



등록특허 10-2779108



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월07일

(11) 등록번호 10-2779108

(24) 등록일자 2025년03월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4436 (2006.01) *A61K 31/573* (2021.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/06* (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4436 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7006984(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2016년06월06일
 심사청구일자 2024년03월13일
- (85) 번역문제출일자 2024년02월29일
- (65) 공개번호 10-2024-0035898
- (43) 공개일자 2024년03월18일
- (62) 원출원 특허 10-2018-7001229
 원출원일자(국제) 2016년06월06일
 심사청구일자 2021년06월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/035991
- (87) 국제공개번호 WO 2016/205001
 국제공개일자 2016년12월22일
- (30) 우선권주장
 62/181,481 2015년06월18일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 W02016205001 A1
- (73) 특허권자
 벨리언트 파마슈티컬즈 노오쓰 아메리카 엘엘씨
 미국 08807 뉴저지주 브리지워터 서머셋 코퍼레이
 트 불러바드 400
- (72) 발명자
 다우, 고든 제이.
 미국 94904 캘리포니아주 그린브레 코트 아마도
 40
 필라이, 라다크리쉬난
 미국 95409 캘리포니아주 산타로사 아울 힐 애비
 뉴 5787
 바트, 바르샤
 미국 94123 캘리포니아주 샌프란시스코 아파트먼
 트 104 말료르카 웨이 180
- (74) 대리인
 양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 이동욱

(54) 발명의 명칭 **건선을 치료하기 위한 코르티코스테로이드 및 레티노이드를 포함하는 국소 조성물**

(57) 요약

코르티코스테로이드, 레티노이드의 조합을 포함하는 국소 제약 조성물; 및 상기 조성물로 건선을 치료하는 방법.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0014 (2013.01)

A61K 9/06 (2013.01)

A61P 17/06 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는 제약 조성물:

0.045% w/w의 타자로텐;

2.97% w/w의 디에틸 세바케이트;

8.03% w/w의 경질 미네랄 오일;

0.1% w/w의 소르비탄 모노올레에이트;

10.7% w/w의 소르비톨 용액 (70%);

0.17% w/w의 메틸 파라벤;

0.03% w/w의 프로필 파라벤;

0.05% w/w의 에데테이트 이나트륨 2수화물;

0.4% w/w의 카르보머 공중합체 유형 B;

0.6% w/w의 카르보머 단독중합체 유형 A;

pH 5.5±0.5까지의 충분한량의 수산화나트륨; 및

100% w/w까지의 충분한량의 정제수.

청구항 2

제1항에 있어서, 0.01% w/w의 할로베타솔 프로피오네이트를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 로션인 제약 조성물.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 건선을 치료하기 위한 제약 조성물이며, 건선을 앓고 있는 대상체의 신체 이환 부위에 국소로 적용되고, 여기서 상기 적용은 이러한 건선을 치료하기에 충분한 기간 동안 1일 1회 이상 수행되는 것인, 제약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원

[0002]

본 출원은 2015년 6월 18일에 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/181,481을 우선권 주장하며, 이 가출원의 내용은 신뢰되며 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

발명의 배경

[0004]

본 발명은 건선을 치료하기 위한 국소 조성물 및 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 건선을 치료하기 위한 활성 성분의 조합을 포함하는 국소 제약 조성물 및 그를 사용하는 방법에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명은 건선을 치료하기 위한 코르티코스테로이드 및 레티노이드의 조합을 포함하는 국소 제약 조성물 및 그를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 건선은 대략적으로 전세계 인구의 약 2 - 4퍼센트가 걸리는 만성 피부 질환이다. 미국에서는 7백만명이 넘는 사람들이 걸린다. 건선의 발병기전은 아직 완전히 설명된 바는 없지만, 상당한 증거를 통해 피부에서의 세포 면역 침윤물에 대한 2차 반응으로서 표피 변화가 발생하는 것으로 나타난다. 건선은 발적, 비후, 극심한 낙설, 및 일부 경우에는 가려움증을 동반한 피부 염증의 불연속 부위를 특징으로 한다. 이 질환은 육체적 및 정신적인 면 둘 다에서 이환 개체의 삶의 질에 상당한 영향을 미친다. 오늘날 건선을 위한 치료법은 없으며, 건선성 플라크 및 관련된 증상의 중증도 및 범위를 감소시키는 데에 치료 목적을 둔다. 건선 치료 제품을 평가하는데 있어서 미국 식품 의약품국에 의해 사용되는 치료 성공의 주요 측정치는 조사자의 전반적 평가에 기초한 건선 중증도에서의 유의한 전반적인 개선이다.

[0006] 전신 요법제 예컨대 메토티렉세이트 또는 생물제제 예컨대 에타네르셉트, 아달리무맙, 인플릭시맙 등은 피부 관여가 광범위할 때; 예를 들어, 체표면적의 10퍼센트 이상일 때 바람직한 치료이다. 건선을 앓고 있는 수많은 사람들은 덜 광범위한 질환을 가지며, 대부분의 이들 경우에는 국소 의약이 보다 안전하고 보다 신중한 대안이라 간주된다. 국소 요법제로는 항염증 코르티코스테로이드; 특히, 가장 강력한 것으로서 예컨대 할로베타솔 프로피오네이트, 비타민 D 유도체, 예컨대 칼시포트리엔, 타자로텐으로서 공지된 레티노이드 및 콜타르가 있다. 각각의 국소 요법제는 어느 정도의 유효성을 갖지만, 각각 달성가능한 건선성 플라크의 개선 정도 또는 부작용의 발생에 있어서 한계를 갖는다.

[0007] 할로베타솔 프로피오네이트 (국소 코르티코스테로이드)는 상업적으로 입수가 가능하며, 0.05%의 강도로 다양한 투여 형태 예컨대 크림 및 연고로 약 20년 넘게 건선을 치료하는데 사용되어 왔다. 할로베타솔은 건선의 징후 및 증상을 개선시키는데 있어서 상당히 효과적이지만; 국부 및 전신 부작용이 둘 다 그의 만성적인 사용을 제한한다. 치료 지속기간은 FDA에 의해 2주로 제한되고, 건선의 징후 및 증상은 종종 치료 종료 후에 반동이 있다 (악화).

[0008] 다년간 타자로텐 (레티노이드)은 상업적으로 입수가 가능하였으며, 0.05% 및 0.1%의 크림 및 겔로서 국소로 건선을 치료하는데 사용되어 왔다. 타자로텐은 일반적으로 건선에서 중간 정도의 유효성을 제시하지만; 건선에서의 그의 사용은 국부 피부 자극에 의해 엄격히 제한된다. 피부과전문의는 아침에 코르티코스테로이드를 이용하며 저녁에 타자로텐을 적용한 순차적 요법을 사용하여 건선을 치료하고 우수한 임상 결과를 달성하였다.

[0009] 건선의 관리에 있어서 감소된 부작용을 갖는 보다 효과적이고 보다 안전한 국소 의약이 여전히 요구된다.

발명의 내용

[0010] 일반적으로, 본 발명은 건선을 치료하기 위한 국소 조성물 및 방법을 제공한다.

[0011] 한 측면에서, 본 발명은 건선을 치료하기 위한 피부과용 면역 반응-조정제 및 항증식제로 이루어진 군으로부터 선택된 활성 성분의 조합을 포함하는 국소 제약 조성물 및 그를 사용하는 방법을 제공한다.

[0012] 또 다른 측면에서, 본 발명은 건선을 치료하기 위한 (a) 코르티코스테로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르; 및 (b) 레티노이드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르의 조합을 포함하는 국소 제약 조성물 및 그를 사용하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 이러한 건선은 플라크 건선이다.

[0013] 또 다른 측면에서, 본 발명은 건선을 치료하기 위한 (a) 할로베타솔 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르; 및 (b) 타자로텐 또는 제약상 허용되는 타자로텐산 염의 조합을 포함하는 국소 제약 조성물 및 그를 사용하는 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 이러한 건선은 플라크 건선이다.

[0014] 또 다른 측면에서, 본 발명은 건선을 치료하기 위한 (a) 할로베타솔 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르; 및 (b) 타자로텐 또는 제약상 허용되는 타자로텐산 염 또는 타자로텐산의 제약상 허용되는 비-에틸 에스테르의 조합을 포함하는 국소 제약 조성물 및 그를 사용하는 방법을 제공하며; 여기서 (a) 할로베타솔 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르; 및 (b) 타자로텐 또는 제약상 허용되는 타자로텐산 염 또는 타자로텐산의 제약상 허용되는 비-에틸 에스테르는 각각 조성물의 중량을 기준으로 하여 0.09% 미만의 포지티브 농도로 조성물에 존재한다. 타자로텐산의 비-에틸 에스테르는 에틸 에스테르가 아닌 타자로텐산의 에스테르이다. 예를 들어, 비-에틸 에스테르는 메틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 이소펜틸, 아릴, 페닐 또는 나프틸 에스테르일 수 있다. 한 실시양태에서, 할로베타솔 또는 제약상 허용되는 염의 농도는 약 0.001 내지 약 0.049 중량 퍼센트 ("중량%")의 범위이고; 타자로텐 또는 제약상 허용되는 타자로텐산 염의 농도는 약 0.001 내지 약 0.049 중량%의 범위이다.

[0015] 본 발명의 다른 특색 및 이점은 첨부 도면 및 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 분명해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 일반적으로, 본 발명은 건선을 치료하기 위한 국소 조성물 및 방법을 제공한다.

[0017] 본 개시내용 전체에 걸쳐, 달리 나타내지 않는 한, 조성물의 성분 농도는 전체 조성물의 중량 퍼센트로 나타낸다.

[0018] 한 측면에서, 본 발명은 건선을 치료하기 위한 피부과용 면역 반응-조정제 및 항증식제로 이루어진 군으로부터 선택된 활성 성분의 조합을 포함하는 국소 제약 조성물 및 그를 사용하는 방법을 제공한다.

[0019] 또 다른 측면에서, 본 발명의 국소 제약 조성물은 중등도 내지 중증 플라크 건선을 앓고 있는 환자에서 건선을 치료하거나 또는 호전시키는데 사용된다.

[0020] 또 다른 측면에서, 본 발명의 국소 제약 조성물은 체표면적의 약 12퍼센트 이하를 덮고 있는 건선 환자에서 건선을 치료하거나 또는 호전시키는데 사용된다.

[0021] 본 발명자들은 예상외로 건선의 치료에서 피부과용 면역 반응-조정제 및 항증식제로 이루어진 군으로부터 선택된 2종의 상이한 활성 성분을 포함하는 국소 피부과용 조성물이, 각각 활성 성분 중 단지 1종을 포함하는 조성물의 조합된 효능보다 상승작용적으로 더욱 효과적이라는 것을 발견한 바 있다. 한 측면에서, 1종의 활성 성분은 코르티코스테로이드이고, 다른 활성 성분은 레티노이드이다. 코르티코스테로이드는 또한 대안적으로 스테로이드, 코르티코이드 또는 글루코코르티코스테로이드라고도 공지되어 있다.

[0022] 특히, 본 발명자들은 놀랍게도 할로베타솔 (코르티코스테로이드) 및 타자로텐 (레티노이드)을 포함하는 조성물이, 각각 이들 활성 성분 중 단지 1종을 포함하는 조성물의 조합된 효능 (즉, 효능의 합계)보다 상승작용적으로 더욱 효과적이라는 것을 발견하였다.

[0023] 또 다른 측면에서, 본 발명은 건선을 치료하기 위한 (a) 코르티코스테로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르; 및 (b) 레티노이드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르의 조합을 포함하는 국소 제약 조성물 및 그를 사용하는 방법을 제공한다.

[0024] 한 측면에서, 본 발명의 조성물에 포함되는 코르티코스테로이드는 클래스 1의 코르티코스테로이드로부터 선택된다. 코르티코스테로이드의 분류 및 그의 예는 표 1에 개시되어 있다.

[0025] 표 1

클래스 1 - 가장 강력한 국소 코르티코스테로이드
클로베타솔 프로피오네이트 베타메타손 디프로피오네이트 할로베타솔 프로피오네이트 플루오시노니드 디플로라손 디아세테이트

[0026]

[0027] 클로베타솔 프로피오네이트 및 할로베타솔 프로피오네이트는 연고, 크림, 용액, 스프레이 및 겔을 포함한 다양한 투여 형태로, 항상 0.05%의 농도로, 건선을 포함한 스테로이드 반응성 피부병을 치료하기 위해 사용된 바 있다.

[0028] 베타메타손 디프로피오네이트는 연고, 크림, 겔 및 로션을 포함한 여러 투여 형태로, 항상 0.05% 베타메타손에 등가인 0.064%의 농도로, 건선을 포함한 스테로이드 반응성 피부병을 치료하기 위해 사용된 바 있다.

[0029] 플루오시노니드는 연고, 크림, 겔 및 용액을 포함한 다양한 투여 형태로, 0.001% 내지 0.1% 범위의 다양한 농도로, 건선을 포함한 스테로이드 반응성 피부병을 치료하기 위해 사용된 바 있다. 단지 0.1% 제제가 가장 강력한 것으로서 분류된 바 있다.

[0030] 디플로라손 디아세테이트는 연고 및 크림으로서, 0.05%의 다양한 농도로, 건선을 포함한 스테로이드 반응성 피부병을 치료하기 위해 사용된 바 있다. 단지 연고 제제가 가장 강력한 것으로서 분류된 바 있다.

[0031] 클로베타솔 프로피오네이트 및 할로베타솔 프로피오네이트 및 다른 가장 강력한 코르티코스테로이드를 함유하는

장기간 사용 국소 제제로부터의 HPA 축 억제제는 FDA에 의해 허용되는 요법의 지속기간을 제한하였다. 가장 강력한 국소 코르티코스테로이드에 대한 라벨링에서 허용되는 요법의 지속기간은 보통 2주로 제한된다.

[0032] 한 측면에서, 코르티코스테로이드는 국소 제제에 현재 이용되는 것보다 낮은 농도로 존재한다. 제제는 0.05% w/w 미만의 포지티브 농도로 코르티코스테로이드를 함유한다.

[0033] 본 발명의 특정 실시양태에서, 코르티코스테로이드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르는 조성물의 중량을 기준으로 하여 0.05% 미만의 포지티브 농도로 조성물에 존재한다. 대안적으로, 코르티코스테로이드는 약 0.001 내지 약 0.049 중량%, 또는 약 0.005 내지 약 0.04 중량%, 또는 약 0.005 내지 약 0.035 중량%, 또는 약 0.005 내지 약 0.03 중량%, 또는 약 0.005 내지 약 0.025 중량%, 또는 약 0.005 내지 약 0.015 중량%, 또는 약 0.005 내지 약 0.01 중량% 범위의 농도로 조성물에 존재한다.

[0034] 또 다른 측면에서, 본 발명의 조성물에 포함되는 레티노이드는 타자로텐, 백사로텐 및 아다팔렌으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이들 레티노이드는 통상적으로 제3 세대 레티노이드로서 공지되어 있다.

[0035] 또 다른 측면에서, 제2 세대 레티노이드로서 공지된 군에 속하는 레티노이드 (예컨대 에트레티네이트 및 아시트레틴)가 건선성 병태를 앓는 환자를 위한 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다.

[0036] 한 측면에서, 레티노이드는 국소 제제에 현재 이용되는 것보다 낮은 농도로 존재한다. 예를 들어, 타자로텐 또는 타자로텐산 염은 0.05 중량% 미만의 포지티브 농도로 본 발명의 조성물에 포함된다.

[0037] 본 발명의 특정 실시양태에서, 레티노이드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르는 조성물의 중량을 기준으로 하여 0.09% 미만의 포지티브 농도로 조성물에 존재한다. 예를 들어, 레티노이드는 약 0.001 내지 약 0.09 중량%, 또는 약 0.001 내지 약 0.08 중량%, 또는 약 0.001 내지 약 0.07 중량%, 또는 약 0.001 내지 약 0.06 중량%, 또는 약 0.01 내지 약 0.09 중량%, 또는 약 0.01 내지 약 0.08 중량%, 또는 약 0.01 내지 약 0.07 중량%, 또는 약 0.01 내지 약 0.06 중량%, 또는 약 0.001 내지 약 0.049 중량%, 또는 약 0.005 내지 약 0.045 중량%, 또는 약 0.005 내지 약 0.04 중량%, 또는 약 0.005 내지 약 0.03 중량%, 또는 약 0.005 내지 약 0.02 중량%, 또는 약 0.005 내지 약 0.01 중량%, 또는 약 0.01 내지 약 0.049 중량%, 또는 약 0.01 내지 약 0.045 중량%, 또는 약 0.02 내지 약 0.045 중량%, 또는 약 0.03 내지 약 0.045 중량% 범위의 농도로 조성물에 존재한다.

[0038] 또 다른 측면에서, 건선을 치료하기 위한 제약 조성물은 (a) 할로베타솔 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르; 및 (b) 타자로텐 또는 제약상 허용되는 타자로텐산 염 또는 타자로텐산의 제약상 허용되는 비-에틸 에스테르의 조합을 포함하며; 여기서 (a) 할로베타솔 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르는 약 0.005 내지 약 0.035 중량%, 또는 약 0.005 내지 약 0.025 중량%, 또는 약 0.01 내지 약 0.025 중량% 범위의 농도로 조성물에 존재하고; (b) 타자로텐 또는 제약상 허용되는 타자로텐산 염 또는 타자로텐산의 제약상 허용되는 비-에틸 에스테르는 약 0.001 내지 약 0.049 중량%, 또는 약 0.01 내지 약 0.049 중량%, 또는 약 0.01 내지 약 0.045 중량%, 또는 약 0.02 내지 약 0.04 중량%, 또는 약 0.02 내지 약 0.045 중량%, 또는 약 0.03 내지 약 0.045 중량% 범위의 농도로 조성물에 존재한다.

[0039] 또 다른 측면에서, 건선을 치료하기 위한 제약 조성물은 (a) 0.01 중량% 농도의 할로베타솔 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르; 및 (b) 0.045 중량% 농도의 타자로텐, 또는 타자로텐으로서 0.045 중량%를 제공하는 농도의 제약상 허용되는 타자로텐산 염의 조합을 포함한다.

[0040] 또 다른 측면에서, 건선을 치료하기 위한 제약 조성물은 (a) 0.01 중량% 농도의 할로베타솔 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르; 및 (b) 0.045 중량% 농도의 타자로텐, 또는 타자로텐으로서 0.045 중량%를 제공하는 농도의 에틸 에스테르가 아닌, 타자로텐산의 제약상 허용되는 에스테르의 조합을 포함한다. 타자로텐산의 비-에틸 에스테르의 비제한적 예는 본원에서 상기 개시되어 있다.

[0041] 또 다른 측면에서, 건선을 치료하기 위한 제약 조성물은 (a) 0.01 중량% 농도의 할로베타솔 프로피오네이트; 및 (b) 0.045 중량% 농도의 타자로텐의 조합을 포함한다.

[0042] 한 측면에서, 본 발명의 국소 제약 조성물은 겔, 에멀전 (로션, 크림 및 밀크 포함), 샴푸, 폼, 현탁액, 액체, 스프레이, 페이스트 또는 연고의 투여 형태이다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 국소 제약 조성물은 내부 오일 상이 연속 수성 상에 분산되어 있는 수중유 에멀전이다. 대안적으로, 수중유중수, 유중수 및 유중수중수 에멀전이 또한 고려된다. 에멀전은 마이크로에멀전, 마이크로에멀전 또는 나노에멀전일 수 있다. 오일 상 및 수상이 제제 내에 공존하는 다른 제제, 예컨대 미국 특허 번호 6,709,663 (Espinoza)에 개시된, 참 에멀

전은 아닌 다소포성 에멀전이 또한 고려된다. 겔, 크림 또는 다른 투여 형태의 리포솜 분산액이 또한 고려된다. 반극성 성분의 존재 또는 부재 하에, 비-극성 및 극성 액체 성분이 제제 내에 공존하는 다른 제제도 또한 고려된다.

[0043] 상기 개시된 바와 같은 활성 성분 외에도, 본 발명의 조성물은 1종 이상의 피부과용으로 허용되는 부형제, 예컨대 액체 오일, 왁스 점도-개질제, 증점제, 겔화제, 알콜, 계면활성제, 킬레이트화제, 완충제, 보존제, 함습제, 에몰리언트, 안정화제, 희석제, 분산제, 유화제, 습윤제, 안정화제, pH 조정제, 용매 또는 공용매를 포함한다.

[0044] 본 발명의 제제는 바람직하게는 제제가 로션, 겔, 크림 또는 연고의 형태로 제공될 수 있도록 하는 점도를 제공하기 위해 증점제를 함유할 수 있다. 반드시 아니지만 바람직하게는, 증점제는 수성 유체에서 혼화성 또는 가용성이다. 적합한 증점제의 비제한적 예는 아카시아, 알긴산 및 그의 염, 히알루론산 및 그의 염, 카르보머 (또한 가교된 폴리아크릴산인 카르복시 비닐 중합체라고도 공지됨), 카르복시메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴록사머, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알콜, 트라가칸트, 크산탄 검, 규산알루미늄마그네슘 및 벤토나이트를 포함한다. 증점제는 또한 제제의 오일 또는 친지성 부분에 존재할 수 있다. 적합한 친지성 증점제의 예는 세틸 알콜, 스테아릴 알콜, 글리세릴 스테아레이트, 백색 밀랍, 미세결정질 왁스, 수소화 폴리이소부탄 중합체 및 유화 왁스를 포함한다.

[0045] 증점제의 적합한 군은 카르보머, 예컨대 카르보폴(Carbopol)® 및 폴리카르보필 (더 루브리졸 코퍼레이션(The Lubrizol Corporation), 오하이오주 위클리프)이다. 카르보폴® 단독중합체는 알릴 수크로스 또는 알릴헨타에리트리톨과 가교된 아크릴산의 중합체이다. 카르보폴® 공중합체는 알릴헨타에리트리톨과 가교된 아크릴산 및 C₁₀-C₃₀ 알킬 아크릴레이트의 중합체이다. 카르보폴® 혼성중합체는 폴리에틸렌 글리콜 및 장쇄 알킬 산 에스테르의 블록 공중합체를 함유하는 카르보머 단독중합체 또는 공중합체이다. 노베온(Noveon)® 폴리카르보필은 디비닐 글리콜과 가교된 아크릴산의 중합체이다.

[0046] 계면활성제 또는 유화제는, 바람직하거나 또는 요구되는 경우에, 포함된다. 제약상 허용되는 음이온성, 양이온성 또는 비-이온성 계면활성제가 본 발명의 조성물에 포함될 수 있다. 비-이온성 계면활성제가 바람직하다. 비-이온성 계면활성제의 비제한적 예는 옥톡시놀 (또한 마크로콜 테트라메틸부틸페닐 에테르, 옥틸페녹시 폴리옥시에탄올 또는 폴리옥시에틸렌 옥틸페닐 에테르라고도 공지됨), 예컨대 옥톡시놀 1, 3, 5, 8, 9, 10, 12, 13, 16, 30, 40, 70 (여기서 숫자는 반복 옥시에틸렌 단위의 수를 나타냄), 또는 측쇄에 상이한 수의 옥시에틸렌 반복 단위를 포함하는 다른 옥톡시놀, 소르비탄 에스테르 (예컨대 통상적으로 그의 상표명 스펠 80 및 스펠 60으로서 공지된, 소르비탄 모노올레레이트 및 소르비탄 모노스테아레이트), 폴리소르베이트 (예컨대 통상적으로 그의 상표명 트윈(Tween)® 80, 트윈® 60, 트윈® 20으로서 공지된, 폴리소르베이트 80 (폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레레이트), 폴리소르베이트 60 (폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트), 폴리소르베이트 20 (폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트)), 폴록사머 (에틸렌 옥시드 및 프로필렌 옥시드의 합성 블록 중합체, 예컨대 통상적으로 그의 상표명 플루로닉(Pluronic)®; 예를 들어, 플루로닉® F127 또는 플루로닉® F108로서 공지된 것들), 또는 폴록사민 (에틸렌 디아민에 부착된 에틸렌 옥시드 및 프로필렌 옥시드의 합성 블록 중합체, 예컨대 통상적으로 그의 상표명 테트로닉(Tetronic)®; 예를 들어, 테트로닉® 1508 또는 테트로닉® 908 등으로서 공지된 것들), 다른 비이온성 계면활성제 예컨대 브리즈(Brij)® ($\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10-16}-(\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4)_{1-25}-\text{OH}$)의 화학식을 갖는 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르), 미르즈(Myryl)® (40-100개의 반복 옥시에틸렌 단위를 갖는 폴리옥시에틸렌으로 에스테르화된 스테아르산), 및 약 12개 이상의 탄소 원자 (예를 들어, 예컨대 약 12 내지 약 24개의 탄소 원자)의 탄쇄 채를 갖는 장쇄 지방 알콜 (예를 들어, 올레일 알콜, 스테아릴 알콜, 미리스틸 알콜, 도코사헥사노일 알콜 등)이다.

[0047] 또한, 중합체 유화제 예컨대 페물렌(Pemulen)™ (더 루브리졸 코퍼레이션, 오하이오주 위클리프)이라는 상표명으로 공지된 것들이 사용될 수 있다. 이들은 장쇄 (C₁₀-C₃₀) 알킬 아크릴레이트에 의해 개질되고, 알릴헨타에리트리톨과 가교된 아크릴산의 중합체이다.

[0048] 음이온성 유화제, 예컨대 소듐 또는 포타슘 올레레이트, 트리에탄올아민 스테아레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 소듐 디옥틸 술포숙시네이트 및 소듐 도큐세이트가 사용될 수 있다. 양이온성 유화제 예컨대 4급 암모늄 염은 덜 바람직하다. 또한 다른 유화제는 글리세릴 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 모노올레레이트, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 모노라우레이트, 포타슘 올레레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 소듐 올레레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 트리스테아

레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 트리올레에이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리올레에이트를 포함한다.

[0049] 제제는 바람직하게는 피부과용으로 허용되는 합습제 예컨대 글리세린, 소르비톨, 핵실렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 또는 우레아를 함유한다. 또한, 제제는 에몰리언트 예컨대 페트콜라툼, 라놀린, 미네랄 오일, 경질 미네랄 오일, 스테아르산, 시클로메티콘 또는 디메티콘을 함유할 수 있다. 킬레이트화제 예컨대 EDTA 및 그의 염이 본 발명의 제제에 포함될 수 있다.

[0050] 조성물의 액체 오일 성분은 물에서 실질적으로 불용성이거나 또는 불용성이며, 실온에서 액체인 1종 이상의 물질을 포함한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 조성물의 액체 오일 성분은 물에서 실질적으로 불용성이거나 또는 불용성이며, 22℃의 실온에서 액체인 1종 이상의 물질을 포함한다. 액체 오일 성분은 디카르복실산 에스테르 ("DCAE"), 모노카르복실산 에스테르 ("MCAE"), 어간유, 장쇄 트리글리세리드 (여기서 각각의 측쇄는 14-18개의 탄소를 가짐, 예컨대 땅콩 오일, 참깨 오일, 코코넛 오일, 해바라기 오일, 옥수수 오일, 올리브 오일, 목화씨 오일 또는 그의 유도체), 프로필렌 글리콜 디에스테르, 중쇄 트리글리세리드 (예컨대 각각의 측쇄가 8-10개의 탄소를 갖는 것들; 예를 들어, 카프르산/카프릴산 트리글리세리드), 탄화수소 예컨대 미네랄 오일, 경질 미네랄 오일, 스쿠알렌 및 스쿠알란, 지방 알콜 (예컨대 옥틸도데칸올 및 이소스테아릴 알콜) 및 지방산 (예컨대 이소스테아르산 및 올레산)으로 이루어진 군으로부터의 1종 이상의 성분으로부터 선택될 수 있다.

[0051] 일부 실시양태에서, 액체 오일 성분은 디카르복실산 에스테르 및 경질 미네랄 오일을 포함한다. 일부 다른 실시양태에서, 액체 오일 성분은 1종 이상의 장쇄 트리글리세리드를 포함한다.

[0052] 제제는 디카르복실산 에스테르 및/또는 모노카르복실산 에스테르와 혼화성이기에 충분한 양으로 다른 친지성 액체를 포함할 수 있다. 친지성 액체는 에몰리언트 예컨대 라놀린 오일, 미네랄 오일, 경질 미네랄 오일, 이소스테아르산, 스쿠알렌, 옥틸도데칸올, 분별된 코코넛 오일, 시클로메티콘 또는 디메티콘일 수 있다.

[0053] 액체 오일 성분 외에도, 제제는 실온에서 액체가 아니나, 액체 오일 성분에서 가용성인 수불용성 또는 실질적 수불용성 성분을 함유할 수 있다.

[0054] 본 발명에 적합한 DCAE는 $R_1OOC-(CH_2)_n-COOR_2$ 의 화학식을 가지며, 여기서 R_1 및 R_2 는 1 내지 4개의 탄소를 함유하는 알킬 기 또는 아릴 기이며, 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있고, 여기서 $(CH_2)_n$ 은 직쇄 또는 분지쇄이고, n 은 1 내지 12이다. 1개 이상의 아릴 기를 함유하는 DCAE의 예는 디카르복실산의 디벤질 에스테르이다. 바람직한 디카르복실산 에스테르는 $CH_3CH_2OOC-(CH_2)_8-COOCH_2CH_3$ 의 화학식을 갖는 디에틸 세바케이트이다. 다른 적합한 디카르복실산 에스테르 (여기서 R_1 및 R_2 는 동일함)의 예는 디메틸, 디에틸, 디프로필, 디이소프로필, 디부틸 및 디이소부틸 에스테르 예컨대 옥살레이트, 말레이트, 숙시네이트, 글루타레이트, 아디페이트, 피멜레이트, 수베레이트 및 아잘레이트이다. 적합한 디카르복실산 에스테르 (여기서 R_1 은 R_2 와 상이함)의 예는 메틸 에틸, 메틸 프로필, 메틸 부틸, 메틸 이소프로필, 에틸 프로필, 에틸 부틸, 에틸 이소프로필 및 프로필 부틸 에스테르 예컨대 옥살레이트, 말레이트, 숙시네이트, 글루타레이트, 아디페이트, 피멜레이트, 수베레이트, 아잘레이트 및 세바케이트이다.

[0055] 대안적으로, 또는 DCAE와 조합하여, 제제는 MCAE를 함유할 수 있다. 본 발명에 적합한 MCAE는 $CH_3-(CH_2)_n-COOR_1$ 의 화학식을 가지며, 여기서 R_1 은 1 내지 4개의 탄소를 함유하는 알킬 기 또는 아릴 기이고, 여기서 $(CH_2)_n$ 은 직쇄 또는 분지쇄이고, n 은 1 내지 12이다. 이러한 모노카르복실산 에스테르의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 아릴 예컨대 벤질 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 발레레이트, 라우레이트, 미리스테이트, 팔미테이트 및 스테아레이트를 포함한다. 바람직한 모노카르복실산 에스테르의 예는 이소프로필 팔미테이트 및 이소프로필 미리스테이트이다.

[0056] 액체 오일 상은 유익하게는 에멀전 또는 다른 유형인 본 발명의 제제 내에 활성 성분 중 1종 이상을 용해시키기 위해 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 코르티코스테로이드 및 레티노이드는 둘 다 실온에서 제제 내의 액체 오일 상에 용해된다. 또 다른 실시양태에서, 실온에서 코르티코스테로이드는 액체 오일 상에 용해되고, 레티노이드는 제제 내에 현탁된다. 또 다른 실시양태에서, 실온에서 레티노이드는 액체 오일 상에 용해되고, 코르티코스테로이드는 제제 내에 현탁된다. 레티노이드 또는 코르티코스테로이드가 제제에 현탁된 경우에, 현탁된 활성 성분은 마이크로화되는 것이, 즉 평균 입자 크기가 바람직하게는 약 25 마이크로미터 이하의 직경인 것이 바

람직하다.

한 측면에서, 본 발명의 조성물은 표 2에 제시된 농도로 성분들을 포함한다.

표 2

건선을 치료하기 위한 본 발명의 조성물

성분	농도 (중량%)		
	범위 1	범위 2	범위 3
클래스-1 코르티코스테로이드	0.001-0.049	0.005-0.035	0.01-0.025
타자로텐 또는 타자로텐산 화합물	0.01-0.049	0.02-0.045	0.03-0.045
에몰리언트, 용매, 및/또는 증점제	0.5-40	1-25	2-20
유화제	0.25-10	0.5-7	1-5
합습제	0-15	2-12	10
중합체 증점제	0.05-2	0.1-1.5	0.3-1
제약 보조제	충분량	충분량	충분량
정제수	100이 되는 충분량	100이 되는 충분량	100이 되는 충분량

본 발명의 조성물의 비제한적 예가 표 3에 제시된다.

표 3

[0063] 건선을 치료하기 위한 본 발명의 일부 에멀전 조성물

성분	기능	농도 (중량%)			
		범위 1	범위 2	범위 3	바람직한 실시양태
할로베타솔 프로피오네이트	클래스 1 코르티코스테로이드	0.001-0.04	0.005-0.03	0.005-0.02	0.01
타자로텐	레티노이드	0.02-0.049	0.03-0.049	0.04-0.049	0.045
디에틸 세바케이트	액체 오일 & 용매	1-5	2-4	2.5-3.5	2.97
경질 미네랄 오일	액체 오일 & 공용매	5-15	5-10	7.5-8.5	8.03
소르비탄 모노올레에이트	계면활성제/유화제	0.01-1	0.02-0.5	0.05-0.2	0.1
소르비톨 용액, 70%	함습제	5-15	7-12	10-11	10.7
메틸 파라벤	항미생물 보존제 ⁽¹⁾	0.05-0.3	0.1-0.3	0.1-0.2	0.17
프로필 파라벤	항미생물 보존제 ⁽¹⁾	0.01-0.1	0.01-0.05	0.02-0.04	0.03
에데테이트 디소듐 2수화물	킬레이트화제 ⁽¹⁾	0.02-0.1	0.02-0.7	0.03-0.06	0.05
카르보머 공중합체 유형 B (예를 들어, 페물렌™ TR-1)	유화제	0.1-1	0.2-0.7	0.3-0.5	0.4
카르보머 단독중합체 유형 A (예를 들어, 카르보머 981)	증점제	0.2-1.5	0.3-1	0.5-0.7	0.6
소듐 히드록시드, 10% 용액	pH-조정제 ⁽¹⁾	5.5 ± 0.5의 pH가 되는 충분량	5.5 ± 0.5의 pH가 되는 충분량	5.5 ± 0.5의 pH가 되는 충분량	5.5 ± 0.5의 pH가 되는 충분량
정제수	담체	100이 되는 충분량	100이 되는 충분량	100이 되는 충분량	100이 되는 충분량

[0064]

[0065] 주: ⁽¹⁾ 이들 성분은 대략적으로 제약 보조제로서 분류됨.

[0066] 표 2의 마지막 칼럼에 제시된 바와 같은 조성을 갖는 로션은 하기와 같이 제조하였다.

[0067] 개별 수성 상을 제조하였다. 혼합 기구 (예컨대 프로펠러) 및 온도 컨트롤이 장착된 제조 용기에서, 정제수 및 디소듐 에데테이트 2수화물을 조합하고, 혼합물을 투명한 용액이 달성될 때까지 교반하였다. 이어서, 소르비톨, 메틸파라벤 및 프로필파라벤을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 연속적으로 혼합하고, 대략 75℃로 가열하였다. 혼합물을 용액이 수득될 때까지 교반하였다. 이어서, 혼합물을 열원으로부터 제거하고, 혼합물을 계속하면서 40℃ 미만으로 냉각되도록 하였다. 혼합을 계속하면서, 카르보폴® 981을 혼합물에 첨가하여 분산시켰다. 카르보폴® 981이 완전히 분산되고 수화될 때까지 혼합을 계속하였다.

[0068] 개별 오일 상을 제조하였다. 혼합 기구 예컨대 프로펠러가 장착된 용기에서, 디에틸 세바케이트, 할로베타솔 프로피오네이트 및 타자로텐을 조합하였다. 혼합물을 용액이 달성될 때까지 교반하였다. 혼합을 계속하면서, 경질 미네랄 오일 및 소르비탄 모노올레에이트를 첨가하였다. 혼합을 용액이 수득될 때까지 계속한다.

[0069] 개별 용기에서, 소듐 히드록시드의 1 N 용액을 제조한다.

[0070] 고속 혼합으로, 활성 성분 (할로베타솔 프로피오네이트 및 타자로텐)을 함유하는 오일 상을 수성 상에 첨가하였다. 페물렌™ TR-1을 서서히 혼합물에 첨가하였다. 혼합을 균질 에멀전이 수득될 때까지 계속하였다. 혼합 속도를 감소시키고, 10분 내지 1시간의 추가의 시간 동안 혼합을 계속하였다. 혼합을 계속하면서, 적절한 양의 소듐 히드록시드 용액을 점증적으로 5.5 ± 0.5 의 pH를 얻을 때까지 첨가하였다. 균질 로션이 수득될 때까지, 예컨대 30분 내지 3시간 동안 추가로 혼합을 계속하였다.

[0071] 대안적으로, 페물렌™ TR-1은 수성 상에, 이것이 제조되었을 때 첨가할 수 있다.

[0072] 건선 환자에 대한 임상 연구를 수행하여, 할로베타솔 프로피오네이트 및 타자로텐을 함유하는 본 발명의 조성물 ("IDP-118"); 위약 ("비히클"); 단지 할로베타솔 프로피오네이트를 함유하는 조성물 ("HP"); 및 단지 타자로텐을 함유하는 조성물 ("Taz")의 효능을 비교하였다. 임상 연구를 위한 조성물은 표 4에 제시된다.

[0073] 표 4

[0074] 임상 연구를 위한 조성물

성분	기능	농도 (중량%)			
		IDP-118 (본 발명)	위약 (비히클)	할로베타솔 프로피오네 이트 단독	타자로텐 단독
할로베타솔 프로피오네이트, 마이크로화	활성 성분	0.01	0	0.01	0
타자로텐	활성 성분	0.045	0	0	0.045
디에틸 세바케이트	에멀리언트 & 용매	2.97	2.97	2.97	2.97
경질 미네랄 오일	에멀리언트 & 용매	8.03	8.03	8.03	8.03
소르비탄 모노올레에이트	계면활성제/ 유화제	0.1	0.1	0.1	0.1
소르비톨 용액, 70%	함습제	10.7	10.7	10.7	10.7
메틸 파라벤	항미생물 보존제	0.17	0.17	0.17	0.17
프로필 파라벤	항미생물 보존제	0.03	0.03	0.03	0.03
에테테이트 디소듐 2수화물	킬레이트화제	0.05	0.05	0.05	0.05
카르보머 공중합체 유형 B (페물렌™ TR-1)	유화제	0.4	0.4	0.4	0.4
카르보머 단독중합체 유형 A (카르보머 981)	증점제	0.6	0.6	0.6	0.6
소듐 히드록시드	pH-조정제	5.5 ± 0.5 의 pH가 되는 충분량	5.5 ± 0.5 의 pH가 되는 충분량	5.5 ± 0.5 의 pH가 되는 충분량	5.5 ± 0.5 의 pH가 되는 충분량
정제수	용매	100이 되는 충분량	100이 되는 충분량	100이 되는 충분량	100이 되는 충분량

[0075]

[0076] 이중 맹검 임상 연구를 수행하며, 여기서 건선 환자 또는 조사자 누구도 할당된 시험 로션의 정체를 알지 못했다. 맹검 라벨링된 로션을 건선 플라크에 1일 1회 적용하였다. 모든 시험 로션은 연구되는 활성 성분에서의 차이를 제외하고는 동일하였다. 대략 212명의 대상체를 하기와 같이, IDP-118 (할로베타솔 프로피오네이트 0.01% 및 타자로텐 0.045%를 포함하는 본 발명의 조성물) 로션, HP (할로베타솔 프로피오네이트 0.01%) 로션,

Taz 로션 (타자로텐 0.045%) 및 로션 비히클 (활성 성분 부재)을 수용하도록 2:2:2:1의 비로 무작위화하였다:

- IDP-118 로션의 대상체 59명 ("IDP 118 군")
- HP 0.01% 로션의 대상체 63명 ("HP 군")
- Taz 0.045% 로션의 대상체 59명 ("Taz 군")
- 로션 비히클의 대상체 31명 ("비히클 군").

18곳의 조사 센터가 임상 연구에 참여하였으며, 각각 동일한 프로토콜을 따랐다.

주요 등록 기준은 각 대상체가 적어도 중등도의 건선; 즉, 표 5에 제시된 조사자의 전반적 평가 ("IGA") 척도에 의해 규정된 바와 같은 3 또는 4의 점수를 갖는 것이었다.

표 5

조사자의 전반적 평가

점수	등급	설명
0	개선	낙설의 증거가 없음 홍반의 증거가 없음 정상 피부 수준 위로의 플라크 돌출의 증거가 없음
1	거의 개선	미세한 인설과 함께 약간의 플라크 대부분의 플라크 상에서 연한 분홍색/담적색 홍반 정상 피부 수준 위로의 경미한 또는 거의 인지할 수 없는 플라크 돌출
2	경도	대부분 내지 모든 플라크가 약간의 미세한 인설을 가지나, 완전히 덮이지는 않음, 일부 플라크는 미세한 인설로 완전히 덮여 있음 대부분 내지 모든 플라크의 색이 분홍색/담적색 내지 밝은 적색임 약간의 플라크가 정상 피부 수준 위로의 분명한 돌출을 가짐, 전형적으로 일부 플라크 상에서 회미하고 경사진 가장자리
3	중등도	약간의 플라크가 적어도 부분적으로 거친 인설로 덮여 있음, 대부분 내지 모든 플라크가 미세한 또는 거친 인설로 거의 덮여 있음; 대부분 내지 모든 플라크가 밝은 적색임, 일부 플라크의 색은 암적색일 수 있음 대부분 내지 모든 플라크의 분명한 돌출; 플라크 대부분에서 둥글거나 또는 경사진 가장자리
4	중증	대부분 내지 모든 플라크가 거칠고, 두꺼운 인설로 덮여 있음 대부분 또는 모든 플라크가 밝은, 어두운 또는 탁한 적색임 거의 모든 플라크가 상승되었고 잘 한정됨; 실질적으로 모든 플라크 상에서 예리한 가장자리

각 환자에 대해 조사자는 베이스라인 방문 시에 치료가능한 건선 이환 부위를 결정하고 기록하였다. 치료가능한 부위는 3% 내지 12%의 체표면적 (BSA)을 차지하는 것으로 베이스라인에서 확인되고 연구 약물에 의한 치료를 위해 지정되는 건선의 모든 부위로서 규정되었다. 프로토콜에 따르면 치료가능한 이환 부위는 얼굴, 두피, 손바닥, 발바닥, 겨드랑이 또는 간찰 부위를 포함하지 않았다. 손바닥 및 발바닥이 이환 부위라면, 조사자의 재량으로 연구 약물이 적용될 수 있지만; 이들 부위는 치료가능한 BSA 또는 효능 평가에 포함되지 않았다. 또한 표적 병변 (건선 플라크)을 확인하고, 베이스라인 방문 시에 단지 건선의 3가지 징후: 홍반, 플라크 돌출 및 낙설의 평가를 위해 사용하였다.

할당된 연구 약물을 8주 동안 이환 부위 (베이스라인에서 조사자에 의해 결정된 부위)에 1일 1회 국소로 적용하

였다. 초기 적용은 연구 코디네이터 또는 대리인의 지시에 따라 조사 센터에서 당일에 이루어졌다. 대상체에게 일광화상을 예방하기 위해 직사 태양광에 대한 노출을 피하도록 지시하였다. 대상체는 각 조사 센터에서 연구 코디네이터 또는 대리인이 설명한 바와 같이 집에서 매일 그들의 치료를 적용하였다. 대상체에게 제2주, 제4주, 제6주 및 제8주째의 임상 방문 시에 그들의 사용된 연구 약물 용기를 반납하도록 요청하였다. 대상체에게 임상 방문 당일에는 클리닉에서 평가를 완료할 때까지 연구 약물을 적용하지 않도록 요청하였다. 각 조사 센터에서 연구 코디네이터 또는 대리인은 베이스라인 및 제2주, 제4주 및 제6주에 각 대상체에게 연구 약물의 2개의 새로운 용기를 분배하였다. 8주 치료 기간이 완료되면, 모든 연구 약물 지급품을 조사 센터에 반납하고, 모든 대상체에게 치료 중지-후 추적 방문을 위해 4주 후에 (제12주) 조사 센터에 복귀하도록 요청하였다. 연구 동안, 각 대상체는 단지 승인된 비-의료용 세정제 및 보습제의 사용이 허용되었고; 선크림 또는 다른 피부 관리 제품은 치료 부위에 허용되지 않았다.

- [0088] 조사자는 각 연구 방문 시에 각 대상체에 대해 치료가능한 부위를 평가하고, 건선 중증도에 대해 IGA 점수를 결정하며, 표적 병변을 홍반, 플라크 돌출 및 낙설에 대해 등급을 정함으로써 효능을 모니터링하였다.
- [0089] 기록 및 관찰된 유해 사건 ("AE")에 대한 정보를 각 방문 시에 얻었다. 모든 대상체에 대해 베이스라인, 제8주 (치료 종료) 및 제12주 (치료 중지-후 4주째의 추적 방문)에 약식 신체 검사를 수행하였다.
- [0090] 선택된 표적 병변에 대해 건선의 징후 (홍반, 플라크 돌출 및 낙설)를 표 4에 나타난 등급화 척도를 사용하여 평가하였다. 이들 징후의 개선은 연구 약물의 효능의 척도이다. 효능 평가는 치료 단계 동안의 2주, 4주, 6주 및 8주 및 12주 방문 (치료 후 4주째의 추적 방문) 시에 이루어졌다.
- [0091] 내약성은 선택된 국부 징후 및 증상 (가려움증, 건조증 및 작열감/자통)의 평가를 통해 평가하였다. 또한, 치료 부위는 각 방문 시에 유의한 공지된 약물-관련 유해 사건: 피부 위축, 튜살, 모세혈관확장증 및 모낭염의 존재 또는 부재에 대해 평가자에 의해 검사되었다.
- [0092] 4종의 연구 약물의 효능은 IGA 점수에 기초하여, 즉 IGA 건선 중증도 점수의 시간에 따른 개선에 기초하여 평가되었다.
- [0093] 임상 효능은 치료 성공인 대상체의 백분율에 기초하여 결정되었다.
- [0094] IDP-118 군을 각각의 다른 치료군: (1) HP 군, (2) Taz 군, 및 (3) 비히클 군과 비교하였다.
- [0095] 치료 성공으로 판단되기 위해서는, 대상체가 평가 시점에 IGA의 베이스라인으로부터의 2-등급 개선을 제시하고, "개선, 또는 거의 개선"의 IGA 점수를 가져야 했다. 이러한 표준에 의해 치료 성공을 달성하지 못한 대상체는 치료 실패로 간주되나, 이러한 대상체는 그들의 건선에 있어서 어느 정도의 개선을 경험했을 수도 있다.
- [0096] 결과
- [0097] 할로베타솔 프로피오네이트 0.01% 및 타자로텐 0.045%를 포함하는 IDP-118의 효능이 제시되고 논의된다.
- [0098] 임상 연구의 완료 후에 맹검 코드를 풀고 결과를 표로 제시하였다. 대상체가 치료 성공 또는 실패로서 카테고리화되는 이분법 IGA에 대한 데이터가 표 6에 제시된다.
- [0099] FDA에 의해 요구되는 바와 같이 성공은 IGA 점수의 베이스라인으로부터의 적어도 2-등급 개선 및 '개선' 또는 '거의 개선'에 해당되는 IGA 점수로서 규정되었다. 또한, 치료 성공을 달성한 대상체의 백분율에 기초하여 각각의 다른 치료군과 비교된 IDP-118의 통계적 분석이 표 7에 제시된다. P-값은 IDP-118을 비히클과 비교하고, IDP-118을 HP와 비교하며, IDP-118을 Taz와 비교하는 쌍별 시험을 사용하여 코크란-멘텔-헨젤 검정으로부터 얻었다. 제12주는 치료 종료 후 4주째의 추적 평가 시점이다.
- [0100] 표 6

[0101]

IGA 점수의 개선에 기초한 치료 성공 및 실패

이분법 IGA ^(a)	IDP-118 (N=59)	HP 0.01% (N=63)	Taz 0.045% (N=59)	비히클 (N=31)
제2주				
대상체 수	59	63	59	31
성공	7	3	1	0
실패	52	60	58	31
p-값 ^(b)		0.155	0.029	0.047
제4주				
대상체 수	59	63	59	31
성공	15	11	1	2
실패	44	52	58	29
p-값 ^(b)		0.285	<0.001	0.030
제6주				
대상체 수	59	63	59	31
성공	19	16	9	1
실패	40	47	50	30
p-값 ^(b)		0.408	0.031	0.002
제8주				
대상체 수	59	63	59	31
성공	31	21	11	3
실패	28	42	48	28
p-값 ^(b)		0.033	<0.001	<0.001
제12주				
대상체 수	55	62	47	29
성공	21	13	6	2
실패	34	49	41	27
p-값 ^(b)		0.042	0.004	0.002

^(a) 성공은 IGA 점수의 베이스라인으로부터의 적어도 2-등급 개선 및 '개선' 또는 '거의 개선'에 해당되는 IGA 점수로서 규정됨.

^(b) 코크란-멘텔-헨젤 검정으로부터의 p-값. IDP-118을 비히클과, 또한 IDP-118을 HP 또는 Taz와 비교하는 쌍별 시험을 수행함.

[0102]

표 7

[0103]

치료 성공을 달성한 대상체의 백분율

[0104]

기간	IDP-118	HP 0.01%	Taz 0.045%	비히클
제2주	11.9	4.8	1.7	0
제4주	25.4	17.5	1.7	6.5
제8주	52.5	33.3	18.6	9.7
제12주	38.2	21.0	12.8	6.9

[0105]

예측된 상가적 임상 효능과 비교된 실제 임상 효능 ("치료 성공"을 달성한 대상체의 백분율로서)이 표 8에 제시된다. 적극 치료군 (IDP-118, HP 및 Taz)에 대한 "치료 성공" 백분율은 순 치료 성공을 결정하기 위해 각각으로부터 실제 비히클 군 결과를 차감하여 비히클 효과에 대해 보정되고 치료된 대상체 수의 백분율로서 제시된다.

[0106]

[0107] 표 8

[0108] IDP-118, HP 및 Taz 군에 대한 비교 치료 성공률

기간	연구 동안 치료 성공을 달성한 환자의 대조군-조정 백분율			
	HP 실제	Taz 실제	HP + Taz 계산치	IDP-118 실제
제2주	4.8	1.7	6.5	11.9
제4주	11	-4.8	6.2	18.9
제8주	23.6	8.9	32.5	42.8

[0109]

[0110] IDP-118의 상승작용적 효과는 IDP-118의 임상 효능을, HP 및 Taz를 조합한 것의 예측된 효능과 비교함으로써 예시된다 (표 9 참조). 모든 평가 시점: 2주의 치료, 4주의 치료, 8주의 치료 및 8주의 치료 완료 후 4주 (제12주)에, IDP-118로 성공적으로 치료된 환자의 대조군-조정 백분율은 HP 및 Taz 단독으로 성공적으로 치료된 환자의 대조군-조정 백분율의 합계보다 컸다.

[0111] 표 9

[0112] 2주, 4주, 8주 및 12주째의 IDP-118의 상승작용적 임상 효능

기간	치료 성공을 달성한 환자의 퍼센트		실제 대 예상치의 비
	IDP-118 실제	HP+Taz 계산치	
제2주	11.9	6.5	1.8
제4주	18.9	6.2	3.0
제8주	42.8	32.5	1.3
제12주	31.3	20	1.6

[0113]

[0114] IDP-118의 효능을 홍반, 플라크 돌출 및 낙설을 성공적으로 해결하는 측면에서 HP (할로베타솔 프로피오네이트 0.01%), Taz (타자로텐 0.045%) 및 위약 (IDP-118의 비히클)의 효능과 비교하였다. 결과는 표 10-12에 제시된다. IDP-118에 대한 성공률이 HP의 성공률보다 높고, Taz 및 위약의 성공률보다 훨씬 높다. 이들 비교는 치료가 시작되기 전 베이스라인에서 확인되었던 표적 병변의 평가에 기반하여 이루어졌다.

[0115] 가려움증, 작열감 및 자통에 의해 나타내어지는 바와 같은, 유해 사건을 경험한 환자의 백분율은 HP 또는 Taz로 치료된 환자보다 IDP-118로 치료된 환자의 경우에 훨씬 낮다. 결과는 표 13에 제시된다.

표 10
시간 경과에 따른 홍반의 증증도

IDP-118	제2주 = 제4주					
	베이스라인	제2주	제4주	제6주	제8주	제12주
홍반						
대상체 수	59	59	59	59	59	55
0 - 없음	0.0%	0.0%	10.2%	6.8%	11.9%	16.4%
1 - 적소	0.0%	23.7%	32.2%	37.3%	44.1%	32.7%
2 - 경도	6.8%	37.3%	30.5%	35.6%	28.8%	32.7%
3 - 중증도	89.8%	39.0%	25.4%	18.6%	15.3%	18.2%
4 - 증증	3.4%	0.0%	1.7%	1.7%	0.0%	0.0%
HP 0.01%						
홍반						
대상체 수	63	63	63	63	63	62
0 - 없음	0.0%	3.2%	7.9%	12.7%	14.3%	11.3%
1 - 적소	0.0%	12.7%	33.3%	34.9%	33.3%	29.0%
2 - 경도	7.9%	38.1%	23.8%	27.0%	33.3%	22.6%
3 - 중증도	84.1%	44.4%	34.9%	25.4%	17.5%	33.9%
4 - 증증	7.9%	1.6%	0.0%	0.0%	1.6%	3.2%

표 10 (계속)

Taz 0.045%		베이스라인	제2주	제4주	제6주	제8주	제12주
홍반							
대상제 수		59	59	59	59	59	47
0 - 없음		0.0%	0.0%	3.4%	1.7%	1.7%	4.3%
1 - 최소		0.0%	5.1%	5.1%	20.3%	20.3%	25.5%
2 - 경도		8.5%	22.0%	42.4%	30.5%	32.2%	36.2%
3 - 중등도		81.4%	57.6%	37.3%	39.0%	37.3%	34.0%
4 - 중증		10.2%	15.3%	11.9%	8.5%	8.5%	0.0%
비히탈 (N=31)							
홍반							
대상제 수		31	31	31	31	31	29
0 - 개선했음		0.0%	0.0%	3.2%	0.0%	3.2%	0.0%
1 - 없음		0.0%	9.7%	6.5%	16.1%	9.7%	10.3%
2 - 최소		6.5%	25.8%	19.4%	12.9%	25.8%	34.5%
3 - 중등도		87.1%	58.1%	61.3%	67.7%	54.8%	51.7%
4 - 중증		6.5%	6.5%	9.7%	3.2%	6.5%	3.4%

표 11
시간 경과에 따른 폴리크 돌출 정도

IDP-118 폴리크 돌출 대상체 수	배이스라인					
	제2주	제4주	제6주	제8주	제12주	
0 - 없음	59 0.0%	59 10.2%	59 28.8%	59 33.9%	59 40.7%	55 32.7%
1 - 최소	0.0%	37.3%	32.2%	28.8%	32.2%	21.8%
2 - 정도	15.3%	35.6%	23.7%	23.7%	16.9%	30.9%
3 - 중등도	79.7%	15.3%	13.6%	13.6%	10.2%	12.7%
4 - 중증	5.1%	1.7%	1.7%	0.0%	0.0%	1.8%
HP 0.01%						
폴리크 돌출 대상체 수	63	63	63	63	63	62
0 - 없음	0.0%	9.5%	17.5%	20.6%	25.4%	22.6%
1 - 최소	0.0%	14.3%	17.5%	33.3%	33.3%	30.6%
2 - 정도	17.5%	27.0%	36.5%	27.0%	22.2%	21.0%
3 - 중등도	73.0%	44.4%	27.0%	17.5%	17.5%	22.6%
4 - 중증	9.5%	4.8%	1.6%	1.6%	1.6%	3.2%

표 11 (계속)

Taz 0.045%						
베이스라인						
제2주						
제4주						
제6주						
제8주						
제12주						
Taz 0.045%						
폴라크-물줄						
대상제 수						
0 - 없음	59	59	59	59	59	47
1 - 최소	0.0%	3.4%	3.4%	5.1%	5.1%	10.6%
2 - 경도	0.0%	10.2%	28.8%	44.1%	39.0%	23.4%
3 - 중도	10.2%	40.7%	35.6%	23.7%	30.5%	31.9%
4 - 중증	84.7%	42.4%	27.1%	23.7%	20.3%	31.9%
	5.1%	3.4%	5.1%	3.4%	5.1%	2.1%
비히클						
폴라크-물줄						
대상제 수						
0 - 개선	31	31	31	31	31	29
1 - 없음	0.0%	0.0%	3.2%	3.2%	6.5%	0.0%
2 - 최소	0.0%	6.5%	9.7%	3.2%	12.9%	17.2%
3 - 중도	12.9%	29.0%	22.6%	29.0%	19.4%	37.9%
4 - 중증	71.0%	61.3%	61.3%	61.3%	51.6%	34.5%
	16.1%	3.2%	3.2%	3.2%	9.7%	10.3%

표 12
시간 경과에 따른 낙설 정도

IDP-118						
낙설						
	베이스라인	제2주	제4주	제6주	제8주	제12주
대상체 수	59	59	59	59	59	55
0 - 없음	0.0%	6.8%	20.3%	20.3%	37.3%	29.1%
1 - 적소	0.0%	37.3%	39.0%	50.8%	35.6%	38.2%
2 - 경도	16.9%	33.9%	33.9%	25.4%	18.6%	21.8%
3 - 중등도	76.3%	20.3%	6.8%	3.4%	8.5%	10.9%
4 - 중증	6.8%	1.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
HP 0.01%						
낙설						
대상체 수	63	63	63	63	63	62
0 - 없음	0.0%	4.8%	17.5%	20.6%	30.2%	21.0%
1 - 적소	0.0%	22.2%	27.0%	33.3%	33.3%	30.6%
2 - 경도	15.9%	36.5%	36.5%	28.6%	22.2%	24.2%
3 - 중등도	73.0%	33.3%	17.5%	15.9%	12.7%	21.0%
4 - 중증	11.1%	3.2%	1.6%	1.6%	1.6%	3.2%

표 12 (계속)

Tax 0.045%		배이	스라인	제2주	제4주	제6주	제8주	제12주
낙설		59	59	59	59	59	59	47
대상채 수		0.0%	1.7%	0.0%	3.4%	1.7%	8.5%	
0 - 없음		0.0%	13.6%	23.7%	37.3%	37.3%	27.7%	
1 - 최소		27.1%	37.3%	40.7%	22.0%	22.0%	25.5%	
2 - 경도		62.7%	39.0%	30.5%	33.9%	35.6%	36.2%	
3 - 중등도		10.2%	8.5%	5.1%	3.4%	3.4%	2.1%	
4 - 중증								
비회전								
낙설		31	31	31	31	31	29	
대상채 수		0.0%	0.0%	3.2%	0.0%	12.9%	3.4%	
0 - 개선		0.0%	6.5%	19.4%	19.4%	16.1%	17.2%	
1 - 없음		16.1%	38.7%	25.8%	22.6%	25.8%	37.9%	
2 - 최소		67.7%	48.4%	41.9%	48.4%	38.7%	37.9%	
3 - 중등도		16.1%	6.5%	9.7%	9.7%	6.5%	3.4%	
4 - 중증								

표 13
시간 경과에 따른 국부 피부 반응 빈도

가려움증	베이스라인	제2주	제4주	제6주	제8주	제12주
IDP-118						
대상제 수	59	59	57	57	55	55
0 - 없음	35.6%	52.5%	50.9%	57.9%	63.6%	67.3%
1 - 경도	23.7%	33.9%	40.4%	35.1%	20.0%	25.5%
2 - 중등도	39.0%	11.9%)	8.8%	5.3%	12.7%	7.3%
3 - 중증	1.7%	1.7%	0.0%	1.8%)	3.6%	0.0%
HP 0.01%						
대상제 수	62	62	62	61	62	62
0 - 없음	32.3%	46.8%	58.1%	59.0%	72.6%	38.7%
1 - 경도	21.0%	30.6%	32.3%	31.1%	16.1%	30.6%
2 - 중등도	32.3%	19.4%	9.7%	9.8%	11.3%	21.0%
3 - 중증	14.5%	3.2%	0.0%	0.0%	0.0%	9.7%
Taz 0.45%						
대상제 수	58	57	48	49	47	47
0 - 없음	29.3%	35.1%	35.4%	32.7%	36.2%	46.8%
1 - 경도	22.4%	26.3%	31.3%	36.7%	34.0%	38.3%
2 - 중등도	41.4%	26.3%	27.1%	24.5%	23.4%	12.8%
3 - 중증	6.9%	12.3%	6.3%	6.1%	6.4%	2.1%
비허클						
대상제 수	31	31	31	31	30	29
0 - 없음	22.6%	35.5%	45.2%	38.7%	33.3%	48.3%
1 - 경도	29.0%	35.5%	25.8%	25.8%	33.3%	27.6%
2 - 중등도	38.7%	19.4%	16.1%	25.8%	23.3%	20.7%
3 - 중증	9.7%	9.7%	12.9%	9.7%	10.0%	3.4%

표 13 (계속)

작업권/자본	베이스라인	제2주	제4주	제6주	제8주	제12주
IDP-118						
대상체 수	59	59	57	57	55	55
0 - 없음	71.2%	79.7%	73.7%	77.2%	70.9%	89.1%
1 - 경도	10.2%	13.6%	15.8%	12.3%	21.8%	10.9%
2 - 중등도	18.6%	6.8%	10.5%	8.8%	7.3%	0.0%
3 - 중증	0.0%	0.0%	0.0%	1.8%	0.0%	0.0%
HP 0.01%						
대상체 수	62	62	62	61	62	62
0 - 없음	62.9%	77.4%	79.0%	88.5%	91.9%	83.9%
1 - 경도	11.3%	14.5%	16.1%	9.8%	6.5%	9.7%
2 - 중등도	19.4%	6.5%	4.8%	1.6%	1.6%	4.8%
3 - 중증	6.5%	1.6%	0.0%	0.0%	0.0%	1.6%
Taz 0.045%						
대상체 수	58	57	48	49	47	47
0 - 없음	72.4%	63.2%	64.6%	57.1%	68.1%	85.1%
1 - 경도	10.3%	17.5%	18.8%	30.6%	19.1%	10.6%
2 - 중등도	17.2%	12.3%	14.6%	8.2%	12.8%	4.3%
3 - 중증	0.0%	7.0%	2.1%	4.1%	0.0%	0.0%
비히클						
대상체 수	31	31	31	31	30	29
0 - 없음	54.8%	71.0%	74.2%	71.0%	76.7%	72.4%
1 - 경도	19.4%	19.4%	16.1%	22.6%	3.3%	6.9%
2 - 중등도	22.6%	6.5%	3.2%	3.2%	13.3%	17.2%
3 - 중증	3.2%	3.2%	6.5%	3.2%	6.7%	3.4%

IDP-118은 평가 시점에 IGA 점수의 베이스라인으로부터의 적어도 2-등급 개선 및 개선 또는 거의 개선의 점수로써 규정된, 치료 성공을 달성하는데 있어서 HP 0.01%, Taz 0.045% 또는 비히클보다 일관되게 효과적이었다. IDP-118은 치료 시작 후 2주 정도의 초기에도 비히클보다 통계적으로 유의한 우월성을 입증하였다. 제8주의 치료 종료 시에, IDP-118 군은 HP 군의 33.3%, Taz 군의 18.6% 및 비히클 군의 9.7%와 비교하여, 대상체의 52.5%가 치료 성공을 이루었다 (표 5 참조). IDP-118을 비히클 및 HP 0.01% 또는 Taz 0.045%와 비교하는 쌍별 시험은 제8주 (치료 종료) 및 제12주 (치료-후 4주째의 추적) 둘 다에서 통계적으로 유의한 치료군 차이를 제시하였다. 제8주에 치료 성공을 달성한 IDP-118 군의 대상체 중에서 과반수가 시험 물질의 매일 적용 완료 후 4주 정도 뒤인 제12주에 상태 (치료 성공)를 유지하였고, 이는 코르티코스테로이드 반동 효과의 부재를 입증한다.

각 방문 시에 IGA 점수의 베이스라인으로부터의 평균 절대 및 퍼센트 변화는 이분법 IGA의 결과와 일치하였다. 제8주에, 베이스라인 IGA 점수로부터의 평균 변화는 HP 군의 -1.24, Taz 군의 -0.64 및 비히클 군의 -0.42와 비교하여, IDP-118 군에서는 -1.42였다.

조성물을 매일 적용하는 8주 기간 또는 4주의 의약-부재 추적 기간 동안에 IDP-118로 치료된 환자 누구에게도 심각한 유해 반응이 기록되지 않았다.

- [0127] 또 다른 측면에서, 본 발명은 건선을 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 건선을 앓고 있는 대상체의 신체 이환 부위에 본원에 개시된 바와 같은 본 발명의 조성물 중 어느 하나를, 이러한 건선을 치료하기에 충분한 시간 기간 동안 1일 1회 이상 국소로 적용하는 것을 포함한다. 예를 들어, 이러한 시간 기간은 필요에 따라 1 내지 30 일 또는 그 초과일 수 있다. 예를 들어, 이러한 시간 기간은 필요에 따라 1주, 2주, 4주, 8주, 12주 또는 그 초과일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 7-14일 동안 신체 이환 부위에 국소로 1일 1회 적용된다. 대안적으로, 조성물은 7-14일 동안 1일 2 또는 3회 적용될 수 있다. 대안적으로, 조성물은 1주 내지 6개월 동안 1일 1회 적용될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 2주, 4주, 8주 또는 12주 동안 1일 1회 적용될 수 있다. 한 실시양태에서, 치료는 연장된 치료 기간 후 또 다른 연장된 치료 기간 동안 치료가 재개되기 전에 1-7일 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일) 동안 중단될 수 있다. 이러한 연장된 기간은 또 다른 치료가 필요하거나 또는 요망되기 전 7일, 7-14일, 7-21일, 7-30일 또는 그 초과일 수 있다.
- [0128] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (a) 할로베타솔 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르; 및 (b) 타자로텐 또는 제약상 허용되는 타자로텐산 염 또는 에스테르의 조합을 포함하는 제약 조성물로 건선을 국소로 치료하는 방법을 제공하며; 여기서 (a) 할로베타솔 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르; 및 (b) 타자로텐 또는 제약상 허용되는 타자로텐산 염 또는 에스테르는 각각 조성물의 중량을 기준으로 하여 0.05% 미만의 포지티브 농도로 조성물에 존재하고; 여기서 조합의 임상 효능은 단독으로 사용될 경우의 동일한 농도에서의 할로베타솔 성분 또는 타자로텐 성분의 효능보다 크다.
- [0129] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (a) 할로베타솔 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르; 및 (b) 타자로텐 또는 제약상 허용되는 타자로텐산 염 또는 에스테르의 조합을 포함하는 제약 조성물로 건선을 국소로 치료하는 방법을 제공하며; 여기서 (a) 할로베타솔 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르; 및 (b) 타자로텐 또는 제약상 허용되는 타자로텐산 염 또는 에스테르는 각각 조성물의 중량을 기준으로 하여 0.05% 미만의 포지티브 농도로 조성물에 존재하고; 여기서 조합의 임상 성공률은 단독으로 사용된 동일한 농도에서의 할로베타솔 성분의 임상 성공률과 동일한 농도에서 단독으로 사용된 타자로텐 성분의 임상 성공률을 더한 것과 비교하여 상승작용적이다.
- [0130] 또 다른 측면에서, 본 발명은 건선을 치료하기 위한 (a) 할로베타솔 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르; 및 (b) 타자로텐 또는 제약상 허용되는 타자로텐산 염 또는 그의 에스테르의 조합을 포함하는 국소 제약 조성물 및 그를 사용하는 방법을 제공하며; 여기서 제약 조성물은 크림, 로션, 연고, 겔, 샴푸, 현탁액, 페이스트, 플라스터, 폼, 스프레이 또는 용액이다. 이들 유형 중 일부 제제의 예측 실시예가 표 14에 예시된다.
- [0131] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (a) 할로베타솔 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르; 및 (b) 타자로텐 또는 제약상 허용되는 타자로텐산 염 또는 에스테르의 조합을 포함하는 제약 조성물로 건선을 국소로 치료하는 방법을 제공하며; 여기서 조성물은 적어도 4주, 예컨대 6주 또는 8주 동안 1일 1회 적용된다.
- [0132] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (a) 할로베타솔 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르; 및 (b) 타자로텐 또는 제약상 허용되는 타자로텐산 염 또는 에스테르의 조합을 포함하는 제약 조성물로 건선을 국소로 치료하는 방법을 제공하며; 여기서 조성물은 임의의 심각한 유해 사건 (부작용) 없이 2주를 초과하여, 예컨대 4주, 6주 또는 8주 동안 1일 1회 적용된다.
- [0133] 또 다른 측면에서, 본원에 개시된 임의의 방법에 사용될 수 있는 본 발명의 조성물은 용액, 스프레이, 밀크, 폼 또는 연고의 형태일 수 있다. 이들 조성물의 비제한적 예가 표 14에 제시된다.

표 14

본 발명의 조성물의 다양한 투여 형태의 예

성분	용액	스프레이	밀크	폼	연고
	농도 (중량%)				
코르티코스테로이드	0.001-0.049	0.001-0.049	0.001-0.049	0.001-0.049	0.001-0.049
타자로텐 또는 타자로텐산	0.01-0.049	0.01-0.049	0.01-0.049	0.01-0.049	0.01-0.049
합습제	0 - 15.0	0 - 15.0	0 - 15.0	0 - 15.0	---
항미생물 보존제	0.01-0.4	0.01-0.4	0.01-0.4	0.01-0.4	---
킬레이트화제	0.02 - 0.1	0.02 - 0.1	0.02 - 0.1	0.02 - 0.1	---
에틸렌글리콜/진지성 용매	100이 되는 중분량	0.5 - 50.0	0.5 - 50.0	0.5 - 50.0	0.5 - 50.0
취발성 용매	---	100이 되는 중분량	---	---	---
비-이온성 폴리에틸렌화 화합물	---	---	---	---	---
비-이온성 소르비탄 화합물	---	---	0.5 - 5.0	---	0.5 - 5.0
폴리옥시에틸렌 지방 에테르	---	---	---	0.5 - 10.0	---
지방 알콜	---	---	---	1 - 8.0	1.0 - 10.0
페트롤라툼	---	---	---	---	중분량
제약 보조제 (pH 조정)	---	---	0.1 - 5.0	0.1 - 5.0	---
정제수	---	---	100이 되는 중분량	100이 되는 중분량	---

[0134] 또 다른 측면에서, 본 발명의 조성물은 건선의 또 다른 치료 방법, 예컨대 광선요법 (예를 들어, 자외선)과 함께 사용될 수 있다.

[0135] 또 다른 측면에서, 본 발명의 조성물은 건선을 치료하기 위한 또 다른 의약과 함께 사용될 수 있다. 이러한 다른 의약은 항-TNF- α 작용제 (예를 들어, 인플릭시맙, 에타네르셉트, 아달리무맙 또는 골리무맙), Th17/IL-23 축 표적 작용제 (예를 들어, 우스테키누맙 또는 브리아키누맙), 단백질 키나제 C 억제제 (예를 들어, AEB071), 미토겐-활성화 단백질 키나제 억제제 (예를 들어, BMS-582949), FMS-유사 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, 레스타우르티닙), 야누스 키나제 억제제 토파시티닙, ASP-015K 또는 INCB018424), 포스포디에스테라제 4 억제제 (예를 들어, 아프레밀라스트, AN2728 또는 MK0873), 신경 성장 인자 억제제 (예를 들어, CF101), 항-플레이트 작용제 (예를 들어, 메토크세이트, 아미노프테린 또는 BCX-4208), 칼시뉴린 억제제 (예를 들어, 시클로스포린), 항혈관신생제 (예를 들어, 항-VEGF 항체 또는 가용성 VEGFR), 또는 비타민 D 유사체 또는 유도체일 수 있다. 이러한 다른 의약은 실질적으로 동시에 또는 상이한 시점에 환자에게 투여될 수 있다. 이러한 다른 의약은 국소로, 경구로, 또는 주사 또는 주입에 의해 투여될 수 있다.

[0137] 본 개시내용이 수많은 예시적 실시양태를 제시하며 기재하였지만, 기저를 이루는 본 발명의 개념의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 다양한 추가의 변형이 있을 수 있으며, 이들은 본원에 제시되고 기재된 특정한 조성물, 공정, 방법 또는 구조로 제한되지 않는다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.