

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7633179号

(P7633179)

(45)発行日 令和7年2月19日(2025.2.19)

(24)登録日 令和7年2月10日(2025.2.10)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/352 (2006.01)	A 6 1 K	31/352
A 6 1 K	9/00 (2006.01)	A 6 1 K	9/00
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/107(2006.01)	A 6 1 K	9/107
A 6 1 K	47/30 (2006.01)	A 6 1 K	47/30

請求項の数 30 (全36頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-563360(P2021-563360)

(86)(22)出願日 令和2年4月24日(2020.4.24)

(65)公表番号 特表2022-530471(P2022-530471 A)

(43)公表日 令和4年6月29日(2022.6.29)

(86)国際出願番号 PCT/CA2020/050547

(87)国際公開番号 WO2020/215164

(87)国際公開日 令和2年10月29日(2020.10.29)

審査請求日 令和5年4月24日(2023.4.24)

(31)優先権主張番号 62/838,216

(32)優先日 平成31年4月24日(2019.4.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 518390815

インメド ファーマシューティカルズ インコーポレイティド
カナダ国, プリティッシュ コロンビア
ブイ6シー 1ビー4, バンクーバー,
ウエスト ヘイスティングス ストリート
3 1 0 - 8 1 5

(74)代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74)代理人 100123582

弁理士 三橋 真二

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

最終頁に続く

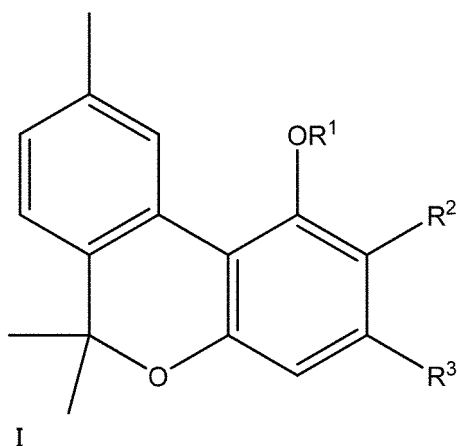
(54)【発明の名称】 神経保護のためのカンナビノイドの組成物及び使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

神経変性から網膜ニューロンを保護するため又は網膜ニューロンの神経変性を治療するために使用される医薬組成物であって、前記網膜ニューロンは、前記医薬組成物と接触され、前記医薬組成物が、神経変性を抑制する上で十分な量の神経保護化合物を含み、前記神経保護化合物が、式Ⅰ：

【化 1】



の化合物を含み、式中、

R^1 が、Hであり、 R^2 が、COOHであり、かつ R^3 が、 $n-C_5H_{11}$ であるか、

R^1 が、Hであり、 R^2 が、Hであり、かつ R^3 が、 $n-C_5H_{11}$ であるか、

R^1 が、 CH_3 であり、 R^2 が、Hであり、かつ R^3 が、 $n-C_5H_{11}$ であるか、

R^1 が、Hであり、 R^2 が、Hであり、かつ R^3 が、 $n-C_4H_9$ であるか、

R^1 が、Hであり、 R^2 が、Hであり、かつ R^3 が、 $n-C_3H_7$ であるか、

R^1 が、Hであり、 R^2 が、Hであり、かつ R^3 が、 C_2H_5 であるか、または

R^1 が、Hであり、 R^2 が、Hであり、かつ R^3 が、 CH_3 であり、

ここで、前記神経変性を抑制する上で十分な量が、標的網膜ニューロンとの接触時に前記神経保護化合物の濃度が $0.15\mu M \sim 15\mu M$ 未満となる量である、医薬組成物。

【請求項 2】

それを必要とする対象に投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記対象が、神経変性疾患を患っている、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記神経変性疾患が、眼に影響を与える神経変性疾患である、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記神経変性疾患が、緑内障、加齢黄斑変性（AMD）、網膜色素変性症、及び糖尿病性網膜症からなる群から選択される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記神経変性疾患が、緑内障である、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

緑内障の治療のための追加の活性薬剤を同時投与または連続投与するための、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記神経変性を抑制する上で十分な量が、前記医薬組成物と接触される網膜ニューロン集団のアポトーシス量またはアポトーシス率を低減する上で十分な量である、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記網膜ニューロンが、高静水圧にさらされており、かつ前記神経変性を抑制する上で十分な量が、圧力誘導性神経変性を低減する上で十分な量である、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記神経保護化合物を含む前記医薬組成物が、マイクロエマルションとして提供される

、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

前記神経保護化合物を含む前記医薬組成物が、持続放出製剤として提供される、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

前記持続放出製剤が、

a. セルロースポリマー及び陰イオン性多糖を含む送達担体と、

b. 両親媒性の非イオン性ブロックコポリマー及び前記神経保護化合物を含むナノ粒子と、

を含み、

前記製剤のゲル点が、約 30℃～約 37℃である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記神経変性を抑制する上で十分な量が、前記網膜ニューロンとの接触時に前記神経保護化合物の濃度が約 0.5 μM 超～15 μM 未満となる量である、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記神経変性を抑制する上で十分な量が、前記網膜ニューロンとの接触時に前記神経保護化合物の濃度が約 0.5 μM 超～12 μM 未満となる量である、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記神経変性を抑制する上で十分な量が、前記網膜ニューロンとの接触時に前記神経保護化合物の濃度が約 1.5 μM～10 μM となる量である、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

全身投与のための、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記全身投与が、静脈内注射又は経口投与を含む、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

局所投与のための、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

直接的な眼への投与のための、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

点眼製剤としての局所投与、又は眼への硝子体内投与のための、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記点眼製剤が、1 週間に 1 回、1 日に 1 回、または 1 日に 2 回投与されることになる、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記神経保護化合物が、カンナビノールもしくはカンナビノール酸である、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記神経保護化合物が、カンナビノールである、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

それを必要とする対象における神経変性の治療のための、請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

点眼製剤として神経保護化合物を含む医薬組成物であって、前記神経保護化合物が、式 I：

10

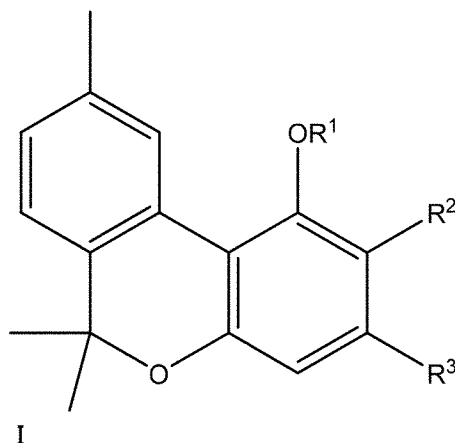
20

30

40

50

【化 2】



の化合物を含み、式中、

R^1 が、Hであり、 R^2 が、COOHであり、かつ R^3 が、 $n-C_5H_{11}$ であるか、

R^1 が、Hであり、 R^2 が、Hであり、かつ R^3 が、 $n-C_5H_{11}$ であるか、

R^1 が、 CH_3 であり、 R^2 が、Hであり、かつ R^3 が、 $n-C_5H_{11}$ であるか、

R^1 が、Hであり、 R^2 が、Hであり、かつ R^3 が、 $n-C_4H_9$ であるか、

R^1 が、Hであり、 R^2 が、Hであり、かつ R^3 が、 $n-C_3H_7$ であるか、

R^1 が、Hであり、 R^2 が、Hであり、かつ R^3 が、 C_2H_5 であるか、または

R^1 が、Hであり、 R^2 が、Hであり、かつ R^3 が、 CH_3 であり、

ここで、前記神経保護化合物の量が、標的網膜ニューロンとの接触時に前記神経保護化合物の濃度が約 $0.15 \mu M$ ～ 約 $15 \mu M$ 未満となる上で十分なものである、前記医薬組成物。

【請求項 26】

前記神経保護化合物が、 $0.1\% w/w$ ～ $0.5\% w/w$ の濃度で存在する、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記神経保護化合物が、カンナビノールまたはカンナビノール酸である、請求項 25 または請求項 26 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記神経保護化合物が、カンナビノールである、請求項 25、請求項 26、または請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記点眼製剤が、マイクロエマルションまたはヒドロゲル製剤である、請求項 25 ～ 28 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記点眼製剤がヒドロゲル製剤であり、前記ヒドロゲル製剤が、a) セルロースポリマー及び陰イオン性多糖を含む送達担体と、b) 両親媒性の非イオン性ブロックコポリマー及び前記神経保護化合物を含むナノ粒子と、を含み、前記製剤のゲル点が、約 $30^\circ C$ ～ 約 $37^\circ C$ である、請求項 29 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2019年4月24日出願の米国仮出願第 62/838,216 号に対する優先権の利益を主張し、当該文献の内容は、その全体があらゆる目的のために参照によって本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

神経変性は、幅広いさまざまな中枢神経系疾患及び末梢神経系疾患の原因となっている現象である。神経変性には、神経萎縮、軸索変性（例えば、ワーラー変性及び／またはワーラー様変性）、ならびに壊死性の細胞死機構またはプログラムされた細胞死機構の誘導が含まれる。異なる型のプログラム細胞死（アポトーシス、オートファジー、パイロトーシス、及びオンコーシスなど）はすべて、ニューロンにおいて実証されている。刺激（身体的損傷、酸化ストレス、興奮毒性、ミトコンドリア機能障害、炎症、鉄蓄積、及びタンパク質凝集など）はすべて、神経変性機構に寄与することが示されている。

【0003】

緑内障は、網膜神経節細胞の変性が進行することによって特徴付けられる形態の視神経変性であり、網膜神経節細胞は、その細胞体が網膜内に位置し、その軸索が視神経に位置するように配置された中枢神経系細胞である。こうしたニューロンの変性は、視力低下の進行、及び「カップリング」と称される特徴的な視神経乳頭形態と関連している。

【0004】

緑内障の病因に対する理解は不十分であり、その進行に寄与する要因についても未だ完全に特徴付けられていない。世界で緑内障に罹患している人は7000万人を超えており、そのうちの10%が、この疾患が原因で視力を失う。緑内障の症状は初期及び中期には現れないため、緑内障の罹患者数は、この疾患を有すると診断された人の数よりもはるかに多い可能性がある。実際、緑内障を有すると診断された人のうちで、この疾患に罹患していることを自覚していた人は50%に満たなかったことがいくつかの調査によって示されている。緑内障は、開放隅角緑内障及び閉塞隅角緑内障という2つのカテゴリーに大別され得る。米国では、緑内障症例の80%超が開放隅角症例である。

【0005】

緑内障は、原発性（すなわち、明確に定義された原因を伴わないもの）または続発性（外傷、糖質コルチコイド、色素散乱症候群、もしくは偽落屑症候群に起因するもの）であり得る。このように、緑内障の病態形成機構への理解は完全ではないが、眼圧の上昇が網膜神経節細胞の神経変性と関連することは知られている。眼圧は、毛様体による房水の分泌と、線維柱帯流出路及びぶどう膜強膜流出路を介するその排出との間のバランスによって決まる。

【0006】

開放隅角緑内障患者では、線維柱帯流出路及びぶどう膜強膜流出路が部分的に閉塞することによる房水の流出減少が見られる。眼圧は、眼の後部構造、具体的には篩板及び隣接組織に対してストレス及び機械的ひずみを誘発し得る。ストレス及び機械的ひずみは眼圧の上昇によって誘導され、篩板の圧迫、変形、及びリモデリングを引き起こし、結果として、網膜神経節細胞に必要な栄養因子の軸索輸送が損なわれ得る。網膜神経節細胞の死は、周囲ニューロンの神経変性を誘導することで二次的かつ経シナプ斯的に神経損傷を引き起こし得ることが示されており、こうした神経損傷は、疾患の進行に非常に重大な影響を及ぼし得る。

【0007】

眼圧が高い個体でも疾患を発症しないこともあり得、症例によっては眼圧下降治療単独では疾患の進行を遅延または停止させる上で有効性がないことが判明していることから、眼圧の上昇が唯一のリスク因子というわけではない。微小循環及び免疫系の変化、興奮毒性、ならびに酸化ストレスもまた、視神経変性の発症に寄与し得るものであり、この発症には、高眼圧値を伴うことも伴わないこともある。

【0008】

緑内障における神経変性の治療に有効な方法で現在知られているものは極めて少ないが、その1つは、眼圧を下げるというものである。この疾患の発症予防及び進行遅延においては、眼圧を下げるのが有益な結果を生むことが多施設治験によって示されている。しかしながら、眼圧を下げるのが常に有効なわけではない。さらに、眼圧を下げることで

10

20

30

40

50

有効性が得られる対象でさえ疾患の進行が止まらない可能性もあり、現存する損傷が回復に向かわないこともあり得る。

【0009】

神経変性に関連する他の形態の眼疾患には、加齢黄斑変性（AMD）、糖尿病性網膜症、及び網膜色素変性症が含まれる。世界における加齢黄斑変性（AMD）の罹患率は、65～74歳の人で約14～24%、75歳超の人で約35%であり、AMDでは、網膜及び／または関連ニューロンの損傷に起因して視力障害または視野中心（黄斑）の欠損が生じる。AMDは、50歳を超える人において視力低下及び潜在的な失明を招く主な原因である。主要なAMD形態は、萎縮型（非滲出型または「ドライ型」）AMD及び新生血管（滲出型または「ウェット型」）AMDという2つの形態である。萎縮型AMDは、AMDの進行期に黄斑の中心に地図状萎縮（GA）が生じることによって特徴付けられ、光受容体の欠損及びGAの発生に起因して長年にわたって視力が徐々に悪化し得る。新生血管AMDは、より重度のAMD形態であり、AMDの進行期に血管新生（例えば、脈絡膜血管新生）が生じることによって特徴付けられ、この血管新生によって急速に失明に至り得る。新生血管AMDは、その罹患患者数が世界で3000万人を超えており、60歳以上の人における主な視力低下原因であり、治療が行われない場合、疾患発症から24ヶ月以内に患者の患眼の中心視野が失われる可能性がある。AMD患者の約90%がドライ形態を有し、約10%が新生血管AMDを発症している。

10

【0010】

糖尿病性網膜症は、糖尿病の合併症であり、この合併症は、高血糖誘導性に血管壁が機能不全に陥ることによって生じ、結果的に網膜微小血管の変化（血液網膜関門の機能障害及び毛細血管循環の透過性亢進など）を招く。その後、毛細血管変性及び神経変性の両方が生じる結果、重度の視力障害を招く。糖尿病性網膜症は、糖尿病患者における主な失明原因である。

20

【0011】

糖尿病性網膜症の症状を緩和するための従来法には、レーザー手術、硝子体切除、及び副腎皮質ステロイドの眼内注射が含まれる。しかしながら、こうした従来法はすべて侵襲的治療に属するものであるが、糖尿病性網膜症を完全に治癒させることはできない。したがって、糖尿病性網膜症患者は、正常な血糖値（正常血糖）が維持されるように常に血糖値を監視する必要がある。さらに、副腎皮質ステロイドの眼内注射もまた、副作用（ステロイド誘導性障害など）を引き起こし得る。こうした観点から、糖尿病性網膜症の症状を緩和するための従来法を改善する必要がある。

30

【0012】

網膜色素変性症は、さまざまな遺伝子変異によって生じる網膜、網膜ニューロン、及び網膜色素上皮の緩徐進行性の両眼性変性である。症状には、夜盲症及び周辺視野の喪失が含まれる。

【0013】

神経保護は、神経系、その細胞、構造、及び／または機能の救援または回復、あるいは神経変性刺激に対する抵抗性を与え得る作用である。神経保護組成物は、神経変性を誘発または誘導するさまざまな疾患（緑内障など）の治療またはその症状の軽減において有用であり得る。根底をなす神経変性機構の理解はかなり進んではいるものの、当該技術分野では神経保護のための改良法及び組成物が依然として必要とされている。

40

【0014】

カンナビノイド及びその誘導体は、治療可能性を有する特性をいくつか有する。CB1受容体及び／またはCB2受容体をカンナビノイドで活性化または遮断すると、下流のシグナル伝達及び代謝経路が調節され、ひいては末梢、免疫応答、及び炎症におけるシナプス伝達（痛み及び他の感覚シグナルの伝達を含む）に影響が及び得る。したがって、天然または合成のカンナビノイドを治療目的で使用するに関心が寄せられている。一方で、カンナビノイドによる治療効果の事例報告は存在するものの、多くのカンナビノイド及びその誘導体が示す神経保護作用は生理学的濃度では検出不可能なものであることが実証

50

されている。さらに、カンナビノイド及びその誘導体によっては、生理学的濃度では興奮毒性に寄与することも示されている。

【発明の概要】

【0015】

本明細書では、神経保護組成物及び製剤、ならびにその調製方法及び使用方法について記載される。神経保護組成物、または神経保護組成物を含む製剤をニューロンと接触させることによって神経保護作用を与えることができる。ある特定の実施形態では、接触させることは、神経保護組成物または当該組成物を含む製剤を、それを必要とする対象に投与することによって実施される。神経保護組成物、製剤、及び関連方法は、さまざまな神経変性疾患の治療において有用である。ある特定の実施形態では、神経保護組成物は、網膜ニューロンにおける神経保護作用の誘導において使用するために提供される。例えば、神経保護組成物は、網膜ニューロンにおける神経保護作用を誘導するために対象に局所投与または全身投与することができ、それによって、例えば、視神経変性疾患（緑内障など）が治療されるか、あるいは糖尿病性網膜症、AMD、及び／または網膜色素変性症と関連する神経変性が抑制される。

【0016】

一態様では、本発明は、神経変性からニューロンを保護する方法を提供し、この方法は、神経変性を抑制する上で十分な量のカンナビノールまたはその誘導体を含む組成物とニューロンとを接触させることを含む。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビトロで行われる。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビボで行われる。いくつかの実施形態では、接触させることは、組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、ニューロンは、網膜ニューロン（例えば、網膜神経節細胞）である。

【0017】

いくつかの実施形態では、接触させることは、組成物を、それを必要とする対象に局所投与することを含む。例えば、神経変性（例えば、眼の神経変性）を患っている対象に組成物が投与される。場合によっては、接触させることは、神経変性疾患（例えば、眼の神経変性疾患）を患っている対象に組成物を投与することを含む。場合によっては、接触させることは、緑内障を患っている対象に組成物を投与することを含む。場合によっては、接触させることは、緑内障を有すると診断された対象に組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、緑内障の治療のための追加の活性薬剤を同時投与または連続投与することを含む。

【0018】

場合によっては、接触させることは、AMDを患っている対象に組成物を投与することを含む。場合によっては、接触させることは、AMDを有すると診断された対象に組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、AMDの治療のための追加の活性薬剤を同時投与または連続投与することを含む。

【0019】

場合によっては、接触させることは、糖尿病性網膜症を患っている対象に組成物を投与することを含む。場合によっては、接触させることは、糖尿病性網膜症を有すると診断された対象に組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、糖尿病性網膜症の治療のための追加の活性薬剤を同時投与または連続投与することを含む。

【0020】

場合によっては、接触させることは、網膜色素変性症を患っている対象に組成物を投与することを含む。場合によっては、接触させることは、網膜色素変性症を有すると診断された対象に組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、網膜色素変性症の治療のための追加の活性薬剤を同時投与または連続投与することを含む。

【0021】

いくつかの実施形態では、神経変性を抑制する上で十分な量は、組成物と接触されるニューロン集団のアポトーシス量またはアポトーシス率を低減する上で十分な量である。い

くつかの実施形態では、ニューロンは、高静水圧にさらされており、方法は、圧力誘導性神経変性を低減する上で十分な量のカンナビノールまたはその誘導体を含む組成物とニューロンとを接触させることを含む。

【0022】

いくつかの実施形態では、神経変性を抑制する上で十分な量は、標的ニューロンもしくは標的ニューロン集団との接触時に、または眼の眼組織においてカンナビノール（またはその誘導体（カンナビノール酸など）もしくはそのプロドラッグ）の濃度が約 $0.15 \mu\text{M}$ ～約 $15 \mu\text{M}$ 未満となる量である。いくつかの実施形態では、神経変性を抑制する上で十分な量は、標的ニューロンもしくは標的ニューロン集団との接触時に、または眼の眼組織においてカンナビノールの濃度が約 $0.5 \mu\text{M}$ 超～ $15 \mu\text{M}$ 未満となる量である。

10

【0023】

いくつかの実施形態では、神経変性を抑制する上で十分な量は、標的ニューロンもしくは標的ニューロン集団との接触時に、または眼の眼組織においてカンナビノール（またはその誘導体（カンナビノール酸など）もしくはそのプロドラッグ）の濃度が約 $0.5 \mu\text{M}$ ～ $15 \mu\text{M}$ 未満となる量、好ましくは、カンナビノール（またはその誘導体（カンナビノール酸など）もしくはそのプロドラッグ）の濃度が約 $0.5 \mu\text{M}$ 超～ $12 \mu\text{M}$ 未満となる量である。いくつかの実施形態では、神経変性を抑制する上で十分な量は、標的ニューロンもしくは標的ニューロン集団との接触時に、または眼の眼組織においてカンナビノール（またはその誘導体（カンナビノール酸など）もしくはそのプロドラッグ）の濃度が約 $1.5 \mu\text{M}$ ～ $10 \mu\text{M}$ となる量である。

20

【0024】

いくつかの実施形態では、カンナビノールは、持続放出製剤において提供される。いくつかの実施形態では、製剤は、a) セルロースポリマー及び陰イオン性多糖を含む送達担体と、b) 両親媒性の非イオン性ブロックコポリマー及びカンナビノールを含むナノ粒子と、を含み、製剤のゲル点は、約 30°C ～約 37°C である。

【0025】

いくつかの実施形態では、接触させることは、カンナビノールまたはそのプロドラッグもしくはその誘導体（カンナビノール酸もしくはそのプロドラッグなど）を含む組成物を全身投与することを含む。いくつかの実施形態では、全身投与は、静脈内注射を含む。いくつかの実施形態では、全身投与は、経口投与を含む。いくつかの実施形態では、全身投与は、経皮投与を含む。

30

【0026】

いくつかの実施形態では、接触させることは、カンナビノールまたはそのプロドラッグもしくはその誘導体（カンナビノール酸もしくはそのプロドラッグなど）を含む組成物を局所投与することを含む。場合によっては、接触させることは、カンナビノールまたはそのプロドラッグもしくはその誘導体（カンナビノール酸もしくはそのプロドラッグなど）を含む組成物を直接的に眼に投与することを含む。例えば、接触させることは、カンナビノールまたはそのプロドラッグもしくはその誘導体（カンナビノール酸もしくはそのプロドラッグなど）を含む組成物（例えば、点眼剤（マイクロエマルジョン点眼剤の形態のものなど）または眼科用ゲルとしてのもの）を点眼投与することを含み得る。別の例として、接触させることは、カンナビノールまたはそのプロドラッグもしくはその誘導体（カンナビノール酸もしくはそのプロドラッグなど）を含む組成物を直接的に眼の中に投与すること（例えば、硝子体内注射またはポンプを介するもの）を含み得る。

40

【0027】

別の態様では、対象における神経変性の治療のため組成物について本明細書に記載され、この組成物は、カンナビノールまたはその誘導体を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、カンナビノールまたはその誘導体の神経保護用量の達成に適した医薬製剤である。いくつかの実施形態では、組成物は、眼への投与向けに製剤化される。いくつかの実施形態では、組成物は、眼の眼組織において及び／または網膜神経節細胞との接触時にカンナビノールまたはその誘導体の濃度が約 $0.15 \mu\text{M}$ ～約 $15 \mu\text{M}$ 未満となるように製剤

50

化される。

【0028】

別の態様では、カンナビノールまたはその誘導体を含む組成物を、対象における神経変性（静水圧誘導性神経変性など）の治療のために、好ましくは、本明細書に記載の組成物を用いる前述の態様、実施形態、症例、もしくは例のうちの1つ以上に従うか、または本明細書に記載の方法に従って使用することについて本明細書に記載される。

【0029】

参照による組み込み

本明細書で言及される刊行物、特許、及び特許出願はすべて、個々の刊行物、特許、または特許出願のそれぞれが参照によって組み込まれることが具体的かつ個別に示された場合と同程度に、参照によって本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】大気圧下で培養した分化661W網膜神経節前駆細胞様細胞のインビトロでの神経保護を示し、この実験は、CBD、CBDA、CBC、CBG、CBGA、CBN、CBND、 Δ^9 -THC（各カンナビノイドについてそれぞれ0.5 μ M、1.5 μ M、及び5 μ M）を当該細胞と接触させることによって行ったものである。媒体対照（VC）は、0.15%のエタノールを含むものとした。データは、媒体対照（0%とされる）と対比した細胞死（%）として示される。処理条件：異なるカンナビノイド（0.5 μ M濃度、1.5 μ M濃度、及び5 μ M濃度）または媒体対照（VC）で72時間。

【図2】約20～40 mmHgに静水圧を高めた加圧チャンバー内で培養した場合の分化661W細胞に有意な神経保護が生じないことを示し、この実験は、当該細胞をCBD、CBDA、 Δ^9 -THC、CBGA、もしくはCBND（各カンナビノイドについて処理濃度はそれぞれ0.5 μ M、1.5 μ M、及び5 μ M）または媒体対照（VC）と72時間接触させることによって行ったものである。媒体対照（VC）は、0.15%のエタノールを含むものとした。データは、常圧媒体対照（細胞死が0%とされる）と対比した細胞死（%）として示される。

【図3】約20～40 mmHgに静水圧を高めた加圧チャンバー内で培養した場合の分化661W細胞の統計的に有意な神経保護を示し、この実験は、当該細胞をエタノール0.15%含有媒体対照（VC）またはCBN（0.015 μ M、0.05 μ M、0.15 μ M、0.5 μ M、1.5 μ M、5 μ M、10 μ M、及び15 μ M）（示される通り）と72時間接触させることによって行ったものである。データは、常圧媒体対照（細胞死が0%とされる）と対比した細胞死（%）として示される。統計的に有意な差の検定は、一元配置ANOVA（ダネット多重比較検定）による媒体対照（VC）との比較によって行った。

【図4】約20～40 mmHgの静水圧下で72時間培養した場合の分化661W細胞に対するCBNの有意な神経保護作用を Δ^9 -THCと比較したものを示したものである。それぞれの処理濃度はCBNが0.5 μ M、1.5 μ M、5 μ M、10 μ M、及び15 μ Mであり、 Δ^9 -THCが0.5 μ M、1.5 μ M、及び5 μ Mである。媒体対照（VC）は、0.15%のエタノールを含むものとした。データは、常圧媒体対照（細胞死が0%とされる）と対比した細胞死（%）として示される。統計的に有意な差の検定は、一元配置ANOVA（ダネット多重比較検定）による媒体対照（VC）との比較によって行った。

【図5】約20～40 mmHgの静水圧下で72時間培養した場合の分化661W細胞に対するCBNの有意な神経保護作用をCBDと比較したものを示したものである。ここでは、CBN及びCBD（それぞれ0.5 μ M、1.5 μ M、5 μ M、10 μ M、及び15 μ M、ならびに0.5 μ M、1.5 μ M、及び5 μ M）ならびに媒体対照（VC）を使用した。媒体対照（VC）は、0.15%のエタノールを含むものとした。データは、常圧媒体対照（細胞死が0%とされる）と対比した細胞死（%）として示される。統計的に有意な差の検定は、一元配置ANOVA（ダネット多重比較検定）による媒体対照（VC）との比較によって行った。

【図6】約10～25 mmHgに静水圧を高めた加圧チャンバー内で培養した場合の分化661W細胞の統計的に有意な神経保護を示したものである。データは、媒体対照（0%とされる）と対比した細胞死（%）として示される。処理条件：0.015 μ M濃度、0.05 μ M濃度、0.15 μ M濃度、0.5 μ M濃度、1.5 μ M濃度、5 μ M濃度、10 μ M濃度、及び15 μ M濃度、または媒体対照で72時間。統計的に有意な差の検定は、一元配置ANOVA（ダネット多重比較検定）による媒体対照（VC）との比較によって行った。

【図7】高圧下で培養した場合にカンナビノールが661W細胞をアポトーシスから保護する効果を示したものである。カンナビノイドを含まない媒体対照（VC）で高圧下の661W細胞を処理したところ、アポトーシスが約35%誘導された。カンナビノールで661W細胞を処理すると、0.015 μ M超～5 μ M未満の濃度でニューロンをアポトーシスから保護することが可能であり、0.05～1.5 μ Mの範囲において統計的に有意な保護作用（ $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ ）が得られた。媒体対照（VC）は、0.15%のエタノールを含むものとした。データは、常圧媒体対照（0%とされる）と対比したアポトーシス（%）として示される。統計的に有意な差の検定は、一元配置ANOVA（ダネット多重比較検定）による媒体対照（VC）との比較によって行った。

【図8】ラット上強膜静脈レーザー光凝固緑内障モデルにおいてパターン刺激網膜電図（pERG）振幅を測定することによって示したRGCに対するカンナビノールの神経保護作用を示したものである。レーザー処理によってIOP上昇を誘導した後、すべての処理群においてpERG振幅の減少の縮小によってRGCの機能性応答を測定した。媒体処理群では21日目に、CBN（高用量）群では14日目及び21日目にRGC機能が統計的に有意に損なわれることが観察された（二元配置ANOVAの後にチューキー多重比較検定を実施（ $*p < 0.05$ ））。CBN（低用量）群（眼内最終濃度5 μ M）及びブリモジジン（ALPHAGAN）群におけるpERG振幅には、経過観察14日目及び経過観察21日目の両日においてベースラインとの有意差は存在せず、このことは、低用量のCBNがALPHAGANと同様の神経保護作用をRGCに与えることを示している。

【発明を実施するための形態】

【0031】

本明細書では、1つ以上の細胞毒性刺激からニューロンを保護するための方法及び組成物について記載される。いくつかの実施形態では、方法は、ニューロンを神経保護組成物と接触させることを含み、この接触させることは、組成物を、それを必要とする対象に投与することなどによって行われる。本明細書に記載の方法及び組成物は、限定されないが、網膜ニューロンの保護に特に有用である。場合によっては、本明細書に記載の方法及び組成物は、対象（緑内障を患っている対象、または正常な眼圧（例えば、正常な対象におけるもの）と比較した場合の眼圧上昇を患っている対象など）における網膜ニューロンの神経保護に使用され得る。ある特定の実施形態では、神経保護組成物は、カンナビノイド（カンナビノールなど）である。場合によっては、方法は、網膜ニューロンを神経保護剤（例えば、カンナビノール）と接触させることを含み、この接触させることは、神経保護剤を、それを必要とする対象に投与することなどによって行われる。場合によっては、神経保護組成物は、カンナビノールもしくはその溶媒和物であるか、またはカンナビノールもしくはその溶媒和物を含む。

【0032】

場合によっては、神経保護組成物は、カンナビノール誘導体（米国2003/0158191に記載の誘導体など）、その塩、もしくはその溶媒和物であるか、またはそれを含む。一実施形態では、神経保護組成物は、米国7,105,685で請求されるカンナビノール誘導体化合物であるか、または当該カンナビノール誘導体化合物を含む。一実施形態では、神経保護組成物は、Elschly & Slade, Life Sciences, 78 (2005), p. 539-48に記載のカンナビノール型（CBN型）カンナビノイドからなる群から選択されるカンナビノール誘導体化合物であるか、または当該カンナビノール誘導体化合物を含む。例えば、神経保護組成物は、カンナビノールもしくは

10

20

30

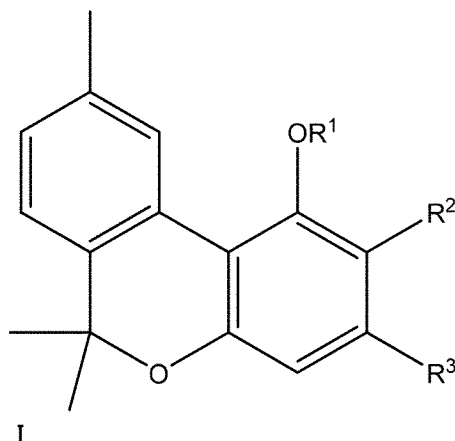
40

50

式 I :

【 0 0 3 3 】

【 化 1 】



【 0 0 3 4 】

の式を有する誘導体であるか、またはカンナビノールもしくは当該誘導体を含み得、
 式中：R¹は、Hであり、R²は、COOHであり、かつR³は、n-C₅H₁₁であるか、
 R¹は、Hであり、R²は、Hであり、かつR³は、n-C₅H₁₁であるか、
 R¹は、CH₃であり、R²は、Hであり、かつR³は、n-C₅H₁₁であるか、
 R¹は、Hであり、R²は、Hであり、かつR³は、n-C₄H₉であるか、
 R¹は、Hであり、R²は、Hであり、かつR³は、n-C₃H₇であるか、
 R¹は、Hであり、R²は、Hであり、かつR³は、C₂H₅であるか、または
 R¹は、Hであり、R²は、Hであり、かつR³は、CH₃である。

【 0 0 3 5 】

いくつかの実施形態では、神経保護組成物は、式 I の式を有する誘導体であるか、または当該誘導体を含み得、式中、R¹は、Hであり、R²は、COOHであり、R³は、n-C₅H₁₁である。

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態では、神経保護組成物は、本明細書に記載のカンナビノールまたはその誘導体のいずれか 1 つのプロドラッグを含み得る。例えば、神経保護組成物は、カンナビノールまたはその誘導体のプロドラッグを含み得る。別の例として、神経保護組成物は、式 I の式を有する誘導体のプロドラッグを含み得る。別の例として、神経保護組成物は、式 I の式を有する誘導体のプロドラッグを含み得、式中、R¹は、Hであり、R²は、COOHであり、かつR³は、n-C₅H₁₁であるか、R¹は、Hであり、R²は、Hであり、かつR³は、n-C₅H₁₁であるか、R¹は、CH₃であり、R²は、Hであり、かつR³は、n-C₅H₁₁であるか、R¹は、Hであり、R²は、Hであり、かつR³は、n-C₄H₉であるか、R¹は、Hであり、R²は、Hであり、かつR³は、n-C₃H₇であるか、R¹は、Hであり、R²は、Hであり、かつR³は、C₂H₅であるか、またはR¹は、Hであり、R²は、Hであり、かつR³は、CH₃である。場合によっては、神経保護組成物は、式 I の式を有する誘導体のプロドラッグを含み、式中、R¹は、Hであり、R²は、COOHであり、R³は、n-C₅H₁₁である。

【 0 0 3 7 】

場合によっては、プロドラッグは、カンナビノールまたはその誘導体のエステルである。場合によっては、プロドラッグは、式 I の式を有する誘導体（本明細書に記載の誘導体の 1 つなど）のエステルである。場合によっては、プロドラッグは、カンナビノールまたはその誘導体の D - (-) - グリセリン酸エステルである。場合によっては、プロドラッグは、カンナビノール酸またはその誘導体の D - (-) - グリセリン酸エステルである。

場合によっては、プロドラッグは、式Iの式を有する誘導体（本明細書に記載の誘導体の1つなど）のD-（-）-グリセリン酸エステルである。本明細書に記載の神経保護化合物についての追加のプロドラッグ指針については、米国特許公開公報第2016/0228490号、同第2011/0052694号、同第2015/0197484号、同第2008/0076789号、同第2009/0143462号、同第2012/0289484号、同第2009/0036523号、同第2009/0156814号、及び同第2008/0008745号、ならびにAdelli et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, April 2017, Vol. 58, No. 4, p. 2168、及びUpadhye et al., *AAPS PharmSciTech*, Vol. 11, No. 2, June 2010, p. 509において見つけることができ、これらの文献の内容は、あらゆる目的のためにその全体が本明細書に組み込まれ、具体的には、カンナビノイドプロドラッグ組成物及び製剤、ならびにそこに記載されるそのようなプロドラッグ組成物の調製方法、使用方法、及び／または投与方法を対象として本明細書に組み込まれる。

【0038】

神経保護組成物は、追加の活性薬剤を含み得る。いくつかの実施形態では、神経保護組成物は、カンナビノールまたはその誘導体と、追加のカンナビノイドまたはテルペノイドと、を含み得る。いくつかの実施形態では、神経保護組成物は、緑内障の治療のための追加の活性医薬物質、または眼圧上昇の治療のための追加の活性医薬物質を含み得る。

【0039】

現在、眼圧の降下及び／または緑内障の治療のために異なるクラスの治療剤が使用されており、こうした治療剤には、限定されないが、プロスタグランジン類似体、 β -アドレナリンアンタゴニスト、 α -アドレナリンアゴニスト、炭酸脱水酵素阻害剤、及び／またはコリンアゴニストが含まれる。

【0040】

プロスタグランジン類似体には、限定されないが、ラタノプロスト、トラボプロスト、タフルプロスト、ウノプロストン、またはビマトプロストが含まれる。プロスタグランジン類似体は、ぶどう膜強膜流出路を介する房水流出を増加させる治療剤である。こうした薬物は、典型的には、1日に1回夜間に投与され、これによって圧力降下作用が夜間だけに制限される。結膜充血、まつげの濃密化、虹彩の変色、ぶどう膜炎、黄斑浮腫、及び頭痛を含めて、局所的にも全身的にもこうした薬物は多くの副作用をもたらす。

【0041】

β -アドレナリンアンタゴニストには、限定されないが、チモロール、レボブノロール、カルテオロール、メチプラノロール、またはベタキソロールが含まれる。こうした薬物の作用機構は、房水産生を低減することにある。こうした薬物は、典型的には、1日に1回午前中に投与されるものであり、 β -アドレナリン受容体に対する拮抗作用に起因して重篤な全身副作用を引き起こす。これによって、喘息、慢性閉塞性肺疾患、及び徐脈を有する患者での使用可能性が制限される。

【0042】

α -アドレナリンアゴニストには、限定されないが、ブリモニジンまたはアブラクロニジンが含まれる。こうした薬物は、房水産生を最初に低減してから、房水流出を増加させる。この場合もまた、局所的にも全身的にも多くの副作用が生じ、こうした副作用は、刺激作用及び眼の乾燥、アレルギー反応、中枢神経系に対する作用、呼吸停止、体位性低血圧、脳不全または冠不全、肝臓損傷、ならびに腎臓損傷などである。こうした薬物は、典型的には、1日3回投与しなくてはならず、このことによって患者コンプライアンスが低下する。

【0043】

炭酸脱水酵素阻害剤には、限定されないが、ドルゾラミド、プリンゾラミド、またはアセタゾラミドが含まれる。こうした薬物は、房水産生を低減する。副作用には、眼への刺激作用、眼の灼熱感、異常知覚、嘔気、下痢、食欲不振が含まれる。

【0044】

コリンアゴニストには、限定されないが、ピロカルピンまたはカルバコールが含まれる。こうした薬物は、房水流出を増加させる。こうした薬物は、典型的には、1日5回以上投与され、これによって患者コンプライアンスはかなり低下し、結果的に、治療スキームの順守が不十分なことが原因で有効性が低下する。この場合も副作用が生じ、こうした副作用には、眼への刺激作用、近視、毛様体痙攣、縮瞳、視界不良または視力減退、ならびに結果的に頭痛及び視力低下を伴う近視が含まれる。

【0045】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の神経保護組成物（例えば、カンナビノールまたはその誘導体を含むもの）は、緑内障の治療のための1つ以上の治療剤の用量または投薬頻度を下げることが可能にする。

10

【0046】

定義

本明細書で使用される「それを必要とする対象」及び同様の用語は、哺乳類、好ましくはヒトを指す。

【0047】

本明細書で使用される「カンナビノール」または「CBN」は、6,6,9-トリメチル-3-ペンチルベンゾ[c]クロメン-1-オールを指す。

【0048】

「塩」は、本発明の方法において使用される化合物の酸付加塩または塩基付加塩を指す。医薬的に許容可能な塩の例は、鉱酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、及び同様のもの）の塩、有機酸（酢酸、プロピオン酸、グルタミン酸、クエン酸、及び同様のもの）の塩、四級アンモニウム（ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、及び同様のもの）の塩である。医薬的に許容可能な塩は無毒であることが理解されよう。適切な医薬的に許容可能な塩に関する追加の情報については、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985において見つけることができ、当該文献は、参照によって本明細書に組み込まれる。

20

【0049】

本明細書で使用される「溶媒和物」という用語は、溶媒和（溶媒分子が溶質の分子もしくはイオンと組み合わせること）によって形成される化合物、または溶質のイオンもしくは分子（すなわち、本発明の化合物）が1つ以上の溶媒分子を伴ったものからなる集合体を意味する。水が溶媒である場合、対応する溶媒和物は「水和物」である。水和物の例としては、限定されないが、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、六水和物、及び他の水含有種が挙げられる。化合物の医薬的に許容可能な塩及び／またはプロドラッグは、溶媒和物の形態でも存在し得ることを当業者なら理解するであろう。溶媒和物は、典型的には、化合物の調製の一部である水和を介して形成されるか、または本発明の無水化合物が自然に水分を吸収することによって形成される。一般に、すべての物理的形態が本発明の範囲に含まれることが意図される。

30

【0050】

したがって、本発明による方法において調製されるまたは本発明による組成物に含まれる治療的に活性な薬剤（限定されないが、カンナビノール誘導体など）が十分に酸性の官能基を有するか、十分に塩基性の官能基を有するか、または十分に酸性の官能基及び十分に塩基性の官能基の両方を有する場合、こうした基（複数可）は、多くの無機塩基または有機塩基ならびに無機酸及び有機酸のいずれかと条件に応じて反応して医薬的に許容可能な塩を形成し得る。医薬的に許容可能な塩の例としては、薬理学的に活性な化合物が鉱酸もしくは有機酸または無機塩基と反応することによって調製される塩が挙げられ、こうした塩は、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、イソ酪酸塩、カプ

40

50

ロン酸塩、ヘブタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1, 4-二酸塩、ヘキシン-1, 6-二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、β-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタン-スルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、及びマンデル酸塩を含む塩などである。薬理学的に活性な化合物が1つ以上の塩基性官能基を有する場合、所望の医薬的に許容可能な塩は、当該技術分野で利用可能な任意の適切な方法によって調製され得る。こうした方法は、例えば、無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、及び同様のものなど）で遊離塩基を処理するもの、または有機酸（酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸など）で遊離塩基を処理するもの、またはピラノシジル酸（グルクロン酸もしくはガラクトン酸など）で遊離塩基を処理するもの、またはアルファーヒドロキシ酸（クエン酸、酒石酸など）で遊離塩基を処理するもの、またはアミノ酸（アスパラギン酸、グルタミン酸など）で遊離塩基を処理するもの、または芳香族酸（安息香酸、桂皮酸など）で遊離塩基を処理するもの、またはスルホン酸（p-トルエンスルホン酸もしくはエタンスルホン酸など）で遊離塩基を処理するもの、または同様のものである。薬理学的に活性な化合物が1つ以上の酸性官能基を有する場合、所望の医薬的に許容可能な塩は、当該技術分野で利用可能な任意の適切な方法によって調製され得る。こうした方法は、例えば、無機塩基または有機塩基（アミン（一級、二級、もしくは三級）、アルカリ金属水酸化物もしくはアルカリ土類金属水酸化物、または同様のものなど）で遊離酸を処理するものである。適切な塩の例としては、アミノ酸（グリシン及びアルギニンなど）、アンモニア、一級アミン、二級アミン、及び三級アミン、ならびに環式アミン（ピペリジン、モルホリン、及びピペラジンなど）から得られる有機塩、ならびにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、及びリチウムから得られる無機塩が挙げられる。

【0051】

本明細書で使用される「組成物」は、特定の成分を特定の量で含む産物、ならびに特定の成分を特定の量で組み合わせることによって得られる任意の産物を包含することが意図される。「医薬的に許容可能な」は、担体、希釈剤、または医薬品添加物が、その他の製剤成分と適合し、そのレシピエントに無害でなくてはならないことが意図される。

【0052】

「医薬的に許容可能な医薬品添加物」は、対象への活性薬剤の投与及び／または対象による吸収を支援する物質を指す。本発明において有用な医薬品添加物には、限定されないが、結合剤、増量剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、甘味料、香味剤、及び着色剤が含まれる。本発明においては他の医薬品添加物も有用であることを当業者なら認識するであろう。

【0053】

場合によっては、本発明による方法において使用される化合物、または本発明による組成物に含められる化合物には、保護基が含まれ得る。そのような保護基は、加水分解または他の反応が後にインビボで生じ得、化合物が分解され得ることを阻止するために使用される。保護対象となり得る基には、アルコール、アミン、カルボニル、カルボン酸、リン酸、及び末端アルキンが含まれる。アルコールの保護に有用な保護基には、限定されないが、アセチル、ベンゾイル、ベンジル、β-メトキシエトキシエチルエーテル、ジメトキシトリチル、メトキシメチルエーテル、メトキシトリチル、p-メトキシベンジルエーテル、メチルチオメチルエーテル、ピバロイル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラン、トリチル、シリルエーテル、メチルエーテル、及びエトキシエチルエーテルが含まれる。アミンの保護に有用な保護基には、カルボベンジルオキシ、p-メトキシベンジルカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル、

アセチル、ベンゾイル、ベンジル、カルバメート、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、p-メトキシフェニル、トシル、クロロギ酸トリクロロエチル、及びスルホンアミドが含まれる。カルボニルの保護に有用な保護基には、アセタール、ケタール、アシラール、及びジチアンが含まれる。カルボン酸の保護に有用な保護基には、メチルエステル、ベンジルエステル、t-ブチルエステル、2,6-二置換フェノールのエステル、シリルエステル、オルトエステル、及びオキサゾリンが含まれる。リン酸基の保護に有用な保護基には、2-シアノエチル及びメチルが含まれる。末端アルキンの保護に有用な保護基には、プロパルギルアルコール及びシリル基が含まれる。当該技術分野では保護基は他にも知られている。

【0054】

本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、投与後に何らかの化学的プロセスまたは生理学的プロセスを介して生物学的に活性な化合物をインビボで遊離させる前駆体化合物である誘導体を指す（例えば、プロドラッグは、pHが生理学的pHに達すると、または酵素作用を介して、生物学的に活性な化合物へと変換される）。プロドラッグ自体は、所望の生物学的活性を有さないことも有することもあり得る。したがって、「プロドラッグ」という用語は、医薬的に許容可能である生物学的に活性な化合物の前駆体を指す。ある特定の場合、プロドラッグは、そうしたプロドラッグの由来元である親化合物を上回るように物理的特性及び／または送達特性が改善されている。プロドラッグから得られることが多い利点は、溶解性、組織適合性、または哺乳類生物における放出遅延である（H. Bundgard, Design of Prodrugs (Elsevier, Amsterdam, 1988), pp. 7-9, 21-24)。T. Higuchi et al., "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems," ACS Symposium Series, Vol. 14及びE. B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design (American Pharmaceutical Association & Pergamon Press, 1987)では、プロドラッグについての考察が提供されている。プロドラッグの利点の例としては、限定されないが、その物理的特性（長期保管のための薬物安定性の増進など）を挙げることができる。

【0055】

「プロドラッグ」という用語は、活性化合物と共有結合で結合した任意の担体であって、当該プロドラッグが対象に投与された時に当該活性化合物をインビボで遊離させる担体を含むことも意図される。本明細書に記載の治療的に活性な化合物のプロドラッグは、本発明による方法において使用されるまたは本発明による組成物に含められる治療的に活性な化合物（カンナビノイド（カンナビノールなど）またはカンナビノール誘導体を含む）及び他の治療的に活性な化合物中に存在する1つ以上の官能基を、所定の操作またはインビボのいずれかで修飾が切断されて治療的に活性な親化合物が得られる様式で修飾することによって調製され得る。プロドラッグには、ヒドロキシ基、アミノ基、またはメルカプト基が任意の基に共有結合で結合した化合物であって、活性化合物の当該プロドラッグが対象に投与されると当該基が切断されてそれぞれ遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基、または遊離メルカプト基を形成する化合物が含まれる。プロドラッグの例としては、限定されないが、アルコールまたはアセトアミドのギ酸エステル誘導体または安息香酸エステル誘導体、反応に利用可能なアミン官能基を有する治療的に活性な薬剤のホルムアミド誘導体またはベンズアミド誘導体、及び同様のものが挙げられる。場合によっては、プロドラッグは、神経保護化合物が保護基で修飾された誘導体（保護基で修飾されたカンナビノールまたは保護基で修飾されたカンナビノール誘導体など）である。

【0056】

例えば、治療的に活性な薬剤、または治療的に活性な薬剤の医薬的に許容可能な形態がカルボン酸官能基を含む場合、プロドラッグは、カルボン酸基の水素原子を基で置き換えることによって形成されるエステルを含み得る。カルボン酸基の水素原子を置き換えるこうした基は、C₁₋₈アルキル、C₂₋₁₂アルカノイルオキシメチル、4～9つの炭素原子を

10

20

30

40

50

有する 1-（アルカノイルオキシ）エチル、5～10 個の炭素原子を有する 1-メチル-1-（アルカノイルオキシ）エチル、3～6 個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4～7 個の炭素原子を有する 1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、5～8 個の炭素原子を有する 1-メチル-1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、3～9 個の炭素原子を有する N-（アルコキシカルボニル）アミノメチル、4～10 個の炭素原子を有する 1-（N-（アルコキシカルボニル）アミノ）エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、ガンマーブチロラクトン-4-イル、ジ-N，N（C₁-C₂）アルキルアミノ（C₂-C₃）アルキル（（3-ジメチルアミノエチル）など）、カルバモイル-（C₁-C₂）アルキル、N，N-ジ（C₁-C₂）アルキルカルバモイル-（C₁-C₂）アルキル、及びピペリジノ（C₂-C₃）アルキル、ピロリジノ（C₂-C₃）アルキル、またはモルホリノ（C₂-C₃）アルキルなどである。

【0057】

場合によっては、治療的に活性な薬剤、または治療的に活性な薬剤の医薬的に許容可能な形態は、HをR²に含むカンナビノイド（式Iのカンナビノイドなど）であり、プロドラッグは、3，6，9，12-テトラオキサトリデカノイルエステル、N，N-ジメチルグリシルエステル、3，6，9，12-テトラオキサトリデシルカーボネート、N-ホルミルグリシルエステル、N-ホルミルサルコシルエステル、3，6，9，12-テトラオキサトリデシルオキサレート、ヘミスクシネート、4-アミノブチルカルバメート、プロリルエステル、3-ジメチルアミノプロピオネート、グリコレート、（D）-リボネート、リン酸アンモニウム塩、（R）-2，3-ジヒドロキシプロピルカーボネート、3-ヒドロキシ-2-（ヒドロキシメチル）-2-メチルプロパノエート、グリシネート、β-アラニネート、（S）-2，3-ジヒドロキシプロパノエート、（S）-2，3-ジヒドロキシプロピルカーボネート、または（R）-2，3-ジヒドロキシプロピルカーボネートをR¹に含む。

【0058】

場合によっては、治療的に活性な薬剤、または治療的に活性な薬剤の医薬的に許容可能な形態は、カルボン酸官能基をR²に含むカンナビノイド（式Iのカンナビノイドなど）であり、プロドラッグは、3，6，9，12-テトラオキサトリデカノイルエステル、N，N-ジメチルグリシルエステル、3，6，9，12-テトラオキサトリデシルカーボネート、N-ホルミルグリシルエステル、N-ホルミルサルコシルエステル、3，6，9，12-テトラオキサトリデシルオキサレート、ヘミスクシネート、4-アミノブチルカルバメート、プロリルエステル、3-ジメチルアミノプロピオネート、グリコレート、（D）-リボネート、リン酸アンモニウム塩、（R）-2，3-ジヒドロキシプロピルカーボネート、3-ヒドロキシ-2-（ヒドロキシメチル）-2-メチルプロパノエート、グリシネート、β-アラニネート、（S）-2，3-ジヒドロキシプロパノエート、（S）-2，3-ジヒドロキシプロピルカーボネート、または（R）-2，3-ジヒドロキシプロピルカーボネート誘導体をR¹に含む。

【0059】

場合によっては、プロドラッグは、エステル、カーボネート、カルバメート、またはホスフェート（前述のエステル、カーボネート、カルバメート、またはホスフェートのうちの1つなど）をR¹に含む、CBNAのプロドラッグ（式IのR²はCOOHであり、R³はn-C₅H₁₁である）である。

【0060】

同様に、開示の化合物、またはそうした化合物の医薬的に許容可能な形態がアルコール官能基を含む場合、プロドラッグは、アルコール基の水素原子を基で置き換えることによって形成され得る。アルコール基の水素原子を置き換えるこうした基は、（C₁-C₆）アルカノイルオキシメチル、1-（（C₁-C₆）アルカノイルオキシ）エチル、1-メチル-1-（（C₁-C₆）アルカノイルオキシ）エチル（C₁-C₆）アルコキシカルボニルオキシメチル、N（C₁-C₆）アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、（C₁-C₆）アルカノイル、α-アミノ（C₁-C₄）アルカノイル、アリールアシル及びα-

アミノアシルまたは α -アミノアシル- α -アミノアシル（各 α -アミノアシル基は、天然起源のL-アミノ酸から独立して選択される）、 $P(O)(OH)_2$ 、 $P(O)(O(C_1-C_6)アルキル)_2$ またはグリコシル（糖質のヘミアセタール形態のヒドロキシル基を除去することで得られるラジカル）などである。

【0061】

開示の化合物、またはそうした化合物の医薬的に許容可能な形態がアミン官能基を含む場合、プロドラッグは、アミン基中の水素原子を基で置き換えることによって形成され得る。アミン基中の水素原子を置き換えるこうした基は、R-カルボニル、RO-カルボニル、 $NR R'$ -カルボニル（R及びR'はそれぞれ、独立して、 $(C-C_{10})$ アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、ベンジルであり、またはR-カルボニルは、天然 α -アミノアシルもしくは天然 α -アミノアシル-天然 α -アミノアシルである）、 $C(OH)C(O)OY^1$ （ Y^1 は、H、 (C_1-C_6) アルキル、もしくはベンジルである）、 $C(OY^2)Y^3$ （ Y^2 は、 (C_1-C_4) アルキルであり、 Y^3 は、 (C_1-C_6) アルキル、カルボキシ (C_1-C_6) アルキル、アミノ (C_1-C_4) アルキル、またはモノ-N (C_1-C_6) アルキルアミノアルキルもしくはジ-N (C_1-C_6) アルキルアミノアルキルである）、 $C(Y^4)Y^5$ （ Y^4 は、Hもしくはメチルであり、 Y^5 は、モノ-N (C_1-C_6) アルキルアミノもしくはジ-N (C_1-C_6) アルキルアミノ、モルホリノ、ピペリジン-1-イル、またはピロリジン-1-イルである）などである。

【0062】

プロドラッグ系の使用については、Drug Discovery Handbook (S. C. Gad, ed., Wiley-Interscience, Hoboken, N J, 2005), ch. 17, pp. 733-796のT. Jarvinen et al., "Design and Pharmaceutical Applications of Prodrugs"に記載されている。当該技術分野では、プロドラッグの構築及び使用についての他の代替手段も知られている。本発明による方法または医薬組成物が、カンナビノールのプロドラッグもしくは他の治療的に活性な薬剤のプロドラッグを使用するものか、またはそれを含むものである場合、化合物のプロドラッグ及び活性代謝物は、当該技術分野で知られる所定の手法を使用して同定され得る。例えば、Bertolini et al., J. Med. Chem., 40, 2011-2016 (1997)、Shan et al., J. Pharm. Sci., 86 (7), 765-767、Bagshawe, Drug Dev. Res., 34, 220-230 (1995)、Bodor, Advances in Drug Res., 13, 224-331 (1984)、Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985)、Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991)、Dear et al., J. Chromatogr. B, 748, 281-293 (2000)、Spraul et al., J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 10, 601-605 (1992)、及びProx et al., Xenobiol., 3, 103-112 (1992)を参照のこと。

【0063】

本明細書で使用される、「治療的に有効な量 (therapeutically effective quantity)」、「治療的に有効な用量 (therapeutically effective dose)」、または「治療的に有効な量 (therapeutically effective amount)」という用語は、投与目的の治療効果が得られる、本明細書に記載の1つ以上の組成物の用量を指す。正確な用量は治療目的に依存するものであり、既知の手法を使用して当業者が確認可能なものである（例えば、Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992)、Lloyd, The Art, Science and

10

20

30

40

50

Technology of Pharmaceutical Compounding (1999)、Pickar, Dosage Calculations (1999)、及びRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkinsを参照のこと)。

【0064】

カンナビノイド

カンナビノイドは、皮膚を含めて、ヒトの体中の細胞におけるカンナビノイド受容体を活性化することが知られる化学物質の一群である。フィトカンナビノイドは、大麻草から得られるカンナビノイドである。フィトカンナビノイドは、植物から単離されるか、または合成的に生成され得る。エンドカンナビノイドは、ヒトの体内で細胞によって自然に生成される内在性カンナビノイドである。標準的なフィトカンナビノイドは、ベンゾピラン部分を有するABC三環式テルペノイド化合物である。

【0065】

カンナビノイドは、細胞表面上に存在するカンナビノイド受容体と相互作用することによってその作用を発揮する。現在のところ、CB1受容体及びCB2受容体という2つの型のカンナビノイド受容体が同定されている。これら2つの受容体は、約48%のアミノ酸配列同一性を共有しており、異なる組織に分布し、異なる細胞シグナル伝達機構を有する。これら2つの受容体は、そのアゴニスト感受性及びアンタゴニスト感受性も異なる。

【0066】

場合によっては、カンナビノイドまたはその前駆体は、精製され、誘導体化され（例えば、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩を形成させるため、または前駆体から標的カンナビノイドを形成させるために行われる）、及び／または医薬組成物へと製剤化され得る。

【0067】

カンナビノイドには、限定されないが、フィトカンナビノイドが含まれる。場合によっては、カンナビノイドには、限定されないが、カンナビノール、カンナビジオール、 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 -THC)、合成カンナビノイドHU-210 (6aR, 10aR)-9-(ヒドロキシメチル)-6,6-ジメチル-3-(2-メチルオクタン-2-イル)-6H,6aH,7H,10H,10aH-ベンゾ[c]イソクロメン-1-オール)、HU-308 ([(1R,2R,5R)-2-[2,6-ジメトキシ-4-(2-メチルオクタン-2-イル)フェニル]-7,7-ジメチル-4-ビシクロ[3.1.1]ヘプタ-3-エニル]メタノール)、HU-433 (HU-308のエナンチオマー)、カンナビジバリン (CBDV)、カンナビクロメン (CBC)、カンナビクロメバリン (CBCV)、カンナビゲロール (CBG)、カンナビゲロバリン (CBGV)、カンナビエルソイン (CBE)、カンナビシクロール (CBL)、カンナビバリン (CBV)、及びカンナビノトリオール (CBT)が含まれる。さらに他のカンナビノイドには、テトラヒドロカンナビバリン (THCV) 及びカンナビゲロールモノメチルエーテル (CBGM)が含まれる。追加のカンナビノイドには、カンナビクロメン酸 (CBCA)、 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール酸 (THCA)、及びカンナビジオール酸 (CBDA)が含まれ、こうした追加のカンナビノイドは、その構造中にカルボン酸基が存在することによって特徴付けられる。

【0068】

さらに他のカンナビノイドには、ナビロン、リモナバン、JWH-018 (ナフタレン-1-イル-(1-ペンチルインドール-3-イル)メタノン)、JWH-073ナフタレン-1-イル-(1-ブチルインドール-3-イル)メタノン、CP-55940 (2-[(1R,2R,5R)-5-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロピル)シクロヘキシル]-5-(2-メチルオクタン-2-イル)フェノール)、ジメチルヘプチルピラン、HU-331 (3-ヒドロキシ-2-[(1R)-6-イソプロペニル-3-メチル-シクロヘキサ-2-エン-1-イル]-5-ペンチル-1,4-ベンゾキノ)、SR144528 (5-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1-[(4-メチルフェニル

10

20

30

40

50

メチル] - N - [(1 S, 2 S, 4 R) - 1, 3, 3 - トリメチルビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)、WIN 55, 212 - 2 ((11 R) - 2 - メチル - 11 - [(モルホリン - 4 - イル) メチル] - 3 - (ナフタレン - 1 - カルボニル) - 9 - オキサ - 1 - アザトリシクロ [6. 3. 1. 0⁴, 1²] ドデカ - 2, 4 (12), 5, 7 - テトラエン)、JWH - 133 ((6 a R, 10 a R) - 3 - (1, 1 - ジメチルブチル) - 6 a, 7, 10, 10 a - テトラヒドロ - 6, 6, 9 - トリメチル - 6 H - ジベンゾ [b, d] ピラン)、レボナトラドール、及び AM - 2201 (1 - [(5 - フルオロペンチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - (ナフタレン - 1 - イル) メタノン) が含まれる。他のカンナビノイドには、 Δ^8 - テトラヒドロカンナビノール (Δ^8 - THC)、11 - ヒドロキシ - Δ^9 - テトラヒドロカンナビノール、 Δ^{11} - テトラヒドロカンナビノール、及び 11 - ヒドロキシ - テトラカンナビノールが含まれる。

【0069】

別の選択肢では、こうしたカンナビノイドの類似体または誘導体を、前駆体カンナビノイドを得て、さらに誘導体化（例えば、合成手段によるもの）することによって得ることができる。合成カンナビノイドには、限定されないが、Attala et al. に付与された米国特許第 9, 394, 267 号に記載のもの、Herkenroth et al. に付与された米国特許第 9, 376, 367 号に記載のもの、Gijssen et al. に付与された米国特許第 9, 284, 303 号に記載のもの、Travis に付与された米国特許第 9, 173, 867 号に記載のもの、Fulp et al. に付与された米国特許第 9, 133, 128 号に記載のもの、Jones et al. に付与された米国特許第 8, 778, 950 号に記載のもの、Adam-Worrall et al. に付与された米国特許第 7, 700, 634 号に記載のもの、Davidson et al. に付与された米国特許第 7, 504, 522 号に記載のもの、Barth et al. に付与された米国特許第 7, 294, 645 号に記載のもの、Kruse et al. に付与された米国特許第 7, 109, 216 号に記載のもの、Thomas et al. に付与された米国特許第 6, 825, 209 号に記載のもの、及び Mittendorf et al. に付与された米国特許第 6, 284, 788 号に記載のものが含まれる。

【0070】

本発明による神経保護カンナビノイドは、CB2 カンナビノイド受容体または CB1 カンナビノイド受容体のいずれかへの結合について少なくとも部分的に選択的であり得る。いくつかの実施形態では、神経保護カンナビノイドは、CB1 カンナビノイド受容体及び CB2 カンナビノイド受容体の両方に結合する。場合によっては、本発明による神経保護カンナビノイドは、CB1 カンナビノイド受容体に選択的であり、部分アゴニストとして作用する。いくつかの他の場合では、本発明による神経保護カンナビノイドは、CB2 カンナビノイド受容体に選択的であり、部分アゴニストとして作用する。場合によっては、神経保護カンナビノイドは、CB1 受容体及び CB2 受容体の両方に結合し、両方の受容体に対する部分アゴニストとして作用するが、CB2 受容体への親和性の方が高く、 Δ^9 - THC のものと同様の効力を伴う。場合によっては、カンナビノイド、または神経保護カンナビノイドの混合物中のカンナビノイドの 1 つは、CB2 受容体のインバースアゴニストである。インバースアゴニストとして、神経保護カンナビノイドは CB2 受容体に結合し得るが、アゴニストのものとは反対の薬理的応答を誘導し得る。場合によっては、本発明による神経保護組成物及び方法におけるカンナビノイドは、CB2 カンナビノイド受容体に部分的に選択的である。場合によっては、神経保護カンナビノイドまたはカンナビノイドの混合物は、例えば、インビトロ競合アッセイにおいて CB1 受容体に対する K_i と比較して CB2 受容体に対して少なくとも 3 倍低い K_i を示し、全体として CB2 への結合親和性が高い。

【0071】

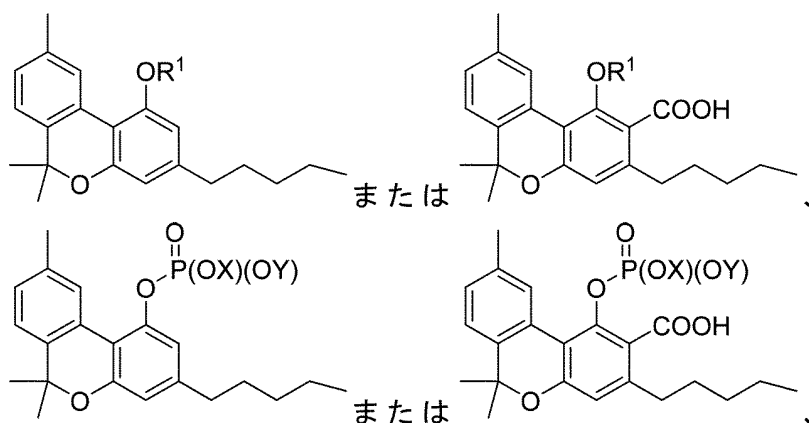
カンナビノイドの例は、カンナビノールまたはカンナビノール酸である。

【0072】

本発明において有用なプロドラッグの例としては、限定されないが、カンナビノールの下記のプロドラッグ（左）及びカンナビノール酸の下記のプロドラッグ（右）が挙げられる：

【0073】

【化2】



10

【0074】

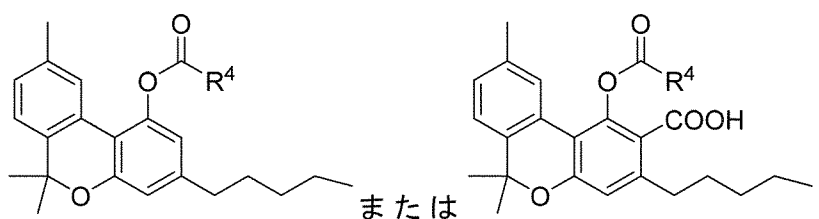
式中、X及びYは、同じであるか、または異なり得、水素、アルカリ金属（例えば、ナトリウム及びカリウム）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム及びマグネシウム）、ならびに医薬的に許容可能な有機アミンの陽イオン（例えば、四級化アミンまたはプロトン化アミン（アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、モノアミン、ジアミン、及び天然起源のアミンを含む））からなる群から選択される。そのような医薬的に許容可能な有機塩基の例としては、コリン、ベタイン、カフェイン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン、水酸化テトラメチルアンモニウム、水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（TRIS）、N-（2-ヒドロキシエチル）ピロリジン、ピペラジン、グルコサミン、アルギニン、リジン、及びヒスチジンが挙げられる。別の実施形態では、X及びYは、異なる置換基である。別の実施形態では、X及びYは、同じ置換基である。別の実施形態では、X及びYは両方共、同じ官能基（ピペラジンなど）の一部であり得る。別の実施形態では、ホスフェートは、ジホスフェート及びトリホスフェートからなる群から選択される。別の実施形態では、化合物は、ジホスフェートまたはトリホスフェートの塩形態である。

20

30

【0075】

【化3】



40

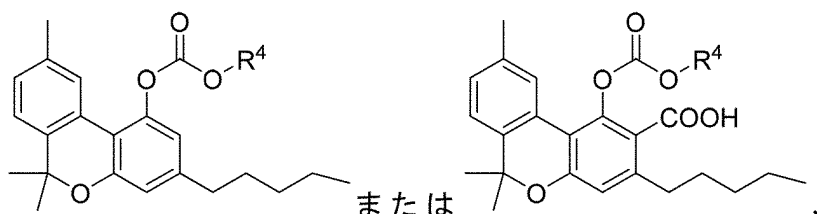
【0076】

50

式中、 R^4 は、直鎖または分岐鎖である置換または非置換のアルキルもしくはアルコキシアルキル、アルキルアミン、ヒドロキシアルキル、またはヒドロキシアルキルアミンであり、好ましくは、 R^4 は、1～12個の炭素を含み、任意選択で4つ以下の置換を含み、より好ましくは、 R^4 は、1～6つの炭素を含み、任意選択で2つ以下の置換を含む。

【0077】

【化4】



10

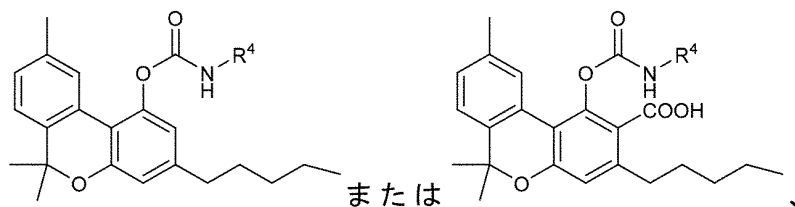
【0078】

式中、 R^4 は、直鎖または分岐鎖である置換または非置換のアルキルもしくはアルコキシアルキル、アルキルアミン、ヒドロキシアルキル、またはヒドロキシアルキルアミンであり、好ましくは、 R^4 は、1～12個の炭素を含み、任意選択で4つ以下の置換を含み、より好ましくは、 R^4 は、1～6つの炭素を含み、任意選択で2つ以下の置換を含む。

20

【0079】

【化5】



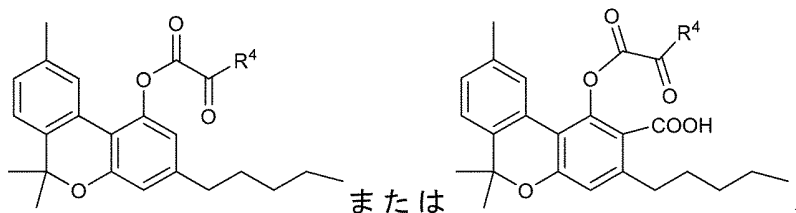
30

【0080】

式中、 R^4 は、直鎖または分岐鎖である置換または非置換のアルキルもしくはアルコキシアルキル、アルキルアミン、ヒドロキシアルキル、またはヒドロキシアルキルアミンであり、好ましくは、 R^4 は、1～12個の炭素を含み、任意選択で4つ以下の置換を含み、より好ましくは、 R^4 は、1～6つの炭素を含み、任意選択で2つ以下の置換を含む。

【0081】

【化6】



40

【0082】

式中、 R^4 は、直鎖または分岐鎖である置換または非置換のアルキルもしくはアルコキシアルキル、アルキルアミン、ヒドロキシアルキル、またはヒドロキシアルキルアミンであり、好ましくは、 R^4 は、1～12個の炭素を含み、任意選択で4つ以下の置換を含み、より

50

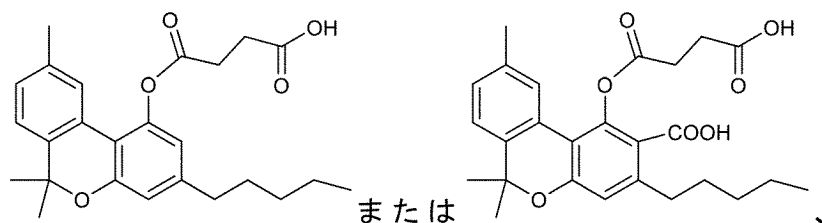
好ましくは、 R^4 は、1～6つの炭素を含み、任意選択で2つ以下の置換を含む。

【0083】

いくつかの実施形態では、本発明において有用なプロドラッグには、限定されないが、カンナビノールの下記のプロドラッグ（左）及びカンナビノール酸の下記のプロドラッグ（右）が含まれる：

【0084】

【化7】



10

【0085】

いくつかの実施形態では、前述のプロドラッグは、シクロデキストリン（無作為にメチル化されたベータ-シクロデキストリン、2-ヒドロキシプロピルベータ-シクロデキストリン、またはスルホブチルエーテルベータ-シクロデキストリンなど）と共に有利に製剤化され得る。

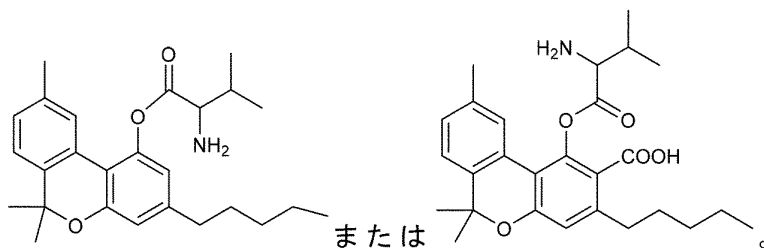
20

【0086】

いくつかの実施形態では、本発明において有用なプロドラッグには、限定されないが、カンナビノールの下記のプロドラッグ（左）及びカンナビノール酸の下記のプロドラッグ（右）が含まれる：

【0087】

【化8】



30

【0088】

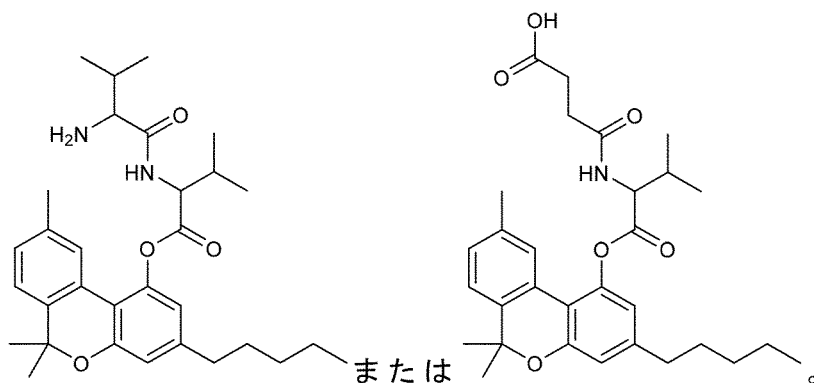
いくつかの実施形態では、本発明において有用なプロドラッグには、限定されないが、カンナビノールの下記のプロドラッグが含まれる：

【0089】

40

50

【化 9】



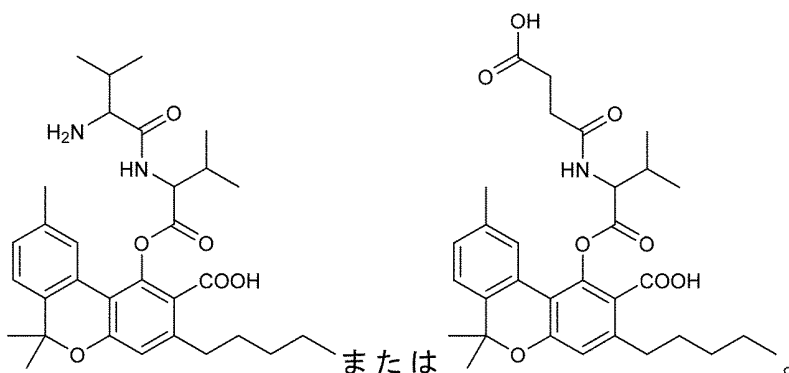
10

【0090】

いくつかの実施形態では、本発明において有用なプロドラッグには、限定されないが、カンナビノール酸の下記のプロドラッグが含まれる：

【0091】

【化10】



20

【0092】

医薬組成物

本明細書に記載の組成物は、典型的には、投与向けに製剤化される。したがって、本明細書では、1つ以上の医薬的に許容可能な担体（複数可）、希釈剤（複数可）、または医薬品添加物（複数可）と共に投与向けに製剤化されたカンナビノール含有組成物について記載される。

【0093】

医薬組成物は、よく知られる入手が容易な成分を使用して既知の手順によって調製され得る。

40

【0094】

カンナビノールを含む医薬組成物は、毒性のない従来の医薬的に許容可能な担体、補助剤、医薬品添加物、及び／または媒体を含む単位用量製剤においてさまざまな標準的経路の1つによって対象に投与することを目的として製剤化され得る。こうした経路は、例えば、眼へのもの、経口的なもの、局所的なもの、非経口的なもの、吸入もしくはスプレーによるもの、直腸へのもの、または腔へのものである。

【0095】

本明細書で使用される非経口という用語は、さまざまな実施形態での皮下注射、皮内、関節内、静脈内、筋肉内、血管内、胸骨内、くも膜下腔内への注射手法及び注入手法を含む。医薬組成物は、典型的には、選択経路による対象への投与に適した形式で製剤化され

50

ることになり、例えば、点眼剤、眼科用デポ剤、シロップ、エリキシル剤、錠剤、トローチ剤、薬用キャンディー、硬カプセルもしくは軟カプセル、丸剤、坐剤、油性もしくは水性の懸濁液、分散性の粉末もしくは顆粒、エマルジョン、注射液、または溶液として製剤化される。

【0096】

ある特定の実施形態では、カンナビノール組成物は、全身経路（例えば、静脈内経路、筋肉内経路、皮内経路、腹腔内経路、皮下経路、または経口経路）を介する投与向けに製剤化される。

【0097】

経口的な使用が意図される組成物は、固体または液体の単位剤形において調製され得る。液体単位剤形は、医薬組成物の製造向けに当該技術分野で知られる手順に従って調整することができ、甘味剤、香味剤、着色剤、及び保存剤からなる群から選択される1つ以上の薬剤をそのような組成物に含めることで、医薬的に洗練された口当たりの良い調製物を得ることができる。エリキシル剤は、芳香性香味剤と一緒に、適切な甘味料（糖またはサッカリンなど）を含む含水アルコール（例えば、エタノール）媒体を使用することによって調製される。懸濁液は、懸濁剤（アカシア、トラガカント、メチルセルロース、及び同様のものなど）を活用して水性媒体を用いて調製され得る。

【0098】

固体製剤（錠剤など）は、錠剤は、錠剤の製造に適した毒性のない医薬的に許容可能な医薬品添加物と共に混合物中に活性成分を含む。こうした医薬品添加物は、例えば、不活性な希釈剤（炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、またはリン酸ナトリウムなど）、造粒剤及び崩壊剤（例えば、コーンスターチまたはアルギン酸）、結合剤（例えば、デンプン、ゼラチン、またはアカシア）、ならびに滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルク）、ならびに他の従来成分（リン酸ニカルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、硫酸カルシウム、デンプン、ラクトース、メチルセルロース、及び機能的に同様の材料など）であり得る。錠剤は、コーティングを有し得ないか、または胃腸管における崩壊及び吸収が遅延し、それによって作用が長時間にわたって持続するように既知の手法によってコーティングされ得る。例えば、時間遅延材料（モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなど）が用いられ得る。

【0099】

経口使用向けの製剤は、硬ゼラチンカプセル（活性成分は、不活性な固体希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、もしくはカオリン）と混合される）または軟ゼラチンカプセル（活性成分は、水または油媒体（例えば、ピーナッツ油、流動パラフィン、もしくはオリーブ油）と混合される）としても提供され得る。軟ゼラチンカプセルは、許容可能な植物油、軽流動ワセリン、または他の不活性な油を用いて化合物のスラリーを機械でカプセル化することによって調製される。

【0100】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した1つ以上の医薬品添加物と共に混合物中に活性成分を含む。そのような医薬品添加物には、懸濁剤（例えば、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、及びアカシアガム）、ならびに分散剤または湿潤剤（天然起源のホスファチド（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプターデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから得られる部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート）、またはエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物から得られる部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエート）など）が含まれる。水性懸濁液は、1つ以上の保存剤（例えば、エチル-p-ヒドロキシベンゾエートもしくはn-プロピル-p-

10

20

30

40

50

ヒドロキシベンゾエート)、1つ以上の着色剤、1つ以上の香味剤、または1つ以上の甘味剤(スクロースもしくはサッカリンなど)も含み得る。

【0101】

油性懸濁液は、活性成分を植物油(例えば、ピーナッツ油、オリーブ油、ゴマ油、もしくはヤシ油)または鉱物油(流動パラフィンなど)に懸濁することによって製剤化され得る。油性懸濁液は、増粘剤(例えば、ミツロウ、固形パラフィン、またはセチルアルコール)を含み得る。甘味剤(上記のものなど)及び香味剤を添加することで、口当たりの良い経口調製物を得ることができる。こうした組成物は、抗酸化剤(アスコルビン酸など)を添加することによって保存され得る。

【0102】

水を添加することによる水性懸濁液の調製に適した分散性の粉末及び顆粒は、分散剤または湿潤剤、懸濁剤、及び1つ以上の保存剤と共に混合物中に活性成分を与える。適切な分散剤または湿潤剤及び懸濁剤の例としては、既に上で言及したものが挙げられる。追加の医薬品添加物(例えば、甘味剤、香味剤、及び着色剤)も存在し得る。

【0103】

医薬組成物は、水中油型エマルションの形態でもあり得る。油相は、植物油(例えば、オリーブ油もしくはピーナッツ油)または鉱物油(例えば、流動パラフィン)、あるいはこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤は、天然起源のガム(例えば、アカシアガムまたはトラガカントガム)、天然起源のホスファチド(例えば、大豆レシチン)、ならびに脂肪酸及びヘキシトール無水物から得られるエステルまたは部分エステル(例えば、ソルビタンモノオレエート)、ならびにそのような部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート)であり得る。エマルションは、任意選択で甘味剤及び香味剤も含み得る。

【0104】

医薬組成物は、水性または油性の滅菌注射用懸濁液の形態であり得る。そのような懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤及び懸濁剤(上述のものなど)を使用して当該技術分野で知られるように製剤化され得る。滅菌注射用調製物は、毒性のない非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒(例えば、1,3-ブタンジオール溶液)における滅菌注射用溶液または滅菌注射用懸濁液でもあり得る。用いられ得る他の許容可能な媒体及び溶媒には、例えば、水、リンゲル液、及び等張塩化ナトリウム溶液が含まれる。さらに、滅菌不揮発性油も溶媒または懸濁媒体として用いられ得る。合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含めて、この目的に適することが知られるさまざまな無刺激性の不揮発性油が用いられ得る。さらに、注射液の調製においては脂肪酸(オレイン酸など)も有用である。注射用溶液または注射用懸濁液には、補助剤(局所麻酔剤、保存剤、及び緩衝剤など)も任意選択で含められ得る。

【0105】

医薬組成物及び医薬組成物の調製方法は、当該技術分野で他にも知られており、例えば、“Remington: The Science and Practice of Pharmacy”(formerly “Remingtons Pharmaceutical Sciences”); Gennaro, A., Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa. (2000)に記載されている。

【0106】

製剤中の神経保護化合物(例えば、カンナビノール)の濃度は、治療すべき状態及び／または投与様式に応じて変わることになる。

【0107】

方法

本明細書では、神経変性刺激からニューロンを保護する方法について記載される。一般に、方法は、カンナビノールまたはカンナビノール誘導体を含む有効量の組成物とニューロンとを接触させることを含む。方法は、インビトロ法であり得る。あるいは、方法は、少なくとも部分的にはインビボで実施される方法(神経保護組成物を対象に投与すること

10

20

30

40

50

によるものなど）であり得る。投与は、全身注射（例えば、静脈注射もしくは皮下注射）または局所注射によって実施され得る。例えば、局所注射は、硝子体内注射を含み得る。投与は、非侵襲的な局所投与方法によって実施され得る。例えば、網膜ニューロン（網膜神経節細胞など）への局所投与は、点眼製剤（ヒドロゲル（例えば、WO 2018/205022を参照のこと）またはマイクロエマルジョン（例えば、米国9,149,453を参照のこと）など）の投与を含み得る。

【0108】

ある特定の実施形態では、化合物は、6週間未満投与される。ある特定の実施形態では、化合物は、約1～4週間投与される。他の実施形態では、神経変性疾患（緑内障など）を治療するためなどに、化合物が長期間（数年など）または患者の余寿命にわたって投与されることになる。化合物は、1週間に1回、1日おきに1回、1日に1回、1日に2回、または1日に3回投与され得る。

【0109】

神経保護化合物は、網膜ニューロン（例えば、視神経線維）を保護するための治療が必要な対象の眼を治療するために投与され得る。例えば、対象は、視神経線維に影響を与える傷害（身体的損傷など）を受けている可能性がある。別の例として、対象は、緑内障を有するか、または緑内障の診断を受けている状況にあり得る。ニューロン（網膜ニューロンなど）を保護するために神経保護化合物が投与される場合、神経保護化合物は、標的ニューロンまたは標的ニューロン集団との接触時に神経保護化合物（例えば、カンナビノールまたはその誘導体）の神経保護有効濃度がピーク値、中央値、またはトラフ値（好ましくは、ピーク値）となる用量で投与され得る。いくつかの実施形態では、標的ニューロンは、網膜ニューロンである。いくつかの実施形態では、標的ニューロンは、末梢ニューロンである。いくつかの実施形態では、標的ニューロンは、中枢ニューロンである。

【0110】

一実施形態では、標的ニューロンまたは標的ニューロン集団との接触時の神経保護化合物（例えば、カンナビノールまたはその誘導体もしくはプロドラッグ）の神経保護有効濃度は、約25 μM 未満、約20 μM 未満、約15 μM 未満、約14 μM 未満、約13 μM 未満、約12 μM 未満、または約10 μM 未満である。一実施形態では、標的ニューロンまたは標的ニューロン集団との接触時の神経保護化合物（例えば、カンナビノールまたはその誘導体）の神経保護有効濃度は、約0.15 μM 超～約25 μM 未満、または0.15 μM 超～25 μM 未満、または少なくとも約0.15 μM ～約25 μM 未満、または少なくとも0.15 μM ～25 μM 未満、または約0.15 μM 超～約20 μM 未満、または0.15 μM 超～20 μM 未満、または少なくとも約0.15 μM ～約20 μM 未満、または少なくとも0.15 μM ～20 μM 未満である。

【0111】

一実施形態では、標的ニューロンまたは標的ニューロン集団との接触時の神経保護化合物（例えば、カンナビノールまたはその誘導体）の神経保護有効濃度は、約0.15 μM 超～約15 μM 未満、または0.15 μM 超～15 μM 未満、または少なくとも約0.15 μM ～約15 μM 未満、または少なくとも0.15 μM ～15 μM 未満、または約0.15 μM 超～約12 μM 未満、または0.15 μM 超～12 μM 未満、または少なくとも約0.15 μM ～約12 μM 未満、または少なくとも0.15 μM ～12 μM 未満である。一実施形態では、神経保護化合物（例えば、カンナビノールまたはその誘導体）の神経保護有効濃度は、少なくとも約0.5 μM ～約25 μM 未満、または少なくとも0.5 μM ～25 μM 未満、または少なくとも約0.5 μM ～約20 μM 未満、または少なくとも0.5 μM ～20 μM 未満である。一実施形態では、神経保護化合物（例えば、カンナビノールまたはその誘導体）の神経保護有効濃度は、少なくとも約0.5 μM ～約15 μM 未満、または少なくとも0.5 μM ～15 μM 未満、または少なくとも約0.5 μM ～約12 μM 未満、または少なくとも0.5 μM ～12 μM 未満である。

【0112】

一実施形態では、眼の内部の眼組織における神経保護化合物（例えば、カンナビノール

またはその誘導体)の神経保護有効濃度は、約25 μ M未満、約20 μ M未満、約15 μ M未満、約14 μ M未満、約13 μ M未満、約12 μ M未満、または約10 μ M未満である。一実施形態では、眼の内部の眼組織における神経保護化合物(例えば、カンナビノールまたはその誘導体)の神経保護有効濃度は、約0.15 μ M超～約25 μ M未満、または0.15 μ M超～25 μ M未満、または少なくとも約0.15 μ M～約25 μ M未満、または少なくとも0.15 μ M～25 μ M未満、または約0.15 μ M超～約20 μ M未満、または0.15 μ M超～20 μ M未満、または少なくとも約0.15 μ M～約20 μ M未満、または少なくとも0.15 μ M～20 μ M未満である。

【0113】

一実施形態では、眼の内部の眼組織における神経保護化合物(例えば、カンナビノールまたはその誘導体)の神経保護有効濃度は、約0.15 μ M超～約15 μ M未満、または0.15 μ M超～15 μ M未満、または少なくとも約0.15 μ M～約15 μ M未満、または少なくとも0.15 μ M～15 μ M未満、または約0.15 μ M超～約12 μ M未満、または0.15 μ M超～12 μ M未満、または少なくとも約0.15 μ M～約12 μ M未満、または少なくとも0.15 μ M～12 μ M未満である。一実施形態では、神経保護化合物(例えば、カンナビノールまたはその誘導体)の神経保護有効濃度は、少なくとも約0.5 μ M～約25 μ M未満、または少なくとも0.5 μ M～25 μ M未満、または少なくとも約0.5 μ M～約20 μ M未満、または少なくとも0.5 μ M～20 μ M未満である。一実施形態では、神経保護化合物(例えば、カンナビノールまたはその誘導体)の神経保護有効濃度は、少なくとも約0.5 μ M～約15 μ M未満、または少なくとも0.5 μ M～15 μ M未満、または少なくとも約0.5 μ M～約12 μ M未満、または少なくとも0.5 μ M～12 μ M未満である。

【0114】

一実施形態では、眼の内部の眼組織における神経保護化合物(例えば、カンナビノールまたはその誘導体)の神経保護有効濃度は、約0.15 μ M超～約10 μ M未満、または0.15 μ M超～7.5 μ M未満、または少なくとも約0.15 μ M～約10 μ M未満、または少なくとも0.15 μ M～7.5 μ M未満、または約0.15 μ M超～約5 μ M、または0.15 μ M超～5 μ M、または少なくとも約0.15 μ M～約5 μ M、または少なくとも0.15 μ M～5 μ Mである。

【0115】

例えば、神経保護化合物は、経口投与、くも膜下腔内投与、静脈内投与、局所投与、もしくは注射され、及び／または標的ニューロンもしくは標的ニューロン集団の部位に直接的に投与され得る。一実施形態では、神経保護有効濃度は、約1mg/kg～約100mg/kg、好ましくは、約1mg/kg～約20mg/kg、より好ましくは、約1mg/kg～約15mg/kg、さらにより好ましくは、約1mg/kg～約10mg/kg、最も好ましくは、約1mg/kg～約13mg/kgの全身用量によって達成される。用量は、例えば、1週間に1回、1日おきに1回、1日に1回、または1日に2回のペースで反復投与され得る。

【0116】

神経保護化合物は、くも膜下腔内投与、静脈内投与、もしくは注射されるか、または直接的に眼の中に投与(眼への局所的な滴下注入もしくは硝子体内注射もしくはポンプによる投与など)され得る。一実施形態では、眼の徴候における眼への投与(例えば、緑内障を治療するためのもの)については、全身用量は、1mg/kg～20mg/kgであり得る。用量は、例えば、1週間に1回、1日おきに1回、1日に1回、または1日に2回のペースで反復投与され得る。一実施形態では、眼の徴候における全身投与(例えば、緑内障を治療するためのもの)については、全身用量は、1mg/kg～15mg/kg、1mg/kg～13mg/kg、または1mg/kg～10mg/kgであり得る。用量は、例えば、1週間に1回、1日おきに1回、1日に1回、または1日に2回のペースで反復投与され得る。一実施形態では、末梢の徴候における全身投与(例えば、末梢ニューロパチー及び／または末梢神経の傷害もしくは損傷を治療するためのもの)については、

用量は、 $1\text{ mg/kg} \sim 20\text{ mg/kg}$ 、 $1\text{ mg/kg} \sim 15\text{ mg/kg}$ 、 $1\text{ mg/kg} \sim 13\text{ mg/kg}$ 、または $1\text{ mg/kg} \sim 10\text{ mg/kg}$ であり得る。用量は、例えば、1週間に1回、1日おきに1回、1日に1回、または1日に2回のペースで反復投与され得る。一実施形態では、中枢の徴候における全身投与（例えば、中枢神経の傷害または損傷を治療するためのもの）については、用量は、 $1\text{ mg/kg} \sim 20\text{ mg/kg}$ 、 $1\text{ mg/kg} \sim 15\text{ mg/kg}$ 、 $1\text{ mg/kg} \sim 13\text{ mg/kg}$ 、または $1\text{ mg/kg} \sim 10\text{ mg/kg}$ であり得る。用量は、例えば、1週間に1回、1日に1回、または1日に2回のペースで反復投与され得る。

【0117】

一実施形態では、眼の徴候における眼への投与（例えば、緑内障を治療するためのもの）については、眼に適用される眼用量（点眼剤または眼科用ゲルの形態のものなど）は、 $0.5\text{ mg} \sim 20\text{ mg}$ 、 $0.5\text{ mg} \sim 15\text{ mg}$ 、 $0.5\text{ mg} \sim 10\text{ mg}$ 、 $1\text{ mg} \sim 20\text{ mg}$ 、 $1\text{ mg} \sim 15\text{ mg}$ 、 $1\text{ mg} \sim 10\text{ mg}$ 、 $0.5\text{ mg} \sim 5\text{ mg}$ 、または $1\text{ mg} \sim 5\text{ mg}$ であり得る。用量は、例えば、1週間に1回、1日おきに1回、1日に1回、または1日に2回のペースで反復投与され得る。一実施形態では、眼の徴候における眼への投与（例えば、緑内障を治療するためのもの）については、眼に適用される眼用量（硝子体内注射またはポンプによる形態のものなど）は、 $0.05\text{ mg} \sim 2\text{ mg}$ 、 $0.05\text{ mg} \sim 1.5\text{ mg}$ 、 $0.05\text{ mg} \sim 1\text{ mg}$ 、 $0.1\text{ mg} \sim 2\text{ mg}$ 、 $0.1\text{ mg} \sim 1.5\text{ mg}$ 、 $0.1\text{ mg} \sim 1\text{ mg}$ 、 $0.05\text{ mg} \sim 0.5\text{ mg}$ 、または $0.1\text{ mg} \sim 0.5\text{ mg}$ であり得る。用量は、例えば、1週間に1回、1日おきに1回、1日に1回、または1日に2回のペースで反復投与され得る。

【0118】

ある特定の実施形態では、神経保護化合物は、網膜ニューロンに影響を与える傷害が生じてから約0～48時間以内に投与される。ある特定の実施形態では、神経保護化合物は、網膜ニューロンに影響を与える傷害が生じてから約2～24時間以内に投与される。ある特定の実施形態では、神経保護化合物は、網膜ニューロンに影響を与える傷害が生じてから約3～12時間以内に投与される。ある特定の実施形態では、神経保護化合物は、網膜ニューロンに影響を与える傷害が生じてから約3～5時間以内に投与される。

【0119】

ある特定の実施形態では、神経保護化合物またはその製剤は、糖尿病性網膜ニューロパチーを有する対象に投与される。ある特定の実施形態では、神経保護化合物またはその製剤は、AMDを有する対象に投与される。ある特定の実施形態では、神経保護化合物またはその製剤は、網膜色素変性症を有する対象に投与される。ある特定の実施形態では、神経保護化合物またはその製剤は、緑内障を有する対象に投与される。

【0120】

神経保護化合物は、末梢ニューロンを保護するための治療を必要とする対象を治療するために投与され得る。例えば、対象は、1つ以上の末梢神経に影響を与える傷害（身体的損傷など）を受けている可能性がある。別の例として、対象は、末梢神経変性によって特徴付けられる疾患または状態を有し得る。

【0121】

ある特定の実施形態では、神経保護化合物は、末梢ニューロンに影響を与える傷害が生じてから約0～48時間以内に投与される。ある特定の実施形態では、神経保護化合物は、末梢ニューロンに影響を与える傷害が生じてから約2～24時間以内に投与される。ある特定の実施形態では、神経保護化合物は、末梢ニューロンに影響を与える傷害が生じてから約3～12時間以内に投与される。ある特定の実施形態では、神経保護化合物は、末梢ニューロンに影響を与える傷害が生じてから約3～5時間以内に投与される。

【0122】

神経保護化合物は、中枢ニューロンを保護するための治療が必要な対象を治療するために投与され得る。例えば、対象は、中枢神経系（CNS）におけるニューロンに影響を与える傷害を受けている可能性がある。別の例として、対象は、中枢神経変性によって特徴

付けられる疾患または状態を有し得る。

【0123】

ある特定の実施形態では、神経保護化合物は、CNSに影響を与える傷害（身体的損傷など）が生じてから約0～48時間以内に投与される。ある特定の実施形態では、神経保護化合物は、CNSに影響を与える傷害が生じてから約2～24時間以内に投与される。ある特定の実施形態では、神経保護化合物は、CNSに影響を与える傷害が生じてから約3～12時間以内に投与される。ある特定の実施形態では、神経保護化合物は、CNSに影響を与える傷害が生じてから約3～5時間以内に投与される。

【0124】

方法は、第2の薬物活性薬剤を神経保護組成物と組み合わせて、それらを同時または連続的に投与することを、含むか、またはさらに含み得る。場合によっては、第2の薬物活性薬剤は、緑内障の治療のための治療剤である。例えば、方法は、薬物を、それを必要とする対象に投与して眼圧を下げることを含み得る。

【実施例】

【0125】

実施例1：大気圧下でのカンナビノールでのニューロン細胞の保護

細胞の培養及び分化：5%CO₂の加湿雰囲気下、37℃で、FBS添加率10%、抗生物質－抗真菌剤（ペニシリン／ストレプトマイシン）添加率1%のDMEM細胞培養培地（増殖培地）においてマウス661W（RG C－5）細胞株を維持した。661W細胞のニューロン分化を誘導するために、321nMのスタウロスポリン（STS R）を含む増殖培地によって培養培地を置き換え、5%CO₂の加湿雰囲気下、37℃で24時間細胞をインキュベートした。

【0126】

化合物及び投与製剤：選択したカンナビノイド：CBN、CBD、CBGA、CBDA、CBND、及びΔ⁹-THCは、Cayman and Toronto Research Chemicalsから入手した。エタノールを溶媒として使用して1mM及び10mMの原液を調製した。CBNについては、0.015μM、0.05μM、0.15μM、0.5μM、1.5μM、5μM、10μM、及び15μMの処理濃度を調製した。他のカンナビノイドについては、適切な原液を使用することによって対照培地（DMEM＋5%FBS＋1%抗生物質－抗真菌剤）において0.5μM、1.5μM、及び5μMの処理濃度を直接的に調製した。

【0127】

細胞毒性及び神経保護の評価：大気圧下の分化661W細胞に対するカンナビノイドの細胞毒性の評価を、MTT（3－（4，5－ジメチルチアゾール－2－イル）－2，5－ジフェニルテトラゾリウムブロミド）アッセイを使用して実施した。DMEM完全培地を含む96ウェルプレート上に細胞を播種し（4，000個細胞／ウェル）、24時間かけて約70%コンフルエンスに到達させた。24時間後、321nMのスタウロスポリン（STS R）を含む増殖培地によって細胞培養培地を置き換え、1日間インキュベートすることでニューロン表現型へと分化誘導した。

【0128】

MTTアッセイ：MTTアッセイについては、さまざまな濃度のカンナビノイドで分化661W細胞を処理し、細胞毒性が決定されるように処理した。簡潔に記載すると、PBSにおいて5mg／mLのメチルチアゾリルジフェニルテトラゾリウムブロミド（Sigma－Aldrich）原液を調製した。72時間のカンナビノイド処理の後、MTT原液を20μL含めた200μLのDMEM中で661W細胞を37℃で2時間インキュベートした。その後にPBSでの洗浄を行った後、イソプロパノールを各ウェルに200μL添加し、ホルマザン塩を溶解させることで生じる色の变化を、分光光度計（BMGLabtech）を使用して波長570nmで迅速に定量化した。0.15%のエタノールを含む媒体対照（VC）でデータを正規化し、細胞死の%として示した。大気圧下のVCの細胞死（%）は0%と見なした。結果は図1に示される。

10

20

30

40

50

【0129】

実施例2：高静水圧下でのカンナビノールでの661W細胞の神経保護

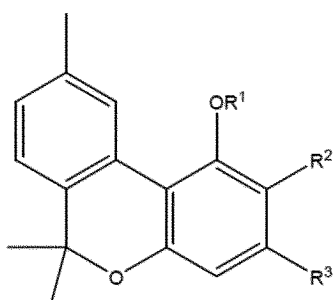
示される場合を除いて、手順はすべて、実施例1に記載のように実施した。それぞれの濃度のカンナビノイドで処理した分化661W細胞を加圧チャンバー内に入れ、この加圧チャンバーを、静水圧を20～40mmHgに高めて72時間維持した。インキュベートの終了時点でMTTアッセイのための処理に661W細胞を供して細胞毒性を決定した。結果は図2～5に示される。

【0130】

別の試験において、濃度を0.015μM、0.05μM、0.15μM、0.5μM、1.5μM、5μM、10μM、及び15μMとしたカンナビノール誘導体CBNAを加圧チャンバー内で分化661W細胞に供し、この加圧チャンバーを、静水圧を約10～25mmHgに高めて72時間維持した。この試験は、下記の式：

【0131】

【化11】



【0132】

を有するカンナビノール誘導体CBNAと当該細胞とを接触させることによって行ったものであり、

式中：R¹は、Hであり、R²は、COOHであり、R³は、n-C₅H₁₁である。媒体対照（VC）は、0.15%のエタノールを含むものとした。インキュベートの終了時点でMTTアッセイのための処理に661W細胞を供して細胞毒性を決定した。結果は図6に示される。

【0133】

実施例3：アポトーシスアッセイを使用して検出されるカンナビノールでの661W細胞の神経保護

比色法によってアポトーシスを検出及び測定するCell-APO Percentage（商標）アポトーシスキットを使用してアポトーシスを評価した。このアッセイでは、インビトロでの培養中に生じる足場依存性哺乳類細胞のアポトーシスの発生が、Cell-APO Percentage（商標）アポトーシス系を使用して監視される。このアッセイでは、哺乳類細胞膜の内面から外面へのホスファチジルセリンの転位（実験的には、アネキシンVがホスファチジルセリンに結合することによって裏付けられる）と関連しているアポトーシスの実行期の測定が行われる。ホスファチジルセリンが膜を横断して移動する結果、アポトーシスを起こす細胞によってAPO Percentage色素が取り込まれる。この色素は、プレビングが生じるまで継続的に取り込みを受け、アポトーシスを起こしている細胞へと選択的に移入する。壊死細胞は色素を保持できず、それ故に染色されない。

【0134】

圧力チャンバー内で高圧（約20～25mmHg）下に置いた分化661W細胞を、濃度を0.015μM、0.05μM、0.15μM、0.5μM、1.5μM、及び5μMとしたカンナビノールで処理し、この分化661W細胞を、製造者の説明に従ってアポトーシスについて評価した。簡潔に記載すると、500μl培養培地を入れた24ウェル

組織培養プレートに661W細胞（細胞個数 4×10^4 ）を播種した後、コンフルエンスに達するまで（約24時間）37℃/5%CO₂雰囲気下でインキュベートした。被検カンナビノール試料及び媒体対照を選択濃度で細胞に添加し、6時間インキュベートした。

【0135】

インキュベート時間の終了30分前の時点で、ブランクウェルを除くすべてのウェルについて最初の処理培地を色素5%含有処理培地で置き換えてから、37℃/5%CO₂雰囲気下でさらに30分間インキュベートした。次に、すべての培地を各ウェルから除去し、PBS（1000μl/ウェル）で細胞を穏やかに2回洗浄して細胞非結合色素を除去した。トリプシン（50μl）を各ウェルに添加し、37℃/5%CO₂雰囲気下で10分間インキュベートした。プラスチックから細胞を剥がし、細胞培養物の表面処理を行い、振とう機プレート上の各ウェルに色素放出試薬200μlを添加し、10分間振とうした。30分の間に標識対象細胞内に蓄積していた色素が溶液中に放出され、この放出された細胞内色素の濃度を、マイクロプレート比色計を使用して測定した。各ウェル（250μl）の中身を96ウェル平底プレートに移し、マイクロプレートリーダーを使用して550nm（ブルーグリーンフィルター）でのその吸光度を読み取った。ブランクの値を、他のすべての条件の値から差し引いた。平均吸光度値±平均値の標準誤差を、媒体対照の吸光度値に対するパーセントとしてプロットした。

【0136】

図7に示されるように、高圧条件下のニューロンと接触させると、カンナビノールは0.015μM超～5μM未満の濃度でアポトーシスに対する有効な保護作用を示し、0.05～1.5μMの濃度範囲では統計的に有意な保護作用（ $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ ）が得られた。加圧チャンバー内での高圧条件は、緑内障患者における臨床的な眼圧上昇状況を模倣するものであり、こうした条件の下でカンナビノールによるアポトーシス抑制が観察されたことは、網膜細胞変性及び視神経損傷の改善に繋がり得るものである。

【0137】

こうした例に示されるように、カンナビノールは、約0.15μM～約15μM未満の濃度範囲でニューロンと接触すると驚くほど有効な神経保護作用を示す。0.015μM超～5μM未満の濃度範囲では高圧条件下でアポトーシスに対する有効な保護が生じることも実証された。対照的に、他のカンナビノイド（CBD及びTHCなど）は、ニューロンとの接触時に約0.5μM濃度（CBD、CBG、CBGA）、約1.5μM濃度（CBD、CBC、CBG、CBGA、CBND）、または約5μM濃度（CBD、CBDA、CBC、CBG、CBGA、CBND、及びTHC）で高毒性を示す。こうした作用は、Colasanti et al., Exp. Eye Res. (1984) 39, 251-59による初期の刊行物においてカンナビノールを投与すると神経毒性が生じることが開示されていることに照らせば驚くべきことである。カンナビノールの神経保護作用は、緑内障における臨床的な眼圧上昇状況を模倣する加圧チャンバー内の高圧条件下でも観察され、同じ条件の下でのCBD及び Δ^9 -THCのものよりも驚くほど優れていた。カンナビノール誘導体CBNA（式I、式中、R¹は、Hであり、R²は、COOHであり、R³は、n-C₅H₁₁である）でも同様の神経保護作用が見られた。

【0138】

実施例4：ラット上強膜静脈レーザー光凝固緑内障モデルを使用して検出されるカンナビノールによる神経保護

麻酔動物の眼でパターン刺激網膜電図（pERG）振幅（網膜神経節細胞（RGC）活性を測定するパラメーター）を評価した。pERGを記録する間、2.5%のGonio Visc眼科用潤滑溶液（Hub Pharmaceuticals）を点眼して眼の潤いを保ち、これによって角膜とERG電極とが電氣的に確実に接触するようにもした。環状の銀／塩化銀細線をERG電極とした。一方の眼で記録を取り、もう一方の眼は機械的に閉じた状態とした。閉じた眼をERG記録における参照とすることで生理学的ノイズを最小化し、接地電極は尾部に配置した。右目（OD）に由来するシグナルのみを記録した。ガンマ線形化モニター画面でpERG刺激を生成させることで、視距離での視角1度当

たりの波数が 0.10 の垂直正弦波パターンを生じさせた。平均刺激輝度を 45 ルクスとし、白黒コントラストを 99 % とした。パターンは 300 ミリ秒ごとに反転させ、1 回の記録につき 1,200 回の反転を行った。各眼について 2 回の記録を行った。pERG 解析については、pERG 波形を重ね合わせ、整合性について確認し、最終的な pERG 応答として平均化した。レーザー処理の 4 日前 (0 日目) にベースライン pERG 応答を記録し、レーザー処理を行った後で 7 日目、14 日目、及び 21 日目に pERG 応答を記録した。ベースライン時点で、すべての動物の眼の最初の pERG ベースライン振幅を記録した。次に、動物を、その pERG 応答に基づいて対照群及び処理群に無作為化した。

【0139】

この試験では下記の処理群を使用した：

・群 1：媒体 (0.5 % DMSO-PBS) (IVT、0 日目、7 日目、及び 15 日目) $n = 11$

・群 2：CBN 低用量 (0.05 % DMSO-PBS 中 5 μ M) (IVT、0 日目、7 日目、及び 15 日目) $n = 13$

・群 3：CBN 高用量 (0.5 % DMSO-PBS 中 50 μ M) (IVT、0 日目、7 日目、及び 15 日目) $n = 11$

・群 4：プリモニジン (局所投与、眼当たり 5 μ l を 1 日 2 回、-3 日目～21 日目) $n = 14$

【0140】

図 8 及び表 1 は、pERG 活性に対するカンナビノールの作用を示す。レーザー処理後、すべての処理群において pERG 振幅の減少の縮小によって RGC の機能性応答を測定した。しかしながら、疾患誘導において統計的に有意な差が観察されたのは、21 日目の媒体群 ([1.92 μ V] とベースライン [3.84 μ V] との比較)、ならびに 14 日目及び 21 日目の両日の CBN 高用量群 (14 日目 [1.87 μ V] 及び 21 日目 [2.19 μ V] とベースライン [3.83 μ V] との比較 (表 1)) のみであった。プリモニジン (ALPHAGAN) 群及び CBN 低用量群の pERG 振幅には、経過観察 14 日目及び経過観察 21 日目の両日において疾患誘導後にベースラインとの有意差は存在しなかった。このデータは、眼内最終濃度を 5 μ M とした低用量の CBN が ALPHAGAN と同様に RGC に対して神経保護作用を与えることを示す。

【0141】

【表 1】

表 1. pERG 振幅値 (平均値 $\pm$ SEM) 及びベースライン値と比較したときの振幅減少 (%)

群	ベースライン μ V	7 日目 μ V	14 日目 μ V	21 日目 μ V	ベースライン値との比較		
					7 日目 %	14 日目 %	21 日目 %
媒体	3.8 $\pm$ 0.5	3.9 $\pm$ 0.8	2.9 $\pm$ 0.5	1.9 $\pm$ 0.2	1.8	-25.4	-49.9*
CBN 低用量	3.3 $\pm$ 0.3	3.2 $\pm$ 0.5	2.3 $\pm$ 0.2	2.2 $\pm$ 0.3	-3.7	-31.2	-31.6
CBN 高用量	3.8 $\pm$ 0.4	3.6 $\pm$ 0.6	1.9 $\pm$ 0.3	2.2 $\pm$ 0.4	-6.4	-51.2**	-42.9*
Alphagan	3.6 $\pm$ 0.4	3.9 $\pm$ 0.6	2.8 $\pm$ 0.4	2.4 $\pm$ 0.3	9.6	-22.8	-31.6

【0142】

—経過観察 7 日目、経過観察 14 日目、及び経過観察 21 日目にすべての処理群において pERG 振幅 (μ V) が減少した。

—媒体群ではベースラインとの比較で 21 日目に統計的に有意な差が観察され、CBN 高

用量群ではベースラインとの比較で14日目及び21日目の両日で統計的に有意な差が観察された（二元配置ANOVAの後にチューキー多重比較検定を実施（* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ ））。

－ALPHAGAN群及びCBN低用量群（眼内最終濃度5 μ M）では、経過観察7日目、経過観察14日目、及び経過観察21日目のいずれの日でもpERG値（%）にベースラインとの有意差は存在しなかった。

【0143】

参考文献：

Kalesnykas G, Uusitalo H. Comparison of simultaneous readings of intraocular pressure in rabbits using Perkins handheld, Tonopen XL, and Tonovet tonometers. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007 May; 245 (5) : 761-2.

* * *

【0144】

本明細書に例示的に記載される本発明は、本明細書に具体的に開示されない要素（複数可）または限定（複数可）のいずれかが存在せずとも適切に実施することができる。したがって、例えば、「含む（comprising）」、「含む（including）」、「含む（containing）」などの用語は、開放的かつ非限定的に解釈されるものとする。さらに、本明細書で用いられる用語及び表現は、説明のための用語として使用されており、限定のための用語としては使用されておらず、そのような用語及び表現を使用することによって、将来的に提示及び説明される任意の均等物またはその一部を除外しようとする意図は存在せず、請求される本発明の範囲内でさまざまな改変が可能であることが認識されよう。

【0145】

したがって、本発明は、好ましい実施形態及び任意選択の特徴によって具体的に開示されているが、当業者なら本明細書に開示の本発明に改変及び変形を施すことができ、そのような改変及び変形は本明細書に開示の本発明の範囲に含まれるものと見なされると理解されたい。本発明は、本明細書で広くかつ一般的に説明されている。こうした包括的開示の範囲に含まれる狭義種及び下位分類はそれぞれ、こうした発明の一部を形成するものである。これには、属から任意の主題を取り除く条件または負の限定が、そうした除外材料がそこに明確に属するものであるか否かにかかわらず、各発明の包括的説明に適用されたものが含まれる。

【0146】

さらに、発明の特徴または態様がマーカッシュ群に関して説明される場合、そうした説明によって、そうしたマーカッシュ群の任意の個別メンバーまたは下位メンバー群に関しても本発明が説明されることを当業者なら認識するであろう。上記の説明は例示を意図するものであり、限定を意図するものではないことも理解されよう。上記の説明を再考すれば当業者には多くの実施形態が明らかとなるであろう。したがって、本発明の範囲は、上記の説明に準拠して決定すべきものではなく、むしろ、添付の特許請求の範囲に準拠して、そのような特許請求の範囲の権利が付与される完全な均等物範囲と併せて決定すべきものである。特許公報を含めて、すべての文献及び参考文献の開示内容は、参照によって本明細書に組み込まれる。

10

20

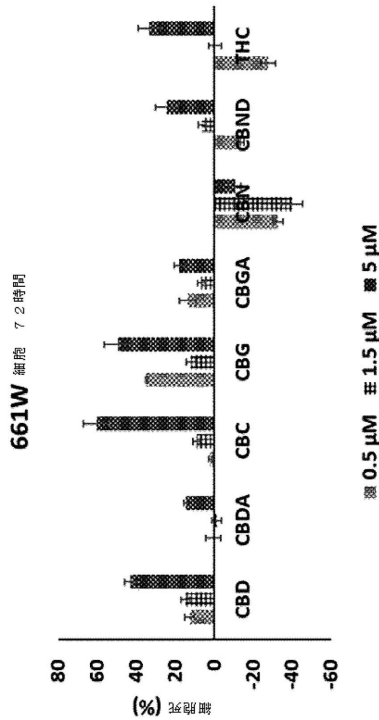
30

40

50

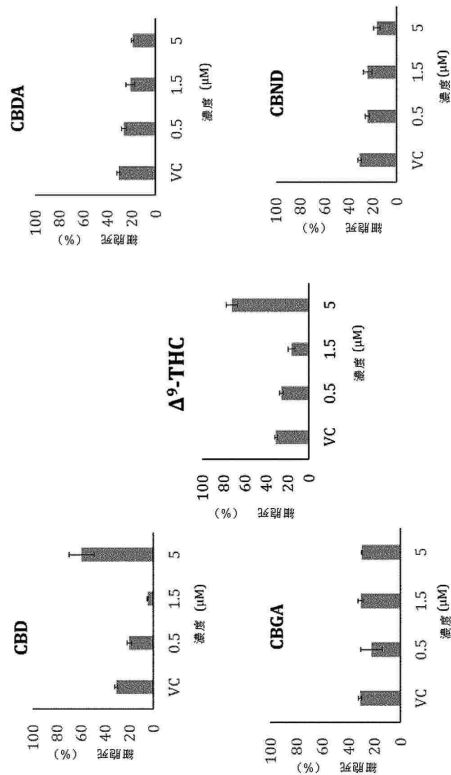
【図面】
【図 1】

図 1



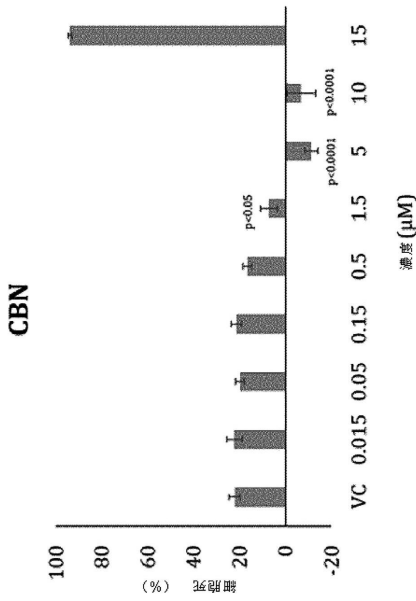
【図 2】

図 2



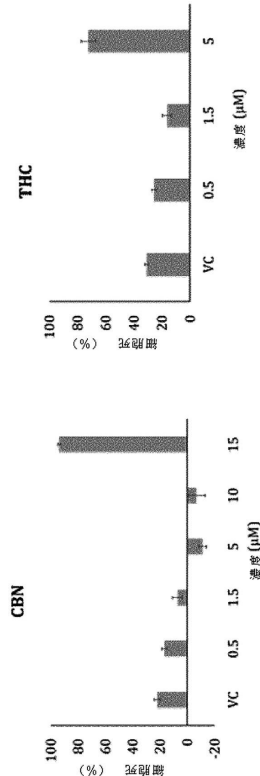
【図 3】

図 3



【図 4】

図 4



10

20

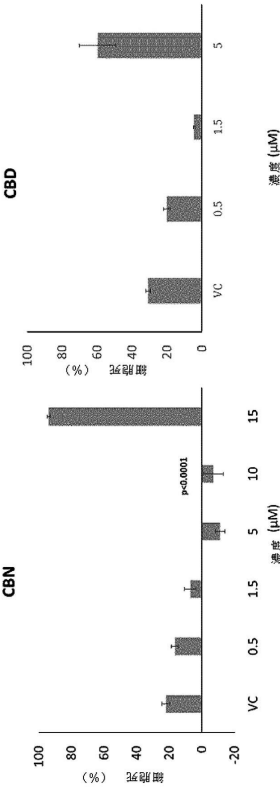
30

40

50

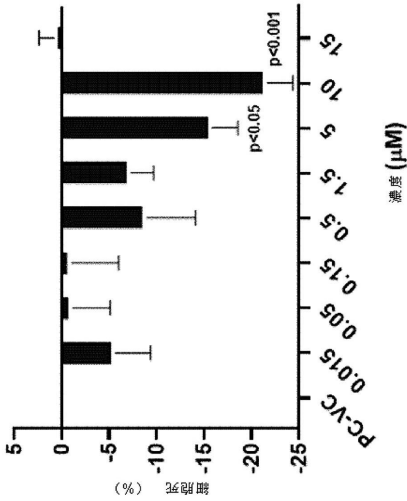
【図 5】

図 5



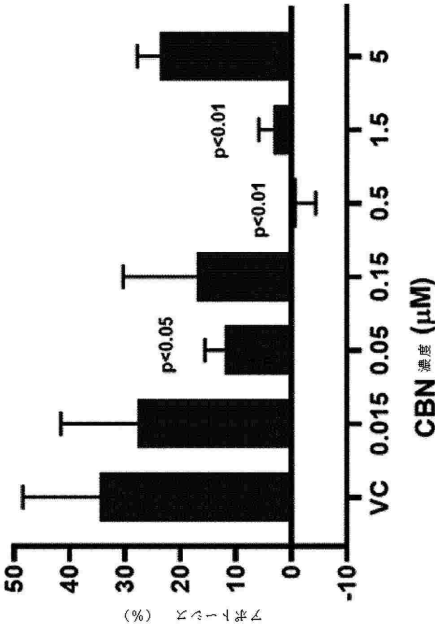
【図 6】

図 6



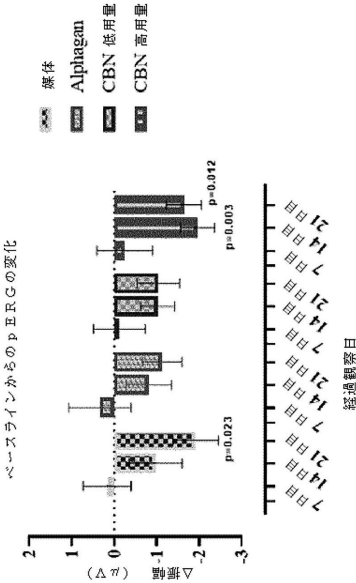
【図 7】

図 7



【図 8】

図 8



フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 7

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(72)発明者 エリック シュー

カナダ国, プリティッシュ コロンビア ブイ5ゼット 3ダブリュ7, バンクーバー, フレムリン
ストリート 5 8 7 0

(72)発明者 ウジェンドラ クマール

カナダ国, プリティッシュ コロンビア ブイ7イー 5ビー8, リッチモンド, ボナビスタ プレ
イス 1 0 6 8 6

(72)発明者 リシ クマール ソムバンシ

カナダ国, プリティッシュ コロンビア ブイ6ティー 0シー1, バンクーバー, ホウソーン レ
ーン 6 3 8 5, アパートメント 3 0 3

(72)発明者 ションロン ツォウ

カナダ国, プリティッシュ コロンビア ブイ6エム 1ピー7, バンクーバー, ウェスト サーテ
ィエイ ス アベニュー 1 0 3 7

審査官 愛清 哲

(56)参考文献

国際公開第2018/205022 (WO, A1)

国際公開第2018/205038 (WO, A1)

米国特許出願公開第2018/0098948 (US, A1)

特表2017-535539 (JP, A)

Cannabinoids in Glaucoma: A Primary Screening Procedure, J Clin Pharmacol., 1981年,
21, pp.472S-478SA stimulus-responsive, in situ-forming, nanoparticle-laden hydrogel for ocular drug delivery
, Drug Delivery and Translational Research, 2018年, 8, 484-495, <https://doi.org/10.1007/s13346-018-0504-x>

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/00-31/80

A 6 1 P 25/00-25/36

A 6 1 P 27/00-27/16

A 6 1 P 43/00

A 6 1 K 9/00-9/72

A 6 1 K 47/00-47/69

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (ST
N)