



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년07월01일
(11) 등록번호 10-2680507
(24) 등록일자 2024년06월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/107 (2006.01) A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01) A61K 47/22 (2017.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/1075 (2013.01)
A61K 31/05 (2023.05)
- (21) 출원번호 10-2020-7003610
- (22) 출원일자(국제) 2018년07월06일
심사청구일자 2021년05월21일
- (85) 번역문제출일자 2020년02월06일
- (65) 공개번호 10-2020-0037247
- (43) 공개일자 2020년04월08일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2018/068452
- (87) 국제공개번호 WO 2019/008179
국제공개일자 2019년01월10일
- (30) 우선권주장
17180380.2 2017년07월07일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
US20130089600 A1*
WO2014165672 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
솔믹 리써치 게엠베하
독일 40225 뒤셀도르프 메로윈거플라츠 1에이
- (72) 발명자
크닐러 일즈
독일 41470 노이스 마스슈트라쎄 40
소웁 토마스
독일 44653 헤르네 샤프윈켈링 125
- (74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 10 항

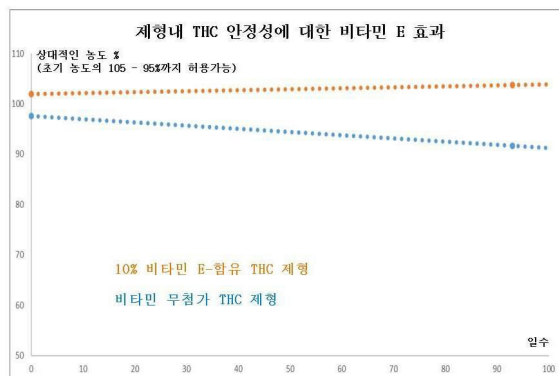
심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 **안정한 카나비노이드 조성물**

(57) 요약

본 발명은, 조성물이 수용액 내 컴포지트 마이셀로 된 마이셀 용액을 포함하고, 컴포지트 마이셀이 카나비노이드를 캡슐화하는 것을 특징으로 하는, 카나비노이드가 산화 및/또는 광화학적 분해로부터 안정화된, 카나비노이드, 특히 피토카나비노이드 또는 합성 카나비노이드를 포함하는 조성물을 개시한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/352 (2023.05)

A61K 47/22 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

카나비노이드를 포함하는 조성물로서,
상기 카나비노이드는 산화 또는 광화학적 분해로부터 안정화되고,
상기 조성물이 수용액 내 비-수성 알콕시화 용매 및 비-수성 비-알콕시화 용매의 컴포지트 마이셀 (composite micell)로 된 마이셀 용액을 포함하고,
상기 컴포지트 마이셀이 카나비노이드를 캡슐화하고,
상기 비-수성 알콕시화 용매가 토크페롤 폴리알킬렌 글리콜 카르복실레이트이고,
상기 비-수성 비-알콕시화 용매 (non-aqueous non-alkoxylated solvent) 및 상기 조성물이 수용액 내 비-수성 알콕시화 용매 및 비-수성 비-알콕시화 용매로 된 컴포지트 마이셀 (composite micell)인 마이셀 용액을 포함하고,
상기 비-수성 알콕시화 용매 및 비-수성 비-알콕시화 용매로 된 컴포지트 마이셀이 카나비노이드를 캡슐화하고,
상기 비-수성 비-알콕시화 용매가 토크페롤 또는 토크트리에놀이,
상기 비-수성 알콕시화 용매 : 상기 비-수성 비-알콕시화 용매의 중량비가 9:1 - 99:1인, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,
상기 카나비노이드가 카나비디올 (cannabidiol) 또는 드로나비놀 (dronabinol)인, 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,
상기 비-수성 알콕시화 용매가 토크페롤 폴리에틸렌 글리콜 다이카르복실레이트이거나; 또는
상기 비-수성 알콕시화 용매가 상기 조성물의 총 중량에 대해 5 - 50 중량%의 함량으로 존재하는, 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,
상기 비-수성 알콕시화 용매가 토크페롤 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트이거나; 또는
상기 비-수성 알콕시화 용매가 상기 조성물의 총 중량에 대해 10 - 20 중량%의 함량으로 존재하는, 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,
상기 카나비노이드가 상기 조성물의 총 중량에 대해 0.1 - 5 중량%의 함량으로 존재하는, 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,
상기 카나비노이드가 상기 조성물의 총 중량에 대해 0.1 - 2 중량%의 함량으로 존재하는, 조성물.

청구항 7

제1항에 따른 조성물을 포함하는, 경구 약학적 제형 또는 국소 약학적 제형인, 약학적 제형.

청구항 8

하기 단계를 순서대로 포함하는, 카나비노이드를 산화 분해 또는 광화학적 분해로부터 안정화하는 방법으로서:

- a. 소정량의 비-수성 알콕시화 용매를, 비-수성 알콕시화 용매의 용융물을 수득하기 위해 35 - 70℃의 제1 온도로 가열하는 단계,
- b. 상기 비-수성 알콕시화 용매의 용융물에, 소정량의 비-수성 비-알콕시화 용매를 첨가하고, 비-수성 알콕시화 용매의 용융물에 비-수성 비-알콕시화 용매가 용해되도록 혼합하여, 제1 균질 액체 혼합물을 제조하는 단계로서, 상기 제1 균질 액체 혼합물의 온도는 상기 제1 온도의 10℃ 이내로 유지되되, 상기 온도가 적어도 비-수성 알콕시화 용매의 용융 온도에 상응하는, 단계,
- c. 상기 제1 균질 액체 혼합물에 카나비노이드를 소정량으로 첨가하고, 제1 균질 액체 혼합물에 카나비노이드가 용해되도록 혼합하여, 제2 균질 액체 혼합물을 제조하는 단계로서, 제2 균질 액체 혼합물의 제2 혼합 온도는 상기 제1 온도의 10℃ 이내로 유지되되, 상기 제2 혼합 온도가 적어도 상기 비-수성 알콕시화 용매의 용융 온도에 상응하는, 단계,
- d. 상기 제2 균질 액체 혼합물에, 수용액을 소정량으로 첨가 및 혼합하여, 카르복시 모이어티를 2개 이상 가진 카르복시산 수용액 내 카나비노이드를 캡슐화하는 비-수성 알콕시화 용매 및 비-수성 비-알콕시화 용매 마이셀로 된 마이셀 용액을 형성하는 단계로서, 상기 카르복시 모이어티를 2개 이상 가진 카르복시산의 수용액의 제3 혼합 온도가 상기 제1 온도의 10℃ 이내이되, 상기 온도가 적어도 상기 비-수성 알콕시화 용매의 용융 온도에 상응하는, 단계,
- e. 상기 마이셀 용액의 온도를 상기 비-수성 알콕시화 용매 및 비-수성 비-알콕시화 용매의 용융 온도 미만으로 낮추고, 선택적으로는, 상기 마이셀 용액이 시각적으로 투명해질 때까지 온도를 유지시키는 단계;

상기 비-수성 알콕시화 용매가 토코페롤 폴리알킬렌 글리콜 카르복실레이트이고, 상기 비-수성 비-알콕시화 용매가 토코페롤 또는 토코트리에놀이고, 상기 비-수성 알콕시화 용매 : 상기 비-수성 비-알콕시화 용매의 중량비가 9:1 - 99:1인, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 단계 a에서, 소정량의 비-수성 알콕시화 용매를, 비-수성 알콕시화 용매의 용융물을 수득하기 위해 40 - 55℃의 제1 온도로 가열하거나; 또는

상기 단계 d에서, 상기 제2 균질 액체 혼합물에, 카르복시 모이어티를 2개 이상 가진 카르복시산의 수용액을 소정량으로 첨가하는 것인, 방법.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 비-수성 알콕시화 용매가 토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트이거나; 또는

상기 비-수성 알콕시화 용매가 제형의 총 중량에 대해 10 - 30 중량%의 함량으로 존재하거나; 또는

상기 카나비노이드가 제형의 총 중량에 대해 0.1 - 5 중량%의 함량으로 존재하거나; 또는

상기 방법이, 단계 a 후 및 단계 b 전에, 상기 비-수성 알콕시화 용매가 용융된 상태로 유지되도록 온도를 유지하면서, 상기 비-수성 알콕시화 용매의 용융물에 폴리올을 소정량으로 첨가하고, 비-수성 알콕시화 용매의 용융물에 상기 폴리올이 용해되도록 혼합하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 카나비노이드가 산화 및/또는 광화학적 분해 (photochemical degradation)로부터 안정화된, 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물 (lipophilic bioactive compound)을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 약학적 제형은 의도한 효과를 발생시킬 수 있도록 활성 성분을 신체 흡수시켜 타겟 조직에 도달하게 할 수 있다. 활성 성분이 소정의 경로를 통해 투여되어야 하는 경우, 활성 성분 및 이의 제형의 물리-화학적 특성에 대해 수많은 사항들이 고려되어야 한다.

[0003] 예를 들어, 경구 경로를 통한 장관에 의한 활성 성분의 흡수, 즉 전신 순환계로의 유입 능력은 산 (위산), 효소 분해 (예, 췌장 효소) 및 수용성에 대한 이의 안정성에 상당히 좌우된다.

[0004] 또한, 피부를 통한 흡수 역시, 활성 성분이, 혈액 및 림프관이 없는 피부 세포 및 섬유로 구성된 상위 표피로 구성된 피부 상부 층, 하부 진피를 통해 혈관이 있는 피하 환경으로 우회하는 능력에 좌우된다.

[0005] 장관에서, 친유성 화합물은 양친매성 특성을 가진 담즙염의 도움을 받아 수용성이 된다. 담즙염의 도움으로, 친유성 성분은 내부 친유성 모이어티와 외부 수용성 모이어티로 구성되는 작은 구형 구조, 이른바 마이셀 안에 포획되어, 기존에 수불용성인 친유성 성분은 수용성이 된다.

[0006] 그러나, 내인성 프로세스는 상대적으로 효율이 낮다. 내인성 프로세스에는 대부분 친유성 화합물 자체에 의한 담낭의 담즙염 분비 자극 및 수반되는 음식물 섭취가 필요하다. 효율은 성분을 담즙염과 접촉시켜 에멀전을 제조하는 장관의 규칙적인 운동뿐 아니라 분비될 수 있는 담즙염의 양에 의해 결정된다.

[0007] 일반적으로, 이러한 프로세스는 친유성 화합물의 흡수를 최대 5-15%의 생체이용성으로 증가시키며, 이는 건강한 청년의 경우에는 공급이 충분하다. 그러나, 질환자 또는 노인 개체의 경우, 이러한 정해진 프로세스는, 비타민 A, D, E 및 K의 비타민 부족증 및 그의 유비퀴놀/유비퀴논과 같은 필수 인자, 또는 필수 지방산으로 인해, 활성 성분의 원하는 효과를 발휘하거나 또는 건강과 안녕을 유지하는데 충분하지 않을 수 있다. 또한, 흔히 친유성 또는 수지-유사 불안정한 성분을 함유한 열매 또는 식물 유래 천연 추출물이 더이상 흡수되지 않을 수 있다.

[0008] 이들 성분을 에멀전화하기 위한 다수의 공정들이 문헌에 기술되어 있으며, 다년간 사용되어 왔다. 그러나, 이러한 에멀전은 장관내 불안정성으로 인해 효율이 낮을 수 있으며, 임계 마이셀 농도 이하로 희석되고 이로써 마이셀 제형이 불안정하게 됨으로써, 에멀전이 "파괴"될 수 있다.

[0009] 상기한 문제들은, 또한, 대부분의 경우 유효 수명이 충분하지 않은 액체 또는 겔-유사 제형일 경우에는, 빛 및 산소 노출에 반응하여 에멀전화된 성분이 분해되면, 로젠제 또는 캡슐제와 같은 고체 형태와 비교해, 에멀전내 성분의 이용가능성을 추가로 감소시키므로, 더욱 악화된다.

[0010] 카나비노이드는 수용액 내 낮은 용해성 및 안정성을 나타내며, 따라서 섭취 또는 국소 적용에 적합하지 않은 유기 용매에 용해시키거나 또는 오일성 용액으로서 흔히 제형화된다. 카나비노이드는, 오일성 용액으로 제형화되거나 또는 유기 용매 내에 용해되는 경우, 산화 분해 및 광화학적 분해를 모두 겪게 되며, 이는 분석을 통해 신속하게 검출가능하다.

[0011] 따라서, 불안정한 것과는 다르게, 장관 통과시 성분의 안정성을 개선하고, 특히 방사선, 온도 변화 및/또는

태양광 노출시 우수한 유효 기간을 또한 나타내는, 친유성 활성 성분에 대한 제형이 필요한 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

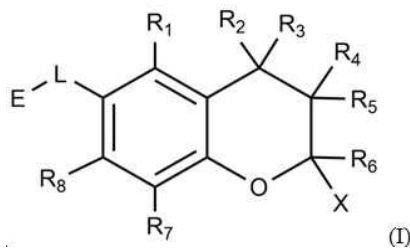
(특허문헌 0001) 국제공개공보 WO 2014/165672(2014.10.09.)

(특허문헌 0002) 미국 특허출원공개공보 US 2013/0089600호(2013.04.11.)

발명의 내용

[0012] 본 발명에 따른 조성물 및 조성물의 수득 방법은, 고 효율로 전체 위장관을 통해 쉽게 이용가능하고 비-수성 비-알콕시화 용매 (non-aqueous non-alkoxylated solvent)로 된 마이셀 및/또는 비-수성 알콕시화 화합물과 비-수성 비-알콕시화 화합물로 된 콤포지트 마이셀 (composite micell), 예를 들어 TPGS/토코페롤 콤포지트 마이셀 내에 카나비노이드를 캡슐화함으로써 최신 기술에 따른 조성물과 비교해 빛 및/또는 열 분해에 대해 강화된 안정성을 나타내는 방식으로, 활성 성분, 특히 카나비노이드와 같은 친유성 또는 수지성 활성 성분을 제형화하기 위한 수단을 제공한다. 이로써, 최신 기술에 따른 조성물에 요구되는 특별한 대책 없이도 주변 조건에서 쉽게 보관할 수 있는 제형을 제공할 수 있다. 특히, 제형은 냉장 보관 및/또는 암 조건에서의 보관이 필수적이지 않다.

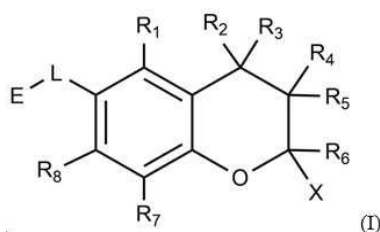
[0013] 본 발명의 과제는, 수용액 내 비-수성 알콕시화 용매 마이셀인 마이셀 용액을 포함하며; 비-수성 알콕시화 용매 마이셀이 친유성 생활성 화합물을 캡슐화하고; 비-수성 알콕시화 용매가 식 (I)을 가지는 것을 특징으로 하는, 친유성 생활성 화합물이 산화 및/또는 광화학적 분해로부터 안정화된, 카나비노이드, 특히 피토카나비노이드 또는 합성 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물을 포함하는 조성물을 제공하는 것이다:



[0014] 상기 식에서, L은 링커 세그먼트 또는 화학 결합이고; E는 -O-R-의 반복을 포함하는 식을 가진 알콕시화 세그먼트이되, 여기서, R은 선형 또는 분지형의 C2 - C5 알킬 쇠이고; X는 선형 또는 분지형의 알킬 쇠이고; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 H 또는 CH₃이다.

[0016] 본 발명의 추가적인 과제는, 하기 단계를 순서대로 포함하는, 카나비노이드, 특히 피토카나비노이드 또는 합성 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물을 산화 및/또는 광화학적 분해로부터 안정화하는 방법을 제공하는 것이다:

[0017] a. 식 (I)을 가진 소정량의 비-수성 알콕시화 용매를, 비-수성 알콕시화 용매의 용융물 (melt)을 수득하기 위해 제1 온도로 가열하는 단계:



[0018] 상기 식에서, L은 링커 세그먼트 또는 화학 결합이고; E는 -O-R-의 반복을 포함하는 식을 가진 알콕시화 세그먼트이되, 여기서, R은 선형 또는 분지형의 C2 - C5 알킬 쇠이고; X는 선형 또는 분지형의 알킬 쇠이고; R₁, R₂,

R₃, R₄, R₅, R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 H 또는 CH₃임,

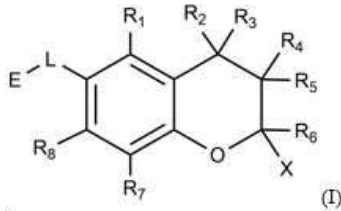
[0020] b. 상기 비-수성 알콕시화 용매의 용융물에 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물을 소정량으로 첨가하고, 비-수성 알콕시화 용매의 용융물에 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물이 용해되도록 혼합하여, 제1 균질 액체 혼합물을 제조하는 단계로서, 단계 동안에 제1 균질 액체 혼합물의 제1 혼합 온도는 제1 온도의 10℃ 이내에서 유지되되, 상기 온도가 적어도 비-수성 알콕시화 용매의 용융 온도에 상응하는, 단계,

[0021] c. 제1 균질 액체 혼합물에, 수용액, 바람직하게는 카르복시 모이어티를 2개 이상 가진 카르복시산의 수용액을 소정량으로 첨가 및 혼합하여, 수용액, 바람직하게는 카르복시 모이어티를 2개 이상 가진 카르복시산의 수용액 내 친유성 생활성 화합물을 캡슐화하는 비-수성 알콕시화 용매 마이셀인 마이셀 용액을 형성하는 단계로서, 상기 수용액, 바람직하게는 카르복시 모이어티를 2개 이상 가진 카르복시산의 수용액의 온도는 제1 온도의 10℃ 이내이되, 상기 온도가 적어도 비-수성 알콕시화 용매의 용융 온도에 상응하는, 단계, 및

[0022] d. 마이셀 용액의 온도를 비-수성 알콕시화 용매의 용융 온도 미만으로 낮추는 단계.

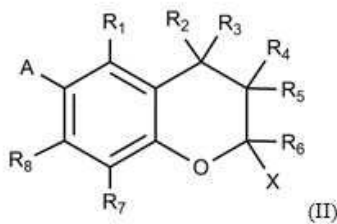
[0023] 본 발명의 또 다른 과제는, 하기 단계를 순서대로 포함하는, 카나비노이드, 특히 피토키나비노이드 또는 합성 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물을 산화 및/또는 광화학적 분해로부터 안정화하는 방법을 제공하는 것이다:

[0024] a. 식 (I)을 가진 소정량의 비-수성 알콕시화 용매를, 비-수성 알콕시화 용매의 용융물을 수득하기 위해 바람직하게는 35 - 79℃, 더 바람직하게 40 - 55℃의 제1 온도로 가열하는 단계:



[0025] 상기 식에서, L은 링커 세그먼트 또는 화학 결합이고; E는 -OR-의 반복을 포함하는 식을 가진 알콕시화 세그먼트이되, 여기서, R은 선형 또는 분지형의 C2 - C5 알킬 쇠이고; X는 선형 또는 분지형의 알킬 쇠이고; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈은 각각 독립적으로 H 또는 CH₃임,

[0027] b. 비-수성 알콕시화 용매의 용융물에, 식 (II)를 가진 소정량의 비-수성 비-알콕시화 용매를 첨가하고, 비-수성 알콕시화 용매의 용융물에 비-수성 비-알콕시화 용매가 용해되도록 혼합하여, 제1 균질 액체 혼합물을 제조하는 단계로서, 단계 동안에 제1 균질 액체 혼합물의 온도는 제1 온도의 10℃ 이내로 유지되되, 상기 온도가 적어도 비-수성 알콕시화 용매의 용융 온도에 상응하는, 단계:



[0028] 상기 식에서, A는 H, SH, NH₂, COOH, CONH₂ 또는 OH이거나, 또는 하나의 H, SH, NH₂, COOH, CONH₂ 또는 OH를 적어도 가진 C1-C8 알킬 세그먼트 또는 C2-C8 알케닐 세그먼트이고; X는 선형 또는 분지형의 알킬 또는 알케닐 쇠이고; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈은 각각 독립적으로 H 또는 CH₃임,

[0030] c. 제1 균질 액체 혼합물에 카나비노이드와 같은 소정량의 친유성 생활성 화합물을 첨가하고, 제1 균질 액체 혼합물에 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물이 용해되도록 혼합하여, 제2 균질 액체 혼합물을 제조하는 단계로서, 단계 동안에 제2 균질 액체 혼합물의 제2 혼합 온도는 제1 온도의 10℃ 이내로 유지되되, 제2 혼합 온도가 적어도 상기 비-수성 알콕시화 용매의 용융 온도에 상응하는, 단계,

[0031] d. 제2 균질 액체 혼합물에, 수용액, 바람직하게는 카르복시 모이어티를 2개 이상 가진 카르복시산의 수용

액을 소정량으로 첨가 및 혼합하여, 카르복시 모이어티를 2개 이상 가진 카르복시산 수용액 내 카나비노이드를 캡슐화하는 비-수성 알콕시화 용매 및 비-수성 비-알콕시화 용매 마이셀로 된 마이셀 용액을 형성하는 단계로서, 카르복시 모이어티를 2개 이상 가진 카르복시산의 수용액의 제3 혼합 온도는 제1 온도의 10℃ 이내이 되, 제3 혼합 온도가 적어도 비-수성 알콕시화 용매의 용융 온도에 상응하는, 단계, 및

[0032] e. 마이셀 용액의 온도를 비-수성 알콕시화 용매 및 비-수성 비-알콕시화 용매의 용융 온도 미만으로 낮추고, 선택적으로, 마이셀 용액이 시각적으로 투명해질 때까지 그 온도에서 유지시키는 단계.

[0033] 본 발명의 또 다른 과제는 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물의 산화 및/또는 광화학적 분해를 줄이기 위한 전술한 과제에 따른 조성물의 용도를 제공하는 것이다.

[0034] 본 발명의 또 다른 과제는 약학적 제형, 바람직하게는 경구 또는 국소 약학적 제형으로서 전술한 과제에 따른 조성물의 사용 방법을 제공하는 것이다.

[0035] 본 발명의 추가적인 구현예들은 종속항으로 기술된다.

도면의 간단한 설명

[0036] 본 발명의 바람직한 구현예들이 도면을 참조하여 아래에 기술되며, 이는 본 발명의 바람직한 구현예를 설명하기 위한 것으로, 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 도면에서,

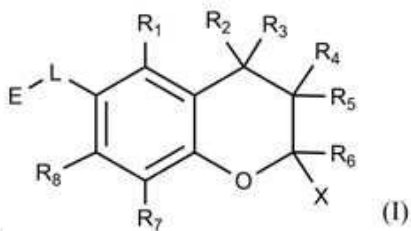
도 1은 여러가지 안정화 시스템에서의 THC 함량을 나타낸 것이다. 상단 데이터 세트는 시간 경과에 따라 거의 평탄하며, 이는 토크페를 1 중량% 포함하는 시스템에서의 테트라하이드로카나비놀 (THC)의 상대적인 농도 전개를 나타낸 것이다. 하단 데이터 세트는 경시적인 감소가 관찰되며, 이는 토크페를 포함하지 않는 테트라하이드로카나비놀 (THC)의 상대적인 농도 전개를 나타낸 것이다. 하단 데이터 세트에서, THC의 초기 농도는 0일째 THC 초기 농도에 대해 93일째에 91%로 감소하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 조성물에 사용되는 화합물, 특히 친유성 생활성 화합물, 비-수성 알콕시화 용매 및 비-수성 비-알콕시화 용매 및 기타 성분은 약제학적으로 허용가능한 등급일 수 있으며, 즉 약제학적으로 허용가능한 것으로 이해된다.

[0038] 본 발명에 따른 방법은, 단계 a-d 또는 e에서, 용융물, 액체 또는 겔을 교반하여 균질한 용액 또는 혼합물을 충분히 혼합 및 수득함으로써, 형성된 용융물 및 혼합물 액체 또는 겔을 가공 처리하는 것으로 이해된다.

[0039] 제1 측면에서, 본 발명은, 조성물이 수용액 내 비-수성 알콕시화 용매 마이셀 형태의 마이셀 용액을 포함하고; 비-수성 알콕시화 용매 마이셀이 친유성 생활성 화합물을 캡슐화하고; 비-수성 알콕시화 용매가 식 (I)을 가지는 것을 특징으로 하는, 친유성 생활성 화합물이 산화 및/또는 광화학적 분해로부터 안정화된, 카나비노이드, 특히 피토카나비노이드 또는 합성 카나비노이드와 같은 친유성 활성 화합물을 포함하는 안정화된 조성물을 제공한다:



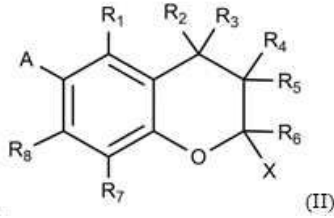
[0040]

[0041] 상기 식에서, L은 링커 세그먼트 또는 화학 결합이고; E는 -OR-의 반복을 포함하는 식을 가진 알콕시화 세그먼트이되, 여기서, R은 선형 또는 분지형의 C2 - C5 알킬 쇠이고; X는 선형 또는 분지형의 알킬 쇠이고; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈은 각각 독립적으로 H 또는 CH₃이다.

[0042] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 조성물은 수용액 내 비-수성 알콕시화 용매 마이셀인 마이셀 용액을 포함하는 액체 또는 겔 형태이며, 비-수성 알콕시화 용매 마이셀은 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물을 캡슐화한다. 마이셀 내 친유성 생활성 화합물의 캡슐화는 수성 환경에서의 친유성 생활성 화합물의 용해를 지원하고, 다른 한편으로는 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물을 분해로부터 안정화하는데 일조하며, 카나비

노이드와 같은 친유성 생활성 화합물의 증량을 위해 추가적인 유기 용매를 필요로 하지 않는다.

[0043] 바람직한 구현예에서, 조성물은 비-수성 비-알콕시화 용매를 더 포함하며, 조성물은 수용액 내 비-수성 알콕시화 용매 및 비-수성 비-알콕시화 용매 마이셀로 된 마이셀 용액을 포함하며, 비-수성 알콕시화 용매 및 비-수성 비-알콕시화 용매 마이셀은 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물을 캡슐화하며, 비-수성 비-알콕시화 용매는 식 (II)를 가진다:



[0044] 상기 식에서, A는 H, SH, NH₂, COOH, CONH₂ 또는 OH이거나, 또는 하나의 H, SH, NH₂, COOH, CONH₂ 또는 OH를 적어도 가진 C1-C8 알킬 세그먼트 또는 C2-C8 알케닐 세그먼트이고; X는 선형 또는 분지형의 알킬 또는 알케닐 쇠이고; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈은 각각 독립적으로 H 또는 CH₃이다.

[0046] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 조성물에서, 친유성 생활성 화합물은 식물 또는 동물로부터 단리된 친유성 생활성 화합물, 특히 광-민감성 친유성 생활성 화합물로부터 선택될 수 있다. 이는, 비타민 A와 같은 친유성 비타민, 플라보노이드, 카나비노이드, 유비퀴놀/유비퀴논, 피토스테롤, 피토에스트로겐, 폴리페놀, 안토시아닌, 오메가-3 지방산, 루테인과 같은 카로티노이드, 아스타잔틴 (astaxanthine), 베타-카로틴 등의 화합물을 포함한다. 다른 예로, 친유성 생활성 화합물은 약제학적 활성 성분일 수 있다. 특히, 친유성 생활성 화합물은 카나비디올 또는 테트라하이드로카나비놀과 같은 카나비노이드로부터 선택될 수 있다. 카나비디올 (CBD)은 카나비스에서 동정된 113종 이상의 활성 카나비노이드들 중 하나이다. 이것은 식물 추출물의 최대 40%를 차지하는 주요 피토카나비노이드이며, 부작용, 특히 잠재적인 중독성이 없는 것으로 보고된 임상 보고에 따라 매우 광범위한 잠재적인 의학적 용도를 가진 것으로 보인다. 이 화합물은 광 및/또는 열 노출시 특히 불안정한 것으로 알려져 있으며, 따라서 용액을 수일 이상 보관할 수 없어 결정질 고체로서 보관한다. 카나비디올은 또한 수용액에 난용성이며, 그래서 수용액 내 카나비디올이 캡슐화된 마이셀 형태인 마이셀 용액을 제공함으로써 이의 용해성, 즉 생체이용성을 높일 수 있다. 이는 테트라하이드로카나비놀에도 동일하게 적용될 수 있다.

[0047] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 조성물에서, 비-수성 비-알콕시화 용매는 α-, β-, γ- 또는 δ-토코페롤과 같은 토코페롤, 또는 α-, β-, γ- 또는 δ-토코트리에놀과 같은 토코트리에놀이다. 토코페롤 및 토코트리에놀은 식물성 오일, 견과류 및 씨앗과 같은 소스로부터 상업적으로 쉽게 입수가능하다. 이 물질은 특히 안정적인 마이셀의 형성을 보조하며, 아울러 본 발명에서 사용가능한 토코페롤 및/또는 토코트리에놀 중 일부는 비타민 E 활성도 가진다. 특정 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 카나비노이드와 구조적으로 유사한 토코페롤의, 특히 하나 이상의 비-수성 알콕시화 용매와의 조합 사용이, 본 발명에 따른 조성물에서 관찰되는 안정화 효과를 제공한다.

[0048] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 조성물에서, 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물은 조성물의 총 증량에 대해 0.1 - 10 중량%, 바람직하게는 0.1 - 7 중량%의 함량으로 존재한다.

[0049] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 조성물에서, 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물은 조성물의 총 증량에 대해 0.1 - 10 중량%, 바람직하게는 0.1 - 7 중량%의 함량으로 존재하며, 비-수성 알콕시화 용매 및 비-수성 비-알콕시화 용매는 조성물의 총 증량에 대해 5 - 50 중량%, 바람직하게는 10 - 20 중량%의 함량으로 존재할 수 있으며, 나머지 성분은 수용액, 바람직하게는 카르복시 모이어티를 2개 이상 가진 카르복시산의 수용액으로 구성된다.

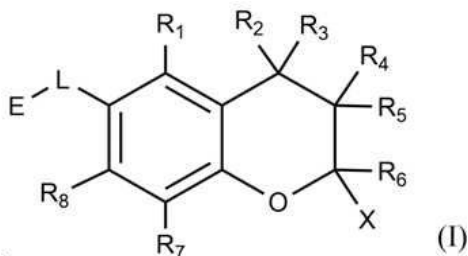
[0050] 본 발명에 따른 조성물이 조성물의 총 증량에 대해 친유성 생활성 화합물을 0.1 - 10 중량%로 포함할 수 있지만, 카나비노이드의 함량은 일반적으로는 0.1 - 3 중량% 범위이며, 크릴 오일 및/또는 아스타잔틴의 함량은 0.1 - 6.5 중량% 범위이고, 그라비올라 식물 추출물의 함량은 일반적으로 0.1 - 8 중량%의 범위이고, 강황 (curcuma) 식물 추출물의 함량은 일반적으로 0.5 - 4 중량%의 범위이고, 유비퀴논 (ubichinone)의 함량은 일반적으로 0.1 - 5 중량%의 범위이고, 프로폴리스 및 가시오갈피 (Siberian ginseng) 식물 추출물의 함량은 일반적으로 0.1 - 4 중량% 범위이다.

[0051] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 조성물에서, 비-수성 알콕시화 용매 : 비-수성 비-알콕시화 용매의 중량비는 5:1 - 199:1이고, 바람직하게는 19:1 - 99:1이다. 이 비율은, 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물의 양호한 생체이용성을 추가적으로 허용하는, 비-수성 비-알콕시화 및 비-수성 알콕시화 용매로 된 안정적인 컴포지트 마이셀을 형성할 수 있다. 예를 들어, 비-수성 비-알콕시화 용매가 토크페롤이고, 비-수성 알콕시화 용매가 TPGS일 경우, TPGS : 토크페롤 중량비는 예를 들어 약 19:1, 49:1, 99:1과 같이 상기한 범위내일 수 있다.

[0052] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 조성물에서, 수용액은 카르복시 모이어티를 2개 이상 가진 카르복시산 또는 이의 염의 수용액으로 형성될 수 있다. 특히, 카르복시 모이어티를 2개 이상 가진 카르복시산 또는 이의 염의 수용액은 하나의 카르복시 모이어티를 가진 하나 이상의 카르복시산 또는 이의 염을 더 포함할 수 있다. 2 이상의 카르복시 모이어티를 가진 적절한 카르복시산 또는 이의 염에 대한 예로는 구연산과 같은 트리카르복시산 등의 산 또는 이의 모노-, 다이- 또는 트리-염이다.

[0053] 제2 측면에서, 본 발명은, 하기 단계를 순서대로 포함하는, 카나비노이드, 특히 피토카나비노이드 또는 합성 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물을 산화 및/또는 광화학적 분해로부터 안정화하는 방법을 제공한다:

[0054] a. 식 (I)을 가진 소정량의 비-수성 알콕시화 용매를, 비-수성 알콕시화 용매의 용융물을 수득하기 위해 제1 온도로 가열하는 단계:



[0055] 상기 식에서, L은 링커 세그먼트 또는 화학 결합이고; E는 -OR-의 반복을 포함하는 식을 가진 알콕시화 세그먼트이되, 여기서, R은 선형 또는 분지형의 C2 - C5 알킬 쇠이고; X는 선형 또는 분지형의 알킬 쇠이고; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈은 각각 독립적으로 H 또는 CH₃임,

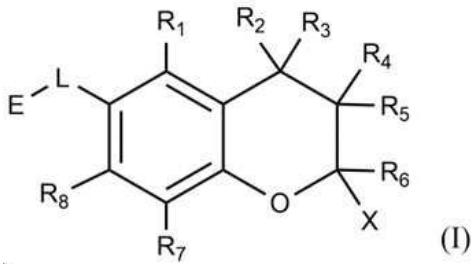
[0057] b. 비-수성 알콕시화 용매의 용융물에 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물을 소정량으로 첨가하고, 비-수성 알콕시화 용매의 용융물에 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물이 용해되도록 혼합하여, 제1 균질 액체 혼합물을 제조하는 단계로서, 단계 동안에 제1 균질 액체 혼합물의 제1 혼합 온도가 제1 온도의 10°C 이내로 유지되되, 제1 혼합 온도가 적어도 비-수성 알콕시화 용매의 용융 온도에 상응하는, 단계,

[0058] c. 제1 균질 액체 혼합물에, 수용액, 바람직하게는 카르복시 모이어티를 2개 이상 가진 카르복시산의 수용액을 소정량으로 첨가하고 혼합하여, 수용액, 바람직하게는 카르복시 모이어티를 2개 이상 가진 카르복시산의 수용액 내 친유성 생활성 화합물을 캡슐화하는 비-수성 알콕시화 용매 마이셀로 된 마이셀 용액을 형성하는 단계로서, 수용액, 바람직하게는 카르복시 모이어티를 2개 이상 가진 카르복시산의 수용액의 온도가 제1 온도의 10°C 이내이되, 상기 온도가 적어도 비-수성 알콕시화 용매의 용융 온도에 상응하는, 단계,

[0059] d. 마이셀 용액의 온도를 비-수성 알콕시화 용매의 용융 온도 미만으로 낮추고, 선택적으로는, 마이셀 용액이 시각적으로 투명해질 때까지 온도를 유지시키는 단계.

[0060] 제3 측면에서, 본 발명은, 하기 단계를 순서대로 포함하는, 카나비노이드, 특히 피토카나비노이드 또는 합성 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물을 산화 및/또는 광화학적 분해로부터 안정화하는 방법을 제공한다:

[0061] a. 식 (I)을 가진 소정량의 비-수성 알콕시화 용매를, 비-수성 알콕시화 용매의 용융물을 수득하기 위해 바람직하게는 35 - 70°C, 더 바람직하게는 40 - 55°C의 제1 온도로 가열하는 단계:



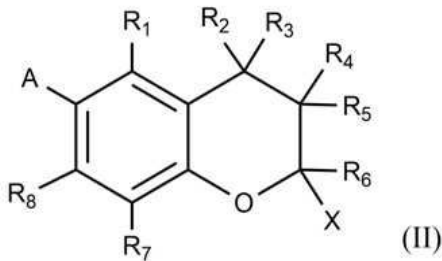
[0062]

[0063]

상기 식에서, L은 링커 세그먼트 또는 화학 결합이고; E는 -O-R-의 반복을 포함하는 식을 가진 알콕시화 세그먼트이되, 여기서, R은 선형 또는 분지형의 C2 - C5 알킬 쇠이고; X는 선형 또는 분지형의 알킬 쇠이고; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈은 각각 독립적으로 H 또는 CH₃임.

[0064]

b. 비-수성 알콕시화 용매의 용융물에, 식 (II)를 가진 소정량의 비-수성 비-알콕시화 용매를 첨가하고, 비-수성 알콕시화 용매의 용융물에 비-수성 비-알콕시화 용매가 용해되도록 혼합하여, 제1 균질 액체 혼합물을 제조하는 단계로서, 단계 동안에 제1 균질 액체 혼합물의 온도가 제1 온도의 10°C 이내로 유지되되, 상기 온도가 적어도 비-수성 알콕시화 용매의 용융 온도에 상응하는, 단계:



[0065]

[0066]

상기 식에서, A는 H, SH, NH₂, COOH, CONH₂ 또는 OH이거나, 또는 하나의 H, SH, NH₂, COOH, CONH₂ 또는 OH를 적어도 가진 C1-C8 알킬 세그먼트 또는 C2-C8 알케닐 세그먼트이고; X는 선형 또는 분지형의 알킬 또는 알케닐 쇠이고; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈은 각각 독립적으로 H 또는 CH₃임,

[0067]

c. 제1 균질 액체 혼합물에 카나비노이드와 같은 소정량의 친유성 생활성 화합물을 첨가하고, 제1 균질 액체 혼합물에 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물이 용해되도록 혼합하여, 제2 균질 액체 혼합물을 제조하는 단계로서, 단계 동안에 제2 균질 액체 혼합물의 제2 혼합 온도가 제1 온도의 10°C 이내로 유지되되, 제2 혼합 온도가 적어도 비-수성 알콕시화 용매의 용융 온도에 상응하는, 단계,

[0068]

d. 제2 균질 액체 혼합물에, 수용액, 바람직하게는 카르복시 모이어티를 2개 이상 가진 카르복시산의 수용액을 소정량으로 첨가 및 혼합하여, 카르복시 모이어티를 2개 이상 가진 카르복시산 수용액 내 카나비노이드를 캡슐화하는 비-수성 알콕시화 용매 및 비-수성 비-알콕시화 용매 마이셀로 된 마이셀 용액을 형성하는 단계로서, 카르복시 모이어티를 2개 이상 가진 카르복시산의 수용액의 제3 혼합 온도가 제1 온도의 10°C 이내이되, 상기 온도가 적어도 비-수성 알콕시화 용매의 용융 온도에 상응하는, 단계,

[0069]

e. 마이셀 용액의 온도를 비-수성 알콕시화 용매 및 비-수성 비-알콕시화 용매의 용융 온도 미만으로 낮추고, 선택적으로는, 마이셀 용액이 시각적으로 투명해질 때까지 온도를 유지시키는 단계.

[0070]

친유성 생활성 화합물은, 따라서, 수용액 내 친유성 생활성 화합물을 캡슐화하는 비-수성 알콕시화 및 비-수성 비-알콕시화 용매 마이셀로 된 마이셀 용액의 형성으로 안정화됨으로써, 산화 및/또는 광화학적 분해로부터 보호될 수 있다. 따라서 안정화된 친유성 생활성 화합물은 실온에서 양호한 유효 기간 (shelf life)을 가지며, 추가적으로 안정화된 친유성 생활성 화합물을 보관하는 용기에 보호성 기체 (protective gas)의 충전 필요성이 없어진단다.

[0071]

본 발명에 따른 친유성 생활성 화합물의 안정화 방법은 온도-제어 수단 및 예를 들어 자기 교반기와 같은 혼합 수단이 장착된 적절한 바셀에서 이루어질 수 있다.

[0072]

친유성 생활성 화합물의 안정화 방법에 대한 바람직한 구현예에서, 마이셀 용액의 온도를 비-수성 알콕시화 용매 및 비-수성 비-알콕시화 용매의 용융 온도 미만으로 낮추는 단계 e는 단계 d와 동시에 수행될 수 있으며, 특

히 카르복시산 수용액 첨가 후 후속적인 혼합 서브-단계와 동시에 수행될 수 있다.

[0073] 제4 측면에서, 본 발명은 본 발명의 제1 측면에 따른 조성물을 포함하는 약학적 제형을 제공한다. 약학적 제형은 주로 경구 또는 국소 제형들로부터 선택될 수 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0074] 특히, 조성물이 경구 제형으로 제공되는 경우, 조성물은 그대로 사용되거나, 착향제, 향산화제 등과 같은 다른 부형제와 조합될 수 있다. 경구 제형은 액체 또는 시럽, 겔 또는 캡슐화된 겔일 수 있다. 조성물이 국소 제형으로 제공되는 경우, 조성물은 그대로 사용되거나, 또는 예를 들어 오일 또는 일반적으로 연화제, 안정화제 등과 같은 기타 부형제와 조합될 수 있다. 국소 제형은 크림, 겔, 도찰제 또는 밤, 로션 또는 연고제 등일 수 있다. 대안적인 구현예에서, 조성물을 포함하는 국소 제형은, 바람직하게는 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물을 피부를 통해 혈류로 계속적으로 방출하는, 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물의 경피 패치, 즉 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물의 연장된 방출을 제공하는 경피 패치이다.

[0075] 제5 측면에서, 본 발명은 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물의 산화 분해 및/또는 광화학적 분해를 감소시키기 위한 본 발명의 제1 측면에 따른 조성물의 용도를 제공한다. 조성물은, 따라서, 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물이 비-수성 알콕시화 및 비-수성 비-알콕시화 용매로부터 형성되는 마이셀 안에 안정화되어 화합물이 방사선, 특히 자연광 및 광산화의 영향으로부터 보호된, 카나비노이드와 같은 친유성 생활성 화합물을 제공하는데 이용가능하다.

[0076] 제6 측면에서, 본 발명은 예를 들어 국소 또는 경구 제형과 같은 약학적 제형으로서 본 발명의 제1 측면에 따른 조성물의 용도를 제공한다.

[0077] 본 발명의 추가적인 구현예들은 종속항에 기술된다.

[0078] 실시예

[0079] 비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트 18 중량부를 비이커에 넣고, 1차 열은 노란색을 띠는 투명한 용융물이 형성될 때까지 70 - 80°C의 온도로 가열하였다. 이 용융물에 DL- α -토코페롤 (독일 BASF 사로부터 구입) 1 중량부를 첨가하고, 2차 노란색이 도는 투명한 용융물이 수득될 때까지 40 - 50°C의 온도에서 유지시켰다. 그런 후, 천연 추출물 또는 합성 성분으로서 카나비디올 1 중량부를 제2 용융물에 첨가하고, 카나비디올이 용해되어 3차 약간 노르스름한 투명한 용융물이 수득될 때까지 40 - 55°C의 온도에서 유지시켰다. 이후, 포타슘 소르베이트 0.1 중량부 및 구연산 0.05 중량부를 함유한 수용액 80 중량부를 40 - 55°C의 온도로 예비 가열한 다음, 이를 3차 용융물 내 물에 분산되도록 교반하면서 3차 용융물에 첨가하여, 약간 노란색이 도는 투명한 액체를 수득하였으며, 이를 4°C에서 냉각시켜 카나비디올을 포함하는 안정화된 조성물을 제조하였다.

도면

도면1

