



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112930183 A

(43) 申请公布日 2021.06.08

(21) 申请号 201980057334.3

(22) 申请日 2019.07.01

(30) 优先权数据

62/692,865 2018.07.02 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.03.02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/040043 2019.07.01

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/009950 EN 2020.01.09

(71) 申请人 伴侣科学有限责任公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 G·瓦克宁 T·巴尔

(74) 专利代理机构 北京市铸成律师事务所
11313

代理人 郝名悦 闫茂娟

(51) Int.Cl.

A61K 31/7008 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

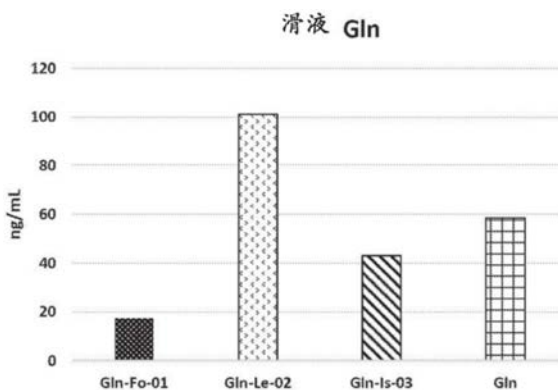
权利要求书2页 说明书9页 附图3页

(54) 发明名称

大麻二酚联合组合物

(57) 摘要

本发明的实施方式涉及包含大麻二酚(CBD)和氨基葡萄糖(Gln)的制剂。本发明的其他实施方式涉及治疗或预防关节炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、骨质疏松症、骨质减少、颌痛、关节痛、膝痛、背痛、多发性硬化症、骨软化症和骨骼帕哲氏病的方法,其中该方法包括施用包含大麻二酚(CBD)和氨基葡萄糖(Gln)的制剂。



1. 一种组合物,以药学上可接受的剂型,包含大麻二酚(CBD)和氨基葡萄糖,和/或药学上可接受的氨基葡萄糖盐。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中,所述氨基葡萄糖为选自由氨基葡萄糖硫酸盐、氨基葡萄糖盐酸盐和/或N-乙酰基-氨基葡萄糖组成的组中的药学上可接受的盐的形式。

3. 根据权利要求1所述的组合物,其中,所述氨基葡萄糖为氨基葡萄糖硫酸盐的形式。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的组合物,其中,所述CBD是从植物来源提取的。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的组合物,其中,所述CBD是合成的或半合成的。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的组合物,进一步包含至少一种附加的活性成分。

7. 根据权利要求6所述的组合物,其中,所述至少一种附加的活性成分选自包括软骨素、MSM、齿叶乳香树提取物(Aflapin)或它们的组合的组。

8. 根据权利要求1-8中任一项所述的组合物,其中,所述CBD提高所述氨基葡萄糖的生物利用度。

9. 根据权利要求6或7所述的组合物,其中,所述CBD提高所述至少一种活性成分的生物利用度。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的组合物,其中,CBD和氨基葡萄糖具有互补的协同作用。

11. 根据权利要求6或7所述的组合物,其中,所述CBD和所述至少一种附加的活性成分具有互补的协同作用。

12. 根据权利要求1-11中任一项所述的组合物,用于治疗与骨骼和关节疾病有关的至少一种疾病、病况、症状或障碍。

13. 根据权利要求12所述的组合物,其中,所述至少一种疾病是骨关节炎。

14. 一种在有需要的受试者中治疗与骨骼和关节疾病有关的疾病、病况、症状或障碍的方法;所述方法包括施用治疗有效量的组合物,所述组合物以药学上可接受的剂型,包含大麻二酚(CBD)和氨基葡萄糖和/或药学上可接受的氨基葡萄糖盐。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中,所述疾病是骨关节炎。

16. 根据权利要求14或15所述的方法,其中,所述氨基葡萄糖是氨基葡萄糖硫酸盐。

17. 根据权利要求14-16中任一项所述的方法,其中,所述CBD是从植物来源提取的。

18. 根据权利要求14-16中任一项所述的方法,其中,所述CBD是合成的或半合成的。

19. 根据权利要求14-18中任一项所述的方法,其中,所述组合物进一步包含至少一种附加的活性成分。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中,所述至少一种附加的活性成分选自包括软骨素、MSM、齿叶乳香树提取物(Aflapin)或它们的组合的组。

21. 根据权利要求14-20中任一项所述的方法,其中,所述CBD与所述氨基葡萄糖同时施用。

22. 根据权利要求14-20中任一项所述的方法,其中,所述CBD与所述氨基葡萄糖分别施用。

23. 一种提高治疗制剂中氨基葡萄糖的生物利用度的方法,所述治疗制剂包含用于治疗至少一种与骨骼和关节疾病有关的疾病、病况、症状或障碍有效量的氨基葡萄糖,所述方法包括将大麻二酚(CBD)于所述制剂中与所述氨基葡萄糖以预先确定的比例一起施用。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中,所述CBD与所述氨基葡萄糖同时施用。
25. 根据权利要求23所述的方法,其中,所述CBD与所述氨基葡萄糖分别施用。
26. 根据权利要求23-25中任一项所述的方法,其中,至少一种疾病是骨关节炎。
27. 根据权利要求23-26中任一项所述的方法,其中,所述氨基葡萄糖为选自由氨基葡萄糖硫酸盐、氨基葡萄糖盐酸盐和/或N-乙酰基-氨基葡萄糖组成的组中的药学上可接受的盐的形式。
28. 根据权利要求27所述的方法,其中,所述氨基葡萄糖为氨基葡萄糖硫酸盐的形式。
29. 根据权利要求23-28中任一项所述的方法,其中,所述CBD是从植物来源提取的。
30. 根据权利要求23-28中任一项所述的方法,其中,所述CBD是合成的或半合成的。

大麻二酚联合组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年7月2日提交的美国临时申请第62/692,865号的权益,其通过引用全文合并于此。

技术领域

[0003] 本公开总体上涉及包含大麻二酚(CBD)和氨基葡萄糖(Gln)的制剂和治疗方法。

背景技术

[0004] 骨关节炎(OA)是关节炎的最常见形式,影响全世界数百万人。当缓冲骨骼末端的保护性软骨随着时间的推移而磨损时,就会发生这种情况。

[0005] 尽管骨关节炎可以损伤任何关节,但是该病症最常见地影响手、膝盖、髋部和脊椎的关节。

[0006] 如存在于人类中一样,骨关节炎是小型动物中的常见疾病。据估计,大约30-50%的犬和猫会在其生命中的某个时候受到骨关节炎的影响(根据Willows兽医中心和问讯处)。

[0007] 为了保护和治愈患有骨关节炎的关节之间的软骨恶化,使用包含氨基葡萄糖、葡萄糖胺和软骨素,或葡萄糖胺、软骨素硫酸盐和甲基磺酰基甲烷(MSM)的组合物(该复合物在商业上已知为Mega Gluflex)。

[0008] 在许多人类和动物试验中,尽管发现这些组合物和复合物是安全的,但并未发现它们是有用的,并且在缓解疼痛或关节损伤方面几乎没有或没有改善。

[0009] 大麻产生被称为大麻素的多种化合物,其中许多未在任何其他植物中检测到。几种大麻素经证明具有有益的医学作用,包括四氢大麻酚(THC)和大麻二酚(CBD)。与THC不同,CBD似乎没有任何令人致醉的作用。目前,CBD可用于有/无THC的各种疾病和病症。

发明内容

[0010] 一方面,本发明涉及一种组合物,其以药学上可接受的剂型,包含大麻二酚(CBD)和氨基葡萄糖,和/或药学上可接受的氨基葡萄糖盐。在本发明的一个实施方式中,氨基葡萄糖为选自自由氨基葡萄糖硫酸盐、氨基葡萄糖盐酸盐和/或N-乙酰基-氨基葡萄糖组成的组中的药学上可接受的盐的形式。在本发明的一个实施方式中,氨基葡萄糖为氨基葡萄糖硫酸盐的形式。在本发明的一个实施方式中,CBD是从植物来源提取的。在本发明的一个实施方式中,CBD是合成的或半合成的。在本发明的一个实施方式中,所述组合物进一步包含至少一种附加的活性成分。在本发明的一个实施方式中,至少一种附加的活性成分选自包括以下物质的组:软骨素、MSM、齿叶乳香树提取物(Aflapin)或其组合。在本发明的一个实施方式中,CBD提高氨基葡萄糖的生物利用度。在本发明的一个实施方式中,CBD提高至少一种活性成分的生物利用度。在本发明的一个实施方式中,CBD和氨基葡萄糖具有互补的协同作用。在本发明的一个实施方式中,CBD和至少一种附加的活性成分具有互补的协同作用。

[0011] 在另一方面,本发明涉及一种组合物,其以药物上以可接受的剂型包含大麻二酚(CBD)和氨基葡萄糖,和/或药物上可接受的氨基葡萄糖盐,用于治疗与骨骼和关节疾病有关的至少一种疾病、病况、症状或障碍。在本发明的一个实施方式中,所述至少一种疾病是骨关节炎。

[0012] 另一方面,本发明涉及一种在有需要的受试者中治疗与骨骼和关节疾病有关的疾病、病况、症状或障碍的方法;所述方法包括施用治疗有效量的以药学上可接受剂型形式的组合物,所述组合物包含大麻二酚(CBD)和氨基葡萄糖,和/或药学上可接受的氨基葡萄糖盐。在本发明的一个实施方式中,所述疾病是骨关节炎。在本发明的一个实施方式中,氨基葡萄糖是氨基葡萄糖硫酸盐。在本发明的一个实施方式中,CBD是从植物来源提取的。在本发明的一个实施方式中,CBD是合成的或半合成的。在本发明的一个实施方式中,所述组合物进一步包含至少一种附加的活性成分。在本发明的一个实施方式中,所述至少一种附加的活性成分选自包括以下的组:软骨素、MSM,齿叶乳香树提取物(Aflapin)或其组合。在本发明的一个实施方式中,CBD与氨基葡萄糖同时施用。在本发明的一个实施方式中,CBD与氨基葡萄糖分别施用。

[0013] 在另一方面,本发明涉及一种提高治疗制剂氨基葡萄糖的生物利用度的方法,所述治疗制剂包含用于治疗与骨骼和关节疾病有关的至少一种疾病、病况、症状或障碍有效量的氨基葡萄糖。该方法包括将大麻二酚(CBD)与氨基葡萄糖以预先确定的比例一起施用。在本发明的一个实施方式中,CBD与氨基葡萄糖同时施用。在本发明的一个实施方式中,CBD与氨基葡萄糖分别施用。在本发明的一个实施方式中,至少一种疾病是骨关节炎。在本发明的一种实施方式中,所述氨基葡萄糖为选自由氨基葡萄糖硫酸盐、氨基葡萄糖盐酸盐和/或N-乙酰基-氨基葡萄糖组成的组中的药学上可接受的盐的形式。在本发明的一个实施方式中,氨基葡萄糖为氨基葡萄糖硫酸盐的形式。在本发明的一个实施方式中,CBD是从植物来源提取的。在本发明的一个实施方式中,CBD是合成的或半合成的。

附图说明

[0014] 在说明书的结论部分中特别指出并明确要求保护被视为本发明的主题。然而,当结合附图阅读以下详细说明时,可以最好地理解本发明的有关组织和操作方法以及其目的、特征和优点,其中:

[0015] 图1描绘了利用来自实施例1的数据的图表,该图表比较了不同组合物在施用后1小时、4小时和8小时的血浆氨基葡萄糖的水平。

[0016] 图2描绘了利用来自实施例1的数据的图表,该图表比较了不同组合物在施用后1小时、4小时和8小时的血浆CBD的水平。

[0017] 图3描绘了利用来自实施例1的数据的图表,该图表比较了不同组合物在施用后8小时的滑液氨基葡萄糖的水平。

[0018] 图4描绘了利用来自实施例1的数据的图表,该图表比较了不同组合物随时间的CBD血浆浓度水平。

[0019] 图5是来自实施例2的犬零食的图片。

[0020] 应当理解,为了图示的简单和清楚起见,图中所示的各元素未必按比例绘制。例如,为了清楚起见,一些元素的尺寸可能相对于其他元素被放大。此外,在认为适当的情况

下,可以在附图之间重复参考标号以指示相应或类似的元素。

具体实施方式

[0021] 在如下的详细描述中,阐述了许多具体细节以便提供对本发明的透彻理解。然而,本领域技术人员将理解,可以在没有这些具体细节的情况下实践本发明。在其他情况下,没有详细描述公知的方法、过程和组分,以免使本发明不清楚。

[0022] 本发明的实施方式涉及包含大麻二酚(CBD)和氨基葡萄糖(Gln)的制剂。CBD和氨基葡萄糖的组合在本申请中可被称为“组合”和/或“制剂”。

[0023] 如本文所用,“氨基葡萄糖”包括配制为药学上可接受的盐的氨基葡萄糖,包括但不限于氨基葡萄糖硫酸盐、氨基葡萄糖盐酸盐和N-乙酰基-氨基葡萄糖。

[0024] 本发明的其他实施方式涉及治疗或预防骨骼和关节疾病、病况或症状的方法。在一些实施方式中,所述骨骼和关节疾病、病况或症状选自:关节炎、骨关节炎(OA)、类风湿性关节炎、骨质疏松症、骨质减少、颌痛、关节痛、膝痛、背痛、多发性硬化症、骨软化症和骨骼帕哲氏病,其中该方法包括以药学上可接受的剂型施用包含大麻二酚(CBD)和氨基葡萄糖(Gln)和/或药学上可接受的氨基葡萄糖盐的制剂。

[0025] 在一些实施方式中,上述组合物可以为患有膝盖、髌部或脊椎的骨关节炎的患者提供疼痛缓解。

[0026] 在一些实施方式中,上述组合物可以减轻与类风湿关节炎有关的疼痛。

[0027] 在一些实施方式中,该方法可以用于治疗人类或动物。在本申请中,人类和动物都可以称为“患者”。

[0028] 本发明涉及令人惊讶的发现,即CBD和氨基葡萄糖的组合增加了氨基葡萄糖向滑液中的渗透,并因此提高滑液中的氨基葡萄糖的浓度。CBD和氨基葡萄糖的组合本身可以提供更有效的治疗,此外,提高的氨基葡萄糖的浓度可以提供更有效的治疗。

[0029] 该发现可以改善治疗,作为当前的治疗之一包括口服施用包含氨基葡萄糖、软骨素硫酸盐和MSM(甲基磺酰基甲烷)的复合物;已经表明,无论达到的血浆和滑液水平如何,但浓度仍然太低而不能对关节软骨产生相关的生物学影响。

[0030] 上述组合可以多种方式和水平提供更有效的治疗。

[0031] 患者可以受益于每种组分的加和作用。CBD具有数种已知的生理作用。CBD可以缓解疼痛,减轻焦虑和抑郁,充当抗炎剂等。Gln可以支持关节的结构和功能。此外,Gln可能会增加关节周围的软骨和积液,并可能有助于防止这些物质分解。

[0032] 患者可以受益于每种组分的互补作用。焦虑和抑郁与疼痛和身体限制有关,这是众所周知的OA症状,可能与其他骨骼和关节疾病的症状有关。焦虑和抑郁会通过改变疼痛感知和功能容量而极大地损害患者的生活质量。因此,通过施用CBD缓解疼痛和焦虑可以通过施用Gln而实现更快更有效的治愈。

[0033] 患者可以受益于CBD和氨基葡萄糖的协同作用。在这种情况下,两种组分的活性在很大程度上彼此依赖。例如,CBD可改善氨基葡萄糖的血浆或器官生物利用度,并因此提供足以进行有效治疗浓度的氨基葡萄糖。或者,CBD可以减轻炎症,从而使氨基葡萄糖更有效。

[0034] 在一些实施方式中,将氨基葡萄糖配制为氨基葡萄糖的药学上可接受的盐,包括但不限于氨基葡萄糖硫酸盐、氨基葡萄糖盐酸盐和/或N-乙酰基-氨基葡萄糖。在一些实施

方式中,氨基葡萄糖为氨基葡萄糖硫酸盐的形式。在一些实施方式中,氨基葡萄糖为氨基葡萄糖盐酸盐的形式。

[0035] 在一些实施方式中,可以用其他氨基糖分子例如半乳糖胺,唾液酸和N-乙酰基氨基葡萄糖代替氨基葡萄糖。

[0036] 当提及CBD时,应理解为涵盖任何对映异构体、非对映异构体或其衍生物。

[0037] 在一些实施方式中,CBD是从植物来源提取的。在其他实施方式中,CBD是合成的或半合成的。

[0038] 在一些实施方式中,CBD是水溶性CBD。在其他实施方式中,CBD为油形式。在其他实施方式中,CBD为水包油形式。在其他实施方式中,CBD为晶体形式。

[0039] 在一些实施方式中,CBD和Gln分别施用。在一些实施方式中,首先施用CBD,然后施用Gln。在一些实施方式中,首先施用Gln,然后施用CBD。

[0040] 在一些实施方式中,制剂进一步包含一种或多种附加的活性成分。在一些实施方式中,附加的活性成分分别施用。

[0041] 在一些实施方式中,上述附加的活性成分是软骨素硫酸盐。在一些实施方式中,上述附加的活性成分是MSM(甲基磺酰基甲烷)。在一些实施方式中,上述附加的活性成分是软骨素硫酸盐和MSM。在一些实施方式中,附加的活性成分是齿叶乳香树提取物(Aflapin)。齿叶乳香树可能具有抗关节炎、抗炎、镇痛和保肝的药理特性,可以提供OA和/或其他骨骼和关节疾病方面的缓解。在一些实施方式中,附加的活性成分是MSM和齿叶乳香树提取物。在一些实施方式中,附加的活性成分是软骨素硫酸盐和齿叶乳香树提取物。在一些实施方式中,附加的活性成分是MSM和软骨素硫酸盐以及齿叶乳香树提取物。

[0042] 在一些实施方式中,组合物用于治疗骨骼和关节疾病、病况或症状。在一些实施方式中,骨骼和关节疾病、病况或症状选自:关节炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、骨质疏松症、骨质减少、颞痛、关节痛、膝痛、背痛、多发性硬化症、骨软化症和骨骼帕哲氏病。在一些实施方式中,骨骼和关节疾病是骨质疏松症。

[0043] 在一些实施方式中,上述组合物用于治疗人类。在一些实施方式中,上述组合物用于治疗动物。在一些实施方式中,上述组合物用于治疗宠物。在一些实施方式中,上述组合物用于治疗犬。在一些实施方式中,上述组合物用于治疗马匹。

[0044] 治疗人类的剂量

[0045] 在一些实施方式中,用于治疗人类的CBD日剂量如下表1所示(mg/Kg):

[0046] 表1:

	体重 (Kg)	<11	12 - 20	21 - 39	40 - 68	69 - 109	>110
疼痛	轻度	0.4	0.4	0.3	0.2	0.2	0.2
	中度	0.6	0.5	0.4	0.3	0.3	0.3
	严重	0.8	0.7	0.5	0.4	0.3	0.3

[0048] 可以根据医学病况,一天中的时间、施用方式、制剂、具有氨基葡萄糖硫酸盐的组合物、具有THC的组合物、具有附加成分(例如MSM和软骨素硫酸盐)的组合物来调整剂量。

[0049] 在一些实施方式中,用于治疗人类的氨基葡萄糖硫酸盐日剂量约为500-2000mg。

在一些实施方式中,用于治疗人类的氨基葡萄糖硫酸盐日剂量约为1500。

[0050] 在一些实施方式中,用于治疗人类的MSM日剂量约为250-1000mg。在一些实施方式中,用于治疗人类的MSM日剂量约为500。

[0051] 在一些实施方式中,用于治疗人类的软骨素硫酸盐日剂量约为400-1500mg。在一些实施方式中,用于治疗人类的软骨素硫酸盐日剂量约为1200。

[0052] 在一些实施方式中,用于治疗人类的乳香锯齿提取物日剂量约为250-1000mg。在一些实施方式中,用于治疗人类的乳香锯齿状提取物日剂量约为500。

[0053] 在一些实施方式中,制剂中Gln的浓度在约10w/w%至100w/w%的范围内。其中每单位重约1-5g,剂量为约500mg/天至约2,000mg/天。

[0054] 在一些实施方式中,制剂中CBD的浓度在0.1w/w%至15w/w%的范围内。其中每单位重约1-5g,剂量为约5mg/天至约150mg/天。

[0055] 在一些实施方式中,该制剂可以口服施用。在一些实施方式中,该制剂经口服用于治疗骨关节炎,其剂量约为3000mg (包括CBD和氨基葡萄糖) 每天一次,或约1000mg每天3次。

[0056] 在一些实施方式中,剂量范围约为200-6000mg/天 (包括CBD和氨基葡萄糖)。

[0057] 在一些实施方式中,以约1500mg氨基葡萄糖硫酸盐、约100mg CBD和约1000mg软骨素硫酸盐的剂量口服施用该制剂用于治疗骨关节炎。

[0058] 在一些实施方式中,以约500mg氨基葡萄糖硫酸盐、约200mg CBD、约400mg软骨素硫酸盐和约200mg MSM的剂量口服施用该制剂用于治疗骨关节炎。

[0059] 在一些实施方式中,制剂可以被应用于皮肤。在一些实施方式中,制剂被应用于皮肤,以用于治疗骨关节炎,其中制剂包含约30mg/g的氨基葡萄糖硫酸盐和约50mg/g的CBD。在一些实施方式中,制剂包含:约30mg/g的氨基葡萄糖硫酸盐、约50mg/g的CBD和约140mg/g的软骨素硫酸盐。

[0060] 在一些实施方式中,制剂可以直接注射到肌肉中。在一些实施方式中,制剂以约400mg (包括CBD和氨基葡萄糖) 的剂量直接注射到骨关节炎的肌肉中。

[0061] 在一些实施方式中,CBD:Gln的比率为1:1。在一些实施方式中,该比率为1:2。在一些实施方式中,该比率为2:1。在一些实施方式中,该比率为1:3。在一些实施方式中,该比率为1:5。在一些实施方式中,该比率为1:10。在一些实施方式中,该比率为1:15。在一些实施方式中,该比率为1:20。在一些实施方式中,该比率为1:30。在一些实施方式中,该比率为1:40。在一些实施方式中,该比率为1:50。

[0062] 治疗动物的剂量

[0063] 在一些实施方式中,用于治疗犬的CBD日剂量如下表2所示 (mg/Kg) :

[0064] 表2

疼痛	剂量 (mg/Kg)
轻度	0.22
中度	0.55
严重	1.1

[0066] 可以根据医学病况、一天中的时间、施用方式、制剂、具有氨基葡萄糖硫酸盐的组合物、具有THC的组合物、具有附加成分 (例如MSM和软骨素硫酸盐) 的组合物来调整剂量。

[0067] 在一些实施方式中,剂量在上述剂量的约1/10的范围内。

[0068] 在一些实施方式中,用于治疗犬的氨基葡萄糖硫酸盐日剂量约为22-44mg/Kg。在一些实施方式中,用于治疗犬的MSM日剂量约为250-1500mg/Kg。

[0069] 在一些实施方式中,用于治疗犬的软骨素硫酸盐日剂量约为250-1500mg/Kg。在一些实施方式中,用于治疗犬的乳香锯齿提取物日剂量约为100mg/Kg。

[0070] 在一些实施方式中,治疗犬的剂量可以通过重量调整并用于治疗猫。在一些实施方式中,治疗犬的剂量可以通过体重调整并用于治疗其他动物。犬和动物的剂量取决于犬/动物的体重和疾病的严重程度。

[0071] 在一些实施方式中,将所述制剂以低剂量的约20mg/Kg氨基葡萄糖硫酸盐、约0.15mg/Kg CBD、约200mg/Kg软骨素硫酸盐、约200mg/Kg MSM和约5mg/Kg乳香锯齿向犬口服施用以治疗骨关节炎。

[0072] 在一些实施方式中,将所述制剂以高剂量的约50mg/Kg氨基葡萄糖硫酸盐、约2mg/Kg CBD、约2,000mg/Kg软骨素硫酸盐、约2000mg/Kg MSM和约5mg/Kg乳香锯齿向犬口服施用以治疗骨关节炎。

[0073] 在一些实施方式中,CBD:Gln的比率为1:1。在一些实施方式中,该比率为1:2。在一些实施方式中,该比率为2:1。在一些实施方式中,该比率为1:3。在一些实施方式中,该比率为1:5。在一些实施方式中,该比率为1:10。在一些实施方式中,该比率为1:15。在一些实施方式中,该比率为1:20。在一些实施方式中,该比率为1:30。在一些实施方式中,该比率为1:40。在一些实施方式中,该比率为1:50。

[0074] 施用和药学上可接受的剂型

[0075] 可以通过本领域技术人员已知的任何方法,例如局部、肠胃外、癌旁、经粘膜、经皮、肌内、静脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内、颅内、阴道内或瘤内将组合物或每种成分施用于受试者、人类或动物。

[0076] 在一些实施方式中,将组合物或每种成分直接施用到滑液中。

[0077] 在一些实施方式中,组合物或每种成分通过蒸汽施用。

[0078] 在一些实施方式中,可以将组合物或每种成分添加到食物中。在一些实施方式中,食物是宠物食品。在一些实施方式中,食物是可食用的,例如软糖。

[0079] 组合物或每种成分可包装在脂质体或胶原蛋白、胶原蛋白肽或皮肤或基底膜的其他组分的乳液中。

[0080] 通过结合使用不利的生物物理环境和使用渗透剂,例如但不限于,辣椒油树脂或其成分或含有附加烃链的杂环的分子。

[0081] 本发明的组合物可以包括不具有生理活性但是用于增强最终组合物的性质的附加成分。例如,本发明的组合物可以包括赋形剂,例如乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。本发明的组合物可以包括润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸镁和矿物油、润湿剂、乳化和悬浮剂、防腐剂例如甲基和丙基羟基苯甲酸酯、甜味剂或调味剂。

[0082] 本发明的组合物可以在不与活性成分不利地相互作用的任何药学上可接受的局部载剂中配制。本发明的组合物可以在水或油基局部载剂中配制。这些组合物在一些实施方式中可以包括羊毛脂、阿夸福(aquaphor)、甲基纤维素及其衍生物、石油基载剂、芦荟等。

在另一个实施方式中,本发明的组合物是在含有芦荟和维生素E的局部水基载体中配制的。

[0083] 本发明的外用组合物可包括蒸馏水油、硬脂酸、乙醇、乳化蜡、甘油、棕榈酸、变性乙醇、水杨酸甲酯、卵磷脂、碳酸氢钠、抗坏血酸棕榈酸酯、聚山梨酸酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯或其任何组合。本发明的外用组合物的pH可以为约3至约8。

[0084] 根据实施方式,本发明的外用组合物为软膏、乳霜、洗剂、油、溶液(在一些实施方式中为水溶液)、乳液、凝胶、糊剂和牛奶的形式。在一些实施方式中,载体是水基载体(例如凝胶、水包油乳液或水包油霜、水溶液、泡沫、洗剂、喷雾剂)。

[0085] 根据一些实施方式,将组合物口服施用,其中使用的单位剂型可包含片剂、胶囊、锭剂、可咀嚼片剂、混悬剂、乳液等。此类单位剂型包含安全有效量的一种或多种所需的化合物。适用于制备口服施用的单位剂型的可接受的载体是本领域众所周知的。片剂通常包含常规的药学上相容的佐剂,例如惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、甘露醇、乳糖和纤维素;粘合剂,例如淀粉、凝胶和蔗糖;崩解剂,例如淀粉、藻酸和交联羧甲基纤维素;润滑剂,例如硬脂酸镁,硬脂酸和滑石粉。助流剂例如二氧化硅可用于改善粉末混合物的流动特性。可以为外观添加诸如FD&C染料之类的着色剂。甜味剂和调味剂,例如阿斯巴甜、糖精、薄荷醇、薄荷和水果香料,对于可咀嚼片剂,糖浆等可能是有用的佐剂。胶囊通常包含一种或多种以上公开的固体稀释剂。载体组分的选择取决于味道、成本和货架稳定性等次要考虑因素,对于本发明的目的而言这些因素并不重要,并且本领域技术人员可以容易地进行选择。在一些实施方式中,胶囊是调味胶囊。

[0086] 口服剂型可包括预定的释放曲线。在一种实施方式中,本发明的口服剂型是缓释制剂,配制成缓释片剂、胶囊、锭剂或可咀嚼片剂。本发明的口服剂型可包含缓释片剂、胶囊、锭剂或可咀嚼片剂。本发明的口服剂型可包含速释片剂、胶囊、锭剂或可咀嚼片剂。如本领域技术人员已知的,口服剂型可以根据所需的活性成分释放曲线进行配制。

[0087] 口服组合物可包含液体溶液、乳液、混悬剂等。适用于制备此类组合物的药学上可接受的载体是本领域众所周知的。

[0088] 用于本发明方法中的组合物可包含溶液或乳液,在一些实施方式中,它们是包含安全有效量的氨基葡萄糖和CBD的水溶液或乳液,以及任选地其他化合物。

[0089] 其他组合物可包含干粉。组合物可能被配制用于雾化和吸入施用。这样的组合物可以容纳在具有附加的雾化装置的容器中。

[0090] 实施例

[0091] 实施例1-渗透

[0092] 测试了三种不同的水溶性CBD口服制剂,F#01(20%),L#02(2.5% CBD)和I#03(20% CBD),并向大鼠以15mg/Kg施用。

[0093] 测试了三种制剂与500mg/Kg氨基葡萄糖(Gln)的组合。

[0094] 总施用量为10mL/Kg(CBD+Gln)。

[0095] 对Sprague Dawley雄性大鼠(n=3只/组)进行试验。

[0096] 在t=0时提供包含CBD和Gln的单剂量P0。

[0097] 在单次施用后1、4和8小时检测CBD和Gln血浆浓度。

[0098] 口服施用8小时后,检测滑液中Gln的浓度。

[0099] 结果:

- [0100] 如图1所示,各组之间未发现Gln血浆浓度有显著差异。
- [0101] 在施用后一小时,平均Gln血浆浓度为2.039ng/mL,在4h后降至134ng/mL(比基值降低93.4%),在8h后降至8ng/mL(比基值降低99.6%,并且从4小时点下降94.0%)。
- [0102] 在分别口服施用15mg/Kg和500mg/Kg的CBD和Gln后,在三种测试的CBD水溶性制剂F#01,L#02和I#03之间的Gln血浆浓度中未发现统计学意义。这一发现表明,CBD并未显著影响血浆Gln浓度。但是,对于制剂L#02,Gln的血浆浓度较低。
- [0103] 另一方面,如图2所示,发现各种制剂的血浆CBD浓度不同。在所有时间点中,I#03和L#02的CBD血浆浓度最高。F#01施用后的CBD血浆浓度显著低于I#03和L#02。尽管值不同,但从方案中可以看出,所有三种制剂的减少率均相似。
- [0104] 如图3所示,口服后8h,滑液中的Gln浓度为L#02>Gln=I#03>F#01。
- [0105] 仅对于L#02,观察到滑液中Gln浓度的显著改善。该结果与对于L#02观察到的相对较低的Gln血浆浓度一致。
- [0106] 有趣的是,在施用F#01之后,滑液中的Gln浓度低于Gln本身的浓度。在滑液中未检测到CBD。
- [0107] 该发现表明口服水溶性CBD与Gln的共同施用导致滑液中Gln浓度的增加。
- [0108] 实施例2-犬零食
- [0109] 将包含CBD和Gln的两种组合物配制为犬零食。
- [0110] 用于小型犬的组合物A在6g零食中包含2.5mg CBD和400mg Gln。
- [0111] 用于中型犬的组合物A在10克零食中包含4.5mg CBD和700mg Gln。
- [0112] 用于大型犬的组合物A在12g零食中包含7.5mg CBD和1.2g Gln。
- [0113] 组合物B包含10mg CBD和1.5g Gln。
- [0114] 使用软犬零食和调味剂将每种组合物配制成犬零食。图5是犬零食的照片。
- [0115] 将零食施用给5只健康犬。
- [0116] 犬容易吃零食,表明犬用零食制剂具有理想的味道,而CBD的不良味道被掩盖了。
- [0117] 实施例3-比率
- [0118] 该试验包括大约四个动物组(对于滑液为3个,对于血浆为1个),用于四种不同的CBD:Gln比率(1:5、1:10、1:20和1:30),其中包括两种CBD制剂和一种对照(仅Gln)。这48组中的每组都饲养8只大鼠,总共384只动物(血浆128只与滑液256只相比)。
- [0119] 总剂量为10mL/Kg。
- [0120] 对Sprague Dawley雄性大鼠(n=3/组)进行试验。
- [0121] 在t=0提供单剂量PO。
- [0122] 单次施用后1、4和8小时检查CBD和Gln血浆浓度。
- [0123] 口服后8小时检查滑液。
- [0124] 目标是优化CBD:Gln比,以在滑液达到最大Gln浓度,同时保持CBD和Gln的可接受和适用的口服剂量。
- [0125] 实施例4-治疗骨关节炎
- [0126] 在第0天和第2天向50只小鼠向右膝盖关节内给予一单位VII型胶原酶,以诱导关节不稳定。胶原酶诱导的OA模型是基于通过单侧关节内注射胶原酶诱导关节不稳定性的模型。

- [0127] 疼痛在OA模型中用作指示剂。
- [0128] 测试了包含Gln和CBD的制剂。
- [0129] 将75只小鼠随机分为三组(每组25只小鼠):组1(n=25):给予包含Gln、CBD、软骨素、MSM和齿叶乳香树提取物的制剂,组2(n=25):
- [0130] 给予包含Gln和CBD的制剂,第3组(n=25):是对照组,仅给予Gln。
- [0131] 总施用体积为10mL/Kg,并提供P0。
- [0132] 从诱导OA起在第20天发作疼痛后,每周两次对小鼠进行治疗,持续4周。
- [0133] 每天测量疼痛水平,持续四周。
- [0134] 结果将表明与组3相比,组1和组2的疼痛水平减轻。
- [0135] 实施例5-治疗骨关节炎的剂量
- [0136] 进行临床试验以确定CBD和Gln的组别的剂量范围。
- [0137] 根据下表,用不同的剂量范围治疗50例OA人类患者。每天口服施用一次,持续三个月。
- [0138] WOMAC骨关节炎指数用于评估剂量范围的活性。
- [0139] 结果将表明治疗患有OA的人类的适用比率。
- [0140] 每天的CBD根据下表3(mg/Kg):
- [0141] 表3

	体重 (Kg)	40—68	69—109	>110
[0142] 疼痛				
轻度		0.2	0.2	0.2
中度		0.3	0.3	0.3
严重		0.4	0.3	0.3

- [0143] 接受上述CBD剂量的患者分为四组,其中组1接受的Gln日剂量相对于根据表3(组2)所接受的CBD剂量为1:10(CBD:Gln),组2接受1:20的日剂量,组3接受1:30的日剂量。组4与组2相似,但增加了软骨素、MSM和齿叶乳香树提取物。
- [0144] 尽管已经在本文中图示和描述了本发明的某些特征,但是本领域普通技术人员现在将想到许多修改、替换、改变和等同物。因此,应理解,所附权利要求书旨在涵盖落入本发明的真实精神内的所有此类修改和改变。

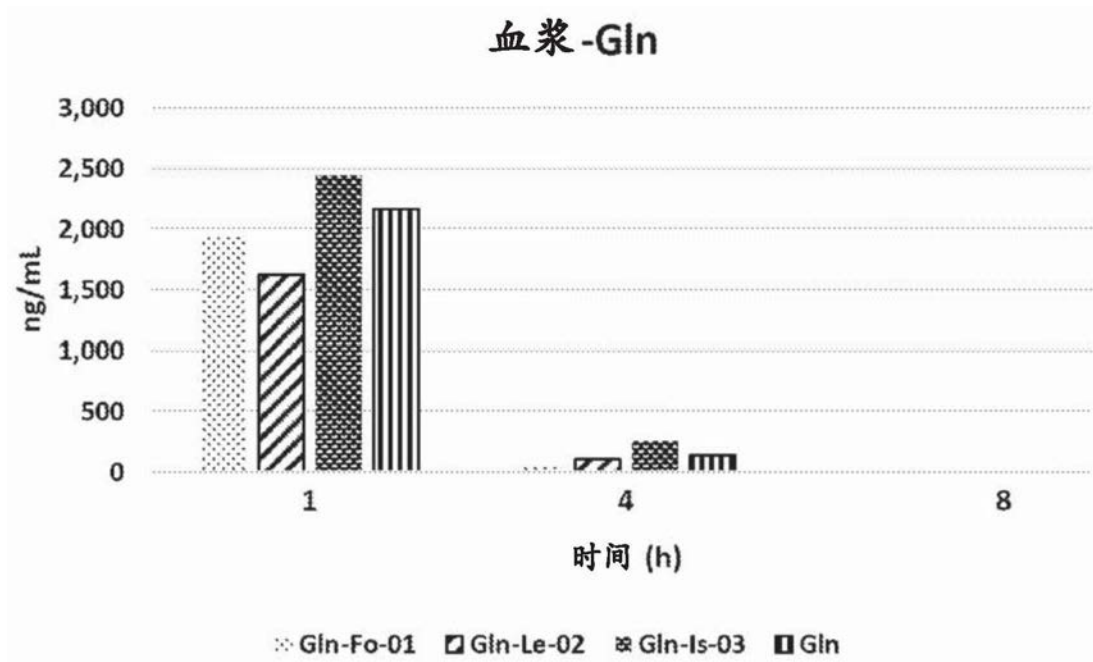


图1

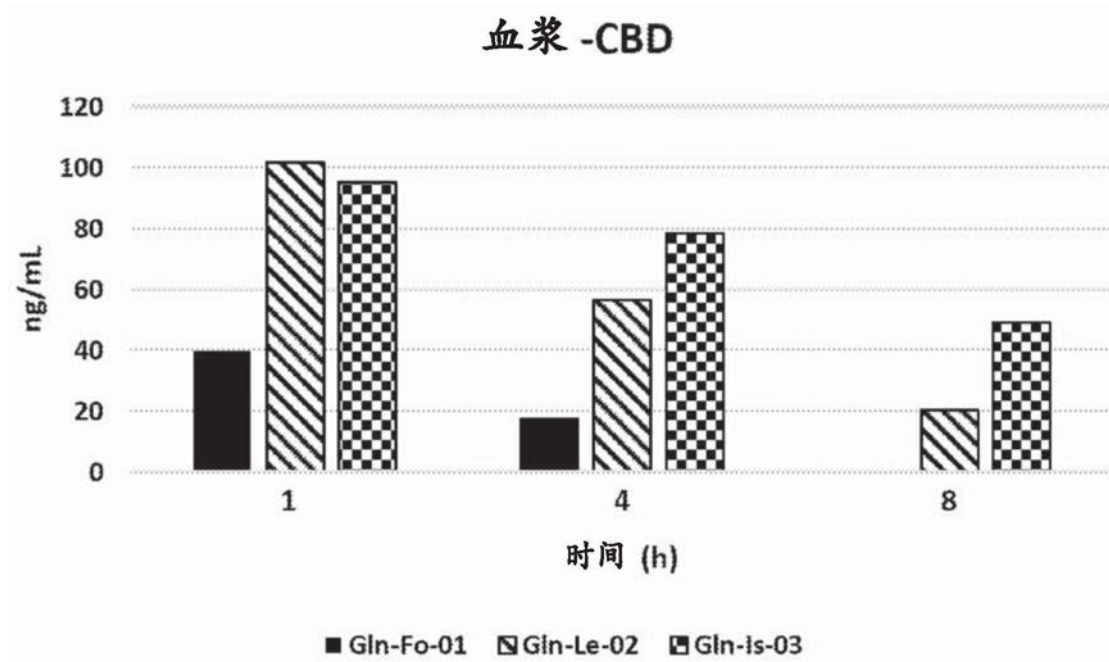


图2

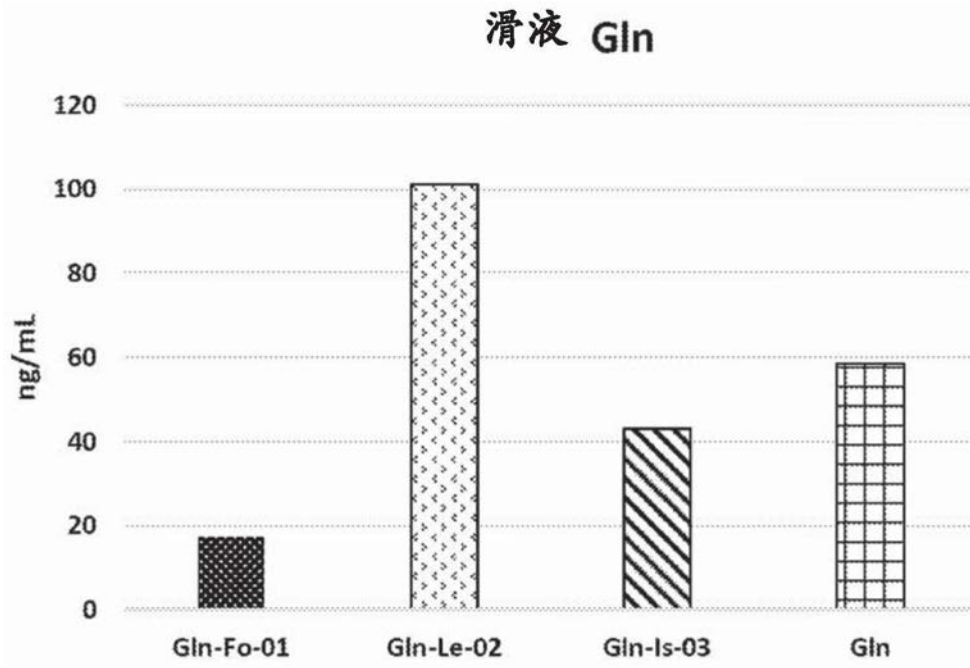


图3

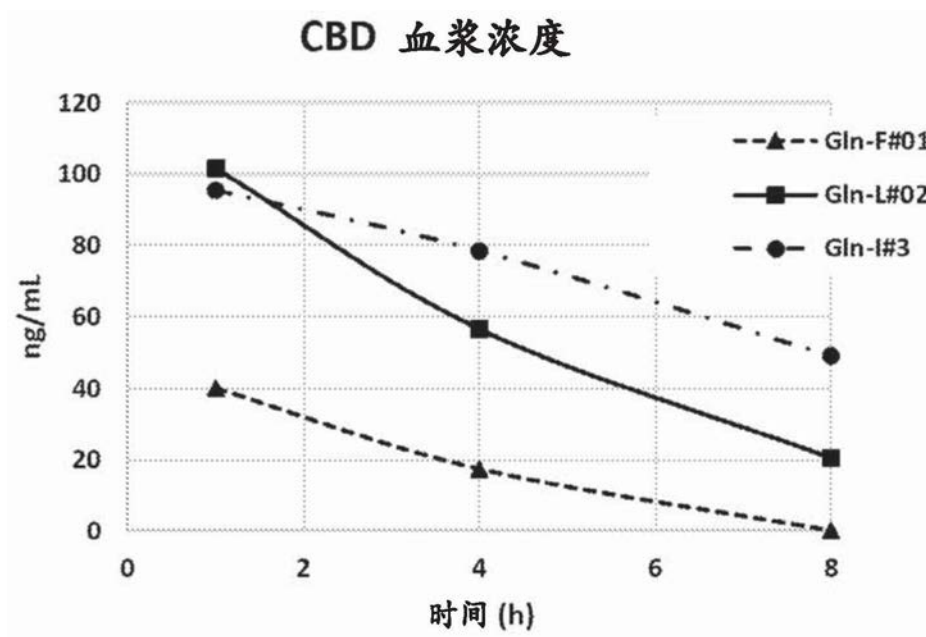


图4

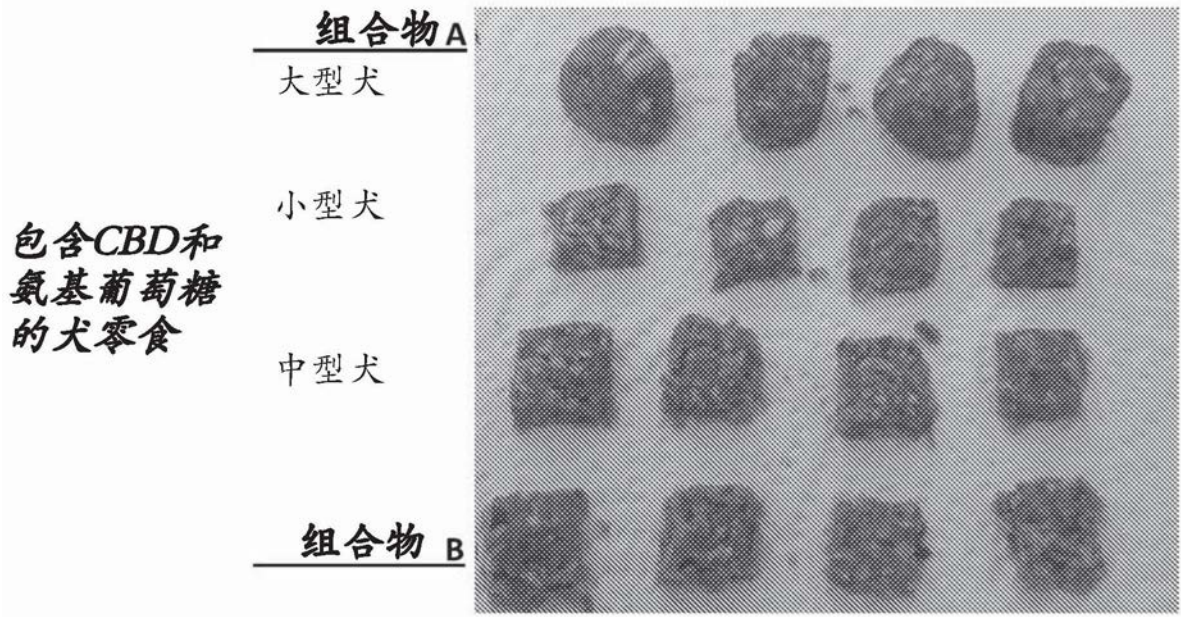


图5