



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105764504 A

(43)申请公布日 2016.07.13

(21)申请号 201480064243.X

(22)申请日 2014.09.26

(30)优先权数据

61/882,990 2013.09.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.05.25

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/057801 2014.09.26

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/048508 EN 2015.04.02

(71)申请人 罗纳德·D·塞库拉

地址 美国佛罗里达

申请人 罗斯科·M·穆尔

(72)发明人 罗纳德·D·塞库拉

罗斯科·M·穆尔

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专  
利商标事务所 11038

代理人 崔锡强

(51)Int.Cl.

A61K 31/352(2006.01)

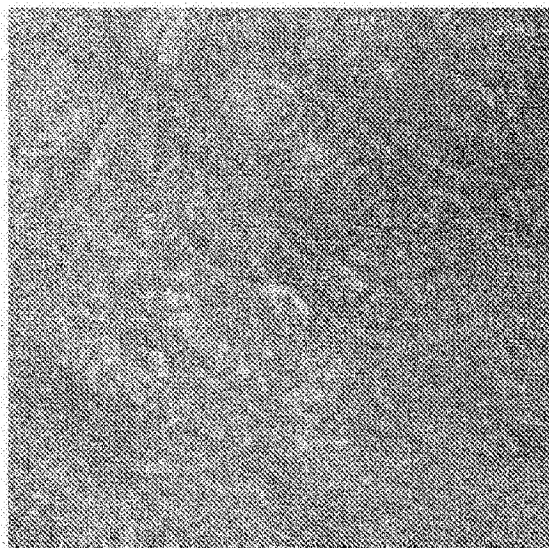
权利要求书2页 说明书12页 附图1页

(54)发明名称

引入大麻种衍生的植物药品的局部治疗

(57)摘要

包含大麻衍生的植物药品的局部制剂,其中所述局部制剂中的四氢大麻酚、大麻二酚或两者的浓度为大于2毫克/千克。本发明的其他目标包括制备所述局部制剂的方法和使用所述局部制剂治疗皮肤病的方法。



1. 本发明的一个实施方案是包含大麻衍生的植物药品的局部制剂,其中所述局部制剂中的四氢大麻酚的浓度为大于2毫克/千克。

2. 根据权利要求1所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的美国分类系统中的组I至VII内的氢化可的松或任何类固醇。

3. 根据权利要求1所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的抗生素化合物。

4. 根据权利要求1所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的抗菌剂化合物。

5. 根据权利要求1所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的抗真菌化合物。

6. 根据权利要求1所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的抗痤疮药。

7. 根据权利要求1所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的舒缓、光滑、保湿或保护剂。

8. 根据权利要求1所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的UV吸收性化合物。

9. 根据权利要求1所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的镇痛化合物。

10. 根据权利要求1所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的抗病毒化合物。

11. 治疗皮肤病的方法,其包括将根据权利要求1的局部制剂施用于患有皮肤病的皮肤。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述皮肤病是银屑病。

13. 包含大麻衍生的植物药品的局部制剂,其中所述局部制剂中的大麻二酚的浓度为大于2毫克/千克。

14. 根据权利要求13所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的美国分类系统中的组I至VII内的氢化可的松或任何类固醇。

15. 根据权利要求13所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的抗生素化合物。

16. 根据权利要求13所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的抗菌剂化合物。

17. 根据权利要求13所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的抗真菌化合物。

18. 根据权利要求13所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的抗痤疮药。

19. 根据权利要求13所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的舒缓、光滑、保湿或保护剂。

20. 根据权利要求13所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的UV吸收性化合物。

21. 根据权利要求13所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的镇痛化合物。

22. 根据权利要求13所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的抗病毒化合物。

23. 治疗皮肤病的方法,其包括将根据权利要求13的局部制剂施用于患有皮肤病的皮肤。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中所述皮肤病是银屑病。

25. 包含大麻衍生的植物药品的局部制剂,其中所述局部制剂中的大麻二酚和四氢大麻酚各自的浓度为大于2毫克/千克。

26. 根据权利要求25所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的美国分类系统中的组I至VII内的氢化可的松或任何类固醇。

27. 根据权利要求26所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的抗生素化合物。

28. 根据权利要求26所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的抗菌剂化合物。

29. 根据权利要求26所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的抗真菌化合物。

30. 根据权利要求26所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的抗痤疮药。
31. 根据权利要求26所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的舒缓、光滑、保湿或保护剂。
32. 根据权利要求26所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的UV吸收性化合物。
33. 根据权利要求26所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的镇痛化合物。
34. 根据权利要求26所述的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的抗病毒化合物。
35. 治疗皮肤病的方法,其包括将根据权利要求26的局部制剂施用于患有皮肤病的皮肤。
36. 根据权利要求35所述的方法,其中所述皮肤病是银屑病。

## 引入大麻种衍生的植物药品的局部治疗

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年9月26日申请的美国临时申请号61/882,990的权益,所述申请以其整体通过引用并入本文。

### 发明领域

[0003] 本发明涉及包含大麻衍生的植物药品的局部制剂,制备所述局部制剂的方法,和使用所述局部制剂治疗皮肤病的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 植物大麻属包括印度大麻(*Cannabis indica*)种和大麻种(*sativa*)。在这些种内,已经开发并继续开发多个不同的品种和品系。已知属产生多于480种不同的化学物质。在这些化学物质中,存在约80种被归类为大麻素的不同物质。这两个种的不同在于产生的四氢大麻酚(THC)的量。大麻(*Cannabis sativa*)产生更高水平的四氢大麻酚。与THC相关的精神治疗作用已经使得大麻种(*sativa*)优选作为娱乐物质,且用于期望精神治疗作用的医疗用途。尽管如此,大麻种(*sativa*)种产生的THC和其它化学物质具有显著且多样的药理学作用。

[0006] 印度大麻种可在较凉爽的气候中培植,并且比THC产生更多的麻二酚(CBD)。这允许产生具有低THC的萃取物。来自大麻种的种子用于产生大麻油,其在工业上使用并且也用作营养补充剂。

[0007] 已经报道除了植物产生的大量天然物质以外还可以含有THC和CBD的大麻衍生材料具有多种药理学活性,包括镇痛、抗炎、抗癌、抗生素和抗氧化剂活性。

[0008] 在全世界大多数地区,包括美国,大麻素(其包括THC,结构上相关的化合物,并且在一些情况下是CBD)是受控制的物质,并且已经不鼓励用于医疗目的。由于来自大麻种的一些产物在经济上重要(例如大麻油),已经设置产物中的大麻素的最高水平。在加拿大,大麻籽油THC水平通常低于4ppm(百万分之份数,或4mg/kg)的检测限值。在加拿大,食品中的THC含量的法定限值为10ppm。一些欧洲国家具有5ppm或检测不到的限值,一些欧盟国家则完全没有这样的限值。

[0009] 在一些管辖区的限制使用大麻(*marijuana*)和因此含有大麻素的产品法律的放松(例如,到2013年为止,医用大麻(*marijuana*)在20个州和哥伦比亚特区被认为是合法的)已经为鼓励开发新的含有大麻素的产品打开了大门。在很大程度上,主要焦点已经针对全身性施用的制剂和利用精神治疗活性或大麻素作为抗氧化剂和神经保护剂的用途的制剂。

[0010] 通过引用并入本文的US 6,630,507公开了可用作组织保护剂诸如神经保护剂和心脏保护剂的药物化合物和组合物。公开了所述化合物和组合物用于治疗急性缺血性神经损伤或慢性神经变性疾病。所公开的组合物包括大麻二酚和其它大麻素,并且公开了所述组合物包括不促进精神活性或精神毒性作用的量的THC。因此,没有公开包括超过THC的检测限值的量的THC的局部用组合物。

[0011] 鉴于上述情况,在皮肤病和其它疾病的治疗中需要包含利用多种药理学活性的大

麻衍生的植物药物产品的局部制剂,这从US 6630507B1中描述的那些来看是超出且不可预见的。我们还定义主要大麻素以超过通常应用的对于非药物用途合法的定义大麻衍生的产物诸如大麻油的最高水平的浓度存在于我们的产物中,可以为多种疾病提供意料之外且高度有益的治疗。

[0012] 发明简述

[0013] 本发明的一个目标是提供局部制剂,其包含大麻衍生的植物药品,使得最终产品中的四氢大麻酚的浓度为大于2毫克/千克。本发明的其它目标包括制备所述局部制剂的方法和使用所述局部制剂治疗皮肤病的方法。

[0014] 附图简述

[0015] 图1显示患有斑块状银屑病的皮肤区域。

[0016] 图2显示通过应用根据本发明的包含大麻衍生的植物药品的局部制剂治疗患有银屑病区域的结果。

[0017] 本发明的实施方案

[0018] 本发明的一个实施方案是[1]包含大麻衍生的植物药品的局部制剂,其中所述局部制剂中的四氢大麻酚的浓度为大于2毫克/千克。

[0019] 本发明的另一个实施方案是[2]包含大麻衍生的植物药品的局部制剂,其中所述局部制剂中的大麻二酚的浓度为大于2毫克/千克。

[0020] 本发明的另一个实施方案是[3]包含大麻衍生的植物药品的局部制剂,其中所述局部制剂中的大麻二酚和四氢大麻酚各自的浓度为大于2毫克/千克。

[0021] 本发明的另一个实施方案是[4]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的美国分类系统中的组I至VII内的氢化可的松或任何类固醇。

[0022] 本发明的另一个实施方案是[5]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的抗生素化合物。

[0023] 本发明的另一个实施方案是[6]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的抗菌剂化合物。

[0024] 本发明的另一个实施方案是[7]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的抗真菌化合物。

[0025] 本发明的另一个实施方案是[8]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的抗痤疮药。

[0026] 本发明的另一个实施方案是[9]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的舒缓、光滑、保湿或保护剂。

[0027] 本发明的另一个实施方案是[10]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的UV吸收性化合物。

[0028] 本发明的另一个实施方案是[11]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的镇痛化合物。

[0029] 本发明的另一个实施方案是[12]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其进一步包含治疗有效量的抗病毒化合物。

[0030] 本发明的另一个实施方案是[13]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其呈洗剂的形式。

[0031] 本发明的另一个实施方案是[14]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其呈乳膏的形式。

[0032] 本发明的另一个实施方案是[15]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其呈药膏的形式。

[0033] 本发明的另一个实施方案是[16]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其呈搽剂的形式。

[0034] 本发明的另一个实施方案是[17]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其呈软膏的形式。

[0035] 本发明的另一个实施方案是[18]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其呈凝胶的形式。

[0036] 本发明的另一个实施方案是[19]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其呈糊剂的形式。

[0037] 本发明的另一个实施方案是[20]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其呈补剂的形式。

[0038] 本发明的另一个实施方案是[21]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其呈油膏的形式。

[0039] 本发明的另一个实施方案是[22]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其呈鼻喷雾剂的形式。

[0040] 本发明的另一个实施方案是[23]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其呈肥皂的形式。

[0041] 本发明的另一个实施方案是[24]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其呈洗发剂的形式。

[0042] 本发明的另一个实施方案是[25]根据[1]、[2]或[3]的局部制剂,其呈唇膏的形式。

[0043] 发明详述

[0044] 除非另外指明,否则不定冠词“一个/种”(a和an)与“至少一个/种”或“一个/种或多个/种”同义。除非另外指明,否则本文使用的定冠词,诸如“该”(the),也包括复数名词。本文使用的术语诸如“包含”、“基本上由...组成”和“由...组成”具有其根据美国专利法的普通和习惯的含义。除非另外指明,否则过渡术语“包含”与“包括”、“含有”或“其特征在于”同义,并且是包括性的或开放式的,并且不排除额外的、未记载的要素或方法步骤。除非另外指明,否则过渡术语“基本上由...组成”将权利要求的范围限制于权利要求的主体中指定和/或记载的材料,或权利要求的主体中指定和/或记载的方法步骤,并且该过渡短语排除不实质上影响请求保护的发明的基本和新颖特征的那些材料或步骤。除非另外指明,否则过渡术语“由...组成”将权利要求的范围仅限制于权利要求的主体中指定和/或记载的那些材料,或仅限制于权利要求的主体中指定和/或记载的那些方法步骤。

[0045] 除非另外指明,如本文使用的局部制剂中的化合物的浓度的单位通常表示为毫克/千克。毫克/千克等于百万分之份数(“ppm”)。

[0046] 除非另外指明,否则本文使用的术语“大麻”是指大麻(sativa)和印度大麻中的至少一种。已经显示大麻种产生的一些物质具有药理学活性。依次讨论这样的物质。

[0047] 本文缩写为“THC”的四氢大麻酚,除非另外指明,是大麻植物的主要精神活性组分(或大麻素)。THC也称为 $\Delta$ -9-四氢大麻酚( $\Delta$  9-THC)。THC首先在1964年分离,并且以其纯形式,其冷却时为玻璃状固体,并且如果加热则变得粘稠且粘性。包含THC的药物制剂(称为其INN屈大麻酚)在美国和加拿大以商标名称MARINOL通过处方可得。THC是芳族萜类化合物,并且其在水中具有非常低的溶解度,但在大多数有机溶剂(具体地脂质和醇类)中具有良好的溶解度。THC还表现出高的UV-B(280-315nm)吸光度。

[0048] 大麻二酚(CBD)是大麻中发现的至少85种大麻素之一。它是该植物的仅次于THC的主要成分,并且占其萃取物的多达40%。与THC相比,大麻二酚是非精神活性的,并且被认为具有比THC更广泛范围的医疗应用,包括应用于癫痫、多发性硬化痉挛症、焦虑病症、精神分裂症、恶心、惊厥和炎症,以及抑制癌细胞生长。CBD可以降低从机体清除THC的速率,可能通过干扰肝脏中的THC的代谢。CBD已经在动物测试中显示镇静作用,而其它研究已经发现CBD可以增加警觉性。已经显示CBD降低侵袭性乳腺癌细胞的体外生长,并降低它们的侵袭性。

[0049] CBD是抗氧化剂,在动物研究中具有抗炎活性和镇痛特性。已经显示其抑制细菌的生长,并且被认为其表现出不同于THC的精神活性特性,包括抗惊厥和抗癫痫特性。

[0050] 其它药理学大麻素活性剂包括 $\beta$ -谷甾醇、生育酚、萜烯、水杨酸甲酯、大麻油(hemp oil)或大麻籽油、大麻油(hash oil)和哈希什(hashish)。依次讨论这些。

[0051]  $\beta$ -谷甾醇:尽管研究已经主要表明 $\beta$ -谷甾醇在降低高胆固醇血症中的效力,但已经研究和观察到额外的抗病毒、抗真菌和抗炎特性。

[0052] 生育酚:已知 $\alpha$ 和 $\gamma$ 生育酚的抗氧化特性,并利用了一段时间。

[0053] 萜烯: $\beta$ -石竹烯的药理学特性会包括抗炎和细胞保护活性,其在籽油中可能活性太高。

[0054] 水杨酸甲酯:表现出解热、抗炎和镇痛特性的化合物。

[0055] 大麻油或大麻籽油通过挤压大麻籽而获得。冷压、未精制的大麻油颜色为深至清浅绿色,具有令人愉快的坚果味道。颜色越深,越有青草味。尽管大多数大麻油由产生低水平的THC的大麻种(sativa)的品系产生,但我们可以我们的一些制剂中包括来自印度大麻品系的大麻油。

[0056] 精制大麻籽油是清澈且无色的,几乎没有味道,且缺乏天然维生素和抗氧化剂。精制大麻籽油主要用于身体护理产品中。工业大麻籽油用于润滑剂、油漆、油墨、燃料和塑料中。已经发现大麻籽油在肥皂、洗发剂和洗涤剂的生产中具有一些有限的用途。该油因为其 $\omega$ -6与 $\omega$ -3必需脂肪酸的3:1比率(这与人体所需的平衡匹配)而具有高营养价值。其近年来作为用于大规模生产生物柴油的可能原料也已经受到关注。存在许多促进大麻籽油的生产和使用的组织。

[0057] 大麻籽油通常由各种不含显著量的THC(大麻植物中存在的精神活性要素)的sativa大麻制造。该制造过程通常包括在挤压该油之前将籽清洗至99.99%。大麻籽内没有THC,尽管当植物物质在制造过程中粘附至种子表面时在大麻籽油中可以发现痕量的THC。大麻籽油的现代生产,特别是在加拿大,自1998年以来已经成功地降低了THC值。加拿大大麻籽油中的THC的常规认可的采样显示通常低于4ppm(百万分之份数,或4mg/kg)的检测限值的THC水平。在加拿大,食品中的THC含量的法定限值为10ppm。一些欧洲国家具有5ppm或检测不到的限值,一些欧盟国家则完全没有这样的限值。对于一些产品,从产生THC的大麻

种和品系生产大麻油是期望的。大麻油因为其 $\omega$ -6与 $\omega$ -3必需脂肪酸的3:1比率而具有高营养价值。

[0058] 大麻籽的重量的约30-35%是含有约80%作为必需脂肪酸(EFA)的食用油;即,除了 $\gamma$ -亚麻酸 $\omega$ -6(GLA,1-4%),和十八碳四烯酸, $\omega$ -3(SDA,0-2%)以外,还有亚油酸, $\omega$ -6(LA,55%), $\alpha$ -亚麻酸, $\omega$ -3(ALA,22%)。每天一汤匙(15ml)的大麻籽油中的亚油酸和 $\alpha$ -亚麻酸的比例容易提供EFA的人体每日需求。不像亚麻籽油,可以连续使用大麻籽油,而不发展EFA的缺乏或其它不平衡。这在临床研究中已经得到证明,其中亚麻籽油的每日摄取降低GLA的内源产生。

[0059] 大麻油(Hash oil),不与大麻籽油混淆,用于医药和娱乐目的,且从药物大麻的成熟雌性花和叶制成,因此具有高得多的THC含量。大麻油不应与大麻混淆,因为词语'大麻(hemp)'的现代用法被保留用于指符合含有0.3%THC或更少的法律要求的植物。

[0060] 大麻油(也称为蜜油、dabs、shatter或耳垢(earwax))是通过溶剂萃取从大麻植物获得的大麻素的树脂基质。大麻油是三种主要的大麻产品(草本(大麻(marijuana)),树脂(哈希什),和油(大麻油(hash oil)))中最有效的。

[0061] 报道的THC含量因来源而不同。2009世界毒品报道(2009World Drug Reports)报道了THC含量“可能超过60%”。2013年美国法医学书(2013American forensic science book)给出了以重量计10-30% $\Delta$ -9THC的范围。1972美国法医杂志报道了20-65%的范围。

[0062] 大麻油是通过溶剂萃取从来自叶的分离树脂获得的大麻产物。将大麻在溶剂中煮沸,以形成粘性液体,然后将其过滤并蒸发溶剂,得到大麻油。萃取中使用的易燃溶剂使该过程危险。更新的方法像CO<sub>2</sub>萃取提供了更安全的萃取树脂的方式。CO<sub>2</sub>萃取是使用高压以迫使溶剂通过植物物质的方法。用于萃取的溶剂是二氧化碳。在高压下将溶剂压迫通过植物物质,并将大麻素树脂和萜烯与植物物质分离。结果是纯净、透明、琥珀色的油。二氧化碳是一种不留下任何残余物的天然产物。CO<sub>2</sub>的纯洁性是其相对于用于植物萃取的所有其它溶剂的最大优点。目前,流行的萃取溶剂是可能在萃取产物中留下重金属的丁烷。

[0063] 哈希什,经常被称为“大麻(hash)”,是由收集自大麻植物的未受精的芽的有茎树脂腺体(被称为毛状体)的压缩或纯化制备物构成的大麻产品。其含有相同的活性成分-诸如THC和其它大麻素-但浓度比未筛分的芽或叶更高。

[0064] 哈希什可以是固体或树脂状的,这取决于制备;挤压的哈希什通常是固体,而水纯化的哈希什-通常被称为“泡熔大麻(bubble melt hash)”-经常是具有不同硬度和柔性的糊状物质,其颜色最通常为亮至深棕色,但朝向绿色、黄色、黑色或红色而不同。[需要引文]其通过在管子、水烟筒、水烟枪、起泡器、蒸发器、热刀(置于两个加热刀片的尖端之间)中加热,在接头中烟熏,与大麻芽或烟草混合(后者在欧洲、南美如巴西和非洲更常见),或在食品中烹煮而吸食。哈希什用作医药和娱乐性药物追溯至至少公元前3000年。

[0065] 鉴于上述情况,本发明人已经配制了包含大麻衍生的植物药品的组合物。美国食品和药物管理局已经如下定义植物药品:

[0066] 植物药品由植物材料(其可包括植物材料、藻类、宏观真菌或其组合)组成;

[0067] 植物药品可作为(但不限于)溶液(例如,茶)、粉末、片剂、胶囊、酞剂、局部用剂或注射剂获得。

[0068] 植物药品经常具有独特的特征,例如,复杂的混合物,缺乏独特的活性成分,和先

前的大量的人类使用。发酵产品和高度纯化或化学修饰的植物物质不被认为是植物药品。

[0069] 如本文使用且除非另有指明,否则术语“大麻衍生的生物药品”制备自各种印度大麻和大麻(*sativa*),其包括从籽挤压的油;对于各种植物部分(包括花、叶、茎、芽和毛状体)制备的粉末;从各个部分(包括花、叶、茎、芽和毛状体)制备的萃取物,其包括使用有机溶剂、水萃取制备的萃取物,醇萃取物,和液体二氧化碳萃取物;大麻油(*hemp oil*);大麻油(*hashish oil*);哈希什;和通过层析、相分配、温度分离、蒸馏或用于分馏的其它方法制备的萃取物或油的级分。

[0070] 最优选地,术语“大麻衍生的植物药品”是指从大麻的化学萃取物获得的化合物,条件是THC和CBD中的至少一种存在于大麻衍生的植物药品中。

[0071] 本发明的一个实施方案是包含大麻衍生的植物药品的局部制剂,其中所述局部制剂中的四氢大麻酚的浓度为大于2毫克/千克。

[0072] 本发明的另一个实施方案是包含大麻衍生的植物药品的局部制剂,其中所述局部制剂中的大麻二酚的浓度为大于2毫克/千克。

[0073] 本发明的另一个实施方案是包含大麻衍生的植物药品的局部制剂,其中所述局部制剂中的大麻二酚和四氢大麻酚各自的浓度为大于2毫克/千克。

[0074] 优选地,根据本发明的局部制剂中的四氢大麻酚的量为2至100毫克/千克,更优选2至50毫克/千克,且更优选2至25毫克/千克。根据本发明的局部制剂中的四氢大麻酚的最优选的量为2至10毫克/千克。前述最小值和最大值之间的所有有理数都包括于该范围内。

[0075] 优选地,根据本发明的局部制剂中的大麻二酚的量为2至100毫克/千克,更优选2至50毫克/千克,且更优选2至25毫克/千克。根据本发明的局部制剂中的大麻二酚的最优选的量为2至10毫克/千克。前述最小值和最大值之间的所有有理数都包括于该范围内。

[0076] 优选地,根据本发明的局部制剂中的四氢大麻酚和大麻二酚各自独立的量为2至100毫克/千克,更优选2至50毫克/千克,且更优选2至25毫克/千克。根据本发明的局部制剂中的四氢大麻酚和大麻二酚各自独立的最优选的量为2至10毫克/千克。前述最小值和最大值之间的所有有理数都包括于该范围内。

[0077] 在本发明的一些实施方案中,所述局部制剂进一步包含美国分类系统中的组I至VII内的氢化可的松或任何类固醇。组I类固醇包括,但不限于,丙酸氯倍他索、二丙酸倍他米松、卤倍他索和二乙酸双氟拉松。组II类固醇包括,但不限于,氟轻松、哈西奈德、安西奈德和去羟米松。组III类固醇包括,但不限于,曲安奈德、糠酸莫米他松、丙酸氟替卡松、二丙酸倍他米松和卤米松。组IV类固醇包括,但不限于,氟轻松、戊酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、氟氢缩松、曲安奈德和糠酸莫米他松。组V类固醇包括,但不限于,丙酸氟替卡松、地奈德、氟轻松和戊酸氢化可的松。组VI类固醇包括,但不限于,二丙酸阿氯米松、曲安奈德、乙酸肤轻松和地奈德。组VII类固醇包括,但不限于,氢化可的松(2.5%)和氢化可的松(1%)。所述局部制剂中的组I至VII内的氢化可的松或类固醇的量没有特别限制,只要其为治疗有效量。优选量为相对于所述局部制剂的总量的0.01至5wt%,更优选为相对于所述局部制剂的总量的0.1至1wt%。

[0078] 在本发明的一些实施方案中,所述局部制剂进一步包含抗生素化合物。抗生素化合物没有特别限制,优选为选自以下的至少一个成员:氨苄西林、巴氨西林、羧苄青霉素茛菪基、美洛西林、哌拉西林、替卡西林、阿莫西林-克拉维酸、氨苄青霉素-舒巴坦、苄青霉素、氯

唑西林、双氯西林、甲氧西林、苯唑西林、青霉素G、青霉素V、哌拉西林三唑巴坦、替卡西林克拉维酸、奈夫西林、普鲁卡因青霉素、头孢羟氨苄、头孢唑啉、头孢氨苄、头孢噻吩、头孢匹林、头孢拉定、头孢克洛、头孢孟多、头孢尼西、头孢替坦、头孢西丁、头孢丙烯、ceftmetazole、头孢呋辛、氯碳头孢、头孢地尼、头孢布烯、头孢哌酮、头孢克肟、头孢噻肟、头孢泊肟酯、头孢他啶、头孢唑肟、头孢曲松、头孢吡肟、阿奇霉素、克拉霉素、克林霉素、地红霉素、红霉素、林可霉素、醋竹桃霉素、西诺沙星、环丙沙星、依诺沙星、加替沙星、格帕沙星、左氧氟沙星、洛美沙星、莫西沙星、萘啶酸、诺氟沙星、氧氟沙星、司帕沙星、曲伐沙星、噻喹酸、吉米沙星、培氟沙星、亚胺培南-西司他丁、美罗培南和氨曲南。所述局部制剂中的抗生素化合物的量没有特别限制，只要其为治疗有效量。优选量为相对于所述局部制剂的总量的0.01至5wt%，更优选为相对于所述局部制剂的总量的0.1至1wt%。

[0079] 在本发明的一些实施方案中，所述局部制剂进一步包含抗菌剂化合物。抗菌剂化合物没有特别限制，且优选为选自以下的至少一个成员：碘、麦卢卡蜂蜜(manuka honey)、奥替尼啶二盐酸化物、苯酚、聚己缩胍、氯化钠、次氯酸钠、次氯酸钙、碳酸氢钠、对羟基苯甲酸甲酯和脱氢醋酸钠。所述局部制剂中的抗菌剂化合物的量没有特别限制，只要其为治疗有效量。优选量为相对于所述局部制剂的总量的0.01至5wt%，更优选为相对于所述局部制剂的总量的0.1至1wt%。

[0080] 在本发明的一些实施方案中，所述局部制剂进一步包含抗真菌剂。抗真菌剂没有特别限制，且优选为选自以下的至少一个成员：两性霉素B、杀念珠菌素、菲律宾菌素、哈霉素、纳他霉素、制霉菌素、龟裂霉素、联苯苄唑、布康唑、克霉唑、益康唑、芬替康唑、异康唑、酮康唑、卢立康唑、咪康唑、奥莫康唑、奥昔康唑、丝他康唑、硫康唑、噻康唑、阿巴康唑、氟康唑、艾沙康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、雷夫康唑、特康唑、伏立康唑、阿巴芬净、阿莫罗芬、布替萘芬、萘替芬、特比萘芬、阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净、苯甲酸、环匹罗司、氟胞嘧啶、灰黄霉素、卤普罗近、托萘酯、十一碳烯酸、结晶紫和秘鲁香脂。所述局部制剂中的抗真菌剂的量没有特别限制，只要其为治疗有效量。优选量为相对于所述局部制剂的总量的0.01至5wt%，更优选为相对于所述局部制剂的总量的0.1至1wt%。

[0081] 在本发明的一些实施方案中，所述局部制剂进一步包含抗痤疮化合物。抗痤疮药没有特别限制，且优选为选自水杨酸和过氧化苯甲酰的至少一个成员。所述局部制剂中的抗痤疮化合物的量没有特别限制，只要其为治疗有效量。优选量为相对于所述局部制剂的总量的0.01至5wt%，更优选为相对于所述局部制剂的总量的0.1至1wt%。

[0082] 在本发明的一些实施方案中，所述局部制剂进一步包含湿润剂，其可以被称作舒缓、光滑、保湿或保护剂。湿润剂没有特别限制，且优选为选自以下的至少一个成员：炉甘石，十二烷基硫酸酯，十二烷基硫酸钠(SLS)，聚脱水山梨糖醇的聚氧乙烯酯，诸如单油酸酯，单月桂酸酯，单棕榈酸酯，单硬脂酸酯，脱水山梨糖醇的酯，聚氧乙烯醚，二辛基磺基琥珀酸钠(DOSS)，卵磷脂，和多库酯钠。十二烷基硫酸钠和炉甘石是最优选的湿润剂。所述局部制剂中的湿润剂的量没有特别限制，只要其为治疗有效量。优选量为相对于所述局部制剂的总量的0.01至5wt%，更优选为相对于所述局部制剂的总量的0.1至1wt%。

[0083] 在本发明的一些实施方案中，所述局部制剂进一步包含UV吸收性化合物，其可以被称作防晒剂。UV吸收性化合物没有特别限制，且优选为选自以下的至少一个成员：甘油基PABA、二甲氨基苯甲酸戊酯O、roxadimate、二双羟苯宗、氧苯酮、sulisonbenzone、奥克立

林、甲氧基肉桂酸辛酯、对甲氧基肉桂酸乙氧基乙酯、水杨酸高孟酯、水杨酸乙基己酯、水杨酸三乙醇胺、阿伏苯宗、依茨舒、恩索利唑、bemotrizinol和bisoctrizole。所述局部制剂中的UV吸收性化合物的量没有特别限制,只要其为治疗有效量。优选量为相对于所述局部制剂的总量的0.01至5wt%,更优选为相对于所述局部制剂的总量的0.1至1wt%。

[0084] 在本发明的一些实施方案中,所述局部制剂进一步包含镇痛剂。镇痛剂没有特别限制,且优选为选自以下的至少一个成员:水杨酸甲酯、可待因、吗啡、美沙酮、哌替啶、丁丙诺啡、氢化吗啡、左啡诺、羟考酮、芬太尼和非甾体类抗炎药物。所述局部制剂中的镇痛剂的量没有特别限制,只要其为治疗有效量。优选量为相对于所述局部制剂的总量的0.01至5wt%,更优选为相对于所述局部制剂的总量的0.1至1wt%。

[0085] 在本发明的一些实施方案中,所述局部制剂进一步包含抗病毒化合物。抗病毒化合物没有特别限制,且优选为选自以下的至少一个成员:阿昔洛韦、泛昔洛韦、喷昔洛韦、伐昔洛韦、三氟尿苷、二十二烷醇、金刚烷胺、金刚乙胺、奥司他韦和扎那米韦。所述局部制剂中的抗病毒化合物的量没有特别限制,只要其为治疗有效量。优选量为相对于所述局部制剂的总量的0.01至5wt%,更优选为相对于所述局部制剂的总量的0.1至1wt%。

[0086] 本发明的局部制剂的形式没有特别限制,条件是其呈促进其用作局部制剂的形式。该形式的非限制性实例包括洗剂、乳膏、药膏、搽剂、软膏、凝胶、糊剂、补剂、油膏、鼻喷雾剂、肥皂、洗发剂和唇膏。

[0087] 除非另外指明,如本文使用的术语“乳膏”涉及约等比例的油和水的乳液,其很好地穿透皮肤的角质层外层。乳膏通常是用于施用于皮肤的局部用制备物。还使用用于施用于粘膜诸如直肠或阴道的粘膜的乳膏。乳膏可以被认为是药品,因为甚至化妆品乳膏基于由药房开发的技术且不含药(unmedicated)乳膏经常用于各种皮肤病况(皮肤病)中。指尖单元概念的使用可以有助于指导需要多少局部用乳膏以覆盖不同的区域。乳膏通常是作为油和水的混合物的半固体乳液。它们被分为两种类型:水包油(O/W)乳膏,其由分散于连续相中的小油滴构成;和油包水(W/O)乳膏,其由分散于连续油相中的小水滴构成。水包油乳膏是更舒适和美容上可接受的,因为它们较少油腻且更容易使用水洗掉。油包水乳膏更难处理,但掺入乳膏的许多药物是疏水性的,且与水包油乳膏相比,将更容易从油包水乳膏释放。油包水乳膏也更保湿,因为它们提供油性屏障,其减少从角质层(皮肤的最外层)的水损失。

[0088] 乳膏可以提供屏障以保护皮肤。这可以是物理屏障或化学屏障,如用UV吸收性化合物。为了帮助保留水分(特别是油包水乳膏),乳膏通常用于各种目的,包括清洗,润肤效果,并且作为用于药物物质诸如局部麻醉剂、抗炎剂(NSAID或皮质类固醇)、激素、抗生素、抗真菌剂或抗刺激剂和大麻衍生的植物药品的媒介物。

[0089] 搽剂通常是指用于施用于皮肤的局部制剂。该类型的制备物也被称为香膏。搽剂具有与洗剂类似的粘度(比软膏或乳膏粘度显著更低),但不同于洗剂,搽剂经摩擦施用;也就是说,搽剂总是擦入皮肤。通常销售搽剂以减轻疼痛和僵硬,例如来自肌肉酸痛或关节炎的疼痛和僵硬。这些搽剂通常由醇、丙酮或类似的快速蒸发溶剂配制,且通常包含抗刺激性芳香族化合物诸如水杨酸甲酯、安息香树脂或辣椒素。搽剂是由马匹的训练者和所有者使用的常用物质。它们可以稀释或全强度施用,当在身体上用海绵擦拭时,通常添加至一桶水中。搽剂在炎热的天气中特别有用,以帮助热马降温:醇类帮助产品快速蒸发,且它们所含

的油引起皮肤中的毛细血管扩张,也增加冷却过程。

[0090] 除非另外指明,否则术语“软膏”涉及组合物,其中油和水以7:1至2:1、优选5:1至3:1、最优选约4份至一份的比率存在。软膏提供防止水分损失的屏障。通常,软膏是使用油、蜡、水、醇、石油产品、水和其它试剂来制备具有各种粘度和溶剂特性的制剂的制剂。常用的制剂包括油质基质(白色软膏)、吸收基质、W/O乳液基质(冷乳膏型基质)、O/W乳液基质(亲水软膏)、水溶性基质、等等。这些制备物用于溶解或悬浮具有医药或化妆品价值的物质或产品。这些制剂适于单独或在添加其它物质的情况下掺入大麻衍生的植物药品。

[0091] 除非另外指明,否则术语“凝胶”涉及在与皮肤接触后液化的组合物。

[0092] 除非另外指明,否则术语“糊剂”涉及:其中组合至少三种以下试剂-油、水和粉末-的组合物;其中悬浮粉末的软膏。

[0093] 除非另外指明,术语“洗剂”涉及意欲施用于未破损皮肤的低至中等粘度局部用制备物,相比之下,乳膏和凝胶具有较高的粘度。用裸手、干净布、脱脂棉或纱布将洗剂施用于外部皮肤。许多洗剂,特别是手洗剂和身体洗剂,不配制成药物递送系统,而仅仅用于使皮肤光滑、再水化和软化。这些对于正在老化和老化的人口统计群体特别受欢迎,并且在面部使用的情况下,在许多情况下也可以被归类为化妆品,并且可以含有芳香剂。

[0094] 大多数洗剂是水包油乳液,其使用物质诸如鲸蜡醇以便将乳液保持一起,但也配制油包水乳液。皮肤护理洗剂、乳膏或凝胶乳液(即油和水的混合物)的关键组分是水相和油相,防止这两相的分离的乳化剂,并且,如果使用的话,一种或多种药物物质。其它成分通常添加至洗剂,诸如芳香剂、甘油、凡士林、染料、防腐剂、蛋白和稳定剂。洗剂可用于将药物递送至皮肤,所述药物诸如:抗生素;抗菌药;抗真菌剂;糖皮质激素;抗痤疮药;和舒缓、光滑、保湿或保护剂。

[0095] 在本发明的一些实施方案中,相同的药物成分可以配制成洗剂、乳膏和软膏。乳膏是三种中最方便的,但不适于施用于多毛皮肤的区域,诸如头皮,而洗剂是粘性较低,并且可以容易地施用于这些区域(许多含药的洗发剂实际上是洗剂)。推荐不引起粉刺的洗剂用于易长痤疮的皮肤。

[0096] 在本发明的一些实施方案中,含有大麻衍生的植物药品的制剂包括其中油组分的所有或部分是大麻油的制备物。这些制备物也可以包含任何其它大麻衍生的植物药品以提供这些物质固有的益处,所述物质诸如抗生素;抗菌药;抗真菌剂;糖皮质激素;抗痤疮药;和舒缓、光滑、保湿或保护剂。

[0097] 在一些实施方案中,局部制剂可以呈鼻喷雾剂的形式,其通常包含减充血剂和其它药物以治疗鼻炎、过敏症、与肿胀组织和流体分泌相关的其它病况。鼻喷雾剂通常直接施用于鼻腔。通过将它们直接施用于作用部位,局部用减充血剂缓解鼻充血,同时降低与全身作用性减充血剂相关的副作用,诸如高血压。局部用减充血剂是鼻减轻的常见形式,这是由于它们的快速作用,其可以快速清洁鼻窦。

[0098] 在一些实施方案中,局部制剂可以呈肥皂的形式,其为包含脂肪酸的盐的制剂。肥皂主要用作用于洗涤、洗澡和清洁的表面活性剂,但它们也可用于纺织品纺丝中,并且是润滑剂的重要组分。用于清洁的肥皂通常通过用强碱性溶液处理植物或动物油和脂肪来获得。脂肪和油由甘油三酯构成;三个分子的脂肪酸连接至单一分子的甘油。碱性溶液,通常被称为碱液(尽管术语“碱液肥皂”几乎排他地是指用氢氧化钠制成的肥皂),被认为促进称

为皂化的化学反应。在皂化中,脂肪首先水解成游离脂肪酸,所述游离脂肪酸然后与碱组合以形成粗肥皂。甘油(丙三醇)通常释放,并且留下或洗出,并且作为有用副产物回收,这取决于所采用的方法。

[0099] 在一些实施方案中,局部制剂可以呈洗发剂的形式,其为用于去除在毛发中逐渐积聚的油、污垢、皮肤颗粒、头皮屑、环境污染物和其它污染物颗粒的毛发护理产品。一个目标可以是去除不需要的积聚物,而不剥离这么多的皮脂而使得毛发难处理。

[0100] 本发明的另一个实施方案是制备乳膏形式的局部制剂的方法,其包括(i)将糊/粉末分散于矿物油或硅油中,以获得油相;(ii)将乳化剂、增稠剂;和稳定剂分散于单独容器中的水中,以获得水相;(iii)共混油相和水相以形成乳液;和(iv)将活性成分诸如大麻衍生的植物药品分散于油相、水相和乳液中的至少一种中。在一些实施方案中,该方法进一步包括在以下的至少一种过程中加热:(i)将糊/粉末分散于矿物油或硅油中,以获得油相,和(ii)将乳化剂、增稠剂和稳定剂分散于单独容器中的水中,以获得水相。该加热的温度没有特别限制,只要由分散导致产生油相和水相。

[0101] 本发明的另一个实施方案是制备洗剂形式的局部制剂的方法,其包括将包含大麻油的油相与乳化剂和与水相混合以形成混合物,和在45至85℃的温度加热所述混合物以形成水性乳液。乳化剂包括,但不限于,鲸蜡醇、硬脂酸及其混合物。水相包含稳定剂,诸如**VEEGUM®**或**CARBOPOL®**。

[0102] 本发明的另一个实施方案是制备洗发剂形式的局部制剂的方法,其包括将表面活性剂(最经常十二烷基硫酸钠和/或十二烷基聚氧乙烯醚硫酸钠(sodium laureth sulfate))与助表面活性剂(最经常椰油酰胺丙基甜菜碱)组合于水相中,并混合所述水相以形成稠的粘性液体。优选的方法进一步包括将其它成分,诸如盐(氯化钠)、防腐剂和香料添加至水相。

[0103] 本发明的另一个实施方案是治疗皮肤病的方法,其包括将治疗有效量的根据本发明的局部制剂施用于患有皮肤病的皮肤。靶向的皮肤病的非限制性实例包括湿疹、银屑病、晒伤、接触性皮炎、毒藤皮疹或由含有漆酚或相关分子的其它植物材料引起的病况、1型和2型疱疹、昆虫叮咬、肛门瘙痒、阴道瘙痒、痤疮、疣和其它折磨人的急性和慢性皮肤病,且用作肌肉和关节疼痛的局部用镇痛药。银屑病是优选靶向的皮肤病。

[0104] 此外,制剂可以定制并用于治疗兽医学皮肤病,包括皮脂溢、角化、鱼鳞癣、分泌脂质的腺炎等动物中存在的其它毛发和皮肤病。化妆品制剂,包括洗剂、乳膏、肥皂、洗发剂、唇膏,是针对保湿、抗老化、抗皱、痤疮治疗、粗糙皮肤治疗和头皮屑设计的制剂。

[0105] 除非另外指明,否则术语“治疗有效量”没有特别限制,只要THC和CBD中的至少一种以有效治疗皮肤病的量存在。优选地,THC和CBD中的至少一种的治疗有效量为2至100毫克/千克,更优选2至50毫克/千克,且更优选2至25毫克/千克。根据本发明的局部制剂中的THC和/或CBD的最优选的治疗有效量为2至10毫克/千克。前述最小值和最大值之间的所有有理数都包括于该范围内。

## 实施例

[0106] 以下非限制性实施例意欲说明本发明。

[0107] 实施例1:保湿洗剂

[0108] 通过混合乳化剂与大麻油本身或通过混合大麻油和至少一种其它油以产生与水的乳液而配制洗剂。将乳化剂诸如鲸蜡醇或硬脂酸添加至油相。水相单独制备,并含有稳定剂诸如**VEEGUM®**或**CARBOPOL®**。将混合物加热至45至85℃,并混合直至形成稳定的乳液。

[0109] 实施例2:具有CBD的保湿洗剂

[0110] 如实施例I中所述制备洗剂。将另一种大麻衍生的植物药品添加至水相或油相,以实现最终产物中2mg/千克或更高的CBD浓度。

[0111] 实施例3:具有CBD的保湿洗剂

[0112] 将大麻衍生的植物药品添加至商业可得的洗剂基质,以实现最终洗剂中2mg/千克或更高的CBD浓度。

[0113] 实施例4:具有THC的保湿洗剂

[0114] 如实施例1中所述制备洗剂。将另一种大麻衍生的植物药品添加至水相或油相,以实现最终产物中2mg/千克或更高的THC浓度。

[0115] 实施例5:具有THC的保湿洗剂

[0116] 将大麻衍生的植物药品添加至商业可得的洗剂基质,以实现最终产物中2mg/千克或更高的THC浓度。

[0117] 实施例6:多重作用洗剂

[0118] 如实施例1中所述制备洗剂。将另一种大麻衍生的植物药品添加至水相或油相,以实现最终产物中2mg/千克或更高的CBD浓度和最终产物中2mg/千克或更高的THC浓度。

[0119] 实施例7:多重作用洗剂

[0120] 将大麻衍生的植物药品添加至商业可得的洗剂基质,以实现最终产物中2mg/千克或更高的CBD浓度和最终产物中2mg/千克或更高的THC浓度。

[0121] 实施例8:止痒洗剂

[0122] 如上述实施例4或实施例5中制备洗剂。将苯佐卡因添加至制备物以增强产物的止痒特性。

[0123] 如上所示,针对广泛多种医药用途的洗剂可以使用所述方法进行制备,并且在适当时,将其它试剂添加至制备物可以补充大麻衍生的植物药品的药理学作用。用于制备乳液的选择包括如实施例2、3、4、5和6中所述的制剂,其中不使用任何大麻油。

[0124] 实施例9:抗炎乳膏

[0125] 如上所述制备抗炎乳膏,且添加大麻衍生的植物药品,以实现最终产物的大于2mg/kg的CBD和/或THC水平。

[0126] 实施例10:女性卫生乳膏

[0127] 如实施例9中所述制备乳膏,其中掺入治疗有效量的苯佐卡因和间苯二酚。

[0128] 实施例11:强化的抗炎乳膏

[0129] 如实施例9中所述配制乳膏,其中向乳膏中掺入治疗有效量的美国分类系统中的组I至VII内的氢化可的松或任何其它类固醇。

[0130] 实施例12:关节炎乳膏

[0131] 如实施例9中配制乳膏,其中向乳膏中掺入治疗有效量的水杨酸甲酯和薄荷醇。

[0132] 实施例13:热疮软膏

[0133] 将大麻衍生的植物药品分散于O/W乳液基质(亲水软膏),使得乳液中的THC和CBD两者的浓度大于2mg/kg。

[0134] 实施例14:特强型热疮软膏

[0135] 如实施例13中所述制备软膏,但在软膏中包括添加二甲聚硅氧烷、樟脑、薄荷醇和苯酚。

[0136] 实施例15:兽医学搽剂

[0137] 制备制剂,其包含大麻油、乙醇和精油诸如桉树和薄荷醇。

[0138] 实施例16:马搽剂

[0139] 如实施例15中所述制备制剂,且还包含金缕梅和大麻衍生的植物药品,使得THC和CBD两者的浓度大于2mg/kg。

[0140] 实施例17:兽医学草本补剂

[0141] 使用大麻油和稳定剂制备乳液。乳液中包括大麻衍生的植物药品以实现大于2mg/kg的THC和或CDD浓度。

[0142] 实施例18:鼻喷雾剂

[0143] 将大麻衍生的植物药物物质分散于溶液中,所述溶液含有赋形剂的组合,其可包括纤维素、甘油、柠檬酸钠、柠檬酸一水合物、聚山梨酯80、苯扎氯铵、纯净水。最终产物含有大于2mgc/kg的浓度的CBD和/或THC。将该溶液分配于便于将气溶胶喷雾至鼻腔中的容器中。

[0144] 实施例19:大麻草本肥皂

[0145] 通过可以包括大麻油的油和脂肪的标准皂化而制备肥皂。当制备物正在冷却时,将大麻衍生的植物药品添加至肥皂以实现大于2mg/kg的THC和或CDB浓度。

[0146] 实施例20:大麻草本甘油肥皂

[0147] 用商业可得的甘油肥皂基质配制大麻衍生的植物药品,以实现大于2mg/kg的最终CBD和/或THC浓度。

[0148] 实施例21:大麻草本洗发剂

[0149] 用商业可得的洗发剂基质配制大麻衍生的植物药品,以实现大于2mg/kg的最终CBD和/或THC浓度。可以添加精油和香料。

[0150] 实施例22:唇膏

[0151] 用大麻衍生的植物药品补充商业可得的唇膏,添加大麻衍生的植物药品以实现大于2mg/kg的THC和或CDB浓度。

[0152] 实施例23:防晒剂

[0153] 防晒制剂如实施例1、2、3、4或5中所述的洗剂一样制备,且包括如以下中所述的防晒剂:标题21-食品和药品;第一章-食品药品监督管理局;健康和人类服务署分章D-供人使用的药品;部分352非处方使用的防晒产品(Title 21--Food And Drugs;Chapter I--Food And Drug Administration;Department Of Health And Human Services Subchapter D--Drugs For Human Use;Part 352Sunscreen Products for Over-The-Counter Use)。



图1



图2