



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0051923  
(43) 공개일자 2010년05월19일

(51) Int. Cl.

A61K 31/496 (2006.01) A61K 31/05 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-0110730

(22) 출원일자 2008년11월09일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

박은석

경기 수원시 장안구 정자동 SK한화APT 626-1603호

(72) 발명자

이윤석

경기 안양시 동안구 관양1동 1417-11

박천웅

경기 수원시 장안구 율전동 삼성아파트 208동 502호

박은석

경기 수원시 장안구 정자동 SK한화APT 626-1603호

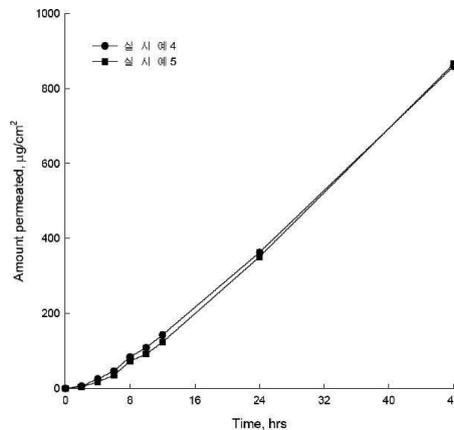
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 이트라코나졸을 함유하는 국소 적용제

(57) 요약

본 발명은 이트라코나졸을 페놀과 공유시키고 페놀성 알코올과 혼합하여 얻어진 용액에 피부투과촉진제와 점도증강제를 혼합하여 얻어진 이트라코나졸 국소 적용제제에 관한 것으로, 보다 상세하게는 이트라코나졸을 점도가 증강된 액제로 제제화하여 진균력이 높지만 경구투여시 생체이용률의 개체차가 크게 발생하며 간독성이 심한 이트라코나졸을 국소 피부에 적용함으로써 부작용을 줄이고 진균 치료효과를 높인 국소외용제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

대표도 - 도3



**특허청구의 범위**

**청구항 1**

이트라코나졸, 페놀과 페놀성 알코올을 포함하는 것을 특징으로 하는 외용제 조성물.

**청구항 2**

제 1항에 있어서, 상기 페놀성 알코올이 벤질알코올, 페니실알코올(2-phenethyl alcohol), 3-페닐-1-프로판올(3-phenyl-1-propanol) 중에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 외용제 조성물.

**청구항 3**

제 1항에 있어서, 상기 외용제 조성물이 이트라코나졸, 페놀, 페놀성 알코올, 피부투과촉진제, 점도증강제 및 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함하는 것을 특징으로 하는 외용제.

**청구항 4**

제 3항에 있어서, 상기 피부투과촉진제가 테르펜계 화합물, 지방산 또는 이의 유도체, 지방산알코올 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 외용제 조성물.

**청구항 5**

제 4항에 있어서, 테르펜계 화합물이 멘톨, 리모넨, 리모넨 옥사이드, 1,8-시네올, 테르피네올, 피페리돈, 카르본, 피넨, 카베올, 캄파, 게라니올, 유칼립투스 오일 및 이들의 유도체인 것임을 특징으로 하는 외용제 조성물.

**청구항 6**

제 4항에 있어서, 지방산 또는 이의 유도체가 올레인산, 라우릴산, 글리세롤 모노라우레이트, 글리세롤 모노올레이트, 글리세롤 모노리놀레이트, 글리세롤 트리라우레이트, 글리세롤 트리올레이트, 글리세롤트리카프릴레이트, 프로필렌글리콜 모노라우레이트, 프로필렌글리콜 디라우레이트, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 메틸라우레이트, 메틸카프레이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 에틸 올레이트 또는 올레일 올레이트인 것임을 특징으로 하는 외용제 조성물.

**청구항 7**

제 4항에 있어서, 지방산알코올 및 이의 유도체가 n-옥탄올, n-노난올, 데칸올, 라우릴 알코올(도데칸올), 올레일 알코올, 리놀레일 알코올, 폴리옥시에틸렌 라우릴에테르, 폴리옥시에틸렌 세틸에테르, 폴리옥시에틸렌 스테아릴에테르 또는 폴리옥시에틸렌 올레일에테르인 것임을 특징으로 하는 외용제 조성물.

**청구항 8**

제 1항 또는 제 3항에 있어서, 외용제가 이트라코나졸 0.1-30 중량%, 페놀 0.1-30 중량%, 페놀성 알코올 1-99.8 중량%, 피부투과촉진제 0.1-30 중량%, 점도증강제가 0.5-50 중량%로 함유되어 있는 것임을 특징으로 하는 외용제 조성물.

**명세서**

**발명의 상세한 설명**

**기술분야**

본 발명은 진균력이 높지만 경구투여시 생체이용률의 개체차가 크게 발생하며 간독성이 심한 이트라코나졸을 국소 피부에 적용함으로써 부작용을 줄이고 진균력을 높일 수 있는 이트라코나졸 외용액에 관한

[0001]

것이다.

### 배정 기술

- [0002] 이트라코나졸(Itraconazole)은 트리아졸 항진균제로서 대부분의 진균 감염증에 사용되며 세포막의 필수요소인 에르고스테롤의 합성을 방해하는 것으로 작용한다. 이트라코나졸은 수용성 매질(pH 1~12)에서 용해도가 낮은( $1 \mu\text{g/ml}$  이하) 약염기( $\text{pKa} = 3.7$ )이며 pH 8.1에서 옥탄올/물 분배계수는 5.66이다.
- [0003] 이트로코나졸의 피부수송에서의 중요한 문제점 중의 하나는 피부를 통한 물질의 투과가 어렵다는 점이다. 현재까지 개발된 이트라코나졸 제제는 용매법, 니오솜(대한민국특허 공개 제 10-2006-0124468) 혹은 마이크로에멀전(대한민국특허 공개 제 10-2008-0086736)으로 제조 되었으며, 제제 중 약물의 함량 및 피부투과도에 있어서 만족할 만한 수준의 효과를 발휘하지 못하는 한계가 있다.

### 발명의 내용

#### 해결 하고자하는 과제

- [0004] 따라서, 본 발명은 상기한 바와 같은 종래기술이 가지는 문제를 해결하기 위한 것으로,
- [0005] 본 발명의 목적은 종래의 제제와 비교하여 제제 중 약물의 함량 증가에 어려움이 없으며 피부투과량과 피부침적의 효과가 우수하여 진균감염의 치료에 탁월한 효과를 가지는 이트라코나졸을 함유하는 국소적용제제를 제공함으로써 경구투여에서 발생하는 생체이용률의 개체차와 간독성을 줄이고 효능을 높일 수 있는 이트라코나졸 외용제를 제공하는 데에 있다.

#### 과제 해결수단

- [0006] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 이트라코나졸과 페놀이 공유되어 상온에서 액화되는 현상을 연구하고 공유혼합물에 페놀성 알코올과 피부투과촉진제가 포함되면 이트라코나졸의 피부 투과 효과를 높일 수 있다는 점을 착안하여 본 발명을 완성하였다.
- [0007] 또한, 본 발명은 이트라코나졸, 페놀, 페놀성 알코올 및 피부투과촉진제 이외에 점도증강제나 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함하는 외용제를 제공하여 안정성을 높이며 환자의 사용에 편리성을 제공할 수 있다.
- [0008] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0009] 본 발명의 이트라코나졸 외용제는 약물의 함유량을 최대 30 중량%로도 액제의 제조가 가능하며 피부투과촉진제를 포함하여 질병상태의 피부감염부위에도 효율적으로 약물이 투과되어 이트라코나졸의 경구투여시 발생하는 생체이용률의 큰 개체차와 간독성을 줄여 부작용을 감소시켜 양호하고 지속적인 치료를 제공하는 장점을 갖는다.
- [0010] 또한, 본 발명의 이트라코나졸 외용제를 제조하기 위해서는 약물과 페놀을 공유시키고 페놀성 알코올을 가하여 용해시킨 후에 피부투과촉진제, 점도증강제, 기타 약제학적으로 허용 가능한 첨가제 등을 순차적으로 가하여 혼합하는 것 만으로도 간단하게 제조할 수 있어 새로운 장비나 복잡한 제조 공정 없이 손쉽게 제조가 가능한 장점을 갖는다.
- [0011] 이하, 본 발명의 이트라코나졸 외용제의 각 구성성분을 상세히 설명한다.
- [0012] 1. 활성성분
- [0013] 본 발명의 약리학적 활성물질은 이트라코나졸로서 인체 중 피부나 점막, 손발톱 부위에 진균의 감염으로 인해 발생한 질병을 치료하는 목적으로 사용된다.
- [0014] 위에 예로 든 이트라코나졸 뿐 만 아니라 이들의 약제학적으로 허용되는 염의 형태나 유사한 구조를 가진 트리아졸 유도체인 항진균치료제도 본 발명의 활성물질의 범주에 속하나 본 발명이 여기에 한정되는 것은

아니다.

- [0015]            2. 페놀
- [0016]            본 발명에 사용한 약물인 이트라코나졸과 공용을 이루는 물질인 페놀은 약학적으로 소독이나 방부의 목적으로 외용제나 주사제에 사용되는 물질이며 이트라코나졸의 사용 증량에 대해서 50 중량% 이상을 사용하면 공용효과를 나타낼 수 있다.
- [0017]            페놀은 제제 총 질량을 기준으로 0.1 내지 30 중량%로 함유될 수 있으며, 바람직하게는 0.2 내지 10 중량%로, 보다 바람직하게는 0.5 내지 3 중량%로 함유될 수 있다.
- [0018]            3. 페놀성 알코올류
- [0019]            본 발명의 이트라코나졸과 페놀의 공용혼합물은 기재로서 페놀성 알코올이 혼합되면서 피부투과 효과가 나타나며 약물의 침전 발생을 억제할 수 있다.
- [0020]            본 발명의 이트라코나졸 외용제에 사용 가능한 페놀성 알코올은 벤질알코올, 페니실알코올(2-phenethyl alcohol), 3-페닐-1-프로판올(3-phenyl-1-propanol) 중에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0021]            4. 피부투과촉진제
- [0022]            본 발명의 이트라코나졸 외용제는 피부투과촉진제를 포함하면서 피부투과 효과가 증진되며 약효를 높일 수 있다.
- [0023]            본 발명의 이트라코나졸 외용제에 사용 가능한 피부투과촉진제는 테르펜계 화합물, 지방산 또는 이의 유도체, 지방산알코올 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0024]            본 발명의 이트라코나졸 외용제에 피부투과촉진제로 사용 가능한 테르펜계 화합물은 멘톨, 리모넨, 리모넨 옥사이드, 1,8-시네올, 테르피네올, 피페리돈, 카르본, 피넨, 카베올, 캄파, 게라니올, 유칼립투스 오일 및 이들의 유도체 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0025]            본 발명의 이트라코나졸 외용제에 피부투과촉진제로 사용 가능한 지방산 또는 이의 유도체는 올레인산, 라우릴산, 글리세롤 모노라우레이트, 글리세롤 모노올레이트, 글리세롤 모노리놀레이트, 글리세롤 트리라우레이트, 글리세롤 트리올레이트, 글리세롤트리카프릴레이트, 프로필렌글리콜 모노라우레이트, 프로필렌글리콜 디라우레이트, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 메틸라우레이트, 메틸카프레이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 에틸 올레이트 또는 올레일 올레이트 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0026]            본 발명의 이트라코나졸 외용제에 피부투과촉진제로 사용 가능한 지방산알코올 및 이의 유도체는 n-옥탄올, n-노난올, 데칸올, 라우릴 알코올(도데칸올), 올레일 알코올, 리놀레일 알코올, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르, 폴리옥시에틸렌 세틸에테르, 폴리옥시에틸렌 스테아릴에테르 또는 폴리옥시에틸렌 올레일에테르 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0027]            4. 점도증강제
- [0028]            본 발명의 이트라코나졸 외용제는 점도증강제를 포함하면서 환자의 사용에 편리성을 증진시켜 복약순응도의 향상을 기대할 수 있다.
- [0029]            본 발명의 이트라코나졸 외용제에 사용 가능한 점도증강제는 점토류, 셀룰로오스 유도체류, 폴리머류, 검류 등으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0030]            본 발명의 이트라코나졸 외용제에 점도증강제로 사용 가능한 점토류는 벤토나이트, 경질무수규산, 마그네슘알루미늄실리케이트 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0031]            본 발명의 이트라코나졸 외용제에 점도증강제로 사용 가능한 셀룰로오스 유도체류는 메칠셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스와 그 염류 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0032]            본 발명의 이트라코나졸 외용제에 점도증강제로 사용 가능한 폴리머류는 카보머, 폴록사머, 포비돈류 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0033] 본 발명의 이트라코나졸 외용제에 점도증강제로 사용 가능한 검류는 카리기난, 잔탄검, 아라비아검 등을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0034] 5. 약제학적으로 허용 가능한 첨가제

[0035] 본 발명의 이트라코나졸 외용제는 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함시켜서 환자의 사용에 편리성을 증진시켜 복약순응도의 향상을 기대할 수 있다.

[0036] 본 발명의 이트라코나졸 외용제에 사용 가능한 약제학적으로 허용 가능한 첨가제는 수소이온농도의 조정을 위해 첨가할 수 있는 산이나 알칼리제가 있으며 외용제의 완충력을 유지할 수 있는 완충제, 약물의 외용제 내에서 안정화를 위해서 포함되는 토크페롤이나 아스코르빈 산 등의 항산화제, 에데트산이나 에데트산 염류와 같은 킬레이트제 등의 안정화제 등이 포함될 수 있다. 또한 기제의 보조를 위해 추가적으로 바세린류, 유동파라핀류, 식물유, 왁스류, 라놀린류, 폴리에틸렌글리콜류, 디에틸렌글리콜모노에테르, 에탄올, 이소프로판올, 프로필렌글리콜, 계면활성제류 등의 사용이 가능하나 이에 한정되는 것은 아니다.

**효 과**

[0037] 본 발명에 의한 이트라코나졸 외용제에 의해 제제 중에서 약물의 함량이 높아져도 제조가 가능하며 높은 용해도 능력으로 인해 안정하며 피부감염부위에도 효율적으로 약물이 투과되어 이트라코나졸의 경구투여시 발생하는 생체이용률의 큰 개체차와 간독성을 줄여 부작용을 감소시켜 양호하고 지속적인 치료를 제공하는 장점을 갖는다. 또한 기존의 다른 이트라코나졸 외용제들의 제조방법에 비하여 제조 공정이 단순하며 특별한 제조설비가 필요하지 않는 장점을 갖는다.

**발명의 실시를 위한 구체적인 내용**

[0038] 이하 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0039] **비교예 1 내지 4 :**

[0040] 하기 표 1에 제시된 조성에 따라, 다음과 같은 방법으로 비교예 1 내지 4의 이트라코나졸 액제를 제조하였다.

**표 1**

	비교예1	비교예2	비교예 3	비교예 4
이트라코나졸	2.500g	0.940g*	0.345g*	0.280g*
페놀	2.500g	-	-	-
벤질알코올	-	4.060g	-	-
페니실 알코올	-	-	4.655g	-
3-페닐-1-프로판올	-	-	-	4.720g
총질량	5.000g	5.000g	5.000g	5.000g

[0042] \*각 페놀성 알코올에서 약물의 포화용해도에 해당하는 양

[0043] **비교예 1 내지 4의 제조**

[0044] 상기 성분들을 순차적으로 혼합하고 완전하게 용해하였다.

[0045] **실시예 1 내지 3 : 페놀과 페놀성 알코올을 포함하는 외용제**

[0046] 하기 표 2에 제시된 조성에 따라, 다음과 같은 방법으로 실시예 1 내지 3의 이트라코나졸 액제를 제조하였다.

**표 2**

[0047]

	실시예1	실시예2	실시예 3
이트라코나졸	3.000g	3.000g	3.000g
페놀	3.000g	3.000g	3.000g
벤질알코올	4.000g	-	-
페니실 알코올	-	4.000g	-
3-페닐-1-프로판올	-	-	4.000g
총질량	10.000g	10.000g	10.000g

[0048]

**실시예 1 내지 3의 제조**

[0049]

상기 성분들을 순차적으로 혼합하고 완전하게 용해하였다.

[0050]

**실시예 4 내지 11 : 페놀, 페놀성 알코올과 피부투과촉진제를 포함하는 외용제**

[0051]

하기 표 3에 제시된 구성에 따라, 다음과 같은 방법으로 실시예 4 내지 11의 이트라코나졸 외용제를 제조하였다.

[0052]

**실시예 4 내지 11의 제조**

[0053]

상기 성분들을 순차적으로 혼합하고 완전하게 용해하였다.

**표 3**

[0054]

	실시예4	실시예5	실시예 6	실시예 7	실시예 8	실시예 9	실시예 10	실시예 11
이트라코나졸	3.0g	3.0g	3.0g	3.0g	1.0g	1.0g	0.5g	0.5g
페놀	3.0g	3.0g	3.0g	3.0g	1.0g	0.5g	0.5g	0.5g
벤질알코올	1.0g	2.0g	-	-	7.0g	7.5g	8.0g	8.0g
페니실 알코올	-	-	2.0g	-	-	-	-	-
3-페닐-1-프로판올	-	-	-	2.0g	-	-	-	-
올레인산	3.0g	2.0g	-	-	-	-	-	-
라우릴산	-	-	2.0g	-	-	-	-	-
글리세롤 모노라우레이트	-	-	-	2.0g	-	-	-	-
1,8-시네올	-	-	-	-	1.0g	-	-	-
테르피네올	-	-	-	-	-	1.0g	-	-
라우릴 알코올	-	-	-	-	-	-	1.0g	-
폴리옥시에틸렌 세틸 에테르	-	-	-	-	-	-	-	1.0g
총질량	10.0g	10.0g						

[0055]

상기 실시예들은 상온에서 침전이 발생하지 않고 안정하였다.

[0056]

**실시예 12 내지 19 : 이트라코나졸 외용제**

[0057]

하기 표 4에 제시된 구성에 따라, 다음과 같은 방법으로 실시예 12 내지 19의 이트라코나졸 외용제를 제조하였다.

[0058]

**실시예 12 내지 19의 제조**

[0059]

상기 성분들을 순차적으로 완전히 균일하게 혼합하였다.

**표 4**

[0060]

	실시예12	실시예13	실시예 14	실시예 15	실시예 16	실시예 17	실시예 18	실시예 19
이트라코나졸	0.4g	0.3g	0.2g	0.2g	0.2g	0.1g	0.05g	0.01g
페놀	0.6g	0.7g	0.5g	0.2g	0.2g	0.1g	0.05g	0.01g

벤질알코올	1.0g	5.0g	-	-	9.5g	9.7g	5.5g	9.98g
페니실 알코올	0.5g	-	7.3g	-	-	-	-	-
3-페닐-1-프로판올	-	-	-	3.6g	-	-	-	-
올레인산	0.5g	1.0g	1.0g	-	0.1g	0.1g	-	-
라우릴산	-	-	1.0g	-	-	-	-	-
글리세롤 모노라우레이트	-	-	-	2.0g	-	-	2.5g	-
폴록사머 407	2.0g	-	-	-	-	-	1.9g	-
히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910	-	1.0g	-	1.0g	-	-	-	-
프로필렌글리콜	1.5g	-	-	-	-	-	-	-
에탄올	0.5g	0.5g	-	0.5g	-	-	-	-
폴리소르베이트 80	0.5g	-	-	1.0g	-	-	-	-
토코페롤	0.5g	0.5g	-	0.5g	-	-	-	-
디에틸렌글리콜모노에테르	2.0g	1.0g	-	1.0g	-	-	-	-
총질량	10.0g							

[0061] 상기 실시예들은 상온에서 침전이 발생하지 않고 안정하였다.

[0062] **시험예 1: 실험관내 피부 투과 실험**

[0063] 실험동물로 수컷 무모 마우스(male hairless mouse, 5~6 weeks old, 18~20g)를 사용하였다. 무모 마우스는 경추탈골로 치사시켰으며 대략 3cm X 3cm의 면적으로 피부를 등 부위에서 적출한 후 피하지방과 조직들을 피부가 상하지 않도록 조심스럽게 제거하였다. 피부를 통한 이트라코나졸의 투과량 및 투과속도는 Franz diffusion cell을 사용하여 측정하였다. 각질층(stratum corneum)이 donor phase로 향하도록 donor phase와 receptor phase 사이에 고정시켰다. Receptor Phase로 벤질알코올, PBS, PEG400 = 3:8:4 (v/v/v) 혼합액을 사용하였으며 37±0.5℃로 유지하며 600rpm으로 계속 일정하게 교반하였다. Receptor phase와 접촉하는 피부의 면적은 1.77 cm<sup>2</sup> 이고 Receptor phase의 용량은 11.7 ml이었다. Donor phase 쪽에 비교예 1 내지 4와 실시예 1, 실시예 4, 실시예 5, 실시예 16, 실시예 17에서 제조한 조성물 500μl를 피부표면에 투여하고 48시간까지 일정 시간 간격으로 200 ml의 receptor phase를 채취하였고 즉시 동량의 신선한 receptor phase로 보충하였다. 매시간 취해진 receptor phase는 멤브레인 필터(0.22mm)를 사용하여 여과한 후 이트라코나졸의 양을 HPLC 분석법을 사용하여 정량하였다. 이때 칼럼은 Capcell pak C<sub>18</sub> (4.6 X 250 mm, Shiseido)을 사용하였으며, 이동상은 아세토니트릴 및 물을 70:30 v/v으로 혼합하고 여기에 전체 함량의 0.5 중량% 트리에틸아민을 첨가한 혼합액(pH 7)을 사용하였으며 유속은 1.0ml/min, 주입량은 50μl로 하였으며 검출 파장은 256nm에서 UV검출기로 측정하였다.

[0064] 그 결과, 도 1에 도시된 바와 같이 비교예 1의 조성은 피부투과가 거의 일어나지 않았고 비교예 2 내지 비교예 4의 경우 피부투과속도가 0.05에서 0.12 μg/cm<sup>2</sup>/hr로 매우 낮음을 알 수 있었다. 그러나, 도 2에 도시된 바와 같이 실시예 1, 실시예 16과 실시예 17에서의 피부투과도는 각각 2.1, 4.1와 2.2 μg/cm<sup>2</sup>/hr와 같이 비교예의 피부투과도에 비해 유의성 있게 증가됨을 알 수 있었다. 또한, 도 3에 도시된 바와 같이 실시예 4와 실시예 5에서의 피부투과도는 각각 19.5와 20.0 μg/cm<sup>2</sup>/hr와 같이 비교예의 피부투과도에 비해 유의성 있게 증가됨을 알 수 있었다.

**도면의 간단한 설명**

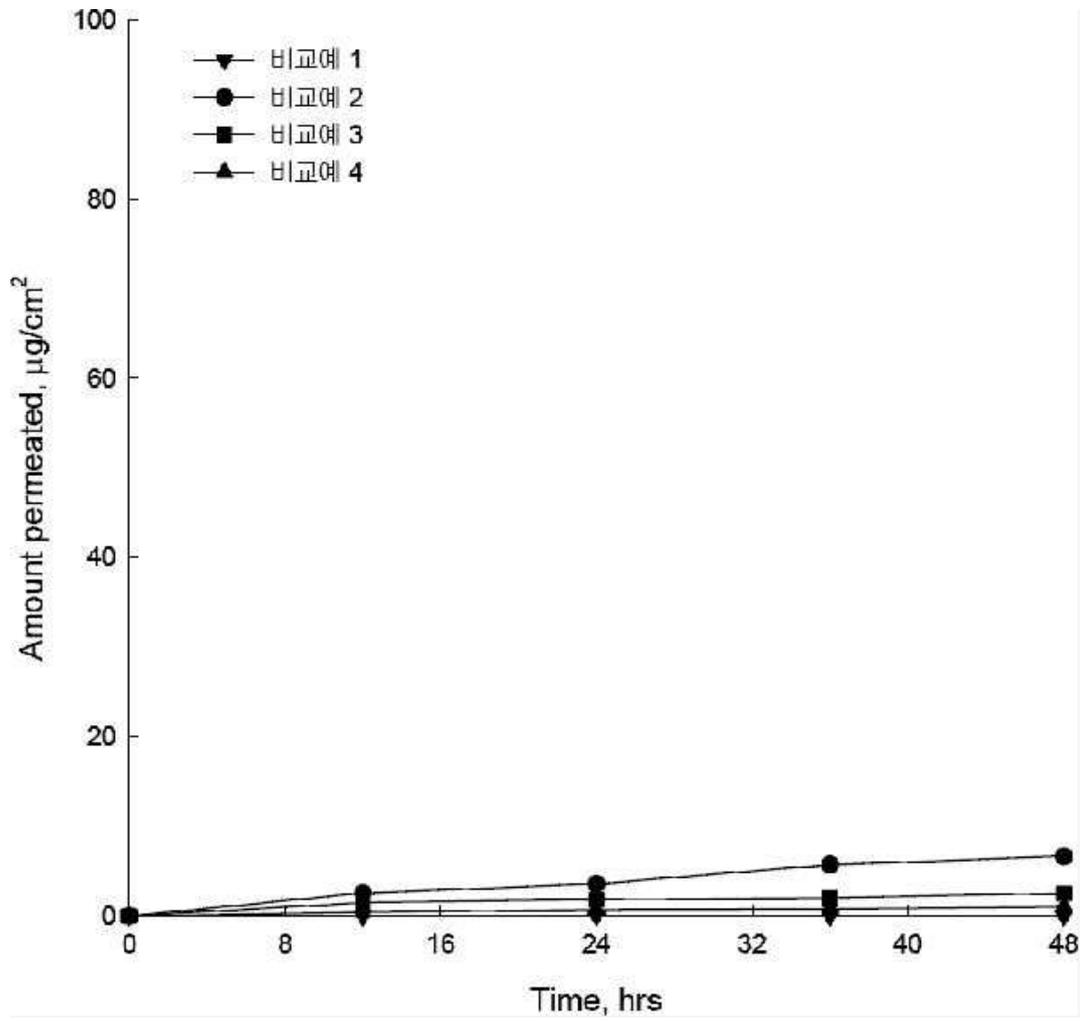
[0065] 도 1: 비교예 1~4에 대한 피부투과 그래프

[0066] 도 2: 실시예 1, 실시예 2, 및 실시예 17에 대한 피부투과 그래프

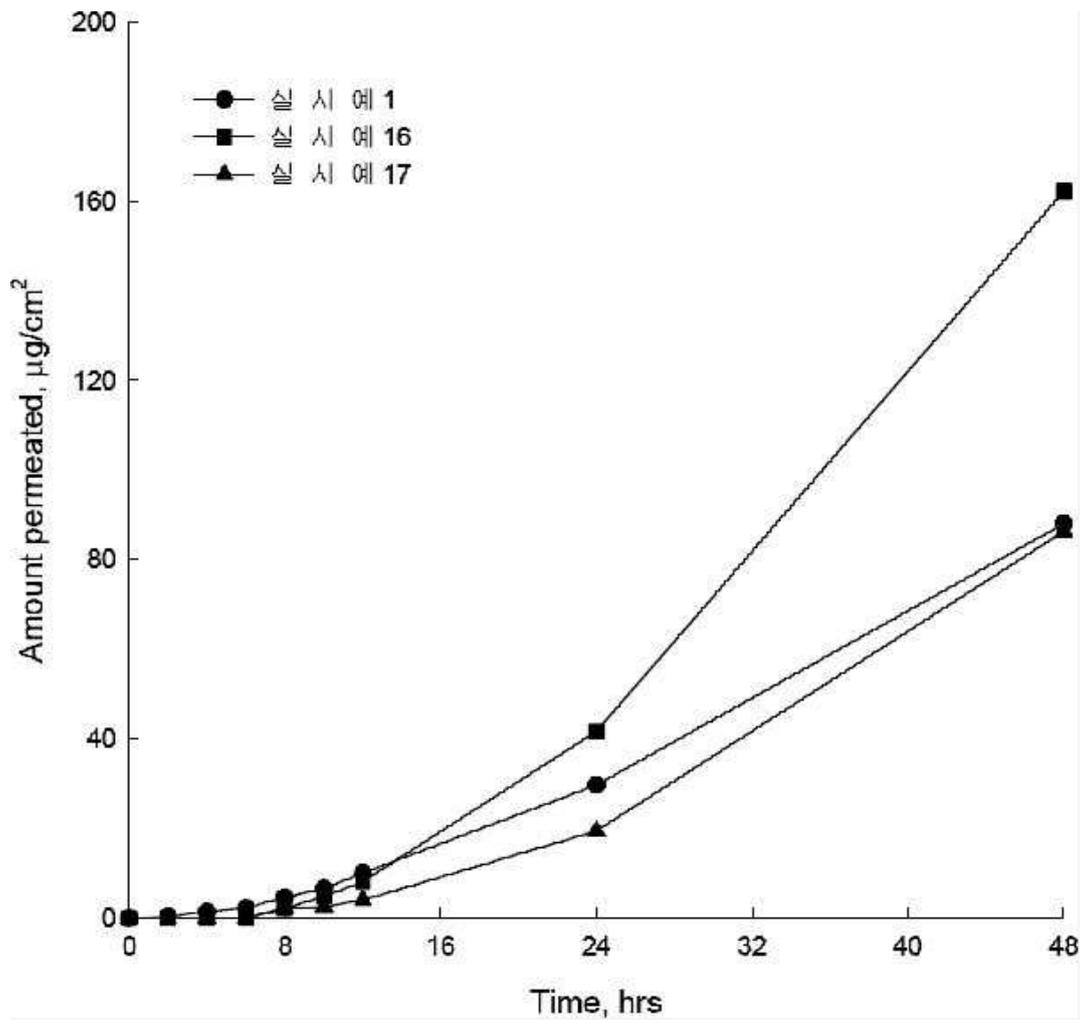
[0067] 도 3: 실시예 4~5에 대한 피부투과 그래프

도면

도면1



도면2



도면3

