

건선 국소치료의 최신지견

노효진·배병기·이주희

연세대학교 의과대학 피부과학교실 및 피부생물학연구소

Recent Advances in Topical Therapy of Psoriasis

Hyo Jin Roh, M.D., Byung Gi Bae, M.D., Ju Hee Lee, M.D.

Department of Dermatology & Cutaneous Biology Research
Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Psoriasis is a relatively common, chronic, inflammatory, multi-systemic disease, which predominantly manifested by skin lesions. The majority of psoriasis patients show mild to moderate severity and can be treated only with topical therapy or combination with topical therapy and systemic therapy. Therefore, topical therapy is important in the treatment of psoriasis because it can be used as initial monotherapy or adjunctive therapy with systemic drugs, phototherapy, or biologic therapy. Classical topical drugs include dithranol, tar, glucocorticosteroids, vitamine A derivatives and vitamine D derivatives. Topical corticosteroids are most commonly used drugs showing rapid response and excellent efficacy. For the purpose of improving quality of life and compliance to the topical steroid treatments, advanced formulations, such as spray or foam, have been developed. To solve side effects of vitamin D derivatives, such as skin irritation or abnormal calcium metabolism, new vitamin D derivatives have been developed. In addition, two-compound products containing calcipotriol and betamethasone dipropionate are being used as complementary drugs. These changes of classical topical drugs will be discussed in this review. Until now, topical agents are not sufficient to full control of psoriasis and showed side effects or limitations. There are many demand for the new paradigm topical agents with low side effects and high efficacy. New potential agents in the topical therapy of psoriasis are under the developmental phase or under the phase of clinical study. In the last few years, according to a novel understanding of the disease pathogenesis of psoriasis, there has been an increased interest in the research of new agents for

the treatment of psoriasis. Antisense oligonucleotides, indigo naturalis, selective glucocorticoid receptor agonist, vitamin D receptor ligand, retinoic acid metabolism blocking agents (RAMBAs), agents inhibiting proinflammatory cytokines, topical methotrexate (MTX), janus kinase 3 (JAK3) inhibitor, and phosphodiesterase (PDE) inhibitors are emerged as new topical therapy

Key Words: Psoriasis, Topical therapy

건선은 비교적 흔한 만성 염증성 질환으로 건선 환자의 약 70%가 건선지수 (PASI)가 10미만이거나 침범된 범위가 10% 미만인 경증 혹은 중등도 건선이다. 대부분의 경증에서 중등도의 건선은 국소치료제 단독 또는 전신요법과의 혼합 요법으로 호전을 기대할 수 있어 건선치료에 있어서의 국소 제제의 역할이 매우 중요하다. 또한 건선은 전신적인 치료를 요하는 경우에도 완전 관해가 되는 경우가 드물어, 국소치료제를 관해를 유지하는데 사용하기 때문에 최대한 부작용이 적으면서 치료 효과가 높은 국소도포제의 개발이 필요하다. 따라서 고전적인 국소치료제가 가지는 부작용과 효과를 개선시키기 위한 노력이 이루어지고 있다. 지금까지 사용되던 고전적인 건선의 국소치료제로는 dithranol, tar, 스테로이드 제제, vitamine A 유도체, vitamine D 유도체 등이 있는데 이들의 효과의 한계성 및 부작용이 부각됨에 따라 최근에는 spray, foam 등의 다양한 형태의 제제가 개발되어 연구 중이며, calcipotriol과 betamethasone dipropionate의 혼합 제제가 개발되어 스테로이드와 vitamine D 유도체의 장단점을 보완할 수 있게 되었다.

또한, 최근에는 기존 고전적인 국소 제제를 대체하거나 보완하기 위한 제제들 이외에도 건선의 병인을 차단하는 새로운 기전의 국소 제제들과 도포 가능한 생물학적 제제들에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있어, 최근 연구되고 있는 새로운 국소 제제들에 대해서 살펴보겠다.

교신저자: 이 주 희

1205-752 서울시 서대문구 성산로 250
연세대학교 의과대학 피부과학교실
Tel: 02) 2228-2080
Fax: 02) 393-9157
E-mail: juhee@yuhs.ac

고전적인 국소치료 제제의 다양화

1. 국소 스테로이드 (Topical corticosteroids)

스테로이드는 효과가 뛰어나며 그 효과가 빠르게 나타난다는 이점이 있어 현재까지도 가장 많이 사용되는 국소치료제이다. 최근에는 clobetasol propionate의 spray 형태 (Clobex[®] spray)와 foam 형태 (Olux[®] foam)가 개발되었다. 두 가지 형태 모두 사용감을 향상시킴으로써 치료의 순응도를 높일 수 있으면서도 효과는 이전 스테로이드 제제와 차이가 없어 보다 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.¹⁴ Spray 제제는 4주 동안 도포하였을 때 2주 동안 도포한 것에 비해 부작용은 차이가 없으면서 효과는 우수하였다.⁴ 또한 이 두 가지 제제를 비교한 연구도 있었는데 중등도 혹은 중증의 판상 건선 환자 77명을 대상으로 spray와 foam 형태 두 가지 제제로 치료하였을 때 효과와 환자의 만족도 두 가지 측면 모두에서 spray 제제가 foam 제제보다 우수하였다.⁵

2. 비타민 D 유도체 (Vitamin D derivatives)

새로운 비타민 D 유도체로 becalcidiol (2-methylene-19-nor-0(S)-1a-hydroxy-bishomopregnacalciferol)이 있다. 전 임상연구 (preclinical trial)에서 이전 비타민 D 유도체를 고용량 도포 시 생길 수 있는 전신적 부작용인 고칼슘혈증을 일으키지 않는 것으로 보고되었고,⁶ becalcidiol을 5 - 25 µg/g 용량으로 사용할 경우에 용량에 비례하여 효과가 나타나는 것으로 보였다. Helfrich 등⁷은 판상 건선 환자 185명을 대상으로 한 다기관 이중맹검 무작위 통제 연구에서 becalcidiol을 고용량 (75 µg/g)으로 8주간 도포하여 26% 환자에서 완전 관해가 유도되었음을 보고하였다. 자극증상이 부작용으로 나타났지만 calcipotriol을 도포하였을 경우보다 낮은 빈도이기 때문에 효과와 안전성 면 모두에서 이전 비타민 D 합성제보다 우수하다고 보고하였다.

3. Calcipotriol과 betamethasone dipropionate 합성 제제

Calcipotriol과 betamethasone dipropionate은 각각 안정도가 높으며 활성도가 큰 pH가 달라 두 제제를 합성하는데 어려움이 있었으나 특수한 제조 기술을 통해 연고 형태로 상품화 (Daivobet[®]/Dovobet[®])되었다. Calcipotriol은 1g당 50 µg, betamethasone dipropionate는 1g당 0.5 mg이 포함되어 있다. 현재까지 보고된 이중 맹검 무작위 통제 연구를 분석해 보았을 때 7개의 임상연구에서

약 6,000명 이상의 환자를 대상으로 한 결과 4주 동안 치료하였을 때 건선지수(PASI)가 65 - 74% 정도 감소하였다.⁸⁻¹⁴ 치료제를 하루에 1번 도포한 군과 2번 도포한 군을 비교하였을 때 치료 효과는 치료 전 건선지수 (PASI) 정도나 환자 나이와 무관하였으며,¹⁵ 하루에 2번 도포하는 것이 1번 도포하는 것보다 더 효과적이지 않기 때문에 1번 바르는 것이 권장된다. Calcipotriol과 betamethasone dipropionate의 혼합 제제는 calcipotriol 혹은 betamethasone dipropionate를 각각 단독으로 사용하였을 때 보다 좋은 치료 효과를 보였으며, 1주일 이내에 치료 효과가 빠르게 나타나 치료에 대한 순응도도 높았다.¹⁶ 치료 효과는 5주째에 최고로 나타나며 8주까지는 매일 바르는 것이 좋은 것으로 보고되고 있다.^{17,18}

부작용으로는 합성 제제를 하루 1번 4주 동안 도포하였을 때 병변 부위에서는 3%, 병변 주변 부위에서는 11%의 빈도로 자극 증상과 가려움증이 나타나는 것으로 보고되었다. 그러나 8주 동안 지속적으로 도포하였을 경우에 부작용의 빈도가 더 증가하지는 않았다.¹⁷ 전신적인 부작용은 위약군과 비교하였을 때 차이가 없었으며 혈중 칼슘 농도의 증가도 관찰되지 않았다. 후향적으로 52주 동안 도포 한 뒤 부작용을 본 연구에서는 4.8% 환자에서 스테로이드 성분으로 인한 부작용으로 피부 위축 (1.9%), 모낭염 (1.2%)이 가장 많이 나타났다. 이러한 부작용은 calcipotriol만을 단독으로 도포한 군이나 calcipotriol과 betamethasone dipropionate 합성 제제를 4주씩 번갈아 바른 군과 차이가 없었다.¹⁹

근래에 들어서는 두피 건선의 치료를 위하여 calcipotriol과 betamethasone dipropionate 혼합 제제가 겔 형태로 상품화 (Xamiol[®])되었다. 현재까지 보고된 임상연구에 따르면 6개의 연구가 약 4,500명을 대상으로 이루어졌으며 Xamiol[®]을 사용한 군이 Betamethasone dipropionate, calcipotriol 연고, calcipotriol 용액으로 단독치료한 것 보다 효과가 더 뛰어났다.²⁰⁻²⁵ 혈중 칼슘 농도의 변화, 피부 위축, 팽창선조 등의 부작용은 보고되지 않았다. 52주 동안 장기간 Xamiol[®]을 도포한 뒤 calcipotriol을 단독 도포한 군과 비교하였을 때 오히려 작열감, 가려움증, 홍반, 자극증상 등의 부작용이 적은 빈도로 나타났다.²⁴

새로운 국소치료 제제의 개발

1. Indigo naturalis

Indigo naturalis는 *Baphicacanthus cusia*의 뿌리와 잎에

서 추출한 물질이다. 중국에서는 전통적으로 여러 염증성 질환과 피부염의 치료로 흔하게 쓰여 왔으며 최근에는 약 물학적으로 indigo naturalis와 활성 성분인 indirubin이 항바이러스, 항균, 항암 작용이 있다고 밝혀졌다.²⁶⁻²⁸ Lin 등^{29,30}은 판상 건선 환자 14명을 대상으로 연고 형태의 indigo naturalis를 국소도포하였을 때 임상적인 호전을 보고하였으며 42명을 대상으로 한 시험자 맹검 통제 연구를 통해 12주간 도포한 결과 건선병변의 인설, 홍반, 경화가 의미 있게 감소하고 ($p < 0.001$), 42명 중 31명에서(74%) 도포한 부위의 건선병변이 완전 또는 대부분 소실되었다고 보고하였다. 치료 중에 생긴 부작용으로는 적은 수의 환자에서 가려움증이 유발되었으나 수일 내로 호전되었으며 이외의 다른 부작용은 보고되지 않았다.

2. Antisense oligonucleotides

Antisense oligonucleotides는 건선에서 발현이 증가되어있는 단백질들의 발현을 감소시켜 병변을 호전시킬 수 있다. 특히 TNF- α 에 작용하는 phosphorothioate antisense oligonucleotide가 유용하며 주로 정맥 혹은 경구 투여로 임상연구가 진행되고 있지만 7,701 달톤에 달하는 큰 분자량 때문에 국소도포를 통해 정상 피부를 통과하기에는 문제가 있다.³¹

3. 선택적 스테로이드 수용체 작용제

(Selective glucocorticoid receptor agonist)

스테로이드는 스테로이드 수용체를 통해서 작용을 나타내게 되는데, 활성화된 스테로이드 수용체는 구조 변화를 일으켜 핵 내로 이동한 후 유전자의 발현을 조절하게 된다. Reichardt 등³²은 쥐에서 스테로이드 수용체에 점 돌연변이(point mutation)가 있을 때 이합체화(dimerization)가 되지 않아 스테로이드 수용체의 유전자 활성 기능이 없어지는 것을 관찰하였으며 이 돌연변이 쥐에 스테로이드를 적용할 경우 부작용은 나타나지 않으면서 항염증 작용은 동등하게 나타나는 것을 확인하였다. 이후 선택적 스테로이드 수용체 작용제의 개념이 등장하였고 현재까지 AL-438, LGD-5552, ZK 216348 등의 제제가 개발되어 실험적으로는 효과적이라고 보고되었지만 아직까지 임상연구는 충분하지 않다.³³⁻³⁵

또한 Mark 등³⁶은 NO-donating prednisolone 유도체(prednisolone 21-[4'-(nitrooxymethyl)benzoate]를 통해서 스테로이드 수용체를 nitration 시켜 항염증작용을 증강시킬 수 있음을 실험적으로 증명하였다.

4. 레티노산 대사 방해제(Retinoic acid metabolism blocking agents (RAMBAs))

최근에 들어서는 비타민 A의 체내 대사물인 All-trans retinoic acid (ATRA)의 분해를 막는 기전으로 기존 비타민 A 치료제의 부작용을 없애고 동등한 효과를 얻을 수 있는 제제들이 개발되어 임상시험 중에 있다. ATRA의 분해는 microsomal cytochrome P450 (CYP) 의존 효소에 의해서 조절되며 효소에는 CYP26A1, CYP26B1 그리고 CYP26C1가 있다. 이러한 효소의 활성을 막으면 체내 ATRA의 농도를 증가시켜 치료효과를 얻게 된다. 이러한 방해물질을 retinoic acid metabolism blocking agents (RAMBAs)라 한다. 건선과 어린선(ichthyosis)에서 효과가 입증된 최초의 RAMBA는 liarozole이다.^{37,38} 하지만 liarozole은 ATRA 관련 효소에 대한 특이성이 떨어지며 다른 부신 호르몬의 생합성도 막을 것으로 생각된다. Talarozole은 CYP26에 더 높은 특이도를 가지는 RAMBA로 건선에서는 국소도포 제제로 0.07%제제와 0.35% 제제의 임상 1상연구가 완료되었다.

5. 새로운 비타민 D 수용체 리간드(Ligand)

비타민 D 수용체 리간드인 calcipotriol, tacalcitol, calcitriol은 경도 혹은 중등도의 건선에 있어 효과적으로 사용될 수 있지만 드물게 장세포(intestinal cell)에 작용하여 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증을 일으킬 수 있는 문제가 있었다. 이에 좀 더 특정 조직에 특이도를 가지는 제제의 개발이 이루어지고 있다. Yanfei 등³⁹은 이전의 비타민 D 수용체 리간드의 기본골격을 변화시킨 제제(nonsecosteroidal VDR ligands; LY2108491, LY2109866)를 개발하여 각질형성세포와 골모세포, 말초혈액단핵구에 선택적으로 작용하면서 장세포에는 영향을 주지 않음을 실험적으로 증명하였다. 동물실험에서는 전신치료를 하였을 경우에 순수 비타민 D 수용체 리간드(1,25-dihydroxy-vitamin D3 [1,25-(OH)₂D₃])보다 약 270배의 효과가 있음을 보고하였다.

6. 전염증 사이토카인을 억제하는 생물학적 제제

p38 MAP kinase (MAPK)는 여러 세포에서 발현되며 세포 외부의 스트레스 혹은 자극, 쇼크 등에 반응하여 여러 사이토카인(IL-1, TNF, IL-6), nitric oxide, prostaglandin/prostacyclin, cyclooxygenase 2를 분비하고 matrix metalloproteinase를 분비하여 염증반응을 일으키는 데 중요한 역할을 한다. MAPK를 억제할 경우 염증

성질환을 치료할 수 있을 것으로 생각되어왔다.

BIRB796은 류마티스관절염, 크론병, 건선 등에서 임상 연구가 진행되었다. 판상 건선 환자에서 경구 제제로 4주 동안 치료한 결과 건선지수 (PASI)가 호전되지는 않았지만 조직검사 상에서는 호전을 보였다.⁴⁰

p38 α -, β -, γ -isotype을 억제할 수 있는 제제로 VX-745는 류마티스 관절염에서 경구 제제로 임상 2상연구를 진행했지만 신경학적 문제가 동물실험에서 발견되어 중단되었다.⁴¹ 근래에는 p38 α -isotype에 특이도가 높은 제제인 VX-702가 개발되어 임상연구 중에 있다.⁴²

7. 국소 Methotrexate (MTX)

Methotrexate (MTX)는 folic acid의 길항제 (antagonist)로서 dihydrofolate reductase의 방해제로 작용하여 건선에서는 상피세포의 분열을 막아서 치료효과를 나타낸다. 그러나 전신적인 치료를 지속할 경우에는 적혈구 감소, 백혈구 감소, 혈소판 감소, 간독성, 설사, 복부 자극감 등의 부작용이 있을 수 있어 사용이 제한된다. 따라서 MTX를 국소도포 제제로 사용하여 전신적인 부작용을 줄이며 치료 효과를 얻고자 하는 노력이 이루어져 왔다.

Eskicirak 등⁴³은 40명의 판상 건선 환자를 대상으로 1% MTX 겔 제제를 8주 동안 도포한 뒤 위약을 도포한 군과의 임상적인 호전을 비교하였다. 전반적인 임상 호전은 1% MTX 겔을 도포한 군의 97%에서 관찰되었으며 ($p < 0.01$), 건선병변의 조직학적인 소견도 호전되었다 ($p < 0.01$). 특히 부작용은 보고되지 않았다.

MTX 도포 제제의 피부 투과율을 증가시키기 위한 여러 노력이 이루어져 왔다. 대표적으로 세포막과 유사한 막인 인지질 (phospholipid)으로 주성분으로 해서 만들고 안쪽에는 약물을 포함시키는 리포솜 (liposome)과 비이온성 계면 활성제로 막을 형성하는 니오솜 (niosome)을 이용한 연구가 진행되었다. 이러한 방법이 단순히 MTX 겔만을 도포하는 군에 비해 치료효과를 높일 수 있음을 보고하였다.^{44,45}

8. Janus kinase 3 (JAK3) 억제제

Janus kinase 3 (JAK3)는 면역세포에만 국한되어 표현되는 것으로 알려져 있으며 JAK/STAT 신호전달 경로에서 감마고리(gamma-chain)를 가진 사이토카인 수용체에만 붙는 것으로 알려져 있다. 따라서 JAK3를 선택적으로 억제할 경우 이전 면역억제제에 비해 부작용은 적으면서 치료 효과는 높일 수 있을 것으로 기대됐다. 최근

들어 JAK3를 선택적으로 억제하는 약제인 CP-690, 550이 개발되어 임상시험 중에 있다. 류마티스관절염에서는 임상 2상과 3상 시험이 진행 중이며 건선에서는 국소도포 제제로 임상 2상 시험 중에 있다.⁴⁶

9. Phosphodiesterase (PDE) 억제제

PDE는 cyclic nucleotides (cGMP, cAMP)를 분해하는데 중요한 역할을 하는 효소로 지금까지 PDE는 1-11까지 11개의 그룹이 알려져 있다.

PDE4는 cyclic AMP (cAMP) 분해 효소로서 호산구, 호중구, 대식세포, T세포 등의 염증세포와 각질세포, 섬유모세포에도 존재한다. PDE4를 억제하면 사이토카인의 생성 및 분비 억제, IgE의 생성 억제, 히스타민의 생성 억제 등을 통해 염증증 작용이 있을 것으로 생각된다. 현재까지 개발된 PDE4 억제제로는 CC-10004, AWD-12-281, Roflumilast, AN2728이 있다. 특히 AN2728 (5-(4-Cyanophenoxy)-2,3-dihydro-1-hydroxy-2,1-benzoxaborole)은 말초혈액 단핵구세포에서의 TNF- α , IFN- γ 의 분비를 억제하는 것으로 알려져 있으며 현재 국소도포용 제제로 개발되어 건선 환자를 대상으로 임상 2상연구 중에 있다.⁴⁷

PDE7은 cAMP에 특이도를 가지는 효소이며 PDE7A와 PDE7B가 있다. 이중 PDE7A는 비장, 림프절, 백혈구에 표현된다. Smith 등⁴⁸은 실험을 통해 PDE7 억제제가 사람의 단핵구, T세포, 폐의 대식세포에서 TNF- α 의 분비를 억제함을 보고하였다. 최근 Kumiko 등⁴⁹은 PDE7A 억제제인 ASB16165 (1-Cyclohexyl-N-[6-(4-hydroxy-1-piperidinyl)-3-pyridinyl]-3-methyl-1H-thieno[2,3-c]pyrazole-5-carboxamide monohydrate)를 개발하여 이 제제를 국소도포하였을 경우 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)에 의해 유발된 쥐의 귀 염증이 호전됨을 확인하였다. 이를 통해 PDE7A 억제제가 건선의 국소 치료에 쓰일 수 있는 가능성을 확인하였다.

결론

이제 국소 제제는 단순히 건선의 일차 치료제의 단계를 뛰어넘어, 기존 치료제의 부작용을 보완하고 보다 근본적인 건선 발생과 관련된 원인을 차단하기 위한 치료에 도전하고 있다. 최근 밝혀지는 건선의 병태생리학적 기전에 따라 새로운 패러다임에 맞는 최대한 효과적이면서 부작용을 최소화한 국소 제제들이 향후 개발되어야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Gottlieb AB, Ford RO, Spellman MC. The efficacy and tolerability of clobetasol propionate foam 0.05% in the treatment of mild to moderate plaque-type psoriasis of nonscalp regions. *J Cutan Med Surg* 2003;7:185-192
- Beutner K, Chakrabarty A, Lemke S, Yu K. An intraindividual randomized safety and efficacy comparison of clobetasol propionate 0.05% spray and its vehicle in the treatment of plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2006;5:357-560
- Katz HI, Hien NT, Prawer SE, Scott JC, Grivna EM. Betamethasone dipropionate in optimized vehicle. Intermittent pulse dosing for extended maintenance treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1987;123:1308-1311
- Jarratt MT, Clark SD, Savin RC, Swinyer LJ, Safley CF, Brodell RT, Yu K. Evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate spray in the treatment of plaque-type psoriasis. *Cutis* 2006;78:348-354
- Serena Mraz, Craig Leonardi, Luz E. Colon, Lori A. Johnson. Different treatment outcomes with formulations of clobetasol propionate 0.05% for the treatment of plaque psoriasis. *J Dermatol Treat* 2008;19:354-359
- Plum LA, Prah JM, Ma X, et al. Biologically active non-calcemic analogs of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D with an abbreviated side chain containing no hydroxyl. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:6900-6904
- Helfrich YR, Kang S, Hamilton TA, Voorhees JJ. Topical bescalcidiol for the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicentre study. *Br J Dermatol* 2007;157:369-374
- Kragballe K, van de Kerkhof PC. Consistency of data in six phase III clinical studies of a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment for the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:39-44
- Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, Cambazard F, Chu AC, Decroix J, et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002; 205:389-393
- Guenther L, Van de Kerkhof PC, Snellman E, Kragballe K, Chu AC, Tegner E, et al. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, doubleblind, vehicle controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2002;147:316-323
- Papp KA, Guenther L, Boyden B, Larsen FG, Harvima RJ, Guillhou JJ, et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:48-54
- Douglas WS, Poulin Y, Decroix J, Ortonne JP, Mrowietz U, Gulliver W, et al. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2002;82: 131-135
- Kragballe K, Noerrelund K, Lui H, Ortonne JP, Wozel G, Uurasmaa T, et al. Efficacy of once daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2004;150:1167-1173
- Ortonne JP, Kaufmann R, Lecha M, Goodfield M. Efficacy of treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, doubleblind trial. *Dermatology* 2004;209:308-313
- White S, Vender R, Thaçi D, Haverkamp C, Naeyaert JM, Foster R, et al. Use of calcipotriene cream (Dovonex cream) following acute treatment of psoriasis vulgaris with the calcipotriene/betamethasone dipropionate two-compound product (Taclonex). A randomized, parallel-group clinical trial. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:177-184
- Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002;146:351-364
- Anstey AV, Kragballe K. Retrospective assessment of PASI 50 and PASI 75 attainment with a calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment. *Int J Dermatol* 2006;45:970- 975
- Kragballe K, Noerrelund K, Lui H, Ortonne JP, Wozel G, Uurasmaa T, et al. Efficacy of once daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2004;150:1167-1173
- Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, de la Brassinne M, Cambazard F. Efficacy results of a 52-week, randomised, double-blind, safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Daivobet/Dovobet/ Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2006;213:319-326
- Buckley C, Hoffmann V, Shapiro J, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation is effective and well tolerated in the treatment of scalp psoriasis: a phase II study. *Dermatology* 2008;217:107-113
- Jemec GB, Ganslandt C, Ortonne JP, et al. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:455-463
- van der Kerkhof PC, Hoffmann V, Anstey A, et al. A new scalp formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate compared with each of its active ingredients in the same vehicle for the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol* 2009;160:170-176
- Kragballe K, Hoffmann V, Tan J, et al. Calcipotriene plus betamethasone dipropionate gel compared to calcipotriene solution in patients with scalp psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:AB131
- Luger TA, Cambazard F, Larsen FG, et al. A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis. *Dermatology* 2008;217:321-328
- Tyring S, Bibby A. Calcipotriene/betamethasone dipropionate gel compared to gel vehicle in treatment scalp psoriasis in Hispanic/Latino and black/African American patients.

J Am Acad Dermatol 2008;58:AB125

26. Mak NK, Leung CY, Wei XY, Shen XL, Wong RN, Leung KN, Fung MC: Inhibition of RANTES expression by indirubin in influenza virus-infected human bronchial epithelial cells. *Biochem Pharmacol* 2004;67:167-174
27. Hoessel R, Leclerc S, Endicott JA, Nobel ME, Lawrie A, Tunnah P, Leost M, Damiens E, Marie D, Marko D, Niederberger E, Tang W, Eisenbrand G, Meijer L: Indirubin, the active constituent of a Chinese antileukaemia medicine, inhibits cyclin-dependent kinases. *Nat Cell Biol* 1999;1:60-67
28. Damiens E, Baratte B, Marie D, Eisenbrand G, Meijer L: Anti-mitotic properties of indirubin-3'-monoxime, a CDK/GSK-3 inhibitor: induction of endoreplication following prophase arrest. *Oncogene* 2001;20:3786-3797
29. Lin YK, Wong WR, Chang YC, Chang CJ, Tsay PK, Chang SC, Pang JH. The efficacy and safety of topically applied indigo naturalis ointment in patients with plaque-type psoriasis. *Dermatology* 2007;214:155-61
30. Lin YK, Chang CJ, Chang YC, Wong WR, Chang SC, Pang JH. Clinical assessment of patients with recalcitrant psoriasis in a randomized, observer-blind, vehicle-controlled trial using indigo naturalis. *Arch Dermatol* 2008;144:1457-1464
31. Raoof AA, Chiu P, Ramtoola Z, Cumming IK, Teng C, Weinbach SP, Hardee GE, Levin AA, Geary RS. Oral bioavailability and multiple dose tolerability of an anti-sense oligonucleotide tablet formulated with sodium caprate. *J Pharm Sci* 2004;93:1431-1439
32. Reichardt HM, Tuckermann JP, Göttlicher M, Vujic M, Weih F, Angel P. Repression of inflammatory responses in the absence of DNA binding by the glucocorticoid receptor. *EMBO J* 2001;20:7168-73
33. Coghlan MJ, Jacobson PB, Lane B, Nakane M, Lin CW, Elmore SW, et al. A novel anti-inflammatory maintains glucocorticoid efficacy with reduced side effects. *Mol Endocrinol* 2003;17:860-869.
34. Lopez FJ, Ardecky RJ, Bebo B, Benbatoul K, De Grandpre L, Liu S et al. LGD-5552, an antiinflammatory glucocorticoid receptor ligand with reduced side effects, *in vivo*. *Endocrinology* 2008;149:2080-2089
35. Schäcke H, Schottelius A, Döcke WD, Strehlke P, Jaroch S, Schmees N, et al. Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:227-232
36. Paul-Clark MJ, Roviezzo F, Flower RJ, Cirino G, Soldato PD, Adcock IM, Perretti M. Glucocorticoid receptor nitration leads to enhanced anti-inflammatory effects of novel steroid ligands. *J Immunol* 2003;171:3245-3252
37. van Pelt JP, de Jong EM, de Bakker ES, et al. Effects of systemic treatment with liarozole on cutaneous inflammation, epidermal proliferation and differentiation in extensive plaque psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1998;11:70-79
38. Lucker GP, Verfaillie CJ, Heremans AM, et al. Topical liarozole in ichthyosis: a double-blind, left-right comparative study followed by a long-term open maintenance study. *Br J Dermatol* 2005;152:566-569
39. Ma Y, Khalifa B, Yee YK, Lu J, Memezawa A, Savkur RS, Yamamoto Y, Chintalacheruvu SR, Yamaoka K, Stayrook KR, Bramlett KS, Zeng QQ, Chandrasekhar S, Yu XP, Linebarger JH, Iturria SJ, Burris TP, Kato S, Chin WW, Nagpal S. Identification and characterization of noncalcemic, tissue-selective, nonsteroidal vitamin D receptor modulators. *J Clin Invest* 2006;116:892-904
40. Genovese MC. Inhibition of p38: has the fat lady sung? *Arthritis Rheum* 2009;60:317-320
41. Weisman M, Furst D, Schiff M, Kauffman R, Merica E, Martin-Munley S, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of VX-745, an oral p38 mitogen activated protein kinase (MAPK) inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis (RA) [abstract]. Presented at the 2002 annual European Congress of Rheumatology; 2002 June 12-15; Stockholm, Sweden. Abstract FRI0018. URL:<http://www.eular.org>.
42. Damjanov N, Kauffman R, Spencer-Green GT. Safety and efficacy of VX-702, a p38 MAP kinase inhibitor, in rheumatoid arthritis [abstract]. Presented at the 2008 Congress of the European League Against Rheumatism; 2008 June 11-14; Paris, France. Abstract OP-0246. URL:<http://www.eular.org>.
43. Eskicirak B, Zemheri E, Cerkezoglu A. The treatment of psoriasis vulgaris: 1% topical methotrexate gel. *Int J Dermatol* 2006;45:965-969
44. Ali MF, Salah M, Rafea M, Saleh N. Liposomal methotrexate hydrogel for treatment of localized psoriasis: preparation, characterization and laser targeting. *Med Sci Monit* 2008;14:166-174
45. Lakshmi PK, Devi GS, Bhaskaran S, Sacchidanand S. Niosomal methotrexate gel in the treatment of localized psoriasis: phase I and phase II studies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:157-161
46. West K. CP-690550, a JAK3 inhibitor as an immunosuppressant for the treatment of rheumatoid arthritis, transplant rejection, psoriasis and other immune-mediated disorders. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:491-504
47. Akama T, Baker SJ, Zhang YK, Hernandez V, Zhou H, Sanders V, Freund Y, Kimura R, Maples KR, Plattner JJ. Discovery and structure-activity study of a novel benzoxaborole anti-inflammatory agent (AN2728) for the potential topical treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *Bioorg Med Chem Lett* 2009;19:2129-2132
48. Smith SJ, Cieslinski LB, Newton R, Donnelly LE, Fenwick PS, Nicholson AG, Barnes PJ, Barnette MS, Giembycz MA. Discovery of BRL 50481 [3-(N,N-dimethylsulfonamido)-4-methyl-nitrobenzene], a selective inhibitor of phosphodiesterase 7: *in vitro* studies in human monocytes, lung macrophages, and CD8+ T-lymphocytes. *Mol Pharmacol* 2004;66:1679-1689
49. Kadoshima-Yamaoka K, Goto M, Murakawa M, Yoshioka R, Tanaka Y, Inoue H, Murafuji H, Kanki S, Hayashi Y, Nagahira K, Ogata A, Nakatsuka T, Fukuda Y. ASB16165, a phosphodiesterase 7A inhibitor, reduces cutaneous TNF-alpha level and ameliorates skin edema in phorbol ester 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced skin inflammation model in mice. *Eur J Pharmacol* 2009;613:163-166