

(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2021-533202

(P2021-533202A)

(43) 公表日 令和3年12月2日(2021.12.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/05 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/05	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 31/16 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/16	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/232 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/232	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 31/352 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/352	
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2021-529492 (P2021-529492)  
 (86) (22) 出願日 令和1年7月30日 (2019.7.30)  
 (85) 翻訳文提出日 令和3年3月3日 (2021.3.3)  
 (86) 国際出願番号 PCT/AU2019/050801  
 (87) 国際公開番号 WO2020/024009  
 (87) 国際公開日 令和2年2月6日 (2020.2.6)  
 (31) 優先権主張番号 2018902782  
 (32) 優先日 平成30年7月31日 (2018.7.31)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 オーストラリア (AU)

(71) 出願人 521044110  
 オースキャン グループ ホールディング  
 ス リミテッド  
 オーストラリア国 6027 ウェスタン  
 オーストラリア, ジューンダラップ, シェ  
 ントン アベニュー 57, スイート 8  
 シェントン ハウス, レベル 2  
 (74) 代理人 110002572  
 特許業務法人平木国際特許事務所  
 (72) 発明者 マクレマン, ポール ディー. アール  
 オーストラリア国 3945 ビクトリア  
 , ロック, ロックプーオン ロード 3  
 45

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固体自己乳化医薬組成物

(57) 【要約】

本開示は、少なくとも1つのカンナビノイドを含む経口固形投与のための固体自己乳化組成物、及び固体自己乳化組成物を調製する方法について記載している。本明細書に開示される組成物は、治療を必要とする対象への投与に好適である薬学的に許容可能な経口固形投与製剤に容易に製剤化でき、これにより、所定の治療有効量の少なくとも1つのカンナビノイドの投与に関して確実性をもたらす。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

少なくとも1つのカンナビノイド、親油性溶媒、乳化剤、及び吸着剤を含む、経口固形投与用の固体自己乳化組成物。

## 【請求項 2】

前記少なくとも1つのカンナビノイドが、アナンダミド、2-アラキドノイルグリセロール、カンナビクロメン(CBC)、カンナビクロメン酸(CBCA)、カンナビコルメバリン(CBCV)、カンナビクロムバリン酸(CBCVA)、カンナビジオール(CBD)、カンナビジオール酸(CBDA)、カンナビジパリン(CBDV)、カンナビジパリン酸(CBDVA)、カンナビエルソイン(CBE)、カンナビシクロル(CBL)、カンナビノジオール(CBND)、カンナビゲロール(CBG)、カンナビゲロール酸(CBGA)、カンナビゲロバリン(CBGV)、カンナビゲロバリン酸(CBGVA)、カンナビノール(CBN)、カンナビノール酸(CBNA)、カンナビトリオール(CBT)、デルタ-8-テトラヒドロカンニノール(tetrahydrocannabinol)、デレタ(delete)-8-テトラヒドロカンナビノール酸、デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(THC)、デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール酸(THCA)、デルタ-9-テトラヒドロカンナビパリン(THCV)、デルタ-9-テトラヒドロカンナビパリン酸(THCVA)、11-ノル-9-カルボキシ-デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(THCCOOCH)、11-ノル-9-カルボキシ-デルタ-8-テトラヒドロカンナビノール、11-ヒドロキシ-デルタ-8-テトラヒドロカンナビノール、及び11-ヒドロキシ-デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール、ジメチルヘプチルペンチルカンナビジオール(DMHP-CBD)、6,12-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-カンナビジオール、(3S,4R)-7-ヒドロキシ-デルタ-6-テトラヒドロカンナビノールホモログ及び誘導体、(+)-4-[4-DMH-2,6-ジアセトキシ-フェニル]-2-カルボキシ-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプチル-2-エン、及び他の4-フェニルピネン誘導体、及びカンナビジオール(-)(CBD)類似体、例えば、(-)CBD-モノメチルエーテル、(-)CBDジメチルエーテル；(-)CBDジアセテート；(-)3'-アセチル-CBDモノアセテート、カンナビノールプロピルバリアント(CBNV)、及びナビロンからなる群から選択することができる、請求項1に記載の組成物。

10

20

30

## 【請求項 3】

前記カンナビノイドが、カンナビジオール(CBD)を含む、請求項2に記載の組成物。

## 【請求項 4】

前記カンナビノイドが、デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(THC)を含む、請求項2に記載の組成物。

## 【請求項 5】

前記カンナビノイドが、1:100~100:1の比率でCBD及びTHCを含む、請求項2に記載の組成物。

## 【請求項 6】

前記親油性溶媒が、植物油、中鎖トリグリセリド、またはそれらの混合物を含む、先行請求項のいずれか1項に記載の組成物。

40

## 【請求項 7】

前記乳化剤が、界面活性剤を含む、先行請求項のいずれか1項に記載の組成物。

## 【請求項 8】

前記乳化剤が、非イオン性界面活性剤を含む、請求項7に記載の組成物。

## 【請求項 9】

前記乳化剤が、ポリエトキシ化非イオン性界面活性剤を含む、請求項8に記載の組成物。

## 【請求項 10】

50

前記吸着剤が、不活性粒子材料を含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 1】

前記不活性粒子材料が、約 3 ミクロン～約 3 5 0 ミクロンの範囲の粒子サイズを有する、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記不活性粒子材料が、約 2 0 ミクロン～約 6 0 ミクロンの範囲の粒子サイズを有する、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記不活性粒子材料が、約 1 . 5 ～約 1 . 9 m L / g の範囲のメソ細孔容積を有するメソポーラスである、請求項 1 0 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 1 4】

前記不活性粒子材料が、約 1 5 0 ～ 3 5 0 m<sup>2</sup> / g の表面積を有する、請求項 1 0 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記不活性粒子材料が、約 2 6 0 ～約 3 2 0 m<sup>2</sup> / g の表面積を有する、請求項 1 0 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記不活性粒子材料が、非晶質シリカを含む、請求項 1 0 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 7】

20

前記不活性粒子材料が、薬学的に許容可能な金属酸化物を含む、請求項 1 0 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記不活性粒子材料が、微結晶性セルロース、ケイ化微結晶性セルロース、粉末セルロース、デンプン、デキストロース、多糖類及びデキストレートを含む、請求項 1 0 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 9】

親油性抗酸化剤をさらに含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 2 0】

30

固体自己乳化組成物を調製する方法であって、

- a) 少なくとも 1 つのカンナビノイド及び乳化剤を含む親油性溶媒溶液を提供することと、
- b) 前記溶液を吸着剤と混合して、前記固体自己乳化組成物を生成することと、を含む、前記方法。

【請求項 2 1】

前記混合ステップが、連続攪拌しながら前記溶液を前記吸着剤に滴加することと、前記得られた混合物を前記固体自己乳化組成物を得るのに十分な期間ブレンドすることと、を含み、ここで、前記組成物が、自由流動性粉末である、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

40

前記溶液を前記吸着剤に添加する速度が、6 0 ～ 6 0 0 滴 / 分である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

連続攪拌の速度が、約 5 0 ～約 4 0 0 r p m である、請求項 2 1 または請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記得られた混合物が、5 ～ 6 0 分間 1 0 0 ～ 1 0 0 0 r p m の速度でブレンドされる、請求項 2 0 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記混合ステップが、連続攪拌しながら前記溶液を前記吸着剤に噴霧することと、前記得られた混合物を前記固体自己乳化組成物を得るのに十分な期間ブレンドすることと、を

50

含み、ここで、前記組成物が、自由流動性粉末である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 26】

前記固体自己乳化組成物を 1 つ以上の賦形剤とブレンドすることをさらに含む、請求項 20 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 27】

前記溶液が、約 1 : 1 ~ 約 1 : 90 の希釈係数で前記親油性溶媒中に存在する前記少なくとも 1 つの Cannabinoid を含む、請求項 20 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 28】

前記溶液が、約 3 重量% ~ 約 40 重量% の乳化剤を含む、請求項 20 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 29】

前記溶液が、親油性抗酸化剤をさらに含む、請求項 20 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 30】

前記溶液が、0.02 ~ 1% の dl - dl - トコフェロールを含む、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の固体自己乳化組成物を含む経口投与製剤。

【請求項 32】

前記経口投与製剤が、充填剤、結合剤、固結防止剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、抗酸化剤、香味剤、着色剤、コーティング剤、甘味剤、徐放剤を含む群から選択される少なくとも 1 つの医薬賦形剤をさらに含む、請求項 31 に記載の経口投与製剤。

20

【請求項 33】

CBD が、約 0.5 mg ~ 50 mg の量で前記経口投与製剤中に存在する、請求項 31 または請求項 32 に記載の経口投与製剤。

【請求項 34】

CBD が、約 2.5 mg ~ 20 mg の量で前記経口投与製剤中に存在する、請求項 33 に記載の経口投与製剤。

【請求項 35】

THC が、約 0.5 mg ~ 50 mg の量で前記経口投与製剤中に存在する、請求項 31 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の経口投与製剤。

30

【請求項 36】

THC が、約 2.5 mg ~ 20 mg の量で前記経口投与製剤中に存在する、請求項 35 に記載の経口投与製剤。

【請求項 37】

前記親油性溶媒が、約 2 重量% ~ 約 35 重量% の量で前記経口投与製剤中に存在する、請求項 31 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の経口投与製剤。

【請求項 38】

前記乳化剤が、約 1 重量% ~ 30 重量% の量で前記経口投与製剤中に存在する、請求項 31 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の経口投与製剤。

40

【請求項 39】

前記吸着剤が、約 4 重量% ~ 約 80 重量% の量で前記経口投与製剤中に存在する、請求項 31 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の経口投与製剤。

【請求項 40】

前記抗酸化剤が、約 0.02 重量% ~ 約 1.0 重量% の量で前記経口投与製剤中に存在する、請求項 32 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の経口投与製剤。

【請求項 41】

前記充填剤及び/または結合剤が、約 10 重量% ~ 約 60 重量% の量で前記経口投与製剤中に存在する、請求項 32 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の経口投与製剤。

【請求項 42】

50

前記固結防止剤が、約 5 重量% ~ 約 45 重量% の量で前記経口投与製剤中に存在する、請求項 3 2 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の経口投与製剤。

【請求項 4 3】

対象において疾患を予防する、治療する、及び/またはその重症度を軽減させるための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の固体自己乳化組成物または請求項 3 1 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の経口投与製剤の使用であって、前記疾患が、炎症性障害、神経障害、精神障害、悪性腫瘍、免疫障害、代謝障害、感染症、胃腸障害、心血管障害、がん、疼痛のうちの少なくとも 1 つである、前記使用。

【請求項 4 4】

対象における疾患を予防する、治療する、及び/またはその重症度を軽減させる方法であって、前記疾患が、炎症性障害、神経障害、精神障害、悪性腫瘍、免疫障害、代謝障害、栄養不足、感染症、胃腸障害、心血管障害、がん、疼痛のうちの少なくとも 1 つであり、それを必要とする対象に、有効量の請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の固体自己乳化組成物または請求項 3 1 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の経口投与製剤を投与することを含む、前記方法。

10

【請求項 4 5】

請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の所定量の前記固体自己乳化組成物を含む、少なくとも 1 つの容器を含む、キット。

【請求項 4 6】

対象において所定の濃度範囲で少なくとも 1 つのカンナビノイドの血漿濃度を提供する方法であって、所定量の請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の固体自己乳化組成物または請求項 3 1 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の経口投与製剤を前記対象に投与することを含む、前記方法。

20

【請求項 4 7】

そのような治療を必要とする前記対象に、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の固体自己乳化組成物または請求項 3 1 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の経口投与製剤を投与することを含む、少なくとも 1 つのカンナビノイドの薬物動態プロファイルを改善するための方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本開示は、少なくとも 1 つのカンナビノイドを含む固体自己乳化医薬組成物及び本組成物を調製する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本開示の背景についての議論は、本開示の理解を容易にすることを目的としている。ただし、この議論は、参照されるいかなる材料も、本出願の優先日として、公開、既知、または一般知識の部分であったことを承認するかまたは示唆するものではないことを理解されたい。

【0003】

幅広い病状及び障害の治療に大麻及びカンナビノイドを使用することへの関心が高まっている。

40

【0004】

現在、薬用大麻は、乾燥粉末大麻植物材料を含むカプセル、大麻抽出物を脂質相（例えば、バター、食用油、食用脂肪）または溶媒相（例えば、グリセロール、グルコース、アルコール）に注入することによって製造される食用「食品」製品；中鎖トリグリセリドまたはキャリアオイルに溶解したカンナビノイドを含むハードシェルゼラチンカプセルまたはソフトシェルゼラチンカプセル；カンナビジオール（CBD）及びデルタ-9-テトラヒドロカンナビノール（THC）が様々な比率及び濃度である、大麻抽出物を含む油ベース液体；チューインガム、乾燥植物材料の気化によって製造される吸入器；口腔粘膜への

50

送達による液体スプレーまたはエアロゾル；ならびに脂質ナノスフェア内のビタミン、ミネラル、及び他の栄養素と組み合わせた栄養補助食品など、いくつかの形態で投与することができる。

【0005】

上記の製剤の多くの欠点としては、有効成分の組成のばらつきが大きいこと、安定性が低いこと、及び生物学的利用能が低いことが挙げられる。一般に、これらの欠点は、親油性かつ水不溶性であり、典型的には、多様な化合物の複合混合物を含む粘着性の樹脂性タール様物質として存在するカンナビノイドの物理化学的特性が原因で生じる。

【0006】

大麻及びカンナビノイド、特にTHC及びCBDの効果的な経口送達ビヒクルは、予測可能な生物学的利用能を有する有効成分の一貫して安定した投与量を提供することが望ましいであろう。

10

【0007】

本明細書に開示される様々な実施形態は、前述の不利益な点を少なくとも一部克服するように努める。

【発明の概要】

【0008】

本開示は、少なくとも1つのカンナビノイドを含む経口固形投与のための固体自己乳化組成物、固体自己乳化組成物を調製する方法、及び固体自己乳化組成物を含む経口固形投与製剤を提供する。

20

【0009】

本開示の様々な実施形態は、少なくとも1つのカンナビノイド、親油性溶媒、乳化剤、及び吸着剤を含む、経口固形投与のための固体自己乳化組成物を提供する。親油性溶媒、乳化剤及び吸着剤は、薬学的に許容可能な物質であり得ることが理解されよう。

【0010】

一実施形態では、少なくとも1つのカンナビノイドは、アナンダミド、2-アラキドノイルグリセロール、カンナビクロメン(CBC)、カンナビクロメン酸(CBCA)、カンナビコルメパリン(CBCV)、カンナビクロムパリン酸(CBCVA)、カンナビジオール(CBD)、カンナビジオール酸(CBDA)、カンナビジパリン(CBDV)、カンナビジパリン酸(CBDVA)、カンナビエルソイン(CBE)、カンナビシクロル(CBL)、カンナビノジオール(CBND)、カンナビゲロール(CBG)、カンナビゲロール酸(CBGA)、カンナビゲロパリン(CBGV)、カンナビゲロパリン酸(CBGVA)、カンナビノール(CBN)、カンナビノール酸(CBNA)、カンナビトリオール(CBT)、デルタ-8-テトラヒドロカンニノール(tetrahydrocannabinol)、デレタ(delta)-8-テトラヒドロカンナビノール酸、デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(THC)、デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール酸(THCA)、デルタ-9-テトラヒドロカンナビパリン(THCV)、デルタ-9-テトラヒドロカンナビパリン酸(THCVA)、11-ノル-9-カルボキシ-デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(THCCOCH)、11-ノル-9-カルボキシ-デルタ-8-テトラヒドロカンナビノール、11-ヒドロキシ-デルタ-8-テトラヒドロカンナビノール、及び11-ヒドロキシ-デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール、ジメチルヘプチルペンチルカンナビジオール(DMHP-CBD)、6,12-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-カンナビジオール、(3S,4R)-7-ヒドロキシ-デルタ-6-テトラヒドロカンナビノールホモログ及び誘導体、(+)-4-[4-DMH-2,6-ジアセトキシ-フェニル]-2-カルボキシ-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプチル-2-エン、及び他の4-フェニルピネン誘導体、及びカンナビジオール(-)(CBD)類似体、例えば、(-)CBD-モノメチルエーテル、(-)CBDジメチルエーテル；(-)CBDジアセテート；(-)3'-アセチル-CBDモノアセテート、カンナビノールプロピルパリアント(CBNV)、及びナビロンを含む群から選択され得る。

30

40

50

## 【0011】

特定の実施形態では、カンナビノイドは、カンナビジオール（CBD）を含む。

## 【0012】

特定の実施形態では、カンナビノイドは、デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール（THC）を含む。

## 【0013】

特定の実施形態では、カンナビノイドは、1:100~100:1、1:10~10:1、1:3~3:1、1:2~2:1または1:1の比率でCBD及びTHCを含む。

## 【0014】

特定の実施形態では、親油性溶媒は、植物油、中鎖トリグリセリド、またはそれらの混合物を含む。植物油の好適な例としては、これらに限定されないが、綿実油、サフラワー油、ヒマワリ油、落花生油、亜麻仁油、コーン油、オリーブ油、ココナッツ油、大豆油、ゴマ油、チア（*Salvia Hispanica* L.）種子油、小麦胚芽油、菜種油、ヒマシ油、水素化ヒマシ油、及びそれらの任意の混合物が挙げられる。本開示の実施形態での使用に好適であり得る中鎖トリグリセリドの例としては、トリカプロイン、トリカプリリン、トリカプリン、トリラウリン、及びそれらの混合物が挙げられる。I

10

## 【0015】

特定の実施形態では、乳化剤は、界面活性剤、特に非イオン性界面活性剤、特にポリエトキシ化非イオン性界面活性剤を含む。ポリエトキシ化非イオン性界面活性剤の好適な例としては、これらに限定されないが、エトキシ化直鎖アルコール、エトキシ化アルキルフェノール、酸エトキシ化脂肪酸、グリセロールエステル、ヘキシトールのエステル及び環状アンヒドロヘキシトールが挙げられる。1つの特定の実施形態では、乳化剤は、ポリオキシヒマシ油を含む。

20

## 【0016】

一実施形態では、吸着剤は、不活性粒子材料を含み得る。不活性粒子材料は、約3~350ミクロンの範囲、特に約20ミクロン~約60ミクロンの粒子サイズを有し得る。不活性粒子材料は、約1.5~約1.9 mL/gの範囲のメソ細孔容積を有するメソポーラスであり得る。不活性粒子材料は、約150~350 m<sup>2</sup>/g、特に約260~約320 m<sup>2</sup>/gの表面積を有し得る。

## 【0017】

特定の実施形態では、不活性粒子材料は、非晶質シリカを含み得る。

30

## 【0018】

代替的实施形態では、不活性粒子材料は、薬学的に許容可能な金属酸化物を含み得る。薬学的に許容可能な金属酸化物の好適な例としては、これらに限定されないが、酸化亜鉛、二酸化チタン、酸化セリウム及び酸化鉄が挙げられる。

## 【0019】

一実施形態では、固体自己乳化組成物は、抗酸化剤、特にdl- $\alpha$ -トコフェロールなどの親油性抗酸化剤をさらに含み得る。

## 【0020】

本開示の様々な実施形態は、

40

- a) 少なくとも1つのカンナビノイド及び乳化剤を含む親油性溶媒溶液を提供することと、
- b) この溶液を吸着剤と混合して、固体自己乳化組成物を生成することと、を含む、固体自己乳化組成物を調製する方法を提供する。

## 【0021】

特定の実施形態では、混合ステップは、連続的に攪拌しながら溶液を吸着剤に滴加することと、得られた混合物を固体自己乳化組成物を得るのに十分な期間ブレンドすることと、を含む。有利には、固体自己乳化組成物は、自由流動性粉末であり得る。溶液を吸着剤に添加する速度は、60~600滴/分であり得る。連続攪拌の速度は、50~400 rpmであり得る。混合物は、100~1000 rpmの速度で5~60分間ブレンドする

50

ことができる。溶液の液滴が吸着剤の細孔内に沈降するように、混合物は、さらなる処理の前に30分～12時間保持され得る。

【0022】

代替的实施形態では、混合ステップは、連続攪拌しながら溶液を吸着剤に噴霧することと、得られた混合物を固体自己乳化組成物を得るのに十分な期間ブレンドすることと、を含む。固体自己乳化組成物は、自由流動性粉末または結晶性粉末を含み得る。

【0023】

一実施形態では、溶液は、約1:1～約1:90の希釈係数で少なくとも1つのカンナビノイド及び親油性溶媒を含む。

【0024】

特定の実施形態では、溶液は、約3重量%～約40重量%の乳化剤を含む。

【0025】

一実施形態では、溶液は、抗酸化剤、特にdl- $\alpha$ -トコフェロールなどの親油性抗酸化剤をさらに含み得る。溶液は、0.02%～1%のdl- $\alpha$ -トコフェロールを含み得る。

【0026】

いくつかの実施形態では、この方法は、固体自己乳化組成物を1つ以上の賦形剤とブレンドすることをさらに含む。

【0027】

本開示の様々な実施形態はまた、上記で定義された固体自己乳化組成物を含む経口投与製剤を提供する。経口投与製剤は、経口投与のための許容可能な医薬形態であり得る。そのような許容可能な医薬形態の好適な例としては、これらに限定されないが、ハードゼラチンカプセル、ソフトゼラチンカプセル、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)カプセル、プルランカプセル、錠剤、発泡性錠剤、ストリップ、カプレット、サシェ、ロゼンジ、懸濁液、坐剤、局所吸収用の舌下もしくは頬側送達形態、発泡性粉末、または懸濁液用の粉末が挙げられる。

【0028】

一実施形態では、経口投与製剤は、充填剤、結合剤、固結防止剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、抗酸化剤、着色剤、コーティング剤、甘味剤、徐放剤からなる群から選択される少なくとも1つの医薬賦形剤をさらに含み得る。

【0029】

いくつかの実施形態では、CBDは、約0.5mg～200mg、または約2.5mg～20mgの量で経口投与製剤中に存在し得る。

【0030】

いくつかの実施形態では、THCは、約0.5mg～200mg、または約2.5mg～20mgの量で経口投与製剤中に存在し得る。

【0031】

いくつかの実施形態では、親油性溶媒は、約2重量%～約35重量%の量で経口投与製剤中に存在し得る。

【0032】

いくつかの実施形態では、乳化剤は、約1重量%～30重量%の量で経口投与製剤中に存在し得る。

【0033】

いくつかの実施形態では、吸着剤は、約4重量%～約35重量%の量で経口投与製剤中に存在し得る。

【0034】

いくつかの実施形態では、抗酸化剤は、約0.02重量%～約1.0重量%の量で経口投与製剤中に存在し得る。

【0035】

いくつかの実施形態では、充填剤及び/または結合剤は、約10重量%～約60重量%

10

20

30

40

50



の量で経口投与製剤中に存在し得る。

【0036】

いくつかの実施形態では、固結防止剤は、約5重量%～約45重量%の量で経口投与製剤中に存在し得る。

【0037】

本開示のいくつかの実施形態は、対象における疾患を予防する、治療する、及び/またはその重症度を軽減させるための薬剤の製造に使用される、上記で定義された固体自己乳化組成物または経口投与製剤に関し、疾患は、炎症性障害、神経障害、精神障害、悪性腫瘍、免疫障害、代謝障害、感染症、胃腸障害、心血管障害、がん、疼痛のうちの少なくとも1つである。

10

【0038】

いくつかの実施形態は、対象における疾患を予防する、治療する、及び/またはその重症度を軽減させる方法に関し、疾患が、炎症性障害、神経障害、精神障害、悪性腫瘍、免疫障害、代謝障害、感染症、胃腸障害、心血管障害、がん、疼痛のうちの少なくとも1つであり、この方法は、それを必要とする対象に、上記で定義された有効量の固体自己乳化組成物または経口投与製剤を投与することを含む。

【0039】

いくつかの実施形態は、上記で定義された所定量の固体自己乳化組成物を含む少なくとも1つの容器を含むキットに関する。

【0040】

20

いくつかの実施形態は、上記で定義された所定量の固体自己乳化組成物または経口投与製剤を対象に投与することを含む、対象において所定の濃度範囲で少なくとも1つのカンナビノイドの血漿濃度をもたらす方法に関する。

【0041】

いくつかの実施形態は、そのような治療を必要とする対象に、上記で定義された有効量の固体自己乳化組成物または経口投与製剤を投与することを含む、少なくとも1つのカンナビノイドの薬物動態プロファイルを改善するための方法に関する。

【発明を実施するための形態】

【0042】

本開示は、少なくとも1つのカンナビノイドを含む固体自己乳化組成物、固体自己乳化組成物の経口固形投与製剤、及び固体自己乳化組成物を調製する方法に関する。

30

【0043】

一般用語

本明細書全体を通じて、特段明記されない限り、または文脈上、特に必要とされていない限り、単一のステップ、物質の組成、ステップの群または物質の組成の群への言及は、これらのステップ、物質の組成、ステップの群、または物質の組成の群の1つ及び複数(すなわち、1つ以上)を包含すると解釈されるものとする。本明細書で使用される場合、文脈による明確な別段の定めがない限り、単数形「a」、「an」、及び「the」には複数の態様が含まれる。例えば、「a」への言及には、1つのみでなく2つ以上も含み、「an」への言及には、1つのみでなく2つ以上も含み、「the」への言及には、1つのみでなく2つ以上などを含む。

40

【0044】

本明細書に記載の本開示のそれぞれの例は、特に明記されていない限り、それぞれの例及び他のすべての例に必要な変更を加えて準用する。本開示は、本明細書に記載の特定の例によって範囲を限定されないものとする。このような特定の例は、例示のために意図されているに過ぎない。機能的に同等の製品、組成物、及び方法は、本明細書に記載されるように、明らかに本開示の範囲内である。

【0045】

「及び/または」という用語、例えば、「X及び/またはY」は、「X及びY」または「XまたはY」のいずれかを意味すると理解され、両方の意味またはいずれかの意味を明

50

示的に含むと解釈されるべきである。

【0046】

本明細書を通じて、単語「含む (comprise)」、または「含む (comprises)」もしくは「含む (comprising)」などの変形は、既定された要素、整数もしくはステップ、または要素群、整数群もしくはステップ群を包含するが、いかなる他の要素、整数もしくはステップ、または要素群、整数群もしくはステップ群をも排除することを意味するものではないことが理解されよう。

【0047】

別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術及び科学用語は、本発明が属する当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様または同等の方法及び材料が、本発明の実践または試験で使用することができるが、好適な方法及び材料が以下に記載される。矛盾する場合には、定義を含めて本明細書が優先する。加えて、材料、方法、及び実施例は例示にすぎず、限定であることは意図されない。

10

【0048】

本明細書で使用される「約」という用語は、所与の値または範囲の5%以内、より好ましくは1%以内を意味する。例えば、「約3.7%」は、3.5~3.9%、好ましくは3.66~3.74%を意味する。「約」という用語がある範囲の値に関連付けられている場合、例えば「約X%~Y%」の場合、「約」という用語は、記載されている範囲の下限(X)値及び上限(Y)値の両方を修飾することを目的としている。例えば、「約20%~40%」は「約20%~約40%」と同等である。

20

【0049】

組成物中のすべての重量パーセントは、全組成物に対する重量パーセントである。

【0050】

特定の用語

本明細書で使用される「自己乳化組成物」という用語は、生理液で希釈したときに、微細なエマルジョン/液滴を形成する液体または半固体の有効成分、油/親油性溶媒、界面活性剤及び/または共界面活性剤の等方性混合物を指す。

【0051】

本明細書で使用される物質に関する用語「薬学的に許容可能な」は、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などなく、合理的な利益/リスク比に見合ったものであり、その物質が医薬組成物に使用される場合の意図された使用に対して効果的である、ヒト及び下等動物の組織との接触における使用に好適であることを意味する。

30

【0052】

本明細書で使用される「治療有効量」という用語は、血流中または標的器官において、予想される生理学的応答を提供するために所望のレベルの有効成分を提供するために必要な有効成分の量を指す。正確な量は、これらに限定されないが、有効成分の種類、有効成分の生物学的利用能、患者の特徴(例えば、年齢、体重、性別)、症状の重症度、禁忌など、いくつかの要因に依存して変化する。治療有効量の有効成分は、単回投与で、または累積的に治療効果をもたらす量を複数回投与で投与することができる。「治療効果」は、疾患、病状、または1つ以上の関連する症状の重症度を低減し得、及び/または疾患もしくは病状の部分的もしくは完全な治癒に関して治療的であり得る。

40

【0053】

固体自己乳化組成物

本開示の様々な実施形態は、少なくとも1つのカンナビノイド、親油性溶媒、乳化剤、及び吸着剤を含む経口固形投与製剤用の固体自己乳化組成物を提供する。

【0054】

本明細書に開示される固体自己乳化組成物は、安定に維持させることができる自由流動性粉末として、固体形態である少なくとも1つのカンナビノイドを提供する。自由流動性粉末として、固体形態である少なくとも1つのカンナビノイドを提供する能力は、カンナ

50

ビノイドが溶解及び生物学的利用能に関して問題がある親油性特性/疎水性特性を有するため、その医薬用途に有利である。本明細書に記載の組成物は、より良好な溶解特性を有し、したがって、治療を必要とする対象への投与時の生物学的利用能が改善されている。

【0055】

本明細書に開示される組成物はまた、治療を必要とする対象への投与に好適である薬学的に許容可能な経口固形投与製剤に容易に製剤化でき、それにより、所定の治療有効量の少なくとも1つのカンナビノイドの投与に関して確実性をもたらすことができるので有利である。

【0056】

対照的に、1つ以上のカンナビノイドを含む現在入手可能な組成物は液体形態で入手可能であり、これは不安定であり、所定の投与量で製剤化するのには不都合である。

【0057】

カンナビノイドは現在、大麻植物材料の乾燥粉末形態または樹脂抽出物としても入手可能である。これらの特定の形態では、目的の有効成分(複数可)は、様々な量で存在する可能性があり、したがって、所定の治療上有効な投与量を投与することは困難である。さらに、複数のカンナビノイド、ならびにテルペン、セスキテルペン、カロテン、フラボノイドなどの他の大麻植物成分も存在し、目的の有効成分(複数可)と一緒に共投与される。その結果、有効成分(複数可)の予想される治療効果が、大幅に変化し得る。

【0058】

本明細書で使用される「カンナビノイド」という用語は、*Cannabis sativa*に見られる化合物の群を表す $C_{21}$ テルペノフェノール化合物のクラスを指す。用語は、そのような $C_{21}$ テルペノフェノール化合物の合成類似体を包含する。

【0059】

少なくとも1つのカンナビノイドは、アナンダミド、2-アラキドノイルグリセロール、カンナビクロメン(CBC)、カンナビクロメン酸(CBCA)、カンナビコルメバリン(CBCV)、カンナビクロムバリン酸(CBCVA)、カンナビジオール(CBD)、カンナビジオール酸(CBDA)、カンナビジパリン(CBDV)、カンナビジパリン酸(CBDVA)、カンナビエルソイン(CBE)、カンナビシクロル(CBL)、カンナビノジオール(CBND)、カンナビゲロール(CBG)、カンナビゲロール酸(CBGA)、カンナビゲロパリン(CBGV)、カンナビゲロパリン酸(CBGVA)、カンナビノール(CBN)、カンナビノール酸(CBNA)、カンナビトリオール(CBT)、デルタ-8-テトラヒドロカンニノール(tetrahydrocannabinol)、デレタ(delta)-8-テトラヒドロカンナビノール酸、デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(THC)、デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール酸(THCA)、デルタ-9-テトラヒドロカンナビパリン(THCV)、デルタ-9-テトラヒドロカンナビパリン酸(THCVA)、11-ノル-9-カルボキシ-デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(THCCOOCH)、11-ノル-9-カルボキシ-デルタ-8-テトラヒドロカンナビノール、11-ヒドロキシ-デルタ-8-テトラヒドロカンナビノール、及び11-ヒドロキシ-デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール、ジメチルヘプチルペンチルカンナビジオール(DMHP-CBD)、6,12-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-カンナビジオール、(3S,4R)-7-ヒドロキシ-デルタ-6-テトラヒドロカンナビノールホモログ及び誘導体、(+)-4-[4-DMH-2,6-ジアセトキシフェニル]-2-カルボキシ-6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプチル-2-エン、及び他の4-フェニルピネン誘導体、及びカンナビジオール(-)(CBD)類似体、例えば、(-)CBD-モノメチルエーテル、(-)CBDジメチルエーテル;(-)CBDジアセテート;(-)3'-アセチル-CBDモノアセテート、カンナビノールプロピルバリアント(CBNV)、及びナビロンから選択され得る。

【0060】

固体自己乳化組成物は、カンナビジオール(CBD)、デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(THC)、またはCBDとTHCとの混合物を、1:100~100:1、

10

20

30

40

50

1 : 1 0 ~ 1 0 : 1、または 1 : 1 で異なり得る比で含み得る。

【 0 0 6 1 】

アッセイされた量の少なくとも 1 つのカンナビノイドが、親油性溶媒で提供される。特に、親油性溶媒中の少なくとも 1 つのカンナビノイドは、約 1 : 1 ~ 約 1 : 9 0 の希釈係数で存在する。親油性溶媒は、植物油、中鎖トリグリセリド、またはそれらの混合物を含む。本開示の実施形態での使用に好適であり得る植物油の例としては、綿実油、サフラワー油、ヒマワリ油、落花生油、亜麻仁油、コーン油、オリーブ油、ココナッツ油、大豆油、ゴマ油、チア (*Salvia Hispanica* L.) 種子油、小麦胚芽油、菜種油、ヒマシ油、水素化ヒマシ油及びそれらの任意の混合物を含む。

【 0 0 6 2 】

本明細書で使用される「中鎖トリグリセリド (MCT)」という用語は、その脂肪酸が 6 ~ 1 2 個の炭素原子の脂肪族テールを有するトリグリセリドを指す。本開示の実施形態での使用に好適であり得る中鎖トリグリセリドの例としては、トリカプロイン、トリカプリリン、トリカプリン、トリラウリン、及びそれらの混合物が挙げられる。「中鎖トリグリセリド」という用語は、カプリル酸 (オクタン酸) 及びカプリン酸 (デカン酸) などの 8 個及び 1 0 個の炭素原子を有する飽和脂肪酸のトリグリセリドの混合物も包含することが理解されよう。

【 0 0 6 3 】

乳化剤を組成物に含むことにより、液体自己乳化組成物の形成が容易になる。液体自己乳化組成物は、典型的には、少なくとも 1 つのカンナビノイドを親油性溶媒に溶解し、その溶液を乳化剤と混合またはブレンドすることによって調製される。

【 0 0 6 4 】

乳化剤は、界面活性剤、特に非イオン性界面活性剤であり得る。本明細書で使用される「非イオン性界面活性剤」という用語は、疎水性の親構造に結合し、2 つの非混和性液体間、特に、親水性液体と疎水性液体との間の表面張力を低下させることができる、共有結合した酸素含有親水性基を有する有機化合物を指す。

【 0 0 6 5 】

特に、乳化剤は、ポリエトキシ化非イオン性界面活性剤であり得る。本明細書に開示される組成物中での使用に好適であるポリエトキシ化非イオン性界面活性剤の例としては、エトキシ化直鎖アルコール、エトキシ化アルキルフェノール、酸エトキシ化脂肪酸、グリセロールエステル、ヘキシトールのエステル及び環状アンヒドロヘキシトールが挙げられる。特に、乳化剤は、ポリオキシヒマシ油であり得る。

【 0 0 6 6 】

乳化剤はまた、吸着剤中の分子レベルでの少なくとも 1 つのカンナビノイドの親油性溶液の分散を容易にして、本明細書に開示されている固体自己乳化組成物を提供する。本明細書で使用される「固体自己乳化組成物」という用語は、経口固形投与製剤での使用に好適である粉末またはナノ粒子の形態の液体自己乳化組成物の固相を指す。組成物は、経口固形投与製剤に製剤化され得るようにするその流動性特性を特徴とする。

【 0 0 6 7 】

固体自己乳化組成物は、約 3 重量% ~ 約 4 0 重量% の乳化剤を含み得る。

【 0 0 6 8 】

吸着剤は、不活性粒子材料を含み得る。例えば、不活性粒子材料は、非晶質シリカを含み得る。本明細書で使用される「非晶質」という用語は、非結晶状態を指す。非晶質シリカの好適な例としては、これらに限定されないが、商品名 Aeroperl 300 医薬グレード、Sylloid 244 FP シリカ、Sylloid XDP シリカ、Supernat 範囲のシリカ、または Aerosil 範囲のコロイド状二酸化ケイ素として販売されているコロイド状非晶質シリカが挙げられる。

【 0 0 6 9 】

あるいは、不活性粒子材料は、薬学的に許容可能な金属酸化物であり得る。薬学的に許容可能な金属酸化物の好適な例としては、これらに限定されないが、酸化亜鉛、二酸化チ

10

20

30

40

50

タン、酸化セリウム及び酸化鉄が挙げられる。

【0070】

別の実施形態では、不活性粒子材料は、微結晶性セルロース、ケイ化微結晶性セルロース、粉末セルロース、デンプン、デキストロース、多糖類及びデキストレートを含み得る。

【0071】

不活性粒子材料は、約20ミクロン～約60ミクロンの範囲の粒子サイズを有し得る。粒子サイズの分布は、光学顕微鏡法、レーザー回折粒子サイズ分析、動的光散乱、画像化粒子分析、または当業者に公知である他の技術を使用して測定され得る。

【0072】

不活性粒子材料は、約1.5～約1.9 mL/gの範囲のメソ細孔容積を有するメソポーラスであり得る。本明細書で使用される「メソポーラス」という用語は、約2 nm～約100 nmのサイズの範囲の細孔を指す。細孔は、粒子の表面を通して、かつその表面上に開いて接続する「開放細孔」、または粒子の表面から入る流体から密閉されている「閉鎖細孔」に分類される。粒子の細孔サイズ及び総細孔容積の分布は、ガス吸着及びピクノメトリ、または当業者に公知である他の技術を使用して測定され得る。

【0073】

不活性粒子材料は、約260～約320 m<sup>2</sup>/gの表面積を有し得る。

【0074】

吸着剤対液体自己乳化組成物の重量比は、約1:1.0～約1:2、特に約1:1.5～約1:1.75、さらには約1:1.588～約1:1.65であり得る。

【0075】

固体自己乳化組成物は、安定性を高めるための抗酸化剤、特にd1-トコフェロールなどの親油性抗酸化剤をさらに含み得る。抗酸化剤は、約0.02重量%～約1.0重量%の量で組成物中に存在し得る。

【0076】

本明細書に記載の固体自己乳化組成物は、自由流動性粉末または結晶性粉末の形態をとることができ、経口投与製剤は、経口投与用の許容可能な医薬形態で都合よく製剤化され得る。そのような許容可能な医薬形態の好適な例としては、これらに限定されないが、ハードゼラチンカプセル、ソフトゼラチンカプセル、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）カプセル、プルランカプセル、錠剤、発泡性錠剤、ストリップ、カプレット、サシェ、ロゼンジ、懸濁液、坐剤、局所吸収用の舌下もしくは頬側送達形態、発泡性粉末、または懸濁液用の粉末が挙げられる。

【0077】

概して、経口投与製剤は、充填剤、結合剤、固結防止剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、防腐剤、抗酸化剤、界面活性剤、発泡性賦形剤、着色剤、コーティング剤、甘味剤、徐放剤などからなる群から選択される少なくとも1つの医薬賦形剤を、組成物の特性に悪影響を与えることなく、典型的な目的のため及び典型的な量で、さらに含み得る。

【0078】

充填剤及び結合剤の好適な例としては、これらに限定されないが、ラクトース、マンニトール、キシリトール、微結晶性セルロース、メチルセルロース、二塩基性リン酸カルシウム（無水及び二水和物）、デンプン、及びそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0079】

固結防止剤は、塊の形成（ケーキング）を防止し、経口固形投与製剤の流動性特性を支援するために含まれ得る。固結防止剤の好適な例としては、これらに限定されないが、二酸化ケイ素、ラクトース、リン酸三カルシウム、及びそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0080】

崩壊剤を経口固形投与製剤に添加して、それらの剤の脱凝集を助け、水分と接触したときに固形物の急速な分解を引き起こし得る。崩壊剤の好適な例としては、これらに限定さ

10

20

30

40

50

れないが、コーンデンプン、ジャガイモデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、及びクロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、及びポリビニルピロリドンの架橋形態、ならびにそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0081】

滑沢剤及び流動促進剤を経口固形投与製剤に添加して、粒子間の摩擦を減少させることにより粉末の流れを増強できる。滑沢剤の好適な例としては、これらに限定されないが、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、及びそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0082】

流動促進剤の好適な例としては、これらに限定されないが、金属ケイ酸塩、コロイド状無水シリカなどの二酸化ケイ素、高級脂肪酸金属塩、金属酸化物、アルカリ土類金属塩、金属水酸化物、及びそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0083】

防腐剤を経口固形投与製剤に添加して、経時的な有効成分の分解及び変化を減少させることにより、製剤の貯蔵寿命を延長させることができる。防腐剤の好適な例としては、これらに限定されないが、亜硫酸塩、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、安息香酸ナトリウム、及びそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0084】

抗酸化剤は、他の分子の酸化を阻害する防腐剤のクラスである。抗酸化剤の好適な例としては、これらに限定されないが、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、tert-ブチルヒドロキノン(TBHQ)、4-ヒドロキシメチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール(HMBP)、2,4,5-トリヒドロキシ-ブチロフェノン(THBP)、没食子酸プロピル(PG)、没食子酸トリアミル、没食子酸(GA)、酢酸トコフェロールなどのフェノールベースの抗酸化剤、L-アスコルビン酸(ビタミンC)、L-アスコルビルパルミタート、L-アスコルビルステアレート、チオグリコール酸(TGA)パルミチン酸アスコルビル(ASP)などの還元剤、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、及びチオグリセロールなどの亜硫酸塩ベースの抗酸化剤、ならびにエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム(EDTA)、ピロリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、メチオニン、エリソルビン酸、及びレシチンなどの他の剤、ならびにそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0085】

界面活性剤は、固体自己乳化組成物の湿潤を容易にすることにより、その組成物の溶解速度を高めるために使用され得る。界面活性剤の好適な例としては、脂肪酸及びアルカリスルホン酸塩、塩化ベンザルコニウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、天然界面活性剤、例えば、タウロコール酸ナトリウム、1-パルミトイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、及びレシチン、ならびに他のリン脂質及びモノグリセリド及びジグリセリド、ならびにそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0086】

発泡性賦形剤は、二酸化炭素を生成する反応を引き起こすために、酸性剤と組み合わせることで粉末及び錠剤に使用することができる。発泡性賦形剤の好適な例としては、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、重炭酸マグネシウム、重炭酸アンモニウムが挙げられる。発泡性賦形剤は、酸性剤、典型的にはクエン酸及び/またはアスコルビン酸などの弱有機酸と組み合わせることができる。

【0087】

経口固形投与製剤は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、重炭酸ナトリウムなどの無機塩、及びクエン酸ナトリウム、クエ

10

20

30

40

50

ン酸カリウム、酢酸ナトリウムなどの有機塩をさらに含み得る。

【0088】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の経口固形投与製剤は、最大約40重量%である量の少なくとも1つのカンナビノイドを含み得る。いくつかの実施形態では、経口固形投与製剤に含まれる少なくとも1つのカンナビノイドの量は、最大で少なくとも1重量%、5重量%、10重量%、15重量%、20重量%、25重量%、30重量%、35重量%及び40重量%、さらに少なくとも0.1~1重量%、1~5重量%、5~10重量%、10~15重量%、15~20重量%、20~25重量%、25~30重量%、30~35重量%、35~40重量%の範囲であり得る。

【0089】

いくつかの特定の実施形態では、経口固形投与製剤は、約0.5mg~約200mg、または約2.5mg~約20mgの量のCBDを含み得る。

【0090】

いくつかの特定の実施形態では、経口固形投与製剤は、約0.5mg~約200mg、または約2.5mg~約20mgの量のTHCを含み得る。

【0091】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の経口固形投与製剤は、約2重量%、5重量%、10重量%、15重量%、20重量%、25重量%、30重量%及び35重量%、さらに少なくとも2~5重量%、5~10重量%、10~15重量%、15~20重量%、20~25重量%、25~30重量%、30~35重量%の範囲の量の親油性溶媒を含み得る。

【0092】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の経口固形投与製剤は、約1重量%、5重量%、10重量%、15重量%、20重量%、25重量%及び30重量%、さらに少なくとも0.1~1重量%、1~5重量%、5~10重量%、10~15重量%、15~20重量%、20~25重量%、25~30重量%の範囲の量の乳化剤を含み得る。

【0093】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の経口固形投与製剤は、約4重量%、8重量%、10重量%、15重量%、20重量%、25重量%、30重量%、35重量%、40重量%、45重量%、50重量%、55重量%、60重量%、65重量%、70重量%、75重量%、及び80重量%、さらに少なくとも4~8重量%、8~10重量%、10~15重量%、15~20重量%、20~25重量%、25~30重量%、30~35重量%、35~40重量%、40~45重量%、45~50重量%、50~55重量%、55~60重量%、60~65重量%、65~70重量%、70~75重量%、75~80重量%の範囲の量の吸着剤を含み得る。

【0094】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の経口固形投与製剤は、約0.01重量%、0.05重量%、0.1重量%、0.2重量%、0.3重量%、0.4重量%、0.5重量%、0.6重量%、0.7重量%、0.8重量%、0.9重量%及び1.0重量%の量の抗酸化剤を含み得る。

【0095】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の経口固形投与製剤は、10重量%、15重量%、20重量%、25重量%、30重量%、35重量%、40重量%、45重量%、50重量%、60重量%、さらに少なくとも5~10重量%、10~15重量%、15~20重量%、20~25重量%、25~30重量%、30~35重量%、35~40重量%、40~45重量%、45~50重量%、50~60重量%の範囲の量の充填剤及び/または結合剤を含み得る。

【0096】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の経口固形投与製剤は、5重量%、10重量%、15重量%、20重量%、25重量%、30重量%、35重量%、40重量%、45

10

20

30

40

50

重量%、50重量%、さらに少なくとも5～10重量%、10～15重量%、15～20重量%、20～25重量%、25～30重量%、30～35重量%、35～40重量%、40～45重量%の範囲の量の固結防止剤を含み得る。

【0097】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の経口固形投与製剤は、1重量%、5重量%、10重量%、15重量%、20重量%、25重量%、30重量%、及びさらに少なくとも1～5重量%、5～10重量%、10～15重量%、15～20重量%、20～25重量%、25～30重量%の範囲の量の界面活性剤を含み得る。

【0098】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の経口固形投与製剤は、約0.1重量%、0.2重量%、0.5重量%、1.0重量%、2重量%、3重量%、4重量%、5重量%の量の流動促進剤及び/または滑沢剤を含み得る。

10

【0099】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の経口固形投与製剤は、約0.1重量%、0.2重量%、0.3重量%、0.4重量%、0.5重量%、0.6重量%、0.7重量%、0.8重量%、0.9重量%及び1.0重量%の量の崩壊剤を含み得る。

【0100】

本明細書に開示される組成物はまた、不安または悪心の治療を必要とする非ヒト動物への投与に好適である獣医学的に許容可能な経口固形投与製剤に容易に製剤化でき、それにより、所定の治療有効量の少なくとも1つのカンナビノイドの投与に関して、確実性をもたらす。好適な非ヒト動物として、これらに限定されないが、ネコ及びイヌなどのコンパニオン動物、類人猿、サル、ウサギ及びげっ歯類などの実験動物、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタまたはシカなどの家畜、ならびに動物園の動物が挙げられる。

20

【0101】

獣医学的に許容可能な経口固形投与製剤は、本明細書に記載の固体自己乳化組成物及び生理学的に許容可能な担体を含む。本明細書で使用される「生理学的に許容可能な賦形剤」という用語は、経口固形形態及び非ヒト哺乳類動物に好適である、希釈剤、結合剤、乾燥剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、安定剤、滑沢剤/流動促進剤、可塑剤及び防腐剤のうちの1つ以上を含む。賦形剤は、最終的な経口固形投与製剤の所望の物理的態様に基づいて選択され、上記と同じ量で存在し得る。

30

【0102】

好適な崩壊剤としては、クロスカルメロースナトリウムのほか、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスポビドン、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、及びそれらの混合物のうちの1つ以上が挙げられ得る。

【0103】

好適な結合剤としては、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、プルラン、アルファ化デンプン、寒天、トラガカント、アルギン酸ナトリウム、及びそれらの混合物のうちの1つ以上が挙げられ得る。

40

【0104】

好適な希釈剤としては、粉末化セルロース、デキストレート、デキストリン、デキストロース賦形剤、フルクトース、カオリン、ラクチトール、ラクトース、マンニトール、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、スクロース、糖圧縮性、糖菓子剤、及びそれらの混合物のうちの1つ以上が挙げられ得る。

【0105】

好適な滑沢剤及び/または流動促進剤としては、コロイド状無水シリカのほか、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、硬化ヒマシ油、脂肪酸のスクロースエステル、マイクロクリスタリンワックス、黄色蜜蝋、白色蜜蝋、及びそれらの混合物のうちの1つ以上が挙げられ得る。

【0106】

50



本明細書で使用される「香味剤（複数可）」という用語は、非ヒト動物対象にとって嗜好性を改善するために獣医学的に許容可能な経口固形投与製剤に添加され得、タンパク質、脂肪、炭水化物、酵母またはそれらの混合物の形態をとり得る成分または化合物を指す。好適な香味剤としては、これらに限定されないが、人工または天然の牛肉フレーバ、人工または天然の鶏肉フレーバ、豚レバー抽出物、人工肉フレーバ、蜂蜜、酵母、麦芽などが挙げられる。香味剤は、固形経口投与製剤の総重量に基づいて、10～40重量%、特に20～30重量%、または20～25重量%の量で、獣医学的に許容可能な経口固形投与製剤中に存在し得る。

#### 【0107】

固体自己乳化組成物を調製するための方法

本開示は、上記のような固体自己乳化組成物及び経口固形投与製剤を調製するための方法を提供する。

#### 【0108】

いくつかの実施形態では、固体自己乳化組成物を調製する方法は、

- a) 少なくとも1つのカンナビノイド及び乳化剤を含む親油性溶媒溶液を提供することと、
- b) この溶液を吸着剤と混合して、固体自己乳化組成物を生成することと、を含む。

#### 【0109】

親油性溶媒は、所定量の少なくとも1つのカンナビノイドを含むことが理解されよう。カンナビノイドの所定量は、高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）、ガスクロマトグラフィー（GC）、ガスクロマトグラフィー-質量分析、液体クロマトグラフィー-NMR分光法などの当業者に周知の分析技術によって、親油性溶液を分析することによって決定され得る。

#### 【0110】

混合ステップは、連続的に攪拌しながら溶液を吸着剤に滴加することと、得られた混合物を固体自己乳化組成物を得るのに十分な期間ブレンドすることと、を含み得、ここで、組成物は、自由流動性粉末または結晶性粉末である。溶液は、0.3mm～2mmのオリフィスサイズを有する従来のドリッパを用いて、吸着剤に滴加し得る。

#### 【0111】

吸着剤は、インペラまたは高剪断ミキサースプレングラで攪拌され得る。この溶液を吸着剤に加える速度は、60～360滴/分であり得る。連続攪拌の速度は、50～400rpmであり得る。混合物は、100～1000rpmの速度で5～60分間ブレンドすることができる。溶液の液滴が吸着剤の細孔内に沈降するように、混合物は、処理前に30分～12時間保持され得る。

#### 【0112】

あるいは、混合ステップは、連続攪拌しながら溶液を吸着剤に噴霧することと、得られた混合物を固体自己乳化組成物を得るのに十分な時間ブレンドすることと、を含み得、ここで、組成物は、自由流動性粉末または結晶性粉末である。

#### 【0113】

次に、得られた固体自己乳化組成物を、典型的には200ミクロン～1000ミクロン、特に425ミクロンの分類ふるいを通してふるいにかけることができる。上記のような1つ以上の賦形剤は、100rpm～500rpmのチョッパ速度で、最長15分間動作する従来のブレンダにおいて、固体自己乳化組成物とブレンドされ得る。

#### 【0114】

いくつかの実施形態では、この方法は、固体自己乳化組成物を、上記のように1つ以上の賦形剤とブレンドすることをさらに含む。

#### 【0115】

キット

経口固形投与製剤の代替として、固体自己乳化組成物は、所定量の固体自己乳化組成物を含む少なくとも1つの容器を備えるキットの形態で都合よく提供され得る。容器は、所

10

20

30

40

50

定量の複数の組成物を含むように構成された複数の区画を有し得る。所定量の組成物は、同じであっても異なってもよく、それにより、異なる投与量の投与または異なる間隔での同じ投与量の投与が容易になる。さらに、容器の複数の区画のうちの少なくとも1つは、栄養素または治療剤を追加的または代替的に含み得る。さらに、複数の区画のうちの少なくとも1つは、追加的または代替的に、香味粉末または香味液体媒体を含み、固体自己乳化組成物の香味を改善し得、それによって固体自己乳化組成物の投与を助けることができる。

【0116】

キットを使用して、制御された治療効果を達成することができ、それにより、投与量を対象のニーズまたは症状に合わせて調整し得、それにより、治療有効量の少なくとも1つのカンナビノイドを、任意により栄養素または治療剤と組み合わせて投与することができる。

10

【0117】

栄養素は、ビタミン、オメガ脂肪酸、オメガ-3-脂肪酸などのビタミンサプリメント、またはミネラルであり得る。

【0118】

治療剤は、それらの臨床効果及びヒトの疾患、状態または障害の治療への適用性のために選択された薬物または薬物の組み合わせであり得る。そのような薬物は、鎮痛薬、制酸薬、抗不安薬、抗不整脈薬、抗菌薬、抗生物質、抗有糸分裂薬、抗凝固薬及び血栓溶解薬、抗けいれん薬 (anti-convulsants)、抗うつ薬、抗下痢薬、制吐薬、抗てんかん薬、抗真菌薬、抗ヒスタミン薬、降圧薬、抗炎症薬、抗新生物薬、抗精神病薬、抗発熱薬、抗けいれん薬 (anti-spastics)、抗ウイルス薬、バルビツール酸系、ベータ遮断薬、気管支拡張薬、風邪治療薬、コレステロール低下薬、コルチコステロイド、咳抑制薬、細胞毒性薬、充血除去薬、利尿薬、去痰薬、ホルモン、血糖降下薬、免疫抑制薬、下剤、筋弛緩薬、鎮静薬、性ホルモン、睡眠薬、腫瘍溶解薬、ならびに精神安定薬から選択することができる。

20

【0119】

臨床用途

本明細書に記載の固体自己乳化組成物または経口固形投与製剤は、治療的に、換言すれば、広範囲のヒトの疾患、状態及び障害、例えば、炎症性障害、神経性障害、精神障害、悪性腫瘍及びさらなる免疫障害、代謝障害、栄養不足、感染症、及び胃腸障害の種類、心血管障害、ならびに慢性疼痛及び神経障害性疼痛などの様々な種類の疼痛などを予防する、治療する、及び/またはその重症度を軽減させるために使用され得ることが理解されよう。

30

【0120】

患者におけるカンナビノイドの臨床応用に関する現在の理解を考慮して、本明細書に記載の固体自己乳化組成物または経口固形投与製剤は、これらのみにはないが、うつ病、睡眠障害、摂食障害、がん、多発性硬化症、移植片対宿主病 (GVHD)、パーキンソン病、てんかん、自閉症、結核、潰瘍性大腸炎、クローン病 (morbus Crohn)、炎症性腸疾患 (IBD)、過敏性腸症候群 (IBS)、食欲刺激、食欲抑制、肥満、悪心、神経障害性疼痛、不安症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、胃腸障害、高血圧、失禁、掻痒症、関節炎、関節症、リウマチ性炎症、不眠症、真菌症、局所及び/または慢性疼痛、炎症、注意欠陥及び活動亢進障害 (ADHD)、嘔吐、アトピー性皮膚炎、線維筋痛症、自己免疫不全症候群 (AIDS)、気分障害、勃起不全、がん、早漏、骨成長、治療抵抗性てんかん、特に治療抵抗性の小児てんかんのうちの少なくとも1つに適用可能であり得る。

40

【0121】

本明細書に記載の固体自己乳化組成物または経口投与製剤を投与する用量または頻度は、当業者によって容易に決定され、年齢、体重、全身健康状態、または治療が行われる対象特有の他の臨床症状に依存する。

50

## 【0122】

本明細書に記載の固体自己乳化組成物または経口投与製剤中の少なくとも1つのカンナビノイドの生物学的利用能は、カンナビノイドの現在利用可能な経口投与製剤と比較して改善され、それにより、結果として、少なくとも1つのカンナビノイドの薬物動態プロファイルが改善される。本明細書で使用される用語「薬物動態プロファイルの改善」は、1つ以上のカンナビノイドの従来の経口投与製剤と比較して、以下の基準のうちの1つ以上を指す：1) 平均  $C_{max}$  が高い、2) 薬物動態パラメータの変動が少ない、及び/または3) 有効用量が減少している。

## 【0123】

本開示の広い一般的な範囲から逸脱することなく、多くの変形例及び/または修正が、上記の実施形態になされ得ることが、当業者によって理解されるであろう。そのため、本発明の実施形態は、あらゆる点において例示的であり、制約的ではないとみなすべきである。

10

## 【0124】

実施例

以下の実施例は、例示としてのみ理解されるべきである。したがって、それらは、いかなる方法でも本発明を制限するものとして解釈されるべきではない。

## 【0125】

以下の表に記載されている量の有効成分及び賦形剤を含む経口固形投与製剤は、以下の手順に従って調製した。

20

## 【0126】

CBD、THC、またはCBD：THCの混合物を含む必要量のカンナビノイド樹脂をステンレス鋼またはガラスの容器に入れる。中鎖トリグリセリド(MCT)の必要量の約半分が樹脂と共に容器に移され、好適なサイズのマグネチック攪拌子スターラまたはブレンダを容器に入れる。混合物は、樹脂が溶解するまで渦の形成を回避する速度でゆっくりと攪拌させる。次に、ビタミンEを容器に添加し、続いて残りのMCTを添加し、均質になるまで混合物をブレンドする。

## 【0127】

必要量のポリオキシヒマシ油(例えば、Kolliphor EL)をカンナビノイド(複数可)の親油性溶液に添加し、渦の形成を回避する速度で10~30分間ブレンドする。

30

## 【0128】

必要量のコロイド状無水シリカをブレンダに移し、所定量のカンナビノイド(複数可)の親油性溶液を、インペラ速度50~400rpmで連続攪拌されているシリカに速度約60~600滴/分で滴加する。

## 【0129】

親油性溶液を添加した後、インペラ速度100~1000rpmでこの混合物を約10分間ブレンドする。固体自己乳化組成物を425ミクロンの開口ふるいに通すことにより、いずれの塊も除去し得る。

## 【0130】

賦形剤を添加する前に、乾燥粉末賦形剤のそれぞれを425ミクロンの開口ふるいを通してふるいにかける。事前にふるいにかけた微結晶性セルロース及びリン酸三カルシウムをブレンダに移し、固体自己乳化組成物床上に広げる。

40

## 【0131】

次に、インペラ速度を200~500rpmに設定し、均質なブレンドが得られるまで、混合物を約15~30分間ブレンドする。次に、事前にふるいにかけたステアリン酸マグネシウムをブレンダに移し、インペラ速度を200~500rpmに設定し、混合物を120~300秒間ブレンドする。

## 【0132】

次に、最終マスターブレンドを、輸送及び/または保管用に好適な中間バルク容器に排

50

出させる。

【 0 1 3 3 】

最終マスターブレンドは、カプセル化機で処理して、ハードシェルヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルに充填することができる。次に、充填されたハードシェルヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルをブリスタパックに包装し、承認されたサイズの「シェルフレディ」カートンにさらに包装することができる。

【 0 1 3 4 】

【表 1】

経口固形投与製剤 1

成分	カプセルあたりの量、mg	%
コロイド状無水シリカ (Aeroperl 300 Pharma)	60	22.22
中鎖トリグリセリド	57.5	21.30
API-CBDまたはTHC	2.5	0.93
ポリオキシシルヒマシ油	12	4.44
微結晶セルロース	94	34.81
リン酸三カルシウム粒状	42	15.56
フマル酸ステアリルナトリウム	2	0.74
合計	270.00	100.00

10

20

【 0 1 3 5 】

【表 2】

経口固形投与製剤 2

成分	カプセルあたりの量、mg	%
コロイド状無水シリカ (Aeroperl 300 Pharma)	60	22.22
中鎖トリグリセリド	55	20.37
API-2.5mg CBD: 2.5mg THC	5	1.85
ポリオキシシルヒマシ油	12	4.44
微結晶セルロース	94	34.81
リン酸三カルシウム粒状	42	15.56
フマル酸ステアリルナトリウム	2	0.74
合計	270.00	100.00

30

40

【 0 1 3 6 】

## 【表 3】

## 経口固形投与製剤 3

成分	カプセルあたりの量、mg	%
コロイド状無水シリカ (Aeroperl 300 Pharma)	60	22.22
中鎖トリグリセリド	50	18.52
API-CBDまたはTHC	10	3.70
ポリオキシシルヒマシ油	12	4.44
微結晶セルロース	94	34.81
リン酸三カルシウム粒状	42	15.56
フマル酸ステアリルナトリウム	2	0.74
合計	270.00	100.00

10

## 【0137】

## 【表 4】

## 固形経口投与製剤 4

20

成分	カプセルあたりの量、mg	%
コロイド状無水シリカ (Aeroperl 300 Pharma)	60	22.22
中鎖トリグリセリド	40	14.81
API-10mg CBD:10mg THC	20	7.41
ポリオキシシルヒマシ油	12	4.44
微結晶セルロース	94	34.81
リン酸三カルシウム粒状	42	15.56
フマル酸ステアリルナトリウム	2	0.74
合計	270.00	100.00

30

## 【0138】

【表 5】

経口固形投与製剤 5

成分	カプセルあたりの量、mg	%
コロイド状無水シリカ (Aeroperl 300 Pharma)	60	22.22
中鎖トリグリセリド	45	16.67
API - 5mg CBD : 10mg THC	15	5.55
ポリオキシシルヒマシ油	12	4.44
微結晶セルロース	94	34.81
リン酸三カルシウム粒状	42	15.56
フマル酸ステアリルナトリウム	2	0.74
合計	270.00	100.00

10

## 【手続補正書】

【提出日】令和2年5月29日(2020.5.29)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

少なくとも1つのカンナビノイド、親油性溶媒、乳化剤、及び吸着剤を含む、経口固形投与用の固体自己乳化組成物であって、前記吸着剤が、メソポーラス不活性粒子材料である、前記組成物。

## 【請求項 2】

前記少なくとも1つのカンナビノイドが、アナンダミド、2-アラキドノイルグリセロール、カンナビクロメン(CBC)、カンナビクロメン酸(CBCA)、カンナビコルメバリン(CBCV)、カンナビクロムバリン酸(CBCVA)、カンナビジオール(CBD)、カンナビジオール酸(CBDA)、カンナビジバリン(CBDV)、カンナビジバリン酸(CBDVA)、カンナビエルソイン(CBE)、カンナビシクロル(CBL)、カンナビノジオール(CBND)、カンナビゲロール(CBG)、カンナビゲロール酸(CBGA)、カンナビゲロバリン(CBGV)、カンナビゲロバリン酸(CBGVA)、カンナビノール(CBN)、カンナビノール酸(CBNA)、カンナビトリオール(CBT)、デルタ-8-テトラヒドロカンニノール(tetrahydrocannabinol)、デレタ(delete)-8-テトラヒドロカンナビノール酸、デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(THC)、デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール酸(THCA)、デルタ-9-テトラヒドロカンナビバリン(THCV)、デルタ-9-テトラヒドロカンナビバリン酸(THCVA)、11-ノル-9-カルボキシ-デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(THCCOOCH)、11-ノル-9-カルボキシ-デルタ-8-テトラヒドロカンナビノール、11-ヒドロキシ-デルタ-8-テトラヒドロカンナビノール、及び11-ヒドロキシ-デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール、ジメチルヘプチルペンチルカンナビジオール(DMHP-CBD)、6,12-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-カンナビジオール、(3S,4R)-7-ヒドロキシ-デルタ-6-テトラヒド

ロカンナビノールホモログ及び誘導体、(+) - 4 - [ 4 - DMH - 2 , 6 - ジアセトキシ - フェニル ] - 2 - カルボキシ - 6 , 6 - ジメチルピシクロ [ 3 . 1 . 1 ] ヘプチル - 2 - エン、及び他の 4 - フェニルピネン誘導体、及びカンナビジオール (-) ( CBD ) 類似体、例えば、(-) CBD - モノメチルエーテル、(-) CBD ジメチルエーテル；(-) CBD ジアセテート；(-) 3' - アセチル - CBD モノアセテート、カンナビノールプロピルバリエーション ( CBNV )、及びナビロンからなる群から選択することができる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記カンナビノイドが、カンナビジオール ( CBD ) を含む、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記カンナビノイドが、デルタ - 9 - テトラヒドロカンナビノール ( THC ) を含む、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記カンナビノイドが、1 : 100 ~ 100 : 1 の比率で CBD 及び THC を含む、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記親油性溶媒が、植物油、中鎖トリグリセリド、またはそれらの混合物を含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記乳化剤が、界面活性剤を含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記乳化剤が、非イオン性界面活性剤を含む、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記乳化剤が、ポリエトキシ化非イオン性界面活性剤を含む、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記不活性粒子材料が、約 3 ミクロン ~ 約 350 ミクロンの範囲の粒子サイズを有する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記不活性粒子材料が、約 20 ミクロン ~ 約 60 ミクロンの範囲の粒子サイズを有する、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記不活性粒子材料が、約 1.5 ~ 約 1.9 mL / g の範囲のメソ細孔容積を有するメソポーラスである、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記不活性粒子材料が、約 150 ~ 350 m<sup>2</sup> / g の表面積を有する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記不活性粒子材料が、約 260 ~ 約 320 m<sup>2</sup> / g の表面積を有する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記不活性粒子材料が、非晶質シリカを含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 16】

親油性抗酸化剤をさらに含む、先行請求項のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 17】

固体自己乳化組成物を調製する方法であって、

a) 少なくとも 1 つのカンナビノイド及び乳化剤を含む親油性溶媒溶液を提供することと

b) 前記溶液を吸着剤と混合して、前記固体自己乳化組成物を生成することと、を含み、前記吸着剤が、メソポラス不活性粒子材料である、前記方法。

【請求項 18】

前記混合ステップが、連続攪拌しながら前記溶液を前記吸着剤に滴加することと、前記得られた混合物を前記固体自己乳化組成物を得るのに十分な期間ブレンドすることと、を含み、ここで、前記組成物が、自由流動性粉末である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記溶液を前記吸着剤に添加する速度が、60～600滴/分である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

連続攪拌の速度が、約50～約400rpmである、請求項 18 または請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記得られた混合物が、5～60分間100～1000rpmの速度でブレンドされる、請求項 17 ～ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

前記混合ステップが、連続攪拌しながら前記溶液を前記吸着剤に噴霧することと、前記得られた混合物を前記固体自己乳化組成物を得るのに十分な期間ブレンドすることと、を含み、ここで、前記組成物が、自由流動性粉末である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 23】

前記固体自己乳化組成物を1つ以上の賦形剤とブレンドすることをさらに含む、請求項 17 ～ 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

前記溶液が、約1.1～約1:90の希釈係数で前記親油性溶媒中に存在する前記少なくとも1つのカンナビノイドを含む、請求項 17 ～ 23 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 25】

前記溶液が、約3重量%～約40重量%の乳化剤を含む、請求項 17 ～ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 26】

前記溶液が、親油性抗酸化剤をさらに含む、請求項 17 ～ 25 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 27】

前記溶液が、0.02～1%のdl- $\alpha$ -トコフェロールを含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の固体自己乳化組成物を含む経口投与製剤。

【請求項 29】

前記経口投与製剤が、充填剤、結合剤、固結防止剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、抗酸化剤、香味剤、着色剤、コーティング剤、甘味剤、徐放剤を含む群から選択される少なくとも1つの医薬賦形剤をさらに含む、請求項 28 に記載の経口投与製剤。

【請求項 30】

CBDが、約0.5mg～50mgの量で前記経口投与製剤中に存在する、請求項 28 または 29 に記載の経口投与製剤。

【請求項 31】

CBDが、約2.5mg～20mgの量で前記経口投与製剤中に存在する、請求項 30 に記載の経口投与製剤。

【請求項 32】

THCが、約0.5mg～50mgの量で前記経口投与製剤中に存在する、請求項 28 ～ 31 のいずれか 1 項に記載の経口投与製剤。

【請求項 33】



THCが、約2.5mg～20mgの量で前記経口投与製剤中に存在する、請求項32に記載の経口投与製剤。

【請求項34】

前記親油性溶媒が、約2重量%～約35重量%の量で前記経口投与製剤中に存在する、請求項28～33のいずれか1項に記載の経口投与製剤。

【請求項35】

前記乳化剤が、約1重量%～30重量%の量で前記経口投与製剤中に存在する、請求項28～34のいずれか1項に記載の経口投与製剤。

【請求項36】

前記吸着剤が、約4重量%～約80重量%の量で前記経口投与製剤中に存在する、請求項28～35のいずれか1項に記載の経口投与製剤。

【請求項37】

抗酸化剤が、約0.02重量%～約1.0重量%の量で前記経口投与製剤中に存在する、請求項29～36のいずれか1項に記載の経口投与製剤。

【請求項38】

充填剤及び/または結合剤が、約10重量%～約60重量%の量で前記経口投与製剤中に存在する、請求項29～37のいずれか1項に記載の経口投与製剤。

【請求項39】

固結防止剤が、約5重量%～約45重量%の量で前記経口投与製剤中に存在する、請求項29～38のいずれか1項に記載の経口投与製剤。

【請求項40】

対象において疾患を予防する、治療する、及び/またはその重症度を軽減させるための薬剤の製造における、請求項1～16のいずれか1項に記載の固体自己乳化組成物または請求項28～39のいずれか1項に記載の経口投与製剤の使用であって、前記疾患が、炎症性障害、神経障害、精神障害、悪性腫瘍、免疫障害、代謝障害、感染症、胃腸障害、心血管障害、がん、疼痛のうちの少なくとも1つである、前記使用。

【請求項41】

対象における疾患を予防する、治療する、及び/またはその重症度を軽減させる方法であって、前記疾患が、炎症性障害、神経障害、精神障害、悪性腫瘍、免疫障害、代謝障害、栄養不足、感染症、胃腸障害、心血管障害、がん、疼痛のうちの少なくとも1つであり、それを必要とする対象に、有効量の請求項1～16のいずれか1項に記載の固体自己乳化組成物または請求項28～39のいずれか1項に記載の経口投与製剤を投与することを含む、前記方法。

【請求項42】

請求項1～16のいずれか1項に記載の所定量の前記固体自己乳化組成物を含む、少なくとも1つの容器を含む、キット。

【請求項43】

対象において所定の濃度範囲で少なくとも1つのカンナビノイドの血漿濃度を提供する方法であって、所定量の請求項1～19のいずれか1項に記載の固体自己乳化組成物または請求項28～39のいずれか1項に記載の経口投与製剤を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項44】

そのような治療を必要とする前記対象に、請求項1～16のいずれか1項に記載の固体自己乳化組成物または請求項28～39のいずれか1項に記載の経口投与製剤を投与することを含む、少なくとも1つのカンナビノイドの薬物動態プロファイルを改善するための方法。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/AU2019/050801</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<b>A61K 31/05 (2006.01) A61K 31/352 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/18 (2006.01) A61K 47/04 (2006.01)</b> <b>A61K 47/14 (2017.01) A61K 47/38 (2006.01) A61K 47/44 (2017.01) A61P 25/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)</b> <b>A61P 29/00 (2006.01)</b>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
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)		
Epoque, STN; Databases: Epodoc, WPIAP, Medline, TXTE, CAplus, Biosis, Embase; websites: Google.com; Keywords: cannabinoïd, CBD, THC, dronabinol, nabilone, marinol, hemp extract, marijuana extract, self-emulsify, self-assembly, liquid crystal, free flow, solid dosage, SEDDS, SMEDDS, SEFDDS, SMDDS, silica, Aeroperl, Syloid, Supernat, Aerosil, adsorbing powder, adsorbent, metal oxide, support, inert material, microcrystalline cellulose, starch, dextrose, polyoxyol castor oil, Kolliphor, Cremophor, triglyceride, diglyceride, monoglyceride, tricaproin, tricapyrin, tricaprin, trilaurin, vegetable, cotton seed, safflower, sunflower, peanut, linseed, corn, olive, coconut, soybean, sesame, chia, wheat germ, canola oil, metal, zinc, titanium, cerium, magnesium, oxide, dioxide & like terms; Name and Applicant searches conducted on PatentScope, Espacenet, AusPat, PubMed and IP Australia internal databases.		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Documents are listed in the continuation of Box C		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application earlier application or patent but published on or after the international filing date "E" 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) "Q" 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 9 September 2019		Date of mailing of the international search report 09 September 2019
Name and mailing address of the ISA/AU  AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaaustralia.gov.au		Authorised officer  Ross Heisey AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262833185

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		<b>PCT/AU2019/050801</b>
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2018/0085308 A1 (CannTab Therapeutics Limited) 29 March 2018 Abstract; para. 0008, 0045-0049, 0054-0055, 0060, 0066, 0092, Examples 1-10; claims 27-33	1-19, 31-47
X	WO 2018/011808 A1 (ICDPHARMA LTD) 18 January 2018 Abstract; para. 0011, 0129, 0149, 0153-0154; Examples 12-13; claims 5, 12, 32, 38, 41-42	1-19, 31-47
X	CHEMIAKOV, I., et al., "The effect of Pro NanoLipospheres (PNL) formulation containing natural absorption enhancers on the oral bioavailability of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in a rat model", European Journal of Pharmaceutical Sciences (2017) vol. 109, pages 21-30 Abstract; Section 2.2 at page 22; Results at pages 24 and 26; Table 1; Figs. 2-7	1-19, 31-47
X	GUMASTE, S.G., et al., "Development of solid SEDDS, VII: Effect of pore size of silica on drug release from adsorbed self-emulsifying lipid-based formulations", European Journal of Pharmaceutical Sciences (2017) vol. 110, pages 134-147 Abstract; Introduction at page 134; Section 2.6 at page 138; Section 4.2 at pages 145-146; Table 1	1-47
X	WO 2016/014454 A1 (PHARMACEUTICAL PRODUCTIONS, INC.) 28 January 2016 Abstract; para. 0013-0015, 0041-0042; Examples 1-4; claims 1-2, 4-13, 19-21, 27-28	20-30
P,X	WO 2019/135225 A1 (ICDPHARMA LTD.) 11 July 2019 Abstract; para. 0006, 0011-0012, 0035, 0046-0051, 0064, 0067, 0086, 0095; Examples 1-12; claims 1-17	1-47
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)		

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No.	
Information on patent family members		<b>PCT/AU2019/050801</b>	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
<b>Patent Document/s Cited in Search Report</b>		<b>Patent Family Member/s</b>	
<b>Publication Number</b>	<b>Publication Date</b>	<b>Publication Number</b>	<b>Publication Date</b>
US 2018/0085308 A1	29 March 2018	US 2018085308 A1	29 Mar 2018
		AU 2017334283 A1	04 Apr 2019
		CA 3005885 A1	28 Feb 2019
		CA 3005889 A1	28 Feb 2019
		CA 3036585 A1	05 Apr 2018
		US 2018250262 A1	06 Sep 2018
		US 2018263953 A1	20 Sep 2018
		US 2018263954 A1	20 Sep 2018
		WO 2018058235 A1	05 Apr 2018
		WO 2018/011808 A1	18 January 2018
AU 2017296180 A1	31 Jan 2019		
BR 112019000690 A2	24 Apr 2019		
CA 3030535 A1	18 Jan 2018		
CN 109952098 A	28 Jun 2019		
EP 3484468 A1	22 May 2019		
JP 2019523296 A	22 Aug 2019		
KR 20190029660 A	20 Mar 2019		
WO 2016/014454 A1	28 January 2016	WO 2016014454 A1	28 Jan 2016
		AU 2015292915 A1	23 Feb 2017
		CA 2992923 A1	28 Jan 2016
		EP 3171871 A1	31 May 2017
		US 2016015683 A1	21 Jan 2016
WO 2019/135225 A1	11 July 2019	WO 2019135225 A1	11 Jul 2019
<b>End of Annex</b>			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/02	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 47/44 (2017.01)	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 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 マヴリアノフ, ムサベク

オーストラリア国 3 1 3 0 ピクトリア, ブラックバーン ノース, クーニング ロード 6 0  
 F ターム(参考) 4C076 AA55 BB01 CC01 CC04 CC11 CC16 CC21 CC27 CC31 DD22  
 DD29A DD41 DD46A DD59S EE23F EE31 EE53A  
 4C086 AA01 AA02 BA08 MA03 MA05 MA34 MA52 NA03 ZA01 ZA36  
 ZA66 ZB07 ZB11 ZB26 ZB31 ZC21  
 4C206 AA01 AA02 CA19 DB09 DB47 GA03 GA26 MA03 MA05 MA54  
 MA72 NA03 ZA01 ZA36 ZA66 ZB07 ZB11 ZB26 ZB31 ZC21