



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년04월29일  
(11) 등록번호 10-2106230  
(24) 등록일자 2020년04월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/69 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01) A61K 47/06 (2017.01)  
A61K 47/10 (2017.01) A61K 47/18 (2017.01)  
A61K 9/06 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)  
A61P 17/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 9/0014 (2013.01)  
A61K 31/69 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7018210
- (22) 출원일자(국제) 2016년11월23일  
심사청구일자 2018년06월27일
- (85) 번역문제출일자 2018년06월27일
- (65) 공개번호 10-2018-0083935
- (43) 공개일자 2018년07월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2016/057073
- (87) 국제공개번호 WO 2017/093857  
국제공개일자 2017년06월08일
- (30) 우선권주장  
62/260,716 2015년11월30일 미국(US)  
62/420,987 2016년11월11일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
KR1020150065941 A\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
아나코르 파마슈티칼스 인코포레이티드  
미국 10017 뉴욕주 뉴욕 이스트 포티세컨드 스트리트 235
- (72) 발명자  
코로나도, 디나 진  
미국 94526 캘리포니아주 덴빌 에딘버러 서클 170  
임베르트, 델핀 캐롤린  
미국 95014 캘리포니아주 쿠퍼티노 하이애니스포트 드라이브 8107  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 **염증성-관련 상태를 치료하기 위한 국소 제약 제제**

**(57) 요약**

국소 제약 제제, 및 이들 제제를 사용하여 염증성 상태를 치료하는 방법이 개시된다.

(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)  
*A61K 47/06* (2013.01)  
*A61K 47/10* (2013.01)  
*A61K 47/183* (2013.01)  
*A61K 9/06* (2013.01)  
*A61P 17/00* (2018.01)  
*A61P 17/06* (2018.01)  
*A61K 2300/00* (2013.01)

(72) 발명자

**리, 찰스 에드워드**

미국 94587 캘리포니아주 유니온 시티 메달리온 드  
라이브 2452

**머천트, 데알**

미국 95014 캘리포니아주 쿠파티노 시더 트리 레인  
20125

---

**엡, 실비아 자렐라**

미국 95035 캘리포니아주 밀피타스 쉬머 코트 272

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

- a) 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤족사보롤, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물;
  - b) 5% (w/w) 내지 15% (w/w) 프로필렌 글리콜;
  - c) 부틸화 히드록시톨루엔;
  - d) 에테데이트 칼슘 디소듐;
  - e) 모노 및 디- 글리세리드;
  - f) 파라핀 왁스; 및
  - g) 백색 페트롤라툼
- 을 포함하는 국소 제약 제제.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

- a) 0.1% (w/w) 내지 2% (w/w) 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤족사보롤 또는 그의 제약상 허용되는 염;
  - b) 6% (w/w) 내지 10% (w/w) 프로필렌 글리콜 USP;
  - c) 0.1% (w/w) 부틸화 히드록시톨루엔;
  - d) 0.0035% (w/w) 에테데이트 칼슘 디소듐;
  - e) 7% (w/w) 모노 및 디- 글리세리드 NF;
  - f) 5% (w/w) 파라핀 왁스; 및
  - g) 76.8965% (w/w) 백색 페트롤라툼
- 을 포함하는 국소 제약 제제.

#### 청구항 3

제2항에 있어서,

- a) 2% (w/w) 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤족사보롤 또는 그의 제약상 허용되는 염;
  - b) 9% (w/w) 프로필렌 글리콜 USP;
  - c) 0.1% (w/w) 부틸화 히드록시톨루엔;
  - d) 0.0035% (w/w) 에테데이트 칼슘 디소듐;
  - e) 7% (w/w) 모노 및 디- 글리세리드 NF, 여기서 40% (w/w) 내지 55% (w/w)는 상기 모노글리세리드임;
  - f) 5% (w/w) 파라핀 왁스; 및
  - g) 76.8965% (w/w)의 백색 페트롤라툼
- 으로 이루어진 국소 제약 제제.

#### 청구항 4

세포를 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 국소 제약 제제와 접촉시키는 것을 포함하는, 시토카인, 케모카인,

또는 시토카인 및 케모카인 둘 다의 방출을 감소시키는 시험관내 방법.

**청구항 5**

동물에서 염증성 상태를 치료하기 위한 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 국소 제약 제제.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 염증성 상태는 건선인 국소 제약 제제.

**청구항 7**

제5항에 있어서, 염증성 상태는 아토피성 피부염인 국소 제약 제제.

**청구항 8**

인간에서 아토피성 피부염을 치료하기 위한 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 국소 제약 제제.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 1일 2회 기준으로 인간의 이환 부위에 제약 제제가 투여되는 국소 제약 제제.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 28일의 기간에 걸쳐 투여되는 국소 제약 제제.

**청구항 11**

제8항에 있어서, 제약 제제와 조합하여 투여되는 제2 활성제를 추가로 포함하는 국소 제약 제제.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 제2 활성제가 JAK 키나제 억제제, 토포시티닙, JTE-052, 바리시티닙 또는 우파다시티닙인 국소 제약 제제.

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

**청구항 30**

삭제

**청구항 31**

삭제

**청구항 32**

삭제

**청구항 33**

삭제

**청구항 34**

삭제

**청구항 35**

삭제

**청구항 36**

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

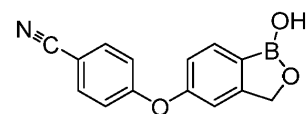
**발명의 설명**

**기술 분야**

**배경 기술**

[0001] 염증성-관련 상태, 예컨대 아토피성 피부염 및/또는 건선의 치료에 유용한 국소 제약 제제는 관련 기술 분야에 공지되어 있다. 보다 신속하게 상태 증상을 감소시키고/거나, 상태의 기저 원인을 해결하는 국소 제약 제제는 관련 기술분야에서 상당한 발전일 것이다.

[0002] 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤조사보롤



[0003] 은 경도 내지 중증도 아토피성 피부염 및 건선을 포함하여, 염증성 피부 질환의 치료에 유용한 비-스테로이드성 PDE4 억제제이다. 크리사보롤 (상표명)은 2% 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤조사보롤이고, 이는 2세 이상의 환자를 위한 경도 내지 중증도 아토피성 피부염 (AD)에 대한 제1 국소 연고 PDE4 억제제이고, 약 28일 내지 최대 추가의 48주 동안 이환 부위에서의 1일 2회 적용이 권장된다.

[0005] 미국 특허 번호 8,039,451, 8,168,614, 8,501,712는 화합물 및 그의 다양한 치료 방법을 포함한다. 본원에 인용된 모든 참고문헌은 모든 목적을 위해 그 전문이 포함된다.

[0006] 크리사보롤의 제제 개발은 1상 및 2상 임상 연구를 위한 연고 및 크림 제제로 시작하였다. 연고 제제가 부분적으로 연고의 유익한 연화 특성으로 인해, 염증성 피부 질환의 치료에 대해 바람직하다고 판단되었다. 초기 제제는 크리사보롤의 부분 현탁액으로 이루어졌으나, 화학적 및 물리적 안정성 이슈가 문제되어 상이한 접근법을 요구하였다.

[0007] 본 발명은 크리사보롤, 크리사보롤과 다른 활성제의 조합물을 함유하는 제약 조성물 및 그를 사용하는 방법에 관한 것이다.

**발명의 내용**

[0008] 제1 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 국소 제약 제제를 제공한다.

[0009] a) 염증성-관련 상태를 치료하는 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물;

[0010] b) 약 5% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 프로필렌 글리콜; 및

[0011] c) 페트롤라툼.

[0012] 제2 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 국소 제약 제제를 제공하며:

[0013] a) 약 5% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 프로필렌 글리콜;

[0014] b) 페트롤라툼;

[0015] c) 항산화제;

[0016] d) 안정화제;

[0017] e) 유희제; 및

[0018] f) 강화제,

[0019] 여기서 국소 제약 제제는 활성제인 크리사보롤을 포함한다.

[0020] 본 발명은 추가의 국소 제약 제제뿐만 아니라 그의 용도 및 생산을 위한 방법 및 그의 조합을 제공한다.

[0021] 본 발명은 또한 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤조사보롤의 결정질 형태 또는 비-결정질 형태에 관한 것이다. 본 발명은 또한 결정질 형태 또는 비결정질 형태를 포함하는 제약 조성물, 및 그러한 형태를 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 다양한 질환의 국소 치료에서 결정질 형태 또는 비결정질 형태의 용도에 관한 것이다.

[0022] 본 발명은 또한 아토피성 피부염의 치료를 위한 활성 성분의 조합을 고려한다.

**도면의 간단한 설명**

[0023] 도 1: 물리적으로 분리되는 물질의 부피를 계산하기 위한 방정식.

도 2: 크리사보롤 형태 1의 분말 X-선 스펙트럼.

도 3: 크리사보롤 형태 1 (흑색), 2 (적색) & 3 (청색)의 분말 X-선 스펙트럼.

도 4: 형태 1과 중첩된 크리사보롤 약물 제품 위약 로트의 분말 X-선 스펙트럼.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0024] I. 정의 및 약어

[0025] 본원에 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 복수 지시대상을 포함한다. 예를 들어, "활성제"에 대한 언급은 단일 활성제뿐만 아니라 2개 이상의 상이한 활성제의 조합을 포함한다. 본 발명의 교시는 본원에 개시된 특정 투여 형태, 담체 등으로 제한되지 않으며, 그러한 것들은 달라질 수 있다.

[0026] 본원에 사용된 약어는 일반적으로 화학 및 생물학 분야 내에서의 그의 통상적인 의미를 갖는다.

[0027] II. 서론

[0028] 본 발명은 국소 제약 제제에 관한 것이다. 이들 제제는 염증성-관련 상태의 치료에 유용할 수 있다. 한 측면에서, 제제는 활성제를 함유한다. 또 다른 측면에서, 제제는 활성제를 함유하지 않는다. 이들 제제는 아토피성 피부염 및/또는 건선의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

[0029] IIa. 국소 제약 제제

- [0030] 제1 측면에서, 본 발명은 a) 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물; b) 약 5% (w/w) 내지 약 15% (w/w)의 용매; 및 c) 베이스를 포함한다. 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 추가로 포함한다. 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 약 0.1% (w/w) 이하의 물을 추가로 포함한다. 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 약 0.01% (w/w) 이하의 물을 추가로 포함한다.
- [0031] 예시적 실시양태에서, 제약 제제의 모든 성분은 제약상 허용된다.
- [0032] II. a. i. 활성제
- [0033] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 활성 제약 성분 ("활성제")을 포함한다. 예시적 실시양태에서, 활성제는 항염증제이다. 예시적 실시양태에서, 활성제는 항소양제이다. 예시적 실시양태에서, 활성제는 아토피성 피부염을 치료한다. 예시적 실시양태에서, 활성제는 건선을 치료한다. 예시적 실시양태에서, 활성제는 본원에 기재된 화합물이다. 예시적 실시양태에서, 활성제는 벤족사보롤이다.
- [0034] 예시적 실시양태에서, 활성제는 PCT/US07/062350; 11/676,120 (현재 8,168,614); 60/823,888; 60/774,532; PCT/US09/036250; 12/399,015 (현재 8,039,450); 61/148,731; 61/143,700; 61/110,903; 61/105,990; 61/094,406; 61/052,637; 61/034,371; PCT/US11/022780; 13/015,487 (현재 8,716,478); 61/298,860; 61/354,187; 61/368,211; PCT/US14/056800; 및 61/881,343에 개시되며, 각각의 내용이 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다. 예시적 실시양태에서, 활성제는 5-(3,4-디시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤족사보롤, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이다. 예시적 실시양태에서, 활성제는 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤족사보롤로도 공지된 크리사보롤, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이다. 예시적 실시양태에서, 활성제는 5-(3-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤족사보롤, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이다. 예시적 실시양태에서, 활성제는 5-(2-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤족사보롤, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물이다.
- [0035] 예시적 실시양태에서, 활성 성분은 스테로이드이다. 예시적 실시양태에서, 활성 성분은 피메크롤리무스 또는 타자로텐 또는 타크롤리무스 또는 트리암시놀론 또는 칼시트리올 또는 칼시포트리엔 또는 베타메타손 또는 클로바트솔 또는 할로베타솔 또는 디플로라손 또는 모메타손이다.
- [0036] 예시적 실시양태에서, 활성제는 약 0.1% 내지 약 3.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 활성제는 약 0.1% 내지 약 2.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 활성제는 약 0.1% 내지 약 1.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 활성제는 약 1.0% 내지 약 2.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 활성제는 약 1.5% 내지 약 2.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 활성제는 약 1.5% 내지 약 2.5% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 활성제는 약 1.0% 내지 약 3.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 활성제는 약 2.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 활성제는 2.0% (w/w)의 농도로 존재한다.
- [0037] 예시적 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 활성제 또는 그의 염, 수화물 또는 용매화물 또는 그의 조합을 제공한다. 예시적 실시양태는 아토피성 피부염 또는 건선의 치료를 위한 1종의 활성제로서의 크리사보롤 및 제 2 활성제의 조합이다. 조합은 2종의 활성 성분의 혼합물 또는 공-제제로 이루어질 수 있다. 대안적으로, 조합은 1종의 활성제가 1개의 챔버에 있고 또 다른 활성 성분이 제 2 챔버에 있는 분배기에 패키징될 수 있으나, 분배 시 2종의 활성제는 조합물의 투여가 한 번의 적용으로 일어날 수 있도록 함께 동시에 전달된다. 대안적으로, 제 2 활성제가 경구로 또는 국소로 투여될 수 있는 경우에 활성제는 다른 활성제와 개별적으로 투여될 수 있다.
- [0038] 크리사보롤과 조합하여 고려되는 제2 활성제의 예는 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:
- [0039] 국소 코르티코스테로이드 예컨대 플루오시노니드, 데스옥시메타손, 모메타손, 트리암시놀론, 베타메타손, 알클로메타손, 데소니드, 히드로코르티손 및 마프라코라트;
- [0040] 국소 칼시뉴린 억제제 예컨대 타크롤리무스, 피메크롤리무스 및 시클로스포린;
- [0041] PDE4 억제제 예컨대 아프레밀라스트, E-6005, OPA-15406, LEO 29102, DRM02 및 로플루밀라스트의 국소 제제;
- [0042] JAK 키나제 억제제 예컨대 토파시티닙, JTE-052, 바리시티닙 및 우파다시티닙의 국소 제제;
- [0043] 국소 비-스테로이드성 항염증제 예컨대 WBI-1001 및 MRX-6;

- [0044] 국소 ROR 작용제 예컨대 GSK2981278;
- [0045] 주사가능한 항- IL4, IL-31, IL-22, IL-33, IL-12, IL-23, IL-17, IgE, IL-4 치료 예컨대 두필루맵, 레브리키주맙, 네모리주맙, 트랄로키누맙, 에타네르셉트, 아달리무맙, 인플릭시맙, 우스테키누맙, 세쿠키누맙, 오마주맙, CIM-331;
- [0046] 비타민 D 유사체 예컨대 칼시포트리엔;
- [0047] 경구 레티노산 유도체 예컨대 알리트레티노인;
- [0048] 경구 간 X 수용체 (LXR) 선택적 효능제 예컨대 VTP-38543;
- [0049] 경구 H4 수용체 길항제 예컨대 ZPL-389;
- [0050] 경구 NK1 수용체 길항제 예컨대 아프레피탄트 및 트라디피탄트;
- [0051] 경구 CRTH2 수용체 길항제 예컨대 페비피프란트 및 OC-459;
- [0052] 경구 키마제 억제제 예컨대 SUN 13834;
- [0053] 경구 GATA-3 억제제 예컨대 SB-011;
- [0054] 경구 ROR 역 효능제 예컨대 VTP-43742, ARN6039, TAK-828 및 JTE-451;
- [0055] 경구 JAK 억제제; JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2의 억제제를 포함, 예컨대 PF-04965842, PF-06651600 및 PF-06700841;
- [0056] 경구 PDE 작용제 예컨대 아프레밀라스트, 로플루밀라스트 및 이부딜라스트;
- [0057] 경구 IRAK4 억제제 예컨대 PF-06650833;
- [0058] 주사가능한 aTNF 억제제 예컨대 인플릭시맙, 아달리무맙, 골리무맙 및 세르톨리주맙 페골;
- [0059] 주사가능한 갈렉틴-3 억제제 예컨대 GR-MD-02.
- [0060] 예시적 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 활성제 또는 그의 염, 수화물 또는 용매화물을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 활성제 또는 그의 염을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 염은 제약상 허용되는 염이다. 예시적 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 활성제 또는 그의 수화물을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 활성제 또는 그의 용매화물을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 활성제 또는 그의 전구약물을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 활성제를 제공한다. 예시적 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 활성제의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 활성제의 수화물을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 활성제의 용매화물을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 활성제의 전구약물을 제공한다.
- [0061] II. a. ii. 용매
- [0062] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 용매를 포함한다. 예시적 실시양태에서, 용매는 알킬렌 글리콜이다. 예시적 실시양태에서, 용매는 프로필렌 글리콜이다. 예시적 실시양태에서, 용매는 프로필렌 글리콜 USP이다. 예시적 실시양태에서, 용매는 부틸렌 글리콜이다.
- [0063] 예시적 실시양태에서, 용매는 약 5.0% (w/w) 내지 약 15.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 용매는 약 6.0% (w/w) 내지 약 10.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 용매는 약 6.5% (w/w) 내지 약 11.5% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 용매는 약 7.0% (w/w) 내지 약 11.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 용매는 약 7.5% (w/w) 내지 약 10.5% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 용매는 약 7.5% (w/w) 내지 약 9.5% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 용매는 약 8.5% (w/w) 내지 약 9.5% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 용매는 약 8.0% (w/w) 내지 약 10.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 용매는 약 9.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 용매는 9.0% (w/w)의 농도로 존재한다.
- [0064] II. a. iii. 베이스
- [0065] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 연고 베이스를 포함한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 연고 베이스

이다. 예시적 실시양태에서, 연고 베이스는 백색 페트롤라툼이다. 예시적 실시양태에서, 연고 베이스는 백색 페트롤라툼 USP이다. 예시적 실시양태에서, 연고 베이스는 미네랄 젤리 또는 석유 젤리 또는 황색 페트롤라툼 또는 황색 연질 파라핀 또는 황색 석유 젤리 또는 백색 페트롤라툼 젤리 또는 백색 연질 파라핀이다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 미네랄 오일 또는 경질 미네랄 오일 또는 파라핀 또는 라놀린 알콜이다.

[0066] 국소 제약 제제 중 베이스의 양은 다른 성분의 양에 따라 달라질 것이다. 목적하는 국소 제약 제제 중 다른 성분의 보다 적은 양을 보상하기 위해 보다 많은 베이스가 첨가될 수 있다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 충분한 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 65% (w/w) 내지 약 90% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 65% (w/w) 내지 약 85% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 67.955% (w/w) 내지 약 89.8999% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 50% (w/w) 내지 약 60% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 60% (w/w) 내지 약 70% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 70% (w/w) 내지 약 80% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 72% (w/w) 내지 약 82% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 74% (w/w) 내지 약 81% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 78% (w/w) 내지 약 82% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 75% (w/w) 내지 약 80% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 75% (w/w) 내지 약 79% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 76% (w/w) 내지 약 79% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 76% (w/w) 내지 약 77% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 76.8% (w/w) 내지 약 77% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 78% (w/w) 내지 약 79% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 76.8% (w/w) 내지 약 76.9% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 76.89% (w/w) 내지 약 76.9% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 76.80% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 76.855% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 76.8965% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 76.8976% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 76.981% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 76.90% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 78.89% (w/w) 내지 약 78.9% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 78.80% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 78.855% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 78.8965% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 78.8976% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 78.981% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 베이스는 약 78.90% (w/w)의 농도로 존재한다.

[0067] 국소 제약 제제를 위한 임의적인 성분

[0068] II. a. iv. 향산화제

[0069] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 향산화제를 추가로 포함한다. 예시적 실시양태에서, 향산화제는 부틸화 히드록시톨루엔, 아스코르브산, 아스코르브산 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 2,4,5-트리히드록시부티로페논, 4-히드록시메틸-2,6-디-tert-부틸페놀, 에리토르브산, 구아이악 검, 프로필 갈레이트, 티오디프로피온산, 디라우릴 티오디프로피오네이트, tert-부틸히드로퀴논 및 토코페롤 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 또는 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예시적 실시양태에서, 향산화제는 부틸화 히드록시톨루엔이다. 예시적 실시양태에서, 향산화제는 부틸화 히드록시톨루엔 NF이다.

[0070] 예시적 실시양태에서, 향산화제는 약 0.01% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 향산화제는 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.5% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 향산화제는 약 0.05% (w/w) 내지 약 0.5% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 향산화제는 약 0.05% (w/w) 내지 약 0.4% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 향산화제는 약 0.05% (w/w) 내지 약 0.3% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 향산화제는 약 0.07% (w/w) 내지 약 0.2% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 향산화제는 약 0.05% (w/w) 내지 약 0.15% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 향산화제는 약 0.1% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 향산화제는 0.1% (w/w)의 농도로 존재한다.

[0071] II. a. v. 안정화제

[0072] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 안정화제를 추가로 포함한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

트라아세트산의 제약상 허용되는 염이고 이 염은 나트륨 염 또는 칼륨 염 또는 칼슘 염 또는 그의 조합이다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 에틸렌디아민테트라아세트산의 제약상 허용되는 염이고 이 염은 나트륨 염 또는 칼슘 염 또는 그의 조합이다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 에테레이트 칼슘 디소듐이다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 에테레이트 칼슘 디소듐 USP이다.

[0073] 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.000010% (w/w) 내지 약 0.0450% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0010% (w/w) 내지 약 0.0450% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0010% (w/w) 내지 약 0.0400% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0010% (w/w) 내지 약 0.0350% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0010% (w/w) 내지 약 0.0300% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0010% (w/w) 내지 약 0.0250% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0010% (w/w) 내지 약 0.0200% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0010% (w/w) 내지 약 0.0150% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.00010% (w/w) 내지 약 0.0100% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0010% (w/w) 내지 약 0.0090% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.000010% (w/w) 내지 약 0.0100% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0010% (w/w) 내지 약 0.0100% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0020% (w/w) 내지 약 0.0100% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0024% (w/w) 내지 약 0.0100% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0024% (w/w) 내지 약 0.0090% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0035% (w/w) 내지 약 0.0100% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0035% (w/w) 내지 약 0.0090% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0010% (w/w) 내지 약 0.0080% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0010% (w/w) 내지 약 0.0060% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0010% (w/w) 내지 약 0.0050% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0020% (w/w) 내지 약 0.0060% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0015% (w/w) 내지 약 0.0045% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0025% (w/w) 내지 약 0.0045% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0030% (w/w) 내지 약 0.0040% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 약 0.0035% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 안정화제는 0.0035% (w/w)의 농도로 존재한다.

[0074] II. a. vi. 유화제

[0075] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 유화제를 추가로 포함한다. 예시적 실시양태에서, 유화제는 글리세리드 블렌드이다. 예시적 실시양태에서, 유화제는 글리세리드 블렌드이며, 글리세리드 블렌드는 모노글리세리드 및 디글리세리드를 포함한다. 예시적 실시양태에서, 유화제는 글리세리드 블렌드이며, 글리세리드 블렌드는 모노글리세리드, 디글리세리드 및 트리글리세리드를 포함한다. 예시적 실시양태에서, 유화제는 글리세리드 블렌드이며, 글리세리드 블렌드는 모노글리세리드 및 디글리세리드를 포함하고, 여기서 글리세리드 블렌드의 약 40% (w/w) 내지 약 55% (w/w)는 모노글리세리드이다. 예시적 실시양태에서, 유화제는 글리세리드 블렌드이고, 글리세리드 블렌드는 모노글리세리드, 디글리세리드 및 트리글리세리드를 포함하며, 여기서 글리세리드 블렌드의 약 40% (w/w) 내지 약 55% (w/w)는 모노글리세리드이다. 예시적 실시양태에서, 유화제는 글리세리드 블렌드이며, 여기서 글리세리드 블렌드는 모노- 및 디-글리세리드 NF이다.

[0076] 예시적 실시양태에서, 모노글리세리드는 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노팔미테이트, 글리세릴 모노올레에이트 또는 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예시적 실시양태에서, 모노글리세리드는 장쇄, 포화 또는 불포화 지방산의 모노글리세릴 에스테르이다. 예시적 실시양태에서, 모노글리세리드는 알파-모노글리세리드이다. 예시적 실시양태에서, 디글리세리드는 장쇄, 포화 또는 불포화 지방산의 디글리세릴 에스테르이다.

[0077] 예시적 실시양태에서, 글리세리드 블렌드는 약 3.0% (w/w) 내지 약 10.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 글리세리드 블렌드는 약 5.0% (w/w) 내지 약 10.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 글리세리드 블렌드는 약 6.0% (w/w) 내지 약 9.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 글리세리드 블렌드는 약 5.0% (w/w) 내지 약 8.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 글리세리드 블렌드는 약 6.0% (w/w) 내지 약 8.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 글리세리드 블렌드는 약 6.5% (w/w) 내지 약 7.5% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 글리세리드 블렌드는 약 7.0% (w/w)

w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 글리세리드 블렌드는 7.0% (w/w)의 농도로 존재한다.

- [0078] II. a. vii. 강화제
- [0079] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 강화제를 추가로 포함한다. 예시적 실시양태에서, 강화제는 왁스이다. 예시적 실시양태에서, 강화제는 왁스이고 왁스는 밀랍, 파라핀 왁스 및 스퍼마세티 왁스로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예시적 실시양태에서, 강화제는 파라핀 왁스이다. 예시적 실시양태에서, 강화제는 파라핀 왁스 NF이다.
- [0080] 예시적 실시양태에서, 강화제는 약 2.0% (w/w) 내지 약 6.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 강화제는 약 2.0% (w/w) 내지 약 8.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 강화제는 약 3.0% (w/w) 내지 약 5.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 강화제는 약 4.0% (w/w) 내지 약 6.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 강화제는 약 4.0% (w/w) 내지 약 5.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 강화제는 약 4.5% (w/w) 내지 약 5.5% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 강화제는 약 5.0% (w/w)의 농도로 존재한다. 예시적 실시양태에서, 강화제는 5.0% (w/w)의 농도로 존재한다.
- [0081] 구체적인 국소 제약 제제
- [0082] II. a. viii.
- [0083] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기를 포함하며:
- [0084] a) 아토피성 피부염 및/또는 건선을 치료하는 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물;
- [0085] b) 약 5% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 프로필렌 글리콜; 및
- [0086] c) 페트롤라툼,
- [0087] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0088] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기를 포함하며:
- [0089] a) 아토피성 피부염 및/또는 건선을 치료하는 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물;
- [0090] b) 약 5% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0091] c) 페트롤라툼;
- [0092] d) 향산화제;
- [0093] e) 안정화제;
- [0094] f) 유화제; 및
- [0095] g) 강화제,
- [0096] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0097] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기를 포함하며:
- [0098] a) 아토피성 피부염 및/또는 건선을 치료하는 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물;
- [0099] b) 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0100] c) 페트롤라툼;
- [0101] d) 향산화제;
- [0102] e) 안정화제;
- [0103] f) 유화제; 및

- [0104] g) 강화제,
- [0105] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0106] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 이루어진다:
- [0107] a) 아토피성 피부염 및/또는 건선을 치료하는 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물;
- [0108] b) 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0109] c) 페트롤라툼;
- [0110] d) 향산화제;
- [0111] e) 에테데이트 칼슘 디소듐;
- [0112] f) 유화제; 및
- [0113] g) 강화제.
- [0114] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 이루어진다:
- [0115] a) 아토피성 피부염 및/또는 건선을 치료하는 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물;
- [0116] b) 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0117] c) 페트롤라툼;
- [0118] d) 향산화제;
- [0119] e) 약 0.0020% (w/w) 내지 약 0.0040% (w/w) 에테데이트 칼슘 디소듐;
- [0120] f) 유화제; 및
- [0121] g) 강화제.
- [0122] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 본질적으로 이루어지며:
- [0123] a) 아토피성 피부염 및/또는 건선을 치료하는 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물;
- [0124] b) 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0125] c) 페트롤라툼;
- [0126] d) 향산화제;
- [0127] e) 안정화제;
- [0128] f) 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함함; 및
- [0129] g) 강화제,
- [0130] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0131] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 본질적으로 이루어지며:
- [0132] a) 아토피성 피부염 및/또는 건선을 치료하는 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물;
- [0133] b) 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0134] c) 페트롤라툼;
- [0135] d) 향산화제;

- [0136] e) 안정화제;
- [0137] f) 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 여기서 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및
- [0138] g) 강화제,
- [0139] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0140] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 본질적으로 이루어지며:
- [0141] a) 아토피성 피부염 및/또는 건선을 치료하는 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물;
- [0142] b) 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0143] c) 페트롤라툼;
- [0144] d) 향산화제;
- [0145] e) 안정화제;
- [0146] f) 약 5% (w/w) 내지 약 10% (w/w)의 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 여기서 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및
- [0147] g) 강화제,
- [0148] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0149] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 본질적으로 이루어지며:
- [0150] a) 아토피성 피부염 및/또는 건선을 치료하는 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물;
- [0151] b) 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0152] c) 페트롤라툼;
- [0153] d) 향산화제;
- [0154] e) 안정화제;
- [0155] f) 약 6% (w/w) 내지 약 8% (w/w)의 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 여기서 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및
- [0156] g) 강화제,
- [0157] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0158] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 본질적으로 이루어지며:
- [0159] a) 아토피성 피부염 및/또는 건선을 치료하는 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물;
- [0160] b) 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0161] c) 페트롤라툼;
- [0162] d) 향산화제;
- [0163] e) 에테테이트 칼슘 디소듐;
- [0164] f) 약 5% (w/w) 내지 약 10% (w/w)의 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 여기서 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및

- [0165] g) 강화제,
- [0166] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0167] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 본질적으로 이루어지며:
- [0168] a) 아토피성 피부염 및/또는 건선을 치료하는 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물;
- [0169] b) 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0170] c) 페트롤라툼;
- [0171] d) 향산화제;
- [0172] e) 약 0.0020% (w/w) 내지 약 0.0040% (w/w) 에테데이트 칼슘 디소듐;
- [0173] f) 약 5% (w/w) 내지 약 10% (w/w)의 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 여기서 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및
- [0174] g) 강화제
- [0175] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0176] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 본질적으로 이루어지며:
- [0177] a) 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤족사보롤 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물;
- [0178] b) 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0179] c) 페트롤라툼;
- [0180] d) 향산화제;
- [0181] e) 안정화제;
- [0182] f) 약 5% (w/w) 내지 약 10% (w/w)의 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 여기서 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및
- [0183] g) 강화제,
- [0184] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0185] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 본질적으로 이루어지며:
- [0186] a) 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤족사보롤 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물;
- [0187] b) 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0188] c) 페트롤라툼;
- [0189] d) 향산화제;
- [0190] e) 에테데이트 칼슘 디소듐;
- [0191] f) 약 6% (w/w) 내지 약 8% (w/w)의 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 여기서 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및
- [0192] g) 강화제,
- [0193] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.

- [0194] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 본질적으로 이루어지며:
- [0195] a) 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤족사보롤 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물;
- [0196] b) 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0197] c) 페트롤라툼;
- [0198] d) 향산화제;
- [0199] e) 약 0.0020% (w/w) 내지 약 0.0040% (w/w) 에테테이트 칼슘 디소듐;
- [0200] f) 약 6% (w/w) 내지 약 8% (w/w)의 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 여기서 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및
- [0201] g) 강화제,
- [0202] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0203] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 본질적으로 이루어지며:
- [0204] a) 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤족사보롤 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물;
- [0205] b) 약 5% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0206] c) 페트롤라툼;
- [0207] d) 부틸화 히드록시톨루엔;
- [0208] e) 에테테이트 칼슘 디소듐;
- [0209] f) 약 5% (w/w) 내지 약 10% (w/w)의 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 여기서 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및
- [0210] g) 강화제,
- [0211] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0212] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 본질적으로 이루어지며:
- [0213] a) 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤족사보롤 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물;
- [0214] b) 약 5% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0215] c) 페트롤라툼;
- [0216] d) 부틸화 히드록시톨루엔;
- [0217] e) 에테테이트 칼슘 디소듐;
- [0218] f) 약 5% (w/w) 내지 약 10% (w/w)의 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 여기서 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및
- [0219] g) 강화제,
- [0220] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0221] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 본질적으로 이루어지며:
- [0222] a) 약 2% (w/w) 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤족사보롤 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물;

- [0223] b) 약 9% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0224] c) 백색 페트롤라툼;
- [0225] d) 약 0.1% (w/w) 부틸화 히드록시톨루엔;
- [0226] e) 약 0.0035% (w/w) 에테데이트 칼슘 디소듐;
- [0227] f) 약 7% (w/w)의 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및
- [0228] g) 강화제,
- [0229] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0230] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 이루어진다"
- [0231] a) 2% (w/w) 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤족사보롤 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물;
- [0232] b) 9% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0233] c) 76.8965% (w/w) 백색 페트롤라툼;
- [0234] d) 0.1% (w/w) 부틸화 히드록시톨루엔;
- [0235] e) 0.0035% (w/w) 에테데이트 칼슘 디소듐;
- [0236] f) 7% (w/w)의 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및
- [0237] g) 5% (w/w) 파라핀 왁스.
- [0238] 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제
- [0239] II. a.ix.
- [0240] 또 다른 측면에서, 본 발명은 염증성-관련 상태의 치료에 유용한 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제를 포함한다. 활성제를 함유하지 않는 이들 국소 제약 제제는 또한 염증성 상태 예컨대 아토피성 피부염 및/또는 건선의 치료에 유용하다. 예시적 실시양태에서, 이들 국소 제약 제제는 본원에 열거된 활성제의 1종 이상을 함유하지 않는다. 예시적 실시양태에서, 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 추가로 포함한다. 예시적 실시양태에서, 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제는 약 0.1% (w/w) 이하의 물을 추가로 포함한다. 예시적 실시양태에서, 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제는 약 0.01% (w/w) 이하의 물을 추가로 포함한다.
- [0241] 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제는 임의로 용매, 베이스, 항산화제, 안정화제, 유화제 및 강화제를 함유할 수 있다. 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제 중 이들 성분 각각에 대한 종류 및 농도는 본 문헌의 섹션 II. a. i.; II. a. ii.; II. a. iii.; II. a. iv.; II. a. v.; II. a. vi.; II. a. vii.; 및 II. a. viii.에서 확인할 수 있다.
- [0242] 활성제를 포함하지 않는 구체적인 국소 제약 제제
- [0243] II. a.x.
- [0244] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기를 포함하며:
- [0245] a) 약 5% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0246] b) 페트롤라툼;
- [0247] c) 항산화제;
- [0248] d) 안정화제;

- [0249] e) 유화제; 및
- [0250] f) 강화제,
- [0251] 여기서 국소 제약 제제는 활성제를 포함하지 않고, 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0252] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기를 포함하며:
- [0253] a) 약 5% (w/w)의 용매;
- [0254] b) 약 89.8999% (w/w)의 페트롤라툼;
- [0255] c) 약 0.1% (w/w)의 향산화제;
- [0256] d) 약 0.0001% (w/w)의 안정화제;
- [0257] e) 약 3% (w/w)의 유화제; 및
- [0258] f) 약 2% (w/w)의 강화제,
- [0259] 여기서 국소 제약 제제는 활성제를 포함하지 않고, 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0260] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기를 포함하며:
- [0261] a) 약 15% (w/w)의 용매;
- [0262] b) 약 67.955% (w/w)의 페트롤라툼;
- [0263] c) 약 1% (w/w)의 향산화제;
- [0264] d) 약 0.0450% (w/w)의 안정화제;
- [0265] e) 약 10% (w/w)의 유화제; 및
- [0266] f) 약 6% (w/w)의 강화제,
- [0267] 여기서 국소 제약 제제는 활성제를 포함하지 않고, 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0268] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기를 포함하며:
- [0269] a) 약 5% (w/w) 내지 약 15% (w/w)의 용매;
- [0270] b) 약 67.955% (w/w) 내지 약 89.8999% (w/w)의 페트롤라툼;
- [0271] c) 약 0.1% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 향산화제;
- [0272] d) 약 0.0001% (w/w) 내지 약 0.0450% (w/w)의 안정화제;
- [0273] e) 약 3% (w/w) 내지 약 10% (w/w)의 유화제; 및
- [0274] f) 약 2% (w/w) 내지 약 6% (w/w)의 강화제,
- [0275] 여기서 국소 제약 제제는 활성제를 포함하지 않고, 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0276] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기를 포함하며:
- [0277] a) 약 5% (w/w) 내지 약 15% (w/w)의 프로필렌 글리콜;
- [0278] b) 약 67.955% (w/w) 내지 약 89.8999% (w/w)의 페트롤라툼;
- [0279] c) 약 0.1% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 부틸화 히드록시톨루엔;
- [0280] d) 약 0.0001% (w/w) 내지 약 0.0450% (w/w)의 에테테이트 칼슘 디소듐;
- [0281] e) 약 3% (w/w) 내지 약 10% (w/w)의 글리세리드 블렌드; 및
- [0282] f) 약 2% (w/w) 내지 약 6% (w/w)의 파라핀 왁스,
- [0283] 여기서 국소 제약 제제는 활성제를 포함하지 않고, 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0284] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기를 포함하며:

- [0285] a) 약 5% (w/w) 내지 약 15% (w/w)의 프로필렌 글리콜;
- [0286] b) 약 67.955% (w/w) 내지 약 89.8999% (w/w)의 페트롤라툼;
- [0287] c) 약 0.1% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 부틸화 히드록시톨루엔;
- [0288] d) 약 0.0001% (w/w) 내지 약 0.0450% (w/w)의 에테테이트 칼슘 디소듐;
- [0289] e) 약 3% (w/w) 내지 약 10% (w/w)의 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 여기서 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및
- [0290] f) 약 2% (w/w) 내지 약 6% (w/w)의 파라핀 왁스,
- [0291] 여기서 국소 제약 제제는 활성제를 포함하지 않고, 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0292] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기를 포함하며:
- [0293] a) 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0294] b) 페트롤라툼;
- [0295] c) 향산화제;
- [0296] d) 안정화제;
- [0297] e) 유화제; 및
- [0298] f) 강화제,
- [0299] 여기서 국소 제약 제제는 활성제를 포함하지 않고, 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0300] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기를 포함하며:
- [0301] a) 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0302] b) 페트롤라툼;
- [0303] c) 향산화제;
- [0304] d) 에테테이트 칼슘 디소듐;
- [0305] e) 유화제; 및
- [0306] f) 강화제,
- [0307] 여기서 국소 제약 제제는 활성제를 포함하지 않고, 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0308] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 이루어진다:
- [0309] a) 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0310] b) 페트롤라툼;
- [0311] c) 향산화제;
- [0312] d) 약 0.0020% (w/w) 내지 약 0.0040% (w/w) 에테테이트 칼슘 디소듐;
- [0313] e) 유화제; 및
- [0314] f) 강화제.
- [0315] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 본질적으로 이루어지며:
- [0316] a) 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0317] b) 페트롤라툼;
- [0318] c) 향산화제;

- [0319] d) 안정화제;
- [0320] e) 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함함; 및
- [0321] f) 강화제,
- [0322] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0323] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 본질적으로 이루어지며:
- [0324] a) 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0325] b) 페트롤라툼;
- [0326] c) 향산화제;
- [0327] d) 안정화제;
- [0328] e) 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 여기서 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및
- [0329] f) 강화제,
- [0330] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0331] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 본질적으로 이루어지며:
- [0332] a) 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0333] b) 페트롤라툼;
- [0334] c) 향산화제;
- [0335] d) 안정화제;
- [0336] e) 약 5% (w/w) 내지 약 10% (w/w)의 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 여기서 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및
- [0337] f) 강화제,
- [0338] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0339] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 본질적으로 이루어지며:
- [0340] a) 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0341] b) 페트롤라툼;
- [0342] c) 향산화제;
- [0343] d) 안정화제;
- [0344] e) 약 6% (w/w) 내지 약 8% (w/w)의 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 여기서 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및
- [0345] f) 강화제,
- [0346] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0347] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 본질적으로 이루어지며:
- [0348] a) 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0349] b) 페트롤라툼;

- [0350] c) 향산화제;
- [0351] d) 에테테이트 칼슘 디소듐;
- [0352] e) 약 6% (w/w) 내지 약 8% (w/w)의 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 여기서 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및
- [0353] f) 강화제
- [0354] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0355] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 본질적으로 이루어지며:
- [0356] a) 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0357] b) 페트롤라툼;
- [0358] c) 향산화제;
- [0359] d) 약 0.0020% (w/w) 내지 약 0.0040% (w/w) 에테테이트 칼슘 디소듐;
- [0360] e) 약 6% (w/w) 내지 약 8% (w/w)의 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 여기서 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및
- [0361] f) 강화제,
- [0362] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0363] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 본질적으로 이루어지며:
- [0364] a) 약 5% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0365] b) 페트롤라툼;
- [0366] c) 부틸화 히드록시톨루엔;
- [0367] d) 에테테이트 칼슘 디소듐;
- [0368] e) 약 5% (w/w) 내지 약 10% (w/w)의 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 여기서 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및
- [0369] f) 강화제,
- [0370] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0371] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 본질적으로 이루어지며:
- [0372] a) 약 5% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0373] b) 페트롤라툼;
- [0374] c) 부틸화 히드록시톨루엔;
- [0375] d) 에테테이트 칼슘 디소듐;
- [0376] e) 약 5% (w/w) 내지 약 10% (w/w)의 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 여기서 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및
- [0377] f) 파라핀 왁스,
- [0378] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0379] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 본질적으로 이루어진다:

- [0380] a) 약 9% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0381] b) 백색 페트콜라툼;
- [0382] c) 약 0.1% (w/w) 부틸화 히드록시톨루엔;
- [0383] d) 약 0.0035% (w/w) 에테데이트 칼슘 디소듐;
- [0384] e) 약 7% (w/w)의 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 여기서 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및
- [0385] f) 약 5% (w/w) 파라핀 왁스.
- [0386] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 하기로 이루어지며:
- [0387] a) 9% (w/w) 프로필렌 글리콜;
- [0388] b) 78.8965% (w/w) 백색 페트콜라툼;
- [0389] c) 0.1% (w/w) 부틸화 히드록시톨루엔;
- [0390] d) 0.0035% (w/w) 에테데이트 칼슘 디소듐;
- [0391] e) 7% (w/w)의 글리세리드 블렌드, 여기서 글리세리드 블렌드는 1종 이상의 모노글리세리드 및 1종 이상의 디글리세리드를 포함하며, 여기서 1종 이상의 모노글리세리드는 글리세리드 블렌드의 40% 내지 55%의 총 농도로 존재함; 및
- [0392] f) 5% (w/w) 파라핀 왁스,
- [0393] 여기서 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 포함한다.
- [0394] 본원에 기재된 국소 제약 제제에 사용되는 부형제, 뿐만 아니라 이들 국소 제약 제제를 제조하는 것에 관한 정보는 본원뿐만 아니라 그 전문이 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된 문헌 [Remington: The Science 및 Practice of Pharmacy, 21st Ed., Pharmaceutical Press (2011)]에서 확인할 수 있다.
- [0395] III. 방법
- [0396] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물은 본원에 기재된 방법에서 이용될 수 있다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 국소 제약 제제는 본원에 기재된 방법에서 이용될 수 있다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 본원에 기재된, 활성제를 포함하는 국소 제약 제제는 본원에 기재된 방법에서 이용될 수 있다. 본 발명의 또 다른 측면에서, 본원에 기재된, 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제는 본원에 기재된 방법으로 사용될 수 있다. 예시적 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 방법에서, 본원에 기재된 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물 또는 본원에 기재된 국소 제약 제제가 투여되는 동물은 본원에 기재된 상기 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물 또는 본원에 기재된 국소 제약 제제를 사용한 치료를 달리 필요로 하지 않는다. 예시적 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 방법에서, 본원에 기재된 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물 또는 본원에 기재된 국소 제약 제제가 투여되는 동물은 본원에 기재된 상기 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물 또는 본원에 기재된 국소 제약 제제를 사용하는 치료를 필요로 한다. 예시적 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 방법에서, 본원에 기재된, 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제가 투여되는 동물은 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제를 사용하는 치료를 필요로 한다.
- [0397] III.a. 시토카인 및/또는 케모카인
- [0398] 또 다른 측면에서, 본 발명은 세포를 본원에 기재된 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물과 접촉시키는 것을 포함하는, 시토카인 및/또는 케모카인의 방출을 감소시키는 방법을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 본 발명은 세포를 본원에 기재된 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물을 포함하는 국소 제약 제제와 접촉시키는 것을 포함하는, 시토카인 및/또는 케모카인의 방출을 감소시키는 방법을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 본 발명은 세포를 본원에 기재된, 활성제 또는 그의 제약상 허용되

는 염 또는 수화물 또는 용매화물을 포함하지 않는 국소 제약 제제와 접촉시키는 것을 포함하는, 시토카인 및/또는 케모카인의 방출을 감소시키는 방법을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 본원에 제공된 임의의 방법에 대해, 시토카인 및/또는 케모카인의 방출은 감소된다. 예시적 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 방법에 대해, 시토카인 및/또는 케모카인은 감소된다.

[0399] 또 다른 측면에서, 본 발명은 세포를 본원에 기재된 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물과 접촉시키는 것을 포함하는, 세포로부터 시토카인 및/또는 케모카인의 방출을 감소시키는 방법을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 활성제는 본원에 기재된 국소 제약 제제의 투여를 통해 세포와 접촉된다. 예시적 실시양태에서, 본 발명은 세포를 본원에 기재된, 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물을 포함하지 않는 국소 제약 제제와 접촉시키는 것을 포함하는, 세포로부터 시토카인 및/또는 케모카인의 방출을 감소시키는 방법을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 세포에 의한 시토카인 및/또는 케모카인의 방출은 감소된다. 예시적 실시양태에서, 세포는 피부 세포이다.

[0400] 또 다른 측면에서, 본 발명은 세포를 본원에 기재된, 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제와 접촉시키는 것을 포함하는, 세포로부터 시토카인 및/또는 케모카인의 방출을 감소시키는 방법을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 세포에 의한 시토카인 및/또는 케모카인의 방출은 감소된다. 예시적 실시양태에서, 세포는 피부 세포이다.

[0401] 또 다른 측면에서, 본 발명은 방법이며, 본원에 기재된 국소 제약 제제를 투여함으로써 피부 세포를 활성제와 접촉시키는 것을 포함하는, 피부 세포에 의한 시토카인 및/또는 케모카인의 방출을 감소시키는 방법을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 피부 세포에 의한 시토카인 및/또는 케모카인의 방출은 감소된다.

[0402] 또 다른 측면에서, 본 발명은 피부 세포를 본원에 기재된 국소 제약 제제와 접촉시키는 것을 포함하는, 피부 세포에 의한 시토카인 및/또는 케모카인의 방출을 감소시키는 방법을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 피부 세포에 의한 시토카인 및/또는 케모카인의 방출은 감소된다.

[0403] 또 다른 측면에서, 본 발명은 피부 세포를 본원에 기재된, 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제와 접촉시키는 것을 포함하는, 피부 세포에 의한 시토카인 및/또는 케모카인의 방출을 감소시키는 방법을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 피부 세포에 의한 시토카인 및/또는 케모카인의 방출은 감소된다.

[0404] 예시적 실시양태에서, 시토카인 및/또는 케모카인은 TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, IL-22, IL-23 및 IL-31로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예시적 실시양태에서, 시토카인 및/또는 케모카인은 TNF- $\alpha$ 이다. 예시적 실시양태에서, 시토카인 및/또는 케모카인은 IL-23이다. 예시적 실시양태에서, 시토카인 및/또는 케모카인은 IL-2이다. 예시적 실시양태에서, 시토카인 및/또는 케모카인은 IL-17이다.

[0405] 예시적 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 방법에 대해, 활성제 또는 국소 제약 제제는 본원에 기재된 시토카인 및/또는 케모카인의 방출을 적어도 약 5 내지 약 100%, 또는 적어도 약 30 내지 약 100%, 40 내지 약 100%, 또는 적어도 약 50 내지 약 100%, 또는 적어도 약 60 내지 약 100%, 또는 적어도 약 70 내지 약 100%, 또는 적어도 약 80 내지 약 100%, 또는 적어도 약 90 내지 약 100%, 또는 적어도 약 30 내지 약 70%, 또는 적어도 약 40 내지 약 90%, 또는 적어도 약 45 내지 약 80%, 또는 적어도 약 55 내지 약 75%, 또는 적어도 약 75 내지 약 98%, 또는 적어도 약 55 내지 약 99%, 또는 적어도 약 5% 내지 약 20% 또는 적어도 약 10% 내지 약 25% 감소시키는 양으로 존재한다.

[0406] III.b. 포스포디에스테라제

[0407] 또 다른 측면에서, 본 발명은 포스포디에스테라제를 본원에 기재된 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물과 접촉시키는 것을 포함하는, 포스포디에스테라제 (PDE)를 억제하는 방법을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 예시적 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 화합물이다. 예시적 실시양태에서, 화합물의 양은 치료 유효량이다. 예시적 실시양태에서, 화합물은 본원에 기재된 화학식에 따른다. 예시적 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 방법에 대해, 포스포디에스테라제는 억제된다.

[0408] 또 다른 측면에서, 본 발명은 세포를 본원에 기재된 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물을 포함하는 국소 제약 제제와 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 포스포디에스테라제 (PDE)를 억제하는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 세포를 본원에 기재된 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물을 포함하지 않는 국소 제약 제제와 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 포스포디에스테라제 (PDE)를 억제하는 방법을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 활성제의 양은 치료 유효량이다. 예

시적 실시양태에서, 활성제를 포함하는 국소 제약 제제의 양은 치료 유효량이다. 예시적 실시양태에서, 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제의 양은 치료 유효량이다. 예시적 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 방법에 대해, 세포는 피부 세포이다. 예시적 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 방법에 대해, 포스포디에스테라제는 억제된다.

- [0409] 예시적 실시양태에서, 포스포디에스테라제는 PDE1, PDE2, PDE3, PDE4, PDE5, PDE6, PDE7, PDE8, PDE9, PDE10 및 PDE11로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예시적 실시양태에서, 포스포디에스테라제는 PDE4이다. 예시적 실시양태에서, PDE4는 PDE4A, PDE4B, PDE4C 및 PDE4D로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예시적 실시양태에서, PDE4는 PDE4B이다. 예시적 실시양태에서, 포스포디에스테라제는 PDE7이다.
- [0410] 예시적 실시양태에서, 본 발명은 포스포디에스테라제4 (PDE4)를 억제하나 PDE1, PDE2, PDE3, PDE5 및 PDE6으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 PDE를 유의하게 억제하지 않는 방법으로, 세포를 본원에 기재된 국소 제약 제제와 접촉시키고 그로 인해 상기 억제를 제공하는 것을 수반하는 방법을 제공한다.
- [0411] 예시적 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 방법에 대해, 활성제 또는 국소 제약 제제는 본원에 기재된 포스포디에스테라제를 적어도 약 5 내지 약 100%, 또는 적어도 약 30 내지 약 100%, 40 내지 약 100%, 또는 적어도 약 50 내지 약 100%, 또는 적어도 약 60 내지 약 100%, 또는 적어도 약 70 내지 약 100%, 또는 적어도 약 80 내지 약 100%, 또는 적어도 약 90 내지 약 100%, 또는 적어도 약 30 내지 약 70%, 또는 적어도 약 40 내지 약 90%, 또는 적어도 약 45 내지 약 80%, 또는 적어도 약 55 내지 약 75%, 또는 적어도 약 75 내지 약 98%, 또는 적어도 약 55 내지 약 99%, 또는 적어도 약 5% 내지 약 20% 또는 적어도 약 10% 내지 약 25% 억제하는 양으로 존재한다.
- [0412] III.c. 상태
- [0413] 또 다른 측면에서, 본 발명은 동물에게 본원에 기재된, 활성제를 포함하는 국소 제약 제제의 치료 유효량 및/또는 예방 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 상태를 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 상태는 치료 및/또는 예방된다. 예시적 실시양태에서, 동물은 그의 치료 및/또는 예방을 필요로 한다. 예시적 실시양태에서, 동물은 그의 치료 및/또는 예방을 달리 필요로 하지 않는다. 예시적 실시양태에서, 상태는 피부의 상태이다. 예시적 실시양태에서, 상태는 소양증이다.
- [0414] 또 다른 측면에서, 본 발명은 동물에게 본원에 기재된, 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제의 치료 유효량 및/또는 예방 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 상태를 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 상태는 치료 및/또는 예방된다. 예시적 실시양태에서, 동물은 그의 치료 및/또는 예방을 필요로 한다. 예시적 실시양태에서, 상태는 피부의 상태이다. 예시적 실시양태에서, 상태는 소양증이다.
- [0415] 또 다른 측면에서, 본 발명은 동물에게 본원에 기재된, 활성제를 포함하는 국소 제약 제제의 치료 유효량 및/또는 예방 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 염증성-관련 상태를 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 염증성-관련 상태는 치료 및/또는 예방된다. 예시적 실시양태에서, 동물은 그의 치료 및/또는 예방을 필요로 한다. 예시적 실시양태에서, 동물은 그의 치료 및/또는 예방을 달리 필요로 하지 않는다. 예시적 실시양태에서, 염증성-관련 상태는 피부의 상태이다.
- [0416] 또 다른 측면에서, 본 발명은 동물에게 본원에 기재된, 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제의 치료 유효량 및/또는 예방 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 염증성-관련 상태를 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 예시적 실시양태에서, 염증성-관련 상태는 치료 및/또는 예방된다. 예시적 실시양태에서, 동물은 그의 치료 및/또는 예방을 필요로 한다.
- [0417] 예시적 실시양태에서, 염증성-관련 상태는 건선이다. 예시적 실시양태에서, 염증성-관련 상태는 판상 건선 또는 굴곡성 건선 (역위 건선) 또는 적상 건선 또는 농포성 건선 또는 손발톱 건선 또는 건선성 관절염 또는 홍피성 건선이다. 예시적 실시양태에서, 염증성-관련 상태는 판상 건선이다. 예시적 실시양태에서, 염증성-관련 상태는 손발톱 건선이다.
- [0418] 예시적 실시양태에서, 염증성-관련 상태는 피부염이다. 예시적 실시양태에서, 염증성-관련 상태는 접촉성 피부염 또는 아토피성 피부염 또는 화폐상 피부염 또는 지루성 피부염 또는 정체 피부염이다. 예시적 실시양태에서, 염증성-관련 상태는 아토피성 피부염이다. 예시적 실시양태에서, 염증성-관련 상태는 습진이다.
- [0419] 예시적 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 방법에 대해, 동물은 인간, 소, 사슴, 순록, 염소, 꿀벌, 돼지, 양, 말, 소, 황소, 개, 기니 피그, 저빌, 토끼, 고양이, 낙타, 야크, 코끼리, 타조, 수달, 닭, 오리, 거위, 호

로새, 비둘기, 백조 및 칠면조로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 예시적인 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 방법에 대해, 동물은 인간, 소, 염소, 돼지, 양, 말, 소, 황소, 개, 기니 피그, 저빌, 토끼, 고양이, 닭 및 칠면조로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 예시적인 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 방법에 대해, 동물은 인간이다.

- [0420] 또 다른 예시적인 실시양태에서, 방법은 동물에게 본원에 기재된, 활성제를 포함하는 국소 제약 제제를 투여함으로써 건선을 예방하는 것을 수반한다. 예시적 실시양태에서, 건선은 예방된다. 또 다른 예시적인 실시양태에서, 방법은 동물에게 본원에 기재된, 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제를 투여함으로써 건선을 예방하는 것을 수반한다. 예시적 실시양태에서, 건선은 예방된다. 또 다른 예시적인 실시양태에서, 방법은 동물에게 본원에 기재된, 활성제를 포함하는 국소 제약 제제를 투여함으로써 건선을 치료하는 것을 수반한다. 예시적 실시양태에서, 건선은 치료된다.
- [0421] 또 다른 예시적인 실시양태에서, 방법은 동물에게 본원에 기재된, 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제를 투여함으로써 건선을 치료하는 것을 수반한다. 예시적 실시양태에서, 건선은 치료된다.
- [0422] 또 다른 예시적인 실시양태에서, 방법은 동물에게 본원에 기재된, 활성제를 포함하는 국소 제약 제제를 투여함으로써 판상 건선을 예방하는 것을 수반한다. 예시적 실시양태에서, 판상 건선은 예방된다.
- [0423] 또 다른 예시적인 실시양태에서, 방법은 동물에게 본원에 기재된, 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제를 투여함으로써 판상 건선을 예방하는 것을 수반한다. 예시적 실시양태에서, 판상 건선은 예방된다.
- [0424] 또 다른 예시적인 실시양태에서, 방법은 동물에게 본원에 기재된, 활성제를 포함하는 국소 제약 제제를 투여함으로써 판상 건선을 치료하는 것을 수반한다. 예시적 실시양태에서, 판상 건선은 치료된다. 또 다른 예시적인 실시양태에서, 방법은 동물에게 본원에 기재된, 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제를 투여함으로써 판상 건선을 치료하는 것을 수반한다. 예시적 실시양태에서, 판상 건선은 치료된다.
- [0425] 또 다른 예시적인 실시양태에서, 방법은 동물에게 본원에 기재된, 활성제를 포함하는 국소 제약 제제를 투여함으로써 손발톱 건선을 예방하는 것을 수반한다. 예시적 실시양태에서, 손발톱 건선은 예방된다.
- [0426] 또 다른 예시적인 실시양태에서, 방법은 동물에게 본원에 기재된, 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제를 투여함으로써 손발톱 건선을 예방하는 것을 수반한다. 예시적 실시양태에서, 손발톱 건선은 예방된다. 또 다른 예시적인 실시양태에서, 방법은 동물에게 본원에 기재된, 활성제를 포함하는 국소 제약 제제를 투여함으로써 손발톱 건선을 치료하는 것을 수반한다. 예시적 실시양태에서, 손발톱 건선은 치료된다. 또 다른 예시적인 실시양태에서, 방법은 동물에게 본원에 기재된, 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제를 투여함으로써 손발톱 건선을 치료하는 것을 수반한다. 예시적 실시양태에서, 손발톱 건선은 치료된다.
- [0427] 또 다른 예시적인 실시양태에서, 방법은 동물에게 본원에 기재된, 활성제를 포함하는 국소 제약 제제를 투여함으로써 아토피성 피부염을 예방하는 것을 수반한다. 예시적 실시양태에서, 아토피성 피부염은 예방된다.
- [0428] 또 다른 예시적인 실시양태에서, 방법은 동물에게 본원에 기재된, 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제를 투여함으로써 아토피성 피부염을 예방하는 것을 수반한다. 예시적 실시양태에서, 아토피성 피부염은 예방된다.
- [0429] 또 다른 예시적인 실시양태에서, 방법은 동물에게 본원에 기재된, 활성제를 포함하는 국소 제약 제제를 투여함으로써 아토피성 피부염을 치료하는 것을 수반한다. 예시적 실시양태에서, 아토피성 피부염은 치료된다.
- [0430] 또 다른 예시적인 실시양태에서, 방법은 동물에게 본원에 기재된, 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제를 투여함으로써 아토피성 피부염을 치료하는 것을 수반한다. 예시적 실시양태에서, 아토피성 피부염은 치료된다.
- [0431] 예시적 실시양태는 하기에 요약된다.
- [0432] 예시적 실시양태에서, 본 발명은 a) 염증성-관련 상태를 치료하는 활성제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물; b) 약 5% (w/w) 내지 약 15% (w/w) 프로필렌 글리콜; 및 c) 페트롤라툼을 포함하는 국소 제약 제제를 제공한다.
- [0433] 예시적 실시양태에서, 상기 단락에 따르면, 제제는 약 0.5% (w/w) 이하의 물을 수반한다.
- [0434] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 프로필렌 글리콜의 양은 약 7% (w/w) 내지 약 11% (w/w)이다.
- [0435] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 프로필렌 글리콜의 양은 약 6% (w/w) 내지 약 10%

(w/w)이다. 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 프로필렌 글리콜의 양은 약 8% (w/w) 내지 약 10% (w/w)이다.

- [0436] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 프로필렌 글리콜의 양은 약 9% (w/w)이다.
- [0437] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 프로필렌 글리콜의 양은 9% (w/w)이다.
- [0438] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 프로필렌 글리콜은 프로필렌 글리콜 USP이다.
- [0439] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 국소 제약 제제는 유화제를 추가로 포함한다.
- [0440] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 여기서 유화제는 글리세리드 블렌드이다.
- [0441] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 여기서 유화제는 글리세리드 블렌드이며, 글리세리드 블렌드는 모노글리세리드 및 디글리세리드를 포함한다.
- [0442] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 글리세리드 블렌드의 양은 약 3% (w/w) 내지 약 10% (w/w)이다.
- [0443] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 글리세리드 블렌드의 양은 약 5% (w/w) 내지 약 8% (w/w)이다.
- [0444] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 글리세리드 블렌드의 양은 약 6% (w/w) 내지 약 8% (w/w)이다.
- [0445] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 글리세리드 블렌드의 양은 약 7% (w/w)이다.
- [0446] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 글리세리드 블렌드의 양은 7% (w/w)이다. 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 글리세리드 블렌드는 모노-및 디-글리세리드 NF이다.
- [0447] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 글리세리드 블렌드의 약 40% (w/w) 내지 약 55% (w/w)는 모노글리세리드이다.
- [0448] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 국소 제약 제제는 안정화제를 추가로 포함한다. 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 안정화제는 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 에틸렌디아민테트라아세트산의 나트륨 염 또는 칼륨 염 또는 칼슘 염 또는 그의 혼합물을 추가로 포함한다. 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 에틸렌디아민테트라아세트산의 나트륨 염 또는 칼슘 염 또는 그의 혼합물을 추가로 포함한다.
- [0449] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 에데테이트 칼슘 디소듐을 추가로 포함한다.
- [0450] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 에데테이트 칼슘 디소듐 USP를 추가로 포함한다.
- [0451] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 0.0001% (w/w) 내지 약 0.01% (w/w)이다. 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 0.001% (w/w) 내지 약 0.01% (w/w)이다.
- [0452] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 0.001% (w/w) 내지 약 0.005% (w/w)이다.
- [0453] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 0.0025% (w/w) 내지 약 0.0045% (w/w)이다.
- [0454] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 약 0.0035% (w/w)이다.
- [0455] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 0.0035% (w/w)이다.
- [0456] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 에데테이트 칼슘 디소듐 USP의 양은 0.0035% (w/w)이다.
- [0457] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 향산화제를 추가로 포함한다.
- [0458] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 향산화제는 그의 제약상 허용되는 염 및 에스테르, 및 그의

혼합물을 포함하여, 부틸화 히드록시톨루엔, 아스코르브산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 아스코르브산 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 2,4,5-트리히드록시부티로페논, 4-히드록시메틸-2,6-디-tert-부틸페놀, 에리트로브산, 구아이악 검, 프로필 갈레이트, 티오디프로피온산, 디라우릴 티오디프로피오네이트, tert-부틸히드로퀴논 및 토코페롤 예컨대 비타민 E 등으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0459] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 향산화제는 부틸화 히드록시톨루엔이다.
- [0460] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 향산화제의 양은 약 0.01% (w/w) 내지 약 1% (w/w)이다.
- [0461] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 향산화제의 양은 약 0.05% (w/w) 내지 약 0.5% (w/w)이다.
- [0462] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 향산화제의 양은 약 0.1% (w/w)이다.
- [0463] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 향산화제의 양은 0.1% (w/w)이다.
- [0464] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 향산화제는 부틸화 히드록시톨루엔이다.
- [0465] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 향산화제는 부틸화 히드록시톨루엔 NF이다.
- [0466] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 강화제를 추가로 포함한다.
- [0467] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 강화제의 양은 약 2% (w/w) 내지 약 8% (w/w)이다.
- [0468] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 강화제의 양은 약 4% (w/w) 내지 약 6% (w/w)이다. 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 강화제의 양은 약 5% (w/w)이다.
- [0469] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 강화제의 양은 5% (w/w)이다.
- [0470] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 강화제는 밀랍, 파라핀 왁스, 왁스 및 스페르마세티 왁스로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0471] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 강화제는 파라핀 왁스이다.
- [0472] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 강화제는 파라핀 왁스 NF이다.
- [0473] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 강화제는 5% (w/w) 파라핀 왁스 NF이다.
- [0474] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 활성제는 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤족사보롤이다. 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 활성제의 양은 약 0.1% (w/w) 내지 약 2.0% (w/w)이다.
- [0475] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤족사보롤의 양은 약 0.1% (w/w) 내지 약 2.0% (w/w)이다.
- [0476] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤족사보롤의 양은 2.0% (w/w)이다.
- [0477] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 제제의 나머지는 페트롤라툼이다. 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 제제의 나머지는 백색 페트롤라툼이다.
- [0478] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 단락에 따르면, 제제의 나머지는 백색 페트롤라툼 USP이다.
- [0479] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 a) 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤족사보롤; b) 프로필렌 글리콜; c) 부틸화 히드록시톨루엔; d) 에데테이트 칼슘 디소듐; e) 모노 및 디- 글리세리드; f) 파라핀 왁스; 및 g) 백색 페트롤라툼으로 이루어진다.
- [0480] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 a) 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤족사보롤; b) 프로필렌 글리콜; c) 부틸화 히드록시톨루엔; d) 에데테이트 칼슘 디소듐; e) 모노 및 디- 글리세리드; f) 파라핀 왁스; 및 g) 백색 페트롤라툼으로 본질적으로 이루어진다.
- [0481] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 a) 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤족사보롤; b) 프로필렌 글리콜; c) 부틸화 히드록시톨루엔; d) 에데테이트 칼슘 디소듐; e) 모노 및 디- 글리세리드; f) 파라핀 왁스; 및 g) 백색 페트롤라툼을 포함한다.
- [0482] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 a) 2% (w/w) 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤족사

보물; b) 9% (w/w) 프로필렌 글리콜; c) 0.1% (w/w) 부틸화 히드록시톨루엔; d) 0.0035% (w/w) 에테레이트 칼슘 디소듐; e) 7% (w/w) 모노 및 디- 글리세리드; f) 5% (w/w) 파라핀 왁스; 및 g) 76.8965% (w/w) 백색 페트롤라툼으로 이루어진다.

- [0483] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 a) 2% (w/w) 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤조사보롤; b) 9% (w/w) 프로필렌 글리콜; c) 0.1% (w/w) 부틸화 히드록시톨루엔; d) 0.0035% (w/w) 에테레이트 칼슘 디소듐; e) 7% (w/w) 모노 및 디- 글리세리드, 여기서 40% 내지 55%는 모노글리세리드임; f) 5% (w/w) 파라핀 왁스; 및 g) 76.8965% (w/w) 백색 페트롤라툼으로 본질적으로 이루어진다.
- [0484] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 a) 약 2% (w/w) 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤조사보롤; b) 약 9% (w/w) 프로필렌 글리콜; c) 약 0.1% (w/w) 부틸화 히드록시톨루엔; d) 약 0.0035% (w/w) 에테레이트 칼슘 디소듐; e) 약 7% (w/w) 모노 및 디- 글리세리드, 여기서 40% 내지 55%는 모노글리세리드임; f) 약 5% (w/w) 파라핀 왁스; 및 g) 약 76.8965% (w/w) 백색 페트롤라툼으로 본질적으로 이루어진다.
- [0485] 예시적 실시양태에서, 국소 제약 제제는 a) 약 2% (w/w) 5-(4-시아노페녹시)-1,3-디히드로-1-히드록시-2,1-벤조사보롤; b) 약 9% (w/w) 프로필렌 글리콜; c) 약 0.1% (w/w) 부틸화 히드록시톨루엔; d) 약 0.0035% (w/w) 에테레이트 칼슘 디소듐; e) 약 7% (w/w) 모노 및 디- 글리세리드, 여기서 40% 내지 55%는 모노글리세리드임; f) 약 5% (w/w) 파라핀 왁스; 및 g) 약 76.8965% (w/w) 백색 페트롤라툼으로 이루어진다.
- [0486] 예시적 실시양태에서, 본 발명은 세포를 임의의 상기 단락에 따른 국소 제약 제제와 접촉시키는 것을 포함하는, 시토키인 및/또는 케모카인의 방출을 감소시키는 방법이다.
- [0487] 예시적 실시양태에서, 본 발명은 동물에게 치료 유효량의 임의의 상기 단락에 따른 국소 제약 제제를 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 염증성-관련 상태를 치료하는 방법이다.
- [0488] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 방법 단락에 따르면, 염증성-관련 상태는 건선이다.
- [0489] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 방법 단락에 따르면, 염증성-관련 상태는 아토피성 피부염이다.
- [0490] 예시적 실시양태에서, 임의의 상기 방법 단락에 따르면, 동물은 인간이다.
- [0491] 예시적 실시양태에서, 본 발명은 인간에게 치료 유효량의 임의의 상기 단락에 따른 국소 제약 제제를 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 아토피성 피부염을 치료하는 방법이다.
- [0492] 예시적 실시양태에서, 본 발명은 인간에게 치료 유효량의 임의의 상기 단락에 따른 국소 제약 제제를 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 건선을 치료하는 방법이다.
- [0493] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 설명된다. 실시예는 본 발명의 범주를 정의 또는 제한하려는 것은 아니다.
- [0494] 실험
- [0495] 다형성 연구
- [0496] 동일한 화합물의 상이한 결정질 고체 형태는 종종 상이한 고체-상태 특성, 예컨대 용점, 용해도, 용해 속도, 흡습성, 분말 유동, 기계적 특성, 화학적 안정성 및 물리적 안정성을 갖는다. 이러한 고체-상태 특성은 여과, 건조 및 투여 형태 제조 유닛 작동에 있어서 이점을 제공할 수 있다. 따라서, 동일한 화합물의 상이한 결정질 고체 형태가 확인되면, 임의의 주어진 세트의 가공 및 제조 조건 하에 최적의 결정질 고체 형태뿐만 아니라, 각각의 결정질 고체 형태의 상이한 고체-상태 특성이 결정될 수 있다.
- [0497] 분자의 다형체는 관련 기술분야에 공지된 다수의 방법에 의해 획득될 수 있다. 이러한 방법은 용융 재결정화, 용융 냉각, 용매 재결정화, 탈용매화, 급속 증발, 급속 냉각, 저속 냉각, 증기 확산 및 승화를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 다형체는, 널리 공지된 기술, 예컨대 시차 주사 열량측정 (DSC), 열중량측정법 (TGA), X-선 분말 회절측정법 (XRPD), 단결정 x-선 회절측정법, 고체 상태 핵 자기 공명 (NMR), 적외선 (IR) 분광법, 라만 분광분석법 및 핫-스테이지 광학 현미경검사(hot-stage optical microscopy) (그러나, 이에 제한되는 것은 아님)를 사용하여 검출, 확인, 분류 및 특징화될 수 있다.
- [0498] 크리스보롤 약물 물질에 대한 제조 방법의 개발 동안, 크리스보롤의 다형체를 확인하는 것에 관하여 시도하였다. 극성 양성자성 용매 예컨대 물, 극성 비양성자성 용매 예컨대 디메톡시에탄 및 비극성 용매 예컨대 헵탄을 포함한 여러 용매 시스템을 연구하였다. 이들 연구에서 X-선 분말 회절에 의해 구별된 크리스보롤

약물 물질의 3개의 다형체를 확인하였다. 형태 2는 2상을 통해 임상 연구에서 이용된 형태였다. 형태 1은 상업용 형태로서 확인되었고, 3상 연구에서 이용하였다.

[0499] 고체 상태 화학에서 통상의 기술자가 고체 형태를 분석하기 위해 사용할 수 있는 분석 방법이 많이 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "분석하다"는 고체 형태의 고체 상태 구조에 관한 정보를 얻는 것을 의미한다. 예를 들어, X-선 분말 회절은 화합물의 무정형 고체 형태를 결정질 고체 형태와 구별하고 결정질 고체 형태를 특징화하고 확인하는데 적합한 기술이다. X-선 분말 회절은 또한 혼합물 중 결정질 고체 형태 (또는 형태들)의 양을 정량화하는데 적합하다. X-선 분말 회절에서, X-선은 결정으로 향하게 되며 회절된 X-선의 강도는 샘플에 의해 회절된 빔과 X-선 공급원 사이의 각의 2배의 함수로서 측정된다. 이들 회절된 X-선의 강도는 피크로서 그래프 상에 플로팅될 수 있으며 x-축은 X-선 공급원과 회절된 X-선 사이의 각의 2배이고 (이는 "2θ" 각으로서 공지됨), y-축은 회절된 X-선의 강도이다. 이 그래프는 X-선 분말 회절 패턴 또는 분말 패턴으로 칭해진다. 상이한 결정질 고체 형태는 상이한 분말 패턴을 나타내며 이는 x-축 상의 피크의 위치가 결정의 고체 상태 구조의 특성이기 때문이다.

[0500] 그러한 분말 패턴, 또는 그의 부분은, 결정질 고체 형태에 관한 확인용 지문 (identifying fingerprint)으로서 사용될 수 있다. 따라서, 미지의 샘플의 분말 패턴을 취하고 그 분말 패턴을 참조 분말 패턴과 비교할 수 있을 것이다. 양성 매치(positive match)는 미지의 샘플이 참조의 것과 동일한 결정질 고체 형태라는 것을 의미할 것이다. 또한 공지된 화합물의 분말 패턴을 가감함으로써 고체 형태의 혼합물을 함유하는 미지의 샘플을 분석할 수 있을 것이다.

[0501] 분말 패턴에서 피크를 선택하여 결정질 고체 형태를 특징화하는 경우 또는 참조 분말 패턴을 사용하여 형태를 확인하는 경우, 다른 고체 형태에 존재하지 않는 한 형태 중의 피크 또는 피크의 군을 확인한다.

[0502] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "특징화하다"는 한 고체 형태를 다른 것과 구별할 수 있는 적절한 데이터 세트를 선택하는 것을 의미한다. X-선 분말 회절 중 그러한 데이터 세트는 1개 이상의 피크의 위치이다. X-선 분말 회절 피크가 특정 형태를 규정하는 선택은 그 형태를 특징화하는 것으로 칭해진다.

[0503] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "확인하다"는 고체 형태에 관한 특성 데이터의 선택을 취하고 그러한 데이터를 사용하여 그 형태가 샘플에 존재하는지를 결정하는 것을 의미한다. X-선 분말 회절에서, 그러한 데이터는 상기 논의된 바와 같은 문제의 형태를 특징화하는 1개 이상의 피크의 x-축 위치이다. 예를 들어, 일단 선택된 수의 X-선 회절 피크가 특정 고체 형태를 특징화하는 것으로 결정한다면, 그러한 피크를 사용하여 그 형태가 샘플에 존재하는지를 결정할 수 있다.

[0504] X-선 분말 회절을 사용하여 동일 화학 화합물의 결정질 고체 형태를 특징화하고/거나 확인하는 경우, 흔히 반드시 전체 분말 패턴을 사용할 필요는 없다. 전체 분말 패턴의 더 작은 서브세트(subset)를 흔히 사용하여 특징화 및/또는 확인을 수행할 수 있다. 화합물의 결정질 고체 형태를 다른 결정질 고체 형태와 구별하는 피크의 군을 선택함으로써, 그러한 피크에 의존하여 형태를 특징화하고 예를 들어 미지의 혼합물 중에서 형태를 확인할 수 있다. 예를 들어 추가의 다형체를 후에 확인하면, 예컨대 또 다른 분석 기술로부터의 추가의 데이터 또는 분말 패턴으로부터의 추가의 피크를 첨가하여, 형태를 특징화하고/거나 확인할 수 있다.

[0505] 기기, 샘플, 및 샘플 제조의 차이로 인해, 피크 값은 때때로 피크 값 앞에 수식 어구 "약"을 사용하여 보고된다. 피크값에 있어 편차는 고유한 것이기 때문에, 고체 상태 화학 분야에 있어서는 흔한 일이다. 분말 패턴에서 피크의 2θ x-축 값의 전형적인 정확성은 대략 ± 0.2° 2θ이다. 따라서, "약 9.2° 2θ"에서 나타나는 분말 회절 피크는, 통상의 조건하에 통상의 X-선 회절계로 측정시 피크가 9.0° 2θ 내지 9.4° 2θ일 수 있음을 의미한다. 피크 강도에 있어 가변성은 개별 결정이 샘플 용기 내에서 외부 X-선 공급원에 대하여 어떻게 배향하게 되는지 ("바람직한 배향"으로 알려져 있음)에 따른 결과이다. 이러한 배향 효과는 결정에 대한 어떤 구조적 정보도 제공하지 못한다. X-선 분말 회절은 결정질 고체 형태를 특징화하고/거나 확인하기 위해 사용할 수 있는 몇몇 분석 기술 중 단지 하나이다. 라만 (현미경적 라만 포함), 적외선, 및 고체 상태 NMR 분광법과 같은 분광학적 기술을 사용하여 결정질 고체 형태를 특징화하고/거나 확인할 수 있다. 또한 이들 기술을 사용하여 혼합물 중 하나 이상의 결정질 고체 형태의 양을 정량화할 수 있고 피크 값은 또한 피크 값 앞에 수식 어구 "약"을 사용하여 보고될 수 있다. FT-라만 및 FT-적외선 측정과 연관된 피크 값의 전형적 가변성은 대략 ± 2cm<sup>-1</sup>이다. <sup>13</sup>C 화학적 이동과 연관된 피크 값의 전형적 가변성은 결정질 물질에 대해 대략 ± 0.2ppm이다. 시차 주사 열량 측정법 개시(onset) 온도와 연관된 값의 전형적 가변성은 대략 ± 5°C이다.

[0506] 본원에 사용된 용어 "실온"은 20°C 내지 23°C의 온도 범위를 지칭한다.

[0507] 1. 기기 방법 (API 및 약물 제품 스캔)

[0508] Cu 방사선원 (K- $\alpha$  평균)이 장착된 브루커(Bruker) AXS D8 어드밴스(ADVANCE) 회절계를 사용하여 분말 X-선 회절 분석을 수행하였다. 시스템에는 1차 측 상에 2.5 축 슬러 슬릿이 장착된다. 2차 측은 2.5 축 슬러 슬릿 및 진동 슬릿을 사용한다. 회절된 방사선을 링스 아이 XE 검출기에 의해 검출하였다. X-선 관 전압 및 암페어수는 각각 40 kV 및 40 mA로 설정되었다. 데이터를 0.037도의 스텝 크기 및 1920초의 스텝 시간을 사용하여 3.0 내지 40.0도 2-세타의 Cu 파장에서 세타-세타 측각기로 수집하였다. 샘플을 낮은 백그라운드 홀더에 이를 넣음으로써 제조하고, 수집 동안 회전하였다. 데이터를 브루커 디프랙 플러스(Bruker DIFFRAC Plus) 소프트웨어(버전 9.0.0.2)를 사용하여 수집하고, EVA 디프랙 플러스 소프트웨어에 의해 분석을 수행하였다.

[0509] PXRD 데이터 파일은 피크 탐색 전에 프로세싱하지 않았다. EVA 소프트웨어에서 피크 탐색 알고리즘을 사용하여, 1의 역치 값 및 0.3의 폭 값을 갖는 선택된 피크를 사용하여 예비 피크를 할당하였다. 자동화된 할당 출력물을 시각적으로 검사하여 유효성을 검토하고, 필요한 경우에 수동으로 조정하였다. 상대 강도  $\geq 2\%$ 를 갖는 피크를 일반적으로 선택하였다. 분해되지 않거나 노이즈와 일치한 피크는 선택되지 않았다. USP에서 언급된 PXRD로부터의 피크 위치와 연관된 전형적 오차는 최대  $\pm 0.2^\circ$  2-세타 (USP-941)이다. 형태 1, 2 및 3 과 연관된 피크 피팅은 표 1-3에 열거되고; 표 4는 위약 약물 제품과 구별될 수 있는 형태 1에 대한 피크를 열거한다. 예를 들어, 6.0, 12.1, 14.1 및 15.4 피크는 크리스탈과 연관된다. 특히, 피크 6.0 및 15.4는 바람직한 연관된 피크이다.

[0510] 표 1: 형태 1 API에 대한 PXRD 피크 목록. 별표 피크 위치는 특징적인 피크를 나타냄.

| 각도    | 상대 강도 |
|-------|-------|
| 6.1*  | 100   |
| 12.2  | 14    |
| 14.2  | 9     |
| 15.4* | 31    |
| 16.1  | 6     |
| 17.7  | 2     |
| 18.2  | 46    |
| 21.5  | 11    |
| 23.1  | 5     |
| 24.3  | 8     |
| 24.9  | 12    |
| 26.2  | 61    |
| 26.5  | 7     |
| 28.5  | 12    |
| 29.1  | 3     |
| 31.6  | 7     |
| 31.4  | 17    |
| 31.7  | 7     |
| 32.8  | 2     |
| 33.8  | 3     |
| 37.0  | 2     |

[0511]

[0512] 표 2: 형태 2 API에 대한 PXRD 피크 목록.

| 각도<br>2 세타 <sup>o</sup> | 상대 강도<br>% |
|-------------------------|------------|
| 7.1                     | 6          |
| 12.3                    | 12         |
| 14.3                    | 18         |
| 14.9                    | 4          |
| 15.5                    | 2          |
| 16.4                    | 13         |
| 16.7                    | 75         |
| 17.7                    | 43         |
| 17.9                    | 7          |
| 18.4                    | 10         |
| 20.0                    | 8          |
| 20.9                    | 100        |
| 21.4                    | 29         |
| 21.8                    | 36         |
| 22.2                    | 5          |
| 22.7                    | 59         |
| 23.2                    | 30         |
| 23.5                    | 8          |
| 24.2                    | 4          |
| 24.9                    | 31         |
| 24.9                    | 26         |
| 26.1                    | 11         |
| 26.4                    | 7          |
| 26.5                    | 7          |
| 27.1                    | 8          |
| 27.5                    | 9          |
| 27.8                    | 15         |
| 28.0                    | 32         |
| 28.8                    | 6          |
| 29.1                    | 3          |
| 30.1                    | 10         |

[0513]

|      |   |
|------|---|
| 31.0 | 3 |
| 31.5 | 5 |
| 32.1 | 3 |
| 33.7 | 3 |
| 34.4 | 2 |
| 34.9 | 5 |
| 37.4 | 7 |
| 38.9 | 2 |
| 39.9 | 2 |
| 43.1 | 4 |
| 45.6 | 2 |
| 46.5 | 3 |

[0514]

[0515] 표 3: 크리스탈 형태 3 API에 대한 PXRD 피크 목록.

| 각도<br>2 $\theta$ ° | 상대 강도<br>% |
|--------------------|------------|
| 13.8               | 2          |
| 14.3               | 2          |
| 15.8               | 5          |
| 16.4               | 6          |
| 16.6               | 13         |
| 16.7               | 13         |
| 16.8               | 7          |
| 17.7               | 8          |
| 18.4               | 9          |
| 18.4               | 8          |
| 18.8               | 15         |
| 19.7               | 12         |
| 20.8               | 100        |
| 21.4               | 13         |
| 21.9               | 9          |
| 22.7               | 16         |
| 23.2               | 4          |
| 23.5               | 4          |

[0516]

|      |    |
|------|----|
| 23.9 | 17 |
| 24.9 | 4  |
| 26.4 | 3  |
| 26.2 | 8  |
| 26.5 | 3  |
| 27.1 | 3  |
| 27.6 | 6  |
| 27.9 | 33 |
| 28.8 | 5  |
| 29.1 | 3  |
| 31.4 | 6  |
| 32.3 | 2  |
| 34.9 | 2  |
| 37.3 | 6  |

[0517]

[0518] 표 4: 크리스보롤 형태 1 약물 제품에 대한 PXRD 피크 목록.

| 각도<br>2 세타 <sup>o</sup> | 상대 강도<br>% |
|-------------------------|------------|
| 6.0                     | 89         |
| 12.1                    | 11         |
| 14.1                    | 33         |
| 15.4                    | 100        |
| 16.0                    | 17         |
| 17.7                    | 6          |
| 18.2                    | 40         |
| 18.6                    | 2          |
| 21.5                    | 33         |
| 23.1                    | 6          |
| 24.9                    | 37         |
| 26.2                    | 87         |
| 26.5                    | 14         |
| 27.6                    | 2          |
| 28.5                    | 33         |
| 28.5                    | 27         |

[0519]

|      |    |
|------|----|
| 29.1 | 7  |
| 31.0 | 6  |
| 31.4 | 11 |
| 31.7 | 9  |
| 31.8 | 8  |
| 32.8 | 3  |
| 33.8 | 7  |
| 37.1 | 3  |
| 39.3 | 2  |

[0520]

[0521] 2. 형태 1을 제조하는 방법

[0522] 크리스보롤을 70°C에서 아세트산 (~3.5 vol) 중에 용해시킨 후 약 0.75 vol 물을 첨가하였다. 혼합물을 ~ 61°C (범위: 58°C 내지 63°C)로 냉각시키고, 크리스보롤 (1% 시딩 ± 1%)로 시딩하고, 대략 15분 동안 그 온도에서 유지하였다. 이어서, 반응 혼합물을 45 내지 60분 기간에 걸쳐 50°C (± 3°C)로 냉각시키고, 적절한 중점에 도달할 때까지 라만 분광분석법에 의해 모니터링하였다. 이어서, 반응 혼합물을 3 내지 5시간 (표적: 4시간)에 걸쳐 20°C (± 5°C)로 추가로 냉각시키고, 적절한 중점에 도달할 때까지 라만 분광분석법에 의해 모니터링하였다. 고체를 여과하고 물의 3 X 2 부피로 세척하고, 45°C (± 10°C)에서 건조시켰다. 표 1 및 도 2: 형태 1의 PXRD 스펙트럼 및 도 4: 형태 1과 중첩된 크리스보롤 약물 제품 위약 로트의 PXRD를 참조한다.

[0523] 3. 형태 2를 제조하는 방법

[0524] 크리스보롤을 70°C에서 아세트니트릴 중에 용해시키고 대략 2 부피의 물을 용액에 첨가하였으며, 형태 2의 즉각 침전을 획득하였다. 표 2 및 도 3: 형태 1, 2 및 3의 PXRD 스펙트럼을 참조한다.

[0525] 4. 형태 3을 제조하는 방법

[0526] 다형체 형태 3은 전형적으로 오직 용매 에컨대 에틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤 및 메틸 tert-부틸 에테르로부터 빠른 증발 연구를 이용하는 다형체 스크리닝 중에서만 발견되었다. 크리스보롤 대략 1 g을 75°C에서 아세트니트릴 중에 용해시킨 후, 여과하였다. 물을 75°C에서 역용매로서 여과물에 첨가하였다. 생성된 혼합물은 투명한 용액이었고, 이에 형태 III 시드 결정 대략 2 mg을 시딩하였다. 이어서, 혼합물을 20°C/h로 주위 온도로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 고체를 여과에 의해 단리시키고, 물 대략 2 mL로 세척하였다. 고체를 20시간

동안 주위 온도에서 진공 하에 건조시킨 다음, XRPD에 의해 분석하여 형태 III의 형성을 확인하였다. 도 2: 형태 1, 2 및 3의 PXRD 스펙트럼을 참조한다.

[0527] 용매 선택

[0528] 크리스보롤을 재-제제화하는 것에 직면하는 주요 측면 중 하나는 활성제가 그의 용매 중에 완전히 용해되는 것이었다. 10% w/w 초과인 크리스보롤 용해도 선택 기준은 약물 제품이 10% 용매를 함유했다고 가정하여, 최종 약물 제품 제제 중에 적어도 1% 크리스보롤을 보유할 수 있는 용매를 선택하는데 사용되었다. 10종의 용매 중 크리스보롤의 용해도를 시각적 평가에 의한 10% w/w 초과인 크리스보롤 용해도를 확인하기 위해 평가하였다. 최적 용매의 평형 용해도를 후속적으로 HPLC에 의해 입증하였다. 표 5를 참조한다.

[0529] 표 5: 크리스보롤 형태 II의 용해도 연구

| 용매                       | 시각적 용해도 <sup>a</sup><br>(% w/w) | HPLC에 의한 용해도 <sup>b</sup><br>(mg/mL) |
|--------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| 트랜스큐톨® P, NF             | 28.6%                           | 21.2                                 |
| 헥실렌 글리콜, NF              | 25.9%                           | 356                                  |
| 프로필렌 글리콜, USP            | 24.0%                           | 274                                  |
| 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 400, USP | 15.0%                           | 164                                  |
| 프로필렌 카르보네이트, NF          | 9.9%                            | 96                                   |
| 디소프로필 아디페이트              | 7.7%                            | --                                   |
| 올레일 알콜, NF               | 2.3%                            | 33                                   |
| 에틸헥실 히드록시스테아레이트          | 1.6%                            | 21                                   |
| 이소프로필미리스테이트, NF          | 0.6%                            | --                                   |
| 올레산, NF                  | <0.1%                           | --                                   |

[0530]

-- 시험되지 않음

[0531]

[0532] a. 크리스보롤 다형체 형태 2

[0533] b. 트랜스큐톨 P는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르와 동등함

[0534] 10% w/w 초과인 용해도 요건을 충족시킨 용매를 또한 50°C 및 40°C/75% RH에서 7일 동안 저장 후 80% 포화에서 크리스보롤 용액 중 분해물 형성을 평가함으로써 크리스보롤 적합성(compatibility)에 대해 평가하였다.

[0535] 7종의 평가된 용매 중 3종 (프로필렌 글리콜, 프로필렌 카르보네이트 및 PEG400)의 크리스보롤 용액은 불순물 1을 포함하여, 2종의 주요 분해물을 나타내었다. 이들 3종 중, 프로필렌 글리콜 용액은 가장 낮은 전반적 분해 및 가장 높은 크리스보롤 용해도를 가졌다. 4종의 나머지 용매의 크리스보롤 용액은 모두 추가의 분해물을 나타내었고, 따라서, 개발에서 배제되었다. (표 6 참조)

[0536] 표 6: 다양한 용매와의 크리스보롤 적합성

| 용매                                | 조건              | 분해물 (% 피크 면적) |       |       |       |
|-----------------------------------|-----------------|---------------|-------|-------|-------|
|                                   |                 | 불순물 2         | 불순물 1 | 불순물 3 | 총     |
| 프로필렌 글리콜, USP                     | T <sub>0</sub>  | —             | —     | —     | —     |
|                                   | 7일, 40°C/75% RH | 0.0           | 0.0   | —     | 0.15  |
|                                   | 7일, 50°C        | 0.1           | 0.1   | —     | 0.26  |
| 프로필렌 카르보네이트, T <sub>0</sub><br>NF | T <sub>0</sub>  | —             | —     | —     | —     |
|                                   | 7일, 40°C/75% RH | —             | 1.3   | —     | 1.37  |
|                                   | 7일, 50°C        | 0.0           | 2.0   | —     | 2.08  |
| PEG 400, USP                      | T <sub>0</sub>  | 0.2           | —     | —     | 0.27  |
|                                   | 7일, 40°C/75% RH | 0.7           | 0.0   | —     | 0.82  |
|                                   | 7일, 50°C        | 0.9           | 0.1   | —     | 1.09  |
| 헥실렌 글리콜, NF                       | T <sub>0</sub>  | —             | —     | —     | —     |
|                                   | 7일, 40°C/75% RH | 0.1           | 0.0   | 0.1   | 0.30  |
|                                   | 7일, 50°C        | 0.2           | 0.1   | 0.3   | 0.74  |
| 트랜스큐톨 P, NF <sup>a</sup>          | T <sub>0</sub>  | 0.1           | —     | —     | 0.12  |
|                                   | 7일, 40°C/75% RH | 0.2           | —     | —     | 0.22  |
|                                   | 7일, 50°C        | 0.2           | 0.0   | 0.1   | 0.47  |
| 올레일 알콜, NF                        | T <sub>0</sub>  | 0.4           | —     | 0.0   | 0.53  |
|                                   | 7일, 40°C/75% RH | 5.9           | —     | 0.1   | 6.02  |
|                                   | 7일, 50°C        | 9.1           | 0.10  | 0.2   | 9.48  |
| 에틸헥실                              | T <sub>0</sub>  | 0.1           | —     | 7.8   | 7.97  |
|                                   | 7일, 40°C/75% RH | 0.2           | —     | 11.   | 11.78 |
|                                   | 7일, 50°C        | 0.4           | —     | 13.   | 13.81 |

[0537]

[0538] RRT, 상대 체류 시간; —, 검출되지 않음.

[0539] a 트랜스큐톨 P는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르와 동등함.

[0540] 유화제 선택

[0541] 페트롤라툼 베이스 내에 분산된 프로필렌 글리콜 상을 함유하는 연고를 형성하기 위해, 적절한 친수성-친지성 균형 (HLB) 값, 허용가능한 크리스보롤 적합성 및 입증된 유화 능력을 갖는 유화제를 확인하기 위한 연구를 수행하였다. 유중수 유형 에멀전에 대해 4-6의 HLB 값을 갖는 유화제가 요구되었고, 4종의 잠재적 유화제: 각각 3.8, 3.7, 4.3 및 3.8의 HLB 값을 갖는 모노- 및 디-글리세리드 (MDG), 소르비탄 세스퀴올레이트, 소르비탄 모노올레이트 및 글리세릴 모노올레이트를 크리스보롤 적합성에 대해 평가하였다.

[0542] 크리스보롤을 각각의 유화제가 첨가된 프로필렌 글리콜 중에 용해시켰으며, 이는 용액 또는 부분적 현탁액을 형성하였다. 각각의 수준은 10% 프로필렌 글리콜, 2% 크리스보롤 및 5% 유화제를 함유하는 연고 제제에서의 수준과 대략 동등하였다. 샘플을 7일 동안 50°C에서 저장한 후, 그들을 크리스보롤의 분해에 대해 분석하였다. 적합성 결과는 표 7에 요약된다.

[0543] 표 7: 다양한 유화제와의 크리스보롤 적합성

| 유화제                        | 조건        | 분해물 (% 피크 면적) |       |
|----------------------------|-----------|---------------|-------|
|                            |           | 불순물 X         | 불순물 1 |
| 모노- 및 디-글리세리드 <sup>a</sup> | 7 일, 50°C | —             | 1.2   |
| 소르비탄 세스퀴올레이트, NF           | 7 일, 50°C | —             | 13.2  |
| 소르비탄 모노올레이트, NF            | 7 일, 50°C | 0.45          | 8.4   |
| 글리세릴 모노올레이트, NF            | 7 일, 50°C | .15           | 18.9  |

[0544]

[0545] —, 검출되지 않음.

[0546] a 정제된 글리세롤 모노스테아레이트로서 확인됨.

[0547] 크리스보롤 적합성에 대해 초기에 평가된 MDG 등급은 비-공정서 등급이었고, 정제된 글리세롤 모노스테아레이트로서 확인되었다. 그러나, 시험은 물질이 글리세릴 모노스테아레이트, NF (GMS) 공정서 규격보다는 모노- 및

다-글리세리드, NF 공정서 규격에 보다 밀접하게 부합한다는 것을 입증하였다. 따라서, 이는 MDG로서 본원에 기재된다. 제제를 개선하기 위한 노력으로, 비-공정서 MDG를 글리세릴 모노스테아레이트, NF (사솔 임위토르 (Sasol Imwitor)® 491)의 공정서 등급으로 대체하였다. 그러나, 사솔 임위토르® 491은 불량한 유화 특성을 나타내었고, 이는 MDG와 GMS 사이에 고유한 모노-글리세리드 및 다-글리세리드의 상이한 비율로 인한 것일 가능성이 있다.

[0548] 다양한 공정서 및 비-공정서 MDG 및 GMS 등급을 후속적으로 크리사보롤 적합성에 대해 평가하였다. 유화제 평가를 위해:

[0549] (a) 연고 활성 상의 용액: 2 g 크리사보롤, 8.91 g 프로필렌 글리콜, 0.09 g 물 및 0.1 g 붕산을 제조하고;

[0550] (b) 활성 상 1 그램을 유화제 0.6 그램과 혼합하고,

[0551] (c) 샘플을 7일 동안 50°C에서 저장하였다.

[0552] 크리사보롤 적합성 결과는 표 8에 제공된다.

[0553] 표 8: 잠재적 유화제 등급과의 크리사보롤 적합성

| 공급원 (물질)           | 등급  | 공정서 상황 | 모노-글리세라이드 함량 (%) | 분해물 (% 피크) |       |
|--------------------|-----|--------|------------------|------------|-------|
|                    |     |        |                  | 불순물        | 불순물 1 |
| 대조군 A <sup>a</sup> | -   | -      | -                | 0.         | 0.    |
| 가테포세 (겔레올™)        | MDG | NF     | 5                | 0.         | 0.    |
| 알파 에이사 (글리세롤)      | MDG | 없음     | 4                | 0.         | 0.    |
| 사솔 (임위토르® 491)     | GMS | NF     | 9                | 0.         | 0.    |
| 사솔 (임위토르® 900K)    | MDG | NF     | 4                | 0.         | 1.    |
| 카라반 (BFP® 74K)     | MDG | 없음     | 4                | 0.         | 1.    |
| 카라반 (BFP® 74E)     | MDG | 없음     | 4                | 0.         | 3.    |
| 아비텍 (카프몰® MCM)     | MDG | NF     | 5                | 0.         | 2.    |
| 대조군 B <sup>a</sup> | -   | -      | -                | 0.         | 0.    |
| 코그니스(큐티나®GMS V)    | MDG | NF     | 5                | 0.         | 0.    |

[0554]

[0555] GMS, 글리세릴 모노스테아레이트; MDG, 모노- 및 다-글리세리드; RRT, 상대 체류 시간;

[0556] -, 해당 없음.

[0557] a 대조군 A는 대조군 B와 공동으로 수행된 큐티나를 제외하고 모든 유화제와 공동으로 수행됨.

[0558] 모노- 및 다-글리세리드의 다중 공급원은 이들 안정성 조건 하에 크리사보롤과의 허용가능한 적합성을 나타내었다. 예시적인 공급원은 가테포세(Gattefosse) (겔레올(Geleol)™), 알파 에이사(Alfa Aesar) (글리세롤 모노스테아레이트), 사솔 (임위토르® 491), 사솔 (임위토르® 900K), 카라반(Caravan) (BFP® 74K), 카라반 (BFP® 74E), 아비텍(Abitec) (카프몰(Capmul)® MCM NF), 코그니스(Cognis) (큐티나(Cutina)® GMS V PH)를 포함하였다. 모노- 및 다-글리세리드, NF는 공정서 상황, HLB 값, 화학적 상용성 및 확립된 유화 능력을 기초로 하여 크리사보롤 국소 연고, 2%를 위한 유화제로서 선택되었다.

[0559] 안정화제 선택

[0560] 프로필렌 글리콜 용매의 대략 1%가 물로 대체된 경우에, 초기 원형 제제는 특히 탈붕소수소화 (protodeboronation)에 관하여, 개선된 안정성을 입증하였다. 작은 백분율의 붕산이 제제에 첨가된 경우에 안정성의 추가적 개선이 발견되었다. 크리사보롤 연고 Z6 제제는 따라서, 소량의 물 및 붕산을 둘 다 포함하였다. 그러나, 물 및 붕산이 탈붕소수소화의 속도를 감소시키는 메카니즘은 잘 이해되지 않았다.

[0561] 그러나, 스케일-업 절차 동안, 프로필렌 글리콜 중 물의 존재는 크리사보롤 형태 I (상업용 다형체 형태)의 용해도를 감소시켰으며, 이는 잠재적 제제화 문제를 제시한다. 게다가, 물과 붕산 조합은 크리사보롤을 충분히 안정화시키지는 않았고, 따라서 대안적 안정화제가 추구된다.

[0562] 에데테이트 칼슘 디소듐 (EDTA)을 크리사보롤 국소 연고, 2%에 사용된 것과 동일한 부형제를 이용하여 약물 제

품 제제 내에 안정화제로서 다양한 수준에서 평가하였다. 약물 제품 제제를 둘 다 25°C/60% RH 및 40°C/75% RH 에서, 상업용 1차 용기 밀폐 시스템과 동등한 (오리피스 밀봉을 갖지 않는 것은 제외함) 60-g 라미네이트 튜브 를 포함하여, 다수의 후보 튜브에서 평가하였다.

[0563] 평가 제제는 사용된 안정화제: 0 ppm EDTA, Z10, 24 ppm EDTA (연고 Z7), 90 ppm EDTA, 450 ppm EDTA, 및 0.09% 물과 0.10% 붕산 (연고 Z6과 동등하나, GMS 대신 MDG를 이용함)만이 크리사보롤 국소 연고, 2%와 상이하였다. 60-g 라미네이트 튜브에서의 평가로부터의 결과는 표 5 및 6에 제공된다. 6개월 후에, 안정화제를 포함 하지 않는 제제는 40°C/75% RH 조건에서 최대 총 크리사보롤 분해물 및 최저 검정을 나타내었고, 그 다음이 연 고 Z6 제제 (안정화제로서 물 및 붕산)였다. 최대 안정화 효과는 24 ppm EDTA 및 90 ppm EDTA 수준에서 관찰되 었다. 24 ppm EDTA 제제 (연고 Z7)는 후속적으로 임상 연구에서 이용되었다.

[0564] 실시예

[0565] 실시예 1

[0566] 본 발명의 국소 제약 제제의 제조

[0567] a) 활성제를 포함하는 국소 제약 제제

[0568] 1 단계: 오일 상의 제조

[0569] 1차 배합 용기에서, 백색 페트롤라툼, 파라핀 왁스 및 모노 및 디글리세리드를 70-80°C로 가열하며 연속적으로 프로펠러 혼합하면서 첨가하였다. 이 혼합물의 온도는 70-80°C로 유지되었으며, 혼합물은 시각적으로 용융되고 균일한 것으로 나타났다. 프로펠러 교반과 함께, 온도를 70-80°C로 유지하면서 부틸화 히드록시톨루엔을 첨가 하고 혼합하여 용해시켰다. 교반하면서, 혼합물을 40-46°C로 냉각시키고, 약물 용액 상을 첨가할 때까지 유지 하였다.

[0570] 단계 2: 약물 용액 상의 제조

[0571] 2차 배합 용기에서, 40-46°C로 가열하며 연속적으로 프로펠러 혼합하면서 에테데이트 칼슘 디소듐을 프로필렌 글리콜에 첨가하였다. 이 혼합물의 온도는 40-46°C로 유지되었으며, 혼합물은 시각적으로 용해되고 균일한 것 으로 나타났다. 연속적 혼합과 함께, 온도를 40-46°C로 유지하면서 크리사보롤을 첨가하여 용해시켰다.

[0572] 단계 3: 유화

[0573] 약물 용액 상을 80 메쉬 필터를 통해 여과하고, 오일 상에 첨가하였다. 이어서, 온도를 40-46°C로 유지하면서 10분 동안 균질화하였다. 최종 조성물을 균질 연고가 수득될 때까지 프로펠러 혼합과 함께 25°C로 냉각시켰다.

[0574] 모든 성분은 공정서 등급이었다. 2% 연고 제제, Z를 상기 절차에 따라 제조하였고, 이는 하기 성분을 갖는다.

| 성분            | Z % w/w |
|---------------|---------|
| 크리사보롤         | 2.000   |
| 프로필렌 글리콜      | 9.000   |
| 부틸화 히드록시톨루엔   | 0.100   |
| 모노- 및 디-글리세리드 | 7.000   |
| 파라핀 왁스        | 5.000   |
| 백색 페트롤라툼      | 76.8965 |
| 에테데이트 칼슘 디소듐  | 0.0035  |

[0575]

[0576] b) 활성제를 포함하지 않는 국소 제약 제제

[0577] 단계 1: 오일 상의 제조

- [0578] 1차 배합 용기에서, 70-80℃로 가열하며 연속적으로 프로펠러 혼합하면서 백색 페트롤라툼, 파라핀 왁스 및 모노 및 디글리세리드를 첨가하였다. 이 혼합물의 온도는 70-80℃로 유지되었으며, 혼합물은 시각적으로 용융되고 균일한 것으로 나타났다. 프로펠러 교반하면서, 온도를 70-80℃로 유지하면서 부틸화 히드록시톨루엔을 첨가하고 혼합하여 용해시켰다. 교반하면서, 혼합물을 40-46℃로 냉각시키고, 약물 용액 상을 첨가할 때까지 유지하였다.
- [0579] 단계 2: 용매 상의 제조
- [0580] 2차 배합 용기에서, 40-46℃로 가열하며 연속적으로 프로펠러 혼합하면서 에테데이트 칼슘 디소듐을 프로필렌 글리콜에 첨가하였다. 이 혼합물의 온도는 40-46℃로 유지되었으며, 혼합물은 시각적으로 용해되고 균일한 것으로 나타났다.
- [0581] 단계 3: 유화
- [0582] 용매 상을 80 메쉬 필터를 통해 여과하고, 오일 상에 첨가하였다. 이어서, 온도를 40-46℃로 유지하면서 10분 동안 균질화하였다. 최종 조성물을 균질 연고가 수득될 때까지 프로펠러 혼합하면서 25℃로 냉각시켰다.
- [0583] 모든 성분은 공정서 등급이었다. 2% 연고 제제, Y를 상기 절차에 따라 제조하였고, 이는 하기 성분을 갖는다.

| 성분            | Y % w/w |
|---------------|---------|
| 프로필렌 글리콜      | 9.000   |
| 부틸화 히드록시톨루엔   | 0.100   |
| 모노- 및 디-글리세리드 | 7.000   |
| 파라핀 왁스        | 5.000   |
| 백색 페트롤라툼      | 78.8965 |
| 에테데이트 칼슘 디소듐  | 0.0035  |

- [0584]
- [0585] 실시예 2
- [0586] 2% 및 5% 크리사보롤 크림에 대한 유동 시험-
- [0587] 인간 생체의 사체 피부를 통한 크림 제제 중 크리사보롤의 시험관내 침투를 측정하였다. 2% 크리사보롤 크림 제제, Z1 및 5% 크리사보롤 크림 제제, Z2의 조성은 하기 제공된다. Z1 및 Z2는 둘 다 미국 특허 출원 번호 12/399,015 (미국 특허 공개 번호 US2009/0291917) 및 PCT 특허 출원 번호 PCT/US09/036250 (PCT 특허 공개 번호 WO2009/111676)에 개시된다.

| 성분            | Z1 % w/w | Z2 % w/w |
|---------------|----------|----------|
| 크리사보롤         | 2.0      | 5.0      |
| 메틸파라벤         | 0.15     | 0.15     |
| 프로필파라벤        | 0.03     | 0.03     |
| 글리세릴 모노스테아레이트 | 8.0      | 8.0      |
| SE            |          |          |
| 부틸화 히드록시톨루엔   | 0.02     | 0.02     |
| 에테이트 디소듐      | 0.05     | 0.05     |
| 페물렌 TR-2      | 0.25     | 0.25     |
| 카르보폴 울트레즈 10  | 0.20     | 0.20     |
| 25% 트롤아민      | 0.84     | 0.84     |
| 프로필렌 글리콜      | 5.0      | 5.0      |
| 옥틸도데칸올        | 10.0     | 10.0     |
| 올레일 알콜        | 10.0     | 10.0     |
| 벤질 알콜         | 2.0      | 2.0      |
| 디이소프로필 아디페이트  | 10.0     | 10.0     |
| 정제수           | QS 100   | QS 100   |

[0588]

[0589] 25% 트롤아민 용액

| 성분   | % w/w |
|------|-------|
| 트롤아민 | 25.0  |
| 정제수  | 75.0  |

[0590]

[0591] 시험을 하기 프로토콜에 따라 수행하였다.

[0592] 연구 피부 제조

[0593] 시험관내 사체 피부 유한 용량 기술을 사용하여 경피 침투를 측정하였다. 피부 질환의 명백한 징후가 없는, 수집 1년 이내의 인간, 생체외, 체간부 피부를 이 연구에 사용하였다. 그것을 피부분절하고, 동결보존을 위해 제조하고, 수분투과성 플라스틱 백 내에 밀봉하고, 실험일까지  $\leq -70^{\circ}\text{C}$ 에서 저장하였다. 사용 전에, 그것을  $\sim 37^{\circ}\text{C}$  물에서 해동시킨 다음, 물 중에서 행구어 임의의 점착성 혈액 또는 다른 물질을 표면으로부터 제거하였다.

[0594] 단일 공여자로부터의 피부를 정적  $1.0\text{ cm}^2$  프란츠(Franz) 확산 셀 상에 피팅하기에 충분히 큰 다수의 작은 부분으로 절단하였다. 피부 챔버를 포스페이트-완충 등장성 염수 (PBS), pH  $7.4 \pm 0.1$ 의 저장 용액으로 용량까지 충전하고, 표피 세포 (침니)를 주위 실험실 조건에 대해 개방 상태로 두었다. 모든 셀을 확산 장치에 장착하고, 여기서 피부 세척 용액(dermal bathing solution)을 대략 600 RPM에서 자기 교반하고, 피부 표면 온도는  $32.0 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 로 유지하였다.

[0595] 각 피부 절편의 완전성을 보증하기 위해, 삼중수소화수에의 그의 투과성을 시험 생성물의 적용 전에 결정하였다. 문헌 [Franz TJ et al., Abst. J Invest Dermatol 1990, 94:525]. 단시간의 (0.5-1시간) 평형 시간 후에,  $^3\text{H}_2\text{O}$  (NEN, 보스턴, 매사추세츠주, sp. Act.  $\sim 0.5\ \mu\text{Ci/mL}$ )를 점적기에 의해 피부의 상부에 걸쳐

적층하여 노출된 표면 전체가 덮이도록 하였다 (대략 250 - 500  $\mu\text{L}$ ). 5분 후에  $^3\text{H}_2\text{O}$  수성 층을 제거하였다. 30분에 수용체 용액을 수집하고, 액체 섬광 계수에 의한 방사성 함량에 대해 분석하였다.  $^3\text{H}_2\text{O}$ 의 흡수가 1.56  $\mu\text{L-equ}/\text{cm}^2$  미만인 피부 시편이 허용가능한 것으로 간주되었다.

[0596] 물 시험 후 챔버를, 각 제제에 대한 각 그룹 내에서 연관된 물 침투를 갖는 챔버의 고른 경사진 분포가 되도록 제제 그룹에 배열하였다.

[0597] 투여 및 샘플 수집

[0598] 투여 직전에, 투여된 샘플을 취하고, 저장 용액을 0.1% 볼포(Volpo) 포함 0.1x PBS의 새로운 용액으로 대체하였다. 침니를 프란츠 셀로부터 제거하여 피부의 표피 표면으로의 완전한 접근을 허용하였다. 이어서, 모든 제제를 5  $\mu\text{L}$  제제/ $\text{cm}^2$ 를 전달하도록 설정된 정변위 피펫을 사용하여 피부 절편에 적용하였다. 투여량을 피펫의 테플론 팁을 사용하여 표면에 걸쳐 전개시켰다. 적용 5 내지 10분 후에, 프란츠 셀의 침니 부분을 대체하였다. 증발을 최소화하기 위하여, 사용하지 않을 때 투여 용액의 용기를 마개로 막고, 그것을 투여 동안 가능한 한 최소로 개방하도록 주의를 기울였다.

[0599] 투여 후 미리-선택된 시간 (4, 8, 12, 24 및 48시간)에, 저장 용액을 전부 제거하고, 새로운 저장 용액으로 대체하고, 미리 결정된 부피 분취액을 후속적 분석을 위해 저장하였다. 모든 샘플을 2 mL 보일-프루프 마이크로 튜브(Boil-Proof Microtubes) (악시젠 사이언티픽(Axygen Scientific) MCT-200-C)에 수집하였다.

[0600] 투여되지 않았지만, 분석 방법을 방해할 수 있는 피부외로 확산하는 물질의 출현을 평가하기 위해 사용된 여분의 셀이 이용가능하였다.

[0601] 마지막 샘플을 수집한 후, 표면을 아세트니트릴로 2회 (각각 0.5 mL 부피) 세척하여 피부의 표면으로부터 비흡수 제제를 수집하였다. 세척 후, 피부를 10회 이하로 테이프 스트리핑하여 (트랜스포어(Transpore)® 테이프, 3M) 각질층을 제거하였다. 테이프 스트립을 아세트니트릴 중에서 밤새 추출하였다. 이어서, 피부를 챔버로부터 제거하고, 표피 및 진피로 분할하였다. 각각을 아세트니트릴 중에서 밤새 추출하였다. 또한 연구 종료시에, 챔버 파트 (투여 침니 및 저장소 챔버)를 아세트니트릴로 개별적으로 헹구고, 분석을 위해 샘플을 유지하였다.

[0602] 결과:

[0603] Z1 및 Z2에 대한, 48시간에 걸친 인간 사체 피부를 통한 총 경피 침투는 하기 제공된다.

[0604] 48시간에 걸친 인간 사체 피부를 통한 크리사보롤의 평균 누적량 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) (크림)

|                         | Z1                        | Z2                        |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 평균 $\pm$ SD             | 1.13 $\pm$ 0.67           | 4.57 $\pm$ 3.51           |
| N=3 공여자, 공여자 당 3개의 반복물. | $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ | $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ |

[0605]

[0606] 실시예 3

[0607] 2% 크리사보롤 연고 Z3 및 5% 크리사보롤 연고 Z4에 대한 유동 시험-

[0608] 인간 생체의 사체 피부를 통한 2개의 연고 제제 중 크리사보롤의 시험관내 침투를 측정하였다. 2% 크리사보롤 연고 제제, Z3 및 5% 크리사보롤 연고 제제, Z4의 조성은 하기 제공된다. Z3 및 Z4는 둘 다 미국 특허 출원 번호 12/399,015 (미국 특허 공개 번호 US2009/0291917) 및 PCT 특허 출원 번호 PCT/US09/036250 (PCT 특허 공개 번호 W02009/111676)에 개시된다.

| 성분              | Z3 % w/w | Z4 % w/w |
|-----------------|----------|----------|
| 크리사보롤           | 2.0      | 5.0      |
| 에틸헥실 히드록시스테아레이트 | 10.0     | 10.0     |
| 올레일 알콜          | 10.0     | 10.0     |
| 백색 페트롤라툼        | 78.0     | 75.0     |

[0609]

시험을 실시예 2의 프로토콜에 따라 수행하였다.

[0610]

결과:

[0611]

Z3 및 Z4에 대한, 48시간에 걸친 인간 사체 피부를 통한 총 경피 침투는 하기 제공된다.

[0612]

48시간에 걸친 인간 사체 피부를 통한 크리사보롤의 평균 누적량 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) (연고)

[0613]

|                         | Z3                        | Z4                        |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 평균 $\pm$ SD             | 3.89 $\pm$ 0.87           | 4.43 $\pm$ 1.81           |
| N=3 공여자, 공여자 당 3개의 반복물. | $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ | $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ |

[0614]

실시예 4

[0615]

2% 크리사보롤 크림 Z1 및 2% 크리사보롤 연고 Z에 대한 유동 시험-

[0616]

인간 생체의 사체 피부를 통한 2% 크림 제제 Z1 및 연고 제제 Z 중 크리사보롤의 시험관내 침투를 측정하였다.

[0617]

2% 크리사보롤 크림, Z1의 조성은 실시예 2에 기재된다. 2% 크리사보롤 연고, Z의 조성은 실시예 1에 기재된다.

[0618]

피부 샘플 & 공여자 인구통계

[0619]

인간 생체의 사체 피부는 알로소스(Allosource) (6278 사우스 트로이 서클(South Troy Circle), 센테니얼, 콜로라도주)에 의해 공급되었고, 사용할 때까지  $-80^{\circ}\text{C}$ 에서 저장하였다. 피부분절된 피부의 두께는 대략  $500\ \mu\text{m}$ 였다. 3개의 공여자로부터의 피부 질환의 명백한 징후가 없는 인간 사체 피부를 연구 동안 사용하였다.

[0620]

시험 절차

[0621]

인간 생체의 사체 피부를 연구일 아침까지  $-80^{\circ}\text{C}$ 에서 저장하였다. 피부를 미리 가온된 포스페이트 완충 염수(PBS) ( $37^{\circ}\text{C}$ )에 담금으로써 해동하고, 임의의 가시적인 구멍 또는 손상에 대해 검사하였다. 피부를 스칼펠을 사용하여 수직 확산 셀 상의 배치를 위한 적절한 크기로 조심스럽게 절단하였다.

[0622]

$37^{\circ}\text{C}$ 에서 미리 가온된 수용 매질 (90:10 물:프로필렌 글리콜 v/v) 및 교반 막대를 각각의 확산 셀에 첨가하고, 최소 30분 동안 평형화되도록 하였다. 피부의 절편을 각 셀의 상부에 배치하고, 셀을 클램프를 사용하여 피부가 제자리에 고정되도록 조립하였다. 셀의 조립 동안 도입된 임의의 기포를 제거하였다. 피부 및 매질을 셀의 조립 후 최소 30분 동안 평형화되도록 하였다.

[0623]

수용 매질의  $400\ \mu\text{L}$  투여된 샘플을 분석 동안 수집하고, 동등 부피를 미리 가온된 새로운 배지로 대체하였다. 제제를  $31 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 로 가온하고, 투여 전에 대략 1시간 동안 평형화하였다. 투여 직전에, 제제를 피펫 팁을 사용하여 간단히 혼합하였다. 1분 간격으로, 각 셀에 정면위 피펫을 사용하여 각 제제 대략  $5\ \mu\text{L}/\text{cm}^2$ 로 1회 투여하였다. 유리 막대를 사용하여 피부의 전체 표면적을 고르게 덮도록 제제를 전개시켰다. 연구 동안 수용 매질의 증발을 예방하기 위해 샘플링 포트를 파라필름으로 폐쇄하였다. 각 유리 막대를 저장하고, 팁을  $400\ \mu\text{L}$  추출 용액 (아세트니트릴 중 0.1% 포름산) 중에서 밤새 추출하였다.

[0624]

용량 투여 3, 6, 12, 24 및 48시간 후에, 수용 매질의  $400\ \mu\text{L}$  분취액을 피펫을 사용하여 각 셀의 샘플링 스템

[0625]

을 통하여 제거하였다. 매질을 제거한 후, 미리 가온된 새로운 수용 매질의 동등 부피를 첨가하여 샘플링 동안 제거된 부피를 대체하였다. 샘플링 동안 임의의 기포의 생성을 피하도록 주의를 기울였고, 임의의 기포는 필요한 경우에 조심스럽게 제거하였다.

[0626] 연구의 종료 시, 셀을 분해하고 피부를 각 셀로부터 조심스럽게 제거하였다. 각 피부 절편을 추출 용액 (아세토니트릴 중 0.1% 포름산) 0.5 mL로 2회 세척하여 피부의 표면으로부터 미흡수 제제를 수집하였다. 피부 표면을 실험실 티슈를 사용하여 온화하게 세정하여 세척액으로부터 임의의 잔류 액체를 제거하였다. 조직을 3M 트랜스포어 테이프를 사용하여 1-2회 테이프 스트리핑하여 각질층을 수집하였다. 테이프 스트립을 수집하고, 합하고, 1 mL 추출 용매 (아세토니트릴 중 0.1% 포름산) 중에서 추출하였다.

[0627] 테이프 스트리핑 후, 검자를 사용하여 피부를 표피 및 진피로 조심스럽게 분리하였다. 각 부분을 칭량한 바이알에 첨가하고, 중량을 수집하였다. 각 표피 바이알에, 균질화 용액 (물/프로필렌 글리콜 [10:90 v/v] 중 0.1% 포름산)을 10x 조직 중량의 비로 첨가하였다. 각 진피 바이알에, 균질 용액을 4x 조직 중량의 비로 첨가하였다. 조직을 하기 설정에서 비드 균질화기 (2.8 mm 세라믹 비드를 함유하는 2 mL 마이크로 튜브를 갖는 옴니 비드루프토르(Omni BeadRuptor))를 사용하여 균질화하였다:

[0628] 속도: 7.45 m/초; 사이클 시간: 15초; 사이클의 #: 2; 체류 시간: 1분.

[0629] 샘플 분석

[0630] 확산 셀 어셈블리로부터 수집된 수용 매질을 96 웰 플레이트 내로 분취하고 -20°C에서 동결시켰다. 표피 및 진피 균질물 및 실험의 종결 시 제조된 각질층의 테이프 스트립 추출물을 또한 -20°C에서 동결시켰다.

[0631] 결과

[0632] 확산 셀 어셈블리에서 수집된 수용 매질을 96 웰 플레이트 내로 분취하고 -20°C에서 동결시켰다.

[0633] 48시간에 걸쳐 인간 사체 피부를 통하여 수용 매질 내로 침투된 크리사보롤의 평균 누적량 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )

|                         | Z                         | Z1                                    |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| 평균 ± SD                 | 35.04 ± 10.81             | 20.60±10.18 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ |
| N=3 공여자, 공여자 당 2개의 반복물. | $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ |                                       |

[0634] 인간 피부 내로 및 인간 피부를 통한 Z의 침투는 Z1의 침투보다 크다.

[0636] 실시예 5

[0637] 올레일 알콜 포함 2% 크리사보롤 연고 Z3 및 프로필렌 글리콜 포함 2% 크리사보롤 연고 Z6에 대한 유동 시험-

[0638] 인간 생체의 사체 피부를 통한 2개의 연고 제제 중 크리사보롤의 시험관내 침투를 측정하였다. 올레일 알콜 포함 2% 크리사보롤 연고 제제, Z3 및 프로필렌 글리콜 포함 2% 크리사보롤 연고 제제, Z6의 조성은 하기 제공된다.

| 성분                 | Z3 % w/w |
|--------------------|----------|
| 크리사보롤              | 2.0      |
| 에틸헥실<br>히드록시스테아레이트 | 10.0     |
| 올레일 알콜             | 10.0     |
| 백색 페트롤라툼           | 78.0     |

[0639]

| 성분                                | Z6 % w/w |
|-----------------------------------|----------|
| 크리사보롤                             | 2.00     |
| 프로필렌 글리콜                          | 8.91     |
| 붕산                                | 0.10     |
| 정제수                               | 0.09     |
| 부틸화 히드록시톨루엔                       | 0.10     |
| 모노- 및 디- 글리세리드,<br>40-55% 모노글리세리드 | 7.00     |
| 파라핀 왁스                            | 5.00     |
| 백색 페트볼라툼                          | 76.80    |

[0640]

[0641] 피부 샘플 & 공여자 인구통계:

[0642] 피부 질환의 명백한 징후가 없는 인간 생체의 사체 피부를 이 연구에 사용하였다. 그것을 사용할 때까지 ~-70°C에서 저장하였다. 그것을 피부분절하고, 동결보존을 위해 제조하고, 수분투과성 플라스틱 백 내에 밀봉하고, 실험일까지 ~-70°C에 저장하였다.

[0643] 시험 절차:

[0644] 인간 생체의 사체 피부를 연구일 아침까지 ~-70°C에서 저장하였다. 피부를 미리 가온된 물 (37°C)에 담금으로써 해동하고, 임의의 가시적인 구멍 또는 손상에 대해 검사하였다. 단일 공여자로부터의 피부를 공칭 1.0 cm<sup>2</sup> 정적 프란츠 확산 셀에 피팅하기에 충분히 큰 다수의 작은 부분으로 절단하였다.

[0645] 단일 공여자로부터의 피부를 공칭 1.0 cm<sup>2</sup> 정적 프란츠 확산 셀 상에 피팅하기에 충분히 큰 다수의 작은 부분으로 절단하였다. 피부 챔버를 포스페이트-완충 등장성 염수 (PBS), pH 7.4 ± 0.1의 저장 용액으로 용량까지 충전하고, 표피 세포 (침니)를 주위 실험실 조건에 대해 개방 상태로 두었다. 모든 셀을 확산 장치에 장착하고, 피부 세척 용액을 대략 600 RPM에서 자기 교반하고, 피부 표면 온도는 32.0 ± 1.0°C로 유지하였다.

[0646] 물 완전성 시험을 시험 생성물의 적용 전에 결정하였다. 단시간의 (0.5-1시간) 평형 기간 후에, <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O (피킨 엘머, sp. Act. ~ 0.5 μCi/mL)를 피부의 상부에 걸쳐 적층하여 노출된 표면 전체가 덮이도록 하였다 (대략 250 - 500 μL). 5분 후에 <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O 수성 층을 제거하였다. 30분에 수용 용액을 수집하고, 액체 섬광 계수에 의해 방사성 함량에 대해 분석하였다. <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O의 흡수가 1.56 μL-equ/cm<sup>2</sup> 미만인 피부 시편이 허용가능한 것으로 간주되었다.

[0647] 투여 직전에, 저장 용액을 80 μg/mL 겐타미신을 포함하는 탈이온 증류수 (ddH<sub>2</sub>O)의 새로운 용액으로 대체하였다. 침니를 프란츠 셀로부터 제거하여 피부의 표피 표면으로의 완전한 접근을 허용하였다. 시험 제제를 30 ± 2°C의 제어된 온도에서 약간 가온하였고, 투여 전에 대략 2시간 동안 유지된 온도에서 평형화하였다.

[0648] 생성물을 동일한 공여자 피부의 5개의 반복물 절편에 적용하였다. 투여는 5 μL 제제/cm<sup>2</sup>를 전달하도록 설정된 정변위 피펫을 사용하여, 또는 피펫에 충분한 점도를 갖지 않으면 중량 (5 mg/cm<sup>2</sup>)에 의해 수행하였다.

[0649] 결과:

[0650] Z3 및 Z6에 대한, 48시간에 걸친 인간 사체 피부를 통한 총 경피 침투는 하기 제공된다.

[0651] 48시간에 걸쳐 인간 사체 피부를 통하여 수용 매질 내로 침투된 크리사보롤의 평균 누적량 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )

|                         | Z3                        | Z6                        |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 평균 $\pm$ SD             | 68.047 $\pm$ 8.15         | 82.212 $\pm$ 5.18         |
| N=2 공여자, 공여자 당 5개의 반복물. | $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ | $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ |

[0652]  
 [0653] 피부를 통한 크리사보롤의 유동은 놀랍게도 Z3에서보다 Z6에서 더 컸다.

[0654] 실시예 6

[0655] 물리적 안정성 원심분리 응력 시험

[0656] 제약 제제 Z5는 하기 성분을 함유하였고:

| 성분                             | Z5 % w/w |
|--------------------------------|----------|
| 크리사보롤                          | 2.00     |
| 프로필렌 글리콜                       | 8.91     |
| 붕산                             | 0.10     |
| 정제수                            | 0.09     |
| 부틸화 히드록시톨루엔                    | 0.10     |
| 모노- 및 디- 글리세리드,<br>90% 모노글리세리드 | 7.00     |
| 파라핀 왁스                         | 5.00     |
| 백색 페트롤라툼                       | 76.80    |

[0657]  
 [0658] 상기 실시예 1에 기재된 바와 같이, 그러나 단계 2A에서 EDTA 대신에 붕산 및 물을 첨가하여 제조하였다.

[0659] 제약 제제 Z6은 하기 성분을 함유하였고:

| 성분                                | Z6 % w/w |
|-----------------------------------|----------|
| 크리사보롤                             | 2.00     |
| 프로필렌 글리콜                          | 8.91     |
| 붕산                                | 0.10     |
| 정제수                               | 0.09     |
| 부틸화 히드록시톨루엔                       | 0.10     |
| 모노- 및 디- 글리세리드,<br>40-55% 모노글리세리드 | 7.00     |
| 파라핀 왁스                            | 5.00     |
| 백색 페트롤라툼                          | 76.80    |

[0660]  
 [0661] 상기 Z5에 대해 기재된 바와 같이 제조하였다.

[0662] Z5 및 Z6의 물리적 안정성을 원심분리에 의해 시험하였다. 각 연고의 샘플을 15 mL 저밀도 폴리에틸렌 원심분리 튜브에 위치시켰다. 샘플 크기는 원심분리 튜브당 대략 10 mL였다. 샘플을 원심분리 전에 25°C/60% RH 오븐에서 약 1시간 동안 평형화하였다. 튜브를 베크만 쿨터 알레그라(Beckman Coulter Allegra) 6R 시리즈 원심분리기에 위치시키고 2890 rpm에서 회전시켰다. 1.5시간 동안 회전한 후, 내부 부피 분리의 백분율을 측정하였다.

[0663] 물리적으로 분리된 물질의 부피는, 분리된 상의 높이를 측정하고 도 1에 제공된 방정식을 사용하여 부피를 계산함으로써 결정된다. 이어서, 분리된 총 샘플의 퍼센트는 분리된 상의 부피를 총 연고 부피에 의해 나눔으로써 계산되었다.

[0664] Z5가 1.4% 내부 부피 분리를 측정하고, Z6은 0% 내부 부피 분리를 측정하였다. 다음에 연고를 추가의 1.5시간(총 3.0시간) 동안 회전시켰고 내부 부피 분리의 백분율을 다시 측정하였다. Z5가 1.5% 내부 부피 분리를 측정하고, Z6은 0% 내부 부피 분리를 측정하였다.

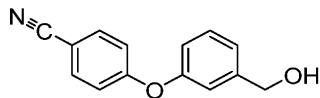
[0665] 모노글리세리드 백분율이 40-55%인 모노- 및 디- 글리세리드 (MDG)를 이용한 연고 제제는, 모노글리세리드 백분율이 적어도 90%인 모노- 및 디- 글리세리드 (MDG)를 이용한 연고 제제에 비해 보다 큰 물리적 안정성을 갖는다.

[0666] 실시예 7

[0667] 분해물 감소 시험:

[0668] 크리사보롤의 안정성 탈붕소수소화 생성물인 것으로 여겨지는 불순물 1을 포함하여, 안정성 배치에서의 불순물을 관찰 및 모니터링하였다.

[0669] 불순물 1:



[0670]

[0671] 불순물 1은 표준에 대하여 확인된 핵 자기 공명 분광분석법 (NMR), 질량 분광측정법 (MS), 고성능 크로마토그래피 (HPLC)의 체류 시간으로 특징화되었다. NMR 데이터를 기반으로 하는, 불순물 1에 대한 H 및 C 위치 할당은 표 2에 열거된다.

[0672] 표 2: 불순물 1에 대한 <sup>1</sup>H NMR 및 <sup>13</sup>C NMR 할당

| 위치 <sup>a</sup> | $\delta^1\text{H}$<br>(ppm) | 다중도<br>$J_{\text{HH}}$ (Hz) | $\delta^{13}\text{C}$<br>(ppm) |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 1               | -                           | -                           | 105.02                         |
| 2               | 7.84                        | d,                          | 134.63                         |
| 3               | 7.08                        | m                           | 118.04                         |
| 4               | -                           | -                           | 161.16                         |
| 5               | 7.08                        | m                           | 118.04                         |
| 6               | 7.84                        | d,                          | 134.63                         |
| 7               | 7.00                        | dd, 7.9, 2.4                | 118.37                         |
| 8               | 7.41                        | 겉보기 t, 7.8                  | 130.08                         |
| 9               | 7.21                        | d,                          | 122.96                         |
| 10              | -                           | -                           | 145.57                         |
| 11              | 7.08                        | m                           | 117.79                         |
| 12              | -                           | -                           | 154.44                         |
| 13              | 4.52                        | d,                          | 69.26                          |
| 14              | 5.28                        | t, 5.8                      | -                              |
| 15              | -                           | -                           | 118.73                         |

[0673]

[0674] d, 이중선; dd, 이중선의 이중선; m, 다중선; t, 삼중선.

[0675] a 위치 할당은 확장 NMR (gCOSY, NOESY 1D, gHSQC 및 gHMBC)에 의해 확인됨.

[0676] 불순물 1에 대한 FDA에의 제안된 허용 기준은 안정성 데이터를 기준으로 하여 2.0% 크리사보롤 라벨 강도 이하이다. 불순물 1 수준은 시간 경과에 따라 증가하는 것으로 관찰되었고, 장기 (25°C, 60% 상대 습도) 및 가속 (40°C, 75% 상대 습도) 저장 조건 하에 1차 및 지지 안정성 로트에 대해 각각 1.2% 라벨 강도 이하 및 1.4% 라벨 강도 이하였다.

[0677] 따라서, 크리사보롤의 분해의 양을 최소화하는 것은 제제의 목표이다.

[0678] 상이한 유형 및 양의 안정화제를 갖는 제약 제제 (Z, Z6, Z7, Z8, Z9, 및 Z10)를 불순물 1의 양을 감소시키기 위한 그의 능력에 대하여 시험하였다.

[0679] Z 및 Z6의 조성은 본원에 기재된 바와 같다. 2% 연고 제제 Z7, Z8, Z9, 및 Z10은 하기 성분을 갖고, 본원에 기재된 방법에 따라 제조되었다.

| 성분             | Z7 % w/w | Z8 % w/w | Z9 % w/w | Z10 % w/w |
|----------------|----------|----------|----------|-----------|
| 크리사보롤          | 2.000    | 2.000    | 2.000    | 2.000     |
| 프로필렌 글리콜       | 9.000    | 9.000    | 9.000    | 9.000     |
| 부틸화 히드록시톨루엔    | 0.100    | 0.100    | 0.100    | 0.100     |
| 모노- 및 디- 글리세리드 | 7.000    | 7.000    | 7.000    | 7.000     |
| 파라핀 왁스         | 5.000    | 5.000    | 5.000    | 5.000     |
| 백색 페트롤라툼       | 76.8976  | 76.9810  | 76.855   | 76.900    |
| 에테테이트 칼슘 디소듐   | 0.0024   | 0.0090   | 0.0450   | 0.0000    |

[0680]

[0681] 요약하면, 이들 제제는 하기 유형 및 양의 안정화제를 함유한다.

[0682] Z6: 안정화제: 붕산; 물 Amt: 0.1% w/w; 0.09% w/w

[0683] Z7: 안정화제: 에테테이트 칼슘 디소듐 Amt: 0.0024% w/w

[0684] Z8: 안정화제: 에테테이트 칼슘 디소듐 Amt: 0.0090% w/w

[0685] Z9: 안정화제: 에테테이트 칼슘 디소듐 Amt: 0.0450% w/w

[0686] Z10: 안정화제: 없음

[0687] Z: 안정화제: 에테테이트 칼슘 디소듐 Amt: 0.0035% w/w

[0688] 불순물 1의 분석을 위한 분석 방법:

[0689] 연고를 함유하는 크리사보롤을 254 nm에서의 UV 검출과 함께, BDS 하이퍼실 C18 칼럼 (150x4.6mm, 5 마이크로미터) 및 1.0 ml/분 유량, 10 µL 주입 부피를 사용하는 역상 HPLC 방법을 사용하여 분석하였다. 이동상 (구배) 은 하기 기재된다.

[0690] 이동상 A: 0.1%인산 용액/아세토니트릴 95%/5% (v/v)

[0691] 이동상 B: 0.1%인산 용액/아세토니트릴 5%/95% (v/v)

[0692] 국소 제약 제제는 화학적 안정성 시험에 적용되어 하기 표 5의 결과를 얻었다.

[0693] 표 5: 다양한 조건 하에 연고 중의 불순물 1 형성에 대한 안정화제의 효과

[0694] 불순물 1 (%)

시간

| (개월) | Z6 | Z7 | Z8 | Z9 | Z10 |
|------|----|----|----|----|-----|
|------|----|----|----|----|-----|

|   |      |      |  |  |    |
|---|------|------|--|--|----|
| 0 | 0.07 | 0.12 |  |  | ND |
|---|------|------|--|--|----|

40 °C/75% RH

|   |      |      |      |      |      |
|---|------|------|------|------|------|
| 1 | 0.31 | 0.16 | 0.18 | 0.27 | 0.35 |
|---|------|------|------|------|------|

|   |      |      |      |      |      |
|---|------|------|------|------|------|
| 3 | 0.88 | 0.53 | 0.64 | 0.88 | 1.13 |
|---|------|------|------|------|------|

|   |      |      |      |      |      |
|---|------|------|------|------|------|
| 6 | 1.73 | 1.07 | 1.25 | 1.63 | 2.08 |
|---|------|------|------|------|------|

25 °C/60% RH

|   |      |      |      |      |      |
|---|------|------|------|------|------|
| 1 | 0.07 | 0.03 | 0.04 | 0.06 | 0.08 |
|---|------|------|------|------|------|

|   |      |      |      |      |      |
|---|------|------|------|------|------|
| 3 | 0.14 | 0.09 | 0.10 | 0.15 | 0.17 |
|---|------|------|------|------|------|

|   |      |      |      |      |      |
|---|------|------|------|------|------|
| 6 | 0.25 | 0.18 | 0.20 | 0.29 | 0.30 |
|---|------|------|------|------|------|

[0695]

[0696] ND, 검출되지 않음; RH, 상대 습도.

[0697] 표 5는 이들 언급된 제제 중에, 안정화제를 포함하지 않는 제제, Z10이 최고 불순물 1 수준을 나타냈다는 것을 입증한다. 최대 안정화 효과는 24 ppm EDTA (Z7) 및 90 ppm EDTA (Z8) 수준에서 관찰되었다.

[0698] 추가의 안정성 시험을 표 6에 제공된 Z6, Z7 및 Z에서 수행하였다.

[0699] 표 6: 다양한 조건 하에 연고에서의 불순물 1 형성에 대한 안정화제의 효과

[0700] 불순물 1 (%)

시간

| (개월) | Z6 | Z7 | Z |
|------|----|----|---|
|------|----|----|---|

|   |      |      |    |
|---|------|------|----|
| 0 | 0.12 | 0.12 | ND |
|---|------|------|----|

40 °C/75% RH

|   |      |      |      |
|---|------|------|------|
| 1 | 0.69 | 0.49 | 0.21 |
|---|------|------|------|

|   |     |     |      |
|---|-----|-----|------|
| 3 | 1.6 | 1.0 | 0.62 |
|---|-----|-----|------|

|   |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|
| 6 | 2.5 | 1.6 | 1.2 |
|---|-----|-----|-----|

25 °C/60% RH

|   |      |      |      |
|---|------|------|------|
| 1 | 0.22 | 0.19 | 0.07 |
|---|------|------|------|

|   |      |      |      |
|---|------|------|------|
| 3 | 0.46 | 0.35 | 0.12 |
|---|------|------|------|

|   |      |      |      |
|---|------|------|------|
| 6 | 0.66 | 0.54 | 0.25 |
|---|------|------|------|

|   |      |      |      |
|---|------|------|------|
| 9 | 0.82 | 0.74 | 0.29 |
|---|------|------|------|

|    |     |      |      |
|----|-----|------|------|
| 12 | 1.1 | 0.89 | 0.37 |
|----|-----|------|------|

|    |     |     |      |
|----|-----|-----|------|
| 18 | 1.7 | 1.2 | 0.54 |
|----|-----|-----|------|

|    |     |     |      |
|----|-----|-----|------|
| 24 | 2.0 | 1.6 | 0.73 |
|----|-----|-----|------|

[0701]

[0702] ND, 검출되지 않음; RH, 상대 습도.

[0703] 이들 시험은 제제 Z6 및 Z7에 비해 제약 제제 Z에서 불순물 1의 훨씬 더 적은 양이 발생한다는 것을 입증한다.

[0704] 실시예 8

[0705] 경도 내지 중증도 아토피성 피부염 (AD)의 치료에서의 Z 및 Y의 안전성 및 효능

[0706] 본 시험의 목적은 소아, 청소년 및 성인 (연령 2세 이상)에서 경도 내지 중증도 아토피성 피부염 (AD)의 치료를 위해, Y와 비교하여 1일 2회 투여된 (BID) Z의 안전성 및 효능을 결정하기 위한 것이었다. Z의 조성은 하기와 같다.

| 성분              | Z % w/w |
|-----------------|---------|
| 크리사보콜           | 2.000   |
| 프로필렌 글리콜        | 9.000   |
| 부틸화 히드록시톨루엔     | 0.100   |
| 모노- 및 디- 글리세라이드 | 7.000   |
| 파라핀 왁스          | 5.000   |
| 백색 페트롤라툼        | 76.8965 |
| 에테데이트 칼슘 디소듐    | 0.0035  |

[0707]

[0708] Y의 조성은 하기와 같다.

| 성분              | Y % w/w |
|-----------------|---------|
| 프로필렌 글리콜        | 9.000   |
| 부틸화 히드록시톨루엔     | 0.100   |
| 모노- 및 디- 글리세라이드 | 7.000   |
| 파라핀 왁스          | 5.000   |
| 백색 페트롤라툼        | 78.8965 |
| 에테데이트 칼슘 디소듐    | 0.0035  |

[0709]

[0710] 각각 750명 초과와 환자가 등록된 2개의 다기관, 이중 맹검, 비히클-대조 연구가 미국에서 수행되었다. 등록된 환자는 >5% 체표면적에 이환된 경도 내지 중증도 아토피성 피부염을 앓는 2세 이상이였다. 환자는 2:1 (Z:Y)로 무작위화하였고 28일 동안 1일 2회 치료되었다.

[0711] 1차 효능 종점은 조사자의 정적 전반적 평가 (ISGA)에 따라, 제29일에 기준선으로부터의 2 초과 등급 개선을 갖는, "깨끗함" (0) 또는 "거의 깨끗함" (1) 상태의 달성으로서 정의되었다.

[0712] 2차 효능 종점은 조사자의 정적 전반적 평가 (ISGA)에 따라, 제29일에 기준선으로부터의 개선과 무관하게, "깨끗함" (0) 또는 "거의 깨끗함" (1) 상태의 달성으로서 정의되었다.

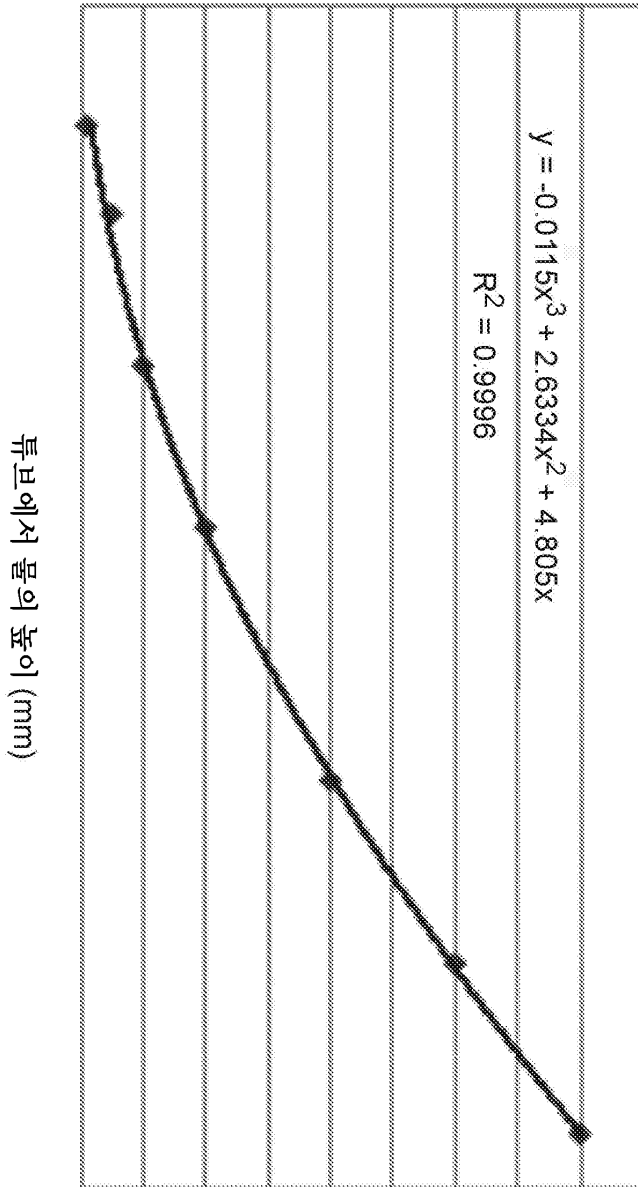
[0713] 한 시험에서, 503명의 환자는 Z를 받고, 256명은 Y를 받았다. Z를 받은 환자들의 평균 연령은 12세로, 2 내지 65세의 범위였다. Y를 받은 환자들의 평균 연령은 12.4세로, 2 내지 63세의 범위였다. Z를 받은 환자들의 39.0%는 "경도" (2)의 기준선 ISGA를 갖고, Z를 받은 환자들의 61.0%는 "중증도" (3)의 기준선 ISGA를 가졌다. Y를 받은 환자들의 36.3%는 "경도" (2)의 기준선 ISGA를 갖고, Y를 받은 환자들의 63.7%는 "중증도" (3)의 기준선 ISGA를 가졌다. Z를 받은 환자들의 경우 아토피성 피부염에 의해 이환된 체표면적의 평균 %는 18.8%였고, 5% 내지 95% 범위였다. Y를 받은 환자들의 경우 아토피성 피부염에 의해 이환된 체표면적의 평균 %는 18.6%였고, 5% 내지 90%의 범위였다.

[0714] 이 시험으로부터, Z를 받은 환자의 32.8%가 1차 종점을 달성하고, Y를 받은 환자의 25.4%가 1차 종점을 달성하였다. Z를 받은 환자들의 51.7%가 2차 종점을 달성하고, Y를 받은 환자들의 40.6%가 2차 종점을 달성하였다.

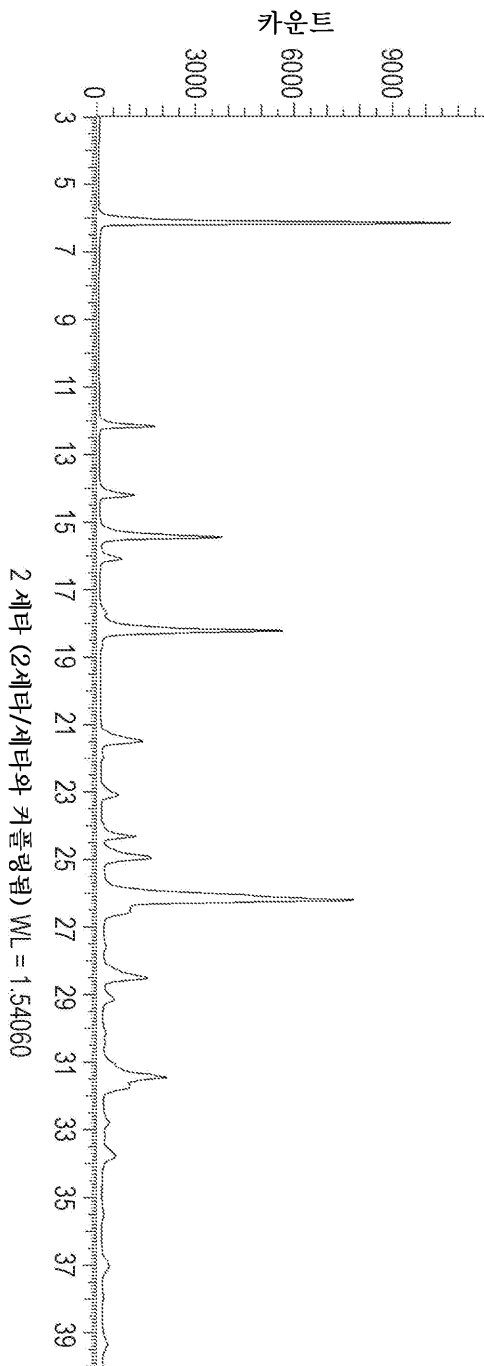
- [0715] 또 다른 시험에서, 513명의 환자는 Z를 받고 250명은 Y를 받았다. Z를 받은 환자들의 평균 연령은 12.6세로, 2 내지 79세의 범위였다. Y를 받은 환자들의 평균 연령은 11.8세로, 2 내지 79세의 범위였다. Z를 받은 환자들의 38.4%는 "경도" (2)의 기준선 ISGA를 갖고, Z를 받은 환자들의 61.6%는 "중증도" (3)의 기준선 ISGA를 가졌다. Y를 받은 환자들의 40.0%는 "경도" (2)의 기준선 ISGA를 갖고, Y를 받은 환자들의 60.0%는 "중증도" (3)의 기준선 ISGA를 가졌다. Z를 받은 환자들의 경우 아토피성 피부염에 의해 이환된 체표면적의 평균 %는 17.9%였고, 5% 내지 95% 범위였다. Y를 받은 환자들의 경우 아토피성 피부염에 의해 이환된 체표면적의 평균 %는 17.7%였고, 5% 내지 90%의 범위였다.
- [0716] 이 시험으로부터, Z를 받은 환자의 31.4%가 1차 종점을 달성하고, Y를 받은 환자의 18.0%가 1차 종점을 달성하였다. Z를 받은 환자들의 48.5%가 2차 종점을 달성하고, Y를 받은 환자들의 29.7%가 2차 종점을 달성하였다.
- [0717] 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 단지 예시적 목적을 위한 것이고, 이에 비추어 다양한 변형 또는 변화가 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 시사될 것이며 본 출원의 취지 및 범위, 및 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함되어야 하는 것으로 이해된다. 본원에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

도면  
도면1

튜브에 첨가된 물의 부피 (μL)

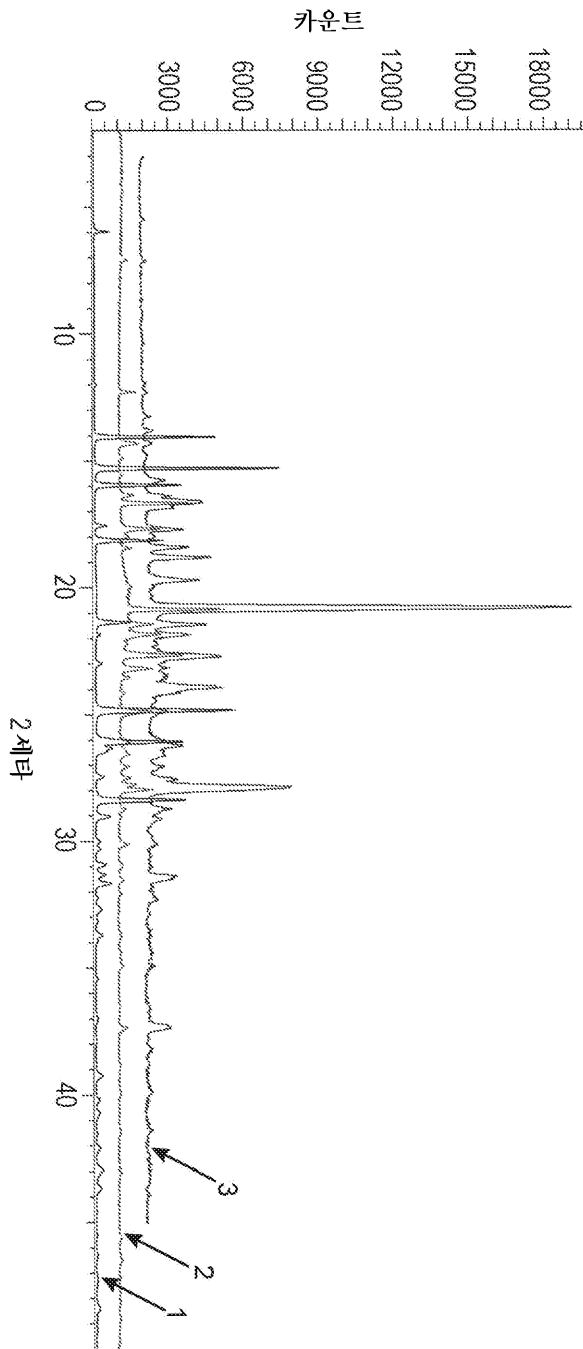


도면2



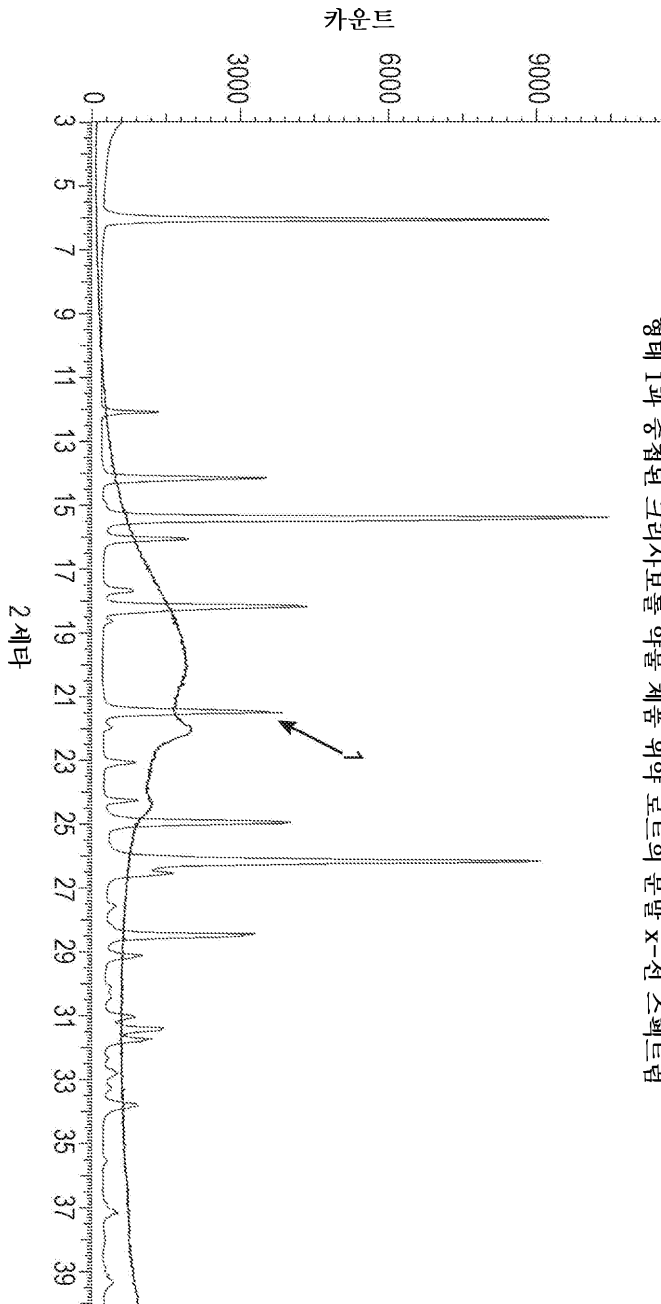
크리사모를 형태 1의 분말 x-선 스펙트럼

도면3



크리스탈 물질 형태 1, 2 및 3의 분말 X-선 스펙트럼

도면4



형태 1과 중첩된 크리사모롤 약물 제형 위약 로트의 분말 X-선 스펙트럼