



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0132674
(43) 공개일자 2022년09월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/185 (2006.01) A61K 31/01 (2006.01)
A61K 31/015 (2006.01) A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01) A61K 31/352 (2006.01)
A61K 47/44 (2017.01) A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 36/185 (2013.01)
A61K 31/01 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7032758(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년08월03일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2021-7033707
원출원일자(국제) 2017년08월03일
심사청구일자 2021년11월16일
(85) 번역문제출일자 2022년09월21일
(86) 국제출원번호 PCT/AU2017/050817
(87) 국제공개번호 WO 2018/023166
국제공개일자 2018년02월08일
(30) 우선권주장
62/370,299 2016년08월03일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
젤라 테라퓨틱스 오퍼레이션즈 피티와이 엘티디
오스트레일리아, 웨스턴 오스트레일리아 6000, 퍼스, 세인트 조지스 테라스 140, 레벨 26
(72) 발명자
카렐리스, 해리
오스트레일리아, 웨스턴 오스트레일리아 6000, 퍼스, 세인트 조지스 테라스 105, 레벨 6
고든, 마라
미국, 캘리포니아 94923, 보테가 베이, 베이힐 로드 3901
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이건주, 김정훈

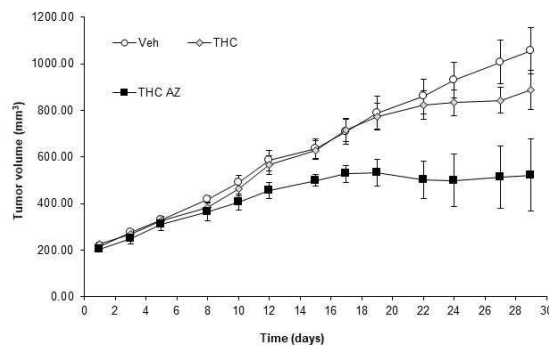
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 카나비스 조성물

(57) 요약

본 발명은 암 또는 암과 관련된 증상을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 Δ^9 -테트라하이드로 카나비놀(THC)을 약학적 조성물의 50 중량% 내지 99 중량%의 양으로 포함하는 카나비스 추출물을 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 암과 관련된 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/015 (2013.01)

A61K 31/045 (2013.01)

A61K 31/05 (2013.01)

A61K 31/352 (2013.01)

A61K 47/44 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

스미스, 스튜어트

미국, 캘리포니아 94923, 보데가 베이, 베이힐 로드 3901

워셔, 스튜어트

오스트레일리아, 웨스턴 오스트레일리아 6021, 스타팅, 햄버튼 클로즈 6

(30) 우선권주장

2017901222 2017년04월04일 오스트레일리아(AU)

2017902065 2017년05월31일 오스트레일리아(AU)

명세서

청구범위

청구항 1

카나비스 추출물 및 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제, 부형제 또는 그것들의 임의의 조합을 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 카나비스 추출물은 카나비노이드 부분 및 테르펜 부분을 포함하고, 상기 카나비스 추출물은

A:

- 0.3 중량/중량% 이상의 테르펜 부분;
- 50 중량/중량% 이상의 Δ^9 -테트라하이드로카나비놀(THC);
- 0.3 중량/중량% 이상의 카나비게롤(CBG); 및
- 0.5 중량/중량% 이하의 카나비노다이올(CBN)

또는

B:

- 0.5 중량/중량% 이상의 테르펜 부분;
- 60 중량/중량% 이상의 CBD;
- 3 중량/중량% 이하의 THC; 및
- 0.1 중량/중량% 이하의 CBN

중 어느 하나를 포함하며,

상기 테르펜 부분은



테르펜 부분의 적어도 11 중량%의 양의 β -카리오필렌, 및

- 테르펜 부분의 적어도 5 중량%의 양의 리날로올; 및
- 테르펜 부분의 적어도 1 중량%의 양의 β -피넨

중 하나 이상을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 카나비스 추출물은 카나비스 오일인 것인 약학적 조성물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 카나비스 추출물은 Δ^9 -테트라하이드로카나비놀(THC)을 약학적 조성물의 50 중량% 내지 99 중량%의 양으로 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 약학적 조성물의 60 중량% 내지 99 중량%의 양으로 카나비다이올(CBD)을 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 카나비스 추출물은 Δ^9 -테트라하이드로카나비놀산(THCA), Δ^9 -테트라하이드로카나비바린(THCV), 및 (-)-카나비다이바린(CBDV)으로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 카나비노이드를 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 테르펜 부분은 리날로올 및 β -피넨을 모두 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 테르펜 부분은 β -미르센, D-리모넨, 네롤리돌 및 α -피넨 중 하나 이상을 더 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 테르펜 부분은 α -비시아볼롤, 카리오필렌 산화물, p-시멘, 아이소폴레골, 오시멘, α -테르피넨, γ -테르피넨, δ -s-카렌, 구아이올, 및 테르피놀렌 중 하나 이상을 더 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약학적으로 허용되는 담체는 참깨 오일인 것인 약학적 조성물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 카나비스 추출물 이외의 활성제를 더 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 유효량을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 암과 관련된 증상의 치료 방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 상기 암은 유방암인 것인 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 상기 암은 HER2 양성, 삼중 음성 및 호르몬 수용체 양성 유방암으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 14

암 또는 암과 관련된 증상을 치료하기 위한 의약의 제조시 카나비스 추출물의 용도로서, 상기 카나비스 추출물은 카나비노이드 부분 및 테르펜 부분을 포함하고, 상기 카나비스 추출물은

A:

- 0.3 중량/중량% 이상의 테르펜 부분;
- 50 중량/중량% 이상의 Δ^9 -테트라하이드로카나비놀(THC);
- 0.3 중량/중량% 이상의 카나비게롤(CBG); 및
- 0.5 중량/중량% 이하의 카나비노다이올(CBN)

또는

B:

- 0.5 중량/중량% 이상의 테르펜 부분;
- 60 중량/중량% 이상의 CBD;
- 3 중량/중량% 이하의 THC; 및
- 0.1 중량/중량% 이하의 CBN

중 어느 하나를 포함하는 것인 용도.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 상기 테르펜 부분은



테르펜 부분의 적어도 11 중량%의 양의 β -카리오필렌, 및

- 테르펜 부분의 적어도 5 중량%의 양의 리날로올; 및
- 테르펜 부분의 적어도 1 중량%의 양의 β -피넨

중 하나 이상을 포함하는 것인 용도.

청구항 16

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 암 또는 암과 관련된 증상을 치료하기 위한 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 암 또는 암과 관련된 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 카나비스(*Cannabis*) 식물로부터의 추출물을 포함하는 약학적 조성물, 및 암 또는 암과 관련된 증상의 치료에서의 그것의 사용에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 카나비스의 생물학적 활성은 잘 알려져 있으며, 카나비스가 "기분전환(recreational)" 약물이 되도록 유도한다. 그러나, 카나비노이드(cannabinoid)(CB) 수용체 부류의 발견 및 카나비스 사용을 규제하는 법의 완화로 - 일부 제외된 관할권에서 - 이제는 새로운 치료법의 원천으로서 카나비스의 잠재력을 탐색할 기회가 존재한다.

[0004] 또한 암과 같은 중증 질환에 걸린 환자들의 대체 요법 또는 보완 요법으로서 자연적 치료법을 찾으려는 움직임이 증가하고 있다.

[0005] 따라서, 천연 공급원으로부터, 적어도 부분적으로 유래된, 암 또는 그것의 증상에 대한 새로운 치료제를 개발하고자 하는 필요성이 계속해서 존재한다. 유익하게도, 본 발명은 기존의 암 화학요법에 필적하는 효능을 보이는 카나비스 추출물을 포함하는 약학적 조성물을 제공할 수 있다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 카나비스 추출물을 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 암과 관련된 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 따라서, 또한 카나비스 추출물 및 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제, 부형제 또는 그것들의 임의의 조합을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0008] 추가의 측면으로, 암 또는 암과 관련된 증상을 치료하기 위한 의학의 제조에서의 카나비스 추출물의 사용이 제공된다.

[0009] 또 다른 측면으로, 암 또는 암과 관련된 증상을 치료하기 위한 약학적 조성물이 제공되며, 이때 약학적 조성물은 카나비스 추출물 및 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제, 부형제 또는 그것들의 임의의 조합을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0011] 본 출원은, 오직 예시에 의해, 첨부되는 도면을 참조로 한층 더 기술될 것이다.

도 1은 (i) 비히클 단독, (ii) THC, 및 (iii) 카나비스 추출물로 처리된 암컷 면역결핍(누드) 마우스에서 BT474 인간 유방 HER2+ 선암종 세포의 이소성 이종이식(ectopic xenograft)에 대한 시간 경과에 따른 종양 부피의 도표를 도시한다.

도 2는 (i) 비히클 단독, (ii) 라파티닙(lapatinib), (iii) THC, 및 (iv) 라파티닙과 THC의 조합으로 처리된 암컷 면역결핍(누드) 마우스에서 BT474 인간 유방 HER2+ 선암종 세포의 이소성 이종이식에 대한 시간 경과에 따른 종양 부피의 도표를 도시한다.

도 3은 (i) 비히클, (ii) 라파티닙, (iii) 카나비스 추출물, 및 (iv) 라파티닙과 카나비스 추출물의 조합으로 처리된 암컷 면역결핍(누드) 마우스에서 BT474 인간 유방 HER2+ 선암종 세포의 이소성 이종이식에 대한 시간 경과에 따른 종양 부피의 도표를 도시한다.

도 4는 (i) 비히클, (ii) 라파티닙, (iii) 라파티닙과 THC의 조합으로 처리된 암컷 면역결핍(누드) 마우스에서 BT474 인간 유방 HER2+ 선암종 세포의 이소성 이종이식에 대한 시간 경과에 따른 종양 부피의 도표를 도시한다.

도 5는 (A) BT474 세포, (B) HCC1954 세포 및 (C) SKBR3 세포에 대한 THC 및 카나비스 추출물(THC-풍부 추출물)의 활성을 비교하는 일련의 도표를 도시한다. BT474, HCC1954 및 SKBR3 세포는 모두 HER2+ 유방암 세포이다.

도 6은 (A) MDA-MB-231 세포 및 (B) SUM159 세포에 대한 THC 및 카나비스 추출물의 활성을 비교하는 일련의 도

표를 도시한다. MDA-MB-231 및 SUM159 세포는 삼중 음성 유방암 세포이다.

도 7은 (A) MCF7 세포 및 (B) T47D 세포에 대한 THC 및 카나비스 추출물의 활성을 비교하는 일련의 도표를 도시한다. MCF7 및 T47D 세포는 호르몬 수용체 양성 유방암 세포이다.

도 8은 카나비스 추출물로 치료 후 다양한 유방암 세포의 대조군 대비 백분율로서의 세포 생존율의 도표를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0012] 본 발명은 카나비스 추출물 및 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제, 부형제 또는 그것들의 임의의 조합을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0013] 카나비스 식물은 카나비노이드류, 테르펜류 및 테르페노이드류, 스테롤류, 트라이글리세리드류, 알칸류, 스쿠알렌류, 토코페롤류, 카로테노이드류 및 알칼로이드류를 포함한 다양한 배열의 이차 대사산물을 생산한다. 이러한 이차 대사산물들의 혼합물은 카나비스 다양성, 추출된 카나비스 식물의 부분, 추출 방법, 추출물의 가공, 및 계절을 포함한 여러 인자들에 따라 달라진다.
- [0014] 여러 다양한 카나비스 식물이 있는데, 그것들은 2가지 별개의 명명 관례 하에 기술되었다. 이런 관례 중 하나는 카나비스 식물의 3가지 별개의 종, 즉 카나비스 사티바 린나에우스(*sativa Linnaeus*), 카나비스 인디카 램(*indica* LAM.), 및 카나비스 루데랄리스(*ruderalis*)를 식별한다. 또 다른 관례는 모든 카나비스 식물들, 카나비스 사티바 아종 사티바 및 아종 인디카를 포함하는, 여러 아종 중에서 나누어진 다양한 다양성을 가진, 카나비스 사티바 L. 종에 속하는 것으로서 식별한다. 본원에서 사용되는 용어 "카나비스"는 이러한 식물 다양성 중 임의의 것 및 전부를 나타낸다.
- [0015] 카나비스의 추출물은 당업계에 알려져 있는 임의의 수단에 의해 제조될 수 있다. 추출물은 카나비노이드, 테르펜 및 테르페노이드 화합물을 함유한 카나비스 식물의 임의의 부분으로부터 형성될 수 있다. 추출물은 추출용 용매를 잎, 씨앗, 모용(trichome), 꽃, 케이프(keif), 셰이크(shake), 싹, 줄기 또는 그것들의 조합과 접촉시킴으로써 형성될 수 있다. 일부 구체예에서, 추출물은 카나비스 식물의 꽃과 셰이크로부터 형성된다. 예를 들어, 알코올(예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 프로필렌 글리콜, 등), 물, 탄화수소(예컨대 부탄, 헥산, 등), 오일(예컨대 올리브유, 식물성 오일, 정유(essential oil), 등), 극성 유기 용매(예컨대 에틸 아세테이트, 폴리에틸렌 글리콜, 등) 또는 초임계 유체(예컨대 액체 CO₂)를 포함한, 당업계에 알려져 있는 임의의 적합한 추출용 용매가 사용될 수 있다. 추출용 용매는 카나비스 추출물이 약학적 조성물에 포함되기 전에 완전히 또는 부분적으로 제거될 수 있거나, 또는 약학적 조성물에 담체로서 포함될 수 있다. 추출용 용매는 선택적으로 감압 하에(예컨대 진공 하에) 추출물을 가열함으로써 제거될 수 있다. 더 휘발성인 식물 대사산물(예컨대 테르펜)의 일부 또한 추출용 용매와 함께 제거될 수 있는 것이 인지될 것이다. 따라서, 일부 구체예에서, 추출용 용매를 제거하는 것은 추출물의 카나비노이드 부분을 풍부하게 할 수 있다. 일부 구체예에서, 추출물은 특정 물질을 제거하기 위하여, 예를 들어, 필터지 또는 미세한 체(예컨대 5 μ m의 기공 크기를 가진 체)를 통해 추출물을 통과시킴으로써 여과된다.
- [0016] 일부 구체예에서, 카나비스 추출물은 식물 물질에 열 및 압력을 적용함으로써 형성된다. 전형적으로, 이러한 구체예에서, 추출용 용매는 필요하지 않다.
- [0017] 일부 구체예에서, 카나비스 추출물은 카나비스 오일이다. 본원에서 사용되는 바, "카나비스 오일"은 카나비스 식물의 적어도 일부분을 오일과 접촉시킴으로써 형성된 추출물이다. 추출용 오일은 선택적으로 제거될 수 있다. 추출용 오일은 올리브유, 대마유(hemp oil), 참깨 기름, 코코넛 오일, 식물성 오일, 카놀라유, 포도씨유, 아몬드유, 중간 길이 사슬 트라이글리세라이드(MCT) 오일, 및 임의의 기타 식용 오일, 또는 그것들의 조합으로부터 선택될 수 있다.
- [0018] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 화합물(예컨대 카나비노이드, 테르펜 또는 테르페노이드 화합물)은 카나비스 추출물에 첨가될 수 있다. 화합물들의 첨가는 카나비스 식물에서 발견되는 특정 화합물들의 상대량의 자연적인 변화를 보상할 수 있다. 첨가된 화합물은 원하는 화합물들의 합성 버전일 수 있고, 그것들은 다른 카나비스 추출물로부터 얻어진 정제된 화합물이거나, 또는 둘 이상의 카나비스 추출물을 혼합함으로써 첨가될 수 있다.
- [0019] 본원에서 사용되는 용어 "카나비노이드"는 카나비스 식물로부터 분리된 또는 엔도카나비노이드 시스템에 관련된 활성을 갖도록 합성에 의해 생성된 임의의 카나비노이드를 나타낸다.

- [0020] 용어 "카나비노이드 부분"은 카나비스 추출물에 존재하는 카나비노이드 화합물의 조합을 기술하기 위해 사용된다.
- [0021] 본원에서 사용된 용어 "테르펜" 또는 "테르페노이드"는 종종 고유한 냄새를 제공하는 탄화수소 분자들의 부류를 나타낸다. 테르펜은 분자식 C_5H_8 를 가지는, 아이소프렌의 단위로부터 유래된다. 테르펜의 기본적인 분자식은 아이소프렌 단위의 복수, 즉 $(C_5H_8)_n$ 이고, 여기서 n 은 연결된 아이소프렌 단위의 수이다. 테르페노이드는, 전형적으로 산화 과정을 통해, 식물에서 추가로 대사되고, 따라서 보통 적어도 하나의 산소 원자를 함유하는 테르펜 화합물이다.
- [0022] 용어 "테르펜 부분"은 카나비스 추출물에 존재하는 테르펜 및 테르페노이드 화합물의 조합을 기술하기 위해 사용된다.
- [0023] 한 구체예는 카나비스 추출물 및 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제, 부형제 또는 그것들의 임의의 조합을 포함하는 약학적 조성물을 제공하고, 여기서 카나비스 추출물은 다음 중 하나를 포함한다:
- [0024] A.
- [0025] - 0.3 중량/중량% 이상의 테르펜 부분;
- [0026] - 50 중량/중량% 이상의 Δ^9 -테트라하이드로카나비놀(THC);
- [0027] - 0.3 중량/중량% 이상의 카나비게롤(CBG); 및
- [0028] - 0.5 중량/중량% 이하의 카나비놀(CBN)
- [0029] 또는
- [0030] B.
- [0031] - 0.5 중량/중량% 이상의 테르펜 부분;
- [0032] - 60 중량/중량% 이상의 CBD;
- [0033] - 3 중량/중량% 이하의 THC; 및
- [0034] - 0.1 중량/중량% 이하의 CBN.
- [0035] 다른 구체예는 카나비스 추출물 및 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제, 부형제 또는 그것들의 임의의 조합을 포함하는 약학적 조성물을 제공하고, 여기서 카나비스 추출물은
- [0036]  테르펜 부분의 적어도 11 중량%의 양의 β -카리오필렌(caryophyllene), 및
- [0037] - 테르펜 부분의 적어도 5 중량%의 양의 리날로올; 및
- [0038] - 테르펜 부분의 적어도 1 중량%의 양의 β -피넨 중 하나 이상을 포함하는 테르펜 부분을 포함한다.
- [0040] **카나비노이드 부분**
- [0041] 카나비노이드 부분은 전형적으로 카나비스 추출물에 존재하는 화합물의 대부분을 차지한다.
- [0042] 일부 구체예에서, 카나비스 추출물은 약 35 중량% 내지 약 95 중량%의 카나비노이드, 예를 들어, 약 40 중량% 내지 약 90 중량%, 약 45 중량% 내지 약 70 중량% 또는 약 45 중량% 내지 약 55 중량%의 카나비스 추출물을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 카나비스 추출물은 약 5 중량% 내지 약 65 중량%의 비카나비노이드, 예를 들어, 약 5 중량% 내지 약 50 중량%, 약 10 중량% 내지 약 40 중량% 또는 약 15 중량% 내지 약 30 중량%의 비카나비노이드를 포함한다.
- [0043] 지금까지, 100개를 넘는 카나비노이드가 카나비스 식물에서 확인되었다. 이러한 카나비노이드의 종합 목록은 Mahmoud A. ElSohly and Waseem Gul, "Constituents of Cannabis Sativa." In *Handbook of Cannabis* Roger Pertwee (Ed.) Oxford University Press (2014) (ISBN: 9780199662685)에서 찾아볼 수 있다. 카나비스 식물에서 확인된 카나비노이드는 카나비게롤(E)-CBG-C5, 카나비게롤 모노메틸 에테르(E)-CBGM-C5 A, 카나비게롤산

A(Z)-CBGA-C5 A, 카나비게로바린(E)-CBGV-C3, 카나비게롤산 A(E)-CBGA-C5 A, 카나비게롤산 A 모노메틸 에테르(E)CBGAM-C5 A 및 카나비게로바린산 A (E)-CBGVAC3A; (±)-카나비크로멘 CBC-C5, (±)-카나비크로멘산 A CBCA-C5 A, (±)-카나비바리크로멘, (±)-카나비크로메바린 CBCV-C3, (±)-카나비크로메바린산 A CBCVA-C3 A; (-)-카나비다이올 CBD-C5, 카나비다이올 모노메틸 에테르 CBDMC5, 카나비다이올-C4 CBD-C4, (-)-카나비다이바린 CBDVC3, 카나비다이오르콜 CBD-C1, 카나비다이올산 CBDA-C5, 카나비다이바린산 CBDVA-C3; 카나비노다이올 CBND5, 카나비노다이바린 CBND-C3; Δ^9 -테트라하이드로카나비놀 Δ^9 -THC-C5, Δ^9 -테트라하이드로카나비놀-C4 Δ^9 -THCC4, Δ^9 -테트라하이드로카나비바린 Δ^9 -THCV-C3, Δ^9 -테트라하이드로칸나비오르콜 Δ^9 -THCO-C1, Δ^9 -테트라하이드로카나비놀산 A Δ^9 -THCA-C5 A, Δ^9 -테트라하이드로카나비놀산 B Δ^9 -THCA-C5 B, Δ^9 -테트라하이드로카나비놀산-C4 A 및/또는 B Δ^9 -THCA-C4 A 및/또는 B, Δ^9 -테트라하이드로-카나비바린산 A Δ^9 -THCVA-C3 A, Δ^9 -테트라하이드로카나비오르콜산 A 및/또는 B Δ^9 -THCOA-C1 A 및/또는 B, (-)- Δ^8 -트랜스-(6aR,10aR)- Δ^8 -테트라하이드로카나비놀 Δ^8 -THC-C5, (-)- Δ^8 -트랜스-(6aR,10aR)-테트라하이드로카나비놀산 A Δ^8 -THCA-C5 A, (-)-(6aS,10aR)- Δ^9 -테트라하이드로카나비놀(-)-시스- Δ^9 -THC-C5; 카나비놀 CBN-C5, 카나비놀-C4 CBN-C4, 카나비바린 CBN-C3, 카나비놀 C2 CBN-C2, 카나비오르콜 CBN-C1, 카나비놀산 A CBNA-C5 A, 카나비놀 메틸 에테르 CBNM-C5, (-)-(9R,10R)-트랜스-카나비트라이올 (-)-트랜스-CBT-C5, (+)-(9S,10S)-카나비트라이올 (+)-트랜스-CBT-C5, (±)-(9R,10S/9S,10R)-;카나비트라이올 (±)-시스-CBT-C5, (-)-(9R,10R)-트랜스-10-O-에틸-카나비트라이올 (-)-트랜스-CBT-OEt-C5, (±)-(9R,10R/9S,10S)-카나비트라이올-C3 (±)-트랜스-CBT-C3, 8,9-다이하이드록시- Δ^6 a(10a)-테트라하이드로카나비놀 8,9-다이-OH-CBT-C5, 카나비다이올산 A 카나비트라이올 에스테르 CBDA-C5 9-OH-CBT-C5 에스테르, (-)-(6aR,9S,10S,10aR)-9,10-다이하이드록시헥사하이드로카나비놀, 카나비립솔(Cannabiripsol), 카나비립솔-C5, (-)-6a,7,10a-트라이하이드록시- Δ^9 -테트라하이드로카나비놀 (-)-카나비테트롤, 10-옥소- Δ^6 a(10a)테트라하이드로카나비놀 OTHC; (5aS,6S,9R,9aR)-카나비엘소인 CBE-C5, (5aS,6S,9R,9aR)-C3-카나비엘소인 CBE-C3, (5aS,6S,9R,9aR)-카나비엘소산 A CBEA-C5 A, (5aS,6S,9R,9aR)-카나비엘소산 B CBEA-C5 B; (5aS,6S,9R,9aR)-C3-카나비엘소산 B CBEA-C3 B, 카나비글렌돌-C3OH-아이소-HHCV-C3, 테트라하이드로카나비푸란 DCBF-C5, 카나비푸란 CBF-C5, (-)- Δ^7 -트랜스-(1R,3R,6R)-아이소테트라하이드로카나비놀, (±)- Δ^7 -1,2-시스-(1R,3R,6S/1S,3S,6R)-아이소테트라하이드로카나비바린, (-)- Δ^7 -트랜스-(1R,3R,6R)-아이소테트라하이드로카나비바린; (±)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-카나비사이클롤 CBL-C5, (±)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-카나비사이클롤산 A CBLA-C5 A, (±)-(1aS,3aR,8bR,8cR)-카나비사이클로바린 CBLV-C3; 카나비시트란 CBTC5; 카나비크로마논 CBCN-C5, 카나비크로마논 C3CBCN-C3, 및 카나비쿠마로논 CBCON-C5를 포함한다.

[0044] 카나비노이드 부분은 주요 카나비노이드를 포함할 수 있다. Δ^9 -테트라하이드로카나비놀(THC) 또는 카나비다이올(CBD)이 주요 카나비노이드일 수 있다. 주요 카나비노이드는 카나비스 추출물에 카나비스 추출물의 적어도 약 40 중량%, 약 45 중량%, 약 50 중량% 또는 약 55 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 따라서, THC가 주요 카나비노이드일 때, 카나비스 추출물은 적어도 약 40 중량%, 45 중량%, 50 중량% 또는 55 중량%의 Δ^9 -테트라하이드로카나비놀(THC), 예를 들어, 40 내지 97 중량% 또는 50 내지 90 중량%의 Δ^9 -테트라하이드로카나비놀(THC)을 포함할 수 있다. CBD가 주요 카나비노이드일 때, 카나비스 추출물은 적어도 약 40 중량%, 45 중량%, 50 중량%, 55 중량% 또는 60 중량%의 CBD, 예를 들어, 40 내지 97 중량% 또는 50 내지 90 중량%의 CBD를 포함할 수 있다.

[0045] 일부 구체예에서, 카나비스 추출물은 THC 또는 CBD 중 하나 또는 다른 것에서 풍부화된다. THC 및 CBD를 포함하여, 엔도카나비노이드(즉 자연적으로 발생하는 카나비노이드)는 "카나비노이드 수용체", 예컨대 CB1 또는 CB2 수용체로 명명된 G 단백질-결합 수용체(GPCR)의 부류와 상호작용하는 것으로 밝혀졌다. 그러나, 구조적으로 관련된 카나비노이드 화합물은 매우 상이한 활성을 가질 수 있다. 예를 들어, THC는 CB1 작용물질이고, CBD는 CB1 길항물질인 것으로 보고되었다. 따라서, 본 발명에서, 카나비스 추출물은 50 내지 90 중량%의, THC 및 CBD 중 단지 하나를 함유한다. 50 내지 90 중량%의 THC를 포함하는 카나비스 추출물은 소량의 CBD, 예를 들어, 50 중량% 미만의 CBD, 또는 40 중량% 미만, 30 중량%, 20 중량%, 15 중량%, 10 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량% 또는 0.1 중량%의 CBD를 포함할 수 있거나, 또는 임의의 측정 가능한 양의 CBD를 포함하지 않을 수 있는 것이 인지될 것이다. 유사하게, 50 내지 90 중량%의 CBD를 포함하는 카나비스 추출물은 소량의 THC, 예를 들어, 50 중량% 미만의 THC, 또는 40 중량% 미만, 30 중량%, 20 중량%, 15 중량%, 10 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.5 중량% 또는 0.1 중량%의 THC를 포함할 수 있거나 또는 임의

의 측정 가능한 양의 THC를 포함하지 않을 수 있다.

[0046] 일부 구체예에서, 카나비스 추출물은 50 내지 80 중량%의 THC 또는 CBD, 50 내지 75 중량%의 THC 또는 CBD, 50 내지 70 중량%의 THC 또는 CBD, 50 내지 65 중량%의 THC 또는 CBD, 52 내지 80 중량%의 THC 또는 CBD, 53 내지 80 중량%의 THC 또는 CBD, 또는 52 내지 65 중량%의 THC 또는 CBD를 포함할 수 있다.

[0047] 일부 구체예에서, 카나비스 추출물은 조성물의 50 내지 90 중량%의 조합된 중량으로 THC 및 CBD를 포함할 수 있다. 이런 구체예들에서, THC 대 CBD의 비율은 약 1:1일 수 있고, 예를 들어, THC 대 CBD의 비율은 100:0 내지 0:100, 100:1 내지 1:100, 80:1 내지 1:80, 60:1 내지 1:60, 40:1 내지 1:40 또는 20:1 내지 1:20일 수 있다.

[0048] 전형적으로, 카나비스 추출물은 또한 THC 및/또는 CBD에 더불어 다른 카나비노이드를 포함할 수 있다. 이러한 카나비노이드들로는 Δ^9 -테트라하이드로카나비놀산(THCA), Δ^9 -테트라하이드로카나비바린(THCV), (-)-카나비다이바린(CBDV), 카나비놀(CBN) 및 카나비게롤(CBG)을 들 수 있다. 이러한 카나비노이드의 각각은 카나비스 추출물의 0.001 중량% 내지 40 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, CBN은 추출물의 0.5 중량% 이하의 양으로, 예를 들어, 0.4 중량% 이하, 0.3 중량%, 0.2 중량% 또는 0.1 중량%의 양으로 존재할 수 있다. CBN은 카나비스 추출물에 0.001 내지 0.5 중량% 또는 0.001 내지 0.1 중량%의 양으로 존재할 수 있다. CBG는 추출물의 적어도 0.3 중량%의 양으로, 예를 들어, 추출물의 0.3 내지 10 중량% 또는 0.35 내지 5 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0049] 일부 구체예에서, 특정 카나비노이드는 존재하지 않거나, 또는 검출할 수 없는 양(예컨대 분석물의 0.001 중량% 미만)으로 존재할 수 있다. 일부 구체예에서, 카나비스 추출물은 다음 카나비노이드: Δ^9 -테트라하이드로카나비바린(THCV), 카나비다이올산(CBDA), 카나비놀(CBN), (-)-카나비다이바린(CBDV) 및 카나비크로멘 (CBC) 중 하나 이상을 배제할 수 있다.

[0051] 테르펜 부분

[0052] 카나비스 추출물은, 전형적으로 테르펜 부분을 포함하는 비-카나비노이드 화합물을 포함한다. 일부 구체예에서, 카나비스 추출물은 추출물의 50 중량% 미만의 양으로, 예를 들어, 45 중량% 미만, 40 중량%, 35 중량%, 30 중량%, 25 중량%, 20 중량%, 15 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량%, 2 중량% 또는 1 중량%의 양으로 테르펜 부분을 포함한다. 일부 구체예에서, 카나비스 추출물은 테르펜 및 테르페노이드 화합물을, 추출물의 적어도 0.001 중량%의 양으로, 예를 들어, 추출물의 총 중량의 적어도 0.005 중량%, 0.01 중량%, 0.05 중량%, 0.1 중량%, 0.2 중량%, 0.25 중량%, 0.3 중량%, 0.35 중량%, 0.4 중량%, 0.45 중량%, 0.5 중량%, 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 10 중량%, 15 중량% 또는 그 이상의 양으로 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 카나비스 추출물은 약 0.001 중량% 내지 약 50 중량%의 테르펜 및 테르페노이드 화합물, 예를 들어, 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 50 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 6 중량% 또는 약 0.01 내지 약 5 중량%를 포함한다.

[0053] 전형적으로, 추출물을 형성하기 위해 사용된 식물 물질의 테르펜 부분은, 테르펜 부분의 특수 화합물의 양 및 기타 구성요소들에 대한 테르펜 부분의 중량 둘 다의 관점에서, 최종 추출물의 테르펜 프로파일과 상이한 테르펜/테르페노이드 프로파일을 가질 수 있다. 예를 들어, 카나비스 꽃은 약 20 중량%의 카나비노이드 및 약 3 중량%의 테르펜을 포함할 수 있다. 추출 및 농축(즉 추출용 용매의 제거) 후에, 카나비노이드의 양은 약 50 내지 90 중량%의 양으로 증가할 수 있고 테르펜 부분은 카나비스 추출물의 약 0.1 내지 6 중량%의 양일 수 있다. 이런 전형적인 시나리오는 카나비노이드가 추출용 용매가 제거될 때 농축되는 한편으로, 테르펜 부분의 상대적인 양은 아마도 테르펜 부분에 존재하는 테르펜/테르페노이드의 다량의 휘발성으로 인해 감소되는 것을 보여준다. 그러므로, 카나비스 추출물에 존재하는 테르펜 부분의 프로파일은 자연에 존재하는 테르펜 부분의 프로파일과 유의미하게 상이하다.

[0054] **약학적** 조성물의 효능은 테르펜 부분이 특정 프로파일을 가질 때, 즉 특정 테르펜/테르페노이드의 특정 비율이 추출물에 존재할 때, 향상될 수 있다. 효능의 증가는 상조적(즉 비가산성)일 수 있는 것으로 여겨진다. 또한 테르펜 부분에 특정 구성요소들의 존재는 카나비노이드 요법에 대한 환자의 내성을 향상시킬 수 있는 것으로 여겨진다.

[0055] 모노테르펜, 모노테르페노이드, 세스퀴테르펜 및 세스퀴테르페노이드를 포함한, 다양한 테르펜 및 테르페노이드는 또한 카나비스 추출물에서 확인되었다. 예를 들어, 다음의 테르펜 및 테르페노이드가 카나비스 추출물에서

확인되었다: 알로아로마덴드렌(alloaromadendrene), 알릴 헥사노에이트, 벤즈알데하이드, (Z)- α -시스-베르가모텐(bergamotene), (Z)- α -트랜스-베르가모텐, β -비스아볼롤(bisabolol), 에피- α -비스아볼롤, β -비스아볼렌(bisabolene), 보르네올(borneol)(캄폴(camphol)), 시스- γ -비스아볼렌, 보르네올(borneol) 아세테이트(보르닐 아세테이트), α -카디넨(cadinene), 캄펜(camphene), 캄퍼(camphor), 시스-카르베올(carveol), 카리오필렌(β -카리오필렌), α -후물렌(humulene)(α -카리오필렌), γ -카디넨, Δ -3-카렌(carene), 카리오필렌 산화물, 1,8-시네올(cineole), 시트랄 A, 시트랄 B, 신나멜데하이드(cinnamaldehyde), α -코파옌(copaene)(아글라이엔(aglaiene)), γ -커큐멘(curcumen), β -시멘(cymene), β -엘레멘(elemene), γ -엘레멘, 에틸 테크다이에노에이트, 에틸 말톨(maltol), 에틸 프로피오네이트, 에틸바닐린, 유칼립톨(eucalyptol), α -유데스몰(eudesmol), β -유데스몰, γ -유데스몰, 유게놀(eugenol), 시스- β -파르네센(farnesene)((Z)- β -파르네센), 트랜스- α -파르네센, 트랜스- β -파르네센, 트랜스- γ -비스아볼렌(bisabolene), 펜촌(fenchone), 펜촐(fenchol)(노르보난올(norbornanol)), β -펜촐, 게라니올(geraniol), α -구아이엔(guaiene), 구아이올(guaiol), 메틸 안트라닐레이트, 메틸 살리실레이트, 2-메틸-4-헵타논, 3-메틸-4-헵타논, 헥실 아세테이트, 입스다이에놀(ipsdienol), 아이소아밀 아세테이트, 레멘올(lemenol), 리모넨(limonene), d-리모넨(리모넨), 리놀로올(리날릴 알코올(linalyl alcohol)), β -리놀로올), α -룽기피넨(longipinene), 멘톨, γ -무롤렌(murolene), 미르센(myrcene)(β -미르센), 네롤리돌(nerolidol), 트랜스-네롤리돌, 네롤(nerol), β -오시멘(ocimene)(시스-오시멘), 옥틸 아세테이트, α -펠란드렌(phellandrene), 파이톨(phytol), α -피넨(pinene)(2-피넨), β -피넨, 풀레곤(pulegone), 사비넨(sabinene), 시스-사비넨 수화물(시스-튜자놀(thujanol)), β -셀리넨(selinene), α -셀리넨, γ -테르피넨(terpinene), 테르피놀렌(terpinolene)(아이소테르핀(isoterpene)), 테르피네올(terpineol)(α -테르피네올), 테르피네올-4-올, α -테르피넨(테르필렌(terpilene)), α -튜젠(thujene)(오리가넨(origanene)), 바닐린, 비리디플로렌(viridiflorene)(레덴(ledene)), 및 α -일랑(ylange).

- [0056] 테르펜 부분에 존재하는 특정 양의 특정 테르펜/테르페노이드의 존재는 생체내 연구에서 약학적 조성물의 증가된 효능과 관련되는 것으로 여겨진다(실시예 2 참조).
- [0057] 약학적 조성물에 포함된 카나비스 추출물은 테르펜 부분의 적어도 11 중량%의 양으로 β -카리오필렌을 포함한다. β -카리오필렌은 일부 카나비노이드의 진정 효과를 상쇄하는 것으로 여겨진다.
- [0058] 일부 구체예에서, 추출물은 β -카리오필렌을 테르펜 부분의 적어도 약 11 중량%, 약 12 중량%, 약 13 중량%, 약 14 중량% 또는 약 15 중량%의 양으로 포함한다. 일부 구체예에서, 추출물은 테르펜 부분의 약 60 중량% 미만, 약 55 중량%, 약 50 중량%, 또는 약 45 중량%를 포함한다. 최소 수준이 최대 물 수준보다 아래어야 하는 조건을 제외하고, 최소 수준의 어느 것이든지 제한 없이 최대 수준과 조합될 수 있다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 추출물은 β -카리오필렌을 총 테르펜 부분의 11 중량% 내지 60 중량%의 양으로, 예를 들어, 테르펜 부분의 13 중량% 내지 60 중량%, 14 중량% 내지 60 중량%, 15 중량% 내지 60 중량%, 15 중량% 내지 50 중량% 또는 15 중량% 내지 45 중량%의 양으로 포함할 수 있다.
- [0059] 카나비스 추출물은 또한 β -미르센, D-리모넨, 리날로올, 네롤리돌(예컨대 네롤리돌 1 및/또는 2) 및 피넨(예컨대 α -피넨 및/또는 β -피넨) 중 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0060] 일부 구체예에서, 추출물은 또한 β -미르센을 포함한다. β -미르센은 추출물에 존재하는 카나비노이드의 생체이용률을 향상시킬 수 있고 및/또는 카나비노이드가 혈액-뇌-장벽을 통과하도록 허용하는 것을 보조할 수 있다. 미르센은 추출물에 총 조성물의 적어도 0.4 중량%의 양으로, 예를 들어, 총 조성물의 0.4 중량% 내지 약 40 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 미르센은 추출물에 테르펜 부분의 최대 50 중량%까지, 예를 들어 테르펜 부분의 0.05 중량% 내지 50 중량%, 0.05 중량% 내지 25 중량%, 0.05 중량% 내지 5 중량%의 양으로 존재할 수 있다.
- [0061] 일부 구체예에서, β -카리오필렌 대 미르센의 비율은 약 30:1보다 크고, 예를 들어, 40:1, 50:1, 60:1, 70:1, 80:1, 90:1 또는 97.5:1이다. 일부 구체예에서, β -카리오필렌 대 미르센의 비율은 170:1 미만, 예를 들어 160:1, 150:1, 140:1 또는 130:1이다. 일부 구체예에서, β -카리오필렌 대 미르센의 비율은 특정 비율 범위 내에, 예컨대 상기 기술된 비율의 임의의 조합 내에, 예를 들어 30:1 내지 170:1, 40:1 내지 160:1, 50:1 내지 150:1, 60:1 내지 140:1, 70:1 내지 130:1, 80:1 내지 120:1 또는 90:1 내지 110:1 내에 있다.
- [0062] 리모넨은 분자식 $C_{10}H_{16}$ 을 가지는 환식 모노테르펜이다. 상이한 자연적으로 발생하는 이성질체는 많이 있다; 그러나, 가장 흔한 형태는 우회전성 이성질체, 즉 D-리모넨이다. 리모넨은 추출물에 테르펜 부분의 적어도 약 0.1 중량%의 양으로, 예를 들어, 테르펜 부분의 0.1 내지 약 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 일부 구체예에서, 리모넨은 추출물에 없거나, 또는 단지 검출 한계 미만의 양으로 존재한다.

- [0063] 리날로올은 분자식 $C_{10}H_{18}O$ 를 가지는, 많은 꽃 및 향신료 식물에서 발견되는 테르페노이드이다. 리날로올이 카나비스 추출물에 존재할 때, 그것은 진정 효과를 제공할 수 있는 것으로 여겨진다. 일부 구체예에서, 리날로올은 테르펜 부분의 적어도 0.05 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 일부 바람직한 구체예에서, 리날로올은 테르펜 부분의 적어도 5 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 다른 구체예에서, 리날로올은 테르펜 부분의 0.05 중량% 내지 25 중량%의 양으로, 예를 들어 테르펜 부분의 0.1 중량% 내지 20 중량%의 양으로 존재한다.
- [0064] 네롤리들은 $C_{15}H_{26}O$ 의 분자식을 가지는 세스퀴테르페노이드이다. 그것은 자연계에서 2개의 이성질체 형태, 즉 특정 올레핀 주변의 기하학적 구조가 상이한, 네롤리들 1 및 네롤리들 2, 즉 시스 또는 트랜스 이성질체 중 하나로 존재한다. 추출물은 테르펜 부분의 적어도 0.01 중량%의 양으로, 예를 들어, 테르펜 부분의 0.01 중량% 내지 20 중량%의 양으로 네롤리들(즉 네롤리들 1 및 네롤리들 2 둘 다)을 포함할 수 있다. 전형적으로, 네롤리들 1은 네롤리들 2에 비해 더 많은 양으로 존재한다; 그러나, 다른 구체예에서는, 네롤리들 2가 네롤리들 1에 비해 더 많은 양으로 존재할 수 있다. 네롤리들 1 대 네롤리들 2의 비율은 약 1:1, 약 2:1, 약 1:2, 약 3:1, 약 1:3, 약 4:1, 약 1:4, 약 5:1, 또는 약 1:5일 수 있다. 일부 구체예에서, 네롤리들 1 또는 네롤리들 2는 없을 수 있다(또는 검출 한계 미만의 양으로 존재할 수 있다). 네롤리들 1은 추출물에 테르펜 부분의 적어도 약 0.01 중량%의 양으로, 예를 들어, 테르펜 부분의 0.01 중량% 내지 20 중량% 또는 0.1 내지 15 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 네롤리들 2는 추출물에 테르펜 부분의 적어도 약 0.01 중량%의 양으로, 예를 들어, 테르펜 부분의 0.1 중량% 내지 5 중량% 또는 0.1 중량% 내지 2 중량%의 양으로 존재할 수 있다.
- [0065] 피넨은 분자식 $C_{10}H_{16}$ 을 가지는 이환식 모노테르펜이다. 피넨은 2개의 이성질체 형태: α -피넨 및 β -피넨으로 자연계에서 발견된다. 추출물은 테르펜 부분의 적어도 5 중량%의 양으로, 예를 들어, 조성물의 적어도 6 중량%, 8 중량%, 10 중량%, 15 중량% 또는 20 중량%의 양으로 피넨(즉 α -피넨 및 β -피넨)을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, α -피넨은 β -피넨에 비해 더 많은 양으로 존재한다. 다른 구체예에서, β -피넨은 α -피넨에 비해 더 많은 양으로 존재한다. α -피넨 대 β -피넨의 비율은 약 1:1, 약 2:1, 약 1:2, 약 10:1, 약 1:10, 약 15:1, 약 1:15, 약 20:1, 약 1:20, 약 25:1, 약 1:25, 약 30:1 또는 약 1:30일 수 있다. 일부 구체예에서, α -피넨 또는 β -피넨은 없을 수 있다(또는 검출 한계 미만의 양으로 존재할 수 있다). α -피넨은 추출물에 테르펜 부분의 적어도 약 0.01 중량%의 양으로, 예를 들어, 0.01 중량% 내지 5 중량%의 양으로 존재할 수 있다. β -피넨은 추출물에 테르펜 부분의 적어도 약 0.01 중량%의 양으로, 예를 들어, 테르펜 부분의 0.01 중량% 내지 50 중량% 또는 5 중량% 내지 40 중량%의 양으로 존재할 수 있다.
- [0066] 일부 구체예에서, 테르펜 부분은 조성물에 추출물의 0.01 중량% 내지 6 중량%의 양으로 존재할 수 있고, 다음을 포함할 수 있다:
- [0067]  테르펜 부분의 11 중량% 내지 50 중량%의 양의 β -카리오필렌;
 - [0068]  선택적으로 테르펜 부분의 0.01 중량% 내지 40 중량%의 양의 β -미르센;
 - [0069]  선택적으로 테르펜 부분의 0.01 중량% 내지 10 중량%의 양의 D-리모넨;
 - [0070]  선택적으로 테르펜 부분의 5 중량% 내지 20 중량%의 양의 리날로올;
 - [0071]  선택적으로 테르펜 부분의 1 중량% 내지 50 중량%의 양의 β -피넨;
 - [0072]  선택적으로 테르펜 부분의 0.01 중량% 내지 5 중량%의 양의 α -피넨;
 - [0073]  선택적으로 테르펜 부분의 0.01 중량% 내지 20 중량%의 양의 네롤리들 1; 및
 - [0074]  선택적으로 테르펜 부분의 0.001 중량% 내지 5 중량%의 양의 네롤리들 2.
- [0075] 일부 구체예에서, 추출물은 추가로 후몰렌을 포함한다. 후몰렌은 추출물의 진정 특성을 향상시킬 수 있는 것으로 여겨진다. 후몰렌은 또한 때로 α -카리오필렌으로 불린다. 후몰렌은 추출물에 테르펜 부분의 적어도 약 1 중량%의 양으로, 예를 들어, 테르펜 부분의 약 1 중량% 내지 약 25 중량% 또는 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재할 수 있다.
- [0076] 일부 구체예에서, 후몰렌 대 미르센의 비율은 약 12:1보다 큰데, 예를 들어, 14:1, 16:1, 18:1, 20:1, 22:1,

24:1, 25:1, 26:1, 27:1 또는 28:1이다. 일부 구체예에서, 후물렌 대 미르센의 비율은 50:1보다 작아서, 예를 들어, 45:1, 40:1, 38:1, 36:1, 34:1, 33:1, 32:1, 31:1 또는 30:1이다. 일부 구체예에서, 후물렌 대 미르센의 비율은 특정 비율 범위 내에, 예컨대 상기 기술된 비율의 임의의 조합 내에 있는데, 예를 들어, 14:1 내지 50:1, 16:1 내지 40:1, 18:1 내지 38:1, 20:1 내지 36:1, 22:1 내지 34:1, 24:1 내지 33:1 또는 26:1 내지 30:1 내에 있다.

[0077] 카나비스 추출물은 약학적 조성물의 효능을 또한 강화시키는 것으로 여겨지는, 추가의 테르펜 및 테르페노이드를 포함할 수 있다. 이러한 테르펜은 α -비스아볼롤, 카리오필렌 산화물, p-시멘, 아이소폴레골(isopulegol), 오시멘(ocimene), α -테르피넨, γ -테르피넨, δ -s-카렌, 구아이올, 및 테르피놀렌 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0078] 일부 구체예에서, 특정 테르펜 또는 테르페노이드는 없을 수 있거나, 또는 검출할 수 없는 양(예컨대 분석물의 0.001 중량% 미만)으로 존재할 수 있다. 일부 구체예에서, 다음의 테르펜 또는 테르페노이드 중 하나 이상의 카나비스 추출물은 없거나 검출할 수 없는 양으로 존재한다: 캄펜, δ -s-카렌, 게라니올, 구아이올 및 D-리모넨.

[0079] 한 예시적인 카나비스 추출물은 아래의 표에 나타난다. 카나비노이드의 양은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정된 대로 기록되고 테르펜의 양은 가스 크로마토그래피(GS)에 의해 측정된 대로 기록된다. 카나비스 추출물이 자연계로부터 유래되기 때문에, 각각의 성분의 양은 일부 경우에 +/- 10%, +/- 25% 또는 +/- 50% 만큼 다를 수 있다는 것이 인지될 것이다. 조성물에서의 잠재적인 변화를 설명하기 위한 이러한 한계들의 각각에 상응하는 양의 범위 또한 하기의 표에 제시된다.

표 1

화합물	양(총 조성물의 중량%)	+/- 10%	+/- 25%	+/- 50%
THCA	0.345	0.311 내지 0.380	0.259 내지 0.431	0.1725 내지 0.5175
THC	55.131	49.618 내지 60.644	41.348 내지 68.914	27.5655 내지 82.6965
THCV	검출되지 않음(ND)			
CBD	ND			
CBDA	ND			
CBG	0.367	0.330 내지 0.404	0.275 내지 0.459	0.1835 내지 0.5505
CBN	ND			
CBC	ND			
α -비스아볼롤	0.018	0.016 내지 0.020	0.0135 내지 0.0225	0.009 내지 0.027
캄펜	ND			
δ -s-카렌	ND			
β -카리오필렌	0.195	0.176 내지 0.215	0.146 내지 0.244	0.0975 내지 0.2925
카리오필렌 산화물	0.003	0.0027 내지 0.0033	0.00225 내지 0.00375	0.0015 내지 0.0045
p-시멘	0.018	0.0162 내지 0.0198	0.0135 내지 0.0225	0.009 내지 0.027
게라니올	ND			
구아이올	ND			
α -후물렌	0.056	0.0504 내지 0.0616	0.042 내지 0.070	0.028 내지 0.084
아이소폴레골	0.002	0.0018 내지 0.0022	0.0015 내지 0.0025	0.001 내지 0.003
D-리모넨	ND			
리날로올	0.062	0.056 내지 0.068	0.047 내지 0.078	0.031 내지 0.093
β -미르센	0.002	0.0018 내지 0.0022	0.0015 내지 0.0025	0.001 내지 0.003
네롤리돌 1	0.036	0.032 내지 0.040	0.027 내지 0.045	0.018 내지 0.054
네롤리돌 2	0.008	0.0072 내지 0.0088	0.006 내지 0.010	0.004 내지 0.012
오시멘	0.005	0.0045 내지 0.0055	0.00375 내지 0.00625	0.0025 내지 0.0075
α -피넨	0.001	0.0009 내지 0.0011	0.00075 내지 0.00125	0.0005 내지 0.0015
β -피넨	0.032	0.0288 내지 0.0352	0.024 내지 0.04	0.016 내지 0.048
α -테르피넨	0.001	0.0009 내지 0.0011	0.00075 내지 0.00125	0.0005 내지 0.0015
γ -테르피넨	0.001	0.0009 내지 0.0011	0.00075 내지 0.00125	0.0005 내지 0.0015
테르피놀렌	0.002	0.0018 내지 0.0022	0.0015 내지 0.0025	0.001 내지 0.003
질량(테르펜 부분)	0.442	0.3978 내지 0.4862	0.3315 내지 0.5525	0.221 내지 0.663

질량(총 추출물의 중량%)	56.285	50.657 내지 61.914	42.214 내지 70.356	28.143 내지 84.428
-------------------	--------	------------------	------------------	------------------

- [0081] **약학적** 조성물은 추가로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제, 부형제 또는 그것들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 담체, 희석제, 보조제 및/또는 부형제가 "약학적으로 허용되는"이란 이것들이 조성물의 다른 성분들과 부합하고 투여시 또는 투여 후에 대상체에게 해롭지 않은 것을 의미한다. 약학적 조성물은, 예를 들어, 종래의 고체 또는 액체 비히클 또는 희석제, 뿐만 아니라 약학적 제형의 기술분야에 잘 알려져 있는 것들과 같은 기법에 따라(예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., 2005, Lippincott Williams & Wilkins 참조) 원하는 투여 방식에 적합한 유형의 약학적 첨가제(예를 들어, 부형제, 결합제, 보존제, 안정화제, 풍미제, 등)를 사용함으로써 제형화될 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체는 미국 약전/국가 처방식(United States Pharmacopeia/National Formulary (USP/NF)), 영국 약전(BP), 유럽 약전(EP), 또는 일본 약전(JP)에 포함된 임의의 담체일 수 있다. 일부 구체예에서, 담체, 희석제, 보조제 및/또는 부형제는 비천연적인 것일 수 있다(예컨대 합성에 의해 제조됨).
- [0082] 약학적 조성물은 경구, 직장, 코, 국소(볼 및 허밀을 포함함), 질 또는 비경구(근육내, 피하 및 정맥내를 포함함) 투여에 적합한, 또는 흡입 또는 통기에 의해 투여하기에 적합한 형태의 것들을 포함한다.
- [0083] 그러므로, 카나비스 추출물은, 종래의 보조제, 담체, 부형제 또는 희석제와 함께, 약학적 조성물의 형태 및 그것의 단위 투여 형태에 포함될 수 있고, 그러한 형태는 경구 사용을 위해 고체, 예컨대 정제 또는 충전된 캡슐로서, 또는 액체, 예컨대 용액, 현탁액, 에멀션, 엘릭시르, 또는 그것들로 채워진 캡슐로서, 직장 투여를 위해 좌제의 형태로; 또는 비경구(피하를 포함함) 사용을 위해 멸균된 주사용 용액의 형태로 사용될 수 있다.
- [0084] 이러한 약학적 조성물 및 그것의 단위 투여 형태는 종래의 성분들을 종래의 비율로, 추가 활성 화합물 또는 원칙이 있거나 없이 포함할 수 있고, 이러한 단위 투여 형태는 사용될 의도된 일일 투여량 범위에 상응한 활성 성분의 임의의 적합한 유효량을 함유할 수 있다.
- [0085] 본원에 기술된 카나비스 추출물로부터 약학적 조성물을 제조하는 경우, 약학적으로 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 제제는 분말, 정제, 환, 캡슐, 카시에(cachet), 좌제, 및 일회용 과립을 포함한다. 고체 담체는 또한 희석제, 풍미제, 가용화제, 운환제, 현탁제, 결합제, 보존제, 정제 붕괴제, 또는 캡슐화 물질로서도 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다.
- [0086] 적합한 담체는 탄산 마그네슘, 스테아르산 마그네슘, 탈크, 당, 락토오스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 저융점 왁스, 코코아 버터, 등을 포함한다. 용어 "제제"는 활성 성분이 담체가 있거나 없이 담체에 의해 둘러싸이고, 그로써 담체와 회합하게 되는 캡슐을 제공하는, 담체로서 캡슐화 물질을 포함한 활성 화합물의 제형을 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, 카시에 및 로젠지가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 환, 카시에, 및 로젠지는 경구 투여에 적합한 고체 형태로서 사용될 수 있다.
- [0087] 액체 형태 제제는 용액, 분산액, 현탁액, 및 에멀션, 예를 들어, 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 예를 들어, 비경구용 주사액 제제는 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중의 용액으로서 제형화될 수 있다.
- [0088] 멸균된 액체형 조성물은 멸균된 용액, 현탁액, 에멀션, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 카나비스 추출물은 약학적으로 허용되는 담체, 예컨대 멸균된 물, 멸균된 유기 용매 또는 이 두가지의 혼합물에 현탁될 수 있다.
- [0089] 다른 액체 형태 제제는 카나비스 추출물을 하나 이상의 자연적으로 유래된 오일(예컨대 정유) 또는 왁스와 조합함으로써 제조된 것들을 포함한다. "정유"는 추출(예컨대 증기 추출, 또는 식물 물질을 추출용 용매와 접촉시킴) 또는 압착에 의해 유래된 오일로, 주로 식물 물질의 소수성, 및 일반적으로 향기로운 성분들을 함유한다. 적합한 자연 유래 오일 및 왁스로는 참깨 기름, 올리브유, 아르니카 정유, 라벤더 정유, 라벤더 스파이크 정유, 유향 정유, 레몬그라스 정유, 시나몬 잎 정유, 로즈마리 시네올 정유, 로즈마리 정유, 베르가못 정유, 미르 정유, 세이지 정유, 코코넛 오일, 밀랍 및 대마유를 들 수 있다.
- [0090] 약학적 조성물은 비경구 투여(예컨대 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한)를 위해 제형화될 수 있고 앰플, 사전충전된 주사기, 소부피의 주입의 단위 용량 형태로 또는 선택적으로 보존제가 첨가된 다중-용량 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 그러한 형태를 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액, 또는 에멀션으로서 취할 수 있고, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은, 적합한 비히클, 예컨대 멸균된, 발열원이 없는 물로 사용 전에 구성하기 위한, 멸균된 고체의 무균성 분리에 의

해 또는 용액으로부터의 동결건조에 의해 얻어진 분말 형태로 있을 수 있다.

- [0091] 주사용 사용에 적합한 약학적 형태는 멸균된 주사용 용액 또는 분산액, 및 멸균된 주사용 용액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 그것들은 제조 및 저장 조건 하에서 안정적이어야 하고 산화 및 박테리아 또는 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 반해 보존될 수 있어야 한다.
- [0092] 주사용 용액 또는 분산액용 용매 또는 분산 매질은 종래의 용매 또는 담체 시스템 중 임의의 것을 함유할 수 있고, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌(예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜, 등), 그것들의 적합한 혼합물, 및 식물성 오일을 함유할 수 있다.
- [0093] 주사용 사용에 적합한 약학적 형태는 정맥내, 근육내, 뇌내, 척추강내, 경막외 주사 또는 주입을 포함한 임의의 적절한 경로에 의해 전달될 수 있다.
- [0094] 멸균된 주사용 용액은 카나비스 추출물을, 필요에 따라, 상기에서 열거된 것들과 같은 다양한 다른 성분들과 함께 적절한 담체에서 필요한 양으로 혼입하고, 이어서 멸균함으로써 제조된다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균된 활성 성분들을 기본적인 분산 매질 및 상기에서 열거된 것들로부터의 필요한 다른 성분들을 함유하는 멸균된 비히클에 혼입함으로써 제조된다. 멸균된 주사용 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 활성 성분 플러스 임의의 추가의 원하는 성분의 사전 멸균된 현탁액의 진공 건조 또는 냉동-건조이다.
- [0095] 활성 성분들이 적합하게 보호될 때, 그것들은, 예를 들어, 비활성 희석제와 함께 또는 동화할 수 있는 식용 담체와 함께 경구적으로 투여될 수 있거나, 또는 경질 또는 연질 껍질 젤라틴 캡슐에 포함될 수 있거나, 또는 정제로 압착될 수 있거나, 또는 규정식 식품과 함께 직접 혼입될 수 있다. 경구 치료 투여의 경우, 활성 성분들은 부형제들과 혼입될 수 있고 섭취 가능한 정제, 구강정, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 등의 형태로 사용될 수 있다.
- [0096] 치료적으로 유용한 조성물 중의 활성 성분의 양은 적합한 투여량이 얻어질 정도로 충분해야 한다.
- [0097] 정제, 트로키, 환, 캡슐 등은 또한 이하 열거되는 구성요소들을 함유할 수 있다: 고무, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제; 인산 이칼슘과 같은 부형제; 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등과 같은 붕괴제; 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제; 및 수크로오스, 락토오스 또는 사카린과 같은 감미제가 첨가될 수 있거나 페퍼민트, 노루발풀 오일 또는 체리향과 같은 풍미제. 투여 단위 형태가 캡슐일 때, 그것은, 상기 유형의 물질들에 더불어, 액체 담체를 함유할 수 있다.
- [0098] 다양한 다른 물질들이 코팅으로서 또는 다르게는 투여 단위의 물리적 형태를 변형시키기 위해 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제, 환, 또는 캡슐은 셀락, 당 또는 둘 다로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭시르는 활성 화합물, 감미제로서의 수크로오스, 보존제로서의 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 체리향 또는 오렌지향과 같은 풍미제를 함유할 수 있다. 물론, 임의의 투여 단위 형태를 제조하는 데 사용된 모든 물질은 약학적으로 순수해야 하고 사용된 양에서 실질적으로 무독성이어야 한다. 또한, 활성 화합물(들)은 활성 펩타이드의 소화관의 특정 영역으로의 특정 전달을 허용하는 것들을 포함하는, 서방형 제제 및 제형으로 혼입될 수 있다.
- [0099] 경구 사용에 적합한 수성 용액은 물에 활성 성분을 용해시키고, 필요에 따라 적합한 착색제, 풍미제, 안정화제 및 증점제를 첨가함으로써 제조될 수 있다. 경구 사용에 적합한 수성 현탁액은 점성 물질, 예컨대 천연 또는 합성 고무, 수지, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 또는 다른 잘 알려져 있는 현탁제를 포함한 물에 미세하게 분할된 활성 성분을 분산시킴으로써 만들어질 수 있다.
- [0100] 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 희석제는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 향균제 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함한다.
- [0101] 또한 사용 직전에, 경구 투여를 위한 액체 형태 제제로 전환되도록 의도된 고체 형태 제제가 포함된다. 그러한 액체 형태는 용액, 현탁액 및 에멀션을 포함한다. 이러한 제제들은, 활성 성분에 더불어, 착색제, 풍미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제, 등을 함유할 수 있다.
- [0102] 표피에의 국소 투여를 위해, 활성 성분들은 연고, 크림 또는 로션으로서, 또는 경피용 패치로서 제형화될 수 있다. 연고 및 크림은, 예를 들어, 적합한 점증제 및/또는 겔화제가 첨가되면서 수성 또는 유성 베이스로 제형화될 수 있다. 로션은 수성 또는 유성 베이스로 제형화될 수 있고 일반적으로 또한 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 현탁제, 증점제, 또는 착색제를 함유할 것이다.
- [0103] 구강에 국소 투여하기에 적합한 제형으로는 풍미제 첨가된 베이스, 보통 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸

트에 활성제를 포함하는 로젠지; 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로오스 및 아카시아와 같은 비활성 베이스에 활성 성분을 포함하는 파스틸(pastilles); 및 적합한 액체 담체에 활성 성분을 포함하는 구강 청결제를 포함한다.

- [0104] 용액 또는 현탁액은 종래 수단에 의해, 예를 들어 드로퍼(dropper), 피펫 또는 스프레이를 사용하여 비강에 직접 적용된다. 제형은 단일 또는 다중용량 형태로 제공될 수 있다. 드로퍼 또는 피펫의 후자의 경우에, 이것은 적절한, 예정된 부피의 용액 또는 현탁액을 투여하는 환자에 의해 이루어질 수 있다.
- [0105] 스프레이의 경우, 이것은 예를 들어 계량 원자화 스프레이 펌프에 의하여 이루어질 수 있다. 비강 전달 및 보유를 개선하기 위하여 발명에 따르는 화합물은 사이클로텍스트린으로 캡슐화되거나, 또는 비강 점막에서의 전달 및 보유를 향상시킬 것으로 예상된 다른 작용제들로 제형화될 수 있다.
- [0106] 기도로의 투여는 또한 활성 성분이 클로로플루오로카본(CFC), 예를 들어 다이클로로다이플루오로메탄, 트라이클로로플루오로메탄, 또는 다이클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소, 또는 다른 적합한 가스와 같은 적합한 추진제로 가압된 팩에 제공된 에어로솔 제형에 의해 이루어질 수 있다.
- [0107] 에어로솔은 편리하게 또한 레시틴과 같은 계면활성제를 함유할 수 있다. 약물의 용량은 계량 밸브의 제공에 의해 제어될 수 있다.
- [0108] 대안적으로 활성 성분들은 건조 분말의 형태로, 예를 들어 락토오스, 전분, 전분 유도체, 예컨대 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)과 같은 적합한 분말 베이스내 화합물의 분말 혼합으로 제공될 수 있다. 편리하게도, 분말 담체는 비강에서 겔을 형성할 수 있다. 분말 조성물은 단위 용량 형태로, 예를 들어 젤라틴의 캡슐 또는 카트리지로, 또는 그것으로부터 분말이 흡입기에 의해 투여될 수 있는 블리스터 팩(blister pack)으로 제공될 수 있다.
- [0109] 비강내 제형을 포함한, 기도로의 투여를 위해 의도된 제형에서, 화합물은 일반적으로 작은 입경, 예를 들어 5 내지 10 마이크론 이하의 치수의 입경을 가질 것이다. 이러한 입경은 업계에 알려져 있는 수단에 의해, 예를 들어 미분화에 의해 얻어질 수 있다.
- [0110] 원한다면, 활성 성분의 지속적인 방출을 제공하도록 조정된 제형이 사용될 수 있다.
- [0111] 약학적 제제는 바람직하게는 단위 투여 형태로 있다. 이러한 형태로, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 세분화된다. 단위 투여 형태는 포장된 제제, 별개의 양의 제제를 함유하는 포장, 예컨대 포장된 정제, 캡슐, 및 바이알 또는 앰플의 분말일 수 있다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐, 정제, 카시에, 또는 로젠지 자체일 수 있거나, 또는 포장된 형태 중의 이것들 중 적절한 수의 임의의 것일 수 있다.
- [0112] 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 비경구 조성물을 제형하는 것이 특히 유익하다. 본원에서 사용되는 투여 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 일원화된 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 나타낸다; 각각의 단위는 필요한 약학적 담체와 공동으로 원하는 치료 효과를 생산하기 위해 계산된 소정량의 활성 물질을 함유한다. 투여 단위 형태에 대한 설명서는 (a) 활성 물질의 특유의 특징 및 이루고자 하는 특정 치료 효과, 및 (b) 신체 건강이 손상된 병든 상태인 살아있는 대상체에서 관련된 증상의 암의 치료를 위한 그러한 활성 물질을 합성하는 기술분야에서 고유한 제한에 의해 영향을 받고 그것들에 직접적으로 좌우된다.
- [0113] 또한 본원에는 조성물이 단위 투여 형태로 있는 경우에 담체가 없는 조성물이 기술된다. 따라서, 또한 카나비스 추출물을 포함하는 의약이 제공된다.
- [0114] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 추가로 카나비스 추출물 이외의 활성제를 포함한다. 임의의 적합한 활성제는 활성제의 활성 및/또는 카나비스 추출물이 조합될 때 감소되지 않는 한 사용될 수 있다. 바람직하게는, 활성제는 항암 약물이다. 적합한 항암 약물은 트라스투주맙(예컨대 헤르셉틴.RTM) 또는 단백질 티로신 키나아제 억제제(예컨대 라파티닙 (예컨대, Tykerb.RTM.))를 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체는 아로마타제 억제제가 이전에 투여되었거나, 또는 현재 투여되고 있다. 일부 구체예에서, 아로마타제 억제제는 아미노글루테티미드, 테스토락톤(testolactone)(예컨대, Teslac.RTM.), 아나스트로졸(anastrozole)(예컨대, Arimidex.RTM.), 레트로졸(letrozole)(예컨대, Femara.RTM.), 엑스메스탄(exemestane)(예컨대, Aromasin.RTM.), 보로졸(vorozole)(예컨대, Rivisor.RTM.), 포르메스탄(formestane)(예컨대, Lentaron.RTM.), 메게스트롤 아세테이트(megestrol acetate)(예컨대, Megase.RTM.), 및 파드로졸(fadrozole)(예컨대, Afema.RTM.)로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 유방암에 걸린 대상체는 ER 길항물질이 이전에 투여되었거나, 현재 투여되고 있다. 일부 구체예에서, 대상체는 ER 양성 유방암이 있는 것으로 이전에 판단되었다. 비제한적 예시적인 ER 길항물질은 타목시펜(tamoxifen)(예컨대, Nolvadex.RTM., Istubal.RTM., 및 Valodex.RTM.) 및 플베스트란트(fulvestrant)(예컨대,

Faslodex.RTM.) 또는 그것들의 조합을 포함한다.

[0116] **치료 방법**

[0117] 다른 측면으로, 또한 암 또는 암과 관련된 증상을 치료하는 방법이 제공된다. 그 방법을 본원에 기술된 약학적 조성물의 유효량을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0118] 약학적 조성물은 암 또는 암과 관련된 증상을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 특히, 약학적 조성물은 유방암, 예를 들어 HER2 양성, 삼중 음성 및/또는 호르몬 수용체 양성 유방암의 치료에 효과적일 수 있다. 일부 구체예에서, 유방암은 HER2 양성 유방암이다. HER2 양성 유방암은 유방암의 보다 공격적인 형태들 중 하나이고, 모든 유방암의 약 20%를 차지한다. HER2는 HER2 양성 유방 종양 세포에 의해 발현된 단백질인 "인간 상피 성장 인자 수용체 2"에 대한 약어이다. 일부 구체예에서, 유방암은 삼중 음성 유방암이다. 현재 시판중인 삼중 음성 유방암에 대한 표적화된 치료 옵션은 없다. 일부 구체예에서, 유방암은 호르몬 수용체 양성 유방암이다. 본 발명자들은 카나비스 추출물이 HER2+, 삼중 음성 및 호르몬 수용체 양성 유방암 세포에 대한 효능을 가지고 있음을 밝혔다. 더불어, THC-풍부 추출물(예컨대 0.3 중량/중량% 이상의 테르펜 부분, 50 중량/중량% 이상의 Δ^9 -테트라하이드로카나비놀(THC); 0.3 중량/중량% 이상의 카나비게롤(CBG); 및 0.5 중량/중량% 이하의 카나비놀(CBN)을 포함한 추출물)의 경우에, 본 발명자들은 카나비스 추출물이 THC 단독보다 테스트된 유방암 세포에 대한 더 큰 활성을 가진 것을 밝혔다(도 5 내지 8 참조).

[0119] 본 발명자들은 인간 HER2 양성 악성 세포의 이소성 이중이식의 부피가 인가된 약물 라파티닙과 비교하여 유사한 부피에 의한 약학적 조성물로의 치료 후에 감소되는 것을 관찰하였다(도 1, 2 및 3 참조). 고-THC 카나비스 추출물을 포함하는 약학적 조성물에 대한 종양 부피의 감소는 THC 단독의 동등한 용량에 대한 것보다 더 크다.

[0120] 암과 관련된 증상은 설명되지 않는 체중 손실, 열, 피로, 통증, 및 피부 변화를 포함한다. 구체적으로 유방암과 관련된 증상은 유방 조직의 농밀화 또는 혹 형성을 포함한다.

[0121] 암의 증상은 또한 흔히 화학요법 및 방사선 요법을 포함한, 기존의 암 치료법의, 전부는 아니더라도, 많은 것과 통상적으로 관련된다. 본 조성물은 또한 암 치료법의 증상들을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0122] "유효량"이란 환자에게 투여될 때 제공되는 약물의 양이 효과를 달성하기 위해 충분한 양을 의미한다. 치료 방법의 경우에, 이런 효과는 암 또는 암과 관련된 증상의 치료일 수 있다. 그러므로, "유효량"은 "치료적 유효량"일 수 있다. "치료적 유효량"이란, 환자에게 투여될 때 제공되는 약물의 양이 질환 또는 질환의 증상을 치료하기 위해 충분한 양을 의미한다.

[0123] 본원에서 사용되는 용어 "치료하는", "치료", "치료하다" 등은 원하는 약리학적 및/또는 생리적 효과를 얻기 위해 대상체, 조직 또는 세포에 영향을 미치는 것을 의미한다. 효과는 질환 또는 관련된 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방, 또는 질환 또는 관련된 증상의 심각성을 감소시키는 관점에서 예방적일 수 있고, 및/또는 질환의 부분적인 또는 완전한 치유의 관점에서 치료적일 수 있다. 그러므로 암을 "치료하는"에 대한 언급은 (a) 암세포 성장을 억제하는 것, 예컨대 종양 발달 또는 추가의 발달을 저지하는 것; (b) 암의 영향을 완화 또는 개선시키는 것, 즉 암의 영향의 퇴행을 유발시키는 것; (c) 전이의 발생을 감소시키는 것; 또는 (d) 암에 취약한 또는 그런 위험이 있는 대상체에서 암 또는 암과 관련된 증상이 발생하는 것을 방지하여서 암이 대상체에서 발달하거나 발생하지 않도록 하는 것을 포함한다.

[0124] 방법은 본 발명의 하나 이상의 약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 일부 상황에서, THC가 높은 약학적 조성물 및 CBD가 높은 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 것이 바람직하다. 이러한 조성물들은 교대의 순서로 일정 기간 간격으로 나누어 투여될 수 있다. THC가 높은 **약학적** 조성물은 50 중량/중량% 이상의 THC, 0.3 중량/중량% 이상의 CBG, 0.5 중량/중량% 이하의 CBN 및 0.3 중량/중량% 이상의 테르펜 부분을 포함할 수 있다. CBD가 높은 약학적 조성물은 60 중량/중량% 이상의 CBD, 3 중량/중량% 이하의 THC, 0.1 중량/중량% 이하의 CBN 및 0.5 중량/중량% 이상의 테르펜 부분을 포함할 수 있다.

[0125] 방법은 또한 카나비스 추출물 이외의 활성제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 이 활성제는 카나비스 추출물과 동시에 또는 연속적으로 투여될 수 있다. 연속적으로란 카나비스 추출물 및 다른 활성제의 각각이 별도로 투여되고 상이한 시점에 있을 수 있는 것을 의미한다. 전형적으로, 카나비스 추출물 및 다른 활성제가 연속적으로 투여될 때 그것들은 서로 24시간 내에, 또는 12, 8, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1시간 내에 투여된다. 카나비스 추출물은 다른 활성제 전에 또는 후에 투여될 수 있다. 추가로, 카나비스 추출물 및 다른 활성제에 대한 투여 경로

는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0126] 또 다른 측면으로, 암 또는 암과 관련된 증상의 치료를 위한 의약의 제조에서의 카나비스 추출물의 사용이 또한 제공된다.

[0127] 또한 별도의 부분에

[0128] (a) 유효량의 카나비스 추출물; 및

[0129] (b) 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제, 부형제 또는 그것들의 조합

[0130] 을 포함하는 키트가 제공된다.

[0131] 일부 구체예에서, 키트는 별도의 부분(b')에 카나비스 추출물 이외의 유효량의 활성제를 포함할 수 있다. 부분(b')는 부분(a) 및(b)에 더불어, 또는 부분(b) 대신에 키트에 포함될 수 있다.

[0132] 또 다른 측면으로, 암 또는 암과 관련된 증상을 치료하기 위한 약학적 조성물이 제공된다. 약학적 조성물은 구성요소들의 임의의 상기 기술된 조합을 포함하는, 상기 기술된 약학적 조성물 중 임의의 것일 수 있고, 단 명시된 테르펜 부분을 가진 카나비스 추출물을 포함한다. 암 및 그것의 증상들은 또한 상기 기술된 것들 중 임의의 것일 수 있다.

[0134] 실시예

[0135] 발명은 비제한적 실시예들에 의해 한층 더 기술될 것이다. 발명의 기술분야의 당업자들에게 많은 변형이 발명의 사상 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있다는 것이 인지될 것이다.

[0137] 실시예 1 - THC 조성물

[0138] 다음의 THC 조성물이 기술된다:

[0139] **AZ1** - 퍼플 우르클(Purple Urkl) 카나비스 식물의 추출물.

[0140] **AZ2** - 그랜드대디 퍼플(Granddaddy Purple) 카나비스 식물의 추출물.

[0141] **AZ3** - 센시 스타(Sensi Star) 카나비스 식물의 추출물.

[0142] **AZ4** - 오그레 쿠시(Ogre Kush) 카나비스 식물의 추출물.

[0143] **AZ5** - 하를레츠(Harletsu) 카나비스 식물의 추출물.

[0144] **AZ6** - ACDC 카나비스 식물의 추출물.

표 2

구성요소	AZ1	AZ2	AZ3	AZ4	AZ5	AZ6
카나비노이드 ¹	중량% ³	중량% ³	중량% ³	중량% ³	중량% ³	중량% ³
THCA	0.345	0.497	2.918	0.002	1.161	0.275
THC	55.131	75.442	65.066	75.127	2.876	2.717
THCV	0.000	0.899	0.436	0.265	0	0
CBD	0.000	0.000	0.000	0.000	65.304	61.298
CBDA	0.000	0.000	0.000	0.000	0	0.239
CBG	0.367	2.047	2.525	1.453	1.563	1.187
CBGA	—	0.000	1.252	—	0.176	0
CBN	0.000	0.637	0.433	0.052	0	0
CBC	0.000	0.995	0.747	1.092	3.303	0.123
테르펜 ²						
α-비스아볼롤	0.018	0.016	0.007	0.013	0.006	0.016
캅펜	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0
δ-s-카렌	0.000	0.004	0.001	0.000	0.010	0.005
β-카리오필렌	0.195	0.220	0.053	0.226	0.080	0.195

카리오필렌 산화물	0.003	0.004	0.002	0.002	0.003	0.004
p-시멘	0.018	0.000	0.000	0.071	0.003	0.004
게라니올	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0
구아이올	0.000	0.026	0.009	0.006	0.008	0.037
α -후물렌	0.056	0.072	0.023	0.044	0.029	0.062
아이소폴레골	0.002	0.007	0.004	0.000	0.005	0.008
D-리모넨	0.000	0.025	0.015	0.000	0.033	0.035
리날로올	0.062	0.113	0.026	0.070	0.001	0.056
β -미르센	0.002	0.007	0.003	0.007	0.009	0.009
네롤리돌 1	0.036	0.071	0.020	0.001	0.015	0.011
네롤리돌 2	0.008	0.009	0.005	0.000	0.004	0.007
오시멘	0.005	0.012	0.032	0.030	0.027	0.009
α -피넨	0.001	0.004	0.000	0.003	0.004	0.005
β -피넨	0.032	0.066	0.093	0.283	0.132	0.125
α -테르피넨	0.001	0.003	0.000	0.001	0.011	0.005
γ -테르피넨	0.001	0.003	0.001	0.000	0.006	0.004
테르피놀렌	0.002	0.006	0.006	0.025	0.144	0.006
총 테르펜	0.442	0.666	0.300	0.783	0.531	0.601
총	56.285	81.185	73.677	78.773	74.913	66.442

[0146] 주: (1) 카나비노이드를 HPLC 분석을 사용하여 검출하였고, 0 중량%로서 기록된 양은 화합물이 검출되지 않았거나, HPLC의 검출 한계 아래의 양으로 존재하였음을 나타낸다; (2) 테르펜을 GC 분석을 사용하여 검출하였고, 0 중량%로서 기록된 양은 화합물이 검출되지 않았거나, GC의 검출 한계 아래의 양으로 존재하였음을 나타낸다; (3) 자연 변동을 허용하기 위하여, 기록된 양의 +/- 10%, +/- 25% 또는 +/- 50% 내의 양.

[0147] 실시예 2 - HER2 양성 종양 부피에 대한 카나비스 추출물, THC 단독 및 라파티닙을 포함하는 조성물을 비교하는 생체내 연구

[0148] **방법론.** 5×10^6 개의 생존 가능한 BT474 인간 유방 HER2+ 선암종 세포를 생후 6주령의 무흉선 마우스의 우측 옆구리에 피하로 주사하였다. 종양이 약 200 mm^3 에 도달했을 때, 동물들을 무작위로 다음의 실험 그룹으로 배정하고 지시된 치료를 시작하고 4주 동안 유지하였다:

[0149] **비히클:** 물에 참깨 기름 (THC 비히클, 3회/주) + 0.5%의 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 + 0.1%의 Tween 80(라파티닙 비히클, 매일)

[0150] **라파티닙(100mg/Kg, 매일)**

[0151] **THC (45 mg/Kg, 3회/주)**

[0152] **THC + 라파티닙**

[0153] **THC AZ(45 mg/Kg THC, 3회/주).** THC AZ는 비히클(참깨 기름) 및 실시예 1에서 기술된 AZ1을 포함한다.

[0154] **THC AZ + 라파티닙**

[0155] 모든 치료를 경구 섭식에 의해 투여하였다. 종양을 기본적으로 외부 캘리퍼로 측정하였고, 부피를 $(4\pi/3) \times (\text{폭}/2)^2 \times (\text{길이}/2)$ 로서 계산하였다.

[0156] 결과를 도 1 내지 4에 도시한다. 도 1로부터 THC AZ 조성물로의 치료가 THC 단독 및 비히클 단독 치료로의 치료보다 종양 부피에서 더 큰 감소를 초래한 것을 알 수 있다. 추가로, THC AZ의 효능은 승인된 화학요법 라파티닙과 대략 동일하다(도 2 내지 4 참조). 추가로, 이런 데이터는 THC AZ와 라파티닙의 조합 치료법이 유해하지 않은 것임을 시사한다(도 3).

[0158] 실시예 3 - 다양한 유방암 세포에 대한 순수한 THC 및 카나비스 추출물 (THC-풍부 추출물)의 효능의 시험관내 연구

[0159] 암세포를 5000개 세포/cm²의 밀도로 플레이팅하고 아래에 나와있는 배지에서 24시간 동안 37℃ 및 5 중량% CO₂ 분위기에서 인큐베이션하였다:

표 3

[0160]

	세포주	배양 배지	보충물
ER+/PR+	MCF7	MEM	10% FBS 50 U/mL P/S 2 mM L-글루타민 10 µg/mL 인슐린
	T47D	RPMI	10% FBS 50 U/mL P/S 10 µg/mL 인슐린
HER2+	HCC 1954	RPMI	10% FBS 50 U/mL P/S
	SKBR3	McCoy's 5A	10% FBS 50 U/mL P/S 1%의 글루타민
삼중 음성	MDA-MD-231	DMEM	10% FBS 50 U/mL P/S
	SUM 159	Ham's F12	5% FBS 50 U/mL P/S 5 µg/mL 인슐린 0.5 µg/mL HC

[0161] FBS: 소 태아 혈청; P/S: 페니실린/스트렙토마이신; HC: 하이드로코르티손이후, 세포를 혈청-유리 배지에 5시간 동안 옮기고, 그런 다음, 상응하는 치료(순수한 THC, THC-풍부 추출물 (AZ1) 또는 상응하는 비히클 -DMSO-)로 시험하였다. 세포 생존율을, 상이한 치료와의 24시간 인큐베이션 후에 바이올렛 결정 염색에 의해 측정하였다: 20%의 메탄올 중의 0.1%의 바이올렛 결정을 웰에 첨가하고, 20분 동안 상온에서 인큐베이션한 후에, 염색된 세포를 메탄올에 재현탁하였다. 세포 생존율을 570 nm에서의 흡광도를 측정함으로써 판단하고, 비히클-처리된 세포(100%로 설정함)대비 %로서 표시하였다.

[0162] 이런 실험들의 결과를 도 5 내지 7에 도시한다. 각각의 실험에서, 카나비스 추출물은 THC 단독에 비해 향상된 효능을 증명하였다. 카나비스 추출물은 테스트된 HER2 양성(도 5), 삼중 음성(도 6) 및 호르몬 수용체 양성(도 7) 유방암 세포의 각각에 대해 THC 단독에 비해 향상된 효능을 증명하였다.

[0163] 이 실시예의 결과들은 도 8에 요약하는데, 도 8은 카나비스 추출물이 테스트된 모든 암세포주에 대해 효과적인 것을 나타낸다.

[0164] 맥락이 다른 것을 필요로 하지 않는 한, 본원에서 언급된 모든 백분율은 약학적 조성물의 중량에 의한 백분율이다.

[0165] 용어 "약"은, 값을 기술하기 위해 사용될 때, 바람직하게는 그 값의 ±10% 내에 있는 양을 의미한다.

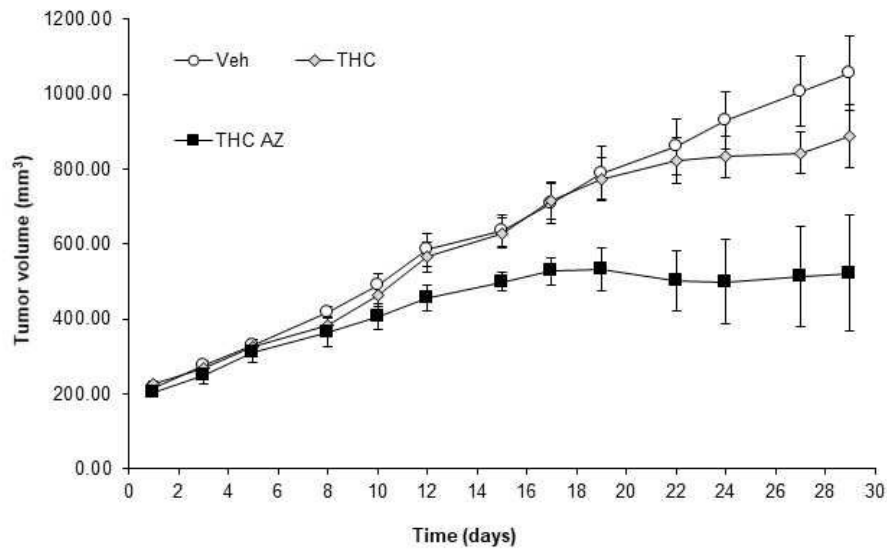
[0166] 발명 및 이어지는 청구범위를 기술하는 맥락에서 용어 "단수형을 나타내는 단어", "및" 및/또는 "그" 및 유사한 대상은, 본원에서 다르게 표시되거나 맥락에 의해 분명하게 부인되지 않는 한, 단수형 및 복수형을 전부 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0167] 만약 임의의 선행 기술 공개가 본원에 대해 언급된다면, 그러한 참조는 오스트레일리아 또는 임의의 다른 나라에서, 공개가 당업계에 공통된 일반 지식의 일부를 형성한다는 인정을 구성하지는 않는다는 것이 인지되어야 한다.

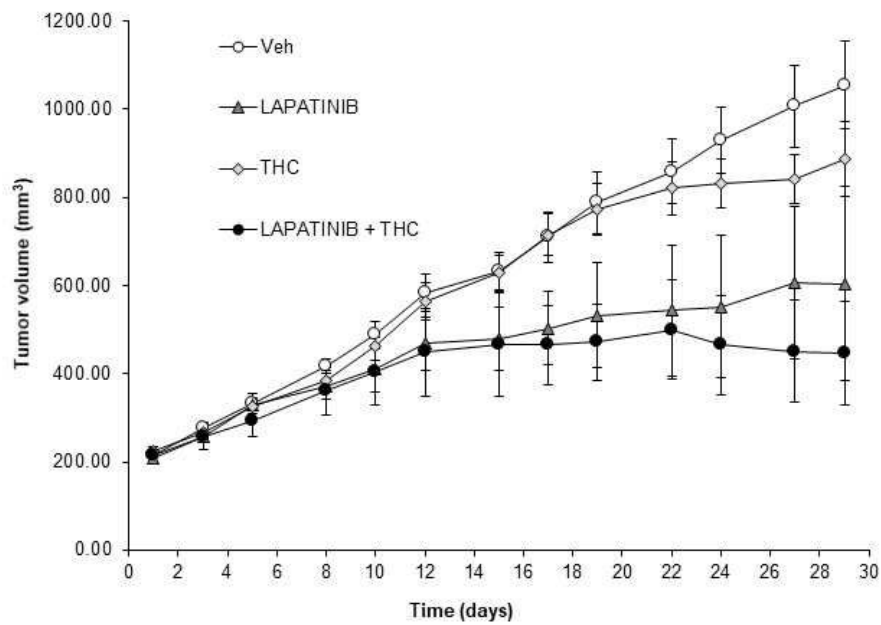
[0168] 이어지는 청구범위에서 및 발명의 선행 기술에서, 맥락이 과도한 언어 또는 필요한 함축으로 인해 다른 것을 필요로 하는 경우를 제외하고, 단어 "포함한다" 또는 "(복수형을) 포함한다" 또는 "포함하는"과 같은 변용은 포괄적인 의미로, 즉, 진술된 특징의 존재를 명시하기 위하여, 그러나 발명의 다양한 구체예에서 추가의 특징의 존재 또는 첨가를 배제하지 않기 위하여 사용된다.

도면

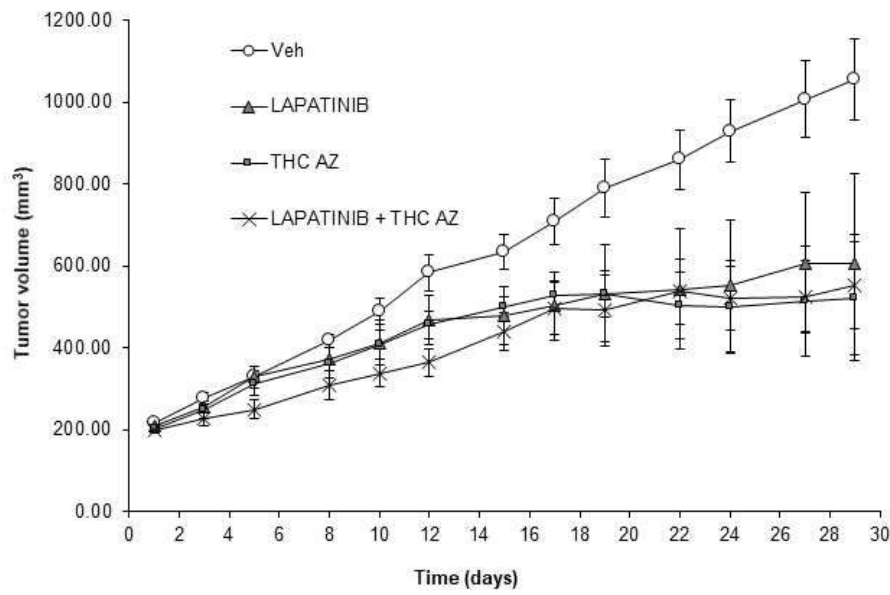
도면1



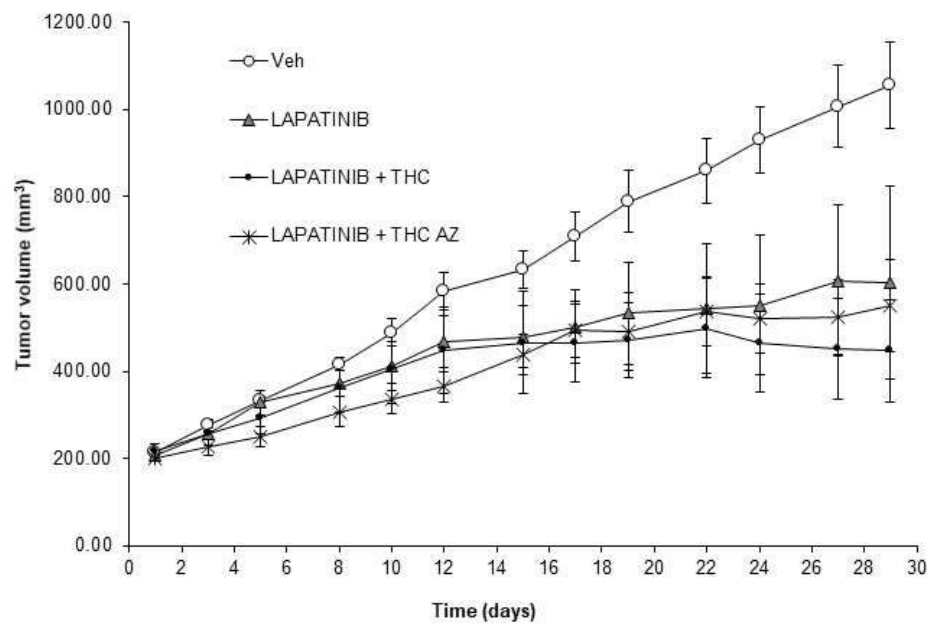
도면2



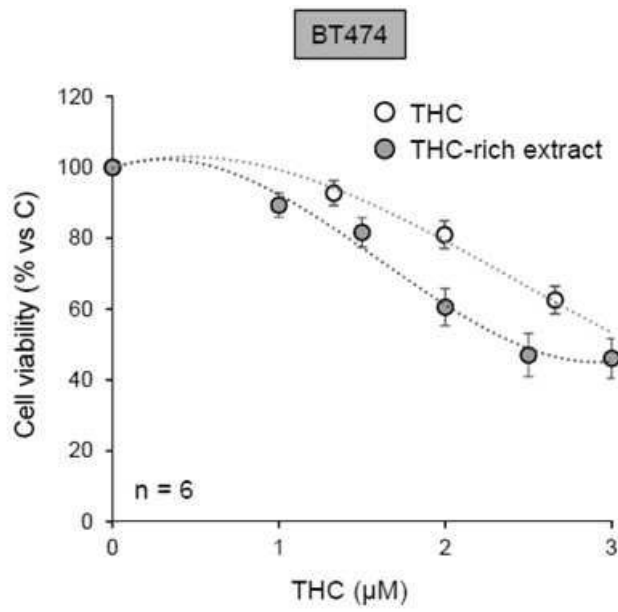
도면3



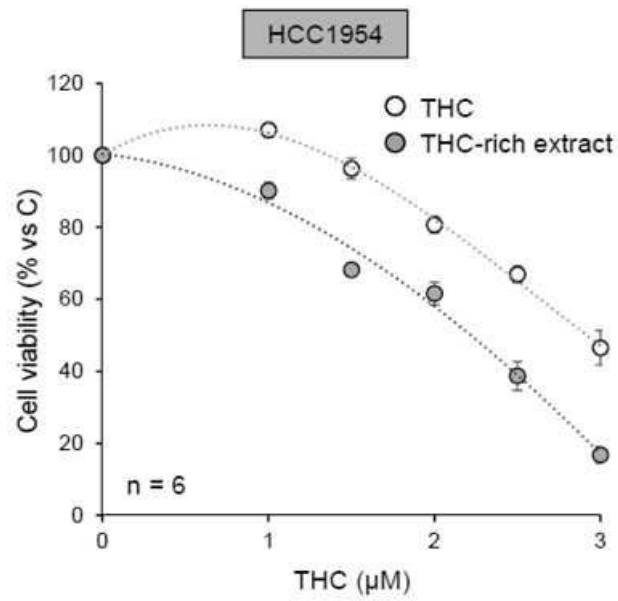
도면4



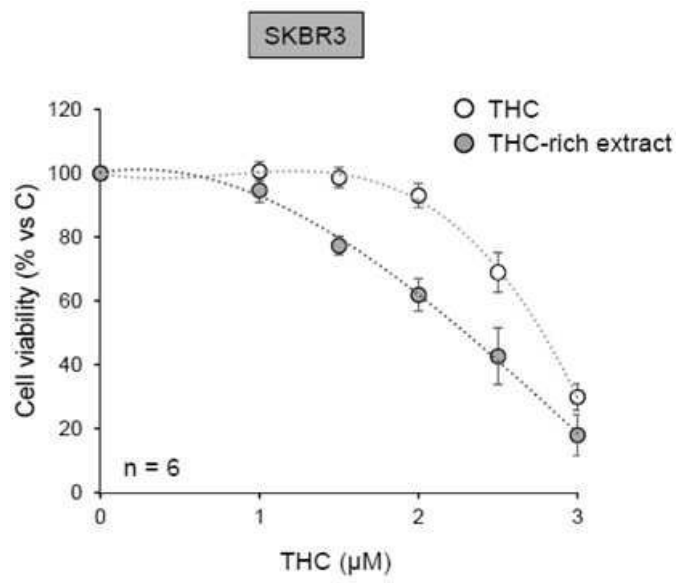
도면5a



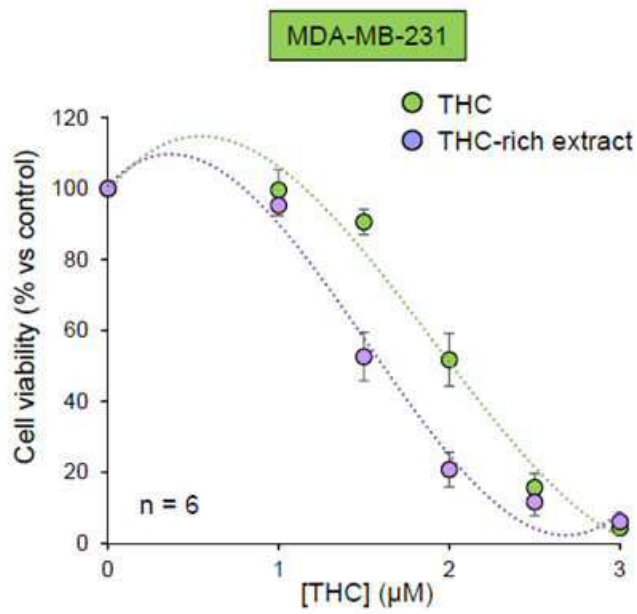
도면5b



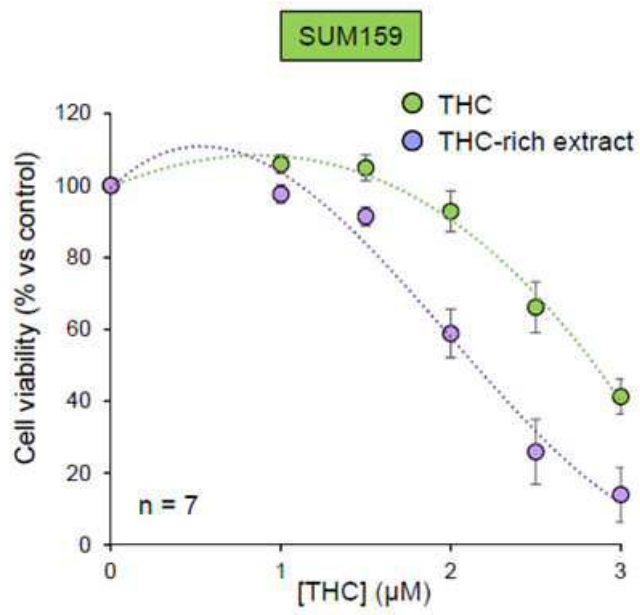
도면5c



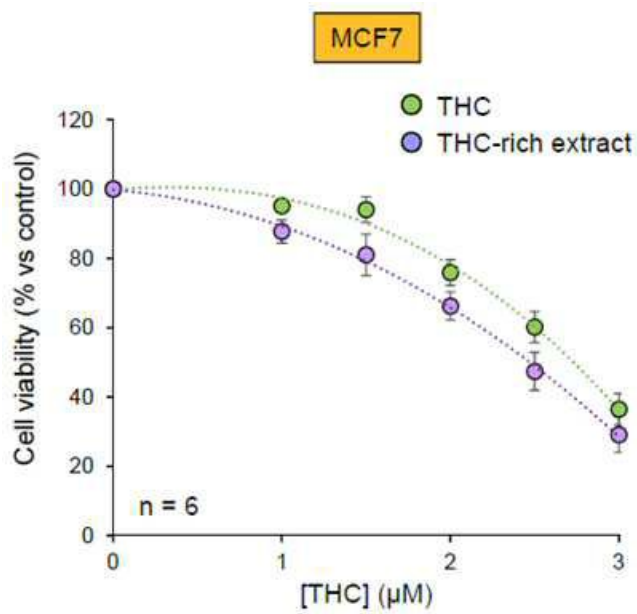
도면6a



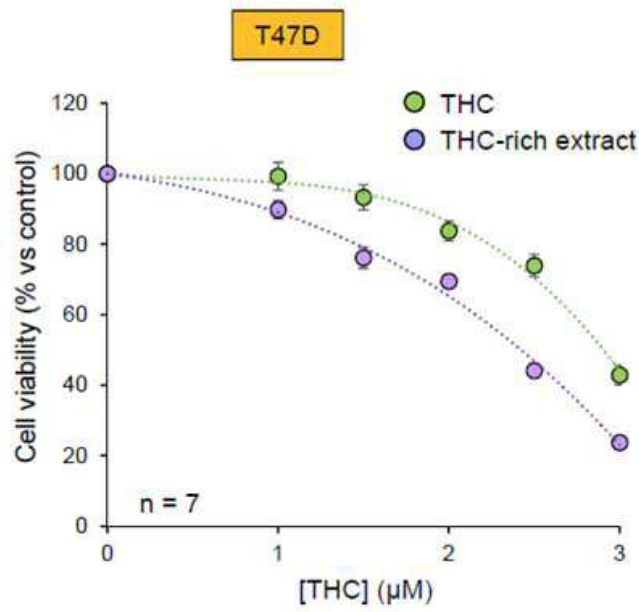
도면6b



도면7a



도면7b



도면8

