



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103110582 A

(43) 申请公布日 2013. 05. 22

(21) 申请号 201310068002. X *A61K 47/34* (2006. 01)
(22) 申请日 2013. 03. 04 *A61P 29/00* (2006. 01)
(71) 申请人 上海医药工业研究院 *A61P 25/04* (2006. 01)
地址 200040 上海市静安区北京西路 1320 号 *A61P 1/08* (2006. 01)
申请人 中国医药工业研究总院 *A61P 35/00* (2006. 01)
A61P 21/02 (2006. 01)
A61P 25/22 (2006. 01)
(72) 发明人 成亮 吕峰 孔德云 邵燕 高雯
周靖 欧阳丹薇 杨丽娜
(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256
代理人 陈文平
(51) Int. Cl.
A61K 9/107 (2006. 01)
A61K 31/352 (2006. 01)
A61K 47/44 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书16页

(54) 发明名称
大麻酚类化合物微乳剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及药物制剂领域,具体涉及一种含有大麻酚类化合物的微乳剂,它含有如下重量百分比成分:(a)0.01~30wt%大麻酚类化合物;(b)0.01~30wt%油相,所述油相选自植物油、脂肪酸乙酯、脂肪酸异丙酯、脂肪酸甘油酯或脂肪酸聚乙二醇甘油酯中的一种或几种;(c)0.01~60wt%表面活性剂,所述表面活性剂选自聚氧乙烯醚蓖麻油、聚氧乙烯醚氢化蓖麻油、泊洛沙姆、脂肪酸聚乙二醇甘油酯、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯或磷脂中的一种或几种;(d)0.01~40wt%助表面活性剂,所述助表面活性剂选自乙醇、丙二醇、异丙醇、聚乙二醇、二甲基异山梨醇、碳酸异丙酯、二乙二醇单乙基醚、四氢呋喃聚乙二醇醚或甘油中的一种或几种;余量为水或去离子水。

1. 一种含有大麻酚类化合物的微乳剂,它含有如下重量百分比成分:

(a) 0.01 ~ 30wt% 大麻酚类化合物;

(b) 0.01 ~ 30wt% 油相,所述油相选自植物油、脂肪酸乙酯、脂肪酸异丙酯、脂肪酸甘油酯或脂肪酸聚乙二醇甘油酯中的一种或几种;

(c) 0.01 ~ 60wt% 表面活性剂,所述表面活性剂选自聚氧乙烯醚蓖麻油、聚氧乙烯醚氢化蓖麻油、泊洛沙姆、脂肪酸聚乙二醇甘油酯、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯或磷脂中的一种或几种;

(d) 0.01 ~ 40wt% 助表面活性剂,所述助表面活性剂选自乙醇、丙二醇、异丙醇、聚乙二醇、二甲基异山梨醇、碳酸异丙酯、二乙二醇单乙基醚、四氢呋喃聚乙二醇醚或甘油中的一种或几种;

余量为水或去离子水。

2. 根据权利要求1所述的微乳剂,其特征在于,所述各成分的重量百分比为:大麻酚类化合物 0.2 ~ 15wt%、油相 0.2 ~ 15wt%、表面活性剂 0.2 ~ 40wt%、助表面活性剂 0.2 ~ 20wt%,余量为水或去离子水。

3. 根据权利要求1所述的微乳剂,其特征在于,所述大麻酚类化合物选自大麻酚、大麻二酚或四氢大麻酚中的一种或几种。

4. 根据权利要求1所述的微乳剂,其特征在于,所述油相选自大豆油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、辛酸/癸酸三甘酯或油酸聚乙二醇甘油酯中的一种或几种。

5. 根据权利要求1所述的微乳剂,其特征在于,所述表面活性剂选自 Cremophor RH40、泊洛沙姆 188、辛酸/癸酸聚乙二醇甘油酯、Tween80 或磷脂中的一种或几种。

6. 根据权利要求1所述的微乳剂,其特征在于,所述助表面活性剂选自乙醇、丙二醇、二乙二醇单乙基醚或甘油中的一种或几种。

7. 权利要求1所述的含有大麻酚类化合物的微乳剂的制备方法,包括首先用占制剂配制总量 0.01 ~ 30wt% 的油相溶解 0.01 ~ 30wt% 的大麻酚类化合物,再依次加入 0.01 ~ 60wt% 的表面活性剂、0.01 ~ 40wt% 的助表面活性剂和适量水,搅拌至均相。

8. 根据权利要求7所述的微乳剂的制备方法,其特征在于,所述各成分的重量百分比为:大麻酚类化合物 0.2 ~ 15wt%、油相 0.2 ~ 15wt%、表面活性剂 0.2 ~ 40wt%、助表面活性剂 0.2 ~ 20wt%。

大麻酚类化合物微乳剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂领域,具体涉及一种含有植物活性成分的微乳制剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 微乳为两种互不相溶的液体在表面活性剂分子界面膜的作用下生成的热力学稳定的、各向同性的、透明的分散体系。一般是由油相、表面活性剂、助表面活性剂和水相在适当的比例自发形成,粘度低,粒径一般在 10 ~ 100nm。

[0003] 由于药物在微乳中分散性好,粒径小,易于吸收,故而微乳剂可促进药物的吸收,提高药物的生物利用度。此外,微乳的粘度低,注射时不会引起疼痛,不会引起变态反应和脂肪栓塞。而且微乳是一种热力学稳定体系,能自发形成,易于制备,稳定性好。

[0004] 研究证实,大麻中含有多种大麻酚类化合物。大麻酚类化合物是一类萜烯酚类化合物,现已分离到 70 种以上,其中较重要的有:大麻酚、大麻二酚、四氢大麻酚、大麻酚酸、大麻二酚酸、四氢大麻酚酸等。其中最主要且含量最高的是大麻二酚、四氢大麻酚和大麻酚,其具有消炎、镇痛、止呕、抗肿瘤、抗痉挛、抗焦虑等作用。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种大麻酚类化合物的水基化新剂型,代替常规使用的其他剂型。本发明的微乳剂以来源丰富且环境相容性好的水为分散相,取代了价格昂贵的有机溶剂且降低了配方中表面活性剂的用量,从而避免患者在给药时被动摄入不必要的成分。

[0006] 微乳化的核心技术问题是微乳化技术的正确应用和微乳化后有效成分贮存稳定性的解决。本发明在研究微乳剂微观结构上的基础上,重在对适合大麻酚类化合物微乳化的油相、表面活性剂和助表面活性剂进行筛选。

[0007] 进而,本发明提供了一种含有大麻酚类化合物的微乳剂,它含有如下重量百分比成分:

[0008] (a) 0.01 ~ 30wt% 大麻酚类化合物;

[0009] (b) 0.01 ~ 30wt% 油相,所述油相选自植物油、脂肪酸乙酯、脂肪酸异丙酯、脂肪酸甘油酯或脂肪酸聚乙二醇甘油酯中的一种或几种;

[0010] (c) 0.01 ~ 60wt% 表面活性剂,所述表面活性剂选自聚氧乙烯醚蓖麻油、聚氧乙烯醚氢化蓖麻油、泊洛沙姆、脂肪酸聚乙二醇甘油酯、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯或磷脂中的一种或几种;

[0011] (d) 0.01 ~ 40wt% 助表面活性剂,所述助表面活性剂选自乙醇、丙二醇、异丙醇、聚乙二醇、二甲基异山梨醇、碳酸异丙酯、二乙二醇单乙基醚、四氢呋喃聚乙二醇醚或甘油中的一种或几种;

[0012] 余量为水或去离子水。

[0013] 在一优选例中,所述各成分的重量百分比为:大麻酚类化合物 0.2 ~ 15wt%、油相 0.2 ~ 15wt%、表面活性剂 0.2 ~ 40wt%、助表面活性剂 0.2 ~ 20wt%,余量为水或去离子水。

[0014] 在另一优选例中,所述大麻酚类化合物选自大麻酚、大麻二酚或四氢大麻酚中的一种或几种。

[0015] 在另一优选例中,所述油相选自大豆油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、辛酸 / 癸酸三甘酯或油酸聚乙二醇甘油酯中的一种或几种。

[0016] 在另一优选例中,所述表面活性剂选自 Cremophor RH40、泊洛沙姆 188、辛酸 / 癸酸聚乙二醇甘油酯、Tween80 或磷脂中的一种或几种。

[0017] 在另一优选例中,所述助表面活性剂选自乙醇、丙二醇、二乙二醇单乙基醚 (Transcutol P) 或甘油中的一种或几种。

[0018] 本发明还提供了一种含有大麻酚类化合物的微乳剂的制备方法,包括首先用占制剂配制总量 0.01 ~ 30wt% 的油相溶解 0.01 ~ 30wt% 的大麻酚类化合物,再依次加入 0.01 ~ 60wt% 的表面活性剂、0.01 ~ 40wt% 的助表面活性剂和适量水,搅拌至均相。

[0019] 在一优选例中,所述各成分的重量百分比为:大麻酚类化合物 0.2 ~ 15wt%、油相 0.2 ~ 15wt%、表面活性剂 0.2 ~ 40wt%、助表面活性剂 0.2 ~ 20wt%。

[0020] 本发明各个方面的细节将在随后的章节中得以详尽描述。通过下文以及权利要求的描述,本发明的特点、目的和优势将更为明显。

具体实施方式

[0021] 发明人经过广泛而深入的研究,意外地发现了一种含有大麻酚类化合物、油相、表面活性剂、助表面活性剂和水相等成分的微乳剂组合物。当上述成分的含量在一个适当的范围内时,所得到的微乳剂组合物不仅保留了大麻酚类化合物的药理活性,而且具有极高的稳定性。该微乳剂组合物进而可促进大麻酚类化合物的吸收,提高后者的生物利用度。

[0022] 如本发明所用,大麻酚类化合物是一类萜烯酚类化合物,现已分离到 70 种以上,包括但不限于:大麻酚、大麻二酚、四氢大麻酚、大麻酚酸、大麻二酚酸、四氢大麻酚酸等。本发明优选的大麻酚类化合物为选自大麻酚、大麻二酚或四氢大麻酚中的一种或多种。本发明的大麻酚类化合物的用量范围为 0.01 ~ 30wt%,优选 0.2 ~ 15wt%。

[0023] 油相

[0024] 研究表明,油相不但可以溶解疏水性药物,还可促进药物在体内的转运,增强人体的吸收,提高药物的生物利用度。形成乳剂的两相体积相差越大,该乳剂越稳定。一定范围内,油相分子体积越大,对药物的溶解力越强,但油相分子体积过大不能形成微乳。为了增加药物溶解度,增大微乳形成区域,应选用短链油相。目前常用的油相有植物油(如蓖麻油、豆油、花生油、橄榄油等)、油酸乙酯、中链脂肪酸甘油三酯(GTCC)、油酸、肉豆蔻酸异丙酯(IPM)等不同饱和度的甘油油酸酯、三甘油辛酸酯及脂肪酸酯类等。由于脂肪酸酯类流动性、溶解性和自乳化性较植物油好,所以脂肪酸酯类通常作为油相的最佳选择,常用的有油酸乙酯、亚油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯(IPM);中等链长脂肪酸三酰甘油,如辛酸 / 癸酸三酰甘油;长链脂肪酸三酰甘油,如油酸 / 亚油酸三酰甘油等。

[0025] 其中,油酸乙酯为无色或淡黄色油状液体,易流动似橄榄油,150℃加热数小时不

被破坏,常作为溶剂、增塑剂、润滑剂和透皮促进剂。中链脂肪酸甘油三酯(GTCC)是基于椰子脂肪酸的甘油酯。油酸,学名为顺式-9-十八(碳)烯酸,油酸与其他脂肪酸一起,以甘油酯形式存在于动植物油脂中。肉豆蔻酸异丙酯(IPM)具有极好的渗透、滋润和软化作用,常用作乳化剂和润湿剂,可取代植物油用于制备油膏和乳膏。

[0026] 本发明的油相选自植物油、脂肪酸乙酯、脂肪酸异丙酯、脂肪酸甘油酯或脂肪酸聚乙二醇甘油酯中的一种或几种,优选大豆油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯(IPM)、辛酸/癸酸三酰甘油(如Miglycol812)、辛酸/癸酸聚乙二醇甘油酯(如Labrafil M 1944CS)中的一种或多种。本发明的油相的用量范围为0.01~30wt%,优选0.2~15wt%。

[0027] 表面活性剂

[0028] 表面活性剂的主要作用是降低界面张力形成界面膜,促使微乳形成。具有亲油及亲水性基团是它在化学结构上的特征。制备微乳药物时常用的表面活性剂为磷脂类、聚乙二醇辛基苯基醚(OP)类、聚山梨酯类、聚氧乙烯蓖麻油(CEL)及衍生物、皂苷类等。此外,混合表面活性剂可增大界面膜的柔性,利于微乳形成,此规律对选择微乳体系中表面活性剂有指导意义。其中,常用的磷脂类表面活性剂为大豆磷脂和蛋黄磷脂。大豆磷脂是天然产物,它不仅有极强的乳化作用,而且兼有营养价值和医药功能。聚乙二醇辛基苯基醚(OP)类为淡黄色至棕黄色膏状物,熔点约85℃,易溶于水,1%水液pH5~7,HLB值15,可耐受30%氯化钙和50%的硫酸水溶液,常用作乳化剂、润湿剂、增溶剂、扩散剂等,制备乳膏、乳剂、栓剂以及混悬剂等。聚山梨酯类,常用的微乳乳化剂为聚山梨酯80,为淡黄至橙黄色的黏稠液体,是非离子型亲水性表面活性剂,常用作注射剂的增溶剂及其他剂型的表面活性剂和分散剂。聚氧乙烯蓖麻油(CEL)及衍生物属非离子表面活性剂,随相对分子质量增高从淡黄色液体至淡黄色膏体。常用的有聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯蓖麻油等。聚氧乙烯蓖麻油具有乳化、增溶、润滑、润肤、抗静电、去污等作用,药剂中用作乳化剂、增溶剂、润滑剂等。皂苷是螺甾烷及其生源相似的甾族化合物的低聚糖苷或三萜类化合物的低聚糖苷,存在于多数植物中,是一种天然乳化剂,皂苷有降低水溶液表面张力的作用,多数皂苷的水溶液振荡后产生持久性泡沫,并且不因加热而消失,这可与其它物质产生的泡沫区别。

[0029] 本发明的表面活性剂选自聚氧乙烯醚蓖麻油、聚氧乙烯醚氢化蓖麻油、泊洛沙姆、脂肪酸聚乙二醇甘油酯、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯或磷脂中的一种或几种,优选Cremophor RH40(聚氧乙烯醚(40)氢化蓖麻油)、泊洛沙姆188、辛酸/癸酸聚乙二醇甘油酯(Labrasol)、吐温80(Tween80)或磷脂中的一种或几种。本发明的表面活性剂的用量范围为0.01~60wt%,优选0.2~40wt%。

[0030] 助表面活性剂

[0031] 助表面活性剂是一种能改变表面活性剂的表面活性及亲水亲油平衡性,参与形成胶束,调整水和油的极性,水溶性醇可减小水的极性,油溶性醇可增加油的极性,从而影响体系的相态和相性质的微乳成分的活性剂。常用的助表面活性剂有短链醇、有机氨、烷基素酸、单双烷基酸甘油酯以及聚氧乙烯脂肪酸酯等。在这些助表面活性剂中,醇类的应用最为广泛。醇类能提高载药量,增大药物溶解度,形成的微乳区范围大,如乙醇、丙三醇、PEG400、1,22丙二醇等。

[0032] 本发明的助表面活性剂选自乙醇、丙二醇、异丙醇、聚乙二醇、二甲基异山梨醇、碳酸异丙酯、二乙二醇单乙基醚(Transcutol)、四氢呋喃聚乙二醇醚(Glycofurol)或甘油

中的一种或几种,优选乙醇、丙二醇、二乙二醇单乙基醚(Transcutol P)或甘油中的一种或几种。本发明的助表面活性剂的用量范围为 0.01 ~ 40wt%,优选 0.2 ~ 20wt%。

[0033] 除上述成分外,本发明的微乳剂还可以含有一种或多种其他药用添加剂,如粘度控制剂、芳香剂、矫味剂、抗氧剂、防腐剂等。

[0034] 本发明的微乳剂可用本领域的常规方法制备获得,先用占配方量的油相溶解大麻酚类化合物,再依次加入表面活性剂、助表面活性剂和水,搅拌至均相即可。

[0035] 本发明的微乳剂选用了适宜的油、表面活性剂和助表面活性剂,无需使用有机溶剂且降低了表面活性剂的用量,避免了患者在给药时摄入不必要的成分。而且本发明的微乳剂的制备工艺简单,无需添置专用设备,节约了研发与生产成本,适于工业化大生产。

[0036] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则所有的百分数、比率、比例、或份数按重量计。

[0037] 本发明中的重量百分比中的单位是本领域技术人员所熟知的,例如是指 100 个重量单位的制剂中所含有效成分的重量,符号为“wt%”。

[0038] 除非另行定义,文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外,任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

[0039] 本发明提到的上述特征,或实施例提到的特征可以任意组合。本专利说明书所揭示的所有特征可与任何组合物形式并用,说明书中所揭示的各个特征,可以任何可提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。因此除有特别说明,所揭示的特征仅为均等或相似特征的一般性例子。

[0040] 实施例 1:

[0041]	大麻二酚	7g
	大豆油	12g
	聚氧乙烯醚(40)氢化蓖麻油	20g
	乙醇	10g
	水	适量
制 成		100g

[0042] 制备工艺

[0043] 按上述配方用量将原料大麻二酚用大豆油溶解。

[0044] 依次加入聚氧乙烯醚(40)氢化蓖麻油、乙醇、水,搅拌均匀,灌装。

[0045] 经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。

[0046] 实施例 2:

[0047]	四氢大麻酚	0.01g
	肉豆蔻酸异丙酯	0.01g
	吐温 80	0.2g
	乙醇	0.2g
[0048]	水	适量
	制 成	100g

[0049] 制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。

[0050] 实施例 3:

[0051]	大麻酚	15g
	油酸乙酯	15g
	泊洛沙姆 188	20g
	丙二醇	10g
	水	适量
	制 成	100g

[0052] 制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。

[0053] 实施例 4:

[0054]	大麻二酚	0.1g
	四氢大麻酚	0.1g
	肉豆蔻酸异丙酯	15g
	辛酸/癩酸三甘酯	15g
	吐温 80	20g
	大豆磷脂	5g
	甘油	0.2g
	水	适量
	制 成	100g

[0055] 制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。

[0056] 实施例 5:

	大麻二酚	20g
	大麻酚	5g
	四氢大麻酚	5g
	油酸乙酯	15g
[0057]	油酸聚乙二醇甘油酯	10g
	辛酸/癸酸聚乙二醇甘油酯	10g
	二乙二醇单乙基醚	5g
	水	适量
	制 成	100g

[0058] 制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。

[0059] 实施例 6:

	大麻二酚	1g
	玉米油	1g
	亚油酸乙酯	1g
	亚油酸甘油酯	1g
[0060]	聚氧乙烯醚(40)氢化蓖麻油	20g
	聚氧乙烯醚(35)蓖麻油	20g
	泊洛沙姆 124	10g
	吐温 20	10
	异丙醇	5g
	水	适量
[0061]	制 成	100g

[0062] 制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。

[0063] 实施例 7:

	大麻酚	0.2g
	棕榈酸异丙酯	0.2g
	聚氧乙烯醚(40)氢化蓖麻油	40g
[0064]	聚乙二醇 400	10g
	二甲基异山梨醇	10g
	水	适量
	制 成	100g
[0065]	制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。	
[0066]	实施例 8:	
	大麻二酚	0.1g
	亚油酸聚乙二醇甘油酯	0.2g
	聚氧乙烯醚(40)氢化蓖麻油	40g
[0067]	四氢呋喃聚乙二醇醚	10g
	碳酸异丙烯酯	10g
	水	适量
	制 成	100g
[0068]	制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。	
[0069]	实施例 9:	
	大麻酚	0.01g
	油酸乙酯	0.01g
	聚氧乙烯醚(40)氢化蓖麻油	0.01g
[0070]	甘油	0.02g
	水	适量
	制 成	100g
[0071]	制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。	
[0072]	实施例 10:	

[0073]	大麻二酚	0.01g
	大豆油	0.01g
	吐温 80	0.03g
	甘油	0.01g
	水	适量

制 成 100g

[0074] 制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。

[0075] 实施例 11:

[0076]	大麻二酚	0.2g
	油酸乙酯	0.2g
	吐温 80	20g
	二乙二醇单乙基醚	40g
	水	适量

[0077] 制 成 100g

[0078] 制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。

[0079] 实施例 12:

[0080]	大麻酚	30g
	大豆油	30g
	聚氧乙烯醚(35)蓖麻油	10g
	丙二醇	20g
	水	适量

制 成 100g

[0081] 制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。

[0082] 实施例 13:

[0083]	大麻二酚	30g
	油酸乙酯	30g
	聚氧乙烯醚(60)氢化蓖麻油	10g
	聚乙二醇 400	10g
	水	适量
制 成		100g

[0084] 制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。

[0085] 实施例 14:

[0086]	四氢大麻酚	30g
	肉豆蔻酸异丙酯	30g
	聚氧乙烯醚(30)蓖麻油	5g
[0087]	乙醇	20g
	水	适量
	制 成	100g

[0088] 制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。

[0089] 实施例 15:

[0090]	四氢大麻酚	15g
	辛酸/癩酸三甘酯	30g
	辛酸/癩酸聚乙二醇甘油酯	5g
	异丙醇	10g
	水	适量
制 成		100g

[0091] 制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。

[0092] 实施例 16:

[0093]	大麻二酚	2g
	油酸聚乙二醇甘油酯	30g
	辛酸/癸酸聚乙二醇甘油酯	20g
	二乙二醇单乙基醚	20g
	水	适量
制 成		100g
[0094] 制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。		
[0095] 实施例 17:		
[0096]	大麻二酚	0.01g
	辛酸/癸酸三甘酯	0.01g
	泊洛沙姆 188	0.01g
	四氢呋喃聚乙二醇醚	40g
	水	适量
制 成		100g
[0097] 制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。		
[0098] 实施例 18:		
[0099]	四氢大麻酚	0.01g
	油酸聚乙二醇甘油酯	0.01g
	聚氧乙烯醚(60)蓖麻油	1g
	乙醇	0.01g
	水	适量
制 成		100g
[0100] 制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。		
[0101] 实施例 19:		
[0102]	大麻酚	0.01g
	玉米油	0.01g
	泊洛沙姆 124	0.01g

	丙二醇	0.01g
[0103]	水	适量
	制 成	100g
[0104]	制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。	
[0105]	实施例 20 :	
	大麻二酚	0.01g
	亚油酸乙酯	0.01g
[0106]	泊洛沙姆 188	1g
	异丙醇	0.5g
	水	适量
	制 成	100g
[0107]	制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。	
[0108]	实施例 21 :	
	四氢大麻酚	1g
	棕榈酸异丙酯	5g
[0109]	泊洛沙姆 188	60g
	甘油	5g
	水	适量
	制 成	100g
[0110]	制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。	
[0111]	实施例 22 :	
	大麻酚	0.01g
	亚油酸甘油酯	0.1g
[0112]	辛酸/癩酸聚乙二醇甘油酯	0.01g
	二甲基异山梨醇	0.5g
	水	适量
	制 成	100g
[0113]	制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、	

含量均无显著差异。

[0114] 实施例 23：

[0115]	大麻二酚	0.1g
	亚油酸聚乙二醇甘油酯	0.5g
	辛酸/癩酸聚乙二醇甘油酯	60g
	碳酸异丙酯	5g
	水	适量
制 成		100g

[0116] 制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明，本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。

[0117] 实施例 24：

[0118]	四氢大麻酚	0.1g
	肉豆蔻酸异丙酯	0.5g
	聚氧乙烯醚(40)蓖麻油	2g
	二乙二醇单乙基醚	0.01g
	水	适量
制 成		100g

[0120] 制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明，本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。

[0121] 实施例 25：

[0122]	大麻酚	0.1g
	肉豆蔻酸异丙酯	0.5g
	蛋黄磷脂	0.01g
	丙二醇	40g
	水	适量
制 成		100g

[0123] 制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明，本实施例所得微乳考察前后外观、粒径、含量均无显著差异。

[0124] 实施例 26：

[0125]	大麻二酚	15g
	大麻酚	10g
	四氢大麻酚	10g
	肉豆蔻酸异丙酯	30g
	聚氧乙烯醚(40)氢化蓖麻油	10g
	乙二醇单乙基醚	5g
	水	适量
制 成		100g

[0126] 制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后含量无显著差异,而外观发生明显变化,粒径显著增大,微乳质量不稳定。

[0127] 实施例 27 :

[0128]	大麻酚	2g
	油酸乙酯	35g
	磷脂	3g
	乙醇	6g
	水	适量
制 成		100g

[0129] 制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后含量无显著差异,而外观发生明显变化,粒径显著增大,微乳质量不稳定。

[0130] 实施例 28 :

[0131]	大麻二酚	0.5g
	肉豆蔻酸异丙酯	2g
	聚氧乙烯醚(40)氢化蓖麻油	70g
	甘油	2g
	水	适量
制 成		100g

[0132] 制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后含量无显著差异,而外观发生明显变化,粒径显著增大,微乳质量不稳定。

[0133] 实施例 29 :

[0134]	大麻二酚	0.5g
	油酸聚乙二醇甘油酯	5g
	吐温 80	20g
	丙二醇	45g
	水	适量
[0135]		
	制 成	100g

[0136] 制备工艺同实施例 1。经稳定性考察表明,本实施例所得微乳考察前后含量无显著差异,而外观发生明显变化,粒径显著增大,微乳质量不稳定。

[0137] 实施例 1 ~ 29 制备的本发明的含大麻酚类化合物的微乳剂的主要技术指标如表 1 所示:

[0138]

制剂	大麻酚类 化合物含量 (wt%)	外观	水分散液 (200 倍)	低温稳定性 (4℃, 6 个月)	加速稳定性 (30℃, 6 个月)	热压灭 菌稳定 性
实施 例 1	7	均相 透明	均相透明	合格	合格	合格
实施 例 2	0.01	均相 透明	均相透明	合格	合格	合格
实施 例 3	15	均相 透明	均相透明	合格	合格	合格
实施 例 4	0.2	均相 透明	均相透明	合格	合格	合格
实施 例 5	30	均相 透明	均相透明	合格	合格	合格
实施 例 6	1	均相 透明	均相透明	合格	合格	合格
实施 例 7	0.2	均相 透明	均相透明	合格	合格	合格
实施 例 8	0.1	均相 透明	均相透明	合格	合格	合格
实施 例 9	0.01	均相 透明	均相透明	合格	合格	合格
实施 例 10	0.01	均相 透明	均相透明	合格	合格	合格
实施 例 11	0.2	均相 透明	均相透明	合格	合格	合格
实施 例 12	30	均相 透明	均相透明	合格	合格	合格
实施 例 13	30	均相 透明	均相透明	合格	合格	合格
实施 例 14	30	均相 透明	均相透明	合格	合格	合格

[0139]	实施例 15	15	均相透明	均相透明	合格	合格	合格
	实施例 16	2	均相透明	均相透明	合格	合格	合格
	实施例 17	0.01	均相透明	均相透明	合格	合格	合格
	实施例 18	0.01	均相透明	均相透明	合格	合格	合格
	实施例 19	0.01	均相透明	均相透明	合格	合格	合格
	实施例 20	0.01	均相透明	均相透明	合格	合格	合格
	实施例 21	1	均相透明	均相透明	合格	合格	合格
	实施例 22	0.01	均相透明	均相透明	合格	合格	合格
	实施例 23	0.1	均相透明	均相透明	合格	合格	合格
	实施例 24	0.1	均相透明	均相透明	合格	合格	合格
	实施例 25	0.1	均相透明	均相透明	合格	合格	合格
	实施例 26	35	均相透明	均相透明	不合格 出现絮状沉淀	不合格 出现絮状沉淀	合格
	实施例 27	2	均相透明	均相透明	不合格 出现絮状沉淀	不合格 出现絮状沉淀	合格
	实施例 28	0.5	均相透明	均相透明	合格	不合格 出现分层	合格
	实施例 29	0.5	均相透明	均相透明	合格	不合格 出现分层	合格

[0140] 本发明所涉及的多个方面已做如上阐述。然而,应理解的是,在不偏离本发明精神之前提下,本领域专业人员可对其进行等同改变和修饰,所述改变和修饰同样落入本专利申请之权利要求的覆盖范围。