



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113784704 A

(43) 申请公布日 2021.12.10

(21) 申请号 202080029225.3

(22) 申请日 2020.04.17

(30) 优先权数据

3040547 2019.04.17 CA

3040532 2019.04.17 CA

3040513 2019.04.17 CA

3065042 2019.12.13 CA

16/386,477 2019.04.17 US

16/713,580 2019.12.13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.10.15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/DK2020/050102 2020.04.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/211915 EN 2020.10.22

(71) 申请人 诺狄更斯公司

地址 丹麦瓦埃勒

(72) 发明人 海迪·齐格勒·布鲁恩

多特·沙克尔·伯森

布鲁诺·普罗夫斯特高·涅尔森

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

11227

代理人 赵丹 孙雅雯

(51) Int.Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

权利要求书6页 说明书54页

(54) 发明名称

快速崩解大麻素片剂

(57) 摘要

本发明在第一方面涉及快速崩解大麻素片剂,所述片剂含糖醇组合物,所述糖醇组合物以片剂的至少20重量%的量包含一种或更多种糖醇颗粒;大麻素组合物,所述大麻素组合物包含一种或更多种大麻素;以及崩解剂组合物,所述崩解剂组合物包含可操作地使片剂在与口腔唾液接触的2分钟或更短的时间内崩解的一种或更多种崩解剂。在第二方面,本发明涉及模块化片剂,其中该片剂包含在组成方面不同的另外的片剂模块。

1. 一种快速崩解大麻素片剂,所述片剂包含:
糖醇组合物,所述糖醇组合物以所述片剂的至少20重量%的量包含一种或更多种糖醇颗粒,
大麻素组合物,所述大麻素组合物包含一种或更多种大麻素,以及
崩解剂组合物,所述崩解剂组合物包含可操作地使所述片剂在与口腔唾液接触的2分钟或更短的时间内崩解的一种或更多种崩解剂。
2. 根据权利要求1所述的片剂,其中所述一种或更多种崩解剂可操作地使所述片剂在与口腔唾液接触的1.5分钟或更短的时间内崩解。
3. 根据权利要求1或2所述的片剂,其中所述一种或更多种崩解剂可操作地使所述片剂在与口腔唾液接触的1分钟或更短的时间内崩解。
4. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种崩解剂以所述片剂的0.5重量%至25重量%的量存在。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种崩解剂以所述片剂的2重量%至15重量%的量存在。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种崩解剂可与口腔唾液接触溶胀。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种崩解剂包括淀粉。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种崩解剂包括微晶纤维素。
9. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种崩解剂包括低取代羟丙基纤维素(LHPC)。
10. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种崩解剂包括超级崩解剂。
11. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种崩解剂以所述片剂的2重量%至15重量%的量包括超级崩解剂。
12. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种崩解剂包括交联合聚合物的超级崩解剂。
13. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种崩解剂包括选自交联羧甲基纤维素钠、交联维酮、羟基乙酸淀粉钠、及其组合中的超级崩解剂。
14. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种崩解剂包括交联聚乙烯吡咯烷酮。
15. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种崩解剂包括交联聚乙烯吡咯烷酮,以及其中所述交联聚乙烯吡咯烷酮中的至少50重量%具有低于50微米的颗粒尺寸。
16. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种崩解剂包括交联聚乙烯吡咯烷酮,以及其中所述交联聚乙烯吡咯烷酮中的至少25重量%具有低于15微米的颗粒尺寸。
17. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种糖醇颗粒以所述片剂的至少30重量%的量存在。

18. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述一种或更多种糖醇颗粒以所述片剂的至少40重量%的量存在。

19. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述一种或更多种糖醇颗粒以所述片剂的至少50重量%的量存在。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述一种或更多种糖醇颗粒以所述片剂的至少60重量%的量存在。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述一种或更多种糖醇颗粒选自木糖醇、乳糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、赤藓糖醇、异麦芽酮糖醇和甘露糖醇、及其混合物和组合。

22. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述一种或更多种大麻素中的至少一部分与所述一种或更多种糖醇颗粒中的至少一部分可逆地缔合。

23. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述一种或更多种大麻素中的至少一部分与所述一种或更多种糖醇颗粒中的按重量计1:10至1:4可逆地缔合。

24. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述一种或更多种大麻素中的至少一部分与所述一种或更多种糖醇颗粒中的至少一部分通过团聚的方式而可逆地缔合。

25. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述一种或更多种大麻素中的至少一部分与所述一种或更多种糖醇颗粒中的至少一部分通过体积加权平均直径为10 μm 至400 μm 的多个粒子的方式而可逆地缔合。

26. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述一种或更多种大麻素中的至少一部分与所述一种或更多种糖醇颗粒中的至少一部分通过体积加权平均直径为50 μm 至300 μm 的多个粒子的方式而可逆地缔合。

27. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述一种或更多种大麻素中的至少一部分与所述一种或更多种糖醇颗粒中的至少一部分通过预混合物的方式而可逆地缔合。

28. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述一种或更多种大麻素中的至少一部分与所述一种或更多种糖醇颗粒中的至少一部分通过在预混合物中吸附的方式而可逆地缔合。

29. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述一种或更多种大麻素中的至少一部分与所述一种或更多种糖醇颗粒中的至少一部分通过吸附的方式而可逆地缔合, 以及其中所述一种或更多种大麻素通过喷洒被施加。

30. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂在大于10kN的压力下被压缩。

31. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂在大于15kN的压力下被压缩。

32. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂在小于30kN的压力下被压缩。

33. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述一种或更多种大麻素中的至少一部分与所述一种或更多种糖醇颗粒中的至少一部分可逆地缔合, 从而与其中所述一种或更多种大麻素不与所述一种或更多种糖醇颗粒中的至少一部分可逆地缔合的组合物相比, 降低了所述组合物的可压缩性。

34. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中在10kN至30kN的压缩压力下, 与唾液接触的所述片剂具有变化小于10%的崩解曲线。

35. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中在10kN至30kN的压缩压力下, 与唾液接触的所述片剂具有变化小于5%的崩解曲线。

36. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述一种或更多种大麻素相对于所述一种或更多种糖醇颗粒的重量比为1:30至1:1。

37. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述一种或更多种大麻素相对于所述一种或更多种糖醇颗粒的重量比为1:20至1:10。

38. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 还包含粘结剂, 例如干粘结剂或湿粘结剂。

39. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 还包含选自以下中的至少一种溶出调节剂: 阿拉伯胶、琼脂、藻酸或其盐、卡波姆、羧甲基纤维素、角叉菜胶、纤维素、壳聚糖、共聚维酮、环糊精、乙基纤维素、明胶、瓜尔胶、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、菊粉、甲基纤维素、果胶、聚卡波非或其盐、聚乙二醇、聚环氧乙烷、聚乙烯醇、普鲁分支葡聚糖、淀粉、黄耆胶、海藻糖、黄原胶、及其混合物。

40. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 还包含选自藻酸或其盐、聚卡波非或其盐、黄原胶、及其混合物中的至少一种溶出调节剂。

41. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 还包含选自藻酸钠、聚卡波非钙、黄原胶、及其混合物中的至少一种溶出调节剂。

42. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 还包含在水合时形成具有正表面电荷的凝胶的至少一种增黏剂以及在水合时形成具有负表面电荷的凝胶的至少一种增黏剂。

43. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 还包含选自碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、碳酸钾和碳酸氢钾、及其混合物中的至少一种碱性缓冲剂。

44. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 还包含选自高强度甜味剂、调味剂、螯合剂、助流剂或着色剂中的至少一种赋形剂。

45. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂的单位重量为约50mg至约250mg。

46. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂的单位重量为约75mg至约150mg。

47. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述糖醇组合物的平均颗粒尺寸小于350微米。

48. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述糖醇组合物的平均颗粒尺寸小于250微米。

49. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述糖醇组合物的平均颗粒尺寸为至少100微米。

50. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述一种或更多种大麻素以0.5mg至100mg的量存在。

51. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述一种或更多种大麻素以1mg至80mg的量存在。

52. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种大麻素包括大麻二酚(CBD)、大麻二酚酸(CBDA)、次大麻二酚(CBDV)、其盐和衍生物。

53. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种大麻素包括四氢大麻酚(THC)、四氢大麻酚酸(THCA)、四氢次大麻酚(THCV)、其盐和衍生物。

54. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种大麻素包括大麻二酚(CBD)。

55. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种大麻素选自大麻二酚(CBD)、大麻二酚酸(CBDA)、四氢大麻酚(THC)、四氢大麻酚酸(THCA)、大麻萜酚(CBG)、大麻环萜酚(CBC)、大麻酚(CBN)、大麻艾尔松(CBE)、异四氢大麻酚(异-THC)、大麻环酚(CBL)、大麻二吡喃环烷(CBT)、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)、大麻萜酚单甲醚(CBGM)、其盐、其衍生物、以及大麻素的混合物。

56. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种大麻素形成与环糊精的复合物的一部分。

57. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种大麻素包括形成提取物的一部分的至少一种植物大麻素。

58. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种大麻素包括至少一种分离的大麻素。

59. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种大麻素被定位在蛋白质载体例如豌豆蛋白质载体中。

60. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种大麻素被定位在聚合物载体中。

61. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种大麻素被定位在两亲性聚合物载体中。

62. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种大麻素包括至少一种内源性大麻素或类内源性大麻素化合物,例如棕榈酰乙醇酰胺(PEA)。

63. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种大麻素包括至少一种水溶性大麻素。

64. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述片剂包含自乳化剂。

65. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述片剂包含所述一种或更多种大麻素与脂肪酸例如油酸之间的亲脂性缔合。

66. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述片剂包含用于所述一种或更多种大麻素的脂质载体。

67. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种大麻素的脂质载体包括一种或更多种萜烯。

68. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂,其中所述一种或更多种大麻素的脂质载体包括选自以下中的一种或更多种萜烯:红没药醇、冰片、石竹烯、萆烯、茨烯、桉油醇、香茅、桉树脑、香叶醇、愈创醇、蛇麻烯、异丙基甲苯、异蒲勒醇、芳樟醇、柠檬烯、薄荷醇、月桂烯、橙花叔醇、罗勒烯、蒎烯、叶绿醇、长叶薄荷酮、萜品烯、萜品油烯、百里酚、其盐、其衍生

物、以及萜烯的混合物。

69. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 用于治疗或减轻医学病症。

70. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂包含在组成方面不同的另外的片剂模块。

71. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂包含在组成方面不同并且包含根据前述权利要求中任一项的一种或更多种大麻素的另外的片剂模块。

72. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂包含在组成方面不同并且在与口腔唾液接触的3分钟或更长的时间内崩解的另外的片剂模块。

73. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂包含在组成中方面不同并且在与口腔唾液接触的4分钟或更长的时间内崩解的另外的片剂模块。

74. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂包含在组成方面不同并且包含根据前述权利要求中任一项的糖醇组合物的另外的片剂模块。

75. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂包含在组成方面不同并且包含具有更大平均颗粒尺寸的糖醇组合物的另外的片剂模块。

76. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂包含在组成方面不同并且构成总片剂的至少50重量%的另外的片剂模块。

77. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂包含在组成方面不同并且构成总片剂的至少60重量%的另外的片剂模块。

78. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂包含在组成方面不同并且构成总片剂的至少70重量%的另外的片剂模块。

79. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂包含在组成方面不同并且构成总片剂的50重量%至90重量%的另外的片剂模块。

80. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂包含在组成方面不同并且构成总片剂的60重量%至90重量%的另外的片剂模块。

81. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂包含在组成方面不同并且构成总片剂的70重量%至90重量%的另外的片剂模块。

82. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂包含在组成方面不同并且具有约250mg至约950mg的单位重量的另外的片剂模块。

83. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂包含在组成方面不同并且具有约400mg至约900mg的单位重量的另外的片剂模块。

84. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂包含在组成方面不同并且具有约400mg至约900mg的单位重量的另外的片剂模块。

85. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂包含在组成方面不同并且包含胶基聚合物的另外的片剂模块。

86. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂包含在组成方面不同并且不包含胶基聚合物的另外的片剂模块。

87. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂包含另外的片剂模块, 所述另外的片剂模块在组成方面不同并且与根据权利要求1至69中任一项所述的片剂一起被压片以形成一体化的两层片剂。

88. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂包含另外的片剂模块, 所述另外的片剂模块在组成方面不同并且在将根据权利要求1至69中任一项所述的片剂压片之前, 在单独的步骤中被压片。

89. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂包含另外的片剂模块, 所述另外的片剂模块在组成方面不同并且在将根据权利要求1至69中任一项所述的片剂压片之前, 在单独的步骤中在更高的压力下被压片。

90. 根据前述权利要求中任一项所述的片剂, 其中所述片剂包含另外的片剂模块, 所述另外的片剂模块在组成方面不同并且包含根据权利要求1至69中任一项的粘结剂、溶出剂、赋形剂、增黏剂或碱性缓冲剂中的任一者。

快速崩解大麻素片剂

技术领域

[0001] 本发明涉及用一种或更多种大麻素减轻或治疗病症的经口递送载剂的领域。特别地,本发明涉及用于经口施用一种或更多种大麻素的快速崩解片剂。

背景技术

[0002] 大麻素是在大麻 (*Cannabis sativa*)、印度大麻 (*Cannabis indica*)、莠草大麻 (*Cannabis ruderalis*)、大麻植物 (*Marijuana plant*) 以及相关的植物种类中发现的一组化学物质。已知大麻素激活大麻素受体 (CB1和CB2)。这些化学物质也在人和其他动物中内源性地产生。大麻素为这样的环状分子:其表现出特别的特性例如为亲脂性的,具有容易穿过血脑屏障的能力,并且具有低毒性。

[0003] 大麻包含多于400种化学物质和约120种大麻素,大麻的活性成分包括四氢大麻酚 (tetrahydrocannabinol, THC)、大麻二酚 (cannabidiol, CBD)、大麻酚 (cannabinol, CBN)、四氢次大麻酚 (tetrahydrocannabivarin, THCV) 和大麻萜酚 (cannabigerol, CBG)。在药理学上,大麻的主要精神活性成分为用于治疗宽范围的医学病症的四氢大麻酚 (THC),所述医学病症包括青光眼、AIDS消瘦、神经性疼痛、与多发性硬化相关的痉挛状态的治疗、纤维肌痛和化疗引起的恶心。THC在过敏、炎症、感染、抑郁、偏头痛、双相障碍、焦虑障碍、药物依赖和停药综合症的治疗方面也有效。

[0004] 近年来,大麻素递送方法受到越来越多的关注。肺递送最普遍地通过吸食大麻来实现。然而,这种施用模式存在健康问题。大麻烟携带比烟草甚至更多的焦油和其他的颗粒状物质。此外,许多患者发现吸烟的行为无吸引力,并且通常是不健康的。

[0005] 已经尝试通过提供用于肺递送的各种无烟可吸入的气雾剂制剂来克服与吸食大麻和烟草二者相关的一些问题。发现这些制剂在将活性剂递送至肺方面具有不同的有效性,并且即使在对吸入装置的使用进行适当练习的情况下,依从性也是问题。

[0006] 在配制片剂时,各种挑战与获得其中变化被避免并且可以获得安全且方便的递送的均匀混合物相关。此外,不必损害为用户提供方便的片剂的一般配制,如果应用常规的递送方式,则通常是这种情况。

[0007] 片剂作为大麻素的递送载剂的挑战之一是大麻素在施用期间因化合物的特定生理化学特性而趋于与异常特征相关。当预期在用于经口施用的片剂中进行更高的大麻素释放时,掩味挑战更加意义深远。如果在施用期间异常特征是主要感觉,则可能影响便利性,甚至更关键的是,大麻素的递送也可能受到影响。唾液产生可能受到抑制,并且可能无法正确处理递送载剂。

[0008] 此外,重要的是,制剂被提供成还可以有助于获得提供提高的便利性和有效性的的大麻素的释放曲线。通常,在现有技术中关于片剂制剂对于经口大麻素递送的感官特性的影响给予的关注较少。在此,重要的感官特性包括脆碎度、硬度、质地、风味感觉、甜味感觉和与大麻素相关的异常特征。从用于经口施用的片剂的便利性角度来看,但当然也是为了支持大麻素从片剂的适当递送以及避免大麻素的不良副作用,这些特性均是相关的。

[0009] 因此,在现有技术中需要解决现有技术的上述挑战和问题的改进片剂制剂。特别地,在现有技术中需要这样的新片剂,其支持结合有益感官特性的大麻素的适当快速递送。

发明内容

[0010] 因此,在本发明的一个方面中,提供了快速崩解大麻素片剂,所述片剂包含:糖醇组合物,所述糖醇组合物以片剂的至少20重量%的量包含一种或更多种糖醇颗粒;大麻素组合物,所述大麻素组合物包含一种或更多种大麻素;以及崩解剂组合物,所述崩解剂组合物包含可操作地使片剂在与口腔唾液接触的2分钟或更短的时间内崩解的一种或更多种崩解剂。

[0011] 提供根据本发明的快速崩解大麻素片剂可以解决现有技术的各种问题,并且旨在建立这样的制剂:其结合与有利的感官特性结合的大麻素有益递送特性。

[0012] 通常,根据本发明的片剂在相对短的时间内崩解而不会显著导致来自使用片剂期间释放的大麻素的异常特征。片剂预期在没有咀嚼的情况下,主要在提供已经存在于口腔中的唾液或在使用片剂期间产生的唾液的情况下在口中崩解。因此,片剂既不咀嚼也不吞咽,而是被保持在口中的适当位置或者以与用于口腔的清洁系统相同的方式在口中来回移动。

[0013] 本发明的特性之一是这样的出乎意料的认识:可以提供具有快速崩解特性并且同时确保有益的感官特性的片剂,所述有益的感官特性包括不显著或不太明显的来自所采用的大麻素的异味。本申请的发明人没有预料到在不损害片剂的感官参数的情况下,大麻素的快速释放是可能的。不认为大麻素例如CBD的特殊特性允许活性成分的这样的快速崩解和释放。认为大麻素作为一组不同的活性成分,在经口片剂制剂中的味道特性方面,通常受到本领域的偏见。此外,不会预料到作为一组不同的活性成分的大麻素的特性例如亲脂性特性在这样的快速崩解片剂中适当地起作用。特别地,其包括CBD和CBDA。更特别地,其包括大麻素的提取物,例如CBD和CBDA的提取物。因此,在大麻素的领域中,本领域普通技术人员不会预料到根据本发明的快速崩解片剂是可行的。

[0014] 具体地,崩解剂的含量大大促进根据本发明的片剂的崩解。然而,虽然先前已经在片剂制剂科学中使用崩解剂,但是鉴于大麻素例如CBD的特殊特性,根据本申请的崩解剂与大麻素的特定组合会被视为是有问题的。本申请的发明人怀疑各种问题,例如感官缺陷和活性成分高负载的浓度问题。

[0015] 关于释放特性,与常规的锭剂制剂相比,本发明可以提供改善的大麻素释放曲线。特别地,与与大麻素的组合而应用的常规锭剂制剂平台相比,本发明的特定片剂可以用于提供改善的大麻素释放特性。改善的释放与大麻素例如CBD的亲脂性特性组合会被预期是抵触的。然而,本发明人认识到大麻素的递送出乎意料地是有益的。

[0016] 此外,本发明可以用于提供大麻素的快速且受控的释放,使得片剂制剂被定制成随时间而递送有效含量的大麻素并且同时避免大麻素的不良作用,例如异常特征。

[0017] 本发明的一个非常重要的方面是提供有益的感官特性。在此,重要的感官特性包括脆碎度、质地、风味感觉、甜味感觉和与大麻素相关的异常特征。从片剂的便利性角度来看,但当然也是为了支持大麻素从制剂的适当递送(例如改善的释放曲线)以及避免大麻素的不良副作用,这些特性均是相关的。

[0018] 本发明人在这些感官特性方面示出了本发明的特征的特定组合的非常出人意料的结果。预料不到的结果是,本发明可以既有助于改善的释放曲线例如大麻素的快速释放,并且同时又提供非常有益的感官特性,这就其而言也可以支持大麻素从经口摄取的片剂的适当递送以及避免大麻素的不良副作用。

[0019] 特别有利的感官特性之一是片剂的脆碎度。既为了确保大麻素的期望释放又为了改善消费者的感觉,关键的是平衡脆碎度。此外,使用期间片剂制剂的质地对于大麻素的释放以及使用期间的体验和便利性是关键的。这些特性可以通过本发明得到改善,这是本发明的发明人未预料到的。

[0020] 有利地,本发明的组合物可以以比传统的包含大麻素的锭剂的小得多的片剂配制,并因此可以在仍实现显著的大麻素血浆水平并获得与传统锭剂相当的大麻素药代动力学曲线的同时,具有减少的在口腔中的溶出时间。通过减少溶出时间以及改善大麻素吸收的速度,患者依从性也可以得到改善。

[0021] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种崩解剂可操作地使片剂在与口腔唾液接触的1.5分钟或更短的时间内崩解。

[0022] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种崩解剂可操作地使片剂在与口腔唾液接触的1分钟或更短的时间内崩解。

[0023] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种崩解剂可操作地使片剂在与口腔唾液接触的0.5分钟或更短的时间内崩解。

[0024] 在本上下文中,“可操作的”或“可操作地使· · · · · ·崩解”旨在意指片剂在施用能够通过唾液相互作用而被动地崩解,并且不会需要被咀嚼或以另外的方式强迫崩解。在另一些实施方案中,片剂在与口腔唾液接触的1.5分钟或更短的时间内崩解。在另一些实施方案中,片剂在与口腔唾液接触的1分钟或更短的时间内崩解。在另一些实施方案中,片剂在与口腔唾液接触的0.5分钟或更短的时间内崩解。

[0025] 在本上下文中,“崩解的”或“崩解”旨在意指片剂不再被认为是片剂,而是片剂在唾液中已经减少和/或分散。

[0026] 在本上下文中,片剂旨在意指“快速崩解的片剂”(“fast disintegrating tablet,FDT”)或者类似措辞例如“经口崩解片剂”(“orally disintegrating tablet,ODT”)。如果没有另外说明,如果将根据本发明的片剂制成为一个模块,与两个或更多模块相反,则所述片剂旨在作为FDT片剂。如果在另一方面,片剂由多于一个模块例如两个模块制成,则这样另外的模块旨在作为“锭剂”模块,其与根据本发明的FDT模块相比,提供更长的崩解时间。“FDT”模块和“锭剂”模块的组合在本申请中稍后论述并且促成本发明的另一方面。根据本发明的“锭剂”模块也可以包含来自“FDT”模块的要素但是通常在组成方面不同,从而提供延长的崩解时间。

[0027] 重要的是,本发明的片剂制剂的改善的感官特性也适应改善的大麻素释放速率。原因可能归因于这样的事实:如果使用者的初始印象得到改善并且片剂质地也得到改善,则这将促使使用者有效地使用产品。此外,一旦产品制剂得到改善,唾液的产生就可以提高,这进而可以适应进一步增加的大麻素释放。然而,确切的机制不是很明白。

[0028] 发现与本领域已知的传统片剂制剂相比,根据本发明的片剂的制剂提供有益的崩解。出乎意料地,发现在不损害根据本发明的片剂的特性的情况下,短于30秒的崩解时间是

可能的。感官特性仅不显著地或仅较小程度地受到这样短的崩解时间影响。然后,根据本发明的快速崩解片剂可以提供潜在的相对快的减轻或治疗响应时间。

[0029] 在本发明的一些实施方案中,在10kN至30kN的压缩压力下,与唾液接触的组合物具有变化小于10%的崩解曲线。在本上下文中,“崩解曲线”旨在意指在10kN至30kN的压片力下,对于使用期间的给定时间,来自片剂的材料重量百分比总损失变化小于10%。该测量通常在片剂没有完全“崩解”时测量。在将片剂与唾液接触时测量被视为根据本发明的实施例中概述的测量的体内测量。

[0030] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种崩解剂以片剂的0.5重量%至25重量%的量存在。

[0031] 在本发明的一些实施方案中,一种或更多种崩解剂以片剂的0.5重量%至20重量%的量存在。在本发明的一些实施方案中,一种或更多种崩解剂以片剂的0.5重量%至15重量%的量存在。在本发明的一些实施方案中,一种或更多种崩解剂以片剂的1重量%至25重量%的量存在。在本发明的一些实施方案中,一种或更多种崩解剂以片剂的1重量%至20重量%的量存在。

[0032] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种崩解剂以片剂的2重量%至15重量%的量存在。

[0033] 在本发明的一些实施方案中,一种或更多种崩解剂以片剂的2重量%至10重量%的量存在。在本发明的一些实施方案中,一种或更多种崩解剂以片剂的3重量%至15重量%的量存在。在本发明的一些实施方案中,一种或更多种崩解剂以片剂的4重量%至15重量%的量存在。在本发明的一些实施方案中,一种或更多种崩解剂以片剂的5重量%至15重量%的量存在。

[0034] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种崩解剂可与口腔唾液接触溶胀。这意味着片剂在与唾液接触时破碎成更小的片。

[0035] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种崩解剂包括淀粉。这可以特别地为采用即用型崩解剂体系例如包含一定量淀粉的Pearlitol Flash时的情况。

[0036] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种崩解剂包括微晶纤维素。

[0037] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种崩解剂包括低取代羟丙基纤维素(low-substituted hydroxypropyl cellulose, LHPC)。

[0038] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种崩解剂包括超级崩解剂。“超级崩解剂”旨在意指提供与片剂制造中所使用的更多传统崩解剂相比更优的崩解效果的崩解剂。

[0039] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种崩解剂包括呈片剂的2重量%至15重量%的量的超级崩解剂。

[0040] 在本发明的一些实施方案中,一种或更多种超级崩解剂以片剂的2重量%至10重量%的量存在。在本发明的一些实施方案中,一种或更多种超级崩解剂以片剂的3重量%至15重量%的量存在。在本发明的一些实施方案中,一种或更多种超级崩解剂以片剂的4重量%至15重量%的量存在。在本发明的一些实施方案中,一种或更多种超级崩解剂以片剂的5重量%至15重量%的量存在。

[0041] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种崩解剂包括交联合聚合物的超级崩解剂。

[0042] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种崩解剂包括选自交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、羟基乙酸淀粉钠(sodium starch glycolate)、及其组合中的超级崩解剂。

[0043] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种崩解剂包括交联聚乙烯吡咯烷酮。

[0044] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种崩解剂包括交联聚乙烯吡咯烷酮,以及其中交联聚乙烯吡咯烷酮中的至少50重量%具有低于50微米的颗粒尺寸。

[0045] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种崩解剂包括交联聚乙烯吡咯烷酮,以及其中交联聚乙烯吡咯烷酮中的至少25重量%具有低于15微米的颗粒尺寸。

[0046] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种固体颗粒是水不溶性的。

[0047] 在本发明的一个实施方案中,多个固体颗粒选自二氧化硅、微晶纤维素、纤维素、硅化微晶纤维素、粘土、滑石、淀粉、预胶化淀粉、碳酸钙、磷酸二钙、碳酸镁、镁-铝-偏硅酸盐、超多孔二氧化硅、及其混合物。在本发明的一些实施方案中,在母料粒子(granule)组分中不太优选二氧化硅。在本发明的一些实施方案中,在母料粒子组分中要避免二氧化硅。

[0048] 在本发明的一个实施方案中,多个固体颗粒包括微晶纤维素。

[0049] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种固体颗粒是水溶性的。

[0050] 在本发明的一个实施方案中,多个固体颗粒包括一种或更多种糖醇。在本发明的一个实施方案中,固体颗粒包括可直接压缩(directly compressible,DC)糖醇。在本发明的一个实施方案中,固体颗粒包括不可直接压缩(non-directly compressible,非DC)糖醇。

[0051] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种固体颗粒选自木糖醇、乳糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、赤藓糖醇、异麦芽酮糖醇和甘露糖醇、及其混合物和组合。

[0052] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种糖醇颗粒以片剂的至少30重量%的量存在。在本发明的一个实施方案中,一种或更多种糖醇颗粒以片剂的至少40重量%的量存在。在本发明的一个实施方案中,一种或更多种糖醇颗粒以片剂的至少50重量%的量存在。在本发明的一个实施方案中,一种或更多种糖醇颗粒以片剂的至少60重量%的量存在。

[0053] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种糖醇颗粒选自木糖醇、乳糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、赤藓糖醇、异麦芽酮糖醇和甘露糖醇、及其混合物和组合。在本发明的一个实施方案中,一种或更多种糖醇呈游离形式。

[0054] 在本发明的一些实施方案中,组合物中的糖醇的含量为组合物的大于70重量%,例如组合物的大于80重量%。

[0055] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素中的至少一部分与一种或更多种固体材料例如微晶纤维素中的至少一部分可逆地缔合。

[0056] 除了前述益处之外,固体组分还可以用于获得更均匀的大麻素混合物。然而,由于材料的性质,例如脆碎度特性,在一些实施方案中可以有利的是,材料仅以小于游离糖醇颗粒的量的量存在。在另一方面,可以有利的是,具有一定量的与大麻素结合的材料以确保片剂的均匀混合物。

[0057] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素中的至少一部分与一种或更多种糖醇颗粒中的至少一部分可逆地缔合。

[0058] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素中的至少一部分与一种或更多种糖醇颗粒中的按重量计1:10至1:4可逆地缔合。在本发明的一个实施方案中,一种或更多

种大麻素中的至少一部分与一种或更多种糖醇颗粒中的按重量计1:30至1:2可逆地缔合。在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素中的至少一部分与一种或更多种糖醇颗粒中的按重量计1:20至1:3可逆地缔合。

[0059] 在本发明的一些实施方案中,一种或更多种大麻素中的至少一部分与一种或更多种糖醇颗粒中的按重量计1:15至1:3可逆地缔合。在本发明的一些实施方案中,一种或更多种大麻素中的至少一部分与一种或更多种糖醇颗粒中的按重量计1:20至1:2可逆地缔合。

[0060] 在本上下文中,措辞“大麻素与一种或更多种固体颗粒可逆地缔合”或“大麻素与一种或更多种糖醇颗粒可逆地缔合”或类似措辞旨在意指一种或更多种大麻素与一种或更多种固体颗粒接触并且不松散地分布在材料内。在片剂组合物的储存期间和片剂的储存期间,一种或更多种大麻素通常与一种或更多种固体颗粒缔合。这可以呈这样的形式:物理附接、包封、并入、溶液、化学相互作用等。然而,在口腔中与唾液接触而使用期间,目的是大麻素可以从一种或更多种固体颗粒分离或释放,使得一种或更多种大麻素可以靶向黏膜表面。因此,“可逆地”的含义旨在意指一种或更多种固体颗粒用作在使用之前携带一种或更多种大麻素并且确保一种或更多种大麻素的递送的装置。此外,一种或更多种固体颗粒可以用于确保可以提供更加稳定的组合物的微环境。此外,一种或更多种固体颗粒可以确保一种或更多种大麻素靶向其作用的位置,即,黏膜。

[0061] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素中的至少一部分与一种或更多种糖醇颗粒中的至少一部分通过团聚的方式而可逆地缔合。在本发明的一个实施方案中,团聚通过湿法造粒而获得。在本发明的一个实施方案中,团聚通过干法造粒而获得。

[0062] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素中的至少一部分与一种或更多种糖醇颗粒中的至少一部分通过体积加权平均直径为10 μm 至400 μm 的多个粒子的方式而可逆地缔合。

[0063] 在一些实施方案中,粒子是优选的。由于唾液在口腔中连续分泌,因此与经由口途径的跨黏膜施用相关的一般问题是吞咽。对于最佳的药物递送,片剂制剂可以优选地保持与口腔黏膜接触足以允许吸收一种或更多种大麻素的时间。更具体地,如果口吸收为目标,则片剂制剂可以优选地不被唾液冲走而进入胃肠道。然而,片剂制剂的崩解或溶解的速率可以优选地不会慢成引起使用者的不适或不便。另外地,合适的片剂制剂可以优选为小尺寸,并且被设计为使得形状避免在使用期间为患者带来不适。最重要的是,制剂可以优选地被设计为使得大麻素在溶液中,这优化大麻素的跨黏膜渗透。这些考虑因素可以用本发明的预混合物获得。

[0064] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素中的至少一部分与一种或更多种糖醇颗粒中的至少一部分通过体积加权平均直径为50 μm 至300 μm 的多个粒子的方式而可逆地缔合。

[0065] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素中的至少一部分与一种或更多种固体颗粒中的至少一部分通过预混合物的方式而可逆地缔合。

[0066] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素中的至少一部分与一种或更多种糖醇颗粒中的至少一部分通过预混合物的方式而可逆地缔合。

[0067] 在本上下文中,“预混合物”或类似措辞旨在意指一种或更多种大麻素在与糖醇制剂一起被施加在片剂制剂中之前,已经与一种或更多种固体颗粒例如固体糖醇颗粒混合。

[0068] 在本上下文中,预混合物部分地用于将一种或更多种大麻素适当地分配到制造过程中并确保不损害均匀性并确保使大麻素适当地分布到混合物中。优选地,大麻素与一种或更多种糖醇的预混合物提供。出乎本发明人的意料的是,为了在制造过程中使大麻素适当地分布并为了最终得到均匀性一致的产品,具有预混合物是重要的。

[0069] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素中的至少一部分与一种或更多种糖醇颗粒中的至少一部分通过在预混合物中吸附的方式而可逆地缔合。

[0070] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素中的至少一部分与一种或更多种糖醇颗粒中的至少一部分通过吸附的方式而可逆地缔合,以及其中一种或更多种大麻素通过喷洒而被施加。

[0071] 在本发明的一个实施方案中,颗粒包含使一种或更多种大麻素成溶剂化物的一种或更多种大麻素溶剂,例如二醇、醇或烷基溶剂、或其混合物。这可以例如为施加分离的大麻素例如固体分离的大麻素的情况。

[0072] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素溶剂选自聚乙二醇、乙醇、经取代的聚乙二醇、二甘醇单乙醚、丙二醇、碳酸亚丙酯、或其混合物。

[0073] 在本发明的一个实施方案中,片剂在大于10kN的压力下被压缩。在本发明的一个实施方案中,片剂在大于15kN的压力下被压缩。在本发明的一个实施方案中,片剂在小于30kN的压力下被压缩。

[0074] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素中的至少一部分与一种或更多种糖醇颗粒中的至少一部分可逆地缔合,与其中一种或更多种大麻素不与一种或更多种糖醇颗粒中的至少一部分可逆地缔合的组合物相比,降低了组合物的可压缩性。

[0075] 在本发明的一个实施方案中,在10kN至30kN的压缩压力下,与唾液接触的片剂具有变化小于10%的崩解曲线。

[0076] 在本发明的一个实施方案中,在10kN至30kN的压缩压力下,与唾液接触的片剂具有变化小于5%的崩解曲线。

[0077] 在本发明的一些实施方案中,在10kN至30kN的压缩压力下,与唾液接触的组合物具有基本上相同的崩解曲线。

[0078] 本发明的具有大的影响的观察结果之一是压缩力通常对片剂的崩解时间不具有大的影响甚至对片剂的溶出时间不具有大的影响。本领域中对片剂的普遍理解是压缩力对片剂的崩解时间和溶出时间具有巨大的影响。本发明人发现本发明的大麻素制剂在该方面中是非常有利的。

[0079] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素相对于一种或更多种糖醇颗粒的重量比为1:30至1:1。在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素相对于一种或更多种糖醇颗粒的重量比为1:20至1:10。

[0080] 在本发明的一个实施方案中,片剂还包含粘结剂,例如干粘结剂或湿粘结剂。

[0081] 在本发明的一个实施方案中,片剂还包含选自以下中的至少一种溶出调节剂:阿拉伯胶、琼脂、藻酸或其盐、卡波姆、羧甲基纤维素、角叉菜胶、纤维素、壳聚糖、共聚维酮、环糊精、乙基纤维素、明胶、瓜尔胶、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、菊粉、甲基纤维素、果胶、聚卡波非或其盐、聚乙二醇、聚环氧乙烷、聚乙烯醇、普鲁分支葡聚糖(pullulan)、淀粉、黄耆胶、海藻糖、黄原胶、及其混合物。

[0082] 根据本发明的一个实施方案,片剂还包含选自藻酸或其盐、聚卡波非或其盐、黄原胶、及其混合物中的至少一种溶出调节剂。

[0083] 在本发明的一个实施方案中,片剂还包含选自藻酸钠、聚卡波非钙、黄原胶、及其混合物中的至少一种溶出调节剂。

[0084] 在本发明的一个实施方案中,片剂还包含在水合时形成具有正表面电荷的凝胶的至少一种增黏剂(viscolising agent)以及在水合时形成具有负表面电荷的凝胶的至少一种增黏剂。

[0085] 在本发明的一个实施方案中,片剂还包含选自碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钾、碳酸钾和碳酸氢钾、及其混合物中的至少一种碱性缓冲剂。

[0086] 在本发明的一个实施方案中,片剂还包含选自高强度甜味剂、调味剂、螯合剂、助流剂或着色剂中的至少一种赋形剂。

[0087] 在本发明的一个实施方案中,片剂的单位重量为约50mg至约500mg。在本发明的一个实施方案中,片剂的单位重量为约200mg至约400mg。这特别地是当制成仅一个模块的片剂并且施加相对高负载的大麻素时的情况,例如当片剂为不具有任何锭剂模块的快速崩解片剂时的情况。

[0088] 在本发明的一个实施方案中,片剂的单位重量为约50mg至约250mg。在本发明的一个实施方案中,片剂的单位重量为约75mg至约150mg。这特别地是当制成仅一个模块的片剂并且施加相对较低负载的大麻素时的情况,例如当片剂为不具有任何锭剂模块的快速崩解片剂时的情况。

[0089] 在本发明的一个实施方案中,糖醇组合物的平均颗粒尺寸小于350微米。在本发明的一个实施方案中,糖醇组合物的平均颗粒尺寸小于250微米。在本发明的一个实施方案中,糖醇组合物的平均颗粒尺寸为至少100微米。

[0090] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素以0.5mg至100mg的量存在。

[0091] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素以1mg至80mg的量存在。在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素以5mg至50mg的量存在。在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素以5mg至30mg的量存在。在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素以5mg至20mg的量存在。

[0092] 在本发明的一些实施方案中,片剂组合物的单位重量为约50mg至约2000mg。在本发明的一些实施方案中,片剂组合物的单位重量为约50mg至约1000mg。在本发明的一些实施方案中,片剂组合物的单位重量为约50mg至约750mg。在本发明的一些实施方案中,片剂组合物的单位重量为约100mg至约750mg。这特别地是当制成两个或更多个模块的片剂时的情况,例如当片剂包含快速崩解模块和锭剂模块时的情况。

[0093] 在本发明的一些实施方案中,一种或更多种大麻素以0.1mg至400mg的量存在。在本发明的一些实施方案中,一种或更多种大麻素以10mg至100mg的量存在。

[0094] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素以0.1mg至200mg的量存在。在本发明的一些另外的实施方案中,一种或更多种大麻素以0.1mg至100mg的量存在。在本发明的一些另外的实施方案中,一种或更多种大麻素以0.1mg至50mg的量存在。在本发明的一个实施方案中,所述片剂以0.1mg至30mg,例如1mg至20mg,例如5mg至15mg的量包含所述大麻素。

[0095] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素包括大麻二酚(cannabidiol, CBD)、大麻二酚酸(cannabidiolic acid,CBDA)、次大麻二酚(cannabidivarin,CBDV)、其盐和衍生物。

[0096] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素包括四氢大麻酚(THC)、四氢大麻酚酸(tetrahydrocannabinolic acid,THCA)、四氢次大麻酚(THCV)、其盐和衍生物。

[0097] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素包括大麻二酚(CBD)。

[0098] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素选自大麻二酚(CBD)、大麻二酚酸(CBDA)、四氢大麻酚(THC)、四氢大麻酚酸(THCA)、大麻萜酚(CBG)、大麻环萜酚(cannabichromene,,CBC)、大麻酚(CBN)、大麻艾尔松(cannabielsoin,CBE)、异四氢大麻酚(异-THC)、大麻环酚(cannabicyclol,CBL)、大麻二吡喃环烷(cannabicitran,CBT)、次大麻酚(cannabivarin,CBV)、四氢次大麻酚(THCV)、次大麻二酚(CBDV)、次大麻色酚(cannabichromevarin,CBCV)、次大麻萜酚(cannabigerovarin,CBGV)、大麻萜酚单甲醚(cannabigerol monomethyl ether,CBGM)、其盐、其衍生物、以及大麻素的混合物。

[0099] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素包括大麻二酚(CBD)、大麻二酚酸(CBDA)、次大麻二酚(CBDV)、其盐和衍生物。在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素包括CBD、其盐和衍生物,包括类似物和同源物。在本发明的一个实施方案中,所述一种或更多种大麻素包括CBD。在本发明的一个实施方案中,所述一种或更多种大麻素为CBD。

[0100] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素包括四氢大麻酚(THC)、四氢大麻酚酸(THCA)、四氢次大麻酚(THCV)、其盐和衍生物。在本发明的一个实施方案中,所述一种或更多种大麻素包括四氢大麻酚(THC)。优选地,THC旨在意指(-)-反式- Δ^9 -四氢大麻酚,即(6aR,10aR)- δ -9-四氢大麻酚)。在本发明的一个实施方案中,所述一种或更多种大麻素为THC。

[0101] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素包括至少两种大麻素。在本发明的一个实施方案中,所述一种或更多种大麻素包括若干种大麻素例如THC和CBD的组合。在本发明的一个实施方案中,所述一种或更多种大麻素为THC和CBD的组合。

[0102] 在本发明的一个实施方案中,片剂制剂以片剂制剂的0.01重量%至10重量%的量,例如以片剂制剂的0.01重量%至5重量%的量包含调味剂。

[0103] 在本发明的一个实施方案中,片剂制剂包含高强度甜味剂。

[0104] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素以固体形式存在。在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素以液体或半液体形式存在。

[0105] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素形成与环糊精的复合物的一部分。在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素形成与环糊精的复合物的一部分。该复合物可以提高根据本发明的大麻素的释放。此外,该复合物可以提高一种或更多种大麻素向口腔黏膜的递送。

[0106] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素包括形成提取物的一部分的至少一种植物大麻素。在本发明的一些实施方案中,观察到作为提取物的一部分的大麻素可以提高大麻素的释放。

[0107] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素包括至少一种分离的大麻素。

[0108] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素定位在蛋白质载体例如豌豆蛋

白质载体中。

[0109] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素定位在聚合物载体中。

[0110] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素定位在两亲性聚合物载体中。

[0111] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素包括至少一种内源性大麻素或类内源性大麻素化合物,例如棕榈酰乙醇酰胺 (palmitoylethanolamide, PEA)。

[0112] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素包括至少一种水溶性大麻素。

[0113] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含自乳化剂。

[0114] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含一种或更多种大麻素与脂肪酸例如油酸之间的亲脂性缔合。

[0115] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含用于一种或更多种大麻素的脂质载体。

[0116] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素的脂质载体包括一种或更多种萜烯。

[0117] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种大麻素的脂质载体包括选自以下中的一种或更多种萜烯:红没药醇、冰片、石竹烯、薷烯、茨烯、桉树脑、香茅、桉叶油素、香叶醇、愈创醇、蛇麻烯、异丙基甲苯、异蒲勒醇、芳樟醇、柠檬烯、薄荷醇、月桂烯、橙花叔醇、罗勒烯、蒎烯、叶绿醇、长叶薄荷酮、萜品烯、萜品油烯、百里酚、其盐、其衍生物、以及萜烯的混合物。

[0118] 在本发明的一个实施方案中,片剂用于治疗或减轻医学病症。

[0119] 在本发明的某些实施方案中,本发明的片剂制剂可以用于治疗或减轻选自以下中的医学病症:疼痛、癫痫、癌症、恶心、炎症、先天性障碍、神经障碍、口腔感染、牙痛、睡眠呼吸暂停、精神障碍、胃肠障碍、炎性肠病、食欲减退、糖尿病和纤维肌痛。

[0120] 在本发明的另一方面中,片剂包含在组成方面不同的另外的片剂模块。

[0121] 如果没有另外说明,如果根据本发明的片剂被制成为一个模块,与两个或更多个模块相反,则片剂旨在为FDT片剂。如果在另一方面,片剂由多于一个模块例如两个模块制成,则这样的另外的模块旨在为“锭剂”模块,其与根据本发明的FDT模块相比,提供更长的崩解时间。“FDT”模块和“锭剂”模块的组合在以下部分中论述并且促成本发明的另一个方面。根据本发明的“锭剂”模块也可以包含来自先前部分中描述的“FDT”模块的要素,但是通常在组成方面不同,从而提供延长的崩解时间。

[0122] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含在组成方面不同并且包含根据FDT要素的先前描述的一种或更多种大麻素的另外的片剂模块。

[0123] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含在组成方面不同并且在与口腔唾液接触的3分钟或更长的时间内崩解的另外的片剂模块。

[0124] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含在组成方面不同并且在与口腔唾液接触的4分钟或更长的时间内崩解的另外的片剂模块。

[0125] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含在组成方面不同并且包含根据FDT要素的先前描述的糖醇组合物的另外的片剂模块。

[0126] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含在组成方面不同并且包含具有更大平均颗粒尺寸的糖醇组合物的另外的片剂模块。

[0127] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含在组成方面不同并且构成总片剂的至少50

重量%的另外的片剂模块。

[0128] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含在组成方面不同并且构成总片剂的至少60重量%的另外的片剂模块。

[0129] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含在组成方面不同并且构成总片剂的至少70重量%的另外的片剂模块。

[0130] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含在组成方面不同并且构成总片剂的50重量%至90重量%的另外的片剂模块。

[0131] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含在组成方面不同并且构成总片剂的60重量%至90重量%的另外的片剂模块。

[0132] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含在组成方面不同并且构成总片剂的70重量%至90重量%的另外的片剂模块。

[0133] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含在组成方面不同并且具有约250mg至约950mg的单位重量的另外的片剂模块。

[0134] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含在组成方面不同并且具有约400mg至约900mg的单位重量的另外的片剂模块。

[0135] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含在组成方面不同并且具有约400mg至约900mg的单位重量的另外的片剂模块。

[0136] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含在组成方面不同并且具有约200mg至约500mg的单位重量的另外的片剂模块。

[0137] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含在组成方面不同并且包含胶基聚合物的另外的片剂模块。

[0138] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含在组成方面不同并且不包含胶基聚合物的另外的片剂模块。

[0139] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含这样的另外的片剂模块:其在组成方面不同并且与根据FDT要素的先前描述的FDT片剂一起被压片以形成一体化的两层片剂。

[0140] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含这样的另外的片剂模块:其在组成方面不同并且在将根据FDT要素的先前描述的FDT片剂压片之前,在单独的步骤中被压片。

[0141] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含这样的另外的片剂模块:其在组成方面不同并且在将根据FDT要素的先前描述的FDT片剂压片之前,在单独的步骤中在更高的压力下被压片。

[0142] 在本发明的一个实施方案中,片剂包含这样的另外的片剂模块:其在组成方面不同并且包含根据FDT要素的先前描述的粘结剂、溶出剂、赋形剂、增黏剂或碱性缓冲剂中的任一者。

具体实施方式

[0143] 现在将关于本发明的某些方面和实施方案更详细地描述本发明。这些方面和实施方案旨在结合说明书的其余部分(包括发明内容和本发明的实施例)来理解。

[0144] 如本文所使用的,涉及数字的术语“大约”或“约”通常被认为包括落入该数字在任一方向(大于或小于)的5%、10%、15%或20%的范围内的数字,除非另有说明或另外地从

上下文中明显看出(除非这样的数字小于可能值的0%或超过可能值的100%)。

[0145] 如本文所使用的,术语“崩解”是指使物体减小成组分、碎片或颗粒。崩解时间可以在体外或在体内测量。除非另有说明,否则体外测量是根据欧洲药典9.0第2.9.1节“片剂和胶囊剂的崩解”(European Pharmacopeia 9.0, section 2.9.1, Disintegration of tablets and capsules)进行的。

[0146] 如本文所使用的,术语“溶解”是固体物质进入溶剂(口腔唾液)以产生溶液的过程。除非另有说明,否则溶解意味着所讨论的化合物的完全溶解。

[0147] 如本文所使用的,术语“崩解剂”是指当FDT模块与唾液接触时,促进FDT模块崩解的成分。在本发明的范围内可用的崩解剂可以包括淀粉,预胶化淀粉,改性淀粉(包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、淀粉1500、羟基乙酸淀粉钠和淀粉衍生物),纤维素,微晶纤维素,藻酸盐,离子交换树脂,和超级崩解剂例如交联纤维素(例如羧甲基纤维素钠)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、交联淀粉、交联藻酸、天然超级崩解剂,和硅酸钙。崩解剂通常被认为是在施用促进模块破碎成更小碎片以促进尼古丁释放和最终吸收的措施。交联维酮可以包括各种等级,例如可从BASF获得的Kollidon CL-F或Kollidon CL-SF。

[0148] 术语“崩解剂组合物”旨在意指包含一种或更多种崩解剂的许多物质。崩解剂组合物可以包含除了崩解剂之外的其他赋形剂。崩解剂组合物可以构成崩解剂。崩解剂组合物可以构成一种类型的崩解剂。崩解剂组合物可以构成两种类型的崩解剂。崩解剂组合物可以构成两种或更多种类型的崩解剂。优选地,崩解剂组合物包括“颗粒的一部分”。优选地,崩解剂组合物为“颗粒的一部分”。

[0149] 术语“颗粒尺寸”涉及颗粒移动通过特定尺寸的筛孔或被特定尺寸的筛孔保留的能力。除非另外特别提及,否则如本文所用的,术语“颗粒尺寸”是指如根据欧洲药典9.1在使用测试方法2.9.38“通过分析筛分进行颗粒尺寸分布评估(particle size distribution estimation by analytical sieving)”确定的平均颗粒尺寸。

[0150] 术语“多个颗粒”旨在术语“多个”涵盖群的总和的意义上涵盖“颗粒群”。

[0151] 术语“颗粒的一部分”或类似措辞旨在意指统称地可以包括一个或更多个颗粒群的多个颗粒。

[0152] 术语“颗粒”或类似措词旨在表示固体物质的单个离散组成,例如粒子或呈粉末的各元素,其有可能明显偏离的一定尺寸。

[0153] 术语“DC糖醇颗粒”或类似措辞是指可直接压缩(DC)糖醇的颗粒。DC糖醇颗粒可以例如作为天然具有DC等级的糖醇(例如山梨糖醇)的颗粒获得,或者出于获得所谓的可直接压缩颗粒(DC)的目的而通过将非DC糖醇与例如其他糖醇或粘结剂造粒来获得。另外,将非DC糖醇与作为粘结剂的水造粒被认为产生本上下文中的“DC糖醇颗粒”。这与术语“非DC糖醇颗粒”相反,术语“非DC糖醇颗粒”是指不可直接压缩(非DC)糖醇的颗粒。在本上下文中,非DC糖醇颗粒是指这样的颗粒,其尚未出于获得所谓的可直接压缩颗粒(DC)的目的而通过与例如其他糖醇或粘结剂造粒进行预处理。因此,非DC糖醇颗粒被认为是由非DC糖醇组成的颗粒。

[0154] 术语“糖醇组合物”旨在意指包含一种或更多种糖醇的许多物质。崩解剂组合物可以包含除了糖醇之外的其他赋形剂。糖醇组合物可以构成糖醇。糖醇组合物可以构成一种类型的糖醇。糖醇组合物可以构成两种类型的糖醇。糖醇组合物可以构成两种或更多种类型

型的糖醇。优选地,糖醇组合物包括“颗粒的一部分”。优选地,糖醇组合物为“颗粒的一部分”。

[0155] 术语“经压片的”或“片剂”或“经压缩的”旨在意指片剂组合物在压片设备中被压制并且主要由颗粒状物质构成。尽管这些术语暗指方法步骤,但是在本上下文中,这些术语旨在意指在对颗粒的部分进行压片时获得的所得片剂。注意,提及最终包含颗粒的片剂或经压片的组合物应理解为已经在压片步骤中被压制在一起的颗粒。

[0156] 在本发明的一个方面中,“片剂”旨在意指“快速崩解片剂”(“FDT”)或类似措辞,例如“经口崩解片剂”(“ODT”)。如果没有另外说明,如果将根据本发明的片剂被制成为一个模块,与两个或更多个模块相反,则片剂旨在为FDT片剂。如果在另一方面,片剂由多于一个模块例如两个模块制成,则这样另外的模块旨在为“锭剂”模块,其与根据本发明的FDT模块相比,提供更长的崩解时间。“FDT”模块和“锭剂”模块的组合促成本发明的另一个方面。根据本发明的“锭剂”模块也可以包含来自“FDT”模块的要素,但是通常在组成方面不同,从而提供延长的崩解时间。

[0157] 术语“锭剂”旨在涵盖“锭剂组合物”已经被“压缩”成“锭剂模块”。在本上下文中,“锭剂模块”或类似措辞旨在意指模块在口腔中使用期间旨在被吸吮或舔舐。术语“锭剂”给出锭剂的领域中的普通含义。目的是可以不咀嚼锭剂模块。目的也是可以不咀嚼FDT模块。通常,与经口崩解片剂(ODT)或快速崩解片剂(FDT)的片剂的数秒相反,本发明的“锭剂模块”可以在吸吮或舔舐时在数分钟内崩解。因此,如果片剂被制成为两种模块的组合,则目的是“锭剂模块”用于在比FDT模块更长的时间段内递送一种或更多种大麻素。

[0158] 术语“模块”通常旨在由在整个模块中具有基本上相同的特性的物质的组合物构成。因此,如果存在两个模块,则两个模块在组成方面不同并且通常在整个各个模块中具有两种不同的特性。在本上下文中,如果存在仅一个模块,则认为该模块是FDT片剂。另一方面,如果存在两个模块,则片剂由与锭剂片剂或锭剂模块融合的FDT片剂模块或FDT片剂构成。术语“融合”旨在意指片剂通过压缩力集合在一起。通常,如果存在两个模块,则将锭剂模块制成为第一模块并且将FDT模块制成为第二模块。片剂可以由多于两种模块构成。锭剂模块在特定实施方案中可以被胶基模块代替。在本上下文中,本发明提供了有吸引力的双相掩蔽递送,即使尼古丁的递送为“单相的”。

[0159] 措辞“在组成方面不同的另外的片剂模块”或类似措辞旨在意指在该模块的组合物基本上不同于FDT模块(例如关于崩解时间)的意义上,该另外的模块与FDT模块不同。

[0160] 术语“大麻素组合物”旨在意指包含一种或更多种大麻素的许多物质。大麻素组合物可以包含除了大麻素之外的其他组分。大麻素组合物可以构成大麻素。大麻素组合物可以构成一种类型的大麻素。大麻素组合物可以构成两种类型的大麻素。大麻素组合物可以构成两种或更多种类型的大麻素。

[0161] 术语“片剂组合物的重量”或含义相同的类似措辞在本上下文中被定义为不包括外包衣例如硬包衣、软包衣等的重量的片剂组合物的重量。

[0162] 短语“质地”意指对片剂组合物或片剂的特性和使用者在使用期间所体验到的整体口感的定性量度。因此,术语“质地”涵盖可测量的量,例如硬度,以及与使用者所体验到的感觉相关的更多主观参数。

[0163] 术语“体内使用”旨在意指根据统计学原理在受过培训的测试人员的实验设置中

由人对象使用片剂组合物体系,并且意指人对象的唾液经受测量或片剂组合物经受测量。

[0164] 术语“体内释放”或“体内释放测试”或类似措辞旨在意指如实施例中所概述的对片剂组合物进行测试。

[0165] 术语“体外释放”或“体外释放测试”或类似措辞旨在意指根据实施例对片剂组合物进行测试。

[0166] 除非另有说明,否则本上下文中的术语“释放”旨在意指在“体外”条件下。特别地,在特定时间段期间的“释放速率”旨在意指在该时段内释放的大麻素的以百分比计的量。

[0167] 术语“持续释放”或“延长释放”在本文中旨在意指随时间的延长释放。术语“迅速释放”或“快速释放”或“高释放”在本文中旨在意指给定时间段释放较高含量。术语“受控释放”旨在意指通过在对象的口腔中主动使用片剂组合物而从片剂组合物中释放物质,由此主动使用控制释放的物质的量。

[0168] 术语“递送至口腔黏膜”或类似措辞旨在意指根据实施例对片剂组合物进行测试。

[0169] 如本文所使用的,术语“缓冲剂(buffering agent)”与“缓冲剂(buffer)”可互换使用,并且是指用于获得缓冲溶液的试剂。缓冲剂包括酸性缓冲剂(即用于获得具有酸性pH的缓冲溶液)和碱性缓冲剂(即用于获得具有碱性pH的缓冲溶液)。

[0170] “自乳化剂”是当以交替相呈现时会在最小的能量需求下形成乳剂的试剂。相比之下,与自乳化剂相反,乳化剂是需要额外能量来形成乳剂的乳化剂。

[0171] 在本发明的一个实施方案中,片剂组合物包含选自以下中的另外的片剂组合物成分:调味剂、干粘结剂、压片助剂、抗结块剂、乳化剂、抗氧化剂、增强剂、黏膜吸附剂、吸收增强剂、高强度甜味剂、软化剂、色素、活性成分、水溶性难消化多糖、水不溶性多糖、或其任意组合。

[0172] 在其中锭剂包含填充剂的实施方案中,可以使用不同的填充剂。在本发明的一些实施方案中,可以使用微晶纤维素作为填充剂。可用的填充剂的实例包括:碳酸镁和碳酸钙、硫酸钠、磨碎的石灰石、硅酸盐化合物(例如硅酸镁和硅酸铝、高岭土和黏土)、氧化铝、氧化硅、滑石、氧化钛、磷酸一钙、磷酸二钙和磷酸三钙、纤维素聚合物(例如木材)、淀粉聚合物、纤维、及其组合。

[0173] 可用的崩解剂的实例包括:淀粉,预胶化淀粉,改性淀粉(包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、淀粉1500、羟基乙酸淀粉钠和淀粉衍生物),纤维素,微晶纤维素,藻酸盐,离子交换树脂,和超级崩解剂例如交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠和羟基乙酸淀粉钠、交联纤维素(例如羧甲基纤维素钠)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、交联淀粉、交联藻酸、天然超级崩解剂,和硅酸钙,及其组合。

[0174] 可用的高强度甜味剂包括但不限于单独或组合的三氯蔗糖、阿斯巴甜、丁磺氨的盐(例如丁磺氨钾)、阿力甜(alitame)、糖精及其盐、环己烷氨基磺酸及其盐、甘草甜、二氢查耳酮、奇异果甜蛋白、应乐果甜蛋白、甜菊苷等。

[0175] 可用的调味剂包括:杏仁、杏仁酒(almond amaretto)、苹果、巴伐利亚奶油(Bavarian cream)、黑樱桃、黑芝麻籽、蓝莓、红糖、泡泡糖(bubblegum)、奶油糖果(butterscotch)、卡布奇诺(cappuccino)、焦糖、焦糖卡布奇诺、芝士蛋糕(全麦外壳)、红肉桂(cinnamon redhot)、棉花糖、圆形棉花糖、丁香、椰子、咖啡、清咖啡、双重巧克力、能量牛(energy cow)、全麦饼干、葡萄汁、青苹果、夏威夷宾治(Hawaiian punch)、蜂蜜、牙买加朗

姆酒 (Jamaican rum)、肯塔基州波本威士忌 (Kentucky bourbon)、猕猴桃、凉味剂 (koolada)、柠檬、柠檬莱姆 (lemon lime)、烟草、枫糖浆、马拉斯奇诺樱桃 (maraschino cherry)、棉花软糖 (marshmallow)、薄荷醇、乳巧克力、摩卡 (mocha)、山露 (Mountain Dew)、花生酱、长山核桃、薄荷、覆盆子、香蕉、成熟的香蕉、根汁啤酒 (root beer)、RY 4、留兰香、草莓、甜奶油、甜馅饼 (sweet tart)、甜味剂、烤杏仁、烟草、烟草混合物、香草豆冰淇淋、香草纸杯蛋糕、香草圣代 (swirl)、香草醛、华夫饼、比利时华夫饼、西瓜、搅奶油 (whipped cream)、白巧克力、冬青、杏仁酒 (amaretto)、香蕉奶油、黑胡桃、黑莓、黄油、奶油朗姆酒 (butter rum)、樱桃、巧克力榛子、肉桂卷、可乐、薄荷酒 (creme de menthe)、蛋酒 (eggnog)、英式太妃糖、番石榴、柠檬水、甘草、枫树 (maple)、薄荷巧克力片、橙子奶油、桃、冰镇果汁朗姆酒 (pina colada)、菠萝、李子 (plum)、石榴、果仁糖奶油 (pralines and cream)、红甘草、咸水太妃糖、草莓香蕉、草莓猕猴桃、热带鸡尾酒 (tropical punch)、蜜饯百果 (tutti frutti)、香草,或其任意组合。

[0176] 可用的缓冲剂包括碱金属的碳酸盐 (包括一碳酸盐、二碳酸盐和倍半碳酸盐)、甘油酸盐、磷酸盐、甘油磷酸盐、乙酸盐、葡糖酸盐或柠檬酸盐,铵, tris 缓冲剂,氨基酸,及其混合物。也可使用包封缓冲剂例如 Effersoda。

[0177] 在一些实施方案中,缓冲剂例如以 5:1 至 2.5:1 的重量比,优选地以 4.1:1 至 3.5:1 的重量比包含碳酸钠和碳酸氢钠。

[0178] 可以使用二氧化硅作为助流剂。在本发明的范围内也可以使用可用于制剂的其他助流剂。可以使用硬脂酸镁和/或硬脂酰富马酸钠 (sodium stearyl fumarate) 作为润滑剂。在本发明的范围内也可以使用可用于制剂的其他润滑剂。

[0179] 在本发明的范围内可以使用即用型体系。典型地,这样的即用型体系可以例如用单一粉末混合物代替填充剂、崩解剂、助流剂或类似物。用于此目的的合适的即用型体系包括但不限于: Pearlitol Flash (Roquette)、Pharmaburst 500 (SPI Pharma)、Ludiflash (BASF)、ProSolv (JRS Pharma)、ProSolv EasyTab (JRS Pharma)、F-Melt (Fuji Chemical)、SmartEx50 或 SmartEx100 (Shin Etsu/Harke Pharma)。使用包含崩解剂的即用型体系可以是尤其有利的。

[0180] 具体地,包含崩解剂可以显著影响崩解时间,取决于第二模块的总组成。此外,通过改变崩解剂的量和类型,可以进一步调节崩解时间。例如,如果期望具有更短崩解时间的第二层,则可以提高崩解剂的百分比含量和/或可以将崩解剂的类型至少部分地更换为更有效的崩解剂。

[0181] 另外,减小崩解剂的颗粒尺寸易于减少崩解时间,这可能是由于表面积与体积之比增加。

[0182] 此外,用于压制第二模块的压缩力与所获得的第二模块的硬度显著相关,使得高压缩力典型地会提高所获得的第二模块的硬度。通过调节第二模块的硬度,也可以影响崩解时间,使得降低的硬度典型地给出较短的崩解时间。在此观察到,对于许多组合物,通过施加恰当的压缩力,可以实现经口施用时长于 60 秒的崩解时间,而过高的压缩力可能导致超过 60 秒的较长崩解时间。在该方面,注意,阈值压缩力可以根据其他参数 (例如整体组成、崩解剂的含量和类型等) 而显著改变。当例如某种设置导致崩解太慢时,另外的调节方式可以用超级崩解剂 (即,其以更有效的方式促进崩解) 代替常规崩解剂。

[0183] 典型地, FDT模块的制剂可以包含选自以下中的成分: 增量甜味剂、填充剂、即用型体系、调味剂、干粘结剂、崩解剂、下文的超级崩解剂、压片助剂、抗结块剂、乳化剂、抗氧化剂、增强剂、吸收增强剂、缓冲剂、高强度甜味剂、色素、助流剂、润滑剂、或其任意组合。吸收增强剂可以包括例如pH调节剂, 例如缓冲剂和黏膜吸附剂。

[0184] 可以在锭剂模块和FDT模块中使用甘露糖醇作为糖醇。特别优选的甘露糖醇等级包括可购自Roquette的具有不同平均颗粒尺寸的甘露糖醇100SD、甘露糖醇150SD或甘露糖醇200SD。用于锭剂模块中的其他可用的糖醇可以包括山梨糖醇、赤藓糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇和异麦芽酮糖醇。其中异麦芽酮糖醇、赤藓糖醇和山梨糖醇是特别优选的。用于FDT模块中的其他可用的糖醇可以包括山梨糖醇、赤藓糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇和异麦芽酮糖醇。FDT模块中的崩解剂可以例如为基于淀粉的崩解剂。在本发明的实施方案中, 崩解剂可以作为即用型体系(例如, 来自Roquette的Pearlitol Flash, 即包含约17重量%的崩解剂的基于甘露糖醇的产品)的一部分来供应。其他可用的即用型体系的实例包括例如Pharmaburst 500 (SPI Pharma)、Ludiflash (BASF)、ProSolv (JRS Pharma)、ProSolv EasyTab (JRS Pharma)、F-Melt (Fuji Chemical)、SmartEx50或SmartEx100 (Shin Etsu/Harke Pharma)。

[0185] 所使用的Pearlitol Flash包含约17重量%的淀粉崩解剂。其他可用的即用型体系的实例包括例如Pharmaburst 500 (SPI Pharma)、Ludiflash (BASF)、ProSolv (JRS Pharma)、ProSolv EasyTab (JRS Pharma)、F-Melt (Fuji Chemical)、SmartEx50或SmartEx100 (Shin Etsu/Harke Pharma)。

[0186] 优选的高强度甜味剂(high intensity sweetener, HIS)可以例如为三氯蔗糖、丁磺氨钾、及其混合物。在本发明的范围内也可用单独或组合的其他高强度甜味剂, 例如阿斯巴甜、丁磺氨的盐(例如丁磺氨钾)、阿力甜(alitame)、糖精及其盐、环己烷氨基磺酸及其盐、甘草甜、二氢查耳酮、奇异果甜蛋白、应乐果甜蛋白、甜菊苷。

[0187] 可以在以上制剂中使用薄荷醇、薄荷、及其混合物作为调味剂。在本发明的范围内也可以使用其他调味剂。

[0188] 可以使用碳酸钠作为缓冲剂。另外的可用的缓冲剂包括碱金属的其他碳酸盐(包括一碳酸盐、二碳酸盐和倍半碳酸盐)、甘油酸盐、磷酸盐、甘油磷酸盐、乙酸盐、葡糖酸盐或柠檬酸盐, 铵, tris缓冲剂, 氨基酸, 及其混合物。

[0189] 在以上中, 使用MgSt(硬脂酸镁)作为润滑剂。在本发明的范围内也可用其他润滑剂例如硬脂酰富马酸钠。

[0190] 根据本发明的实施方案, 乳化剂可以选自蔗糖脂肪酸酯(例如蔗糖单硬脂酸酯)、聚乙二醇酯或醚(PEG)(例如辛酰己酰基聚乙二醇-8甘油酯和月桂酰基聚乙二醇-32-甘油酯)、脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯(例如单硬脂酸甘油酯、单月桂酸甘油酯、山萘酸甘油酯)、脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯的乙酸盐(Acetem)、聚氧乙烯烷基醚、单甘油酯的二乙酰基酒石酸酯、乳酰化单甘油酯、甘油磷脂(例如卵磷脂)、泊洛沙姆(环氧乙烷和环氧丙烷的非离子嵌段共聚物)、环糊精、山梨糖醇的脂肪酸酯(例如脱水山梨醇单月桂酸酯、脱水山梨醇单硬脂酸酯、脱水山梨醇三硬脂酸酯、聚山梨醇酯)。自乳化剂可以是磷脂(卵磷脂)、聚山梨醇酯(聚山梨醇酯80)。

[0191] SEDDS(self-emulsifying drug delivery system, 自乳化药物递送体系)可以由

填充有液体或凝胶的硬胶囊或软胶囊组成,所述液体或凝胶由自乳化剂、一种或更多种大麻素、油(用于溶解大麻素)和表面活性剂组成。SEDDS可以包含自乳化剂、一种或更多种大麻素、油(用于溶解大麻素)和表面活性剂的共混物或混合物。SEDDS可以包含含有自乳化剂、一种或更多种大麻素、油(用于溶解大麻素)、一种或更多种表面活性剂、溶剂和助溶剂的粒子。在与胃液接触时,SEDDS由于表面活性剂的存在而自发乳化。然而,许多表面活性剂是基于脂质的并且与GIT(gastro intestinal tract,胃肠道)中的脂肪酶相互作用。这可能导致基于脂质的表面活性剂使一种或更多种大麻素以及油载体乳化的能力降低,这两者均降低生物利用度。

[0192] 在本上下文中,SEDDS是包含油相、表面活性剂和任选地助表面活性剂的固体剂型或液体剂型,其特征主要在于所述剂型可以在口腔中或在环境温度(通常是指体温,即37℃)下在轻微搅拌下自发形成水包油型乳剂。当SEDDS进入口腔时,其最初自乳化成乳剂滴并迅速分散在整个口腔中,并因此降低由药物与口腔的黏膜直接接触而引起的刺激。在口腔中,乳剂微粒的结构将被改变或破坏。产生的微米级或纳米级微粒可以渗透到口腔的黏膜中,并且被消化的油滴进入血液循环,从而显著改善药物的生物利用度。

[0193] 特别地,对于SEDDS,本发明的制剂可以提供一些明显的益处,既允许大麻素的更高负载,并且同时又提供了使用期间制剂的改善的感官特性。还存在其他优点。与现有技术的制剂相比,认为一种或更多种大麻素缔合的组分和包含一种或更多种糖醇颗粒的组合物的组合提供了本发明关于大麻素的负载和改善的感官特性(例如更少的异常特征)二者的益处。

[0194] 在本发明的一个实施方案中,一种或更多种自乳化剂选自:PEG-35蓖麻油、PEG-6油酰甘油酯、PEG-6亚油酰甘油酯、PEG-8辛酸/癸酸甘油酯、脱水山梨醇单月桂酸酯、脱水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯(20)脱水山梨醇单月桂酸酯、聚氧乙烯(60)脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯(80)脱水山梨醇单油酸酯、月桂酰聚氧-32甘油酯、硬脂酰聚氧-32甘油酯、聚氧-32硬脂酸酯、单月桂酸丙二醇酯、二月桂酸丙二醇酯,及其混合物和组合。

[0195] 根据本发明的实施方案,调味剂可以选自椰子、咖啡、巧克力、香草、葡萄柚、橙子、柠檬、薄荷醇、甘草、焦糖香、蜜香、花生、胡桃、腰果、榛子、杏仁、菠萝、草莓、覆盆子、热带水果、樱桃、肉桂、胡椒薄荷、鹿蹄草、绿薄荷、桉树、和薄荷、水果香精(例如来自苹果、梨、桃子、草莓、杏、覆盆子、樱桃、菠萝和李子的香精)。香精油包括胡椒薄荷、绿薄荷、薄荷醇、桉树、丁香油、月桂油、茴香、百里香、雪松叶油、肉豆蔻和上述水果的油。

[0196] 石油蜡有助于由片剂组合物制成的最终片剂组合物的固化以及改善适用期和质地。蜡晶体尺寸影响风味的释放。在异烷烃方面高的那些蜡的晶体尺寸小于在正烷烃方面高的那些蜡,尤其是具有碳数小于30的正烷烃的那些。更小的晶体尺寸允许风味的更慢的释放,因为风味从该蜡中逸出相对于具有更大晶体尺寸的蜡,存在更多的障碍。

[0197] 石油蜡(精制石蜡和微晶蜡)和石蜡主要由直链正烷烃和支链异烷烃组成。正烷烃与异烷烃之比不同。

[0198] 微晶纤维素可以以各种等级来应用,例如可购自FMC的Avicel PH-101、Avicel PH-102或Avicel PH-105。

[0199] 抗氧化剂延长片剂组合物、最终片剂组合物或其各组分(包括脂肪和调味油)的适用期和储存。

[0200] 适用于片剂组合物中的抗氧化剂包括丁基化羟基茴香醚 (BHA)、丁基化羟基甲苯 (BHT)、β胡萝卜素、生育酚、酸化剂如维生素C (抗坏血酸或相应的盐 (抗坏血酸盐))、没食子酸丙酯、儿茶素、其他合成和天然类型、或其混合物。

[0201] 可以包含在根据本发明的片剂组合物中的另外的片剂组合物成分包含表面活性剂和/或增溶剂。作为在根据本发明的片剂组合物中用作增溶剂的表面活性剂的类型的实例,参考H.P.Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmacie, Kosmetik und Angrenzende Gebiete, 第63至64页 (1981) 以及各国家批准的食品乳化剂清单。可以使用阴离子增溶剂、阳离子增溶剂、两性增溶剂或非离子增溶剂。合适的增溶剂包括卵磷脂、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、脂肪酸盐、食用脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯的单乙酰基酒石酸酯和二乙酰基酒石酸酯、食用脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯的柠檬酸酯、脂肪酸的蔗糖酯、脂肪酸的聚甘油酯、酯交换蓖麻油酸的聚甘油酯 (E476)、硬脂酰乳酸钠、月桂基硫酸钠和脂肪酸的脱水山梨醇酯和聚氧乙烯化氢化蓖麻油 (例如以商品名 CREMOPHOR 销售的产品)、环氧乙烷与环氧丙烷的嵌段共聚物 (例如以商品名 PLURONIC 和 POLOXAMER 销售的产品)、聚氧乙烯脂肪醇醚、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、脂肪酸的脱水山梨醇酯和聚氧乙烯硬脂酸酯。

[0202] 特别合适的增溶剂为聚氧乙烯硬脂酸酯 (例如聚氧乙烯 (8) 硬脂酸酯和聚氧乙烯 (40) 硬脂酸酯)、以商品名 TWEEN 销售的聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯 (例如 TWEEN 20 (单月桂酸酯)、TWEEN 80 (单油酸酯)、TWEEN 40 (单棕榈酸酯)、TWEEN 60 (单硬脂酸酯) 或 TWEEN 65 (三硬脂酸酯))、食用脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯的单乙酰基酒石酸酯和二乙酰基酒石酸酯、食用脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯的柠檬酸酯、硬脂酰乳酸钠、月桂基硫酸钠、聚氧乙烯化氢化蓖麻油、环氧乙烷与环氧丙烷的嵌段共聚物和聚氧乙烯脂肪醇醚。增溶剂可以为单一化合物或若干种化合物的组合。在活性成分例如所包含的一种或更多种大麻素的存在下,片剂组合物也可以优选地包含片剂组合物和活性成分领域中已知的载体。泊洛沙姆 F68 是另外的非常合适的增溶剂。

[0203] 根据本发明的优选实施方案也可以使用高强度人造甜味剂。优选的高强度甜味剂包括但不限于单独或组合的三氯蔗糖、阿斯巴甜、丁磺氨的盐、阿力甜、纽甜、糖精及其盐、环己烷氨基磺酸及其盐、甘草甜、二氢查耳酮、奇异果甜蛋白、应乐果甜蛋白、罗汉果提取物、爱德万甜 (advantame)、甜菊苷等。

[0204] 为了提供更持久的甜味和口味感觉,可以期望包封或以其他方式控制人造甜味剂中的至少一部分的释放。

[0205] 可以使用诸如湿法造粒、蜡造粒、喷雾干燥、喷雾冷却、流化床包衣、保存、在酵母细胞中的包封和纤维挤出的技术来实现期望的释放特性。也可以使用另外的片剂组合物组分例如树脂化合物来提供对甜味剂的包封。

[0206] 高强度甜味剂的使用水平会变化很大,并且取决于诸如甜味剂的效力、释放速率、产品的期望甜度、所使用的调味剂的水平和类型以及成本考虑因素的因素。因此,人造甜味剂的活性水平可以为约0.001重量%至约8重量% (优选约0.02重量%至约8重量%) 不等。当包含用于包封的载体时,经包封的高强度甜味剂的使用水平会成比例地更高。

[0207] 如果需要,片剂组合物和/或锭剂组合物可以包含一种或更多种填充剂/调质剂,所述填充剂/调质剂作为实例包括碳酸镁和碳酸钙、硫酸钠、磨碎的石灰石、硅酸盐化合物

(例如硅酸镁和硅酸铝、高岭土和黏土)、氧化铝、氧化硅、滑石、氧化钛、磷酸一钙、磷酸二钙和磷酸三钙、纤维素聚合物(例如木材)、及其组合。根据本发明的一个实施方案,一种优选的填充剂/调质剂为碳酸钙。

[0208] 在本发明的范围内可以应用本领域内公知的许多片剂组合物组分。这样的组分包括但不限于蜡、脂肪、软化剂、填充剂、增量甜味剂、调味剂、抗氧化剂、乳化剂、着色剂、粘结剂和酸化剂。

[0209] 在本发明的一个实施方案中,水溶性成分包括至少一种糖醇。所述至少一种糖醇可以选自木糖醇、山梨糖醇、甘露糖醇、麦芽糖醇、异麦芽糖醇、异麦芽酮糖醇、赤藓糖醇、乳糖醇、麦芽糊精、氢化淀粉水解产物、及其组合。

[0210] 在本发明的一个方面中,本发明的糖醇可以用一种或更多种糖例如选自右旋糖、蔗糖、麦芽糖、果糖、乳糖、及其组合的糖替代。

[0211] 糖甜味剂通常包括但不限于单独或组合的含糖组分,例如蔗糖、右旋糖、麦芽糖、蔗糖、乳糖、山梨糖、糊精、海藻糖、D-塔格糖、干燥的转化糖、果糖、左旋糖、半乳糖、玉米糖浆固体、葡萄糖浆、氢化葡萄糖浆等。这些糖甜味剂也可以作为保湿剂包含在内。

[0212] 根据本发明的片剂通过用合适的压缩方式对颗粒的内容物施加压力来制造。然后将颗粒或粉末压制成密实的内聚片剂。颗粒可以例如包含所谓的初级颗粒或聚集的初级颗粒。当对这些颗粒进行压制时,在颗粒或粒子之间建立了结合,从而赋予经压制的片剂一定的机械强度。

[0213] 应当注意的是,上面介绍的术语粉末、初级颗粒和聚集的初级颗粒可能在以下的意义上有些误导,初级颗粒与聚集的初级颗粒之间的差异可能经常根据使用者的背景而被不同看待。一些人可能例如将甜味剂例如山梨糖醇视为初级颗粒,尽管事实上山梨糖醇由于在递送给客户时通常对山梨糖醇进行了预处理而应被视为某种聚集的初级颗粒。在本发明的描述中采用的定义是聚集的初级颗粒是指包含或多或少经预处理的初级颗粒的宏观颗粒。

[0214] 当对颗粒施加压力时,总体积(bulk volume)减小并且空气的量减少。在该过程期间消耗能量。随着颗粒在体积减小过程期间变得彼此更加接近,可以在颗粒或粒子之间建立结合。随着能量被释放,结合的形成与体系能量的降低相关。体积减小通过多种机制发生,并且根据所施加的压力以及颗粒或粒子的特性,可以在颗粒或粒子之间建立不同类型的结合。当压制粉末时发生的第一件事是颗粒在低压实压力下重排以形成更紧密的堆积结构。具有规则形状的颗粒呈现成比不规则形状的颗粒更容易进行重排。随着压力增加,阻止了进一步重排,随后通过塑性变形和弹性变形和/或片剂颗粒的破碎获得体积减小。脆性颗粒易于经历破碎,即原始颗粒破裂成更小的单元。塑性变形是不可逆的过程,使得颗粒形状永久性改变,而颗粒在弹性变形之后恢复其原始形状。显然,当压缩片剂组合物时,可以发生塑性变形和弹性变形两者。

[0215] 通过本发明的方法,可以形成一层片剂或多层片剂,例如两层片剂或三层片剂。

[0216] 多年来典型地在药物的背景下已经对经压制的片剂中的结合类型进行了数项研究,并且已经提供了基于可获得的粉末获得经压制的片剂的数种技术。这样的研究非常关注在进行体积减小时会发生什么以及针对给定目的如何可以优化最终产品。为了使最终经压制的片剂获得足够的强度同时保持可接受的特性例如关于释放的目的,例如,已经对在

片剂原材料中添加例如粘结剂进行了关于经压制的片剂的若干改进。

[0217] 根据本发明,根据本发明的经压片的片剂组合物可以包含约0.1重量%至约75重量%的施加至片剂组合物中心上的外包衣。因此,合适的包衣类型包括:包含目前用于经压片的片剂组合物的包衣中的那些的任何组合物的硬包衣、膜包衣和软包衣。

[0218] 一种目前优选的外包衣类型是硬包衣,该术语以该术语的常规含义使用,包括糖包衣和无糖(或不含糖)包衣及其组合。硬包衣的目的是获得消费者喜欢的甜的、松脆的层,而且,其可以出于各种原因保护片剂组合物中心。在为片剂组合物中心提供保护性糖包衣的典型方法中,在合适的包衣设备中用可结晶糖(如蔗糖或右旋糖)的水溶液对片剂组合物中心进行连续处理,其根据达到的包衣阶段,可以包含其他功能成分,例如填充剂、粘结剂、着色剂等。在本上下文中,糖包衣可以包含另外的功能性或活性化合物,包括调味化合物和/或活性化合物。

[0219] 在如以下将详细描述的典型硬包衣方法中,将包含可结晶糖和/或多元醇的悬浮液施加至片剂组合物中心上,并通过用空气吹扫使其包含的水蒸发掉。该循环必须重复若干次,典型地重复3次至80次,以达到所需的膨胀。术语“膨胀”是指如与开始相比在包衣操作结束时所考虑的并且与经包衣的产品的最终重量或厚度相关的产品的重量或厚度的增加。根据本发明,包衣层构成最终片剂组合物元件的约0.1重量%至约75重量%,例如约10重量%至约60重量%,包括约15重量%至约50重量%。

[0220] 在另一些可用实施方案中,本发明的片剂组合物元件的外包衣是这样的元件:其经受膜包衣过程并因此其包含一种或更多种成膜聚合物试剂和任选的一种或更多种辅助化合物例如增塑剂、颜料和遮光剂。膜包衣是施加至任何以上形式的片剂组合物中心的薄的基于聚合物的包衣。这样的包衣的厚度通常为20 μ m至100 μ m。

[0221] 通常,膜包衣通过以下来获得:使片剂组合物中心通过具有在合适的水性溶剂载体或有机溶剂载体中的包衣材料的雾化液滴的喷洒区,之后在接收下一部分包衣之前将粘附至片剂组合物中心材料干燥。重复该循环直至完成包衣。

[0222] 在本上下文中,合适的膜包衣聚合物包括食用纤维素衍生物例如纤维素醚,包括甲基纤维素(MC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)和羟丙基甲基纤维素(HPMC)。另外的可用的膜包衣试剂为丙烯酸类聚合物和共聚物,例如甲基丙烯酸酯氨基酯共聚物或者纤维素衍生物和丙烯酸类聚合物的混合物。特定组的膜包衣聚合物(也称为功能性聚合物)是这样的聚合物:除了其成膜特性之外,还赋予了关于片剂组合物制剂的活性成分的改进的释放性能。这样的改进释放的聚合物包括甲基丙烯酸酯共聚物、乙基纤维素(EC)和设计成抵抗酸性胃环境的肠溶聚合物。后一组聚合物包括:邻苯二甲酸乙酸纤维素(CAP)、聚乙烯酯邻苯二甲酸酯(PVAP)、虫胶、甲基丙烯酸共聚物、偏苯三酸乙酸纤维素(CAT)和HPMC。应当理解,根据本发明的外膜包衣可以包含以上膜包衣聚合物的任何组合。

[0223] 根据本发明,一种或更多种大麻素可以选自各种大麻素。

[0224] “大麻素”是一组化合物,包括内源性大麻素、植物大麻素和既不是内源性大麻素也不是植物大麻素的那些(在下文中称为“合成大麻素”)。

[0225] “内源性大麻素”是可以具有CB1受体和CB2受体的高亲和力配体的内源性大麻素。

[0226] “植物大麻素”是源于自然并且可以在大麻属植物中发现的大麻素。植物大麻素可以存在于分离或在合成上再现的提取物(包括植物药物物质)中。

[0227] “合成大麻素”是能够与大麻素受体 (CB1和/或CB2) 相互作用但不是内源地发现的或在大麻属植物中的那些化合物。实例包括WIN 55212和利莫纳班 (rimonabant)。

[0228] “分离的植物大麻素”是从大麻属植物中提取并且纯化到基本除去另外的组分例如次级和次要大麻素以及非大麻素部分的程度的植物大麻素。

[0229] “合成大麻素”是通过化学合成产生的大麻素。该术语包括通过例如形成分离的植物大麻素的可药用盐来对其进行改性。

[0230] “基本上纯的”大麻素被定义为以大于95% (w/w) 的纯度存在的大麻素。更优选大于96% (w/w) 经97% (w/w) 经98% (w/w) 至99% (w/w) 和更大。

[0231] “高度纯化的”大麻素被定义为这样的大麻素: 已从大麻属植物中提取并被纯化至与大麻素共提取的其他大麻素和非大麻素组分已经被基本上除去使得高度纯化的大麻素呈大于或等于95% (w/w) 纯的程度。

[0232] “植物材料”被定义为植物或植物部分 (例如树皮、木材、叶、茎、根、花、果实、种子、浆果或其部分) 以及分泌物, 并且包括落入美国卫生和公众服务部食品药品监督管理局药品评价和研究中心2000年8月《植物药新药研究指南》(草案) (Guidance for Industry Botanical Drug Products Draft Guidance, August 2000, US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research) 中的“植物原材料”的定义内“材料”。

[0233] 在本申请的上下文中, 可互换使用的术语“大麻素提取物”或“大麻素的提取物”包括源自大麻属植物材料的“植物药物物质”。植物药物物质在美国卫生和公众服务部食品药品监督管理局药品评价和研究中心2000年8月《植物药新药研究指南》(草案) 中被定义为: “源自一种或更多种植物、藻类或宏观菌的药物物质。其由植物原材料通过以下方法中的一者或更多者制备: 磨碎、煎煮、压榨、水性提取、乙醇提取或其他类似方法。”植物药物物质不包括来源于天然来源的高度纯化或化学改性的物质。因此, 在大麻的情况下, 来源于大麻属植物的“植物药物物质”不包括高度纯化的药典级大麻素。

[0234] 术语“大麻属植物”包括野生型大麻及其变种, 包括天然含有不同量的各种大麻素的化学变型大麻 (cannabis chemovars)、印度大麻亚种 (Cannabis sativa subspecies indica) (包括变种 var. Indica 和 var. Kafiristanica)、印度大麻、莠草大麻以及作为遗传杂交 (genetic crosses)、自交 (self-crosses) 或其杂种 (hybrids) 的结果的植物。术语“大麻属植物材料”应相应地解释为包括源自一种或更多种大麻属植物的植物材料。为了免生疑问, 在此声明“大麻属植物材料”包含干燥的大麻生物质。

[0235] 优选地, 一种或更多种大麻素选自: 大麻环萜酚 (CBC)、大麻色烯酸 (CBCV)、大麻二酚 (CBD)、大麻二酚酸 (CBDA)、次大麻二酚 (CBDV)、大麻萜酚 (CBG)、大麻萜酚丙基变体 (CBGV)、大麻环酚 (CBL)、大麻酚 (CBN)、大麻酚丙基变体 (CBNV)、二羟基大麻酚 (cannabitol, CBO)、四氢大麻酚 (THC)、四氢大麻酚酸 (THCA)、四氢次大麻酚 (THCV) 和四氢次大麻酚酸 (THCVA)。更优选地, 一种或更多种大麻素是CBD或THC。该列表并不是穷举性的, 而是仅详述了本申请中确定的大麻素以供参考。

[0236] 到目前为止, 已经确定了在本发明的范围内的多于120种不同的植物大麻素。

[0237] 大麻素可以分为如下不同的组: 植物大麻素; 内源性大麻素; 和合成大麻素。

[0238] 出于本发明的目的并且无论是否如本文中这样明确命名, 大麻素受体可以被本质

上亲脂的并且被分别分类为以下的三个主要的激动剂配体组激活：内源性大麻素（由哺乳动物细胞内源性产生）；植物大麻素（例如由大麻属植物产生的大麻二酚）；以及合成大麻素（例如HU-210）。

[0239] 根据用于提取大麻素的方法，植物大麻素可以作为中性羧酸形式或脱羧形式存在。例如，已知加热羧酸形式会导致大部分羧酸形式脱羧。

[0240] 植物大麻素也可以作为戊基（5个碳原子）或丙基（3个碳原子）变体出现。例如，已知植物大麻素THC是CB1受体激动剂，而已经发现丙基变体THCV是CB1受体对抗剂，意味着其具有几乎相反的作用。

[0241] 根据本发明，植物大麻素的实例可以为大麻环萜酚（CBC）、大麻色烯酸（CBCV）、大麻二酚（CBD）、大麻二酚酸（CBDA）、次大麻二酚（CBDV）、大麻萜酚（CBG）、大麻萜酚丙基变体（CBGV）、大麻环酚（CBL）、大麻酚（CBN）、大麻酚丙基变体（CBNV）、二羟基大麻酚（CBO）、四氢大麻酚（THC）、四氢大麻酚酸（THCA）、四氢次大麻酚（THCV）和四氢次大麻酚酸（THCVA）。更优选地，一种或更多种大麻素为CBD或THC。

[0242] 根据本发明的制剂也可以包含选自A. Douglas Kinghorn等, *Phytocannabinoids*, 第103卷, 第1章, 第1至30页中公开的那些中的至少一种大麻素。

[0243] 内源性大麻素的实例是激活体内大麻素受体的分子。实例包括2-花生四烯酸甘油（2-arachidonyl glycerol, 2AG）、2-花生四烯酸甘油醚（2-arachidonyl glyceryl ether, 2AGE）、花生四烯酸多巴胺和花生四烯酸乙醇酰胺（花生四烯酸乙醇胺, anandamide）。已经确定结构相关的内源性分子享有相似的结构特征，但对大麻素受体表现出弱的活性或没有活性，但也被称为内源性大麻素。这些内源性大麻素脂质的实例包括包含替代脂肪酸或醇部分的2-酰基甘油、烷基甘油醚或烯基甘油醚、酰基多巴胺和N-酰基乙醇酰胺，以及包含不同头部基团的其他脂肪酸酰胺。这些包括N-酰基丝氨酸以及许多其他N-酰化氨基酸。大麻素受体激动剂的实例为神经调节物质，并且影响短期记忆、食欲、应激反应、焦虑、免疫功能和镇痛。

[0244] 在一个实施方案中，大麻素是棕榈酰乙醇酰胺（PEA），其为属于核因子激动剂类的内源性脂肪酸酰胺。

[0245] 合成大麻素包括各种不同的化学类别：结构上与THC相关的大麻素；与THC无关的大麻素，例如（大麻模拟物），包括氨基烷基吡啶、1,5-二芳基吡啶、喹啉和芳基磺酰胺；以及与内源性大麻素相关的类十二烷酸。全部这些大麻素或任何这些大麻素均可以用于本发明。

[0246] 优选的是，制剂包含一种或两种初级大麻素，一种或两种初级大麻素优选地选自大麻二酚（CBD）或次大麻二酚（CBDV）、四氢大麻酚（THC）、四氢次大麻酚（THCV）、四氢次大麻酚酸（THCA）、大麻萜酚（CBG）和大麻二酚酸（CBDA）或其组合。优选的是制剂包含大麻二酚和/或四氢大麻酚。

[0247] 优选地，本发明的片剂组合物可以用于治疗或减轻疼痛、癫痫、癌症、恶心、炎症、先天性障碍、神经障碍、口腔感染、牙痛、睡眠呼吸暂停、精神障碍、胃肠障碍、炎性肠病、食欲降低、糖尿病和纤维肌痛。

[0248] 在本发明的另一个方面中，经口大麻素制剂适用于治疗需要施用神经保护剂或抗惊厥药物的病症。

[0249] 经口大麻素制剂可以用于治疗癫痫发作。

[0250] 经口大麻素制剂可以用于治疗德拉韦综合征 (Dravet syndrome)、Lennox Gastaut综合征、肌阵挛性癫痫发作、青少年肌阵挛性癫痫、难治性癫痫、精神分裂症、青少年痉挛、韦斯特综合征 (West syndrome)、婴儿痉挛、难治性婴儿痉挛、结节性硬化复合体、脑肿瘤、神经性疼痛、大麻使用障碍、创伤后应激障碍、焦虑、早期精神病、阿尔茨海默病和自闭症。

[0251] 以下非限制性实施例举例说明了本发明的不同变型。这些实施例意在说明本发明构思；因此，所提及的实施例不应理解为对本发明是穷举性的。特别地，使用CBD作为示例性化合物，但也可以是另外的大麻素。

[0252] 实施例

[0253] 实施例1

[0254] 具有CBD提取物50%的组分

[0255] 将由CBDepot提供的CBD含量为50%的CBD提取物(批号CSFF2018/5)预热至约60°C持续约0.5小时至1小时，直至提取物呈液体形式。除了大麻素之外，该提取物还具有一定含量的脂肪酸、甘油、蜡、萜烯和类黄酮。在预热过程之后，将提取物在一种或更多种糖醇颗粒的顶部上施加为薄层。在混合直至CBD均匀地分布在一种或更多种糖醇颗粒中之后，将混合物通过1400微米筛进行筛分。

[0256] 实施例1A

[0257] 不与糖醇颗粒预混合的CBD提取物50%

[0258] 将由CBDepot提供的CBD含量为50%的CBD提取物(批号CSFF2018/5)预热至约60°C持续约0.5小时至1小时，直至提取物呈液体形式。除了大麻素之外，该提取物还具有一定含量的脂肪酸、甘油、蜡、萜烯和类黄酮。在该实施例中，提取物不作为与糖醇颗粒的预混合物施加。

[0259] 实施例2

[0260] 具有CBD提取物10%的组分

[0261] 将由Medical Hemp提供的CBD含量为10%的CBD提取物(批号MH131B Gold)预热至约60°C持续约0.5小时至1小时，直至提取物呈液体形式。除了大麻素之外，该提取物还具有一定含量的脂肪酸、甘油、蜡、萜烯和类黄酮。在预热过程之后，将提取物在一种或更多种糖醇颗粒的顶部上施加为薄层。在混合直至CBD均匀地分布在一种或更多种糖醇颗粒中之后，将混合物通过1400微米筛进行筛分。

[0262] 实施例3

[0263] 具有含溶剂的CBD分离物的组分

[0264] 将由Medical Hemp提供的CBD含量为98.5%的来自大麻属植物组织(植物大麻素)的CBD分离物(批号MH18212)溶解在96%乙醇溶液中。CBD分离物与乙醇的比率为1:1。一旦将CBD溶解在乙醇中，就将CBD分离物与一种或更多种糖醇颗粒的预混合物施加。在混合直至CBD均匀地分布在一种或更多种糖醇颗粒中之后，将混合物通过1400微米筛进行筛分。

[0265] 实施例4

[0266] 具有不含溶剂的CBD分离物的组分

[0267] 将由Medical Hemp提供的CBD含量为98.5%的大麻属植物组织(植物大麻素)的

CBD分离物(批号MH18212)作为游离粉末添加并与一种或更多种糖醇颗粒混合。在混合直至CBD均匀地分布在一种或更多种糖醇颗粒中之后,将混合物通过1400微米筛进行筛分。

[0268] 实施例4A

[0269] 不含溶剂并且不与糖醇颗粒预混合的CBD分离物

[0270] 将由Medical Hemp提供的CBD含量为98.5%的大麻属植物组织(植物大麻素)的CBD分离物(批号MH18212)作为游离粉末添加。在该实施例中,CBD粉末不作为与糖醇颗粒的预混合物施加。

[0271] 实施例4B

[0272] 不与糖醇颗粒预混合的水溶性CBD

[0273] 将水溶性CBD即负载有20% CBD的水溶性载体材料(来自Hemp&Me的微包封等级)作为游离粉末添加。在该实施例中,CBD粉末不作为与糖醇颗粒的预混合物施加。

[0274] 实施例4C

[0275] 不与糖醇颗粒预混合的棕榈酰乙醇酰胺(PEA)

[0276] 将PEA含量为98%的棕榈酰乙醇酰胺(PEA)分离物(来自Engredo APS的OptiPEA WSL)作为游离粉末添加。在该实施例中,大麻素粉末不作为与糖醇颗粒的预混合物施加。

[0277] 实施例5

[0278] 包含微晶纤维素的组分

[0279] 将由CBDepot提供的CBD含量为50%的CBD提取物(批号CSFF2018/5)预热至约60°C持续约0.5小时至1小时,直至提取物呈液体形式。除了大麻素之外,该提取物还具有一定含量的脂肪酸、甘油、蜡、萜烯和类黄酮。在预热过程之后,将提取物作为薄层施加在微晶纤维素(microcrystalline cellulose, MCC)上。进行混合直至CBD均匀地分布在MCC中。任选地,可以将CBD-MCC预混合物进一步与一种或更多种糖醇颗粒混合。将混合物通过1400微米筛进行筛分。

[0280] 实施例6

[0281] 包含二氧化硅载体的组分

[0282] 将由CBDepot提供的CBD含量为50%的CBD提取物(批号CSFF2018/5)预热至约60°C持续约0.5小时至1小时,直至提取物呈液体形式。除了大麻素之外,该提取物还具有一定含量的脂肪酸、甘油、蜡、萜烯和类黄酮。在预热过程之后,将提取物作为薄层施加在二氧化硅(SiO_2)上。进行混合直至CBD均匀地分布在 SiO_2 中。任选地,可以将CBD- SiO_2 预混合物进一步与一种或更多种糖醇颗粒混合。将混合物通过1400微米筛进行筛分。

[0283] 实施例7

[0284] 包含超多孔二氧化硅镁-铝-偏硅酸盐的组分

[0285] 将由CBDepot提供的CBD含量为50%的CBD提取物(批号CSFF2018/5)预热至约60°C持续约0.5小时至1小时,直至提取物呈液体形式。除了大麻素之外,该提取物还具有一定含量的脂肪酸、甘油、蜡、萜烯和类黄酮。在预热过程之后,将提取物作为薄层施加在超多孔二氧化硅镁-铝-偏硅酸盐上。进行混合直至CBD均匀地分布在超多孔二氧化硅镁-铝-偏硅酸盐中。任选地,可以将CBD-超多孔二氧化硅镁-铝-偏硅酸盐预混合物进一步与一种或更多种糖醇颗粒混合。将混合物通过1400微米筛进行筛分。

[0286] 实施例8

[0287] 具有乳化剂和油的大麻素组分的制备

[0288] 混合Labrafil M 1944CS和Maisine CC (1:1) 的溶液。使用Vortex混合器将来自实施例3的CBD分离物或来自实施例1的CBD提取物添加在该溶液中并使其溶解在该溶液中以获得33% CBD溶液。将具有CBD的溶液以与一种或更多种糖醇的预混合物施加。在混合直至CBD均匀地分布在一种或更多种糖醇中之后,将混合物通过1400微米筛进行筛分。

[0289] 实施例9

[0290] 具有乳化剂、油和助溶剂的大麻素组分的制备

[0291] 混合60% Labrafac Lipophile WL1349和25% Labrasol和15% 丙二醇的溶液。使用Vortex混合器将来自实施例3的CBD分离物或来自实施例1的CBD提取物添加在该溶液中并使其溶解在该溶液中以获得33% CBD溶液。将具有CBD的溶液以与一种或更多种糖醇的预混合物施加。在混合直至CBD均匀地分布在一种或更多种糖醇中之后,将混合物通过1400微米筛进行筛分。

[0292] 实施例10

[0293] 具有固体增溶剂的大麻素组分的制备

[0294] 将Gelucire 50/13在约60°C下熔化,并使用Vortex混合器将来自实施例3的CBD分离物或来自实施例1的CBD提取物添加在熔化的溶液中并使其溶解在熔化的溶液中以获得50% CBD溶液。将具有CBD的溶液以与一种或更多种糖醇的预混合物施加。在混合直至CBD均匀地分布在一种或更多种糖醇中之后,将混合物通过1400微米筛进行筛分。

[0295] 实施例11

[0296] 具有乳化剂和助溶剂的大麻素组分的制备

[0297] 将来自实施例1的CBD提取物在60°C下预热直至其呈液体形式,然后将其溶解在丙二醇中。然后使用Vortex混合器添加Labrasol ALF以获得17% CBD溶液。将具有CBD的溶液以与一种或更多种糖醇的预混合物施加。在混合直至CBD均匀地分布在一种或更多种糖醇中之后,将混合物通过1400微米筛进行筛分。

[0298] 实施例12

[0299] 具有两亲性聚合物载体的大麻素组分的制备

[0300] 将来自实施例1的CBD提取物在60°C下预热直至其呈液体形式。在预热过程之后,将提取物以与Soluplus (由BASF提供的接枝共聚物) 的预混合物施加并混合直至该预混合物均匀,从而获得12.5% CBD预混合物。然后将预混合物与一种或更多种糖醇混合。在混合直至CBD均匀地分布在一种或更多种糖醇中之后,将混合物通过1400微米筛进行筛分。

[0301] 实施例13

[0302] 具有糊精剂和乳化剂的大麻素组分的制备

[0303] 将来自实施例3的CBD分离物添加在聚山梨酯80中并使其溶解在聚山梨酯80中以获得10% CBD溶液。将10% CBD溶液缓慢添加并混合到具有4% 环糊精的溶液中以形成CBD-环糊精复合物。除去水,接着将复合物以与一种或更多种糖醇的预混合物施加。在混合直至CBD-环糊精复合物均匀地分布在一种或更多种糖醇中之后,将混合物通过1400微米筛进行筛分。

[0304] 实施例14

[0305] A: 具有一个层的快速崩解片剂 (FDT) 的制备

[0306] 将来自实施例1至13中任一者的大麻素组分和FDT组分在混合容器中在约7rpm至9rpm下共混并任选地负载加工助剂以改善颗粒的自由流动特性并且避免粘性。

[0307] 在第一步骤中,将一半FDT组分添加至混合容器中。将高强度甜味剂(HIS)、调味剂和大麻素组分添加至容器中,之后添加另一半FDT组分。任选地,施加大麻素的预混合物。使混合物在7rpm至9rpm下滚动10分钟。添加加工助剂并使混合物在7rpm至9rpm下滚动另外的2分钟。此后,准备将混合物压片。

[0308] FDT组分包含糖醇颗粒,例如甘露糖醇颗粒。根据实施例施加的甘露糖醇为可购自Roquette的具有不同平均颗粒尺寸的甘露糖醇200SD。根据实施例施加的异麦芽酮糖醇为可购自Beneo的GalenIQ 720。根据实施例施加的微晶纤维素为可购自FMC的Avicel PH-105。FDT组分也包含一种或更多种崩解剂。在此,交聚维酮以可获得为可从BASF获得的Kollidon CL-SF的等级施加。

[0309] 随后将混合物送至包括计量设备(P 3200 C,可从德国Fette GmbH获得)的标准片剂压制机(3090i,可从Fette GmbH获得),并压制成FDT片剂。使用15kN至20kN的压制压力压制片剂。转子上有75个冲头,并且使用的转子速度为11rpm。单个片剂的重量为约150mg。除非另有说明,否则FDT片剂中的CBD含量为10mg。所使用的冲头(punch):10.00mm,圆形,浅凹,D型工具(D tooling)。

[0310] B:具有两个层的片剂的制备

[0311] 将以与实施例14A中相同的方式制备的层压片作为第一层,之后,将实施例14A的层(在此表示第二层)压片在该第一制成的层的顶部上。成分的比率在该第一层中不同。两个层的重量比为70比30(第一层比第二层)。在此,层1为锭剂层,并且层2为FDT层。单个片剂的重量为约500mg,其中层1为350mg以及层2为150mg。除非另有说明,否则片剂中的CBD含量总计为10mg。所使用的冲头:10.00mm,圆形,浅凹,D型工具。然后在约3kN的压缩力下将层1压缩,之后,在20kN的压缩力下将层2通过压缩力融合至层1。通过调节填充深度和压缩力来调试压片机,使得片剂的重量和硬度符合验收标准。可以包括预压缩力以避免压盖(capping)。

[0312] 实施例15

[0313] 具有不同CBD来源的大麻素片剂的组合物

[0314] 基于实施例14A中的步骤,用以下实施例中概述的制剂制成大麻素片剂。在所有片剂实施例中,各种成分的量作为片剂的重量%给出。

[0315]

片剂编号	100	101	102	103	104
原材料名称	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]
预混合物组分					
甘露糖醇	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
CBD-提取物 (负载50%)	13.3	13.3			
CBD-分离物 (负载98.5%) - 1:1溶解在乙醇中 (实施例3)			6.8	6.8*	6.8
FDT组分					
甘露糖醇	46.9	41.9	53.4	53.4	48.4
调味剂	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2
HIS	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
加工助剂	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
交聚维酮	5.0	10.0	5.0	5.0	10.0
总计	100	100	100	100	100

[0316] 表1:确保了CBD完全混合到预混合物中。*已经将CBD分离物松散地添加至预混合物-未溶解在乙醇中-根据实施例4中的步骤(偏离实施例3中的步骤)。

[0317] 实施例16

[0318] 具有不同比率的预混合物的大麻素片剂的组合物

[0319] 基于实施例14A中的步骤,用以下实施例中概述的制剂制成大麻素片剂。在所有片剂实施例中,各种成分的量作为片剂的重量%给出。

[0320]

片剂编号	105	106	107	108
原材料名称	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]
预混合物组分				
甘露糖醇	20.0	25.0	40.0	50.0
CBD-提取物 (负载50%)	13.3	13.3	13.3	13.3
FDT组分				
甘露糖醇	56.9	51.9	36.9	26.9
调味剂	4.2	4.2	4.2	4.2
HIS	0.1	0.1	0.1	0.1
加工助剂	0.5	0.5	0.5	0.5
交聚维酮	5.0	5.0	5.0	5.0
总计	100	100	100	100

[0321] 表2:确保了CBD完全混合到预混合物中。

[0322] 实施例17

[0323] 具有不同糖醇颗粒的大麻素片剂的组合物

[0324] 基于实施例14A中的步骤,用以下实施例中概述的制剂制成大麻素片剂。在所有片剂实施例中,各种成分的量作为片剂的重量%给出。

片剂编号	109	110	111	112	113
原材料名称	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]
预混合物组分					
异麦芽酮糖醇	30				
木糖醇		30			
甘露糖醇			30		
麦芽糖醇				30	
山梨糖醇					30

[0325]

CBD-提取物 (负载50%)	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3
FDT组分					
异麦芽酮糖醇	46.9				
木糖醇		46.9			
甘露糖醇			46.9		
麦芽糖醇				46.9	
山梨糖醇					46.9
调味剂	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2
HIS	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
加工助剂	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
交聚维酮	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
总计	100	100	100	100	100

[0326] 表3:确保了CBD完全混合到预混合物中。

[0327] 实施例18

[0328] 具有不同崩解剂的大麻素片剂的组合物

[0329] 基于实施例14A中的步骤,用以下实施例中概述的制剂制成大麻素片剂。在所有片剂实施例中,各种成分的量作为片剂的重量%给出。

[0330]

片剂编号	114	115	116	117	118	119
原材料名称	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]
预混合物组分						
甘露糖醇	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
CBD-提取物 (负载50%)	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3
FDT组分						
甘露糖醇	46.9	46.9	46.9	26.9	26.9	26.9
微晶纤维素 (MCC)				20.0	20.0	20.0
调味剂	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2
HIS	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
加工助剂	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
交聚维酮	5.0			5.0		

交联羧甲基纤维素钠		5.0			5.0	
羟基乙酸淀粉钠			5.0			5.0
总计	100	100	100	100	100	100

[0331] 表4: 确保了CBD完全混合到预混合物中。

[0332] 实施例19

[0333] 在预混合物中具有微晶纤维素的大麻素片剂的组合物

[0334] 基于实施例14A中的步骤, 用以下实施例中概述的制剂制成大麻素片剂。在所有片剂实施例中, 各种成分的量作为片剂的重量%给出。

片剂编号	120	121	122	123	124	125
原材料名称	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]
预混合物组分						
甘露糖醇	30	30	30	30	30	30
微晶纤维素 (MCC)		3	6	15	6	6
CBD-提取物 (负载50%)	13.3	13.3	13.3	13.3		
[0335] CBD分离物 (负载98.5%) - 1:1溶解在乙醇中 (实施例3)					6.8*	6.8
FDT组分						
甘露糖醇	46.9	43.9	40.9	31.9	47.4	47.4
调味剂	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2
HIS	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
加工助剂	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
交聚维酮	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
总计	100	100	100	100	100	100

[0336] 表5:确保了CBD完全混合到预混合物中。*已经将CBD分离物松散地添加至预混合物-未溶解在乙醇中-根据实施例4中的步骤(偏离实施例3中的步骤)。

[0337] 实施例20

[0338] 具有不同载体的大麻素片剂的组合物

[0339] 基于实施例14A中的步骤,用以下实施例中概述的制剂制成大麻素片剂。在所有片剂实施例中,各种成分的量作为片剂的重量%给出。

片剂编号	126	127	128	129	130	131
原材料名称	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]
预混合物组分						
甘露糖醇	30	30	30	30	30	30
超多孔载体 **	3	6			3	
SiO ₂			3	6		3
CBD-提取物 (负载50%)	13.3	13.3	13.3	13.3		
CBD分离物 (负载98.5%) - 1:1溶解在乙醇中 (实施例3)					6.8*	6.8*
FDT组分						
甘露糖醇	43.9	40.9	43.9	40.9	50.4	50.4
调味剂	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2
HIS	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
加工助剂	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
交聚维酮	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
总计	100	100	100	100	100	100

[0341] 表6:确保了CBD完全混合到预混合物中。*已经将CBD分离物松散地添加至预混合物-未溶解在乙醇中-根据实施例4中的步骤(偏离实施例3中的步骤)。超多孔载体**超多孔二氧化硅镁-铝-偏硅酸盐

[0342] 实施例21

[0343] 具有不同水平的崩解剂的大麻素片剂的组合物

[0344] 基于实施例14A中的步骤,用以下实施例中概述的制剂制成大麻素片剂。在所有片剂实施例中,各种成分的量作为片剂的重量%给出。

[0345]

片剂编号	132	133	134	135	136	137
原材料名称	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]
预混合物组分						
甘露糖醇	30	30	30	30	30	30
CBD-提取物 (负载50%)	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3
FDT组分						
甘露糖醇	49.9	47.9	45.9	43.9	41.9	36.9
调味剂	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2
HIS	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
加工助剂	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
交聚维酮	2.0	4.0	6.0	8.0	10.0	15.0
总计	100	100	100	100	100	100

[0346] 表7:确保了CBD完全混合到预混合物中。*已经将CBD分离物松散地添加至预混合物-未溶解在乙醇中-根据实施例4中的步骤(偏离实施例3中的步骤)。

[0347] 实施例22

[0348] 具有不同自乳化药物递送体系(SEDSS)组分的大麻素片剂的组合物

[0349] 基于实施例14A中的步骤,用以下实施例中概述的制剂制成大麻素片剂。在所有片剂实施例中,各种成分的量作为片剂的重量%给出。

[0350]

片剂编号	138	139	140	141	142	143
原材料名称	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]
预混合物组分						
甘露糖醇	30.0	30.0	30.0	20.0	10.0	10.0
CBD-提取物 (负载50%)				13.3	13.3	

[0351]

CBD分离物 (负载98.5%)	6.8	6.8	6.8			
Labrafil M 1944 CS	6.8					
Gelucire 50/13			6.8			
Labrasol ALF		3.3		13.3		
Maisine CC	13.3					
Labrafac Lipophile WL 1349		8.0				
丙二醇		2.0		13.3		
Soluplus					40.0	
CBD-环糊精						40.0
FDT组分						
甘露糖醇	33.3	30.1	46.6	30.3	26.9	40.2
调味剂	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2
HIS	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
加工助剂	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
交聚维酮	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
总计	100	100	100	100	100	100

[0352] 表8:确保了CBD完全混合到预混合物中。

[0353] 实施例23

[0354] 快速崩解片剂的制备

[0355] 基于实施例14A中的步骤,用以下实施例中概述的制剂制成大麻素片剂。在这些实施例中,应用以下条件。所使用的冲头:7.00mm,圆形,浅凹,B型工具。片剂重量:100.0mg。在这些实施例中,各种成分的量作为mg给出。

[0356]

	FDT(a)	FDT(b)	FDT(c)	FDT(d)	FDT(e)	FDT(f)
CBD	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
微晶纤维素	-	-	-	39.6	39.6	39.6
甘露糖醇	79.2	79.2	79.2	39.6	39.6	39.6

[0357]

交聚维酮	5.0	-	-	5.0	-	-
交联羧甲基纤维素钠	-	5.0	-	-	5.0	-
羟基乙酸淀粉钠	-	-	5.0	-	-	5.0
薄荷	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
薄荷醇	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
三氯蔗糖	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
二氧化硅	-	-	-	1.0	1.0	1.0
硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
总计	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0358] 表9:具有CBD分离物的快速崩解片剂组合物。量以mg给出。FDT=快速崩解片剂。

[0359] 实施例24

[0360] 具有即用型崩解剂的大麻素的组合物

[0361] 基于实施例14A中的步骤,用以下实施例中概述的制剂制成大麻素片剂。在这些实施例中,应用以下条件。所使用的冲头:7.00mm,圆形,浅凹,B型工具。片剂重量:100.0mg。在这些实施例中,各种成分的量作为mg给出。

[0362] 制备快速崩解片剂的另一种方式将是使用即用型体系。在本实施例中,用如表10中概述的制剂中的即用型体系制备了五种不含大麻素的快速崩解片剂(FDT(g)至FDT(k))。

[0363]

	FDT(g)	FDT(h)	FDT(i)	FDT(j)	FDT(k)
Ludiflash	86.7	-	-	-	-

[0364]

Pearlitol Flash	-	86.7	-	-	-
SmartEx QD50	-	-	86.7	-	-
F-Melt	-	-	-	88.7	-
ProSolv ODT G2	-	-	-	-	88.7
薄荷	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
薄荷醇	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
三氯蔗糖	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
交聚维酮	5.0	5.0	5.0	-	-
交联羧甲基纤维素钠	-	-	-	3.0	-
羟基乙酸淀粉钠	-	-	-	-	3.0
硬脂酸镁	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
总计	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0365] 表10:具有不同即用型体系的快速崩解片剂组合物。量以mg给出。FDT=快速崩解片剂。

[0366] 另外地,用如表11中概述的制剂中的即用型体系制备了五种具有大麻素的快速崩解片剂(FDT(l)至FDT(p))。

[0367]

	FDT(l)	FDT(m)	FDT(n)	FDT(o)	FDT(p)
CBD	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Ludiflash	76.7	-	-	-	-
Pearlitol Flash	-	76.7	-	-	-
SmartEx QD50	-	-	76.7	-	-
F-Melt	-	-	-	76.7	-
ProSolv ODT G2	-	-	-	-	76.7
薄荷	4.4	4.4	4.4	4.4	4.4
薄荷醇	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
三氯蔗糖	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4

[0368]	交聚维酮	5.0	5.0	5.0	-	-
	交联羧甲基纤维素钠	-	-	-	3.0	-
	羟基乙酸淀粉钠	-	-	-	-	3.0
	硬脂酸镁	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	总计	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0369] 表11:具有不同即用型体系和CBD分离物的快速崩解片剂组合物。量以mg给出。FDT =快速崩解片剂。

[0370] 如表12中所概述的,用不同量的MCC(微晶纤维素)作为填充剂,制备了另外的四种具有大麻素的快速崩解片剂(FDT(1)至FDT(4))。

[0371]		FDT(1)	FDT(2)	FDT(3)	FDT(4)
	CBD	10.0	10.0	10.0	10.0
	微晶纤维素(MCC)	0.0	5.0	10.0	20.0
	甘露糖醇	77.7	72.7	67.7	57.7
	交聚维酮	5.0	5.0	5.0	5.0
	薄荷	4.4	4.4	4.4	4.4
	薄荷醇	1.5	1.5	1.5	1.5
	三氯蔗糖	0.4	0.4	0.4	0.4
	硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0	1.0
	总计	100.0	100.0	100.0	100.0

[0372] 表12:具有不同量的MCC和作为分离物的CBD的快速崩解片剂组合物。量以mg给出。FDT=快速崩解片剂。

[0373] 如表13中所概述的,用不同量的崩解剂制备了另外的四种具有大麻素的快速崩解片剂(FDT(5)至FDT(8))。

[0374]		FDT(5)	FDT(6)	FDT(7)	FDT(8)
	CBD	10.0	10.0	10.0	10.0
	甘露糖醇	39.7	37.2	39.7	29.7
	微晶纤维素(MCC)	43	43	43	43
	交聚维酮	0.0	2.5	5.0	10.0
	薄荷	4.4	4.4	4.4	4.4
	薄荷醇	1.5	1.5	1.5	1.5
	三氯蔗糖	0.4	0.4	0.4	0.4
	硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0	1.0
	总计	100.0	100.0	100.0	100.0

[0375] 表13:具有不同量的崩解剂和CBD分离物的快速崩解片剂组合物。量以mg给出。FDT =快速崩解片剂。

[0376] 如表14中所概述的,用不同类型的润滑剂制备了三种具有大麻素的快速崩解片剂(FDT (9)至FDT (11))。

[0377]	FDT (9)	FDT (10)	FDT (11)
CBD	10.0	10.0	10.0
微晶纤维素 (MCC)	5.0	5.0	5.0
甘露糖醇	76.6	75.6	75.6
交聚维酮	5.0	5.0	5.0
Eucamenthol调味剂	2.0	2.0	2.0
三氯蔗糖	0.4	0.4	0.4
硬脂酸镁	1.0	-	-
硬脂酰富马酸钠	-	2.0	-
Compritol HD5	-	-	2.0
总计	100.0	100.0	100.0

[0378] 表14:具有不同类型的润滑剂和CBD分离物的快速崩解片剂组合物。量以mg给出。FDT=快速崩解片剂。

[0379] 如表15中所概述的,制备了三种具有大麻素的快速崩解片剂FDT (12)至FDT (14)。

[0380] 在该实施例中,应用以下条件。所使用的冲头:7.00mm,圆形,浅凹,B型工具。片剂重量:75.0mg。

[0381]	FDT (12)	FDT (13)	FDT (14)
SmartEx QD 50	53.0	58.0	58.0
CBD	10.0	10.0	10.0
无水碳酸钠	5.0	0.0	5.0
交聚维酮	5.0	5.0	0.0
薄荷粉末	0.4	0.4	0.4
三氯蔗糖	0.4	0.4	0.4
二氧化硅 (Aerosil 200)	0.2	0.2	0.2
硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0
总计	75.0	75.0	75.0

[0382] 表15:具有CBD分离物的快速崩解片剂组合物。量以mg给出。FDT=快速崩解片剂。FDT (13)类似于FDT (12)而制备,但不含缓冲剂。FDT (14)类似于FDT (12)而制备,但不含崩解剂。

[0383] 将FDT (12)至FDT (13)压制成15N至20N的硬度。将FDT (14)压制成25N至35N的硬度。

[0384] 实施例25

[0385] 片剂的崩解

[0386] 根据欧洲药典9.0第2.9.1节“片剂和胶囊剂的崩解”进行实施例15至24的快速崩解片剂的体外崩解。表16中概述了实施例23的结果。给出了所测量的崩解的最小值和最大值,并且这或多或少是硬度的函数。

	平均体外崩解 (秒)		平均硬度 (N)		平均脆碎度 (%)	
	最小值 (秒)	最大值 (秒)	最小值 (N)	最大值 (N)	最小值 (%)	最大值 (%)
[0387] FDT(a)	21	24	14	63	0.0	0.3
FDT(b)	23	98	12	50	0.0	0.6
FDT(c)	29	177	14	55	0.0	0.5
FDT(d)	15	177	19	62	0.0	0.0
FDT(e)	13	175	15	45	0.0	0.2
FDT(f)	11	259	14	43	0.0	0.2

[0388] 表16: 体外崩解、硬度、脆碎度。时间以秒给出。

[0389] 上表应如以下实施例中所述来解释。当观察例如FDT (a) 时, 21秒的最小平均崩解时间对应于被压制刚好足够硬以获得具有14N的最小平均硬度和0.3%的脆碎度的内聚片剂的片剂。类似地, 24秒的最大平均崩解时间对应于被压制更硬从而具有63N的最大平均硬度的另一个片剂。以这种方式, FDT (a) 的平均脆碎度为0.0%的片剂对应于具有63N的平均硬度的片剂。换言之, 在表4中, FDT (a) 是指在两种不同压力下压制的两种不同的片剂, 联系如上所示。即, 每行对应于两种不同的片剂, 一者关于崩解时间和硬度的最小值以及脆碎度的最大值, 另一者关于崩解时间和硬度的最大值以及脆碎度的最小值。

[0390] 表17中概述了实施例24的结果。

	平均体外崩解 (秒)		平均硬度 (N)		平均脆碎度 (%)	
	最小值 (秒)	最大值 (秒)	最小值 (N)	最大值 (N)	最小值 (%)	最大值 (%)
[0391] FDT(g)	120	210	17	22	N/A	0.5
FDT(h)	40	80	16	24	0.5	0.8
FDT(i)	10	46	17	22	0.3	0.3
FDT(j)	42	150	17	22	0.7	1.0
FDT(k)	45	201	17	22	0.6	0.9

[0392] 表17: 体外崩解、硬度、脆碎度。时间以秒给出。

[0393] 上表应如表16下方实施例中所述来解释。

[0394] 可以看出, 在所公开的快速崩解片剂之间, 体外崩解可能差异很大。

[0395] 对于FDT (l) 至FDT (p) 中的一些即用型体系, 也重复体外测试。

[0396] 体外崩解是确定片剂性能的时间和机制的快速方法。更优选地或组合地，测量体内崩解。体内崩解时间是片剂在舌下实际崩解的值。表18和19突出显示了体内崩解的结果。

	平均体内崩解 (秒)
--	---------------

[0397]		最小值 (秒)	最大值 (秒)
	FDT(a)	34	52
	FDT(b)	18	27
	FDT(c)	37	N/A
	FDT(d)	42	N/A
	FDT(e)	46	N/A

[0398] 表18:体内崩解。时间以秒给出。

		平均体内崩解 (秒)	
		最小值 (秒)	最大值 (秒)
[0399]	FDT(g)	19	40
	FDT(h)	13	48
	FDT(i)	32	80
	FDT(j)	N/A	56
	FDT(k)	N/A	81

[0400] 表19:体内崩解。时间以秒给出。

[0401] 上表18至19应如表16下方实施列中所述来解释。

[0402] 对于FDT (1) 至FDT (p) 中的一些即用型体系,也重复体内测试。

	平均体内崩解 (秒)	
	最小值 (秒)	最大值 (秒)
[0403] FDT(l)	20	42
FDT(m)	15	49
FDT(n)	34	83
FDT(o)	N/A	57
FDT(p)	N/A	83

[0404] 表19A:体内崩解。时间以秒给出。

[0405] 上表应如表16下方实施例中所述来解释。

[0406] 如对于以上体外崩解结果所认识到的,体内崩解的速度在所公开的批次之间可以不同。崩解时间应在从崩解开始起60秒内完成,或者优选更快。

[0407] 实施例26

[0408] 具有两个层的大麻素片剂的组合物

[0409] 基于实施例14B中的步骤,用以下实施例中概述的制剂制成大麻素片剂。在所有片剂实施例中,各种成分的量作为片剂层的重量%给出。

原材料名称	含量 [%] 层 1 – 350 mg	含量 [%] 层 2 – 150 mg
[0410] 预混合物组分		
甘露糖醇	50.0	40.0
CBD-提取物 (负载50%)	4.0	4.0
FDT组分		
[0411] 甘露糖醇	40.7	49.2
调味剂	4.2	4.2
HIS	0.1	0.1
加工助剂	1.0	1.0
交聚维酮		1.5
总计	100	100

[0412] 表20:确保了CBD完全混合到预混合物中。

[0413] 实施例27

[0414] 具有不同水平CBD的大麻素两层片剂的组合物

[0415] 基于实施例14B中的步骤,用以下实施例中概述的制剂制成大麻素片剂。在所有片剂实施例中,各种成分的量作为片剂层的重量%给出。

[0416]

片剂编号	1	2	3	4	5	6	7	8
原材料层1	层1的重量百分比含量							
甘露糖醇	98.25	98.25	98.25	98.25	98.25	98.25	98.25	98.25
调味剂	1	1	1	1	1	1	1	1
HIS	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
MgSt	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
总计层1	100	100	100	100	100	100	100	100
原材料层2	层2的重量百分比含量							
甘露糖醇	84.25	80.25	76.95	75.25	70.25	65.25	60.25	55.25
崩解剂	8	8	8	8	8	8	8	8
调味剂	1	1	1	1	1	1	1	1
HIS	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
CBD-提取物 (负载50%)	6.0	10.0	13.3	15.0	20.0	25.0	30.0	35.0
MgSt	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
总计层2	100	100	100	100	100	100	100	100

[0417] 表21. 第一层和第二层的组成。

[0418] 实施例28

[0419] 具有不同水平的超级崩解剂的大麻素两层片剂的组合物

[0420] 基于实施例14B中的步骤,用以下实施例中概述的制剂制成大麻素片剂。在所有片剂实施例中,各种成分的量作为片剂层的重量%给出。

片剂编号	9	10	11	12	13	14	15	16
原材料	层1的重量百分比含量							
甘露糖醇	98.25	98.25	98.25	98.25	98.25	98.25	98.25	98.25
调味剂	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
HIS	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
MgSt	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
总计层1	100	100	100	100	100	100	100	100
原材料	层2的重量百分比含量							
[0421] 甘露糖醇	83.95	82.95	80.95	78.95	76.95	74.95	72.95	70.95
超级崩解剂	1	2	4	6	8	10	12	14
调味剂	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
HIS	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
CBD-提取物 (负载50%)	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3
MgSt	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
总计层2	100	100	100	100	100	100	100	100

[0422] 表22: 第一层和第二层的组成。超级崩解剂为交聚维酮。

[0423] 实施例29

[0424] 具有即用型崩解剂的大麻素两层片剂的组合物

[0425] 基于实施例14B中的步骤, 用以下实施例中概述的制剂制成大麻素片剂。在所有片剂实施例中, 各种成分的量作为片剂层的重量%给出。

片剂编号	17	18	19	20	21	22	23	24
原材料	层1的重量百分比含量							
甘露糖醇	98.25	98.25	98.25	98.25	98.25	98.25	98.25	98.25
调味剂	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
HIS	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
MgSt	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
总计层1	100	100	100	100	100	100	100	100
原材料	层2的重量百分比含量							
淀粉崩解剂的含量	2	4	6	8	10	12	14	16
甘露糖醇	72.15	60.45	48.65	36.85	25.15	13.35	6.55	4.85
Pearlitol Flash	11.8	23.5	35.3	47.1	58.8	70.6	77.4	80.1
调味剂	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
HIS	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
CBD-提取物 (负载50%)	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3
MgSt	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
总计层2	100	100	100	100	100	100	100	100

[0426]

[0427] 表23: 第一层和第二层的组成。淀粉崩解剂的含量基于Pearlitol Flash中的淀粉的含量。

[0428] 实施例30

[0429] 在两个层中具有CBD的大麻素两层片剂的组合物

[0430] 基于实施例14B中的步骤, 用以下实施例中概述的制剂制成大麻素片剂。在所有片剂实施例中, 各种成分的量作为片剂层的重量%给出。

片剂编号	25	26	27	28	29	30	31	32
原材料	层1的重量百分比含量							
甘露糖醇	95.25	92.55	86.85	75.45	98.25	98.25	98.25	98.25
调味剂	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
HIS	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
CBD-提取物 (负载50%)	3.0	5.7	11.4	22.8	-	-	-	-
MgSt	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
总计层1	100	100	100	100	100	100	100	100
原材料	层2的重量百分比含量							
甘露糖醇	76.95	76.95	76.95	76.95	76.95	76.95	76.95	76.95
超级崩解剂	8	8	8	8	8	8	8	8
调味剂	1	1	1	1	1	1	1	1
HIS	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
CBD-提取物 (负载50%)	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3
MgSt	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
总计层2	100	100	100	100	100	100	100	100

[0431]

[0432] 表24: 第一层和第二层的组成。

[0433] 实施例31A

[0434] 具有不同糖醇的大麻素两层片剂的组合物

[0435] 基于实施例14B中的步骤, 用以下实施例中概述的制剂制成大麻素片剂。在所有片剂实施例中, 各种成分的量作为片剂层的重量%给出。

[0436]

片剂编号	33	34	35	36	37	38	39	40
原材料	层1的重量百分比含量							
甘露糖醇	97.75	-	-	-	50.00	50.00	50.00	-
异麦芽酮糖醇	-	97.75	-	-	47.75	-	-	50.00
山梨糖醇	-	-	97.75	-	-	47.75	-	47.75
麦芽糖醇	-	-	-	97.75	-	-	47.75	-
缓冲剂	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
调味剂	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
HIS	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
MgSt	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
总计层1	100	100	100	100	100	100	100	100
原材料	层2的重量百分比含量							
甘露糖醇	76.95	67.15	56.95	46.95	37.05	26.95	-	46.95
赤藓糖醇	-	10	20	30	40	50	76.95	-
木糖醇	-	-	-	-	-	-	-	30
崩解剂	8	8	8	8	8	8	8	8
调味剂	1	1	1	1	1	1	1	1
HIS	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
CBD-提取物 (负载50%)	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3
MgSt	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
总计层2	100	100	100	100	100	100	100	100

[0437] 表25: 第一层和第二层的组成。

[0438] 实施例31B

[0439] 具有不同糖醇的大麻素两层片剂的组合物

[0440] 基于实施例14B中的步骤, 用以下实施例中概述的制剂制成大麻素片剂。在所有片剂实施例中, 各种成分的量作为片剂层的重量%给出。片剂编号41至42为各自用300mg第一层和100mg第二层制成的400mg片剂。片剂编号43至48为各自用350mg第一层和150mg第二层制成的500mg片剂。

片剂编号	41	42	43	44	45	46	47	48
原材料	层1的重量百分比含量							
甘露糖醇	93.3	-	-	-	-	-	-	-
异麦芽酮糖醇	-	93.3	98.20	98.20	98.20	98.20	-	96.06
山梨糖醇	-	-	-	-	-	-	98.20	0
HIS	1.7	1.7	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
调味剂	4.0	4.0	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05	1.05
黄原胶	-	-	-	-	-	-	-	2.14
MgSt	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
总计层1	100	100	100	100	100	100	100	100
原材料	层2的重量百分比含量							
甘露糖醇	64.70	64.70	84.95	36.12	-	35.78	84.95	84.95
赤藓糖醇	-	-	-	-	-	49.07	-	-
Pearlitol Flash	-	-	-	48.83	84.95	-	-	-
微晶纤维素(MCC)	5.00	5.00	-	-	-	-	-	-
超级崩解剂	10.00	10.00	-	-	-	-	-	-
缓冲剂	5.00	5.00	-	-	-	-	-	-
HIS	-	-	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
调味剂	-	-	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
MgSt	-	-	0.50	0.50	0.50	0.60	0.50	0.50
硬脂酰富马酸钠	2.00	2.00	-	-	-	-	-	-
CBD-提取物 (负载50%)	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3	13.3
总计层2	100	100	100	100	100	100	100	100

[0441]

[0442] 表26: 第一层和第二层的组成。

[0443] 实施例31C

[0444] 具有不同大麻素来源的大麻素两层片剂的组合物

[0445] 基于实施例14B中的步骤, 用以下实施例中概述的制剂制成大麻素片剂。在所有片剂实施例中, 各种成分的量作为片剂层的重量%给出。

[0446]

片剂编号	49	50	51	52	53	54	55	56
原材料层1	层1的重量百分比含量							
甘露糖醇	97.75	97.75	97.75	97.75	97.75	97.75	97.75	97.75
缓冲剂	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
调味剂	1	1	1	1	1	1	1	1
HIS	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
MgSt	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
总计层1	100	100	100	100	100	100	100	100
原材料层2	层2的重量百分比含量							
CBD分离物 (负载98.5%) -1:1 溶解在乙醇中 (实施例3) - MCC*	20.4	-	-	-	-	-	-	-

[0447]

CBD-提取物 (负载50%) - MCC*	-	39.9	-	-	-	-	-	-
CBD分离物 (负载98.5%) -1:1 溶解在乙醇中 (实施例3) -糖醇*			20.4					
CBD-提取物 (负载50%) -糖醇*	-	-	-	39.9	-	-	-	-
CBD-提取物 (负载50%)	-	-	-	-	13.3	13.3	13.3	13.3
甘露糖醇	62.3	42.8	62.3	42.8	-	-	-	-
Ludiflash	-	-	-	-	74.4	-	-	-
SmartEx QD50	-	-	-	-	-	74.4	-	-
F-Melt	-	-	-	-	-	-	74.4	-
ProSolv ODT G2	-	-	-	-	-	-	-	74.4
交聚维酮	5.0	5.0	5.0	5.0	-	-	-	-
调味剂	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9
HIS	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
缓冲剂	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
MgSt	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
总计	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0448] 表27: 第一层和第二层的组成。*CBD吸附在载体上, 重量比为1:2

[0449] 实施例31D

[0450] 具有不同活性成分、萜烯和抗氧化剂的大麻素两层片剂的组合物

[0451] 基于实施例14B中的步骤, 用以下实施例中概述的制剂制成大麻素片剂。在所有片剂实施例中, 各种成分的量作为片剂层的重量%给出。

片剂编号	57	58	59	60	61	62
原材料名称	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]	含量 [%]
原材料层1	层1的重量百分比含量					
甘露糖醇	98.25	98.25	98.25	98.25	98.25	98.25
调味剂	1	1	1	1	1	1
HIS	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
MgSt	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
总计层1	100	100	100	100	100	100
原材料层2	层2的重量百分比含量					
预混合物组分						
麦芽糖醇	-	30	30	30	-	30
**CBD/THC提取物 (50% CBD/4% THC)		13.3				13.3
**THC提取物 (负载50%)			13.3			6.6
**CBN-提取物 (负载50%)				13.3		
芳樟醇		0.05	0.05	0.1		0.05
蛇麻烯		0.05	0.05			0.05
月桂烯		0.05				0.05
B-石竹烯		0.05	0.05			0.1
额外的粒状组分						
*水溶性CBD (负载20%)	33.25					
PEA分离物98%					34*	
麦芽糖醇	53.65	43.2	43.05	43,5	52.9	36.4
崩解剂	8	8	8	8	8	8

[0452]

调味剂	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2
HIS	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
生育酚		0.1	0.2			0.2
抗坏血酸		0.1	0.2			0.2
加工助剂	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
总计	100	100	100	100	100	100

[0453] 表27A: 确保了活性成分在最终制剂共混物中是均匀地分布的。*根据实施例4B中的步骤添加。**根据实施例1中的步骤添加。***根据实施例4C中的步骤添加。****PEA的剂量为50mg PEA/片

[0454] 实施例32

[0455] 两层片剂的评估-片剂编号43、47和48的第一层

[0456] 将片剂编号43、47和48各自制造成三种变体,其中用于压制第一层所施加的压力分别为10kN、20kN和30kN(冲头直径为10.0mm的单冲头装置)。对于这些变体中的每一者,均制成五个片剂。对于片剂43、47和48的各种变体,在第一层上进行断裂点测试、脆性测试和溶出时间测量。对于测量断裂点,使用来自Pharma Test的PTB 311。

[0457] 脆性测试涉及对所产生的破碎层的数量进行评估。当所有五个均完整时,分配“通过”等级,而一个或更多个破碎层由破碎层的数量示出。或者,可以使用脆碎度作为脆性的量度。

[0458] 为了测试溶出时间,使用以下方法。在具有螺旋盖的测量管中将15mL的0.02M磷酸二氢钾-缓冲剂(pH调节至7.4)添加至50mL的水中。将片剂插入测量管中并拧紧螺旋盖。将测量管水平固定。使测量管以约110RPM振动,使得片剂可以在测量管中来回移动。使测量管振动直至所讨论的片剂或其模块完全溶解,并且将振动时间记为溶出时间。

[0459]

测试	压缩力 [kN]	片剂编号 43 层 1 (锭剂层)	片剂编号 47 层 1 (锭剂层)	片剂编号 48 层 1 (锭剂层)
断裂点	10	193 N	237 N	195 N
	20	232 N	239 N	229 N
	30	205 N	249 N	220 N
脆性	10	通过	通过	通过
	20	通过	通过	通过
	30	通过	通过	通过
溶出时间	10	9分钟,7 秒	6分钟,12 秒	12分钟,10 秒
	20	9分钟,41 秒	6分钟,38 秒	13分钟,32 秒
	30	9分钟,50 秒	7分钟,05 秒	16分钟,0 秒

[0460] 表28:脆性测试指示在测试期间破碎的片剂的数量,或者当没有片剂破碎时为“通过”。

[0461] 如可以从表28中看出的,断裂点测试反映具有基于山梨糖醇作为糖醇的第一层的片剂编号47给出比具有基于异麦芽酮糖醇作为糖醇的第一层的片剂编号43更高的断裂点。片剂编号43示出用30kN压制的变体实际上具有比用20kN压制的变体更低的断裂点,表明30kN压制力将是过高的,以及表明糖醇(异麦芽酮糖醇)的直接可压缩性受损。

[0462] 此外,观察到在脆性测试中,所有经测试的层均评价通过,意味着在制造期间,各种变体的五个均没有被评估为脆性的或破碎的。

[0463] 此外,溶出时间测试示出基于山梨糖醇的片剂编号47概括地比基于异麦芽酮糖醇的片剂编号43更快溶解。此外,更高的压制力导致更长的溶出时间。

[0464] 最后,将片剂编号48与片剂编号43比较。片剂编号48与片剂编号43有点相似,但是另外地包含黄原胶。如从表28中看出的,添加黄原胶未明显影响断裂点测试或脆性测试,然

而,溶出时间从片剂编号43的约9分钟至10分钟显著增加至片剂编号48的约12分钟至16分钟,表明了黄原胶延迟溶解并因此延迟其构成例如糖醇、调味剂、尼古丁(如果有的话)等的释放的作用。在获得以上的同时,没有观察到对第一层的掩蔽效果的损害。

[0465] 实施例33

[0466] 两层片剂的评估-片剂编号43至46的第二层

[0467] 将片剂编号43至46各自制造成三种变体,其中用于压制第一层所施加的压力分别为10kN、20kN和30kN。对于这些变体中的每一者,均制成五个片剂。对于片剂43至46的各种变体,在第二层上进行断裂点测试、脆性测试和溶出时间测量。

测试	压缩力 [kN]	片剂编号 43	片剂编号 44	片剂编号 45	片剂编号 46
		层 2 (FDT 层)	层 2 (FDT 层)	层 2 (FDT 层)	层 2 (FDT 层)
[0468] 断裂点	10	50 N	46 N	43 N	13N
	20	N/A	55 N	62 N	20 N
	30	N/A	72 N	73 N	11 N
脆性	10	1个片剂	1个片剂	1个片剂	5个片剂
	20	N/A	通过	通过	5个片剂
	30	N/A	通过	通过	5个片剂
[0469] 溶出时间	10	2分钟,20 秒	50 秒	50 秒	35 秒
	20	N/A	1分钟,15 秒	50 秒	1分钟40 秒
	30	N/A	2分钟,08 秒	1分钟17 秒	2分钟50 秒

[0470] 表29:脆性测试指示在测试期间破碎的片剂的数量,或者当没有片剂破碎时为“通过”。

[0471] 首先,观察片剂编号43至45,表29示出所生产的片剂的第二层的断裂点概括地随着压缩力从10kN增加至30kN而增加。

[0472] 然而,片剂还示出脆性可能是问题。注意到,片剂编号43的性能相当好,在测试期间仅1个片剂断裂。

[0473] 表29还示出在施加足够压缩力以获得非脆性第二层但是增加压缩力也会影响溶出时间之间存在折衷。

[0474] 此外,注意到,与在第二层中没有崩解剂(片剂编号43)相比,在第二层中使用崩解剂(片剂编号44至45)使得溶出时间减少,以及还注意到,与片剂编号44相比,如片剂编号45中增加崩解剂的量使得溶出时间进一步减少。

[0475] 还考虑片剂编号46,注意到,在生产了非常脆性的第二模块的同时,测量的溶出时间相当短。注意到,当对片剂编号43至44和46中所使用的甘露糖醇、片剂编号44至45中所使用的Pearlitol Flash以及片剂编号46中所使用的赤藓糖醇的颗粒尺寸分布进行评估时,Pearlitol Flash表现出最小的颗粒尺寸,然后是甘露糖醇,而所施加的赤藓糖醇(非DC等级的赤藓糖醇)具有显著更大的颗粒。使用更大颗粒的非DC等级赤藓糖醇使得溶出时间相

对快。

[0476] 实施例34

[0477] 两层片剂的评估-片剂编号45的整个片剂

[0478] 用表30中指示的压缩力制成片剂编号45。

	压缩力	压缩力	脆性	溶出时间
	层 1	层 2		
	10kN	5 kN	脆性的, 层1从层2脱盖	N/A
[0479]	5 kN	5 kN	不是脆性的, 没有脱盖	层 1: 5分钟20 秒 层 2: 1分钟
	8 kN	5 kN	不是脆性的, 没有脱盖	层 1: 6分钟 层 2: 1 分钟
	5 kN	2 kN	不是脆性的, 没有脱盖	层 1: 5分钟30 秒 层 2: 45 秒

[0480] 表30: 整个两层片剂。

[0481] 表30示出了可以用比施加至层2的压缩力更高的压缩力对层1进行压缩, 同时仍然获得不太脆性的片剂。然而, 注意到, 如果施加至层1的压缩力不太高, 则可以避免层2从层1脱盖。此外, 所测量的溶出时间是完全可接受的, 特别地是因为第二层在1分钟内溶解, 而第一层均需要超过5分钟来溶解。

[0482] 实施例35

[0483] 体内释放测试

[0484] 在8名受试人员的测试小组中对样品片剂进行测试。在开始任何测试之前至少30分钟, 受试对象不得进食和饮水。受试人员是根据指定要求在客观基础上安排的健康人员。在0分钟、0.5分钟、1分钟、2分钟、3分钟、5分钟和10分钟之后, 测量剩余片剂残余物中的CBD的含量。对于8名受试人员中的每一者, 使片剂经受3次测量, 对于每个样品给出总计24次测量。计算出24次测量的平均值, 并且基于样品中CBD的原始含量计算出重量%释放。如果仍然存在, 则测量剩余片剂残余物中的CBD的含量。

[0485] 将片剂称重并放入口中, 舌头与上颚之间。每0.5分钟吸吮并翻转片剂。一旦达到期望的测试时间(0.5分钟、1分钟、2分钟、3分钟、5分钟和10分钟), 就取出片剂并在量杯中直接称重以用于分析API含量。通过分析不同溶出时间下片剂中API的含量, 获得体内溶解曲线。

[0486] 实施例36

[0487] 体外释放测试

[0488] 对样品片剂进行测试。在0分钟、0.5分钟、1分钟、2分钟、3分钟、5分钟和10分钟之后, 测量剩余片剂残余物中的CBD的含量。使片剂经受三次测量。计算出测量的平均值, 并且

基于样品中CBD的原始含量计算出重量%释放。如果仍然存在,则测量剩余片剂残余物中的CBD的含量。

[0489] 对片剂进行称重。然后将25ml磷酸盐缓冲剂添加至50ml带螺旋盖的测量管中。将片剂添加至管。将管水平固定在摇动台上。在摇动之后,分析片剂的API含量。通过分析不同溶出时间下片剂中API的含量,获得体外曲线。

[0490] 实施例37

[0491] 递送至口腔黏膜的CBD

[0492] 在8名受试人员的测试小组中,将样品吸吮1分钟。在开始任何测试之前至少30分钟,受试对象不得进食和饮水。在该步骤期间不允许受试人员吞咽。将片剂称重并放入口中,舌头与上颚之间。每10秒吸吮并翻转片剂。在一分钟之后,从受试人员获得唾液并将其收集在容器中用于稍后分析。在2分钟释放的测试中,遵循相同的过程,直至2分钟,其中将最后的样品收集并添加至相同容器中用于聚集分析。受试人员是根据指定要求在客观基础上安排的健康人员。在2分钟之后收集聚集的唾液样品,测量唾液中CBD的含量。还测量了在剩余残余物中的CBD的含量。将残余物(如果仍然存在)置于烧瓶中,称重并分析。对于8名受试人员中的每一者,使残余物(如果仍然存在)和唾液经受3次测量,对于每个样品给出总计24次测量。计算24次测量的平均值并计算重量%释放。通过比较残余物中的CBD量和唾液中的CBD量,可以评估递送至口腔黏膜的CBD量。

[0493] 实施例38

[0494] 感官评估测试设置

[0495] 除了体内或体外释放测试之外,还进行了感官测试以揭示片剂的非常重要的特征和特性。这些感官参数作为片剂组合物的结构的指标是重要的。结构是关于片剂如何与比较片剂(其被设定为测试系列中的标准)的结构相似的基本指导,即在优选5个样品的测试系列中将片剂彼此比较。测试设置由测试小组中的8名受试人员组成。所有受试人员是根据指定要求在客观基础上安排的健康个体。在遵循ISO 8589的测试条件下根据ISO4121-2003进行感官分析。结果是8个个体的结果的平均值。

[0496] 受试人员给出从“+”至“++++”的等级,其中“+”为差,以及“++++”为优异,即“+++”意指片剂与标准相比是优异的,“+++”意指片剂与标准相当,以及“+”意指片剂与标准相差甚远。“0”表示未测试。

[0497] 在测试小组中测试了四个不同的参数:

[0498]	脆碎度	风味	甜味	异常特征
--------	-----	----	----	------

[0499] “质地”一片剂在放入口中时关于诸如硬度、粗糙度和平滑度的要素的总体印象。

[0500] “脆碎度”一片剂在放入口中并开始吸吮时的印象。例如,非常硬且粘的结构给出非常低的等级,非常脆的结构也给出非常低的等级。

[0501] “风味”—在吸吮期间片剂关于风味的整体印象。例如,非常低的风味体验给出非常低的等级,与标准不相当的过高的风味体验也给出非常低的等级。

[0502] “甜味”—在吸吮期间片剂的味道关于甜味的整体印象。例如,如果甜味迅速下降,则给出非常低的等级,如果甜味太高从而给予不舒服的感觉,则也给出非常低的等级。

[0503] “异常特征”—吸吮期间来自组合物中的一种或更多种大麻素的异常特征的整体印象。例如,如果在喉咙中体验到异常特征(草味、苦味、喉咙刺激),则给出低的等级,如果

体验到其他不舒服的感觉,则也给出低的等级。

[0504] 实施例39

[0505] 根据实施例14B的大麻素两层片剂的感官评估

[0506]

片剂	质地	风味	甜味	异常特征
41	+++	+++	++++	+++
42	+++	+++	++++	+++
43	+++	++++	++++	++++
44	++	++++	++++	++++
45	++	++	+++	++++
46	+++	+++	+++	++++
47	++++	+++	++++	++++
48	++++	+++	+++	++++

[0507] 表31:根据实施例38的测试设置的感官测试结果。