



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105916492 A

(43)申请公布日 2016.08.31

(21)申请号 201480068135.X

(22)申请日 2014.10.31

(30)优先权数据

61/898,024 2013.10.31 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.06.15

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2014/003156 2014.10.31

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/068052 EN 2015.05.14

(71)申请人 全谱实验室有限公司

地址 爱尔兰都柏林

(72)发明人 马克·当斯基 罗伯特·温妮吉

(74)专利代理机构 北京中创阳光知识产权代理有限公司 11003

代理人 尹振启

(51)Int.Cl.

A61K 9/127(2006.01)

A61K 9/107(2006.01)

A61K 47/24(2006.01)

A61K 47/36(2006.01)

A61K 9/08(2006.01)

A61K 31/045(2006.01)

A61K 31/05(2006.01)

A61K 31/352(2006.01)

权利要求书5页 说明书18页

(54)发明名称

萜烯和大麻素制剂

(57)摘要

本发明提供了适于药学和营养药学应用的萜烯、大麻籽油、大麻素,或大麻素和萜烯或大麻籽油和大麻素的混合物的稳定、迅速作用型脂质体和胶束制剂。还提供了生产胶束和脂质体制剂的方法。

1. 一种萜烯的稳定、水性脂质体制剂,其包含:

选自 α -蒎烯、 α -红没药醇、 β -蒎烯、愈创木烯、愈创木醇、柠檬烯、月桂烯和罗勒烯的伯萜烯;

仲萜烯;和

叔萜烯,

其中所述伯萜烯的量为所述制剂的50%(w/w),所述仲萜烯的量为所述制剂的约30%至约40%(w/w)并且所述叔萜烯的量为所述制剂的约8%至约10%(w/w)。

2. 根据权利要求1所述的制剂,其还包含一种或多种大麻素或大麻素类似物,其中在所述制剂中所述脂质体的平均直径在介于50nm和1000nm之间的范围内。

3. 根据权利要求2所述的制剂,其中大麻素或大麻素类似物的最终最高浓度为约0.01g/L至约100g/L。

4. 根据权利要求3所述的制剂,其中大麻素或大麻素类似物的最终最高浓度为2g/L。

5. 根据权利要求2所述的制剂,其中所述一种或多种大麻素或大麻素类似物为天然化合物、合成化合物、半合成化合物或其混合物。

6. 根据权利要求5所述的制剂,其中所述一种或多种大麻素或大麻素类似物选自大麻酚、大麻二酚、 Δ 9-四氢大麻酚、 Δ 8-四氢大麻酚、11-羟基-四氢大麻酚、11-羟基- Δ 9-四氢大麻酚、左南曲朵、 Δ 11-四氢大麻酚、四氢次大麻酚、屈大麻酚、花生四烯酸乙醇胺和大麻隆及这些化合物中的两种或更多种的组合。

7. 根据权利要求2所述的制剂,其还包含含量为约0.1%至约2%(w/v)的选自以下构成的组的稳定剂:瓜耳胶、黄原胶纤维素透明质酸、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、藻酸盐、硫酸软骨素、聚 γ 谷氨酸、明胶、几丁质、玉米淀粉和面粉。

8. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述伯萜烯为 α -蒎烯;所述仲萜烯选自月桂烯、 β -蒎烯和反式-丁香烯;所述叔萜烯选自 β -蒎烯、反式-丁香烯、 α -红没药醇和月桂烯,并且混悬液还包含微量的选自以下构成的组中的一种或多种萜烯: α -蛇麻烯、 α -红没药醇、愈创木烯、柠檬烯、罗勒烯、异松油烯、3-萜烯、月桂烯、愈创木醇、 α -松油醇和芳樟醇。

9. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述伯萜烯为 α -红没药醇;所述仲萜烯为反式-丁香烯;所述叔萜烯选自 α -蒎烯和月桂烯,并且所述混悬液还包含微量的选自以下的一种或多种萜烯: α -蛇麻烯、 α -松油醇、愈创木醇和芳樟醇。

10. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述伯萜烯为 β -蒎烯;所述仲萜烯为 α -蒎烯;所述叔萜烯选自反式-丁香烯和异松油烯;并且所述混悬液还包含微量的月桂烯。

11. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述伯萜烯为愈创木烯;所述仲萜烯为反式-丁香烯;所述叔萜烯选自月桂烯和 α -蛇麻烯;并且所述混悬液还包含微量的 α -蒎烯、 α -红没药醇、 β -蒎烯、柠檬烯、罗勒烯和异松油烯。

12. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述伯萜烯为愈创木醇;所述仲萜烯为 α -红没药醇;所述叔萜烯选自反式-丁香烯、月桂烯;并且所述混悬液还包含微量的 α -蒎烯、 α -松油醇、 α -蛇麻烯和异松油烯。

13. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述伯萜烯为柠檬烯;所述仲萜烯选自月桂烯和反式-丁香烯;所述叔萜烯选自芳樟醇、月桂烯、 β -蒎烯和反式-丁香烯、 α -红没药醇和月桂烯,并且所述混悬液还包含微量的选自以下的一种或多种萜烯: α -蛇麻烯、 α -蒎烯、 β -蒎烯、

葑醇、愈创木烯、芳樟醇、罗勒烯和 α -松油醇。

14. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述伯萜烯为月桂烯;所述仲萜烯选自 α -蒎烯、反式-丁香烯、异松油烯、罗勒烯、柠檬烯和芳樟醇;所述叔萜烯选自 β -蒎烯、反式-丁香烯、柠檬烯、罗勒烯和月桂烯; α -蒎烯、红没药醇和月桂烯,并且所述混悬液还包含微量的选自以下的一种或多种萜烯: α -蛇麻烯、 α -红没药醇、愈创木烯、柠檬烯、罗勒烯、3-萜烯、 β -蒎烯、 α -蒎烯、月桂烯、愈创木醇、 α -松油醇、异松油烯和芳樟醇。

15. 一种稳定的、水性脂质体制剂,其包含大麻籽油和一种或多种大麻素或大麻素类似物,其中所述脂质体的平均直径在介于50nm和1000nm之间的范围内。

16. 根据权利要求15所述的制剂,其中大麻素或大麻素类似物的最终最高浓度为约0.01g/L至约200g/L。

17. 根据权利要求16所述的制剂,其中大麻素或大麻素类似物的最终最高浓度为约2g/L。

18. 根据权利要求15所述的制剂,其中所述一种或多种大麻素或大麻素类似物为天然化合物、合成化合物、半合成化合物或其混合物。

19. 根据权利要求18所述的制剂,其中所述一种或多种大麻素或大麻素类似物选自大麻酚、大麻二酚、 Δ 9-四氢大麻酚、 Δ 8-四氢大麻酚、11-羟基-四氢大麻酚、11-羟基- Δ 9-四氢大麻酚、左南曲朵、 Δ 11-四氢大麻酚、四氢次大麻酚、屈大麻酚、花生四烯酸乙醇胺、大麻隆、其组合、其天然或合成类似物,以及具有大麻素基本结构的天然或合成分子。

20. 根据权利要求15所述的制剂,其还含量为约0.25%至约2%(w/v)的选自以下的稳定剂:瓜耳胶、黄原胶、纤维素、透明质酸、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、藻酸盐、硫酸软骨素、聚 γ 谷氨酸、明胶、几丁质、玉米淀粉、麦芽糊精和面粉。

21. 一种生产一种或多种萜烯的稳定脂质体制剂的方法,其包括以下步骤:

(a)将一种或多种萜烯溶于乙醇中以获得萜烯的乙醇溶液;

(b)向所述萜烯的乙醇溶液添加磷脂;

(c)将来自于步骤(b)的所述溶液注入蒸馏水中以获得萜烯的水性醇脂质体制剂;并且

(d)从所述萜烯的水性醇脂质体制剂中去除乙醇,从而生产出一种或多种萜烯的稳定水性脂质体制剂;

其中在所述脂质体制剂中萜烯的最终最高浓度为约0.001g/L至约100g/L。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中在所述脂质体制剂中萜烯的最终最高浓度为约10g/L至约70g/L。

23. 根据权利要求21所述的方法,其中步骤(a)还包括溶解选自大麻酚、大麻二酚、 Δ 9-四氢大麻酚、 Δ 8-四氢大麻酚、11-羟基-四氢大麻酚、11-羟基- Δ 9-四氢大麻酚、左南曲朵、 Δ 11-四氢大麻酚、四氢次大麻酚、屈大麻酚、花生四烯酸乙醇胺、大麻隆及其组合的一种或多种大麻素或大麻素类似物。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中所述脂质体的平均直径在介于50nm和1000nm之间的范围内,并且其中在所述混悬液中大麻素或大麻素类似物的最终最高浓度为约0.01g/L至约100g/L。

25. 根据权利要求23所述的方法,其中在所述混悬液中大麻素或大麻素类似物的最终最高浓度为2g/L。

26. 一种生产大麻籽油的稳定脂质体制剂的方法,其包括以下步骤:

(a)将大麻籽油溶于乙醇中以获得大麻籽油的乙醇溶液;

(b)向所述大麻籽油溶液的乙醇溶液添加磷脂以获得由磷脂和大麻籽油组成的乙醇溶液;

(c)将来自于步骤(b)的所述溶液注入蒸馏水中以获得大麻籽油的水性醇脂质体制剂;并且

(d)从所述大麻籽油的脂质体制剂中去除乙醇,从而生产出大麻籽油的稳定水性脂质体制剂;

其中在所述脂质体制剂中大麻籽油的最终最高浓度为约0.01g/L至约200g/L。

27. 根据权利要求26所述的方法,其中在所述脂质体制剂中大麻籽油的最终最高浓度为约10g/L至约70g/L。

28. 根据权利要求26所述的方法,其中步骤(a)还包括溶解选自大麻酚、大麻二酚、 Δ 9-四氢大麻酚、 Δ 8-四氢大麻酚、11-羟基-四氢大麻酚、11-羟基- Δ 9-四氢大麻酚、左南曲朵、 Δ 11-四氢大麻酚、四氢次大麻酚、屈大麻酚、花生四烯酸乙醇胺、大麻隆及其组合的一种或多种大麻素或大麻素类似物。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述脂质体的平均直径在介于50nm和1000nm之间的范围内,并且其中在所述混悬液中大麻素或大麻素类似物的最终最高浓度为约0.01g/L至约100g/L。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中在所述混悬液中大麻素或大麻素类似物的最终最高浓度为2g/L。

31. 根据权利要求24所述的方法,还包括以下步骤:

(e)按约2%w/v的最终浓度向所述脂质体制剂中添加藻酸钠以获得由藻酸盐及含萜烯和大麻素混合物的脂质体组成的溶液;

(f)向来自于步骤(e)的所述溶液添加氯化钙以获得萜烯和大麻素的藻酸钙包封脂质体制剂;

(g)冷压并风干所述萜烯和大麻素的藻酸钙包封脂质体制剂以去除水分而获得萜烯-大麻素干粉;并且

(h)使所述萜烯-大麻素干粉重新悬浮在柠檬酸盐缓冲液中以获得萜烯-大麻素水溶液;

其中在所述萜烯-大麻素水溶液中大麻素或大麻素类似物的量为约10%至约80%。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中在所述萜烯-大麻素水溶液中萜烯的量为约1.0%至约10%。

33. 根据权利要求24所述的方法,其还包括以下步骤:

(e)按约4%w/v的藻酸钠最终浓度,向所述萜烯/大麻素脂质体制剂中添加藻酸钠;

(f)将来自于步骤(e)的所述溶液倒入平底托盘中以获得深度为0.5cm的层;

(g)使来自于步骤(f)的所述层在50℃下干燥24小时以获得厚度为1mm的薄膜;并且

(h)将所述薄膜溶于蒸馏水中以获得萜烯-大麻素水溶液;

其中在所述水溶液中大麻素或大麻素类似物的量为约10%至约80%。

34. 根据权利要求24所述的方法,还包括以下步骤:

(e)向所述萜烯-大麻素脂质体制剂中添加L-亮氨酸和选自乳糖或蔗糖的糖类;

(f)在55℃下喷雾干燥在步骤(e)中获得的混合物以去除水分并获得萜烯-大麻素干粉;

(g)碾磨所述萜烯-大麻素干粉并且使所述干粉重新悬浮在水中以获得萜烯-大麻素水溶液。

35.根据权利要求29所述的方法,其还包括以下步骤:

(e)按约2%w/v的最终浓度向所述脂质体混悬液中添加藻酸钠;

(f)向来自于步骤(e)的所述溶液添加氯化钙以获得藻酸钙包封的脂质体大麻籽油-大麻素制剂;

(g)冷压并风干所述藻酸钙包封的脂质体大麻籽油/大麻素制剂以去除水分并获得大麻籽油/大麻素干粉;并且

(h)使所述大麻素干粉重新悬浮在柠檬酸盐缓冲液中以获得大麻籽油/大麻素水溶液;

其中在所述大麻籽油/大麻素水溶液中大麻素或大麻素类似物的量为约10%至约80%。

36.根据权利要求35所述的方法,其中在所述大麻籽油-大麻素水溶液中大麻籽油的量为约10.0%至约80%。

37.根据权利要求29所述的方法,其还包括以下步骤:

(e)按约4%的最终浓度向所述脂质体大麻籽油/大麻素混悬液中添加藻酸钠以获得藻酸盐脂质体大麻籽油/大麻素混悬液;

(f)将所述脂质体混悬液倒入平底托盘中达到0.5cm的深度;

(g)使所述混悬液在50℃下进一步干燥24小时以产生1mm薄膜;并且

(h)将所述薄膜溶于蒸馏水中以获得大麻籽油/大麻素水溶液;

其中在所述水溶液中大麻素或大麻素类似物的量为约10%至约80%。

38.根据权利要求29所述的方法,其还包括以下步骤:

(e)向所述脂质体大麻籽油/大麻素制剂中添加L-亮氨酸和选自乳糖和蔗糖的糖类;

(f)在55℃下喷雾干燥来自于步骤(e)的混合物以去除水分并获得大麻籽油/大麻素干粉;

(g)碾磨所述大麻籽油/大麻素干粉并且使所述干粉重新悬浮在水中以获得大麻籽油/大麻素水溶液。

39.一种萜烯和大麻素的水溶液,其包含伯萜烯、仲萜烯、叔萜烯和一种或多种大麻素或大麻素类似物,其中所述萜烯和大麻素或萜烯和大麻素类似物的总量为50g/L。

40.根据权利要求38所述的水溶液,其中所述溶液呈迅速作用的药物组合物、营养药学组合物,或用于向受试者施用的食品或饮料的形式。

41.根据权利要求40所述的水溶液,其中所述药物组合物和营养药学组合物是用于口服、肠内、肠胃外、静脉、肺部、粘膜、粘膜下或局部施用的迅速作用制剂。

42.一种大麻籽油和大麻素的水溶液,其包含大麻籽油和一种或多种大麻素或大麻素类似物,其中萜烯和大麻素或萜烯和大麻素类似物的总量为50g/L。

43.根据权利要求42所述的水溶液,其中所述溶液呈迅速作用的药物组合物、营养药学组合物,或用于向受试者施用的食品或饮料的形式。

44. 根据权利要求43所述的水溶液,其中所述药物组合物和营养药学组合物是用于口服、肠内、肠胃外、静脉、肺部、粘膜、粘膜下或局部施用的迅速作用制剂。

萜烯和大麻素制剂

在先申请资料

[0001] 本申请要求保护2013年10月31日提交的美国临时专利申请61/898,024的权益。

技术领域

[0002] 本发明涉及一种或多种萜烯的脂质体制剂,以及一种或多种萜烯与一种或多种大麻素或大麻素类似物组合的脂质体或胶束制剂。更具体地,本发明涉及用于医学、药学和营养药学应用的此类制剂的生产和用途。

背景技术

[0003] 萜烯和类萜是作为存在于许多植物中的精油的组分而发现的天然挥发性非芳香族化合物并且含有碳和氢(萜烯)或碳、氢和氧骨架(类萜)。萜烯和类萜已经被用作香料和芳香剂,以及皮肤渗透剂。萜烯按其分子结构中存在的异戊二烯重复单元的数量来分类。因此,半萜烯代表由单个异戊二烯单元组成的一类化合物。单萜烯,如香叶醇、柠檬烯和松油醇,由两个异戊二烯单元组成并且符合分子式 $C_{10}H_{16}$ 。倍半萜烯含有三个异戊二烯单元并且具有分子式 $C_{15}H_{24}$ 。这一类别的示例为蛇麻烯、法呢烯(farnesene)和法呢醇(farnesol)。

[0004] 二萜烯,如咖啡醇、咖啡豆醇、松柏烯和紫杉烯(紫杉醇的前体),具有四个异戊二烯重复单元而二倍半萜烯,如香叶基法尼醇(geranyl farnesol),含有五个异戊二烯单元。

[0005] 含有六个异戊二烯单元的三萜烯是类固醇的结构前体。例如,三萜鲨烯是用于生产羊毛甾醇(lanosterol)或环阿屯醇(cycloartenol)的鲨鱼肝油的主要组成部分。倍半萜烯,如ferrugicadiol和四含异戊二烯基姜黄烯(tetraprenyl curcumen),含有七个异戊二烯单元而四萜烯,如番茄红素、单环 γ -胡萝卜素及 α -和 β -胡萝卜素含有八个异戊二烯单元。具有八个以上异戊二烯重复单元的萜烯称为聚萜烯。例如,橡胶是由异戊二烯重复单元的长链组成的聚萜烯。

[0006] 在得自属于大麻(Cannabis)属的植物的提取物中已经鉴定出120多种不同类型的萜烯。然而,已经证实每种萜烯的浓度在不同植物栽培品种之间不同。

[0007] 萜烯在水中的溶解性差,但是在非水和/或疏水性介质中易溶。由于其亲脂性性质,萜烯可以容易地穿过血脑屏障并且通过与膜受体结合与细胞膜相互作用。

[0008] 大麻素是源自大麻(Cannabis sativa)的大麻科(Cannabaceae)中的一种一年生植物的化合物。该植物含有约60种大麻素。最具活性的自然存在的大麻素是四氢大麻酚(THC),其用于治疗各种各样的医疗状况,包括青光眼、AIDS消瘦症、神经性疼痛,治疗与多发性硬化相关的痉挛、纤维肌痛和化疗所致的恶心。此外,已经报道THC在治疗变态反应、炎症、感染、癫痫、抑郁、偏头痛、双相性精神障碍、焦虑性障碍及药物依赖和戒断综合征中表现出治疗效果。THC作为止吐药特别有效并且施用以抑制呕吐,呕吐是使用鸦片类镇痛剂和麻醉剂、高活性抗逆转录病毒疗法和癌症化疗的常见副作用。

[0009] 与萜烯一样,大麻素是亲脂性和潜在酸不稳定性化合物。由于其疏水性性质,大麻素在胃肠道的水相环境中由口服剂型服用全身性吸收较差,并且因此,大麻素的口服制剂

表现出低生物利用率。

[0010] 本发明通过提供萜烯的稳定脂质体组合物以及萜烯-大麻素混合物的稳定脂质体和胶束组合物而克服上述缺点。所发明的组合物适于医学、药学和营养药学应用。另外,本发明提供了大麻籽油的稳定脂质体组合物以及含有大麻籽油和大麻素混合物的稳定脂质体和胶束组合物。根据本发明的制剂适于医学、药学和营养药学应用。还描述了此类制剂用于刺激智力活动和精神集中,以及实现镇静作用的用途(Tambe等人,1996,Planta Med.62(5):469-70;Tembaro和Bartolatto 2012,Recent Pat CNS Drug Discovery 7(1)25-40)。

发明内容

[0011] 因此本发明的一个方面是提供对前面提到的本领域不足之处的解决方案。为了这个目的本发明提供了伯、仲或叔萜烯于水溶液中的稳定脂质体制剂。伯萜烯类的示例为 α -蒎烯(α -pinene)、 α -红没药醇(α -bisabolol)、 β -蒎烯(β -pinene)、愈创木烯(guaiene)、愈创木醇(guaiol)、柠檬烯(limonene)、月桂烯(myrcene)或罗勒烯(ocimene)。本发明制剂中伯萜烯的量为50%(w/w),而仲萜烯的量为所述制剂的约30%至约40%(w/w)并且叔萜烯的量为所述制剂的约8%至约10%(w/w)。

[0012] 大麻的每个独特栽培品种可具有独特的大麻素和大麻素-萜烯特征。本发明描述了伯、仲和叔萜烯类。萜烯可以提取、收集并封装在脂质体或胶束中。对萜烯的镇静和刺激特性,及对单独和组合的萜烯和精油的有机保护、抗癌和抗病毒作用的研究越来越多。已知某些萜烯具有药用特性,其已经用于芳香疗法,以及用于镇静、止痛、消炎、抗生、抗真菌和精神刺激。本发明包括在可能具有药用价值的各种大麻栽培品种中观察到的独特分类。

[0013] 在一个实施方案中,发明的稳定脂质体混悬液还可包含一种或多种大麻素或大麻素类似物。在根据本发明的制剂中脂质体的平均直径在介于50nm至1000nm之间的范围内并且在上述制剂中大麻素或大麻素类似物的最终最高浓度为0.01g/L至100g/L。选自天然化合物、合成化合物、半合成化合物或其混合物的任何大麻素或大麻素类似物均可用于要求保护的混悬液中。在所述大麻素或大麻素类似物类别中的示例性化合物包括但不限于大麻酚、大麻二酚、 Δ 9-四氢大麻酚、 Δ -8-四氢大麻酚、11-羟基-四氢大麻酚、11-羟基- Δ -9-四氢大麻酚、左南曲朵(levonantradol)、 Δ -11-四氢大麻酚、四氢次大麻酚、屈大麻酚(dronabinol)、花生四烯酸乙醇胺(amandamide)、大麻隆(nabilone)、其组合、天然大麻素的合成类似物,以及具有基本大麻素结构且具有与天然或合成大麻素类似生理特性的化合物。

[0014] 对于某些实施例方案而言,脂质体混悬液还可包含稳定剂。稳定剂可为瓜耳胶、黄原胶、纤维素、透明质酸、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、藻酸盐、硫酸软骨素、聚 γ 谷氨酸、明胶、几丁质、玉米淀粉或面粉并且按约0.1%至约2%(w/v)的量存在。

[0015] 在本发明的一个方面中,混悬液中的伯萜烯为 α -蒎烯,仲萜烯为月桂烯、 β -蒎烯或反式-丁香烯,并且叔萜烯为 β -蒎烯、反式-丁香烯、 α -红没药醇或月桂烯。此类混悬液还可含微量的选自以下组中的一种或多种其它萜烯: α -蛇麻烯、 α -红没药醇、愈创木烯、柠檬烯、罗勒烯、异松油烯、3-萜烯、月桂烯、愈创木醇、 α -松油醇(α -terpineol)和芳樟醇(linalool)。

[0016] 对于某些混悬液而言,混悬液中的伯萜烯为 α -红没药醇,仲萜烯为反式-丁香烯,

并且叔萜烯为 α -蒎烯或月桂烯并且混悬液还可包含微量的选自以下组中的一种或多种萜烯： α -蛇麻烯、 α -松油醇愈创木醇和芳樟醇。

[0017] 可选地，本发明提供了包含作为伯萜烯的 β -蒎烯、作为仲萜烯的 α -蒎烯和作为叔萜烯的反式-丁香烯或异松油烯的混悬液。此类混悬液还可包含微量的月桂烯。

[0018] 下面是其它脂质体混悬液的示例：

[0019] (a) 其中伯萜烯为愈创木烯，仲萜烯为反式-丁香烯；并且叔萜烯为月桂烯或 α -蛇麻烯，具有微量的 α -蒎烯、 α -红没药醇、 β -蒎烯、柠檬烯、罗勒烯和/或异松油烯的混悬液；

(b) 其中伯萜烯为愈创木醇，仲萜烯为 α -红没药醇，并且叔萜烯为反式-丁香烯或月桂烯，具有微量的 α -蒎烯、 α -松油醇、 α -蛇麻烯和异松油烯的混悬液。

(c) 其中伯萜烯为柠檬烯，仲萜烯为月桂烯或反式-丁香烯；并且叔萜烯选自芳樟醇、月桂烯、 β -蒎烯和反式-丁香烯、 α -红没药醇和月桂烯的混悬液。所述混悬液还可包含微量的选自以下的一种或多种萜烯： α -蛇麻烯、 α -蒎烯、 β -蒎烯、葑醇(fenchol)、愈创木烯、芳樟醇、罗勒烯或 α -松油醇。

(d) 其中伯萜烯为月桂烯，仲萜烯选自 α -蒎烯、反式-丁香烯、异松油烯、罗勒烯、柠檬烯和芳樟醇并且叔萜烯选自 β -蒎烯、反式-丁香烯、柠檬烯、罗勒烯、月桂烯、 α -蒎烯、红没药醇和月桂烯的混悬液。所述混悬液还可包含微量的选自以下的一种或多种萜烯： α -蛇麻烯、 α -红没药醇、愈创木烯、柠檬烯、罗勒烯、3-萜烯、 β -蒎烯、 α -蒎烯、月桂烯、愈创木醇、 α -松油醇、异松油烯和芳樟醇。

[0020] 本发明还提供了包含大麻籽油和一种或多种大麻素或大麻素类似物的稳定、水性、脂质体混悬液。优选地，本发明混悬液中的大麻素或大麻素类似物为天然化合物、合成化合物、半合成化合物或其混合物。此类化合物的示例为大麻酚、大麻二酚、 Δ -9-四氢大麻酚、 Δ -8-四氢大麻酚、11-羟基-四氢大麻酚、11-羟基- Δ -9-四氢大麻酚、左南曲朵、 Δ -11-四氢大麻酚、四氢次大麻酚、屈大麻酚、花生四烯酸乙醇胺、大麻隆、两种或更多种此类化合物的组合，或天然大麻素和大麻素合成类似物的混合物。在水性混悬液中胶束或脂质体的平均尺寸范围可介于50nm和1000nm之间并且本发明制剂中大麻素或大麻素类似物的最终最高浓度可为0.01g/L至100g/L。

[0021] 根据本发明的混悬液还可包括量为约0.1%至约2%(w/v)的一种或多种稳定剂。此类稳定剂的实例包括但不限于瓜耳胶、黄原胶、纤维素、透明质酸、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、藻酸盐、硫酸软骨素、聚 γ 谷氨酸、明胶、几丁质、玉米淀粉和/或面粉。

[0022] 还提供了一种生产一种或多种萜烯的稳定、高浓缩脂质体制剂的方法，所述方法通过：(a)将一种或多种萜烯溶于乙醇中以获得萜烯的乙醇溶液；(b)向所述萜烯的乙醇溶液添加磷脂；(c)将磷脂和萜烯的乙醇溶液注入蒸馏水中以获得萜烯的脂质体混悬液；并且(d)从萜烯的脂质体混悬液中去除乙醇以获得一种或多种萜烯的稳定脂质体混悬液。在上述脂质体混悬液中萜烯的最终最高浓度为约0.001g/L至约100g/L。

[0023] 在一种示例性组合物中，脂质体的疏水性/亲脂性膜可包含约40%磷脂酰胆碱、约3.5%磷脂酰乙醇胺、约6%磷脂酰基磷脂和约0.5%的其它磷脂。根据另一种示例性组合物，在本发明组合物中脂质体的疏水性/亲脂性膜可包含约26%磷脂酰胆碱、约10%磷脂酰乙醇胺、约13%磷脂酰基磷脂和约1%的其它磷脂。

[0024] 一方面，生产这样描述的脂质体混悬液的方法合格之处在于，将一种或多种大麻

素或大麻素类似物溶于一种或多种萜烯的乙醇溶液中而获得萜烯-大麻素脂质体。优选地，大麻素或大麻素类似物选自大麻酚、大麻二酚、 Δ -9-四氢大麻酚、 Δ -8-四氢大麻酚、11-羟基-四氢大麻酚、11-羟基- Δ -9-四氢大麻酚、左南曲朵、 Δ -11-四氢大麻酚、四氢次大麻酚、屈大麻酚、花生四烯酸乙醇胺、大麻隆及这些化合物中的两种或更多种的组合。优选地，混悬液中脂质体的平均直径在介于50nm和1000nm之间的范围内，并且制剂中大麻素或大麻素类似物的最终最高浓度为约0.01g/L至约100g/L。

[0025] 在另一个实施方案中，本发明提供了一种生产大麻籽油的稳定、高浓缩脂质体制剂的方法，其包括以下步骤：(a)将大麻籽油溶于乙醇中以获得大麻籽油乙醇溶液；(b)向大麻籽油乙醇溶液中添加磷脂以获得乙醇-磷脂大麻籽油溶液；(c)将乙醇-磷脂大麻籽油溶液注入蒸馏水中以获得脂质体大麻籽油混悬液；并且(d)从脂质体大麻籽油混悬液中去除乙醇，从而生产出大麻籽油的稳定脂质体制剂。优选地，在脂质体混悬液中大麻籽油的最终最高浓度为约0.01g/L至约200g/L。

[0026] 在本发明的一个方面，所述方法还包括将一种或多种大麻素或大麻素类似物溶于大麻籽油的乙醇溶液中以获得大麻籽油/大麻素乙醇溶液。为获得脂质体，向大麻籽油/大麻素乙醇溶液添加磷脂，接着将磷脂-大麻籽油-大麻素溶液注入蒸馏水中以获得大麻籽油-大麻素脂质体的混悬液。从该混悬液中去除乙醇产生含大麻籽油-大麻素脂质体的稳定浓缩混悬液。优选地，大麻素或大麻素类似物选自大麻酚、大麻二酚、 Δ -9-四氢大麻酚、 Δ -8-四氢大麻酚、11-羟基-四氢大麻酚、11-羟基- Δ -9-四氢大麻酚、左南曲朵、 Δ -11-四氢大麻酚、四氢次大麻酚、屈大麻酚、花生四烯酸乙醇胺、大麻隆、其组合、其天然或合成类似物，以及具有大麻素基本结构的天然或合成分子。在本发明的一个优选方面，混悬液中的平均脂质体直径尺寸在介于50nm和1000nm之间的范围内，并且脂质体混悬液中大麻素或大麻素类似物的最终最高浓度为0.01g/L至100g/L。

[0027] 在另一个实施方案中，本发明提供了一种生产大麻籽油和大麻素的稳定制剂的方法，所述方法包括以下步骤：(a)将大麻素油溶于乙醇中以获得乙醇-大麻素溶液；(b)将乙醇-大麻素溶液注入蒸馏水中以获得乙醇-大麻素乳液；(d)向乙醇-大麻素乳液中添加碳水化合物，如甘油并且掺和该混合物以获得乙醇-大麻素-碳水化合物溶液；(e)向以上混合物添加卵磷脂与萜烯和大麻籽油并掺和以获得稳定的大麻素-萜烯-大麻籽油制剂。本发明制剂中大麻素或大麻素类似物的浓度范围为0.01g/L至100g/L。在上述脂质体混悬液中萜烯的最终最高浓度为约0.001gm/L至约100g/L。

[0028] 在另一个实施方案中，生产萜烯/大麻素或大麻籽油-大麻素的稳定、高浓缩、发明脂质体制剂的方法还可进一步包括以下步骤：(e)按2%的最终浓度向脂质体混悬液中添加藻酸钠以获得藻酸盐脂质体萜烯/大麻素混悬液或藻酸盐脂质体大麻籽油-大麻素混悬液；(f)将藻酸盐脂质体萜烯/大麻素或大麻籽油-大麻素混悬液添加到氯化钙溶液中获得藻酸钙包封的脂质体萜烯/大麻素混悬液或藻酸钙包封的脂质体大麻籽油-大麻素混悬液；(g)冷压、风干、喷雾干燥或冷冻干燥藻酸钙包封的脂质体萜烯/大麻素或大麻籽油-大麻素混悬液以去除水分并获得萜烯/大麻素或大麻籽油-大麻素干粉；并且(h)使干粉重新悬浮在柠檬酸盐缓冲液中获得萜烯/大麻素或大麻籽油-大麻素水溶液。优选地，在萜烯/大麻素水溶液或大麻籽油-大麻素水溶液中大麻素或大麻素类似物的量为10%w/w至80%w/w。在大麻籽油-大麻素水溶液中大麻籽油的量为10%w/w至80%w/w，在萜烯-大麻素水溶液中

萜烯的量为1%w/w至10%w/w并且磷脂含量的范围可从约20%至约99%。

[0029] 在一个替代性实施方案中,生产萜烯/大麻素或大麻籽油-大麻素的稳定、高浓缩、发明脂质体制剂的方法还可包括以下步骤:(e)按4%的最终浓度向脂质体萜烯/大麻素或大麻籽油-大麻素混悬液中添加藻酸钠以获得藻酸盐脂质体萜烯/大麻素或大麻籽油-大麻素混悬液;(f)将萜烯/大麻素或大麻籽油-大麻素脂质体混悬液倒入平底托盘中达到0.5cm的深度;(g)使混悬液在50℃下进一步干燥24小时以产生1mm薄膜;并且(h)将薄膜溶于蒸馏水中以获得萜烯/大麻素水溶液或大麻籽油-大麻素混悬液。优选地,在萜烯/大麻素水溶液或大麻籽油-大麻素溶液中大麻素或大麻素类似物的量为约10%w/w至约80%w/w。在大麻籽油-大麻素溶液中大麻籽油的量为约10%w/w至约80%w/w,在萜烯-大麻素水溶液中萜烯的量为约1%w/w至约10%w/w并且磷脂含量的范围可为约20%至约99%。

[0030] 在另一个替代性实施方案中,生产萜烯/大麻素或大麻籽油-大麻素的稳定、高浓缩脂质体制剂的方法还可包括以下步骤:(e)向脂质体萜烯/大麻素或大麻籽油-大麻素混悬液中添加L-亮氨酸和选自乳糖和蔗糖的糖类以获得糖脂质体萜烯/大麻素或大麻籽油-大麻素混悬液;(f)在55℃下喷雾干燥糖脂质体萜烯/大麻素或大麻籽油-大麻素混悬液以去除水分从而获得萜烯/大麻素或大麻籽油-大麻素干粉;(g)碾磨萜烯/大麻素或大麻籽油-大麻素干粉并且使干粉重新悬浮在水中获得萜烯/大麻素水溶液或大麻籽油-大麻素水溶液。在萜烯/大麻素水溶液中大麻素或大麻素类似物的量为约10%w/w至约80%w/w。在萜烯-大麻素水溶液中萜烯的量为约1%w/w至约10%w/w并且磷脂含量的范围可从约20%至约99%。

[0031] 在一个不同的实施方案中,本发明提供了一种萜烯/大麻素水溶液,其包含伯萜烯、仲萜烯和叔萜烯,及一种或多种大麻素或大麻素类似物。优选地溶液中萜烯和大麻素或大麻素类似物的量为50g/L。在本发明的一个优选方面,所述溶液呈迅速作用的药物组合物、营养药学组合物,或用于向受试者施用的食品或饮料的形式。甚至更优选地,药物组合物和营养药学组合物是用于口服、肠内、肠胃外、静脉、肺部、粘膜、粘膜下或局部施用的迅速作用制剂。

[0032] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种大麻籽油和大麻素的水溶液,其包含大麻籽油和一种或多种大麻素或大麻素类似物。优选地,溶液中大麻籽油和一种或多种大麻素或大麻素类似物的浓度为约50g/L。在一个优选方面,所述溶液呈迅速作用的药物组合物、营养药学组合物,或用于向受试者施用的食品或饮料的形式。甚至更优选地,药物组合物和营养药学组合物是用于口服、肠内、肠胃外、静脉、肺部、粘膜、粘膜下或局部施用的迅速作用制剂。

[0033] 从以下对本发明的详细描述看,其它优点和新颖特征将对本领域技术人员显而易见。

具体实施方式

[0034] 本发明提供了萜烯、萜烯和大麻素或大麻素类似物的混合物、大麻籽油或大麻籽油和大麻素或大麻素类似物的混合物的稳定、迅速作用制剂。术语“类似物”是指与自然存在的大麻素结构相关,但其化学和生物学特性可与自然存在的大麻素不同的化合物。在目前的情况下,类似物是指可能不表现出自然存在的大麻素的一种或多种不良副作用的化合

物。类似物还指通过自然存在的大麻素的化学生物或半合成转化而由自然存在的大麻素衍生的化合物。

[0035] 根据一个方面,提供了包含一种或多种萜烯、萜烯和大麻素的混合物或萜烯和大麻素类似物的混合物的水性组合物。本发明制剂还涵盖大麻籽油或大麻籽油和大麻素或大麻素类似物的混合物的制剂。因为萜烯、大麻籽油和大麻素本质上为疏水性,所以可通过使含有以上提到的任一组分的溶液与诸如水等溶剂(有或无药学上可接受的缓冲液)接触而获得稳定的胶体制剂。适于形成胶体的其它溶剂包括C₁-C₆脂肪醇或水与C₁-C₆脂肪醇的混合物、丙酮、水与丙酮的混合物,或任何水溶性有机溶剂。

[0036] 在其一个方面,本发明制剂呈包封一种或多种萜烯、一种或多种萜烯和大麻素或大麻素类似物的混合物的脂质体的形式。在另一个实施方案中本发明制剂包含含有大麻籽油,或大麻籽油和大麻素或大麻素类似物的混合物的脂质体。大麻素或大麻素类似物的组合物也可配制成胶束。在当前技术的上下文中,术语“胶束”是指分散于液态胶体中的表面活性剂分子的聚集物,而“脂质体”是指由脂质单层或双层组成的囊泡。另外,一种或多种萜烯和大麻素的混合物或一种或多种萜烯和大麻素类似物的混合物可配制成胶束。此类胶束中萜烯的浓度在约0.001g/L至约5g/L的范围内,而大麻素或大麻素类似物的浓度范围可为约0.01g/L至约5g/L。

[0037] 在本发明制剂中还可存在其它药物以及药学上可接受的载体。这些附加组分,如果存在于本发明混悬液中,则可与脂质体的亲脂性膜缔合或可包埋在形成脂质体核的水性流体中。包埋的萜烯、萜烯和大麻素的混合物、萜烯和大麻素类似物的混合物、大麻籽油、大麻籽油和大麻素的混合物或大麻籽油和大麻素类似物的混合物可有助于胶束/脂质体膜的稳定性,允许使用此类制剂作为改进、迅速作用、可靠且有效的系统用于口服、肠内、肠胃外、静脉或局部递送以上提到的组分。术语“受试者”是指需要使用本发明组合物治疗或正接受治疗或想要施用本发明组合物的哺乳动物。哺乳动物受试者包括但不限于需要治疗的人、狗、猫、马或任何其它动物。因此,本发明组合物可用于人类和兽医用。

[0038] 本发明混悬液,其包含一种或多种萜烯、萜烯和大麻素或大麻素类似物的混合物、大麻籽油、大麻籽油和大麻素的混合物或大麻籽油和大麻素类似物的混合物,可被生产为热稳定性单层胶束或脂质体。此类胶束或脂质体在高于50℃的温度下稳定并且通过在压力下经由小孔将以上提到的任何组分的溶液迅速溶于或注入上述水性溶剂之一或药物活性化合物或药物的水溶液中而获得。可选地,可使用超声雾化形成本发明制剂。

[0039] 在其一个方面,本发明胶束或脂质体组合物还可包含稳定剂。此类稳定剂的示例包括选自纤维素透明质酸、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、藻酸盐、硫酸软骨素、聚γ谷氨酸、明胶、几丁质、玉米淀粉和面粉的聚合物或化合物。

[0040] 在含有大麻素、大麻素类似物的制剂,或含有萜烯和大麻素或大麻素类似物的混合物的胶束制剂中胶束的尺寸为约0.01μm至约2.0μm。对于某些实施方案而言,球形胶束的尺寸为约0.05μm、约0.1μm、约0.15μm、0.2μm、0.25μm、0.3μm、0.35μm、0.4μm、0.45μm、0.5μm、0.55μm、0.6μm、0.7μm、0.75μm、0.8μm、0.85μm、0.9μm、约0.95μm、约1.0μm、1.20μm、1.40μm、1.50μm、1.60μm、1.70μm、1.80μm、1.90μm和2.0μm。对于某些实施方案而言,使用约0.04μm、约0.05μm、约0.06μm、约0.07μm、约0.08μm或约0.09μm的胶束配制本发明组合物。

[0041] 根据一个方面,本发明提供了包含萜烯、萜烯和大麻素的混合物的胶束,以及生产

此类胶束制剂的方法。根据本发明方法,可通过将萜烯和大麻素或大麻素类似物溶于乙醇中以获得含有萜烯和大麻素或大麻素类似物的混合物的乙醇溶液而获得萜烯和大麻素或萜烯和大麻素类似物的稳定水性胶束制剂。然后将该乙醇溶液注入蒸馏水中以获得胶束的水性-乙醇混悬液。为获得所需最终制剂,使用旋转蒸发浓缩胶束的水性-乙醇混悬液以去除乙醇,生产出稳定水性胶束制剂。本发明胶束制剂不含磷脂或胆固醇并且在油浸显微镜下观察时未显示出含水核。

[0042] 可使用天然或合成大麻素生产上述胶束。此类化合物的示例包括但不限于选自以下的大麻素或大麻素类似物:大麻酚、大麻二酚、 Δ^9 -四氢大麻酚、 Δ^8 -四氢大麻酚、11-羟基-四氢大麻酚、11-羟基- Δ^9 -四氢大麻酚、左南曲朵、 Δ^{11} -四氢大麻酚、四氢次大麻酚、屈大麻酚、花生四烯酸乙醇胺、大麻隆及这些化合物中的两种或更多种的组合。

[0043] 胶束中大麻素或大麻素类似物的最终最高浓度在约0.1g/L(0.1mg/mL)至约5g/L(5mg/mL)的范围内。对于某些实施方案而言,在本发明制剂的胶束中大麻素或大麻素类似物的浓度为约1g/L至约4g/L,约1g/L至约3g/L,约1g/L至约2g/L,或约1g/L至约1.5g/L。在本发明胶束制剂中大麻素或大麻素类似物的浓度可为约0.2g/L、约0.3g/L、约0.4g/L、约0.5g/L、约0.6g/L、约0.7g/L、约0.8g/L、约0.9g/L、约1.0g/L、约1.1g/L、约1.2g/L、约1.3g/L、约1.4g/L、约1.5g/L、约1.6g/L、约1.7g/L、约1.8g/L、约1.9g/L或约2.0g/L。

[0044] 当胶束含有萜烯和大麻素或大麻素类似物的混合物时,萜烯的浓度为约0.001g/L至约0.5g/L。包含萜烯和大麻素或大麻素类似物的混合物的胶束制剂的示例为其中萜烯的浓度为约0.001g/L至约0.4g/L、约0.001g/L至约0.3g/L、约0.001g/L至约0.2g/L、约0.001g/L至约0.1g/L的组合物。对于某些制剂而言,萜烯的浓度范围可为约0.1g/L至约0.5g/L。例如,在含有萜烯和大麻素或大麻素类似物的混合物的本发明胶束制剂中萜烯的浓度为约0.002g/L、约0.003g/L、约0.004g/L、约0.005g/L、约0.006g/L、约0.007g/L、约0.008g/L、约0.009g/L、约0.01g/L、约0.02g/L、约0.03g/L、约0.04g/L、约0.05g/L、约0.06g/L、约0.07g/L、约0.08g/L、约0.09g/L、约0.1g/L、0.2g/L、0.3g/L或约0.4g/L。在一些实施方案中,胶束制剂中大麻素与萜烯的比率为约5:1至约10:1。

[0045] 虽然,在脂质体制剂中大麻素或大麻素类似物的最终最高浓度可在约0.01g/L至约100g/L的范围内,但是在萜烯/大麻素脂质体混悬液中大麻素或大麻素类似物的典型浓度为约2g/L至约50g/L。在此类脂质体组合物中萜烯的浓度范围可为约0.001g/L至约100g/L。含有萜烯和大麻素或大麻素类似物的混合物的示例性脂质体制剂可含有约0.1g/L至约90g/L、约0.1g/L至约80g/L、约0.1g/L至约70g/L、约0.1g/L至约60g/L、约0.1g/L至约50g/L、约0.1g/L至约40g/L、约0.1g/L至约30g/L、约0.1g/L至约20g/L或约0.1g/L至约10g/L的大麻素或大麻素类似物。

[0046] 根据脂质体制剂中存在的大麻素或大麻素类似物的量,此类制剂中萜烯的量可为约0.001g/L(0.001mg/mL)至100g/L(100mg/mL)。对于某些制剂而言,萜烯的量为约10g/L至约70g/L。包含萜烯和大麻素或大麻素类似物的混合物的脂质体制剂的示例为其中萜烯的浓度为约10g/L至约60g/L、约10g/L至约50g/L、约10g/L至约40g/L、约10g/L至约30g/L、约10g/L至约20g/L的组合物。

[0047] 在根据本发明的脂质体中萜烯和大麻素的最高浓度为约100g/L。因此,本发明脂质体制剂可具有0.1g/L:99.9g/L、1g/L:99g/L、5g/L:95g/L、15g/L:85g/L、25g/L:75g/L、

35g/L:65g/L、45g/L:55g/L、50g/L:50g/L、55g/L:45g/L、65g/L:35g/L、75g/L:25g/L、85g/L:15g/L或95g/L:5g/L的大麻素:萜烯比率。上述本发明组合物中单层球形脂质体的大小为约0.1 μ m至约2.0 μ m,例如约0.2 μ m、0.3 μ m、0.4 μ m、0.5 μ m、0.6 μ m、0.7 μ m、0.8 μ m、0.9 μ m、1.0 μ m、1.1 μ m、1.2 μ m、1.3 μ m、1.4 μ m、1.5 μ m、1.6 μ m、1.7 μ m、1.8 μ m或1.9 μ m。

[0048] 依据本发明的制剂特别适合口服、肠内、肠胃外、静脉、肺部、粘膜、粘膜下或局部施用。本发明制剂可施用给需要与疼痛、变态反应、炎症、感染、癫痫、抑郁、偏头痛、双相性精神障碍、焦虑性障碍及药物依赖和戒断综合症相关的治疗的受试者(Crowell和Gould, 1994, Crit Rev Oncog. 5(1):1-2; Cridge和Rosengren, 2013, Cancer Manag Res. 5:301-13; Salminen等人, 2008, Cellular and Molecular Life Sciences 65, 第2979-2999页; N6 brega de Almeida等人, 2001, Molecules 16, 2726-2742; Smith, 2005, Curr Opin Investig Drugs 6(7):680-5; Grotenhermen, 2004, Neuroendocrinology Letters 1/2版, 二月-四月第25卷; Jin等人, 2011, Archives of Pharmacal Research 34, 第223-228页; Cabral, 2001, Journal of Cannabis Therapeutics 1, 第61-85页; Blaas, 2008, Cannabinoids 3(2):8-10; Ashton等人, 2005, J Psychopharmacol. 19(3):293-300; Scavone等人, 2013, Neuroscience 248:637-54)。

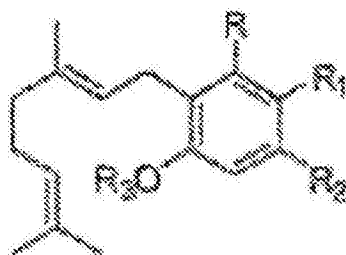
[0049] 任何萜烯均可用于本发明的制剂中。优选的萜烯包括但不限于 α -蒎烯、月桂烯、 β -蒎烯、反式-丁香烯、 β -蒎烯、 α -红没药醇、 α -蛇麻烯、愈创木烯、柠檬烯、罗勒烯、异松油烯、3-萜烯、愈创木醇、 α -松油醇、芳樟醇、葑醇。优选地, 所述制剂包含伯萜烯、仲萜烯和叔萜烯, 并且可包含微量的附加萜烯。根据一个实施方案, 制剂中伯萜烯的量为50%(w/w), 仲萜烯的量高达40%(w/w)并且叔萜烯的量高达制剂的10%(w/w)。萜烯可分离自任何植物, 包括大麻植株。根据本发明的许多制剂可包含大麻籽油。

[0050] 对于包含大麻素和萜烯的本发明制剂而言, 大麻素选自大麻酚、大麻二酚、 Δ 9-四氢大麻酚、 Δ 8-四氢大麻酚、11-羟基-四氢大麻酚、11-羟基- Δ 9-四氢大麻酚、左南曲朵、 Δ -11-四氢大麻酚、四氢次大麻酚、屈大麻酚、花生四烯酸乙醇胺和大麻隆。而且, 在本发明制剂中可存在以上提到的大麻素中的两种或更多种的任何组合。本发明制剂也可含有大麻模拟剂(cannabimimetic agent)。短语“大麻模拟剂”是指通过结合研究和功能测定证明为大麻素受体激动剂的任何物质。例如, 大麻模拟剂可为具有以下核的化合物:(i)在酚环的5-位置处可被烷基或烯基进一步取代的2-(3-羟基环己基)酚核;(ii)无论是否在萘酰或萘基环上受任何程度的取代, 在吡啶环的氮原子处被进一步取代的3-(1-萘酰)吡啶或3-(1-萘基甲烷)吡啶核;(iii)无论是否在萘酰环上受任何程度的取代, 在吡咯环的氮原子处被进一步取代的3-(1-萘酰)吡咯核;(iv)无论是否在萘基环上受任何程度的取代, 在茛环的3-位置处被进一步取代的1-(1-萘亚甲基)茛核;和(v)无论是否在苯基环上受任何程度的取代, 在吡啶环的氮原子处被进一步取代的3-苯乙酰吡啶或3-苯甲酰吡啶核。

[0051] 自然存在的大麻素是从植物组织, 例如, 大麻植株的毛状体获得的化合物。大麻素可从植物组织提取, 通过将后者悬浮于适当溶剂中以获得粗提取物, 接着分析或制备纯化此类提取物以提供制药级大麻素化合物。可选地, 将在超临界条件下从植物组织提取大麻素化合物。可用于超临界提取大麻素的溶剂包括但不限于单独的或与或不与溶剂改性剂组合的二氧化碳或其它气体, 溶剂改性剂选自乙醇、丙醇、丁醇、己烷、氯仿、二氯甲烷、丙酮或能够提取大麻素的任何有机溶剂, 及醇-水混合物, 例如水-乙醇或水-丁醇混合物。

[0052] 除天然大麻素外,当前技术涵盖合成大麻素化合物以及可使用半合成方案获得的大麻素。使用半合成方案生产大麻素化合物或大麻素类似物包括使适当底物与大麻素合成酶之一接触。例如,可通过使大麻萜酚酸(CBGA)或CBGA的经适当取代的衍生物与THC合成酶接触以分别获得相应的THCA或THCA类似物,半合成地生产四氢大麻酚酸(THCA)或其类似物。

[0053] 按照半合成策略,使式I化合物与大麻素合成酶,例如大麻二酚酸合成酶、四氢大麻酚酸合成酶或大麻色烯酸合成酶接触以促进酶催化式I化合物转化为大麻素或大麻素类似物。



式I

[0054] 经由此类合成策略获得的产物的结构和生物化学特性将取决于(a)使用的大麻素合成酶及(b)使用的式I化合物中取代基团R、R₁、R₂和R₃的化学特性。

[0055] 因此对于式I化合物而言,R可选自-OH、卤素、-SH或-NR_aR_b基团。取代基R₁和R₂各自独立地选自-H、-C(O)R_a、-OR_a、经任选取代的C₁-C₁₀直链或支链亚烷基、经任选取代的C₂-C₁₀直链或支链亚烯基、经任选取代的C₂-C₁₀直链或支链亚炔基、经任选取代的C₃-C₁₀芳基、经任选取代的C₃-C₁₀环烷基、(C₃-C₁₀)芳基-(C₁-C₁₀)亚烷基、(C₃-C₁₀)芳基-(C₂-C₁₀)亚烯基和(C₃-C₁₀)芳基-(C₁-C₁₀)亚炔基。

[0056] 对于某些式I化合物而言,R₁和R₂连同与之键合的碳原子一起形成C₅-C₁₀环。一方面,C₅-C₁₀环包含选自氧、硫或氮的一个或多个杂原子。式I中的R₃可选自-H、-C(O)R_a和C₁-C₁₀直链或支链烷基,基团R_a和R_b各自独立地为-H、-OH、-SH、-NH₂、(C₁-C₁₀)直链或支链烷基或C₃-C₁₀环烷基。

[0057] 本发明组合物具有出乎意料的有利特性。例如,根据本发明的脂质体组合物在超过50℃的高温下稳定并且对超声处理也稳定。进一步地,根据本发明的脂质体组合物能够携带大有效负荷的萜烯、大麻籽油、萜烯和大麻素的混合物或大麻籽油和大麻素的混合物。本发明脂质体制剂的有效负荷范围可为约0.01g/L至约100g/L。示例性脂质体制剂可具有在以下范围内的有效负荷:约0.01g/L至约0.1g/L、约0.01g/L至约0.5g/L、约0.01g/L至约1g/L、约0.01g/L至约5g/L、约0.01g/L至约10g/L、约0.01g/L至约20g/L、约0.01g/L至约30g/L、约0.01g/L至约40g/L、约0.01g/L至约50g/L、约0.01g/L至约60g/L、约0.01g/L至约70g/L、约0.01g/L至约80g/L或约0.01g/L至约90g/L。除以上提到的组分外,本发明胶束或脂质体制剂还可包括适合用于联合疗法的其它药物。本发明组合物也可在25℃储存更长时间,例如20周以上并且被认为表现出其有效负荷的优良全身性递送和生物释放。

[0058] 如上所述,本发明的组合物可独立地或与其它治疗剂组合施用。当用于联合疗法时,可使用单一或单独剂型将本发明组合物与另一种药物一起同时施用或在施用其它治疗剂的数小时或数天内将本发明组合物作为单独剂型施用。用于此类联合疗法的化合物/药物的实例包括但不限于化学治疗剂、免疫抑制剂、免疫刺激剂、退热剂、细胞因子、阿片类、

细胞因子、细胞毒素剂、溶核化合物、放射性同位素、受体、可自然存在或通过重组方法生成的前药活化酶、消炎剂、抗生素、蛋白酶抑制剂、生长因子、骨诱导因子和类似物。

[0059] 本发明制剂可任选地包含一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂、佐剂、稳定剂、乳化剂、防腐剂、着色剂、缓冲剂和/或味道赋予剂,并且可直接消耗或配制成适于口腔、肠内、肠胃外、静脉或局部施用的营养药学或药学上可接受的组合物。本发明制剂可配制成适于口服施用的单或多剂型。液体剂型可包括但不限于药学上可接受的胶束、脂质体、乳液、溶液、混悬液、糖浆和酞剂。液体剂型可含有本领域常用的惰性稀释剂。例如,液体制剂可含有水、醇、聚乙二醇醚、甘油、调味剂、防腐剂、精油、维生素或任何其它药学上可接受的稀释剂和/或溶剂。用于稳定乳液的试剂在药学领域中公知并且可将此类试剂添加到根据本发明配制的制剂中。

[0060] 对于某些制剂而言可任选地存在乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(具体而言,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。另外,口服组合物可包括佐剂如湿润剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂和气味赋予剂。当配制成混悬液时,本发明制剂可含有悬浮剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇、脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂、黄芪胶及其混合物。根据一个实施方案,含有萜烯和大麻素的混合物的胶束或含有萜烯、大麻籽油、大麻素和萜烯的混合物或大麻籽油和萜烯的混合物的脂质体制剂可配制成适于口服施用的营养药学组合物,如饮料、酒或汤。

[0061] 本发明脂质体可被藻酸钙基质包封。可将治疗有效量的萜烯、大麻籽油、大麻素和萜烯的混合物或大麻籽油和大麻素的混合物的此类包封脂质体制剂与食品或烘焙物组合以获得固体营养药学组合物。其它药学上可接受的固体剂型包括但不限于萜烯、大麻籽油、大麻素和萜烯的混合物或大麻籽油和大麻素的混合物的本发明藻酸钙包封脂质体制剂的胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒。

[0062] 在固体组合物中也可存在药学上可接受的赋形剂或载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或填料或膨胀剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸。可存在粘合剂如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;保湿剂如甘油和崩解剂如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠。萜烯、大麻籽油、大麻素和萜烯的混合物或大麻籽油和大麻素的混合物的藻酸钙包围的脂质体制剂的固体剂型还可含溶液阻滞剂如石蜡;吸收加速剂如季铵化合物;湿润剂如乙酰基醇和单硬脂酸甘油酯;吸收剂如高岭土和膨润土;及润滑剂如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、硫酸月桂酯钠或其混合物。对于胶囊、片剂和丸剂而言,剂型也可包含缓冲剂。

[0063] 本发明脂质体制剂可用各种聚合物、糖类和螯合剂包封以产生稳定的固体脂质体大麻素制品。脂质体的包封可通过用作包封剂的聚合物的交联而发生。可选地,脂质体可陷入非交联聚合物网络中,或通过使脂质体分散于大分子如糖类、淀粉或蛋白质分子的晶体结构中。可进一步加工蛋白质、聚合物、糖类或淀粉包封的脂质体的颗粒以产生舌下用薄膜、栓剂、可分散性粉剂、片剂或凝胶胶囊。

[0064] 上述固体剂型还可使用加速或降低活性剂释放的化合物包衣。例如,本发明涵盖具有肠溶衣、延长释放包衣、持续释放包衣、延迟释放包衣和速释包衣的固体剂型。用于为

固体剂型包衣的方法以及用于生产此类包衣的材料在药学领域中公知。固体剂型可任选地含有不透明性增强剂。

[0065] 根据本发明的膳食组合物是含有与食品混合的本发明混悬液的任何可摄取制品。食品可经干燥、烹调、煮熟、冻干或烘培。面包、茶、汤、谷类、沙拉、三明治、新芽、蔬菜、动物饲料、丸剂和片剂在本发明所考虑到的大量不同食品范围内。

[0066] 本发明胶束或脂质体可配制成皮下注射剂、静脉注射剂、肌肉注射剂、胸骨内注射剂或用于肠胃外递送的输注剂。用于生产肠胃外制剂的赋形剂在本领域公知并且是不会降解活性剂或制剂的其它组分的无毒化合物。用于肠胃外注射的组合物包含药学上可接受的无菌水溶液或非水溶液、分散物、混悬液或乳液以及在使用之前重构成无菌注射溶液或分散物的无菌粉剂。合适的水和非水载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例将包括但不限于水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇及类似物)、羧甲基纤维素和及其合适的混合物、植物油(如橄榄油)和可注射有机酯如油酸乙酯。例如,将通过使用包衣材料如卵磷脂,在为分散物的情况下通过维持所需粒度及通过使用表面活性剂,维持适当的流动性。本发明的组合物也可含有佐剂,例如但不限于,防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。用于肠胃外递送的组合物也可包括等渗剂如糖类、氯化钠及类似物。可通过包括延迟吸收的试剂如单硬脂酸铝和明胶而获得可注射药物制剂的延长吸收。

[0067] 可通过将胶束或脂质体微包封于生物可降解聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯或藻酸聚合物中制成可注射贮库形式。根据脂质体与聚合物或胶束与聚合物的比率及采用的聚合物的生物化学性质,可以控制萜烯、大麻籽油、大麻素和萜烯的混合物或大麻籽油和大麻素的混合物从包封胶束或脂质体释放的速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。可注射制剂可通过灭菌处理,例如通过细菌截留过滤器过滤,或通过并入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂,在使用之前溶于或分散于无菌水或其它无菌注射介质中。

[0068] 用于局部施用的剂型包括但不限于包含萜烯和大麻素的胶束或含萜烯、大麻籽油、大麻素和萜烯的混合物或大麻籽油和大麻素的混合物的脂质体的膏剂、霜剂、洗剂、凝胶和遮光剂。此类局部用制剂可含有促进本发明胶束或脂质体渗透皮肤的试剂。在局部用制剂中可包括本领域中已知的各种其它添加剂。此类添加剂的实例包括但不限于增溶剂、皮肤渗透促进剂、防腐剂(例如,抗氧化剂)、保湿液、胶凝剂、缓冲剂、表面活性剂、乳化剂、润肤剂、增稠剂、稳定剂、保湿剂、分散剂和药物载体。保湿液的实例包括荷荷芭油(jojoba oil)和月见草油。合适的皮肤渗透促进剂在本领域中公知并且包括低级烷醇,如甲醇、乙醇和2-丙醇;烷基甲基亚砷,如二甲亚砷(DMSO)、癸基甲基亚砷(C10MSO)和十四烷基甲基亚砷;吡咯烷酮、脲;N,N-二乙基-间甲苯甲酰胺;C₂-C₆链烷二醇;二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)和四氢糠醇。增溶剂的实例包括但不限于亲水性醚如二乙二醇单乙醚(乙氧基二甘醇,作为Transcutol®在市场上可买到)和二乙二醇单乙醚油酸酯(作为Softcutol®在市场上可买到);聚氧35蓖麻油、聚氧40氢化蓖麻油、聚乙二醇(PEG),特别是低分子量PEGs,如PEG 300和PEG 400,及聚乙二醇衍生物如PEG-8辛酸/癸酸甘油酯(作为Labrasol®在市场上可买到);烷基甲基亚砷,如DMSO;吡咯烷酮、DMA及其混合物。

[0069] 本领域的普通技术人员将认识到可使用本领域已知的化验和方法测定组合物中一种或多种萜烯、大麻籽油或萜烯和大麻素的混合物以及大麻籽油和大麻素的混合物的有效量的价值。还应理解,当施用给人类患者时,本发明的组合物的总日用量将由主治医生在

可靠的医学判断范围之内决定。对于任何特定患者的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,如要实现反应类型和程度;采用的特定组合物的活性;患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;治疗持续时间;与本发明的方法组合或同时使用的药物;及医学领域公知的类似因素。

[0070] 本发明的组合物可通过多种其它途径施用,包括粘膜、鼻内途径和使用透皮贴片。参考以下实施例将更容易地理解这样总体描述的本发明,实施例仅以说明的方式提供,而非旨在限制本发明。

实施例

A. 生产乳液的总体方案

[0071] 如本文所讨论,通过将两亲分子如磷脂(包括卵磷脂)、甾醇、脂肪酸添加到乙醇溶液中,制备包含大麻素或大麻素、大麻籽油和一种或多种萜烯的混合物的乳液组合物的产品。使用Luer Lok注射器或超声雾化喷嘴将乙醇大麻素溶液迅速注入蒸馏水中。然后将获得的混悬液与甘油掺和。将大麻籽油、萜烯和磷脂的溶液掺入大麻素/乙醇/水/甘油溶液中。这样产生均匀的大麻素萜烯补充物乳液。试剂与乳液的物理特性如尺寸、组成和浓度可受萜烯、大麻籽油和大麻素的化学特性及用于生产本发明大麻素/萜烯乳液补充物的乙醇/水/甘油环境的物理特性控制。

B. 生产胶束的总体方案

[0072] 包含大麻素,或大麻素或其类似物和萜烯的混合物的胶束组合物通过将这些组分溶于水溶性有机溶剂中,接着使用配备22号针的Luer Lock注射器或超声雾化喷嘴将有机溶液迅速注入蒸馏水中而制备。可通过旋转蒸发浓缩这样获得的混悬液以形成含有大麻素,或大麻素或其类似物和萜烯的混合物的微或纳米胶粒。胶束的尺寸、组成和浓度受萜烯和大麻素的化学特性,及用于生产本发明制剂的水-有机溶剂的物理特性控制。

C. 生产脂质体的总体方案

[0073] 通过将两亲分子如磷脂(包括卵磷脂)、甾醇或脂肪酸添加到萜烯、大麻籽油、大麻素或大麻素类似物、大麻素或大麻素类似物和萜烯的混合物或大麻素、或大麻素类似物和大麻籽油的混合物的有机溶液中,生产本发明脂质体制剂。使用(a)配备有22号针的Luer Lock注射器或(b)超声雾化喷嘴将该溶液迅速注入蒸馏水中,并且通过旋转蒸发浓缩这样获得的混悬液以获得含有萜烯、大麻籽油、大麻素或大麻素类似物、大麻素或大麻素类似物和萜烯的混合物、或大麻素或大麻素类似物和大麻籽油的混合物的脂质体。脂质体内试剂的物理特性如尺寸、组成和浓度可受萜烯、大麻籽油和大麻素的化学特性,及用于生产本发明脂质体制剂的有机溶剂/水环境的物理特性控制。

[0074] 在一种示例性组合物中,脂质体的疏水性/亲脂性膜可包含约40%磷脂酰胆碱、约3.5%磷脂酰乙醇胺、约6%磷脂酰基磷脂和约0.5%的其它磷脂。根据另一种示例性组合物,在本发明组合物中脂质体的疏水性/亲脂性膜可包含约26%磷脂酰胆碱、约10%磷脂酰乙醇胺、约13%磷脂酰基磷脂和约1%的其它磷脂。

D. 脂质体包封的总体方案

[0075] 本发明还提供了一种包封本发明脂质体混悬液的方法。按照这种方法,按所需浓度向如上所述制备的脂质体组合物添加聚合物或包封基质。然后可向聚合物-脂质体反应混合物添加合适的交联剂以引发交联。使聚合物或包封基质交联后,通过旋转蒸发、冷冻干

燥或喷雾干燥为反应物脱水以获得包封脂质体组合物。可碾磨脱水的包封组合物以获得具有所需平均粒度的粉剂。

[0076] 本发明使用萜烯和大麻素的胶束或脂质体作为媒介物用于递送含有萜烯、大麻籽油、大麻素或大麻素类似物、萜烯和大麻素或大麻素类似物的混合物,或大麻籽油和大麻素或大麻素类似物的混合物的制剂。本发明的胶束和脂质体分散于适于向需要治疗的受试者的特定递送途径的药理学上可接受的溶剂中。

I. 乳液制剂

[0077] 本发明的制剂可包含大麻籽油、大麻素和萜烯或其任何混合物。通过首先将大麻素溶于乙醇中制备该乳液。使用具有16号针的60mL无菌注射器,将33mL大麻素-乙醇溶液注入装在500mL无菌培养基瓶中的90mL无菌蒸馏水中。使用Polytron低速掺和器掺和混合物30秒。使用注射器,将90mL甘油注入溶液中。使用Polytron低速掺和器再一次掺和混合物30秒。在室温下将3.3g卵磷脂掺入90mL大麻籽油中。向该溶液中添加7.5mL萜烯制剂。使用Polytron低速掺和器匀化混合物30秒。将卵磷脂-大麻籽油-萜烯溶液添加到大麻素-EtOH-水-甘油混合物中。使用Polytron低速掺和器将其匀化30秒以产生均匀乳液。

II. 萜烯制剂

[0078] 本发明的制剂可含有一种或多种萜烯。在某些实施方案中,制剂含萜烯混合物。该混合物含有量高达50%的伯萜烯、量为约30%至约40%的仲萜烯和量为约8%至约10%的叔萜烯。制剂还可任选地含有微量(0-5%)的其它萜烯。“萜烯制剂”的类别包括如下面进一步描述的8类和几个亚类:

I类:伯萜烯为 α -蒎烯

A亚类

仲萜烯:月桂烯

叔萜烯: β -蒎烯和反式-石竹烯

微量: α -蛇麻烯、 α -红没药醇、愈创木烯、柠檬烯、罗勒烯、异松油烯、3-萜烯

B亚类

仲萜烯: β -蒎烯,

叔萜烯:反式-石竹烯、 β -红没药醇,

微量:月桂烯、愈创木醇、 α -松油醇、柠檬烯、芳樟醇

C亚类

仲萜烯:反式-石竹烯,

叔萜烯:月桂烯、 β -蒎烯

微量: α -红没药醇、愈创木醇、柠檬烯

II类.伯萜烯为 α -红没药醇

仲萜烯:反式-石竹烯,

叔萜烯: α -蒎烯和月桂烯

微量:愈创木醇、芳樟醇、 α -蛇麻烯、 α -松油醇

III类.伯萜烯为 β -蒎烯

仲萜烯: α -蒎烯

叔萜烯:反式-石竹烯和异松油烯

微量:月桂烯

IV类.伯萜烯为愈创木烯

仲萜烯:反式-石竹烯

叔萜烯:月桂烯和 α -蛇麻烯

微量: α -蒎烯、 α -红没药醇、 β -蒎烯、柠檬烯、罗勒烯、异松油烯V类.伯萜烯为愈创木醇

仲萜烯: α -红没药醇

叔萜烯:反式-石竹烯和月桂烯

微量: α -蒎烯、 α -松油醇、 α -蛇麻烯、异松油烯

VI类.伯萜烯为柠檬烯

A亚类

仲萜烯:反式-石竹烯

叔萜烯:芳樟醇、月桂烯

微量: α -蛇麻烯、 α -蒎烯、 α -松油醇、 β -蒎烯、葑醇、愈创木烯

B亚类

仲萜烯:月桂烯

叔萜烯: β -蒎烯和反式-石竹烯

微量: α -蒎烯、愈创木烯、芳樟醇、罗勒烯

VII类.伯萜烯为月桂烯

A亚类

仲萜烯: α -蒎烯

叔萜烯: β -蒎烯和反式-石竹烯

微量:3-萘烯、 α -红没药醇、愈创木烯、愈创木醇、柠檬烯、芳樟醇、罗勒烯、异松油烯

B亚类

仲萜烯:反式-石竹烯

叔萜烯:柠檬烯、 α -蒎烯

微量: α -蛇麻烯、 α -红没药醇、 β -蒎烯、愈创木烯、愈创木醇、柠檬烯、芳樟醇、罗勒烯、异松油烯

C亚类

仲萜烯:异松油烯

叔萜烯:反式-石竹烯和罗勒烯

微量: α -蒎烯、 β -蒎烯、愈创木醇、柠檬烯

D亚类

仲萜烯:罗勒烯

叔萜烯:反式-石竹烯和 α -蒎烯

微量: α -蒎烯、 β -蒎烯、柠檬烯、异松油烯

E亚类

仲萜烯:柠檬烯

叔萜烯:反式-石竹烯

微量: α -蒎烯、 β -蒎烯、芳樟醇、罗勒烯

F亚类

仲萜烯: 芳樟醇

叔萜烯: 反式-石竹烯

微量: α -松油醇、 β -蒎烯、柠檬烯

VIII类. 伯萜烯为罗勒烯

仲萜烯: 反式-石竹烯

叔萜烯: 月桂烯和柠檬烯

微量: 3-萜烯、 α -蒎烯、 β -蒎烯、异松油烯

III. 胶束萜烯/大麻素制剂

实施例1: 无稳定剂的萜烯和大麻素的胶束混悬液

[0079] 根据本发明的含有上述量的萜烯和大麻素的胶束制剂可通过将750-1500mg萜烯和含THC、CBC、CBD或这些大麻素的混合物或自然存在的大麻素或式I大麻素的一种或多种类似物的大麻素提取物溶于95%乙醇中并且使用95%EtOH使该溶液的体积达到20ml。将含有萜烯和大麻素的乙醇溶液冷却到10℃,之后使用配备有22号针的50mL Luer Lock注射器在50psi压力和10mL/min的流速下将该溶液注入195ml蒸馏水(25℃)中。所得溶液减压旋转蒸发以去除乙醇并提供含有萜烯和大麻素的混合物的水性胶束组合物。

实施例2: 有稳定剂的萜烯和大麻素的胶束混悬液

[0080] 生产含有上述量的萜烯和大麻素的混合物的稳定胶束混悬液的方案与上述方案相似。简言之,将750-1500mg的一种或多种萜烯和大麻素提取物溶于95%乙醇中。用95%EtOH使该溶液的最终体积达到20ml。冷却到10℃之后,使用配备有22号针的50mL Luer Lock注射器在50psi压力和10mL/分的流速下将乙醇溶液注入195ml蒸馏水(25℃)中。使用旋转蒸发浓缩所得溶液以去除乙醇并且按10mg一份(0.2g)向浓缩溶液添加0.2g(0.1%w/v)瓜耳胶以获得包含萜烯和大麻素的混合物的稳定胶束组合物。

IV. 脂质体萜烯制剂

实施例3: 萜烯的脂质体混悬液

[0081] 将15g萜烯溶于95%乙醇中并且用95%EtOH使该溶液的最终体积达到30ml。向该萜烯乙醇溶液中添加30ml卵磷脂-50的乙醇溶液,卵磷脂-50的乙醇溶液通过将15g卵磷脂-50溶于95%EtOH中并且通过添加95%EtOH使脂质/EtOH溶液的体积达到30ml而制备。冷却到10℃之后,使用配备有22号针的100mL Luer Lock注射器在50psi压力和10mL/分的流速下将乙醇脂质/萜烯溶液注入540ml蒸馏水(25℃)中。

[0082] 可选地,通过在300psi下经由0.17mm不锈钢孔将30℃的脂质和萜烯的乙醇溶液注入蒸馏水中。根据再一个实施方案,使用超声雾化喷嘴在60Hz下将25℃的脂质和萜烯的乙醇溶液注入1.2L蒸馏水(25℃)中。注入水中的液滴的尺寸为约20 μ m并且按10mL/min的流速注射脂质和萜烯。通过旋转蒸发,将溶液温度稳定保持在55℃以下将这样获得的乙醇/水性混悬液浓缩到约200mL的体积。

[0083] 使用上述方法获得的脂质体中萜烯的最终最高浓度为70g/L并且水性脂质体混悬液在25℃下稳定3个月以上。而且,脂质体的平均直径在约200nm至约400nm的范围内。油浸显微镜分析显示脂质体具有含水核。

实施例4: 萜烯和大麻素的脂质体混悬液

[0084] 根据本发明的含有上述量的萆烯和大麻素的脂质体制剂可通过将15g萆烯和包含一种或多种大麻素(例如,THC、CBC、CBD、其混合物或类似物)的提取物溶于95%乙醇中并且使用95%EtOH使该溶液的最终体积达到30ml。向萆烯和大麻素的溶液中添加通过将15g卵磷脂-50溶于95%EtOH(30ml)而单独制备的卵磷脂-50的乙醇溶液(30ml)。冷却到10℃之后,使用配备有22号针的100mL Luer Lock注射器在50psi压力和10mL/min的流速下将含有脂质、萆烯和大麻素的混合物的乙醇溶液注入540ml蒸馏水(25℃)中以获得含有萆烯和大麻素的水性乙醇脂质体制剂。

[0085] 也可通过使用0.17mm不锈钢孔和300psi的注射压力将含有脂质、萆烯和大麻素的混合物的乙醇溶液(30℃)注入蒸馏水中制备含有萆烯和大麻素的混合物的脂质体。可选地,可使用超声雾化喷嘴(60Hz、液滴尺寸20 μ m、流速10mL/分)将脂质、萆烯和大麻素的乙醇溶液注入1.2L蒸馏水中。在保持溶液的温度低于55℃的同时,可使用旋转蒸发浓缩按照以上描述的任何方案生成的水性乙醇脂质体制剂到200mL的体积以获得含有萆烯和大麻素的混合物的水性脂质体制剂。

[0086] 按照以上任何方法的脂质体制剂应含有萆烯和大麻素的混合物。在此类制剂中萆烯的浓度可在约0.001g/L至约100g/L的范围内,而大麻素浓度可为约0.1g/L至约100g/L。而且,水性脂质体混悬液应在25℃下稳定3个月以上并且在此类制剂中脂质体的平均尺寸在直径上应在约200nm至约400nm的范围内。

V. 包封制剂

实施例5:脂质体混悬液的藻酸钙包封

[0087] 根据本发明的含有上述量的萆烯和大麻素的包封脂质体制剂可通过将4g藻酸钠添加到使用以上在实施例3和4中描述的方案获得的200ml萆烯的水性脂质体制剂或萆烯/大麻素混合物的脂质体混悬液中制备。

[0088] 为促进包封,将藻酸盐和脂质体的水性制剂倒入40mL氯化钙搅拌水溶液(25重量%)中并且使全部反应混合物再搅拌10分钟以允许藻酸完全交联。然后冷压藻酸钙包封脂质体的固体物质以去除水分并且在50℃暖空气中风干24小时。碾磨风干材料以获得可溶于缓冲液中的自由流动性黄白色粉剂。使用上述方法获得的包封脂质体允许萆烯或萆烯和大麻素的混合物在60mM柠檬酸盐缓冲液(pH 7)中完全释放。

实施例6:脂质体混悬液的成膜

[0089] 通过将藻酸钠添加到以上实施例3和4中制备的脂质体混悬液以获得藻酸盐最终浓度为4%w/v的组合物(8g)而制备含有上述量的最终浓度的萆烯和大麻素的本发明脂质体制剂薄膜。在室温下搅拌该溶液以使藻酸盐溶解,然后倒入平底托盘中以形成深度为约0.5cm的层。然后将氯化钙水溶液与含有藻酸盐和脂质体的水层混合并且允许所得混合物在室温下静置以促进通过藻酸的交联而形成薄膜。

[0090] 按压这样形成的薄膜以去除水分并且使用50℃的暖空气干燥24小时。可将厚度约1mm的干燥薄膜切成易于消耗的条或碾磨成自由流动性粉剂。使用上述方法获得的薄膜应允许萆烯或萆烯和大麻素的混合物在蒸馏水中完全释放。

实施例7:可分散性干粉的形成

[0091] 在实施例3和4中获得的脂质体制品可用蒸馏水1:10稀释。向200ml稀溶液添加40g乳糖或蔗糖(200mg/ml)和0.12g L-亮氨酸(0.6mg/ml)。在添加的组分溶解之后,将全部混

悬液倒入平底托盘中以形成深度为约0.5cm的层。使该层固定以形成可以直接使用的凝胶状固体。可选地,压缩凝胶以去除水分并且可在室温下进一步干燥或在55℃的温度下用强制风喷雾干燥器喷雾干燥所得固体以获得可以碾磨成自由流动性粉剂的结晶固体。这样获得的粉剂应完全溶于水中并且释放高于90%的脂质体。在萜烯/大麻素水溶液中大麻素或大麻素类似物的量为约10%w/w至约80%w/w并且在萜烯-大麻素水溶液中萜烯的量为约1%w/w至约10%w/w。

VI. 脂质体制剂

实施例8: 大麻籽油的脂质体混悬液

[0092] 根据本发明的含有上述量的大麻籽油的脂质体制剂可通过将15g大麻籽油溶于95%乙醇中而制备并且使用95%EtOH使该溶液的最终体积达到30ml。在单独的烧瓶中,将15g卵磷脂-50溶于30ml的95%EtOH中并将该卵磷脂-50溶液添加到大麻籽油溶液中获得卵磷脂-大麻籽油混合物。使卵磷脂-大麻籽油混合物冷却到10℃后,使用配备有22号针的100mL Luer Lock注射器在50psi压力和10ml/min的流速下将冷溶液注入540ml蒸馏水中以获得大麻籽油的水性-乙醇脂质体制剂。

[0093] 可选地,通过使用0.17mm不锈钢孔在300psi压力下将30℃大麻籽油乙醇溶液引入蒸馏水中而获得含有大麻籽油的脂质体。也可使用超声雾化喷嘴(60Hz、液滴尺寸20μm、流速10ml/min)将大麻籽油的乙醇溶液引入蒸馏水(1.2L)中。保持烧瓶内溶液的温度低于55℃的同时,通过旋转蒸发浓缩所得水性醇脂质体混悬液以获得含有大麻籽油的脂质体的水性混悬液。

[0094] 在使用上述方法制备的脂质体的水性混悬液中大麻籽油的最终最高浓度在约0.01g/L(0.01mg/mL)至约200g/L(200mg/mL)的范围内并且使用上述方案获得的大麻籽油的脂质体制剂应在25℃下稳定3个月以上。

实施例9: 大麻籽油和大麻素的脂质体混悬液

[0095] 与以上实施例8中描述的方案类似的方案可用于生产含有大麻籽油和大麻素的混合物的脂质体。如上所述,此类制剂应含有量为约0.001g/L至200g/L的大麻籽油和量为约0.01g/L至约100g/L的大麻素。简言之,将大麻籽油(15g)和一种或多种大麻素或通过使式I化合物与大麻素合成酶接触而获得的大麻素类似物的混合物溶于30mL的95%乙醇中。将这种乙醇大麻籽油-大麻素溶液与根据以上实施例8中描述的方案制备的30ml卵磷脂-50的95%乙醇溶液合并。使卵磷脂-大麻籽油/大麻素溶液冷却到10℃,之后使用配备有22号针的100mL Luer Lock注射器将冷溶液(压力-50psi和流速-10ml/min)注入540ml蒸馏水中。所得混合物是含有大麻籽油和大麻素或大麻籽油和大麻素类似物的混合物的脂质体的水性-乙醇混悬液。

[0096] 可选地,可通过使用0.17mm不锈钢孔在300psi压力下将大麻籽油和大麻素或大麻籽油和大麻素类似物的混合物的30℃乙醇溶液引入蒸馏水中而获得含有大麻籽油和大麻素或大麻素类似物的混合物的脂质体。也可使用超声雾化喷嘴(60Hz、液滴尺寸20μm、流速10ml/min)将含有大麻籽油和大麻素或大麻素类似物的混合物的乙醇溶液引入蒸馏水(1.2L)中。然后保持烧瓶内溶液的温度低于55℃,通过旋转蒸发浓缩所得水性醇脂质体混悬液,以获得含有大麻籽油和大麻素或大麻素类似物的混合物的脂质体的水性混悬液。使用上述方法获得的脂质体混悬液应在25℃下稳定3个月以上。

VII. 包封制剂

实施例10:脂质体混悬液的藻酸钙包封

[0097] 将藻酸钠(4g)溶于200ml实施例8制备的大麻籽油脂质体混悬液或根据实施例9的大麻籽油和大麻素的脂质体混悬液中。将所得混合物倒入40ml的25%氯化钙水溶液中以引发藻酸的交联并促进脂质体的包封。冷压这样获得的藻酸钙包封脂质体的固体物质以去除多余水分,接着在50℃下风干24小时。将风干材料碾磨成自由流动性粉剂,在使用之前将所述粉剂溶于缓冲水中。

[0098] 在上述藻酸盐粉剂中大麻籽油的量为约10%w/w至约80%w/w。当含有大麻素和大麻籽油的混合物的脂质体制剂用于包封时,藻酸盐粉剂中的大麻素含量为约10%至约80%,而大麻籽油的量为约90%至约20%。所述粉剂在与pH 7的60mM柠檬酸盐缓冲液接触时应完全释放包封组分。

实施例11:脂质体混悬液的成膜

[0099] 通过向使用实施例8和9中描述的方案生产的脂质体混悬液中添加藻酸钠而获得脂质体混悬液的薄膜。在脂质体混悬液中藻酸钠的最终浓度为4%w/v(8g)。在室温下搅拌所得溶液以使藻酸盐溶解,然后倒入平底托盘中以形成深度为约0.5cm的层。向托盘内的溶液添加氯化钙以使藻酸-脂质体混合物交联并且形成凝胶状固体。这种凝胶状固体可在干燥箱内在50℃的温度下干燥以获得1mm厚的薄膜。最终的薄膜应含有大约10%至80%大麻籽油或大麻籽油和大麻素的混合物,并且应完全溶于蒸馏水中。

实施例12:可分散性干粉的形成

[0100] 根据实施例8和9的脂质体组合物可用蒸馏水1:10稀释。向各200ml的脂质体组合物中添加40g麦芽糊精、乳糖或蔗糖(200mg/ml)和0.12g L-亮氨酸(0.6mg/ml)。使用干冰/丙酮浴冷冻所得溶液,然后冷冻干燥成粉剂。可选地,可在55℃的温度下使用强制风冷喷雾干燥器喷雾干燥含有糖类和亮氨酸的脂质体溶液以获得可以碾磨成自由流动性粉剂的结晶固体。

[0101] 这样获得的干粉应含有大约10%至80%大麻籽油或大麻籽油和大麻素的混合物并且应完全溶于水中并且使高于90%的原始脂质体释放到溶液中。

[0102] 权利要求的范围不应受实施例中提出的优选实施方案限制,而应总体上给予和描述一致的最广义的解释。