(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0030499
(43) 공개일자 2020년03월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0014 (2013.01)
A61K 31/44 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7035088
(22) 출원일자(국제) 2018년08월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년11월27일
(86) 국제출원번호 PCT/KR2018/009151
(87) 국제공개번호 WO 2019/031902
국제공개일자 2019년02월14일
(30) 우선권주장
1020170102316 2017년08월11일 대한민국(KR)

(71) 출원인
(주)아모레퍼시픽
서울특별시 용산구 한강대로 100(한강로2가)
(72) 발명자
최준호
경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 (보라동)
조원경
경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 (보라동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김성호

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **(R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드를 함유하는 약학 조성물**

(57) 요 약

(R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드를 제1 성분으로 포함하고, 셀룰로오스계 폴리머를 제2 성분으로 포함하는 약학 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 조성물은 결정형성이 장기간 지연되는 제형 특성을 가진다.

(52) CPC특허분류
A61K 47/38 (2013.01)
(72) 발명자
신광현
경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 (보라동)
우병영
경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 (보라동)
이기화
경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 (보라동)
김민수
부산광역시 금정구 식물원로 64, 115동 2201호
노종화
경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 (보라동)
박미영
경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 (보라동)
박영호
경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 (보라동)
박은실
경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 (보라동)
박제홍
경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 (보라동)

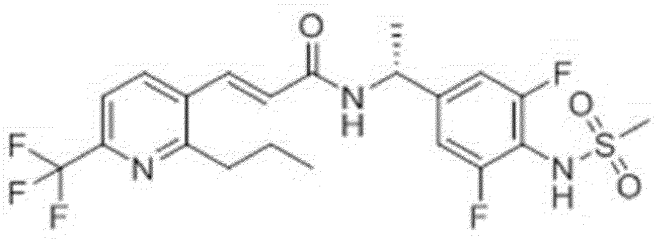
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 (R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드를 제1 성분으로 포함하고, 셀룰로오스계 폴리머를 제2 성분으로 포함하는 약학 조성물:

<화학식 1>



.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 셀룰로오스계 폴리머는 화학식 1 화합물의 결정형성을 억제하는 것인, 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 약학 조성물은 광학 현미경을 이용하여 100배율 이상으로 관찰 시 화학식 1 화합물의 결정이 관찰되지 않는 것인, 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 셀룰로오스계 폴리머는 하기 (i) 내지 (iii) 중 어느 하나 이상인, 약학 조성물:

(i) 그 점도가 2 내지 20 mPa·s (점도는 20℃에서 2% (w/v) 수용액에 대한 점도임),

(ii) 그 함유량이 전체 약학 조성물 중량의 1 내지 5 중량%, 및

(iii) 상기 셀룰로오스계 폴리머와 화학식 1 화합물의 중량비는 1 내지 3:1.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 셀룰로오스계 폴리머는 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스 및 히프로멜로오스로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상인, 약학 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 셀룰로오스계 폴리머는 히프로멜로오스인, 약학 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 화학식 1 화합물에 대한 용해도가 100 mg/mL 이상인 용매를 더 포함하는 것인, 약학 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 용매는 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르, 폴리에틸렌글리콜, 피롤리돈-2 및 디메틸설폭시드로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상인, 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 용매는 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르 또는 폴리에틸렌글리콜인, 약학 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 용매는 폴리에틸렌글리콜 300 또는 폴리에티렌글리콜 400인, 약학 조성물.

청구항 11

제7항에 있어서,

상기 용매는 전체 조성물 중량의 5 내지 20 중량%로 포함되는 약학 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 화학식 1 화합물은 전체 조성물 중량의 0.1 내지 1.5 중량%로 포함되는 약학 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 약학 조성물은 피부에 적용되는 외용제로 제제화되는 약학 조성물.

청구항 14

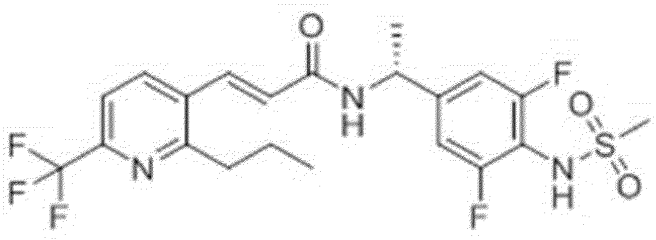
제1항에 있어서,

상기 약학 조성물은 크림, 젤, 패취, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니멘트제, 파스타제 또는 카타플라스마제 제형으로 제제화되는 약학 조성물.

청구항 15

셀룰로오스계 폴리머를 제2 성분으로 추가하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 (R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드를 제1 성분으로 포함하는 약학 조성물의 결정형성을 억제하는 방법:

<화학식 1>



.

발명의 설명

기 술 분 야

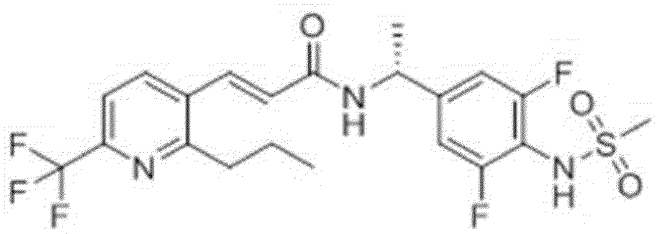
[0001] 본 출원은 2017년 8월 11일자 한국 특허 출원 제10-2017-0102316호에 기초한 우선권의 이익을 주장하며, 해당 한국 특허 출원의 문헌에 개시된 모든 내용은 본 명세서의 일부로서 포함한다.

[0002] 본 발명은 사용감이 우수한 (R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 화합물 (R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드는 하기 화학식 1로 표시되며, 국제 공개 WO 2008/013414호 명세서의 실시예 230에 개시된 화합물이다.

[0004] <화학식 1>

[0005] 

[0006] 상기 화학식 1 화합물은 바닐로이드 수용체 길항 활성을 가지며, 통증, 신경 장애, 아토피성 피부염 등의 피부 질환, 염증성 질환 등에 효과적인 치료제로서의 용도가 기대되는 매우 유용한 화합물이다. 특히 근육통이나 피부 질환의 경우 국소적으로 피부에 바로 적용하는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 화학식 1 화합물에 적합한 제제 형태 중 하나로서 외용 제제가 요구된다.

[0007] 이에 예의 연구를 거듭하던 중, 본 발명자들은 화학식 1 화합물에 대한 용해도 실험에서 물에서의 용해도가 0.1 mg/mL 미만으로서 난용성이라는 것을 알게 되었다. 물에 난용성인 약물을 외용 제제로 제제화하기 위해서는 통상 물을 사용하지 않거나 그 함량을 최소화하고, 난용성 물질을 가용화할 수 있는 용매를 이용한다. 그러나 이는 피부에 좋지 않은 영향을 주거나 사용감이 나빠질 수 있다. 특히, 아토피피부염과 같이 민감도가 상승되어 있는 환자에 적용하게 될 경우, 아토피피부염이 더 악화되거나, 복약순응도가 떨어져 결국 치료효과에까지 영향을 미칠 수 있다. 또한, 화학식 1 화합물은 물에서 난용일 뿐만 아니라 오일에서의 용해도까지 현저히 낮다는 것을 발견하였다.

[0008] 수난용성을 개선하기 위해서 폴리머를 이용하여 난용성 물질을 무정형 상태로 한 후 외용 제제화 하는 시도가 있었다. 그러나, 무정형 상태는 기본적으로 불안정하고 특히 온도와 습기에 취약한데 (International Journal of Pharmaceutics 475 (2014) 385-392), 외용 제제는 통상 그 자체에 물이 이미 포함되어 있어 통상적인 방법으로는 무정형이 결정화되는 것을 억제하는 것이 어렵다.

[0009] 난용성 물질을 함유하는 외용제제에 관한 또 다른 종래 기술로는 별도로 제조한 고체 분산체를 외용제제의 용매 처방에 섞는 것이다. 그러나 이는 외용제제 완제품이 의약품 보관 기간 확보가 가능한 정도로 결정화를 억제하는 구체적인 데이터를 제시하지 못했다(J.DRUG DEL. SCI. TECH., 21 (6) 509-516 2011, Int J App Pharm.).

[0010] 이와 같이, 의약학적으로 효능이 있으나 제제화가 쉽지 않은 수난용성 및 지난용성 화합물인 화학식 1 화합물을 포함하며, 사용감이 우수하고, 적어도 2년 이상의 사용기간 동안 결정형성이 억제되는 약학 조성물의 개발이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명자들은 상기 문제점들을 해결하기 위해 다각적으로 연구를 수행한 결과, 셀룰로오스계 폴리머를 사용함으로써 장기간 결정형성이 지연되고 사용감도 우수한 약학 조성물이 제조됨을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[0012] 따라서, 본 발명의 목적은 (R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드를 포함하고, 결정형성이 억제되며, 사용감이 우수한 약학 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0013] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 (R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드를 제1 성분으로 포함하고, 셀룰로오스계 폴리머를 제2 성분으로 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0014] 또한, 셀룰로오스계 폴리머를 제2 성분으로 추가하는 단계를 포함하는, 화학식 1로 표시되는 화합물 (R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드를 제1 성분으로 포함하는 약학 조성물의 결정형성을 억제하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0015] 본 발명의 약학 조성물은 활성성분인 화학식 1 화합물이 결정화되는 것을 억제한다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1a 내지 1c는 본 발명의 참조예 조성물 1 내지 8을 각각 40 ℃ 챔버에서 24 시간 동안 보관한 후 결정석출 여부를 관찰한 광학 및 편광 현미경 이미지이다.

도 2a 내지 2d는 본 발명의 비교예 조성물 1 내지 3 및 실시예 조성물 1 내지 10을 가속조건인 40 ℃ 항온 챔버에 2주간 보관한 후 결정 석출여부를 관찰한 광학 및 편광 현미경 이미지이다.

도 3은 본 발명의 실시예 조성물 8을 장기보관조건에서 24개월 및 31개월 보관한 후 결정 석출여부를 관찰한 광학 및 편광 현미경 이미지이다.

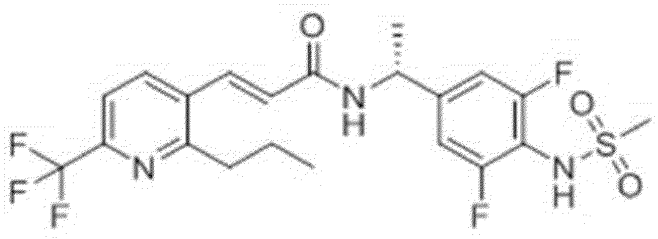
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] **발명의 실시를 위한 최선의 형태**

[0018] 본 발명은 특정 폴리머를 사용함으로써 장기간 동안 결정형성이 억제된 약학 조성물을 제공한다.

[0019] 본 발명에 따른 약학 조성물은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제1 성분으로 포함하고, 셀룰로오스계 폴리머를 제2 성분으로 포함한다.

[0020] <화학식 1>

[0021] 

[0022] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 바닐로이드 수용체-1(VR1, 또는 TRPV1(transient receptor potential vanilloid-1)) 길항제로서, 통증, 신경 장애, 아토피성 피부염 등의 피부 질환, 염증성 질환 등에 유용하다. 본 발명의 화학식 1 화합물, 그 제조방법 및 바닐로이드 수용체 길항활성은 국제 공개 WO 2008/013414호에 상세히 개시되어 있으며, 이 문헌에 개시된 모든 내용은 본 발명에 참조로서 포함된다.

[0023] 본 발명에서, 화학식 1 화합물은 모 화합물은 물론 약학적으로 허용되는 염 모두를 포함한다. 그 예로는 (1) 무기산으로 형성되거나, 유기산으로 형성되는 산 부가염(acid addition salt); 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 프로톤이 치환될 때 형성되는 염을 포함한다.

[0024] 본 발명에 따른 약학 조성물의 제1 성분인 상기 화학식 1 화합물은 총 조성물에 대하여 0.1 내지 1.5 중량%, 바람직하게는 0.5 내지 1.2 중량%, 보다 바람직하게는 0.8 내지 1.2 중량%로 포함될 수 있다. 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 함량이 0.1 중량% 미만이면 원하는 치료효과가 나타나지 않을 수 있고, 1.5 중량% 초과이면 용매와 제2 성분의 함량이 상대적으로 감소되어 사용감 저하와 결정형성 억제효과가 감소될 수 있다.

[0025] 본 발명에서 셀룰로오스계 폴리머는 본 발명의 약학 조성물의 활성성분인 화학식 1 화합물이 결정으로 형성되는 것을 장기간 동안 억제하고, 사용감을 증진시킨다. 상기 셀룰로오스계 폴리머는 입수가 용이하고 화학반응을 통

해 구조변경이 용이한 특성을 가지고 있으며, 일반적으로 약학 조성물에서 부형제로 광범위하게 사용되나, 본 발명에서는 화학식 1 화합물의 결정형성을 억제하기 위해 사용될 수 있다.

[0026] 본 발명에서의 셀룰로오스계 폴리머로는 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스 및 히프로멜로오스로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상이 사용될 수 있고, 바람직하게는 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스 및 히프로멜로오스로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상이 사용될 수 있으며, 보다 바람직하게는 히프로멜로오스가 사용될 수 있다.

[0027] 상기 셀룰로오스계 폴리머의 함량은 본 발명의 약학 조성물 전체 중량의 1 내지 5 중량%, 바람직하게는 1 내지 3 중량%, 보다 바람직하게는 2.5 중량% 일 수 있으며, 상기 셀룰로오스계 폴리머의 함량이 1 중량% 미만이면 결정형성 억제 효과가 미미하여 약학 조성물에서 결정이 석출되고, 5 중량% 초과이면 결정이 석출되지는 않지만 사용감이 저하될 수 있다.

[0028] 또한, 상기 셀룰로오스계 폴리머는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 대한 중량비가 1 내지 3 : 1, 바람직하게는 1.5 내지 3 : 1, 보다 바람직하게는 2 내지 3 : 1 일 수 있으며, 상기 중량비 미만이면 결정형성 억제 효과가 미미하여 약학 조성물에서 결정이 석출될 수 있고, 상기 중량비 초과이면 결정이 석출되지는 않지만 사용감이 저하될 수 있다.

[0029] 또한, 상기 셀룰로오스계 폴리머의 점도는 2 내지 20 mP·s일 수 있으며, 바람직하게는 2 내지 16 mP·s, 보다 바람직하게는 2 내지 10 mP·s, 가장 바람직하게는 2 내지 6 mP·s 일 수 있다. 이때, 점도는 20℃에서 2% (w/v) 수용액에 대한 점도이며, 상기 점도가 2 mP·s 미만이면 결정형성 억제 효과가 미미하여 약학 조성물에서 결정이 석출될 수 있고, 20 mP·s 초과이면 사용감이 좋지 않을 수 있으므로, 특히, 아토피피부염과 같이 민감도가 상승되어 있는 환자에 적용하게 될 경우, 아토피피부염이 더 악화되거나, 복약순응도가 떨어져 결국 치료효과에까지 영향을 미칠 수 있다.

[0030] 구체적으로, 상기 셀룰로오스계 폴리머 중 하이드록시프로필셀룰로오스는 20℃에서 2% (w/v) 수용액에 대한 그 점도가 6.0-10.0 mP·s 인 하이드록시프로필셀룰로오스 LF 또는 그 점도가 150-400 mP·s 인 하이드록시프로필셀룰로오스 EF이며, 바람직하게는 하이드록시프로필셀룰로오스 LF이다.

[0031] 본 발명에서 셀룰로오스계 폴리머는 현미경(예를 들어, 올림푸스사의 BX50)의 100배율 이상에서, 구체적으로는, 100 배율에서, 바람직하게는 500 배율에서, 보다 바람직하게는 1000 배율에서 화학식 1 화합물의 결정이 관찰되지 않는 정도로 결정형성을 억제한다. 이 때 결정석출여부는 광학이미지에서 암갈색의 불규칙한 입자가 관찰되고, 동시에 같은 위치의 편광이미지에서 이방성의 입자가 관찰되었을 때 결정으로 판단하였다.

[0032] 본 발명에 따른 용매는 난용성인 상기 화학식 1 화합물을 용해시키기 위해 사용될 수 있다. 화학식 1 화합물의 용매에 대한 용해도가 높아 소량으로도 용해 가능하고 안전성이 높은 용매가 적합하다.

[0033] 본 발명에 따른 용매는 화학식 1 화합물에 대한 용해도가 100 mg/mL 이상인 용매를 사용할 수 있고, 바람직하게는 120 mg/mL 이상, 더욱 바람직하게는 150 mg/mL 이상인 용매를 사용할 수 있다

[0034] 본 발명에 따른 용매는 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르, 폴리에틸렌글리콜, 2-피롤리돈 및 디메틸설폭시드로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상이 사용될 수 있으며, 바람직하게는 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르 및 폴리에틸렌글리콜 중에서 선택되는 1종 이상이 사용될 수 있으며, 더욱 바람직하게 폴리에틸렌글리콜이 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 용매로서 상기 폴리에틸렌글리콜은 폴리에틸렌글리콜 300 또는 폴리에틸렌글리콜 400 일 수 있으며, 바람직하게는 폴리에틸렌글리콜 400이 사용될 수 있다.

[0035] 상기 용매는 전체 조성물 중량의 5 내지 20 중량%, 바람직하게는 5 내지 15 중량%, 보다 바람직하게는 8 내지 12 중량%로 포함될 수 있다. 상기 용매의 함량이 5 중량% 미만이면 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 완전히 용해시킬 수 없고, 20 중량% 초과이면 용매가 지나치게 많이 포함되어 있어 사용감이 저하될 수 있다.

[0036] 본 발명의 약학 조성물은 피부 외용제로 제제화될 수 있으며, 크림, 젤, 패취, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니멘트제, 파스타제, 카타플라스마제, 에센스, 팩, 파우더, 오일, 왁스, 스프레이, 페이스트, 용액, 현탁액, 유탁액, 또는 비누로 제제화될 수 있다.

[0037] 한편, 원하는 제형에 따라 상기 화학식 1 화합물의 효과를 손상시키지 않는 범위에서 본 기술분야에서 통상적으로 사용하는 공지의 성분들을 추가로 포함할 수 있으며, 일 구체예에 따르면 담체, 유화제, 보습제, 피부컨디셔닝제, 계면활성제, 킬레이팅제, 산화방지제, 살균제, 안정화제, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선

택된 첨가제를 추가로 포함할 수 있다.

[0038] 상기 담체로는 동물섬유, 식물섬유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크, 산화아연, 락토오스, 실리카, 알루미늄 하이드록사이드, 칼슘 실리케이트, 폴리아미드 파우더, 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌글리콜, 액상 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미세결정 셀룰로오스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 아가 또는 트라가칸트, 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르 설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시네이트, 지방산 아미드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세라이드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성 오일, 리놀린 유도체, 또는 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 등을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0039] 상기 보습제로는 글리세린, 글리세릴 스테아레이트 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0040] 상기 피부 컨디셔닝제로는 사리클로메치콘, 디메치콘 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0041] 상기 계면활성제로는 폴리옥시에틸렌-소르비탄-지방산 에스테르류, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르류, 소르비탄 지방산 에스테르류, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 세테아릴 글루코사이드 및 모노/다이글리세라이드 등을 들 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0042] 상기 킬레이팅제로는 에틸렌디아민테트라아세트산나트륨(EDTA), α-하이드록시 지방산, 락토페린, α-하이드록시산, 시트르산, 락트산, 말산, 빌리루빈, 빌리버딘(biliverdin) 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0043] 상기 산화 방지제로는 부틸히드록시아니솔, 디부틸히드록시톨루엔 또는 프로필 갈레이트 등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0044] 이외에도, 상기 약학 조성물에 배합 가능성 성분으로서 pH조절제, 가소제, 가용화제, 겔화제, 결합제, 등장화제, 무통화제, 보존제, 분산제, 불투명화제, 항산화제, 삼투압조절제, 소포제, 습윤제, 점증제, 점착제, 차폐제, 착색제, 착향제, 피막형성제, 현탁화제, 휘발억제제, 흡착제, 유지 성분, 에몰리언트제, 유기 및 무기 안료, 유기 분체, 자외선 흡수제, 알코올, 혈행 촉진제, 냉감제, 제한제 등이 있다.

[0045] 본 발명의 약학 조성물의 바람직한 1회 투여량은 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 조성물 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만, 피부 외용제로 적용시 도포량은 환자의 검지손가락 마지막 마디길이만큼 크림을 일렬로 짰을 때의 용량(1 finger-tip unit(FTU), 0.5g)이 환자의 손바닥 크기 2배의 면적(~BSA 2%)에 도포할 1회 적정량에 해당된다.

[0046] 이때, BSA(Body Surface Area)란 병변 부위를 의미하는 것으로, 9의 법칙(Rule of 9)에 따라 전체 피부 면적 100% 중 병변 부위의 면적을 평가한 수치이다.

[0047] 구체적으로, 본 발명의 약학 조성물의 투여 대상이 아토피 피부염 환자, 예컨대, 5% ~ 30% BSA 병변의 환자일 경우 1회 투여량은 바람직하게는 25 mg ~ 150 mg 일 수 있으며, 상기 1일 투여량의 범위 내에서 병변의 크기, 형태, 증상 정도, 연령을 고려하여 적절히 조절하여 투여할 수 있다.

[0048] 전술한 바와 같은 본 발명의 약학 조성물은 TRPV1 길항제인 상기 화학식 1 화합물을 유효 성분으로 포함하므로 TRPV1 길항 효과로 치료될 수 있는 질병, 예컨대, 통증, 아토피 피부염 등의 피부질환 등에 대한 치료 목적으로 사용될 수 있다. 또한 사용감도 증진되므로 특히 피부 외용제로 적합하게 제제화될 수 있다.

[0049] 본 발명의 약학 조성물은 바람직하게

[0050] (1) 약물로서 제1 성분인 상기 화학식 1의 화합물;

[0051] (2) 제2 성분으로서 셀룰로오스계 폴리머;

[0052] (3) 용매로서 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르, 폴리에틸렌글리콜, 2-피롤리돈 및 디메틸설폭시드로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 성분;

[0053] (4) 수상의 성분으로서 물;

[0054] (5) 유상의 성분으로서, PEG-30 수소첨가 캐스터 오일, 중쇄트리글리세라이드, 세토스테아릴알코올, 스쿠알란

및 사이클로메치콘으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 성분;

[0055] (6) 계면활성제로서, 폴리옥시에틸렌-소르비탄-지방산 에스테르류, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르류, 소르비탄 지방산 에스테르류, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 세테아릴 글루코사이드 및 모노/다이글리세라이드로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 성분;

[0056] (7) 점증제로서, 잔탄검, 젤라틴, 젤란검, 카라기난 및 카보머로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 성분을 포함하는, 수중유(O/W) 에멀젼 형태일 수 있다.

[0057] 본 발명의 조성물 중 약물로서 제1 성분인 상기 화학식 1의 화합물의 함량은 전체 조성물 중량의 0.1 내지 1.5 중량%일 수 있다. 제2 성분인 셀룰로오스계 폴리머의 함량은 전체 조성물 중량의 1 내지 5 중량%일 수 있다. 상기 용매 함량은 전체 조성물 중량의 5 내지 20 중량%일 수 있다. 상기 수상의 함량은 전체 조성물 중량의 45 내지 90 중량%일 수 있다. 상기 유상의 함량은 5 내지 30 중량%일 수 있다. 상기 계면활성제 함량은 1 내지 10 중량%일 수 있다. 상기 점증제는 0.01 내지 5 중량%일 수 있다.

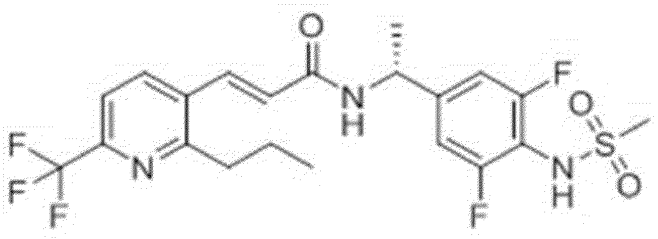
[0058] 또한 본 발명은 화학식 1로 표시되는 화합물 (R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드를 제1 성분으로 포함하는 약학 조성물의 결정형성을 억제하는 방법을 제공하며, 이는 셀룰로오스계 폴리머를 제2 성분으로 추가하는 단계를 포함한다.

[0059] **발명의 실시를 위한 형태**

[0060] **실시예**

[0061] 항목 1. 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 (R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드 및 셀룰로오스계 폴리머를 포함하는 약학 조성물.

[0062] <화학식 1>

[0063] 

[0064] 항목 2. 제1항목에 있어서, 상기 셀룰로오스계 폴리머는 화학식 1 화합물의 결정 형성을 억제하는 것인 약학 조성물.

[0065] 항목 3. 제1항목 또는 제2항목에 있어서, 상기 약학조성물은 광학현미경을 이용하여 100배율 이상에서, 바람직하게는 500배율 이상에서, 보다 바람직하게는 1000배율 이상에서 관찰시 화학식 1 화합물의 결정이 관찰되지 않는 약학 조성물.

[0066] 항목 4. 제3항목에 있어서, 상기 광학현미경은 편광 필터가 장착된 것인 약학 조성물.

[0067] 항목 5. 제1항목 내지 제4항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 셀룰로오스계 폴리머는 하기 (i) 내지 (iii) 중 어느 하나 이상을 특징으로 하는 약학 조성물

[0068] (i) 그 점도가 2 내지 20 mPa·s, 바람직하게는 2 내지 16 mPa·s, 보다 바람직하게는 2 내지 10 mPa·s, 가장 바람직하게는 2 내지 6 mPa·s,

[0069] (ii) 그 함유량이 전체 조성물 중량의 1 내지 5 중량%, 바람직하게는 1 내지 3 중량%, 보다 바람직하게는 2.5 중량%, 또는,

[0070] (iii) 화학식 1로 표시되는 화합물에 대한 중량비가 1 내지 3:1, 바람직하게는 1.5 내지 3:1, 보다 바람직하게는 2 내지 3:1.

[0071] 항목 6. 제1항목 내지 제5항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 셀룰로오스계 폴리머는 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스 및 히프로멜로오스로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 것이거나, 바람직하게는 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스 및 히프로멜로오스로 이루어진

군에서 선택되는 1종 이상의 것이거나, 보다 바람직하게는 히프로멜로오스인 약학 조성물.

[0072] 항목 7. 제1항목 내지 제6항목 중 어느 한 항목에 있어서, 화학식 1 화합물의 용매에 대한 용해도가 100 mg/mL 이상인, 바람직하게는120 mg/mL 이상인, 더욱 바람직하게는150 mg/mL 이상인 용매를 더 포함하는 약학 조성물.

[0073] 항목 8. 제7항목에 있어서, 상기 용매는 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르, 폴리에틸렌글리콜, 2-피롤리돈 및 디메틸설폭시드로 이루어진 군에서 선택되는 1종이상이거나, 바람직하게는 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르 및 폴리에틸렌글리콜로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상이거나, 보다 바람직하게는 폴리에틸렌글리콜인 약학 조성물.

[0074] 항목 9. 제7항목에 있어서, 상기 폴리에틸렌글리콜은 폴리에틸렌글리콜 300 또는 폴리에틸렌글리콜 400인, 바람직하게는 폴리에틸렌글리콜 400인 약학 조성물.

[0075] 항목 10. 제7항목 내지 제9항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기용매는 전체 조성물 중량의 5 내지 20 중량%로, 바람직하게는5 내지 15 중량%로, 보다 바람직하게는8 내지 12 중량%로, 가장 바람직하게는 10 중량%로 포함되는 약학 조성물.

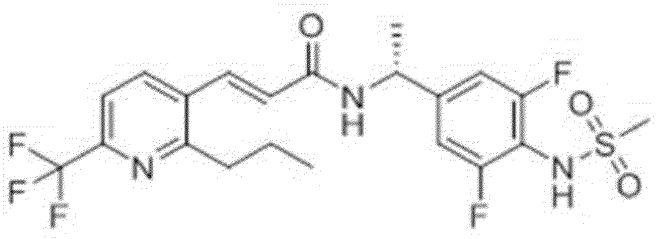
[0076] 항목 11. 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물이 0.1 내지 1.5 중량%로, 바람직하게는0.5 내지 1.2 중량%로, 보다 바람직하게는0.8 내지 1.2 중량% 포함되는 약학 조성물.

[0077] 항목 12. 제1항목 내지 제11항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 약학 조성물은 피부에 적용되는 외용제로 제제화되는 약학 조성물.

[0078] 항목 13. 제1항목 내지 제12항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 약학 조성물은 크림, 젤, 패취, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니멘트제, 파스타제 또는 카타플라스마제 제형으로 제제화되는 약학 조성물.

[0079] 항목 14. 히프로멜로오스를 추가하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 (R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드를 포함하는 약학 조성물에서 화학식 1 화합물의 결정형성을 억제하는 방법.

[0080] <화학식 1>

[0081] 

[0082] 하기 실험예에서 화학식 1 화합물은 (R)-N-[1-(3,5-다이플루오로-4-메테인설폰일아미노-페닐)-에틸]-3-(2-프로필-6-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-아크릴아마이드를 의미한다.

[0083] **예비 실험예 1: 화학식 1 화합물에 적합한 용매 선정**

[0084] 물 뿐만 아니라 오일에도 난용성인 화학식 1 화합물을 가용화할 수 있는 용매를 선정하기 위하여, 하기 표 1에 기재된 다양한 용매를 대상으로 화학식 1 화합물의 용해도 실험을 실시하였다. 용해도가 높은 용매는 용해도가 낮은 용매에 비하여 소량으로 화학식 1 화합물을 용해할 수 있기 때문에, 특히 피부외용제로 제제화시 상대적으로 더욱 많은 함량의 물을 포함할 수 있어 사용감이 더욱 증진될 수 있다.

[0085] 하기 표 1에 기재된 각 용매 1 mL에 과량의 화학식 1 화합물을 넣고 25℃에서 200 rpm으로 흔들어 주면서 (Shaking incubator, SI 600R, JEIO TECH, Korea) 24시간 동안 교반 하였다. 그 후, 10,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하고 상등액을 멤브레인 필터(0.2 μm)를 사용하여 여과한 후, 메탄올로 적당히 희석하여 HPLC로 분석하였다. 분석 결과로부터 화학식 1 화합물의 각 용매에 대한 용해도를 산출하여 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0086]

Chemical name	solubility(mg/mL)
purified water	0.05
diethylene glycol monoethyl ether	288.92

Acetonitrile	108.06
Methanol	177.68
Ethanol	75.32
dimethyl sulfoxide	631.85
polyethylene glycol(PEG) 400	167.73
Miglyol	1.40
ethyl oleat	1.00
corn oil	1.80
dimethylacetamide	80.00
propylene glycol	25.00
polysorbate 80	11.80
caprylocaproyl polyoxyl-8 glycerides	46.70
lauroyl macrogol-32 glycerides	24.10
polyethylene glycol-35 castor oil	2.70
2-pyrrolidinone	212.00
polyoxyl 40 hydrogenated castor oil	36.00
polysorbate 20	47.97
polysorbate 60	35.04
polysorbate 40	37.02
propylene glycol monocaprylate	75.00
octyldodecanol	1.77
oleyl Alcohol	6.32
isopropyl Myristate	1.18
oleic acid	0.43
cocoyl Caprylocaprate	0.46
propylene glycol monolaurate	7.75
oleoyl polyoxyl-6 glycerides	4.36
Glycerol	0.84
polyethylene glycol(PEG) 300	145.73
poloxamer 124	66.69
Triglycerides, Medium Chain	1.9
Triacetin	56.53

[0087] 상기 표 1에서 알 수 있는 바와 같이, 화학식 1 화합물은 디메틸설폭시드(DMSO, Sigma-Aldrich사), 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르(Sigma-Aldrich사), 2-피롤리돈(Aldrich 사), 폴리에틸렌글리콜(PEG, Sanyo사)에 대하여 100 mg/ml이상의 높은 용해도를 나타내어, 화학식 1 화합물에 적합한 용매로 사용될 수 있다. 그러나, 단순히 이 용매만을 활용해서는 제제화하기 어려운데, 그 이유는 수상함량이 높은 조성물에서 화학식 1 화합물의 용해도가 현저히 떨어지기 때문이다. 예를 들어, PEG400 10%(w/w) aqueous solution 에서의 용해도는 약 0.08mg/mL으로 거의 녹지 않는다 (practically insoluble).

[0088] **제조예 1: 본 발명의 참조예 조성물의 제조**

[0089] 1) 셀룰로오스계 폴리머 준비

[0090] 하기 표 2에 기재한 바와 같은 특성을 갖는 8종의 다양한 셀룰로오스계 폴리머 즉, 메틸셀룰로스 (MC, Metolose, Shinetsu사), 하이드록시에틸셀룰로스(HEC, Natrosol, Ashland사), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC, Klucel, Ashland사) LF 및 EF 등급, 히프로멜로오스(Hypromellose, Shinetsu 社) 2910의 3, 4.5, 6, 15 mPa·s 타입을 준비하였다.

표 2

[0091]

	셀룰로오스계 폴리머	Viscosity(mPa·s)
참조예1	MC	12.0-18.0
참조예2	HEC	7.1-13.3
참조예3	HPC LF	6.0-10.0
참조예4	HPC EF	150-400
참조예5	Hypromellose 3	2.4-3.6
참조예6	Hypromellose 4.5	4.0-6.0

참조예7	Hypromellose 6	4.8-7.2
참조예8	Hypromellose 15	12.0-18.0

[0092] 2) 본 발명의 참조예 조성물 1 내지 8의 제조

[0093] 예비 실험예 1에서 적합한 것으로 확인된 용매 중 하나인 PEG400 10g에 화학식 1 화합물 1g을 용해시켜 제1용액을 제조하였다. 상기 표 2에 나타낸 메틸셀룰로스(MC), 하이드록시에틸셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필셀룰로스 (HPC) LF 및 EF 등급, 히프로멜로오스 2910의 3, 4.5, 6 및 15 mPa·s 타입 폴리머 2g을 각각 정제수 87g에 녹여 제2용액을 제조하였다. 제2용액에 제1용액을 적하하여 혼합액 상태의 본 발명의 참조예 조성물 1 내지 8을 제조하였다.

[0094] **제조예 2: 피부 외용제 크림 제조**

[0095] 하기 표3에 기재된 바와 같은 통상의 크림 제형 조성과 제1 성분으로 화학식 1 화합물, 제2성분(셀룰로오스계 폴리머) 및 용매(디에틸렌글리콜 모노에틸에테르, 폴리에틸렌글리콜, 디메틸설폭시드)를 이용하여 피부 외용제용 크림을 제조하였다.

[0096] 하기 표 3의 유상과 수상을 각각 가온하여 준비하고, 화학식 1 화합물을 용매에 용해시켜 준비하였으며, 점증제를 선분산시켜 준비하고, 각 셀룰로오스계 폴리머를 물에 용해시켜 준비하였다.

[0097] 그 후, 상기 유상과 수상을 먼저 65℃ 에서 유화한 후, 물에 용해된 셀룰로오스계 폴리머를 넣어 균질화시킨 다음, 용매에 용해된 화학식 1 화합물을 투입하고, 점증제와 첨가제를 투입한 후 균질화한 후, 35℃ 로 냉각하여 크림 제형의 피부 외용제용 약학 조성물을 제조하였다.

표 3

[0098]

단위:중량%	성분	비교예1	비교예2	비교예3	실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	실시예5	실시예6	실시예7	실시예8	실시예9	실시예10
유상	PEG-30 수소첨가 캐스터오일	3	3	3	3	3	3	3	3	3	0	0	0	0
	중쇄트리글리세라이드	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.5	4.5	4.5	4.5
	세토스테아릴알코올	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.5	3.5	3.5	3.5
	스쿠알란	3	3	3	3	3	3	3	3	3	0	0	0	0
	사이클로메치콘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.5	4.5	4.5	4.5
계면활성제	소르비탄 스테아레이트	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0	0	0	0
	폴리소르베이트 60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	1.5	1.5	1.5
	세테아릴 글루코사이드	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	0	0	0	0
	모노/다이글리세라이드	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	1.5	1.5	1.5
점증제	카보머	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.25	0.25	0.25	0.25
중화제	KOH	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
제1성분	화학식 1 화합물	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
수상	부틸렌글리콜	3	3	3	3	3	3	3	3	3	0	0	0	0
	글리세린	5	5	5	5	5	5	5	5	5	1	1	1	1
	Propylene glycol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5	5	5
	정제수	잔량	잔량	잔량	잔량	잔량	잔량	잔량	잔량	잔량	잔량	잔량	잔량	잔량
용매	polyethylene glycol 300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0
	polyethylene glycol 400	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	0	0
	diethylene glycol monoethyl ether	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0
	DMSO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10

제2 성분	MC	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HEC	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	HPC LF	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	Hypromellose, 3	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2.5	2.5	2.5	2.5
	Hypromellose, 4.5	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	Hypromellose, 6	0	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
첨가제	방부제, 색소, 향료	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량

[0099] 상기 크림 제형 외에 하기 제형에도 화학식 1 화합물을 포함하고 결정형성이 억제된 제형을 제조할 수 있다.

[0100] **제형예 1: 겔**

[0101] 하기 표 4의 조성에 따라 통상적인 방법으로 본 발명의 화학식 1 화합물, 용매(PEG 400) 및 셀룰로오스계 폴리머(Hypromellose 6)를 포함하는 겔을 제조하였다.

표 4

[0102]

성분	중량%
화학식 1 화합물	1
용매(PEG 400)	10
셀룰로오스계 폴리머(Hypromellose 6)	2
알파-케토글루타르산	1.0
나이아신아마이드	1.0
베타-1,3-글루칸	0.1
에틸렌디아민초산나트륨	0.05
글리세린	5.0
카르복시비닐폴리머	0.3
에탄올	5.0
트리에탄올아민	0.3
방부제, 향료	0.1
정제수	잔량

[0103] **제형예 2: 연고제**

[0104] 하기 표 5의 조성에 따라 통상적인 방법으로 본 발명의 화학식 1 화합물, 용매(PEG 400) 및 셀룰로오스계 폴리머(Hypromellose 3)을 포함하는 연고제를 제조하였다.

표 5

[0105]

성분	중량%
화학식 1 화합물	1
용매(PEG 400)	10
셀룰로오스계 폴리머(Hypromellose 3)	2.5
알파-케토글루타르산	1.0
나이아신아마이드	1.0
베타-1,3-글루칸	10.0
밀납	10.0
폴리솔베이트	5.0
피이지 60 경화피마자유	2.0
솔비탄세스퀴올레이트	0.5
바세린	5.0
유동파라핀	10.0
스쿠알란	5.0
쉐어버터	3.0
카프릴릭/카프릭트리글리세라이드	5.0
글리세린	10.0
프로필렌글리콜	10.2

트리에탄올아민	0.2
방부제, 향료	0.1
정제수	잔량

[0106] **제형예 3: 로션제**

[0107] 하기 표 6의 조성에 따라 통상적인 방법으로 본 발명의 화학식 1 화합물, 용매(PEG 400) 및 셀룰로오스계 폴리머(Hypromellose 6)을 포함하는 로션제를 제조하였다.

표 6

[0108]

성분	중량%
화학식 1 화합물	1
용매(PEG 400)	10
셀룰로오스계 폴리머(Hypromellose, 6)	2
Biovaderm (Biova inc.) 가수분해 난각	10.0
쉐어버터	3.0
카프릴릭/카프릭트리글리세라이드	5.0
글리세린	10.0
프로필렌글리콜	10.2
트리에탄올아민	0.2
방부제, 향료	0.1
정제수	잔량

[0109] **실험예 1: 제조예 1 의 조성물의 입도 및 분산안정성**

[0110] 상기 제조예에서 제조된 본 발명의 참조예 조성물 1 내지 8의 입도 및 분산안정성을 측정하였다.

[0111] 입자 크기(Size)는 레이저 입도 분석기(laser particle size analyzer, Zetasizer Nano ZS, Malvern Instruments, Southborough, UK)를 이용하여 동적광산란법(Dynamic Light Scattering)으로 측정하였다. 또한, 분산안정성은 측정기기(Turbiscan AGS, Formulaction, Toulouse, France)를 이용하여 50 ℃의 온도에서 매 2시간씩 24시간 동안 측정하여 TSI(Turbiscan Stability Index)를 산출하였다. 이와 같이, 측정된 입자크기(단위:nm) 및 TSI를 하기 표 7에 기재하였다.

[0112] 본 발명에 사용된 분산 안정성 분석 기술인 Turbiscan은 복합 광 산란(multiple light scattering)을 이용하여 제형의 분산을 광학적으로 측정하는 기술로서, 분산안정성이 저하되는 현상 즉 침강(sedimentation), 크리밍(creaming)과 같은 입자 이동(particle migration)현상과 응집(flocculation), 합체(coalescence)와 같은 입자 크기 변화(particle size variation) 현상을 모두 분석할 수 있어, 다양한 안정성 연구에 활용된다 (Talanta, Volume 50, Issue 2, 13 September 1999, Langmuir, 2004, 20, 9007-9013, Med Chem. 2015 Jun; 11(4): 391-399.). 또한 입자크기가 클수록 결정이 성장됨을 의미하므로, 본 발명에서 측정된 TSI와 size 측정을 통해 약학 조성물의 분산 안정성을 예측할 수 있고, 이로부터 활성 화합물의 결정화 과정을 추론할 수 있다.

표 7

[0113]

	셀룰로오스계 폴리머	Size(nm)	TSI
참조예1	MC	2593.3±317.1	10.2±1.3
참조예2	HEC	1941.5±241.6	11.2 ± 0.6
참조예3	HPC LF	1876.3±238.0	24.2 ± 2.2
참조예4	HPC EF	9095.0±1049.9	40.4 ± 3.5
참조예5	Hypromellose 3	676.6±28.0	6.2 ± 0.6
참조예6	Hypromellose 4.5	1435.6±159.5	9.7 ± 0.9
참조예7	Hypromellose 6	1724.9±176.6	9.9 ± 1.4
참조예8	Hypromellose 15	3229.7±449.7	13.7 ± 2.1

[0114] 상기 표 7로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 참조예 5내지 7은 비교적 작은 입자 크기의 결정을 가지며, TSI도 평균 6 내지 10 정도로 비교적 낮은 것이 확인되었다. 이로부터 히프로멜로오스를 사용한 본 발명의 조성

물은 활성성분인 화학식 1 화합물의 결정형성이 현저히 억제됨을 예상할 수 있었다.

[0115] 반면, 히프로멜로오스 대신 MC및 HEC를 사용한 참조예 조성물 1 내지 2는 입자 크기가 비교적 컸고, HPC를 사용한 참조예 조성물 3 내지 4는 TSI가 상당히 높아 활성성분인 화학식 1 화합물의 결정형성이 억제되지 못함을 예상할 수 있었다.

[0116] 상기 표 7을 참조하면, 셀룰로오스계 폴리머 전체에서 TSI의 경향성은 나타나지 않았으며, 이로부터 화학식 1 화합물과 각 셀룰로오스계 폴리머 사이의 상호 작용(interaction) 측면에서 차이가 있음을 알 수 있다.

[0117] 또한, 동일한 히프로멜로오스를 사용한 경우라도, 히프로멜로오스의 점도가 증가할수록, 조성물 내 활성물질 결정의 크기 및 TSI가 커지는 경향이 있음을 확인하였다.

[0118] 이와 같이, 참조예 1 내지 8의 셀룰로오스계 폴리머는 모두 본 발명 약학 조성물의 활성성분인 화학식 1 화합물의 결정형성 억제 효능을 나타내며, 특히, 셀룰로오스계 폴리머 중에서도 히프로멜로오스의 경우 화학식 1 화합물에 대한 결정형성을 현저히 억제할 것임을 예상할 수 있다.

[0119] **실험예 2: 제조예 1 조성물의 24시간 보관 후 결정석출여부 확인**

[0120] 상기 제조예 1에서 제조된 본 발명의 참조예 조성물 1 내지 8을 각각 40 ℃ 챔버에서 24 시간 동안 보관한 후 결정석출 여부를 광학현미경과 편광필터(Olympus BX50 Microphotographic System, Tokyo, Japan)를 이용하여 관찰하고, 그 결과를 도 1 a 내지 1c에 나타내었다.

[0121] 결정석출여부는 광학현미경 이미지에서 암색의 불규칙한 입자가 관찰되고, 동시에 같은 위치의 편광이미지에서 이방성의 입자가 관찰되었을 때 결정으로 판단하였다.

[0122] 도 1에서 알 수 있는 바와 같이, 셀룰로오스계 폴리머를 사용한 참조예 조성물 1 내지 7은 모두 결정 석출이 억제되는 것을 확인할 수 있다. 특히, 셀룰로오스계 폴리머로서 히프로멜로오스를 사용한 본 발명의 참조예 조성물 5 내지 7에서는 결정 석출이 현저히 억제되는 것을 확인할 수 있다.

[0123] **실험예 3: 제조예 2 조성물의 안정성 확인**

[0124] 상기 제조예 2에서 제조된 셀룰로오스계 폴리머를 포함하는 크림 제형의 조성물들을 가속조건인 40 ℃ 항온 챔버에 2주간 보관한 후, 광학 및 편광 현미경으로 관찰(100배율)하고 그 결과를 도 2a 내지 2d 에 나타내었다.

[0125] 도 2a 내지 2d 로부터 확인할 수 있는 바와 같이, 화학식 1 화합물을 포함하고 셀룰로오스계 폴리머를 포함하지 않은 비교예 3은 화학식 1 화합물을 포함하지 않고 셀룰로오스계 폴리머를 포함하지 않은 비교예 1과 비교할 때, 결정석출을 확인할 수 있었다.

[0126] 반면, MC, HEC 또는 HPC와 같은 셀룰로오스계 폴리머를 사용한 실시예 조성물 1 내지 3은 화학식 1 화합물을 포함하지 않고 셀룰로오스계 폴리머를 포함한 비교예 2와 비교할 때, 결정 석출이 억제되는 것을 확인할 수 있다.

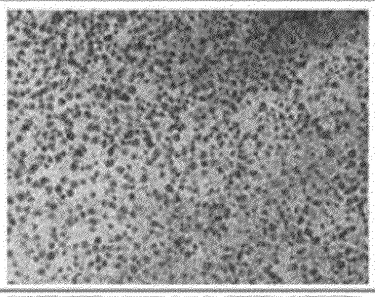
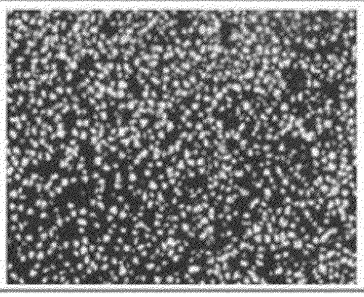
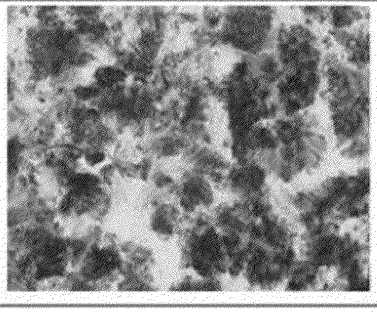
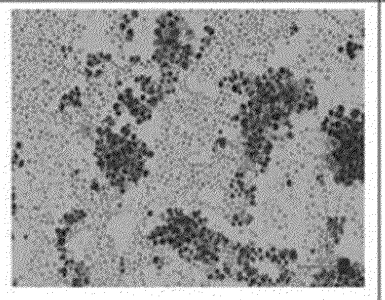
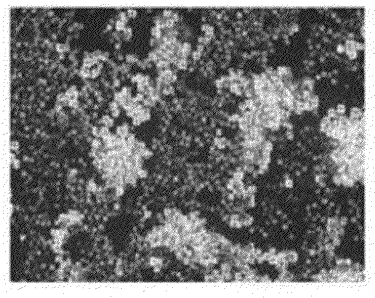
[0127] 또한, 셀룰로오스계 폴리머로서 히프로멜로오스를 사용한 본 발명의 조성물(실시예 조성물 4 내지 7)은 결정석출이 현저히 억제되는 것을 알 수 있다.

[0128] 또한, 셀룰로오스계 폴리머로(Hypromellose, 3)를 동량 사용하되, 용매를 각각 PEG300, PEG400, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 및 DMSO를 사용한 본 발명의 조성물(실시예 7 내지 10)도 역시 결정석출이 현저히 억제되는 것으로 나타났으며, 특히, PEG400을 사용한 실시예 7의 결정석출 억제 효과가 가장 우수한 것을 알 수 있다.

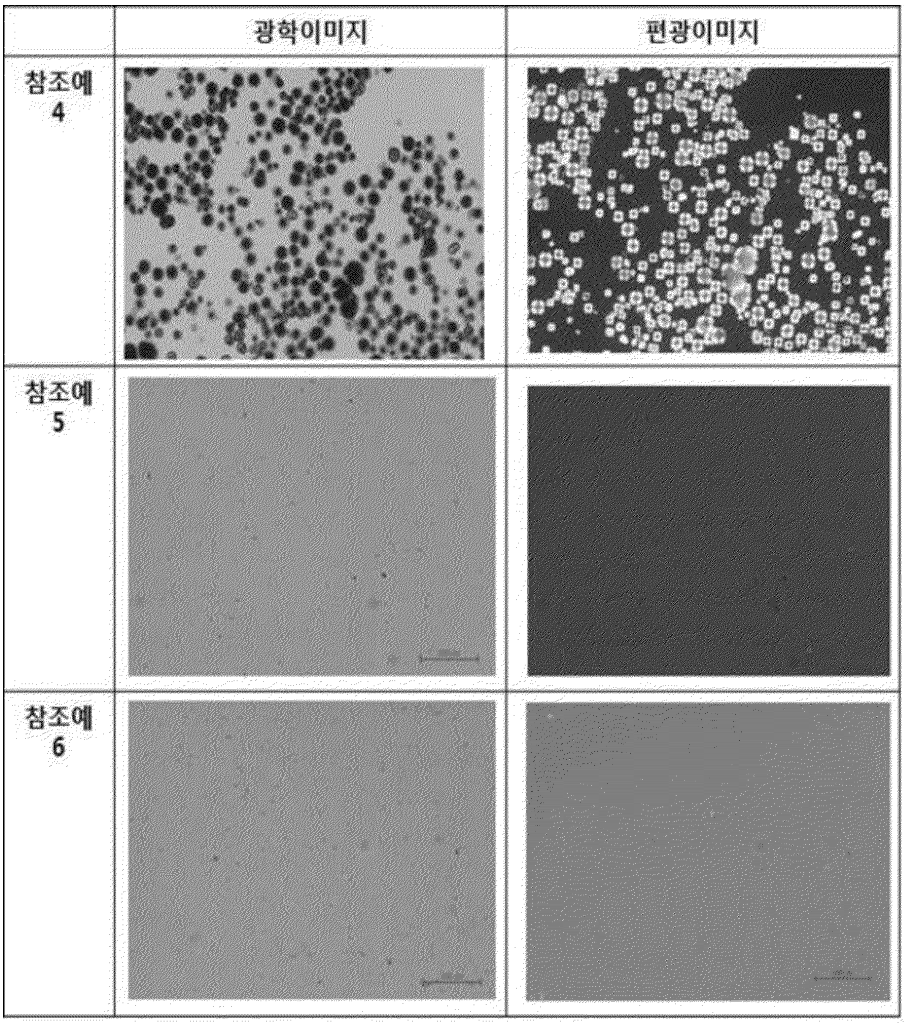
[0129] 추후 계속된 관찰에서 히프로멜로오스를 사용한 본 발명의 실시예 8 조성물은 40 ℃ 항온 챔버에서 6개월 이상 결정형성이 억제됨을 확인하였으며, 장기 보존 조건에서 31개월 동안 결정형성이 억제된 것을 확인할 수 있었다(도 3).

도면

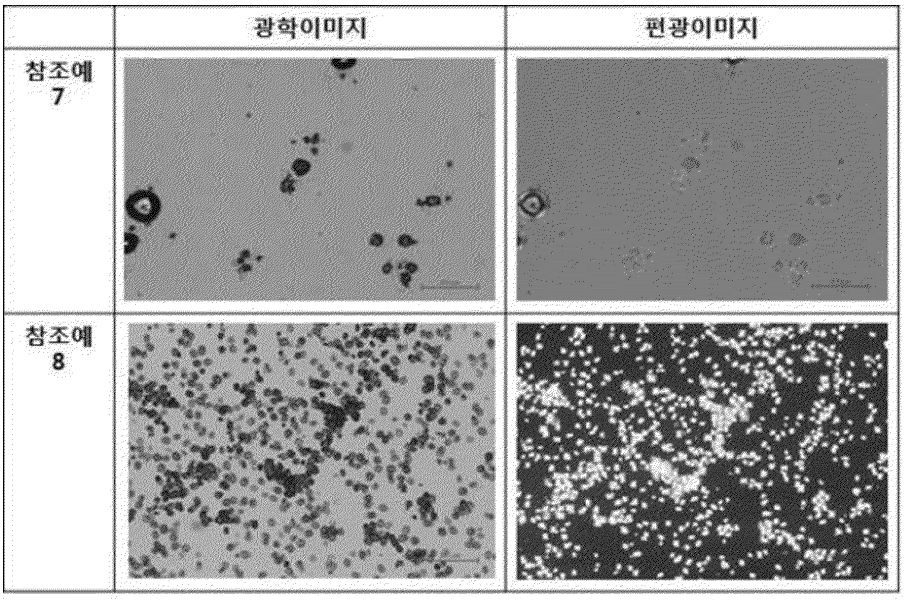
도면1a

	광학이미지	편광이미지
참조예 1		
참조예 2		
참조예3		

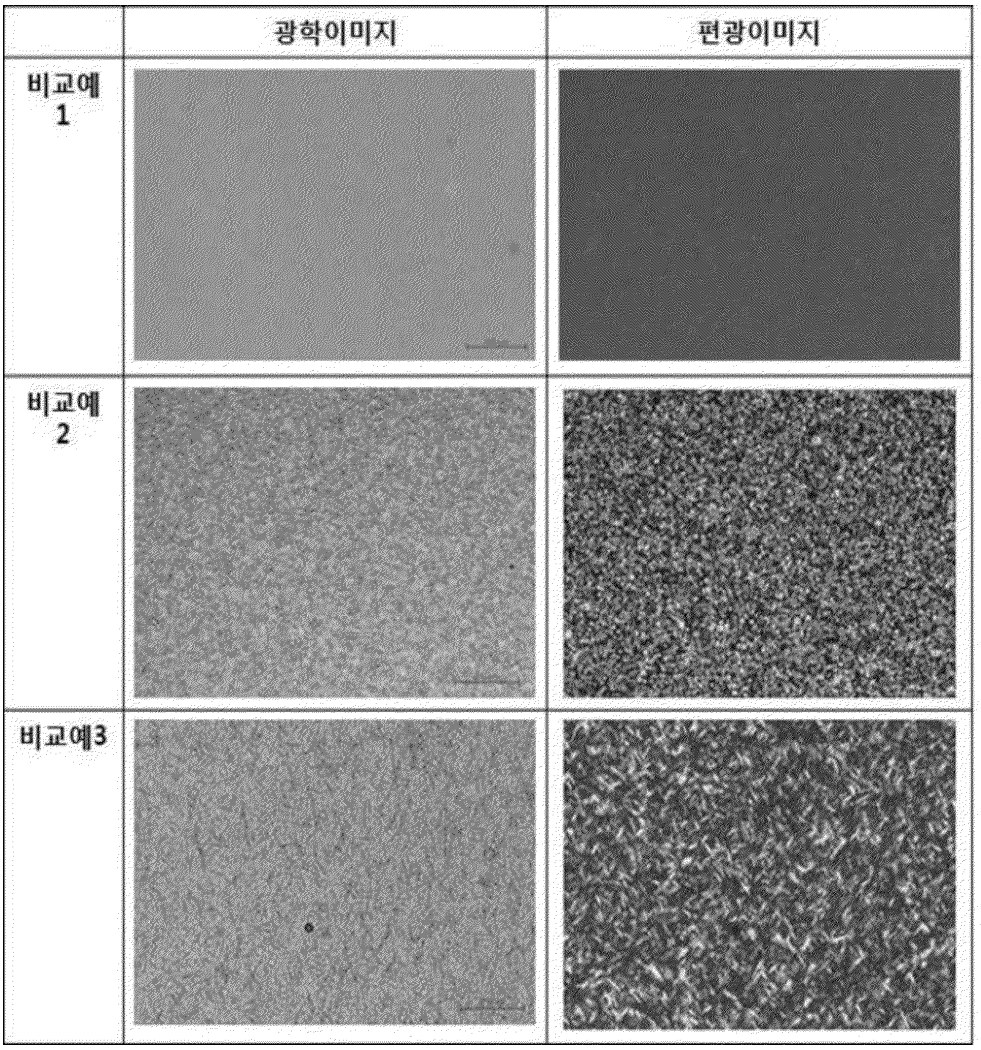
도면1b



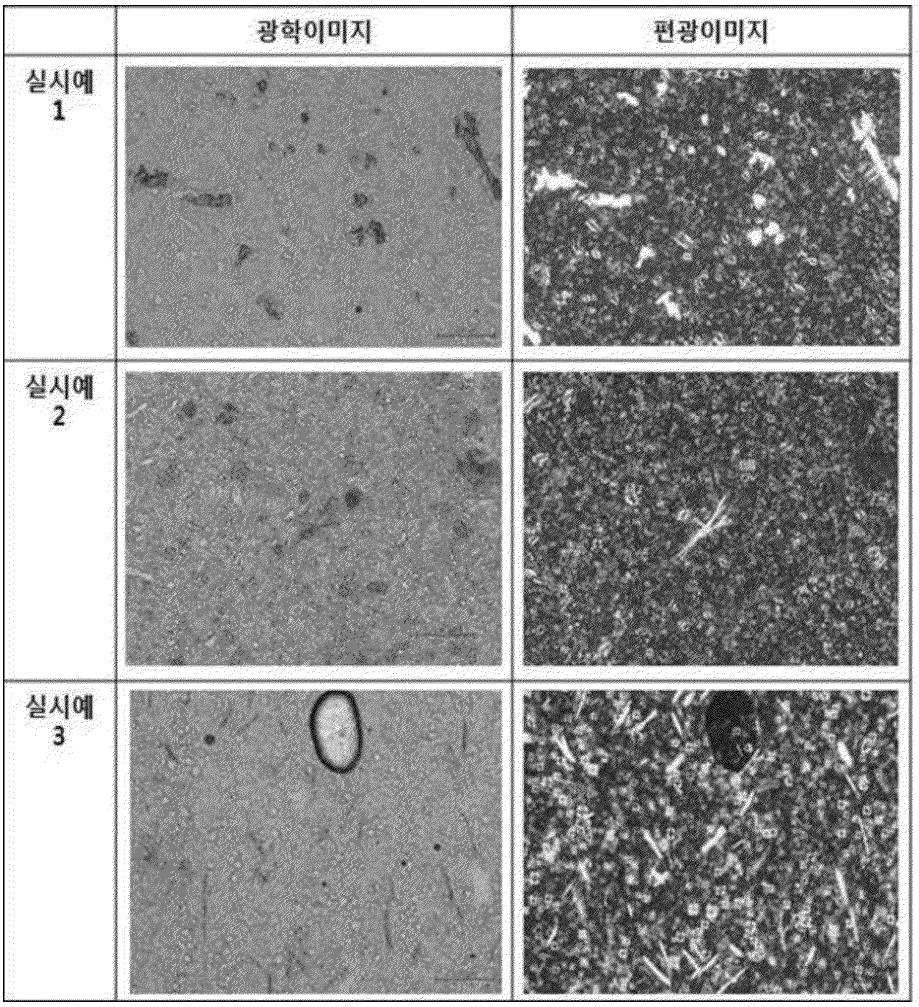
도면1c



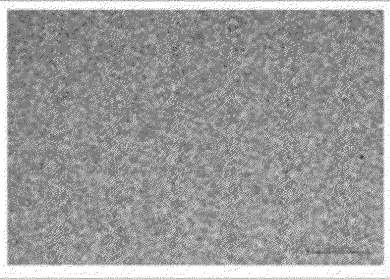
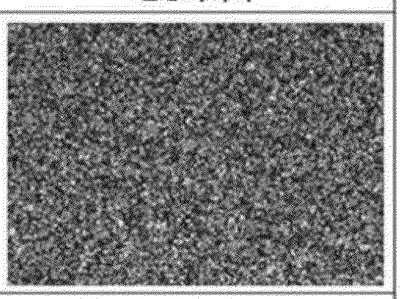
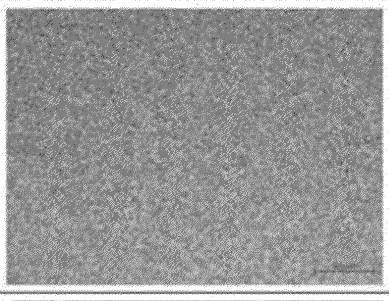
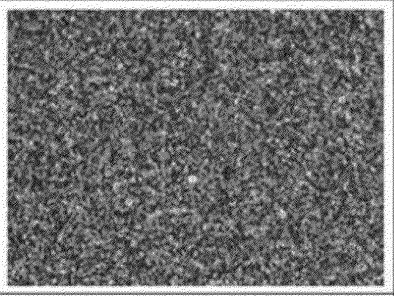
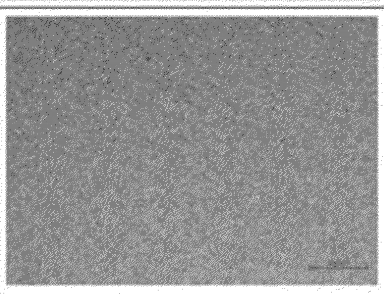
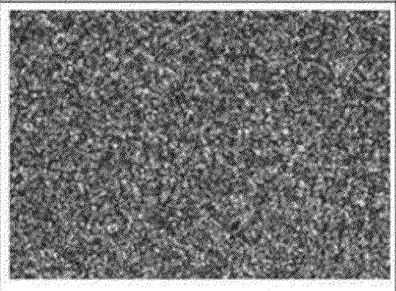
도면2a



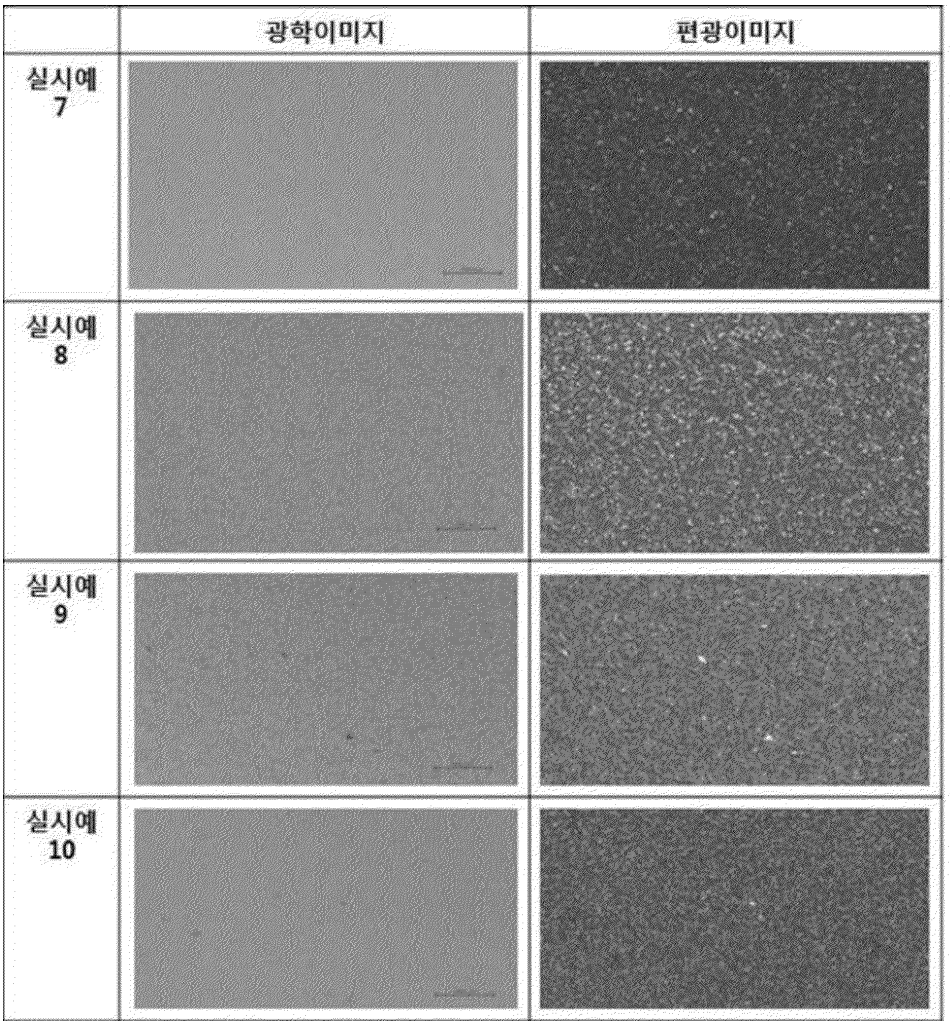
도면2b



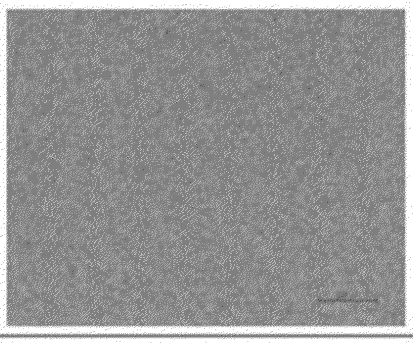
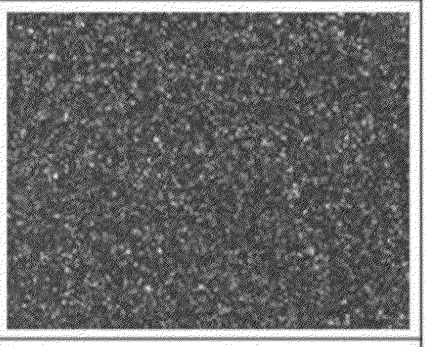
도면2c

	광학이미지	편광이미지
실시예 4		
실시예 5		
실시예 6		

도면2d



도면3

	광학이미지	편광이미지
실시예 8 (24개월)		
실시예 8 (31개월)		