



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0134147  
(43) 공개일자 2024년09월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/51 (2006.01) A61K 31/00 (2006.01)  
A61K 31/4045 (2006.01) A61K 47/40 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 9/5161 (2013.01)  
A61K 31/4045 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7025663(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2020년10월21일  
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2022-7014983  
원출원일자(국제) 2020년10월21일  
심사청구일자 2022년05월03일
- (85) 번역문제출일자 2024년07월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/056731
- (87) 국제공개번호 WO 2021/081140  
국제공개일자 2021년04월29일
- (30) 우선권주장  
62/923,726 2019년10월21일 미국(US)  
62/929,455 2019년11월01일 미국(US)

- (71) 출원인  
이솔레이트 엘티디  
캐나다 온타리오 엘7퍼 3에이7 벌링턴 노스 서비  
스 로드 1295
- (72) 발명자  
잭슨 에이치 매튜  
캐나다 엘7엘 2케이2 온타리오주 벌링턴 굿램 드  
라이브 393  
오 진희  
캐나다 엘8엘 1엔6 온타리오주 해밀턴 베이 스트  
리트 노스 510  
브라이슨 줄리안  
영국 더블유4 1에이치더블유 런던 퀸 엔즈 그로브  
31
- (74) 대리인  
김진희, 김태홍

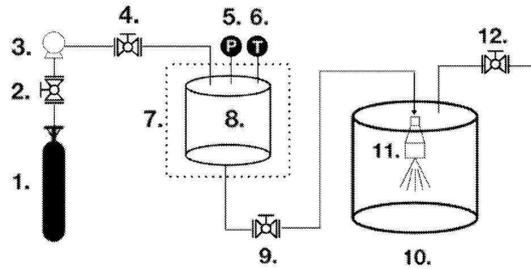
전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 초미세 화합물 및 이의 제조

(57) 요약

본 발명은 99% 순도를 갖는 고도로 생체 이용 가능하고 안전한 식용성, 흡입성, 용해성 및 음용성의 약학적 등급의 초미세 원료 의약품, 및 이의 제조 방법을 제공한다.

대표도 - 도6



(52) CPC특허분류

*A61K 31/658* (2023.05)

*A61K 47/40* (2013.01)

*A61K 9/0073* (2013.01)

*A61K 9/0095* (2013.01)

*A61K 9/146* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

비-사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품 제제 비교하여 200% 증가된 생체 이용률 및 99.9%의 순도를 갖는 안정한 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성의 약학적 등급의 고도로 생체 이용 가능하고 안정한 초미세 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품의 제조 방법으로서, 상기 원료 의약품은 칸나비노이드, 환각제, 진통제, 마취제, 소염제, 항균제, 항바이러스제, 항응고제, 항경련제, 항우울제, 또는 근육 이완제이고, 상기 방법은:

- (a) 상기 원료 의약품 (API)을 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소에 용해시켜 API 용액을 형성하는 단계;
- (b) 상기 API 용액에 하나 이상의 사이클로텍스트린을 첨가하는 단계;
- (c) 미리 정해진 기간 동안 설정 압력 또는 설정 온도에서 상기 이산화탄소를 펌핑하는 단계;
- (d) 상기 API 용액을 감압하는 단계; 및
- (e) 상기 API 용액을 분무하여 안정한 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성의 약학적 등급의 고도로 생체 이용 가능하고 안정한 초미세 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품을 제조하는 단계를 비순차적으로 포함하는, 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 약학적 등급의 고도로 생체 이용 가능한 미세 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품은 100 nm 내지 40  $\mu\text{m}$ 의 평균 입자 크기 및 상기 평균 입자 크기의 약 1% 내지 약 50% 이내의 크기 분포를 갖는 흡입성 초미세 나노입자 형태이고, 상기 방법은:

- (i) 상기 반응 챔버에서 상기 API 및 하나 이상의 아세틸화 사이클로텍스트린을 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소에 용해시키는 단계;
- (ii) 미리 정해진 기간 동안 설정 압력 및 설정 온도에서 상기 이산화탄소를 펌핑하여 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액을 얻는 단계;
- (iii) 상기 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액을 감압하는 단계;
- (iv) 상기 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액을 가열된 집진기에 노즐을 통해 분무하여 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품의 흡입성 초미세 나노입자를 얻는 단계; 및
- (v) 상기 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품의 흡입성 초미세 나노입자를 입자 크기 별로 수집 및 분류하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 약학적 등급의 고도로 생체 이용 가능하고 안정한 초미세 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품은 흡입성 건조 분말 형태이고, 상기 방법은:

- (i) 친수성 사이클로텍스트린을 100 nm 내지 5  $\mu\text{m}$ 의 평균 입자 크기를 갖는 입자로 분쇄하는 단계;
- (ii) 상기 반응 챔버에서 상기 API 및 하나 이상의 아세틸화 사이클로텍스트린을 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소에 용해시키는 단계;
- (iii) 미리 정해진 기간 동안 설정 압력 및 설정 온도에서 상기 이산화탄소를 펌핑하여 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액을 얻는 단계;
- (iv) 상기 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액을 감압하는 단계;
- (v) 친수성 사이클로텍스트린 입자를 상기 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액에 첨가하여 친수성 사

이클로텍스트린 현탁액- 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액 혼합물을 형성하는 단계;

(vi) 상기 혼합물을 가열된 집진기에 노즐을 통해 분무하여 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품의 흡입성 초미세 건조 분말을 얻는 단계; 및

(vii) 상기 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품의 흡입성 초미세 건조 분말을 입자 크기 별로 수집 및 분류하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 약학적 등급의 고도로 생체 이용 가능하고 안전한 초미세 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품은 용해성 또는 음용성 용액 또는 현탁액의 형태이고, 상기 방법은:

(i) 제어된 압력 및 온도에서 친수성 사이클로텍스트린을 친수성 액체에 용해시켜 친수성 사이클로텍스트린 수용액을 형성하는 단계;

(ii) 반응 챔버에서 상기 API를 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소에 용해시키는 단계;

(iii) 미리 정해진 기간 동안 설정 압력 및 설정 온도에서 상기 이산화탄소를 펌핑하여 API 용액을 얻는 단계;

(iv) 상기 API 용액을 감압하는 단계; 및

(v) 상기 API 용액을 상기 친수성 사이클로텍스트린 수용액에 노즐을 통해 분무하여 친수성 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품의 음용성 용액 또는 현탁액을 얻는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 5

제2항, 제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소는 부형제 또는 분산제를 포함하고, 상기 방법은 (vi) 이산화탄소를 가스로 전환시키는 단계; (vii) 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 상태를 달성하기 위해 이산화탄소 가스를 여과 및 가압하는 단계; 및 (viii) 상기 반응 챔버에서 이산화탄소를 재순환시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 설정 압력은 약 2,500 psi 내지 약 6,500 psi 범위이고, 상기 설정 온도는 약 40°C 내지 약 50°C 범위인, 방법.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 감압은 짧은 버스트를 위해 노즐을 통해 API 용액을 방출하는 것을 포함하는, 방법.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 노즐은 5 μm 미만의 직경을 가지며, 상기 짧은 버스트는 0.1초 내지 1초 사이의 기간 동안인, 방법.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 환각제는 실로신 또는 실로시빈인, 방법.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 칸나비노이드는 칸나비게롤산 (CBGA), 칸나비로게로바린산 (CBGVA), 테트라하이드로칸나비놀산 (THCA), 칸나비디크로멘산 (CBCA), 칸나비디올산 (CBDA), 테트라하이드로칸나비바린산 (THCVA), 칸나비크롬바린산 (CBCVA), 칸나비디바린산(CBDVA), (-)-트랜스-Δ9-테트라하이드로칸나비놀 (Δ9-THC), (-)-트랜스-Δ9-테트라하이드로칸나비페롤 (Δ9-THCP), 칸나비게롤 (CBG), 칸나비크로멘 (CBC), 칸나비사이클롤 (CBL), 칸나비디올 (CBD), 칸나비노디올 (CBND), 또는 칸나비놀 (CBN) 또는 이들의 임의의 혼합물 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 상기 하나 이상의 칸나비노이드는 프로세싱 전에 추출물, 증류물, 두 번-정제된 증류물, 세

변-정제된 증류물, 또는 부분적으로 정제된 분리물의 형태인, 방법.

**청구항 12**

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 하나 이상의 아세틸화 사이클로텍스트린은 아세틸화  $\alpha$ -사이클로텍스트린, 아세틸화  $\beta$ -사이클로텍스트린, 아세틸화  $\gamma$ -사이클로텍스트린 또는 이들의 임의의 혼합물을 포함하는, 방법.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 상기 API 및 상기 하나 이상의 아세틸화 사이클로텍스트린은 1:0.5 내지 1:10 범위의 API:아세틸화 사이클로텍스트린 몰비이거나, 상기 API:아세틸화 사이클로텍스트린 몰비는 1:0.5, 1:0.75, 1:1, 1:1.5, 1:2, 1:2.5, 1:3, 1:3.5, 1:4, 1:4.5, 1:5, 1:5.5, 1:6, 1:6.5, 1:7, 1:7.5, 1:8, 1:8.5, 1:9, 1:9.5, 또는 1:10인, 방법.

**청구항 14**

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 친수성 사이클로텍스트린은 친수성  $\alpha$ -사이클로텍스트린, 친수성  $\beta$ -사이클로텍스트린, 친수성  $\gamma$ -사이클로텍스트린 또는 이들의 임의의 혼합물을 포함하는, 방법.

**청구항 15**

제4항에 있어서, 상기 친수성 액체는 물, 주스, 시럽, 우유 또는 임의로 부형제를 함유하는 알코올 또는 무알코올 음료이고, 상기 제어된 압력은 50 내지 100 bar이고, 상기 제어된 온도는 30°C 내지 70°C인, 방법.

**청구항 16**

비-사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품 제제와 비교하여 200% 증가된 생체 이용률 및 99.9% 순도를 갖는 안정한 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성의 약학적 등급의 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품으로서, 상기 원료 의약품은 칸나비노이드, 환각제, 진통제, 마취제, 소염제, 항균제, 항바이러스제, 항응고제, 항경련제, 항우울제, 또는 근육 이완제인, 안정한 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성의 약학적 등급의 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 상기 약학적 등급의 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품은 100 nm 내지 40  $\mu$ m의 평균 입자 크기 및 상기 평균 입자 크기의 1% 내지 50% 이내의 크기 분포를 갖는 흡입성 나노입자 형태이고, 상기 나노입자는:

- (i) 반응 챔버에서 원료 의약품 (API) 및 하나 이상의 아세틸화 사이클로텍스트린을 초입계, 아입계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소에 용해시키는 단계;
- (ii) 미리 정해진 기간 동안 설정 압력 및 설정 온도에서 상기 이산화탄소를 펌핑하여 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액을 얻는 단계;
- (iii) 상기 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액을 감압하는 단계;
- (iv) 상기 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액을 가열된 집진기에 노출을 통해 분무하여 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품의 흡입성 초미세 나노입자를 얻는 단계; 및
- (v) 상기 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품의 흡입성 초미세 나노입자를 입자 크기 별로 수집 및 분류하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는, 안정한 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성의 약학적 등급의 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품.

**청구항 18**

제16항에 있어서, 상기 약학적 등급의 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품은 100 nm 내지 5  $\mu$ m의 평균 입자 크기를 갖는 흡입성 초미세 건조 분말의 형태이고, 상기 흡입성 초미세 건조 분말은:

- (i) 친수성 사이클로텍스트린을 100 nm 내지 5  $\mu$ m의 평균 입자 크기를 갖는 입자로 분쇄하는 단계;
- (ii) 상기 반응 챔버에서 상기 API 및 하나 이상의 아세틸화 사이클로텍스트린을 초입계, 아입계, 고압 가스 또

는 액체 이산화탄소에 용해시키는 단계;

(iii) 미리 정해진 기간 동안 설정 압력 및 설정 온도에서 상기 이산화탄소를 펌핑하여 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액을 얻는 단계;

(iv) 상기 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액을 감압하는 단계;

(v) 친수성 사이클로텍스트린 입자를 상기 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액에 첨가하여 친수성 사이클로텍스트린 현탁액- 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액 혼합물을 생성하는 단계;

(vi) 상기 혼합물을 가열된 집진기에 노즐을 통해 분무하여 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품의 흡입성 초미세 건조 분말을 얻는 단계; 및

(vii) 상기 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품의 흡입성 초미세 건조 분말을 크기 별로 수집 및 분류하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는, 안정한 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성의 약학적 등급의 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품.

### 청구항 19

제16항에 있어서, 상기 약학적 등급의 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품은 용해성 또는 음용성 용액 또는 현탁액의 형태이고, 상기 용해성 또는 음용성 용액 또는 현탁액은:

(i) 제어된 압력 및 온도에서 친수성 사이클로텍스트린을 친수성 액체에 용해시켜 친수성 사이클로텍스트린 수용액을 형성하는 단계;

(ii) 반응 챔버에서 상기 API를 초입계, 아입계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소에 용해시키는 단계;

(iii) 미리 정해진 기간 동안 설정 압력 및 설정 온도에서 상기 이산화탄소를 펌핑하여 API 용액을 얻는 단계;

(iv) 상기 API 용액을 감압하는 단계; 및

(v) 상기 API 용액을 상기 친수성 사이클로텍스트린 수용액에 노즐을 통해 분무하여 친수성 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품의 음용성 용액 또는 현탁액을 얻는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는, 안정한 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성의 약학적 등급의 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품.

### 청구항 20

제16항에 있어서, 상기 환각제는 실로신 또는 실로시빈이고, 상기 칸나비노이드는 칸나비게롤산 (CBGA), 칸나비로게로바린산 (CBGVA), 테트라하이드로칸나비놀산 (THCA), 칸나비디크로멘산 (CBCA), 칸나비디올산 (CBDA), 테트라하이드로칸나비바린산 (THCVA), 칸나비크롬바린산 (CBCVA), 칸나비디바린산 (CBDVA), (-)-트랜스- $\Delta^9$ -테트라하이드로칸나비놀 ( $\Delta^9$ -THC), (-)-트랜스- $\Delta^9$ -테트라하이드로칸나비페롤 ( $\Delta^9$ -THCP), 칸나비게롤 (CBG), 칸나비크로멘 (CBC), 칸나비사이클롤 (CBL), 칸나비디올 (CBD), 칸나비노디올 (CBND), 또는 칸나비놀 (CBN) 중 하나 이상인, 안정한 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성의 약학적 등급의 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품.

### 청구항 21

제20항에 있어서, 상기 하나 이상의 칸나비노이드는 프로세싱 전에 추출물, 증류물, 두 번-정제된 증류물, 세 번-정제된 증류물, 또는 부분적으로 정제된 분리물의 형태인, 안정한 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성의 약학적 등급의 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품.

### 청구항 22

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 하나 이상의 아세틸화 사이클로텍스트린은 아세틸화  $\alpha$ -사이클로텍스트린, 아세틸화  $\beta$ -사이클로텍스트린, 아세틸화  $\gamma$ -사이클로텍스트린 또는 이들의 임의의 혼합물을 포함하는, 안정한 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성의 약학적 등급의 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품.

### 청구항 23

제22항에 있어서, 상기 API 및 상기 하나 이상의 아세틸화 사이클로텍스트린은 1:0.5 내지 1:10 범위의 API:아세틸화 사이클로텍스트린 몰비이거나, 상기 API:아세틸화 사이클로텍스트린 몰비는 1:0.5, 1:0.75, 1:1, 1:1.5, 1:2, 1:2.5, 1:3, 1:3.5, 1:4, 1:4.5, 1:5, 1:5.5, 1:6, 1:6.5, 1:7, 1:7.5, 1:8, 1:8.5, 1:9, 1:9.5, 또는

1:10인, 안정한 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성의 약학적 등급의 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품.

**청구항 24**

제17항, 제18항, 또는 제19항에 있어서, 상기 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소는 부형제 또는 분산제를 포함하고, 상기 방법은:

(vi) 이산화탄소를 가스로 전환시키는 단계; (vii) 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 상태를 달성하기 위해 이산화탄소 가스를 여과 및 가압하는 단계; 및 (viii) 상기 반응 챔버에서 이산화탄소를 재순환시키는 단계를 추가로 포함하는, 안정한 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성의 약학적 등급의 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 상기 설정 압력은 약 2,500 psi 내지 약 6,500 psi 범위이고, 상기 설정 온도는 약 40°C 내지 약 50°C 범위인, 안정한 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성의 약학적 등급의 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 상기 감압은 0.1 내지 1초의 짧은 버스트 동안 5 μm 미만의 직경을 갖는 노즐을 통해 상기 API 용액을 방출시키는 것을 포함하는, 안정한 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성의 약학적 등급의 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품.

**청구항 27**

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 친수성 사이클로텍스트린은 친수성 α-사이클로텍스트린, 친수성 β-사이클로텍스트린, 친수성 γ-사이클로텍스트린 또는 이들의 임의의 혼합물을 포함하는, 안정한 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성의 약학적 등급의 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2019년 10월 21일에 출원된 미국 가출원 번호 제62/923,726호와 2019년 11월 1일에 출원된 미국 가출원 번호 제 62/929,455호에 대한 우선권을 주장하며, 그 내용은 그 전체가 참고로 포함된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 출원은 99% 순도를 갖는 안정한 약학적 등급의 고도로 생체 이용 가능한 초미세 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품, 및 초미세 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품의 제조 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005] 친유성 원료 의약품 (API)은 물에 잘 녹지 않으며, 이들의 추출 및 정제는 추출, 증류물 제조, 및 정제가 필요한 시간이 많이 소요되는 프로세스이다. 이러한 프로세스는 위험한 용매의 사용을 포함하며 종종 안정성이 낮고 효능이 부족한 제품을 제조한다. 또한, 생성된 API 제품은 약학적 등급 순도가 부족하고 생체 이용률이 낮다.

[0006] 칸나비노이드는 친유성 API로, 한해살이 식물인 칸나비스 사티바 (Cannabis sativa), 칸나비스 인디카 (Cannabis indica), 칸나비스 루데랄리스 (Cannabis ruderalis), 및 이들의 잡종에서 자연적으로 생성된다. 테트라하이드로칸나비놀 (THC)은 가장 활성이 높은 자연 발생 칸나비노이드로, 녹내장, AIDS 소모, 신경병증성 통증, 다발성 경화증과 관련된 경련 치료, 섬유근육통, 구토 및 화학 요법 유발 메스꺼움을 포함한 광범위한 의학 적 질환을 치료하는데 유용하다. 칸나비디올 (CBD)은 항정신성 효과가 없으며 간질 치료용으로 FDA 승인을 받았다. 칸나비놀 (CBN)은 효과적인 진정제 및 염증 완화제이다. 일반적으로 칸나비노이드에 대한 수요가 증가하고 있으며, 특히 레크레이션 용도로 THC, CBD 및 CBN에 대한 수요가 증가하고 있다. 항정신성 약물, 예컨대 환각제 또한 의식 상태에 미치는 영향에 대한 수요가 있다. 그러나 이러한 API의 물에 대한 용해도는 제한적이다. 예를 들어 현재 이용 가능한 칸나비디올 (CBD) 분리물의 물에 대한 용해도는 0.0126 mg/ml에 불과하다.

[0007] 칸나비노이드는 전구체 칸나비게롤산 (CBGA), 또는 이의 유사체 칸나비로게로바린산 (CBGVA)로부터 유래한다. CBGA의 효소적 전환은 (-)-트랜스- $\Delta^9$ -테트라하이드로칸나비놀 ( $\Delta^9$ -THC), 칸나비게롤 (CBG), 칸나비크로멘 (CBC), 칸나비사이클롤 (CBL), 칸나비디올 (CBD), 칸나비노디올 (CBND), 및 칸나비놀 (CBN)을 포함한 다양한 칸나비노이드를 생성한다. CBGVA의 효소적 전환은  $\Delta^9$ -테트라하이드로칸나비바린 ( $\Delta^9$ -THCV), 칸나비바린 (CBV), 칸나비디바린 (CBDV) 및 칸나비크롬바린 (CBCV)을 생성한다.

[0008] 안정한 약학적 등급, 식용성, 흡입성, 용해성 및 음용성의 고도로 생체 이용 가능하고 순수한 친유성 API 화합물의 효율적이고 안전한 제조가 당업계에 필요하다.

**발명의 내용**

[0009] 본 출원은 약학적 등급 순도의 안정한 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성의 고도로 생체 이용 가능한 초미세 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품을 제조하는 빠르고 비용 효율적이며 쉽게 확장 가능한 프로세스를 제공함으로써 전술한 문제에 대한 해결책을 제시한다. 개시된 프로세스는 유기 용매를 사용할 필요가 없으므로 가장 제한적인 건강 지침 요구 사항을 충족한다. 생성된 초미세 약학적 활성 성분은 폐 및 경구 전달, 식품 및 음료 제조, 약학 및 의료 응용 분야에 사용될 수 있다.

[0010] 따라서, 본원은 비-사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품 제제와 비교하여 200% 증가된 생체 이용률 및 99% 순도를 갖는 안정한 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성의 약학적 등급의 고도로 생체 이용 가능한 미세 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품의 제조 방법을 제공한다.

[0011] 개시된 방법에 따라 제조될 수 있는 적합한 원료 의약품은 칸나비노이드, 환각제, 진통제, 마취제, 소염제, 항균제, 항바이러스제, 항응고제, 항경련제, 항우울제, 및 근육 이완제를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0012] 개시된 방법은: (a) 상기 원료 의약품 (API) 을 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소에 용해시켜 API 용액을 형성하는 단계; (b) 상기 API 용액에 하나 이상의 사이클로텍스트린을 첨가하는 단계; (c) 미리 정해진 기간 동안 설정 압력 또는 설정 온도에서 상기 이산화탄소를 펌핑하는 단계; (d) 상기 API 용액을 감압하는 단계; 및 (e) 상기 API 용액을 분무하여 안정한 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성의 약학적 등급의 고도로 생체 이용 가능한 미세 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품을 제조하는 단계를 비순차적으로 포함한다.

[0013] 일부 구현예에서, 상기 제조된 약학적 등급의 고도로 생체 이용 가능한 미세 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품은 100 nm 내지 40  $\mu$ m의 평균 입자 크기 및 상기 평균 입자 크기의 약 1% 내지 약 50% 이내의 크기 분포를 갖는 흡입성 초미세 나노입자의 형태이다. 초미세 나노입자는: (i) 반응 챔버에서 상기 API 및 하나 이상의 아세틸화 사이클로텍스트린을 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소에 용해시키는 단계; (ii) 미리 정해진 기간 동안 설정 압력 및 설정 온도에서 상기 이산화탄소를 펌핑하여 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액을 얻는 단계; (iii) 상기 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액을 감압하는 단계; (iv) 상기 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액을 가열된 집진기에 노출을 통해 분무하여 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품의 흡입성 초미세 나노입자를 얻는 단계; 및 (v) 상기 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품의 흡입성 초미세 나노입자를 크기 별로 수집 및 분류하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다.

[0014] 일부 구현예에서, 제조된 약학적 등급의 고도로 생체 이용 가능한 미세 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품은 흡입성 건조 분말 형태이다. 건조 분말은: (i) 친수성 사이클로텍스트린을 100 nm 내지 5  $\mu$ m의 평균 입자 크기를 갖는 입자로 분쇄하는 단계; (ii) 상기 반응 챔버에서 상기 API 및 하나 이상의 아세틸화 사이클로텍스트린을 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소에 용해시키는 단계; (iii) 미리 정해진 기간 동안 설정 압력 및 설정 온도에서 상기 이산화탄소를 펌핑하여 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액을 얻는 단계; (iv) 상기 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액을 감압하는 단계; (v) 친수성 사이클로텍스트린 입자를 상기 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액에 첨가하여 친수성 사이클로텍스트린 현탁액- 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액 혼합물을 형성하는 단계; (vi) 상기 혼합물을 가열된 집진기에 노출을 통해 분무하여 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품의 흡입성 초미세 건조 분말을 얻는 단계; 및 (vii) 상기 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품의 흡입성 초미세 건조 분말을 크기 별로 수집 및 분류하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다.

[0015] 일부 구현예에서, 상기 제조된 약학적 등급의 고도로 생체 이용 가능한 미세 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품은 용해성 또는 음용성 용액 또는 현탁액의 형태이다. 용해성 또는 음용성 용액 또는 현탁액은: (i) 제어된 압력 및 온도에서 친수성 사이클로텍스트린을 친수성 액체에 용해시켜 친수성 사이클로텍스트린 수용액을 형

성하는 단계; (ii) 반응 챔버에서 상기 API를 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소에 용해시키는 단계; (iii) 미리 정해진 기간 동안 설정 압력 및 설정 온도에서 상기 이산화탄소를 펌핑하여 API 용액을 얻는 단계; (iv) 상기 API 용액을 감압하는 단계; 및 (v) 상기 API 용액을 상기 친수성 사이클로덱스트린 수용액에 노즐을 통해 분무하여 친수성 사이클로덱스트린-캡슐화된 원료 의약품의 음용성 용액 또는 현탁액을 얻는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다. 적합한 친수성 액체는 물, 주스, 시럽, 우유 및 임의로 부형제를 함유하는 알코올 또는 무알코올 음료를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0016] 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소는 부형제 또는 분산제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 방법은: (vi) 이산화탄소를 가스로 전환시키는 단계; (vii) 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 상태를 달성하기 위해 이산화탄소 가스를 여과 및 가압하는 단계; 및 (viii) 추후 프로세싱을 위해 반응 챔버에서 이산화탄소를 재순환시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0017] 일부 구현예에서, 상기 설정 압력은 2,500 psi 내지 6,500 psi 범위이고, 상기 설정 온도는 약 40°C 내지 약 50°C 범위이다.

[0018] 일부 구현예에서, 감압은 짧은 버스트를 위해 노즐을 통해 API 용액을 방출하는 것을 포함할 수 있다. 노즐은 5 μm 미만의 직경을 가질 수 있고 짧은 버스트는 0.1초 내지 1초 사이의 기간 동안일 수 있다.

[0019] 일부 구현예에서, 환각제는 실로신 또는 실로시빈이다. 일부 구현예에서, 칸나비노이드는 칸나비게롤산 (CBGA), 칸나비로게로바린산 (CBGVA), 테트라하이드로칸나비놀산 (THCA), 칸나비디크로멘산 (CBCA), 칸나비디올산 (CBDA), 테트라하이드로칸나비바린산 (THCVA), 칸나비크롬바린산 (CBCVA), 칸나비디바린산(CBDVA), (-)-트랜스-Δ9-테트라하이드로칸나비놀 (Δ9-THC), 트랜스-Δ9-테트라하이드로칸나비페롤 (Δ9-THCP), 칸나비게롤 (CBG), 칸나비크로멘 (CBC), 칸나비사이클롤 (CBL), 칸나비디올 (CBD), 칸나비노디올 (CBND), 및 칸나비놀 (CBN) 또는 이들의 임의의 혼합물 중 하나 이상을 포함한다. 상기 API는 개시된 방법에 따른 프로세싱 전에 추출물, 증류물, 두 번-정제된 증류물, 세 번-정제된 증류물, 또는 부분적으로 정제된 분리물의 형태일 수 있다.

[0020] 적합한 아세틸화 사이클로덱스트린은 아세틸화 α-사이클로덱스트린, 아세틸화 β-사이클로덱스트린, 아세틸화 γ-사이클로덱스트린 또는 이들의 임의의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 API 및 상기 하나 이상의 아세틸화 사이클로덱스트린은 1:0.5 내지 1:10의 범위의 API: 아세틸화 사이클로덱스트린 몰비이다. 일부 구현예에서, 상기 API: 아세틸화 사이클로덱스트린 몰비는 1:0.5, 1:0.75, 1:1, 1:1.5, 1:2, 1:2.5, 1:3, 1:3.5, 1:4, 1:4.5, 1:5, 1:5.5, 1:6, 1:6.5, 1:7, 1:7.5, 1:8, 1:8.5, 1:9, 1:9.5, 또는 1:10이다.

[0021] 적합한 친수성 사이클로덱스트린은 친수성 α-사이클로덱스트린, 친수성 β-사이클로덱스트린, 친수성 γ-사이클로덱스트린 또는 이들의 임의의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0022] 추가적으로 본원은 개시된 방법에 의해 제조되는 안정한 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성의 약학적 등급의 사이클로덱스트린-캡슐화된 원료 의약품을 제공한다. 안정한 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성의 약학적 등급의 사이클로덱스트린-캡슐화된 원료 의약품은 비-사이클로덱스트린-캡슐화된 원료 의약품 제제와 비교하여 200% 증가된 생체 이용률 및 99.9% 순도를 가지며, 장기간 동안 실온에서 고도로 안정하다. 상기 원료 의약품은 칸나비노이드, 환각제, 진통제, 마취제, 소염제, 항균제, 항바이러스제, 항응고제, 항경련제, 항우울제, 또는 근육 이완제일 수 있다.

[0023] 일부 구현예에서, 상기 약학적 등급의 사이클로덱스트린-캡슐화된 원료 의약품은 100 nm 내지 40 μm의 평균 입자 크기 및 상기 평균 입자 크기의 1% 내지 50% 내의 크기 분포를 갖는 흡입성 나노입자의 형태이다.

[0024] 일부 구현예에서, 상기 약학적 등급의 사이클로덱스트린-캡슐화된 원료 의약품은 100 nm 내지 5 μm의 평균 입자 크기를 갖는 흡입성 초미세 건조 분말의 형태이다.

[0025] 일부 구현예에서, 상기 약학적 등급의 사이클로덱스트린-캡슐화된 원료 의약품은 음용성 용액 또는 현탁액의 형태이다.

[0026] 본 개시내용의 기술한 특징 및 기타 특징은 첨부된 도면을 참조하여 진행되는 다음의 상세한 설명으로부터 더욱 명백해질 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0027] 본 명세서에 포함되고 그 일부를 구성하는 첨부된 도면은 구현예의 하나 이상의 실시예를 도시하고, 예시적인 구현예의 설명과 함께 구현예의 원리 및 구현을 설명하는 역할을 한다.

도 1a는 처리 전 CBD 분리물을 도시한다. CBD 분리물은 결정질 형태와 큰 입자들 사이에서 많은 양의 응집체를 가지고 있다.

도 1b는 3500 psi의 압력과 40°C의 온도에서 처리한 CBD 증류물을 도시한다. 생성된 증류물 입자는 구형 비정질 형태와 100 nm 내지 40 μm의 입자 크기를 나타내었다.

도 2a는 개시된 방법에 의해 제조된 1:2.5 w/w (100 mg α-사이클로텍스트린과 복합체화된 250 mg의 CBD)의 칸나비노이드: 사이클로텍스트린 몰비에서 α-사이클로텍스트린과 복합체화된 정제된 CBD 나노입자의 32X 배율을 도시한다. CBD 나노입자는 구형 형태와 100 nm 내지 40 μm의 입자 크기를 가지고 있다.

도 2b는 개시된 방법에 의해 제조된 1:2.5 w/w (100 mg α-사이클로텍스트린과 복합체화된 250 mg의 CBD)의 칸나비노이드: 사이클로텍스트린 몰비에서 α-사이클로텍스트린과 복합체화된 정제된 CBD 나노입자의 200X 배율을 도시한다. CBD 나노입자는 구형 형태와 100 nm 내지 40 μm의 입자 크기를 가지고 있다.

도 3은 처리 전 CBD 분리물의 결정을 도시한다. 상기 결정은 산과 물에 불용성이다.

도 4는 처리 후 물에서의 정제된 CBD 나노입자를 도시한다. CBD 나노입자는 물에 완전히 용해되었다.

도 5는 처리 후 위장 상태와 유사한 산성 용매에서의 정제된 CBD 나노입자를 도시한다. CBD 나노입자는 산성 용액에 완전히 용해되고 용액은 투명하다.

도 6은 초임계 용액의 급속 확장에 사용되는 장비의 다이어그램이다. 캐니스터 (1)는 용매 유체, 예컨대 CO<sub>2</sub> (99.0%)를 함유하고; 입구 밸브 (2)가 개방되어 HPLC 펌프 (3)의 입구로의 흐름을 제어하고; 출구 밸브 (4)가 개방되어 추출 용기 (8)로의 고압 용매의 흐름을 제어하고; 압력 게이지 (5)는 입구 라인 및 추출 용기 (8)에서의 용매 압력을 나타내고; 온도 게이지 (6)는 추출 용기 (8)의 내부 온도를 나타내고; 가열 밴드 (7)는 추출 용기 (8)의 내부 열을 조절하고; 추출 용기 (8)는 초임계 유체에 혼합되고 용해될 용질을 함유하고; 분무 밸브 (9)는 분무 노즐 (11)을 통해 추출 용기 내의 초임계 용액을 프로세스가 수행되고 최종 제품이 수집되는 침전/수집 챔버 (10)로 분배하고, 여기서; 압력 반응 밸브 또는 벤트 (12)는 침전/수집 챔버 (10)의 압력을 감소시킨다.

도 7은 본원에 제공된 프로세스의 일부 구현예에 대한 단순화된 장치를 도시한다. API 및 하나 이상의 아세틸화 사이클로텍스트린은 공급 밸브를 통해 가열된 가압 용기 (1)에 삽입된다. 그런 다음 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소가 공급 밸브 (5)를 통해 CO<sub>2</sub> 탱크에서 방출되고 냉각 챔버 (3)에서 냉각되며 입구 밸브 (6)를 통해 가열된 가압 용기 (1)내로 펌프 (4)에 의해 펌핑되어 API 및 아세틸화 사이클로텍스트린을 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액으로 용해시킨다. 그런 다음 용액은 이송 밸브 (8)를 통과하고 노즐 (9)을 통해 짧은 버스트 (burst)로 감압되고 분말 수집 용기 (2)에 수집되고 최종 제품 출구 (10)를 통해 입자 크기 별로 분류된다.

도 8은 본원에 제공된 프로세스의 추가적인 구현예에 대한 단순화된 장치를 도시한다. 하나 이상의 친수성 사이클로텍스트린은 공급 밸브 (22)를 통해 가열된 가압 용기 (12)로 공급되고 압력 제어 밸브 (21)를 통해 제어된 압력 및 제어된 온도에서 친수성 액체에 용해되어 친수성 사이클로텍스트린 수용액을 형성한다. API는 공급 밸브 (17)를 통해 가열된 가압 용기 (11)에 삽입된다. 그런 다음 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소가 공급 밸브 (15)를 통해 CO<sub>2</sub> 탱크에서 방출되고 냉각 챔버 (13)에서 냉각되며 입구 밸브 (16)를 통해 가열된 가압 용기 (11) 내로 펌프 (14)에 의해 펌핑되어 API를 용해시킨다. 그런 다음 API 용액은 이송 밸브 (18)를 통과하고 가열된 가압 용기 (12)내로 짧은 버스트에 의해 노즐 (19)을 통해 감압되며, 여기서 API 용액의 액적은 수성 사이클로텍스트린 용액에 분산된다. 이렇게 형성된 수용성 친수성 API 농축물은 최종 제품 출구 (20)를 통해 수집된다.

도 9는 동등한 API 양을 함유하는 원시 API와 비교하여 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 샘플의 용해 프로파일을 도시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 이하의 용어 설명은 본 개시내용을 보다 잘 설명하고 본 개시내용이 속하는 기술 분야에서의 통상의 기술자가 본 개시내용을 실시할 수 있도록 안내하기 위해 제공되는 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, "포함하는 (comprising)"은 "포함하는 (including)"을 의미하고, 조성물 및 방법이 인용되지 않은 요소를 배제하는 것을 의미하지는 않는다. 조성물 및 방법을 정의하는 데 사용될 때 "본질적으로 구성되는 (Consisting essentially

of)"은 조합에 대해 본질적으로 중요한 다른 요소를 제외하는 것을 의미한다. 예를 들어, 본질적으로 본원에 정의된 요소로 구성된 조성물은 청구된 발명의 기본 및 신규 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 다른 요소를 배제하지 않는다. "구성되는 (Consisting of)"은 인용된 다른 성분 및 실질적인 방법 단계를 미량 이상 제외하는 것을 의미한다. 단수형 "a" 또는 "an" 또는 "the"는 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한 복수 참조를 포함한다. 용어 "또는"은 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한 명시된 대체 요소의 단일 요소 또는 둘 이상의 요소의 조합을 나타낸다. 범위를 포함한 pH, 온도, 시간, 농도, 양 및 분자량과 같은 모든 숫자 지정은 적절한 경우 10%, 1%, 또는 0.1%씩 (+) 또는 (-) 변경되는 근사치이다. 또한 항상 명시적으로 언급된 것은 아니지만, 본원에 기재된 시약은 단지 예시적이며 이의 등가물이 당업계에 공지되어 있음을 이해해야 한다. 달리 설명되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 기술 분야에서의 통상의 기술자에게 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 재료, 방법 및 실시예는 예시일 뿐이며 제한하려는 것은 아니다.

- [0029] 본 개시내용의 다양한 구현예의 검토를 용이하게 하기 위해 특정 용어에 대한 다음의 설명을 제공한다:
- [0030] **원료 의약품:** 질환의 진단, 치유, 완화, 치료 또는 예방에 직접적인 영향을 미치거나 대상체, 예컨대 인간 또는 동물에서 하나 이상의 생리적 기능을 회복, 교정 또는 수정하는 완제품의 생물학적 활성 성분이다.
- [0031] **알코올:** 탄소에 결합된 수산기 작용기 -OH를 포함하는 유기 화합물이다.
- [0032] **유사체:** 다른 것과 유사한 구조를 갖지만, 예를 들어 하나 이상의 원자, 작용기 또는 하위 구조에서 다른 화합물이다. API 유사체는 자연 발생 API와 구조적으로 관련되어 있지만 화학적 및 생물학적 특성이 자연 발생 API와 다를 수 있는 화합물, 및 자연 발생 API의 화학적, 생물학적 또는 반-합성 변형에 의해 자연 발생 API에서 유래된 화합물을 포함한다.
- [0033] **칸나비노이드:** 칸나비노이드 수용체를 활성화시키는 다양한 화합물의 종류이다. 식물에서 생성되는 칸나비노이드를 식물성 칸나비노이드라고 한다. 칸나비스 (*Cannabis*) 식물로부터 분리된 전형적인 칸나비노이드는 테트라하이드로칸나비놀 (THC), 칸나비디올 (CBD), 칸나비게롤 (CBG), 칸나비크로멘 (CBC), 칸나비사이클롤 (CBL), 칸나비바린 (CBV), 테트라하이드로칸나비바린 (THCV), 칸나비디바린 (CBDV), 칸나비크롬바린 (CBCV), 칸나비게로바린 (CBGV), 및 칸나비게롤 모노에틸 에테르 (CBGM)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0034] **세포:** 살아있는 생물학적 세포, 그 자손 또는 잠재적 자손으로, 모세포와 동일하거나 동일하지 않을 수 있다.
- [0035] **접촉:** 직접적인 물리적 결합의 배치이다.
- [0036] **공용매:** 전체 부피의 50% 미만인 양으로 유체에 첨가되는 용매이다.
- [0037] **사이클로덱스트린:** 효소적 전환에 의해 전분으로부터 생성되고  $\alpha$ -1,4 글리코시드 결합으로 연결된  $\alpha$ -D-글루코피라노시드 단위의 거대 고리를 포함하는 구조를 갖는 고리형 올리고당류이다. 전형적인 사이클로덱스트린은 고리에 6~8개의 포도당 소단위를 함유하여 원뿔 모양을 형성한다.  $\alpha$ -사이클로덱스트린은 6개의 글루코스 소단위를 함유하고;  $\beta$ -사이클로덱스트린은 7개의 글루코스 소단위를 함유하고; 및  $\gamma$ -사이클로덱스트린은 8개의 글루코스 소단위를 함유한다. 사이클로덱스트린은 내부에 소수성 코어와 친수성 외부를 가지고 있기 때문에, 소수성 화합물과 복합체를 형성한다.
- [0038] **유효량:** 병태를 예방, 치료, 감소 및/또는 개선하는 것과 같이 원하는 반응을 유도하는 데 충분한 활성제 (단독 또는 하나 이상의 다른 활성제와 함께)의 양이다.
- [0039] **유화제:** 오일과 물 사이의 계면 장력을 감소시켜 구상체의 형성을 통해 표면 에너지를 최소화하는 계면활성제이다. 유화제는 유상을 현탁시키고 유적을 코팅하고 내부 유상의 분리를 방지함으로써 에멀전을 안정화할 수 있는 검, 지방산 접합체 및 양이온성, 음이온성 및 양쪽성 계면활성제를 포함한다. 유화제에 의해 제조된 필름 코트는 불혼화상 사이의 장벽이며 또한 액적 결합, 응고 및 유착을 방지한다. 유화제의 예에는 레시틴, 글리세릴 모노스테아레이트, 메틸셀룰로오스, 라우릴황산나트륨, 올레산나트륨, 모노팔미트산소르비탄, 모노스테아르산소르비탄, 트리스테아르산소르비탄, 트라가칸트, 트리에탄올아민 올레이트, 폴리에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴록사머, 세제, Tween 80 (폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트), Tween 20 (폴리에틸렌 소르비탄 모노라우레이트), 세타아릴 글루코시드, 폴리글루코시드, 소르비탄 모노올레이트 (Span 80), 소르비탄 모노라우레이트 (Span 20), 폴리에틸렌 모노스테아레이트 (Myrj 45), 폴리에틸렌 식물성 오일 (Emulphor), 세틸 피리디늄 클로라이드, 다당류 검, 크산탄 검, 트라가칸트, 검 아라비카, 아카시아, 또는 글리세린 에멀전에서 안정한 오일을 형성하고 보호할 수 있는 단백질 및 접합 단백질이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

- [0040] **친수성:** 100% 상대 습도 (RH)에서 10% 이상의 물을 흡수할 수 있는 중합체, 물질 또는 화합물이다.
- [0041] **소수성:** 100% 상대 습도 (RH)에서 1% 이하의 물을 흡수할 수 있는 중합체, 물질 또는 화합물이다.
- [0042] **친유성:** 극성 또는 수성 환경과 비교하여 비-극성 환경에 대해 친화성을 갖는 물질 또는 화합물이다.
- [0043] **나노입자:** 나노미터 스케일로 측정할 수 있는 물질의 입자이다. 나노입자는 고체 또는 반고체 형태일 수 있다.
- [0044] **유기 용매:** 물에 대한 용해도가 낮은 물질을 용해할 수 있는 하나 이상의 극성기를 임의로 포함하는 탄화수소계 용매이다.
- [0045] **환각 약물:** 세로토닌 2A 수용체 작용성을 통해 비-일상적인 의식 상태와 환각 경험을 유발하는 환각제이다.
- [0046] **정제 또는 정제하다:** 관심 물질을 포함하는 샘플에서 관심 물질, 예컨대 효소, 단백질 또는 화합물의 순도를 증가시키는 모든 기술 또는 방법이다. 정제 방법의 비제한적 예는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피, 크기 배제 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 양이온 및 음이온 교환 크로마토그래피, 자유-유동-전기영동, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 차등 침전을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0047] **순도:** 개시된 방법에 의해 얻어지고 약학적 기준을 충족하는 순수하고 오염되지 않은 안전한 제품의 품질이다.
- [0048] **회수:** 제품을 반응 혼합물로부터 분리하고 수집하는 프로세스이다. 회수 방법에는 크로마토그래피, 예컨대 실리카 겔 크로마토그래피 및 HPLC, 활성탄 처리, 여과, 증류, 침전, 건조, 화학적 유도 및 이들의 임의의 조합이 포함될 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0049] **초임계 유체:** 별개의 액체 및 기체 상이 존재하지 않는 임계점 이상의 온도와 압력에 있는 모든 물질이다. 유체에서의 물질의 용해도는 유체의 밀도가 증가함에 따라 증가한다. 유체의 밀도는 압력에 따라 증가하고, 일정한 밀도에서는 온도가 증가함에 따라 유체에서의 물질의 용해도가 증가한다. 예시적인 초임계 유체는 이산화탄소, 물, 메탄, 프로판, 에탄, 에틸렌, 프로필렌, 메탄올, 에탄올, 아세톤, 및 산화 질소를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0050] **수-불혼화성:** 물과 혼합될 때 용액에서 두 개의 별개의 상으로 분리되는 비수성 또는 소수성 유체, 액체 또는 용매이다.
- [0051] **수-불용성:** 20°C의 물에서 측정했을 때 물에 대한 용해도가 5% 미만, 3% 미만, 또는 1% 미만인 화합물 또는 조성물이다.
- [0052] **고도로 생체 이용 가능한 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성 약학적 등급의 순수한 원료 의약품을 제조하는 방법**
- [0053] 생체 이용률이 높은 순수한 친수성 API 화합물의 제조를 위한 효율적인 프로세스의 개발은 현재까지 수성 및 산성 조건에서 API의 낮은 용해도로 인해 방해받았다. 결과적으로, 기존의 친수성 API 제조 및 정제는 시간이 많이 소요되는 프로세스이며 종종 독성 유기 용매를 사용해야 한다. 또한, 현재 이용 가능한 방법에 의해 제조되는 API는 순도가 낮고 생체 이용률이 낮다.
- [0054] 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소 및 아세틸화 및/또는 친수성 사이클로텍스트린을 사용하여 폐 및 경구 전달에 적합한 고순도의 초미세 API- 사이클로텍스트린 포집 복합체를 생성함으로써 이러한 문제를 극복하는 빠르고 효율적인 방법이 본원에 개시되어 있다. 본원에 제공된 방법은 API 입자 크기를 상당히 감소시키고 독성 유기 용매의 사용을 포함하지 않으며 가장 제한적인 건강 요구 사항을 충족하는 순수한 활성 약학적 화합물을 제조한다. 사이클로텍스트린 캡슐화는 API가 제조 후 분해되지 않도록 보호하고, 따라서 개시된 방법에 따라 제조된 순수한 활성 약학적 화합물은 실온에서 장기간, 예컨대 16개월 이상 동안 고도로 안정하고 시간이 지나서도 분해되지 않는다. 또한, 이산화탄소는 대기압에서 기체이기 때문에, CO<sub>2</sub>를 제거하는 것이 유기 용매를 제거하는 것 보다 훨씬 빠르고 안전하며 최종 제품에 잔류 용매가 남지 않는다.
- [0055] 따라서, 일부 구현예에서, 다음의 단계를 포함하는 방법이 제공된다: (i) 반응 챔버에서 API 및 하나 이상의 아세틸화 사이클로텍스트린을 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소에 용해시키는 단계; (ii) 미리 정해진 기간 동안 설정 압력 또는 설정 온도에서 이산화탄소를 펌핑하여 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액을 얻는 단계; (iii) 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액을 감압하는 단계; (iv) 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 용액을 가열된 집진기에 노출을 통해 분무하여 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품의 흡입성 초미세 나노입자를 얻는 단계; 및 (v) 아세틸화 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품

의 흡입성 초미세 나노입자를 입자 크기 별로 수집 및 분류하는 단계.

[0056] 개시된 방법은 사이클로덱스트린-캡슐화된 원료 의약품의 흡입성 약학적 등급의 고도로 생체 이용 가능한 초미세 나노입자를 제조한다. 흡입성 초미세 나노입자는 100 nm 내지 40  $\mu\text{m}$ 의 평균 입자 크기 및 평균 입자 크기의 약 1% 내지 50% 이내의 크기 분포를 갖는다. 초미세 나노입자는 또한 식품, 예컨대 고형 식품, 음료, 조미료 및 기능식품에 첨가될 수 있으며, 장기간 지속 가능한 효과를 위해 증시 방출, 지속 방출 및 제어 방출 제제의 의료 및 약학적 응용 분야에 사용될 수 있다.

[0057] 일부 다른 구현예에서, 다음의 단계를 포함하는 방법이 제공된다: (i) 친수성 사이클로덱스트린을 평균 입자 크기가 100 nm 내지 5  $\mu\text{m}$ 인 입자로 분쇄하는 단계; (ii) 반응 챔버에서 API 및 하나 이상의 아세틸화 사이클로덱스트린을 초입계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소에 용해시키는 단계; (iii) 미리 정해진 기간 동안 설정 압력 및 설정 온도에서 이산화탄소를 펌핑하여 아세틸화 사이클로덱스트린-캡슐화된 API 용액을 얻는 단계; (iv) 아세틸화 사이클로덱스트린-캡슐화된 API 용액을 감압하는 단계; (v) 친수성 사이클로덱스트린 입자를 아세틸화 사이클로덱스트린-캡슐화된 API 용액에 첨가하여 친수성 사이클로덱스트린 현탁액- 아세틸화 사이클로덱스트린-캡슐화된 API 용액 혼합물을 생성하는 단계; (vi) 혼합물을 가열된 집진기에 노출을 통해 분무하여 사이클로덱스트린-캡슐화된 원료 의약품의 흡입성 초미세 건조 분말을 얻는 단계; 및 (vii) 사이클로덱스트린-캡슐화된 원료 의약품의 흡입성 초미세 건조 분말을 입자 크기 별로 수집 및 분류하는 단계.

[0058] 개시된 방법은 사이클로덱스트린-캡슐화된 원료 의약품의 약학적 등급의 고도로 생체 이용 가능한 초미세 흡입성 건조 분말을 제조한다. 건조 분말의 입자 크기는 용해되기 보다는 이산화탄소에 현탁액을 형성하는 친수성 사이클로덱스트린의 입자 크기를 결정함으로써 다양할 수 있다. 흡입성 건조 분말의 소수성은 아세틸화 및 친수성 사이클로덱스트린 사이의 비율을 조정함으로써 제어된다. 이렇게 제조된 건조 분말은 물, 친수성 액체, 양조 또는 발효 알코올 및 무알코올 음료, 주스에 쉽게 용해되며, 식품, 예컨대 고형 식품, 음료, 조미료, 및 기능식품에 첨가될 수 있으며, 장기간 지속 가능한 효과를 위해 증시 방출, 지속 방출 및 제어 방출 제제의 의료 및 약학적 응용 분야에 사용될 수 있다.

[0059] 추가 구현예에서, 다음의 단계를 포함하는 방법이 제공된다: (i) 친수성 사이클로덱스트린을 제어된 압력 및 온도에서 친수성 액체에 용해시켜 친수성 사이클로덱스트린 수용액을 형성하는 단계; (ii) 반응 챔버에서 API를 초입계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소에 용해시키는 단계; (iii) 미리 정해진 기간 동안 설정 압력 및 설정 온도에서 이산화탄소를 펌핑하여 API 용액을 얻는 단계; (iv) API 용액을 감압하는 단계; 및 (v) API 용액을 친수성 사이클로덱스트린 수용액에 노출을 통해 분무하여 친수성 사이클로덱스트린-캡슐화된 원료 의약품의 음용성 용액 또는 현탁액을 얻는 단계. 친수성 액체는 물, 주스, 시럽, 우유 또는 임의로 부형제를 함유하는 알코올 음료를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 제어된 압력은 50 내지 100 bar이고, 제어된 온도는 30 $^{\circ}\text{C}$  내지 70 $^{\circ}\text{C}$ 이다. API 용액을 수성 사이클로덱스트린 용액에 분무하면 수성 사이클로덱스트린 용액에 분산되는 API 액적이 형성되고, 수용성 사이클로덱스트린-캡슐화된 API 농축물이 제조된다. 수성 사이클로덱스트린 용액은 용액에서 API 화합물의 안정성을 향상시키기 위해 안정화제, 증점제 및 계면활성제를 포함할 수 있다.

[0060] 개시된 방법은 초미세 사이클로덱스트린-캡슐화된 원료 의약품을 포함하는 약학적 등급의 고도로 생체 이용 가능한 용해성 또는 음용성 용액 또는 현탁액을 제조한다. 사이클로덱스트린-캡슐화된 API 용액 및 현탁액은 별도의 준비 없이 바로 섭취할 수 있으며, 물, 친수성 액체, 양조 또는 발효 알코올 및 무알코올 음료, 주스 또는 기타 음용성 액체에 희석될 수 있다.

[0061] 개시된 방법에 따라 처리될 수 있는 적합한 원료 의약품은 칸나비노이드, 환각제, 진통제, 마취제, 소염제, 항균제, 항바이러스제, 항응고제, 항경련제, 항우울제, 및 임의의 형태의 근육 이완제를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0062] API는 조 식물 추출물, 증류물, 정제된 증류물, 두 번-정제된 증류물, 세 번-정제된 증류물 또는 분리물의 형태일 수 있다. 식물 추출물은 식물 재료, 예컨대 지질 및 왁스, 엽록소, 및 테르펜, 예컨대 미르센, 게라니올, 리모넨, 테르피네올, 피넨, 멘톨, 티몰, 카르바크롤, 장뇌, 및 세르키테르페네스를 함유할 수 있다. 증류물은 추출물과 알코올을 혼합하고 혼합물을 여과하여 식물 재료를 제거한 다음 가열하여 알코올을 제거함으로써 제조할 수 있다. 추가 정제를 위해, 증류물을 가열하여 단경로 증류를 수행할 수 있으며, 이 프로세스를 여러 번 반복하여 더 높은 순도를 갖는 두 번-정제된 증류물, 세 번-정제된 증류물 또는 분리물을 얻을 수 있다. 대안적인 구현예에서, API는 결정질 형태일 수 있다.

- [0063] 적합한 칸나비노이드 및 칸나비노이드 전구체는 칸나비게롤산 (CBGA), 칸나비로게로마린산 (CBGVA, 테트라하이드로칸나비놀산 (THCA), 칸나비디크로멘산 (CBCA), 칸나비디올산 (CBDA), 테트라하이드로칸나비바린산 (THCVA), 칸나비크롬바린산 (CBCVA), 칸나비디바린산(CBDVA), (-)-트랜스- $\Delta^9$ -테트라하이드로칸나비놀 ( $\Delta^9$ -THC), (-)-트랜스- $\Delta^9$ -테트라하이드로칸나비페롤 ( $\Delta^9$ -THCP), 칸나비게롤 (CBG), 칸나비크로멘 (CBC), 칸나비사이클롤 (CBL), 칸나비디올 (CBD), 칸나비노디올 (CBND), 칸나비놀 (CBN), 이들의 유사체, 또는 이들의 임의의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0064] 적합한 환각제는 실로신 및 실로시빈을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0065] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 사이클로텍스트린과 이산화탄소의 루이스 산: 루이스 염기 상호작용을 증가시키고 그의 용해도를 상당히 증가시키기 위한 사이클로텍스트린 아세틸화를 제공한다. 다른 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 이산화탄소에서 API 용해도를 증가시키기 위한 아세틸화 사이클로텍스트린의 용도, 및 초미세 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 흡입성 분말을 형성하기 위한 친수성 사이클로텍스트린의 용도를 제공한다. 다른 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 API 액적을 분산시키고 수용성 API 농축물을 제조하기 위한 친수성 사이클로텍스트린의 용도를 제공한다.
- [0066] 적합한 사이클로텍스트린은  $\alpha$ -사이클로텍스트린,  $\beta$ -사이클로텍스트린 및  $\gamma$ -사이클로텍스트린을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 사이클로텍스트린의 아세틸화 형태는 각각  $\alpha$ -사이클로텍스트린 액사데아세테이트 (AACD),  $\beta$ -사이클로텍스트린 헤네이코사아세테이트 (ABCD), 및  $\gamma$ -사이클로텍스트린 옥타데아세테이트 (AGCD) 를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 적합한 친수성 사이클로텍스트린은 친수성  $\alpha$ -사이클로텍스트린, 친수성  $\beta$ -사이클로텍스트린, 친수성  $\gamma$ -사이클로텍스트린 및 이들의 임의의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0067] API 추출물, 증류물, 정제된 증류물, 두 번-정제된 증류물, 세 번-정제된 증류물 또는 고품질 분리물을 1:0.5 내지 1:10 범위의 API: 사이클로텍스트린 몰 비로 아세틸화 및/또는 친수성 사이클로텍스트린과 조합할 수 있다 일부 예에서, API: 사이클로텍스트린 몰비는 1:0.5, 1:0.75, 1:1, 1:1.5, 1:2, 1:2.5, 1:3, 1:3.5, 1:4, 1:4.5, 1:5, 1:5.5, 1:6, 1:6.5, 1:7, 1:7.5, 1:8, 1:8.5, 1:9, 1:9.5, 또는 1:10이다.
- [0068] API 및 사이클로텍스트린은 사용된 API의 유형 및 형태, 사용된 사이클로텍스트린의 유형, 온도 및 압력 조건, 및 혼합에 사용된 힘에 의해 정의된 기간 동안 혼합될 수 있다. 일부 구현예에서, 미리 설정된 압력은 2,500 psi 내지 6,500 psi의 범위이고, 미리 설정된 온도는 37°C 내지 55°C의 범위이다. 가압 후, API 용액은 짧은 버스트를 위해 노즐을 통해 API 용액을 방출함으로써 입자 형성을 유도하기 위해 초음속으로 감압된다. 노즐의 직경은 1  $\mu$ m 내지 10  $\mu$ m 범위이다. 일부 구현예에서, 노즐의 직경은 1  $\mu$ m, 2  $\mu$ m, 3  $\mu$ m, 4  $\mu$ m, 5  $\mu$ m, 6  $\mu$ m, 또는 7  $\mu$ m이다. 감압은 짧은 버스트, 예컨대 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 또는 1초 버스트로 노즐을 통해 초임계 용액을 방출함으로써 가장 잘 달성된다.
- [0069] 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소는 부형제 또는 분산제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 방법은 (vi) 이산화탄소를 가스로 전환시키는 단계; (vii) 이산화탄소 가스를 여과 및 가압하여 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 상태를 달성하는 단계; 및 (viii) 추후 배치 프로세싱을 위해 반응 챔버에서 이산화탄소를 재순환시키는 단계를 추가로 포함한다.
- [0070] 본원에 제공된 방법에 의해 제조된 칸나비노이드 미세 나노입자는 약 100 nm 내지 약 40  $\mu$ m의 평균 입자 크기 및 상기 평균 입자 크기의 약 1% 내지 약 50% 이내의 크기 분포를 갖는다.
- [0071] 본원에 제공된 방법은 많은 이점을 제공한다. 특히, 개시된 방법은 API 입자 크기를 상당히 감소시키고, 독성 유기 용매의 사용을 필요로 하지 않으며, 폐 및/또는 경구 전달에 적합한 나노입자, 건조 분말, 용액 및 현탁액 형태의 고순도, 초미세 API-사이클로텍스트린 포접 복합체를 신속하고 효율적으로 제조한다. 개시된 방법에 의해 제조된 사이클로텍스트린-캡슐화된 API는 99.9% 순수하고, 사이클로텍스트린-캡슐화된 원료 의약품과 비교하여 200% 증가된 생체 이용률을 가지며, 장기간, 예컨대 16개월, 24개월, 3년, 4년 및 5년 동안 실온에서 우수한 안정성을 갖는다.
- [0072] **약학적 등급의, 순수한, 초미세 사이클로텍스트린-캡슐화된 API를 제조하기 위한 장치**
- [0073] 개시된 방법을 수행하기 위한 예시적인 장치의 다이어그램이 도 6, 7 및 8에 도시되어 있다. 그러나, 당업계에 공지된 임의의 장치, 시스템 또는 장비가 본원에 제공된 방법을 수행하는 데 사용될 수 있다.
- [0074] 도 6에 도시된 다이어그램에서, 캐니스터 (1)은 99% 순수한 유체, 예컨대 CO<sub>2</sub>를 함유하고 있다. 입구 밸브 (2)

는 개방되어 HPLC 펌프 (3)에 접근하는 입구로의 용매 유체의 흐름을 제어한다. 출구 밸브 (4)는 개방되어 추출 용기 (8)로의 고압 용매의 흐름을 제어한다. HPLC 펌프의 일부로 통합된 압력 게이지 (5)는 입구 라인과 추출 용기 (8)에서의 용매 압력을 나타낸다. 온도 게이지 (6)는 추출 용기 (8)의 내부 온도를 나타낸다. 가열 밴드 (7)는 추출 용기 (8)의 내부 열 수준을 조절한다. 추출 용기 (8)는 CO<sub>2</sub>에 용해될 아세틸화 사이클로덱스트린이 있거나 없는 API를 함유한다. API 용액이 형성되면, 분무 밸브 (9)는 분무 노즐 (11)을 통해 최종 제품이 수집되는 침전 챔버 (10) 내로 용액을 방출함으로써 추출 용기 내의 API 용액을 감압한다. 압력 반응 밸브 또는 벤트 (12)는 침전 챔버 (10)의 압력을 감소시키고, API 나노입자 또는 건조 분말의 자발적 형성을 유도하며, 이는 이후에 수집되어 크기에 따라 분류될 수 있다.

[0075] 도 7에 도시된 다이어그램에서, API 및 하나 이상의 아세틸화 사이클로덱스트린이 공급 밸브를 통해 가열된 가압 용기 (1)에 삽입된다. 그런 다음 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소가 공급 밸브 (5)를 통해 CO<sub>2</sub> 탱크에서 방출되고 냉각 챔버 (3)에서 냉각되며 입구 밸브 (6)를 통해 가열된 가압 용기 (1) 내로 펌프 (4)에 의해 펌핑되어 API 및 아세틸화 사이클로덱스트린을 사이클로덱스트린-캡슐화된 API 용액에 용해시킨다. 그런 다음 용액은 이송 밸브 (8)를 통과하고 노즐 (9)를 통해 짧은 버스트로 감압되고 분말 수집 용기 (2)에 수집되고 최종 제품 출구 (10)를 통해 입자 크기 별로 분류된다.

[0076] 도 8에 도시된 다이어그램에서, 하나 이상의 친수성 사이클로덱스트린이 공급 밸브 (22)를 통해 가열된 가압 용기 (12) 내로 공급되고 압력 제어 밸브 (21)를 통해 제어된 압력 및 제어된 온도에서 친수성 액체에 용해되어 친수성 사이클로덱스트린 수용액을 형성한다. API는 공급 밸브 (17)를 통해 가열된 가압 용기 (11)에 삽입된다. 그런 다음 초임계, 아임계, 고압 가스 또는 액체 이산화탄소가 공급 밸브 (15)를 통해 CO<sub>2</sub> 탱크에서 방출되고 냉각 챔버 (13)에서 냉각되고 입구 밸브 (16)를 통해 가열된 가압 용기 (11) 내로 펌프 (14)에 의해 펌핑되어 API를 용해시킨다. 그런 다음 API 용액은 이송 밸브 (18)를 통과하고, API 용액의 액적이 수성 사이클로덱스트린 용액에 분산되는 가열된 가압 용기 (12)로 노즐 (19)를 통해 짧은 버스트로 감압된다. 수용성 친수성 API 농축물은 최종 제품 출구 (20)를 통해 수집된다.

[0077] **약학적 등급의 초미세 사이클로덱스트린-캡슐화된 API**

[0078] 개시된 방법에 의해 제조되는 안정적인 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성 약학적 등급의 사이클로덱스트린-캡슐화된 원료 의약품이 본원에 추가로 제공된다. 안정적인 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성 약학적 등급의 사이클로덱스트린-캡슐화된 원료 의약품은 99.9% 순도 및 비-사이클로덱스트린-캡슐화된 원료 의약품 제제와 비교하여 및 200% 증가된 생체 이용률을 갖는다. 원료 의약품은 칸나비노이드, 환각제, 진통제, 마취제, 소염제, 항균제, 항바이러스제, 항응고제, 항경련제, 항우울제, 또는 근육 이완제일 수 있다.

[0079] 개시된 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성 약학적 등급의 사이클로덱스트린-캡슐화된 원료 의약품은 알츠하이머병, 간질, 경증 및 만성 통증, 화학 요법 유발 말초 신경병증, 불면증, 아편유사제 및 약물 중독, 중독 절약, 염증성 폐 질환, 불안 장애, PTSD, 공황 발작, 공포증, 알레르기, 호흡 곤란 장애 및 코로나 바이러스, 천식 및 COPD를 포함한 질환, 및 메니에르병을 포함하지만 이에 한정되지 않는 질환, 장애, 질병 및 불만의 치료, 예방 및 완화를 위해 의료 및 의약품의 처방, 비-처방 및 소매 공급으로서 경구, 폐, 장, 비경구, 정맥내, 국소, 점막 및 점막 투여를 위한 조성물로 제형화될 수 있다.

[0080] 일부 실시예에서, 약학적 등급의 사이클로덱스트린-캡슐화된 원료 의약품은 100 nm 내지 40 μm의 평균 입자 크기 및 상기 평균 입자 크기의 1% 내지 50% 이내의 크기 분포를 갖는 흡입성 나노입자의 형태이다.

[0081] 일부 실시예에서, 약학적 등급의 사이클로덱스트린-캡슐화된 원료 의약품은 100 nm 내지 5 μm의 평균 입자 크기를 갖는 흡입성 초미세 건조 분말의 형태이다.

[0082] 일부 실시예에서, 약학적 등급의 사이클로덱스트린-캡슐화된 원료 의약품은 음용성 또는 용해성 용액 또는 현탁액의 형태이다.

[0083] 이들의 안정성으로 인해, 개시된 식용성, 흡입성, 용해성 또는 음용성의 약학적 등급의 사이클로덱스트린-캡슐화된 원료 의약품은 용이하게 제조될 수 있고, 다른 식용 성분 또는 제제와 혼합될 수 있고, 재현탁 또는 분리의 어떠한 위험 없이 소비 또는 유통될 수 있다.

[0084] **실시예**

[0085] **실시예 1: 칸나비노이드 추출물, 증류물 및 분리물**

[0086] 칸나비노이드 전구체인 칸나비게롤산 (CBGA) 및 칸나비로게로바린산 (CBGVA)을 칸나비스 (*Cannabis*) 식물에서 추출하여 얻거나 상업적으로 구입하였다. 칸나비노이드 테트라하이드로칸나비놀산 (THCA), 칸나비놀산 (CBDA), 칸나비디크로멘산 (CBCA), (-)-트랜스- $\Delta^9$ -테트라하이드로칸나비놀산 ( $\Delta^9$ -THCA), 테트라하이드로칸나비바린산 (THCVA), 칸나비크롬바린산 (CBCVA) 및 칸나비디바린산(CBDVA)을 유기 용매 추출, 증기 또는 초임계 유체 추출에 의해 칸나비스 사티바 (*Cannabis sativa*) 식물에서 추출하였다. 중성 형태의 칸나비노이드, 테트라하이드로칸나비놀 (THC), 칸나비디올 (CBD), (-)-트랜스- $\Delta^9$ -테트라하이드로칸나비놀 ( $\Delta^9$ -THC), (-)-트랜스- $\Delta^9$ -테트라하이드로칸나비페롤 ( $\Delta^9$ -THCP), 칸나비게롤 (CBG), 칸나비크로멘 (CBC), 칸나비사이클롤 (CBL), 칸나비디올 (CBD), 칸나비노디올 (CBND), 및 칸나비놀 (CBN)을 가열, 건조 또는 연소에 의해 이들에 상응하는 산성 형태의 탈카르복실화에 의해 얻었다. 가열에 의한 탈카르복실화를 위해 칸나비노이드 추출물을 95°C에서 약 20분간 가열하여 녹인 다음, 냉동실에서 약 15분간 냉각하였다.

[0087] 칸나비노이드 추출물을 분자 증류하고, 박층 크로마토그래피 (THLC), 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC), 액체 크로마토그래피-질량 분석계 및/또는 가스 크로마토그래피-불꽃 이온화 검출기 (GC-FID) 분석에 의해 테르펜, 유기 물질 및 엽록소를 제거하여 증류물을 정제하였다.

[0088] 상술한 바와 같이 얻은 칸나비노이드 액체 오일 증류물을 그대로 사용하였다. 대안적으로 정제된 칸나비노이드 액체 오일 증류물을 한번 더 정제하여 두 번-증류된 칸나비노이드를 얻었다. 두 번-증류된 칸나비노이드를 세 번째로 정제하여 고순도의 세 번-증류된 칸나비노이드 분리물을 얻었다.

[0089] **실시예 2: 예비 테스트**

[0090] 미세 나노입자를 본원에 기재된 바와 같이 제조하였다. 시스템은 카나비노이드를 첨가하기 전에 CO<sub>2</sub>로 세척하여 습도의 영향을 최소화하도록 최적화되었으며, 압력 방출 프로세스는 노즐이 동결되는 것을 방지하고 균일성과 재현성을 보장하기 위해 25초의 재가압 사이클로 0.5초로 최적화되었다.

[0091] 추출물, 증류물 또는 분리물 형태의 칸나비노이드를 10 ml 고압 반응기 챔버에 첨가하고 액체 CO<sub>2</sub>를 1000 psi의 압력에서 반응기 챔버로 펌핑하였다. 반응기는 40°C로 가열되었고 압력은 약 1500 psi 내지 약 1700 psi의 범위로 상승하였다. 온도는 40°C로 유지하거나 50°C로 증가시켰다. 그런 다음 압력은 주사기 펌프를 사용하여 약 2500 psi 내지 약 6500 psi로 1000 psi 증분으로 증가되었다. 40°C의 온도 및 3500 psi의 압력이 예비 테스트를 위해 선택되었다. 생성된 용액은 0.5초 버스트 동안 5 μm 노즐을 통해 방출되었다. 도 1a는 처리 전 CBD 분리물을 도시한다. CBD 분리물은 결정질 형태와 큰 입자 사이에 많은 양의 응집체를 가지고 있다. 도 1b는 3500 psi의 압력 및 40°C의 온도에서 프로세싱 한 후 CBD 증류물을 도시한다. 생성된 증류물 입자는 보다 구형의 무정형 형태를 보였고, 100 nm 내지 40 μm의 입자 크기를 가졌다.

[0092] **실시예 3: 사이클로텍스트린과의 복합체화**

[0093] 물에서의 칸나비노이드 용해도를 증가시키기 위해, 실시예 1에 기술된 바와 같이 제조된 칸나비노이드 추출물, 증류물 및 분리물을 1:0.5 내지 1:10 범위의 칸나비노이드: 사이클로텍스트린 몰비로 α-사이클로텍스트린 또는 β-사이클로텍스트린과 조합하고 10 ml 반응기 챔버에 첨가하였다. 초임계 CO<sub>2</sub>를 1,000 psi의 압력에서 반응 챔버로 펌핑하였고, 반응기 챔버를 40°C로 가열하였으며 압력은 3,500 psi로 상승되었다. 생성된 용액은 0.5초 버스트 동안 5 μm 노즐을 통해 방출되었다. 사이클로텍스트린은 프로세스 조건에서 불용성인 것으로 밝혀졌다.

[0094] 초임계 유체에서의 용해도를 증가시키기 위해, 초임계 유체에서 루이스 산: 루이스 염기 상호작용을 증가시키기 위해 하나 이상의 하이드록실기를 하나 이상의 아세틸기로 대체함으로써 α-사이클로텍스트린 및 β-사이클로텍스트린을 아세틸화하였다. 2.0 g의 α-사이클로텍스트린, β-사이클로텍스트린 또는 γ-사이클로텍스트린을 100 ml 둥근 바닥 플라스크에서 10 ml 아세트산 무수물에 아세틸화하였다. 0.05 g의 요오드를 혼합물에 첨가하고 플라스크를 암실에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 50 ml의 물로 퀀칭하고, 용액이 투명해질 때까지 1% (w/w) 수성 티오황산나트륨을 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 생성된 용액을 40 ml의 디클로로메탄 (DCM)으로 4회 추출하였다. 유기 분획을 조합하고, 50 ml의 물로 2회 세척하고, 용매를 제거하기 전에 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 최종 제품을 진공에서 건조하여 각각 α-사이클로텍스트린 액사데아세테이트 (AACD), β-사이클로텍스트린 헤네이코사아세테이트 (ABCD), 또는 γ-사이클로텍스트린 옥타데아세테이트 (AGCD)를 수득하였다.

[0095] 그런 다음 아세틸화 사이클로텍스트린을 1:0.5 내지 1:10 범위의 칸나비노이드:사이클로텍스트린 몰비로 칸나비노이드 추출물, 증류물 및 분리물과 복합체화하고, 10 ml 반응기 챔버에 첨가하였다. 초임계 CO<sub>2</sub>를 1,000 psi의 압력에서 반응 챔버로 펌핑하였고, 반응기 챔버를 40°C로 가열되었으며, 압력은 3,500 psi로 상승되었다. 생

성된 용액은 0.5초 버스트 동안 5 μm 노즐을 통해 방출되었다.

[0096] 결과는 초임계 CO<sub>2</sub> 에서의 AACD, ABCD 및 AGCD 용해도가 실험 조건 하에 각각 1.1 및 1.3 wt. %로 증가하였음을 보여준다. 또한, 아세틸화 사이클로텍스트린과의 칸나비노이드 복합체화는 프로세싱 동안 칸나비노이드 및 이의 불순물, 예컨대 테르펜 및 왁스의 재현탁을 방지하였다.

[0097] **실시예 4: 칸나비노이드 초미세 나노입자의 제조**

[0098] 아세틸화 사이클로텍스트린과 칸나비노이드 복합체를 1:0.5 내지 1:10 범위의 칸나비노이드: 사이클로텍스트린 몰비로 실시예 3에 기술된 바와 같이 제조하였고 각각을 10 ml 반응기 챔버에 첨가하였다. 칸나비노이드-사이클로텍스트린 복합체를 3500 psi의 압력 및 40°C의 온도에서 초임계 유체에 용해시켰다. 용액을 미립자의 최대 회수를 보장하기 위해 관형 배기 장치가 있는 19리터 팽창 챔버 내로 5-미크론 노즐을 통해 감압하였다. 도 2a 및 2b는 각각 1:2.5 w/w (100 mg α-사이클로텍스트린과 복합체화된 250 mg의 CBD)의 칸나비노이드: 사이클로텍스트린 몰비로 α-사이클로텍스트린과 복합체화된 CBD 증류물 입자의 32X 배율 및 200X 배율을 도시한다. 제조된 CBD 나노입자는 100 nm 내지 40 μm의 입자 크기를 갖는 구형 형태를 나타내었고, 아세틸화 사이클로텍스트린의 첨가는 프로세싱 후 재현탁되지 않는 미세 분말을 제조하여 도 2a 및 2b에 도시된 바와 같이 CBD 화합물이 AACD 고리에 통합되었음을 시사한다.

[0099] **실시예 5: 칸나비노이드 초미세 나노입자의 생체 이용률**

[0100] 실시예 4에 기술된 바와 같이 얻어진 칸나비노이드 초미세 나노입자의 생체 이용률은 시뮬레이션된 위 조건에서 미세 나노입자의 용해도를 시각적으로 평가함으로써 추정하였다. 0.5 g의 NaCl을 위 산성 조건을 복제하기 위해 물 중 0.155 M HCl 용액에 첨가하였다. 10 mg의 미세 나노입자, 결정질 형태의 10 mg의 분리물, 및 10 mg의 증류물을 각각 10 ml의 산성 용액을 함유하는 바이알에 넣고 37°C에서 10시간 동안 배양하였다. 10시간의 기간이 끝나면, 제제의 최소 용해도만 관찰되었다. 추가로 10 ml의 산성 용액을 첨가하고 혼합물을 37°C에서 10시간 더 배양하였다. 20시간의 기간이 끝나면, 칸나비노이드 나노입자가 산성 용액에 용해되었다. 대조적으로, 결정질 형태의 분리물 및 증류물은 완전한 불용성을 보였다 (도 3-5).

[0101] **실시예 6: 칸나비노이드 초미세 나노입자의 상대적 생체 이용률 테스트**

[0102] 각 샘플에서의 CBD 농도를 결정하기 위해 UV 검출기가 장착된 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 분리기를 사용하여 물 중 칸나비노이드 분리물 (대조군 샘플)과 비교하여 실시예 4에 기술된 바와 같이 얻어진 칸나비노이드 초미세 나노입자 (테스트 샘플)의 상대 생체 이용률 테스트를 수행하였다. 대조군 샘플은 0.45 μm 필터를 통해 1 ml의 각 샘플을 2 ml HPLC 바이알로 여과하고 1 ml의 메탄올 (MeOH)을 각 샘플 바이알에 첨가하여 제조하였다. HPLC 이동상은 65%의 아세토니트릴 및 35%의 물로 구성되었다. 분당 1 ml의 유속으로 약 4.5분 후에 CBD가 용출되었다.

[0103] 각 샘플에서 MeOH에 의해 생성된 배경 신호에 대한 각 샘플의 CBD 양을 나타내는 백분율 영역은 32시간 경과 후 측정되었다. 테스트 샘플의 백분율 면적은 전체 샘플의 4.1163%인 반면, 대조군 샘플에 대한 전체 샘플의 백분율 면적은 0.7706%인 것으로 나타났다.

[0104] 이러한 결과는 개시된 정제된 칸나비노이드 미세 나노입자가 물 중 대조군 칸나비노이드 분리물과 비교할 때 CBD 용해도를 향상시킨다는 것을 나타낸다. 용해도가 상당히 증가하는 것 (이 경우 최대 6배)은 개시된 제제의 생체이용률의 극적인 개선 가능성을 나타낸다. 생체 이용률이 상당히 증가하면 치료 효과를 극적으로 개선할 수 있다.

[0105] **실시예 7: 수용성 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 나노입자의 제조**

[0106] 물에서의 API 용해도를 증가시키기 위해, 실시예 1에 기술된 바와 같이 칸나비노이드 증류물을 다양한 사이클로텍스트린과 조합하고, 생성된 혼합물을 고압 반응기에 넣었다. 반응기 압력이 5,000psi에 도달할 때까지 액화된 CO<sub>2</sub>를 반응기로 펌핑하였다. 혼합물을 반응기에서 30분 동안 교반하여 사이클로텍스트린-캡슐화된 칸나비노이드를 형성하였다. 그런 다음 혼합물을 사이클론에 분무하여 CO<sub>2</sub>를 증발시키고 사이클로텍스트린-캡슐화된 칸나비노이드 건조 분말을 얻었다. 회수된 CO<sub>2</sub>를 향후 사용을 위해 완충 탱크에 저장하였다. 하기 표 1은 각 샘플의 백분율 칸나비노이드 양을 도시한다. 표 1은 또한 사이클로텍스트린-캡슐화된 칸나비노이드 나노입자의 평균 백분율 칸나비노이드 양의 이 표준 비- 사이클로텍스트린-캡슐화된 칸나비노이드 나노입자의 평균 칸나비노이드 양보다 10배 더 높음을 보여준다.

표 1

성분	%	평균 %	STD
Δ9-THC	8.540	<b>10.94</b>	1.42
Δ9-THC	11.860		
Δ9-THC	12.474		
Δ9-THC	11.813		
Δ9-THC	10.481		
Δ9-THC	10.497		

[0107]

[0108] **실시예 8: 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 분말의 용해 프로파일**

[0109] 용해 프로파일은 실시예 7에서 얻은 샘플을 용해하여 결정되었다. 상업용 THC 오일 (Reign Drops, THC 30mg/ml)을 표준 대조군으로 사용하였다. 동일한 양의 칸나비노이드 (40mg)를 함유하는 각 샘플을 200ml의 증류수에 용해시켰다. 온도는 50°C에서 일정하게 유지되었다.

[0110] 0.5, 1, 2, 3, 5, 10, 20, 및 30 분의 시간 간격으로, 2ml의 각 샘플 용액을 매질에서 빼내고 즉시 0.45 μm 주사기 필터를 통해 여과하였다. 그런 다음 여과된 용액을 이동상으로서 메탄올 중 0.085% 인산 및 물 중 0.085% 인산을 사용하여 220nm 파장에서 HPLC로 분석하였다. 하기 표 2에 요약되고 도 9에 도시된 결과는 사이클로텍스트린-캡슐화된 API 건조 분말의 90% 이상이 물에 용해되어 있음을 보여준다. 대조적으로, 표준 대조군 비 사이클로텍스트린-캡슐화된 칸나비노이드 건조 분말의 26%만이 물에 용해된다. 이러한 결과는 사이클로텍스트린-캡슐화된 API가 비 사이클로텍스트린-캡슐화된 API와 비교할 때 우수한 생체 이용률 및 효과를 갖는다는 것을 확인하였다.

표 2

사이클로텍스트린-캡슐화된 API 분말				
분 (Minutes)	API 농도 (w/v%)		평균 (w/v%)	용해된 %
0.5	17.1875	18.64501	17.916255	89.25
1	18.66619	18.66063	18.66341	92.97
2	18.70305	18.63969	18.67137	93.01
3	18.62934	18.66595	18.647645	92.89
5	18.69115	18.66815	18.67965	93.05
10	18.68348	18.71033	18.696905	93.14
20	18.73447	18.70816	18.721315	93.26
30	18.72417	18.74888	18.736525	93.33
표준 대조군 THC 오일				
분	API 농도 (w/v%)		평균 (w/v%)	용해된 %
0.5	5.49102	5.48626	5.48864	26.39
1	5.4935	5.4934	5.49345	26.41
2	5.48777	5.49362	5.490695	26.40
3	5.49263	5.5034	5.498015	26.43
5	5.4905	5.49752	5.49401	26.41
10	5.49222	5.49453	5.493375	26.41
20	5.49193	5.50197	5.49695	26.43
30	5.49995	5.49953	5.49974	26.44

[0111]

[0112] 실시예 9: 사이클로텍스트린-캡슐화된 칸나비노이드의 생체내 흡수 테스트

[0113] 빵 효모 (사카로마이세스 세레비시에 (*Saccharomyces cerevisiae*))를 막을 가로지르는 이송 속도를 측정하고 2 시간 동안 비-캡슐화된 THC 흡수와 비교하여 살아있는 유기체로의 사이클로텍스트린-캡슐화된 칸나비노이드 흡수를 평가하는 데 사용하였다.

[0114] 효모를 당액에 접종하고 35°C에서 15분 동안 순응시켰다. 그런 다음 효모 배양물의 절반을 대조군으로서 비-캡슐화된 THC를 함유하는 용액으로 처리하고, 효모 배양물의 남은 절반을 사이클로텍스트린-캡슐화된 THC의 형태로 동일한 양의 THC를 동일한 양으로 함유하는 용액으로 처리하였다. 가스 교환을 용이하게 하기 위해 부드럽게 교반하면서 35°C에서 2시간 동안 처리하였다. 처리가 끝나면, 용액을 원심분리로 제거하고 효모 세포를 생리 식염수로 세척하고 용해하여 유기 추출하였다. 유기 칸나비노이드 용액을 HPLC로 분석하였다. 하기 표 3에 나타낸 결과는 사이클로텍스트린 미세캡슐화가 효모 막을 가로지르는 THC 이송 및 비-캡슐화된 THC의 이송에 비해 200%까지 THC 흡수를 향상시킨다는 것을 입증하였다. 전반적으로, 이러한 결과는 사이클로텍스트린 미세캡슐화가 인간과 같은 진핵생물 시스템에서 칸나비노이드 흡수를 개선하고 사용자에게 향상된 레크레이션 또는 의료 경험을 제공할 수 있음을 보여준다.

표 3

사이클로덱스트린-캡슐화된 API 분말				
분	API 농도 (w/v%)		평균 (w/v%)	흡수된 %
15	12.07262	10.32666	11.19964	55.79
30	11.51032	15.05445	13.282385	66.16
45	12.76902	11.44861	12.108815	60.32
표준 대조군 THC 오일				
분	API 농도 (w/v%)		평균 (w/v%)	흡수된 %
15	10.12045	5.90382	8.012135	38.52
30	5.52736	5.94221	5.734785	27.57
45	4.93078	3.77447	4.352625	20.93

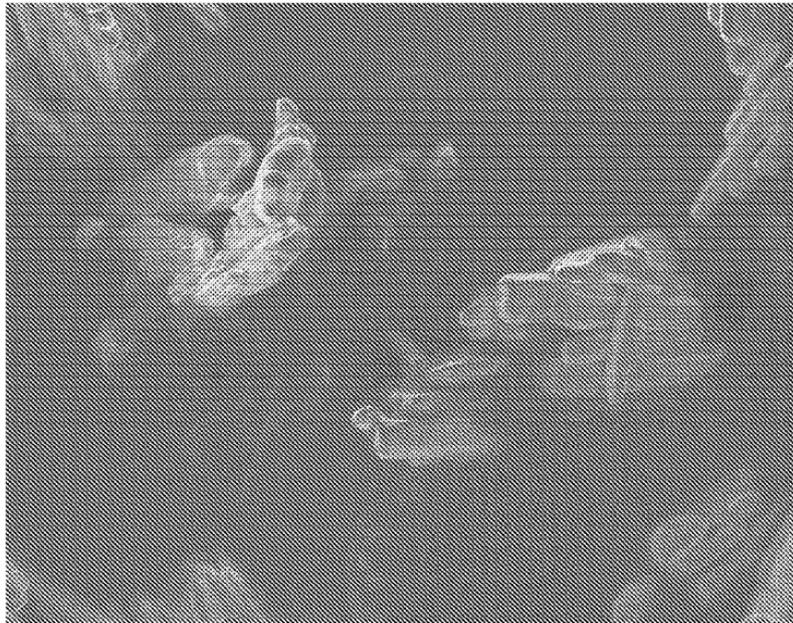
[0115]

[0116]

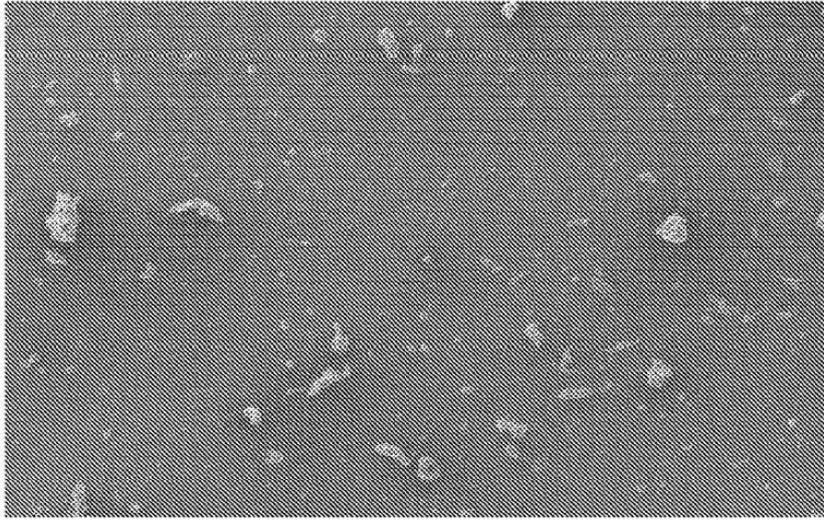
예시된 구현에는 개시된 방법의 예일 뿐이며 본 발명의 범위에 대한 제한으로 간주되어서는 안 된다는 것을 인식해야 한다. 오히려, 본 발명의 범위는 이하의 청구 범위에 의해 정의된다.

도면

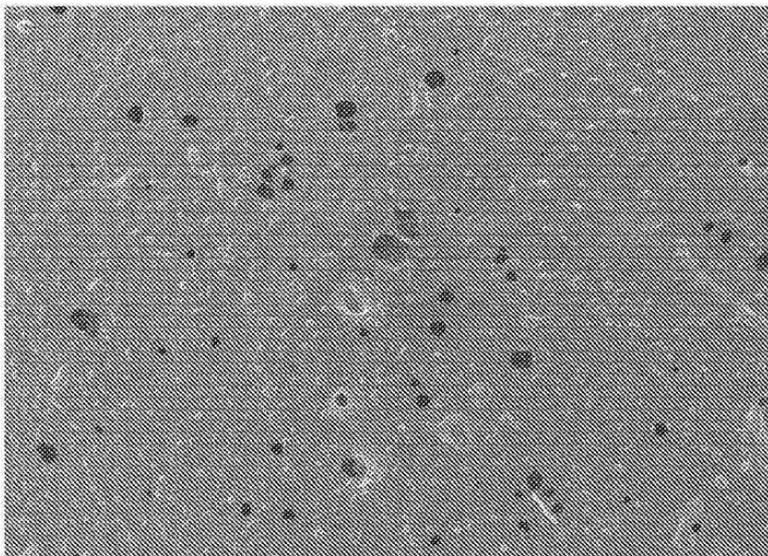
도면1



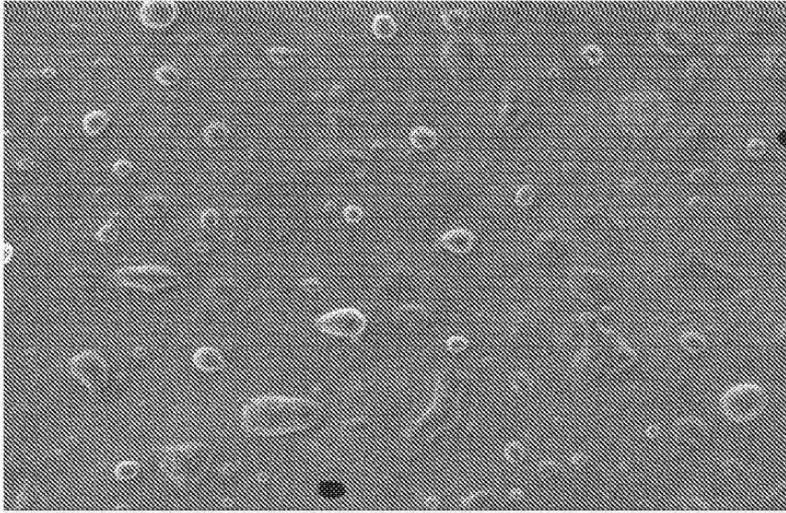
도면1b



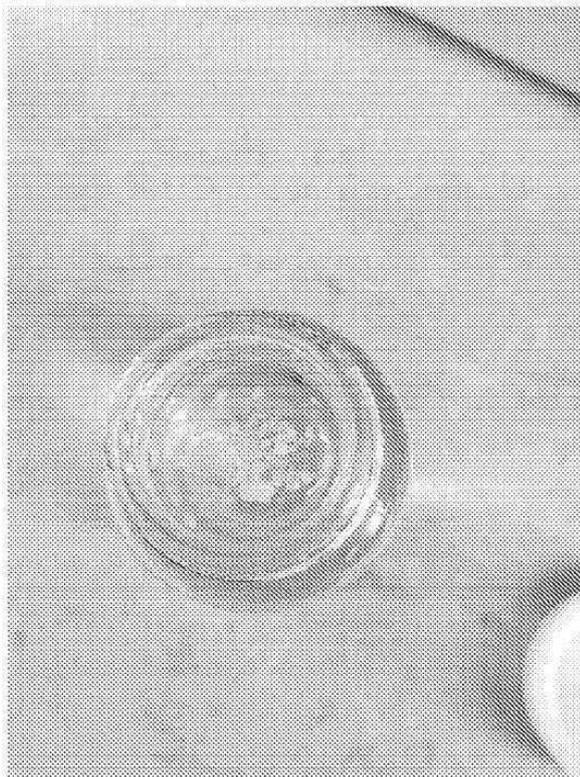
도면2a



도면2b



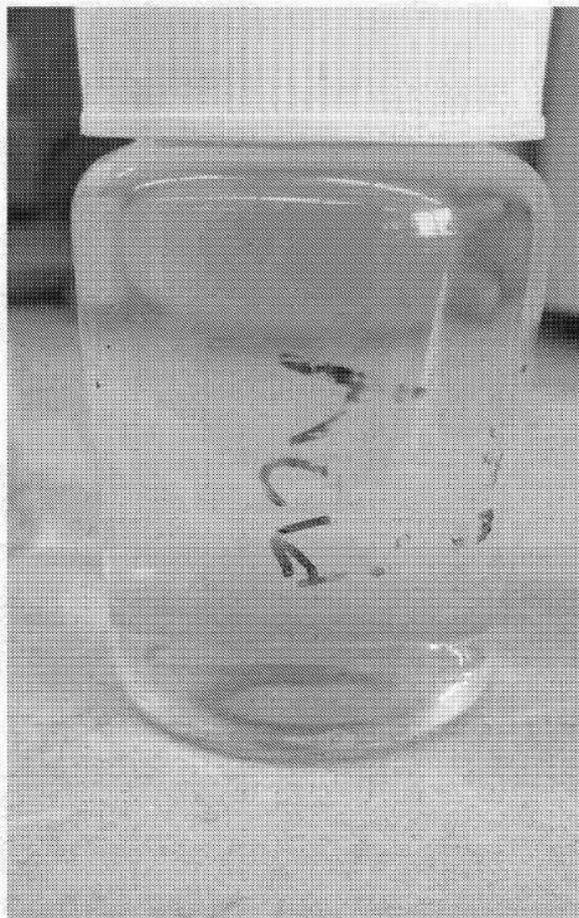
도면3



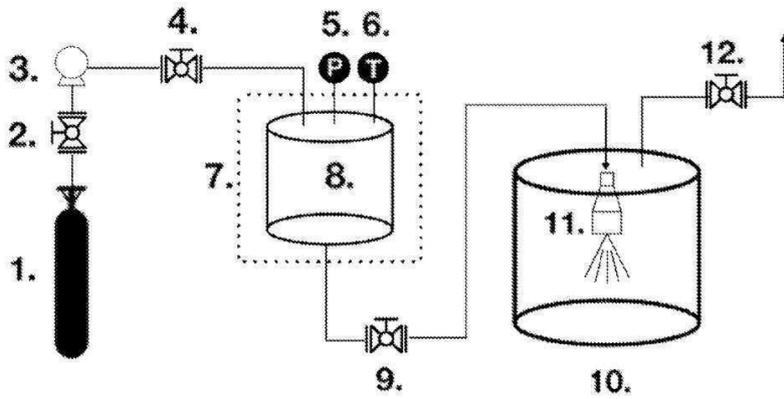
도면4



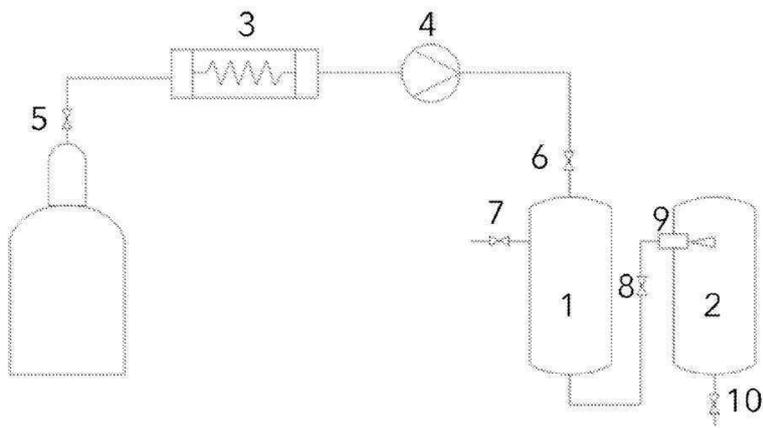
도면5



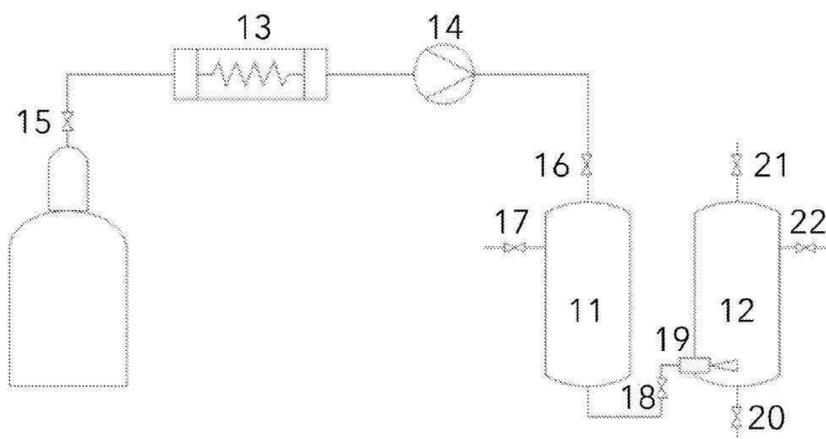
도면6



도면7



도면8



도면9

