(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0104278
(43) 공개일자 2020년09월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/185 (2006.01) *A61K 31/05* (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01) *A61P 25/20* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 36/185 (2013.01)
A61K 31/05 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7001714
(22) 출원일자(국제) 2018년06월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년01월17일
(86) 국제출원번호 PCT/AU2018/050604
(87) 국제공개번호 WO 2018/232448
국제공개일자 2018년12월27일
(30) 우선권주장
2017902338 2017년06월19일 오스트레일리아(AU)
2017904818 2017년11월29일 오스트레일리아(AU)

(71) 출원인
젤다 테라퓨틱스 오퍼레이션즈 피티와이 엘티디
오스트레일리아, 웨스턴 오스트레일리아 6000, 퍼스, 세인트 조지스 테라스 140, 레벨 26
(72) 발명자
고든, 마라
미국, 캘리포니아 94923, 보데가 베이, 베이 힐 로드 3901
스미스, 스튜어트
미국, 캘리포니아 94923, 보데가 베이, 베이 힐 로드 3901
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이건주, 김정훈

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **수면 장애 조성물 및 그의 치료**

(57) 요 약

본 발명은 칸나비스(Cannabis) 추출물 및 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제, 부형제 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 칸나비스 추출물은 Δ^9-테트라히드로칸나비놀(THC), 칸나비디올(CBD), 및 칸나비놀(CBN)을 포함하는 칸나비노이드 분획과 상기 추출물의 적어도 3중량%의 양의 테르펜 분획을 포함한다. 본 발명은 또한 이 약학적 조성물을 사용한 수면 장애의 치료 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/352 (2013.01)
A61P 25/20 (2018.01)
(72) 발명자
워셔, 스튜어트
오스트레일리아, 웨스턴 오스트레일리아 6021, 스털링, 펨버튼 클로스 6
워셔, 파트리시아
오스트레일리아, 웨스턴 오스트레일리아 6021, 스털링, 펨버튼 클로스 6
카렐리스, 해리
오스트레일리아, 웨스턴 오스트레일리아 6000, 퍼스, 세인트 조지스 테라스 105, 레벨 6

명 세 서

청구범위

청구항 1

칸나비스 추출물(Cannabis extract) 및 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제, 부형제 또는 이들의 임의의 조합을 포함하며, 상기 칸나비스 추출물은 Δ^9-테트라히드로칸나비놀(THC), 칸나비디올(CBD), 및 칸나비놀(CBN)을 포함하는 칸나비노이드 분획과 상기 추출물의 적어도 3중량%의 양의 테르펜 분획을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, THC를 상기 추출물의 5 내지 90중량%의 양으로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, CBD를 상기 추출물의 1 내지 20중량%의 양으로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, CBN을 상기 추출물의 1 내지 20중량%의 양으로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 테르펜 분획이 하나 이상의 리날로올(linalool), 미르센(myrcene), 및 네롤리돌(nerolidol)을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 테르펜 분획이 베타-미르센을 상기 테르펜 분획의 1 내지 50중량%의 양으로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 THC가 주 칸나비노이드인 약학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, THC:CBN의 비가 5:1 내지 20:1인 약학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, THC:CBD의 비가 10:1 내지 50:1인 약학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 칸나비스 추출물이 칸나비스 오일(Cannabis oil)인 약학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 칸나비스 추출물이 테르펜 분획을 상기 추출물의 50중량% 미만의 양으로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 칸나비노이드 분획:테르펜 분획의 비가 약 8:1 내지 약 33:1인 약학적 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 수면 장애를 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 약학적 조성물의 유효량을 포함하는 약제.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 약학적 조성물의 유효량을 수면 장애의 치료를 필요로하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 수면 장애의 치료 방법.

청구항 16

칸나비스 추출물이 Δ^9-테트라히드로칸나비놀(THC), 칸나비디올(CBD), 및 칸나비놀(CBN)을 포함하는 칸나비노이드 분획과 상기 추출물의 적어도 3중량%의 양의 테르펜 분획을 포함하는, 수면 장애 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 칸나비스 추출물의 사용.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 수면 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 칸나비스(Cannabis) 식물로부터의 추출물을 포함하는 약학적 조성물, 및 수면 장애의 치료에 있어서 그의 사용에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 칸나비스(Cannabis)의 생물학적 활성은 잘 알려져 있으며, 칸나비스가 "기분 전환(recreational)" 약물이 되게 한다. 그러나 칸나비노이드(CB) 수용체류의 발견과 칸나비스 사용을 규제하는 법의 완화-일부 관할 구역에서 비범죄화-로, 이제 새로운 치료제의 공급원으로서 칸나비스의 잠재력을 탐색하는 기회가 존재한다.

[0003] 수면 장애와 같은 만성 질환을 겪고 있는 환자의 대체 요법 또는 보완 요법으로서 자연적 치료법을 추구하는 움

직임이 또한 증가하고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 따라서, 천연 공급원에서 적어도 부분적으로 유래하는, 수면 장애에 대한 새로운 치료법을 개발하고자 하는 지속적인 요구가 존재한다.

과제의 해결 수단

[0005] 본 발명은 칸나비스 추출물을 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 수면 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 수면 장애의 치료 방법을 제공한다. 따라서, 본 발명은 또한 칸나비스 추출물 및 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제, 부형제 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0006] 칸나비스 추출물은 칸나비노이드(cannabinoid) 분획 및 테르펜(terpene) 분획을 포함한다. 칸나비노이드 분획은 전형적으로 1차 칸나비노이드로서 Δ^9-테트라히드로칸나비놀(THC)을 포함한다. 칸나비노이드 분획은 또한 칸나비디올(Cannabidiol, CBD) 및 칸나비놀(Cannabinol, CBN)을 포함하는 칸나비노이드를 하나 이상 더 포함할 수도 있다. 테르펜 분획은 전형적으로 베타-미르센(myrcene), 리날로올(linalool) 및 네롤리돌(nerolidol)을 포함한다. 바람직하게는, 칸나비스 추출물은 Δ^9-테트라히드로칸나비바린(THCV), 알파-피넨(pinene) 또는 베타-피넨, 테르피놀렌(terpinolene), 카리오필렌(caryophyllene), 휴물렌(humulene) 및 리모넨(limonene)을 함유하지 않는다(또는 약 0.001wt% 이하와 같은 매우 낮은 수준을 함유한다).

[0007] 다른 측면에 있어서, 수면 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 칸나비스 추출물의 사용이 제공된다.

[0008] 또 다른 측면에 있어서, 수면 장애를 치료하기 위한 약학적 조성물이 제공되며, 여기에서 상기 약학적 조성물은 칸나비스 추출물 및 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제, 부형제 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] 본 발명은 칸나비스(Cannabis) 추출물 및 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제, 부형제 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0010] 칸나비스 식물은 칸나비노이드, 테르펜 및 테르페노이드, 스테롤, 트리글리세라이드, 알칸, 스쿠알렌, 토코페롤, 카로티노이드 및 알칼로이드를 포함한 다양한 종류의 2차 대사산물을 생산한다. 이들 2차 대사산물의 혼합물은 칸나비스 품종, 추출된 칸나비스 식물의 일부, 추출 방법, 추출물의 가공 및 계절을 포함한 여러 요인에 따라 달라진다.

[0011] 칸나비스 식물에는 몇 가지 종류가 있으며, 두 가지 별개의 명명 규칙 하에 설명되어 있다. 이들 규칙 중 하나는 칸나비스 식물의 3 가지 다른 종, 즉 칸나비스 사티바 린나에우스(Cannabis sativa Linnaeus), 칸나비스 인디카 램(Cannabis indica LAM.), 및 칸나비스 루데랄리스(Cannabis ruderalis)를 식별한다. 다른 규칙은 모든 칸나비스 식물을 칸나비스 사티바 L. 종에 속하는 것으로 식별하며, 다양한 품종은 칸나비스 사티바 아종(ssp.) 사티바 및 아종 인디카를 포함하여, 다수의 아종 중에서 여러 종으로 구분된다. 본원에서 사용된 용어 "칸나비스(Cannabis)"는 이들 식물 품종 중 임의의 것 및 모두를 가리킨다.

[0012] 상기 추출물은 칸나비노이드, 테르펜 및 테르페노이드 화합물을 함유하는 칸나비스 식물의 임의의 부분으로부터 형성될 수 있다. 추출물은 잎, 종자, 모용(trichome), 꽃, 키프(keif), 셰이크(shake), 싹, 줄기 또는 이들의 조합과 추출제를 접촉시킴으로써 형성될 수 있다. 일부 구체 예에 있어서, 상기 추출물은 칸나비스 식물의 꽃 및 셰이크로부터 형성된다. 적절한 추출제로는 예를 들어, 알코올(예를 들면, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 프로필렌 글리콜 등), 물, 탄화수소(예를 들면, 부탄, 헥산 등), 오일(예를 들면, 올리브 오일, 식물성 오일, 정유 등), 용매(예를 들면, 에틸 아세테이트, 폴리에틸렌 글리콜 등) 또는 초임계 유체(예를 들면, 액체 CO_2)가 포함된다.

[0013] 상기 추출제는 칸나비스 추출물을 약학적 조성물에 혼입하기 전에 완전히 또는 부분적으로 제거될 수 있거나,

또는 담체로서 약학적 조성물에 포함될 수도 있다. 상기 추출제는 임의로는 감압 하에 추출물을 가열함으로써 제거될 수도 있다. 일부 구체 예에 있어서, 약학적 조성물은 잔류량의 추출제(예컨대, 알코올)를 포함한다. 일부 구체 예에 있어서, 상기 추출제의 잔류량은 최대 약 10mg/g 또는 약 5mg/g일 수 있다. 더욱 휘발성인 식물 대사산물(예컨대, 테르펜)의 일부가 또한 추출제로 제거될 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 일부 구체 예에 있어서, 추출제를 제거하면, 추출물의 칸나비노이드 분획이 풍부해질 수 있다.

[0014] 칸나비스 추출물은 Δ^9-테트라히드로칸나비놀(THC), 칸나비디올(CBD), 및 칸나비놀(CBN)을 포함하는 칸나비노이드 분획을 포함한다. 이들 칸나비노이드 중, THC 및 CBD는 칸나비스 식물 재료에서 상당한 농도로 존재하지 않으며, 칸나비스 식물에 의해 생합성되는 이들 칸나비노이드(또는 칸나비노이드산)의 상응하는 카르복실산 유도체의 탈카르복실화를 통해 추출 과정 중에 형성된다. 칸나비스 식물에서 중성 THC 또는 CBD의 정확한 농도는 분석 중에 상응하는 칸나비노이드산의 탈카르복실화 가능성으로 인해 정량하기 어렵다. 따라서, 본 발명의 약학적 조성물이 천연 공급원 유래의 THC 또는 CBD를 포함할 경우, 상기 조성물은 탈카르복실화된 THC 또는 CBD를 포함한다.

[0015] 추출 공정은 전형적으로 탈카르복실화 단계를 포함한다. 탈카르복실화는 칸나비노이드의 카르복실산 유도체가 칸나비노이드 자체로 전환되는 동안에 카르복실 그룹의 손실을 말한다. Δ^9-테트라히드로칸나비놀산(THC-A) 및 칸나비디올산(CBD-A)은 열적으로 안정하지 않으며, 빛 또는 열에 노출되어 탈카르복실화될 수 있다. 일부 연구에서는 THC-A 및 CBD-A가 보조 인자 또는 특정 용매에 노출되면 탈카르복실화될 수 있음이 밝혀졌다. 전형적으로, 탈카르복실화는 추출제의 존재 하에 추출물을 적어도 60℃의 온도(예를 들면, 적어도 80℃의 온도)로 가열함으로써 수행된다. 이 가열 단계는 30분 이상 유지될 수 있다. 일부 구체 예에 있어서, 탈카르복실화는 추출제의 제거 중에 일어난다.

[0016] 또한, THC는 탈카르복실화를 포함하여, 산소 및 광에 노출될 때 칸나비놀(CBN)로 산화되는 것으로 나타났다. 따라서, 일부 구체 예에 있어서, 상기 추출은 산소 분위기 하에서 추출물을 광에 노출시키는 것을 포함한다. 다른 구체 예에 있어서, 추출은 산소 없이, 예를 들어, 질소 분위기 하에서 수행된다.

[0017] 일부 구체 예에 있어서, 상기 추출물은 예를 들어, 추출물을 여과지 또는 미세한 체(예를 들면, 공극 크기 5㎛를 갖는 체)에 통과시킴으로써 미립자 물질을 제거하도록 여과된다. 칸나비스 조성물은 최대 약 5중량%(예를 들어, 최대 약 2중량%)의 가시 입자를 포함할 수 있다.

[0018] 일부 구체예에 있어서, 칸나비스 추출물은 식물 재료에 열과 압력을 가함으로써 형성된다. 전형적으로, 이들 구체 예에 있어서, 추출제는 필요하지 않다.

[0019] 일부 구체 예에 있어서, 칸나비스 추출물은 칸나비스 오일이다. 본원에서 사용된 "칸나비스 오일"은 칸나비스 식물의 적어도 일부를 오일과 접촉시킴으로써 형성된 추출물이다. 추출 오일은 임의로 제거될 수 있다. 추출 오일은 올리브 오일, 해바라기 오일, 대마 오일(hemp oil), 참깨 오일, 코코넛 오일, 식물성 오일, 카놀라 오일, 포도씨 오일, 아몬드 오일, 중쇄 트리글리세라이드(MCT) 오일, 및 기타 식용 오일, 또는 이들의 조합 중에서 선택될 수 있다.

[0020] 본원에서 사용된 용어 "칸나비노이드"는 칸나비스 식물로부터 단리되거나, 엔도칸나비노이드계와 관련된 활성을 갖도록 합성적으로 생성된 임의의 분자에 관한 것이다.

[0021] 용어 "칸나비노이드 분획"은 칸나비스 추출물에 존재하는 칸나비노이드 화합물의 조합을 기술하기 위해 사용된다.

[0022] 본원에 사용된 용어 "테르펜" 및 "테르페노이드"는 종종 독특한 냄새를 제공하는 탄화수소 분자류를 말한다. 테르펜은 분자식 C_5H_8을 갖는 이소프렌 단위로부터 유래된다. 테르펜의 기본 분자식은 이소프렌 단위의 배수, 즉 $(C_5H_8)_n$이며, 여기에서 n은 연결된 이소프렌 단위의 수이다. 테르페노이드는 상기 식물에서, 전형적으로 산화 공정을 통해 더 대사된 테르펜 화합물이며, 따라서 통상 적어도 하나의 산소 원자를 함유한다.

[0023] 용어 "테르펜 분획"은 칸나비스 추출물에 존재하는 테르펜 및 테르페노이드 화합물의 조합을 설명하기 위해 사용된다.

[0024] 본 발명자들은 테르펜 분획이 특정 프로파일일 때, 즉 특정 비율의 특정 테르펜/테르페노이드가 추출물에 존재할 때 약학적 조성물의 효능이 향상되는 것을 관찰하였다. 효능의 증가는 상승적(즉, 비첨가적)일 수 있는 것으로 여겨진다. 테르펜 분획 중 특정 성분의 존재는 환자의 칸나비노이드 요법에 대한 내성을 향상시킬 수 있는

것으로 또한 여겨진다.

[0025] 일부 구체 예에 있어서, 칸나비스 추출물은 다량(예를 들어, 50중량% 초과)의 주 칸나비노이드, 전형적으로 THC를 함유한다. 일부 구체 예에 있어서, 칸나비스 추출물은 칸나비노이드 분획을, 칸나비스 추출물의 약 50 내지 약 99.999중량%, 예를 들어, 약 55 내지 약 99.999중량%, 약 60 내지 약 99.999중량%, 약 70 내지 약 99.999중량%, 약 80 내지 약 99.999중량%, 약 90 내지 약 99.999중량%, 약 90 내지 약 99.99중량%, 약 90 내지 약 99.9중량% 또는 약 90 내지 약 99.5중량%의 양으로 포함할 수 있다. 일부 구체 예에 있어서, 칸나비스 추출물은 약 0.001중량% 내지 약 50중량%의 비-칸나비노이드, 예를 들어, 약 0.001중량% 내지 약 20중량% 또는 약 0.001중량% 내지 약 10중량%의 비-칸나비노이드를 포함한다.

[0026] 일부 구체 예에 있어서, 칸나비노이드 분획은 약학적 조성물의 약 0.001 내지 약 60중량%, 예를 들어, 약학적 조성물의 약 5 내지 약 55중량% 또는 약 10 내지 약 50중량%로 존재한다. 일부 구체 예에 있어서, 약학 제형은 칸나비스 추출물로 구성된다.

[0027] 일부 구체 예에 있어서, 하나 이상의 추가 화합물(예를 들어, 칸나비노이드, 테르펜 또는 테르페노이드 화합물)이 칸나비스 추출물에 첨가될 수 있다. 하나 이상의 추가 화합물의 첨가는 칸나비스 식물에서 발현되는 특정 화합물의 상대적인 양의 자연적인 변화를 보상할 수 있다. 첨가된 화합물은 원하는 화합물의 합성 버전일 수 있거나, 다른 칸나비스 추출물로부터 수득된 정제된 화합물일 수 있거나, 또는 둘 이상의 추출물을 블렌딩함으로써 첨가될 수 있다.

[0028] 현재까지 칸나비스 추출물에서 100개 이상의 칸나비노이드가 확인되었다. 이들 칸나비노이드의 전체 목록은 Mahmoud A. El Sohly 및 Waseem Gul의 "칸나비스 사티바의 구성 요소(Constituents of *Cannabis* Sativa)"에서 찾아 볼 수 있다[*In Handbook of Cannabis* Roger Pertwee (Ed.) Oxford University Press(2014) (ISBN: 9780199662685)]. 칸나비스 추출물에서 식별된 칸나비노이드에는 칸나비게롤(Cannabigerol)(E)-CBG-C5, 칸나비게롤 모노메틸 에테르(E)-CBGM-C5 A, 칸나비게롤산(Cannabigerolic acid) A(Z)-CBGA-C5 A, 칸나비게로바린(Cannabigerovarin)(E)-CBGV-C3, 칸나비게롤산 A(E)-CBGA-C5 A, 칸나비게롤산 A 모노메틸 에테르(E)CBGAM-C5 A 및 칸나비게로바린산(Cannabigerovarinic acid) A(E)-CBGVAC3A; (±)-칸나비크로멘(Cannabichromene) CBC-C5, (±)-칸나비크로멘산(Cannabichromenic acid) A CBCA-C5 A, (±)-칸나비바리크로멘(Cannabivarichromene), (±)-칸나비크로메바린(Cannabichromevarin) CBCV-C3, (±)-칸나비크로메바린산(Cannabichromevarinic acid) A CBCVA-C3 A; (-)-칸나비디올(Cannabidiol) CBD-C5, 칸나비디올 모노메틸 에테르 CBDMC5, 칸나비디올-C4 CBD-C4, (-)-칸나비디바린(Cannabidivarin) CBDVC3, 칸나비디오르콜(Cannabidiorcol) CBD-C1, 칸나비디올산(Cannabidiolic acid) CBDA-C5, 칸나비디바린산(Cannabidivarinic acid) CBDVA-C3; 칸나비노디올(Cannabinodiol) CBNDC5, 칸나비노디바린(Cannabinodivarin) CBND-C3; Δ^9-테트라히드로칸나비놀 Δ^9-THC-C5, Δ^9- 테트라히드로칸나비놀 -C4 Δ^9-THCC4, Δ^9-테트라히드로칸나비바린(Tetrahydrocannabivarin) Δ^9-THCV-C3, Δ^9-테트라히드로칸나비오르콜(Tetrahydrocannabiorcol), Δ^9-THCO-C1, Δ^9-테트라히드로칸나비놀산(Tetrahydrocannabinolic acid) A Δ^9-THCA-C5 A, Δ^9- 테트라히드로칸나비놀산 B, Δ^9-THCA-C5 B, Δ^9- 테트라히드로칸나비놀산 -C4 A 및/또는 B Δ^9-THCA-C4 A 및/또는 B, Δ^9-테트라히드로칸나비바린산 A Δ^9-THCVA-C3 A, Δ^9-테트라히드로칸나비오르콜산 A 및/또는 B Δ^9-THCOA-C1 A 및/또는 B, (-)-Δ^8-트란스-(6aR,10aR)-Δ^8-테트라히드로칸나비놀 Δ^8-THC-C5, (-)-Δ^8-트란스-(6aR,10aR)-테트라히드로칸나비놀산 A Δ^8-THCA-C5 A, (-)-(6aS,10aR)-Δ^9-테트라히드로칸나비놀(-)-시스-Δ^9-THC-C5; 칸나비놀 CBN-C5, 칸나비놀-C4 CBN-C4, 칸나비바린(Cannabivarin) CBN-C3, 칸나비놀 C2 CBN-C2, 칸나비오르콜 CBN-C1, 칸나비놀산 A CBNA-C5 A, 칸나비놀 메틸 에테르 CBNM-C5, (-)-(9R,10R)-트란스-칸나비트리올(-)-트란스-CBT-C5, (+)-(9S,10S)-칸나비트리올 (+)-트란스-CBT-C5, (±)-(9R,10S/9S,10R)-); 칸나비트리올 (±)-시스-CBT-C5, (-)-(9R,10R)-트란스-10-O-에틸-칸나비트리올(-)-트란스-CBT-OEt-C5, (±)-(9R,10R/9S,10S)-칸나비트리올-C3 (±)-트란스-CBT-C3, 8,9-디히드록시-Δ6a(10a)-테트라히드로칸나비놀 8,9-디-OH-CBT-C5, 칸나비디올산 A 칸나비트리올 에스테르 CBDA-C5 9-OH-CBT-C5 에스테르, (-)-(6aR,9S,10S,10aR)-9,10-디히드록시헥사히드로칸나비놀, 칸나비립솔(Cannabiripsol), 칸나비립솔-C5, (-)-6a,7,10a-트리히드록시-Δ^9-테트라히드로칸나비놀(-)-칸나비테트롤, 10-옥소-Δ6a(10a)테트라히드로칸나비놀 OTHC); (5aS,6S,9R,9aR)-칸나비엘소인(Cannabielsoin) CBE-C5, (5aS,6S,9R,9aR)-C3-칸나비엘소인 CBE-C3, (5aS,6S,9R,9aR)-칸나비엘소산(Cannabielsoic acid) A CBEA-C5 A, (5aS,6S,9R,9aR)-칸나비엘소산 B CBEA-C5 B; (5aS,6S,9R,9aR)-C3-칸나비엘소산 B CBEA-C3 B, 칸나비글렌돌(Cannabiglendol)-C3 OH-이소-HHCV-

C3, 데히드로칸나비푸란(Dehydrocannabifuran) DCBF-C5, 칸나비푸란(Cannabifuran) CBF-C5), (-)-Δ^7-트란스-(1R,3R,6R)-이소테트라히드로칸나비놀(Isotetrahydrocannabinol), (±)-Δ^7-1,2-시스-(1R,3R,6S/1S,3S,6R)-이소테트라히드로칸나비바린, (-)-Δ^7-트란스-(1R,3R,6R)-이소테트라히드로칸나비바린; (±)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-칸나비시클롤(Cannabicyclol) CBL-C5, (±)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-칸나비시클롤산(Cannabicyclolic acid) A CBLA-C5 A, (±)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-칸나비시클로바린(Cannabicyclovarin) CBLV-C3; 칸나비시트란(Cannabicitran) CBTC5; 칸나비크로마논(Cannabichromanone) CBCN-C5, 칸나비크로마논 C3 CBCN-C3, 및 칸나비쿠마로논(Cannabicoumaronone) CBCON-C5가 포함된다.

[0029] 칸나비스 추출물은 추출물의 총 중량을 기준으로, 0.005 내지 99중량%의 주 칸나비노이드, 예를 들어, 추출물의 총 중량을 기준으로, 0.005 내지 90중량%, 0.005 내지 65중량%, 0.005 내지 40중량%, 0.005 내지 10중량%, 0.005 내지 2중량%, 0.005 내지 0.1중량%, 0.005 내지 0.05중량%, 0.01 내지 0.05중량%, 0.01 내지 99중량%, 0.01내지 90중량%, 0.01 내지 10중량%, 0.01 내지 2중량%, 0.01 내지 0.1 중량%, 0.01 내지 0.05중량%, 0.015 내지 0.03중량%, 5 내지 90중량%, 10 내지 90중량%, 20 내지 90중량%, 25 내지 85중량%, 50 내지 99중량%, 40 내지 90중량%, 50 내지 90중량% 또는 55 내지 85중량%를 포함할 수 있다. 주 칸나비노이드는 Δ^9-테트라히드로칸나비놀(THC)이다. 일부 구체 예에 있어서, 칸나비스 추출물은 주 칸나비노이드를 칸나비노이드 분획의 5 내지 90중량%, 10 내지 90중량%, 20 내지 90중량%, 25 내지 85중량%, 50 내지 99중량%, 55 내지 95중량%, 70 내지 95중량%, 75 내지 95중량% 또는 80 내지 90중량%의 양으로 포함한다. 전형적으로, 칸나비스 추출물은 하나 이상의 2차 칸나비노이드를 더 포함한다. 칸나비디올(CBD) 및/또는 칸나비놀(CBN)은 또한 칸나비스 추출물에서 2차 칸나비노이드로서 존재할 수도 있다. 전형적으로, 각각의 2차 칸나비노이드는 칸나비노이드 분획의 약 0.001 내지 약 30중량%, 예를 들어, 칸나비노이드 분획의 총 중량을 기준으로, 0.001 내지 10중량%, 1 내지 10중량%, 2 내지 10중량%, 3 내지 5중량% 또는 8 내지 10중량%의 양으로 존재한다. 다른 칸나비노이드가 또한 존재할 수 있지만, 전형적으로 이들은 활성 성분의 일부를 형성하지 않는다.

[0030] 약학적 조성물은 약 1mg/ml 내지 약 100mg/ml, 예를 들어, 약 5mg/ml 내지 약 50mg/ml, 약 5mg/ml 내지 약 30mg/ml, 약 10mg/ml 내지 약 30mg/ml 또는 약 18mg/ml 내지 약 22mg/ml의 농도로 THC를 포함할 수 있다.

[0031] 일부 구체 예에 있어서, 칸나비스 추출물은 2차 칸나비노이드로서 칸나비디올(CBD) 0.001 내지 20중량%, 예를 들어 추출물 또는 칸나비노이드 분획의 0.0001 내지 20중량%, 0.001 내지 10중량%, 1 내지 20중량% 또는 1 내지 10중량%를 포함한다. 약학적 조성물은 CBD를 약 0.5mg/ml 내지 약 10mg/ml, 예를 들어, 약 0.5mg/ml 내지 약 5mg/ml, 약 0.5mg/ml 내지 약 2.5mg/ml 또는 약 0.9mg/ml 내지 약 1.1mg/ml의 농도로 포함할 수 있다.

[0032] THC 대 CBD의 중량비는 10:1 내지 50:1, 예를 들어, 10:1 내지 30:1, 15:1 내지 25:1 또는 약 20:1일 수 있다.

[0033] 일부 구체 예에 있어서, 칸나비스 추출물은 0.0001 내지 20중량%의 칸나비놀(CBN)을 포함하며, 예를 들어, 추출물 또는 칸나비노이드 분획의 0.001 내지 20중량%, 0.001 내지 10중량%, 1 내지 20중량% 또는 1 내지 10중량%를 포함한다. 약학적 조성물은 CBN을 약 0.5mg/ml 내지 약 10mg/ml, 예를 들어, 약 0.5mg/ml 내지 약 5mg/ml, 약 1mg/ml 내지 약 5mg/ml 또는 약 1.8 mg/ml 내지 약 2.2mg/ml의 농도로 포함할 수 있다.

[0034] THC 대 CBN의 중량비는 5:1 내지 20:1, 예를 들어, 5:1 내지 15:1 또는 약 10:1일 수 있다.

[0035] CBN:CBD의 중량비는 약 1:1 내지 약 10:1, 예를 들어, 약 1:1 내지 약 5:1, 약 1.5:1 내지 약 3:1 또는 약 2:1일 수 있다.

[0036] 전형적으로, 칸나비스 추출물은 또한 THC, CBN 및 CBD 외에, 다른 칸나비노이드를 포함한다. 이들 칸나비노이드에는 Δ^9-테트라히드로칸나비놀산(THCA), (-)-칸나비디바린(CBDV) 및 칸나비게롤(CBG)이 포함된다. 이들 칸나비노이드 각각은 추출물 또는 칸나비노이드 분획의 0.001중량% 내지 30중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0037] 일부 구체 예에 있어서, 특정 칸나비노이드는 존재하지 않거나, 검출할 수 없는 양(예를 들어, 분석물의 0.001중량% 미만)으로 존재할 수 있다. 일부 구체 예에 있어서, 칸나비스 추출물은 다음 칸나비노이드 중 하나 이상을 배제(또는 칸나비노이드 분획의 0.5중량% 이하의 양으로 포함)할 수 있다: Δ^9-테트라히드로칸나비바린(THCV), 칸나비디올산(CBDA), 칸나비게롤산(CBGA) 및 (-)-칸나비디바린(CBDV).

[0038] 칸나비스 추출물은 비 칸나비노이드 분획을 포함하며, 이는 전형적으로 테르펜 분획을 포함한다. 이 테르펜 분획은 테르펜 및 테르페노이드를 포함한다. 칸나비스 추출물은 테르펜 분획을 상기 추출물의 적어도 약 3중량%,

예를 들어, 적어도 약 3.5중량%, 4중량% 또는 4.5중량%의 양으로 포함한다. 일부 구체 예에 있어서, 칸나비스 추출물은 테르펜 분획을 상기 추출물의 50중량% 미만, 예를 들어, 45중량%, 40중량%, 35중량%, 30중량%, 25중량%, 20중량%, 15중량%, 10중량%, 9중량%, 8중량%, 7중량%, 6중량%, 5중량%, 또는 4중량%의 양으로 포함한다. 일부 구체 예에 있어서, 칸나비스 추출물은 약 3중량% 내지 약 50중량%의 테르펜 및 테르페노이드 화합물을, 예를 들어, 상기 추출물 또는 조성물의 약 3 내지 약 20중량%, 약 3 내지 약 10중량%, 약 3내지 약 6중량%, 또는 약 3 내지 약 5중량% 포함한다.

[0039] 칸나비노이드 분획 대 테르펜 분획의 중량비는 약 8:1 내지 약 33:1, 예를 들어, 약 10:1 내지 약 30:1, 약 10:1 내지 약 25:1 또는 약 15:1 내지 약 25:1일 수 있다. 일부 구체 예에 있어서, 주 칸나비노이드 대 테르펜 분획의 중량비는 약 5:1 내지 약 30:1, 예를 들어, 약 10:1 내지 약 25:1 또는 약 15:1 내지 약 20:1일 수 있다.

[0040] 전형적으로, 상기 추출물을 형성하기 위해 사용되는 식물 재료 중의 테르펜 분획은 테르펜 분획 중의 특정 화합물의 양 및 다른 성분들에 대한 테르펜 분획의 중량의 양쪽 관점에서, 최종 추출물의 테르펜 프로파일과 상이한 테르펜/테르페노이드 프로파일을 가질 수 있다. 예를 들어, 칸나비스 꽃은 약 20:3(약 7:1)의 칸나비노이드 분획:테르펜 분획의 비에 상응하여, 칸나비노이드 약 20중량% 및 테르펜 약 3중량%를 포함할 수 있다. 추출 및 농축(즉, 추출제의 제거) 후, 칸나비노이드 분획:테르펜 분획 비의 상당한 증가에 상응하여, 칸나비노이드의 양은 약 50 내지 90중량%로 증가할 수 있고, 테르펜 분획은 칸나비스 추출물의 약 0.1 내지 6중량%의 양에 이를 수 있다. 이러한 전형적인 시나리오는 추출제가 제거될 때, 칸나비노이드가 농축되는 동안에, 테르펜 분획에 존재하는 많은 테르펜/테르페노이드의 휘발성으로 인해, 테르펜 분획의 상대적인 양이 감소됨을 보여준다. 그러므로, 칸나비스 추출물에 존재하는 테르펜 분획의 프로파일은 자연에 존재하는 테르펜 분획의 프로파일과 상당히 다르다.

[0041] 칸나비스 추출물에서 모노테르펜, 모노테르페노이드, 세스퀴테르펜 및 세스퀴테르페노이드를 비롯한 다양한 테르펜 및 테르페노이드가 확인되었다. 예를 들어, 칸나비스 추출물에서 다음과 같은 테르펜 및 테르페노이드가 확인되었다: 알로아로마덴드렌, 알릴 헥사노에이트, 벤즈알데히드, (Z)-a-시스-베르가모텐, (Z)-a-트란스-베르가모텐, 베타-비스아볼롤(bisabolol), 에피-α-비스아볼롤, 베타-비스아볼렌, 보르네올(borneol)(캄폴(camphol)), 시스-y-비스아볼렌, 보메올 아세테이트(bomeol acetate)(보밀 아세테이트), α-카디넨(cadinene), 캄펜(camphene), 캄포르(camphor), 시스-카르베올(cis-carveol), 카리오필렌(caryophyllene)(β-카리오필렌), α-휴물렌(humulene)(α-카리오필렌), ɣ-카디넨, Δ-3-카렌, 카리오필렌 옥사이드, 1,8-시네올, 시트랄(citral) A, 시트랄 B, 신나멜데히드(cinnameldehyde), α-코파엔(copaene)(아글라이엔(aglaiene)), ɣ-커큐멘(curcumene), β-시멘(cymene), β-엘레멘(elemene), ɣ-엘레멘, 에틸 데크디에노에이트, 에틸 말톨(etyl maltol), 에틸 프로피오네이트, 에틸바닐린, 유칼립톨(eucalyptol), α-유데스몰(eudesmol), β-유데스몰, ɣ-유데스몰, 유게놀(eugenol), 시스-β-파르네센(farnesene)((Z)-β-파르네센), 트란스-α-파르네센, 트란스-β-파르네센, 트란스-ɣ-비스아볼렌, 펜콘(fenchone), 펜콜(노르보난올, ß-펜콜), 게라니올(geraniol), α-구아이엔(guaiene), 구아이올(guaiol), 메틸 안트라닐레이트, 메틸 살리실레이트, 2-메틸-4-헵타논, 3-메틸-4-헵타논, 헥실 아세테이트, 입스디에놀(ipsdienol), 이소아밀 아세테이트, 레메놀(lemenol), 리모넨(limonene), d-리모넨(리모넨), 리놀로올(리날릴 알코올, β-리놀로올), α-롱기피넨(longipinene), 멘톨(menthol), ɣ-뮤롤렌(muurolene), 미르센(myrcene)(β-미르센), 네롤리돌(nerolidol), 트란스-네롤리돌, 네롤(nerol), β-오시멘(ocimene)(시스-오시멘), 옥틸 아세테이트, α-펠란드렌(phellandrene), 피톨(phytol), α-피넨(2-피넨), β-피넨, 풀레곤(pulegone), 사비넨(sabinene), 시스-사비넨 수화물(시스-튜자놀(thujanol)), β-셀리넨(selinene), α-셀리넨, ɣ-테르피넨, 테르피놀렌(terpinolene)(이소테르핀), 테르피네올(α-테르피네올), 테르피네올-4-올, α-테르피넨(테르필렌), α-튜젠(thujene)(오리가넨(origanene)), 바닐린, 비리디플로렌(viridiflorene)(레덴(ledene)), 및 α-일랑게(ylange).

[0042] 테르펜 분획 중의 특정 테르펜/테르페노이드의 존재는 사용 중인 약학적 조성물의 유리한 효과와 관련이 있는 것으로 여겨진다.

[0043] 테르펜 분획은 전형적으로 베타-미르센을 포함한다. 베타-미르센은 추출물에 존재하는 칸나비노이드의 생체 이용률을 향상 시키고/시키거나 칸나비노이드가 혈액-뇌-장벽을 통과하도록 돕는다. 베타-미르센은 추출물의 0 내지 약 40중량%의 양으로 존재할 수 있다. 일부 구체 예에 있어서, 베타-미르센은 테르펜 분획의 약 0 내지 50중량%, 예를 들어, 테르펜 분획의 약 0.001 내지 약 45중량%, 약 0.001 내지 약 25중량%, 5.1 내지 29중량%, 약 5.5 내지 약 25중량%, 약 20 내지 약 50중량%, 약 20 내지 약 45중량% 또는 약 30 내지 약 45중량%를 포함한다. 일부 구체 예에 있어서, 약학적 조성물은 최대 약 10mg/ml, 예를 들어, 최대 약 5mg/ml, 약 1mg/ml 또는 약

0.5mg/ml의 농도로 베타-미르센을 포함한다.

[0044] 일부 구체 예에 있어서, THC 대 베타-미르센의 중량비는 20:1 내지 약 55:1, 예를 들어, 약 30:1 내지 약 50:1 또는 약 35:1 내지 약 45:1일 수 있다.

[0045] 테르펜 분획은 하나 이상의 리날로올 및 네롤리돌을 더 포함할 수 있다.

[0046] 리날로올은 분자식 $C_{10}H_{18}O$를 갖는 많은 꽃 및 향신료 식물에서 발견되는 테르페노이드이다. 리날로올이 칸나비스 추출물 중에 존재할 경우, 진정 효과를 제공한다고 여겨진다. 일부 구체 예에 있어서, 리날로올은 테르펜 분획의 적어도 0.05중량%의 양으로 존재할 수 있다. 일부 바람직한 구체 예에 있어서, 리날로올은 테르펜 분획의 0 내지 50중량%의 양으로 존재한다. 다른 구체 예에 있어서, 리날로올은 테르펜 분획의 약 0.05 내지 50중량%, 예를 들어, 테르펜 분획의 약 0.1 내지 약 20중량%, 약 0.05 내지 약 25중량%, 약 0.001 내지 약 45중량%, 약 0.001 내지 약 25중량%, 약 20 내지 약 50중량%, 약 20 내지 약 45중량% 또는 약 30 내지 약 45중량%의 양으로 존재한다. 일부 구체 예에 있어서, 약학적 조성물은 리날로올을 약 10mg/ml 이하, 예를 들어, 약 5mg/ml 이하, 약 1mg/ml 또는 약 0.5 mg/ml의 농도로 포함한다.

[0047] 일부 구체 예에 있어서, THC 대 리날로올의 중량비는 20:1 내지 약 55:1, 예를 들어, 약 30:1 내지 약 50:1 또는 약 35:1 내지 약 45:1일 수 있다.

[0048] 네롤리돌은 분자식 $C_{15}H_{26}O$의 분자식을 갖는 세스퀴테르페노이드이다. 이는 자연 중에 2개의 이성질체 형태, 즉 중심 올레핀 주위의 기하학적 구조가 다른 네롤리돌 1 및 네롤리돌 2의 형태, 즉 시스 또는 트란스 이성질체가 존재한다. 상기 추출물은 테르펜 분획의 적어도 0.001중량%, 예를 들어, 테르펜 분획의 약 0.01 내지 약 30중량% 또는 0.01 내지 20중량%의 양으로 네롤리돌(즉, 네롤리돌 1 및 네롤리돌 2 둘 다)을 포함할 수 있다. 전형적으로, 네롤리돌 1은 네롤리돌 2에 비해 더 많은 양으로 존재한다. 일부 구체 예에 있어서, 네롤리돌 1은 존재하지 않을 수 있다(또는 검출 한계 미만의 양으로 존재할 수 있다). 일부 구체 예에 있어서, 네롤리돌 2는 존재하지 않을 수 있다(또는 검출 한계 미만의 양으로 존재할 수 있다). 일부 구체 예에 있어서, 네롤리돌 1 및 네롤리돌 2는 존재하지 않는다(또는 검출 한계 미만의 양으로 존재한다). 네돌리돌 1은 테르펜 분획의 적어도 약 0.001중량%, 예를 들어, 테르펜 분획의 0.001 내지 20중량% 또는 0.001 내지 15중량%의 양으로 추출물 중에 존재할 수 있다. 네롤리돌 2는 테르펜 분획의 적어도 약 0.001중량%, 예를 들어, 테르펜 분획의 0.001 내지 20중량% 또는 0.001 내지 15중량%의 양으로 추출물 중에 존재할 수 있다. 일부 구체 예에 있어서, 약학적 조성물은 최대 약 5mg/ml, 예를 들어, 최대 약 3mg/ml, 약 1mg/ml 또는 약 0.25mg/ml의 농도로 네롤리돌을 포함한다.

[0049] 일부 구체 예에 있어서, THC 대 네롤리돌의 중량비는 50:1 내지 약 100:1, 예를 들어, 약 60:1 내지 약 95:1 또는 약 70:1 내지 약 90:1일 수 있다.

[0050] 테르펜 분획은 또한 베타-카리오필렌을 포함할 수 있다. 베타-카리오필렌은 테르펜 분획의 적어도 0.001중량%, 예를 들어, 테르펜 분획의 0.001 내지 20중량% 또는 0.001 내지 15중량%의 양으로 존재할 수 있다. 일부 구체 예에 있어서, 약학적 조성물은 최대 약 1mg/ml, 예를 들어, 최대 약 0.5mg/ml 또는 약 0.25mg/ml의 농도로 베타-카리오필렌을 포함한다.

[0051] 일부 구체 예에 있어서, 상기 추출물은 휴물렌을 더 포함한다. 휴물렌은 추출물의 진정 특성을 향상시키는 것으로 여겨진다. 휴물렌은 때때로 알파-카리오필렌이라고도 불린다. 일부 구체 예에 있어서, 약학적 조성물은 최대 약 1mg/ml, 예를 들어, 최대 약 0.5mg/ml 또는 약 0.25mg/ml의 농도로 휴물렌을 포함한다.

[0052] 일부 구체예에 있어서, 칸나비스 추출물은 오시멘을 더 포함한다. 오시멘은 테르펜 분획의 적어도 0.001중량%, 예를 들어, 테르펜 분획의 0.001 내지 20중량% 또는 0.001 내지 5중량%의 양으로 존재할 수 있다. 일부 구체 예에 있어서, 약학적 조성물은 약 1mg/ml 이하, 예를 들어, 약 0.5mg/ml 또는 약 0.25mg/ml 이하의 농도로 오시멘을 포함한다.

[0053] 일부 구체 예에 있어서, 테르펜 분획은 베타-미르센, 리날로올 및 네롤리돌 1을 포함한다. 베타-미르센 대 리날로올의 중량비는 약 1:1(예를 들어, 1:2 내지 2:1)일 수 있다. 베타-미르센 대 네롤리돌의 중량비는 약 2:1(예를 들어, 1:1 내지 3:1)일 수 있다. 리날로올 대 네롤리돌의 중량비는 약 2:1(예를 들어, 1:1 내지 3:1)일 수 있다. 일부 구체 예에 있어서, 베타-미르센:리날로올:네롤리돌의 중량비는 약 2:2:1이다.

[0054] 일부 구체 예에 있어서, 테르펜 분획은 상기 추출물의 3 내지 6중량%의 양으로 조성물 중에 존재할 수 있으며, 다음을 포함할 수 있다:

[0055] -테르펜 분획의 0 내지 50중량%의 양의 베타-미르센

[0056] -테르펜 분획의 0 내지 50중량%의 양의 리날로올

[0057] -테르펜 분획의 0 내지 20중량%의 양의 네롤리돌 1 및

[0058] -테르펜 분획의 0 내지 20중량%의 양의 네롤리돌 2.

[0059] 일부 구체 예에 있어서, 특정 테르펜 또는 테르페노이드는 존재하지 않거나, 검출할 수 없는 양(예를 들어, 분석물의 0.001중량% 미만 또는 약학적 조성물의 0.5mg/ml 이하)으로 존재할 수 있다. 일부 구체 예에 있어서, 하기 테르펜 또는 테르페노이드 중 하나 이상이 존재하지 않거나 검출 불가능한 양으로 존재한다: 알파-피넨, 베타-피넨, 리모넨, p-시멘, 캄펜, 알파-테르피넨, 감마-테르피넨, 델타-s-카렌, 테르피놀렌, 이소풀레골, 게라니올 및 구아이올.

[0060] 칸나비노이드의 양은 초고성능 액체 크로마토크라피(UPLC)를 포함하여 고성능 액체 크로마토그라피(HPLC)에 의해 결정될 수 있고, 테르펜의 양은 HPLC 및/또는 가스 크로마토그라피(GC)에 의해 결정될 수 있다. 모든 식물 추출물에 대해, 칸나비스 추출물 중의 각 성분의 양은 경우에 따라 +/- 10%, +/- 25% 또는 +/- 50%만큼 변할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 구체 예에 있어서, 칸나비노이드 및/또는 테르펜의 양은 워터스 포토다이오드 어레이 검출기(Waters photodiode array detector, PDA)가 장착된 워터스 액퀴티(Waters Acquity) UPLC 시스템을 사용한 UPLC에 의해 결정할 수 있거나, 질량 분석에 의한 검출에 의해 결정할 수 있다. UPLC를 사용하여, THC, CBD 및/또는 CBN 또는 관련 물질의 정량 한계(LoQ)가 1㎍/ml 미만일 수 있고, 예를 들어, CBD의 LoQ는 ≤0.086㎍/ml일 수 있으며, CBN은 ≤0.038㎍/ml일 수 있고, 및/또는 THC는 ≤0.089㎍/ml일 수 있으며, 분석물에서 검출될 수 있다. 따라서, 일부 구체 예에 있어서, 약학적 조성물은 0.086㎍/ml 초과의 양으로 CBD를, 0.038㎍/ml 초과의 양으로 CBN을, 및/또는 0.089㎍/ml 초과의 양으로 THC를 포함한다.

[0061] 칸나비스 추출물에는 식물 추출물과 관련된 독소가 없는 것이 바람직하다. 예를 들어, 칸나비스 추출물은 아플라톡신(예컨대, 아플라톡신 B1, B2, G1 및 G2), 마이코톡신(예컨대, 오크라톡신 A), 중금속(예컨대, 비소, 카드뮴, 납 및 수은) 및 살충제가 없는 것이 바람직하다. 일부 구체 예에 있어서, 약학적 조성물은 총 아플라톡신 4㎍/ml 미만 및/또는 아플라톡신 A 2㎍/ml 미만을 포함한다. 일부 구체 예에 있어서, 약학적 조성물은 오크라톡신 20㎍/ml 미만을 포함할 수 있다. 일부 구체 예에 있어서, 약학적 조성물은 비소 ≤0.3ppm, 카드뮴 ≤0.5ppm, 납 ≤5ppm, 및/또는 수은 ≤0.5ppm을 포함한다.

[0062] 일부 구체 예에 있어서, 약학적 조성물은 총 재(ash) 20중량% 이하를 포함할 수 있다.

[0063] 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제, 부형제 또는 이들의 임의의 조합을 더 포함할 수 있다.

[0064] 용어 **"약학적 조성물"**은 약학적으로 허용되는 형태인 적어도 하나의 활성 성분을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 용어 "약학적 조성물"은 기능 식품 제품(예를 들어, 건강 상의 이점을 제공하는 보충제)으로서 판매되도록 의도된 조성물을 포함할 수 있다. 일부 구체 예에 있어서, 약학적 조성물은 기능 식품 조성물이다.

[0065] 약학적 조성물은 약학적 조성물의 99wt% 이하, 예를 들어, 최대 95wt%, 90wt%, 85wt%, 80wt%, 75wt%, 70wt%, 65wt%, 60wt%, 55wt%, 50wt%, 45wt%, 40wt%, 35wt%, 30wt%, 25wt%, 20wt%, 15wt%, 10wt%, 5wt%, 4wt%, 3wt%, 2wt%, 1wt% 이하의 최대량으로 칸나비스 추출물을 포함할 수 있다. 약학적 조성물에서 칸나비스 추출물의 최소량은 적어도 0.001wt%, 0.005wt%, 0.01wt%, 0.05wt%, 0.1wt%, 0.5wt%, 1wt%, 5wt%, 10wt%, 15wt%, 20wt%, 25wt%, 30wt%, 35wt%, 40wt%, 45wt%, 50wt% 이상일 수 있다. 약학적 조성물은 칸나비스 추출물을 이들 최소량과 최대량 사이의 임의의 양, 예컨대, 0.001wt% 내지 99wt%, 0.1wt% 내지 65wt% 또는 1wt% 내지 50wt%의 양으로 포함할 수 있다. 일부 구체 예에 있어서, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제, 부형제 또는 이들의 임의의 조합은 약학적 조성물의 중량 균형을 제공한다.

[0066] 상기 담체, 희석제, 보조제 및/또는 부형제가 "약학적으로 허용되는" 이란, 이들이 조성물의 다른 성분들과 상용성이 있고, 투여시 또는 투여 후 대상에게 해롭지 않다는 것을 의미한다. 약학적 조성물은 예를 들어, 고체 또는 액체 비히클 또는 희석제, 및 원하는 투여 방식에 적합한 유형의 약학적 첨가제(예를 들어, 부형제, 결합제, 보존제, 안정화제, 향미제 등)를 사용하여 약학 제제의 기술에서 잘 알려진 바와 같은 기법에 따라 제형화할 수 있다[예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., 2005, Lippincott Williams & Wilkins 참조]. 약학적으로 허용되는 담체는 미국 약전/국가 처방전(USP/NF), 영국 약전(BP), 유럽 약전(EP), 또는 일본 약전(JP)에 포함된 임의의 담체일 수 있다. 일부 구체 예에 있어서, 담체, 희석제, 보조제

및/또는 부형제는 비 천연(예를 들어, 합성 생산)일 수 있다.

[0067] 약학적 조성물은 경구, 설하, 구강, 직장, 비강, 국소, 질 또는 비경구(근육 내, 피하 및 정맥 내 포함) 투여에 적합하거나, 흡입(inhalation or insufflation)에 의한 투여에 적합한 형태를 포함한다.

[0068] 따라서, 칸나비스 추출물은 통상적인 보조제, 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 약학적 조성물의 형태 및 이의 단위 투여 형태로 놓일 수 있으며, 이러한 형태에서, 경구 사용을 위해, 고체, 예컨대, 정제 또는 충전된 캅셀제로서, 또는 액체, 예컨대, 용액, 현탁액, 에멀젼, 엘릭시르, 또는 이들로 충전된 캡슐로서, 직장 투여의 경우 좌제의 형태로, 또는 비경구(피하를 포함함) 사용을 위한 멸균된 주사용 용액의 형태로 사용될 수 있다.

[0069] 이러한 약학적 조성물 및 이의 단위 투여 형태는 종래의 성분들을 종래의 비율로, 추가의 활성 화합물 또는 원칙이 있거나 없이 포함할 수 있고, 그러한 단위 투여 형태는 사용될 의도된 일일 투여량 범위에 상응하는 활성 성분의 임의의 적합한 유효량을 함유할 수 있다.

[0070] 본 명세서에 기재된 칸나비스 추출물로부터 약학적 조성물을 제조하기 위해, 약학적으로 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고형 제제는 분말제, 정제, 환제, 캅셀제, 카세제(cachets), 좌제 및 분배 가능한 과립제를 포함한다. 고체 담체는 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 현탁화제, 결합제, 보존제, 정제 붕해제, 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수도 있는 하나 이상의 물질일 수 있다.

[0071] 적합한 담체는 탄산 마그네슘, 스테아르산 마그네슘, 탈크, 당, 락토오스, 펙틴, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등을 포함한다. 용어 "제제"는 활성 성분이 담체가 있거나 없이 담체로 둘러싸이고, 따라서 이와 관련되어 있는 캡슐을 제공하는 담체로서 캡슐화 물질을 갖는 활성 화합물의 제제화를 포함하는 것으로 의도된다. 이와 유사하게, 카세제 및 로젠지도 포함된다. 정제, 산제, 캅셀제, 환제, 카세제 및 로젠지는 경구 투여에 적합한 고체 형태로 사용할 수 있다.

[0072] 액체 형태 제제는 용액, 분산액, 현탁액, 및 에멀젼, 예를 들어, 약학적으로 허용되는 오일, 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 예를 들어, 설하 제제는 약학적으로 허용되는 오일을 포함하는 담체 중에서 제조될 수 있으며, 비경구 주사 액체 제제는 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중의 용액으로서 제형화할 수 있다.

[0073] 멸균 액체 형태 조성물은 멸균 용액, 현탁액, 에멀젼, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 칸나비스 추출물은 약학적으로 허용되는 담체, 예컨대, 멸균수, 멸균 유기 용매 또는 이들 둘 다의 혼합물에 현탁될 수 있다.

[0074] 다른 액체 형태 제제는 칸나비스 추출물을 하나 이상의 오일(예를 들어, 정유) 또는 왁스와 조합하여 제조된 것들을 포함한다. "정유"는 식물 재료와 같은 재료로부터 추출(예를 들어, 증기 추출, 또는 식물 재료와 추출제의 접촉)되거나 가압하는 오일로서, 이는 식물 재료의 주로 소수성이고, 일반적으로 방향 성분을 함유한다. 적합한 오일 및 왁스는 참깨 오일, 올리브 오일, 해바라기 오일, 아르니카 정유, 라벤더 정유, 라벤더 스파이크 정유, 유향 정유, 레몬 그래스 정유, 시나몬 잎 정유, 로즈마리 시네올 정유, 로즈마리 정유, 베르가못 정유, 미르(Myrrh) 정유, 세이지(Sage) 정유, 코코넛 오일, 밀랍 및 대마 오일을 포함한다.

[0075] 약학적 조성물은 비경구 투여(예를 들어, 주사, 예를 들면, 볼루스 주사 또는 연속 주입으로)를 위해 제형화될 수 있고, 앰플, 미리 채워진 주사기, 소량 주입의 단위 투여 형태 또는 보존제가 임의로 첨가된 다회 투여 용기로 제공될 수 있다. 상기 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액, 또는 에멀젼과 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어, 발열원이 없는 멸균수로 구성하기 위해 멸균 고체의 무균 분리 또는 용액으로부터의 동결 건조에 의해 수득된 분말 형태일 수 있다.

[0076] 주사용에 적합한 약제학적 형태는 멸균 주사용 용액 또는 분산액, 및 멸균 주사용 용액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 이들은 제조 및 저장 조건 하에서 안정해야 하며, 산화 및 박테리아 또는 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존될 수 있어야 한다.

[0077] 주사용 용액 또는 분산액을 위한 용매 또는 분산 매질은 임의의 통상적인 용매 또는 담체 시스템을 함유할 수 있고, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이들의 적합한 혼합물 및 식물성 오일을 함유할 수 있다.

[0078] 주사용에 적합한 제약 형태는 정맥 내, 근육 내, 뇌 내, 척수강 내, 경막 외 주사 또는 주입을 포함하는 임의의 적절한 경로에 의해 전달될 수 있다.

[0079] 멸균 주사용 용액은 칸나비스 추출물을 필요에 따라, 상기 열거된 바와 같은 다양한 다른 성분들과 함께 적절한 담체에 필요한 양으로 혼입시킨 후, 멸균함으로써 제조된다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균 활성 성분들을 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것 중에서 필요한 다른 성분들을 함유하는 멸균 비히클에 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사용 용액을 제조하기 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 활성 성분에 더하여 임의의 추가의 원하는 성분들의 미리 멸균된 현탁액의 진공 건조 또는 동결 건조이다.

[0080] 활성 성분들은 예를 들어, 불활성 희석제 또는 동화 가능한 식용 담체와 함께 경구 투여할 수 있거나, 또는 경질 또는 연질 쉘 젤라틴 캡슐에 봉입할 수 있거나, 또는 정제로 타정할 수 있거나, 또는 다이어트 음식과 직접 혼입될 수 있다. 경구 치료 투여를 위해, 활성제는 부형제와 혼입되어 섭취 가능한 정제, 구강정(buccal tablets), 트로키제, 캅셀제, 엘릭서제, 현탁액제, 시럽제, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다.

[0081] 치료적으로 유용한 조성물 중의 활성 성분의 양은 적절한 투여량이 얻어지도록 충분해야 한다.

[0082] 정제, 트로키제, 환제, 캅셀제 등은 또한 하기에 열거된 바와 같은 성분들을 함유한다: 검, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제; 디칼슘 포스페이트와 같은 부형제; 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등과 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제; 및 수크로오스, 락토오스 또는 삭카린과 같은 감미제, 또는 페퍼민트, 윈터그린 오일 또는 체리향과 과은 향미제를 첨가할 수 있다. 투여 단위 형태가 캅셀제일 경우, 상기 유형의 물질 외에도 액체 담체를 함유할 수 있다.

[0083] 일부 구체 예에 있어서, 약학적 조성물은 설하 투여용으로 제형화된다. 설하 투여는 대상의 혀 아래 제형의 투여에 관한 것이다. 일부 경우에 있어서, 설하 투여는 경구 투여 또는 국소 투여의 형태인 것으로 간주될 수 있다. 설하 투여는 제제가 "입으로" 취해질 때 경구 투여의 형태로 간주될 수 있으며, 일부 경우에 있어서, 혀 아래에 적용한 후, 대상이 그 제제를 삼킬 수 있고, 이는 활성 성분의 적어도 일부가 소화관을 통해 흡수되도록 한다. 혀 아래의 점막을 통해 제제 중의 활성 성분(들)의 투여를 포함할 수 있으므로, 설하 투여는 국소 투여의 형태로 간주될 수 있다. 설하 투여에 적합한 제형은 정제(예를 들어, 용해성, 분산성, 발포성 및 다목적 정제), 스트립, 점적제, 스프레이, 로젠지 및 이들의 조합을 포함한다.

[0084] 다양한 다른 물질들이 코팅으로서 존재할 수 있거나, 투여 단위의 물리적 형태를 달리 변형시키기 위해 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제, 환제, 또는 캅셀제는 셸락, 당 또는 둘 다로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭서제는 활성 화합물, 감미제로서의 수크로오스, 보존제로서의 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 향미제, 예컨대, 체리 또는 오렌지향을 함유할 수 있다. 물론, 임의의 투여 단위 형태를 제조하는 데 사용되는 임의의 물질은 약학적으로 순수하고 사용되는 양에서 실질적으로 무독성이어야 한다. 또한, 활성 화합물(들)은 장의 특정 영역으로 활성 펩타이드를 특이적으로 전달하도록 하는 것들을 포함하여, 서방성 제제 및 제형에 혼입될 수 있다.

[0085] 경구용에 적합한 수성 용액은 활성 성분을 물에 용해시키고 원하는 대로, 적합한 착색제, 향미제, 안정화제 및 증점제를 첨가함으로써 제조할 수 있다. 경구 사용에 적합한 수성 현탁액은 미분된 활성 화합물을 점성 물질, 예컨대, 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 기타 공지된 현탁화제와 함께 물에 분산시킴으로써 제조될 수 있다.

[0086] 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 희석제는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함한다.

[0087] 또한 사용 직전에 경구 투여를 위한 액체 형태 제제로 전환되도록 의도된 고체 형태 제제가 포함된다. 그러한 액체 형태는 용액, 현탁액 및 에멀젼을 포함한다. 이들 제제는 활성 성분 이외에, 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수도 있다.

[0088] 표피에 국소 투여하기 위해, 활성 성분은 연고, 크림 또는 로션으로서, 또는 경피 패치로서 제형화될 수 있다. 연고 및 크림은 예를 들어, 적합한 증점제 및/또는 겔화제를 첨가하면서 수성 또는 유성 베이스로 제형화할 수 있다. 로션은 수성 또는 유성 베이스로 제형화할 수 있고, 일반적으로 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 현탁화제, 증점제, 또는 착색제를 함유할 것이다.

[0089] 구강 내 국소 투여에 적합한 제형은 향미 베이스, 일반적으로 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 활성 성분을 포함하는 로젠지; 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로오스 및 아카시아와 같은 불활성 베이스 중에 활성 성분을 포함하는 캔디형 정제(pastilles); 및 적합한 액체 담체 중에 활성 성분을 포함하는 구강 세정제를 포함한다.

[0090] 용액 또는 현탁액은 통상적인 수단, 예를 들어, 점적기, 피펫 또는 스프레이에 의해 비강에 직접 적용된다. 이

제형은 단일 또는 다중 투여 형태로 제공될 수 있다. 점적기 또는 피펫의 후자의 경우, 이는 환자가 적절한 미리 결정된 부피의 용액 또는 현탁액을 투여함으로써 달성될 수 있다.

[0091] 스프레이의 경우에 있어서, 이는 예를 들어, 계량 분무 스프레이 펌프에 의해 달성될 수 있다. 코 전달 및 보유를 개선하기 위해, 본 발명에 따른 화합물은 시클로덱스트린으로 캡슐화될 수 있거나, 또는 코 점막에서의 전달 및 보유를 향상시킬 것으로 예상되는 다른 작용제와 함께 제형화될 수 있다.

[0092] 호흡기로의 투여는 또한 활성 성분이 클로로플루오로카본(CFC), 예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄 또는 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화 탄소, 또는 다른 적합한 가스와 같은 적합한 추진제로 가압된 팩으로 제공되는 에어로졸 제형에 의해 달성될 수 있다.

[0093] 상기 에어로졸은 또한 편리하게 레시틴과 같은 계면활성제를 함유할 수 있다. 약물의 용량은 계량 밸브를 제공함으로써 제어될 수 있다.

[0094] 대안적으로, 활성 성분은 건조 분말, 예를 들어, 락토오스, 전분, 전분 유도체, 예컨대, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)과 같은 적합한 분말 베이스 중의 화합물의 분말 혼합물 형태로 제공될 수 있다. 편리하게는, 분말 담체는 비강 내에서 겔을 형성할 수 있다. 분말 조성물은 예를 들어, 분말이 흡입기에 의해 투여될 수 있는 블리스터 팩, 또는 예를 들어, 젤라틴의 카트리지 또는 캡슐의 단위 용량 형태로 제공될 수 있다.

[0095] 비강 내 제제를 포함하여 호흡기에 투여하기 위한 제제에 있어서, 화합물은 일반적으로, 예를 들면, 5 내지 10 미크론 이하의 작은 입자 크기를 가질 것이다. 이러한 입자 크기는 당업계에 공지된 수단, 예를 들어, 미분화에 의해 얻어질 수 있다.

[0096] 원하는 경우, 활성 성분의 지속적인 방출을 제공하도록 구성된 제제가 사용될 수 있다.

[0097] 약학 제제는 바람직하게는 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에 있어서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 투여 형태는 포장된 정제, 캅셀제, 및 바이알 또는 앰플 중의 분말과 같은, 개별량의 제제를 함유하는 포장된 제제일 수 있다. 또한, 단위 투여 형태는 캅셀제, 정제, 카세제, 또는 로젠지 자체일 수 있거나, 또는 포장된 형태의 이들 중 적절한 수의 임의의 것일 수 있다.

[0098] 투여 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 비경구 조성물을 투여 탄위 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에 사용된 투여 단위 형태는 치료할 대상에 대한 단일 투여량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위를 말하고; 각각의 단위는 필요한 약제학적 담체와 관련하여 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 예정량의 활성 물질을 함유한다. 투여 단위 형태에 대한 상세는 (a) 활성 물질의 고유 특성 및 달성될 특정 치료 효과, 및 (b) 수면 장애의 치료를 위해 이러한 활성 물질을 배합하는 기술에 내재된 한계에 의해 지시되고 직접적으로 의존한다.

[0099] 또한, 본원에는 조성물이 단위 투여 형태인 담체가 없는 조성물이 기재되어 있다. 따라서, 칸나비스 추출물을 포함하는 약물이 제공된다.

[0100] 일부 구체 예에 있어서, 약학적 조성물은 칸나비스 추출물 이외의 활성제를 더 포함한다. 조합될 때 활성제 및/또는 칸나비스 추출물의 활성이 감소되지 않는다면, 임의의 적합한 활성제를 사용할 수 있다.

[0101] 치료 방법

[0102] 다른 측면에 있어서, 수면 장애를 치료하는 방법이 또한 제공된다. 이 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 본원에 기재된 약학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0103] 약학 조성물은 수면 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 수면 장애는 국제 수면 장애 분류(International Classification of Sleep Disorders, ICDS)에 기재되어 있다. ICDS-3은 2014년에 공개되었으며, 수면 장애를 다음과 같은 분류 중 하나에 속하는 것으로 특정한다: (1) 불면증; (2) 수면 관련 호흡 장애; (3) 중추성 과다 수면증(central disorders of hypersomnolence); (3) 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애; (4) 사건 수면(parasomnias); (5) 수면 관련 운동 장애. 따라서, 약학적 조성물에 의해 치료될 수면 장애는 (1) 불면증; (2) 수면 관련 호흡 장애; (3) 중추성 과다 수면증; (3) 24시간 주기 리듬 수면-각성 장애; (4) 사건 수면; (5) 수면 관련 운동 장애 부류로부터의 임의의 수면 장애를 포함할 수 있다. 특히, 약학적 조성물은 불면증, 기면증, 과다 수면증(hypersomnia), 수면 무호흡증, 주기성 사지 운동 장애(periodic limb movement disorder), 하지 불안 증후군(restless legs syndrome), 야식(음료) 증후군(nocturnal eating(drinking) syndrome), 시차(jet

lag), 교대 근무 수면 장애(shift work sleep disorder), 불규칙적인 수면-각성 패턴(irregular sleep-wake pattern), 혼돈 각성(confusional arousals), 몽유병(sleepwalking), 수면 테러(sleep terrors), 잠꼬대(sleep talking), 악몽, 수면 마비, 렘(REM) 수면 행동 장애, 코골이(snoring), 수면병(sleeping sickness), 다른 질병 또는 상태와 관련된 수면 장애 또는 기타 수면 장애 중에서 선택된 수면 장애의 치료에 효과적 일 수 있다.

[0104] "유효량"이란 환자에게 투여될 때 제공되는 약물의 양이 효과를 달성하기에 충분한 양을 의미한다. 치료 방법의 경우에, 이 효과는 수면 장애의 치료일 수 있다. 그러므로, "유효량"은 "치료적 유효량"일 수 있다. "치료적 유효량"이란 환자에게 투여될 때 제공되는 약물의 양이 질환 또는 질환 증상을 치료하기 위해 충분한 양을 의미한다.

[0105] 일부 구체 예에 있어서, 상기 방법은 1mg/일 내지 50mg/일, 예를 들어, 5mg/일 내지 40mg/일, 5mg/일 내지 30mg/일, 5mg/일 내지 25mg/일 또는 10mg/일 내지 20mg/일의 양으로 THC를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체 예에 있어서, 이 방법은 10mg/일 또는 20mg/일의 양으로 THC를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 이 방법은 0.001mg/일 내지 10mg/일, 예를 들어, 0.01mg/일 내지 10mg/일 또는 0.1mg/일 내지 5mg/일의 양으로 CBD를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구체 예에 있어서, 이 방법은 1mg/일의 양으로 CBD를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 이 방법은 0.001mg/일 내지 10mg/일, 예를 들어, 0.01mg/일 내지 10mg/일 또는 0.1mg/일 내지 5mg/일의 양으로 CBN을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구체 예에 있어서, 이 방법은 1mg/일 또는 2mg/일의 양으로 CBN을 투여하는 것을 포함한다. 이 방법은 THC, CBD 및/또는 CBN을 이들 일일 투여량의 임의의 조합으로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 약학적 조성물은 바람직하게는 이들 일일 투여량의 임의의 투여에 적합합 THC, CBD 및 CBN의 양을 포함한다.

[0106] 본원에 사용된 용어 " 치료하는(treating)", "치료(treatment)", "치료하다(treat)" 등은 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻기 위해 대상체, 조직 또는 세포에 영향을 미치는 것을 의미한다. 그 효과는 질병 또는 관련 증상의 중증도를 완전하게 또는 부분적으로 예방 또는 감소시키는 관점에서 예방을 위한 것일 수 있고/있거나, 질병의 부분적 또는 완전한 치유의 관점에서 치료를 위한 것일 수 있다. 따라서, 수면 장애를 "치료하는(treating)"에 대한 언급은 (a) 환자가 잠들도록 돕는 것; (b) 환자가 일단 잠들면 수면 상태를 유지하도록 돕는 것; (c) 수면 장애의 영향을 완화시키거나 경감시키는 것, 예를 들어, 비수면 기간 동안 각성을 향상시키는 것; 또는 (d) 수면 장애가 생기기 쉽거나, 수면 장애의 위험이 있는 대상에게서 수면 장애가 발생하는 것을 방지하여, 대상에게서 수면 장애가 일어나지 않거나 덜 심각한 형태로 발생하도록 하는 것을 포함한다.

[0107] 일부 구체 예에 있어서, 수면 장애는 불면증이다. 불면증의 증상과 중증도는 불면증 중증 지수(ISI) 설문지에 의해 측정될 수 있다. 전형적으로, ISI는 임상의, 간호사 또는 연구원이 관리하거나, 또는 환자가 자체 관리할 수 있다. ISI는 불면증의 야간 및 주간 구성 요소를 모두 평가하며 여러 언어로 제공된다. ISI는 (1) 잠들기 어려움, (2) 숙면하기 어려움, (3) 너무 일찍 깨는 문제, (4) 현재 수면 패턴과 관련된 만족도, (5) 수면 문제가 다른 사람들에게 얼마나 눈에 띄는 지에 대한 인식, (6) 수면 문제에 대한 관심의 정도, 및 (7) 수면 문제가 일상적인 기능을 방해하는 정도와 관련하여 7개의 질문에 각각 0 내지 4의 점수를 매긴다. 상기 방법은 불면증의 이들 7가지 측면 중 하나 이상에서 개선점을 제공할 수 있다. 치료 방업의 일부 구체 예에 있어서, 치료할 환자는 7 이상의 초기 ISI 점수를 가질 수 있고, 일부 경우에는 초기 ISI 점수가 10 이상일 수 있다. 일부 구체 예에 있어서, 불면증을 치료하는 방법은 초기 ISI 점수에 대한 환자의 ISI 점수의 감소를 제공할 수 있다. 이러한 ISI 점수의 감소는 ISI 척도에서 1, 2, 3, 4, 5, 6개 이상의 단위일 수 있으며, 바람직하게는 치료 후 환자의 ISI 점수가 7 이하이다.

[0108] ISI는 환자의 불면증의 중증도를 평가하기 위해 단독으로 사용될 수 있거나, 삶의 즐거움 및 만족도 설문지(Q-les-Q), 일 및 사회적 조정 척도(WSAS), 우울증 불안 스트레스 척도(DASS) 설문지, 수면에 대한 역기능적 신념(DBAS) 설문지, 다차원적 피로 인벤토리 설문지, 및 해당 분야에 알려진 다른 모든 설문지와 같은 하나 이상의 다른 설문지와 함께 사용될 수 있다.

[0109] 전형적으로, 환자는 치료를 받기 전에 및 다음에 치료 과정 중 규칙적인 간격(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8주 간격)으로 하나 이상의 설문지에 의해 평가된다. 치료 중 평가는 치료를 시작한 지 2주 후에 시작할 수 있다.

[0110] 일부 구체 예에 있어서, 상기 치료는 최대 14일 동안 유지될 수 있고, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14일 동안 유지될 수 있다. 일부 구체 예에 있어서, 상기 치료는 14일 초과, 예를 들어, 3주, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 18, 24, 36개월 이상 동안 유지된다.

[0111] 전형적으로, 약학적 조성물은 환자가 수면을 시도하기 전에 짧은 시간, 바람직하게는 하루에 한 번 투여된다. 일부 구체 예에 있어서, 약학적 조성물은 환자가 수면을 시도한 지 약 2시간 이내에, 예를 들어, 수면 전 약 1.5시간 이내에, 약 1시간 내에 또는 약 30분 내에 투여된다.

[0112] 일부 구체 예에 있어서, 상기 투여는 설하 투여이다. 이러한 구체 예에 있어서, 약학적 조성물은 설하 점적제로서 제시될 수 있다.

[0113] 일부 구체 예에 있어서, 불면증은 하나 이상의 객관적인 수면 측정을 계측함으로써 평가될 수 있다. 수면의 객관적인 측정은 수면다원검사(PSG) 및/또는 액티그래피(actigraphy)에 의해 측정될 수 있다. 수면의 객관적인 측정은 다음을 측정하는 것을 포함할 수 있다: 수면 잠복기(Sleep Onset Latency, SO); 수면 후 각성(Wake After Sleep Onset, WASO); 총 수면 시간(TST); 수면 효율(SE); 느린 수면 패턴 및 모든 수면 단계에서 시간의 백분율을 포함하는 REM 대 NREM 수면 패턴; 수면 무호흡증; 주기적 팔다리 운동; 및 이들의 조합. 일부 구체 예에 있어서, 불면증을 치료하는 방법은 하나 이상의 객관적인 수면 측정, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6개 이상의 객관적인 수면 측정에서의 개선을 제공할 수 있다.

[0114] 불면증 치료를 필요로 하는 환자는 예를 들어, ISI에 의해 평가된 바와 같이 불면증을 겪고 있는 임의의 환자일 수 있다. 그러나 일부 구체 예에 있어서, 모든 환자가 적합한 것은 아니다. 예를 들어, 일부 구체 예에 있어서, 다음 요인 중 하나 이상을 만족시키는 환자는 제외될 수 있다:

[0115] a 치료받지 않은 심혈관 질환, 부정맥(잘 조절된 심방 세동 이외), 고혈합 또는 심한 심부전; 또는

[0116] b 특히 테르펜을 함유한 식물계 제품, 즉, 예를 들어, 감귤류, 망고, 라벤더, 백리향, 삼나무 및 소나무 제품과 같은 향료 및 방향족 천연 오일에 대한 알러지 병력; 또는

[0117] c 칸나비노이드에 대한 알려진 과민증; 또는

[0118] d 현재 칸나비스, 오피오이드, 벤조디아제핀과 같은 향정신정 또는 CNS-활성 약물을 정기적으로 사용(주당 3 밤/낮 이상); 또는

[0119] e 치료 전 적어도 일주일 동안 향정신성 또는 CNS 활성 약물(칸나비스, 오피오이드, 벤조디아제핀 포함)의 사용을 자제할 수 없음; 또는

[0120] f 치료 전 적어도 1주 동안 치토크롬 P450 억제제의 사용을 자제할 수 없음. 예를 들어, 마크로라이드 항생제(에리스로마이신, 클라리트로마이신), 아졸 항진균제(이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 보리코나졸), 프로테아제 억제제(리토나비르, 텔라프레비르, 보세프레비르), 칼슘 채널 차단제(암로디핀(amlodipine)), 고 콜레스테롤 약물(젬피브로질(gemfivrozil)), 시클로스포린, 다나졸, 빈맥 약물(아미오다론), 고혈압 약물(베라파밀 딜티아젬), 니아신(비타민 B3 >1g/일), 및/또는 자몽 주스를 포함한다; 또는

[0121] g 당뇨병과 같은 치료되지 않은 대사 장애; 또는

[0122] h DASS의 자가 보고 또는 우울증 점수가 11 이상이거나 DASS의 불안 점수가 8 이상인 중증 우울증, 중증 불안증 또는 다른 심각한 정신 병리학적 상태의 존재; 또는

[0123] i 자살 시도 경력; 또는

[0124] j 발작 또는 간질 경력; 또는

[0125] k 약물 또는 알코올 남용의 이력; 또는

[0126] l 하지 불안, 주기적 팔다리 운동(PLM)과 같은 운동 장애(관련된 PLM 각성으로 30회 이상/시간 또는 5회 이상/시간) 또는 수면 관련 불면증(시간당 15회 이상의 AH1); 또는

[0127] m 수면을 촉진하기 위한 행동 요법의 현재 관행; 또는

[0128] n 현재 칸나비스 사용(치료 시작 전 2개월 내); 또는

[0129] o 임신 또는 수유; 또는

[0130] p 1일 2 이상의 표준 음료(standard drink)의 알코올 소비를 자제할 수 없음; 또는

[0131] q 1일 400mg 이상의 카페인 소비를 자제할 수 없음; 또는

[0132] r 고용의 일부로 칸나비스 제품에 대한 테스트 및 검사(screening)가 필요한 교대 근로자 또는 기타 근로자 및

운동 선수; 또는

[0133] s 복용 후 10시간 이내에 운전해야 하는 사람 또는 운전 중 잠들었다는 자체 보고 기록이 있는 사람; 또는

[0134] t 기상 시간이 규칙적으로 오전 8시 이후인 현재 지연된 수면기 증후군.

[0135] 이 방법은 또한 칸나비스 추출물 이외의 활성제를 투여하는 것을 포함할 수도 있다. 이 활성제는 칸나비스 추출물과 동시에 또는 연속적으로 투여할 수 있다. 연속적으로란, 칸나비스 추출물 및 다른 활성제가 각각 개별적으로 투여되며 상이한 사간에 투여될 수 있음을 의미한다. 전형적으로, 칸나비스 추출물 및 다른 활성제가 연속적으로 투여될 때, 이들은 24시간 내에 또는 서로 12, 8, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1시간 내에 투여된다. 칸나비스 추출물은 다른 활성제 전 또는 후에 투여될 수 있다. 또한, 칸나비스 추출물 및 다른 활성제의 투여 경로는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0136] 다른 측면에서, 수면 장애의 치료를 위한 약물의 제조에 있어서 칸나비스 추출물의 사용이 또한 제공된다.

[0137] 또한 별도의 부분으로, (a) 유효량의 칸나비스 추출물 및 (b) 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함하는 키트가 제공된다.

[0138] 일부 구체 예에 있어서, 상기 키트는 (c) 칸나비스 추출물 이외의 활성제의 유효량을 포함하는 부분을 더 포함한다.

[0139] 다른 측면에 있어서, 수면 장애를 치료하기 위한 약학적 조성물이 제공된다. 이 약학적 조성물은 특정 테르펜 분획을 갖는 갖는 칸나비스 추출물을 포함하는 한, 상술한 화합물의 조합을 포함하는, 상기 기재된 임의의 약학적 조성물일 수 있다. 수면 장애는 또한 상술한 것들 중 어느 하나일 수 있다.

[0140] 실시예

[0141] 본 발명은 비제한적인 실시예에 의해 더 기술될 것이다. 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서 많은 변형이 이루어질 수 있음이 본 발명의 분야에서 숙련된 자들에게 이해될 것이다.

[0142] 실시예 1- 칸나비스 추출물

[0143] 다음 칸나비스 인디카 '베디타(bedita)' 추출물 제형을 제조하였다:

[0144] - THC-20mg/ml, 예: 18-22mg/ml

[0145] - CBN-2mg/ml, 예: 1-3mg/ml

[0146] - CBD-1mg/ml, 예: 0.5-1.5mg/ml

[0147] - 리날로올-0.5mg/ml(또는 그 이하)

[0148] - 미르센-0.5mg/ml(또는 그 이하)

[0149] - 네롤리돌-0.25mg/ml(또는 그 이하)

[0150] - 다른 칸나비노이드 또는 다른 테르펜으로 구성된 나머지 식물 재료(전체의 10% 미만 또는 전체의 15% 미만), 여기서 서로 다른 칸나비노이드 또는 테르펜은 저농도로 존재함(예: ≤0.5%)

[0151] 알파 피넨 및 베타 피넨은 검출되지 않았음(≤0.5%)

[0152] 리모넨 수준은 낮았음, 예를 들어, ≤0.2%

[0153] THCV는 낮은 수준(≤0.5%)이었음.

[0154] 담체 오일로서 해바라기 오일을 사용하여 제형화를 완료하였다.

[0155] 실시예 2- 불면증으로 인한 수면 장애의 치료를 위해 위약과 비교한 설하 칸나비노이드계 의약 추출물의 효능을 평가하기 위한 연구

[0156] 이 연구는 불면증 환자의 수면을 개선하기 위한 THC를 함유하는 의약 칸나비스 추출물의 효능을 평가하기 위한 무작위 이중 맹검 플라시보 대조 교차 연구이다. 효능은 표준 불면증 심각도 지수를 사용한 주관적 수면 질 측정, PSG 및 액티그래피를 사용하여 결정된 수면의 객관적인 측정, 및 일일 수면 일지 및 우울증 불안 스트레스 척도(DASS), 수면에 대한 역기능 신념(DBAS), 다차원 피로 인벤토리(MFI)를 포함한 삶의 질, 기분, 스트레스,

불안, 피로에 대한 표준 설문지를 사용한 수면 결과 및 삶의 질에 대한 주관적인 측정을 사용하여 평가된다.

[0157] 본 연구의 주요 목적은 불면증 환자의 수면을 개선시키기 위한 델타-9-테트라히드로칸나비놀(THC)을 함유하는 설하 칸나비노이드 추출물(본 발명의 조성물 1)의 효능을 평가하는 것이다.

[0158] 2차 목적은 위약과 비교하여 본 발명의 조성물 1을 사용할 때 불면증 환자의 수면의 질 및 삶의 질의 개선을 평가하는 것이다. 추가의 2차 목적은 본 연구 과정 중에 이상 반응의 발생률에 의해 측정된 조성물 1의 환자 안전성을 결정하는 것이다.

[0159] 조성물 1은 부형제 해바라기 오일과 함께 칸나비스 식물의 추출물로서 델타-9-테트라히드로칸나비놀(THC) 20mg/ml, 칸나비놀(CBN) 2mg/ml 및 칸나비디올(CBD) 1mg/ml를 포함한다. 상기 해바라기 오일은 칸나비노이드를 포함하는 제제를 안정화시키기 위한 부형제 및 식물 추출물의 희석제로서 사용된다.

[0160] 각각의 용량은 0.5ml 칸나비노이드 추출물(THC 10mg, CBN 1mg 및 CBD 0.5mg)로 설하로 전달된다.

[0161] 만성 불면증을 가진 남성 또는 여성 참가자(25세 내지 70세 사이)는 연구 1일에 스크리닝될 것이다.

[0162] 연구에 허용된 각각의 적격 대상은 모든 포함 및 모든 제외 기준을 충족시킨다. 24명의 참가자가 연구에 등록되었다. 이 연구는 9 내지 12개월에 걸쳐 수행된다. 이 연구는 참가자들이 수면 과학 센터인 웨스턴 오스트레일리아 대학(University of Western Australia)에서 클리닉에 3박을 지내야 한다. 참가자는 집에서 2주 동안 연구 제품을 복용하고 2주간 위약을 복용해야 한다.

[0163] 이 연구는 인간 연구에서의 윤리적 행동에 관한 국가 성명을 준수하며, 우수 임상 실무에 관한 지침(CPMP/ICH-135/95) 및 TGA에 대한 ICH 노트의 관련 요건을 충족시킨다.

[0164] 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 본원에 언급된 모든 백분율은 약학적 조성물의 중량 백분율이다. 마찬가지로, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 본원에 언급된 모든 비율은 중량비이다.

[0165] 본 발명의 다양한 특징은 특정 값, 또는 값의 범위를 참조하여 기술되고/되거나 청구된다. 이들 값은 다양한 적절한 측정 기술의 결과와 관련이 있으므로, 특정 측정 기술에 내재된 오차 한계를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본 명세서에서 언급된 일부 값은 이러한 변동성을 적어도 부분적으로 설명하기 위해 "약"이라는 용어로 표시된다. 용어 "약"은 값을 설명하는 데 사용될 때 바람직하게는 그 값의 ±25%, ±10%, ±5%, ±1% 또는 ±0.1% 내의 양을 의미한다.

[0166] 다양한 값이 (i) 약학적 조성물, (ii) 칸나비스 추출물 또는 (iii) 상기 추출물의 분획(예를 들어, 칸나비노이드 분획 또는 테르펜 분획)의 총 중량에 대한 백분율로 설명된다. 칸나비스 추출물 또는 이의 분획(예를 들어, 칸나비노이드 분획 또는 테르펜 분획)에 함유된 성분의 백분율은 예를 들어, 담체, 희석제, 보조제 및 부형제 또는 이들의 임의의 조합이 존재하지 않는, 추출물 또는 특정 분획에 존재하는 다른 화합물의 중량%에 대해, 특정된 화합물의 중량 백분율을 나타내는 것으로 의도된다. 예를 들어, 추출물의 적어도 3중량%의 양으로 테르펜 분획을 포함하는 칸나비스 추출물을 포함하는 약학적 조성물은 테르펜 및 테르페노이드의 누적 중량이 칸나비노이드, 테르펜, 테르페노이드 및 추출제/잔류 추출제를 포함하는 추출물에 존재하는 화합물의 누적 중량과 비교하여, 3중량% 이상인 약학적 조성물을 나타내도록 의도된다. 또한, 칸나비노이드 분획의 약 85중량%의 양으로 THC를 포함하는 칸나비스 추출물은 추출물에 존재하는 모든 칸나비노이드의 누적 중량에 대해 85중량%의 양으로 THC를 포함하는 추출물을 나타내는 것으로 의도된다.

[0167] 본 발명 및 이어지는 청구 범위를 기술하는 문맥에서 용어 "단수형을 나타내는 단어(a, an)", "및(and)" 및/또는 "그(the)" 및 유사한 참조는 달리 명시하지 않거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 단수형 및 복수형을 모두 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0168] 임의의 선행 문헌이 본원에서 언급되는 경우, 그러한 언급은 오스트레일리아 또는 다른 국가에서, 해당 문헌이 당업계에 공통된 일반 지식의 일부를 형성한다는 것을 인정하는 것은 아님을 이해해야 한다.

[0169] 본 발명의 앞선 설명 및 이어지는 청구 범위에서, 표현 언어 또는 필요한 암시로 인해, 문맥상 달리 요구되는 경우를 제외하고는 단어 "포함하다(comprise)" 또는 "포함하다(comprises)" 또는 "포함하는(comprising)"과 같은 변형은 포괄적인 의미로, 즉, 언급된 특징의 존재를 특정하지만 본 발명의 다양한 구체 예에서 추가 특징의 존재 또는 부가를 배제하지 않기 위해서 사용된다.