

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0051854

(43) 공개일자 2020년05월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/573 (2006.01)

A61K 47/10 (2017.01) A61K 47/44 (2017.01)

A61K 9/06 (2006.01) A61K 9/107 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/0014 (2013.01)

A61K 31/573 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7012965(분할)

(22) 출원일자(국제) 2016년03월11일

심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2017-7027989

원출원일자(국제) 2016년03월11일

심사청구일자 2017년12월13일

(85) 번역문제출일자 2020년05월06일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/022194

(87) 국제공개번호 WO 2016/145407

국제공개일자 2016년09월15일

(30) 우선권주장

14/645,297 2015년03월11일 미국(US)

(71) 출원인

프로미우스 파마 엘엘씨

미국 08540 뉴저지 프린스턴 컬리지 로드 이스트 107

(72) 발명자

칸다빌리 사티스

미국 뉴저지 08536 플레인스보로 폭스 런 드라이브 412

봄마간니 마드후수드한

인도 하이데라바드 500 072 쿠카트팔리 상기스나가 사이람 닐라얄 플랫 # 404

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

백덕열

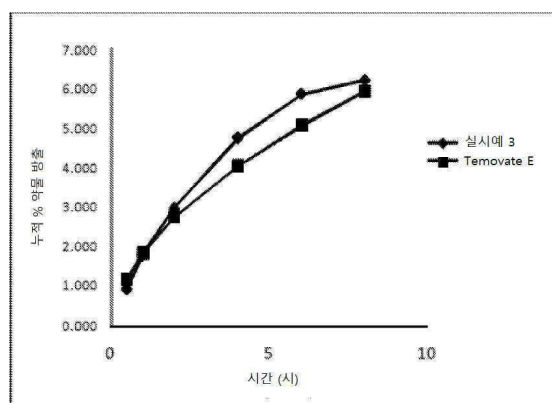
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 코르티코스테로이드를 포함하는 국소용 조성물

(57) 요약

본 발명의 국소용 조성물은 코르티코스테로이드 및 적어도 1종의 침투 증강제를 포함하며, 이 조성물은 실질적으로 프로필렌글리콜을 함유하지 않는다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 47/44 (2013.01)

A61K 9/06 (2013.01)

A61K 9/107 (2013.01)

(72) 발명자

날라모투 비젠드라

인도 뉴저지 07920 바스킹 럿지 리버스 로드 4

오쿠무 프랭클린

미국 캘리포니아 94611 오클랜드 피에드몬트 애비
뉴 4096

차리 아말라보알 라가브

미국 뉴저지 07087 유니온 시티 에이피티. 1713 마
운틴로드 380

명세서

청구범위

청구항 1

- a) 0.015%(w/w) 내지 0.035%(w/w) 클로베타졸;
- b) 지방 알코올, PEG화 지방 알코올, 장쇄 알코올, 이소프로필 알코올, 벤질 알코올, 측쇄 지방족 알코올, 라놀린 알코올, 및 폴리비닐 알코올로 구성되는 군에서 선택되는 알코올; 및
- c) 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르를 포함하는 침투 증강제를 포함하는 국소용 조성물.

청구항 2

- a) 0.015%(w/w) 내지 0.035%(w/w) 클로베타졸;
- b) 지방 알코올, PEG화 지방 알코올, 장쇄 알코올, 이소프로필 알코올, 벤질 알코올, 측쇄 지방족 알코올, 라놀린 알코올, 및 폴리비닐 알코올로 구성되는 군에서 선택되는 알코올;
- c) 유화제;
- d) 물을 포함하는 수성 상; 및
- e) 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르를 포함하는 침투 증강제를 포함하는 오일 상을 포함하는 국소용 조성물.

청구항 3

- a) 0.015%(w/w) 내지 0.035%(w/w) 클로베타졸;
- b) 유화제;
- c) 물을 포함하는 수성 상;
- d) 비중합성 증점제 및 수불혼화성 물질을 포함하는 오일 상; 및
- e) 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르를 포함하는 침투 증강제를 포함하는 국소용 조성물로서,

프로필렌 글리콜이 총 조성물의 10중량% 이하의 양으로 존재하고,

상기 비중합성 증점제가 세틸알코올, 파라핀, 스테아릴알코올, 백색 왁스, 왁스 세틸에스테르, 미세 결정질 왁스, 음이온성 유화 왁스, 비이온성 유화 왁스, 엘로우 왁스, 피마자유, 세레신, 세토스테아릴알코올, 사이클로메티콘, 글리세릴 베헤네이트, 헥토라이트, 미리스틸 알코올, 세틸스테아릴알코올, 트리올레인 및 라놀린으로 구성되는 군에서 선택되고,

상기 수불혼화성 물질이 천연 지방산의 지방 에스테르, 동물 또는 식물의 트리글리세라이드, 중쇄 트리글리세라이드, 모노-, 디- 및/또는 트리글리세라이드의 혼합물, 왁스, 및 수침 식물성 오일로 구성되는 군에서 선택되는, 국소용 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클로베타졸이 클로베타졸 프로피오네이트인 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 수중유 에멀전인 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 프로필렌 글리콜이 총 조성물의 10중량% 이하의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 브룩필드(Brookfield) 점도계 캡 2000+에 의해 스핀들 번호 1을 사용하여 25 ℃에서 530 rpm에서 측정하였을 때, 0.1cP 내지 500cP의 점도를 갖는 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물이 추가로 세틸알코올, 파라핀, 스테아릴알코올, 백색 왁스, 왁스 세틸 에스테르, 미세 결정질 왁스, 음이온성 유화 왁스, 비이온성 유화 왁스, 엘로우 왁스, 피마자유, 세레신, 세토 스테아릴알코올, 사이클로메티콘, 글리세릴 베헤네이트, 헥토라이트, 미리스틸 알코올, 세틸스테아릴알코올, 트 리올레인 및 라놀린으로 구성되는 군에서 선택되는 비중합성 증점제를 포함하는 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 추가로 광유, 이소프로필 미리스테이트, 디메틸 이소 소르비드, 올레일 알코올, 라브라필, 라브라졸, 중쇄 트리글리세리드, 디에틸렌글리콜 모노메틸에테르, 암모늄 라우릴설페이트, 라우라민 옥사이드, 나트륨 라우릴 설페이트, n-메틸-2-피롤리디논, 옥탄산, 코코베타인, 디메 틸설펍사이드, 나트륨 라우레트-2-설페이트, 벤질 알코올, 에틸아세테이트, 락트산, 올레산, 에틸아세테이트, 스피어민트 오일, 이소스테아르산, 에탄올, 프로필렌글리콜 디아세테이트, 디메틸 이소소르비드, 1-부탄올, 메 틸 글루세트-10, 나트륨 라우로일사르코시네이트, 폴리소르베이트 20, 이소프로필알코올, 카프릴올 90, 소리비 탄 모노올레이트, 글리세릴 리시놀레이트, 폴록사머, 폴리에틸렌 글리콜 200, 폴리소르베이트 65, 트리아세틴, 피마자유, arlacel 165, 프로필렌글리콜 리시놀레이트, 글리세릴 이소스테아레이트, 디에틸 프탈레이트, 글리 세틸 올레에이트, PEG-8 라우레이트, 소르비탄 세스퀴올레에이트, PPG-26 올레에이트, 1-옥탄올, 라우로글리콜 FCC, 디이소프로필 아디페이트, 라우레트 4, 및 디에틸세바케이트로 구성되는 군에서 선택되는 용매를 포함하는 조성물.

청구항 10

제3항에 있어서, 상기 조성물이 추가로 지방 알코올, PEG화 지방 알코올, 장쇄 알코올, 이소프로필 알코올, 벤 질 알코올, 측쇄 지방족 알코올, 라놀린 알코올, 및 폴리비닐 알코올로 구성되는 군에서 선택되는 알코올을 포 함하는 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 건선/건선 플라크, 스테로이드 반응성 피부병의 염증 및 가려움 증 후, 홍반, 접촉 민감 반응, 아토피성 피부염, 지루성 피부염, 습진, 플라크 건선, 적혈구 건선, 두피의 건선으 로 구성되는 군에서 선택되는 피부 질환의 예방, 개선 또는 치료에 사용하기 위한 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 피부 질환이 중증 내지 심각한 플라크 건선을 포함하는 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2015년 3월 11일자로 출원된 미국특허출원 제14/645,297호에 대한 우선권을 주장하며, 그의 전체 개 시 내용은 본 명세서에 포함된다.

[0002] 본 발명은 코르티코스테로이드 및 적어도 하나의 침투 증강제를 포함하는 국소용 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 실질적으로 프로필렌글리콜을 함유하지 않는다.

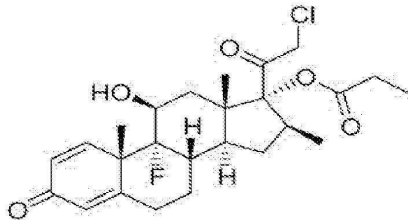
배경 기술

[0003] 국소용 코르티코스테로이드는 건선 치료, 스테로이드 반응성 피부병의 염증, 및 가려움 증후의 경감 및 이들에 관련된 질병 또는 장애의 치료를 위해 피부과 전문의에 의해 가장 흔히 처방되는 약물이다. 코르티코스테로이드 는 뇌하수체에 의한 아드레노코르티코트로핀 또는 아드레노코르티코트로픽 호르몬의 방출에 반응하여 부신 피질 (부신 기원의 성호르몬 제외)에 의해 정교하게 된 스테로이드(수첨 시클로펜토퍼하이드로페난트렌 환 시스템을 함유하는 리피드) 또는 합성 등가물, 또는 안지오텐신 II를 포함하는 화합물류이다. 약리학적 투여량에서, 코르

티코스테로이드는 항염증 및/또는 면역 억제 효과를 위해 주로 사용된다.

[0004] 클로베타졸 프로피오네이트와 같은 국소용 코르티코스테로이드는 주로 항염증제, 항소양제 및 혈관수축작용 때문에 코르티코스테로이드 반응성 피부병의 치료에 효과적이다. 클로베타졸 프로피오네이트는 습진 및 건선을 비롯한 다른 각종 피부 질환을 치료하는데 사용된다. 또한, 담장이 덩쿨/오크 독의 노출에 의한 접촉성 피부염에 매우 효과적이다.

[0005] 클로베타졸 프로피오네이트는 화학식 I로 표시되는 [17-(2'-클로로아세틸)-9-플루오로-11-하이드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,11,12,14,15,16-옥타하이드로사이클로펜타[a]페난트렌-17-일]프로파노에이트로 알려졌다.



[0006]

[0007] 클로베타졸 프로피오네이트는 에어로졸 폼, 크림, 연고, 겔, 용액, 로션, 스프레이 또는 샴푸의 형태로 0.05%의 중량 농도로 국소 도포용 조성물로 시판되고 있다. 미국 FDA(Food and Drug Administration)에 의해 1985년 12월 27일 포지라 제약(Fougera Pharms)에 품목 허가된 TEMOVATE® 크림은 클로베타졸의 시판 제품이며, TEMOVATE® 크림은 프로필렌글리콜, 글리세릴모노스테아레이트, 세토스테아릴알코올, 글리세릴스테아레이트, PEG 100 스테아레이트, 백색 왁스, 클로로크레졸, 소듐 시트레이트, 시트르산 모노하이드레이트 및 정제수의 크림 베이스에 클로베타졸 프로피오네이트 0.5 mg/g을 함유하고 있다. TEMOVATE® E는 미국에서 품목허가된 또 다른 제품이다. 세토스테아릴알코올, 이소프로필 미리스테이트, 프로필렌글리콜, 세테트-20, 디메티콘 350, 시트르산 모노하이드레이트, 소듐 시트레이트, 이미드우레아 및 정제수의 크림 베이스에 클로베타졸 프로피오네이트 (0.05%(w/w))를 함유하는 미국 FDA에 의해 허가된 또 다른 제품이다.

[0008] 미국특허 제5,972,920호는 약 50/50 용량비의 2종 성분의 조합으로 형성된 담체 화합물을 함유하는 제형에 관한 것으로, 제1 담체 성분은 에틸알코올 및 이소프로필알코올을 필수적으로 하는 군으로부터 선택되고, 제2 담체 성분은 이소프로필미리스테이트, 이소프로필팔미테이트, 옥틸팔미테이트, 옥틸이소노네이트 및 이소세틸스테아레이트를 필수적으로 하는 군으로부터 선택된다. 이 제제는 또한 음이온 계면활성제를 포함한다.

[0009] PCT출원 WO 2006/115987은 유효량의 클로베타졸 프로피오네이트를 함유하는 약학 조성물을 건선 피부에 적어도 4주간 매일 분무함으로써 건선을 치료하는 방법에 관한 것이다. 바람직한 조성물은 알코올, 이소프로필미리스테이트, 소듐 라우릴설페이트와 같은 음이온 계면활성제 및 선택적으로 항균 화합물, 예컨대 운데실렌산과 같은 항균 화합물을 함유하는 0.05%의 클로베타졸 프로피오네이트의 분무제이다.

[0010] 미국특허 제6,419,913호 및 제6,284,234호는 미셀 조성물을 포함하는 활성제용 국소 전달 시스템에 관한 것이다.

[0011] 미국공개공보 제2006/0099173호는 물 및 적어도 1종 이상의 활성 성분을 포함하는 에멀전인 국소용 약학 조성물의 제조방법에 관한 것이다

[0012] 미국공개공보 제2007/0142343호는 코르티코스테로이드, 침투 증강제, 용매 및 유화제를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 이 조성물의 비히클은 디이소프로필 아디페이트, 디메틸이소소르비드, 프로필렌글리콜, 1,2,6-헥산트리올 및 벤질알코올을 포함하는 2종 이상의 침투 증강제를 사용한다.

[0013] 미국공개공보 제2009/0104131호는 적어도 1종의 글리콜 및 적어도 1종의 추가의 프로-침투제(pro-penetrating agent)를 포함하는 프로 침투 시스템을 함유하는 수중유(O/W) 에멀전 형태의 국소용 조성물에 관한 것으로, 적합한 유화 시스템 및 스테로이드성 항염증제 군의 적어도 1종 이상의 활성제를 포함한다. 프로필렌글리콜이 프로-침투제로 개시되어 있다.

[0014] 미국특허 제6,579,512호는 클로베타졸 프로피오네이트, 에탄올, 프로펠란트 및 이소프로필 미리스테이트를 포함하는 국소용 분무 조성물에 관한 것이다.

[0015] 미국특허 제7,700,081호 및 7,316,810호에는 두피 질환의 세정 및 치료에 사용되는 클로베타졸 프로피오네이트

(0.05중량%)의 샴푸 조성물을 관한 것이다.

[0016] 피부과학적 코르티코스테로이드, 특히 클로베타솔 프로피오네이트의 국소용 제제는 전달 효율성, 안정성 및 내약성과 같은 여러 문제, 특히 자극을 일으키지 않는 부형제와 관련하여 많은 문제점에 직면해 있다. 또한 코르티코스테로이드는 피부를 통해 흡수될 수 있으며, 예를 들어 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축 억제와 같은 전신 부작용을 유발할 수 있다. 따라서 원하지 않는 부작용을 피하기 위해 코르티코스테로이드는 가능한 낮은 농도로 사용된다. 그러나 저농도의 코르티코스테로이드를 함유하는 국소 제제는 충분한 치료효과를 보장할 수 없다.

[0017] 미국공개공보 제2010/0249060호는 프로필렌글리콜 및 마크로폴-글리세롤 하이드록시스테아레이트를 기재로 하는 수성 비히클 중 저용량 클로베타솔 프로피오네이트 조성물에 관한 것이다.

[0018] 상기 참고 문헌들 중 몇몇은 클로베타솔 프로피오네이트 함유 조성물을 개시하지만, 대부분은 기름기가 있어서, 피부의 넓은 범위에 적용하기에는 불쾌감을 부여한다. 또한, 프로필렌글리콜을 함유하는 통상의 크림 및 연고 베이스는 특히 효능을 위해 흔히 요구되는 긴 노출은 피부를 자극한다. 로션의 유동성은 종종 물리적인 적용이 원하는 영역을 제어하는데 어렵게 한다. 또한, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜을 함유하는 제제는 민감화의 위험성이 높아지고 자극을 유발하는 경향이 있으므로, 그러한 제제는 환자 컴플라이언스를 증진시키지 못한다. 현재 사용 가능한 클로베타솔을 함유하는 국소용 조성물은 TEMOVATE® 크림 및 TEMOVATE® E 크림 라벨(시상하부-뇌하수체-부신 축 억제)에 기재된 것처럼 내분비 시스템에 악영향을 미친 것으로 보인다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0019] 따라서, 저감된 활성 농도로, 종래의 국소용 클로베타솔 프로피오네이트 조성물로 얻을 수 있는 효과와 동등한 효과를 갖는 효과적인 국소용 클로베타솔 조성물을 개발할 필요성이 오랫동안 요구되어 왔다. 더욱이, 피부 자극을 일으키지 않으면서 개선된 흡수를 갖는 클로베타솔 프로피오네이트 조성물이 요구되어 왔다.

과제의 해결 수단

[0020] 따라서, 본 발명은 1종 이상의 코르티코스테로이드 및 1종 이상의 침투 증강제를 포함하는 국소용 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물은 실질적으로 프로필렌글리콜을 함유하지 않는다.

[0021] 일부 구체예에서, 본 발명은 저용량 클로베타솔(clobetasol); 1종 이상의 침투 강화제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 수성 상; 및 선택적으로 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유하는 국소용 조성물로, 이 조성물은 프로필렌글리콜을 실질적으로 함유하지 않고, 실질적으로 중합체를 함유하지 않으며, 내분비계에 유의한 부작용을 나타내지 않는다.

[0022] 일부 구체예에서, 본 발명은 저용량 클로베타솔을 포함하는 국소용 조성물을 제공하며, 이 조성물은 TEMOVATE®에 비해 유사하거나 개선된 치료효과 및 저감된 부작용을 나타낸다.

[0023] 일부 구체예에서, 본 발명은 저용량 클로베타솔을 함유하는 국소용 조성물을 환자의 감염된 피부 영역에 투여하는 것을 포함하며, TEMOVATE®에 비해 치료가 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하고 실질적으로 부작용이 없는 건선 치료방법을 제공한다.

[0024] 일부 구체예에서, 본 발명은 저용량 클로베타솔을 함유하는 국소용 조성물을 제공하고, 상기 조성물은 TEMOVATE®와 비교하여, 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)의 더 낮은 혈청 농도 감소 백분율을 제공하고, 유사하거나 개선된 치료효과를 제공한다.

[0025] 일부 구체예에서, 본 발명은 저용량 클로베타솔을 포함하는 국소용 조성물을 투여하는 것을 포함하는 환자의 건선을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 처리는 TEMOVATE®와 비교하여 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)의 더 낮은 혈청 농도 감소 백분율을 제공하고, 유사하거나 향상된 치료효과를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도 1은 본 발명의 조성물 및 시판용 제품의 약물 방출을 나타낸다.

도 2는 본 발명의 조성물 및 시판용 제품의 약물 방출을 나타낸다.

도 3은 미처리 대조군, 본 발명의 조성물 및 시판 제품에 대한 적색 억제 백분율을 나타낸다.

도 4는 미처리 대조군, 본 발명의 조성물 및 시판 제품에 대한 피부 적색의 AUC를 나타낸다.

도 5는 실시예 5 대 TEMOVATE® 크림에 대한 관찰자의 총괄적 평가(Investigator's Global Assessment, IGA)에 의한 효능 분석을 나타낸다.

도 6은 ACTH 자극 테스트 결과(혈청 코르티솔 수준, ug/dl)를 나타낸다.

도 7은 HPA축 억제(ACTH 자극 테스트)의 결과를 나타낸다.

도 8은 실시예 5 대 TEMOVATE® 크림의 클로베타졸 프로피오네이트의 평균 혈장 농도를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0027] 본 발명의 하나 이상의 실시예의 구체적인 내용은 본 명세서에 기술되어있다. 이 문서 및 다른 실시예에서 설명된 실시예에 대한 수정은 이 문서에 제공된 정보의 연구 이후에 당업자에게 명백할 것이다. 이 문서에 제공된 정보, 특히 설명된 예시적인 실시예의 특정 세부 사항은 주로 이해를 돕기 위해 제공되며, 불필요한 제한은 이로부터 이해되어서는 안 된다. 충돌되는 경우, 정의의 포함한 이 명세서에 의해 해결될 것이다.
- [0028] 정의: 본 명세서에 사용된 용어의 의미는 다음과 같다.
- [0029] 본 명세서에 사용된 클로베타졸은 다른 언급이 없는 한 클로베타졸 프로피오네이트, 클로베타졸 베이스 형태, 그의 에스테르, 그의 이성체, 클로베타졸 각각의 에난티오머(우선성 및 좌선성 에난티오머)를 실질적으로 순수한 형태로 포함하는 약학적으로 허용되는 약리학적 활성 유도체, 및 그의 약학적으로 허용되는 염, 클로베타졸 에난티오머 혼합물(염의 비율) 및 그의 약학적으로 허용되는 염, 클로베타졸의 활성 대사물 및 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 본 발명의 조성물에 사용되는 클로베타졸의 고체 상태 형태는 특히 한정하지 않는다. 예를 들어, 클로베타졸 프로피오네이트는 비정질 또는 결정질일 수 있다. 본원의 연구시 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 클로베타졸은 코르티코스테로이드이다. 일부 구체예에서, 본원에서 용어 "활성", "활성제" 또는 "화합물"은 클로베타졸을 포함하는 코르티코스테로이드 또는 그의 약학적으로 허용되는 형태를 지칭한다.
- [0030] 용어 "저용량(low-dose) 클로베타졸"은 클로베타졸이 약 0.005% 내지 약 0.045%(w/w)의 양으로 존재하는 것을 의미한다. 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 약 0.005% 내지 약 0.045%(w/w)로 제공된다. 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 약 0.005%, 0.01%, 0.015%, 0.02% 또는 0.025% 내지 0.03%, 0.035% 또는 0.04%(w/w)의 투여량으로 제공된다. 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 약 0.005%, 0.01%, 0.015%, 0.02% 또는 0.025% 내지 0.03%, 0.035% 또는 0.04%(w/w) 0.045% (w/w)의 투여량으로 제공된다.
- [0031] 본 발명에 사용된 용어 "실질적으로 없다"는 것은 여기서 언급된 특정 물질이 총 조성물의 10중량% 이하 또는 총 조성물의 약 9중량% 이하의 양 또는 총 조성물의 약 8중량% 이하 또는 총 조성물의 약 7중량% 이하 또는 총 조성물의 약 6중량% 이하 또는 총 조성물의 약 5중량% 이하의 또는 총 조성물의 약 4중량% 이하 또는 총 조성물의 약 3중량% 이하 또는 총 조성물의 2중량% 이하 또는 총 조성물의 약 1중량% 이하 또는 특정 물질이 완전히 없는 양, 즉 0%의 양으로 존재하는 것을 나타낸다.
- [0032] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 불활성 부형제가 과도한 독성, 비양립성, 불안정성, 자극, 알레르기성 반응 등을 일으키지 않고 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험비의 균형이 맞도록 사용되는 데 적합하는 것을 의미한다.
- [0033] 본원에서 사용된 "부작용이 실질적으로 없다"는 것은 전체 환자 집단의 약 90% 이상이 클로베타졸 기반 조성물로부터 유발된 부작용을 갖지 않거나 또는 전체 환자 인구의 약 80%가 부작용이 없거나, 적어도 약 70% 총 환자 인구의 부작용이 없거나 전체 환자 인구의 약 60% 이상이 악영향을 미치지 않는 것을 의미한다. 예를 들어, 전체 환자 인구의 약 90%가 HPA 축 억제를 갖지 않거나, 전체 환자 인구의 약 80%가 HPA 축 억제를 갖지 않거나, 전체 환자 인구의 약 70% 이상이 HPA 축 억제를 갖지 않거나, 전체 환자 인구의 약 60%는 HPA 축 억제를 가지고 있지 않다. 일부 구체예에서, 본원에서 사용된 "실질적으로 HPA 축 억제가 없다"는 것은 전체 환자 인구의 약 90% 이상이 HPA 축 억제를 갖지 않거나, 전체 환자 인구의 약 80%가 HPA 축 억제를 갖지 않거나, 적어도 약 70%의 총 환자 인구 중 HPA 축 억제를 갖지 않거나, 전체 환자 인구의 약 60% 이상이 HPA 축 억제를 갖지 않는 것을 의미한다. 또 다른 부작용은 DHEAS의 혈청 농도 감소이고, DHEAS의 혈청 농도 감소 백분율은 약 18% 미만이거나, DHEAS의 혈청 농도 감소 백분율은 약 15% 미만이며, DHEAS의 혈청 농도 감소 백분율은 약 12% 미만이다.
- [0034] 본 명세서에서 사용된 "부작용"이란 용어는 클로베타졸과 같은 하이-미드 강도 국소 스테로이드의 부작용을 의미하며, 부작용은 내분비계에 유의한 영향을 미친다. 본원에서 정의된 바와 같은 부작용은 시상하부 뇌하수체

부신(HPA) 축의 가역적 억제 및/또는 디하이드로에피안드로스테론 (DHEA) 및/또는 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)의 혈청 수준의 감소를 포함한다.

[0035] "임상적으로 의미 있는"이란 불리한 생리적 효과를 일으키는 변화를 의미한다.

[0036] 본 명세서에서 사용된 용어 "클로베타졸의 최고용량의 품목 허가된 국소 투여량"은 피부질환 중 하나 이상을 치료하기 위한 미국 식품의약품안전청(US FDA)에 의한 클로베타졸 프로피오네이트의 최고용량의 품목 허가된 국소 투여량 및 미국 FDA의 클로베타졸 프로피오네이트 0.05%(w/w), 즉 TEMOVATE® 또는 TEMOVATE® E이다. "TEMOVATE®"라는 용어는 크림이나 젤 또는 연고 또는 용액 형태로 0.05%(w/w)인 "클로베타졸 프로피오네이트의 최고 용량의 품목 허가된 국소 투여량 또는 그의 약학적 등가물 또는 치료학적 등가물 또는 그 후에 품목 허가된 약물(34판) 또는 그러한 제품에 생물학적 동등성을 확립하여 미국 의약품 허가 신청서(ANDA) 제출을 통해 미국 FDA가 마케팅 승인을 얻은 약물에 대해 미국 FDA가 AB 등급을 부여한 의약품"이다. 예를 들어, TEMOVATE® 크림은 프로필렌글리콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 세토스테아릴알코올, 글리세릴 스테아레이트, PEG 100 스테아레이트, 백색 왁스, 클로로크레졸, 소듐 시트레이트, 시트르산 모노하이드레이트 및 정제수의 크림 베이스에 클로베타졸 프로피오네이트 0.5mg/g을 함유한다. TEMOVATE® 연고는 프로필렌글리콜, 세스퀴올레산소르비탄 및 백색 바셀린의 베이스에 클로베타졸 프로피오네이트 0.5mg/g을 포함한다. TEMOVATE® 젤 또는 TEMOVATE® 젤 또는 TEMOVATE® 용액의 치료학적 등가물/약제 등가물과 같은 기타 조성물의 부형제는 US FDA 또는 기타 공개 문헌에서 찾을 수 있다. 일부 구체예에서, TEMOVATE®는 그의 미국 FDA 치료학적 또는 약학적 등가물을 포함한다. TEMOVATE®는 최초로 Clarges house, 6-12 Clarges Street London England WI Y8DH의 Glaxo Group Limited Corporation에 등록된 상표이었으나, 최종 소유자는 미국 New York 60 Baylis Road Melville New York 11747의 Fougera Pharmaceuticals, inc. Corporation이다.

[0037] 본 명세서에 사용된 용어 "클로베타졸의 혈장 농도"는 특정 염 형태로 표시 되지 않는 한, 클로베타졸 베이스 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 분해물의 혈장 농도; 또는 일부 구체예에서 "클로베타졸의 혈장 농도"는 클로베타졸 프로피오네이트 또는 클로베타졸 베이스의 혈장 농도를 나타낸다.

[0038] 용어 "후처리"는 약 2주 또는 15일의 국소 치료 과정 후의 기간을 의미한다.

[0039] 본 명세서에서 "코르티솔의 혈청 수준을 18 μ g/dl 이하로 감소시키기에 불충분한 클로베타졸 혈장 농도"란 본 발명의 국소용 조성물로 처리된 환자에게 HPA 축 억제를 제공하지 않는 클로베타졸의 혈장 농도를 지시하는데 사용되며, 이러한 혈장 농도는 약 1000 pg/ml 내지 약 10 pg/ml 또는 정량 가능한 한계 ($\leq$ 10 pg/ml) 이하에서 선택될 수 있다.

[0040] "약", "이하", "일반적으로", "실질적으로" 등과 같은 용어는 용어 또는 값이 절대치가 아니고, 수정될 수 있는 것으로 해석되어야 한다. 이러한 용어는 상황 및 이들 용어가 당업자에 의해 이해될 수 있는 정도로 변경되는 용어에 의해 정의되어야 한다. 여기에는 주어진 실험, 기술 또는 가치를 측정하는 데 사용된 도구에 대한 예상 실험 오류, 기술적 오류 및 도구 오류 정도가 포함된다.

[0041] 달리 지시되지 않는 한, 명세서 및 특허 청구 범위에서 사용된 성분의 양, 반응 조건과 같은 특성 등을 나타내는 모든 숫자는 모든 경우에서 "약"이라는 용어로 변형된 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구의 범위에 기재된 수치 파라미터는 본 발명에 의해 수득하고자 하는 원하는 특성에 따라 변할 수 있는 근사치이다

[0042] 본원에서 사용된 범위는 "약" 하나의 특정 값 및/또는 "약" 다른 특정 값으로부터 표현될 수 있다. 본원에 개시된 다수의 값이 있으며, 각 값은 또한 값 그 자체 이외에 특정 값에 대해 "약"으로 여기에 개시되는 것을 이해하여야 한다. 예를 들어, 값 "10"이 개시되면 "약 10"도 개시된다. 또한, 2개의 특정 유닛 사이의 각 유닛이 또한 개시됨을 이해되어야 한다. 예를 들어 10과 15가 개시되면 11, 12, 13, 14도 포함된다.

[0043] 본 발명은 본원에 기술된 다른 성분 또는 요소뿐만 아니라 본 발명의 성분을 포함하거나 본질적으로 구성될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "포함하는"은 열거된 요소, 또는 구조 또는 기능의 등가물 및 열거되지 않은 임의의 다른 요소 또는 요소를 의미한다. "갖는", "포함하는" 및 "포함된"이라는 용어는 문맥 상 다르게 제시하지 않는 한 개방된 것으로 해석되어야 한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "본질적으로 구성된다"라는 것은 추가의 성분이 청구된 발명의 기본적인 특징을 실질적으로 변경시키지 않는 경우에만 본 발명이 청구항에 인용된 것 이외의 성분을 포함할 수 있음을 의미한다.

[0044] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "선택적" 또는 "선택적으로"는 추후에 기술되는 사건 또는 상황이 발생하거나 발생하지 않았음을 의미하며, 상기 기술에는 상기 사건 또는 상황이 발생하거나 존재하는 경우와 그렇지 않은

경우가 포함된다.

- [0045] 본원에서 사용된 용어 "개선된 효능" 또는 "효능의 개선" 또는 "치료 효능의 개선"이라는 것은 본 발명에서 기술된 전신 부작용의 감소와 함께 국소 활성제의 치료학적으로 유익한 효과를 나타내는 것을 말한다.
- [0046] 본원에서 사용된 용어 "치료 효능"은 예상된 치료기간에 "매우 심각하거나 심각" 또는 "중증 조건"을 갖는 환자를 "경증" 또는 "미약 또는 거의 깨끗한" 또는 "깨끗한" 병변으로 전환시키는 것을 의미하며, 이 임상적 결정 코르티코스테로이드에 대한 관찰자의 국제적 평가(Investigator Global Assessment, IGA) 채점 방법 또는 혈관 수축 평가방법(VeA) (피부 연고 평가) 또는 피부의 코르티코스테로이드 활성도에 접근하기 위한 적합한 방법을 사용한다. 일부 구체예에서, 환자라는 용어는 건선과 같은 피부 질환을 앓고 있는 환자를 지칭한다. 일부 구체예에서, 용어 "환자"는 적어도 약 5%의 신체 표면적의 건선 또는 적어도 약 10%의 신체 표면적의 건선 또는 약 10% 이상의 신체 표면적의 건선을 가지고 있는 환자를 의미한다.
- [0047] 본원에서 사용된 용어 "향상된 플럭스"는 전신 노출이 적은 진피까지 환자의 피부층에서 활성제의 피부 투과성의 증가를 의미한다. 즉, 향상된 플럭스는 더 낮은 저용량의 활성제를 사용하여 질병 상태를 효과적으로 치료할 수 있게 한다.
- [0048] 본원에서 사용되는 용어 "침투 증강제"는 피부 또는 점막의 불침투성을 일시적으로 감소시킴으로써 피부 또는 점막을 통한 코르티코스테로이드의 침투 속도를 향상시키는 화합물을 의미한다.
- [0049] 일반적으로, 침투 증강제는 피부 또는 점막(mucous membrane)의 불침투성을 일시적으로 감소시킴으로써 피부 또는 점막을 통한 스테로이드의 침투 속도를 향상시키는데 사용되는 성분이다. 침투 증강제는 "가속화제" 및 "흡수 촉진제"라고도 알려져 있다.
- [0050] 적합한 침투 증진제의 예로는 폴리올, 글리콜(프로필렌글리콜 제외), 에테르, 글리콜에테르, 에스테르, 설펍시드, 지방산, 지방산 에스테르, 지방 알코올, 에센셜 오일, 테르펜, 테르페노이드, 폴리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜 모노라우레이트 및 부탄디올을 포함하는 PEG화 지방산, PEG화 지방산 에스테르, PEG화 지방 알코올 및 이들의 혼합물; 디메틸설펍시드 및 데실메틸설펍시드를 포함하는 설펍시드; 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르 및 디에틸렌글리콜 모노메틸에테르를 포함하는 에테르; 라우린산, 올레산 및 발레르산을 포함하는 지방산; 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 메틸프로피오네이트 및 에틸올레에이트를 포함하는 지방산 에스테르; 우레아, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드 2-피롤리돈, 에탄올아민, 메틸-2-피롤리돈, 디에탄올아민 및 트리에탄올아민을 포함하는 질소 화합물; 테르펜; 테르페노이드; 알카논; 살리실산, 시트르산 및 숙신산을 포함하는 유기산; 및 전술한 재료 중 하나 이상을 포함하는 조합을 포함하며 이에 한정되는 것은 아니다. 일부 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물에 사용되는 침투 증강제는 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르이다. 일부 구체예에서, 침투 증강제는 폴리프로필렌글리콜이 아니다. 침투 증강제는 용매로서 대체하여 사용될 수 있다.
- [0051] 본원에서 사용된 용어 "국소화된 영역"은 치료될 증상의 증상을 경험하는 위치와 같은, 환자의 신체 표면상의 불연속적인 위치를 나타낸다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "환자"라는 용어는 인간 및 동물을 모두 포함한다. 따라서, 인간과 관련하여 사용될 뿐만 아니라 수의학적 치료 용도가 본 발명에 따라 제공된다.
- [0052] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료" 또는 "치료하는"이라는 것은 상태를 치료 또는 실질적으로 치료하는 것뿐 아니라, 증상의 적어도 하나의 증상을 완화시키는 것과 관련되며, 예방적 치료 및 치료적 치료를 포함한다. 당업자가 인식 할 수 있는 바와 같이, 증상의 임상 증상이 나타나기 전에 투여되는 치료는 예방적 (즉, 증상을 유발하지 않도록 환자를 보호한다)이다. 치료가 증상의 발현 후 투여되는 경우, 치료는 치료적이다 (즉, 현존하는 상태 및/또는 상태와 관련된 부작용을 감소시키거나, 개선하거나, 제어하거나, 유지하도록 의도된다). 이 용어는 증상을 실질적으로 치료, 개선, 안정화 또는 실질적으로 예방하기 위한 목적으로 환자의 의학적 관리와 관련된 것으로, 예방적 재발 방지, 예방, 예방, 일어나는 것으로부터 저해, 특히 사전 조치로 일어나는 일의 심각성을 경감하는 것을 포함한다. 이와 같이, 치료 또는 치료라는 용어는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 관심 조건의 진행을 억제; 관심있는 상태의 전개를 멈추거나 막는 것; 관심 조건의 중증을 감소시키는 단계; 관심 상태와 관련된 증상을 호전 또는 경감시키는 것; 상기 관심 조건 또는 상기 관심 조건과 관련된 하나 이상의 증상의 퇴보를 야기하는 단계; 관심 조건 또는 관심 조건의 발달을 예방하는 것을 포함한다.
- [0053] 본 발명은 코르티코스테로이드를 포함하는 국소용 조성물을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 1종 이상의 코르티코스테로이드 및 1종 이상의 침투 증강제를 포함하는 국소용 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물은 실질적으로 프로필렌글리콜을 함유하지 않는다. 일부 구체예에서, 조성물은 전체 조성물의 10, 9, 8, 7,

6, 5, 4, 3, 2 또는 1 중량% 이하를 포함한다.

- [0054] 따라서, 일부 구체예에서, 조성물은 총 조성물 중에 1중량% 미만의 폴리프로필렌글리콜이 존재하여, 실질적으로 폴리프로필렌글리콜을 함유하지 않는다. 다른 구체예에서, 조성물은 총 조성물 중에 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10중량% 미만의 폴리프로필렌글리콜이 존재하여, 실질적으로 폴리프로필렌글리콜을 함유하지 않는다. 다른 구체예에서, 조성물은 총 조성물 중에 약 0중량% 미만의 폴리프로필렌이 존재하여, 실질적으로 폴리프로필렌글리콜을 함유하지 않는다.
- [0055] 일부 구체예에서, 본 발명은 치료 유효량의 클로베타졸 프로피오네이트, 하나 이상의 침투 증강제 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 국소용 약학적 조성물을 제공하며, 상기 조성물은 실질적으로 프로필렌 글리콜을 함유하지 않는다. 일부 구체예에서, 본 발명은 (a) 저용량의 클로베타졸 프로피오네이트, (b) 적어도 하나의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상, (c) 수성 상; 및 (d) 선택적으로, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하고, 프로필렌 글리콜을 실질적으로 함유하지 않고 중합체를 실질적으로 함유하지 않는 국소용 약학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 특징으로 하는, 진피층에 도달하기 위해 신체 표면의 국소화된 영역을 통해 클로베타졸 프로피오네이트의 향상된 플럭스를 제공하는 방법을 제공한다.
- [0056] 일부 구체예에서, 본원의 조성물은 상업적으로 입수 가능한 클로베타졸 프로피오네이트 0.05%(w/w) 크림 조성물 (TEMOVATE E® 크림)에 비해 동등하거나 강화된 효능을 제공하며, 본원에 기재된 당업자에게 알려진 내분비계에 유의한 부작용을 나타내지 않는다.
- [0057] 국소용 코르티코스테로이드는 인간 내분비계에 악영향을 미친다. 고용량의 코르티코스테로이드는 시상하부 뇌하수체 - 부신(HPA) 축의 억제와 같은 전신 부작용의 높은 발병률을 나타내며, 이러한 효과는 가역적이다. 국소 코르티코스테로이드는 전신에 흡수되어 HPA 축을 억제한다. HPA 축 억제는 국소용 코르티코스테로이드 치료에서 민감한 안정성 문제점을 갖는다. HPA 축 억제는 치료 동안 환자의 혈액 중에서, 일반적으로 코르티솔 수치와 디하이드로에피안드로스테론(DHEA) 및 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)와 같은 특정 매개 변수에 의해 평가된다. 코르티솔 수준은 ACTH(cosyntropin) 자극 테스트에 의해 결정된다. ACTH 자극 테스트는 아드레노코르티코트로픽 호르몬(ACTH)에 어떻게 반응하는지 측정한다. ACTH는 뇌하수체에서 생성되는 호르몬이며 부신을 자극하여 코르티솔이라고 호칭되는 호르몬을 분비한다. ACTH의 사람이 만든 형태를 코사인트로핀(cosyntropin)이라고 한다. 코르티솔의 정상 수준은 정상 환자에서 $18\mu\text{g}/\text{dL}$ 미만이며, 환자에 대한 ACTH 주사 후, 코르티솔 수준은 $18\text{--}20\mu\text{g}/\text{dL}$ 이상으로 증가하고, 마찬가지로 DHEA/DHEAS 수준도 환자에서 변화한다. 국소용 스테로이드 제제로 치료할 때, 일반적으로 DHEA의 표준 기준 범위는 남성의 경우 $280\text{--}640\mu\text{g}/\text{dL}$ 이고 여성의 경우 $65\text{--}380\mu\text{g}/\text{dL}$ 이다.
- [0058] 클로베타졸 프로피오네이트는 매우 강력한 국소 코르티코스테로이드이며, 이것은 HPA 축을 1일 2그램으로 억제하는, 내분비계에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 전술한 치료법의 단점에는 HPA 축 억제를 위한 정기적인 평가의 필요성 및 HPA 축 억제로 인한 투여 일정 및 관리 스케줄의 수정이 포함된다.
- [0059] 명백하게, 본 발명의 국소용 조성물은 얼굴, 두피, 사타구니, 겨드랑이 및 기타 접힘 부위 영역을 제외한 신체 표면적이 20% 이상 50%까지의 악영향을 미치는 환자에서 15일(2주)동안 매일 2회 적용했을 때 내분비계에 유의한 악영향을 미치지 않는다.
- [0060] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 치료 유효량의 클로베타졸; 1종 이상의 피부 침투 증강제를 포함하는 오일 상; 수성 상 및 임의로 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함한다.
- [0061] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 성분 (a) 내지 (d)를 포함하는 국소용 조성물의 유효량을 투여함으로써 건선의 예방, 개선 또는 치료, 스테로이드 반응성 피부병의 염증 및 가려움 발현의 완화, 홍반, 접촉 민감성 반응 및 기타 관련된 질병 또는 장애의 치료 방법을 제공하는 것이다.
- [0062] (a) 저용량의 클로베타졸 프로피오네이트,
- [0063] (b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상,
- [0064] (c) 수성 상, 및
- [0065] (d) 임의로, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제, 여기서 상기 조성물은 프로필렌글리콜을 실질적으로 함유하지 않고, 중합체를 실질적으로 함유하지 않는다.

- [0066] 일부 구체예에서, 조성물에 존재하는 클로베타졸은 조성물의 총 중량의 약 0.005% 내지 약 0.1%의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 클로베타졸 프로피오네이트는 조성물의 약 0.005% 내지 약 0.05%의 양으로 또는 조성물의 총 중량의 약 0.025% 이하의 양으로 존재한다.
- [0067] 본 발명의 일부 구체예에서, 클로베타졸 프로피오네이트는 조성물의 총 중량에 대해 약 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.010, 0.011, 0.012, 0.013, 0.014, 0.015, 0.016, 0.017, 0.018, 0.019, 0.020, 0.021, 0.022, 0.023, 0.024, 0.025, 0.026, 0.027, 0.028, 0.029, 0.030, 0.031, 0.032, 0.033, 0.034, 0.035, 0.036, 0.037, 0.038, 0.039, 0.040, 0.041, 0.042, 0.043, 0.044 또는 0.045%까지의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 클로베타졸 프로피오네이트는 조성물의 총 중량의 0.050% 미만의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 클로베타졸 프로피오네이트는 조성물의 총 중량의 약 0.010 내지 약 0.040%의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 클로베타졸 프로피오네이트는 조성물의 총 중량의 약 0.015 내지 약 0.035%의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 클로베타졸 프로피오네이트는 조성물의 총 중량의 약 0.020 내지 약 0.030%의 양으로 존재한다.
- [0068] 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물은 조성물의 중량의 약 1% 내지 약 30.0%의 양으로 또는 조성물의 중량의 약 0.01% 내지 약 10.0%의 양으로 하나 이상의 침투 증강제를 포함한다. 본 발명의 일부 구체예에서, 1종 이상의 침투 증강제는 조성물에 대해 약 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70, 0.75, 0.80, 0.85, 0.90, 0.95, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5 또는 10중량%의 양으로 제공된다.
- [0069] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 조성물의 총 중량의 약 0.005% 내지 약 0.1%로 선택되는 양의 저용량의 클로베타졸 프로피오네이트. 조성물의 총 중량의 약 0.01% 내지 약 15.0%의 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합체성 증점제를 포함하는 오일 상, 수성 상 및 임의로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 국소용 약학적 조성물을 제공하고, 상기 조성물은 프로필렌글리콜을 실질적으로 함유하지 않고 중합체를 실질적으로 함유하지 않는다.
- [0070] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 (a) 조성물 총 중량의 약 0.025%의 클로베타졸 프로피오네이트, (b) 적어도 하나의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상, (c) 수성 상 및 (d) 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하고, 실질적으로 프로필렌 글리콜을 함유하지 않는, 국소용 조성물을 유효량 투여함으로써 건선/건선 플라크와 같은 피부 질환 또는 장애, 스테로이드 반응성 피부병의 염증 및 가려움 증후의 경감, 홍반, 접촉 민감 반응, 아토피성 피부염, 지루성 피부염, 지루성 피부염, 습진, 플라크 건선, 적혈구 건선, 두피의 건선의 예방, 개선 또는 치료 방법을 제공한다. 상기 조성물은 클로베타졸 프로피오네이트 0.05%(w/w) 크림 조성물(TEMOVATE® 크림)에 비교하여 동등하거나 개선된 효능을 갖는다. 일부 구체예에서, 국소용 조성물은 4주 동안 하루 2회 투여되거나 국소용 조성물은 적어도 2주 동안 하루 2회 투여된다.
- [0071] 또 다른 구체예에서, 본 발명에서 사용되는 침투 증강제는 폴리올, 글리콜 (프로필렌글리콜 제외), 에테르, 글리콜 에테르, 에스테르, 설폭사이드, 지방산, 지방산 에스테르, 지방 알코올, 에센셜 오일, 테르펜, 테르페노이드, PEG화 지방산, PEG화 지방산 에스테르, PEG화 지방 알코올 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0072] 본 발명의 다른 구체예에서, 침투 증강제는 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르이다.
- [0073] 일부 구체예에서, 본 발명의 조성물은 합성, 반합성 또는 자연에서 얻어지는 활성제를 포함하는 건선 및 관련 병리학적 상태의 관리에 유용한 하나 이상의 추가 활성제를 포함한다.
- [0074] 본 발명의 조성물은 약학적 유효량의 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 피부 질환 및 장애의 예방, 개선 또는 치료에 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 광요법과 같은 다른 요법과 함께 결합하여 사용하여도 좋다.
- [0075] 다른 구체예에서, 본 발명은,
- [0076] (i) 증점제, 유화제를 용융 및 교반하고 이어서 보존제 및 연화제를 용융 및 교반하여 오일 상을 제조하는 단계;
- [0077] (ii) 물을 가열하여 수성 상으로 제조하는 단계,
- [0078] (iii) 단계 (i)의 오일 상을 단계 (ii)의 수성 상에 또는 그 반대로 일정하고 균질하게 첨가하여 에멀전을 제조하는 단계,

- [0079] (iv) 미리 혼합된 클로베타졸 용액을 용매에 용해하고 이어서 향산화제를 첨가하고 균질화시켜 클로베타졸 용액을 수득하는 단계 및
- [0080] (v) 단계(iv)에서 수득된 클로베타졸 용액을 단계 (iii)에서 제조된 에멀전에 첨가한 후, 균질화 및 냉각시켜 크림 조성물을 얻는 단계를 포함하는 국소용 약학적 조성을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0081] 또 다른 구체 예에서, 본 발명은,
- [0082] (i) 스테아릴알코올, 세틸알코올, 백색 왁스, 글리세릴 스테아레이트 및 PEG 100 스테아레이트 및 연화제를 용융 및 교반하고, 이어서 메틸파라벤 및 프로필파라벤 및 잔여 광유를 용융 및 교반하여 오일 상을 제조하는 단계;
- [0083] (ii) 가열된 물에 소르비톨 용액을 첨가하여 수성 상을 제조하는 단계,
- [0084] (iii) 단계 (i)의 오일 상을 균질화 하에 수성 상(ii)에 가하거나 반대로 가하고, 미리 혼합된 클로베타졸 프로피오네이트의 용액을 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르에 용해하고, 이어서 BHT를 첨가하고 균질화시켜 클로베타졸 프로피오네이트 용액을 얻는 단계,
- [0085] (iv) 단계 (iii)에서 제조된 에멀전에 단계 (iv)에서 수득한 스테로이드 용액을 첨가한 후 균질화하여 크림 조성물을 수득하는 단계를 포함하는 국소용 약학적 조성물의 제조 방법을 제공한다.
- [0086] 또 다른 구체예에서, 하나 이상의 다른 코르티코스테로이드를 사용하는 본 발명의 조성물은 상기 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0087] 본 발명의 국소용 약학적 조성물은 건선/건선 플라크, 스테로이드 반응성 피부병의 염증 및 가려움 증후의 경감, 홍반, 접촉 민감성 반응, 아토피성 피부염, 지루성 피부염, 습진, 플라크 건선, 적혈구 건선, 두피 건선 및 기타 관련된 질병 또는 장애의 염증 및 가려움 증후의 경감을 포함한 등의 피부 질환 또는 장애의 예방, 개선 또는 치료에 유용하다.
- [0088] 본 발명의 일부 구체 예에서, 적어도 하나의 침투 증강제를 포함하는 오일 상 및 수성 상을 함유하는 본 발명의 국소용 조성물은 신체의 국부적인 영역을 통해 진피 표면에 도달하는 클로베타졸의 향상된 플럭스를 제공하며, 이는 유리하게는 시판 투여제제 TEMOVATE® 크림(0.05%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트 함유)보다 낮은 농도의 클로베타졸의 사용을 허용하면서, 거의 같거나, 개선된 효능을 제공하고, 내분비계통, 즉 HPA 축 억제에 유의한 영향은 없다.
- [0089] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 3%의 침투 증강제를 함유하는 본 발명의 약학적 조성물은 TEMOVATE® 크림(0.05%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트)과 비교하여 거의 같거나 개선된 효능을 제공하는 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 추가 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 10%의 침투 증강제를 함유한다.
- [0090] 또한, 프로필렌글리콜을 함유하지 않는 본 발명의 국소용 약학적 조성물은 비자극성, 무독성 및 내약성이 있으며 임의의 바람직하지 않은 특성이 없으므로 환자에게 고도의 컴플라이언스를 제공한다.
- [0091] 다른 구체예에서, 본 발명의 조성물은 물리적 및 화학적으로 안정하다.
- [0092] 다른 구체예에서, 본 발명의 국소용 약학적 조성물은 스테로이드 반응성 피부병의 염증 및 가려움 발현의 경감에 유용하며, 피부에 적용되는 부위에서 보습 및/또는 진정 효과를 제공할 수 있다. 본 발명의 조성물은 건선 플라크에서 피부의 빌드 업을 수반하는 피부 건조를 저감할 수 있다.
- [0093] 다른 구체예에서, 본원의 조성물은 건선 병변 또는 피부병에 직접 적용될 수 있고, 염증을 감소시키고, 빌드 업 스케일을 제거하고, 피부 턴오버를 감소시키고, 및/또는 플라크의 악영향을 받은 피부를 깨끗하게 하는 것을 도울 수 있다.
- [0094] 일부 구체예에서, 본 발명의 조성물은 임의의 국소 코르티코스테로이드를 단독으로 또는 다른 것과의 조합으로 이용할 수 있다. 국소 코르티코스테로이드의 적합한 예로서는 클로베타졸 프로피오네이트, 알클로메타손 디프로피오네이트, 암시노나이드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 벤조에이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 나트륨 포스페이트, 베타메타손 발레레이트, 부데소니드, 클로코르톨론 피발레이트, 데소니드, 데옥시메타손, 텍사메타손, 텍사메타손 아세테이트, 텍사메타손 니코티네이트, 텍사메타손 프로피오네이트, 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 텍사메타손 발레레이트, 디플루오라손 디아세테이트, 디플루코르톨론 발레레이트, 플루안드레놀리드, 플루메타손 피발레이트, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시니드, 플루오코르틴

부틸에스테르, 플루티카손 프로피오네이트, 할시노니드, 할로베타졸 프로피오네이트, 할로메타손 모노하이드레이트, 히드로코르티손, 히드로코르티손 나트륨 포스페이트, 히드로코르티손 나트륨 숙시네이트, 히드로코르티손-17-부티레이트-21-프로피오네이트, 히드로코르티손 아세포네이트, 히드로코르티손 아세테이트, 히드로코르티손 발레레이트, 히드로코르티손 부티레이트, 히드로코르티손 프로부테이트, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 메틸프레드니솔론 아세토네이트, 모메타손 푸로에이트, 프레드니솔론, 프레드니솔론 나트륨 포스페이트, 프레드니솔론 아세테이트, 프레드니솔론-17-발레레이트-21-아세테이트, 트리암시놀론 아세토니드, 트리암시놀론 아세테이트, 트리암시놀론 디아세테이트 및 프레드니카르베이트를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 다른 의약 화합물도 유용하며, 이 출원은 특히 스테로이드 약물의 임의의 조합의 사용을 고려한다.

[0095] 본 발명의 국소용 조성물은 용액, 현탁액, 에멀전, 크림, 연고, 로션, 마이크로 에멀전, 나노 에멀전, 에멀겔, 리포솜, 미셀, 리버스 미셀, 겔, 하이드로겔, 스프레이 등의 형태이어도 좋다.

[0096] 하나의 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 오일 상 및 수성 상의 2개의 상을 포함하는 조성물의 형태일 수 있으며, 본 발명의 조성물은 에멀전, 크림, 로션, 마이크로 에멀전, 나노 에멀전, 에멀겔, 리포솜, 미셀, 리버스 미셀, 스프레이 등을 들 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 에멀전 형태일 수 있다. 에멀전은 수중유 타입의 에멀전 또는 유중수 타입의 에멀전 형태일 수 있다. 수중유 에멀전과 같은 수성 에멀전은 종종 다른 에멀전 유형보다 낮은 점도를 가지며 상당한 저장 안정성 및 환자 컴플라이언스를 나타낸다. 일반적으로, 수중유 에멀전은 수성 물질과 유사한 감각을 주므로 피부에 바르면 피부 감촉 특성이 더 좋다.

[0097] 일부 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 오일 상 또는 소수성 상, 수성 또는 친수성 상 및 유화제를 포함하는 에멀전으로 제제화된다. 오일 상이 수성 연속 상 내에서 액적으로서 분산될 때, 이를 "수중유 (oil-in-water)" 에멀전 타입이라고 부른다. 수성 상이 오일 연속 상 내에서 액적으로서 분산될 때, 이를 "유중수 (water-in-oil)" 에멀전 타입이라 부른다.

[0098] 일부 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 수성 기재의 국소용 수중유 에멀전이다. "수성 기재"라는 용어는 높은 비율의 물을 포함하는 에멀전으로 정의된다. 본 발명의 수성 기재의 수중유 에멀전 조성물은 최종 조성물 중에 적어도 60%의 물을 함유하거나, 또는 최종 조성물 중에 적어도 70%의 물을 함유한다.

[0099] 일부 구체예에서, 본 발명의 수성 기재의 국소용 수중유 에멀전 조성물은 치료학적 유효량의 코르티코스테로이드 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며, 상기 조성물은 프로필렌글리콜을 실질적으로 함유하지 않고, 실질적으로 중합체를 함유하지 않는다.

[0100] 일부 구체예에서, 본 발명의 수성 기재의 국소용 수중유 에멀전 조성물은 (a) 치료학적으로 허용 가능한 양의 클로베타졸; (b) 용매 및 하나 이상의 침투 증강제를 포함하는 불연속 오일 상; (c) 연속 수성 상; 및 (d) 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하며, 상기 조성물은 실질적으로 프로필렌글리콜을 함유하지 않고, 실질적으로 중합체를 함유하지 않는다. 일부 구체예에서, 국소용 조성물은 (a) 치료학적으로 허용되는 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸; (b) 적어도 1종의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; (c) 수성 상; 및 (d) 선택적으로 1종의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며, 상기 국소용 조성물은 실질적으로 프로필렌글리콜을 함유하지 않고, 실질적으로 중합체를 함유하지 않으며, 내분비계에 유의한 악영향을 미치지 않는다.

[0101] 추가의 구체예에서, 본 발명의 수성 기재의 국소용 수중유 에멀전 조성물은 약 10cP 내지 약 100000cP 범위의 점도를 갖는다. 본 발명의 수성 기재의 에멀전 조성물의 점도는 약 0.01~100 파스칼 sec. " $\text{Pa} \cdot \text{s}$ " (10~1,000,000 cP) 또는 약 0.1~100 $\text{Pa} \cdot \text{s}$ (100~100,000 cP) 또는 약 1~50 $\text{Pa} \cdot \text{s}$ (1000~50,000 cP) 또는 약 0.01~15 $\text{Pa} \cdot \text{s}$ (10~15,000 cP), 또는 약 0.02~1.5 $\text{Pa} \cdot \text{s}$ (20~1,500 cP) 또는 약 0.05~1 $\text{Pa} \cdot \text{s}$ (50~1,000 cP)이다.

[0102] 본 발명의 국소용 조성물의 점도는 브룩필드(Brookfield) 점도계 캡 2000+에 의해 스핀들 번호 1을 사용하여 25 °C에서 530 rpm에서 측정하였을 때, 약 0.1cP 내지 약 500cP의 범위이다.

[0103] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은, 담체로서 작용할 수 있는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제, 유화제, 공유화제, 용매, 공용매, 연화제, 향산화제, 방부제, 겔화 또는 증점제, 중합체, 계면활성제, 진정제, pH 조절제, 가용화제, 습윤제, 보습제, 유성 기재 등을 포함할 수 있다.

[0104] "담체" 또는 "비히클"이란 용어는 활성성분이 조합되어 조성물의 적용을 용이하게 하는 유기 또는 무기성분을 의미한다. 담체의 예로서는 물, 아세톤, 단독 또는 실리콘 유체와 같은 물질과의 조합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 특정 구체예에서, 담체는 물 이외에, 천연 지방산의 임의의 약학적으로 허용 가능한 지방 에스테

르, 동물 또는 식물의 트리글리세라이드, 중쇄 트리글리세라이드, 모노-, 디- 및/또는 트리글리세라이드의 혼합물, 왁스, 수첨 식물성 오일 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0105] 유화제의 예로는 디소듐 코코아암포 디아세테이트, 옥시에틸렌화 글리세릴코코에이트(7 EO), PEG-20 헥사테세닐 숙시네이트, PEG-15 스테아릴 에테르, 리시놀레산 모노에탄올아미드 모노설포숙시네이트 염, CREMOPHOR® RH 60 또는 CREMOPHOR® RH 40(폴리옥실 40 경화 피마자유)라는 상표로 BASF에 의해 판매되는 제품으로서 60 에틸렌옥시드 단위를 함유하는 옥시에틸렌화 수첨 리시놀레익트리글리세라이드, 에틸렌옥사이드와 프로필렌옥사이드의 블록 공중 합체인 폴록사머(poloxamer)와 같은 중합체 및 첨가제, 스위트 아몬드유, 살구씨유, 해바라기유와 같은 실온(즉, 약 20 내지 35℃ 범위의 온도)에서 비고체인 지방, 옥톡시글리세릴 팔미테이트(또는 2-에틸헥실 글리세릴 에테르 팔미테이트), 옥톡시글리세릴 베헤네이트(또는 2-에틸헥실 글리세릴 에테르 베헤네이트), 디옥틸 아디페이트, 및 측쇄 디알코올의 타르트레이트를 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 소르비탄 지방산 에스테르는 소르비톨의 부분 에스테르 및 지방산과 모노- 및 디무수물의 혼합물이다. 소르비탄 에스테르는 알라셀(ARLACEL)® 20, 알라셀 40, 알라셀 60, 알라셀 80, 알라셀 83, 알라셀 85, 알라셀 987, 알라셀 C, PEG-6 스테아레이트 및 글리콜스테아레이트 및 PEG-32 스테아레이트(TEFOSE® 63) 및 PEG-6 스테아레이트 및 PEG-32 스테아레이트(TEFOSE® 1500), 글리세릴 스테아레이트 및 PEG 100 스테아레이트(TEFOSE® 165) 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 스테아르산의 폴리에틸렌 글리콜에테르는 에멀전으로 사용될 수 있는 다른 유화제 그룹에 있다. 스테아르산의 폴리에틸렌글리콜에테르의 예로서는 스테아르트-2(steareth-2), 스테아르트-4, 스테아르트-6, 스테아르트-7, 스테아르트-10, 스테아르트-11, 스테아르트-13, 스테아르트-15, 스테아르트-20, 스테아릴알코올의 폴리에틸렌글리콜 에테르(steareth 21) 및 이들의 임의의 혼합물을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 다른 유화제로는 나트륨 라우릴설페이트, 세틸트리알킬 암모늄브로마이드, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 및 그의 임의의 혼합물을 포함한다.

[0106] 비이온성 유화제는 장쇄 알코올, 예를 들어 C8-30 알코올과 당 또는 전분 중합체, 즉 글리코사이드의 축합물로서 광범위하게 정의될 수 있는 것들을 포함한다. 다양한 당은 글루코스, 프럭토스, 만노스 및 갈락토오스를 포함하나, 이에 한정되지는 않고, 다양한 장쇄 알코올은 데실 알코올, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 라우릴 알코올, 미리스틸 알코올, 올레일 알코올 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0107] 다른 유용한 비이온성 유화제는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합물 예를 들어 지방산의 알킬렌 옥사이드 에스테르를 포함한다. 다른 비이온성 계면활성제는 2 몰의 지방산과 알킬렌옥사이드의 축합물, 예를 들어 지방산의 알킬렌옥사이드 디에스테르이다.

[0108] 유화제는 또한 당해 기술 분야에 공지된 다양한 양이온성, 음이온성, 양성 이온성 및 양쪽성 계면 활성제 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 음이온성 유화제의 예로는 알킬이세티오네이트, 알킬 및 알킬에테르 설페이트 및 그의 염, 알킬 및 알케닐에테르포스페이트 및 그의 염, 알킬메틸타우레이트 및 지방산의 겜화물(예를 들어, 알칼리 금속염 및 나트륨 또는 칼륨염)을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0109] 양쪽성 및 양성 이온성 유화제의 예는 지방족 라디칼이 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 지방족 2차 및 3차 아민의 유도체로서 광범위하게 기재된 것들을 포함하며, 지방족 치환체 중 하나는 약 8 내지 약 22개의 탄소원자를 함유하고, 카르복시, 설포네이트, 설페이트, 포스페이트 또는 포스포네이트와 같은 음이온성 수성 용해성기를 함유한다. 구체적인 예로는 알킬이미노아세테이트, 이미노디알카노에이트 및 아미노알카노에이트, 이미다졸리늄 및 암모늄 유도체를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 다른 적합한 양쪽성 및 양성 유화제로는 베타인, 술탄인, 히드록시술탄인, 알킬사르코시네이트 및 알카노일사르코시네이트를 포함한다.

[0110] 실리콘 유화제는 일반적으로 실리콘 계면 활성제라는 유기적으로 수식된 오르가노폴리실록산이다. 유용한 실리콘 유화제로는 디메티콘코폴리올을 포함한다. 이들 물질은 폴리에틸렌옥사이드 사슬, 폴리프로필렌 옥사이드 사슬, 이들 사슬의 혼합물 및 에틸렌옥사이드 및 프로필렌옥사이드의 양자로부터 유래된 잔기를 함유하는 폴리에테르 사슬과 같은 폴리에테르 측쇄를 포함하도록 변형되는, 폴리디메틸실록산이다.

[0111] 공유화제(co-emulsifier) 또는 2차 유화제로는 올레일 마크로폴글리세라이드(LABRAFIL® M 1944CS), 리놀레일 마크로폴글리세라이드(LABRAFIL® M 2125CS), 카프틸로카프로일 마크로폴글리세라이드(LABRASOL®), 세틸알코올 (및) 세테트-20 (및) 및 스테아레이트-20(EMULCIRE™ 61 WL 2659), 글리세릴 스테아레이트 (및) PEG-75 스테아레이트(GELOT® 64), d-알파-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(TPGS) 및 그의 혼합물을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0112] "용매"라는 용어는 제제내 약물의 용해를 보조하는 성분을 의미한다. 용매는 조성물에 약물의 용액을 유지하는

역할을 한다. 일부 용매는 약물의 경피 흡수 및/또는 흡윤제로서 작용할 수 있다. 국소 스테로이드의 경우, 용매는 천연 지방산의 지방 에스테르, 동물 또는 식물의 트리글리세라이드, 중쇄 트리글리세라이드, 모노-, 디- 및/또는 트리글리세라이드의 혼합물, 왁스, 수첨 식물성 오일 및 그의 혼합물과 같은 수불혼화성 물질을 포함한다. 그것의 구체 예로는 피마자유, 이소프로필 미리스테이트, 디메틸 이소소르비드, 올레일 알코올, 라브라필, 라브라졸, 중쇄 트리글리세리드, 세바신산 디에틸, 라놀린 오일, 탄소수 10~18의 시트레이트 트리이소세틸트리글리세라이드, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 코코넛유, 콘유, 면실유, 아마인유, 밍크유, 올리브유, 팜유, 해바라기유, 너트유, 포화 파라핀유, 광유, 식물유 또는 글리세라이드 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 용매는 또한 디에틸렌글리콜 모노메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 또는 이들의 혼합물과 같은 디에틸렌 글리콜의 모노알킬 에테르를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 구체예에서, 용매는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르이다. TRANSCUTOL®, TRANSCUTOL-P®, TRANSCUTOL-CG® 및 TRANSCUTOL-HP®라는 상표명으로 Gattefosse의 의해 판매된다.

[0113] 하나의 구체예에서, 클로베타졸 프로피오네이트를 용해하기 위한 용매는, 광유, 이소프로필 미리스테이트, 디메틸 이소소르비드, 올레일 알코올, 라브라필, 라브라졸, 중쇄 트리글리세리드, 디에틸 세바케이트, 암모늄 라우릴설페이트, 라우라민 옥사이드, 나트륨 라우릴 설페이트, n-메틸-2-피롤리디논, 옥탄산, 코코베타인, 디메틸설페이트, 나트륨 라우레이트-2-설페이트, 벤질 알코올, 에틸아세테이트, 락트산, 올레산, 에틸아세테이트, 스피어민트 오일, 이소스테아르산, 에탄올, 프로필렌글리콜 디아세테이트, 디메틸 이소소르비드, 1-부탄올, 메틸 글루세이트-10, 나트륨 라우로일사르코시네이트, 폴리소르베이트 20, 이소프로필알코올, 1-부탄올, 카프릴 90, 소리비탄 모노올레이트, 글리세릴 리시놀레이트, 폴록사머, 폴리에틸렌 글리콜 200, 폴리소르베이트 65, 트리아세틴, 벤질알코올, 피마자유, arlcel 165, 프로필렌글리콜 리시놀레이트, 글리세릴 이소스테아레이트, 프로필렌글리콜, 디에틸 프탈레이트, 글리세릴 올레에이트, PEG-8 라우레이트, 소르비탄 세스퀴올레에이트, PPG-26 올레에이트, 1-옥탄올, 라우로글리콜-FCC, 디이소프로필 아디페이트, 라우레이트 4 및 디에틸세바케이트로 이루어진 군에서 선택된다. 본 발명의 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 1%(w/w) 내지 30%(w/w)의 용매를 포함한다.

[0114] "연화제"란 피부를 부드럽게 하고 진정시키는 물질이다. 그들은 피부 건조와 스케일을 방지하기 위해 사용된다. 본 발명에 사용될 수 있는 연화제의 예로는 아몬드 오일, 코코넛 오일, 올리브 오일, 팜 오일, 땅콩 오일 등과 같은 천연 오일, 라우린산, 미리스틴산, 팔미틴산 및 스테아린산과 같은 지방산, 라우린산 에틸, 라우린산 이소프로필, 미리스틴산 에틸, 미리스틴산 n-프로필, 미리스틴산 이소프로필, 팔미틴산 에틸, 팔미틴산 이소프로필, 팔미틴산 메틸, 스테아린산 메틸, 스테아린산 에틸, 스테아린산 이소프로필, 스테아린산 부틸, 스테아린산 이소부틸, 스테아린산 아밀, 스테아린산 이소아밀과 같은 지방산의 모노히드릭 알코올 에스테르, 에틸렌글리콜, 디에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜류, 라우릴 알코올, 미리스틸 알코올 및 스테아릴알코올과 같은 측쇄 지방족 알코올류 또는 그의 혼합물을 들 수 있으나, 이들에 한정되는 것은 아니다. 연화제의 예는 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 피마자유, 세테아트-20, 세테아트-30, 세테아틸 알코올, 세테트-20, 세토스테아릴알코올, 세틸 알코올, 세틸스테아릴알코올, 코코아 버터, 아디핀산 디이소프로필, 글리세린, 모노 올레산 글리세릴, 모노스테아린산 글리세릴, 스테아린산 글리세릴, 미리스틴산 이소프로필, 팔미틴산 이소프로필, 라놀린, 라놀린 알코올, 수첨 라놀린, 액상 파라핀, 리놀레인산, 광유, 올레인산, 백색 바셀린, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 글리콜 지방 알코올 에테르, 실리콘 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0115] 실리콘은 때때로 실리콘 계면활성제라고 하는 유기적으로 수식된 유기 실록산이다. 유용한 폴리실록산 또는 실리콘 연화제로는 폴리실록산 중합체, 디메티콘코폴리올, 사이클로메티콘을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 이들 물질은 폴리에틸렌옥사이드 사슬, 폴리프로필렌 옥사이드 사슬, 이들 사슬의 혼합물과 같은 폴리에테르 측쇄에 수식된 것, 및 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드 양자로부터 유도된 잔기를 함유하는 폴리 에테르 사슬을 포함하도록 수식된 폴리디메틸 실록산이다.

[0116] "항산화제"란 산화를 억제하거나 산소 또는 과산화물에 의해 촉진되는 반응을 억제하는 물질이다. 항산화제, 특히 지용성 항산화제는 산소 라디칼을 중화시켜 막을 보호하기 위해 세포막에 흡수될 수 있다. 본 발명에 사용될 수 있는 적합한 항산화제는 아스코르브산(비타민 C), 글루타티온, 리포산, 요산, 소르브산, 카로틴, α-토코페롤 (비타민 E), TPGS, 유비퀴놀, 부티레이티드 히드록시안니솔, 부티레이티드 히드록시톨루엔, 나트륨 벤조에이트, 프로필 갈레이트(PG, E310), 및 3급 부틸히드록시톨루엔을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0117] "방부제"란 미생물 성장 또는 바람직하지 않은 화학적 변화에 의한 조성물의 분해를 방지하는 천연 또는 합성 화학물질을 지칭한다. 방부제는 바람직하게는 잠재적으로 유해한 미생물의 성장을 방지하기 위한 조성물에 혼입될 수 있다. 미생물은 수성 상에서 성장하는 경향이 있고, 또한 소수성 또는 오일 상에 존재할 수 있다. 본 발명

에서 사용될 수 있는 방부제의 예로는 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤질 알코올, 클로로크레졸, 염화 벤잘코늄, 염화 세트리몰늄, 에데트산 나트륨, 붕산, 소르브산 또는 이들의 임의의 혼합물을 포함하지, 이에 한정되지는 않는다.

[0118] "증점제" 또는 "겔화제"는 조성물에 부피를 부여하기 위해 사용된다. 본 발명에서 사용될 수 있는 증점제 또는 겔화제의 예로는 카보머, 폴리에틸렌글리콜, 아크릴레이트 중합체, 메타크릴레이트 중합체, 폴리비닐피롤리돈, 부틸메타크릴레이트 및 메틸메타크릴레이트 포비돈에 기초한 공중합체, 비닐아세테이트, 폴리비닐아세테이트, 셀룰로오스, 검, 알지네이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 히드록시 프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트 등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 예로는 CARBOPOL® 제품, PEG 400, EUDRAGIT® 100, EUDRAGIT® RSPO, EUDRAGIT® RLPO, EUDRAGIT® ND40, PLASDONE®, 부틸메타크릴레이트와 메틸메타크릴레이트 (PLASTOID® B)를 기재로 한 공중합체, 에틸셀룰로오스와 메틸셀룰로오스와 같은 알킬 셀룰로오스, 히드록시 에틸셀룰로오스 및 히드록시 프로필셀룰로오스와 같은 히드록시 알킬셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 히드록시부틸 메틸셀룰로오스와 같은 히드록시알킬 알킬 셀룰로오스, 크산탄 검, 트라가칸트, 구아검, 로커스트 빈 검, 아카시아 등과 같은 검을 포함한다.

[0119] 구체예에서, 증점제는 비중합체성 증점제이고, 비중합체성 증점제의 예로는 세틸알코올, 파라핀, 스테아릴알코올, 백색 왁스, 왁스 세틸에스테르, 미세 결정질 왁스, 음이온성 유화 왁스, 비이온성 유화 왁스, 엘로우 왁스, 피마자유, 세레신, 세토스테아릴알코올, 사이클로메티콘, 글리세릴 베헤네이트, 헥타라이트, 미리스틸 알코올, 세틸스테아릴알코올, 트리올레인 및 라놀린을 포함하는 군에서 선택되는 지방 알코올이다. 비중합체성 증점제로서 사용될 수 있는 지방 알코올은 스테아릴알코올, 올레일 알코올, 세틸 알코올, 세토스테아릴알코올을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 세토스테아릴 알코올은 장쇄 지방 알코올이다. 스테아릴알코올은 희미한 냄새가 나는 백색의 왁스 고형 고체이며, 올레일 알코올과 옥틸 도데칸올은 깨끗하고 무색의 액체이다. 올레일 알코올은 불포화 지방 알코올로, 스테아릴알코올 및 세틸 알코올의 포화 지방 알코올과 유사하다. 일 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 실질적으로 중합체를 함유하지 않는다.

[0120] 본 발명에 유용한 다른 증점제 또는 겔화제 또는 중합체는 폴리아미드, 폴리 카보네이트, 폴리알킬렌, 폴리알킬렌 글리콜, 폴리알킬렌 옥사이드, 폴리알킬렌 테레프탈레이트, 폴리비닐알코올, 폴리비닐에테르, 폴리비닐에스테르, 폴리비닐할라이드, 폴리글리콜라이드, 폴리실록산, 폴리우레탄 및 그의 공중합체, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 에스테르, 니트로셀룰로오스, 아크릴 및 메타크릴 에스테르의 중합체, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 프로피오네이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 카르복시에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 트리아세테이트, 셀룰로오스 설페이트나트륨염, 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리(에틸메타크릴레이트), 폴리(부틸메타크릴레이트), 폴리(이소부틸메타크릴레이트), 폴리(헥실메타크릴레이트), 폴리(이소데실메타크릴레이트), 폴리(라우릴메타크릴레이트), 폴리(페닐메타크릴레이트), 폴리(메틸아크릴레이트), 폴리(이소프로필아크릴레이트), 폴리(이소부틸아크릴레이트), 폴리(옥타데실아크릴레이트), 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리(에틸렌글리콜), 폴리(에틸렌옥사이드), 폴리(에틸렌테레프탈레이트), 폴리(비닐알코올), 폴리(비닐아세테이트), 폴리(비닐클로라이드), 폴리스티렌 등과 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0121] 증점제 또는 겔화제로서 작용할 수 있는 다른 유용한 중합체의 예로는 락트산 및 글리콜산의 중합체, 폴리 안하이드라이드, 폴리(오르토 에스테르), 폴리우레탄, 폴리(부티르산), 폴리(발레르산), 폴리(카프로락톤), 폴리(하이드록시부티레이트), 폴리(락티드-코-글리콜리드), 폴리(락티드-코-카프로락톤)과 같은 합성 폴리머; 알긴산염과 같은 천연 폴리머; 아라비난, 프락탄, 푸칸, 갈락탄, 갈락투로난스, 글루칸, 만난, 크실란(예: 이눌린), 레반, 후코이단, 카라기난, 갈락토키톨로즈, 펙틴산, 펙틴, 아밀로오스, 풀루란, 글리코젠, 아밀로펙틴, 셀룰로오스, 텍스트란, 푸스툴란, 키틴, 아가로오스, 케라탄, 콘드로이탄, 텔마탄, 히알루론산, 알긴산, 크산탄 검, 전분 같은 폴리사카라이드; 알도오스, 케토오스, 산 또는 아민, 에리스로오스, 트레오스, 리보스, 아라비노스, 크실로오스, 릭소오스, 알로오스, 알트로즈, 글루코오스, 만노오스, 굴로스, 이도오스, 갈락토오스, 탈로스, 에리스로오스, 리불로스, 크실로스, 사이코스, 프럭토스, 소르보스, 타가토오스, 만니톨, 소르비톨, 락토오스, 수크로스, 트레할로스, 말토오스, 세로비오스, 글리신, 세린, 트레오닌, 시스테인, 티로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 글루쿠론산, 글루콘산, 글루카르산, 갈락투론산, 만누론산, 글루코사민, 갈락토사민 및 뉴라민 산을 포함하는 것과 같은 각종 천연 호모폴리머 및 헤테로폴리머; 및 텍스트란 및 셀룰로오스, 콜라겐, 알부민 및 기타 친수성 단백질, 제인 및 기타 프롤라민 및 소수성 단백질, 공중합체 및 이들의 혼합물을 포함하는 천연 발생 유도체를 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0122] "습윤제"란 몇 개의 친수성 기, 가장 흔히 히드록시기를 갖는 분자인 흡습성 물질을 말하지만 때때로 에스테르화된 아민기 및 카르복실기도 포함되며, 여기서 물 분자와 수소결합을 형성하는 친화력이 중요하다. 습윤제의

예는 글리세롤 및 글리세릴 트리아세테이트(E1518)를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 다른 것은 소르비톨(E420)과 같은 당 폴리올, 자일리톨 및 말티톨(E965), 폴리텍스트로즈(E1200)와 같은 중합체성 폴리올, 또는 켈라야(E999)와 같은 천연 추출물, 젖산 또는 우레아를 들 수 있다.

- [0123] 전술한 부형제의 일부는 조성물 중에서 하나 이상의 기능을 가질 수 있다. 예를 들어, 부형제는 용매 및 침투 증강제 또는 용매 및 담체일 수 있다. 상기 기재된 부형제의 분류는 임의의 방식으로 제한 또는 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.
- [0124] 본원의 조성물은 건선 플라크 또는 피부병과 같은 피부의 감염된 영역 상에 직접 적용될 수 있다. 크림 조성물은 감염된 부위 상에 필름의 형태로 도포되고, 구현예로, 활성제의 서방출을 제공할 수 있다.
- [0125] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 (a) 저용량의 클로베타졸; (b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; (c) 수성 상; 및 (d) 선택적으로, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하고, 여기서 저용량의 클로베타졸을 포함하는 상기 국소용 조성물은 투여량 비례 방출속도가 TEMOVATE® 0.05% 크림의 방출 속도와 동등하거나 그 이상이다. 본원에서 사용되는 용어 투여량 비례 방출속도는 클로베타졸의 농도가 TEMOVATE® 크림과 같은 0.05% (w/w)의 국소 클로베타졸 조성물에 의해 전달되는 농도와 동등하거나 또는 그 이상이 되도록 클로베타졸을 방출한다는 것을 의미한다. 투여량 비례 방출 속도는 약물 방출의 누적 백분율이 약 9시간 내에 클로베타졸의 투여량의 적어도 약 6%이다.
- [0126] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 저용량 클로베타졸; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하며, 상기 조성물은 클로베타졸의 품목 허가된 최고용량의 국소 투여량을 포함하는 국소용 조성물, 즉 TEMOVATE®와 비교하여 유사하거나 개선된 치료효과를 제공한다.
- [0127] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 저용량 클로베타졸; b) 하나 이상의 침투 증강제, 및 비중합성 증점제를 포함하는 분산된 오일 상, 및 연속 수성 상을 포함하는 수중유 에멀전; 및 c) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며, 상기 조성물은 클로베타졸의 품목 허가된 최고용량의 국소 투여량을 포함하는 국소용 조성물, 즉 TEMOVATE®와 비교하여 유사하거나 개선된 치료효과를 제공한다.
- [0128] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 저용량 클로베타졸을 포함하며, 이 조성물은 TEMOVATE®와 비교하여 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, 부작용을 감소시킨다.
- [0129] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 저용량 클로베타졸을 포함하며, 조성물은 TEMOVATE®와 비교하여 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, 부작용을 감소시킨다.
- [0130] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 클로베타졸을 함유하며, 상기 조성물은 TEMOVATE®와 비교하여, 디하이드로에피안드로스톤 설페이트(DHEAS)의 더 낮은 혈청 농도 감소 백분율을 제공하고, 유사하거나 개선된 치료효과를 제공한다.
- [0131] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 저용량 클로베타졸을 포함하며, 상기 조성물은 TEMOVATE®와 비교하여 디하이드로에피네프론 설페이트(DHEAS)의 더 낮은 혈청 농도 감소 백분율을 제공하고, 유사하거나 개선된 치료효과를 제공한다.
- [0132] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전이다. 일부 구체예에서, 클로베타졸을 함유하는 국소용 조성물은 수중유 에멀전이다. 일부 구체예에서, 국소용 조성물은 (a) 1종 이상의 피부 침투 증강제, 비중합성 증점제를 포함하는 분산된 오일 상, 및 연속 수성 상; 및 (b) 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 수중유 에멀전이다.
- [0133] 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 조성물의 총 중량의 약 0.005% 내지 약 0.04%의 양으로 존재한다.
- [0134] 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 조성물의 총 중량의 약 0.005% 내지 약 0.04%의 양으로 존재한다.
- [0135] 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 조성물의 총 중량을 기준으로 클로베타졸 0.05%(w/w)의 품목 허가된 최고용량의 국소 투여량보다 약 10% 미만, 즉 약 0.04%(w/w)이다.
- [0136] 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 조성물의 총 중량을 기준으로 클로베타졸 0.05%(w/w)의 품목 허가된 최고용량의 국소 투여량보다 약 20% 미만, 즉 약 0.04%(w/w)이다.
- [0137] 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 조성물의 총 중량을 기준으로 클로베타졸 0.05%(w/w)의 품목 허가된 최고용량의 국소 투여량보다 약 30% 미만, 즉 약 0.035%(w/w)이다.

- [0138] 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 조성물의 총 중량을 기준으로 클로베타졸 0.05%(w/w)의 품목 허가된 최고용량의 국소 투여량보다 약 40% 미만, 즉 약 0.03%(w/w)이다.
- [0139] 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 조성물의 총 중량을 기준으로 클로베타졸 0.05%(w/w)의 품목 허가된 최고용량의 국소 투여량보다 약 50% 미만, 즉 약 0.025%(w/w)이다.
- [0140] 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 조성물의 총 중량을 기준으로 클로베타졸 0.05%(w/w)의 품목 허가된 최고용량의 국소 투여량보다 약 60% 미만, 즉 약 0.02%(w/w)이다.
- [0141] 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 조성물의 총 중량을 기준으로 클로베타졸 0.05%(w/w)의 품목 허가된 최고용량의 국소 투여량보다 약 70% 미만, 즉 약 0.015%(w/w)이다.
- [0142] 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 조성물의 총 중량을 기준으로 클로베타졸 0.05%(w/w)의 품목 허가된 최고용량의 국소 투여량보다 약 80% 미만, 즉 약 0.01%(w/w)이다.
- [0143] 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 조성물의 총 중량을 기준으로 클로베타졸 0.05%(w/w)의 품목 허가된 최고용량의 국소 투여량보다 약 90% 미만, 즉 약 0.005%(w/w)이다.
- [0144] 바람직한 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 조성물의 총 중량을 기준으로 클로베타졸 0.05%(w/w)의 품목 허가된 최고용량의 국소 투여량보다 약 50% 미만, 즉 약 0.025%(w/w)이다.
- [0145] 일부 구체예에서, 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w)의 저용량 클로베타졸을 함유하여 클로베타졸의 0.05%(w/w)의 품목 허가된 최고용량의 국소 투여량의 동등한 치료 효능을 제공한다.
- [0146] 본 발명의 어떤 측면에서, 클로베타졸은 클로베타졸 프로피오네이트, 즉 클로베타졸-17-프로피오네이트이다.
- [0147] 본 발명의 어떤 측면에서, 클로베타졸은 클로베타졸 프로피오네이트, 즉 클로베타졸-17-프로피오네이트이고, 클로베타졸 프로피오네이트의 농도는 약 0.025%(w/w)의 양이다.
- [0148] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 클로베타졸과 유사하거나 개선된 치료효능 및/또는 부작용 감소를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 클로베타졸 프로피오네이트와 유사하거나 개선된 치료 효능 및/또는 부작용 감소를 제공한다.
- [0149] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하고, 상기 조성물은 품목 허가된 최고 용량의 클로베타졸, 즉 TEMOVATE®의 국소 투여량을 포함하는 국소용 조성물의 치료효과와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공한다.
- [0150] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 크림 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하며, 상기 조성물은 품목 허가된 최고 용량의 클로베타졸, 즉, TEMOVATE® 크림의 국소 투여량을 포함하는 국소용 조성물의 치료효과와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공한다.
- [0151] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하며, 상기 조성물은 품목 허가된 최고 용량의 클로베타졸, 즉, TEMOVATE®의 국소 투여량을 포함하는 국소용 조성물의 치료효과와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, 상기 조성물은 약 130 pg/ml 미만의 평균 클로베타졸 혈장 농도를 제공한다. 또 다른 구체예에서, TEMOVATE®는 TEMOVATE® 크림이다.
- [0152] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하며, 상기 조성물은 품목 허가된 최고 용량의 클로베타졸, 즉, TEMOVATE®의 국소 투여량을 포함하는 국소용 조성물의 치료효과와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, 상기 조성물은 약 130 pg/ml 미만의 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도를 제공한다. 또 다른 구체예에서, TEMOVATE®는 TEMOVATE® 크림이다.
- [0153] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하며, 상기 조성물은 품목 허가된 최고 용량의 클로베타졸, 즉, TEMOVATE®의 국소 투여량을 포함하는 국소용 조성물의 치료효과와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, 상기 조성물은 약 150 pg/ml 미만의 후처리 평균 클로베타졸 혈장 농도를 제공한다. 또 다른 구체예

에서, TEMOVATE®는 TEMOVATE® 크림이다.

- [0154] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하며, 상기 조성물은 품목 허가된 최고 용량의 클로베타졸, 즉, TEMOVATE®의 국소 투여량을 포함하는 국소용 조성물의 치료효과와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, 상기 조성물은 약 150 pg/ml 미만의 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도를 제공한다. 또 다른 구체예에서, TEMOVATE®는 TEMOVATE® 크림이다.
- [0155] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하며, 상기 조성물은 품목 허가된 최고 용량의 클로베타졸, 즉, TEMOVATE®의 국소 투여량을 포함하는 국소용 조성물의 치료효과와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, 상기 조성물은 약 130 pg/ml 미만의 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도를 제공한다. 또 다른 구체예에서, TEMOVATE®는 TEMOVATE® 크림이다.
- [0156] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 분산된 오일 상 및 연속 수성 상을 포함하는 수중유 에멀전; 및 c) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며, 상기 조성물은 품목 허가된 최고 용량의 클로베타졸, 즉, TEMOVATE®의 국소 투여량을 포함하는 국소용 조성물의 치료효과와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공한다.
- [0157] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 분산된 오일 상 및 연속 수성 상을 포함하는 수중유 에멀전; 및 c) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며, 상기 조성물은 품목 허가된 최고 용량의 클로베타졸, 즉, TEMOVATE®의 국소 투여량을 포함하는 국소용 조성물의 치료효과와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, 상기 조성물은 약 130 pg/ml 미만의 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도를 제공한다. 또 다른 구체예에서, TEMOVATE®는 TEMOVATE® 크림이다.
- [0158] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 분산된 오일 상 및 연속 수성 상을 포함하는 수중유 에멀전; 및 c) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며, 상기 조성물은 품목 허가된 최고 용량의 클로베타졸의 국소 투여량을 포함하는 국소용 조성물의 치료효과와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, 상기 조성물은 약 150 pg/ml 미만의 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도를 제공한다. 또 다른 구체예에서, TEMOVATE®는 TEMOVATE® 크림이다.
- [0159] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 분산된 오일 상 및 연속 수성 상을 포함하는 수중유 에멀전; 및 c) 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며, 상기 조성물은 품목 허가된 최고 용량의 클로베타졸, 즉, TEMOVATE® 크림의 국소 투여량을 포함하는 국소용 조성물의 치료효과와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, 상기 조성물은 약 130 pg/ml 내지 약 10 pg/ml의 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도를 제공한다. 또 다른 구체예에서, TEMOVATE®는 TEMOVATE® 크림이다.
- [0160] 일부 구체예에서, 클로베타졸의 부작용은 내분비계의 부작용이다. 일부 구체예에서, 내분비계의 부작용은 HPA 축 억제이다.
- [0161] 일부 구체예에서, 클로베타졸의 부작용은 디하이드로에피안드로스테론(DHEA) 및/또는 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)의 혈청 농도의 감소이다.
- [0162] 본 발명의 일부 구체예에서 TEMOVATE®는 TEMOVATE® 크림이다.
- [0163] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 함유하는 것으로, DHEAS의 혈청 농도의 더 낮은 감소 비율을 제공한다. DHEAS 혈청 농도의 감소 백분율은 약 18% 미만이거나, 약 15% 미만이거나, 약 10% 미만이거나, 약 5% 미만이다. 일부 구체예에서, 본 발명의 0.025%(w/w)의 클로베타졸은 DHEAS 혈청 농도 감소 백분율이 약 18% 또는 17% 또는 16% 또는 15% 또는 14% 또는 13% 또는 12% 또는 11% 또는 10% 또는 9% 또는 8% 또는 7% 또는 6% 또는 5% 또는 4% 또는 3% 또는 2% 또는 1%인 것을 제공하며, DHEAS의 혈청 농도 감소 백분율이 TEMOVATE® 보다 낮다.
- [0164] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 함유하고, DHEAS 혈청 농도의 감소 백분율이 TEMOVATE®와 비교했을 때, 적어도 약 20%이거나, 또는 적어도 약 30%이거나, 또는 적어도 약 40%이거나

나, 적어도 약 55%이다.

- [0165] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 함유하고, DHEAS의 혈청 농도의 더 적은 감소 백분율을 제공한다. DHEAS 혈청 농도 감소 백분율은 약 18% 미만이거나, 약 15% 미만이거나, 약 10% 미만이거나 약 5% 미만이다. 일부 구체예에서, 본 발명의 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트는 약 18% 또는 17% 또는 16% 또는 15% 또는 14% 또는 13% 또는 12% 또는 11% 또는 10% 또는 9% 또는 8% 또는 7% 또는 6% 또는 5% 또는 4% 또는 3% 또는 2% 또는 1%의 DHEAS 혈청 농도 감소 백분율을 제공하고, DHEAS 혈청 농도의 감소 백분율이 TEMOVATE® 보다 낮다.
- [0166] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하고, TEMOVATE® 크림과 비교했을 때, 적어도 약 20%이거나, 또는 적어도 약 30%이거나, 또는 적어도 약 40%이거나, 또는 적어도 약 55%이다.
- [0167] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.005%(w/w) 내지 약 0.04% (w/w) 클로베타졸을 포함하고, DHEAS 혈청 농도 감소 백분율이 약 18% 또는 17% 또는 16% 또는 15% 또는 14% 또는 13% 또는 12% 또는 11% 또는 10% 또는 9% 또는 8% 또는 7% 또는 6% 또는 5% 또는 4% 또는 3% 또는 2% 또는 1%이고, DHEAS의 혈청 농도 감소 백분율이 TEMOVATE® 보다 낮다.
- [0168] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 클로베타졸 약 0.025%(w/w)를 포함하고, TEMOVATE®와 비교하여 DHEAS 혈청 농도의 더 낮은 감소 백분율을 제공한다.
- [0169] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 25%(w/w) 클로베타졸을 함유하고, 클로베타졸의 부작용이 실질적으로 없는 클로베타졸의 치료학적으로 유의한 효과를 제공하며, 상기 부작용은 HPA 축 억제 및/또는 디하이드로에피안드로스테론(DHEA) 및/또는 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)의 혈청 농도의 감소이다.
- [0170] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 저용량의 클로베타졸을 포함하며, 상기 조성물은 환자에서 HPA 축 억제가 실질적으로 없다.
- [0171] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 포함하며, 상기 조성물은 환자에서 HPA 축 억제가 실질적으로 없다.
- [0172] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 포함하며, 상기 조성물은 TEMOVATE®와 비교하여 HPA 축 억제가 실질적으로 없다.
- [0173] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하며, 상기 조성물은 환자에서 HPA 축 억제가 실질적으로 없다.
- [0174] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하며, 상기 조성물은 TEMOVATE®와 비교하여 환자에서 HPA 축 억제가 실질적으로 없다.
- [0175] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하며, 상기 조성물은 약 150 pg/ml 미만의 클로베타졸 프로피오네이트의 후처리 평균 혈장 농도를 제공하며, TEMOVATE®와 비교하여 HPA 축 억제가 실질적으로 없다.
- [0176] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 저용량 클로베타졸을 포함하며, 상기 조성물은 TEMOVATE®와 비교하여 DHEAS의 더 낮은 혈청 농도 감소 백분율을 제공한다.
- [0177] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 포함하며, 상기 조성물은 TEMOVATE®와 비교하여 DHEAS의 더 낮은 혈청 농도 감소 백분율을 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 감소 백분율은 약 15% 미만이다.
- [0178] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 0.025%(w/w) 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하며, 상기 조성물은 TEMOVATE®와 비교하여 DHEAS의 더 낮은 혈청 농도 감소 백분율을 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 감소 백분율은 약 15% 미만이다.
- [0179] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 포함하며, 상기 조성물은 TEMOVATE®와 비교할 때 DHEAS의 더 낮은 혈청 농도 감소 백분율을 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w) 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하며, 상기 조성물은 약 150 pg/ml 미만의 클로베타졸 프로피오네이트의 후처리 평균 혈장 농도를 제공하며, TEMOVATE®와 비교하여 DHEAS의 더 낮은 혈청

농도 감소 백분율을 제공한다.

- [0180] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 포함하며, 상기 조성물은 약 150 pg/ml 미만의 클로베타졸의 후처리 평균 혈장 농도를 제공하며, TEMOVATE®와 비교할 때 DHEAS의 더 낮은 혈청 농도 감소 백분율을 제공하고, 실질적으로 HPA 축 억제제가 없다.
- [0181] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w) 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하며, 상기 조성물은 약 150 pg/ml 미만의 클로베타졸 프로피오네이트의 후처리 평균 혈장 농도를 제공하며, TEMOVATE®와 비교할 때 DHEAS의 더 낮은 혈청 농도 감소 백분율을 제공하고, 실질적으로 HPA 축 억제제가 없다.
- [0182] 일부 구체예에서, DHEA 또는 DHEAS 혈청 수준 감소 백분율은 클로베타졸과 같은 스테로이드 약물의 부작용에 대한 변수이다. 본 발명의 국소용 조성물은 DHEA 또는 DHEAS의 혈청 농도에서 더 낮은 감소 백분율을 제공한다.
- [0183] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 저용량 클로베타졸; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하며, 상기 조성물은 클로베타졸의 품목 허가된 최고 용량의 국소 투여 제제(즉, TEMOVATE®)와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하고, 실질적으로 부작용이 없고, 여기서 부작용이란 HPA 축 억제를 유발하는 부신과 같은 내분비계에 영향을 미치는 것을 의미한다.
- [0184] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 저용량 클로베타졸; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하며, 상기 조성물은 클로베타졸의 품목 허가된 최고 용량의 국소 투여 제제(즉, TEMOVATE®)와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하고, 실질적으로 부작용이 없고, 여기서 부작용이란 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)이 저장된 수준을 의미한다.
- [0185] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하며, 상기 조성물은 클로베타졸의 품목 허가된 최고 용량의 국소 투여 제제(즉, TEMOVATE®)와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하고, 실질적으로 부작용이 없고, 여기서 부작용이란 HPA 축 억제를 유발하는 부신과 같은 내분비계에 영향을 미치는 것을 의미한다.
- [0186] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하며, 상기 조성물은 클로베타졸의 품목 허가된 최고 용량의 국소 투여 제제(즉, TEMOVATE®)와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하고, 실질적으로 부작용이 없고, 여기서 부작용이란 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)이 저장된 수준을 의미한다.
- [0187] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하며, 상기 조성물은 클로베타졸의 품목 허가된 최고 용량의 국소 투여 제제(즉, TEMOVATE®)와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하고, 실질적으로 부작용이 없고, 여기서 부작용이란 HPA 축 억제를 유발하는 부신과 같은 내분비계에 영향을 미치는 것을 의미한다.
- [0188] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하며, 상기 조성물은 클로베타졸의 품목 허가된 최고 용량의 국소 투여 제제(즉, TEMOVATE®)와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하고, 실질적으로 부작용이 없고, 여기서 부작용이란 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)가 저장된 수준을 의미한다.
- [0189] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하며, 상기 조성물은 클로베타졸의 품목 허가된 최고 용량의 국소 투여 제제(즉, TEMOVATE®)와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하고, 실질적으로 부작용이 없고, 여기서 부작용이란 HPA 축 억제 및 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)가 저장된 수준을 의미한다.
- [0190] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하며, 상기 조성물은 클로베타졸의 품목 허가된 최고 용량의 국소 투여 제제(즉, TEMOVATE®)와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하고, 실질적으로 부작용이 없고, 여기서 부작용이란 HPA 축 억제 및 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)의 저장된 수준을 의미한다.
- [0191] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 저용량의 클로베타졸; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하며, 상기 조성물은 클로베타졸의 품목 허가된 최고 용량

의 국소 투여 제제(즉, TEMOVATE®)와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하고, 코르티솔의 혈청 수준을 약 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이하로 감소시키기에 불충분한 평균 클로베타졸 혈장 수준을 제공한다.

- [0192] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하며, 상기 조성물은 클로베타졸의 품목 허가된 최고 용량의 국소 투여 제제(즉, TEMOVATE®)와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하고, 코르티솔의 혈청 수준을 약 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이하로 감소시키기에 불충분한 평균 클로베타졸 혈장 수준을 제공한다.
- [0193] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하며, 상기 조성물은 클로베타졸의 품목 허가된 최고 용량의 국소 투여 제제(즉, TEMOVATE®)와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하고, 코르티솔의 혈청 수준을 약 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이하로 감소시키기에 불충분한 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 수준을 제공한다.
- [0194] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 포함하며, 상기 조성물은 TEMOVATE® 보다 유의하게 더 낮은 후처리 평균 클로베타졸 혈장 농도를 제공하고, 상기 평균 혈장 농도는 2주 처리 후에 측정된다.
- [0195] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하며, 상기 조성물은 TEMOVATE® 보다 유의하게 더 낮은 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도를 제공하고, 상기 평균 혈장 농도는 2주 처리 후에 측정된다.
- [0196] 일부 구체예에서, 후처리 혈장 농도는 8주 처리 후에 측정된다.
- [0197] 일부 구체예에서, 후처리 혈장 농도는 4주 처리 후에 측정된다.
- [0198] 일부 구체예에서, 후처리 혈장 농도는 15일 처리 후에 측정된다.
- [0199] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하며, 상기 조성물은 TEMOVATE® 보다 유의하게 더 낮은 후처리 평균 클로베타졸 혈장 농도를 제공한다. 평균 혈장 농도는 후처리 15일 또는 2주 처리 후에 측정된다. 후처리는 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도는 약 150 pg/ml 미만이다. 일부 측면에서, 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도는 약 130 pg/ml 미만이거나, 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도는 약 100 pg/ml 미만이거나, 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도는 약 75 pg/ml 미만이거나, 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도는 약 50 pg/ml 미만이거나, 후처리 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도는 약 25 pg/ml 미만이거나, 후처리 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도는 정량할 수 있는 수준 이하이다. 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.005%(w/w) 내지 약 0.04%(w/w)의 클로베타졸을 포함하며, 상기 조성물은 평균 혈장 농도는 TEMOVATE® 보다 유의하게 더 낮은 후처리 평균 혈장 농도를 제공하고, 상기 평균 혈장 농도는 8주 처리 후 또는 4주 처리 후 또는 2주 처리 후에 측정된다.
- [0200] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하며, 상기 조성물은 클로베타졸의 품목 허가된 최고 용량의 국소 투여 제제(즉, TEMOVATE®)와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하고, 약 130 pg/ml 내지 0 pg/ml 범위의 평균 클로베타졸 혈장 수준을 제공한다.
- [0201] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 분산된 오일 상, 및 연속 수성 상을 포함하는 수중유 에멀전; 및 c) 1종 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하며, 상기 조성물은 클로베타졸의 품목 허가된 최고 용량의 국소 투여 제제(즉, TEMOVATE®)와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하고, 약 130 pg/ml 내지 0 pg/ml 범위의 평균 클로베타졸 혈장 수준을 제공한다.
- [0202] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하며, 상기 조성물은 클로베타졸의 품목 허가된 최고 용량의 국소 투여 제제(즉, TEMOVATE®)와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하고, 약 130 pg/ml 내지 0 pg/ml 범위의 평균 클로베타졸 프로피오네이트의 혈장 수준을 제공한다.
- [0203] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 분산된 오일 상, 연속 수성 상을 포함하는 수중유 에멀전; 및 c)

하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하며, 상기 조성물은 클로베타졸의 품목 허가된 최고 용량의 국소 투여 제제(즉, TEMOVATE®)와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하고, 약 130 pg/ml 내지 0 pg/ml 범위의 평균 클로베타졸 프로피오네이트의 혈장 수준을 제공한다. 일부 구체예에서, 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 수준은 약 120 pg/ml 내지 약 20 pg/ml 또는 100 pg/ml 내지 20 pg/ml의 범위이다.

[0204] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 분산된 오일 상, 및 연속 수성 상을 포함하는 수중유 에멀전; 및 c) 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하며, 상기 조성물은 클로베타졸의 품목 허가된 최고 용량의 국소 투여 제제(즉, TEMOVATE®)와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하고, 약 150 pg/ml 내지 0 pg/ml 범위의 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트의 혈장 수준을 제공한다. 일부 구체예에서, 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 수준은 약 130 pg/ml 내지 0 pg/ml 또는 100 pg/ml 내지 10 pg/ml의 범위이다.

[0205] 일부 구체예에서, 본 발명의 조성물은 임상적으로 유의한 HPA 축 억제를 일으키기에 불충분한 평균 혈장 농도를 제공한다.

[0206] 일부 구체예에서, 본 발명의 조성물은 DHEAS의 혈청 수치의 더 낮은 감소 백분율을 제공하는 평균 혈장 농도를 제공한다.

[0207] 일부 구체예에서, 본 발명의 조성물은 실질적으로 HPA 축 억제를 일으키지 않는 평균 혈장 농도를 제공하고, DHEAS의 혈청 수준의 더 낮은 감소 백분율을 제공한다.

[0208] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 저용량의 클로베타졸을 포함하며, 실질적으로 HPA 축 억제를 일으키지 않고 및/또는 DHEAS의 혈청 수준의 더 낮은 감소 백분율을 일으키는 후처리 평균 클로베타졸 혈장 농도를 제공한다.

[0209] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 포함하며, 실질적으로 HPA 축 억제를 일으키지 않고 및/또는 DHEAS의 혈청 수준의 더 낮은 감소 백분율을 일으키는 후처리 평균 클로베타졸 혈장 농도를 제공한다.

[0210] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하며, 실질적으로 HPA 축 억제를 일으키지 않고 및/또는 DHEAS의 혈청 수준의 더 낮은 감소 백분율을 일으키는 후처리 평균 클로베타졸 혈장 농도를 제공한다.

[0211] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하며, 실질적으로 HPA 축 억제를 일으키지 않고 및/또는 DHEAS의 혈청 수준의 더 낮은 감소 백분율을 일으키는 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도를 제공한다.

[0212] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하며, 15일간 환자에 투여하였을 때, 환자에게서 약 130 pg/ml 또는 129 또는 128 또는 127 또는 126 또는 125 또는 124 또는 123 또는 122 또는 121 또는 120 또는 119 또는 118 또는 117 또는 116 또는 115 또는 114 또는 113 또는 112 또는 111 또는 110 또는 109 또는 108 또는 107 또는 106 또는 105 또는 104 또는 103 또는 102 또는 101 또는 100 또는 99 또는 98 또는 97 또는 96 또는 95 또는 94 또는 93 또는 92 또는 91 또는 90 또는 89 또는 88 또는 87 또는 86 또는 85 또는 84 또는 83 또는 82 또는 81 또는 80 또는 79 또는 78 또는 77 또는 76 또는 75 또는 74 또는 73 또는 72 또는 71 또는 70 또는 69 또는 68 또는 67 또는 66 또는 65 또는 64 또는 63 또는 62 또는 61 또는 60 또는 59 또는 58 또는 57 또는 56 또는 55 또는 54 또는 53 또는 52 또는 51 또는 50 또는 49 또는 48 또는 47 또는 46 또는 45 또는 44 또는 43 또는 42 또는 41 또는 40 또는 39 또는 38 또는 37 또는 36 또는 35 또는 34 또는 33 또는 32 또는 31 또는 30 또는 29 또는 28 또는 27 또는 26 또는 25 또는 24 또는 23 또는 22 또는 21 또는 20 또는 19 또는 18 또는 17 또는 16 또는 15 또는 14 또는 13 또는 12 또는 11 또는 10 또는 9 또는 8 또는 7 또는 6 또는 5 또는 4 또는 3 또는 2 또는 1 또는 0 pg/ml 이하의 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 수준을 제공하며, 실질적으로 HPA 축 억제가 없다.

[0213] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하며, 15일간 환자에 투여하였을 때, 환자에게서 약 130 pg/ml 또는 129 또는 128 또는 127 또는 126 또는 125 또는 124 또는 123 또는 122 또는 121 또는 120 또는 119 또는 118 또는 117 또는 116 또는 115 또는 114 또는 113 또는 112 또는 111 또는 110 또는 109 또는 108 또는 107 또는 106 또는 105 또는 104 또는 103 또는 102 또는 101 또는 100 또는 99 또는 98 또는 97 또는 96 또는 95 또는 94 또는 93 또는 92 또는 91 또는 90 또는 89 또는 88 또는 87 또는 86 또는 85 또는 84 또는 83 또는 82 또는 81 또는 80 또는 79 또는 78 또는 77 또는 76 또는 75

또는 74 또는 73 또는 72 또는 71 또는 70 또는 69 또는 68 또는 67 또는 66 또는 65 또는 64 또는 63 또는 62 또는 61 또는 60 또는 59 또는 58 또는 57 또는 56 또는 55 또는 54 또는 53 또는 52 또는 51 또는 50 또는 49 또는 48 또는 47 또는 46 또는 45 또는 44 또는 43 또는 42 또는 41 또는 40 또는 39 또는 38 또는 37 또는 36 또는 35 또는 34 또는 33 또는 32 또는 31 또는 30 또는 29 또는 28 또는 27 또는 26 또는 25 또는 24 또는 23 또는 22 또는 21 또는 20 또는 19 또는 18 또는 17 또는 16 또는 15 또는 14 또는 13 또는 12 또는 11 또는 10 또는 9 또는 8 또는 7 또는 6 또는 5 또는 4 또는 3 또는 2 또는 1 또는 0 pg/ml 이하의 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 수준을 제공하며, DHEAS의 혈청 농도의 더 낮은 감소 백분율을 제공한다.

[0214] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하며, 15일간 환자에 투여하였을 때, 환자에게서 약 150 pg/ml 또는 149 또는 148 또는 147 또는 146 또는 145 또는 144 또는 143 또는 142 또는 141 또는 140 또는 139 또는 138 또는 137 또는 136 또는 135 또는 134 또는 133 또는 132 또는 131 또는 130 또는 129 또는 128 또는 127 또는 126 또는 125 또는 124 또는 123 또는 122 또는 121 또는 120 또는 119 또는 118 또는 117 또는 116 또는 115 또는 114 또는 113 또는 112 또는 111 또는 110 또는 109 또는 108 또는 107 또는 106 또는 105 또는 104 또는 103 또는 102 또는 101 또는 100 또는 99 또는 98 또는 97 또는 96 또는 95 또는 94 또는 93 또는 92 또는 91 또는 90 또는 89 또는 88 또는 87 또는 86 또는 85 또는 84 또는 83 또는 82 또는 81 또는 80 또는 79 또는 78 또는 77 또는 76 또는 75 또는 74 또는 73 또는 72 또는 71 또는 70 또는 69 또는 68 또는 67 또는 66 또는 65 또는 64 또는 63 또는 62 또는 61 또는 60 또는 59 또는 58 또는 57 또는 56 또는 55 또는 54 또는 53 또는 52 또는 51 또는 50 또는 49 또는 48 또는 47 또는 46 또는 45 또는 44 또는 43 또는 42 또는 41 또는 40 또는 39 또는 38 또는 37 또는 36 또는 35 또는 34 또는 33 또는 32 또는 31 또는 30 또는 29 또는 28 또는 27 또는 26 또는 25 또는 24 또는 23 또는 22 또는 21 또는 20 또는 19 또는 18 또는 17 또는 16 또는 15 또는 14 또는 13 또는 12 또는 11 또는 10 또는 9 또는 8 또는 7 또는 6 또는 5 또는 4 또는 3 또는 2 또는 1 또는 0 pg/ml 이하의 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도를 제공하며, 실질적으로 HPA 축 억제가 없다.

[0215] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하며, 15일간 환자에 투여하였을 때, 환자에게서 약 150 pg/ml 또는 149 또는 148 또는 147 또는 146 또는 145 또는 144 또는 143 또는 142 또는 141 또는 140 또는 139 또는 138 또는 137 또는 136 또는 135 또는 134 또는 133 또는 132 또는 131 또는 130 또는 129 또는 128 또는 127 또는 126 또는 125 또는 124 또는 123 또는 122 또는 121 또는 120 또는 119 또는 118 또는 117 또는 116 또는 115 또는 114 또는 113 또는 112 또는 111 또는 110 또는 109 또는 108 또는 107 또는 106 또는 105 또는 104 또는 103 또는 102 또는 101 또는 100 또는 99 또는 98 또는 97 또는 96 또는 95 또는 94 또는 93 또는 92 또는 91 또는 90 또는 89 또는 88 또는 87 또는 86 또는 85 또는 84 또는 83 또는 82 또는 81 또는 80 또는 79 또는 78 또는 77 또는 76 또는 75 또는 74 또는 73 또는 72 또는 71 또는 70 또는 69 또는 68 또는 67 또는 66 또는 65 또는 64 또는 63 또는 62 또는 61 또는 60 또는 59 또는 58 또는 57 또는 56 또는 55 또는 54 또는 53 또는 52 또는 51 또는 50 또는 49 또는 48 또는 47 또는 46 또는 45 또는 44 또는 43 또는 42 또는 41 또는 40 또는 39 또는 38 또는 37 또는 36 또는 35 또는 34 또는 33 또는 32 또는 31 또는 30 또는 29 또는 28 또는 27 또는 26 또는 25 또는 24 또는 23 또는 22 또는 21 또는 20 또는 19 또는 18 또는 17 또는 16 또는 15 또는 14 또는 13 또는 12 또는 11 또는 10 또는 9 또는 8 또는 7 또는 6 또는 5 또는 4 또는 3 또는 2 또는 1 또는 0 pg/ml 이하의 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도를 제공하며, DHEAS의 혈청 수준의 더 낮은 감소 백분율을 제공한다.

[0216] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 a) 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트; b) 하나 이상의 침투 증강제 및 비중합성 증점제를 포함하는 오일 상; 및 c) 수성 상을 포함하며, 상기 조성물은 클로베타졸의 품목 허가된 최고 용량의 국소 투여 제제(즉, TEMOVATE®)와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하고, 코르티솔의 혈청 수준을 약 18µg/dl 이하로 감소시키기에 불충분한 중위치의 클로베타졸 혈장 수준을 제공한다.

[0217] 일부 구체예에서, 본 발명은 적어도 1일 1회 또는 2회 피부의 손상 부위에 저용량 클로베타졸을 투여하는 것을 포함하는 건선의 예방, 개선 또는 치료, 스테로이드 반응성 피부병의 염증성 및 가려움 증후의 경감, 홍반, 접촉 민감 반응 및 기타 관련된 질병 또는 장애의 치료방법에 관한 것이며, 상기 조성물은 클로베타졸의 최고 국소 투여량 제제로 품목 허가된, 즉 TEMOVATE®와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, HPA 축 억제가 실질적으로 존재하지 않는다. 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 함유한다. 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 함유한다.

[0218] 일부 구체예에서, 본 발명은 적어도 1일 내지 약 2주에 1회 또는 2회 피부의 손상 부위에 저용량 클로베타졸을 투여하는 것을 포함하는 건선의 예방, 개선 또는 치료, 스테로이드 반응성 피부병의 염증성 및 가려움 증후의

경감, 홍반, 접촉 민감 반응 및 기타 관련된 질병 또는 장애의 치료방법에 관한 것이며, 상기 조성물은 클로베타졸의 최고 국소 투여량 제제로 품목 허가된, 즉 TEMOVATE®와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, HPA 축 억제제가 실질적으로 존재하지 않는다. 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 함유한다. 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 함유한다.

[0219] 일부 구체예에서, 본 발명은 적어도 1일 내지 약 4주에 1회 또는 2회 피부의 손상 부위에 저용량 클로베타졸을 투여하는 것을 특징으로 하는 포함하는 건선의 예방, 개선 또는 치료, 스테로이드 반응성 피부병의 염증성 및 가려움 증후의 경감, 홍반, 접촉 민감 반응 및 기타 관련된 질병 또는 장애의 치료방법에 관한 것이며, 상기 조성물은 클로베타졸의 최고 국소 투여량 제제로 품목 허가된, 즉 TEMOVATE®와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, HPA 축 억제제가 실질적으로 존재하지 않는다. 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 함유한다. 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 함유한다.

[0220] 일부 구체예에서, 본 발명은 적어도 1일 1회 또는 2회 피부의 손상 부위에 저용량 클로베타졸을 투여하는 것을 포함하는 건선의 예방, 개선 또는 치료, 스테로이드 반응성 피부병의 염증성 및 가려움 증후의 경감, 홍반, 접촉 민감 반응 및 기타 관련된 질병 또는 장애의 치료방법에 관한 것이며, 상기 조성물은 클로베타졸의 최고 국소 투여량 제제로 품목 허가된, 즉 TEMOVATE®와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, DHEAS의 더 낮은 감소 백분율을 제공한다. 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 함유한다. 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 함유한다.

[0221] 일부 구체예에서, 본 발명은 적어도 1일 내지 약 2주에 1회 또는 2회 피부의 손상 부위에 저용량 클로베타졸을 투여하는 것을 포함하는 건선의 예방, 개선 또는 치료, 스테로이드 반응성 피부병의 염증성 및 가려움 증후의 경감, 홍반, 접촉 민감 반응 및 기타 관련된 질병 또는 장애의 치료방법에 관한 것이며, 상기 조성물은 클로베타졸의 최고 국소 투여량 제제로 품목 허가된, 즉 TEMOVATE®와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, DHEAS의 더 낮은 감소 백분율을 제공한다. 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 함유한다. 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 함유한다.

[0222] 일부 구체예에서, 본 발명은 적어도 1일 내지 약 4주에 1회 또는 2회 피부의 손상 부위에 저용량 클로베타졸을 투여하는 것을 포함하는 건선의 예방, 개선 또는 치료, 스테로이드 반응성 피부병의 염증성 및 가려움 증후의 경감, 홍반, 접촉 민감 반응 및 기타 관련된 질병 또는 장애의 치료방법에 관한 것이며, 상기 조성물은 클로베타졸의 최고 국소 투여량 제제로 품목 허가된, 즉 TEMOVATE®와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, DHEAS의 더 낮은 감소 백분율을 제공한다. 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 함유한다. 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 함유한다.

[0223] 일부 구체예에서, 환자에서 건선을 치료하는 방법으로, 상기 방법은 저용량의 클로베타졸을 포함하는 조성물을 적어도 1일 내지 약 2주에 1회 또는 2회 감염된 피부 부위에 국소 투여하는 것을 포함하고, 상기 조성물은 실질적으로 부작용이 없고, 클로베타졸의 최고 국소 투여량 제제로 품목 허가된, 즉 TEMOVATE®에 비교하여 유사하거나 개선된 치료효과를 제공한다. 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 함유한다. 일부 구체예에서, 저용량 클로베타졸은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 함유한다.

[0224] 일부 구체예에서, 본 발명은 환자에서 건선을 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 포함하는 조성물을 감염된 피부 부위에 국소 투여하는 것을 포함하고, 상기 조성물은 실질적으로 부작용이 없고, 클로베타졸의 최고 국소 투여량 제제로 품목 허가된 TEMOVATE®에 비교하여 유사하거나 개선된 치료효과를 제공한다.

[0225] 일부 구체예에서, 환자에서 건선을 치료하는 방법으로, 상기 방법은 약 0.005%(w/w) 내지 약 0.04%(w/w)의 클로베타졸을 포함하는 조성물을 감염된 피부 부위에 1일 내지 2주 동안 매일 1회, 또는 감염된 피부 부위에 1일 내지 2주 동안 매일 2회, 또는 감염된 피부 부위에 1일 내지 약 4주 동안 매일 1회 또는 감염된 피부 부위에 1일 내지 약 4주 동안 매일 2회 국소 투여하는 것을 포함한다.

[0226] 일부 구체예에서, 환자에서 건선을 치료하는 방법으로, 상기 방법은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 포함하는 조성물을 감염된 피부 부위에 2주 동안 매일 1회, 또는 감염된 피부 부위에 2주 동안 매일 2회, 또는 감염된 피부 부위에 약 4주 동안 매일 1회 또는 감염된 피부 부위에 약 4주 동안 매일 2회 국소 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 함유한다.

[0227] 일부 구체예에서, 상기 건선을 치료하는 방법은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 포함하는 조성물을 환자에게 국

소 투여하는 것을 포함하고, 상기 환자는 신체 표면적의 적어도 약 5% 또는 신체 표면적의 약 5% 내지 약 10%, 신체 표면적의 약 10% 이상을 포함하는 건선 병변을 갖는다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 함유한다.

[0228] 일부 구체예에서, 본 발명의 조성물은 1일 1회 또는 2회 투여된다.

[0229] 일부 구체예에서, 환자에서 건선을 치료하는 방법으로, 상기 방법은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하는 조성물을 피부 감염 부위에 약 2주 내지 약 4주 동안 매일 1회 또는 2회 국소 투여하는 것을 포함한다. 상기 조성물은 실질적으로 부작용이 없고 클로베타졸 최고 국소 투여량으로 품목허가된 TEMOVATE®의 치료효과와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, 상기 조성물은 약 130 pg/ml 미만의 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 수준을 제공한다.

[0230] 일부 구체예에서, 환자에서 건선을 치료하는 방법으로, 상기 방법은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하는 조성물의 피부 감염 부위에 약 2주 내지 약 4주 동안 매일 1회 또는 2회 국소 투여하는 것을 포함한다. 상기 조성물은 실질적으로 부작용이 없고 클로베타졸 최고 국소 투여량으로 품목허가된 TEMOVATE®의 치료효과와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, 상기 조성물은 약 150 pg/ml 미만의 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 수준을 제공한다.

[0231] 일부 구체예에서, 환자에서 건선을 치료하는 방법으로, 상기 방법은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하는 조성물을 피부 감염 부위에 약 2주 내지 약 4주 동안 매일 1회 또는 2회 국소 투여하는 것을 포함한다. 상기 조성물은 실질적으로 부작용이 없고, TEMOVATE®의 치료효과와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, 상기 조성물은 약 150 pg/ml 미만의 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 수준을 제공한다.

[0232] 일부 구체예에서, 환자에서 건선을 치료하는 방법으로, 상기 방법은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하는 조성물을 피부 감염 부위에 약 2주 내지 약 4주 동안 매일 1회 또는 2회 국소 투여하는 것을 포함하고, 상기 조성물은 실질적으로 부작용이 없고, TEMOVATE®의 치료효과와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, 상기 조성물은 약 130 pg/ml 내지 0 pg/ml의 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 수준을 제공한다.

[0233] 일부 구체예에서, 환자에서 건선을 치료하는 방법으로, 상기 방법은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하는 조성물을 피부 감염 부위에 약 2주 내지 약 4주 동안 매일 1회 또는 2회 국소 투여하는 것을 포함하고, 상기 조성물은 실질적으로 부작용이 없고, TEMOVATE®의 치료효과와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, 상기 조성물은 약 150 pg/ml 내지 0 pg/ml의 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 수준을 제공한다.

[0234] 일부 구체예에서, 환자에서 건선을 치료하는 방법으로, 상기 방법은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하는 조성물을 피부 감염 부위에 약 2주 동안 매일 1회 또는 2회 국소 투여하는 것을 포함하고, 상기 조성물은 실질적으로 부작용이 없고, TEMOVATE®의 치료효과와 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하며, 상기 조성물은 약 150 pg/ml 내지 0 pg/ml의 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 수준을 제공한다.

[0235] 일부 구체예에서, 본 발명은 신체 표면적의 약 10% 이상의 건선 손상을 갖는 환자의 건선을 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하는 조성물을 약 4주의 치료기간 동안 매일 2회 피부의 감염 부위에 투여하는 것을 포함하고, 상기 방법은 실질적으로 부작용이 없고, 클로베타졸 최고 국소 투여량으로 품목허가된 TEMOVATE®의 국소용 조성물의 치료 효과와 유사하거나 개선된 치료 효과를 제공한다. 일부 구체예에서, 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하는 조성물의 국소 투여는 4 주간의 치료기간 동안 1일 1회 또는 2회를 포함한다. 일부 구체예에서, 부작용은 HPA 축 억제 및/또는 DHEAS 감소이다.

[0236] 일부 구체예에서, 본 발명은 환자에서 건선을 치료하는 방법을 제공하고, 저용량의 클로베타졸을 포함하는 국소용 조성물이 감염된 환자의 피부 부위에 국소 투여되며, 상기 치료는 TEMOVATE®에 비교하여 실질적으로 부작용이 없다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 함유한다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 함유한다.

[0237] 일부 구체예에서, 본 발명은 환자에서 건선을 치료하는 방법을 제공하고, 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 포함하는 국소용 조성물이 감염된 환자의 피부 부위에 국소 투여되며, 상기 치료는 TEMOVATE®에 비교하여 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)의 더 낮은 혈청 농도 감소 백분율을 제공하고, 치료 효과가 비슷하거나 개

선되었다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 함유한다.

- [0238] 일부 구체예에서, 본 발명은 환자에서 건선을 치료하는 방법을 제공하고, 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 포함하는 국소용 조성물이 감염된 환자의 피부 부위에 국소 투여되며, 상기 치료는 TEMOVATE®에 비교하여 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)의 더 낮은 혈청 농도 감소 백분율을 제공하고, 실질적으로 HPA 축 억제 없음, 치료 효과가 비슷하거나 개선되었다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 함유한다.
- [0239] 일부 구체예에서, 본 발명은 신체 표면적의 약 10% 이상의 건선 병변을 갖는 환자의 치료 방법을 제공하고, 저용량 클로베타졸을 포함하는 국소용 조성물이 환자의 표면 영역에 투여되고, 이와 같은 치료가 시상하부-뇌하수체 부신 (HPA) 축 억제를 실질적으로 제공하지 않으며, TEMOVATE®와 비교하여 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)의 더 낮은 혈청 농도 감소 백분율을 제공하고, 유사하거나 개선된 치료 효과를 갖는다. 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 함유한다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 함유한다.
- [0240] 일부 구체예에서, 본 발명은 환자에서 건선을 치료하는 방법을 제공하고, 저용량 클로베타졸을 포함하는 국소용 조성물이 환자의 감염된 피부 영역에 국소 투여되며, 상기 치료는 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)의 혈청 농도 감소 백분율이 더 낮고, 유의한 HPA 축 억제를 가진 환자와 비교하여 환자에 HPA 축 억제가 없는 후처리 클로베타졸 평균 혈장 농도를 제공한다.
- [0241] 일부 구체예에서, 본 발명은 환자에서 건선을 치료하는 방법을 제공하고, 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하는 국소용 조성물이 환자의 감염된 피부 영역에 국소 투여되며, 상기 치료는 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)의 혈청 농도 감소 백분율이 더 낮고, 유의한 HPA 축 억제를 가진 환자와 비교하여 환자에 HPA 축 억제가 없는 낮은 후처리 클로베타졸 프로피오네이트 평균 혈장 농도를 제공한다.
- [0242] 일부 구체예에서, 본 발명은 환자에서 건선을 치료하는 방법을 제공하고, 저용량 클로베타졸을 포함하는 국소용 조성물이 환자의 감염된 피부 영역에 국소 투여되며, 상기 치료는 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)의 혈청 농도 감소 백분율이 더 낮고 유의한 HPA 축 억제를 가진 환자와 비교하여 환자에 유의한 HPA 축 억제가 없는 낮은 후처리 클로베타졸 프로피오네이트 평균 혈장 농도를 제공한다.
- [0243] 일부 구체예에서, 본 발명은 환자에서 건선을 치료하는 방법을 제공하고, 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 포함하는 국소용 조성물이 환자의 감염된 피부 영역에 적어도 1일 내지 4주 동안 매일 1회 또는 2회 국소 투여되고, 상기 치료는 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)의 혈청 농도 감소 백분율이 더 낮고 유의한 HPA 축 억제를 가진 환자와 비교하여 환자에 유의한 HPA 축 억제가 없는 낮은 후처리 클로베타졸 혈장 농도를 제공한다.
- [0244] 일부 구체예에서, 본 발명은 환자에서 건선을 치료하는 방법을 제공하고, 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하는 국소용 조성물이 환자의 감염된 피부 영역에 적어도 1일 내지 4주 동안 국소 투여되고, 상기 치료는 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)의 혈청 농도 감소 백분율이 더 낮고, 유의한 HPA 축 억제를 가진 환자와 비교하여 환자에 유의한 HPA 축 억제가 없는 낮은 후처리 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도를 제공한다.
- [0245] 일부 구체예에서, 본 발명은 환자에서 건선을 치료하는 방법을 제공하고, 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 포함하는 국소용 조성물이 환자의 감염된 피부 영역에 적어도 1일 내지 2주 동안 국소 투여되고, 상기 치료는 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)의 혈청 농도 감소 백분율이 더 낮고 유의한 HPA 축 억제를 가진 환자와 비교하여 환자에 유의한 HPA 축 억제가 없는 낮은 후처리 클로베타졸 혈장 농도를 제공한다.
- [0246] 일부 구체예에서, 본 발명은 환자에서 건선을 치료하는 방법을 제공하고, 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하는 국소용 조성물이 환자의 감염된 피부 영역에 적어도 1일 내지 2주 동안 국소 투여되고, 상기 치료는 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)의 혈청 농도 감소 백분율이 더 낮고 유의한 HPA 축 억제를 가진 환자와 비교하여 환자에 HPA 축 억제가 없는 낮은 후처리 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도를 제공한다.
- [0247] 일부 구체예에서, 본 발명은 환자에서 건선을 치료하는 방법을 제공하고, 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하는 국소용 조성물이 환자의 감염된 피부 영역에 국소 투여되고, 상기 방법은 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도가 TEMOVATE® 보다 유의하게 낮은 것을 제공한다. 일부 구체예에서, 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 수준은 약 150 pg/ml 미만이거나, 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트

트 혈장 수준은 약 130 pg/ml 미만이거나, 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 수준은 약 100 pg/ml 미만이거나 또는 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 수준은 약 75 pg/ml 미만이다.

- [0248] 일부 구체예에서, 본 발명은 환자에서 건선을 치료하는 방법을 제공하고, 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하는 국소용 조성물이 환자의 감염된 피부 영역에 국소 투여되고, 상기 방법은 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도가 TEMOVATE® 보다 유의하게 더 낮은 것을 제공한다. 일부 구체예에서, 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 수준은 약 150 pg/ml 미만이거나, 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 수준은 약 130 pg/ml 미만이거나, 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 수준은 약 100 pg/ml 미만이거나, 또는 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 수준은 약 75 pg/ml 미만이거나, 또는 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 수준은 약 50 pg/ml 미만이거나, 또는 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 수준은 약 25 pg/ml 미만이거나, 또는 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 수준은 정량할 수 있는 수준 이하이다.
- [0249] 본 발명의 다른 태양에서, 건선은 경증 내지 중증의 플라크 건선이다.
- [0250] 본 발명의 다른 태양에서, 건선은 중증 내지 심각한 플라크 건선이다.
- [0251] 일부 구체예에서, 본 발명은 HPA 축 억제를 갖는 환자와 비교하여 환자에서 HPA 축 억제가 없는 현저히 적은 후처리 평균 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도를 제공한다.
- [0252] 일부 구체예에서, 환자에서 건선을 치료하는 방법은 환자가 신체 표면적의 약 5% 이상의 건선 병변을 가지거나, 환자가 신체 표면적의 약 5% 내지 약 10%의 건선 병변을 가지거나, 환자가 신체 표면적의 약 10% 이상의 건선 병변을 가지고 있다.
- [0253] 본 발명의 다른 태양은 건선 치료를 위해 약 0.025%(w/w) 클로베타졸을 포함하는 국소용 조성물을 투여하는 방법에 관한 것이다. 이 조성물은 약 2주 동안 매일 2회 투여되거나, 이 조성물은 약 2주 동안 매일 1회 투여되거나, 이 조성물은 약 4주 동안 매일 1회 투여되거나, 이 조성물은 약 4주 동안 매일 2회 투여된다.
- [0254] 본 발명의 다른 태양은 건선의 치료를 위해 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하는 국소용 조성물을 투여하는 방법에 관한 것이다. 이 조성물은 약 2주 동안 매일 2회 투여되거나, 이 조성물은 약 2주 동안 매일 1회 투여되거나, 이 조성물은 약 4주 동안 매일 1회 투여되거나, 이 조성물은 약 4주 동안 매일 2회 투여된다.
- [0255] 일부 구체예에서, 본 발명의 조성물은 HPA 축 억제가 없는 환자보다 환자 HPA 축 억제를 갖는 환자에서 유의하게 더 큰 혈청 DHEAS 농도 감소 백분율 및 유의하게 큰 평균 후처리 클로베타졸 프로피오네이트 혈장 농도를 제공한다.
- [0256] 다른 구체예에서, 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 함유하는 국소용 조성물은 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)의 혈청 농도 감소 백분율이 HPA 축 억제가 없는 환자보다 HPA 축 억제를 갖는 환자에서 유의하게 더 크다.
- [0257] 일부 구체예에서, 건선을 치료하는 방법으로서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w) 클로베타졸을 포함하고, 이 조성물은 약 2 g/일 이상으로 투여될 수 있고 HPA 축 억제가 실질적으로 없다.
- [0258] 일부 구체예에서, 건선을 치료하는 방법으로서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w) 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하고, 이 조성물은 약 2 g/일 이상으로 투여될 수 있고 HPA 축 억제가 실질적으로 없다.
- [0259] 일부 구체예에서, 건선을 치료하는 방법으로서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w) 클로베타졸을 포함하고, 이 조성물은 약 2 g/일 이상 투여될 수 있고 DHEAS의 혈청 농도의 더 낮은 감소 백분율을 제공한다.
- [0260] 일부 구체예에서, 건선을 치료하는 방법으로서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w) 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하고, 이 조성물은 약 2 g/일 이상 투여될 수 있고 DHEAS의 혈청 농도의 더 낮은 감소 백분율을 제공한다.
- [0261] 일부 구체예에서, 습진을 치료하는 방법으로서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w) 클로베타졸을 포함하고, 이 조성물은 약 2 g/일 이상 투여될 수 있고 DHEAS의 혈청 농도의 더 낮은 감소 백분율을 제공한다.
- [0262] 일부 구체예에서, 습진을 치료하는 방법으로서, 본 발명의 국소용 조성물은 약 0.025%(w/w) 클로베타졸 프로피오네이트를 포함하고, 이 조성물은 약 2 g/일 이상 투여될 수 있고 DHEAS의 혈청 농도의 더 낮은 감소 백분율을

제공한다.

- [0263] 일부 구체예에서, 상기 방법은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 포함하는 국소용 조성물을 약 1일 내지 약 2주 동안 약 1g/일 내지 약 12g/일의 용량으로 1일 1회 또는 2회 투여하는 것을 포함한다. 다른 태양에서, 조성물은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸 프로피오네이트를 포함한다.
- [0264] 일부 구체예에서, 상기 방법은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 포함하는 국소용 조성물을 약 2주 동안 약 0.1 mg/일 내지 약 3.15 mg/일의 용량으로 1일 1회 또는 2회 투여하는 것을 포함한다. 다른 태양에서, 클로베타졸은 클로베타졸 프로피오네이트이다.
- [0265] 일부 구체예에서, 상기 방법은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 포함하는 국소용 조성물을 약 2주 동안 약 0.25 mg/일 내지 약 2.5 mg/일의 용량으로 1일 1회 또는 2회 투여하는 것을 포함한다. 다른 태양에서, 클로베타졸은 클로베타졸 프로피오네이트이다.
- [0266] 일부 구체예에서, 상기 방법은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 포함하는 국소용 조성물을 약 2주 동안 매일 약 0.25 mg/일 내지 약 2.5 mg/일의 용량으로 1일 1회 또는 2회 투여하는 것을 포함한다. 다른 태양에서, 클로베타졸은 클로베타졸 프로피오네이트이다.
- [0267] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 습진 환자에게 약 2 g/일 이상 투여할 수 있으나, 일주일 동안 약 12 g/일을 초과하여 투여할 수 없다.
- [0268] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 환자에게 임상적으로 유의한 HPA 축 억제를 일으키지 않고 약 60 g/주 이상 투여될 수 있다.
- [0269] 일부 구체예에서, 본 발명은 환자에서 건선을 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 포함하는 국소용 조성물을 약 2주 동안 약 1 g/일 내지 약 7 g/일의 용량으로 매일 1회 또는 2회 투여하는 것을 포함하고, 상기 방법은 약 0.25 mg/일 내지 약 2.5 mg/일의 클로베타졸을 투여하고, HPA 축 억제를 실질적으로 제공하지 않으며, 클로베타졸의 최고 국소 투여량 제제로 품목 허가된 TEMOVATE®에 비교하여 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하고, 상기 조성물은 약 130 pg/ml 미만의 평균 클로베타졸 혈장 농도를 제공한다. 또 다른 태양에서, 클로베타졸은 클로베타졸 프로피오네이트이다.
- [0270] 일부 구체예에서, 본 발명은 환자에서 건선을 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 포함하는 국소용 조성물을 약 2주 동안 약 1 g/일 내지 약 7 g/일의 용량으로 매일 1회 또는 2회 투여하는 것을 포함하고, 상기 방법은 약 0.25 mg/일 내지 약 2.5 mg/일의 클로베타졸을 투여하고, DHEAS의 혈청 농도의 더 낮은 감소 백분율을 제공하며, 클로베타졸의 최고 국소 투여량 제제로 품목 허가된 TEMOVATE®에 비교하여 유사하거나 개선된 치료효과를 제공하고, 상기 조성물은 약 130 pg/ml 미만의 평균 클로베타졸 혈장 농도를 제공한다. 또 다른 태양에서, 클로베타졸은 클로베타졸 프로피오네이트이다.
- [0271] 일부 구체예에서, 본 발명은 환자에서 건선을 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 약 0.025%(w/w)의 클로베타졸을 포함하는 국소용 조성물을 약 2주 동안 약 1 g/일 내지 약 7 g/일의 용량으로 매일 1회 또는 2회 투여하는 것을 포함하고, 상기 방법은 약 0.25 mg/일 내지 약 2.25 mg/일의 클로베타졸을 투여하고, 상기 방법은 실질적으로 부작용을 나타내지 않으며, 클로베타졸의 최고 국소 투여량 제제로 품목 허가된 TEMOVATE®에 비교하여 유사하거나 개선된 치료효과를 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 신체 표면적의 적어도 약 5%의 건선 병변을 갖는 환자의 건선을 치료하거나 신체 표면적의 약 5% 내지 10%의 건선 병변을 갖는 환자의 건선을 치료하거나 또는 약 10% 이상의 신체 표면적을 갖는 건선 병변을 갖는 환자를 치료하는 것이다. 또 다른 측면에서, 클로베타졸은 클로베타졸 프로피오네이트이다.
- [0272] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 환자에서 클로베타졸의 최고 국소 투여량, 즉 0.05%(w/w)을 포함하는 국소용 조성물보다 약 1배 미만, 또는 클로베타졸의 최고 국소 투여량, 즉 0.05%(w/w)을 포함하는 국소용 조성물보다 약 1.5배 미만, 또는 클로베타졸의 최고 국소 투여량, 즉 0.05%(w/w)을 포함하는 국소용 조성물보다 약 2.5배 미만, 또는 클로베타졸의 최고 국소 투여량, 즉 0.05%(w/w)을 포함하는 국소용 조성물보다 약 3.0배 미만, 또는 클로베타졸의 최고 국소 투여량, 즉 0.05%(w/w)을 포함하는 국소용 조성물보다 약 3.5배 미만인 평균 클로베타졸 혈장 수준을 제공하며, 유사하거나 개선된 치료효능을 나타낸다.
- [0273] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물의 치료 효능은 클로베타졸의 최고 국소 투여량 제제로 품목 허가된 TEMOVATE®와 비교하여 동등하거나 개선된 효과를 나타낸다. 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물로 15일 치료시, 치료된 환자의 적어도 30%가 심각 또는 매우 심각에서 중증 내지 심각으로, 또는 중증에서 경미, 미약,

거의 깨끗한 또는 깨끗한 조건으로 치료되었다.

- [0274] 일부 구체예에서, 본 발명의 국소용 조성물은 피부상에 폐쇄 막을 형성하는 데포(depot)를 형성하여 피부의 "호흡"을 허용하면서 활성제 작용 기간을 연장시킨다.
- [0275] 일부 구체예에서, 본 발명의 조성물은 약 3.0 내지 약 7.0 또는 약 3.5 내지 약 6.0의 pH 값을 가질 수 있다.
- [0276] 본 발명의 조성물은 적층 튜브 또는 래커 알루미늄 튜브와 같은 임의의 분배 장치에 분배될 수 있다. 적층 튜브는 프로필렌 글리콜이 없는 국소용 조성물을 함유하며, 상기 장치는 적용시 조성물이 지속적으로 방출되도록 5층의 백색 PE, 에틸렌아크릴산(EAA), 알루미늄 호일, EAA, 버진 천연 폴리에틸렌을 포함하는 적층 튜브이다. 하나의 구체예에서, 본 발명의 조성물은 크림을 저장하는데 매우 유용하고 매우 효과적인 래커 알루미늄 튜브 내에 분배된다.
- [0277] 본 발명은 하기 실시예를 참고하여 예시된다. 그러나 당업자는 논의된 특정 방법 및 결과가 단지 본 발명의 예시이며, 응용을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 되는 것을 알 것이다. 하기 실시예는 본 발명과 관련된 개발 및 실험 과정 동안 여러 시간에 수집된 데이터를 대표하는 데이터의 편집을 포함할 수 있다.
- [0278] 실시예
- [0279] 하기 일반 제조공정을 따라 실시예 1 내지 7을 제조하였다.
- [0280] 제조공정 I:
- [0281] a) 스테아릴알코올, 세틸알코올; 글리세릴 스테아레이트 및 PEG 100 스테아레이트 및 라놀린을 용융 및 교반하고, 이어서 메틸 파라벤 및 프로필 파라벤, 및 광유를 용융 및 교반시켜 오일 상을 제조하는 단계;
- [0282] b) 소르비톨 용액을 가열된 정제수에 첨가하여 수성 상을 제조하는 단계,
- [0283] c) 단계(i)의 오일 상을 수성 상(ii)에 첨가하거나, 또는 그 반대로 첨가하여 균질화 하에 에멀전을 제조하는 단계,
- [0284] d) 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르에 미리 혼합된 클로베타졸 프로피오네이트의 용액을 용해시킨 후, BHT를 첨가하고, 균질화하여 클로베타졸 프로피오네이트 용액을 수득하는 단계,
- [0285] e) (iv)에서 얻은 클로베타졸 프로피오네이트 용액을 단계 (iii)에서 제조한 에멀전에 첨가 한 후, 균질화하여 크림 조성물을 얻는 단계.
- [0286] 제조공정 II:
- [0287] a) 세토스테아릴알코올, 백색 왁스; 글리세릴 스테아레이트 및 PEG 100 스테아레이트 및 이소프로필 미리스테이트를 용융 및 교반하고, 이어서 메틸파라벤 및 프로필파라벤 및 사이클로메티콘을 용융 및 교반하여 오일 상을 제조하는 단계;
- [0288] b) 정제수를 가열하여 수성 상을 제조하는 단계,
- [0289] c) 단계 (i)의 오일 상을 수성 상 (ii)에 첨가하거나 또는 그 반대로 첨가하고 균질화 하에 에멀전을 제조하는 단계,
- [0290] d) 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 중에 미리 혼합한 클로베타졸 프로피오네이트 용액을 용해시킨 후, 이어서 BHT를 첨가하고 균질화하여 클로베타졸 프로피오네이트 용액을 수득하는 단계,
- [0291] e) 단계 (iv)에서 얻어진 클로베타졸 프로피오네이트 용액을 단계 (iii)에서 얻어진 에멀전에 첨가하고, 이어서, 균질화하여 크림 조성물을 수득하는 단계.
- [0292] 실시예 1: 클로베타졸 프로피오네이트(0.05%(w/w)) 크림

[0293] 본 실시예의 조성물은 다음의 성분량을 사용하여 제조공정 I에 따라 제조하였다.

성분	백분율 (w/w)
클로베타졸 프로피오네이트	0.05
스테아릴 알코올	2
세틸 알코올	2
글리세릴 스테아레이트 및 PEG 100	7.5
라놀린	2
광유	5
소르비톨액, 70%	2
디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르	3
부티레이트 히드록시 톨루엔	0.05
메틸 파라벤	0.2
프로필 파라벤	0.4
정제수	100으로 정량

[0294]

[0295] 실시예 2: 클로베타졸 프로피오네이트(0.025%(w/w)) 크림

[0296] 본 실시예의 조성물은 다음의 성분량을 사용하여 제조공정 I에 따라 제조하였다.

성분	백분율 (w/w)
클로베타졸 프로피오네이트	0.025
스테아릴 알코올	2
세틸 알코올	2
글리세릴 스테아레이트 및 PEG 100 스테아레이트	7.5
라놀린	2
광유	5
소르비톨액, 70%	2
디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르	10
부티레이트 히드록시 톨루엔	0.05
메틸 파라벤	0.2
프로필 파라벤	0.4
정제수	100으로 정량

[0297]

[0298] 실시예 3: 클로베타졸 프로피오네이트(0.025%(w/w)) 크림

[0299] 본 실시예의 조성물은 다음의 성분량을 사용하여 제조공정 I에 따라 제조하였다.

성분	백분율 (w/w)
클로베타졸 프로피오네이트	0.025
스테아릴 알코올	2
세틸 알코올	2
글리세릴 스테아레이트 및 PEG 100 스테아레이트	7.5
라놀린	2
광유	5
소르비톨액, 70%	2
디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르	3
부티레이트 히드록시 톨루엔	0.05
메틸 파라벤	0.2
프로필 파라벤	0.4
정제수	100으로 정량

[0300]

[0301] 실시예 4: 클로베타졸 프로피오네이트(0.025%(w/w)) 크림

[0302] 본 실시예의 조성물은 다음의 성분량을 사용하여 제조공정 I에 따라 제조하였다.

성분	백분율 (w/w)
클로베타졸 프로피오네이트	0.025
스테아릴 알코올	1.5
세틸 알코올	2.5
글리세릴 스테아레이트 및 PEG 100 스테아레이트	7.5
라놀린	3
광유	4
소르비톨액, 70%	2
디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르	5
부티레이트 히드록시 톨루엔	0.05
메틸 파라벤	0.2
프로필 파라벤	0.4
정제수	100으로 정량

[0303]

[0304] 실시예 5: 클로베타졸 프로피오네이트(0.025%(w/w)) 크림

[0305] 본 실시예의 조성물은 다음의 성분량을 사용하여 제조공정 II에 따라 제조하였다.

성분	백분율 (w/w)
클로베타졸 프로피오네이트	0.025
세토스테아릴 알코올	3
글리세릴 스테아레이트 및 PEG 100 스테아레이트	6
백색 왁스	1
디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르	3
부티레이트 히드록시 톨루엔	0.05
이소프로필 미리스테이트	10
사이클로메티콘	5
메틸 파라벤	0.2
프로필 파라벤	0.4
정제수	100으로 정량

[0306]

[0307] 실시예 6: 클로베타졸 프로피오네이트(0.025%(w/w)) 크림

[0308] 본 실시예의 조성물은 다음의 성분량을 사용하여 제조공정 II에 따라 제조하였다.

성분	백분율 (w/w)
클로베타졸 프로피오네이트	0.025
세토스테아릴 알코올	3
글리세릴 스테아레이트 및 PEG 100 스테아레이트	6
백색 왁스	1
디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르	10
부티레이트 히드록시 톨루엔	0.05
이소프로필 미리스테이트	10
사이클로메티콘	5
메틸 파라벤	0.2
프로필 파라벤	0.4
정제수	100으로 정량

[0309]

[0310] 실시예 7: 클로베타졸 프로피오네이트(0.05%(w/w)) 크림

[0311] 본 실시예의 조성물은 다음의 성분량을 사용하여 제조공정 II에 따라 제조하였다.

성분	백분율 (w/w)
클로베타졸 프로피오네이트	0.05
세토스테아릴 알코올	3
글리세릴 스테아레이트 및 PEG 100 스테아레이트	6
백색 왁스	1
디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르	10
부티레이티드 히드록시 톨루엔	0.05
이소프로필 미리스테이트	10
사이클로메티콘	5
메틸 파라벤	0.2
프로필 파라벤	0.4
정제수	100으로 정량

[0312]

[0313] 실시예 8: 본 발명의 국소용 조성물의 물리 화학적 안정성 평가

[0314] 모든 조성물을 연구 동안의 색상과 같은 물리적 변화에 대해 평가하였고, 모든 조성물을 연구를 통해 미색에서 백색의 크림으로 유지시켰으며, 어떠한 유의한 변화도 나타내지 않았다.

[0315] 실시예 1, 실시예 2, 실시예 3 및 실시예 6에서 제조된 제형을 밀폐 용기에 25℃ 및 60% 상대습도(RH), 30℃ 및 65% RH, 40℃ 및 75% RH와 같은 다양한 안정성 시험 조건에서 12개월 동안 노출시키고, 다양한 저장 지점에서의 분석을 표에 나타내었다.

표 1				
실시예 1				
상세한 조건	분석	관련 화합물 A	최고 단일 불명 분순물	% 총 불순물
초기	98.2	ND	ND	0.0
1M 30°C/65%RH	100.7	ND	ND	0.0
1M 40°C/75%RH	100.7	ND	ND	0.0
2M 25°C/60%RH	100.4	ND	ND	0.0
2M 40°C/75%RH	99.4	ND	ND	0.0
3M 25°C/60%RH	99.6	ND	ND	0.0
3M 30°C/65%RH	98.6	ND	ND	0.0
3M 40°C/75%RH	99.0	ND	ND	0.0
실시예 2				
상세한 조건	분석	관련 화합물 A	최고 단일 불명 분순물	% 총 불순물
초기	102.0	ND	ND	0.0
1M 30°C/65%RH	100.3	ND	ND	0.0
1M 40°C/75%RH	100.1	ND	ND	0.0
2M 30°C/65%RH	98.9	ND	ND	0.0
2M 40°C/75%RH	98.7	ND	ND	0.0
3M 25°C/60%RH	97.1	ND	ND	0.0
3M 30°C/65%RH	97.1	ND	ND	0.0
3M 40°C/75%RH	96.3	ND	ND	0.0
실시예 3				
상세한 조건	분석	관련 화합물 A	최고 단일 불명 분순물	% 총 불순물
초기	101.8	ND	0.14	0.19
1M 25°C/60%RH	103.3	ND	0.10	0.27
1M 30°C/65%RH	100.8	ND	0.09	0.19
1M 40°C/75%RH	100.4	ND	0.11	0.30
2M 30°C/65%RH	99.2	ND	0.182	0.309
2M 40°C/75%RH	99.0	ND	0.193	0.404
3M 25°C/60%RH	104.9	ND	0.17	0.40
3M 30°C/65%RH	102.4	ND	0.17	0.46
실시예 6				
상세한 조건	분석	관련 화합물 A	최고 단일 불명 분순물	% 총 불순물
초기	102.9	ND	ND	0.0
1M 30°C/65%RH	101.9	ND	ND	0.0
1M 40°C/75%RH	101.3	ND	ND	0.0
2M 30°C/65%RH	102.3	ND	ND	0.0
2M 40°C/75%RH	101.1	ND	ND	0.0
3M 30°C/65%RH	98.3	ND	ND	0.0
3M 40°C/75%RH	99.5	ND	ND	0.0
6M 25°C/60%RH	99.9	-	ND	ND
6M 30°C/65%RH	99.1	-	ND	ND
6M 40°C/75%RH	98.4	-	ND	ND
12M 2-8°C	100.5	-	0.10	0.17
12M 25°C/60%RH	101.1	-	0.10	0.22
12M 30°C/65%RH	100.9	-	0.21	0.21

[0316]

[0317] 실시예 9: 시험관 내(in vitro) 용해시험

- [0318] 실시예 3 및 실시예 7 vs TEMOVATE E® 크림의 약물 방출을 보여주는 시험 관내 용해 프로필 시험을 비교했다. 방출된 약물의 누적 백분율을 TEMOVATE E® 크림과 비교하여 도 1 및 도 2에 나타냈다. 이 테스트는 하기와 같이 수행하였다.
- [0319] Franz 확산 셀에는 도너와 리셉터 구획 사이에 고정된 0.45 μm 나일론 막으로 장착되었다. 리셉터 매질은 교체 용적이 11.0 mL인 물과 아세톤(35:65 용량)의 혼합물을 이었고, 2.0 mL의 샘플 용량은 각각 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간 및 8시간에 추출되었고, 온도를 $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 유지하였다. 약 200mg의 제제를 막 위에 균일하게 도포하였다. PARAFILM®(탄화수소 왁스 및 폴리올레핀 블렌드)을 사용하여 도너 구획을 덮었다. 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)를 사용하여 리셉터 유체를 약물에 대해 분석하였다.
- [0320] 실시예 10; 시험관 내(in vitro) 효능시험
- [0321] 자외선 홍반 테스트는 국소 약물의 항염증 작용을 표준화하여 비교하기 위한 적합하고 허용된 절차이다. 자외선 선량의 정확한 측정을 가능하게 하기 위해 자외선에 대한 개별 감도를 결정한 후 라이트 스케일을 행하여 최소 홍반량(MED)을 결정하였다.
- [0322] 자외선 노출은 1.5MED를 사용하여 수행되었으며, 30cm² 미만의 피부 표면이 조사되었다. 실시예에 제공된 약학 조성물 및 TEMOVATE E® 크림을 UV 노출된 피부 표면에 약 10 mg/cm²의 투여량으로 적용하였다. 홍반 억제 평가는 색채 계측에 의해 결정하였다.
- [0323] TEMOVATE E® 크림과 비교하여 적색과 AUC의 억제율을 각각 도 3 및 도 4에 나타냈다.
- [0324] 몇몇 특정 적용 형태가 예시되고 설명되었지만, 본 명세서에 기술된 적용의 다양한 변형 및 조합이 적용의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있음이 명백할 것이다.
- [0325] 실시예 11: 내분비 시스템에 대한 효과(시상하부 - 뇌하수체 - 부신 축 억제 연구)
- [0326] 방법: 이것은 15일간, 무작위, 다기관, 다중 복용량, 비교 대조군, 공개 라벨 연구였고, 환자들은 중증 내지 심각의 플라크 건선을 가진 18세 이상이었으며, 실시예 5 크림 또는 TEMOVATE® 크림의 하나를 1:1 비율로 치료하기 위해 무작위로 하였다. 이 연구용 제품은 얼굴, 두피, 사타구니, 겨드랑이 및 기타 인접한 지역을 제외한 신체의 모든 해당 부위에 매일 2회 도포되었다. 환자들은 최대 사용 노출을 달성하기 위해 20~50% BSA를 처리했다. 환자들은 Screening, Baseline (Day 1), Day 8, Day 15, Day 43 (회복을 확인하는 데 필요한 경우) 방문했다. 질병의 심각성에 대한 임상적 판단은 매 방문시 전체 심각도에 대해 Investigator Global Assessment(IGA)를 사용하여 수행되었다. 환자는 스크리닝 방문 (적어도 14일 이전 및 베이스 라인 이전 28일 이내) 및 15일째에 ACTH 자극시험 (즉, 코사인트로핀 i.v. 또는 i.m. 주사)을 사용하여 HPA 축 기능에 대해 시험하였다. 또한, 혈청 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)에 대한 혈액 샘플은 HPA 축 억제의 2차 측정으로, 8일째에 스크리닝에서 취하여졌고, 15일째에 ACTH 자극 테스트의 시간에 취하여졌다. 스크리닝 ACTH 자극 테스트시, PK 혈액 샘플을 취하여 베이스라인 값을 얻었다(PK 스크리닝 샘플). 15일째, 환자는 전처리 PK 혈액 샘플 (0시간 - 15일)을 취한 후, 60분까지 클리닉에서 연구 제품의 최종 투여량을 적용하였다. 이어서, 연구 제품을 투여한 후 1, 3 및 6시간 (± 5 분)에 PK 혈액 샘플을 수집하였다.
- [0327] 치료요법: 연구 방문 동안 1일 개시일부터 15일 동안 약 12시간 동안 1일 2회 연구 제품(실시예 5)을 투여하였다. 환자는 얼굴, 두피, 사타구니, 겨드랑이 및 기타 인접한 영역을 제외한 모든 영향을 받는 부위에 연구 제품을 적용했다. 표적 투여량은 적어도 5 내지 7g/일(1 티스푼의 크림, 매일 2회, 20% BSA 상에서 약 1mg/cm² 도포 - 3000cm²)이다. 모든 베이스라인 영향 영역과 새로 감염된 영역은 연구가 끝날 때까지 치료되었다. 조사원은 피해 영역을 (출처 문서에) 표시하고, 방문할 때마다 표시를 업데이트하고 표시를 사용하여 방문마다 연구 제품을 적용할 대상을 상기시켰다. 연구 제품은 감염된 부위에 직접 바르며 부드럽고 완전하게 문질렀다. 적용 가능한 경우, 연구 제품은 목욕 후에 적용되었다.
- [0328] IGA 점수의 변화는 1일, 8일 및 15일에 평가되었다. IGA 점수가 4에서 0-1로 변화는 하기에 나타난 바와 같이, 치료에 성공한 것으로 간주되었다.

[0329] 점수 등급 정의

점수	등급	정의
0	없음	정상 피부 레벨을 넘는 플라크가 올라옴 없음. 관여 비-홍진성 변색 있을 수 있음. 건선 스케일 없음. 홍반 없음.
1	미약 또는 거의 깨끗함	정상 피부 수준보다 약간 높음 희미한 붉은 분홍색 일부 병변을 부분적으로 덮는 매우 미세한 병변이 가끔 보임 그 이상 없음
2	경증	정상 피부 수준보다 약간 높지만 명확한 플라크 올라옴 붉은 적색 일부 병변이 부분적으로 덮여있는 미세한 스케일 그 이상 없음
3	중증	플라크에 둥근 모서리 또는 경사진 모서리가 있는 명확한 올라옴 명확한 적색 다소 거친 스케일로 부분적으로 덮힌 대부분의 병변 그 이상 없음
4	심각/매우 심각	딱딱하고 날카로운 모서리가 표시된 올라옴 짙은 붉은 색 거칠고 두껍고 거의 모든 병변이 거의 덮여 있고 거친 표면 의 적어도 하나

[0330]

[0331] ACTH 자극 시험

[0332] 스크리닝 방문시 및 15일째 방문시에 ACTH 자극시험 (코사인트로핀 i.v. 또는 i.m. 주사)을 사용하여 HPA 축 기능에 대해 시험하였다. 15 일째 방문시 HPA 축이 억제된 경우, 28일 후(약 43일째) 다른 검사를 시행하여 회복을 확인했다. ACTH 자극 검사는 회복이 확인될 때까지 (또는 억제의 원인이 진단될 때까지) 약 28일마다 반복되었다. 시험은 오전 7시부터 오전 9시30분 사이에 행하여야 한다. 스크리닝 방문 검사는 연구에 대해 (코르티솔 수준 > 18 ug/dl, 자극 후 30분)이어야 정상이다. 15일째 검사는 스크리닝 방문 검사가 수행될 때, 1시간 이내에 수행하여야 한다.

[0333] 혈청 DHEAS. 혈청 DHEAS에 대한 혈액 샘플은 HPA 축 억제의 2차 척도로서, 8 일째 및 ACTH 자극 테스트 15일째 (예비 테스트 샘플)의 스크리닝 ACTH 자극 테스트시에 취했다.

[0334] 실시예 5의 조성물에서는 유의한 HPA 축 억제가 관찰되지 않았다. HPA 억제 연구의 결과는 TEMOVATE®(클로베타졸 프로피오네이트) 크림 0.05 %(w/w)에 비해 부작용에 대한 가능성이 훨씬 낮았다. 치료 효능과 관련하여, 실시예 5 및 TEMOVATE®는 효능(IGA 점수)이 유사하거나 거의 동일하고, HPA 축 억제에 관해서는, 실시예 5는 TEMOVATE® 크림과 비교하여 임상적으로 유의한 HPA 축 억제를 나타내지 않았다.

[0335] 결론

[0336] 요약하면, TEMOVATE® 크림으로 15 일간 치료하여 "중증, 심각/매우 심각한 상태"에서 약 50 %의 환자가 "경증"으로 전환되고 13.6 %의 환자가 "미약 또는 거의 깨끗한 상태"로 전환되는 한 것과 비교하여, 실시예 5의 조성물을 사용한 15일간의 치료 끝에, "중증, 심각/매우 심각 상태"에서 약 50%의 환자가 "경증"으로 전환되고, 약 16.7%가 "미약 또는 거의 깨끗한 상태"로 전환되었다.

[0337] 표 2(실시예 5 - 클로베타졸 0.025%(w/w) 크림 및 TEMOVATE® 크림 - 0.05%(w/w))에 기재된 효능 평가에 기초하여, 상기 조성물 모두는 유사하거나 거의 동일한 치료 효능을 나타내었다.

[0338] HPA 축 억제 결과 (표 3 및 표 4)와 관련하여, 본 발명의 조성물 (실시예 5)은 총 환자의 약 12.5%가 HPA 억제, 즉, 24명 중 3명은 HPA 축 억제를 보였고, TEMOVATE® 크림은 총 환자의 약 36.4%가 HPA 축 억제, 즉 22명 중 8명은 HPA 축 억제를 보였다. TEMOVATE®에 대한 클로베타졸의 평균 혈장 농도는 실시예 5의 약 2.5배였으며, 실시예 5의 조성물에 의한 전신 노출이 훨씬 낮고, 클로베타졸의 평균 후치료 혈장 농도는 실시예 5의 조성물에서 유의하게 낮음을 확인시켜 주는 것이다(표 7).

[0339] HPA 축 억제를 가진 환자는 HPA 축 억제가 없는 환자의 평균 혈장 클로베타졸 수준이 약 3배 이상 높았으며, 이는 노출이 높을수록 HPA 축 억제가 더 많다는 것을 입증한다(표 8).

[0340] 표 3은 ACTH 자극 시험의 결과를 나타내고, 표 5 및 6은 HPA 축 억제 동안 혈청 DHEAS 수준을 나타낸다.

[0341] [표 2] 효능분석: IGA(Investigator's Global Assessment) - 실시예 5 vs TEMOVATE® 크림

시험 약물	조건 수준	1일 No. (%)	8일 No. (%)	15일 No. (%)
실시예 5 (환자수 = 24)	없음	0(0)	0(0)	0(0)
	미약 또는 거의 깨끗함	0(0)	1(4.2)	4(16.7)
	경증	0(0)	6(25)	12(50)
	중증	19(79.2)	16(66.7)	7(29.2)
	심각/매우 심각	5(20.8)	1(4.2)	1(4.2)
TEMOVATE® (환자수 = 22)	없음	0(0)	0(0)	1(4.5)
	미약 또는 거의 깨끗함	0(0)	1(4.5)	3(13.6)
	경증	0(0)	6(27.3)	11(50)
	중증	15(68.2)	13(59.1)	7(31.8)
	심각/매우 심각	7(31.8)	2(9.1)	0(0)

[0342]

[0343] [표 3] ACTH 자극 시험 결과(혈청 코르티솔 수준, ug/dl)

연구 부문 : 시험	통계	실시예 5	TEMOVATE® 크림
스크리닝 : 프리 자극	N	24	22
	평균 ± SD	11.65 ± 5.392	12.43 ± 4.641
	중위치	11.45	13.15
스크리닝 : 포스트 자극	N	24	22
	평균 ± SD	24.42 ± 2.912	26.12 ± 3.938
	중위치	24.3	25.3
15일 : 프리 자극	N	24	22
	평균 ± SD	10.94 ± 6.247	9.11 ± 6.596
	중위치	8.95	7.9
15일 : 포스트 자극	N	24	22
	평균 ± SD	23.07 ± 5.942	20.38 ± 6.490
	중위치	23.65	20

[0344]

[0345] [표 4] HPA 축 억제 결과(ACTH 자극 시험)

	실시예 5	TEMOVATE® 크림
% HPA 억제 *	12.5	36.4
환자 총수	24	22
HPA 축 억제를 갖는 환자수	환자 24인중 3인	환자 22인중 8인
적용 투여 (백분율)	0.025% (w/w)	0.05% (w/w)

[0346]

[0347] -HPA 억제는 30분 포스트 자극에서 18.00 ug/dl 이하의 코르티솔 수준으로 간주된다.

[0348] [표 5] 혈청 DHEAS 농도($\mu\text{g}/\text{dL}$)

연구 방문	통계	실시예 5	TEMOVATE® 크림
스크리닝	N	24	22
	평균 $\pm$	176.9 $\pm$ 97.26	135.6 $\pm$ 91.51
연구 방문	통계	실시예 5	TEMOVATE® 크림
8일째	SD		
	중위치	174.5	116.5
	N	24	22
	평균 $\pm$	169.6 $\pm$ 97.68	122.9 $\pm$ 120.47
스크리닝으로부터 8일째까지의 절대 변화	SD		
	중위치	187.5	90
	N	24	22
	평균 $\pm$	7.3 $\pm$ 33.20	12.7 $\pm$ 71.53
스크리닝으로부터 8일째까지의 변화 백분율	SD		
	중위치	4	24.5
	N	23	22
	평균 $\pm$	6.83 $\pm$ 28.261	19.70 $\pm$ 39.739
15일째	SD		
	중위치	2.53	24.77
	N	24	22
	평균 $\pm$	148.8 $\pm$ 80.31	114.7 $\pm$ 100.76
스크리닝으로부터 15일째까지의 절대 변화	SD		
	중위치	168.5	82
	N	24	22
	평균 $\pm$	28.1 $\pm$ 52.73	20.9 $\pm$ 60.25
스크리닝으로부터 15일째까지의 변화 백분율	SD		
	중위치	22	26
	N	23	22
	평균 $\pm$	11.04 $\pm$ 26.966	21.62 $\pm$ 46.406
	중위치	16.13	28.4

[0349]

[0350] [표 6] HPA 축 억제 환자 상태에 의한 혈청 DHEAS 농도($\mu\text{g}/\text{dL}$)

연구 방문	통계	HPA 축 억제 있음	HPA 축 억제 없음
8일째	N	11	35
	평균 $\pm$	111.5 $\pm$	158.5 $\pm$
	SD	86.83	115.74
	중위치	83	130
스크리닝으로부터 8일째까지의 절대 변화	N	11	35
	평균 $\pm$	36.3 $\pm$	1.6 $\pm$ 58.61
	SD	25.12	
	중위치	34	7
스크리닝으로부터 8일째까지의 변화 백분율	N	11	34
	평균 $\pm$	34.72 $\pm$	6.13 $\pm$ 33.476
	SD	29.699	
	중위치	29.66	9.37
15일째	N	11	35
연구 방문	통계	HPA 축 억제 있음	HPA 축 억제 없음
	평균 $\pm$	74.1 $\pm$	150.9 $\pm$ 91.97
	SD	61.58	
	중위치	54	140
스크리닝으로부터 15일째까지의 절대 변화	N	11	35
	평균 $\pm$	73.7 $\pm$	9.2 $\pm$ 51.05
	SD	41.62	
	중위치	62	20
스크리닝으로부터 15일째까지의 변화 백분율	N	11	34
	평균 $\pm$	54.78 $\pm$	3.73 $\pm$ 33.363
	SD	20.228	
	중위치	52.54	13.8

[0351]

[0352] [표 7] 클로베타졸 프로피오네이트의 혈장 농도(pg/ml)

방문: 시점	통계	실시예 5	TEMOVATE® 크림
스크리닝	N	24	22
	평균 ± SD	0.000 ± 0.0000	2.040 ± 9.5663
	중위치	0	0
15일: 전처리 (0 시간)	N	24	22
	평균 ± SD	50.651 ± 96.0016	130.735 ± 146.1732
	중위치	27.97	81.1
15일: 1시간	N	23	22
	평균 ± SD	60.919 ± 142.7070	166.949 ± 183.3209
	중위치	31.42	115.735
15일: 3시간	N	24	21
	평균 ± SD	50.445 ± 71.1675	156.968 ± 144.6841
	중위치	28.09	128.36
15일: 6시간	N	24	21
	평균 ± SD	58.825 ± 99.1553	146.324 ± 131.2930
	중위치	30.325	125.86
후처리의 평균	N	22	22
	평균 ± SD	56.339 ± 104.6688	152.458 ± 140.8674
	중위치	29.45	131.54

[0353]

[0354] [표 8] HPA 측 억제 환자 상태에 의한 클로베타졸 프로피오네이트의 혈장 농도(pg/ml)

방문: 시점	통계	HPA 측 억제 있음	HPA 측 억제 없음
스크리닝	N	11	35
	평균 ± SD	0.000 ± 0.0000	1.282 ± 7.5844
	중위치	0	0
15일: 전처리 (0 시간)	N	11	35
	평균 ± SD	195.691 ± 150.7514	55.406 ± 100.3403
	중위치	136.49	26.23
15일: 1시간	N	11	34
	평균 ± SD	210.873 ± 196.2904	81.012 ± 151.2306
	중위치	155.88	31.73
15일: 3시간	N	11	34
	평균 ± SD	200.668 ± 126.0445	67.637 ± 103.9073
	중위치	195.45	33.185
15일: 6시간	N	11	34
	평균 ± SD	205.386 ± 147.4279	65.451 ± 91.5422
	중위치	178.05	36.26
후처리의 평균	N	10	34
	평균 ± SD	217.123 ± 153.7979	71.244 ± 106.0424
	중위치	185.565	31.74

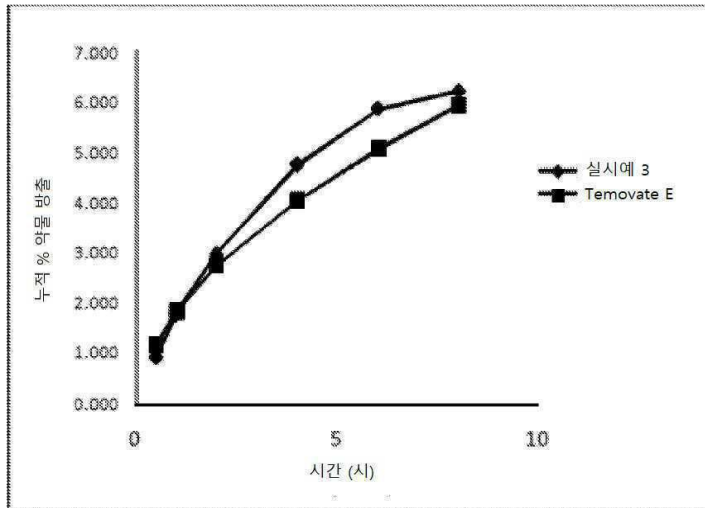
[0355]

[0356] 몇몇 특정 형태의 적용예가 예시되고 설명되었지만, 본 명세서에 기술된 적용의 다양한 변형 및 조합이 적용의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있음이 명백할 것이다.

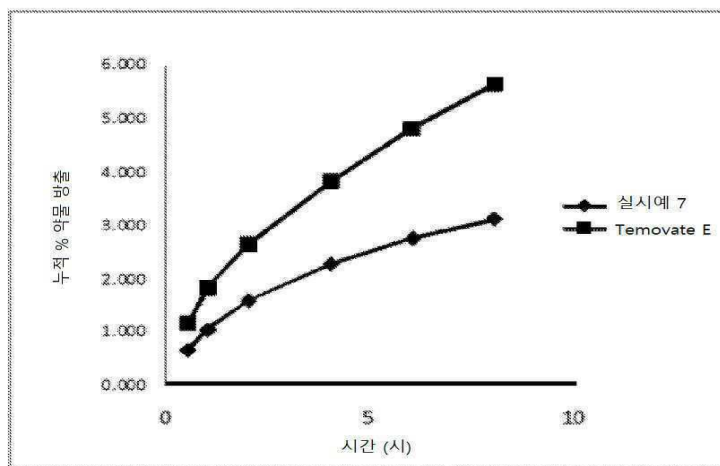
[0357] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원은, 구체적으로 및 개별적으로 참조로 포함되도록 지시된 것과 같이, 동일한 정도로 본원에 참고로 결합될 수 있다.

도면

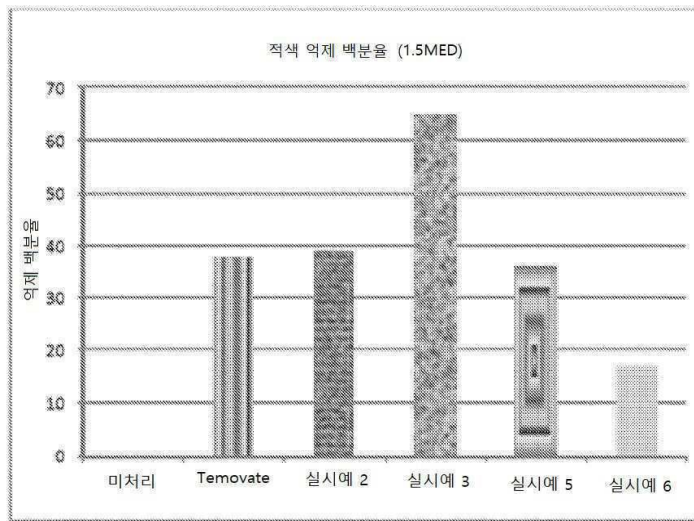
도면1



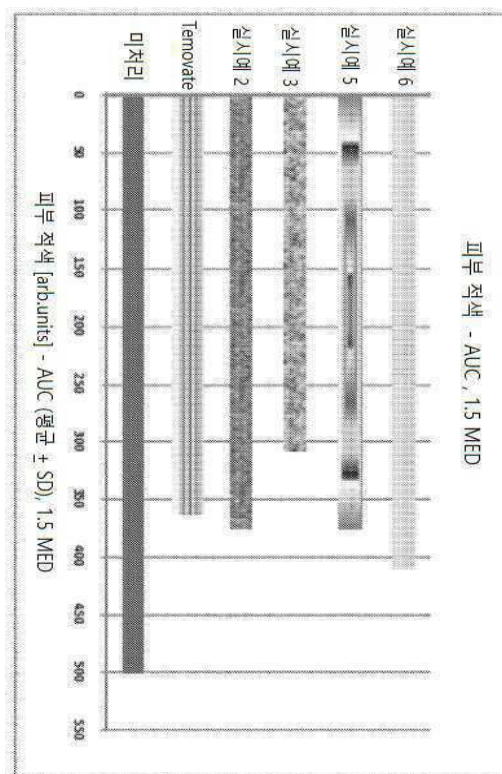
도면2



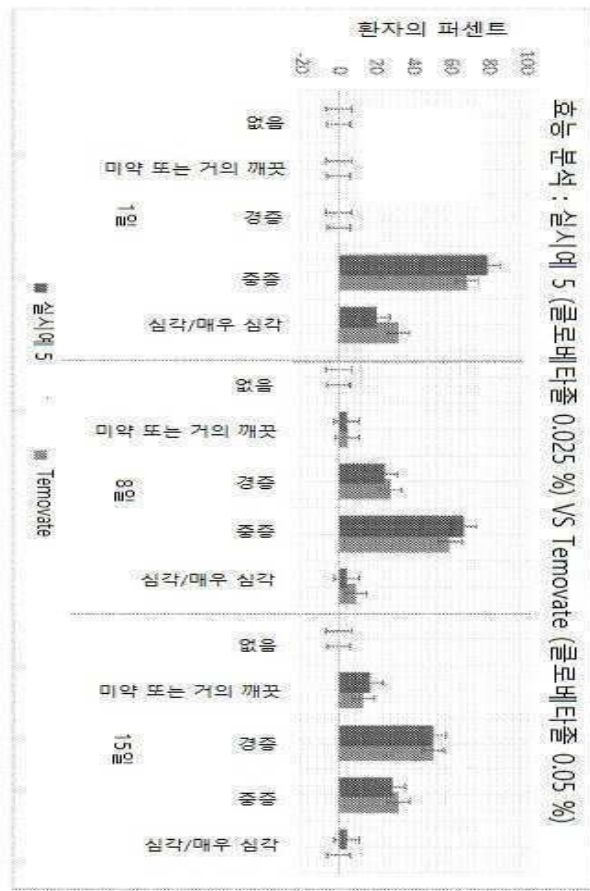
도면3



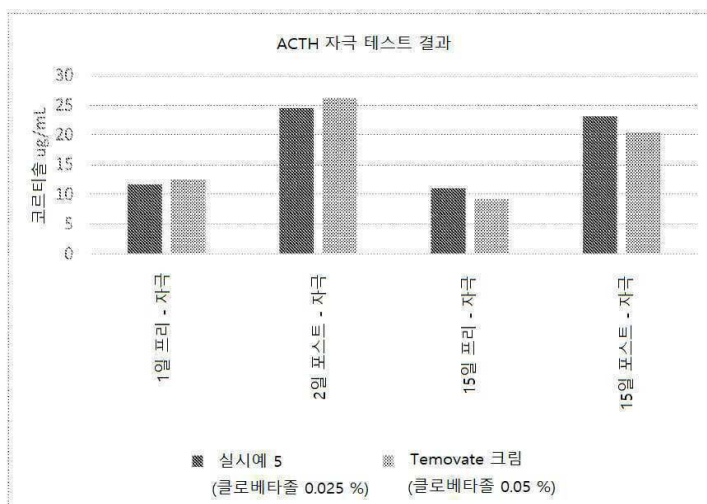
도면4



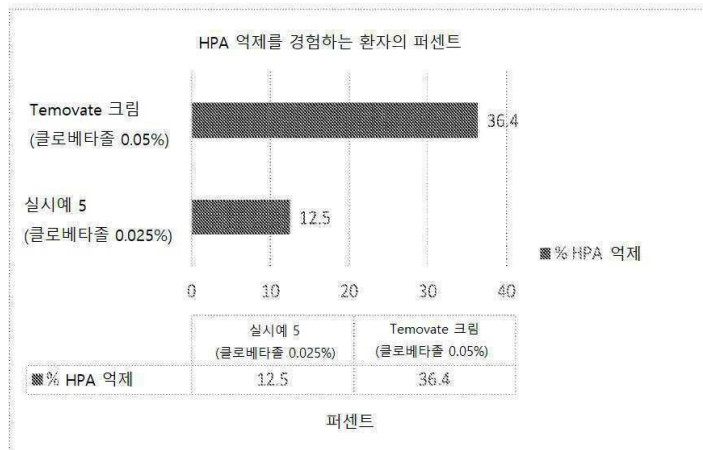
도면5



도면6



도면7



도면8

