



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104363890 B

(45)授权公告日 2018.01.26

(21)申请号 201380030415.7

(22)申请日 2013.05.03

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104363890 A

(43)申请公布日 2015.02.18

(30)优先权数据
12167006.1 2012.05.07 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.12.09

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/NL2013/050341 2013.05.03

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/169101 EN 2013.11.14

(73)专利权人 回音制药公司
地址 荷兰韦斯普

(72)发明人 J·A·德弗里斯

M·V·费尔南德斯赛德

A·M·埃雷迪亚洛佩斯

(74)专利代理机构 北京润平知识产权代理有限公司 11283

代理人 李婉婉 金迪

(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)
A61K 9/16(2006.01)
A61K 9/20(2006.01)

(56)对比文件
CN 101594848 A,2009.12.02,
CN 101594848 A,2009.12.02,
审查员 万光

权利要求书2页 说明书8页 附图2页

(54)发明名称

含有大麻素的颗粒物及其制备方法和含有该颗粒物的口服给药单元

(57)摘要

本发明涉及一种颗粒物,该颗粒物含有由40-99wt.%的乳糖粒子和1-60wt.%的结合组分形成的颗粒剂,所述结合组分将所述乳糖粒子团结在所述颗粒剂中,所述颗粒剂具有的质量加权平均直径为50-500 μm,并且所述结合组分为在25-80wt.%的亲脂基质中10-75wt.%的大麻素的固体分散体或固溶体,所述亲脂基质含有至少80wt.%的蔗糖脂肪酸单酯,所述脂肪酸残基选自C₈-C₁₈脂肪酸。前述提及的颗粒物可以制成片剂形式的口服给药单元以口服递送。本发明还提供了制备所述颗粒物的方法。

1. 一种制备颗粒物的方法,所述颗粒物含有由40-99wt.%的乳糖粒子和1-60wt.%的结合组分形成的颗粒剂,所述结合组分将所述乳糖粒子团结在所述颗粒剂中,所述颗粒剂具有的质量加权平均直径为50-500 μm ,并且所述结合组分为在25-80wt.%的亲脂基质中10-75wt.%的大麻素的固体分散体或固溶体,所述亲脂基质含有至少80wt.%的蔗糖脂肪酸单酯,所述脂肪酸残基选自C₈-C₁₈脂肪酸,

所述方法包括以下步骤:

- 提供质量加权平均直径为32-250 μm 的乳糖粉末;
- 将所述乳糖粉末与造粒液体结合以进行造粒,所述造粒液体含有大麻素和蔗糖脂肪酸单酯在有机溶剂中的溶液,所述脂肪酸残基选自C₈-C₁₈脂肪酸;以及
- 通过蒸发除去所述有机溶剂。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述有机溶剂为C₁-C₃醇。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中,所述C₁-C₃醇为乙醇。

4. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,所述造粒液体具有以下组成:

- 40-55wt.%的C₁-C₃醇;
- 15-20wt.%的所述大麻素;
- 30-40wt.%的所述蔗糖脂肪酸单酯。

5. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,所述颗粒剂含有60-95wt.%的所述乳糖粒子和5-40wt.%的所述结合组分。

6. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,所述脂肪酸残基为饱和的C₁₀-C₁₈脂肪酸。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中,所述蔗糖脂肪酸单酯为蔗糖单月桂酸酯。

8. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,所述大麻素在温度为25 $^{\circ}\text{C}$ 时具有的水溶性小于1mg/ml。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中,所述大麻素在25 $^{\circ}\text{C}$ 时具有的水溶性小于0.1mg/ml。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中,所述大麻素在25 $^{\circ}\text{C}$ 时具有的水溶性小于0.003mg/ml。

11. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,所述大麻素和所述蔗糖脂肪酸单酯共占所述结合组分的至少80wt.%。

12. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,所述结合组分为含有含所述大麻素的分散粒子的固体分散体,该粒子具有的体积加权平均直径为2nm-1 μm 。

13. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,所述颗粒物中至少80wt.%的颗粒剂所具有的直径在50-500 μm 的范围内。

14. 由权利要求1-13中任意一项所述的方法制得的颗粒物。

15. 一种口服给药单元,含有10-98.8wt.%的根据权利要求14所述的颗粒物。

16. 根据权利要求15所述的口服给药单元,其中,所述口服给药单元为压制片或胶囊。

17. 根据权利要求15所述的口服给药单元在制备用于治疗精神分裂、焦虑、癫痫、运动障碍、进食障碍、阿尔茨海默氏症、中风、多发性硬化、脊髓损伤、周围神经病、神经源性疼痛、伤害性疼痛或恶心的药物中的应用,所述治疗包括口服所述给药单元。

18. 根据权利要求15所述的口服给药单元在制备用于联合治疗的镇静剂或镇静增强剂

中的应用,所述应用包括口服所述给药单元。

含有大麻素的颗粒物及其制备方法和含有该颗粒物的口服给药单元

技术领域

[0001] 本发明涉及含有乳糖粒子和结合组分(binding component)的颗粒物,该结合组分含有大麻素(Cannabinoid)和蔗糖脂肪酸单酯。这些颗粒物尤其适合在意在用于经口服给药的药剂单元中使用。本发明还提供了一种制备该颗粒物的方法。

背景技术

[0002] 经口服的药物物质的生物利用度取决于该药物活性物质从肠道内环境中穿过肠粘膜的吸收程度。通常疏水性的药物物质难以从肠道内环境中吸收,主要是因为这些药物物质在水中的溶解度和/或分散性较低。

[0003] 此外,所述经口服的药物物质的生物利用度极大的取决于它们对所谓的首过效应(first pass effect)的敏感性。从肠道吸收的物质,在遍布全身分布前,必须先通过可能将它们直接代谢的肝脏。这种首过效应取决于物质。对于大麻素来说,在首过过程中从血流中除去超过90%的摄入剂量的实例是已知的。

[0004] 由此,大麻素的摄取(ingestion)或经口服通常导致较差的生物利用度。

[0005] 因此,多年来在发展用于大麻素的透粘膜给药(transmucosal administration)的药物递送体系上,尤其是口腔的(buccal)和舌下(sublingual)给药上,付出了大量的努力。

[0006] 对于透粘膜给药来说,较为重要的是,这些物质从递送体系中快速地释放进入覆盖于粘膜表面的水环境中从而使其可以穿过该粘膜以被吸收。尤其是对于水溶性或水分散性差的药物活性物质来说,主要的挑战就是制定递送系统,该递送系统将会实现在粘膜周围的液体中快速释放药物活性物质从而使得该药物活性物质能够被该粘膜有效地吸收。

[0007] WO 2008/033024 A2描述了水不溶的药物活性物质的舌下、口腔或口服给药的给药单元。其实例1描述了利用干法造粒工艺制备含有重量比为1:15的 Δ -9-四氢大麻酚(Δ -9-tetrahydrocannabinol)和蔗糖单月桂酸酯的单相微粒(monophasic microgranulate)。该专利申请的实施例3描述了用于直接压制的片剂粉末(使用了50g从实施例1中获得的微粒和17g的含有5g乳糖的其他组分)的制备过程,且压制得到总重量为60mg的7mm片剂。但是该申请并没有公开经口服给药。

[0008] WO 02/064109 A2描述了一种用于通过粘膜表面给予亲脂药剂的药物制剂,该制剂含有至少一种亲脂药剂和至少一种自乳化剂,其中该制剂,通过水合作用(upon hydration),形成含有亲脂药剂的乳剂从而能够附着到粘膜表面并对该药剂的释放进行控制。还描述了凝胶剂(gel)或压制片(compressed tablet)形式的药物制剂以使得亲脂药剂可以通过舌下和/或口腔粘膜给药,其中该片剂或凝胶剂,通过与唾液接触,形成含有亲脂药剂的乳液而可逆地附着到舌下和/或口腔粘膜。该专利申请的实施例6描述了用于口腔或舌下给药的片剂的制备过程,通过在乙醇中溶解单硬脂酸甘油酯、聚山梨醇酯80、抗坏血酸棕榈酸酯、 α -生育酚和THC,将该乙醇溶液喷到由乳糖和可溶性淀粉组成的粉末混合物上,

蒸发掉乙醇,在所得颗粒物上撒上滑石粉并压制为重量为101mg的目标片剂。WO 02/064109 A2针对的是通过舌下和/或口腔粘膜的吸收,因为其规定了该药剂通过口服,即通过摄取,受到所谓的首过效应的影响将会相当大程度地限制该药物物质的生物利用度。

[0009] WO 2005/004848 A1涉及含有他克莫司(tacrolimus)和具有的亲水亲脂平衡(hydrophile lipophile balance,HLB)值高于或约等于7的固体表面活性剂的固体分散体。其实例19描述了他克莫司的固体分散体的制备过程。将他克莫司(30g)溶解于乙醇(100ml)和二氯甲烷(50ml)的混合物中。并在所得的溶液中,将蔗糖脂肪酸酯(HLB=9,90g)作为药物载体分散。将该溶液喷到经流化床造粒机(fluid bed granulator)中液化的乳糖(300g)上,然后干燥。

[0010] 尽管在开发合适的口腔或舌下透粘膜递送体系上进行了诸多尝试,经口服给药仍然被认为是更为方便的给药方式。

[0011] 因此本发明的一个目的在于提供具有改善的生物利用度的大麻素的经口服递送的口服给药单元。

发明内容

[0012] 本发明的发明人开发出了一种含有通过结合组分将乳糖粒子结合在一起而制得的颗粒剂(granules)的颗粒物,该结合组分含有大麻素和亲脂基质(lipophilic matrix)。所述亲脂基质含有至少80wt.%的C₈-C₁₈脂肪酸的蔗糖单酯。不受到任何理论限制,假定所述蔗糖脂肪酸单酯自身作为结合剂并且与大麻素形成颗粒物。

[0013] 本发明的颗粒物可以轻易地制成用于经口服递送的片剂形式的口服给药单元。本发明的发明人出人意料地发现,尽管存在首过效应(first pass effect),但根据本发明的给药单元的经口服给药得到了充分的大麻素的生物利用度。

[0014] 虽然本发明的发明人不愿受到任何具体理论的限制,但仍假定使用乳糖粒子和向本发明的颗粒物中加入蔗糖脂肪酸酯,如上给出的相关含量,在很大程度上增加了大麻素的水溶性和其穿过肠道进入血流的吸收。

[0015] 定义

[0016] 本发明中所采用的术语“颗粒物”是指由小离散粒子组成的粒状物,即所谓的颗粒剂。颗粒剂是组分粒子被物理作用力结合在一起的聚集体。在润湿颗粒剂中,这些作用力为液体结合组分的表面张力和毛细作用力。这些作用力也是组分粒子的初始聚集的原因。

[0017] 在本发明上下文中的术语“造粒”应理解为将粉末混合物、凝结力差的粒子转变为能够压缩的聚集体的方法。除非另外的指示,本文中采用的术语造粒指的是“湿法造粒”(wet granulation)的方法。

[0018] 除非另外指出,本文中采用的术语“口服”或“经口服”指的是一种涉及药剂单元的摄取而在口腔中并无显著停留时间的给药方式。

[0019] 本文中采用的术语“质量加权平均直径”(mass weighted average diameter)是指通过分子筛分析(analytical sieve analysis,例如参见H.G.Brittain, Pharmaceutical Technology,December 2002,pp 56-64)测量的颗粒物的平均粒径。在这种分析方法中,该分析方法是制药领域的专家所熟知的,以粗度(coarseness)升高的顺序,将筛子彼此堆叠于各自顶部,将待测粉末置于顶部的筛子上。使该套叠的筛子经历标准化

的搅拌时间,这使得粉末样品在筛子间分散。随后,便可确定每个筛子尺寸范围内保留的粉末的重量百分数。所述“质量加权平均直径”则是通过确定对应于全部粉末质量的50wt.%的筛孔尺寸以累积重量分布对筛孔尺寸作图来获得。

具体实施方式

[0020] 本发明的第一个方面涉及一种颗粒物,该颗粒物含有由40-99wt.%的乳糖粒子和1-60wt.%的结合组分形成的颗粒剂,所述结合组分将所述乳糖粒子团结在所述颗粒剂中,所述颗粒剂具有的质量加权平均直径为50-500 μm ,并且所述结合组分为在25-80wt.%的亲脂基质中10-75wt.%的大麻素的固体分散体或固溶体,所述亲脂基质含有至少80wt.%的蔗糖脂肪酸单酯,所述脂肪酸残基选自 C_8 - C_{18} 脂肪酸。

[0021] 本发明所述的颗粒物尤其适合于水溶性差的或在水中分散差的疏水性大麻素的递送。通常,在温度为25 $^{\circ}\text{C}$ 时,这些大麻素在脱矿质水(demineralized water)中的溶解度小于1mg/ml,优选在25 $^{\circ}\text{C}$ 这些大麻素在脱矿质水中的溶解度小于0.1mg/ml,更优选在25 $^{\circ}\text{C}$ 这些大麻素在脱矿质水中的溶解度小于0.003mg/ml。

[0022] 大麻素,为取代的局部萜烯类(meroterpenes),是植物大麻的主要活性成分。最重要的天然大麻素为精神活性的 Δ 9-四氢大麻酚。本文中术语“大麻素”包括以下物质: Δ -8-四氢大麻酚、 Δ 9-四氢大麻酚(THC)、大麻二酚(CBD)、5-戊基间苯二酚(olivetol)、大麻酚(CBN)、大麻萜酚(cannabigerol,CBG)、大麻环萜酚(cannabichromene,CBC)、四氢次大麻酚(Tetrahydrocannabivarin,THCV)、 Δ 9-四氢大麻酚-C4(THC-C4)、大麻隆(nabilone)、 Δ -9-四氢大麻酚酸(THC-A)、大麻环萜酚酸(CBC-A)、大麻萜酚酸(CBG-A)以及这些大麻素的前药和药学上可接受的盐。优选包含在根据本发明的颗粒物中的大麻素可以为THC、CBD和它们的混合物,最优选为THC。

[0023] 如前文所阐释的,本发明的颗粒物含有乳糖粒子,以及结合组分,该结合组分将所述乳糖粒子团结在所述颗粒剂中,也就是说所述颗粒剂为两相的。含有所述乳糖粒子的相本质上亲水。含有所述结合组分的相含有所述大麻素和两亲性的蔗糖脂肪酸单酯并因此本质上疏水/亲脂。含有所述结合组分的相可以为固体分散体或固溶体。固体分散体为一种或一种以上化合物以固态存在于载体中的分散体。被分散的化合物可以由单独的分子团(unity)或簇(如呈粒子)构成。本发明上下文中的固溶体是化合物真正的混合物,其在分子水平为均相。

[0024] 在一种优选的实施方式中,所述结合组分为固体分散体,其含有含所述大麻素的分散粒子,所述粒子具有的体积加权平均直径为2nm-1 μm ,更优选为2-500nm,最优选为2-300nm。

[0025] 在一种优选的实施方式中,组成所述颗粒物的至少80wt.%的所述颗粒剂所具有的直径在50-500 μm 的范围内。

[0026] 此外,在一种优选的实施方式中,所述颗粒物含有含50-98wt.%的所述乳糖粒子和2-50wt.%的所述结合组分的颗粒剂。在一种更为优选的实施方式中,所述颗粒剂含有60-95wt.%的乳糖粒子和5-40wt.%的所述结合组分。

[0027] 每100g溶液中,乳糖在25 $^{\circ}\text{C}$ 所具有的水溶性为18.9g和在40 $^{\circ}\text{C}$ 所具有的水溶性为25.1g。这种相当大的水溶性有助于所述颗粒物在水环境中快速崩解。

[0028] 乳糖是葡萄糖和半乳糖的二糖。该葡萄糖可以是 α -吡喃糖形式的也可以是 β -吡喃糖形式的,而所述半乳糖只可以是 β -吡喃糖形式的。由此,乳糖可以采用两种不同的差向异构体的形式,其指的是例如 α -乳糖和 β -乳糖。在一种优选的实施方式中,所述乳糖粒子含有50-100wt.%的 β -乳糖,更优选为75-100wt.%。

[0029] 在不愿受到任何具体的理论所限制的情况下,假定水溶性的乳糖粒子和两亲性的蔗糖脂肪酸单酯的组合有助于所述大麻素从胃肠道的水环境中穿过亲脂性的肠壁进入血流的吸收。

[0030] (喷雾干燥, Spray-dried) 乳糖含有8个羟基,其能够与所述大麻素的官能团进行反应,例如在水分 (moisture) 的影响下。在一种优选的实施方式中,组成所述乳糖粒子的乳糖为无水乳糖。无水乳糖是基本没有(结晶)水的乳糖。众所周知无水乳糖是所有级别的乳糖中最压实的,而且非常适合于直接压制应用。

[0031] 所述结合组分含有在亲脂基质中的大麻素,所述亲脂基质含有至少80wt.%的蔗糖脂肪酸单酯,该脂肪酸残基选自 C_8 - C_{18} 脂肪酸。在本发明的一种实施方式中,该亲脂基质由蔗糖脂肪酸单酯组成。

[0032] 除了所述大麻素和所述蔗糖脂肪酸单酯以外,所述结合组分可以适当地含有额外的赋形剂例如抗氧化剂、防腐剂、脂肪 (fat)、蜡 (wax) 或另外的药学活性物质等。在一种优选的实施方式中,所述大麻素和所述蔗糖脂肪酸单酯共占所述结合组分的至少60wt.%,更优选为至少80wt.%。

[0033] 可以用于所述结合组分中的抗氧化剂的非限制性实例包括 α -生育酚(维生素E)、抗坏血酸(维生素C)、抗坏血酸棕榈酸酯(维生素C的衍生物)、维生素A、黄酮类(flavonoids)、多酚类、丁基羟基苯甲醚、胡萝卜素类、泛醌(辅酶Q10)和它们的组合。在一种优选的实施方式中,该抗氧化剂为抗坏血酸。

[0034] 蔗糖脂肪酸单酯是两亲化合物,即它们含有亲水部分和亲脂部分。它们的亲水性和亲脂性之间的平衡可以用所谓的亲水亲脂平衡值(HLB值)来表示。HLB值可以在0-20的范围内。HLB值在3-6之间的化合物本质上为亲脂的,并且形成油包水(water-in-oil, W/O)的乳液,而8-18的值指示亲水性,其涉及水包油(oil-in-water, O/W)乳液的形成。根据一种优选的实施方式,该蔗糖脂肪酸单酯为水包油(O/W)的乳化剂。所述蔗糖脂肪酸单酯的HLB值取决于脂肪酸残基的种类。根据一种特别优选的实施方式,所述蔗糖脂肪酸单酯所具有的HLB值为8-18。

[0035] 市售的蔗糖脂肪酸单酯通常含有少量的蔗糖二酯。本发明的颗粒物优选含有以所述蔗糖脂肪酸单酯的重量计少于10wt.%的蔗糖二酯,更优选以所述蔗糖脂肪酸单酯的重量计少于5wt.%的蔗糖二酯。

[0036] 在一种优选的实施方式中,所述蔗糖脂肪酸单酯的脂肪酸残基为饱和的 C_{10} - C_{18} 脂肪酸。

[0037] 在一种更为优选的实施方式中,所述蔗糖脂肪酸单酯的脂肪酸残基为选自月桂酸、棕榈酸或硬脂酸。

[0038] 在一种最优选的实施方式中,所述蔗糖脂肪酸单酯为蔗糖单月桂酸酯(sucrose mono-laurate, SML)。

[0039] 本发明的另一个方面涉及含有10-98.8wt.%的根据前文的任意一种的颗粒物的

口服药剂单元。这样的药剂单元通常可以表现为压制片形式、含有所述颗粒物、粉末、药丸等的胶囊的形式。尤其优选为通过直接压制本发明的颗粒物得到的片剂。

[0040] 在一种优选的实施方式中,所述口服药剂单元含有至少1wt.%的大麻素。更为优选地,本发明的药剂单元含有1-8wt.%的大麻素,最优选1-6wt.%的大麻素。优选地,本发明的药剂单元含有THC、CBD或它们的混合物。

[0041] 根据本发明的口服药剂单元可以进一步地包括一种或一种以上的赋形剂,该赋形剂选自着色剂、调味剂或味道掩蔽剂(taste masking agents)、粘膜-附着剂(muco-adhesive agents)、稀释剂、粘合剂(binders)、润滑剂、附加崩解剂、稳定剂、表面活性剂、助流剂(glidants)、增塑剂、防腐剂和甜味剂组成的组。

[0042] 可以加入到所述口服药剂单元中的合适的粘膜-附着剂选自自由卡波姆类(carbomers)、纤维素衍生物类、植物凝集素(plant lectin)、糊精、羟丙基甲基纤维素、壳聚糖、聚环氧乙烷、藻酸盐(alginate)和它们的组合组成的组。在一种优选的实施方式中,该口服药剂单元含有高达3wt.%的粘膜-附着剂。

[0043] 所述附加崩解剂优选选自自由乳糖、无水乳糖、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲淀粉钠(sodium starch glycolate)、羟丙基纤维素、波拉克林钾(polacrillin potassium)、预胶凝淀粉(pregelatinized starch)、微晶纤维素和它们的组合组成的组。在一种优选的实施方式中,所述口服药剂单元含有高达25wt.%的附加崩解剂。

[0044] 本发明的药剂单元可以适于采用压制片的形式。这样的片剂可以适于含有两层或两层以上的不同组成,例如通过直接压制包裹在包衣中的所述颗粒物得到的核(core)。本发明的药剂单元便于用压片机进行生产。为了使得所述片剂易于从模型中取出,所述药剂单元通常含有0.1-10%的润滑剂或光滑剂。优选地,该润滑剂或光滑剂选自自由滑石粉、硬脂富马酸钠(sodium stearyl fumarate)、硬脂酸镁、硬脂酸钙、氢化蓖麻油、氢化大豆油、聚乙二醇、淀粉、无水硅胶和它们的组合组成的组。在一种优选的实施方式中,该口服药剂单元含有1wt.%的润滑剂。

[0045] 根据一种优选的实施方式,本发明的药剂单元含有二氧化硅(silica)、崩解剂、粘膜-附着剂和润滑剂的组合,该组合最多占所述亲脂基质的38wt.%,优选最多占所述亲脂基质的30wt.%。

[0046] 有利的是,所述药剂单元表现出一定程度的孔隙率以使得水能够容易进入。通常,本发明的药剂单元所表现的孔隙率为1-50%,优选为2-15%。

[0047] 本发明的另一个方面涉及口服根据前文中的任何一种口服药剂单元在治疗或预防治疗中的应用,该应用包括口服(经口服)所述药剂单元。

[0048] 本发明的药物药剂单元有利的用于哺乳动物(优选为人类)的治疗或预防治疗。

[0049] 根据本发明的含有大麻素的药剂单元尤其适合于在精神失常(psychiatric disorders)、行为失常(behavioural disorders)、精神分裂、焦虑、癫痫、运动障碍(movement disorders)、进食障碍(eating disorders)、阿尔茨海默氏症、中风(stroke)、多发性硬化、脊髓损伤(spinal cord injury)、周围神经病(peripheral neuropathy)、神经源性疼痛(neurogenic pain)、伤害性疼痛(nociceptive pain)或恶心(nausea)的治疗中的应用。此外,所述药剂单元优选可以作为镇静剂或镇静增强剂(sedative-enhancer)用于联合治疗(combined treatments)中。

[0050] 本发明的另一个方面涉及一种制备本文前面所描述的颗粒物的方法,该方法包括以下步骤:

[0051] ●提供质量加权平均直径为32-250 μm 的乳糖粉末,优选为45-250 μm ;●将所述乳糖粉末与造粒液体组合以进行造粒,所述造粒液体含有大麻素和蔗糖脂肪酸单酯在有机溶剂中的溶液,优选 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 醇,所述脂肪酸残基选自 $\text{C}_8\text{-C}_{18}$ 脂肪酸;以及

[0052] ●通过蒸发除去所述有机溶剂。

[0053] 如前面已经阐释的,根据本发明的造粒方法包括湿法造粒。在湿法造粒中将制得的粘合剂溶液在不断搅拌混合物下缓慢地加入到粉末中。添加粘合剂溶液引起粉末粒子的聚集。在聚集步骤后,使用干燥步骤去除粘合剂溶液中的溶剂。本领域技术人员应当熟知的是,向粉末中添加粘合剂的速率、粘合剂溶液和粉末的比例以及润湿的块团的搅拌程度都影响着所述颗粒物的最终粒径分布。

[0054] 在一种优选的实施方式中,所述造粒液体在与所述乳糖粉末结合时的温度在15-50 $^{\circ}\text{C}$ 之间。

[0055] 将组成所述颗粒物的结合组分的所有组分溶解于有机溶剂中,该有机溶剂优选为 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 醇。该溶液被称为所述造粒液体。选择这样的有机溶剂以使得所有待溶解的组分在操作温度下具有最小的溶解度。药物制剂领域的技术人员应当熟悉这样的惯常优化方式。

[0056] 在一种优选的实施方式中,该 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 醇为选自由甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇和它们的组合组成的组。在一种特别优选的实施方式中,所述 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 醇为乙醇,更为优选为无水乙醇。

[0057] 所述 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 醇的蒸发可以通过本领域所熟知的任何方式来完成。适合应用于本发明的方法中的非限制性的实例为真空蒸馏和传统蒸馏,以及它们的组合。其中,传统蒸馏为通过加热所述颗粒物,引起醇的蒸发,并使用冷凝器将蒸汽从体系中除去。在一种优选的实施方式中,采用真空蒸馏。在一种更为优选的实施方式中,所述真空蒸馏在温度为20-70 $^{\circ}\text{C}$ 之间应用,更为优选在温度为35-55 $^{\circ}\text{C}$ 之间应用。

[0058] 在另一种优选的实施方式中,根据前述任意一种所提供的方法,其中所述造粒液体具有以下组成:

[0059] ●40-55wt.%的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 醇;

[0060] ●15-20wt.%的所述大麻素;

[0061] ●30-40wt.%的所述蔗糖脂肪酸单酯。

[0062] 以下实施例意在进一步阐述本发明和本发明的优选实施方式,并不在于限制本发明的范围。

[0063] 实施例

[0064] 实施例1:颗粒物A的制备

[0065] 用于制备颗粒物A的组分如表1中所示。

[0066] 表1

[0067]

组分	wt. %
THC	3.0
SML	6.0

抗坏血酸	0.3
乳糖(直接压制级别*)	90.7

[0068] *质量加权平均直径<250 μ m

[0069] 通过湿法造粒的方法制得颗粒物A。将THC、SML和抗坏血酸(AA)的混合物溶解于乙醇中。将所得溶液添加至置于造粒容器中的乳糖中。蒸发乙醇并将所得颗粒物过筛。将质量加权平均直径为300 μ m的颗粒物准备用于进一步的处理以制得片剂或填充至(硬)明胶胶囊中。所述颗粒物的结合组分由THC、SML和抗坏血酸的固溶体组成。

[0070] 实施例2:颗粒物B的制备

[0071] 用于制备颗粒物B的组分如表2中所示。

[0072] 表2

[0073]

组分	wt. %
CBD	8.0
SML	16.0
抗坏血酸	0.8
乳糖(喷雾干燥的乳糖*)	75.2

[0074] *质量加权平均直径<200 μ m

[0075] 如实施例1中所描述的,制备质量加权平均直径为300 μ m的颗粒物B。

[0076] 实施例3:口服药剂形式的制备

[0077] 将颗粒物A和B与赋形剂混合并直接压制为口服片剂。用于制备片剂的组分如表3中所示的。

[0078] 表3

[0079]

组分	wt. %
颗粒物	75
乳糖(直接压制级别*)	23.8
硬脂酸镁	1
二氧化硅	0.2

[0080] *质量加权平均直径<250 μ m

[0081] 根据欧洲药典(European Pharmacopeia, Ph.Eur.2.9.3)中所描述的用于口服片剂的方法对该片剂进行溶解测试,以比较本发明中所描述的内容对大麻素的溶解速率的影响。为了对照,纯的大麻素的溶解速率也是根据同样的方法测试。溶解介质包含1wt.%的SDS的水溶液并用稀HCl再调节使其pH为7。在试验过程中,在搅拌下该溶解介质的温度保持在36-41 $^{\circ}$ C之间。在向该溶解介质中放入片剂后,使用一次性注射器在多个时间间隔取样。将样品通过注射器式滤器立即过滤注入HPLC采样瓶中并通过HPLC进行分析。

[0082] 图1描绘的是根据本发明的不同的大麻素配方的溶解测试结果。重量百分数(wt.%大麻素)指的是在溶解介质中发现的大麻素的质量与加入到该溶解介质中的片剂中存在的大麻素的总量的比值。

[0083] 结果证明,本发明在大麻素于含水介质中的溶解速率方面具有令人满意的效果。

[0084] 对比例A

[0085] 将在实施例3中所述的颗粒物A制得的片剂与根据专利WO 02/064109A2中的实施例6制得的片剂通过实施例3中描述的溶解测试进行比较。

[0086] 表4:比较例A的组成

[0087]

组分	wt. %
抗坏血酸	0.1
生育酚	0.2
单硬脂酸甘油酯 (GMS)	5.0
吐温80	0.5
THC	5.0
淀粉	10.0
乳糖 (直接压制级别*)	79.2

[0088] *质量加权平均直径<250 μ m

[0089] 在图2中,将由通过WO 02/064109 A2的实施例6制得的片剂和由颗粒物A在实施例3中制得的片剂的THC的溶解结果进行对比。重量百分数 (wt. % THC) 指的是在溶解介质中发现的THC的质量与加入到该溶解介质中的片剂中存在的THC的总量的比值。

[0090] 尽管WO 02/064109 A2的实施例6的制剂中使用了多于一种两亲性化合物和崩解剂,其THC的溶解速率仍低于在根据该专利的实施例3对THC进行配制时的溶解速率。

[0091] 对比例B

[0092] 如实施例4中所述制备片剂,仅在采用单硬脂酸甘油酯 (GMS) 代替两亲化合物蔗糖脂肪酸酯 (SML) 方面不同。对这些片剂进行实施例5所描述的溶解测试并与由颗粒A制得的和实施例4所描述的那些片剂进行对比。

[0093] 图3中,将蔗糖脂肪酸单酯 (SML) 和单硬脂酸甘油酯 (GMS) 对THC溶解的效果进行对比。重量百分数 (wt. % THC) 指的是在溶解介质中发现的THC的质量与加入到该溶解介质中的片剂中存在的THC的总量的比值。

[0094] 在他们的制剂中的含有GMS的片剂甚至不能符合Ph. Eur. 对口服剂型的规格 (在45min内释放75%的API)。在60min后在溶解介质中甚至没有释放到全部THC的70%, 而由颗粒物A制得的片剂在15min内获得了90%的THC释放。

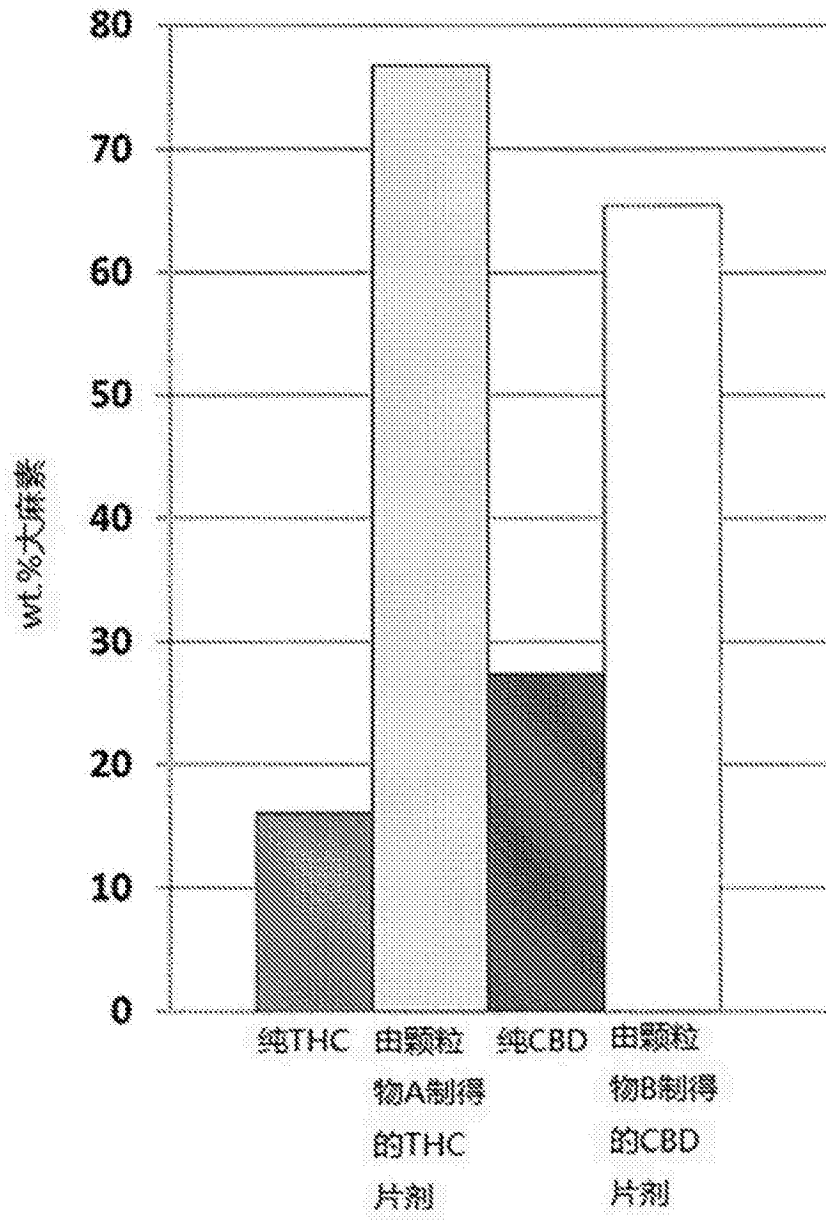


图1

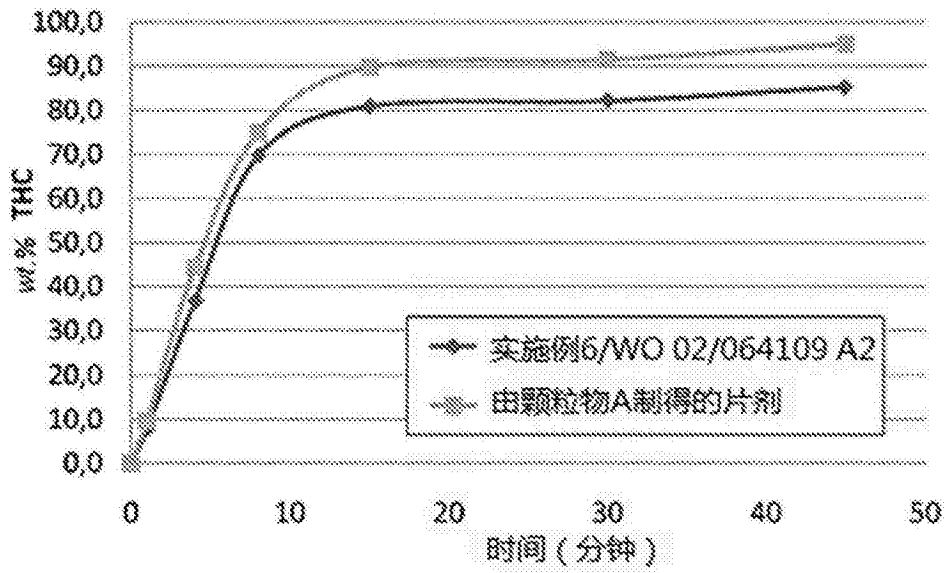


图2

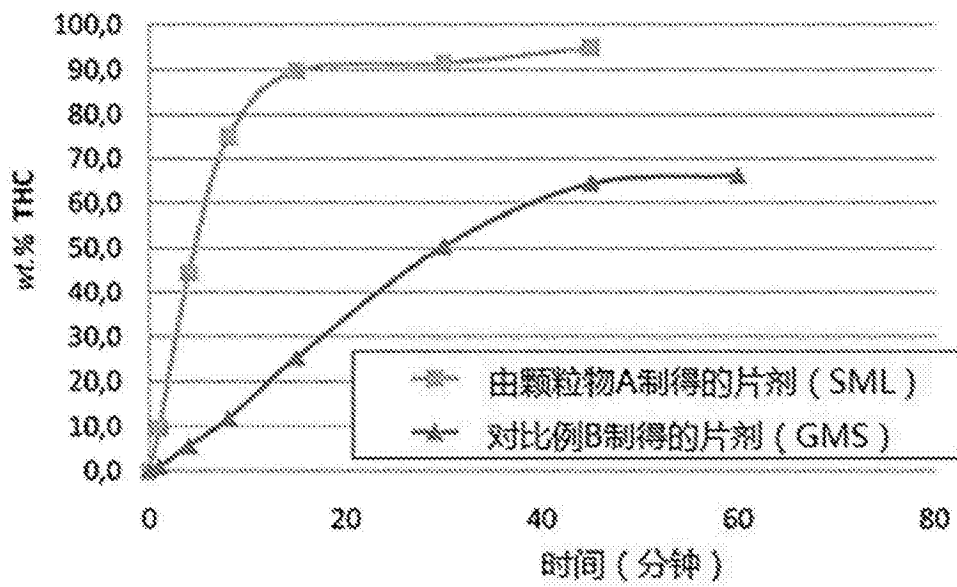


图3