(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2021 년 3 월 25 일 (25.03.2021)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2021/054532 A2

(51) 국제특허분류:
*A61K 9/08* (2006.01) *A61K 47/12* (2006.01)
*A61K 9/00* (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
*A61K 47/18* (2006.01) *A61P 31/10* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2019/017063

(22) 국제출원일: 2019 년 12 월 5 일 (05.12.2019)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2019-0113967 2019 년 9 월 17 일 (17.09.2019) KR

(71) 출원인: 주식회사 바이오빌리프 (**BIOBELIEF CO., LTD**) [KR/KR]; 08225 서울시 구로구 중앙로3길 50, 가동나열250호, Seoul (KR).

(72) 발명자: 김범준 (**KIM, Beom-Joon**); 06043 서울시 강남구 강남대로146길 28, 101-905, Seoul (KR). 구교탄 (**KOO, Kyo-Tan**); 13586 경기도 성남시 분당구 분당로 201번길 17, 102-101, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 오국진 (**OH, Kook-Jin**); 06595 서울시 서초구 법원로3길 24 두언빌딩 302호, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

WO 2021/054532 A2

(54) **Title:** EFINACONAZOLE-CONTAINING STABILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING CHELATING AGENT

(54) 발명의 명칭: 킬레이트화제를 포함하는 안정화된 에피나코나졸-함유 약학 조성물

(57) **Abstract:** The present invention provides a pharmaceutical composition for topical administration in an efinaconazole-containing solution form, the pharmaceutical composition comprising a specific chelating agent. The pharmaceutical composition of the present invention has excellent physical and chemical stability.

(57) 요약서: 본 발명은 특정 킬레이트화제를 포함하는 에피나코나졸- 함유 용액 형태의 국소 투여용 약학 조성물을 제공한다. 본 발명의 약학 조성물은 우수한 물리화학적 안정성을 갖는다.

# 명세서

# 발명의 명칭: 킬레이트화제를 포함하는 안정화된 에피나코나졸-함유 약학 조성물

## 기술분야

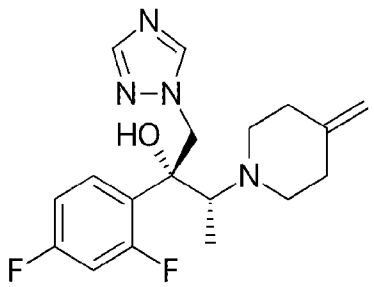
[1] 본 발명은 에피나코나졸을 함유하는 용액 형태의 국소 투여용 약학 조성물에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 특정 킬레이트화제를 포함하는 용액 형태의 에피나코나졸-함유 국소 투여용 약학 조성물에 관한 것이다.

## 배경기술

[2] 에피나코나졸(efinaconazole)은 하기 화학식 1의 구조를 갖는 트리아졸계 항진균제로서, 화학명은 (2R,3R)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-메틸렌피페리딘-1-일)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부탄-2-올[(2R,3R)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(4-methylenepiperidin-1-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol]이다.

[3] <화학식 1>

[4]




[5] 에피나코나졸은 에르고스테롤 생합성 경로에서 라노스테롤 14α-디메틸라아제(lanosterol 14α-demethylase)를 저해하는 활성을 가지며, 조갑진균증(onychomycosis)의 치료를 위한 10% 국소 용액 제제(상품명: JUBLIA ™, Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.)로서 시판되고 있다. 상기 국소 용액 제제는, 에피나코나졸과 함께, 휘발성 용매로서 에탄올; 젖음제(wetting agent)로서 사이클로메티콘; 및 비휘발성 용매로서 디이소프로필 아디페이트 및 $C_{12}$-$C_{15}$ 알킬 락테이트를 함유한다(미국 특허 제7,214,506호, 제8,039,494호, 제8,486,978호, 제9,302,009호, 제9,566,272호, 제9,861,698호, 제9,877,955호 등).

[6] 에피나코나졸을 함유하는 용액 제제는 안정성 문제, 즉 짧은 저장 기간 내에 변색되어 황색으로부터 진한 적색 또는 갈색 범위의 조성물 색을 발생시키는 문제점을 갖는다. 이러한 안정성 문제를 해결하기 위하여, 미국 특허 제US 9,662,394호 및 국제특허공개 제WO 2015/051183호는 특정 조합의 킬레이트화제, 항산화제, 및 산, 즉 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA) 또는 이의 염, 부틸화 히드록시톨루엔(butylated hydroxytoluene, BHT), 및 시트르산을 포함하는 액체 또는 반고체 조성물을 개시한 바 있다.

## 발명의 상세한 설명

### 기술적 과제

[7] 본 발명자들은 에피나코나졸을 함유하는 용액 형태의 국소 투여용 제제를 개발하기 위하여 다양한 연구를 수행하였다. 특히, 본 발명자들은 변색 등의 문제를 효과적으로 개선할 수 있고 또한 유연물질 생성을 감소시켜 물리화학적 안정성을 개선할 수 있는 제제를 개발하기 위하여, 다양한 킬레이트화제, 항산화제, 및 산의 조합을 검토하였다. 그 결과, 킬레이트화제로서 디에틸렌트리아민펜타아세트산을 특정 항산화제 및 시트르산과 조합하여 제제화를 수행할 경우, 공지의 제제에 비하여 더욱 우수한 물리화학적 안정성을 확보할 수 있다는 것을 발견하였다.

[8] 따라서, 본 발명은 특정 킬레이트화제(즉, 디에틸렌트리아민펜타아세트산), 특정 항산화제 및 시트르산과의 조합을 포함하는, 에피나코나졸을 함유하는 용액 형태의 국소 투여용 약학 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

### 과제 해결 수단

[9] 본 발명의 일 태양에 따라, 에피나코나졸; 에탄올; 사이클로메티콘; 비휘발성 용매로서 디이소프로필 아디페이트, $C_{12}$-$C_{15}$ 알킬 락테이트, 또는 이들의 혼합물; 킬레이트화제; 항산화제; 및 산으로서 시트르산을 포함하는 용액 형태의 국소 투여용 약학 조성물에 있어서, 상기 킬레이트화제가 디에틸렌트리아민펜타아세트산이고; 상기 항산화제가 팔미트산, 클로로겐산, 리놀레산, 부틸화 히드록시톨루엔, 및 부틸화 히드록시아니솔로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 용액 형태의 국소 투여용 약학 조성물이 제공된다.

[10] 본 발명의 약학 조성물에 있어서, 상기 킬레이트화제는 조성물 총 중량에 대하여 0.0001 ~ 1.5 중량%, 바람직하게는 0.0001 ~ 0.0025 중량%, 더욱 바람직하게는 약 0.00025 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[11] 본 발명의 약학 조성물에 있어서, 상기 항산화제는 팔미트산, 클로로겐산, 및 리놀레산으로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택될 수 있다. 상기 항산화제는 조성물 총 중량에 대하여 0.01 ~ 2 중량%, 바람직하게는 0.1 ~ 1 중량%, 더욱 바람직하게는 약 0.1 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

### 발명의 효과

[12] 킬레이트화제로서 디에틸렌트리아민펜타아세트산을 특정 항산화제(즉, 팔미트산, 클로로겐산, 리놀레산, 부틸화 히드록시톨루엔, 및/또는 부틸화 히드록시아니솔) 및 시트르산과 조합하여 제제화를 수행할 경우, 우수한 물리화학적 안정성을 갖는 에피나코나졸-함유 약학 조성물이 얻어진다는 것이 본 발명에 의해 밝혀졌다. 따라서 본 발명의 약학 조성물은 우수한 안정성을 갖는 국소 투여용 제제로서 유용하게 사용될 수 있다.

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

[13] 본 발명은 에피나코나졸; 에탄올; 사이클로메티콘; 비휘발성 용매로서 디이소프로필 아디페이트, $C_{12}$-$C_{15}$ 알킬 락테이트, 또는 이들의 혼합물; 킬레이트화제; 항산화제; 및 산으로서 시트르산을 포함하는 용액 형태의 국소 투여용 약학 조성물에 있어서, 상기 킬레이트화제가 디에틸렌트리아민펜타아세트산이고; 상기 항산화제가 팔미트산, 클로로겐산, 리놀레산, 부틸화 히드록시톨루엔, 및 부틸화 히드록시아니솔로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 용액 형태의 국소 투여용 약학 조성물을 제공한다.

[14] 본 발명의 약학 조성물은 활성성분으로서 에피나코나졸을 함유한다. 에피나코나졸은 치료학적으로 유효한 양(therapeutically effective amounts)으로 함유될 수 있으며, 예를 들어 조성물 총 중량에 대하여 8 ~ 12 중량%, 바람직하게는 약 10 중량%의 양으로 함유될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[15] 본 발명의 약학 조성물은 킬레이트화제로서 디에틸렌트리아민펜타아세트산(diethylenetriaminepentaacetic acid)을 포함한다. 상기 킬레이트화제는 조성물 총 중량에 대하여 0.0001 ~ 1.5 중량%, 바람직하게는 0.0001 ~ 0.0025 중량%, 더욱 바람직하게는 약 0.00025 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[16] 본 발명의 약학 조성물은 항산화제로서 팔미트산(palmitic acid), 클로로겐산(chlorogenic acid), 리놀레산(linoleic acid), 부틸화 히드록시톨루엔(butylated hydroxytoluene), 및/또는 부틸화 히드록시아니솔(butylated hydroxyanisole)을 포함한다. 상기 항산화제는 바람직하게는 팔미트산, 클로로겐산, 및/또는 리놀레산일 수 있다. 또한, 상기 항산화제는 조성물 총 중량에 대하여 0.01 ~ 2 중량%, 바람직하게는 0.1 ~ 1 중량%, 더욱 바람직하게는 약 0.1 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[17] 상기 시트르산은 조성물 총 중량에 대하여 0.05 ~ 0.25 중량%, 바람직하게는 약 0.1 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[18] 본 발명의 약학 조성물은 휘발성 용매로서 에탄올; 젖음제로서 사이클로메티콘; 비휘발성 용매로서 디이소프로필 아디페이트, $C_{12}$-$C_{15}$ 알킬 락테이트, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 상기 휘발성 용매, 젖음제, 및 비휘발성 용매는 통상의 에피나코나졸-함유 용액 제제(예를 들어, 미국특허 제US 9,662,394호 등)에서 사용되는 양으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 에탄올은 조성물 총 중량에 대하여 50 ~ 65 중량%, 바람직하게는 약 53.79975 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 사이클로메티콘은 조성물 총 중량에 대하여 10 ~ 15 중량%, 바람직하게는 약 13 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 디이소프로필 아디페이트는 조성물 총 중량에 대하여 8 ~ 15 중량%, 바람직하게는 약 12 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, $C_{12}$-$C_{15}$ 알킬 락테이트는 조성물 총 중량에 대하여 8 ~ 15 중량%, 바람직하게는 약 10

중량%의 양으로 존재할 수 있다. 또한, 필요할 경우, 본 발명의 약학 조성물은 소량(예를 들어 5 중량% 이하, 바람직하게는 약 1 중량%)의 물을 추가로 포함할 수도 있다.

[19] 일 구현예에서, 에피나코나졸 8 ~ 12 중량%; 에탄올 50 ~ 65 중량%; 사이클로메티콘 10 ~ 15 중량%; 디이소프로필 아디페이트 8 ~ 15 중량%; $C_{12}$-$C_{15}$ 알킬 락테이트 8 ~ 15 중량%; 디에틸렌트리아민펜타아세트산 0.0001 ~ 1.5 중량%; 팔미트산, 클로로겐산, 리놀레산, 부틸화 히드록시톨루엔, 및 부틸화 히드록시아니솔로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 항산화제 0.01 ~ 2 중량%; 시트르산 0.05 ~ 0.25 중량%; 및 물 0 ~ 5 중량%를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[20] 다른 구현예에서, 에피나코나졸 10 중량%; 에탄올 53.79975 중량%; 사이클로메티콘 13 중량%; 디이소프로필 아디페이트 12 중량%; $C_{12}$-$C_{15}$ 알킬 락테이트 10 중량%; 디에틸렌트리아민펜타아세트산 0.00025 중량%; 팔미트산, 클로로겐산, 리놀레산, 부틸화 히드록시톨루엔, 및 부틸화 히드록시아니솔로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 항산화제 0.1 중량%; 시트르산 0.1 중량%; 및 물 1 중량%로 구성된 약학 조성물이 제공된다.

[21] 본 발명의 약학 조성물은 상기한 성분을 사용하여 통상의 방법에 따라 혼합함으로써 제조될 수 있다. 필요할 경우, 킬레이트화제를 함유하는 스톡 용액 및 에피나코나졸을 함유하는 스톡 용액을 각각 제조한 후, 다른 성분들과 적절히 혼합하여 용액을 형성함으로써, 본 발명의 약학 조성물을 제조할 수 있다.

[22] 이하, 본 발명을 실시예 및 시험예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예 및 시험예는 본 발명을 예시하는 것이며, 본 발명이 이들에 한정되는 것은 아니다.

[23] **실시예 1. 용액의 제조 및 안정성 평가**

[24] (1) 용액의 제조

[25] 하기 표 1의 성분 및 함량에 따라, 에피나코나졸을 함유하는 용액을 제조하였다. 표 1의 각 성분의 함량은 용액 중 중량%를 나타낸다. 디에틸렌트리아민펜타아세트산(DTPA)을 정제수에 0.025 mg/mL의 농도로 용해시켜 스톡 용액을 제조하였다. 또한, 에피나코나졸(0.2 g)을 에탄올(0.076 g)에 용해시켜 에피나코나졸-함유 스톡 용액을 제조하였다. 에피나코나졸-함유 에탄올 용액에 사이클로메티콘, 디이소프로필 아디페이트, $C_{12}$-$C_{15}$ 알킬 락테이트(Ashland 사), 항산화제(팔미트산, 클로로겐산, 리놀레산, 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 또는 부틸화 히드록시아니솔(BHA)), 시트르산, 및 DTPA(스톡 용액 형태로 첨가)을 차례로 가하고, 혼합하여 에피나코나졸을 함유하는 용액을 제조하였다.

[26] [표1]

| | 제제예 (중량%) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 1-1 | 1-2 | 1-3 | 1-4 | 1-5 |
| 에피나코나졸 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 에탄올 | 53.79975 | 53.79975 | 53.79975 | 53.79975 | 53.79975 |
| 사이클로메티콘 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| 디이소프로필 아디페이트 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| $C_{12}$-$C_{15}$ 알킬 락테이트 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| DTPA | 0.00025 | 0.00025 | 0.00025 | 0.00025 | 0.00025 |
| 팔미트산 | 0.1 | | | | |
| 클로로겐산 | | 0.1 | | | |
| 리놀레산 | | | 0.1 | | |
| BHT | | | | 0.1 | |
| BHA | | | | | 0.1 |
| 정제수 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 시트르산 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 합계(%) | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

[27] (2) 안정성 평가

[28] 제제예 1-1 내지 1-5에서 제조한 용액을 각각 65℃에서 4주 동안 보관한 후, 용액에 대한 500 nm 및 600 nm에서의 흡광도를 측정하였다. 대조 제제로서 JUBLIA™ (에피나코나졸 10% 함유-국소 용액 제제, EDTA 디소듐, 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 및 시트르산을 함유, Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.)를 사용하였다. 그 결과는 다음 표 2와 같다.

[29] [표2]

| 제제예 | DTPA/항산화제/시트르산 | 흡광도 | |
|---|---|---|---|
| | | 500 nm | 600 nm |
| 1-1 | 팔미트산 | 0.022 | 0.014 |
| 1-2 | 클로로겐산 | 0.013 | 0.007 |
| 1-3 | 리놀레산 | 0.019 | 0.012 |
| 1-4 | 부틸화 히드록시톨루엔(BHT) | 0.010 | 0.007 |
| 1-5 | 부틸화 히드록시아니솔(BHA) | 0.015 | 0.011 |
| 대조 제제 | 부틸화 히드록시톨루엔(BHT) | 0.022 | 0.017 |

[30] 상기 표 2의 결과로부터, 디에틸렌트리아민펜타아세트산을 특정 항산화제 즉, 팔미트산, 클로로겐산, 리놀레산, 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 또는 부틸화 히드록시아니솔(BHA)와 조합하여 사용하여 얻어진 용액은 대조 제제에 비하여 유의성 있게 낮은 흡광도 값을 나타냄으로써 우수한 안정성을 가짐을 알 수 있다.

[31] **실시예 2. 용액의 제조 및 안정성 평가**

[32] (1) 용액의 제조

[33] 하기 표 3 내지 표 5의 성분 및 함량에 따라, 에피나코나졸을 함유하는 용액을 실시예 1의 (1)과 동일한 방법으로 제조하였다. 표 3 내지 표 5의 각 성분의 함량은 용액 중 중량%를 나타낸다.

[34] [표3]

| | 제제예 (중량%) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2-1 | 2-2 | 2-3 | 2-4 | 2-5 | 2-6 | 2-7 | 2-8 | 2-9 | 2-10 |
| 에피나코나졸 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 에탄올 | 56.79975 | 50.79975 | 56.79975 | 50.79975 | 56.79975 | 50.79975 | 56.79975 | 50.79975 | 56.79975 | 50.79975 |
| 사이클로메티콘 | 12 | 14 | 12 | 14 | 12 | 14 | 12 | 14 | 12 | 14 |
| 디이소프로필 아디페이트 | 11 | 13 | 11 | 13 | 11 | 13 | 11 | 13 | 11 | 13 |
| $C_{12}$-$C_{15}$ 알킬 락테이트 | 9 | 11 | 9 | 11 | 9 | 11 | 9 | 11 | 9 | 11 |
| DTPA | 0.00025 | 0.00025 | 0.00025 | 0.00025 | 0.00025 | 0.00025 | 0.00025 | 0.00025 | 0.00025 | 0.00025 |
| 팔미트산 | 0.1 | 0.1 | | | | | | | | |
| 클로로겐산 | | | 0.1 | 0.1 | | | | | | |
| 리놀레산 | | | | | 0.1 | 0.1 | | | | |
| BHT | | | | | | | 0.1 | 0.1 | | |
| BHA | | | | | | | | | 0.1 | 0.1 |
| 정제수 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 시트르산 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 합계(%) | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

[35] [표4]

| | 제제예 (중량%) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2-11 | 2-12 | 2-13 | 2-14 | 2-15 | 2-16 | 2-17 | 2-18 | 2-19 | 2-20 |
| 에피나코나졸 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 에탄올 | 53.7999 | 53.7975 | 53.7999 | 53.7975 | 53.7999 | 53.7975 | 53.7999 | 53.7975 | 53.7999 | 53.7975 |
| 사이클로메티콘 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| 디이소프로필 아디페이트 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| $C_{12}$-$C_{15}$ 알킬 락테이트 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| DTPA | 0.0001 | 0.0025 | 0.0001 | 0.0025 | 0.0001 | 0.0025 | 0.0001 | 0.0025 | 0.0001 | 0.0025 |
| 팔미트산 | 0.1 | 0.1 | | | | | | | | |
| 클로로겐산 | | | 0.1 | 0.1 | | | | | | |
| 리놀레산 | | | | | 0.1 | 0.1 | | | | |
| BHT | | | | | | | 0.1 | 0.1 | | |
| BHA | | | | | | | | | 0.1 | 0.1 |
| 정제수 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 시트르산 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 합계(%) | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

[36] [표5]

| | 제제예 (중량%) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2-21 | 2-22 | 2-23 | 2-24 | 2-25 | 2-26 | 2-27 | 2-28 | 2-29 | 2-30 |
| 에피나코나졸 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 에탄올 | 53.88975 | 52.89975 | 53.88975 | 52.89975 | 53.88975 | 52.89975 | 53.88975 | 52.89975 | 53.88975 | 52.89975 |
| 사이클로메티콘 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| 디이소프로필 아디페이트 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| $C_{12}$-$C_{15}$ 알킬 락테이트 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| DTPA | 0.00025 | 0.00025 | 0.00025 | 0.00025 | 0.00025 | 0.00025 | 0.00025 | 0.00025 | 0.00025 | 0.00025 |
| 팔미트산 | 0.01 | 1 | | | | | | | | |
| 클로로겐산 | | | 0.01 | 1 | | | | | | |
| 리놀레산 | | | | | 0.01 | 1 | | | | |
| BHT | | | | | | | 0.01 | 1 | | |
| BHA | | | | | | | | | 0.01 | 1 |
| 정제수 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 시트르산 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 합계(%) | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

[37] (2) 안정성 평가

[38] 제제예 2-1 내지 2-30에서 제조한 용액을 각각 65℃에서 4주 동안 보관한 후, 실시예 1의 (2)와 동일한 방법으로 흡광도를 측정하였다. 그 결과는 다음 표 6과 같다.

[39] [표6]

| 제제예 | 흡광도 | |
|---|---|---|
| | 500 nm | 600 nm |
| 2-1 | 0.023 | 0.014 |
| 2-2 | 0.022 | 0.013 |
| 2-3 | 0.013 | 0.007 |
| 2-4 | 0.013 | 0.007 |
| 2-5 | 0.019 | 0.012 |
| 2-6 | 0.019 | 0.011 |
| 2-7 | 0.010 | 0.008 |
| 2-8 | 0.009 | 0.006 |
| 2-9 | 0.015 | 0.011 |
| 2-10 | 0.014 | 0.009 |
| 2-11 | 0.022 | 0.016 |
| 2-12 | 0.022 | 0.014 |
| 2-13 | 0.016 | 0.010 |
| 2-14 | 0.013 | 0.007 |
| 2-15 | 0.020 | 0.014 |
| 2-16 | 0.019 | 0.012 |
| 2-17 | 0.017 | 0.014 |
| 2-18 | 0.010 | 0.006 |
| 2-19 | 0.019 | 0.015 |
| 2-20 | 0.015 | 0.011 |
| 2-21 | 0.022 | 0.014 |
| 2-22 | 0.022 | 0.013 |
| 2-23 | 0.013 | 0.008 |
| 2-24 | 0.013 | 0.006 |
| 2-25 | 0.020 | 0.013 |
| 2-26 | 0.019 | 0.012 |
| 2-27 | 0.014 | 0.009 |
| 2-28 | 0.010 | 0.006 |

| | | |
|---|---|---|
| 2-29 | 0.015 | 0.013 |
| 2-30 | 0.014 | 0.011 |
| 대조 제제 | 0.022 | 0.017 |

[40] 상기 표 6의 결과로부터, 디에틸렌트리아민펜타아세트산을 특정 항산화제 즉, 팔미트산, 클로로겐산, 리놀레산, 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 또는 부틸화 히드록시아니솔(BHA)와 조합하여 사용하여 얻어진 용액은 우수한 안정성을 가짐을 알 수 있다.

[41] **실시예 3. 유연물질 분석**

[42] 제제예 1-1 내지 1-5에서 제조한 용액을 각각 80℃에서 3주 동안 보관한 후, 총 유연물질의 양을 고속액체크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 측정하였다. 또한, 제제예 1-2, 1-4, 및 1-5에서 제조한 용액을 각각 65℃에서 4주 동안 보관한 후, 총 유연물질의 양을 HPLC를 이용하여 측정하였다. 대조 제제로서 JUBLIA™ (에피나코나졸 10% 함유-국소 용액 제제, EDTA 디소듐, 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 및 시트르산을 함유, Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.)를 사용하였다.

[43] 고속액체크로마토그래피(HPLC) 분석 조건은 다음과 같다.

[44] <HPLC 조건>

[45] - 컬럼: Kinetex5uEVOC18 100 Å 4.6 X 250 mm (Phenomenex)

[46] - 이동상 A: 10 mM 옥탄-1-술폰산 나트륨염(octane-1-sulfonic acid sodium salt), 10mM $KH_2PO_4$ 완충액(pH 2.5)

[47] - 이동상 B: 아세토니트릴:메탄올(5:5, v/v)

[48]

| 시간(분) | 이동상 A(%) | 이동상 B(%) |
|---|---|---|
| 0 | 70 | 30 |
| 5 | 70 | 30 |
| 20 | 25 | 75 |
| 35 | 25 | 75 |
| 40 | 70 | 30 |
| 45 | 70 | 30 |

[49] - 유속: 1.0 mL/min

[50] - 주입량 : 20 μL

[51] - 검출: 자외부흡광광도계(측정파장 : 210 nm)

[52] 상기와 같이 총 유연물질의 양을 측정한 결과는 하기 표 7과 같다.

[53] [표7]

| 제제예 | 총 유연물질의 양(%) | |
|---|---|---|
| | 80℃에서 3주 동안 보관 | 65℃에서 4주 동안 보관 |
| 1-1 | 1.89 | - |
| 1-2 | 1.72 | 0.44 |
| 1-3 | 1.74 | - |
| 1-4 | 1.28 | 0.29 |
| 1-5 | 1.05 | 0.26 |
| 대조 제제 | 2.05 | 0.58 |

[54] 상기 표 7의 결과로부터, 본 발명에 따라 얻어진 용액은 대조 제제에 비하여 현저하게 낮은 총 유연물질의 양을 나타냄으로써 우수한 안정성을 가짐을 알 수 있다.

# 청구범위

[청구항 1] 에피나코나졸; 에탄올; 사이클로메티콘; 비휘발성 용매로서 디이소프로필 아디페이트, $C_{12}$-$C_{15}$ 알킬 락테이트, 또는 이들의 혼합물; 킬레이트화제; 항산화제; 및 산으로서 시트르산을 포함하는 용액 형태의 국소 투여용 약학 조성물에 있어서,
상기 킬레이트화제가 디에틸렌트리아민펜타아세트산이고;
상기 항산화제가 팔미트산, 클로로겐산, 리놀레산, 부틸화 히드록시톨루엔, 및 부틸화 히드록시아니솔로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 용액 형태의 국소 투여용 약학 조성물.

[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 킬레이트화제가 조성물 총 중량에 대하여 0.0001 ~ 1.5 중량%의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

[청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 킬레이트화제가 조성물 총 중량에 대하여 0.0001 ~ 0.0025 중량%의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

[청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 킬레이트화제가 조성물 총 중량에 대하여 0.00025 중량%의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

[청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 항산화제가 팔미트산, 클로로겐산, 및 리놀레산으로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

[청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 항산화제가 조성물 총 중량에 대하여 0.01 ~ 2 중량%의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

[청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 항산화제가 조성물 총 중량에 대하여 0.1 ~ 1 중량%의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

[청구항 8] 제1항에 있어서, 상기 항산화제가 조성물 총 중량에 대하여 0.1 중량%의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

[청구항 9] 제1항에 있어서,
에피나코나졸 8 ~ 12 중량%;
에탄올 50 ~ 65 중량%;
사이클로메티콘 10 ~ 15 중량%;
디이소프로필 아디페이트 8 ~ 15 중량%;
$C_{12}$-$C_{15}$ 알킬 락테이트 8 ~ 15 중량%;
디에틸렌트리아민펜타아세트산 0.0001 ~ 1.5 중량%;
팔미트산, 클로로겐산, 리놀레산, 부틸화 히드록시톨루엔, 및 부틸화 히드록시아니솔로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 항산화제 0.01 ~ 2 중량%;
시트르산 0.05 ~ 0.25 중량%; 및
물 0 ~ 5 중량%
를 포함하는 약학 조성물.

[청구항 10] 제1항에 있어서,
에피나코나졸 10 중량%;
에탄올 53.79975 중량%;
사이클로메티콘 13 중량%;
디이소프로필 아디페이트 12 중량%;
$C_{12}$-$C_{15}$ 알킬 락테이트 10 중량%;
디에틸렌트리아민펜타아세트산 0.00025 중량%;
팔미트산, 클로로겐산, 리놀레산, 부틸화 히드록시톨루엔, 및 부틸화 히드록시아니솔로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 항산화제 0.1 중량%;
시트르산 0.1 중량%; 및
물 1 중량%
로 구성된 약학 조성물.