

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6659933号
(P6659933)

(45) 発行日 令和2年3月4日 (2020. 3. 4)

(24) 登録日 令和2年2月12日 (2020. 2. 12)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/05 (2006. 01)	A 6 1 K 31/05
A 6 1 K 47/10 (2006. 01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/22 (2006. 01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 9/08 (2006. 01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 P 25/08 (2006. 01)	A 6 1 P 25/08

請求項の数 4 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-569911 (P2016-569911)	(73) 特許権者	520014349
(86) (22) 出願日	平成27年5月28日 (2015. 5. 28)		フレッシュ・カット・ディベロップメント ・エル・エル・シー
(65) 公表番号	特表2017-519742 (P2017-519742A)		アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・100 22、ニュー・ヨーク、マディソン・アベ ニュー・488、ハーン・アンド・ヘッセ ン・エル・エル・ピー
(43) 公表日	平成29年7月20日 (2017. 7. 20)		
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/032955	(74) 代理人	110001173
(87) 国際公開番号	W02015/184127		特許業務法人川口国際特許事務所
(87) 国際公開日	平成27年12月3日 (2015. 12. 3)	(72) 発明者	イン、ニンシン
審査請求日	平成30年5月28日 (2018. 5. 28)		アメリカ合衆国、アリゾナ・85286、 チャンドラー、サウス・スペクトラム・ブ ールバード・1333、スイート・100
(31) 優先権主張番号	62/004, 495		
(32) 優先日	平成26年5月29日 (2014. 5. 29)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/154, 660		
(32) 優先日	平成27年4月29日 (2015. 4. 29)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安定なカンナビノイド製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

経口投与用の安定な医薬製剤であって、
約 8 ～ 約 32 % の、98 % より高い純度を有するカンナビジオール、
約 3 ～ 約 24 % のポリエチレングリコール、
約 7.5 ～ 約 39 % のプロピレングリコール、
場合により、約 0.1 ～ 約 31 % の水、
約 0.1 ～ 約 50 % のアルコール、ならびに
約 0.001 ～ 約 1 % の、アルファートコフェロール（ビタミン E）、パルミチン酸ア
スכולビルおよびそれらの組み合わせからなる群から選択される酸化防止剤
 を含み、約 5 ～ 約 8 の pH を有し、経口投与される液体である、製剤。

【請求項 2】

pH が約 6 ～ 約 7 である、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

疾患若しくは疾病、又は疾患若しくは疾病の症状を治療するための請求項 1 に記載の製剤であって、疾患又は疾病が、ドラベ症候群、レノックス・ガストー症候群、ミオクロヌス発作、若年性ミオクロヌステんかん、難治性てんかん、統合失調症、若年性てんかん、ウェスト症候群、幼児けいれん、難治性幼児けいれん、結節性硬化症、脳腫瘍、神経因性疼痛、大麻依存症、心的外傷後ストレス障害、不安症、初期精神病、アルツハイマー病、及び自閉症からなる群から選択される、製剤。

【請求項 4】

オピオイド、コカイン、ヘロイン、アンフェタミン又はニコチンからの離脱を補助するための請求項 1 に記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権

本出願は、2014年5月29日に出願された米国仮特許出願第62/004,495号、及び2015年4月29日に出願された同第62/154,660号の優先権を主張する。各出願の全内容は参照により本明細書に組み入れられる。

10

【0002】

本発明は一般に、実質的に純粋なカンナビジオール、安定なカンナビノイド医薬製剤、及びそれらの使用方法に関する。

【背景技術】

【0003】

カンナビノイドは大麻の花により生産される化学物質である。カンナビノイドはヒトの内因性化合物に似ている。

【0004】

カンナビノイドには、カンナビノール、カンナビジオール、ドロナビノール（デルター9-テトラヒドロカンナビノール）、デルター8-テトラヒドロカンナビノール、11-ヒドロキシテトラヒドロカンナビノール、11-ヒドロキシデルター9-テトラヒドロカンナビノール、レボナントラドール、デルター11-テトラヒドロカンナビノール、テトラヒドロカンナビバリン、アマンダミド（amandamide）、ナビロン、並びにこれらの酸及びアナログがある。今では、多くのカンナビノイドを研究室で合成することが可能であり、それによりこれらの化合物の抽出のために大麻を育てる必要性が排除される。

20

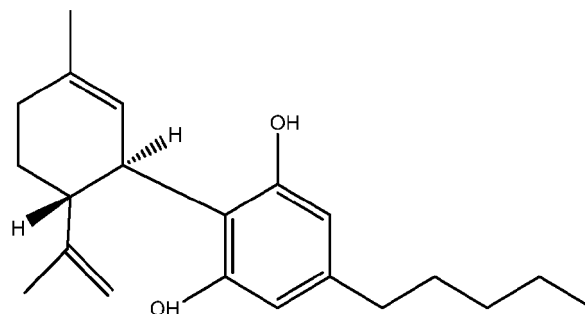
【0005】

1つのカンナビノイドであるカンナビジオール、すなわち（-）-トランス-2-p-メンター-1,8-ジエン-3-イル-5-ペンチルレゾルシノールは非精神活性薬であり、数多くの疾患及び疾病を治療する上で有望である。合成のカンナビジオールは天然のカンナビジオールと同一の構造を有する。

30

【0006】

【化1】



40

【0007】

市販のカンナビジオールは通常デルター9-テトラヒドロカンナビノールが混入している。デルター9-テトラヒドロカンナビノールの存在は重要である可能性がある。これは、デルター9-テトラヒドロカンナビノールが米国麻薬取締局によりスケジュールI薬物として規制されているからである。より高いスケジュール数の薬物は、患者がカンナビジオール治療のためにより容易に利用できよう。さらに、デルター9-テトラヒドロカンナビノールは幻覚剤であり、カンナビジオールを受ける患者はデルター9-テトラヒドロカ

50

ンナビノール夾雑物のこの望ましくない副作用を回避したいと願う。従って、デルター9-テトラヒドロカンナビノールを含有しない実質的に純粋な人工的に合成されたカンナビジオールに対するニーズがある。

【0008】

カンナビジオールを始めとするカンナビノイドは、ドラベ症候群、レノックス・ガストー症候群、ミオクローヌス発作、若年性ミオクローヌスてんかん、難治性てんかん、統合失調症、若年性てんかん、ウェスト症候群、難治性幼児けいれん、幼児けいれん、結節性硬化症、脳腫瘍、神経因性疼痛、大麻依存症 (cannabis use disorder)、心的外傷後ストレス障害、不安症、初期精神病 (early psychosis)、アルツハイマー病 自閉症、並びにオピオイド、コカイン、ヘロイン、アンフェタミン、及びニコチンからの離脱のような疾患若しくは疾病、又は疾患若しくは疾病の症状の治療に適している可能性がある。

10

【0009】

従って、新しい安定なカンナビノイド製剤に対するニーズがある。また、実質的に純粋なカンナビジオールに対するニーズもある。

【発明の概要】

【0010】

1つの局面において、本発明は、約0.1～約50%のカンナビノイド、約0.1～約40%のポリエチレングリコール、約0.1～約50%のプロピレングリコール、及び約0.1～約20%の水を含む経口投与用の安定な医薬製剤に関し、この製剤はアルコールを含有せず、またこの製剤は約5～約8のpHを有する。

20

【0011】

別の局面において、本発明は、約0.1～約40%のカンナビノイド、約0.1～約25%のポリエチレングリコール、約0.1～約40%のプロピレングリコール、場合により約0.1～約50%の水、及び約0.1～約70%のアルコールを含む経口投与用の安定な医薬製剤に関し、この製剤は約5～約8のpHを有する。

【0012】

さらにもう1つ別の局面において、本発明は、約0.1～約40%のカンナビノイド及び約10～約95%の脂質を含む経口投与用の安定な医薬製剤に関する。

【0013】

30

もう1つ別の局面において、本発明は、カンナビノイド又は実質的に純粋な人工的に合成されたカンナビジオールを使用する方法、ドラベ症候群、レノックス・ガストー症候群、ミオクローヌス発作、若年性ミオクローヌスてんかん、難治性てんかん、統合失調症、若年性てんかん、ウェスト症候群、幼児けいれん、難治性幼児けいれん、結節性硬化症、脳腫瘍、神経因性疼痛、大麻依存症、心的外傷後ストレス障害、不安症、初期精神病、アルツハイマー病、及び自閉症のような疾患若しくは疾病、又は疾患若しくは疾病の症状を治療する方法、オピオイド、コカイン、ヘロイン、アンフェタミン及びニコチンからの離脱を補助する方法、並びに鎮痛剤として、又は有害な情緒的刺激の対処を補助する方法に関する。

【図面の簡単な説明】

40

【0014】

【図1】図1は、実施例7に詳述する研究の結果を示し、神経因性疼痛の治療に対する実質的に純粋な人工的に合成されたカンナビジオール製剤の投与の利点を例証している。

【図2】図2は、実施例9に詳述する研究の結果を示し、多形性膠芽腫の治療に対する実質的に純粋な人工的に合成されたカンナビジオール製剤の投与の利点を例証している。

【発明を実施するための形態】

【0015】

出願人は、予想外なことに、カンナビノイドを含有する新しい保存安定性の製剤を創成した。出願人は、この製剤が安定なままであるためには約5～約8、好ましくは約6～約7のpHが重大であることを究明した。例えば、後記実施例2に見られるように、アルコ

50

ールを含まない製剤# A F 3 及び# A F 4 は、温度及び湿度条件に関わらず4週間優れた安定性を示した。さらに、実施例4で、出願人は、予想外なことに、アルコールを含有する製剤# A 7 及び# A 8 が、温度及び湿度条件に関わらず少なくとも12ヶ月優れた安定性を示すことを見出した。出願人は、また、長期保存の間安定性を維持するには酸化防止剤が重要であることも究明した。これらの結果は予期されなかった。なぜなら、製剤科学は信じられないほど予測が困難であり、多くの他の点では製剤学的用途に適切である製剤が保存中安定ではないからである。

【0016】

前述の通り、出願人は、アルコールを含む、又は含まない安定な製剤を創成した（実施例1及び3参照）。アルコールを含有しない製剤は殊に小児への投与に適している。さらに、アルコールを含まない製剤は殊に薬物及びアルコール依存からの回復中の患者に適している。

10

【0017】

さらに、出願人は、安定な脂質製剤を創成した（実施例5参照）。これらの製剤もまた保存中予想外に安定であった（実施例6参照）。

【0018】

さらに、出願人は、予想外に、実質的に純粋なカンナビジオール製剤が、てんかん（実施例6、8、10及び11参照）、神経因性疼痛（実施例7及び図1参照）、及び多形性膠芽腫（実施例9及び図2参照）の治療に殊に適切であることを見出した。

20

【0019】

＜アルコールを含まない製剤＞

1つの実施形態において、本発明は、約0.1～約50%のカンナビノイド、約0.1～約40%のポリエチレングリコール、約0.1～約50%のプロピレングリコール、及び約0.1～約20%の水を含む経口投与用の安定な医薬製剤に関し、ここで本製剤はアルコールを含有せず、また本製剤は約5～約8のpHを有する。

【0020】

好ましい実施形態において、製剤は約1～約40%のカンナビノイドを含有する。より好ましい実施形態において、製剤は約5～約35%、約20～約35%又は約30～35%のカンナビノイドを含有する。

30

【0021】

さらに別の実施形態において、製剤はカンナビノール、カンナビジオール、ドロナビノール（デルター9-テトラヒドロカンナビノール）、デルター8-テトラヒドロカンナビノール、11-ヒドロキシテトラヒドロカンナビノール、11-ヒドロキシデルター9-テトラヒドロカンナビノール、レボナントラドール、デルター11-テトラヒドロカンナビノール、テトラヒドロカンナビバリン、アマンダミド、ナビロン、これらの酸、アナログ、及び合成誘導体からなる群から選択されるカンナビノイドを含有する。好ましい実施形態において、カンナビノイドはカンナビジオールである。

【0022】

好ましい実施形態において、製剤は約1～約40%のカンナビジオールを含有する。より好ましい実施形態において、製剤は約5～約35%、約20～約35%又は約30～35%のカンナビジオールを含有する。

40

【0023】

さらにもう1つ別の実施形態において、製剤は実質的に純粋であり、人工的に合成された、98%より高い純度を有するカンナビジオールを含有する。より好ましい実施形態において、カンナビジオールは99%より高い純度である。さらにより好ましい実施形態において、カンナビジオールは99.5%より高い純度である。最も好ましい実施形態において、カンナビジオール製剤は0.3%未満のデルター9-テトラヒドロカンナビノールを含有する。

【0024】

もう1つ別の実施形態において、製剤は約0.001～約1%の酸化防止剤を含有する

50

。好ましい実施形態において、製剤は約0.01～約1%の酸化防止剤を含有する。より好ましい実施形態において、製剤は約0.02～約0.5%の酸化防止剤を含有する。

【0025】

適切な酸化防止剤には、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシシアニール、アルファートコフェロール（ビタミンE）、パルミチン酸アスコルビル、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、エチレンジアミノ四酢酸、システイン塩酸塩、クエン酸、クエン酸ナトリウム、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、レシチン、没食子酸プロピル、硫酸ナトリウム、モノチオグリセロール及びこれらの組合せがある。好ましい実施形態において、製剤はアルファートコフェロール（ビタミンE）、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、パルミチン酸アスコルビル又はこれらの組合せを含有する。

10

【0026】

もう1つ別の実施形態において、製剤は約1～約40%のポリエチレングリコールを含有する。好ましい実施形態において、製剤は約1～約35%、約5～約35%、約20～約30%、又は約25～約30%のポリエチレングリコールを含有する。

【0027】

適切なポリエチレングリコールには、平均分子量が200～10,000の低分子量ポリエチレングリコールがある。使用することができる1つの好ましいポリエチレングリコールはポリエチレングリコール400である。

【0028】

20

もう1つ別の実施形態において、製剤は約1～約40%のポリエチレングリコール400を含有する。好ましい実施形態において、製剤は約1～約35%、約5～約35%、約20～約30%、又は約25～約30%のポリエチレングリコール400を含有する。

【0029】

もう1つ別の実施形態において、製剤は約1～約50%のプロピレングリコールを含有する。好ましい実施形態において、製剤は約1～約40%、約5～約35%、約20～約35%、又は約30～約35%のプロピレングリコールを含有する。

【0030】

さらなる実施形態において、製剤は水を含有する。製剤は0%の水を含有することができる。製剤が水を含有する場合、約1～約15%の水、約1～約10%の水、又は約4～約8%の水を含むことができる。

30

【0031】

製剤のpHは任意の医薬として許容できる手段により変更することができる。好ましくは、製剤のpHは約5～約8である。より好ましい実施形態において、製剤のpHは約6～約7である。最も好ましい実施形態において、製剤のpHは約6.2～約6.7である。

【0032】

また、本発明の製剤は、甘味料、甘味増強剤、保存剤、pH調整剤、及び着香料も含有し得る。

【0033】

40

適切な甘味料には、限定されることはないが、ショ糖、アスパルテーム、サッカリン、ブドウ糖、マンニトール、キシリトール、及びこれらの組合せがある。

【0034】

製剤が甘味料を含有する場合、製剤は約0.001～約1%の甘味料を含有するのが好ましい。

【0035】

製剤が甘味増強剤を含有する場合、製剤は約0.001～約1%の甘味増強剤を含有するのが好ましい。

【0036】

適切な甘味増強剤には、限定されることはないが、アンモニウム塩形態の粗製及び精製

50

グリチルリチン酸がある。Magnasweet^(R)製品(Mafco Worldwide Corporationから入手可能、MagnasweetはMafco Worldwide Corporationの登録商標である)はアンモニウム塩形態の粗製及び精製グリチルリチン酸を使用している。グリチルリチン酸はまた純粋な誘導体としてナトリウム及びカリウム塩形態でも入手可能である。

【0037】

適切なpH調整剤には、限定されることはないが、塩酸、アスコルビン酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、フマル酸、水酸化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、及びこれらの組合せがある。

【0038】

適切な保存剤には、限定されることはないが、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、及びこれらの組合せがある。

【0039】

適切な着香料には、限定されることはないが、ラズベリー、ペパーミント油、グレープフレーバー(grape flavor)、メントール、スペアミント油、柑橘油、桂皮油、イチゴフレーバー、チェリーフレーバー(cherry flavor)、ラズベリーフレーバー(raspberry flavor)、オレンジ油、レモン油、レモンミントフレーバー(lemon mint flavor)、フルーツポンチフレーバー(fruit punch flavor)、及びこれらの組合せがある。好ましい実施形態において、製剤はイチゴフレーバーを含有する。

【0040】

製剤が着香料を含有する場合、製剤は約0.001～約1%の着香料を含有するのが好ましい。より好ましい実施形態において、製剤は約0.005～約0.5%の着香料を含有する。

【0041】

製剤は経口、頬側、舌下、吸入又は静脈内／筋肉内投与に適している。好ましくは、製剤は経口投与される液体である。

【0042】

＜アルコールを含有する製剤＞

別の実施形態において、本発明は、約0.1～約40%のカンナビノイド、約0.1～約25%のポリエチレングリコール、約0.1～約40%のプロピレングリコール、場合により約0.1～約50%の水、及び約0.1～約70%のアルコールを含む経口投与用の安定な医薬製剤に関し、ここで本製剤は約5～約8のpHを有する。

【0043】

好ましい実施形態において、製剤は約1～約35%のカンナビノイドを含有する。より好ましい実施形態において、製剤は約1～約15%、約5～約12%又は約7～約11%のカンナビノイドを含有する。或いは、製剤は約20～約35%又は約30～約35%のカンナビノイドを含有し得る。

【0044】

さらにもう1つ別の実施形態において、製剤は、カンナビノール、カンナビジオール、ドロナビノール(デルター9-テトラヒドロカンナビノール)、デルター8-テトラヒドロカンナビノール、11-ヒドロキシテトラヒドロカンナビノール、11-ヒドロキシデルター9-テトラヒドロカンナビノール、レボナントラドール、デルター11-テトラヒドロカンナビノール、テトラヒドロカンナビバリン、アマンダミド、ナビロン、これらの酸、アナログ、及び合成誘導体からなる群から選択されるカンナビノイドを含有する。好ましい実施形態において、カンナビノイドはカンナビジオールである。

【0045】

好ましい実施形態において、製剤は約1～約35%のカンナビジオールを含有する。より好ましい実施形態において、製剤は約1～約15%、約5～約12%又は約7～約11

10

20

30

40

50

%のカンナビジオールを含有する。或いは、製剤は約20～約35%又は約30～約35%のカンナビジオールを含有し得る。

【0046】

さらにもう1つ別の実施形態において、製剤は、98%より高い純度を有する、実質的に純粋であり人工的に合成されたカンナビジオールを含有する。より好ましい実施形態において、カンナビジオールは99%より高い純度である。さらにより好ましい実施形態において、カンナビジオールは99.5%より高い純度である。最も好ましい実施形態において、カンナビジオール製剤は0.3%未満のデルター9-テトラヒドロカンナビノールを含有する。

【0047】

もう1つ別の実施形態において、製剤は約0.001～約1%の酸化防止剤を含有する。好ましい実施形態において、製剤は約0.01～約1%の酸化防止剤を含有する。より好ましい実施形態において、製剤は約0.02～約0.5%の酸化防止剤を含有する。

【0048】

適切な酸化防止剤には、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシシアニソール、アルファートコフェロール（ビタミンE）、パルミチン酸アスコルビル、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、エチレンジアミノ四酢酸、システイン塩酸塩、クエン酸、クエン酸ナトリウム、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、レシチン、没食子酸プロピル、硫酸ナトリウム、及びこれらの組合せがある。好ましい実施形態において、製剤はアルファートコフェロール（ビタミンE）、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、パルミチン酸アスコルビル又はこれらの組合せを含有する。

【0049】

もう1つ別の実施形態において、製剤は約1～約20%のプロピレングリコールを含有する。好ましい実施形態において、製剤は約1～約15%又は約5～約10%のプロピレングリコールを含有する。

【0050】

代わりの実施形態において、製剤は約20～約50%のプロピレングリコールを含有する。好ましい実施形態において、製剤は約30～約40%又は約30～約35%のプロピレングリコールを含有する。

【0051】

もう1つ別の実施形態において、製剤は約1～約20%のポリエチレングリコールを含有する。好ましい実施形態において、製剤は約1～約10%又は約1～約5%のポリエチレングリコールを含有する。

【0052】

代わりの実施形態において、製剤は約10～約20%のポリエチレングリコールを含有する。好ましい代わりの実施形態において、製剤は約15～約20%のポリエチレングリコールを含有する。

【0053】

適切なポリエチレングリコールには、200～10,000の平均分子量を有する低分子量ポリエチレングリコールがある。使用することができる1つの好ましいポリエチレングリコールはポリエチレングリコール400である。

【0054】

もう1つ別の実施形態において、製剤は約1～約20%のポリエチレングリコール400を含有する。好ましい実施形態において、製剤は約1～約10%又は約1～約5%のポリエチレングリコール400を含有する。

【0055】

代わりの実施形態において、製剤は約10～約20%のポリエチレングリコール400を含有する。好ましい代わりの実施形態において、製剤は約15～約20%のポリエチレングリコール400を含有する。

【0056】

さらなる実施形態において、製剤は水を含有する。製剤は0%の水を含有することができる。製剤が水を含有する場合、約1~約40%の水、約5~約40%の水、約10~約35%の水又は約25~約35%の水を含むことができる。

【0057】

さらにもう1つ別の実施形態において、製剤は約1~約65%のアルコールを含有する。好ましい実施形態において、製剤は約10~約65%、約15~約60%、又は約30~55%のアルコールを含有する。

【0058】

代わりの実施形態において、製剤は約1~約20%のアルコールを含有する。好ましい代わりの実施形態において、製剤は約1~約10%又は約3~約7%のアルコールを含有する。

10

【0059】

製剤のpHは任意の医薬として許容できる手段を用いて変更することができる。製剤のpHは約6~約7であるのが好ましい。より好ましい実施形態において、製剤のpHは約6.2~約6.7である。

【0060】

本発明の製剤は甘味料、甘味増強剤、pH調整剤、保存剤、及び着香料も含有し得る。

【0061】

適切な甘味料には、限定されることはないが、ショ糖、アスパルテーム、サッカリン、ブドウ糖、マンニトール、キシリトール、及びこれらの組合せがある。

20

【0062】

製剤が甘味料を含有する場合、製剤は約0.001~約1%の甘味料を含有するのが好ましい。

【0063】

適切な甘味増強剤には、限定されることはないが、アンモニウム塩形態の粗製及び精製グリチルリチン酸がある。Magnasweet^(R)製品(Mafco Worldwide Corporationから入手可能、MagnasweetはMafco Worldwide Corporationの登録商標である)はアンモニウム塩形態の粗製及び精製グリチルリチン酸を使用している。グリチルリチン酸はまたナトリウム及びカリウム塩形態で純粋な誘導体としても入手可能である。

30

【0064】

製剤が甘味増強剤を含有する場合、製剤は約0.001~約1%の甘味増強剤を含有するのが好ましい。

【0065】

適切なpH調整剤には、限定されることはないが、塩酸、アスコルビン酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、フマル酸、水酸化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、及びこれらの組合せがある。

【0066】

適切な保存剤には、限定されることはないが、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、及びこれらの組合せがある。

40

【0067】

適切な着香料には、限定されることはないが、ラズベリー、ペパーミント油、グレープフレーバー、メントール、スペアミント油、柑橘油、桂皮油、イチゴフレーバー、チェリーフレーバー、ラズベリーフレーバー、オレンジ油、レモン油、レモンミントフレーバー、フルーツポンチフレーバー、及びこれらの組合せがある。好ましい実施形態において、製剤はフルーツポンチフレーバー、ラズベリーフレーバー、グレープフレーバー、又はレモンミントフレーバーを含有する。

【0068】

製剤が着香料を含有する場合、製剤は約0.001~約1%の着香料を含有するのが好

50

ましい。より好ましい実施形態において、製剤は約0.005～約0.5%の着香料を含有する。

【0069】

製剤は経口、頬側、舌下、吸入又は静脈内／筋肉内 投与に適している。好ましくは、製剤は経口投与される液体である。

【0070】

＜脂質を含有する製剤＞

もう1つ別の実施形態において、本発明は、約0.1～約40%のカンナビノイド及び約10～約95%の脂質を含む経口投与用の安定な医薬製剤に関する。

【0071】

好ましい実施形態において、脂質は、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマワリ油、サフラワー油、アマニ油、アーモンド油、ピーナッツ油、クルミ油、カシューオイル、ヒマシ油、ヤシ油、パーム油、ダイズ油、カノーラ油、植物油、ぬか油、中鎖グリセリド、デカノイルグリセリド、オクタノイルグリセリド、カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド、オレオイルポリオキシルー6グリセリド、リノレオイルポリオキシルー6グリセリド、ポリグリセリル-3ジオレエート、モノリノール酸グリセリル、カプリル酸モノグリセリド、オレイン酸、及びこれらの組合せからなる群から選択される。好ましい実施形態において、脂質はゴマ油、ヒマワリ油、ダイズ油、トウモロコシ油、デカノイルグリセリドとオクタノイルグリセリドの混合物、及びこれらの組合せからなる群から選択される。

【0072】

脂質のための適切な商業的供給源としては、デカノイル及びオクタノイルグリセリド（脂肪酸エステル）の専売混合物を含有するMiglyol^(R) 812N、及び同様にヤシ油由来のデカノイル及びオクタノイル脂肪酸の専売混合物を含有するMiglyol^(R) 810Nがある（MiglyolはCremer Oleo GmbH & Co.から入手可能であり、その登録商標である）。

【0073】

さらにもう1つ別の実施形態において、製剤はカンナビノール、カンナビジオール、ドロナビノール（デルター9-テトラヒドロカンナビノール）、デルター8-テトラヒドロカンナビノール、11-ヒドロキシ-テトラヒドロカンナビノール、11-ヒドロキシ-デルター9-テトラヒドロカンナビノール、レボナントラドール、デルター11-テトラヒドロカンナビノール、テトラヒドロカンナビバリン、アマンダミド、ナビロン、これらの酸、アナログ、及び合成誘導体からなる群から選択されるカンナビノイドを含有する。好ましい実施形態において、カンナビノイドはカンナビジオールである。

【0074】

さらにもう1つ別の実施形態において、製剤は、98%より高い純度を有する、実質的に純粋で人工的に合成されたカンナビジオールを含有する。より好ましい実施形態において、カンナビジオールは99%より高い純度である。さらにより好ましい実施形態において、カンナビジオールは99.5%より高い純度である。最も好ましい実施形態において、カンナビジオール製剤は0.3%未満のデルター9-テトラヒドロカンナビノールを含有する。

【0075】

好ましい実施形態において、製剤は約1～約35%のカンナビジオールを含有する。より好ましい実施形態において、製剤は約10～約32%のカンナビジオールを含有する。最も好ましい実施形態において、製剤は約17～約29%のカンナビジオールを含有する。

【0076】

好ましい実施形態において、製剤は約20～約90%の脂質を含有する。より好ましい実施形態において、製剤は約50～約90%の脂質を含有する。最も好ましい実施形態において、製剤は約60～約85%の脂質を含有する。

【0077】

さらにもう1つ別の実施形態において、製剤はアルコールを含有する。製剤は0%のアルコールを含有することができる。製剤がアルコールを含有する場合、約0.1～約20%のアルコールを含むことができる。好ましい実施形態において、製剤は約3～約17%のアルコールを含有する。より好ましい実施形態において、製剤は約5～約15%のアルコールを含有する。

【0078】

もう1つ別の実施形態において、製剤は酸化防止剤を含有する。製剤は0%の酸化防止剤を含有することができる。製剤が酸化防止剤を含有する場合、約0.01～約1%の酸化防止剤を含むことができる。好ましい実施形態において、製剤は約0.02～約0.5%の酸化防止剤を含有する。より好ましい実施形態において、製剤は約0.03～約0.1%の酸化防止剤を含有する。

10

【0079】

適切な酸化防止剤には、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシシアニール、アルファートコフェロール（ビタミンE）、パルミチン酸アスコルビル、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、エチレンジアミノ四酢酸、システイン塩酸塩、クエン酸、クエン酸ナトリウム、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、レシチン、没食子酸プロピル、硫酸ナトリウム、及びこれらの組合せがある。好ましい実施形態において、製剤はアルファートコフェロール（ビタミンE）、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、パルミチン酸アスコルビル又はこれらの組合せを含有する。

20

【0080】

適切な甘味料には、限定されることはないが、ショ糖、アスパルテーム、サッカリン、ブドウ糖、マンニトール、キシリトール、及びこれらの組合せがある。

【0081】

製剤が甘味料を含有する場合、製剤は約0.1～約2%の甘味料を含有するのが好ましい。より好ましい実施形態において、製剤は約0.1～約0.8%の甘味料を含有する。最も好ましい実施形態において、製剤は約0.2～約0.5%の甘味料を含有する。

【0082】

適切な甘味増強剤には、限定されることはないが、アンモニウム塩形態の粗製及び精製グリチルリチン酸がある。Magnasweet^(R)製品（Mafco Worldwide Corporationから入手可能、MagnasweetはMafco Worldwide Corporationの登録商標である）はアンモニウム塩形態の粗製及び精製グリチルリチン酸を使用している。グリチルリチン酸はまた、ナトリウム及びカリウム塩で純粋な誘導体としても入手可能である。

30

【0083】

製剤が甘味増強剤を含有する場合、製剤は約0.001～約1%の甘味増強剤を含有するのが好ましい。

【0084】

適切なpH調整剤には、限定されることはないが、塩酸、アスコルビン酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、フマル酸、水酸化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、及びこれらの組合せがある。

40

【0085】

適切な保存剤には、限定されることはないが、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、及びこれらの組合せがある。

【0086】

適切な着香料には、限定されることはないが、ラズベリー、ペパーミント油、グレープフレーバー、メントール、スペアミント油、柑橘油、桂皮油、イチゴフレーバー、チェリーフレーバー、ラズベリーフレーバー、オレンジ油、レモン油、レモンミントフレーバー、フルーツポンチフレーバー、及びこれらの組合せがある。

50

【0087】

製剤が着香料を含有する場合、製剤は約0.01～約1%の着香料を含有するのが好ましい。より好ましい実施形態において、製剤は約0.005～約0.5%の着香料を含有する。

【0088】

製剤は経口、頬側、舌下、吸入又は静脈内／筋肉内投与に適している。好ましくは、製剤は経口投与される液体である。

【0089】

＜本発明の製剤（アルコールを含有する、アルコールを含まない、及び脂質）及び人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールの代表的な使用＞

本発明の製剤は多くの疾患若しくは疾病又は疾患及び疾病の症状の治療に殊に適している。さらに、人工的に合成され、実質的に純粋なカンナビジオールは疾患又はこれらの疾患の症状の治療により一層有効で適切である。

【0090】

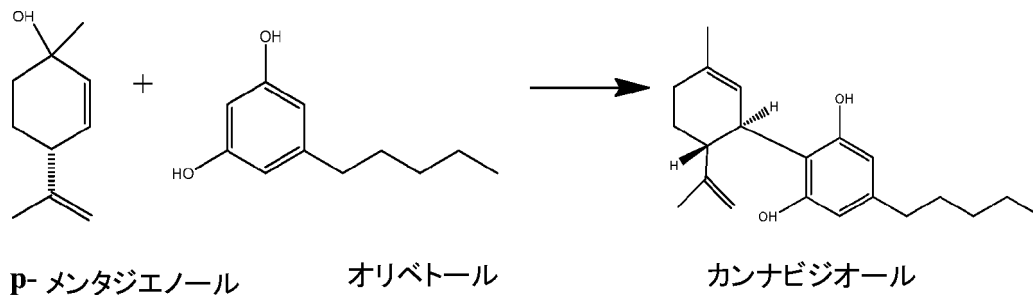
米国特許出願第62／004,495号で最初に説明されているように、出願人は、予想外なことに、カンナビジオールを創成するための新しい合成経路を創出した。この新しい方法は、カンナビジオールを抽出するために大麻を栽培する必要性を排除する。本出願人のカンナビジオールは高い純度レベルを有しており、デルター9-テトラヒドロカンナビノールを始めとするスケジュールI薬物を実質的に含まない。

【0091】

出願人は、p-メンタジエノールとオリベトールをトルエン又はジクロロメタン又はヘキサン中でp-トルエンスルホン酸触媒と合わせてカンナビジオールを生成させることにより（下図参照）カンナビジオールを化学的に合成した。

【0092】

【化2】



【0093】

1つの実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む脳腫瘍を治療する方法に関する。

【0094】

別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含む脳腫瘍を治療する方法に関する。

【0095】

1つの実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む神経膠腫を治療する方法に関する。

【0096】

別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含む神経膠腫を治療する方法に関する。

【0097】

1つの実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む多形性膠芽腫を治療する方法に関する。

【0098】

別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含む多形性膠芽腫を治療する方法に関する。

【0099】

1つの実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含むドラベ症候群を治療する方法に関する。

【0100】

別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含むドラベ症候群を治療する方法に関する。

10

【0101】

さらにもう1つ別の実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含むレノックス・ガストー症候群を治療する方法に関する。

【0102】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含むレノックス・ガストー症候群を治療する方法に関する。

【0103】

さらなる実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含むミオクロノス発作を治療する方法に関する。より好ましい実施形態において、アルコールを含まない製剤は実質的に純粋なカンナビジオールを含有する。

20

【0104】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含むミオクロノス発作を治療する方法に関する。

【0105】

さらなる実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む若年性ミオクロノステんかんを治療する方法に関する。好ましい実施形態においては、本発明のアルコールを含まない製剤を、治療を必要とする若年患者に投与する。

30

【0106】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含む若年性ミオクロノステんかんを治療する方法に関する。

【0107】

1つの実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む難治性てんかんを治療する方法に関する。好ましい実施形態においては、本発明のアルコールを含まない製剤を、治療を必要とする若年患者に投与する。

【0108】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含む難治性てんかんを治療する方法に関する。

40

【0109】

1つの実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む若年性てんかんを治療する方法に関する。好ましい実施形態においては、本発明のアルコールを含まない製剤を、治療を必要とする若年患者に投与する。

【0110】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含む若年性てんかんを治療する方

50

法に関する。

【0111】

1つの実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含むウェスト症候群を治療する方法に関する。好ましい実施形態においては、本発明のアルコールを含まない製剤を、治療を必要とする若年患者に投与する。

【0112】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含むウェスト症候群を治療する方法に関する。

【0113】

1つの実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む幼児けいれんを治療する方法に関する。好ましい実施形態においては、本発明のアルコールを含まない製剤を、治療を必要とする若年患者に投与する。

【0114】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含む幼児けいれんを治療する方法に関する。

【0115】

1つの実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む難治性幼児けいれんを治療する方法に関する。好ましい実施形態においては、本発明のアルコールを含まない製剤を、治療を必要とする若年患者に投与する。

【0116】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含む難治性幼児けいれんを治療する方法に関する。

【0117】

1つの実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む結節性硬化症を治療する方法に関する。好ましい実施形態においては、本発明のアルコールを含まない製剤を、治療を必要とする若年患者に投与する。

【0118】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含む結節性硬化症を治療する方法に関する。

【0119】

さらなる実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む神経因性疼痛を治療する方法に関する。さらなる実施形態において、神経因性疼痛は、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ビンクリスチン、メトトレキサート、シタラビン、フルオロウラシル、イフォスアミド、シクロフォスアミド、プロカルバジン、エトポシド、カルムスチン、及びロムスチンのような神経毒性化学療法剤により引き起こされる。さらにもう1つ別の実施形態において、神経因性疼痛はパクリタキセルにより引き起こされ、患者は乳癌、子宮頸癌、子宮内膜癌及び／又は卵巣癌の診断に起因してパクリタキセルを受容する。さらなる実施形態において、乳癌、子宮頸癌、子宮内膜癌及び／又は卵巣癌は白金抵抗性である。もう1つ別の実施形態において、乳癌、子宮頸癌、子宮内膜癌及び／又は卵巣癌は再発性である。

【0120】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含む神経因性疼痛を治療する方法に関する。さらなる実施形態において、神経因性疼痛はパクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ビンクリスチン、メトトレキサート

10

20

30

40

50

、シタラビン、フルオロウラシル、イフォスアミド、シクロフォスアミド、プロカルバジン、エトポシド、カルムスチン、及びロムスチンのような神経毒性化学療法剤により引き起こされる。さらにもう1つ別の実施形態において、神経因性疼痛はパクリタキセルにより引き起こされ、患者は乳癌、子宮頸癌、子宮内膜癌及び／又は卵巣癌の診断に起因してパクリタキセルを受容する。さらなる実施形態において、乳癌、子宮頸癌、子宮内膜癌及び／又は卵巣癌は白金抵抗性である。もう1つ別の実施形態において、乳癌、子宮頸癌、子宮内膜癌及び／又は卵巣癌は再発性である。

【0121】

さらなる実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む、カンナビジオールを鎮痛剤として使用する方法に関する。

10

【0122】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含むカンナビジオールを鎮痛剤として使用する方法に関する。

【0123】

さらなる実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含むオピオイド依存離脱を治療する方法に関する。好ましい実施形態においては、本発明のアルコールを含まない製剤を、治療を必要とする患者に投与する。

【0124】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含むオピオイド依存離脱を治療する方法に関する。

20

【0125】

さらにもう1つ別の実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含むコカイン依存離脱を治療する方法に関する。好ましい実施形態においては、本発明のアルコールを含まない製剤を、治療を必要とする患者に投与する。

【0126】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含むコカイン依存離脱を治療する方法に関する。

30

【0127】

さらなる実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含むヘロイン依存離脱を治療する方法に関する。好ましい実施形態においては、本発明のアルコールを含まない製剤を、治療を必要とする患者に投与する。

【0128】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含むヘロイン依存離脱を治療する方法に関する。

【0129】

さらなる実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含むニコチン依存離脱を治療する方法に関する。好ましい実施形態においては、本発明のアルコールを含まない製剤を、治療を必要とする患者に投与する。

40

【0130】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含むニコチン依存離脱を治療する方法に関する。

【0131】

さらなる実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含むアンフェタミン依存離脱を治療する方法に関する。好ましい実施形態においては、本発明のアルコールを含まない製剤を、治療を必要とする患者に投与する。

50

【0132】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含むアンフェタミン依存離脱を治療する方法に関する。

【0133】

1つの実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含むニキビを治療する方法に関する。

【0134】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含むニキビを治療する方法に関する。

10

【0135】

1つの実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含むパーキンソン病を治療する方法に関する。

【0136】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含むパーキンソン病を治療する方法に関する。

【0137】

1つの実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む統合失調症を治療する方法に関する。

20

【0138】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含む統合失調症を治療する方法に関する。

【0139】

1つの実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む社交不安障害を治療する方法に関する。

【0140】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含む社交不安障害を治療する方法に関する。

30

【0141】

さらなる実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含むうつ病を治療する方法に関する。

【0142】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含むうつ病を治療する方法に関する。

【0143】

さらなる実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む有害な情緒的刺激に直面する患者を治療する方法に関する。

40

【0144】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含む有害な情緒的刺激に直面する患者を治療する方法に関する。

【0145】

1つの実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む吐き気を治療する方法に関する。

【0146】

50

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含む吐き気を治療する方法に関する。

【0147】

1つの実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む多発性硬化症を治療する方法に関する。

【0148】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含む多発性硬化症を治療する方法に関する。

10

【0149】

1つの実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む大麻依存症の症状を治療する方法に関する。好ましい実施形態においては、本発明のアルコールを含まない製剤を、治療を必要とする患者に投与する。

【0150】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含む大麻依存症の症状を治療する方法に関する。

【0151】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む初期精神病の症状を治療する方法に関する。

20

【0152】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含む初期精神病の症状を治療する方法に関する。

【0153】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含むアルツハイマー病の症状を治療する方法に関する。

【0154】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含むアルツハイマー病の症状を治療する方法に関する。

30

【0155】

さらにもう1つ別の実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む心的外傷後ストレス障害（「PTSD」）の症状を治療する方法に関する。

【0156】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含む心的外傷後ストレス障害PTSDの症状を治療する方法に関する。

40

【0157】

1つの実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む不安症の症状を治療する方法に関する。

【0158】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含む不安症を治療する方法に関する。

【0159】

さらなる実施形態において、本発明は、本発明の製剤を、それを必要とする患者に投与することを含む自閉症の症状を治療する方法に関する。好ましい実施形態においては、本

50

発明のアルコールを含まない製剤を、治療を必要とする患者に投与する。

【0160】

もう1つ別の実施形態において、本発明は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールを、それを必要とする患者に投与することを含む自閉症の症状を治療する方法に関する。

【0161】

<定義>

本明細書中で使用されるとき、「患者」とは一人の患者を指し、患者の集団ではない。

【0162】

本明細書中で使用されるとき、「合成」とはカンナビジオールの化学的合成をいい、大麻植物材料から抽出されるカンナビジオールではない。

10

【0163】

本明細書中で使用されるとき、「実質的に純粋」とは、98%より高い、好ましくは98.5%より高い、より好ましくは99.0%より高い、最も好ましくは99.5%より高いカンナビジオールのクロマトグラフ純度を有する調製物をいう。

【0164】

本明細書中で使用されるとき、「デルター9-テトラヒドロカンナビノールを実質的に含まない」とは、HPLCで決定して0.3%未満のデルター9-テトラヒドロカンナビノールを有するカンナビジオールの調製物をいう。好ましくは、調製物は0.25%未満のデルター9-テトラヒドロカンナビノール、より好ましくは0.2%、最も好ましくは0.1%未満のデルター9-テトラヒドロカンナビノールを含有する。

20

【0165】

本明細書中で使用されるとき、各々の特定の値に「約」を付けて規定されている量、重量、などに関する全ての数値はプラス又はマイナス10%を意味する。例えば、「約10% w/w」という表現は「9% w/w ~ 11% w/w」と理解されたい。従って、特許請求の範囲に記載の値の10%以内の量は特許請求の範囲内に包含される。

【0166】

本明細書中で使用されるとき、「液体」とは、流動性の流体医薬製剤を指す。この種の製剤は粉末でも固体でもない。

【0167】

本明細書中の全ての重量は製剤全体の% w/wすなわち重量パーセントをいう。

30

【0168】

本明細書中で使用されるとき、「有効な量」という用語は治療を必要とする患者を治療するのに必要な量を意味する。

【0169】

本明細書中で使用されるとき、「医薬として許容できる」という用語は、経口剤形中の生物学的又はその他の意味で望ましくないことのない成分をいう。

【0170】

本明細書中で使用されるとき、「qs」は所望の容積又は濃度に到達するのに十分な当該成分の量を意味する。

40

【0171】

開示されている実施形態は本明細書に開示されている本発明の概念の単なる代表的な実施形態であり、特許請求の範囲で明確にされない限り限定的に考えるべきではない。

【0172】

以下の実施例は、本発明を例証し、本発明の製剤の使用の仕方を当業者に教示するためのものであって、いかなる意味でも限定することを意図したものではない。

【0173】

特許請求の範囲、本発明の全ての局面及び実施形態、並びにその全ての具体的な実施例はその等価物を包含することが意図されている。

【実施例】

50

【0174】

＜実施例1．アルコールを含まない製剤＞

下記表1の製剤を以下のようにして調製した。全ての溶媒は製造に使用する前に窒素でパージする。ビタミンE、メチルパラベン、プロピルパラベンをプロピレングリコールに溶解した。ポリエチレングリコール400（PEG400）及び着香料をプロピレングリコール溶液に加え、十分に混合した。スクラロース及びアスコルビン酸ナトリウムを水に溶解することにより水相を調製した。次に、溶液を合わせ、pH調整剤を用いてpHを調節した。カンナビノイドを賦形剤溶液に加え、溶解するまで混合した。

【0175】

人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールをカンナビノイドとして使用した。

【0176】

イチゴフレーバーを着香料として使用した。

【0177】

【表1】

表1．アルコールを含まない製剤

製剤	# AF1	# AF2	# AF3	# AF4
カンナビノイド	32	32	32	32
PEG400	28	28	27.9	28.4
プロピレングリコール	34	34	34	34
水	6	6	6	6
ビタミンE (アルファ-トコフェロール)				0.05
アスコルビン酸ナトリウム			0.1	0.1
メチルパラベン				0.1
プロピルパラベン				0.02
スクラロース				0.05
着香料				0.3
pH調節	なし	6～7にpH調節	6～7にpH調節	6～7にpH調節
製剤の最終pH	8.7	6.7	6.4	6.6

【0178】

＜実施例2．アルコールを含まない製剤の安定性＞

表1に掲げた製剤を55℃±2℃、40℃±2℃及び相対湿度75%±5%、並びに25℃±2℃及び相対湿度60%±5%で安定性試験に付した。製剤の安定性は、規定の時

点でその能力（アッセイ値）及び不純物レベルを評価することにより分析した。アッセイ及び不純物は、紫外検出器を備えた高性能クロマトグラフィーを用いて検出した。アッセイは228nmで行い、初期濃度の%として示した。全ての不純物について、分析は228nmで行い、%面積として表した。特定の不純物の量を、各々の製剤の面積の割合（%）として全不純物の量と共に表2～13に掲げる。各々の不純物について相対保持時間（RRT）を示す。

【0179】

【表2】

表2. 55℃±2℃で保存したカンナビジオール経口溶液製剤#AF1の安定性データ

55℃ - 製剤#AF1	RRT	0週	1週	2週	3週	4週
アッセイ (初期濃度の%)		100.00	97.11	97.30	94.47	87.91
% シス-カンナビジオール	1.440	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02
% デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール	1.729	ND	ND	0.01	ND	0.02
% トランス-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.840	0.05	0.03	0.03	0.03	0.02
% 未知不純物	0.328	ND	BQL	BQL	BQL	0.06
	0.345	ND	BQL	BQL	BQL	0.07
	0.385	ND	BQL	BQL	BQL	0.05
	0.404	ND	0.08	0.13	0.23	0.38
	0.460	ND	0.05	0.07	0.10	0.17
	0.486	ND	0.42	0.65	1.23	2.73
	0.505	BQL	0.22	0.22	0.19	ND
	0.526	ND	0.10	0.14	0.13	0.17
	0.610	ND	ND	BQL	0.05	0.08
	0.702	ND	BQL	BQL	0.07	0.08
	0.742	ND	BQL	BQL	0.05	0.07
	0.774	0.07	0.06	0.06	ND	ND
	0.796	ND	0.58	1.04	2.13	3.80
	0.830	BQL	0.31	0.39	0.59	0.87

10

20

30

40

	0.933	ND	BQL	0.06	0.17	0.37
	1.881	ND	0.06	0.09	0.06	0.06
	2.025	ND	BQL	BQL	0.34	0.39
	2.291	ND	0.06	ND	ND	ND
全不純物 (% 面積)		0.13	1.99	2.91	5.39	9.41

ND-非検出

BQL-定量限界未満、未知不純物のみ

【0 1 8 0】

【表 3】

表 3. 55℃±2℃で保存したカンナビジオール経口溶液製剤#AF2の安定性データ

55℃ - 製剤 # AF2	RRT	0 週	1 週	2 週	3 週	4 週
アッセイ (初期濃度の%)		100.00	100.31	99.90	95.25	96.85
% シス-カンナビジオール	1.440	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
% デルタ-9-テトラヒドロカン ナビノール	1.730	ND	ND	0.01	0.03	0.06
% トランス-(1R, 6R)-3'-メチル- カンナビジオール	1.840	0.05	0.07	0.05	0.05	0.04
% 未知不純物	0.340	ND	BQL	BQL	0.05	0.07
	0.404	ND	BQL	BQL	BQL	0.08
	0.462	ND	BQL	BQL	BQL	0.05
	0.486	ND	BQL	0.22	0.35	0.94
	0.506	ND	0.07	0.13	0.15	ND
	0.584	ND	BQL	BQL	0.05	0.11
	0.776	0.07	0.07	0.06	0.05	ND
	0.795	ND	BQL	0.30	0.50	1.09
	0.830	BQL	BQL	0.10	0.14	0.22
	0.932	ND	BQL	0.07	0.10	0.18
	2.034	ND	ND	BQL	0.09	BQL
全不純物 (% 面積)		0.13	0.22	0.95	1.57	2.85

ND-非検出

BQL-定量限界未満、未知不純物のみ

【 0 1 8 1 】

【表 4】

表 4. 55℃±2℃で保存したカンナビジオール経口溶液製剤 # AF 3 の安定性データ

55℃ - 製剤 # AF3	RRT	0 週	1 週	2 週	3 週	4 週
アッセイ (初期濃度の%)		100.00	99.25	98.60	98.28	96.12
% シス-カンナビジオール	1.440	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
% デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール	1.736	ND	ND	ND	0.01	0.02
% トランス-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.840	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
% 未知不純物	0.484	ND	ND	ND	BQL	0.14
	0.502	ND	BQL	BQL	0.05	0.09
	0.775	0.06	0.09	0.10	0.06	0.05
	0.793	ND	ND	ND	0.06	0.27
	0.830	BQL	BQL	BQL	BQL	0.06
	0.951	ND	BQL	ND	BQL	0.05
	1.158	ND	0.06	0.08	0.12	0.05
全不純物 (% 面積)		0.12	0.21	0.24	0.36	0.79

ND-非検出

BQL-定量限界未満、未知不純物のみ

【 0 1 8 2 】

【表 5】

表5. 55℃±2℃で保存したカンナビジオール経口溶液製剤#AF4の安定性データ

55℃ - 製剤 # AF4	RRT	0 週	1 週	2 週	3 週	4 週
アッセイ (初期濃度の%)		100.00	100.92	99.27	100.16	98.10
% シス-カンナビジオール	1.440	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
% トランス-(1R,6R)-3'-メチル- カンナビジオール	1.840	0.05	0.05	0.05	0.06	0.07
% 未知不純物	0.403	ND	BQL	BQL	BQL	0.06
	0.485	ND	BQL	0.06	0.18	0.38
	0.505	ND	BQL	0.05	0.08	0.12
	0.524	ND	ND	BQL	BQL	0.07
	0.776	0.07	0.08	0.05	0.06	ND
	0.794	ND	ND	0.07	0.31	0.70
	0.822	ND	ND	BQL	0.10	0.15
	0.931	ND	ND	ND	BQL	0.06
	1.159	ND	BQL	0.08	0.10	ND
	1.774	ND	ND	ND	0.05	0.11
全不純物 (% 面積)		0.13	0.14	0.37	0.95	1.73

ND-非検出

BQL-定量限界未満、未知不純物のみ

【0183】

【表 6】

表 6. 40℃±2℃、75%±5%の相対湿度で保存したカンナビジオール
経口溶液製剤 # A F 1 の安定性データ

40℃ - 製剤 # AF1	RRT	0 週	2 週	4 週
アッセイ (初期濃度の%)		100.00	100.18	95.64
% シス-カンナビジオール	1.440	0.01%	0.01%	0.01%
% トランス-(1R, 6R)-3'-メチル- カンナビジオール	1.846	0.05%	0.05%	0.03%
% 未知不純物	0.404	ND	BQL	0.12%
	0.460	ND	0.07%	0.08%
	0.486	ND	0.23%	0.87%
	0.505	BQL	0.30%	0.30%
	0.526	ND	0.05%	0.14%
	0.702	ND	BQL	0.06%
	0.774	0.07%	0.07%	ND
	0.796	ND	0.25%	1.31%
	0.830	BQL	0.12%	0.44%
	0.931	ND	ND	0.06%
全不純物 (% 面積)		0.13%	1.15%	3.42%

ND-非検出

BQL-定量限界未満、未知不純物のみ

【表 7】

表 7. 40℃±2℃、75%±5%の相対湿度で保存したカンナビジオール経口溶液製剤 # AF 2 の安定性データ

40℃ - 製剤 # AF2	RRT	0 週	2 週	4 週
アッセイ (初期濃度の%)		100.00	100.08	98.77
% シス-カンナビジオール	1.442	0.01%	0.01%	0.01%
% トランス-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.848	0.05%	0.05%	0.04%
% 未知不純物	0.484	ND	ND	0.08%
	0.506	ND	BQL	0.11%
	0.776	0.07%	0.07%	0.06%
	0.794	ND	ND	0.09%
	0.830	BQL	BQL	0.05%
全不純物 (% 面積)		0.13%	0.13%	0.44%

ND-非検出

BQL-定量限界未満、未知不純物のみ

【 0 1 8 5 】

【表 8】

表 8. 40℃±2℃、75%±5%の相対湿度で保存したカンナビジオール経口溶液製剤 # AF 3 の安定性データ

40℃ - 製剤 # AF3	RRT	0 週	2 週	4 週
アッセイ (初期濃度の%)		100.00	98.47	96.90
% シス-カンナビジオール	1.442	0.01%	0.01%	0.01%
% トランス-(1R, 6R)-3'-メチル -カンナビジオール	1.846	0.05%	0.05%	0.05%
% 未知不純物	0.775	0.06%	0.08%	0.10%
	1.160	ND	ND	0.05%
全不純物 (% 面積)		0.12%	0.14%	0.21%

ND-非検出

【0186】

【表 9】

表 9. 40℃±2℃、75%±5%の相対湿度で保存したカンナビジオール経口溶液製剤 # AF 4 の安定性データ

40℃ - 製剤 # AF4	RRT	0 週	2 週	4 週
アッセイ (初期濃度の%)		100.00	99.63	99.50
% シス-カンナビジオール	1.437	0.01%	0.01%	0.01%
% トランス-(1R, 6R)-3'-メチル -カンナビジオール	1.840	0.05%	0.05%	0.06%
% 未知不純物	0.776	0.07%	0.07%	0.08%
全不純物 (% 面積)		0.13%	0.13%	0.15%

【0187】

【表 10】

表 10. 25℃±2℃、60%±5%の相対湿度で保存したカンナビジオール
経口溶液製剤# AF1 の安定性データ

25℃ - 製剤 # AF1	RRT	0 週	4 週
アッセイ (初期濃度の%)		100.00	101.24
% シス-カンナビジオール	1.440	0.01%	0.01%
% トランス-(1R, 6R)-3'-メチル -カンナビジオール	1.846	0.05%	0.04%
% 未知不純物	0.459	ND	0.09%
	0.483	ND	0.11%
	0.505	BQL	0.27%
	0.774	0.07%	0.06%
	0.796	ND	0.10%
	0.836	BQL	0.06%
全不純物 (% 面積)		0.13%	0.74%

ND-非検出

BQL-定量限界未満、未知不純物のみ

【0188】

【表 1 1】

表 1 1. 25℃±2℃、60%±5%の相対湿度で保存したカンナビジオール
経口溶液製剤#AF2の安定性データ

25℃ - 製剤 # AF2	RRT	0 週	4 週
アッセイ (初期濃度の%)		100.00	100.22
% シス-カンナビジオール	1.442	0.01%	0.01%
% トランス-(1R, 6R)-3'-メチル- カンナビジオール	1.848	0.05%	0.05%
% 未知不純物	0.776	0.07%	0.07%
全不純物 (% 面積)		0.13%	0.13%

10

20

【0 1 8 9】

【表 1 2】

表 1 2. 25℃±2℃、60%±5%の相対湿度で保存したカンナビジオール
経口溶液製剤#AF3の安定性データ

25℃ - 製剤 # AF3	RRT	0 週	4 週
アッセイ (初期濃度の%)		100.00	97.52
% シス-カンナビジオール	1.442	0.01%	0.01%
% トランス-(1R, 6R)-3'-メチル- カンナビジオール	1.846	0.05%	0.05%
% 未知不純物	0.775	0.06%	0.08%
全不純物 (% 面積)		0.12%	0.14%

30

40

【0 1 9 0】

【表 1 3】

表 1 3. 25℃±2℃、60%±5%の相対湿度で保存したカンナビジオール
経口溶液製剤#AF4の安定性データ

25℃ - 製剤 # AF4	RRT	T=0	4 週
アッセイ (初期濃度の%)		100.00	99.26
% シス-カンナビジオール	1.437	0.01%	0.01%
% トランス-(1R, 6R)-3'-メチル- カンナビジオール	1.840	0.05%	0.06%
% 未知不純物	0.776	0.07%	0.07%
全不純物 (% 面積)		0.13%	0.14%

10

20

【0191】

コントロール製剤（#AF1）は全不純物のレベルの有意な上昇及びアッセイ値の低下を示した。製剤（#AF2）のpHを約6～約7の範囲に調節するとコントロール製剤と比較して製剤の安定性が増大した。これは、カンナビノイド製剤の安定性においてpHが奏する重大な役割を示している。本出願人は、最適の安定性のためにpHは約6～約7にするべきであることを究明した。pHの調節と共に酸化防止剤を添加すると、カンナビノイド製剤の安定性がさらに増大した。例えば、酸化防止剤及びpH調整剤を含有する製剤#AF3及び#AF4は、温度及び湿度条件に関わりなく4週間優れた安定性を示した。

【0192】

<実施例3. アルコール製剤>

30

下記表14及び15の製剤を次のようにして調製した。全ての溶媒は、製造に使用する前に窒素でパージした。ビタミンE、パルミチン酸アスコルビル、メチルパラベン、プロピルパラベン、スクラロースをエタノールに溶解した。プロピレングリコール、ポリエチレングリコール400、グリセロール、着香料、及び水を溶液に加え、十分に混合した。次いで、妥当な場合は、pH調整剤を用いて溶液のpHを調節した。カンナビノイドを賦形剤溶液に加え、完全に溶解するまで混合した。人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールをカンナビノイドとして使用した。イチゴフレーバーを着香料として使用した。

【0193】

【表 1 4】

表 1 4. アルコールを含む製剤

製剤	# A5	# A6	# A7	# A8
カンナビノイド	9.1	9.1	9.1	8.8
ポリエチレングリコール 400	3	3	3	3
プロピレングリコール	7.5	7.5	7.5	7.5
エタノール	50.3	50.2	50.2	49.7
水	30	30	30	30.5
ビタミン E (アルファ- トコフェロール)		0.05	0.05	0.05
パルミチン酸アスコルビル		0.1	0.1	0.1
スクラロース	0.05	0.05	0.05	0.05
メチルパラベン	0.02	0.02	0.02	0.02
プロピルパラベン	0.02	0.02	0.02	0.02
着香料				0.3
pH 調節	なし	なし	6～7に p H調節	6～7に p H調節
製剤の最終 p H	6.06	4.9	6.5	6.4

10

20

30

【 0 1 9 4】

【表 1 5】

表 1 5. アルコールを含む追加の製剤

製剤	# A9	# A10
カンナビノイド	32	32
ポリエチレングリコール 400	18.8	23.8
プロピレングリコール	39	39
グリセロール	5	
エタノール	5	5
ビタミン E (アルファ トコフェロール)	0.05	0.05
パルミチン酸アスコルビル	0.1	0.1
スクラロース	0.05	0.05
メチルパラベン	0.02	0.02
プロピルパラベン	0.02	0.02

【0 1 9 5】

＜実施例 4. アルコールを含む製剤の安定性＞

表 1 4 及び表 1 5 に掲げた製剤を、 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度 $60\% \pm 5\%$ 及び $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度 $75\% \pm 5\%$ で安定性試験に付した。製剤の安定性は、規定の時点でその能力（アッセイ値）及び不純物レベルを評価することにより分析した。アッセイ及び不純物は、紫外検出器を備えた高性能クロマトグラフィーを用いて検出した。アッセイは 228nm で行い、初期濃度の % として示した。全ての不純物について、分析は 228nm で行い、% 面積として表した。特定の不純物の量を各々の製剤の面積の割合（%）として全不純物の量と共に表 1 6 ～ 2 2 に掲げる。各々の不純物の相対保持時間（RRT）も示す。

【0 1 9 6】

10

20

30

40

【表 16】

表 16. 25℃±2℃、60%±5%の相対湿度で保存したカンナビジオール
経口溶液製剤 # A 5 の安定性データ

25℃ - 製剤 # A5	RRT	0ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月
アッセイ (初期濃度の%)		100.00	92.97	83.87	77.31	68.92
% カンナビノール	1.400	ND	ND	ND	0.01	ND
% シス-カンナビジオール	1.455	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02
% デルタ-9-テトラヒドロ カンナビノール	1.761	ND	ND	0.01	0.15	0.17
% 未知不純物	0.319	ND	0.08	0.18	0.34	0.39
	0.337	ND	BQL	BQL	BQL	0.05
	0.370	ND	BQL	0.07	0.08	0.08
	0.389	ND	0.11	0.24	0.42	0.54
	0.448	ND	0.18	0.23	0.24	0.25
	0.479	ND	0.78	1.65	2.66	3.49
	0.494	ND	0.50	0.72	0.82	0.88
	0.522	ND	0.05	BQL	BQL	BQL
	0.600	ND	BQL	0.05	0.09	0.15
	0.678	ND	BQL	0.10	0.16	0.21
	0.697	ND	BQL	0.08	0.08	0.09
	0.713	ND	ND	ND	0.06	0.10
	0.770	0.05	ND	ND	ND	ND
	0.790	ND	0.99	2.28	4.19	5.55

10

20

30

	0.819	ND	0.39	0.87	1.44	1.97
	0.930	ND	0.05	0.21	0.38	0.56
	1.189	ND	ND	ND	BQL	0.09
	2.053	ND	0.07	ND	BQL	0.14
	3.192	ND	ND	ND	ND	0.09
	3.256	ND	ND	ND	0.08	0.08
	3.650	ND	ND	ND	ND	0.13
全不純物 (% 面積)		0.06	3.21	6.70	11.22	15.03

ND-非検出

BQL-定量限界未満、未知不純物のみ

【 0 1 9 7 】

【表 17】

表 17. 25℃±2℃、60%±5%の相対湿度で保存したカンナビジオール
経口溶液製剤#A6の安定性データ

25℃ - 製剤#A6	RRT	0ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月
アッセイ (初期濃度の%)		100.00	97.49	94.25	91.14	87.53
% カンナビノール	1.400	ND	ND	ND	0.01	ND
% シス-カンナビジオール	1.455	0.01	0.01	0.01	0.01	ND
% デルタ-9-テトラヒドロ カンナビノール	1.761	ND	0.06	0.23	0.68	0.82
% 未知不純物	0.390	ND	BQL	0.05	0.10	0.14
	0.479	ND	BQL	0.08	0.17	0.25
	0.496	ND	0.20	0.87	1.80	2.41
	0.577	ND	BQL	BQL	0.08	0.10
	0.721	ND	ND	BQL	BQL	0.05
	0.770	0.05	0.05	BQL	BQL	BQL
	0.790	ND	0.05	0.11	0.25	0.43
	0.834	BQL	BQL	BQL	0.05	0.07
	0.961	ND	0.06	0.33	0.71	0.97
	1.197	ND	ND	ND	ND	0.06
	1.869	BQL	BQL	BQL	0.06	0.27
	2.066	ND	0.07	0.42	0.59	0.86
	3.247	ND	ND	ND	0.07	0.08
	3.655	ND	ND	ND	ND	0.11
全不純物 (% 面積)		0.06	0.50	2.10	4.58	6.62

ND-非検出

BQL-定量限界未満、未知不純物のみ

【表 18】

表 18. 25℃±2℃、60%±5%の相対湿度で保存したカンナビジオール

経口溶液製剤 # A7 の安定性データ

25℃ - 製剤 # A7	RRT	0ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月
アッセイ (初期濃度の%)		100.00	98.69	96.52	96.30	96.54
% シス-カンナビジオール	1.455	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
% デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール	1.761	ND	0.01	0.02	0.03	0.05
% 未知不純物	0.479	ND	BQL	BQL	BQL	0.07
	0.495	ND	BQL	0.06	0.14	0.20
	0.770	0.05	0.05	0.05	0.05	BQL
	0.793	ND	BQL	0.06	0.06	0.10
	0.958	ND	ND	ND	BQL	0.06
	1.160	ND	BQL	0.05	BQL	0.05
	1.883	ND	ND	ND	ND	0.06
	2.057	ND	ND	BQL	BQL	0.06
	3.652	ND	ND	ND	ND	0.05
全不純物 (% 面積)		0.06	0.07	0.25	0.29	0.71

ND-非検出

BQL-定量限界未満、未知不純物のみ

【0199】

【表 19】

表 19. 25℃±2℃、60%±5%の相対湿度で保存したカンナビジオール
経口溶液製剤 # A8 の安定性データ

25℃ - 製剤 # A8	RRT	0ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
アッセイ (初期濃度の%)		100.00	100.51	100.14
% シス-カンナビジオール	1.454	0.04	0.04	0.04
% デルタ-9-テトラヒドロカン ナビノール	1.762	0.03	0.04	0.05
% 未知不純物	0.501	BQL	BQL	0.07
	1.162	ND	BQL	0.07
	1.198	ND	ND	0.05
全不純物 (% 面積)		0.07	0.08	0.28

ND-非検出

BQL-定量限界未満、未知不純物のみ

【0200】

【表 20】

表 20. 40℃±2℃、75%±5%の相対湿度で保存したカンナビジオール
経口溶液製剤#A7の安定性データ

40℃ - 製剤#A7	RRT	0ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
アッセイ (初期濃度の%)		100.00	95.22	89.72
% シス-カンナビジオール	1.451	0.01	0.01	0.01
% デルタ-9-テトラヒドロ カンナビノール	1.753	0.01	0.06	0.16
% 未知不純物	0.390	ND	0.05	0.15
	0.450	ND	BQL	0.06
	0.476	BQL	0.23	0.75
	0.501	BQL	0.30	0.80
	0.609	ND	BQL	0.05
	0.675	ND	BQL	0.05
	0.772	0.05	BQL	ND
	0.791	ND	0.36	1.35
	0.830	BQL	0.12	0.37
	0.934	ND	BQL	0.25
	0.958	ND	BQL	0.18
	1.333	ND	ND	0.05
	1.982	ND	ND	0.17
	2.062	BQL	0.05	0.32
	3.253	ND	BQL	0.09
	3.744	ND	ND	0.13
全不純物 (% 面積)		0.07	1.18	4.94

ND-非検出

BQL-定量限界未満、未知不純物のみ

【0201】

【表 2 1】

表 2 1. 40℃±2℃、75%±5%の相対湿度で保存したカンナビジオール
経口溶液製剤#A8の安定性データ

40℃ - 製剤#A8	RRT	0ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
アッセイ (初期濃度の%)		100.00	96.57	92.84
% シス-カンナビジオール	1.454	0.04	0.03	0.03
% デルタ-9-テトラヒドロカン ナビノール	1.762	0.03	0.13	0.62
% 未知不純物	0.392	ND	0.06	0.14
	0.478	ND	0.22	0.64
	0.501	BQL	0.41	0.84
	0.610	ND	BQL	0.05
	0.670	ND	BQL	0.05
	0.792	ND	0.38	1.15
	0.821	ND	0.12	0.30
	0.931	ND	0.05	0.19
	0.956	ND	0.09	0.21
	2.068	BQL	0.11	0.23
	3.251	ND	BQL	0.09
	3.754	ND	ND	0.13
全不純物 (% 面積)		0.07	1.60	4.67

ND-非検出

BQL-定量限界未満、未知不純物のみ

【0202】

【表 2 2】

表 2 2. 40℃±2℃、75%±5%の相対湿度で保存したカンナビジオール
経口溶液製剤 # A 9 の安定性データ

40℃ - 製剤 # A9	RRT	0 週	2 週	4 週
アッセイ (初期濃度の%)		100.00	99.77	100.65
% シス-カンナビジオール	1.440	0.01	0.01	0.01
% トランス-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.841	0.05	0.06	0.05
% 未知不純物	0.770	0.06	0.07	0.08
全不純物 (% 面積)		0.12	0.14	0.14

10

20

【0 2 0 3】

【表 2 3】

表 2 3. 40℃±2℃、75%±5%の相対湿度で保存したカンナビジオール
経口溶液製剤 # A 1 0 の安定性データ

40℃ - 製剤 # A10	RRT	0 週	2 週	4 週
アッセイ (初期濃度の%)		100.00	101.25	100.78
% シス-カンナビジオール	1.440	0.01	0.01	0.01
% デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール	1.723	ND	ND	0.01
% トランス-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.842	0.05	0.05	0.05
% 未知不純物	0.770	0.07	0.07	0.06
全不純物 (% 面積)		0.13	0.13	0.13

30

40

ND-非検出

【0 2 0 4】

コントロール製剤 (# A 5) は全不純物のレベルの有意な上昇及びアッセイ値の低下を示した。酸化防止剤のビタミン E 及びパルミチン酸アスコルビルを添加すると (# A 6 参照) 製剤の安定性が顕著に増大した。これらの結果は、カンナビノイド製剤を安定化する場合の酸化防止剤の重大な役割を例証している。酸化防止剤のビタミン E とアスコルビン酸

50

(又はその塩)は、アスコルビン酸(又はその塩)がビタミンEを再生することによりその枯渇を強力に抑制するので優れた相乗作用を示す。酸化防止剤と共にpH調整剤を添加してpHを6～7の範囲に調節すると、並外れて安定な製剤(#A7及び#A8)が得られた。安定性試験のデータは約6～約7のpH範囲が重大であることを示している。製剤#A9及び#A10も4週間後良好な安定性を示した。

【0205】

<実施例5：脂質製剤>

表24の製剤を、全ての固体及び液体賦形剤を脂質中で混合することによって作成した。その後カンナビジオールを溶解した。人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールをカンナビノイド源として使用した。イチゴを香味料源として使用した。

10

【0206】

【表24】

表24. 脂質を含む製剤

製剤	#LF1	#LF2	#LF3	#LF4	#LF5	#LF6	#LF7
カンナビノイド	24.60	19.50	19.50	19.50	19.50	18.00	28.0
ビタミンE(アルファトコフェロール)		0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
香味料		0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	
ゴマ油	75.40	80.15	70.15				
ヒマワリ油				80.45			
ダイズ油						81.95	
トウモロコシ油					80.45		
デカノイル及びオクタノイルグリセリドの混合物(脂肪酸エステル)							61.95
エタノール			10.00				10.00

20

【0207】

<実施例6：脂質を含む製剤の安定性>

30

製剤#LF1を、25℃±2℃、相対湿度60%±5%及び40℃±2℃、相対湿度75%±5%で安定性試験に付した。製剤の安定性は規定の時点で能力(アッセイ値)及び不純物レベルを評価することにより分析した。アッセイ及び不純物は紫外検出器を備えた高性能クロマトグラフィーを用いて検出した。アッセイは228nmで行い、初期濃度の%として示した。全ての不純物について、分析は228nmで行い、%面積として表した。特定の不純物の量を各々の製剤の面積の割合(%)として全不純物の量と共に表25に掲げる。各々の不純物の相対保持時間(RRT)を示す。

【0208】

【表 2 5】

表 2 5. $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $75\% \pm 5\%$ の相対湿度で保存した、及び $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $60\% \pm 5\%$ の相対湿度で保存したカンナビジオール経口溶液
製剤 # L F 1 の 3 か月安定性データ

製剤 # LF1	RRT	0 ヶ月	3 ヶ月 -40°C	3 ヶ月 -25°C
アッセイ (初期濃度の%)		100.00	100.87	100.72
% シス-カンナビジオール	1.437	0.03	0.04	0.04
% デルタ 9-THC	1.736	0.06	0.06	0.08
% トランス-(1R, 6R)-3'-メチル-カンナビジオール	1.840	0.02	0.06	0.02
全不純物 (% 面積)		0.11	0.16	0.14

10

【0 2 0 9】

上記表 2 5 に見られるように、ゴマ油を含む製剤 # L F 1 は、 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\%$ 相対湿度及び $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\%$ 相対湿度の両方の保存条件で 3 ヶ月後良好な安定性を示した。

【0 2 1 0】

20

<実施例 7. パクリタキセルに誘発された神経因性疼痛研究>

パクリタキセルは卵巣癌、乳癌、肺癌及び頭頸部癌を始めとする幾つかの種類の癌に対して活性を有する抗腫瘍薬である。パクリタキセルは微小管集合を促進することによって作用し、結果として毒性の副作用として神経障害を起こす。末梢感覚神経障害はパクリタキセルの報告されている最も一般的な神経毒性副作用であり、単独で、又はシスプラチンのような他の神経毒性抗腫瘍薬と併用して投与される場合高及び累積投与量のパクリタキセルによる治療が制限されている。現在、この種の疼痛に対する極めて効果的な治療はない。従って、パクリタキセルに誘発された神経障害の症状を緩和するための極めて効果的な治療に対するニーズがある。

【0 2 1 1】

30

カンナビジオール、デルター 9-テトラヒドロカンナビノール、及びカンナビジオール + デルター 9-テトラヒドロカンナビノールの組合せの、化学療法により誘発された末梢神経障害によって引き起こされた神経因性疼痛を軽減する効果を決定するために、マウスを用いた研究を行った。マウスに投与したカンナビジオールは 98% より高い純度を有する実質的に純粋な人工的に合成されたカンナビジオールであった。

【0 2 1 2】

図 1 の詳細な説明は次の通り。Y-軸は、ベースライン感度のパーセントとして表した、機械的な刺激に対する限界感度を示す。X-軸は、腹腔内に投与された薬物の用量を示す (mg / kg)。点線は生理食塩水コントロールの機械的な刺激に対する離脱閾値レベルを表し、破線はパクリタキセルで処置された動物を表す。破線に沿った点は神経因性疼痛を示し、点線に沿った点は神経因性疼痛からの保護を示す。示されているデータは処置後 21 日に測定された感度の平均 + S E M である。* 一元配置分散分析で決定された生理食塩水コントロールからの $p < 0.05$ 。

40

【0 2 1 3】

一緒に添加されたとき同様な顕性行動効果を生じる薬剤の特定の用量は相加効果レベルを生じるはずである。

例：

1) $1.25 \text{ mg} / \text{kg}$ のカンナビジオールが疼痛効果を 100% 軽減し、 $1.25 \text{ mg} / \text{kg}$ のデルター 9-テトラヒドロカンナビノールが 0% の効果を生じるのであれば、一緒に添加されるこれらの用量は ($2.5 \text{ mg} / \text{kg}$ のカンナビジオール + $2.5 \text{ mg} / \text{kg}$

50

g のデルター 9-テトラヒドロカンナビノールと同様に)十分に効果的なはずである。

2) 0.625 mg/kg のカンナビジオール及び 0.625 のデルター 9-テトラヒドロカンナビノールが 0% の効果を生じるのであれば、これらの併せた用量は効果がないはずである。

【0214】

本出願人は、(図 1 に示されているように)単独で投与したときのカンナビジオールは、デルター 9-テトラヒドロカンナビノールと比較して、化学療法により誘発された神経因性疼痛を軽減する上で最も効果的なレベルを提供することを見出した。デルター 9-テトラヒドロカンナビノールの存在は、その濃度に依存して、カンナビジオールの神経因性疼痛を軽減する能力を阻害する可能性がある。デルター 9-テトラヒドロカンナビノールがカンナビジオールの疼痛軽減活性をブロックする能力はまた、カンナビジオールの濃度にも依存する。この試験は、実質的に純粋なカンナビジオール製剤が極めて望ましいことを示している。

10

【0215】

<実施例 8. 抗けいれん研究>

この研究は、最大電気ショック試験(「MES」)、最小間代性発作(「6Hz」)試験及び毒性の評価(「TOX」)を含む抗けいれんスクリーニングのための標準的なモデルに従って次のようにして行った。データは試験した動物の数(F)のうちの保護された動物の数(N)として記録した(下記表 26~29 参照)。試験は一回繰り返した。マウス及びラットに投与したカンナビジオールは、98%より高い純度を有する実質的に純粋な人工的に合成されたカンナビジオールであった。カンナビジオールは 0.5%メチルセルロース又は 1:1:18 の比のエタノール:ポリエトキシ化ヒマシ油:リン酸緩衝生理食塩水(「PBS」)に溶解した。

20

【0216】

最大電気ショック試験は全身性強直間代発作のモデルであり、脳の全神経回路が最大限に活性であるとき発作拡散を化合物の予防する能力の指標を提供する。これらの発作は極めて再現性であり、ヒトの発作と電気生理学的に一致している。最大電気ショックけいれんに基づく全ての試験で、麻酔薬(0.5%テトラカイン HCl)を含有する電解質溶液でプライミング処理した角膜電極により 60 Hz の交流電流(マウスで 50 mA、ラットで 150)を 0.2 s 間供給した。容積 0.01 mL/g の腹腔内注射により 10、30 及び 100 mg/kg のカンナビジオールを投与した後様々な間隔でマウスを試験した。動物は、発作の後肢強直性伸筋成分の全廃の際に最大電気ショックにより誘発された発作から「保護された」と考えた。

30

【0217】

最小運動障害試験を使用して化合物の望ましくない副作用または毒性を決定した。この試験中、動物の障害を受けた神経又は筋肉機能の明白な兆候を監視した。ローターロッド(rotorod)手順を用いて最小の筋肉又は神経障害を明らかにした。コントロールマウスを 6 rpm のスピードで回転するロッド上に乗せたとき、動物は長時間にわたってその平衡を維持することができる。動物が、この回転するロッドから 60 秒の間に三回落ちたら毒性であると考えた。最小の運動障害に加えて、動物は旋回又はジグザグ歩行、異常な体位及び股開き(spread of the legs)、震え、活動亢進、探索行動の欠如、眠気、昏睡、強硬症、踏み直し反応(placing response)の消失及び筋緊張の変化を示したことがある。

40

【0218】

第 3 の試験は最小間代性発作(6Hz)試験であった。最大電気ショック試験と同様に、最小間代性発作(6Hz)試験は、電氣的に誘発された発作に対する化合物の有効性を評価するために使用されるが、より低い周波数(6Hz)及びより長い刺激持続時間(3s)を使用する。カンナビジオールは腹腔内注射により前もってマウスに投与した。様々な時点で、個々のマウス(1 時点につき 4 匹)に角膜電極を介して、97%の動物に精神運動発作を引き起こすのに十分な電流を供給した(32 mA、3 s)。未処置のマウスは

50

最小の間代期によって特徴付けられる発作を示した後、部分発作を示すヒト患者の前兆に類似していると最初に説明された自動症的常同行動 (stereotyped automatic behaviors) をとる。この行動を示さない動物は保護されたと考えられる。

【0219】

【表26】

表26. 抗けいれんスクリーニング、マウス、メチルセルロース

時間 (時間)		0.5	1.0	2.0
試験	用量	N/F	N/F	N/F
6HZ	10	0/4	0/4	0/4
6HZ	30	0/4	0/4	0/4
6HZ	100	1/4	0/4	0/4
MES	10	0/4	0/4	0/4
MES	30	0/4	0/4	0/4
MES	100	0/4	1/4	2/4
TOX	10	0/8	0/8	0/8
TOX	30	0/8	0/8	0/8
TOX	100	0/8	0/8	0/8

10

【0220】

【表27】

表27. 抗けいれんスクリーニング、マウス、エタノール：ポリエトキシ化ヒマシ油：PBS

時間 (時間)		0.5	1.0	2.0
試験	用量	N/F	N/F	N/F
6HZ	10	0/4	0/4	0/4
6HZ	30	0/4	0/4	0/4
6HZ	100	2/4	0/4	0/4
MES	10	0/4	0/4	0/4
MES	30	0/4	1/4	0/4
MES	100	0/4	2/4	1/4
TOX	10	0/8	0/8	0/8
TOX	30	0/8	0/8	0/8
TOX	100	0/8	0/8	0/8

30

【0221】

【表28】

表28. 抗けいれんスクリーニング、ラット、メチルセルロース

時間 (時間)		1.0	2.0	4.0
試験	用量	N/F	N/F	N/F
MES	30	0/4	0/4	0/4
MES	100	0/4	0/4	0/4
TOX	30	0/4	0/4	0/4
TOX	100	0/4	0/4	0/4

50

【0222】

【表29】

表29. 抗けいれんスクリーニング、ラット、エタノール：ポリエトキシ化
ヒマシ油：PBS

時間 (時間)		1.0	2.0	4.0
試験	用量	N/F	N/F	N/F
MES	30	0/4	0/4	0/4
MES	100	1/4	0/4	0/4
TOX	30	0/4	0/4	0/4
TOX	100	0/4	0/4	0/4

10

【0223】

上記表26～29に見られるように、本出願人は、カンナビジオールがマウス及びラットをてんかんから保護することを見出した。

【0224】

＜実施例9. 多形性膠芽腫研究＞

カンナビジオール又はカンナビジオール+デルター9-テトラヒドロカンナビノール（カンナビジオール／デルター9-テトラヒドロカンナビノール1：1）の全身性投与が、多形性膠芽腫の進行を抑制して、U87細胞を利用する多形性膠芽腫の同所性マウスモデルにおいて化学療法薬物であるテモゾロミドの活性を増強することができる程度を決定するために研究を行った。先に示唆されたように、カンナビジオール+デルター9-テトラヒドロカンナビノールの組合せは、U87血清由来の多形性膠芽腫細胞に由来する腫瘍を標的とするための最も効果的な処置である。

20

【0225】

この研究は次のように行った。ヒトU87ルシフェラーゼ標識細胞を、10%ウシ胎児血清を含むロズウェルパーク記念研究所培地で増殖させた後、培養中その指数増殖期にあるうちに0.1%トリプシン／エチレンジアミン四酢酸を用いて皿から採取し、血清を含まないロズウェルパーク記念研究所培地で二回洗浄した。頭蓋内モデルのために、4μlのロズウェルパーク記念研究所培地中0.3×10⁶のU87細胞の頭蓋内注射により雌の無胸腺nu／nuマウスに腫瘍を生成させた。このモデルを使用すると、同一群の動物において薬物の有効性（インビボイメージング）及び生存率を評価することができる。生存率研究は実験用新生組織形成を含む米国国立衛生研究所のガイドライン及び我々の承認された動物実験委員会プロトコルに従って行った。全ての群の動物は、猫背、持続する低下した一般活動性、又は重量の顕著な減少を含む有意な腫瘍負荷発達を示すいずれか1つの兆候を示したときに研究から外す。腫瘍が頭蓋内空間から脱出することができた限られた場合には、外部腫瘍がキャリパーにより評価して5mmより大きくなったときマウスを安楽死させた。さらに、腫瘍が>500×10⁶の放射輝度になったマウスは症状が観察されなくても研究から外して、発作に関連した自然死が大きな頭蓋内腫瘍の存在に起因して起こったのではないことを保証した。

30

40

【0226】

カンナビノイドを3%エタノール、3%界面活性剤及び94%生理食塩水の混合物に溶解し、テモゾロミドを30%ジメチルスルホキシド及び70%生理食塩水に溶解した。人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールをこの研究に使用した。処置は腫瘍細胞の注射後9日目に開始した。最初の注射前の朝マウスを撮像して初期腫瘍サイズを決定した後、最初の注射の開始前に腫瘍サイズの同等の分布を有するように動物群を編成した。マウスを一日一回5日間テモゾロミドで処置した。研究の第1週には週末の間ずっとマウスに注射したことを除き、研究の完了まで、マウスを一日一回、一週間に5日（月曜日～金曜日）カンナビノイドで処置した。全てのマウスは腹腔内注射によって投与処置した

50

。1群12匹のマウス、全部で72匹のマウスを使用した。処置ラットには、カンナビジオール（15 mg / kg）、カンナビジオール／デルター9－テトラヒドロカンナビノール（1：1、15 mg / kg ずつ一緒に）、及びテモゾロミド（2 mg / kg）を腹腔内注射した。

【0227】

有意差は一元配置分散分析を用いて決定した。適当なときにはBonferroni－Dunn事後解析を行った。群間の生存率はログランク（long-rank）Mantel－Cox試験を用いて比較した。P値<0.05は統計学的有意性を定める。

【0228】

図2の詳細な説明は次の通り。X－軸は処置後の日数を現し、Y－軸は生存率を現す。

10

【0229】

図2に見られるように、15 mg / kgのカンナビジオール単独又はカンナビジオール／デルター9－テトラヒドロカンナビノール（1：1）は、多形性膠芽腫の進行を抑制しなかったが、最適未満の用量のテモゾロミドの抗腫瘍活性を増強し、生存率を有意に上昇させた。さらに、実質的に純粋な人工的に合成されたカンナビジオールは腫瘍の20%の完全な退縮を生じた。この効果は、1：1のカンナビジオール：デルター9－テトラヒドロカンナビノールの処置後には観察されなかった。実質的に純粋な人工的に合成されたカンナビジオールがこれらの効果を有するということは予想外のことであった。すなわち、以前には、1：1の比のカンナビジオール（大麻から抽出されたもので、実質的に純粋ではない）：デルター9－テトラヒドロカンナビノールはカンナビジオール単独よりも良好な効果を生じると考えられていたからである。しかし、この研究は、本出願人の実質的に純粋な人工的に合成されたカンナビジオールの優位性を再度例証している。

20

【0230】

<実施例10. 6 Hz精神運動発作試験>

この研究は、人工的に合成された実質的に純粋なカンナビジオールが、長時間周波数（6 Hz）刺激により誘発された精神運動発作をブロックする能力を決定するために行った。これは抗治療性部分発作の研究モデルである。

【0231】

成体雄性CF1マウス（体重18～25 g）は、100 mg / kgの用量のカンナビジオールを予め腹腔内に処置した。マウスに投与したカンナビジオールは98%より高い純度を有する実質的に純粋な人工的に合成されたカンナビジオールであった。カンナビジオールは0.5%のメチルセルロース又は1：1：18の比のエタノール：ポリエトキシ化ヒマシ油：PBSに溶解した。

30

【0232】

カンナビジオールで処置した後5つの時点（1 / 4、1 / 2、1、2、及び4時間）の1つで各処置群（n = 4匹のマウス / 群）の抗けいれん性効果を検査した。予処置の後各マウスの両目に、一滴の0.5%テトラカイン塩酸塩を付けた。その後、マウスに、低周波数（6 Hz）の刺激を3秒間角膜電極を通して与えた。最初は低周波数長時間の刺激を32 mAの強度で与えた。動物を手作業で拘束し、刺激直後に放し、発作の機能活動を観察した。試験化合物が32 mAのスクリーニングで有効であったならば、刺激電流を44 mAに増大した追加のアッセイを、上記と同じプロトコルを用いて行った。さらに、特定の刺激強度におけるピーク効果の時点（TPE）で用量反応曲線を作成した。

40

【0233】

通例、6 Hzの刺激の結果、最小の間代期とそれに続く鼻毛の単収縮、及びストラウブ挙尾（Straub-tail）を含む自動症的常同行動によって特徴付けられる発作が起こる。かかる行動を示さない動物は保護されていると考えた。データはMann－Whitney U試験で解析し、p < 0.05は統計学的に有意であると決定された。

【0234】

各々の時間群について、結果を、時間にわたり試験した動物の数のうち保護された動物の総数として表す（すなわち、2 / 4は、試験した4匹のマウスのうち2匹が保護された

50

ことを意味する)。

【0235】

【表30】

表30. ED50生物学的反応、メチルセルロース

時間 (時間)		0.5
試験	用量	N/F
6 Hz	30	0/8
6 Hz	65	5/8
6 Hz	130	5/8
6 Hz	160	8/16
6 Hz	190	7/8

10

【0236】

【表31】

表31. ピーク効果までの時間、メチルセルロース

時間 (時間)		0.25	0.5	1	2	4	6	24
試験	用量	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F
6 Hz	300	1/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
6 Hz	500	1/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	2/8

20

【0237】

【表32】

表32. ED50生物学的反応、エタノール：ポリエトキシ化ヒマシ油：PBS

試験	用量	時間	N/F
6 Hz	50	0.5	1/8
6 Hz	100	0.5	1/8
6 Hz	130	0.5	4/8
6 Hz	170	0.5	6/8
6 Hz	200	0.5	8/8
TOX	200	2	0/8
TOX	250	2	4/8
TOX	300	2	6/8
TOX	500	2	8/8

30

【0238】

【表33】

表33. ピーク効果までの時間、エタノール：ポリエトキシ化ヒマシ油：PBS

時間 (時間)		0.25	0.5	1	2	4	6	8	24
試験	用量	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F
TOX	200	-	-	-	0/8	0/8	-	-	-
TOX	250	-	-	-	4/8	3/8	-	-	-
TOX	300	-	-	-	6/8	7/8	4/8	2/8	1/8
TOX	500	0/8	0/8	0/8	8/8	8/8	8/8	-	4/7

50

【0239】

表30～33に見られるように、両溶媒中のカンナビジオールが、100mg/kgの範囲で50%の動物の発作を抑制する同程度の50%有効量（ED50）を示した。メチルセルロース溶媒に溶解したカンナビジオールは103.75mg/kgのED50を有していたが（95%信頼区間53.89mg/kg～163.84mg/kg）、1:1:18のエタノール：ポリエトキシ化ヒマシ油：PBS溶媒に溶解したときには121.52mg/kgのED50を示した（95%信頼区間87.83mg/kg～152.96mg/kg）。メチルセルロース溶媒中のカンナビジオールの毒性データに基づいて、50%の動物で毒性が観察される50%毒性用量（「TD50」）は投与後0.5時間で500mg/kgを超えると決定された。試験した最も高い用量の500mg/kgで、24時間での下痢及び24時間での1件の死亡が報告された。

10

【0240】

1:1:18のエタノール：ポリエトキシ化ヒマシ油：PBS溶媒に溶解したカンナビジオールでTD50は262.37mg/kg（95%信頼区間232.64～301.78）と決定された。1:1:18のエタノール：ポリエトキシ化ヒマシ油：PBS溶媒の場合、300mg/kgにおいて24時間で、また500mg/kgにおいて6及び24時間で死亡が報告された。

【0241】

これらの結果は、カンナビジオールがてんかん及び他の症状の治療のためにヒトに有効であり得ることをさらに例証している。さらに、人工的に合成されたカンナビジオールは、植物に由来し、実質的に純粋ではないカンナビジオールより毒性が低い可能性が高い。

20

【0242】

<実施例11. 最大電気ショック発作及び皮下メトラゾール>

最大電気ショック発作（「MES」）及び皮下メトラゾール（「scMet」）試験は、早期発見及び抗けいれん性治療薬の高スループットスクリーニングのために2つの最も広く使用されている前臨床発作モデルである。これらの試験は、ヒトの全身性強直間代発作及び全身性ミオクローヌス発作の治療に有用であり得る新しい抗けいれん薬を確認する際に極めて有効である。MES試験は、脳内の全神経回路が最大限に活性であるとき発作拡散を予防するCBDの能力の指標を提供する。s. c. Met試験は、動物の化学けいれん薬誘発発作閾値を上昇させ、従って、間代性前脳発作を示すことから動物を保護するCBDの能力を検出する。

30

【0243】

MES試験では、60Hzの交流電流を角膜電極により0.2秒間供給する。過最大の発作は、閾値の強直性伸展発作を引き起こすのに必要な電流強度の5倍の電流強度、すなわち、マウスで50mA及びラットで150mAで引き起こされる。一滴の麻酔薬溶液0.5%テトラカイン塩酸塩を、電気刺激を引き起こすために角膜電極を目に付ける直前に各動物の目にさす。動物を手で拘束し、刺激の直後に放して全体の発作の観察を可能にする。後肢強直性伸筋成分の抑制をMES試験の終点とする。

【0244】

ある用量のメトラゾール（マウスで85mg/kg）は97%のマウスでけいれんを誘発する（CD97）。CD97用量のメトラゾールを首の正中線上の皮膚のたるみ（loose fold of skin）に注射する。メトラゾールのCD97用量は毎年マウスで確認される。体重1gにつき0.01mlの容積でマウスに投与する。その後動物を隔離かごに入れてストレスを最小にし、次の30分間発作の存否を連続的に監視する。前肢及び／又は後肢、顎、または鼻毛のおよそ3～5秒の間代性けいれんの発症を終点とする。前肢及び／又は後肢クローヌス、ジョーチョンピング（jaw chomping）、又は鼻毛単収縮を示さない動物は保護されていると考えられる。

40

【0245】

全ての定量的インビボ抗けいれん／行動障害研究は通例前もって決定されたTPEで行われる。少なくとも8匹のマウスの群を、100%の保護又は最小の毒性と0%の保護又

50

は最小の毒性との限界間に少なくとも2つの点が確立されるまで様々な用量のカンナビジオールで試験した。次いで、各々の試験において50%の動物で所望の終点を生成するのに必要とされる薬物の用量（ED50又はTD50）、95%信頼区間、回帰線の傾き、及び傾きの平均の標準誤差（S.E.M.）をプロビット解析で計算する。

【0246】

マウスに投与したカンナビジオールは98%より高い純度を有する実質的に純粋な人工的に合成されたカンナビジオールであった。カンナビジオールは0.5%メチルセルロース又は1:1:18の比のエタノール:ポリエトキシ化ヒマシ油:PBSに溶解した。最大電気ショック（MES）及び皮下（subcutaneous）メトラゾール（「ScMET」）は早期発見及び新しい抗てんかん薬のスクリーニングのための最も広く使われている前臨床発作モデルである。

【0247】

【表34】

表34. ED50生物学的反応、メチルセルロース

試験	用量	時間	N/F
MES	200	2	5/8
MES	250	2	4/8
MES	300	2	4/8
MES	350	2	3/8
MES	400	2	3/8
MES	450	2	6/8
MES	500	2	8/8
Sc MET	150	2	1/8
Sc MET	200	2	3/8
Sc MET	300	2	5/8
Sc MET	360	2	7/8
TOX	500	2	0/8

【0248】

【表35】

表35. ピーク効果までの時間、メチルセルロース

時間 (時間)		0.25	0.5	1	2	4
試験	用量	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F
MES	300	0/4	1/4	1/4	4/8	2/4
Sc MET	200	0/4	0/4	2/8	3/8	-
TOX	300	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4

【0249】

【表 3 6】

表 3 6. E D 5 0 生物学的反応、エタノール：ポリエトキシ化ヒマシ油：P B S

試験	用量	時間	N/F
MES	75	2	1/8
MES	95	2	5/8
MES	120	2	7/8
MES	150	2	8/8
Sc MET	120	2	0/8
Sc MET	160	2	2/8
Sc MET	220	2	5/8
Sc MET	260	2	7/8
TOX	175	2	0/8
TOX	250	2	4/8
TOX	325	2	6/8
TOX	500	2	8/8

10

【0 2 5 0】

【表 3 7】

表 3 7. ピーク効果までの時間、エタノール：ポリエトキシ化ヒマシ油：P B S

20

時間 (時間)		0.25	0.5	1	2	4	6	8
試験	用量	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F	N/F
TOX	500	0/8	0/8	0/8	8/8	7/8	7/8	4/8

【0 2 5 1】

メチルセルロース溶媒に溶解したカンナビジオールの M E S モデルにおける E D 5 0 は U 形状の用量反応 (0.5 h r で 1 / 4 の保護、1 h r で 1 / 4、2 h r で 4 / 8、4 h r で 2 / 4) のために計算できなかった。しかし、1 : 1 : 1 8 のエタノール：ポリエトキシ化ヒマシ油：P B S 溶媒に溶解したカンナビジオールの E D 5 0 は 9 2. 2 1 m g / k g (9 5 % 信頼区間 7 8. 4 m g / k g ~ 1 0 4. 6 3 m g / k g) である。

30

【0 2 5 2】

M E T モデルの場合、E D 5 0 は、メチルセルロース溶媒に溶解したカンナビジオールで 2 4 1. 0 3 m g / k g (9 5 % 信頼区間 1 8 2. 2 3 ~ 3 1 1. 8 7)、1 : 1 : 1 8 のエタノール：ポリエトキシ化ヒマシ油：P B S 溶媒に溶解したカンナビジオールで 1 9 8. 5 1 m g / k g (9 5 % 信頼区間 1 6 7. 7 6 m g / k g ~ 2 3 2. 5 8 m g / k g) であった。メチルセルロース溶媒に溶解したカンナビジオールの毒性データに基づいて T D 5 0 は試験した最も高い用量である 5 0 0 m g / k g を超えると決定された。

【0 2 5 3】

ミオクローヌス反射は 2 0 0 m g / k g の用量で 1 時間、3 6 0 m g / k g の用量で 2 時間と報告されている。T D 5 0 は 1 : 1 : 1 8 のエタノール：ポリエトキシ化ヒマシ油：P B S 溶媒に溶解したカンナビジオールで 2 6 6. 7 6 m g / k g (9 5 % 信頼区間 2 2 2. 2 8 m g / k g ~ 3 1 7. 4 2 m g / k g) と決定された。

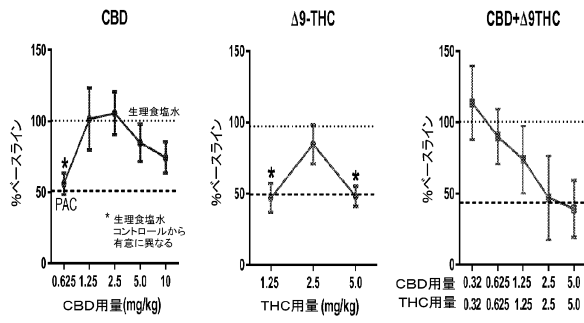
40

【0 2 5 4】

これらの結果は、カンナビジオールがてんかん及び他の症状の治療のためにヒトで有効である可能性があることをさらに例証している。さらに、人工的に合成されたカンナビジオールは植物に由来し、実質的に純粋ではないカンナビジオールより毒性が低い可能性が高い。

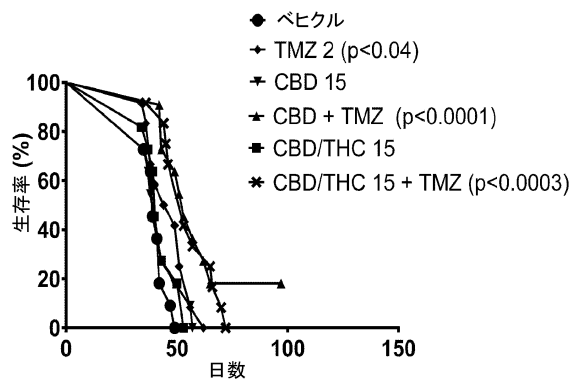
【図 1】

Fig. 1



【図 2】

Fig. 2



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30

(72)発明者 リー, ホワグワン
アメリカ合衆国、アリゾナ・８５２８６、チャンドラー、サウス・スペクトラム・ブルーバード・
１３３３、スイート・１００

(72)発明者 バンガラ, キラン・クマール
アメリカ合衆国、アリゾナ・８５２８６、チャンドラー、サウス・スペクトラム・ブルーバード・
１３３３、スイート・１００

(72)発明者 ゴスコンダ, ベンカット・アール
アメリカ合衆国、アリゾナ・８５２８６、チャンドラー、サウス・スペクトラム・ブルーバード・
１３３３、スイート・１００

(72)発明者 グエン, ヒュン・キュー
アメリカ合衆国、アリゾナ・８５２８６、チャンドラー、サウス・スペクトラム・ブルーバード・
１３３３、スイート・１００

審査官 今村 明子

(56)参考文献 米国特許出願公開第２０１４／０１００２６９ (US, A1)
米国特許出願公開第２０１１／０３０６６６０ (US, A1)
米国特許出願公開第２００９／０１８１０８０ (US, A1)
米国特許出願公開第２００６／０１６７２８３ (US, A1)
米国特許出願公開第２０１０／０２９１２０５ (US, A1)
米国特許出願公開第２００５／０２６６１０８ (US, A1)
米国特許出願公開第２０１３／０２８９０１９ (US, A1)
特表２０１０－５３５７７４ (JP, A)
国際公開第２０１２／０７１３８９ (WO, A1)
特表２００８－５２３０７８ (JP, A)
特表２００９－５１００７８ (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 9/00－ 9/72
A 6 1 K 31/00－31/80
A 6 1 K 33/00－33/44
A 6 1 K 47/00－47/69
A 6 1 P 1/00－43/00
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS
(STN)