



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년05월04일  
(11) 등록번호 10-2393596  
(24) 등록일자 2022년04월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/197 (2006.01)  
A61K 31/20 (2006.01) A61K 31/352 (2006.01)  
A61K 36/185 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)  
A61P 3/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 9/0056 (2013.01)  
A61K 31/197 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7033084
- (22) 출원일자(국제) 2017년04월21일  
심사청구일자 2020년04월10일
- (85) 번역문제출일자 2018년11월15일
- (65) 공개번호 10-2018-0134402
- (43) 공개일자 2018년12월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/028953
- (87) 국제공개번호 WO 2017/185038  
국제공개일자 2017년10월26일
- (30) 우선권주장  
62/326,490 2016년04월22일 미국(US)  
62/429,544 2016년12월02일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
W02016022936 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
리셉터 홀딩스, 인크.  
미국 워싱턴 시애틀 피프스 애비뉴 1420 스위트 4200
- (72) 발명자  
레온-베이, 안드레아  
미국 98199 워싱턴주 시애틀 콘스탄스 드라이브 더블유 2578  
웨스너, 그레고리  
미국 98199 워싱턴주 시애틀 콘스탄스 드라이브 더블유 2578
- (74) 대리인  
양영준, 여호섭, 신지은, 이상남

전체 청구항 수 : 총 19 항

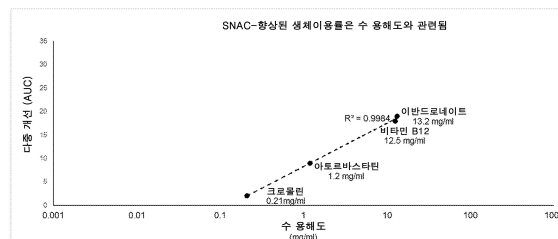
심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 **속효성 식물-계 의약 화합물 및 영양 보충제**

(57) 요약

다양한 담체와 조합된 식물-계 의약 화합물 또는 영양 보조제가 개시되었다. 상기 담체는 N-아실화 지방 아미노산, 침투 개선제, 및/또는 다양한 다른 유익한 담체를 포함할 수 있다. 식물-계 조성물/담체 조합은 투여 이득을 창출할 수 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

*A61K 31/20* (2013.01)

*A61K 31/352* (2013.01)

*A61K 36/185* (2013.01)

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61K 9/0095* (2013.01)

*A61P 3/02* (2018.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

---

명세서

청구범위

청구항 1

활성 성분으로서 0.1 mg/ml 미만의 수용해도를 갖는 칸나비노이드 및 N-[8-(2-히드록시벤조일)아미노]카프릴레이트를 포함하는 경구 전달용으로 제제화된 제약 조성물로서, N-[8-(2-히드록시벤조일)아미노]카프릴레이트가 없는 동일 조성물과 비교하여 활성 성분의 증가된 생체이용률을 나타내는 제약 조성물.

청구항 2

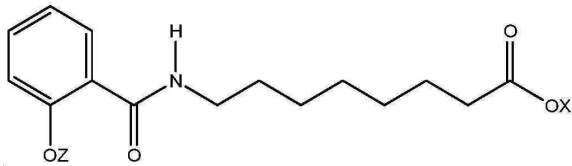
제1항에 있어서, 0.1 mg/ml 미만의 수용해도를 갖는 칸나비노이드가 Δ9-테트라히드로칸나비놀 (THC), 칸나비디올 (CBD), 또는 양자 모두를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 100-200 mg N-[8-(2-히드록시벤조일)아미노]카프릴레이트를 포함하는 제약 조성물.

청구항 4

활성 성분으로서 0.1 mg/ml 미만의 수용해도를 갖는 칸나비노이드를 포함하는 경구 전달용으로 제제화된 제약 조성물을 제조하는 방법으로서, 상기 방법이 하기 화학식으로 정의되는 N-아실화 지방 아미노산 또는 그의 염을 조성물에 첨가하는 것을 포함하는 것인 방법.



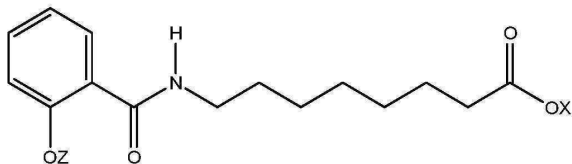
(여기에서, X 및 Z는 독립적으로 수소, 1가 양이온, 2가 금속 양이온 또는 유기 양이온임)

청구항 5

제4항에 있어서, 0.1 mg/ml 미만의 수용해도를 갖는 칸나비노이드가 칸나비스 사티바(*cannabis sativa*), 칸나비스 루데랄리스(*cannabis ruderalis*) 또는 칸나비스 인디카(*cannabis indica*)로부터 추출된 Δ9-테트라히드로칸나비놀 (THC), 칸나비디올 (CBD), 또는 양자 모두를 포함하는 것인 방법.

청구항 6

(i) 0.1 mg/ml 미만의 수용해도를 갖는 칸나비노이드 및 (ii) 하기 화학식으로 정의되는 N-아실화 지방 아미노산 또는 그의 염을 포함하는, 경구 전달용으로 제제화된 식물-계 제약 조성물.



(여기에서, X 및 Z는 독립적으로 수소, 1가 양이온, 2가 금속 양이온 또는 유기 양이온임)

청구항 7

제6항에 있어서, 0.1 mg/ml 미만의 수용해도를 갖는 칸나비노이드가 Δ9-테트라히드로칸나비놀 (THC), 칸나비디올 (CBD), 또는 양자 모두를 포함하는 것인 식물-계 제약 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, N-아실화 지방 아미노산 또는 그의 염이 N-[8-(2-히드록시벤조일)아미노]카프릴레이트인 식물-계 제약 조성물.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 100-200 mg N-[8-(2-히드록시벤조일)아미노]카프릴레이트를 포함하는 식물-계 제약 조성물.

**청구항 10**

제6항에 있어서, 0.1 mg/ml 미만의 수용해도를 갖는 칸나비노이드가 칸나비스로부터 추출되는 것인 식물-계 제약 조성물.

**청구항 11**

제6항에 있어서, 0.1 mg/ml 미만의 수용해도를 갖는 칸나비노이드가 칸나비스 사티바, 칸나비스 루데칼리스 또는 칸나비스 인디카로부터 추출되는 것인 식물-계 제약 조성물.

**청구항 12**

제6항에 있어서, 칸나비스 추출물을 포함하는 식물-계 제약 조성물.

**청구항 13**

제6항에 있어서, 0.1 mg/ml 미만의 수용해도를 갖는 칸나비노이드가 Δ9-테트라히드로칸나비놀 (THC) 및 칸나비디올 (CBD), 칸나비게롤 (CBG), 칸나비크로멘 (CBC), 칸나비놀 (CBN), 칸나비노디올 (CBDL), 칸나비시클롤 (CBL), 칸나비바린 (CBV), 테트라히드로칸나비바린 (THCV), 칸나비디바린 (CBDV), 칸나비크로메바린 (CBCV), 칸나비게로바린 (CBGV), 칸나비게롤 모노메틸 에테르 (CBGM), 칸나비네롤산, 칸나비디올산 (CBDA), 칸나비놀 프로필 변형물 (CBNV), 칸나비트리올 (CBO), 테트라히드로칸나비놀산 (THCA), 테트라히드로칸나비바린산 (THCVA) 또는 이들의 조합을 포함하는 식물-계 제약 조성물.

**청구항 14**

제6항에 있어서, 플라보노이드 화합물, 테르펜 또는 테르페노이드를 추가로 포함하는 식물-계 제약 조성물.

**청구항 15**

제6항에 있어서, X가 수소, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄 또는 테트라메틸암모늄인 식물-계 제약 조성물.

**청구항 16**

제6항에 있어서, Z가 수소, 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 마그네슘인 식물-계 제약 조성물.

**청구항 17**

제6항에 있어서, X가 수소이고, Z가 수소인 식물-계 제약 조성물.

**청구항 18**

제6항에 있어서, X가 수소이고, Z가 나트륨인 식물-계 제약 조성물.

**청구항 19**

제6항에 있어서, X가 나트륨이고, Z가 나트륨인 식물-계 제약 조성물.

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

- 청구항 38
- 삭제
- 청구항 39
- 삭제
- 청구항 40
- 삭제
- 청구항 41
- 삭제
- 청구항 42
- 삭제
- 청구항 43
- 삭제
- 청구항 44
- 삭제
- 청구항 45
- 삭제
- 청구항 46
- 삭제
- 청구항 47
- 삭제
- 청구항 48
- 삭제
- 청구항 49
- 삭제
- 청구항 50
- 삭제
- 청구항 51
- 삭제
- 청구항 52
- 삭제
- 청구항 53
- 삭제

청구항 54

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2016년 4월 22일에 출원된 미국 가특허출원 제62/326,490호 및 2016년 12월 2일에 출원된 미국 가특허출원 제62/429,544호에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 도입된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 다양한 담체와 조합된 속효성 식물-계 의약 화합물 또는 영양 보충제를 제공한다. 상기 담체는 *N*-아실화 지방 아미노산, 침투 개선제, 및/또는 다양한 다른 유익한 담체를 포함할 수 있다. 식물-계 조성물/담체 조합물은 경구 투여 후 투여 이득을 생성할 수 있다.

**배경 기술**

[0005] 역사적으로, 식물은 인간 및 동물 질환의 치료 용도, 또한 양호한 건강을 유지하기 위한 예방제로서의 사용을 위한 약제에 대한 가장 중요한 공급원이 되어 왔다. 그러나, 적어도 지난 150년간, 서양 의약에서는 합성 화학 작용제가 지배적이었다.

[0006] 그러나, 이제는, 많은 식물 및 식물 추출물이 질환의 예방 및 치료를 위한 매우 효과적인 작용제라는 것이 점점 더 인식되고 있다. 단일 식물은 다수의 제약 활성제를 가질 수 있고, 그로부터 수득된 추출물은 다양한 생리학적 과정에 대하여 이들의 활성을 발휘할 수 있어, 원하는 치료 효과 범위를 증가시킨다.

[0007] 일례로서, 미국 출원공개 제2015/0050373호에는, 대사 장애를 치료하기 위한 *칼로필룸(Calophyllum)* 속으로부터의 식물의 사용이 기재되어 있다. *칼로필룸*은 열대지방 상록수의 약 180 내지 200종의 개화 식물 속이다. *칼로필룸* 속은 하기 4개의 하위범주를 포함한다: *칼로필룸 브라질리엔세(Calophyllum brasiliense)*, *칼로필룸 칼레도니쿠른(Calophyllum caldonicurn)*, *칼로필룸 이노필룸(Calophyllum inophyllum)* 및 *칼로필룸 소울라트리(Calophyllum soulattri)*. *칼로필룸 이노필룸*은, 평균 25 내지 65 피트의 높이를 갖는 중형 내지 대형 크기의 상록수이다. 이 식물의 다양한 의약 용도가 문헌에 보고되었고, 예를 들어, 이 식물의 나무껍질의 침출액은 내출혈을 치료한다. *칼로필룸 이노필룸* 종자로부터 추출된 오일은 류머티스 관절염 또는 관절 장애; 가려움증; 습진; 두부에 나타나는 여드름; 안구 질환; 및 신부전 치료에 사용된다.

[0008] 미국 출원공개 제2014/0193345호에는, 점막 병소(mucosal lesions)의 치료를 위한 식물 *운카리아 토멘토사(Uncaria tomentosa)*, *티무스 불가리스(Thymus vulgaris)*, *마트리카리아 레쿠티타(Matricaria recutita)*, *살릭스 알바(Salix alba)*, *칼렌둘라 오피시날리스(Calendula officinalis)*, *우스네아 바르바타(Usnea barbata)*, *리구스티쿰 포르테리아-오사(Ligusticum porterii-osha)*, *가울테리아 프로쿰벤스(Gaultheria procumbens)*, *카멜리아 시넨시스(Camellia sinensis)*, *박시니움 미르틸루스(Melissa officinalis)*, *알리움 사티BUM(Allium sativum)*, *카멜리아 시넨시스* 및 *크라메리아 트리안드라(Krameria triandra)*의 사용이 기재되어 있다.

[0009] 미국 출원공개 제2010/0068297호에는, 향균제로서의 식물 *푸니카 그라나툼(Punica granatum)*, *비부르눔 플리카툼(Viburnum plicatum)*, *카멜리아 시넨시스*, 및 *아세르(Acer)* 종의 용도가 기재되어 있다.

[0010] 칸나비스(cannabis) 식물에 대한 수많은 의학적 용도가 또한 규명되었다. 예를 들어, 칸나비스 식물의 추출물, 델타-9-테트라하이드로칸나비놀 (THC, 또한 드로나비놀이라고도 함)이 잠재 오일 중에서 경구 전달용으로 제제화되었다. THC는 중추 교감신경흥분 활성을 비롯하여 중추 신경계 (CNS)에 대한 복합적 효과를 나타낸다. THC는 현저한 식욕 자극 효과를 갖는 것으로 나타났고, AIDS-관련 거식증의 치료에 사용되고 있다. THC는 식욕, 기분, 인지, 기억 및 지각에 대해 효과를 나타낸다. 또한, 약물은 항-구토 특성을 갖고, 암 화학요법과 관련된 메스꺼움 및 구토를 조절하는 데 사용된다. 이들 효과는 투여량 관련있는 것으로 나타난다.

[0011] 통증 치료에 있어 THC의 효능이 하기 문헌에 기재되었다: [Pharm. J. 259, 104, 1997] 및 [Pharm. Sci. 3, 546, 1997]. 합성 칸나비노이드인 나빌론은 또한 항-구토제 및 불안완화제이며, 또한 다양한 병인, 예컨대 다발

성 경화증 (MS), 말초 신경병 및 척추 손상의 통증 치료를 위해 유용한 것으로 보고되었다 (Lancet, 1995, 345, 579, Pharm. J. 259, 104, 1997; Baker & Pryce, Expert Opin Investig Drugs. 2003 Apr; 12(4):561-7)). THC 는 또한 (경구 적용시) AIDS의 치료에 있어 유용한 것으로 보고되었다 (J. Pain. Symptom Manage. 1995, 10, 89-97).

[0012] 널리 문헌에 공지되어 있는 건강상의 이득을 갖는 또 다른 칸나비노이드는 칸나비디올 (CBD)이다. THC와 달리, CBD는 정신작용 효과를 발휘하지 않는다. CBD는 하기 효과를 갖는 것으로 보고되어 있다: 항우울 효과 (Zanelati T, et al. Journal of Pharmacology. 2010.159(1):122-8;), 항-불안 효과 (Resstel BM, et al. Br J Pharmacol. 2009. 156(1):181-188), 항-염증 효과 (Vuolo F, et al. Mediators of Inflammation. 2015. 538670), 및 신경보호 효과 (Campos AC, et al. Pharmacol Res. 2016. 112:119-127).

[0013] 칸나비스 식물에 대한 추가의 용도는 하기의 치료이다: 중독 (De Vries, et al., Psychopharmacology (Berl). 2003 Jul;168(1-2):164-9); ADHD (O'Connell and Che, Harm Reduction Journal. 2007; 4:16); 알콜중독 (Basavarajappa & Hungund,. Alcohol. 2005 Jan-Feb;40(1):15-24); 알츠하이머병 (Eubanks et al., Mol Pharm. 2006 Nov-Dec;3(6):773-7); 근위축 측삭 경화증 (ALS) (Raman et al., Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2004 Mar;5(1):33-9); 불안증 (The British Journal of Psychiatry Feb 2001, 178 (2) 107-115); 천식 (Tashkin et al., American Review of Respiratory Disease, 1975; 112, 377); 자가-면역 질환 (Lyman et al., J Neuroimmunol. 1989 Jun;23(1):73-81); 박테리아 감염 (Nissen et al., Fitoterapia. 2010 Jul;81(5):413-9); 골 손실 (Bab et al., Ann Med. 2009;41(8):560-7); 뇌 손상/뇌졸중 (Shohami et al., Br J Pharmacol. 2011 Aug;163(7):1402-10); 암 (Guindon & Hohmann, Br J Pharmacol. 2011 Aug;163(7):1447-63); 심장 질환 (Walsh et al., Br J Pharmacol. 2010 Jul;160(5):1234-42); 헌팅톤병 (Lastres-Becker et al., J Neurochem. 2003 Mar;84(5):1097-109); 염증 (AAPS J. 2009 Mar; 11(1):109-119); 파킨슨병 (Sieradzan et al., Neurology. 2001 Dec 11;57(11):2108-11); 및 건선 (Trends Pharmacol Sci. 2009 Aug; 30(8):411-420).

[0014] 칸나비스 식물의 문헌에 공지된 추가의 용도는, 후천성 갑상선기능저하증, 급성 위염, 광장공포증, 강직증, 관 절염, 아스퍼거 증후군, 죽상경화증, 자폐증, 조울증, 혈액 장애, 악액질, 손목 터널 증후군, 뇌성 마비, 경추 디스크 질환, 경추상완 증후군, 만성 피로 증후군, 만성 통증, 군발성 두통, 결막염, 크론병, 낭포성 섬유증, 우울증, 피부염, 당뇨병, 근육긴장이상, 섭식 장애, 습진, 간질, 열병, 섬유근육통, 독감, 진균 감염, 위장 장애, 녹내장, 신경교종, 그레이브병, 간염, 헤르페스, 고혈압, 발기부전, 실금, 유아 사망, 염증성 장 질환 (IBD), 불면증, 간 섬유증, 광우병, 폐경, 편두통, 멀미, MRSA, 근이영양증, 조갑 슬개골 증후군, 신경염증, 니 코틴 중독, 비만, 강박 장애 (OCD), 채장염, 공황 장애, 치주 질환, 환지통, 옷 알레르기, 월경전 증후군 (PMS), 근위부 근긴장성 근육병증, 외상후 스트레스 장애 (PTSD), 레이노병, 하지 불안 증후군, 정신분열증, 피 부경화증, 패혈성 쇼크, 대상포진, 겸상 적혈구병, 발작, 수면 무호흡증, 수면 장애, 스트레스, 구음장애, 측두 하악 관절 장애 (TMJ), 긴장 두통, 이명, 투렛 증후군, 외상성 기억, 소모 증후군 및 금단의 치료를 포함한다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0015] 식물-계 화합물 및 영양 보충제와 관련된 수많은 이득에도 불구하고, 경구 형태로 투여시, 이들의 작용 개시는 느릴 수 있고, 이는 일부 경우에 이들의 유용성을 떨어뜨릴 수 있다. 예를 들어, 경구 투여 후, THC는 가장 이 르게는 15분 내지 1.5시간의 작용 개시 및 2 내지 4시간의 피크 효과를 갖는다. 정신작용 효과에 대한 작용 지 속기간은 4 내지 6시간이지만, 식욕 자극 효과는 투여 후 24시간 이상 동안 계속될 수 있다. THC는 단일 경구 투여 후 거의 완전히 흡수된다 (90 내지 95%). 그러나, 최초 통과 간 대사 및 낮은 수용해도 (THC 수용해도는 2.8mg/L임)의 조합 효과로 인해, 투여 투여량의 단지 10 내지 20 %만이 전신 순환에 도달한다. 따라서, 칸나비 스의 경구 소비는 칸나비노이드의 낮은 생체이용률, 및 느린 작용 개시를 특징으로 한다. 따라서, 이러한 일례 가 제공하는 바와 같이, 식물-계 화합물 및 영양 보충제의 경구 투여에 있어 개선의 여지가 존재한다.

**과제의 해결 수단**

[0016] 본 발명은 경구 전달용으로 제제화된 속효성 식물-계 의약 화합물 및 영양 보충제(전체적으로, 식물-계 조성 물)를 제공한다. 속효성 전달을 제공함으로써, 이들 화합물의 유용성을 보다 조기에 증가시키는 생리학적인 이득 이 나타난다.

[0017] 개시된 속효성 식물-계 조성물은 다양한 조건에서 치료 유효량을 제공함에 있어 다양한 투여 이득을 생성할 수 있다. 예시적 투여 이득은 흡수 증가, 생체이용률 증가, 보다 빠른 작용 개시, 보다 높은 피크 농도, 피크 농도 까지 도달하는 보다 빠른 시간, 보다 짧은 작용 지속기간, 주관적 치료 효능 증가, 및 객관적 치료 효능 증가를 포함한다.

[0018] 식물-계 조성물의 속효성 성질은, 경구 제제 중에, N-아실화된 지방 아미노산, 흡수 개선제, 및/또는 다양한 다른 유리한 담체, 예컨대 계면활성제, 세제, 아존, 피롤리돈, 글리콜 및 담즙산 염 중 하나 이상을 포함시킴으로써 생성된다. 특정 구현예에서, N-아실화된 지방 아미노산은, 경구 제제 중에 예를 들어 1 내지 50개의 탄소 원자를 포함하는 선형, 분지형, 고리형, 이중 고리형, 또는 방향족일 수 있다. N-아실화된 지방 아미노산의 사용이 식물-계 조성물에서 속효성 이점을 제공할 수 있다는 것은, 본원에서 추가로 기재되는 식물-계 성분의 예상치 못한 소정의 특정 측면이었다. 예를 들어, N-아실화된 지방 아미노산이 화합물의 흡수를 증가시키는 능력은 화합물의 수-용해도에 비례한다. 많은 식물-계 화합물은 수용해도이 아니고, N-아실화된 지방 아미노산의 존재에 의해 영향받을 것으로 예상되지 않았다.

[0019] 특정 구현예에서, 식물-계 조성물은 칼로필룸 브라실리엔세, 칼로필룸 칼레도니쿠름, 칼로필룸 이노필룸, 칼로필룸 소울라트리, 운카리아 토멘토사, 티무스 불가리스, 마트리카리아 레쿠티타, 살릭스 알바, 칼렌둘라 오퍼시날리스, 우스네아 바르바타, 리구스티쿰 포르테리아-오사, 가울테리아 프로쿰벤스, 카멜리아 시넨시스, 박시니움 미르틸루스, 벨리사 오퍼시날리스, 알리움 사티븀, 카멜리아 시넨시스, 크라메리아 트리안드라, 푸니카 그라나툼, 비부르눔 폴리카툼, 니코티아나 타바쿰(Nicotiana tabacum), 두보이시아 호프우디이(Duboisia hopwoodii), 아스클레피아스 시리아카(Asclepias syriaca), 쿠르쿠마 롱가(Curcuma longa), 칸나비스 사티바(Cannabis sativa), 칸나비스 인디카(Cannabis indica), 칸나비스 루데탈리스(Cannabis ruderalis), 및 아세르종, 또는 이들의 추출물을 포함한다. 특정 구현예에서, 식물-계 조성물은 칸나비스 식물, 또는 그의 추출물을 포함한다.

**도면의 간단한 설명**

[0020] 도 1a 및 1b는, 수-용해도와 SNAC의 분자 흡수 개선 능력 사이의 확립된 상관관계를 나타낸다. 도 1a는, 크로몰린, 비타민 B12, 아도르바스타틴, 및 이반드로네이트와 각각의 분자의 수용해도를 함께 플롯팅하여 나타낸, SNAC로부터의 다중 개선을 나타낸 것이다. 플롯팅된 데이터는 대수 추세선에 대한 뚜렷한 핏팅을 나타내고 ( $R^2=0.998$ ), 이는 각각의 수용해도와 SNAC가 흡수를 개선시키는 정도 사이의 대수 관계를 나타낸다. 도 1b는, 도 1a로부터 유래된 대수 추세선에 따른 헤파린, 아시클로비르, rhGH, PTH, MT-II, GLP-1, 칼시토닌, yy 펩티드, 및 THC의 수용해도를 플롯팅한 것이다.

도 2a 및 도 2b는 예시적인 칸나비노이드 구조를 제공한다.

도 3a 내지 도 3c는 화합물 I 내지 XXXV의 개질된 아미노산을 제공한다.

도 4a 및 도 4b는, 화학식 (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), 및 (r)의 지방산 아미노산; 또는 이의 염 또는 유리산 형태를 제공하며, 여기서, R1은 5 내지 19개의 탄소 원자를 포함하는 알킬기이고, R2는 H (즉, 수소) 또는 CH3 (즉, 메틸기)이고, R3은 H이다.

도 5a 및 5b는, 경구 투여된 칸나비스/N-[8-(2-히드록시벤조일)아미노]카프릴레이트 (SNAC, "시험") 제제 및 칸나비스 (SNAC가 없음, "대조군") 제제의 작용의 개시 및 지속기간을 비교한 연구의 평균 결과를 제공하였다.

도 6a 내지 6f는, 경구 투여된 칸나비스/N-[8-(2-히드록시벤조일)아미노]카프릴레이트 (SNAC, "시험") 제제 및 칸나비스 (SNAC가 없음, "대조군") 제제의 작용의 개시 및 지속기간을 비교한 연구에서 각각의 개별 참가자에 대한 결과를 제공하였다.

도 7은, 높은 SNAC 투여량 (200mg, "고투여량") 및 낮은 SNAC 투여량 (100mg, "저투여량"), 또한 SNAC-불포함 ("대조군")의, 경구 투여된 칸나비스 제제의 작용의 강도, 지속기간 및 개시의 비교를 나타내었다.

도 8은, 경구 투여된 ("PO") SNAC로 제제화된 칸나비스의 작용의 강도, 지속기간 및 개시를 흡입 투여된 ("INH") 칸나비스와 비교하여 나타내었다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0021] 본 발명의 상세한 설명

- [0022] 식물-계 화합물 및 영양 보충제와 관련된 수많은 이득에도 불구하고, 경구 형태로 투여시, 이들의 작용 개시는 느릴 수 있고, 이는 일부 경우에 이들의 유용성을 떨어뜨릴 수 있다. 예를 들어, 경구 투여 후, THC는 가장 이르게는 15분 내지 1.5시간의 작용 개시 및 2 내지 4시간의 피크 효과를 갖는다. 정신작용 효과에 대한 작용 지속기간은 4 내지 6시간이지만, 식욕 자극 효과는 투여 후 24시간 이상 동안 계속될 수 있다. THC는 단일 경구 투여 후 거의 완전히 흡수된다 (90 내지 95%). 그러나, 최초 통과 간 대사 및 낮은 수용해도 (THC 수용해도는 2.8 mg/L임)의 조합 효과로 인해, 투여 투여량의 단지 10 내지 20%만이 전신 순환에 도달한다. 따라서, 칸나비스의 경구 소비는 칸나비노이드의 낮은 생체이용률, 및 느린 작용 개시를 특징으로 한다. 따라서, 이러한 일례가 제공하는 바와 같이, 식물-계 화합물 및 영양 보충제의 경구 투여에 있어 개선의 여지가 존재한다.
- [0023] 본 발명은 경구 전달을 위해 제제화된 속효성 식물-계 의약 화합물 및 영양 보충제 (총체적으로, 식물-계 조성물)를 제공한다. 속효성 전달을 제공함으로써, 이들 화합물의 유용성을 보다 조기에 증가시키는 생리학적 이득이 나타난다.
- [0024] 개시된 속효성 식물-계 조성물은 다양한 조건에서 치료 유효량을 제공함에 있어 다양한 투여 이득을 생성할 수 있다. 예시적 투여 이득은 흡수 증가, 생체이용률 증가, 보다 빠른 작용 개시, 보다 높은 피크 농도, 피크 농도에 도달할 때까지의 보다 빠른 시간, 보다 짧은 작용 지속기간, 주관적 치료 효능 증가, 및 객관적 치료 효능 증가를 포함한다.
- [0025] 식물-계 조성물의 속효성 성질은, 경구 제제 중에, *N*-아실화된 지방 아미노산, 흡수 개선제, 및/또는 다양한 다른 유리한 담체, 예컨대 계면활성제, 세제, 아존, 피롤리돈, 글리콜 및 담즙산 염 중 하나 이상을 포함시킴으로써 생성된다. 특정 구현예에서, *N*-아실화된 지방 아미노산은, 경구 제제 중에, 예를 들어 1 내지 50개의 탄소 원자를 포함하는 선형, 분지형, 고리형, 이중 고리형, 또는 방향족일 수 있다. *N*-아실화된 지방 아미노산의 사용이 식물-계 조성물에서 속효성 이점을 제공할 수 있다는 것은, 본원에서 추가로 기재되는 식물-계 성분의 예상치 못한 소정의 특정 측면이었다. 예를 들어, *N*-아실화된 지방 아미노산이 화합물의 흡수를 증가시키는 능력은 화합물의 수-용해도에 비례한다. 많은 식물-계 화합물은 수용해도가 아니고, *N*-아실화된 지방 아미노산의 존재에 의해 영향받을 것으로 예상되지 않았다.
- [0026] *N*-아실화된 지방 아미노산 (예를 들어, SNAC)과 공동-투여시 개선된 흡수를 갖는 것으로 나타난 분자는, 수용해도 분자, 예컨대 크로몰린, 비타민 B12), 아토르바스타틴, 이반드로네이트, 헤파린, 아시클로비르, 재조합 인간 성장 호르몬 (rhGH), 부갑상선 호르몬 1-34 (PTH 1-34),  $\alpha$ -멜라노트로핀 (MT-II), GLP-1, 칼시토닌 및 펩티드yy를 포함한다.
- [0027] 도 1a는, 수-용해도와 SNAC의 분자 흡수 개선 능력 사이의 확립된 상관관계를 나타낸다. 크로몰린, 비타민 B12, 아토르바스타틴, 및 이반드로네이트의 경우, 공개된 결과는 혈장 수준의 시간-경로로부터 계산된 곡선 하 면적 (AUC)을 포함한다. SNAC와의 공동-투여의 효과를 정량화하기 위해, SNAC를 갖는 분자에 대한 AUC를 SNAC를 갖지 않는 분자에 대한 AUC로 나눔으로써 다중 개선을 계산할 수 있다. 도 1a는, 크로몰린, 비타민 B12, 아토르바스타틴 및 이반드로네이트와, 각각의 분자의 수용해도를 함께 플롯팅하여 생성된, SNAC로부터의 다중 개선을 나타낸 것이다. 플롯팅된 데이터는 대수 추세선에 대한 뚜렷한 피팅을 나타내고 ( $R^2=0.998$ ), 이는 각각의 수용해도와 SNAC가 그의 흡수를 개선시키는 정도 사이의 대수 관계를 나타낸다.
- [0028] 헤파린, 아시클로비르, rhGH, PTH, MT-II, GLP-1, 칼시토닌 및 yy 펩티드는,  $C_{max}$  (최대 약물 혈장 수준) 및/또는  $T_{max}$  (최대 약물 혈장 수준에 도달할 때까지 걸리는 시간)에 의해 나타나는 바와 같이, SNAC-개선된 흡수를 갖는 것으로 나타난 다른 분자이다. 도 1b에 나타나 있는 바와 같이, 이들 분자 각각은 0.15 mg/ml 초과 수용해도를 갖고, 따라서, 모델은 정확히 SNAC가 이들의 흡수를 개선시킬 수 있음을 예측한다. 이 결과는, SNAC에 기초한 흡수 개선이 분자의 수용해도와 관계가 있음을 입증한다. 도 1b는 또한, 대수 추세선에 대한 THC의 수용해도 (0.0028 mg/ml) 및 그에 기초한 SNAC의 예측 효과를 플롯팅한 것이다. 적어도 상기에 기초하면, 본원에 기재된 결과는 예상 외의 것이었고, 당업자에 의해 합당하게 예상되지 않았던 것이다.
- [0029] 이제, 본 개시내용의 측면을 보다 상세히 기재한다.
- [0030] 본 발명은 경구 제제로서의 식물성 물질 및 담체를 포함하는 속효성 식물-계 조성물을 제공한다. 식물-계 조성물은 식물-계 의약 화합물 및 식물-계 영양 보충제를 지칭한다. 식물-계 의약 화합물은, 배경기술에 기재된 것들과 같은, 병태의 치료를 위해 치료 유효량을 제공한다. 식물-계 영양 보충제는 전형적인 영양 결핍과 관련된 이득을 요구하고; 및/또는 보충제가 어떻게 인간 신체의 구조 또는 기능에 영향을 주도록 의도되는지를 기술하고; 및/또는 보충제가 이러한 구조 또는 기능을 유지하도록 작용하게 하는 문헌에 공지된 메커니즘을 특징으로

하고; 및/또는 생성물의 소비와 관련된 일반적 복리(well-being)를 기술한다. 특정 구현예에서, 영양 보충제는 특정 질환 또는 질환 부류의 진단, 완화, 치료, 치유, 또는 예방을 요구하지 않을 수 있다.

[0031] 식물-계 조성물은 식물성 물질을 포함한다. 식물성 물질은 식물에 의해 생성된 물질이며, 임의의 전체 식물 또는 식물 부분 (예를 들어, 나무껍질, 목질부, 잎, 줄기, 뿌리, 꽃, 열매, 종자, 또는 이들의 부분) 및/또는 이들의 삼출물 또는 추출물을 포함한다. 특정 구현예에서, 식물-계 조성물은 식물성 생성물을 포함한다. 식물성 생성물은 식물 물질, 조류, 거시적 진균(macroscopic fungi), 및/또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 식물-계 조성물은 다양한 유형의 식물성 물질의 혼합물을 포함한다. 식물-계 조성물은 또한, 수지, 오일, 건조화, 키프(kief), 텅크(tincture), 침출물 등을 비롯하여 식물성 물질로부터 유래된 물질을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 식물성 물질은 수용해도를 갖지 않거나 거의 갖지 않는다. 특정 구현예에서, 식물-계 조성물은 합성, 반-합성, 또는 화학-개질된 약물을 포함하지 않는다.

[0032] 특정 구현예에서, 식물-계 조성물은 칼로필룸 브라실리엔세, 칼로필룸 칼레도니쿠른, 칼로필룸 이노필룸, 칼로필룸 소올라트리, 운카리아 토멘토사, 티무스 불가리스, 마트리카리아 레쿠티타, 살릭스 알바, 칼렌둘라 오피시날리스, 우스네아 바르바타, 리구스티쿰 포르테레이-오사, 가울테리아 프로쿰벤스, 카멜리아 시넨시스, 박시니움 미르틸루스, 벨리사 오피시날리스, 알리움 사티븀, 카멜리아 시넨시스, 크라메리아 트리안드라, 푸니카 그라나툼, 비부르눔 플리카툼, 니코티아나 타바쿰, 두보이시아 호프우디이, 아스클레피아스 시리아카, 쿠르쿠마 롱가, 칸나비스 사티바, 칸나비스 인디카, 칸나비스 루데랄리스 및/또는 아세르 종 또는 이들의 추출물로부터 유래된 식물성 물질을 포함한다.

[0033] 특정 구현예에서, 식물-계 조성물은 칸나비스 식물로부터 유래된 식물성 물질을 포함한다. 칸나비스 식물은 중 (또는 아중)인 칸나비스 사티바, 칸나비스 루데랄리스, 및 칸나비스 인디카를 비롯한 개화 식물을 지칭한다.

[0034] 칸나비스 식물의 특정 추출물은 칸나비노이드를 포함한다. 칸나비노이드는 세포 내의 칸나비노이드 수용체 (즉, CB1 및 CB2)를 활성화시키는 칸나비스 식물로부터 유래한 고리형 분자의 군이다. 칸나비스로부터 단리될 수 있는 적어도 85종의 상이한 칸나비노이드가 존재한다. Δ9-테트라히드로칸나비놀 (THC) 및 칸나비디올 (CBD)과 같은, 칸나비스 식물에 의해 생성된 많은 칸나비노이드는 매우 낮은 수용해도를 갖거나 수용해도를 갖지 않는다. 가장 유명한 칸나비노이드는 THC 및 CBD이다. 추가의 예는 칸나비게롤 (CBG), 칸나비크로멘 (CBC), 칸나비놀 (CBN), 칸나비노디올 (CBDL), 칸나비시클롤 (CBL), 칸나비바린 (CBV), 테트라히드로칸나비바린 (THCV), 칸나비디바린 (CBDV), 칸나비크로메바린 (CBCV), 칸나비게로바린 (CBGV), 칸나비게롤 모노메틸 에테르 (CBGM), 칸나비네롤산, 칸나비디올산 (CBDA), 칸나비놀 프로필 변형물 (CBNV), 칸나비트리올 (CBO), 테트라히드로칸나비놀산 (THCA), 및 테트라히드로칸나비바린산 (THCVA)을 포함한다. 예를 들어, 도 2를 참조하라. 칸나비스 식물의 추출물은 유사하게 플라보노이드 화합물, 테르펜, 테르페노이드, 및 임의의 상기 구성성분의 합성, 반-합성 또는 고도로 정제된 버전을 포함한다.

[0035] 식물-계 조성물의 성분은, 예를 들어, 출발 식물 생성물의 분쇄, 침출, 발현, 및 추출에 의해 생성될 수 있다. 용어 "추출물"은, 관련 식물에서 나타나는 활성 성분의 일부 또는 전부를 함유하는 많은 유형의 조제물 모두를 포함할 수 있다. 추출물은, 물, 지방 용매 (예컨대 올리브 오일), 및 알콜성 용매 (예를 들어 70% 에탄올)를 비롯한 다양한 상이한 추출 용매를 사용하여, 저온 추출 기술(cold extraction technique)에 의해 생성될 수 있다. 저온 추출 기술은 전형적으로 잎 및 꽃과 같은 식물의 보다 연질인 부분에, 또는 식물의 요망되는 활성 성분이 열 민감성인 경우에 적용될 수 있다. 대안적으로, 상기 언급된 용매는, 상기 용매를 고온 (상기 온도의 정확한 값은 선택된 용매의 특성에 따라 달라짐)으로 가열하고 추출 공정 전반에 걸쳐 그 온도에서 유지하는 고온 추출 기술에 의해, 요망되는 식물의 추출물 생성에 사용될 수 있다. 고온 추출 기술은 식물의 보다 경질이고 더욱 강인한 부분, 예컨대 나무껍질, 목질 나뭇가지 및 큰 뿌리에 보다 통상적으로 적용된다. 일부 경우에, 하나 초과 용매 중에서, 또한 상이한 온도에서, 순차적 추출이 수행될 수 있다. 식물 추출물은 농축된 형태로 사용될 수 있다. 대안적으로, 추출물은 그의 의도된 용도에 따라 적절한 경우 희석될 수 있다.

[0036] W02004/026857은, 칸나비노이드를 적어도 99% wt% THC (Δ9-테트라히드로칸나비놀)로 정제하는 것인, 정제된 칸나비스 추출물의 제조 방법을 제공한다. 이 방법에서는, 칸나비스 식물 물질의 미정제 에탄올성 추출물을 활성탄의 컬럼으로 통과시키고, 회전 증발에 의해 증발시킨다. 이어서, 생성된 THC이 풍부한 추출물을 세파덱스 (Sephadex) LH20으로 충전된 컬럼을 통과시키고, 클로로포름/디클로로메탄으로 용리한다. 사용된 용매는 회전 증발에 의해 제거한다. THC 풍부 추출물의 순도를 더욱 증가시키기 위해, 추출물을 메탄올 및 이어서 펜탄 중에 용해시키고, 회전 증발에 2회 적용한다.

[0037] US2015/0126754에는, a) 칸나비스 식물 물질의 미정제 용매 추출물을 제공하고; b) 상기 미정제 추출물을 박막

증발에 적용하여 정제된 추출물을 수득하고; c) 상기 정제된 추출물을 크로마토그래피 분별분리하여 미리 설정된 값 초과와 THC 함량을 갖는 하나 이상의 고순도 분획, 및 미리 설정된 값 미만의 THC 함량을 갖는 하나 이상의 저순도 분획을 생성하고 (여기서, 미리 설정된 값은 건조 물질의 중량 기준으로 95 내지 99%의 범위임); d) 하나 이상의 고순도 분획을 또 다른 박막 증발에 적용하고; e) 건조 물질의 중량 기준으로 적어도 97% THC를 함유하는 THC 단리물을 수집하는 것이 기재되어 있고; 또한 여기서 단계 b) 및/또는 단계 d)에서 박막 증발은 와이핑 필름 증발을 사용함으로써 수행된다. 이 방법은, 고순도 THC 추출물을 우수한 수율로, 또한 건강상의 위험을 갖는 용매를 사용하지 않고 수득한다는 이점을 제공한다. 방법은 또한, 특정 칸나비노이드 프로파일을 갖는 THC-단리물을 생성함에 있어 고도 재현성을 갖는다는 이점을 제공한다. 보다 특별하게, 방법은 적어도 97.0 내지 99.5%의 THC 및 0.4 내지 2.0%의 다른 칸나비노이드 (적어도 0.3% 칸나비놀 및 칸나비디올 포함) (모든 백분율은 건조 물질의 중량 기준임)를 함유하는 THC-단리물을 수득한다.

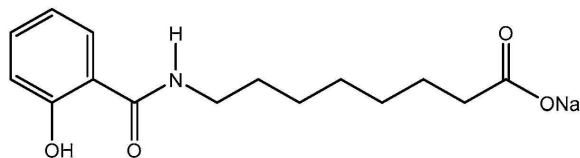
[0038] 식물 추출물의 생성을 위한 추가의 절차 (고온 추출, 저온 추출 및 다른 기술 포함)는 하기 문헌을 비롯한 공개물에 기재되어 있다: "Medicinal plants: a field guide to the medicinal plants of the Land of Israel (in Hebrew), author:N. Krispil, Har Gilo, Israel, 1986" 및 "Making plant medicine, author:R. Cech, pub. by Horizon Herbs, 2000".

[0039] 특정 구현예에서, 식물-계 조성물(예를 들어, 식물 추출물)의 식물 성분을, 예를 들어, 오토클레이빙에 의해 멸균시키고, 이어서 적절한 온도 (예를 들어, -20°C)에서 냉각시키고 저장할 수 있다. 특정 구현예에서는, 저장 전에 분자량 컷오프 (예를 들어, 10,000 Da 미만)로의 추가의 정제를, 예를 들어 멤브레인 환외여과에 의해 수행할 수 있다.

[0040] 특정 구현예에서, 식물-계 조성물은 담체, 예컨대 개질된 아미노산, 계면활성제, 세제, 아존, 피롤리돈, 글리콜, 또는 담즙산 염을 포함한다. 아미노산은 적어도 하나의 유리 아민기를 갖는 임의의 카르복실산이고, 이는 천연, 비-천연 및 합성 아미노산을 포함한다. 폴리 아미노산은, 연결될 수 있는 다른 기에 의해 형성된 결합, 예를 들어 에스테르, 무수물, 또는 무수물 연결에 의해 연결된 둘 이상의 아미노산 또는 펩티드이다. 펩티드는 펩티드 결합에 의해 연결된 둘 이상의 아미노산이다. 펩티드는 2개의 아미노산을 갖는 디펩티드로부터 수백개의 아미노산을 갖는 폴리 펩티드까지 길이가 다양할 수 있다. 하기 문헌을 참조하라: Chambers Biological Dictionary, editor Peter M. B. Walker, Cambridge, England:Chambers Cambridge, 1989, page 215. 디-펩티드, 트리-펩티드, 테트라-펩티드, 및 펜타-펩티드가 사용될 수도 있다.

[0041] 개질된 아미노산인 담체는 아실화된 지방산 아미노산 (FA-aa) 또는 이의 염을 포함하고, 이들은 전형적으로 아미노산 또는 그의 에스테르를 아실화 또는 술폰화에 의해 개질함으로써 제조된다. 아실화된 지방산 아미노산은 *N*-아실화된 FA-aa 또는 그의 알파 아미노기에서 지방산으로 아실화된 아미노산을 포함한다.

[0042] 예시적 *N*-아실화된 지방 아미노산 염은 소듐 *N*-[8-(2-히드록시벤조일)아미노]카프릴레이트 (SNAC)를 포함한다. SNAC에 대한 다른 명칭은 소듐-*N*-살리실로일-8-아미노카프릴레이트, 모노소듐 8-(*N*-살리실로일아미노) 옥타노에이트, *N*-(살리실로일)-8-아미노옥탄산 모노소듐 염, 모노소듐 *N*-{8-(2-히드록시벤조일)아미노}옥타노에이트, 또는 소듐 8-[(2-히드록시벤조일)아미노]옥타노에이트를 포함한다. SNAC를 하기 구조를 갖는다:



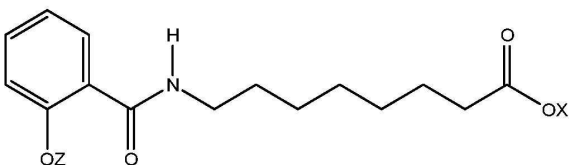
[0043]

[0044] SNAC의 염이 담체로서 사용될 수도 있다.

[0044]

[0045] SNAC의 다른 형태는 하기 화합물을 포함하며:

[0045]



[0046]

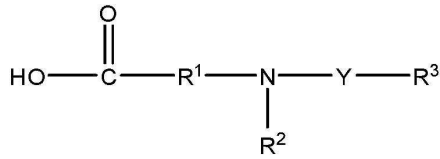
[0047] 여기에서, X 및 Z는 독립적으로 H, 1가 양이온, 2가 금속 양이온, 또는 유기 양이온이다. 1가 양이온의 예는 나트륨 및 칼륨을 포함한다. 2가 양이온의 예는 칼슘 및 마그네슘을 포함한다. 유기 양이온의 예는 암모늄 및 테

[0047]

트라메틸암모늄을 포함한다.

- [0048] 예시적 개질된 아미노산, 예컨대 *N*-아실화된 FA-aa는, 화합물 I 내지 XXXV로서 제공된다 (도 3 참조). 이들 화합물 및 다른 *N*-아실화된 FA-aa의 염이 담체로서 사용될 수도 있다.
- [0049] 많은 화합물이 본 개시내용에 기초하여 당업자의 기술 내의 방법에 의해 아미노산으로부터 쉽게 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물 I 내지 VII은 아미노부티르산으로부터 유래된다. 화합물 VIII 내지 X 및 XXXI 내지 XXIIIV은 아미노카프로산으로부터 유래된다. 화합물 XI 내지 XXVI 및 XXXV는 아미노카르빌산으로부터 유래된다. 예를 들어, 상기 개질된 아미노산 화합물은, 단일 아미노산을, 아미노산 중에 존재하는 유리 아미노 잔기와 반응하여 아미드를 형성하는 적절한 개질제와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 당업자에게 알려진 바와 같이, 보호기를 사용하여 원치않는 부반응을 피할 수 있다.
- [0050] 아미노산을 금속 수산화물, 예를 들어 수산화나트륨 또는 수산화칼륨의 알칼리 수용액 중에 용해시키고, 5°C 내지 70°C, 바람직하게는 10°C 내지 40°C 범위의 온도에서, 1시간 내지 4시간, 바람직하게는 2.5시간의 기간 동안 가열할 수 있다. 아미노산 중의 NH<sub>2</sub> 기 1 당량 당 알칼리의 사투여량은 일반적으로 1.25 내지 3 mmol, 바람직하게는 NH<sub>2</sub> 1 당량 당 1.5 내지 2.25 mmol이다. 용액의 pH는 일반적으로 8 내지 13의 범위, 바람직하게는 10 내지 12의 범위이다.
- [0051] 그 후, 적절한 아미노산 개질제를 교반하며 아미노산 용액에 첨가한다. 혼합물의 온도를 일반적으로 5°C 내지 70°C, 바람직하게는 10°C 내지 40°C 범위의 온도에서, 1 내지 4시간 범위의 기간 동안 유지한다. 아미노산의 양에 대한 아미노산 개질제의 사투여량은, 아미노산 중의 총 유리 NH<sub>2</sub>의 몰수를 기준으로 한 것이다. 일반적으로, 아미노산 개질제는, 아미노산 중의 총 NH<sub>2</sub> 기 1 당량 당, 0.5 내지 2.5 몰 당량, 바람직하게는 0.75 내지 1.25 당량 범위의 양으로 사용된다.
- [0052] pH가 2 내지 3에 도달할 때까지, 혼합물의 pH를 적합한 산, 예를 들어, 농축된 염산으로 조정함으로써 반응을 켜치시킨다. 혼합물을 실온에서 정지시켜 분리하여, 투명한 상부층 및 백색 또는 회백색 침전물을 형성한다. 상부 층을 폐기하고, 여과 또는 경사분리(decantation)에 의해 저부 층으로부터 개질된 아미노산을 수집한다. 이어서, 미정제 개질된 아미노산을 9 내지 13, 바람직하게는 11 내지 13 범위의 pH에서 물 중에 용해시킨다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 여액을 진공에서 건조시킨다. 개질된 아미노산의 수율은 일반적으로 30 내지 60%의 범위, 또한 통상적으로는 45%이다.
- [0053] 요망되는 경우, 예를 들어 아미노산 화합물의 벤질, 메틸, 또는 에틸 에스테르와 같은 아미노산 에스테르를 사용하여, 개질된 아미노산을 제조할 수 있다. 적합한 유기 용매, 예컨대 디메틸포름아미드, 피리딘, 또는 테트라히드로푸란 중에 용해된 아미노산 에스테르를 5°C 내지 70°C. 범위, 바람직하게는 25°C의 온도에서, 7 내지 24 시간 범위의 기간 동안 적절한 아미노산 개질제와 반응시킬 수 있다. 아미노산 에스테르에 대한 아미노산 개질제의 사투여량은, 아미노산에 대해 상기에 기재된 것과 동일하다. 이 반응은, 예를 들어, 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 염기와 함께 또는 염기 없이 수행될 수 있다.
- [0054] 그 후, 반응 용매를 음압 하에 제거하고, 개질된 아미노산 에스테르를, 50°C 내지 80°C 범위, 바람직하게는 70°C의 온도에서, 에스테르 기를 가수분해시키고 유리 카르복실기를 갖는 개질된 아미노산을 형성하기에 충분한 기간 동안, 적합한 알칼리 용액, 예를 들어 1N 수산화나트륨으로 가수분해시킴으로써 에스테르 관능기를 제거한다. 이어서, 가수분해 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 예를 들어, 수성 25% 염산 용액으로, 2 내지 2.5 범위의 pH로 산성화시킨다. 개질된 아미노산이 용액으로부터 침전되고, 이를 통상적 수단, 예컨대 여과 또는 경사분리에 의해 회수한다. 벤질 에스테르는 전이 금속 촉매를 사용한 유기 용매 중에서의 수소화에 의해 제거할 수 있다.
- [0055] 개질된 아미노산은 재결정화에 의해 또는 고체 컬럼 지지체 상에서의 분별분리에 의해 정제할 수 있다. 적합한 재결정화 용매 시스템은 아세트니트릴, 메탄올 및 테트라히드로푸란을 포함한다. 분별분리는, 이동 상으로서 메탄올/*n*-프로판올 혼합물을 사용하여 적합한 고체 컬럼 지지체, 예컨대 알루미나 상에서; 이동 상으로서 트리플루오로아세트산/아세트니트릴 혼합물을 사용하여 역상 컬럼 지지체 상에서; 또한 이동 상으로서 물을 사용하여 이온 교환 크로마토그래피로 수행할 수 있다. 음이온 교환 크로마토그래피가 수행되는 경우, 바람직하게는 후속되는 0 내지 500 mM 염화나트륨 구배가 사용된다.

[0056] 특정 구현예에서, 하기 화학식을 갖는 개질된 아미노산은 이하의 방법에 의해 제조될 수 있다:



[0057]

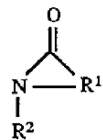
[0058] (여기서, Y는  $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$  또는  $\text{SO}_2$ 이고;

[0059]  $\text{R}^1$ 은  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{24}$  알킬렌,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{20}$  알케닐렌,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{20}$  알키닐렌, 시클로알킬렌, 또는 방향족, 예컨대 아릴렌이고;

[0060]  $\text{R}^2$ 는 수소,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  알킬, 또는  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$  알케닐이고;

[0061]  $\text{R}^3$ 은  $\text{C}_1$ - $\text{C}_7$  알킬,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$  시클로알킬, 아릴, 티에닐, 피롤로, 또는 피리딜이고,

[0062]  $\text{R}^3$ 은 선택적으로 하나 이상의  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$  알킬기,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$  알케닐기, F, Cl, OH,  $\text{OR}^1$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}^1$  또는,  $\text{SO}_3\text{H}$ 로 치환됨);



[0063] 물 중에서, 또한 화학식  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \text{---} \text{R}^1$  를 갖는 염기 락탐의 존재 하에 화학식  $\text{R}^3\text{---Y---X}$  (여기서, Y,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , 및  $\text{R}^3$ 은 상기와 같고, X는 이탈 기임)를 갖는 화합물과 반응시키는 방법. 상기 화학식에 나타낸 바와 같은 락탐은, 예를 들어, 문헌 [Olah et al., Synthesis, 537-538 (1979)]에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0064] 특정 구현예에서, 개질된 아미노산은 또한, 그의 알파 아미노기에서 지방산으로 아실화된 아미노산을 포함하고, 이는 일반 화학식 A-X로 표시될 수 있고, 여기서, A는 알파-아미노산 잔기이고, X는 아실화에 의해 A의 알파-아미노기에 부착된 지방산이다. 아미노산은 양이온성 및 비-양이온성 아미노산을 포함한다. 특정 구현예에서 용어 "비-양이온성 아미노산"은 비-극성 소수성 아미노산, 극성 비-대전된 아미노산, 및 극성 산성 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산을 지칭한다. 특정 구현예에서 본원에서 사용되는 "비-양이온성 아미노산" 알라닌 (Ala), 발린 (Val), 류신 (Leu), 이소류신 (Ile), 페닐알라닌 (Phe), 트립토판 (Trp), 메티오닌 (Met), 프롤린 (Pro), 사르코신, 글리신 (Gly), 세린 (Ser), 트레오닌 (Thr), 시스테인 (Cys), 티로신 (Tyr), 아스파라긴 (Asn), 및 글루타민 (Gln), 아스파르트산 (Asp), 및 글루탐산으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산을 지칭한다.

[0065] 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa는 비-극성 소수성 아미노산의 알파 아미노산 잔기를 포함한다. 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa는 일반 화학식 A-X (여기서, A는 비-극성 소수성 아미노산의 아미노산 잔기이고, X는 아실화에 의해 A의 알파-아미노기에 부착된 지방산임)로 표시될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에서 사용되는 "비-극성 소수성 아미노산"은 당업자에 의해 사용되는 아미노산의 범주화를 지칭한다. 특정 구현예에서, 용어 "비-극성 소수성 아미노산"은 알라닌 (Ala), 발린 (Val), 류신 (Leu), 이소류신 (Ile), 페닐알라닌 (Phe), 트립토판 (Trp), 메티오닌 (Met), 프롤린 (Pro) 및 사르코신으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산을 지칭한다.

[0066] 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa는 극성 비-대전된 아미노산의 아미노산 잔기를 포함한다. 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa는 일반 화학식 A-X (여기서, A는 극성 비-대전된 아미노산의 아미노산 잔기이고, X는 아실화에 의해 A의 알파-아미노기에 부착된 지방산임)로 표시될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에서 사용되는 용어 "극성 비-대전된 아미노산"은 당업자에 의해 사용되는 아미노산의 범주화를 지칭한다. 특정 구현예에서, 용어 "극성 비-대전된 아미노산"은 글리신 (Gly), 세린 (Ser), 트레오닌 (Thr), 시스테인 (Cys), 티로신 (Tyr), 아스파라긴 (Asn), 및 글루타민 (Gln)으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산을 지칭한다.

[0067] 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa는 극성 산성 아미노산의 아미노산 잔기를 포함한다. 특정 구현예에서, 아실화

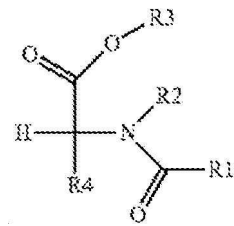
된 FA-aa는 일반 화학식 A-X (여기서, A는 극성 산성 아미노산의 아미노산 잔기이고, X는 아실화에 의해 A의 알파-아미노기에 부착된 지방산임)로 표시될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에서 사용되는 용어 "극성 산성 아미노산"은 당업자에 의해 사용되는 아미노산의 범주화를 지칭한다. 특정 구현예에서, 용어 "극성 산성 아미노산"은 아스파르트산 (Asp) 및 글루탐산 (Glu)으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산을 지칭한다.

[0068] 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa의 아미노산 잔기는 유전 암호에 의해 코딩되지 않는 아미노산의 아미노산 잔기를 포함한다. 아실화에 의한 아미노산의 개질은, 아미노산의 유리 알파-아미노기와 반응하는 당업계에 공지된 아실화제를 사용하여 쉽게 수행될 수 있다.

[0069] 특정 구현예에서, 본원에서 알파-아미노산 또는 알파-아미노산 잔기는 달리 언급되지 않는 한 L-형태로 존재한다.

[0070] 특정 구현예에서, 아미노산 잔기는 유리산 형태 및/또는 이의 염, 예컨대 그의 나트륨 (Na+) 염으로 존재한다.

[0071] 아실화된 FA-aa의 예시적 구현예는 하기 일반적 Fa-aa 화학식 I 또는 이의 염으로 표시될 수 있다:



[0072] (여기서, R1은 5 내지 19개의 탄소 원자를 포함하는 알킬 또는 아릴 기이고; R2는 H (즉, 수소), CH<sub>3</sub> (즉, 메틸 기)이거나, 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> 기에 의해 R4에 공유 부착되고; R3은 H이거나 또는 부재하고; R4는 아미노산 측쇄이거나, 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> 기에 의해 R2에 공유 부착됨).

[0074] FA-aa는 5 내지 19개의 탄소 원자로 이루어진 치환된 또는 비치환된 알킬기를 포함하는 지방산으로 아실화될 수 있다. 특정 구현예에서, 알킬기는 5 내지 17개의 탄소 원자로 이루어진다. 특정 구현예에서, 알킬기는 5 내지 15개의 탄소 원자로 이루어진다. 특정 구현예에서, 알킬기는 5 내지 13개의 탄소 원자로 이루어진다. 특정 구현예에서, 알킬기는 6개의 탄소 원자로 이루어진다.

[0075] 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa는 장내 pH값에서, 특히 pH 5.5 내지 8.0의 범위, 예컨대 pH 6.5 내지 7.0의 범위에서 가용성이다. 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa는 pH 9.0 미만에서 가용성이다.

[0076] 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa는 적어도 5mg/mL의 용해도를 갖는다. 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa는 적어도 10mg/mL의 용해도를 갖는다. 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa는 적어도 20mg/mL의 용해도를 갖는다. 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa는 적어도 30mg/mL의 용해도를 갖는다. 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa는 적어도 40mg/mL의 용해도를 갖는다. 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa는 적어도 50mg/mL의 용해도를 갖는다. 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa는 적어도 60mg/mL의 용해도를 갖는다. 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa는 적어도 70mg/mL의 용해도를 갖는다. 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa는 적어도 80mg/mL의 용해도를 갖는다. 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa는 적어도 90mg/mL의 용해도를 갖는다. 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa는 적어도 100mg/mL의 용해도를 갖는다. 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa의 용해도는 37°C에서 FA-aa의 pKa 1 단위 초과 또는 미만의 pH 값에서 수용액 중에서 측정된다. 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa의 용해도는 37°C에서 pH 8에서 수용액 중에서 측정된다. 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa의 용해도는 37°C에서 FA-aa의 pI 1 단위 초과 또는 미만의 pH 값에서 수용액 중에서 측정된다. 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa의 용해도는 37°C에서 FA-aa의 pI 1 단위 초과 또는 미만의 pH 값에서 수용액 중에서 측정되고, 여기서 상기 FA-aa는 반대 전하를 갖는 둘 이상의 이온화가능 기를 갖는다. 특정 구현예에서, FA-aa의 용해도는 37°C에서 pH 8. 0에서 수성 50 mM 인산나트륨 완충제 중에서 측정된다.

[0077] 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa는 화학식 (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), 및 (r) (여기서, R1은 5 내지 19개의 탄소 원자를 포함하는 알킬기이고, R2는 H (즉, 수소) 또는 CH<sub>3</sub> (즉, 메틸 기)이고, R3은 H임); 또는 이의 염 또는 유리산 형태로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), 및 (r)은 도 4a 및 도 4b에 제공되어 있다.

[0078] 특정 구현예에서, 아실화된 FA-aa는 소듐 *N*-도데카노일 알라니네이트, *N*-도데카노일-L-알라닌, 소듐 *N*-도데카노일 이소류시네이트, *N*-도데카노일-L-이소류신, 소듐 *N*-도데카노일 류시네이트, *N*-도데카노일-L-류신, 소듐 *N*-도데카노일 메티오니네이트, *N*-도데카노일-L-메티오닌, 소듐 *N*-도데카노일 페닐알라니네이트, *N*-도데카노일-L-페닐알라닌, 소듐 *N*-도데카노일 프롤리네이트, *N*-도데카노일-L-프롤린, 소듐 *N*-도데카노일 트립토판네이트, *N*-도데카노일-L-트립토판, 소듐 *N*-도데카노일 발리네이트, *N*-도데카노일-L-발린, 소듐 *N*-도데카노일 사르코시네이트, *N*-도데카노일-L-사르코신, 소듐 *N*-올레오일 사르코시네이트, 소듐 *N*-데실 류신, 소듐 *N*-데카노일 알라니네이트, *N*-데카노일-L-알라닌, 소듐 *N*-데카노일 류시네이트, *N*-데카노일-L-류신, 소듐 *N*-데카노일 페닐알라니네이트, *N*-데카노일-L-페닐알라닌, 소듐 *N*-데카노일 발리네이트, *N*-데카노일-L-발린, 소듐 *N*-데카노일 이소류시네이트, *N*-데카노일-L-이소류신, 소듐 *N*-데카노일 메티오니네이트, *N*-데카노일-L-메티오닌, 소듐 *N*-데카노일 프롤리네이트, *N*-데카노일-L-프롤린, 소듐 *N*-데카노일 트레오니네이트, *N*-데카노일-L-트레오닌, 소듐 *N*-데카노일 트립토판네이트, *N*-데카노일-L-트립토판, 소듐 *N*-데카노일 사르코시네이트, *N*-데카노일-L-사르코신, *N*-도데카노일 아스파라기네이트, *N*-도데카노일-L-아스파라긴, 소듐 *N*-도데카노일 아스파르트산, *N*-도데카노일-L-아스파르트산, 소듐 *N*-도데카노일 시스테이네이트, *N*-도데카노일-L-시스테인, 소듐 *N*-도데카노일 글루타미네이트, *N*-도데카노일-L-글루타민, 소듐 *N*-도데카노일 글리시네이트, *N*-도데카노일-L-글리신, 소듐 *N*-도데카노일 세리네이트, *N*-도데카노일-L-세린, 소듐 *N*-도데카노일 트레오니네이트, *N*-도데카노일-L-트레오닌, 소듐 *N*-도데카노일 티로시네이트, *N*-도데카노일-L-티로신, 소듐 *N*-데카노일 아스파라기네이트, *N*-데카노일-L-아스파라긴, 소듐 *N*-데카노일 아스파르트산, *N*-데카노일-L-아스파르트산, 소듐 *N*-데카노일 시스테이네이트, *N*-데카노일-L-시스테인, 소듐 *N*-데카노일 글루타미네이트, *N*-데카노일-L-글루타민, 소듐 *N*-데카노일 글리시네이트, *N*-데카노일-L-글리신, 소듐 *N*-데카노일 세리네이트, *N*-데카노일-L-세린, 소듐 *N*-데카노일 티로시네이트, *N*-데카노일-L-티로신, 소듐 *N*-도데카노일 아스파라기네이트, 소듐 *N*-도데카노일 글루탐산, *N*-도데카노일-L-글루탐산, 소듐 *N*-데카노일 글루탐산, *N*-데카노일-L-글루탐산, 아미소프트 HS-11 P (소듐 스테아로일 글루타메이트, 아미소프트 MS-11 (소듐 미리스토일 글루타메이트), 아미소프트 LS-11 (소듐 도데카노일 글루타메이트), 아미소프트 CS-11 (소듐 코코일 글루타메이트), 소듐 *N*-코코일 글루타메이트, 아미소프트 HS-11 P, 아미소프트 HS-11 P (소듐 *N*-스테아로일 글루타메이트), (소듐 *N*-미리스토일 글루타메이트)), (소듐 *N*-도데카노일 글루타메이트), 및 아미소프트 HS-11 P 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다.

[0079] 이하의 아실화된 FA-aa는 상업적으로 입수가 가능하다:

상표명	화학명	제공업체 (14-APR-2011에 따름)
햄포실 L-96	소듐 <i>N</i> -도데카노일 사르코시네이트	샤템 케미칼즈
햄포실 O	소듐 <i>N</i> -올레오일 사르코시네이트	샤템 케미칼즈
햄포실 C	소듐 <i>N</i> -코코일 사르코시네이트	샤템 케미칼즈
햄포실 L-30	소듐 <i>N</i> -도데카노일 사르코시네이트	샤템 케미칼즈
아미소프트 HS-11 P	소듐 <i>N</i> -스테아로일 글루타메이트	아지노모토
아미소프트 LS-11	소듐 <i>N</i> -도데카노일 글루타메이트	아지노모토
아미소프트 CS-11	소듐 <i>N</i> -코코일 글루타메이트	아지노모토
아미소프트 MS-11	소듐 <i>N</i> -미리스토일 글루타메이트	아지노모토
아밀라이트 GCS-11	소듐 <i>N</i> -코코일 글리시네이트	아지노모토

[0080]

[0081] 특정 구현예에서 용어 "지방산 *N*-아실화된 아미노산", "지방산 아실화된 아미노산", 또는 "아실화된 아미노산"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되고, 알파-아미노기에서 지방산으로 아실화된 아미노산을 지칭한다.

[0082] 특정 구현예는 낮은 용해도, 또는 매우 낮은 용해도를 갖는 식물성 물질을 활용한다. 특정 구현예는 본질적으로 수 불용성인 식물성 물질을 활용한다. 특정 구현예에서, 수용해도는 용질 1부의 용해를 위해 필요한 물의 양에 따라 미국 약전 (USP 32)에 의해 하기와 같이 낮은 용해도 내지 0으로 정의된다: 낮은 용해도 (용질 1부의 용해를 위해 100 내지 1000부의 물이 필요); 매우 낮은 용해도 (1000 내지 10,000 부의 물이 필요); 본질적으로 수 불용성 (10,000 부 초과 물이 필요). 그러나, 염기성 pH에서, SNAC 및 다른 개질된 아미노산 및 본원에 기재된 FA-aa는 수용해도이다. 따라서, 본원에 기재된 바와 같은 투여 이득은 합당하게 예측될 수 없었다. 특정 구현예에서, 매우 낮은 용해도는 1 mg/ml 미만, 0.1 mg/ml 미만, 또는 0.01 mg/ml 미만의 수용해도 또는 수용액 중의 용해도를 지칭할 수 있다.

[0083] 특정 구현예에서, *N*-아실화된 지방 아미노산은 흡수 개선제로서 작용하고, 이로써 투여 이득을 생성한다. 흡수 개선제는 위장 흡수를 촉진시키는 화합물을 지칭한다. 흡수 개선제는, 흡수 개선제를 포함하지 않는 제제에 비

해, 위장관 내에서의 약물의 용해도를 개선시키거나 또는 막 침투를 향상시킴으로써 약물 흡수를 개선시킬 수 있다. 흡수 개선제의 추가의 예는 계면활성제, 세제, 아존, 피롤리돈, 글리콜 또는 담즙산 염을 포함한다.

- [0084] 특정 구현예에서, *N*-아실화된 지방 아미노산은 생체이용률 개선제로서 작용한다. 생체이용률은 피험체에 의해 실제로 흡수되어 혈류에 도달하는 활성 성분의 분율을 지칭한다. 특정 구현예에서, 생체이용률 개선제는, 생체이용률 개선제를 포함하지 않는 제제에 비해, 혈류 중의 활성 성분의 분율을 증가시키거나, 또는 시간상 보다 조기에 혈류 중의 활성 성분이 검출되게 한다.
- [0085] 특정 구현예에서, 흡수 개선제 및/또는 생체이용률 개선제에 의해 생성되는 추가의 투여 이득은, 흡수 개선제 및/또는 생체이용률 개선제의 포함하는 것을 제외하고는 모든 측면에서 동일, 유사한 것에 기초한 대조군 식물-계 조성물 또는 경구 제제에 비해, 보다 빠른 작용 개시, 보다 높은 피크 농도, 피크 농도에 도달할 때까지의 보다 빠른 시간, 보다 짧은 작용 지속기간, 주관적 치료 효능 증가, 및/또는 객관적 치료 효능 증가를 포함한다.
- [0086] 흡수 개선제 및/또는 생체이용률 개선제 (예를 들어, 또한 특정 구현예에서, *N*-아실화된 지방 아미노산)을 활용하는 구현예가 유리할 수 있는데, 이는 다양한 생리학적 병태를 해결하도록 디자인된 많은 경구 식물-계 조성물이 지연된 작용 개시, 및 낮은 생체이용률을 특징으로 하므로 부적절하기 때문이다. 지연된 작용 개시는 신속 치료 효과를 요구하는 임상적 징후 (예를 들어 통증 및 편두통)에서 도전 과제이며; 낮은 생체이용률은 환자가 대안적 투여 형태 (예를 들어 스모킹, 베이핑)에 의해 요구되는 것에 비해 현저히 더 높은 투여량을 섭취할 것을 요구한다. 본원에 개시된 특정 구현예는 개선된 생체이용률 및 치료 효과의 개시에 도달하기까지 시간이 더 짧은 식물-계 조성물 경구 제제를 제공한다.
- [0087] 언급된 바와 같이, 특정 구현예에서, *N*-아실화된 지방 아미노산은 주관적 치료 개선제로서 작용한다. 주관적 치료 향상은, 피험체에 의해 지각되는, 증상의 뚜렷한 경감을 지칭한다. 특정 구현예에서, 주관적 치료 개선제는, 주관적 치료 개선제를 포함하지 않는 제제에 비해, 증상의 경감을 증가시키거나, 또는 증상을 보다 신속하게 경감시킨다.
- [0088] 특정 구현예에서, *N*-아실화된 지방 아미노산은 객관적 치료 개선제로서 작용한다. 객관적 치료 향상은, 의료진에 의해 투여시, 혈액 또는 타액 분석 또는 만족성의 시험에 의해 검출된 영양 결핍과 같은 임상 척도의 경감을 지칭한다. 특정 구현예에서, 객관적 치료 개선제는, 객관적 치료 개선제를 포함하지 않는 제제에 비해, 객관적 임상 척도의 경감을 증가시키거나, 또는 보다 신속하게 경감시킨다.
- [0089] 특정 구현예는 칸나비스 및 흡수 개선제 및/또는 생체이용률 개선제를 포함한다. 이들 구현예는, 현재 이용가능한 경구 투여 형태에 의해 섭취되는 칸나비스에 비해, 보다 신속한 칸나비스 흡수 및 보다 높은 생체이용률을 가능하게 할 수 있다.
- [0090] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 담체는, 증가된 흡수, 증가된 생체이용률, 보다 빠른 작용 개시, 보다 높은 피크 농도, 피크 농도에 도달할 때까지의 보다 빠른 시간, 보다 짧은 작용 지속기간, 증가된 주관적 치료 효능, 및 증가된 객관적 치료 효능, 개선된 맛, 및 개선된 구강 촉감으로부터 선택된 투여 이득을 생성한다. 증가된 흡수, 증가된 생체이용률, 보다 빠른 작용 개시, 보다 높은 피크 농도, 피크 농도에 도달할 때까지의 보다 빠른 시간, 보다 짧은 작용 지속기간과 관련된 투여 이득은 불리한 병태를 보다 신속하게 경감시킬 수 있다 (예를 들어, 통증의 경감). "구강 촉감"은, 경구 투여 형태의 섭취 (예를 들어, 씹기 또는 삼키기) 동안 사람이 경험하는 유쾌함의 맛과 관련되지 않는 측면을 지칭한다. 구강 촉감의 측면은, 조성물의 경질 및 취성(brittleness), 조성물이 쫄깃한, 끈끄러운, 오일 같은, 크림 같은, 물 같은, 점착성인, 쉽게 녹는, 뚝은, 비등성인(effervescent)지 등의 여부, 조성물의 크기, 형상, 및 형태 (정제, 분말, 젤 등)를 포함한다.
- [0091] 식물-계 조성물은, 식물성 물질, 투여 이득을 제공하는 담체, 및 하나 이상의 부형제를 첨가하고, 혼합, 현탁, 용해, 블렌딩, 과립화, 정제화, 캡슐화, 또는 다른 투여 형태-특이적 절차의 수행한 후 패키징함으로써, 피험체로의 투여를 위해 제제화될 수 있다. 명확히 말하면, 담체는 투여 이득을 제공하는 데 기여한다. 부형제는 투여 이득에 기여할 수 있으나, 이것이 반드시 필요한 것은 아니다.
- [0092] 특정 구현예는 경구 제제로서 제조된 식물-계 조성물을 포함한다. 예시적 경구 제제는 캡슐, 코팅 정제, 식용물(edible), 엘릭시르, 에멀전, 젤, 젤라틴 캡슐, 과립, 검, 주스, 액체, 오일, 페이스트, 펠릿, 환제, 분말, 수용성 정제, 약포(sachet), 반-고체, 스프레이, 용액, 현탁액, 시럽, 정제 등을 포함한다.
- [0093] 예시적 부형제 부류는 결합제, 완충제, 킬레이터, 코팅제, 착색제, 착물화제, 희석제 (즉, 충전제), 붕해제, 유화제, 착향제, 활택제(glidant), 윤활제, 보존제, 방출제, 계면활성제, 안정화제, 가용화제, 감미제, 증점제,

습윤제, 및 비히클을 포함한다.

- [0094] 결합제는 과립화에서 분말 입자의 접착을 일으키기 위해 사용되는 물질이다. 예시적 결합제는 아카시아, 압축성 당, 젤라틴, 수크로스 및 그의 유도체, 말토덱스트린, 셀룰로스 중합체, 예컨대 에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨 및 메틸셀룰로스, 아크릴 중합체, 예컨대 불용성 아크릴레이트 암모니오메타크릴레이트 공중합체, 폴리아크릴레이트 또는 폴리메타크릴 공중합체, 포비돈, 코포비돈, 폴리비닐알콜, 알긴산, 나트륨 알기네이트, 전분, 전호화 전분, 구아 검, 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0095] 착색제는 제제를 착색시키기 위해 경구 제제 중에 포함될 수 있다. 예시적 착색제는 포도 껍질 추출물, 비트 레드 분말, 베타 카로텐, 아나토, 카르민, 강황, 및 파프리카를 포함한다. 추가의 착색제는 FD&C 레드 No.3, FD&C 레드 No.20, FD&C 옐로우 No.6, FD&C 블루 No.2, D&C 그린 No.5, FD&C 오렌지 No.5, D&C 레드 No.8, 카라멜, 및 산화제2철을 포함한다.
- [0096] 희석제는 경구 제제의 과립화를 향상시킬 수 있다. 예시적 희석제는 미세결정 셀룰로스, 수크로스, 인산이칼슘, 전분, 락토스 및 13개 미만의 탄소 원자를 갖는 폴리올, 예컨대 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 말티톨 및 제약상 허용되는 아미노산, 예컨대 글리신을 포함한다.
- [0097] 용해를 용이하게 하기 위해 경구 제제 중에 봉해제가 또한 포함될 수 있다. 침투화제 및 위경제를 비롯한 봉해제는 물 또는 타액을 경구 제제 내로 끌어당길 수 있고, 이는 경구 제제의 내부 뿐만 아니라 외부로부터의 용해를 촉진시킨다. 사용될 수 있는 이러한 봉해제, 침투화제 및/또는 위경제는 전분, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 그의 전호화 및 변성 전분, 셀룰로스계, 예컨대 Ac-디-졸, 몬모틸로나이트 점토, 가교 PVP, 감미제, 벤토나이트, 미세결정 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 알기네이트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 검, 예컨대 아가, 구아, 로커스트 빈, 카라야, 펙틴, 아라빅, 잔탄 및 트라가칸트, 수성 용매에 대해 높은 친화성을 갖는 실리카, 예컨대 콜로이드 실리카, 침전 실리카, 말토덱스트린, 베타-시클로덱스트린, 중합체, 예컨대 카르보폴, 및 셀룰로스계, 예컨대 히드록시메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스 및 히드록시오프로필메틸셀룰로스를 포함한다. 경구 제제의 용해는 사용되는 비교적 작은 입자 크기의 성분을 포함시킴으로써 용이해질 수 있다.
- [0098] 예시적 분산제 또는 현탁제는 아카시아, 알기네이트, 텍스트란, 프라가칸트, 젤라틴, 수소 첨가 식용 지방, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 시럽 및 합성 천연 검을 포함한다.
- [0099] 예시적 유화제는 아카시아 및 레시틴을 포함한다.
- [0100] 착향제는 경구 제제에 기분좋은 향 및 흔히 냄새를 부여하기 위해 사용되는 천연 또는 인공 화합물이다. 예시적 착향제는 천연 및 합성 향유, 착향 방향제, 식물, 잎, 꽃, 및 열매 및 이들의 조합으로부터의 추출물을 포함한다. 이러한 착향제는 아니세 오일, 신나몬 오일, 바닐라, 바닐린, 코코아, 초콜릿, 천연 초콜릿 향, 멘톨, 포도, 페퍼민트 오일, 윈터그린의 오일, 클로브 오일, 베이 오일, 아니세 오일, 유칼립투스, 타임 오일, 삼나무 잎 오일, 넛맥의 오일, 세이지의 오일, 고펜도의 오일, 카시아 오일; 시트러스 오일, 예컨대 레몬, 오렌지, 라임 및 포도 과육 오일; 및 과일 에센스, 예컨대 사과, 배, 복숭아, 베리, 와일드베리, 대추, 블루베리, 키위, 딸기, 라즈베리, 체리, 자두, 파인애플, 및 살구를 포함한다. 특정 구현예에서, 사용될 수 있는 착향제는 천연 베리 추출물 및 천연 혼합 베리 향, 뿐만 아니라 시트르산 및 말산을 포함한다.
- [0101] 활택제는 제조 동안 분말 블렌드의 유동을 개선시키고, 경구 제제 중량 변동을 최소화한다. 예시적 활택제는 이산화규소, 콜로이드 또는 흠드(fumed) 실리카, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산, 옥수수전분, 및 활석을 포함한다.
- [0102] 윤활제는, 조성물 압축 동안 마찰을 감소시키는, 경구 제제에 사용되는 물질이다. 예시적 윤활제는 스테아르산, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 스테아르산아연, 활석, 미네랄 및 식물성 오일, 벤조산, 폴리(에틸렌 글리콜), 글리세릴 베헤네이트, 스테아릴 푸마레이트, 및 나트륨 라우릴 술페이트를 포함한다.
- [0103] 예시적 보존제는 메틸 p-히드록시벤조에이트, 프로필 p-히드록시벤조에이트, 및 소르브산을 포함한다.
- [0104] 예시적 감미제는 아스파르탐, 텍스트로스, 프룩토스, 고 프룩투스 옥수수 시럽, 말토덱스트린, 모노암모늄 글리시리시네이트, 네오헤스페리딘 디히드로칼콘, 칼륨 아세솔팜, 사카린 나트륨, 스테비아, 수크랄로스, 및 수크로스를 포함한다.
- [0105] 특정 구현예는 연하성(swallowable) 조성물을 포함한다. 연하성 조성물은 입안에 있을 때 쉽게 용해되지 않고, 씹힘 또는 불편감 없이 전체를 삼킬 수 있는 것들이다. 미국 특허 제5,215,754호 및 제4,374,082호에는 연하성

조성물의 제조 방법이 기재되어 있다. 특정 구현예에서, 연하성 조성물은 예리한 모서리를 포함하지 않는 형상 및 부드럽고 균일하고 실질적으로 버블이 없는 외부 코팅을 가질 수 있다.

- [0106] 연하성 조성물을 제조하기 위해서는, 각각의 성분을 통상의 배합 기술에 따라 적합한 담체와 긴밀한 혼합물로 조합할 수 있다. 연하성 조성물의 특정 구현예에서, 조성물의 표면은 중합체 필름으로 코팅될 수 있다. 이러한 필름 코팅은 여러 유리한 효과를 갖는다. 첫째, 이는 조성물이 입의 내부 표면에 접촉하는 것을 감소시키고, 이로써 피험체가 조성물을 삼키는 능력을 증가시킨다. 둘째, 필름은 특정 성분의 불쾌한 맛을 차단하는 것을 보조할 수 있다. 셋째, 필름 코팅은 조성물을 대기의 열화로부터 보호할 수 있다. 연하성 조성물의 제조에서 사용될 수 있는 중합체 필름은 비닐 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알콜 및 아세테이트, 셀룰로스, 예컨대 메틸 및 에틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스 및 히드록실프로필 메틸셀룰로스, 아크릴레이트 및 메타크릴레이트, 공중합체, 예컨대 비닐-말레산 및 스티렌-말레산 유형, 및 천연 검 및 수지, 예컨대 제인, 젤라틴, 셀락 및 아카시아를 포함한다.
- [0107] 특정 구현예에서, 경구 제제는 씹히는(chewable) 조성물을 포함할 수 있다. 씹히는 조성물은 기호성 맛 및 구강 촉감을 갖고, 비교적 연질이며 씹은 후 신속하게 작은 조각으로 파단되고 용해되기 시작하여 실질적으로 용액으로서 삼켜지는 것들이다.
- [0108] 미국 특허 제6,495,177호에는 개선된 구강 촉감을 갖는 씹히는 조성물의 제조 방법이 기재되어 있다. 미국 특허 제5,965,162호에는, 특허 씹을 때, 입안에서 신속하게 분해되는 식용 단위의 제조를 위한 키트 및 방법이 기재되어 있다.
- [0109] 씹히는 조성물을 생성하기 위해서는, 상기에 기재된 속성들을 달성하기 위해 특정 성분을 포함시켜야 한다. 예를 들어, 씹히는 조성물은 기분좋은 향 및 구강 촉감을 생성하고 입안에서 상대적 연질 및 용해성을 촉진시키는 성분을 포함하여야 한다. 하기 논의는 이들 특징을 달성하도록 도울 수 있는 성분을 설명하는 것이다.
- [0110] 구강 촉감 및 기호성을 개선시키기 위해, 당, 예컨대 화이트 슈가, 옥수수 시럽, 소르비톨 (용액), 말티톨 (시럽), 올리고사카라이드, 이소말토올리고사카라이드, 수크로스, 프룩토스, 락토스, 글루코스, 리카신, 자일리톨, 락티톨, 에리트ρί톨, 만니톨, 이소말토스, 텍스트로스, 폴리텍스트로스, 텍스트린, 압축성 셀룰로스, 압축성 꿀, 압축성 당밀 및 이들의 혼합물을 첨가할 수 있다. 조성물의 씹힘성을 개선시키기 위해 풍당(fondant) 또는 검, 예컨대 젤라틴, 아가, 아라빅 검, 구아 검, 및 카라기난을 첨가할 수 있다. 사용될 수 있는 지방 물질은 식물성 오일 (팜 오일, 팜 수소 첨가오일, 옥수수 배아 수소 첨가오일, 피마자 수소 첨가오일, 면실유, 올리브 오일, 땅콩 오일, 팜 올레인 오일, 및 팜 스테아린 오일), 동물성 오일 (용점이 30°C 내지 42°C의 범위인 정제 오일 및 정제 라드 포함), 카카오 지방, 마가린, 버터, 및 쇼트닝을 포함한다.
- [0111] 씹히는 조성물의 질감(texture), 구강 촉감(mouthfeel) 또는 이들 둘 다를 향상시키기 위해, 알킬 폴리실록산 (다양한 분자량 범위로, 또한 다양한 상이한 치환 패턴으로 판매되는 상업적으로 입수가 가능한 중합체)이 사용될 수도 있다. "질감 향상"이란, 상기 알킬 폴리실록산이, 알킬 폴리실록산을 갖지 않는 동일한 조제물에 비해, 씹히는 조성물의 강직성, 취성 및 씹힘성 중 하나 이상을 개선시킴을 의미한다. "구강 촉감 향상"이란, 상기 알킬 폴리실록산이, 알킬 폴리실록산을 갖지 않는 동일한 조제물에 비해, 씹히는 조성물이 입안에서 액화되었을 때 그의 쫄쫄러운 질감을 감소시킴을 의미한다.
- [0112] 알킬 폴리실록산은 일반적으로 주쇄의 규소 원자에 결합되어 있는(pending) 하나 이상의 알킬기를 갖는, 규소 및 산소-함유 중합체 주쇄를 포함한다. 이들의 등급에 따라, 이들은 실리카 겔을 추가로 포함할 수 있다. 알킬 폴리실록산은 일반적으로 점성 오일이다. 연하성, 씹히는 또는 용해성 조성물에 사용될 수 있는 예시적 알킬 폴리실록산은 모노알킬 또는 디알킬 폴리실록산을 포함하고, 여기서 알킬기는 독립적으로 각 경우에 페닐 기로 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬기로부터 선택된다. 사용될 수 있는 구체적 알킬 폴리실록산은 디메틸 폴리실록산 (일반적으로 시메티콘으로서 언급됨)이다. 보다 구체적으로, 시메티콘 GS로 지칭되는 과립 시메티콘 조제물이 사용될 수 있다. 시메티콘 GS는 30% 시메티콘 USP를 함유하는 조제물이다. 시메티콘 USP는 4.0 중량% 내지 7.0 중량% SiO<sub>2</sub>와의 혼합물 중에 90.5 중량% 이상의 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-Si{OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>}CH<sub>3</sub>을 함유한다.
- [0113] 일부 씹히는 조성물에서 나타날 수 있는 점착성을 막기 위해, 그리고 또한 섭취시 활성 성분의 에멀전 또는 현탁액으로의 전환을 용이하게 하기 위해, 조성물은 유화제, 예컨대 글리세린 지방산 에스테르, 소르비탄 모노스테아레이트, 수크로스 지방산 에스테르, 레시틴 및 이들의 혼합물을 추가로 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 이러한 유화제 중 하나 이상은, 투여 제제의 중량 기준으로, 0.01% 내지 5.0%의 양으로 존재할 수 있다. 유화제의 수준이 보다 낮거나 높은 경우, 특정 구현예에서, 유화가 실현될 수 없거나, 또는 왁스 값이 상승할 것이다.

- [0114] 경구 투여용 액체 조제물은, 예를 들어, 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나, 또는 이들은 사용 전에 물 또는 다른 적합한 비히클에 의한 재구성을 위해 건조 생성물로서 존재할 수 있다.
- [0115] 상기에 기재된 것들 외에, 임의의 적절한 충전제 및 부형제가, 이들이 기재된 목적에 일치하는 한, 연하성, 씹히는 조성물 및/또는 용해성 조성물, 또는 본원에 기재된 임의의 다른 경구 제제의 제조에 활용될 수 있다.
- [0116] 경구 제제는 또한 식용물을 포함한다. 식용물은 식품 또는 음료로서 소비될 수 있는 임의의 생성물을 지칭한다. 일부 경우에, 식용물은 식물 추출물의 식품으로의 주입(infusion)에 의해 제조된다. 사용하기에 적절한 식용 식품의 예는, 캔디, 캔디 바, 빵, 브라우니, 케이크, 치즈, 초콜릿, 코코아, 쿠키, 검형 캔디, 롤리팝, 민트, 패스트리, 땅콩 버터, 팝콘, 단백질 바, 떡, 요거트 등을 포함한다. w정확히 말해 식용은 아니지만, 검이 사용될 수도 있다. 식용 음료의 예는 맥주, 주스, 착향 우유, 착향 물, 주류, 우유, 펀치, 셰이크, 소다, 차 및 물을 포함한다. 특정 구현예에서, 식용물은 식용으로 만들기 위해 사용되는 성분과 식물 추출물을 조합함으로써 제조된다. 예는 버터 및 오일을 포함한다. 예시적 오일은 코코넛 오일, 포도씨 오일, 올리브 오일, 팜 오일, 파파야 종자 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 발아 소맥 오일, 밀 배아 오일, 또는 임의의 이들의 조합을 포함한다.
- [0117] 경구 제제는 임의의 크기의 하나 이상의 패키지, 캔, 바이알, 블리스터 팩, 또는 병 내에 다중 단위로서 개별적으로 랩핑 또는 포장될 수 있다. 투여량은 치료 유효량을 제공하도록 사이징된다.
- [0118] 특정 구현예에서, 경구 제제는 경구 제제의 적어도 0.1% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 1% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 10% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 20% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 30% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 40% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 50% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 60% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 70% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 80% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 90% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 95% w/v 또는 w/w; 또는 경구 제제의 적어도 99% w/v 또는 w/w의 식물성 물질 (예를 들어, 식물 부분 또는 추출물)을 포함한다.
- [0119] 특정 구현예에서, 경구 제제는 경구 제제의 적어도 0.1% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 1% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 10% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 20% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 30% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 40% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 50% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 60% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 70% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 80% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 90% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 95% w/v 또는 w/w; 또는 경구 제제의 적어도 99% w/v 또는 w/w의 담체를 포함한다.
- [0120] 특정 구현예에서, 경구 제제는 경구 제제의 적어도 0.1% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 1% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 10% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 20% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 30% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 40% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 50% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 60% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 70% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 80% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 90% w/v 또는 w/w; 경구 제제의 적어도 95% w/v 또는 w/w; 또는 경구 제제의 적어도 99% w/v 또는 w/w의 부형제를 포함한다.
- [0121] 특정 구현예에서, 10g의 건조된 식물 추출물이 150ml의 물 중에서 사용될 수 있다. 이는 1 내지 99% (w/w) 식물 추출물, 2 내지 80% (w/w) 식물 추출물, 및 5 내지 50% (w/w) 식물 추출물의 유효 농도를 제공할 수 있다.
- [0122] 부형제는 알드리치 케미칼 컴파니(Aldrich Chemical Co.), 에프엠씨 코포레이션(FMC Corp), 바이엘(Bayer), 바스프(BASF), 알렉시 프레스(Alexi Fres), 위트코(Witco), 말린크로트(Mallinckrodt), 로디아(Rhodia), 아이에스피(ISP) 등과 같은 회사로부터 상업적으로 입수가 가능하다.
- [0123] 추가의 정보는 문헌 [WADE & WALLER, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (2nd ed. 1994) 및 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990]에서 찾아볼 수 있다. 또한, 제제는 미국 FDA 및/또는 다른 관련 외국 규제 기관에서 요구하는 멸균성, 발열성, 일반적 안전성 및 순도 표준을 충족하도록 제조될 수 있다.
- [0124] 본원에 개시된 식물-계 조성물은 피험체 [인간, 수의학 동물 (개, 고양이, 파충류, 조류 등), 가축 (말, 소, 염소, 돼지, 닭 등), 및 연구 동물 (원숭이, 래트, 마우스, 어류 등)]의 치료에 사용될 수 있다. 피험체의 치료는 치료 유효량을 제공하는 것을 포함한다. 치료 유효량은 유효량, 예방적 치료, 및/또는 치료적 처치를 제공하는 것들을 포함한다.
- [0125] "유효량"은 피험체에서의 요망되는 생리학적 변화를 일으키기 위해 필요한 식물-계 조성물의 양이다. 유효량은

중중 연구 목적으로 투여된다. 본원에 개시된 대표적 유효량은 동물 모델에서 통증 지각 (신경성 통증, 급성 통증, 내장 통증)을 감소시키고, 동물 모델에서 식욕을 자극하고, 동물 모델에서 발작 (예를 들어, 간질 발작)을 감소시키고, 동물 모델에서 골 손실을 역전시키고, 동물 모델에서 편두통 (혈관수축 두개 혈관(vasoconstrict cranial blood vessels)]을 완화시키고, 동물 모델에서 중독을 치료하고, 동물 모델에서 불안증을 감소시키고, 및/또는 동물 모델에서 천식의 증상을 감소시킬 수 있다.

- [0126] "예방적 치료(prophylactic treatment)"는, 질환 또는 영양 결핍의 징후 또는 증상을 나타내지 않거나 또는 질환 또는 영양 결핍의 단지 초기 징후 또는 증상을 나타내는 피험체에게 투여하는 치료로서, 그 치료에 의해 질환 또는 영양 결핍이 더욱 발달할 위험을 약화시키거나, 예방하거나, 또는 감소시키기 위해 투여되도록 하는 치료를 포함한다. 따라서, 예방적 치료는 질환 또는 영양 결핍의 발달에 대한 방지적 치료로서 기능한다.
- [0127] 예방적 치료의 일례로서, 본원에 개시된 경구 제제가 편두통이 발달할 위험이 있는 피험체에게 투여될 수 있다. 편두통의 효과적인 예방적 치료에 의해, 피험체가 경험하는 1개월당 편두통의 횟수가 적어도 10% 또는 특정 구현예에서 25%만큼 감소하는 경우가 발생한다.
- [0128] 예방적 치료의 또 다른 예로서, 본원에 개시된 경구 제제가 간질 발작을 가질 위험이 있는 피험체에게 투여될 수 있다. 간질 발작의 효과적인 예방적 치료에 의해, 1개월당 발작의 횟수가 적어도 10% 또는 특정 구현예에서 25%만큼 감소하는 경우가 발생한다.
- [0129] 예방적 치료의 또 다른 예로서, 본원에 개시된 경구 제제가 신경성 통증을 앓을 위험이 있는 피험체에게 투여될 수 있다. 신경성 통증의 효과적인 예방적 치료에 의해, 표준 주관적 또는 객관적 통증 평가에 의해 측정시 신경성 통증의 발생이 적어도 10% 또는 특정 구현예에서 25%만큼 감소하는 경우가 발생한다.
- [0130] 예방적 치료의 또 다른 예로서, 본원에 개시된 경구 제제가 돌발 통증이 발달할 위험이 있는 피험체에게 투여될 수 있다. 돌발 통증의 효과적인 예방적 치료로, 표준 주관적 또는 객관적 통증 평가에 의해 돌발 통증의 발생이 10%, 또한 특정 구현예에서 25%만큼 감소하는 경우가 발생한다.
- [0131] 예방적 치료의 또 다른 예로서, 본원에 개시된 경구 제제가 화학요법 유도된 메스꺼움 및 구토 (CINV)가 발달할 위험이 있는 피험체에게 투여될 수 있다. CINV의 효과적인 예방적 치료로, 표준 주관적 또는 객관적 CINV 평가에 의해 CINV가 10%, 또한 특정 구현예에서 25%만큼 감소하는 경우가 발생한다.
- [0132] 영양 결핍의 예방적 치료의 예로서, 본원에 개시된 경구 제제가 비타민 C 부족으로부터의 구루병, 식이성 철 부족으로부터의 빈혈증, 및/또는 칼슘 부족으로부터의 골 손실이 발달할 위험이 있는 피험체에게 투여될 수 있다. 이들 병태의 효과적인 예방적 치료는, 병태가 본원에 개시된 경구 제제로의 영양 보충으로 인해 방지되거나 지연되는 경우에 나타난다.
- [0133] "치료적 처치(therapeutic treatment)"는, 질환 또는 영양 결핍을 갖는 피험체에게 투여되는 치료를 포함하고, 이는 질환 또는 영양 결핍을 치유하거나 그의 중증도를 감소시킬 목적으로 피험체에게 투여된다.
- [0134] 치료적 처치의 일례로서, 본원에 개시된 경구 제제가 편두통을 갖는 피험체에게 투여될 수 있다. 편두통의 효과적인 치료적 처치는, 두통의 중증도가 감소하거나 완전히 완화되고 및/또는 표준 주관적 또는 객관적 두통 평가에 의해 측정시 두통이 보다 신속하게 해소되는 경우에 나타난다.
- [0135] 치료적 처치의 또 다른 예는 본원에 개시된 경구 제제를 CINV를 경험하는 피험체에게 투여하는 것을 포함한다. CINV의 치료적 처치는, 구토가 감소하거나 중단되고 (또는 보다 신속하게 중단되고), 표준 주관적 또는 객관적 CINV 평가에 의해 측정시 메스꺼움이 완화되는 경우에 나타난다.
- [0136] 치료적 처치의 또 다른 예는 개시된 경구 제제를 골다공증을 갖는 피험체에게 투여하는 것을 포함한다. 골다공증의 효과적인 치료적 처치는, 골 밀도가 10%, 또한 특정 구현예에서 25%만큼 증가하는 경우에 나타난다.
- [0137] 치료적 처치의 또 다른 예는 본원에 개시된 경구 제제를 불안증을 갖는 피험체에게 투여하는 것을 포함한다. 불안증의 효과적인 치료적 처치는, 표준 주관적 또는 객관적 불안증 평가에 의해 측정시, 불안증의 중증도가 감소하거나 완전히 및/또는 보다 신속하게 완화되는 경우에 나타난다.
- [0138] 치료적 처치의 또 다른 예는 본원에 개시된 경구 제제를 다발성 경화증을 갖는 피험체에게 투여하는 것을 포함한다. 다발성 경화증의 효과적인 치료적 처치는, 표준 걷기 시험에서의 점수가 10%, 또한 특정 구현예에서 25%만큼 개선되는 경우에 나타난다.
- [0139] 영양 결핍의 치료적 처치의 일례로서, 본원에 개시된 경구 제제가 비타민 C 부족으로부터의 구루병, 식이성 철

부족으로부터의 빈혈증, 및/또는 칼슘 부족으로부터의 골 손실을 갖는 피험체에게 투여될 수 있다. 이들 병태의 효과적인 예방적 치료는, 본원에 개시된 경구 제제로의 영양 보충으로 인해 병태가 감소하거나 해소되는 경우에 나타난다.

- [0140] 치료적 처치는 투여에 대한 연구 성분의 존재 또는 부재에 기초하여 유효량으로부터 구별될 수 있다. 그러나, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 인간 임상 시험에서, 유효량, 예방적 치료 및 치료적 처치는 중복될 수 있다.
- [0141] 투여에 대하여, 치료 유효량 (또한 본원에서 투여량(dose)으로도 언급됨)은 시험관내 분석 및/또는 동물 모델 연구로부터의 결과에 기초하여 초기에 추정될 수 있다. 관심있는 피험체에서의 유용한 투여량을 보다 정확히 결정하기 위해 이러한 정보를 사용할 수 있다.
- [0142] 특정 피험체에게 투여되는 실제 투여량은, 피험체의 표적, 체중, 상태, 이전 또는 동시 치료적 개입, 및/또는 특발증을 비롯한 물리적, 생리적 및 심리적 요인 등의 파라미터를 고려하여 피험체, 의료진, 의사, 또는 연구자에 의해 결정될 수 있다.
- [0143] 유용한 투여량은 0.1 내지 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 또는 0.5 내지 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 범위일 수 있다. 다른 비제한적 예에서, 투여량은 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 55 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 65 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 85 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 95 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 350 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 450 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 550 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 650 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 950 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 0.1 내지 5 mg/kg, 또는 0.5 내지 1 mg/kg을 포함할 수 있다. 다른 비제한적 예에서, 투여량은 1mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg, 25mg/kg, 30mg/kg, 35mg/kg, 40mg/kg, 45mg/kg, 50mg/kg, 55mg/kg, 60mg/kg, 65mg/kg, 70mg/kg, 75mg/kg, 80mg/kg, 85mg/kg, 90mg/kg, 95mg/kg, 100mg/kg, 150mg/kg, 200mg/kg, 250mg/kg, 350mg/kg, 400mg/kg, 450mg/kg, 500mg/kg, 550mg/kg, 600mg/kg, 650mg/kg, 700mg/kg, 750mg/kg, 800mg/kg, 850mg/kg, 900mg/kg, 950mg/kg, 1000mg/kg 또는 그 이상을 포함할 수 있다.
- [0144] 치료 유효량은, 치료 체제의 과정 동안 (예를 들어, 매시간, 2시간마다, 3시간마다, 4시간마다, 6시간마다, 9시간마다, 12시간마다, 18시간마다, 매일, 격일로, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다, 매주, 2주마다, 3주마다, 또는 매월) 단일 또는 다중 투여량을 투여함으로써 달성될 수 있다.
- [0145] 하나 이상의 활성제(들)를 동시에 또는 선택된 시간 창 내에, 예컨대 10분, 1시간, 3시간, 10시간, 15시간, 24시간, 또는 48시간의 시간 창 내에 또는 상보적 활성제(들)이 임상-관련 치료적 창 내에 있을 때 투여할 수 있다.
- [0146] 하기 예시적 구현예 및 실시예는 본 개시내용의 특정 구현예를 설명하기 위해 포함되는 것이다. 당업자는 본 개시내용에 비추어, 본원에 개시된 구체적 구현예에 대하여 많은 변화가 이루어질 수 있고, 이들은 또한, 본 개시내용의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 동일한 또는 유사한 결과를 제공할 수 있음을 인식하여야 한다.
- [0147] 예시적 구현예
- [0148] 1. 식물성 물질 및 *N*-아실화된 지방 아미노산 또는 이의 염을 포함하는 식물-계 조성물.
- [0149] 2. 식물성 생성물을 포함하는, 구현예 1의 식물-계 조성물.
- [0150] 3. 상기 식물성 물질이 *칼로필룸 브라실리엔세*, *칼로필룸 칼레도니쿠름*, *칼로필룸 이노필룸*, *칼로필룸 소울라트리*, *운카리아 토멘토사*, *티무스 불가리스*, *마트리카리아 레쿠티타*, *살릭스 알바*, *칼렌둘라 오피시날리스*, *우스네아 바르바타*, *리구스티쿰 포르테리아-오사*, *가울테리아 프로쿰벤스*, *카멜리아 시넨시스*, *박시니움 미르틸루스*, *멜리사 오피시날리스*, *알리움 사티붐*, *카멜리아 시넨시스*, *크라메리아 트리안드라*, *푸니카 그라나툼*, *비부르늄 플리카툼*, *니코티아나 타바쿰*, *두보이시아 호프우디이*, *아스클레피아스 시리아카*, *쿠르쿠마 롱가*, *칸나비스 사티바*, *칸나비스 인디카*, *칸나비스 루데탈리스* 및/또는 *아세르* 종, 또는 이들의 추출물로부터 유래되는 것인, 구현예 1 또는 2의 식물-계 조성물.
- [0151] 4. 상기 식물성 물질이 칸나비스로부터 유래되는 것인, 구현예 1 내지 3 중 어느 하나의 식물-계 조성물.
- [0152] 5. 상기 식물성 물질이 *칸나비스 사티바*, *칸나비스 루데탈리스*, 또는 *칸나비스 인디카*로부터 유래되는 것인, 구현예 1 내지 4 중 어느 하나의 식물-계 조성물.
- [0153] 6. 칸나비스 추출물을 포함하는, 구현예 1 내지 5 중 어느 하나의 식물-계 조성물.

[0154] 7. 칸나비노이드를 포함하는, 구현예 1 내지 6 중 어느 하나의 식물-계 조성물.

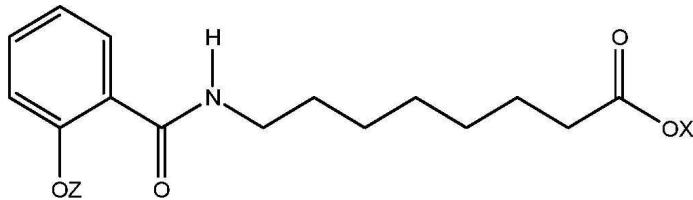
[0155] 8. Δ9-테트라히드로칸나비놀 (THC) 및 칸나비디올 (CBD), 칸나비게롤 (CBG), 칸나비크로멘 (CBC), 칸나비놀 (CBN), 칸나비노디올 (CBDL), 칸나비시클롤 (CBL), 칸나비바린 (CBV), 테트라히드로칸나비바린 (THCV), 칸나비디바린 (CBDV), 칸나비크로메바린 (CBCV), 칸나비게로바린 (CBGV), 칸나비게롤 모노메틸 에테르 (CBGM), 칸나비네롤산, 칸나비디올산 (CBDA), 칸나비놀 프로필 변형물 (CBNV), 칸나비트리올 (CBO), 테트라히드로칸나비놀산 (THCA), 테트라히드로칸나비바린산 (THCVA), 및/또는 이들의 혼합물을 포함하는, 구현예 1 내지 7 중 어느 하나의 식물-계 조성물.

[0156] 9. 플라보노이드 화합물, 테르펜, 또는 테르페노이드를 포함하는, 구현예 1 내지 8 중 어느 하나의 식물-계 조성물.

[0157] 10. 상기 N-아실화된 지방 아미노산이 화합물 I 내지 XXXV (도 3a 내지 도 3c), 또는 화합물 a 내지 r (도 4a 및 4b) 중 하나 이상을 포함하는 것인, 구현예 1 내지 9 중 어느 하나의 식물-계 조성물.

[0158] 11. 상기 N-아실화된 지방 아미노산이 모노소듐-N-살리실로일-8-아미노카프릴레이트, 디소듐-N-살리실로일-8-아미노카프릴레이트, 및 N-(살리실로일)-8-아미노카프릴산을 포함하는 것인, 구현예 1 내지 10 중 어느 하나의 식물-계 조성물.

[0159] 12. 상기 N-아실화된 지방 아미노산 또는 이의 염이 하기 화합물을 포함하는 것인, 구현예 1 내지 11 중 어느 하나의 식물-계 조성물:



[0160]

(여기에서, X 및 Z는 독립적으로 H, 1가 양이온, 2가 금속 양이온, 또는 유기 양이온임).

[0162] 13. 상기 1가 양이온이 나트륨 또는 칼륨을 포함하는 것인, 구현예 12의 식물-계 조성물.

[0163] 14. 상기 금속 양이온이 칼슘 또는 마그네슘을 포함하는 것인, 구현예 12의 식물-계 조성물.

[0164] 15. 상기 유기 양이온이 암모늄 또는 테트라메틸암모늄을 포함하는 것인, 구현예 12의 식물-계 조성물.

[0165] 16. X가 H인, 구현예 12의 식물-계 조성물.

[0166] 17. X가 나트륨 또는 칼륨을 포함하는 1가 양이온인, 구현예 12의 식물-계 조성물.

[0167] 18. X가 칼슘 또는 마그네슘을 포함하는 2가 금속 양이온인, 구현예 12의 식물-계 조성물.

[0168] 19. X가 암모늄 또는 테트라메틸암모늄을 포함하는 유기 양이온인, 구현예 12의 식물-계 조성물.

[0169] 20. Z가 H인, 구현예 12의 식물-계 조성물.

[0170] 21. Z가 나트륨 또는 칼륨을 포함하는 1가 양이온인, 구현예 12의 식물-계 조성물.

[0171] 22. Z가 칼슘 또는 마그네슘을 포함하는 2가 양이온인, 구현예 12의 식물-계 조성물.

[0172] 23. X가 H이고, Z가 H인, 구현예 12의 식물-계 조성물.

[0173] 24. X가 H이고, Z가 나트륨인, 구현예 12의 식물-계 조성물.

[0174] 25. X가 나트륨이고, Z가 나트륨인, 구현예 12의 식물-계 조성물.

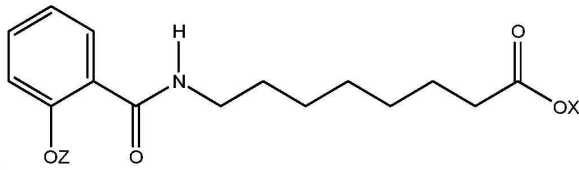
[0175] 26. 상기 N-아실화된 지방 아미노산이 투여 이득을 제공하는 것인, 구현예 1 내지 25 중 어느 하나의 식물-계 조성물.

[0176] 27. 상기 투여 이득이 투여량-의존적 투여 이득인, 구현예 26의 식물-계 조성물.

[0177] 28. 상기 투여량-의존적 투여 이득이 100 내지 200 mg의 투여량에서 나타나는 것인, 구현예 27의 식물-계 조성물.

- [0178] 29. 상기 투여 이득이, *N*-아실화된 지방 아미노산을 갖지 않는 대조군 조성물에 비해, 식물성 물질의 측정 성분의 증가된 흡수, 식물성 물질의 측정 성분의 증가된 생체이용률, 식물성 물질의 측정 성분의 보다 빠른 작용 개시, 식물성 물질의 측정 성분의 보다 높은 피크 농도, 식물성 물질의 측정 성분의 피크 농도에 도달할 때까지의 보다 빠른 시간, 보다 짧은 작용 지속기간, 증가된 주관적 치료 효능, 증가된 객관적 치료 효능, 개선된 맛, 및 개선된 구강 촉감 중 하나 이상을 포함하는 것인, 구현예 26의 식물-계 조성물.
- [0179] 30. 식물-계 조성물이 의약 조성물인, 구현예 1 내지 29 중 어느 하나의 식물-계 조성물.
- [0180] 31. 식물-계 조성물이 영양 보충제인, 구현예 1 내지 30 중 어느 하나의 식물-계 조성물.
- [0181] 32. 계면활성제, 세제, 아존, 피롤리돈, 글리콜 또는 담즙산 염을 포함하는, 구현예 1 내지 31 중 어느 하나의 식물-계 조성물.
- [0182] 33. 치료 유효량의 식물성 물질을 포함하는, 구현예 1 내지 32 중 어느 하나의 식물-계 조성물.
- [0183] 34. 치료 유효량이, 후천성 갑상선기능저하증, 급성 위염, 중독, ADHD, 광장공포증, AIDS, AIDS-관련 거식증, 알콜중독, 알츠하이머병, 근위축 측삭 경화증 (ALS), 강직증, 불안증, 관절염, 아스퍼거 증후군, 천식, 죽상경화증, 자폐증, 자가-면역 질환, 박테리아 감염, 조울증, 골 손실, 혈액 장애, 뇌 손상/뇌졸중, 악액질, 암, 손목 터널 증후군, 뇌성 마비, 경추 디스크 질환, 경추상완 증후군, 만성 피로 증후군, 만성 통증, 군발성 두통, 결막염, 크론병, 낭포성 섬유증, 우울증, 피부염, 당뇨병, 근육긴장이상, 섭식 장애, 습진, 간질, 열병, 섬유근육통, 독감, 진균 감염, 위장 장애, 녹내장, 신경교종, 그레이브병, 심장 질환 간염, 헤르페스, 헌팅톤병, 고혈압, 발기부전, 실금, 유아 사망, 염증, 염증성 장 질환 (IBD), 불면증, 간 섬유증, 광우병, 폐경, 대사 장애, 편두통, 멀미, MRSA, 다발성 경화증 (MS), 근이영양증, 점막 병소, 조갑 슬개골 증후군, 암 화학요법 관련 메스꺼움 및 구토, 신경염증, 니코틴 중독, 비만, 강박 장애 (OCD), 통증, 췌장염, 공황 장애, 파킨슨병, 치주 질환, 말초 신경병, 환기통, 옷 알레르기, 월경전 증후군 (PMS), 근위부 근긴장성 근육병증, 외상후 스트레스 장애 (PTSD), 건선, 레이노병, 하지 불안 증후군, 정신분열증, 피부경화증, 패혈성 쇼크, 대상포진, 겸상 적혈구병, 발작, 수면 무호흡증, 수면 장애, 척추 손상, 스트레스, 구음장애, 측두하악 관절 장애 (TMJ), 긴장 두통, 이명, 투렛 증후군, 외상성 기억, 소모 증후군, 및 금단의 증상을 치료하는 것인, 구현예 33의 식물-계 조성물.
- [0184] 35. 비타민 또는 미네랄을 포함하는, 구현예 1 내지 34 중 어느 하나의 식물-계 조성물.
- [0185] 36. 비타민 및 미네랄을 포함하는 구현예 1 내지 34 중 어느 하나의 식물-계 조성물.
- [0186] 37. 상기 비타민이 비타민 A, 비타민 B1, 비타민 B6, 비타민 B12, 비타민 C, 비타민 D, 비타민 E, 또는 비타민 K 중 하나 이상으로부터 선택되는 것인, 구현예 35 또는 36의 식물-계 조성물.
- [0187] 38. 상기 미네랄이 칼슘, 크로뮴, 요오드, 철, 마그네슘, 셀레늄 또는 아연 중 하나 이상으로부터 선택되는 것인, 구현예 35 또는 36의 식물-계 조성물.
- [0188] 39. 구현예 1 내지 38 중 어느 하나의 식물-계 조성물을 포함하는, 경구 제제.
- [0189] 40. 연하성 또는 씹히는, 구현예 39의 경구 제제.
- [0190] 41. 액체 또는 고체인, 구현예 39 또는 40의 경구 제제.
- [0191] 42. 용액, 현탁액 또는 스프레이인, 구현예 39 내지 41 중 어느 하나의 경구 제제.
- [0192] 43. 정제, 캡슐 또는 약포인, 구현예 39 내지 41 중 어느 하나의 경구 제제.
- [0193] 44. 경구 제제가 착향된, 구현예 39 내지 43 중 어느 하나의 경구 제제.
- [0194] 45. 보다 빠른 작용 개시를 갖는 칸나비스의 경구 제제의 제조 방법으로서, 상기 방법은 흡수 개선제를 칸나비스의 경구 제제에 첨가하는 것을 포함하며, 여기서 칸나비스의 경구 제제는 흡수 개선제가 없는 칸나비스의 경구 제제에 비해 보다 빠른 작용 개시를 갖는 것인, 방법.
- [0195] 46. 흡수 개선제가 *N*-아실화된 지방 아미노산 또는 이의 염인, 구현예 45의 방법.

[0196] 47. *N*-아실화된 지방 아미노산 또는 이의 염이 하기 화합물을 포함하는 것인, 구현에 45 또는 46의 방법:



[0197]

[0198] (여기에서, X 및 Z는 독립적으로 H, 1가 양이온, 2가 금속 양이온, 또는 유기 양이온임).

[0199] 48. *N*-아실화된 지방 아미노산이 모노소듐-*N*-살리실로일-8-아미노카프릴레이트, 디소듐-*N*-살리실로일-8-아미노카프릴레이트, 및 *N*-(살리실로일)-8-아미노카프릴산으로부터 선택되는 것인, 구현에 45 내지 47 중 어느 하나의 방법.

[0200] 49. 치료 유효량의 구현에 1 내지 39 중 어느 하나의 조성물, 또는 구현에 40 내지 45 중 어느 하나의 제제를 피험체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 피험체를 치료하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 피험체의 치료 방법.

[0201] 50. 치료 유효량이 유효량, 예방적 치료, 및/또는 치료적 처치를 제공하는 것인, 구현에 50의 방법.

[0202] 51. 인간 피험체에서 질병 또는 장애의 증상 중 하나 이상을 감소 또는 완화시키는 방법으로서,

[0203] 여기서, 상기 방법은 치료 유효량의 구현에 1 내지 39 중 어느 하나의 조성물 또는 구현에 40 내지 45 중 어느 하나의 경구 제제를 피험체에게 전달함으로써, 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 감소시키거나 제거하는 것을 포함하며,

[0204] 상기 질병 또는 장애는 후천성 갑상선기능저하증, 급성 위염, 중독, ADHD, 광장공포증, AIDS, AIDS-관련 거식증, 알콜중독, 알츠하이머병, 근위축 측삭 경화증 (ALS), 강직증, 불안증, 관절염, 아스퍼거 증후군, 천식, 죽상경화증, 자폐증, 자가-면역 질환, 박테리아 감염, 조울증, 골 손실, 혈액 장애, 뇌 손상/뇌졸중, 악액질, 암, 손목 터널 증후군, 뇌성 마비, 경추 디스크 질환, 경추상완 증후군, 만성 피로 증후군, 만성 통증, 군발성 두통, 결막염, 크론병, 낭포성 섬유증, 우울증, 피부염, 당뇨병, 근육긴장이상, 섭식 장애, 습진, 간질, 열병, 섬유근육통, 독감, 진균 감염, 위장 장애, 녹내장, 신경교종, 그레이브병, 심장 질환 간염, 헤르페스, 헌팅턴병, 고혈압, 발기부전, 실금, 유아 사망, 염증, 염증성 장 질환 (IBD), 불면증, 간 섬유증, 광우병, 폐경, 대사 장애, 편두통, 멀미, MRSA, 다발성 경화증 (MS), 근이영양증, 점막 병소, 조갑 슬개골 증후군, 암 화학요법 관련 메스꺼움 및 구토, 신경염증, 니코틴 중독, 비만, 강박 장애 (OCD), 골다공증, 골연화증, 통증, 췌장염, 공황 장애, 파킨슨병, 치주 질환, 말초 신경병, 환지통, 옷 알레르기, 월경전 증후군 (PMS), 근위부 근 긴장성 근육병증, 외상후 스트레스 장애 (PTSD), 건선, 레이노병, 하지 불안 증후군, 정신분열증, 피부경화증, 패혈성 쇼크, 대상포진, 겸상 적혈구병, 발작, 수면 무호흡증, 수면 장애, 척추 손상, 스트레스, 구음장애, 측 두하악 관절 장애 (TMJ), 긴장 두통, 이명, 투렛 증후군, 외상성 기억, 소모 증후군, 또는 금단인, 방법.

[0205] **실시예**

[0206] 개선된 생체이용률 및 효과 개시까지의 단축된 시간을 제공하는 경구 칸나비노이드 투여 형태. 잠재적으로 칸나비스 치료요법으로부터 이득을 얻는 풍부한 의학적 병태를 고려할 때, 경구 포맷에서 개선된 생체이용률을 제공하는 속효성 생성물에 대한 상당한 충족되지 않은 필요성이 존재한다. 현재의 경구 칸나비스 생성물은, 낮은 생체이용률, 및 작용 개시까지의 연장된 시간에 의해 도전을 받는 식용물 및 전형적인 제약 투여 형태를 포함한다. 본 발명은, 효과 개시까지의 개선된 시간 및 개선된 생체이용률을 제공하도록 모든 현재 이용가능한 경구 칸나비스 생성물의 단점을 해결한다.

[0207] **실시예 1.** 예시적 제제. 용액 제제. 칸나비스 및 하나 이상의 *N*-아실화된 지방 아미노산을 수성/유기 용매 혼합물 중에서 조합한다. 생성된 블렌드를 1시간 동안 격렬히 교반한다. 용액이 불완전한 경우, 계면활성제를 첨가할 수 있고, 교반을 계속하여 최종 제제를 제조할 수 있다.

[0208] 현탁액 제제. 칸나비스 및 하나 이상의 *N*-아실화된 지방 아미노산을 물, 수성/유기 용매 혼합물 또는 유기 용매 혼합물 중에서 조합한다. 생성된 블렌드를 교반하여 현탁액을 얻을 수 있다.

[0209] 용액 제제. 칸나비스 및 하나 이상의 흡수 개선제를 수성/유기 용매 혼합물 중에서 조합한다. 생성된 블렌드를 1시간 동안 격렬히 교반한다. 용액이 불완전한 경우, 계면활성제를 첨가할 수 있고, 교반을 계속하여 최종 제제

를 제조할 수 있다.

- [0210] 현탁액 제제. 칸나비스 및 하나 이상의 흡수 개선제를 물, 수성/유기 용매 혼합물 또는 유기 용매 혼합물 중에서 조합한다. 생성된 블렌드를 교반하여 현탁액을 얻을 수 있다.
- [0211] 젤라틴캡슐 조성물. 현탁액 제제 또는 용액 제제를 최대 1g의 칸나비스를 함유하도록 젤라틴캡슐 내로 충전시킬 수 있다. 젤라틴캡슐을 장용 코팅 처리하거나 또는 코팅 없이 사용할 수 있다.
- [0212] 정제/캡슐 조성물. 용액 제제 및 현탁액 제제를 증발, 동결건조, 또는 분무 건조에 의해 건조시킬 수 있다. 생성된 건조 생성물을 정제화 부형제와 조합하고, 최대 1g의 칸나비스를 함유하도록 정제 또는 당의정 내로 압축시킬 수 있다. 대안적으로, 건조 생성물을 캡슐 내에 충전시킬 수 있다.
- [0213] 실시예 2. 경구 투여된 칸나비스/SNAC 조성물의 개시 및 지속기간. 이 연구는 칸나비스의 속효성 경구 형태를 가능하게 함에 있어 SNAC의 유용성을 평가하도록 고안되었다.
- [0214] 참가자의 선별. 6명의 연구 참가자를 모집하여, 칸나비스 조성물을 섭취하게 하고, 칸나비스-유도된 행복감 및/또는 불행감의 개시, 지속기간 및 강도를 기록하도록 하였다. 연구 참가자는 2개의 별도 시험에 참여하였다: 1) 수성 에탄올 중에 용해된 액체 칸나비스 추출물을 포함하는 대조군 물질의 사용, 및 2) 수성 에탄올 중에 용해된 액체 칸나비스 추출물, 및 SNAC를 포함하는 시험 물질의 사용.
- [0215] 제제. 선택된 칸나비스 농축물은 상업적으로 입수가능한 것이고, 참가자에게 에탄올 용액으로 제공되었다. 농축물은 투여량 당 8mg THC를 함유한다. 이는, 사용자-보고된 "행복감"에 대한 뚜렷한 효과를 제공하는, 높은 백분율의 THC를 함유하기 때문에 선택되었다. 수성 에탄올은 칸나비스 추출물, 및 SNAC를 효과적으로 용해시키기 때문에 용매로서 사용되었다.
- [0216] 방법. 대조군 실험에서는, 각각의 참가자가 칸나비스 농축물을 15 ml (1 테이블스푼)의 수성 에탄올과 혼합하여, 상기 혼합물을 즉시 삼켰다.
- [0217] 시험 실험에서는, 각각의 참가자가 칸나비스 농축물을 수성 에탄올 및 200 mg SNAC의 예비혼합 용액과 혼합하여, 상기 용해된 혼합물을 즉시 삼켰다.
- [0218] 대조군 실험 및 시험 실험 둘 다에서, 각각의 참가자는 투여량 투여 시간, 행복감 및/또는 불행감의 개시 시간, 및 행복감 및/또는 불행감이 나타나는 수준을 칸나비스 투여량 투여 후 5시간 동안 15분 간격으로 기록하였다. 행복감 및 불행감을 1 내지 10 범위의 등급 값을 사용하여 보고하였다. 표 1은 각각의 등급 값에 대한 행복감 및 불행감 수준의 설명을 나타낸다.

**표 1**

[0219]

행복감 및 불행감 보고에 대한 등급 값	
등급 값	설명
0	효과가 나타나지 않음
1-2	효과가 가볍게 나타남; 심리적일 가능성이 있음
3-4	명확하지만 가벼운 효과
5-6	명확하고 상당한 효과
7-8	강한 효과
9-10	강렬한 효과

[0220]

결과. 하기에 나타낸 결과는 모든 6명의 참가자에 대하여 얻은 평균 등급 값이다 (또한 도 5a 및 5b 참조)

표 2

대조 실험 (n=6)

실제 시간	개시 후 시간	관찰된 "행복감" (0 - 10)	관찰된 "불행감" (0 - 10)
12:00 PM	0:00		
12:15 PM	0:15	0.17	0.00
12:30 PM	0:30	0.50	0.00
12:45 PM	0:45	0.83	0.17
1:00 PM	1:00	1.33	0.17
1:15 PM	1:15	1.67	0.50
1:30 PM	1:30	1.83	0.67
1:45 PM	1:45	1.83	0.83
2:00 PM	2:00	2.00	0.50
2:15 PM	2:15	2.17	0.50
2:30 PM	2:30	1.83	0.33
2:45 PM	2:45	1.67	0.33
3:00 PM	3:00	2.17	0.33
3:15 PM	3:15	1.33	0.17
3:30 PM	3:30	1.17	0.00
3:45 PM	3:45	1.00	0.00
4:00 PM	4:00	1.00	0.00
4:15 PM	4:15	0.83	0.00
4:30 PM	4:30	0.67	0.00
4:45 PM	4:45	0.50	0.00
5:00 PM	5:00	0.17	0.00

[0221]

표 3

시험 실험 (n=6)

실제 시간	개시 후 시간	관찰된 "행복감"	관찰된 "불행감"
12:00 PM	0:00	(0 - 10)	(0 - 10)
12:03 PM	0:03	3.83	0.67
12:15 PM	0:15	3.83	0.67
12:30 PM	0:30	4.67	0.83
12:45 PM	0:45	4.33	0.50
1:00 PM	1:00	4.33	0.50
1:15 PM	1:15	3.67	0.67
1:30 PM	1:30	2.00	0.17
1:45 PM	1:45	1.83	0.17
2:00 PM	2:00	1.83	0.00
2:15 PM	2:15	1.67	0.00
2:30 PM	2:30	1.83	0.00
2:45 PM	2:45	1.50	0.00
3:00 PM	3:00	1.33	0.17
3:15 PM	3:15	1.33	0.17
3:30 PM	3:30	1.50	1.00
3:45 PM	3:45	1.33	0.00
4:00 PM	4:00	0.50	0.00
4:15 PM	4:15	0.17	0.00
4:30 PM	4:30	0.17	0.00
4:45 PM	4:45	0.00	0.00
5:00 PM	5:00	0.00	0.00

[0222]

[0223]

개시: 모든 6명의 참가자는 칸나비스/SNAC 제제 (시험) 섭취 5분 내에 행복감을 보고하였으며, 개시 시간은 2 내지 5분의 범위였다. 반면, 칸나비스-단독 제제 (대조군)의 섭취 후 참가자에 의해 보고된 행복감의 최초 시점은 섭취 후 15분이었으며, 개시 시간은 15분 내지 1시간 15분의 범위였다 (개별 참가자 결과에 대해 도6a 내지 6f를 참고하라). 칸나비스/SNAC 제제 (시험)의 경우, 섭취 후 15분까지, 보고된 행복감 등급 값의 평균은 3.8이었다. 반면, 칸나비스-단독 제제 (대조군)의 섭취 후 15분에는, 보고된 행복감 등급 값의 평균이 0.17이었다 (각각의 시점에서의 평균에 대해서는 도 5a 및 도 5b를 참조하라).

[0224]

강도: 칸나비스/SNAC 제제 (시험)의 섭취 후 평균 피크 행복감 등급 값은 4.7이었고, 이는 섭취 후 30분에 나타났다. 반면, 칸나비스-단독 제제 (대조군)의 섭취 후 최고 평균 행복감 등급 값은 2.2였고, 이는 2시간 15분 시점에서였다 (도 5a 및 5b 참조). 따라서, 칸나비스/SNAC 제제의 섭취는 행복감의 보다 높은 피크 강도를 제공하였고, 이는 칸나비스-단독 제제를 섭취한 경우에 비해 평균 1시간 45분 더 빠르게 나타났다. 관찰된 불행감의 강도는 시험 및 대조군 둘 다에서 최소였고, 두 실험 모두에서 피크 평균 등급 값은 0.83이었다.

[0225]

지속기간: 결과는, 흡수 개선제의 첨가가 칸나비스의 작용을 단축시키지 않음을 나타낸다.

[0226]

요약하면, 칸나비스의 경구 투여 제제에 대한 흡수 개선제, 예컨대 SNAC의 첨가는, 칸나비스의 보다 빠른 작용 개시 및 피크 활성 수준에서의 보다 높은 작용 강도를 제공한다. 또한, 흡수 개선제는 칸나비스의 작용 지속기간에 영향을 주지 않는다.

[0227]

실시예 3. 낮은 SNAC 투여량에서의 경구 투여된 칸나비스/SNAC 조성물의 작용 개시 및 지속기간. 이 연구는 저 투여량에서의 칸나비스의 속효성 경구 형태를 가능하게 함에 있어서의 SNAC의 유용성을 평가하도록 고안되었다.

[0228]

참가자의 선별. 3명의 연구 참가자를 모집하여 칸나비스 조성물을 섭취하고, 칸나비스-유도된 행복감 및/또는 불행감의 개시, 지속기간, 및 강도를 기록하도록 하였다. 연구 참가자는 2개의 별도 시험에 참여하였다: 1) 수

성 에탄올 중에 용해된 액체 칸나비스 추출물을 포함하는 대조군 물질의 사용, 및 2) 수성 에탄올 중에 용해된 액체 칸나비스 추출물, 및 SNAC를 포함하는 시험 물질의 사용.

- [0229] 제제. 선택된 칸나비스 농축물은 상업적으로 입수가 가능한 것이고, 참가자에게 에탄올 용액으로 제공되었다. 농축물은 투여량당 8mg THC를 함유한다. 이는, 사용자-보고된 "행복감"에 대한 뚜렷한 효과를 제공하는, 높은 백분율의 THC를 함유하기 때문에 선택되었다. 수성 에탄올은 칸나비스 추출물, 및 SNAC를 효과적으로 용해시키기 때문에 용매로서 사용되었다.
- [0230] 방법. 대조군 실험에서는, 각각의 참가자가 칸나비스 농축물을 15 ml (1 테이블스푼)의 수성 에탄올과 혼합하였고, 혼합물을 즉시 삼켰다.
- [0231] 시험 실험에서는, 각각의 참가자가 칸나비스 농축물을 수성 에탄올 및 100 mg SNAC의 예비혼합 용액과 혼합하였고, 용해된 혼합물을 즉시 삼켰다.
- [0232] 대조군 실험 및 시험 실험 둘 다에서, 각각의 참가자는 투여량 투여 시간, 행복감 및/또는 불행감의 개시 시간, 및 행복감 및/또는 불행감이 나타나는 수준을 칸나비스 투여량 투여 후 5시간 동안 15분 간격으로 기록하였다. 행복감 및 불행감을 1 내지 5 범위의 등급 값을 사용하여 보고하였다. 표 1은 각각의 등급 값에 대한 행복감 및 불행감 수준의 설명을 나타낸다.
- [0233] 결과. 결과를 실시예 2로부터의 데이터와 조합하고, 모든 참가자에 대해 도 7에 보고되어 있다.
- [0234] 개시: 모든 3명의 참가자는 칸나비스/SNAC 제제 (시험) 섭취 5분 내에 행복감을 보고하였으며, 개시 시간은 2 내지 5분의 범위였다. 반면, 칸나비스-단독 제제 (대조군)의 섭취 후 참가자에 의해 보고된 행복감의 최초 시점은 섭취 후 15분이었으며, 개시 시간은 15분 내지 1시간 15분의 범위였다. 칸나비스/SNAC 제제 (시험)의 경우, 섭취 후 15분까지, 보고된 행복감 등급 값의 평균은 3.0이었다. 반면, 칸나비스-단독 제제 (대조군)의 섭취 후 15분에는, 보고된 행복감 등급 값의 평균이 0.25였다.
- [0235] 강도: 칸나비스/SNAC 제제 (시험)의 섭취 후 평균 피크 행복감 등급 값은 3.4였고, 이는 섭취 후 30분에 나타났다. 반면, 칸나비스-단독 제제 (대조군)의 섭취 후 최고 평균 행복감 등급 값은 2.2였고, 이는 2시간 15분 시점에서였다. SNAC 투여량이 200mg이었던 실시예 2에 비해, 실시예 3에서의 참가자는 실시예 2에서 사용된 칸나비스와 동일한 양을 단지 100mg의 SNAC와 조합하여 섭취하였다. 이러한 감소된 양의 SNAC는 감소된 칸나비스 효과를 제공하였고, 이는 관찰된 칸나비스 효과 (행복감)와 SNAC 투여량 사이의 명백한 투여량-반응 관계를 입증한다. 실시예 2와 일치되게, 칸나비스/SNAC 제제의 섭취는 행복감에서 보다 높은 피크 강도를 제공하였고, 이는 칸나비스-단독 제제를 섭취한 경우에 비해 평균 1시간 45분 더 빠르게 나타났다.
- [0236] 지속기간: 결과는, 흡수 개선제의 첨가가 칸나비스의 작용을 단축시키지 않음을 나타낸다.
- [0237] 요약하면, 칸나비스의 경구 투여 제제에 대한 흡수 개선제, 예컨대 SNAC의 첨가는, 칸나비스의 보다 빠른 작용 개시 및 피크 활성 수준에서의 보다 높은 작용 강도를 제공한다. 또한, 흡수 개선제는 칸나비스의 작용 지속기간에 영향을 주지 않는다. SNAC의 양의 변화는 나타난 칸나비스 효과 (행복감)와 SNAC 투여량 사이의 명백한 투여량-반응 관계를 생성한다.
- [0238] 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 본원에 개시된 각각의 구현에는 그의 특정 언급된 요소, 단계, 성분 또는 구성요소를 포함하거나, 본질적으로 이들로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어질 수 있다. 따라서, 용어 "포함하다(include)" 또는 "포함하는(including)"은 "~을 포함하거나(comprise), ~로 이루어지는(consist of) 또는 본질적으로 ~로 이루어지는(consist essentially of)"을 언급하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에서 사용되는 전환 용어 "포함하다(comprise)"는, 포함하나 이에 제한되지는 않고, 특정되지 않은 요소, 단계, 성분, 또는 구성요소를 심지어 주요 양으로 포함할 수 있음을 의미한다. 전환 어구 "~로 이루어짐"은, 특정되지 않은 임의의 요소, 단계, 성분 또는 구성요소를 배제한다. 전환 어구 "본질적으로 ~로 이루어짐"은, 구현예의 범주를 특정된 요소, 단계, 성분 또는 구성요소로, 또한 구현예에 실질적으로 영향을 주지 않는 것들로 제한한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 물질 효과는, 본원에 개시된 실험 프로토콜에서 평가시 투여 이득의 통계적으로 유의한 감소를 일으킬 것이다.
- [0239] 달리 나타내지 않는 한, 명세서 및 청구범위에서 사용되는 성분의 양, 특성, 예컨대 분자량, 반응 조건 등을 나타내는 모든 숫자는 모든 경우에 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 달리 나타내지 않는 한, 명세서 및 첨부된 청구범위에 기재된 수치 파라미터는 본 발명에 의해 얻어지도록 추구되는 요망되는 특성에 따라 달라질 수 있는 근사치이다. 적어도, 또한 청구범위의 범주에 대한 등가물의 원칙의 적용을 제한하

는 시도가 아니면서, 각각의 수치 파라미터는 적어도 보고된 유효 숫자의 숫자에 비추어, 또한 통상적인 반올림 기술의 적용에 의해 해석되어야 한다. 더욱 명확성이 요구되는 경우, 용어 "약"은 언급된 수치 값 또는 범위와 함께 사용되는 경우 당업자에 의해 이에 합당하게 할당되는 의미를 가지며, 즉, 언급된 값 또는 범위의 다소 초과 또는 다소 미만을, 언급된 값의  $\pm 20\%$ ; 언급된 값의  $\pm 19\%$ ; 언급된 값의  $\pm 18\%$ ; 언급된 값의  $\pm 17\%$ ; 언급된 값의  $\pm 16\%$ ; 언급된 값의  $\pm 15\%$ ; 언급된 값의  $\pm 14\%$ ; 언급된 값의  $\pm 13\%$ ; 언급된 값의  $\pm 12\%$ ; 언급된 값의  $\pm 11\%$ ; 언급된 값의  $\pm 10\%$ ; 언급된 값의  $\pm 9\%$ ; 언급된 값의  $\pm 8\%$ ; 언급된 값의  $\pm 7\%$ ; 언급된 값의  $\pm 6\%$ ; 언급된 값의  $\pm 5\%$ ; 언급된 값의  $\pm 4\%$ ; 언급된 값의  $\pm 3\%$ ; 언급된 값의  $\pm 2\%$ ; 또는 언급된 값의  $\pm 1\%$ 의 범위 내를 나타낸다.

[0240] 본 발명의 폭넓은 범주를 기재하는 수치 범위 및 파라미터가 근사치임에도 불구하고, 구체적인 예에 기재된 수치 값은 가능한 한 정확하게 기록된다. 그러나, 임의의 수치 값은, 본래, 필수적으로 이들 각각의 시험 측정에서 나타나는 표준 편차에 기인하는 특정 오차를 함유한다.

[0241] 본 발명의 기술과 관련하여 (특히 하기 청구범위와 관련하여) 사용되는 영문에서의 용어 "a," "an," "the" 및 유사한 지시대상은, 본원에서 달리 나타내거나 문맥에 의해 명백히 모순되지 않는 한, 단수 및 복수 둘 다를 포괄하도록 해석되어야 한다. 본원에서 값의 범위의 언급은 단지, 범위 내에 포함되는 각각의 별도의 값을 개별적으로 지칭하는 속기 방법으로서 제공되도록 의도된다. 본원에서 달리 나타내지 않는 한, 각각의 개별 값은 이것이 본원에서 개별적으로 언급되는 것과 같이 명세서 내에 도입된다. 본원에 기재된 모든 방법은, 본원에서 달리 나타내지 않는 한 또는 문맥에 의해 명백히 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에서 제공되는 임의의 모든 예, 또는 예시적 언어 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 보다 잘 설명하도록 의도되며, 달리 청구되는 본 발명의 범주에 대한 제한을 부여하지 않는다. 명세서의 어떠한 언어도 본 발명의 실행에 필수적인 임의의 청구되지 않은 요소를 나타내는 것으로 해석되어선 안된다.

[0242] 본원에 개시된 본 발명의 대안적 요소 또는 구현예의 그룹화는 제한적인 것으로 해석되어서는 안된다. 각각의 그룹 구성원은 개별적으로 또는 본원에서 나타나는 다른 요소 또는 그룹의 다른 구성원과 임의의 조합으로 언급되고 청구될 수 있다. 그룹의 하나 이상의 구성원이 편의성 및/또는 특허성의 이유로 그룹 내에 포함되거나 그로부터 삭제될 수 있음이 예상된다. 임의의 이러한 포함 또는 삭제가 나타나는 경우, 명세서는 첨부된 청구범위에서 사용된 모든 마쿠쉬(Markush) 그룹의 기재된 설명을 만족하도록 변형된 그룹을 함유하는 것으로 간주된다.

[0243] 본 발명의 특정 구현예는, 본 발명을 수행하기 위한 본 발명자들에게 공지된 최선의 방식을 포함하여, 본원에 기재된다. 물론, 상기 설명을 읽음에 따라 이들 기재된 구현예의 변형이 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명자는 당업자가 이러한 변형을 적절히 사용할 것을 예상하고, 본 발명자는 본 발명이 본원에 구체적으로 기재된 것 이외의 다른 방식으로 실행될 것을 의도한다. 따라서, 본 발명은 적용가능한 법에 의해 허용되는 하기에 첨부된 청구범위에서 언급된 청구 대상의 모든 변형 및 등가물을 포함한다. 또한, 본원에서 달리 나타내거나 문맥에 의해 명백히 모순되지 않는 한, 상기에 기재된 요소의 임의의 조합이 모든 가능한 그의 변형으로 본 발명에 포함된다.

[0244] 또한, 본 명세서 전반에 걸쳐 특허, 인쇄 공개물, 저널 논문 및 다른 기재 문헌에 대한 수많은 참조가 이루어졌다 (본원에서의 참조 자료). 참조된 자료 각각은 개별적으로 이들의 참조된 교시내용에 대하여 그 전문이 본원에 참조로 도입된다.

[0245] 끝으로, 본원에 개시된 본 발명의 구현예는 본 발명의 원리를 예시하는 것임을 이해하여야 한다. 사용될 수 있는 다른 변형이 본 발명의 범주 내에 포함된다. 따라서, 예로서의, 그러나 제한적인 것은 아닌, 본 발명의 대안적 구성이 본원의 교시내용에 따라 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 정확히 나타내고 기재된 것으로 제한되지 않는다.

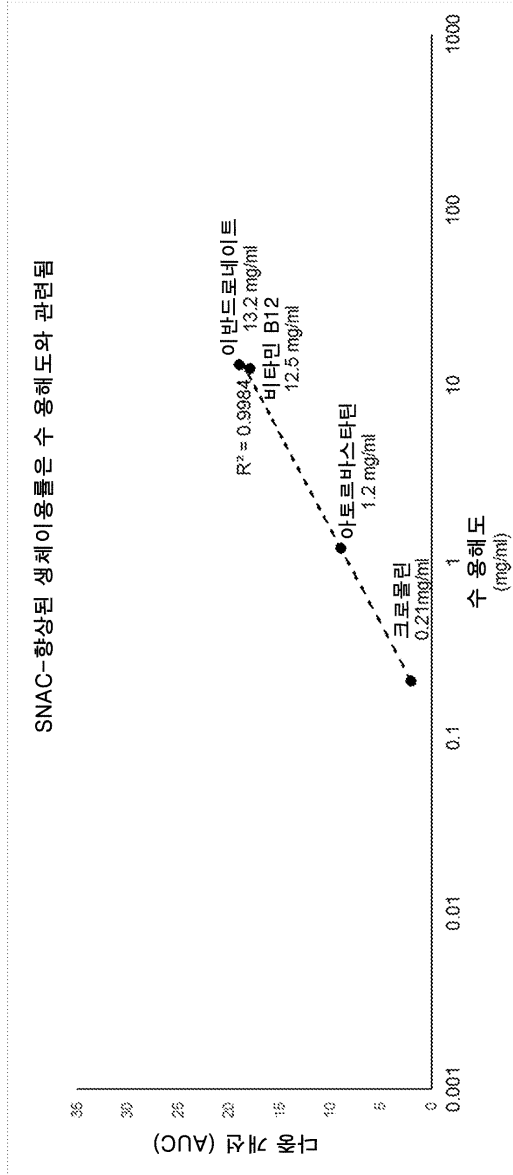
[0246] 본원에 나타난 상세사항은, 단지 본 발명의 바람직한 구현예의 예이며, 그의 예시적 논의를 위한 것이며, 본 발명의 다양한 구현예의 원리 및 개념적 측면의 가장 유용하고 쉽게 이해되는 설명인 것으로 여겨지는 것을 제공하기 위해 제시되었다. 이와 관련하여, 본 발명의 구조적 세부사항을 본 발명의 기본적 이해를 위해 필수적인 것보다 더 상세히 나타내려는 시도는 없으며, 도면 및/또는 실시예와 함께 제공된 설명은 본 발명의 여러 형태가 실제로 어떻게 구현될 수 있는지를 당업자에게 명백히 하는 것이다.

[0247] 이후 실시예에서 명백하고 분명하게 변형되지 않는 한 또는 의미의 적용이 임의의 구성을 무의미하게 또는 본질적으로 무의미하게 만드는 경우, 본 개시내용에서 사용되는 정의 및 설명이 임의의 후속 구성에 있어 지배적인 것이 되도록 의도된다. 용어의 구성이 이를 무의미하게 또는 본질적으로 무의미하게 만드는 경우, 정의는

[Webster's Dictionary, 3<sup>rd</sup> Edition] 또는 당업자에게 공지된 사전, 예컨대 [Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology (Ed. Anthony Smith, Oxford University Press, Oxford, 2004)]으로부터 얻어야 한다.

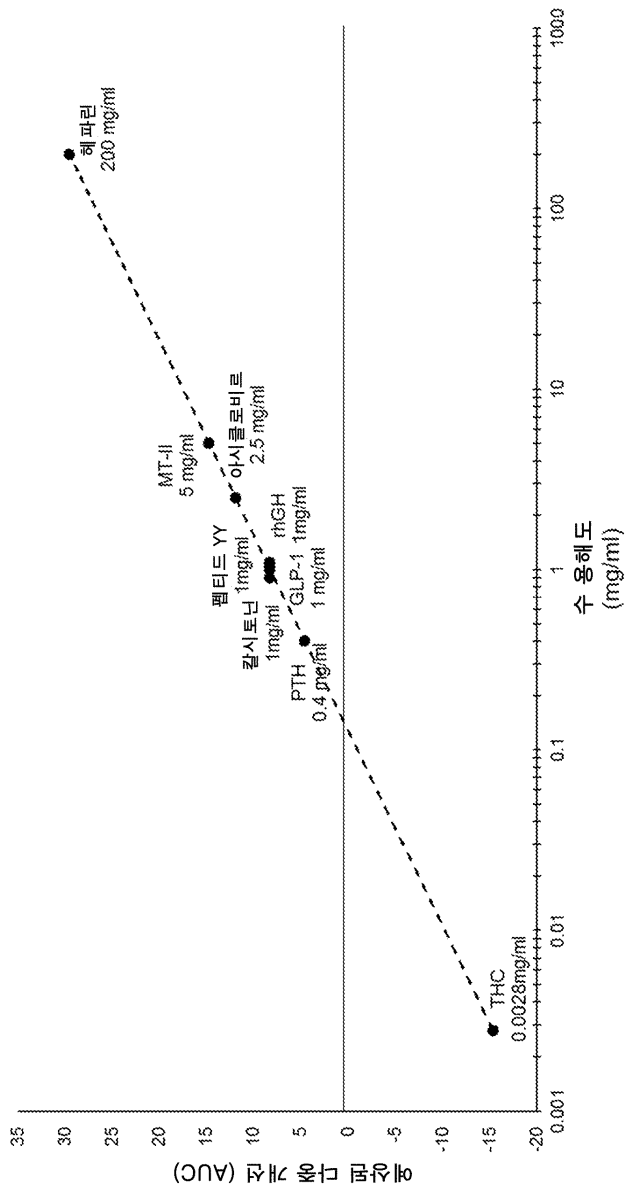
도면

도면1a

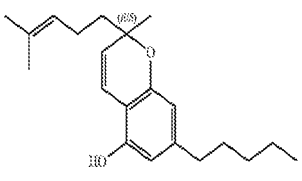
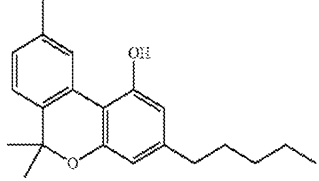
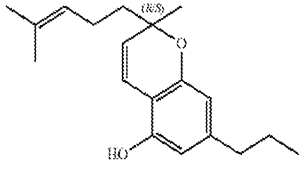
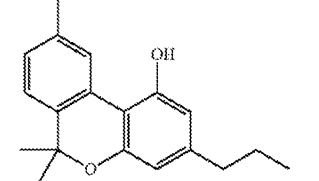
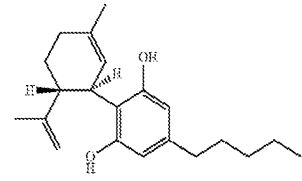
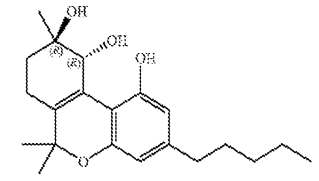
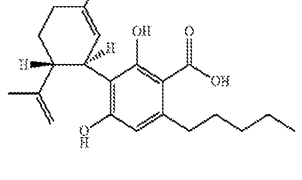
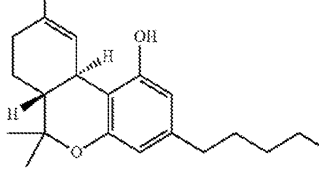


도면1b

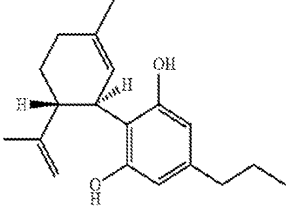
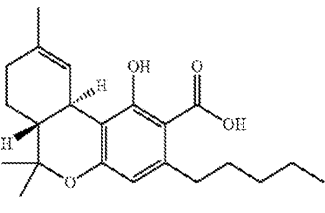
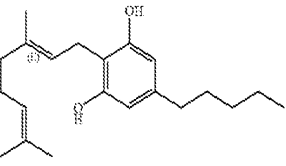
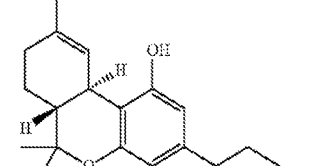
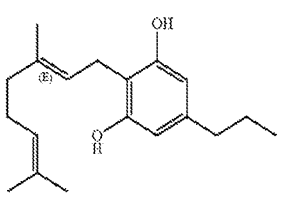
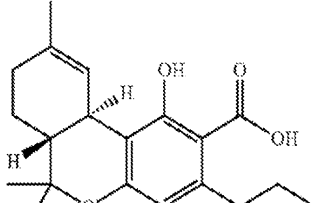
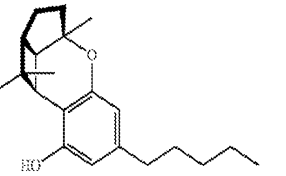
생체이용률에 대한 SNAC의 예상된 효과



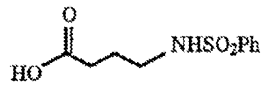
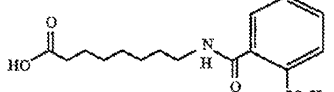
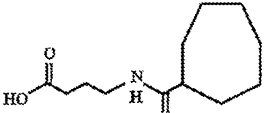
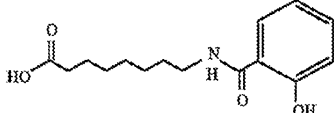
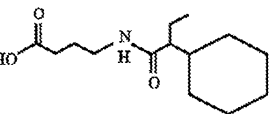
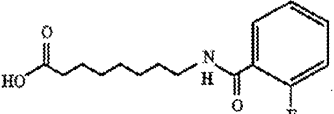
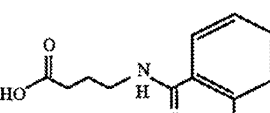
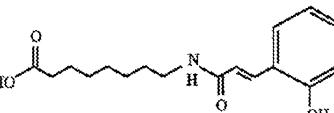
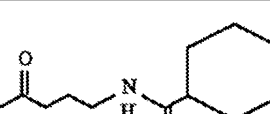
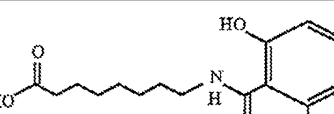
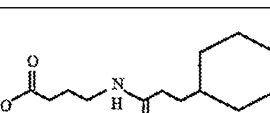
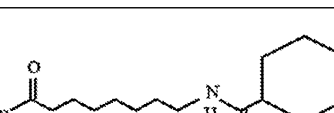
도면2a

명칭	구조	명칭	구조
CBC		CBN	
CBCV		CBNV	
CBD		CBO	
CBDA		THC	

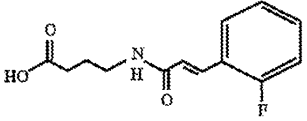
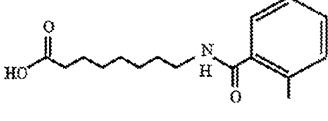
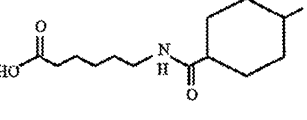
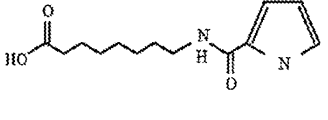
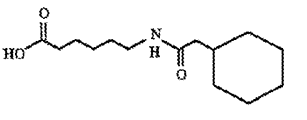
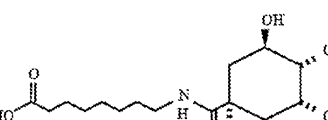
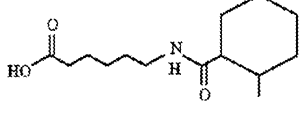
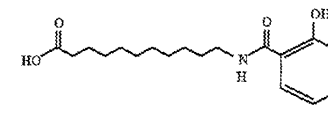
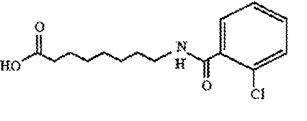
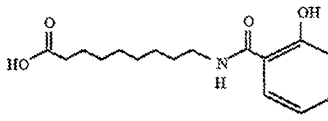
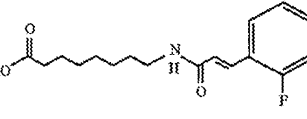
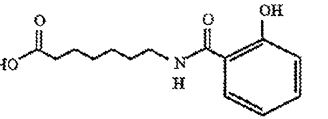
도면2b

CBDV		THCA	
CBG		THCV	
CBGV		THCV A	
CBL			

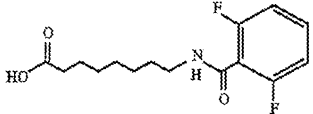
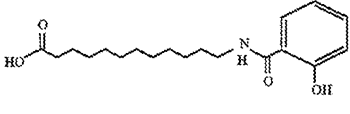
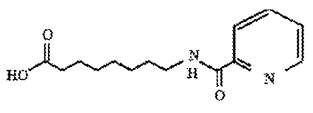
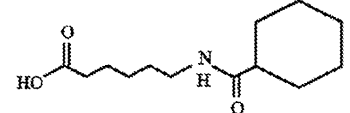
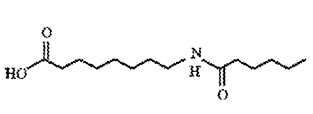
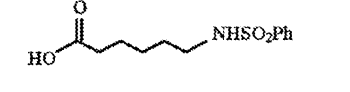
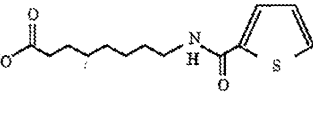
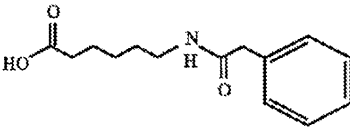
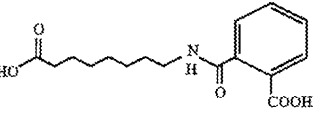
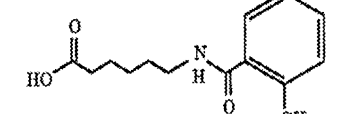
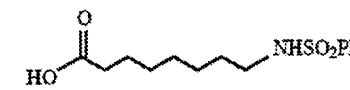
도면3a

#	구조	#	구조
I		XVIII	
II		XIX	
III		XX	
IV		XXI	
V		XXII	
VI		XXIII	

도면3b

VII		XXIV	
VIII		XXV	
IX		XXVI	
X		XXVII	
XI		XXVIII	
XII		XXIX	

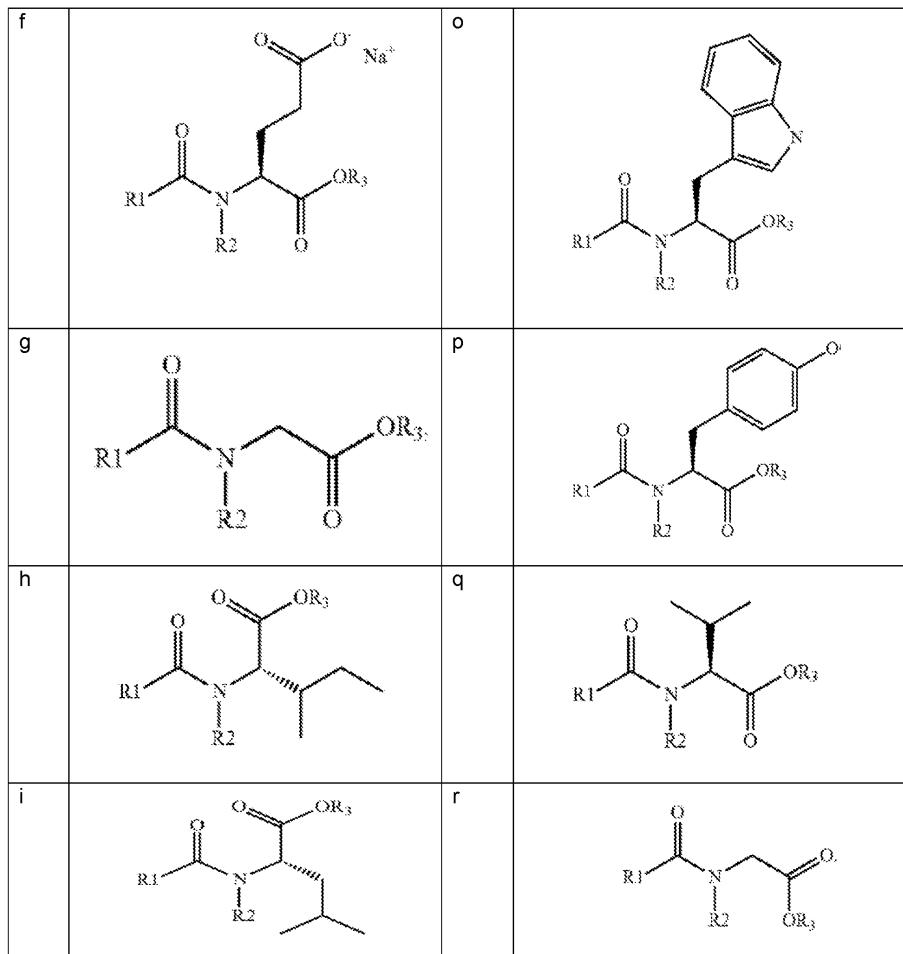
도면3c

XIII		XXX	
XIV		XXXI	
XV		XXXI I	
XVI		XXXI II	
XVI I		XXXI V	
		XXX V	

도면4a

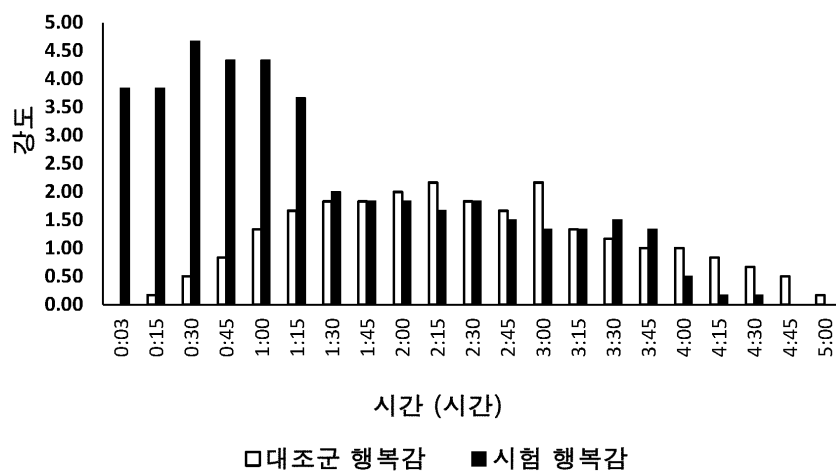
#	구조	#	구조
a		j	
b		k	
c		l	
d		m	
e		n	

도면4b

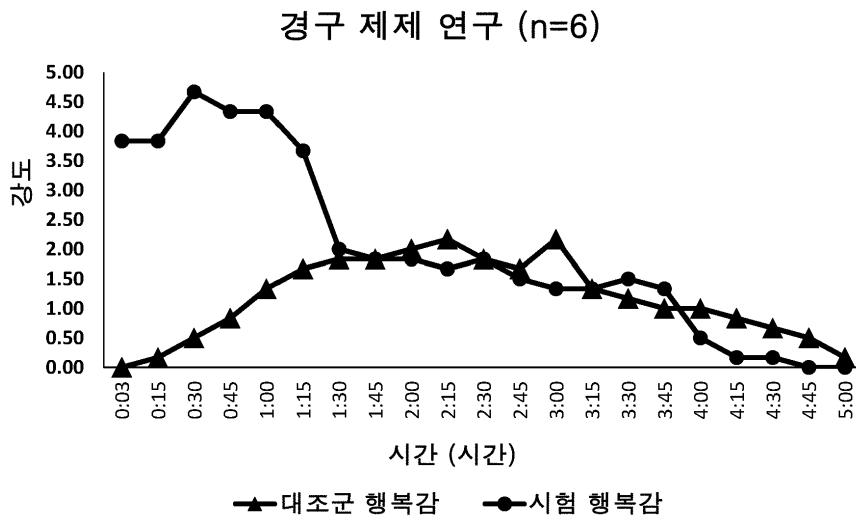


도면5a

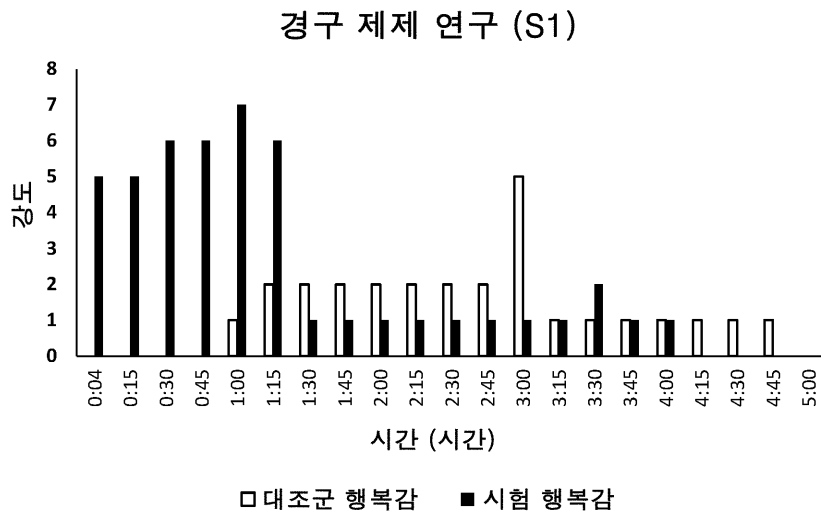
경구 제제 연구 (n=6)



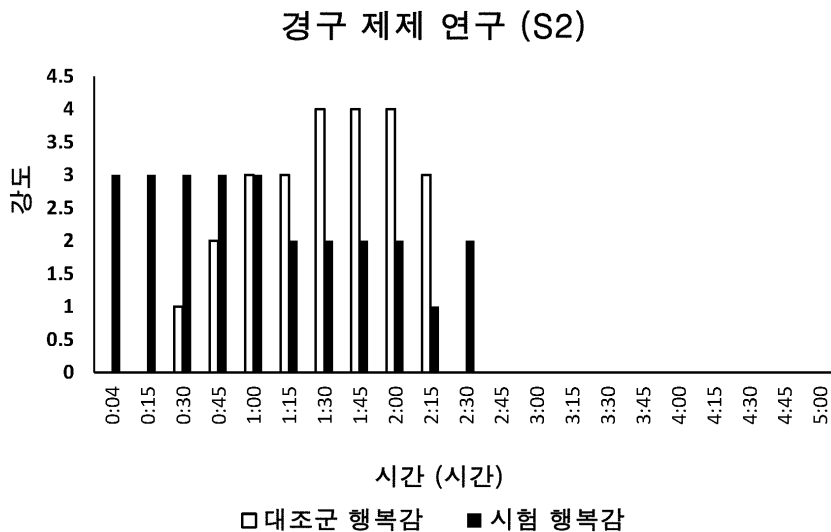
도면5b



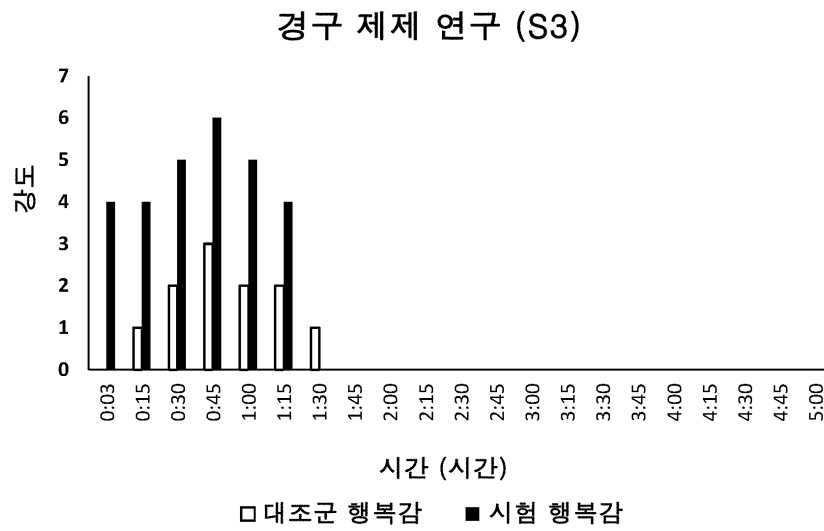
도면6a



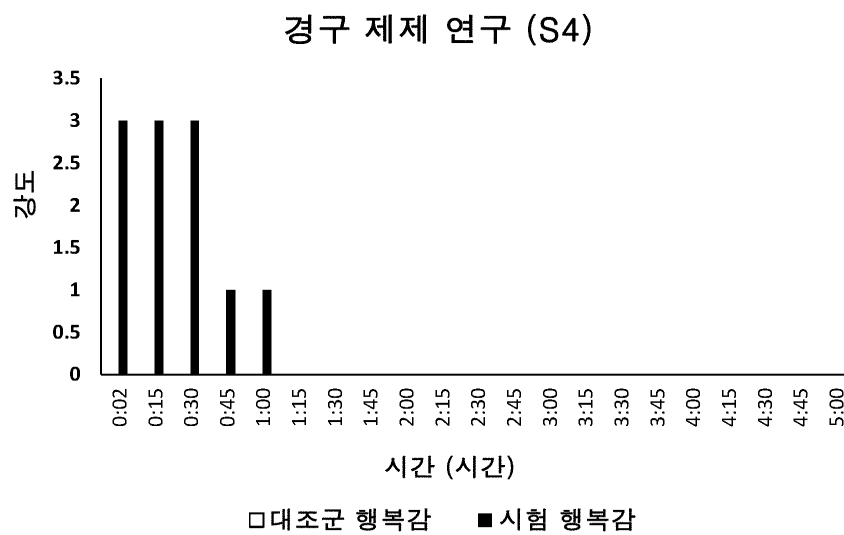
도면6b



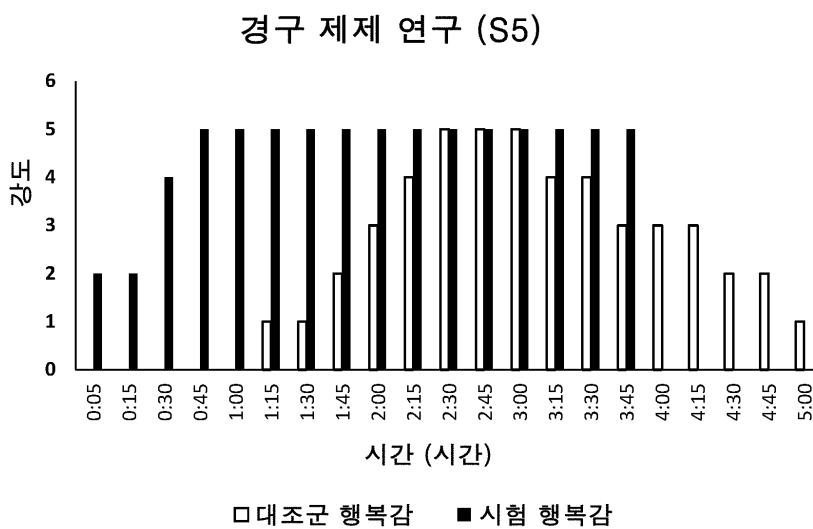
도면6c



도면6d

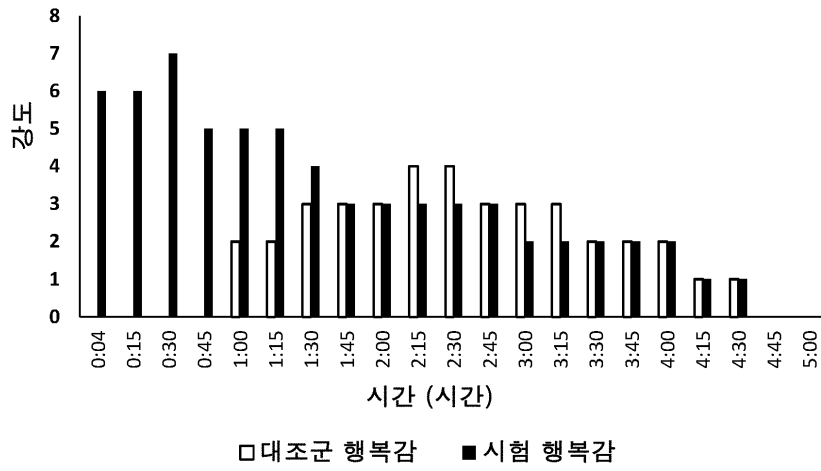


도면6e

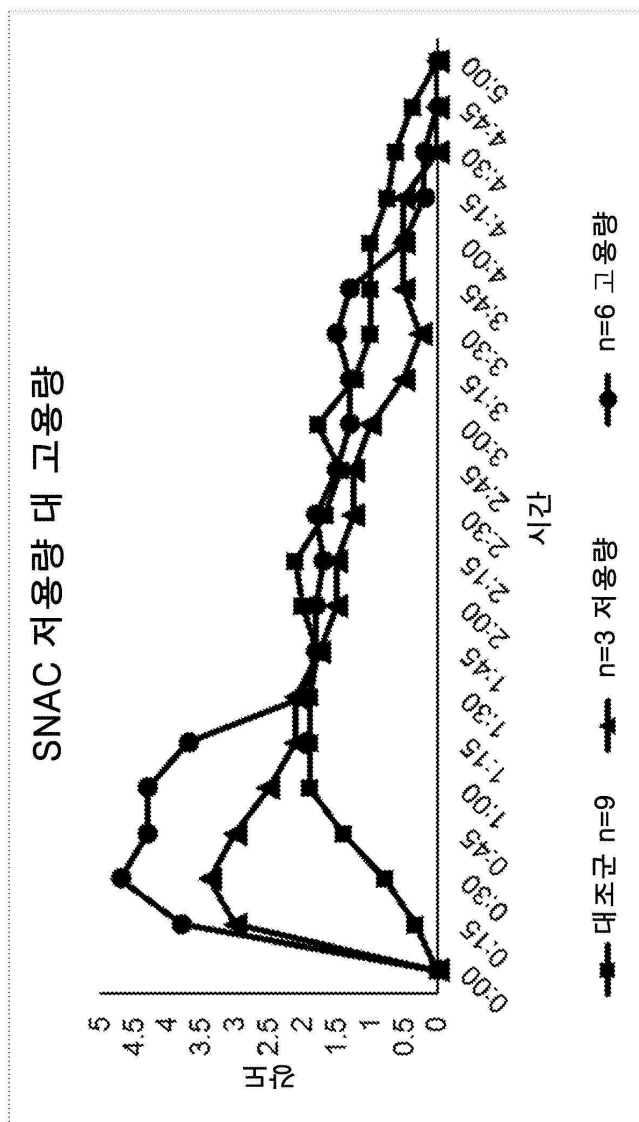


도면6f

경구 제제 연구 (S6)



도면7



도면8

