



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0098300
(43) 공개일자 2018년09월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/12 (2006.01) *A61K 31/573* (2006.01)
A61K 47/08 (2006.01) *A61K 47/10* (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/122 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7020203
- (22) 출원일자(국제) 2016년11월30일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년07월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2016/057227
- (87) 국제공개번호 WO 2017/103719
 국제공개일자 2017년06월22일
- (30) 우선권주장
 62/267,749 2015년12월15일 미국(US)

- (71) 출원인
테라퓨틱스 인코퍼레이티드
 미국 (우편번호: 92123) 캘리포니아주 샌 디에고
 스위트 100 발보아 애브뉴 9025
- (72) 발명자
해머 제임스 디.
 미국 (우편번호: 01569) 매사추세츠주 엑스브리지
 맨돈 스트리트 252
고띠에 로버트 티.
 미국 (우편번호: 92123) 캘리포니아주 샌 디에고
 스위트 100발보아 애브뉴 9025, 테라퓨틱스 인코
 퍼레이티드 내
- (74) 대리인
김명신, 박장규

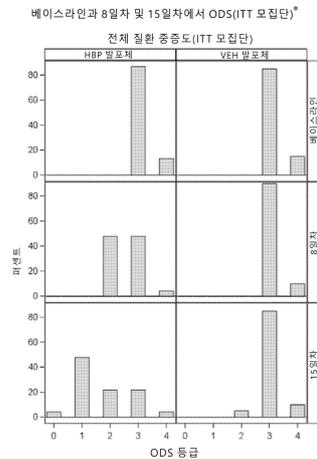
전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 **할로베타솔 발포체 조성물 및 이의 사용 방법**

(57) 요약

본 발명은 다양한 피부 질환 치료를 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 조성물은 발포성 조성물로 배합되며 코르티코스테로이드 할로베타솔을 포함한다.

대표도 - 도1



ITT= 치료 의향(Intent to Treat) 즉, 의약품이 분배되었던 모든 피험자를 포함한다.
 PP=프로토콜에 의함(Per Protocol) 즉, 피험자는 연구 프로토콜에 따라 치료되었다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/08 (2013.01)

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 9/0014 (2013.01)

A61P 17/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

조성물이:

- a) 할로베타솔 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 및 용매화물;
- b) 지방족 알콜;
- c) 적어도 하나의 지방 알콜, 비이온성 계면활성제, 또는 이의 조합을 포함하는 적어도 하나의 발포체 구조화제;
- d) 폴리올; 및
- e) 물을 포함하며,

상기 조성물은 완충액의 보이드인, 발포성 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 할로베타솔이 할로베타솔 프로피오네이트인, 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 지방족 알콜이 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 부틸 알콜, 또는 이의 조합인, 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 지방족 알콜이 에틸 알콜인, 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 지방 알콜이 라우릴 알콜, 미리스틸 알콜, 세틸 알콜, 라우릴 알콜, 스테아릴 알콜, 옥틸도데칸올, 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 지방 알콜이 세틸 알콜 및 스테아릴 알콜의 혼합물인, 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 폴리올이 글리세린, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 펜틸렌 글리콜, 헥실렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 폴리올이 프로필렌 글리콜인, 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 적어도 하나의 발포체 구조화제가 에톡시화 알콜을 포함하는, 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 에톡시화 알콜이 폴리옥실 20 세토스테아릴 에테르인, 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 적어도 하나의 발포체 구조화제가 세틸 알콜, 스테아릴 알콜, 및 에톡시화 알콜 중 하나 이상의 조합인, 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 적어도 하나의 발포체 구조화제가 에멀션화 왁스, NF인, 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서,

캔 부식 억제제를 더 포함하며, 상기 억제제는 대략 0.005% w/w 미만의 벤조산인, 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서,

캔 부식 억제제를 더 포함하며, 상기 억제제는 대략 0.001% w/w 미만의 벤조산인, 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서,

캔 부식 억제제를 더 포함하며, 상기 억제제는 대략 0.0005% w/w 미만의 벤조산인, 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서,

상기 조성물이 약 4.0 - 6.3 또는 약 5.0 - 5.5의 pH를 갖는, 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서,

적합한 캐니스터에 충전하고 프로판, n-부탄, 이소부탄, n-펜탄, 이소펜탄, 디클로로 디플루오로 메탄, 디클로로 테트라플루오로 에탄, 옥타플루오로 시클로부탄, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 1,1-디플루오로에탄, 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판 및 이의 2 이상의 혼합물로부터 선택된 추진제를 더 포함하여 캐니스터가 추진제로 충전되었을 때 투명한 단일상 용액을 생성하는, 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 추진제 수준이 발포체의 최적의 품질을 제공하며 기존의 강성(무스 유사) 및 열 불안정성(신속 파열

(quick-break)) 특성을 생성하는, 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 추진제가 프로판, n-부탄, 이소부탄, 또는 임의의 이의 조합을 포함하는, 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 부가적인 치료제, 착색제, 방부제, 점도 조절제 및 향료로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 구성원을 더 포함하는, 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물이 약 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48개월 초과와 허용 가능한 저장수명을 갖는, 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 조성물이 약 36개월 초과와 허용 가능한 저장수명을 갖는, 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서,

저장수명이 하기에 의한 ICH(International Conference on Harmonisation) 장기 저장 조건에서 결정되는, 조성물:

- a) 할로베타솔 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 및 용매화물에 대한 어세이의 선형 회귀의 95 % 단측 하한 신뢰 구간;
- b) 할로베타솔 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 및 용매화물에 대한 분해 생성물의 선형 회귀의 95 % 단측 상한 신뢰 구간; 또는
- c) 상기 조성물의 pH 안정성.

청구항 24

조성물이 중량 기준으로:

- a) 0.02 내지 0.10% 할로베타솔 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 및 용매화물;
 - b) 40 내지 60% 에틸 알콜;
 - c) 0.1 내지 5.0% 에멀션화 왁스, NF;
 - d) 0.05 내지 1.0% 세토스테아릴 알콜;
 - e) 0.05 내지 1.0% 폴리옥실 20 세토스테아릴 에테르;
 - f) 1 내지 10% 프로필렌 글리콜;
 - g) 30 내지 40% 물; 및
 - h) 캔 부식 억제제로서 0.001% 미만의 벤조산을 포함하며,
- 상기 조성물은 약 4.0 내지 6.3의 pH를 갖는 저장 안정성, 발포성 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서,

3.25 내지 5.75% w/w로 프로판, n-부탄, 이소부탄, 및 이의 조합을 더 포함하고, 적합한 캐니스터 내에 존재하는, 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서,

상기 추진제가 3.5 내지 4% w/w를 포함하는, 조성물.

청구항 27

제24항에 있어서,

상기 조성물이 약 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48개월 초과와 허용 가능한 저장수명을 갖는, 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서,

상기 조성물이 약 36개월 초과와 허용 가능한 저장수명을 갖는, 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서,

저장수명이 하기에 의한 ICH(International Conference on Harmonisation) 장기 저장 조건에서 결정되는, 조성물:

- a) 할로베타솔 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 및 용매화물에 대한 어세이의 선형 회귀의 95 % 단측 하한 신뢰 구간;
- b) 할로베타솔 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 및 용매화물에 대한 분해 생성물의 선형 회귀의 95 % 단측 상한 신뢰 구간; 또는
- c) 상기 조성물의 pH 안정성.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 조성물을 이를 필요로 하는 피험자에게 국소적으로 투여하여 피부 질환, 상태 또는 장애를 치료하는 것을 포함하는, 피부 질환, 상태 또는 장애를 갖거나 또는 가질 위험이 있는, 피험자의 치료 방법.

청구항 31

제30항에 있어서,

상기 피부 질환, 상태 또는 장애가 코르티코스테로이드 반응 피부병인, 피험자의 치료 방법.

청구항 32

제31항에 있어서,

상기 코르티코스테로이드 반응 피부병이 알레르기성 접촉 피부염, 습진, 건조 습진, 원반모양 습진(discoid eczema), 영아 습진(infantile eczema) 및 기저귀 피부염, 건선; 판상 건선, 손발바닥 건선(palmoplantar psoriasis) 등을 포함, 지루성 피부염, 아토피 피부염, 헤르페스모양 피부염(dermatitis herpetiformis), 신경 피부염, 만성 단순 태선, 편평 태선, 아급성 피부 홍반 루푸스, 두드러기, 원반모양 홍반 루푸스, 만성 비후 편평 태선(chronic hypertrophic lichen planus), 고리 육아종, 켈로이드 흉터(keloid scar), 곤충 및 거미 물림에 대한 반응, 장미색 비강진, 홍반, 및 가려움증으로 구성된 염증성 질환의 군으로부터 선택된, 피험자의 치료 방법.

청구항 33

제30항에 있어서,
상기 피험자가 인간인, 피험자의 치료 방법.

청구항 34

제30항에 있어서,
상기 조성물이 수주, 격주 또는 매월 1일 1회 또는 1일 2회 투여되는, 피험자의 치료 방법.

청구항 35

제30항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 투여가 치료된 투여 부위에서 경피 수분 손실(TEWL: transepidermal water loss)을 감소시키지 않는, 피험자의 치료 방법.

청구항 36

제30항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 투여가 치료된 투여 부위에서 피부 수화를 증가시키지 않는, 피험자의 치료 방법.

청구항 37

제30항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 투여가 상기 치료된 투여 부위에서 경피 수분 손실(TEWL)을 감소시키지 않고 상기 치료된 투여 부위에서 피부 수화를 증가시키지 않는, 피험자의 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원 자료

[0002] 이 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2015년 12월 15일자로 출원된 미국 가 특허 출원 일련번호 제62/267,749호의 우선권의 이익을 주장하며, 이의 전체 내용은 그 전체가 참고로 본원에 통합되었다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 피부 상태의 치료를 위한 국소 배합물, 및 특히 더 코르티코스테로이드, 즉 할로베타솔 프로피오네이트 및 관련 중을 포함하는 발포성 조성물, 및 피부병의 치료에서 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 코르티코스테로이드는 알레르기성 접촉 피부염, 습진, 건조 습진, 원반모양 습진(discoid eczema), 영아 습진(infantile eczema) 및 기저귀 피부염, 건선; 판상 건선, 손발바닥 건선(palmoplantar psoriasis), 등을 포함, 지루성 피부염, 아토피 피부염, 헤르페스모양 피부염(dermatitis herpetiformis), 신경피부염, 만성 단순 태선, 편평 태선, 아급성 피부 홍반 루푸스, 두드러기, 원반모양 홍반 루푸스, 만성 비후 편평 태선(chronic hypertrophic lichen planus), 고리 육아종, 켈로이드 흉터(keloid scar), 곤충 및 거미 물림에 대한 반응, 장미색 비강진, 홍반, 및 가려움증과 같은 염증성 질환의 치료에서 인식 가능하게 이용되는 항염증 화합물로 공지되어 있다. 이러한 활성 물질을 함유하는 제제는 통상 연고, 젤, 크림, 스프레이 및 로션의 형태로 피부 부위에 적용되었다.

[0006] 활성 물질의 개선된 전달, 개선된 제제 안정성, 증가된 환자 편의성 및 치료될 피부 영역 위에 제품의 개선된 분포로 피부 부위에 매우 효과적인 코르티코스테로이드를 표적으로 하는 개선된 제제를 위한 코르티코스테로이드로 치료가 필요한 피부 장애의 치료에 대한 필요성이 존재한다. 본 발명은 이러한 요구를 충족시키고 할로베타솔, 즉, 할로베타솔 프로피오네이트의 특이적 전달에 매우 효과적인 개선된 발포성 조성물을 제공한다.

발명의 내용

[0007] 요약

[0008] 본원에서 제시된 발포성 조성물은 제조상의 복잡성을 부가하는 기존의 완충액 시스템을 이용하지 않는다. 그러나 이것은 다른 치료 옵션과 비교하여 안정한 pH, 할로베타솔의 향상된 안정성 및 향상된 치료 효능을 나타낸다.

[0009] 본 발명의 조성물은 클로베타솔 프로피오네이트(올룩스[®] (Olux[®]) 발포체)와 같은 더 효력이 있는 것으로 일반적으로 간주되는 다른 적합한 코르티코스테로이드를 포함하는 비교 가능한 발포성 조성물보다 우수한 임상 효능을 나타낸다. 또한, 본 발명의 조성물은 안정하고 매우 양호한 장기 저장 안정성을 나타내는 것으로 밝혀졌다.

[0010] 하기에 더 설명될 바와 같이, 본 발명의 조성물은 경피 수분 손실(TEWL: transepidermal water loss)을 현저하게 감소시키지 않으면서 높은 수준의 임상 효능을 달성한다. 피부 전도도 연구는 또한 본 발명의 조성물이 피부 수화를 감지할 수 있을 정도로 증가시키지 않는다는 것도 또한 입증하였다. 본 발명의 조성물은 피부 수화를 증가시키거나 또는 경피 수분 손실을 감소시키지 않아 본원에서 기재된 향상된 결과를 생성하도록 상승적으로 상호 작용하는 성분의 특정 조합을 포함한다.

[0011] 이에 따라, 본 발명은 코르티코스테로이드 반응 피부병과 같은 피부 질환 및 장애의 치료를 위한 36개월 초과 저장 안정성이 있는 발포성 조성물을 제공한다. 조성물은 하기에: a) 할로베타솔, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 및 용매화물; b) 지방족 알콜; c) 적어도 하나의 발포체 구조화제(하나 이상의 지방 알콜, 하나 이상의 비이온성 계면활성제, 또는 이의 조합 포함); d) 폴리올; 및 e) 물을 포함하며, 조성물은 완충액의 보이드이다. 실시양태에서 조성물은 캔 부식 억제제로서 벤조산을 더 포함할 수 있다.

[0012] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기로 필수적으로 구성된 치료적으로 효과적인 안정한 조성물이다: a) 할로베타솔 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 및 용매화물; b) 지방족 알콜; c) 하나 이상의 지방 알콜, 하나 이상의 비이온성 계면활성제, 또는 이의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 발포체 구조화제; d) 폴리올; f) 물; 및 g) 임의로, 조성물이 금속 용기 또는 캔에 저장된다면, 캔 부식 억제제로서 벤조산. 조성물은 완충액이 없다. 조성물은 할로베타솔 이외에 제2 치료제가 없을 수 있다.

[0013] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기로 구성된 안정한 조성물이다: a) 할로베타솔 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 및 용매화물; b) 지방족 알콜; c) 하나 이상의 지방 알콜, 하나 이상의 비이온성 계면활성제, 또는 이의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 발포체 구조화제; d) 폴리올; f) 물; 및 g) 임의로, 조성물이 금속 용기 또는 캔에 저장된다면, 캔 부식 억제제로서 벤조산. 조성물은 완충액이 없다. 조성물은 할로베타솔 이외에 제2 치료제가 없을 수 있다.

[0014] 또 다른 양상에서, 본 발명은 피부 질환 또는 장애를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험자의 치료 방법을 제공한다. 그 방법은 본 발명의 발포성 조성물을 이를 필요로 하는 피험자에게 국소적으로 투여하여 피부 장애 또는 질환을 치료하는 것을 포함한다. 실시양태에서, 피부 장애 또는 질환은 코르티코스테로이드 반응 피부병, 예컨대 아토피 피부염, 지루성 피부염, 접촉 피부염, 건선, 아토피 습진, 영아 습진, 원반모양 습진, 단순 태선, 편평 태선, 피부 염증, 땀띠, 장미색 비강진, 홍반, 및 가려움증이다.

도면의 간단한 설명

- [0015] 도 1은 본 발명의 한 실시양태에서 본 발명의 조성물의 투여에 관한 임상 자료를 나타내는 그래프 표현이다.
- 도 2는 본 발명의 한 실시양태에서 본 발명의 조성물의 투여에 관한 임상 자료를 나타내는 그래프 표현이다.
- 도 3은 활성 성분의 어세이를 근거로 한, 본 발명의 한 실시양태에서 본 발명의 조성물의 예상 저장수명에 관한 안정성 자료를 나타내는 그래프 표현이다.
- 도 4는 활성 성분의 분해 생성물의 어세이를 근거로 한, 본 발명의 한 실시양태에서 본 발명의 조성물의 예상 저장수명에 관한 안정성 자료를 나타내는 그래프 표현이다.
- 도 5는 본 발명의 한 실시양태에서 본 발명의 조성물의 pH에 관한 안정성 자료를 나타내는 그래프 표현이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 발명의 조성물 및 방법을 더 기재하기 전에, 이러한 조성물, 방법 및 조건이 다양할 수 있으므로, 본 발명은 기재된 특정 조성물, 방법 및 실험 조건으로 제한되지 않는다는 것을 이해하여야 한다. 또한, 본 발명의 범위는

첨부된 청구항으로만 한정될 것이므로, 본원에서 사용된 용어는 특정 실시양태만을 설명하기 위한 목적이며, 제한하려는 의도는 아니라는 것도 또한 이해하여야 한다.

[0017] 본 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용된 바의 단수 형태는 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 언급 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "방법"에 대한 언급대상은 본 명세서 등을 읽었을 때 당업자에게 명백해질, 본원에서 기재된 유형의 하나 이상의 방법, 및/또는 단계를 포함한다.

[0018] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 숙련가에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에서 기재된 것과 유사한 또는 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실행 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 이제 기재된다.

[0019] **조성물**

[0020] 본 발명은 코르티코스테로이드 반응 피부병과 같은 피부 질환 및 장애를 치료하기 위한, 저장 안정성, 발포성 조성물을 제공한다. 조성물은 하기: a) 할로베타솔, 또는 이의 약체학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 및 용매화물; b) 지방족 알콜; c) 하나 이상의 발포체 구조화제(하나 이상의 지방 알콜, 하나 이상의 비이온성 계면활성제, 또는 이의 조합 포함); d) 폴리올; 및 e) 물을 포함하며. 조성물은 완충액의 보이드이다.

[0021] 본 발명의 조성물은 발포체로서 치료 부위에 적용하기 위하여, 치료 부위(발포 후) 또는 2차 부위, 예컨대 손(발포 후)에 적용된다. 적용시, 조성물은 초기에는 낮은 적용 전단하에 피부 온도에서 분해되어 할로베타솔이 치료 부위를 포화시키도록 조작되는 무스 유사 발포체 형태이다. 본 발명에서 기재된 시스템은 표피를 통해 할로베타솔의 향상된 침투를 제공한다. 조성물은 완충작용 없이 달성되는 기존의 강성(무스 유사) 및 열불안정성(신속 파열(quick-break)) 발포체 사이의 이상적인 특성을 나타낸다. 할로베타솔의 개선된 안정화는 소량의 켈부식 억제제 벤조산의 첨가를 통해 달성된다는 것이 밝혀졌다.

[0022] 지방족 알콜은 바람직하게는 메틸, 에틸, 이소프로필 및 부틸 알콜, 및 이의 2 이상의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 한 실시양태에서, 지방족 알콜은 에틸 알콜이다. 실시양태에서 에틸 알콜과 같은 지방족 알콜은 약 40-70%, 45-65%, 50-60%, 또는 55-60% w/w; 또는 약 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64% 또는 65% w/w의 양으로 조성물 내에 포함된다.

[0023] 본 발명의 조성물은 하나 이상의 지방 알콜과 같은 하나 이상의 발포체 구조화제를 더 포함한다. 본 발명의 조성물 내에 포함된 하나 이상의 지방 알콜은 6-22 개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 탄소 백분을 갖는다. 본 발명의 실시양태에서, 하나 이상의 지방 알콜은 10-18개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 탄소 백분을 갖는다. 다양한 실시양태에서 지방 알콜은 라우릴 알콜, 미리스틸 알콜, 세틸 알콜, 라우릴 알콜, 스테아릴 알콜, 옥틸도데칸올, 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 여전히 다른 지방 알콜은 당업자에게 명백할 것이다. 실시양태에서, 세틸 알콜 및 스테아릴 알콜의 혼합물, 예를 들어 세토스테아릴 알콜이 바람직하다.

[0024] 실시양태에서, 세토스테아릴 알콜과 같은 지방 알콜은 약 0.05-1.0%, 0.06-0.95%, 0.07-0.9%, 0.08-0.75%, 0.09-0.7%, 0.1-0.65%, 0.15-0.6%, 0.2-0.5%, 0.2-0.4% 또는 0.2-0.3% w/w; 또는 약 0.15%, 0.16%, 0.17%, 0.18%, 0.19%, 0.2%, 0.21%, 0.22%, 0.23%, 0.24%, 0.25%, 0.26%, 0.27%, 0.28%, 0.29%, 0.3%, 0.31%, 0.32%, 0.33%, 0.34%, 0.35% 또는 0.36% w/w의 양으로 조성물 내에 포함된다.

[0025] 본 발명의 조성물은 하나 이상의 비이온성 계면활성제와 같은 하나 이상의 발포체 구조화제를 더 포함한다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 비이온성 계면활성제는 일반적으로 에톡시화 알콜을 포함한다. 본 발명의 조성물 내에 사용될 수 있는 비이온성 계면활성제는 글리세릴 스테아레이트, PEG 100-스테아레이트, 폴리옥실-20-세토스테아릴 에테르, 글리세릴 모노올레에이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 폴리옥실-20-스테아레이트, 폴리옥실-40-스테아레이트, 폴리옥실-60-스테아레이트, 폴리옥실-80-스테아레이트, 폴리옥실-20-올레에이트, 폴리옥실-40-올레에이트, 폴리옥실-60-올레에이트, 폴리옥실-80-올레에이트, 폴리옥실-20-팔미테이트, 폴리옥실-40-팔미테이트, 폴리옥실-60-팔미테이트, 폴리옥실-80-팔미테이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트, 라우레스-2, 라우레스-4, 라우레스-6, 및 라우레스-8을 포함한다. 여전히 다른 비이온성 계면활성제는 당업자에게 명백할 것이다. 바람직한 실시양태에서, 비이온성 계면활성제는 폴리옥실-20-세토스테아릴 에테르이다. 실시양태에서, 폴리옥실-20-세토스테아릴 에테르와 같은 비이온성 계면활성제는 약 0.05-1.0%, 0.06-0.95%, 0.07-0.9%, 0.08-0.75%, 0.09-0.7%, 0.1-0.65%, 0.15-0.6%, 0.2-0.5%, 0.2-0.4% 또는 0.2-0.3% w/w; 또는 약 0.15%, 0.16%, 0.17%, 0.18%, 0.19%, 0.2%, 0.21%, 0.22%, 0.23%, 0.24%, 0.25%, 0.26%, 0.27%, 0.28%, 0.29%, 0.3%, 0.31%, 0.32%, 0.33%, 0.34%, 0.35% 또는 0.36% w/w의 양으로 조성물 내에

포함된다.

- [0026] 본 발명의 조성물은 하나 이상의 지방 알콜 및 하나 이상의 비이온성 계면활성제의 조합을 포함하는 하나 이상의 발포체 구조화제를 더 포함한다. 지방 알콜 성분은 라우릴 알콜, 미리스틸 알콜, 세틸 알콜, 라우릴 알콜, 스테아릴 알콜, 옥틸도데칸올, 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 비이온성 성분은 글리세릴 스테아레이트, PEG 100-스테아레이트, 폴리옥실-20-세토스테아릴 에테르, 글리세릴 모노올레에이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 폴리옥실-20-스테아레이트, 폴리옥실-40-스테아레이트, 폴리옥실-60-스테아레이트, 폴리옥실-80-스테아레이트, 폴리옥실-20-올레에이트, 폴리옥실-40-올레에이트, 폴리옥실-60-올레에이트, 폴리옥실-80-올레에이트, 폴리옥실-20-팔미테이트, 폴리옥실-40-팔미테이트, 폴리옥실-60-팔미테이트, 폴리옥실-80-팔미테이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트, 라우레스-2, 라우레스-4, 라우레스-6, 및 라우레스-8로 구성된 군으로부터 선택된다. 여전히 다른 지방 알콜 및 다른 비이온성 계면활성제는 당업자에게 명백할 것이다. 바람직한 실시양태에서, 지방 알콜 및 비이온성 계면활성제 조합은 세틸 알콜, 스테아릴 알콜, 및 하나 이상의 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트, 예를 들어, 에멀션화 왁스, NF를 포함한다.
- [0027] 실시양태에서, 발포체 구조화제(들)은 약 0.1-4.0%, 0.1-3.5%, 0.1-3.0%, 0.1-2.5%, 0.1-2.0%, 0.5-2.0%, 1.0-2.0%, 1.5-2.0% 또는 1.6-1.9% w/w; 또는 약 1.05%, 1.1%, 1.15%, 1.2%, 1.25%, 1.3%, 1.35%, 1.4%, 1.45%, 1.5%, 1.55%, 1.6%, 1.65%, 1.7%, 1.75%, 1.8%, 1.85%, 1.9%, 1.95% 또는 2.0% w/w의 양으로 조성물 내에 포함된다.
- [0028] 실시양태에서 에멀션화 왁스, NF는 약 0.1-4.0%, 0.1-3.5%, 0.1-3.0%, 0.1-2.5%, 0.1-2.0%, 0.5-2.0%, 1.0-2.0%, 1.0-1.5% 또는 1.0-1.1% w/w; 또는 약 0.75%, 0.8%, 0.85%, 0.9%, 0.95%, 1.0%, 1.05%, 1.1%, 1.15%, 1.2%, 1.25%, 1.3%, 1.35%, 1.4%, 1.45%, 1.5%, 1.55%, 1.6%, 1.65% 또는 1.70%, 1.75%, 1.8%, 1.85%, 1.9%, 1.95% 또는 2.0% w/w의 양으로 조성물 내에 포함된다.
- [0029] 조성물의 폴리올 성분은 코르티코스테로이드의 용해도 증강제로서 작용할 수 있으며 기존의 보습제 성질을 가질 수 있다. 이러한 폴리올은 글리세린, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 펜틸렌 글리콜, 헥실렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 등과 같은 물질을 포함할 수 있으며; 이들 폴리올 물질은 본 발명의 배합물에 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 폴리올은 프로필렌 글리콜이다. 실시양태에서, 폴리올 용해도 증강제는 약 1-10%, 2-8%, 3-7%, 또는 4-6% w/w; 또는 약 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 3.0%, 3.5%, 4.0%, 4.5%, 5.0%, 5.5%, 6.0%, 6.5%, 7.0%, 7.5%, 8.0%, 8.5%, 9.0%, 9.5% 또는 10.0% w/w의 양으로; 또는 약 4.0%, 4.1%, 4.2%, 4.3%, 4.4%, 4.5%, 4.6%, 4.7%, 4.8%, 4.9%, 5.0%, 5.1%, 5.2%, 5.25%, 5.3%, 5.4%, 5.5%, 5.6%, 5.7%, 5.9%, 6.0%, 6.1%, 6.2%, 6.3%, 6.4%, 6.5%, 6.6%, 6.7%, 6.8%, 6.9% 또는 7.0% w/w의 양으로 조성물 내에 포함된다.
- [0030] 본 발명의 조성물은 추진제 기체의 압력을 견딜 수 있고 가압하에 발포체로서 조성물을 분배하기 위한 적절한 밸브 및 액추에이터를 갖는 용기(예컨대, 또한 캔으로도 알려져있음)에 수용 및 이로부터 분배될 수 있다. 용기가 조성물의 작용 하에 부식될 가능성이 있는 알루미늄 또는 주석과 같은 물질로 제조되었다면, 내부 라이닝이 브리치된 경우, 조성물은 첨가제로서 단일 부식 억제제를 포함할 수 있다. 적합한 부식 억제제는 유기산, 예컨대 이것으로 제한되는 것은 아니지만 소르브산, 벤조산, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 발레르산, 카프로산, 옥살산, 락트산, 말산, 시트르산 및 탄산을 포함한다. 실시양태에서, 캔 부식 억제제는 약 0.0015%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002% 또는 0.0001%, w/w 미만으로 조성물 내에 포함된다.
- [0031] 사용된 추진제는 종래의 에어로졸 추진제로부터 선택될 수 있다. 따라서 프로판, n-부탄, 이소부탄, n-펜탄, 이소펜탄, 디클로로 디플루오로 메탄, 디클로로 테트라플루오로 에탄, 옥타플루오로 시클로부탄, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 1,1-디플루오로에탄, 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판 및 이의 2 이상의 혼합물로부터의 추진제를 선택할 수 있다. 추진제 수준은 발포체의 품질을 최적화하고 기존의 강성(무스 유사) 및 열불안정성(신속 과열) 특성을 생성하도록 조정되어야 한다. 실시양태에서 추진제는 약 2.75-6.25%, 3-6%, 또는 3.25-5.75% w/w; 또는 약 2.75%, 3%, 3.25%, 3.5%, 3.75%, 4%, 4.25%, 4.5%, 4.75%, 5%, 5.25%, 5.5%, 5.75%, 6%, 또는 6.25% w/w의 양으로 조성물 내에 포함된다.
- [0032] 본 발명의 조성물은 수성 성분, 예컨대 물을 더 포함한다. 실시양태에서 물은 약 25-45%, 30-40% 또는 35-40%

w/w; 또는 약 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44% 또는 45% w/w의 양으로 조성물 내에 포함된다.

[0033] 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 성분은 특정 비로 존재한다. 다수의 제제는 이러한 제제를 위한 조성 범위를 열거한 하기 표 1 내지 표 6에서 나타낸 본 발명에 따라 제조될 수 있다. 표 1 내지 표 5는 제제 성분 범위를 나타내고 표 6은 할로베타솔 프로피오네이트 제제를 나타낸다.

표 1

성분	% w/w
지방족 알콜	40-60
발포체 구조화제(지방 알콜, 비이온성 계면활성제 및 이의 조합)	0.1-4.0
폴리올 용해도 증강제	1-10
물	30-40
부식 억제제	0.001 미만

표 2

성분	% w/w
지방족 알콜	50-60
지방 알콜 및/또는 비이온성 계면활성제	0.1-1.0
에멀션화 왁스, NF	0.5-2.0
폴리올 용해도 증강제	2-8
물	35-40
부식 억제제	0.001 미만

표 3

성분	% w/w
지방족 알콜	50-60
에멀션화 왁스, NF	0.5-2.0
지방 알콜	0.1-0.4
비이온성 계면활성제	0.1-0.4
폴리올 용해도 증강제	2-8
물	35-40
부식 억제제	0.001 미만

표 4

성분	% w/w
지방족 알콜	50-60
에멀션화 왁스, NF	1.0-1.1
지방 알콜	0.2-0.3
비이온성 계면활성제	0.2-0.3
폴리올 용해도 증강제	2-8
물	35-40
부식 억제제	0.001 미만

표 5

성분	% w/w
에틸 알콜	40-60
에멀션화 왁스, NF	0.1-5.0
세토스테아릴 알콜	0.05-1.0

폴리옥실 20 세토스테아릴 에테르	0.05-1.0
프로필렌 글리콜	1-10
물	30-40
벤조산	0.001 미만

표 6

[0039]

성분	% w/w
할로베타솔 프로피오네이트	0.05
에틸 알콜	50-60
에멀션화 왁스, NF	1.0-1.1
세토스테아릴 알콜	0.2-0.3
폴리옥실 20 세토스테아릴 에테르	0.2-0.3
프로필렌 글리콜	2-8
물	35-40
벤조산	0.001 미만

[0040]

표 1 내지 표 6에 제시된 비를 근거로 한 배합물은 할로베타솔 물질을 더 포함할 것이며, 방부제, 향료, 착색제, 점도 조절제 등과 같은 보조 성분도 또한 포함할 수 있다. 할로베타솔은 바람직하게는 약 0.01-1.0% w/w 더 바람직하게는 약 0.05-0.2% w/w의 양으로 존재한다. 바람직한 실시양태에서, 할로베타솔은 할로베타솔 프로피오네이트이다.

[0041]

전형적인 발포 제제와는 달리, 본 발명의 조성물은 완충액 시스템을 포함하지 않는다. 이에 따라, 조성물은 기존의 완충액의 보이드이다. 제조 동안 첨가된 미량의 캔 부식 억제제는 제조시 약 4.0 - 6.3 및 바람직하게는 약 5.0 - 5.5의 일반적 범위의 pH로 생성물을 유지시키는 역할을 한다. 실시양태에서, 바람직한 캔 부식 억제제는 약 0.0015%, 0.001% 또는 0.0005% w/w 미만의 벤조산이다.

[0042]

캔(즉, 용기)으로부터 분배시, 본 발명의 조성물은 적용 부위에 가벼운 전단이 적용될 때까지 피부 표면상에 열적으로 안정한 것으로 남아있는 강성의 무스 유사 발포체를 생성하는 것으로 밝혀졌다. 약 32-37°C에서 발포체의 열 안정성은 적어도 600초까지 나타내었다. 약 20-25°C에서 발포체의 열 안정성은 적어도 1200초까지 나타내었다. 예기치 않게, 발포체는 피부 온도에서 강성 및 무스 유사성이 남아 있지만 전단력이 적용되는 동안 발포체는 기존의 열불안정성(신속 파열) 발포체와 같이 거동하여, 치료 부위에서의 사용과 적용을 용이하게 한다.

[0043]

본 발명의 조성물은 저장 조건하에서 매우 양호한 안정성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 당 업계에 공지되어 있는 바와 같이, 할로베타솔 프로피오네이트는 저장 조건 하에서 분해될 수 있고, 이에 의해 생성된 분해 생성물 또는 불순물의 일부는 하기를 포함한다: 디플로라손 17-프로피오네이트; 디플로라손 21-프로피오네이트; 디플로라손 17-프로피오네이트, 21-메실레이트; 디플로라손 17-프로피오네이트, 21-아세테이트; 할로베타솔 Δ₁₆ 유사체; 및 할로베타솔 스피로 유사체.

[0044]

할로베타솔 프로피오네이트의 분해 생성물과 같은 할로베타솔 물질의 분해 생성물의 양은 할로베타솔 물질의 분해의 양과 직접 관련이 있다.

[0045]

본 발명의 조성물은 40°C에서 6개월 동안 저장 후 그 안에 있는 할로베타솔 물질의 분해 생성물의 양이 제조시에 그 안에 함유된 할로베타솔 물질의 총 양의 5% 미만이고 25°C에서 24개월 동안 저장에서 2% 미만이 되도록 하는 저장 안정성이 있다.

[0046]

본 발명의 조성물의 저장 안정성은 제제의 pH 안정성, 할로베타솔 프로피오네이트와 같은 할로베타솔 물질의 양의 어세이, 및/또는 할로베타솔 물질의 하나 이상의 분해 생성물의 양의 어세이에 의해 입증될 수 있다.

[0047]

한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 약 36, 39, 42, 45, 48 또는 그 이상의 개월 초과와 허용 가능한 저장수명을 나타낸다. 예를 들어, 실시양태에서, 본 발명의 저장 수명은 표준 분석 기술 예컨대 ICH(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: 인간 용도의 의약품 등록을 위한 기술 요건의 조화에 관한 국제회의) Q1A(R2) 산업 지침, 신약 물질 및 제품의 안정성 시험(월드 와이드 웹 fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073369.pdf)에서 이용 가능

하며; 그의 전체에서 특히 사용되어야 할 분석 기법의 그의 교시에 대하여 본원에서 참고로 통합하였다)에서 기재된 것을 사용하여 36개월 초과로 예상될 수 있다. 지침에 따르면 일반적으로 분해가 거의 없고 변동성이 거의 없음을 나타내는 자료에 대하여 공식적인 통계 분석을 수행할 필요가 없다. 시간에 따라 변할 것으로 예측되는 자료를 분석하기 위한 권장 접근법은 95 %의 단측 신뢰 한계를 평균에 적용하고 신뢰 구간이 허용 기준과 교차하는 시간을 결정하는 것이다.

[0048] 다양한 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 적어도 6개월의 허용 가능한 저장 수명을 갖는 안정한 조성물이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 1년의 허용 가능한 저장수명을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 ICH (인간 용도의 의약품 등록을 위한 기술 요건의 조화에 관한 국제회의) Q1A(R2) 산업 지침, 신약 물질 및 제품의 안정성 시험에서 상기에서 기재된(및 본원의 실시예 4에서 사용된) 분석 방법에 의해 결정된 바로 주위 온도에서 적어도 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48 또는 그 이상의 개월의 허용 가능한 저장수명을 갖는다.

[0049] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 40°C에서 적어도 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45 또는 48개월 동안 저장한 후에 그 안에 할로베타솔 물질의 분해 생성물의 양이 제조시에 그 안에 함유된 할로베타솔 물질의 총량의 약 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1% 미만이 되도록 하는 저장 안정성이 있다.

[0050] **제조 및 캐닝**

[0051] 본 발명의 또 다른 양상은 지방족 알콜, 하나 이상의 발포체 구조화제, 예컨대 지방 알콜 및 비이온성 계면활성제, 폴리올, 및 물을 혼합하고 적어도 45°C, 더 바람직하게는 적어도 65°C의 온도로 가열하는 단계를 포함하는 상술한 바와 같은 발포성 약제학적 담체 조성물의 제조 방법이다. 본 발명의 여전히 또 다른 실시양태에 따라 담체 조성물은 캔 부식 억제제를 포함한다. 본 발명의 특징에 따라, 60°C 미만, 더 바람직하게는 50°C 미만의 온도에서 할로베타솔을 담체에 첨가한다. 제조 공정 중 저온에서 할로베타솔을 첨가함으로써 할로베타솔의 분해 속도가 현저하게 감소되고 따라서 분해 생성물의 양이 감소된다.

[0052] 본 발명의 여전히 또 다른 특징에 따라 발포성 조성물을 35°C 초과, 가장 바람직하게는 42°C 초과 온도에서 캐니스터에 충전한다. 본 발명의 한 실시양태에 따라 캐니스터를 적어도 270 PSIG의 내부 저항 과열 압력을 갖는 금속, 더 바람직하게는 주석 또는 알루미늄으로 제조하고 분해 및 부식을 방지하기 위해 라이닝한다. 본 발명의 또 다른 특징은 에어로졸 밸브, 더 바람직하게는 역순-분배 밸브이다. 본 발명의 여전히 또 다른 특징은 바람직한 미적 특성을 갖는 제어된 속도에서 발포체를 분배할 수 있는 액추에이터 및 밸브 조합이다.

[0053] 본 발명의 또 다른 양상은 캐니스터가 추진제로 충전되었을 때 투명한 단일 상 용액을 생성하는 프로판, n-부탄, 이소부탄, n-펜탄, 이소펜탄, 디클로로 디플루오로 메탄, 디클로로 테트라플루오로 에탄, 옥타플루오로 시클로부탄, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 1,1-디플루오로에탄, 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판 및 이의 2 이상의 혼합물로부터 선택된 에어로졸 추진제이다.

[0054] **치료 방법**

[0055] 또 다른 양태에서, 본 발명은 피부 질환 또는 장애를 갖거나 또는 가질 위험이 있는 피험자를 치료하는 방법을 제공한다. 그 방법은 본 발명의 발포성 조성물을 이를 필요로 하는 피험자에게 국소적으로 투여하여 피부 장애 또는 질환을 치료하는 것을 포함한다.

[0056] 본 발명의 방법 및 국소 발포성 조성물을 사용하여 치료되는 특정 코르티코스테로이드 반응 피부병은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 염증성 질환 예컨대 알레르기성 접촉 피부염, 습진, 건조 습진, 원반모양 습진, 영아 습진 및 기저귀 피부염, 건선; 판상 건선, 손발바닥 건선, 등을 포함, 지루성 피부염, 아토피 피부염, 헤르페스 모양 피부염, 신경피부염, 만성 단순 태선, 편평 태선, 아급성 피부 홍반 루푸스, 두드러기, 원반모양 홍반 루푸스, 만성 비후 편평 태선, 고리 육아종, 켈로이드 흉터, 곤충 및 거미 물림에 대한 반응, 장미색 비강진, 홍반, 및 가려움증을 포함한다.

[0057] 본 발명의 방법 및 조성물은 코르티코스테로이드 반응 피부병의 징후 및/또는 증상의 완화뿐만 아니라 예방에 사용될 수 있다. 환자에서 코르티코스테로이드 반응 피부병의 치료를 지칭하기 위해 사용되는 용어 "치료하는" 및 "치료"는 코르티코스테로이드 반응 피부병의 진행을 늦추는 것과 같은 환자의 코르티코스테로이드 반응 피부병의 예방, 억제 또는 완화 및/또는 코르티코스테로이드 반응 피부병의 징후 또는 증상을 감소 또는 완화시키는 것을 포함한다.

[0058] 본 발명의 국소 발포체 조성물의 치료적 유효량은 치료되는 환자의 코르티코스테로이드 반응 피부병에 대하여

유익한 효과를 갖는 양이다. 예를 들어, 본 발명의 조성물의 치료적 유효량은 코르티코스테로이드 반응 피부병에 대해 치료되는 환자에서 염증, 딱지(crusting), 낙설(scaling), 홍반, 경결(induration), 피부 비후 및/또는 가려움(itching)을 검출 가능하게 감소시키는데 효과적이다.

[0059] 환자는 공지된 의료 진단 기술을 사용하여 코르티코스테로이드 반응 피부병을 갖고 있거나 가질 위험이 있는 것으로 확인된다.

[0060] 용어 "환자" 또는 "피험자"는 코르티코스테로이드 반응 피부병에 대한 치료가 필요한 개인을 의미한다. 용어가 인간으로 제한되는 것은 아니지만 본원에서 인간 환자가 특히 언급되며 포유동물뿐만 아니라 다른 동물, 예컨대 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 비인간 영장류, 고양이, 개, 소, 말, 설치류, 돼지, 양, 염소 및 가금류, 및 수의과의 관행에서 보이는 코르티코스테로이드 반응 피부병의 치료가 필요한 기타 동물을 포함한다.

[0061] 본 발명의 조성물은 단시간 또는 수주 동안 투여될 수 있다. 예를 들어, 본원에서 기재된 바의 조성물은 하루에 적어도 1회 또는 2회 국소적으로 투여될 수 있다. 투여는 코르티코스테로이드 반응 피부병의 치료에서와같이 수일 또는 수주의 기간에 걸쳐 국소적으로 투여되는 다중 용량 또는 염증성 질환의 재발 또는 발적을 예방하기 위해 수개월 또는 수년에 걸친 다수의 짧은 치료 과정을 포함할 수 있다.

[0062] 본 발명에 따른 조성물의 치료적 유효량은 사용된 특정 제제, 치료될 코르티코스테로이드 반응 피부병의 중증도, 환자의 종, 환자의 나이 및 성별 및 치료될 환자의 일반적인 신체적 특징에 따라 변할 것이다. 당업자는 의료 관행에서 전형적인 이들 및 다른 고려 사항의 관점으로 치료적 유효량을 결정할 수 있을 것이다. 일반적으로, 국소적으로 적용되는 치료적 유효량은 질환 또는 상태에 관여하는 신체 표면의 영역에 의해 결정될 것이며, 하루에 2회 투여된다면, 적용당 0.5gm - 3.5gm의 범위에 있을 것으로 예상된다. 또한, 복용량은 치료가 단시간인지 지속적인지에 따라 조정될 수 있을 것이다.

[0063] 본 발명에 따른 치료 방법은 임의로 적절한 계면활성제 함유 조성물로 세정함에 의한 치료될 영역의 준비를 포함한다. 이 제품은 또한 피부 보습제와 함께 사용될 수 있다.

[0064] 하기 실시예는 본 발명의 실시양태를 더 설명하기 위해 제공되나, 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다. 이들이 전형적으로 사용될 수 있는 것들이지만, 당업자에게 알려진 다른 절차, 방법론 또는 기술이 대안적으로 사용될 수 있다.

[0065] **실시예 1**

[0066] **발포성 할로베타솔 프로피오네이트 조성물**

[0067] 상기 표 6의 제제를 이용하여 조성물을 본 발명에 따라 제조하였다. 표 6에 열거된 것은 표 1에서 상술한 범위를 근거로 한 특정 조성물이다.

[0068] 이 절차에서, 발포성 약제학적 담체는 에틸 알콜을 혼합 및 가열하고, 벤조산, 프로필렌 글리콜, 폴리옥실-20-세토스테아릴 에테르, 세토스테아릴 알콜, 및 에멀션화 왁스를 첨가하며 균일성으로 혼합하여 제조한다. 그 후 담체를 냉각하고 할로베타솔 프로피오네이트를 첨가 및 균일성으로 혼합한다. 명백하게, 이 절차의 변형 및 변화는 당업자에게 용이하게 명백할 것이다.

[0069] **실시예 2**

[0070] **피부 수화 및 경피 수분 손실(TEWL)**

[0071] 본 발명의 조성물의 성질 및 이점을 평가하기 위해 일련의 연구가 수행되었다. 이들 연구는 상술한 절차에 의해 제조된 바와 같이 표 6에 따른 제제를 갖는 배합물을 이용하여 수행되었다. 첫 번째 연구에서, 피부 수화는 피부 표면 수화의 변화를 측정하는 능력을 더욱 향상시킨 측정 기술 프로브(Measurement Technologies probe)[유닛 2283, 프로브 A]가 장착된 IBS 스킨콘(Skicon)-200 컨덕턴스 미터를 사용하여 결정하였다.

[0072] 자료는 본 발명의 조성물이 면도된 피부에 적용될 때 피부 수화를 증가시키지 않았으며 폐색성으로 간주되지 않았음을 확인하여 준다. 사실상 조성물은 면도된 피부에 적용될 때 피부 수화(즉, 탈수됨)를 감소시켰다.

[0073] 본 발명의 조성물로 치료한 피부의 경피 수분 손실(TEWL)을 측정하여 연구를 더 수행하였다. 전산화된 증발계를 코르텍스 테크놀로지(Cortex Technology)(텐마크, 하순(Hadsund) 소재)에서 제조된 TEWL 프로브[유닛 RG1-09-048, 프로브 715 및 716]가 있는 최근 보정된 사이버DERM RG1 증발계 시스템(펜실베이니아, 브룸울 소재)으로 측정하였다.

- [0074] 자료는 본 발명의 조성물이 면도된 피부에 적용되었을 때 TEWL을 감소시키지 않았음을 확인하여준다.
- [0075] 피부의 증가된 수화는 전형적으로 활성 약제학적 성분(즉, 할로 베타솔)의 증가된 침투 및 그 결과 증가된 효능과 관련된다. 유사하게, TEWL의 감소는 증가된 수화, 활성 약제학적 성분(즉, 할로 베타솔)의 증가된 침투 및 그 결과 증가된 효능과 관련된다.
- [0076] 예기치 않게, TEWL이 감소하지 않았고 피부 수화가 증가하지 않았기 때문에 시험된 조성물은 폐색성으로 작용하지 않는 것으로 나타난다.
- [0077] **실시예 3**
- [0078] **임상 효능**
- [0079] 추가의 실험 연구는 판상 건선을 가진 피험자의 치료에서 상술한 표 6의 제제를 갖는 본 발명의 조성물의 임상 효능을 평가하였다.
- [0080] 결과
- [0081] 상술한 제제를 갖는 본 발명의 조성물로 치료된 건선 피험자의 52% 및 할로베타솔(대조 비히클)의 동일한 조성물 보이드로 치료된 피험자의 0.0 %가 "치료 성공"을 달성하였다.
- [0082] 정의:
- [0083] 전체 질환 중증도(ODS: Overall Disease Severity): 매 방문시 건선의 세 가지 개별 임상 징후(낙설, 홍반 및 플라크 상승)를 고려하여 치료 영역에서 피험자의 건선의 전체 중증도를 0 = 회복(clear)에서 4 = 중증/매우 중증 범위의 5점 스케일을 사용하여 평가하였다. 연구에 등록하기 위해, 피험자는 적어도 중증도 ODS 점수(≥ 3)를 가져야 했다.

표 7

[0084]

회복(0)	
낙설	낙설의 증거 없음.
홍반	홍반 없음(과색소침착이 존재할 수 있다).
플라크 상승	정상 피부 수준 위의 플라크 상승의 증거 없음.

표 8

[0085]

거의 회복(1)	
낙설	제한된 양의 매우 미세한 비늘은 부분적으로 일부 플라크를 덮는다.
홍반	흐린 적색 착색.
플라크 상승	정상 피부 수준 위의 매우 약간 상승, 본 것보다 더 용이하게 느껴짐.

표 9

[0086]

경미(2)	
낙설	주로 미세한 비늘; 일부 플라크가 부분적으로 덮여있다.
홍반	밝은 적색 착색.
플라크 상승	전형적으로 일부 플라크 상에 뚜렷하지 않거나 또는 경사진 가장자리가 있는, 정상 피부 수준 위의 약간 그러나 뚜렷한 상승.

표 10

[0087]

중등도(3)	
낙설	다소 더 거친 비늘이 우세하다; 대부분의 플라크는 부분적으로 덮여 있다.
홍반	연한 적색 착색.

플라크 상승	대부분의 플라크 상에 등근 또는 경사진 가장자리가 있는 중등도의 상승.
--------	---

표 11

[0088]

중증/매우 중증(4)	
낙설	거칠고 두꺼운 끈끈한 비늘이 우세하다; 거의 모든 또는 모든 플라크가 덮여있다; 거친 표면.
홍반	탁한 내지 진한 적색 착색.
플라크 상승	거의 모든 또는 모든 플라크 상에 단단한 내지 매우 단단한 예리한 가장자리가 있는, 매우 뚜렷한 상승으로 표시됨.

[0089]

관상 건선의 임상 징후: 매 방문시 치료 영역에서 관상 건선의 세 가지 핵심 특성(낙설, 홍반 및 플라크 상승) 각각의 평균 중증도를 0 = 회복에서 4 = 중증/매우 중증 범위의 5점 스케일을 사용하여 평가하였다.

표 12

[0090]

낙설:		
0	회복	낙설의 증거 없음.
1	거의 회복	제한된 양의 매우 미세한 비늘은 부분적으로 일부 플라크를 덮는다.
2	경미	주로 미세한 비늘이 우세하다; 일부 플라크가 부분적으로 덮여있다.
3	중등도	다소 더 거친 비늘이 우세하다; 대부분의 플라크는 부분적으로 덮여있다.
4	중증/매우 중증	거칠고 두꺼운 끈끈한 비늘이 우세하다; 거의 모든 또는 모든 플라크가 덮여있다; 거친 표면.

표 13

[0091]

홍반:		
0	회복	홍반 없음(과색소침착이 존재할 수 있다).
1	거의 회복	흐린 적색 착색.
2	경미	밝은 적색 착색.
3	중등도	연한 적색 착색.
4	중증/매우 중증	탁한 내지 진한 적색 착색.

표 14

[0092]

플라크 상승:		
0	회복	정상 피부 수준 위의 플라크 상승의 증거 없음.
1	거의 회복	정상 피부 수준 위의 매우 약간 상승, 본 것보다 더 용이하게 느껴짐.
2	경미	전형적으로 일부 플라크 상에 뚜렷하지 않거나 또는 경사진 가장자리가 있는, 정상 피부 수준 위의 약간 그러나 뚜렷한 상승.
3	중등도	대부분의 플라크 상에 등근 또는 경사진 가장자리가 있는 중등도의 상승.
4	중증/매우 중증	거의 모든 또는 모든 플라크 상에 단단한 내지 매우 단단한 예리한 가장자리가 있는, 매우 뚜렷한 상승으로 표시됨.

[0093]

가려움증: 매 방문시 가려움증의 중증도는 하기 스케일에 따라 0 = 없음에서 5 = 중증까지 6점 스케일로 점수를 매겼다.

표 15

가려움증		
0	없음	가려움의 증거 없음.
1	경미	가끔 가려움에 대해서만 인식됨, 휴식을 취할 때만 존재하고, 다른 활동에 집중할 때는 존재하지 않음.
2	경미 내지 중등도	1과 3 사이의 중간.
3	중등도	종종 가려움, 귀찮음이 인식됨, 때때로 수면과 주간 활동을 방해함.
4	중등도 내지 중증	3과 5 사이의 중간.
5	중증	지속적인 가려움, 괴로움; 빈번한 수면 장애, 활동 방해.

[0094]

[0095]

[0096]

[0097]

[0098]

[0099]

연구에 등록하기 위해, 피험자는 적어도 중등도 ODS 점수(3 이상)를 가져야 했다. 모든 ITT 피험자는 중등도의 ODS를 가진 각각의 치료군 중 적어도 85 % (HBP: 87 % 또는 20/23; VEH: 85 % 또는 17/20)로 요건을 만족시켰고 피험자의 나머지는 중증/매우 중증 ODS를 갖는다.

이 연구에서 "치료 성공"은 전체 질환 중증도(ODS)와 건선의 임상 증후 및 증상에 대하여 0점 또는 1점으로 표시된다. 또한, 용어 "개선된"은 전체 질환 중증도(ODS)와 건선의 임상 증후 및 증상에 대한 베이스라인에 대하여 중증도 점수가 적어도 2등급 감소되는 것을 의미한다. 주: 건선의 임상 증후 및 증상에 대한 점수의 이분화는 8 일차 또는 15 일차에서 해당하는 징후 점수가 >1 이 아닌 한 베이스라인 점수가 0 또는 1인 피험자는 제외 될 것이다.

도 1에서 예시된 바와 같이, 대다수의 비히클 군 피험자(18/20; 90 %)에 대하여 15 일차에 ODS 점수는 변하지 않았고(변화 = 0), 나머지 피험자는 기껏해야 1 등급 개선을 경험했다. HBP 피험자의 21.7 % (5/23)만이 15일 차에 ODS 점수의 변화가 없었고 나머지 피험자는 점수가 1 내지 3 등급 감소하였다.

크림은 더 폐색성인 것으로 결정되기 때문에 할로베타솔 크림은 할로베타솔 발포제보다 더 효과적인 것으로 예상되었다. 그러나 표 6에서 제시된 조성물에 대한 효능 결과는 FDA의 울트라베이트(Ultravate)® 크림(할로베타솔 프로피오네이트) 승인을 지지하는 연구에서 얻은 결과보다 현저히 더 우수하였다.

사실상, 표 6에서 제시된 조성물에 대한 "치료 성공" 결과는 할로베타솔, 플루오시노나이드를 함유하는 클래스 1 국소 스테로이드 제품의 다른 모든 형태에 대해 공개된 것들 및 심지어 가장 효력이 있는 것으로 믿어지는 스테로이드: 클로베타솔 프로피오네이트와 동등하거나 또는 더 양호한 것으로 결정되었다(표 16(치료 성공) 참조).

표 16

FDA 승인된 클래스 1 국소 코르티코스테로이드 제품(연구 약물1-9) 및 본원의 표 2에서 제시된 조성물(연구 약물 10 및 11) 2주차**에서 치료 성공(또는 개선)					
연구 약물	결과	대조 약물	결과	승인연도	
1 울트라베이트® 크림 (할로베타솔 프로피오네이트) (연구 1)	3/38 (7.9%)	비히클	0/39 (0.0%)	1991	
2 울트라베이트® 크림 (할로베타솔 프로피오네이트) (연구 2)	7/40 (17.5%)	비히클	0/40 (0.0%)	1991	
3 테모베이트® E (클로베타솔 프로피오네이트) ITT	12/51 (22%)	비히클	1/46(2%) (회복 및 우수 포함)	1994	
4 클로베타솔 프로피오네이트 로션 ITT 4주 연구	30/82 (36.6%)	테모베이트 E (클로베타솔 프로피오네이트)	33/81 (40.7%)	2003	
5 클로베타솔 프로피오네이트 로션 PP 4주 연구	27/76 (35.5%)	테모베이트 E (클로베타솔 프로피오네이트)	32/75 (42.7%)	2003	
6 바노스® (플루오시노나이드) QD ITT	19/107 (18%)	바노스 (플루오시노나이드) BID	33/107 (31%)	2005	
7 바노스® (플루오시노나이드) QD PP	18/90 (20%)	바노스 (플루오시노나이드) BID	31/97 (32%)	2005	
8 올룩스® E 발포체 (클로베타솔 프로피오네이트) ITT	41/253 (16%)	테모베이트 연고 (클로베타솔 프로피오네이트)	38/121 (31%)	2007	
9 올룩스® E (클로베타솔 프로피오네이트) PP	39/234 (17%)	테모베이트 연고 (클로베타솔 프로피오네이트)	34/111 (31%)	2007	
10 본 발명 (할로베타솔 프로피오네이트) ITT	12/23 (52.2%)	비히클	0/20 (0.0%)	현재 개발 중	
11 본 발명 (할로베타솔 프로피오네이트) PP	12/22 (54.5%)	비히클	0/20 (0.0%)	현재 개발 중	

[0100]

[0101] ** 주: 연구 4 및 5는 치료 4주 후에 수집된 결과를 나타낸다. 나머지 모두는 단지 치료 2주 후의 결과를 나타낸다.

[0102] BID = 하루에 2회; ITT = 치료 의향 모집단; PP = 프로토콜에 의한 모집단; QD = 하루에 1회

[0103] 수년 동안 FPA는 임상적 "성공"을 정의하는 파라미터를 변경하였으며 "치료 성공"에 대한 효능 표준을 점차적으로 높여왔다는 것을 주목하여야 한다. 본 발명의 할로베타솔 프로피오네이트 발포체 조성물로 수득된 결과는 예기치 않게 강력하였다. 치료 성공 표 16의 처음 2행에 나타난 바의 울트라베이트® 크림은 NDA 승인을 기초로 FDA에 제출하였다. 또한, 본 발명의 할로베타솔 프로피오네이트 발포체 조성물로 달성된 결과는 울트라베이트® 크림의 사용을 통해 달성된 것들보다 더 우수하고, 임의의 다른 클래스 1 국소 코르티코스테로이드 만큼 양호하거나 또는 더 양호하다는 것을 주목하여야 한다.

[0104] 클로베타솔 프로피오네이트는 일반적으로 할로베타솔 프로피오네이트보다 더 효력이 있는 스테로이드 분자인 것으로 믿어진다. 표 16에 나타난 바와 같이, 올룩스® E 발포체의 FPA 승인을 근거로 제공된 임상 시도의 결과는 올룩스® E 발포체 치료된 피험자의 16 %와 테모베이트(Temovate)® 연고(0.05% 클로베타솔 프로피오네이트)를 수여 받은 대조 피험자의 31 %가 "치료 성공"을 달성하였음을 보고하였다. 예기치 않게 올룩스® E 발포체와 유사한 발포체 제제 내의 할로베타솔 프로피오네이트(클로베타솔 프로피오네이트와는 반대로)의 포함은 올룩스® E 발포체로 치료된 환자의 16 %와 비교하여 치료된 환자의 52.2 %로 "치료 성공"을 초래하였다.

[0105] 표 6에서 제시된 조성물에 대한 52 %의 "치료 성공" 비율은 보다 효력이 있는 분자(즉, 클로베타솔 프로피오네이트)를 함유하는 유사한 올룩스® E 발포체 제제가 단지 16%의 비율을 달성하였기 때문에 예기치 않은 것이다. 이들 결과는 실제로 할로베타솔 프로피오네이트와 클로베타솔 프로피오네이트의 상대적 효력을 감안할 때 예기

치 않은 것이다. 클로베타솔보다 효력이 낮다고 간주되는 할로베타솔을 포함하는 동일한 조성물(즉, 표 6의 제제)은 울룩스® E 발포제보다 효능이 더 낮을 것으로 예상할 것이다. 이들 결과는 본 발명의 조성물의 사용을 통해 예기치 않은 유의한 치료 효과가 달성되었음을 나타낸다.

[0106] **실시예 4**

[0107] **제제 안정성**

[0108] 조성물을 상기 표 6의 제제를 이용하여 본 발명에 따라 제조하였다. 조성물을 추진제가 충전된 캐니스터에 충전하였다. 캐니스터의 내용물을 할로베타솔 프로피오네이트 함량 및 관련 분해 생성물에 대한 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 분석 하였다. 캐니스터 내용물의 pH도 또한 측정하였다. 추가의 캐니스터를 25° ± 2°C 및 60% ± 5% 상대 습도에서의 안정성, ICH 장기 저장 조건에 놓이게 하였다. 새로운 샘플을 1, 3, 6, 9, 12, 및 18개월 저장 후 분석하였다.

[0109] 어세이 결과는 저장 기간에 대해 개월로 플롯 하였다. 선형 회귀를 어세이 자료에 대하여 결정하였다. 95 % 단측 하한 신뢰 구간은 선형 회귀에 대하여 결정하였다. 그 결과 예상 저장수명은 도 3에서 나타낸 바와 같이 예기치 않게 36개월 초과이었다.

[0110] 분해 결과는 저장 기간에 대하여 개월로 플롯하였다. 선형 회귀를 분해 자료에 대하여 결정하였다. 95 % 단측 상한 신뢰 구간은 선형 회귀에 대하여 결정하였다. 그 결과 예상 저장수명은 도 4에서 나타낸 바와 같이 기대치 않게 36개월 초과이었다.

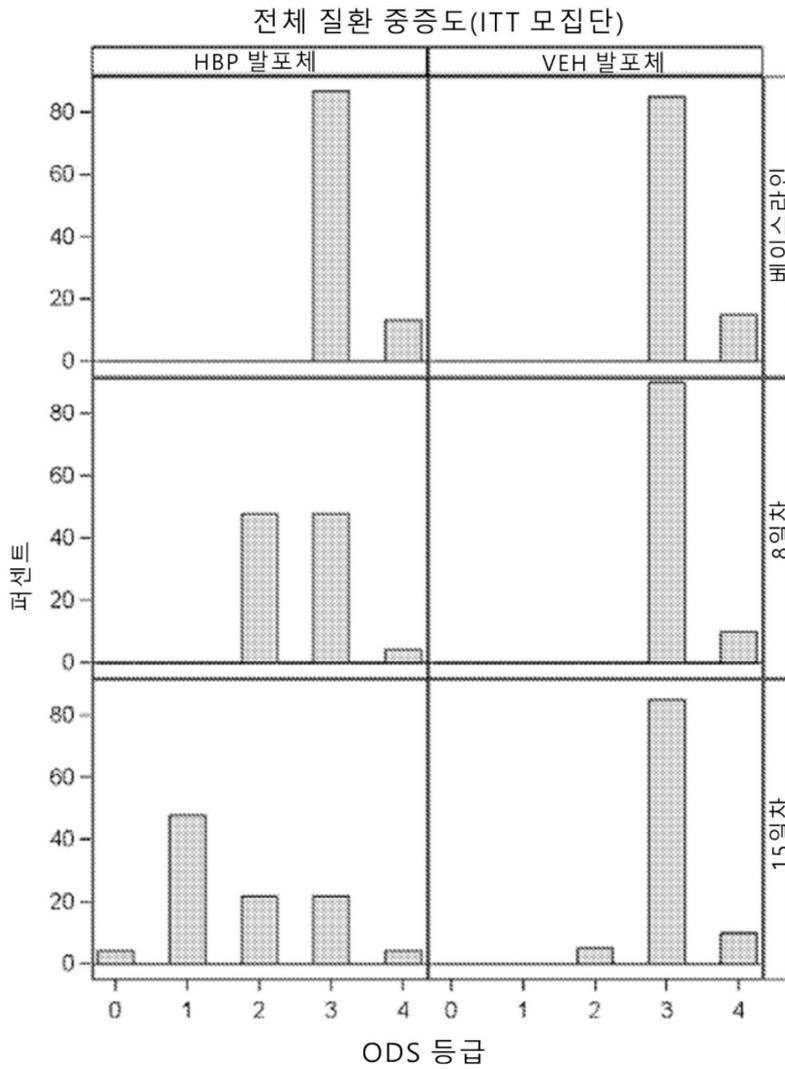
[0111] 예기치 않게, 유의한 변화 및 경향은 완충되지 않은 제제에 대한 pH 자료로 관찰되지 않았다. 따라서 저장 수명을 예상하기 위해 pH 자료에서 공식 통계 분석을 수행하지 않았다. pH 자료를 도 5에 나타낸다.

[0112] 본 발명이 상기 실시예를 참고로 하여 기재되었지만, 본 발명의 사상 및 범위 내에 변형 및 변화가 포함되는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 본 발명은 하기의 청구범위에 의해서만 제한된다.

도면

도면1

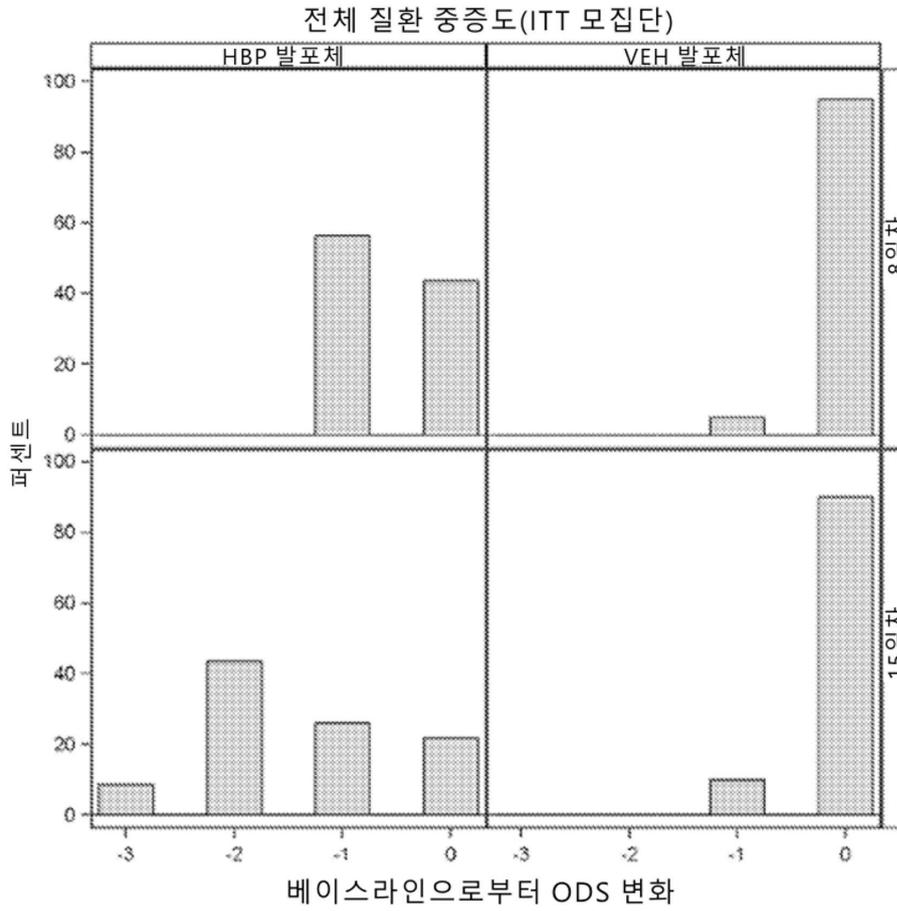
베이스라인과 8일차 및 15일차에서 ODS(ITT 모집단)*



ITT=치료 의향(Intent to Treat)(즉, 약물이 분배되었던 모든 피험자를 포함한다.)
 PP=프로토콜에 의함(Per Protocol)(즉, 피험자는 연구 프로토콜에 따라 치료되었다.)

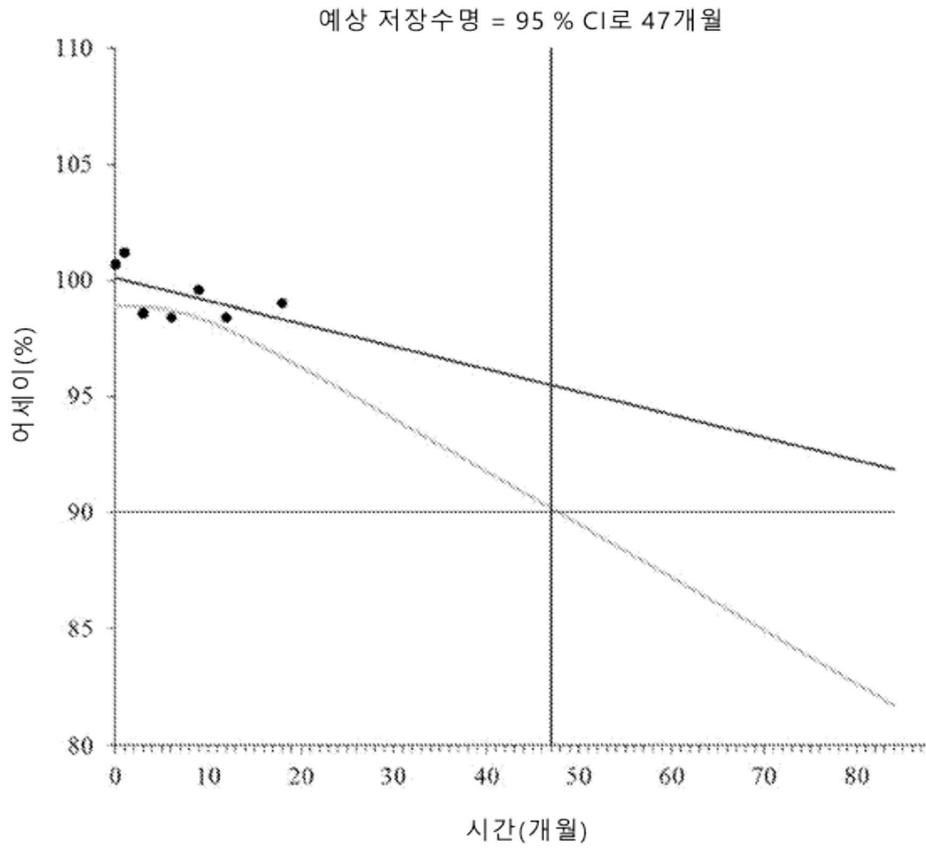
도면2

8일차 및 15일차에서 ODS 등급 변화(ITT 모집단)*



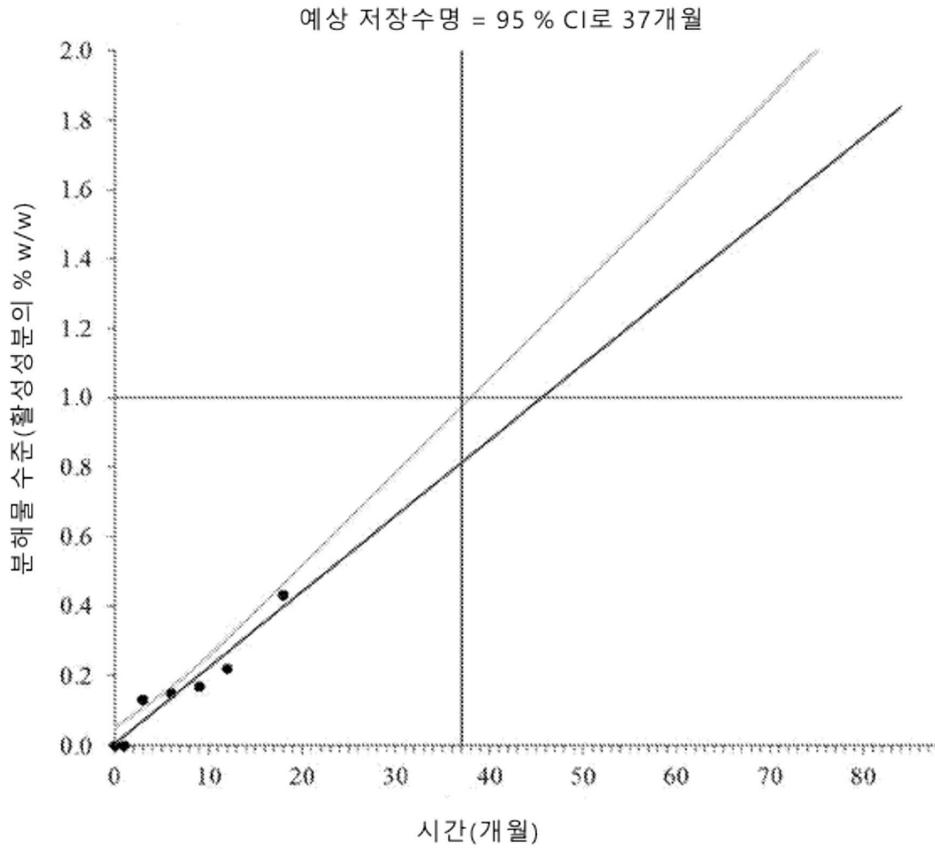
도면3

25°C/60% RH에서 할로베타솔 프로피오네이트의 어세이를 근거로한 예상 저장수명



도면4

25°C/60% RH에서 할로베타솔 프로피오네이트의 분해물을 근거로한 예상 저장수명



도면5

본 발명의 한 실시양태의 pH 안정성

