



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년09월16일
(11) 등록번호 10-1307910
(24) 등록일자 2013년09월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/192 (2006.01) A61K 8/36 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7027137
(22) 출원일자(국제) 2006년05월05일
심사청구일자 2011년03월14일
(85) 번역문제출일자 2007년11월21일
(65) 공개번호 10-2008-0016573
(43) 공개일자 2008년02월21일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/062088
(87) 국제공개번호 WO 2006/122883
국제공개일자 2006년11월23일
(30) 우선권주장
RM2005A000248 2005년05월20일 이탈리아(IT)
(56) 선행기술조사문헌
W02003011808 A1
전체 청구항 수 : 총 4 항

(73) 특허권자
시그마타우 인두스트리에 파르마슈티케 리우니테
에스.피.에이.
이탈리아 로마 00144 비알레 샤케스파아레 47
(72) 발명자
피사노 클라우디오
이탈리아 아프릴라 아이-04011 비아 체루비니 60
/비
베시 로레다나
이탈리아 로마 아이-00128 비아 엘리오 페트리 3
(74) 대리인
백남훈, 한라특허법인

심사관 : 신동환

(54) 발명의 명칭 여드름 치료를 위한 아다만틸 메톡시다이페닐 프로페노산의용도

(57) 요약

여드름의 국소 치료를 위해 비정형 레티노이드 그룹에 속하는 물질의 용도가 기술된다. 특히, 겔로 제형화된 아다만틸 메톡시다이페닐 프로페노산을 포함하는 국소 사용을 위한 약학적 또는 화장용 화합물의 이 피부 질환을 위한 동물 모델에서의 효과가 입증된다.

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

활성 성분으로서 아마만틸 메톡시다이페닐 프로페노산을, 다른 부형제 또는 약학적으로 허용가능한 담체와 함께, 포함하는 여드름 치료용으로 국소 사용을 위한 약학적 조성물.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 겔 형태인 조성물.

청구항 7

제 5 항에 있어서, 담체 또는 부형제로서 레시틴을 포함하는 조성물.

청구항 8

제 5 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 100 mg의 겔 당 0.1 mg의 아마만틸 메톡시다이페닐 프로페노산을 포함하는 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 명세서에 기술된 발명은 여드름의 국소 치료를 위한 비정형 레티노이드의 종류에 속하는 물질의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 여드름은 사춘기 동안에 주로 발생하고 때로는 자연적으로 치유되지만 보다 자주는 긴 시간이 걸리고 벤조일 퍼옥사이드, 레티노이드, 항생물질 및 항-안드로겐과 같은 화학 물질을 이용한 특정한 국소적 혹은 전신적 치료를 요구하는 다기능성 장애이다. 불행히도 이들 제제들 중의 일부는 발적, 피부의 건조 및 알러지 반응과 같은 부작용을 유발할 수 있다. 더욱이, 여드름 및 다른 피부 질환을 치료하는데 있어서 기본적인 문제들 중의 하나는, 약물의 침투에 대해 자연적인 물리적 장벽을 나타내는 표피 층을 통과하는 것이다. 실제로 국소적인 약리 효과를 얻기 위하여, 국소 도포가 담체로서 사용되는, 연고, 크림 또는 겔로 제형화된 활성 성분을 투여함으로써 사용된다.

[0003] 자연 기원의 인지질인 레시틴은 주요 성분으로서 또는 유화제로서 특정 화장품 또는 약학적 제형에 사용된다. 구조와는 별개로, 레시틴의 기능은 활성 성분을 피부 내로 운반하는 측면에서 기능적일 수 있다. 실제로 레시틴(포스파티딜 콜린)과 세포막의 지질 성분들간의 화학적 유사성은 레시틴에 근거한 담체는 신체에 의해 잘 관용될 수 있고 동시에 약리학적 작용을 증가시킬 수 있음을 제안한다(Scartazzini 및 Luisi, 1988 *J. Physiol.*

Chem. 91, 823-833).

- [0004] 용어 "여드름"(그리스어 *akni*로부터 유래: 개화기)은 사춘기 동안에 나타나고 지루 및 면포의 형성과 연관된 모낭성 병소를 나타낸다. 다양한 정도로, 약 90%의 청소년들에게 영향을 미치지만, 이들 중 단 10%만이 의학적 중재를 요구하고 후자의 단 1%만이 해결하기 어려운 임상적 문제들로 고통 받는, 여드름은 매우 일반적인 질환이다.
- [0005] 여드름은 면포, 농포, 결절, 낭종 및 흉터와 같은 다양한 방식으로 나타나는 모지기의 만성 염증이다. 외형, 경과, 개시 연령 및 위치와 관련하여 많은 임상적 다양성이 존재한다. 가장 일반적인 형태는 사춘기에 나타나는 청소년 여드름으로, 이것이 더 늦게 나타나 재발하고 30세 이후에 퇴화할 수 있다고 하더라도, 25세 즈음에는 자연적으로 스스로 치유된다(Kraning 등, 1979, *J. Invest. Dermatol.* 73, 395-401).
- [0006] 발병은 일반적으로 전형적인 피부 병소와 함께 발달기 동안에 일어난다: 면포, 구진, 결절 및 낭종. 면포는 피지로 팽창된 난포로서, 난포공이 폐쇄되어 있을 때는 일반적으로 "화이트헤드(whitehead)"라고 불리고, 난포공이 개방되어 있을 때는 "블랙헤드(blackhead)"라고 불린다; 이들은 코 주변, 코 위, 이마 위, 귀 주변 및 내부, 마지막으로는 턱 위에 보다 높은 빈도로 분포된다. 구진은 면포의 염증성 합병증으로 다양한 크기의 붉게 도드라진 부위로서 나타난다. 이들은 수일간 지속되다가 흔적 없이 사라진다. 농포는 노란색을 띠는 병소로, 모양은 반구상이고, 고름으로 채워져 있으며, 구진보다 심하다. 이들은 2 내지 3일간 지속되고 딱지를 형성하면서 외부에서 제거된다. 결절은 큰 고형물 형태로서, 주로 압력에 대해 통증을 나타내고 염증성 침윤에 의해 발생한다. 낭종은 고름으로 채워진 넓게 도드라진 부위로 접촉에 대해 매우 매우 고통스러운데, 이는 몇 주간 지속되며, 다른 여드름 병소와는 달리 미적으로 바람직하지 않고 때로는 외관을 손상시키는 여드름의 영구적인 예후가 되는 흉터로 쉽게 바뀔 수 있다.
- [0007] 여드름의 원인병리론에 관여하는 주된 병원성 인자들은 다음과 같다: 1) 피지 과다분비; 2) 모낭 각화증; 3) 모낭의 세균성 집락 형성; 4) 염증 반응의 발현. 여드름 환자들은 대조군에 비하여 훨씬 많은 양의 피지를 분비하고 이 요인이 여드름의 중증도와 관련이 있는 것으로 보인다. 피지샘의 발달 및 분비 활성화는 고환에 의해, 난소에 의해, 그리고 부신에 의해 생산되는, 안드로겐 호르몬에 의해 조절된다.
- [0008] 테스토스테론은 이들 호르몬들에 대해 높은 친화성을 나타내는 수용체를 가지며 또한 테스토스테론을 그의 생물학적 활성 단편인 다이하이드로테스토스테론으로 전환시킬 수 있는, 효소 5- α -리덕타제를 갖는, 피지샘의 증식 활성화에 영향을 미친다. 상기 호르몬 인자들은 여성에게서 월경전기 동안에 여드름의 주기적인 재발에 관여한다.
- [0009] 모낭 각화증은 여드름 병소의 발달에 기초적인 사건으로 부분적으로는 표피의 증가된 증식에 기인하고 부분적으로는 각질세포의 지연된 박리에 기인한다. 그 결과로 피지의 배출구를 차단하는 모낭 벽의 비후화가 일어나고, 그로 인해 피지가 고이게 되고 면포를 형성한다. 이러한 조건 하에서, 혐기성 세균인 프로피오니박테리움 아크네(*Propionibacterium Acnes*)는 발달하고 증식하기 쉽고(Strauss 등, 1974 *J. Invest. Dermatol.* 62, 321-325; Harris 등, 1983 *J. Am. Acad. Dermatol.* 8, 200-203), 면역 반응을 자극하는 자극적이고 면포형성 능력을 갖는 유리 지방산을 생산한다. 최종적으로, 염증은 모발 피지샘 관으로부터 표피로의 생물학적 활성 물질의 통과에 기인한다. 가능한 치료는 만약 이들이 각각 재구성 및 항균 작용과 관련되어 있다면, 각질용해 및 정균 치료로 나눌 수 있다.
- [0010] 치료 전략은 질환의 중증도에 좌우된다. 국소 용도를 위한 약물은 중간 또는 중등도 형태의 여드름에 선호된다. 가장 일반적인 연고는 벤조일 퍼옥사이드 유래 연고로, 여드름 부위를 건조시키고 감염을 차단한다.
- [0011] 오늘날 가능한 여드름의 국소 치료는 세 종류가 있다. 이들은 서로 다른 작용 기작에 근거한다: 면포 용해제인 레티노이드로 면포 및 미세면포의 수를 줄이기 위하여 박리의 과정을 지연시킴; 살균 활성을 갖는 항생제로 *P. 아크네*의 형성을 직접적으로 사멸시켜 작용하고, 또한 면포 형성에 대한 경미한 간접적 효과를 가짐; 레티노이드와 국소 항생제 모두를 사용하는 병용 요법으로 면포성 및 염증성 병소가 동시에 나타나는 심각한 여드름 형성으로 고통받는 환자들에게 사용됨.
- [0012] 그리 심각하지 않은 여드름 증상을 위해, 트레티노인(tretinoin)으로도 알려진 레틴-A(Retin-A)는 피부에 직접적으로 도포되는 항면포 제제이다. 로션 또는 크림의 형태로서, 이의 작용은 각질 용해로, 즉 각질 형성의 정상적인 과정을 회복시키고 면포(블랙헤드)의 형성을 차단한다.
- [0013] 새로운 치료학적 해법을 위한 피부병학 분야의 연구가 지속적으로 서서히 발전되고 있다. 현재 가능한 치료학

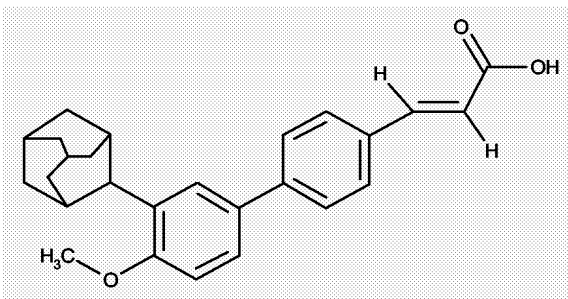
적 해법의 최신판은 다음과 같다:

- [0014] 1. 비타민 A의 수용체와 특이적으로 상호 작용하는 합성 물질인 타자로텐(Tazarotene). 여드름에 뿐만 아니라, 건선의 치료에도 효과적이다;
- [0015] 2. 아젤라산(Azelaic acid)은 유럽 연구에서 대안적인 결과를 나타내었고 항미생물 및 각질화 모두에 광범위한 스펙트럼의 이중 작용을 특징으로 한다; 실제로 아젤라산은 또한 피부 과다색소침착의 경우에 사용된다(Graupe 등, 1996, *Cutis* 57, 20-35); 및
- [0016] 3. 레티노이드 활성을 갖는 나프토산의 유도체인 아다팔렌(Adapalene). 이는 각질화 효과를 갖는 세포 증식의 조절자로서, 레티노산보다 효과적이고 덜 자극적이다. 아다팔렌은 상품명 디페린(Differin®)으로 시판되고 있으며 면포, 구진 및 농포가 두드러진 곳에서 여드름 불가리스(*vulgaris*)의 국소 치료에 사용된다.
- [0017] 국제 특허 출원 W003/011808은 항-종양 용도를 갖는 것으로 기재된 비정형 레티노산으로 정의된 새로운 종류의 화합물들을 기술하고 있다. 이 출원에 기술된 화합물들은 아다만틸 메톡시다이페닐 프로페노산(ST1898)을 포함한다.

[0018]

발명의 상세한 설명

- [0019] 본 발명의 주된 목적은 아다만틸 메톡시다이페닐 프로페노산이 이 질환의 레퍼런스로 사용된 동물 모델에서 항-여드름 활성을 갖는다는 발견에 관한 것이다.
- [0020] 이러한 면포용해 활성은 동일한 화학적 종류에 속하는 물질(프로페노산의 아다만틸 다이페닐 유도체)에 대한 명백한 구조적 레퍼런스의 부재로 인해 예견될 수 없었다.
- [0021] 본 발명의 주된 목적은 따라서 여드름의 치료를 위한 국소 용도로 약학적 또는 화장용 화합물의 제조를 위한 아다만틸 메톡시다이페닐 프로페노산의 용도이다.
- [0022] 이 화합물의 구조식은 다음과 같다:



- [0023]
- [0024] 이 화합물의 화학적 합성은 국제 특허 출원 W003/011808에 기재되어 있다(특히 실시예 20 참조).
- [0025] 본 발명의 다른 목적은 또한 다른 부형제 및/또는 약학적으로 허용가능한 담체와 함께, 활성 성분으로서, 아다만틸 메톡시다이페닐 프로페노산을 포함하는 여드름의 국소 치료를 위한 약학적 또는 화장용 조성물이다.
- [0026] 용어 "약학적으로 허용가능한"은 동물 용도 및 더욱 구체적으로는 인간 용도를 위해 약전(유럽, 영국 또는 미국)에 의해 허가된 것을 의미한다.
- [0027] 이러한 부형제의 예시는 다음과 같다: 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 아마이드, 스테아레이트, 탈수소화인산 나트륨과 같은 완충제, 또는 암모늄 염, 이들의 혼합물 등.
- [0028] 부형제 또는 담체의 다른 예시는 문헌(E. Martin, Remington's Pharmaceutical Science)에 기술되어 있다.
- [0029] 본 발명의 조성물은 크림, 연고, 겔, 거품, 분사 용액 또는 서방성 패치의 형태로 제형화될 수 있다. 본 발명의 조성물은 바람직하게는 겔 형태이다.
- [0030] 더욱 바람직하게는 본 발명의 조성물은, 예를 들면 정제된 대두 레시틴, 즉 약학 산업에서 사용하기 위해 컬럼 크로마토그래피에 의해 대두씨로부터 분리된(순도 92% 이상), 밀랍 포스파티딜 콜린인, 에피쿠론 200(Epikuron 200™)과 같은, 레시틴 겔이다.

[0031] 본 발명의 조성물에 존재하는 활성 성분의 양은 본 특허 출원에 보고된 실시예 및 수반되는 임상 시험을 기초로 하여 용이하게 계산될 수 있다. 본 발명의 조성물은 바람직하게는 레시틴 겔 100 mg당 활성 성분 0.1 mg을 포함한다.

[0032] 본 발명은 하기 실시예에 의해 예시되지만 이들이 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

실시예

[0034] 실시예 1. 유기겔의 제조 및 특징 분석

[0035] 하기의 레시틴, 대두씨 추출물(에피쿠론 200™), 아이소프로필 팔미테이트, 아스코르브산, 암모늄 폴리브레이트, 요오드 결정, 테트라메틸암모늄 포스페이트, 탈색 카본 및 소듐 디하이드로젠 포스페이트를 이후의 제제를 제조하는데 사용하였다. 또한, 클로로폼, 메틸렌 클로라이드, 메탄올, 에탄올, 다이메틸설폭사이드(DMSO) 및 수성 암모니아 용액(30%)이 사용되었다.

[0036] 레퍼런스 지질 POPC(1-팔미토일-2-올레일-sn-글리세로-3-포스파티딜콜린)는 아반티 폴라르 리피드(Avanti Polar Lipids, Canada)로부터 입수하였고 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0037] 활성 성분인 아다만틸 메톡시다이페닐 프로페노산(ST1898)은 시그마-타우(Sigma-Tau, Pomezia, Rome)에 의해 합성되고 정제되었다.

[0038] 겔 제조 방법

[0039] 레시틴 용액은 레시틴을 아이소프로필 팔미테이트(IPP)에 레시틴의 백분율 중량에 따라 수분 또는 수 시간 동안 40-50℃에서 자기 교반에 의해 용해시켜 제조하였다. 모든 용매-레시틴 시스템은 식 1에 따라, 물과 레시틴 사이의 물비를 나타내는, 일반적으로 w_0 로 표시되는, 소량의 물의 첨가에 수반하여 겔을 생산하였다:

$$w_0 = \frac{[H_2O]}{[lecithin]}$$

[0040] 식 1

[0041] 겔은 물이 유기상에 완전히 분산되었을 때 형성되었고, 이 현상은 일반적으로 자기 교반 시, 레시틴의 농도 및 사용된 용매의 특성에 좌우된다. 본 연구에서 사용된 조건 하에서, 레시틴/PP 용액의 겔화는 몇초에서 몇분의 범위로 시간 간격을 두고 발생하였다.

[0042] 실시예 2. 조성물 ST1898의 제조-제형 1

[0043] ST1898 제형의 겔상으로서의 제조

[0044] 필요한 양의 ST1898 및 에피쿠론 200 레시틴을 IPP에 용해시키고(ST1898: 0.1%, 레시틴 47%, IPP 52.9%), 완전한 용해를 위해 필요한 시간(2-12시간, 레시틴의 농도에 따라 달라짐) 동안 60-70℃에서 이 용액을 자기 교반하였다.

[0045] 용매 IPP를 포함하여 모든 성분들은 중량에 의해 측정되었다. 현실적인 이유로(약물의 완벽한 용해) 레시틴/IPP 용액을 제조하고 그 후에 상기 약물을 이 유기상에 용해시키는 것이 유용하였다. 이 단계 후에 바로 겔화에 요구되는 양의 물을 첨가하였다. 만약 레티노이드가 광민감성이라면, 용기를 알루미늄 호일로 감싸서 빛으로부터 보호하였다. 상기 용액이 즉시 균질해지지 않는 경우에는, 약간 빛을 쬐여주었다. 헤밀턴 미세주사기를 이용하여 첨가된, 물의 부피는 하기 식 2에 따라 계산되었다:

$$V_{H_2O}(mL) = \frac{m_{EP200}(g)}{760} \times 18 \times w_0$$

[0046] 식 2

[0047] 여기서 V_{H_2O} 는 첨가된 물의 부피(mL로)를 나타내고, m_{EP200} 은 에피쿠론 200 레시틴의 양(g으로)이고, w_0 는 물과 레시틴의 바람직한 물비이다(식 1 참조).

- [0048] 실시예 3. 분석 과정
- [0049] UV-Vis 분석
- [0050] 1 cm 석영 큐벳을 이용하고, 2 nm 해상도를 갖는, 다이오드 어레이 분광광도계(에질리언트[Agilent], HP8452A)를 이용하는, UV-Vis 분광광도계가 용매 DMSO에 용해되고 레시틴/IPP 겔상에 도입된 레티노이드 ST1898 모두를 정량적으로 분석하기 위해 사용되었다. 고 점도의 물질인 경우에는, 레티노이드 ST1898을 함유하는 유기겔의 큐벳으로의 운반은 온도를 상승시키고(약 60°C) 분석을 수행하기 위해 다시 냉각시키는 것을 요구한다.
- [0051] HPLC 분석
- [0052] DMSO에 용해되고 겔상에 도입된 레티노이드 ST1898 모두의 HPLC 분석은 UV-Vis 다이오드 어레이 검출기 및 HP 챔스테이션(ChemStation) 소프트웨어가 제공되는, HPLC HP1050 장치(에질리언트)를 이용하여 수행되었다. 상기 약물의 정량적 분석을 위한 과정은 역상 뉴클레오실 C18 컬럼 상에서, 3 μm (입자 크기), 125×4 mm; 1.5 ml/분의 유속; 5 μl 의 주입 부피(이러한 조건 하에서 약 140 바의 정지 압력이 기록되었음)의 동용매 용출(메탄올/물, 부피비로 80/20, 0.2% TFA 함유)을 포함한다. 검출은 흡광도(330 nm)에서 분광광도계에 의해 수행되었다. 전형적인 조건은 DMSO 내 ST1898 용액의 5 μl 주입이다. 관찰된 잔류 시간은 약 8분이다.
- [0053] 레시틴/IPP 겔상에 도입된 약물 ST1898의 분석은 상기 기질의 점성을 감소시켜 크로마토그래피 컬럼 내로 주입될 수 있게 하기 위하여 클로로폼으로의 사전 희석을 요구한다. 최대 용해도 결정 상에서, 분석되는 겔 시료를 취하기 전에 원시분리가 사용되었다. 희석 조건은 용출 속도가 레시틴의 농도에 따라 최적화되었다고 하더라도(예컨대, 1.5 ml/분) 상기에 보고된 조건과 유사하였다.
- [0054] 전형적인 조건이 클로로폼으로 적절히 희석된 IPP($w_0=3$) 내 에피쿠론 200 레시틴 42%(약 800 mM)의 유기겔 내 ST1898 0.2%의 주입을 위해 제공되었다.
- [0055] 분광광도계에 의한 검출을 이용해 HPLC에 의한 정량적 결정
- [0056] 분석은 형광 검출기($\lambda_{\text{ex}}=330 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}}=475 \text{ nm}$), 역상 뉴클레오실 C18 컬럼 상에서, 3 μm (입자 크기), 125×4 mm; 1.0 ml/분의 유속; 10 μl 의 주입 부피의 동용매 용출(메탄올/물, 부피비로 80/20, 0.2% TFA 함유)이 제공되는, HPLC 장치(시스템 골드, 벡크햄)(System Gold, Beckham)를 이용하여 수행되었다. 전형적인 조건은 THF 내 ST1898 용액의 10 μl 주입을 포함한다. 관찰된 잔류 시간은 약 16.5분이었다.
- [0057] 실시예 4. 리노 마우스에서 표피성 위면포에 대한 ST189(제형 1)의 면포용해 작용
- [0058] 본 연구에 사용된 동물 모델
- [0059] 리노 마우스($hr^{\text{rh}} hr^{\text{rh}}$)는 무모증 마우스의 대립형질로서 비-염증성 여드름의 실험 동물 모델이다. 이 동물에서, 제1 피모 상태 이후에, 퇴행기에서의 결합은 4주령에서 조속하고 비가역적인 모발 손실을 가져온다. 이 모낭은 스스로 재구성하지 못한다. 대신에, 원시 모낭 단위의 하부가 영구적으로 심부 진피 내에 위치하게 되고 동물이 노화됨에 따라 확대되는, 각질-형성 낭포로 발달한다. 한편, 원시 모관(상기 원시 모낭 단위의 상부)은 패대부형성 강 또는 소포로 변형된다. 이들 소포는 각질 세포 및 피지로 채워져 있고 각질 물질의 생산 및 축적으로 인해 점진적으로 확대된다. 조직학적으로, 이들은 전형적인 레티노이드성 여드름 병소 또는 면포와 공통점을 갖는다. 그러나, 이들은 육안으로 식별가능 하지 않으며, 손가락 사이로 짜낼 수 없다. 인간 여드름에서, 피지샘은 소포가 형성되고 확대됨에 따라 점진적으로 오그라든다. 마지막으로, 리노 마우스의 피부는 탄력 섬유의 부족으로 인해, 축 늘어지고 과도한 것으로 보인다. 따라서, 성체 리노 마우스의 피부는 원시 모낭 단위의 누두부 구역으로부터 유래된 소포를 특징으로 한다. 이들은 조직학적으로 레티노이드성 여드름 병소, 즉 미세면포와 유사하다. 따라서, 리노 마우스는 여드름의 치료를 위하여 국소적으로, 그리고 정도는 덜 하지만 전신적으로 투여된, 새로운 약물의 면포용해 활성 조사를 목적으로 한 *in vivo* 실험에서 지난 30년 동안 사용되고 있다.
- [0060] 리노 마우스 피부에 대한 다양한 항-여드름 제제들, 특히 국소적으로 투여된 레티노이드의 면포용해 효과는 정량적 조직학적 방법들을 이용하여 1970년대에 최초로 보고되었는데, 다음 결과를 나타낸다: 1) 잘 발달된 피지샘을 갖는 짧고, 협착된, 비-과다형성 모관에서 소포/면포 일부분의 변환, 2) 소포 일부분의 완벽한 퇴화로, 이는 정상적으로 보이는 표피의 긴 신장을 야기함, 3) 표피 두께의 증가, 4) 심부 진피낭에 대한 무효과. 이러한 변형은 레티노이드(예컨대, 모든 트랜스-레티노산 또는 아다팔렌)의 국소 치료 1주일 후에 나타나기 시작하여 3

주 후에 최대에 도달한다.

- [0061] 현재, 면포용해 활성의 평가 및 측정을 위해 국소적 면포용해 제제의 스크리닝에 있어서 가장 광범위하게 사용되는 기술은 3주 치료 기간의 말기에 획득된 피부 생검으로부터 얻은 리노 마우스 피부 절편의 정량적 조직학적 이미지 분석이다. 몇몇 현미경적 측정이 하기 지표들의 계산을 허용한다: 각질층 길이의 센티미터당 표피 소포(면포)의 총 갯수, 면포의 형태학적 측면의 측정을 제공하는 면포 프로파일(즉, 팽대부형성 vs 협착), 및 표피 두께.
- [0062] 본 발명에서 수행되었던, 연구에 따르면, *찰스 리버 이탈리아(Charles River Italy)* S.p.A.로부터 공급되었고 실험 초기에 18-22 g의 체중을 갖는 5-6주령의, 숫컷 리노 마우스(RHJ/LeJ)(벡취 No. 2004256, 2004/07/28 출생) 및 암컷 리노 마우스(벡취 No. 2004257, 8마리는 2004/11/28 출생 및 7마리는 2004/07/21 출생)를 필더가 장착된 플라스틱 뚜껑과 멸균 톱밥의 깔짚 위에 그릴을 갖는, 마크롤론(makrolon) 우리(26.7×20.7×14 cm 크기)에서 한 우리당 한 마리씩 사육하였다.
- [0063] 음식 및 물은 자유롭게 허용하였다. 각 마우스의 일일 식이는 전체 연구 기간 동안에 사료(GLP 4RF21, 뮤세돌라 컴퍼니[Mucedola Company]로부터 공급됨)를 포함하였다. 동물에게 제공된 상기 음식 및 물의 분석적 증명서는 시그마-타우의 사내에 보관하였다.
- [0064] 동물들은 12시간 명/암 주기(7.00-19.00: 명)로 사육되었다.
- [0065] 동물 실의 지표들은 다음과 같이 설정되었다: 온도 22±2°C, 55±15%의 상대 습도, 공기 필터는 매 15-20시간 마다 교환함.
- [0066] 환경적 조건을 관찰하고 그 결과를 동물 사육 기록보관소(*Animal Housing Archives*)에 보관하였다.
- [0067] 각각 6마리씩 2그룹을 형성하였다.
- [0068] 시그마-타우 실험실에서 상기 동물을 사용하기 위한 허가를 보건국으로부터 획득하였다. 동물들의 취급 및 사용은 유럽 명령서(European Directives) Nos. 86/609 및 이탈리아 조절 시스템(입법 법령[Legislative Decree] No. 116, 조항 6, 1992년 1월 27일)에 따라 이루어졌다. 동물들의 처리에 관한 본 연구의 각 부분은 시그마-타우의 수위부로부터 승인을 받았다.
- [0069] 무작위화
- [0070] 동물 사육 고용인은 무작위로 마우스를 박스로부터 우리로 옮겼다. 각 우리는 그 후에 처리 유형(사용된 물질, 용량, 투여 경로 및 동물의 신원 확인 숫자)을 구분하는 카드로 표시되었다.
- [0071] 처리
- [0072] 적량된 시험 화합물을 50 µl 부피의 미세피펫을 이용하여 총 3주 동안 주당 연속된 5일간 매일 1회씩 (시그마-타우 실험실에서) 동물의 등에 45초간 국소 도포하여 동물들을 처리하였다. 도포된 물질은 다음과 같다: 담체 내 ST1898 0.1%(제형 1: 에피쿠론 200 레시틴의 유기겔, 아이소프로필 팔미테이트 내 46.9% w/w(약 800 mM), w₀=3) 및 비처리된 동물.
- [0073] 기록의 유형 및 빈도
- [0074] 동물들을 특별히 주의를 기울여 처리 전 및 후에 매일 행동과 국소 및 전신 징후 모두에 대해 정확하게 관찰하였고 임의의 죽음을 조사하여 기록하였다. 또한 모든 동물들을 조사 중인 각각의 화합물 및 담체로 처리하기 전에 무게를 측정하였다.
- [0075] 조직 생검
- [0076] 최후 처리로부터 3일 경과 후, 각각의 마우스를 경추 탈구에 의해 희생시키고 동물의 등으로부터 털을 제거하였다. 생검을 처리된 부위의 6 mm 천공을 이용해 취한 후, 10% 완충된 포르말린으로 고정하고 파라핀으로 포매하였다(고정 및 70% 에탄올 처리는 시그마-타우 실험실에서, 파라핀 포매는 BMC 실험실에서, IDI). 3개의 절편을 각각의 생검으로부터 3 µm 두께로 150 µm 간격을 두고 획득하였고 헤마톡실린-에오신 염색으로 염색하였다.
- [0077] 조직학적 검사 및 이미지 분석
- [0078] 20× 배율로 KS300.3 현미경(Zeiss, Jena, 독일)을 이용하여, 하기 지표들의 형태계측 분석 및 정량적 현미경 평가를 수행하였다:

- [0079] √ 각질층의 길이(cm) 당 소포/위면포의 갯수;
- [0080] √ 소포/위면포의 최대 직경(D);
- [0081] √ 소포/위면포의 구멍의 직경(d);
- [0082] √ 모낭간 표피의 면적(S) 및 동일 부위에서 표피의 기저층의 길이(L)
- [0083] 면포의 프로파일은 $r=d/D$ 로 나타내었고 표피의 두께는 μm 로 S/L로 나타내었다.

[0084] 데이터 평가

[0085] 얻어진 데이터의 통계학적 분석, 및 더욱 정확히는 각각의 서로 다른 그룹의 동물들의 비교로부터 얻은 데이터 간의 비교는 비-페어드(non-paired) 데이터를 위한 비-지표성 만-휘트니 테스트(Mann-Whitney tes)를 이용하여 수행되었다.

[0086] *in vivo* 실험을 위해 이 제형 겔(제형 1- 레시틴/IPP 47/53 w/w 내 ST1898 0.1%, $w_0=3$)을 이용하여, 리노 마우스에 대한 하기의 국소 처리가 이 물질의 강력한 면포용해 활성에 대한 증거를 제공하는 것이 가능하였다.

[0087] 결과: ST1898(제형 1) 및 아다팔렌의 리노 마우스의 표피성 소포/위면포에 대한 항-면포용해 작용

[0088] 레티노이드가 면포용해 및 표피의 비대화를 유도하는 능력은 문헌으로부터 리노 마우스의 피부에서 표피 세포의 과다형성 (또는 과다증식)으로 인해 알려진 효과이다(Kligman L.H. 및 Kilgman A.M., 1979 *J. Invest. Dermatol.* 73, 354-8; Mezick 등, 1984 *J. Am. Acad. Dermatol.* 11, 902-4, Ashton 등, *J. Invest. Dermatol.* 82, 632-5).

[0089] 이 연구 프로젝트에 사용된 *in vivo* 모델은 리노 마우스($hr^{rh} hr^{rh}$)로, 이는 털이 없는 마우스($hr^{hr} hr^{hr}$)에 대한 대립형질이고 비-염증성 여드름의 실험적 동물 모델이다. 이 모델은 국소적으로 적용되고 또한 전신적으로 투여된 항-여드름 화합물의 치료 효과, 특히 면포용해 효과를 평가하기 위해 지난 20년간 사용되고 있다. 상기 리노 마우스는 수명의 6주째에 털의 완벽한 손실 및 소위 소포/위면포의 발달을 수반하는 모낭의 퇴행기에서의 결합을 포함하는, 다양한 피부 변화를 명백히 나타내었는데(도 1의 C), 이는 "잔류성(retentional)" 여드름 병소와 조직학적으로 유사한 개방 면포의 모델을 나타낸다. 리노 마우스의 피부는 또한 피지샘의 위축(도 1의 화살표) 및 진피의 심부 내 낭종의 존재(도 1의 별표, 이미지들이 피부의 최표면 부분만을 나타내기 때문에 단지 부분적으로만 식별가능함)를 특징으로 한다.

[0090] 국소적으로 도포된, ST1898(제형 1)은 면포용해 및 항-염증성 효과를 가져 면포의 갯수에 있어서의 감소를 야기하여 여드름 치료를 위해 약학적으로 유용한 특성을 가지고 있다. 따라서 ST1898은 여드름 병리학에서 현저히 변화되는 각질화 및 염증의 세포 분화 과정에 대한 조절자로서 작용하였다.

[0091] 도 1에서 볼 수 있는 바와 같이, ST1898(제형 1)의 리노 마우스 피부에의 국소 처리는 점점 오그라드는(도면에서 화살표) 피지샘의 형태에 뿐만 아니라, 소포/위면포의 갯수, 크기 및 각질 함량에 있어서의 감소에 매우 현저한 효과를 나타내었다. 비처리된 마우스에 비하여 표피의 과다형성(B)이 또한 특히 명백하였다(A).

[0092] [표 1]

[0093] 숫컷 및 암컷 리노 마우스의 피부에 대한 표피성 지표들의 이미지 분석

Treatments	No. of	Comedonés (cm)	Comedo profile (r =	Thickness of (μM)
Untreated	6	27.8 ±	0.65 ±	23.5 ±
ST1898 0.1%	6	**7.5 ±	**1.01 ±	**82.7 ±

[0094]

[0095] 상기 데이터는 평균±SD이다.

[0096] *P<0.05 및 **P<0.01 vs. 비처리군(만-휘트니)

[0097] ^acm로 표시된 각질층의 길이 당 면포의 갯수

- [0098] 여드름의 국소 치료 후 약물의 면포용해 효과와 직접적으로 관련이 있는 지표는 r이다(표 1)(Mezick 등, 1984 *J. Am. Acad. Dermatol.* 11, 902-4; Bouclier 등, 1991 *Skin Pharmacol.* 4, 65-73): 만약 r이 1과 동일하거나 그 이상이라면, 조사 중인 화합물은 전형적인 여드름 병소의 갯수에 있어서의 감소로 증명되는 면포용해 효과를 갖는다.
- [0099] 비처리된 마우스의 그룹으로 표현되는 대조군과 비교하여, 이 지표의 값은, 강력한 면포용해 효과를 입증하는, r 값이 1인 폐쇄 면포로부터 개방 면포로의 변화를 야기하는 ST1898(제형 1)에 의해 변화하는 것을 볼 수 있다. 또한, 히스토그램에서 표피 두께를 나타내는 지표가 ST1898의 처리 후에 증가하는 것을 알 수 있다.
- [0100] 실시예 5. ST1898 조성물의 제조-제형 2-
- [0101] ST1898 제형의 겔상으로의 제조
- [0102] 제형: 담체 내 ST1898 0.1 및 0.05 %
- [0103] 담체: 카보머 980, 프로필렌 글리콜, 폴록사머, 다이소듐 에텐테이트, 메틸 하이드록시벤조에이트, 페녹시에탄올, 소듐 하이드록사이드, 및 정제수
- [0104] 음성 대조군: 무 처리
- [0105] 아다팔렌(디페린 겔[®])이 레퍼런스 화합물(0.1%)로 사용되었다.
- [0106] 실시예 6. 리노 마우스의 표피성 위면포에 대한 ST1898(제형 2)의 면포용해 작용
- [0107] 시그마-타우 실험실에서 동물을 사용하기 위한 허가를 이탈리아 보건 당국으로부터 획득하였다. 동물의 관리 및 사육은 유럽 명령서 No. 86/609 및 1992년 1월 27일자 이탈리아 DL 116에 따라 이루어졌다. 동물에 관한 이 연구의 모든 부분은 공식적인 시그마-타우 수의사에 의해 허가를 받았다.
- [0108] 동물 공급 및 사육
- [0109] 마우스(찰스 리버 이탈리아 S.p.A. 잭슨 레버리토리)를 강철로 된 격자 뚜껑과 분쇄되고 멸균된 먼지가 없는 깔짚 옥수수속의 톱밥 침대 틀을 갖는 마크롤론 우리(26.7×20.7×14 cm)(1 마리/우리) 안에서 사육하였다. 동물들을 온도와 습도를 일정하게 유지하면서, 명-암 주기 하에서 사육하였다. 동물실의 지표들은 다음과 같이 설정되었다: 22±2°C 온도, 55±15% 상대 습도, 약 15-20 여과된 공기 교환/시간 및 인공 광원의 12시간 일주기성 주기(7 a.m., 7 p.m.). 환경적 조건들을 관찰하였고, 그 데이터를 동물 사육 기록보관소에 보관하였다.
- [0110] 식이 및 물 공급
- [0111] 음용수는 자유롭게 공급되었다. 각각의 마우스에게는 연구 기간 동안에 매일 완전한 정제 식이(GLP 4RF21, Mucedola)가 제공되었다. 동물 이식 및 물의 분석적 증명서는 시그마-타우 사내에 보관되었다.
- [0112] 연구 교안-마우스의 처리
- [0113] 30마리의 리노(RHJ/LeJ) 마우스(잭슨 레버리토리), 15마리의 숫컷과 15마리의 암컷(6-8주령)을 한 그룹당 6마리로 나누었다. 두 그룹은 ST1898(제형 2)(담체 내 0.1% 및 0.05%)로 처리하였고, 한 그룹은 레퍼런스 화합물로(0.1%)로서 아다팔렌(디페린[®] 겔)으로 처리하였고, 한 그룹은 담체(디페린[®] 겔의 동일한 제형: 카보머 980, 프로필렌 글리콜, 폴록사머, 다이소듐 에텐테이트, 메틸 하이드록시벤조에이트, 페녹시에탄올, 소듐 하이드록사이드, 및 정제수)로 처리하였다.
- [0114] 한 그룹은 처리하지 않았다(대조군). 약물(50 μl)을 멸균된 장갑을 낀 손가락으로 등 피부에 국소적으로 연속된 3일 동안 주당 연속된 5일간(토요일 및 일요일 제외) 매일 1회씩 도포하였다. 마지막 도포하고 3일 후, 마우스를 경추 탈골로 희생시켰다. 두 개의 피부 천공 생검(6 mm)을 모든 희생된 동물들로부터 사망 후 즉시 취하였다. 상기 생검을 포르말린으로 고정하고(10% 완충 포르말린 용액) 파라핀으로 포매하였다.
- [0115] 검시
- [0116] 정량적 조직학적 이미지 분석이 각질층 길이의 센티미터 당 표피성 소포(면포)의 총 갯수, 면포 프로파일, 및 표피 두께로서 평가되었다. 한 개의 생검으로부터, 세 개의 3 μm 두께의 피부 절편이 150 μm 간격을 두고 얻어졌고 이를 헤마톡실린-에오신으로 염색하였다. 두번째 생검은 기록을 위해 보관되었다.
- [0117] 염색된 피부 절편의 보조 컴퓨터 형태계측 분석이 Zeiss KS300.3 시스템(지표 n. 1,3 및 4)을 이용하여 수행되

었다. 각질층의 총 길이 측정을 위해 미세측정 장비가 사용되었다. 하기 현미경적 지표들이 측정되었다:

[0118] 1) 각각의 개방 표피성 소포/면포에 대해 최대 직경 또는 절반 깊이에서 측정된 직경(D) 및 표면 구멍의 직경(d),

[0119] 2) 각질층의 총 길이로서 측정된, 세 개 절편들의 길이

[0120] 3) 상기 세 개 절편들에서 표피성 소포/면포의 총 갯수,

[0121] 4) 모낭간 지역에서, 표피의 표면(S) 및 대응하는 기저층의 길이(L).

[0122] 이들 데이터로부터, 하기 평균(+/-SD) 값들이 각 그룹의 동물들에 대해 계산되었다:

[0123] 1) 소포의 갯수/(면포)/각질층 길이(cm);

[0124] 2) $r=d/D$ 로 계산된, 면포 프로파일,

[0125] 3) \square_m 로서 S/L로 계산된, 표피 두께.

[0126] 시험 물질의 투여

[0127] 등 피부에의 국소 도포(30-45초간 마사지)가 장갑을 낀 손가락으로 50 μ l를 도포하여 수행되었다. 상기 처리는 연속된 3주 동안 주당 연속된 5일간(토요일 및 일요일 제외) 매일 1회씩 수행되었다.

[0128] 데이터 분석

[0129] 통계학적 분석이 서로 다른 그룹의 동물들로부터 얻어진 데이터를 비교하기 위하여 이단(two-tailed) 스튜던츠 "t" 테스트를 이용하여 수행되었다.

[0130] p 값(P) \leq 0.05가 달성되었을 때 현저가 차이가 있는 것으로 간주하였다.

[0131] 다른 통계학적 방법들이 필요하다고 고려되었을 때 사용되었다.

[0132] 결과

[0133] 처리 동안에, 건강한 상태의 마우스를 관리하기 위하여 마우스의 체중을 기록하였다. 체중에 있어 어떠한 유의미한 변화도 발견되지 않았다(표 2).

[0134] ST1898(제형 2)로 처리된 리노 마우스와 대조군 마우스의 분석 결과를 표 2 및 도 1-8에 나타내었다. 가장 관련이 있는 발견들을 하기에 요약하였다.

[0135] 조직학적 분석

[0136] 다섯 그룹의 리노 마우스로부터 얻은 조직학적 표본들의 분석은 다음을 나타내었다:

[0137] a) 비처리된 피부와 비교하여, 소포(면포) 갯수 및 형태와 표피의 형태 및 두께에 대한 담체 처리의 무효과. 각화된 세포들로 채워진 수많은, 확대된 면포가 모든 표본들에서 관찰되었다. 피지샘은 현저히 위축된 것으로 보였다. 비처리되고 담체-처리된 마우스의 빈약한 모낭간 표피는 기저 세포의 단일층, 가시 폐포의 2 내지 3개 층 및 각질유리과립을 포함하는 과립 세포의 1개 층으로 구성되어 있다. 상기 각질층은 특징적인 "바구니 물결 무늬(basket wave)"를 갖는, 두껍고 느슨하게 조직된 것으로 보였다.

[0138] b) ST1898로 처리된 마우스의 피부에서 면포 갯수의 현저한 감소. 이러한 효과는 ST1898로 처리된 마우스와 아다팔렌-처리된 마우스에서 유사한 것으로 보였다. 모든 활성 화합물-처리된 동물들에서, 대부분의 모낭이 각질 물질의 축적을 나타내지 않는 협착된 모관이 되었다. 또한, 뚜렷히 확대된 피지샘이 상기 모낭 관에 연결되었다.

[0139] c) ST1898-처리된 마우스 및 아다팔렌-처리된 마우스에서 모낭간 표피의 과다형성. 특히, 모낭간 표피는 기저 세포의 단일층, 가시 세포의 3-6개 층 및 수많은, 거대한 각질유리과립을 포함하는 과립 세포의 3-5개 층으로 구성되어 있다. 상기 각질층은 특히 그의 하부에서 더욱 조밀하였다. 중요한 것은, 표피 과다형성이 ST1898-처리된 마우스에 비하여 아다팔렌-처리된 마우스의 피부에서 더욱 현저하게 나타났다는 것이다. 또한, 경증의 진피성 림프구 침윤이 모든 활성 화합물-처리된 동물들에서 관찰되었다.

[0140] 형태계측 분석

- [0141] 면포의 갯수. 각질층의 센티미터 당 면포의 갯수는 비처리된 마우스 및 담체로 처리된 마우스에서와 유사하였다.
- [0142] 이 값은 비처리되고 담체-처리된 대조군에 비하여 ST1898 0.1% 및 0.5%-처리된 마우스에서 크게 감소하였다(p 값 < 0.0005). 면포의 갯수는 0.05% ST1898-처리된 마우스에 비하여 0.1% ST1898-처리된 마우스에서 현저히 낮았다(p 값 < 0.005). ST1898 0.1% 및 아다팔렌 0.1%는 유사한 효과를 나타내었다(p 값 < 0,288626).
- [0143] 면포 프로파일. 면포 프로파일의 분석은 비처리되고 담체-처리된 마우스에 비하여 0.1% ST1898-, 0.5% ST1898- 및 아다팔렌-처리된 마우스에서의 r 값에서 매우 유의미하고 유사한 증가를 나타내었다(p 값 < 0.0005). 이들 마지막 두 그룹은 유사한 값을 나타내었다.
- [0144] 표피 두께. 표피 두께는 두 개의 대조군 마우스에 비하여 ST1898 0.1%-, ST1898 0.5%- 및 아다팔렌-처리된 마우스에서 현저히 증가하였다(p 값 < 0.0005). 비처리되고 담체-처리된 마우스는 유사한 값을 나타내었다. 표피의 두께는 0.1% ST1898(p 값 < 0.05) 또는 아다팔렌(p 값 < 0.005)으로 처리된 마우스에 비하여 ST1898 0.5%-처리된 마우스에서 훨씬 높았다. 아다팔렌-처리된 마우스는 0.1% ST1898(p 값 < 0.05)과 비교할 때 훨씬 더 두꺼운 표피를 나타내었다.
- [0145] 결론
- [0146] 연속된 3주 동안(매주 5일간, 매일 1회) 레티노이드 ST1898로 국소적으로 처리된 리노 마우스의 분석은, (i) 비처리되거나 담체-처리된 마우스와 비교하여 현저히 감소된 면포의 갯수, 및 (ii) 협착 면포의 현저한 증가(증가된 r 값)로서 평가된 바와 같이, 두 농도 모두(0.1% 및 0.5%)에서 ST1898이 면포용해 및 항-면포형성 활성을 나타내었음을 보여주었다.
- [0147] ST1898은 동일한 농도(0.1%)로 투여되었을 때, 면포 갯수 및 프로파일 모두에 대해 레퍼런스 화합물인 아다팔렌에 의해 유도되는 것과 동일한 효과를 발휘하였다.
- [0148] ST1898의 효과는 용량-연관적으로, 면포의 갯수를 감소시키고 표피성 과다형성을 유도하는 데는 0.05% ST1898이 0.1% ST1898보다 덜 효과적이다.
- [0149] 더욱이, 표피성 과다형성은 레퍼런스 화합물 처리에 비하여 ST1898 0.1% 국소 처리에 의해 현저히 감소하였는데, 이는 현재 이용가능한 국소 레티노이드보다 ST1898을 사용하는데 있어 가능한 이점을 보여주는 것이다.
- [0150] [표 2]
- [0151] 스케줄 qdx5/wx3w에 따른 ST1898(제형 2) 또는 아다팔렌으로 처리된 리노 마우스의 체중 및 치사율

Treatment	n	Initial body weight	Final body weight	Body
		loss max (%)	gr±SE	gr±SE
Control (no treated) *5		20.7±1.3	22.8±1.2	0
Vehicle *5		21.5±0.9	22.9±1.3	1
ST1898 0.1% 6		20.9±0.4	21.9±0.5	1
ST1898 0.05% 6		20.9±1.0	22.2±1.1	0
Adapalene 0.1% *5		21.3±1.1	21.2±1.3	4

(Differin gel ®)

- [0152]
- [0153] 마우스는 마지막 처리하고 3일 후 희생시켰다. ST1898(제형 2)에 사용된 담체는 디페린 겔의 것과 동일하다(카

보머 980, 프로필렌 글리콜, 폴록사머, 다이소듐 에텐테이트, 메틸 하이드록시벤조에이트, 페녹시에탄올, 소듐 하이드록사이드, 및 정제수).

[0154] *마우스 1마리는 저 체중으로 인해 치료 시작 전에 연구에서 제외되었다.

[0155] ST1898(제형 2)-처리된 마우스 및 대조군 마우스의 피부의 형태계측 분석

[0156] (결과는 평균 값±SD로서 표현되었음)

[0157] [표 3.1]

Treatments	Comedones (n/cm)	P value vs untreated	P value vs vehicle
Untreated	57.35±4.96		0.982154
Vehicle	57.27±5.74	0.982154	
ST1898 0.1%	31.35±5.37	1.68 x 10 ^{-5***}	2.89 x 10 ^{-5***}
ST1898 0.05%	42.42±4.5	0.00056**	0.00098**
Adapalene 0.1%	28.31±2.92	3.41 x 10 ^{-6***}	8.12 x 10 ^{-5***}

[0158]

[0159] P 값 0.1% ST1898 vs 0.05% ST1898 = 0.003182**

[0160] P 값 0.1% ST1898 vs 아다팔렌 = 0.288626

[0161] P 값 0.05% ST1898 vs 아다팔렌 = 0.000213**

[0162] [표 3.2]

Treatments	Comedo profile (r=d/D)	P value vs untreated	P value vs vehicle
Untreated	0.62±0.05		0.918704
Vehicle	0.61±0.05	0.918704	
ST1898 0.1%	1.27±0.07	2.85 x 10 ^{-8***}	2.99 x 10 ⁻⁸
ST1898 0.5%	1.26±0.13	3.24 x 10 ^{-6***}	3.29 x 10 ^{-6***}
Adapalene 0.1%	1.24±0.11	3.22 x 10 ^{-6***}	3.23 x 10 ^{-6***}

[0163]

[0164] P 값 0.1% ST1898 vs 0.05% ST1898 = 0.794536

[0165] P 값 0.1% ST1898 vs 아다팔렌 = 0.517798

[0166] P 값 0.05% ST1898 vs 아다팔렌 = 0.792654

[0167] [표 3.3]

Treatments	Epidermal thickness (μm)	P value vs untreated	P value vs vehicle
Untreated	20.90±2.91		0.857119
Vehicle	20.56±2.86	0.857119	
ST1898 0.1%	42.52±2.17	1.89 x 10 ^{-7***}	1.50 x 10 ^{-7***}
ST1898 0.05%%	37.45±3.97	2.94 x 10 ^{-5***}	2.0 x 10 ^{-5***}
Adapalene 0.1%	57.33±9.99	5.09 x 10 ^{-5***}	4.72 x 10 ^{-5***}

[0168]

[0169] P 값 0.1% ST1898 vs 0.05% ST1898 = 0.020697*

[0170] P 값 0.1% ST1898 vs 아다팔렌 = 0.006037*

[0171] P 값 0.05% ST1898 vs 아다팔렌 = 0.001479**

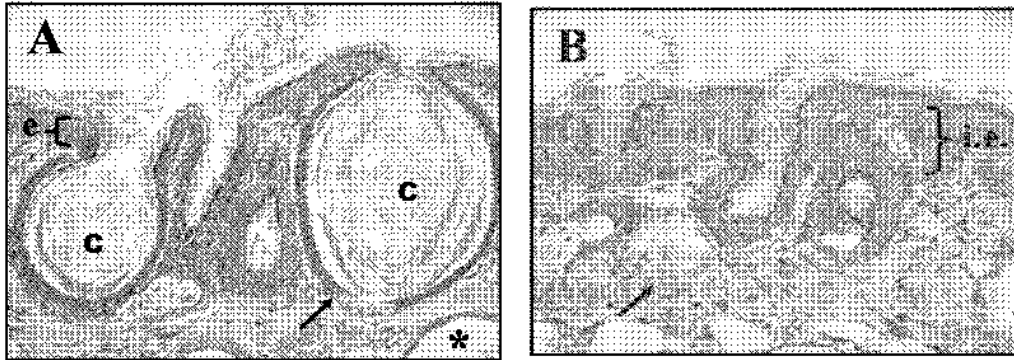
[0172] * =p<0.05; ** =p<0.005; *** =p<0.0005

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 리노(rhino) 마우스의 피부에 대한 ST1898(제형 1)의 국소 치료 효과를 나타낸 것이다. 이 치료는 점점 위축성이 되는(도면에서 화살표) 피지샘의 형태에 뿐만 아니라, 소포/위면포의 수, 크기 및 각질 함량의 감소에 매우 현저한 효과를 나타내었다. 비처리된 마우스와 비교할 때 표피(B)의 과다형성이 또한 특히 명백해졌다(A). 더욱이 처리된 리노 마우스의 피부는 모낭의 퇴행기에서의 결함을 명백히 보여주는데, 이는 수명의 6주째에 모발의 완벽한 손실 및 소위 소포/위면포의 발달을 포함하며(도 1의 C), 이는 "레티노이드성" 여드름 병소와 조직학적으로 유사한 개방 면포의 전형을 나타내는 것이다. 리노 마우스의 피부는 또한 피지샘의 위축(도 1의 화살표) 및 진피의 심부에 낭종의 존재를 특징으로 한다(도 1의 별표, 이미지가 피부의 최표면 부분만을 나타내기 때문에 단지 부분적으로만 식별가능함).

도면

도면1



Microscope images (20x): Skin of rhino mice

A) untreated

B) treated with ST1898