



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109069475 B

(45) 授权公告日 2022.01.28

(21) 申请号 201780024997.6
(22) 申请日 2017.04.21
(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109069475 A
(43) 申请公布日 2018.12.21
(30) 优先权数据
62/326,490 2016.04.22 US
62/429,544 2016.12.02 US
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.10.22
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/028953 2017.04.21
(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/185038 EN 2017.10.26
(73) 专利权人 受体控股公司
地址 美国华盛顿州
(72) 发明人 A·莱昂内-贝 G·韦斯纳
(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司
11287
代理人 林斯凯
(51) Int.Cl.
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 1190893 A,1998.08.19
US 20150057341 A1,2015.02.26
WO 2016022936 A1,2016.02.11
US 8513300 B2,2013.08.20
McCartney, Fiona等.Safety concerns over the use of intestinal permeation enhancers: A mini-review.《TISSUE BARRIERS》.2016,第4卷(第2期),
Baughman, RA等.Oral delivery of heparin in combination with sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino]caprylate: Pharmacological considerations.《PHARMACEUTICAL RESEARCH》.1997,第14卷(第12期),第1830-1834页.
Goldberg, M等.Challenges for the oral delivery of macromolecules.《NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY》.2003,第2卷(第4期),第289-295页.
Friedman, Kristen 等.Pharmacokinetics of Oral Cyanocobalamin Formulated With Sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino]caprylate (SNAC): An Open-Label, Randomized,Single-Dose, Parallel-Group Study in Healthy Male Subjects.《CLINICAL THERAPEUTICS》.2011,第33卷(第7期),第934-945页.

审查员 郑梅

权利要求书2页 说明书27页 附图15页

(54) 发明名称
快速作用植物类医药化合物和营养补剂

(57) 摘要
描述各种载剂组合中的植物类医药化合物或营养补剂。所述载剂可包括N-酰化脂肪氨基酸、渗透增强剂和/或各种其它有益载剂。所述植物类组合物/载剂组合可以产生施用益处。

CN 109069475 B

1. 一种提供口服调配物中活性成分的提高了的生物可用性的方法,其中所述活性成分是水溶解度小于0.1mg/ml的大麻素,所述方法包括:

添加N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸盐至所述口服调配物,

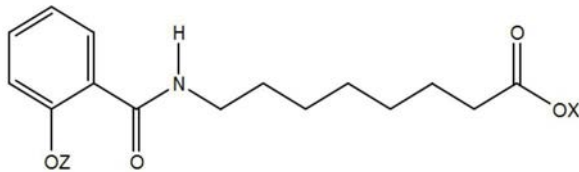
从而当与没有添加N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸盐的相同口服调配物相比时提供提高了的生物可用性。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述水溶解度小于0.1mg/ml的大麻素包括 Δ 9-四氢大麻酚(THC)和/或大麻二酚(CBD)。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述方法包括添加100-200mg N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸盐至所述口服调配物。

4. 一种提供口服调配物中活性成分的提高了的生物可用性的方法,其中所述活性成分是水溶解度小于0.1mg/ml的大麻素,所述方法包括:

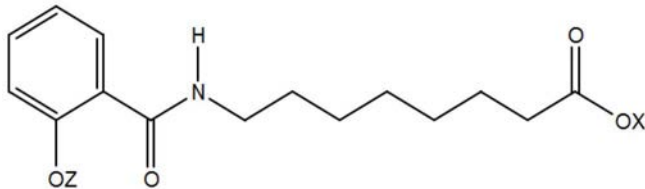
添加包含下式的N-酰化脂肪氨基酸或其盐至所述口服调配物:



其中X和Z独立地是氢、一价阳离子、二价金属阳离子或有机阳离子,从而当与没有添加N-酰化脂肪氨基酸或其盐的相同口服调配物相比时提供提高了的生物可用性。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述水溶解度小于0.1mg/ml的大麻素包括来源于大麻、莠草大麻或印度大麻的 Δ 9-四氢大麻酚(THC)和/或大麻二酚(CBD)。

6. 一种调配用于口服递送的植物类组合物,其包含(i)水溶解度小于0.1mg/ml的大麻素和(ii)包含下式的N-酰化脂肪氨基酸或其盐:



其中X和Z独立地是氢、一价阳离子、二价金属阳离子或有机阳离子。

7. 根据权利要求6所述的植物类组合物,其中所述水溶解度小于0.1mg/ml的大麻素包括 Δ 9-四氢大麻酚(THC)和/或大麻二酚(CBD)。

8. 根据权利要求6所述的植物类组合物,其中所述N-酰化脂肪氨基酸或其所述盐包括N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸盐。

9. 根据权利要求8所述的植物类组合物,其包含100-200mg N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸盐。

10. 根据权利要求6所述的植物类组合物,其包含来源于大麻植物的所述水溶解度小于0.1mg/ml的大麻素。

11. 根据权利要求6所述的植物类组合物,其包含提取自大麻植物、莠草大麻植物或印度大麻植物的所述水溶解度小于0.1mg/ml的大麻素。

12. 根据权利要求6所述的植物类组合物,其包含 Δ 9-四氢大麻酚(THC)、大麻二酚

(CBD)、大麻萜酚(CBG)、大麻环萜酚(CBC)、大麻酚(CBN)、脱氢大麻二酚(CBDL)、大麻环酚(CBL)、次大麻酚(CBV)、四氢次大麻酚(THCV)、次大麻二酚(CBDV)、次大麻色烯(CBCV)、次大麻萜酚(CBGV)、大麻萜酚单甲基醚(CBGM)、大麻橙花酸、大麻二醇酸(CBDA)、大麻酚丙基变体(CBNV)、大麻三酚(CBO)、四氢大麻酚酸(THCA)、四氢次大麻酚酸(THCVA)和/或其混合物。

13. 根据权利要求6所述的植物类组合物,其进一步包含类黄酮化合物、萜烯类或萜类。

14. 根据权利要求6所述的植物类组合物,其中X选自:氢;作为一价阳离子的钠、钾或铵;作为二价金属阳离子的钙或镁;或作为有机阳离子的四甲基铵。

15. 根据权利要求6所述的植物类组合物,其中Z选自:氢;作为一价阳离子的钠或钾;或作为二价金属阳离子的钙或镁。

16. 根据权利要求6所述的植物类组合物,其中X是氢且Z是氢。

17. 根据权利要求6所述的植物类组合物,其中X是氢且Z是钠。

18. 根据权利要求6所述的植物类组合物,其中X是钠且Z是钠。

快速作用植物类医药化合物和营养补剂

[0001] 相关申请案的交叉引用

[0002] 本申请案要求2016年4月22日提交的美国临时专利申请案第62/326,490号和2016年12月02日提交的美国临时专利申请案第62/429,544号的优先权,所述申请案的全部内容以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本公开提供各种载剂组合中的快速作用植物类医药化合物或营养补剂。所述载剂可包括N-酰化脂肪氨基酸、渗透增强剂和/或各种其它有益载剂。植物类组合/载剂组合在口服施用之后可产生施用益处。

背景技术

[0004] 历史上,植物世界一直是用于治疗人类和动物疾病,以及用作维持良好健康的预防试剂的医药试剂的最重要来源。然而,对于至少过去的150年,西药一直由合成化学试剂主导。

[0005] 然而,现在人们日益认识到,许多植物和植物提取物是用于预防和治疗疾病的高效试剂。单颗植物可具有大量医药活性剂,且从其获得的提取物可对多种生理过程发挥其活性,从而增加所需治疗效果的范围。

[0006] 作为一个实例,美国公开案第2015/0050373号描述来自红厚壳属(*Calophyllum*)的植物治疗代谢障碍的用途。红厚壳属是具有大约180-200种热带常青树物种的有花植物属。红厚壳属包括四个亚类:巴西红厚壳木(*Calophyllum brasiliense*)、苏格兰红厚壳木(*Calophyllum caledonicum*)、胡桐红厚壳木(*Calophyllum inophyllum*)和大果红厚壳木(*Calophyllum soulattri*)。胡桐红厚壳木是中等尺寸到大尺寸常青树,平均高25-65英尺。这种植物的不同医药用途已在文献中报导,例如这种植物的树皮的煎剂治疗内出血。从胡桐红厚壳木种子提取的油用于治疗类风湿性关节炎或关节紊乱;发痒;湿疹;头部出现的丘疹;眼病;和肾衰竭。

[0007] 美国公开案第2014/0193345号描述植物绒毛钩藤(*Uncaria tomentosa*)、百里香(*Thymus vulgaris*)、洋甘菊(*Matricaria recutita*)、白柳(*Salix alba*)、金盏花(*Calendula officinalis*)、须松萝(*Usnea barbata*)、波特藁本(*Ligusticum porterii*) - 奥沙(*osha*)、平铺白珠树(*Gaultheria procumbens*)、山茶(*Camellia sinensis*)、欧洲越橘(*Vaccinium myrtillus*)、香蜂花(*Melissa officinalis*)、大蒜(*Allium sativum*)、山茶(*Camellia sinensis*)和秘鲁拉坦尼(*Krameria triandra*)治疗粘膜病变的用途。

[0008] 美国公开案第2010/0068297号描述植物石榴(*Punica granatum*)、蝴蝶戏珠花(*Viburnum plicatum*)、山茶(*Camellia sinensis*)和槭属(*Acer spp.*)作为抗微生物剂的用途。

[0009] 还针对大麻植物鉴别出大量医疗用途。举例来说,已在芝麻油中调配大麻植物的提取物 Δ^9 -四氢大麻酚(THC,也被称为屈大麻酚)以用于口服递送。THC对中枢神经系统

(CNS) 展现复杂效果,包括中央拟交感神经活性。已经证实THC具有明显的食欲刺激效果且已经用于治疗AIDS相关的厌食症。THC证明对食欲、情绪、认知、记忆和感知的效果。此外,药物具有止吐特性且用于控制与癌症化学疗法相关的恶心和呕吐。这些效果呈现出与剂量相关。

[0010] THC对疼痛治疗的功效已描述于《药学杂志 (Pharm.J.)》259,104,1997和《药物科学杂志 (Pharm.Sci.)》3,546,1997。还报导合成大麻素-大麻隆为止吐剂和抗焦虑剂,且还适用于治疗各种病因的疼痛,如多发性硬化症 (MS)、周围神经病变和脊髓损伤 (《柳叶刀 (Lancet)》,1995,345,579;《药学杂志》259,104,1997;贝克和普瑞斯 (Baker&Pryce),《投资药物的专家观点 (Expert Opin Investig Drugs)》.2003年4月;12(4):561-7)。还已经报导当经口给予时THC适用于治疗AIDS (《疼痛与症状处理杂志 (J.Pain.Symptom Manage.)》1995,10,89-97)。

[0011] 另一种具有充分证明的健康益处的大麻素是大麻二酚 (CBD)。相比于THC,CBD 不发挥精神刺激效果。报导CBD具有抗抑郁 (扎内拉蒂 T (Zanelati T) 等人《药理学杂志 (Journal of Pharmacology)》.2010.159(1):122-8;)、抗焦虑 (瑞斯提尔 BM (Resstel BM) 等人《英国药理学杂志 (Br J Pharmacol)》.2009.156(1):181-188)、消炎 (沃鲁 F (Vuolo F) 等人《炎症介质 (Mediators of Inflammation)》.2015.538670) 和神经保护效果 (坎普斯 AC (Campos AC) 等人《药理学研究 (Pharmacol Res.)》2016.112:119-127)。

[0012] 大麻植物的其它用途包括治疗以下:成瘾 (德弗里斯 (De Vries) 等人,《精神药理学 (Psychopharmacology)》(Berl) .2003年7月;168(1-2):164-9); ADHD (奥康奈尔 (O'Connell) 和彻 (Ché),《危害减少杂志 (Harm Reduction Journal)》.2007;4:16); 酒精中毒 (巴萨瓦拉加帕 (Basavarajappa) 与洪贡德 (Hungund),《乙醇 (Alcohol.)》2005年1月-2月;40(1):15-24); 阿尔茨海默病 (尤班克斯 (Eubanks) 等人,《分子药剂学 (Mol Pharm.)》2006年11月-12月;3(6):773-7); 肌萎缩性侧索硬化 (ALS) (拉曼 (Raman) 等人,《肌萎缩性侧索硬化其它运动神经元病症 (Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.)》2004年3月;5(1):33-9); 焦虑症 (《英国精神病学杂志 (The British Journal of Psychiatry)》2001年2月,178(2) 107-115); 哮喘 (塔西金 (Tashkin) 等人,《美国呼吸疾病综述 (American Review of Respiratory Disease)》,1975;112,377); 自身免疫病 (莱曼 (Lyman) 等人,《神经免疫学杂志 (J Neuroimmunol.)》1989年6月;23(1):73-81); 细菌感染 (尼森 (Nissen) 等人,《植物疗法 (Fitoterapia)》.2010年7月;81(5):413-9); 骨质流失 (巴博 (Bab) 等人,《医学年鉴 (Ann Med.)》2009;41(8):560-7); 脑损伤/中风 (梭哈密 (Shohami) 等人,《英国药理学杂志》2011年8月;163(7):1402-10); 癌症 (金敦 (Guindon) 与霍曼 (Hohmann),英国药理学杂志2011年8月;163(7):1447-63); 心脏病 (沃尔什 (Walsh) 等人,英国药理学杂志2010年7月;160(5):1234-42); 亨廷顿氏病 (拉斯特雷斯-贝克尔 (Lastres-Becker) 等人,《神经化学杂志 (J Neurochem.)》2003年3月;84(5):1097-109); 炎症 (AAPS J.2009年3月;11(1):109-119); 帕金森氏病 (西拉赞 (Sieradzan) 等人,《神经病学 (Neurology)》.2001年12月11日;57(11):2108-11); 和牛皮癣 (《药物科学趋势 (Trends Pharmacol Sci.)》2009年8月;30(8):411-420)。

[0013] 大麻植物的经证明的其它用途包括治疗以下:获得性甲状腺功能减退症、急性胃炎、广场恐怖症、关节僵硬、关节炎、亚斯伯格综合征、动脉粥样硬化、孤独症、躁郁症、血液

病症、恶病质、腕管综合征、大脑性麻痹、颈椎间盘疾病、颈臂丛综合征、慢性疲劳综合征、慢性疼痛、丛集性头痛、结膜炎、克罗恩氏病、囊性纤维化、抑郁、皮肤炎、糖尿病、肌张力障碍、进食障碍、湿疹、癫痫症、发烧、纤维肌痛、流感、真菌感染、胃肠道病症、青光眼、神经胶质瘤、格雷夫斯病、肝炎、疱疹、高血压、阳萎、失禁、婴儿死亡、发炎性肠病 (IBD)、失眠、肝纤维化、疯牛病、闭经、偏头痛、动晕症、MRSA、肌肉萎缩症、指甲髌骨综合征、神经发炎、烟瘾、肥胖、强迫症 (OCD)、胰腺炎、恐慌症、牙周病、幻肢痛、毒葛过敏、经前期综合征 (PMS)、近端强直性肌病、创伤后应激障碍 (PTSD)、雷诺氏病、不宁腿综合征、精神分裂症、硬皮病、败血性休克、带状疱疹 (shingles, herpes zoster)、镰状细胞病、癫痫、睡眠呼吸暂停、睡眠失调、应激、口吃、颞下颌关节紊乱病 (TMJ)、紧张性头痛、耳鸣、图列特氏综合征、创伤记忆、消耗性综合征或戒断。

[0014] 尽管存在与植物类化合物和营养补剂相关的大量益处,但当呈口服形式投与时,其起始作用时间可能较慢,这在一些实例中会减损其有用性。举例来说,在口服施用之后,THC的起始作用时间为最早十五分钟到1.5小时且在2-4小时达到峰值效果。精神刺激效果的作用持续时间是4-6小时,但在施用之后食欲刺激效果可持续24小时或更长。在单次口服剂量之后THC近乎完全吸收(90-95%)。然而,由于首过肝代谢和不良水溶解度(THC水溶解度是2.8mg/L)的联合效应,仅10-20%的施用剂量达到体循环。因此,大麻的口服消耗的特征在于大麻素的低生物可用性和缓慢的起始作用时间。因此,如这个实例所提供,植物类化合物和营养补剂的口服施用存在改善空间。

发明内容

[0015] 本公开提供调配用于口服递送的快速作用植物类医药化合物和营养补剂(统称为植物类组合物)。通过提供快速作用递送,早期观察到生理益处,从而提高这些化合物的有用性。

[0016] 所公开的快速作用植物类组合物在多种病状中提供治疗有效量中可以产生各种施用益处。示例性施用益处包括增加的吸收、提高的生物可用性、更快的起始作用时间、更高的峰值浓度、到达峰值浓度更快的的时间、更短的作用持续时间、提高的主观疗效和提高的客观疗效。

[0017] 植物类组合物的快速作用性质通过在口服调配物中包括一或多种N-酰化脂肪氨基酸、吸收增强剂和/或各种其它有益载剂(如表面活性剂、洗涤剂、氮酮、吡咯烷酮、二醇和胆盐)来产生。在特定实施例中,N-酰化脂肪氨基酸在口服调配物中可以为直链、支链、环状、双环或芳香族,其包括例如1-50个碳原子。考虑到本文中进一步描述的植物类组分的特定方面,N-酰化脂肪氨基酸可以为植物类组合物提供快速作用益处的用途是出乎预料的。举例来说,N-酰化脂肪氨基酸提高化合物吸收的能力与化合物的水溶解度成比例。许多植物类化合物不具有水溶性且预期不受N-酰化脂肪氨基酸的存在影响。

[0018] 在特定实施例中,植物类组合物包括巴西红厚壳木、苏格兰红厚壳木、胡桐红厚壳木、大果红厚壳木、绒毛钩藤、百里香、洋甘菊、白柳、金盏花、须松萝、波特藁本-奥沙、平铺白珠树、山茶、欧洲越橘、香蜂花、大蒜、山茶、秘鲁拉坦尼、石榴、蝴蝶戏珠花、烟草、烟叶软木茄、叙利亚马利筋、姜黄、大麻、印度大麻、莠草大麻和/或槭属或其提取物。在特定实施例中,植物类组合物包括大麻植物或其提取物。

附图说明

[0019] 图1A和1B展示水溶解度与SNAC提高分子吸收的能力之间所建立的相关性。图1A展示随着每个分子的水溶解度,针对色甘酸、维生素B12、阿托伐他汀 (atorvastatin) 和伊班膦酸盐所绘制的SNAC的提高倍数。绘制数据展示与对数趋势线异常吻合 ($R^2=0.998$), 表明每一者的水溶解度与SNAC提高的吸收程度之间的对数关系。图1B根据来源于图1A的对数趋势线绘制肝素、阿昔洛韦 (acyclovir)、rhGH、PTH、MT-II、GLP-1、降血钙素、yy肽和THC的水溶解度。

[0020] 图2提供示例性大麻素结构。

[0021] 图3提供化合物I-XXXV的经改性氨基酸。

[0022] 图4提供式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)和(r)的脂肪酸氨基酸,其中R1是包括5到19个碳原子的烷基,R2是H(即氢)或CH₃(即甲基),且R3是H;或盐或其游离酸形式。

[0023] 图5A和5B提供研究的平均结果,所述研究比较经口施用的大麻/N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸盐(SNAC,“测试”)调配物和大麻(无SNAC,“对照”)调配物的起始作用时间和作用持续时间。

[0024] 图6A-6F提供研究中每名独立参与者的结果,所述研究比较经口施用的大麻 /N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸盐(SNAC,“测试”)调配物和大麻(无SNAC,“对照”)调配物的起始作用时间和作用持续时间。

[0025] 图7展示利用高SNAC剂量(200mg,“高剂量”)、低SNAC剂量(100mg,“低剂量”)和无SNAC(“对照”)的经口施用的大麻调配物的强度、作用持续时间和起始作用时间的比较。

[0026] 图8展示相比于通过吸入(“INH”)施用的大麻,用经口(“PO”)施用的SNAC 调配的大麻的强度、作用持续时间和起始作用时间。

具体实施方式

[0027] 尽管存在与植物类化合物和营养补剂相关的大量益处,但当呈口服形式投与时,其起始作用时间可能较慢,这在一些实例中会减损其有用性。举例来说,在口服施用之后,THC的起始作用时间为最早十五分钟到1.5小时且在2-4小时达到峰值效果。精神刺激效果的作用持续时间是4-6小时,但在施用之后食欲刺激效果可持续24小时或更长。在单次口服剂量之后THC近乎完全吸收(90-95%)。然而,由于首过肝代谢和不良水溶解度(THC水溶解度是2.8mg/L)的联合效应,仅10-20%的施用剂量达到体循环。因此,大麻的口服消耗的特征在于大麻素的低生物可用性和缓慢的起始作用时间。因此,如这个实例所提供,植物类化合物和营养补剂的口服施用存在改善空间。

[0028] 本公开提供调配用于口服递送快速作用植物类医药化合物和营养补剂(统称为植物类组合物)。通过提供快速作用递送,早期观察到生理益处,从而提高这些化合物的有用性。

[0029] 所公开的快速作用植物类组合物在多种病状中提供治疗有效量中可以产生各种施用益处。示例性施用益处包括增加的吸收、提高的生物可用性、更快的起始作用时间、更高的峰值浓度、到达峰值浓度更快的的时间、更短的作用持续时间、提高的主观疗效和提高的客观疗效。

[0030] 植物类组合物的快速作用性质通过在口服调配物中包括一或多种N-酰化脂肪氨基酸、吸收增强剂和/或各种其它有益载剂(如表面活性剂、洗涤剂、氮酮、吡咯烷酮、二醇和胆盐)来产生。在特定实施例中,N-酰化脂肪氨基酸在口服调配物中可以为直链、支链、环状、双环或芳香族,其包括例如1-50个碳原子。考虑到本文中进一步描述的植物类组分的特定方面,N-酰化脂肪氨基酸可以为植物类组合物提供快速作用益处的用途是出乎预料的。举例来说,N-酰化脂肪氨基酸提高化合物吸收的能力与化合物的水溶解度成比例。许多植物类化合物不具有水溶性且预期不受N-酰化脂肪氨基酸的存在影响。

[0031] 已证实当与N-酰化脂肪氨基酸(例如SNAC)共同投与时具有改善的吸收的分子包括水溶性分子,如色甘酸、维生素B12、阿托伐他汀、伊班膦酸盐、肝素、阿昔洛韦、重组人类生长激素(rhGH)、甲状旁腺激素1-34(PTH 1-34)、 α -促黑素(MT-II)、GLP-1、降血钙素和肽yy。

[0032] 图1A展示水溶解度与SNAC提高分子吸收的能力之间所建立的相关性。对于色甘酸、维生素B12、阿托伐他汀和伊班膦酸盐而言,公开的结果包括曲线下面积(AUC),其由血浆水平的时程计算得出。为量化与SNAC共同施用的效果,可以通过以具有SNAC的分子的AUC除以无SNAC的分子的AUC计算提高倍数。图1A展示随着每个分子的水溶解度,针对色甘酸、维生素B12、阿托伐他汀(atorvastatin)和伊班膦酸盐所绘制的SNAC的提高倍数。绘制数据展示与对数趋势线异常吻合($R^2=0.998$),表明每一者的水溶解度与SNAC提高的其吸收程度之间的对数关系。

[0033] 如通过 C_{max} (最大药物血浆水平)和/或 T_{max} (达到最大药物血浆水平所花费的时间)所展示,肝素、阿昔洛韦、rhGH、PTH、MT-II、GLP-1、降血钙素和yy肽是已证实具有SNAC改善的吸收的其它分子。如图1B中所示,这些分子中的每一种的水溶解度大于0.15mg/ml,且因此,模型准确预测SNAC可改善其吸收。这个结果表明基于SNAC的吸收改善与分子的水溶解度相关。图1B进一步绘制对于数趋势线的THC的水溶解度(0.0028mg/ml)和基于此溶解度SNAC的预测效果。基于至少前述内容,本文所述的结果为出乎意料的且将并非是本领域普通技术人员合理地预期。

[0034] 现更详细描述本公开的方面。

[0035] 本公开提供包括植物性物质和载剂的快速作用植物类组合物作为口服调配物。植物类组合物是指植物类医药化合物和植物类营养补剂。植物类医药化合物提供治疗有效量以治疗病状,如本公开的背景中所描述的那些。植物类营养补剂要求与典型的营养缺乏相关的益处;描述补剂意欲如何影响人体的结构或功能;表征补剂用以维持这种结构或功能所利用的已证明机制;且/或描述与产物消耗相关的总体健康。在特定实施例中,营养补剂可能不会声称诊断、缓解、治疗、治愈或预防特定疾病或疾病类别。

[0036] 植物类组合物包括植物性物质。植物性物质是由植物产生的物质且包括任何植物全部或植物部分(例如树皮、木材、叶子、茎、根、花、果实、种子或其部分)和/或其渗出物或提取物。在特定实施例中,植物类组合物包括植物产物。植物产物可包括植物物质、藻类、宏观真菌和/或其组合。在特定实施例中,植物类组合物包括不同类型的植物性物质的混合物。植物类组合物还可以包括来源于植物性物质的物质,包括树脂、油、干花、麻醉品、酊剂、浸液等。在特定实施例中,植物性物质具有极小水溶解度或无水溶解度。在特定实施例中,植物类组合物不包括合成、半合成或化学改性药物。

[0037] 在特定实施例中,植物类组合物包括来源于以下的植物性物质:巴西红厚壳木、苏格兰红厚壳木、胡桐红厚壳木、大果红厚壳木、绒毛钩藤、百里香、洋甘菊、白柳、金盏花、须松萝、波特藁本-奥沙、平铺白珠树、山茶、欧洲越橘、香蜂花、大蒜、山茶、秘鲁拉坦尼、石榴、蝴蝶戏珠花、烟草、烟叶软木茄、叙利亚马利筋、姜黄、大麻、印度大麻、莠草大麻和/或槭属或其提取物。

[0038] 在特定实施例中,植物类组合物包括来源于大麻植物的植物性物质。大麻植物是指包括物种(或亚种)大麻、莠草大麻和印度大麻的有花植物。

[0039] 大麻植物的特定提取物包括大麻素。大麻素是来自大麻植物的环状分子群组,其活化细胞中的大麻素受体(即CB1和CB2)。存在至少85种可从大麻分离的不同大麻素。大麻植物所产生的许多大麻素(如 Δ 9-四氢大麻酚(THC)和大麻二酚(CBD))在水中具有极低溶解度或不具有溶解度。最著名的大麻素是THC和CBD。其它实例包括大麻萜酚(CBG)、大麻环萜酚(CBC)、大麻酚(CBN)、脱氢大麻二酚(CBDL)、大麻环酚(CBL)、次大麻酚(CBV)、四氢次大麻酚(THCV)、次大麻二酚(CBDV)、次大麻色烯(CBCV)、次大麻萜酚(CBGV)、大麻萜酚单甲基醚(CBGM)、大麻橙花酸(cannabineroic acid)、大麻二醇酸(CBDA)、大麻酚丙基变体(CBNV)、大麻三酚(CBO)、四氢大麻酚酸(THCA)和四氢次大麻酚酸(tetrahydrocannabivarinic acid)(THCVA)。参见例如图2。大麻植物的提取物类似地包括类黄酮化合物、萜烯类、类萜和任何所述成分的合成、半合成或高度纯化型式。

[0040] 植物类组合物的组分可以通过例如起始植物产物的粉碎、煎煮、压榨和提取来制得。术语“提取物”可包括全部含有在相关植物中发现的活性成分中的一些或全部的许多类型的制剂。提取物可以使用多种不同提取溶剂通过冷提取提取制得,所述提取溶剂包括水\脂肪溶剂(如橄榄油)和酒精溶剂(例如70%乙醇)。冷提取技术通常施加于植物的较软部分,如叶子和花,或植物的所需活性组分不耐热的地方。或者,可以通过热提取技术使用前述溶剂产生所需植物的提取物,其中将所述溶剂加热到高温,所述温度的精确值取决于所选溶剂的特性,且在整个提取过程中维持在所述温度。热提取技术通常更多施加于植物的较硬、较坚韧部分,如树皮、木分枝和较大根。在一些情况下,可以在超过一种溶剂中和不同温度下进行连续提取。可以浓缩形式使用植物提取物。或者,可以视需要稀释提取物以实现其预期用途。

[0041] W02004/026857提供用于制备纯化大麻提取物的方法,其中大麻素被纯化到至少99%wt%THC(Δ 9-四氢大麻酚)。在此方法中,使大麻植物物质的粗乙醇提取物穿过活性炭管柱且借助于旋转蒸发来蒸发。随后使所得富含THC的提取物穿过填充有葡聚糖凝胶LH20的管柱且用氯仿/二氯甲烷溶离。所使用的溶剂借助于旋转蒸发移去。为了进一步提高富含THC的提取物的纯度,将提取物溶解于甲醇中且随后溶解于戊烷中且使其经受两次旋转蒸发。

[0042] US2015/0126754描述a)提供大麻植物物质的粗溶剂提取物;b)使所述粗提取物进行薄膜蒸发以获得精制提取物;c)色谱地分馏精制提取物以制备一或多种具有高于预设值的THC含量的高纯度馏分和一或多种具有低于预设值的THC含量的低纯度馏分,其中所述预设值在按干物质重量计95-99%范围内;d)使一或多种高纯度馏分进行另一次薄膜蒸发;和e)收集含有按干物质重量计至少97%THC的THC分离物;且其中在步骤b)中和/或在步骤d)中,所述薄膜蒸发通过使用刮膜蒸发进行。这种方法的优势在于其生产率良好的高纯度

THC提取物且不使用造成健康风险的溶剂。所述方法的进一步优势在于其为高度可重复的，因为其产生具有特定大麻素特征的 THC分离物。更具体地说，所述方法产生含有至少97.0-99.5% THC和0.4-2.0%其它大麻素(包括至少0.3%大麻酚和大麻二酚)的THC分离物。

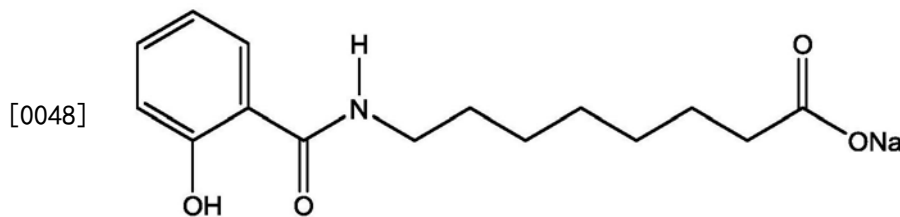
[0043] 用于制备植物提取物的其它程序(包括热提取、冷提取和其它技术)描述于公开案中，所述公开案包括“《药物植物：以色列土地(在希伯来)的药物植物的现场指导(Medicinal plants:a field guide to the medicinal plants of the Land of Israel (in Hebrew)》，作者：N.克里斯皮尔(N.Krispil),哈尔·吉罗(Har Gilo),以色列,1986”和“《制备植物药(Making plant medicine)》，作者：R.切赫(R.Cech),Horizon Herbs出版,2000”。

[0044] 在特定实施例中，植物类组合物的植物组分(例如植物提取物)可以例如通过高压灭菌来灭菌，且随后使其冷却且存储在合适温度(例如-20℃)下。在特定实施例中，在存储之前可以例如通过膜超过滤进一步纯化到分子量截止值(例如低于10,000Da)。

[0045] 在特定实施例中，植物类组合物包括载体，如经改性氨基酸、表面活性剂、洗涤剂、氮酮、吡咯烷酮、二醇或胆汁盐。氨基酸是具有至少一个自由胺基的任何羧酸且包括天然存在、非天然存在和合成的氨基酸。聚氨基酸是肽或通过键连接的两个或更多个氨基酸，所述键由可以连接的其它基团形成，例如酯、酸酐或酸酐键。肽是通过肽键连接的两个或更多个氨基酸。肽的长度可以在具有两个氨基酸的二肽到具有数百个氨基酸的多肽之间变化。参见钱伯斯生物词典(Chambers Biological Dictionary),编者彼得M.B.沃克(Peter M.B.Walker),剑桥,英格兰:Chambers Cambridge,1989,第215页。还可以使用二肽、三肽、四肽和五肽。

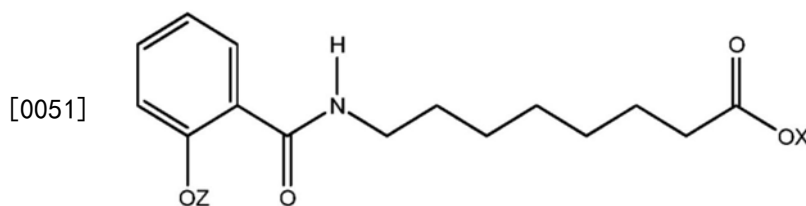
[0046] 是经改性氨基酸的载体包括酰化脂肪酸氨基酸(FA-aa)或其盐，其通常通过利用酰化或磺化改性氨基酸或其酯来制备。酰化脂肪酸氨基酸包括N-酰化FA-aa或在其α氨基处经脂肪酸酰化的氨基酸。

[0047] 示例性N-酰化脂肪氨基酸盐包括N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钠(SNAC)。SNAC的其它名称包括钠-N-邻羟苯甲酰基-8-氨基辛酸盐、单钠8-(N-邻羟苯甲酰基氨基)辛酸盐、N-(邻羟苯甲酰基)-8-氨基辛酸单钠盐、单钠N-{8-(2-羟基苯甲酰基)氨基}辛酸盐或钠8-[(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸盐。SNAC具有以下结构：



[0049] 还可使用SNAC的盐作为载体。

[0050] SNAC的其它形式包括：



[0052] 其中X和Z独立地是H、一价阳离子、二价金属阳离子或有机阳离子。一价阳离子的实例包括钠和钾。二价阳离子的实例包括钙和镁。有机阳离子的实例包括铵和四甲基铵。

[0053] 以化合物I-XXXV提供示例性经改性氨基酸,如N-酰化FA-aas(参见图3)。还可以使用这些化合物和其它N-酰化FA-aa的盐作为载剂。

[0054] 许多化合物可以基于本公开通过所属领域的技术人员的技能内的方法由氨基酸轻易制备。举例来说,化合物I-VII来源于氨基丁酸。化合物VIII-X和XXXI-XXIIV 来源于氨基己酸。化合物XI-XXVI和XXXV来源于氨基辛酸。举例来说,上文的经改性氨基酸化合物可以通过使单氨基酸与合适的改性剂反应来制备,所述改性剂与氨基酸中存在的自由氨基部分反应以形成酰胺。可以使用保护基避免如所属领域的技术人员已知的非所需副反应。

[0055] 氨基酸可以溶解于金属氢氧化物(例如氢氧化钠或氢氧化钾)的碱性水溶液中,且在处于5°C.与70°C.之间,优选地10°C.与40°C.之间的范围的温度下加热,持续在1 小时与4小时之间的范围,优选地2.5小时的时段。每当量氨基酸中的NH₂基团所采用的碱金属量一般在每当量NH₂ 1.25与3毫摩尔之间,优选地1.5与2.25毫摩尔之间的范围。溶液的pH值一般在8与13之间的范围,优选地在10与12之间的范围。

[0056] 其后,在搅拌的同时向氨基酸溶液添加合适的氨基酸改性剂。混合物的温度维持在一般在5°C.与70°C.之间,优选地10°C.与40°C.之间的范围内的温度下,持续在1 与4小时之间的范围内的时段。相对于氨基酸数量所采用的氨基酸改性剂的量是以氨基酸中总游离NH₂的摩尔数计。一般来说,所采用的氨基酸改性剂的量在每摩尔当量氨基酸中的总NH₂基团0.5与2.5摩尔当量之间,优选地0.75与1.25当量之间的范围内。

[0057] 通过用合适酸(例如浓盐酸)调节混合物的pH值淬灭反应,直到pH值达到2与3 之间。混合物在室温下静置时分离以形成透明上部层和白色或灰白色沉淀。舍弃上部层,且通过过滤或倾析从下部层收集经改性氨基酸。随后将粗的经改性氨基酸溶解于水中,pH值在9与13,优选地在11与13之间的范围。通过过滤移除不溶性物质且在真空中干燥滤液。经改性氨基酸的产率一般在30与60%之间的范围,且通常为 45%。

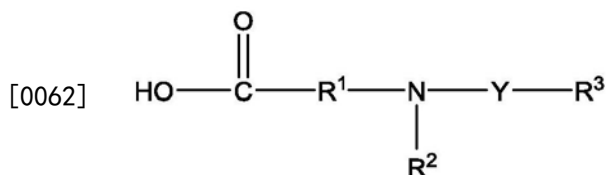
[0058] 视需要,可以使用氨基酸酯,例如氨基酸化合物的苄基酯、甲酯或乙酯制备经改性氨基酸。可以使溶解于合适有机溶剂(如二甲基甲酰胺、吡啶或四氢呋喃)中的氨基酸酯与合适的氨基酸改性剂在5°C.与70°C.之间的范围,优选地25°C.的温度下反应,持续在7与24小时之间的范围的时段。相对于氨基酸酯所使用的氨基酸改性剂的量与上文针对氨基酸所述的相同。此反应可以在存在或不存在碱(例如三乙胺或二异丙基乙胺)的情况下进行。

[0059] 其后,在负压下移除反应溶剂且通过在50°C.与80°C.之间的范围,优选地70°C.的温度下用合适碱溶液(例如1N氢氧化钠)水解经改性氨基酸酯,持续足以水解掉酯基且形成具有游离羧基的经改性氨基酸的时间段来移除酯官能团。随后将水解混合物冷却到室温且将其酸化(例如25%盐酸水溶液)到2与2.5之间的范围的pH值。经改性氨基酸从溶液沉淀出来且通过常规手段(如过滤或倾析)回收。苄基酯可以使用过渡金属催化剂通过在有机溶剂中氢化来移除。

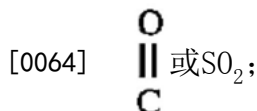
[0060] 经改性氨基酸可以通过再结晶或通过再结晶或在固体柱载体上分馏来纯化。合适的再结晶溶剂系统包括乙腈、甲醇和四氢呋喃。分馏可以在使用甲醇/正丙醇混合物作为移动相的合适固体柱载体(如氧化铝)上进行;在使用三氟乙酸/乙腈混合物作为移动相的逆相柱载体上进行;和使用水作为移动相的离子交换色谱上进行。当进行阴离子交换色谱时,优选地采

用连续的0-500mM氯化钠梯度。

[0061] 在特定实施例中,具有下式的经改性氨基酸



[0063] 其中Y是



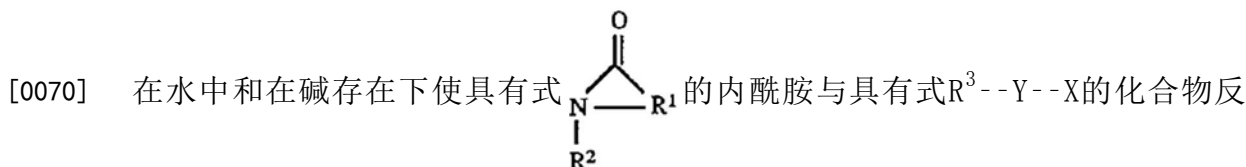
[0065] R^1 是 C_3 - C_{24} 亚烷基、 C_2 - C_{20} 亚烯基、 C_2 - C_{20} 亚炔基、亚环烷基或芳香族,如亚芳基;

[0066] R^2 是氢、 C_1 - C_4 烷基或 C_2 - C_4 烯基;且

[0067] R^3 是 C_1 - C_7 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、芳基、噻吩基、吡咯并或吡啶基,且

[0068] R^3 任选地被一或多个 C_1 - C_5 烷基、 C_2 - C_4 烯基、F、Cl、OH、 OR^1 、 SO_2 、 COOH 、 COOR^1 或 SO_3H 取代;

[0069] 可以通过以下制备:



应,其中Y、 R^1 、 R^2 和 R^3 如上文且X是离去基。如上式中所展示的内酰胺可以例如通过欧拉(Olah)等人,《合成(Synthesis)》,537-538(1979)中所描述的方法制备。

[0071] 在特定实施例中,经改性氨基酸也包括在其 α 氨基处经脂肪酸酰化的氨基酸,其可以由通式A-X表示,其中A是 α -氨基酸残基且X是通过酰化连接到A的 α -氨基的脂肪酸。氨基酸包括阳离子和非阳离子氨基酸。在特定实施例中,术语“非阳离子氨基酸”是指选自由以下组成的群组的氨基酸:非极性疏水性氨基酸、极性不带电荷氨基酸和极性酸性氨基酸。在特定实施例中,如本文所用的术语“非阳离子氨基酸”是指选自由以下组成的群组的氨基酸:丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)、苯丙氨酸(Phe)、色氨酸(Trp)、甲硫氨酸(Met)、脯氨酸(Pro)、肌氨酸、甘氨酸(Gly)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)、半胱氨酸(Cys)、酪氨酸(Tyr)、天冬酰胺(Asn)和谷氨酰胺(Gln)、天冬氨酸(Asp)和谷氨酸。

[0072] 在特定实施例中,酰化FA-aa包括非极性疏水性氨基酸的 α 氨基酸残基。在特定实施例中,酰化FA-aa可以由通式A-X表示,其中A是非极性疏水性氨基酸的氨基酸残基且X是通过酰化连接到A的 α -氨基的脂肪酸。在特定实施例中,如本文所用的术语“非极性疏水性氨基酸”是指所属领域的技术人员所使用的氨基酸的类别。在特定实施例中,术语“非极性疏水性氨基酸”是指选自由以下组成的群组的氨基酸:丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)、苯丙氨酸(Phe)、色氨酸(Trp)、甲硫氨酸(Met)、脯氨酸(Pro)和肌氨酸。

[0073] 在特定实施例中,酰化FA-aa包括极性不带电荷氨基酸的氨基酸残基。在特定实施例中,酰化FA-aa可以由通式A-X表示,其中A是极性不带电荷氨基酸的氨基酸残基且X是通

过酰化连接到A的 α -氨基的脂肪酸。在特定实施例中,如本文所用的术语“极性不带电荷氨基酸”是指所属领域的技术人员所使用的氨基酸的类别。在特定实施例中,术语“极性不带电荷氨基酸”是指选自以下组成的群组的氨基酸:甘氨酸(Gly)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)、半胱氨酸(Cys)、酪氨酸(Tyr)、天冬酰胺(Asn)和谷氨酰胺(Gln)。

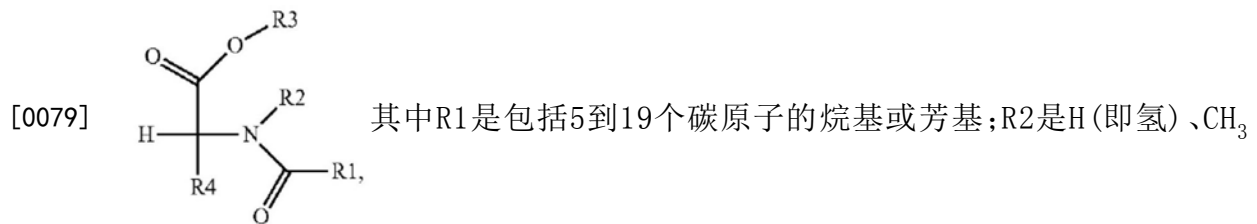
[0074] 在特定实施例中,酰化FA-aa包括极性酸性氨基酸的氨基酸残基。在特定实施例中,酰化FA-aa可以由通式A-X表示,其中A是极性酸性氨基酸的氨基酸残基且X是通过酰化连接到A的 α -氨基的脂肪酸。在特定实施例中,如本文所用的术语“极性酸性氨基酸”是指所属领域的技术人员所使用的氨基酸的类别。在特定实施例中,术语“极性酸性氨基酸”是指选自自由天冬氨酸(Asp)和谷氨酸(Glu)组成的群组的氨基酸。

[0075] 在特定实施例中,酰化FA-aa的氨基酸残基包括并非由遗传密码编码的氨基酸的氨基酸残基。通过酰化进行的氨基酸改性可以使用与氨基酸的游离 α -氨基反应的所属领域中已知的酰化试剂轻易进行。

[0076] 在特定实施例中,除非另外说明,否则本文中的 α -氨基酸或 α -氨基酸残基呈L-型。

[0077] 在特定实施例中,氨基酸残基呈游离酸形式和/或其盐,如其钠(Na^+)盐。

[0078] 酰化FA-aa的示例性实施例可以由通用FA-aa式I表示:



(即甲基)或经由 $(\text{CH}_2)_3$ 基团共价连接到R4;R3是H或不存在;且R4是氨基酸侧链或经由 $(\text{CH}_2)_3$ 基团共价连接到R2;或其盐。

[0080] FA-aa可以用脂肪酸酰化,所述脂肪酸包括由5到19个碳原子组成的经取代或未经取代的烷基。在特定实施例中,烷基由5到17个碳原子组成。在特定实施例中,烷基由5-15个碳原子组成。在特定实施例中,烷基由5-13个碳原子组成。在特定实施例中,烷基由6个碳原子组成。

[0081] 在特定实施例中,酰化FA-aa在肠道pH值下,尤其在pH 5.5到8.0范围内,如pH 6.5到7.0范围内的肠道pH值下为可溶的。在特定实施例中,酰化FA-aa低于pH 9.0下为可溶的。

[0082] 在特定实施例中,酰化FA-aa的溶解度为至少5mg/mL。在特定实施例中,酰化FA-aa的溶解度为至少10mg/mL。在特定实施例中,酰化FA-aa的溶解度为至少20 mg/mL。在特定实施例中,酰化FA-aa的溶解度为至少30mg/mL。在特定实施例中,酰化FA-aa的溶解度为至少40mg/mL。在特定实施例中,酰化FA-aa的溶解度为至少50mg/mL。在特定实施例中,酰化FA-aa的溶解度为至少60mg/mL。在特定实施例中,酰化FA-aa的溶解度为至少70mg/mL。在特定实施例中,酰化FA-aa的溶解度为至少80mg/mL。在特定实施例中,酰化FA-aa的溶解度为至少90mg/mL。在特定实施例中,酰化FA-aa的溶解度为至少100mg/mL。在特定实施例中,酰化FA-aa的溶解度在37°C下在高于或低于FA-aa的pKa 1个单位的pH值下在水溶液中测定。在特定实施例中,酰化FA-aa的溶解度在37°C下在pH 8下于水溶液中测定。在特定实施例

中,酰化FA-aa的溶解度在37°C下在高于或低于FA-aa的pI 1个单位的pH值下在水溶液中测定。在特定实施例中,酰化FA-aa的溶解度在37°C下在高于或低于FA-aa的pI 1个单位数的pH值下在水溶液中测定,其中所述FA-aa是具有相对电荷的两个或更多个可离子化基团。在特定实施例中,FA-aa的溶解度在37°C下在水性50mM磷酸钠缓冲液,pH 8.0中测定。

[0083] 在特定实施例中,酰化FA-aa选自由以下组成的群组:式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)和(r),其中R1是包括5到19个碳原子的烷基,R2是H(即氢)或CH₃(即甲基),且R3是H;或其盐或游离酸形式。式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q)和(r)提供于图4中。

[0084] 在特定实施例中,酰化FA-aa可选自以下中的一或多种:N-十二酰基丙氨酸钠、N-十二酰基-L-丙氨酸、N-十二酰基异亮氨酸钠、N-十二酰基-L-异亮氨酸、N-十二酰基亮氨酸钠、N-十二酰基-L-亮氨酸、N-十二酰基甲硫氨酸钠、N-十二酰基-L-甲硫氨酸、N-十二酰基苯丙氨酸钠、N-十二酰基-L-苯丙氨酸、N-十二酰基脯氨酸钠、N-十二酰基-L-脯氨酸、N-十二酰基色氨酸钠、N-十二酰基-L-色氨酸、N-十二酰基缬氨酸钠、N-十二酰基-L-缬氨酸、N-十二酰基肌氨酸钠、N-十二酰基-L-肌氨酸、N-油酰基肌氨酸钠、N-癸酰基亮氨酸钠、N-癸酰基丙氨酸钠、N-癸酰基-L-丙氨酸、N-癸酰基亮氨酸钠、N-癸酰基-L-亮氨酸、N-癸酰基苯丙氨酸钠、N-癸酰基-L-苯丙氨酸、N-癸酰基缬氨酸钠、N-癸酰基-L-缬氨酸、N-癸酰基异亮氨酸钠、N-癸酰基-L-异亮氨酸、N-癸酰基甲硫氨酸钠、N-癸酰基-L-甲硫氨酸、N-癸酰基脯氨酸钠、N-癸酰基-L-脯氨酸、N-癸酰基苏氨酸钠、N-癸酰基-L-苏氨酸、N-癸酰基色氨酸钠、N-癸酰基-L-色氨酸、N-癸酰基肌氨酸钠、N-癸酰基-L-肌氨酸、N-十二酰基天冬酰胺盐、N-十二酰基-L-天冬酰胺、N-十二酰基天冬氨酸钠、N-十二酰基-L-天冬氨酸、N-十二酰基半胱氨酸钠、N-十二酰基-L-半胱氨酸、N-十二酰基谷氨酰胺钠、N-十二酰基-L-谷氨酰胺、N-十二酰基甘氨酸钠、N-十二酰基-L-甘氨酸、N-十二酰基丝氨酸钠、N-十二酰基-L-丝氨酸、N-十二酰基苏氨酸钠、N-十二酰基-L-苏氨酸、N-十二酰基酪氨酸钠、N-十二酰基-L-酪氨酸、N-癸酰基天冬酰胺钠、N-癸酰基-L-天冬酰胺、N-癸酰基天冬氨酸钠、N-癸酰基-L-天冬氨酸、N-癸酰基半胱氨酸钠、N-癸酰基-L-半胱氨酸、N-癸酰基谷氨酰胺钠、N-癸酰基-L-谷氨酰胺、N-癸酰基甘氨酸钠、N-癸酰基-L-甘氨酸、N-癸酰基丝氨酸钠、N-癸酰基-L-丝氨酸、N-癸酰基酪氨酸钠、N-癸酰基-L-酪氨酸、N-十二酰基谷氨酸钠、N-十二酰基谷氨酸钠、N-十二酰基-L-谷氨酸、N-癸酰基谷氨酸钠、N-癸酰基-L-谷氨酸、Amisoft HS-11P(十八酰基谷氨酸钠)、Amisoft MS-11(肉豆蔻酰基谷氨酸钠)、Amisoft LS-11(十二酰基谷氨酸钠)、Amisoft CS-11(椰油酰基谷氨酸钠)、N-椰油酰基谷氨酸钠、Amisoft HS-11P、Amisoft HS-11P(N-十八酰基谷氨酸钠)、(sodium N-肉豆蔻酰基谷氨酸钠)、(N-十二酰基谷氨酸钠)和Amisoft HS-11P。

[0085] 以下酰化FA-aas可在市面上购得:

商品名	化学名称	供应商 (根据 14-APR-2011)
Hamposyl L-95	<i>N</i> -十二酰基肌氨酸钠	Chattem Chemicals
Hamposyl O	<i>N</i> -油酰基肌氨酸钠	Chattem Chemicals
Hamposyl C	<i>N</i> -椰油酰基肌氨酸钠	Chattem Chemicals
[0086] Hamposyl L-30	<i>N</i> -十二酰基肌氨酸钠	Chattem Chemicals
Amisoft HS-11 P	<i>N</i> -十八酰基谷氨酸钠	Ajinomoto
Amisoft LS-11	<i>N</i> -十二酰基谷氨酸钠	Ajinomoto
Amisoft CS-11	<i>N</i> -椰油酰基谷氨酸钠	Ajinomoto
Amisoft MS-11	<i>N</i> -肉豆蔻酰基谷氨酸钠	Ajinomoto
Amilite GCS-11	<i>N</i> -椰油酰基甘氨酸钠	Ajinomoto

[0087] 在特定实施例中,术语“脂肪酸*N*-酰化氨基酸”、“脂肪酸酰化氨基酸”或“酰化氨基酸”在本文中可互换地使用且是指在其 α -氨基处经脂肪酸酰化的氨基酸。

[0088] 特定实施例利用具有低溶解度,或极低溶解度的植物性物质。特定实施例利用基本上不溶于水的植物性物质。在特定实施例中,在水中的溶解度由美国药典(USP 32) 根据溶解一份溶质所需的水量定义为低到零:低溶解度:溶解一份溶质需要100到 1000份水;极低溶解度:需要1000到10 000份水;基本上不溶于水:需要超过10 000 份水。然而,在碱性pH值下,本文所述的SNAC和其它经改性氨基酸以及FA-aas 可溶于水。因此,无法合理地预测如本文所述的施用益处。在特定实施例中,极低溶解度可指在水或水溶液中的溶解度小于1mg/ml,小于0.1mg/ml,或小于0.01mg/ml。

[0089] 在特定实施例中,*N*-酰化脂肪氨基酸充当吸收增强剂,进而产生施用益处。吸收增强剂是指促进胃肠吸收的化合物。相比于不包括吸收增强剂的调配物,吸收增强剂可以通过提高药物在胃肠道中的溶解度或通过促进膜渗透来提高药物吸收。吸收增强剂的其它实例包括表面活性剂、洗涤剂、氮酮、吡咯烷酮、二醇或胆盐。

[0090] 在特定实施例中,*N*-酰化脂肪氨基酸充当生物可用性增强剂。生物可用性是指活性成分的级分由受试者实际吸收且达到血流。在特定实施例中,相比于不包括生物可用性增强剂的调配物,生物可用性增强剂提高血流中的活性成分级分或使得在早先时间在血流中检测到活性成分。

[0091] 在特定实施例中,相比于基于在所有方面中相同,类似,但不包括吸收增强剂和/或生物可用性增强剂的基于对照植物的组合物或口服调配物,由吸收增强剂和/或生物可用性增强剂产生的其它施用益处包括更快的起始作用时间、更高的峰值浓度、到达峰值浓度更快的的时间、更短的作用持续时间、提高的主观疗效和提高的客观疗效。

[0092] 利用吸收增强剂和/或生物可用性增强剂(例如,和在特定实施例中,*N*-酰化脂肪氨基酸)的实施例可为有益的,因为被设计成解决各种生理病状的许多口服植物类组合物因为其延迟的起始作用时间和低生物可用性特征而为不适当的。延迟的起始作用时间在需要快速治疗效果的临床适应症(例如疼痛和偏头痛)中呈现挑战;且低生物可用性需要患者摄入比替代给药形式(例如吸烟、吸蒸汽烟)所需的剂量高得多的剂量。本文中公开的特定实施例提供具有提高的生物可用性和较短的治疗效果起始作用时间的植物类组合物口服调配物。

[0093] 如前所述,在特定实施例中,*N*-酰化脂肪氨基酸充当主观疗法增强剂。主观疗法增强是指明显缓解如受试者所感知的症状。在特定实施例中,相比于不包括主观疗法增强剂

的调配物,主观疗法增强剂增加症状缓解或更快速地缓解症状。

[0094] 在特定实施例中,N-酰化脂肪氨基酸充当客观疗法增强剂。客观疗法增强是指缓解如医师所施用的临床测量,如通过血液或唾液分析或健康测试所检测到的营养缺乏。在特定实施例中,相比于不包括客观疗法增强剂的调配物,客观疗法增强剂增加客观临床测量的缓解或导致更快速地缓解。

[0095] 特定实施例包括大麻和吸收增强剂和/或生物可用性增强剂。相比于通过目前可用的口服剂型摄入的大麻,这些实施例可以允许更加快速的大麻吸收和更高的生物可用性。

[0096] 在特定实施例中,本文中公开的载剂产生选自以下的施用益处:增加的吸收、提高的生物可用性、更快的起始作用时间、更高的峰值浓度、到达峰值浓度更快的的时间、更短的作用持续时间、提高的主观疗效、提高的客观疗效、改善的味道和改善的口感。与增加的吸收、提高的生物可用性、更快的起始作用时间、更高的峰值浓度、到达峰值浓度更快的的时间、更短的作用持续时间相关的施用益处可以更加快速地缓解不利病状(例如疼痛缓解)。“口感”是指个人在摄取(例如咀嚼或吞咽)口服剂型时所经历的愉悦度的非味道相关方面。口感的方面包括组合物的硬度和脆性,组合物是耐咀嚼的、砂质的、油性的、奶油的、含水的、发粘的、易于溶解的、涩的、起泡的等,以及组合物的尺寸、形状和形式(片剂、粉末、凝胶等)。

[0097] 植物类组合物可以通过以下制造从而向受试者施用:添加植物性物质、提供施用益处的载剂和一或多种赋形剂,混合,悬浮,溶解,掺合,造粒,制片,囊封,或执行其它剂型专用程序,之后包装。为了清晰起见,载剂有助于提供施用益处。赋形剂可以但不必有助于施用益处。

[0098] 特定实施例包括制备为口服调配物的植物类组合物。示例性口服调配物包括胶囊、包衣片剂、食品、酏剂、乳液、凝胶、软胶囊、颗粒、胶、果汁、液体、油、糊剂、团粒、丸剂、粉末、快速溶解片剂、药囊、半固体、喷雾剂、溶液、悬浮液、糖浆、片剂等。

[0099] 示例性赋形剂类别包括粘合剂、缓冲剂、螯合剂、涂布剂、着色剂、络合剂、稀释剂(即填充剂)、崩解剂、乳化剂、调味剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、释放剂、表面活性剂、稳定剂、增溶剂、甜味剂、增稠剂、湿润剂和媒剂。

[0100] 粘合剂是用于在制粒中导致粉末颗粒粘着的物质。示例性粘合剂包括阿拉伯胶、可压缩糖、明胶、蔗糖和其衍生物、麦芽糊精、纤维素聚合物(如乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和甲基纤维素)、丙烯酸聚合物(如不溶性丙烯酸酯甲基丙烯酸铵共聚物、聚丙烯酸酯或聚甲基丙烯酸共聚物)、聚乙烯吡烷酮、共聚维酮、聚乙烯醇、褐藻酸、褐藻酸钠、淀粉、预胶凝化淀粉、瓜尔豆胶和聚乙二醇。

[0101] 口服调配物中可以包括着色剂以赋予调配物颜色。示例性着色剂包括葡萄皮提取物、甜菜红粉末、β胡萝卜素、胭脂树、胭脂红、姜黄和红辣椒。其它着色剂包括FD&C 红色3号、FD&C红色20号、FD&C黄色6号、FD&C蓝色2号、D&C绿色5号、FD&C橙色5号、D&C红色8号、焦糖和氧化铁。

[0102] 稀释剂可以促进口服调配物的粒化。示例性稀释剂包括微晶纤维素、蔗糖、磷酸二钙、淀粉、乳糖和具有少于13个碳原子的多元醇(如甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇)和医药学上可接受的氨基酸,如甘氨酸。

[0103] 口服调配物中还可以包括崩解剂以便促进溶解。包括渗透剂和毛细剂的崩解剂能够将水或唾液吸进口服调配物中,这促进口服调配物内部以及外部溶解。这类可使用的崩解剂、渗透剂和/或毛细剂包括淀粉(如玉米淀粉、马铃薯淀粉)、其预糊化和改性淀粉、纤维素试剂(如Ac-di-sol)、蒙脱石粘土、交联PVP、甜味剂、膨润土、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、藻酸盐、羟基乙酸淀粉钠、胶(如琼脂、瓜尔胶、槐豆、刺梧桐树胶、果胶、阿拉伯胶、黄原胶和黄蓍)、对水性溶剂具有高亲和力的二氧化硅(如胶态二氧化硅、沉淀二氧化硅)、麦芽糊精、 β -环糊精、聚合物(如卡波普)和纤维素试剂(如羟基甲基纤维素、羟基丙基纤维素和羟基丙基甲基纤维素)。口服调配物的溶解可以通过包括相对较小粒度的所使用成分来促进。

[0104] 示例性分散剂或悬浮剂包括阿拉伯胶、藻酸盐、右旋糖苷、黄芪胶、明胶、氢化食用脂肪、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、山梨糖醇糖浆和合成天然胶。

[0105] 示例性乳化剂包括阿拉伯胶和卵磷脂。

[0106] 调味剂是用于赋予口服调配物令人愉快的香味和常常臭味的天然或人工化合物。示例性调味剂包括天然和合成香料油、调味芳香族、来自植物、叶子、花和果实的提取物和其组合。这类调味剂包括茴香油、肉桂油、香草、香兰素、可可、巧克力、天然巧克力香料、薄荷醇、葡萄、薄荷油、冬青油、丁香油、月桂油、茴香油、桉树、百里香油、雪松叶油、肉豆蔻油、南欧丹参油、苦杏仁油、肉桂油;柠檬油,如柠檬、橙子、酸橙和葡萄柚油;以及果香香精,包括苹果、梨、桃、浆果、野莓果、海枣、越桔、奇异果、草莓、树莓、樱桃、李子、菠萝和杏子。在特定实施例中,可使用的调味剂包括天然浆果提取物和天然混合浆果香料,以及柠檬酸和苹果酸。

[0107] 助流剂改善在制造期间粉末掺合物的流动且将口服调配物重量差异降到最低。示例性助流剂包括二氧化硅、胶状或烟雾状二氧化硅、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、玉米淀粉和滑石。

[0108] 润滑剂是口服调配物中所用的在组合物压缩期间减少摩擦的物质。示例性润滑剂包括硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸锌、滑石、矿物质和植物油、苯甲酸、聚(乙二醇)、二十二酸甘油酯、富马酸硬酯酰酯和月桂基硫酸钠。

[0109] 示例性防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和山梨酸。

[0110] 示例性甜味剂包括阿斯巴甜糖、右旋糖、果糖、高果糖玉米糖浆、麦芽糊精、甘草酸单铵、新橘皮苷二氢查耳酮、乙酰舒泛钾、糖精钠、甜菊、三氯蔗糖和蔗糖。

[0111] 特定实施例包括可吞咽组合物。可吞咽组合物是放置在嘴中时不轻易溶解且可以整体吞咽而无需咀嚼或引起不适的那些。美国专利第5,215,754号和第4,374,082号描述用于制备可吞咽组合物的方法。在特定实施例中,可吞咽组合物可具有不含锐边缘且含有光滑、均匀和基本上不含气泡的外部包衣的形状。

[0112] 为制备可吞咽组合物,可以根据常规的混配技术将每种成分与合适载剂组合成紧密混合物。在可吞咽组合物的特定实施例中,组合物的表面可以涂布有聚合膜。这类膜包衣具有若干有益效果。首先,其降低组合物对嘴的内表面的粘着,进而提高受试者吞咽组合物的能力。第二,所述膜可以有助于遮蔽某些成分的不适味道。第三,膜包衣可以保护组合物免于遭受大气降解。可用于制备可吞咽组合物的聚合膜包括:乙烯基聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇和乙酸酯;纤维素材料,如甲基和乙基纤维素、羟乙基纤维素和羟丙基甲基

纤维素、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯；共聚物，如乙烯基-马来酸和苯乙烯-马来酸类型；以及天然胶和树脂，如玉米蛋白、明胶、虫胶和阿拉伯胶。

[0113] 在特定实施例中，口服调配物可包括可咀嚼组合物。可咀嚼组合物是具有适口味道和口感，相对较软且在咀嚼之后迅速碎裂成较小块并开始溶解使得其基本上以溶液形式吞咽的那些。

[0114] 美国专利第6,495,177号描述制备具有改善口感的可咀嚼组合物的方法。美国专利第5,965,162号描述用于制备可食用单元的试剂盒和方法，所述可食用单元在嘴中，尤其在咀嚼时迅速崩解。

[0115] 为形成可咀嚼组合物，应包括某些成分以获得刚才描述的属性。举例来说，可咀嚼组合物应包括形成令人愉快的香味和口感且提高在嘴中的相对柔软度和可溶性的成分。以下讨论描述可有助于获得这些特征的成分。

[0116] 可以添加糖，如白糖、玉米糖浆、山梨糖醇（溶液）、麦芽糖醇（糖浆）、寡糖、异麦芽寡糖、蔗糖、果糖、乳糖、葡萄糖、来卡生、木糖醇、乳糖醇、赤藻糖醇、甘露糖醇、异麦芽糖、右旋糖、聚葡萄糖、糊精、可压缩纤维素、可压缩蜂蜜、可压缩糖蜜以及其混合物以改善口感和适口性。可以添加翻糖或胶，如明胶、琼脂、阿拉伯胶、瓜尔豆胶和角叉菜胶以改善组合物的咀嚼性。可使用的脂肪物质包括植物油（包括棕榈油、棕榈氢化油、玉米胚芽氢化油、蓖麻氢化油、棉籽油、橄榄油、花生油、棕榈油精油和棕榈硬脂精油）、动物油（包括熔点在30°C到42°C范围内的精制油和精制猪油）、可脂、人造奶油、黄油和起酥油。

[0117] 还可以使用烷基聚硅氧烷（以多种分子量范围出售且具有多种不同取代模式的市售聚合物）提高可咀嚼组合物的纹理、口感或两者。“提高纹理”意味着相对于缺乏烷基聚硅氧烷的相同制剂，烷基聚硅氧烷提高可咀嚼组合物的硬度、脆性和咀嚼性中的一或多种。“提高口感”意味着相对于缺乏烷基聚硅氧烷的相同制剂，烷基聚硅氧烷在嘴中液化之后降低可咀嚼组合物的砂质纹理。

[0118] 烷基聚硅氧烷一般包括含硅和含氧聚合主链，其具有从主链的硅原子悬挂的一或多个烷基。取决于其评级，其还可包括硅胶。烷基聚硅氧烷一般是粘稠油状物。可用于可吞咽、可咀嚼或可溶性组合物的示例性烷基聚硅氧烷包括单烷基或二烷基聚硅氧烷，其中烷基在每次出现时独立地选自任意地被苯基取代的C₁-C₆烷基。可使用的特定烷基聚硅氧烷是二甲基聚硅氧烷（一般称为聚二甲硅氧烷）。更具体来说，可使用称为聚二甲硅氧烷GS的颗粒状聚二甲硅氧烷制剂。聚二甲硅氧烷GS是含有30%聚二甲硅氧烷USP的制剂。聚二甲硅氧烷USP在具有4.0重量%到7.0重量%SiO₂的混合物中含有不低于90.5重量% (CH₃)₃--Si {OSi (CH₃)₂} CH₃。

[0119] 为防止可能在一些可咀嚼组合物中出现的粘着且促进活性成分在服用时转化为乳液或悬浮液，组合物可进一步包括乳化剂，如丙三醇脂肪酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、蔗糖脂肪酸酯、卵磷脂以及其混合物。在特定实施例中，这类乳化剂中的一或多种可以按所施用调配物的重量计0.01%到5.0%的量存在。在特定实施例中，如果乳化剂水平较高或较低，那么乳化无法实现或蜡值将升高。

[0120] 用于口服施用的液体制剂可呈例如溶液、糖浆或悬浮液形式，或其可以干燥产品形式呈现，在使用之前用水或其它合适的媒剂复原。

[0121] 除上文所述的那些以外，可以将任何合适的填充剂和赋形剂用于制备本文所述的

可吞咽、可咀嚼和/或可溶性组合物或任何其它口服调配物,只要其与所描述的目的一致即可。

[0122] 口服调配物还包括食品。食品是指可以作为食物或饮料消耗的任何产品。在一些情况下,食品通过将植物提取物输入食品中制备。适合于使用的可食用食物的实例包括糖果、糖果棒、面包、核仁巧克力饼、蛋糕、乳酪、巧克力、可可、曲奇饼、橡皮糖、棒棒糖、薄荷、糕点、花生酱、玉米花、蛋白质条、米糕、酸奶等。尽管技术上不可使用,但还可以使用胶。可食用饮料的实例包括啤酒、果汁、调味奶、调味水、白酒、奶、潘趣、雪克(shake)、汽水、茶和水。在特定实施例中,食品通过组合植物提取物与用于制备食品的成分来制备。实例包括黄油和油。示例性油包括椰子油、葡萄籽油、橄榄油、棕榈油、番木瓜籽油、花生油、芝麻油、发芽小麦油、小麦胚芽油或其任何组合。

[0123] 口服调配物可以作为多个单元单独包装或封装在一或多个具有任何尺寸的包装、罐、小瓶、泡壳包装或瓶子中。剂量被定大小以提供治疗有效量。

[0124] 在特定实施例中,口服调配物包括口服调配物的至少0.1%w/v或w/w;口服调配物的至少1%w/v或w/w;口服调配物的至少10%w/v或w/w;口服调配物的至少20%w/v或w/w;口服调配物的至少30%w/v或w/w;口服调配物的40%w/v或w/w;口服调配物的至少50%w/v或w/w;口服调配物的至少60%w/v或w/w;口服调配物的至少70%w/v或w/w;口服调配物的至少80%w/v或w/w;口服调配物的至少90%w/v或w/w;口服调配物的至少95%w/v或w/w;或口服调配物的至少99%w/v或w/w的植物性物质(例如植物部分或提取物)。

[0125] 在特定实施例中,口服调配物包括口服调配物的至少0.1%w/v或w/w;口服调配物的至少1%w/v或w/w;口服调配物的至少10%w/v或w/w;口服调配物的至少20%w/v或w/w;口服调配物的至少30%w/v或w/w;口服调配物的40%w/v或w/w;口服调配物的至少50%w/v或w/w;口服调配物的至少60%w/v或w/w;口服调配物的至少70%w/v或w/w;口服调配物的至少80%w/v或w/w;口服调配物的至少90%w/v或w/w;口服调配物的至少95%w/v或w/w;或口服调配物的至少99%w/v或w/w的载体。

[0126] 在特定实施例中,口服调配物包括口服调配物的至少0.1%w/v或w/w;口服调配物的至少1%w/v或w/w;口服调配物的至少10%w/v或w/w;口服调配物的至少20%w/v或w/w;口服调配物的至少30%w/v或w/w;口服调配物的40%w/v或w/w;口服调配物的至少50%w/v或w/w;口服调配物的至少60%w/v或w/w;口服调配物的至少70%w/v或w/w;口服调配物的至少80%w/v或w/w;口服调配物的至少90%w/v或w/w;口服调配物的至少95%w/v或w/w;或口服调配物的至少99%w/v或w/w的赋形剂。

[0127] 在特定实施例中,可将10g干燥植物提取物用于150ml水中。这可以提供在1与99%(w/w)植物提取物之间,在2与80%(w/w)植物提取物之间,以及在5与50%(w/w)植物提取物之间的有效浓度。

[0128] 赋形剂可购自公司,如奥德里奇化学公司(Aldrich Chemical Co.)、FMC公司、拜耳(Bayer)、巴斯夫(BASF)、阿列克斯弗雷斯(Alexi Fres)、威特科(Witco)、马林克罗特(Mallinckrodt)、罗地亚(Rhodia)、ISP以及其它公司。

[0129] 其它信息可以发现于韦德和沃勒(WADE&WALLER),《医药赋形剂手册(HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS)》(第2版1994)和《雷明顿氏医药科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》,第18版Mack Printing Company, 1990。此外,可以制备调配

物以视需要满足美国FDA和/或其它相关外国管理机构的无菌、产热原性、一般安全性和纯度标准。

[0130] 本文中公开的植物类组合物可以用于治疗受试者(人类、兽医动物(狗、猫、爬行动物、鸟类等))、家畜(马、牛、山羊、猪、鸡等)和研究动物(猴子、大鼠、小鼠、鱼等)。治疗受试者包括提供治疗有效量。治疗有效量包括提供有效量、防治性治疗和/或治疗性治疗的那些。

[0131] “有效量”是在受试者内产生所要生理学改变所必需的植物类组合物的量。通常为研究目的施用有效量。本文中公开的代表性有效量可以降低动物模型中的痛觉(神经痛、剧痛、内脏痛)、刺激动物模型中的食欲、减少动物模型中的癫痫(例如癫痫发作)、逆转动物模型中的骨质流失、缓解动物模型中的偏头痛(血管收缩颅脑血管)、治疗动物模型中的成瘾、减少动物模型中的焦虑症和/或减少动物模型中的哮喘症状。

[0132] “防治性治疗”包括向不展现疾病或营养缺乏的征象或症状或仅展现疾病或营养缺乏的早期征象或症状的受试者施用的治疗,使得治疗是为了减少、预防或降低疾病或营养缺乏进一步发展的风险而施用。因此,防治性治疗充当对抗疾病或营养缺乏的发展的预防性治疗。

[0133] 作为防治性治疗的一个实例,本文中公开的口服调配物可以向处于罹患偏头痛风险的受试者施用。偏头痛的有效防治性治疗在受试者每月经历的偏头痛次数减少到至少10%或在特定实施例中减少到25%时发生。

[0134] 作为防治性治疗的另一实例,本文中公开的口服调配物可以向处于罹患癫痫发作风险的受试者施用。癫痫发作的有效防治性治疗在每月偏头痛次数减少到至少10%或在特定实施例中减少到25%时发生。

[0135] 作为防治性治疗的另一实例,本文中公开的口服调配物可以向处于患有神经痛风险的受试者施用。神经痛的有效防治性治疗在神经痛的出现如根据标准主观或客观疼痛评估所测量减少至少10%,或在特定实施例中减少25%时出现。

[0136] 作为防治性治疗的另一实例,本文中公开的口服调配物可以向处于罹患突发性疼痛风险的受试者施用。突发性疼痛的有效防治性治疗在突发性疼痛的出现根据标准主观或客观疼痛评估减少10%,或在特定实施例中减少25%时出现。

[0137] 作为防治性治疗的另一实例,本文中公开的口服调配物可以向处于罹患化疗引起的恶心和呕吐(CINV)风险下的受试者施用。CINV的有效防治性治疗在CINV通过标准主观或客观CINV评估减少10%且在特定实施例中减少25%时出现。

[0138] 作为营养缺乏的防治性治疗的一个实例,本文中公开的口服调配物可以向处于罹患维生素C不足引起的佝偻病、膳食铁不足引起的贫血和/或钙不足引起的骨质流失风险下的受试者施用。这些病状的有效防治性治疗在由于用本文中公开的口服调配物进行营养补充而避免或延迟所述病状时出现。

[0139] “治疗性治疗”包括向患有疾病或营养缺乏的受试者施用的治疗且向所述受试者施用以便治愈疾病或营养缺乏或降低疾病或营养缺乏的严重程度。

[0140] 作为治疗性治疗的一个实例,本文中公开的口服调配物可以向患有偏头痛的受试者施用。偏头痛的有效治疗性治疗在降低或完全缓解头痛的严重程度和/或通过标准主观或客观头痛评估测量更快速地解决头痛时出现。

[0141] 治疗性治疗的另一实例包括向经历CINV的受试者施用本文中公开的口服调配物。CINV的治疗性治疗在减少或停止(或更快速地停止)呕吐且通过标准主观或客观 CINV评估测量缓解恶心时出现。

[0142] 治疗性治疗的另一实例包括向患有骨质疏松的受试者施用公开的口服调配物。骨质疏松的有效治疗性治疗在骨骼密度提高10%且在特定实施例中提高25%时出现。

[0143] 治疗性治疗的另一实例包括向患有焦虑症的受试者施用本文中公开的口服调配物。焦虑症的有效治疗性治疗在通过标准主观或客观焦虑症评估测量降低或完全及/或更快速地缓解焦虑症的严重程度时出现。

[0144] 治疗性治疗的另一实例包括向患有多发性硬化症的受试者施用本文中公开的口服调配物。多发性硬化症的有效治疗性治疗在标准步行试验中的评分提高10%且在特定实施例中提高25%时出现。

[0145] 作为营养缺乏的治疗性治疗的一个实例,本文中公开的口服调配物可以向患有维生素C不足引起的佝偻病、膳食铁不足引起的贫血和/或钙不足引起的骨质流失的受试者施用。这些病状的有效治疗性治疗在由于用本文中公开的口服调配物进行营养补充而减少或解决所述病状时出现。

[0146] 可以基于用以施用的研究组分存在与否区别治疗性治疗与有效量。然而,如所属领域的普通技术人员将理解,在人类临床试验有效量中,预防性治疗和治疗性治疗可以重叠。

[0147] 对于施用,可以基于体外分析法和/或动物模型研究的结果初始地估算治疗有效量(在本文中也称为剂量)。这类信息可以用于更准确地判定适用于所关注受试者的剂量。

[0148] 向特定受试者施用的实际剂量可以由受试者、医师、兽医或研究人员考虑以下参数确定:如物理、生理和心理因素,包括受试者的目标、体重、病状、先前或同时发生的治疗性干预和/或原发症。

[0149] 适用剂量可以在0.1到5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或0.5到1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 范围内。在其它非限制性实例中,剂量可包括1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、55 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、65 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、85 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、95 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、350 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、450 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、550 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、650 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、950 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.1到5 mg/kg 或0.5到1 mg/kg 。在其它非限制性实例中,剂量可包括1 mg/kg 、5 mg/kg 、10 mg/kg 、15 mg/kg 、20 mg/kg 、25 mg/kg 、30 mg/kg 、35 mg/kg 、40 mg/kg 、45 mg/kg 、50 mg/kg 、55 mg/kg 、60 mg/kg 、65 mg/kg 、70 mg/kg 、75 mg/kg 、80 mg/kg 、85 mg/kg 、90 mg/kg 、95 mg/kg 、100 mg/kg 、150 mg/kg 、200 mg/kg 、250 mg/kg 、350 mg/kg 、400 mg/kg 、450 mg/kg 、500 mg/kg 、550 mg/kg 、600 mg/kg 、650 mg/kg 、700 mg/kg 、750 mg/kg 、800 mg/kg 、850 mg/kg 、900 mg/kg 、950 mg/kg 、1000 mg/kg 或更多。

[0150] 治疗有效量可以通过在治疗方案过程期间施用单次或多次剂量来实现(例如每小时、每2小时、每3小时、每4小时、每6小时、每9小时、每12小时、每18小时、每日、每隔一天、每3天、每4天、每5天、每6天、每周、每2周、每3周或每月)。

[0151] 可以同时或在选择时间窗口(如10分钟、1小时、3小时、10小时、15小时、24 小时、或48小时时间窗口内)内或在互补活性剂处于临床相关治疗窗内时施用一或多种活性剂。

[0152] 包括以下示例性实施例和实例以便说明本公开的特定实施例。所属领域的技术人员鉴于本公开应了解可以对本文所公开的具体实施例作出许多改变并且仍获得同样或类似结果而不脱离本发明的精神和范围。

[0153] 示例性实施例。

[0154] 1. 一种植物类组合物,其包括植物性物质和N-酰化脂肪氨基酸或其盐。

[0155] 2. 根据实施例1所述的植物类组合物,其包括植物产物。

[0156] 3. 根据实施例1或2所述的植物类组合物,其中所述植物性物质:巴西红厚壳木、苏格兰红厚壳木、胡桐红厚壳木、大果红厚壳木、绒毛钩藤、百里香、洋甘菊、白柳、金盏花、须松萝、波特藁本-奥沙、平铺白珠树、山茶、欧洲越橘、香蜂花、大蒜、山茶、秘鲁拉坦尼、石榴、蝴蝶戏珠花、烟草、烟叶软木茄、叙利亚马利筋、姜黄、大麻、印度大麻、莠草大麻和/或槭属或其提取物。

[0157] 4. 根据实施例1到3中任一实施例所述的植物类组合物,其中所述植物性物质来源于大麻。

[0158] 5. 根据实施例1到4中任一实施例所述的植物类组合物,其中所述植物性物质来源于大麻、莠草大麻或印度大麻。

[0159] 6. 根据实施例1到5中任一实施例所述的植物类组合物,其包括大麻提取物。

[0160] 7. 根据实施例1到6中任一实施例所述的植物类组合物,其包括大麻素。

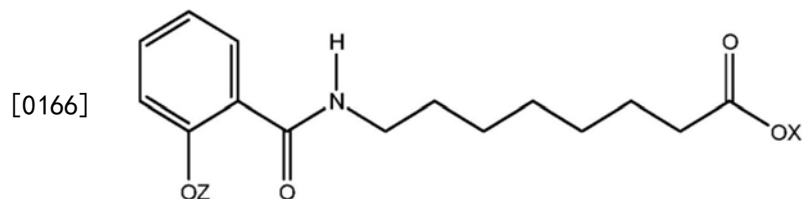
[0161] 8. 根据实施例1到7中任一实施例所述的植物类组合物,其包括 Δ^9 -四氢大麻酚(THC)和大麻二酚(CBD)、大麻萜酚(CBG)、大麻环萜酚(CBC)、大麻酚(CBN)、脱氢大麻二酚(CBDL)、大麻环酚(CBL)、次大麻酚(CBV)、四氢次大麻酚(THCV)、次大麻二酚(CBDV)、次大麻色烯(CBCV)、次大麻萜酚(CBGV)、大麻萜酚单甲基醚(CBGM)、大麻橙花酸(cannabinerolic acid)、大麻二醇酸(CBDA)、大麻酚丙基变异体(CBNV)、大麻三酚(CBO)、四氢大麻酚酸(THCA)、四氢次大麻酚酸(tetrahydrocannabivarinic acid)(THCVA)和/或其混合物。

[0162] 9. 根据实施例1到8中任一实施例所述的植物类组合物,其包括类黄酮化合物、萜烯类或萜类。

[0163] 10. 根据实施例1到9中任一实施例所述的植物类组合物,其中所述N-酰化脂肪氨基酸包括化合物I-XXXV(图3)或化合物a-r(图4)中的一或多种。

[0164] 11. 根据实施例1到10中任一实施例所述的植物类组合物,其中所述N-酰化脂肪氨基酸包括单钠-N-邻羟苯甲酰基-8-氨基辛酸盐、二钠-N-邻羟苯甲酰基-8-氨基辛酸盐或N-(邻羟苯甲酰基)-8-氨基辛酸。

[0165] 12. 根据实施例1到11中任一实施例所述的植物类组合物,其中N-酰化脂肪氨基酸或其盐包括



[0167] 其中X和Z独立地是H、一价阳离子、二价金属阳离子或有机阳离子。

[0168] 13. 根据实施例12所述的植物类组合物,其中一价阳离子包括钠或钾。

- [0169] 14. 根据实施例12所述的植物类组合物,其中所述金属阳离子包括钙或镁。
- [0170] 15. 根据实施例12所述的植物类组合物,其中所述有机阳离子包括铵或四甲基铵。
- [0171] 16. 根据实施例12所述的植物类组合物,其中X是H。
- [0172] 17. 根据实施例12所述的植物类组合物,其中X是包括钠或钾的一价阳离子。
- [0173] 18. 根据实施例12所述的植物类组合物,其中X是包括钙或镁的二价金属阳离子。
- [0174] 19. 根据实施例12所述的植物类组合物,其中X是包括铵或四甲基铵的有机阳离子。
- [0175] 20. 根据实施例12所述的植物类组合物,其中Z是H。
- [0176] 21. 根据实施例12所述的植物类组合物,其中Z是包含钠或钾的一价阳离子。
- [0177] 22. 根据实施例12所述的植物类组合物,其中Z是包含钙或镁的二价阳离子。
- [0178] 23. 根据实施例12所述的植物类组合物,其中X是H且Z是H。
- [0179] 24. 根据实施例12所述的植物类组合物,其中X是H且Z是钠。
- [0180] 25. 根据实施例12所述的植物类组合物,其中X是钠且Z是钠。
- [0181] 26. 根据实施例1到25中任一实施例所述的植物类组合物,其中N-酰化脂肪氨基酸提供施用益处。
- [0182] 27. 根据实施例26所述的植物类组合物,其中所述施用益处是剂量依赖性施用益处。
- [0183] 28. 根据实施例27所述的植物类组合物,其中所述剂量依赖性施用益处是在 100-200mg的剂量下。
- [0184] 29. 根据实施例26所述的植物类组合物,其中相比于无N-酰化脂肪氨基酸的对照组合,所述施用益处包括以下中的一或多个:所测量植物性物质组分的吸收增加;所测量植物性物质组分的生物可用性增加;所测量植物性物质组分的起始作用时间更快;所测量植物性物质组分的峰值浓度更高;达到所测量植物性物质组分的峰值浓度的时间更快;作用持续时间更短;主观疗效提高;客观疗效提高;味道改善;和口感改善。
- [0185] 30. 根据实施例1到29中任一实施例所述的植物类组合物,其中植物类组合物是医药组合物。
- [0186] 31. 根据实施例1到30中任一实施例所述的植物类组合物,其中植物类组合物是营养补剂。
- [0187] 32. 根据实施例1到31中任一实施例所述的植物类组合物,其包括表面活性剂、洗涤剂、氮酮、吡咯烷酮、二醇或胆汁盐。
- [0188] 33. 根据实施例1到32中任一实施例所述的植物类组合物,其包括治疗有效量的植物性物质。
- [0189] 34. 根据实施例33所述的植物类组合物,其中所述治疗有效量治疗以下症状:获得性甲状腺功能减退症、急性胃炎、成瘾、ADHD、广场恐怖症、AIDS、AIDS相关的厌食症、酒精中毒、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、关节僵硬、焦虑症、关节炎、亚斯伯格综合征、哮喘、动脉粥样硬化、孤独症、自身免疫病、细菌感染、躁郁症、骨质流失、血液病症、脑损伤/中风、恶病质、癌症、腕管综合征、大脑性麻痹、颈椎间盘疾病、颈臂丛综合征、慢性疲劳综合征、慢性疼痛、丛集性头痛、结膜炎、克罗恩氏病、囊性纤维化、抑郁、皮肤炎、糖尿病、肌张力障碍、进食障碍、湿疹、癫痫症、发烧、纤维肌痛、流感、真菌感染、胃肠道病症、青光眼、神经

胶质瘤、格雷夫斯病、心脏病、肝炎、疱疹、亨廷顿氏病、高血压、阳痿、失禁、婴儿死亡、炎症、发炎性肠病 (IBD)、失眠、肝纤维化、疯牛病、闭经、代谢障碍、偏头痛、动晕症、MRSA、多发性硬化症 (MS)、肌肉萎缩症、粘膜病变、指甲骯骨综合征、与癌症化学疗法相关的恶心和呕吐、神经发炎、烟瘾、肥胖、强迫症 (OCD)、疼痛、胰腺炎、恐慌症、帕金森氏病、牙周病、周围神经病变、幻肢痛、毒葛过敏、经前期综合征 (PMS)、近端强直性肌病、创伤后应激障碍 (PTSD)、牛皮癣、雷诺氏病、不宁腿综合征、精神分裂症、硬皮病、败血性休克、带状疱疹 (shingles, herpes zoster)、镰状细胞病、癫痫、睡眠呼吸暂停、睡眠失调、脊髓损伤、应激、口吃、颞下颌关节紊乱病 (TMJ)、紧张性头痛、耳鸣、图列特氏综合征、创伤记忆、消耗性综合征和戒断。

[0190] 35. 根据实施例1到34中任一实施例所述的植物类组合物,其包括维生素或矿物质。

[0191] 36. 根据实施例1到34中任一实施例所述的植物类组合物,其包括维生素和矿物质。

[0192] 37. 根据实施例35或36所述的植物类组合物,其中所述维生素是选自以下中的一或多种:维生素A、维生素B1、维生素B6、维生素B12、维生素C、维生素D、维生素E或维生素K。

[0193] 38. 根据实施例35到36中任一实施例所述的植物类组合物,其中所述矿物质是选自以下中的一或多种:钙、铬、碘、铁、镁、硒或锌。

[0194] 39. 一种口服调配物,其包括根据实施例1到38中任一实施例所述的植物类组合物。

[0195] 40. 根据实施例39所述的口服调配物,其中所述口服调配物是可吞咽或可咀嚼的。

[0196] 41. 根据实施例39或40所述的口服调配物,其中所述口服调配物是液体或固体。

[0197] 42. 根据实施例39到41中任一实施例所述的口服调配物,其中所述口服调配物是溶液、悬浮液或喷雾。

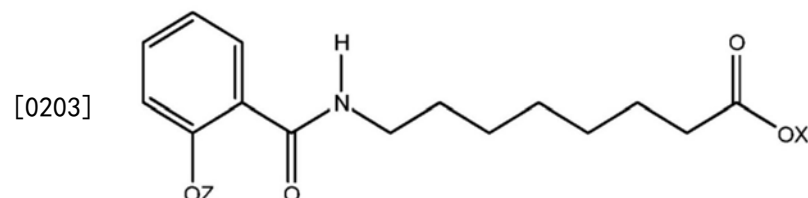
[0198] 43. 根据实施例39到41中任一实施例所述的口服调配物,其中口服调配物是片剂、胶囊或药囊。

[0199] 44. 根据实施例39到43中任一实施例所述的口服调配物,其中口服调配物经过调味。

[0200] 45. 一种制备具有更快起始作用时间的大麻口服调配物的方法,其中所述方法包含向所述大麻口服调配物添加吸收增强剂且其中所述大麻口服调配物的起始作用时间比无吸收增强剂的大麻口服调配物更快。

[0201] 46. 根据实施例45所述的方法,其中所述吸收增强剂是N-酰化脂肪氨基酸或其盐。

[0202] 47. 根据实施例45或46所述的方法,其中N-酰化脂肪氨基酸或其盐包含



[0204] 其中X和Z独立地是H、一价阳离子、二价金属阳离子或有机阳离子。

[0205] 48. 根据实施例45到47中任一实施例所述的方法,其中所述N-酰化脂肪氨基酸选自单钠-N-邻羟苯甲酰基-8-氨基辛酸盐、二钠-N-邻羟苯甲酰基-8-氨基辛酸盐或N-(邻羟

苯甲酰基)-8-氨基辛酸。

[0206] 49. 一种治疗有需要的受试者的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的根据实施例1到39中任一实施例所述的组合物或根据实施例40到45中任一实施例所述的调配物,进而治疗所述有需要的受试者。

[0207] 50. 根据实施例50所述的方法,其中所述治疗有效量提供有效量、防治性治疗和/或治疗性治疗。

[0208] 51. 一种减少或消除人类受试者的疾病或病症的一或多种症状的方法,

[0209] 其中所述方法包括向受试者递送治疗有效量的根据实施例1到39中任一实施例所述的组合物或根据实施例40到45中任一实施例所述的口服调配物,进而减少或消除疾病或病症的一或多种症状,且

[0210] 其中所述疾病或病症是:获得性甲状腺功能减退症、急性胃炎、成瘾、ADHD、广场恐怖症、AIDS、AIDS相关的厌食症、酒精中毒、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、关节僵硬、焦虑症、关节炎、亚斯伯格综合征、哮喘、动脉粥样硬化、孤独症、自身免疫病、细菌感染、躁郁症、骨质流失、血液病症、脑损伤/中风、恶病质、癌症、腕管综合征、大脑性麻痹、颈椎间盘疾病、颈臂丛综合征、慢性疲劳综合征、慢性疼痛、丛集性头痛、结膜炎、克罗恩氏病、囊性纤维化、抑郁、皮肤炎、糖尿病、肌张力障碍、进食障碍、湿疹、癫痫症、发烧、纤维肌痛、流感、真菌感染、胃肠道病症、青光眼、神经胶质瘤、格雷夫斯病、心脏病、肝炎、疱疹、亨廷顿氏病、高血压、阳痿、失禁、婴儿死亡、炎症、发炎性肠病(IBD)、失眠、肝纤维化、疯牛病、闭经、代谢障碍、偏头痛、动晕症、MRSA、多发性硬化症(MS)、肌肉萎缩症、粘膜病变、指甲髌骨综合征、与癌症化学疗法相关的恶心和呕吐、神经发炎、烟瘾、肥胖、强迫症(OCD)、骨质疏松、骨质减少、疼痛、胰腺炎、恐慌症、帕金森氏病、牙周病、周围神经病变、幻肢痛、毒葛过敏、经前期综合征(PMS)、近端强直性肌病、创伤后应激障碍(PTSD)、牛皮癣、雷诺氏病、不宁腿综合征、精神分裂症、硬皮病、败血性休克、带状疱疹(shingles;herpes zoster)、镰状细胞病、癫痫、睡眠呼吸暂停、睡眠失调、脊髓损伤、应激、口吃、颞下颌关节紊乱病(TMJ)、紧张性头痛、耳鸣、图列特氏综合征、创伤记忆、消耗性综合征或戒断综合征。

[0211] 实例. 提供改善的生物可用性和缩短的起效时间的口服大麻素剂型. 考虑到大量可能受益于大麻疗法的医学病状,存在对呈口服型式提供改善的生物可用性的快速作用产物的显著未满足需求。目前的口服大麻产物包括存在低生物可用性和延长的起始作用时间问题的食品 and 传统医药剂型。本公开解决全部目前可用的口服大麻产品的缺点以提供改善的起效时间和改善的生物可用性。

[0212] 实例1. 示例性调配物. 溶液调配物. 使大麻和一或多种N-酰化脂肪氨基酸在水性/有机溶剂混合物中组合。将所得掺合物剧烈搅拌一小时。如果溶液不完全,那么可以添加表面活性剂且可以继续搅拌以制备最终调配物。

[0213] 悬浮液调配物. 使大麻和一或多种N-酰化脂肪氨基酸在水、水性/有机溶剂混合物或有机溶剂混合物中组合。可以搅拌所得掺合物以实现悬浮。

[0214] 溶液调配物. 使大麻和一或多种吸收增强剂在水性/有机溶剂混合物中组合。将所得掺合物剧烈搅拌一小时。如果溶液不完全,那么可以添加表面活性剂且可以继续搅拌以制备最终调配物。

[0215] 悬浮液调配物. 使大麻和一或多种吸收增强剂在水、水性/有机溶剂混合物或有机

溶剂混合物中组合。可以搅拌所得掺合物以实现悬浮。

[0216] 软胶囊组合物. 可以将悬浮液调配物或溶液调配物填充到软胶囊中以含有高达1g大麻。可以用肠溶包衣处理软胶囊或使用无包衣的软胶囊。

[0217] 片剂/胶囊组合物. 溶液调配物和悬浮液调配物可以通过蒸发、冻干或喷雾干燥来干燥。所得干燥产物可以与制片赋形剂组合且压缩成片剂或囊片以含有高达1g大麻。或者，可以将干燥产物填充到胶囊中。

[0218] 实例2. 经口施用的大麻/SNAC组合物的起始作用时间和作用持续时间. 本研究被设计成评估SNAC实现大麻的快速作用口服形式的效用。

[0219] 参与者的选择. 招募六名研究参与者摄入大麻组合物且记录大麻诱发的欣快和/或烦躁的发作、持续时间和强度。研究参与者参加两个分离试验: 1) 使用对照物质, 其包括溶解于乙醇水溶液中的液体大麻提取物, 和2) 使用测试物质, 其包括溶解于乙醇水溶液中的液体大麻提取物以及SNAC。

[0220] 调配物. 所选择大麻浓缩物为市售的且在乙醇溶液中提供于参与者。浓缩物含有每剂量8mg THC。选择所述浓缩物是因为其含有高百分比THC, 所述THC对使用者提供明显效果-报导的“欣快”。乙醇水溶液用作溶剂因为其有效地溶解大麻提取物, 以及SNAC。

[0221] 方法. 对于对照实验, 每名参与者混合大麻浓缩物与15ml (一汤匙) 乙醇水溶液, 且立即吞咽混合物。

[0222] 对于测试实验, 每名参与者混合大麻浓缩物与乙醇水溶液和200mg SNAC的预先混合溶液, 且立即吞咽溶解混合物。

[0223] 对于对照实验和测试实验两者, 每名参与者记录剂量施用时间、欣快和/或烦躁的发作时间和在大麻剂量施用之后历时五小时以十五分钟时间间隔所观察到的欣快和/或烦躁水平。使用在1-10范围内的标度值报导欣快和烦躁。表1展示对应每个标度值的欣快和烦躁水平的描述。

[0224] 表1: 报导欣快和烦躁的量表值

[0225]

标度值	描述
0	未观测到效果
1-2	轻度观察效果; 可能是心理
3-4	明确但轻度效果
5-6	明确显著效果
7-8	强烈效果
9-10	剧烈效果

[0226] 结果. 下文展示的结果是针对六名参与者所获得的平均量表值 (还展示于图5A和5B中)。

[0227] 表2: 对照实验 (n=6)

[0228]

实际时间	开始时间	观察到的 “欣快” (0 - 10)	观察到的 “烦躁” (0 - 10)
12:00 PM	0:00		

[0229]	12:15 PM	0:15	0.17	0.00
	12:30 PM	0:30	0.50	0.00
	12:45 PM	0:45	0.83	0.17
	1:00 PM	1:00	1.33	0.17
	1:15 PM	1:15	1.67	0.50
	1:30 PM	1:30	1.83	0.67
	1:45 PM	1:45	1.83	0.83
	2:00 PM	2:00	2.00	0.50
	2:15 PM	2:15	2.17	0.50
	2:30 PM	2:30	1.83	0.33
	2:45 PM	2:45	1.67	0.33
	3:00 PM	3:00	2.17	0.33
	3:15 PM	3:15	1.33	0.17
	3:30 PM	3:30	1.17	0.00
	3:45 PM	3:45	1.00	0.00
	4:00 PM	4:00	1.00	0.00
	4:15 PM	4:15	0.83	0.00
	4:30 PM	4:30	0.67	0.00
	4:45 PM	4:45	0.50	0.00
	5:00 PM	5:00	0.17	0.00

[0230] 表3:测试实验 (n=6)

实际时间	开始时间	观察到的 “欣快” (0 - 10)	观察到的 “烦躁” (0 - 10)
12:00 PM	0:00		
12:03 PM	0:03	3.83	0.67
12:15 PM	0:15	3.83	0.67
12:30 PM	0:30	4.67	0.83
12:45 PM	0:45	4.33	0.50
1:00 PM	1:00	4.33	0.50
1:15 PM	1:15	3.67	0.67
1:30 PM	1:30	2.00	0.17
1:45 PM	1:45	1.83	0.17
2:00 PM	2:00	1.83	0.00
2:15 PM	2:15	1.67	0.00
2:30 PM	2:30	1.83	0.00
2:45 PM	2:45	1.50	0.00
3:00 PM	3:00	1.33	0.17
3:15 PM	3:15	1.33	0.17
3:30 PM	3:30	1.50	1.00
3:45 PM	3:45	1.33	0.00
4:00 PM	4:00	0.50	0.00
4:15 PM	4:15	0.17	0.00
4:30 PM	4:30	0.17	0.00
4:45 PM	4:45	0.00	0.00
5:00 PM	5:00	0.00	0.00

[0232] 发作:全部六名参与者报导在摄取大麻/SNAC调配物(测试)五分钟内的欣快,其中发作时间在两分钟与五分钟之间的范围内。相比之下,在摄入仅有大麻的调配物(对照)之后参与者报导的欣快的第一时间点是摄入后十五分钟,其中发作时间在十五分钟与一小时十五分钟之间的范围(单独参与者结果参见图6A-6F)。到摄入后十五分钟,针对大麻/SNAC调配物(测试)所报导的平均欣快标度值是3.8。相比之下,在摄入仅有大麻的调配物(对照)十五分钟之后,所报导的平均欣快标度值是0.17(每个时间点处的平均值参见图5A-5B)。

[0233] 强度:在摄入大麻/SNAC调配物(测试)之后平均峰值欣快标度值是4.7,其发生在摄入后三十分钟。相比之下,在摄入仅有大麻的调配物(对照)之后最高平均欣快标度值是2.2,其处于两小时十五分钟时间点(参见图5A和5B)。因此,摄入大麻/SNAC调配物导致欣快的峰值强度较高,其发生时间比摄入仅有大麻的调配物时的发生时间快平均一小时四十五分钟。所观察到的烦躁强度对于测试和对照两者而言均最低,两个实验的峰值平均标度值为0.83。

[0234] 持续时间:结果指明吸收增强剂的添加不缩短大麻作用。

[0235] 总之,在大麻的口服剂量调配物中添加吸收增强剂(如SNAC)提供更快的起始作用时间和在大麻的峰值活性水平下较高的作用强度。此外,吸收增强剂对大麻的作用持续时间无影响。

[0236] 实例3.在低SNAC剂量下经口施用的大麻/SNAC组合物的起始作用时间和作用持续时间.本研究被设计成评估SNAC低剂量下实现大麻的快速作用口服形式的效用。

[0237] 参与者的选择.招募三个研究参与者摄入大麻组合物且记录大麻诱发的欣快和/或烦躁的发作、持续时间和强度。研究参与者参加两个分离试验:1)使用对照物质,其包括溶解于乙醇水溶液中的液体大麻提取物,和2)使用测试物质,其包括溶解于乙醇水溶液中的液体大麻提取物以及SNAC。

[0238] 调配物.所选择大麻浓缩物为市售的且在乙醇溶液中提供于参与者。浓缩物含有每剂量8mg THC。选择所述浓缩物是因为其含有高百分比THC,所述THC对使用者提供明显效果-报导的“欣快”。乙醇水溶液用作溶剂因为其有效地溶解大麻提取物,以及SNAC。

[0239] 方法.对于对照实验,每名参与者混合大麻浓缩物与15ml(一汤匙)乙醇水溶液,且立即吞咽混合物。

[0240] 对于测试实验,每名参与者混合大麻浓缩物与乙醇水溶液和100mg SNAC的预先混合溶液,且立即吞咽溶解混合物。

[0241] 对于对照实验和测试实验两者,每名参与者记录剂量施用时间、欣快和/或烦躁的发作时间和在大麻剂量施用之后历时五小时以十五分钟时间间隔所观察到的欣快和/或烦躁水平。使用在1-5范围内的标度值报导欣快和烦躁。表1展示对应每个标度值的欣快和烦躁水平的描述。

[0242] 结果.将结果与来自实例2的数据组合且在图7中报导全部参与者。

[0243] 发作:全部三名参与者报导在摄取大麻/SNAC调配物(测试)五分钟内的欣快,其中发作时间在两分钟与五分钟之间的范围内。相比之下,在摄入仅有大麻的调配物(对照)之后参与者报导的欣快的第一时间点是摄入后十五分钟,其中发作时间在十五分钟与一小时十五分钟之间的范围。到摄入后十五分钟,针对大麻/SNAC调配物(测试)所报导的平均欣快标度值是3.0。相比之下,在仅有大麻的调配物(对照)摄入十五分钟之后,所报导的平均

欣快标度值是0.25。

[0244] 强度:在摄入大麻/SNAC调配物(测试)之后平均峰值欣快标度值是3.4,其发生在摄入后三十分钟。相比之下,在摄入仅有大麻的调配物(对照)之后最高平均欣快标度值是2.2,其处于两小时十五分钟时间点。相比于SNAC剂量是200mg的实例2,实例3中的参与者摄入仅100mg SNAC与相同数量的实例2中所用的大麻的组合。此降低数量的SNAC导致降低的大麻效果,表明观察到的大麻效果(欣快)与SNAC剂量之间清晰的剂量反应关系。与实例2一致,摄入大麻/SNAC调配物导致欣快的峰值强度较高,其发生时间比摄入仅有大麻的调配物时的发生时间快平均一小时四十五分钟。

[0245] 持续时间:结果指明吸收增强剂的添加不缩短大麻作用。

[0246] 总之,在大麻的口服剂量调配物中添加吸收增强剂(如SNAC)提供更快的起始作用时间和在大麻的峰值活性水平下较高的作用强度。此外,吸收增强剂对大麻的作用持续时间无影响。不同数量的SNAC产生观察到的大麻效果(欣快)与SNAC剂量之间清晰的剂量反应关系。

[0247] 所属领域的技术人员将理解,本文所公开的每一实施例可包含其具体陈述的元件、步骤、成分或组分或主要由它们组成或由它们组成。因此,术语“包括(include/including)”应解释为列举:“包含、由……组成或主要由……组成”。如本文所使用,过渡术语“包含(comprise/comprises)”意味包括但不限于并允许纳入甚至呈主要量的未指定元件、步骤、成分或组分。过渡短语“由……组成”不包括任何未指定的元件、步骤、成分或组分。过渡短语“基本上由……组成”将实施例的范围限于指定元件、步骤、成分或组分以及不显著影响实施例的那些。如本文所用,当在本文中公开的实验方案中评估时,物质效果将造成施用益处的统计学显著的降低。

[0248] 除非另外指明,否则本说明书和权利要求书中所用的表示成分量、特性(诸如分子量)、反应条件等的所有数量应理解为在所有情况下都由术语“约”修饰。因此,除非指明为相反的,否则在说明书和所附权利要求书中所阐述的数值参数是可能视试图通过本发明获得的所需特性而变化的近似值。最低限度地,并且不试图限制等效物原则应用于权利要求书的范围,至少应根据所报告的有效数字的数目并且通过应用一般四舍五入技术来解释每个数值参数。当需要进一步阐明时,在结合所陈述数值或范围使用时,术语“约”具有由所属领域的技术人员合理地归属至其的意义,即表示比所陈述值或范围略大或略小,在所陈述值的 $\pm 20\%$ 的范围内;所陈述值的 $\pm 19\%$ 的范围内;所陈述值的 $\pm 18\%$ 的范围内、所陈述值的 $\pm 17\%$ 的范围内;所陈述值的 $\pm 16\%$ 的范围内;所陈述值的 $\pm 15\%$ 的范围内;所陈述值的 $\pm 14\%$ 的范围内;所陈述值的 $\pm 13\%$ 的范围内;所陈述值的 $\pm 12\%$ 的范围内;所陈述值的 $\pm 11\%$ 的范围内;所陈述值的 $\pm 10\%$ 的范围内;所陈述值的 $\pm 9\%$ 的范围内;所陈述值的 $\pm 8\%$ 的范围内;所陈述值的 $\pm 7\%$ 的范围内;所陈述值的 $\pm 6\%$ 的范围内;所陈述值的 $\pm 5\%$ 的范围内;所陈述值的 $\pm 4\%$ 的范围内;所陈述值的 $\pm 3\%$ 的范围内;所陈述值的 $\pm 2\%$ 的范围内或所陈述值的 $\pm 1\%$ 的范围内。

[0249] 尽管阐述本发明广泛范围的数值范围和参数是近似值,但具体实例中所阐述的数值是尽可能精确报导的。但是,任何数值固有地含有某些由其对应测试测量值中所发现的标准差必然造成的误差。

[0250] 除非本文另外指示或明显与上下文相矛盾,否则在描述本发明的情形下(尤其在

以下权利要求书的情形下)所用的术语“一 (a/an)”、“所述”和类似指示物应解释为涵盖单数和复数两者。本文中值范围的叙述仅旨在充当个别地提及处于所述范围内的每个单独值的简写方法。除非本文另外指示,否则每一个个别值并入到本说明书中,如同其在本文中个别地列举一般。除非本文中另有说明或另外与内容抵触,否则本文所述的所有方法可以按任何适合的顺序进行。本文中提供的任何和所有实例或示例性语言(例如,“如”)的使用,仅打算更好地阐明本发明,并且不对以其它方式所要求的本发明范围造成限制。本说明书中的任何语言都不应被解释为指示任何未要求保护的要素对于实践本发明而言是必需的。

[0251] 本文所公开的本发明的替代性要素或实施例的分组不应解释为限制。每一个群组成员都可以个别地或以与所述群组中其它成员或本文中所见其它要素的任何组合形式来提及和要求。预期群组中的一或多个成员可以出于便利性和/或专利性的原因而包含于群组中或从群组中删除。当任何这类纳入或删除发生时,本说明书被认为含有所修改的群组,因此满足所附权利要求书中所用的所有马库西 (Markush) 群组的书面描述。

[0252] 本文中描述了本发明的某些实施例,包括本发明人己知的用于进行本发明的最佳模式。当然,在阅读前文描述之后,这些所描述实施例的变化对于所属领域的技术人员将变得显而易见。本发明人期望熟练的技术人员在适当时采用这类变化,并且本发明人打算以不同于本文中具体描述的方式来实践本发明。因此,本发明包括适用法律所允许的随附权利要求书中所引述的主题的所有修改和等效物。此外,除非本文中另外指出或另外明显与上下文相矛盾,否则本发明涵盖上述要素以其所有可能的变化形式的任何组合。

[0253] 此外,在整个本说明书中已参考了很多专利、印刷出版物、期刊文章以及其它书面文本(本文所提到的材料)。参考材料各自关于其所提到的教导内容以全文引用的方式单独并入本文中。

[0254] 最后,应理解本文所公开的本发明的实施例说明本发明的原理。可以采用的其它修改在本发明的范围内。因此,作为实例而非限制,可以根据本文中的传授内容来利用本发明的替代性配置。因此,本发明不限于如所精确展示和描述的内容。

[0255] 本文中所示的细节是作为实例并且仅出于说明性论述本发明的优选实施例的目的,并且是为了提供被认为本发明的多个实施例的原理和概念方面的最有用且容易理解的描述而呈现。在这一方面,没有尝试比基础理解本发明所必需的程度更详细地展示本发明的结构细节,本说明书加上图示和/或实例使得所属领域的技术人员很清楚如何在实际中实施本发明的几种形式。

[0256] 除非在后续实例中清晰且明确地修改或当所述含义的应用使任何构造无意义或基本上无意义时,本发明使用的定义和解释意味且意图控制任何未来的构造。在术语构造将使其无意义或基本上无意义的情况下,定义应取自韦氏辞典(第3版)或所属领域的技术人员己知的辞典,如生物化学与分子生物学牛津辞典(Anthony Smith编,牛津大学出版社,牛津,2004)。

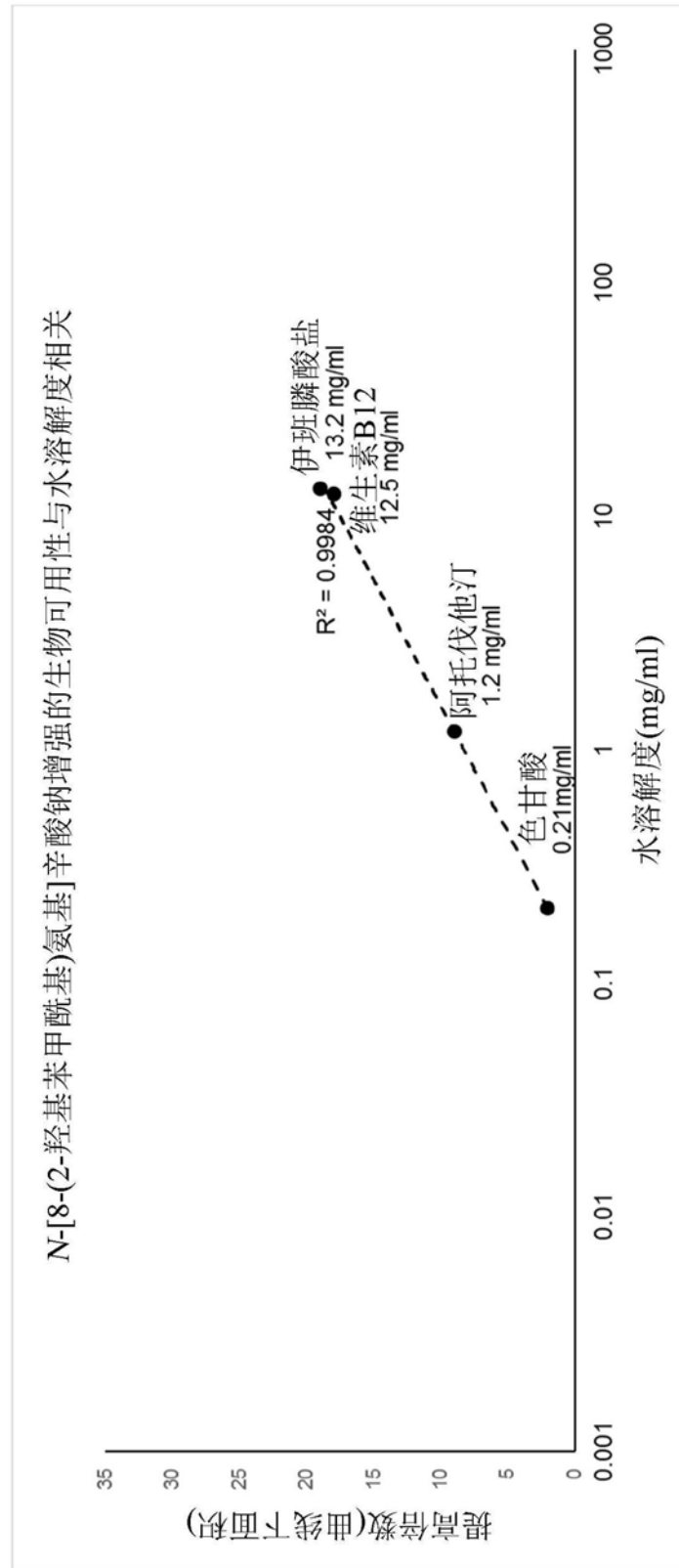


图1A

N-[8-(2-羟基苯甲酰基)氨基]辛酸钠对生物可用性的预期效果

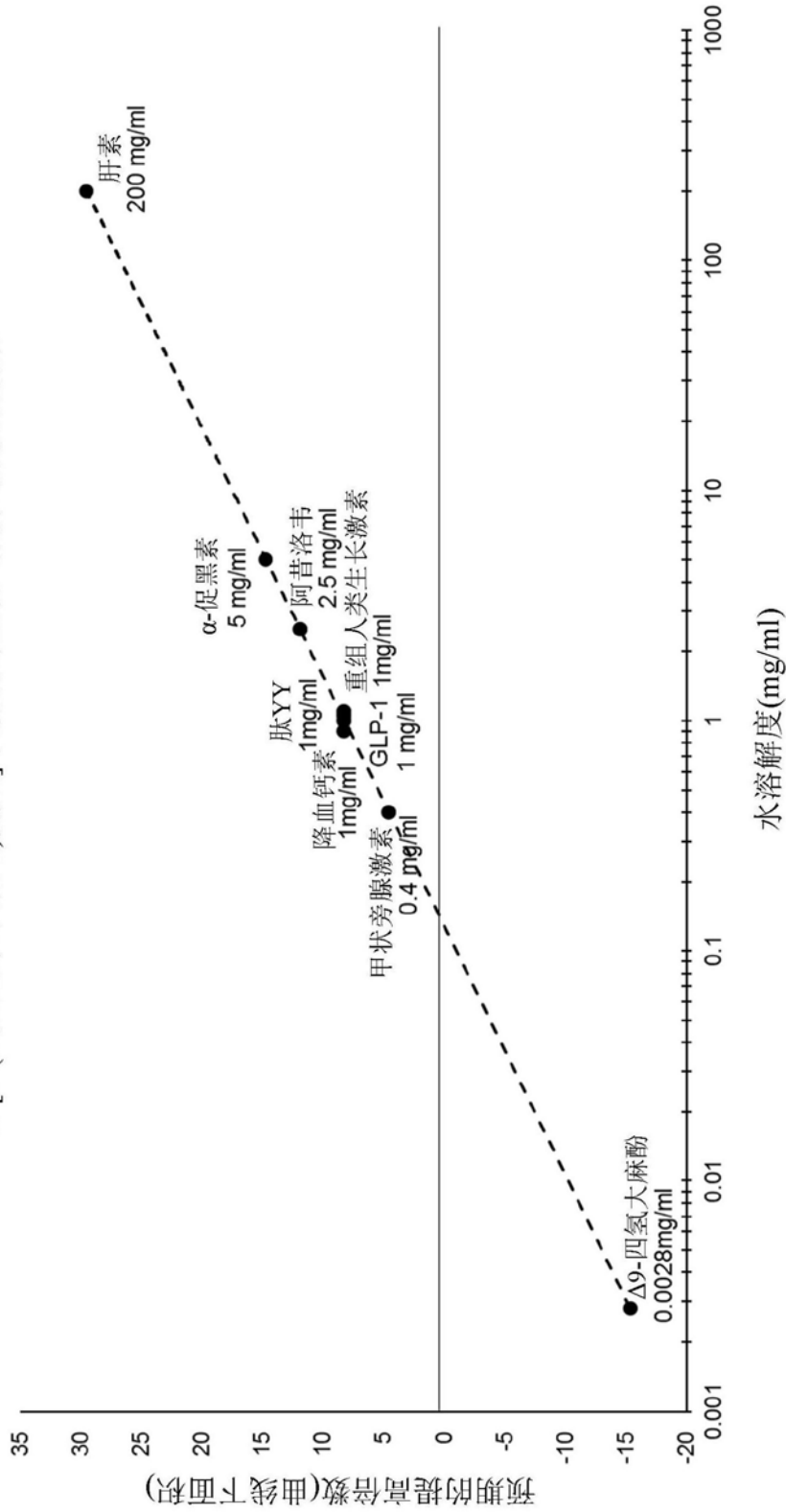


图1B

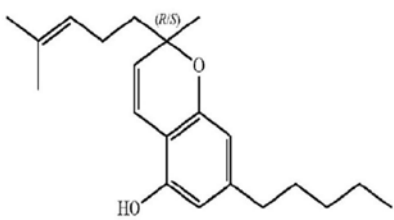
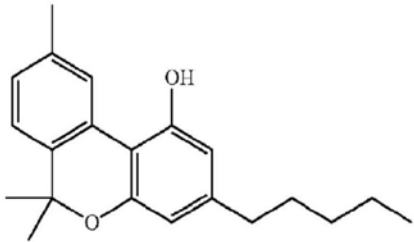
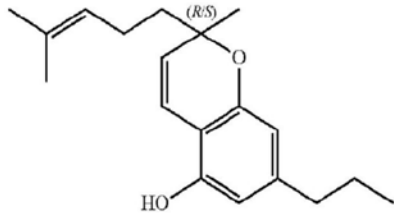
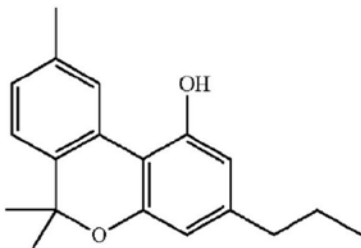
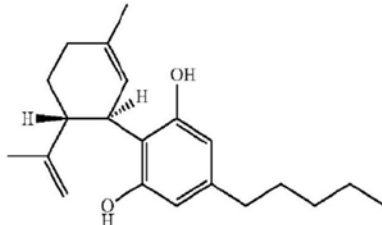
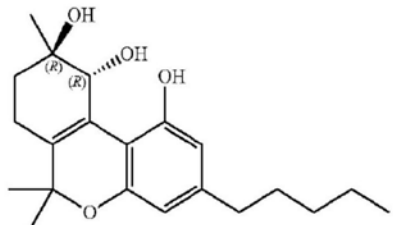
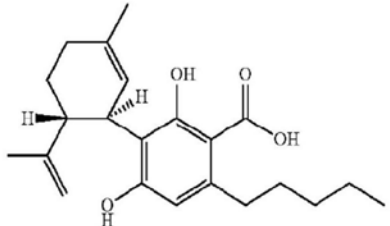
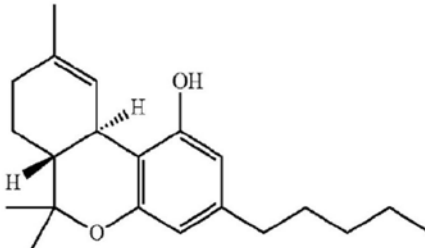
名称	结构	名称	结构
大麻环萜酚		大麻酚	
次大麻色烯		大麻酚丙基变异体	
大麻二酚		大麻三酚	
大麻二醇酸		Δ^9 -四氢大麻酚	

图2

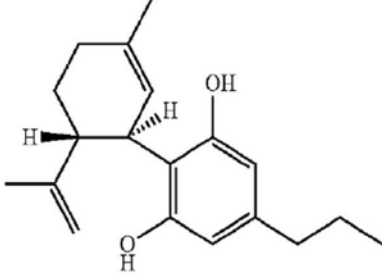
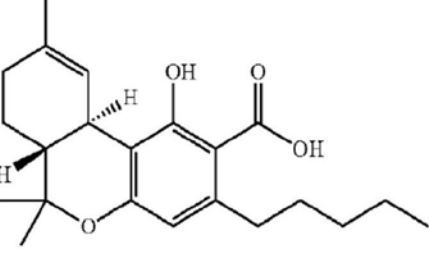
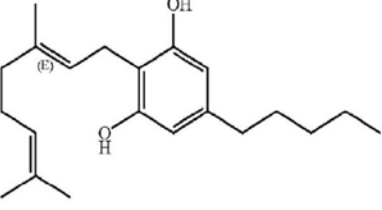
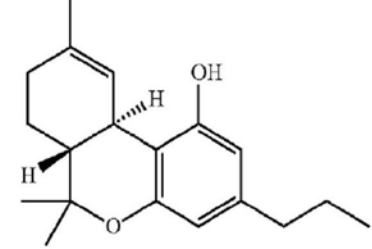
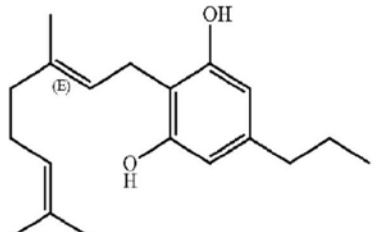
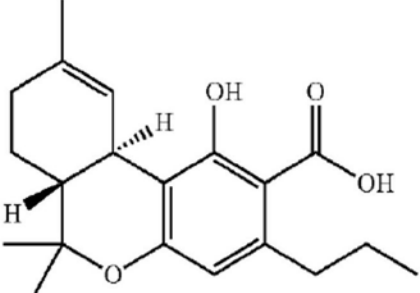
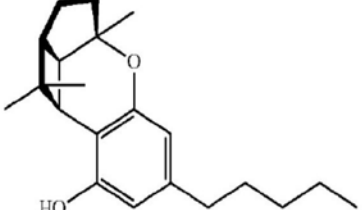
<p>次大麻二酚</p>		<p>四氢大麻酚酸</p>	
<p>大麻萜酚</p>		<p>四氢次大麻酚</p>	
<p>次大麻萜酚</p>		<p>四氢次大麻酚酸</p>	
<p>大麻环酚</p>			

图2续

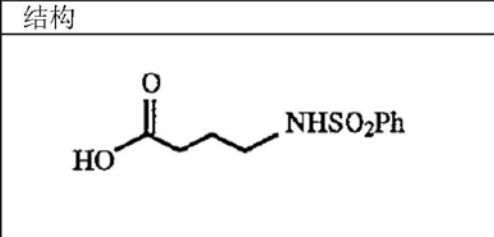
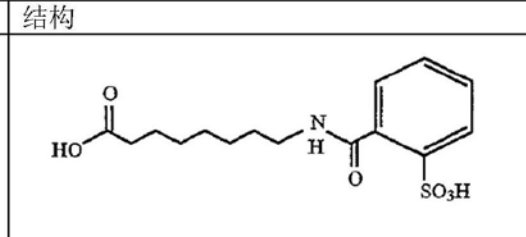
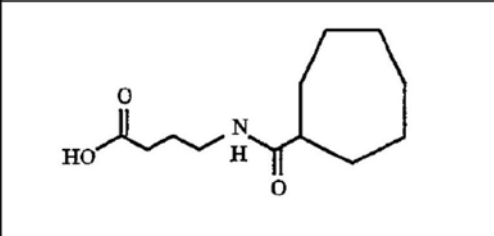
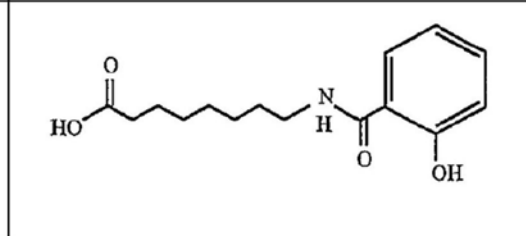
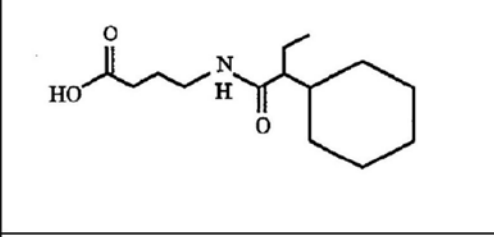
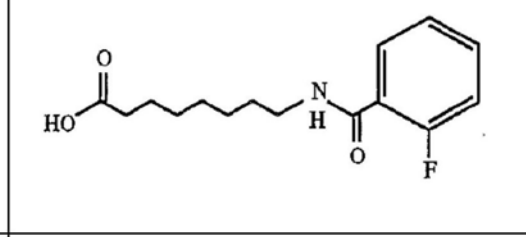
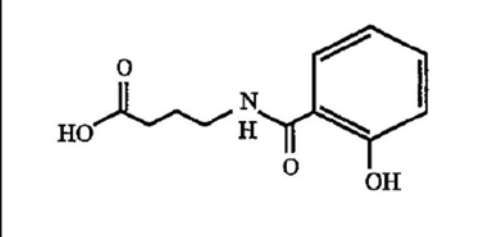
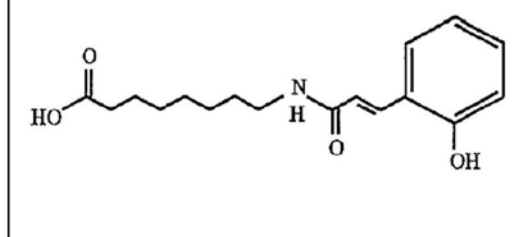
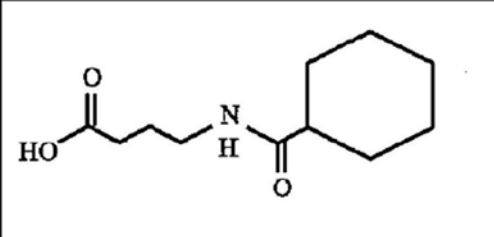
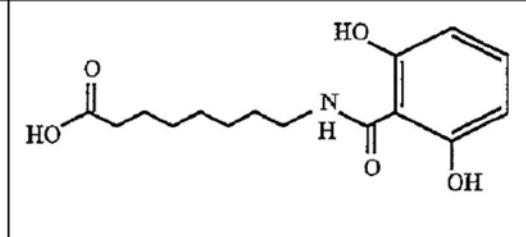
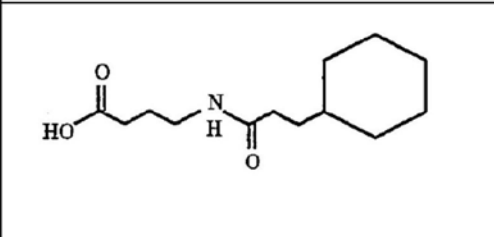
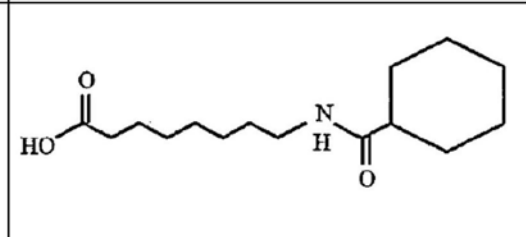
编号	结构	编号	结构
I		XVIII	
II		XIX	
III		XX	
IV		XXI	
V		XXII	
VI		XXIII	

图3

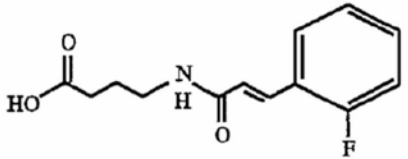
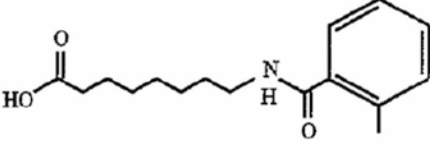
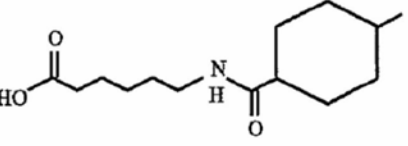
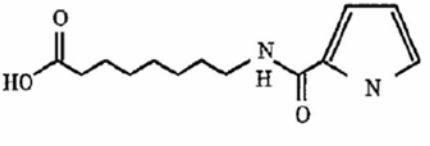
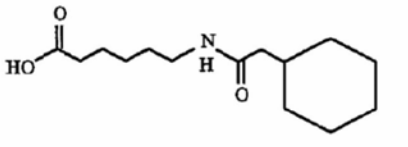
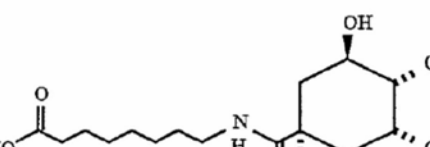
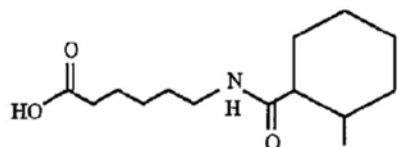
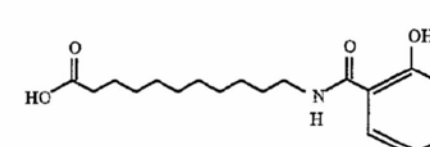
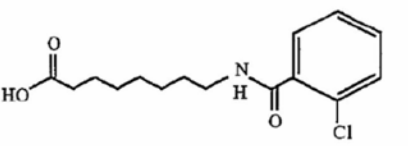
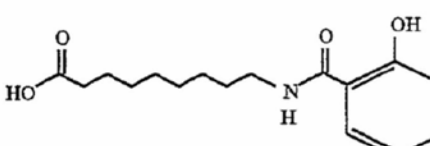
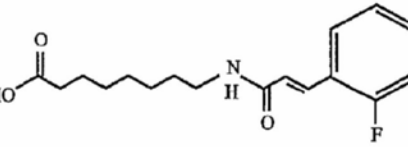
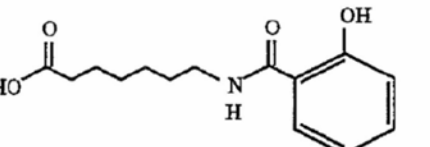
VII		XXIV	
VIII		XXV	
IX		XXVI	
X		XXVII	
XI		XXVIII	
XII		XXIX	

图3续

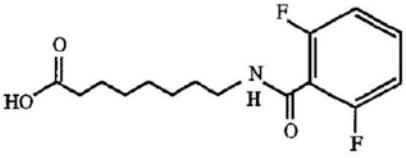
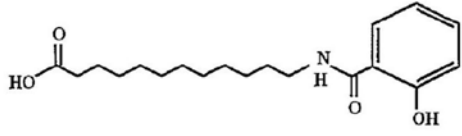
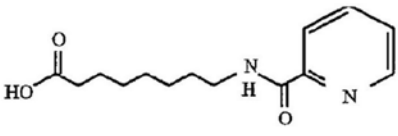
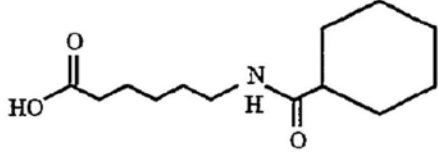
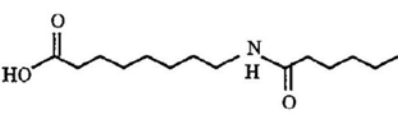
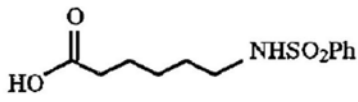
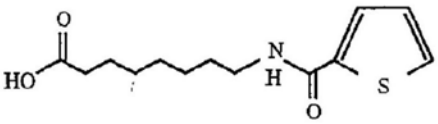
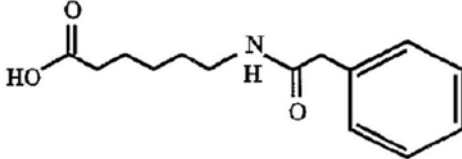
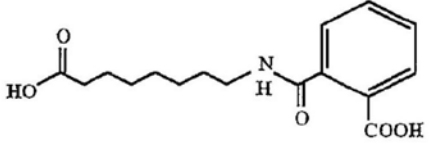
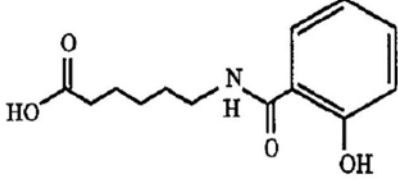
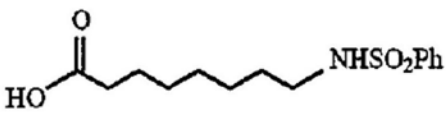
XIII		XXX	
XIV		XXXI	
XV		XXXI I	
XVI		XXXI II	
XVI I		XXXI V	
		XXX V	

图3续

编号	结构	编号	结构
a		j	
b		k	
c		l	
d		m	
e		n	

图4

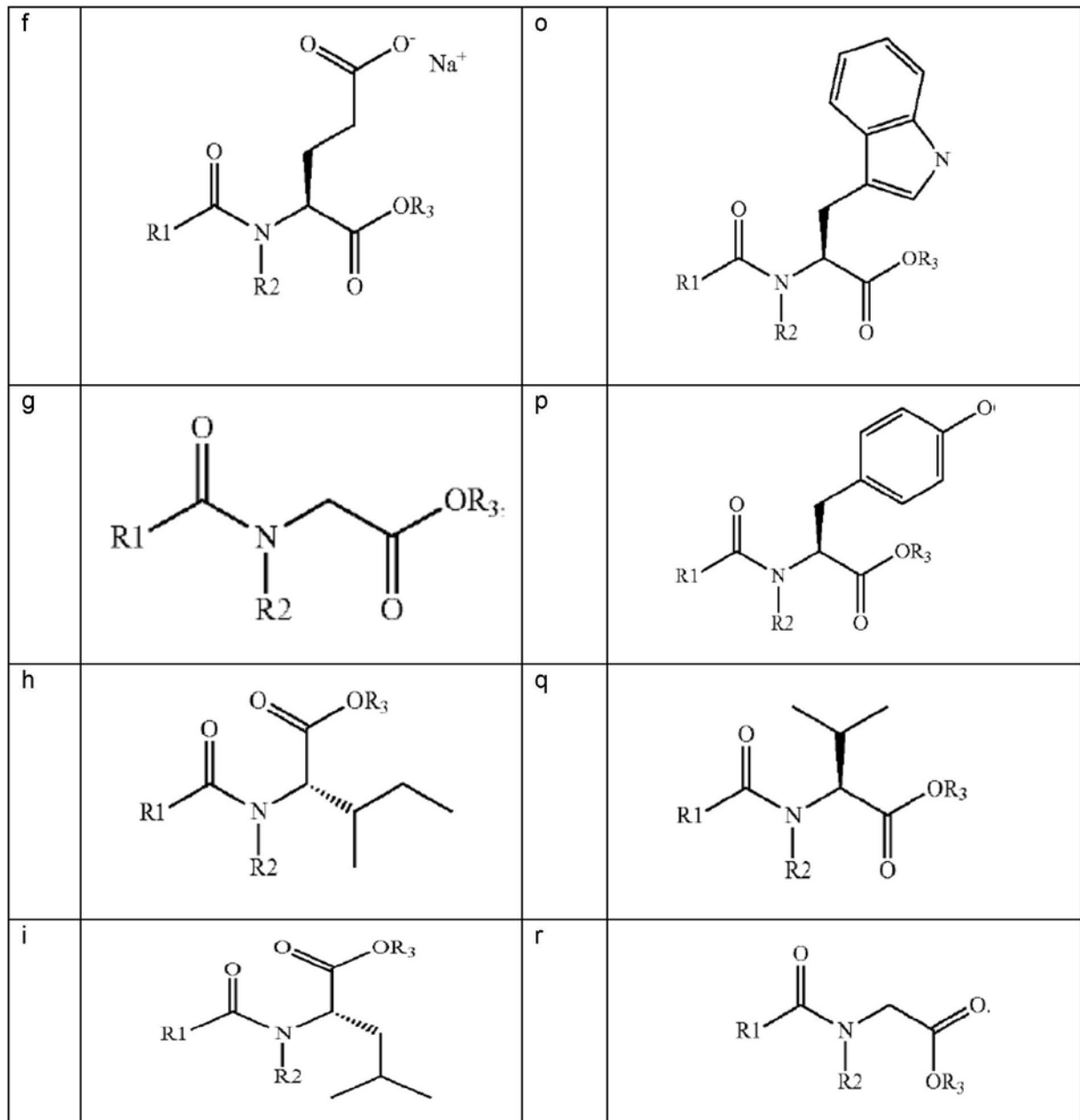


图4续

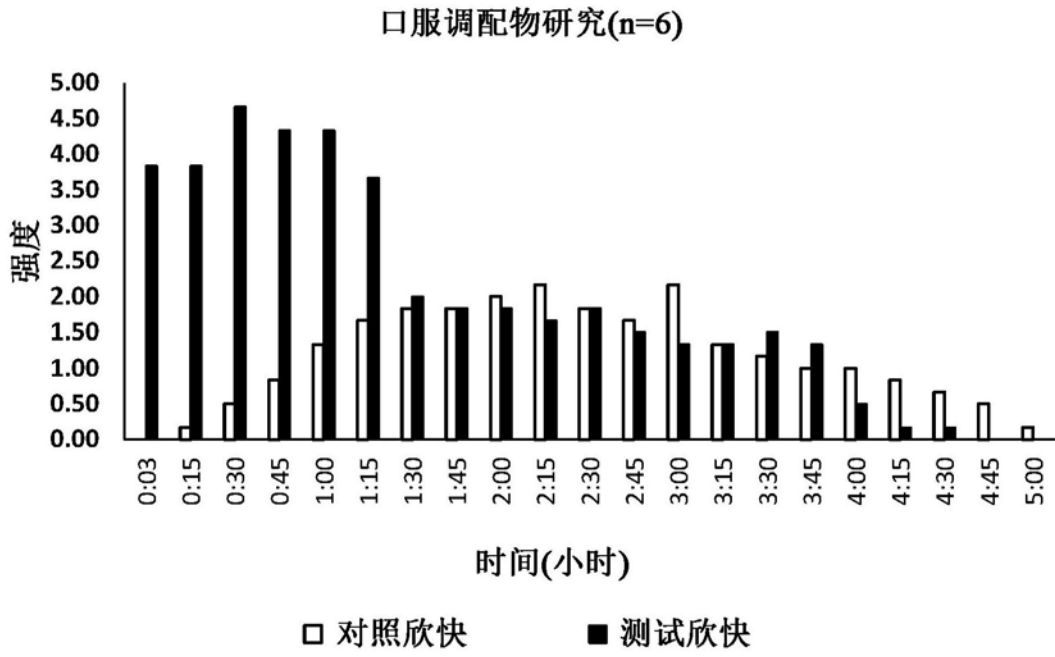


图5A

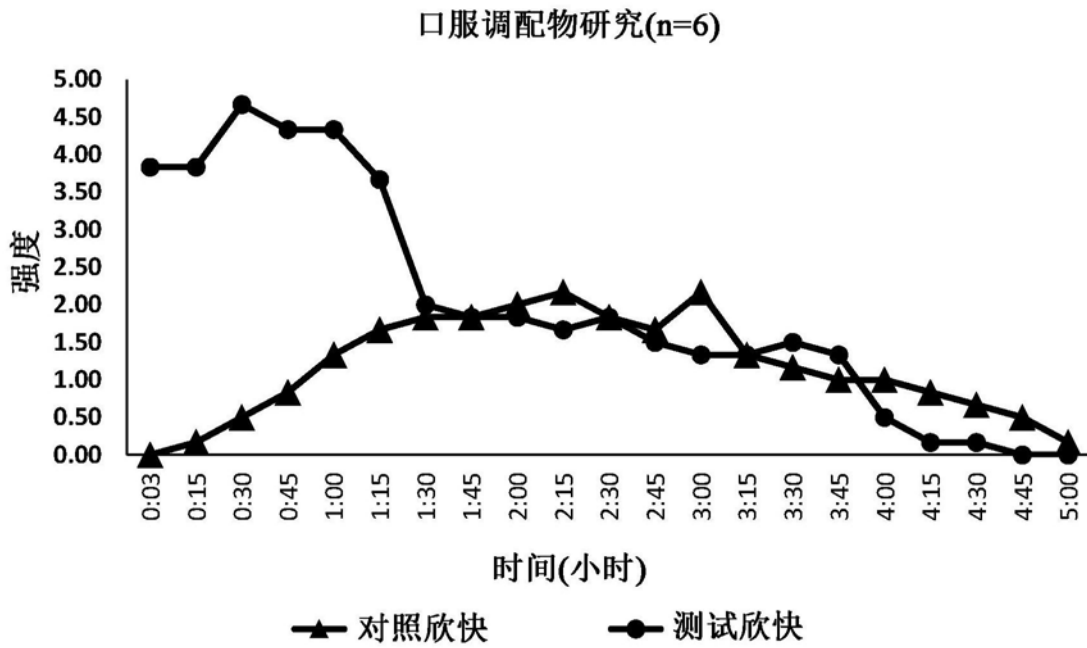


图5B

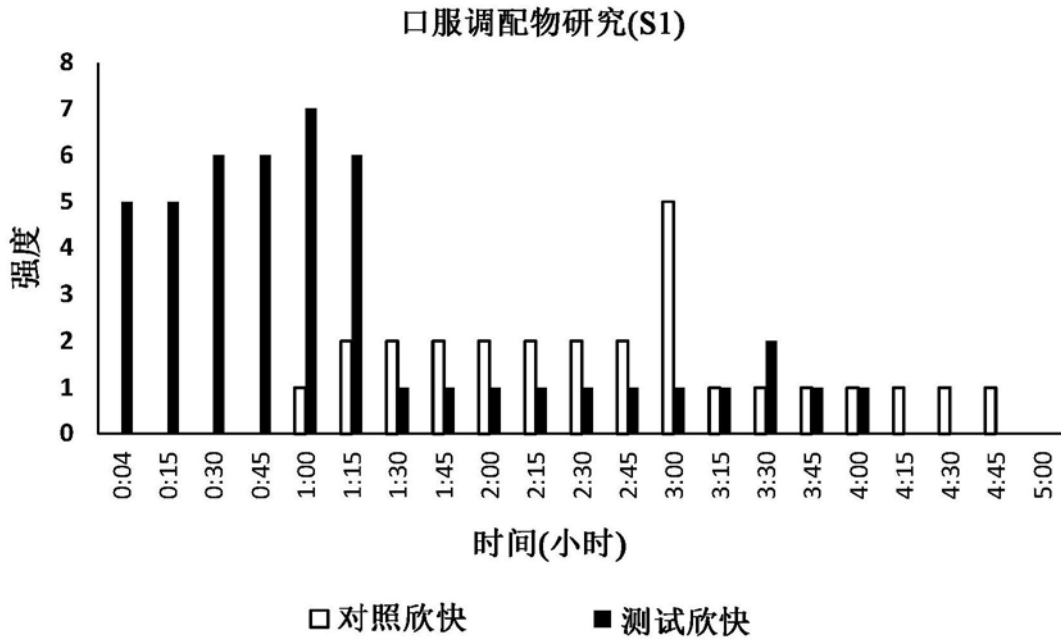


图6A

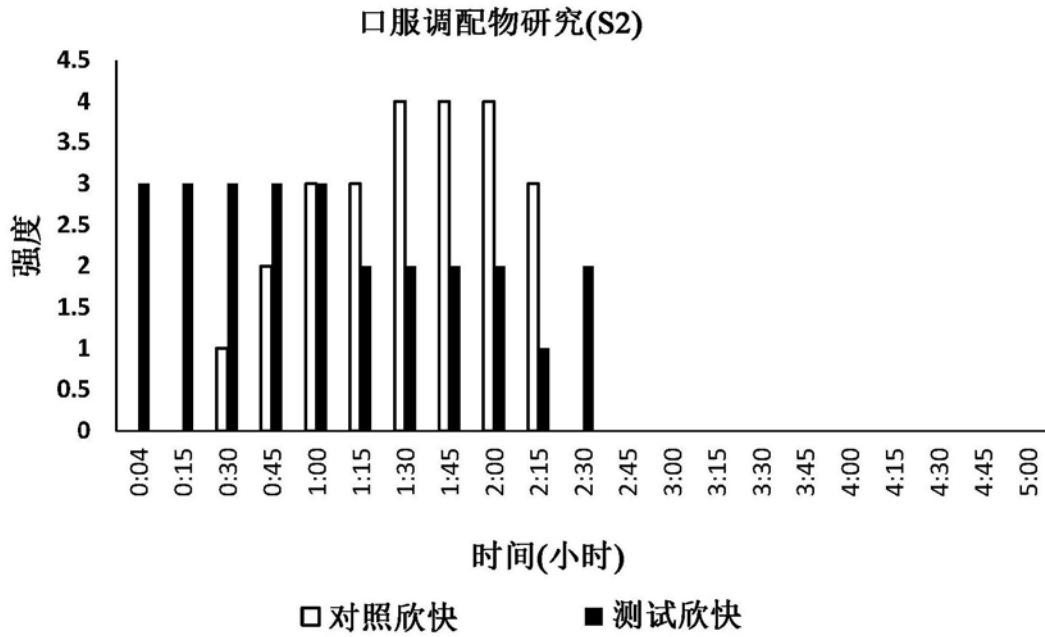


图6B

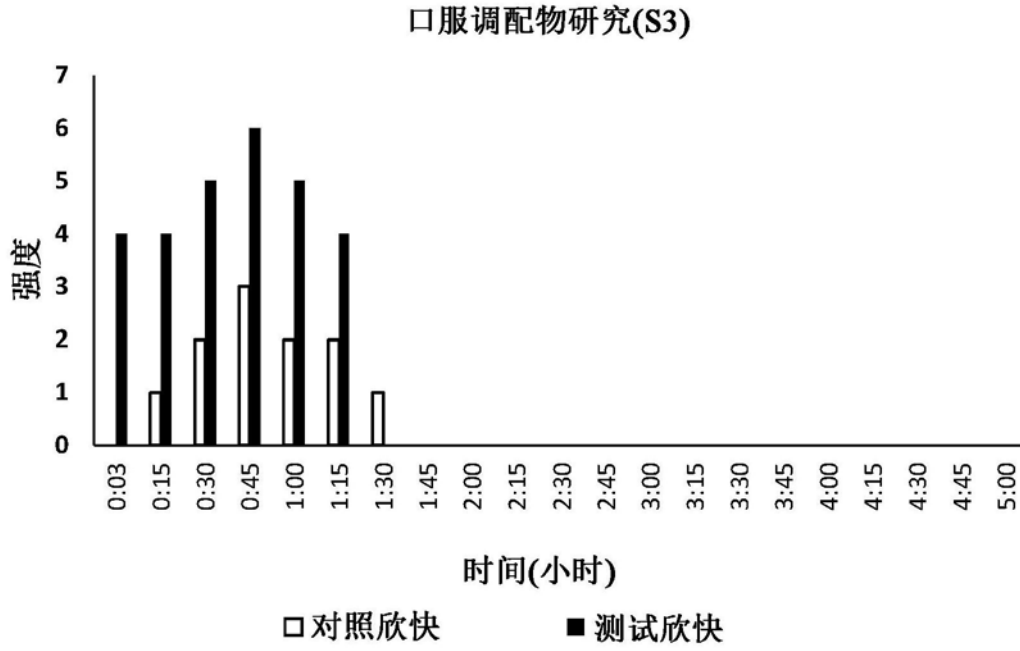


图6C

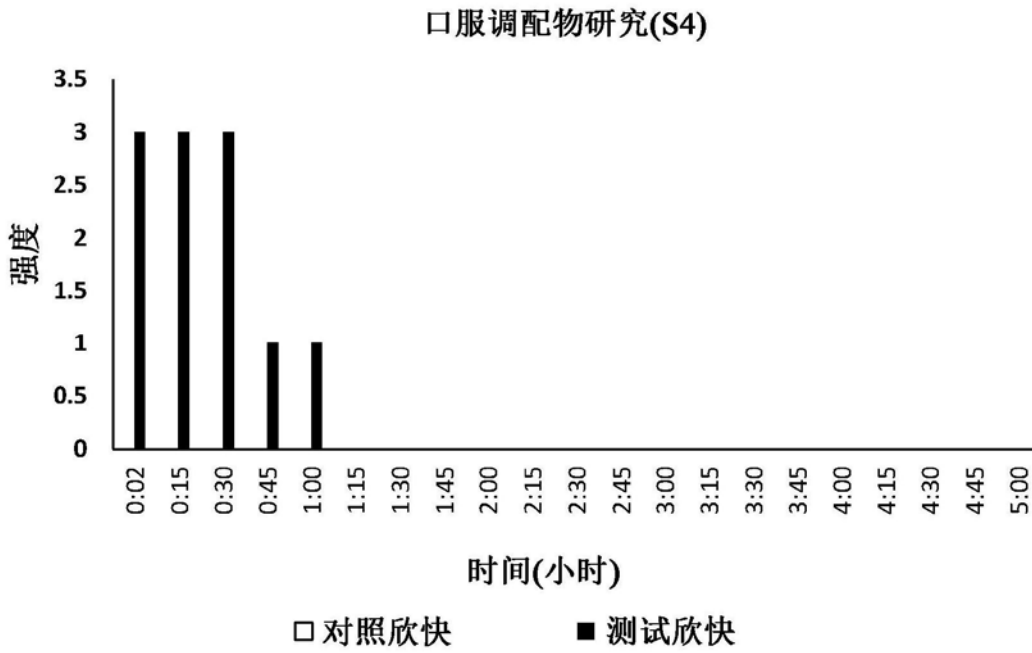


图6D

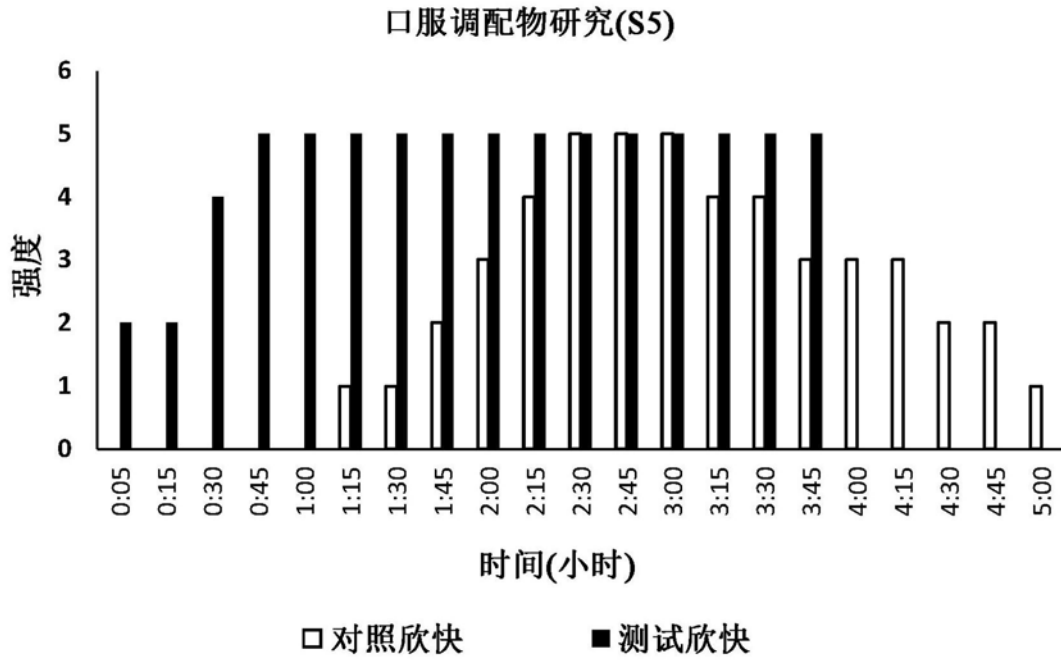


图6E

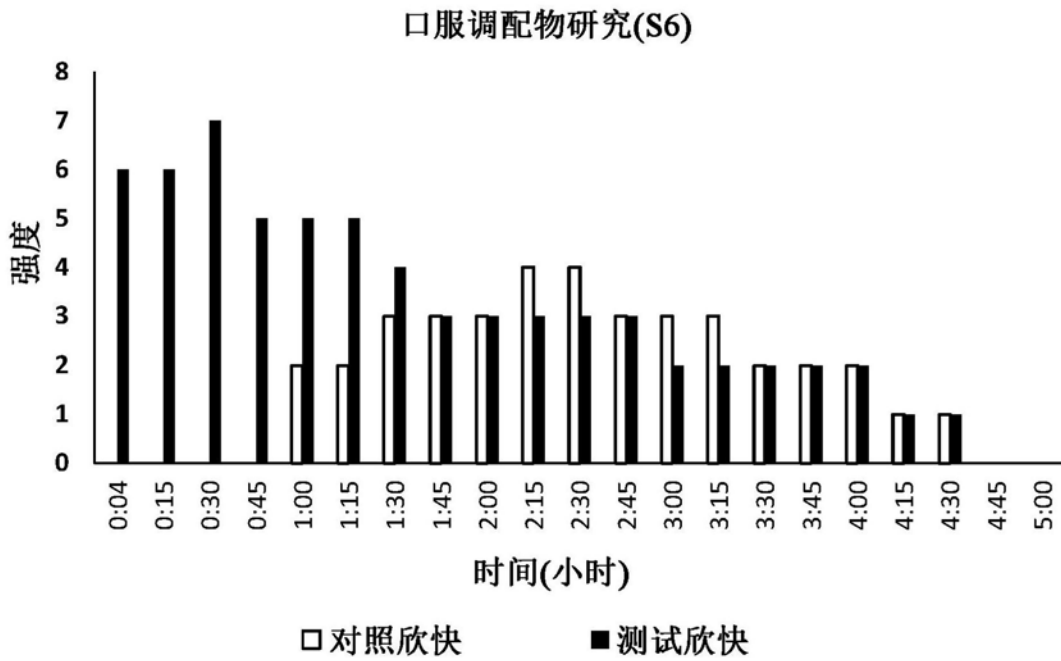


图6F

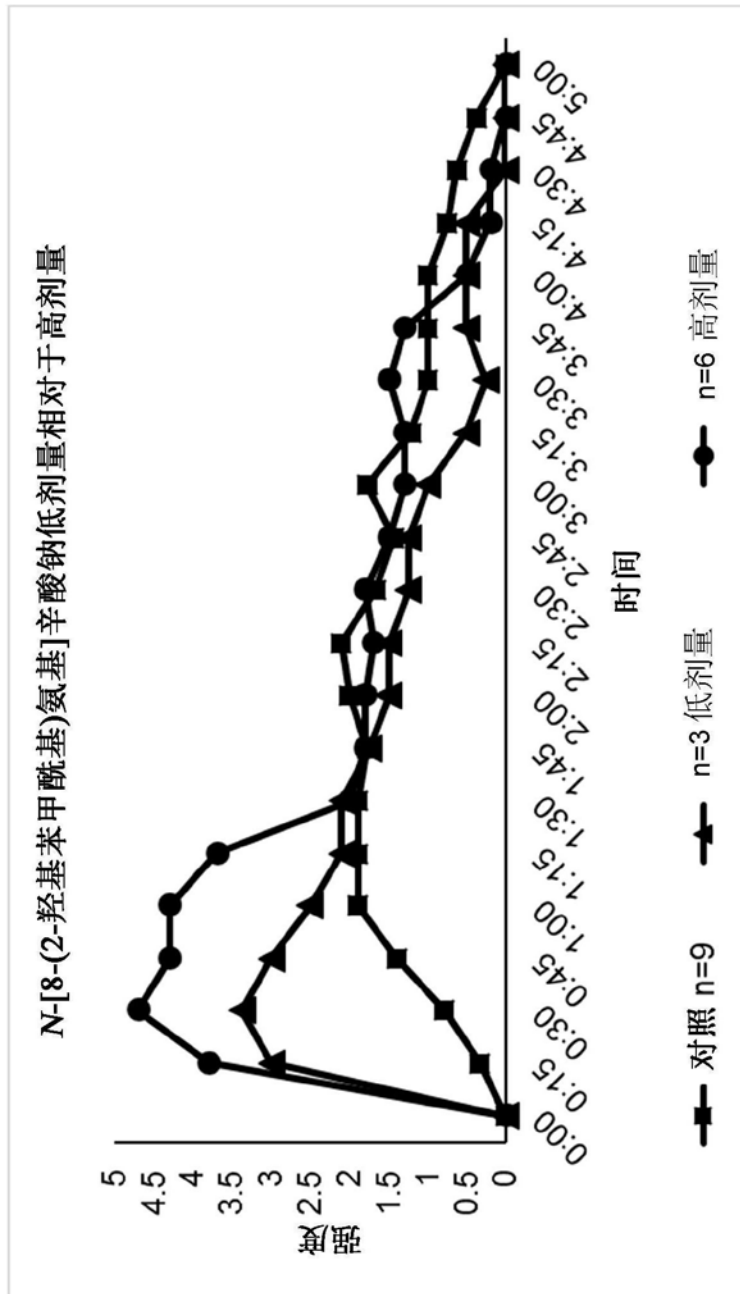


图7

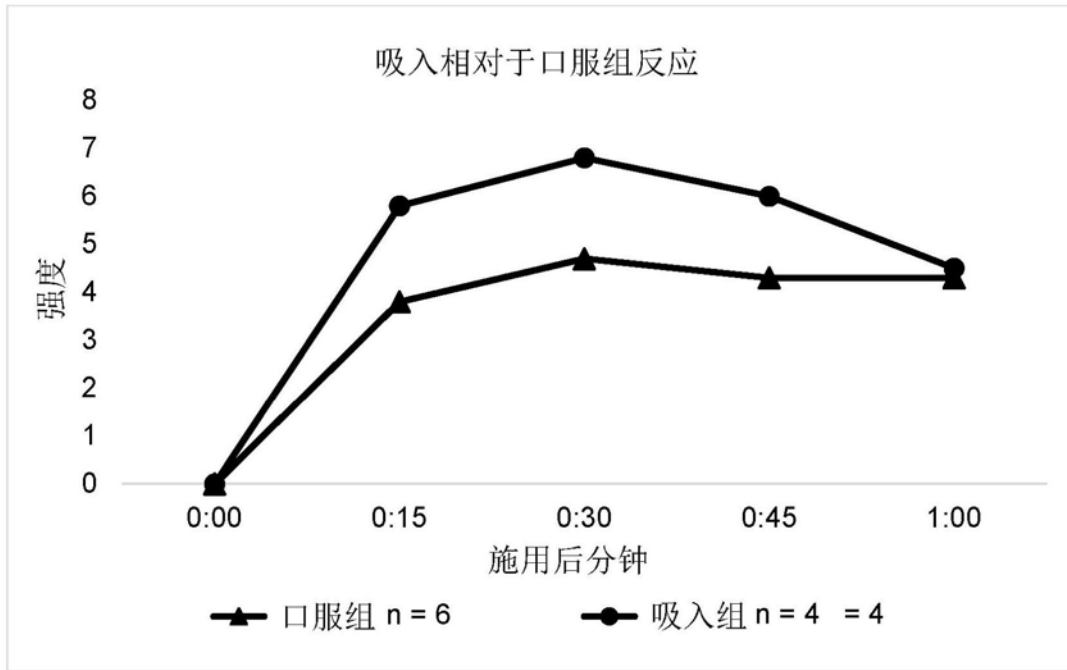
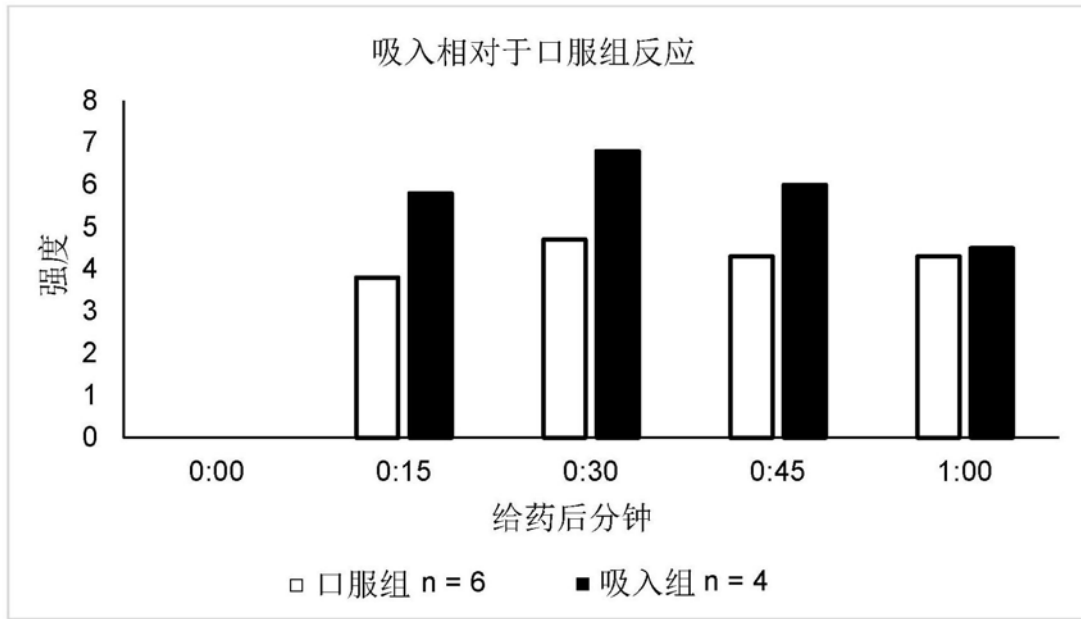


图8