

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-515977

(P2015-515977A)

(43) 公表日 平成27年6月4日 (2015. 6. 4)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 311/78 (2006. 01)	C 0 7 D 311/78	4 C 0 6 2
A 6 1 K 36/18 (2006. 01)	A 6 1 K 35/78	C 4 C 0 8 8
A 6 1 K 36/00 (2006. 01)	A 6 1 K 35/78	X
A 6 1 P 25/04 (2006. 01)	A 6 1 K 35/78	Y
	A 6 1 P 25/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 15 頁)		

(21) 出願番号 特願2015-510205 (P2015-510205)
 (86) (22) 出願日 平成25年5月3日 (2013. 5. 3)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年12月25日 (2014. 12. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/NL2013/050339
 (87) 国際公開番号 W02013/165251
 (87) 国際公開日 平成25年11月7日 (2013. 11. 7)
 (31) 優先権主張番号 12166661. 4
 (32) 優先日 平成24年5月3日 (2012. 5. 3)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 509075170
 エコ・ファーマシューティカルズ・ビー、
 ブイ、
 Echo Pharmaceutical
 s B. V.
 オランダ国、エヌエルー1382 ジーエ
 ス・ウェースプ、リーンカデ 16エー
 Rijnkade 16a, NL-138
 2 GS Weesp, The Neth
 erlands
 (74) 代理人 100107456
 弁理士 池田 成人
 (74) 代理人 100162352
 弁理士 酒巻 順一郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 Δ9-テトラヒドロカンナビノールを含む大麻草単離物及びこのような単離物を製造するための方法

(57) 【要約】

本発明は、大麻草物質の粗製溶媒抽出物から大麻草 9 - テトラヒドロカンナビノール単離物を製造するための方法に関する。本発明はさらに、 9 - テトラヒドロカンナビノール、カンナビノール (C B N) 及び / 又はカンナビジオール (C B D) を含む大麻草 T H C 単離物、並びに上記大麻草 T H C 単離物を含む医薬組成物に関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

大麻草物質の粗製溶媒抽出物から大麻草 9 - テトラヒドロカンナビノール (T H C) 単離物を製造するための方法であって、

- a) 乾燥物の重量で、 20 ~ 90 % T H C 、 0 . 1 ~ 2 . 0 % カンナビノール (C B N) 及び 0 . 1 ~ 1 . 0 % カンナビジオール (C B D) を含有する大麻草物質の粗製溶媒抽出物を準備するステップ、
 - b) 前記粗製抽出物を薄膜エバポレーションにかけて精製した抽出物を得るステップ、
 - c) 前記精製した抽出物をクロマトグラフィーによって分画して、設定値よりも高い T H C 含有量を有する 1 種又は複数種の高純度画分及び前記設定値よりも低い T H C 含有量を有する 1 種又は複数種の低純度画分を生成し、前記設定値は、乾燥物の重量で 95 ~ 99 % の範囲であるステップ、
 - d) 前記 1 種又は複数種の高純度画分を別の薄膜エバポレーションにかけるステップ、及び
 - e) 乾燥物の重量で少なくとも 97 % T H C を含有する T H C 単離物を収集するステップ
- を含み、

ステップ b) 及び / 又はステップ d) において、薄膜エバポレーションは、ワイプ式膜エバポレーションによって実施される、方法。

【請求項 2】

ステップ b) 及びステップ d) において、前記薄膜エバポレーションがワイプ式膜エバポレーションによって実施される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

ステップ b) 及び / 又はステップ d) で使用したワイプ式膜エバポレーターが、短経路ワイプ式膜エバポレーターである、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

ステップ c) におけるクロマトグラフィー分画が、フラッシュクロマトグラフィーによって実施される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記フラッシュクロマトグラフィーが、溶離剤としてヘキサン / 酢酸エチル混合物を用いて実施され、前記混合物が、 1 ~ 10 v o l % 酢酸エチルを含むことが好ましい、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

ステップ c) で生成した前記低純度画分の 1 種又は複数種を、前記粗製溶媒抽出物及び / 又は精製した抽出物と合わせる、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

乾燥物の重量で (w / w) 、

- a) 97 . 0 ~ 99 . 5 % 9 - テトラヒドロカンナビノール (T H C) 、
- b) 0 ~ 0 . 5 カンナビノール (C B N) 、
- c) 0 ~ 0 . 2 % 8 - テトラヒドロカンナビノール (8 - T H C) 、
- d) 0 ~ 0 . 5 % 9 (11) - テトラヒドロカンナビノール (エキソ - T H C) 、
- e) 0 ~ 0 . 5 % カンナビジオール (C B D) 、
- f) 0 ~ 0 . 2 % カンナビゲロール (C B G) 、
- g) 0 ~ 0 . 5 % カンナビクロメン (C B C) 、
- h) 0 ~ 0 . 5 % テトラヒドロカンナビノール - C 3 (T H C - C 3) 、
- i) 0 ~ 0 . 5 % テトラヒドロカンナビノール - C 4 (T H C - C 4)

を含み、

成分 b) ~ i) が、合わせて乾燥物の重量で 0 . 4 ~ 2 . 0 % を占め、 C B N と C B D が、合わせて乾燥物の重量で少なくとも 0 . 3 % を占める、大麻草 T H C 単離物。

【請求項 8】

10

20

30

40

50

乾燥物の重量で 97.2 ~ 98.0 % THC を含む、請求項 7 に記載の大麻草 THC 単離物。

【請求項 9】

乾燥物の重量で少なくとも 0.02 % CBN を含む、請求項 8 に記載の大麻草 THC 単離物。

【請求項 10】

乾燥物の重量で少なくとも 0.05 % CBD を含む、請求項 7 ~ 9 のいずれか一項に記載の大麻草 THC 単離物。

【請求項 11】

乾燥物の重量で少なくとも 0.02 % CBC を含む、請求項 7 ~ 10 のいずれか一項に記載の大麻草 THC 単離物。

10

【請求項 12】

乾燥物の重量で少なくとも 0.02 % THC - C3 を含有する、請求項 7 ~ 11 のいずれか一項に記載の大麻草 THC 単離物。

【請求項 13】

乾燥物の重量で少なくとも 0.02 % THC - C4 を含有する、請求項 7 ~ 12 のいずれか一項に記載の大麻草 THC 単離物。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法によって得られる、請求項 7 ~ 13 のいずれか一項に記載の大麻草 THC 単離物。

20

【請求項 15】

請求項 7 ~ 14 のいずれか一項に記載の大麻草 THC 単離物及び薬学的に許容される担体を含む医薬品。

【発明の詳細な説明】

【発明の技術分野】

【0001】

本発明は、大麻草物質の粗製溶媒抽出物から大麻草 9 - テトラヒドロカンナビノール単離物を製造するための方法に関する。本発明はさらに、9 - テトラヒドロカンナビノール、カンナビノール (CBN) 及び / 又はカンナビジオール (CBD) を含む大麻草 THC 単離物、並びに上記大麻草 THC 単離物を含む医薬組成物に関する。

30

【発明の背景】

【0002】

長年にわたり大麻は、種々の疾患及び障害の治療に使用するための医薬品として使用されてきた。大麻の薬理学への関心は、数百年を遡る。麻酔薬、鎮痙薬及び催眠薬としての使用に加えて、カンナビノイドは、癌化学療法によって誘起された嘔吐及び嘔気と闘うために、さらに緑内障の治療にも使用されてきた。最近では、カンナビノイドは、乱用の可能性があるため、敗血症について調べられている。合成努力のかなりの部分は、マリファナ使用の検出のための分析標準として、法科学で使用する 9 - テトラヒドロカンナビノールの酸素化したヒト尿代謝物の一部の調製に向けられている。

40

【0003】

いくつかの開発は、この分野における製薬会社の現在の新たな興味に寄与してきた。ラット脳内のカンナビノイド受容体 (CB1 及び CB2) の同定 (Devane ら、Mol. Pharmacol.、34: 605 ~ 613; 1988) は、かなりの前進であった。この分野における製薬業界の関与は、カンナビノイドの化学と、薬物動態学的特性及び薬力学的特性についてより具体的な知識をもたらした。

【0004】

カンナビノイドは、置換メロテルペンであり、植物アサ (Cannabis sativa) の主要な活性成分である。最も重要な天然カンナビノイドは、精神活性なテトラヒドロカンナビノール (9 - テトラヒドロカンナビノール; 以下 THC) であり; 他には、非精神活性 (であるが、医薬として活性な) な化合物カンナビジオール (以下: CBD

50

）とカンナビゲロール（以下 C B G ）を含む。

【 0 0 0 5 】

カンナビノイドは、種々の経路で投与することができる。カンナビノイドの高い脂質溶解性のために、局所投与は、例えば眼又は鼻などの部位で可能である。しかしながら、これは、極めて限定された適用範囲であった。

【 0 0 0 6 】

経口投与は、10～20%、通常15%未満の生物学的利用率で、ゆっくりで変わりやすい吸収をもたらす。静脈内注射又は注入は可能であるが、カンナビノイドは水への溶解度が非常に低いため、例えばカンナビノイドと血漿タンパク質との複合体、又は水混和性有機溶媒での溶液のような特別な剤形を使用しなければならない。適当な調製物の静脈内投与は、非常に急速な作用の発現を生じるが、ピーク効果の過剰な強度を回避するための投与量の制限のために、作用の持続時間は比較的短い。

【 0 0 0 7 】

喫煙は、最も一般的に使用される投与方法であり、純粋なカンナビノイドとは対照的に、粗製マリファナを使用する典型的な方法である。粗製大麻中の全 T H C の大部分は、遊離 T H C ではなく、テトラヒドロカンナビノール酸である。タバコ又は一服分の大麻の前進している燃焼ゾーンのすぐ先の熱は、T H C 酸を遊離 T H C に転換し、T H C を揮発させ、それによって肺の奥深くまで煙と一緒に T H C が吸入され得る。T H C の高い脂質溶解性により、T H C が肺胞膜を急速に横切り、肺毛細管中の血液に入ることが可能となり、脳内への速い取り込みが可能となる。

【 0 0 0 8 】

粗製マリファナは、カンナビノイドが軽減を与える疾患及び障害に苦しんでいる患者によってしばしば使用されているが、このような粗製生成物は、医薬製剤の使用にあまり適していない。そのような用途の場合、薬草大麻中に存在するいくつかのカンナビノイド（例えば T H C ）の精製した形態を使用することが好ましい。かかる精製した形態のカンナビノイドを製造するための当技術分野で既知の方法は、手間を要し、非常に効率的ではなく、すなわち比較的多量の大麻草物質を必要とし、高価で毒性のある溶媒を使用する。これは、主要な成分が T H C である大麻抽出物の製造において特にそうである。

【 0 0 0 9 】

国際公開第 2 0 0 4 / 0 2 6 8 5 7 号パンフレットは、カンナビノイドが、少なくとも 9 9 % w t % T H C （ - 9 - テトラヒドロカンナビノール）まで精製されている、精製した大麻抽出物を製造するための方法を提供する。この方法では、大麻草物質の粗製のエタノール抽出物を活性炭のカラムを通過させ、ロータリーエバポレーションを用いて蒸発させる。得られた T H C 濃縮抽出物は、続いて S e p h a d e x L H 2 0 を充填したカラムを通過させ、クロロホルム / ジクロロメタンで溶離する。使用した溶媒は、ロータリーエバポレーションを用いて除去する。T H C 濃縮抽出物の純度をさらに高めるためには、抽出物をメタノール、続いてペンタン中に溶解させ、ロータリーエバポレーションに 2 回かける。この方法は、少なくとも 9 9 w t % T H C を含む抽出物を提供するが、非常に手間を要し、且つ健康上のリスクであると考えられているクロロホルム及びジクロロメタンなどの溶媒をクロマトグラフィー分離に使用する。その上、メタノールなどある種の溶媒は、得られた生成物中に残ることがある。さらに、使用したクロマトグラフィーカラムによって、得られたカンナビノイドの純度についてバッチ間のばらつきが、しばしば起こる。この方法で得られた T H C の収率も、比較的低い。

【 0 0 1 0 】

したがって、実施するのが比較的簡単であり、健康上のリスクであると考えられている溶媒を利用せず、又は使用した溶媒を健康上のリスクを引き起こさない程度まで除去する、大麻から高純度 T H C 抽出物を良好な収率で得るための方法に対するニーズが残っている。さらに、活性カンナビノイド、例えば T H C 、 C B N 及び C B D のレベルが狭い境界線内で変わる明確に定義された抽出物をもたらす方法のニーズが存在する。このような単離物は、医薬組成物中の医薬として活性な成分として極めて有用となる。

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【0011】

発明者らは、前述の切実な要求を満たす単離法を開発した。本発明による方法は、

- a) 大麻草物質の粗製溶媒抽出物を準備するステップ、
- b) 上記粗製抽出物を薄膜エバポレーションにかけて精製した抽出物を得るステップ、
- c) 上記精製した抽出物をクロマトグラフィーによって分画して、設定値よりも高いTHC含有量を有する1種又は複数種の高純度画分及び上記設定値よりも低いTHC含有量を有する1種又は複数種の低純度画分を生成し、上記設定値は、乾燥物の重量で95～99%の範囲であるステップ、
- d) 上記1種又は複数種の高純度画分を別の薄膜エバポレーションにかけるステップ、及び
- e) 乾燥物の重量で少なくとも97%THCを含有するTHC単離物を収集するステップを含み、

ステップb)及び/又はステップd)において、薄膜エバポレーションは、ワイプ式膜エバポレーションを用いて実施される。

【0012】

本発明の単離法は、高純度THC抽出物を、良い収率で、且つ健康上のリスクを引き起こす溶媒を使用しないでもたらすという利点がある。この単離法は、さらに、特定のカンナビノイドプロファイルをもつTHC単離物を生成するという点で再現性が高いという利点がある。より詳細には、この単離法は、少なくとも97.0～99.5%THCと、少なくとも0.3%カンナビノール及びカンナビジオールを含めた0.4～2.0%の他のカンナビノイド(cannabinoids)とを含有するTHC単離物をもたらす(全てのパーセント値は乾燥物の重量による)。

【0013】

したがって、本発明の別の態様は、乾燥物の重量で(w/w)、

- a) 97.0～99.5% 9-テトラヒドロカンナビノール(THC)、
- b) 0～0.5カンナビノール(CBN)、
- c) 0～0.2% 8-テトラヒドロカンナビノール(8-THC)、
- d) 0～0.5% 9(11)-テトラヒドロカンナビノール(エキソ-THC)、
- e) 0～0.5%カンナビジオール(CBD)、
- f) 0～0.2%カンナビゲロール(CBG)、
- g) 0～0.5%カンナビクロメン(CBC)、
- h) 0～0.5%テトラヒドロカンナビノール-C3(THC-C3)、
- i) 0～0.5%テトラヒドロカンナビノール-C4(THC-C4)を含み、

成分b)からi)は合わせて乾燥物の重量で0.4～2.0%を占め、CBN及びCBDは合わせて乾燥物の重量で少なくとも0.3%を占める、大麻草THC単離物に関する。

【0014】

本発明は、さらに、上記のTHC単離物を含有する医薬品を提供する。

【定義】

【0015】

本明細書で使用された「カンナビノイド」又は「カンナビノイド(複数)」という用語は、少なくとも以下の物質を包含する： - 8テトラヒドロカンナビノール、 - 9-テトラヒドロカンナビノール(THC)、カンナビノール(CBN)、オリベトール、カンナビジオール(CBD)、カンナビゲロール(CBG)、 - 9(11)-テトラヒドロカンナビノール(エキソ-THC)、カンナビクロメン(CBC)、テトラヒドロカンナビノール-C3(THC-C3)、テトラヒドロカンナビノール-C4(THC-C4)。

【0016】

「カンナビノイド酸」という用語は、上述のカンナビノイドの酸形態を意味する。

【 0 0 1 7 】

「大麻草」という用語は、野生型アサ及びその変異体を意味し、異なる量の個々のカンナビノイドを天然に含有する大麻化学変種 (cannabis chemovars) (化学組成物を用いて特徴づけられた変種)、また変異体 var. indica 及び var. kafiristanica、Cannabis indica を含めたアサ亜種のインディカ種、さらに遺伝的交雑、自己交雑又はそれらのハイブリッドの結果である植物を含む。

【 0 0 1 8 】

「大麻草物質」という用語は、植物又は植物部分、例えば葉、茎、根、花、種又はそれらの部分を包含する。

10

【 0 0 1 9 】

「大麻草物質の粗製溶媒抽出物」という用語は、乾燥物の重量で 20 ~ 90 % THC、0.1 ~ 2.0 % CBN 及び 0.1 ~ 1.0 % CBD を含む、大麻草物質の抽出物を意味する。

【 0 0 2 0 】

本明細書で使用された「脱炭酸処理」という用語は、未処理の大麻草物質中に存在するカンナビノイド酸が対応する遊離カンナビノイドに変換されるように大麻草物質を処理するプロセスステップを意味する。脱炭酸は、通常大麻草物質を加熱することによって実施する。

【 0 0 2 1 】

本明細書で使用された「脱ろう」という用語は、脂肪及び蠟などを除去するために大麻草物質の溶媒抽出物を 0 未満に冷却させることを伴い、任意選択でろ過及び/又は遠心分離と組合せるプロセスを意味する。

20

【 0 0 2 2 】

本明細書で使用された「薄膜エバポレーション」という用語は、その通常の科学的な意味を有しており、蒸発させるべき混合物がフィルムのようにエバポレーターの (加熱した) 壁の上を流れ落ちる、エバポレーションの方法を意味する。

【 0 0 2 3 】

本明細書で使用された「ワイプ式膜エバポレーション」という用語は、その通常の科学的な意味を有しており、蒸発させるべき混合物がフィルムのようにワイパーブレードによってエバポレーターの (加熱した) 壁の上に広げられてる、エバポレーションの方法を意味する。

30

【 0 0 2 4 】

本明細書で使用された「フラッシュクロマトグラフィー」という用語は、Stillら、J. Org. Chem. Vol. 43、No. 14、1978などに記載されているような通常の科学的な意味を有する。

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用された「医薬品」という用語は、薬学的に有効な量の本発明による大麻草 THC 単離物及び薬学的に許容される担体を含む組成物を意味する。

【 0 0 2 6 】

「担体」又は「薬学的に許容される担体」という用語は、治療的、すなわち大麻草 THC 単離物と一緒に投与する希釈剤、アジュバント、賦形剤、又はビヒクルを意味する。

40

【発明の詳細な説明】

【 0 0 2 7 】

本発明の第 1 の態様は、大麻草物質の粗製溶媒抽出物から大麻草 THC (9 - テトラヒドロカンナビノール) 単離物を製造するための方法であって、

- a) 乾燥物の重量で、20 ~ 90 % 9 - テトラヒドロカンナビノール (THC)、0.1 ~ 2.0 % カンナビノール (CBN) 及び 0.1 ~ 1.0 % カンナビジオール (CBD) を含有する大麻草物質の粗製溶媒抽出物を準備するステップ；
- b) 上記粗製抽出物を薄膜エバポレーションにかけて精製した抽出物を得るステップ；

50

c) 上記精製した抽出物をクロマトグラフィーによって分画して、設定値よりも高いTHC含有量を有する1種又は複数種の高純度画分及び上記設定値よりも低いTHC含有量を有する1種又は複数種の低純度画分を生成し、上記設定値は、乾燥物の重量で95～99%の範囲であるステップ；

d) 上記1種又は複数種の高純度画分を別の薄膜エバポレーションにかけるステップ；及び

e) 乾燥物の重量で少なくとも97%THCを含有するTHC単離物を収集するステップを含み、

ステップb)及び/又はステップd)において、薄膜エバポレーションは、ワイプ式膜エバポレーションを用いて実施し、ステップb)及びステップd)の両方において、ワイプ式膜エバポレーションを使用することが好ましい方法に関する。

10

【0028】

本発明の方法により、比較的高い収率で且つ少ないステップで多量のTHCを含む大麻草THC単離物を製造することが可能である。さらに、本発明により、ヒトに有害であると考えられていない溶媒を使用することが可能である。

【0029】

本方法で出発原料として使用されている大麻草物質の粗製溶媒抽出物は、乾燥物の重量で20～90%、より好ましくは20～70%、最も好ましくは20～40%THCを含有する。

【0030】

20

粗製溶媒抽出物は、C5～C8アルカン、好ましくはヘキサンで大麻花を抽出することによって得られた乾燥した大麻抽出物を使用して適切に調製される。粗製溶媒抽出物は、後者の乾燥した大麻抽出物をC1～C3アルコール、特にメタノール又はエタノールで抽出することによって調製されることがさらに好ましい。

【0031】

粗製溶媒抽出物は、通常5～30重量%、より好ましくは10～20重量%の溶媒を含有する。粗製溶媒抽出物に含有されていてよい溶媒の例には、アルコール、C5～C8アルカン及びそれらの組合せが含まれる。溶媒は、アルコールであることが好ましく、メタノール又はエタノールなどのC1～C3アルコールであることがより好ましい。

【0032】

30

大麻草物質の粗製溶媒抽出物は、脱炭酸を受けていることが好ましい。通常、粗製溶媒抽出物は、少なくとも7時間、少なくとも100の温度まで加熱することによって脱炭酸される。

【0033】

粗製溶媒抽出物は、-10未満の温度まで粗製溶媒抽出物を冷却することを含む脱ろう処理を受けていることが好ましい。

【0034】

本発明の一つの好ましい実施形態では、使用されるワイプ式膜エバポレーターは、短経路ワイプ式膜エバポレーターである。

【0035】

40

薄膜エバポレーションステップ中、特にワイプ式膜エバポレーションを使用する場合、可能な限り多くの溶媒、例えばメタノールなどを、粗製溶媒抽出物から蒸発させる。通常、精製した抽出物中の溶媒の量は、この薄膜エバポレーションステップで、0.5重量%未満、さらに好ましくは0.3重量%未満、最も好ましくは0.03重量%未満に低減される。

【0036】

ワイプ式膜エバポレーションの使用は、残留溶媒を非常に効率的に除去できるという利点がある。

【0037】

本方法の特に好ましい実施形態によれば、粗製抽出物をまずロータリーエバポレーショ

50

ンに、すなわち比較的粘性の組成物が得られるまでかけて、続いて精製した抽出物が得られるように、薄膜エバポレーション、好ましくはワイブ式膜エバポレーションにかける。

【0038】

通常、粗製溶媒抽出物の溶媒含有量を、ロータリーエバポレーションによって1～15重量%、より好ましくは1～10重量%、最も好ましくは1～5重量%に低減させてから薄膜エバポレーション、好ましくはワイブ式膜エバポレーションにかけて、精製した抽出物を生成する。

【0039】

その後のステップでは、精製した抽出物を、クロマトグラフィー分画、好ましくはフラッシュクロマトグラフィーにかける。クロマトグラフィー分画のための溶離剤としてC5～C8アルカンと酢酸エチルとの混合物を使用することは、特に好ましい。このような混合物は、好ましくは1～10vol%酢酸エチル、最も好ましくは5～10vol%酢酸エチルを含む。特に好ましい実施形態によれば、使用される溶離剤は、C5～C6アルカンと酢酸エチルとの混合物である。溶離剤がヘキサンと酢酸エチルと混合物であることが最も好ましい。

【0040】

本発明による方法の効率（例えば収率）をさらに高めるために、本発明による方法のステップc)で生成した1種又は複数種の低純度画分を、粗製溶媒抽出物及び/又は精製した抽出物と合わせる。1種又は複数種の低純度画分は、粗製溶媒抽出物と合わせることが最も好ましい。

【0041】

本発明によれば、本発明の方法のステップc)で得られた高純度画分は、第2の又はその後の薄膜エバポレーションステップ、好ましくはワイブ式膜エバポレーションにかける。このステップでは、ステップc)で使用した溶媒を実質的に除去する。

【0042】

通常、1種又は複数種の高純度画分中に含有されている溶媒の量は、薄膜エバポレーションステップ、好ましくはワイブ式膜エバポレーションステップで、0.5重量%未満、さらにより好ましくは0.3重量%未満、最も好ましくは0.03重量%未満に低減される。

【0043】

本方法の効率をさらに高めるために、ステップc)で得られた1種又は複数種の高純度画分をまずロータリーエバポレーションにかけ、続いてこれらの画分を薄膜エバポレーション、好ましくはワイブ式膜エバポレーションにかけることが好ましい。

【0044】

特に好ましい実施形態によれば、粗製溶媒抽出物の溶媒含有量を、ロータリーエバポレーションによって1～15重量%、より好ましくは1～10重量%、最も好ましくは1～5重量%に低減されてから、薄膜エバポレーション、好ましくはワイブ式膜エバポレーションにかけて、THC単離物を生成する。

【0045】

本発明の第2の態様は、乾燥物の重量で(w/w)、

- a) 97.0～99.5% 9-テトラヒドロカンナビノール(THC)、
- b) 0～0.5カンナビノール(CBN)、
- c) 0～0.2% 8-テトラヒドロカンナビノール(8-THC)、
- d) 0～0.5% 9(11)-テトラヒドロカンナビノール(エキソ-THC)、
- e) 0～0.5%カンナビジオール(CBD)、
- f) 0～0.2%カンナビゲロール(CBG)、
- g) 0～0.5%カンナビクロメン(CBC)、
- h) 0～0.5%テトラヒドロカンナビノール-C3(THC-C3)、
- i) 0～0.5%テトラヒドロカンナビノール-C4(THC-C4)

を含み、成分b)～i)は、合わせて乾燥物の重量で0.4～2.0%を占め、CBNと

10

20

30

40

50

C B D は、合わせて乾燥物の重量で少なくとも 0 . 3 % を占める大麻草 T H C 単離物に関する。

【 0 0 4 6 】

本発明による大麻草 T H C 単離物は、乾燥物の重量で 9 7 . 2 ~ 9 8 . 0 % T H C を含むことが好ましい。このような T H C 単離物は、乾燥物の重量で少なくとも 0 . 0 2 % C B N を含むことがさらに好ましい。

【 0 0 4 7 】

本発明の好ましい実施形態では、大麻草 T H C 単離物は、乾燥物の重量で少なくとも 0 . 0 5 % C B D を含む。

【 0 0 4 8 】

本発明による大麻草 T H C 単離物が、乾燥物の重量で少なくとも 0 . 0 2 % C B C を含むことがさらに好ましい。

【 0 0 4 9 】

本発明の好ましい実施形態では、大麻草 T H C 単離物は、乾燥物の重量で少なくとも 0 . 0 2 % T H C - C 3 を含む。

【 0 0 5 0 】

本発明による大麻草 T H C 単離物は、乾燥物の重量で少なくとも 0 . 0 2 % T H C - C 4 を含むことが好ましい。

【 0 0 5 1 】

本発明の特に好ましい実施形態では、成分 a) ~ j) は、前述のように、合わせて乾燥物の重量で少なくとも 9 9 . 0 % を占める。

【 0 0 5 2 】

本発明の T H C 単離物中のメタノール残留量は、1 0 . 0 0 0 p p m 未満であることが好ましく、5 0 0 0 p p m 未満であることがより好ましい。このようにメタノールの量がとても低いので、健康上のリスクを引き起こさない生成物が得られる。

【 0 0 5 3 】

本発明の第 3 の態様は、前述の大麻草 T H C 単離物及び薬学的に許容される担体を含む医薬品に関する。医薬品は、好ましくは 1 ~ 2 0 重量 %、より好ましくは 1 ~ 1 0 重量 %、最も好ましくは 1 ~ 6 重量 % の上記 T H C 単離物を含む。

【 0 0 5 4 】

本発明による医薬品は、経口投与単位、舌下投与単位及び頬投与単位からなる群から選択されることが好ましい。医薬品は、経口投与単位であることが最も好ましい。経口投与単位の例には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤及び徐放製剤が含まれる。

【 0 0 5 5 】

適当な薬学的に許容される担体には、デンプン、ブドウ糖、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセリン、プロピレングリコールなどが含まれる。調製物は、さらに 1 種又は複数の以下のものを含んでもよい：担体タンパク質、例えば血清アルブミン；バッファー；充填剤、例えば微結晶性セルロース、ラクトース、トウモロコシ及び他のデンプン；結合剤；甘味料及び他の矯味矯臭剤；着色剤；並びにポリエチレングリコール。添加剤は、当技術分野でよく知られており、種々の製剤で使用されている。

【 0 0 5 6 】

次に、本発明を以下の非限定的な実施例によって例示する。

【 実施例 】

【 0 0 5 7 】

実施例 1

本発明による大麻草 9 - テトラヒドロカンナビノール (T H C) 単離物を以下のように製造した。

【 0 0 5 8 】

アサ植物から大麻花（すなわち花）を2 kg 得て、約100℃まで加熱して、大麻花中に存在するカンナビノイド酸を脱炭酸した。脱炭酸した大麻花（1.8 kg）を続いてヘキサン（ヘキサン10 ml 当り大麻花1 g の割合）と混合して、大麻花からカンナビノイドを抽出した。抽出物を花から分離し、ロータリーエバポレーター中で乾燥状態まで乾燥させた。溶媒抽出物（約600 g）は、乾燥重量で約55% THC を含んでいた。

【0059】

続いて、乾燥抽出物をメタノール（メタノール2 ml 当り乾燥抽出物1 g の割合）に入れ、-10℃まで冷却し、続いてろ過し、6℃において25分間5000 RPM で遠心分離した（Beckman Coulter、Avanti J-26xp型）。得られたメタノール混合物に、純度p.a.の活性石炭を乾燥抽出物に対して10重量%の濃度で加えた。混合物を再度ろ過して遠心分離した。得られた溶媒抽出物（約440 g）は、乾燥物の重量で約60% THC を含んでいた。

【0060】

混合物からメタノールを除去するために、混合物をロータリーエバポレーター（ロタベーパー（Rotavapor）（登録商標）Buchi R-210）に入れ、油浴温度60℃及び回転が5の位置で、真空度が25 mbar 未満になるまで乾燥させた。メタノールが3重量%以下の（部分）乾燥させた粘性の混合物を、油浴温度が180℃、水浴温度が70℃及びローター速度が100 RPM で45分間のワイプ式膜エバポレーター（UIC、KDL-1型）に入れ、さらに乾燥させ、それによって約380 g の精製した THC 抽出物を得た。

【0061】

精製した THC 抽出物は続いて、溶離剤流量250 ml / 分、試料流量50 ml / 分、検出波長275 nm で、30分間において、溶離剤として酢酸エチル / ヘキサン混合物（ヘキサン中7% v / v 酢酸エチル）及び通常のシリカの充填済みカラムを用いて、フラッシュクロマトグラフィー（Buchi、フラクションコレクターC-660型及び紫外吸光検出器C-635型）を利用して、THC 純度98%の高純度画分及びTHC 純度20%の低純度画分に分離した。画分を、ロータリーエバポレーター（ロタベーパー（登録商標）Buchi R-210）中で油浴温度60℃及び回転が5の位置で、真空度が25 mbar 未満になるまで（部分）乾燥させた。高純度画分約195 g を、油浴温度が180℃、水浴温度が70℃及びローター速度が100 RPM、45分間でワイプ式膜エバポレーター（UIC、KDL-1型）を用いて乾燥状態まで乾燥させ、得られた THC 単離物約160 g をさらなる使用のためにガラス製注射器に充填した。

【0062】

このようにして得られた大麻草 THC 単離物の分析は、THC 単離物が、乾燥物の重量で、98%超 THC、約0.13% CBN、0.3% CBD、0% - 8-THC、0% エキソ-THC、0% CBG、0.1% CBC、0.1% THC-C3 及び0.1% THC-C4 を含むことを示した。

【0063】

実施例 2

実施例1に記載されている方法で得た大麻草9-テトラヒドロカンナビノール（THC）単離物を含む錠剤を以下のように製造した。

【0064】

モノラウリン酸スクロース（HLB = 15）及び大麻草 THC 単離物を、窒素流下で120℃まで加熱した。THC とモノラウリン酸スクロースとの比は、重量で1:15であった。完全に混合した後、下記のいずれかの方法の1つに続いてパテ様溶融物をCO₂で飽和させた（及びそれによって軟化した）：

温かい溶融物を120℃に予熱したオートクレーブに注ぎ込み、250 パールにした。オートクレーブは、プランジャーポンプ（LeWa）を用いて二酸化炭素で加圧し、暖房用オイルを使用したジャケットを利用して加熱した。ブチ（Buchi）（商標）磁気攪拌機を用いて少なくとも30分間溶融物を超臨界CO₂中で攪拌することにより、塊

10

20

30

40

50

を CO_2 で飽和させることによってさらに液化させた。

溶融物を -20 まで冷やし、最大表面積を得るために破碎した。このために -20 に予冷した乳鉢を不活性で乾燥した雰囲気下で使用した。得られた粉末を 60 に予熱したオートクレーブに注ぎ込み、 250 パールにした。オートクレーブは、プランジャーポンプ (LeWa) を用いて二酸化炭素で加圧し、暖房用オイルを使用したジャケットを利用して加熱した。暖房用オイルで容器をさらに 120 まで加熱し、連続攪拌下における熱 CO_2 (120) によって最適な CO_2 溶解が可能になる。

【0065】

攪拌を停止した後、溶融物をオートクレーブの底に沈降させた。オートクレーブの底のバルブを開けた。オートクレーブ内の高圧により、溶融物が 120 ヒートトレース (heat traced) パイブを通して 120 ヒートトレース $340\mu\text{m}$ ノズル (Spraying Systems Inc) に押し込まれた。 250 パールから大気圧への減圧後に粉末が形成した。微粒子は、光学顕微鏡によって決定した平均直径が $30\mu\text{m}$ であった。直接圧縮のための成形粉末は、以下の成分を用いて混合した。

微粒子 50mg

SiO_2 (エアゾール) 4mg

デンプングリコール酸ナトリウム (プリモジェル (Primojel) (商標)

15mg

NaHCO_3 60mg

クエン酸 (1 a q .) 50mg

【0066】

15kN の力を加えて粉末を圧縮して、全重量が 129mg の 10mm 錠剤を得た。錠剤強度は 40N であり、錠剤は 37 の水中において 60 秒で崩壊して、マイクロエマルジョンを形成した。粉末の混合及び成形は、乾燥及び不活性雰囲気中で行なわれた。

【0067】

比較例

比較のために、実施例1で既に説明されている方法に実質的に従ったが、ワイプ式膜エバポレーションの代わりに、ロータリーエバポレーションを利用した。以下で示すように、得られた生成物の違いは、驚きであり、注目に値する。

【0068】

この比較における9-テトラヒドロカンナビノール (THC) 単離物は、以下のように製造した。

【0069】

アサ植物から大麻花 (すなわち花) を 700g 得て、約 100 まで加熱して、大麻花中に存在するカンナビノイド酸を脱炭酸した。脱炭酸した大麻花 (615g) を続いてヘキサン (ヘキサン 10ml 当り大麻花 1g の割合) と混合して、大麻花からカンナビノイドを抽出した。抽出物を花から分離し、ロータリーエバポレーター中で乾燥状態まで乾燥させた。溶媒抽出物 (約 250g) は、乾燥重量で約 28% THC を含んでいた。

【0070】

続いて、乾燥抽出物をメタノール (メタノール 2ml 当り乾燥抽出物 1g の割合) に入れ、 -100 まで冷却し、続いてろ過し、 60 において 25 分間 5000RPM で遠心分離した (Beckman Coulter, Avanti J-26xp型)。得られたメタノール混合物に、純度 $p.a.$ の活性炭を乾燥抽出物に対して 10 重量%の濃度で加えた。混合物を再度ろ過して遠心分離した。得られた溶媒抽出物 (約 170.3g) は、乾燥物の重量で約 30% THC を含んでいた。

【0071】

得られたTHC抽出物の一部 (約 40g) を続いて処理した。混合物からメタノールを除去するために、混合物をロータリーエバポレーター (ロタベーパー (登録商標) Buchi R-210) に入れ、油浴温度 60 及び回転が 5 の位置で、真空度が 25mba r未満になるまで乾燥させた。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 2 】

THC抽出物は続いて、溶離剤流量 1 0 0 m l / 分、試料流量 5 0 m l / 分、検出波長 2 7 5 n m において、溶離剤として酢酸エチル / ヘキサン混合物（ヘキサン中 7 % v / v 酢酸エチル）及び通常のシリカの充填済みカラムを用いて、フラッシュクロマトグラフィー（B u c h i、フラクションコレクター C - 6 6 0 型及び紫外吸光検出器 C - 6 3 5 型）を利用して、THC 純度 9 8 % の高純度画分及び THC 純度 2 0 % の低純度画分に分画した。

【 0 0 7 3 】

高純度画分を、ロータリーエバポレーター（ロタベーパー（登録商標）B u c h i R - 2 1 0 ）中で油浴温度 6 0 0 及び回転が 5 の位置で、真空度が 2 5 m b a r 未満になるまで、乾燥状態まで乾燥させた。最終生成物は、7 . 8 g であった。

【 0 0 7 4 】

得られた THC 単離物を分析し、乾燥物の重量で、

- a) 7 7 % 9 - テトラヒドロカンナビノール (T H C) 、
 - b) 0 . 4 6 % カンナビノール (C B N) 、
 - c) 0 % 8 - テトラヒドロカンナビノール (8 - T H C) 、
 - d) 0 % 9 (1 1) - テトラヒドロカンナビノール (エキソ - T H C) 、
 - e) 0 % カンナビジオール (C B D) 、
 - f) 0 . 4 % カンナビゲロール (C B G) 、
 - g) 0 . 3 8 % カンナビクロメン (C B C) 、
 - h) 0 % テトラヒドロカンナビノール - C 3 (T H C - C 3) 、
 - i) 0 . 2 2 % テトラヒドロカンナビノール - C 4 (T H C - C 4)
- を含むことが示された。

【 0 0 7 5 】

明らかに、得られた THC 単離物は、実施例 1 に例示したように、本発明の方法で得られたものより著しく低い THC 含有量を有する。さらに、本発明の THC 単離物は、この比較例の方法で得られた THC 単離物よりかなり低い量のメタノールを含んでいた。その上、抽出物から最終 THC 単離物までの収率は、本発明の方法を用いる場合、この比較例の方法を用いて得られた収率よりもかなり高かった。この点に関しては、下記の表 1 を参照する。

【 0 0 7 6 】

【表 1】

	抽出物から最終生成物までの収率(%)	THC 純度 (重量%)	残留溶媒
			メタノール
WFE を用いて (実施例 1 と同様)	36.4 %	> 98 %	≤ 3000 ppm
ロータリーエバポレーターを用いて (比較例と同様)	19.5 %	77 %	40751 ppm

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/NL2013/050339

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/35 A61K36/185 A61K31/352 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EP0-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/026857 A2 (GW PHARMA LTD [GB]; FLOCKHART IAN [GB]; WHEATLEY GARY WILLIAM [GB]; DR) 1 April 2004 (2004-04-01) cited in the application page 5, line 30 - line 35 page 36, line 30 - line 35; claims 48-54; example 3	1-15
X	WO 00/25127 A1 (UNIV MISSISSIPPI [US]) 4 May 2000 (2000-05-04) claims; examples 3,6-8,11	1-15
X	WO 03/064407 A2 (RESOLUTION CHEMICALS LTD [GB]; GOODWIN NEIL JOHN [GB]; ARCHER NICOLAS) 7 August 2003 (2003-08-07) claims 38-41; examples	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
17 June 2013		25/06/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Friederich, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/NL2013/050339

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004026857 A2	01-04-2004	AT 450521 T AU 2003269167 A1 CA 2499492 A1 EP 1542984 A2 EP 2161262 A1 ES 2337460 T3 GB 2393721 A US 2005266108 A1 US 2010168448 A1 WO 2004026857 A2	15-12-2009 08-04-2004 01-04-2004 22-06-2005 10-03-2010 26-04-2010 07-04-2004 01-12-2005 01-07-2010 01-04-2004
WO 0025127 A1	04-05-2000	AU 763700 B2 AU 1234800 A CA 2348028 A1 EP 1133688 A1 JP 4358993 B2 JP 2002528718 A JP 2009197012 A US 6365416 B1 US 2002039795 A1 WO 0025127 A1 ZA 200103330 A	31-07-2003 15-05-2000 04-05-2000 19-09-2001 04-11-2009 03-09-2002 03-09-2009 02-04-2002 04-04-2002 04-05-2000 30-01-2002
WO 03064407 A2	07-08-2003	AT 396984 T AU 2003205844 B2 AU 2006252300 A1 BR 0307330 A CA 2474951 A1 CN 1642934 A CN 100999513 A DK 1474412 T3 EP 1474412 A2 EP 1803717 A2 ES 2305437 T3 JP 2005526715 A NZ 534430 A NZ 552547 A PT 1474412 E SI 1474412 T1 US 2005049298 A1 US 2005171361 A1 US 2009253783 A1 WO 03064407 A2 ZA 200405938 A	15-06-2008 12-10-2006 25-01-2007 07-12-2004 07-08-2003 20-07-2005 18-07-2007 01-09-2008 10-11-2004 04-07-2007 01-11-2008 08-09-2005 28-09-2007 28-03-2008 04-07-2008 31-10-2008 03-03-2005 04-08-2005 08-10-2009 07-08-2003 31-05-2006

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74)代理人 100123995

弁理士 野田 雅一

(74)代理人 100148596

弁理士 山口 和弘

(72)発明者 フェルナンデス シッド, マリア ヴァネサ

オランダ, エヌエル 2012 ケーイー ハールレム, スカウチェスラーン 37 ルード

(72)発明者 ヴァン ホーテン, デニス

オランダ, エヌエル 1525 ピーブイ ウェストクノレンダム, バッケルスシュトラート
39

Fターム(参考) 4C062 HH10

4C088 AB12 AC03 AC04 AC05 AC11 BA08 BA11 CA03 CA11 CA14
NA20 ZA08