(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0013306
(43) 공개일자 2025년01월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 31/12* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 31/12 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7001687(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년11월22일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2020-7018001
원출원일자(국제) 2018년11월22일
심사청구일자 2021년11월03일
(85) 번역문제출일자 2025년01월16일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/082178
(87) 국제공개번호 WO 2019/101842
국제공개일자 2019년05월31일
(30) 우선권주장
1719464.8 2017년11월23일 영국(GB)

(71) 출원인
에이케이엘 리서치 앤 디벨롭먼트 리미티드
영국 엠3 2제이에이 그레이터 맨체스터 맨체스터 파스니지 블랙프라이어스 하우스 6층
(72) 발명자
라킨스 니콜라스 존
영국 에스더블유1피 4제이지 그레이터 런던 런던 마샴 스트리트 웨스트민스터 가든스 아파트먼트 60
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 **폐오놀 및 아포시닌을 포함하는 액체 제형**

(57) 요 약

안정적인 액체 제형이 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61K 47/10 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61K 2300/00 (2023.05)

명 세 서

청구범위

청구항 1

활성 화합물 2-하이드록시-4-메톡시아세토페논 (페오놀) 또는 이의 이성질체 및 4-하이드록시-3-메톡시아세토페논 (아포시닌) 또는 이의 이성질체를 포함하며,

페오놀 : 아포시닌의 중량비가 3:2 내지 9:1인,

액체 제형.

청구항 2

제1항에 있어서,

하나 이상의 부형제를 더 포함하며,

전체 활성 화합물 : 부형제의 중량비가 2:3 내지 19:1, 바람직하게는, 2:3 내지 9:1인, 제형.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 부형제가 글리콜 또는 글리콜 유도체, 다가 알코올 또는 이들의 에스테르 및/또는 에테르인, 제형.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서,

상기 부형제가 글리콜인, 제형.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 부형제가 폴리에틸렌 글리콜인, 제형.

청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 부형제가 폴리에틸렌 글리콜 400인, 제형.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

페오놀 또는 이의 이성질체 : 아포시닌 또는 이의 이성질체의 중량비가 80:20 내지 77.7:22.3인, 제형.

청구항 8

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

전체 활성 화합물 : 부형제의 중량비가 64:36인, 제형.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제형이 실온에서 안정적인, 제형.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

2-하이드록시-4-메톡시아세토페논 (페오놀) 또는 이의 이성질체와 4-하이드록시-3-메톡시아세토페논 (아포시닌) 또는 이의 이성질체의 공정 혼합물 (eutectic mixture)로부터 제조되는, 제형.

청구항 11

활성 화합물 2-하이드록시-4-메톡시아세토페논 (페오놀) 또는 이의 이성질체 및 4-하이드록시-3-메톡시아세토페논 (아포시닌) 또는 이의 이성질체를 포함하며;

페오놀 : 아포시닌의 중량비가 3:2 내지 9:1이고;

전체 활성 화합물 : 부형제의 중량비 2:3 내지 19:1, 바람직하게는, 2:3 내지 9:1로 하나 이상의 부형제를 더 포함하는,

액체 제형.

청구항 12

활성 화합물 페오놀 또는 이의 이성질체와 아포시닌 또는 이의 이성질체를 포함하는 공정 혼합물로부터 제조된 액체 제형.

청구항 13

제12항에 있어서,

하나 이상의 부형제를 더 포함하는, 제형.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 부형제가 글리콜 또는 글리콜 유도체, 다가 알코올 또는 이들의 에스테르 및/또는 에테르인, 제형.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서,

상기 부형제가 글리콜인, 제형.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 부형제가 폴리에틸렌 글리콜인, 제형.

청구항 17

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 부형제가 폴리에틸렌 글리콜 400인, 제형.

청구항 18

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

전체 활성 화합물 : 부형제의 중량비가 2:3 내지 19:1, 바람직하게는 2:3 내지 9:1인, 제형.

청구항 19

제13항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

전체 활성 화합물 : 부형제의 중량비가 64:36인, 제형.

청구항 20

제12항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

페오놀 또는 이의 이성질체 : 아포시닌 또는 이의 이성질체의 중량비가 3:2 내지 9:1인, 제형.

청구항 21

제12항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

페오놀 또는 이의 이성질체 : 아포시닌 또는 이의 이성질체의 중량비가 80:20 내지 77.7:22.3인, 제형.

청구항 22

제12항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제형이 실온에서 안정적인, 제형.

청구항 23

활성 화합물 페오놀 또는 이의 이성질체 및 아포시닌 또는 이의 이성질체를 포함하며,

하나 이상의 부형제를 더 포함하는,

액체 제형.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

염증성 질환을 치료하기 위한 것인, 제형.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

신경퇴행성 질환을 치료하기 위한 것인, 제형.

청구항 26

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 제형을 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 염증성 질환 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료 방법.

청구항 27

(a) 활성 화합물 페오놀 또는 이의 이성질체와 아포시닌 또는 이의 이성질체의 공정 혼합물을 제조하는 단계를 포함하는,

활성 화합물 페오놀 또는 이의 이성질체 및 아포시닌 또는 이의 이성질체를 포함하는 액체 제형의 제조 방법.

청구항 28

제27항에 있어서,

(b) 부형제 (예, 글리콜)를 첨가하는 단계를 더 포함하는, 제조 방법.

청구항 29

(a) 활성 화합물 페오놀 또는 이의 이성질체와 아포시닌 또는 이의 이성질체의 공정 혼합물을 제조하는 단계; 및

(b) 부형제 (예, 글리콜)를 첨가하는 단계를 포함하는,

활성 화합물 페오놀 또는 이의 이성질체 및 아포시닌 또는 이의 이성질체를 포함하는 액체 제형의 제조 방법.

청구항 30

활성 화합물 페오놀 또는 이의 이성질체 및 아포시닌 또는 이의 이성질체를 포함하는 공정 혼합물로부터 제조된

제형.

청구항 31

제30항에 있어서,

상기 제형이 액체인, 제형.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 인간 또는 동물을 치료하기 위한 항-염증성 및/또는 진통제 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 제형은 신경 퇴행성 질환의 치료에도 사용할 수 있다.

배 경 기 술

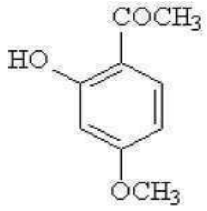
[0002] 항-염증제로서 사용하기 위한 약제의 제조에 있어 활성 성분 4-하이드록시-3-메톡시아세토페논 (아포시닌)과 2-하이드록시-4-메톡시아세토페논 (페오놀)의 조합 사용은 알려져 있다. 이러한 한가지 제제로 APPA가 공지되어 있으며, 이는 개의 골관절염을 치료하는데 긍정적인 성과를 거둔 바 있다. APPA 제형은 활성 성분을 고형 부형제와 조합한 것이다. 정제와 같은 고체 투약 형태의 경우, 과립화 공정 중에 정제에서 발생되는 열 및/또는 정제의 압착이 저융점 페오놀의 일시적인 용융을 유발할 수 있으며, 이는 이후 활성 성분의 물성에 부정적인 변화를 초래할 수 있다. 고상 약학적 제제는 또한 액체 제제보다 생체이용성이 좋지 않다.

[0003] 활성 성분은 적절한 액체 중의 용해 또는 현탁에 의해 액상으로 인가된 다음 캡슐화되거나, 또는 환자가 경구 섭취해야 하는 표준화된 액체 추출물의 형태로 만들어질 수 있다. 이러한 액상 제제는 활성 성분을 감소된 농도로 포함한다. 그 결과, 마셔야 하는 액체 추출물의 양적 증가 또는 복용해야 하는 캡슐의 개수 증가로 이어진다. 이는, 제형의 맛이 좋지 않고 환자가 많은 수의 캡슐을 복용하거나 또는 맛이 좋지 않은 약제를 마시는 것을 선호하지 않기 때문에, 바람직하지 않다. 이러한 복용 용이성 및 순응성 문제는 특히 신경퇴행성 질환을 앓고 있는 환자와 같이 임상적으로 취약한 환자군과 연관되어 있다.

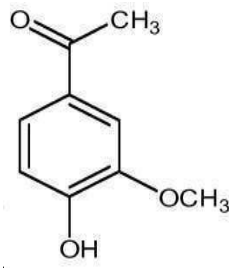
[0004] 따라서, 활성 성분을 고 농도로 포함하는 아포시닌 및 페오놀의 액상 제형이 요구되고 있다.

발명의 내용

[0005] 페오놀은 하기 식으로 표시되는 2-하이드록시-4-메톡시아세토페논이다:

[0006] 

[0007] 아포시닌은 하기 식으로 표시되는 식물성 페놀 4-하이드록시-3-메톡시아세토페논이다:

[0008] 

[0009] 페오놀은 실험에 따르면 약 49.7℃의 저융점 고체이다. 아포시닌은 실험에 따르면 약 114.6℃로 융점이 매우 높은 고체이다. APPA는 전술한 바와 같이 페오놀과 아포시닌의 혼합물이다.

[0010] 이들 화합물은 페오놀 : 아포시닌을 약 3.5 : 1의 (중량)비로 혼합하였을 때 염증성 질환을 치료하는데 효과적

인 것으로 알려져 있다. 본 출원인은, 이 비율(에 가까운) 비율에서, 페오놀 및 아포시닌 둘다 보다 낮은, 44.7℃의 현저하게 낮은 조합 융점의, 공정 (eutectic) 혼합물이 형성된다는 것을, 놀랍게도 알게 되었다. 이는 APPA 시스템의 전체 혼합 비율들에서 가능한 최저 융점이다.

[0011] 본 출원인은, 공정 APP 혼합물에 부형제를 상대적으로 소량 첨가하면 실온에서 안정한 APPA 액상 형태가 제공된다는 것을, 또한 알게 되었다. 부형제는 독성이 낮은 임의의 적절한 산소화된 화합물 (oxygenated compound)일 수 있다. 글리콜 및 글리콜 유도체, 다가 알코올, 에스테르 및 에테르 등의 여러가지 부형제 물질들이 적합할 수 있다. 조사를 통해 마크로골 (폴리에틸렌 글리콜) 400이 가장 효과적인 것으로 밝혀졌다. 이는 PEG400으로 언급될 것이다.

[0012] 페오놀 및 아포시닌의 3.5:1 혼합물을 PEG400 2.5 중량부와 혼합할 경우, 약 3℃ 온도에서 보관하였을 때 고체화되지 않는 안정한 액체가 만들어진다.

[0013] 실질적인 융점 저하를 유도하기 위해 부형제 물질이 매우 소량으로 사용되므로, 제조되는 액체 제형은 활성 화합물을 상대적으로 고 농도로 포함한다. 페오놀 및 아포시닌의 3.5:1 혼합물을 PEG400 2.5 중량부와 혼합할 경우, 형성되는 안정한 액체는 APPA를 64.3 중량%로 포함한다. 액체는 1.1659 g/ml의 고밀도 액체이며, 이는 74.5 APPA 중량/부피%에 해당한다. 즉, 본 발명의 액체 제형은 APPA를 고 농축된 형태로 제공할 수 있다.

[0014] APPA의 공정 혼합물로부터 이러한 고 농축 액체 제형이 제조되는 것은 주목할만한 발견으로 볼 수 있으며, 이로써 (특히) 환자 투약 및 순응성을 현저하게 개선할 수 있다.

[0015] 아포시닌 및 페오놀은 이성질체들이 당해 기술 분야에 공지되어 있다. 아포시닌 및 페오놀의 이성질체로는 2-하이드록시-3-메톡시아세토페논 "오르소아세토바닐론 (orthoacetovanillone)" (CAS: 703-98-0), 2-하이드록시-5-메톡시아세토페논 (CAS: 705-15-7), 3-하이드록시-4-메톡시아세토페논 "이소아세토바닐론 (isoacetovanillone)" (CAS: 6100-74-9) 및 4-하이드록시-2-메톡시아세토페논 "이소페오놀" (CAS: 493-33-4) 등이 있다.

[0016] 본 발명은, 활성 화합물 2-하이드록시-4-메톡시아세토페논 (페오놀) 또는 이의 이성질체 및 4-하이드록시-3-메톡시아세토페논 (아포시닌) 또는 이의 이성질체를 포함하며, 페오놀 : 아포시닌의 중량비가 3:2 내지 9:1인, 액체 제형을 제공한다.

[0017] 본 발명은, 활성 화합물 2-하이드록시-4-메톡시아세토페논 (페오놀) 또는 이의 이성질체 및 4-하이드록시-3-메톡시아세토페논 (아포시닌) 또는 이의 이성질체를 포함하며; 페오놀 : 아포시닌의 중량비가 3:2 내지 9:1이고; 하나 이상의 부형제를 더 포함하되, 전체 활성 화합물 (즉, 페오놀과 아포시닌의 총 중량) : 부형제의 중량비가 2:3 내지 19:1인, 액체 제형을 추가적으로 제공한다. 바람직하게는, 전체 전체 활성 화합물 : 부형제의 중량비는 2:3 내지 9:1이다.

[0018] 바람직하게는, 액체 제형은 2-하이드록시-4-메톡시아세토페논 (페오놀) 또는 이의 이성질체 및 4-하이드록시-3-메톡시아세토페논 (아포시닌) 또는 이의 이성질체로 된 공정 혼합물로부터 제조된다.

[0019] 바람직하게는, 액체 제형은 활성 화합물 2-하이드록시-4-메톡시아세토페논 (페오놀) 및 4-하이드록시-3-메톡시아세토페논 (아포시닌)을 포함하며, 페오놀 : 아포시닌의 중량비는 3:2 내지 9:1이며, 제형은 전체 활성 화합물 (즉, 페오놀과 아포시닌의 총 중량) : 부형제의 중량비 2:3 내지 19:1로 하나 이상의 부형제를 더 포함한다. 바람직하게는, 전체 활성 화합물 : 부형제의 중량비는 2:3 내지 9:1이다.

[0020] 아포시닌 및 페오놀은 상호 이성질체이다. 본 발명에서, 액체 제형은 2종의 서로 다른 활성 화합물 (예, 아포시닌 자체 및 페오놀 자체)을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0021] 부형제는 저 독성의 임의의 적절한 산소화된 화합물일 수 있다. 본 발명의 내용에서, 용어 "저 독성"은 부작용 없이 APPA를 인간에게 장기간 경구 투여하기에 적합한 독성 수준의 화합물을 의미할 수 있다.

[0022] 바람직하게는, 부형제는 글리콜 또는 글리콜 유도체, 다가 알코올, 또는 이들의 에스테르 및/또는 에테르이다. 바람직하게는, 부형제는 글리콜이다. 바람직하게는, 부형제는 폴리에틸렌 글리콜이다. 더 바람직하게는, 부형제는 폴리에틸렌 글리콜 400이다. 바람직한 제형은 페오놀 또는 이의 이성질체 : 아포시닌 또는 이의 이성질체를 80:20 내지 77.7:22.3 범위의 중량비로 포함한다. 바람직하게는, 전체 활성 화합물 : 부형제의 중량비는 64:36이다.

[0023] 바람직하게는, 제형은 실온 (15 내지 25℃)에서 안정한 액체이다.

[0024] APPA 제형의 높은 농도로 하나의 연질 겔 캡슐 안에 허용가능한 투여량을 수용할 수 있다. 예를 들어, 3.5 페오놀 : 1 아포시닌 혼합물 0.533 ml은 APPA 400 mg을 함유한다. 이는 하나의 연질 겔 캡슐에 알맞은 충분히 작은 부피로서, 활성 화합물의 약학적으로 허용가능한 용량이다. 나아가, PEG400을 2.5 중량부로 포함하는 3.5 페오놀 : 1 아포시닌 혼합물 1.07 ml은 APPA를 800 mg 포함한다. 이 역시 하나의 연질 겔 캡슐에 알맞은 충분히 작은 부피로서, 활성 화합물의 약학적으로 허용가능한 용량이다.

[0025] 본 발명은 활성 화합물 페오놀 또는 이의 이성질체 및 아포시닌 또는 이의 이성질체를 포함하는 공정 혼합물로부터 제조된 액체 제형을 제공한다.

[0026] 본 발명은 활성 화합물 페오놀 또는 이의 이성질체 및 아포시닌 또는 이의 이성질체를 포함하는 공정 혼합물로부터 제조되며; 하나 이상의 부형제를 더 포함하는, 액체 제형을 또한 제공한다.

[0027] 바람직하게는, 액체 제형은 활성 화합물 페오놀 및 아포시닌을 포함하는 공정 혼합물로부터 제조되며, 액체 제형은 하나 이상의 부형제를 더 포함한다.

[0028] 아포시닌 및 페오놀은 상호 이성질체이다. 본 발명에서, 액체 이성질체는 2종의 서로 다른 활성 화합물 (예, 아포시닌 자체 및 페오놀 자체)를 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0029] 부형제는 저 독성의 임의의 적절한 산소화된 화합물일 수 있다. 본 발명의 내용에서, 용어 "저 독성"은 부작용 없이 APPA를 인간에게 장기간 경구 투여하기에 적합한 독성 수준의 화합물을 의미할 수 있다.

[0030] 바람직하게는, 부형제는 글리콜 또는 글리콜 유도체, 다가 알코올, 또는 이들의 에스테르 및/또는 에테르이다. 바람직하게는, 부형제는 글리콜이다. 바람직하게는, 부형제는 폴리에틸렌 글리콜이다. 더 바람직하게는, 부형제는 폴리에틸렌 글리콜 400이다.

[0031] 바람직한 제형은 전체 활성 화합물 : 부형제의 중량비가 2:3 내지 19:1이다. 바람직하게는, 전체 활성 화합물 : 부형제의 중량비는 2:3 내지 9:1이다. 바람직하게는, 전체 활성 화합물 : 부형제의 중량비는 64:36이다.

[0032] 바람직하게는, 제형은 실온 (15 내지 25℃)에서 안정한 액체이다.

[0033] 아포시닌은 식물성 물질 및 식물 추출물, 예를 들어 식물 피크로리자 쿠로아 (*Picrorrhiza kurroa*), 아포시넘 카나비늄 (*Apocynum cannabinium*), 아포시넘 베나툼 (*Apocynum venatum*), 아포시넘 안드로사에미폴리움 (*Apocynum androsaemifolium*) 및 바닐라 플라니폴리아 (*Vanilla planifolia*)와 같은 바닐라 (vanilla) 종의 추출물에서 발견된다.

[0034] 본 발명의 제형 및 제제는 2-하이드록시-4-메톡시-아세토페논 (아포시닌)을 포함한다. 바람직하게는, 아포시닌은 합성된 것이거나, 또는 식물로부터 추출 및 정제된 것이다. 이는 단리된 아포시닌으로 지칭될 수 있다. 본원에 기술된 함량 및 비율은 단리된 아포시닌에 대해 사용된다.

[0035] 아포시닌은 전술한 바와 같은 식물로부터 직접 추출물로서 (예, 미-정제 식물 또는 뿌리 추출물 형태의 화합물들로 이루어진 단리되지 않은 혼합물의 일부로서) 본 발명에 따른 제형 또는 제제로 제공될 수 있다. 이는 "천연 형태"의 아포시닌 또는 "천연 아포시닌"으로 언급될 것이다. 예를 들어, 피크로리자 쿠로아 (picrorrhiza kurroa)의 형태로 본 발명에 따른 제제에 존재하는 아포시닌은 "천연 아포시닌"으로 언급될 것이다. 용어 "천연 아포시닌" 또는 "천연 형태의" 아포시닌은 또한 아포시닌이 발견되는 식물 종들에서 발견되는 물질 등의 아포시닌의 글리코시드를 포함한다. 이러한 글리코시드는 예를 들어 안드로신 (androsin) 및 기타 이리도이드 글리코시드 (iridoid glycoside)를 포함한다.

[0036] 제형은 미-정제 식물 또는 뿌리 추출물 형태의 단리되지 않은 화합물들의 혼합물의 일부로서 아포시닌: "천연" 아포시닌을 포함할 수 있다. 피크로리자 쿠로아는 표준화된 이리도이드 글루코스 분획에 기반한 표준화된 형태로서; 이러한 형태는 잘 알려져 있다. 표준화된 형태의 피크로리자 쿠로아는 "Kutkin min 4%"로 표준화된 피크로리자 쿠로아를 포함한다. Kutkin은 결정화에 의해 수득되며, 1:2 비율의 글루코시드 피크로시드 I 및 쿠토시드와 기타 미량의 글리코시드로 이루어져 있다 (Sing and Rastogi, 1972, Ansari *et al.*, 1988).

[0037] 단리된 아포시닌은 천연 아포시닌과 비교해 보다 균일한 품질의 아포시닌을 제공해준다. 이는 또한 천연 아포시닌에 비해 더 대량으로 생산할 수 있다. 그래서, 바람직하게는 단리된 아포시닌이 본 발명에 사용된다.

[0038] 전술한 바와 같이, 제형은 덜 바람직하지만, 천연 형태의 아포시닌을 포함할 수 있다. 천연 아포시닌이 사용되는 경우, 당해 분야의 당업자라면 본 발명의 제형을 제조하기 위해 비율을 조절하는 방법을 쉽게 알 것이다. 그러나, 이 경우, 부작용 (예, 피크로리자 쿠로아 내 다른 식물화합물 종들로 인해 생길 수 있는 소화 불량)을 방

지하기 위해 피크로리자 쿠로아의 함량을 제한해야 할 수도 있다. 대부분의 인간 개체는 불편함 없이 피크로리자 쿠로아 (Kutkin min 2%)를 1일 당 최대 2,000 mg 섭취할 수 있음에 유념한다.

[0039] 페오놀은 식물성 물질 및 식물 추출물에서 발견할 수 있다. 예를 들어, 페오놀은 페오니아 서프루티코사 (Paeonia suffruticosa), 페오니아 락티플로라 (Paeonia lactiflora), 페오니아 베이치 (Paeonia veitchii), 페오니아 오보바타 (Paeonia obovata), 레움 팔마툼 (Rheum palmatum)(리좀 (rhizome)) 및 스쿠텔라리아 바이칼렌시스 (Scutellaria baicalensis) (뿌리)에서 발견할 수 있다. 본 발명의 제형 및 제제는 2-하이드록시-4-메톡시-아세토페논 (페오놀)을 포함한다.

[0040] 바람직하게는, 페오놀은 합성된 것이거나, 또는 식물로부터 추출 및 정제된 것이다. 이는 단리된 페오놀을 지칭할 수 있다. 본원에 언급되는 함량 및 비율은 단리된 페오놀에 대한 것이다. 더 바람직하지만, 페오놀은 본 발명에 따른 제제에 식물의 직접 추출물로서 (즉, 미-정제 식물 또는 뿌리 추출물 형태의 화합물들로 이루어진 단리되지 않은 혼합물의 일부로서) 존재할 수 있다. 이는 "천연 형태의" 페오놀 또는 "천연 페오놀"을 지칭할 것이다. 예를 들어, 페오니아 서프루티코사 (Paeonia suffruticosa) 형태의 본 발명에 따른 제제에 존재하는 페오놀은 "천연 페오놀"로서 지칭될 것이다. 용어 "천연 형태의" 페오놀 또는 "천연 페오놀"은 페오놀이 발견되는 식물 종들에서 발견되는 물질 등의 페오놀의 글리코시드를 포함한다. 이러한 글리코시드로는 예를 들어 페오닌 (paeonin), 페오놀리드 (paeonolide) 및 페오노시드 (paeonoside) 등이 있다. 천연 페오놀을 사용할 경우, 당해 기술 분야의 당업자는 본 발명의 제형을 제공하기 위해 비율을 조정하는 방법을 쉽게 알 것이다.

[0041] 단리된 페오놀은 천연 페오놀과 비교해 보다 균일한 품질의 페오놀을 제공해준다. 또한, 이는 천연 페오놀 보다 더 대량으로 생산할 수 있다. 따라서, 바람직하게는 단리된 페오놀이 본 발명에 사용된다. 본 발명의 제형은 염증성 질환을 치료하는데 사용할 수 있다. 본 발명의 제형은 신경퇴행성 질환을 치료하는데 사용할 수도 있다.

[0042] 본 발명은, (a) 활성 화합물 페오놀 또는 이의 이성질체 및 아포시닌 또는 이의 이성질체의 공정 혼합물을 제조하는 단계를 포함하는, 활성 화합물 페오놀 또는 이의 이성질체 및 아포시닌 또는 이의 이성질체를 포함하는 액체 제형의 제조 방법을 제공한다.

[0043] 본 발명은, (a) 활성 화합물 페오놀 또는 이의 이성질체 및 아포시닌 또는 이의 이성질체의 공정 혼합물을 제조하는 단계, 및 (b) 부형제 (예, 글리콜)를 첨가하는 단계를 포함하는, 활성 화합물 페오놀 또는 이의 이성질체 및 아포시닌 또는 이의 이성질체를 포함하는 액체 제형의 제조 방법을 또한 제공한다.

[0044] 본 발명은 활성 화합물 페오놀 또는 이의 이성질체 및 아포시닌 또는 이의 이성질체를 포함하는 공정 혼합물로부터 제조된 제형을 제공한다. 바람직하게는, 제형은 액체이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0045] 본 발명은 아래 실시예를 들어 보다 상세히 설명될 것이다.

[0046] **실시예 1**

[0047] 실온에서 안정한 액체인 APPA 1000 mg 제형을 제조하기 위해, 페오놀 777.8 mg을 아포시닌 222.2 mg과 혼합하였다. 혼합물을 가열하고, 혼합물을 교반하면서 PEG 400 555.6 mg을 첨가하였다. 밤새 약 3℃에 두었을 때 고체화되지 않는 안정한 혼합물이 제조되었다.

[0048] **실시예 2 - 400 mg APPA 캡슐**

[0049] APPA 약 400 mg을 포함하는 제형을 제조하기 위해, 페오놀 311.1 mg을 아포시닌 88.9 mg과 혼합하였다. 혼합물을 가열하고, 혼합물을 교반하면서 PEG 400 222.2 mg을 첨가하였다. 이로써 실온에서 안정적인, 페오놀 및 아포시닌으로 된 액체 제형 0.533 ml이 제조되었다. 이는 당해 기술 분야에 공지된 방법에 의해 연질 겔 캡슐 안에 캡슐화하여, 캡슐 형태의 약제학적 산물을 제공할 수 있다.

[0050] **실시예 3 - 800 mg APPA 캡슐**

[0051] APPA 약 800 mg을 포함하는 제형을 제조하기 위해, 페오놀 622.2 mg을 아포시닌 177.8 mg과 혼합하였다. 혼합물을 가열하고, 혼합물을 교반하면서 PEG 400 444.4 mg을 첨가하였다. 이로써 실온에서 안정적인, 페오놀 및 아포시닌으로 된 액체 제형 1.07 ml이 제조되었다. 이는 당해 기술 분야에 공지된 방법에 의해 연질 겔 캡슐 안에 캡슐화하여, 캡슐 형태의 약제학적 산물을 제공할 수 있다.