



- (51) 국제특허분류:
A61K 47/38 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/003952
- (22) 국제출원일: 2016년 4월 15일 (15.04.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2015-0054524 2015년 4월 17일 (17.04.2015) KR
- (71) 출원인: 동아제약 주식회사 (DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [KR/KR]; 02587 서울시 동대문구 천호대로 64, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 손미원 (SOHN, Mi Won); 16822 경기도 용인시 수지구 동천로 113 번길 10, 1201 동 1402 호, Gyeonggi-do (KR). 전준호 (JUN, Joon Ho); 17073 경기도 용인시 기흥구 금화로 11 번길 9, 601 동 414 호, Gyeonggi-do (KR). 한상덕 (HAN, Sang Dug); 16951 경기도 용인시 기흥구 흥덕중앙로 105 번길 24 1008 동 2002 호, Gyeonggi-do (KR). 유재영 (YU, Jae Young); 17081 경기도 용인시 기흥구 한보라 1로 91, 605 동 1502 호, Gyeonggi-do (KR). 구완성 (Ku, Wan Sung); 14075 경기도 안양시 동안구 동안로 102, 205 동 208

호, Gyeonggi-do (KR). 최성락 (CHOI, Sung Rak); 22224 인천시 남구 한나루로 370-12, Incheon (KR).

- (74) 대리인: 유미특허법인 (YOU ME PATENT & LAW FIRM); 06134 서울시 강남구 테헤란로 115, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, 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.

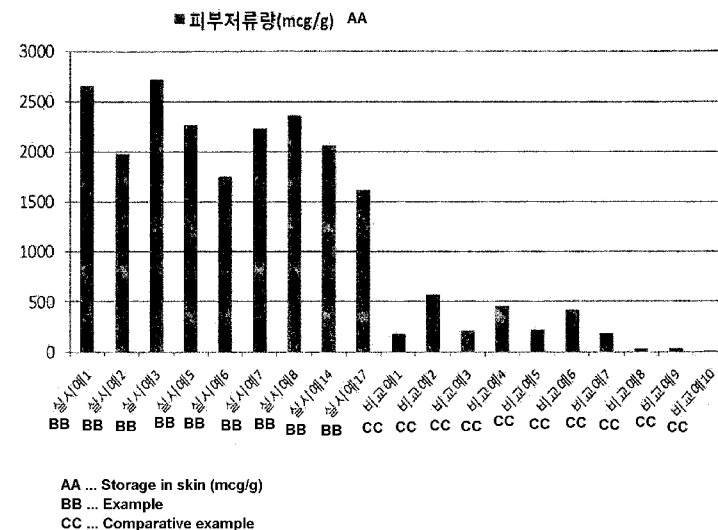
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,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

[다음 쪽 계속]

(54) Title: TRANSDERMAL PREPARATION CONTAINING ANTIFUNGAL ACTIVE MATERIAL

(54) 발명의 명칭 : 항진균성 활성물질을 포함하는 경피 제제

[Fig. 1]



(57) Abstract: The present invention relates to a transdermal pharmaceutical composition containing an antifungal active material, a hydrophilic film forming agent, and a hydrophilic solvent, and to a method for preparing the same. The antifungal active material is allowed to permeate deep into the skin at a high concentration, leading to excellent effects in drug-impermeable chronic keratinous skin, intractable trichophytosis, and the like; the drug is allowed to be absorbed into the skin at a high concentration, thereby decreasing the number of times of administration; a hydrophilic film is formed on a lesion site, thereby delivering the drug in a short time; and the formed film is washed easily with water, thereby reducing the use inconvenience in that the film is not washed easily.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]



OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

청구범위 보장 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

본 발명은 항진균성 활성물질, 친수성 필름 형성제 및 친수성 용제를 포함하는 경피용 약학 조성물 및 그의 제조방법에 대한 것으로서, 항진균성 활성물질을 피부 내 고농도로 깊숙이 침투시켜 약물투과가 잘되지 않는 만성 각화형 피부, 또는 난치성 백선증 등에도 효과가 우수할 뿐만 아니라, 피부내 고농도로 약물을 흡수시켜 투여횟수를 감소시키고, 병소 부위에 친수성 필름을 형성하여 단시간에 약물을 전달하고 물에 잘 세척되므로 생성된 필름이 잘 씻기지 않는 사용상 불편함을 줄일 수 있다.

【명세서】

【발명의 명칭】

항진균성 활성물질을 포함하는 경피 제제

5 【기술분야】

본 발명은 항진균성 활성물질을 포함하는 경피 제제 및 그의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 자세하게는 항진균성 활성물질의 피부 투과량을 증가시키고, 투여횟수 감소 및 물세척이 용이한 항진균성 경피흡수 제제 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

10

【배경기술】

피부사상균증(dermatophytosis) 또는 백선 (tinea)은 피부사상균(dermatophytes)이 표피의 각질층 또는 피모, 손톱 등에 기생해서 생기는 피부표층 진균증의 총칭이다. 세계 인구 약 20%가 피부사상균증을 가지고 있고, 유럽 전체인구중 15 3분의 1이 족부백선증 환자인 것이 보고되어 있을 정도로 피부사상균증은 흔한 질병이며, 상대적으로 젊은 세대보다는 노인층에서 좀더 그 유병율이 높으므로, 고령화 세대로 가는 현재 시점에서 피부사상균증은 흔하고 치료해야 할 필요성이 점점 커지게 될 중요한 질병이다.

피부사상균증은 발생부위에 따라서 족부백선(Tinea pedis), 수부백선(Tinea 20 mannum), 두부백선(Tinea capitis), 고부백선(Tinea cruris), 체부백선(Tinea corporis)으로 구분된다. 그 중 족부 또는 수부백선은 임상적 증상에 따라 지간형, 과각질형, 소수포형으로 나뉘는데 과각질형 백선의 경우 가려움증의 증상은 거의 없으나 만성적이며 두꺼워진 각질로 인해 약물의 침투가 어려워 치료가 잘되지 않는다.

25 이러한 피부사상균증은 항진균제(Antifungal agent)를 경구 혹은 국소로 투여함으로써 치료한다. 경구로 치료하는 약물은 이트라코나졸, 플루코나졸, 테르비나핀등이 있고, 해당약물을 경구로 투여할 경우 일부 환자에서 간기능 이상 등의 간독성이 있어 약물 복용 동안 간기능을 체크해야 하는 불편한 점이 있다.

30 클로트리마졸, 테르비나핀, 부테나핀, 루리코나졸, 케토코나졸 같은 제품이 국소형 치료제로 사용되고 있으며, 국소적으로 투여되므로, 간대사를 거치지 않아

간독성이 없는 것이 장점이지만, 진균 감염정도가 심하거나 만성화되어
과각질화된 경우 약물의 경피전달이 어려워 매우 장기간 투여하여도 그 효과가
미약하다는 단점이 있다.

경구적으로 투여할 때와 같이 약물을 피부 조직에 잘 전달되도록 약물을
5 효과적으로 국소적 투여하여 간독성과 같은 전신노출 부작용이 적은 제품을
만드는 것은 국소형 의약품을 개발하는 당업자의 중요한 과제이다. 또한,
각질화가 진행되어 약물투과가 어려운 피부에도 약물을 병소까지 전달하여
약물의 경구 복용할 때와 같이 피부 진균증을 치료하게 하는 것은 안전하고
효과적인 약물을 개발해야 하는 당업자의 중요한 과제이다.

10 그러므로 국소적으로 항진균성 약물의 전달을 극대화하고, 투여 횟수를
줄여 질환을 좀더 유효하게 치료하기 위한 다양한 시도들이 행하여져 왔다.

대한민국 특허공보 1996-0009415에는 항진균성 물질로서 크로코나졸을
포함하고 에틸아크릴레이트-메틸메타크릴레이트 공중합체를 포함하여 피막을
형성하여 약효를 장시간 지속하는 무좀 치료용 약학조성물이 개시되어 있다.

15 대한민국 특허공보 10-1333892에는 테르비나핀 또는 그의 염을 함유하고,
히드록시알킬셀룰로오스와 아크릴레이트 공중합체의 혼합물로 이루어진 필름
형성제 및 용매로 이루어져 1회 도포로 50% 이상의 진균학적인 치유율을
제공하는 항진균성 조성물이 개시되어 있다.

대한민국 특허공보 10-0979347에는 테르비나핀 또는 그의 염을 함유하고,
20 피부 도포시 피막을 형성하는 트리메틸실옥시실리케이트를 포함하는 속효성의
서방성 항진균 조성물이 개시되어 있다. 상기 발명은 누드 마우스 피부를 장착한
Franz Diffusion cell에서 라미실원스(Lamisil Once, Novartis AG) 대비하여 초기
(12시간이내) 10배 이상, 후기(72시간 이내) 3~4 배 이상 투과량이 증가되었다.

대한민국 공개특허공보 2012-0056314에는 테르비나핀 또는 그의 염을
25 함유하고 필름 형성제, 용매와 피부 저류 개선제를 포함하며, 상기 피부 저류
개선제로서 우레아, 1-도데실우레아 또는 1,3 도데실우레아로 이루어진 군으로부터
1종 이상 을 포함하는 국소 항진균 조성물이 개시되어 있다. 상기 문헌은 우레아
또는 1-도데실우레아를 함유하여 라미실원스(Lamisil Once, Novartis AG) 대비 초기
피부 투과력을 현저히 증가시키거나 피부 침적량을 약 3~6배 증가시킨 것을
30 특징으로 한다. 하지만 이러한 우레아 같은 투과 촉진제는 통증 및 열감과 같은

자극증상이나 과민증, 피부의 습진화 및 작열감과 같은 부작용을 야기하는 문제점이 있다.

상기 특허문헌에 기재된 바와 같이, 항진균성 활성물질의 피부부착시간을 증가시켜 약효를 지속하거나, 투여 횟수를 줄여도 동등효과를 나타나게 하거나, 5 피부투과율을 높려 약효를 증가시키고자 하는 시도들이 다수 행해져 왔다. 그러나, 항진균성 활성물질의 피부 투과력이 극대화되며 피부 저류량을 증가시키고, 투여횟수 감소 및 물세척이 용이한 항진균성 경피흡수 제제에 관한 개발이 필요하며, 또한 백선 또는 만성 각화형 무좀 등 약물 흡수가 어려운 과각화 피부에서의 피부투과증가를 증가시킨 시도는 없었으므로, 상기 특성을 갖는 약학 10 조성물에 대한 개발이 요구된다.

【발명의 상세한 설명】

【기술적 과제】

본 발명의 일예는 우레아 같은 투과촉진제 없이 정상피부에서 활성물질의 15 피부투과력이 증가시켜 피부 저류량을 증가시키고, 백선 또는 만성각화형 무좀 등 약물 흡수가 어려운 과각질화된 피부에서 약물 전달이 우수한 항진균성 경피 제제 및 이의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

【기술적 해결방법】

20 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 항진균성 활성물질, 친수성 필름 형성제 및 친수성 용제를 포함하는 항진균성 경피용 약학 조성물 및 그의 제조방법을 제공한다.

본 발명에 따른 항진균성 경피용 약학 조성물은 종래 항진균제를 포함하는 경피제제에서 활성성분의 피부 투과도 및/또는 피부 저류량을 25 증가시키기 위해 사용하던 우레아 같은 투과촉진제를 포함하지 않으며, 항진균성 활성성분을 제외한 다양한 소수성 부형제, 소수성 유화제 등과 같은 소수성 첨가제의 함량을 전체 약학 조성물 100중량%중 1중량% 미만으로 포함하거나 바람직하게는 포함하지 않는다.

본 발명에 따른 항진균성 경피용 약학 조성물은 항진균성 활성물질을 30 피부 내 고농도로 깊숙히 침투시켜 약물투과가 잘되지 않는 난치성 백선증

및/또는 만성 각화형 무좀 등과 같은 각화피부에도 효과가 우수할 뿐만 아니라, 피부내 고농도로 약물을 흡수시켜 투여횟수를 감소시키고, 병소 부위에 친수성 필름을 형성하여 단시간에 약물을 전달하고 물에 잘 세척되므로 생성된 필름이 잘 씻기지 않는 사용상 불편함을 줄일 수 있다.

- 5 본 발명에 따라, 항진균성 활성물질, 친수성 필름 형성제 및 친수성 용제를 포함하는 항진균성 경피용 조성물을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 단계를 포함하는 정상피부에서 활성물질의 피부 투과력이 증가시켜 피부 저류량을 증가시키고, 백선 또는 만성각화형 무좀 등 약물 흡수가 어려운 과각질화된 피부에서 약물의 피부 투과를 증가시키는 방법에 관한 것이다.

10

이하, 본 발명을 더욱 자세히 설명하고자 한다.

본 발명의 항진균성 경피용 약학 조성물은 항진균성 활성물질, 친수성 필름 형성제, 친수성 용제 및 상기 항진균성 활성물질이 아닌 소수성 첨가제를 포함한다.

15

본 발명에 따른 조성물은 적어도 하나 이상의 항진균성 활성물질을 포함할 수 있으며, 항진균성 활성물질은 소수성일 수 있다. 상기 항진균성 활성물질은 그 자체 유리 산 또는 염기일 수 있고, 이의 염의 형태일 수도 있다.

20

예를 들면, 상기 항진균성 활성물질은 -하이드록시-2-피리돈 화합물 및 이들의 염, 폴리엔 유도체, 알릴아민 유도체 또는 트리아졸 유도체 및 이들의 염일 수 있다. 구체적으로, 1-하이드록시-2-피리돈 화합물 및 이들의 염으로, 예를 들면 시클로피록스, 시클로피록스 올라민, 킬로피록스 등이 있다. 이미다졸 유도체로, 예를 들면 클로트리마졸, 에코나졸, 이소코나졸, 케토코나졸, 미코나졸, 티오코나졸, 비포나졸, 펜티코나졸, 옥시코나졸, 부토코나졸, 세르타코나졸, 술코나졸, 루리코나졸, 오모코나졸이 있다. 폴리엔 유도체로, 예를 들면, 니스타틴, 25 나타마이신, 암포테리신이 있다. 알릴아민 유도체로, 예를 들면 나프타핀, 테르비나핀, 부테나핀, 아모롤핀이 있다. 트리아졸 유도체 및 이들의 염으로, 예를 들면 알바코나졸, 에피코나졸, 플루코나졸, 이트라코나졸, 이사부코나졸, 라부코나졸, 포사코나졸, 보리코나졸 및 테르코나졸이 있다. 이 외에도 아바편진, 카스포편진, 아니둘라편진, 미카편진, 안식향산, 하로프로진, 운데실렌산,

30

그리세오폴빈, 톨나프테이트 및 플루시토신으로 이루어진 군에서 선택된 1종

이상을 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 항진균제의 바람직한 일예는, 테르비나핀, 부테나핀, 케토코나졸, 클로트리마졸, 시클로피록스 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

- 5 본 발명에 따른 조성물은 전체 조성물 100 중량부를 기준으로 항진균성 활성물질 0.01 내지 20 중량부, 예를 들면 0.1 내지 10 중량부 또는 0.2 내지 5 중량부로 포함할 수 있다.

- 본 발명에 따른 조성물은 항진균성 활성물질 외에도 진균 감염으로 인한 증상을 치료하기 위한 추가 활성물질을 함유할 수 있다. 예를 들면 병소 부위를
10 마취하여 통증을 완화하는 리도카인, 벤조카인 및 디부카인 등과 같은 국소마취제, 크로타미톤과 같은 가려움증 억제제, 히스타민을 억제하여 염증반응을 줄여주는 디펜히드라민 등과 같은 항히스타민제, 강력히 염증을 억제하는 에녹솔론, 글리시리진산, 감초추출물, 히드로코티손, 베타메타손과 같은 스테로이드 혹은
15 스테로이드 유사물질, 실온에서 쉽게 휘발하여 상쾌함을 주며 가려움, 염증을 제거하는 멘톨, 캄파, 유칼립톨 등과 같은 활성물질을 추가적으로 함유할 수 있다. 예를 들면, 상기 약학 조성물은 리도카인, 크로타미톤, 글리시리진산디칼륨, 에녹솔론, 디펜히드라민, 디펜히드라민염산염, 티몰, 및 L-멘톨로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 활성물질을 추가로 포함할 수 있다.

- 본 발명의 항진균성 경피용 약학 조성물은 친수성 필름 형성제를
20 포함하며, 피부 내 고농도로 약물을 흡수시켜 투여횟수를 감소시키고, 병소 부위에 친수성 필름을 형성하여 단시간에 약물을 전달하고 물에 잘 세척되므로 생성된 필름이 잘 씻기지 않는 사용상 불편함을 줄일 수 있다.

- 본 발명에 따른 조성물은 적어도 하나의 친수성 필름 형성제를 포함하며, 필름 형성제는 피부 위에 필름을 형성하여 밀봉포대법(Occlusive Dressing
25 Technique)과 같이 피부 내로 약물흡수를 증가시킬 수 있으며, 피부의 수분증발을 방지하여 결합조직을 느슨하게 하여 활성물질의 피부 내 전달을 극대화할 수 있게 한다. 또한 약물을 포함한 제형이 접촉하는 사물에 묻지 않으므로 약물의 손실을 최소화할 수 있다. 본 발명에 따른 친수성 필름 형성제는 친수성 폴리머일 수 있으며, 친수성 폴리머라 함은 수용성 폴리머를 포함하며, 단위 분자내에
30 극성이거나 전하를 띄는 관능기를 가지고 있어 물에 녹는 폴리머를 말한다.

본 발명에 적용 가능한 친수성 필름 형성제는 친수성 또는 수용성 셀룰로오스 유도체, 키토산 및 키토산 유도체, 폴록사머, 폴리옥시프로필렌과 폴리옥시에틸렌의 공중합체, 비닐카프로락탐/비닐피롤리돈/디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, 잔탄검, 아카시아검 및 로커스트콩검으로 이루어지는 군에서

5 선택된 1종 이상일 수 있다. 상기 친수성 셀룰로오스 유도체는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 히드록시에틸셀룰로오스를 포함한다. 상기 친수성 필름 형성제로서 키토산을 사용하는 경우, 약학 조성물은 키토산 용해를 위한 락트산과 같은 산을 추가로 포함할 수 있다.

- 10 바람직하게는, 본원발명은 친수성 필름 형성제로서 키토산, 폴록사머, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스 및 히드록시에틸셀룰로오스로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 조성물은 전체 조성물 100 중량부를 기준으로 친수성 필름 형성제를 0.5 내지 20 중량부, 예를 들면 0.5 내지 18, 또는 0.5 내지 10

15 중량부로 포함할 수 있다.

종래에 항진균성 경피 제제의 경우, 피부에 형성된 필름이 세척되는 것을 방지하고 활성물질의 지속적인 전달을 위해 필름 형성제로서 수불용성 폴리머 또는 소수성 폴리머를 주로 사용해 왔다. 본 발명자들은, 상기 수불용성 폴리머를 비롯한 소수성 첨가제는 소수성인 항진균성 약물을 피부에 전달하기 보다는

20 오히려 필름 내에 약물을 머무르게 하여 피부 흡수를 현저히 떨어뜨린다는 것을 알게 되었으며, *in vitro* 시험이 아닌 실제 피부에서는 약물 전달은 초기 수시간 내에 진행되므로 세척하기 어려운 소수성 첨가제를 1중량% 미만으로 사용 또는 사용할 필요가 없음을 밝히고 본 발명을 완성하게 되었다.

소수성 물질이란 비극성인 성질을 가져 극성 용매보다는 비극성 용매에

25 잘 용해되며 친수성 용제에는 거의 용해되지 않는 물질을 말한다. 본 발명에 있어서, 소수성 첨가제는 소수성 성질을 갖는 약학적으로 허용 가능한 첨가제일 수 있으며 소수성 활성물질 또는 유효성분은 포함하지 않으며, 예를 들면, 상기 소수성 첨가제는 소수성 담체, 소수성 유화제, 소수성 유화 보조제, 소수성 부형제, 소수성 필름 형성제, 및 소수성 결합제 등으로 이루어지는 군에서 선택된 1종

30 이상을 포함할 수 있다.

- 구체적인 소수성 첨가제의 예는 황납, 백납, 바세린(Petrolatum), 미네랄오일, 파라핀, 라놀린, 피미자유, 올리브유, 카놀라유, 옥배유, 해바라기유등과 같은 오일류; 라우릴알코올, 미리스틸알코올, 세틸알코올, 스테아릴알코올, 세토스테아릴알코올, 베헤닐 알코올등과 같은 지방산 알코올류, 카프르산, 라우르산,
- 5 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키드산, 베헨산, 알파리노렌산, 올레산, 감마리노렌산, 에이코펜타엔산 등과 같은 지방산, 이소프로필미리스테이트, 프로피온산미스테이트, 이소프로필팔미테이트, 글리세릴모노올리에이트, 글리세릴모노스테아레이트, 글리세릴팔미토스테아레이트, 글리세릴베헤네이트, 세틸팔미테이트, 옥틸도데카놀, 중쇄지방산트리글리세라이드,
- 10 장쇄지방산트리글리세라이드(Hard fat)등과 같은 지방산에스테르, 디메치콘, 메틸트리메치콘과, 시클로메티콘, 디메치코놀, 하이드로젠디메치콘, 메치콘과 같은 실론산 화합물, 알킬 올레핀산, 알킬올레핀산 에스테르 공중합체, 아미드/올레핀산, 아미드/올레핀산 공중합체, 폴리비닐아세테이트, 에틸셀룰로오스, 아크릴레이트 중합체 또는 아크릴레이트 공중합체로서 알킬아크릴레이트 공중합체,
- 15 옥틸아크릴아미드, 아크릴아미드/아크릴레이트 공중합체, 옥틸프로펜아미드 아크릴레이트 공중합체, 에틸아크릴레이트/메타크릴레이트공중합체, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체, PVM/MA 공중합체, PVP/VA 공중합체, PVA, 메틸비닐에테르와 말레산 에틸말리에이트, 이소프로필말리에이트 및 부틸말리에이트의 공중합체, 셀락,
- 20 히드록시프로필셀룰로오스프탈레이트, 히드록시프로필셀룰로오스아세테이트석시네이트, 아크릴레이트/디메티콘 코폴리머, 트리메틸실록시 실리케이트, 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트, 폴리소르베이트 60 및 소르비탈모노소르베이트로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있다.
- 25 바람직하게는 상기 소수성 첨가제는, 파라핀, 세토스테아릴 알코올, 이소프로필미리스테이트, 세틸팔미테이트, 디메치콘, 폴리소르베이트 60, 소르비탈모노소르베이트, 아크릴아미드/아크릴레이트 공중합체, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, PVM/MA 공중합체, 트리메틸실록시 실리케이트 및 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트으로 이루어진 군에서
- 30 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

상기 소수성 첨가제는 항진균성 활성물질을 소수성 물질에 녹여 피부로의 이동을 저해하므로 소수성 첨가제의 양은 제한되어야 하며 그 양은 바람직하게는 약학 조성물 전체 중량기준으로 1 중량% 미만이어야 한다.

본 발명에 따른 조성물에서 상기 소수성 첨가제는 상기 항진균성 물질을 포함하지 않고, 전체 조성물 100 중량%를 기준으로 항진균성 활성물질이 아닌 소수성 첨가제가 1 중량% 미만, 예를 들면, 0.5 중량% 이하, 0.1 중량% 이하, 0.05 중량% 이하, 0.001 중량% 이하로 포함할 수 있으며, 바람직하게는 본 발명에 따른 조성물은 상기 소수성 첨가제를 포함하지 않는다.

본 발명에 따른 조성물은 항진균성 활성물질 및 필름 형성제를 용해하기 위한 용제가 필요하며, 예로는 물, 탄소수 1-6의 저급 알코올 및 아세톤으로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으며, 상기 저급 알코올은 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, 2-메틸-1-프로판올, 1-펜탄올, 3-메틸-1부탄올일 수 있다. 바람직하게는, 상기 용제는 알코올과 물의 혼합물일 수 있다.

본 발명에 따른 용제는 활성물질과 필름 형성제를 용해하기에 충분한 양으로서 20 내지 99 중량부, 예를 들면, 60 내지 99 중량부 또는 60 내지 98중량부일 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 위의 필수적인 구성성분 이외에도 투여하기 편리하고, 사용감을 개선하며, 제제 안정성을 높이고, 약물침투를 높일 수 있는 추가적이며 당업계에서 통상적으로 사용하는 가소제, 점증제, 계면활성제, 보조용해제, 보존제, 착향제 등을 추가로 함유할 수 있으며, 그 예는 Handbook of Pharmaceutical Excipients 7th edition (Raymond C. Rowe저)에 잘 예시되어 있다.

본 발명에 따른 경피 제제의 약물 투과량을 정상피부 및 과각질화 피부에 대해서 측정할 수 있으며, 측정대상 피부의 단위 그램(g)당 약물량을 측정한 것을 약물의 피부 저류량(mcg/g)으로, 또는 피부의 단위 면적(cm²)당 투과한 약물량을 측정된 것을 약물의 피부 누적 투과량 (mcg/cm²)으로 표시할 수 있다. 상기 약물의 피부 저류량 또는 피부 누적 투과량은 본 기술분야의 당업자에게 알려진 다양한 방법으로 수행할 수 있다.

예를 들면, 본 발명에 경피 제제의 약물 투과량을 정상 피부조직, 예를 들면 돼지 피부를 사용하여 측정할 수 있으며, 구체적으로 지름 9mm의 Franz-diffusion cell에 돼지 피부를 넣고, 1% 농도의 본 발명에 따른 조성물

300mg을 공여자(donor)에 주입하고, pH 5.8 PBS 5ml를 수여자(receptor)에 채우고 교반하면서, 해당 시간에 피부층 일부를 잘라, Cell-lyser로 분쇄한 후 피부 중 남아있는 활성물질을 HPLC로 정량하여, 피부중에 전달된 항진균성 활성물질을 정량하였다. 상기 정량된 때 피부 저류량이 600 (mcg/g)이상, 예를 들면 1000 (mcg/g)이상, 1500 (mcg/g)이상일 수 있다. 또한 피부 저류량은 600 (mcg/g)이상 내지 3000 (mcg/g) 이하, 1000 (mcg/g)이상 내지 3000 (mcg/g)이하, 1500 (mcg/g)이상 내지 3000 (mcg/g)이하일 수 있다.

본 발명에 따른 항진균성 경피 제제는 항진균성 활성물질을 피부 내 고농도로 깊게 침투시켜 약물투과가 잘되지 않는 만성 각화형 무좀 또는 백선 등에도 적용될 수 있다.

또 다른 예로서, 본 발명에 경피 제제의 약물 투과량을 각질화된 피부조직, 예를 들면 각질화를 유발한 마우스 피부를 이용하여 측정할 수 있으며, 구체적으로, 각질을 유발한 NC/Nga 마우스에 피부를 잘라, 지름 9mm의 Franz-diffusion cell에 피부를 넣고, 1% 농도의 본 발명에 따른 조성물 300mg을 공여자(donor)에 주입하고, 50% EtOH 5ml를 수여자(receptor)에 채우고 교반하면서, 해당 시간에 수여자(receptor)로부터 시료를 취해, HPLC 사용하여 피부를 투과한 항진균성 활성물질을 정량한다. 상기 정량된 피부 누적투과량은, 본 발명에 따른 경피제제를 적용하여 24시간째에 측정한 약물의 피부 누적 투과량은 600 (mcg/cm²)이상, 또는 1000(mcg/cm²)이상일 수 있다.

【발명의 효과】

본 발명에 따른 항진균성 활성물질을 포함하는 경피 흡수 제제는 항진균성 활성물질을 피부 내 고농도로 깊게 침투시켜 약물투과가 잘되지 않는 만성 각화형 무좀 또는 백선 등에 치료 효과를 높일 수 있으며, 활성물질을 피부내 고농도로 유지함으로써 매일 투여해야 하는 번거로움을 줄일 수 있으며, 병소 부위에 친수성 필름을 형성하고 단시간에 약물을 전달하고 물에 용이하게 세척되므로, 긴 시간 동안 세척하지 않아야 하거나, 필름 세척의 어려움을 줄일 수 있다.

【도면의 간단한 설명】

도 1 은 본 발명의 실시예와 비교예에 따른 경피 제제의 피부 저류량을
 돼지 피부를 이용하여 측정한 결과를 보여주는 그래프이다.

도 2 은 본 발명의 실시예에 따른 경피 제제와 비교예에 따른 경피
 제제의 과각질화된 피부에서의 피부 투과도를 비교한 것이다.

5

【발명의 실시를 위한 최선의 형태】

이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을
 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다

10 실시예 1-4: 항진균성 경피제제의 제조(1)

표 1에 나타낸 성분 및 배합비로 항진균성 경피제제를 제조하였으며,
 구체적으로 실시예 1은 항진균성 활성물질로서 테르비나핀과 친수성 필름
 형성제로서 키토산을 함유하고, 실시예 2는 항진 균성 활성물질로서 테르비나핀
 염산염과 친수성 필름 형성제로서 키토산을 함유하고, 실시예 3은 항진균성
 15 활성물질로서 테르비나핀과 친수성 필름 형성제로서 키토산과
 히드록시프로필셀룰로오스를 함유하였고, 실시예 4는 항진균성 활성물질로서 염산
 부테나핀과 친수성 필름 형성제로서 키토산과 히드록시프로필셀룰로오스를
 함유하였다. 프로필렌글리콜은 가소제 또는 용해보조제로 사용되며, 벤질알코올은
 보존제로 사용되었다. 친수성 용제로는 95% 에탄올 수용액과 정제수를
 20 포함하였다.

구체적으로, 항진균성 활성물질을 에탄올 및 락트산을 넣어 용해하고
 프로필렌글리콜 및 벤질알코올은 넣어 녹인 후에, 키토산과
 히드록시프로필셀룰로스등을 넣고 경피제제 전체 총중량 100 중량%로 맞추도록
 정제수를 넣고 호모믹서로 1시간 동안 교반하여 균질한 조성물을 제조하였다.

25 【표 1】

성분	실시예1	실시예2	실시예3	실시예 4
테르비나핀	1	-	1	-
테르비나핀염산염	-	1.125	-	-
염산부테나핀	-	-	-	1
키토산	2	2	1	1

히드록시프로필셀룰로오스	-	-	1	1
락트산	4.8	3.4	3.5	4
프로필렌글리콜	1	1	-	-
벤질알코올	0.5	0.5	0.5	0.5
95%에탄올	38.5	37.5	41.5	41
정제수	적량	적량	적량	적량
합계(중량%)	100	100	100	100

실시예 5-12: 항진균성 경피제제의 제조

표 2에 나타낸 성분 및 배합비로 항진균성 경피 제제를 제조하였다.

- 5 실시예 5 내지 8은 항진균성 활성물질로서 테르비나핀 염산염을 사용하고, 친수성 필름 형성제로서 실시예 5는 히드록시프로필셀룰로오스, 실시예 6는 히드록시에틸셀룰로오스, 실시예 7은 히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 실시예 8은 폴록사머를 사용하였다. 구체적으로 항진균성 활성물질을 에탄올을 넣어 용해하고 프로필렌글리콜 및 벤질알코올은 넣어 녹인 후, 친수성 필름 형성제와
- 10 전체 총중량을 100%로 하는 물을 넣고 호모믹서로 1시간 동안 교반하여 균질한 조성물을 제조하였다.

- 실시예 9 내지 12는 항진균성 활성물질로서 케토코나졸, 클로트리마졸, 루리코나졸, 또는 시클로피록스올라민을 각각 사용하고, 친수성 필름 형성제로서 히드록시프로필셀룰로오스와 히드록시에틸셀룰로오스를 혼합하여 사용하였다.
- 15 구체적으로, 실시예 9 및 10은 항진균성 활성물질을 에탄올 및 벤질알코올을 사용한 것을 제외하고는 실시예 5와 동일하게 제제를 제조하였다.

- 실시예 11 및 12는 항진균성 활성물질을 이소프로필알코올과 벤질알코올을 사용한 것을 제외하고는 실시예 5와 동일하게 제제를 제조하였다. 실시예 8은 항진균성 활성물질을 에탄올, 이소프로필알코올 및 락트산을 넣어 용해한 것을
- 20 제외하고는 사용한 것을 제외하고는 실시예 5와 동일하게 제제를 제조하였다.

【표 2】

성분	실시예5	실시예6	실시예7	실시예8	실시예9	실시예10	실시예11	실시예12
테르비나핀염산염	1.125	1.125	1.125	1.125		-	-	-
케토코나졸	-	-	-	-	2	-	-	-

클로트리마졸	-	-	-	-	-	1	-	-
루리코나졸	-	-	-	-	-		1	-
시클로피록스올라민	-	-	-	-	-			1
히드록시프로필 셀룰로오스	2.5	-	-	-	1	1	1	1
히드록시에틸 셀룰로오스	-	2.5	-	-	1	1	1	1
히드록시프로필메틸 셀룰로오스	-	-	2.5	-	-	-	-	-
Poloxamer F127	-	-	-	5	-	-	-	-
프로필렌글리콜	1	1	1	1	-	-	-	-
벤질알코올	0.5	0.5	0.5	-	0.5	0.5	-	-
95%에탄올	41	25	36.5	24.5	75	85	-	-
이소프로필알코올	-	-	-	-	-	-	90	90
정제수	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량
합계(100중량%)	100	100	100	100	100	100	100	100

실시예 13-17: 항진균성 물질과 백선의 제증상 완화용 활성물질을 함유하는 제제

5 표 3에 나타난 조성으로 항진균성 물질과 백선 증상 완화용 활성물질을 함유하는 조성물을 제조하였다. 실시예 13 내지 17에서 항진균성 물질로서 테르비나핀염산염을 사용하고, 백선증상 완화용 활성물질로서 리도카인, 크로타미돈, 글리시리진산디칼륨, 에녹솔론, 디펜히드라민, 디펜히드라민염산염, 티몰 또는 엘-멘톨을 조합하여 사용하였다.

10 구체적으로, 실시예 13은 항진균성 활성물질 및 백선관련 활성물질을 에탄올 및 락트산에 용해하고 벤질알코올 및 95% 에탄올 수용액을 추가하여 혼합한 후에, 친수성 필름 형성제와 전체 총중량을 100 중량%가 되도록 물을 첨가하고 호모믹서로 1시간 동안 교반하여 균질한 조성물을 제조하였다.

15 실시예 14 내지 16은 항진균성 활성물질 및 백선관련 활성물질을 에탄올과 벤질알코올을 사용하여 용해한 것을 제외하고는 실시예 13과 동일하게 제조하였다. 실시예 17은, 항진균성 활성물질 및 백선관련 활성물질과

벤질알코올을 사용하여 용해한 것을 제외하고는 실시예 13과 동일하게 제조하였다.

【표 3】

성분	실시예13	실시예14	실시예15	실시예16	실시예17
테르비나핀염산염	1	1	1	1	1
리도카인	2	2	2	2	2
크로타미돈	-	-	-	5	-
글리시리진산디칼륨	0.5	-	-	0.5	-
에녹솔론	-	0.1	0.5	-	0.5
디펜히드란민	-	1	-	-	-
디펜히드라민염산염	-	-	-	-	0.5
티몰		-	0.3		0.3
L-멘톨	1	-	2	2	-
키토산	1	-	-	-	-
히드록시에틸셀룰로오스	-	-	2	-	-
히드록시프로필셀룰로오스	1	2	-	2	2
Poloxamer F127	-	0.5	0.5	-	-
락트산	1	-	-	-	-
벤질알코올	0.5	0.5	0.5	-	-
95%에탄올	40	55	45	60	-
이소프로필알코올	-	-	-	-	60
정제수	적량	적량	적량	잔량	적량
합계 (중량%)	100	100	100	100	100

5

비교예 1-3: 친수성 필름 형성제와 소수성 첨가제를 함유하는 제제

표 4에 나타난 성분 및 배합비로 친수성 필름 형성제와 소수성 첨가제를 모두 함유하는 항진균성 경피제제를 제조하였다. 조성물은 통상의 약제학적인 제조방법 예컨대, Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations(Sarfaraz K. Niazi 저, CRC Press) 에 예시되어 있는 방법으로 제조하였다.

【표 4】

성분	비교예1	비교예2	비교예3
----	------	------	------

10

테르비나핀염산염	1.125	1.125	1.125
카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드	3	-	-
이소프로필미리스테이트	-	1.375	-
디메티콘	-	4.8	-
트리메틸실옥시실리케이트	-	7.2	-
PVM/MA 공중합체(Gantrez AN)	-	-	1
옥틸아크릴아미드/아크릴레이트 공중합체 (Dermacryl 79)	5	-	-
L-멘톨	-	3	-
키토산	-	-	2
락트산	-	-	2
히드록시프로필셀룰로오스	1	2.5	
95%에탄올	89	80	50
정제수	적량	적량	적량
합계 (중량%)	100	100	100

비교예 4-10: 소수성 첨가제를 함유하는 제제

표 5에 나타난 성분 및 배합비로 소수성 부형제로서, 유화제, 유화보조제, 혹은 필름 형성제를 함유하는 항진균성 경피제제를 제조하였다. 조성물은 통상의 약제학적인 제조방법 예컨데, Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations(Sarfaraz K. Niazi 저, CRC Press) 에 예시되어 있는 방법으로 제조하였다.

소수성 폴리머 물질로서는 옥틸아크릴아미드/아크릴레이트, PVM/MA 공중합체, 폴리비닐아세탈 디에틸아미노아세테이트, 아미노알킬메타크릴레이트 공중합체 등을 사용하였고, 소수성 유화제 또는 유화보조제로서는 세토스테아릴알코올, 세틸팔미테이트, 이소프로필미리스테이트, 폴리소르베이트 60, 및 소르비탄모노소르베이트를 사용하였다.

구체적으로, 비교예 4에서는 1 중량%의 옥틸아크릴아미드/아크릴레이트 공중합체 (Dermacryl 79), 비교예 5에서는 1 중량%의 PVM/MA 공중합체 (Gantrez AN), 비교예 6에서는 1 중량%의 폴리비닐아세탈 디에틸아미노아세테이트, 비교예 7에서는 1 중량%의 아미노알킬메타크릴레이트 공중합체(Eudragit E)를 사용하였다.

비교예 8은 10중량%의 이소프로필미리스테이트와 5 중량%의 폴리소르베이트 60을 사용하였고, 비교예 9은 8 중량%의 세토스테아릴알코올, 2중량%의 세틸팔미테이트, 4중량%의 폴리소르베이트 60 및 1 중량%의 소르비탄모노소르베이트를 사용하였고 비교예 10은 13 중량%의 파라핀, 10 중량%의 세토스테아릴알코올, 3 중량%의 폴리소르베이트 60 및 2 중량%의 소르비탄모노소르베이트를 사용하였다.

【표 5】

성분	비교예4	비교예5	비교예6	비교예7	비교예8	비교예9	비교예10
테르비나핀염산염	1.125	1.125	1.125	1.125	-	1.125	1.125
테르비나핀	-	-	-	-	1	-	-
소수성 폴리머	1	1	1	1	-	-	-
파라핀	-	-	-	-	-	-	13
세토스테아릴알코올	-	-	-	-	-	8	10
세틸팔미테이트	-	-	-	-	-	2	-
이소프로필미리스테이트	-	-	-	-	10	-	-
폴리소르베이트 60	-	-	-	-	5	4	3
소르비탄모노소르베이트	-	-	-	-	1	1	2
카보머	-	-	-	-	1	-	-
수산화나트륨	-	-	-	-	0.2	0.1	-
벤질알코올	-	-	-	-	5	-	5
95%에탄올	94	94	94	94	15	10	-
정제수	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량
합계 (중량%)	100	100	100	100	100	100	100

10

실험예 1: 피막형성 및 세척실험

실시에 1~17의 경피 제제를 피부에 바르면, 3~5분 후에 건조되어 얇은 피막을 형성하였으며 생성된 피막은 Peristaltic pump를 사용하여 100ml/min의 속도로 물로 세척시 5~10 분안에 용이하게 세척되었다.

실험예 2: 피부 내 농도 비교

- 돼지 피부를 일정한 두께로 잘라 Franz diffusion cell에 장착하고 수용체 부분에 pH 5.8 PBS를 채우고 공여자(donor) 부분에 실시예 1~7, 실시예 14, 실시예 17 및 비교예 1~9의 약제학적 조성을 300 마이크로그램의 주입하였다. 24시간 후
- 5 장치에서 피부를 분리하여 세척하고 피부 일정 면적량을 잘라 무게를 측정한 뒤에, 2N 수산화나트륨 용액 및 세포 분쇄기(Cell lyser)를 사용하여 피부조직을 녹이고 에틸아세테이트로 활성성분을 추출하였다. 상기 얻어진 추출액에서 에틸아세테이트를 증발시킨 후에, HPLC 분석용 이동상을 사용하여 녹여 HPLC 분석을 수행하여 활성성분의 농도를 측정하였다. 활성성분인 항진균제의 피부
- 10 저류량을 측정한 결과를 하기 표 6 및 도 1에 나타냈다.

【표 6】

구분	피부 저류량(mcg/g)	편차
실시예1	2652	146
실시예2	1980	280
실시예3	2720	210
실시예5	2268	153
실시예6	1752	198
실시예7	2234	573
실시예8	2356	367
실시예14	2068	220
실시예17	1625	210
비교예1	178	25
비교예2	570	114
비교예3	211	15
비교예4	456	140
비교예5	221	34
비교예6	422	44
비교예7	187	24
비교예8	35	5
비교예9	31	2
비교예10	15	2

표 6 및 도 1에서 보는 바와 같이, 소수성 첨가제를 포함한 비교예에 비하여 실시예의 제제가 활성물질의 피부내 농도가 현저하게 증가됨을 확인하였다.

5

실험예 3: 과각질화 피부의 피부투과도

NC/Nga 마우스에 2주간 2,4-디니트로클로로벤젠을 처리하여 과각질화된 피부를 유발하였다. NC/Nga mouse를 희생시켜 과각질화된 피부를 얻었다. 상기 얻어진 과각질화 피부를 일정한 면적으로 잘라서 Franz diffusion cell에 장착하고
10 수여자(receptor)에 50% 에탄올 수용액을 넣고 공여자(donor)에 실시예 3 및 비교예 1의 제제를 각각 300 마이크로그램을 넣어 24시간째 수여자에 있는 활성 성분의 양을 HPLC를 사용하여 분석하였다. 그 결과 실시예 3의 조성물은 누적 투과량이 1432 (mcg/cm²)이고, 비교예 1은 155(mcg/cm²)이었다.

본 발명에 따른 조성물은 과각질화된 피부에서도 활성성분의 투과력이
15 현저하게 증가된 것을 확인할 수 있다.

【청구의 범위】

【청구항 1】

항진균성 활성물질, 친수성 필름 형성제 및, 친수성 용제를 포함하는 항진균성 경피용 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물은 소수성 첨가제를 조성물 전체 총 중량을 기준으로 1 중량% 미만으로 포함하는 것인, 항진균성 경피용 약학 조성물.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 항진균성 활성물질의 피부 저류량이 600 (mcg/g)이상인 약학 조성물.

10 【청구항 3】

제 2 항에 있어서, 상기 조성물은 항진균성 활성물질의 피부 저류량이 1,500 (mcg/g)이상인 약학 조성물.

【청구항 4】

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 과각질화 피부에 사용되는 약학 조성물.

15 【청구항 5】

제 4 항에 있어서, 상기 조성물은 백선 또는 만성 각화형 무좀에 사용되는 약학 조성물.

【청구항 6】

제 1 항에 있어서, 상기 소수성 첨가제는, 소수성 담체, 소수성 유화제, 소수성 유화 보조제, 소수성 부형제, 소수성 필름 형성제 및 소수성 결합제로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상인 약학 조성물.

【청구항 7】

제 1 항에 있어서, 상기 친수성 필름 형성제는 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 키토산, 폴리옥시프로필렌과 폴리옥시에틸렌의 공중합체, 비닐카프로락탐/비닐피롤리돈/디메일아미노에틸 메타크릴레이트, 잔탄검, 아카시아검 및 로커스트콩검으로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 약학 조성물.

【청구항 8】

30 제 1 항에 있어서, 상기 항진균성 활성물질은 테르비나핀, 부테나핀,

케토코나졸, 클로트리마졸, 시클로피록스 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 약학 조성물.

【청구항 9】

- 제 1 항에 있어서, 상기 약학 조성물은 리도카인, 크로타미톤,
5 글리시리진산디칼륨, 에녹솔론, 디펜히드라민, 디펜히드라민염산염, 티몰 및
L-멘톨로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 제2 활성물질을 추가로 포함하는
것인, 약학 조성물.

【청구항 10】

- 제 1 항에 있어서, 상기 친수성 용제는 물 및 탄소수 1 내지 6의 저급
10 알코올로 구성된 군에서 선택된 1종 이상인 약학 조성물.

【청구항 11】

제10 항에 있어서, 상기 알코올은 에탄올 또는 이소프로필알코올인 약학
조성물

【청구항 12】

- 15 제 1 항에 있어서, 상기 약학 조성물은, 약학 조성물의 총 100 중량부를
기준으로

향진균성 활성물질 0.2 내지 5 중량부,

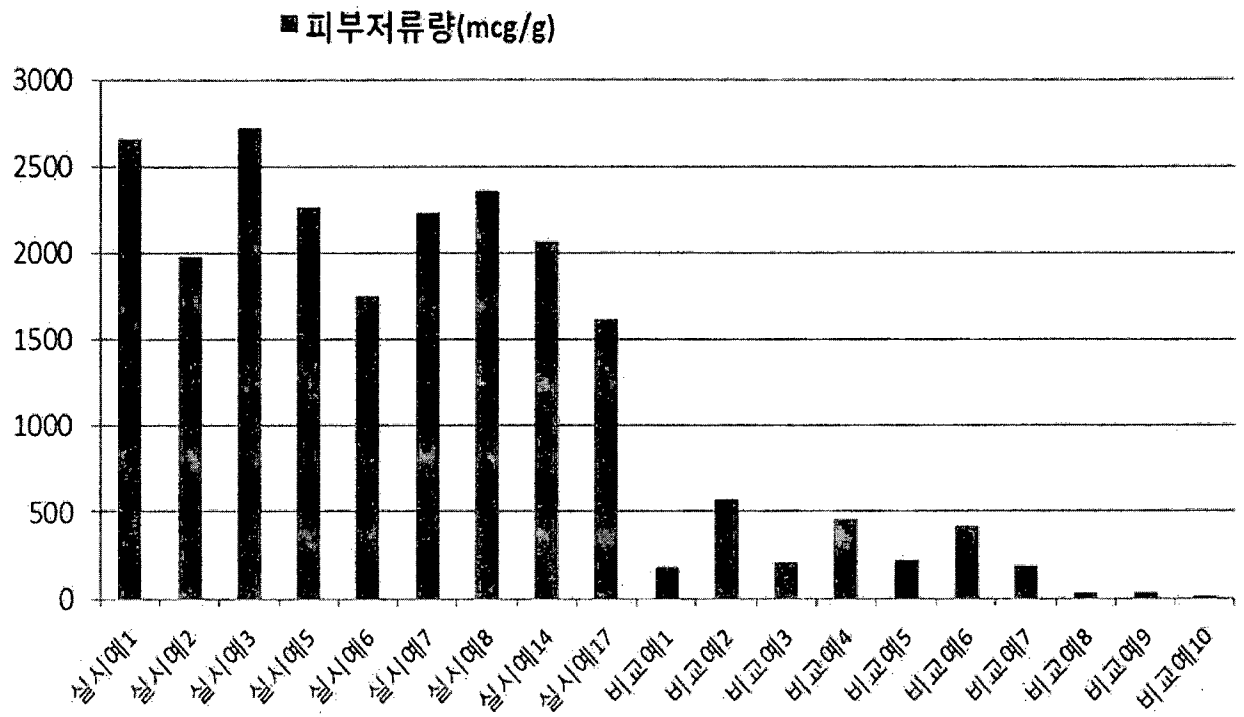
친수성 필름 형성제 0.5 내지 10 중량부,

친수성 용제 60 내지 98 중량부를 포함하는 것인 약학 조성물.

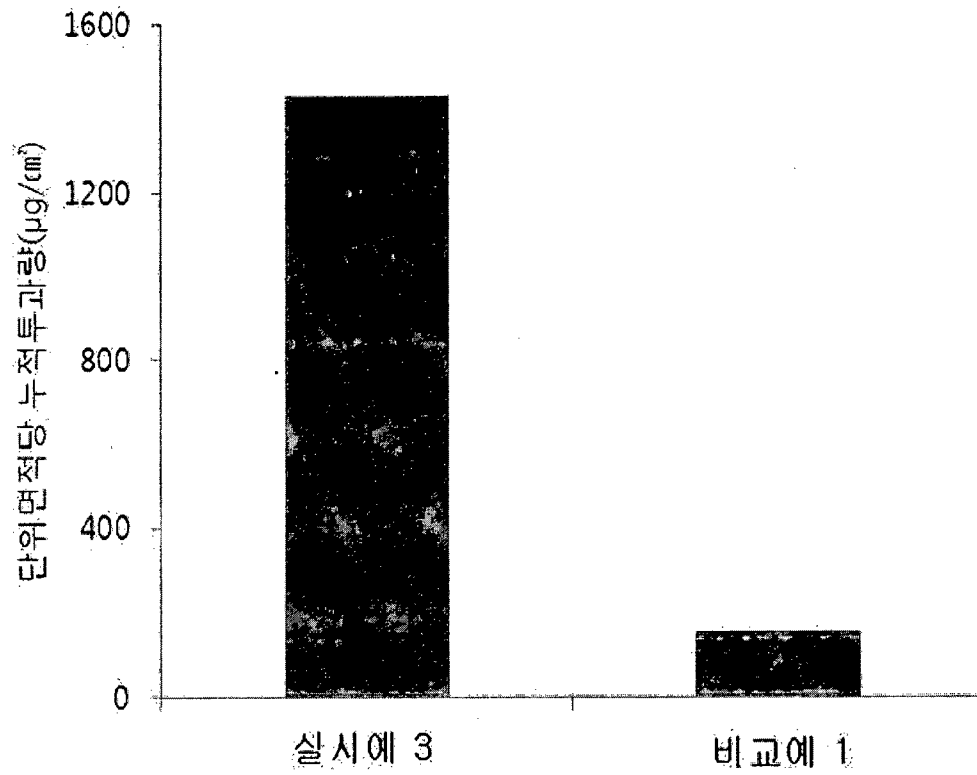
20 【청구항 13】

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 액, 겔 또는 연고 제형인 약학 조성물.

[Fig. 1]



[Fig. 2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/003952**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER***A61K 47/38(2006.01)i, A61K 9/06(2006.01)i, A61K 9/08(2006.01)i*

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 47/38; A61K 31/137; A61K 8/37; A61K 47/10; A61K 9/00; A61K 9/06; A61K 9/70; A61K 8/34; A61K 9/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: antifungal drugs, hydrophilic film forming agent, hydrophilic solvent, hydrophilic additive, tinea pedis, hydroxyethyl cellulose, terbinafine, ethanol

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2008-0049797 A (NOVARTIS AG.) 04 June 2008 See paragraphs [0007]-[0015]; and claims 1-4.	1-13
A	JP 5435836 B2 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 05 March 2014 See the entire document.	1-13
A	JP 4784051 B2 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 28 September 2011 See the entire document.	1-13
A	KR 10-2007-0072482 A (MEDIQUEST THERAPEUTICS, INC.) 04 July 2007 See the entire document.	1-13
A	KR 10-2003-0079766 A (YUNG SHIN PHARMACEUTICAL IND. CO., LTD.) 10 October 2003 See the entire document.	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 AUGUST 2016 (24.08.2016)

Date of mailing of the international search report

24 AUGUST 2016 (24.08.2016)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/003952

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2008-0049797 A	04/06/2008	AU 2006-298748 A1	12/04/2007
		AU 2006-298748 B2	03/06/2010
		CA 2623031 A1	12/04/2007
		CA 2623031 C	13/05/2014
		CN 101262848 A	10/09/2008
		CN 101262848 B	11/05/2011
		EP 1931309 A2	18/06/2008
		EP 1931309 B1	26/09/2012
		JP 2009-510023 A	12/03/2009
		JP 5174671 B2	03/04/2013
		WO 2007-039533 A2	12/04/2007
		WO 2007-039533 A3	09/08/2007
JP 5435836 B2	05/03/2014	WO 2005-002561 A1	13/01/2005
JP 4784051 B2	28/09/2011	JP 2005-036000 A	10/02/2005
KR 10-2007-0072482 A	04/07/2007	AU 2005-294216 A1	20/04/2006
		AU 2005-294216 B2	24/06/2010
		AU 2005-294216 C1	24/02/2011
		CA 2567575 A1	20/04/2006
		CA 2567575 C	20/01/2009
		CN 101035509 A	12/09/2007
		CN 101035509 B	03/11/2010
		EP 1796632 A1	20/06/2007
		JP 2008-515911 A	15/05/2008
		US 2006-0078577 A1	13/04/2006
		US 2006-0078579 A1	13/04/2006
		US 2006-0078580 A1	13/04/2006
		US 2006-0110342 A1	25/05/2006
		US 2010-0305081 A1	02/12/2010
		US 7740875 B2	22/06/2010
		US 7776349 B2	17/08/2010
		WO 2006-042059 A1	20/04/2006
KR 10-2003-0079766 A	10/10/2003	CN 1303982 C	14/03/2007
		CN 1449744 A	22/10/2003
		EP 1350508 A1	08/10/2003
		EP 1350508 B1	16/11/2005
		EP 1350508 B8	08/03/2006
		JP 2003-300907 A	21/10/2003
		TW 1284045 B	21/07/2007
		US 2002-0176894 A1	28/11/2002
		US 6673373 B2	06/01/2004

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 47/38(2006.01)i, A61K 9/06(2006.01)i, A61K 9/08(2006.01)i																				
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 47/38; A61K 31/137; A61K 8/37; A61K 47/10; A61K 9/00; A61K 9/06; A61K 9/70; A61K 8/34; A61K 9/08 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 향진균제, 친수성 필름 형성제, 친수성 용제, 소수성 첨가제, 무좀, 히드록시에틸셀룰로오스, 테르비나핀, 에탄올																				
C. 관련 문헌 <table border="1"> <thead> <tr> <th>카테고리*</th> <th>인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재</th> <th>관련 청구항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>KR 10-2008-0049797 A (노파르티스 아게) 2008.06.04 단락 [0007]-[0015]; 및 청구항 1-4 참조.</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 5435836 B2 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO LTD) 2014.03.05 문헌 전체 참조.</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 4784051 B2 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO LTD) 2011.09.28 문헌 전체 참조.</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2007-0072482 A (메디케스트 테라퓨틱스 아이엔씨.) 2007.07.04 문헌 전체 참조.</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2003-0079766 A (웅진파마세티칼 인터스트리얼 컴파니 리미티드) 2003.10.10 문헌 전체 참조.</td> <td>1-13</td> </tr> </tbody> </table>			카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항	X	KR 10-2008-0049797 A (노파르티스 아게) 2008.06.04 단락 [0007]-[0015]; 및 청구항 1-4 참조.	1-13	A	JP 5435836 B2 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO LTD) 2014.03.05 문헌 전체 참조.	1-13	A	JP 4784051 B2 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO LTD) 2011.09.28 문헌 전체 참조.	1-13	A	KR 10-2007-0072482 A (메디케스트 테라퓨틱스 아이엔씨.) 2007.07.04 문헌 전체 참조.	1-13	A	KR 10-2003-0079766 A (웅진파마세티칼 인터스트리얼 컴파니 리미티드) 2003.10.10 문헌 전체 참조.	1-13
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항																		
X	KR 10-2008-0049797 A (노파르티스 아게) 2008.06.04 단락 [0007]-[0015]; 및 청구항 1-4 참조.	1-13																		
A	JP 5435836 B2 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO LTD) 2014.03.05 문헌 전체 참조.	1-13																		
A	JP 4784051 B2 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO LTD) 2011.09.28 문헌 전체 참조.	1-13																		
A	KR 10-2007-0072482 A (메디케스트 테라퓨틱스 아이엔씨.) 2007.07.04 문헌 전체 참조.	1-13																		
A	KR 10-2003-0079766 A (웅진파마세티칼 인터스트리얼 컴파니 리미티드) 2003.10.10 문헌 전체 참조.	1-13																		
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.																				
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신구성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌																				
국제조사의 실제 완료일 2016년 08월 24일 (24.08.2016)		국제조사보고서 발송일 2016년 08월 24일 (24.08.2016)																		
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 박정민 전화번호 +82-42-481-3516 																		

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2008-0049797 A	2008/06/04	AU 2006-298748 A1 AU 2006-298748 B2 CA 2623031 A1 CA 2623031 C CN 101262848 A CN 101262848 B EP 1931309 A2 EP 1931309 B1 JP 2009-510023 A JP 5174671 B2 WO 2007-039533 A2 WO 2007-039533 A3	2007/04/12 2010/06/03 2007/04/12 2014/05/13 2008/09/10 2011/05/11 2008/06/18 2012/09/26 2009/03/12 2013/04/03 2007/04/12 2007/08/09
JP 5435836 B2	2014/03/05	WO 2005-002561 A1	2005/01/13
JP 4784051 B2	2011/09/28	JP 2005-036000 A	2005/02/10
KR 10-2007-0072482 A	2007/07/04	AU 2005-294216 A1 AU 2005-294216 B2 AU 2005-294216 C1 CA 2567575 A1 CA 2567575 C CN 101035509 A CN 101035509 B EP 1796632 A1 JP 2008-515911 A US 2006-0078577 A1 US 2006-0078579 A1 US 2006-0078580 A1 US 2006-0110342 A1 US 2010-0305081 A1 US 7740875 B2 US 7776349 B2 WO 2006-042059 A1	2006/04/20 2010/06/24 2011/02/24 2006/04/20 2009/01/20 2007/09/12 2010/11/03 2007/06/20 2008/05/15 2006/04/13 2006/04/13 2006/04/13 2006/05/25 2010/12/02 2010/06/22 2010/08/17 2006/04/20
KR 10-2003-0079766 A	2003/10/10	CN 1303982 C CN 1449744 A EP 1350508 A1 EP 1350508 B1 EP 1350508 B8 JP 2003-300907 A TW I284045 B US 2002-0176894 A1 US 6673373 B2	2007/03/14 2003/10/22 2003/10/08 2005/11/16 2006/03/08 2003/10/21 2007/07/21 2002/11/28 2004/01/06