(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0061484
(43) 공개일자 2023년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/185 (2006.01) *B01D 11/02* (2006.01)
B01D 11/04 (2006.01) *B01D 9/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 36/185 (2013.01)
B01D 11/0203 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7011264
(22) 출원일자(국제) 2021년08월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년03월31일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/073804
(87) 국제공개번호 WO 2022/049007
국제공개일자 2022년03월10일
(30) 우선권주장
2013765.9 2020년09월02일 영국(GB)

(71) 출원인
지더블유 리서치 리미티드
영국, 씨비24 9비제트 케임브리지셔 케임브리지, 히스턴, 시버스 웨이, 비젼 파크, 소버린 하우스
(72) 발명자
로프트, 마이클, 시몬
영국, 씨비24 9비제트 케임브리지셔, 케임브리지, 히스턴, 시버스 웨이, 비젼 파크, 소버린 하우스
로페즈, 알레한드로, 몬텔라노
영국, 씨비24 9비제트 케임브리지셔, 케임브리지, 히스턴, 시버스 웨이, 비젼 파크, 소버린 하우스
실콕, 앨런, 제임스
영국, 씨비24 9비제트 케임브리지셔, 케임브리지, 히스턴, 시버스 웨이, 비젼 파크, 소버린 하우스
(74) 대리인
안소영

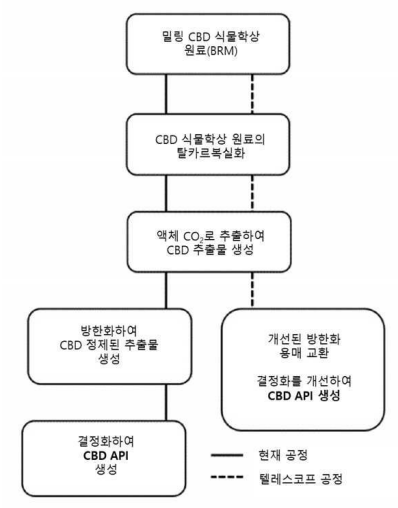
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **칸나비노이드의 제조 방법**

(57) 요 약

약제학 산업은 의약품의 안전성, 효능, 및 품질을 보장하기 위해 고도로 규제되고 있으며 약물 변색은 약물 회수에 대한 주요 원인 중 하나이다. 본 발명의 목적은 안정하고 실질적으로 순수한 약제학에서 사용하기 위한 칸나비노이드의 개선된 제조 방법을 제공하는 것이다. 약제학에서 안정하고 실질적으로 순수한 칸나비노이드의 이러한 용도는 약제에 대한 환자 순응도를 개선시킬 것이다. 방법의 주요 단계는 탈카르복실화, 추출, 방한화 및 결정화이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
B01D 11/028 (2013.01)
B01D 11/0288 (2013.01)
B01D 11/0492 (2013.01)
B01D 9/0013 (2013.01)
B01D 9/0036 (2013.01)
B01D 9/0045 (2013.01)
A61K 2236/00 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는 공정에 의해 수득된 안정하고 실질적으로 순수한 칸나비노이드:

a) 탈카르복실화 단계;

b) 조질 추출물을 생성하는 추출 단계; 및

c) 조합된 방한화(winterisation) 및 결정화 단계, 여기서 하위 단계는 다음으로 구성된다:

i) 알칸을 냉각에 의해 용매에 침전시키고 여과로 제거하는 단계;

ii) 용매를 부분 증류로 제거하는 단계;

iii) 용매를 헵탄으로 교환하는 단계;

iv) 남아있는 용매를 수성 상 분리로 제거하여, 헵탄 용액을 생성하는 단계;

v) 헵탄 용액을 가열하고 여과하는 단계;

vi) 용액을 일정한 속도로 교반하면서 냉각시키는 단계;

vii) 용액을 시딩하고 시드를 전파시켜, 현탁액을 생성하는 단계;

viii) 현탁액을 냉각, 교반, 여과 및 세척하여, 생성물을 생성하는 단계; 및

ix) 생성물을 탈액화(De-liquoring) 및 건조시키는 단계.

청구항 2

제1항에 있어서, 칸나비노이드가 칸나비크로멘(CBC), 칸나비크로멘산(CBCV), 칸나비디올(CBD), 칸나비디올산(CBDA), 칸나비디바린(CBDV), 칸나비디오르콜로도 알려진 칸나비디올-C1(CBD-C1), 노르-칸나비디올로도 알려진 칸나비디올-C4(CBD-C4), 칸나비디올-C6(CBD-C6), 칸나비게롤(CBG), 칸나비게롤 프로필 이형(CBGV), 칸나비사이클롤(CBL), 칸나비놀(CBN), 칸나비놀 프로필 이형(CBNV), 칸나비트리올(CBO), 테트라하이드로칸나비놀(THC), 테트라하이드로칸나비놀산(THCA), 테트라하이드로칸나비바린(THCV) 및 테트라하이드로칸나비바린산(THCVA)으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있는, 공정.

청구항 3

제1항에 있어서, 칸나비노이드가 칸나비디올(CBD)인, 공정.

청구항 4

선행하는 청구항 중 임의의 항에 있어서, 추출 단계가 25℃의 온도 및 100 Barg의 압력에서 액체 CO_2를 사용하여 수행되는, 공정.

청구항 5

선행하는 청구항 중 임의의 항에 있어서, 방한화 단계가 메탄올을 용매로서 사용하는, 공정.

청구항 6

선행하는 청구항 중 임의의 항에 있어서, 방한화 단계가 0℃ 내지 5℃ 사이의 온도에서 수행되는, 공정.

청구항 7

선행하는 청구항 중 임의의 항에 있어서, 수성 상 분리가 3회 또는 3회 미만의 수성 세척으로 이루어지는, 공정.

청구항 8

선행하는 청구항 중 임의의 항에 있어서, 방한화 단계가 바나듐을 함유하지 않는 여과 보조제를 사용하는, 공정.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 방한화 단계가 대체 여과 보조제를 사용하는, 공정.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 방한화 단계가 여과 보조제를 사용하지 않는, 공정.

청구항 11

제10항에 있어서, 킬레이트화제가 용매 교환에 사용되는, 공정.

청구항 12

제11항에 있어서, 킬레이트화제가 시트르산인, 공정.

청구항 13

선행하는 청구항 중 임의의 항에 있어서, 하나 이상의 항산화제가 첨가되는, 공정.

청구항 14

제13항에 있어서, 하나 이상의 항산화제가 시트르산 또는 아스코르빌 팔미테이트인, 공정.

청구항 15

선행하는 청구항 중 임의의 항에 있어서, CBD가 >95%, 보다 바람직하게는 96%(w/w) 초과, 보다 바람직하게는 97%(w/w), 보다 바람직하게는 98%(w/w), 가장 바람직하게는 99%(w/w) 이상의 순도를 갖는, 생성물.

청구항 16

선행하는 청구항 중 임의의 항에 있어서, THC가 0.15% 미만으로 존재하는, 생성물.

청구항 17

선행하는 청구항 중 임의의 항에 있어서, CBDV가 최대 1%로 존재하는, 생성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 안정하고 실질적으로 순수한 칸나비노이드(cannabinoid)를 제조하는 방법에 관한 것이다. 칸나비노이드는 약제학적 제형에서 활성 성분으로서 사용될 수 있다.

배 경 기 술

[0002] 약제학 산업은 의약품의 안전성, 효능, 및 품질, 뿐만 아니라 제품 정보의 관련성 및 정확도를 보장하기 위해 고도로 규제된다. 약물 규제기관 및 제조업체는 의약품의 안전하고 적절한 사용을 보장하는 데 있어서 제품 외관 및 물리적 특성의 역할을 보다 철저하게 검토하고 있다. 상이한 크기, 색상, 및 모양과 같은 상이한 물리적 외관으로 상호교환 가능한 약물은 투약 오류를 야기하거나 처방된 치료의 소비자 수용을 감소시켜, 환자 순응도를 약화시킬 수 있다는 우려가 있다.

[0003] 약물 변색은 약물 회수에 대한 주요 원인 중 하나이다(Ahuja S. & Dong M. Elsevier, 9 Feb 2005 'Handbook of Pharmaceutical Analysis by HPLC'). 변색은 명시된 외관으로부터 투여 형태의 색상 변화를 지칭한다. 이는 제조 공정 동안, 또는 완제의약품(drug product)의 수송, 유통, 및/또는 보관 동안 교차 오염의 결과로서 발생할 수 있다. 완제의약품의 변색은 완제의약품 효능, 분해 산물 및 불순물에 영향을 미칠 수 있으므로, 변색이 발생

하고 변색을 유발하는 화학적 실체가 식별된 경우 완제의약품은 회수될 필요가 있다.

[0004] 칸나비노이드는 다양한 건강 상태를 치료하기 위한 약제로서의 용도에 대해 과거에 광범위하게 설명되었다. 최근 몇 년 동안, 칸나비노이드-기반 의약품은 약제학적 제품으로서 많은 국가에서 환자에게 점점 더 많이 이용되고 있다. 현재 시장에서는 4개의 상업적으로 입수 가능한 칸나비노이드-기반 완제의약품이 있다. 이들은 AIDS 환자의 식욕부진 및 화학요법으로 유도된 오심 및 구토를 치료하는 데 사용되는 합성 테트라하이드로칸나비놀(THC)인 드로나비놀(dronabinol, Marinol®); 화학요법으로 유도된 오심 및 구토를 치료하는 데 사용되는 합성 칸나비노이드 및 THC의 유사체인 나빌론(nabilone, Cesamet®); THC, CBD 및 다른 식물 유래 칸나비노이드 및 다발성 경화증(multiple sclerosis)으로 인한 중등도 내지 중증 경련이 있는 성인 환자에서 증상 개선을 위한 치료로서 유럽에서 승인된 비-칸나비노이드를 함유하는 복합 식물학상 혼합물인 나비시몰(nabiximols, Sativex®); 및 1세 이상의 환자에서 레녹스-가스토 증후군(Lennox-Gastaut syndrome), 드라베 증후군(Dravet syndrome) 또는 결절성 경화증(tuberous sclerosis complex)과 연관된 발작의 치료를 위해 미국에서 승인된 식물학상으로 유래된 정제 CBD를 포함하는 칸나비디올(Epidiolex®)이다.

[0005] 에피디올렉스는 레녹스-가스토 증후군(LGS) 및 드라베 증후군(DS)과 연관된 발작의 치료를 제공하기 위해 개발되었으며, LGS 및 DS 환자가 하나 이상의 항간질 약물(AED)에 대한 치료 내성이 있는 것으로 간주됨을 특징으로 한다(WO 2019/97238 및 WO 2016/203239 참조). 완제의약품은 소량의 칸나비노이드 불순물을 포함하지 않는 CBD의 합성 제제 및 더 높은 수준의 소량의 칸나비노이드 불순물을 갖는 조질 추출물과 비교하여, 더 높은 치료적 효능을 허용하기 위한 특정 칸나비노이드 프로파일을 달성하도록 정제된 식물학상 기원의 CBD를 함유한다. 이는 완제의약품의 사양을 준수하기 위해 세심하게 제어된 제조 및 정제 방법이 필요하다. WO 2019/207319는 단순히 조질 추출물을 사용하는 대신, 식물학상 기원의 칸나비스(cannabis)를 사용한 다음 이를 정제하는 것의 중요성을 입증한다.

[0006] 의학에서 칸나비노이드의 위에서 요약된 동시대 사용으로 인해, 이는 이들 칸나비노이드를 특히 일정한 외관 및 불순물 프로파일을 제시하는 안정한 형태로 제조하는 보다 효과적인 방식을 찾는 것을 필요하게 만들었다.

[0007] 약제학에 사용하기 위한 CBD를 제조하는 표준 방법은 왼쪽 도 1에 제시되어 있다. 요컨대, 공정은 밀링 CBD 식물학상 원료(BRM)를 탈카르복실화한 후, 액체 CO_2로 추출하여 조질 CBD 추출물을 생성하는 것을 수반한다. 그런 다음 이 조질 추출물을 방한화(winterised)하여 정제된 추출물을 생성한 다음, 그 자체를 결정화하여 CBD 활성 약제학 성분(API)을 생성한다. 따라서, 표준 공정은 2가지 유형의 CBD 추출물인 조질과 정제된 추출물의 단리가 필요하다.

[0008] 공정은 US10583096B2에 추가로 상세히 기재되어 있다. 건조된 밀링 BRM을 탈카르복실화 교반식 팬(DAP)에서 약 150℃로 가열함으로써 탈카르복실화하여, 식물에서 자연적으로 발생하는 칸나비디올산(CBDA)을 활성 CBD로 전환한다. 그런 다음 60 bar/10℃에서 액체 CO_2로 추출하여 약 60% 내지 80% w/w의 CBD를 함유하는 미정제된 CBD 추출물을 생성한다. 나머지 추출물은 다른 칸나비노이드, 장쇄 알칸, 테르펜, 스테롤 및 트리글리세리드를 포함하는 다양한 불순물로 구성된다. CBD 제제의 정제 및 특성화에 관한 추가적인 방법은 GB2548873 및 GB2574321에 개시 및 기재되어 있다.

[0009] 방한화(winterisation)는 에탄올 중 정제되지 않은 추출물의 2.0 부피 용액으로부터 장쇄 왁스 알칸 불순물의 침전을 수반한다. 이는 냉동고에서 50시간에 걸쳐 약 -20℃로 또는 온도 제어 장치를 사용하여 4시간에 걸쳐 -15℃ 내지 -25℃로 냉각시킴으로써 달성된다. 그런 다음 침전물을 여과로 제거한다. 추출물로부터 마지막 미량의 에탄올을 제거하는 것은 어렵고 시간 소모가 클 수 있다. 정제된 추출물 중 3% w/w 초과의 에탄올 수준은 결정화 수율에 유의하게 영향을 미칠 수 있다. 증발기 용량 및 척도 관리 용이성은 방한화를 위한 추출물 배치의 분할을 필요하게 만들어, CBD 제조 공정에서 병목으로 이어진다.

[0010] 결정화는 단리된 정제된 추출물로부터 수행된다. CBD API는 2.0 부피의 n-헵탄 중 광택 있는(고온 여과) 추출 용액으로부터 결정화된다. 용액을 12℃에서 0.1% w/w의 결정질 CBD로 시딩하여, 시드가 침전(전파)을 개시하도록 2시간 동안 허용한 후, 현탁액을 -18℃ 내지 -20℃로 매우 천천히(24시간에 걸쳐) 냉각시킨다. 현탁액을 여과 전에 -18℃ 내지 -20℃에서 추가로 24시간 동안 교반하여 수율을 생성한다. 여과된 고체를 4 x 0.25 부피, 짧은 슬러리 및 변위 세척(-18℃ 내지 -20℃ 및 10℃에서)과 함께 1.0 부피의 용매에서 30분, 10℃ 재슬러리로 총 2.0 부피의 헵탄 세척 용매로 세척한다. 세척된 API를 20℃ 내지 30℃에서 교반된 여과 건조기에서 건조시킨다. 따라서 전반적인 결정화 공정은 매우 길고 공정 효율성을 개선하고 고순도 및 안정성의 CBD를 생성하는 덜 복잡하고 더 효율적인 세척 공정이 필요하다.

[0011] 다수의 간행물에서는 칸나비노이드 변색 문제를 논의하였다.

[0012] US10155176B1은 임의적으로 테르펜, 플라보노이드, 및 다른 식물 구성성분의 배열을 추가로 함유하는 칸나비노이드 생성물을 생성하는 공정을 개시한다. 특히 임의의 방한화 또는 결정화 단계 없이 흡착 및 여과 시스템을 사용하는 것을 개시한다. 칸나비노이드-함유 추출물 공급물로부터 불순물을 제거하기 위한 흡착제로의 전처리를 논의한다. 논의되는 이러한 불순물 중 하나는 엽록소인데, 이는 공급물로부터 제거될 때, 맛을 개선하고 더 밝은 색상의 최종 생성물을 생성한다. 생성된 칸나비노이드 생성물은 30%-95% 칸나비노이드를 포함한다. 안정성 테스트는 개시되거나 언급되지 않았다.

[0013] US10604464B2는 조질 칸나비노이드 추출물이 엽록소의 존재로 인해 녹색을 띠고 이를 제거하기 위해 탈색 구역을 사용하여, 추출물의 색상을 녹색에서 호박색으로 변경함을 개시한다. 이는 제조 공정에서 추가 단계를 필요하게 만들어, 공정 효율성을 감소시킨다. 문서는 생성된 조성물의 장기 안정성에 대한 임의의 데이터를 제공하지 않으며 임의의 단기 안정성 데이터는 훨씬 적다.

[0014] 칸나비스로부터 살충제를 제거하기 위해 자체 판매하는 Florisil®과 같은 상업적으로 입수 가능한 여과 보조제가 존재한다. 이는 아세페이트(acephate), 아세타미프리드(acetamiprid) 등과 같은 칸나비스 추출물로부터 제거된 다양한 살충제의 예를 제공한다. 다시, 임의의 칸나비노이드 안정성 데이터 또는 이러한 여과 보조제의 사용으로 인한 순도 수준에 대한 임의의 데이터는 개시되지 않았다.

[0015] 분명히 안정하고 실질적으로 순수한 약제학에서 사용하기 위한 칸나비노이드를 제조하는 보다 효율적이고 간소화된 공정이 필요하다.

[0016] 본 발명의 목적은 칸나비노이드-함유 완제의약품의 개선된 제조 방법을 제공하는 것이었다. 이러한 완제의약품은 약물 개발을 실행 가능하게 하도록 칸나비노이드 활성의 우수한 안정성을 제공할 것이다.

발명의 내용

[0017] 본 발명의 제1 측면에 따르면, 하기를 포함하는 공정에 의해 수득된 안정하고 실질적으로 순수한 칸나비노이드가 제공된다:

[0018] a) 탈카르복실화 단계;

[0019] b) 조질 추출물을 생성하는 추출 단계; 및

[0020] c) 조합된 방한화 및 결정화 단계, 여기서 하위 단계는 다음으로 구성된다:

[0021] i) 알칸을 냉각에 의해 용매에 침전시키고 여과로 제거하는 단계;

[0022] ii) 용매를 부분 증류로 제거하는 단계;

[0023] iii) 용매를 헵탄으로 교환하는 단계;

[0024] iv) 남아있는 용매를 수성 상 분리로 제거하여, 헵탄 용액을 생성하는 단계;

[0025] v) 헵탄 용액을 가열하고 여과하는 단계;

[0026] vi) 용액을 일정한 속도로 교반하면서 냉각시키는 단계;

[0027] vii) 용액을 시딩하고 시드를 전파시켜, 현탁액을 생성하는 단계;

[0028] viii) 현탁액을 냉각, 교반, 여과 및 세척하여, 생성물을 생성하는 단계; 및

[0029] ix) 생성물을 탈액화(De-liquoring) 및 건조시키는 단계.

[0030] 바람직하게는 칸나비노이드는 칸나비크로멘(CBC), 칸나비크로멘산(CBCV), 칸나비디올(CBD), 칸나비디올산(CBDA), 칸나비디바린(CBDV), 칸나비디오르콜로도 알려진 칸나비디올-C1(CBD-C1), 노르-칸나비디올로도 알려진 칸나비디올-C4(CBD-C4), 칸나비디올-C6(CBD-C6), 칸나비게롤(CBG), 칸나비게롤 프로필 이형(CBGV), 칸나비사이클롤(CBL), 칸나비놀(CBN), 칸나비놀 프로필 이형(CBNV), 칸나비트리올(CBO), 테트라하이드로칸나비놀(THC), 테트라하이드로칸나비놀산(THCA), 테트라하이드로칸나비바린(THCV) 및 테트라하이드로칸나비바린산(THCVA)으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0031] 보다 바람직하게는 칸나비노이드는 칸나비디올(CBD)이다.

[0032] 본 발명의 추가의 양태에서, 추출 단계는 25℃의 온도 및 100 bar의 압력에서 액체 CO_2를 사용하여 수행된다.

[0033] 바람직하게는 방한화 단계는 메탄올을 용매로서 사용한다.

[0034] 바람직하게는 방한화 단계는 0℃ 내지 5℃ 사이의 온도에서 수행된다.

[0035] 바람직하게는 수성 상 분리는 3회 미만의 수성 세척으로 이루어진다.

[0036] 본 발명의 추가의 양태에서, 방한화 단계는 바나듐을 함유하지 않는 여과 보조제를 사용한다.

[0037] 바람직하게는 방한화 단계는 대체 여과 보조제를 사용한다.

[0038] 대안적으로, 방한화 단계는 여과 보조제를 사용하지 않는다.

[0039] 본 발명의 추가의 양태에서, 킬레이트화제는 용매 교환에 사용된다.

[0040] 바람직하게는 킬레이트화제는 시트르산이다.

[0041] 본 발명의 추가의 양태에서 하나 이상의 항산화제가 첨가된다.

[0042] 바람직하게는 하나 이상의 항산화제는 시트르산 또는 아스코르빌 팔미테이트이다.

[0043] 본 발명의 추가의 양태에서, CBD는 >95%, 바람직하게는 96%(w/w) 초과, 보다 바람직하게는 97%(w/w), 보다 더 바람직하게는 98%(w/w), 가장 바람직하게는 99%(w/w) 이상의 순도를 갖는다.

[0044] 바람직하게는 THC는 0.15% 미만으로 존재한다.

[0045] 바람직하게는 CBDV는 최대 1%로 존재한다.

[0046] 본 발명의 제2 양태에 따르면, 하기를 포함하는 공정이 제공된다:

[0047] a) 칸나비디올(CBD) 식물학상 원료의 탈카르복실화 단계;

[0048] b) 조질 추출물을 생성하는 단계 (a) 반응 혼합물의 추출 단계; 및

[0049] c) 단계 (b)의 조질 추출물의 조합된 방한화 및 결정화 단계, 여기서 하위 단계는 다음을 포함한다:

[0050] i) 알칸을 냉각에 의해 단계 (b)의 조질 추출물의 용매에 침전시키고 알칸을 여과로 제거하는 단계;

[0051] ii) 하위 단계 (i) 반응 혼합물의 용매를 부분 증류로 제거하는 단계;

[0052] iii) 하위 단계 (ii) 반응 혼합물의 용매를 헵탄으로 교환하는 단계;

[0053] iv) 하위 단계 (iii) 반응 혼합물의 남아있는 용매를 수성 상 분리로 제거하여, 헵탄 용액을 생성하는 단계;

[0054] v) 하위 단계 (iv)의 헵탄 용액을 가열하고 여과하는 단계;

[0055] vi) 하위 단계 (v) 반응 혼합물을 일정한 속도로 교반하면서 냉각시키는 단계;

[0056] vii) 하위 단계 (vi) 반응 혼합물을 시딩하고 시드를 전파시켜, 현탁액을 생성하는 단계;

[0057] viii) 하위 단계 (vii)의 현탁액을 냉각, 교반, 여과 및 세척하는 단계;

[0058] ix) 하위 단계 (viii) 반응 재료를 탈액화 및 건조시켜 안정하고 실질적으로 순수한 칸나비노이드를 수득하는 단계.

도면의 간단한 설명

[0059] 본 발명의 구현예는 첨부된 도면을 참조하여 이하에 추가로 기재된다:

도 1은 비-텔레스코프 및 텔레스코프 공정의 그래픽 비교를 도시한다.

도 2는 상이한 온도에서 방한화 후, 방한화된 추출물에서 총 알칸 수준의 플롯을 도시한다.

도 3은 연속적인 수성 세척 후 헵탄 용액에 남아있는 % w/w 잔류 메탄올의 플롯을 도시한다.

도 4는 2일 및 55일 후 공정 B 완제의약품에 대한 공정 A 완제의약품의 외관을 도시한다. 완제의약품으로 제형화될 API 배치는 공정 A(대조군)를 나타내는 800346990 및 800347540이었고, 공정 B를 나타내는 배치

800342580 및 800340900이었다.

도 5는 55-일 기간에 걸쳐 공정 A 및 공정 B 완제의약품의 색상 변화를 나타내기 위해 표로 만든 결과의 3-D 산점도를 도시한다. 2개의 상이한 완제의약품 사이의 경향에서 유의한 차이가 관찰된다.

도 6은 미량 금속 철, 알루미늄, 마그네슘 및 바나듐에 대한 원소 분석의 그래픽 결과를 도시한다. 노란색 상자는 공정 A API 및 여과 보조제가 없는 API로의 텔레스코프 공정을 나타내고, 녹색 상자는 셀라이트 여과 보조제를 사용한 텔레스코프 공정 API이고 빨간색 상자는 대표적인 텔레스코프 공정 API이다.

도 7은 스파이킹 실험 동안 공정 A 및 B의 양성 및 음성 대조군과 비교하여 더 높고 더 낮은 바나듐 스파이킹된 실험의 시각적 외관을 도시한다. 더 낮은 스파이크 바나듐 산화물은 14일 기간에 걸쳐 공정 B 대조군의 색상 변화를 따른다.

도 8은 스파이킹 실험에서 낮은 스파이크된 바나듐 산화물 및 공정 B 대조군에서 RRT 0.79의 불순물 성장을 예시하기 위한 크로마토그램을 도시한다. 불순물 피크는 빨간색 원으로 표시된다.

도 9는 텔레스코프 공정 API 및 대조군 공정 A API와 비교하여 비-여과 보조제 API에 대한 색측정법 결과의 3-D 산점도를 도시한다.

도 10은 초기 시점(0일) 및 제2 시점(7일)에서 대체 여과 보조제를 사용하여 생성된 완제의약품을 도시한다.

도 11은 초기 시점 및 7, 14, 21, 28, 56, 84 및 168일 후 25℃ 및 40℃에서 배치의 외관을 도시한다.

도 12는 실시예 4로부터의 25℃ 및 40℃에서 여과 보조제가 없는 3개의 공정 B 배치 모두의 CBD 검정 결과를 도시한다.

도 13은 실시예 4로부터의 25℃ 및 40℃에서 여과 보조제가 없는 3개의 공정 B 배치 모두의 총 분해물 결과를 도시한다.

도 14는 공정 A 배치에 비해 여과 보조제가 없는 3개의 공정 B 배치의 경향을 비교하는 40℃에서 색측정법 테스트로부터의 b* 값을 도시한다. b* 값은 대립색 이론(Opponent-Colour theory)에 기반하여 청색 또는 황색이다.

도 15는 공정 A 배치에 비해 여과 보조제가 없는 3개의 공정 B 배치의 경향을 비교하는 40℃에서 총 분해물 결과를 도시한다.

도 16은 상이한 킬레이트화제, 시트르산 및 EDTA를 테스트하는 데 사용되는 상이한 조건 하에 생성된 완제의약품에 대한 색측정법 결과의 3-D 산점도를 도시한다.

도 17은 도 16과 동일한 조건 하에 생성된 완제의약품에 존재하는 CBD 백분율 뿐만 아니라 불순물 프로파일을 도시한다.

도 18은 5개의 상이한 항산화제를 사용할 때 3개의 상이한 시점에 존재하는 분해물의 백분율을 도시한다.

도 19는 상이한 항산화제를 사용하여 초기 시점 및 27일째의 CBD 겔 사진을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0060] **정의**

[0061] 본 발명을 설명하는 데 사용되는 용어 중 일부의 정의는 아래에 상세히 기재되어 있다:

[0062] "실질적으로 순수한" 칸나비노이드는 95%(w/w) 초과 순도로 존재하는 칸나비노이드로서 정의된다. 보다 바람직하게는 96%(w/w) 초과, 보다 바람직하게는 97%(w/w), 보다 바람직하게는 98%(w/w), 가장 바람직하게는 99%(w/w) 이상이다.

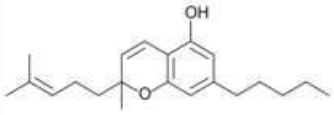
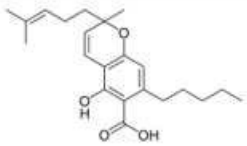
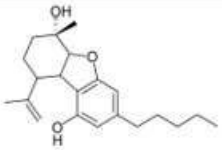
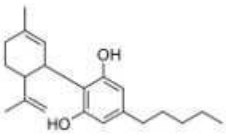
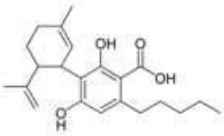
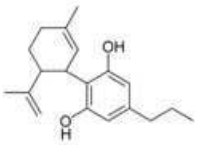
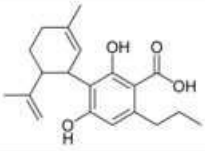
[0063] "공정 A"는 표준, 비-텔레스코프 공정을 설명하는 데 사용된다.

[0064] "공정 B"는 현재 청구된 텔레스코프 공정을 설명하는 데 사용된다.

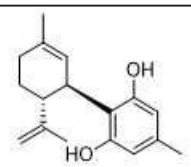
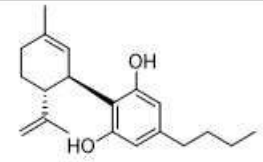
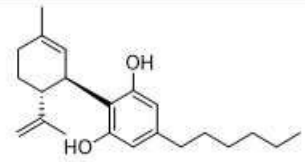
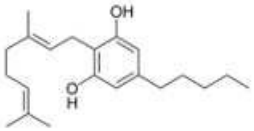
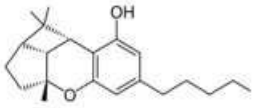
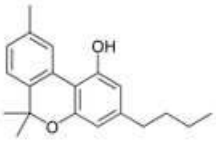
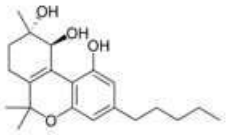
[0065] "대체 여과 보조제"는 다음 여과 보조제를 설명하는 데 사용된다: 하보라이트(Harborlite) 800(Fisher) 및 셀퓨어(Celpure)(Imerys Filtration).

[0066] 본 출원에 기재된 칸나비노이드는 표준 약어와 함께 아래에 나열되어 있다.

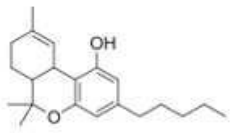
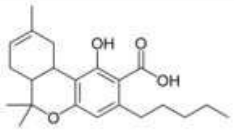
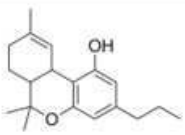
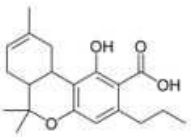
[0067] 표 1: 칸나비노이드 및 약어

CBC	칸나비크로멘	
CBCV	칸나비크로멘산	
CBE	칸나비엘소인	
CBD	칸나비디올	
CBDA	칸나비디올산	
CBDV	칸나비디바린	
CBDVA	칸나비디바린산	

[0068]

CBD-C1	칸나비디올-C1	
CBD-C4	칸나비디올-C4	
CBD-C6	칸나비디올-C6	
CBG	칸나비게롤	
CBL	칸나비사이클롤	
CBN	칸나비놀	
CBO	칸나비트리올	

[0069]

THC	테트라하이드로칸나비놀	
THCA	테트라하이드로칸나비놀산	
THCV	테트라하이드로칸나비바린	
THCVA	테트라하이드로칸나비바린산	

[0070]

[0071] 활성 약제학 성분

[0072] 많은 알려진 칸나비노이드가 있으며 본 발명에 따른 공정은 안정하고 실질적으로 순수한 칸나비노이드를 생성하는 데 사용될 수 있다. 이러한 칸나비노이드는 칸나비크로멘(CBC), 칸나비크로멘산(CBCV), 칸나비디올(CBD), 칸나비디올산(CBDA), 칸나비디바린(CBDV), 칸나비디오르콜로도 알려진 칸나비디올-C1(CBD-C1), 노르-칸나비디올로도 알려진 칸나비디올-C4(CBD-C4), 칸나비디올-C6(CBD-C6), 칸나비게롤(CBG), 칸나비게롤 프로필 이형(CBGV), 칸나비사이클롤(CBL), 칸나비놀(CBN), 칸나비놀 프로필 이형(CBNV), 칸나비트리올(CBO), 테트라하이드로칸나비놀(THC), 테트라하이드로칸나비놀산(THCA), 테트라하이드로칸나비바린(THCV) 및 테트라하이드로칸나비바린산(THCVA)으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 이 목록은 완전하지 않고 참조를 위해 본 출원에서 식별된 칸나비노이드를 상세히 설명할 뿐이다. 지금까지, 100개 이상의 상이한 칸나비노이드가 식별되었고 이들 칸나비노이드는 다음과 같이 상이한 그룹으로 분할될 수 있다: 식물성 칸나비노이드; 엔도칸나비노이드; 및 합성 칸나비노이드.

[0073] 본 발명에 따른 공정은 또한 Handbook of Cannabis, Roger Pertwee, 1장, 페이지 3 내지 15에 개시된 바와 같이 안정하고 실질적으로 순수한 칸나비노이드를 생성하는 데 사용될 수 있다.

[0074] 따라서, 본 발명에 따른 공정은 모든 칸나비노이드를 생성하는 데 사용될 수 있지만 CBD를 사용하여 예시된다.

[0075] **추출**

[0076] 탈카르복실화된 CBD BRM의 추출 효능은 탈카르복실화 전에 재료를 펠릿화하고 밀링하여 증가된 벌크 밀도로 인해 개선되었다. 벌크 밀도의 이러한 증가는 BRM의 kg 당 총 CO_2 부피를 감소시키면서 로딩 중량의 증가를 허용하였고 CBD 추출물을 고수율로 수득하는 것으로 나타났다. 펠릿화된 BRM으로부터 유래되고 55 kg CO_2/kg 탈카르복실화된 BRM을 사용하여 추출된 하나의 전체 규모 배치에서, 이는 우수한 추출 효율(~90%) 및 높은 생성물 검정(74%)을 제공하였다. 추출 효율은 온도 및 압력을 증가시킴으로써(60 bar, 10℃에서 100 bar, 25℃) 개선되었다.

[0077] **텔레스코프 방한화 및 용매 교환**

[0078] 알칸 불순물은 0℃ 내지 5℃로 냉각 시(방한화), 메탄올 중 비-정제된 추출물의 2.0 부피 용액으로부터 침전된다. 메탄올을 부분 증류로 제거한 다음, *n*-헵탄으로 용매 교환 후, 남아있는 메탄올을 수성 상 분리(물 세척)로 제거하며, 도 1을 참조한다.

[0079] **방한화 용매**

[0080] 헤드 간(head to head)(2.0 부피, 60분, 20℃) 방한화 실험에서, 메탄올 방한화는 에탄올로부터의 방한화와 필적할만하였으며, 두 용매는 정제된 추출물에서 낮은 수준의 알칸(0.03% w/w)을 초래하였고, 표 2를 참조한다. 메탄올은 증류 및 수성 분리(세척)에 의한 방한화 후 용이하게 제거되어, 결정화 수율에 대한 영향을 최소화하였다.

[0081] 실험은 20 g의 추출물 및 정제된 재료에서 1시간 동안 주위 온도에서 수행하였다. 여과 후 샘플을 알칸 분석을 위해 여액에서 취하였다. 결과는 두 경우에 알칸의 수준이 주위 온도 및 1시간의 교반 기간에서도 매우 낮았으며, 공정 A보다 유의하게 더 짧았음을 나타내었다. 이들 용액을 증류 건조시켜 정제된 추출물을 단리하고 결정화를 수행하였다. 그런 다음 단리된 재료를 알칸 수준에 대해 분석하였다. 표 2는 결정화 전에 배치 용액에서 취한 알칸 함량 및 크로마토그래피에 의한 후속 단리된 최종 생성물을 나타낸다.

[0082] **표 2: 정제 공정 동안 에탄올 및 메탄올의 비교(% w/w)**

[0083]

샘플	헵타코산	옥타코산	노나코산	트리아콘탄	헨트리아콘탄	스티그마스테롤
에탄올						
정제된 추출물	0.0115	0.0039	0.0079	0.0021	0.0046	0.0055
최종 생성물	0.0006	0.0001	0.0008	0.0004	0.0003	0.0003
메탄올						
정제된 추출물	0.0078	0.0017	0.0063	0.0014	0.0048	0.0045
최종 생성물	0.0052	0.0004	0.0017	0.0006	0.0009	0.0012

[0084] 데이터는 메탄올이 알칸을 제거하는 데 보다 효율적인 용매임을 나타내었다. 최종 생성물 분석은 에탄올 정제로부터 단리된 재료에서 더 낮은 수준을 나타내었지만, 메탄올 정제로부터의 수준 또한 극도로 낮았고 더 저렴하고 벌크 공급하는 공장 제조를 위한 메탄올의 선호로 인해, 메탄올을 용매로서 선택하였다.

[0085] **방한화 온도**

[0086] 일련의 방한화 실험을 실험적 방한화 온도에서 액체 백 여과 시스템(GAF® 백)을 통해 여과하면서 상이한 온도에서 수행하였다. 모든 생성된 정제된 추출물 샘플에 대해 낮은 수준의 알칸을 수득하였다(≤0.25% w/w). 0℃ 내지 5℃에서 방한화로부터 가장 낮은 알칸 수준을 수득하였다(도 2 참조).

[0087] **알칸 케익 세척**

[0088] 메탄올 용액의 여과 후, 알칸 케익을 냉(0℃ 내지 5℃) 메탄올로 세척하여 미량의 잔류 CBD를 제거하였다. 2.0 부피의 세척 용매가 0.5 부피 세척으로 분할될 때(1회 더 큰 세척과 반대) 액체의 여과가 더 빠른 것으로 보고되었다. 케익이 건조되고 갈라지기 전에 각 세척을 알칸에 첨가하였다.

[0089] **여과 보조제**

[0090] 여과 보조제는 특히 더 큰 제조 규모에서 여과 시간을 유의하게 감소시키므로, 알칸 여과를 돕는 데 사용하였다.

[0091] **용매 교환**

[0092] 방한화 후, 메탄올을 부분 증류 및 수성 상으로 분할(물 세척)에 의해 효과적으로 제거하였다. 증류 후, 메탄올 용액을 *n*-헵탄으로 용매 교환하고, 2.0 부피의 정제수와 격렬하게 혼합하였다. 수성 층(메탄올 함유)을 유기 상으로 분리하고 제거하였다. 이는 결정화 단계를 통해 취해진 생성된 헵탄 용액에서 전형적으로 매우 낮은 수준의 메탄올을 생성하였다. 메탄올은 제2 수성 세척 후 < 0.5% w/w의 수준으로 그리고 제3 세척 후 매우 낮은 수준으로 감소하는 것으로 나타났다(도 3 참조). 이는 3회 수성 세척이 아주 적절할 것임을 시사하였다.

[0093] **변형된 결정화**

[0094] 공정 효율을 개선하기 위해 변형된 결정화 공정이 제안되었다. 냉각 기간(시딩 온도에서 -18℃ 내지 -20℃ 단리 온도까지)은 입자 크기에 해로운 영향을 미치지 않으면서, 24시간에서 16시간으로 유의하게 감소되었다. -18℃ 내지 -20℃ 교반 기간은 수율에 영향을 미치지 않으면서, 24시간에서 6시간으로 감소되었다. 시드 전파 시간은 120분에서 45분으로 감소되었다.

[0095] 세척 공정의 복합성은 변위 세척을 제거함으로써 감소되었다. 세척 효율은 개별 세척 부피를 증가시킴으로써(케익의 더 나은 습윤을 위함) 추가로 개선되었다. 세척 횟수는 2.0 부피에서 총 세척 부피를 유지하면서, 5회에서 3회로 감소되었다. 변형된 결정화 공정은 공장에서 결정화 시간을 약 24시간까지 감소시켰다.

[0096] 완제의약품의 변색

[0097] 색상 차이를 공정 A(비-텔레스코프) 경로에서 제조된 CBD API를 사용하는 CBD 완제의약품과 비교하여 공정 B(텔

레스코프) 경로에서 제조된 CBD API를 사용하는 CBD 완제의약품에서 관찰하였다.

[0098] 2개의 공정 A 및 2개의 공정 B 완제의약품을 분석하는 안정성 연구를 수행하여 색상의 차이를 평가하였다. 공정 A 결과는 공정 B 완제의약품 배치를 평가할 때 대조군으로서 역할을 한다. 조건은 "사용중" 연구와 유사하였으며 여기서 완제의약품의 스크류 캡 뚜껑이 있는 하나의 호박색 병을 각 배치에 대해 제조하고, 주위 온도(상업적 보관을 모의하기 위해 20℃ ± 5℃에서 유지된 실험실 온도)에서 보관하고 테스트를 위한 샘플 준비를 위해 개봉하였다. 그런 다음 동일한 병을 지정된 시점에서 재개봉하였다. 테스트는 외관 및 색측정 테스트 방법을 사용하여 55일 기간에 걸쳐 수행하였다.

[0099] 초기 시점에서, 두 공정 A 및 B의 용액은 투명한 무색 내지 황색으로 보였다. 2일 후 공정 B의 용액은 투명 내지 황색으로 유지된 공정 A의 용액과 비교하여 눈에 띄게 더 황색이었으며, 도 4를 참조한다. 시간이 지남에 따라 공정 B의 용액은 더 짙은 황색이었고 55일 후 황색 내지 약간 주황색이었다. 55일 기간에 걸친 공정 B 용액에 대한 이러한 색상 변화는 도 5에 기록되어 있다.

[0100] 55일에 걸친 안정성 결과는 표 3.1에 제시된 공정 A 완제의약품(배치 800347540), 및 표 3.2에 제시된 공정 B 완제의약품(배치 800340900)에 대해 기록되었다. 용액의 시각적 외관 뿐만 아니라 분해물 및 CBD 농도가 UPLC(초고성능 액체 크로마토그래피) 검정을 사용하여 언급되었다. 결과는 도 4의 시각적 결과 및 도 5의 색측정법 데이터를 확인하며 이에 의해 공정 B 완제의약품에서 55-일 기간에 걸쳐 약간 주황색으로 색상 변화를 발견하였다. 표 3.2에서 알 수 있는 바와 같이, 색상 변화는 공정 B 완제의약품의 경우 20일부터 뚜렷한 반면, 공정 A 완제의약품은 투명한 무색 내지 황색 용액을 유지하였다(표 3.1 참조). 게다가, THC 농도 및 총 분해물 농도가 공정 B 완제의약품에 대해 각각 30일부터 및 55일째에 사양 한계를 초과하였음을 발견하였다(표 3.2 참조).

[0101] 표 3.1: 공정 A 완제의약품의 안정성 결과: 외관 및 UPLC 검정에 대한 배치 800347540(공정 A) 결과

시간(일)	시각적 외관	UPLC 검정 TM-170 농도(mg/ml)								
		CBD	CBD-C1	CBE II	OH-CBD	CBDV	CBE I	CBD-C4	THC	총 분해물
사양 한계	*투명한 무색 내지 황색 용액*	*95.0 - 105.0*	*N/A*	*NMT 0.20*	*NMT 0.20*	*N/A*	*NMT 0.20*	*N/A*	*NMT 0.20*	*NMT 0.50*
0	투명한 무색 내지 황색 용액	98.96	0.07	0.00	0.03	0.35	0.00	0.30	0.04	0.10
1	투명한 무색 내지 황색 용액	98.76	0.07	0.00	0.03	0.35	0.00	0.30	0.04	0.09
2	투명한 무색 내지 황색 용액	98.90	0.07	0.00	0.03	0.35	0.00	0.30	0.04	0.10
6	투명한 무색 내지 황색 용액	98.42	0.05	0.00	0.03	0.35	0.00	0.29	0.04	0.10
9	투명한 무색 내지 황색 용액	98.46	0.07	0.00	0.03	0.35	0.00	0.29	0.04	0.10
12	투명한 무색 내지 황색 용액	98.56	0.07	0.00	0.03	0.34	0.00	0.29	0.04	0.10
15	투명한 무색 내지 황색 용액	98.33	0.07	0.00	0.03	0.34	0.01	0.29	0.04	0.11
20	투명한 무색 내지 황색 용액	98.65	0.07	0.00	0.03	0.35	0.01	0.29	0.04	0.11
30	투명한 무색 내지 황색 용액	98.88	0.07	0.00	0.03	0.35	0.00	0.29	0.04	0.10
55	투명한 무색 내지 황색 용액	99.01	0.07	0.00	0.03	0.35	0.01	0.31	0.05	0.13

[0102]

[0103] **표 3.2: 공정 B 완제의약품의 안정성 결과: 외관 및 UPLC 검정에 대한 배치 800340900(공정 B) 결과**

시간(일)	시각적 외관	UPLC 검정 TM-170 농도(mg/ml)								
		CBD	CBD-C1	CBE II	OH-CBD	CBDV	CBE I	CBD-C4	THC	총 분해물
사양 한계	*투명한 무색 내지 황색 용액*	*95.0 - 105.0*	*N/A*	*NMT 0.20*	*NMT 0.20*	*N/A*	*NMT 0.20*	*N/A*	*NMT 0.20*	*NMT 0.50*
0	투명한 무색 내지 황색 용액	98.17	0.09	0.00	0.03	0.32	0.00	0.32	0.04	0.11
1	투명한 무색 내지 황색 용액	97.98	0.09	0.00	0.03	0.32	0.00	0.32	0.05	0.14
2	황색 용액	97.84	0.10	0.01	0.03	0.32	0.00	0.32	0.07	0.17
6	황색 용액	97.84	0.07	0.00	0.03	0.32	0.01	0.32	0.10	0.24
9	황색 용액	97.34	0.10	0.00	0.03	0.32	0.01	0.32	0.13	0.26
12	황색 용액	97.24	0.10	0.00	0.03	0.32	0.01	0.31	0.14	0.30
15	황색 용액	96.95	0.10	0.01	0.03	0.32	0.02	0.31	0.18	0.36
20	황색 용액, 약간 주황색	97.24	0.10	0.01	0.02	0.32	0.03	0.32	0.17	0.40
30	황색 용액, 약간 주황색	96.85	0.10	0.01	0.02	0.32	0.04	0.31	0.21	0.49
55	황색 용액, 약간 주황색	96.39	0.1	0.05	0.04	0.32	0.11	0.33	0.28	0.82

[0104]

[0105] 여과 보조제는 제조업체의 사양에 따라 상이한 수준의 미량 원소를 갖는다. 도 6에 제시된 상이한 API 샘플을 원소 분석을 위해 제출하였다. 데이터는 놀랍게도 공정 A API에 낮은 수준으로 존재하면서, 텔레스코프 공정 API에서 상승된 수준의 바나듐을 나타낸다.

[0106] 이 원소의 임의의 잠재적 영향을 평가하기 위해 바나듐 산화물을 사용하여 추가의 스캐닝 실험을 수행하였다. 높은 스파이크(100 mg) 및 낮은 스파이크(2 mg)의 바나듐 산화물을 10 g의 공정 A 대표 재료를 함유하는 100 mL 에탄올에 첨가하였다. 공정 A 및 공정 B 대조군은 둘 다 스파이킹 실험의 일부에서 실행되었다. 이 스크리닝 실험, 시각적 외관 및 불순물 프로파일의 결과는 도 7 및 8에 제시되어 있다. 도 7은 낮은 바나듐 스파이크된 샘플이 공정 B 재료 내에서 관찰된 색상 변화와 일치함을 나타내었다. 도 8의 크로마토그램은 14일 기간에 걸친 낮은 스파이크의 불순물 증가가 공정 B 대조군의 불순물 증가와 일치함을 나타내었다. 특히, 낮은 스파이크 및 높은 스파이크 바나듐 산화물 및 공정 B 대조군에 대해 동일한 분순물(빨간색 원)이 기록되었다. 더 높은 바나듐 스파이크 실험에 따라, 이 불순물은 또한 0일째에 존재하며, 이는 더 높은 수준의 바나듐 산화물로의 가속화된 분해를 나타낸다. 여기에 제시된 데이터는 바나듐이 이 조사에서 특히 낮은 수준에서 색상 변화의 주요 기여자일 수 있음을 나타낸다.

[0107] 관찰된 색상 변화를 교정하기 위한 한 가지 해결책은 방한화 공정에서 임의의 여과 보조제를 사용하지 않는 것이었다. 실제로, 색상 변화는 도 9에서 텔레스코프 공정 동안 여과 보조제를 사용하지 않을 때 억제되었다. 그러나, 여과 보조제의 제거는 여과 공정 동안 걸리는 시간을 유의하게 증가시켰다.

[0108] 대안적으로, 완제의약품의 색상에 대한 영향을 평가하기 위해 상이한 여과 보조제를 평가하였다. 완제의약품의 시각적 외관이 공정 A 완제의약품과 유사한 것으로 나타났으므로 셀퓨어 및 하보라이트는 대체 여과 보조제에 대해 선호되는 옵션이었으며, 도 4와 비교하여 도 10을 참조한다.

[0109] 하기 비제한적인 실시예는 본 발명을 추가로 예시하기 위해 제공된다.

[0110] 실시예 1: 여과 보조제 무함유 및 대체 여과 보조제를 사용하는 API의 평가

[0111] 여과 보조제 무함유 및 대체 여과 보조제(셀퓨어 및 하보라이트)를 사용하여 제조된 API를 분석하여 사양에 대해 테스트하였다. API 재료를 액체 크로마토그래피(LC) TM-170을 사용하여 수행된 외관, CBD 검정 및 불순물 테스트에 대해 분석하였으며, 표 4를 참조한다. 모든 API(여과 보조제가 없는 4개 배치 및 대체 여과 보조제가 있는 2개 배치)의 결과는 사양 기준에 대한 준수를 나타낸다.

[0112] **표 4: 여과 보조제 무함유 또는 대체 여과 보조제로 제조된 API의 분석.**

	테스트	사양	결과(% w/w)					
			여과 보조제 무함유 1	여과 보조제 무함유 2	여과 보조제 무함유 3	여과 보조제 무함유 4	하보라이트 여과 보조제	셀퓨어 여과 보조제
1.	외관	백색/회백색 내지 담황색 분말	준수	준수	준수	준수	준수	준수
2.	CBD 검정	98.0-102.0%	98.8	98.7	98.7	98.9	98.7	98.7
3.	불순물(다른 칸나비노이드):							
	CBD-C1	NMT 0.15% w/w	0.09	0.09	0.12	0.09	0.09	0.09
	CBDV	NMT 0.80% w/w	0.50	0.40	0.35	0.41	0.41	0.40
	CBD-C4	NMT 0.50% w/w	0.32	0.36	0.35	0.36	0.36	0.36
	THC	NMT 0.10% w/w	0.03	0.03	0.05	0.03	0.03	0.04
	개별 명시되지 않은 불순물	NMT 0.10% w/w	0.04	0.04	0.05	0.04	0.04	0.04
	총 명시되지 않은 불순물	NMT 0.30% w/w	0.11	0.11	0.12	0.11	0.11	0.11
	총 불순물	NMT 1.5% w/w	1.05	0.99	0.99	1.01	1.01	1.00
4.	잔류 용매:							
	헵탄	NMT 0.50% w/w	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
	메탄올	NMT 0.30% w/w	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

[0113]

[0114] 실시예 2: 여과 보조제 무함유 및 대체 여과 보조제로 제조된 API를 사용한 완제의약품의 평가

[0115] 완제의약품을 상이한 제조 스트림으로부터 API를 사용하여 제형화하였다. 이들 스트림은 여과 보조제 무함유 또는 대체 여과 보조제를 사용한 방한화 단계, 특히 여과 단계에서만 상이하였다. 평가된 대체 여과 보조제는 셀퓨어 및 하보라이트였다. 셀퓨어 여과 보조제를 사용한 3개의 상이한 API 배치, 하보라이트의 2개의 배치, 및 여과 보조제 무함유를 사용한 4개의 배치를 제조하였으며, 이 중 상응하는 완제의약품을 분석하였다(표 5.1 및 5.2 참조). 7-일 안정성 테스트는 완제의약품이 색상 및 불순물 프로파일 측면에서 사양 한계 내에서 반응을 나타내는지 여부를 나타낸다. 또한 분석을 35일째에 수행하여, 완제의약품의 안정성을 재확인하기 위해 더 긴 기간에 걸쳐 이 완제의약품의 주위 조건에서의 안정성을 나타내었다.

[0116] 표 5.1: 여과 보조제 무함유로 제조된 완제의약품의 분석에 대한 안정성 결과.

[0117]

배치	시간(일)	시각적 외관	TM-170 농도(mg/ml)								
			CBD	CBD-C1	CBE II	OH-CBD	CBDV	CBE I	CBD-C4	THC	총 분해물
사양 한계		투명한 무색 내지 황색 용액	95.0 - 105.0	N/A	NMT 0.20	NMT 0.20	N/A	NMT 0.20	N/A	NMT 0.20	NMT 0.50
여과 보조제 무함유 1	0	투명한 무색 내지 황색 용액	99.21	0.13	0.00	0.04	0.35	0.00	0.35	0.04	0.14
	7	투명한 무색 내지 황색 용액	99.19	0.13	0.00	0.05	0.35	0.00	0.35	0.04	0.15
	35	투명한 무색 내지 황색 용액	99.03	0.14	0.00	0.04	0.35	0.01	0.34	0.06	0.19
여과 보조제 무함유 2	0	투명한 무색 내지 황색 용액	99.22	0.10	0.00	0.04	0.41	0.00	0.35	0.03	0.12
	7	투명한 무색 내지 황색 용액	99.61	0.10	0.00	0.04	0.41	0.00	0.36	0.03	0.12
	35	투명한 무색 내지 황색 용액	99.44	0.10	0.00	0.01	0.41	0.02	0.35	0.05	0.19
여과 보조제 무함유 3	0	투명한 무색 내지 황색 용액	99.83	0.10	0.00	0.04	0.51	0.00	0.31	0.03	0.13
	7	투명한 무색 내지 황색 용액	99.91	0.09	0.00	0.04	0.51	0.00	0.31	0.04	0.12
	35	투명한 무색 내지 황색 용액	99.67	0.10	0.00	0.03	0.50	0.02	0.30	0.05	0.17
여과 보조제 무함유 4	0	투명한 무색 내지 황색 용액	99.10	0.10	0.00	0.04	0.40	0.00	0.36	0.03	0.13
	7	투명한 무색 내지 황색 용액	99.55	0.09	0.00	0.04	0.40	0.01	0.36	0.04	0.11
	35	투명한 무색 내지 황색 용액	98.85	0.10	0.00	0.04	0.40	0.02	0.35	0.05	0.18

[0118] **표 5.2: 대체 여과 보조제로 제조된 완제의약품의 분석에 대한 안정성 결과.**

배치	시간(일)	시각적 외관	TM-170 농도(mg/ml)									
			CBD	CBD-C1	CBE II	OH-CBD	CBDV	CBE I	CBD-C4	THC	총 분해물
사양 한계		*투명한 무색 내지 황색 용액*	*95.0 - 105.0*	*N/A*	*NMT 0.20*	*NMT 0.20*	*N/A*	*NMT 0.20*	*N/A*	*NMT 0.20*	*NMT 0.50*
셀퓨어 여과 보조제 1	0	투명한 무색 내지 황색 용액	99.35	0.10	0.00	0.04	0.40	0.00	0.36	0.03	0.13
	7	투명한 무색 내지 황색 용액	99.49	0.09	0.00	0.04	0.41	0.00	0.36	0.04	0.12
	35	투명한 무색 내지 황색 용액	99.13	0.10	0.00	0.04	0.40	0.02	0.35	0.05	0.18
셀퓨어 여과 보조제 2	0	투명한 무색 내지 황색 용액	99.15	0.07	0.00	0.04	0.39	0.01	0.36	0.03	0.14
	7	투명한 무색 내지 황색 용액	99.59	0.08	0.00	0.04	0.39	0.00	0.36	0.03	0.16
	35	투명한 무색 내지 황색 용액	99.19	0.08	0.00	0.03	0.39	0.01	0.36	0.04	0.20
셀퓨어 여과 보조제 3	0	투명한 무색 내지 황색 용액	99.53	0.13	0.00	0.04	0.33	0.00	0.35	0.05	0.14
	7	투명한 무색 내지 황색 용액	99.87	0.13	0.00	0.04	0.33	0.00	0.36	0.05	0.14
	35	투명한 무색 내지 황색 용액	99.38	0.13	0.00	0.04	0.33	0.01	0.34	0.07	0.20
하브라이트 여과 보조제 1	0	투명한 무색 내지 황색 용액	98.59	0.10	0.00	0.04	0.41	0.00	0.35	0.03	0.13
	7	투명한 무색 내지 황색 용액	98.69	0.10	0.00	0.04	0.41	0.00	0.35	0.06	0.12
	35	투명한 무색 내지 황색 용액	98.39	0.10	0.00	0.04	0.41	0.02	0.35	0.05	0.18
하브라이트 여과 보조제 2	0	투명한 무색 내지 황색 용액	99.24	0.07	0.00	0.04	0.38	0.00	0.36	0.03	0.13
	7	투명한 무색 내지 황색 용액	99.94	0.08	0.00	0.04	0.38	0.00	0.37	0.04	0.15
	35	투명한 무색 내지 황색 용액	99.23	0.08	0.00	0.04	0.37	0.01	0.36	0.05	0.20

[0119]

[0120] 상기 결과는 여과 보조제가 없는 텔레스코프 공정 및 대체 여과 보조제가 있는 텔레스코프 공정 둘 다를 사용하여 생성된 CBD 사양의 준수를 나타낸다. 사양 테스트 결과에서는 임의의 차이를 나타내는 증거가 없으며 따라서 제조 공정에서 도입된 변화가 최종 API에 대한 품질에 부정적인 영향을 미치지 않았다는 결론을 내릴 수 있었다. 연구는 여과 보조제 무함유 및 대체 여과 보조제 완제의약품이 35일의 기간에 걸쳐 주위 조건에서 이 완제의약품의 색상, 불순물 프로파일 및 또한 안정성과 관련한 사양을 충족함을 나타낸다.

[0121] 실시예 3: 공정 A 및 여과 보조제 무함유 텔레스코프 공정 B로부터 생성된 완제의약품 사이의 비교가능성

[0122] 이 안정성 연구의 목적은 여과 보조제 없이 생성된 공정 B API로부터의 완제의약품의 안정성을 조사하고 공정 A API로부터의 완제의약품과 비교하는 것이었다. 또한, 클라셀(Clarcel) 여과 보조제로 생성된 공정 B API로부터의 완제의약품을 사용하여 비교를 제공하였다.

[0123] 테스트는 25℃/60% RH(상대 습도)의 장기 조건 및 40℃/75% RH의 가속 조건에서 보관된 병에서 수행하였다. 지금까지 완료된 안정성 테스트의 요약은 표 6에 제시되어 있다.

[0124] **표 6: 안정성 테스트 요약**

보관 조건	방향	시점(일)
25℃/60% RH	수직	0, 7, 14, 21, 28, 42, 56, 84, 112
40℃/75% RH	수직	0, 7, 14, 21, 28, 42, 56, 84, 112

[0125]

[0126] 하기 테스트를 2개의 여과 보조제 무함유 공정 B 배치, 공정 A 대조군 배치 및 클라셀 여과 보조제 공정 B 배치에서 수행하였으며, 이에 대한 결과는 표 7.1 및 7.2에 제시되어 있다:

[0127] · 외관

[0128] · UPLC에 의한 CBD 검정

[0129] · UPLC에 의한 분해물

[0130] **표 7.1: 25℃에서 공정 B와 공정 A 완제의약품 사이의 비교**

API 공정	API 정보	시간(일)	용액의 외관	TM-170 농도(라벨 클레임의 %)								
				CBD	CBD-C1	CBE II	OH-CBD	CBDV	CBE I	CBD-C4	THC
B	여과 보조제 무함유	0	무색 내지 황색	99.8	0.10	<0.01	0.03	0.46	0.01	0.27	0.03
		7	무색 내지 황색	99.3	0.10	<0.01	0.03	0.46	<0.01	0.27	0.04
		14	무색 내지 황색	100.0	0.10	0.01	0.03	0.46	<0.01	0.27	0.04
		21	무색 내지 황색	99.6	0.10	0.01	0.03	0.46	0.01	0.26	0.04
		28	무색 내지 황색	99.4	0.10	<0.01	0.03	0.46	<0.01	0.28	0.05
		42	무색 내지 황색	99.2	0.09	0.00	0.03	0.46	0.01	0.28	0.05
		56	무색 내지 황색	99.3	0.10	0.00	0.03	0.45	0.01	0.27	0.05
		84	무색 내지 황색	99.4	0.11	0.01	0.03	0.46	0.02	0.27	0.06
		112	황색	99.3	0.10	0.01	0.03	0.45	0.01	0.26	0.07
B	여과 보조제 무함유	0	무색 내지 황색	99.5	0.10	<0.01	0.04	0.37	0.01	0.36	0.04
		7	무색 내지 황색	99.1	0.10	<0.01	0.04	0.37	<0.01	0.36	0.04
		14	무색 내지 황색	99.8	0.10	<0.01	0.04	0.37	0.01	0.36	0.05
		21	무색 내지 황색	100.0	0.10	<0.01	0.04	0.37	<0.01	0.36	0.05
		28	무색 내지 황색	99.6	0.10	<0.01	0.04	0.37	<0.01	0.37	0.05
		42	무색 내지 황색	99.4	0.10	0.00	0.04	0.37	0.00	0.37	0.05
		56	무색 내지 황색	99.7	0.11	0.00	0.04	0.37	0.00	0.36	0.05
		84	무색 내지 황색	99.5	0.11	0.00	0.04	0.37	0.01	0.36	0.06
		112	황색	99.50	0.11	0.00	0.04	0.36	0.01	0.36	0.06

[0131]

[0132] 표 7.1: (계속됨) 25℃에서 공정 B와 공정 A 완제의약품 사이의 비교

API 공정	API 정보	시간(일)	용액의 외관	TM-170 농도(라벨 클레임의 %)								
				CBD	CBD-C1	CBE II	OH-CBD	CBDV	CBE I	CBD-C4	THC
A	공정 A 대조군	0	무색 내지 황색	99.5	0.07	<0.01	0.02	0.37	0.01	0.30	0.03
		7	무색 내지 황색	99.6	0.08	<0.01	0.03	0.37	<0.01	0.30	0.03
		14	무색 내지 황색	99.5	0.07	<0.01	0.02	0.37	<0.01	0.30	0.03
		21	무색 내지 황색	99.9	0.07	<0.01	0.03	0.37	<0.01	0.30	0.04
		28	무색 내지 황색	99.4	0.08	<0.01	0.03	0.36	<0.01	0.31	0.04
		42	무색 내지 황색	99.5	0.07	0.00	0.03	0.37	0.00	0.30	0.04
		56	무색 내지 황색	99.6	0.08	0.00	0.03	0.37	0.00	0.30	0.04
		84	무색 내지 황색	99.9	0.08	0.00	0.03	0.37	0.01	0.30	0.04
		112	무색 내지 황색	99.64	0.08	0.00	0.02	0.37	0.00	0.30	0.04
B	클라셀	0	무색 내지 황색	99.1	0.11	0.01	0.03	0.49	0.01	0.25	0.03
		7	무색 내지 황색	99.0	0.10	0.01	0.03	0.49	<0.01	0.25	0.04
		14	무색 내지 황색	98.8	0.10	0.01	0.03	0.49	0.01	0.25	0.09
		21	황색	99.1	0.10	0.02	0.03	0.49	0.02	0.25	0.11
		28	황색	99.1	0.10	0.01	0.03	0.49	0.03	0.26	0.08
		42	황색	98.8	0.09	0.02	0.03	0.49	0.03	0.26	0.10
		56	황색	98.7	0.10	0.03	0.03	0.49	0.05	0.25	0.13
		84	진황색	97.9	0.11	0.06	0.03	0.48	0.11	0.25	0.21
		112	진황색	96.79	0.1	0.08	0.03	0.47	0.16	0.25	0.26

[0133]

[0134] 표 7.2: 40℃에서 공정 B와 공정 A 완제의약품 사이의 비교

API 공정	API 정보	시간(일)	용액의 외관	TM-170 농도(라벨 클레임의 %)								
				CBD	CBD-C1	CBE II	OH-CBD	CBDV	CBE I	CBD-C4	THC
B	여과 보조제 무함유	0	무색 내지 황색	99.8	0.10	<0.01	0.03	0.46	0.01	0.27	0.03
		7	무색 내지 황색	99.3	0.10	0.01	0.03	0.46	<0.01	0.26	0.04
		14	무색 내지 황색	99.4	0.10	0.02	0.03	0.46	0.01	0.27	0.04
		21	무색 내지 황색	99.5	0.10	0.02	0.03	0.46	0.02	0.27	0.05
		28	무색 내지 황색	99.1	0.10	0.02	0.03	0.46	0.03	0.28	0.06
		42	무색 내지 황색	99.3	0.10	0.03	0.03	0.46	0.04	0.27	0.06
		56	무색 내지 황색	99.2	0.10	0.03	0.03	0.45	0.05	0.27	0.07
		84	무색 내지 황색	99.0	0.11	0.03	0.03	0.45	0.08	0.26	0.08
		112	황색	98.90	0.11	0.03	0.03	0.45	0.08	0.26	0.06
B	여과 보조제 무함유	0	무색 내지 황색	99.5	0.10	<0.01	0.04	0.37	0.01	0.36	0.04
		7	무색 내지 황색	99.4	0.11	<0.01	0.04	0.37	<0.01	0.36	0.04
		14	무색 내지 황색	99.4	0.10	<0.01	0.04	0.37	<0.01	0.36	0.05
		21	무색 내지 황색	99.8	0.10	0.01	0.04	0.37	0.01	0.36	0.05
		28	무색 내지 황색	99.3	0.10	0.01	0.04	0.37	0.01	0.36	0.06
		42	무색 내지 황색	99.1	0.10	0.01	0.04	0.37	0.02	0.36	0.06
		56	무색 내지 황색	99.3	0.11	0.02	0.04	0.37	0.02	0.36	0.07
		84	황색	98.7	0.11	0.03	0.04	0.37	0.05	0.36	0.09
		112	황색	98.71	0.11	0.04	0.04	0.36	0.07	0.35	0.11

[0135]

[0136] **표 7.2: (계속됨) 40℃에서 공정 B와 공정 A 완제의약품 사이의 비교**

API 공정	API 정보	시간(일)	용액의 외관	TM-170 농도(라벨 클레임의 %)							
				CBD	CBD-C1	CBE II	OH-CBD	CBDV	CBE I	CBD-C4	THC
A	공정 A 대조군	0	무색 내지 황색	99.5	0.07	<0.01	0.02	0.37	0.01	0.30	0.03
		7	무색 내지 황색	99.6	0.07	<0.01	0.03	0.37	<0.01	0.30	0.03
		14	무색 내지 황색	99.7	0.08	<0.01	0.03	0.37	<0.01	0.30	0.03
		21	무색 내지 황색	99.7	0.07	<0.01	0.02	0.37	<0.01	0.30	0.04
		28	무색 내지 황색	99.8	0.08	0.01	0.03	0.37	0.01	0.31	0.04
		42	무색 내지 황색	99.2	0.07	0.01	0.03	0.37	0.01	0.30	0.04
		56	무색 내지 황색	99.8	0.08	0.01	0.02	0.37	0.02	0.30	0.05
		84	무색 내지 황색	99.3	0.08	0.01	0.03	0.37	0.03	0.30	0.06
		112	무색 내지 황색	99.17	0.08	0.01	0.02	0.36	0.04	0.30	0.06
B	클라셀	0	무색 내지 황색	99.1	0.11	0.01	0.03	0.49	0.01	0.25	0.03
		7	무색 내지 황색	99.3	0.10	0.02	0.03	0.50	0.03	0.26	0.07
		14	무색 내지 황색	98.7	0.10	0.02	0.03	0.49	0.06	0.25	0.09
		21	황색	99.7	0.10	0.03	0.03	0.49	0.07	0.25	0.08
		28	진황색	97.8	0.10	0.07	0.03	0.49	0.14	0.26	0.21
		42	진황색	97.1	0.10	0.11	0.03	0.48	0.24	0.26	0.21
		56	진황색	96.3	0.10	0.14	0.03	0.48	0.31	0.26	0.21
		84	진황색	96.0	0.11	0.18	0.03	0.48	0.42	0.26	0.24
		112	진황색	95.25	0.10	0.23	0.03	0.47	0.51	0.26	0.22

[0137]

[0138] 안정성 연구 결과는 표 5에 제시된 이전 결과를 확인하였으며, 이에 의해 여과 보조제 없이 생성된 공정 B API로부터의 완제의약품은 사양 한계 내에 있었다. 유의하게, 여과 보조제 무함유 공정 B 완제의약품은 공정 A API로부터의 완제의약품과 필적할만하였다. 반면에, 클라셀 여과 보조제로 생성된 공정 B API로부터의 완제의약품은 외관 및 분해물 수준 측면에서 공정 A 완제의약품 및 여과 보조제 무함유 공정 B 완제의약품과 유의하게 상이하였다. 특히, THC 농도는 25℃에서 84일 및 112일에(표 7.1), 40℃에서 28일 이후로부터(표 7.2) 사양 한계의 벗어났으며, 용액의 외관은 상기 언급된 시점에서 진황색으로 변했다.

[0139] **결론**

[0140] 최대 112일(16주)의 결과는 여과 보조제 무함유 공정 B 배치가 25℃ 및 40℃ 둘 다에서 외관, CBD 및 분해물 농도와 관련하여 공정 A 배치와 필적할만하였음을 나타낸다. 따라서, 이들 결과는 여과 보조제 무함유 공정 B 완제의약품이 장기간에 걸쳐 공정 A 완제의약품과 동일한 품질, 순도 및 안정성을 유지함을 입증한다.

[0141] 실시예 4: 여과 보조제 무함유로 텔레스코프 공정 B로부터 생성된 완제의약품의 안정성

[0142] 이 안정성 연구의 목적은 여과 보조제 없이 생성된 공정 B API로부터의 완제의약품의 장기(6개월) 안정성을 조사하는 것이었다. 테스트를 25℃/60% RH의 장기 조건 및 40℃/75% RH의 가속 조건에서 보관된 병에서 수행하였다.

[0143] 지금까지 완료된 안정성 테스트의 요약은 표 8에 제시되어 있다.

[0144] **표 8: 안정성 테스트 요약**

[0145]

보관 조건	방향	시점(일)
25°C/60% RH	수직	0, 7, 14, 21, 28, 42, 56, 84, 168
40°C/75% RH	수직	0, 7, 14, 21, 28, 42, 56, 84, 168

[0146] 하기 테스트를 3개의 여과 보조제 무함유 공정 B 배치에서 수행하였으며, 이에 대한 결과는 표 9.1 및 9.2 뿐만 아니라 도 11 내지 15에 제시되어 있다:

[0147] · 외관

[0148] · 색측정법

[0149] · UPLC에 의한 CBD 검정

[0150] · UPLC에 의한 분해물

[0151] 표 9.1: 25℃에서 공정 B 여과 보조제 무함유 완제의약품의 장기 안정성 결과

API 공정	API 정보	시간(일)	용액의 외관	TM-170 농도(라벨 클레임의 %)							
				CBD	CBD-C1	CBE II	OH-CBD	CBDV	CBE I	CBD-C4	THC
B	여과 보조제 무함유	0	무색 내지 황색	99.54	0.11	0.00	0.03	0.34	0.00	0.32	0.04
		7	무색 내지 황색	99.64	0.11	0.00	0.03	0.34	0.00	0.32	0.05
		14	무색 내지 황색	100.51	0.11	0.00	0.04	0.34	0.00	0.33	0.05
		21	무색 내지 황색	99.45	0.11	0.00	0.03	0.34	0.00	0.32	0.05
		28	무색 내지 황색	99.17	0.11	0.00	0.03	0.34	0.00	0.32	0.04
		56	무색 내지 황색	99.62	0.11	0.00	0.04	0.34	0.01	0.32	0.05
		84	무색 내지 황색	99.42	0.12	0.00	0.04	0.34	0.01	0.31	0.06
		128	무색 내지 황색	99.55	0.11	0.00	0.04	0.34	0.01	0.31	0.05
B	여과 보조제 무함유	0	무색 내지 황색	99.72	0.12	0.00	0.04	0.37	0.00	0.32	0.05
		7	무색 내지 황색	99.30	0.12	0.00	0.04	0.37	0.00	0.33	0.04
		14	무색 내지 황색	99.80	0.12	0.00	0.04	0.37	0.00	0.33	0.05
		21	무색 내지 황색	99.40	0.12	0.00	0.04	0.37	0.00	0.33	0.05
		28	무색 내지 황색	99.41	0.12	0.00	0.04	0.37	0.00	0.33	0.04
		56	무색 내지 황색	99.49	0.12	0.00	0.04	0.37	0.01	0.32	0.05
		84	무색 내지 황색	99.55	0.12	0.00	0.04	0.37	0.01	0.32	0.05
		128	무색 내지 황색	99.43	0.12	0.00	0.04	0.36	0.01	0.31	0.05
B	여과 보조제 무함유	0	무색 내지 황색	99.93	0.09	0.00	0.02	0.43	0.00	0.28	0.04
		7	무색 내지 황색	99.57	0.09	0.00	0.02	0.43	0.00	0.28	0.04
		14	무색 내지 황색	99.87	0.09	0.00	0.01	0.43	0.01	0.28	0.04
		21	무색 내지 황색	99.39	0.09	0.00	0.01	0.43	0.00	0.28	0.04
		28	무색 내지 황색	99.26	0.09	0.00	0.02	0.43	0.00	0.27	0.04
		56	무색 내지 황색	99.73	0.09	0.00	0.01	0.43	0.01	0.28	0.04
		84	무색 내지 황색	99.57	0.09	0.00	0.02	0.43	0.01	0.27	0.05
		128	무색 내지 황색	99.78	0.09	0.00	0.02	0.43	0.02	0.27	0.04

[0152]

[0153] **표 9.2: 40℃에서 공정 B 여과 보조제 무함유 완제의약품의 장기 안정성 결과**

API 공정	API 정보	시간(일)	용액의 외관	TM-170 농도(라벨 클레임의 %)							
				CBD	CBD-C1	CBE II	OH-CBD	CBDV	CBE I	CBD-C4	THC
B	여과 보조제 무함유	0	무색 내지 황색	99.54	0.11	0.00	0.03	0.34	0.00	0.32	0.04
		7	무색 내지 황색	100.00	0.11	0.00	0.03	0.34	0.00	0.32	0.05
		14	무색 내지 황색	99.68	0.11	0.00	0.03	0.34	0.01	0.32	0.05
		21	무색 내지 황색	99.46	0.11	0.00	0.03	0.34	0.01	0.32	0.06
		28	무색 내지 황색	99.57	0.12	0.01	0.04	0.34	0.01	0.32	0.05
		56	무색 내지 황색	99.31	0.11	0.00	0.03	0.34	0.02	0.32	0.05
		84	무색 내지 황색	99.44	0.11	0.01	0.03	0.34	0.03	0.32	0.07
		128	무색 내지 황색	99.07	0.11	0.02	0.05	0.34	0.08	0.31	0.07
B	여과 보조제 무함유	0	무색 내지 황색	99.72	0.12	0.00	0.04	0.37	0.00	0.32	0.05
		7	무색 내지 황색	99.42	0.12	0.00	0.04	0.37	0.01	0.33	0.05
		14	무색 내지 황색	100.13	0.12	0.00	0.04	0.37	0.00	0.33	0.05
		21	무색 내지 황색	99.25	0.12	0.00	0.04	0.37	0.01	0.32	0.06
		28	무색 내지 황색	99.46	0.12	0.00	0.04	0.37	0.01	0.32	0.05
		56	무색 내지 황색	99.25	0.12	0.00	0.04	0.37	0.02	0.32	0.05
		84	무색 내지 황색	99.58	0.12	0.00	0.04	0.37	0.03	0.32	0.07
		128	무색 내지 황색	99.30	0.12	0.01	0.05	0.36	0.06	0.31	0.07
B	여과 보조제 무함유	0	무색 내지 황색	99.93	0.09	0.00	0.02	0.43	0.00	0.28	0.04
		7	무색 내지 황색	99.92	0.09	0.00	0.02	0.43	0.00	0.28	0.04
		14	무색 내지 황색	100.08	0.09	0.00	0.02	0.43	0.01	0.28	0.05
		21	무색 내지 황색	99.48	0.09	0.00	0.02	0.43	0.01	0.28	0.05
		28	무색 내지 황색	99.77	0.10	0.00	0.02	0.43	0.01	0.28	0.04
		56	무색 내지 황색	99.70	0.10	0.00	0.02	0.43	0.02	0.28	0.05
		84	무색 내지 황색	99.48	0.09	0.01	0.02	0.42	0.04	0.27	0.06
		128	무색 내지 황색	99.40	0.09	0.01	0.01	0.42	0.08	0.27	0.07

[0154]

[0155] 25℃의 보관 조건에서, 모든 결과는 168일 후 투명한 무색 내지 황색 용액의 사양 허용 기준을 준수하였다(도 11 참조). 테스트 기간에 걸쳐 외관상 유의한 변화는 없었다.

[0156] 40℃의 가속 조건에서, 모든 결과는 24주 후 투명한 무색 내지 황색 용액의 사양 허용 기준을 준수하였다. 테스트 기간에 걸쳐 외관상 유의한 변화는 없었다. 배치는 각 시점에서 25℃ 조건과 비교하여 약간 더 진한 황색이었다. 이는 공정 A를 사용하여 제조된 완제의약품에 대해서도 동일하게 보이므로 예상된 관찰이었다.

[0157] 도 12 및 13 및 표 9.1 및 9.2에 의해 알 수 있는 바와 같이, CBD 함량 또는 다른 칸나비노이드가 6개월 기간에 걸쳐 유의하게 달라지지 않았다. 또한, 40℃의 가속 조건에서 공정 B 여과 보조제 무함유 배치와 공정 A 배치의 비교는 b* 값(도 14 참조) 또는 총 분해물(도 15 참조)에서 편차가 거의 내지 전혀 없는 것으로 나타났다.

[0158] **결론**

[0159] 모든 결과는 24주 후 그들의 각각의 사양 한계 내에 있었고 테스트 기간에 걸쳐 유의한 변화는 없었다. 모든 결과 및 경향은 공정 A를 사용하여 제조된 완제의약품에 대한 안정성 결과와 필적할만하였다.

[0160] 실시예 5: 킬레이트화제의 첨가

[0161] 여과 보조제 무함유 공정 B를 추가로 최적화하기 위해, 세척 레지멘 내에 킬레이트화제의 첨가가 여과 보조제 무함유 공정 B 완제의약품의 외관을 유지하면서, 미량 원소 농도를 추가로 감소시킬 수 있는지 여부를 조사하였다.

[0162] 시트르산을 킬레이트화제에 대한 후보로서 EDTA와 비교하였다. 14일 과정에 걸쳐, 하기 조건 하에 제조된 API 및 완제의약품의 색측정법 데이터를 기록하였으며, 이에 대한 결과는 도 16에 제시되어 있다:

[0163] · 시트르산(API 여과 보조제 세척)

[0164] · 시트르산(API 여과 보조제 무함유 세척)

[0165] · 시트르산(공정 B 여과 보조제; 용매 교환)

[0166] · 시트르산(공정 B 여과 보조제 무함유; 용매 교환)

[0167] · EDTA(API 여과 보조제 무함유 세척)

[0168] · 공정 B 여과 보조제

[0169] · 공정 B 여과 보조제 무함유

[0170] · 공정 A 대조군

[0171] 다양한 불순물 및 CBD의 농도를 또한 측정하였다(공정 A 대조군 제외). 이들 결과는 도 17에 제시되어 있다.

[0172] 놀랍게도 공정 B(여과 보조제 없이)에서 용매 교환 공정 동안 시트르산 세척의 첨가가 분해물 농도를 감소시키는 데 유익함을 밝혀내었다. 이는 도 17에 제시된 바와 같은 불순물 프로파일, 특히 RRT 0.76(보라색 선)에 대한 프로파일에 의해 입증된다. 색측정법 데이터는 또한 시트르산 세척의 첨가가 '공정 A 대조군' 및 '시트르산(공정 B 여과 보조제 무함유 용매 교환)'에 대한 유사한 색측정법 프로파일에 의해 나타낸 바와 같이, 완제의약품의 외관을 변경시키지 않음을 확인하였다.

[0173] **결론**

[0174] 전반적으로, 용매 교환에서 킬레이트화제로서 시트르산의 첨가는 완제의약품으로부터의 불순물 및 분해물을 추가로 감소시키는 데 유용하다는 결론을 내렸다.

[0175] 실시예 6: 항산화제의 첨가

[0176] 항산화제의 첨가가 완제의약품에 존재하는 분해물을 감소시키는지 여부를 테스트하기 위해 추가의 최적화를 수행하였다. 테스트된 항산화제는 표 10에 식별되어 있다. 샘플을 60℃에서 보관하고 크로마토그래피로 평가하였다.

[0177] 이 경우, CBD-C4를 사용하였지만, 모든 칸나비노이드를 사용할 수 있음이 이해된다.

[0178] **표 10: 항산화제 테스트 요약**

[0179]

항산화제	시점(일)
알파 토코페롤	7, 27, 54
EDTA	7, 27, 54
BHA	7, 27, 54
시트르산	7, 27, 54
아스코르빌 팔미테이트	7, 27, 54
모노 티올글리세롤	7, 27, 54

[0180] 항산화제 테스트 결과는 도 18에 제시되어 있다. 27일째에, 가장 효과적인 항산화제는 활성 %로서 0.39% 분해물을 갖는 아스코르빌 팔미테이트였고 54일째에, 시트르산은 활성 %로서 1.05% 분해물을 갖는 가장 효과적인 항산화제였다.

[0181] **결론**

[0182] 54일까지의 결과는 항산화제로서 시트르산 및/또는 아스코르빌 팔미테이트의 첨가가 완제의약품에서 낮은 분해물 백분율을 유지하는 데 유익할 수 있음을 나타낸다.

[0183] 실시예 7: 항산화제를 사용한 추가의 안정성 연구

[0184] 다양한 CBD 겔을 제조하고 색상 및 분해(HPLC에 의함) 둘 다를 강제 분해 조건 하에 조사하였다.

[0185] **방법**

[0186] 33% CBD 겔을 상이한 항산화제를 사용하여 제형화하고 강제 분해 조건(60℃)에 두었다. 사용된 상이한 항산화제는 다음과 같았다; 알파 토코페롤, EDTA, 나트륨 메타비술파이트, BHA, 시트르산, 아스코르빌 팔미테이트 및 모노 티오글리세롤. 겔의 색상을 색상 변화와 상응하는 임의의 불순물 RRT를 식별하기 위한 분석적 프로파일링 뿐만 아니라 전체 강제 분해 기간 동안 관찰하였다.

[0187] 10 g의 33% CBD 겔을 다양한 항산화제를 사용하여 제조하였다(표 11 참조). 벌크로부터, 0.5 g 분취량을 20 ml 신틸레이션 바이알에 넣고 (60℃) 오븐에 두었다. 다양한 시점에서, 샘플을 제거하고 물리적 및 화학적으로 테스트하였다. 모든 화학적 분석은 경질 젤라틴 캡슐의 CBD 겔 제형의 HPLC 분석에 의해 수행하였다.

[0188] **표 11: CBD 겔 구성요소**

CBD	33%
Kolliphor P124	3%
Kolliphor P188	38.17%
트리-에틸 시트레이트	25%
항산화제*	0.5%

*사용된 항산화제는 알파 토코페롤, EDTA, 나트륨 메타비술파이트, BHA, 시트르산, 아스코르빌 팔미테이트 및 모노티오글리세롤이었다

[0189]

[0190] **결과**

[0191] *물리적 분석*

[0192] 도 19에 제시된 데이터는 제형에 존재하는 항산화제에 따른 CBD 겔의 색상 변화를 나타낸다. 데이터는 항산화제인 알파 토코페롤, EDTA, 나트륨 메타비술파이트 및 BHA로 제형화된 겔(배치 B1 내지 B4)이 진한 갈색/보라색이 되었음을 나타낸다. 아스코르빌 팔미테이트 및 시트르산이 존재하는 제형(배치 B5 및 B6)은 28일 후 황색을 유지하였다.

[0193] *화학적 분석*

[0194] 하기 표 12에 제시된 데이터는 초기 시점에서 제형에 존재하는 분해물이 없음을 나타낸다. 존재하는 유일한 피크는 CBDV, CBD-C4 및 CBD이다.

[0195] **표 12: 초기 시점 결과**

항산화제	배치 번호	CBDV	CBD-C4	CBD
알파 토코페롤	B1	0.791	0.794	232.059
EDTA	B2	0.788	0.755	232.999
나트륨 메타비술파이트	B3	0.802	0.845	240.580
BHA	B4	0.969	0.973	286.431
시트르산	B5	1.094	1.102	322.773
아스코르빌 팔미테이트	B6	1.140	1.121	326.989
모노티오 글리세롤	B7	1.144	1.146	327.865

[0196]

[0197] 표 13에 제시된 데이터는 27일 시점에서 분해물 RRT 0.544, RRT 0.561, RRT 0.599, RRT 0.877 RRT 1.236 및 RRT 1.281이 알파 토코페롤, EDTA, 나트륨 메타비술파이트, BHA 및 모노티오글리세롤을 함유하는 제형에 존재함을 나타낸다. 시트르산 및 아스코르빌 팔미테이트 제형에서, 이들 분해물은 존재하는 것으로 밝혀지지 않았다.

두 제형(도 19에 제시됨)은 그들의 원래 황색을 유지하고 진한 갈색/보라색으로 분해되지 않았다.

[0198] **표 13: 28일째의 강제 분해 결과**

항산화제	배치 번호	RRT 0.544	RRT 0.561	RRT 0.599	RRT 0.877	RRT 1.236	RRT 1.281
알파 토코페롤	B1	0.635	0.662	0.164	0.896	<LOQ	<LOQ
EDTA	B2	3.017	2.805	0.4155	5.678	<LOQ	<LOQ
나트륨 메타비술파이트	B3	<LOQ	<LOQ	0.196	<LOQ	1.29	0.434
BHA	B4	1.861	1.038	0.252	3.052	<LOQ	<LOQ
시트르산	B5	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
아스코르빌 팔미테이트	B6	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
모노티오 글리세롤	B7	0.297	0.352	N/D	0.497	N/D	<LOQ

[0199]

[0200] **결론**

[0201] 여러 항산화제를 가속 조건 하에 연구하였고(CBD 겔 제형의 일부로서), HPLC에 의해 색상 및 분해에 대해 시각적으로 테스트하였다. 여러 항산화제는 여러 불순물에서 유의한 색상도 수반 발생도 억제하지 않았다.

[0202] 아스코르빌 팔미테이트 및 시트르산은 제형에서 생성된 색상의 강도에서 명백한 최소화 및 유의하게는 많은 핵심 불순물의 검출 가능한 부재에 따라 유의한 차이를 나타내었다.

[0203] 텔레스코프 공정 B의 개요(추출 후 단계)

[0204] 1. 비-정제된 CBD 추출물을 50℃에서 2.0 부피의 메탄올에 용해시킨다.

[0205] 2. 혼합물을 0℃ 내지 5℃에서 60분 동안 교반하여 왁스 불순물을 침전시킨다.

[0206] 3. 왁스 불순물을 진공 하에 여과하고 생성된 케익을 3 x 0.5 부피의 냉 메탄올로 세척하여 미량의 잔류 CBD를 제거한다.

[0207] 4. 메탄올 용액을 1.5 부피의 용액 부피로 증류한다.

[0208] 5. 헵탄을 결정화에 필요한 유입 실험 농도(2.2 부피)에 따라, 농축 용액에 첨가한다.

[0209] 6. 용액을 3 x 2.0 부피의 정제수로 세척하고, 메탄올을 함유하는 수성 상을 분리한다. IPC는 잔류 메탄올 함량이 사양 내에 있음을 확인한다.

[0210] 7. 세척된 헵탄 용액을 50℃로 가열하고 고온(광택) 여과하여 용해되지 않은 입자를 제거하고, 0.3 부피의 헵탄(총 2.0 부피의 헵탄)을 통해 세척한다.

[0211] 8. 용액을 25℃로 냉각시킨 다음, 12℃로 천천히 냉각시킨다(6시간에 걸쳐).

[0212] 9. 115 rpm의 교반 속도를 소형 공장(또는 상이한 용기에 있는 경우 해당 등가물)에서 결정화 동안 유지한다.

[0213] 10. 용액을 1.0% w/w 결정질 CBD로 시딩하고 시드를 180분(3시간)에 걸쳐 전파시킨다.

[0214] 11. 현탁액을 960분(16시간)에 걸쳐 -18℃ 내지 -20℃로 냉각시킨 다음, 360분(6시간) 동안 -20℃에서 교반한다.

[0215] 12. 현탁액을 진공 하에 여과한 다음, 3회 헵탄 세척(총 3.0 부피)으로 세척한다.

[0216] • -18℃ 및 10℃에서 2 x 0.75 부피 변위 세척

[0217] • 1 x 1.5 부피, 10℃에서 30분 재슬러리

[0218] 13. 생성물을 탈액화한 다음, 잔류 헵탄에 대한 사양을 충족할 때까지 20℃ 내지 30℃에서 진공 하에 건조시킨다.

[0219] 상기 부피 및 농도는 대표적인 값으로만 의지하게 된다. 상이한 척도는 이에 따라 조정이 필요하다.

[0220] **전반적인 결론**

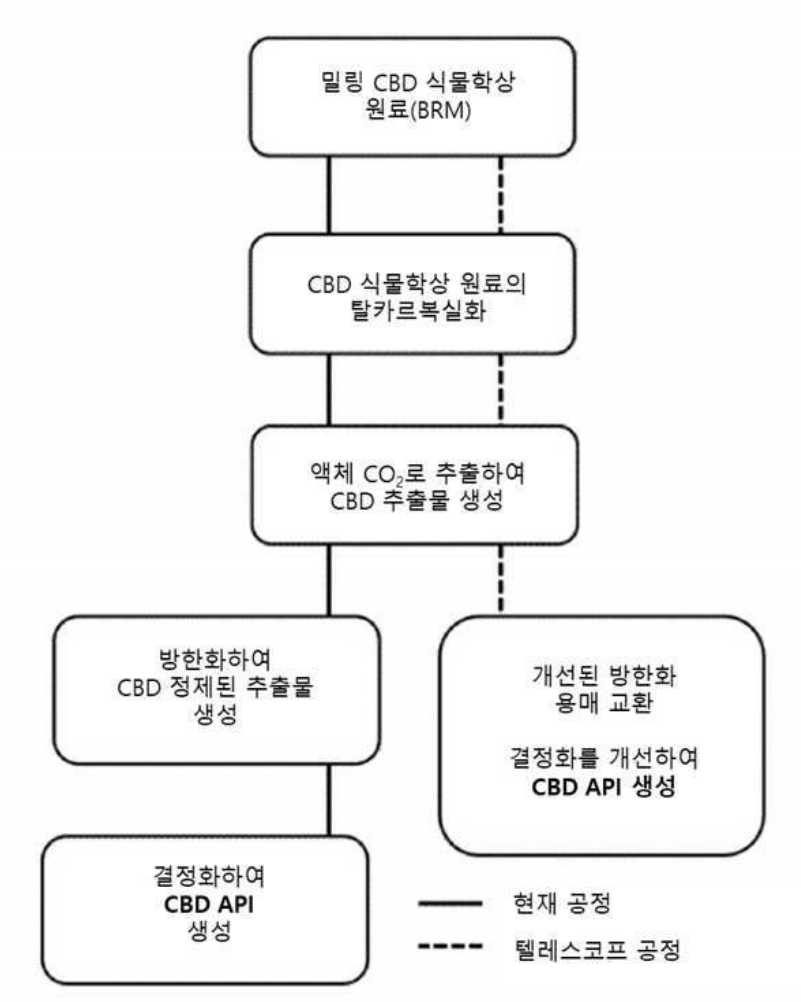
[0221] 여과 보조제의 사용 없이 또는 텔레스코프 공정 B에서 대체 여과 보조제를 사용하여 제조된 API는 사양 기준에 대한 준수를 나타낸다. 여과 보조제 무함유 및 대체 여과 보조제 텔레스코프 공정으로부터 제조된 완제의약품은 또한 색상, 불순물 프로파일 및 안정성과 관련한 사양을 충족한다. 유의하게는, 이 완제의약품은 다양한 온도 및 장기간에 걸쳐 대조군 공정 A로부터 제조된 완제의약품과 필적할만한 것으로 밝혀졌다.

[0222] 시트르산과 같은 킬레이트화제, 및 시트르산 및 아스코르빌 팔미테이트와 같은 항산화제의 첨가는 완제의약품 불순물 프로파일을 추가로 개선할 수 있다.

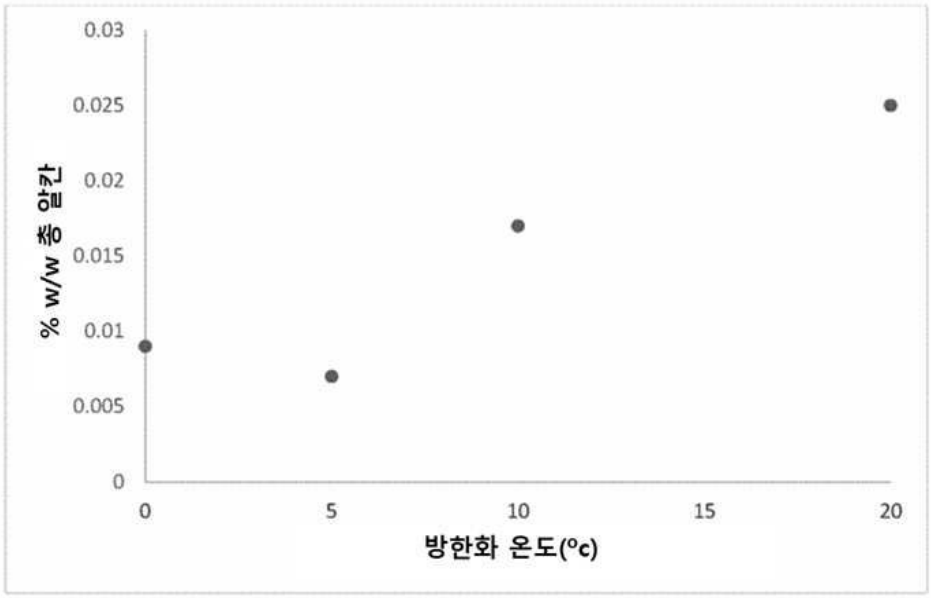
[0223] 따라서, 이전에 기재된 방법보다 더 효율적이고 간소화된 상기 요약된 공정은 안정하고 실질적으로 순수한 약제학에서 사용하기 위한 칸나비노이드를 제조할 수 있다는 결론을 내릴 수 있다.

도면

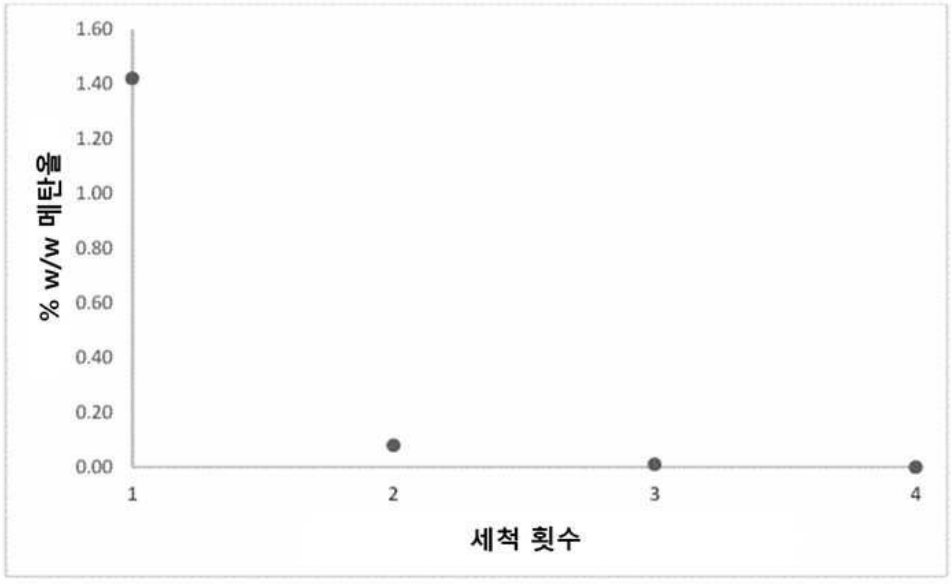
도면1



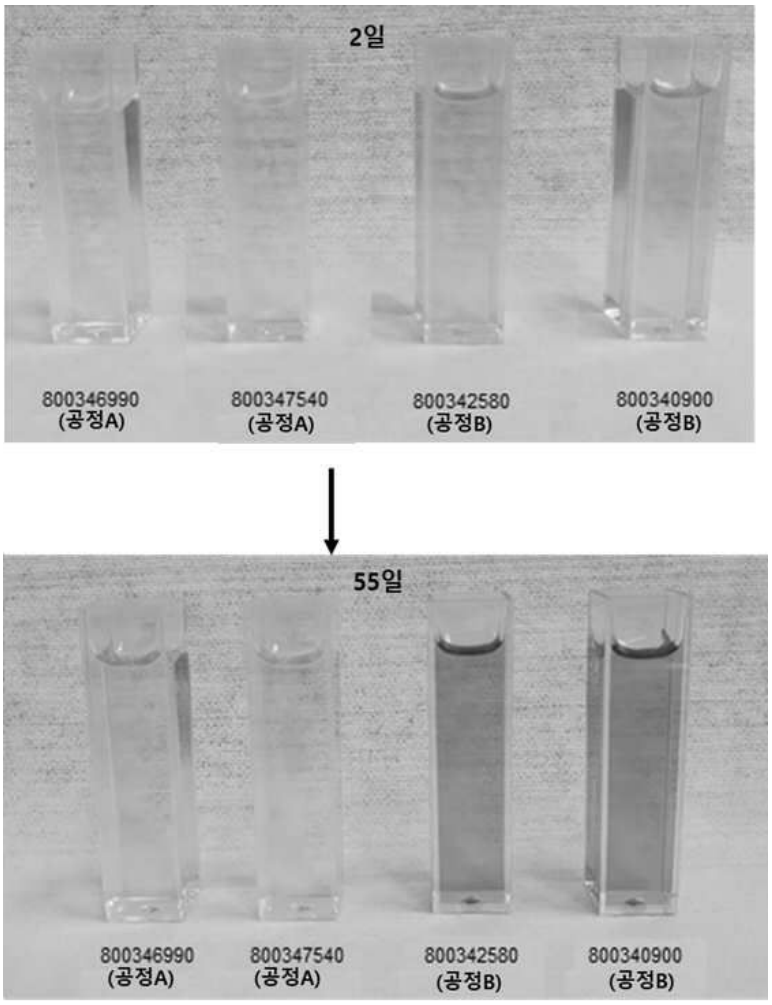
도면2


0.03
0.025
0.02
0.015
0.01
0.005
0
% w/w 총 알칸
0
5
10
15
20
방한화 온도(°c)

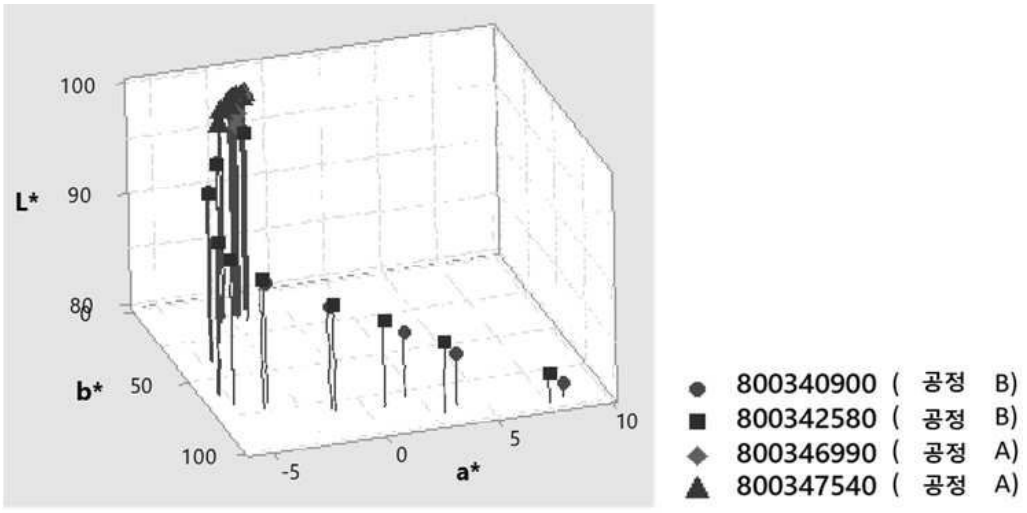
도면3


1.60
1.40
1.20
1.00
0.80
0.60
0.40
0.20
0.00
% w/w 메탄올
1
2
3
4
세척 횟수

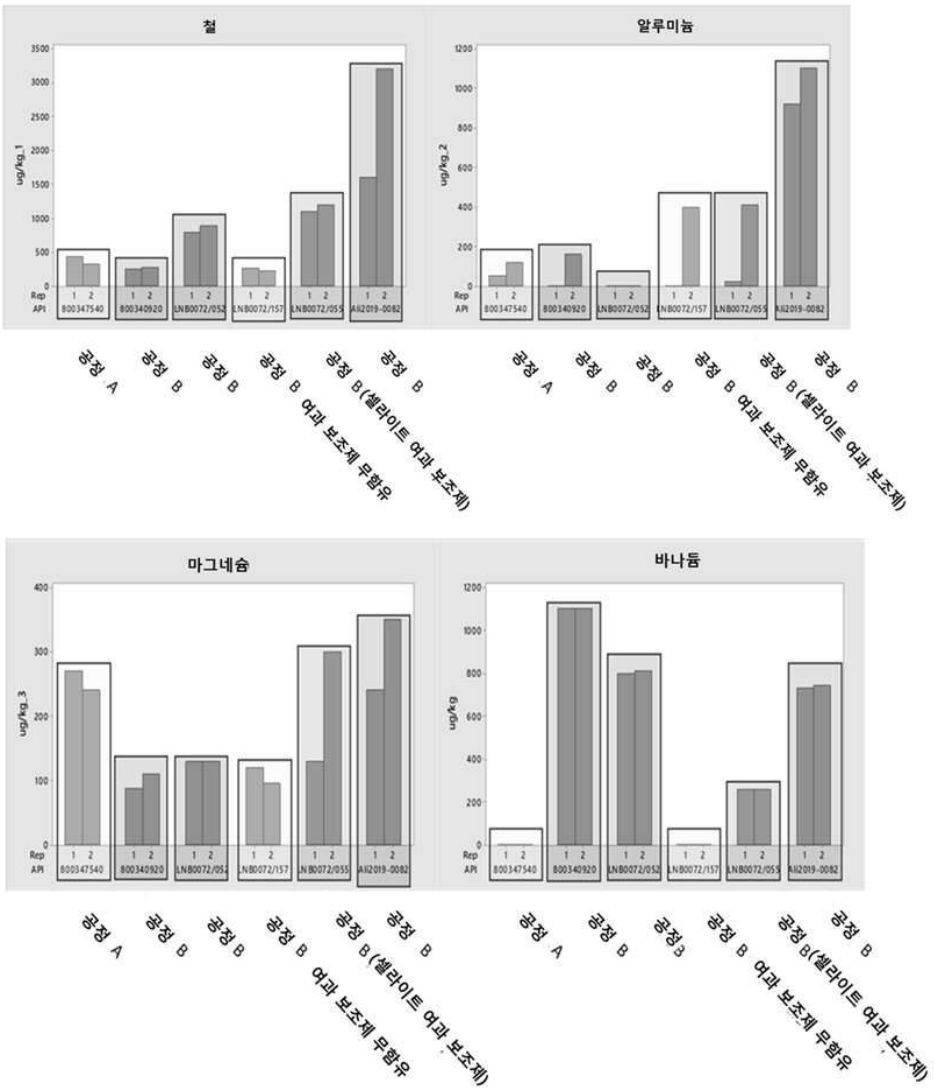
도면4


2일
800346990
(공정A)
800347540
(공정A)
800342580
(공정B)
800340900
(공정B)
55일
800346990
(공정A)
800347540
(공정A)
800342580
(공정B)
800340900
(공정B)

도면5

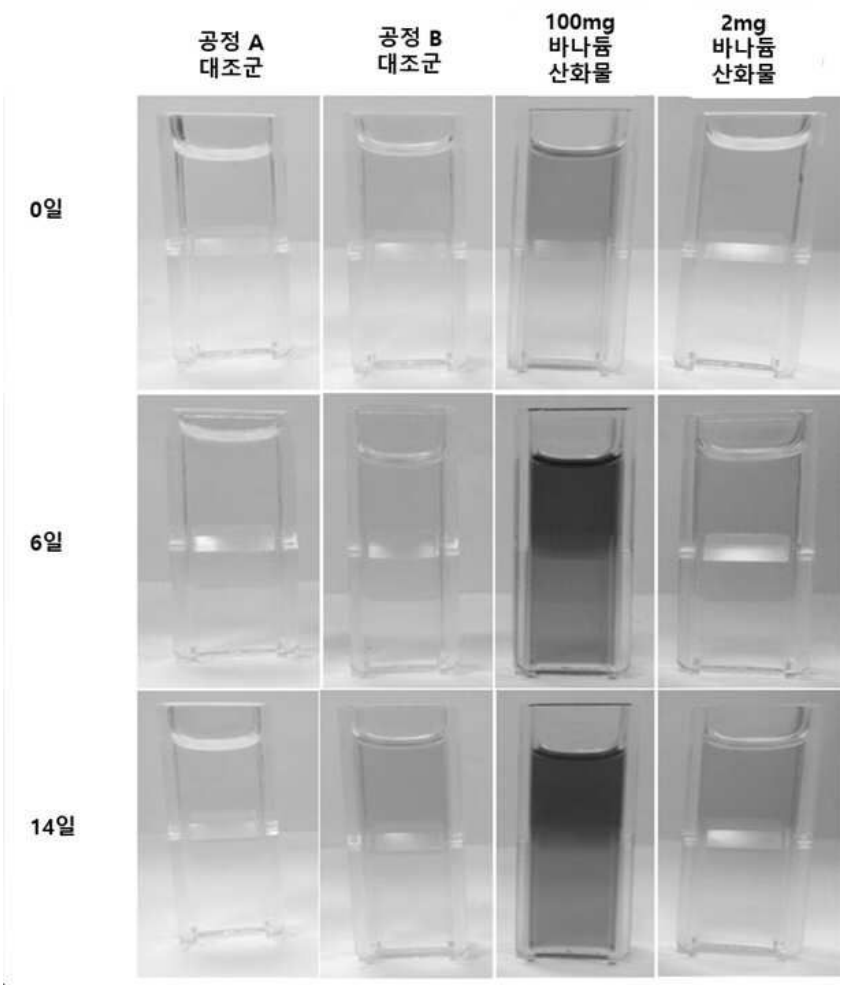

100
L*
90
80
b*
50
100
-5
0
5
10
a*
800340900 (공정 B)
800342580 (공정 B)
800346990 (공정 A)
800347540 (공정 A)

도면6

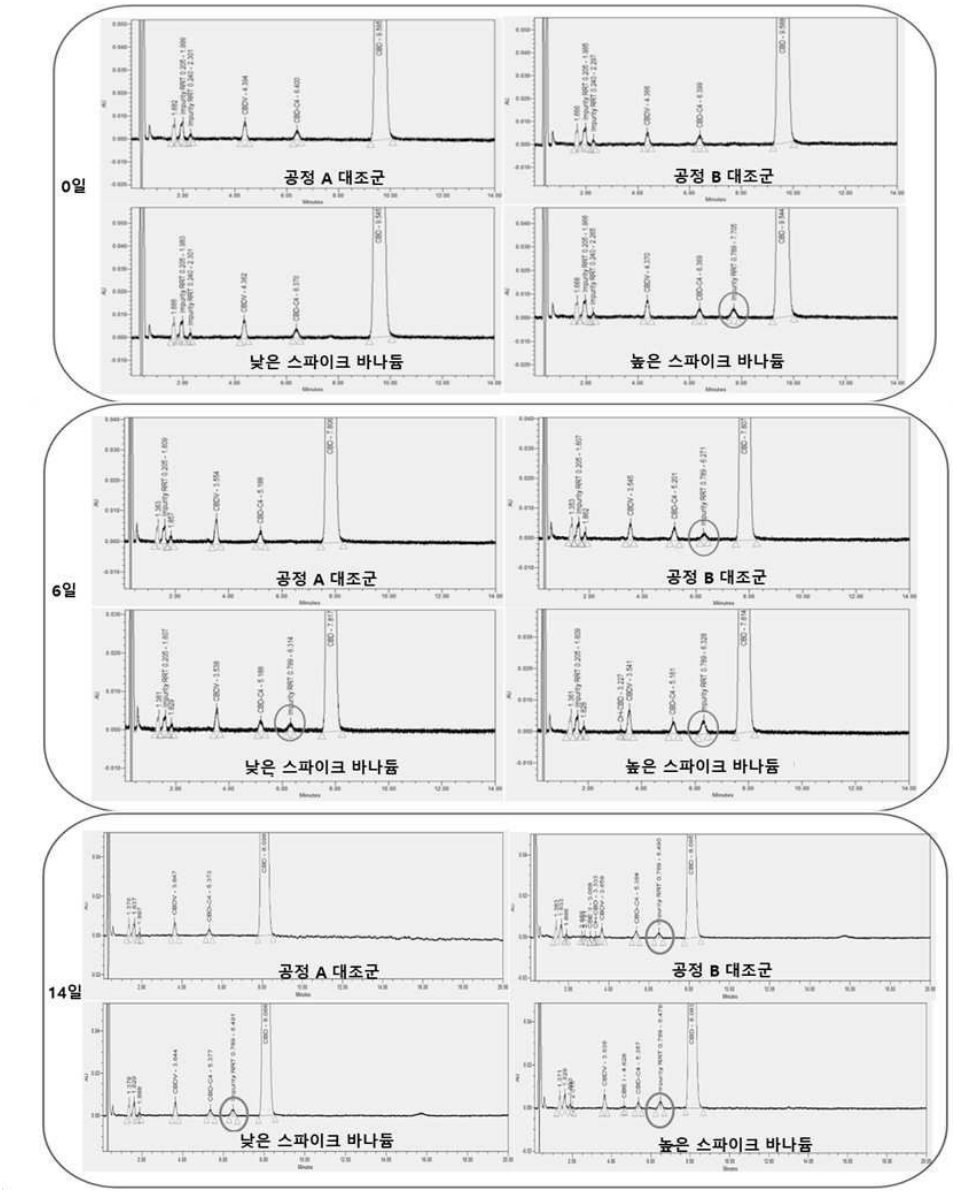

철
ug/kg_1
알루미늄
ug/kg_2
Rep
API
800347540
800340920
LNB0072/052
LNB0072/157
LNB0072/055
AH2019-0082
공정 A
공정 B
공정 B
공정 B 여과 보조제 무함유
공정 B (셀라이트 여과 보조제)
공정 B

마그네슘
ug/kg_3
바나듐
ug/kg
Rep
API
800347540
800340920
LNB0072/052
LNB0072/157
LNB0072/055
AH2019-0082
공정 A
공정 B
공정 B
공정 B 여과 보조제 무함유
공정 B (셀라이트 여과 보조제)
공정 B

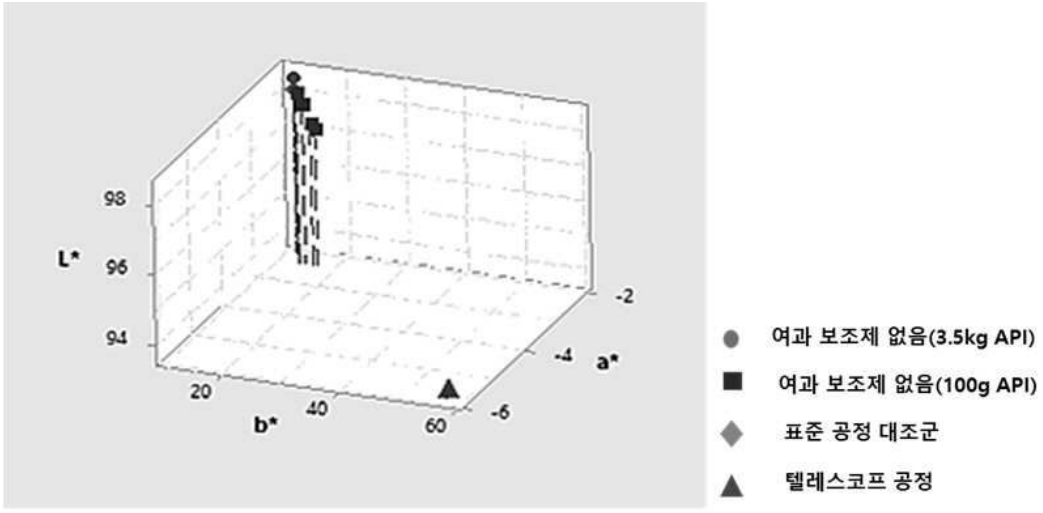
도면7



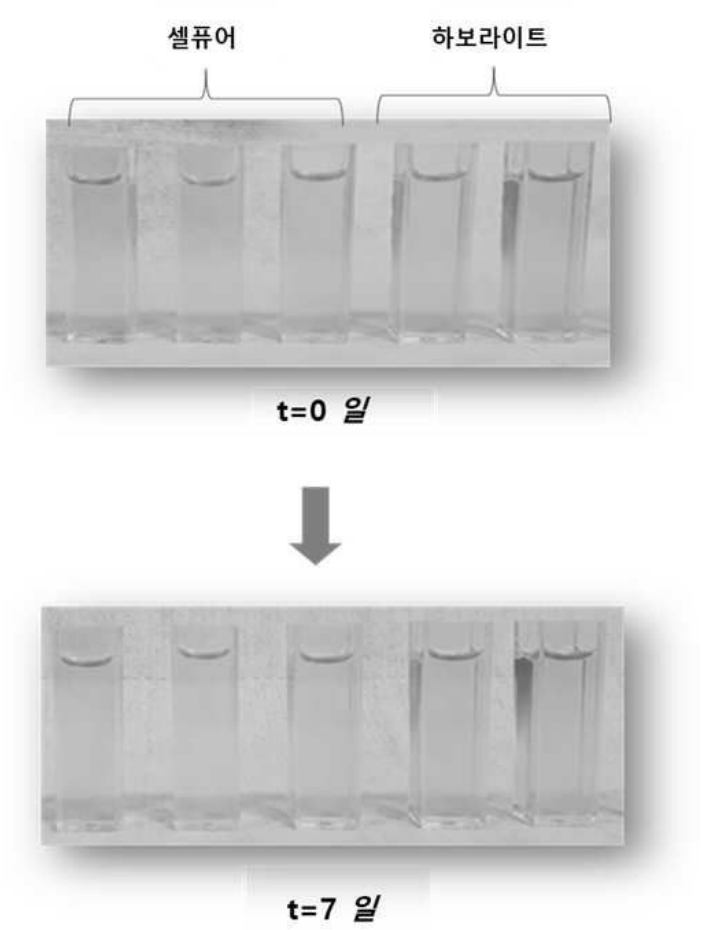
도면8


0일
공정 A 대조군
공정 B 대조군
낮은 스파이크 바나듐
높은 스파이크 바나듐
6일
공정 A 대조군
공정 B 대조군
낮은 스파이크 바나듐
높은 스파이크 바나듐
14일
공정 A 대조군
공정 B 대조군
낮은 스파이크 바나듐
높은 스파이크 바나듐

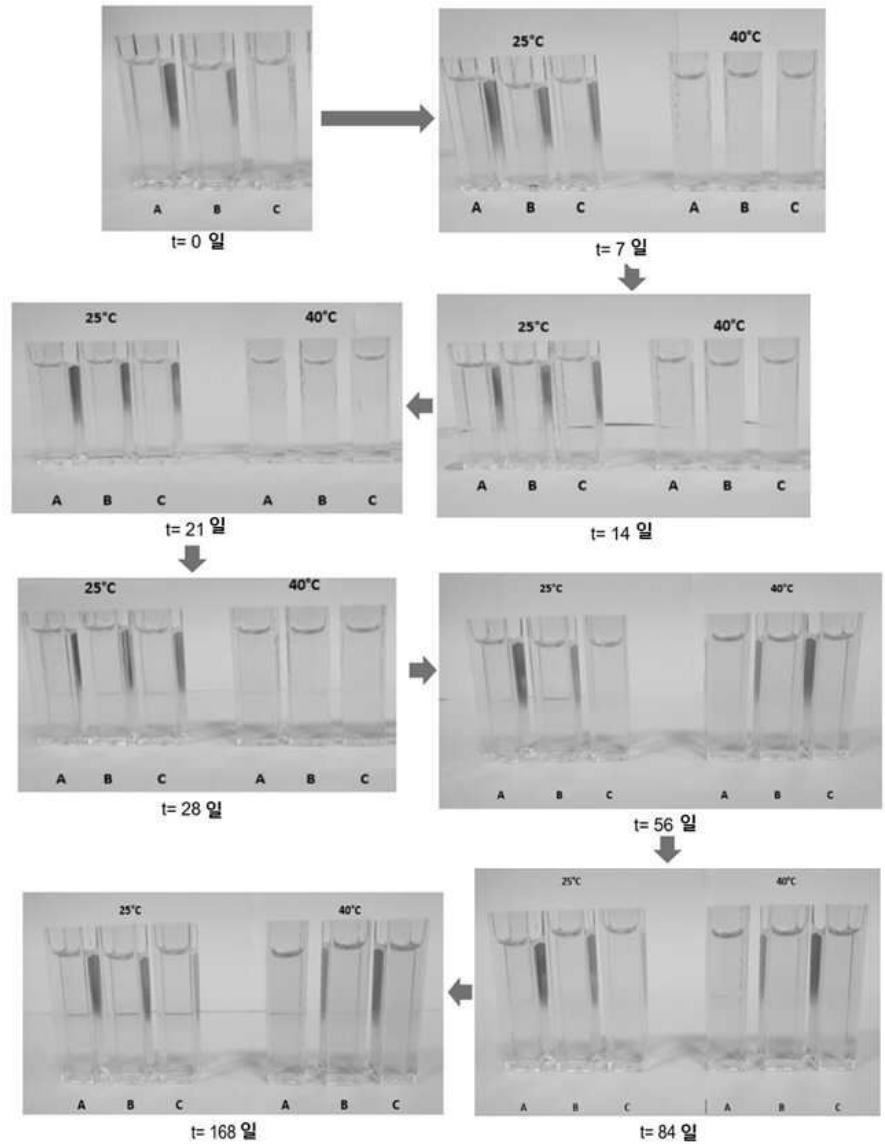
도면9


L*
98
96
94
b*
20
40
60
a*
-2
-4
-6
여과 보조제 없음(3.5kg API)
여과 보조제 없음(100g API)
표준 공정 대조군
텔레스코프 공정

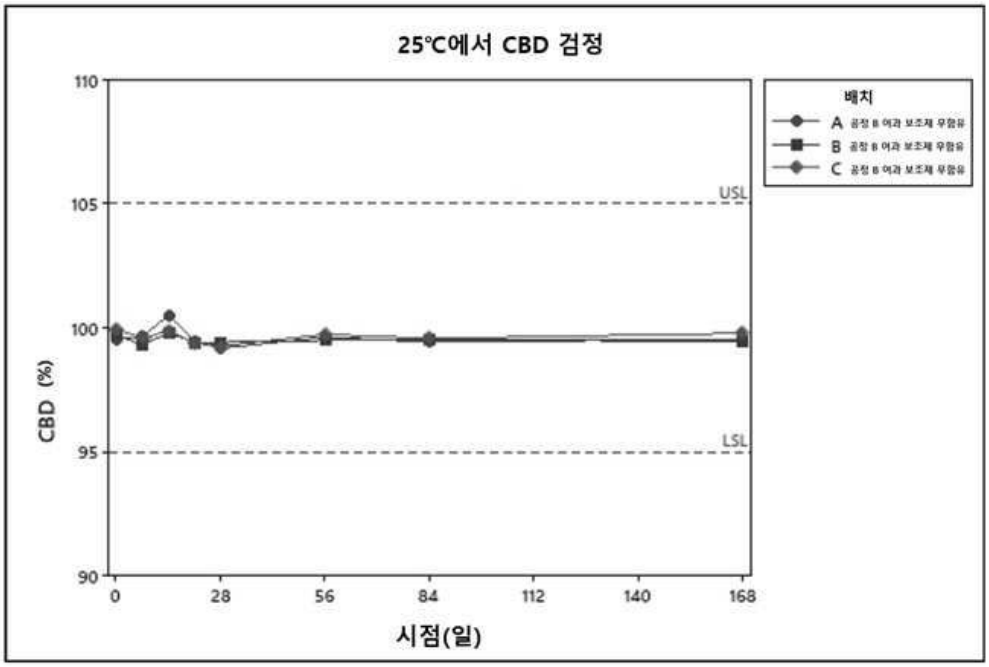
도면10

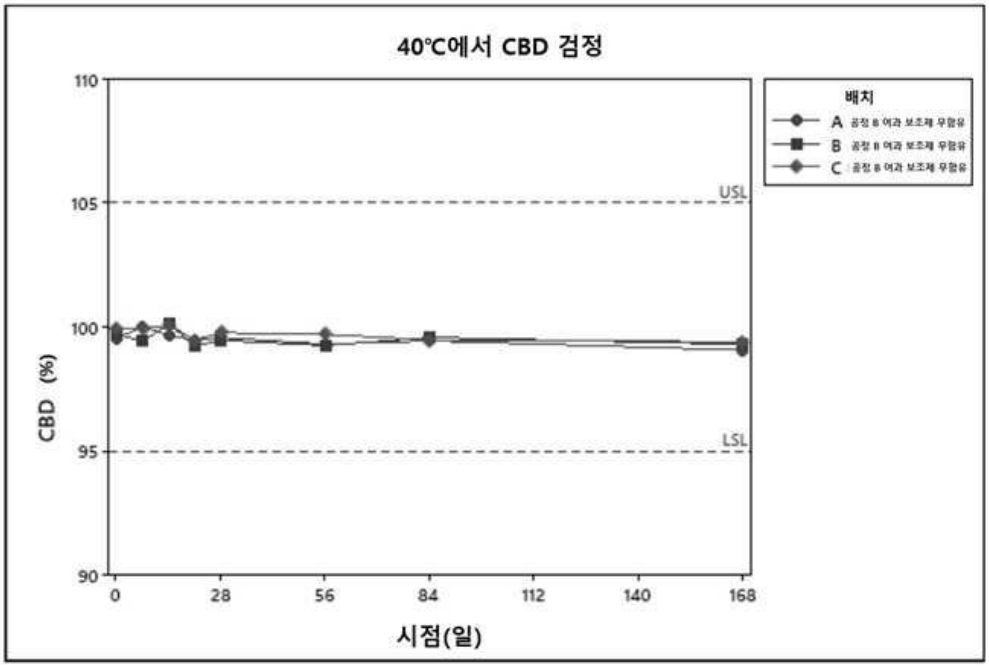


도면11

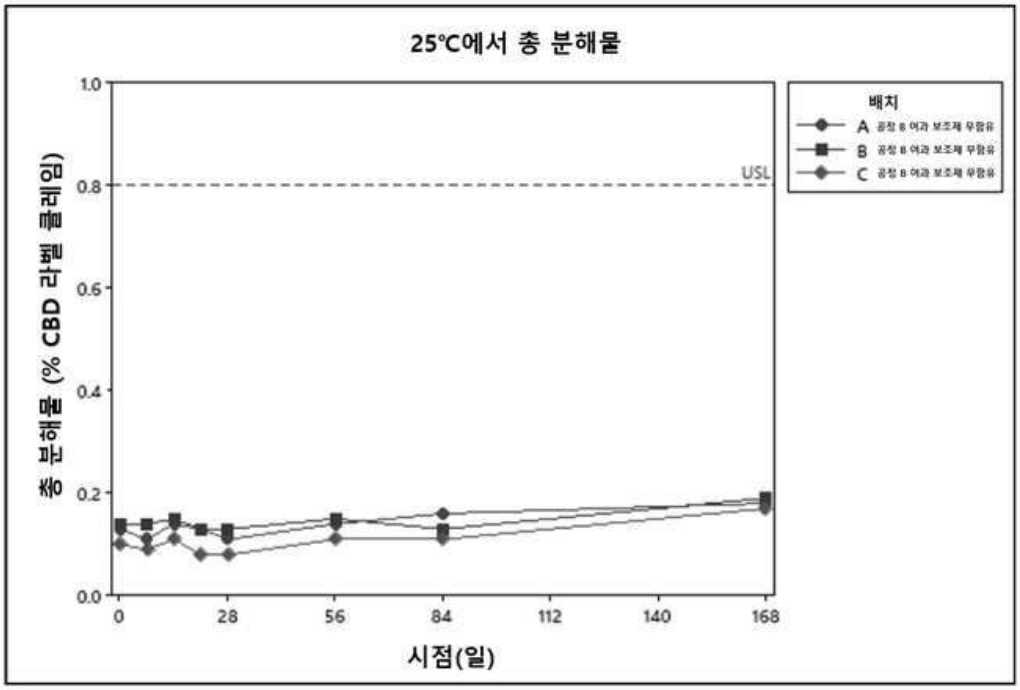


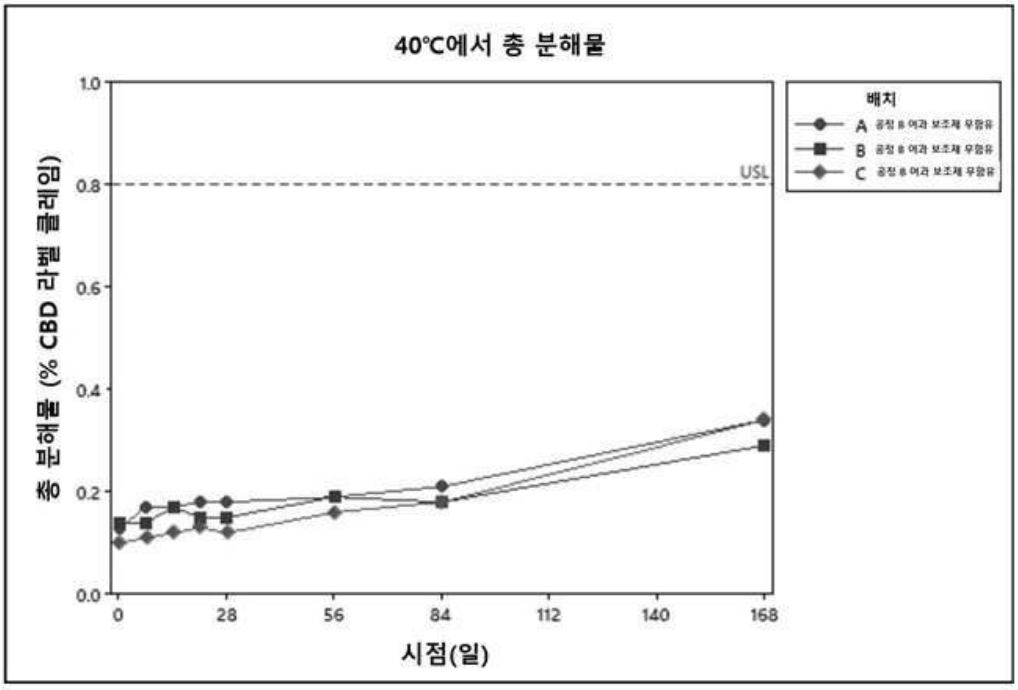
도면12


25℃에서 CBD 검정
CBD (%)
110
105
100
95
90
USL
LSL
0
28
56
84
112
140
168
시점(일)
배치
A
B
C

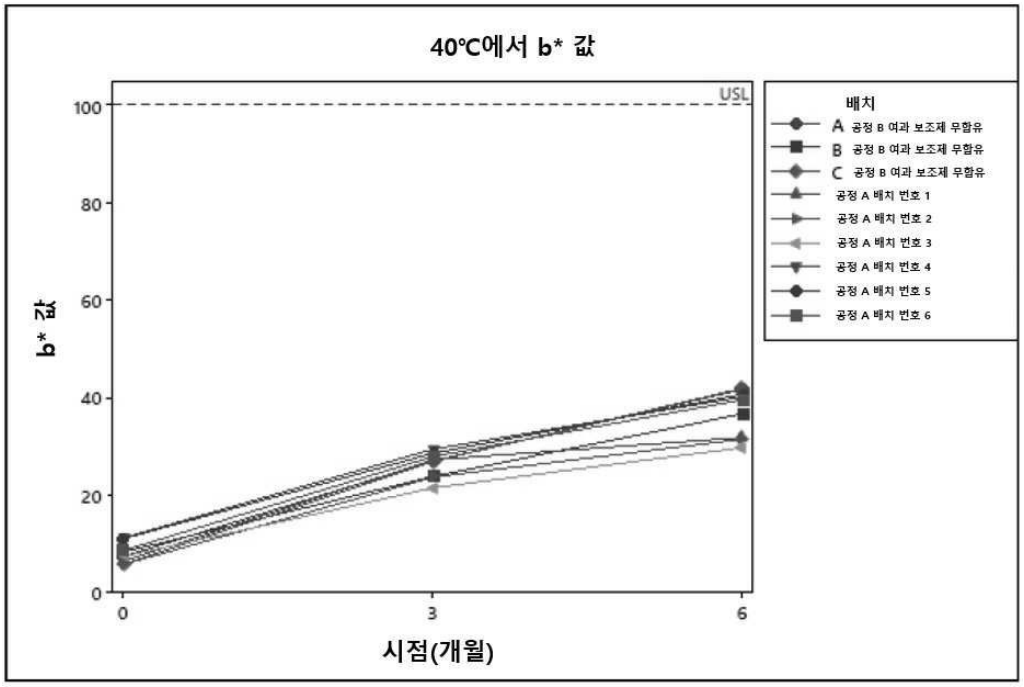

40℃에서 CBD 검정
CBD (%)
110
105
100
95
90
USL
LSL
0
28
56
84
112
140
168
시점(일)
배치
A
B
C

도면13

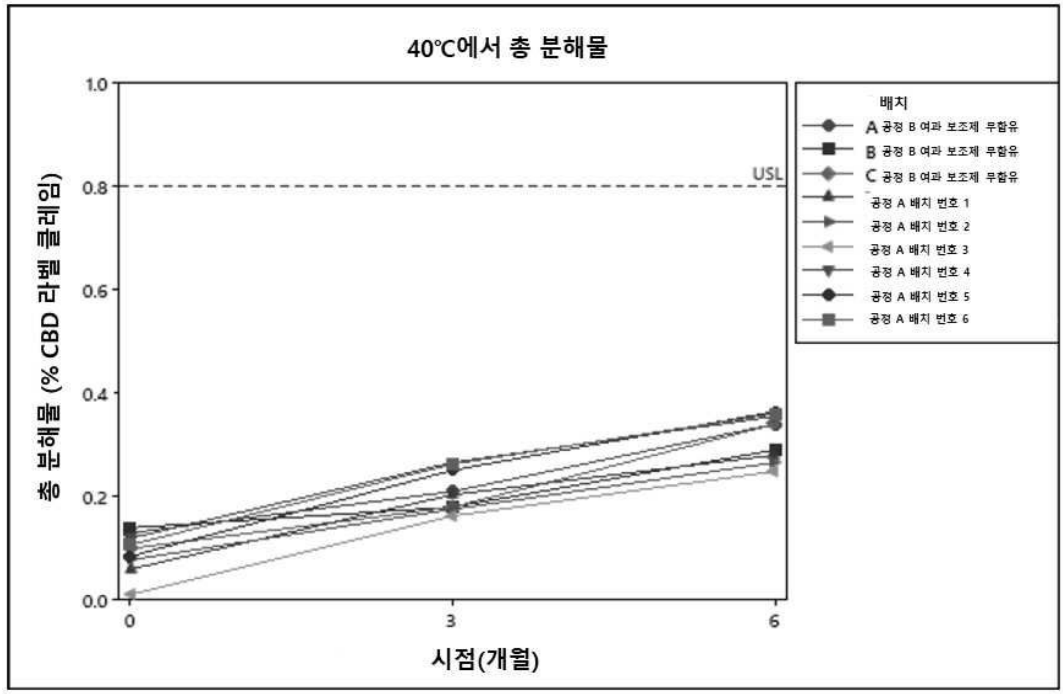

25℃에서 총 분해물
총 분해물 (% CBD 라벨 클레임)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
USL
0
28
56
84
112
140
168
시점(일)
배치
A
B
C


40℃에서 총 분해물
총 분해물 (% CBD 라벨 클레임)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
USL
0
28
56
84
112
140
168
시점(일)
배치
A
B
C

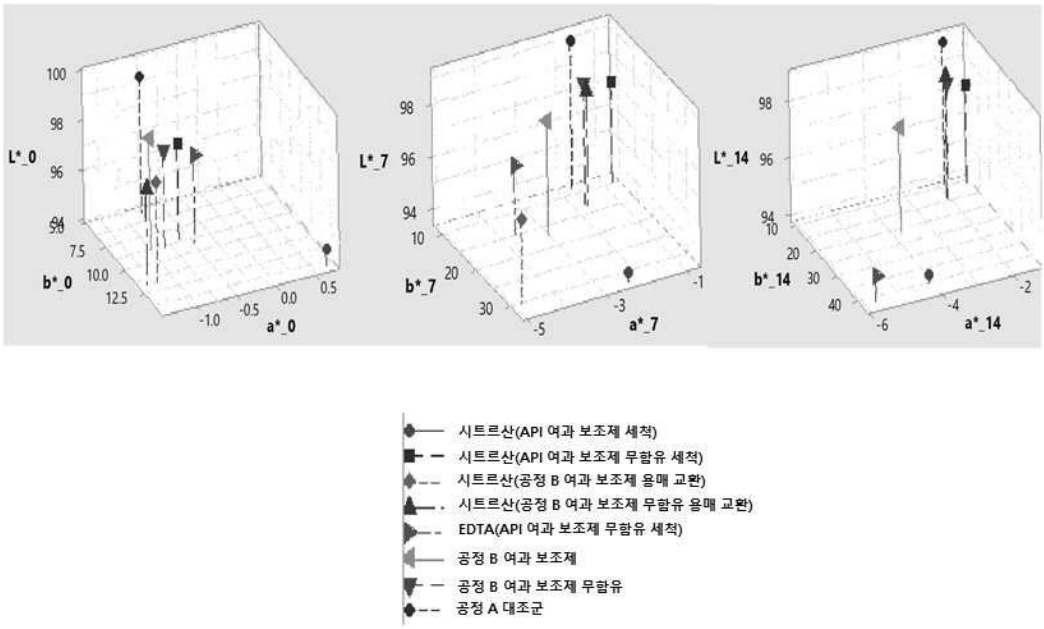
도면14


40℃에서 b* 값
USL
100
80
60
40
20
0
b* 값
0
3
6
시점(개월)
배치
A 공정 B 여과 보조제 무함유
B 공정 B 여과 보조제 무함유
C 공정 B 여과 보조제 무함유
공정 A 배치 번호 1
공정 A 배치 번호 2
공정 A 배치 번호 3
공정 A 배치 번호 4
공정 A 배치 번호 5
공정 A 배치 번호 6

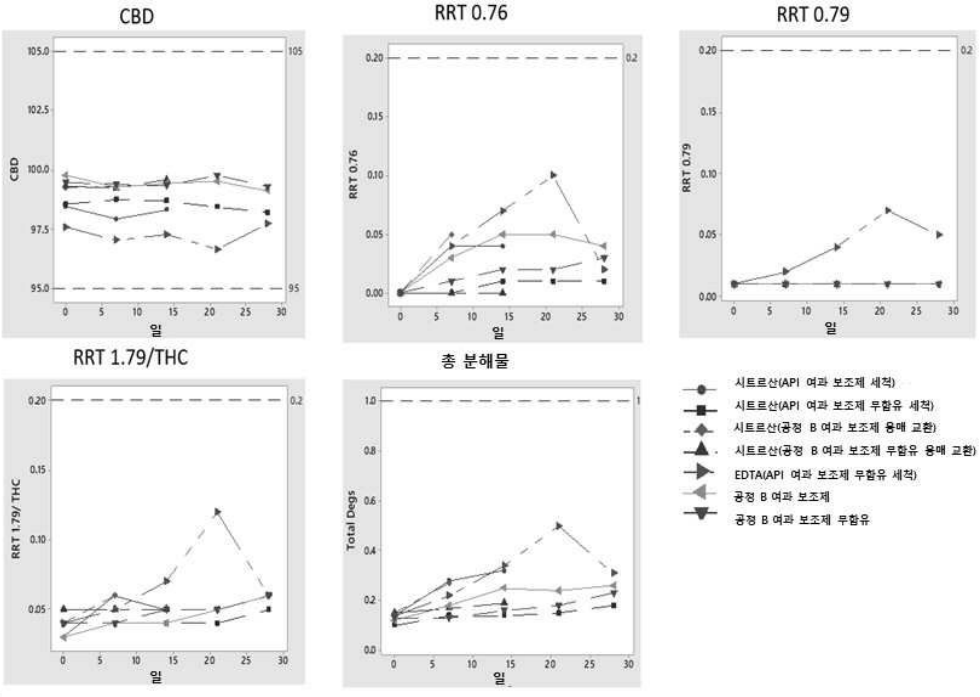
도면15


40℃에서 총 분해물
USL
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
총 분해물 (% CBD 라벨 클레임)
0
3
6
시점(개월)
배치
A 공정 B 여과 보조제 무함유
B 공정 B 여과 보조제 무함유
C 공정 B 여과 보조제 무함유
공정 A 배치 번호 1
공정 A 배치 번호 2
공정 A 배치 번호 3
공정 A 배치 번호 4
공정 A 배치 번호 5
공정 A 배치 번호 6

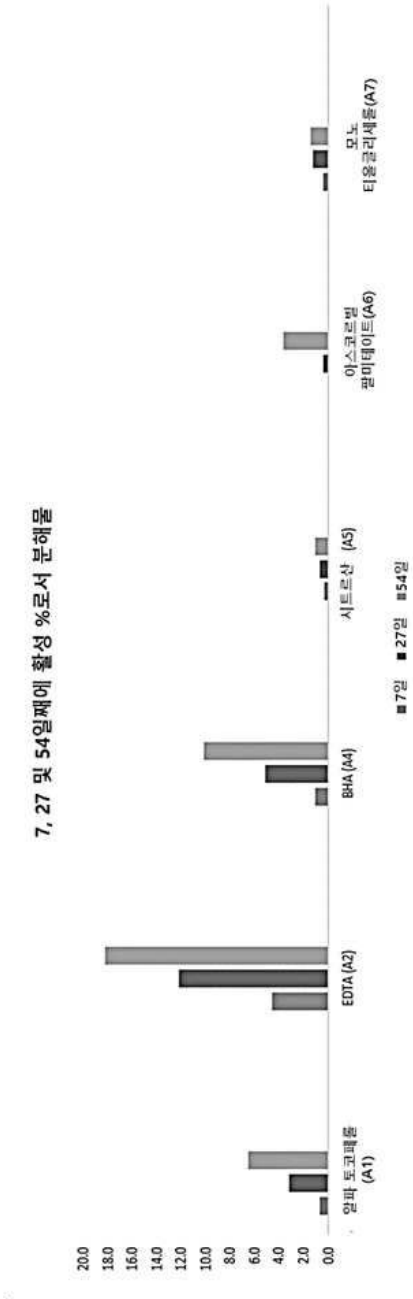
도면16


L*_0
b*_0
a*_0
L*_7
b*_7
a*_7
L*_14
b*_14
a*_14
시트르산(API 여과 보조제 세척)
시트르산(API 여과 보조제 무함유 세척)
시트르산(공정 B 여과 보조제 용매 교환)
시트르산(공정 B 여과 보조제 무함유 용매 교환)
EDTA(API 여과 보조제 무함유 세척)
공정 B 여과 보조제
공정 B 여과 보조제 무함유
공정 A 대조군

도면17


CBD
RRT 0.76
RRT 0.79
RRT 1.79/THC
총 분해물
일
시트르산(API 여과 보조제 세척)
시트르산(API 여과 보조제 무함유 세척)
시트르산(공정 B 여과 보조제 용매 교환)
시트르산(공정 B 여과 보조제 무함유 용매 교환)
EDTA(API 여과 보조제 무함유 세척)
공정 B 여과 보조제
공정 B 여과 보조제 무함유

도면18


7, 27 및 54일째에 활성 %로서 분해물
20.0
18.0
16.0
14.0
12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
알파 토코페롤 (A1)
EDTA (A2)
BHA (A4)
시트르산 (A5)
아스코르빌 팔미테이트(A6)
모노 타우글리세롤(A7)
7일
27일
54일

도면19

배치 번호	항산화제
B1	알파 토코페롤
B2	EDTA
B3	나트륨 메타비술파이트
B4	BHA
B5	시트르산
B6	아스코르빌 팔미테이트
B7	모노 티올글리세롤

