



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105873566 A

(43)申请公布日 2016.08.17

(21)申请号 201480066533.8

(22)申请日 2014.10.29

(30)优先权数据

13190577.0 2013.10.29 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.06.06

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/NL2014/050746 2014.10.29

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/065180 EN 2015.05.07

(71)申请人 艾克制药有限公司

地址 荷兰韦斯普

(72)发明人 让·艾伯特·德弗里斯

玛丽亚·瓦内萨·费尔南德兹希德

安娜·玛丽亚·埃雷迪亚洛佩斯

克里斯蒂娜·玛丽亚·埃罗瓦马丁
内斯

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51)Int.Cl.

A61K 9/00(2006.01)

A61K 9/16(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

A61K 31/352(2006.01)

权利要求书2页 说明书14页

(54)发明名称

含有 $\Delta 9$ -四氢大麻酚的压制片剂、其制造方法
及此类片剂在口服治疗中的用途

(57)摘要

本发明涉及用于经口递送的大麻素 $\Delta 9$ -四氢大麻酚(THC)的压制片剂。更具体地,本发明提供了具有25mg-1000mg的片剂重量包含 $\Delta 9$ -四氢大麻酚的压制片剂、其制造方法以及此类片剂在口服治疗中的用途,所述片剂由以下组成: • 30wt%-90wt%的颗粒物; • 10wt%-70wt%的乳糖;以及 • 0-30wt%的其他片剂赋形剂;其中所述颗粒物包含:a.2wt%-5wt%的 $\Delta 9$ -四氢大麻酚;b.2wt%-20wt%的蔗糖脂肪酸单酯;c.50wt%-96wt%的乳糖;d.0.05wt%-0.6wt%的抗氧化剂;以及e.0-25wt%的其他颗粒物赋形剂。本发明的压制片剂可以便利地用于治疗由多发性硬化所致痉挛和疼痛、神经性疼痛、慢性疼痛、由阿尔茨海默病引起的行为紊乱、中风、脊髓损伤、周围神经病变、神经源性疼痛、伤害性疼痛及恶心。本发明还提供了制造压制片剂的方法。

1. 具有25mg-1000mg的片剂重量的压制片剂,所述片剂由以下组成:

- 30wt%-90wt%的颗粒物;
- 10wt%-70wt%的乳糖;以及
- 0-30wt%的其他片剂赋形剂;

其中所述颗粒物包含:

- a. 2wt%-5wt%的 Δ 9-四氢大麻酚;
- b. 2wt%-20wt%的蔗糖脂肪酸单酯;
- c. 50wt%-96wt%的乳糖;
- d. 0.05wt%-0.6wt%的抗氧化剂;以及
- e. 0-25wt%的其他颗粒物赋形剂。

2. 根据权利要求1所述的压制片剂,其中所述颗粒物包含2.2wt%-4.5wt%的THC和3wt%-15wt%的蔗糖脂肪酸单酯。

3. 根据权利要求1所述的压制片剂,其中所述片剂包含0.5mg-10mg的THC。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的压制片剂,其中所述颗粒物由颗粒组成,所述颗粒包含通过含有 Δ 9-四氢大麻酚、抗氧化剂、蔗糖脂肪酸单酯和任选的其他颗粒物赋形剂的固体分散物而保持在一起的乳糖粒子。

5. 根据权利要求4所述的压制片剂,其中所述颗粒包含通过固体分散物而保持在一起的乳糖粒子,其中所述固体分散物含有包含 Δ 9-四氢大麻酚的分散相,所述分散相具有2nm至1 μ m的体积加权平均直径。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的压制片剂,其中包含于所述颗粒物中的所述乳糖是无水乳糖。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的压制片剂,其中所述颗粒具有50 μ m-1000 μ m的质量加权平均直径。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的压制片剂,其中所述抗氧化剂是抗坏血酸。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的压制片剂,其中所述蔗糖脂肪酸单酯的脂肪酸残基是饱和的C₁₀-C₁₈脂肪酸。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的压制片剂,其中所述片剂不是包含75wt%的颗粒物、23.8wt.%的乳糖、1wt%的硬脂酸镁和0.2wt%的二氧化硅的压制片剂,其中所述颗粒物包含3.0wt%的 Δ 9-四氢大麻酚、6wt%的蔗糖单月桂酸酯、90.7wt%的乳糖和0.3wt%的抗坏血酸。

11. 制造权利要求1-10中任一项所述的压制片剂的方法,所述方法包括以下步骤:

- 提供具有32 μ m-250 μ m的质量加权平均直径的乳糖粉末;
- 将所述乳糖粉末与制粒流体合并以产生颗粒物,所述制粒流体包含 Δ 9-四氢大麻酚、蔗糖脂肪酸单酯、抗氧化剂和任选的另外颗粒物赋形剂在有机溶剂中的溶液;
- 通过蒸发而去除所述有机溶剂以产生颗粒物;
- 将所述颗粒物与乳糖粉末及任选的另外片剂赋形剂混合以产生片剂混合物;以及
- 将所述片剂混合物压制成片剂。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述制粒流体包含以下物质在有机溶剂中的分散液或溶液:

- 0.1g/ml-0.5g/ml的 Δ 9-四氢大麻酚;
- 0.2g/ml-1g/ml的糖脂肪酸单酯;
- 0.004g/ml-0.04g/ml的抗氧化剂;以及
- 0-0.4g/ml的其他颗粒物赋形剂;

以上物质的合并的总水平为0.5-1.5g/ml溶剂。

13.根据权利要求11或13所述的方法,其中所述有机溶剂是C₁-C₃醇。

14.用于治疗由多发性硬化引起的痉挛和疼痛、神经性疼痛、慢性疼痛、阿尔茨海默病引起的行为紊乱、中风、脊髓损伤、周围神经病变、神经源性疼痛、伤害性疼痛和恶心的权利要求1-10中任一项所述的压制片剂,所述治疗包括经口施用所述压制片剂。

15.根据权利要求14所述的用于治疗压制片剂,其中所述治疗包括每天施用一或多个所述片剂,总量等效于0.75mg-75mg的 Δ 9-四氢大麻酚。

含有 $\Delta 9$ -四氢大麻酚的压制片剂、其制造方法及此类片剂在口服治疗中的用途

[0001] 发明技术领域

[0002] 本发明涉及含有包含乳糖粒子、 $\Delta 9$ -四氢大麻酚和蔗糖脂肪酸单酯的颗粒物的压制片剂。这些压制片剂特别适于经口施用并且可以便利地用于口服治疗,尤其用于治疗由多发性硬化所致的痉挛和疼痛、神经性疼痛、慢性疼痛、阿尔茨海默病引起的行为紊乱、中风、脊髓损伤、周围神经病变、神经源性疼痛、伤害性疼痛和恶心。本发明还提供了所述压制片剂的制造方法。

[0003] 发明背景

[0004] 长期以来,已知不同的大麻素是植物大麻(*Cannabis sativa*,cannabis)的主要活性成分,它们具有药理学活性。此类大麻素的公知实例是 $\Delta 9$ -四氢大麻酚(THC)和大麻二酚(CBD)。

[0005] 已知THC具有轻度至中度的止痛效果,并且可以例如用于减轻患有多发性硬化(MS)的患者的神经性疼痛和痉挛。THC的其他已知的效果包括放松;视觉、听觉和嗅觉的变化;以及激发食欲。然而,还已知THC是拟精神病组分,其显示出提高健康个体的焦虑症状和精神病症状的水平。

[0006] 首先,经口摄取的药用物质的生物利用度取决于药物活性物质穿过肠粘膜从肠环境中被吸收的程度。诸如THC的亲油性药用物质通常从肠环境中被不良地吸收,尤其归因于它们在水中的溶解性和/或分散性差。

[0007] 另外,经口摄取的药用物质的生物利用度取决于该物质对所谓的首过效应的敏感度。从肠中吸收的物质在被分布于全身之前,必须首先经过肝脏,它们可能在肝脏中立即被代谢。通常假定THC对首过代谢相当敏感。

[0008] THC口服吸收慢且不可预知,其峰值浓度出现在给药后的1小时-5小时。在口服THC 20mg剂量后可以达到4.4 μ g/L-11.0 μ g/L的血浆THC最大浓度(Ohlsson等人,Plasma delta-9-tetrahydr Cannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking.Clin Pharmacol Ther 1980;28:409-16)。与吸入时高达27%的生物利用度相比,口服施用时THC生物利用度为大约6%(Ohlsson等人,Single dose kinetics of deuterium labelled delta-1-tetrahydr Cannabinol in heavy and light cannabis users.Biomed Environ Mass Spectrom 1982;9:6-10)。

[0009] 鉴于THC的低口服生物利用度,多年以来,已将相当多的努力投入到研发诸如经颊、舌下、经肺、经鼻和直肠施用的可选择性施用途径的药物递送系统。

[0010] 众所周知,THC是高度不稳定的药物。因此,配制THC剂型的另一个重要的方面是克服稳定性问题。THC对氧化特别敏感。材料中大麻酚(CBN,THC的热氧化降解产物)的存在表明THC通过氧化降解。Munjaj等人(Polymeric Systems for Amorphous $\Delta 9$ -tetrahydr Cannabinol Produced by a Hot-Melt Method.Part II:Effect of Oxidation Mechanisms and Chemical Interactions on Stability,J Pharm Sci.2006,11月;95(11):2473-2485)描述了研究结果,其旨在阐明THC在由热熔制造工序制备的聚合物基体系

统中的氧化降解的机理,及旨在研究控制这些机理以降低THC在固体剂量制剂中降解的潜力。

[0011] 在一些专利出版物中已经描述了口服施用含THC的剂量单位。

[0012] WO 95/025504描述了适用于口服递送的剂型的药物制剂,其包含被并入至长链羧酸、长链羧酸酯、长链羧酸醇及其混合物的疏水性乳液的药物试剂的稳定乳液。

[0013] WO 02/064109描述了用于经黏膜表面施用亲油性药剂的药物制剂,该制剂包含至少一种亲油性药剂和至少一种自乳化型试剂。该专利申请的实施例6描述了用于经颊或舌下施用的片剂的制备,其是通过将单硬脂酸甘油酯、聚山梨醇酯80、棕榈酸抗坏血酸酯和 α -生育酚以及THC溶于醇中,将该醇溶液喷洒在由乳糖和可溶性淀粉组成的粉末混合物上,蒸发醇,将滑石粉撒在所得颗粒上并压制成101mg的目标片剂重量。

[0014] WO 2006/063109描述了大麻素的稳定的口服剂型,其包含分散于油基载体中的治疗有效量的大麻素的混合物,该混合物包含于选自硬明胶胶囊、纤维素胶囊、淀粉胶囊及非动物基的水胶体成膜组合物中的单位剂型中。

[0015] WO 2006/133941描述了包含治疗有效量的结晶THC和药学上可接受的载体的剂型,该剂量单位适合于口服施用、肠胃外施用、粘膜施用、透皮施用或通过吸入施用。

[0016] WO 2008/033023描述了具有 $1\mu\text{m}$ - $200\mu\text{m}$ 的体积加权平均直径的颗粒物,并且其包含:

[0017] • 至少0.1wt.%的药物活性物质,例如大麻素;

[0018] • 至少10wt.%的乳化剂,例如蔗糖脂肪酸酯;以及

[0019] • 0-89.9wt.%的水可分散性糖类;药物活性物质、乳化剂和水可分散性糖类的组合一起占颗粒物的至少60wt.%;

[0020] 其中颗粒物是单相的或其中颗粒物包括包含药物活性物质的分散相,所述分散相具有小于300nm的体积加权平均直径。实施例8描述了包含5g微颗粒物和17g其他组分(包括5g乳糖)的压片粉末的制备,微颗粒物由四氢大麻酚和蔗糖单月桂酸酯(1:15)组成。将压片粉末压制成60mg的片剂。

[0021] WO 2008/033024描述了水不溶性药物活性物质用于舌下、经颊或口服施用的剂量单位。实施例1描述了使用干法制粒方法制备由THC和蔗糖单月桂酸酯以重量比1:15组成的单相微颗粒物。该专利申请的实施例3描述了使用5g从实施例1获得的微颗粒物和17g其他组分(包括5g乳糖)来制造用于直接压制的压片粉末,并压制成具有60mg总重量的7mm片剂。

[0022] WO 2009/020666描述了适用于口服施用的稳定的大麻素制剂,其包含在缓冲至pH 5至10的半水性溶液中的大麻素,该溶液包含水和有机共溶剂以维持制剂的物理稳定性。

[0023] WO 2012/033478描述了大麻素在可有效避免肝首过代谢的自乳化系统中的口服剂型,所述口服剂型包含:

[0024] • 1wt.%-90wt.%的药理活性形式的大麻素;

[0025] • 15wt.%-85wt.%的一种或多种甘油三酯;

[0026] • 15wt.%-85wt.%的一种或多种混合甘油酯;以及

[0027] • 5wt.%-90wt.%的促进自乳化的表面活性剂。

[0028] 本发明的目的是提供THC的经口施用的剂量单位,其具有优异的(氧化)稳定性以及高且可预知的生物利用度。

[0029] 发明概述

[0030] 本发明人已经研发出满足该目标的经口递送的压制片剂。本发明的压制片剂具有25mg-1000mg的片剂重量,并且由以下组成:30wt%-90wt%的含THC的颗粒物、10wt%-70wt%的乳糖以及0-30wt%的其他片剂赋形剂。颗粒物包含2wt%-5wt%的THC、2wt%-20wt%的蔗糖脂肪酸单酯、50wt%-96wt%的乳糖、0.05wt%-0.6wt%的抗氧化剂以及0-25wt%的其他颗粒物赋形剂。

[0031] 由于片剂中THC的氧化降解被有效地最小化,因此该片剂是非常稳定的。

[0032] 此外,本发明的片剂显示出有利的药物代谢动力学和/或药效动力学特性。特别地,本发明的制剂在健康的志愿者中测试证实是良好耐受的,会引起在相对短的时间达到最大血浆浓度,表明临床效果快速起效,并且显示出个体间差异相对小(与其他口服制剂相比较)。

[0033] 本发明的片剂可以便利地用于治疗由多发性硬化所致的痉挛和疼痛、神经性疼痛、慢性疼痛、阿尔茨海默病引起的行为紊乱、中风、脊髓损伤、周围神经病变、神经源性疼痛、伤害性疼痛和恶心。

[0034] 本发明还涉及制造本发明的压制片剂的方法,所述方法包括以下步骤:

[0035] • 提供具有32 μ m-250 μ m的质量加权平均直径的乳糖粉末;

[0036] • 将乳糖粉末与制粒流体合并以产生颗粒物,所述制粒流体包含 Δ 9-四氢大麻酚、蔗糖脂肪酸单酯、抗氧化剂和任选的另外颗粒物赋形剂在有机溶剂中的溶液;

[0037] • 经蒸发而去除有机溶剂以产生颗粒物;

[0038] • 将颗粒物与乳糖粉末及任选的另外片剂赋形剂混合以产生片剂混合物;以及

[0039] • 将片剂混合物压制成片剂。

[0040] 定义

[0041] 如本文所使用的术语‘压制片剂’是指由粉末形式受压或压缩成固体药物剂型的活性物质和赋形剂的混合物。

[0042] 如本文所使用的术语‘颗粒物’是指由被称为颗粒的离散粒子组成的微粒状材料。

[0043] 术语‘颗粒’是指由通过物理力(例如通过粘结剂)保持在一起的两种或更多种亚粒子组成的粒子。

[0044] 如本文所使用的术语‘制粒’是指将粉末转化成颗粒物的过程。湿法制粒是使用流体将粉末转化成颗粒物的制粒方法。通常在粉末保持运动的时候,将流体喷洒至粉末上。流体充当将粉末粒子‘粘合’在一起的粘结剂,从而形成颗粒。本文中也称该流体为‘制粒流体’。其通常包含具有足够的挥发性以通过干燥去除且无毒的溶剂。

[0045] 如本文所使用的术语‘口服’或‘经口’,除非另外说明,否则是指涉及摄取剂量单位的施用模式。

[0046] 如本文所使用的术语‘质量加权平均直径’是指微粒状物质的平均直径,其中单个粒子的直径对平均值的贡献与该单个粒子的质量成正比。粉末或颗粒物的质量加权平均直径可以适当地通过分析性筛分析进行测定。

[0047] 如本文所使用的术语‘体积加权平均直径’指的是平均粒子直径,其中单个粒子的直径对平均值的贡献与该单个粒子的体积成正比。通常单个粒子的相对体积贡献被视为与它的(直径)³成正比。术语‘固体分散物’是指包含分散或溶解在固体载体基质中的药物的

组合物。可以根据药物和载体的物理形式区分不同类型的固体分散物。药物悬浮于载体中作为相分离的结晶粒子或无定形粒子,或其以(无定形)药物和载体的均匀分子混合物存在。载体可以以无定形形式或结晶形式存在。有关固体分散物的更多信息可见于Williams等人,Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development, Pharmacological Reviews(2013)65,416-445中。

[0048] 发明详述

[0049] 本发明的第一方面涉及具有25mg-1000mg的片剂重量的压制片剂,所述片剂由30wt%-90wt%的颗粒物、10wt%-70wt%的乳糖以及0-30wt%的其他片剂赋形剂组成,其中颗粒物包含2wt%-5wt%的THC、2wt%-20wt%的蔗糖脂肪酸单酯、50wt%-96wt%的乳糖、0.05wt%-0.6wt%的抗氧化剂以及0-25wt%的其他颗粒物赋形剂。

[0050] 本发明的压制片剂由微粒状组分,即,颗粒物、乳糖和任选的一种或多种片剂赋形剂中的至少两种组成(制备)。除非另外说明,否则本文提及的乳糖浓度是指与颗粒物一起占压制片剂中的主要部分的乳糖或包含在颗粒物内的乳糖。

[0051] 压制片剂的重量优选地为40mg-700mg,更优选地为50mg-500mg,并且最优选地为75mg-250mg。

[0052] 含THC的颗粒物通常占片剂的至少40wt.%,更优选地至少45wt.%,并且最优选地至少50wt.%.优选地,所述颗粒物不超过片剂的80wt.%,特别是不超过74wt.%.。

[0053] 乳糖,不同于包含于含THC的颗粒物中的乳糖,通常占片剂的至少20wt.%,更优选地至少24wt.%,并且最优选地至少26wt.%.优选地,所述乳糖不超过片剂的60wt.%,更优选地不超过50wt.%,并且最优选地不超过45wt.%.。

[0054] 通常任选的其他片剂赋形剂以不超过20wt.%的浓度包含于片剂中,更优选地以不超过15wt.%的浓度包含于片剂中,并且最优选地以不超过10wt.%的浓度包含于片剂中。

[0055] 优选地,THC以2.2wt.%-4.5wt.%的浓度,特别是以2.4wt.%-4wt.%的浓度包含于颗粒物中。

[0056] 蔗糖脂肪酸单酯通常占颗粒物的至少3wt.%,更优选地至少4wt.%.优选地,颗粒物中蔗糖脂肪酸单酯的浓度不超过15wt.%,更优选地其不超过12wt.%并且最优选地其不超过10wt.%.。

[0057] 通常乳糖以至少75wt.%的浓度、更优选地以至少80wt.%的浓度、并且最优选地以至少85wt.%的浓度包含于含THC的颗粒物中。颗粒物的乳糖含量优选地不超过95wt.%,更优选地其不超过94wt.%,并且最优选地其不超过93wt.%.。

[0058] 通常任选的其他颗粒物赋形剂以不超过20wt.%的浓度、更优选地以不超过10wt.%的浓度并且最优选地以不超过5wt.%的浓度包含于颗粒物中。如本发明的上下文中所使用的术语‘颗粒物赋形剂’不应当做狭义解释。可以便利地用于颗粒物中的赋形剂的非限制性实例是防腐剂、脂肪、蜡、以及另外的药物活性物质,例如另外的大麻素或止痛药。

[0059] 在另一优选的实施方案中,压制片剂包含0.2mg-20mg的THC,更优选地包含0.5mg-10mg的THC。甚至更优选地,片剂包含0.7mg-8mg THC。最优选地,压制片剂包含1.2mg-7.5mg的THC。

[0060] 在本发明的实施方案中,压制片剂包含0.2mg-1.2mg的THC,更优选地包含0.5mg-

1mg的THC,所述片剂由30wt%-40wt%的颗粒物、60wt%-70wt%的乳糖以及0-10wt%的其他片剂赋形剂组成,优选地由30wt%-35wt%的颗粒物、65wt%-70wt%的乳糖和0-5wt%的其他片剂赋形剂组成。优选地,所述压制片剂的重量为25mg-250mg,优选地为50mg-150mg。

[0061] 在本发明的另一实施方案中,压制片剂包含1.2mg-2.5mg的THC,更优选地包含1.3mg-2mg的THC,所述片剂由60wt%-74wt%的颗粒物、24wt%-40wt%的乳糖和0-10wt%的其他片剂赋形剂组成,优选地由65wt%-70wt%的颗粒物、30wt%-35wt%的乳糖和0-5wt%的其他片剂赋形剂组成。优选地,所述压制片剂的重量为25mg-250mg,优选地为50mg-150mg。

[0062] 在本发明的又一实施方案中,压制片剂包含2.5mg-7.5mg的THC,更优选地包含4mg-6mg的THC,所述片剂由60wt%-74wt%的颗粒物、24wt%-40wt%的乳糖和0-10wt%的其他片剂赋形剂组成,优选地由65wt%-70wt%的颗粒物、30wt%-35wt%的乳糖和0-5wt%的其他赋形剂组成。优选地,所述压制片剂的重量为125mg-500mg,优选地为150mg-350mg。

[0063] 在本发明的实施方案中,提供如本文所定义的压制片剂,条件为其不是如下的压制片剂:包含75wt%的颗粒物、23.8wt.%的乳糖、1wt%的硬脂酸镁和0.2wt%的二氧化硅,其中该颗粒物包含3.0wt.%的THC、6.0wt.%的蔗糖单月桂酸酯、90.7wt.%的乳糖和0.3wt.%的抗坏血酸。

[0064] 在优选的实施方案中,颗粒物由颗粒组成,所述颗粒包含由固体分散物保持在一起的乳糖粒子,所述固体分散物包含THC、抗氧化剂、蔗糖脂肪酸单酯和任选的其他颗粒物赋形剂。

[0065] 包含THC和蔗糖脂肪酸单酯的固体分散物与乳糖粒子明显区分并且充当将组成颗粒物的颗粒中的乳糖粒子保持在一起的‘胶合剂’。

[0066] 在甚至更优选的实施方案中,颗粒物由颗粒组成,所述颗粒包含由固体分散物保持在一起的乳糖粒子,其中固体分散物包括包含THC的分散相。优选地,该包含THC的分散相具有2nm至1 μ m的体积加权平均直径,更优选地2nm-500nm的体积加权平均直径,最优选地2nm-300nm的体积加权平均直径。本领域技术人员熟悉适用于测定包含THC的分散粒子的体积加权平均直径的技术。透射电子显微术是可以用于测定固体分散物的分散相的体积加权平均直径的分析技术的实例。

[0067] 通常,THC的粒子是无定形态。蔗糖单月桂酸酯通常以无定形态存在于固体分散物中。

[0068] 在优选的实施方案中,组成颗粒物的颗粒具有50 μ m-1000 μ m的质量加权平均直径,更优选地具有90 μ m-500 μ m的质量加权平均直径,并且最优选地具有160 μ m-355 μ m的质量加权平均直径。

[0069] 在优选的实施方案中,组成颗粒物中的乳糖粒子的乳糖是无水乳糖(β -乳糖)或 α -乳糖一水合物。无水乳糖基本上不含(结晶)水。 α -乳糖一水合物是其中乳糖分子与1分子水结合的乳糖。水并入晶格中并形成其不可分割的部分。

[0070] 在优选的实施方案中,颗粒物中70wt.%-100wt.%的乳糖由 β -乳糖组成,更优选地75wt.%-100wt.%的乳糖由 β -乳糖组成,甚至更优选地80-100wt.%的乳糖由 β -乳糖组成。

[0071] 在优选的实施方案中,颗粒物中90wt.%-100wt.%的乳糖由结晶乳糖组成,更优

选地95wt.%–100wt.%的乳糖由结晶乳糖组成,甚至更优选地98wt.%–100wt.%的乳糖由结晶乳糖组成。

[0072] 含THC的颗粒物优选地包含0.1wt.%–0.5wt.%的抗氧化剂,更优选地包含0.2wt.%–0.4wt.%的抗氧化剂。本发明人已经发现包含抗氧化剂显著改善了片剂中的THC的稳定性。

[0073] 在本发明的优选的实施方案中,抗氧化剂与THC的比例(w/w)为1:20–1:5,更优选地为1:15–1:7.5。

[0074] 可用于颗粒物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)、抗坏血酸的酯、维生素A、类黄酮、多酚、丁基化羟基苯甲醚、胡萝卜素、泛醇(辅酶Q10)、及上述的组合。在优选的实施方案中,抗氧化剂选自:抗坏血酸、抗坏血酸的酯及其组合。可以使用的抗坏血酸的酯的实例包括抗坏血酸与长链脂肪酸的脂溶性的酯(例如,棕榈酸抗坏血酸酯或硬脂酸抗坏血酸酯)。最优选地,使用的抗氧化剂是抗坏血酸。

[0075] 蔗糖脂肪酸单酯是两亲性化合物,即,它们包含亲水部分和亲油部分。它们的亲水性与亲油性之间的平衡可以以所谓的HLB值表达。根据特别优选的实施方案,蔗糖脂肪酸单酯具有8–18的HLB值,更优选地具有11–17的HLB值,并且最优选地具有13–16的HLB值。

[0076] 在优选的实施方案中,蔗糖脂肪酸单酯的脂肪酸残基选自C₈–C₁₈脂肪酸。在甚至更优选的实施方案中,蔗糖脂肪酸单酯的脂肪酸残基是饱和的C₁₀–C₁₈脂肪酸。在甚至更优选的实施方案中,蔗糖脂肪酸单酯的脂肪酸残基选自月桂酸、棕榈酸或硬脂酸。在最优选的实施方案中,蔗糖脂肪酸单酯是蔗糖单月桂酸酯。

[0077] 市售的蔗糖脂肪酸单酯通常包含少量的蔗糖脂肪酸二酯。按蔗糖脂肪酸单酯的重量计,本文的颗粒物优选地包含小于50wt.%的蔗糖脂肪酸二酯,更优选地包含小于10wt.%的蔗糖二酯。

[0078] 在本发明的优选的实施方案中,THC与蔗糖脂肪酸单酯的比例(w/w)为1:4–1:1,更优选地为1:3–1:1.5。

[0079] 在本发明的优选的实施方案中,与颗粒物及任选的其他片剂赋形剂合并以形成压制片剂的乳糖,是无水乳糖(β -乳糖)或 α -乳糖一水合物,最优选地,该乳糖是无水乳糖。在优选的实施方案中,70wt.%–100wt.%的乳糖由 β -乳糖组成,更优选地75wt.%–100wt.%的乳糖由 β -乳糖组成,甚至更优选地80wt.%–100wt.%的乳糖由 β -乳糖组成。此外,在优选的实施方案中,90wt.%–100wt.%的乳糖由结晶乳糖组成,更优选地95wt.%–100wt.%的乳糖由结晶乳糖组成,甚至更优选地98wt.%–100wt.%的乳糖由结晶乳糖组成。

[0080] 本发明的压制片剂除了可以包含颗粒物和乳糖外,还可以包含其他片剂赋形剂。这些另外的片剂赋形剂有利地选自:着色剂、调味剂或遮味剂、粘膜附着剂、稀释剂、粘结剂、润滑剂、除了乳糖之外的另外的崩解剂、稳定剂、表面活性剂、助流剂、增塑剂、防腐剂和甜味剂。这些片剂赋形剂可以分布于整个片剂或者他们例如可以包含于诸如肠溶衣的外部包衣中。

[0081] 可以添加至压制片剂的合适的粘膜附着剂选自卡波姆(carbomers)、纤维素衍生物、植物凝集素、糊精、羟丙基甲基纤维素、壳聚糖、聚环氧乙烷、藻酸盐及其组合。在优选的实施方案中,压制片剂包含0–3wt.%的粘膜附着剂。

[0082] 另外的崩解剂有利地选自:聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀

粉钠、羟丙基纤维素、波拉克林钾(polacrillinpotassium)、预胶化淀粉、微晶纤维素及其组合。在优选的实施方案中,压制片剂包含高达20wt.%的另外的崩解剂。

[0083] 本发明的压制片剂可以适当地包含一个或多个包衣层,例如肠溶衣。这些包衣层一起不超过片剂的20wt.%。

[0084] 为了使得压制片剂能够易于从模具中去除,压制片剂通常包含0.1wt.%-10wt.%的润滑剂或光滑剂。优选地,润滑剂或光滑剂选自:滑石粉、硬脂富马酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸钙、氢化蓖麻油、氢化大豆油、聚乙二醇、淀粉、无水胶态二氧化硅、及其组合。在优选的实施方案中,压制片剂包含0.5wt.%-2wt.%的润滑剂。

[0085] 根据优选的实施方案,本发明的压制片剂包含二氧化硅和润滑剂的组合。

[0086] 有利地,压制片剂呈现出一定水平的孔隙率以允许水容易进入。通常,本发明的压制片剂呈现出1%-50%的孔隙率,优选地2%-15%的孔隙率,所述孔隙率定义为:压制片剂中的空隙体积除以压制片剂的总体积,乘以100。用于测定固体药物剂型的孔隙率的分析技术是本领域技术人员公知的。

[0087] 本发明的压制片剂可以包含于合适的包装中,优选是气密的包装。在特别优选的实施方案中,包装是泡罩包装,其包括密封在一起的前片和后片以限定出一个或多个密封的袋,每个袋都包含本发明的压制片剂。前片或后片可以进行成型或模制以具有可以包含片剂的预成型的袋。此外,前片和后片可以是折叠的单片材料的各自部分。泡罩包装可以,例如包括1、2、4、6、8、10、12、14、16、18或20个包含压制片剂的袋。在本发明的特别优选的实施方案中,前片与后片之间的密封是气密的。优选地,前片和后片包含使得所述片基本上或完全对空气、湿气和/或气体不渗透的材料,或由使得所述片基本上或完全对空气、湿气和/或气体不渗透的材料组成,优选为选自以下的材料:铝、聚氯乙烯(PVC)、聚丙烯(PP)和聚乙烯(PE),最优选地为铝。因此,在本发明的实施方案中,提供了如本文前面所定义的泡罩包装,其中,袋内与其周围的环境之间不生成气态物质的交换。

[0088] 在本发明的优选的实施方案中,提供了如本文所定义的包装,其中,未被本发明的压制片剂占据的空间用惰性气体充满,特别是选自氩气、氮气和氦气的惰性气体,最优选地为氩气。

[0089] 本发明的另一方面涉及制造如本文前面所述的压制片剂颗粒物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0090] • 提供具有32 μ m-250 μ m的质量加权平均直径的乳糖粉末,优选45 μ m-250 μ m的质量加权平均直径的乳糖粉末;

[0091] • 将乳糖粉末与制粒流体合并以产生颗粒物,所述制粒流体包含THC、蔗糖脂肪酸单酯、抗氧化剂和任选的另外颗粒物赋形剂在有机溶剂中的溶液;

[0092] • 通过蒸发而去除有机溶剂以获得颗粒物;

[0093] • 将颗粒物与乳糖粉末及任选的另外片剂赋形剂混合以产生片剂混合物;以及

[0094] • 将片剂混合物压制成片剂。

[0095] 根据本方法的优选的实施方案,通过逐渐将制粒流体添加至乳糖粉末,同时搅拌乳糖粉末,从而使制粒流体与乳糖粉末合并。制粒流体可以适当地添加至受叶轮(例如,高剪切制粒机中)、螺杆(例如,双螺杆制粒机中)或空气(例如,流化床制粒机中)的影响而进行搅拌的粉末床上。更优选地,颗粒物是在高剪切制粒机中生成的。

[0096] 如本领域技术人员已知,向粉末添加制粒流体的速率、制粒流体与粉末的比例以及湿团块的搅拌程度都影响颗粒的最终粒子尺寸分布。控制所需要的粒子尺寸分布是在制药药物配制领域的技术人员的技能范围内的。

[0097] 优选地,按与其合并的乳糖粉末的重量计,用于制备颗粒物的制粒流体的用量为5%-100%。甚至更优选地,按所述乳糖粉末的重量计,制粒流体的使用量为10%-50%,最优选地为20%-25%。

[0098] 通常,制粒流体以至少2ml/kg乳糖粉末/分钟的速率与乳糖粉末组合。甚至更优选地,添加速率为3ml/kg/min-200ml/kg/min,最优选地为4ml/kg/min-100ml/kg/min。

[0099] 在优选的实施方案中,当与乳糖粉末合并时,制粒流体的温度为15℃至50℃。

[0100] 包含于制粒流体中的有机溶剂优选地为C₁-C₃醇,更优选地为选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇及其组合中的C₁-C₃醇。在特别优选的实施方案中,C₁-C₃醇是乙醇。

[0101] 有机溶剂的蒸发可以通过本领域已知的任何方法完成。在优选的实施方案中,应用真空干燥以去除有机溶剂。在更优选的实施方案中,在20℃至70℃的温度下应用真空干燥,甚至更优选地在35℃至55℃的温度下应用真空干燥。

[0102] 在另一优选的实施方案中,通过将本文上述(相对的)用量的THC、糖脂肪酸单酯抗氧化剂和任选的另外颗粒物赋形剂在有机溶剂中以0.5-1.5g/ml溶剂、更优选地0.55-1.3g/ml溶剂、最优选地0.6-1.2g/ml溶剂的合并的总水平进行合并来制备制粒流体。

[0103] 在本发明的优选的实施方案中,制粒流体包含以下物质在有机溶剂中的分散液或溶液:

[0104] • 0.1g/ml-0.5g/ml的THC;

[0105] • 0.2g/ml-1g/ml的糖脂肪酸单酯;

[0106] • 0.004g/ml-0.04g/ml的抗氧化剂;以及

[0107] • 0-0.4g/ml的其他颗粒物赋形剂;

[0108] 以上物质的合并的总水平优选为0.5-1.5g/ml溶剂、更优选0.55-1.3g/ml溶剂、最优选0.6-1.2g/ml溶剂。

[0109] 在本发明的优选的实施方案中,制粒流体中THC与蔗糖脂肪酸单酯的比例(w/w)为1:5-1:0.5,更优选1:4-1:1,更优选1:3-1:1.5。

[0110] 在压片机中便利地制成本发明的压制片剂。由粉末压制的片剂制造方法通常是本领域技术人员已知的。

[0111] 在本发明的实施方案中,提供了如上文所定义的方法,其还包括包装压制片剂的步骤,优选地在气密的包装中。在特别优选的实施方案中,包装是泡罩包装并且该方法包括以下步骤:

[0112] • 收集预定数量的压制片剂;

[0113] • 将所述压制片剂置于前片与后片之间;

[0114] • 以生成一个或多个不连续的袋的方式将前片和后片密封在一起,每个袋都包含压制片剂。

[0115] 前片或后片可以进行成型或模制以具有可以包含片剂的预成型的袋。此外,前片和后片可以是折叠的单片材料的各自部分。根据该方法,可以将若干,例如1、2、5、10、15或20个压制片剂包装于单个泡罩包装中。在本发明的优选的实施方案中,前片与后片之间的

密封是气密的。优选地,前片与后片包含使其基本上或完全地对空气、湿气和/或气体不渗透的材料,或由使其基本上或完全地对空气、湿气和/或气体不渗透的材料组成,优选为选自以下的材料:铝、聚氯乙烯(PVC)、聚丙烯(PP)和聚乙烯(PE),最优选地为铝。

[0116] 在本发明的优选的实施方案中,在充满惰性气体的空间进行如上文所定义的包装压制片剂的方法,特别是在选自氩气、氮气和氦气的惰性气体中,最优选地在氩气中。

[0117] 本发明的另一方面涉及用于治疗由多发性硬化引起的痉挛和疼痛、神经性疼痛、慢性疼痛、由阿尔茨海默病引起的行为紊乱、中风、脊髓损伤、周围神经病变、神经源性疼痛,伤害性疼痛及恶心的如本文所定义的包含THC的压制片剂,所述治疗包括剂量单位的口服施用。

[0118] 在优选的实施方案中,所述治疗包括每日经口施用一个或多个压制片剂,总量等效于0.75mg-75mg的THC,更优选地总量等效于2.25mg-45mg的THC。

[0119] 在另一优选的实施方案中,治疗包括每日经口施用1个至10个压制片剂,更优选地1个至5个,甚至更优选地1个至3个。在4小时-24小时范围内以固定时间间隔便利地施用片剂,例如每4小时一片剂、每6小时一片剂、每8小时一片剂或每天一次一片剂。

[0120] 本发明的上下文中上述病症的治疗包括治疗性和预防性的治疗两者。

[0121] 将本发明的压制片剂有利地用于哺乳动物的治疗,优选人的治疗。

[0122] 以下实施例意图进一步说明本发明及一些优选的实施方案,而不意图限制其范围。

实施例

[0123] 实施例1

[0124] 通过湿法制粒方法制备THC-颗粒物。表1描述了THC-颗粒物的组成。

[0125] 表1:THC-颗粒物的组成

[0126]	组分	wt %
	THC	3.0
[0127]	蔗糖单月桂酸酯	6.0
	抗坏血酸	0.3
	乳糖 ¹	90.7

[0128] ¹无水,结晶乳糖(质量加权平均粒径大约150 μ m)

[0129] 如下制备了合并浓度为0.7g/ml的包含THC、蔗糖单月桂酸酯和抗坏血酸的制粒流体。在烧杯中称量所需要的量的THC。在另一烧杯中,将抗坏血酸(AA)溶解于120ml的乙醇中。将溶液加热至60℃并搅拌以帮助溶解AA。AA的溶解在大约15分钟内完成。当AA已经溶解时,将该溶液添加至含有THC的烧杯中。将所需要的量的蔗糖单月桂酸酯(SML)也添加至含有THC的烧杯中。将混合物加热至45℃并搅拌以帮助溶解。将该制粒流体搅拌10至15分钟直至所有材料溶解。

[0130] 如下进行湿法制粒过程。称量乳糖并将其转移至高剪切制粒机的混料罐。将系统

关闭并开启对制粒容器的加热夹套的加热(设置温度为40℃)。在加入制粒流体前,应用真空并将氮气泵入容器中。随后,在叶轮和切割器旋转时,通过使用蠕动泵以9ml/min滴加制粒流体。当将制粒流体完全添加至制粒容器中时,开始干燥过程。在氮气流(200ml/min)下发生真空干燥。当温度(50℃)和真空度保持稳定持续至少15分钟并且冷凝器中无液体出来时,干燥过程完成。干燥过程完成后,释放真空,关闭氮气流,并且收集颗粒物并将其转移至筛子。将颗粒物经2.0mm、0.710mm和0.355mm的筛子进行筛分。将最终的THC-颗粒物包装入铝包中。颗粒物A具有355μm的质量加权平均直径。颗粒物A的粘结组分由THC的固体分散物组成。

[0131] 实施例2

[0132] 将在实施例1中获得的THC-颗粒物与赋形剂进行掺混并直接压制成用于经口施用的包含0.75mg THC、1.5mg THC或5mg THC的片剂。表2中给出了用于制备片剂的组分及重量。表3中给出了压制片剂的规格。

[0133] 表2:用于制备包含0.75mg、1.5mg或5mg THC的片剂的组成

[0134]

组分	0.75 mg THC		1.5 mg THC		5 mg THC	
	wt %	重量 [mg]	wt %	重量 [mg]	wt %	重量 [mg]
颗粒物 A	33.3	24.98	66.7	50.00	66.7	166.67
乳糖 ¹	65.5	49.13	32.1	24.10	32.1	80.33
硬脂酸镁	1.0	0.75	1.0	0.75	1.0	2.50
二氧化硅, 无水	0.2	0.15	0.2	0.15	0.2	0.50
总计	100	75	100	75	100	250

[0135] ¹无水, 结晶乳糖, 质量加权平均直径大约150μm

[0136] 表3:压制片剂的规格

[0137]

参数	方法	规格
硬度	Ph. Eur. 2.9.8	≥ 20 N
直径	-	5.9-6.1 mm [75 mg 片剂] 8.9-9.1 mm [250 mg 片剂]
溶解度	Ph. Eur. 2.9.3	≥ 75 % (Q), 45 分钟内
崩解	Ph. Eur. 2.9.1	< 15 分钟
乙醇残留量	Ph Eur. 2.4.24	≤ 5000 ppm

[0138] 实施例3

[0139] 根据欧洲药典(European Pharmacopeia)(Ph.Eur.2.9.3)对口服片剂(5mg THC)

测试THC从实施例2中所描述的压制片剂中的溶解速率。为了对比,根据相同的方法测定纯THC(5mg)的溶解速率。

[0140] 溶解介质由1wt.% SDS的水溶液组成。用稀释的HCl将该介质的pH调整至pH 7。在实验期间,在搅拌下溶解介质的温度维持在36℃至41℃。

[0141] 在将片剂投入溶解介质中之后,在各个时间间隔用一次性注射器获取样品。立即将样品经注射器式过滤器过滤至HPLC小瓶并且通过HPLC分析。溶解度测试的结果汇总于表4。

[0142] 表4:溶解的THC%(w/w)

	时间(以分钟计)	片剂	纯 THC
	1	69.8	1.0
[0143]	4	91.1	3.5
	8	93.3	5.8
	15	95.8	10.2

[0144] 实施例4

[0145] 在氮气气氛下,将来自实施例2的片剂包装在铝袋中。将这些经包装的片剂储存在不同的储存条件下。

[0146] 对以下储存条件进行测试:

[0147] • 5℃下1年

[0148] • 40℃/75%RH下1年

[0149] • -20℃下2年

[0150] • 25℃/60%RH下2年

[0151] 发现片剂在所有这些储存条件下是稳定的,即,THC含量减少不超过10%。

[0152] 实施例5

[0153] 在氩气保护气氛下,将本发明的片剂包装在Alu-Alu单泡罩中。发现在25℃/60%RH下,这些经包装的片剂在至少两年中是稳定的。

[0154] 实施例6

[0155] 用不同类型的乳糖来生产THC-颗粒物。表5描述了THC-颗粒物的一般组成。

[0156] 表5:THC-颗粒物的组成

	材料	Wt. %
	乳糖	88
[0157]	THC	4
	蔗糖单月桂酸酯	8
	抗坏血酸	0.2

[0158] 如下制备包含THC的制粒流体。将抗坏血酸(AA)溶解在120ml的乙醇中。将溶液加热至60℃并搅拌直至AA全部溶解。将溶液添加至包含所需量的SML的烧杯中并搅拌直至SML

粒子全部溶解。将AA-SML溶解液转移至包含THC的烧杯中。将混合物加热至45℃并搅拌以帮助溶解。搅拌制粒流体直至所有材料溶解。

[0159] 将该制粒流体用于制备使用无水乳糖的颗粒物(颗粒物A)和使用乳糖一水合物的颗粒物(颗粒物B)。

[0160] 如下用两次间歇进行湿法制粒过程。称量乳糖并将其转移至圆底干燥烧瓶中。小心地,将部分制粒流体添加至乳糖。关闭系统并开启加热(设置温度为40℃)。蒸发溶剂,同时在持续真空下混合颗粒物。当蒸发完成时,加入另一部分的制粒流体并应用相同的干燥程序。当达到<30mbar的压力时,干燥过程完成。

[0161] 将获得的颗粒物经0.355mm的筛子进行筛分。将最终的THC-颗粒物包装入铝包中。

[0162] 实施例7

[0163] 将在实施例6中获得的THC-颗粒物与赋形剂进行掺混并直接压制成经口施用的包含THC的片剂。将不同类型的乳糖用作压片赋形剂。

[0164] 表6显示了压片掺混物的组成。

[0165] 表6:片剂的组成(重量份)

	1	2	3
[0166] 颗粒物 A	50		
颗粒物 B		50	50
无水乳糖	50	50	
乳糖一水合物			50
[0167] 硬脂酸镁	1	1	1
二氧化硅 (Silidium dioxide), 无水	0.2	0.2	0.2

[0168] 在3个月期间内,在5℃和室温(RT)下对不同片剂进行稳定性研究。用包含无水乳糖的THC-颗粒物生产的且无水乳糖作为赋形剂的片剂1显示了最好的稳定性;(在RT下,3个月,THC含量≥90%)。用包含乳糖一水合物的THC-颗粒物生成的并且无水乳糖作为赋形剂的片剂2具有较差的稳定性(在RT下,3个月,THC含量为85%-90%)。颗粒物中包含乳糖一水合物并且乳糖一水合物作为压片赋形剂的片剂3获得了最差的结果(在RT下,3个月,THC含量为约75%)。

[0169] 比较例A

[0170] 按照实施例2来制备片剂,但是将蔗糖脂肪酯(SML)用单硬脂酸甘油酯(GMS)代替。对这些片剂和实施例2中描述的片剂进行实施例3中所描述的溶解度测试。这些实验的结果汇总于表7。

[0171] 表7:溶解的THC%(w/w)

	时间(以分钟计)	SML 片剂	GMS 片剂
	1	9.7	1.4
	4	44.3	7.8
[0172]	8	74.8	16.4
	15	89.7	35.1
	30	91.4	69.9
	45	94.9	89.1

[0173] 实施例8

[0174] 将实施例2中所描述的包含1.5mg和5.0mg纯的、天然的THC的口服片剂用于在九个健康的志愿者中进行剂量范围研究。

[0175] 该研究是随机的、双盲的、安慰剂对照的、三因素(three-way)剂量递增试验。设计该研究以考察两种施用途径和三个不同的口服剂量。

[0176] 将包含5.0mg或1.5mg的片剂或相匹配的安慰剂分别用于施用6.5mg或8.0mg THC或安慰剂。

[0177] 按照良好的实验室操作程序,使用液相色谱/质谱/质谱(LC/MS/MS)来分析THC及其活性代谢物11-OH-THC的血浆浓度。

[0178] 应用描述统计学计算峰值血浆浓度($C_{\max}$)、到达峰值血浆浓度的时间($t_{\max}$)、表观终末半衰期($t_{1/2}$)、以及从 $t=0$ 至无穷大($AUC_{(0,\infty)}$)的曲线下的面积。

[0179] 这些实验的结果汇总于表8。

[0180] 表8:药物代谢动力学参数-平均值与变化系数(%)

[0181]

	6.5 mg口服(n=9)	8.0 mg口服(n=9)
THC		
$C_{\max}$ (ng ml ⁻¹)	4.43 (42)	4.69 (62)
$t_{\max}$ (min)	39.3 (20)	43.6 (26)
$AUC_{(0,\infty)}$ (ng ml ⁻¹ min)	286.6 (36)	377.2 (46)
$t_{1/2}$ (min)	80.0 (22)	78.8 (21)
11-OH-THC		
$C_{\max}$ (ng ml ⁻¹)	5.94 (44)	6.10 (53)
$t_{\max}$ (min)	46.1 (28)	78.4 (63)
$AUC_{(0,\infty)}$ (ng ml ⁻¹ min)	848.7 (42)	1087.3 (50)
$t_{1/2}$ (min)	318.7 (54)	314.1 (58)

[0182] 该数据显示,对于测试的片剂,在39-56分钟达到最大THC血浆浓度。该结果与在使用口服THC(60-240min)、大麻隆(120-240min)、或口服-经粘膜THC+CBD(Sativex,198-240min)的先前研究中报道的 $t_{\max}$ 值相比是有利的。

[0183] 与已经公开的屈大麻酚(120min-204min)和Sativex(216min-234min)相比,测试的THC片剂还具有较短的时间(46min-84min)以达到活性代谢物11-OH THC的最大浓度。