中该大麻素油被结合在该MCC中,以及将该固体基质与至少一种药物赋形剂组合以形成口服药物剂型。该方法可进一步包括以下附加特征中的一者或多者。

[0023] 湿法制粒可在高于室温的高剪切搅拌器中进行10分钟至20分钟。

[0024] 该口服药物剂型可以是多颗粒剂型,该多颗粒剂型包括平均直径为0.5mm至3mm的多个单独球状颗粒。

[0025] 该大麻素油可通过被储存在微晶纤维素的纤维性网络内而被结合在微晶纤维素中。

[0026] 被结合在微晶纤维素中的该大麻素油可以是基本上干燥的。

[0027] 该大麻素油与MCC的比可以是0.5:1至1.5:1。

[0028] 该口服药物剂型可包含10%w/w至50%w/w的大麻素油、40%w/w至75%w/w的微晶纤维素、2%w/w至10%w/w的甲基纤维素和2%w/w至35%w/w的肠溶包衣。

[0029] 该大麻素油可包括CBD油。

[0030] 该方法可进一步包括这些特征的任意组合。

[0031] 治疗方法的示例包括通过向患有CNS疾病的个体施用有效量的上述组合物来治疗CNS疾病。该方法可进一步包括以下附加特征中的一者或多者。

[0032] 该单独颗粒可为球状，具有0.5mm至1.7mm的平均直径，并且进一步包括肠溶包衣材料和崩解剂组合，该肠溶包衣材料和崩解剂组合使该单独颗粒在个体的十二指肠中释放大部分的该大麻素油，以用于治疗需要以更高的脑内最大浓度更快地输送到大脑的CNS疾病。

[0033] 该单独颗粒可为球状，具有0.5mm至1.7mm的平均直径，并且可被构造成在空肠中释放大部分的该大麻素油，以用于治疗癫痫、多发性硬化症、亨廷顿舞蹈症、阿尔茨海默病和痴呆症等。

[0034] 该单独颗粒可为球状，具有1.8mm至3mm的平均直径，并且该剂型可被构造成在整个肠中释放该大麻素油至少6小时。

[0035] 该大麻素油可通过被储存在微晶纤维素的纤维性网络内而被结合在微晶纤维素中。

[0036] 被结合在微晶纤维素中的该大麻素油可以是基本上干燥的。

[0037] 该大麻素油与MCC的比可以是0.5:1至1.5:1。

[0038] 该单独颗粒可进一步包含10％w/w至50％w/w的大麻素油、40％w/w至75％w/w的微晶纤维素、2％w/w至10％w/w的甲基纤维素和2％w/w至35％w/w的肠溶包衣。

[0039] 该大麻素油可包括CBD油。

[0040] 该方法可进一步包括这些特征的任意组合。

附图说明

[0041] 图1是人的下胃肠道(包括胃、小肠和结肠)的示意图。

[0042] 图2是通过将MCC和CBD油湿法制粒形成的固体基质的照片。

具体实施方式

[0043] 这里描述的大麻素组合物可用于治疗许多不同的人类或动物疾病，但一些示例特别有利于治疗中枢神经系统疾病的症状，诸如与癫痫、疼痛、脑瘫、贝尔氏麻痹、运动神经元疾病、神经纤维瘤病、多发性硬化症、帕金森病、坐骨神经痛、阿尔茨海默病、焦虑、抑郁、ADHD和双相情感障碍等相关的那些。这些组合物的示例被配制成通过在长时间内靶向脑内内源性大麻素受体的特定位点而不显著降解活性物质来缓解或减轻这些问题中的一个或多个的症状。

[0044] 现在通过参考图1大体描述胃肠道10的相关部分。当个体摄入口服剂型时，该口服剂型会进入胃12进行消化。如果剂型是肠溶包衣型，则不会将其内容物释放到胃中，因为肠溶包衣在胃的pH值(为约1至3)下不会溶解。

[0045] 剂型从胃12通过幽门瓣膜14进入十二指肠16，十二指肠是小肠18的上部(第一)部分。十二指肠16中的pH值为约4至约6。一旦其离开十二指肠16，就会进入空肠20，其中pH值为约5.5至约6.5。在空肠20之后，剂型进入回肠22，其中pH值为约6.5至约7.4。盲肠和结肠24或大肠经过回肠22。盲肠中的pH值下降至约5.7，但逐渐增加至约7的pH值。Lalezari在《胃肠病学年鉴》第25卷，第1-5页(2012年)，Evans等人在《肠道》，第29卷，第1035-41页

(1988年)和Dressman等人在《制药研究》,第7卷(7),第756-761页(1990年)中报道了胃肠道各部分的pH值。

[0046] 组合物的一些示例设计成将食物影响降至最低程度,即食物增强或抑制人体内大麻素吸收的程度。

[0047] 组合物的示例包括固体基质,该固体基质包括大麻素油和微晶纤维素(“MCC”)。固体基质是至少这两种组分以固体形式的组合,其中大麻素油组分已被MCC吸收并被储存在MCC的纤维性网络内。固体基质可通过湿法制粒工艺生产,其中大麻素油和MCC被一起制粒。湿法制粒工艺可使用常规药物机械湿法制粒技术进行,诸如高剪切制粒、研钵和研杵以及流化床制粒,以及其它可能的示例。

[0048] 在制粒工艺期间,MCC与大麻素油形成固体基质。MCC纤维网络形成大麻素油结合的多孔支架。湿法制粒产生的固体基质由微米和毫米大小的固体颗粒构成,这些颗粒的质地是基本上干燥的或非油性的。通过基本上干燥,颗粒具有粉末质地。图2中示出了固体基质的示例。

[0049] MCC和大麻素油可以结合形成此类固体基质的事实令人惊讶。已知MCC是一种会吸收水的亲水性聚合物,但由于大麻素油基本上不溶于水,人们不会期望MCC能很好地吸收大麻素油。

[0050] 令人惊讶的是,MCC可以储存相对大量的大麻素油。在某些示例中,MCC与大麻素油的比为1:4至4:1或0.5:1至1.5:1。在特定示例中,固体基质中大麻素油与MCC的比为约1:1。这种独特且新发现的特性允许大麻素油在剂型中高剂量装载。

[0051] MCC是一种常规药物赋形剂,其广泛用作固体口服剂型中的崩解剂。然而,在本发明组合物的示例中,MCC用作释放控制聚合物并提供大麻素油中大麻素的持续释放。MCC可以逐渐将大麻素油释放到胃肠道中,而不是迅速将整个剂量倾倒在一个部位。因此,MCC可以帮助克服剂量倾倒的影响。

[0052] 大麻素油由溶解在油载体中的至少一种大麻素构成。在某些示例中,通过将基本上纯的大麻素溶解在药学上可接受的中链甘油三酯油(诸如植物油、芝麻油、椰子油等)中来制备大麻素油。在其它示例中,大麻素油是从大麻植物(cannabis plant)中获得的植物提取物,诸如CBD油、大麻油、火麻提取物、火麻油等。由于此类植物提取物可商购获得,因此未详细描述制备植物提取物大麻素油的方法。

[0053] 大麻素油可包括许多大麻素化合物,包括四氢大麻酚(“THC”)、大麻二酚(“CBD”)、四氢大麻酚酸(“THCA”)、大麻二酚酸(“CBDA”)、大麻酚(“CBN”)、大麻萜酚(“CBG”)、大麻色烯(“CBC”)、大麻环酚(“CBL”)、次大麻酚(“CBV”)、四氢次大麻酚(“THCV”)、次大麻二酚(“CBDV”)、次大麻色酚(“CBCV”)、次大麻萜酚(“CBGV”)、大麻萜酚一甲基醚(“CBGM”)、cannabielsoin(“CBE”)和大麻二吡喃环烷(“CBT”)中的一种或多种。

[0054] 如果不希望在所治疗的个体中产生精神活性作用,则可以使用CBD、CBG和/或CBC中主要的大麻素油。在特定示例中,CBD油用作大麻素油。CBD油中的主要大麻素是CBD,但CBD油还可能含有少量的一种或多种其它大麻素。

[0055] 固体基质的一些示例可进一步包括水凝胶形成聚合物,诸如纤维素基材料、淀粉基材料和/或聚维酮基材料。应当理解,“纤维素基”、“淀粉基”粘结剂和“聚维酮基”粘结剂包括纤维素、淀粉和聚维酮衍生物。当与水混合时,这些材料会溶胀形成亲水性水凝胶基

质。纤维素基水凝胶形成材料的示例包括甲基纤维素基聚合物，包括例如甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。在固体基质中使用水凝胶形成聚合物可能有助于调节胃肠道中从固体基质中的大麻素油中释放大麻素的速率。

[0056] 固体基质可与药物赋形剂组合以形成可口服摄入的固体药物剂型，诸如粉末、颗粒、药丸(片剂、胶囊、囊片)、多颗粒和小药囊。此类赋形剂可包括药学上可接受的填充剂、稳定剂、粘结剂、表面活性剂、加工助剂和/或崩解剂。仅以举例的方式，提供了用于执行这些功能的材料的示例。

[0057] 填充剂的示例包括磷酸氢钙、固体基质外的颗粒外MCC、乳糖、蔗糖和/或另一种药学上可接受的填充剂。

[0058] 粘结剂的示例包括纤维素水溶性聚合物，诸如甲基纤维素、淀粉、羟丙基纤维素、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、羟丙基甲基纤维素和/或另一种药学上可接受的粘结剂。在这种情况下，粘结剂是颗粒外的，意味着其在固体基质之外。

[0059] 加工助剂包括用于在加工过程中改善材料流动性的药学上可接受的加工助剂。加工助剂的示例包括胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂精和/或另一种药学上可接受的加工助剂。

[0060] 崩解剂的示例包括交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮(交联聚维酮)羧甲淀粉钠和/或另一种药学上可接受的加工助剂。

[0061] 如果剂型是片剂等，则固体基质可与所需赋形剂组合，以通过例如使用常规压片技术(诸如压缩)形成片剂。

[0062] 在某些示例中，剂型是口服多颗粒剂型。在多颗粒剂型中，存在多个单独颗粒，其优选为球状，并且其大小适合通过幽门瓣膜，而与胃的消化阶段无关。每个颗粒的直径优选地在约0.1mm至约3mm、约1mm至约2.5mm、约0.1mm至约2mm、0.5mm至1.5mm、0.5mm至1.7mm、1.8mm至2.1mm、1.8mm至3mm、0.5mm至2.1mm、0.5mm至3mm或小于约2mm的范围内。当幽门瓣膜放松时，这种直径的颗粒会通过幽门瓣膜，这意味着它们不会像单个胶囊一样留在胃里。通常，大量颗粒在摄入后约三十分钟内将通过胃。此类多颗粒剂型可有助于将食物影响降至最低。

[0063] 制备组合物的方法的示例包括将微晶纤维素和大麻素油一起湿法制粒，形成固体基质，其中大麻素油被结合在MCC中。固体基质与至少一种药物赋形剂组合以形成口服药物剂型。

[0064] 相对于许多类型的常规湿法制粒，形成固体基质有时可能需要增加的机械能以使大麻素油结合在MCC纤维性网络内。在某些示例中，湿法制粒步骤在升高的温度下在高剪切搅拌器中进行，持续时间足以使固体基质具有基本上干燥的和非油性的质地。例如，升高的温度可以略高于室温或从26℃至50℃。例如，时间可以是10分钟至20分钟或约15分钟。

[0065] 单独球状颗粒可通过挤出球化工艺来制备。芯可通过以下步骤来制备：将固体基质和芯赋形剂湿法制粒成湿块，挤出湿块以形成挤出物，将挤出物切割成多个芯片，并且球化芯片。然后将球化芯片在干燥器(诸如流化床干燥器)中干燥，以去除大部分水。如果需要，然后将干燥的球化芯进行筛分，以分离不同大小的芯。

[0066] 在一些示例中，剂型被配制成通过包括肠溶包衣来基本上防止在胃中释放大麻素油中的大麻素。

[0067] 表1中列出了一些可商购获得的肠溶包衣材料的示例及其溶解的pH值。可能的肠溶包衣材料列表不仅限于这些。其它肠溶包衣材料的示例包括例如其它甲基丙烯酸共聚物、邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚醋酸乙烯苯二甲酸酯以及乙基纤维素/海藻酸钠包衣，诸如NUTRATERIC® (Colorcon,Inc)。

[0068] 表1

[0069] 肠溶包衣材料的示例

[0070]

品牌	公司	通用名称	溶解 pH 值
KOLLICOAT® MAE 30DP	BASF Corp.	甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	5.5 及以上
EUDRAGIT® FS 30D	Evonik Industries AG	具有羧酸官能团的甲基丙烯酸共聚物	7 及以上
EUDRAGIT® S100	Evonik Industries AG	基于甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子共聚物。	7 及以上
AQOAT® AS-HF	Shin Etsu Chemical Co., Ltd	醋酸琥珀羟丙甲纤维素	6 及以上

[0071] 剂型的一些示例延迟从大麻素油中释放大麻素，直到剂型到达胃肠道的特定区段，但是一旦剂型到达那里且肠溶包衣溶解，MCC基质就会持续释放大麻素油中的大麻素。

[0072] 在某些示例中，多颗粒剂型的单独颗粒包含10％w/w至50％w/w的大麻素油、40％w/w至75％w/w的微晶纤维素、2％w/w至10％w/w的粘结剂，诸如甲基纤维素等，和2％w/w至35％w/w的肠溶包衣。

[0073] 可以改变人体内的大麻素释放谱以治疗不同的中枢神经系统疾病，方法是通过将其配制为在胃肠道的特定部位释放大麻素油中的大麻素以靶向内源性大麻素受体。

[0074] 为了实现大麻素更快的全身作用，该剂型可被配制成使得大麻素在该剂型在约0小时至约2小时的过程中通过胃和幽门瓣膜之后在十二指肠中基本上释放。这将大麻素局部递送至十二指肠以结合位于那里的内源性大麻素受体。优选地，20％或更少的大麻素在胃中释放，并且20％或更少的大麻素在肠的后面部分(包括回肠和结肠)中释放。为了将大麻素从大麻素油中有效释放到十二指肠中，剂型可包含崩解剂。如果使用，崩解剂的量可为剂型的约1％w/w至20％w/w。并非在每个示例中都需要使用崩解剂。在这种组合物中，颗粒的平均直径可以例如为0.5至1.7mm。这种组合物可用于例如治疗急性症状或其中大麻素的短半衰期不是有害的情况。

[0075] 在另一个示例中，多颗粒剂型可以提供大麻素从大麻素油中的更长持续释放。这种制剂将有助于克服大麻素的短半衰期。这意味着，随着单独颗粒通过肠，并且胃中的内容物逐渐通过幽门瓣膜进入小肠，会有颗粒在一定程度上连续流动通过胃肠道。颗粒通过小肠的估计时间为约3小时至约6小时，包括约1小时通过十二指肠，约1.5小时通过空肠，加上约2小时通过回肠。通过小肠后，颗粒通过大肠(结肠)的时间为约4小时至约72小时。因此，这种组合物将允许大麻素在口服施用后至少12小时对中枢神经系统提供全身作用。

[0076] 这种持续释放可以使用平均直径为约1.8mm至3mm的颗粒来实现。更大平均直径确保大麻素从剂型更缓慢和更持续地释放。

[0077] 对于多颗粒剂型，可在每个芯上施加肠溶包衣。对于药丸剂型，可在药丸上施加肠

溶包衣。肠溶包衣可以是剂型的约2%w/w至约35%w/w或剂型的约3.5%w/w至约50%w/w。

[0078] 肠溶包衣材料的特定示例是甲基丙烯酸基材料，诸如甲基丙烯酸基共聚物，包括甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物，其示例是KOLLICOAT®MAE 30DP。这些材料可与其它材料(诸如增塑剂)组合以形成肠溶包衣溶液。

[0079] 肠溶包衣溶液的示例可包括约5%w/w至约35%w/w的水、0.5%w/w至约5%w/w的增塑剂、约0.05%w/w至约5%w/w的抗粘附性剂和约2%w/w至约35%w/w的甲基丙烯酸共聚物。增塑剂的示例是柠檬酸三乙酯，抗粘附性剂的示例是PLASACRYL®T20(Emerson Resources,Inc.)。PLASACRYL®T20是防粘连剂和增塑剂的乳液，并且含有水、单硬脂酸甘油酯、柠檬酸三乙酯和聚山梨醇酯80。

[0080] 肠溶包衣可通过任何常规的肠溶包衣技术施加到剂型，诸如通过喷雾包衣、流化床包衣等。

[0081] 某些示例可包括芯上方的亚包衣和芯与肠溶包衣之间的亚包衣。亚包衣可以是单独肠溶包衣颗粒的约3.5%w/w至约40%w/w。亚包衣可以由药学上可接受的包衣形成材料制成，诸如明胶、羟丙基甲基纤维素等。亚包衣可通过任何常规的药物包衣技术施加到剂型，诸如通过喷雾包衣、流化床包衣等。

[0082] 该组合物可用于治疗许多不同类型的中枢神经系统疾病。制剂可根据所治疗的疾病的类型而变化。

[0083] 如果期望靶向空肠中的释放，则组合物可被配制成将释放到胃和结肠中的大麻素的量降至最低，以便大部分或至少约50%至约75%的大麻素在小肠，尤其是空肠中释放。优选地，20%或更少的大麻素被释放到胃中，并且20%或更少的大麻素被释放到结肠中。此外，优选在剂型通过幽门瓣膜后约2小时至约4小时的过程中逐渐释放大麻素，以便在空肠中局部递送大麻素。在此类组合物中，颗粒的平均直径可以例如为0.5mm至1.7mm。

[0084] 如果期望靶向回肠中的释放，则该剂型被配制成使得大麻素在该剂型在约4小时至约6小时的过程中通过胃和幽门瓣膜之后在回肠中基本上释放。这将大麻素局部递送至回肠。优选地，50%至75%的大麻素在回肠中释放。优选地，超过70%的大麻素在颗粒达到回肠的pH值后被释放。为了将大麻素从大麻素油中有效释放到回肠。在此类组合物中，颗粒的平均直径可以例如为0.5mm至1.7mm。

[0085] 一种一般治疗方法包括向患有中枢神经系统疾病的个体口服施用有效量的药物剂型。该剂型可包括上述特征中的任何特征。中枢神经系统疾病的示例包括但不限于癫痫、疼痛、脑瘫、贝尔氏麻痹、运动神经元疾病、神经纤维瘤病、多发性硬化症、帕金森病、坐骨神经痛、阿尔茨海默病、焦虑、抑郁、ADHD和双相情感障碍。

[0086] 剂型包括有效量的大麻素油。有效量是足以影响人体内的疾病或病症的量。有效量的大麻素油可以是例如:0.01mg-5,000mg、0.01mg-1,000mg、0.01mg-500mg、0.01mg-200mg、0.01mg-100mg、0.01mg-50mg、0.01mg-25mg、0.01mg-10mg或0.01mg-5mg。有效量也可在这些范围之外变化。以mg为单位的体重通常相对于以kg为单位的个体体重进行校准，因此这些示例性剂量也可以mg/kg体重/天的形式书写。

[0087] 在实践中，有效量可根据与个体相关的许多因素而变化，包括年龄、体重、身高、病症的严重性、施用技术和其它因素。施用给个体的有效量可由医务人员考虑相关情况来确

定。

[0088] 有效量可由经验证据确定或预测。具体的剂量可根据许多因素而变化，并且可基于实验初始确定。

[0089] 该剂型可作为单剂量或作为剂量方案的一部分施用。对于剂量方案，治疗有效量是相对于剂量可调节的剂量，以提供期望的治疗应答。

[0090] 可以预定的时间间隔施用多个剂量，并且可根据情况成比例地减少或增加后续剂量。

[0091] 该剂型可以在需要治疗CNS疾病时偶尔施用，或者可以作为用于治疗CNS疾病的长期方案的一部分施用。治疗个体可以是人或动物。

[0092] 应当理解，在本公开涉及治疗胃肠疾病的情况下，术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或词语“治疗(treat)”的任何其它变形包括对CNS疾病的预防、管理和实质性症状缓解。

[0093] 实施例

[0094] 提供以下实施例说明组合物的某些示例的方面。可能的实施例的范围不限于这些实施例的细节。

[0095] 实施例1:MCC和CBD油的湿法制粒

[0096] 通过将约2mL CBD油与约2克MCC(MCC 102)机械湿法制粒两分钟来制备MCC和CBD油的固体基质。CBD油由SUNMED ORGANIC INGREDIENTS™制造，包含有机中链甘油三酯油、火麻提取物、有机香料和植物衍生萜烯，其中总大麻素(CBD、CBG、CBC、CBN和CBD-V)超过500mg。所得湿法制粒具有基本上干燥的粉末外观，并且没有油性质地。这证明，即使MCC是一种亲水性聚合物，CBD油也能够被结合在MCC支架中。图2是湿法制粒的照片。

[0097] 实施例2:示例性制剂的制备

[0098] 通过将50kg微晶纤维素、5kg甲基纤维素和50kg CBD油与水共混以形成湿块来制备球状芯。在高剪切制粒机中将湿块制粒，然后挤出和球化。将球化湿芯在流化床干燥器中干燥以形成未包衣的干燥芯。干燥温度为约16℃。通过在球化前将挤出物切割成适当尺寸的片来选择设置未包衣的干燥芯的直径。

[0099] 使用31kg 20％w/w的KOLLICOAT®MAE 30DP、PLASACRYL®T20、柠檬酸三乙酯和水的溶液，将肠溶包衣施加到未包衣的干燥芯上。KOLLICOAT®MAE 30DP的干燥固体重量为约5kg。柠檬酸三乙酯的干燥固体重量为约0.3kg。PLASACRYL®T20的干燥固体重量为约0.5kg。肠溶包衣芯在约40℃下干燥。肠溶包衣使芯的重量增加约10％w/w。

[0100] 如果需要，可以任选地用37kg的包含约15％的酸性骨明胶和85％的USP水的亚包衣溶液对未包衣的干燥芯进行亚包衣，并干燥。亚包衣使芯的重量增加约10％w/w。

[0101] 如果需要，可在肠溶包衣上施加任选的饰面包衣。饰面包衣是26kg的包含约10％w/w的羟丙基甲基纤维素和90％的水的饰面包衣溶液。饰面包衣颗粒在约40℃下干燥。饰面包衣使肠溶包衣芯的重量增加约2％w/w。

[0102] 将成品颗粒装入所需尺寸的明胶胶囊中。

[0103] 实施例3:示例性制剂

[0104] 在可用于靶向空肠中的释放的组合物中，多颗粒胶囊包含200mg CBD油、200mg

MCC、20mg甲基纤维素(粘结剂)、20mg明胶(亚包衣)、22mg肠溶包衣。颗粒直径为约1.5mm。

[0105] 在可用于靶向十二指肠中的释放的组合物中,多颗粒胶囊包含200mg CBD油、200mg MCC、20mg甲基纤维素、50mg交联羧甲基纤维素钠(崩解剂)、20mg明胶(亚包衣)和22mg肠溶包衣。颗粒直径为约1.5mm。

[0106] 在可用于靶向回肠中的释放的组合物中,多颗粒胶囊包含200mg CBD油、200mg MCC、20mg甲基纤维素(粘结剂)、20mg明胶(亚包衣)、22mg肠溶包衣。颗粒直径为约1.5mm。

[0107] 在用于在整个肠中释放大麻素的缓释组合物中,多颗粒胶囊包含200mg CBD油、200mg MCC、20mg甲基纤维素(粘结剂)、20mg明胶(亚包衣)、22mg肠溶包衣。颗粒直径为约2mm。

[0108] 本公开描述了组合物和方法的示例性实施方案,但不是所有可能的实施方案。在特定特征在特定实施例的上下文中公开的情况下,该特征也可在可能的程度上与其它实施例组合使用和/或在其它实施例的上下文中使用。组合物和方法可以多种不同的形式体现,并且不应理解为仅限于本文所述的实施例。

[0109] 该组合物和方法不限于结合示例性实施方案描述的细节。在不脱离所要求保护的范围的情况下,可以对组合物和方法进行多种变化和修改。

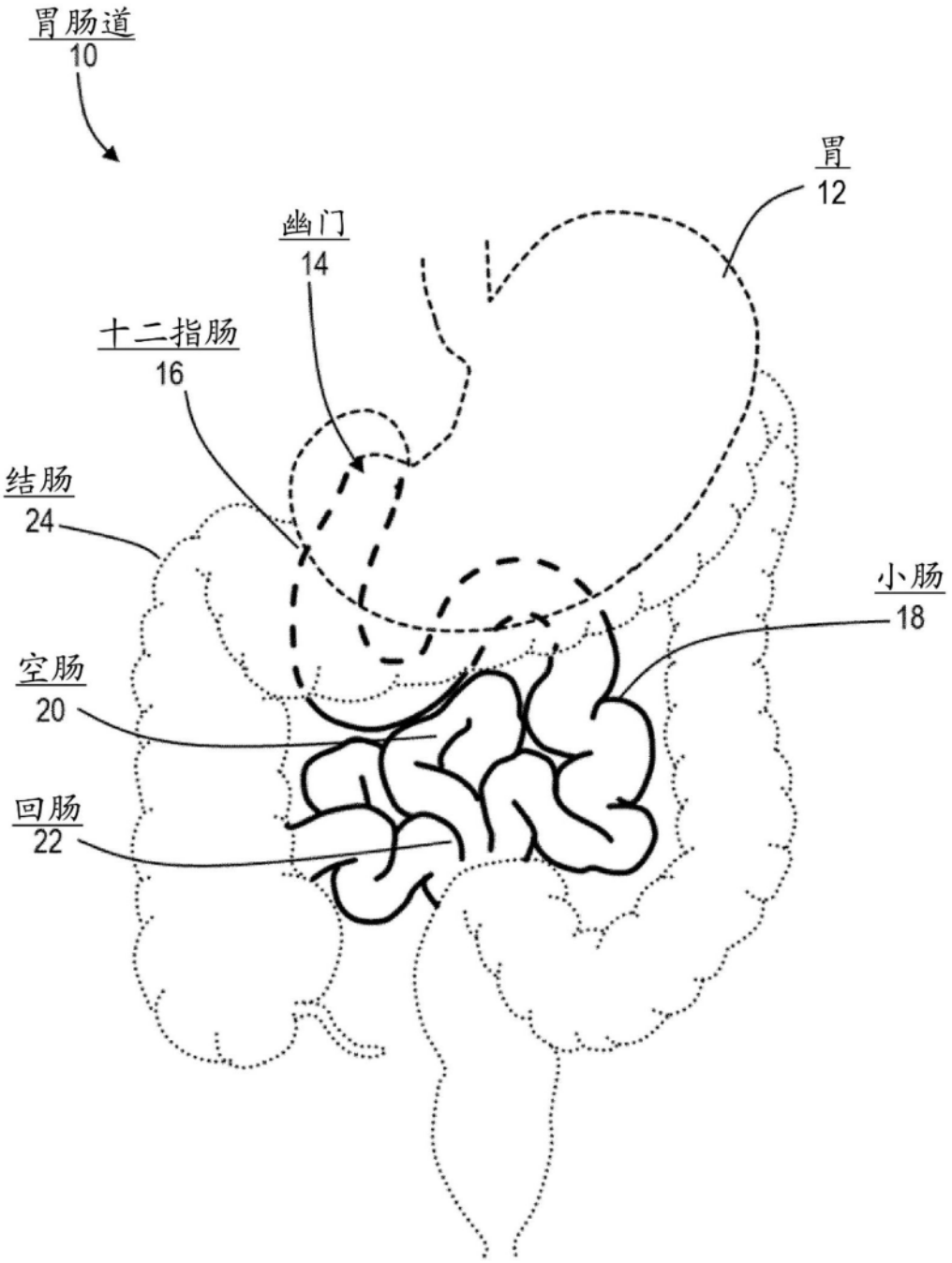


图1

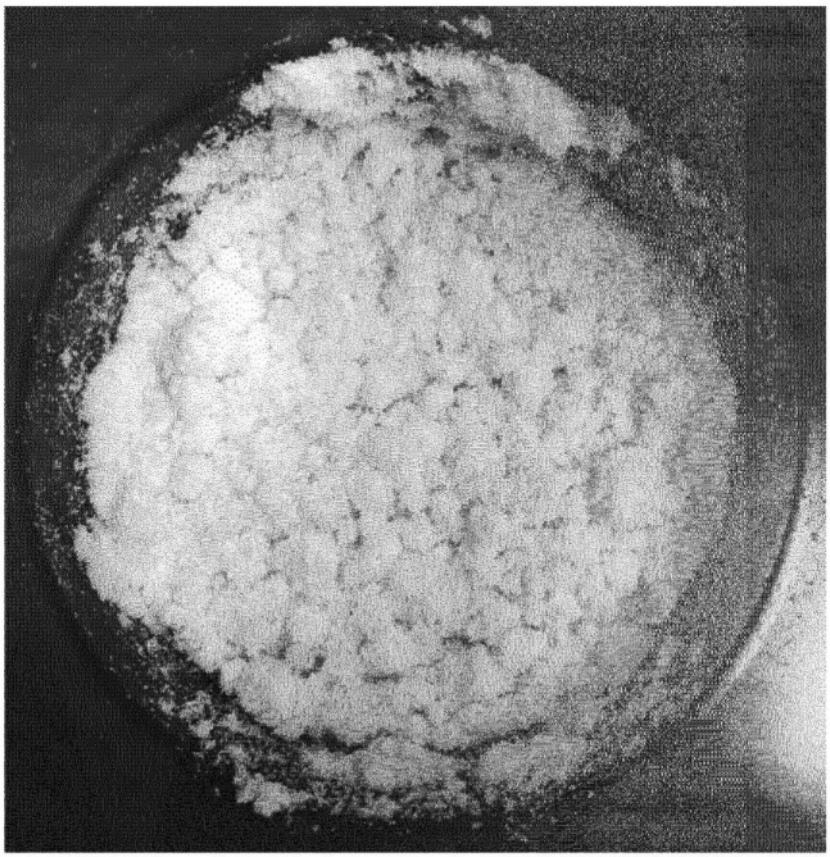


图2