(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2019-527208
(P2019-527208A)
(43)公表日　令和1年9月26日(2019.9.26)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 9/66	(2006.01)	A61K	9/66	4C076
A61P 1/14	(2006.01)	A61P	1/14	4C084
A61P 1/08	(2006.01)	A61P	1/08	4C086
A61P 25/04	(2006.01)	A61P	25/04	4C088
A61P 25/22	(2006.01)	A61P	25/22	4C206

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 76 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2018-568785 (P2018-568785)
(86)(22)出願日　平成29年7月11日 (2017.7.11)
(85)翻訳文提出日　平成31年1月23日 (2019.1.23)
(86)国際出願番号　PCT/IL2017/050783
(87)国際公開番号　WO2018/011798
(87)国際公開日　平成30年1月18日 (2018.1.18)
(31)優先権主張番号　62/360,744
(32)優先日　平成28年7月11日 (2016.7.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　511137138
インテック　ファーマ　リミテッド
イスラエル国，９１４５０　エルサレム，ピー．オー．ボックス　４５２１９，ハートム　ストリート　１２
(74)代理人　100114775
弁理士　高岡　亮一
(74)代理人　100121511
弁理士　小田　直
(74)代理人　100202751
弁理士　岩堀　明代
(74)代理人　100191086
弁理士　高橋　香元

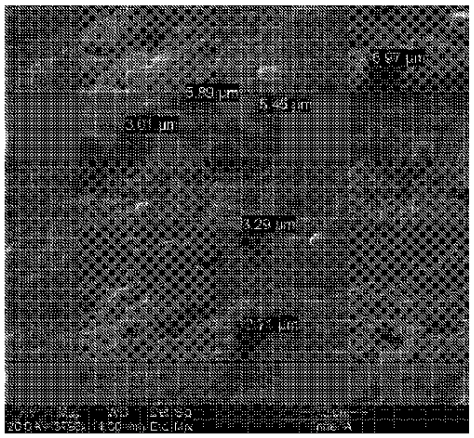
最終頁に続く

(54)【発明の名称】経口胃保持製剤及びその使用

(57)【要約】
開示されるのは、難水溶性薬物の送達のための胃保持薬物送達装置及び剤形、及びその使用方法である。特異的な送達装置及び剤形が、カンナビノイドの送達用に設計される。
【選択図】図１

Figure 1

SEM picture Inner Film A



【特許請求の範囲】
【請求項１】
経口投与用の胃保持薬物送達装置であって、経口摂取用の折り畳み構成から、胃保持用の展開構成に展開するように構成されており、
（ａ）少なくとも１種のフィルム形成ポリマー及び少なくとも１種の乳化薬物を含むポリマー担体を含む薬物含有層；並びに
（ｂ）該装置の展開時に、胃保持を提供するために前記展開構成の保存を可能にするのに十分な機械強度を該装置に付与するように構成されたポリマーフレーム部材であって、前記乳化薬物含有層を収容する前記ポリマーフレーム部材；並びに
（ｃ）前記フレーム部材内に収容される乳化薬物含有層の２つのフェースのうちの１つをそれぞれ少なくとも部分的に覆っている１つ又は２つのポリマー膨潤膜であって、任意選択でオリフィスを含む少なくとも１種の前記膨潤膜、を含む、装置。
【請求項２】
前記少なくとも１種の乳化された一薬物が、医薬として許容される乳化剤中の前記薬物のエマルションの形態にある、請求項１に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項３】
前記乳化剤が、少なくとも１種の油、グリセリド、水不溶性界面活性剤、水溶性界面活性剤又は共溶媒又はそれらの少なくとも２つの任意の混合物である、請求項２に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項４】
前記フィルム形成ポリマーと前記エマルションの重量比が、約１：２～約２０：１である、請求項２又は請求項３に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項５】
前記少なくとも１種の医薬活性薬物と前記乳化剤の重量比が、約２：１～約１：２０である、請求項２又は請求項３に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項６】
前記少なくとも１種の薬物はｌｏｇＰ＞２を有する、請求項１のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項７】
前記少なくとも１種の薬物が、医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの混合物又は医薬活性大麻抽出物である、請求項１～６のいずれか一項に記載の経口投与用胃保持薬物送達装置。
【請求項８】
さらに任意選択で、１種の前記膨潤膜を少なくとも部分的に覆う前記少なくとも１種の薬物（ＩＲ層）の即時放出（ＩＲ）の少なくとも１種の乳化薬物含有ポリマー層を含み、前記少なくとも１種のＩＲ層が（１）少なくとも１種の医薬として許容されるフィルム形成ポリマー及び（２）少なくとも１種の医薬活性乳化薬物を含む、請求項１～７のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項９】
２種の前記薬物含有ＩＲ層を含み、各前記ＩＲ層が１種の前記膨潤膜を少なくとも部分的に覆っている、請求項８に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項１０】
前記少なくとも１種の医薬活性乳化薬物及び前記少なくとも１種のフィルム形成ポリマーが、前記ポリマー担体中に基本的に均一に分散している、請求項１～９のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項１１】
前記少なくとも１種のＩＲ層に含まれる前記少なくとも１種の医薬活性乳化薬物及び前記少なくとも１種のＩＲ層に含まれる前記少なくとも１種のフィルム形成ポリマーが、前記少なくとも１種のＩＲ層中に基本的に均一に分散している、請求項８～１０のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。

【請求項１２】
前記少なくとも１種のフィルム形成ポリマーが、水溶性のポリマー、及び水と有機溶媒の両方に部分的に又は完全に可溶性のポリマー、及びそれらの少なくとも２種の任意の混合物から選択される、請求項１～１１のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項１３】
前記ポリマー担体が、さらに任意選択で、医薬として許容される可塑剤及び医薬として許容される抗酸化剤のうちの少なくとも１種を含む、請求項１～１２のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項１４】
前記ポリマー担体が、さらに少なくとも１種の医薬として許容される膨潤ポリマーを含む、請求項１～１３のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項１５】
前記少なくとも１種のフィルム形成ポリマーが、ポビドン、コポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレンオキシド、アミノメタクリレートコポリマーＮＦ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール－ポリエチレングリコールグラフトコポリマーのうちの任意の１つ及びそれらの少なくとも２つの任意の組み合わせである、請求項１～１４のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項１６】
前記可塑剤が、ポリエチレングリコール、クエン酸エステル、フタル酸エステル、グリセリルエステル、短鎖トリグリセリド、中鎖トリグリセリド、長鎖トリグリセリド、オリーブ油、硬化ヒマシ油、トリアセチン、ステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、セバシン酸ジブチル、脂肪族アルコール、脂肪酸、ペグ化脂肪族アルコール及びペグ化脂肪酸、リン脂質、ソルビタン誘導体、ポリソルベート、ポロキサマー、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリン、プロピレングリコールのうちの任意の１つ、並びにそれらの少なくとも２つの組み合わせである、請求項１３～１５のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項１７】
前記膨潤ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロース、ガム、タンパク質のうちの任意の１つ、及びそれらの少なくとも２つの任意の組み合わせである、請求項１４～１６のいずれか一項に記載の医薬的胃保持薬物送達装置。
【請求項１８】
前記少なくとも１種のＩＲ層が、さらに、充填剤、界面活性物質、崩壊剤、抗酸化剤のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の２つの組み合わせを含む、請求項８～１７のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項１９】
前記膨潤膜がそれぞれ、可溶性ポリマーと、胃媒体に即座に溶解しないポリマーの少なくとも１種のポリマーの組み合わせを含む、請求項１～１８のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項２０】
前記可溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース及びポリエチレンオキシドのうちの任意の１つである、請求項１９に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項２１】
前記膨潤膜に含まれる、胃液に即座に溶解しない前記ポリマーが、メタクリル酸コポリマーＮＦ、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレートのうちの任意の１つ又はそれらの少なくとも２つの任意の適切な混合物

である、請求項１９又は２０のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項２２】
前記２種のＩＲ層が、さらに、可塑剤、充填剤、界面活性物質、崩壊剤、抗酸化剤である少なくとも１種の物質、又はそれらの少なくとも２つの任意の組み合わせを含む、請求項８～２１のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項２３】
前記ＩＲ層中の前記可塑剤が、ポリエチレングリコール、クエン酸エステル、フタル酸エステル、グリセリルエステル、短鎖トリグリセリド、中鎖トリグリセリド、長鎖トリグリセリド、オリーブ油、硬化ヒマシ油、トリアセチン、ステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、セバシン酸ジブチル、脂肪族アルコール、脂肪酸、ペグ化脂肪族アルコール及びペグ化脂肪酸、リン脂質、ソルビタン誘導体、ポリソルベート、ポロキサマー、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリン、プロピレングリコールのうちの任意の１つ、並びにそれらの少なくとも２つの組み合わせである、請求項２２に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項２４】
前記ＩＲ層中の前記崩壊剤が、微晶質セルロース、クロスポビドン、クロスカルメロース、デンプン及びその誘導体、ポラクリリンのうちの任意の１つ、又はそれらの任意の２つの混合物である、請求項２２に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項２５】
前記ポリマーフレーム部材が、胃液に即座に溶解しない少なくとも１種のポリマーを含む、請求項１～２４のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項２６】
前記ポリマーフレーム部材に含まれる、胃液に即座に溶解しない前記ポリマーが、５．５未満のｐＨで実質的に不溶性の分解性腸溶性ポリマーである、請求項２５に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項２７】
前記フレーム部材がさらに可塑剤を含む、請求項２５又は請求項２６に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項２８】
前記ポリマーフレーム部材に含まれる、胃液に即座に溶解しない前記ポリマーが、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレート及びメタクリル酸コポリマーＮＦのうちの任意の１つ、並びにそれらの少なくとも２つの任意の適切な混合物である、請求項２５～２７のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項２９】
前記ポリマーフレーム部材に含まれる、胃液に即座に溶解しないポリマーが、メタクリル酸コポリマーＮＦである、請求項２５～２８のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項３０】
前記可塑剤が、ポリエチレングリコール、又はＰＥＧ　２００、ＰＥＧ　３００、ＰＥＧ　４００、ＰＥＧ　５４０、ＰＥＧ　６００、ＰＥＧ　８００、ＰＥＧ　１０００、ＰＥＧ　１４５０、ＰＥＧ　１５４０、ＰＥＧ　３３５０、ＰＥＧ　４０００、ＰＥＧ　４５００、ＰＥＧ　６０００及びＰＥＧ　８０００及びＰＥＧ　２００００のいずれかなどの異なる分子量の２種以上のポリエチレングリコールの混合物のうちの任意の１つであり、前記可塑剤が、任意選択で、ポロキサマー、中鎖トリグリセリド、グリセリン、グリセリルエステル、ポリソルベート、ソルビタン誘導体、クエン酸エステル、セバシン酸ジブチル、セチルアルコールなどの脂肪族アルコール、ステアリン酸などの脂肪酸、プロピレングリコール又は上記の組み合わせを含み、好ましくは、該可塑剤は、ポリエチレングリコール、及びその異なる分子量の２種以上のＰＥＧの混合物、例えば、ＰＥＧ　４００とＰＥＧ　２０，０００の混合物である、請求項２７～２９のいずれか一項に記載の胃保持

薬物送達装置。
【請求項３１】
前記オリフィスが、前記膨潤膜の一方の上に提供される、請求項１～３０のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項３２】
前記オリフィスが、前記膨潤膜の両側上に提供される、請求項１～３０のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項３３】
前記装置が、さらに、少なくとも１種の前記膨潤膜を覆う抗接着層を含む、請求項１～３１のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項３４】
前記装置が、さらに、少なくとも部分的に前記少なくとも１種のＩＲ層を覆う抗接着層を含む、請求項８～３１のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項３５】
前記少なくとも１種の膨潤膜が、適切な数の同一の又は異なる前記オリフィスを含み、各前記オリフィスが、適切な寸法、適切な分布パターン及び／又は適切な形状のうちの１以上を有する、請求項１～３５のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項３６】
前記オリフィスが、前記膨潤膜の両側上に提供され、一方の前記膨潤膜の前記オリフィスが、他方の前記膨潤膜の前記オリフィスに関して交互に配列される、請求項１～３４のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項３７】
各前記膨潤膜は、２～２４、具体的には、８～２４の前記オリフィスを含む、請求項１～３６のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項３８】
各前記オリフィスが、０．３ｍｍ～２．５ｍｍの直径又は幅を有する、請求項１～３７のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項３９】
前記２種の膨潤膜が、前記薬物含有層と共に広がっている、請求項１～３８のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項４０】
前記乳化薬物が、乳化形態で前記装置から放出される、請求項１～３７のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項４１】
前記薬物が、医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの混合物又は医薬として許容される大麻抽出物である、請求項１～４０のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項４２】
請求項１～４１のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置及びカプセルを含む医薬投与単位であって、その折り畳み構成の前記薬物送達装置が、前記カプセル内に含有されている、医薬投与単位。
【請求項４３】
請求項１～７、１０、１２～１７、１９、２０、２５～３３及び３５～４１のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置及びカプセルを含む医薬投与単位であって、その折り畳み構成の前記薬物送達装置が、前記カプセル内に含有され、前記カプセルがさらに医薬として許容される乳化剤中に前記少なくとも１種の薬物のエマルションを含有する、医薬投与単位。
【請求項４４】
前記送達装置が、治療有効量の前記少なくとも１種の乳化薬物を含む、請求項４２又は４３のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項４５】
前記乳化薬物が、少なくとも１種の乳化医薬活性カンナビノイド又は医薬活性大麻抽出物である、請求項３９～４４のいずれか一項に記載の医薬投与単位。
【請求項４６】
該送達装置が、合計約１～約３５０ｍｇの前記少なくとも１種の医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの混合物又は医薬活性大麻を含む、請求項４０～４５のいずれか一項に記載の医薬投与単位。
【請求項４７】
前記少なくとも１種の乳化医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの乳化混合物又は医薬活性大麻抽出物が、前記ポリマー担体と前記少なくとも１種のＩＲ層の間に分布している、請求項４６に記載の医薬投与単位。
【請求項４８】
該送達装置が、前記ポリマー担体と前記カプセルに含有される前記油中の前記カンナビノイド（複数可）の前記エマルションの間に分布している、合計約１～約３５０ｍｇの前記乳化医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの乳化混合物又は医薬活性大麻抽出物を含む、請求項４３～４６のいずれか一項に記載の医薬投与単位。
【請求項４９】
少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの前記乳化混合物が、約２０：１～約１：２０の比でＴＨＣ及びＣＢＤを含む、請求項６～４８のいずれか一項に記載の医薬投与単位。
【請求項５０】
前記フィルム形成ポリマーと前記少なくとも１種の乳化医薬活性カンナビノイド又は医薬活性大麻抽出物の重量比が、約１：２～約２０：１である、請求項４５～４９のいずれか一項に記載の医薬投与単位。
【請求項５１】
前記医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの混合物又は医薬活性大麻抽出物と、それらが乳化される乳化剤の比が、２：１～１：２０である、請求項４５～５０のいずれか一項に記載の医薬投与単位。
【請求項５２】
前記送達装置が、約１：１０～約１０：１の比で前記ポリマー担体と前記少なくとも１種のＩＲ層の間に分布している、合計約１～約３５０ｍｇのＴＨＣとＣＢＤの混合物を含み、前記ポリマー担体及び前記少なくとも１種のＩＲ層中のＴＨＣ：ＣＢＤの比は、同じであるか、又は約１：２０～約２０：１と異なり得る、請求項４６、４７又は４８に記載の医薬投与単位。
【請求項５３】
前記ポリマー担体が、１種の特定のカンナビノイド、又はそれらの間の適切な比の少なくとも２種の特定のカンナビノイドの混合物を含み、前記少なくとも１種のＩＲ層、特に、前記カプセル内の前記薬物エマルションが、同じ若しくは異なる１種の特定のカンナビノイド又はそれらの間の適切な比の前記少なくとも２種の特定のカンナビノイドの混合物を含み、前記ポリマー担体と前記少なくとも１種のＩＲ層、特に前記カプセル中の前記薬物エマルション中の少なくとも２種のカンナビノイドの比が、同じであるか、又は異なる、請求項４５～５２のいずれか一項に記載の医薬投与単位。
【請求項５４】
必要とする対象におけるカンナビノイド療法に応答する疾患、障害又は状態の治療、軽減及び悪化の防止のうちのいずれか１つのための方法であって、前記胃保持薬物送達装置又は医薬投与単位を前記患者に経口投与することを含む方法で使用するための、請求項７～４１のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置又は請求項４２～５３のいずれか一項に記載の医薬投与単位。
【請求項５５】

カンナビノイド療法に応答する前記疾患、障害又は状態が、ＡＩＤＳ患者の体重減少と関連する食欲不振、癌化学療法と関連する吐き気及び嘔吐、疼痛、不安、うつ病、筋痙攣、関節炎及びリウマチ、多発性硬化症及び他の神経筋炎症性障害、クローン病及び大腸炎などの炎症性腸疾患、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）又はてんかん性発作、パーキンソン病、脊髄損傷、線維筋痛、アルツハイマー病及び認知症又はカンナビノイド療法に応答する任意の他の状態のうちのいずれか１つである、請求項５４に記載の使用のための胃保持薬物送達装置又は使用のための医薬投与単位。

【請求項５６】

前記投与が１日に１回若しくは２回又は１日に３回である、請求項５４又は請求項５５に記載の使用のための胃保持薬物送達装置又は使用のための医薬投与単位。

【請求項５７】

前記投与が慢性である、請求項５４又は請求項５５に記載の使用のための胃保持薬物送達装置又は使用のための医薬投与単位。

【請求項５８】

必要とする対象におけるカンナビノイド療法に応答する疾患、障害又は状態の治療、軽減及び悪化の防止のうちのいずれか１つのための方法であって、請求項７～４１のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置又は請求項４２～５３のいずれか一項に記載の医薬投与単位を前記患者に経口投与することを含む、方法。

【請求項５９】

カンナビノイド療法に応答する前記疾患、障害又は状態が、ＡＩＤＳ患者の体重減少と関連する食欲不振、癌化学療法と関連する吐き気及び嘔吐、疼痛、不安、うつ病、筋痙攣、関節炎及びリウマチ、多発性硬化症及び他の神経筋炎症性障害、クローン病及び大腸炎などの炎症性腸疾患、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）又はてんかん性発作、パーキンソン病、脊髄損傷、線維筋痛、アルツハイマー病及び認知症又はカンナビノイド療法に応答する任意の他の状態のうちのいずれか１つである、請求項５８に記載の方法。

【請求項６０】

それを必要とする対象に、安定な治療有効血漿レベルの少なくとも１種のカンナビノイド若しくは少なくとも２種のカンナビノイドの混合物及び／若しくはその活性代謝産物を長期間提供する方法であって、請求項７～４１のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置又は請求項４２～５３のいずれか一項に記載の医薬投与単位を前記患者に経口投与することを含む、方法。

【請求項６１】

前記投与が１日に１回若しくは２回又は１日に３回である、請求項５８～６０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６２】

前記投与が慢性である、請求項５８～６０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６３】

請求項７～４１のいずれか一項に記載の胃保持装置又は請求項４２～５３のいずれか一項に記載の医薬投与単位を前記対象に投与することによって、それを必要とする対象においてカンナビノイドの経口吸収時間を増加させる方法。

【請求項６４】

それを必要とする対象において、請求項６～４１のいずれか一項に記載の胃保持装置又は請求項４２～５３のいずれか一項に記載の医薬投与単位を前記対象に投与することによって、ｌｏｇＰ＞２を有する活性医薬成分（ＡＰＩ）の吸収時間を増加させる方法。

【請求項６５】

経口摂取用の第１の構成及び胃保持用の第２の構成を有する経口摂取用の胃保持薬物送達剤形であって、乳化形態の薬物を含む制御放出機能部材を含む、胃保持薬物送達剤形。

【請求項６６】

さらに任意選択で、前記制御放出機能部材に含有される前記薬物と同一又は異なる乳化薬物の即時放出用の機能部材を含む、請求項６５の記載の胃保持薬物送達装置。

【請求項６７】
前記第１の構成にある場合に摂取される前記装置が、胃液への暴露時に前記第２の構成を想定するように構成される、請求項６６又は請求項６７に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項６８】
前記第２の構成の保存が胃保持を提供するのを可能するように構成される、請求項６５～６７のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項６９】
胃保持を提供する前記第２の構成の保存のための手段を含む、請求項６６～７６８のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項７０】
前記薬物が、制御放出速度、又は制御放出速度と即時放出速度の組み合わせで前記装置から放出される、請求項６６～６９のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項７１】
前記薬物が、医薬として許容される乳化剤で乳化される、請求項６５～７０のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項７２】
前記医薬として許容される乳化剤が、少なくとも１種の油、グリセリド、水不溶性界面活性剤、水溶性界面活性剤又は共溶媒、又はそれらの少なくとも２つの任意の混合物である、請求項７１に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項７３】
前記乳化薬物が、乳化形態で放出される、請求項６４～７２のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項７４】
前記薬物が、ｌｏｇＰ＞２を有する薬物である、請求項６４～７３のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項７５】
前記薬物が、少なくとも１種の医薬活性カンナビノイド及び／又は大麻抽出物である、請求項６６～７４のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項７６】
経口摂取用の前記第１の構成の前記装置が、カプセルに含有されている、請求項６４～７５のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項７７】
経口摂取用の前記第１の構成の前記装置が、カプセルに含有され、前記カプセルが、さらに、前記制御放出機能部材中の前記少なくとも１種の薬物と同一であるか、又は異なる少なくとも１種の医薬活性薬物の医薬として許容される乳化剤中のエマルションを含有する、請求項６５～７６のいずれか一項に記載の胃保持薬物送達装置。
【請求項７８】
医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの混合物又は大麻抽出物の経口投与用の医薬投与単位であって、
（Ａ）胃保持カンナビノイド送達装置であって、前記装置が、経口摂取用の折り畳み構成から、胃保持用の展開構成に展開するように構成されており、
（ａ）少なくとも１種のフィルム形成ポリマー及び少なくとも１種の医薬活性カンナビノイド又はカンナビノイド放出抽出物製剤を含むポリマー担体を含むカンナビノイド含有層；並びに
（ｂ）前記装置の展開時に、胃保持を提供するために前記展開構成の保存を可能にするのに十分な機械強度を前記装置に付与するように構成されたポリマーフレーム部材であって、前記カンナビノイド含有層を収容するポリマーフレーム部材；並びに
（ｃ）前記フレーム部材内に収容されるカンナビノイド含有層の２つのフェースのうちの１つをそれぞれ少なくとも部分的に覆っている１つ又は２つのポリマー膨潤膜であって、任意選択でオリフィスを含む少なくとも１種の前記膨潤膜、並びに

（Ｂ）カプセル、を含み、
折り畳み構成の前記カンナビノイド送達装置が前記カプセルに含有されている、医薬投与単位。
【請求項７９】
医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの混合物又は大麻抽出物の経口投与用の医薬投与単位であって、
（Ａ）胃保持カンナビノイド送達装置であって、前記装置が、経口摂取用の折り畳み構成から、胃保持用の展開構成に展開するように構成されており、
（ａ）胃液に即座に溶解しない分解性親水性ポリマー、５．５未満のｐＨで実質的に不溶性の分解性腸溶性ポリマー、又はそれらの任意の混合物から選択される少なくとも１種の適切なポリマーを含むポリマー支持体、及び少なくとも１種の医薬活性カンナビノイド又はカンナビノイド放出製剤を含むカンナビノイド含有層であって、前記ポリマー支持体が、前記装置の展開時に、胃保持を提供するために前記展開構成の保存を可能にするのに十分な機械強度を前記装置に付与するように構成されているカンナビノイド含有層；並びに
（ｂ）カンナビノイド含有層の２つのフェースのうちの１つをそれぞれ少なくとも部分的に覆っている１つ又は２つのポリマー膨潤膜であって、任意選択でオリフィスを含む少なくとも１種の前記膨潤膜；並びに
（Ｂ）カプセル、を含み、
折り畳み構成の前記カンナビノイド送達装置が前記カプセルに含有されている、医薬投与単位。
【請求項８０】
さらに、任意選択で、１種の前記膨潤膜を少なくとも部分的に覆っているカンナビノイド（複数可）の即時放出（ＩＲ）用の少なくとも１種のカンナビノイド含有ポリマー層（ＩＲ層）を含み、前記少なくとも１種のＩＲ層が、（１）少なくとも１種の医薬として許容されるフィルム形成ポリマー並びに（２）少なくとも１種の医薬活性カンナビノイド又はカンナビノイド放出製剤を含む、請求項７８又は請求項７９に記載の医薬投与単位。
【請求項８１】
２種の前記カンナビノイド含有ＩＲ層を含み、各前記ＩＲ層が１種の前記膨潤膜を少なくとも部分的に覆っている、請求項８０に記載の医薬投与単位。
【請求項８２】
前記少なくとも１種の医薬活性カンナビノイド及び前記少なくとも１種のフィルム形成ポリマーが、前記ポリマー担体全体に基本的に均一に分布している、請求項７８、７９又は８０のいずれか一項に記載の医薬投与単位。
【請求項８３】
前記少なくとも１種の医薬活性カンナビノイド及び前記少なくとも１種の適切なポリマーが、前記ポリマー支持体全体に基本的に均一に分布している、請求項７９～８１のいずれか一項に記載の医薬投与単位。
【請求項８４】
前記医薬活性カンナビノイド及び前記少なくとも１種のフィルム形成ポリマーが、前記少なくとも１種のＩＲ層全体に基本的に均一に分布している、請求項８０～８３のいずれか一項に記載の医薬投与単位。
【請求項８５】
前記少なくとも１種のフィルム形成ポリマーが、水溶性のポリマー、及び水と有機溶媒の両方に部分的に又は完全に可溶性のポリマー、及びそれらの少なくとも２種の任意の混合物から選択される、請求項７８及び８０～８３のいずれか一項に記載の医薬投与単位。
【請求項８６】
前記ポリマー担体が、さらに任意選択で、医薬として許容される可塑剤、抗酸化剤、可溶化剤及び医薬として許容される金属水酸化物などの塩基性物質、塩又は緩衝液を含む、請求項７８及び８０～８５のいずれか一項に記載の医薬投与単位。
【請求項８７】

前記ポリマー支持体が、さらに任意選択で、少なくとも１種の医薬として許容される可塑剤、抗酸化剤、可溶化剤及び医薬として許容されるアルカリ剤を含む、請求項７９～８５のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項８８】

前記ＩＲ層が、さらに、前記ポリマー担体、特に、ポリマー支持体中に含まれる前記可塑剤と同一又は異なる可塑剤を含む、請求項８６又は請求項８７に記載の医薬投与単位。

【請求項８９】

前記ポリマー担体が、さらに、少なくとも１種の医薬として許容される膨潤ポリマーを含む、請求項７８及び８０～８８のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項９０】

前記ポリマー担体が、さらに、少なくとも１種の医薬として許容される膨潤ポリマーを含む、請求項７９～９９のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項９１】

前記少なくとも１種のフィルム形成ポリマーが、ポビドン、コポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレンオキシド、アミノメタクリレートコポリマーＮＦ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースポリビニルアルコール－ポリエチレングリコールグラフトコポリマーのうちの任意の１つ及びそれらの少なくとも２つの任意の組み合わせである、請求項７８～９０のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項９２】

前記可塑剤が、ポリエチレングリコール、クエン酸エステル、フタル酸エステル、グリセリルエステル、短鎖トリグリセリド、中鎖トリグリセリド、長鎖トリグリセリド、オリーブ油、硬化ヒマシ油、トリアセチン、ステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、セバシン酸ジブチル、脂肪族アルコール、脂肪酸、ペグ化脂肪族アルコール及びペグ化脂肪酸、リン脂質、ソルビタン誘導体、ポリソルベート、ポロキサマー、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリン、プロピレングリコールのうちの任意の１つ、並びにそれらの少なくとも２つの組み合わせである、請求項８６～９１のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項９３】

前記膨潤ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロース、ガム、タンパク質のうちの任意の１つ、及びそれらの少なくとも２つの任意の組み合わせである、請求項８９～９２のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項９４】

前記ＩＲ層が、さらに充填剤、界面活性物質、崩壊剤、抗酸化剤、脂質のうちの少なくとも１つ、又はそれらの任意の２つの組み合わせを含む、請求項８０～９３のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項９５】

前記膨潤膜がそれぞれ、可溶性ポリマーと、胃媒体に即座に溶解しないポリマーの少なくとも１種のポリマーの組み合わせを含む、請求項７８～９４のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項９６】

前記可溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース及びポリエチレンオキシドのうちの任意の１つである、請求項９５に記載の医薬投与単位。

【請求項９７】

前記膨潤膜に含まれる、胃液に即座に溶解しない前記ポリマーが、メタクリル酸コポリマーＮＦ、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレートのうちの任意の１つ又はそれらの少なくとも２つの任意の適切な混合物である、請求項９５又は９６のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項９８】
前記２種のＩＲ層が、さらに、可塑剤、充填剤、界面活性物質、抗酸化剤、崩壊剤、脂質である少なくとも１種の物質、又はそれらの少なくとも２つの組み合わせを含む、請求項８０～９７のいずれか一項に記載の医薬投与単位。
【請求項９９】
前記ＩＲ層中の前記可塑剤が、ポリエチレングリコール、クエン酸エステル、フタル酸エステル、グリセリルエステル、短鎖トリグリセリド、中鎖トリグリセリド、長鎖トリグリセリド、オリーブ油、硬化ヒマシ油、トリアセチン、ステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、セバシン酸ジブチル、脂肪族アルコール、脂肪酸、ペグ化脂肪族アルコール及びペグ化脂肪酸、リン脂質、ソルビタン誘導体、ポリソルベート、ポロキサマー、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリン、プロピレングリコールのうちの任意の１つ、並びにそれらの少なくとも２つの組み合わせである、請求項９８に記載の医薬投与単位。
【請求項１００】
前記ＩＲ層中の前記崩壊剤が、微晶質セルロース、クロスポビドン、クロスカルメロース、デンプン及びその誘導体、ポラクリリンのうちの任意の１つ、又はそれらの任意の２つの混合物である、請求項９８に記載の医薬投与単位。
【請求項１０１】
前記脂質が、ポリソルベート、ソルビタン誘導体、ラウリル硫酸ナトリウム、硬化ヒマシ油及びその誘導体又はトリグリセリドのうちの任意の１つである、請求項９８～１００のいずれか一項に記載の医薬投与単位。
【請求項１０２】
前記ポリマーフレーム部材が、胃液に即座に溶解しない少なくとも１種のポリマーを含む、請求項７８及び請求項８０～１０１のいずれか一項に記載の医薬投与単位。
【請求項１０３】
前記ポリマーフレーム部材に含まれる、胃液に即座に溶解しない前記ポリマーが、５．５未満のｐＨで実質的に不溶性の分解性腸溶性ポリマーである、請求項１０２に記載の医薬投与単位。
【請求項１０４】
前記フレーム部材がさらに可塑剤を含む、請求項１０２又は請求項１０３に記載の医薬投与単位。
【請求項１０５】
前記ポリマーフレーム部材に含まれる、胃液に即座に溶解しない前記ポリマーが、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレート及びメタクリル酸コポリマーＮＦのうちの任意の１つ、並びにそれらの少なくとも２つの任意の適切な混合物である、請求項１０２～１０４のいずれか一項に記載の医薬投与単位。
【請求項１０６】
前記ポリマーフレーム部材に含まれる胃液に即座に溶解しないポリマーが、メタクリル酸コポリマーＮＦである、請求項１０２～１０５のいずれか一項に記載の医薬投与単位。
【請求項１０７】
前記可塑剤が、ポリエチレングリコール、又はＰＥＧ　２００、ＰＥＧ　３００、ＰＥＧ　４００、ＰＥＧ　５４０、ＰＥＧ　６００、ＰＥＧ　８００、ＰＥＧ　１０００、ＰＥＧ　１４５０、ＰＥＧ　１５４０、ＰＥＧ　３３５０、ＰＥＧ　４０００、ＰＥＧ　４５００、ＰＥＧ　６０００及びＰＥＧ　８０００及びＰＥＧ　２００００のいずれかなどの異なる分子量の２種以上のポリエチレングリコールの混合物のうちのいずれか１つであり、前記可塑剤が、任意選択で、ポロキサマー、中鎖トリグリセリド、グリセリン、グリセリルエステル、ポリソルベート、ソルビタン誘導体、クエン酸エステル、セバシン酸ジブチル、セチルアルコールなどの脂肪族アルコール、ステアリン酸などの脂肪酸、プロピレングリコール又は上記の組み合わせを含み、好ましくは、前記可塑剤が、ポリエチレン

グリコール、及びその異なる分子量の２種以上のＰＥＧの混合物、例えば、ＰＥＧ　４００とＰＥＧ　２０，０００の混合物である、請求項１０４～１０６のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１０８】

前記ポリマー支持体中に含まれる、胃液に即座に溶解しない前記分解性親水性ポリマーが、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキシド及びメチルセルロースのうちの任意の１つである、請求項７９～１０１のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１０９】

前記ポリマー支持体中に含まれ、５．５未満のｐＨで実質的に不溶性の前記分解性腸溶性ポリマーが、ポリメタクリレートコポリマー、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート又はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートのうちの任意の１つである、請求項７９～１０１のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１１０】

前記可塑剤が、ポリエチレングリコール、又はＰＥＧ　２００、ＰＥＧ　３００、ＰＥＧ　４００、ＰＥＧ　５４０、ＰＥＧ　６００、ＰＥＧ　８００、ＰＥＧ　１０００、ＰＥＧ　１４５０、ＰＥＧ　１５４０、ＰＥＧ　３３５０、ＰＥＧ　４０００、ＰＥＧ　４５００、ＰＥＧ　６０００及びＰＥＧ　８０００及びＰＥＧ　２００００のいずれかなどの異なる分子量の２種以上のポリエチレングリコールの混合物のうちのいずれか１つであり、前記可塑剤が、任意選択で、ポロキサマー、中鎖トリグリセリド、グリセリン、グリセリルエステル、ポリソルベート、ソルビタン誘導体、クエン酸エステル、セバシン酸ジブチル、セチルアルコールなどの脂肪族アルコール、ステアリン酸などの脂肪酸、プロピレングリコール又は上記の組み合わせを含み、好ましくは、前記可塑剤が、ポリエチレングリコール、及びその異なる分子量の２種以上のＰＥＧの混合物、例えば、ＰＥＧ　４００とＰＥＧ　２０，０００の混合物である、請求項８７～１０１、１０８又は１０９のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１１１】

ポリマー支持体が、さらに、充填剤、崩壊剤、抗酸化剤、界面活性剤、追加の可塑剤及び少なくとも１種の他の加工助剤を含む、請求項７９～１０１及び１０８～１１０のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１１２】

前記オリフィスが、前記膨潤膜の一方の上に提供される、請求項７８～１１１のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１１３】

前記オリフィスが、前記膨潤膜の両側上に提供される、請求項７８～１１１のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１１４】

前記装置が、さらに、少なくとも１種前記膨潤膜を覆う抗接着層を含む、請求項７８及び８１～１１３のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１１５】

前記装置が、さらに、少なくとも部分的に前記少なくとも１種のＩＲ層を覆う抗接着層を含む、請求項８０～１１３のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１１６】

前記少なくとも１種の膨潤膜が、適切な数の同一の又は異なる前記オリフィスを含み、各前記オリフィスが、適切な寸法、適切な分布パターン及び／又は適切な形状のうちの１以上を有する、請求項７８～１１５のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１１７】

前記オリフィスが、前記膨潤膜の両側上に提供され、一方の前記膨潤膜の前記オリフィ

スが、他方の前記膨潤膜の前記オリフィスに関して交互に配列される、請求項７８～１１６のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１１８】

各前記膨潤膜が、２～２４、具体的には、８～２４の前記オリフィスを含む、請求項７８～１１６のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１１９】

各前記オリフィスが、０．３ｍｍ～２．５ｍｍの直径又は幅を有する、請求項７８～１１８のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１２０】

前記２種の膨潤膜が、前記カンナビノイド含有層と共に広がっている、請求項７８～１１９のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１２１】

前記カプセルが、胃環境で、それへの暴露時に崩壊するように構成される、請求項７８～１２０のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１２２】

前記送達装置が、合計約１～約３５０ｍｇの前記医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種のカンナビノイドの混合物を含む、請求項７８～１２１のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１２３】

前記送達装置が、前記ポリマー担体又はポリマー支持体と、前記少なくとも１種のＩＲ層の間に分布している、合計約１～約３５０ｍｇの前記医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種のカンナビノイドの混合物を含む、請求項８０～１１９のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１２４】

少なくとも２種のカンナビノイドの前記医薬活性混合物が、約１：２０～約２０：１の比でＴＨＣ及びＣＢＤを含む、請求項７８～１２１のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１２５】

前記送達装置が、約１：１０～約１０：１の比で前記ポリマー担体又はポリマー支持体と前記少なくとも１種のＩＲ層の間に分布している、合計約１～約３５０ｍｇのＴＨＣとＣＢＤの混合物を含み、前記ポリマー担体又はポリマー支持体及び前記少なくとも１種のＩＲ層中のＴＨＣ：ＣＢＤの比が、同じであるか、又は異なる、請求項８０～１２２のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１２６】

前記ポリマー担体又はポリマー支持体が、１種の定義されたカンナビノイド、例えば、ＴＨＣ若しくはＣＢＤ、又はそれらの間の適切な比の少なくとも２種のカンナビノイド、例えば、ＴＨＣとＣＢＤの定義された混合物を含み、前記少なくとも１種のＩＲ層が、同じ若しくは異なる１種の定義されたカンナビノイド又はそれらの間の適切な比の少なくとも２種のカンナビノイドの定義された混合物を含み、前記ポリマー担体若しくはポリマー支持体と前記少なくとも１種のＩＲ層中の少なくとも２種のカンナビノイドの比が、同じであるか、又は異なる、請求項１２５に記載の医薬投与単位。

【請求項１２７】

前記ポリマー担体が、３つの別々の連続積層ポリマーフィルム、少なくとも１種のカンナビノイドを含む第１のポリマーフィルム、少なくとも１種のカンナビノイドを含む第２のポリマーフィルム及び薬物を含有しないポリマーフィルムである第３のポリマーフィルムを含み、前記第３のポリマーフィルムが、前記第１と第２のポリマーフィルムの間に配置され、前記第１のポリマーフィルム中に含まれる前記少なくとも１種のカンナビノイド及び前記第２のポリマーフィルム中に含まれる前記少なくとも１種のカンナビノイドは、同じであるか、又は異なる、請求項７８に記載の医薬投与単位。

【請求項１２８】

各前記第１及び第２のポリマーフィルムが、制御放出速度でその中に含まれる前記少なくとも１種のカンナビノイドを放出し、各前記第１及び第２のカンナビノイドからの前記少なくとも１種のカンナビノイドの制御放出速度が、類似の又は異なる放出速度である、請求項１２７に記載の医薬投与単位。

【請求項１２９】

前記ポリマー支持体が、３つの別々の連続積層ポリマーフィルム、少なくとも１種のカンナビノイドを含む第１のポリマーフィルム、少なくとも１種のカンナビノイドを含む第２のポリマーフィルム及び不活性なポリマーフィルムである第３のポリマーフィルムを含み、前記第３のポリマーフィルムが、前記第１と第２のポリマーフィルムの間に配置され、前記第１のポリマーフィルム中に含まれる前記少なくとも１種のカンナビノイド及び前記第２のポリマーフィルム中に含まれる前記少なくとも１種のカンナビノイドが、同じであるか、又は異なる、請求項７９に記載の医薬投与単位。

【請求項１３０】

各前記第１及び第２のポリマーフィルムが、制御放出速度でその中に含まれる前記少なくとも１種のカンナビノイドを放出し、各前記第１及び第２のカンナビノイドからの前記少なくとも１種のカンナビノイドの制御放出速度が、類似の又は異なる放出速度である、請求項１２９に記載の医薬投与単位。

【請求項１３１】

カプセル内に包み込まれた胃保持カンナビノイド送達装置を含む、医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの混合物の経口投与用の医薬投与単位。

【請求項１３２】

前記カプセルが、さらに、医薬活性乳化剤中の前記少なくとも１種のカンナビノイド又は大麻抽出物のエマルションを含有する、請求項７８、７９、８２、８３、８５～８７、８９～９３、９５～９７、１０１～１１４、１１６～１２２、及び１２９～１３１のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１３３】

必要とする患者におけるカンナビノイド療法に応答する疾患、障害又は状態の治療、軽減及び悪化の防止のうちのいずれか１つのための方法であって、前記医薬投与単位を前記患者に投与することを含む方法で使用するための、請求項７８～１３２のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１３４】

カンナビノイド療法に応答する前記疾患、障害又は状態が、ＡＩＤＳ患者の体重減少と関連する食欲不振、癌化学療法と関連する吐き気及び嘔吐、疼痛、不安、うつ病、筋痙攣、関節炎及びリウマチ、多発性硬化症及び他の神経筋炎症性障害、クローン病及び大腸炎などの炎症性腸疾患、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）又はてんかん性発作、パーキンソン病、脊髄損傷、線維筋痛、アルツハイマー病及び認知症又はカンナビノイド療法に応答する任意の他の状態のうちのいずれか１つである、請求項１３３に記載の使用のための医薬投与単位。

【請求項１３５】

それを必要とする患者に、安定な治療有効血漿レベルの少なくとも１種のカンナビノイド若しくは少なくとも２種のカンナビノイドの混合物を提供する方法であって、前記医薬投与単位を前記患者に投与することを含む方法で使用するための、請求項７８～１３２のいずれか一項に記載の医薬投与単位。

【請求項１３６】

前記患者が、ＡＩＤＳ患者の体重減少と関連する食欲不振、癌化学療法と関連する吐き気及び嘔吐、疼痛、不安、うつ病、筋痙攣、関節炎及びリウマチ、多発性硬化症及び他の神経筋炎症性障害、クローン病及び大腸炎などの炎症性腸疾患、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）又はてんかん性発作、パーキンソン病、脊髄損傷、線維筋痛、アルツハイマー病及び認知症のうちのいずれか１つであり得る、カンナビノイド療法に応答する疾患を

患っている、請求項１３５に記載の使用のための医薬投与単位。
【請求項１３７】
前記投与が、１日１回若しくは２回、又は１日３回である、請求項１３３～１３６のいずれか一項に記載の使用のための医薬投与単位。
【請求項１３８】
前記投与が慢性である、請求項１３３～１３６のいずれか一項に記載の使用のための医薬投与単位。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
技術分野
開示されるのは、大麻及びカンナビノイドを含む、難溶性薬物の制御送達及び／又は即時送達のための経口投与される胃保持送達システム、並びに様々なカンナビノイド応答状態の治療を含む、医薬におけるそれらの使用である。
【背景技術】
【０００２】
先行技術
本開示の主題に対する背景として関連すると考えられる参考文献を、以下にまとめる。
参考文献

【数１】

1. Information for Health Care Professionals - Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids, Health Canada, Hanan Abramovici, February 2013
2. Borgelt, L. M. et al., Pharmacotherapy 2013 33(2): 195-209
3. Product information for AusPAR Nabiximols Sativex Australia Pty Limited PM-2011-00150-3-1, September 2013
4. Mechoulam, R., Mayo Clin Proc. 2012 Feb; 87(2): 107–109.
5. Klumpers, L. E. et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 2012 Jul; 74(1): 42–53.
6. WO2007/083309
7. WO2009/144558
8. Zanchetta B., *et al.* (2015) J Adv Chem Eng 5: 130. doi:10.4172/2090-4568.1000130
9. Thakare P. et al., Pharmaceutical and Biological Evaluations 2016; 3(2): 140-153)
10. Kalepu S., et al. Acta Pharmaceutica Sinica B (2013) Volume 3, Issue 6, December 2013, Pages 361-372
11. Chen, Zhi-Qiang, et al. Int J Nanomedicine 7.1 (2012): 709
12. Zgair, Atheer, et al. American Journal of Translational Research, 8.8 (2016): 3448.
13. US 20150057342 A1
14. US 20070104741
15. US9265724 B2
16. WO2013009928 A1
17. US 9095555 B
18. WO2011048494

【０００３】

これらの出版物は、それらの上記の数によって以下で言及される。上記の出版物中のそれらの全体の中で言及される出版物に対しても言及される。

【０００４】

本明細書では、上記の参考文献の認識は、これらがいずれにしても本開示の主題の特許性に関連するという意味として推測されるものではない。

【０００５】

背景

胃保持薬物送達

難溶性薬物のための胃保持制御放出（ＣＲ）薬物送達システムは、例えば、ＷＯ０１１０４８４９４［１８］で説明されている。そのようなシステムにおいて、一般的に、薬物は、固体分散を形成する運搬ポリマー中に分散されている。

【０００６】

脂質系薬物送達

薬物吸収不良は、一般的に、水溶性が低く、かつ／又は腸透過性が不良の活性医薬成分と関連する。脂質系薬物送達（ＬＢＤＤ）は、剤形、より重要なのは、胃腸（ＧＩ）環境における薬物可溶化を改善するために使用される１つの方法である。

【０００７】
自己乳化型脂質製剤（ＳＥＬＦ）は、薬物の溶解性を高め、ＧＩ管を通る輸送中に、溶解状態の小さな油滴で薬物を維持することによって、難水溶性薬物の経口バイオアベイラビリティを改善する。経口バイオアベイラビリティの改善は、薬物の溶解の増加、微細エマルション液滴によって提供されるより大きな表面積、水不混和性水層全域への拡散の改善、及び製剤中の高含量の界面活性剤による粘膜透過性の増大によるものであり、またその後のリンパ吸収でリポタンパク質合成を促進する長鎖油の存在によるものである。これらの要因が作用する機序は、製剤構成成分並びに速い乳化、平均サイズの液滴及びゼータ電位などの形成されるエマルションの性質に密接に関連する。
【０００８】
自己乳化は、水性媒体との接触時に、機械エネルギー又は熱エネルギーを必要とせずエマルション粒子を形成する脂質自己乳化薬物送達システム（ＳＥＤＤＳ）の性質である。これは、多成分賦形剤で、又は３つの別々の分子のグループ：適切な比の油、界面活性剤、及び共界面活性剤又は共溶媒からなる製剤中で生じ得る。各グループの正確な量が、水性媒体との接触時のエマルション粒子の即時形成に必要とされる。水性媒体中のＳＥＬＦの分散サイズは、光学顕微鏡又はダイナミック／レーザー光散乱技術によって評価することができる。肉眼により、外観（透明性、半透明性又は濁度）だけでこれらの粒子範囲のいくつかを区別することができる［８］。
【０００９】
自己乳化製剤を含有する経口剤形
カプセル充填は、経口経路送達用の液体又は半固体自己乳化（ＳＥ）製剤のカプセル化の最も単純で、最も一般的な技術である。異なる固化技術（例えば、固体担体への吸収、粉末乾燥、溶融押出、ナノ粒子技術）によって粉末／ナノ粒子への液体／半固体ＳＥ成分の組み込みのような他の固体ＳＥ剤形が近年現れた。しかしながら、ＳＥＤＤＳに使用される多くの賦形剤が室温で固体ではないので、ＳＥＤＤＳは、一般的に、液体剤形に制限される［９］。
【００１０】
市販の経口投与用の脂質系製品の例として、Ａｇｅｎｅｒａｓｅｓ（登録商標）（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）、Ｒｏｃａｌｔｒｏｌｓ（登録商標）（Ｒｏｃｈｅ）、Ｃｉｐｒｏｓ（登録商標）（Ｂａｙｅｒ）、及びいくつかの他のものが挙げられる［１０］。データは、複数の利点並びに学術及び産業における広範な研究活動にもかかわらず、今日の市場で利用可能な商業的に成功した製品は非常に少ないことを明確に示している。
【００１１】
沈殿防止剤としてのポリマー
固体分散体又は脂質系製剤内に特定のポリマーを含めると、ビヒクルの分散及び／又は消化後に薬物過飽和が維持され、バイオアベイラビリティ及び暴露における変動が改善され得る。
【００１２】
エマルションは、水溶液中のＳＥＤＤＳの分散時に形成され得る。しかしながら、薬物がエマルションから放出される場合、溶解度の低下により沈殿が生じる場合が多く、インビボでの薬物の溶解及び吸収が低下する。このように、ＳＭＥＤＤＳと水溶液を混合する際、これらの製剤設計において、薬物沈殿の防止が重要な考慮事項である。
【００１３】
過飽和プロセスは、沈殿することなく、平衡溶解度を上回る薬物可溶化を維持することができる。溶液中の（結晶粉末と比較して）高エネルギー形態の薬物は、化学ポテンシャルの増加により過飽和状態をもたらす。このように、高エネルギー形態の薬物は、熱化学的に不安定なシステムである。十分な時間、過飽和薬物送達システムが吸収部位に存在する場合、過飽和状態から生じるより高い薬物濃度は、薬物吸収を高め得る。ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）及びポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）などの親水性ポリマーは、過飽和可能な自己乳化薬物送達システムを形成するために、沈殿防止剤とし

て自己乳化薬物送達システム（ＳＥＤＤＳ）及び自己マイクロ乳化薬物送達システム（ＳＥＤＤＳ）製剤に使用することができる。

【００１４】

ＳＥＤＤＳ又はＳＭＥＤＤＳは、ＧＩ管の水性環境と接触した場合、沈殿物が最初に乳化され、エマルション又はマイクロエマルションがすぐに形成される。薬物は、遊離形態で溶解されるか、又はエマルション又はマイクロエマルション液滴に取り込まれ得る。沈殿防止剤は、遊離薬物又はマイクロエマルション中の薬物の溶解性を増加させ、さらに、腸膜を通る薬物の濃度勾配を増加させ、薬物の水溶性を著しく改善し、経口吸収を増強し得る［１１］。

【００１５】

カンナビノイド

大麻中の主要なカンナビノイドは、Δ－９－テトラヒドロカンナビノール（Δ９－ＴＨＣ、ＴＨＣ）、カンナビノール（ＣＢＮ）、カンナビジオール（ＣＢＤ）、カンナビジェロール（ｃａｎｎａｂｉｇｅｒｏｌ（ＣＢＧ））、カンナビクロメン（ＣＢＣ）、及びテトラヒドロカンナビバリン（ＴＨＣＶ）などである。比較的豊富なこれらの及び他のカンナビノイドは、カンナビ株、土壌及び気候条件などのいくつかの要因、並びに培養技術に依存して変化し得る［１］。

【００１６】

医学的使用

大麻及びカンナビノイドの医学的使用は、研究された承認済み使用とラベル外使用の両方を含む［１－４］。これらの医学的使用には、とりわけ、ＡＩＤＳ患者の体重減少と関連する食欲不振、癌化学療法と関連する吐き気及び嘔吐、疼痛、不安、うつ病、筋痙攣、関節炎及びリウマチ、多発性硬化症及び他の神経筋炎症性障害、クローン病及び大腸炎などの炎症性腸疾患、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）並びにてんかん性発作の治療が含まれる。

【００１７】

医療用大麻の利点は、エンドカンナビノイド系への結合に起因し得る。これは、免疫系の調節、神経可塑性の促進、学習及び意欲を含む感情的並びに認知的調節、食欲、血管機能、並びに消化機能を含む多くの効果を有する。カンナビジオール（ＣＢＤ）は、イオンチャネル、受容体、及び酵素を含むいくつかの重要な他の標的の活性に影響を与える［１］。前臨床試験の結果から、ＣＢＤが抗炎症、鎮痛、抗悪心、抗嘔吐、抗精神、抗虚血、抗不安、及び抗てんかん様の効果を有することが示唆される［１］。

【００１８】

カンナビノイドの脂質系製剤

食物脂肪及び医薬の脂質系賦形剤の使用は、大麻入り食品及び大麻系医薬製剤の調製において一般的である。大多数の大麻調理レシピは、これらの大麻入り食品の調製のための食物脂肪（全乳、バター、又は植物油）の使用を伴う。ＴＨＣ及びＣＢＤ（それぞれ、Ｍａｒｉｎｏｌ（登録商標）及びＥｐｉｄｉｏｌｅｘ（登録商標））の経口製剤は、大部分が長鎖トリグリセリドから構成されているゴマ油を含有する。

【００１９】

使用方法

大麻の喫煙

大麻の喫煙は、経口投与と比較して、より迅速な行動の開始（数分以内）、カンナビノイドのより高い血中レベル、及び薬力学的効果のより短い持続時間をもたらす。大麻の喫煙は、最も豊富な投与形態であり、疾患の急性状態に効果的である。効果の開始は速いが、効果的なレベルの低下も迅速で、その結果、緩和効果は持続しない［１］。

【００２０】

大麻タバコから吸収／送達されるカンナビノイドの量は、均一ではなく、変動し、対象が使用する喫煙の効率及び方法、吸入深度、パフの持続時間、並びに息止めと共に植物材料源及びタバコの組成に依存する。この制御投与の欠如は、臨床的有効性を低減するか、

又は副作用を誘導し得、大麻若しくはＴＨＣの気化後にも生じ得る。
【００２１】
大麻の気化［１］又は大麻の吸入は、喫煙の代替物として検討されてきた。気化の潜在的利点には、一酸化炭素、多環式芳香族炭化水素（ＰＡＨ）、及びタールなどの毒性副生成物の形成量がより少ないこと、並びに大麻材料からのΔ９－ＴＨＣの抽出がより効率的であることが含まれる。
【００２２】
経口
経口剤形（カプセル、錠剤）の投与又は大麻入り食物（例えば、バター、油、ブラウニー、及びクッキーなど）の摂取による大麻又はカンナビノイドの経口使用は、喫煙と比較して、より遅い行動の開始、カンナビノイド及び／又はそれらの活性代謝物のより低いピーク血中レベル、並びに薬力学的効果のより長い持続時間をもたらす［１］。
【００２３】
合成Δ９－ＴＨＣ（ドロナビノール、Ｍａｒｉｎｏｌ（登録商標）として市販されている）などの経口投与用の処方箋カンナビノイド薬にとって、ＴＨＣの広範な初回通過代謝及び難水溶性により、投与される用量の約１０～２０％のみが全身循環に入る［１］。現在の投与形態の他の欠点は、これらの製剤の長いT_{max}値であり、Ｍａｒｉｎｏｌ（登録商標）及びＣｅｓａｍｅｔ（登録商標）（ｎａｂｉｌｏｎｅ）については１～４時間に及ぶ。最大濃度に達する長い時間は、オンデマンド対症療法にとって欠点であり得る。Ｍａｒｉｎｏｌ（登録商標）などの経口ドロナビノール製剤は、以前の研究で１５０％～２００％のピーク血漿濃度の変動が観察されたので、薬物動態が変わりやすい［１］。
【００２４】
口腔粘膜
ナビキシモル（Ｓａｔｉｖｅｘ（登録商標））の単回口腔粘膜投与後に（４回噴霧の合計で１０．８ｍｇのΔ９－ＴＨＣ及び１０ｍｇのＣＢＤ）、ＴＨＣ（約５．５ｎｇ／ｍＬ）及びＣＢＤ（約３ｎｇ／ｍＬ）の両方の平均ピーク血漿濃度は、典型的には、２～４時間以内に生じるが、ピークカンナビノイド血漿濃度並びに効果の開始及びピークまでの時間には個人間で変動が幅広い［１］。
【００２５】
口腔粘膜投与した場合、Δ９－ＴＨＣ及び他のカンナビノイドの血中レベルは、同じ用量の喫煙大麻の吸入によって達成されるレベルよりも低いが、Δ９－ＴＨＣ血中レベルは、ドロナビノールの経口投与で見られるレベルに匹敵した［１］。
【００２６】
局所
カンナビノイドは、非常に疎水性で、皮膚の水層を横切る輸送を拡散プロセスの律速段階にさせる［１］。大麻入りの軟膏、クリーム、又はローションの経皮吸収に関する臨床研究は存在しない。しかしながら、皮膚パッチを用いる合成及び天然のカンナビノイドの経皮送達については、いくつかの研究が行われている［１］。
【００２７】
代謝
ほとんどのカンナビノイド代謝は肝臓で起き、投与経路に依存して、異なる代謝産物が優勢となる。
【００２８】
Δ９－ＴＨＣは、生体異物代謝チトクロムＰ４５０（ＣＹＰ）混合機能オキシダーゼ２Ｃ９、２Ｃ１９、及び３Ａ４によって酸化される。Δ９－ＴＨＣの主要な初期代謝産物（肝臓初回通過）は、その活性代謝産物１１－ヒドロキシ　Δ９－ＴＨＣ、及びヒトの血漿及び尿において最も豊富な代謝産物である活性のない１１－ノル－９－カルボキシΔ９－ＴＨＣ（ＴＨＣ－ＣＯＯＨ）である。
【００２９】
Δ９－ＴＨＣの経口用量の投与後に、ＴＨＣ及び１１－ヒドロキシ－Δ９－ＴＨＣは、

ほぼ等しい濃度で血漿中に存在する。経口投与を通して達成される活性のある１１－ヒドロキシ代謝産物の血漿レベルは、喫煙で見られるレベルよりも約３倍高い。２つのＴＨＣピークが、腸肝循環により頻繁に観察された。ＣＢＤは、７－ＯＨ－ＣＢＤへの肝臓初回通過代謝を受ける。ＣＢＤは、大規模に代謝され、３３種超の代謝産物が尿中で特定されている。

【００３０】

短い半減期

血漿からの経口カンナビノイドの排泄は２段階であり、初期半減期は約４時間である。

【００３１】

合成ＴＨＣ（ドロナビノール　ＭＡＲＩＮＯＬ（登録商標））の排除段階は、初期（アルファ）半減期が約２～４時間である２つのコンパートメントモデルを用いて説明することができる。

【００３２】

Ｓａｔｉｖｅｘ（登録商標）（経口粘膜噴霧、各１００マイクロリットルの噴霧は２．７ｍｇのＴＨＣ及び２．５ｍｇのＣＢＤを含有する）を用いた臨床研究から、非コンパートメントＰＫ分析は、合計５又は１０ｍｇのＴＨＣ及びＣＢＤの投与後、血漿からの１次末端排泄半減期がＴＨＣについてはそれぞれ１．９４又は３．７２時間であり、ＣＢＤについてはそれぞれ５．２８又は６．３９時間であることを示す。

【００３３】

舌下製剤及び経口製剤（Ｎａｍｉｓｏｌ（登録商標））後のＴＨＣ薬理学的パラメータを比較する研究によって、ＴＨＣの半減期は、舌下製剤については２７９分及び経口製剤については１９６～３１８分であることが判明した［５］。

【００３４】

上記に基づいて、現在の大麻の使用方法及び大麻での治療方法は、効果の持続時間の短さ、開始の遅延（時間差）、低いバイオアベイラビリティ、暴露の変動性、用量の変動性、狭い治療ウィンドウ及びピークレベルと相関する有害事象、口の傷のような使用方法に関連する有害事象、味の悪さ及び喫煙に関連する有害事象、及び頻繁な毎日投与を含む、主な欠点に悩まされている。

【発明の概要】

【発明の効果】

【００３５】

概要

一態様において、本明細書に開示されるのは、経口投与用の胃保持薬物送達装置であり、該装置は、経口摂取用の折り畳み構成から、胃保持用の展開構成に展開するように構成されており、（ａ）少なくとも１種のフィルム形成ポリマー及び少なくとも１種の乳化薬物を含むポリマー担体を含む薬物含有層；並びに（ｂ）該装置の展開時に、胃保持を提供するために前記展開構成の保存を可能にするのに十分な機械強度を該装置に付与するように構成されたポリマーフレーム部材であって、前記乳化薬物含有層を収容する前記ポリマーフレーム部材；並びに（ｃ）前記フレーム部材内に収容される乳化薬物含有層の２つのフェースのうちの１つをそれぞれ少なくとも部分的に覆っている１つ又は２つのポリマー膨潤膜であって、任意選択でオリフィスを含む少なくとも１種の前記膨潤膜、を含む。

【００３６】

前記胃保持薬物送達装置の実施形態において、前記少なくとも１種の乳化された一薬物は、医薬として許容される乳化剤中の前記薬物のエマルションの形態にあり得る。前記乳化剤は、少なくとも１種の油、グリセリド、水不溶性界面活性剤、水溶性界面活性剤又は共溶媒又はそれらの少なくとも２つの任意の混合物であり得る。

【００３７】

前記胃保持薬物送達装置において、前記フィルム形成ポリマーと前記エマルションの重量比は、約１：２～約２０：１であり得る。前記少なくとも１種の医薬活性薬物と前記乳化剤の重量比は、約２：１～約１：２０であり得る。

【００３８】
前記胃保持薬物送達装置の実施形態において、前記少なくとも１種の薬物はｌｏｇＰ＞２を有する。
【００３９】
前記胃保持薬物送達装置の特定の実施形態において、前記少なくとも１種の薬物は、医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの混合物又は医薬活性大麻抽出物である。
【００４０】
いくつかの実施形態において、前記胃保持薬物送達装置は、さらに任意選択で、１種の前記膨潤膜を少なくとも部分的に覆う前記少なくとも１種の薬物（ＩＲ層）の即時放出（ＩＲ）の少なくとも１種の乳化薬物含有ポリマー層を含み、前記少なくとも１種のＩＲ層は、（１）少なくとも１種の医薬として許容されるフィルム形成ポリマー及び（２）少なくとも１種の医薬活性乳化薬物を含む。いくつかのそのような実施形態において、前記胃保持薬物送達装置は、２種の薬物含有ＩＲ層を含み、各前記ＩＲ層は、１種の前記膨潤膜を少なくとも部分的に覆っている。
【００４１】
いくつかの特定の実施形態において、前記胃保持薬物送達装置中で、前記少なくとも１種の医薬活性乳化薬物及び前記少なくとも１種のフィルム形成ポリマーは、前記ポリマー担体全体に基本的に均一に分布し得る。さらなる実施形態において、前記胃保持薬物送達装置中で、前記少なくとも１種のＩＲ層に含まれる前記少なくとも１種の医薬活性乳化薬物及び前記少なくとも１種のＩＲ層に含まれる前記少なくとも１種のフィルム形成ポリマーは、前記少なくとも１種のＩＲ層全体に基本的に均一に分布し得る。
【００４２】
前記胃保持薬物送達装置の実施形態において、前記少なくとも１種のフィルム形成ポリマーは、水溶性のポリマー並びに水と有機溶媒の両方に部分的に又は完全に可溶性のポリマー、並びにそれらの少なくとも２つの任意の混合物から選択され得る。前記胃保持薬物送達装置において、前記ポリマー担体は、さらに任意選択で、医薬として許容される可塑剤及び医薬として許容される抗酸化剤のうちの少なくとも１つを含む。加えて、前記ポリマー担体は、さらに少なくとも１種の医薬として許容される膨潤ポリマーを含むことができる。前記少なくとも１種のフィルム形成ポリマーは、ポビドン、コポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレンオキシド、アミノメタクリレートコポリマーＮＦ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースポリビニルアルコール－ポリエチレングリコールグラフトコポリマーのうちの任意の１つ及びそれらの少なくとも２つの任意の組み合わせであり得る。前記可塑剤は、ポリエチレングリコール、クエン酸エステル、フタル酸エステル、グリセリルエステル、短鎖トリグリセリド、中鎖トリグリセリド、長鎖トリグリセリド、オリーブ油、硬化ヒマシ油、トリアセチン、ステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、セバシン酸ジブチル、脂肪族アルコール、脂肪酸、ペグ化脂肪族アルコール及びペグ化脂肪酸、リン脂質、ソルビタン誘導体、ポリソルベート、ポロキサマー、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリン、プロピレングリコールのうちの任意の１つ、及びそれらの少なくとも２つの組み合わせであり得る。前記膨潤ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロース、ガム、タンパク質のうちの任意の１つ、及びそれらの少なくとも２つの任意の組み合わせであり得る。
【００４３】
前記胃保持薬物送達装置において、前記少なくとも１種のＩＲ層は、さらに、充填剤、界面活性物質、崩壊剤、抗酸化剤のうちの少なくとも１つ又はそれらの任意の２つの組み合わせを含むことができる。前記２種のＩＲ層は、さらに、可塑剤、充填剤、界面活性物質、崩壊剤、抗酸化剤である少なくとも１種の物質、又はそれらの少なくとも２つの任意の組み合わせを含む。前記ＩＲ層中の前記可塑剤は、ポリエチレングリコール、クエン酸

エステル、フタル酸エステル、グリセリルエステル、短鎖トリグリセリド、中鎖トリグリセリド、長鎖トリグリセリド、オリーブ油、硬化ヒマシ油、トリアセチン、ステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、セバシン酸ジブチル、脂肪族アルコール、脂肪酸、ペグ化脂肪族アルコール及びペグ化脂肪酸、リン脂質、ソルビタン誘導体、ポリソルベート、ポロキサマー、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリン、プロピレングリコールのうちの任意の１つ、及びそれらの少なくとも２つの組み合わせであり得る。前記ＩＲ層中の前記崩壊剤は、微晶質セルロース、クロスポビドン、クロスカルメロース、デンプン及びその誘導体、ポラクリリンのうちの任意の１つ、又はそれらの任意の２つの混合物であり得る。

【００４４】

前記胃保持薬物送達装置において、前記膨潤膜はそれぞれ、可溶性ポリマーと、胃媒体に即座に溶解しないポリマーの少なくとも１種のポリマーの組み合わせを含むことができる。前記可溶性ポリマーは、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース及びポリエチレンオキシドのうちの任意の１つであり得る。前記膨潤膜に含まれる、胃液に即座に溶解しない前記ポリマーは、メタクリル酸コポリマーＮＦ、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレートのうちの任意の１つ又はそれらの少なくとも２つの任意の適切な混合物であり得る。

【００４５】

前記胃保持薬物送達装置において、前記ポリマーフレーム部材は、胃液に即座に溶解せず、５．５未満のｐＨで実質的に不溶性の分解性腸溶性ポリマーであり得る少なくとも１種のポリマーを含むことができる。前記ポリマーフレーム部材に含まれる、胃液に即座に溶解しない前記ポリマーは、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレート及びメタクリル酸コポリマーＮＦのうちの任意の１つ、並びにそれらの少なくとも２つの任意の適切な混合物である。

【００４６】

前記フレーム部材は、さらに可塑剤を含むことができる。前記可塑剤は、ポリエチレングリコール、又はＰＥＧ　２００、ＰＥＧ　３００、ＰＥＧ　４００、ＰＥＧ　５４０、ＰＥＧ　６００、ＰＥＧ　８００、ＰＥＧ　１０００、ＰＥＧ　１４５０、ＰＥＧ　１５４０、ＰＥＧ　３３５０、ＰＥＧ　４０００、ＰＥＧ　４５００、ＰＥＧ　６０００及びＰＥＧ　８０００及びＰＥＧ　２００００のいずれかなどの異なる分子量の２種以上のポリエチレングリコールの混合物のうちの任意の１つであり得、前記可塑剤は、任意選択で、ポロキサマー、中鎖トリグリセリド、グリセリン、グリセリルエステル、ポリソルベート、ソルビタン誘導体、クエン酸エステル、セバシン酸ジブチル、セチルアルコールなどの脂肪族アルコール、ステアリン酸などの脂肪酸、プロピレングリコール又は上記の組み合わせを含み、好ましくは、該可塑剤は、ポリエチレングリコール、及びその異なる分子量の２種以上のＰＥＧの混合物、例えば、ＰＥＧ　４００とＰＥＧ　２０，０００の混合物である。

【００４７】

前記胃保持薬物送達装置の実施形態において、前記オリフィスは、前記膨潤膜の一方の上に提供される。他の実施形態において、前記オリフィスは、前記膨潤膜の両側上に提供される。

【００４８】

前記胃保持薬物送達装置の実施形態において、前記装置は、さらに、少なくとも１種の前記膨潤膜を覆う抗接着層を含むことができる。さらなる実施形態において、前記胃保持薬物送達装置は、さらに、少なくとも部分的に前記少なくとも１種のＩＲ層を覆う抗接着層を含むことができる。

【００４９】

前記胃保持薬物送達装置の実施形態において、前記少なくとも１種の膨潤膜は、適切な

数の同一の又は異なる前記オリフィスを含み、各前記オリフィスは、適切な寸法、適切な分布パターン及び／又は適切な形状のうちの１以上を有する。例えば、前記オリフィスは、それぞれ少なくとも１種の前記膨潤膜上に均一に分布し得る。他の実施形態において、前記オリフィスは、前記膨潤膜の両側上に提供され、一方の前記膨潤膜の前記オリフィスは、他方の前記膨潤膜の前記オリフィスに関して交互に配列される。各前記膨潤膜は、例えば、２～２４、具体的には、８～２４の前記オリフィスを含むことができる。各前記オリフィスは、０．３ｍｍ～２．５ｍｍの直径又は幅を有することができる。

【００５０】

前記胃保持薬物送達装置の実施形態において、前記２種の膨潤膜は、前記薬物含有層と共に広がっている。

【００５１】

前記乳化薬物は、乳化形態で前記胃保持薬物送達装置から放出される。

【００５２】

本開示の第１の態様の前記胃保持薬物送達装置の実施形態において、前記薬物は、医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの混合物又は医薬として許容される大麻抽出物である。

【００５３】

いくつかの実施形態において、前記折り畳み構成の前記胃保持薬物送達装置は、折り目によって複数のプリーツに折りたたまれ、各折り目は、前記プリーツの隣接ペアの間に画定される。特に、その前記折り畳み構成において、前記胃保持薬物送達装置は、カプセル内に含有され得る。

【００５４】

本開示の第２の態様において、本明細書に開示されるのは、前記第１の態様の本明細書に開示される胃保持薬物送達装置及びカプセルを含む医薬投与単位であり、その折り畳み構成の前記薬物送達装置は、前記カプセル内に含有されている。特定の実施形態において、例えば、前記装置は、ＩＲ層（複数可）を含まず、前記カプセルは、さらに、医薬として許容される乳化剤中に前記少なくとも１種の薬物のエマルションを含有することができる。前記投与単位は、前記装置に含まれ、かつ前記エマルション中に存在する場合は、さらに前記カプセル内に含有される治療有効量の前記少なくとも１種の乳化薬物を含む。いくつかの実施形態において、前記乳化薬物は、乳化された医薬活性カンナビノイド又は医薬活性大麻抽出物のうちの少なくとも１種である。

【００５５】

開示される前記第２の態様の医薬投与単位において、該送達装置は、合計約１～約３５０ｍｇの前記少なくとも１種の医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの混合物又は医薬活性大麻を含むことができる。

【００５６】

前記医薬投与単位において、前記少なくとも１種の乳化医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの乳化混合物又は医薬活性大麻抽出物は、前記ポリマー担体と前記少なくとも１種のＩＲ層の間に分布し得るか、又は存在する場合、前記油中の前記カンナビノイド（複数可）の前記エマルションは前記カプセル内に含有されている。

【００５７】

前記医薬投与単位において、少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの前記乳化混合物は、約２０：１～約１：２０の比でＴＨＣ及びＣＢＤを含むことができる。前記フィルム形成ポリマーと前記少なくとも１種の乳化医薬活性カンナビノイド又は医薬活性大麻抽出物の重量比は、約１：２～約２０：１である。前記医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの混合物又は医薬活性大麻抽出物と、それらが乳化される乳化剤の比は、２：１～１：２０であり得る。

【００５８】

前記医薬投与単位の実施形態において、該送達装置は、約１：１０～約１０：１の比で

前記ポリマー担体と前記少なくとも１種のＩＲ層の間に分布している、合計約１～約３５０ｍｇのＴＨＣとＣＢＤの混合物を含むことができ、前記ポリマー担体及び前記少なくとも１種のＩＲ層中のＴＨＣ：ＣＢＤの比は、同じであるか、又は約１：２０～約２０：１と異なり得る。

【００５９】

前記医薬投与単位のいくつかの実施形態において、前記ポリマー担体は、１種の特定のカンナビノイド、又はそれらの間の適切な比の少なくとも２種の特定のカンナビノイドの混合物を含むことができ、前記少なくとも１種のＩＲ層、特に、前記カプセル内の前記薬物エマルションは、同じ若しくは異なる１種の特定のカンナビノイド又はそれらの間の適切な比の前記少なくとも２種の特定のカンナビノイドの混合物を含むことができ、前記ポリマー担体と前記少なくとも１種のＩＲ層、特に前記カプセル中の前記薬物エマルション中の少なくとも２種のカンナビノイドの比が、同じであるか、又は異なる。

【００６０】

さらなる第３の態様において、本明細書に開示されるのは、医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの混合物又は大麻抽出物の経口投与用の医薬投与単位であり、（Ａ）胃保持カンナビノイド送達装置であって、該装置は、経口摂取用の折り畳み構成から、胃保持用の展開構成に展開するように構成されており、（ａ）少なくとも１種のフィルム形成ポリマー及び少なくとも１種の医薬活性カンナビノイド又はカンナビノイド放出抽出物製剤を含むポリマー担体を含むカンナビノイド含有層；並びに（ｂ）該装置の展開時に、胃保持を提供するために前記展開構成の保存を可能にするのに十分な機械強度を該装置に付与するように構成されたポリマーフレーム部材であって、前記カンナビノイド含有層を収容するポリマーフレーム部材；並びに（ｃ）前記フレーム部材内に収容されるカンナビノイド含有層の２つのフェースのうちの１つをそれぞれ少なくとも部分的に覆っている１つ又は２つのポリマー膨潤膜であって、任意選択でオリフィスを含む少なくとも１種の前記膨潤膜、並びに（Ｂ）カプセル、を含み、折り畳み構成の前記カンナビノイド送達装置が前記カプセルに含有されている、医薬投与単位。

【００６１】

本開示の別の第４の態様において、開示されるのは、医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの混合物又は大麻抽出物の経口投与用の医薬投与単位であり、（Ａ）胃保持カンナビノイド送達装置であって、該装置は、経口摂取用の折り畳み構成から、胃保持用の展開構成に展開するように構成されており、（ａ）胃液に即座に溶解しない分解性親水性ポリマー、５．５未満のｐＨで実質的に不溶性の分解性腸溶性ポリマー、又はそれらの任意の混合物から選択される少なくとも１種の適切なポリマーを含むポリマー支持体、及び少なくとも１種の医薬活性カンナビノイド又はカンナビノイド放出製剤を含むカンナビノイド含有層であって、該ポリマー支持体が、該装置の展開時に、胃保持を提供するために前記展開構成の保存を可能にするのに十分な機械強度を該装置に付与するように構成されているカンナビノイド含有層；並びに（ｂ）カンナビノイド含有層の２つのフェースのうちの１つをそれぞれ少なくとも部分的に覆っている１つ又は２つのポリマー膨潤膜であって、任意選択でオリフィスを含む少なくとも１種の前記膨潤膜；並びに（Ｂ）カプセル、を含み、折り畳み構成の前記カンナビノイド送達装置が前記カプセルに含有されている、医薬投与単位。

【００６２】

いくつかの実施形態において、本開示の前記第３又は第４の態様による前記医薬投与単位は、さらに任意選択で、１種の前記膨潤膜を少なくとも部分的に覆っているカンナビノイド（複数可）の即時放出（ＩＲ）用の少なくとも１種のカンナビノイド含有ポリマー層（ＩＲ層）を含み、前記少なくとも１種のＩＲ層は、（１）少なくとも１種の医薬として許容されるフィルム形成ポリマー並びに（２）少なくとも１種の医薬活性カンナビノイド又はカンナビノイド放出製剤を含む。いくつかの実施形態において、前記医薬投与単位は、２種の前記カンナビノイド含有ＩＲ層を含み、各前記ＩＲ層は１種の前記膨潤膜を少なくとも部分的に覆っている。

【００６３】
本開示の前記第３又は第４の態様による医薬投与単位の実施形態において、前記少なくとも１種の医薬活性カンナビノイド又は大麻抽出物及び前記少なくとも１種のフィルム形成ポリマーは、前記ポリマー担体、特に、前記ポリマー支持体全体に基本的に均一に分布している。いくつかの実施形態において、前記医薬活性カンナビノイド又は大麻抽出物及び前記少なくとも１種のフィルム形成ポリマーは、前記少なくとも１種のＩＲ層全体に基本的に均一に分布している。
【００６４】
本開示の前記第３又は第４の態様による医薬投与単位の実施形態において、前記少なくとも１種のフィルム形成ポリマーは、水溶性のポリマー、及び水と有機溶媒の両方に部分的に又は完全に可溶性のポリマー、及びそれらの少なくとも２種の任意の混合物から選択される。
【００６５】
本開示の前記第３又は第４の態様による医薬投与単位の実施形態において、前記ポリマー担体、特に、前記ポリマー支持体は、さらに任意選択で、医薬として許容される可塑剤、抗酸化剤、可溶化剤及び医薬として許容される塩基性物質又は医薬として許容される金属水酸化物などのアルカリ剤、塩又は緩衝液を含む。
【００６６】
本開示の前記第３又は第４の態様による医薬投与単位の実施形態において、前記ＩＲ層は、さらに可塑剤を含むことができ、それは、前記ポリマー担体、特に、ポリマー支持体中に含まれる前記可塑剤と同一又は異なる。
【００６７】
本開示の前記第３又は第４の態様による医薬投与単位の実施形態において、前記ポリマー担体、特に、ポリマー支持体は、さらに、少なくとも１種の医薬として許容される膨潤ポリマーを含むことができる。
【００６８】
本開示の前記第３又は第４の態様による医薬投与単位の実施形態において、前記少なくとも１種のフィルム形成ポリマーは、ポビドン、コポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレンオキシド、アミノメタクリレートコポリマーＮＦ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースポリビニルアルコール－ポリエチレングリコールグラフトコポリマーのうちの任意の１つ及びそれらの少なくとも２つの任意の組み合わせである。
【００６９】
本開示の前記第３又は第４の態様による医薬投与単位の実施形態において、前記可塑剤は、ポリエチレングリコール、クエン酸エステル、フタル酸エステル、グリセリルエステル、短鎖トリグリセリド、中鎖トリグリセリド、長鎖トリグリセリド、オリーブ油、硬化ヒマシ油、トリアセチン、ステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、セバシン酸ジブチル、脂肪族アルコール、脂肪酸、ペグ化脂肪族アルコール及びペグ化脂肪酸、リン脂質、ソルビタン誘導体、ポリソルベート、ポロキサマー、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリン、プロピレングリコールのうちの任意の１つ、並びにそれらの少なくとも２つの組み合わせであり得る。
【００７０】
本開示の前記第３又は第４の態様による医薬投与単位の実施形態において、前記膨潤ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロース、ガム、タンパク質のうちの任意の１つ、及びそれらの少なくとも２つの任意の組み合わせであり得る。
【００７１】
本開示の前記第３又は第４の態様による医薬投与単位の実施形態において、前記ＩＲ層は、さらに充填剤、界面活性物質、崩壊剤、抗酸化剤、脂質のうちの少なくとも１つ、又

はそれらの任意の２つの組み合わせを含むことができる。

【００７２】

本開示の前記第３又は第４の態様による医薬投与単位の実施形態において、前記膨潤膜はそれぞれ、可溶性ポリマーと、胃媒体に即座に溶解しないポリマーの少なくとも１種のポリマーの組み合わせを含むことができる。前記可溶性ポリマーは、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース及びポリエチレンオキシドのうちの任意の１つであり得る。前記膨潤膜に含まれる、胃液に即座に溶解しない前記ポリマーは、メタクリル酸コポリマーＮＦ、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレートのうちの任意の１つ又はそれらの少なくとも２つの任意の適切な混合物であり得る。

【００７３】

本開示の前記第３又は第４の態様による医薬投与単位の実施形態において、前記２種のＩＲ層は、さらに、可塑剤、充填剤、界面活性物質、崩壊剤、脂質である少なくとも１種の物質、又はそれらの少なくとも２つの組み合わせを含むことができる。前記ＩＲ層中の前記可塑剤は、ポリエチレングリコール、クエン酸エステル、フタル酸エステル、グリセリルエステル、短鎖トリグリセリド、中鎖トリグリセリド、長鎖トリグリセリド、オリーブ油、硬化ヒマシ油、トリアセチン、ステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、セバシン酸ジブチル、脂肪族アルコール、脂肪酸、ペグ化脂肪族アルコール及びペグ化脂肪酸、リン脂質、ソルビタン誘導体、ポリソルベート、ポロキサマー、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリン、プロピレングリコールのうちの任意の１つ、並びにそれらの少なくとも２つの組み合わせであり得る。前記ＩＲ層中の前記崩壊剤は、微晶質セルロース、クロスポビドン、クロスカルメロース、デンプン及びその誘導体、ポラクリリンのうちの任意の１つ、又はそれらの任意の２つの混合物であり得る。前記脂質は、ポリソルベート、ソルビタン誘導体、ラウリル硫酸ナトリウム、硬化ヒマシ油及びその誘導体又はトリグリセリドのうちの任意の１つであり得る。

【００７４】

本開示の前記第３の態様による医薬投与単位の実施形態において、前記ポリマーフレーム部材は、胃液に即座に溶解せず、例えば、５．５未満のｐＨで実質的に不溶性の分解性腸溶性ポリマーである少なくとも１種のポリマーを含むことができる。前記ポリマーフレーム部材に含まれる、胃液に即座に溶解しない前記ポリマーは、例えば、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレート及びメタクリル酸コポリマーＮＦのうちの任意の１つ、並びにそれらの少なくとも２つの任意の適切な混合物であり得る。特定例は、メタクリル酸コポリマーＮＦである。

【００７５】

本開示の前記第３の態様による医薬投与単位の実施形態において、前記フレーム部材は、さらに、可塑剤、例えば、ポリエチレングリコール、又はＰＥＧ　２００、ＰＥＧ　３００、ＰＥＧ　４００、ＰＥＧ　５４０、ＰＥＧ　６００、ＰＥＧ　８００、ＰＥＧ　１０００、ＰＥＧ　１４５０、ＰＥＧ　１５４０、ＰＥＧ　３３５０、ＰＥＧ　４０００、ＰＥＧ　４５００、ＰＥＧ　６０００及びＰＥＧ　８０００及びＰＥＧ　２００００のいずれかなどの異なる分子量の２種以上のポリエチレングリコールの混合物のうちのいずれか１つを含むことができ、前記可塑剤は、任意選択で、ポロキサマー、中鎖トリグリセリド、グリセリン、グリセリルエステル、ポリソルベート、ソルビタン誘導体、クエン酸エステル、セバシン酸ジブチル、セチルアルコールなどの脂肪族アルコール、ステアリン酸などの脂肪酸、プロピレングリコール又は上記の組み合わせを含み、好ましくは、該可塑剤は、ポリエチレングリコール、及び、その異なる分子量の２種以上のＰＥＧの混合物、例えば、ＰＥＧ　４００とＰＥＧ　２０，０００の混合物である。

【００７６】

本開示の前記第４の態様による医薬投与単位の実施形態において、前記ポリマー支持体中に含まれる、胃液に即座に溶解しない前記分解性親水性ポリマーは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキシド及びメチルセルロースのうちの任意の１つであり得る。前記ポリマー支持体中に含まれ、５．５未満のｐＨで実質的に不溶性の前記分解性腸溶性ポリマーは、ポリメタクリレートコポリマー、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート又はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートのうちの任意の１つであり得る。前記ポリマー支持体は、さらに、充填剤、崩壊剤、界面活性剤、追加の可塑剤及び少なくとも１種の他の加工助剤を含むことができる。

【００７７】

本開示の前記第３又は第４の態様による医薬投与単位の実施形態において、前記オリフィスは、前記膨潤膜の一方の上又は前記膨潤膜の両側上に提供される。各前記少なくとも１種の膨潤膜は、適切な数の同一又は異なる前記オリフィスを含むことができ、各前記オリフィスは、適切な寸法、適切な分布パターン及び／又は適切な形状のうちの１以上を有する。前記オリフィスは、それぞれ少なくとも１種の前記膨潤膜上に均一に分布し得る。いくつかの実施形態において、前記オリフィスは、前記膨潤膜の両側上に提供され、一方の前記膨潤膜の前記オリフィスは、他方の前記膨潤膜の前記オリフィスに関して交互に配列される。いくつかの実施形態において、各前記膨潤膜は、２～２４、具体的には、８～２４の前記オリフィスを含むことができる。各前記オリフィスは、０．３ｍｍ～２．５ｍｍの直径又は幅を有することができる。

【００７８】

本開示の前記第３又は第４の態様による医薬投与単位の実施形態において、前記装置は、さらに、少なくとも１種の前記膨潤膜を覆う抗接着層を含む。前記装置は、さらに、前記少なくとも１種のＩＲ層を少なくとも部分的に覆う抗接着層を含むことができる。

【００７９】

本開示の前記第３又は第４の態様による医薬投与単位の実施形態において、前記２種の膨潤膜は、前記カンナビノイド含有層と共に広がっている。

【００８０】

本開示の前記第３又は第４の態様による医薬投与単位の実施形態において、前記カプセルは、胃環境で、それへの暴露時に崩壊するように構成される。

【００８１】

本開示の前記第３又は第４の態様による医薬投与単位の実施形態において、前記送達装置は、合計約１～約３５０ｍｇの前記医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種のカンナビノイドの混合物を含む。

【００８２】

本開示の前記第３又は第４の態様による医薬投与単位の実施形態において、該送達装置は、前記ポリマー担体、特に、ポリマー支持体と、前記少なくとも１種のＩＲ層の間に分布している、合計約１～約３５０ｍｇの前記医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種のカンナビノイドの混合物又は前記大麻抽出物を含むことができる。少なくとも２種のカンナビノイドの前記医薬活性混合物は、約１：２０～約２０：１の比でＴＨＣ及びＣＢＤを含むことができる。いくつかの特定の実施形態において、該送達装置は、約１：１０～約１０：１の比で前記ポリマー担体又はポリマー支持体と前記少なくとも１種のＩＲ層の間に分布している、合計約１～約３５０ｍｇのＴＨＣとＣＢＤの混合物を含むことができ、前記ポリマー担体又はポリマー支持体及び前記少なくとも１種のＩＲ層中のＴＨＣ：ＣＢＤの比は、同じであるか、又は異なる。

【００８３】

本開示の前記第３又は第４の態様による医薬投与単位のいくつかの実施形態において、前記ポリマー担体、特に、又はポリマー支持体は、１種の定義されたカンナビノイド、例えば、ＴＨＣ若しくはＣＢＤ、又はそれらの間の適切な比の少なくとも２種のカンナビノ

イド、例えば、ＴＨＣとＣＢＤの定義された混合物を含むことができ、前記少なくとも１種のＩＲ層は、同じ若しくは異なる１種の定義されたカンナビノイド又はそれらの間の適切な比の少なくとも２種のカンナビノイドの定義された混合物を含み、前記ポリマー担体若しくはポリマー支持体と前記少なくとも１種のＩＲ層中の少なくとも２種のカンナビノイド間の比は、同じであるか、又は異なる。

【００８４】

本開示の前記第３の態様による医薬投与単位の実施形態において、前記ポリマー担体は、３つの別々の連続積層ポリマーフィルム、少なくとも１種のカンナビノイドを含む第１のポリマーフィルム、少なくとも１種のカンナビノイドを含む第２のポリマーフィルム及び薬物を含有しないポリマーフィルムである第３のポリマーフィルムを含むことができ、前記第３のポリマーフィルムは、前記第１と第２のポリマーフィルムの間に配置され、前記第１のポリマーフィルム中に含まれる前記少なくとも１種のカンナビノイド及び前記第２のポリマーフィルム中に含まれる前記少なくとも１種のカンナビノイドは、同じであるか、又は異なる。各前記第１及び第２のポリマーフィルムは、制御放出速度でその中に含まれる前記少なくとも１種のカンナビノイド又は大麻抽出物を放出することができ、各前記第１及び第２のカンナビノイドからの前記少なくとも１種のカンナビノイドの制御放出速度は、類似の又は異なる放出速度である。

【００８５】

本開示の前記第４の態様による医薬投与単位の実施形態において、前記ポリマー支持体は、３つの別々の連続積層ポリマーフィルム、少なくとも１種のカンナビノイドを含む第１のポリマーフィルム、少なくとも１種のカンナビノイドを含む第２のポリマーフィルム及び不活性な薬物を含有しないポリマーフィルムである第３のポリマーフィルムを含むことができ、前記第３のポリマーフィルムは、前記第１と第２のポリマーフィルムの間に配置され、前記第１のポリマーフィルム中に含まれる前記少なくとも１種のカンナビノイド及び前記第２のポリマーフィルム中に含まれる前記少なくとも１種のカンナビノイドは、同じであるか、又は異なる。各前記第１及び第２のポリマーフィルムは、制御放出速度でその中に含まれる前記少なくとも１種のカンナビノイドを放出することができ、各前記第１及び第２のカンナビノイドからの前記少なくとも１種のカンナビノイドの制御放出速度は、類似の又は異なる放出速度である。

【００８６】

本開示の前記第３又は第４の態様による医薬投与単位のいくつかの実施形態において、折り畳み構成の前記装置は、折り目によって複数のプリーツに折りたたまれ、各折り目は、前記プリーツの隣接ペアの間に画定されることができる。

【００８７】

本開示の前記第３又は第４の態様による医薬投与単位の実施形態は、カプセル内に包み込まれた胃保持カンナビノイド送達装置を含む、医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの混合物の経口投与用の医薬投与単位に関する。いくつかの実施形態において、例えば、前記送達装置がＩＲ層（複数可）を含まない場合、前記カプセルは、さらに、医薬として許容される乳化剤中の前記少なくとも１種のカンナビノイド又は大麻抽出物のエマルションを含有することができる。

【００８８】

さらなる第４の態様において、本明細書に開示されるのは、経口摂取用の第１の構成及び胃保持用の第２の構成を有する経口摂取用の胃保持薬物送達剤形であって、該装置が乳化形態の薬物を含む制御放出機能部材を含む胃保持薬物送達剤形である。いくつかの実施形態において、この胃保持薬物送達装置は、さらに任意選択で、前記制御放出機能部材に含有される前記薬物と同一又は異なる乳化薬物の即時放出用の機能部材を含むことができる。

【００８９】

前記第１の構成にある場合に経口摂取され得る本開示のこの第５の態様の胃保持薬物送達装置は、胃液への暴露時に前記第２の構成を想定するように構成される。この装置はま

た、前記第２の構成の保存が胃保持を提供するのを可能するように構成することができる。例えば、該装置は、胃保持を提供する前記第２の構成の保存のための手段を含むことができる。

【００９０】

本開示のこの第５の態様による胃保持薬物送達装置のいくつかの実施形態において、前記薬物は、制御された放出速度、又は制御速度と即時放出速度の組み合わせで前記装置から放出される。特定の実施形態において、前記薬物は、医薬として許容される乳化剤、例えば、限定されないが、油、グリセリド、水不溶性界面活性剤、水溶性界面活性剤又は共溶媒、又はそれらの少なくとも２つの任意の混合物のうちの任意の１つで乳化することができる。前記乳化薬物は乳化形態で放出される。

【００９１】

本開示のこの第５の態様による胃保持薬物送達装置の特定の実施形態において、前記薬物はｌｏｇＰ＞２を有する薬物である。この第５の態様のいくつかの特定の実施形態において、前記薬物は、少なくとも１種の医薬活性カンナビノイド及び／又は大麻抽出物である。

【００９２】

経口摂取用の前記第１の構成の本開示のこの第５の態様による胃保持薬物送達装置は、カプセル内に含有され得る。前記カプセルは、さらに、前記制御放出機能部材中の前記少なくとも１種の薬物と同一又は異なる少なくとも１種の医薬活性薬物の医薬として許容される乳化剤中のエマルションを含有することができる。

【００９３】

本開示の全ての態様及び実施形態において、該薬物が少なくとも１種のカンナビノイド又は大麻抽出物である、開示される胃保持薬物送達装置又は医薬投与単位は、必要とする対象におけるカンナビノイド療法に応答する疾患、障害又は状態の治療、軽減及び悪化の防止のうちのいずれか１つのための方法であって、前記胃保持薬物送達装置又は医薬投与単位を前記患者に経口投与することを含む方法で使用することができる。

【００９４】

カンナビノイド療法に応答する前記疾患、障害又は状態は、ＡＩＤＳ患者の体重減少と関連する食欲不振、癌化学療法と関連する吐き気及び嘔吐、疼痛、不安、うつ病、筋痙攣、関節炎及びリウマチ、多発性硬化症及び他の神経筋炎症性障害、クローン病及び大腸炎などの炎症性腸疾患、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）又はてんかん性発作、パーキンソン病、脊髄損傷、線維筋痛、アルツハイマー病及び認知症又はカンナビノイド療法に応答する任意の他の状態のうちのいずれか１つであり得る。

【００９５】

本開示はまた、必要とする対象におけるカンナビノイド療法に応答する疾患、障害又は状態の治療、軽減及び悪化の防止のうちのいずれか１つのための方法であって、本明細書に開示する全ての態様及びその実施形態による胃保持薬物送達装置又は医薬投与単位を前記患者に経口投与することを含む方法に関する。

【００９６】

開示される方法において、カンナビノイド療法に応答する前記疾患、障害又は状態は、ＡＩＤＳ患者の体重減少と関連する食欲不振、癌化学療法と関連する吐き気及び嘔吐、疼痛、不安、うつ病、筋痙攣、関節炎及びリウマチ、多発性硬化症及び他の神経筋炎症性障害、クローン病及び大腸炎などの炎症性腸疾患、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）又はてんかん性発作、パーキンソン病、脊髄損傷、線維筋痛、アルツハイマー病及び認知症又はカンナビノイド療法に応答する任意の他の状態のうちのいずれか１つであり得る。

【００９７】

本開示はまた、それを必要とする対象に、安定な治療有効血漿レベルの少なくとも１種のカンナビノイド若しくは少なくとも２種のカンナビノイドの混合物及び／若しくはその活性代謝産物を長期間提供する方法、並びに／又は少なくとも１種のカンナビノイド若しくは少なくとも２種のカンナビノイドの混合物の経口吸収時間を増加させる方法であって

、本明細書に開示される全ての態様及びその実施形態による胃保持薬物送達装置又は医薬投与単位を前記患者に経口投与することを含む方法に関する。

【００９８】

本開示はまた、それを必要とする対象において、前記第１、第２及び第３の態様並びにその実施形態による胃保持装置又は医薬投与単位を前記対象に投与することによって、ｌｏｇＰ＞２を有する活性医薬成分（ＡＰＩ）の吸収時間を増加させる方法に関する。

【００９９】

本開示の主題の全ての態様及び特定の実施形態において、治療方法及び本開示の医薬投与単位の治療的使用は、１日に１回、２回、３回の剤形の投与を含むことができる。

【０１００】

本明細書に開示される主題をよりよく理解するために、及び実行することができる方法を例示するために、添付の図面を参照して、単なる非限定的な例として実施形態をこれから説明する。

【図面の簡単な説明】

【０１０１】

【図１】実施例１のフィルムＡのＳＥＭ写真。

【図２】実施例１のＴＨＣ＋ＣＢＤアコーディオンピル（Ａｃｃｏｒｄｉｏｎ　Ｐｉｌｌ）の溶解試験。

【図３Ａ】Ｃｙｔａｔｉｏｎ　３顕微鏡における１時間（Ａ）及び８時間（Ｂ）の時点での、実施例１の溶解媒体のＣｙｔａｔｉｏｎ　３顕微鏡検査。

【図３Ｂ】Ｃｙｔａｔｉｏｎ　３顕微鏡における１時間（Ａ）及び８時間（Ｂ）の時点での、実施例１の溶解媒体のＣｙｔａｔｉｏｎ　３顕微鏡検査。

【図４】実施例１のアコーディオンピルの溶解試料採取均一性試験。

【図５】実施例２のフィルムＣのＳＥＭ写真。

【図６】実施例２のＴＨＣ＋ＣＢＤアコーディオンピルの溶解試験。

【図７】実施例２のアコーディオンピルの溶解試料採取均一性試験。

【図８Ａ】Ｃｙｔａｔｉｏｎ　３顕微鏡における１時間（Ａ）及び８時間（Ｂ）の時点での、実施例２の溶解媒体のＣｙｔａｔｉｏｎ　３顕微鏡検査。

【図８Ｂ】Ｃｙｔａｔｉｏｎ　３顕微鏡における１時間（Ａ）及び８時間（Ｂ）の時点での、実施例２の溶解媒体のＣｙｔａｔｉｏｎ　３顕微鏡検査。

【図９】内側Ａのエマルション安定性試験－ＣＢＤ。

【図１０】内側Ａのエマルション安定性試験－ＴＨＣ。

【図１１】内側Ｃのエマルション安定性試験－ＣＢＤ。

【図１２】内側Ｃのエマルション安定性試験－ＴＨＣ。

【図１３】内側フィルムＡ及び内側フィルムＣのミセルサイズ分布。

【図１４】様々な内側フィルムのミセルサイズ分布。

【図１５】様々な内側フィルムのミセルサイズ分布。

【図１６】ＣＢＤ（脂質系溶液中）の溶解プロファイル。

【図１７】ビタミンＥ（実施例９のアコーディオンピル）の溶解プロファイル。

【図１８】ビタミンＥ（実施例９のアコーディオンピル）のミセルサイズ分布。

【図１９】ビタミンＥ（実施例１０のアコーディオンピル）の溶解プロファイル。

【図２０】ビタミンＥ（実施例１０のアコーディオンピル）のミセルサイズ分布。

【図２１Ａ】フェノフィブラート（実施例１１のアコーディオンピル）の溶解プロファイル。

【図２１Ｂ】フェノフィブラート（実施例１２のアコーディオンピル）の溶解プロファイル。

【発明を実施するための形態】

【０１０２】

概要

第１の態様において、本明細書に開示されるのは、薬物が乳化形態にある難水溶性薬物

の持続放出用の経口胃保持薬物送達装置及び経口胃保持薬物剤形である。開示される送達装置及び剤形は、薬物のバイオアベイラビリティを改善し、薬物の吸収相を延長し、より低いピークをもたらし、かつ長期間安定で、治療的に有効かつ信頼できる血漿レベルをもたらす。開示される持続放出送達装置及び剤形での治療は、薬物の薬理学的効果の大きさと持続時間の両方を改善し、治療効果を最大にし、任意の負の副作用を最小限にする。開示される送達装置及び剤形は、薬物の所定の治療用量の投与及び毎日の投与回数の低下を可能にし、より良好な患者のコンプライアンスをもたらす。

【０１０３】

第２の態様において、本明細書に開示されるのは、カンナビノイドの持続放出用の胃保持経口製剤、送達装置及び剤形である。カンナビノイドの持続放出は、薬物の吸収相を著しく延長し、より低いピークをもたらし、かつ長期間安定で、治療的に信頼できる血漿レベルをもたらすことができる。本明細書に開示されるカンナビノイドの持続放出製剤送達装置及び剤形での治療は、カンナビノイドの薬理学的効果の大きさと持続時間の両方を改善し、治療効果を最大にし、任意の負の副作用を最小限にすることができる。重要なことに、そのような製剤は、カンナビノイドの所定の治療用量の投与及び毎日の投与回数の低下を可能にすることができる。カンナビノイドの所定の用量は、過剰投与及び望ましくない毒性の影響を防ぐのに役立つ。持続放出カンナビノイド製剤は、治療に対する患者のより高いコンプライアンスをもたらし得る。

【０１０４】

さらなる第３の態様において、本明細書に開示されるのは、経口摂取用の第１の構成及び胃保持用の第２の構成を有する経口摂取用の胃保持薬物送達装置及び胃保持薬物送達剤形であって、乳化形態の薬物を含む制御放出若しくは持続放出機能部材を含む装置又は剤形である。

【０１０５】

このように、本明細書に開示されるのは、難水溶性乳化薬物の経口胃保持医薬持続送達装置である。本開示のいくつかの態様及び実施形態において、開示される胃保持医薬持続送達装置は、経口投与カプセル内に包み込まれるか、又は圧縮されるように構成される。このような態様及び実施形態において、該送達装置は、基本的に、例えば、限定されないが、アコーディオン構成（本明細書では、「プリーツ構成」又は「アコーディオンプリーツ構成」とも称される）適切な構成に包み込まれ、経口カプセルに圧縮される／詰め込まれるように構成されたカンナビノイドを含む難溶性薬物の送達用の胃保持多層アセンブリである。そのようなアコーディオンプリーツ構成の送達装置は、当技術分野で説明されている［６］。該送達装置は、例えば、本明細書に記載の特定の送達装置のいずれかである。開示される送達装置は、それ自体投与用に構成することができるか、又は経口医薬剤形に含められる。

【０１０６】

本明細書に開示されるのは、経口投与用の難水溶性乳化薬物の投与単位形態であり得る胃保持医薬剤形である。本明細書に開示されるいくつかの態様及び実施形態において、該医薬剤形は、胃保持薬物送達装置、いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるように、経口投与される（経口）カプセル内に包み込まれるか、又は圧縮された本明細書に開示される送達装置を含む。該送達装置は、基本的に、適切な構成、例えば、限定されないが、アコーディオン構成（本明細書では、「プリーツ構成」又は「アコーディオンプリーツ構成」とも称される）に包み込まれ、経口カプセルに圧縮された／詰め込まれたカンナビノイドの送達用の胃保持多層アセンブリであり得る。該送達装置は、開示される剤形に含まれる送達装置は、例えば、本明細書に記載の特定の送達装置のいずれかである。

【０１０７】

本明細書に開示される全ての態様及び実施形態において、本開示はさらに、本明細書で定義するカンナビノイドを含むが、これに限定されない難水溶性薬物の特定の送達システム、すなわち、本明細書に開示されるそのような薬物の経口投与される胃保持製剤を提供し、その中の難水溶性薬物は乳化形態にある。開示される難水溶性薬物製剤は、より長い

期間、該薬物の安定な血漿レベル、薬物のアベイラビリティの延長を提供し、それによって、活性成分の有効性の潜在的な改善をもたらすことができる。提案される薬物送達システムは、標的臓器及び組織を該薬物に連続的かつ有効に暴露することができ、該製剤は胃で保持され、長期間、胃の中で薬物を放出する。開示される薬物送達システムは、治療の有効性を改善し、毎日投与の回数を低下させることができる。開示される薬物送達システムは、所定用量の活性薬物の使用を提供する。重要なことには、本開示の全ての態様及び実施形態による薬物送達装置は、活性成分の放出速度の観点から多用途であり得る。主に、放出は、制御放出又は持続放出であるが、その速度は、送達装置、例えば、本開示の態様及び実施形態による胃保持多層送達装置の特定の特徴によって制御することができる。そのような特徴は、以下で詳述するように、薬物負荷、特定のエマルション製剤などの薬物エマルションの特徴、ＡＰＩ：乳化剤の比、ミセルサイズ、様々な層中のヒドロゲルの添加、配置及び構造及び層の構造であり得る。制御放出は、開示される送達装置に含有される用量の部分（複数可）の即時放出を伴い得る。

【０１０８】

また本明細書に開示されるのは、医薬剤形、例えば、カンナビノイドの投与単位形態である。基本的に、本明細書に開示される医薬剤形は、経口投与カプセル内に包み込まれるか、又は圧縮された胃保持カンナビノイド（複数可）送達装置を含む。本明細書に開示されるいくつかの態様及び実施形態において、該カンナビノイド（複数可）送達装置は、基本的に、適切な構成、例えば、限定されないが、アコーディオン構成（本明細書では、「プリーツ構成」又は「アコーディオンプリーツ構成」とも称される）に包み込まれ、経口カプセルに圧縮された／詰め込まれたカンナビノイドの送達用の胃保持多層アセンブリである。カンナビノイド送達装置は、例えば、本明細書に記載の特定のカンナビノイド（複数可）送達装置のいずれかである。

【０１０９】

本開示は、さらに、カンナビノイド用の特定の送達システム、すなわち、本明細書に開示されるカンナビノイドの経口投与される胃保持製剤を提供する。開示されるカンナビノイド製剤は、より長い期間、カンナビノイド薬物の安定な血漿レベルを提供し、薬物のアベイラビリティを延長させ、それによって、活性成分の有効性の潜在的な改善をもたらすことができる。提案されるカンナビノイド送達システムは、標的臓器及び組織を該薬物に連続的かつ有効に暴露することができ、該製剤は胃で保持され、長期間、胃の中で薬物を放出する。開示されるカンナビノイド送達システムは、治療の有効性を改善し、毎日投与の回数を低下させることができる。さらに、開示されるカンナビノイド送達システムは、所定用量の活性カンナビノイド成分（複数可）の使用を提供することができる。重要なことには、本開示による薬物送達装置は、活性成分の放出速度の観点から多用途であり得る。主に、放出は、制御放出であるが、その速度は、本開示による胃保持送達装置を含む多層システムの特定の特徴によって制御することができる。そのような特徴は、以下で詳述するように、薬物負荷、様々な層中のヒドロゲルの添加、それらの配置及び構造であり得る。制御放出は、開示される送達装置に含有される用量の部分（複数可）の即時放出を伴い得る。

【０１１０】

定義

本明細書で互換的に使用される用語「薬物」、「活性物質」、「ＡＰＩ」（活性医薬成分）又は「活性成分（ａｃｔｉｖｅ　ｐｒｉｎｃｉｐｌｅ）」又は「活性成分（ａｃｔｉｖｅ　ｉｎｇｒｅｄｉｅｎｔ）」は、患者に治療的／生理学的効果を提供する医薬活性物質を指し、またそれらの少なくとも２つの混合物を指すことができる。

【０１１１】

本明細書で互換的に使用される用語「カンナビノイド」、「カンナビノイド誘導体」又は「カンナビノイド代謝産物」は、Δ－９－テトラヒドロカンナビノール（Δ９－ＴＨＣ、ＴＨＣ）、イソテトラヒドロカンナビノール（イソ－ＴＨＣ）、カンナビノール（ＣＢＮ）、カンナビジオール（ＣＢＤ）、カンナビジェロール（ＣＢＧ）、カンナビクロメン

（ＣＢＣ）、カンナビエルソイン（ＣＢＥ）、カンナビシクロ（ＣＢＬ）、カンナビシトラン（ＣＢＴ）、カンナビバリン（ＣＢＶ）、テトラヒドロカンナビバリン（ＴＨＣＶ）、カンナビジバリン（ＣＢＤＶ）、並びにテトラヒドロカンナビジオール（ＴＨＣＢＤ）、テトラヒドロカンナビジェロール（ＴＨＣＢＧ）、テトラヒドロカンナビクロメン（ＴＨＣＢＣ）、テトラヒドロカンナビジバロール（ＴＨＣＢＤＶ）、カンナビクロメバリン（ＣＢＣＶ）、カンナビジェロバリン（ｃａｎｎａｂｉｇｅｒｏｖａｒｉｎ（ＣＢＧＶ））及びカンナビジェロールコノメチルエーテル（ｃａｎｎａｂｉｇｅｒｏｌ　ｃｏｎｏｍｅｔｈｙｌ　ｅｔｈｅｒ（ＣＢＧＭ））などの多くの他のもの並びにそれらの医薬として許容される誘導体、及びそれらの医薬活性代謝産物を含む、これらに限定されない大麻の任意の活性成分を指す。本明細書で定義する「カンナビノイド」はまた、大麻から誘導されたものではない大麻模倣物であり得る。本明細書で互換的に使用される用語「カンナビノイド」、「カンナビノイド誘導体」又は「カンナビノイド代謝産物」はまた、本明細書で定義する少なくとも２種のカンナビノイドの任意の混合物を指す。

【０１１２】

本明細書で互換的に使用される用語「大麻抽出物」又は「大麻濃縮物」は、カンナビノイド、並びに任意選択で、テルペン（複数可）及び／又は他の化合物を含有する大麻植物の抽出物を指す。

【０１１３】

本明細書で使用される用語「薬物放出製剤」及び「カンナビノイド放出製剤」は、薬物、特に、本明細書で定義するカンナビノイドを含み、投与時にそれらを放出する物質の任意の組成物を指す。

【０１１４】

本明細書で使用される用語「難水溶性薬物」は、水に不溶性であるか、又はわずかしか水に溶解しない薬物を指し、具体的には「ＬｏｇＰ＞２を有する薬物」を指し、本明細書で使用される「ＬｏｇＰ＞２を有する薬物」は、水とオクタノールの間の溶質の特定の濃度比として定義される分配係数の対数が２を超える薬物を指す。

【０１１５】

本明細書で互換的に使用される用語「乳化薬物」又は「乳化剤で乳化された薬物」又は「薬物エマルション」又は「乳化剤中の薬物のエマルション」又は「乳化形態中の薬物」などは、乳化剤に溶解し、胃腸（ＧＩ）液などの水性媒体での希釈時に、水中油型（ｏ／ｗ）ファインエマルション又はファインマイクロエマルションを形成することができる難水溶性薬物を指す。

【０１１６】

本明細書で使用される用語「乳化剤（ｅｍｕｌｓｉｆｙｉｎｇ　ａｇｅｎｔ）」又は「乳化剤（ｅｍｕｌｓｉｆｉｅｒ）」は、２つの不混和相、通常、油及び水の界面に集中する化合物又は物質を指す。それは、界面自由エネルギーを低くし、相の間の界面張力を低下させ、不混和性で不連続相の液滴の周りにフィルム又はバリアを形成し、それらが形成されるにつれて、液滴の合体を防止する。用語「乳化剤」には、油、グリセリド、水不溶性界面活性剤、水溶性界面活性剤又は共溶媒又はそれらの少なくとも２つの任意の混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【０１１７】

本明細書で互換的に使用される「投与単位」、「剤形」、「経口投与単位」、「投与単位形態」、及び「経口投与単位形態」などは、当技術分野で知られる固体剤形を指す。剤形は、個人使用のためのもの、すなわち、それを必要とする患者が飲み込む（摂取する）ことが意図される。

【０１１８】

本明細書で互換的に使用される用語「多層ポリマーアセンブリ」、「薬物送達装置」及び「アコーディオン」、又は類似の用語は、少なくとも１種の薬物を含む、開示される投与単位の成分を指す。このように、「カンナビノイド送達装置」は、例えば、「多層ポリマーアセンブリ」、「薬物送達装置」又は「アコーディオン」のいずれかを指し、その中

に含有される薬物は、少なくとも１種のカンナビノイド、大麻抽出物又は少なくとも１種のカンナビノイド模倣物、又はそれらの少なくとも２つの任意の混合物である。「アコーディオン」は、通常、投与単位を提供するために、特徴的なうねりのある／ひだ様式で包み込まれ、カプセルに挿入されるか、又は圧縮されるか、又は充填される。「多層ポリマーアセンブリ」、又は「薬物送達装置」又は「カンナビノイド送達装置」はまた、本明細書に記載の他の方法で包み込まれ得る。

【０１１９】

本明細書で使用されるように、本明細書で互換的に使用される「胃保持送達装置」、「胃保持薬物送達装置」、「胃保持カンナビノイド送達装置」、「胃保持多層ポリマーアセンブリ」又は「アコーディオン」は、薬物、例えば、限定されないが、本明細書で定義され、必要とする対象に「そのまま」、すなわち、投与単位として経口投与され得るか、又は胃保持用量若しくは投与単位内に含まれ得るカンナビノイドを担持するか、又は含むか、又は含有する胃保持装置又はシステム又はアセンブリを指す。これらの胃保持薬物送達装置、システムなどの全ては、一般的に、経口摂取又は摂取のための第１の構成を有し、胃保持のために摂取後の第２の構成を想定することができる。非限定的な例は、折り畳み装置、例えば、胃液と接触した際に胃の中で展開するアコーディオンであり、本明細書で定義されるように胃で保持される。

【０１２０】

本明細書で使用されるように、本明細書で互換的に使用される「胃保持投与単位（複数可）」、「胃保持剤形（複数可）」、及び「胃保持薬物製剤（複数可）」（ＧＲＤＦ若しくは複数のＧＲＤＦ）、又は「胃保持医薬組成物（複数可）」などは、摂取される食品と比較した場合、胃からの排出／除去が遅延される（胃排出／除去とも称される）か、又は胃の中でより長く保持される投与単位及び薬物製剤を指す。特に、これらの用語は、一般的にカプセルの崩壊後、胃液との接触時に展開するカプセルに包み込まれるか、又は充填されるか、又は圧縮されるか、又は組み込まれた、本明細書で定義される胃保持折り畳み「アコーディオン」又はそうでなければ折り畳み胃保持「多層ポリマーアセンブリ」又は「胃保持薬物送達装置」又は胃保持「カンナビノイド送達装置」を指す。「胃保持」は、遊離形態で送達される場合には胃の中で保持される時間、又は胃で保持されない胃腸（ＧＩ）送達ビヒクル内で保持される時間よりも長い期間の、カンナビノイド若しくは胃の中のカンナビノイドを含む投与単位の成分の保持、維持又は保留である。胃保持性は、通常の胃からの排出時間よりも長い期間、すなわち、約２時間より長く、特に、約３時間より長く、通常は、約４、５、６、７、８又は１０時間超の胃内での保持によって特徴付けられ得る。胃保持性は、典型的には、約３、４、５、６、７、８、９、１０又は時々１２、１４、１８時間から最大で２４時間の胃の中での保持を意味する。

【０１２１】

本明細書で使用される「制御放出」又は「持続放出」は、投与形態又は薬物送達装置などが薬物、例えば、限定されないが、カンナビノイドを、明示できる延長された時間間隔、具体的には、所定の延長された時間間隔にわたって、所望の薬物、例えば、限定されないが、カンナビノイドの血清レベルを達成し、薬理学的効果が延長、持続又は遅延されるのに必要な量で、制御された速度で放出する方法を意味する。制御放出は、薬物の放出の開始の遅れを含むことができる。

【０１２２】

制御放出と関連して、本明細書で互換的に使用される語句「延長期間（複数可）」、及び「延長時間間隔（複数可）」などは、投与後数時間から投与後約１２時間、通常、約３時間から４、５、６、７、８、９、１０、１１又は１２時間のいずれか１つまで、しばしば約３～約５時間、及び約４～約６時間、及び約４～約８時間、時々約３～約６時間、約４～約８時間、及び約６～約１０時間のうちの１以上続く、投与単位又は薬物送達装置に含有される薬物用量の少なくとも８０％の送達期間を指す。

【０１２３】

本明細書で使用される語句「即時放出」は、投与形態又は薬物送達装置が、胃媒体への

暴露又は接触直後に薬物、例えば、限定されないが、カンナビノイドを放出する方法を意味する。「胃液への暴露直後」とは、前記暴露又は接触から２時間以内までの放出と理解されるべきである。具体的には、薬物、例えば、限定されないが、カンナビノイドの即時放出は、胃液への暴露又は接触から約３０～約６０分以内である。

【０１２４】

本明細書で使用される「模擬胃液（「ＳＧＦ」）」及び「模擬腸液（「ＳＩＦ」）」は、対応する酵素を含まない、米国薬局方３０ナショナル薬局方によって定義される「胃液、模擬、ＴＳ」及び「腸液、模擬、ＴＳ」溶液を指す。

【０１２５】

本明細書で互換的に使用される「胃媒体」、「胃液」、及び「腸媒体」は、それぞれ胃及び腸の生理学的媒体、又は胃若しくは腸の環境を模倣するために使用され、限定されないが、「模擬胃液（「ＳＧＦ」）」及び「模擬腸液（「ＳＩＦ」）」と例示される人工媒体を意味する。

【０１２６】

本明細書で使用される用語「水性媒体」は、水に基づく液体培地、具体的には上記で定義した「胃媒体」、「胃液」、「腸媒体」、及び蒸留水を意味する。

【０１２７】

本明細書で使用される用語「生分解性」又は「分解性」は、投与単位の摂取から数秒～数日の期間以内に、患者の体内で生化学的に、化学的に、及び／若しくは物理的に処理、低下又は分解され得るものとして意図される。

【０１２８】

語句「胃液に即座に又は容易に溶解しないポリマー」などは、そこに滞在している間、ＧＩ管中で徐々に溶解するポリマーを指すために本明細書で使用される。

【０１２９】

本明細書で互換的に使用される用語「不活性（ｉｎｅｒｔ）」又は「不活性（ｉｎａｃｔｉｖｅ）」又は「不活性成分（ｉｎａｃｔｉｖｅ　ｉｎｇｒｅｄｉｅｎｔ）」又は「不活性成分（ｉｎｅｒｔ　ｉｎｇｒｅｄｉｅｎｔ）」は、活性成分と即座に反応しないか、又はその性質に悪影響を与えないか、又は対象への投与時に、合理的な量を前記対象に投与してもいかなる生物学的作用を引き起こさないＧＲＤＦ中の構成成分、ＧＲＤＦの層を指す。これらの構成成分の一般例は、Ｒｏｗｅ、Ｓｈｅｓｋｅｙ及びＷｅｌｌｅｒによる「Ｔｈｅ　Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ」、第４版、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　ｐｒｅｓｓ、２００３に記載されている。さらなる例示的なリストは、米国食品医薬品局の不活性成分ガイド（Ｉｎａｃｔｉｖｅ　Ｉｎｇｒｅｄｉｅｎｔｓ　Ｇｕｉｄｅ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｆｏｏｄ　ａｎｄ　Ｄｒｕｇ　Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ，ＵＳＡ）である。本明細書で使用される用語「不活性ポリマーフィルム」は、薬物を含有しないポリマーフィルムを指す。

【０１３０】

カプセル及び／又はポリマーフィルム若しくは層の崩壊時間を参照して、本明細書で使用される用語「急速に」は、水性媒体中のカプセル／フィルム／層の浸水からカプセル／フィルム／層の完全性の著しい減少までの時間間隔、通常は１分未満であるが、時々２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、又は１５分のいずれか１つ未満として解釈されるべきである。折り畳まれた多層ポリマーアセンブリ又は折り畳まれた送達装置の展開時間を参照して、この用語は、１０分未満、時々１５、２０、２５、又は３０分未満の時間間隔を包含する。

【０１３１】

ポリマーに関して、用語「膨潤可能」及び「膨潤」は、ポリマーが、使用環境に存在する流体と接触した時に、流体を吸収して、膨潤できることを意味する。使用環境は、具体的には、水性媒体である。「膨潤」物質は、それが膨潤する媒体中で可溶性又は不溶性のいずれかであり得る。

【０１３２】

医薬不活性ポリマーを参照して、用語「比較的低い分子量」は、ポリマー製品群の他のメンバーよりも低い分子量及び／又は分子数を有するポリマーのグレードを指す。用語「比較的高い分子量」ポリマーは、利用可能なポリマー製品群の分子量及び／又は分子数尺度の上側を指す。

【０１３３】

時々、「ポリマーの」が先行する用語「フィルム」、「層」及び「膜」は、文脈が指示するように、薬物送達装置、多層ＧＲＤＦ及びそれらの製剤のいくつかの又は全ての成分、本明細書に記載のそれらの調製及び使用と関連して、本明細書で互換的に使用される。

【０１３４】

用語「ポリマーフィルム」は、開示される薬物、具体的には、限定されないが、カンナビノイド送達システムと関連して使用される場合、医薬活性薬剤として少なくとも１種のポリマー、及び少なくとも１種の薬物、例えば、限定されないが、少なくとも１種のカンナビノイドを含むフィルムの形態の製品を意味すると解釈されるべきである。薬物（複数可）、例えば、限定されないが、カンナビノイド（複数可）をそれ自体が含まない多層ＧＲＤＦの成分を指す場合、この用語は、少なくとも１種のポリマーを含むフィルムの形態の製品を意味すると解釈されるべきである。これに関連して、本明細書に開示されるポリマーフィルム（複数可）を含む全てのポリマーは、医薬として許容されるカンナビノイド相溶性ポリマーである。

【０１３５】

例えば、多層ポリマーアセンブリの膨潤膜又は即時放出（ＩＲ）層の部分を参照して使用される場合、用語「近接」は、実際の接触の有無に関わらず、例えば、ポリマー担体及び／又はそれを収容するフレーム部材などの近くの成分に近接する、物理的に隣接する位置にあることを意味すると解釈されるべきである。近接層は、互いに重ね合わせることができる。膨潤膜（複数可）中のオリフィス又は膨潤膜それ自体又はＩＲ層を参照して使用する場合、この用語は、３次元構造を考慮して同様に理解されるべきである。

【０１３６】

使用される用語「薬物含有層」、「薬物含有層」又は「薬物含有ポリマー担体」又は「薬物含有ポリマー支持体」又は「内層」又は「内側フィルム」又は「内側層」又は「内側フィルム」又は「カンナビノイド含有層」又は「カンナビノイド含有ポリマー担体」又は「カンナビノイド含有ポリマー支持体」は、少なくとも１種のポリマー及び少なくとも１種の薬物、特に、本明細書で定義されるカンナビノイドを含むポリマーフィルム又はポリマー層を意味すると解釈されるべきである。これらの用語は、薬物、例えば、カンナビノイド送達装置のコア又は最内層、及び該送達装置の膨潤膜の上に位置するＩＲ層に関し得る。

【０１３７】

該薬物が本明細書で定義されるカンナビノイドであり得る場合、本明細書で使用される用語「乳化薬物含有層」、「乳化薬物含有層」又は「乳化薬物含有ポリマー担体」又は「乳化薬物含有ポリマー支持体」は、少なくとも１種のポリマー及び少なくとも１種の薬物、特に、乳化形態のカンナビノイドを含むポリマーフィルム又はポリマー層を意味すると解釈されるべきである。これらの用語は、薬物（及び「内層」又は「内側フィルム」又は「内側層」又は「内側フィルム」とも称される）、例えば、カンナビノイド送達装置のコア又は最内層、及びまた該送達装置の膨潤膜の上に位置するＩＲ層に関し得る。

【０１３８】

多層ポリマーアセンブリのフレーム部材の中に置かれた（又は収容された）ポリマーフィルム又はポリマー担体を参照して使用される用語「永久的に取り付けられた」は、一般的に、多層ポリマーアセンブリの２種の膨潤膜の間に配置された／挟まれた場合、ポリマーフィルム又はポリマー担体を封入する、閉じ込める、又は保持するフレーム部材の境界の開口部内へのポリマー担体の配置を指定する。この用語は、さらに、どちらが早くても良いが、フレーム部材の受け取り開口部内への薬物含有ポリマー担体の配置（「切断」、又は「切除」）と、多層ポリマーアセンブリからの薬物の基本的に完全な放出又はフレー

ム部材の崩壊のいずれかの間の時間間隔を指すことができる。薬物含有ポリマーフィルム／フレーム構造又は薬物含有ポリマー担体／フレーム部材構造を参照して使用される用語「永久的に取り付けられた」はまた、一般的に、フレーム部材を薬物含有ポリマー担体に取り付ける（又は固定又は連結する）他の形態を指定することができる。

【０１３９】

本明細書で使用される用語「ポリマー」は、当技術分野で公知の、以下でより詳細に記載するポリマー物質を示すが、時々、より一般的な態様の文脈で、１種以上のポリマーのポリマー組成物、及び任意選択で少なくとも１種の可塑剤、すなわち、その中に分散している物質を除いて、多層ポリマーアセンブリに含まれるポリマーフィルムの不活性物質を包含するためにも使用される。

【０１４０】

用語「オリフィス」、「穴」、「穿孔」、「開口」、「開口部」、及び「空隙」などは、多層ポリマーアセンブリの膨潤膜を参照して本明細書で互換的に使用される場合、膜を通して膜の内側に面する表面と外側に面する表面の間のオープンコミュニケーションを提供する膨潤膜の構造的特徴を指す。例えば、そのような構造的特徴は、内側層中のポリマーフィルムから膨潤膜の外側に面する表面の外側、ひいては、該装置の外側へのカンナビノイド（複数可）の通過を可能にする。そのような穴は、任意の所望のパターンで膨潤膜上に分布し、ひいては、穴を介して該装置の外側とカンナビノイド含有部材を含む薬物含有部材の中のポリマー担体の間のオープンコミュニケーションを提供することができる。例えば、このような穴は、膨潤膜の小部分を機械的除去又は別の方法の除去から生成することができ、さらに該穴は、任意選択で前定義された形及び／又は寸法で形成することができる。

【０１４１】

本明細書で使用される用語「ポリマー担体」又は「薬物含有ポリマー担体」又は「カンナビノイド含有ポリマー担体」又は「ポリマー支持体」又は「薬物含有ポリマー支持体」又は「カンナビノイド含有ポリマー支持体」は、薬物、特に、カンナビノイド（複数可）、及び任意選択で他の医薬活性剤（複数可）が含まれる薬物含有層又はカンナビノイド含有層のその部分を意味すると解釈されるべきである。用語「ポリマー担体ユニット」又は「ポリマー支持体ユニット」又は「ポリマー担体」又は「ポリマー支持体」又は「担体」又は「担体ユニット」又は「支持体」又は「支持体ユニット」は、本明細書に開示される薬物送達、例えば、カンナビノイド送達用の単一多層アセンブリのポリマーフィルム又はポリマー担体又はポリマー支持体をそれぞれ指定するために本明細書で使用される。以下で詳細に記載する本開示の第１の態様による送達システムの実施形態において、該ポリマー担体は、送達装置のポリマーフレーム部材を収容するか、又はそうでなければそれに接着若しくは固定される。ポリマー担体及びフレーム構造は、一般的に、該送達装置の最内層である。同様に、ポリマー支持体は、一般的に、送達システムにフレーム部材がない、以下で詳細に記載する本開示の第２の態様による送達装置の最内層である。一般的に、薬物含有、例えば、カンナビノイド（複数可）含有「ポリマー担体」又は「薬物含有ポリマー担体」又は「ポリマー支持体」又は「薬物含有ポリマー支持体」又は「ポリマー担体ユニット」又は「ポリマー支持体ユニット」又は「ポリマー担体」又は「ポリマー支持体」又は「担体」又は「担体ユニット」又は「支持体」又は「支持体ユニット」は、その中に含有される薬物（複数可）、例えば、カンナビノイド（複数可）を制御方式で放出する。そのため、それらはまた、「制御放出層（複数可）」又は「ＣＤ層（複数可）」と呼ばれる。

【０１４２】

用語「即時放出層」又は「ＩＲ層」は、本明細書で互換的に使用される。用語「即時放出層ユニット」又は「ＩＲ層ユニット」は、本明細書に開示される薬物送達用の単一多層アセンブリのＩＲ層を指定するために本明細書で使用される。ＩＲ層はまた、薬物含有層、例えば、カンナビノイド含有層である。

【０１４３】

用語「膨潤膜」又は「膜」又は「外側フィルム」は、本明細書で互換的に使用される。用語「膨潤膜ユニット」又は「膜ユニット」又は「外側フィルム」ユニットは、本明細書に開示される薬物送達、例えば、カンナビノイド送達用の単一多層アセンブリのための１つの膨潤膜を指定するために本明細書で使用される。

【０１４４】

本明細書で互換的に使用される用語「積層」、「単一化」、「融合（ａｍａｌｇａｍａｔｉｏｎ）」、及び「融合（ｆｕｓｉｏｎ）」などは、文脈が特に明らかに示さない限り、２種以上のポリマーフィルム又はシートを参照して、少なくとも１種の追加のポリマーフィルム上に少なくとも１種のポリマーフィルムを層にする、重ねる、ファイルする、積み重ねる、重ね合わせ、それらを密着させ、適切な温度及び雰囲気の条件下で均一構造を生成するのに十分な圧力を印加する作用を意味し、その中の個々の層の境界は、もはや容易に区別できないか、又は個々の層は近接層に不可逆的に結合している。積層は、通常、同一の組成に類似したポリマーシートと類似の厚さのポリマーシートの間にあり、著しく厚さは異なるが類似又は同一の組成のフィルムも積層され得る。加えて、そのようなフィルムの少なくとも２種は、組成及び／若しくは厚さが類似又は同一である場合、かつ生じる構造において、個々の層の境界が容易に区別できないか、又は個々の層が近接層に不可逆的に結合している場合に、積層は異なる組成の複数のフィルム上で行われ得る。用語「容易に区別できる」は、顕微鏡法又は分光法を適用することなく、個々の層の区別が当業者の適性内であると理解されるべきである。

【０１４５】

本明細書で言及される「患者」又は「対象」は、本開示の主題の胃保持医薬投与単位が投与され得る動物である。一般的に、該薬物が本明細書で定義されるカンナビノイドである場合、「患者」又は「対象」は、カンナビノイドに応答する病態を患っているヒトである。本開示の主題の特定の態様及び実施形態において、「患者」又は「対象」は、ＡＩＤＳ患者の体重減少と関連する食欲不振、癌化学療法と関連する吐き気及び嘔吐、疼痛、不安、うつ病、筋痙攣、関節炎及びリウマチ、多発性硬化症及び他の神経筋炎症性障害、クローン病及び大腸炎などの炎症性腸疾患、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）並びにてんかん性発作、パーキンソン病、脊髄損傷、線維筋痛、アルツハイマー病及び認知症又はカンナビノイド療法に応答する任意の他の状態の任意の１つを患っているヒトである。本開示の主題の追加の又は代替の態様及び実施形態において、「患者」又は「対象」は、本明細書に開示するカンナビノイド（複数可）に応答する任意の病態を患っているヒトである。

【０１４６】

薬物、例えば、限定されないが、本明細書で定義されるカンナビノイド又はその活性誘導体若しくは代謝産物の用語「安定な」血漿又は血清レベルは、適切な期間にわたって、活性カンナビノイド及び／又はその活性代謝産物の治療有効血漿レベルを意味すると解釈されるべきである。具体的には、安定な血漿レベルは、連続的な治療有効レベル、及び定常状態レベルなどを指すことができる。

【０１４７】

当技術分野で公知であり、本明細書で使用される用語「ＡＵＣ」は、血漿中の薬物濃度対時間のプロットの（数学では定積分として知られる）曲線下面積を指す。実際に、薬物濃度は、時間内の特定の離散点で測定され、台形ルールを用いて、ＡＵＣを推定する。ＡＵＣ（ゼロから無限大）は、経時的な全薬物暴露を表す。用語C_{max}は、薬物投与後に体内の特定の区画又は試験領域内で薬物が到達する最大（又はピーク）血清濃度である。関連する薬物動態パラメータt_{max}は、C_{max}が観察される時間である。

【０１４８】

本明細書で使用される用語「治療する」及び「治療」又は「治療される」などのその形態は、症状（例えば、疼痛若しくは吐き気）の防止、又は患者の疾患若しくはそれと関連する状態若しくは症状の悪化の防止、又は停止、又は緩和、又は改善又は治癒を意味すると解釈されるべきである。

【０１４９】
本明細書で使用される用語「比」は、特に示されない限り、重量比（ｗ／ｗとも指定される）を指す。
【０１５０】
本明細書で互換的に使用される用語「塩基性物質」又は「アルカリ物質」は、まだポリマー担体内に収容されている場合、又はそこから放出されている間、又は放出された直後に、活性剤、例えば、カンナビノイドのすぐ周囲の又はそれに近接した又はその近傍の環境／微小環境のｐＨより高いｐＨの維持を提供することができる任意の医薬として許容される物質を意味すると解釈されるべきである。
【０１５１】
本明細書で使用される用語「適切な」は、定義された結果を提供できる性質を有することを意味すると解釈されるべきである。
【０１５２】
本明細書で使用される「約」は、一般的に、おおよその値を指す。ミリグラム単位でカンナビノイドの用量を言及する場合、「約」は、値±１５％の範囲を含むと理解されるべきである。他の値を言及する場合、この用語は、値±１５％、例えば、±１５％、±１２％、±１０％、±８％、±５％、±２％又は±１％の範囲を含むと理解されるべきである。
【０１５３】
本明細書及び特許請求の範囲で使用される形態「１つ（ａ）」、「１つ（ａｎ）」及び「その」は、文脈が明らかに示さない限り、単数及び複数の参照を含む。
【０１５４】
本明細書並びに以下の実施例及び特許請求の範囲全体で、文脈が特に必要としない限り、単語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、並びに「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」及び「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などの変形は、規定の整数若しくは工程又は整数若しくは工程のグループを含むが、任意の他の整数若しくは工程又は整数若しくは工程のグループを排除しないことを示唆すると理解される。
【０１５５】
第１の態様において、本開示は、難水溶性薬物の経口投与用の胃保持薬物送達装置であって、経口摂取用の折り畳み構成から、胃保持用の展開構成に展開するように構成されている装置に関する。いくつかの実施形態において、開示される装置の胃保持薬物送達装置は、基本的に（ａ）少なくとも１種のフィルム形成ポリマーを含むポリマー担体と少なくとも１種の難水溶性乳化薬物を含む薬物含有層；（ｂ）該装置の展開時に、胃保持を提供するために前記展開構成の保存を可能にするのに十分な機械強度を該装置に付与するように構成されたポリマーフレーム部材であって、乳化薬物含有層を収容する前記ポリマーフレーム部材；並びに（ｃ）前記フレーム部材内に収容される乳化薬物含有層の２つのフェースのうちの１つをそれぞれ少なくとも部分的に覆っている１つ又は２つのポリマー膨潤膜を含む多層アセンブリであり得る。膨潤膜の少なくとも１種は、任意選択でオリフィスを含む。
【０１５６】
特定の実施形態において、乳化された１種の薬物は、医薬として許容される乳化剤中でそのエマルション形態にある。該乳化剤は、油、部分グリセリドを含むグリセリド、水不溶性界面活性剤、水溶性界面活性剤又は共溶媒又はそれらの少なくとも２つの任意の混合物のうちのいずれかである。
【０１５７】
特定の実施形態において、フィルム形成ポリマーと前記薬物エマルションの重量比は、約１：２～約２０：１であり、すなわち、少数で表されるフィルム形成ポリマー／エマルションの比率は、例えば、約０．５、０．７５、１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、５．５、６、６．５、７、７．５、８、８．５、９、９．５、１０、１０．５、１１、１１．５、１２、１２．５、１３、１３．５、１４、１４．５、１５、１

５．５、１６、１６．５、１７、１７．５、１８、１８．５、１９、１９．５又は２０である。

【０１５８】

特定の実施形態において、前記少なくとも１種の医薬活性薬物と前記乳化剤の重量比は、約２：１～約１：２０であり、すなわち、少数で表される薬物／乳化剤の比率は、例えば、約２、１．７５、１．５、１．２５、１、０．７５、０．５、０．２５、０．２、０．１５、０．１又は０．０５である。

【０１５９】

特定の実施形態において、該少なくとも１種の薬物は、ｌｏｇＰ＞２を有する薬物である。いくつかのこのような実施形態において、該少なくとも１種の薬物は、医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの混合物又は医薬活性大麻抽出物である。

【０１６０】

いくつかの実施形態において、開示される胃保持薬物送達装置は、さらに任意選択で、１種の前記膨潤膜を少なくとも部分的に覆っている前記少なくとも１種の薬物（ＩＲ層）の即時放出（ＩＲ）用の少なくとも１種の乳化薬物含有ポリマー層を含み、前記少なくとも１種の、いくつかの実施形態において、２種のＩＲ層（複数可）は、（１）少なくとも１種の医薬として許容されるフィルム形成ポリマー及び（２）少なくとも１種の医薬活性乳化薬物を含む。前記薬物含有ＩＲはそれぞれ、１種の前記膨潤膜を少なくとも部分的に覆うことができる。

【０１６１】

いくつかの実施形態において、開示される胃保持薬物送達装置において、少なくとも１種の医薬活性乳化薬物及び少なくとも１種のフィルム形成ポリマーは、基本的に前記ポリマー担体、及び／又は前記ＩＲ層（複数可）全体に均一に分布している。

【０１６２】

特定の実施形態において、少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの前記乳化混合物は、約２０：１～約１：２０の比でＴＨＣ及びＣＢＤを含み、すなわち、少数で表されるＴＨＣ／ＣＢＤの比率は、例えば、約２０、１５、１０、５、１、０．７５、０．５、０．２５、０．１又は０．０５である。この混合物は、前記ポリマー担体中、及び／又は前記ＩＲ層（複数可）中及び／又は前記カプセル中に含有される前記追加量のカンナビノイド（複数可）中で同じであるか、又は異なり得る。

【０１６３】

前記薬物送達装置が開示される医薬投与単位中にＩＲ層（複数可）を含む開示される投与単位の特定の実施形態において、該送達装置は、約１：１０～約１０：１の比で前記ポリマー担体と前記少なくとも１種のＩＲ層、特に、前記カプセルに含有される前記追加の適切な量のカンナビノイド（複数可）エマルションの間に分布しているＴＨＣとＣＢＤの混合物を合計約１～約３５０ｍｇ含み、同じであるか又は異なり得る前記ポリマー担体中、及び前記少なくとも１種のＩＲ層、特に前記カプセルに含有される前記追加の適切な量のカンナビノイド（複数可）エマルション中に含まれる前記混合物中のＴＨＣ：ＣＢＤの比は、約１：２０～約２０：１である。前記ポリマー担体若しくは前記薬物送達装置の前記ＩＲ層（複数可）若しくは前記カプセルに含有される前記カンナビノイドエマルション中に含まれる前記乳化カンナビノイド又は少なくとも２種のカンナビノイドの乳化混合物は、特定のカンナビノイド及び／又は前記混合物中のそれら間の比に関して、同じであるか、又は異なり得る。

【０１６４】

本開示の主題の前記第１の態様の開示される胃保持薬物送達装置及び／又は前記第２の態様の前記医薬剤形の実施形態において、前記乳化薬物は、乳化形態中の前記薬物送達装置から放出される。前記ポリマー担体に含有される前記乳化薬物は、制御、持続又は延長された速度で放出される。前記カプセルに含有される前記ＩＲ層（複数可）又は前記追加量の薬物エマルションからの薬物の放出は、即時放出である。

【０１６５】
第３の態様において、本開示は、胃保持カンナビノイド送達装置及びカプセルを含む医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種のカンナビノイドの混合物又は大麻抽出物の経口投与用の医薬投与単位に関し、該装置は、経口摂取用の折り畳み構成から、胃保持用の展開構成に展開するように構成されている。いくつかの実施形態において、開示される胃保持薬物送達装置は、基本的に（ａ）少なくとも１種のフィルム形成ポリマーを含むポリマー担体及び少なくとも医薬活性カンナビノイド又は大麻抽出物を含むカンナビノイド含有層；（ｂ）該装置の展開時に、胃保持を提供するために前記展開構成の保存を可能にするのに十分な機械強度を該装置に付与するように構成されたポリマーフレーム部材であって、カンナビノイド含有層を収容するポリマーフレーム部材；並びに（ｃ）前記フレーム部材内に収容されるカンナビノイド含有層の２つのフェースのうちの１つをそれぞれ少なくとも部分的に覆っている１つ又は２つのポリマー膨潤膜であって、その少なくとも１種が任意選択でオリフィスを含む膨潤膜、を含む多層アセンブリであり得、その展開された構成の装置は前記カプセルに含有されている。

【０１６６】
第４の態様において、提供されるのは、カンナビノイド含有層、及び１つ又は２つのポリマー膨潤膜（複数可）を含む多層アセンブリである。該多層アセンブリが２つのポリマー膨潤膜を含む場合、該薬物含有層は、それらの間に挟まれる。該薬物含有層は、少なくとも１種のポリマー及び少なくとも１種のカンナビノイドを含むポリマー支持体を含み、かつ少なくとも４時間にわたって該送達システムの胃保持を少なくとも部分的に提供する十分な機械的強度を保有する。膨潤膜（複数可）それぞれは、少なくとも部分的に又は完全に薬物含有層の１つの側（フェース）を覆う。この多層アセンブリの様々な層は、適切な手段によって共に結合される。本開示の第２の態様の実施形態において、該膨潤膜（複数可）は任意選択で穿孔される。形成される多層アセンブリは、任意選択で、それぞれが膨潤膜の１つをそれぞれ少なくとも部分的に覆う１又は２種のＩＲ層を積層することができる。ＩＲ層（複数可）は、カンナビノイド（複数可）を含み、以下に詳述するカンナビノイド（複数可）の即時放出を提供する。次いで、ＩＲ層（複数可）の有無にかかわらず、最終アセンブリは、経口カプセルに包み込まれ、挿入され得る。

【０１６７】
本明細書に開示される胃保持薬物送達装置の態様及び実施形態において、開示される胃保持装置中の少なくとも１種のフィルム形成ポリマーは、水と有機溶媒の両方に部分的に又は完全に可溶性の水溶性ポリマー、又はその少なくとも２種の任意の混合物の任意の１つである。特定のフィルム形成ポリマーは、例えば、ポビドン、コポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレンオキシド、アミノメタクリレートコポリマーＮＦ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はポリビニルアルコール－ポリエチレングリコールグラフトコポリマーのうちの任意の１つ及びそれらの少なくとも２つの任意の組み合わせであり得る。

【０１６８】
本明細書に開示される胃保持薬物送達装置の態様及び実施形態において、該ポリマー担体は、さらに任意選択で、少なくとも１種の医薬として許容される可塑剤を含むことができる。特定の可塑剤は、例えば、ポリエチレングリコール、クエン酸エステル、フタル酸エステル、グリセリルエステル、短鎖トリグリセリド、中鎖トリグリセリド、長鎖トリグリセリド、オリーブ油、硬化ヒマシ油、トリアセチン、ステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、セバシン酸ジブチル、脂肪族アルコール、脂肪酸、ペグ化脂肪族アルコール及びペグ化脂肪酸、リン脂質、ソルビタン誘導体、ポリソルベート、ポロキサマー、硬化ヒマシ油誘導体又はグリセリン、プロピレングリコールのうちの任意の１つ、並びにそれらの少なくとも２つの任意の組み合わせであり得る。

【０１６９】
本明細書に開示される胃保持薬物送達装置の態様及び実施形態において、該ポリマー担体は、任意選択で、さらに少なくとも１種の医薬として許容される膨潤ポリマーを含むこ

とができる。
【０１７０】
本明細書に開示される胃保持薬物送達装置の態様及び実施形態において、該ポリマー担体は、さらに任意選択で、少なくとも１種の医薬として許容される膨潤ポリマーを含むことができる。該膨潤ポリマーは、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロース、ガム、タンパク質の任意の１つ、及びそれらの少なくとも２つの任意の組み合わせであり得る。
【０１７１】
本明細書に開示される胃保持薬物送達装置の態様及び実施形態において、例えば、該活性薬物が酸化感受性である場合、より具体的には、該活性薬物がカンナビノイド又は大麻抽出物である場合、該装置は、任意選択で、さらに少なくとも１種の医薬として許容される抗酸化剤、例えば、限定されないが、ＢＨＡ、ＢＨＴ、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、酢酸トコフェロール又はそれらの少なくとも任意の２つの組み合わせを含むことができる。
【０１７２】
本明細書に開示される胃保持薬物送達装置の態様及び実施形態において、少なくとも１種のＩＲ層は、任意選択で、さらに充填剤、界面活性物質、崩壊剤、抗酸化剤、又はそれらの任意の２つの組み合わせのうちの少なくとも１つを含む。
【０１７３】
本明細書に開示される胃保持薬物送達装置の態様及び実施形態において、前記膨潤膜はそれぞれ、可溶性ポリマーと胃媒体に即座に溶解しないポリマーの少なくとも１種のポリマーの組み合わせを含む。前記可溶性ポリマーは、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース及びポリエチレンオキシドのうちの任意の１つであり得る。前記膨潤膜に含まれる、胃液に即座に溶解しない前記ポリマーは、メタクリル酸コポリマーＮＦ、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレートのうちの任意の１つ又はそれらの少なくとも２つの任意の適切な混合物であり得る。
【０１７４】
本明細書に開示される胃保持薬物送達装置の態様及び実施形態において、前記２種のＩＲ層は、任意選択で、さらに可塑剤、充填剤、界面活性物質又は崩壊剤、又はそれらの少なくとも２つの組み合わせである少なくとも１種の物質を含む。前記ＩＲ層中の前記可塑剤は、例えば、ポリエチレングリコール、クエン酸エステル、フタル酸エステル、グリセリルエステル、短鎖トリグリセリド、中鎖トリグリセリド、長鎖トリグリセリド、オリーブ油、硬化ヒマシ油、トリアセチン、ステアリン酸グリセリル、ベヘン酸グリセリル、セバシン酸ジブチル、脂肪族アルコール、脂肪酸、ペグ化脂肪族アルコール及びペグ化脂肪酸、リン脂質、ソルビタン誘導体、ポリソルベート、ポロキサマー、硬化ヒマシ油誘導体又はグリセリン、プロピレングリコールのうちの任意の１つ、並びにそれらの少なくとも２つの任意の組み合わせであり得る。前記ＩＲ層中の前記崩壊剤は、例えば、微結晶セルロース、クロスポビドン、クロスカルメロース、デンプン及びその誘導体又はポラクリリンのうちの任意の１つ、又はそれらの少なくとも２つの任意の混合物であり得る。
【０１７５】
本明細書に開示される胃保持薬物送達装置の態様及び実施形態において、前記ポリマーフレーム部材は、胃液に即座に溶解しない少なくとも１種のポリマーを含む。胃液に即座に溶解せず、前記ポリマーフレーム部材に含まれる前記ポリマーは、例えば、５．５未満のｐＨで実質的に不溶性である分解性腸溶性ポリマーであり得る。胃液に即座に溶解せず、前記ポリマーフレーム部材に含まれる前記ポリマーは、例えば、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチ

ルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレート及びメタクリル酸コポリマーＮＦのうちの任意の１つ、及びそれらの少なくとも２つの任意の適切な混合物であり得る。特定のそのようなポリマーは、メタクリル酸コポリマーＮＦである。前記フレーム部材は、任意選択で、さらに可塑剤を含む。前記可塑剤は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、又は例えば、ＰＥＧ　２００、ＰＥＧ　３００、ＰＥＧ　４００、ＰＥＧ　５４０、ＰＥＧ　６００、ＰＥＧ　８００、ＰＥＧ　１０００、ＰＥＧ　１４５０、ＰＥＧ　１５４０、ＰＥＧ　３３５０、ＰＥＧ　４０００、ＰＥＧ　４５００、ＰＥＧ　６０００及びＰＥＧ　８０００又はＰＥＧ　２００００のいずれかなどの異なる分子量の２種以上のポリエチレングリコールの混合物のうちの任意の１つであり得る。前記可塑剤は、任意選択で、さらにポロキサマー、中鎖トリグリセリド、グリセリン、グリセリルエステル、ポリソルベート、ソルビタン誘導体、クエン酸エステル、セバシン酸ジブチル、セチルアルコールなどの脂肪族アルコール、ステアリン酸などの脂肪酸、プロピレングリコール又はそれらの少なくとも２つの任意の組み合わせを含む。具体的には、該可塑剤は、ＰＥＧ、又は異なる分子量の２種以上のＰＥＧの混合物、例えば、ＰＥＧ　４００とＰＥＧ　２０，０００の混合物である。

【０１７６】

本明細書に開示される胃保持薬物送達装置の態様及び実施形態において、前記装置は、さらに任意選択で、抗接着層を含むことができる。該抗接着層は、少なくとも１種の前記膨潤膜を覆う。ＩＲ層（複数可）を含む開示される胃保持薬物送達装置のいくつかの実施形態において、前記抗接着層は、前記ＩＲ層（複数可）を少なくとも部分的に覆う。

【０１７７】

本明細書に開示される胃保持薬物送達装置の態様及び実施形態において、前記オリフィスは、前記膨潤膜の１つ又は両方の上に提供される。各前記少なくとも１種の膨潤膜は、１以上の適切な寸法の適切な数の同一又は異なるオリフィスを含むことができる。該オリフィスは、適切な分布パターン及び／又は適切な形状で、各前記膨潤膜中に分布している。例えば、オリフィスは、それぞれ少なくとも１種の前記膨潤膜上に均一に分布し得る。他の特定の実施形態において、前記オリフィスは、前記膨潤膜の両側上に提供され、一方の前記膨潤膜のオリフィスは、他の前記膨潤膜のオリフィスに関して交互に配列され得る。いくつかの特定の実施形態において、各前記膨潤膜は、例えば、２～２４、具体的には、８～２４の前記オリフィスを含むことができる。各前記オリフィスは、例えば、０．３ｍｍ～２．５ｍｍの直径又は幅を有することができる。

【０１７８】

開示される胃保持薬物送達装置のいくつかの実施形態において、前記２種の膨潤膜は、前記薬物含有層と共に広がることができる。

【０１７９】

本開示の主題の前記第１の態様の開示される胃保持薬物送達装置の特定の実施形態において、前記薬物は、医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの混合物又は医薬として許容される大麻抽出物である。

【０１８０】

開示される胃保持薬物送達装置のいくつかの実施形態において、折り畳み構成の前記装置は、折り目によって複数のプリーツに折りたたまれ、各折り目は、前記プリーツの隣接ペアの間に画定される。

【０１８１】

いくつかの実施形態において、経口摂取用の前記第１の構成中の開示される胃保持薬物送達装置は、投与単位などとして経口投与され得る。いくつかのこのような実施形態において、前記第１の構成中の装置は、より滑らかな摂取のために適切なコーティング剤でコーティングすることができる。

【０１８２】

別の態様において、本明細書に開示されるのは、本開示の前記第１の態様の全ての実施形態における、本明細書に定義される胃保持薬物送達装置、及びカプセルを含む医薬投与

単位であり、その折り畳み構成の前記薬物送達装置は、例えば、硬質ゲルカプセルであり得るカプセル内に含有されている。

【０１８３】

前記医薬投与単位のいくつかの実施形態において、例えば、前記胃保持薬物送達装置がＩＲ層（複数可）を含まない場合、前記カプセルは、医薬として許容される乳化剤中にさらに適切な量の前記少なくとも１種の薬物のエマルションを含有することができる。

【０１８４】

開示される医薬投与単位は、治療有効量の前記少なくとも１種の乳化薬物を含有し、前記量が、前記薬物送達装置に含有されるか、又は前記薬物送達装置と前記さらなる適切な量の前記薬物エマルションの間に分配され得る。

【０１８５】

開示される医薬投与単位の特定の実施形態において、前記乳化薬物は、少なくとも１種の乳化医薬活性カンナビノイド又は医薬活性大麻抽出物である。

【０１８６】

特定の実施形態において、開示される医薬投与単位において、該送達装置は、合計約１～約３５０ｍｇの前記少なくとも１種の医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの混合物又は医薬活性大麻を含む。前記治療有効量の少なくとも１種の乳化医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの乳化混合物又は医薬活性大麻抽出物は、前記ポリマー担体と前記少なくとも１種のＩＲ層の間に分布し得る。

【０１８７】

他の実施形態において、開示される医薬投与単位は、前記薬物送達装置の前記ポリマー担体と前記カプセル内に含有される前記さらなる量の乳化カンナビノイド（複数可）の間に分布している、合計約１～約３５０ｍｇの前記乳化医薬活性カンナビノイド又は少なくとも２種の医薬活性カンナビノイドの乳化混合物又は医薬活性大麻抽出物を含む。

【０１８８】

このように本明細書に開示されるのは、ポリマー担体及びポリマーフレーム部材を含む薬物担持層を含む多層アセンブリであり、該ポリマー担体は、薬物含有ポリマー担体を形成するために、複数の態様において、乳化難溶性薬物、例えば、乳化カンナビノイド又はカンナビノイドの乳化混合物又は大麻抽出物であり、他の態様において、カンナビノイド又は少なくとも２種のカンナビノイドの混合物である活性薬物を含み、該薬物含有ポリマー担体は、２種のポリマー膨潤膜の間に挟まれる担体／フレーム構造を形成するために、ポリマーフレーム部材内に収容される。該フレーム部材は、接種後少なくとも４時間にわたって、送達システムとも呼ばれる送達装置の胃保持を少なくとも部分的に提供する十分な機械強度を保有する。本開示の実施形態において、該膨潤膜は、任意選択で穿孔される。該膨潤膜は、少なくとも部分的に又は完全に担体／フレーム構造を覆っている。この多層アセンブリの様々な層は共に結合される。生じる多層アセンブリは、任意選択で、それぞれ膨潤膜の一方若しくは両方を少なくとも部分的に覆う１又は２種のＩＲ層で積層することができる。本開示の前記第１及び第２の態様によると、ＩＲ層（複数可）は、難溶性乳化薬物、例えば、乳化カンナビノイド若しくは少なくとも２種の乳化カンナビノイドの混合物若しくは大麻抽出物、又は本開示の前記第３及び第４の態様によると、カンナビノイド若しくは少なくとも２種のカンナビノイドの混合物若しくは大麻抽出物を含み、以下で詳述するように、難溶性乳化薬物、特にカンナビノイド（複数可）の即時放出を提供する。次いで、最終アセンブリは、ＩＲ層（複数可）の有無にかかわらず、経口投与される（経口）カプセル内に包み込み、挿入／圧縮することができる。

【０１８９】

述べたように、一般的に、本開示の前記第３の態様のカンナビノイド（複数可）含有ポリマー担体又は本開示の前記第４の態様のカンナビノイド（複数可）含有ポリマー支持体は、制御方式又は持続方式でそれらの中に含有されているカンナビノイド（複数可）を放出する。

【０１９０】
本開示の全ての態様の少なくともいくつかの実施形態において、活性乳化薬物、例えば、前記第１及び第２の態様の乳化カンナビノイド（複数可）又は大麻抽出物、及び前記第３及び第４の態様のカンナビノイド（複数可）又は大麻抽出物、並びにポリマー担体若しくはポリマー支持体を含むポリマー／ポリマー混合物は、該送達アセンブリの前記ポリマー担体、又は存在する場合はポリマー支持体全体に、かつ存在する場合はＩＲ層（複数可）全体に本質的に均一に分布している。述べたように、本開示の主題の少なくともいくつかの態様によると、前記送達アセンブリは、ゼラチンカプセル内に包み込むか、又は充填することができる。

【０１９１】
開示される投与単位は、活性成分として少なくとも１種の難水溶性乳化薬物、例えば、本開示の前記第１及び第２の態様ではカンナビノイド、特に、前記第３及び第４の態様では少なくとも１種の医薬活性カンナビノイドを含む。該活性剤は、ポリマー担体層又は存在する場合はポリマー支持体層、かつ存在する場合はＩＲ層に含まれる。ＩＲ層（複数可）中のカンナビノイドは、存在する場合、前記ポリマー担体層又はポリマー支持体層中のカンナビノイド（複数可）と同一であるか、又は異なり得る。カンナビノイドは、限定されないが、Δ－９－テトラヒドロカンナビノール（Δ９－ＴＨＣ、ＴＨＣ）、イソテトラヒドロカンナビノール（イソ－ＴＨＣ）、カンナビノール（ＣＢＮ）、カンナビジオール（ＣＢＤ）、カンナビジェロール（ＣＢＧ）、カンナビクロメン（ＣＢＣ）、カンナビエルソイン（ＣＢＥ）、カンナビシクロ（ＣＢＬ）、カンナビシトラン（ＣＢＴ）、カンナビバリン（ＣＢＶ）、テトラヒドロカンナビバリン（ＴＨＣＶ）、カンナビジバリン（ＣＢＤＶ）、並びにテトラヒドロカンナビジオール（ＴＨＣＢＤ）、テトラヒドロカンナビジェロール（ＴＨＣＢＧ）、テトラヒドロカンナビクロメン（ＴＨＣＢＣ）、テトラヒドロカンナビジバロール（ＴＨＣＢＤＶ）、カンナビクロメバリン（ＣＢＣＶ）、カンナビジェロバリン（ＣＢＧＶ）及びカンナビジェロールコノメチルエーテル（ＣＢＧＭ）並びにそれらの医薬として許容される誘導体、及びそれらの医薬活性代謝産物、それらの医薬として許容される誘導体、及びそれらの医薬活性代謝産物のいずれか１つである。活性カンナビノイド（複数可）はカンナビノイドの放出を促進する乳化剤と共に薬物含有層に含まれ得る。適切な乳化剤は、限定されないが、例えば、硬化ヒマシ油のような医薬として許容される油、又はポリソルベートのような非イオン性界面活性剤、又はＳＬＳのような陰イオン性界面活性剤、又はポリビニルカプロラクタム－ポリ酢酸ビニル－ポリエチレングリコールグラフトコポリマー（Ｓｏｌｕｐｌｕｓ（登録商標））のようなポリマー可溶化剤である。相乗効果をもたらすために、カンナビノイドの混合物、例えば、向精神性カンナビノイドであるＴＨＣの混合物、及び向精神性ではないＣＢＤを使用することができる。カンナビノイドの混合物が使用される場合、それらは、任意の適切な比で存在し得る。例えば、ＴＨＣ及びＣＢＤが使用される場合、重量比は、約１：２０～約２０：１であり得る。活性カンナビノイドの特定の比を使用すると、用量調節が可能になり得る。該活性剤は、例えば、ポリマー担体若しくはポリマー支持体から制御放出によって、かつ／又はＩＲ層（複数可）から即時放出によって放出される。

【０１９２】
このように、本開示の送達装置及び医薬投与単位の全ての態様のある実施形態において、該難溶性乳化薬物、例えば、カンナビノイド（複数可）、特にカンナビノイド含有層は、異なる乳化薬物、特に混合物中のカンナビノイドを含むことができる。

【０１９３】
あるいは、本開示の全ての態様において、カンナビノイド含有層中の前記ポリマー担体は、又は特に、ポリマー支持体は、それぞれ２以上の別々の積層ポリマーフィルムを含み、それぞれ異なる特定のカンナビノイド又はカンナビノイドの混合物を含む。本開示の両方の態様のそのような実施形態において、該ポリマー担体、特に、該ポリマー支持体を含む積層ポリマーフィルムは、任意選択で、不活性分離ポリマーフィルムによって一方を他方から分離することができる。そのような不活性分離フィルムは、一方のポリマーフィル

ムから別のポリマーフィルムへのカンナビノイド又はカンナビノイドの混合物の拡散又は漏出を防ぐ。別々のポリマーフィルムを構成するポリマー（複数可）は、同一又は異なり得る。これらの実施形態において、該ポリマー担体、特に、該ポリマー支持体を含む２以上の積層ポリマーフィルムはそれぞれ、カンナビノイド及びポリマーフィルムの特徴に依存して、異なる速度で活性カンナビノイド（複数可）を放出することができる。これは、放出速度の微調整及び制御を可能にする。

【０１９４】

なおあるいは、カンナビノイド含有層中の前記ポリマー担体又は、特に、ポリマー支持体はそれぞれ、構成ポリマーの観点から互いに異なる２以上の別々の積層ポリマーフィルムを含むことができ、それぞれは同じ特定のカンナビノイド又はカンナビノイドの混合物を含むが、それぞれはカンナビノイド（複数可）の異なる制御放出速度を提供する。また、これらの実施形態において、２種の別々のポリマー担体、特に、ポリマー支持体は、不活性非薬物含有ポリマーフィルムによって一方を他方から分離することができる。

【０１９５】

ポリマー担体又はポリマー支持体、フレーム部材、存在する場合は、膨潤膜及びＩＲ層に使用される特定の限定されないポリマーの組み合わせを、以下の実施例に開示する。

【０１９６】

開示される胃保持送達装置及び／又は投与単位は、ポリマー担体、特に、ポリマー支持体、又はＩＲ層（複数可）中に治療有効量の活性成分、例えば、少なくとも１種の医薬活性カンナビノイドを含む。有効量はまた、具体的には、１日に１回、１日に２回又は１日に３回である所望の投与頻度に従って決定することができる。投与が１日２回である場合、投与は、１２時間、又は１２時間超又は１２時間未満の間隔であり得る。

【０１９７】

本開示の態様の実施形態において、該ポリマー担体、特に、ポリマー支持体は、酸分解の影響を受けやすいカンナビノイドを保護するために、さらに任意選択で、医薬として許容されるアルカリ（塩基性）物質、例えば、金属の水酸化物若しくは塩又はアルカリ緩衝液を含むことができる。

【０１９８】

本明細書に開示される胃保持薬物送達装置又はそれを含む医薬投与単位は、医学で、例えば、その中に含まれる活性薬物に感受性のある疾患、障害若しくは状態の治療、軽減及びそれらの悪化の防止のうちのいずれか１つの方法で使用することができ、該方法は、そのような療法を必要とする対象に、胃で保持される前記薬物送達装置又は医薬投与単位を経口投与することを含む。

【０１９９】

このように、全ての態様で開示されるカンナビノイド（複数可）を含む胃保持薬物送達装置又は医薬投与単位は、必要とする対象又は患者に経口投与することによって、カンナビノイド療法に応答する疾患、障害若しくは状態の治療、軽減及びそれらの悪化の防止に使用することができる。カンナビノイド療法に応答する疾患、障害又は状態は、ＡＩＤＳ患者の体重減少と関連する食欲不振、癌化学療法と関連する吐き気及び嘔吐、疼痛、不安、うつ病、筋痙攣、関節炎及びリウマチ、多発性硬化症及び他の神経筋炎症性障害、クローン病及び大腸炎などの炎症性腸疾患、心的外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）又はてんかん性発作、パーキンソン病、脊髄損傷、線維筋痛、アルツハイマー病及び認知症又はカンナビノイド療法に応答する任意の他の状態のうちのいずれかであり得る。前記投与は、１日に１回若しくは２回又は１日に３回であり得るか、又は前記投与は慢性的であり得る。

【０２００】

このように、必要とする対象におけるカンナビノイド療法に応答する任意の疾患、障害若しくは状態、例えば、前記特定の障害のいずれかの治療、軽減及びそれらの悪化の防止のうちのいずれか１つのための方法であって、本明細書に開示される胃保持薬物送達装置又は医薬投与単位を前記患者に経口投与することを含む方法はまた、本開示に包含される。

【０２０１】
本開示はまた、それを必要とする対象に、長期間にわたって、安定な治療有効血漿レベルの少なくとも１種のカンナビノイド又は少なくとも２種のカンナビノイドの混合物及び／又はその活性代謝産物を提供する方法であって、本明細書に開示される胃保持薬物送達装置又は医薬投与単位を前記患者に経口投与することを含む方法に関する。
【０２０２】
さらに、本開示は、それを必要とする対象におけるカンナビノイドの経口吸収時間を増加させる方法であって、本明細書に開示されるカンナビノイド胃保持装置又は医薬投与単位を前記対象に投与することによる方法に関する。
【０２０３】
さらに、本開示はまた、それを必要とする対象における ｌｏｇＰ＞２を有する活性医薬成分（ＡＰＩ）の吸収時間を増加させる方法であって、本明細書の前記第１及び第２の態様に開示される、前記薬物が乳化された胃保持装置又は医薬投与単位を前記対象に投与することによる方法に関する。
【０２０４】
さらに、本開示はまた、それを必要とする対象におけるカンナビノイド（複数可）又は大麻抽出物の吸収時間を増加させる方法であって、本明細書の全ての態様に開示される、胃保持装置又は医薬投与単位を前記対象に投与することによる方法に関する。
【０２０５】
加えて、本開示は、必要とする患者に、少なくとも１種のカンナビノイド又は少なくとも２種のカンナビノイドの混合物の胃保持時間の延長を提供する方法であって、本明細書に開示されるカンナビノイド胃保持装置又は医薬投与単位を該患者に経口投与することによる方法に関する。胃保持時間の延長は、前記経口投与後約４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３又は１４時間超であり得る。
【０２０６】
第５の態様において、本開示は、経口摂取用の第１の構成及び胃保持用の第２の構成を有する経口摂取用の胃保持薬物送達装置であって、該装置は、薬物、具体的には、乳化形態にあり得る難水溶性薬物を含む制御放出機能部材を含む装置に関する。この胃保持薬物送達装置は、さらに任意選択で、前記制御放出機能部材中に含有される前記薬物と同一又は異なる、乳化薬物であり得る薬物の即時放出用の機能部材を含む。摂取される前記胃保持薬物送達装置は、前記第１の構成にある場合は、胃液への暴露時に前記第２の構成を想定するように構成される。該胃保持薬物送達装置は、胃保持を提供するために前記第２の構成の保存を可能にするように構成され、前記第２の構成の保存のための手段を含み、それによって、胃保持を提供する。前記薬物は、制御放出速度、又は制御放出速度と即時放出速度の組み合わせで前記胃保持薬物送達装置から放出される。前記薬物は、少なくとも１種の油、グリセリド、水不溶性界面活性剤、水溶性界面活性剤又は共溶媒、又はそれらの少なくとも２つの任意の混合物であり得る医薬として許容される乳化剤で乳化される。前記乳化薬物は、乳化形態で放出される。特定の薬物は、難水溶性薬物、例えば、ｌｏｇＰ＞２を有する薬物であり得る。例えば、前記薬物は、少なくとも１種の医薬活性カンナビノイド及び／又は大麻抽出物であり得る。本開示のこの第５の態様による胃保持薬物送達装置は、経口摂取用の前記第１の構成において、カプセル、例えば、硬質ゲルカプセル中に含有され得る。前記薬物送達装置を含有するカプセルはまた、本明細書では難溶性薬物の投与単位と称され得る。前記第１の構成にある胃保持難溶性薬物送達装置を含有するカプセルは、さらに、前記制御放出機能部材中の前記少なくとも１種の薬物と同一であるか、又は異なり得る少なくとも１種の医薬活性難水溶性薬物の医薬として許容される乳化剤中のエマルションを含有することができる。
【０２０７】
本開示の第５の態様のいくつかの特定の実施形態において、該胃保持装置は、例えば、胃液中に浮力をもたらす剤形の低密度形態；胃の底部で保持される高密度剤形；胃粘膜に生体接着性の剤形；例えば、適切な薬物又は医薬賦形剤の投与に付随することによる胃腸

管の運動性を遅くするための手段を有する剤形；又は膨潤若しくは展開によって大きなサイズに広がることができ、それによって胃保持が可能になる剤形であり得る。

【０２０８】

本開示の第５の態様の胃保持薬物送達装置は、例えば、上記の方法の全てにおいて治療的に使用することができる。

【０２０９】

本開示の主題は、さらに、単なる例示であり、本発明の範囲を制限するものではない以下の実施例によって説明され得る。これらの実施例の変形及び同等物は、本開示、本明細書の図及び特許請求の範囲に照らして当業者に明らかになる。

【０２１０】

明確にするために、別々の実施形態の文脈に記載される本開示の主題のある特徴はまた、単一の実施形態で組み合わせて提供され得ることが理解される。逆に、簡潔にするために単一の実施形態の文脈で記載される本開示の主題の様々な特徴はまた、別々に又は任意の適切なサブコンビネーションで提供され得る。

【０２１１】

本開示の主題をその特定の実施形態と共に記載してきたが、多くの代替、変更及び変形は当業者には明らかであることは明白である。したがって、添付の特許請求の範囲の趣旨及び広い範囲内の全てのそのような代替、変更及び変形を包含することが意図される。

【０２１２】

本明細書に述べた全ての刊行物、特許及び特許出願は、各個々の刊行物、特許及び特許出願が参照により本明細書に組み込まれることが具体的及び個々に示されるのと同程度に本明細書に参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。加えて、この出願中の任意の参考文献の引用又は特定は、そのような参考文献が本開示の主題に関連する先行技術として利用できることを認めるものとして解釈されない。

【０２１３】

限定されない実施例の説明

送達装置及び乳化薬物を有する投与単位

実施例１：ＡＰ－ＴＨＣ　１５ｍｇ及びＣＢＤ　１５ｍｇの製剤１

内側フィルム：

ＴＨＣ及びＣＢＤ含有エマルションの例示的な調製及びＴＨＣ及びＣＢＤミセル含有乾燥フィルムの調製を以下に示す（以下の実施例全体では「内側フィルム」、「内層」又は「内側フィルムユニット」又は「内層ユニット」とも呼ばれる）。単一内側ユニットの組成を、表１にまとめる。

表１

【表１】

内側フィルムＡ	内側ユニットあたりのｍｇ
ＴＨＣ	１０
ＣＢＤ	１０
ラブラゾル（Ｌａｂｒａｓｏｌ）	４０
コリファー（Ｋｏｌｌｉｐｈｏｒ）ＥＬ	４０
クルーセル（Ｋｌｕｃｅｌ）ＥＦ	１５８．８
クルーセルＧＦ	１１．２
ＰＥＧ ４００	１０

【０２１４】

ＴＨＣ及びＣＢＤを、磁気攪拌棒を用いてラブラゾルとコリファー混合物に溶解し、透明溶液を得た。６０℃に加熱した１リットルの混合器中で、ＰＥＧ４００を水に溶解した。ＴＨＣとＣＢＤの透明溶液を添加して、自己エマルションを形成させた。クルーセルＥＦ及びクルーセルＧＦを添加し、加熱した水の中に約３０分間分散させた。エマルション

を３０℃に冷却し、全てのクルーセル（登録商標）が溶解するまで、低速度で混合した。最終エマルションを、１０００～１２００μｍのナイフスペースを有する卓上鋳造機を用いてシリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））ウェブ上で鋳造した。鋳造エマルションを６０℃のオーブン中で約１２０分間乾燥させた。乾燥生成物は、６％以下の溶媒含有（乾燥損失試験に基づく）値を有し、厚さが約１５０μｍのフィルムである。乾燥フィルムの３シートを他方の上に一方を積み重ね、ローラーで積層させた。積層内側フィルムの厚さは約４５０μｍで、面積あたりの重量は約４８．６ｍｇ／ｃｍ^{2}である。積層内側フィルムを１７×３９ｍｍの八角形ユニットに打ち抜き、それぞれは１０ｍｇのＴＨＣ及び１０ｍｇのＣＢＤを含んでいた。

【０２１５】

ＳＥＭ写真：

内側フィルムＡの試料を、以下の手順にしたがって走査電子顕微鏡で調べた：フィルムのＡｕ／Ｐｄコーティング層（約１０～２０ｎｍの厚さ）の断面のＳＥＭ写真を、１５ｋＶの加速電圧によりＥＳＥＭ　ＦＥＩ　Ｑｕａｎｔａ　２００システムを用いて取得した。画像を、二次放出電子（ＳＥ）及び後方散乱電子（ＢＳＥ）検出器を用いて取得した。内側フィルムＡのＳＥＭ写真を図１に示す。ＳＥＭ写真により、ＴＨＣ及びＣＢＤが乾燥フィルム中でエマルション形態にあったことを確認する。

【０２１６】

膨潤膜（外側フィルム）：

溶液の例示的な調製及び外側フィルムの調製を以下に示す。２つの外側フィルムの組成を表２にまとめる：

表２

【表２】

外側フィルム	２つの外側フィルムあたりのｍｇ
オイドラギットＳ　１００	２３．２
オイドラギットＬ　１００－５５	９．３
クルーセルＥＦ	１３．９
クルーセルＧＦ	２７．８
ＰＥＧ　４００	１３．９
コリファー４０７	４．６

【０２１７】

５０℃に加熱した２０リットルの混合器中で、約２０分間、ＰＥＧ４００及びコリファー４０７をＩＰＡ（イソプロパノール）に溶解した。クルーセルＧＦ、クルーセルＥＦ、オイドラギットＳ　１００及びオイドラギットＬ　１００－５５を添加し、約１２０分間溶解した。溶液を、ウェブコーター（Ｗｅｂ　Ｃｏａｔｅｒ）を用いて、シリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））上で鋳造した。乾燥生成物は、７．５％以下の乾燥損失値を有し、面積あたりの重量が１３．６ｇ／ｍ^{2}のフィルムである。乾燥フィルムの４シートを、ローラーにより共に積層させた。得られた積層（外側フィルム）の厚さは約４５μｍで、重量は５４．４ｇ／ｍ^{2}である。外側フィルムを切断して、１６個の内側ユニットを覆うシートにし、各外側フィルムあたり１４個の０．５ｍｍの直径の穴を穿孔した。

【０２１８】

フレームフィルム：

溶液の例示的な調製及びフレームフィルムの調製を以下に示す。単一フレームフィルムユニットの組成を表３にまとめる：

表３

【表３】

フレーム	フレームユニットあたりのｍｇ
オイドラギットＬ１００	１０３．７
ＰＥＧ ２０，０００	５２
ＰＥＧ ４００	１７．３

【０２１９】

５０℃に加熱した２０リットルの混合器中で、約６０分間、ＰＥＧ４００及びＰＥＧ２０，０００をエタノールに溶解した。オイドラギットＬ １００を添加し、約３５分間溶解した。溶液を、ウェブコーターを用いて、シリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））上で鋳造した。乾燥生成物は、６．５～８．５％の乾燥損失値を有し、面積あたりの重量が約５６．０ｇ／ｍ^{2}のフィルムである。乾燥フィルムの８シートを、ローラーにより共に積層させた。８シートの積層フィルム（フレーム層）の厚さは約３６０マイクロメートルで、重量は４４８．０ｇ／ｍ^{2}である。積層フレームフィルムを切断し、挿入される内側ユニットについて１７×３９ｍｍの１６個の内層受入口を有するシートを得た。

【０２２０】

上外側フィルム層：

ＴＨＣ及びＣＢＤ含有エマルションの例示的な調製並びにＴＨＣ及びＣＢＤミセル含有上外側フィルムの調製を以下に示す。２つの上外側ユニットの組成を表４にまとめる。

表４

【表４】

上外側フィルムＢ	２つの上外側ユニットあたりのｍｇ
ＴＨＣ	５
ＣＢＤ	５
ラブラゾル	２０
コリファーＥＬ	２０
クルーセルＥＦ	１１０
コンプラセル（Ｃｏｍｐｒａｃｅｌ）	５０

【０２２１】

ＴＨＣ及びＣＢＤを、磁気攪拌棒を用いてラブラゾルとコリファー混合物に溶解し、透明溶液を得た。６０℃に加熱した１リットルの混合器中で、ＰＥＧ４００を水に溶解した。ＴＨＣとＣＢＤの透明溶液を添加して、自己エマルションを形成させた。クルーセルＥＦ及びコンプラセルを添加し、熱水中に約３０分間分散させた。エマルションを３０℃に冷却し、全てのクルーセルが溶解するまで、低速度で混合した。最終エマルションを、６００μｍのナイフスペースを有する卓上鋳造機を用いてシリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））ウェブ上で鋳造した。鋳造エマルションを６０℃のオーブン中で約６０分間乾燥させた。乾燥生成物は、７％以下の溶媒含有（乾燥損失試験に基づく）値を有し、厚さが約１５０μｍで、面積あたりの重量が１０．７ｍｇ／ｃｍ^{2}のフィルムである。上外側フィルムを、２４×４５ｍｍの八角形ユニットに切断し、それぞれは２．５ｍｇのＴＨＣ及び２．５ｍｇのＣＢＤを含んでいた。

【０２２２】

アセンブリプロセス：

異なる層を積み重ね、以下の順番：第１の上外側ユニット、次いで、第１の穿孔外側フィルムユニット、次いで、フレーム部材、内層ユニット、第２の穿孔外側フィルムユニット及び次いで、第２の上外側ユニットで共にアセンブルした。最終積層は、折り畳み器具を用いてアコーディオン様構成に折り畳み、折り畳んだ後に、ゼラチンカプセルに挿入した。

【０２２３】
溶解プロファイル：
アセンブルユニットを含有するカプセルの溶解を、以下の方法を用いて試験した：
【０２２４】
溶解パラメータ：
媒体：模擬胃液（ＳＧＦ）、ｐＨ１．２
温度：３７±０．５℃
器具：１００ＲＰＭの拡大バスケット
容積：６００ｍｌ
試料採取時点：０．２５；０．５；１；２；３；４；６；８；１０時間
各試料採取の時点において、５ｍｌの一定分量の溶液を容器から採取した。試料を、ＨＰＬＣ方法を用いて試験し、ＴＨＣ及びＣＢＤ内容物を分析した。結果を以下に示す。
【０２２５】
ＨＰＬＣパラメータ：
【表５】

機器	自動注入器を有するＨＰＬＣ
カラム	Ｇｅｍｉｎｉ ＮＸ，Ｃ１８，５μ，（５０×４．６）ｍｍ（又は同等物）
カラム温度	３０℃
試料温度	５℃
移動相	精製水：アセトニトリル（３５：６５）
流速	２．０ｍＬ／分
稼働時間	６．５分以内
検出	２１０ｎｍでのＵＶ
注入量	２０ｍＬ
希釈	ＳＧＦ：エタノール（１：１）
針洗浄	メタノール

【０２２６】
実施例１のアコーディオンピルの溶解試験の結果を図２に示す。
【０２２７】
溶解媒体を、それぞれ図３Ａ及び３Ｂに示すように、Ｃｙｔａｔｉｏｎ　３顕微鏡で１時間及び８時間後に検査した。
【０２２８】
加えて、以下の方法に従って、溶解試料採取均一性試験を行った。２ｍｌ及び５ｍｌの試料を、各溶解試料採取時点で採取した。試料を、ＨＰＬＣ方法を用いて試験し、ＣＢＤ及びＴＨＣ内容物を分析した。上記の試験の結果を図４に示す。
【０２２９】
２ｍｌと５ｍｌの試料の両方は、ＴＨＣ及びＣＢＤの同じ溶解プロファイルを示し、溶解容器の内容物は均一で、ＴＨＣ及びＣＢＤは、乳化薬物として放出されることを示す（そうでなければ、水性媒体に溶解しないＴＨＣ及びＣＢＤは沈殿した）。
【０２３０】
実施例２：ＡＰ－ＴＨＣ　１５ｍｇ及びＣＢＤ　１５ｍｇの製剤２
内側フィルム：
ＴＨＣ及びＣＢＤ含有エマルションの例示的な調製及びＴＨＣ及びＣＢＤミセル含有フィルムの調製を以下に示す。単一内側ユニットの組成を、表５にまとめる。
表５

【表６】

内側フィルムＣ	内側ユニットあたりのｍｇ
ＴＨＣ	１０
ＣＢＤ	１０
ペセオール（Ｐｅｃｅｏｌ）	２４
コリファーＥＬ	５６
クルーセルＥＦ	１６３．５
クルーセルＧＦ	６．５
ＰＥＧ ４００	１０

【０２３１】

ＴＨＣ及びＣＢＤを、磁気攪拌棒を用いてペセオールとコリファー混合物に溶解し、透明溶液を得た。６０℃に加熱した１リットルの混合器中で、ＰＥＧ４００を水に溶解した。ＴＨＣとＣＢＤの透明溶液を添加して、自己エマルションを形成させた。クルーセルＥＦ及びクルーセルＧＦを添加し、熱水中に約３０分間分散させた。エマルションを３０℃に冷却し、全てのクルーセルが溶解するまで、低速度で混合した。最終エマルションを、１０００～１２００μｍのナイフスペースを有する卓上鋳造機を用いてシリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））ウェブ上で鋳造した。鋳造エマルションを６０℃のオーブン中で約１２０分間乾燥させた。乾燥生成物は、６％以下の溶媒含有（乾燥損失試験に基づく）値を有し、厚さが約１５０μｍのフィルムである。乾燥フィルムの３シートを他方の上に一方を積み重ね、ローラーで積層させた。積層内側フィルムの厚さは約４５０μｍで、面積あたりの重量は約４８．６ｍｇ／ｃｍ^{2}である。積層内側フィルムを、１７×３９ｍｍの八角形ユニットに打ち抜き、それぞれは１０ｍｇのＴＨＣ及び１０ｍｇのＣＢＤを含んでいた。

【０２３２】

ＳＥＭ写真

内側フィルムＣの試料を、以下の手順にしたがって走査電子顕微鏡で調べた：フィルムのＡｕ／Ｐｄコーティング層（約１０～２０ｎｍの厚さ）の断面のＳＥＭ画像を、１５ｋＶの加速電圧によりＥＳＥＭ　ＦＥＩ　Ｑｕａｎｔａ　２００システムを用いて取得した。画像を、二次放出電子（ＳＥ）及び後方散乱電子（ＢＳＥ）検出器を用いて取得した。内側フィルムＣのＳＥＭ写真を図５に示す。内側Ｃのエマルション液滴サイズは、内側Ａのエマルション液滴サイズよりも大きい（図１）。

【０２３３】

上外側フィルム：

ＴＨＣ及びＣＢＤ含有エマルションの例示的な調製並びにＴＨＣ及びＣＢＤミセル含有上外側フィルムの調製を以下に示す。２つの上外側フィルムユニットの組成を表６にまとめる。

表６

【表７】

上外側フィルムＤ	２つの上外側ユニットあたりのｍｇ
ＴＨＣ	５
ＣＢＤ	５
ペセオール	１２
コリファーＥＬ	２８
クルーセルＥＦ	１１０
コンプラセル	５０

【０２３４】

ＴＨＣ及びＣＢＤを、磁気攪拌棒を用いてペセオールとコリファー混合物に溶解し、透明溶液を得た。６０℃に加熱した１リットルの混合器中で、ＰＥＧ４００を水に溶解した。ＴＨＣとＣＢＤの透明溶液を添加して、自己エマルションを形成させた。クルーセルＥＦ及びコンプラセルを添加し、熱水中に約３０分間分散させた。エマルションを３０℃に冷却し、全てのクルーセルが溶解するまで、低速度で混合した。最終エマルションを、６００μｍのナイフスペースを有する卓上鋳造機を用いてシリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））ウェブ上で鋳造した。鋳造エマルションを６０℃のオーブン中で約６０分間乾燥させた。乾燥生成物は、７％以下の溶媒含有（乾燥損失試験に基づく）値を有し、厚さが約１５０μｍで、面積あたりの重量が１０．７ｍｇ／ｃｍ^{2}のフィルムである。上外側フィルムを、２４×４５ｍｍの八角形ユニットに切断し、それぞれは２．５ｍｇのＴＨＣ及び２．５ｍｇのＣＢＤを含んでいた。

【０２３５】

外側、フレーム、及びアセンブリプロセス：

外層、フレーム層、アセンブリプロセス及びカプセル化は、実施例１に記載のとおりであった。

【０２３６】

溶解プロファイル：

アセンブルユニットを含有するカプセルの溶解を、実施１に記載のとおりに試験した。この場合、溶解媒体は、ｐＨ４．５のリン酸緩衝液であった。実施例２のアコーディオンピルの溶解試験の結果を図６に示す。

【０２３７】

加えて、溶解試料採取均一性試験を、以下の方法に従って行った：
５ｍｌ及び１０ｍｌの試料を、各溶解試料採取時点で採取した。試料を、ＨＰＬＣ方法を用いて試験し、ＣＢＤ及びＴＨＣ内容物を分析した。２つの試料採取手順での試験の試験の結果を図７に示す。

【０２３８】

５ｍｌと１０ｍｌの試料の両方は、ＴＨＣ及びＣＢＤの同じ溶解プロファイルを示す。このように、溶解容器の内容物は均一で、ＴＨＣ及びＣＢＤは、乳化薬物として放出され、そうでなければ、水性媒体に溶解しないＴＨＣ及びＣＢＤは沈殿した。溶解媒体を、Ｃｙｔａｔｉｏｎ　３顕微鏡で１時間及び８時間後に検査した。エマルションの顕微鏡写真をそれぞれ図８Ａ及び８Ｂに示す。

【０２３９】

実施例３：エマルション安定性試験

ＴＨＣ及びＣＢＤを含有するエマルションの安定性を、以下の手順に従って評価した：実施例１の２８０ｍｇの内側フィルムＡ、及び実施例２の２８０ｍｇの内側フィルムＣをそれぞれ、６０分間、２００ＲＰＭでパドルを用いて５００ｍｌのＳＧＦに溶解し、濁ったエマルションを得た。パドルの回転を止め、０、８及び２４時間の時点で、５ｍｌのエマルションを容器から試料採取した。試料を、実施例１に記載のとおりに、ＨＰＬＣ方法を用いて試験し、ＣＢＤ及びＴＨＣ含有物を分析した。エマルション安定性試験の結果を、図９～１２に示す。結果は、エマルションが少なくとも２４時間までは安定であったことを示す（ＴＨＣアッセイのわずかな減少は分子の分解によるものであり、沈殿によるものではない）。

【０２４０】

実施例４：エマルション均一性試験

内側フィルムに溶解後のＴＨＣ及びＣＢＤ含有エマルションの均一性を、以下の方法を用いて試験した。実施例１の２８０ｍｇの内側フィルムＡ、及び実施例２の２８０ｍｇの内側フィルムＣをそれぞれ、６０分間、２００ＲＰＭでパドルを用いて５００ｍｌのＳＧＦに溶解し、濁ったエマルションを得た。パドルの回転を止め、５ｍｌのエマルションを溶解容器の上部、底部及び真ん中の高さから試料採取した。試料を、上記のとおりに、ＨＰＬＣ方法を用いて試験し、ＴＨＣ及びＣＢＤ含有物を分析した。ミセル均一性試験の結

果を表７に示す。

表７

【表８】

内側フィルム	化合物	場所	含有物（ｍｇ）	平均	RSD
A	CBD	上部	8.85	8.6	2.7
		底部	8.46		
		真ん中の高さ	8.43		
	THC	上部	8.41	8.1	3.1
		底部	8.02		
		真ん中の高さ	7.94		
C	CBD	上部	8.92	9.0	0.3
		底部	8.96		
		真ん中の高さ	8.98		
	THC	上部	8.32	8.4	0.6
		底部	8.34		
		真ん中の高さ	8.41		

【０２４１】

結果から、内側フィルムを溶解すると、均一エマルションを形成することが裏付けられる。

【０２４２】

実施例５：ミセルサイズ分布

薬物エマルションを含有する内側フィルムを溶解した後、ミセルのサイズを、以下の方法を用いて試験した。実施例１の２８０ｍｇの内側フィルムＡ、及び実施例２の２８０ｍｇの内側フィルムＣをそれぞれ、約３０分間、磁気攪拌棒を用いて、２５０ｍｌのリン酸緩衝液ｐＨ＝４．５に溶解し、濁ったエマルションを得た。エマルションを、以下の手順に従って、Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｍａｓｔｅｒｓｉｚｅｒ　３０００システムを有するレーザー回折法を用いて試験した：

温度：２５℃

粒子屈折指数：１．４５０

粒子吸収指数：０．００１

分散剤名：水

分散剤屈折指数：１．３３０

散乱モデル：Ｍｉｅ

分析モデル：汎用

レーザー掩蔽：２～５％

【０２４３】

ミセルサイズ分布の結果を、図１３及び表８に示す。

表８

【表９】

試料	Ｄ（１０） ミクロン	Ｄ（５０） ミクロン	Ｄ（９０） ミクロン
内側フィルムＡ	0.12	0.475	1.87
内側フィルムＣ	0.0342	0.188	24.6

【０２４４】

表８の結果を、Ｄ値法で示す：

Ｄ（１０）は、粒子集団の１０％が等しいか又はそれより低い粒径である。
Ｄ（５０）は、粒子集団の５０％が等しいか又はそれより低い粒径である。
Ｄ（９０）は、粒子集団の９０％が等しいか又はそれより低い粒径である。
結果から、内側フィルムＣのミセルサイズが内側フィルムＡのミセルサイズよりも小さいことが裏付けられる。

【０２４５】

実施例６：（ＴＨＣ及びＣＢＤ）／（ラブラゾル及びコリファー）比の評価

いくつかの（ＴＨＣ及びＣＢＤ）／（ラブラゾル及びコリファー）比を有するいくつの内側フィルムを試験し、ミセルサイズ分布に対する比の効果を分析した。内側製剤及び（ＴＨＣ及びＣＢＤ）／（ラブラゾル及びコリファー）比を、表９にまとめる。

表９

【表１０】

内側フィルム中の割合（％）	内側フィルム＃３５ １：２	内側フィルムＡ １：４	内側フィルム＃３６ １：８
ＴＨＣ	4.2	3.6	1.9
ＣＢＤ	4.2	3.6	1.9
ラブラゾル	8.3	14.3	14.8
コリファーＥＬ	8.3	14.3	14.8
クルーセルＥＦ	4.7	4.0	4.1
クルーセルＧＦ	66.2	56.7	58.8
ＰＥＧ ４００	4.2	3.6	3.7
合計	100.0	100.0	100.0

【０２４６】

全ての製剤中のラブラゾル／コリファーの比は、１：１の比で一定であった。全ての製剤中のＴＨＣ／ＣＢＤの比は、１：１の比で一定であった。内側フィルムをそれぞれ、約３０分間、磁気攪拌棒を用いて２５０ｍｌのリン酸緩衝液ｐＨ４．５に溶解し、濁ったエマルションを得た。エマルションを、実施例５に記載のとおりに、Ｍａｌｖｅｒｎ Ｍａｓｔｅｒｓｉｚｅｒ ３０００システムを有するレーザー回折方法を用いて試験した。ミセルサイズ分布の結果を、図１４及び表１０に示す。

表１０

【表１１】

試料名	Ｄ（１０）ミクロン	Ｄ（５０）ミクロン	Ｄ（９０）ミクロン
内側フィルム＃３５ １：２	0.129	0.55	1.81
内側フィルムＡ １：４	0.12	0.475	1.87
内側フィルム＃３６ １：８	0.0613	0.243	7.67

【０２４７】

１：２～１：４（ＴＨＣ＋ＣＢＤ）／（ラブラゾル＋コリファー）比を比較すると、ほんのわずかなサイズ変化があることが結果から裏付けられる。両方の製剤（内側フィルム＃３５と内側フィルムＡ）において、ミセルの９０％は２ミクロンよりも小さい。Ｄ（５０）は、１：４比において約０．４８ミクロンであり、１：２比において約０．５５ミクロンである。しかしながら、１：８（ＴＨＣ＋ＣＢＤ）／（ラブラゾル＋コリファー）比を用いた場合、大きなサイズ変化が検出される。２つのピークが観察される：第１は、約

０．２５ミクロンのＤ（５０）を有する小さなミセルの主たるピークであり、第２は、より大きなミセルのあまり顕著ではないピークである。

【０２４８】

実施例７：（ＴＨＣ＋ＣＢＤ）／（ペセオール＋コリファー）比の効果

いくつかの（ＴＨＣ及びＣＢＤ）／（ペセオール及びコリファー）比を有するいくつの内側フィルムを試験し、ミセルサイズ分布を分析した。製剤及び（ＴＨＣ＋ＣＢＤ）／（ペセオール＋コリファー）比を、表１１にまとめる。

表１１

【表１２】

内側フィルム中の割合（％）	内側フィルム＃３７ １：２	内側フィルムＣ １：４	内側フィルム＃３８ １：８
ＴＨＣ	4.2	3.6	1.9
ＣＢＤ	4.2	3.6	1.9
コリファーＥＬ	11.7	20.0	20.7
ペセオール	5.0	8.6	8.9
クルーセルＥＦ	2.7	2.3	2.4
クルーセルＧＦ	68.1	58.4	60.6
ＰＥＧ ４００	4.2	3.6	3.7
合計	100.0	100.0	100.0

【０２４９】

全ての製剤中の（ペセオール＋コリファー）比は３：７であった。全ての製剤中のＴＨＣ／ＣＢＤ比は１：１であった。内側フィルムを、約３０分間、磁気攪拌棒を用いて２５０ｍｌのリン酸緩衝液ｐＨ４．５に溶解し、濁ったエマルションを得た。

エマルションを、実施例５に記載のとおりに、Ｍａｌｖｅｒｎ Ｍａｓｔｅｒｓｉｚｅｒ ３０００システムを有するレーザー回折方法を用いて試験した。ミセルサイズ分布の結果を、図１５及び表１２に示す。

表１２

【表１３】

試料	Ｄ（１０）ミクロン	Ｄ（５０）ミクロン	Ｄ（９０）ミクロン
内側フィルム＃３７ １：２	0.172	0.625	2.13
内側フィルムＣ １：４	0.0342	0.188	24.6
内側フィルム＃３８ １：８	0.0276	0.186	8.02

【０２５０】

結果に示されるとおり、１：２～１：４（ＴＨＣ及びＣＢＤ）／（ペセオール及びコリファー）比を比較すると、大きなサイズ変化がある。１：４比において、ミセルの５０％は０．２ミクロン未満であり、Ｄ（１０）は約０．０３５ミクロンである。１：２比において、ミセルはより大きく、ミセルの５０％は０．６５ミクロン未満であり、Ｄ（１０）は約０．１７ミクロンである。１：８（ＴＨＣ及びＣＢＤ）／（ペセオール及びコリファー）比を用いた場合、２つのピークが観察された：第１は、約０．１８ミクロンのＤ（５０）及び約０．０２５ミクロンのＤ（１０）を有する小さなミセルの主たるピークである。第２は、より大きなミセルのあまり顕著ではないピークである。

【０２５１】

実施例８：即時放出ＣＢＤ脂質系溶液を含有するカプセル

ＩＲのためのＣＢＤ含有脂質系溶液の例示的な調製を以下に示す。溶液を調製するために使用する材料及び溶液ユニットを含有する単一カプセルに存在する量を、表１３にまとめる。

表１３

【表１４】

溶液製剤Ｅ	ユニットあたりのｍｇ
ＣＢＤ	５
ペセオール	３０
コリファーＥＬ	６５

【０２５２】

ＣＢＤを、磁気攪拌棒を用いてペセオール及びコリファー混合物に溶解し、透明溶液を得た。１００ｍｇの溶液を、上外側層の即時放出機能の代替として、プラセボアコーディオンピルを含有する硬質ゼラチンカプセルに挿入した。最終ユニットを試験し、ＩＲ画分の溶解プロファイルを定義した。溶解方法は、実施例１に記載したとおりである。溶解試験の結果を図１６に示す。

【０２５３】

実施例９（ＡＰ－ビタミンＥ１０ｍｇの製剤１）

内側フィルム：

ビタミンＥ含有エマルションの例示的な調製及びビタミンＥミセル含有フィルムの調製を以下に示す。単一内側ユニットの組成を表１４にまとめる。

表１４

【表１５】

内側フィルムＦ	内側ユニットあたりのｍｇ
ビタミンＥ	１０
ラブラゾル	４０
コリファーＥＬ	４０
クルーセルＥＦ	１５６．５
クルーセルＧＦ	１３．５
ＰＥＧ ４００	１０

【０２５４】

ビタミンＥを、磁気攪拌棒を用いてラブラゾルとコリファー混合物に溶解し、透明溶液を得た。０．５リットルの遊星型混合器中で、ＰＥＧ４００を水に溶解した。ビタミンＥ透明溶液を添加して、自己エマルションを形成させ、クルーセルＥＦ及びクルーセルＧＦを添加し、３０分間溶解させた。最終エマルションを、１２００μｍのナイフスペースを有する卓上鋳造機を用いてシリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））ウェブ上で鋳造した。鋳造エマルションを６０℃のオーブン中で約９０分間乾燥させた。乾燥生成物は、６％以下の溶媒含有（乾燥損失試験に基づく）値を有し、厚さが約１５０μｍのフィルムである。乾燥フィルムの３シートを他方の上に一方を積み重ね、ローラーで積層させた。積層内側フィルムの厚さは約４５０μｍで、面積あたりの重量は４５．２ｍｇ／ｃｍ^{2}である。積層内側フィルムを、１７×３９ｍｍの八角形ユニットに打ち抜き、それぞれは１０ｍｇのビタミンＥを含んでいた。外側フィルムに１４個の穴を穿孔し、それぞれ０．８５ｍｍの直径を有していた。フレーム、アセンブリプロセス及びカプセル化は、実施例１と同じであった。

【０２５５】

溶解プロファイル：

溶解方法は、実施例１と同じであった。溶解試験の結果を図１７に示す。

【０２５６】
ミセルサイズ分布：
内側フィルムを溶解した後のミセルのサイズは、以下の方法を用いて試験したエマルションを含有する。２８０ｍｇの内側フィルムＦを、６０分間、２００ＲＰＭでパドルを用いて５００ｍｌのＳＧＦに溶解し、透明エマルションを得た。エマルションを、以下の手順に従って、Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｎａｎｏ　ＺＳＰシステムを有する動的光散乱方法を用いて試験した：
温度：３７℃
材料吸収：０．０１
分散剤：水
分散屈折指数：１．３３０
粘性：０．６８６Ｃｐ
角度：１７３°後方散乱
キュベット：使い捨てミクロキュベット
【０２５７】
ミセルサイズ分布の結果（４回の稼働の平均）を図１８に示す。結果から、エマルション中に２つのミセルグループがあることが裏付けられる。第１のピークのサイズは約０．０３ミクロンであり、第２のピークのサイズは約０．１６ミクロンである。
【０２５８】
実施例１０：（ＡＰ－ビタミンＥ１０ｍｇの製剤２）
内側フィルム：
ビタミンＥ含有エマルションの例示的な調製及びビタミンＥミセル含有乾燥フィルムの調製を以下に示す。単一内側ユニットの組成を表１５にまとめる。
表１５
【表１６】

内側フィルムＧ	内側ユニットあたりのｍｇ
ビタミンＥ	１０
ペセオール	２４
コリファーＥＬ	５６
クルーセルＥＦ	１６３．５
クルーセルＧＦ	６．５
ＰＥＧ ４００	１０

【０２５９】
ビタミンＥを、磁気攪拌棒を用いてペセオールとコリファー混合物に溶解し、透明溶液を得た。０．５リットルの遊星型混合器中で、ＰＥＧ４００を水に溶解した。ビタミンＥ透明溶液を添加して、自己エマルションを形成させ、クルーセルＥＦ及びクルーセルＧＦを添加し、３０分間溶解させた。最終エマルションを、１２００μｍのナイフスペースを有する卓上鋳造機を用いてシリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））ウェブ上で鋳造した。鋳造エマルションを６０℃のオーブン中で約９０分間乾燥させた。乾燥生成物は、６％以下の溶媒含有（乾燥損失試験に基づく）値を有し、厚さが約１７０μｍのフィルムである。乾燥フィルムの３シートを他方の上に一方を積み重ね、ローラーで積層させた。積層内側フィルムの厚さは約４５０μｍで、面積あたりの重量は４５．２ｍｇ／ｃｍ^{2}である。積層内側フィルムを、１７×３９ｍｍの八角形ユニットに打ち抜き、それぞれは１０ｍｇのビタミンＥを含んでいた。外側フィルムのそれぞれに１４個の穴を穿孔し、それぞれ０．８５ｍｍの直径を有していた。フレーム、アセンブリプロセス及びカプセル化は、実施例１と同じであった。
【０２６０】
溶解プロファイル：
溶解方法は、実施例１と同じである。溶解試験の結果を図１９に示す。

【０２６１】
ミセルサイズ分布：
エマルションを含有する内側フィルムを溶解した後のミセルのサイズを、実施例５に記載のとおりに、Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｍａｓｔｅｒｓｉｚｅｒ　３０００システム方法を用いて試験した。ミセルサイズ分布の結果を図２０及び表１６に示す。
表１６
【表１７】

Ｄ（１０）ミクロン	Ｄ（５０）ミクロン	Ｄ（９０）ミクロン
３．３３	６．２１	１２．１

ミセルの９０％は３～１２ミクロンの範囲内にあり、Ｄ（５０）ミクロンは６．２１ミクロンである。

【０２６２】
実施例１１：（ＡＰ－フェノフィブラート５ｍｇの製剤１）
内側フィルム：
フェノフィブラート含有エマルションの例示的な調製及びフェノフィブラートミセル含有乾燥フィルムの調製を以下に示す。単一内側ユニットの組成を表１７にまとめる。
表１７
【表１８】

内側フィルムＨ	内側ユニットあたりのｍｇ
フェノフィブラート	５
ラブラゾル	４０
コリファーＥＬ	４０
クルーセルＥＦ	１５６．５
クルーセルＧＦ	１３．５
ＰＥＧ ４００	１０

【０２６３】
フェノフィブラートを、磁気攪拌棒を用いてラブラゾルとコリファー混合物に溶解し、透明溶液を得た。０．５リットルの遊星型混合器中で、ＰＥＧ４００を水に溶解した。フェノフィブラート透明溶液を添加して、自己エマルションを形成させ、クルーセルＥＦ及びクルーセルＧＦを添加し、３０分間溶解させた。最終エマルションを、１２００μｍのナイフスペースを有する卓上鋳造機を用いてシリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））ウェブ上で鋳造した。鋳造エマルションを６０℃のオーブン中で約９０分間乾燥させた。乾燥生成物は、６％以下の溶媒含有（乾燥損失試験に基づく）値を有し、厚さが約１５０μｍのフィルムである。乾燥フィルムの３シートを他方の上に一方を積み重ね、ローラーで積層させた。積層内側フィルムの厚さは約４００μｍで、面積あたりの重量は約４３．６ｍｇ／ｃｍ^{2}である。積層内側フィルムを、１７×３９ｍｍの八角形ユニットに切断し、それぞれは５ｍｇのフェノフィブラートを含んでいた。外側フィルムに１４個の穴を穿孔し、それぞれ０．５ｍｍの直径を有していた。フレーム、アセンブリプロセス及びカプセル化は、実施例１と同じであった。
【０２６４】
溶解プロファイル：
溶解試験の結果を図２１Ａに示す。
【０２６５】
実施例１２：（ＡＰ－フェノフィブラート５ｍｇの製剤２）
内側フィルム：

フェノフィブラート含有エマルションの例示的な調製及びフェノフィブラートミセル含有乾燥フィルムの調製を以下に示す。いくつかの内側フィルムシートを積層させ、以下に記載の所望のフェノフィブラート用量を得る。単一内側ユニットの組成を表１８にまとめる。

表１８

【表１９】

内側フィルムＩ	内側ユニットあたりのｍｇ
フェノフィブラート	５
ペセオール	２４
コリファーＥＬ	５６
クルーセルＥＦ	１６３．５
クルーセルＧＦ	６．５
ＰＥＧ ４００	１０

【０２６６】

フェノフィブラートを、磁気攪拌棒を用いてペセオールとコリファー混合物に溶解し、透明溶液を得た。０．５リットルの遊星型混合器中で、ＰＥＧ４００を水に溶解した。フェノフィブラート透明溶液を添加して、自己エマルションを形成させ、クルーセルＥＦ及びクルーセルＧＦを添加し、３０分間溶解させた。最終エマルションを、１２００μｍのナイフスペースを有する卓上鋳造機を用いてシリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））ウェブ上で鋳造した。鋳造エマルションを６０℃のオーブン中で約９０分間乾燥させた。乾燥生成物は、６％以下の溶媒含有（乾燥損失試験に基づく）値を有し、厚さが約１５０μｍのフィルムである。乾燥フィルムの３シートを他方の上に一方を積み重ね、ローラーで積層させた。積層内側フィルムの厚さは約４００μｍで、面積あたりの重量は４３．６ｍｇ／ｃｍ^{2}である。積層内側フィルムを、１７×３９ｍｍの八角形ユニットに切断し、それぞれは５ｍｇのフェノフィブラートを含んでいた。外側フィルムに１４個の穴を穿孔し、それぞれ０．５ｍｍの直径を有していた。フレーム、アセンブリプロセス及びカプセル化は、実施例１と同じであった。

【０２６７】

溶解プロファイル：

溶解試験の結果を図２１Ｂに示す。

【０２６８】

乳化していないカンナビノイド製剤

実施例１２－水中のＴＨＣ分散

ポリマー担体：

ＴＨＣ含有分散物の例示的な調製及び分散物からのフィルム（ポリマー担体フィルムＪ、内側フィルムＪ）の調製を以下に示す。ポリマー担体を、以下に記載するように、いくつかのフィルムシートの積層により調製する。ポリマー担体分散バッチを調製するために使用する材料及び単一ポリマー担体ユニット中に存在する量を表１９にまとめる。

表１９

【表２０】

薬物（ＴＨＣ）を有する内側フィルムＪ	内側フィルムユニットあたりのｍｇ
水	
ＴＨＣ	１５
ポビドンＫ ９０	４０
ＨＰＭＣ Ｋ４Ｍ	１５
ＰＥＧ ４００	２０

【０２６９】

４０℃に加熱した１リットルの混合器中で、２０ｇのＰＥＧ４００及び４０ｇのポビドンＫ　９０を４００ｍＬの水に３０分間溶解する。１５ｇのＴＨＣ及び１５ｇのＨＰＭＣ　Ｋ４Ｍを添加し、約３０分間分散させる。分散物を、５５０～６００μｍのナイフスペースを有する卓上鋳造機を用いてシリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））ウェブ上で鋳造する。鋳造分散物をオーブン中で乾燥させる。生成物は、６％以下の乾燥損失値を有し、厚さが約６０μｍのＴＨＣ含有乾燥ポリマーフィルムである。得られるＴＨＣを有するポリマー担体を、１２×３９ｍｍの四角形ユニットに切断し、それぞれは１５ｍｇのＴＨＣを含んでいる。別の選択で、乾燥フィルムの２シートをローラーにより共に積層する。２枚の積層シートは、厚さが約１００μｍで、重量が１８０ｍｇ／４．６８ｃｍ^{2}のポリマー担体を形成する。得られるＴＨＣを有するポリマー担体を、１２×３９ｍｍの四角形ユニットに切断し、それぞれは３０ｍｇのＴＨＣを含んでいる。別の選択で、乾燥フィルムの４シートをローラーにより共に積層する。積層シートは、厚さが約３００μｍで、重量が３６０ｍｇ／４．６８ｃｍ^{2}のポリマー担体を形成する。得られるＴＨＣを有するポリマー担体を、１２×３９ｍｍの四角形ユニットに切断し、それぞれは６０ｍｇのＴＨＣを含んでいる。

【０２７０】

膨潤膜（外側フィルム）：

膨潤膜の前駆体溶液及び形成されたフィルムの組成は、実施例１の表２と同じであった。

【０２７１】

フレームフィルム：

溶液の例示的な調製及びそれからのフレームフィルムの調製を以下に示す。フレーム溶液バッチの調製に使用する材料及び単一フレームユニットに存在する量を、表２０にまとめる。

表２０：

【表２１】

フレーム	フレームユニットあたりのｍｇ	溶液中の割合（％）
無水エタノール		62.8%
オイドラギットＬ１００	111.6	22.3%
ＰＥＧ ２０，０００	55.8	11.1%
ＰＥＧ ４００	18.6	3.7%

【０２７２】

５０℃に加熱した２０リットルの混合器中で、ＰＥＧ４００及びＰＥＧ　２０，０００をエタノールに６０分間溶解する。オイドラギットＬ１００を添加し、約３５分間溶解させる。溶液を、Ｍａｔｈｉｓ乾燥機を用いてシリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））上で鋳造させる。乾燥生成物は、６．５％～８．５％の乾燥損失値を有し、重量が５６．０ｇ／ｍ^{2}のフィルムである。乾燥フィルムの８又は１２シートを連続してローラーにより共に積層する。積層フィルム（フレーム層）の８シートは、厚さが約３６０マイクロメートルで、重量が４４８．０ｇ／ｍ^{2}である。積層フィルム（フレーム層）の１２シートは、厚さが約５４０マイクロメートルで、重量が５３７．６ｇ／ｍ^{2}である。積層フレームフィルムを切断し、挿入されるポリマー担体ユニットについて１２．５×３９又は２０×４１ｍｍの１６個の内部受入口を有するシートを得る。

【０２７３】

アセンブリ：

異なる層を、実施例１に記載の手順に従って共にアセンブルし、カプセル化する。

【０２７４】

実施例１３：ＣＢＤ－エタノール中の溶液

ポリマー担体（内側フィルム）：

ＣＢＤ含有分散物の例示的な調製、及びそれからのフィルム溶液（ポリマー担体フィルムＫ、内側フィルムＫ）の調製を以下に示す。ポリマー担体溶液バッチを調製するために使用する材料及び単一内層ユニットに存在する量を表２１にまとめる。

表２１：

【表２２】

担体フィルムＫ	ポリマー担体層あたりのｍｇ
無水エタノール	
ＣＢＤ	４０
クルーセルＥＦ	３０
クルーセルＧＦ	３．０
ＰＥＧ ４００	２０

【０２７５】

０．５リットルの遊星型混合器中で、２０ｇのＰＥＧ４００、及び３０ｇのクルーセルＥＦ、３ｇのクルーセルＧＦ及び４０ｇのＣＢＤを、２００ｇのエタノールに３０分間溶解する。溶液を、５５０μｍのナイフスペースを有する卓上鋳造機を用いてシリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））上で鋳造する。鋳造溶液を乾燥させる。乾燥フィルムは、６％以下の乾燥損失値を有し、厚さが約５０μｍである。ＣＢＤポリマー担体フィルムを、１２×３９ｍｍの四角形ユニットに切断し、それぞれは４０ｍｇのＣＢＤを含んでいる。別の選択で、乾燥フィルムの４シートをローラーにより共に積層する。得られる積層ポリマー担体は、厚さが約２００μｍで、重量が３８０ｍｇ／４．６８ｃｍ^{2}である。ポリマー担体積層フィルムを、１２×３９ｍｍの四角形ユニットに切断し、それぞれは１６０ｍｇのＣＢＤを含んでいる。別の選択で、乾燥フィルムの８シートをローラーにより共に積層する。得られる積層フィルムは、厚さが約４００μｍで、重量が７６０ｍｇ／４．６８ｃｍ^{2}のポリマー担体を形成する。ＣＢＤを含むポリマー担体を、１２×３９ｍｍの四角形ユニットに切断し、それぞれは３２０ｍｇのＣＢＤを含んでいる。

【０２７６】

膨潤膜（外側フィルム）：

溶液の例示的な調製及びそれからのフィルムの調製を以下に示す。膨潤膜溶液バッチを調製するために使用する材料及び２種の膨潤膜ユニットに存在する量を表２２にまとめる。

表２２

【表２３】

膨潤膜	２種の膨潤膜ユニットあたりのｍｇ	溶液中の割合（％）
ＩＰＡ		９０％
オイドラギットＬ １００	１６．２５	１．７５％
オイドラギットＬ １００－５５	２６．２５	１．７５％
クルーセルＪＦ	４１．７	４．５％
ＰＥＧ４００	１３．９	１．５％
コリファー４０７	４．６	０．５％

【０２７７】

５０℃に加熱した２０リットルの混合器中で、約２０分間、ＰＥＧ４００及びコリファー４０７をＩＰＡ（イソプロパノール）に溶解する。クルーセルＪＦ、オイドラギットＬ １００及びオイドラギットＬ １００－５５を添加し、約１２０分間溶解する。溶液を、Ｍａｔｈｉｓ乾燥機を用いて、シリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））上

で鋳造する。乾燥生成物は、７．５％以下の乾燥損失値を有し、重量が約１３．６ｇ／ｍ^{2}のフィルムである。乾燥フィルムの４シートを、ローラーにより共に積層する。得られた積層（膨潤膜）の厚さは約４５μｍで、重量は５４．４ｇ／ｍ^{2}である。膨潤膜を、１６個のポリマー担体ユニットを覆うシートに切断し、ユニットあたり０．８５ｍｍ又は１．０ｍｍの直径を有する１４個の穴を穿孔する。フレーム及びアセンブリプロセスは、実施例１と同じである。

【０２７８】

実施例１４－（水分散物中の１：１ｗ／ｗの比のＣＢＤ＋ＴＨＣ）

ポリマー担体（内側フィルム）：

ＴＨＣ＋ＣＢＤ含有分散物の例示的な調製、及びそれからのフィルム（担体フィルムＬ）の調製を以下に示す。ポリマー担体分散バッチを調製するために使用する材料及び単一ポリマー担体ユニットに存在する量を、表２３にまとめる。

表２３

【表２４】

担体フィルムＬ	ポリマー担体ユニットあたりのｍｇ
水	
ＣＢＤ	１５
ＴＨＣ	１５
ＨＰＭＣ　Ｅ３	３０
クルーセルＧＦ	１．５
ＰＥＧ　４００	２０

【０２７９】

０．５Ｌの遊星型混合器中で、２０ｇのＰＥＧ４００、３０ｇのＨＰＭＣ　Ｅ３及び１．５ｇのクルーセルＧＦを、２００ｇの水に３０分間溶解する。１５ｇのＴＨＣ＋１５ｇのＣＢＤを添加し、約１０分間分散させる。分散物を、５５０μｍのナイフスペースを有する卓上鋳造機を用いてシリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））上で鋳造する。鋳造分散物を乾燥させる。乾燥フィルムは、６％以下の乾燥損失を有し、厚さが約１０μｍである。４枚の乾燥フィルムをローラーにより共に積層する。得られる積層フィルムポリマー担体の厚さは約３８０μｍで、その重量は８０ｍｇ／４．６８ｃｍ^{2}である。ポリマー担体積層フィルムを、１２×３９ｍｍの四角形ユニットに切断し、それぞれは１５ｍｇのＴＨＣ＋１５ｍｇのＣＢＤを含む。膨潤膜の各膜に、１．０ｍｍ又は０．３ｍｍの直径を有する１４個の穴を穿孔する。フレーム及びアセンブリプロセスは、実施例１と同じである。

【０２８０】

実施例１５－ＩＰＡ溶液中３：１のＣＢＤ＋ＴＨＣｗ／ｗ比）

ポリマー担体（内側フィルム）：

ＣＢＤ＋ＴＨＣ含有溶液の例示的な調製、及びそれからのフィルム（担体フィルムＭ）の調製を以下に示す。内層溶液バッチを調製するために使用する材料及び単一内層ユニットに存在する量を、表２４にまとめる。

表２４

【表２５】

担体フィルムM	内層ユニットあたりのｍｇ
ＩＰＡ	
ＣＢＤ	４５
ＴＨＣ	１５
クルーセルＥＦ	３０
ＣＭＣ	１５
ＰＥＧ ４００	２０

【０２８１】

０．５Ｌの遊星型混合器中で、２０ｇのＰＥＧ４００、及び３０ｇのクルーセルＥＦ、１５ｇのＴＨＣ＋４５ｇのＣＢＤを、２００ｇのＩＰＡに３０分間溶解する。１５ｇのＣＭＣを添加し、約１０分間分散させる。分散物を、５５０μｍのナイフスペースを有する卓上鋳造機を用いてシリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））上で鋳造する。鋳造分散物を乾燥させる。乾燥フィルムは、６％以下の乾燥損失を有し、厚さが約１２０μｍである。４枚の乾燥フィルムをローラーにより共に積層する。積層フィルムポリマー担体は、厚さが約４８０マイクロメートルで、重量が１２５ｍｇ／４．６８ｃｍ^{2}である。ポリマー担体積層フィルムを、１２×３９ｍｍの四角形ユニットに切断し、それぞれは４５ｍｇのＣＢＤ＋１５ｍｇのＴＨＣを含む。膨潤膜の各膜に、１．０ｍｍの直径を有する１４個の穴を穿孔する。フレーム及びアセンブリプロセスは、実施例１と同じである。

【０２８２】

実施例１６－４５ミクロンのポリマー層を有する２つの異なるＣＲ速度：

不活性ポリマーフィルム：

溶液の例示的な調製及びそれからの不活性ポリマーフィルム（薬物を含有しない）の調製を以下に示す。不活性ポリマー溶液バッチの調製に使用する材料及び単一不活性ポリマーフィルムユニットに存在する量を、表２５にまとめる。

表２５

【表２６】

不活性ポリマーフィルム	不活性ポリマーフィルムユニットあたりのｍｇ	溶液中の割合（％）
無水エタノール		６２．８％
オイドラギットＬ １００	１１１．６	２２．３％
ＰＥＧ ２０，０００	５５．８	１１．１％
ＰＥＧ ４００	１８．６	３．７％

【０２８３】

５０℃に加熱した２０リットルの混合器中で、約６０分間、ＰＥＧ ４００及びＰＥＧ ２０，０００をエタノールに溶解する。オイドラギットＬ １００を添加し、約３５分間溶解する。溶液を、Ｍａｔｈｉｓ乾燥機を用いて、シリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））上で鋳造する。乾燥生成物は、６．５～８．５％の乾燥損失値を有し、重量が約５６．０ｇ／ｍ^{2}で、厚さが４５ミクロンのフィルムである。担体フィルムＪ（ＴＨＣを含む）の２層、不活性ポリマーフィルムの１層及び担体フィルムＫ（ＣＢＤを含む）の１層を積層させ、送達装置のＴＨＣ及びＣＢＤを有するポリマー担体を形成する。最終積層の厚さは約２００ミクロンである。積層ポリマー担体フィルムを、１２×３９ｍｍの四角形ユニットに切断し、それぞれは、３０ｍｇのＴＨＣ（担体フィルムＪ層中）及び４０ｍｇのＣＢＤ（担体フィルムＫ層中）を含む。膨潤膜の各膜に、１．０ｍｍの直径を有する１４個の穴を穿孔する。フレーム及びアセンブリプロセスは、実施例１と同じで

ある。

【０２８４】

実施例１７－異なるＣＲ速度を有する２つの並んだＣＲポリマー担体

ポリマー担体積層フィルムＪの４シートを、１０×４１ｍｍの八角形ユニットに切断し、それぞれは３０ｍｇのＴＨＣを含む。ポリマー担体積層フィルムＫの２シートを、１０×４１ｍｍの八角形ユニットに切断し、それぞれは４０ｍｇのＣＢＤを含む。得られるポリマー担体を、フレーム中の２０×４１ｍｍの受入口に並べて挿入する。膨潤膜の各膜に、０．３～１．０ｍｍの直径を有する１４個の穴を穿孔する。フレーム及びアセンブリプロセスは、実施例１と同じである。

【０２８５】

実施例１８－ＴＨＣ送達装置（フレーム部材を含まない）

ポリマー支持体：

ＴＨＣ含有分散物の例示的な調製、及びそれからのフィルム（ポリマー支持体フィルムＮ）の調製を以下に示す。ポリマー支持体分散物バッチの調製に使用する材料及び単一ポリマー担体ユニットに存在する量を、表２６にまとめる。

表２６

【表２７】

ポリマー支持体フィルムＮ	ポリマー支持体ユニットあたりのｍｇ
無水エタノール	
ＴＨＣ	２０
オイドラギット１１００－５５	２０
オイドラギット１１００	１０
ＰＥＧ ４００	５
コリファーＰ４０７	５

【０２８６】

０．５Ｌの遊星型混合器中で、２０ｇのオイドラギット１１００－５５及び１０ｇのオイドラギット１１００、５ｇのコリファー、２０ｇのＴＨＣ及び５ｇのＰＥＧ ４００を、１５０ｇのエタノールに３０分間溶解する。溶液を、１０００μｍのナイフスペースを有する卓上鋳造機を用いてシリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））上で鋳造する。鋳造分散物を、３０分間、５０℃で乾燥させる。乾燥フィルムは、８％以下の乾燥損失を有し、厚さが約１２０μｍである。乾燥フィルムの４シートをローラーにより共に積層する。積層フィルムポリマー支持体は、厚さが約４８０μｍミクロンである。ポリマー支持体積層フィルムを、２４×４５ｍｍの八角形ユニットに切断し、それぞれは２０ｍｇのＴＨＣを含む。

【０２８７】

アセンブリ：

異なる層を、第１の任意選択で穿孔した膨潤膜ユニットから始め、次いで、ＴＨＣ含有ポリマー支持体ユニット、及び次いで、第２の任意選択で穿孔した膨潤膜ユニットを共にアセンブルする。層化ユニットを、折り畳み器具を用いてアコーディオン様構成に折り畳み、折り畳み後、ゼラチンカプセルに挿入する。

【０２８８】

実施例１９－ＣＢＤ＋溶解剤送達装置（フレーム部材を含まない）

ポリマー支持体：

ＣＢＤ含有分散物の例示的な調製、及びそれからのフィルム（ポリマー支持体フィルムＰ）の調製を以下に示す。ポリマー支持体分散物バッチの調製に使用する材料及び単一ポリマー支持体ユニットに存在する量を、表２７にまとめる。

表２７

【表２８】

ポリマー支持体フィルムＰ	ポリマー支持体ユニットあたりのｍｇ
無水エタノール	
ＣＢＤ	１６０
ポビドン　Ｋ９０	５０
ＣＭＣ　７Ｈ３ＳＸＦ	１０
コリファー　ＲＨ４０	２０
ＰＥＧ　４００	３０

【０２８９】

０．５Ｌの遊星型混合器中で、５ｇのコリファー（溶解剤）、４０ｇのＣＢＤ、７．５ｇのＰＥＧ　４００、及び１２．５ｇのポビドン　Ｋ９０を、１６０ｇのエタノールに３０分間溶解する。２．５ｇのＣＭＣ　７Ｈ３ＳＸＦを添加し、約２０分間分散させる。分散物を、１０００μｍのナイフスペースを有する卓上鋳造機を用いてシリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））上で鋳造する。鋳造分散物を、３０分間、５０℃で乾燥させる。乾燥フィルムは、８％以下の乾燥損失を有し、厚さが約１２０μｍである。乾燥フィルムの４シートをローラーにより共に積層する。積層フィルムポリマー支持体は、厚さが約５８０マイクロメートルである。ポリマー支持体積層フィルムを、２４×４５ｍｍの八角形ユニットに切断し、それぞれは１６０ｍｇのＣＢＤを含む。アセンブリプロセスは、実施例１８と同じである。

【０２９０】

実施例２０－ＣＢＤ含有ＩＲ層を有する装置

ＩＲ層：

ＣＢＤ含有溶液の例示的な調製、及びそれからのフィルム（ＩＲ層Ｑ）の調製を以下に示す。ＩＲ層分散物バッチの調製に使用する材料及び単一ＩＲ層ユニットに存在する量を、表２８にまとめる。

表２８

【表２９】

ＩＲフィルムＱ	ＩＲ層ユニットあたりのｍｇ
ＩＰＡ	
ＣＢＤ	２０
オイドラギットＬ１００－５５	１０
ポロキサマー４０７	７

【０２９１】

０．５Ｌの遊星型混合器中で、２０ｇのＣＢＤ、７ｇのポロキサマー４０７、及び１０ｇのオイドラギットＬ１００－５５を、８０ｇのＩＰＡに３０分間溶解する。溶液を、１０００μｍのナイフスペースを有する卓上鋳造機を用いてシリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））上で鋳造する。鋳造分散物を、４０分間、５０℃で乾燥させる。乾燥フィルムは、５％以下の乾燥損失を有し、厚さが約１５０μｍである。ＩＲフィルムＱ（ＩＲ層）を、２４×４５ｍｍの八角形ユニットに切断し、それぞれは２０ｍｇのＣＢＤを含み、実施例１～１９のアセンブル装置のいずれかの１枚の膨潤膜の上にアセンブルする。

【０２９２】

実施例２１－ＴＨＣ含有ＩＲ層を有する装置

ＩＲ層：

ＴＨＣ含有分散物の例示的な調製、及びそれからのフィルム（ＩＲフィルムＲ）の調製を以下に示す。ＩＲ層分散物バッチを調製するために使用する材料及び単一ＩＲ層ユニットに存在する量を、表２９にまとめる。

表２９：
【表３０】

ＩＲフィルムＲ	ＩＲ層ユニットあたりのｍｇ
水	
ＴＨＣ	２０
ポビドンＫ９０	8
ＰＥＧ ４００	4

【０２９３】
０．５Ｌの遊星型混合器中で、４ｇのＰＥＧ ４００及び８ｇのポビドンＫ９０を、５０ｇの水に３０分間溶解する。２０ｇのＴＨＣを添加し、約２０分間分散させる。分散物を、１０００μｍのナイフスペースを有する卓上鋳造機を用いてシリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））上で鋳造する。鋳造分散物を、４０分間、５０℃で乾燥させる。乾燥フィルムは、５％以下の乾燥損失を有し、厚さが約１５０μｍである。ＩＲ層フィルムＲを、２４×４５ｍｍの八角形ユニットに切断し、それぞれは２０ｍｇのＴＨＣを含み、実施例１２～１９のアセンブル装置のいずれかの１枚の膨潤膜の上にアセンブルする。
【０２９４】
実施例２２－酸保護用の塩基性物質を添加した送達装置
ポリマー担体（内側フィルム）：
ＴＨＣ＋ＣＢＤ含有分散物の例示的な調製、及びそれからのフィルム（担体フィルムＳ）の調製を以下に示す。ポリマー担体分散物バッチを調製するために使用する材料及び単一ポリマー担体ユニットに存在する量を、表３０にまとめる。
表３０
【表３１】

担体フィルムＳ	ポリマー担体ユニットあたりのｍｇ
水	
ＣＢＤ	２０
ＴＨＣ	１０
水酸化カルシウム	１０
ＨＰＭＣ Ｅ３	３０
クルーセルＧＦ	１５
ＰＥＧ ４００	２０

【０２９５】
０．５Ｌの遊星型混合器中で、２０ｇのＰＥＧ ４００、３０ｇのＨＰＭＣ Ｅ３及び１５ｇのクルーセルＧＦを、水に３０分間溶解する。１０ｇの水酸化カルシウム、１０ｇのＴＨＣ及び２０ｇのＣＢＤを添加し、約１０分間分散させる。分散物を、５５０μｍのナイフスペースを有する卓上鋳造機を用いてシリコンコーティングＰＥＴ（Ｍｙｌａｒ（商標））上で鋳造する。鋳造分散物を、４０分間、７０℃で乾燥させる。乾燥フィルムは、６％以下の乾燥損失を有し、厚さが約１１０μｍである。４枚の乾燥フィルムを、ローラーにより共に積層させる。積層フィルムポリマー担体の厚さは約３８０μｍで、その重量は１０５ｍｇ／４．６８ｃｍ^{2}である。ポリマー担体積層フィルムを１２×３９ｍｍの四角形ユニットに切断し、それぞれは１０ｇのＴＨＣ及び２０ｍｇのＣＢＤを含む。膨潤膜の各膜に、１．０ｍｍ又は０．３ｍｍの直径を有する１４個の穴を穿孔する。フレーム及びアセンブリプロセスは、実施例１２と同じである。
【０２９６】
実施例２３：本開示による試験用ＡＰ ＴＨＣ／ＣＢＤ製剤を用いた薬物動態学的臨床

研究

単回投与、無作為化、クロスオーバー試験を、健常成人ボランティアにおけるＴＨＣとＣＢＤの混合物を含む制御放出アコーディオンピル（商標）（以降ＡＰ－ＴＨＣ／ＣＢＤ）の安全性、耐容性及び薬物動態を比較するために行う。投与される試験製剤は、本開示による製剤であり、それらの間の様々な比、例えば、１：１の比（ｗ／ｗ）で、前記ポリマー担体、特に、ポリマー支持体中に含有され、乳化形態又は非乳化形態のＣＢＤとＴＨＣの混合物を含有する。特定の試験製剤において、該送達装置は、本明細書に開示されるＩＲ層を含む。

【０２９７】

所定の受入規準に従って、インフォームドコンセント済み健常ボランティアを臨床試験に含める。

【０２９８】

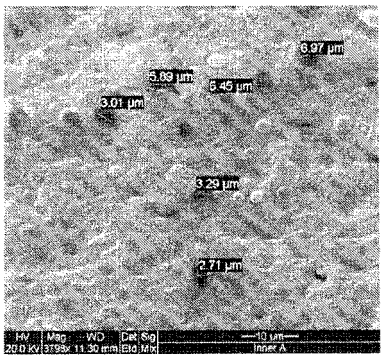
対象を、異なる治療群に無作為に割り当てる。各投与期間の投与日の朝に、対象に、それらの群に従って各試験製剤を投与する。薬物投与後、次の２４時間の特定の時点で、ＰＫ血液試料採取及びＡＥ（有害事象）監視を行う。研究の終わり（ＥＯＳ）／安全性の経過観察訪問を、治験薬の最終投与後７～１０日目に行う。

【０２９９】

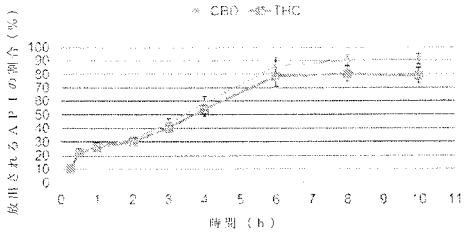
ＴＨＣ、１１－ＯＨ　ＴＨＣ及びＣＢＤの血漿濃度を決定するために、投与前（投与前９０分以内）、投与後０．５、１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、５、６、８、１０、１２、１８及び２４時間の所定の時点に血液試料を採取する（投与期間あたり合計１６試料）。各対象の血漿ＴＨＣ、１１－ＯＨ　ＴＨＣ及びＣＢＤ濃度：C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、K_{el}、T_{lag}及び$T_{1/2}$について、その後のＰＫパラメータを推定する。さらなるＰＫパラメータは、必要であれば計算することができる。

【図１】

内側フィルムＡのＳＥＭ写真

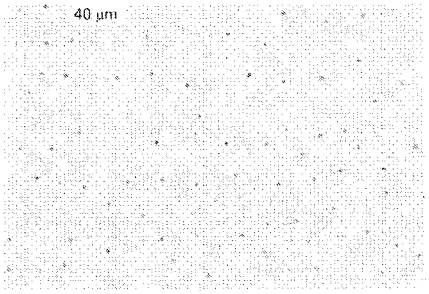


【図２】



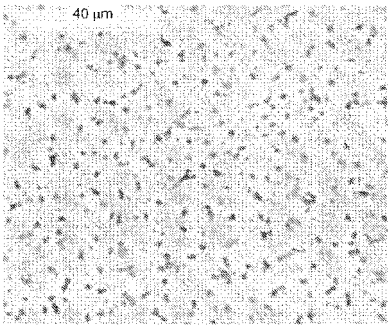
【図３Ａ】

１時間後

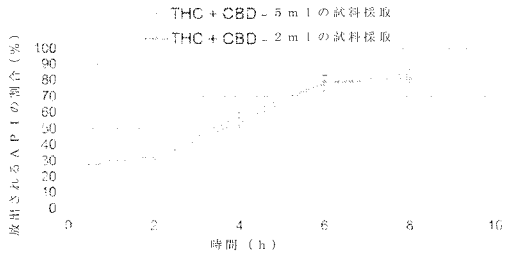


【図３Ｂ】

８時間後

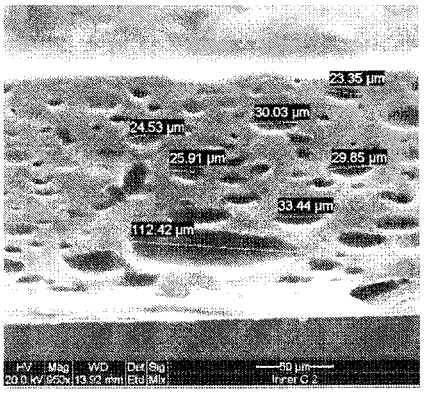


【図４】

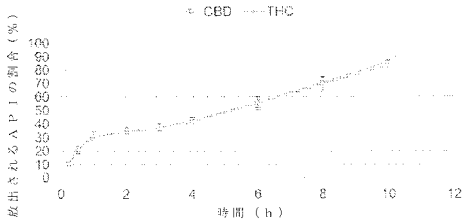


【図５】

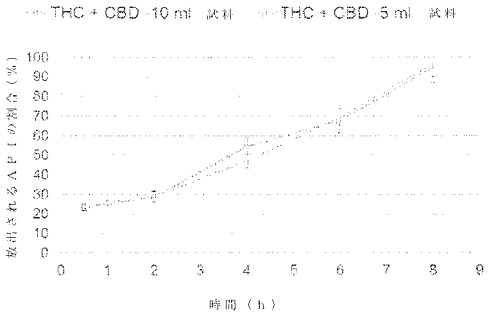
内側フィルムＣのＳＥＭ写真



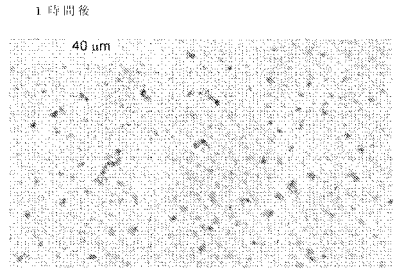
【図６】



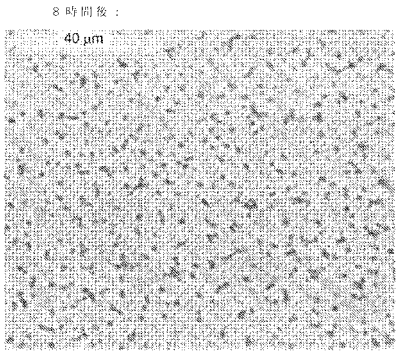
【図７】



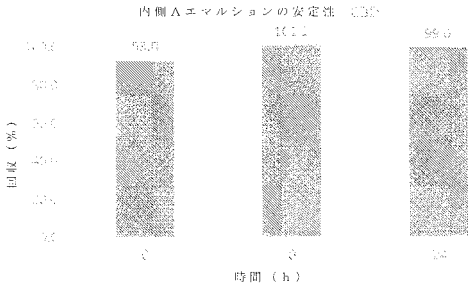
【図８Ａ】



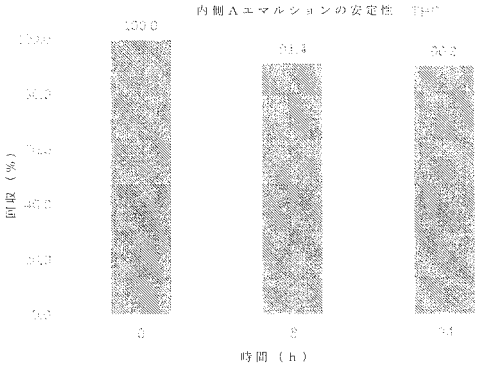
【図８Ｂ】



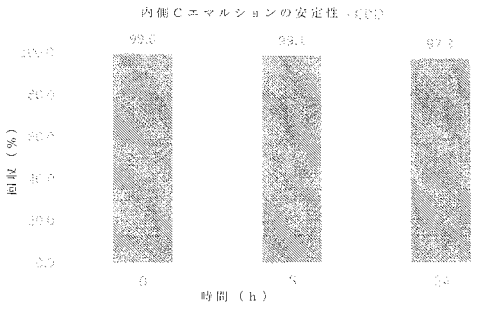
【図９】



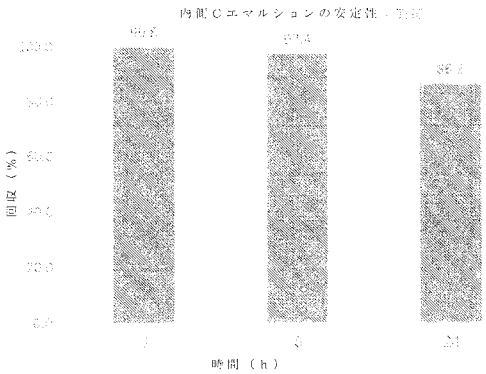
【図１０】



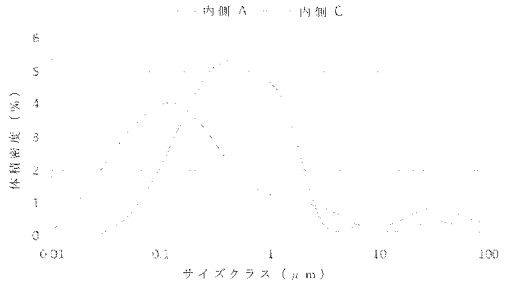
【図１１】



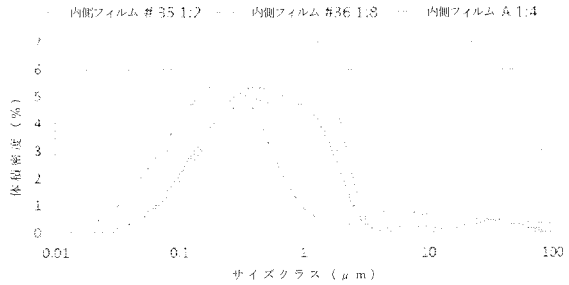
【図１２】



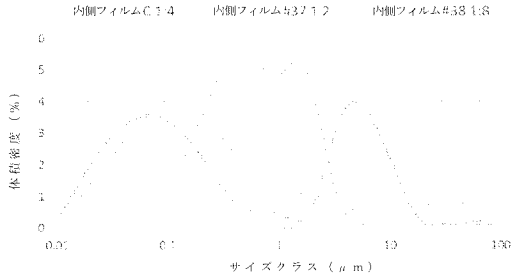
【図１３】



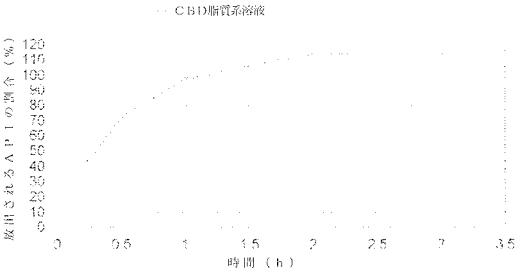
【図１４】



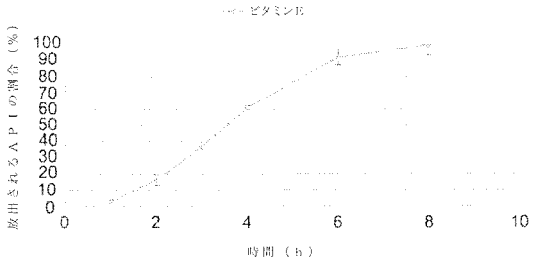
【図１５】



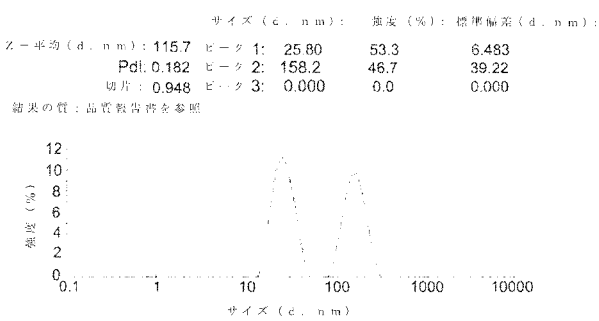
【図１６】



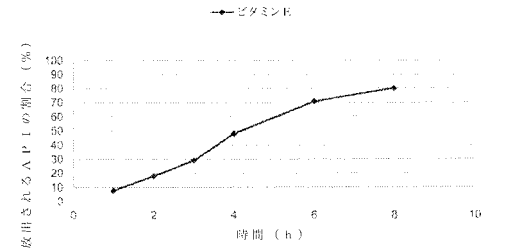
【図１７】



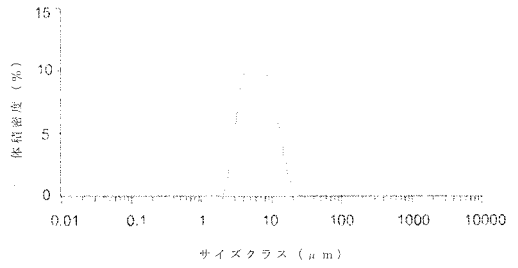
【図１８】



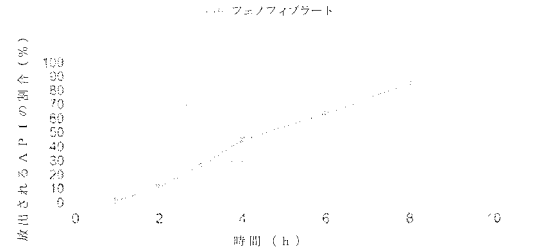
【図１９】



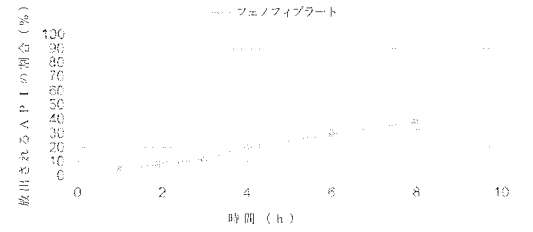
【図２０】



【図２１Ａ】



【図２１Ｂ】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IL2017/050783

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/144558 A1 (INTEC PHARMA LTD [IL]; NAVON NADAV [IL]; MOOR EYTAN [IL]; KIRMAYER DAV) 3 December 2009 (2009-12-03) cited in the application	1-6, 8-40, 42-44, 64-74
Y	the whole document claims 1-59; examples 1-12	1-138
X	WO 2012/059815 A1 (INTEC PHARMA LTD [IL]; NAVON NADAV [IL]; KIRMAYER DAVID [IL]; SHVETZ J) 10 May 2012 (2012-05-10)	1-6, 8-40, 42-44, 64-74
Y	the whole document claims 1-24	1-138
Y	US 2011/092583 A1 (MURTY RAM B [US] ET AL) 21 April 2011 (2011-04-21) the whole document claims 1-20; examples 1-16	1-138

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 September 2017	22/09/2017

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Felder, Christian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IL2017/050783

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JIE DONG ET AL: "Current Pharmaceutical Treatments and Alternative Therapies of Parkinson's Disease", CURRENT NEUROPHARMACOLOGY, vol. 14, no. 4, 8 April 2016 (2016-04-08), pages 339-355, XP055405887, NL ISSN: 1570-159X, DOI: 10.2174/1570159X14666151120123025 the whole document -----	7

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IL2017/050783

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009144558 A1	03-12-2009	CA 2721493 A1	03-12-2009
		CN 102149369 A	10-08-2011
		CN 106176678 A	07-12-2016
		CY 1118296 T1	28-06-2017
		DK 2276473 T3	09-01-2017
		EP 2276473 A1	26-01-2011
		EP 3115043 A1	11-01-2017
		ES 2606395 T3	23-03-2017
		HK 1158545 A1	02-06-2017
		HR P20161433 T1	27-01-2017
		HU E030958 T2	28-06-2017
		IL 208708 A	31-05-2016
		JP 6062465 B2	18-01-2017
		JP 2011518148 A	23-06-2011
		JP 2015154934 A	27-08-2015
		KR 20110015549 A	16-02-2011
		LT 2276473 T	27-02-2017
		PL 2276473 T3	31-03-2017
		PT 2276473 T	15-12-2016
		SI EP2276473 T1	28-02-2017
		US 2011117192 A1	19-05-2011
		US 2014314842 A1	23-10-2014
		US 2015010624 A1	08-01-2015
		US 2015366832 A1	24-12-2015
		US 2016199300 A1	14-07-2016
		US 2017119664 A1	04-05-2017
		WO 2009144558 A1	03-12-2009
WO 2012059815 A1	10-05-2012	CA 2815959 A1	10-05-2012
		EP 2635272 A1	11-09-2013
		US 2014017303 A1	16-01-2014
		US 2016220495 A1	04-08-2016
		US 2017119679 A1	04-05-2017
		WO 2012059815 A1	10-05-2012
US 2011092583 A1	21-04-2011	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 25/24	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/24	
Ａ６１Ｐ 25/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/08	
Ａ６１Ｐ 29/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１
Ａ６１Ｐ 19/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ 25/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ 1/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ 25/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16	
Ａ６１Ｐ 21/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00	
Ａ６１Ｐ 25/28	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｋ 31/05	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/05	
Ａ６１Ｋ 31/352	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｋ 36/185	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/352	
Ａ６１Ｋ 47/44	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	36/185	
Ａ６１Ｋ 47/38	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/44	
Ａ６１Ｋ 47/14	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/38	
Ａ６１Ｋ 47/32	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/14	
Ａ６１Ｋ 45/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/32	
Ａ６１Ｋ 47/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	
		Ａ６１Ｋ	47/10	

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

(72)発明者　ナボン，ナダヴ
イスラエル国，７６６１４８１　レホヴォト，７　ソコボルスキー　ストリート
(72)発明者　レインバーグ，ロニー
イスラエル国，７１７４１２５　モディイン，１２　ガートン　リバー　ストリート
(72)発明者　ヤコブソン，ヨチャイ
イスラエル国，４４８３０００　シロ，アチヤ

Ｆターム(参考)
4C076 AA66 AA67 AA94 AA95 BB04 CC01 CC05 CC16 DD09F EE23F EE31 EE53 FF25 FF31 FF33 FF43 FF51 FF68
4C084 AA17 MA37 MA52 NA10 NA12 NA13 ZA011 ZA012 ZA021 ZA022 ZA051 ZA052 ZA061 ZA062 ZA081 ZA082 ZA121 ZA122 ZA151 ZA152 ZA161 ZA162 ZA291 ZA292 ZA661 ZA662 ZA691 ZA692 ZA711 ZA712 ZA941 ZA942 ZA961 ZA962 ZB111 ZB112 ZB151 ZB152
4C086 AA01 AA02 BA08 MA03 MA05 MA37 MA52 NA10 NA12 NA13 ZA01 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA29 ZA66 ZA69 ZA71 ZA94 ZA96 ZB11 ZB15
4C088 AB12 BA08 BA32 CA03 MA37 MA52 NA10 NA12 NA13 ZA01 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA29 ZA66 ZA69 ZA71 ZA94 ZA96 ZB11 ZB15
4C206 AA01 AA02 CA19 MA03 MA05 MA57 MA72 NA10 NA11 NA12

NA13 ZA01 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA29
ZA66 ZA69 ZA71 ZA94 ZA96 ZB11 ZB15