



등록특허 10-2448642



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년09월28일

(11) 등록번호 10-2448642

(24) 등록일자 2022년09월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/107 (2006.01) A61K 31/352 (2006.01)

A61K 47/10 (2017.01) A61K 47/26 (2017.01)

A61K 47/44 (2017.01) A61K 9/19 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/1075 (2013.01)

A61K 31/352 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7012345

(22) 출원일자(국제) 2017년09월28일

심사청구일자 2020년09월08일

(85) 번역문제출일자 2019년04월29일

(65) 공개번호 10-2019-0084035

(43) 공개일자 2019년07월15일

(86) 국제출원번호 PCT/IL2017/051097

(87) 국제공개번호 WO 2018/061007

국제공개일자 2018년04월05일

(30) 우선권주장

248149 2016년09월29일 이스라엘(IL)

(56) 선행기술조사문헌

W02016022936 A1*

KR1020070117578 A

CN103110582 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

이슈 리서치 디벨롭먼트 컴퍼니 오브 더 히브루
유니버시티 오브 예루살렘, 엘티디.

이스라엘, 9139002 예루살렘, 피.오.박스 39135

(72) 발명자

가르티, 니심

이스라엘, 라마트 하샤론 4723127, 하프라침 스트리트 13

가르티 레비, 샤론

이스라엘, 모디'인 7173871, 하임 바-레브 스트리트 35/2

에드리, 로템

이스라엘, 예일라트 8826222, 미술 타푸즈 스트리트 8

(74) 대리인

허용록

전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 최홍석

(54) 발명의 명칭 칸나비노이드의 희석 제형 및 이의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 칸나비노이드-담지된 제형, 및 이의 제조 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 47/44 (2013.01)

A61K 9/19 (2013.01)

A61K 9/4858 (2013.01)

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 3/04 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

최대 10 wt%의 물을 함유하는 칸나비노이드-담지된 제형으로서,

제형은 0.5 내지 20 wt%의 양의 적어도 하나의 오일, 적어도 하나의 친수성 계면활성제, 적어도 하나의 공-계면활성제, 15 wt% 이하의 적어도 하나의 용매, 및 적어도 0.1 wt%의 적어도 하나의 칸나비노이드를 포함하며,

제형은 농축물 형태의 마이크로에멀전인 것을 특징으로 하는, 칸나비노이드-담지된 제형.

청구항 2

제 1항에 있어서, 물이 없는, 칸나비노이드-담지된 제형.

청구항 3

제 1항에 있어서, (a) 상기 적어도 하나의 오일은 광유, 파라핀유, 식물성유, 글리세라이드, 지방산의 에스터, 액체 탄화수소 및 이들의 혼합물로부터 선택되며;

(b) 상기 적어도 하나의 친수성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 및 포화 및 불포화 피마자유의 폴리옥시에틸렌 에스터, 에톡실화 모노글리세롤 에스터, 에톡실화 지방산, 및 단쇄 및 중쇄 및 장쇄 지방산의 에톡실화 지방산 으로부터 선택되고;

(c) 상기 적어도 하나의 친수성 계면활성제는 30 내지 85 wt%의 양으로 제형 내에 존재하며;

(d) 상기 적어도 하나의 공-계면활성제는 폴리올, 디글리세라이드, 및 폴리옥시에틸렌으로부터 선택되고;

(e) 상기 적어도 하나의 공-계면활성제는 1 내지 50 wt%의 양으로 제형 내에 존재하는 것 중 하나 이상을 특징 으로 하는, 칸나비노이드-담지된 제형.

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 적어도 하나의 오일은 중쇄 트리글리세라이드 (MCT), 올리브유, 대두유, 카놀라유, 면실 유, 팜올레인(palmolein), 해바라기유, 옥수수유, 평지씨유, 포도씨유, 대마유(hemp oil), 석류유(pomegranate oil), 아보카도유, 박하유(peppermint oil), 토마토유(tomato oil), 이소프로필 미리스테이트, 올레일 락테이트, 코코 카프릴로카프레이트(coco caprylocaprate), 헥실 라우레이트 (hexyl laurate), 올레일 아민 (oleyl amine), 올레산(oleic acid), 올레일 알콜, 리놀레산(linoleic acid), 리놀레일 알콜(linoleyl alcohol), 에틸 올레에이트, 헥산, 헵탄, 노난, 데칸, 도데칸, D-리모넨, 멸구슬유(neem oil), 라벤더유, 아니 스유(anise oil), 로즈마리유(rosemary oil), 세이지유(sage oil), 히비스커스유 (hibiscus oil), 베리유 (berries oil), 멘톨(menthol), 캡사이신(capsaicin), 또는 트리글리세라이드 또는 지방산의 에스터 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 칸나비노이드-담지된 제형.

청구항 5

제 1항에 있어서, 친수성 계면활성제 및 공-계면활성제 사이의 비는 1:1 내지 6:1 (wt/wt)인 것을 특징으로 하 는, 칸나비노이드-담지된 제형.

청구항 6

제 1항에 있어서, 적어도 하나의 인지질을 더 포함하는, 칸나비노이드-담지된 제형.

청구항 7

제 6항에 있어서, (a) 상기 용매는 에탄올, 프로판올, 이소프로필 알콜, 아세트산, 프로피온산, 푸마르산, 타르

타르산, 락트산, 말레산(maleic acid), 말산 (malic acid), 및 이들의 혼합물로부터 선택되고;

(b) 상기 적어도 하나의 용매는 0.1 내지 25 wt%의 양으로 제형 내에 존재하며;

(c) 상기 적어도 하나의 인지질은 1 내지 10 wt%의 양으로 제형 내에 존재하는 것 중 하나 이상을 특징으로 하는, 칸나비노이드-담지된 제형.

청구항 8

제 1항에 있어서, 0.1 내지 12 wt%의 상기 칸나비노이드를 포함하는, 칸나비노이드-담지된 제형.

청구항 9

제 1항에 있어서, 5 내지 30 나노미터의 오일 액적 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 칸나비노이드-담지된 제형.

청구항 10

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항의 칸나비노이드-담지된 제형의 제조 방법으로서, 방법은

칸나비노이드 공급원을 최대 10 wt%의 물, 0.5 내지 20 wt%의 양의 적어도 하나의 오일, 적어도 하나의 친수성 계면활성제, 적어도 하나의 공-계면활성제, 및 15 wt% 이하의 적어도 하나의 용매를 포함하는 제형과 혼합하는 단계를 포함하며,

제형은 마이크로에멀전 형태인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 11

제 10항에 있어서, 혼합하는 단계는 2 내지 30분 동안 수행되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 12

제 10항에 있어서, 혼합하는 단계는 15 내지 60℃의 온도에서 수행되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 13

제 10항에 있어서, 칸나비노이드 공급원은 순수한 칸나비노이드, 결정성 형태의 칸나비노이드, 천연 칸나비노이드 공급원, 칸나비노이드 추출물, 및 합성 칸나비노이드로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 14

제 13항에 있어서, 천연 칸나비노이드 공급원은 *칸나비스* 속의 식물인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 15

제 14항에 있어서, 방법은 (i) 칸나비노이드-담지된 제형 및 사용한 칸나비노이드 공급원을 분리하는 단계, (ii) 혼합 전에 칸나비노이드 공급원을 가열하는 단계, 및 (iii) 혼합 후 제형 및 칸나비노이드 공급원을 균질화하는 단계로부터 선택된 적어도 하나의 추가 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 16

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항의 칸나비노이드-담지된 제형을 포함하는 조성물로서, 조성물은 약학 조성물인 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 17

제 16항에 있어서, 조성물은 겔, 로션, 오일, 비누, 분무, 에멀전, 크림, 연고, 캡슐, 연질-겔 캡슐, 패치, 또는 용액으로부터 선택된 형태의 약학 조성물인 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 18

제 16항에 있어서, 조성물은 상기 칸나비노이드를 국소, 경구, 흡입, 비강 내, 경피, 안구내 또는 비경구로 피

험자의 순환계 내로 전달하는데 적합한 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 19

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항의 칸나비노이드-담지된 제형을 포함하는 조성물로서, 조성물은 기능 식품 조성물인 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 칸나비노이드-담지된 제형, 및 이의 제조 방법을 제공한다.

배경기술

- [0002] 칸나비노이드는 통증 및 염증성-관련 증후군뿐만 아니라 기타 치료 징후 (녹내장(glaucoma), 신경병증성 통증, 다발성 경화증, AIDS, 섬유근육통 (fibromyalgia), 메스꺼움 등을 포함)의 완화에 수년 동안 사용되어 왔다. 칸나비노이드는 칸나비스 식물의 수지-생성 암꽃차례(pistillate inflorescence)에서 주로 발견되는 많은 활성 화합물의 군이다. 지금까지 다양한 칸나비노이드 화합물이 문헌에서 확인되었지만, 특히 2개의 화합물이 의약 용도의 주요 관심 대상이었다: 테트라하드로칸나비놀(tetrahydrocannabinol; THC) 및 칸나비디올(CBD).
- [0003] THC는 사용자에게 오래 지속되는 부작용이 있는 향정신성 화합물이지만, CBD는 향정신제로 간주되지 않으며 다양한 투여 경로에서 소비에 안전하다고 간주된다. 두 화합물은 일반적으로 다양한 농도 범위에서 식물 공급원에서 혼합물로 발견된다. 약학 조성물로 제형화하기 위해, 칸나비노이드는 종종 다양한 방법에 의해 식물 공급원으로부터 추출되거나, 또는 합성적으로 제조된다.
- [0004] 상용되는 방법 중 하나는 담체 오일이 식물 공급원으로부터 칸나비노이드 종의 추출을 위한 용매로서 사용되는, 담체 오일에 의한 추출이다. 꽃차례의 오일-가득한 모용(oil-filled trichomes)은 지용성이기 때문에, 천연 식물 오일은 칸나비노이드-포함한 수지로부터 칸나비노이드 종의 혼합물을 추출하는데 효과적인 방법이다.
- [0005] 종종 사용되는 또 다른 방법은 칸나비노이드를 용해시킬 수 있는 용매 중에서 선택된 유기 용매에 의한 추출이다. 이러한 추출은 효과적인 추출을 위한 용매의 맞춤을 필요로 한다. 그러나, 최종 생성물로부터 미량의 용매를 제거하는 것이 어렵고, 결과로 생긴 추출물의 순도 및 안전성을 감소시킨다.
- [0006] 다양한 식물 공급원으로부터 다양한 화합물의 추출을 얻는데 사용되는 추가 방법은 초-임계 CO₂ 추출이다. CO₂ 추출 방법에서, 초-임계 조건 (즉, 고온 및 고압)에서의 CO₂는 칸나비노이드 종에 대한 용매로서 사용된다. 식물 공급원으로부터 다양한 화합물을 추출하는데 매우 효과적이지만, 이 기법은 액체 추출에 비해 종종 더 복잡하고, 비싸다.
- [0007] 칸나비노이드의 추출을 위한 다양한 방법이 존재하지만, 이들은 낮은 선택도의 공통적인 단점을 가진다. 즉, 지금까지 알려진 추출 방법은 식물 공급원으로부터 다양한 종의 칸나비노이드를 추출하고, 종종 CBD 및 THC의 혼합물을 야기하여, 약학 조성물에서 CBD의 후속 제형 및 사용을 방해한다.
- [0008] 시판되는 제품에서 경구, 국소 또는 안구로 투여된 칸나비노이드의 생체이용률은 낮고 불충분하여 종종 빈약한 치료 효과를 야기한다. 개선된 용해도 또는 가용화, 향상된 생체이용률 및 흡연 이외의 전달 시스템에 의한 흡수가 필요하다.
- [0009] 현재 개시된 주제에 대한 배경 지식과 관련된 것으로 간주되는 참고 문헌은 하기에 열거된다:

선행기술문헌

특허문헌

- [0010] (특허문헌 0001) WO 2008/058366
(특허문헌 0002) WO 03/105607

비특허문헌

- [0011] (비특허문헌 0001) A. Spornath, A. Aserin, Advances in Colloid and Interface Science 2006, 128
(비특허문헌 0002) A. Spornath, A. Aserin, N. Garti, Journal of Colloid and Interface Science 2006, 299, 900-909
(비특허문헌 0003) A. Spornath, A. Aserin, N. Garti, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 2006, 83

(비특허문헌 0004) N. Garti, A. Spornath, A. Aserin, R. Lutz, Soft Matter 2005, 1

(비특허문헌 0005) A. Spornath, A. Aserin, L. Ziserman, D. Danino, N. Garti, Journal of Controlled Release 2007, 119

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0012] 본 명세서에서 상기 참고 문헌의 확인은 이들이 현재 개시된 주제의 특허성에 어떤 식으로든 관련되어 있음을 의미하는 것으로 추론되어서는 안된다.
- [0013] 칸나비노이드의 가용화는 독특한 제형의 사용에 의해 본 발명에 제공된다. 본 명세서에서 더 상세히 설명되는 바와 같이, 본 발명의 제형은 다양한 칸나비노이드를 고도로 담지하는 능력을 가진다. 또한, 본 발명은 이러한 칸나비노이드-담지된 제형을 얻는 방법, 및 이를 포함하는 다양한 약학 조성물 및 투여 형태를 제공한다.
- [0014] 하나의 측면에서, 본 발명은 적어도 하나의 오일, 적어도 하나의 친수성 계면활성제, 적어도 하나의 공-계면활성제, 및/또는 적어도 하나의 공-용매 및 적어도 0.1 wt%의 칸나비노이드를 포함하는, 칸나비노이드-담지된 제형을 제공한다.
- [0015] 본 발명의 제형은 일반적으로 마이크로에멀전의 형태이다. 마이크로에멀전 (MEs)은 이들의 자발적 형성, 높은 가용화 능력 및 물리적 안정성 때문에 잘 알려진 약물의 정맥 내 전달용 비히클이다 [1]. 특정 유형의 마이크로에멀전은 나노 규모의 액적 크기를 특징으로 하는 자발적으로-형성된 마이크로에멀전이며, 이는 새롭고 진보된 전달 비히클의 범주이다. 이러한 마이크로에멀전은 이전에 연구되었고, 비-가용성 약물과 기능 식품 (nutraceuticals)을 가용화시키는 이들의 능력이 입증되었다 [2-7]. 제형은 계면활성제 및 오일을 포함하는 나노액적 (nanodroplets)의 자기-조립 마이크로에멀전 시스템이다. 본 명세서에서 더 설명되는 바와 같이, 본 발명의 시스템은 적어도 하나의 오일, 적어도 하나의 친수성 계면활성제 및 적어도 하나의 용매를 포함하고, 공-계면활성제, 공-용매 및 인지질과 같은 추가 성분을 더 포함할 수 있다. 본 발명에서, 용어 **마이크로에멀전 (들)**은, 달리 정의되지 않는 한, 이러한 제형을 나타낼 것이다. 용어 "**마이크로에멀전**" 및 "**제형**"은 혼용될 것이다.
- [0016] 본 발명의 제형은 수상으로 완전히 점진적으로 희석되어 마이크로에멀전을 형성할 수 있는 실질적으로 물-없는 (최대 10 wt% 물 함유) 농축물의 형태일 수 있다. 더 설명될 바와 같이, 본 발명의 농축된 형태는 당해 기술분야에 알려진 통상적인 마이크로에멀전과는 달리, 물로 완전히 희석 가능하다. **희석된 제형 (희석된 마이크로에멀전)**은 나노-크기의 균일한 (단-분산) 구조이며, 유상과 수상 사이의 제로 계면 장력(zero interfacial tension)을 나타내고, 뉴턴 유체(Newtonian fluids)와 같이 행동한다. 제형은 계면활성제와 오일이 혼합할 때 자기-조립되어 물-없는 역 미셀(reverse micelles)을 형성한다. 물 또는 수용액으로 희석 시, 물-팽윤된 미셀 또는 유-중-수(water-in-oil) 나노액적이 형성되어, 수상, 예를 들어 물의 존재 하에 이중연속 메조상(bicontinuous mesophases)으로 전도될 수 있다. 추가 희석 시, 이들은 수-중-유 액적으로 (우산형) 전도된다.
- [0017] 이론에 얽매이지 않고, 이러한 시스템은 오일-용매화된 클러스터 또는 계면활성제의 짧은 도메인으로 구성되지만, 고전적인 역 미셀과는 다르다. 소량의 수성 매질과 혼합될 때 수화되고 용매화된 계면활성제가 형성되고, 수상으로 추가 희석 시 이들은 추출된 칸나비노이드 분자를 이들의 코어로 포획하는 수-중-유 (O/W) 나노액적으로 쉽게 변환된다. O/W 마이크로에멀전으로의 변환은 자발적이다, 즉, 전단력, 기계력 또는 과도한 가열 조건을 사용할 필요가 없다. 칸나비노이드는 역 미셀의 코어에 포획되어 이중연속 영역에서 희석 시 유상과 수상 사이의 계면에 남아 있다; 이후, 일단 O/W 마이크로에멀전이 형성되면, 칸나비노이드 분자는 액적의 코어에 위치하게 된다. 칸나비노이드 및 계면활성제 (및 공-계면활성제, 사용 시) 간의 상호작용 (물리적 착화)은, 역 미셀의 구조적 변환을 통해 오일 코어 내에 추출된 칸나비노이드를 이중연속 영역으로 및 최종적으로 O/W 마이크로에멀전으로 유지시켜, 제형을 안정화시키고 이의 투여 전에 (즉, 저장 동안) 오일 코어로부터 칸나비노이드의 바람직하지 않은 방출을 방지할 수 있다.
- [0018] 본 발명의 제형은 나노-크기의 액적을 갖는 열역학적으로 안정한 마이크로에멀전을 제공하며, 응집, 유착(coalescence) 또는 상분리 없이, 장기간 동안 안전하게 저장될 수 있다. 또한, 본 발명의 제형은 실질적으로 균일하고 안정한 액적 크기, 일반적으로는 나노미터 규모 및 좁은 크기 분포를 갖는 것을 특징으로 한다. 액적

크기의 변화는 일단 투여되면 칸나비노이드의 방출을 손상시킬 수 있기 때문에, 액적 크기의 안정성은 중요하다. 또한, 칸나비노이드-담지된 제형은, 회석된 형태가 아닌 경우, 실질적으로 물이 전혀 없기 때문에, 미생물 성장을 지지하지 못한다 (또는 최소화한다). 또한, 제형은 이들의 높은 안정성 및 작은 액적 크기로 인해, 가열 멸균, 0.22 μ m 여과기를 통한 여과, UV 및 당해 기술분야에 알려진 다른 방법과 같은 다양한 방법으로 자기-오염의 위험 없이, 그리고 제형의 유익한 구조를 손상시키지 않고 멸균될 수 있다.

[0019] 본 발명에서, 제형은 다양한 공급원으로부터 칸나비노이드를 가용화하도록 설계되어, 칸나비노이드-담지된 제형 (칸나비노이드-담지된 마이크로에멀전)이 실질적으로 물을 함유하지 않도록 하고, "요구에 따라" 및 임의의 유형의 수용액 (완충제, 주사용수, 식염수, 등장성 혼합물 등)으로 적용 또는 투여 경로에 따라 쉽게 회석되거나 또는 더 제형화될 수 있다.

[0020] 따라서, 일 실시예에서, 마이크로에멀전은 본질적으로 물이 전혀 없다. 어구 **본질적으로 물이 전혀 없는**은 최대 10 wt%의 물을 함유하는 제형을 나타내는 것을 의미한다. 다른 실시예에서, 제형은 물이 없다.

[0021] **칸나비노이드**는 뇌에서 신경전달물질(neurotransmitter) 방출을 억제하기 위해 세포에서 칸나비노이드 수용체에 대한 활성을 갖는 향정신성 및 비-향정신성 화합물의 군이다. 이 용어는 합성적으로 얻어진 칸나비노이드뿐만 아니라, 다양한 처리 방법 또는 추출 방법에 의해 천연 공급원으로부터 얻어진 칸나비노이드를 포함하는 것을 의미한다. 칸나비노이드는 칸나비게롤릭산 (cannabigerolic acid; CBGA), 칸나비게롤릭산 모노메틸에테르 (cannabigerolic acid monomethylether; CBGAM), 칸나비게롤 (cannabigerol; CBG), 칸나비게롤 모노메틸에테르 (cannabigerol monomethylether; CBGM), 칸나비게로바리닉산 (cannabigerovarinic acid; CBGVA), 칸나비게로바린 (cannabigerovarin; CBGV), 칸나비크로메닉산 (cannabichromenic acid; CBCA), 칸나비크로멘 (cannabichromene; CBC), 칸나비크로메바리닉산 (cannabichromevarinic acid; CBCVA), 칸나비크로메바린 (cannabichromevarin; CBCV), 칸나비디올릭산 (cannabidiolic acid; CBDA), 칸나비디올 (cannabidiol; CBD), 칸나비디올 모노메틸에테르 (cannabidiol monomethylether; CBDM), 칸나비디올-C₄ (CBD-C₄), 칸나비디바리닉산 (cannabidivarinic acid; CBDVA), 칸나비디오르콜 (cannabidiorcol; CBD-C₁), 델타-9-테트라히드로칸나비놀릭산 A (delta-9-tetrahydrocannabinolic acid A; THCA-A), 델타-9-테트라히드로칸나비놀릭산 B (THCA-B), 델타-9-테트라히드로칸나비놀 (delta-9-tetrahydrocannabinol; THC), 델타-9-테트라히드로칸나비놀릭산-C₄ (THCA-C₄), 델타-9-테트라히드로칸나비놀-C₄ (THCA-C₄), 델타-9-테트라히드로칸나비바리닉산 (delta-9-tetrahydrocannabivarinic acid; THCVA), 델타-9-테트라히드로칸나비바린 (delta-9-tetrahydrocannabivarin; THCV), 델타-9-테트라히드로칸나비오르콜릭산 (delta-9-tetrahydrocannabiorcolic acid; THCA-C₁), 델타-9-테트라히드로칸나비오르콜 (delta-9-tetrahydrocannabiorcol; THC-C₁), 델타-7-cis-이소-테트라히드로칸나비바린, 델타-8-테트라히드로칸나비놀릭산 A (Δ^8 -THCA), 델타-8-테트라히드로칸나비놀 (Δ^8 -THC), 칸나비시클롤릭산 (cannabicyclolic acid; CBLA), 칸나비시클롤 (cannabicyclol; CBL), 칸나비시클로바린 (cannabicyclovarin; CBLV), 칸나비엘소익산 A (cannabielsoic acid A; CBEA-A), 칸나비엘소익산 B (CBEA-B), 칸나비엘소인 (cannabielsoin; CBE), 칸나비놀릭산 (cannabinolic acid; CBNA), 칸나비놀 (cannabinol; CBN), 칸나비놀 메틸에테르 (cannabinol methylether; CBNM), 칸나비놀-C₄ (CBN-C₄), 칸나비바린 (cannabivarin; CBV), 칸나비놀-C₂ (CBN-C₂), 칸나비오르콜 (cannabiorcol; CBN-C₁), 칸나비노디올 (cannabinodiol; CBND), 칸나비노디바린 (cannabinodivarin; CBVD), 칸나비트리올 (cannabitriol; CBT), 10-에톡시-9-히드록시-델타-6a-테트라히드로칸나비놀, 8,9-디히드록시-델타-6a-테트라히드로칸나비놀, 칸나비트리올바린 (cannabitriolvarin; CBTV), 에톡시-칸나비트리올바린 (CBTVE), 데히드로칸나비퓨란 (dehydrocannabifuran; DCBF), 칸나비퓨란 (CBF), 칸나비크로마논 (cannabichromanon; CBCN), 칸나비시트란 (cannabicitran; CBT), 10-옥소-델타-6a-테트라히드로칸나비놀 (OTHc), 델타-9-cis-테트라히드로칸나비놀 (cis-THC), 3,4,5,6-테트라히드로-7-히드록시- α - α -2-트리메틸-9-n-프로필-2,6-메타노-2H-1-벤즈옥소신-5-메탄올 (OH-iso-HHCV), 칸나비리프솔 (cannabiripsol; CBR), 트리히드록시-델타-9-테트라히드록시칸나비놀 (triOH-THC), 및 임의의 기타 칸나비노이드 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다.

[0022] 일 실시예에서, 칸나비노이드는 CBD 또는 CBDA 이다.

[0023] 다른 실시예에서, 칸나비노이드는 THC 이다.

[0024] 일 실시예에서, 칸나비노이드-담지된 제형은 약 0.1 내지 12 wt%의 칸나비노이드를 포함한다. 다른 실시예에서, 칸나비노이드-담지된 제형은 약 0.1 내지 11 wt%의 칸나비노이드, 약 0.1 내지 10 wt%의 칸나비노이드, 약 0.1

내지 9 wt%의 칸나비노이드, 또는 약 0.1 내지 8 wt%의 칸나비노이드를 포함할 수 있다. 일부 다른 실시예에서, 칸나비노이드-담지된 제형은 약 0.5 내지 12 wt%의 칸나비노이드, 약 1 내지 12 wt%의 칸나비노이드, 약 1.5 내지 12 wt%의 칸나비노이드, 또는 약 2 내지 12 wt%의 칸나비노이드를 포함할 수 있다. 다른 실시예에서, 칸나비노이드-담지된 제형은 약 0.5 내지 11 wt%의 칸나비노이드, 약 1 내지 10 wt%의 칸나비노이드, 약 1.5 내지 9 wt%의 칸나비노이드, 또는 약 2 내지 8 wt%의 칸나비노이드를 포함할 수 있다.

[0025] 상기한 바와 같이, 본 발명의 제형은 적어도 하나의 오일, 적어도 하나의 친수성 계면활성제, 적어도 하나의 공-계면활성제, 및 적어도 0.1 wt%의 적어도 하나의 칸나비노이드를 포함하고, 임의로 적어도 하나의 공-용매를 더 포함한다.

[0026] 본 발명의 제형은 칸나비노이드 공급원, 예를 들어 테르펜, 정유 등에 존재할 수 있는 다른 성분을 가용화하도록 추가로 맞게 조정될 수 있다.

과제의 해결 수단

[0027] 본 발명의 문맥에서, 용어 **오일**은 칸나비노이드가 용해된 천연 또는 합성 오일을 나타낸다. 광유, 파라핀유, 식물성유, 글리세라이드, 지방산의 에스터, 액체 탄화수소 등을 포함하여, 본 발명의 마이크로에멀전에 사용된 오일은 피험자에게 투여하기 위해 승인되어야 한다.

[0028] 일 실시예에 따르면, 오일은 중쇄 트리글리세라이드 (MCT), 올리브유, 대두유, 카놀라유, 면실유, 팜올레인 (palmolein), 해바라기유, 옥수수유, 팽지씨유, 포도씨유, 대마유(hemp oil), 석류유(pomegranate oil), 아보카도유, 박하유 (peppermint oil), 토마토유(tomato oil), 이소프로필 미리스테이트, 올레일 락테이트, 코코 카프릴로카프레이트(coco caprylocaprate), 헥실 라우레이트(hexyl laurate), 올레일 아민(oleyl amine), 올레산 (oleic acid), 올레일 알콜, 리놀레산 (linoleic acid), 리놀레일 알콜(linoleyl alcohol), 에틸 올레에이트, 헥산, 헵탄, 노난, 데칸, 도데칸, D-리모넨, 멸구슬유(neem oil), 라벤더유, 박하유, 아니스유(anise oil), 로즈마리유(rosemary oil), 세이지유(sage oil), 히비스커스유 (hibiscus oil), 베리유(berries oil) (임의의 유형), 멘톨(menthol), 캡사이신 (capsaicin), 포도씨유, 호박유(pumpkin oil), 대마유 및 유사 정유 또는 트리글리세라이드 또는 지방산의 에스터 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다.

[0029] 일 실시예에 따르면, 오일은 약 0.5 내지 20 wt%의 양으로 제형 내에 존재할 수 있다. 다른 실시예에 따르면, 오일은 약 1 내지 10 wt%의 양으로 제형 내에 존재한다.

[0030] 제형은 적어도 하나의 친수성 계면활성제를 포함한다. 용어 **친수성 계면활성제**는 친수성을 갖는 이온성 또는 비-이온성 계면활성제, 즉 물에 대한 친화도를 갖는 계면활성제를 나타낸다. 예시적인 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 및 포화 및 불포화 피마자유의 폴리옥시에틸렌 에스터, 에톡실화 모노글리세롤 에스터, 에톡실화 지방산 및 단쇄 및 중쇄 및 장쇄 지방산의 에톡실화 지방산 등이다.

[0031] 일 실시예에서, 적어도 하나의 친수성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌, 에톡실화 (20EO) 소르비탄 모노라우레이트 (T20), 에톡실화 (20EO) 소르비탄 모노스테아레이트/팔미테이트 (T60), 에톡실화 (20EO) 소르비탄 모노올레에이트/리놀레에이트 (T80), 에톡실화 (20EO) 소르비탄 트리올레에이트 (T85), 피마자유 에톡실화 (20EO 내지 40EO); 수소화 피마자유 에톡실화 (20 내지 40EO), 에톡실화 (5-40 EO) 모노글리세라이드 스테아레이트/팔미테이트, 폴리옥실 35 피마자유로부터 선택된다. 다른 실시예에 따르면, 친수성 계면활성제는 Solutol HS15 (폴리 에틸렌 글리콜 (15)-히드록시스테아레이트), 폴리옥실 35 피마자유, 폴리소르베이트 40 (Tween 40), 폴리소르베이트 60 (Tween 60), 폴리소르베이트 80 (Tween 80), Mirj S40, 올레오일 마크로폴글리세라이드(Oleoyl macroglycerides), 폴리글리세릴-3 디올레에이트, 에톡실화 히드록시스테아레이트; 데카글리세롤 모노라우레이트, 데카글리세롤 모노올레에이트, 헥사글리세롤 모노올레에이트 및 헥사글리세롤 모노라우레이트와 같은 폴리글리세롤 에스터; 수크로오스 모노올레에이트, 수크로오스 모노라우레이트 등으로부터 선택된다.

[0032] 일 실시예에 의해, 제형은 약 30 내지 85 wt%의 상기 친수성 계면활성제를 포함할 수 있다. 일부 다른 실시예에 의해, 제형은 약 35 내지 80 wt%의 친수성 계면활성제를 포함할 수 있다.

[0033] 용어 **공-계면활성제**는 일단 제형이 수성 액체와 혼합되면, 균질한 혼합물의 형성을 허용하는 거의 제로 (또는 제로)로 유상과 수상 사이의 계면 장력을 낮출 수 있는 (친수성 계면활성제와 함께), 친수성 계면활성제와는 다른, 임의의 제제를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 일 실시예에 따르면, 공-계면활성제는 폴리올, 디글리세라이드, 폴리옥시에틸렌 등으로부터 선택된다.

- [0034] 공-계면활성제는 적어도 하나의 **폴리올**, 즉, 적어도 2 히드록실 기를 함유하는 알콜, 예를 들어 에틸렌 글리콜, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 소르비톨, 만니톨, 락티톨(lactitol), 자일리톨 등일 수 있다.
- [0035] 일 실시예에서, 공-계면활성제는 글리세롤, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 에톡시 수소화 피마자유, 포화 및 불포화 지방산의 소르비탄 에스터 (Spans), 인지질, 왁스 (카르나우바(carnauba), 밀랍(beeswax), 칸데릴라 (candelilla))로부터 선택될 수 있다. 일 실시예에서, 공-계면활성제는 약 1 내지 50 wt%의 양으로 제형 내에 존재한다. 다른 실시예에서, 공-계면활성제는 약 5 내지 45 wt%의 양으로 제형 내에 존재한다.
- [0036] **공-용매**는 폴리올, 예를 들어 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 자일리톨 또는 에탄올, 프로판올, 이소-프로판올 등과 같은 단쇄 알콜일 수 있다.
- [0037] 본 명세서에 기재된 제형은 자발적으로 형성된 마이크로에멀전이며, 실질적으로 제로 계면 장력을 제공하는 효과적인 균형을 특징으로 한다. 이러한 균형은 계면활성제 및 공-계면활성제의 조합에 의해 얻어질 수 있다. 따라서, 일 실시예에서, 친수성 계면활성제 및 공-계면활성제 사이의 비는 약 1:1 내지 6:1 (wt/wt) 이다. 다른 실시예에서, 친수성 계면활성제 및 공-계면활성제 사이의 비는 약 1:1 내지 4:1 (wt/wt) 일 수 있다.
- [0038] 제형은 추가 성분을 더 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 제형은 적어도 하나의 용매를 더 포함할 수 있다. 용어 **용매**는 오일에서 혼화성이며 이와 함께 칸나비노이드를 용해시키고 안정화시키는 균질한 유상을 형성하는, 오일과는 다른, 유기 화합물을 나타낸다. 일 실시예에 따르면, 용매는 액체 탄화수소, 알콜 등으로부터 선택될 수 있다. 일 실시예에 따르면, 용매는 에탄올, 프로판올, 이소프로필 알콜, 아세트산, 프로피온산, 푸마르산, 타르타르산 및 이의 유도체, 락트산, 말레산 (maleic acid), 말산(malic acid) 등으로부터 선택될 수 있다.
- [0039] 일 실시예에서, 용매는 약 0.1 내지 25 wt%의 양으로 제형 내에 존재할 수 있다. 일부 다른 실시예에서, 제형은 약 0.1 내지 15 wt%의 용매를 포함할 수 있다.
- [0040] 제형 내에 다른 추가 성분은, 일 실시예에 의해, 적어도 하나의 인지질일 수 있다. 대두 레시틴, 팽지씨 레시틴, 옥수수 또는 해바라기 레시틴, 계란 레시틴, Epicorn 200, Phosal 50 PG, 디올레일 포스파티딜콜린 (dioleoyl phosphatidylcholine; DOPC), 올레일 팔미토일 포스파티딜콜린 (POPC)과 같은 **인지질**, 및 상응하는 세린, 에탄올아민, 글리세롤 등이 사용될 수 있다. 이러한 실시예에 따르면, 제형은 약 1 내지 10 wt%의 인지질을 포함할 수 있다.
- [0041] 추가 실시예에서, 본 명세서에 기재된 제형은 항산화제 (토코페롤), 보존제, 막-관통제(membrane-piercing agent), 막관통 침투 향상제(transmembrane penetration enhancers) (예를 들어, 트랜스큐톨(transcutol), 이소소르비드, 올레산, 프로필렌 글리콜, 말토텍스트린, 시클로텍스트린 등), 오일/물 가용성 비타민, BHA, BHT, TBHQ, 프로필레이트 및 이의 유도체 등으로부터 선택된 적어도 하나의 첨가제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0042] 일 실시예에서, 제형은 (i) 적어도 하나의 칸나비노이드, (ii) 중쇄 트리글리세라이드 (MCT), 글리세린, 글리세롤, 피마자유, R-(+)-리모넨, 이소프로필 미리스테이트, 에틸 라우레이트, 에틸 카프레이트, 올리브유, 올레산, 및 트리아세틴으로부터 선택된 적어도 하나의 오일, (iii) 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리옥실 35 피마자유 (크레모포 피마자유), Mirj S40, HEC040 (에톡시 40 수소화 피마자유), 라브라솔(Labrasol) (올레오일 마크로글리세라이드(oleoyl macroglycerides)), 글리세롤, 및 수크로오스 모노/디라우레이트로부터 선택된 적어도 하나의 친수성 계면활성제, (iv) 폴리프로필렌 글리콜 (PG) 및 Plurol Oleique CC 497 (폴리글리세릴-3 디올레레이트)로부터 선택된 적어도 하나의 공-계면활성제, 및 임의로 적어도 하나의 인지질 및/또는 올레산, 트랜스큐톨, 아세트산, 에탄올 및 이소프로필 알콜로부터 선택된 적어도 하나의 용매를 포함한다.
- [0043] 다른 실시예에서, 제형은 하기의 제형으로부터 선택된다:
- [0044] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), 중쇄 트리글리세라이드 (MCT), 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리옥실 35 피마자유 (크레모포 피마자유), 폴리프로필렌 글리콜 (PG), 에탄올, 및 적어도 하나의 인지질; 또는
- [0045] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), 중쇄 트리글리세라이드 (MCT), 글리세린, 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리옥실 35 피마자유 (크레모포 피마자유), 폴리프로필렌 글리콜 (PG), 에탄올, 및 적어도 하나의 인지질; 또는
- [0046] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), 중쇄 트리글리세라이드 (MCT), 올레산, 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리옥실 35 피마자유 (크레모포 피마자유), 폴리프로필렌 글리콜 (PG), 에탄올, 및 적어도 하나의

인지질; 또는

- [0047] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), R-(+)-리모넨, 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리프로필렌 글리콜 (PG), 및 에탄올; 또는
- [0048] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), R-(+)-리모넨, 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리옥실 35 피마자유 (크레모포 피마자유), 및 폴리프로필렌 글리콜 (PG); 또는
- [0049] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), 중쇄 트리글리세라이드 (MCT), 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리옥실 35 피마자유 (크레모포 피마자유), 및 폴리프로필렌 글리콜 (PG); 또는
- [0050] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), 이소프로필 미리스테이트, 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리옥실 35 피마자유 (크레모포 피마자유), 및 폴리프로필렌 글리콜 (PG); 또는
- [0051] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), 에틸 라우레이트, 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리옥실 35 피마자유 (크레모포 피마자유), 및 폴리프로필렌 글리콜 (PG); 또는
- [0052] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), MCT, 글리세롤, 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리옥실 35 피마자유 (크레모포 피마자유), 폴리프로필렌 글리콜 (PG), 및 에탄올; 또는
- [0053] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), MCT, 글리세롤, 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리옥실 35 피마자유 (크레모포 피마자유), 폴리프로필렌 글리콜 (PG), 에탄올, 및 적어도 하나의 인지질; 또는
- [0054] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), MCT, 글리세롤, 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리옥실 35 피마자유 (크레모포 피마자유), 폴리프로필렌 글리콜 (PG), 에탄올, 트랜스큐톨, 및 적어도 하나의 인지질; 또는
- [0055] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), MCT, 글리세롤, 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리옥실 35 피마자유 (크레모포 피마자유), 폴리프로필렌 글리콜 (PG), 에탄올, 올레산, 및 적어도 하나의 인지질; 또는
- [0056] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), MCT, 글리세롤, 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리옥실 35 피마자유 (크레모포 피마자유), 폴리프로필렌 글리콜 (PG), 에탄올, 트랜스큐톨, 올레산, 및 적어도 하나의 인지질; 또는
- [0057] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), R-(+)-리모넨, 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리프로필렌 글리콜 (PG), 및 에탄올; 또는
- [0058] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), 피마자유, 폴리소르베이트 80 (Tween 80), Mirj S40, 폴리프로필렌 글리콜 (PG), 에탄올, 및 적어도 하나의 인지질; 또는
- [0059] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), MCT, 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리옥실 35 피마자유 (크레모포 피마자유), 폴리프로필렌 글리콜 (PG), 에탄올, 올레산, 및 적어도 하나의 인지질; 또는
- [0060] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), 에틸 카프레이트, 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리프로필렌 글리콜 (PG), 에탄올, 및 적어도 하나의 인지질; 또는
- [0061] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), 에틸 카프레이트, HECO 40, 폴리글리세릴-3 디올레에이트 (CC497), 폴리프로필렌 글리콜 (PG), 아세트산, 및 적어도 하나의 인지질; 또는
- [0062] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), 올리브유, 라브라솔 (올레오일 마크로글리세라이드), 폴리글리세릴-3 디올레에이트 (CC497), 및 에탄올; 또는
- [0063] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), 올리브유, 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리프로필렌 글리콜 (PG), 에탄올, 및 적어도 하나의 인지질; 또는
- [0064] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), MCT, 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리옥실 35 피마자유 (크레모포 피마자유), 폴리프로필렌 글리콜 (PG), 및 적어도 하나의 인지질; 또는
- [0065] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), MCT, 올레산, 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리옥실 35 피마자유 (크레모포 피마자유), 글리세롤, 폴리프로필렌 글리콜 (PG), 에탄올, 및 적어도 하나의 인지질; 또는
- [0066] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CDB), 리모넨, 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리프로필렌 글리

콜 (PG), 및 에탄올; 또는

- [0067] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CBD), 트리아세틴, 폴리소르베이트 80 (Tween 80), 폴리프로필렌 글리콜 (PG), 및 적어도 하나의 인지질; 또는
- [0068] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CBD), 트리아세틴, 라브라솔 (올레오일 마크로글리세라이드), 폴리옥실 35 피마자유 (크레모포 피마자유), 폴리프로필렌 글리콜 (PG), 이소프로판올, 및 적어도 하나의 인지질; 또는
- [0069] - 적어도 하나의 칸나비노이드 (예를 들어, CBD), MCT, 수크로오스 모노/디라우레이트, 폴리프로필렌 글리콜 (PG), 이소프로판올, 및 적어도 하나의 인지질.
- [0070] 본 명세서에서 입증되는 바와 같이, 칸나비노이드-담지된 제형은 산성 환경, 특히 위액(gastric fluid)에서 칸나비노이드를 안정화시킨다. 칸나비노이드가 CBD인 경우, 제형은 CBD의 THC로의 변환 속도를 감소시킬 수 있다.
- [0071] 상기 설명된 바와 같이, 본 발명의 제형은 나노 미터 크기, 실질적으로 균일한, 물-없는 연속 상에 분포된 오일-용매화된 클러스터 또는 계면활성제의 짧은 도메인으로 구조화된다. 일 실시예에서, 제형은 약 5 내지 약 100 나노미터, 바람직하게는 약 10 내지 30 nm의 오일 액적 크기를 가질 수 있다.
- [0072] **액적 크기**는 측정된 액적의 직경의 산술 평균(arithmetic mean)을 나타내며, 직경은 평균값으로부터 $\pm 15\%$ 의 범위이다.
- [0073] 하나의 측면에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 칸나비노이드-담지된 제형의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 마이크로에멀전과 칸나비노이드 공급원을 혼합하는 단계를 포함한다.
- [0074] **혼합**은 단순한-혼합(sheer-mixing)을 포함하지 않는 임의의 적당한 알려진 방법, 예를 들어 수동 혼합, 자기 교반(magnetically stirring), 페달에 의한 혼합 등에 의해 수행될 수 있다. 일 실시예에서, 혼합은 약 2-60분 동안 수행된다. 다른 실시예에서, 혼합은 약 15-60°C의 온도에서 수행된다.
- [0075] **칸나비노이드 공급원**은 바람직한 칸나비노이드를 함유하는 천연, 반-합성 또는 합성인 임의의 공급원을 나타내는 것을 의미한다. 일 실시예에서, 칸나비노이드 공급원은 실질적으로 순수한 칸나비노이드 (예를 들어, 순수한 CBD), 결정성 형태의 칸나비노이드, 천연 칸나비노이드 공급원 (예를 들어, 칸나비스 식물 부분), 및 (임의의 알려진 추출 방법에 의해 얻어진) 칸나비노이드 추출물로부터 선택된다.
- [0076] 공급원이 칸나비노이드 추출물인 경우, 이러한 추출물은 오일 추출, 용매 추출에 의해 얻어질 수 있으며, 및/또는 CO₂ 추출에 의해 얻어진 추출물일 수 있다.
- [0077] 칸나비노이드 공급원이 천연 칸나비노이드 공급원인 경우, 일 실시예에 의해, *칸나비스* 속의 식물일 수 있다. 식물은 *칸나비스 사티바* (*Cannabis sativa*), *칸나비스 인디카* (*Cannabis indica*), *칸나비스 루테랄리스* (*Cannabis ruderalis*), 및 이들의 임의의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 식물은 임의의 자연적으로-발생하는 품종, 임의의 원예 변이체(horticultural variant), *칸나비스* 속에서 분류된 재배되거나 또는 조작된 품종일 수 있다.
- [0078] 본 발명의 방법은 칸나비노이드를 함유할 수 있는 식물 공급원의 임의의 부분을 이용하여 수행될 수 있다; 즉, 일 실시예에서, 식물 공급원은 칸나비스 꽃, 꽃차례(inflorescences), 새싹, 열매, 과피(pericarp), 종자, 잎, 줄기(stems), 대 (stalks), 뿌리, 및 이들의 임의의 혼합물로부터 선택된다.
- [0079] 식물 공급원은 예를 들어 잘게 썰고, 과립화된, 분말, 과립, 펠릿, 정제, 박편(flake), 조각(shreddings) 또는 식물 부분 (예를 들어, 온전한 잎, 종자, 온전한 꽃차례 등)과 같은 임의의 바람직한 형태로 제공될 수 있다. 식물 공급원은 새로운, 냉동, 동결 건조, 반-건조(semi-desiccated) 또는 건조로 제공될 수 있다.
- [0080] 식물을 칸나비노이드의 공급원으로 사용할 때, 칸나비노이드는 본 발명의 제형을 이용하여 식물 공급원으로부터 추출될 수 있다. 용어 **추출** 또는 이의 임의의 언어적 변화는, 식물 공급원으로부터의 바람직한 칸나비노이드를 제형의 가용화 유상으로의 전달을 나타내는 것을 의미한다. 이러한 실시예에서, 식물 공급원 대 제형의 중량비(wt/wt)는 1:5 내지 1:100 일 수 있다.
- [0081] 추출은 일반적으로 제형 및 칸나비노이드 공급원을, 예를 들어 50-6000 rpm으로 교반하거나 또는 완전히 혼합하여 수행된다.
- [0082] 다른 실시예에서, 칸나비노이드 공급원은 이의 순수한 형태의 천연 공급원이 아니다 (즉, 식물 부분이 아니다);

즉, 상기 공급원은 실질적으로 순수한 칸나비노이드 (예를 들어, 순수한 CBD), 결정성 형태의 칸나비노이드, 또는 (임의의 알려진 추출 방법에 의해 얻어진) 칸나비노이드 추출물일 수 있다.

[0083] 때때로, 제형 내 칸나비노이드의 가용화를 증가시키려고 할 때, 일단 제형의 칸나비노이드 공급원 및 다른 성분이 혼합되면, 제형은 균질화될 수 있다. **균질화**, 또는 이의 임의의 언어적 변화는, 혼합물에 단순한 힘을 적용하여 공급원으로부터 바람직한 칸나비노이드의 가용화를 허용하는 밀접한 접촉을 형성하는 과정을 나타낸다. 균질화는 균질기 및 고속 기계적 교반을 포함하나 이에 한정되지 않는 임의의 적당한 수단에 의해 수행될 수 있다. 본 발명의 방법에서 사용된 제형은 나노미터 크기의 구조를 가지기 때문에, 균질화는 미셀 크기 및/또는 구조에 대하여 거의 영향을 미치지 않음을 유의해야 한다.

[0084] 일 실시예에서, 균질화는 약 1분 내지 약 60분 동안 수행될 수 있다. 다른 실시예에서, 균질화는 약 1분 내지 45분, 약 1분 내지 30분, 또는 심지어 약 1분 내지 20분 동안 수행된다. 일부 다른 실시예에서, 균질화는 약 5분 내지 약 60분, 약 10분 내지 약 60분, 약 15분 내지 약 60분, 또는 심지어 약 20분 내지 약 60분 동안 수행될 수 있다.

[0085] 일 실시예에서, 균질화는 약 5 내지 약 70 °C의 온도에서 수행될 수 있다. 다른 실시예에서, 균질화는 약 15 내지 약 70 °C, 약 20 내지 약 70 °C, 약 25 내지 약 70 °C, 또는 약 30 내지 약 70 °C의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 다른 실시예에서, 균질화는 약 10 내지 약 65 °C, 약 10 내지 약 60 °C, 약 10 내지 약 55 °C, 약 10 내지 약 50 °C, 약 10 내지 약 45 °C, 또는 심지어 약 10 내지 약 40 °C의 온도에서 수행될 수 있다. 다른 실시예에서, 균질화는 약 15 내지 약 60 °C, 약 20 내지 약 50 °C, 또는 약 25 내지 약 45 °C의 온도에서 수행될 수 있다.

[0086] 칸나비노이드 공급원으로부터의 칸나비노이드의 추가 담지량은 추가의 가용화 주기를 이용하여 수행됨으로써, 주어진 양의 칸나비노이드 공급원으로부터 얻어진 수율을 극대화시킬 수 있다.

[0087] 본 발명의 제형은 그대로, 즉 실질적으로 물-없는 농축된 형태의 칸나비노이드로 사용될 수 있거나, 또는 희석되거나 또는 다양한 약학 조성물로 더 제형화될 수 있다. 따라서, 다른 측면에 의해, 본 발명은 본 명세서에 기재된 칸나비노이드-담지된 제형을 포함하는 약학 조성물 또는 기능 식품 조성물을 제공한다.

[0088] 본 발명의 희석된 형태뿐만 아니라, 농축물은 시간이 지남에 따라 제형의 안정성을 크게 증가시키고, 오염의 위험을 감소시키며, 다양한 농도 (다양한 용량) 및 희석된 형태로의 이의 적용 범위를 넓히는 반면, 의료 전문가가 사용하기 전에 어떻게, 언제 및 어떤 제형으로 준비할 것인지 결정할 수 있다.

[0089] 용어 **농축물** (또는 이의 임의의 언어적 변화)은 실질적으로 물-없는, 오일-기반 구조의 오일/계면활성제 시스템을 나타내며, 여기서 계면활성제 꼬리는 칸나비노이드 및 계면활성제/공-계면활성제 시스템에 의해 가용화되어 수상 희석제에 의해 완전히 희석되는 것을 가능하게 하여 (**희석 가능성**) 투여용 희석된 제형을 형성한다. 즉, 농축물은 적당한 희석제, 일반적으로 주사용수 또는 식염수에서 신속하고 완전하게 희석되도록 설계되어, 이제 기재될 바와 같이, **희석된 제형**을 형성한다. 적당한 희석제로 희석 시, 본 발명의 농축물은 소량 희석 시 (약 20-30 wt%) 유-중-수 나노액적을 형성하는 제 1 "계면활성제의 불분명한(ill-defined) 용매화 도메인 (또는 클러스터)" 메조상인 마이크로에멀전을 자발적으로 형성하고; 추가 희석 시 이중연속 메조상 및 수-중-유 (O/W) 나노액적으로 변환시키고, 여기서 희석제는 연속 상을 형성하는 반면, 유상은 나노미터 크기의 별개의 액적의 형태 (즉, 희석된 제형)이다. 상기한 바와 같이, 희석된 제형은 자발적으로, 즉, 전단, 공동현상(cavitation) 또는 균질화 과정을 적용할 필요없이, 농축물로부터 형성된다.

[0090] 칸나비노이드 투여 용량의 공식화 및 더 나은 조절에 유연성을 제공하는 것 이외에, 본 명세서에 기재된 방법에 의해 제조된 농축물은 실질적으로 물이 없다, 즉 전혀 없다. 일단 물이 제형에 없으면 (즉, 최대 10 wt% 물), 농축물은 미생물 성장 (예를 들어, 진균 또는 박테리아)을 유지하는 환경이 결여되어, 오염의 위험없이 (또는 최소로) 더 오래 저장할 수 있다. 이론에 얽매이지 않고, 이러한 농축물에 대해 박테리아 오염이 거의 관찰되지 않는 이유 중 하나는 비결합된 물이 없을 수 있기 때문이며, 이로써 미생물 성장을 제한하고 칸나비노이드-담지된 제형의 저장 수명(shelf life)을 실질적으로 연장시킨다.

[0091] 농축물과 희석제 사이의 비는 제형에서 칸나비노이드의 바람직한 최종 농도에 의존한다. 일 실시예에 따르면, 희석된 제형은 약 75 내지 약 98 wt%의 희석제를 포함한다.

[0092] 일 실시예에서, 조성물은 동결 건조(lyophilization)를 위해, 즉 제형에 적어도 하나의 당, 예를 들어 텍스트린, 락토오스, 만니톨, 말토텍스트린, 에리트리톨, 소르비톨, 또는 임의의 다른 적당한 동결 건조 첨가제

를 첨가함으로써 제형화될 수 있다.

- [0093] 일 실시예에서, 약학 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 "**약학적으로/기능 식품적으로 허용가능한 담체**", 예를 들어, 비히클, 보조제, 부형제 또는 희석제는 통상의 기술자에게 잘 알려져 있으며 쉽게 이용 가능하다. 약학적으로 허용가능한 담체는 활성 화합물에 대해 화학적으로 불활성인 것 및 사용 조건 하에서 유해한 부작용 또는 독성을 갖지 않는 것이 바람직하다.
- [0094] 담체의 선택은 활성제 (즉, 칸나비노이드), 및 조성물을 투여하기 위해 사용된 특정 방법에 의해 부분적으로 결정될 것이다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물의 다양한 적당한 조성물이 있다.
- [0095] 수성 희석제는 물, 주사용수, 식염수, 텍스트로오스 용액, 물/알콜 혼합물, 수용액 (예를 들어, 당 및 감미제 용액 및 물-알콜 혼합물), 또는 3 내지 9의 pH를 갖는 완충제 또는 임의의 다른 등장성 용액 또는 향이 첨가된 물(flavored water)로부터 선택될 수 있다.
- [0096] 칸나비노이드는 오일 액적 내에 안정하게 함유되며 (즉, 가용화됨), 적당한 투여 표적으로 조절 가능하게 방출된다. 이론에 얽매이지 않고, 칸나비노이드-오일-계면활성제 시스템은 강한 가역적 분자 상호작용을 형성하여, 마이크로에멀전의 오일 액적 내에서 칸나비노이드의 가용화를 가능하게 한다.
- [0097] 약학 조성물은 투여 경로 및/또는 바람직한 특성의 제형, 예를 들어, 수성 및 비-수성 희석제, 등장성 멸균 주사 용액, 항산화제, 완충제, 정균제 (bacteriostats), 현탁화제, 가용화제, 증점제, 겔화제, 연화제 (emollients), 보습제, 안정화제, 보존제, 완충제, 착색제, 향료, 방향제, 향미제(flavoring agents), 향 차폐제(flavor masking agents), 흡수제, 충전제, 전해질, 단백질, 킬레이트화제 등에 따라 다양한 추가 성분을 포함할 수 있다.
- [0098] 일 실시예에서, 약학 조성물은 겔, 로션, 오일, 비누, 분무, 에멀전, 크림, 연고, 캡슐, 연질-겔 캡슐, 츄잉검, 패치, 협측-패치 및 다양한 다른 식품 및 보충제, 또는 용액으로부터 선택된 형태이다.
- [0099] 다른 실시예에서, 제형은 국소, 협측, 경구, 직장, 질, 경피, 피하, 정맥 내, 근육 내, 비강 내, 흡입, 안구내 또는 비경구를 포함하여, 다양한 투여 경로로 피험자의 순환계 내로 칸나비노이드의 전달에 적합할 수 있다.
- [0100] **경구 투여**에 적합한 조성물은 (a) 액체 용액, 예를 들어 물, 식염수, 또는 주스 (예를 들어, 오렌지 주스)와 같은 희석제에 용해된 유효량의 화합물 또는 이를 포함하는 조성물; (b) 각각 미리 결정된 양의 활성 성분을 고체 또는 과립으로 함유하는 캡슐, 향낭(sachets), 정제, 로젠지(lozenges) 및 트로키(troches); (c) 분말; (d) 적당한 액체의 현탁액; (e) 농축물 또는 희석된 마이크로에멀전; (f) 분무; (g) 흡입으로 이루어질 수 있다. 액체 제형은 약학적으로 허용가능한 계면활성제, 현탁화제 또는 유화제의 첨가 여부에 관계없이, 물 및 알콜, 예를 들어, 에탄올, 벤질 알콜 및 폴리에틸렌 알콜과 같은 희석제를 포함할 수 있다. 캡슐 형태는 예를 들어 계면활성제, 윤활제, 및 락토오스, 수크로오스, 인산 칼슘 및 옥수수 전분과 같은 불활성 충전제를 함유하는 통상적인 경질- 또는 연질-겔질 젤라틴 유형일 수 있다. 정제 형태는 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산, 미세결정 셀룰로오스, 아카시아, 젤라틴, 구아 검, 콜로이드성 이산화 규소, 활석(talc), 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 스테아르산, 및 기타 부형제, 착색제, 희석제, 완충제, 봉해제, 습윤제, 보존제, 향미제 및 약리학적으로 허용되는 담체 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 로젠지 형태는 향료, 일반적으로 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸트(tragacanth), 및 젤라틴 및 글리세린과 같은 불활성 염기의 활성 제형, 또는 활성 제형 이외에 당해 기술분야에 알려진 이러한 담체를 함유하는 수크로오스 및 아카시아, 에멀전, 겔 등을 포함하는 캔디(pastilles)에 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0101] 본 발명의 또 다른 측면은 통증 관련 질환 (진통제로서), 염증성 질환 및 질병 (항염증제로서), 식욕 억제 또는 자극 (식욕 억제제 또는 자극제), 구토 및 메스꺼움의 증상 (항구토제로서), 내장 및 장 질환, 불안과 관련된 질환 및 질병 (항불안제로서), 정신병과 관련된 질환 및 질병 (항정신병제로서), 발작 및/또는 경련과 관련된 질환 및 질병 (항경련제 또는 진경제로서), 수면 장애 및 질병 (항불면증제로서), 면역 억제에 의한 치료를 필요로 하는 질환 및 질병, 상승된 혈당 수준과 관련된 질환 및 질병 (항당뇨제로서), 신경계 저하와 관련된 질환 및 질병 (신경보호제로서), 염증성 피부 질환 및 질병 (예를 들어, 건선), 동맥 폐색과 관련된 질환 및 질병 (항허혈제로서), 박테리아 감염과 관련된 질환 및 질병, 진균 감염과 관련된 질환 및 질병, 증식성 질환 및 질병, 뼈 성장 억제와 관련된 질환 및 질병, 외상 후 장애 등으로부터 선택된 질병의 치료에 사용하기 위한, 본 발명의 칸나비노이드-담지된 제형 또는 약학 조성물을 제공한다.
- [0102] 추가 측면은, 통증 관련 질환, 염증성 질환 및 질병, 식욕 억제 또는 자극, 구토 및 메스꺼움의 증상, 내장 및 장 질환, 불안과 관련된 질환 및 질병, 정신병과 관련된 질환 및 질병, 발작 및/또는 경련과 관련된 질환 및 질

병, 수면 장애 및 질병, 면역 억제에 의한 치료를 필요로 하는 질환 및 질병, 상승된 혈당 수준과 관련된 질환 및 질병, 신경계 저하와 관련된 질환 및 질병, 염증성 피부 질환 및 질병, 동맥 폐색과 관련된 질환 및 질병, 박테리아 감염과 관련된 질환 및 질병, 진균 감염과 관련된 질환 및 질병, 증식성 질환 및 질병, 뼈 성장 억제와 관련된 질환 및 질병, 외상 후 장애 등으로부터 선택된 질병을 앓고 있는 피험자를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 본 발명의 칸나비노이드-담지된 제형 또는 약학 조성물을 피험자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0103] 본 명세서에 기재된 제형은 그대로 사용되어 적어도 하나의 효과, 예를 들어 **치료 효과**를 유발할 수 있거나, 또는 피험자에서 원치 않는 질병 또는 질환의 치료 또는 예방을 통해 적어도 하나의 효과를 유발, 향상, 억제 또는 감소시킬 수 있는, 적어도 하나의 칸나비노이드와 관련될 수 있다. 적어도 하나의 제제 (물질, 분자, 원소, 화합물, 실체물(entity) 또는 이들의 조합)는 치료제, 즉 치료적 유효량으로 투여될 때 치료 효과를 유발하거나 또는 조절할 수 있는 제제, 및 비-치료제, 즉 그 자체로는 치료 효과를 유발하거나 또는 조절하지 않으나 선택된 바람직한 특성을 약학 조성물에게 부여할 수 있는 제제 중에서 선택될 수 있다.

[0104] 본 발명의 약학 조성물은 임의의 병리 또는 질병을 치료, 예방 또는 개선하기 위해 선택될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 **치료** 또는 이의 임의의 언어적 변화는, 농축물 형태이든 또는 희석된 제형 형태이든 간에, 치료적 양의 본 명세서에 기재된 조성물 또는 시스템의 투여를 나타내며, 이는 질환과 관련된 바람직하지 않은 증상을 개선시키고, 이러한 증상이 발생하기 전에 이러한 증상의 징후를 예방하고, 질환의 진행을 늦추고, 증상의 악화를 늦추고, 회복 기간의 개시를 향상시키고, 진행성 만성 단계의 질환에서 유발되는 회복할 수 없는 손상을 늦추고, 상기 진행성 단계의 발병을 지연시키고, 중증도를 줄이거나 또는 질환을 치료하고, 생존율 또는 보다 빠른 회복을 개선시키고, 또는 질환이 발생하는 것을 막고 또는 상기 중 2 이상의 조합에 효과적이다.

[0105] 알려진 바와 같이, 본 명세서의 목적을 위한 **유효량**은 당해 기술분야에 알려진 이러한 고려 사항에 의해 결정될 수 있다. 유효량은 일반적으로 적당하게 설계된 임상 시험 (용량 범위 연구)에서 결정되며, 통상의 기술자는 유효량을 결정하기 위하여 이러한 시험을 적절하게 수행하는 방법을 알 것이다. 일반적으로 알려진 바와 같이, 유효량은 체내의 분포 프로파일, 체내의 반감기와 같은 다양한 약리학적 매개변수, 바람직하지 않은 부작용, 만약에 있다면, 연령 및 성별 등과 같은 요인을 포함하여 다양한 인자에 의존한다.

[0106] 용어 "**피험자**"는 포유류, 즉 인간 또는 비-인간을 나타낸다.

[0107] 제 1 표시 숫자 및 제 2 표시 숫자 "**사이의 범위(ranging/ranges between)**" 및 제 1 표시 숫자 "내지(to)" 제 2 표시 숫자 "의 범위(ranging/ranges from)"는 본 명세서에서 혼용되며, 제 1 및 2 표시 숫자 및 그 사이의 모든 분수 및 정수 숫자를 포함하는 것을 의미한다. 다양한 실시예가 주어진 범위를 이용하여 기재되는 경우, 범위는 단지 편의상 및 간결함을 위해 제공되며, 본 발명의 범위를 불변의 제한으로 해석되어서는 안된다는 점에 유의해야 한다. 따라서, 범위의 기재는 가능한 모든 하위-범위 및 그 범위 내의 개별 수치 값을 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다.

[0108] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 '**약**'은 매개변수의 구체적으로 언급된 값, 예를 들어, 온도, 압력, 농도 등으로부터 $\pm 10\%$ 의 편차를 포함하는 것을 의미한다.

도면의 간단한 설명

[0109] 본 명세서에 개시된 주제를 더 잘 이해하고 그것이 실제로 수행될 수 있는 방법을 예시하기 위하여, 첨부된 도면을 참조하여 비-제한적인 예로서만, 실시예를 이제 기재할 것이다.

도 1은 CBD-담지된 5CS 제형을 다양한 희석액으로 나타낸다.

도 2는 물 (0.01M NaCl) 함량의 함수로서 빈 및 CBD-담지된 5CS 제형의 전기 전도도를 나타낸다.

도 3은 물 함량의 함수로서 빈 및 CBD-담지된 5CS 제형의 점도를 나타낸다.

도 4a-4b는 각각 비담지된(unloaded) 및 1 wt% CBD-담지된 제형에 대한 다양한 성분의 확산 계수 (Dx)를 나타낸다.

도 5a 및 도 5b는 각각 AX-1 및 5CS 제형에 5 wt%의 농도로 가용화된 결정성 CBD의 장기간 안정성을 나타낸다.

도 6a-6c는 각각 CBD-담지된 AX-1 농축물, CBD-담지된 AX-1 85wt% 희석된 물, 및 시판 'Plus CBD' 제품에 대한

LUMiFuge™ 시험 결과를 나타낸다.

도 7은 올리브유에 분산된 동일한 농도의 결정성 CBD와 비교하여 5CS 제형에 가용화된 5 wt%의 결정성 CBD에 대한 마우스의 발-움츠림 역치(paw-withdrawal threshold)를 나타낸다.

도 8은 올리브유에 분산된 동일한 농도의 결정성 CBD와 비교하여 5CS 제형에 가용화된 5 wt%의 결정성 CBD에 대한 마우스의 염증이 있는 발의 발-두께를 나타낸다.

도 9는 처리 후 24시간에 DTH-유발 랫트의 측정된 귀 두께를 나타낸다.

도 10A-D는 DTH 시험에서 랫트의 귀의 사진이다: 미처리 DTH-유발 (도 10A), 순수한 랫트 (도 10B), 24mg/kg BW의 5CS 제형 (도 10C), 48mg/kg BW의 AX-1 제형 (도 10D).

도 11a-11c는 전달된 형태 5CS 및 In9(6) 시스템 대 각각 10, 25, 50 mg CBD/kg 체중의 다양한 투여량으로 올리브유에 분산된 CBD를 경구 투여한 후, 랫트의 혈액 내 CBD의 약동학 프로파일을 나타낸다.

도 12a-12b는 AX-1 (B) (도 12a), 및 AX-1, 5CS, OR201SE 및 OR103 (도 12b)과 비교하여 AX-1의 경구 투여 후 랫트의 혈액 내 CBD의 약동학 프로파일을 나타낸다.

도 13a-13b는 각각, AX1 및 MeOH에 포함하는 동안 시간의 함수로서 CBD 농도의 상대적 변화, 및 MeOH, 5CS 및 AX1 내에서 가용화하면서 시간의 함수로서 인공 위액(simulated gastric fluid; SGF) 내 CBD 함량을 나타낸다.

도 13c는 인공 위액 (SGF) 내의 시간의 함수로서 칸나비노이드 분해를 나타낸다.

도 14a-14b는 시판 제품 RSHO™ (도 14a) 및 올리브유 내 CBD (도 14b)의 인공 위액 (SGF) 내에서 시간의 함수로서 칸나비노이드 분해를 나타낸다.

도 15A-15B는 동결 건조된 상태 (도 15A) 및 재구성된 상태 (도 15B)에서 만니톨 용액과 혼합한 후 5 wt% CBD-담지된 5CS의 시료를 나타낸다.

도 16a는 동결 건조된 분말과 비교하여 원래의 마이크로에멀전 형태로 5 wt% CBD-담지된 5CS의 PK 프로파일을 나타낸다.

도 16b는 재구성된 동결 건조된 분말과 비교하여 원래의 마이크로에멀전 형태로 5 wt% CBD-담지된 5CS의 PK 프로파일을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

제형 및 제조

본 명세서에 기재된 예시적인 마이크로에멀전은 표 1-1 내지 1-5에 제공된다. 상기한 바와 같이, 제형은 자발적 방법으로 형성된 자기-조립 시스템이다. 따라서, 제형의 여러 조성물은 25-70℃에서 성분들의 간단한 혼합에 의해 제조되었다. 제형의 예시적인 제조 방법은 균질하고 맑은 (투명한) 혼합물이 얻어질 때까지, 오일, 계면활성제 및 공-계면활성제 (및 적용 가능한 경우, 용매, 공-용매 및/또는 인지질)를 함께 혼합하는 단계를 포함한다. 계면활성제 또는 오일이 실온에서 고체인 경우, 혼합하면서 가열하여 빈 제형의 완전한 용해 및 형성을 허용할 수 있다.

그 다음, 칸나비노이드 공급원, 예를 들어 식물 부분 또는 순수한 칸나비노이드에 제형을 천천히 첨가하여 적당한 습윤을 허용한 후, 혼합하고 및/또는 균질화한다. 방법의 또 다른 변형은 균질한 슬러리가 얻어질 때까지, 빈 (비담지된) 제형에 칸나비노이드 공급원을 서서히 첨가하는 단계를 포함한다.

가열 및/또는 불활성 분위기 하에서 가용화를 수행하여, 바람직한 칸나비노이드, 이 경우에는 CBD를 제형 내로 가용화시켰다.

[0114] [표 1-1]

제형 (모든 양은 wt%로 표시)

성분		제형				
		5CS	5CS(1)	5CS(2)	5CS(3)	5CS(6)
오일	MCT	3.60	3.60	3.60	3.60	3.63
	글리세린	-	19.0	11.40	-	-
친수성 계면활성제	폴리소르베이트 80 (Tween 80)	35.37	28.37	30.0	35.37	35.64
	크레모포 EL 피마자유*	42.57	35.57	40.0	42.57	42.9
공-계면활성제	프로필렌 글리콜 (PG)	12.66	7.66	9.2	12.18	12.28
용매	에탄올	0.2	0.2	0.2	0.2	0.17
	올레산	-	-	-	0.48	-
인지질	PC (포스파티딜콜린)	5.3	5.3	5.3	5.3	5.28
	리소-PC (리소포스파티딜콜린)	0.3	0.3	0.3	0.3	-
CBD 함유량		≤5	≤2.5	≤5	≤5	≤5

* 폴리옥실 35 피마자유

[0115]

[0116] [표 1-2]

제형 (모든 양은 wt%로 표시)

성분		제형						
		AX1	NL28B	NL28B(1)	NL28B(2)	NL28B(3)	NL28B(4)	NL28I
오일	MCT	-	-	6.55	-	-	-	-
	피마자유	-	6.55	-	-	-	-	5.4
	R(+)-리모넨	5	-	-	6.55	-	-	-
	이소프로필 미리스테이트	-	-	-	-	6.55	-	-
	에틸 라우레이트	-	-	-	-	-	6.55	-
친수성 계면활성제	Tween 80	45	36.34	36.34	36.34	36.34	36.34	23.60
	크레모포 EL	-	37.64	37.64	37.64	37.64	37.64	26.40
공-계면활성제	PG	45	19.47	19.47	19.47	19.47	19.47	44.60
용매	에탄올	5	-	-	-	-	-	-
CBD 함유량		≤10	≤5	≤5	≤5	≤5	≤5	≤5

[0117]

[0118] [표 1-3]

제형 (모든 양은 wt%로 표시)

성분		제형						
		In9	In9(1)	In9(2)	In9(3)	In9(4)	In9(5)	In9(6)
오일	MCT	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	5.0	5.0
	글리세롤	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
친수성 계면활성제	Tween 80	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0
	크레모포 EL	35.0	34.0	30.0	30.0	30.0	32.0	32.0
공-계면활성제	PG	6.5	6.5	6.5	6.5	4.0	6.5	6.5
용매	에탄올	5.5	5.5	5.5	3.0	3.0	5.0	6.5
	올레산	-	-	-	-	5.0	2.5	2.5
	트랜스큐틀	-	-	-	2.5	-	2.5	2.5
인지질 또는 계면활성제	PC	-	1.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
CBD 함유량		≤5	≤5	≤5	≤5	≤5	≤5	≤5

[0119]

[0120] [표 1-4]

제형 (모든 양은 wt%로 표시)

성분		제형			
		MM7(2)	2BR(9:1)	2CA(9:1)	2BR(8:2)
오일	R(+)-리모넨	-	5.0	5.0	10.0
	피마자유	2.9	-	-	-
친수성 계면활성제	Tween 80	45.0	45.0	60.0	53.3
	Mirj S40	32.9	-	-	-
공-계면활성제	PG	45.0	45.0	30.0	23.67
용매	에탄올	5.0	5.0	5.0	10.0
CBD 담지량		≤5	≤3	≤3	≤4

[0121]

[0122] [표 1-5]

제형 (모든 양은 wt%로 표시)

성분		제형						
		5CS(5)	5CS(7)	5CS(8)	CAS(1)	CAS(2)	CAS(3)	CAS(4)
오일	MCT	3.63	3.63	3.63	-	-	-	-
	에틸 카프레이트	-	-	-	7.5	7.5	-	-
	올리브유	-	-	-	-	-	4.2	5.0
친수성 계면활성제	Tween 80	35.64	35.64	33.03	15	-	-	17.14
	크레모포 EL	42.90	40.32	42.57	-	-	-	-
	Heco40*	-	-	-	-	15	-	-
	라브라솔**	-	-	-	-	-	61	-
공-계면활성제	PG	12.38	10.22	6.3	50	25	-	57.14
	CC497***	-	-	-	-	25	21	-
용매	에탄올	0.17	0.17	0.17	22.5	-	12.8	15.0
	올레산	-	4.5	4.5	-	-	-	-
	아세트산	-	-	-	-	22.5	-	-
인지질	PC	5.24	5.24	5.24	5	5	-	5.71
	리소-PC	-	0.08	0.08	-	-	-	-
CBD 담지량		≤5	≤5	≤5	≤5	≤5	≤5	≤5

* 에톡시 40 수소화 피마자유

** Labrafil M1944CS (올레오일 마크로폴글리세라이드)

*** Plurol Oleique CC 497 (폴리글리세릴-3 디올레에이트)

[0123]

[0124] CBD-담지된 제형의 특성

[0125] CBD가 제형에 미치는 영향뿐만 아니라 구조적 변화를 설명하기 위하여, 빈 및 CBD-담지된 (1 wt%) 5CS 시스템을 몇 가지 방법을 이용하여 특성화하였다. 전기 전도도, 유동학적 측정, 시차 주사 열량계, 동적 광 산란 등을 이용하여 시스템 내에서 분자 수준의 상전이 및 변화를 확인하였다.

[0126] 회석

[0127] 도 1에 나타난 바와 같이, CBD-담지된 5CS 시스템은 최대 9% 물과 혼합하여 회석시켰다. 시스템은 상분리 없이 깨끗한 채로 완전히 회석 가능하다.

[0128] 전기 전도도 측정

[0129] 회석의 결과로서 시스템의 구조 전이는 전기 전도도 측정에 의해 수행되었다. 측정을 용이하게 하기 위하여, 5CS 시스템을 0.01M의 NaCl 용액으로 회석시켰다. 측정은 180 X 65mm/0.61kg 전극 (0.01 μS/cm-1000mS/cm의 전도도 범위)이 장착된 전도도 측정기(conductivity meter) 730 (Metler Toledo, GmbH, Switzerland)을 이용하여, RT (23±2°C)에서 수행하였다. 결과를 도 2에 나타내었다.

[0130] 빈 및 CBD 담지된 시스템의 전기 전도도 대 물 함량을 나타내는 도 2에서 알 수 있는 바와 같이, CBD의 가용화의 결과로서 현저한 효과는 보이지 않는다; 이러한 결과는 제형이 칸나비노이드 (이 경우에는 CBD)를 제형의 계

면 또는 오일 코어에 포획하도록 독특하게 맞춰 조정될 수 있음을 나타낸다. 또한, 도 2는 CBD의 시스템으로의 혼입이 전체 희석 과정 (비(ratio)) 동안 시스템의 안정성, 파괴 또는 물리적 변화에 영향을 미치지 않음을 나타낸다.

[0131] 또한, 도 2는 (약 20wt% 물의) 낮은 물 함량에서 시스템이 W/O 나노-액적으로 이루어져 이중연속 상으로 변환되고 (전도도의 급격한 증가), 희석 효과의 결과로서 O/W 액적으로 전도됨 (전도도의 급격한 감소)을 확인한다.

[0132] 점도 측정

[0133] C60/° 1 원뿔 및 유리 플레이트가 장착된 Thermo Haake Rheo Scope 1을 이용하여, RT (25±0.1℃)에서 희석의 함수로서 점도 측정을 수행하였다 (측정 동안 원뿔과 플레이트 사이의 거리는 0.022mm 임). 각 측정에서 전단 속도 (0-100 s⁻¹)를 6 분 동안 증가시켰다.

[0134] 도 3에서 알 수 있는 바와 같이, W/O 나노-액적이 형성되면 (약 최대 20wt% 물) CBD는 오일에 가까운 외부 계면에 위치하고 계면활성제 꼬리의 얽힘을 방해하지 않는다; 유사하게는, 시스템이 O/W 나노-액적으로 전도될 때, CBD는 오일 코어에 주로 위치하기 때문에 계면활성제의 얽힘에 영향을 미치지 않는다.

[0135] 그러나, 점도의 유의한 차이는 CBD-담지된 시스템과 빈 시스템 사이의 30 내지 50 wt%의 물에서 확인된다. 이론에 얽매이지 않고, CBD 분자는 시스템이 주로 이러한 상호작용을 약화시키는 계면으로 구성된 이중연속 영역에서만 계면활성제의 친유성 꼬리 사이의 얽힘을 방해하여, 빈 (비담지된) 제형에 비해 낮은 점도 값을 야기한다.

[0136] 시차 주사 열량계 (DSC)

[0137] 물의 용융/동결 온도는 물 분자 환경의 함수에 따라 변화한다. 따라서, 이러한 온도의 변화는 시스템에서 물 분자와 다른 종의 상호작용을 특성화하는데 사용될 수 있다. 이러한 변화를 따르기 위하여, 영하의(sub-zero) 열량 측정이 수행되었다. 비담지된 및 1wt% CBD-담지된 상이한 물 희석액을 갖는 5CS 시스템의 시료 8-12mg을 25℃에서 -100℃로 냉각시킨 다음, (Mettler Toledo DSC 822 이용하여) 5℃/min의 속도로 둘다 25℃로 다시 가열하였다. 냉각과 가열 사이의 시료는 -100℃의 등온에서 20분 동안 유지되었다. 모든 측정은 기준으로 빈 천공된 팬에 대해 수행되었다. 상이한 시료의 용융 온도 및 전이 엔탈피를 표 3에 나타내었다.

[0138] [표 3]

빈 및 CBD-담지된 시스템인 5CS 내에 물의 용융 온도 및 용융 엔탈피

물 함량 (wt%)	빈 시스템		1% CBD-담지된 시스템	
	T _m (°C)	ΔH _m (J/g)	T _m (°C)	ΔH _m (J/g)
30	-26.0	1.39	-27.3	1.25
40	-17.9	28.05	-18.9	33.05
50	-8.5	46.1	-12.6	47.95
60	-4.8	65.80	-6.3	96.15
70	-3.8	127.21	-4.3	136.89
80	-2.1	162.56	-2.8	186.96
90	-0.8	206.96	-1.8	241.99

[0139]

[0140] 30 wt% 이상의 물에서 흡열 피크는 나타나지 않았고, 이는 물이 단단히 결합되어 주로 액적의 코어에서 발견된다는 것을 의미한다. 30% 이상의 물에서는, 물이 액적으로부터 방출됨에 따라 용융 온도 및 엔탈피가 증가하고; 높은 물 농도 (즉, 높은 희석액)에서 대부분의 물은 자유롭다. 그러나 ΔH_m의 값으로부터, 90wt%의 물에서도 자유수(free water)의 ΔH_m이 약 -280 J/g 이므로 모든 물이 자유롭지 않다는 것이 분명하다.

[0141] 시스템의 열적 거동은 낮은 물 함량 (0-40%)에서 물이 계면활성제에 결합되고 -30-(-20)℃에서 동결됨을 나타낸다. 높은 물 함량에서 물은 점차로 더 자유롭게 변하고, 0℃에 가까운 고온에서 동결된다 (60 wt% 이상의 물). 즉, 60 wt% 이상의 물에서 연속상은 물이다. 낮은 물 함량 (30-50%)에서 물은 오일 연속 도메인과 함께 연속 도메인을 생성하여 소위 이중연속 메조상을 생성한다. 30 wt% 이상의 희석액에서, 물은 계면활성제의 폴리에톡실화 머리 기에 단단히 결합된다. 빈 시스템과 담지된 시스템 사이의 주요 차이점은 물의 자유 이동 (이동성)을 반영한다 - 일단 CBD가 코어에 포획되면 계면활성제의 머리 기와 결합되며, 결과적으로 더 많은 물 분자가 자유롭게 이동할 수 있다.

[0142] 동적 광 산란 (DLS)

[0143] 물-희석된 제형의 오일 액적 크기는 DLS 측정 및 수중유의 액적 확산 계수의 분석으로 결정하였다. DLS 측정 결과는 표 4에 나타내었다.

[0144] [표 4]

빈 및 1wt% CBD-담지된 시스템인 5CS의 액적 크기 및 액적 확산 계수

[0145]

[0146] 일반적으로, 제형 내 손님 분자(guest molecules)의 가용화는 액적의 팽윤을 야기하고 이의 직경을 증가시킨다. 5CS 시스템에서, 결과는 가용화 효과가 유의하지 않음을 나타낸다. 이것은 마이크로에멀전 내 CBD의 비교적 낮은 농도 때문일 수 있다.

[0147] 상이한 희석액에서의 시스템의 확산 계수는 액적 크기와 상관 관계가 있으며, 직경이 클수록 액적 확산도는 느려진다.

[0148] 자기-확산 NMR (Self-diffusion NMR; SD-NMR)

[0149] 제형의 오일 액적 (또는 미셀)의 구조를 결정하기 위하여, 자기-확산 NMR 분석을 수행하였다. SD-NMR은 확산 계수의 측정을 통해 NSSL 내의 각 성분을 찾을 수 있다. 빠른 확산 계수 ($>100 \times 10^{-11} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$)는 용액에서 자유로운 작은 분자의 특징인 반면, 느린 확산 계수 ($<0.1 \times 10^{-11} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$)는 거대분자 또는 결합된/응집된 분자의 낮은 이동성을 시사한다.

[0150] NMR 측정은 Z-기울기 코일(z-gradient coil) 및 각각 0.509 및 0.544 T m⁻¹의 최대 기울기 강도를 모두 갖는, GREAT 1/10 기울기, 5mm BBO 및 5mm BBI 탐침이 장착된 Bruker AVII 500 분광기로 수행되었다. 확산은 비대칭 양극 중 와전류 지연 (asymmetric bipolar longitudinal eddy-current delay; bpLED) 실험, 또는 대류 보상과 20%의 비대칭 인자를 갖는 비대칭 양극 자극 에코(asymmetric bipolar stimulated echo) (일회성으로 알려짐) 실험을 이용하여 측정되었으며, 32 단계에서 최대 강도의 2%에서 95%까지 가장 강한 기울기를 증가시킨다. 스펙트럼은 Bruker TOPSPIN 소프트웨어로 처리되었다. NMR 스펙트럼은 25±0.2℃에서 기록되었다. 성분은 ¹H NMR에서 화학적 이동에 의해 확인되었다.

[0151] 도 4a-4b는 각각 비담지된 및 1 wt% CBD-담지된 제형에 대한 다양한 성분의 확산 계수 (Dx)를 나타낸다.

[0152] 상기한 바와 같이, 본 발명의 제형은 계면활성제 및 공-계면활성제로 둘러싸인 CBD를 가용화시키는 오일 액적으로 구성된다. 농축물 형태일 때 (즉, 물이 없는 경우), 시스템은 역 미셀 구조로 배열되고, 소량의 수성 매질과 혼합될 때, 수화되고 용매화된 계면활성제가 형성된다. 오일 코어에 포획된 수상 수-중-유 (O/W) 나노액적으로 추가 희석 시, CBD 분자가 형성된다. CBD 및 계면활성제의 확산 계수가 비슷한 수준일 때 (마이크로에멀전 시스템에서 측정될 때), CBD는 시스템의 구조적 변환 (즉, 희석으로 인한 구조의 변화) 동안 오일 코어 내에 포획된 채로 남아있을 것이다; 이것은 CBD 및 계면활성제 및/또는 공-계면활성제 간의 상호작용 (물리적 착화)의 결과이며, 따라서 제형을 안정화시키고 오일 코어로부터 CBD의 바람직하지 않은 방출을 방지한다. 제형으로부터 CBD의 방출은 치료받으자 하는 피험자에게 투여한 후에 표적 생물학적 막과 액적의 상호작용시 일어날 것이다.

[0153] 도 4a 및 4b는 모든 성분의 이동성이 나노액적 내 CBD의 가용화에 의해 크게 영향을 받지 않는다는 것을 나타낸다. 비록 CBD의 화학적 이동이 이 NMR 기법으로는 검출되지 않았지만, 모든 다른 성분에서 변화가 측정되지 않았다는 사실은 CBD가 전체 희석 과정을 통해 완전히 가용화되었음을 나타낸다. 계면활성제의 이동성은 매우 낮으며, 이는 CBD가 계면활성제와 상호작용하고 계면에서 계면활성제의 부근에 있음을 나타낸다.

[0154] 식물 공급원의 CBD로 제형의 안정성

[0155] 5CS 및 In9(6) 제형 (표 5-1 참조)은 5 wt% CBD를 담지하고, 상이한 조건 하에서 (보호 없음, 600 ppm의 α-토코페롤 아세테이트의 첨가, 및 질소 분위기 하에서) 3가지 상이한 온도 (4, 25 및 40℃)에서 배양하였다. 농축물 및 희석된 마이크로에멀전 (80% 물)을 시험하였다.

[0156] [표 5-1]

안정성 시험용 제형

	제형 5CS		제형 In9(6)	
	성분	wt%	성분	wt%
오일	MCT	3.6	MCT	5
친수성 계면활성제	폴리소르베이트 80 (Tween 80)	35.37	올레산	2
	크레모포 EL 피마자유*	42.57	폴리소르베이트 80 (Tween 80)	35
			크레모포 EL 피마자유*	32
공-계면활성제	프로필렌 글리콜 (PG)	8.46	글리세롤	6.5
용매	-	-	프로필렌 글리콜 (PG)	9
인지질	Phosal 50 PG**	10	에탄올	5.5
			포스파티딜콜린	5

* 폴리옥실 35 피마자유

** 1.5-2.5 wt% 에탄올, >500 ppm 에틸렌메틸케톤, 0.5 wt% 물, 33.8-41.2

wt% 프로필렌 글리콜, <50.0 wt% 포스파티딜콜린, >6 wt% 리소-포스파티딜콜린으로

구성된 Phosal 50 PG

[0157]

[0158] 30일간의 배양 후, 시료의 시각적 외관을 기록하였다. 결과를 표 5-2에 상세히 기재하였다.

[0159] [표 5-2]

CBD-담지된 제형의 안정성

추출 조건	배양 온도	5CS		In9(6)	
		농축물	80% 회석	농축물	80% 회석
보호 없음	4 °C	안정	안정	안정	안정
	25 °C	안정	안정	안정	안정
	40 °C	노르스름 (Yellowish)	N/A	노르스름	N/A
600ppm α-토코페롤 아세테이트	4 °C	안정	안정	안정	안정
	25 °C	안정	안정	안정	안정
	40 °C	노르스름	안정	노르스름	안정
질소 분위기	4 °C	안정	안정	안정	안정
	25 °C	안정	안정	안정	안정
	40 °C	안정	안정, 노르스름	안정	안정, 노르스름

[0160]

[0161] 명백하게 알 수 있는 바와 같이, CBD-담지된 제형은 매우 다양한 조건에서 안정하다, 즉, 대부분의 시험 시료는 상분리 또는 침전에 대한 아무런 표시 없이 투명하게 유지되었다.

[0162] AX-1 및 5CS 제형에 가용화된 순수한 CBD의 안정성

[0163] 다양한 조건 (질소의 수동 확산 하에 또는 특별한 처리 없이, 1000ppm의 비타민 E 아세테이트의 첨가) 하에, AX-1 및 5CS 제형에 5 wt%의 농도로 결정성 CBD를 가용화시켰다: 0 (초기), 15, 30 및 60일을 포함하여 4개의 시점에서의 시험을 위한 각 제형/처리의 4개의 시료인 모든 시료를 4°C, 25°C 및 40°C의 3가지 상이한 온도에서 보관하였다. 모든 시료 (2mL)는 좌표가 표시된 4ml 바이알에 보관하였다. 시료 중 일부를 수동적으로 질소로 정화시켰다. 미리 결정된 표본 추출(sampling) 시간에, 적당한 시료의 외관을 시험하고, CBD 농도 및 분해 산물의 유무를 결정하기 위하여 HPLC로 분석하였다.

[0164] 각각 도 5a 및 5b에서 알 수 있는 바와 같이, AX1 및 5CS 농축물의 CBD 농도의 유의한 변화는 모든 저장 온도에서 60일 후에 검출되지 않았다.

[0165] 안정성 LumiFuge™ 시험

[0166] 제형의 장기간 안정성을 결정하기 위하여, LumiFuge™ 분석 원심 분리를 이용하여 신속한 측정을 수행하였다. LumiFuge 분석은 침전, 응결(flocculation), 유착 및 분별(fractionation)과 같은 느린 불안정화 과정의 경우에도, 원래 농도의 제형의 저장 수명을 예측할 수 있게 한다. LumiFuge 측정 동안, 평행 광이 원심장

(centrifugal field)의 전체 시료 셀을 비춘다; 투과광은 시료-셀의 전체 길이를 따라 선형으로 배열된 센서에 의해 검출된다. 시간 경과에 따른 광 투과의 변화로 인해 입자 또는 액적의 국소적인 변화가 감지된다. 결과는 국소 위치 (mm)의 함수로서 투과광의 백분율 (투과율 %)을 도시한 그래프로 나타내어, 시간 경과에 따른 해당 투과율 프로파일을 나타낸다. 농축물 형태 및 85% 물 희석으로 CBD-담지된 AX1 제형은, CS Science에 의한 시판 제품 "Plus CBD oil" (추가 처리없이 그대로 시험된 제형)과 비교하여 시험하였다.

[0167] **도 6a-6c**는 시간의 함수로서 시료 투과율의 변화를 나타낸다. 알 수 있는 바와 같이, 두 AX-1 제형 (농축물 및 희석된 형태)에서 시료는 전체 분석 시간 동안 안정적이었고, 투과율에 변화가 없음을 나타내었다 (각각 도 6a, 6b). 'Plus CBD' 제품은 상당한 침전과 함께 측정의 초기 단계에서 이미 상분리를 나타내었다 (도 6c).

[0168] 따라서, 오일 제형 내 CBD는 안정적이지 않고 시간이 지나면서 분리되고 격리될 것으로 예측되는 반면, 본 발명의 제형은 3000 rpm에서 17시간의 원심 분리 후에도 안정하다. 이러한 조건은 최소 2년의 저장을 가장한다.

[0169] *In-vivo* 연구

[0170] 발 움츠림 시험(Paw withdrawal test)

[0171] 본 발명의 CBD-담지된 제형의 마우스에서의 통증 및 항-염증 활성화에 대한 반응은 올리브유에 분산된 CBD와 비교하여 5 wt% CBD로 담지된 5CS 제형의 경구 투여에 의해 평가되었다.

[0172] 다양한 용량의 CBD를 용량 당 5, 10, 25 및 50 mg/kg의 범위로 투여하였다. 발-움츠림은 다양한 담지량에서 마우스의 발을 찢어서 움츠림 반사 반응 (withdrawal reflex response)을 기록함으로써 평가하였다. **도 7**은 올리브유 내 CBD와 비교하여 5%-CBD 5CS 제형에 대한 마우스의 발-움츠림 역치를 나타낸다. **도 8**은 CBD 올리브유 추출물과 비교하여 5%-CBD 5CS 제형에 대한 마우스의 염증이 있는 발의 발-두께를 나타낸다.

[0173] 도 7에서 알 수 있는 바와 같이, 시험된 모든 투여량에서, 본 발명의 CBD-담지된 제형으로 투여된 마우스는 투여 직후 (2 및 24 시간) 통증에 대해 높은 내성을 나타내었고, 투여 후 6시간 동안 오일-시료에서 통증에 대해 적어도 동등한 내성을 나타내었다. 이것은 투여 후 시스템에서 CBD의 개선된 방출, 침투 및 성능을 입증한다.

[0174] 또한, 도 8에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 제형으로 투여된 마우스는 올리브유 내 CBD의 동일한 투여량과 비교하여 시험된 모든 투여량에서 발 두께의 더 현저한 감소를 나타내었다. 즉, 본 발명의 제형은 표준 오일 내 CBD와 비교하여 개선된 항-염증 활성을 가진다.

[0175] 지연형 과민증(Delayed-type hypersensitivity; DTH)

[0176] CBD는 염증 반응 및 염증성 반응에 의해 영향을 받는 통증을 감소시키는 것으로 나타났다. 이론에 얽매이지 않고, 염증 감소는 CB1 수용체, 아데노신 수용체 및 IL-2, IL-6, TNF- α , MCP-1 등과 같은 염증성 사이토카인 및 케모카인 수준의 감소에 관여하는 다른 GPCRs에 결합하는 작용제 및 길항제를 포함하여, 다양한 기전에 의해 달성된다.

[0177] 항염증제로서 본 발명의 CBD-담지된 제형의 경구 투여의 치료 효과. 랫트의 염증 모델 - 지연형 과민증 (DTH) 모델을 이용하여 CBD 효과를 평가하였다. 이 시험에서, 처리에 따라 염증-유발 후, 귀 부기의 감소를 측정하였다.

[0178] 수컷 랫트 (평균 체중 250g)의 배(belly)를 면도하고, 500 μ l의 2% 옥사졸론 (16ml의 아세톤 및 4ml의 팜유에 용해된 400mg의 옥사졸론)으로 10회 접종하였다. 다음날 (본 명세서에서 1일이라고 함), 위관 영양법을 통해 500 μ l의 CBD 제형을 경구 처리하였다. 6일째에, 캘리퍼를 이용하여 랫트의 귀 두께를 측정하였다.

[0179] 랫트에게 다른 용량의 50 μ l의 0.5% 옥사졸론을 접종하고, 500 μ l의 CBD 제형의 제 2 경구 처리를 접종 2시간 후에 투여하였다. 접종 후 12시간 및 24시간에 귀 두께를 다시 측정하고, 혈청 준비를 위해 혈액 시료를 채취하였다.

[0180] 시료 조성: 순수한 랫트 및 어떠한 처리도 받지 않은 DTH-유발 랫트의 대조군과 비교하여, 24mg/kg BW 및 48mg/Kg BW (BW=체중)의 용량으로 AX-1 내 결정성 CBD를 2회 투여하였다.

[0181] **도 9** 및 **도 10A-D**에서 알 수 있는 바와 같이, AX-1에 가용화된 결정성 CBD로 처리한 결과로, 처리되지 않은 DTH-유발 랫트와 비교하여, 귀 두께 및 염증성 외관 (발적 및 부종)의 유의한 감소가 얻어졌다. AX-1에 가용화된 결정성 CBD의 항-염증 효과는 두 용량 요법으로 에탄올 추출물에서 관찰된 것보다 더 유의하다. 순수한 랫트는 발적 또는 부기를 나타내지 않았지만, 처리되지 않은 DTH-접종된 랫트는 염증 및 부기 반응을 나타내었다.

AX-1로 처리된 랫트는 처리된 랫트의 부기 및 발적의 비교적 유의한 감소를 나타내었다.

약동학 프로파일(Pharmacokinetic profile) - 1

10, 25, 50 mg CBD/kg 체중의 다양한 투여량으로 올리브유에 분산된 CBD와 비교하여, 5CS 제형의 경구 투여 후 랫트의 혈액 내 CBD의 약동학 프로파일을 평가하였다. 표 6에 나타난 바와 같이, 230-250g 무게의 60 마리의 수컷 랫트 (SD)를 무작위로 연구 군에 할당하였다. 랫트는 시험 제형을 위관 영양법을 통해 경구로 투여받았다.

[표 6]

약동학 시험 설계

군	랫트의 수	처리			혈액 표본 추출 (hr)
		제형	용량 (mg/kg bw)	요법	
1	5	5CS	5	PO	0.5, 2, 4, 8, 12, 24
2	5		10		
3	5		25		
4	5		50		
5	5	In9(6)	5	PO	0.5, 2, 4, 8, 12, 24
6	5		10		
7	5		25		
8	5		50		
9	5	올리브유	5	PO	0.5, 2, 4, 8, 12, 24
10	5		10		
11	5		25		
12	5		50		

도 10A-10C에서 알 수 있는 바와 같이, 경구 투여 후 30분 이내에 제형 5CS 및 In9(6)로부터 유래된 혈액 내 CBD 수준은 오일 분산액으로부터 얻어진 수준보다 최대 16배 더 높다. 이러한 결과는 매우 빠른 흡수와 높은 수준의 침투를 나타낸다. 4시간 후, 오일 내 CBD의 흡수는 최대 수준 (Tmax)에 도달한다. 또한, 낮은 수준의 CBD (10mg/kg)를 갖는 본 발명의 제형을 사용하면 강한 침투가 달성되는 반면, CBD가 필요한 오일에 분산될 때 혈액에서 동일한 수준을 얻는데 상당히 많은 투여량이 요구된다는 것을 알 수 있다.

약동학 프로파일 - 2

추가 제형에 대한 PK 평가는 표 7-1 및 7-2에 상세히 기재된 제형에 대해 수행되었다.

[표 7-1]

PK 평가용 추가 제형

	제형 AX-1		제형 AX-1(B)	
	성분	wt%	성분	wt%
오일	리모넨	5	트리아세틴	5
친수성 계면활성제	폴리소르베이트 80 (Tween 80)	45	폴리소르베이트 80 (Tween 80)	45
공-계면활성제	프로필렌 글리콜 (PG)	45	프로필렌 글리콜 (PG)	45
용매	에탄올	5	-	-
인지질	-	-	포스파티딜 콜린	5

[0191] [표 7-2]

PK 평가용 추가 제형

	제형 OR103(2) 서방출		제형 OR210SE	
	성분	wt%	성분	wt%
오일	트리아세틴	5	MCT	5
친수성 계면활성제	라브라솔	25	L-1695- 수크로오스 모노/디라우레이트	60
	크레모포 EL 피마자유*	35		
공-계면활성제	프로필렌 글리콜 (PG)	20	프로필렌 글리콜 (PG)	20
용매	이소프로필 알콜	5	이소프로필 알콜	5
인지질	Phosal 50 PG**	10	Phosal 50 PG**	10

* 폴리옥실 35 피마자유

** 1.5-2.5 wt% 에탄올, >500 ppm 에틸렌메틸케톤, 0.5 wt% 물, 33.8-41.2

wt% 프로필렌 글리콜, <50.0 wt% 포스파티딜콜린, >6 wt% 리소-포스파티딜콜린으로

구성된 Phosal 50 PG

[0192]

[0193]

랫트에서의 PK 연구는 제형 [원래의 AX-1 및 AX-1(B)]과 비교하여 25mg/kg BW (체중)의 경구 투여 후 혈류 내 CBD 수준을 측정하기 위해 수행되었다. 도 12a에서 알 수 있는 바와 같이, CBD의 PK 프로파일은 두 제형에 대해 유사한 동역학을 나타내었다. 따라서, D-리모넨 및 EtOH를 환자 순응도를 개선시키기 위해 투여하기에 덜 쓰고 여전히 약리학적으로 허용되는 성분으로 대체할 수 있다.

[0194]

유사하게, 랫트에서의 PK 연구는 5CS 및 AX-1과 비교하여 OR210SE 또는 OR103(2)에 주어진 25mg/kg BW의 경구 투여 후 혈류 내 CBD 수준을 측정하기 위해 수행되었다.

[0195]

도 12b에서 알 수 있는 바와 같이, OR210SE는 AX-1 및 5CS 제형 (모두 이들의 농축된 형태로 투여됨)과 비교하여 경구 투여 후 훨씬 높은 수준의 CBD를 혈류에 흡수하는 우수한 PK 프로파일을 나타낸다. OR210SE 투여 후 Cmax는 AX-1에 비해 비교적 높은 농도로 30분에 관찰되었다 (각각 ~ 900ng/mL 대 550ng/mL). 제형 OR103(2)는 투여 2-4시간 사이의 Cmax로 CBD의 보다 지연된 흡수를 나타낸다. 또한, 이 제형은 비교적 높은 수준의 CBD가 혈류에 도달함을 나타낸다. 따라서, OR103(2) 및 OR210SE는 지연 방출 제형에 적합할 수 있다.

[0196]

인공 위액 (SGF) 내 CBD의 안정성

[0197]

CBD의 경구 투여는 위액 노출자에 의해 CBD의 THC로의 분해에 기여할 수 있는 부작용을 나타낸 것으로 알려져 있기 때문에, CBD 안정성은 AX(1) 및 5CS에서 가용화되었을 때 위액 환경을 가장하여 시험하였다.

[0198]

MeOH, AX1 및 5CS 내 3% CBD의 저장 용액을 제조하였다. DDW에 염화나트륨 (0.2 w/v%) 및 염산 (0.1M)을 용해시켜 인공 위액 (SGF)의 매질을 제조하고, 37°C에서 배양하였다.

[0199]

MeOH 용액의 경우, 소듐 도데실 설페이트 (1 w/v%)를 SGF에 가하였다. 500 ml의 SGF 매질을 적당한 삼각 플라스크에 넣었다. 시간 0에서 각 CBD 저장 용액 1 ml를 SGF에 가하였다. 혼합물을 37°C로 데워진 수조에서 격렬하게 진탕하고, 즉시 1 ml의 용액을 표본 추출하고 동일한 부피의 예열된 SGF 매질로 대체하였다. 유사하게, 동일한 부피를 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150 및 180 분에서 표본 추출하였다. 각 1mL의 시료를 즉시 980 µL의 0.1M 수산화 나트륨 용액 및 3 ml의 MeOH로 pH 7 내지 9로 중화시키고, pH 수준을 시험하였다. 모든 시료는 HPLC 분석까지 4°C에서 보관하였다.

[0200]

MeOH 용액 및 AX1 시스템의 경우, 추가 시료를 30분마다 취하고 추가 처리없이 HPLC에 직접 주입하였다. 이것은 중화가 보이는 프로파일에 영향을 미치지 않는다는 것을 결정하는 것이었다. 측정된 CBD 농도를 각 시점에서 초기 농도 (C/C₀)로 나누었다.

[0201]

도 13a-13b는 중화된 시료 및 비-중화된 시료 모두에서 시간의 함수로서 CBD 함량의 변화를 나타낸다. 현탁 매질로서 MeOH 내 CBD는 시간이 경과함에 따라 상당한 분해를 나타내었다. 분해는 5분 후에 이미 시작하여 매우 빨라지기 시작하였다. 30분 이내에 분자의 68%가 분해되고, 2시간 후에 4% 미만의 CBD가 남았다. CBD의 분해는 HPLC-UV 분석을 이용하여 7개의 피크를 검출하였다. 'Unk'라고 불리는 4개의 알려지지 않은 피크 및 3개의 피크

는 D⁸-THC, D⁹-THC 및 CBN으로 동정되었다. 그러나, CBD가 5CS 및 AX1 모두에 담지될 때, 어떠한 분해도 관찰되지 않았다 (C/C₀는 변함없이 1이다). CBD 수준은 안정하고 일정하며, 3시간의 측정 후에도 분해 산물을 나타내지 않았다. 중화 후 또는 표본 추출 직후에 측정된 시료는 유사한 결과를 나타내었으며, 이는 방법의 정확도를 나타낸다.

- [0202] 이전 보고에 따르면, 산성 환경에서 CBD는 주로 THC와 일부 추가의 사소한 관련된 칸나비노이드로 분해한다. HPLC 분석은 Δ^9 -THC, Δ^8 -THC 및 CBN을 포함하여, 다른 시간에 검출된 총 7개의 분해 산물을 나타내었다.
- [0203] 하강하는 CBD 피크 면적의 경향은 도 13c에 나타내었다. 비록 이들 중 일부가 시간 내에 분해되고 (화합물 "unk 2"), 다른 것들은 그 시점에 상승하기 시작하는 것처럼 보일지라도 ('unk 5' 및 'unk 3'), 동시에 관련된 분해 산물의 피크 면적은 증가한다.
- [0204] 결과로부터, 메탄올 내 CBD의 투여는 산성 환경으로 인해 CBD가 THC로 매우 빠르게 변환될 것으로 예상되며, 이는 바람직하지 않은 항정신성 부작용을 야기할 수 있다고 결론지었다. 대조적으로, 5CS 및 In9(6) 시스템에 가용화된 CBD는 산성 위액에 노출된 후 180분 후에도 THC로의 변환으로부터 잘 보호된다.
- [0205] 비교하면, 시판 제품 ('RSHO'TM - 식물성유에 용해된 CBD를 함유) 및 순수한 올리브유에 용해된 CBD로 SGF의 CBD 프로파일을 평가하였다. SGF에서 RSHO의 분해 프로파일은 도 14a에 나타낸 반면, 도 14b는 SGF에서 올리브유 내 CBD의 분해 프로파일을 나타낸다.
- [0206] CBD가 SGF에 180분 동안 노출되었을 때 CBD가 안정하게 유지되는 AX-1 및 5CS와는 반대로, 시판 제품 또는 올리브유 내 CBD는 노출 후 30분 이내에 비교적 빠르게 분해된다. 따라서, 본 명세서에 기재된 제형은 THC 또는 다른 칸나비노이드와 같은 이의 분해 산물이 아닌 혈류 내로 경구 투여될 때 직접 흡수되는 CBD에 대해 '보호막(protective shield)'을 제공한다.
- [0207] 혼합(Compounding)
- [0208] 동결 건조 및 재현탁
- [0209] 하기에 상세히 기재된 바와 같이, 동결 건조를 위해 CBD-담지된 제형 5CS 및 AX-1을 혼합하였다.
- [0210] 2.5 wt% CBD-담지된 AX1 및 5 wt% CBD-담지된 5CS 제형의 농축물 시료를 하기 용액으로 희석시켰다 (10회):
- [0211] 텍스트린 (10-20 w/v%)
- [0212] 락토오스 (10-20 w/v%)
- [0213] 만니톨 (10-20 w/v%)
- [0214] 말토텍스트린 (10-20 w/v%)
- [0215] 에리트리톨 (10-30 w/v%)
- [0216] 소르비톨 (20-70 w/v%)
- [0217] 희석된 시료를 액체 질소에 의해 동결시키고, 적어도 24시간 동안 동결 건조시켰다. 동결 건조 후, 고체 입자의 분말을 얻었다 (도 15A).
- [0218] 그 다음, CBD-담지된 입자를 물 (10-90 %WT)에 재-분산시켜 재구성된 마이크로에멀전을 얻었다 (도 15B). 제형은 이의 원래의 투명한 균질한 외관을 완전히 회복하였고, CBD의 상분리 또는 침전이 나타나지 않았다.
- [0219] 표 8에 나타난 바와 같이, 나노-크기의 액적이 이의 구조 및 크기를 유지하는지를 결정하기 위하여, 만니톨로 희석된 5CS의 재구성된 분말을 DLS 장치를 통해 이의 액적 크기에 대해 측정하였다.

[표 8]

동결 건조 전 및 재구성 후의 액적 크기

물 함량 (wt%)	동결 건조 전 (Z-평균; nm)	동결 건조 및 재구성 후 (Z-평균; nm)
70	11.6	12.01
80	10.3	10.8
90	10.2	10.4

동결 건조 전 (원래의 제형) 및 상이한 물 비로 재구성된 후에 유사한 액적 크기를 관찰하였다.

동결 건조된 분말을 랫트에서 경구 투여하기 위한 크기로 맞춘 캡슐에 넣었다 (TROPAC CAPSULES). 혈류 내 CBD 는 10mg/kg BW의 동일한 용량을 갖는 액체 농축물 제형과 비교하여 경구 투여 후에 평가되었다. 도 16a에 나타난 바와 같이, 동결 건조된 분말의 PK 프로파일 및 액체 농축물 제형의 PK 프로파일은 유사하여, DLS 결과에 의해 예측된 바와 같이 분말에 대한 5CS의 동결 건조 효과를 나타내지 않았다.

또한, 동결 건조된 분말 및 이의 재구성된 시료는 유사한 동역학 프로파일 및 혈류에 도달하는 CBD 양을 야기한 다 (도 16b). 이 결과는 분말의 수화에 의한 CBD의 성능 및/또는 생체이용률에 영향을 미치지 않음을 나타낸다.

동결 건조 및 재구성은 제형의 특성을 방해하지 않기 때문에, 최종 사용자/환자 선호도에 따라 분말 또는 액체 형태로 제형을 투여하는 것이 가능하다.

다른 활성 성분과 함께 공-가용화

도코헥사노익산 (DHA): DHA는 체내에서 자연적으로 발견되는 오메가-3 지방산이며, 대뇌 피질, 망막 및 심장에서 가장 풍부하다. 따라서, DHA는 학습 능력, 인지 행동 및 우울증 감소의 개선을 나타내는, 두뇌의 성장 및 기능적 발달에 필수적이다. DHA 소비량의 감소는 노화 및 산발적 알츠하이머병의 발병과 함께 인지 저하와 관련이 있다.

또한, DHA는 혈액 내 트리글리세라이드를 감소시키고, 혈전증을 줄이며, 심장 부정맥(cardiac arrhythmias)을 예방하는데 도움이 되는 것으로 알려져 있다. 역학 연구는 높은 농도의 DHA가 있는 어류 소비 및 심근 경색으로 인한 급사의 감소 사이에 강한 상관 관계를 나타내었다.

또한, DHA의 반대 효과는 염증, 특히 류마티스성 관절염 (RA) 및 천식으로 확인되고 연구된다. DHA는 고혈압, 관절염, 아테롬성 동맥경화증, 우울증, 성인-발병 당뇨병, 심근 경색, 혈전증 및 일부 암과 같은 질환에 긍정적인 영향을 미친다.

이것은 주로 어유 또는 해조류를 포함한 우리의 식단에서 얻을 수 있으나 생체이용률이 매우 제한적이므로, 체내에서 충분한 수준에 도달하기 위해 높은 수준 및 강도로 소비되어야 한다.

CBD 및 DHA의 가용화는 쉬운 일이 아니다. 5CS 및 AX-1 제형을 이용하여, 1:1 비의 CBD 및 DHA의 비교적 높은 농도 (50mg/mL CBD 및 50mg/mL DHA 이상)가 달성되었고, 나노-크기의 액적을 갖는 투명하고 안정한 제형이 되었다. 이 시스템은 매우 많은 양의 총 활성 분자를 "운반"하지만 여전히 완전히 희석 가능하다. 시스템은 임의의 바람직한 비의 CBD:DHA를 가용화시킬 수 있다. 이 이중 분자 시스템은 다기능성 치료 효과를 야기할 수 있다. 또한, 폴리-불포화 장쇄 지방산인 조성물에 첨가된 DHA는 생체이용률 향상제로서 작용하여 전달 CBD를 개선시킬 수 있다.

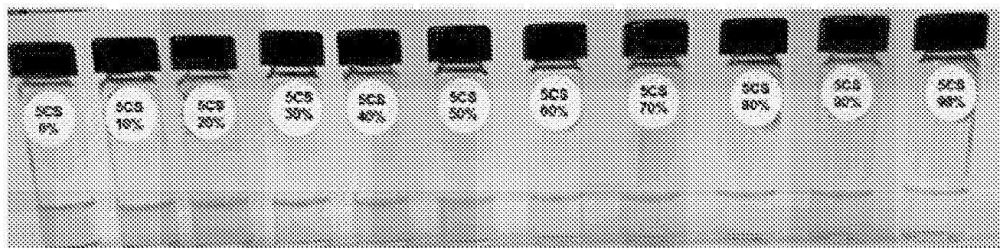
커큐민(Curcumin): 커큐민은 다른 폴리 페놀과 유사한 효과를 갖는 원형의 '커큐미노이드(curcuminoid)'인 작은 분자이다. 이것은 매우 강력한 항염증, 항암 분자로 알려져 있다. 또한, 노화와 관련된 인지 저하를 감소시키고, 동맥에서 지질 및 플라크 수준을 감소시키며, 당뇨병의 위험을 감소시키는데 도움이 되는 분자로서 입증되었다. 그러나, 경구 생체이용률이 매우 낮다. CBD 및 커큐민의 조합은 염증의 감소에 대한 증가 효과 및 추가의 이중 유익한 치료 효과를 가질 수 있다. 커큐민 및 CBD는 60 mg/mL CBD 및 50 mg/mL 커큐민의 농도로 5CS 제형에, 및 50 mg/mL CBD 및 15 mg/mL 커큐민의 농도로 AX-1 제형에 성공적으로 공-가용화되었다. 결과로 생성된 두 활성 분자를 갖는 제형은 투명한 오렌지색 외관 (커큐민 착색 효과)이며, 상분리 또는 침전이 나타나지 않는다.

향미제

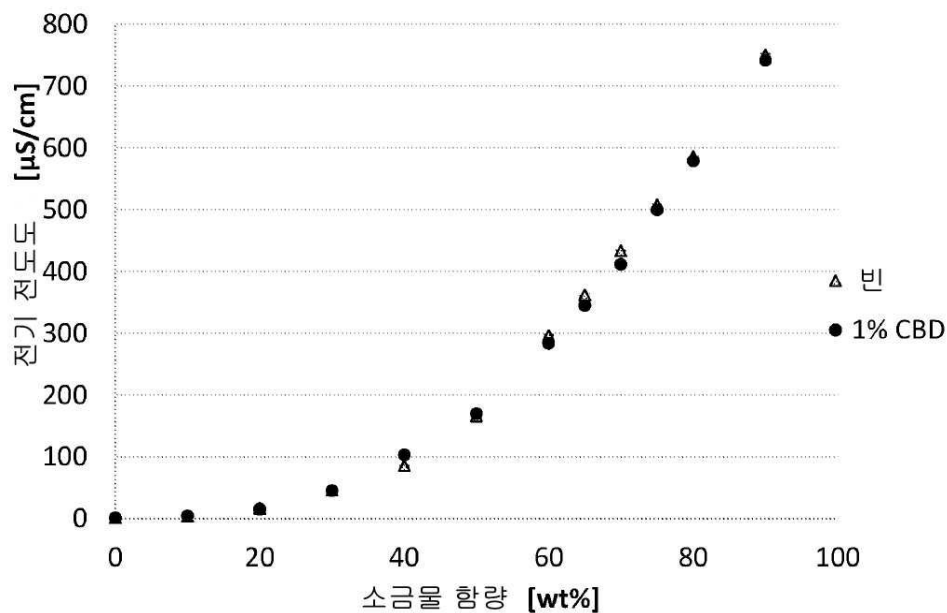
- [0234] 2.5% CBD-담지된 제형은 민트, 차/레몬, 열대, 감귤류(citrus), 크랜베리-석류와 같은 향미제를 첨가할 가능성에 대해 시험하였다. 희석된 제형은 제조 후 투명하고 안정하였다.
- [0235] 또한, AX1 시료는 몽크 과일(monk fruit) (*나한과(Siraitia grosvenorii)*) 분말 및 몽크 과일 주스 및 향미제 (오일 기재 및 물 기재)로 제조되었다. 몽크 과일 분말 및 몽크 과일 주스 모두 AX1 농축물과 혼합할 수 있었다. 향미제의 경우, 시료를 투명하고 안정하게 유지시키는 물-기반 향미제와 달리, 오일-기반 향미제의 첨가는 상분리를 야기하였다.
- [0236] 5CS의 경우, 시료는 몽크 과일 분말 및 몽크 과일 주스 및 향미제 (오일 기재 및 물 기재)로 제조되었다. 몽크 과일 분말만이 안정적인 시스템을 야기하였으나, 분말을 완전히 용해시키기 위해 여분의 PG를 가하였다 (최종 생성물의 10%). 물-기반 및 오일-기반 향미제 모두 혼합할 수 있었다.
- [0237] 따라서, 향미제 및 다른 첨가제의 첨가는 제형에 악영향을 미치지 않으며, 희석된 형태 및 농축된 형태 모두에서 쓴 맛을 차폐할 수 있다.
- [0238] 연질 겔 캡슐로 캡슐화
- [0239] 다른 형태의 경구 투여를 허용하기 위해, 5CS 제형을 연질 겔 캡슐로 캡슐화하였다. 연질 겔은 코팅에 대해 어떠한 누출 또는 손상을 나타내지 않고 장기간 저장한 후에도 온전한 것으로 확인되었고, 병에서 무게 감소 또는 습도가 전혀 없었다.

도면

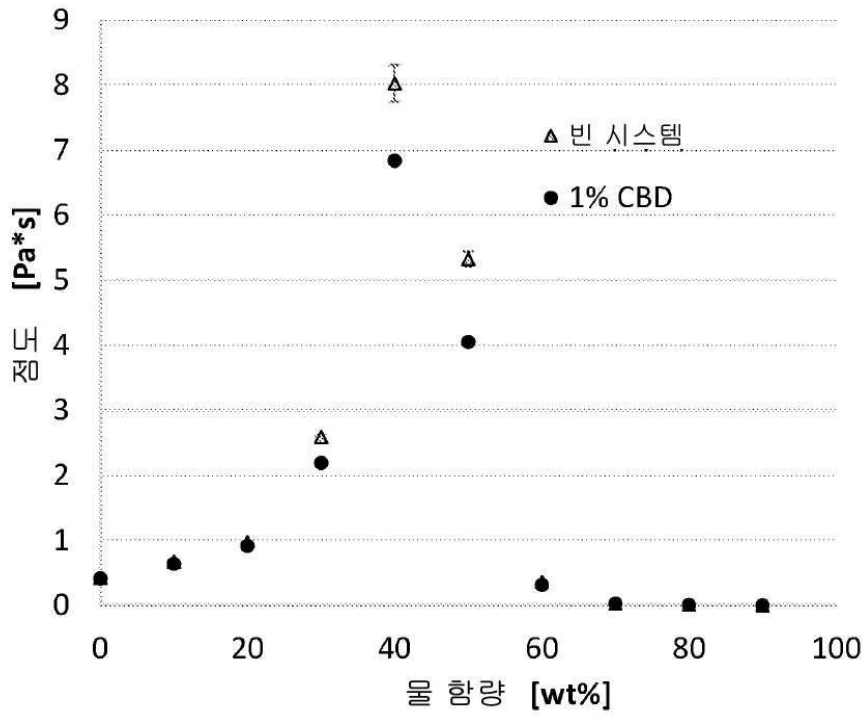
도면1



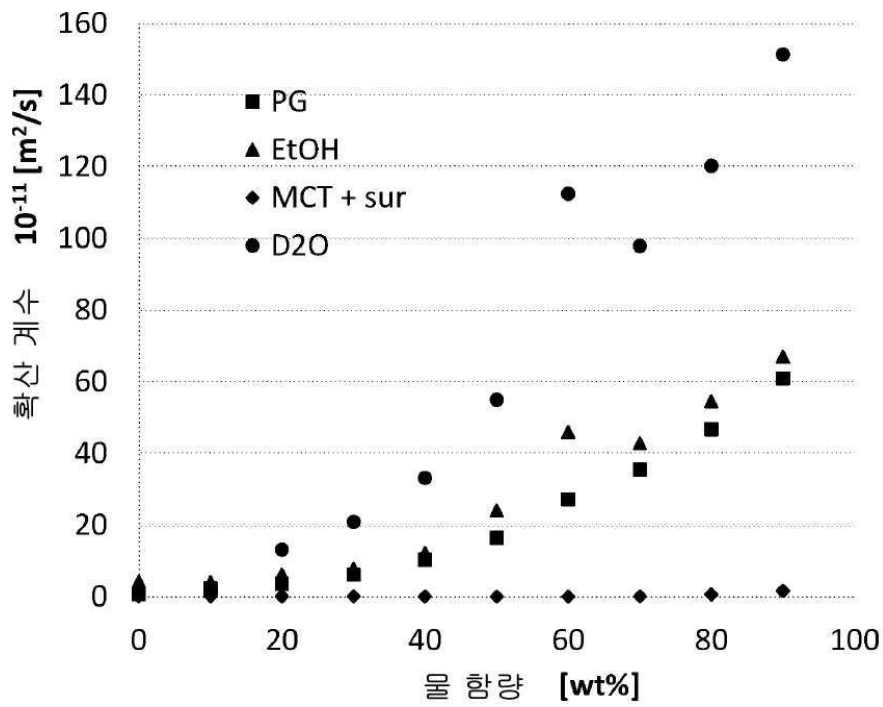
도면2



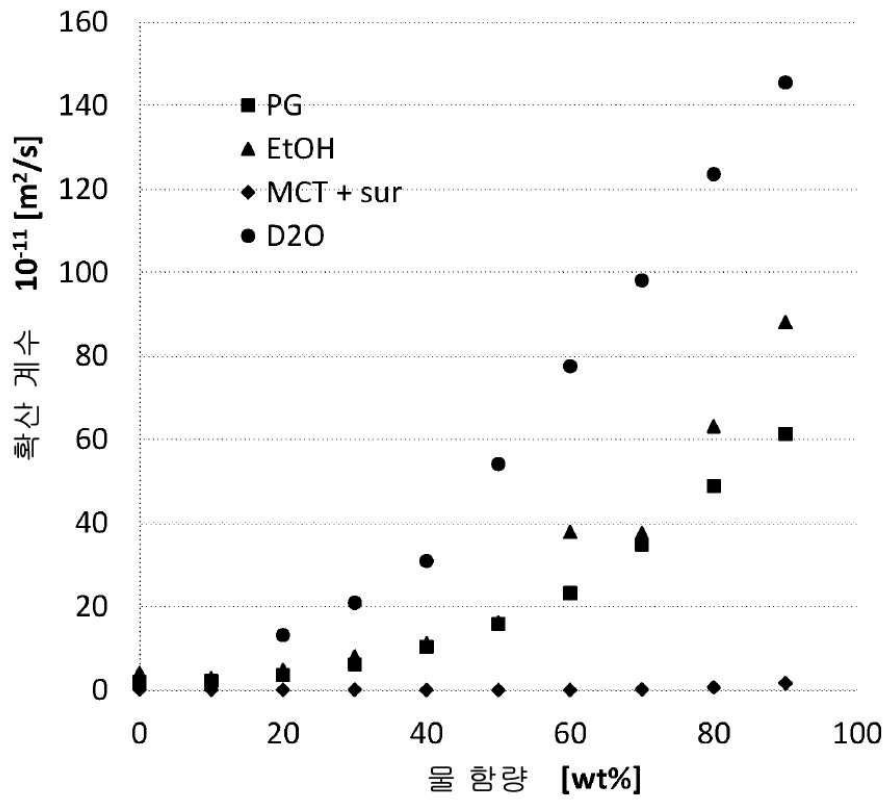
도면3



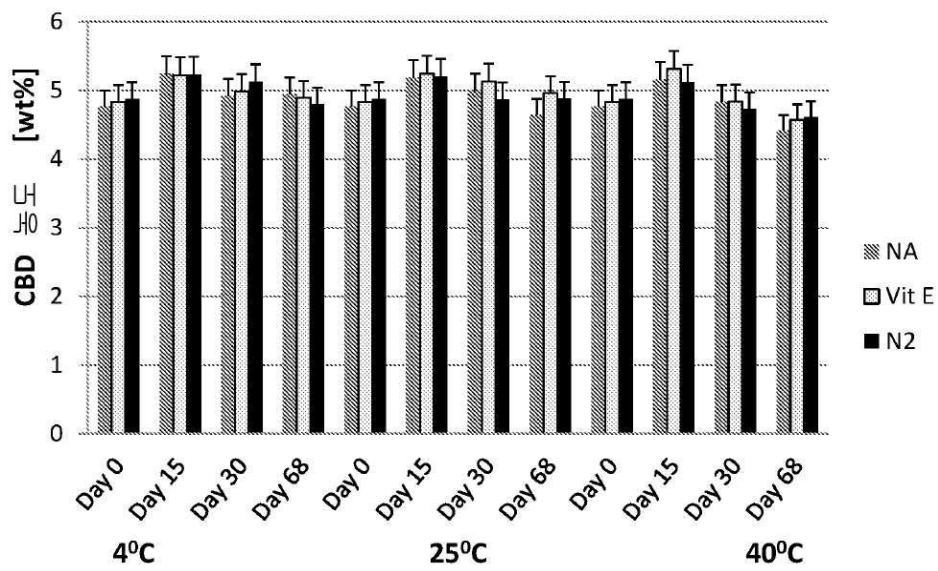
도면4a



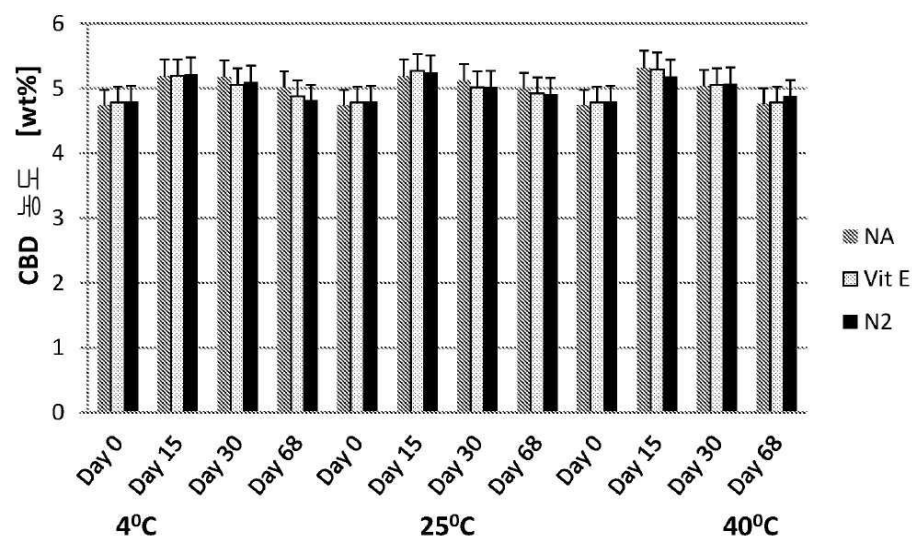
도면4b



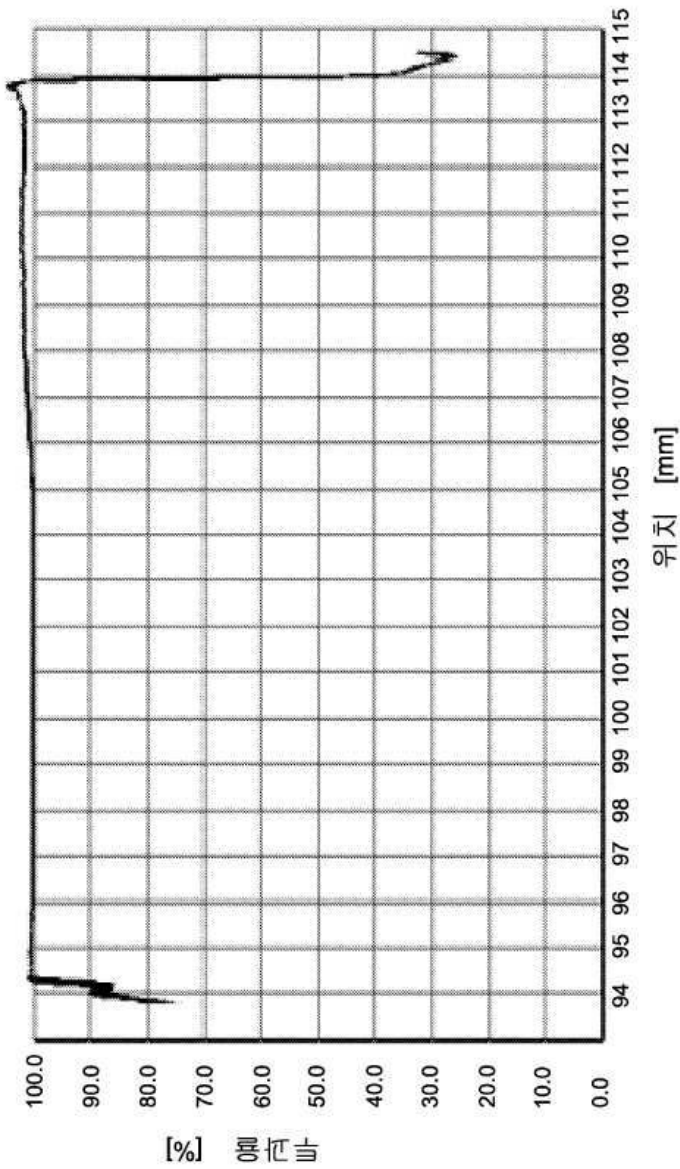
도면5a



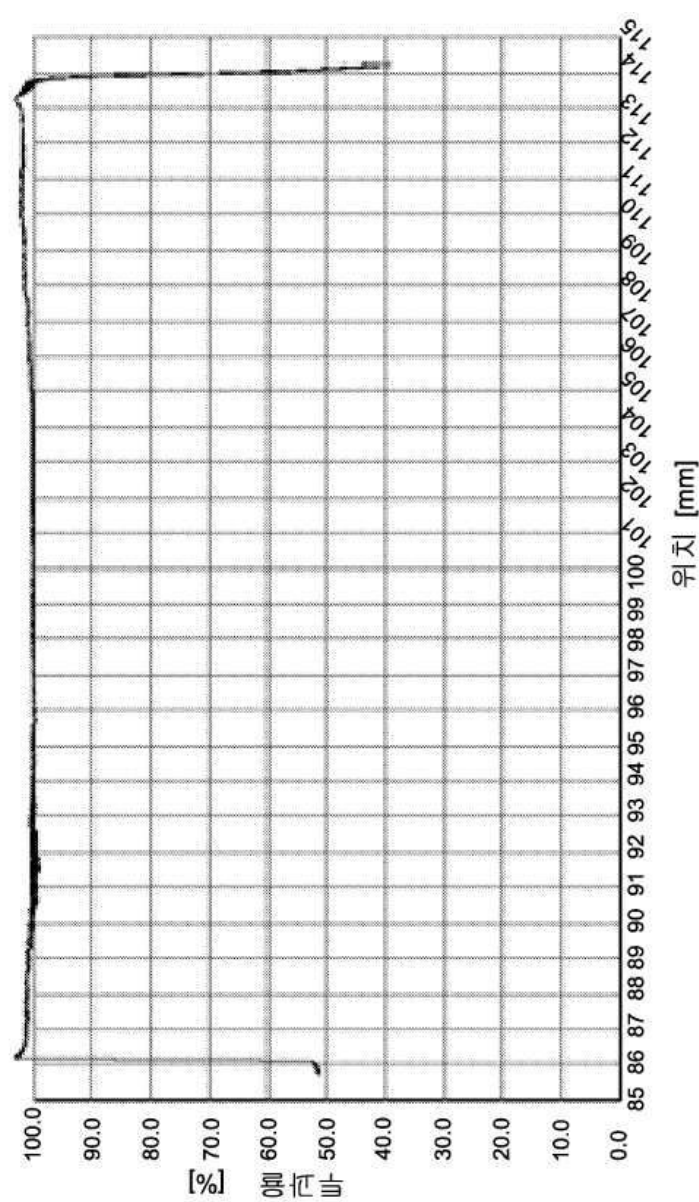
도면5b



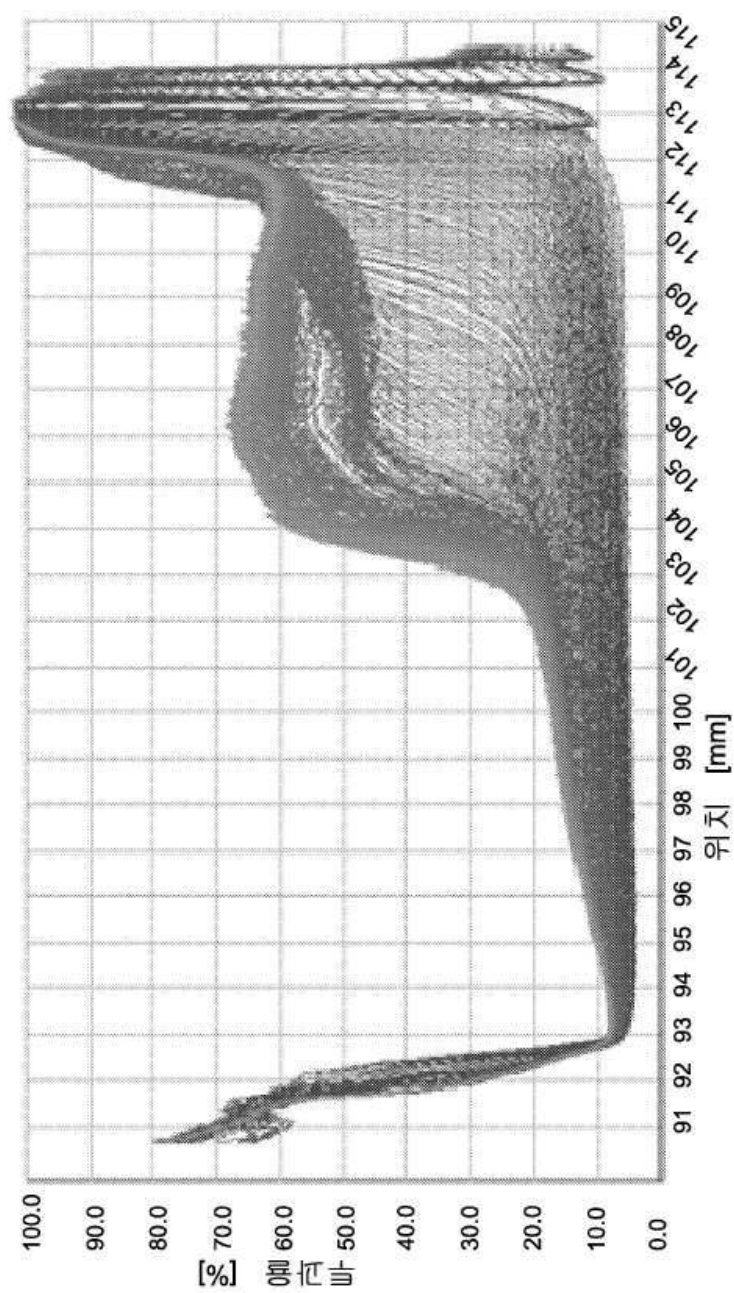
도면6a



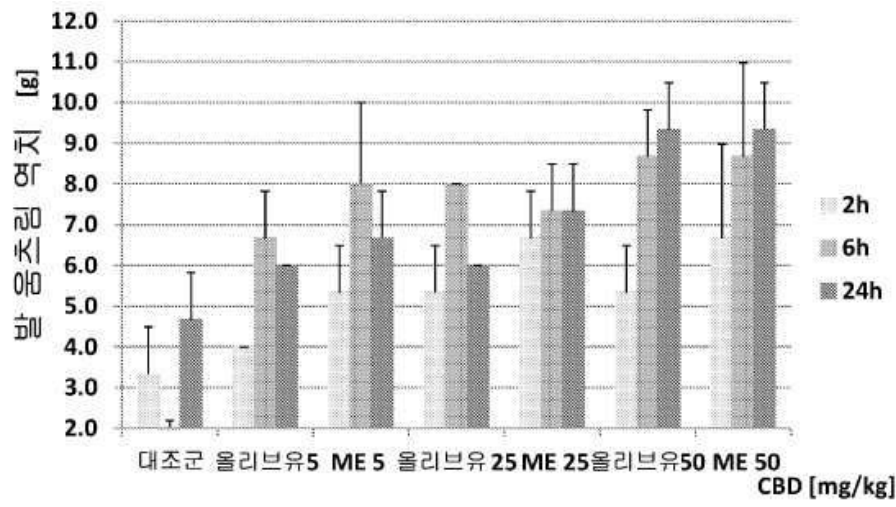
도면6b



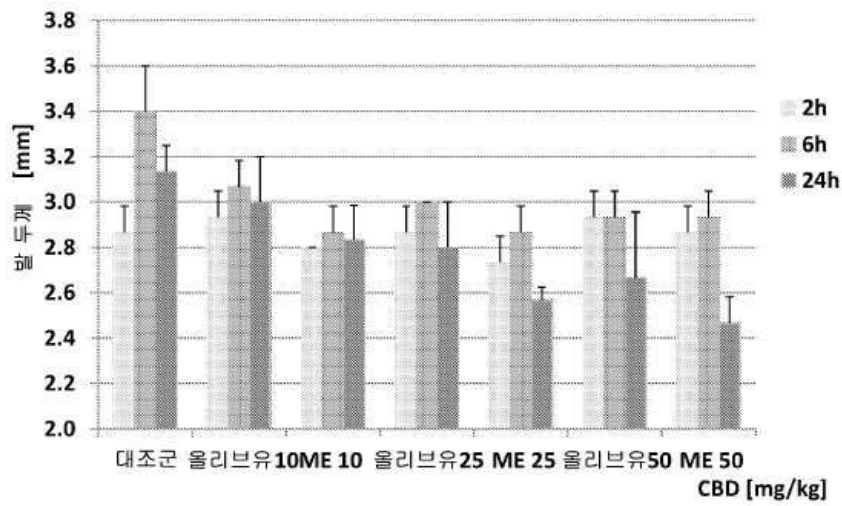
도면6c



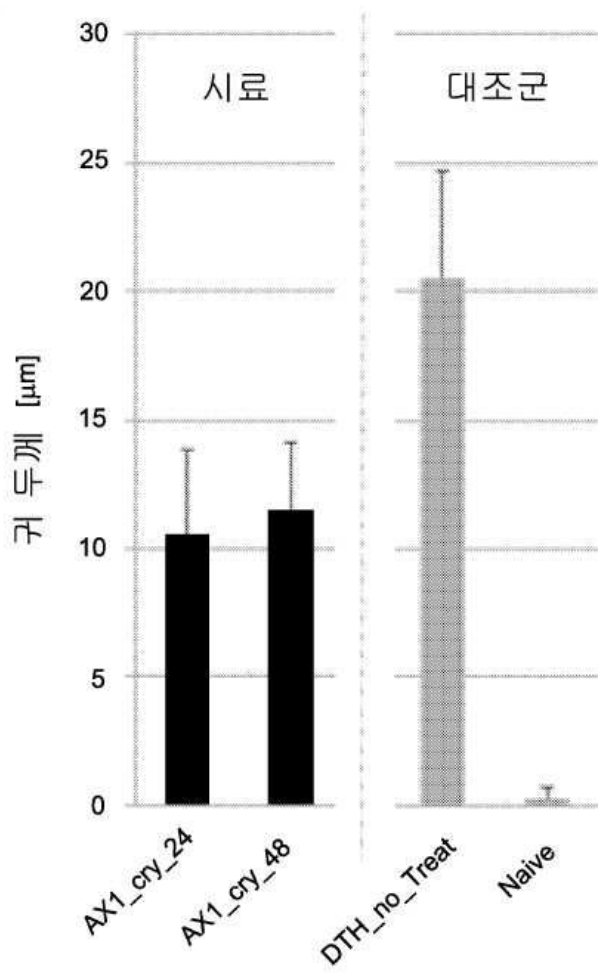
도면7



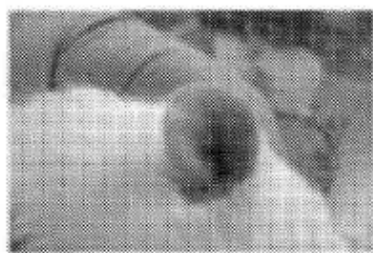
도면8



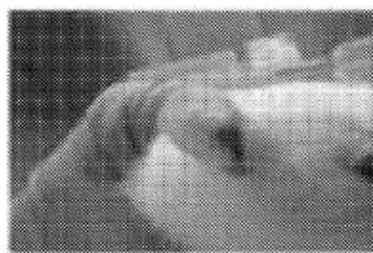
도면9



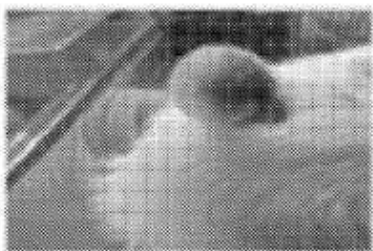
도면10



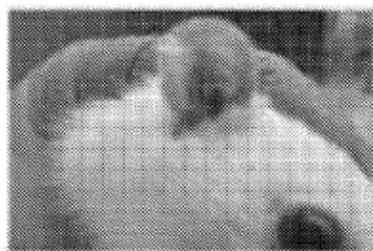
도 10A



도 10B

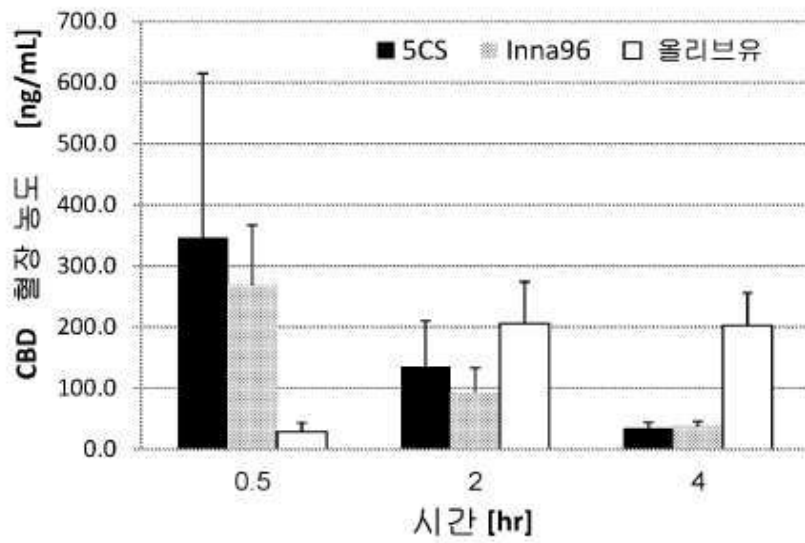


도 10C

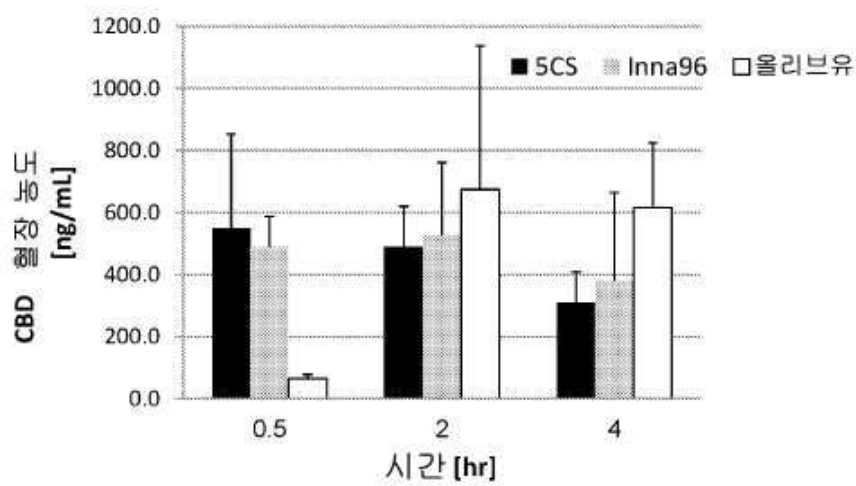


도 10D

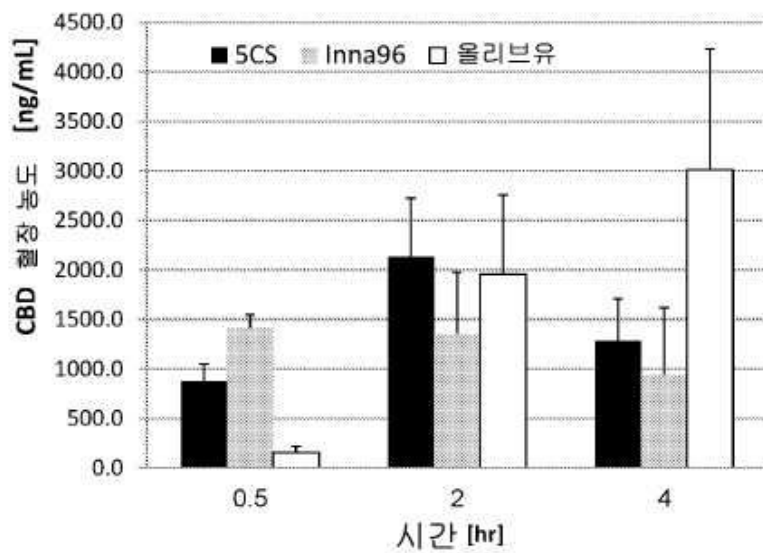
도면11a



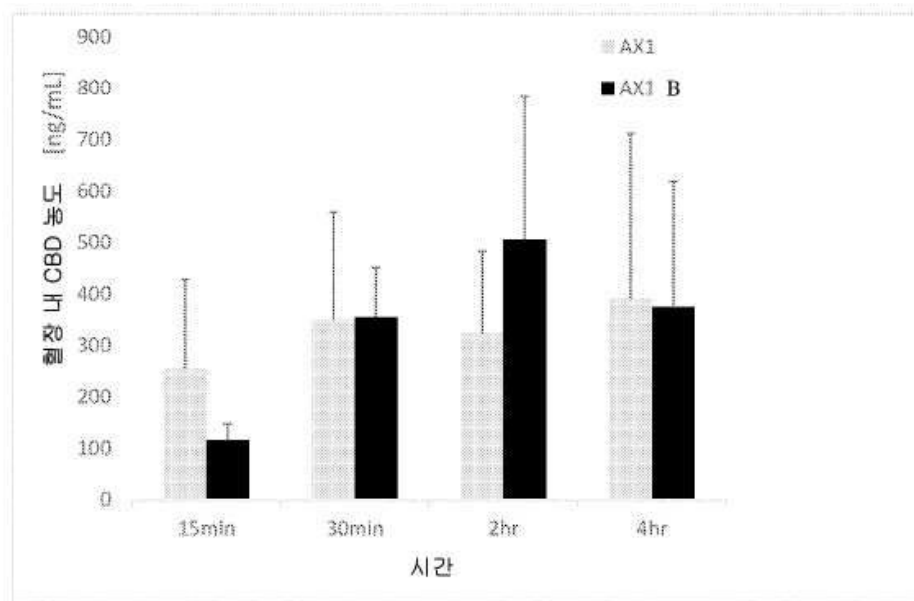
도면11b



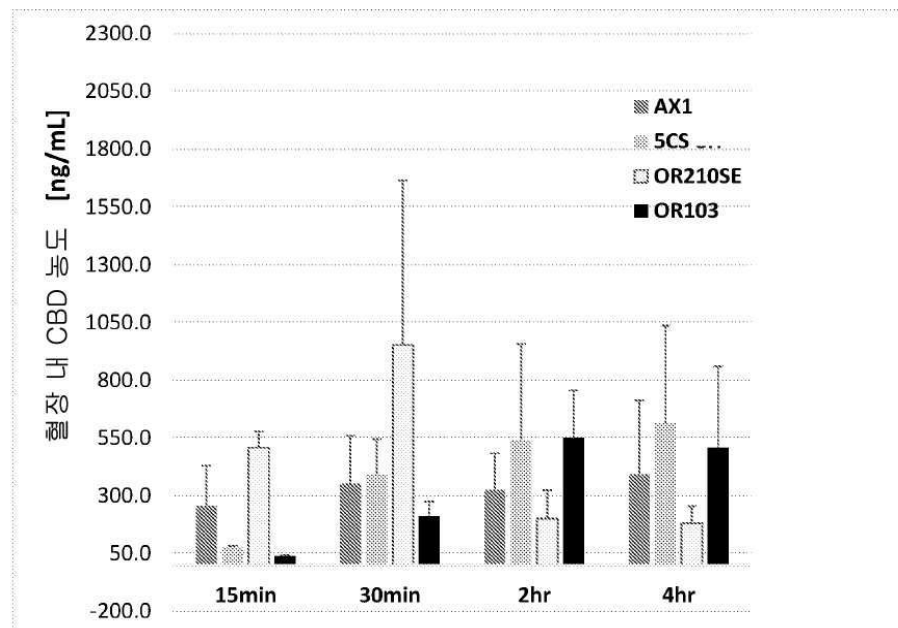
도면11c



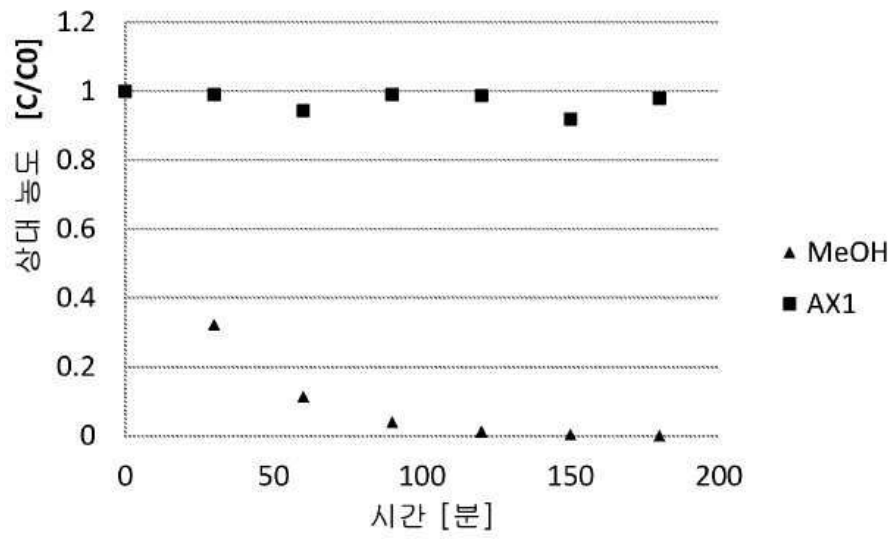
도면12a



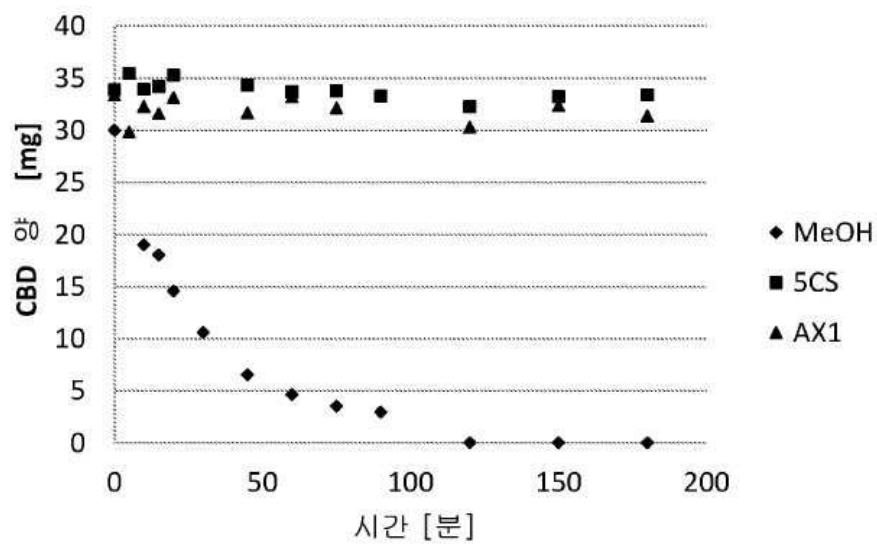
도면12b



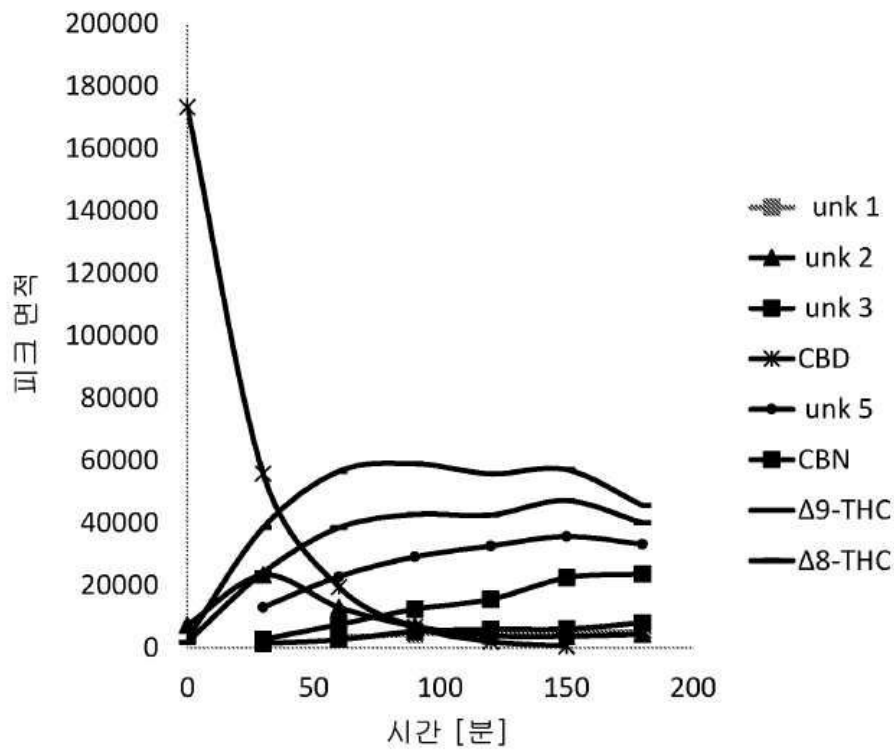
도면13a



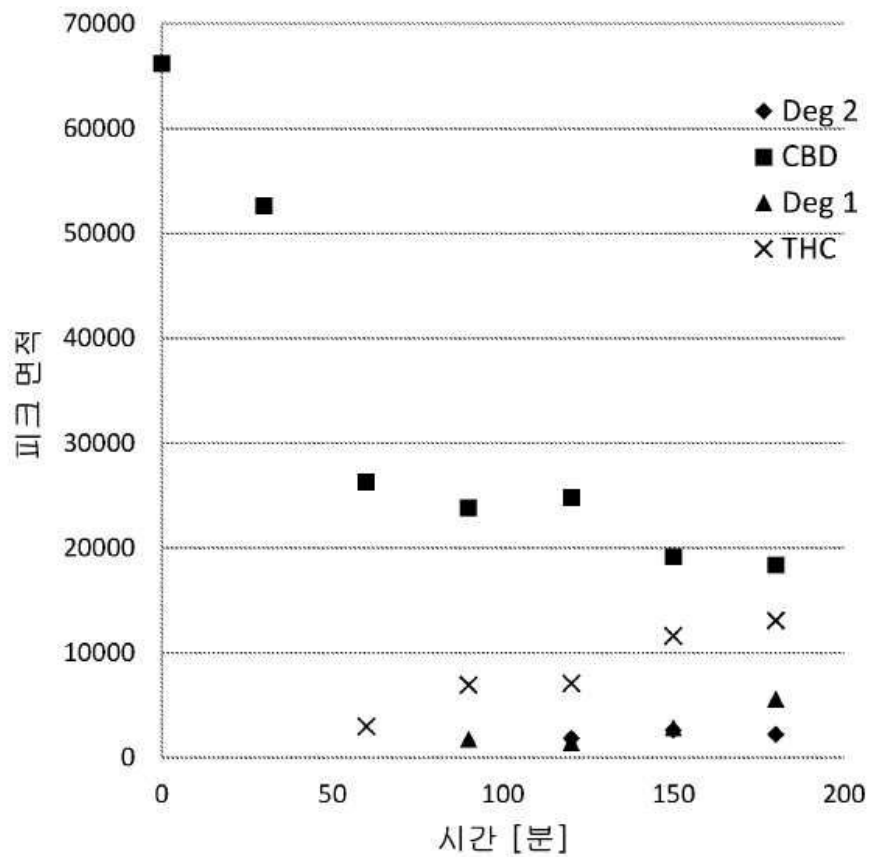
도면13b



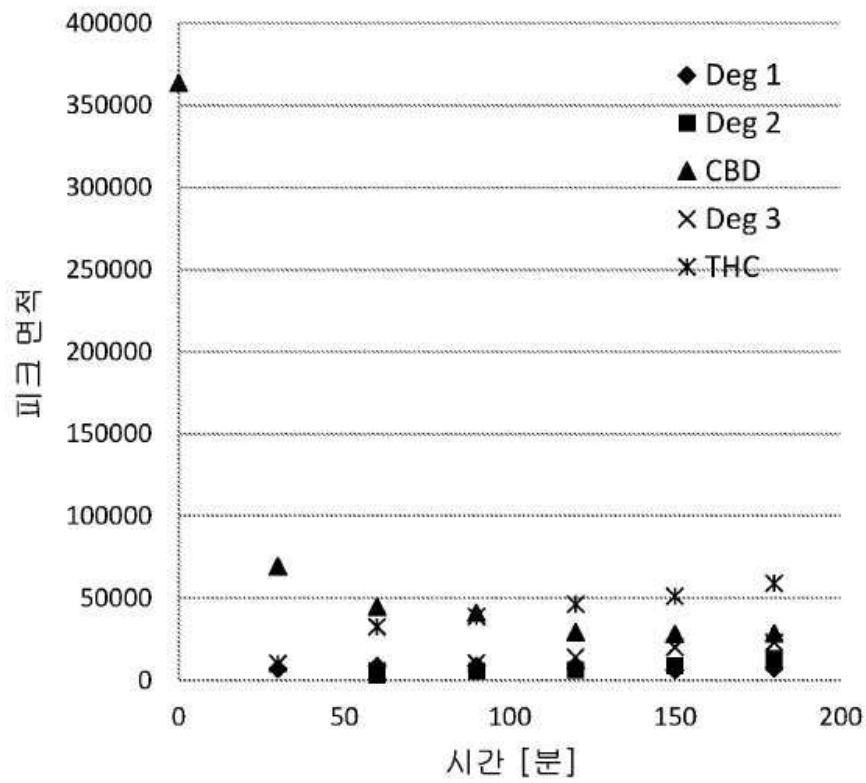
도면13c



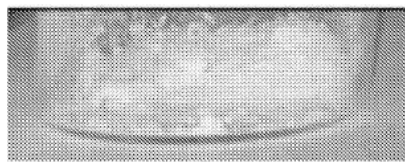
도면14a



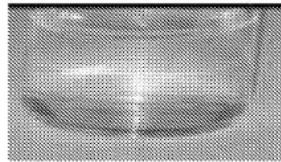
도면14b



도면15

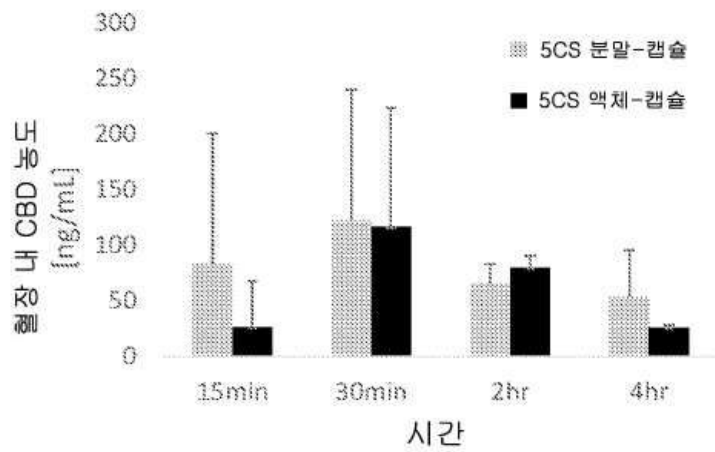


도 15A



도 15B

도면16a



도면16b

