

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.⁷
 A61K 7/48
 A61K 31/4745

(11) 공개번호 10-2005-0109562
 (43) 공개일자 2005년11월21일

(21) 출원번호	10-2005-7017088
(22) 출원일자	2005년09월13일
번역문 제출일자	2005년09월13일
(86) 국제출원번호	PCT/US2004/007973
국제출원일자	2004년03월12일
	(87) 국제공개번호 WO 2004/080430
	국제공개일자 2004년09월23일

(30) 우선권주장 60/454,245 2003년03월13일 미국(US)

(71) 출원인
 쓰리엠 이노베이티브 프로퍼티즈 컴파니
 미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 피.오.박스 33427 쓰리엠 센터

(72) 발명자
 밀리, 리차드, 엘.
 미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427
 리, 제임스, 애이치.
 미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427
 오웬즈, 메리, 엘.
 미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427

(74) 대리인
 장수길
 김영

심사청구 : 없음

(54) 피부의 질을 개선시키는 방법

요약

본원에는 피부의 질을 개선시키는 방법이 개시되어 있다. 일반적으로, 상기 방법은 IRM 화합물을 피부의 치료 부위에 상기 피부의 질을 개선시키기에 효과적인 양 및 시간 동안 국소 투여하는 것을 포함한다. 적합한 IRM 화합물로는 하나 이상의 TLR의 아고니스트를 들 수 있다.

색인어

IRM 화합물, TLR 아고니스트, 국소 투여, 피부

명세서

배경기술

피부 상태는, 예를 들어 습도, 자외선광, 화장품, 노화, 질병, 스트레스, 흡연 및 식습관을 비롯한 다양한 요인에 의해 계속적으로 영향받으며, 이들 요인은 각각 다양한 피부 변화를 일으킬 수 있다. 또한, 노화의 특징이 되는 특정 변화가 피부 상

에 출현하며, 이들 대부분은 특히 피부 구조의 변화에 의해 나타난다. 피부 노화의 주요 임상적 징후는 특히 잔주름 및 깊은 주름의 출현이고, 이들은 각각 연령에 따라 증가할 수 있다. 주름은 피부의 자연노화(chronological aging), 및 일광, 자외선 및 다른 형태의 화학선에 대한 피부 노출로 인한 피부의 일광노화(photoaging) 둘 다로 인해 발생할 수 있다.

젊은 피부에서는, 피부 표면 바로 아래의 콜라겐이 양호한 탄력 및 유연성을 갖는 유기적인 격자를 형성한다. 노화 동안, 콜라겐 구조가 변하여, 대부분 바람직하지 않게 나타나는 피부 미용 외관의 변화를 일으킨다. 피부의 질을 개선시키는 현재의 방법은, 보습제, 알파-히드록시산, 베타-히드록시산 및 레티노이드 등의 활성제를 함유하는 화장품의 도포를 포함한다.

〈발명의 개요〉

본 발명자들은 특정 면역 반응 조절제(IRM) 화합물을 사용하여 피부의 질을 개선시킬 수 있음을 발견하였다.

일부 면에서, 본 발명은 피부에 IRM 화합물을 피부의 질을 개선시키기에 효과적인 양으로 국소 도포함으로써 피부의 질을 개선시키는 방법을 제공한다.

일부 면에서, 본 발명은 노화와 관련된 변화를 나타내는 피부에 IRM 화합물을 노화와 관련된 피부 변화를 가시적으로 감소시키기에 충분한 양 및 시간 동안 국소 도포함으로써 노화와 관련된 피부 변화를 가시적으로 감소시키는 방법을 제공한다.

다른 면에서, 본 발명은 인간 피부 주름에 IRM 화합물을 주름을 가시적으로 감소시키기에 충분한 양 및 시간 동안 국소 도포함으로써 인간 피부 주름을 가시적으로 감소시키는 방법을 포함한다.

다른 면에서, 본 발명은 노화 관련 피부에 IRM 화합물을 진피를 변화시키기에 충분한 양 및 시간 동안 국소 도포함으로써 노화 관련 피부 증상을 치료하는 방법을 포함한다.

또다른 면에서, 본 발명은 노화와 관련된 피부 변화를 나타내는 피부 부위에 IRM 화합물을 노화와 관련된 피부 변화의 출현을 감소시키기에 충분한 양 및 시간 동안 국소 도포함으로써 노화와 관련된 피부 변화의 출현을 감소시키는 방법을 포함한다.

또다른 면에서, 본 발명은 얼굴 피부에 IRM 화합물을, 유두 진피에서의 탄력 섬유의 갯수 및 직경 감소, 진피의 위축, 피하 지방 조직의 감소, 진피 상부에서의 비정상적인 탄력 물질의 침착 및 이들의 조합을 포함하는, 자연적 또는 선천적 노화 또는 화학선에의 노출에 의해 초래되는 진피에서의 변화를 역전시키거나 예방하기에 충분한 양 및 시간 동안 국소 도포함으로써 얼굴 피부의 질을 개선시키는 방법을 포함한다.

본 발명의 방법의 일부 실시양태에서, IRM 화합물은 TLR7, TLR8, 또는 TLR7과 TLR8 둘 다의 아고니스트를 비롯한 하나 이상의 TLR의 아고니스트일 수 있다.

본 발명의 방법의 일부 실시양태에서, IRM 화합물은 크림, 포옴, 젤, 스프레이, 연고, 로션, 용액, 혼탁액, 분산액, 에멀전, 마이크로에멀전, 페이스트, 분말, 와이프 또는 오일을 비롯한 국소 도포 비히클을 통해 투여할 수 있다.

본 발명의 방법의 일부 실시양태에서, IRM 화합물은 이미다조퀴놀린 아민, 테트라히드로이미다조퀴놀린 아민, 이미다조페리딘 아민, 1,2-브릿징된 이미다조퀴놀린 아민, 6,7-접합된 시클로알킬이미다조페리딘 아민, 이미다조나프티리딘 아민, 테트라히드로이미다조나프티리딘 아민, 옥사졸로퀴놀린 아민, 티아졸로퀴놀린 아민, 옥사졸로페리딘 아민, 티아졸로페리딘 아민, 옥사졸로나프티리딘 아민 또는 티아졸로나프티리딘 아민, 또는 이들의 조합물일 수 있다.

본 발명의 각종 다른 특성 및 이점은 하기 상세한 설명, 실시예 및 청구의 범위를 참조함으로써 용이하게 명백해질 것이다. 명세서 전반에 걸쳐 여러 부분에서 실시예의 목록을 통해 지침이 제공된다. 각 예시에서, 언급된 목록은 단지 대표군으로서 제공된 것이며 제한적인 목록으로서 해석되어서는 안된다.

발명의 상세한 설명

〈발명의 예시적 실시양태의 상세한 설명〉

본 발명은 피부에 면역 반응 조절제 (IRM) 화합물을 피부의 질을 개선시키기에 효과적인 양으로 국소 도포함으로써 피부의 질을 개선시키는 방법을 제공한다.

IRM 화합물은 이전에 많은 상이한 유형의 증상에 유용한 것으로 나타났다. 본 발명에 의해, 예를 들어 피부학적 증상의 치료 등을 위해 피부에 국소 도포시 특정 IRM 화합물이 IRM으로 치료된 피부의 질을 개선시키는 이차적 이점을 제공하는 것으로 밝혀졌다. 즉, 피부를 IRM 화합물로 치료하는 것은, 예를 들어 치료되는 증상과 관련된 병소를 치유할 뿐만 아니라, 치료된 피부를 심지어 증상에 의해 영향받지 않은 피부보다도 훨씬 더 양호한 상태가 되게 하고, 따라서 미치료된 상태로 유지한다.

IRM 화합물로는, 항바이러스 및 항종양 활성을 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 면역조절 활성의 효능을 갖는 화합물이 포함된다. 특정 IRM은 사이토킨의 생성 및 분비를 조절한다. 예를 들어, 특정 IRM 화합물은, 예컨대 제I형 인터페론, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, MIP-1 및(또는) MCP-1 등의 사이토킨의 생성 및 분비를 유도한다. 또 다른 예로서, 특정 IRM 화합물은 IL-4 및 IL-5 등의 특정 T_H2 사이토킨의 생성 및 분비를 억제할 수 있다. 또한, 일부 IRM 화합물은 IL-1 및 TNF를 억제하는 것으로 알려져 있다 (미국 특허 제6,518,265호).

특정 IRM은, 예를 들어 미국 특허 제4,689,338호; 동 제4,929,624호; 동 제4,988,815호; 동 제5,037,986호; 동 제5,175,296호; 동 제5,238,944호; 동 제5,266,575호; 동 제5,268,376호; 동 제5,346,905호; 동 제5,352,784호; 동 제5,367,076호; 동 제5,389,640호; 동 제5,395,937호; 동 제5,446,153호; 동 제5,482,936호; 동 제5,693,811호; 동 제5,741,908호; 동 제5,756,747호; 동 제5,939,090호; 동 제6,039,969호; 동 제6,083,505호; 동 제6,110,929호; 동 제6,194,425호; 동 제6,245,776호; 동 제6,331,539호; 동 제6,376,669호; 동 제6,451,810호; 동 제6,525,064호; 동 제6,541,485호; 동 제6,545,016호; 동 제6,545,017호; 동 제6,558,951호; 동 제6,573,273호; 동 제6,656,938호; 동 제6,660,735호; 동 제6,660,747호; 동 제6,664,260호; 동 제6,664,264호; 동 제6,664,265호; 동 제6,667,312호; 동 제6,670,372호; 동 제6,677,347호; 동 제6,677,348호; 동 제6,677,349호; 동 제6,683,088호; 유럽 특허 제0 394 026호; 미국 특허 출원 공개 제2002/0016332호; 동 제2002/0055517호; 동 제2002/0110840호; 동 제2003/0133913호; 동 제2003/0199538호; 및 동 제2004/0014779호; 및 국제 특허 출원 공개 제WO 01/74343호; 동 제WO 02/46749호; 동 제WO 02/102377호; 동 제WO 03/020889호; 동 제WO 03/043572호; 동 제WO 03/045391호; 및 동 제WO 03/103584호에 개시된 것과 같은 소 유기 분자 (예를 들어, 단백질, 웹티드 등과 같은 대형 생물학적 분자와 달리, 분자량 약 1000 달톤 미만, 바람직하게는 약 500 달톤 미만인 분자)이다.

소분자 IRM의 추가 예로는, 특정 퓨린 유도체 (예를 들어, 미국 특허 제 6,376,501호 및 동 제6,028,076호에 기재된 것), 특정 이미다조퀴놀린 아미드 유도체 (예를 들어, 미국 특허 제6,069,149호에 기재된 것), 특정 이미다조페리딘 유도체 (예를 들어, 미국 특허 제6,518,265호에 기재된 것), 특정 벤즈이미다졸 유도체 (예를 들어, 미국 특허 제6,387,938호에 기재된 것), 질소 함유 5원 헤테로시클릭 고리에 접합된 4-아미노페리미딘의 특정 유도체 (예를 들어, 미국 특허 제6,376,501호; 동 제6,028,076호 및 동 제6,329,381호; 및 국제 특허 출원 공개 제WO 02/08595호에 기재된 아데닌 유도체), 및 특정 3- β -D-리보푸라노실티아졸로[4,5-d]페리미딘 유도체 (예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제2003/0199461호에 기재된 것)가 포함된다.

다른 IRM으로는, 올리고뉴클레오티드 서열 등의 대형 생물학적 분자가 포함된다. 일부 IRM 올리고뉴클레오티드 서열은 사이토신-구아닌 디뉴클레오티드 (CpG)를 함유하며, 이는 예를 들어 미국 특허 제6,194,388호; 동 제6,207,646호; 동 제6,239,116호; 동 제6,339,068호; 및 동 제6,406,705호에 기재되어 있다. 일부 CpG-함유 올리고뉴클레오티드는, 예를 들어 미국 특허 제6,426,334호 및 동 제6,476,000호에 기재된 것과 같은 합성 면역조절 구조 모티프를 포함할 수 있다. 다른 IRM 뉴클레오티드 서열에는 CpG 서열이 없으며, 이는 예를 들어 국제 특허 출원 공개 제WO 00/75304호에 기재되어 있다.

다른 IRM으로는, 아미노알킬 글루코사미드 포스페이트 (AGP)와 같은 생물학적 분자가 포함되고, 이는 예를 들어 미국 특허 제6,113,918호; 동 제6,303,347호; 동 제6,525,028호; 및 동 제6,649,172호에 기재되어 있다.

특정 IRM은 틀-유사 수용체 (TLR) 아고니스트로서 기능할 수 있고, 즉 그의 면역조절 영향을 TLR-매개 세포 경로를 통해 발휘할 수 있다. 예를 들어, 일부 소분자 IRM은 TLR 수용체군, TLR2, TLR4, TLR6, TLR7 및 TLR8 중 하나 이상의 원의 아고니스트로서 확인되었고; 특정 AGP는 TLR4의 아고니스트로서 확인되었으며; 특정 CpG는 TLR9의 아고니스트로서 확인되었다. 많은 경우에, TLR-매개 경로의 활성화는 활성화되는 특정 TLR에 관계없이 유전자 전사, 사이토kin 또는 공동자극(co-stimulatory) 마커 발현을 일으킨다.

본 발명의 특정 실시양태에서, IRM은 하나 이상의 TLR의 아고니스트이다. 특정 실시양태에서, IRM 화합물은 TLR7, TLR8 및(또는) TLR9의 아고니스트일 수 있다. 별법의 실시양태에서, IRM 화합물은 TLR4의 아고니스트이다. 특정 구체적 실시양태에서, IRM은 TLR8의 아고니스트 또는 TLR7과 TLR8 둘 다의 아고니스트이다. IRM은 제I형 인터페론, TNF- α , IL-10 및 IL-12를 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 하나 이상의 사이토kin의 생성을 유도할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Gibson et al., Cell Immunol. 218(1-2): 74-86 (2002)]을 참조한다. IRM은 마크로파지, 수상세포 및 랑게르ハン스 (Langerhans) 세포를 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 골수 계통의 세포의 성숙, 활성화 및(또는) 이동에 영향을 줄 수 있다.

적합한 IRM 화합물로는, 질소 함유 5원 헤테로시클릭 고리에 접합된 2-아미노페리딘을 갖는 상기에 기재한 소분자 IRM 화합물이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 화합물로는, 예를 들어, 아미드 치환 이미다조퀴놀린 아민, 술폰아미드 치환 이미다조퀴놀린 아민, 우레아 치환 이미다조퀴놀린 아민, 아릴 에테르 치환 이미다조퀴놀린 아민, 헤테로시클릭 에테르 치환 이미다조퀴놀린 아민, 아미도 에테르 치환 이미다조퀴놀린 아민, 술폰아미드 에테르 치환 이미다조퀴놀린 아민, 및 6-, 7-, 8- 또는 9-아릴 또는 헤테로아릴 치환 이미다조퀴놀린 아민을 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 이미다조퀴놀린 아민; 아미드 치환 테트라히드로이미다조퀴놀린 아민, 술폰아미드 치환 테트라히드로이미다조퀴놀린 아민, 우레아 치환 테트라히드로이미다조퀴놀린 아민, 아릴 에테르 치환 테트라히드로이미다조퀴놀린 아민, 헤�테로시클릭 에테르 치환 테트라히드로이미다조퀴놀린 아민, 아미도 에테르 치환 테트라히드로이미다조퀴놀린 아민, 술폰아미드 에테르 치환 테트라히드로이미다조퀴놀린 아민, 우레아 치환 테트라히드로이미다조퀴놀린 아민을 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 테트라히드로이미다조퀴놀린 아민; 아미드 치환 이미다조페리딘 아민, 술폰아미드 치환 이미다조페리딘 아민, 우레아 치환 이미다조페리딘 아민, 아릴 에테르 치환 이미다조페리딘 아민, 헤�테로시클릭 에테르 치환 이미다조페리딘 아민, 아미도 에테르 치환 이미다조페리딘 아민, 술폰아미드 에테르 치환 이미다조페리딘 아민, 우레아 치환 이미다조페리딘 아민을 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 이미다조페리딘 아민; 1,2-브릿징된 이미다조퀴놀린 아민; 6,7-접합된 시클로알킬이미다조페리딘 아민; 이미다조나프티리딘 아민; 테트라히드로이미다조나프티리딘 아민; 옥사졸로퀴놀린 아민; 티아졸로퀴놀린 아민; 옥사졸로페리딘 아민; 티아졸로페리딘 아민; 옥사졸로나프티리딘 아민; 티아졸로나프티리딘 아민; 및 페리딘 아민, 퀴놀린 아민, 테트라히드로퀴놀린 아민, 나프티리딘 아민 또는 테트라히드로나프티리딘 아민에 접합된 1H-이미다조 이량체가 포함된다. 원하는 경우, IRM의 각종 조합물을 사용할 수 있다.

일부 실시양태에서, IRM 화합물은, 예를 들어 1-(2-메틸프로필)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민 또는 4-아미노- α , α -디메틸-2-에톡시메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-에탄올 등의 이미다조퀴놀린 아민이다. 특정 일 실시양태에서, IRM 화합물은 1-(2-메틸프로필)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민이다.

별법의 실시양태에서, IRM 화합물은, 예를 들어 2-메틸-1-(2-메틸프로필)-1H-이미다조[4,5-c][1,5]나프티리딘-4-아민 또는 1-(2-메틸프로필)-1H-이미다조[4,5-c][1,5]나프티리딘-4-아민 등의 이미다조나프티리딘 아민이다.

또다른 별법의 실시양태에서, IRM 화합물은, 예를 들어 N-[4-(4-아미노-2-에틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)부틸]메탄술폰아미드 등의 술폰아미드 치환 이미다조퀴놀린 아민이다.

또다른 별법의 실시양태에서, IRM 화합물은, 예를 들어 N-[2-[4-아미노-2-(에톡시메틸)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일]-1,1-디메틸에틸]시클로헥산카르복스아미드 등의 아미드 치환 이미다조퀴놀린 아민이다.

또다른 별법의 실시양태에서, IRM 화합물은, 예를 들어 2-부틸-1-[2-(프로필술포닐)에틸]-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민 등의 티오에테르 치환 이미다조퀴놀린 아민이다.

또다른 별법의 실시양태에서, IRM 화합물은, 예를 들어 N-[2-[4-아미노-2-(에톡시메틸)-6,7-디메틸-1H-이미다조[4,5-c]페리딘-1-일]에틸]벤즈아미드 등의 이미다조페리딘 아민이다.

특정 실시양태에서, IRM 화합물은 이미다조나프티리딘 아민, 테트라히드로이미다조나프티리딘 아민, 옥사졸로퀴놀린 아민, 티아졸로퀴놀린 아민, 옥사졸로페리딘 아민, 티아졸로페리딘 아민, 옥사졸로나프티리딘 아민 또는 티아졸로나프티리딘 아민일 수 있다.

특정 실시양태에서에서, IRM 화합물은 치환 이미다조퀴놀린 아민, 테트라히드로이미다조퀴놀린 아민, 이미다조피리딘 아민, 1,2-브릿징된 이미다조퀴놀린 아민, 6,7-접합된 시클로알킬이미다조피리딘 아민, 이미다조나프티리딘 아민, 테트라히드로이미다조나프티리딘 아민, 옥사졸로퀴놀린 아민, 티아졸로퀴놀린 아민, 옥사졸로피리딘 아민, 티아졸로피리딘 아민, 옥사졸로나프티리딘 아민 또는 티아졸로나프티리딘 아민일 수 있다.

본원에서 사용된 "치환 이미다조퀴놀린 아민"은, 아미드 치환 이미다조퀴놀린 아민, 술폰아미드 치환 이미다조퀴놀린 아민, 우레아 치환 이미다조퀴놀린 아민, 아릴 에테르 치환 이미다조퀴놀린 아민, 헤테로시클리 에테르 치환 이미다조퀴놀린 아민, 아미도 에테르 치환 이미다조퀴놀린 아민, 술폰아미도 에테르 치환 이미다조퀴놀린 아민, 우레아 치환 이미다조퀴놀린 에테르, 티오에테르 치환 이미다조퀴놀린 아민, 또는 6-, 7-, 8- 또는 9-아릴 또는 헤테로아릴 치환 이미다조퀴놀린 아민을 의미한다. 본원에서 사용된 "치환 이미다조퀴놀린 아민"에서는, 구체적으로 특별히 1-(2-메틸프로필)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민 및 4-아미노- α , α -디메틸-2-에톡시메틸-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-에탄올이 제외된다.

달리 언급되지 않는 한, 화합물의 언급은 임의의 이성질체 (예를 들어, 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체), 염, 용매화물, 다형체 등을 비롯한 임의의 제약학적으로 허용되는 형태의 화합물을 포함할 수 있다. 특히, 화합물이 광학적으로 활성인 경우, 화합물의 언급은 화합물의 거울상이성질체 뿐만 아니라 거울상이성질체의 라세미 혼합물 각각을 포함할 수 있다.

IRM 화합물은 대상체에게 투여하기에 적합한 임의의 제제로 제공될 수 있다. 제제의 적합한 유형은, 예를 들어 미국 특허 제5,736,553호; 동 제5,238,944호; 동 제5,939,090호; 동 제6,365,166호; 동 제6,245,776호; 동 제6,486,186호; 유럽 특허 제EP 0 394 026호; 및 미국 특허 출원 공개 제2003/0199538호에 기재되어 있다. 화합물은 용액, 혼탁액, 에멀전 또는 임의의 혼합물 형태를 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 임의의 적합한 형태로 제공될 수 있다. 화합물은 임의의 제약학적으로 허용되는 부형제, 담체 또는 비허클을 포함하는 제제로 전달될 수 있다. 예를 들어, 제제는, 예컨대 크림, 연고, 에어로졸 제제, 비-에어로졸 스프레이, 젤, 포옴, 용액, 혼탁액, 분산액, 에멀전, 마이크로에멀전, 페이스트, 분말, 고체 스틱 (예를 들어, 왁스 또는 석유 기재 스틱), 와이프, 오일, 로션 등과 같은 통상의 국소 투여 제형으로 전달될 수 있다. 특정 일 실시양태에서, IRM 화합물은 국소 투여에 적합한 크림 제제로 제공된다.

본 발명을 실행하기에 적합한 제제는, 예를 들어 다른 IRM 화합물, 아시클로비르, 발시클로비르, 펜시클로비르, 암포테리신, 클로로헥시딘, 클로트리마졸, 케토코나졸, 에코나졸, 미코나졸, 메트로니다졸, 미노사이클린, 니스타틴, 네오마이신, 카나마이신, 페니토인, 옥틸 디메틸 PABA, 옥틸 메톡시신나메이트, PABA 및 기타 에스테르, 옥틸 살리실레이트, 옥시벤존, 디옥시벤존, 토코페롤, 토코페릴 아세테이트, 셀레늄 슬퍼드, 아연 피리티온, 가용성 엘라스틴, 디펜히드라민, 프라목신, 리도카인, 프로카인, 에리쓰로마이신, 테트라사이클린, 클린다마이신, 크로타미톤, 히드로퀴논 및 그의 모노메틸 및 벤질 에테르, 나프록센, 이부프로펜, 크로몰린, 레티노산, 레티놀, 레티닐 팔미테이트, 레티닐 아세테이트, 코올 타르, 그리세오플빈, 히드로코르티손, 히드로코르티손 21-아세테이트, 히드로코르티손 17-발레레이트, 히드로코르티손 17-부티레이트, 베타메타손 발레레이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 트리암시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 클로베타솔 프로피오네이트, 미녹시딜, 디피리다몰, 디페닐히단토인, 벤조일 페옥시드, 5-플루오로우라실, 비타민 A 아세테이트 (레티닐 아세테이트) 및 비타민 E 아세테이트 (토코페릴 아세테이트) 등의 1종 이상의 추가 활성 성분을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서는, 히드로퀴논 (글리콜산, 락트산, 메틸락트산, 만델산, 피루브산, 메틸 피루베이트, 에틸 피루베이트, 벤질산, 클루코노락톤, 말산, 타르타르산, 시트르산 및 트로프산 포함) 또는 모노벤젠 등의 피부 미백제를 IRM 조성물 중에 혼입하는 경우 추가의 유리한 효과가 또한 나타날 수 있다. 일부 실시양태에서는, IRM 화합물을, 예를 들어 일광차단제, 피부 로션, 피부 보습제 또는 다른 화장품 중에 혼입할 수 있다.

적합한 제제의 조성물은, IRM 화합물의 물리적 및 화학적 특성; 담체의 특성; 투여 요법; 대상체의 면역계 상태 (예를 들어, 억제, 순상, 자극 상태); IRM 화합물의 투여 방법; 및 원하는 결과 (예를 들어, 주름 감소, 수화, 흉터 예방 등)를 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 당업계에 공지된 많은 요인에 따라 적어도 부분적으로 달라질 수 있다. 따라서, 모든 가능한 적용에 대해 피부의 질을 개선시키기에 적합한 단일 제제를 일반적으로 나타내는 것은 실용적이지 않다. 그러나, 당업자는 이러한 요인을 적절히 고려하여 적합한 제제를 용이하게 결정할 수 있다.

적합한 제제는, 예를 들어 약 0.001 %, 약 0.002 %, 약 0.005 %, 약 0.01 %, 약 0.015 %, 약 0.02 %, 약 0.025 %, 약 0.05 %, 약 0.1 %, 약 0.25 %, 약 0.5 %, 약 0.75 %, 약 1 %, 약 2.5 %, 약 5 %, 약 7.5 %, 약 10 %, 약 25 % 또는 약 50 %의 활성 IRM 화합물을 함유할 수 있다. 특정 일 실시양태에서, 조성물은 약 5 %의 IRM 화합물을 포함한다.

본 발명의 실행에 의해 치료되는 피부에는, 얼굴 피부, 목, 손, 팔, 다리 또는 몸통의 피부, 및 다른 신체 영역의 피부가 포함될 수 있다.

피부의 질의 개선에는, 자연적 또는 선천적 노화와 관련된 피부 변화의 역전, 진행 완화 또는 예방이 포함된다. 본원에서 사용된 "예방" 및 그의 변형은 피부 변화의 개시를 임의의 정도로 지연시키는 것을 의미한다. 예를 들어, 피부의 질의 개선에는, 일광 손상 또는 일광노화와 관련된 피부 변화, 즉 일광 또는 다른 형태의 화학선 (예컨대 자외선 및 태닝부스 등)에의 노출과 관련된 피부 변화의 역전, 진행 완화 또는 예방이 포함된다. 또다른 예로서, 피부의 질의 개선에는, 방사선, 공기 오염, 바람, 저온, 습기, 열, 화학약품, 연기, 흡연 및 이들의 조합을 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 외인성 요인으로 인해 초래되는 피부 변화의 역전, 진행 완화 또는 예방도 포함될 수 있다.

피부의 질의 개선에는, 예를 들어 특정 피부 상태 (예를 들어, 여드름), 감염 (즉, 리슈마니아증) 또는 손상 (예를 들어, 찰과상, 천자, 열상 또는 외과적 창상)으로 인해 초래될 수 있는 흉터의 역전, 예방 또는 감소도 포함될 수 있다.

본 발명의 실행에 의해 치료가능한 피부 변화에는, 예를 들어 주름 (인간 얼굴 주름을 포함하나, 이에 제한되지는 않음), 피부 주름의 깊어짐, 피부의 얇아짐, 흉터 감소, 피부 황변, 반점 형성, 과다색소침착, 색소침착 및(또는) 비-색소침착 검버섯의 출현, 피부의 거칠어짐, 탄력 손실, 반동성 손실, 콜라겐 섬유 손실, 탄력 섬유에서의 비정상적인 변화, 진피의 소혈관 열화, 거미상 정맥류의 형성 및 이들의 조합이 포함된다.

진피에서의 피부 변화도 본 발명의 실행에 의해 치료될 수 있다. 이러한 진피에서의 피부 변화에는, 유두 진피에서의 탄력 섬유의 갯수 및 직경 감소, 진피의 위축, 피하 지방 조직의 감소, 진피 상부에서의 비정상적인 탄력 물질의 침착 및 이들의 조합이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

피부의 질의 개선에는, 상기에서 논의한 피부 변화 중 하나 이상을 감소, 완화 및(또는) 최소화하는 것을 포함한다. 피부의 질의 개선으로 인해, 보다 짚은 외관을 갖는 피부가 형성될 수 있다. 피부의 질의 개선으로 인해, 보다 부드럽고, 수화된 (즉, 덜 건조한) 또는 보다 덜 비늘형 외관의 피부가 형성될 수 있다.

일부 실시양태에서는, IRM 화합물을 하나 이상의 피부 변화의 치료, 즉 역전 또는 진행 완화를 위해 투여할 수 있다. 따라서, IRM 화합물을 하나 이상의 피부 변화가 발생한 후에 투여할 수 있다. 다른 실시양태에서는, IRM 화합물을 하나 이상의 피부 변화의 예방을 위해 투여할 수 있다. 따라서, IRM 화합물을 하나 이상의 피부 변화가 발생하기 전에, 이러한 피부 변화의 개시를 예방하거나 완화시키기 위해 투여할 수 있다.

예를 들어, 특정 실시양태에서, 피부의 질의 개선에는 거칠어짐, 건조화 또는 비늘화의 감소가 포함될 수 있다. 암 (기저 세포암, BCC) 또는 암전구 (광선 각화증, AK) 진피 병소를 IRM 화합물 (5 % 이미퀴모드 크림 알다라(ALDARA), 쓰리엠파마슈티칼즈(3M Pharmaceuticals))로 치료하는 효능 시험과 함께 수행하는 피부의 질 평가에서는, IRM 화합물로의 치료는 병소를 치유할 뿐만 아니라 치료된 부위의 피부의 질을 개선시키는 것으로 나타났다.

IRM 화합물을 BCC 치료를 위해 1일 1회, 주 당 5회 또는 주 당 7회로 6주 동안 투여하였다. 각 치료군의 대상체에 대해 초기 (6주 치료 기간 전) 피부 표면 평가 및 치료후 (치료 기간 완료 12주 후) 피부 표면 평가를 모두 완료하였다. 피부의 질은 1 (증상 없음) 내지 4 (심각함)의 단계로 평가하였다. 초기 방문으로부터의 평가를 기저선으로 설정하고, 이에 대해 치료후 평가를 비교하였다. IRM 치료군 양쪽 (주 당 5회 및 주 당 7회) 모두 치료 부위 상에서 거친/건조한/비늘형 피부 표면의 정도가 실질적으로 감소된 것으로 나타났다. 이 결과 (표 1 참조)는 기저선에 비해 통계적으로 유의한 것일 뿐만 아니라 플라시보 치료된 대조군에 비해서도 통계적으로 유의한 것이었다.

별도 연구에서, IRM을 AK 치료를 위해 1일 1회, 주 당 2회 또는 주 당 3회로 16주 동안 투여하였다. 각 치료군의 대상체에 대해 초기 (16주 치료 기간 전) 피부 표면 평가 및 치료후 (치료 기간 완료 8주 후) 피부 표면 평가를 모두 완료하였다. 피부의 질은 1 (없음) 내지 4 (심각함)의 단계로 평가하였다. 초기 방문으로부터의 평가를 기저선으로 설정하고, 이에 대해 치료후 평가를 비교하였다. IRM 치료군 양쪽 (주 당 2회 및 주 당 3회) 모두 치료 부위 상에서 거친/건조한/비늘형 피부 표면의 정도가 실질적으로 감소된 것으로 나타났다. 이 결과 (표 2 참조)는 기저선 평가 및 플라시보 치료된 대조군 모두에 비해서 통계적으로 유의한 것이었다.

피부의 질의 개선을 위해 필요한 IRM 화합물의 특정량은 하나 이상의 요인에 따라 적어도 부분적으로 달라질 수 있다. 이러한 요인에는, 투여되는 특정 IRM 화합물; 대상체의 전반적 건강 상태; 대상체의 면역계 상태 (예를 들어, 억제, 손상, 자극 상태); IRM의 투여 경로; 및 원하는 결과 (예를 들어, 주름 감소, 건조함 감소 등)이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 따라서, 피부의 질을 개선시키기에 효과적인 IRM 화합물의 양을 구성하는 양을 일반적으로 나타내는 것은 현실적이지 않다. 그러나, 당업자는 이러한 요인을 적절히 고려하여 적합한 양을 용이하게 결정할 수 있다.

일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 대상체에게 예를 들어 약 100 ng/kg 내지 약 50 mg/kg의 투여량을 제공하기에 충분한 IRM 화합물을 투여하는 것을 포함하나, 일부 실시양태에서 본 발명의 방법은 IRM 화합물을 상기 범위 외의 투여량으로 투여함으로써 수행할 수 있다. 이들 실시양태 일부에서, 본 발명의 방법은 대상체에게 약 10 μ g/kg 내지 약 5 mg/kg의 투여량, 예를 들어 약 100 μ g/kg 내지 약 1 mg/kg의 투여량을 제공하기에 충분한 IRM 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

투여 요법은, 예를 들어 IRM 화합물의 물리적 및 화학적 특성; 담체의 특성; IRM의 투여량; IRM 화합물의 투여 기간; 대상체의 면역계 상태 (예를 들어, 억제, 손상, 자극 상태); IRM 화합물의 투여 방법; 및 원하는 결과 등의 당업계에 공지된 많은 요인에 따라 적어도 부분적으로 달라질 수 있다. 따라서, 모든 가능한 적용에 대해 피부의 질을 개선시키기에 효과적인 투여 요법을 일반적으로 나타내는 것은 현실적이지 않다. 그러나, 당업자는 이러한 요인을 적절히 고려하여 적절한 투여 요법을 용이하게 결정할 수 있다.

본 발명의 일부 실시양태에서, IRM 화합물은 예를 들어, 매일 단일 투여 방식 내지 복수 투여되는 다중 투여 방식으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, IRM 화합물은 주당 약 1회 내지 1일 약 1회로 투여될 수 있다. 한 특별한 실시양태에서, IRM 화합물은 주당 2일, 1일 1회로 투여된다. 별법의 실시양태에서, IRM 화합물은 주당 3회, 1일 1회로 투여된다. 다른 별법의 실시양태에서, IRM 화합물은 주당 5일, 1일 1회로 투여된다. 또 다른 별법의 실시양태에서, IRM 화합물은 주당 7일, 1일 1회로 투여된다.

본 발명을 실시하기에 충분한 기간은 적어도 부분적으로 예를 들어, IRM 화합물의 물리적 및 화학적 성질; 담체의 성질; 투여되는 IRM의 양; IRM 화합물이 투여되는 빈도; 대상체의 면역계의 상태 (예를 들어, 억제, 손상, 자극 상태); IRM 화합물의 투여 방법; 및 원하는 결과와 같은 인자에 좌우될 수 있다. 따라서 모든 가능한 분야에서 피부의 질을 개선시키는데 필요한 기간을 일반적으로 기재하는 것은 현실적이지 않다. 그러나 당업자는 이러한 인자를 적절히 고려하여 적절한 기간을 쉽게 결정할 수 있다.

일부 실시양태에서, 충분한 기간은 하루 이상 내지 약 6개월의 범위일 수 있지만, 일부 실시양태에서 본 발명은 상기 범위를 벗어난 기간 동안 IRM 화합물을 투여함으로써 실시될 수 있다. 일부 실시양태에서, IRM 화합물은 1주 이상 투여될 수 있다. 별법의 실시양태에서, IRM 화합물은 약 4주 이상 동안 투여될 수 있다. 다른 별법의 실시양태에서, IRM 화합물은 약 8주 이상 동안 투여될 수 있다. 또 다른 별법의 실시양태에서, IRM 화합물은 약 16주 이상 동안 투여될 수 있다.

본 발명의 방법은 임의의 적합한 대상체에게 수행될 수 있다. 적합한 대상체는 비제한적으로 인간, 비-인간 영장류, 설치류, 개, 고양이, 말, 피그, 양, 염소, 또는 암소와 같은 동물을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

실시예

하기 실시예는 단지 본 발명의 특징, 장점, 및 다른 세부 사항을 더욱 예시하기 위해 선택되었다. 그러나 하기 실시예가 상기 목적을 위한 것이지만, 다른 조건 및 세부사항뿐만 아니라 사용된 특정 물질 및 양이 본 발명의 범주를 부당하게 제한하는 문제로 해석되어서는 안됨을 명백히 이해해야 한다. 특별한 표시가 없는 한, 모든 퍼센트와 비율은 중량 기준이다.

실시예 1: 거친, 견성, 또는 비늘 피부의 치료

외면상 기저 세포암종 (BCC)이 있는 지원 대상체에게 두 가지 치료 투약 요법: (1) 주당 7일 동안 매일 1회 (7x/주), 및 (2) 주당 연속적으로 5일 동안 매일 1회 및 나머지 2일 동안 비치료 (5x/주) 중 하나로 5% 이미퀴모드 크림 제형 (알달라 (ALDARA), 미국 미네소타주 세인트 폴 소재의 쓰리엠 파마슈티칼스 또는 플라시보 크림 (비히클)을 무작위로 투여하였다. 각 군의 대상체는 6주 동안 치료를 받았다.

대상체는 할당된 투여 요법에 따라서 통상의 수면 시간 직전에 타겟 종양에 크림 (할당된 비히클 또는 5% 이미퀴모드)의 단일 도포량을 투여하도록 지시받았다. 대상체는 종양 환부를 세척하고 이후 크림을 도포하고, 이어서 종양 및 종양 주위의 약 1 cm의 추가 가장자리 피부에서 크림을 문질러 바르도록 지시받았다. 대상체는 크림을 차단하지 않고 8시간 이상 동안 제자리에 남겨두도록 지시받았다.

대상체는 치료가 개시된지 1, 3, 및 6주 간격의 방문 및 치료의 종료 12주 후 방문을 완료하였다. 치료 12주 후 방문시, BCC의 흔적에 대해 치료 부위를 임상적 및 조직학적으로 평가하였다.

또한, 피부의 질에 대해 치료 부위를 평가하였다. 피부의 질을 1 (증상 없음) 내지 4 (심각함)의 단계로 평가하였다. 개시 방문의 평가로 기저선을 확정하고 이에 대해 후속 평가를 비교하였다. IRM-치료 군 (주 당 5x 및 주 당 7x) 모두는 치료 부위에 걸쳐 거친/건성/비늘 피부 표면 정도의 실질적인 감소를 나타내었다. 결과는 플라시보-치료 대조군에 비해서 통계적으로 유의할 뿐만 아니라 기저선에 비해서 통계적으로 유의하였다. 표 1에 결과를 나타내었다.

[표 1]

치료	방문	N=	증상 없음	경미함	중간 정도	심각함
IRM 5x	개시	185	76 (41%)	93 (50%)	16 (9%)	0 (0%)
	후속	178	141 (79%)	36 (20%)	1 (1%)	0 (0%)
비히클 5x	개시	178	53 (30%)	105 (59%)	20 (11%)	0 (0%)
	후속	173	82 (47%)	82 (47%)	8 (5%)	1 (1%)
IRM 7x	개시	179	66 (36%)	96 (54%)	16 (9%)	1 (1%)
	후속	168	139 (83%)	27 (16%)	2 (1%)	0 (0%)
비히클 7x	개시	181	56 (31%)	106 (59%)	19 (10%)	0 (0%)
	후속	169	88 (52%)	73 (43%)	7 (4%)	1 (1%)

별도로, 광선각화증 (AK)이 있는 지원 대상체에게 두 치료 요법: (1) 주 당 2일 동안 매일 1회 (2x/주), 및 (2) 주 당 3일 동안 매일 1회(3x/주) 중 하나로 5% 이미퀴모드 크림 제형 (알다라, 미국 미네소타주 세인트 폴 소재의 쓰리엠 파마슈티칼스) 또는 플라시보 크림 (비히클)을 무작위로 투여하였다. 각 군의 대상체는 16주 동안 치료를 받았다.

대상체는 할당된 투여 요법에 따라서 통상의 수면 시간 직전에 25 cm² 치료 부위에 크림 (할당된 비히클 또는 5% 이미퀴모드)의 단일 도포량을 투여하도록 지시받았다. 대상체는 치료 부위를 세척하고 이후 크림을 도포하고, 이어서 크림을 치료 부위에 문질러 바르도록 지시받았다. 대상체는 크림을 차단하지 않고 8시간 이상 동안 제자리에 남겨두도록 지시받았다.

대상체는 16-주 치료 내내 일정 간격 방문 및 치료의 종료 8주 후 방문을 완료하였다. 치료 8-주 후 방문시, AK의 흔적에 대해 치료 부위를 임상적 및 조직학적으로 평가하였다.

또한, 피부의 질에 대해 치료 부위를 평가하였다. 피부의 질을 1 (증상 없음) 내지 4 (심각함)의 단계로 평가하였다. 개시 방문의 평가로 기저선을 확정하고 이에 대해 후속 평가를 비교하였다. IRM-치료 군 (주 당 2x 및 주 당 3x) 모두는 치료 부위에 걸쳐 거친/건조한/비늘형 피부 표면의 정도가 실질적으로 감소된 것으로 나타났다. 결과는 플라시보-치료 대조군에 비해서 통계적으로 유의할 뿐만 아니라 기저선에 비해서 통계적으로 유의하였다. 표 2에 결과를 나타내었다.

[표 2]

치료	방문	N=	증상 없음	경미함	중간 정도	심각함
IRM 2x	개시	215	26 (12.1%)	135 (62.8%)	50 (23.3%)	4 (1.9%)
	후속	205	116 (56.6%)	76 (37.1%)	13 (6.3%)	0 (0%)
비히클 2x	개시	221	33 (14.9%)	141 (63.8%)	44 (19.9%)	3 (1.4%)
	후속	210	45 (21.4%)	123 (58.6%)	38 (18.1%)	4 (1.9%)
IRM 3x	개시	242	43 (17.8%)	147 (60.7%)	51 (21.1%)	1 (0.4%)
	후속	226	132 (58.4%)	88 (38.9%)	6 (2.7%)	0 (0%)
비히클 3x	개시	250	46 (18.4%)	144 (57.6%)	57 (22.8%)	3 (1.2%)
	후속	233	58 (24.9%)	138 (59.2%)	36 (15.5%)	1 (0.4%)

실시예 2:

피부리슈만편모충증이 있는 대상체는 연속 20일 동안 리슈만편모충증에 대한 표준 치료: 메글루민 안티모네이트 (meglumine antimonate) (글루칸타임(GLUCANTIME), 아벤티스 파마(Aventis Pharma), 20 mg/Kg)를 받았다. 대상체는 메글루민 안티모네이트 이외에, 5% 이미퀴모드 크림 (알다라, 미국 미네소타주 세인트 폴 소재의 쓰리엠 파마슈티칼스) 또는 플라시보 크림을 무작위로 투여받았다. 각각의 환부에 얇은 크림층을 20일 동안 격일로(즉, 총 10회 적용) 도포하였다. 군 할당을 모르는 연구원에 의해 크림이 도포되었다. 관련되지만 손상되지 않은 피부-즉, 결절성 환부 전체 부위 및 궤양성 환부 주변 (각 환부의 연부 너머로 0.5 cm 이하)을 포함한 부위에 걸쳐 크림을 부드럽게 문질러서 도포하였다.

치료 완료 1, 2, 3, 6, 및 12개월 후 후속 방문시 치료 효능을 평가하였다. 흉터 질은 본 연구의 본래의 결과는 아니므로, 흉터 질의 평가에 대한 표준화된 등급은 확립하지 않았다. 그럼에도 불구하고, 치료 기간 내내 및 후속 방문시 군 할당에 대해 모르는 연구원은 알려주기 이전에 어느 대상체가 치료 기간 동안에 이미퀴모드를 투여받았는지 식별할 수 있었다.

실시예 3: 주름의 치료

피부 주름은 자연 노화 및(또는) 햇빛 손상 때문일 수 있다. 얼굴의 대부분의 미세 주름은 자연적 또는 선천적 노화 때문이지만, 얼굴의 깊은 주름은 화학선 또는 햇빛 손상의 결과이다. 피부의 주름 형성의 실제 메카니즘은 여전히 미지이지만, 가시적 미세 주름은 피하 지방 조직의 감소뿐만 아니라 유두 진피에서 탄성 섬유의 갯수 및 직경의 감소, 및 또한 진피의 위축 때문이라는 것은 알려져 있다. 조직 병리학 및 전자 현미경 연구는 깊은 주름이 상부 진피에서 비정상적인 탄성 물질이 과다 침착되며 피부가 두꺼워지기 때문이라는 것을 보여준다.

외안각에 대해 측방향 및 하부로 얼굴 주름이 있는 무작위로 추출된 지원 대상체에게 알다라 (미국 미네소타주 세인트 폴 소재의 쓰리엠 파마슈티칼스)로서 시판되는 이미퀴모드, 이미다조퀴놀린 아민 1-(2-메틸프로필)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민의 5% 크림을 제공하였다. 나머지 대상체는 플라시보 제형을 투여받았다. 대상체는 4 내지 12개월 동안 적어도 매일 얼굴 주름 부위 위에 (알다라 또는 플라시보) 제형을 도포하도록 지시받았다. 모든 대상체는 햇빛 노출을 피하고, 햇빛의 노출을 피할 수 없는 경우에는 선스크린 제품을 사용하도록 하였다.

기저선을 확립하기 위해 연구 초반 및 연구 기간 동안 3개월 간격으로 평가를 수행하였다. 평가는 치료 부위의 검사 및 대상체 얼굴의 각 면의 사진촬영을 포함한다. 대상체는 각 사진 촬영 기간에 어떠한 얼굴 화장을 하지 않도록 요청받았다. 표준화된 사진 촬영 조건을 사용하였다. 연구의 종료시, 임상 평가 및 사진의 검토는 얼굴 주름의 실질적인 감소를 드러내었다. 하기 등급을 사용한 임상 평가를 수행하였다:

없음 (0): 주름 흔적이 없음.

경미함 (1): 외안각 너머로 최소의 주름 흔적, 주름은 미세하고 얕음.

중간 정도 (2): 눈 테두리 너머로 확장된 외면상 주름, 주름은 서로 포개지지 않음.

심각함 (3): 눈 테두리 너머로 깊은 주름, 주름이 서로 포개지기 시작함.

(a) 연구 과정에 걸쳐 (기저선 대 연구의 종료), 및 (b) 플라시보에 대한 (알다로 대 플라시보) 평가 점수에서 변화의 통계적 유의성을 확립하기 위해 평가 점수를 분석하였다. 주름의 개선 및 감소의 정도는 일부 대상체에게서는 경미한 개선 내지 일부의 대상체에게는 매우 실질적인 개선의 범위로 평가되고 측정되었다.

실시예 4: 반점형 색소침착의 치료

노화되면서 예를 들어, 검버섯 (일광 흑색증)과 같은 다수의 크고 작은 변색 환부가 얼굴 및 손등에 생긴다.

검버섯 및(또는) 다른 색소침착된 환부가 있는 무작위로 추출된 일부 지원 대상체에게 알다라 (미국 미네소타주 세인트 폴 소재의 쓰리엠 파마슈티칼스)로서 시판되는 이미퀴모드, 이미다조퀴놀린 아민 1-(2-메틸프로필)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민의 5% 크림을 제공하였다. 나머지 대상체는 플라시보 제형을 투여받았다. 대상체는 검버섯 및(또는) 다른 색소침착된 환부에 (알다라 또는 플라시보) 제형을 도포하도록 지시받았다. 대상체에게 적어도 매일 검버섯 환부 및(또는) 다른 색소침착된 환부에 약제를 도포하도록 특별한 지시사항이 주어졌다.

기저선을 확립하기 위해 연구 초반 및 연구 기간 동안 평가를 수행하였다. 평가는 치료 부위의 검사 및 치료 부위의 사진 촬영을 포함한다. 표준화된 사진 촬영 조건을 사용하였다. 연구의 종료시, 임상 평가 및 사진의 검토는 불규칙한 색소침착의 실질적인 감소를 드러내었다. 하기 등급을 사용한 임상 평가를 수행하였다:

없음 (1): 불규칙한 색소침착 변화의 흔적 없음.

경미함 (2): 주변 정상 피부와 대비하여 확산 망상형태, 불규칙한 색소침착 변화, 일광 흑색증, 또는 이산형 저/과색소침착 반점의 정도 및 뚜렷함 둘 다에서 최소의 흔적.

중간 정도 (3): 중간 정도 확산 망상형태, 불규칙한 색소침착 변화, 일광 흑색증, 또는 이산형 저/과색소침착 반점 중 하나 이상이 발견됨.

심각함 (4): 과도한 망상형태 배경 불규칙한 색소침착 변화, 큰 이산형 저/과색소침착 반점, 또는 일광 흑색증 중 하나 이상이 발견됨.

(a) 연구 과정에 걸쳐 (기저선 대 연구의 종료), 및 (b) 플라시보에 대한 (알다모 대 플라시보) 평가 점수에서 변화의 통계적 유의성을 확립하기 위해서 평가 점수를 분석하였다. 4 내지 8주 종료시, 검버섯의 개선이 임상적으로 현저하였다. 국소 치료 4 내지 6개월 후에, 시험한 대부분의 대상체에게서 검버섯의 실질적인 개선이 관찰되었다. 본 발명의 IRM 조성물의 국소 투여 6 내지 9개월 후에 검버섯의 완전한 소멸이 관찰되었다.

본 발명의 범주 및 취지를 벗어나지 않으면서 본 발명의 다양한 변형 및 변경은 당업계의 숙련자에게는 자명할 것이다. 예시적인 실시양태 및 실시예는 오직 예로서 제공되고 본 발명의 범주를 제한하려는 것은 아니다. 본 발명의 범주는 단지 하기에 기재된 청구 범위에 의해서만 제한된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

피부에 IRM 화합물을 피부의 질을 개선시키기에 효과적인 양으로 국소 도포하는 것을 포함하는 피부의 질을 개선시키는 방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, IRM 화합물이 하나 이상의 TLR의 아고니스트인 방법.

청구항 3.

제2항에 있어서, IRM 화합물이 TLR7, TLR8, 또는 TLR7과 TLR8 둘 다의 아고니스트인 방법.

청구항 4.

제1항에 있어서, IRM 화합물을 국소 도포 비히클을 통해 투여하는 방법.

청구항 5.

제4항에 있어서, 국소 도포 비히클이 크림, 포옴, 젤, 스프레이, 연고, 로션, 용액, 혼탁액, 분산액, 에멀전, 마이크로에멀전, 페이스트, 분말, 와이프 또는 오일을 포함하는 것인 방법.

청구항 6.

제1항에 있어서, IRM 화합물이 이미다조퀴놀린 아민, 테트라히드로이미다조퀴놀린 아민, 이미다조페리딘 아민, 1,2-브릿징된 이미다조퀴놀린 아민, 6,7-접합된 시클로알킬이미다조페리딘 아민, 이미다조나프티리딘 아민, 테트라히드로이미다조나프티리딘 아민, 옥사졸로퀴놀린 아민, 티아졸로퀴놀린 아민, 옥사졸로페리딘 아민, 티아졸로페리딘 아민, 옥사졸로나프티리딘 아민, 티아졸로나프티리딘 아민 또는 이들의 조합물인 방법.

청구항 7.

노화와 관련된 변화를 나타내는 피부에 IRM 화합물을 노화와 관련된 피부 변화를 가시적으로 감소시키기에 충분한 양 및 시간 동안 국소 도포하는 것을 포함하며, 상기 IRM 화합물이 이미다조퀴놀린 아민, 테트라히드로이미다조퀴놀린 아민, 이미다조페리딘 아민, 1,2-브릿징된 이미다조퀴놀린 아민, 6,7-접합된 시클로알킬이미다조페리딘 아민, 이미다조나프티리딘 아민, 테트라히드로이미다조나프티리딘 아민, 티아졸로퀴놀린 아민, 옥사졸로퀴놀린 아민, 티아졸로페리딘 아민, 옥사졸로페리딘 아민, 티아졸로나프티리딘 아민, 티아졸로나프티리딘 아민 또는 이들의 조합물인, 노화와 관련된 피부 변화를 가시적으로 감소시키는 방법.

청구항 8.

인간 피부 주름에 IRM 화합물을 주름을 가시적으로 감소시키기에 충분한 양 및 시간 동안 국소 도포하는 것을 포함하며, 상기 IRM 화합물이 이미다조퀴놀린 아민, 테트라히드로이미다조퀴놀린 아민, 이미다조페리딘 아민, 1,2-브릿징된 이미다조퀴놀린 아민, 6,7-접합된 시클로알킬이미다조페리딘 아민, 이미다조나프티리딘 아민, 테트라히드로이미다조나프티리딘 아민, 옥사졸로퀴놀린 아민, 티아졸로퀴놀린 아민, 옥사졸로페리딘 아민, 티아졸로페리딘 아민, 옥사졸로나프티리딘 아민, 티아졸로나프티리딘 아민 또는 이들의 조합물인, 인간 피부 주름을 가시적으로 감소시키는 방법.

청구항 9.

노화 관련 피부에 IRM 화합물을 진피를 변화시키기에 충분한 양 및 시간 동안 국소 도포하는 것을 포함하며, 상기 IRM 화합물이 이미다조퀴놀린 아민, 테트라히드로이미다조퀴놀린 아민, 이미다조페리딘 아민, 1,2-브릿징된 이미다조퀴놀린 아민, 6,7-접합된 시클로알킬이미다조페리딘 아민, 이미다조나프티리딘 아민, 테트라히드로이미다조나프티리딘 아민, 옥사졸로퀴놀린 아민, 티아졸로퀴놀린 아민, 옥사졸로페리딘 아민, 티아졸로페리딘 아민, 옥사졸로나프티리딘 아민, 티아졸로나프티리딘 아민 또는 이들의 조합물인, 노화 관련 피부 증상을 치료하는 방법.

청구항 10.

노화와 관련된 피부 변화를 나타내는 피부 부위에 IRM 화합물을 노화와 관련된 피부 변화의 출현을 감소시키기에 충분한 양 및 시간 동안 국소 도포하는 것을 포함하며, 상기 IRM 화합물이 이미다조퀴놀린 아민, 테트라히드로이미다조퀴놀린 아민, 이미다조페리딘 아민, 1,2-브릿징된 이미다조퀴놀린 아민, 6,7-접합된 시클로알킬이미다조페리딘 아민, 이미다조나프티리딘 아민, 테트라히드로이미다조나프티리딘 아민, 옥사졸로퀴놀린 아민, 티아졸로퀴놀린 아민, 옥사졸로페리딘 아민, 티아졸로페리딘 아민, 옥사졸로나프티리딘 아민, 티아졸로나프티리딘 아민 또는 이들의 조합물인, 노화와 관련된 피부 변화의 출현을 감소시키는 방법.

청구항 11.

얼굴 피부에 IRM 화합물을, 유두 진피에서의 탄력 섬유의 갯수 및 직경 감소, 진피의 위축, 피하 지방 조직의 감소, 진피 상부에서의 비정상적인 탄력 물질의 침착 및 이들의 조합을 포함하는 진피에서의 변화를 역전시키거나 예방하기에 충분한

양 및 시간 동안 국소 도포하는 것을 포함하며, 상기 IRM 화합물이 이미다조퀴놀린 아민, 테트라하이드로이미다조퀴놀린 아민, 이미다조페리딘 아민, 1,2-브릿징된 이미다조퀴놀린 아민, 6,7-접합된 시클로알킬이미다조페리딘 아민, 이미다조나프티리딘 아민, 테트라하이드로이미다조나프티리딘 아민, 옥사졸로퀴놀린 아민, 티아졸로퀴놀린 아민, 옥사졸로페리딘 아민, 티아졸로페리딘 아민, 옥사졸로나프티리딘 아민, 티아졸로나프티리딘 아민 또는 이들의 조합물인, 얼굴 피부의 질을 개선시키는 방법.