



(10) 授权公告号 CN 111479592 B

(45) 授权公告日 2023.05.26

(21) 申请号 201880081027.4

(22) 申请日 2018.11.15

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111479592 A

(43) 申请公布日 2020.07.31

(30) 优先权数据
62/586,636 2017.11.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.06.15

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/061293 2018.11.15

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/099679 EN 2019.05.23

(73) 专利权人 加利福尼亚大学董事会
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 基思·G·海因策林

马里萨·S·布里奥内斯

达斯廷·Z·德扬

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

专利代理师 郑斌 刘振佳

(51) Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2011/0245783 A1, 2011.10.06

US 2011/0097395 A1, 2011.04.28

CN 103813785 A, 2014.05.21

审查员 梅衡

权利要求书2页 说明书28页 附图5页

(54) 发明名称

阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和慢性疼痛的治疗

(57) 摘要

本发明的方法和组合物提供了用于治疗阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和/或慢性疼痛的新且有效的治疗方法。因此,本公开内容的某些方面涉及用于在对象中治疗阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和/或慢性疼痛的方法,所述方法包括施用至少一种经纯化的大麻素化合物和阿片样物质部分激动剂。在一些实施方案中,所述方法包括施用包含大麻二酚和丁丙诺啡的组合物。

1. 包含比例为800:1至600:1的经纯化的大麻二酚和丁丙诺啡的组合物用于制备用于在对象中治疗阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和/或慢性疼痛的药物的用途,其中所述药物配制成用于向所述对象施用所述组合物。

2. 权利要求1所述的用途,其中所述组合物包含比例为700:1的经纯化的大麻二酚和丁丙诺啡。

3. 权利要求1或2所述的用途,其中所述药物还包含阿片样物质拮抗剂。

4. 权利要求3所述的用途,其中所述阿片样物质拮抗剂是纳洛酮、纳洛酮的羟吗啡醇类似物、纳洛酮盐或纳洛酮二水合物。

5. 权利要求4所述的用途,其中所述阿片样物质拮抗剂是纳洛酮。

6. 权利要求4所述的用途,其中所述纳洛酮的羟吗啡醇类似物是纳曲酮。

7. 权利要求1所述的用途,其中所述对象是人。

8. 权利要求7所述的用途,其中所述对象是被诊断患有阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和/或慢性疼痛的人。

9. 权利要求1或2所述的用途,其中所述经纯化的大麻二酚和丁丙诺啡处于作为药物制剂的组合物中。

10. 权利要求9所述的用途,其中至少一种药物制剂配制成用于经口施用。

11. 权利要求10所述的用途,其中所述至少一种药物制剂配制成用于舌下、口含或经皮施用。

12. 权利要求9所述的用途,其中至少一种药物制剂配制成用于作为持续释放制剂、散剂、溶液剂、混悬剂、膜剂、片剂、糊剂、油剂、喷雾剂、丸剂或胶囊剂施用。

13. 权利要求1或2所述的用途,其中向所述对象施用2 mg至900 mg的经纯化的大麻二酚。

14. 权利要求13所述的用途,其中向所述对象施用7 mg至200 mg的经纯化的大麻二酚。

15. 权利要求1或2所述的用途,其中向所述对象施用0.005 mg至50 mg的所述丁丙诺啡。

16. 权利要求15所述的用途,其中向所述对象施用0.1 mg至1 mg的丁丙诺啡。

17. 权利要求16所述的用途,其中向所述对象施用0.5 mg的丁丙诺啡。

18. 权利要求17所述的用途,其中所述丁丙诺啡处于用于舌下、口含或经皮施用的药物制剂中。

19. 权利要求1或2所述的用途,其中所述组合物配制成用于向所述对象多次施用。

20. 权利要求18所述的用途,其中所述组合物配制成用于在至少1周的过程中多次施用。

21. 权利要求20所述的用途,其中组合物配制成用于在至少2周的过程中多次施用。

22. 药物组合物,其包含比例为800:1至600:1的经纯化的大麻二酚和丁丙诺啡。

23. 权利要求22所述的组合物,其还包含阿片样物质拮抗剂。

24. 权利要求23所述的组合物,其中所述阿片样物质拮抗剂是纳洛酮、纳洛酮的羟吗啡醇类似物、纳洛酮盐或纳洛酮二水合物。

25. 权利要求24所述的组合物,其中所述阿片样物质拮抗剂是纳洛酮。

26. 权利要求24所述的组合物,其中所述纳洛酮的羟吗啡醇类似物是纳曲酮。
27. 权利要求22所述的组合物,其中所述组合物配制成用于经皮施用。
28. 权利要求24所述的组合物,其中所述组合物配制成用于口含或舌下施用。
29. 权利要求22至28中任一项所述的组合物,其中所述组合物被配制成糊剂、油剂、喷雾剂、丸剂或胶囊剂。
30. 权利要求22至28中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含2 mg至900 mg的经纯化的大麻二酚。
31. 权利要求30所述的组合物,其中所述组合物包含7 mg至200 mg的经纯化的大麻二酚。
32. 权利要求30所述的组合物,其中所述组合物包含0.005 mg至32 mg的丁丙诺啡。
33. 权利要求32所述的组合物,其中所述组合物包含0.01 mg至1 mg的丁丙诺啡。
34. 权利要求33所述的组合物,其中所述组合物包含0.5 mg丁丙诺啡。
35. 权利要求30所述的组合物,其中所述组合物还包含纳洛酮。
36. 药物组合物,其包含2至900 mg大麻二酚和0.005至50 mg丁丙诺啡,其中大麻二酚和丁丙诺啡的比例为800:1至600:1。
37. 权利要求22至28或36中任一项所述的药物组合物用于制备用于在对象中治疗阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和/或慢性疼痛的药物的用途,其中所述药物配制成用于向所述对象施用所述药物组合物。
38. 权利要求37所述的用途,其中所述组合物配制成用于经口或舌下或通过颊黏膜施用。
39. 药物组合物,其包含2至900 mg大麻二酚、0.005至50 mg丁丙诺啡和0.01至12.5 mg纳洛酮,其中大麻二酚和丁丙诺啡的比例为800:1至600:1。
40. 权利要求39所述的药物组合物用于制备用于在对象中治疗阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和/或慢性疼痛的药物的用途,其中所述药物配制成用于向所述对象施用所述药物组合物。

阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和慢性疼痛的治疗

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2017年11月15日提交的美国临时专利申请No. :62/586,636的优先权权益,其在此通过引用整体并入。

[0003] 发明背景

1. 技术领域

[0004] 一些实施方案总体上涉及生物学和医学。在某些方面,一些方法涉及在患者中治疗阿片样物质使用障碍(opioid use disorder)、阿片样物质戒断症状(opioid withdrawal symptom)和/或慢性疼痛(chronic pain)。在另一些实施方案中,存在治疗性组合物以及这样的组合物用于治疗阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和/或慢性疼痛的用途。

2. 背景技术

[0005] 根据国立卫生研究院(National Institutes of Health)2015年的研究,在美国近5000万成年人患有慢性或严重的疼痛,其中在过去3个月中超过2500万美国成年人报道了慢性每日疼痛。针对慢性疼痛的阿片样物质处方已急剧增多,其中2012年在美国开出了2.59亿阿片样物质处方,这远远足以为每个美国成年人提供其自己的处方。从1994年至2007年,青少年和年轻人中的阿片样物质处方率几乎增长一倍。目前,针对用于慢性疼痛管理的阿片样物质的美国市场估计为100亿美元。

[0006] 阿片样物质处方的大量增多导致了阿片样物质滥用的流行,特别是在患有慢性疼痛的患者中。根据来自国家药物使用和健康调查(National Survey on Drug Use and Health)(2015年)的结果,估计有380万名12岁或更年长的人被报道在过去一个月使用或误用了(未经医生指导)阿片样疼痛缓解剂(pain reliever)。另外329,000名12岁或更年长的人被报道在过去一个月使用了海洛因。2015年,接近有200万成年人符合阿片样物质使用障碍的标准。随着阿片样物质使用障碍的提高,在过去十年中与阿片样物质相关的用药过量死亡数升高,达到了公共卫生危机。在美国,致命性用药过量率已剧增,超过了机动车事故的死亡数。在美国,药物过量是意外死亡的主要原因,其中在2015年,有55,403例致死性药物过量,并且阿片样物质处方和阿片样物质成瘾的增多正在推动这一流行,其中20,101例用药过量死亡与处方疼痛缓解剂相关。2008年的用药过量死亡率是1999年比率的近4倍。从1999年至2008年,与处方疼痛缓解剂相关的用药过量死亡率、销售和物质使用障碍治疗入院数并行提高。将阿片样物质与镇静药一起使用特别危险,其中与单独的阿片样物质相比,在与镇静药一起的情况下,阿片样物质的用药过量风险为6.4倍,并且在与苯二氮䓬类(benzodiazepine)和肌肉松弛剂二者一起的情况下,阿片样物质的用药过量风险为12.6倍(Garg,Fulton-Kehoe et al.2017)。随着对处方阿片样物质用药过量的认识提高,阿片样物质处方显示已达到平台期(Toth,Possidente et al.2016)。尽管处方阿片样物质的获取

降低,但患者越来越多地转向非法阿片样物质,特别是海洛因(Martins,Sarvet et al.2017)。尽管现有的阿片样物质制剂具有明显的缺点,包括成瘾和用药过量风险,美国针对治疗阿片样物质成瘾的药物的市场估计为至少15亿美元,并且随着更多具有慢性疼痛和阿片样物质问题的患者寻求治疗很可能增长。

[0007] 焦虑和抑郁在患有慢性疼痛的患者中是常见的,并且是处方阿片样物质滥用和用药过量的风险因素(Velly and Mohit.2017)。患有慢性疼痛的人具有焦虑或抑郁的可能性是没有慢性疼痛的人的四倍(Gureje et al.,1998)。在因慢性疼痛而使用阿片样物质的患者的一个样本中,37%符合焦虑障碍的标准且34%符合抑郁的标准(Saffier et al.,2007)。阿片样物质和镇静药-催眠药的共同处方,用药过量的一个主要风险因素,在患有慢性疼痛和焦虑/抑郁的患者中是常见的,其中阿片样物质和镇静药在36%慢性肌肉骨骼疼痛就诊中共同开出处方(Larochelle,Zhang et al.2015)。慢性疼痛中阿片样物质-苯二氮草类共同处方在开最高阿片样物质剂量处方的患者中是最频繁的(Kim,Hartung et al.2016),这进一步提高了用药过量的风险。在慢性疼痛中使用苯二氮草类与更高水平的疼痛强度以及干扰、抑郁和疼痛灾难化相关(Nielsen et al.2015,Cunningham et al.2017)。疼痛灾难化,对预期或实际疼痛的负面认知-情感反应,包括无助、沉思和放大,与疼痛迁延化风险提高、更大的疼痛强度和干扰、更加无能以及慢性疼痛的更差治疗结局相关(Wertli et al.2014)。在疼痛灾难化、抑郁和焦虑与慢性疼痛患者中的处方阿片样物质误用相关的同时(Martel et al.2013;Arteta et al.,2016),较高水平的疼痛灾难化和疼痛相关焦虑与慢性疼痛患者中较低的热痛阈和耐受性相关(Terry et al.2016)。与灾难化类似,痛苦不耐受,即无法处理厌恶的身体或情感状态,也与慢性疼痛患者中的处方阿片样物质误用相关(McHugh et al.2016)。在慢性疼痛中,负面影响,表现为高水平的抑郁、焦虑和灾难化的一系列负面情绪和思想,是常见的。负面影响与以下相关:较低的阿片样物质镇痛、较高的阿片样物质剂量、阿片样物质误用率提高,以及在用阿片样物质治疗慢性腰背痛的患者中发生阿片样物质诱导性痛觉过敏的风险提高(Wasan et al.2015;Dolman et al.,2016)。综上,这些研究表明了慢性疼痛综合征的情感方面(包括相关的抑郁、焦虑和疼痛灾难化)如何对重要的临床变量产生重大影响。

[0008] 丁丙诺啡(buprenorphine,BUP)和与纳洛酮(naloxone)组合的丁丙诺啡目前在多种用于舌下施用的制剂中被FDA批准用于治疗阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断和慢性疼痛。目前经FDA批准的用于阿片样物质使用障碍的丁丙诺啡制剂包含与非活性成分纳洛酮组合的丁丙诺啡,包含纳洛酮的目的是阻止通过静脉内途径的丁丙诺啡滥用。丁丙诺啡是一种阿片样物质部分激动剂(partial opioid agonist),其与阿片样物质完全激动剂(full opioid agonist)(例如,吗啡(morphine)、氢可酮(hydrocodone)、美沙酮(methadone)、羟考酮(oxycodone))相比具有较低的用药过量风险,这是由于丁丙诺啡作为阿片样物质部分激动剂的活性对呼吸抑制具有“天花板效应(ceiling effect)”。尽管如此,当将丁丙诺啡与镇静药(包括苯二氮草类和酒精)组合时仍有用药过量的风险。焦虑常常与阿片样物质使用障碍和慢性疼痛病症并存,并且是阿片样物质戒断的核心症状。疼痛灾难化与处方阿片样物质滥用的较高风险以及疼痛管理的更差临床结局相关。在患有阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断和慢性疼痛的患者中,焦虑是阿片样物质使用和复发的

常见诱因。作为结果,尽管有用药过量的风险,但包括丁丙诺啡在内的阿片样物质仍经常与危险性镇静药和抗焦虑药(包括苯二氮䓬类)一起开出处方,并且患者经常将酒精与阿片样物质滥用。由阿片样物质与镇静药(包括苯二氮䓬类)一起使用引起的用药过量在目前阿片样物质用药过量死亡流行中发挥重要作用。

[0009] 慢性疼痛和阿片样物质滥用比之前更加流行,构成了公共卫生危机并且使患者、护理人员、医生和社会付出了沉重代价。目前在管理慢性疼痛、阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和/或相关的焦虑和抑郁方面存在治疗挑战。仍然迫切需要适宜治疗这些病症的替代且安全的治疗方案。

发明内容

[0010] 如在本公开内容中教导的,大麻素和阿片样物质部分激动剂组合治疗或组合制剂可比目前现有的选择更安全且更有效。本发明的方法和组合物提供了与治疗使用阿片样物质或需要阿片样物质的患者相关的治疗性组合物和方法。在一些具体实施方案中,存在用于在患者中治疗阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和/或慢性疼痛的组合物和方法。在某些实施方案中,患者处于阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和/或慢性疼痛风险之中。

[0011] 因此,本公开内容的某些方面涉及用于治疗阿片样物质使用障碍、治疗阿片样物质戒断症状、治疗慢性疼痛、预防阿片样物质使用障碍、预防阿片样物质戒断症状、治疗或预防焦虑、预防阿片样物质戒断、降低阿片样物质戒断症状的严重程度或持续时间、减轻疼痛、减轻焦虑、预防阿片样物质使用障碍复发或预防阿片样物质滥用的方法;在本公开内容通篇公开了这些方法的一些实施方案。一种方法的任一实施方案可在本文中讨论的另一实施方案的情况下实现。

[0012] 在某些实施方案中,存在用于治疗患有阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和/或慢性疼痛的对象的方法,所述方法包括向该对象施用至少一种经纯化的大麻素化合物和阿片样物质部分激动剂。不希望受理论束缚,认为例如使用大麻二酚(cannabidiol)和丁丙诺啡(或丁丙诺啡-纳洛酮)的组合比单独使用任一化合物更安全且更有效,这是由于大麻二酚的抗焦虑作用与丁丙诺啡的镇痛和抗阿片样物质渴求/戒断作用的组合。

[0013] 在某些实施方案中,对象是确定患有阿片样物质使用障碍或怀疑使用阿片样物质的对象。在另一些实施方案中,对象是将或已经在4周内开出阿片样物质处方的患者。在另一些实施方案中,对象是将或已经在4周内施用阿片样物质的患者;阿片样物质可由患者或患者以外的其他人(包括临床医生)施用。在某些实施方案中,在施用本文中讨论的任何化合物或组合物之前,对象未被施用或未自己施用任何阿片样物质至少6、7、8、9、10、11、12、24小时和/或1、2、3、4、5、6、7天和/或1、2、3、4周或更多周(或其中可得到的任何范围)。在一些实施方案中,在开始治疗之前,对象已未使用阿片样物质一段时间。在另一些实施方案中,对象不是不使用阿片样物质的,并且在向对象或由对象施用阿片样物质之后6、7、8、9、10、11、12、24小时和/或1、2、3、4、5、6、7天(或其中可得到的任何范围)内向对象施用治疗。特别考虑的是,对象是人对象或患者。

[0014] 在一些实施方案中,用于方法和/或组合物的大麻素是植物大麻素,而在另一些实

施方案中,其是合成大麻素。在一些实施方案中,植物大麻素来自于大麻属(*Cannabis*)植物,例如大麻(*Cannabis sativa*)。在一些实施方案中,植物大麻素是大麻二酚或次大麻二酚(*cannabidivarin*)。

[0015] 在一些实施方案中,阿片样物质部分激动剂是丁丙诺啡、帽柱木碱(*mitragynine*)或7-羟基帽柱木碱。在一些实施方案中,阿片样物质部分激动剂来自于美丽帽柱木(*Mitragyna speciosa*) (“卡痛(*Kratom*)”)。

[0016] 在一些实施方案中,经纯化的大麻素和阿片样物质部分激动剂在彼此的24小时内施用。在一些实施方案中,至少一种经纯化的大麻素和阿片样物质部分激动剂在彼此的6小时内施用。在一些实施方案中,至少一种经纯化的大麻素和阿片样物质部分激动剂在彼此的2小时内施用。在另一些实施方案中,至少一种经纯化的大麻素和阿片样物质部分激动剂在彼此的1小时内施用。在一些实施方案中,至少一种经纯化的大麻素和阿片样物质部分激动剂在彼此的30分钟内施用。在一些情况下,经纯化的大麻素和阿片样物质部分激动剂同时施用于对象。在一些实施方案中,至少一种经纯化的大麻素和阿片样物质部分激动剂在同一组合物中一起施用于对象。在该方法的一些实施方案中,至少一种经纯化的大麻素化合物是大麻二酚和/或阿片样物质部分激动剂是丁丙诺啡。

[0017] 本公开内容的另一些方面涉及还包括向对象施用阿片样物质拮抗剂的方法。在一些实施方案中,阿片样物质拮抗剂是纳洛酮、纳洛酮的羟吗啡醇(*oxymorhol*)类似物、纳洛酮盐、纳洛酮脱水物、纳曲酮(*naltrexone*)或纳美芬(*nalmefene*)。在一些实施方案中,阿片样物质拮抗剂是纳洛酮。在一些实施方案中,阿片样物质拮抗剂是纳曲酮。

[0018] 另一些方面涉及其中对象是人的方法。在一些实施方案中,对象是被诊断患有阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和/或慢性疼痛的人。在一些实施方案中,对象先前已经针对阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和/或慢性疼痛进行了治疗。

[0019] 在某些实施方案中,经纯化的大麻素和/或阿片样物质部分激动剂以作为药物制剂的组合物施用。在一些实施方案中,大麻素是大麻二酚并且阿片样物质部分激动剂是丁丙诺啡。在该方法的一些实施方案中,所述组合物还包含阿片样物质拮抗剂,例如纳洛酮、纳洛酮的羟吗啡醇类似物、纳洛酮盐、纳洛酮脱水物、纳曲酮或纳美芬。在一些实施方案中,药物制剂经口施用。在一些实施方案中,药物制剂舌下施用。在一些实施方案中,药物制剂作为持续释放制剂、散剂、溶液剂、混悬剂、膜剂、片剂、糊剂、油剂、喷雾剂、丸剂或作为胶囊剂施用。在一些实施方案中,大麻素是大麻二酚并且阿片样物质部分激动剂是丁丙诺啡。

[0020] 在一些方法中,向对象施用2mg至900mg大麻素化合物。在一些实施方案中,向对象施用7mg至150mg大麻素化合物。在一些实施方案中,向对象施用30mg至150mg大麻素化合物。在一些实施方案中,向对象施用50mg至100mg大麻素化合物。在一些实施方案中,向对象施用100mg至200mg大麻素。在一些实施方案中,向对象施用0.005mg至50mg阿片样物质部分激动剂。在一些实施方案中,向对象施用0.05mg至50mg阿片样物质部分激动剂。在一些实施方案中,向对象施用0.05mg至32mg阿片样物质部分激动剂。在一些实施方案中,向对象施用0.01mg至1mg阿片样物质部分激动剂。在一个实施方案中,向对象施用0.5mg丁丙诺啡。在一些实施方案中,向对象施用5mcg至1,000mcg丁丙诺啡。在一些实施方案中,向对象施用2mg至900mg大麻二酚、0.05mg至32mg丁丙诺啡和0.1mg至15mg纳洛酮。在一些实施方案中,向对象施用2mg至900mg大麻二酚、0.05mg至32mg丁丙诺啡和0.1mg至8mg纳洛酮。在一些实施方

案中,向对象施用2mg至900mg大麻二酚和5mcg至32mg丁丙诺啡。在一些实施方案中,丁丙诺啡处于用于舌下或口含施用的药物制剂中。在一些实施方案中,丁丙诺啡处于用于经皮施用的药物制剂中。在一些实施方案中,至少一种大麻素化合物是大麻二酚。在该方法的一些实施方案中,大麻二酚处于用于舌下施用的药物制剂中。在该方法的一些实施方案中,大麻二酚处于用于经皮施用的药物制剂中。在一些实施方案中,大麻二酚和丁丙诺啡在同一药物制剂中。这些化合物中每一种的其他量或这些化合物的组合也随后在本公开内容中提供。

[0021] 在一些实施方案中,药物制剂包含大麻二酚和丁丙诺啡。在一些实施方案中,药物制剂基本上由大麻二酚和丁丙诺啡组成。在一些实施方案中,药物制剂包含2mg至900mg大麻素和5mcg至50mg阿片样物质部分激动剂。在一些实施方案中,药物制剂包含0.005mg至32mg阿片样物质部分激动剂。在一些实施方案中,药物制剂包含10mg大麻二酚和0.5mg丁丙诺啡。在一些实施方案中,药物制剂包含30mg大麻二酚和0.5mg丁丙诺啡。在一些实施方案中,药物制剂包含50mg大麻二酚和0.5mg丁丙诺啡。在一些实施方案中,制剂还包含0.1至8mg纳洛酮或纳曲酮。这些化合物中每一种的其他量或这些化合物的组合也随后在本公开内容中提供。

[0022] 一些实施方案涉及其中向对象多次施用经纯化的大麻素化合物和阿片样物质部分激动剂的方法。在一些实施方案中,至少一种经纯化的大麻素和/或阿片样物质部分激动剂以作为药物制剂的组合物施用。在一些实施方案中,在至少1周的过程中多次施用至少一种经纯化的大麻素化合物和阿片样物质部分激动剂。在一些实施方案中,在至少2周的过程中多次施用至少一种经纯化的大麻素化合物和阿片样物质部分激动剂。

[0023] 本公开内容的另一些方面涉及在对象中治疗阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和/或慢性疼痛的方法,其包括向该对象施用至少一种经纯化的大麻素化合物和阿片样物质部分激动剂,其中至少一种经纯化的大麻素和/或阿片样物质部分激动剂以作为药物制剂的组合物施用。在一些实施方案中,药物制剂包含大麻二酚和丁丙诺啡。在一些实施方案中,药物制剂包含2mg至900mg大麻素和5mcg (0.005mg) 至50mg阿片样物质部分激动剂。在一些实施方案中,制剂包含5mcg (0.005mg) 至32mg阿片样物质部分激动剂。在一些实施方案中,药物制剂包含10mg大麻二酚和0.5mg丁丙诺啡。在一些实施方案中,药物制剂包含30mg大麻二酚和0.5mg丁丙诺啡。在一些实施方案中,药物制剂包含50mg大麻二酚和0.5mg丁丙诺啡。在任何和/或所有所述实施方案中,药物制剂还包含阿片样物质拮抗剂。在一些实施方案中,阿片样物质拮抗剂是纳洛酮、纳洛酮的羟吗啡醇类似物、纳洛酮盐、纳洛酮脱水物、纳曲酮或纳美芬。在一些实施方案中,阿片样物质拮抗剂是纳洛酮。在一些实施方案中,阿片样物质拮抗剂是纳曲酮。这些化合物中每一种的其他量或这些化合物的组合也随后在本公开内容中提供。

[0024] 本公开内容的另一些方面涉及包含大麻素和阿片样物质部分激动剂的药物组合物。在一些实施方案中,大麻素是植物大麻素或合成大麻素。在一些实施方案中,植物大麻素来自于大麻属植物。在一些实施方案中,植物大麻素来自于大麻。在一些实施方案中,大麻素是经纯化的化合物。在药物组合物的一些实施方案中,大麻素是大麻二酚。在所述药物组合物的一些和/或所有实施方案中,阿片样物质部分激动剂是丁丙诺啡。在一些实施方案中,药物组合物包含2mg至900mg大麻素和5mcg (0.005mg) 至50mg阿片样物质部分激动剂。在

一些实施方案中,组合物包含5mcg (0.005mg) 至32mg阿片样物质部分激动剂。在一些实施方案中,药物组合物包含10mg大麻二酚和0.5mg丁丙诺啡。在一些实施方案中,药物组合物包含30mg大麻二酚和0.5mg丁丙诺啡。在一些实施方案中,药物组合物包含50mg大麻二酚和0.5mg丁丙诺啡。在任何和/或所有所述实施方案中,药物组合物还包含阿片样物质拮抗剂。在一些实施方案中,阿片样物质拮抗剂是纳洛酮、纳洛酮的羟吗啡醇类似物、纳洛酮盐、纳洛酮脱水物、纳曲酮或纳美芬。在一些实施方案中,阿片样物质拮抗剂是纳洛酮。在一些实施方案中,部分阿片样物质拮抗剂是纳曲酮。在一些实施方案中,组合物配制成用于经口施用。在一些实施方案中,组合物配制成用于舌下或口含施用。在一些实施方案中,组合物被配制成糊剂、油剂、喷雾剂、丸剂、膜剂或胶囊剂。在一些实施方案中,组合物配制成用于经皮施用。在一些实施方案中,药物组合物包含2mg至900mg大麻素和5mcg (0.005mg) 至50mg阿片样物质部分激动剂。在一些实施方案中,组合物包含10mg至200mg至少一种经纯化的大麻素化合物。在一些实施方案中,组合物包含50mg至100mg至少一种经纯化的大麻素化合物。在一些实施方案中,组合物包含0.005mg至32mg阿片样物质部分激动剂。在一些实施方案中,组合物包含0.1mg至10mg阿片样物质部分激动剂。在一些实施方案中,组合物包含0.1mg至1mg阿片样物质部分激动剂。在另一些实施方案中,组合物包含0.5mg丁丙诺啡。在一些和/或所有所述药物组合物中,组合物包含大麻二酚和丁丙诺啡。在一些实施方案中,组合物包含10mg大麻二酚和0.5mg丁丙诺啡。在一些实施方案中,组合物包含30mg大麻二酚和0.5mg丁丙诺啡。在另一些实施方案中,组合物包含50mg大麻二酚和0.5mg丁丙诺啡。在一些和/或所述药物组合物中,组合物还包含纳洛酮。这些化合物中每一种的其他量或这些化合物的组合也随后在本公开内容中提供。

[0025] 本公开内容的另一方面涉及包含2至900mg大麻二酚和0.005至32mg丁丙诺啡的药物组合物。这些化合物中每一种的其他量或其组合也随后在本公开内容中提供。

[0026] 本公开内容的另一方面涉及在对象中治疗阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和/或慢性疼痛的方法,其包括向该对象施用包含2至900mg大麻二酚和0.005至32mg丁丙诺啡的药物组合物。在该方法的一些实施方案中,组合物经口或舌下施用。

[0027] 本公开内容的另一方面涉及包含2至900mg大麻二酚、0.005至32mg丁丙诺啡和0.1至5mg纳洛酮的药物组合物。这些化合物中每一种的其他量或其组合也随后在本公开内容中提供。

[0028] 本公开内容的另一方面涉及在对象中治疗阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和/或慢性疼痛的方法,其包括向该对象施用药物组合物,所述药物组合物包含2至900mg大麻二酚、0.005至32mg丁丙诺啡,具有或不具有0.1至5mg纳洛酮。这些化合物中每一种的其他量或其组合也随后在本公开内容中提供。

[0029] 本公开内容的另一方面涉及在对象中治疗阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和/或慢性疼痛的方法,其包括向该对象施用包含经纯化的大麻素和阿片样物质部分激动剂的药物组合物,所述经纯化的大麻素与所述阿片样物质部分激动剂之比为:10:1、20:1、30:1、40:1、50:1、60:1、70:1、80:1、90:1或100:1、200:1、300:1、400:1、500:1、600:1、700:1、800:1、900:1、1,000:1、1,100:1、1,200:1、1,300:1、1,400:1、1,500:1、1,600:1、1,700:1、1,800:1、1,900:1、2,000:1、2,200:1、2,400:1、2,600:1、2:800:1、3,000:1、3,200:1、3,400:1、3,600:1、3,800:1、4,000:1、4,200:1、4,400:1、4,600:1、4,800:1、5,000:1、5,

200:1、5,400:1、5,600:1、5:800:1、6,000:1、6,200:1、6,400:1、6,600:1、6,800:1、7,000:1、7,200:1、7,400:1、7,600:1、7,800:1、8,000:1、8,200:1、8,400:1、8,600:1、8,800:1、9,000:1、9,200:1、9,400:1、9,600:1、9,800:1、10,000:1、10,200:1、10,400:1、10,600:1、10,800:1、11000:1、11,200:1、11,400:1、11,600:1、11,800:1、12,000:1、12,200:1、12,400:1、12,600:1、12,800:1、13,000:1、13,200:1、13,400:1、13,600:1、13,800:1、14,000:1、14,200:1、14,400:1、14,600:1、14,800:1、15,000:1、15,200:1、15,400:1、15,600:1、15,800:1、16,000:1、16,200:1、16,400:1、16,600:1、16,800:1、17,000:1、17,200:1、17,400:1、17,600:1、17,800:1、18,000:1、18,200:1、19,000:1、20,000:1,或之间的任意比。在一些实施方案中,大麻素是大麻二酚。在一些实施方案中,阿片样物质部分激动剂是丁丙诺啡。

[0030] 本公开内容的另一方面涉及包含经纯化的大麻素和阿片样物质部分激动剂的药物组合物,所述经纯化的大麻素与所述阿片样物质部分激动剂之比为:10:1、20:1、30:1、40:1、50:1、60:1、70:1、80:1、90:1或100:1、200:1、300:1、400:1、500:1、600:1、700:1、800:1、900:1、1,000:1、1,100:1、1,200:1、1,300:1、1,400:1、1,500:1、1,600:1、1,700:1、1,800:1、1,900:1、2,000:1、2,200:1、2,400:1、2,600:1、2:800:1、3,000:1、3,200:1、3,400:1、3,600:1、3,800:1、4,000:1、4,200:1、4,400:1、4,600:1、4,800:1、5,000:1、5,200:1、5,400:1、5,600:1、5:800:1、6,000:1、6,200:1、6,400:1、6,600:1、6,800:1、7,000:1、7,200:1、7,400:1、7,600:1、7,800:1、8,000:1、8,200:1、8,400:1、8,600:1、8,800:1、9,000:1、9,200:1、9,400:1、9,600:1、9,800:1、10,000:1、10,200:1、10,400:1、10,600:1、10,800:1、11000:1、11,200:1、11,400:1、11,600:1、11,800:1、12,000:1、12,200:1、12,400:1、12,600:1、12,800:1、13,000:1、13,200:1、13,400:1、13,600:1、13,800:1、14,000:1、14,200:1、14,400:1、14,600:1、14,800:1、15,000:1、15,200:1、15,400:1、15,600:1、15,800:1、16,000:1、16,200:1、16,400:1、16,600:1、16,800:1、17,000:1、17,200:1、17,400:1、17,600:1、17,800:1、18,000:1、18,200:1、19,000:1、20,000:1,或之间的任意比。在一些实施方案中,大麻素是大麻二酚。在一些实施方案中,阿片样物质部分激动剂是丁丙诺啡。在一些实施方案中,药物组合物还包含阿片样物质拮抗剂。在一些实施方案中,阿片样物质拮抗剂是纳洛酮、纳洛酮的羟吗啡醇类似物、纳洛酮盐、纳洛酮脱水物、纳曲酮或纳美芬。在一些实施方案中,阿片样物质拮抗剂是纳洛酮。在一些实施方案中,纳洛酮的羟吗啡醇类似物是纳曲酮。

[0031] 可以预期,本文中所述的任何方法或组合物可根据本文中所述的任何其他方法或组合物来实施,并且可组合不同的实施方案。

[0032] 一种或更多种组合物的用途可基于本文中所述的方法使用。一种或更多种组合物的用途可根据本文中所述的方法用于制备用于治疗的药物。在本申请通篇讨论了另一些实施方案。关于本公开内容的一个方面所讨论的任何实施方案也适用于本公开内容的其他方面,并且反之亦然。实施例部分中的实施方案应被理解为适用于本文中所述技术的所有方面的实施方案。

[0033] 从以下具体实施方式中,本发明的其他目的、特征和优点将变得明显。然而,应理解的是,具体实施方式 and 具体实例虽然指示了本发明的一些优选实施方案但是仅以举例说明的方式给出,因为对本领域技术人员而言,根据该具体实施方式,在本发明的精神和范围内的多种变化方案和修改方案将变得明显。

附图说明

[0034] 以下附图构成了本说明书的一部分,并且被包括在内以进一步说明本发明的某些方面。通过参照与本文中呈现的具体实施方案的详细描述组合的这些附图中的一个或多个,可更好地理解本发明。

[0035] 图1示出了大麻二酚的2D化学结构。

[0036] 图2示出了丁丙诺啡的2D化学结构。

[0037] 图3示出了丁丙诺啡和纳洛酮的化学结构。

[0038] 图4示出了根据本发明的研究方案。

[0039] 图5是根据本发明示出了用标准剂量BUP、单独的低剂量BUP、单独的CBD以及低剂量BUP+CBD的组合进行治疗之后的疼痛阈值结果的图。

具体实施方式

[0040] 阿片样镇痛药由于严重副作用(包括耐受性、依赖性以及用药过量和成瘾的风险)而受到显著限制。需要目前阿片样镇痛药的更安全的镇痛药替代品。尽管一些治疗性组合物可用,但是缺乏对阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和/或慢性疼痛的有效治疗,将这些病症推向日益严重且具有挑战性的公共健康问题。本发明的方法和组合物提供了用于治疗阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和/或慢性疼痛的新且安全的治疗方法。发明人发现低剂量丁丙诺啡与大麻二酚的组合具有协同性镇痛和阿片样物质节约效应(opioid sparing effect)。

[0041] 根据本公开内容的某些方面,用于在对象中治疗阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和/或慢性疼痛的方法包括向该对象施用至少一种经纯化的大麻素化合物和阿片样物质部分激动剂。在一些实施方案中,经纯化的大麻素化合物和阿片样物质部分激动剂在彼此的数小时(例如24小时)内施用。在一些实施方案中,经纯化的大麻素化合物和阿片样物质部分激动剂同时施用。在一些实施方案中,经纯化的大麻素是大麻二酚。在一些实施方案中,阿片样物质部分激动剂是丁丙诺啡。在一些实施方案中,该方法还包括阿片样物质拮抗剂,例如纳洛酮。在另一些实施方案中,该方法包括施用包含经纯化的大麻二酚(cannabidiol,CBD)和丁丙诺啡的药物制剂或组合物。在一些实施方案中,该方法包括施用包含经纯化的大麻二酚(CBD)和丁丙诺啡以及阿片样物质拮抗剂例如纳洛酮的药物制剂或组合物。

[0042] 根据本公开内容的另一些方面,提供了包含至少一种经纯化的大麻素化合物和阿片样物质部分激动剂的药物组合物。在一些实施方案中,经纯化的大麻素化合物和阿片样物质部分激动剂在彼此的数小时(例如24小时)内施用。在一些实施方案中,经纯化的大麻素化合物和阿片样物质部分激动剂同时施用。在一些实施方案中,经纯化的大麻素是大麻二酚。在一些实施方案中,阿片样物质部分激动剂是丁丙诺啡。在一些实施方案中,该方法还包括阿片样物质拮抗剂,例如纳洛酮。在另一些实施方案中,组合物是包含经纯化的大麻二酚(CBD)和丁丙诺啡的药物制剂。在一些实施方案中,药物制剂或组合物包含经纯化的大麻二酚(CBD)和丁丙诺啡,以及阿片样物质拮抗剂,例如纳洛酮。

[0043] 本公开内容教导了经纯化的大麻素与阿片样物质部分激动剂的组合潜在地比单独的任一种化合物更有效且更安全。举例来说,大麻二酚和丁丙诺啡的组合协同发挥作用

以增强CBD的抗焦虑作用和/或丁丙诺啡的镇痛和抗阿片样物质渴求/戒断作用,使得大麻二酚和丁丙诺啡的组合产生其中组合的作用超过相加的协同作用。此外,在体外研究中,CBD和丁丙诺啡二者均被细胞色素P4503A4 (CYP 3A4) 酶代谢并且CBD也抑制CYP 3A4。(Stout and Cimino 2014) CBD和丁丙诺啡的伴随施用可降低丁丙诺啡代谢,从而以较低剂量的丁丙诺啡达到镇痛效果。

[0044] 减轻焦虑可降低在丁丙诺啡维持治疗和用丁丙诺啡进行阿片样物质解毒期间的阿片样物质复发。减轻焦虑和疼痛灾难化可在用丁丙诺啡治疗慢性疼痛的患者中降低阿片样物质剂量和阿片样物质滥用并且降低疼痛强度和疼痛干扰。减轻与阿片样物质使用、阿片样物质戒断和/或慢性疼痛并存的焦虑可通过降低将阿片样物质与更危险的抗焦虑性镇静药(包括苯二氮䓬类)一起使用而显著降低阿片样物质用药过量率。与苯二氮䓬类、其他镇静催眠药和肌肉松弛药不同,CBD不降低大鼠的呼吸频率(Graham ad Li,1973)。与使用单独的制剂,尤其是当前可用的目前未经批准的CBD的“医用大麻”制剂相比,组合舌下制剂可改善治疗依从性。

[0045] 本公开内容中引用的参考文献的全文通过引用整体并入本文。预期的术语的含义在下文中定义。

[0046] I. 定义

[0047] “阿片样物质使用障碍”是指以重复阿片样物质使用的有害后果、强制性阿片样物质使用的模式以及有时生理上依赖阿片样物质(包括耐受性和/或戒断症状)为特征的病症。

[0048] “药物戒断”是指在突然中止或突然降低药物或消遣性药物摄入之后出现的一组症状。因此,“阿片样物质戒断”是指在急剧减低、突然中断或降低阿片样物质或阿片类药物摄入之后发生的一组症状。戒断症状也可在剂量之间开始。阿片样物质的戒断症状包括但不限于:例如焦虑、抑郁、出汗、呕吐和腹泻、肌肉痉挛、激越、失眠、打哈欠、瞳孔散大、起鸡皮疙瘩、腹部绞痛(abdominal cramping)、流鼻涕(runny nose)和流泪增多。

[0049] “慢性疼痛”是指持续较长时间段,有时数周或甚至数月的疼痛。

[0050] 术语“大麻素”是指来自于大麻属植物的任何化合物或来自于大麻属植物的化合物的可药用盐、溶剂合物、代谢物、代谢前体、衍生物、类似物或合成形式,以及多种大麻素模拟物,包括其可药用盐、溶剂合物、代谢物、代谢前体及其衍生物。

[0051] 术语“大麻二酚”是指大麻二酚;大麻二酚前药;大麻二酚的可药用衍生物,包括大麻二酚的可药用盐、大麻二酚前药、大麻二酚溶剂合物、大麻二酚代谢物、大麻二酚代谢前体、大麻二酚衍生物和同系物。

[0052] “经纯化的大麻素化合物”定义为包含大麻素的化合物,其已从大麻属植物中提取并且纯化至与大麻素共提取的其他大麻素和非大麻素组分已基本除去的程度。

[0053] 术语“基本上相同”或“没有显著不同”是指表达水平与和其相比者没有显著不同。作为替代或联合地,术语基本上相同是指表达水平与和其相比的表达或活性水平相差小于2倍、1.5倍或1.25倍。

[0054] “对象”、“个体”或“患者”在本文中可互换使用并且是指脊椎动物,例如灵长类、哺乳动物或人。哺乳动物包括但不限于马、犬、牛、绵羊、鼠、大鼠、猿猴、人、农场动物、竞技动物和宠物。也旨在作为对象包括在内的是任何没有显示疾病的任何临床体征的参与临床研

究试验的对象,或参与流行病学研究的对象,或用作对照的对象。

[0055] “诊断”可以是指试图确定或鉴定可能的疾病或病症的过程,或者是指由该过程所达成的意见。从统计学的角度来看,诊断过程可能涉及分类测试。

[0056] “约”和“近似”通常应意指考虑到测量的性质或精确度而测量的量的可接受的误差程度。通常来说,示例性误差程度在给定值或值范围的20% (%)内,优选10%内,并且更优选5%内。或者,并且特别是在生物系统中,术语“约”和“近似”可意指在给定值的数量级内,优选5倍内并且更优选2倍内的值。在一些实施方案中,可以预期的是,本文中讨论的数值可与术语“约”或“近似”一起使用。术语“约”或“近似”也用于指示值包括用于确定该值的装置或方法的误差的标准偏差。

[0057] 本文中使用的术语“包含/包括”旨在意指组合物和方法包括所列举的要素,但不排除其他。“基本上由…组成”当用于限定组合物和方法时应意指排除对所述目的的组合具有任何实质意义的其他要素。在本公开内容的药物组合物的情况下,“基本上由…组成”旨在包括所有列举的活性剂,并且排除任何另外的未列举的活性剂,但不排除组合物中不是活性成分的其他组分。因此,基本上由本文中所限定的要素组成的组合物不排除来自分离和纯化方法的痕量污染物,和可药用载体,例如磷酸缓冲盐水、防腐剂等。“由…组成”应意指排除其他成分和基本的用于施用本发明组合物的方法步骤或者产生组合物或达到预期结果的工艺步骤中超过痕量的要素。由这些过渡术语中每一个限定的实施方案都在本发明的范围内。可以预期的是,在术语“包含/包括”的情况下描述的实施方案也可在术语“由…组成”或“基本上由…组成”的情况下实现。

[0058] 当提及基因产物或功能性蛋白质时,术语“蛋白质”、“多肽”和“肽”在本文中可互换使用。

[0059] 术语“改善”、“抑制”或“降低”或这些术语的任何变化形式当在权利要求书和/或说明书中使用时应包括任何可测量的降低或完全抑制以达到期望的结果。

[0060] 术语“抑制剂”是指间接或直接抑制蛋白质的活性或表达、过程(例如,代谢过程)或生物化学途径的治疗剂。

[0061] 术语“激动剂”描述了与受体例如G蛋白偶联受体、例如阿片样受体相互作用并使其活化,并且可从而引起该受体特征性的生理学或药理学响应的部分或药剂。

[0062] 本文中使用的“部分激动剂”是与给定受体结合并活化该受体,但相对于完全激动剂对该受体仅具有部分功效的部分或药剂。

[0063] 本文中使用的“拮抗剂”描述了与激动剂在同一位点与受体竞争性结合但不激活由该受体的活性形式引起的细胞内响应并且可从而抑制通过激动剂或部分激动剂的细胞内响应的部分。

[0064] 术语“药物制剂”旨在意指包含至少一种活性成分(包括但不限于本文中所述化合物的盐、溶剂合物和水合物)的组合物或组合物的混合物。

[0065] 本文中使用的“治疗”及其变化形式是用于获得有益或期望的临床结果的方法。这包括症状的降低或减轻、疼痛的降低或减轻、或戒断症状频率的降低、和/或焦虑或抑郁发生的降低和/或自杀想法的降低。此外,这些术语旨在涵盖治愈以及改善病症或疾病的至少一种症状。例如,在阿片样物质使用障碍的情况下,对治疗的响应包括阿片样物质使用的中止或至少一种阿片样物质戒断症状的中止。

[0066] 术语“治疗有效量”是指治疗或抑制对象中慢性疼痛、阿片样物质使用障碍或阿片样物质戒断症状的药物的量。在一些实施方案中,治疗有效量抑制症状表达的至少或至多或恰好100%、99%、98%、96%、94%、92%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、40%、30%、20%或10%,或其中任何可推导范围。

[0067] 除非明确指出仅指替代方案或替代方案相互排斥,否则权利要求书中术语“或/或者”的使用用于意指“和/或”,但是本公开内容支持指代仅替代方案和“和/或”的定义。本文中使用的“另一”可意指至少第二或更多。特别可以预期的是,关于本发明一个实施方案讨论的任何限制可适用于本发明的任何其他实施方案。此外,本发明的任何组合物可用于本发明的任何方法,并且本发明的任何方法可用于产生或利用本发明的任何组合物。此外,在实施例讨论的实施方案可应用于在本文中讨论的任何其他实施方案的背景。

[0068] 当在权利要求书和/或说明书中与术语“包含/包括”结合使用时,使用没有数量词修饰的名词可意指“一个/种”,但其也与“一个/种或更多个/种”、“至少一个/种”和“一个/种或多于一个/种”的含义一致。

[0069] II. 阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断和慢性疼痛

[0070] 阿片样物质包括大多数处方镇痛药以及罂粟植物的产品(例如,鸦片(opium)、吗啡、海洛因、奥施康定(Oxycontin)、地劳迪德(Dilaudid)、美沙酮、可待因等)。阿片样物质通常开出处方用来控制疼痛、减轻咳嗽或缓解腹泻,其还产生镇静、宁静和欣快的感觉,这可导致患者即使发生严重的相关问题也会继续服用这些药物。这些问题包括需要递增剂量以实现这些期望的效果。递增的阿片样物质水平可压倒呼吸驱动力并且导致死亡。

[0071] 阿片样物质使用障碍是以重复阿片样物质使用的有害后果、强制性阿片样物质使用的模式以及有时生理上依赖阿片样物质(例如耐受性和/或戒断的症状)为特征的病症。戒断症状可恰好在最后一剂量之后数小时产生,并且症状可持续一周或更久。戒断的特征性症状包括但不限于焦虑、激越、疲劳、易怒、发抖、肌肉疼痛、出汗、失眠、流泪增多、流鼻涕、打哈欠和抑郁。戒断的另外的晚期症状可包括腹部绞痛、腹泻、瞳孔散大、起鸡皮疙瘩、恶心和呕吐。尽管戒断症状会非常不舒服和令人不安,而且如果在没有专业护理的情况下进行的话会有危险,但其并不威胁生命。最大的并发症是患者重新使用药物。独力戒断可导致复发。据报道,大多数阿片类药物用药过量死亡发生在刚刚戒毒的人中。戒断降低了人们对药物的耐受性,因此刚刚经历过戒断的那些可在比其之前服用的相比远远更小的剂量下用药过量。

[0072] 数种药物通常用于治疗戒断症状,包括美沙酮。美沙酮缓解戒断症状并且帮助戒毒。其可用作阿片样物质依赖的长期维持药物。在维持一段时间之后,剂量可在长时间内缓慢降低。这有助于降低戒断症状的强度。有些人使用美沙酮持续数年。通常用于治疗阿片样物质戒断的另一种药物是丁丙诺啡,其通常缩短了戒毒期的时长。丁丙诺啡也可用于长期维持。其可与例如纳洛酮组合,以帮助预防依赖和滥用。丁丙诺啡还可与纳曲酮一起使用以帮助预防复发。可用于遭受阿片样物质戒断的患者的另一种药物是可乐定(clonidine),其尽管对降低渴求没有帮助,但其确实对焦虑、激越、坐立不安、流鼻涕、肌肉疼痛和腹部绞痛有用。

[0073] 慢性疼痛通常用于指持续较长的时间段,有时数周或甚至数月的疼痛。一些作者将持续长于6个月的持续存在疼痛视为诊断结果,而另一些使用3个月或12周作为诊断的最

低标准。慢性疼痛可由例如损伤或持续疾病引起。慢性疼痛可限制人的运动,这可降低灵活性、力量和耐力。这种难以进行重要且令人愉快的活动可导致无能和绝望。焦虑通常与慢性疼痛病症并存并且在患有阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断和慢性疼痛的患者中是阿片样物质使用和复发的常见诱因。疼痛灾难化也与处方阿片样物质滥用的较高风险以及疼痛管理的较差临床结局相关。慢性疼痛综合征是常见的问题,其由于其复杂的自然史、不明确的病因、对治疗的响应差及其不充分限定的个人性质而对医疗保健提供者带来重大挑战。

[0074] III. 治疗剂

[0075] A. 大麻素/大麻二酚

[0076] 大麻二酚(CBD)是在大麻属植物中发现的化合物。大麻包含多于500种已鉴定的植物化学物质,其中至少104种是大麻素(植物大麻素)。在大麻中发现的主要精神活性化合物是 Δ 9-四氢大麻酚(Δ 9-tetrahydrocannabinol, Δ 9-THC)。 Δ 9-THC通过与两种细胞膜受体:大麻素1型(cannabinoid type 1, CB1)和大麻素2型(cannabinoid type 2, CB2)(在免疫和造血细胞中发现)结合来模拟内源性大麻素神经递质(内源性大麻素)。 Δ 9-THC被认为是大麻使用的许多潜在负面后果,包括成瘾、精神病、认知损伤、体重增大、快感缺失以及焦虑和失眠反弹的原因。相反,CBD不结合CB1或CB2受体并且不具有精神活性或成瘾特性,而且声称是大麻的许多“医药”特性的原因。特别地,CBD具有作为5-HT1A部分激动剂的抗焦虑特性,并且正在作为潜在的抗焦虑药进行研究。可从医用大麻配药处获得声称包含CBD提取物的多种医用大麻制剂,但没有CBD制剂是经FDA批准用于任何适应症的,并且来自医用大麻配药处和经销商的CBD制剂的质量和可靠性不确定。“医用大麻”的使用已激增,但未经FDA批准用于任何适应症,药用大麻产品的质量变化很大,并且患者和医生几乎没有能力准确地给药这些药物。此外,包含 Δ 9-THC和CBD的医用大麻使患者暴露于使用 Δ 9-THC的风险。

[0077] 多于2700万美国人每月使用某种形式的大麻。在美国,全国合法大麻销售额达到估计17亿美元。据估计,加州的医疗使用为约750,000名患者或每1000人口有19.4名患者。随着各州放松了对大麻使用的法律限制,大麻产品的市场很可能激增,但是这些制剂均未获得FDA批准,而且医用大麻产品的获取目前限于美国已将药用大麻使用的一些形式合法化的28个州。

[0078] 大麻素是在植物和动物二者中均发现的一组细胞外信号传导分子。来自这些分子的信号在动物中由两种G蛋白偶联受体:大麻素受体1(CB1)和大麻素受体2(CB2)介导。CB1在CNS的神经元(在脑基底神经节、小脑、海马、新皮质和下丘脑)以及一些外周组织和细胞中表达最丰富。CB2主要在非神经组织,例如在免疫和造血细胞中以及在内皮细胞、成骨细胞、破骨细胞、内分泌腺和癌细胞系中表达。因此,认为CB1主要负责介导大麻素对机体的精神作用,而CB2被认为主要负责其大多数非神经作用。

[0079] 根据本公开内容的大麻素包括大麻素的可药用盐、溶剂合物、代谢物、代谢前体和衍生物。这也涵盖了大麻素的类似物,例如,四氢吡喃类似物,包括例如 Δ -9-四氢大麻酚、 Δ -8-四氢大麻酚、6,6,9-三甲基-3-戊基-6H-二苯并[b,d]吡喃-1-醇、3-(1,1-二甲基庚基)-6,6a,7,8,10,10a-六氢-1-羟基-6,6-二甲基-9H-二苯并[b,d]吡喃-9-酮、(-)-(3S,4S)-7-羟基-A-6-四氢大麻酚-1,1-二甲基庚基、(+)-(3S,4S)-7-羟基- Δ -6-四氢大麻酚-

1,1-二甲基庚基、11-羟基- Δ -9-四氢大麻酚和 Δ -8-四氢大麻酚-11-酸))；某些哌啶类似物(例如,(-)-(6S,6aR,9R,10aR)-5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢-6-甲基-1-3-[(R)-1-甲基-4-苯基丁氧基]-1,9-菲啶二醇1-乙酸酯)；某些氨基烷基吡啶类似物(例如,(R)-(+)-[2,3-二氢-5-甲基-3-(4-吗啉基甲基)-吡咯并[1,2,3-de]-1,4-苯并噁嗪-6-基]-1-萘基-甲酮)；某些开放的吡喃环类似物(例如,2-[3-甲基-6-(1-甲基乙烯基)-2-环己烯-1-基]-5-戊基-1,3-苯二酚和4-(1,1-二甲基庚基)-2,3'-二羟基-6' α -(3-羟丙基)-r,-2',3',4',5',6'-六氢联苯)。

[0080] 包括大麻二酚在内的大麻素是在大麻属植物中发现的化合物。大麻包含多于500种已鉴定的植物化学物质,其中至少104种是大麻素(植物大麻素)。在大麻中发现的主要精神活性化合物是 Δ 9-四氢大麻酚(Δ 9-THC)。 Δ 9-THC通过与两种细胞膜受体:大麻素1型(CB1)和大麻素2型(CB2)结合来模拟内源性大麻素神经递质(内源性大麻素),大麻素1型(CB1)主要见于脑(基底神经节、小脑、海马、新皮质和下丘脑)和一些外周组织中,大麻素2型(CB2)见于免疫和造血细胞中。 Δ 9-THC被认为是大麻使用的许多潜在负面后果,包括成瘾、精神病、认知损伤、体重增大、快感缺失以及焦虑和失眠反弹的原因。在大麻中发现的另一种化合物是大麻二酚(CBD)。CBD的分子式为 $C_{21}H_{30}O_2$ 并且其结构在图1中示出。与 Δ 9-THC相比,CBD不结合CB1或CB2受体并且不具有精神活性或成瘾特性,而且声称是大麻的许多“医药”特性的原因。特别地,CBD具有作为5-HT_{1A}(5-羟色胺受体)部分激动剂的抗焦虑特性,并且正在作为潜在的抗焦虑药进行研究。可从医用大麻配药处获得声称包含CBD提取物的多种医用大麻制剂,但没有CBD制剂是经FDA批准用于任何适应症的,并且来自医用大麻配药处和经销商的CBD制剂的质量和可靠性不确定。“医用大麻”的使用已激增,但未经FDA批准用于任何适应症,药用大麻产品的质量控制变化很大,并且患者和医生几乎没有能力准确地给药这些药物。此外,包含 Δ 9-THC和CBD的医用大麻使患者暴露于使用 Δ 9-THC的风险。

[0081] 根据本公开内容的大麻二酚包括大麻二酚(CBD)、大麻二酚的可药用衍生物、大麻二酚的可药用盐、大麻二酚前药、大麻二酚溶剂合物、大麻二酚代谢物、大麻二酚代谢前体、大麻二酚衍生物和大麻二酚同系物,例如次大麻二酚。大麻二酚可以以任何合适的形式用于向哺乳动物施用,例如,以游离碱、游离酸、盐、水合物、无水物、对映体、异构体、互变异构体、多晶型物等的形式,前提是该游离碱、盐、水合物、对映体、异构体、互变异构体或多晶型物具有治疗活性,或在体内或体外转化为大麻二酚的治疗活性形式。

[0082] 本公开内容的大麻素组合物(包括大麻二酚)可来自于多种来源。来源可以是天然的、天然来源的或合成的。例如,大麻素或大麻素混合物可来自天然来源的提取物中获得或纯化,所述天然来源例如,来自大麻属的植物(例如,大麻、印度大麻(*Cannabis indica*)和莠草大麻(*Cannabis ruderalis*))。在一个替代实施方案中,大麻素还包括通过合成化学反应获得的高度纯化的药典级物质。

[0083] B.阿片样物质部分激动剂

[0084] 阿片样物质产生镇痛和欣快二者。阿片样物质的情绪改变作用以及这类药物的生理依赖性和成瘾特性促使滥用。阿片样物质激动剂在本领域中是已知的,并且包括但不限于:阿芬太尼(alfentanil)、烯丙罗定(allylprodine)、阿法罗定(alphaprodine)、阿尼利定(anileridine)、苄吗啡(benzylmorphine)、苯腈米特(bezitramide)、布芬太尼

(briofentanil)、卡芬太尼(carfentanil)、氯尼他秦(clonitazene)、可待因、右吗拉胺(dextromoramide)、二氢脱氧吗啡(desomorphine)、地恩丙胺(diampromide)、二醋吗啡(diamorphine)、二氢可待因(dihydrocodeine)、二氢吗啡(dihydromorphine)、地美沙多(dimenoxadol)、地美庚醇(dimepheptanol)、二甲噻丁(dimethylthiambutene)、吗苯丁酯(dioxaphetyl butyrate)、地匹哌酮(dipipanone)、依他佐辛(eptazocine)、依索庚嗪(ethoheptazine)、乙甲噻丁(ethylmethylthiambutene)、乙基吗啡(ethylmorphine)、依托尼秦(etonitazene)、埃托啡(etorphine)、芬太尼(fentanyl)、海洛因、氢可酮(hydrocodone)、氢吗啡酮(hydromorphine)、羟哌替啶(hydroxypethidine)、异美沙酮(isomethadone)、凯托米酮(ketobemidone)、左啡诺(levorphanol)、左洛啡烷(levallorphan)、左美沙酮(levomethadone)、左芬啡烷(levophenacymorphan)、洛芬太尼(lofentanil)、唛啉(meperidine)(哌替啶)(pethidine)、美他佐辛(metazocine)、美沙酮、美托酮(metopon)、4-甲氧基甲基芬太尼(4-methoxymethylfentanyl)、3-甲基芬太尼(3-methylfentanyl)、米芬太尼(mirfentanil)、6-单乙酰吗啡(6-monoacetylmorphine)、吗啡、吗啡-6-葡糖苷酸(morphine-6-glucuronide)、羟甲芬太尼(ohmefentanyl)、羟考酮、羟吗啡酮、丙氧芬(propoxyphene)、镇痛新(pentazocine)、丙吡胺(propiram)、丙氧芬(propoxyphene)、消旋啡烷(racemorphan)、舒芬太尼(sufentanil)、他喷他多(tapentadol)、曲马多(tramadol)和替利定(tilidine)。阿片样物质部分激动剂的其他一些实例包括纳洛芬(nalorphine)、洛非西定(lofexidine)布托啡诺(butorphanol)、地佐辛(dezocine)和纳布啡(nalbulphine)。

[0085] 在本文中提供和描述的方法和组合物的一些实施方案中,阿片样物质部分激动剂可以是但不限于丁丙诺啡(BUP),其国际非专有名称是:(N-环丙基甲基-7.α.-[1-(S)-羟基-1,2,2-三甲基丙基]6,14-内乙烯桥-6,7,8,14-四氢去甲东罂粟碱)。丁丙诺啡是μ-阿片样物质部分激动剂,其在产生低于完全激动剂(例如海洛因和美沙酮)的最大作用的同时产生典型的μ-阿片样激动剂作用和副作用,例如,相加电位(additive potential)和呼吸抑制。在低剂量下,丁丙诺啡产生足够的μ激动剂作用,以使阿片样物质成瘾个体能够停止滥用阿片样物质而不经历戒断症状。在本领域技术人员知识范围内的是,在不脱离本公开内容的范围的情况下,可使用其他阿片样物质部分激动剂。在一些实施方案中,用于治疗阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状或慢性疼痛的组合物和方法包括其他阿片样物质部分激动剂,例如,举例来说,来自于植物美丽帽柱木(通常称为卡痛)的帽柱木碱、7-羟基帽柱木碱、以及帽柱木碱的可药用衍生物、帽柱木碱的可药用盐、帽柱木碱前药、帽柱木碱溶剂合物、帽柱木碱代谢物、帽柱木碱代谢前体和帽柱木碱衍生物,例如9-OH柯楠碱。

[0086] 与纳洛酮组合的BUP在目前多种用于舌下、经皮和/或口服施用的制剂中经FDA批准用于治疗阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断和慢性疼痛。丁丙诺啡的分子式为 $C_{29}H_{41}NO_4$ 并且其结构在图2中示出。丁丙诺啡和纳洛酮的分子式为 $C_{48}H_{62}N_2O_8$ 并且其结构在图3中示出。包含纳洛酮的目的是阻止通过静脉内途径的丁丙诺啡滥用。与阿片样物质完全激动剂(例如,吗啡、氢可酮、美沙酮、羟考酮)相比,丁丙诺啡具有较低的用药过量风险,这是因为由于丁丙诺啡作为阿片样物质部分激动剂的活性而对呼吸抑制具有“天花板效应”。包括丁丙诺啡在内的阿片样物质常常与危险性镇静药和抗焦虑药(包括苯二氮䓬类)一起开

出处方并且患者经常将酒精与阿片样物质一起滥用。由将阿片样物质与镇静药(包括苯二氮草类)一起使用造成的用药过量在目前的阿片样物质用药过量死亡流行中发挥重要作用。

[0087] C. 阿片样物质拮抗剂/配体

[0088] 在一些实施方案中,阿片样物质部分激动剂可与其他化合物一起制备。例如,已经开发了通过掺入麻醉性镇痛药纳洛酮(纳洛酮,在化学上称为1-N-烯丙基-14-羟基二氢降吗啡酮)来保护某些阿片样物质的经口制剂免于肠胃外滥用的制剂。这些制剂基于与阿片样物质的经口生物利用度相比的纳洛酮的低经口生物利用度(约0.1%)。因此,可将一定量的纳洛酮引入这些镇痛药的经口制剂中,这足以通过肠胃外施用来使麻醉剂成瘾者显示厌恶,其中这样的量不足以损害阿片样物质的镇痛作用。如果将阿片样物质-纳洛酮制剂溶于水并注射,则纳洛酮是有活性的,并且显示出其麻醉剂拮抗剂活性。其因此阻断了阿片样物质的引起欣快的活性,并且消除了心理依赖性的发生。纳洛酮对阿片类药物作用的抑制还防止生理依赖性的发生。Pachter和Gordon的美国专利No.3,773,955(通过引用并入本文)描述了纳洛酮与多种阿片类药物、特别是美沙酮的经口组合。Pachter和Gordon的美国专利No.4,457,933描述了用纳洛酮保护多种阿片样物质的经口剂型免于经口和肠胃外滥用二者。美国专利No.4,661,492提及在丁丙诺啡的经口单位剂量(2mg)中掺入1至3mg纳洛酮。

[0089] 在一些实施方案中,组合物包含纳洛酮的羟吗啡醇类似物、纳洛酮盐或纳洛酮二水合物。

[0090] 丁丙诺啡的另一些制剂将其与纳曲酮(1-N-环丙基甲基-14-羟基二氢降吗啡酮)组合。纳曲酮是一种纯的阿片类拮抗剂,其当作为阿片类药物成瘾者的维持药物经口施用时代替了自施用的阿片类药物的作用,从而有助于消除药物渴求。丁丙诺啡与纳曲酮之比的范围受到限制,其中通过注射,镇痛性能与单独的丁丙诺啡相等,而在阿片类药物依赖性对象中戒瘾催促效果(abstinence-precipitating effect)与单独的纳曲酮相等。

[0091] 在一些实施方案中,另一种阿片样物质拮抗剂纳美芬(也称为纳美芬(nalmefene))可与本文中所述的组合物组合使用。纳美芬在结构和活性两方面均与纳曲酮类似。已报道的纳美芬相对于纳曲酮的优势包括更长的半衰期、更大的经口生物利用度和未观察到剂量依赖性肝毒性。与该种类的其他阿片样物质拮抗剂一样,纳美芬也可在依赖阿片样药物或在术后想要抵消手术中使用的强阿片样物质的影响的患者中催促急性戒断症状。可加强或增强阿片样物质部分激动剂的有效性的任何其他阿片样物质拮抗剂均在本发明的考虑和范围内。

[0092] IV. 制剂、剂量和施用途径

[0093] 一些实施方案包括用于治疗阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和/或慢性疼痛的药物、治疗性组合物、制剂、配制品和相关方法。组合物的施用通常通过舌下、口含或经皮途径进行。

[0094] 组合物采用例如溶液剂、混悬剂、膜剂、糊剂、持续释放制剂或散剂的形式,并且包含约10%至约95%、或约25%至约70%的活性成分。在一些实施方案中,组合物舌下和/或通过颊黏膜或经皮施用。

[0095] 组合物以与剂量制剂相容的方式并且以例如治疗有效、可耐受且安全的量施用。

施用量取决于待治疗的对象。需要施用的活性成分的确切量取决于从业者的判断。

[0096] 在许多情况下,可期望具有多次施用,至多约或至少约3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次(或其中可得到的任何范围)。施用可以间隔2天至多周,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10周或更多周(或其中可得到的任何范围)。在施用过程之后可例如评估症状、疼痛、情绪、行为、灾难化。

[0097] A. 剂量

[0098] 药物组合物和制剂的剂量取决于制剂的类型并且根据对象的尺寸和健康而变化。多种组合和剂量在本发明的考虑和范围内,并且在“可药用”或“药理学上可接受的”组合物的范围内,例如,举例来说,在2至900mg大麻二酚和0.005至32mg丁丙诺啡之间的任何剂量,丁丙诺啡具有或不具有比例为4:1的纳洛酮,例如2mg丁丙诺啡/0.5mg纳洛酮。短语“可药用”或“药理学上可接受的”是指当施用于动物或人时不产生不良反应、变应性反应或其他不利反应的分子实体和组合物。

[0099] 由于CBD和丁丙诺啡二者复杂的药代动力学和药效学,用于舌下施用的CBD和丁丙诺啡的最佳剂量在组合舌下制剂中并不明显。将CBD与BUP组合是一种新的方法,其用超低剂量的丁丙诺啡实现改善疼痛和疼痛相关的负面影响。

[0100] 在配制之后,溶液以与剂量制剂相容的方式并且以例如治疗或预防有效的量施用。制剂易于以多种剂型,例如上述经口制剂施用。治疗性或预防性组合物的有效量基于预期目标确定。术语“单位剂量”或“剂量”是指适合用于对象中的物理离散单位,每个单位包含计算产生与其施用(即合适的途径和方案)相关的上述讨论的所期望响应的预定量的组合物。根据治疗次数和单位剂量二者,待施用的量取决于所期望的结果和/或保护。组合物的确切量还取决于从业者的判断,并且对于每个个体是独特的。影响剂量的因素包括对象的身体和临床状态、施用途径、预期的治疗目标(症状的减轻与治愈),以及特定组合物的效力、稳定性和毒性。

[0101] 在某些实施方案中,向对象施用以下量的大麻二酚或次大麻二酚:约、至少约或至多约0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、15.5、16.0、16.5、17.0、17.5、18.0、18.5、19.0、19.5、20.0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、355、360、365、370、375、380、385、390、395、400、410、420、425、430、440、441、450、460、470、475、480、490、500、

510、520、525、530、540、550、500、570、575、580、590、600、610、020、625、030、040、050、660、670、675、680、690、700、710、720、725、730、740、750、760、770、775、780、790、800、810、820、825、830、840、850、860、870、875、880、890、900、910、920、925、930、940、950、960、970、975、980、990、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900、3000、3100、3200、3300、3400、3500、3600、3700、3800、3900、4000、4100、4200、4300、4400、4500、4600、4700、4800、4900、5000、6000、7000、8000、9000、10000毫克 (mg) 或微克 (mcg) 或 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或微克/kg/分钟或mg/kg/分钟或微克/kg/小时或mg/kg/小时,或其中可得到的任何范围。

[0102] 剂量可根据需要或每1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18或24小时(或其中可得到的任何范围)或每天1、2、3、4、5、6、7、8、9或次(或其中可得到的任何范围)施用。可在病症的体征之前或之后首先施用剂量。在一些实施方案中,在患者经历或表现出病症的体征或症状之后1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12小时(或其中可得到的任何范围)或1、2、3、4或5天(或其中可得到的任何范围)向患者施用方案的第一剂量。患者可治疗1、2、3、4、5、6、7、8、9、10天或更多天(或其中可得到的任何范围),或直至病症的症状已消失或减轻,或者症状消失或减轻之后6、12、18或24小时或1、2、3、4或5天之后。

[0103] 在一些实施方案中,对象的治疗可重复,例如每1、2、3、4、5、6或7天,或每1、2、3、4和5周或每1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月重复。这些治疗也可具有不同剂量。

[0104] 可向患者施用以下量、至少以下量或至多以下量的本文中所述的组合物或化合物的组合:约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100mg/kg(或其中可得到的任何范围)。

[0105] 可向患者施用以下量、至少以下量或至多以下量的本文中所述的组合物或化合物的组合:约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、441、450、460、470、480、490、500mg/kg/天(或其中可得到的任何范围)。

[0106] B. 大麻素/大麻二酚

[0107] 据报道,大麻二酚(CBD)在经口施用之后的生物利用度为13%至19%。CBD经历广泛的首过代谢(Pisanti et al.2017)。舌下CBD的生物利用度未经充分表征,但由于舌下施用绕过在经口给药之后的首过代谢而预期高于经口给药。临床前研究以及稀少的临床数据表明了CBD的抗焦虑作用的可能的倒U型剂量响应曲线,但尚未确定最佳剂量。数项人体研究已可变地确定300mg至600mg的经口剂量在急性给药之后具有最佳作用(Crippa et al.2004;Crippa et al.2011;Zuardi et al.2017)。

[0108] 在一个实施方案中,本文中所公开的组合物包含按组合物的重量计总量为约0.1%至约95%的大麻素、或大麻二酚或大麻二酚前体或类似物或同系物。例如,按组合物的重量计的大麻二酚的量可以为:约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约1.1%、约1.2%、约1.3%、约1.4%、约1.5%、约1.6%、约1.7%、约1.8%、约1.9%、约2%、约2.1%、约2.2%、约2.3%、约2.4%、约2.5%、约2.6%、约2.7%、约2.8%、约2.9%、约3%、约3.1%、约3.2%、约3.3%、约3.4%、约3.5%、约3.6%、约3.7%、约3.8%、约3.9%、约4%、约4.1%、约4.2%、约4.3%、约4.4%、约4.5%、约4.6%、约4.7%、约4.8%、约4.9%、约5%、约5.1%、约5.2%、约5.3%、约5.4%、约5.5%、约5.6%、约5.7%、约5.8%、约5.9%、约6%、约6.1%、约6.2%、约6.3%、约6.4%、约6.5%、约6.6%、约6.7%、约6.8%、约6.9%、约7%、约7.1%、约7.2%、约7.3%、约7.4%、约7.5%、约7.6%、约7.7%、约7.8%、约7.9%、约8%、约8.1%、约8.2%、约8.3%、约8.4%、约8.5%、约8.6%、约8.7%、约8.8%、约8.9%、约9%、约9.1%、约9.2%、约9.3%、约9.4%、约9.5%、约9.6%、约9.7%、约9.8%、约9.9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%,或之间可得到的任意量。

[0109] 本文中所公开的组合物用于药物制剂中并且以药理学有效量使用。在一个实施方案中,设置施用的药物组合物的量以递送治疗有效量的大麻素、大麻二酚、大麻二酚同系物、大麻二酚衍生物、次大麻二酚和/或5-HT_{1A}部分激动剂,其为以下、为至少以下或为至多以下:约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、400、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990、1000、1100、1500mg或其中可得到的任何范围。

[0110] C. 阿片样物质部分激动剂/拮抗剂

[0111] 丁丙诺啡以5mcg (0.005mg) mg或更多的剂量肠胃外、舌下、口含或经皮施用有效地缓解中度至重度疼痛。单剂量的治疗范围被报道为0.3mg至0.6mg (通过注射) 和0.1mg至0.4mg (对于舌下片剂) 和5mcg至80mcg (对于经皮施用)。当丁丙诺啡用于治疗慢性疼痛、阿片样物质使用障碍和/或阿片样物质戒断时,舌下使用每天2mg至每天32mg的剂量。

[0112] 对于舌下或口含或经皮施用,丁丙诺啡给药根据制剂、片剂或膜剂而变化。对于阿片样物质使用障碍,丁丙诺啡的典型舌下给药为每天16mg至24mg。一项研究发现,在超低剂量舌下丁丙诺啡(起始为每天0.1mg一次或两次,并滴定至每天0.44mg的平均剂量)下,在没有物质滥用下,重度自杀患者的自杀想法降低(Yoram Yovell et al.2016)。

[0113] 本文中所公开的组合物以药理学有效量用于药物制剂。在一个实施方案中,设置施用的药物组合物的量以递送治疗有效量的阿片样物质部分激动剂和/或丁丙诺啡,其为至少或至多约0.005、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50mg(或约其中可得到的任何范围)。

[0114] D. 大麻素与阿片样物质部分激动剂之比

[0115] 组分阿片样物质部分激动剂和大麻素可以以特定比进行配制。在某些实施方案中,制剂可以以下面示例性的经纯化大麻素与阿片样物质部分激动剂之比包含组分:约1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、12:1、15:1、20:1、25:1、30:1、35:1、40:1、45:1、50:1、55:1、60:1、65:1、70:1、75:1、80:1、85:1、90:1、95:1、100:1、150:1、200:1、300:1、400:1、500:1、600:1、750:1、800:1、900:1、1000:1、2000:1、3000:1、4000:1、5000:1、6000:1、7000:1、8000:1、9000:1、10,000:1、11,000:1、12,000:1、13,000:1、14,000:1、15,000:1、16,000:1、17,000:1、18,000:1和之间的任意可推导比。在某些实施方案中,该比为10:1、20:1、30:1、40:1、50:1、60:1、70:1、80:1、90:1或100:1、200:1、300:1、400:1、500:1、600:1、700:1、800:1、900:1、1,000:1、1,100:1、1,200:1、1,300:1、1,400:1、1,500:1、1,600:1、1,700:1、1,800:1、1,900:1、2,000:1、2,200:1、2,400:1、2,600:1、2,800:1、3,000:1、3,200:1、3,400:1、3,600:1、3,800:1、4,000:1、4,200:1、4,400:1、4,600:1、4,800:1、5,000:1、5,200:1、5,400:1、5,600:1、5,800:1、6,000:1、6,200:1、6,400:1、6,600:1、6,800:1、7,000:1、7,200:1、7,400:1、7,600:1、7,800:1、8,000:1、8,200:1、8,400:1、8,600:1、8,800:1、9,000:1、9,200:1、9,400:1、9,600:1、9,800:1、10,000:1、10,200:1、10,400:1、10,600:1、10,800:1、11000:1、11,200:1、11,400:1、11,600:1、11,800:1、12,000:1、12,200:1、12,400:1、12,600:1、12,800:1、13,000:1、13,200:1、13,400:1、13,600:1、13,800:1、14,000:1、14,200:1、14,400:1、14,600:1、14,800:1、15,000:1、15,200:1、15,400:1、15,600:1、15,800:1、16,000:1、16,200:1、16,400:1、16,600:1、16,800:1、17,000:1、17,200:1、17,400:1、17,600:1、17,800:1、18,000:1、18,200:1、19,000:1、20,000:1、或之间的任意比。在一些具体实施方案中,制剂可包含按制剂计的以下百分比的组分(对于每种制剂,相同或不同的百分比):例如1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、15%、20%、25%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%。

[0116] 在一些实施方案中,舌下片剂包含例如2至900mg经纯化的大麻二酚、0.005至50mg/片的丁丙诺啡HCL、0.01至12.5mg纳洛酮,以及其他赋形剂,例如乳糖、甘露醇、玉米淀粉、聚维酮、硬脂酸镁等。

[0117] 在一些实施方案中,舌下片剂包含例如10mg经纯化的大麻二酚、0.5mg/片的丁丙诺啡HCL,以及其他赋形剂,例如乳糖、甘露醇、玉米淀粉、聚维酮、硬脂酸镁等。

[0118] 在一些实施方案中,舌下片剂包含例如10mg经纯化的大麻二酚、0.5mg/片的丁丙诺啡HCL、0.1至8mg纳洛酮,以及其他赋形剂,例如乳糖、甘露醇、玉米淀粉、聚维酮、硬脂酸镁等。

[0119] 在一些实施方案中,舌下片剂包含例如30mg经纯化的大麻二酚、0.5mg/片的丁丙诺啡HCL、0.1至8mg纳洛酮,以及其他赋形剂,例如乳糖、甘露醇、玉米淀粉、聚维酮、硬脂酸

镁等。

[0120] 在一些实施方案中,舌下片剂包含例如50mg经纯化的大麻二酚、0.5mg/片的丁丙诺啡HCL、0.1至8mg纳洛酮,以及其他赋形剂,例如乳糖、甘露醇、玉米淀粉、聚维酮、硬脂酸镁等。

[0121] 在一些实施方案中,舌下片剂包含例如2至900mg经纯化的大麻二酚、0.005至50mg/片的丁丙诺啡HCL、0.01至12.5mg纳洛酮,以及其他赋形剂,例如乳糖、甘露醇、玉米淀粉、聚维酮、硬脂酸镁等。

[0122] 在另一些实施方案中,组合物包含与2)和3)中一种或两种组合的1):1)大麻素、大麻二酚、大麻二酚同系物、大麻二酚衍生物、次大麻二酚或5-HT_{1A}部分激动剂,其为以下、为至少以下或为至多以下:约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990、1000、1100、1500mg或其中可得到的任何范围;2)阿片样物质部分激动剂或丁丙诺啡,其为至少或至多约0.05、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50mg(或约其中可得到的任何范围);3)阿片样物质拮抗剂(例如,纳曲酮、纳洛酮、纳美芬、纳利得(nalide)、纳美酮、纳洛芬、纳洛芬二烟酸酯、环佐辛、左洛啡烷、其可药用盐),其为以下、为至少以下或为至多以下:约0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50mg(或约其中可得到的任何范围)。组合物可包含非活性成分或赋形剂,例如乳糖、甘露醇、玉米淀粉、聚维酮、硬脂酸镁等。

[0123] E. 阿片样物质拮抗剂

[0124] 可在本发明中使用的阿片样物质拮抗剂包括例如,纳曲酮、纳洛酮、纳美芬、纳利得、纳美酮、纳洛芬、纳洛芬二烟酸酯、环佐辛、左洛啡烷、其可药用盐,及其混合物。在某些优选实施方案中,阿片样物质拮抗剂是纳洛酮或纳曲酮。在某些实施方案中,剂型中包含的阿片样物质拮抗剂的量可以为约0.1至20mg。

[0125] 在一个实施方案中,设置施用的药物组合物的量以递送治疗有效量的阿片样物质拮抗剂,其为以下、为至少以下或为至多以下:约0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、

45、46、47、48、49或50mg (或约其中可得到的任何范围)。

[0126] V药物协同作用

[0127] 治疗阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状和慢性疼痛的本发明组合、组合物、制剂、配制品和方法利用了大麻素与阿片样物质部分激动剂之间的协同作用。药物协同作用在组合剂量中或通过并行药物施用或依次施用发生。本发明的经纯化大麻素与阿片样物质部分激动剂的组合潜在地比单独的任一种化合物更有效且更安全。举例来说,大麻二酚和丁丙诺啡的组合协同地起作用以增强CBD的抗焦虑作用和/或丁丙诺啡的镇痛和抗阿片样物质渴求/戒断作用。此外,在体外研究中,CBD和丁丙诺啡二者均被细胞色素P4503A4 (CYP 3A4) 酶代谢并且CBD也抑制CYP 3A4。CBD和丁丙诺啡的伴随施用可降低丁丙诺啡代谢,从而以较低剂量的丁丙诺啡达到镇痛效果。我们表明了,大麻二酚和阿片样物质部分激动剂(此处为丁丙诺啡)的组合的作用是协同的(大于相加)。我们表明了,将大麻二酚与低剂量的丁丙诺啡组合出乎意料地产生了大于与单独的每种组分的效果相比的相加的效果,表明当与大麻二酚组合时,用更低且更安全的丁丙诺啡剂量可获得类似或更大的效果。

[0128] 在一些实施方案中,本发明药剂协同地用于患者。在一些实施方案中,与使用单独的任一种药剂相比或与使用其他传统组合物相比,或还与不进行干预相比,两种药剂:大麻素和阿片样物质部分激动剂(例如,大麻二酚和丁丙诺啡)的组合产生改善10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%或其中可得到的任何范围的效果。或者,与单独的每种药剂相比,协同作用可产生1.5x、2x、2.5x、3.0x、3.5x、4.0x、4.5x、5.0x、5.5x、6.0x、6.5x、7.0x、7.5x、8.0x、8.5x、9.0x、9.5x、10.0x(或之间的任何可推导范围)的改善。或者,大麻素与阿片样物质部分激动剂的组合可允许在阿片样物质部分激动剂的更低且因此更安全剂量下具有类似的临床效果。

[0129] 可选择许多可测量的终点来限定药物协同作用,前提是这些终点在治疗上与慢性疼痛、阿片样物质使用障碍或阿片样物质戒断症状的升高相关。在某些实施方案中,所述改善例如是在开始治疗之后表现出戒断症状的时间量降低。或者,在一些实施方案中,改善是通过一种或更多种戒断症状(例如但不限于恶心、肌肉痉挛、抑郁、焦虑、激越和阿片类药物渴求)的减轻或中止表现的。在另一些情况下,改善可见于镇静、呕吐、瘙痒、皮肤发红、呼吸抑制或欣快发作的症状减轻。在另一些情况下,改善可见于阿片样物质使用,例如阿片样物质使用障碍的降低。在另一些情况下,改善可见于疼痛强度或疼痛干扰的量、或疼痛间隔持续时间的长度或疼痛间隔发生频率降低。改善也可表现为自杀想法降低。改善也可表现为功能和生命质量整体增强。

[0130] VI. 其他组合治疗

[0131] 所述组合物和相关方法也可与目前用于治疗阿片样物质使用障碍、阿片样物质戒断症状或慢性疼痛或相关病症的另外的治疗剂或活性成分或方法一起使用或组合。例如,与阿片样物质使用障碍相关的最常见的医学病症是病毒(例如,HIV、丙型肝炎病毒)和细菌感染,特别是在通过注射的阿片样物质的使用者中。因此,所述组合物和相关方法,特别是大麻素和阿片样物质部分激动剂的施用,也可与用于对抗感染的其他传统组合物或治疗的施用组合使用。这些包括但不限于抗病毒、抗菌、抗炎、抑郁、焦虑、慢性疼痛综合征、认知功能障碍、ADHD、失眠等。

[0132] 或者,所述组合物和相关方法可在其他药剂治疗之前或之后,间隔数分钟至数周。在其中其他药剂或组合物分开施用的一些实施方案中,通常确保在每次递送的时间之间不超过显著的时间段,使得治疗性组合物仍能够对对象发挥有利组合作用。在这样的情况下,可以预期的是,可在彼此的约12至24小时内,并且更优选在彼此的约6至12小时内施用两种模式。然而,在一些情况下,可期望显著延长进行施用的时间,其中各施用之间相隔数天(2、3、4、5、6或7天)至数周(1、2、3、4、5、6、7或8周)。

[0133] 考虑到组合物的毒性(如果有的话),向患者/对象施用另外的组合物遵循用于施用这样的化合物的一般方案。预期,根据需要可重复治疗周期。还可以预期的是,可将多种标准治疗,例如水化与所述治疗组合应用。

[0134] VII. 实施例

[0135] 包括以下实施例以说明本公开内容的一些优选实施方案。本领域技术人员应理解的是,以下实施例中公开的技术代表发明人发现的在本公开内容的实践中很好地发挥功能的技术,并且因此可被认为构成用于其实践的一些优选模式。然而,根据本公开内容,本领域技术人员应理解,在不脱离本公开内容的精神和范围的情况下,可对所公开的一些具体实施方案进行许多改变并且仍然获得相同或类似的结果。

[0136] 实施例1

[0137] 以下实施例是为了确定在慢性疼痛的啮齿动物模型(以下实验)中BUP+CBD组合是否比单独的BUP或CBD更加减轻疼痛。(Christoph,Kogel et al.2005)和(Costa,Trovato et al.2007)。以下慢性疼痛模型是可使用或将使用的一个实例:

[0138] 1. 坐骨神经慢性压迫性损伤模型(神经性疼痛):根据Bennett和Xie(1988),疼痛性单侧神经病变由右后爪中坐骨神经的慢性压迫性损伤诱发。简单来说,将动物用戊巴比妥钠(60mg/kg, i. p.)麻醉。使右坐骨神经通过小切口暴露于大腿中部,并且将神经厚度的三分之一至一半用四根丝线松散地结扎。将伤口用肌肉缝合线和皮肤夹闭合并撒上链霉素粉。在平行手术中,使神经暴露但不接扎(假手术大鼠)。

[0139] 2. 完全弗氏佐剂模型(炎性疼痛):将0.1ml包含0.1mg经热杀伤的结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、0.085ml石蜡油和0.015ml二缩甘露醇一油酸(Sigma Aldrich, Milan, Italy)的完全弗氏佐剂皮下(s. c.)注射到右后爪的足底侧。对照大鼠接受相同体积的盐水的足底内(intraplantar, i. pl.)注射。

[0140] BUP+CBD与单独的BUP和/或CBD的抗痛觉过敏作用通过以下评估:

[0141] 1. 机械性痛觉过敏:机械性痛觉过敏使用Randall Selitto痛觉测量器(Ugo Basile, Varese, Italy)测量。在第0天(在手术和i. pl.注射之前)以及再次在第7天(在开始药物处理之前)和第14天(在最后一剂之后24小时)对结扎/发炎后爪和对侧后爪评估响应于校准压力的缩回潜伏期。截止值设置为150g。

[0142] 2. 热痛觉过敏:热痛觉过敏使用Hargreaves装置(Ugo Basile, Varese, Italy)。在实验之前,将动物放置在具有薄玻璃地板的透明珀斯佩有机玻璃箱中,并允许适应10至15分钟。将辐射热的聚焦束施加到足底表面,并在第0天(在手术和i. pl.注射之前)以及再次在第7天(开始药物处理之前)和第14天(在最后一剂之后24小时)对结扎/发炎后爪和对侧后爪评估缩回潜伏期。截止值设置为33秒。

[0143] 以下药物用于研究:

[0144] 1. 大麻二酚,溶于甲醇中;在速度-真空下干燥甲醇之后,将纯的大麻二酚残余物在载剂:克列莫佛(cremophor)、乙醇和盐水(1:1:18)中乳化;以及

[0145] 2. 盐酸丁丙诺啡将被溶于0.9%NaCl中。丁丙诺啡以5ml/kg的体积静脉内施用于大鼠中。

[0146] 研究的剂量的实例包括:1) BUP 0.01mg/kg;2) CBD 20mg/kg,和3) BUP 0.01mg/kg+ CBD 20mg/kg。对于每种剂量并且使用机械性和热痛觉过敏模型测试八只大鼠。8只大鼠/剂量×3个剂量×2个痛觉过敏模型=总共48只大鼠。

[0147] 雄性Wistar大鼠(表1)进行机械性或热痛觉过敏的基线评估(每种将使用不同的动物),并随后进行坐骨神经的慢性压迫损伤(神经性疼痛模型)或用完全弗氏佐剂处理(炎性疼痛模型)。在损伤之后7天,大鼠进行机械性或热痛觉过敏的重新评估,并且随后开始用化合物(BUP、CBD或BUP+CBD)每天处理一次,持续7天。用实验化合物处理7天完成之后,再次对大鼠进行机械性或热痛觉过敏评估。

[0148] 比较在坐骨神经慢性压迫损伤(神经性疼痛模型)或用完全弗氏佐剂处理(炎性疼痛模型)之后用BUP、CBD和BUP+CBD处理之后的机械性或热痛觉过敏。我们假设,使用BUP+ CBD组合最大地降低机械性和热痛觉过敏,并且将CBD添加至BUP在更低剂量的BUP下产生类似的镇痛作用。结局变量是针对BUP、CBD和BUP+CBD的机械性和热痛觉过敏测试的平均缩回潜伏期。

[0149] 实施例2

[0150] 未使用阿片样物质的慢性非癌症疼痛患者被招募参加本研究。每名参与者进行疼痛(简明疼痛量表(Brief Pain Inventory))、情绪(使用医院焦虑抑郁量表(Hospital Anxiety and Depression Scale)的焦虑和抑郁)和疼痛灾难化(3-因素每日疼痛灾难化量表(3item daily pain catastrophizing scale))的基线评估。在初始评估之后,参与者接受CBD-BUP舌下组合剂量,例如10mg CBD和0.005至50mg BUP。在急性给药CBD-BUP之后,重新评估疼痛、情绪和灾难化。计算在CBD-BUP给药前后疼痛、情绪和灾难化的平均变化。在给药之后观察一段时间之后,参与者出院回家且研究参与完成。

[0151] 实施例3

[0152] 以相似类型的患者组群重复实施例2的方法,但是使用30mg CBD和0.5mg BUP的CBD-BUP组合剂量。在急性给药CBD-BUP之后,也重新评估疼痛、情绪和灾难化。计算从CBD-BUP给药之前到之后疼痛、情绪和灾难化的平均变化。

[0153] 实施例4

[0154] 也用CBD 50mg和BUP 0.5mg的舌下组合剂量重复实施例2的方法。在急性给药CBD-BUP之后,重新评估疼痛、情绪和灾难化。计算从CBD-BUP给药之前到之后疼痛、情绪和/或灾难化的平均变化。

[0155] 实施例5

[0156] 在临床前概念验证研究中评价了低剂量丁丙诺啡和大麻二酚的组的潜在协同性镇痛和阿片样物质节约作用。发明人假设,低剂量丁丙诺啡和大麻二酚的组合(低BUP-CBD)与丁丙诺啡(BUP)的标准镇痛剂量相比产生类似或更大的镇痛作用。

[0157] 根据图4中的研究方案,通过Von Frey测试对雄性Sprague Dawley大鼠进行疼痛阈值的基线测量。第二天,使用慢性神经性疼痛的慢性压迫损伤模型对大鼠进行坐骨神经

的手术结扎。在7天以允许慢性神经性疼痛发生之后,大鼠进行重复的Von Frey测试以确定疼痛阈值,并且开始用CBD或盐水进行经口处理(表2)。在7天的CBD或盐水之后,通过Von Frey测试对大鼠进行给药前疼痛阈值确定并随后使其接受标准剂量BUP、低剂量BUP、单独的CBD或低剂量BUP+CBD,然后通过Von Frey测试进行重复给药之后疼痛阈值确定(表3)。

[0158] 与基线相比,在坐骨神经损伤并开始慢性压迫损伤模型之后,所有组中的疼痛阈值均更低,如通过在第7天进行Von Frey测试的更低阈值证明的(图5)。在第14天,与没有BUP(第1组)相比,标准剂量BUP显著提高了疼痛阈值,而低剂量BUP和单独的CBD没有显著提高疼痛阈值。与没有BUP(第1组)和单独的任意一种化合物(第3组和第4组)相比,低剂量BUP和CBD的组合显著提高了疼痛阈值,并且该组合产生了疼痛阈值的更大提高。此外,低剂量BUP+CBD组合的平均疼痛阈值(30.38g)高于单独的低剂量BUP(13.50g)和单独的CBD(5.25g)的疼痛阈值的总和,表明低剂量BUP与CBD的组合产生了协同性(大于相加)的镇痛作用。

[0159] 表1:实施例1至4的研究方案

研究日	操作/处理
0	机械性/热痛觉过敏的基线评估 坐骨神经慢性压迫损伤(神经性疼痛模型)或用完全弗氏佐剂处理(炎性疼痛模型)
1至6	没有处理
7	机械性/热痛觉过敏的重复评估 开始用化合物(BUP、CBD、BUP+ CBD)每天处理一次
8至13	继续用化合物(BUP、CBD、BUP+ CBD)每天处理一次
14	机械性/热痛觉过敏的重复评估(在最后一剂化合物之后24小时)

[0161] 表2:实施例5的处理组分配

N	处理	途径	剂量 (mg/kg)	方案
8	仅慢性疼痛 (没有 BUP, 没有 CBD)	IV	NA	第 14 天, 盐水一次
		PO	NA	第 7 至 14 天, 盐水
8	标准剂量 BUP	IV	0.04	第 14 天, BUP 一次
		PO	NA	第 7 至 14 天, 盐水
8	低剂量 BUP	IV	0.01	第 14 天, BUP 一次
		PO	NA	第 7 至 14 天, 盐水
8	单独的 CBD	IV	NA	第 14 天, 盐水一次
		PO	7	第 7 至 14 天, CBD
8	低剂量 BUP+ CBD	IV	0.01	第 14 天, BUP 一次
		PO	7	第 7 至 14 天, CBD

[0162] 表3: 用标准剂量BUP、单独的低剂量BUP、单独的CBD以及低剂量BUP+CBD的组合处理之后的平均疼痛阈值(在Von Frey测试中以g计)

处理	基线		第7天		第14天给药之前		第14天-给药之后1小时	
	平均值	SEM	平均值	SEM	平均值	SEM	平均值	SEM
第1组: 仅患病 (没有BUP或CBD)	60.00	0.00	8.38	1.19	5.75	.059	6.50	0.63
第2组: 阳性对照 (标准剂量BUP)	60.00	0.00	7.88	1.32	6.25	0.70	21.88 *	5.92
第3组: 低剂量BUP	60.00	0.00	7.50	0.73	5.25	0.65	13.50	2.24
第4组: 单独的CBD	60.00	0.00	8.38	1.19	5.50	0.63	5.25	0.53
第5组: 低剂量BUP + CBD	60.00	0.00	7.88	1.20	5.25	0.53	30.38 *** ## \$	6.71

[0164] *p<0.01vs. 仅患病(第1组), 使用单因素ANOVA, 然后进行Dunnet检验。

[0166] *** $p < 0.001$ vs. 仅患病 (第1组), 使用单因素ANOVA, 然后进行Dunnet检验。

[0167] ## $p < 0.01$ vs. 第4组, 使用单因素ANOVA, 然后进行Tukey检验。

[0168] \$ $p < 0.05$ vs. 第3组, 使用单因素ANOVA, 然后进行Tukey检验。

[0169] ***

[0170] 根据本公开内容, 本文中公开和要求保护的所有方法均可在不进行过度实验的情况下作出和执行。尽管已经以一些优选实施方案描述了本发明的组合物和方法, 但对于本领域技术人员来说将明显的是, 在不脱离本发明的概念、精神和范围的情况下, 可对本文中所述的方法以及所述方法的步骤或步骤顺序作出改变。更具体地, 将明显的是, 可用在化学和生理学上均相关的某些药剂替代本文中所述的药剂, 同时实现相同或类似的结果。对于本领域技术人员明显的所有这样的类似替代和改变均被视为在由所附权利要求书限定的本发明的精神、范围和概念内。

[0171] 在本申请中记载的参考文献就其提供了补充本文中阐述的那些的示例性操作或其他细节而言特别地通过引用并入本文。

[0172] 参考文献

[0173] 在说明书通篇提及的以下参考文献和出版物就其提供了补充本文中阐述的那些的示例性操作或其他细节而言特别地通过引用并入本文。

[0174] Arteta, J., B. Cobos, Y. Hu, K. Jordan and K. Howard (2016). "Evaluation of How Depression and Anxiety Mediate the Relationship Between Pain Catastrophizing and Prescription Opioid Misuse in a Chronic Pain Population." Pain Med 17 (2): 295-303.

[0175] Babu K.M, C.R. McCurdy, and E.W. Boyer. Opioid receptors and legal highs: Salvia divinorum and Kratom. Clin Toxicol (Phila). 2008 Feb; 46 (2): 146-52.

[0176] Christoph, T., B. Koget, K. Schiene, M. Meen, J. De Vry and E. Friderichs (2005). "Broad analgesic profile of buprenorphine in rodent models of acute and chronic pain." Eur J Pharmacol 507 (1-3): 87-98.

[0177] Costa, B., A.E. Trovato, F. Comelli, G. Giagnoni and M. Colleoni (2007). "The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain." Eur J Pharmacol 556 (1-3): 75-83.

[0178] Crippa, J.A., G.N. Derenusson, T.B. Ferrari, L. Wichert-Ana, F.L. Duran, R. Martin-Santos, M.V. Simoes, S. Bhattacharyya, P. Fusar-Poli, Z. Atakan, A. Santos Filho, M.C. Freitas-Ferrari, P.K. McGuire, A.W. Zuardi, G.F. Busatto and J.E. Hallak (2011). "Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report." J Psychopharmacol 25 (1): 121-130.

[0179] Crippa, J.A., A.W. Zuardi, G.E. Garrido, L. Wichert-Ana, R. Guarnieri, L. Ferrari, P.M. Azevedo-Marques, J.E. Hallak, P.K. McGuire and G. Filho Busatto (2004). "Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow." Neuropsychopharmacology 29 (2): 417-426.

- [0180] Cunningham, J.L., J.R.Craner, M.M.Evans and W.M.Hooten (2017). "Benzodiazepine use in patients with chronic pain in an interdisciplinary pain rehabilitation program." J Pain Res 10:311-317.
- [0181] Edwards, R.R., A.J.Dolman, E.Michna, J.N.Katz, S.S.Nedeljkovic, D.Janfaza, Z.Isaac, M.O.Martel, R.N.Jamison and A.D.Wasan (2016). "Changes in Pain Sensitivity and Pain Modulation During Oral Opioid Treatment: The Impact of Negative Affect." Pain Med.
- [0182] Garg, R.K., D.Fulton-Kehoe and G.M.Franklin (2017). "Patterns of Opioid Use and Risk of Opioid Overdose Death Among Medicaid Patients." Med Care 55 (7):661-668.
- [0183] Graham, J.D. and D.M.Li (1973). "Cardiovascular and respiratory effects of cannabis in cat and rat." Br J Pharmacol 49(1):1-10.
- [0184] Gureje, O., M.Von Korff, G.E.Simon and R.Gater (1998). "Persistent pain and well-being: A world health organization study in primary care." JAMA 280 (2):147-151.
- [0185] Kim, H., D.M.Hartung, R.L.Jacob, D.McCarty and K.J.McConnell (2016). "The Concentration of Opioid Prescriptions by Providers and Among Patients in the Oregon Medicaid Program." Psychiatr Serv 67(4):397-404.
- [0186] Larochelle, M.R., F.Zhang, D.Ross-Degnan and J.F.Wharam (2015). "Trends in opioid prescribing and co-prescribing of sedative hypnotics for acute and chronic musculoskeletal pain: 2001-2010." Pharmacoepidemiol Drug Saf 24(8):885-892.
- [0187] Martel, M.O., A.D.Wasan, R.N.Jamison and R.R.Edwards (2013). "Catastrophic thinking and increased risk for prescription opioid misuse in patients with chronic pain." Drug Alcohol Depend 132(1-2):335-341.
- [0188] Martins, S.S., A.Sarvet, J.Santaella-Tenorio, T.Saha, B.F.Grant and D.S.Hasin (2017). "Changes in US Lifetime Heroin Use and Heroin Use Disorder: Prevalence From the 2001-2002 to 2012-2013 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions." JAMA Psychiatry 74(5):445-455.
- [0189] McHugh, R.K., R.D.Weiss, M.Cornelius, M.O.Martel, R.N.Jamison and R.R.Edwards (2016). "Distress Intolerance and Prescription Opioid Misuse Among Patients With Chronic Pain." J Pain 17(7):806-814.
- [0190] Nielsen, S., N.Lintzeris, R.Bruno, G.Campbell, B.Larance, W.Hall, B.Hoban, M.L.Cohen and L.Degenhardt (2015). "Benzodiazepine use among chronic pain patients prescribed opioids: associations with pain, physical and mental health, and health service utilization." Pain Med 16(2):356-366.
- [0191] Pisanti, S., A.M.Malfitano, E.Ciaglia, A.Lamberti, R.Ranieri, G.Cuomo, M.Abate, G.Faggiana, M.C.Proto, D.Fiore, C.Laezza and M.Bifulco (2017). "Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic

applications."Pharmacol Ther.

[0192] Stout,S.M.and N.M.Cimino(2014). "Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors,and inducers of human drug metabolizing enzymes:a systematic review."Drug Metab Rev 46(1):86-95.

[0193] Terry,M.J.,S.M.Moeschler,B.C.Hoelzer and W.M.Hooten(2016). "Pain Catastrophizing and Anxiety are Associated With Heat Pain Perception in a Community Sample of Adults With Chronic Pain."Clin J Pain 32(10):875-881.

[0194] Toth,A.R.,C.J.Possidente,L.M.Sawyer,M.A.DiParlo and G.J.Fanciullo (2016). "National and Northern New England Opioid Prescribing Patterns,2013-2014."Pain Med.

[0195] Velly,A.M.and S.Mohit(2017). "Epidemiology of pain and relation to psychiatric disorders."Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.

[0196] Wasan,A.D.,E.Michna,R.R.Edwards,J.N.Katz,S.S.Nedeljkovic,A.J.Dolman, D.Janfaza,Z.Isaac and R.N.Jamison(2015). "Psychiatric Comorbidity Is Associated Prospectively with Diminished Opioid Analgesia and Increased Opioid Misuse in Patients with Chronic Low Back Pain."Anesthesiology 123(4): 861-872.

[0197] Wertli,M.M.,R.Eugster,U.Held,J.Steurer,R.Kofmehl and S.Weiser(2014). "Catastrophizing-a prognostic factor for outcome in patients with low back pain:a systematic review."Spine J.

[0198] Yoram Yovell,Gali Bar,Moti Mashiah,Yehuda Baruch,Irina Briskman,Jack Asherov,AmitLotan,Amihai Rigbi and Jaak PanksepP(2016). "Ultra-Low-Dose Buprenorphine as a Time-Limited Treatment for Severe Suicidal Ideation:A Randomized Controlled Trial."American Journal of Psychiatry173(5):491-498.

[0199] Zuardi,A.W.,N.P.Rodrigues,A.L.Silva,S.A.Bernardo,J.E.C.Hallak, F.S.Guimaraes and J. A.S.Crippa(2017). "Inverted U-Shaped Dose-Response Curve ofthe Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life."Front Pharmacol 8:259.

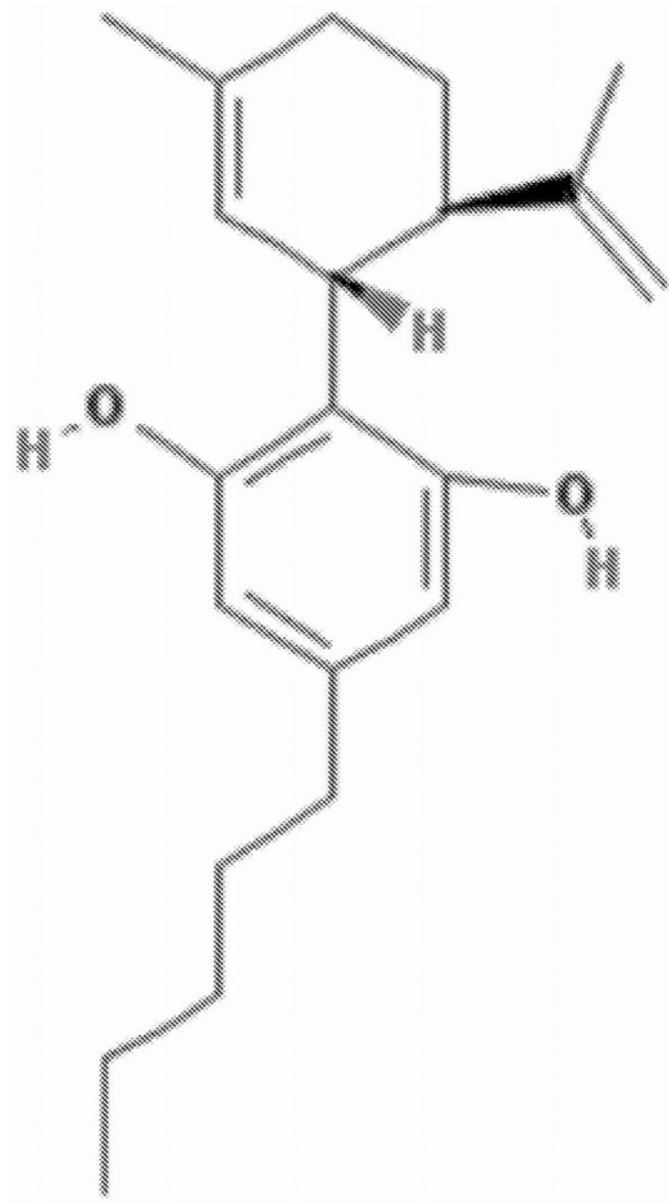


图1

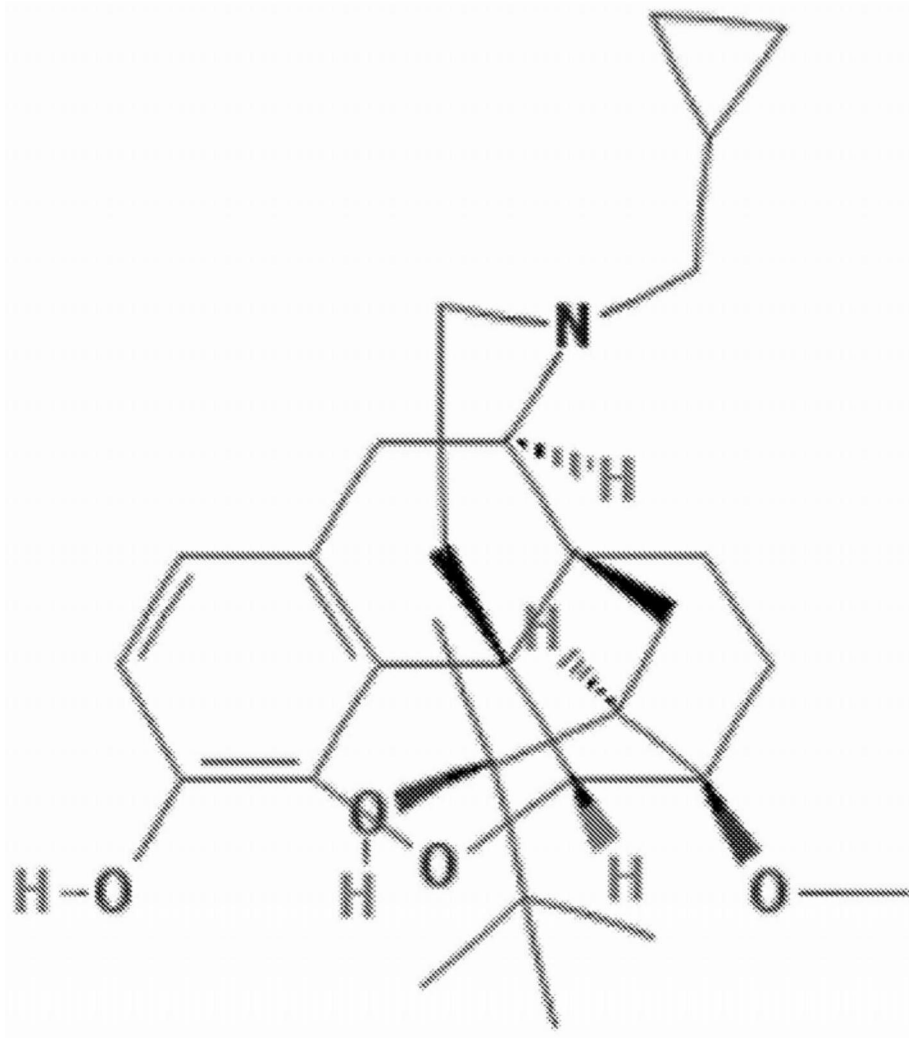


图2

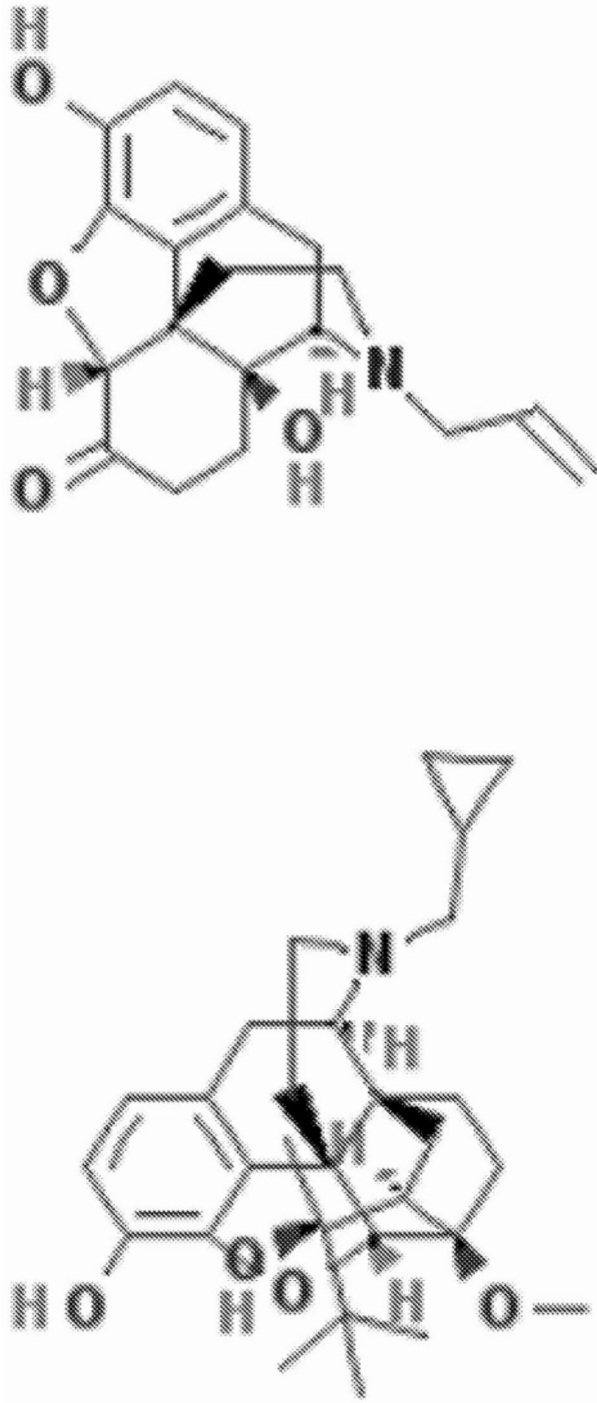


图3

天	Von Frey 测试	CBD/ 盐水	BUP/ 盐水	神经性疼痛模型
-1	X			基线
0	←	←	←	坐骨神经结扎 (CCI模型)
1				慢性疼痛的发生 (CCI)
2				慢性疼痛的发生 (CCI)
3				慢性疼痛的发生 (CCI)
4				慢性疼痛的发生 (CCI)
5				慢性疼痛的发生 (CCI)
6				慢性疼痛的发生 (CCI)
7	X	X		
8		X		
9		X		
10		X		
11		X		
12		X		
13		X		
14	X	X	X	

图4

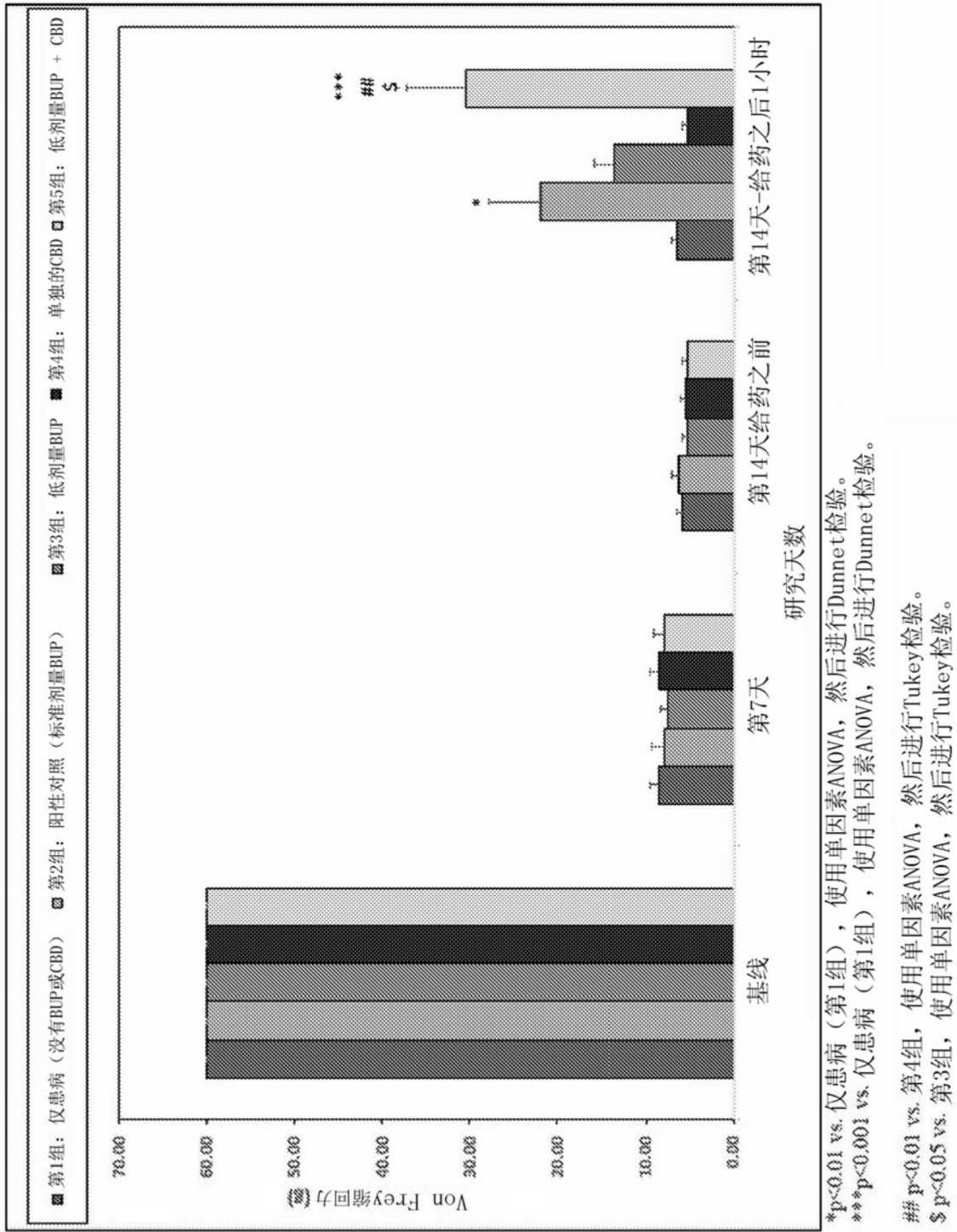


图5