

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7186222号
(P7186222)

(45)発行日 令和4年12月8日(2022.12.8)

(24)登録日 令和4年11月30日(2022.11.30)

(51) 國際特許分類

F T

A 6 1 K 31/05 (2006.01)

A 6 1 K 31/05

A 6 1 K 31/352 (2006.01)

A 6 1 K 31/352

A 6 1 K 9/107(2006.01)

A 6 1 K 9/107

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 47/34

請求項の数 6 (全14頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2020-522788(P2020-522788)	(73)特許権者	520206173
(86)(22)出願日	平成30年7月6日(2018.7.6)		ソルミック バイオテク ゲーエムペーハー
(65)公表番号	特表2020-527170(P2020-527170 A)		ドイツ連邦共和国 デュッセルドルフ 4
(43)公表日	令和2年9月3日(2020.9.3)	(74)代理人	0 2 2 5 メロヴィンガーブラッツ 1 アー
(86)国際出願番号	PCT/EP2018/068452		110002354
(87)国際公開番号	WO2019/008179	(72)発明者	弁理士法人平和国際特許事務所
(87)国際公開日	平成31年1月10日(2019.1.10)		イルゼ クネーラー
審査請求日	令和3年6月9日(2021.6.9)		ドイツ連邦共和国 ノイス 4 1 4 7 0
(31)優先権主張番号	17180380.2	(72)発明者	マース通り 4 0
(32)優先日	平成29年7月7日(2017.7.7)		トーマス ゾヴィック
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		ドイツ連邦共和国 ヘルネ 4 4 6 5 3
		審査官	シャルプヴィンケルリング 1 2 5
			榎本 佳予子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 安定なカンナビノイド組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

カンナビノイドを含む組成物であって、前記カンナビノイドが酸化及び／又は光化学分解に対して安定化されており、前記組成物が水溶液中に非水性アルコキシル化溶媒と非水性非アルコキシル化溶媒の複合ミセルのミセル溶液を含み、前記複合ミセルが前記カンナビノイドを封入しており、前記非水性アルコキシル化溶媒がトコフェロールポリアルキレングリコールカルボキシラートであり、前記非水性非アルコキシル化溶媒が、 - - -又は -トコフェロールであるか、又は、 - - -又は -トコトリエノールであり、前記非水性アルコキシル化溶媒と前記非水性非アルコキシル化溶媒との間の重量比が、5：1～99：1であり、前記非水性アルコキシル化溶媒が、前記組成物の全重量に対して、10～20重量%の量で存在し、前記カンナビノイドが、前記組成物の全重量に対して、0.1～2重量%の量で存在することを特徴とする、組成物。

【請求項2】

前記非水性アルコキシル化溶媒が、 α -、 β -、 γ -又は δ -トコフェロールポリエチレングリコールスクシナートであることを特徴とする、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

前記カンナビノイドが、カンナビジオール又はドロナビノールであることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の組成物を含む医薬製剤であって、内服又は外用製剤であ

ることを特徴とする前記医薬製剤。

【請求項 5】

カンナビノイドを酸化及び／又は光化学分解に対して安定化するための方法であって、
工程 a) 特定量の非水性アルコキシル化溶媒を、前記非水性アルコキシル化溶媒の溶融物を形成するように、35 と 70 の間の第 1 の温度に加熱する工程と、

工程 b) 特定量の非水性非アルコキシル化溶媒を前記非水性アルコキシル化溶媒の溶融物に添加し、前記非水性非アルコキシル化溶媒を前記非水性アルコキシル化溶媒の溶融物に溶解するように混合することにより第 1 の均質な液体混合物を形成し、その間、前記第 1 の均質な液体混合物の温度を前記第 1 の温度の 10 以内に維持する、ただし、前記温度が少なくとも前記非水性アルコキシル化溶媒の溶融温度に相当することを条件とする工程と、

10

工程 c) 特定量のカンナビノイドを前記第 1 の均質な液体混合物に添加し、前記カンナビノイドを前記第 1 の均質な液体混合物に溶解するように混合することにより第 2 の均質な液体混合物を形成し、その間、前記第 2 の均質な液体混合物の第 2 の混合温度を前記第 1 の温度の 10 以内に維持する、ただし、前記第 2 の混合温度が少なくとも前記非水性アルコキシル化溶媒の溶融温度に相当することを条件とする工程と、

工程 d) 特定量の、2 つ以上のカルボキシル部位を有するカルボン酸の水溶液を、前記第 2 の均質な液体混合物に添加し、前記 2 つ以上のカルボキシル部位を有するカルボン酸の水溶液の第 3 の混合温度が、前記第 1 の温度の 10 以内である、ただし、前記第 3 の混合温度が少なくとも前記非水性アルコキシル化溶媒の溶融温度に相当し、前記 2 つ以上のカルボキシル部位を有するカルボン酸の水溶液に前記カンナビノイドを封入している、前記非水性アルコキシル化溶媒と前記非水性非アルコキシル化溶媒ミセルのミセル溶液を形成するように混合する工程と、

20

工程 e) 前記ミセル溶液の温度を前記非水性アルコキシル化溶媒と前記非水性非アルコキシル化溶媒の溶融温度を下回る温度まで下げ、任意に、前記ミセル溶液の温度を前記ミセル溶液が光学的に透明になるまで維持する工程と、をこの順に含み、

前記非水性アルコキシル化溶媒が、-、-、-又は -トコフェロールポリエチレングリコールスクシナートであり、前記非水性非アルコキシル化溶媒が、-、-、-又は -トコフェロールであるか、又は、-、-、-又は -トコトリエノールであり、前記非水性アルコキシル化溶媒と前記非水性非アルコキシル化溶媒との間の重量比が、5 : 1 ~ 99 : 1 であり、前記非水性アルコキシル化溶媒が、前記組成物の全重量に対して、10 ~ 20 重量%の量で存在し、前記カンナビノイドが、前記組成物の全重量に対して、0.1 ~ 2 重量%の量で存在する

30

ことを特徴とする、方法。

【請求項 6】

前記非水性アルコキシル化溶媒と前記非水性非アルコキシル化溶媒との間の前記重量比が、9 : 1 ~ 99 : 1 であり、

工程 a の後でかつ工程 b の前に、前記方法が、特定量のポリオールを前記非水性アルコキシル化溶媒の溶融物に添加し、前記ポリオールを前記非水性アルコキシル化溶媒の溶融物に溶解するように混合し、その間、前記非水性アルコキシル化溶媒を溶融状態に保持するような温度を維持する工程を更に含むことを特徴とする、請求項 5 に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物を含む組成物であって、本カンナビノイドが酸化及び／又は光化学分解に対して安定化されている組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

医薬製剤により、有効成分を体内に入れて標的組織に達するようにし、そこで意図する効果を発揮できるようにする。所与の経路を介して有効成分を投与する必要がある場合に

50

は、有効成分の物理化学的性質とその製剤について十分に配慮する必要がある。

【 0 0 0 3 】

例えば、経口経路を介する腸管による有効成分の取り込み、すなわち、全身循環血流に入る能力は、酸（胃液）、酵素分解（例えば、膵酵素）に対するその安定性と水溶性に大きく依存している。

【 0 0 0 4 】

また、皮膚を介する取り込みは、血管とリンパ管を有さず皮膚細胞と線維を有する上部の表皮から構成されている上部の皮膚層、下部の真皮を飛び越えて、血管を有する皮下環境に入る、有効成分の能力に依存する。

【 0 0 0 5 】

腸管内では、両親媒性を有する胆汁酸塩によって、親油性化合物が水溶性にされる。胆汁酸塩によって、内側親油性部位と外側水溶性部位から構成されている小さな丸形の構造物、いわゆるミセルに、親油性成分を閉じ込めることによって、元々が水不溶性である親油性成分を水溶性にすることができる。

【 0 0 0 6 】

しかしながら、内因性のプロセスでは、効果が比較的低い。それらは、親油性化合物自体による胆嚢からの胆汁酸塩の放出の刺激と、それに伴う食物摂取による刺激を必要とすることが最も多い。その効果は、成分を胆汁酸塩に接触させて乳剤を形成する腸管の規則的な運動性並びに放出できる胆汁酸塩の量に依存する。

【 0 0 0 7 】

通常、このプロセスにより、親油性化合物の取り込みが 5 ~ 15 % の生物学的利用性まで増加するが、これは、健康な若年成人における供給には十分である。しかしながら、罹患患者又は高齢者においては、この規則的なプロセスは、例えば、ビタミン A、D、E と K の欠乏症とユビキノール / ユビキノンなどのその他の必須要素又は必須脂肪酸のために、有効成分の所望の効果を発揮する又は健康とウェルネスを維持するには十分ではないことがある。また、親油性又は樹脂状の不安定な構成成分を有することが多い果物又は野菜からの天然抽出物は、それ以上取り込むことができないこともある。

【 0 0 0 8 】

これらの成分を乳化する数多くのプロセスが文献に記載されており、長年に渡り使用されてきている。しかしながら、これらの乳剤は、臨界ミセル濃度を下回る希釈のために乳剤が「壊れる」ことによりミセル製剤を不安定にすることがある、腸管内での不安定性のために効果が低いこともある。

【 0 0 0 9 】

前記の問題が、ほとんどの場合、不十分な貯蔵期間を示す液体又はゲル状製剤で更に悪化するのは、トローチ又はカプセル剤などの固形剤と比較して、乳化すべき成分の、光と酸素曝露に反応した分解により、乳剤の成分の可用性が更に低下するからである。

【 0 0 1 0 】

カンナビノイド類は、水溶液では低溶解度と低安定性を示すので、油性溶液として又は有機溶媒に溶解して製剤することが多いが、これらは服用又は塗布には不適である。油性溶液として又は有機溶媒に溶解して製剤した場合には、カンナビノイド類は、酸化と光化学分解の両方を受け、これらは分析により素早く検出可能ではある。

【 0 0 1 1 】

そのために、そのままでは不安定ではあっても、胃腸管を通過する場合に成分の安定性向上を示し、更に、特に、放射線、温度変化及び / 又は太陽光に曝露された場合に優れた貯蔵期間を示す、親油性有効成分の製剤を提供する必要がある。

【 発明の概要 】

【 0 0 1 2 】

本発明による、組成物並びにこのような組成物を得るための方法は、有効成分、特に、カンナビノイド類などの親油性又は樹脂質有効成分を製剤する手段であって、これらの成分が、非水性非アルコキシル化溶媒のミセル及び / 又は T P G S / トコフェロール複合ミ

10

20

30

40

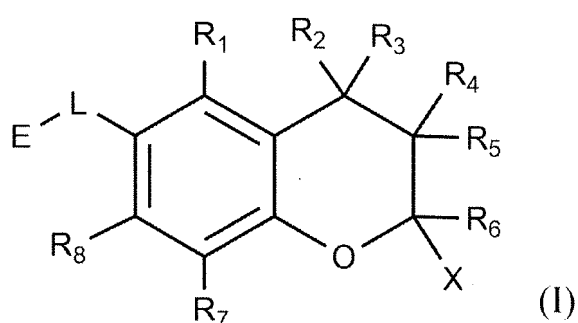
50

セルなどの非水性アルコキシル化合物と非水性非アルコキシル化合物との複合ミセルにカンナビノイドを封入することによって、最新技術による組成物と比較して、高効率で胃腸管全体を通して容易に利用でき、更に光及び／又は熱分解に対して安定性強化を示す、手段を提供する。この手段により、そのままでは最新技術による組成物には必要であると思われる特別な予防措置無しに、周囲条件下で容易に保管できる製剤を提供することが可能になる。特に、この製剤は、冷蔵する及び／又は暗所に保管する必要はない。

【 0 0 1 3 】

本発明は、カンナビノイド、特に、フィトカンナビノイド又は合成カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物を含む組成物であって、前記親油性生体活性化合物が酸化及び／又は光化学分解に対して安定化されており、前記組成物が水溶液中に非水性アルコキシル化溶媒ミセルのミセル溶液を含むことを特徴とし、前記非水性アルコキシル化溶媒ミセルが親油性生体活性化合物を封入しており、前記非水性アルコキシル化溶媒ミセルが下記式 (I) を有することを特徴とする、組成物を提供することを目的とする。

【 化 1 】



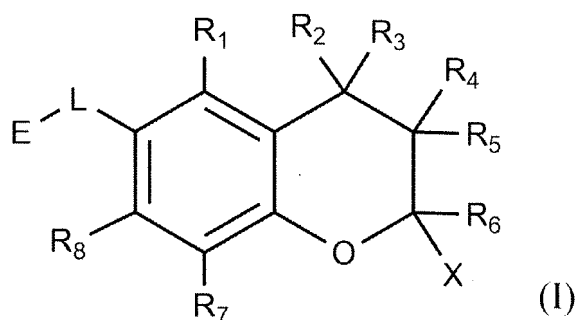
(式中、L が、リンカーセグメント又は化学結合に相当し、E が、 - O - R - の繰り返しを含む式を有するアルコキシル化セグメントに相当し、式中、R が、直鎖又は分岐の C 2 ~ C 5 アルキル鎖に相当し、X が、直鎖又は分岐のアルキル鎖に相当し、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₇ 及び R₈ が、互いに独立して、H 又は C H₃ のいずれかに相当する。)

【 0 0 1 4 】

本発明は、カンナビノイド、特に、フィトカンナビノイド又は合成カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物を酸化及び／又は光化学分解に対して安定化するための方法であって、

工程 a) 特定量の下記式 (I) を有する非水性アルコキシル化溶媒を非水性アルコキシル化溶媒の溶融物を形成するように第 1 の温度に加熱する工程と、

【 化 2 】



(式中、L が、リンカーセグメント又は化学結合に相当し、E が、 - O - R - の繰り返しを含む式を有するアルコキシル化セグメントに相当し、式中、R が、直鎖又は分岐の C 2 ~ C 5 アルキル鎖に相当し、X が、直鎖又は分岐のアルキル鎖に相当し、R₁、R₂、R₃

、 R_4 、 R_5 、 R_7 及び R_8 が、互いに独立して、 H 又は CH_3 のいずれかに相当する。)

工程b) 特定量のカンナビノイドなどの親油性生体活性化合物を非水性アルコキシル化溶媒の溶融物に添加し、カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物を非水性アルコキシル化溶媒の溶融物に溶解するように混合することにより第1の均質な液体混合物を形成し、その間、第1の均質な液体混合物の第1の混合温度を第1の温度の10以内に維持する、ただし、第1の混合温度が少なくとも非水性アルコキシル化溶媒の溶融温度に相当することを条件とする工程と、

工程c) 特定量の水溶液、好ましくは、2つ以上のカルボキシル部位を有するカルボン酸の水溶液を第1の均質な液体混合物に添加し、水溶液、好ましくは、2つ以上のカルボキシル部位を有するカルボン酸の水溶液の温度が第1の温度の10以内である、ただし、前記温度が少なくとも非水性アルコキシル化溶媒の溶融温度に相当することを条件とし、水溶液、好ましくは、2つ以上のカルボキシル部位を有するカルボン酸の水溶液に親油性生体活性化合物を封入している、非水性アルコキシル化溶媒ミセルのミセル溶液を形成するように混合する工程と、

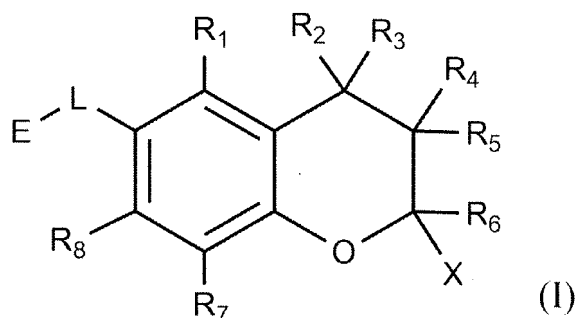
工程d) 前記ミセル溶液の温度を非水性アルコキシル化溶媒の溶融温度を下回る温度まで下げる工程と、をこの順に含むことを特徴とする、方法を提供することを更なる目的とする。

【0015】

本発明は、カンナビノイド、特に、フィトカンナビノイド又は合成カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物を酸化及び/又は光化学分解に対して安定化するための方法であって、

工程a) 特定量の下記式(I)を有する非水性アルコキシル化溶媒を非水性アルコキシル化溶媒の溶融物に形成するように、好ましくは、35と79との間、より好ましくは、40と55との間の第1の温度に加熱する工程と、

【化3】



(式中、Lが、リンカーセグメント又は化学結合に相当し、Eが、 $-O-R-$ の繰り返しを含む式を有するアルコキシル化セグメントに相当し、式中、Rが、直鎖又は分岐の $C_2 \sim C_5$ アルキル鎖に相当し、Xが、直鎖又は分岐のアルキル鎖に相当し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 及び R_8 が、互いに独立して、 H 又は CH_3 のいずれかに相当する。)

工程b) 特定量の下記式(II)を有する非水性非アルコキシル化溶媒を非水性アルコキシル化溶媒の溶融物に添加し、非水性非アルコキシル化溶媒を非水性アルコキシル化溶媒の溶融物に溶解するように混合することにより第1の均質な液体混合物を形成し、その間、第1の均質な液体混合物の温度を第1の温度の10以内に維持する、ただし、前記温度が少なくとも非水性アルコキシル化溶媒の溶融温度に相当することを条件とする工程と、

10

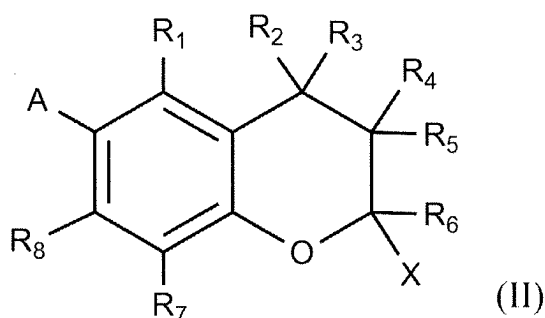
20

30

40

50

【化 4】



10

(式中、Aが、H、SH、NH₂、COOH、CONH₂又はOH、又は1つのH、SH、NH₂、COOH、CONH₂又はOHを少なくとも持つC1～C8アルキルセグメント又はC2～C8アルケニルセグメントに相当し、Xが、直鎖又は分岐のアルキル鎖又はアルケニル鎖に相当し、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₇及びR₈が、互いに独立して、H又はCH₃のいずれかに相当する。)

工程c) 特定量のカンナビノイドなどの親油性生体活性化合物を第1の均質な液体混合物に添加し、カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物を第1の均質な液体混合物に溶解するように混合することにより第2の均質な液体混合物を形成し、その間、第2の均質な液体混合物の第2の混合温度を第1の温度の10以内で維持する、ただし、第2の混合温度が少なくとも非水性アルコキシル化溶媒の溶融温度に相当することを条件とする工程と、

20

工程d) 特定量の水溶液、好ましくは、2つ以上のカルボキシル部位を有するカルボン酸の水溶液を第2の均質な液体混合物に添加し、2つ以上のカルボキシル部位を有するカルボン酸の水溶液の第3の混合温度が第1の温度の10以内である、ただし、第3の混合温度が少なくとも非水性アルコキシル化溶媒の溶融温度に相当することを条件とし、2つ以上のカルボキシル部位を有するカルボン酸の水溶液にカンナビノイドを封入している、非水性アルコキシル化溶媒と非水性非アルコキシル化溶媒ミセルのミセル溶液を形成するように混合する工程と、

工程e) 前記ミセル溶液の温度を非水性アルコキシル化溶媒と非水性非アルコキシル化溶媒の溶融温度を下回る温度まで下げ、任意に、前記ミセル溶液の温度をミセル溶液が光学的に透明になるまで維持する工程と、をこの順に含むことを特徴とする、方法を提供することを更なる目的とする。

30

【0016】

本発明は、カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物の酸化及び/又は光化学分解を軽減するために、上記の目的による組成物の使用を提供することを更なる目的とする。

【0017】

本発明は、医薬製剤、好ましくは、内服又は外用製剤における、上記の目的による組成物の使用のための方法を提供することを更なる目的とする。

【0018】

本発明の更なる実施形態は、従属請求項において明らかにされている。

40

【図面の簡単な説明】

【0019】

本発明の好ましい実施形態は、図面を参照して下記に説明するが、これは、本発明の好ましい実施形態を例示するためのものであり、本発明を限定するものではない。図面では、以下を示す。

【0020】

【図1】図1は、異なる安定化システムにおけるTHC含有量を示す。経時的にほぼ横ばいである上のデータセットは、1重量%のトコフェロールを含むシステムにおけるテトラヒドロカンナビノール(THC)の相対濃度の推移を示す。時間とともに下がっている下の

50

データセットは、トコフェロールを含まないシステムにおけるテトラヒドロカンナビノール(THC)の相対濃度の推移を示す。下のデータセットでは、THCの初期濃度が、0日目のTHCの初期濃度に対して93日目に91%まで低下している。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本組成物において使用される化合物、特に、親油性生体活性化合物、非水性アルコキシル化溶媒、非水性非アルコキシル化溶媒などは、薬学的に許容し得るグレードのもの、すなわち、薬学的に許容し得るものであってもよいという共通認識がある。

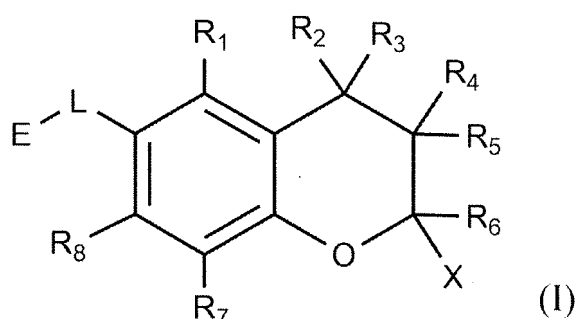
【0022】

本発明による方法では、工程aから工程d又は工程eまでの間、形成された溶融物と液体混合物又はゲルは、混合と均質な溶液又は混合物の形成を徹底して行うように溶融物、液体又はゲルを撹拌することによって処理されるという共通認識がある。

【0023】

第1の態様において、本発明は、カンナビノイド、特に、フィトカンナビノイド又は合成カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物を含む安定化組成物であって、前記親油性生体活性化合物が酸化及び/又は光化学分解に対して安定化されており、前記組成物が水溶液中に非水性アルコキシル化溶媒ミセルのミセル溶液を含むことを特徴とし、前記非水性アルコキシル化溶媒ミセルが前記親油性生体活性化合物を封入しており、前記非水性アルコキシル化溶媒ミセルが下記式(I)を有することを特徴とする、安定化組成物を提供する。

【化5】



(式中、Lが、リンカーセグメント又は化学結合に相当し、Eが、 $-O-R-$ の繰り返しを含む式を有するアルコキシル化セグメントに相当し、式中、Rが、直鎖又は分岐のC2~C5アルキル鎖に相当し、Xが、直鎖又は分岐のアルキル鎖に相当し、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₇及びR₈が、互いに独立して、H又はCH₃のいずれかに相当する。)

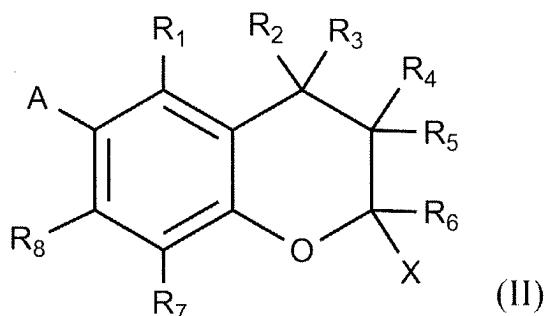
【0024】

好ましい実施形態において、本発明による組成物は、水溶液中に非水性アルコキシル化溶媒ミセルのミセル溶液を含む液体又はゲルの形態にあり、非水性アルコキシル化溶媒ミセルがカンナビノイドなどの親油性生体活性化合物を封入している。ミセル内に親油性生体活性化合物を封入していることは、一方において、水性環境において親油性生体活性化合物を可溶化させ、他方において、カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物を分解に対して安定化させる。また、カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物の含有量を増加させるのに更なる有機溶媒を必要としない。

【0025】

好ましい実施形態において、組成物は、非水性非アルコキシル化溶媒を更に含み、組成物が水溶液中に非水性アルコキシル化溶媒と非水性非アルコキシル化溶媒ミセルのミセル溶液を含み、非水性アルコキシル化溶媒と非水性非アルコキシル化溶媒ミセルがカンナビノイドなどの親油性生体活性化合物を封入しており、非水性非アルコキシル化溶媒が下記式(II)を有する。

【化 6】



10

(式中、Aが、H、SH、NH₂、COOH、CONH₂又はOH、又は1つのH、SH、NH₂、COOH、CONH₂又はOHを少なくとも持つC1～C8アルキルセグメント又はC2～C8アルケニルセグメントに相当し、Xが、直鎖又は分岐のアルキル鎖又はアルケニル鎖に相当し、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₇及びR₈が、互いに独立して、H又はCH₃のいずれかに相当する。)

【0026】

好ましい実施形態において、本発明による組成物では、親油性生体活性化合物は、植物又は動物から単離された親油性生体活性化合物、特に、感光性であるこのような親油性生体活性化合物から選択してもよい。これには、ビタミンAなどの親油性ビタミン類、フラボノイド類、カンナビノイド類、ユビキノール/ユビキノン、フィトステロール類、フィトエストロゲン類、ポリフェノール類、アントシアニン類、 ω -3脂肪酸類及びルテイン、アスタキサンチン、 α -カロテンなどのカロテノイド類などの化合物が含まれる。あるいは、親油性生体活性化合物は、原薬であってもよい。特に、親油性生体活性化合物は、カンナビジオール又はテトラヒドロカンナビノールなどのカンナビノイド類の中から選択してもよい。カンナビジオール(CBD)は、カンナビスで確認される少なくとも113の活性カンナビノイド類のうちの1つである。カンナビジオールは、植物抽出物の40%までを占める主要なフィトカンナビノイドであり、副作用の無いこと、特に、習慣性の可能性の無いことを示す臨床報告により、広い範囲の潜在的な医療用途を有すると考えられている。カンナビジオールは、光及び/又は熱に曝露されると、特に不安定になることがよく知られているので、結晶性固体として保管されているのは、溶液が数日以上保管できないからである。さらにまた、カンナビジオールは、水溶液に難溶であり、それが、水溶液中でカンナビジオールを封入しているミセルのミセル溶液を提供することによって、溶解度、それゆえ生物学的利用性を増加させることができる理由である。同様のことが、テトラヒドロカンナビノールについても言える。

20

30

【0027】

好ましい実施形態において、本発明による組成物では、非水性非アルコキシル化溶媒は、 α -、 β -、 γ -又は δ -トコフェロールなどのトコフェロール又は α -、 β -、 γ -又は δ -トコトリエノールなどのトコトリエノールである。トコフェロールとトコトリエノールは、植物油類、ナッツ類及び種子類などの供給源から容易に市場で入手できる。トコフェロールとトコトリエノールは、特に安定であるミセルを形成させる一方、更にまた、本発明において有用なトコフェロール類及び/又はトコトリエノール類の一部は、ビタミンE活性をも有する。特定の理論に束縛されるものではないが、1つ以上の非水性アルコキシル化溶媒と、特に、カンナビノイド類に構造的に類似するトコフェロール類との併用により、本発明による組成物に見られる安定化効果を提供すると考えられる。

40

【0028】

好ましい実施形態において、本発明による組成物では、カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物は、組成物の全重量に対して、0.1～10重量%、好ましくは、0.1～7重量%の量で存在する。

【0029】

50

好ましい実施形態において、本発明による組成物では、カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物は、組成物の全重量に対して、0.1～10重量%、好ましくは、0.1～7重量%の量で存在し、非水性アルコキシル化溶媒と非水性非アルコキシル化溶媒は、組成物の全重量に対して、5～50重量%、より好ましくは、10～20重量%の量で存在してもよいが、残りは、水溶液、好ましくは、2つ以上のカルボキシル部位を有するカルボン酸の水溶液によって形成される。

【0030】

本発明による組成物は、組成物の全重量に対して、0.1～10重量%の量で親油性生体活性化合物を含むことができる一方、カンナビノイド類の量は、通常、0.1～3重量%の範囲であり、クリルオイル及びノ又はアスタキサンチンの量は、通常、0.1～6.5重量%の範囲であり、サワーソップ植物抽出物の量は、通常、0.1～8重量%の範囲であり、ウコン植物抽出物の量は、通常、0.5～4重量%の範囲であり、ユビキノンの量は、通常、0.1～5重量%の範囲であり、プロポリスとシベリアニンジン植物抽出物の量は、通常、0.1～4重量%の範囲である。

【0031】

好ましい実施形態において、本発明による組成物では、非水性アルコキシル化溶媒と非水性非アルコキシル化溶媒との間の重量比は、5:1～199:1であり、好ましくは、19:1～99:1である。この比率により、カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物の良好な生物学的利用性を更に可能にする、非水性非アルコキシル化と非水性アルコキシル化溶媒の安定した複合ミセルの形成を可能にする。例えば、非水性アルコキシル化溶媒がトコフェロールで、非水性非アルコキシル化溶媒がTPGSである場合には、TPGSとトコフェロールとの間の重量比は、例えば、約19:1、49:1、99:1などの上記範囲内であることができる。

【0032】

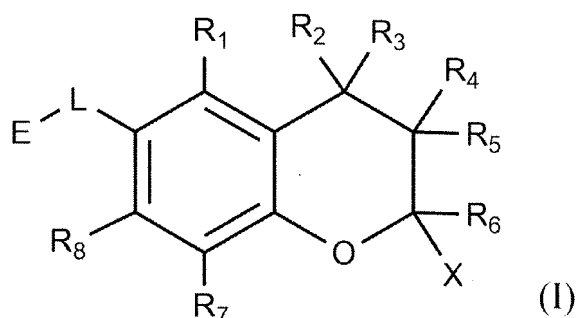
好ましい実施形態において、本発明による組成物では、水溶液は、2つ以上のカルボキシル部位を有するカルボン酸又はその塩の水溶液によって形成されてもよい。特に、2つ以上のカルボキシル部位を有するカルボン酸又はその塩の水溶液は、1つのカルボキシル部位を有する1つ以上のカルボン酸類又はその塩を更に含んでもよい。例えば、2つ以上のカルボキシル部位を有する適切なカルボン酸又はその塩としては、クエン酸などのトリカルボン酸類などの酸類又はそのモノ塩類、ジ塩類又はトリ塩類などが挙げられる。

【0033】

第2の態様において、本発明は、カンナビノイド、特に、フィトカンナビノイド又は合成カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物を酸化及びノ又は光化学分解に対して安定化するための方法であって、

工程a) 特定量の下記式(I)を有する非水性アルコキシル化溶媒を非水性アルコキシル化溶媒の溶融物を形成するように第1の温度に加熱する工程と、

【化7】



(式中、Lが、リンカーセグメント又は化学結合に相当し、Eが、-O-R-の繰り返しを含む式を有するアルコキシル化セグメントに相当し、式中、Rが、直鎖又は分岐のC2

～ C 5 アルキル鎖に相当し、X が、直鎖又は分岐のアルキル鎖に相当し、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₇ 及び R₈ が、互いに独立して、H 又は C H₃ のいずれかに相当する。)

工程 b) 特定量のカンナビノイドなどの親油性生体活性化合物を非水性アルコキシル化溶媒の溶融物に添加し、カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物を非水性アルコキシル化溶媒の溶融物に溶解するように混合することにより第 1 の均質な液体混合物を形成し、その間、第 1 の均質な液体混合物の第 1 の混合温度を第 1 の温度の 10 以内に維持する、ただし、第 1 の混合温度が少なくとも非水性アルコキシル化溶媒の溶融温度に相当することを条件とする工程と、

工程 c) 特定量の水溶液、好ましくは、2 つ以上のカルボキシル部位を有するカルボン酸の水溶液を第 1 の均質な液体混合物に添加し、水溶液、好ましくは、2 つ以上のカルボキシル部位を有するカルボン酸の水溶液の温度が第 1 の温度の 10 以内である、ただし、前記温度が少なくとも非水性アルコキシル化溶媒の溶融温度に相当することを条件とし、水溶液、好ましくは、2 つ以上のカルボキシル部位を有するカルボン酸の水溶液に親油性生体活性化合物を封入している、非水性アルコキシル化溶媒ミセルのミセル溶液を形成するように混合する工程と、

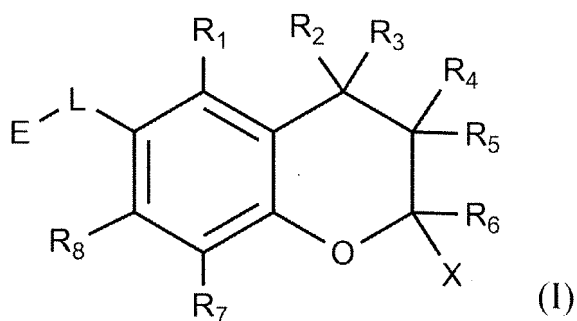
工程 d) 前記ミセル溶液の温度を非水性アルコキシル化溶媒の溶融温度を下回る温度まで下げ、任意に、前記ミセル溶液の温度をミセル溶液が光学的に透明になるまで維持する工程と、をこの順に含むことを特徴とする、方法を提供する。

【 0 0 3 4 】

第 3 の態様において、本発明は、カンナビノイド、特に、フィトカンナビノイド又は合成カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物を酸化及び / 又は光化学分解に対して安定化するための方法であって、

工程 a) 特定量の下記式 (I) を有する非水性アルコキシル化溶媒を非水性アルコキシル化溶媒の溶融物に形成するように、好ましくは、35 と 70 の間、より好ましくは、40 と 55 の間の第 1 の温度に加熱する工程と、

【 化 8 】



(式中、L が、リンカーセグメント又は化学結合に相当し、E が、- O - R - の繰り返しを含む式を有するアルコキシル化セグメントに相当し、式中、R が、直鎖又は分岐の C 2 ～ C 5 アルキル鎖に相当し、X が、直鎖又は分岐のアルキル鎖に相当し、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₇ 及び R₈ が、互いに独立して、H 又は C H₃ のいずれかに相当する。)

工程 b) 特定量の下記式 (I I) を有する非水性非アルコキシル化溶媒を非水性アルコキシル化溶媒の溶融物に添加し、非水性非アルコキシル化溶媒を非水性アルコキシル化溶媒の溶融物に溶解するように混合することにより第 1 の均質な液体混合物を形成し、その間、第 1 の均質な液体混合物の温度を第 1 の温度の 10 以内に維持する、ただし、前記温度が少なくとも非水性アルコキシル化溶媒の溶融温度に相当することを条件とする工程と、

10

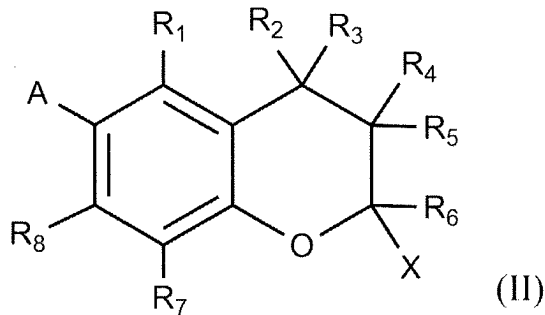
20

30

40

50

【化 9】



10

(式中、Aが、H、SH、NH₂、COOH、CONH₂又はOH、又は1つのH、SH、NH₂、COOH、CONH₂又はOHを少なくとも持つC1～C8アルキルセグメント又はC2～C8アルケニルセグメントに相当し、Xが、直鎖又は分岐のアルキル鎖又はアルケニル鎖に相当し、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₇及びR₈が、互いに独立して、H又はCH₃のいずれかに相当する。)

工程c) 特定量のカンナビノイドなどの親油性生体活性化合物を第1の均質な液体混合物に添加し、カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物を第1の均質な液体混合物に溶解するように混合することにより第2の均質な液体混合物を形成し、その間、第2の均質な液体混合物の第2の混合温度を第1の温度の10 以内に維持する、ただし、第2の混合温度が少なくとも非水性アルコキシル化溶媒の溶融温度に相当することを条件とする工程と、

20

工程d) 特定量の水溶液、好ましくは、2つ以上のカルボキシル部位を有するカルボン酸の水溶液を第2の均質な液体混合物に添加し、2つ以上のカルボキシル部位を有するカルボン酸の水溶液の第3の混合温度が第1の温度の10 以内である、ただし、第3の混合温度が少なくとも非水性アルコキシル化溶媒の溶融温度に相当することを条件とし、2つ以上のカルボキシル部位を有するカルボン酸の水溶液にカンナビノイドを封入している、非水性アルコキシル化溶媒と非水性非アルコキシル化溶媒ミセルのミセル溶液を形成するように混合する工程と、

工程e) 前記ミセル溶液の温度を非水性アルコキシル化溶媒と非水性非アルコキシル化溶媒の溶融温度を下回る温度まで下げ、任意に、前記ミセル溶液の温度をミセル溶液が光学的に透明になるまで維持する工程と、をこの順に含むことを特徴とする、方法を提供する。

30

【0035】

このようにして、水溶液に親油性生体活性化合物を封入している、非水性アルコキシル化溶媒と非水性非アルコキシル化溶媒ミセルのミセル溶液の形態で、親油性生体活性化合物を安定化することによって、酸化及び/又は光化学分解に対して親油性生体活性化合物を保護できる。このようにして安定化した親油性生体活性化合物は、室温で良好な貯蔵期間を示し、更に、安定化した親油性生体活性化合物が保管された容器に保護気体を含有する必要がなくなる。

40

【0036】

本発明による親油性生体活性化合物を安定化するための方法は、温度制御手段並びに、例えば、マグネチックスターラーなどの混合手段を備えた適切な容器内で実施してもよい。

【0037】

親油性生体活性化合物を安定化するための方法の好ましい実施形態において、ミセル溶液の温度を非水性アルコキシル化溶媒と非水性非アルコキシル化溶媒の溶融温度を下回る温度まで下げる工程eは、工程dに付随して、特に、カルボン酸の水溶液の添加後、次の混合サブ工程に付随して実施してもよい。

【0038】

第4の態様において、本発明は、本発明の第1の態様による組成物を含む医薬製剤も提

50

供する。医薬製剤は、主としてではあるが排他的ではなく、内服又は外用製剤から選択してもよい。

【0039】

特に、本組成物が内服製剤で提供される場合には、本組成物は、そのまま用いてもよく、例えば、香料、酸化防止剤などの他の賦形剤と組み合わせてもよい。内服製剤は、液剤又はシロップ剤、ゲル剤又はカプセル化ゲル剤であってもよい。本組成物が外用製剤で提供される場合には、本組成物は、そのまま用いてもよく、例えば、油などの他の賦形剤又は一般にエモリエント剤、安定剤などと組み合わせてもよい。外用製剤は、クリーム剤、ゲル剤、リニメント剤又はバーム、ローション剤又は軟膏剤などであってもよい。代替の実施形態において、本組成物を含む外用製剤は、カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物の経皮吸収型貼付剤であり、経皮吸収型貼付剤は、好ましくは、皮膚を通して血流内にカンナビノイドなどの親油性生体活性化合物を継続的に放出する、すなわち、カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物の徐放性を提供する経皮吸収型貼付剤である。

10

【0040】

第5の態様において、本発明は、このように、カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物の酸化及び/又は光化学分解を軽減するための、本発明の第1の態様による組成物の使用を提供する。このように、本組成物は、カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物を提供するために使用でき、カンナビノイドなどの親油性生体活性化合物は、非水性アルコキシル化溶媒と非水性非アルコキシル化溶媒から形成されているミセル中で安定化され、本化合物は、放射線、特に、自然光及び光酸化の影響から保護される。

20

【0041】

第6の態様において、本発明は、このように、例えば、外用又は内服製剤などの医薬製剤における、本発明の第1の態様による組成物の使用を提供する。

【0042】

本発明の更なる実施形態は、従属請求項において明らかにされている。

【実施例】

【0043】

ビタミンEポリエチレングリコールスクシナート18重量部をビーカーに入れ、第1の浅黄色かつ透明溶融物が形成されるまで、70～80の間の温度に加熱した。この溶融物に、DL-α-トコフェロール(ドイツBASF社から市販で入手可能)1重量部を第1の溶融物に添加し、その間、第2の淡黄色かつ透明溶融物が形成されるまで、40～55の間の温度を維持した。続いて、天然抽出物又は合成成分としてカンナビジオール1重量部を第2の溶融物に添加し、その間、カンナビジオールが溶解されることにより第3の淡黄色がかつた透明溶融物を形成するまで、40～55の間の温度を維持した。その後、40～55の間の温度に予熱された、ソルビン酸カリウム0.1重量部とクエン酸0.05重量部を含む水溶液80重量部を攪拌下で第3の溶融物に添加し、第3の溶融物内にその水を分散させるようにして淡黄色かつ透明ゲルを形成し、その後、4まで冷却してカンナビジオールを含む安定化組成物を形成した。

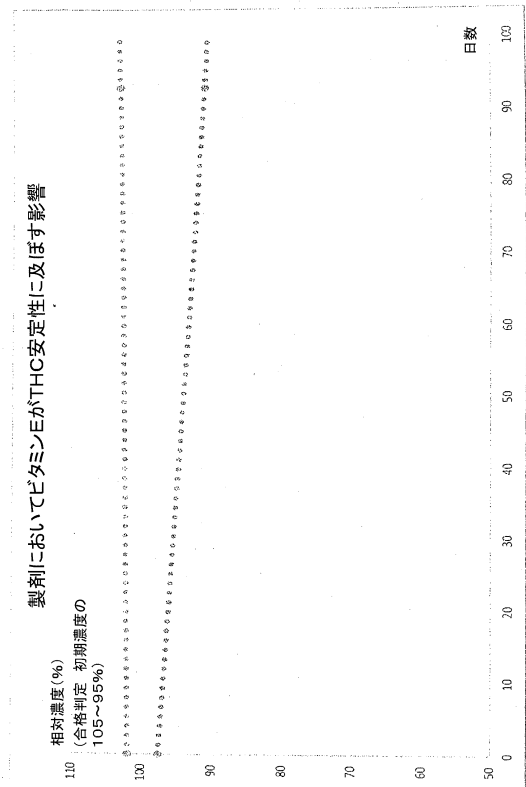
30

40

50

【図面】

【図 1】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P

43/00

1 1 1

(56)参考文献

米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 0 8 1 9 7 6 (U S , A 1)

特表 2 0 0 7 - 5 0 8 2 9 6 (J P , A)

特表平 0 9 - 5 1 0 7 1 2 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 7 / 0 1 6 1 7 6 (W O , A 2)

特表 2 0 1 0 - 5 0 6 8 8 6 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 2 / 0 5 0 9 7 8 (W O , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)