

명세서

발명의 명칭: 알레르기성 피부 질환 또는 피부 소양증의 예방 또는 치료용 약학 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 알레르기성 피부 질환 또는 피부 소양증의 예방 또는 치료용 약학 조성물 등에 관한 것으로, 보다 상세하게는 ABT-751 또는 TN-16을 유효성분으로 함유하는 알레르기성 피부 질환 또는 피부 소양증의 예방 또는 치료용 약학 조성물, ABT-751 또는 TN-16을 유효성분으로 함유하는 알레르기성 피부 질환 또는 피부 소양증의 예방 또는 개선용 화장료 조성물 및 ABT-751 또는 TN-16을 유효성분으로 함유하는 피부보습용 화장료 조성물 등에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 아토피 피부염은 주로 유아기 또는 소아기에 시작되는 만성적이고 재발성의 염증성 피부질환으로, 미국, 영국 및 중국 등의 글로벌 9개 국가의 환자가 1.5억명에 이를 정도로 환자가 많은 질환으로 관련 치료제 시장은 향후 2025년 약 8조원의 규모로 성장할 것으로 전망된다.
- [3] 국내의 경우 매해 아토피 피부염 진료를 받는 환자 수가 100만명에 이르고, 특히 영유아 시기에 발병률이 높아 0~4세 영유아기 환자가 전체의 30%에 육박하고, 9세 이하의 어린이 환자는 전체의 절반에 달한다.
- [4] 아토피 피부염이 국내외로 유병률의 증가 추세를 나타내는 이유로는 발병율이 높은 이유도 있으나, 병인을 정확하게 진단할 수 있는 진단법 및 적절한 치료법의 부재를 들 수 있다. 현재 아토피 피부염의 진단은 주로 문진 또는 육안 검진으로 이루어지고 있으며, 치료제 또한 병인과 관계없는 스테로이드제 또는 면역억제제가 사용되고 있다. 면역억제제의 경우 부작용이 비교적 심하지 않으나, 발병율이 특히 높은 2세 미만의 영유아에게는 처방이 불가능하여 발병 초기에 조기 치료가 절실한 영유아의 치료 시기를 놓침으로써, 질병의 장기화 및 심화를 초래하게 된다.
- [5] 현재까지 글로벌 제약사에 의해 항체 치료제가 개발되고 있으나, 주로 12세 이상의 중증 환자에게만 처방이 가능하여, 영유아에게는 치료가 불가능한 한계가 있어 이에 대한 근본적인 해결 방안의 마련이 절실한 상황이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [6] 본 연구진은 콜히친이 피부에서 필라그린의 발현량을 조절함으로써 피부의 고유한 장벽 기능을 증진시키고 수분 보유량을 증진시킬 뿐만 아니라 아토피 피부염 모델에서 질환의 예방, 치료 및 개선 효과를 나타냄을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

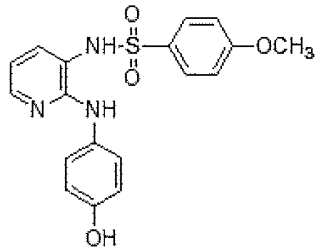
- [7] 상기와 같은 문제점의 해결을 위해, 본 발명에서는 ABT-751 또는 TN-16을 유효성분으로 함유하는 알레르기성 피부 질환 또는 피부 소양증의 예방 또는 치료용 약학 조성물, ABT-751 또는 TN-16을 유효성분으로 함유하는 알레르기성 피부 질환 또는 피부 소양증의 예방 또는 개선용 화장품 조성물 및 ABT-751 또는 TN-16을 유효성분으로 함유하는 피부보습용 화장품 조성물을 제공하고자 하였다.

과제 해결 수단

- [8] 본 발명은 하기 화학식 I 또는 화학식 II로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적 으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 알레르기성 피부 질환 또는 피부 소양증의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

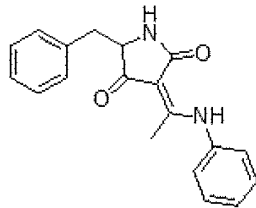
- [9] [화학식 I]

[10]



- [11] [화학식 II]

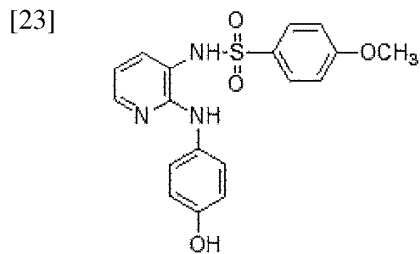
[12]



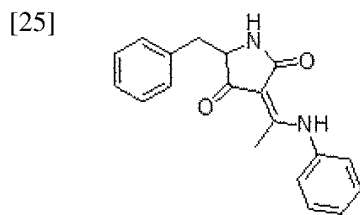
- [13] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 알레르기성 피부 질환은 아토피 피부염(atopic dermatitis) 또는 접촉성 피부염(contact dermatitis)일 수 있다.
- [14] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 알레르기성 피부 질환은 아토피 피부염일 수 있다.
- [15] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 약학 조성물은 피부 도포에 의해 투여되는 것일 수 있다.
- [16] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 아토피 피부염은 필라그린의 발현 저하에 기인한 것일 수 있다.
- [17] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 필라그린의 발현 저하가 정상인 대비 5.0% 이상인 경우, 환자에게 상기 약학 조성물을 투여하는 것일 수 있다.
- [18] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 약학 조성물은 연고제, 크림제, 로션제, 겔제, 외용액제, 파스타제, 리니먼트제 및 에어로졸제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형일 수 있다.

- [19] 또한, 본 발명은 하기 화학식 I 또는 화학식 II로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 알레르기성 피부 질환 또는 피부소양증의 예방 또는 개선용 화장품 조성물을 제공한다.
- [20] 본 발명의 일 예에 있어서, 상기 화장품 조성물은 용액, 외용연고, 크림, 폼, 영양화장수, 유연화장수, 팩, 유연수, 유액, 메이크업베이스, 에센스, 비누, 액체세정료, 입욕제, 선 스크린크림, 선오일, 헤팅액, 유탕액, 페이스트, 젤, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제-함유 클렌징, 오일, 분말 파운데이션, 유탕액 파운데이션, 왁스 파운데이션, 패치 및 스프레이로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 제형일 수 있다.
- [21] 또한, 본 발명은 하기 화학식 I 또는 화학식 II로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 피부 보습용 화장품 조성물을 제공한다.

[22] [화학식 I]

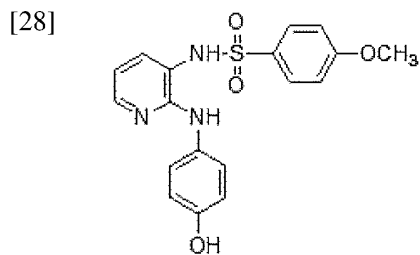


[24] [화학식 II]



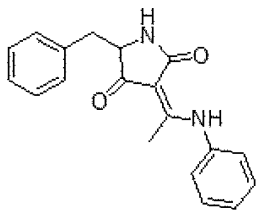
- [26] 또한 본 발명은 하기 화학식 I 또는 화학식 II로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 피부 보습용 의약품 조성물을 제공한다.

[27] [화학식 I]



[29] [화학식 II]

[30]



발명의 효과

[31] 본 발명에 따른 아토피 피부염의 예방 또는 개선, 치료용 조성물은 피부 세포 내 필라그린 발현을 효과적으로 증가시키며 피부 장벽 기능을 향상시킴으로써, 아토피 피부염을 포함하는 알레르기성 피부 질환 또는 피부 소양증의 증상을 효과적으로 개선 또는 치료하는 효과를 나타내며, 우수한 피부 보습 효과를 나타내는 것을 확인하였다.

도면의 간단한 설명

[32] 도 1a 및 1b는 각각 ABT-751 및 TN-16 처리에 의한 필라그린 발현량 증가에 관한 것이고,

[33] 도 2는 ABT-751 처리에 의한 세포 분화도 증가에 관한 것이고,

[34] 도 3a 내지 3c는 각각 ABT-751 (a, b) 및 TN-16 (c) 처리에 의한 HR-1 마우스 피부 내 필라그린 발현량 증가에 관한 것이고,

[35] 도 4a 내지 4d는 각각 4% 제형의 ABT-751 (a, b) 및 TN-16 (c, d) 도포에 의한 HR-1 마우스 피부 수분 손실도 감소 및 피부 장벽지수 증가에 관한 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[36] 이하 첨부한 표 또는 도면들을 참조하여 본 발명에 대해 상세히 설명한다.

[37] 도면이 기재되어 있을 경우, 이는 당업자에게 본 발명의 사상이 충분히 전달될 수 있도록 하기 위해 예로서 제공되는 것이다. 따라서 본 발명은 제시되는 도면들에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있으며, 상기 도면들은 본 발명의 사상을 명확히 하기 위해 과장되어 도시될 수 있다.

[38] 이때, 사용되는 기술 용어 및 과학 용어에 있어서 다른 정의가 없다면, 이 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 통상적으로 이해하고 있는 의미를 가지며, 하기의 설명 및 첨부 도면에서 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있는 공지 기능 및 구성에 대한 설명은 생략한다.

[39] 또한 본 발명의 명세서에서 사용되는 단수 형태는 문맥에서 특별한 지시가 없는 한 복수 형태도 포함하는 것으로 의도할 수 있다.

[40] 또한 본 발명의 명세서에서 특별한 언급 없이 사용된 단위는 중량을 기준으로 하며, 일 예로 % 또는 비의 단위는 중량% 또는 중량비를 의미한다.

[41] 또한 본 발명의 명세서에서, “포함한다”는 표현은 “구비한다”, “함유한다”, “가진다” 또는 “특징으로 한다” 등의 표현과 등가의 의미를 가지는 개방형 기재이며, 추가로 열거되어 있지 않은 요소, 재료 또는 공정을 배제하지 않는다. 또한 “실질적으로...로 구성된다”는 표현은 특정된 요소, 재료 또는 공정과 함께 열거

되어 있지 않은 다른 요소, 재료 또는 공정이 발명의 적어도 하나의 기본적인고 신규한 기술적 사상에 허용할 수 없을 만큼의 현저한 영향을 미치지 않는 양으로 존재할 수 있는 것을 의미한다. 또한 “구성된다”는 표현은 기재된 요소, 재료 또는 공정만이 존재하는 것을 의미한다.

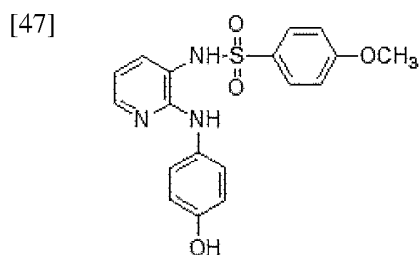
[42] 본 발명의 명세서에서 사용된 용어, “성분”, “조성물”, “화합물의 조성물”, “화합물”, “약물”, “약학적 활성제”, “활성제”, “치유” “치료법” “치료” 또는 “약제”는 대상체(인간 또는 동물)에 투여될 때 국소 및/또는 전신 작용에 의해 원하는 약학적 및/또는 생리학적 효과를 유도하는 화합물 또는 화합물(들) 또는 물질의 조성물을 의미하기 위해 상호교환적으로 사용된다.

[43] 본 발명의 명세서에서 사용된 용어 “치료” 또는 “치료법”(뿐만 아니라 그의 상이한 형태)는 예방적 (예: 예방적 치료), 치유적 또는 경감성 치료를 포함한다. 본원에서 사용된 용어 “치료하는”은 상태, 질환 또는 장애의 적어도 하나의 유해 또는 부정적 효과 또는 증상을 경감시키거나 감소시키는 것을 포함한다. 본 발명의 용어 “예방”, “개선” 및 “치료”는 최광의의 개념으로 해석되어야 하며, “예방”이란, 질환에 노출되거나 질환에 걸리기 쉬울 수 있으나 질환의 증상을 아직 경험하거나 드러내지 아니한 환자에게서 질환의 임상적 증상 중 하나 이상이 진행되지 아니하도록 하는 것을 의미한다. “치료”란, 질환 또는 이의 하나 이상의 임상적 증상의 발달을 저지 또는 감소시키는 모든 행위를 의미한다.

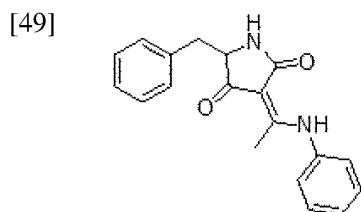
[44] 본 발명에 있어 “샘플” 또는 “시료”는 분석을 위한 대상을 나타내는 것으로, 명세서에 걸쳐 동일한 의미로 사용되었다.

[45] 본 발명은 하기 화학식 I 또는 화학식 II로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 알레르기성 피부 질환 또는 피부 소양증의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[46] [화학식 I]



[48] [화학식 II]



- [50] 상기 화합물 I은 CAS 레지스트리 번호 141430-65-1의 화합물로, ABT-751(*N*-[2-[(4-Hydroxyphenyl)amino]pyridin-3-yl]-4-methoxybenzenesulfonamide)이다.
- [51] ABT-751은 경구용으로 개발된 항암제로, 설폰아미드를 포함하는 항유사분열 약물이다. 이는 광범위한 종양 세포에 대해 항종양 활성을 보여, 유방암과 비소세포 폐암 등의 치료제로 개발되었으나, 이후 개발이 중단되었다.
- [52] 상기 화합물 II는 CAS 레지스트리 번호 33016-12-5의 화합물로, TN-16(3-[1-(phenylamino)ethylidene]-5-(phenylmethyl)-2,4-pyrrolidinedione)이다.
- [53] TN-16은 항종양 활성을 갖는 새로운 미세소관 억제제로, 알테나리아 테누이스 (*Alternaria tenuis*)의 배양물에서 분리하여 특성화된 천연 항생제인 테누아존산 (tenuazonic acid; 3-acetyl-5-sec-butyltetramic acid)을 변형하여 합성되었다. 1967년에 TN-16이 강력한 항암 효능을 보유하고 있는 것을 발견하였으나, 후속 연구를 통해서도 더 강력한 약제는 발견되지 않았다. 또한 1983년 TN-16의 작용기전이 미세소관 형성을 억제하는 것으로, 민감성 부위에 결합하여 작용하는 것이 밝혀졌다. TN-16의 구조는 표준 액틴 중합 억제제인 사이토칼라신 B와 유사하며, M 기에서 세포 주기 정지를 유도하고, T 림프구 및 자연살해 세포의 세포독성을 억제하는 것으로 알려져 있다.
- [54] 본 발명에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 의약품계에서 통상적으로 사용되는 염을 의미하며, 일례로 칼슘, 칼륨, 나트륨 및 마그네슘 등으로 제조된 무기이온염, 염산, 질산, 인산, 브롬산, 요오드산, 과염소산 및 황산 등으로 제조된 무기산염, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 시트르산, 말레산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만델산, 프로피온산, 시트르산, 젖산, 글리콜산, 글루콘산, 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산, 글루쿠론산, 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 하이드로 아이오딕산 등으로 제조된 유기산염, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, *p*-톨루엔설폰산 및 나프탈렌설폰산 등으로 제조된 설폰산염, 글리신, 아르기닌, 라이신 등으로 제조된 아미노산염 및 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, 암모니아, 피리딘, 피콜린 등으로 제조된 아민염 등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [55] 상기 약학 조성물은 본 발명의 일 실시예의 결과에 의하면, 알레르기성 피부 질환의 발병과 관련이 높은 필라그린의 발현량을 증진시키고, 피부 보습 효과를 증진시켜 피부 장벽 기능을 개선시킬 뿐만 아니라, 알레르기성 피부 질환의 염증 반응을 조절하고 피부의 가려움을 감소시키는 등의 작용 효과를 통해 알레르기성 피부 질환, 피부소양증 또는 이들 모두의 예방 및 치료에 우수한 효과를 나타낸다.
- [56] 알레르기성 피부 질환은 비만세포의 탈과립 등 비만세포의 활성화가 매개된 알레르기 반응으로 인하여 초래되는 병리적 증상을 의미하며, 이러한 알레르기성 피부 질환에는 대표적으로 아토피 피부염(atopic dermatitis), 접촉성 피부염(contact dermatitis) 등이 포함된다.

- [57] 피부 소양증은 피부의 각질층의 지질 함량의 감소로 인한 항균력 감소 및 장벽 기능 악화에 의해 발생하는 가려움증 또는 온도 변화, 화학적 물질, 전기적 자극 등과 같은 외부적 자극에 의해 발생하는 가려움증을 포함하는 질환이다.
- [58] 본 발명에서 용어 “항알레르기”는 알레르기성 피부 질환의 개선(증상의 경감), 치료, 그러한 질환의 예방(발병 억제 또는 지연)을 포함하는 의미로 사용되었다.
- [59] 상기 알레르기성 피부 질환은 일예로, 아토피 피부염일 수 있으며, 아토피 피부염은 건조한 습진성 피부, 구진 등과 같은 증상을 보이고, 아토피 환자의 병변 샘플에서 상피 과형성 (epidermal hyperplasia), 표피 증식 및 림프구 및 비만 세포의 축적 등이 확인된다. 아토피 피부염 환자는 심한 피부 소양증을 앓을 수 있으며, 이에 의해 피부 병변의 염증을 유발하여 임상 증상을 더욱 악화시킨다.
- [60] 피부는 해부학상 신체의 가장 바깥쪽에 위치하여 공기 중의 병원성 미생물이나 바이러스, 화학물질 등의 직접적인 체내 유입을 차단함으로써 외부 환경으로부터 신체를 보호하며 체내수분의 과다한 누출을 막는 중요한 장벽(Barrier) 기능을 수행하고 있다. 피부 조직은 기저층(Basal layer), 분화층(Spinous and Granular layer) 및 각질층(Cornified layer)으로 층 구조를 이루고 있으며, 각 층 구조마다 특별한 발현 마커가 잘 알려져 있다. 그 중, 케라틴1(K1) 및 케라틴10(K10)은 분화층에 발현되고, 필라그린(Filaggrin)은 각질 층을 포함하는 최상위 · 상피에 발현되어, 앞서 설명한 피부 고유의 장벽 기능의 형성에 필수 불가결한 주요 단백질 중 하나이다.
- [61] 근래 들어, 상기와 같은 아토피 피부염 환자로부터 아토피 피부염과 상기 필라그린 유전자 이상에 대한 상관관계가 밝혀졌고, 특히 유럽의 경우 전체 아토피 환자의 반수 이상에서 필라그린 유전자에 대한 돌연변이가 검출되었다. 일본에서도 아토피 환자의 약 25%이상에서 필라그린 유전자에 돌연변이가 존재함이 밝혀졌으며, 중국과 한국을 비롯한 여러 아시아 국가들에서도 아토피를 포함하는 피부염 환자에 있어서 필라그린 유전자의 돌연변이가 검출되었다. 이러한 필라그린 유전자 이상은 피부 내 필라그린 단백질의 발현 저하 및 피부장벽 기능의 손실을 초래하고 알레르기 자극 물질 등의 항원 침투가 용이하게 되어 피부염이 발병하는 것으로 보고되었다. 실제로 아토피 환자 중 필라그린 이상이 있는 환자의 경우 천식과 비염 등 알레르기 질환으로 진행이 매우 용이하여, 필라그린 유전자 이상 유무를 판단할 수 있는 진단 방법 및 치료제의 개발이 요구되고 있다.
- [62] 상기 아토피 피부염은 필라그린의 발현 저하에 기인한 것일 수 있으며, 상기 필라그린의 발현 저하가 정상인 대비 5.0 % 이상인 경우, 환자에게 상기 약학 조성물을 투여하는 것일 수 있다.
- [63] 본 발명의 구체적인 실시예에서, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 필라그린의 발현을 증진시키고 피부의 보습 효과를 증진시켜 피부 장벽 지수 및 피부 종합 지수 측면에서 우수한 개선 효과를 나타낸다. 또한, 알레르기성 피부 질환 모델에서 염증 반응을 크게 억제할 뿐만 아니라 상피 과형성(epidermal hyperplasia), 표피 증식 등을 억제하고 염증성 사이토카인을 조절하며 피부의 가려움을 감소

시켜 알레르기성 피부 질환 및/또는 피부소양증에 대한 우수한 예방, 치료 및 개선 효과를 나타낸다. 여기서, 염증성 사이토카인이란, 체내에서 발생하는 염증 반응을 유발시키는 사이토카인을 의미하며, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상적인 의미로 사용된다. 예컨대, 알레르기성 피부 질환의 유발에 IL-2, IL-4 및 IL-13 등이 염증성 사이토카인으로 작용할 수 있다.

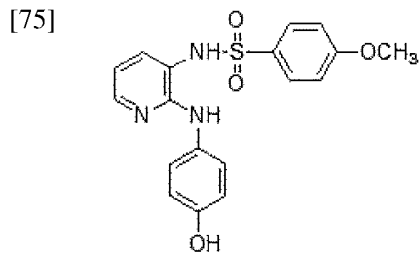
- [64] 일례로, 필라그린의 발현이 정상인에 비해 5.0% 이상, 바람직하게는 5.3% 이상, 더욱 바람직하게는 5.6% 이상 감소한 경우, 아토피 피부염을 앓고 있는 환자인 것으로 판단할 수 있으며, 이에 따라, 환자에게 아토피 피부염의 치료를 위해 본 발명에 따른 약학 조성물을 투여할 수 있다.
- [65] 상기 약학 조성물은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 함유하는 것 이외에 통상적으로 약학 조성물에 사용되는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다.
- [66] 상기 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제는 비제한적으로 락토오스, 덱스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시 벤조에이트, 프로필히드록시 벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등이 있다. 상기 조성물을 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다.
- [67] 상기 약학 조성물은 통상의 방법에 따라 다양한 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 경피투여제로 제제화할 경우, 적합한 제형으로는 일례로 연고제, 크림제, 로션제, 겔제, 외용액제, 파스타제, 리니먼트제 및 에어로졸제 등이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [68] 본 발명에 따른 약학 조성물은 상기의 담체 외에도 보존제, 안정화제, 습윤제, 유효제, 용해제, 감미제, 착색제, 삼투압 조절제, 산화방지제 등을 더 포함할 수 있다.
- [69] 약학 조성물의 제제화와 관련하여서는 당업계에 공지되어 있으며, 구체적으로 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences(19th ed., 1995)] 등을 참조할 수 있다. 상기 문헌은 본 명세서의 일부로서 간주된다.
- [70] 본 발명에 따른 약학 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있다.
- [71] 본 발명에 있어서, "약학적으로 유효한 양"은 의학적인 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기

한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

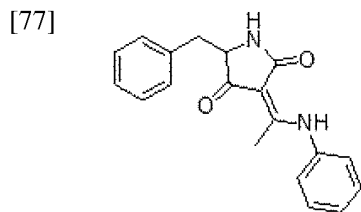
[72] 본 발명의 약학 조성물은 개체에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 방식은, 예를 들면, 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있으며, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 상기 부형제를 사용하여 조제될 수 있고, 바람직하게 본 발명에서는 비경구제로서 피부 도포를 위한 도포제로 이용할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물의 투여 방식은 치료할 질환, 투여 경로, 환자의 연령, 성별 및 체중 및 질환의 중등도 등의 여러 관련 인자와 함께, 활성성분인 약물의 종류에 따라 결정된다.

[73] 또한, 본 발명은 하기 화학식 I 또는 화학식 II로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 알레르기성 피부 질환 또는 피부소양증의 예방 또는 개선용 화장품 조성물을 제공한다.

[74] [화학식 I]



[76] [화학식 II]

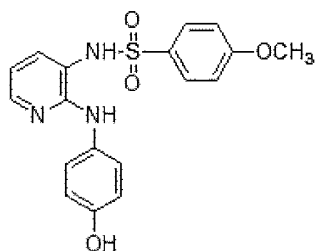


[78] 상기 화장품 조성물은 용액, 외용연고, 크림, 폼, 영양화장수, 유연화장수, 팩, 유연수, 유액, 메이크업베이스, 에센스, 비누, 액체세정료, 입욕제, 선 스크린크림, 선오일, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 겔, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제-함유 클렌징, 오일, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션, 패치 및 스프레이로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 제형일 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[79] 또한, 본 발명의 화장품 조성물은 일반 피부 화장품에 배합되는 화장품학적으로 허용 가능한 담체를 1 종 이상 추가로 포함할 수 있으며, 통상의 성분으로 예를 들면 유분, 물, 계면활성제, 보습제, 저급 알콜, 증점제, 킬레이트제, 색소, 방부제, 향료 등을 적절히 배합할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [80] 본 발명의 화장료 조성물에 포함되는 화장품학적으로 허용 가능한 담체는 제형에 따라 다양하다.
- [81] 본 발명의 제형이 연고, 페이스트, 크림 또는 젤인 경우에는, 담체성분으로서 동물성 유, 식물성 유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크, 산화아연 또는 이들의 혼합물이 이용될 수 있다.
- [82] 본 발명의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는, 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄 히드록사이드, 칼슘 실케이트, 폴리아미드 파우더 또는 이들의 혼합물이 이용될 수 있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로플루오로히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진제를 포함할 수 있다.
- [83] 발명의 제형이 용액 또는 유탁액인 경우에는, 담체 성분으로서 용매, 용해화제 또는 유탁화제가 이용되며, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일이 이용될 수 있으며, 특히, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 옥수수배종 오일, 올리브 오일, 피마자 오일 및 참깨 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르가 이용될 수 있다.
- [84] 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는, 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌글리콜과 같은 액상의 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 이용될 수 있다.
- [85] 본 발명의 제형이 비누인 경우에는 담체 성분으로서 지방산의 알칼리 금속 염, 지방산 헤미에스테르 염, 지방산 단백질 히드롤리제이트, 이세티오네이트, 라놀린 유도체, 지방족 알콜, 식물성 유, 글리세롤, 당 등이 이용될 수 있다.
- [86] 본 발명의 제형이 계면-활성제 함유 클렌징인 경우에는 담체 성분으로서 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르 설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시테이트, 지방산 아미드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성 오일, 라놀린 유도체 또는 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 등이 이용될 수 있다.
- [87] 본 발명에 의한 화장료 조성물은 콜히친을 조성물 총 중량에 대하여 0.01~20 중량%로 함유할 수 있다.
- [88] 또한, 본 발명은 하기 화학식 I 또는 화학식 II로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 피부 보습용 화장료 조성물을 제공한다.
- [89] [화학식 I]

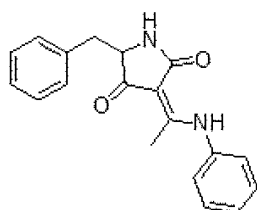
[90]



[91]

[화학식 III]

[92]



[93]

상기 피부 보습이란 피부에 수분감을 증가시켜주고, 촉촉한 상태를 유지시키는 것을 의미할 수 있으며, 본 발명에 따른 피부 보습용 화장품 조성물은 피부 수분의 손실을 억제하거나 감소시키는 피부 보습효과가 우수하며, 보습 관련 인자인 필라그린, 인볼루크린 및 로리크린과 같은 인자들의 발현을 조절함으로써 피부 보습에 우수한 효과를 나타낸다.

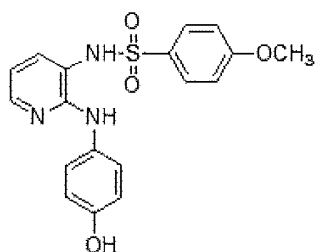
[94]

또한 본 발명은 하기 화학식 I 또는 화학식 II로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 피부 보습용 의약품 조성물을 제공한다.

[95]

[화학식 I]

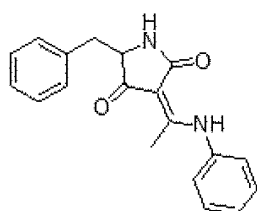
[96]



[97]

[화학식 II]

[98]



[99]

상기 의약품 조성물은 피부 보습을 목적하는 의약품 조성물이다.

[100]

상기 의약품은 사람이나 동물의 질병을 진단, 치료, 개선, 경감, 처치 또는 예방할 목적으로 사용되는 물품들 중 의약품보다 작용이 경미한 물품들을 의미하

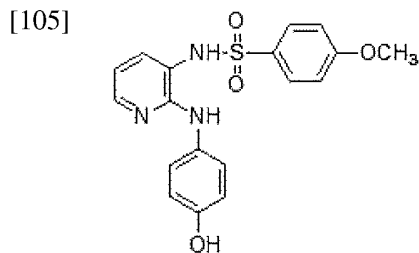
는 것으로, 예를 들어 약사법에 따르면 의약외품이란 의약품의 용도로 사용되는 물품을 제외한 것으로, 사람·동물의 질병 치료나 예방에 쓰이는 섬유·고무 제품, 인체에 대한 작용이 경미하거나 직접 작용하지 않으며, 기구 또는 기계가 아닌 것과 이와 유사한 것, 감염병을 막기 위한 살균·살충제 등이 이에 포함될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[101] 본 발명의 의약외품 조성물의 종류나 제형은 특별히 제한되지 아니하나, 바람직하게는 소독 청결제, 샤워폼, 가그린, 물티슈, 세제 비누, 핸드 워시, 가슴기 충전제, 마스크, 연고제 또는 필터 충전제 등일 수 있다.

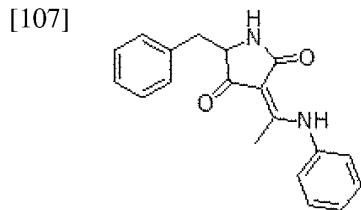
[102] 본 발명의 조성물을 피부 보습 용도로 의약외품에 포함시킬 경우, 상기 조성물을 그대로 포함하여 사용하거나 다른 의약외품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 사용 목적에 따라 적합하게 결정할 수 있으며, 본 발명에 의한 의약외품 조성물은 상기 화학식 I 또는 화학식 II로 표시되는 화합물을 조성물 총 중량에 대하여 0.01~20 중량%로 함유할 수 있다.

[103] 또한 본 발명은 하기 화학식 I 또는 화학식 II로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 함유하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 알레르기성 피부 질환 또는 피부소양증의 치료방법을 제공한다.

[104] [화학식 I]



[106] [화학식 II]



[108] 상기 치료방법은 일례로 a) 환자의 필라그린 발현량을 측정하는 단계; 및 b) 상기 필라그린 발현량이 정상인 대비 5.0% 이상 감소한 경우, 환자에게 상기 약학 조성물의 투여가 필요하다고 판단하는 단계;를 거쳐 환자에게 약학 조성물을 투여할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 필라그린이 감소한 양에 따라, 환자에게 투여하는 약학 조성물의 양 및 투여 주기는 달라질 수 있으며, 본 발명의 실시예에 따른 일례로 0.5~2.5 μM 의 농도로 1~4주 동안, 1일 1회 간격으로 투여할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[109]

[110] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[111]

[112] [재료, 시약, 균주 및 장치 등]

[113] - 인간 표피 세포주(Normal Human Epidermal Keratinocyte; NHEK)는 인간 태아 경피 세포주로, ATCC에서 분양받아 사용하였다.

[114] 1차 배양(primary culture)을 통해 얻은 세포이며 질병 조건이 아닌 통상 조건에서 ABT-751 또는 TN-16에 의한 세포 내 생화학적 변화 확인을 위해 사용되었다.

[115] - 실험 동물: hos:HR-1(hairless) 마우스는 피부 질환 연구에 있어서 털이 없기 때문에, 피부에 직접 약물을 적용하거나, 화학 또는 생물 알러젠으로 피부 질환을 유도하여 피부 관련 연구 수행이 가능하다는 장점이 있다.

[116] 또한 8-10 주령에 피부의 두께가 0.4 mm 정도로 인간의 피부와 유사하여, 피부 질환의 병태 기전 연구 및 피부 조직 내 생화학적 변화 확인 유용한 장점을 가지고 있다.

[117]

[118] [시험예 1]

[119] 1.1 RNA 추출 및 RT-qPCR을 이용한 필라그린 발현량 측정

[120] ABT-751, TN-16 또는 대조군 시료가 도포된 인간 표피 세포주(NHEK) 또는 마우스 피부 조직을 TRI 시약(MRC사)을 사용하여 용해시킨 후, Rneasy Mini Kit(Qiagen사)를 이용하여 세포 내 RNA를 추출하였다.

[121] 추출한 RNA를 ImProm-II TM Reverse Transcription Kit(Promega사)로 역전사하여 cDNA를 합성한 후, Real-Time PCR Detection System(Bio-Rad사, CFX96)을 통해 필라그린의 양을 정량적 PCR(quantitative PCR; qPCR)로 측정하였다.

[122] 1-2. 단백질 추출 및 웨스턴블롯

[123] 채취한 조직의 일부를 조직 균질기(대한과학사)를 이용하여 균질화한 후, 세포 용해 완충용액(RIPA buffer, Invitrogen사)을 이용하여 용해시키고, 원심분리기(Labogene사)로 원심분리한 후, 상층액을 새 튜브로 옮겨 단백질 시료로 사용하였다.

[124] 30 µg의 단백질 시료를 4%~12% 농도 구배의 PAGE 젤(Invitrogen사)에 로딩하고, Running 버퍼(Invitrogen사)와 전기 영동기(Bio-Rad사)를 이용한 SDS-PAGE를 수행하여 단백질을 분자량 별로 분리시켰다.

[125] 분리된 단백질을 PVDF 막막(Bio-Rad사)으로 이동(transfer)시킨 후, 5% 블로킹 용액(Skim milk; BD사)으로 블로킹하였다.

[126] 막막을 필라그린 항체(Santa Cruz사) 또는 GAPDH 항체(Abcam사)와 16시간 동안 반응시키고, 세척한 후, 다시 2차 항체와 1시간 동안 반응시키고 세척하였다.

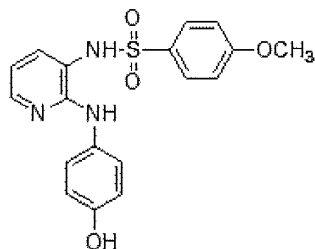
- [127] 박악을 ECL 용액(Thermo Fisher사)와 반응시킨 후, 반응이 끝난 단백질을 발광 반응 측정 기기(Fusion Solo, Vilber사)를 이용하여 검출하였다.
- [128]
- [129] [시험예 2] 피부장벽기능 검사
- [130] ABT-751 또는 TN-16 도포 2시간 후, 정밀측정기기(Courage-khazaka electronic GmbH사, MPA10)를 이용하여 도포 부위의 피부 수분손실량, 피부 장벽지수 및 종합지수를 3주간 측정하여 기록하였다.
- [131]
- [132] [실시예 1] ABT-751 또는 TN-16 처리에 의한 인간 표피세포주에서의 필라그린 발현량 및 세포 분화도
- [133] 배양 중인 인간 표피 세포주(NHEK)에 ABT-751과 TN-16을 각각 처리하여, 필라그린 발현량을 측정하고, 세포 분화도 변화를 확인하였다.
- [134] ABT-751과 TN-16은 각각 0, 0.5, 1.0 및 2.5 μ M 농도별로 NHEK에 처리하였으며, 처리 24시간 경과 후, 필라그린 발현량과 세포 분화도를 관찰하였다.
- [135] 그 결과는 도 1 및 도 2에 도시하였다.
- [136] 이로부터, 필라그린 발현량이 ABT-751과 TN-16 처리 농도에 의존적으로 증가하는 것을 확인하였고(도 1a 및 1b 참조), ABT-751 미처리군(대조실험군)에 비해 ABT-751 처리군에서 세포 분화도가 현저히 증가하는 것을 확인하였다(도 2 참조).
- [137]
- [138] [실시예 2] ABT-751 또는 TN-16 처리에 의한 동물세포에서의 필라그린 발현량 및 세포 분화도
- [139] 털이 없는 hos:HR-1 마우스(이하 HR-1 마우스라 함)의 등 피부에 0, 1, 2 및 4% 제형의 ABT-751과 TN-16을 각각 3주간 1일 1회씩 동일한 양을 도포하였다.
- [140] 매 도포 후, 상기 시험예의 방법으로 피부 수분 손실도 및 피부 장벽 지수를 측정하였다.
- [141] 2주 간의 도포 후, HR-1 마우스를 이산화탄소 챔버에서 안락사시키고, 등 피부 조직을 각각 채취하였다.
- [142] 2-1 필라그린 발현량 측정
- [143] ABT-751 또는 TN-16이 각각 도포된 등 피부 조직으로부터 상기 시험예의 방법으로 RNA 및 단백질을 각각 추출하여 필라그린 발현량을 측정하고, 그 결과를 도 3에 도시하였다.
- [144] 이로부터 대조군(0% 제형 ABT-751 또는 0% 제형 TN-16)에 비해 나머지 제형의 ABT-751 또는 TN-16 도포 후 피부 조직 내 필라그린의 발현량이 농도 의존적으로 증가하는 것을 확인하였다(도 3a 내지 3c 참조).
- [145] 2-2. 피부 수분 손실량 및 피부 장벽지수 측정

- [146] 대조군(0% 제형 ABT-751 또는 0% 제형 TN-16)과 4% 제형의 ABT-751 또는 TN-16을 각각 도포 후 피부 수분 손실량 및 피부 장벽지수를 측정한 결과를 도 4에 도시하였다.
- [147] 이로부터 4% 제형의 ABT-751 또는 TN-16 도포에 의해, HR-1 마우스에서 도포 부위의 피부 수분 손실도가 감소하고, 피부 장벽지수가 증가하는 것을 확인하였다(도 4a 내지 4d 참조).
- [148] 특히 도포 일수가 경과함에 따라, 피부 수분 손실도의 감소 폭 및 피부 장벽지수의 증가 폭이 증가하는 것을 확인하였다.
- [149] 이상으로 본 발명의 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시 양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

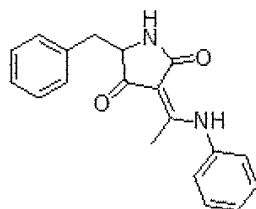
청구범위

- [청구항 1] 하기 화학식 I 또는 화학식 II로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 알레르기성 피부 질환 또는 피부소양증의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[화학식 I]



[화학식 II]

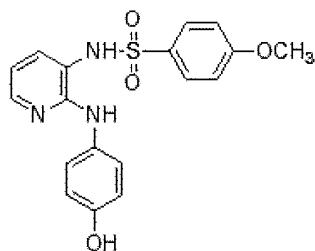


- [청구항 2] 제 1항에 있어서,
상기 알레르기성 피부 질환은 아토피 피부염 또는 접촉성 피부염인, 알레르기성 피부 질환 또는 피부소양증의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 3] 제 1항에 있어서,
상기 알레르기성 피부 질환은 아토피 피부염인, 알레르기성 피부 질환 또는 피부소양증의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 4] 제 1항에 있어서,
상기 약학 조성물은 피부 도포에 의해 투여되는 것인, 알레르기성 피부 질환 또는 피부소양증의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 5] 제 1항에 있어서,
상기 아토피 피부염은 필라그린의 발현 저하에 기인한 것인, 알레르기성 피부 질환 또는 피부소양증의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 6] 제 5항에 있어서,
상기 필라그린의 발현 저하가 정상인 대비 5.0% 이상인 경우, 환자에게 상기 약학 조성물을 투여하는 것인, 알레르기성 피부 질환 또는 피부소양증의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 7] 제 1항에 있어서,
상기 약학 조성물은 연고제, 크림제, 로션제, 겔제, 외용액제, 파스타제, 리니먼트제 및 에어솔제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제

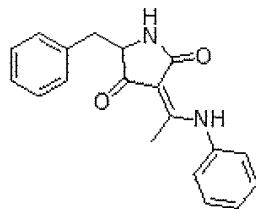
형인, 알레르기성 피부 질환 또는 피부소양증의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

- [청구항 8] 하기 화학식 I 또는 화학식 II로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 알레르기성 피부 질환 또는 피부소양증의 예방 또는 개선용 화장품 조성물.

[화학식 I]



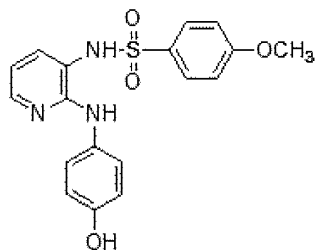
[화학식 II]



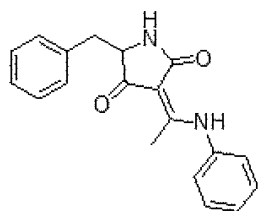
- [청구항 9] 제 8항에 있어서,
상기 화장품 조성물은 용액, 외용연고, 크림, 폼, 영양화장수, 유연화장수, 팩, 유연수, 유액, 메이크업베이스, 에센스, 비누, 액체세정료, 입욕제, 선크림, 선포일, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 젤, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제-함유 클렌징, 오일, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션, 패치 및 스프레이로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 제형인, 알레르기성 피부 질환 또는 피부소양증의 예방 또는 개선용 화장품 조성물.

- [청구항 10] 하기 화학식 I 또는 화학식 II로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 피부 보습용 화장품 조성물.

[화학식 I]

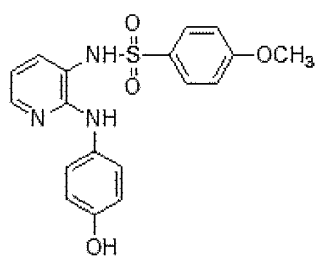


[화학식 II]



[청구항 11] 하기 화학식 I 또는 화학식 II로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 피부 보습용 의약품 조성물.

[화학식 I]



[화학식 II]

