



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년07월06일

(11) 등록번호 10-1533695

(24) 등록일자 2015년06월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 38/22 (2006.01) A61K 8/64 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) A61P 17/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7027521(분할)

(22) 출원일자(국제) 2010년07월23일

심사청구일자 2014년07월16일

(85) 번역문제출일자 2012년10월22일

(65) 공개번호 10-2012-0130273

(43) 공개일자 2012년11월29일

(62) 원출원 특허 10-2011-7017629

원출원일자(국제) 2010년07월23일

심사청구일자 2012년03월12일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2010/062459

(87) 국제공개번호 WO 2011/010732

국제공개일자 2011년01월27일

(30) 우선권주장

JP-P-2009-172589 2009년07월23일 일본(JP)

JP-P-2010-134600 2010년06월11일 일본(JP)

(56) 선행기술조사문헌

WO2009046861 A1

(73) 특허권자

가부시키가이샤 이기스

일본 도쿄도 미나토구 히가시신바시 1-10-2 도쿄
트워 퍼크스 앞3204

(72) 발명자

엔도, 교코

일본 미야기켄 센다이시 아오바쿠 가미스기
6-2-26

(74) 대리인

특허법인 남엔드남

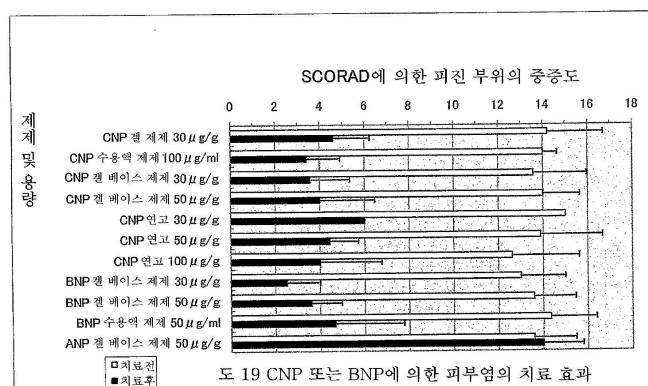
전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 이수정

(54) 발명의 명칭 피부 외용제 조성물

(57) 요약

본 발명의 과제는, 피부염환자, 특히 아토피성 피부염에 대해 유효하며 또한 안전할 뿐만 아니라 종래의 외용제로는 치료가 매우 어려운 것으로 판단되는 증상예에 대하여 그 효과가 현저하고, 안면, 목 등의 질환 부위에 대한 도포가 가능하며, 나아가, 피부가 민감한 증상예, 소아나 여성에 대해서도 안심하고 도포할 수 있는 유효성과 안전성이 우수한 피부염 치료제를 제공하는 것이다. 또한, 피부탄력, 주름개선, 보습효과를 가지며 육모효과도 있는 스킨케어 화장품으로서 효과적인 외용제를 제공하는 데 있다. 해결수단은, C형 나트륨 이뇨 웨티드(CNP) 또는 B형 나트륨 이뇨 웨티드(BNP)를 유효성분으로 하는 피부 외용제 조성물, 특히 피부염 치료제 또는 피부질개선제이다.

대 표 도

명세서

청구범위

청구항 1

C형 나트륨 이뇨 웨티드(CNP) 또는 B형 나트륨 이뇨 웨티드(BNP)를 포함하는, 건조 피부, 거친 피부, 민감 피부 또는 잔주름을 개선하기 위한 스킨 케어 화장료 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제 1항에 있어서,

C형 나트륨 이뇨 웨티드(CNP)가 CNP-22인 스킨 케어 화장료 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

제 1항에 있어서,

B형 나트륨 이뇨 웨티드(BNP)가 BNP-32인 스킨 케어 화장료 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서,

1~500 μ g/g의 C형 나트륨 이뇨 웨티드(CNP) 또는 B형 나트륨 이뇨 웨티드(BNP)를 포함하는, 스킨 케어 화장료 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서,

20~200 μ g/g의 C형 나트륨 이뇨 웨티드(CNP) 또는 B형 나트륨 이뇨 웨티드(BNP)를 포함하는, 스킨 케어 화장료 조성물.

청구항 9

제 1항에 있어서,

30~100 μ g/g의 C형 나트륨 이뇨 웨티드(CNP) 또는 B형 나트륨 이뇨 웨티드(BNP)를 포함하는, 스킨 케어 화장료 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

제 1항에 있어서,

제형이, 연고제, 젤제, 크림제, 로션제, 액제, 스프레이제, 패치제로부터 선택되는 외용제인 스킨 케어 화장료 조성물.

청구항 12

제 11항에 있어서,

제형이, 연고제, 젤제, 크림제 또는 액제인 스킨 케어 화장료 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

제 1항에 있어서,

제형이, 크림, 포말제, 화장수, 팩, 피부 유연수, 유액, 파운데이션, 메이크업 베이스, 에센스, 비누, 액체세정제, 입욕제, 선 크림, 선 오일 또는 스프레이형 액제인 스킨 케어 화장료 조성물.

청구항 17

C형 나트륨 이뇨 웨პ티드(CNP) 또는 B형 나트륨 이뇨 웨პ티드(BNP)를 포함하는, 피부염 치료용 피부 외용제 조성물.

청구항 18

C형 나트륨 이뇨 웨პ티드(CNP) 또는 B형 나트륨 이뇨 웨პ티드(BNP)를 포함하는, 건조 피부, 거친 피부, 민감 피부 또는 잔주름을 개선하기 위한 의약 부외품용 조성물.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은, C형 나트륨 이뇨 펩티드(CNP) 또는 B형 나트륨 이뇨 펩티드(BNP)를 유효성분으로 하는 피부 외용제 조성물에 관한 것이다. 보다 자세하게는, 본 발명은, C형 나트륨 이뇨 펩티드(CNP) 또는 B형 나트륨 이뇨 펩티드(BNP)를 유효성분으로 하는 피부질환 치료제 또는 피부질 개선제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 1. 피부염에 대하여 ;

[0003] 피부염은 피부의 염증반응으로서, 피부질환 가운데 가장 많은 질환이다. 급성 피부염증은, 임상적으로는 처음에 부종성 홍반을 띠며, 이어서 홍반상에 구진, 장액성 구진이 발생하고, 소수포, 농포, 미란, 가피(痴皮), 인설(鱗屑)을 형성하며 치유에 이르는 경우가 많다. 이것이 만성화되었을 경우에는, 피부의 비후(肥厚), 태선화, 색소침착이 나타나며, 대부분의 경우 소양(搔痒)을 수반한다.

[0004] 피부염으로서는 접촉 피부염, 아토피성 피부염, 지루성 피부염, 화폐상 습진, 건선, 울체성 피부염, 이한성 습진, 피지결핍성 습진, 자가감작성 습진 등을 들 수 있다.

[0005] 이들 중 아토피성 피부염은 이종단백항원이라 불리며, 환경에 먼지로서 존재하는 다른 생물 유래의 물질에 대한 과민반응이나, 그 밖의 다채로운 비특이적 자극반응 및 특이적 알레르기 반응이 관여하여 발생하며, 피부의 건조와 피부장벽기능의 이상을 수반하여 광범위하게 가려운 습진이 일어나는 것으로서, 환자의 대부분은 아토피 소인을 갖는다. 관해(寬解)와 증악(增惡)을 반복하는 난치성의 만성 염증성 질환이며, 그 발증 및 만성화에는, 호산구(好酸球)나 림프구의 침윤 및 염증 국소에 있어서의 각종 사이토카인의 생성을 동반한 지발(遲發)형 반응이 관여하고 있는 것으로 알려져 있다.

[0006] 2. 피부염의 치료에 대하여 ;

[0007] 아토피성 피부염의 치료에는, 발증·증악 인자의 제거나 스킨케어와 함께 증상에 따른 약품요법이 이용될 수 있는데, 피부염에 대해서는 주로 스테로이드 외용제가 사용되고 있다. 또한, 최근에는, 면역억제제의 일종인 타크로리무스(tacrolimus)가 아토피성 피부염의 치료에 사용되고 있다.

[0008] 그러나, 스테로이드 외용제는, 예리한 임상효과와 동시에 다양한 부작용이 발현되는 약제이다. 스테로이드 외용제는, 피부의 희박화나 위축, 안면에 대한 지방침착으로 인한 소위 월상안(moon-face), 조홍, 다모증, 피부열선(皮膚裂線) 등의 부작용을 갖기 때문에, 반드시 만족할 만한 것은 아니다. 특히, 안면, 목 등에 대한 질환부위는 다른 부위에 비해 약물의 흡수성이 높기 때문에, 스테로이드 외용제를 이러한 안면 등에 도포하였을 경우, 스테로이드 주사(Rosacea) 등의 스테로이드 피부증이 발증되기 쉽다. 그리고, 스테로이드 피부증의 홍조를 억제하기 위해 스테로이드 외용제를 더욱 도포하기 때문에, 환자가 도포를 멈출 수 없게 되는 악순환에 빠지게 된다. 이 때문에, 안면, 경부(頸部) 등에 대한 스테로이드계 약제의 도포를 경원시하는 환자도 많다. 또한, 스테로이드 외용제는 이러한 부작용, 사용상의 우려 등에 더하여, 습진·피부염군 질환이 특히 유유아, 소아, 여성 혹은 타질환 병발자 등 비교적 피부가 민감한 환자에게 많이 발생한다는 점에서, 스테로이드계 약제의 사용이 더욱 곤란하게 된다. 더욱이, 아토피성 피부염은 아토피 소인을 배경으로 하여 발증하는 만성 염증성 질환

이기 때문에 스테로이드 외용제를 장기간에 걸쳐 사용하게 되어, 스테로이드 외용제가 잘 듣지 않게 되는, 이른 바 스테로이드 저항성의 상태가 되는 경우도 있다. 게다가, 스테로이드 외용제를 장기간에 걸쳐 사용하였다 해서 스테로이드 외용제의 사용을 중지하면 외용 전보다 더욱 증상이 악화되는 리바운드 현상으로 고생하는 경우가 많다.

[0009] 또한, 오랜 세월 계속해서 스테로이드를 외용함에 따라, 전신의 피부가 홍조를 띠고 낙설(落屑)을 수반하며, 탈모, 림프절 종창(腫脹)과 같은 합병증이 종종 발생한다. 이러한 습진 속발성 홍피증에 걸리면, 사회생활에 커다란 지장을 초래하게 된다.

[0010] 일반적으로, 아토피성 피부염의 치료에 사용되는 스테로이드는, 강도가 강한 순으로 「가장 강함」 「아주 강함」 「강함」 「중간」 「약함」으로 순위가 매겨져 있으며, 신체의 부위나 피진의 중증도, 연령, 스테로이드의 사용기간에 따라 구분하여 사용된다. 아토피성 피부염의 치료에 있어서 스테로이드를 처방할 경우, 처음에는 아토피의 염증을 충분히 억제시킬 수 있는 순위의 스테로이드를 처방하고, 증상을 확실히 억제시킨 후에 서서히 약한 순위의 스테로이드로 전환되며, 가능한 한 단기간에 사용을 중지하는 것이 좋은 것으로 되어 있다.

[0011] 여기서, 「가장 강함」에 랭크되는 스테로이드로서는 프로피온산 클로베타솔, 초산 디프라솔론이 있으며, 「아주 강함」에 랭크되는 스테로이드로서는 프란 카르복실산 모메타손, 낙산 프로피온산 베타메타손, 플루오시노니드(fluocinonide), 디프로피온산 베타메타손, 디플루프레드네이트(difluprednate), 부데소니드(Budesonide), 암시노니드, 길초산 디플루코르톨론, 낙산 프로피온산 히드로코르티손 등이 있다. 또한, 「강함」에 랭크되는 스테로이드로서는 프로피온산 테프로돈, 프로피온산 텍사메타손, 길초산 텍사메타손, 할시노니드, 길초산 베타메타손, 프로피온산 베크로메타손, 플루오시놀론아세토나이드(fluocinolone acetonide)가 있으며, 「순함」에 랭크되는 스테로이드로서는 밸레르산 아세트산 프레드니솔론(prednisolone valerate acetate), 트리암시놀론아세토니드, 피발산 플루메타손(flumetasone pivalate), 프로피온산 알크로메타손, 낙산 클로베타손, 낙산 히드로코르티손이 있다. 「약함」에 랭크되는 스테로이드로서는 프레드니솔론, 초산 히드로코르티손이 있다.

[0012] 나았다 악화되기를 반복하여 만성화된 아토피성 피부염환자의 경우, 이들 스테로이드 중, 복수의 「가장 강함」 또는 「아주 강함」에 랭크되는 스테로이드의 사용이력이 있는 경우가 많다.

[0013] 또 하나의 외용제인 타크로리무스(tacrolimus)는 면역억제제이기 때문에, 16세 이하의 소아, 임산부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 신장장해가 있는 환자에게는 사용할 수 없다. 또한, 타크로리무스의 외용에 있어서는 헤르페스 바이러스 감염증이 합병증으로서 상당한 확률로 나타난다. 이는 원래 건조 피부로 장벽기능이 저하된데다가, 스테로이드의 외용으로 인해 국소면역능력이 더욱 저하되어 있기 때문이 아닌가 생각된다. 최근에는 유소아에게 악성 종양이 발생한다는 보고가 있어, 안전성에 있어서 상당히 문제가 많다. 더욱이 외용시에 반드시 발생되는, 화끈거림, 가려움 등의 국소부위의 강한 자극증상을 견디지 못하는 환자도 많다.

[0014] 이 때문에, 피부염환자에 대하여 유효하고도 안전할 뿐만 아니라, 모공의 밀도가 많아 약제의 흡수율이 높은 안면, 목 등의 질환 부위에 대한 자극이 없고, 안전한 도포가 가능하며, 나아가 피부가 민감한 환자, 소아나 여성에게도 안심하고 도포할 수 있는 유효성과 안전성이 뛰어난 부작용을 초래하지 않는 피부염 치료제가 요망되고 있다.

[0015] 3. 나트륨 이뇨 웨პ티드에 대하여 ;

[0016] 나트륨 이뇨 웨პ티드(NP ; Natriuretic Peptide)로서는, 3종류의 나트륨 이뇨 웨პ티드 패밀리가 알려져 있으며, 구체적으로는, 심방성 나트륨 이뇨 웨პ티드(ANP ; Atrial Natriuretic Peptide), 뇌성 나트륨 이뇨 웨პ티드(BNP ; Brain Natriuretic Peptide), C형 나트륨 이뇨 웨პ티드(CNP ; C-type Natriuretic Peptide)이고, 각각 28잔기, 32잔기, 22잔기의 아미노산으로 이루어지는 것이 주로 알려져 있다.

[0017] (1)ANP와 BNP ;

[0018] ANP는 주로 심방에서 합성되고 BNP는 주로 심실에서 합성되어 심장으로부터 전신으로 분비된다. 혈액 속을 순환하고 있는 ANP, BNP는 거의 100% 심장 유래라 일컬어지고 있다. 이들 ANP, BNP는, 고혈압, 심비대, 심부전, 심근경색, 판막증, 부정맥, 폐고혈압 등의 병태에 깊이 관여한다고도 보고되고 있다.

[0019] 인간 ANP는, 심방세포에서 생성되어 분비되는 28개의 아미노산으로 이루어지는 웨პ티드로서, 7번째의 시스테인과 23번째의 시스테인이 분자 내에서 디설파이드결합을 하여 환상(環狀)구조를 형성한다. ANP는, 신장에서는 이뇨작용을 나타내고, 혈관에서는 혈관 평활근을 이완·확장시킨다. 한편, 인간 BNP는, 심실세포에서 생성되어 분비되는 32개의 아미노산으로 이루어지는 웨პ티드로서, 10번째의 시스테인과 26번째의 시스테인이 분자 내에서 디

설파이드결합을 하여 환상구조를 형성한다. BNP도 이뇨작용과 혈관확장작용을 갖는다. 한편, BNP는, 1988년에 일본에서 돼지의 뇌로부터 단리동정된 웨티드로서, B형 나트륨 이뇨 웨티드(B-type Natriuretic Peptide)라고도 불린다.

[0020] ANP와 BNP는 모두 구아닐산 시클라아제 도메인을 갖는 수용체 NPR-A(별명, GC-A)에 결합하여, cGMP의 생성을 촉진하여 상기의 작용을 발현한다. 실제로, ANP는 울혈성 심부전 등에 있어서 심방 팽만증의 상승에 따라 분비가 촉진되며, 상기의 작용에 의해 울혈성 심부전 등의 증상을 경감시키는 기능을 하고 있다. BNP도 심근경색 등이 발병되었을 때 분비가 촉진되며, 상기의 작용에 의해 심근경색 등에 수반되는 제(諸)증상을 완화시키는 기능을 한다(비특허문현 1 참조). 혈중 BNP는 대부분 심실 유래이지만, 일부는 심방에서도 분비된다. 심부전의 상태에서, BNP 및 ANP의 발현은 양자 모두 정상수준보다 100배 증가하는데, BNP의 상승은 ANP보다도 크며 빠르다는 보고도 있다. ANP(hANP)는, 일본에서 급성 심부전 치료약으로서 출시되고 있으며, 미국에서는 BNP가 임상에서 응용되고 있다.

[0021] (2) CNP :

[0022] CNP는 맨 처음 뇌 내에서 발견되었다는 점에서 뇌신경 웨티드로서 기능하는 것으로 생각되어 왔으나, 그 후 말초에도 존재한다는 것이 밝혀졌다. 특히, 혈관벽에 있어서는, 평활근세포에 CNP 특이적 수용체가 많다는 점, 단구(單球)/마크로파지계 세포 및 내피세포가 CNP를 생성한다는 점 등에서, CNP는 혈관벽의 국소인자로서 평활근세포의 증식억제에 관여하는 것으로 여겨지고 있다. 이 때문에, 혈관내 질환의 환자가 경피적 관동맥 형성술(PTCA)을 받은 후에 일정한 빈도로 발생하여 임상적으로 문제시되고 있는 혈관내 재협착을, CNP의 투여에 의해 예방할 수 있을 가능성이 대하여, 현재 임상응용이 검토되고 있다.

[0023] 더욱이 최근, CNP를 정맥 내에 투여하면 심근경색 후의 심장비대와 섬유화가 현저히 개선되고 심기능이 좋아진다는 동물실험도 보고된 바 있다. 심장의 섬유화는, 확장장해나 부정맥의 원인이 되는 것으로 알려져 있는데, CNP는 섬유아세포의 증식을 강력히 억제하는 작용을 갖기 때문에, 이러한 심장 섬유화에 대한 치료약으로서의 연구도 이루어지고 있다. CNP는, 체내에 구비되는 호르몬이기 때문에, 부작용의 우려가 적고, 동맥 경화성 질환이나 심질환에 대한 임상치료약으로서의 응용이 기대되고 있다. 한편, CNP로서는, 아미노산 22개의 CNP-22나 그 N말단에 31아미노산 잔기가 부가된 아미노산 53개의 CNP-53 등이 알려져 있다.

[0024] (3) 나트륨 이뇨 웨티드 수용체 :

[0025] NP의 수용체로서는, 구아닐산 시클라아제(guanylate cyclase) 도메인을 갖는 NPR-A수용체(별명, GC-A), 구아닐산 시클라아제 도메인을 갖는 NPR-B수용체(별명, GC-B), 구아닐산 시클라아제 도메인을 갖지 않는 NPR-C수용체의 3종류의 수용체가 알려져 있으며, ANP는 NPR-A수용체 및 NPR-C수용체에, BNP는 NPR-A수용체 및 NPR-C수용체에, CNP는 NPR-B수용체 및 NPR-C수용체에, 각각 결합가능한 것으로 알려져 있다.

[0026] NPR-A 수용체의 활성화는 혈관확장작용, 이뇨작용, 세포증식 억제작용을 가져오는 것으로 일컬어지고 있다. 한편, NPR-B수용체는 혈관평활근세포에 많이 존재하고 있어, 혈관평활근세포의 증식억제작용을 가져오는 것으로 여겨지고 있다.

[0027] (4) 나트륨 이뇨 웨티드와 면역계의 관련 :

[0028] 나트륨 이뇨 웨티드는, 역사적으로는 우선, 심방에서 분비되는 웨티드로서 ANP가 발견되는 동시에 그 혈관확장작용 및 이뇨작용이 주목을 끌었다. 그 후, ANP와 유사한 웨티드로서 BNP 및 CNP가 발견되었다. 이러한 역사적인 측면에서, 나트륨 이뇨 웨티드와 면역의 관련성에 대해서는, 심혈관계에 관련된 것에 대한 관심이 쏟아져 왔다. 또한, 그 후, CNP 녹아웃 마우스는 연골의 성장이 불량하여 소인증과 같은 표현형을 나타낸다는 것을 알았기 때문에(비특허문현 2 참조), 관절염과 나트륨 이뇨 웨티드의 관련성에 대해서도 주목되고 있다.

[0029] ANP는, 마크로파지가 염증성 사이토카인인 종양괴사인자 α (TNF- α 및 인터류킨1 β (IL1 β)의 분비를 억제하기 때문에, 관절염이나 패혈증에 있어서의 역할이 시사되어 있다(비특허문현 3 참조). 그러나, 이 문현에는 ANP와 피부의 관련성에 대해서는 기재된 바 없다.

[0030] 또한, 혈중의 BNP농도는 심장이식의 거부반응과 평행하게 상승하는 것으로 보고되어 있기 때문에, 심혈관계에 있어서의 면역조절에 관여하는 것으로 시사된 바 있다(비특허문현 4 참조). 그러나, 이 문현에는 BNP와 피부의 관련성에 대해서는 기재된 바 없다.

[0031] Kuroski de Bold et al은, 심장이식시의 거부반응에 있어서 혈중 BNP농도가 상승하는 것에 주목하여, 나트륨 이뇨 웨티드의 면역조절작용을 검토하고, ANP와 BNP는 모두 림프구의 증식을 억제한다는 것을 발견하였다(비특허

문현 5 참조). 그러나, 이 문현에는 NP와 피부의 관련성에 대해서는 기재된 바 없다.

[0032] 한편, Chiurchiu et al은, 심질환 및 패혈증과의 관련성에 주목하여 BNP의 면역조절작용을 검토하여, BNP는, 염증성 사이토카인인 아라키돈산, 프로스타글랜딘E2(PGE2), 로이코트리엔B4(LTB4), 및 항염증 사이토카인인 인터류킨10(IL10)을 마크로파지가 방출하는 것을 함께 촉진하기 때문에, 얼마간의 염증조절작용을 갖는 것으로 제시되어 있지만, 전체로서 염증의 억제에 기능하는 것인지 촉진에 기능하는 것인지는 결론지어지지 않았다(비특허문현 6 참조). 이 문현에도 BNP와 피부의 관련성에 대해서는 기재된 바 없다.

[0033] CNP에 대해서도, 마크로파지가 CNP를 분비하는 것으로 보고된 바 있으며 (비특허문현 7 참조), Scotland et al은, 심하혈 및 재관류 후의 심근상해에 있어서의 CNP의 역할을 검토하는 과정에서, CNP가 혈소판의 응집 및 백혈구의 유주(遊走)를 억제한 것을 보고한 바 있다(비특허문현 8 참조). 그러나, 이 문현에는 CNP와 피부의 관련성에 대해서는 기재된 바 없다.

[0034] 마찬가지로, Obata et al은, 심근염에 있어서의 CNP의 작용을 검토하여, 돼지의 미오신을 주사한 래트 심근염 모델에, 그 후 1주간 CNP를 지속적으로 투여하자, 심장조직의 피사 및 염증이 억제되는 동시에 혈관의 신생을 촉진하여 심장의 기능 저하가 억제되었음을 보고한 바 있다(비특허문현 9 참조). 그러나, 이 문현에는 CNP와 피부의 관련성에 대해서는 기재된 바 없다.

[0035] 더욱이, CNP 녹아웃 마우스에서는 소인증과 같은 표현형을 나타낸다는 점에서, CNP와 연골의 생육의 관련에 대해서도 주목되고 있으며, Agoston et al은, 마우스 태아의 목뼈로부터 분리한 초대배양 연골세포에 있어서, 텍사메타손이 CNP유전자의 발현을 상승시킨다는 것을 발견하였다(비특허문현 10 참조). 그러나, 이 문현에는 CNP와 피부의 관련성에 대해서는 기재된 바 없다.

[0036] 이와 같이, 최근, 면역과 나트륨 이뇨 웨პ티드의 관련성에 대해서도 주목되고 있으나, 이는 심혈관계의 염증과 나트륨 이뇨 웨პ티드, 혹은 관절염과 나트륨 이뇨 웨პ티드의 관련이며, 피부염과 나트륨 이뇨 웨პ티드의 관련성, 혹은 아토피성피부염과 나트륨 이뇨 웨პ티드의 관련성에 관한 보고는 이루어진 바 없다.

[0037] (5) 나트륨 이뇨 웨პ티드에 관한 응용의 보고 :

[0038] CNP, BNP, ANP의 응용에 대해서는, 예컨대 하기와 같이, 그 밖에도 수많은 보고가 이루어지고 있다.

[0039] 코이데 카즈코 등은, ANP, BNP, CNP, 우로디라틴(P-Uro) 및 이들의 전구체와 과생물질, 또는 이들의 조합을 활성성분으로서 함유하고, 약제학상 통상적으로 이용되는 희석액, 부형제, 충전제 또는 조제가 함유되어도 무방한 조성물을 함유하는 조직기관의 수복 재생 제제를 제안한 바 있다(특허문현 1 참조).

[0040] 그러나, 구체적인 조직기관의 수복 재생의 예는, 심근재생, 피하조직이 재형성, 두발재생, 잣은 물질로 인한 갈라짐과 거친 피부의 개선 등에 관한 것이며, 더욱이, 모두 ANP 투여에 의한 것이며, CNP 또는 BNP의 투여에 의한 피부질환 치료제나 피부질 개선제를 시사하는 기재는 없다.

[0041] 다나카 세이지 등은, 혈관 평활근 세포의 증식억제작용을 나타내는 C형 나트륨 이뇨 웨პ티드 및 이들 웨პ티드를 유효성분으로 하는 혈관평활근 증식 억제제를 제안한 바 있다(특허문현 2 참조).

[0042] 그러나, 이는 CNP의 평활근 세포 억제제로서의 이용을 의미하는 것으로, CNP 또는 BNP의 피부염 치료제로의 응용을 시사하는 것은 아니다.

[0043] 나카다 가즈히코 등은, 나트륨 이뇨 웨პ티드를 유효성분으로 하는 누액 분비 촉진 또는 각결막 장해 치료용 점안제를 제안하며, 사용가능한 나트륨 이뇨 웨პ티드로서 ANP, BNP 및 CNP를 들었다(특허문현 3 참조).

[0044] 그러나, 이는 ANP, CNP, BNP의 누액분비 촉진작용을 각결막 장해 치료용 점안제로서 이용하는 것이며, CNP 또는 BNP의 피부염 치료제로의 응용을 시사하는 것은 아니다.

[0045] 나카오 히토카즈 등은, CNP등의 구아닐산시클라아제B(GC-B) 활성화 물질을 유효성분으로서 포함하는, FGFR3 이상(異常)을 갖지 않는 개체에 투여하는 신장증가용 조성물을 제안한 바 있다(특허문현 4 참조).

[0046] 그러나, 이는, CNP를 과잉발현하는 트랜스제닉 마우스에 있어서 비강 길이가 정상 동복자보다 컸다는 지견에 근거하여 CNP의 신장증가용 조성물로서의 이용을 의미하는 것이며, CNP 또는 BNP의 피부염 치료제로의 응용을 시사하는 것은 아니다.

[0047] 마찬가지로 나카오 히토카즈 등은, CNP 등의 구아닐산시클라아제B(GC-B) 활성화 물질을 유효성분으로서 포함하는, 관절 염증의 치료제 또는 예방제를 제안한 바 있다(특허문현 5 참조).

[0048]

그러나, 이는, CNP를 과잉발현하는 트랜스제닉 마우스에 있어서 관절 연골의 두께가 정상 동복자에 비해 두꺼우며, 또한, 관절염 모델 동물에 CNP를 지속적으로 투여하면 관절염이 억제된다는 것을 발견한 것으로서, CNP의 관절 염증 치료제 또는 예방제로서의 이용을 의미하는 것이며, CNP 또는 BNP의 피부염 치료제로의 응용을 시사하는 것은 아니다.

[0049]

그런데, 다나카 세이지 등은, 이하와 같이 CNP는 ANP나 BNP와, 그 구조와 작용효과가 전혀 다르다는 것을 발표한 바 있다(특허문현 2 참조).

[0050]

「현재 ANP와 BNP는 모두 십장으로부터 혈중으로 분비되는 호르몬으로서 기능하는 동시에, 신경전달인자로서도 작동하며, 생체의 체액량 및 혈압의 항상성 유지에 중요한 역할을 하는 것으로 여겨지고 있다. (중략) CNP의 NP로서의 생리적 역할에 대해서는 불분명한 점이 많다. 즉, CNP는 그 아미노산 1차 서열이 ANP 및 BNP와 유사하며, 또한, *in vivo* 투여에서 나트륨 이뇨작용 및 혈압강하작용을 나타내어 NP 패밀리로 귀속되었다. 그러나, CNP의 나트륨 이뇨작용 및 혈압강하작용은 ANP · BNP에 비해 현저하게 약하기 때문에(1/50~1/100), (중략) CNP는 NP 패밀리 중에서도 특이적인 위치를 차지하며, 그 생리적 역할에 대해서는 체액량이나 혈압의 항상성 유지 이 외에 다른 역할을 하는 것이 아닌가 추정되었다. (중략) CNP의 구조를 ANP 및 BNP의 구조와 비교하면, CNP는 ANP 또는 BNP와 이하에 기술하는 점에서 다르다는 것을 알 수 있다. 즉, CNP의 아미노산 1차 서열은, 환외 N-말단 도메인에서는 ANP 또는 BNP와 전혀 다르며, 또한, 환내 도메인에서는 17아미노산 잔기 중 ANP와는 5잔기, BNP와는 4잔기가 다르다는 것을 알 수 있다. 또한, CNP의 환외 C-말단 도메인의 구조는 ANP 또는 BNP와 크게 다르며, CNP에는 ANP 또는 BNP에 존재하는 꼬리구조(tail structure)가 존재하지 않는다(ANP · BNP의 경우, 환상구조의 C-말단측에 ANP에서 5개, BNP에서 6개, 아미노산 잔기가 부가되어 있으며, 이 구조를 편의적으로 꼬리구조라 한다). 이상에서 기술한 CNP와 ANP 또는 BNP의 구조상의 차이가, 상기한 CNP의 특징적 약리작용의 발현에 관여하고 있음을 분명하다.」

선행기술문현

특허문현

[0051]

(특허문현 0001) [특허문현 1] 일본특허공개 제2008-162987호 공보

(특허문현 0002) [특허문현 2] 일본특허공개 H6-9688호 공보

(특허문현 0003) [특허문현 3] 일본특허공개 제2000-169387 공보

(특허문현 0004) [특허문현 4] WO2005/094890호 팜플렛

(특허문현 0005) [특허문현 5] WO2005/094889호 팜플렛

비특허문현

[0052]

(비특허문현 0001) [비특허문현 1] European J.Endocrinology, 135권, 265페이지, 1996년

(비특허문현 0002) [비특허문현 2] Proceedins of the National Academy of Sciences of the United States of America 98권, 7호, 4016페이지, 2001년

(비특허문현 0003) [비특허문현 3] Annals of the Rheumatic Disease 60권, Suppl 3, iii, 68페이지, 2001년

(비특허문현 0004) [비특허문현 4] The Journal of Heart and Lung Transplantation 27권, 31페이지, 2008년

(비특허문현 0005) [비특허문현 5] The Journal of Heart and Lung Transplantation 29권, 3호, 323페이지, 2010년

(비특허문현 0006) [비특허문현 6] Regulatory Peptides 148권, 26페이지, 2008년

(비특허문현 0007) [비특허문현 7] Experimental Hematology 29권, 609페이지, 2001년

(비특허문현 0008) [비특허문현 8] Proceedins of the National Academy of Sciences 102권, 40호, 14452페이지, 2005년

(비특허문현 0009) [비특허문현 9] Biochemical and Biophysical Research Communications 356권, 60페이지,

2007년

(비특허문헌 0010) [비특허문헌 10] BMC Musculoskeletal Disorders 7권, 87페이지, 2006년

발명의 내용

해결하려는 과제

[0053] 피부질환의 대표예인 피부염, 특히 아토피성 피부염은 만성질환이기 때문에, 약물을 계속적으로 사용할 필요가 있다. 그러나, 상술한 바와 같이, 스테로이드 외용제는, 예리한 임상효과를 갖는 반면, 피부의 희박화나 위축, 월상안, 조홍, 다모증, 피부열선 등의 국소적인 부작용을 갖기 때문에, 약물의 흡수성이 높은 안면이나, 피부가 약한 환자, 소아나 여성에 대한 적용이 반드시 용이한 것은 아니라는 문제가 있었다. 더욱이 국소적인 부작용의 문제로 끝나지 않고, 만성질환이기 때문에 많은 증상예에서 장기간에 걸쳐 사용할 수밖에 없지만, 장기적인 외용으로 인해 문제가 되는 것은, 외용의 중지에 의해 발생되는 리바운드 현상이다. 즉, 외용의 중지에 의해 도포 전보다 급성 증악이 일어난다. 더욱이 심각한 합병증으로서, 부적절한 외용을 계속함에 따라 전신의 홍조, 낙설을 띠는 습진 속발성 홍폐증으로 이행된다. 이러한 스테로이드의 장기 사용으로 인해 야기되는 중독 증상은 큰 문제였다.

[0054] 따라서, 본 발명의 목적은, 피부염환자, 특히 아토피성 피부염에 대하여 유효하면서 안전할 뿐만 아니라, 종래의 외용제로는 심각한 난치성을 나타내던 중증예에 대하여 현저히 효과적이며, 안면, 목 등의 질환 부위에 대한 도포가 가능하고, 나아가 피부가 민감한 환자, 소아나 여성에게도 안심하고 도포할 수 있는 유효성 및 안전성이 뛰어난 피부 외용제 조성물을 제공하는 것이다. 또한, 재발의 예방에 중요한 피부의 장벽기능을 향상시키며 피부질을 개선하여 보습하는, 항염증, 각종 케어, 표피 케어, 기저막 케어 효과가 있는 피부질 개선제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0055] 본 발명자는, 이러한 사정을 감안하여 면밀히 연구한 결과, C형 나트륨 이뇨 웨პ티드(CNP) 및 B형 나트륨 이뇨 웨პ티드(BNP)가 피부염치료제, 특히 아토피성 피부염치료제로서 우수한 유효성과 안전성을 지니며, 더욱이, 피부가 민감한 환자, 소아나 여성에 대해서도, 또한 안면, 목 등에도 안심하고 적용할 수 있음을 발견하고 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

[0056] 본 발명은, 구체적으로는 하기와 같다.

[0057] 1. C형 나트륨 이뇨 웨პ티드(CNP) 또는 B형 나트륨 이뇨 웨პ티드(BNP)를 포함하는 피부 외용제 조성물.

[0058] 2. C형 나트륨 이뇨 웨პ티드(CNP) 또는 B형 나트륨 이뇨 웨პ티드(BNP)가, CNP와 BNP의 키메라웨პ티드로서, CNP가 CNP-22, CNP-53, 또는, CNP-22내지는 CNP-53의 아미노산 서열에 있어서 임의의 아미노산이 결실, 치환 내지는 부가된 아미노산 서열에서 5아미노산 이상의 연속하는 임의의 아미노산 서열을 포함하는 웨პ티드이고, BNP가 BNP-26, BNP-32, BNP-45, 또는 BNP-26, BNP-32 내지는 BNP-45의 아미노산 서열에 있어서 임의의 아미노산이 결실, 치환 내지는 부가된 아미노산 서열에서 5 아미노산 이상의 연속하는 임의의 아미노산 서열을 포함하는 웨პ티드로서, 분자내 디설파이드결합에 의해 환상구조를 형성하는 키메라웨პ티드이며, 또한, CNP활성 또는 BNP활성을 갖는 키메라웨პ티드, 혹은 그 유도체인, 1항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0059] 3. C형 나트륨 이뇨 웨პ티드(CNP)가, CNP-22, CNP-53, 또는 CNP-22내지는 CNP-53의 아미노산서열에 있어서 임의의 아미노산이 결실, 치환 내지는 부가되고, 또한 CNP활성을 갖는 CNP유도체인 1항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0060] 4. C형 나트륨 이뇨 웨პ티드(CNP)가 CNP-22인 3항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0061] 5. B형 나트륨 이뇨 웨პ티드(BNP)가, BNP-26, BNP-32, BNP-45, 또는 BNP-26, BNP-32 내지는 BNP-45의 아미노산 서열에 있어서 임의의 아미노산이 결실, 치환 내지는 부가되고, 또한 BNP활성을 갖는 BNP유도체인 1항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0062] 6. B형 나트륨 이뇨 웨პ티드(BNP)가 BNP-32인 5항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0063] 7. 1~500 μ g/g의 C형 나트륨 이뇨 웨პ티드(CNP) 또는 B형 나트륨 이뇨 웨პ티드(BNP)를 포함하는, 1항에 기재된 피

부 외용제 조성물.

[0064] 8. 20~200 $\mu\text{g}/\text{g}$ 의 C형 나트륨 이뇨 웨티드(CNP) 또는 B형 나트륨 이뇨 웨티드(BNP)를 포함하는, 1항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0065] 9. 30~100 $\mu\text{g}/\text{g}$ 의 C형 나트륨 이뇨 웨티드(CNP) 또는 B형 나트륨 이뇨 웨티드(BNP)를 포함하는, 1항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0066] 10. 피부 외용제 조성물이, 피부염치료제 또는 피부질 개선제인 1항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0067] 11. 피부 외용제 조성물이 피부염치료제이며, 또한, 피부염이, 아토피성피부염, 스테로이드 피부증이 일어난 피부염, 스테로이드 저항성의 피부염, 타크로리무스를 사용할 수 없는 피부염, 만성피부염, 홍피증, 습진, 접촉성 피부염, 지루성 피부염, 자가감작성 피부염, 울체성 피부염, 심마진, 약진, 피부혈관염, 양진, 피부소양증, 홍반증, 건선, 주사(rosacea), 주사성피부염(rosacea-like dermatitis), 편평태선 또는 모공성 각화증인 10항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0068] 12. 피부염이, 아토피성 피부염인 11항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0069] 13. 피부염이, 스테로이드 피부증이 일어난 피부염인 11항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0070] 14. 피부염이, 스테로이드 저항성의 피부염인 11항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0071] 15. 피부염이, 타크로리무스를 사용할 수 없는 피부염인 11항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0072] 16. 피부염이, 만성피부염인 11항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0073] 17. 피부염이, 습진인 11항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0074] 18. 피부염이, 홍피증인 11항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0075] 19. 피부염이, 주사인 11항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0076] 20. 피부염이, 주사성피부염인 11항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0077] 21. 피부염이, 건선인 11항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0078] 22. 피부 외용제 조성물이 피부염치료제이며, 또한, 피부염이, 홍반, 침윤성 홍반, 태선화 병변, 인설, 가피의 부착, 습진, 소파(搔爬), 소파흔, 양진결절, 구진, 미란, 침윤, 소수포 및 부종으로부터 선택되는 적어도 하나의 피진증상을 동반한 염증인 10항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0079] 23. 피부 외용제 조성물이 피부염치료제이며, 또한, 피부염이, 접면지, 진드기, 삼나무, 오리새(orchard grass), 돼지풀(ragweed), 난백 및 난황으로부터 선택되는 적어도 하나의 알레르겐에 면역반응을 나타내는 피부 염인 10항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0080] 24. 피부 외용제 조성물이 피부염치료제이며, 또한, 피부염이, 안면, 경부, 등 및 팔에서 선택되는 적어도 하나의 부위에 있어서의 피부염인 10항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0081] 25. 제형이, 연고제, 젤제, 크림제, 로션제, 액제, 스프레이제, 패치제로부터 선택되는 외용제인 1항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0082] 26. 제형이, 연고제, 젤제, 크림제 또는 액제인 25항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0083] 27. 피부 외용제 조성물이, 피부질 개선제인 1항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0084] 28. 건조 피부, 거친 피부, 민감한 피부 또는 잔주름을 개선하기 위한 피부질 개선제인 27항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0085] 29. 피부질 개선제가, 스킨 케어 화장료 또는 의약 부외품인 27항에 기재된 피부 외용제 조성물.

[0086] 30. 제형이, 크림, 포말제, 화장수, 팩, 피부유연수, 유액, 파운데이션, 메이크업 베이스, 에센스, 비누, 액체 세정제, 입욕제, 선 크림, 선 오일 또는 스프레이형 액제인 27항에 기재된 피부 외용제 조성물.

발명의 효과

[0087] 후술하는 증상에 시험으로부터도 명확한 바와 같이, CNP 또는 BNP를 유효성분으로 하는 본 발명의 피부 외용제

조성물은, 고도의 종창/부종/침윤 내지 태선화를 동반한 홍반, 구진, 인설을 분명히 개선할 수 있으며, 관해, 또는 건조 및 경도(輕度)의 홍반, 인설 등을 주체로 하는 경증, 혹은 염증증상이 약하고 건조증상의 주체인 경미한 피진으로까지 개선할 수 있다. 따라서, 본 발명의 피부염치료제는 종래의 스테로이드 외용약에 저항성을 나타내는 아토피성 피부염에 대하여 매우 유효한 치료약으로서 그 유용성을 기대할 수 있다. 특히 치료에 고심하게 되고, 사회생활에도 지장을 초래하는 성인 안면의 홍반, 침윤, 인설 내지 태선화, 화끈거림을 전혀 자극증상 없이 극적으로 개선할 수가 있다. 또한, 상지(上肢)부, 등부 등 타부위에 있어서도 현저한 개선이 확인되며, 또한 성인에 한하지 않고 유아에 있어서도 같은 효과가 인정된다.

[0088] 종래부터 범용되고 있는 스테로이드 외용제의 경우, 외용을 중지하면, 금방 외용 전의 중증도로 돌아가거나 혹은 리바운드 현상이 일어나 외용 전보다 중악한다는 큰 문제가 있었지만, 본 발명에서는 이러한 결점이 전혀 보이지 않을 뿐만 아니라, 피부질이 바뀌어 촉촉하고 피부결이 곱게 정돈되는 뛰어난 효과도 확인되었다. 본 발명의 피부염치료제에 의한 효과는, 도포중지 후에도 5일~ 2주간 정도 양호한 피부증상이 지속되었다. 효과가 현저하지 않은 경우에도, 아토피성 피부염의 치료목표인 건조 및 경도 내지 경미한 홍반, 인설 등을 주체로 하는 증상으로 개선할 수 있었다. 또한, 치료 후, 경미한 홍반, 부종, 구진, 인설이 재발하였다 하더라도, 도포 전과 같이 악화되는 일없이 경도이며 안정적인 상태가 계속될 수 있다는 점은 종래의 치료법인 스테로이드 외용제로는 얻을 수 없었던 것으로 특별할 가치가 있는 것이다. 또한, 본 발명의 CNP 또는 BNP 제제는, 재발된 피진에 대하여 재도포하면 처음보다 적은 도포 회수로도 다시 경증 내지 경미한 피진으로 이끌 수가 있다. 효과의 발현은 도포 후 10분 정도 만에 자각적으로 화끈거림이 진정되었으며, 30분 경과 후 정도부터 타각적으로 홍반, 침윤, 부종, 구진, 인설, 소파흔의 호전이 확인되었다. 더욱이 2일 내지 4일 도포를 계속하면 홍반, 침윤이 명백히 호전되어, 피부결이 곱게 정돈된 거의 정상에 가까운 피부가 되는 증상예가 많았다. 이는 피부과 의사기도 한 본 발명자로서도 놀라운 일이었다. 특히 CNP제제의 효과는 현저하였다.

[0089] 한편, 종래부터 BNP와 ANP는 페밀리가 동일할 뿐만 아니라, 그 수용체도 공통되기 때문에, BNP제제와 ANP제제는 동등한 작용효과를 갖는 것으로 여겨져 왔는데, 본 발명자가 실제로 염증질환의 환자, 특히 아토피성 피부염의 환자에 시험해 본 바, 놀랍게도 BNP제제의 약리효과는 ANP제제에 비해 훨씬 뛰어난 것이었다. 즉, BNP제제는 ANP제제에 비해 즉효성이 인정되며, 임상증상의 개선도 현저하고 효과에 지속성이 있었다. 한편, ANP제제는 예상과는 달리 홍반, 침윤, 인설 내지 태선화 모두 그 국소 피부증상의 개선도 BNP에 비해 매우 떨어졌으며, 대부분의 경우, 전혀 효과가 없거나 또는 중약하는 예가 많았다. ANP제제의 효과가 약간 인정된 경우에도 효과의 발현까지의 텁(term)이 길고, 더욱이 7일간 외용하여도 완전히 홍반이 없어지지는 않았으며, 모든 예에서 홍반, 건조가 남았다. 피부 외용제 조성물로서의 BNP가 같은 나트륨 이뇨 펩티드 페밀리에 속하는 ANP에 비해 탁월한 효과를 갖는다는 것은 놀라운 일이었다.

[0090] 본 발명의 유효성분인 CNP과 BNP는 원래 체내에 구비되는 호르몬으로서 부작용의 우려가 적고, 또한 적정한 사용량인 한 혈행동태에 대한 영향이 경미한 것으로 여겨지며, 혈압이 낮거나 또는 불안정한 환자에 대해서도 안심하고 사용할 수 있으므로 만성적인 피부염환자에 대해서도 장기적인 투여가 가능하다. 또한, 피부염에 대한 유효성은 종래의 스테로이드 외용제보다 현저하며, 더욱이 즉효성을 나타내고 그 효과또한 크며 효과에 지속성이 있어, 증증예라 하더라도 5일부터 2주간에 걸쳐 관해상태를 유지할 수 있다. 더불어, 본 발명의 피부 외용제 조성물은, 피부가 민감한 환자는 물론 소아나 여성에게도, 또한 안면, 목 등에도 전혀 자극증상이 없어 안심하고 적용할 수 있다는 장점을 갖춘, 종래에는 없던 지극히 탁월한 치료제이다.

[0091] 더욱이, 본 발명의 CNP 또는 BNP를 포함하는 피부질 개선제를 적용하였을 경우에는, 피부결이 곱게 정돈되고 건조피부가 개선되며 피부질이 부드럽고 촉촉해지며 주름이 열어져 눈에 띠지 않게 되는 효과가 확인되었다. 따라서, 본 발명은 피부염치료제로서 뿐만 아니라 피부탄력, 주름개선, 보습효과 등을 목적으로 하는 스킨 케어화장료 등의 피부질 개선제로서도 유익하다.

도면의 간단한 설명

[0092] 도 1은 상지부에 고도의 종창, 침윤, 홍반을 갖는 환자에게 본 발명의 CNP겔 제제를 적용했을 경우의 효과를 나타내는 도면대용 사진으로서, A 및 B는 도포 전, C는 30 μ g/g 농도의 CNP겔 제제를 20분마다 3회 도포한 후, D는 CNP를 첨가하지 않은 겔제를 20분마다 3회 도포한 후를 나타낸다(CNP 겔 제제의 증상예10 ; 피험자 5 ; 표 3 및 표 4 참조).

도 2는 안면에 고도의 종창, 침윤, 태선화를 동반한 홍반, 구진, 미란, 다수의 소파흔을 주체로 하는 피진을 갖는 환자에게 본 발명의 CNP 수용액 제제를 적용했을 경우의 효과를 나타내는 도면대용 사진으로서, A는 도포 전, B는 100 μ g/ml 농도의 CNP 수용액 제제를 1일 2회 4일간 도포한 후를 나타낸다(CNP 수용액 제제의 증상예 2

; 피험자 6 ; 표 5 및 표 6 참조).

도 3은 안면에 태선화를 동반한 홍반, 구진, 미란, 인설, 다수의 소파흔을 주체로 하는 피진을 갖는 환자에게 본 발명의 CNP 수용액 제제를 적용했을 경우의 효과를 나타내는 도면대용 사진으로서, A는 도포 전, B는 100 μ g/ml 농도의 CNP 수용액 제제를 1일 2회 4일간 도포한 후를 나타낸다(CNP 수용액 제제의 증상예 7 ; 피험자 7 ; 표 5 및 표 6 참조).

도 4는 전신에서 태선화를 동반한 홍반, 침윤성 홍반, 고도의 인설, 가피의 부착, 소수포, 미란이 확인되는 환자의 팔에 본 발명의 CNP 젤 베이스 제제를 적용했을 경우의 효과를 나타내는 도면대용 사진으로서, A는 도포 전, B는 30 μ g/g 농도의 CNP 젤 베이스 제제를 1일 2회 2일간 도포한 후를 나타낸다(CNP 젤 베이스 제제 ; 피험자 17 ; 표 9 및 표 10 참조).

도 5는 상지부에서 고도의 종창/부종/침윤/홍반을 동반한 피진이 확인되는 환자에게, 본 발명의 CNP 젤 베이스 제제를 적용했을 경우의 효과를 나타내는 도면대용 사진으로서, A는 도포 전, B는 50 μ g/g 농도의 CNP 젤 베이스 제제를 1일 2회 4일간 도포한 후를 나타낸다(CNP 젤 베이스 제제 ; 피험자 20 ; 표 9 및 표 10 참조).

도 6은 전신에서 침윤성 홍반, 홍반, 고도의 인설, 가피의 부착, 다수의 소파흔이 확인되며, 이러한 증상이 특히 안면, 경부에서 현저한 환자의 안면 및 경부에 대하여 본 발명의 CNP 연고제제를 적용했을 경우의 효과를 나타내는 도면대용 사진으로서, A는 도포 전, B는 30 μ g/g 농도의 CNP 연고제제를 1일 2회 2일간 도포한 후를 나타낸다(CNP 연고제제 ; 피험자 21 ; 표 11 및 표 12 참조).

도 7은 수면장해를 동반한 강한 소양을 수반하는 침윤성 홍반, 홍반, 소파흔이 안면, 경부, 사지, 등에서 확인되며, 특히 안면에는 고도의 침윤성 홍반, 인설, 다수의 소파흔을 주체로 하는 피진을 갖는 환자의 안면에 대하여 본 발명의 CNP 연고제제를 적용했을 경우의 효과를 나타내는 도면대용 사진으로서, A는 도포 전, B는 50 μ g/g 농도의 CNP 연고제제를 1일 2회 3일간 도포한 후를 나타낸다(CNP 연고제제 ; 피험자 23 ; 표 11 및 표 12 참조).

도 8은 몸통부에서 침윤성 홍반, 태선화 병변, 홍반, 가피의 부착, 다수의 소파흔이 확인되며, 등에는 고도의 침윤/태선화를 동반한 홍반, 고도의 인설, 가피의 부착을 수반하는 국면을 형성하는 피진을 갖는 환자의 경부 및 등에 본 발명의 CNP 연고제제를 적용했을 경우의 효과를 나타내는 도면대용 사진으로서, A는 도포 전, B는 50 μ g/g 농도의 CNP 연고제제를 1일 2회 3일간 도포한 후를 나타낸다(CNP 연고제제 ; 피험자 29 ; 표 13 및 표 14 참조).

도 9는 전신에서 침윤성 홍반, 태선화 병변, 홍반, 고도의 인설, 가피의 부착, 다수의 소파흔이 확인되며 습진 속발성 홍피증 상태에 있고, 상지부에는 고도의 종창, 침윤을 동반한 홍반을 주체로 하는 피진을 갖는 환자의 상지부에 본 발명의 CNP 연고제제를 적용했을 경우의 효과를 나타내는 도면대용 사진으로서, A는 도포 전, B는 50 μ g/g 농도의 CNP 연고제제를 1일 2회 2일간 도포한 후를 나타낸다(CNP 연고제제 ; 피험자 30 ; 표 13 및 표 14 참조).

도 10은 안면에서 침윤/고도의 인설, 가피의 부착, 미란, 다수의 소파흔(搔爬痕)으로 이루어지는 피진이 확인되며, 전신에서 침윤성 홍반, 태선화 병변, 홍반, 고도의 인설, 가피의 부착, 다수의 소파흔이 확인되는 환자의 안면에 본 발명의 CNP 연고제제를 적용했을 경우의 효과를 나타내는 도면대용 사진으로서, A는 도포 전, B는 50 μ g/g 농도의 CNP 연고제제를 1일 2회 3일간 도포한 후를 나타낸다(CNP 연고제제 ; 피험자 27 ; 표 13 및 표 14 참조).

도 11은 안면, 경부에서 종창을 동반한 침윤성 홍반, 미란을 주체로 하는 피진이 확인되고, 전신에서 침윤성 홍반, 태선화 병변, 홍반, 고도의 인설, 가피의 부착이 확인되며 습진속발성 홍피증 상태에 있는 환자의 안면에 본 발명의 CNP 연고제제를 적용했을 경우의 효과를 나타내는 도면대용 사진으로서, A는 도포 전, B는 50 μ g/g 농도의 CNP 연고제제를 1일 2회, 3일간 도포한 후를 나타낸다(CNP 연고제제 ; 피험자 28 ; 표 13 및 표 14 참조).

도 12는 경부에 고도의 부종, 침윤, 홍반, 미란, 인설, 다수의 소파흔을 주체로 하는 피진을 갖는 환자에게 BNP 젤 베이스 제제를 적용했을 경우의 효과를 나타내는 도면대용 사진으로서, A는 도포 전, B는 50 μ g/g 농도의 BNP 젤 베이스 제제를 1일 2회, 5일간 도포한 후를 나타낸다(BNP 젤 베이스 제제의 증상예1 ; 피험자 41 ; 표 19 및 표 20 참조).

도 13은 상완부에 침윤, 홍반, 고도의 인설, 가피의 피진을 가진 환자에게 BNP 젤 베이스 제제를 적용했을 경우의 효과를 나타내는 도면대용 사진으로서, A는 도포 전, B는 50 μ g/g 농도의 BNP 젤 베이스 제제를 1일 2회 5일

간 도포한 후를 나타낸다(BNP 젤 베이스 제제의 증상예 4 ; 피험자 42 ; 표 19 및 표 20 참조).

도 14는 안면과 경부에 부종을 동반한 홍반, 미란, 인설, 다수의 소파흔을 주체로 하는 피진을 갖는 환자에게 BNP 젤 베이스 제제를 적용했을 경우의 효과를 나타내는 도면대용 사진으로서, A는 도포 전, B는 50 μ g/g 농도의 BNP 젤 베이스 제제를 1일 2회 2일간 도포한 후를 나타낸다(BNP 젤 베이스 제제의 증상예 5 ; 피험자 40 ; 표 17 및 표 18 참조).

도 15는 안면에 침윤성 홍반, 다수의 구진, 인설, 소파흔을 주체로 하는 피진을 갖는 환자에게 BNP 수용액 제제를 적용했을 경우의 효과를 나타내는 도면대용 사진으로서, A는 도포 전, B는 50 μ g/ml 농도의 BNP 수용액 제제를 1일 2회 5일간 도포한 후를 나타낸다(BNP 수용액 제제의 증상예 8 ; 피험자 43 ; 표 19 및 표 20 참조).

도 16은 안면에 고도의 태선화 침윤, 홍반, 인설을 주체로 하는 피진을 갖는 환자에게 ANP 젤 베이스 제제를 적용했을 경우의 비교 증상예의 효과를 나타내는 도면대용 사진으로서, A는 도포 전, B는 50 μ g/g 농도의 ANP 젤 베이스 제제를 1일 2회 7일간 도포한 후를 나타낸다(ANP 젤 베이스 제제의 증상예 2 ; 피험자 46 ; 표 21 및 표 22 참조).

도 17은 안면, 경부, 사지에 고도의 종창, 조홍, 부종으로 이루어진 피진을 갖는 환자에게 ANP 젤 베이스 제제를 적용했을 경우의 비교 증상예의 효과를 나타내는 도면대용 사진으로서, A는 도포 전, B는 50 μ g/g 농도의 ANP 젤 베이스 제제를 1일 2회 7일간 도포한 후를 나타낸다(ANP 젤 베이스 제제의 증상예 3 ; 피험자 45 ; 표 21 및 표 22 참조).

도 18은 등에 고도의 침윤, 홍반, 다수의 소파흔, 구진, 태선화로 이루어진 피진을 갖는 환자에게 ANP 젤 베이스 제제를 적용했을 경우의 비교 증상예의 효과를 나타내는 도면대용 사진으로서, A는 도포 전, B는 50 μ g/g 농도의 ANP 젤 베이스 제제를 1일 2회 5일간 도포한 후를 나타낸다(ANP 젤 베이스 제제의 증상예 5 ; 피험자 48 ; 표 21 및 표 22 참조).

도 19는 본 발명의 CNP 또는 BNP를 함유하는 피부 외용제 조성물에 의한 도포 전후에 있어서의, SCORAD(SCORing of Atopic Dermatitis)에 의한 피진부위의 중증도의 변화를 나타내는 도면으로서, 백색 막대는 도포 전을 나타내고, 흑색 막대는 도포 후의 값을 나타내며, 막대의 길이는 평균값을, 막대의 선단으로부터 뻗은 선은 표준 편차값을 나타낸다. 한편, 각 그룹의 증상예 수는, CNP 젤 제제 30 μ g/g의 그룹이 5 증상예, CNP 수용액 제제 100 μ g/ml의 그룹이 5 증상예, CNP 젤 베이스 제제 30 μ g/g의 그룹이 7 증상예, CNP 젤 베이스 제제 50 μ g/g의 그룹이 3 증상예, CNP 연고제제 30 μ g/g의 그룹이 1 증상예, CNP 연고제제 50 μ g/g의 그룹이 9 증상예, CNP 연고제제 100 μ g/g의 그룹이 5 증상예, BNP 젤 베이스 제제 30 μ g/g의 그룹이 2 증상예, BNP 젤 베이스 제제 50 μ g/g의 그룹이 5 증상예, BNP 수용액 제제 50 μ g/ml의 그룹이 3 증상예, ANP 젤 베이스 제제 50 μ g/g의 그룹이 5 증상예였다.

도 20은 본 발명의 CNP 또는 BNP를 함유하는 피부 외용제 조성물에 의한 도포 전후에 있어서의, 시각통증등급(Visual analogue scale)법을 이용하여 평가한 소양감의 변화를 나타내는 도면으로서, 백색 막대는 도포 전을 나타내고, 흑색 막대는 도포 후의 값을 나타낸다. 막대의 길이는 평균값을, 막대의 선단에서 뻗은 선은 표준 편차값을 나타낸다. 한편, 각 그룹의 증상예 수는, CNP 젤 제제 30 μ g/g의 그룹이 5 증상예, CNP 수용액 제제 100 μ g/ml의 그룹이 5 증상예, CNP 젤 베이스 제제 30 μ g/g의 그룹이 7 증상예, CNP 젤 베이스 제제 50 μ g/g의 그룹이 3 증상예, CNP 연고제제 30 μ g/g의 그룹이 1 증상예, CNP 연고제제 50 μ g/g의 그룹이 9 증상예, CNP 연고제제 100 μ g/g의 그룹이 5 증상예, BNP 젤 베이스 제제 30 μ g/g의 그룹이 2 증상예, BNP 젤 베이스 제제 50 μ g/g의 그룹이 5 증상예, BNP 수용액 제제 50 μ g/ml의 그룹이 3 증상예, ANP 젤 베이스 제제 50 μ g/g의 그룹이 5 증상예였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0093] 본 발명에 있어서의 피부 외용제 조성물의 유효성분은, C형 나트륨 이뇨펩티드(CNP) 또는 B형 나트륨 이뇨펩티드(BNP)이다.

[0094] 여기서, CNP란, 아미노산이 22개인 CNP-22, 그 N말단에 31아미노산 잔기가 부가된 아미노산이 53개인 CNP-53 혹은 그 유도체 등을 의미하고, CNP 활성을 갖는 한 특별히 한정되지 않는다. 이를 CNP-22, CNP-53 혹은 그 유도체는 모두 공지된 것이며, 화학합성 혹은 유전자조작에 의해 제작할 수 있다.

[0095] CNP-22 및 CNP-53의 유래에 대해서는, CNP 활성을 갖는 한 특별히 제한되지는 않지만, 바람직하게는 인간을 포함한 포유동물 또는 조류에서 유래하는 CNP, 보다 바람직하게는 인간, 원숭이, 마우스, 래트 또는 돼지 유래의 CNP, 특히 바람직하게는 인간 유래의 CNP이다.

[0096]

또한, CNP유도체란, 이들 CNP-22 또는 CNP-53의 아미노산 서열에 있어서 바람직하게는 1~5개, 보다 바람직하게는 1~3개, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가되고, 또한 CNP 활성을 갖는 것이거나, 혹은 이들 CNP-22 또는 CNP-53의 아미노산 서열과 85% 이상, 바람직하게는 90% 이상, 더욱 바람직하게는 95% 이상의 상동성을 갖는 서열을 가지며, 또한 CNP 활성을 갖는 것을 의미한다.

[0097]

치환가능한 아미노산은 보존적 아미노산 치환이 바람직하다. 보존적 아미노산은, 극성도나 전하의 종류에 따라 분류된다. 예컨대, 비극성의 비전하형 아미노산에는 글리신, 알라닌, 발린, 로이신, 이소로이신, 프롤린 등이 포함되고, 방향족 아미노산에는 페닐알라닌, 티로신, 트립토판이, 극성의 비전하형 아미노산에는 세린, 트레오닌, 시스테인, 메티오닌, 아스파라긴, 글루타민 등이 포함되며, 음전하 아미노산에는 아스파라진산, 글루탐산이, 양전하 아미노산에는 리진, 아르기닌, 히스티딘이 각각 포함된다. 이와 같이, 아미노산 치환은, 같은 분류에 속하는 보존적 아미노산끼리 치환되는 것이 바람직하다. 단, 프롤린을 다른 비극성의 비전하형 아미노산으로 치환할 경우나 혹은 프롤린 이외의 비극성의 비전하형 아미노산을 프롤린으로 치환할 경우에는, 프롤린이 입체적으로 유연한 구조가 아니라는 점에 유의할 필요가 있다. 또한, 시스테인을 다른 극성의 비전하형 아미노산으로 치환할 경우나 혹은 시스테인 이외의 극성의 비전하형 아미노산을 시스테인으로 치환할 경우에는, 시스테인이 다른 시스테인과 디설파이드결합을 형성할 수 있다는 점에 유의할 필요가 있다.

[0098]

또한, CNP 유도체에는, CNP 활성을 갖는 한, CNP의 C말단이 아미드화된 것, CNP의 C말단이 메톡시화된 것, CNP에 폴리에틸렌글리콜이 부가된 것, CNP에 당쇄가 부가된 것, CNP에 알킬쇄가 부가된 것, 그리고 CNP에 지방산이 부가된 것도 포함된다.

[0099]

이와 같이, 본 발명에 있어서는 CNP 활성을 갖는 것을 조건으로 하여 공지된 어떠한 CNP도 사용가능하다. 예컨대, 일본 특허공개공보 H6-9688호에 개시된 CNP 유도체, 미국특허 제5583108호에 개시된 CNP 유도체 또는 미국 특허 제6818619호에 개시된 CD-NP여도 무방하다. 또한, CNP 활성의 유무에 대해서는, 공지의 수단에 의해 용이하게 확인가능하며, 예컨대, 혈관평활근세포의 증식억제작용, 혹은 NPR-B 수용체 발현세포에 있어서의 cGMP 생성활성을 시험함으로써 확인할 수 있다.

[0100]

본 발명의 유효성분으로서, CNP-22, CNP-53 또는 이들의 유도체 모두 사용가능하지만, 흡수성의 관점에서 분자량이 보다 작은 CNP-22가 바람직하다. CNP-22는, 화학합성 혹은 인간 CNP 유전자를 이용하여 유전자조작에 의해 제작할 수도 있지만, 예컨대, 주식회사 펩티드 연구소(PEPTIDE INSTITUTE, INC.)로부터 CNP-22(human)로서 입수할 수 있다.

[0101]

본 발명에 사용할 수 있는 CNP는, 천연 유래의 정제 CNP, 기존에 알려진 유전자공학적인 수법으로 제조된 유전자 재조합 CNP, 기존에 알려진 화학합성법(예컨대, 펩티드 합성기를 이용하는 고상(固相)합성법)에 의해 제조된 CNP를 포함하는 것이다. 유전자재조합기술, 부위특이적 돌연변이유발법, PCR기술 등의 기본적 수법은 공지 내지 주지된 것이며, 예컨대 Current Protocols In Molecular Biology ; John Wiley & Sons(1998), 일본 특허공개공보 H5-207891호 등에 기재되어 있다.

[0102]

여기서, BNP란, 아미노산이 각각 26개인 BNP-26, 32개인 BNP-32, 45개인 BNP-45 혹은 그 유도체 등을 의미하며, BNP 활성을 갖는 한 특별히 한정되지는 않는다. BNP는, BNP 전구체로부터 시그널 펩티드가 절단된 분자량 약 13000의 고분자형 γ -BNP여도 무방하다. 특히 바람직한 것으로서는 BNP-32 또는 그 유도체를 들 수 있다. BNP-26, BNP-32, BNP-45 혹은 그 유도체는 모두 공지된 것이며, 화학합성 혹은 유전자조작에 의해 제작할 수 있다.

[0103]

BNP-26, BNP-32 및 BNP-45의 유래에 대해서는, BNP 활성을 갖는 한 특별히 제한되지 않으며, 인간을 포함한 포유동물 또는 조류에서 유래하는 CNP가 바람직하고, 인간, 원숭이, 마우스, 래트 또는 돼지 유래의 CNP가 보다 바람직하며, 인간 유래의 BNP가 특히 바람직하다.

[0104]

또한, BNP 유도체란, 이들 BNP-26, BNP-32 또는 BNP-45의 아미노산 서열에 있어서 바람직하게는 1~5개, 보다 바람직하게는 1~3개, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가되고, 또한 BNP 활성을 갖는 것, 혹은 이들 BNP-26, BNP-32 또는 BNP-45의 아미노산 서열과 85% 이상, 바람직하게는 90% 이상, 더욱 바람직하게는 95% 이상의 상동성을 갖는 서열을 가지며, 또한 BNP 활성을 갖는 것을 의미한다.

[0105]

치환가능한 아미노산은 보존적 아미노산치환이 바람직하다. 보존적 아미노산은 극성도나 전하의 종류에 따라 분류된다. 예컨대, 비극성의 비전하형 아미노산에는 글리신, 알라닌, 발린, 로이신, 이소로이신, 프롤린 등이 포함되고, 방향족 아미노산에는 페닐알라닌, 티로신, 트립토판이, 극성의 비전하형 아미노산에는 세린, 트레오닌, 시스테인, 메티오닌, 아스파라긴, 글루타민 등이 포함되며, 음전하 아미노산에는 아스파라진산,

글루탐산이, 양전하 아미노산에는 리진, 아르기닌, 히스티딘이 각각 포함된다. 이와 같이, 아미노산치환은, 같은 분류에 속하는 보존적 아미노산끼리 치환하는 것이 바람직하다. 단, 프롤린을 다른 비극성의 비전하형 아미노산으로 치환할 경우나 혹은 프롤린 이외의 비극성의 비전하형 아미노산을 프롤린으로 치환할 경우에는, 프롤린이 입체적으로 유연한 구조가 아니라는 점에 유의할 필요가 있다. 또한, 시스테인을 다른 극성의 비전하형 아미노산으로 치환할 경우나 혹은 시스테인 이외의 극성의 비전하형 아미노산을 시스테인으로 치환할 경우에는, 시스테인이 다른 시스테인과 디설파이드 결합을 형성할 수 있다는 점에 유의할 필요가 있다.

[0106] 또한, BNP 유도체에는, BNP 활성을 갖는 한, BNP의 C말단이 아미드화된 것, BNP의 C말단이 메톡시화된 것, BNP에 폴리에틸렌글리콜이 부가된 것, BNP에 당쇄가 부가된 것, BNP에 알킬쇄가 부가된 것, 그리고 BNP에 지방산이 부가된 것도 포함된다.

[0107] 이와 같이, 본 발명에 있어서는, BNP 활성을 갖는 것을 조건으로 하여 공지의 어떠한 BNP도 사용가능하다. 예컨대, 일본 특허공표공보 제2007-525213호에 개시된 BNP 유도체, 미국특허 제6028055호에 개시된 BNP 유도체, 미국특허 제5114923호에 개시된 BNP 유도체 또는 미국특허 제6818619호에 개시된 BD-NP여도 무방하다.

[0108] 또한, BNP 활성의 유무에 대해서는, 공지된 수단에 의해 용이하게 확인할 수 있으며, 예컨대 NPR-A 수용체 발현 세포에 있어서의 cGMP 생성활성을 시험함으로써 확인할 수 있다.

[0109] 본 발명의 유효성분으로서, BNP-26, BNP-32, BNP-45 또는 이들의 유도체 모두 사용가능하지만, 약효, 입수의 용이성의 관점에서 BNP-32가 바람직하다.

[0110] 본 발명의 BNP는, 화학합성 혹은 인간 BNP 유전자를 이용하여 유전자조작에 의해 제작할 수도 있지만(예컨대, 일본 특허공개공보 H5-207891호, 일본 특허공표공보 제2007-525957호, 일본 특허공표공보 제2007-525213호 참조), BNP는 이미 출시되어 있으므로 시장에서도 입수할 수 있다. 또한, 예컨대, 주식회사 웨티드 연구소(PEPTIDE INSTITUTE, INC.)로부터 BNP-32(human)로서 입수할 수 있다.

[0111] 이와 같이, 본 발명에서 사용할 수 있는 BNP는, 천연 유래의 정제 BNP, 기존에 알려진 유전자공학적인 수법으로 제조된 유전자 재조합 BNP, 기존에 알려진 화학합성법(예컨대, 웨티드 합성기를 이용하는 고상 합성법)에 의해 제조된 BNP를 포함하는 것이다. 유전자 재조합 기술, 부위특이적 돌연변이유발법, PCR기술 등의 기본적 수법은 공지 또는 주지된 것이며, 예컨대 Current Protocols In Molecular Biology ; John Wiley & Sons(1998), 일본 특허공개공보 H5-207891호 등에 기재되어 있다.

[0112] 본 명세서에서 CNP 또는 BNP라 할 경우에는, CNP 또는 BNP 중 어느 하나라는 의미 이외에, CNP와 BNP의 키메라 웨티드도 포함된다. 즉, 본 명세서에서 CNP 또는 BNP라 할 경우에는, C형 나트륨 이뇨 웨티드(CNP) 또는 B형 나트륨 이뇨 웨티드(BNP)가 CNP와 BNP의 키메라웨티드로서, CNP가 CNP-22, CNP-53 또는 CNP-22내지는 CNP-53의 아미노산 서열에 있어서 임의의 아미노산이 결실, 치환 내지는 부가된 아미노산 서열에서 5아미노산 이상의 연속하는 임의의 아미노산 서열을 포함하는 웨티드이며, BNP가 NP-26, BNP-32, BNP-45 또는 BNP-26, BNP-32 내지는 BNP-45의 아미노산 서열에 있어서 임의의 아미노산이 결실, 치환 내지는 부가된 아미노산 서열에서 5아미노산 이상의 연속하는 임의의 아미노산 서열을 포함하는 웨티드로서, 분자내 디설파이드 결합에 의해 환상구조를 형성하는 키메라웨티드이고, 또한, CNP활성 또는 BNP활성을 갖는 키메라웨티드 혹은 그 유도체도 의미한다.

[0113] 여기서 CNP-22 및 CNP-53의 유래에 대해서는, CNP 활성을 갖는 한 특별히 제한되지 않지만, 인간을 포함한 포유동물 또는 조류에서 유래하는 CNP가 바람직하고, 인간, 원숭이, 마우스, 래트 또는 돼지 유래의 CNP가 보다 바람직하며, 인간 유래의 CNP가 특히 바람직하다. 마찬가지로 BNP-26, BNP-32, BNP-45의 유래에 대해서는, BNP활성을 갖는 한 특별히 제한되지 않지만, 인간을 포함한 포유동물 또는 조류에서 유래하는 BNP가 바람직하고, 인간, 원숭이, 마우스, 래트 또는 돼지 유래의 BNP가 보다 바람직하며, 인간 유래의 BNP가 특히 바람직하다.

[0114] 또한, CNP와 BNP의 키메라웨티드의 유도체란, 이들 CNP와 BNP의 키메라웨티드의 아미노산 서열에 있어서 바람직하게는 1~5개, 보다 바람직하게는 1~3개, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가되며 또한 CNP활성 또는 BNP활성을 갖는 것을 의미한다.

[0115] 치환가능한 아미노산은 보존적 아미노산치환이 바람직하다. 보존적 아미노산은 극성도나 전하의 종류에 따라 분류된다. 예컨대, 비극성의 비전하형 아미노산에는 글리신, 알라닌, 발린, 로이신, 이소로이신, 프롤린 등이 포함되고, 방향족 아미노산에는 페닐알라닌, 티로신, 트립토파민, 극성의 비전하형 아미노산에는 세린, 트레오닌, 시스테인, 메티오닌, 아스파라гин, 글루타민 등이 포함되며, 음전하 아미노산에는 아스파라진산, 글루탐산이, 양전하 아미노산에는 리진, 아르기닌, 히스티딘이 각각 포함된다. 이와 같이, 아미노산치환은, 같은 분류에 속하는 보존적 아미노산끼리 치환하는 것이 바람직하다. 단, 프롤린을 다른 비극성의 비전하형 아미

노산으로 치환할 경우나 혹은 프롤린 이외의 비극성의 비전하형 아미노산을 프롤린으로 치환할 경우에는, 프롤린이 입체적으로 유연한 구조가 아니라는 점에 유의할 필요가 있다. 또한, 시스테인을 다른 극성의 비전하형 아미노산으로 치환할 경우나 혹은 시스테인 이외의 극성의 비전하형 아미노산을 시스테인으로 치환할 경우에는, 시스테인이 다른 시스테인과 디설파이드 결합을 형성할 수 있다는 점에 유의할 필요가 있다.

[0116] 또한, CNP와 BNP의 키메라펩티드의 유도체에는, CNP활성 또는 BNP활성을 갖는 한, CNP와 BNP의 키메라펩티드의 C말단이 아미드화된 것, CNP와 BNP의 키메라펩티드의 C말단이 메톡시화된 것, CNP와 BNP의 키메라펩티드에 폴리에틸렌글리콜이 부가된 것, CNP와 BNP의 키메라펩티드에 당쇄가 부가된 것, CNP와 BNP의 키메라펩티드에 알킬쇄가 부가된 것, 그리고 CNP와 BNP의 키메라펩티드에 지방산이 부가된 것도 포함된다.

[0117] 이와 같이, 본 발명에 있어서는, CNP활성 또는 BNP활성을 갖는 것을 조건으로 하여 공지의 어떠한 CNP와 BNP의 키메라펩티드, 혹은 그 유도체도 사용가능하다.

[0118] CNP 활성 또는 BNP활성의 유무에 대해서는, 공지된 수단에 의해 용이하게 확인할 수 있으며, 예컨대 NPR-A 수용체 발현세포 또는 NPR-B 발현세포에 있어서의 cGMP 생성활성을 시험함으로써 확인할 수 있다.

[0119] 본 발명의 CNP와 BNP의 키메라펩티드 및 그 유도체는, 화학합성 혹은 유전자조작에 의해 제작할 수도 있다.

[0120] 피부염이란 피부의 염증으로서, 일반적으로, 홍반, 침윤성 홍반, 태선화 병변, 인설, 가피의 부착, 습진, 소파(搔爬), 소파흔, 양진결절, 구진, 미란, 침윤, 소수포 및 부종 등의 증상, 특히, 가려움, 수포, 발적, 부어오름, 축축함, 부스럼딱지, 비늘형상화 등의 현상이 나타나는 질환이다.

[0121] 본 발명의 피부 외용제 조성물은, 염증을 동반한 피부염환자에 대하여 이용할 수 있으며, 특별히 한정되지는 않지만, 바람직하게는, 아토피성 피부염, 스테로이드 피부증이 일어난 피부염, 스테로이드 저항성의 피부염, 타크로리무스를 사용할 수 없는 피부염, 만성피부염, 홍피증, 습진, 접촉성 피부염, 지루성 피부염, 자가감작성 피부염, 울체성 피부염, 심마진, 약진, 피부혈관염, 양진, 피부소양증, 홍반증, 건선, 주사(rosacea), 주사성피부염, 편평태선 또는 모공성 각화증을 대상으로 하며, 보다 바람직하게는, 아토피성 피부염, 스테로이드 피부증이 일어난 피부염, 스테로이드 저항성의 피부염, 타크로리무스를 사용할 수 없는 피부염, 만성피부염, 습진, 홍피증, 주사(rosacea), 주사성피부염, 건선을 대상으로 하고, 더욱 바람직하게는, 아토피성 피부염, 스테로이드 저항성의 피부염, 만성피부염, 습진, 홍피증, 주사(rosacea), 주사성피부염, 건선을 대상으로 하며, 가장 바람직하게는, 아토피성 피부염을 대상으로 삼은 것이다.

[0122] 여기서, 피부 외용제 조성물이란 피부에 직접 외용하는 조성물을 의미하며, 구체적으로는 피부염치료제 또는 피부질 개선제를 의미한다. 제형은, 특별히 한정되는 것은 아니지만, 연고제, 젤제, 크림제, 로션제, 액제, 스프레이제 또는 패치제가 바람직하고, 연고제, 젤제, 크림제 또는 액제가 특히 바람직하다. 이들 제형은 특히 피부염치료제의 제형으로서 적합하다. 또한, 본 발명의 피부 외용제 조성물을 피부질 개선제로서 적용할 경우의 바람직한 제형은, 크림, 포말제, 화장수, 팩, 피부유연수, 유액, 파운데이션, 메이크업 베이스, 에센스, 비누, 액체세정제, 입욕제, 선 크림, 선 오일 또는 스프레이형 액제이다. 본 발명의 피부 외용제 조성물을 피부질 개선제로서 이용할 경우에는, 스킨 케어 화장료 또는 의약 부외품이어도 무방하다.

[0123] 또한, 본 발명의 피부염치료제로서의 피부 외용제 조성물은, 적응증상의 관점에서는, 홍반, 침윤성 홍반, 태선화 병변, 인설, 가피부착, 습진, 소파(搔爬), 소파흔, 양진결절, 구진, 미란, 침윤, 소수포 및 부종으로부터 선택되는 적어도 하나의 피진증상을 동반한 피부염에 대하여 적용할 수 있다. 이들은 모두 아토피성 피부염환자에게서 볼 수 있는 각종 증상이다.

[0124] 상기 아토피성 피부염은, 일본 피부과학회에 따르면 「증약·관해를 반복하는, 소양이 있는 습진을 주 병변으로 하는 질환으로서, 환자의 대부분은 아토피 소인을 갖는」 피부염으로 정의되어 있다.

[0125] 즉, 아토피성 피부염이란, 알레르기 체질의 사람에게 생기는 만성의 가려움증을 동반한 습진으로서, 증상으로는 가려움증을 동반하고, 발진은 습진병변이며, 급성 병변으로서는 붉어지고(홍반), 물집을 동반한 돌기(구진, 장액성 구진)가 생기며, 접질이 벗겨져 부스럼 딱지가 되는(인설, 가피) 상태를 나타내는 피부의 대표적인 염증질환이다. 만성 병변으로서는 더욱 피부가 두껍고 단단해지거나(태선화), 단단한 응어리(양진)가 생기거나 한다. 발진은 이마, 눈 주변, 입 주변, 목, 팔꿈치·무릎·손목 등의 관절주위, 등이나 배 등에 나타나기 쉬우며, 좌우 대칭성으로 분포되는 경우가 많은 것이 특징이다. 유아기에는 머리, 얼굴에서 시작하여 점차 몸통부, 사지로 확대되어가고, 사춘기, 성인기가 되면 상반신(얼굴, 목, 가슴, 등)에 피진이 강한 경향이 있다. 또한, 만성, 반복성으로 경과되는 경향이 많으며, 유아에 있어서는 2개월 이상, 그 밖에는 6개월 이상 계속되는 것을

말한다.

[0126] 본 별명의 피부 외용제 조성물, 특히 피부염치료제는 치료가 어려운 것으로 여겨지던 이러한 아토피성 피부염의 치료약으로서 매우 뛰어난 유효성과 안전성을 나타낸다.

[0127] 스테로이드 피부증이 일어난 피부염이란, 스테로이드 외용약을 장기간에 걸쳐 계속해서 사용함에 따라 일어나는 일군의 부작용이 발현된 피부염이다. 특히, 스테로이드 외용약의 중지에 따라 리바운드가 일어나는 등의 피부 염을 가리키고, 스테로이드 피부증이라 불리며, 스테로이드 주사는 스테로이드 피부증의 전형적인 예이다.

[0128] 스테로이드 저항성의 피부염이란, 스테로이드 외용제를 장기간에 걸쳐 사용함으로써 스테로이드 외용제의 약효가 잘 듣지 않게 된 상태의 피부염이다. 아토피성 피부염의 치료에 스테로이드 외용제를 장기간에 걸쳐 사용함에 따라 나타나기 쉽다.

[0129] 타크로리무스를 사용할 수 없는 피부염이란, 임산부의 피부염, 2세 미만의 유유아(乳幼兒)의 피부염, 물집을 동반한 궤양면이나 긁힌 상처가 있는 피부염, 수유부의 피부염이다. 면역력이 저하된 환자의 피부염이나, 신장이 좋지 않은 사람의 피부염에는 신중하게 사용할 필요가 있기 때문에, 이러한 피부염도 타크로리무스를 사용할 수 없는 피부염에 해당할 수 있다.

[0130] 만성피부염이란, 만성화된 난치성 피부염이다. 만성피부염에는, 피부에 접촉한 물질의 자극이나 알레르기에 의해 야기되는 접촉 피부염 및 아토피성 피부염이 포함된다.

[0131] 전선은, 만성적이며, 또한, 반복하여 재발하는 피부병으로서, 부어오른 붉은 피진(홍반)이 단수 또는 복수로 발생하고, 은백색의 비늘형상의 인설을 동반하는 것을 특징으로 하는 피부질환이다.

[0132] 홍피증은, 아토피성 피부염이나 고령자의 습진에 이어서 발증하는 타입의 질환으로서, 전신의 피부가 붉어지고 낙설을 동반한 피부병이며, 박탈성 피부염이라 하는 경우도 있다. 전신 또는 광범위한 피부에 미만성의 홍반이 나타난다. 홍피증에는, 습진속발성 홍피증과 피부질환 속발성 홍피증, 중독성 홍피증, 유아 낙설성 홍피증, 종양수반성 홍피증이 있다. 이 중 습진속발성 홍피증은, 부적절한 스테로이드제의 장기적인 외용의 영향이나, 혹은 중증화 등으로 증상이 광범위하게 발현되어 전신의 피부가 붉어지고 낙설을 수반하는 홍피증이라 불리는 상태가 된 것이다. 홍피증은, 전신증상을 동반한 대단히 난치성의 질환으로서, 통상적으로 가려움증이 있고, 전신증상으로서 발열, 오한이나 떨림 등의 체온조절장애, 낙설에 수반되는 저단백혈증과 부종, 박탈된 피부로부터의 수분상실로 인한 전해질 이상, 럼프절의 부어오름, 전신의 권태감, 체중감소 등을 동반한다. 치료에는, 스테로이드의 내복이나 외용이 이용되지만, 매우 난치성이기 때문에 투약을 중지하면 리바운드로 금방 재발하여 더욱 중악되는 경우가 있다.

[0133] 주사(rosacea)는, 통상적으로는 얼굴의 중앙부에 발적하며, 작은 뾰루지가 나고, 피부 상에 혈관이 확실하게 보이는 상태를 일으키는 지속성의 피부질환이다.

[0134] 주사성피부염은, 홍색 구진이 다발하고, 미만성 조홍과 낙설을 동반하며, 성인 여성에게 많다. 스테로이드제의 장기 외용이 주된 발증인자로서 스테로이드제 외용의 부작용의 대표적인 예 중 하나이며, 증상의 리바운드가 심하기 때문에, 이를 극복하기 위한 치료상의 기술과 환자의 인내를 요하는 질환이다.

[0135] 양진은, 증상으로서 가려움과 함께 발진도 일으키는 경우가 많다. 주 원인은, 옴벌레(Sarcopetes scabiei), 진드기, 쥐며느리와 같은 기생충에 의한 것, 별레물림, 심마진, 아토피성 피부염, 알레르기성 피부염, 접촉 피부 염 등이 있다.

[0136] 다형 홍반은, 반복 재발하는 피부병이며, 특징으로서 피부가 붉게 붓고, 과녁과 같이 보이는 피진이 생긴다. 또한, 다형 홍반은, 단순 헤르페스 바이러스에 감염된 결과로서 증상이 나타나는 경우가 많다. 대부분의 경우, 다형 홍반은 갑자기 발증하며, 증상으로서 팔, 다리, 안면에 붉은 피진(홍반)이 나타난다. 홍반은, 과녁과 같은 동심원 형상으로 증상이 나타나고 수포를 동반하는 경우가 있다.

[0137] 결절성 홍반은, 피하에 부드럽고 붉은 융기(결절)가 생기는 염증성 질환이며, 다른 병의 증상으로서 혹은 약에 대한 과민증으로서 나타나는 경우가 매우 많다. 짚은 성인, 특히 여성에게서 발증되기 쉬우며, 몇 개월부터 몇 년에 걸쳐 반복하여 재발한다. 세균이나 진균, 바이러스의 감염으로 결절성 홍반이 일어나는 경우도 있다.

[0138] 편평태선은, 재발성의 가려움을 동반한 피부질환이다. 증상으로는 작은 붉거나 보라색으로 융기된 피진이 생긴다. 처음에는, 피진이 하나씩 떨어져 분포되어 있지만, 그 후 복수의 발진이 융합하여 까칠까칠한 비늘형상의 푸석함을 동반한 구진이 되는 경우가 많다.

- [0139] 모공성 태선은, 모공성 각화증이라고도 불린다. 모낭의 개구부에, 피부 상층부에서 죽어 벗겨져 떨어지는 세포(각질)가 막히는 질환이다.
- [0140] 접촉 피부염에는, 자극성 접촉 피부염과 알레르기성 접촉 피부염이 있다. 전자는, 산, 알칼리, 용매 등의 특정한 자극 물질과 피부가 직접 접촉한 것이 원인이 되어 일어나는 피부의 염증이다. 발진은 강한 가려움증을 동반하고, 생기는 부위는 한정되어 있으며, 종종 정상적인 피부와의 사이에 명확한 경계가 보인다.
- [0141] 본 발명의 피부염치료제 조성물은, 범용되고 있는 기술을 이용하여 제제화할 수 있다. 그 제제형태로서는, 외용제, 주사제, 경구제, 경비제 등을 예시할 수 있다. 경구제로 할 경우에는, 위에서의 펩티드 분해를 피하기 위하여, 장용제제로 하는 것이 바람직하다. 장용제제로서는, 캡슐, 정제나 과립에 장용성 물질을 코팅한 제제를 들 수 있다. 또한 일반적으로, 펩티드 의약품은 대사가 빠르고, 체외로 배설되기 쉽기 때문에, 생물활성에 영향을 주지 않으면서 반감기(半減期)를 늘리고, 더욱이 항원성도 저하시키기 위해 폴리에틸렌 글리콜에 의한 수식(PEG화)도 가능하다.
- [0142] 본 발명의 피부염치료제 조성물의 바람직한 제형은, 젤제, 연고제, 액제 등의 외용제(경피흡수제)이다.
- [0143] 외용제는, 특별히 제한되지 않으며, 본 제를 피부의 소요 부위(환부)에 직접 도포, 분무 또는 바를 수 있으면 된다. 본 발명의 피부염치료제 조성물의 형태는, 연고제, 젤제, 크림제, 로션제, 액제, 스프레이제, 패치제 등의 외용제가 바람직하고, 도포의 간편성의 관점에서 연고제, 젤제, 크림제, 액제가 특히 바람직하며, 젤제, 연고제, 수용액으로 이루어지는 액제가 더욱 바람직하다.
- [0144] 이들 외용제는, CNP 또는 BNP를 유효 성분 혹은 주약(主藥)으로 하며, 약학적으로 허용되는 기제와, 필요에 따라 각종 첨가제를 배합함으로써, 공지 또는 주지의 방법에 의해 용이하게 얻을 수 있다.
- [0145] 젤제(현탁성 기제)는, 함수겔, 무수겔 또는 팽윤가능한 젤형성성 재료로 이루어지는 저함수량의 젤 중 어느 것이어도 무방하다. 또한, 히드로겔 기제와 리오겔 기제 중 어느 것이어도 무방한데, 무기 또는 유기의 고분자를 베이스로 하는 투명한 히드로겔이 바람직하다. 기름이나 지방분을 포함하는 제제와 마찬가지로, 젤 그 자체는 피부에 흡수되지 않는다. 히드로겔 기제는, 무지방성이고 연고와 같은 조도(稠度)를 가지며, 약제의 경피흡수성을 높이는 것을 목표하는 것이고, 리오겔 기제는, 스테아릴알콜 등을 프로필렌 글리콜 속에 현탁시켜 젤화한 것으로서, 경피흡수성과 흡습성이 뛰어나다.
- [0146] 본 발명의 젤제는, 카르복실비닐폴리머, 폴리아크릴산나트륨, 폴리아크릴산나트륨, (비닐메틸에테르/말레산에틸)코폴리머, 폴리메타크릴레이트, 프로필렌 글리콜 등을 포함하는 친수성 젤 기제 속에, 유효성분인 CNP 또는 BNP를 균일하게 분산시킨 젤제여도 무방하다. 이러한 젤제의 예로서는, 예컨대, ISP 재팬사의 시판제품인 루브라겔(LubraJel) NP, 루브라겔 CG, 루브라겔 DV, 루브라겔 MS, 루브라겔 OIL 루브라겔 TW, 루브라겔 DS 등 시판중인 지속성 보수제 속에 균일하게 분산시킨 젤제가 포함된다.
- [0147] 한편, 본 명세서에 있어서, 「겔 제제」란, 디포타슘 글리시리제이트(dipotassium glycyrrhizate), 알란토인(Allantoin), 염산페리독신, 크산탄고무 및 비타민E를 포함하는, 실시예 2에 따라 제작한 젤제를 말한다. 또한, 본 명세서에 있어서, 「겔 베이스 제제」란, 실시예 7, 실시예 13 또는 실시예 14에 따라 제작한 젤제를 말하며, 디포타슘 글리시리제이트, 알란토인, 염산페리독신, 크산탄고무 및 비타민E를 포함하지 않는다는 점에서 「겔 제제」와 다른 제제이다. 본 발명에서 말하는 「겔 제제」 및 「겔 베이스 제제」가 포함된다.
- [0148] 액제는, CNP 또는 BNP로 이루어지는 유효성분을 기제로 하여 알콜, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 물 등에 용해시킨 것으로서, 바람직하게는 CNP 또는 BNP를 생리식염수에 용해한 수용액으로 이루어지는 액제이다. 수용액은, 생리식염수 이외에 알콜, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜용의 유기 기제를 소량 혼합하여도 무방하다.
- [0149] 이 때, 생물학적 이용율을 확보하고, 보다 유효한 액상제제를 제공하기 위하여, 즉 CNP 또는 BNP를 포함하는 생물활성 펩티드를 피하주사하였을 때의 생물학적 이용율을 개선하는 것을 목적으로 하여, 생리활성 펩티드 CNP 또는 BNP를 유효 성분으로 하며, 낙산, 유산, 인산, 글리신, 구연산, 염산, 프로피온산, 낙산, 안식향산 또는 이들 염으로 이루어지는 그룹의 1종 또는 2종 이상을 조합시켜 산성액으로 하거나, 혹은 알콜류 및/또는 N-메틸-2-피롤리딘, 디메틸포름아미드, 디메틸술포시드, 메틸파라벤으로 이루어지는 그룹의 1종 또는 2종 이상을 조합시켜 극성 유기액체로 하여 pH를 3.0~7.0으로 할 수도 있다.
- [0150] 연고제는, 유지성 기제와 수용성 기제 중 어느 것이어도 무방하며, 모두 공지된 방법에 따라 용이하게 얻을 수

있다. 바셀린 등의 유지성 기체는, 자극감이 적고 무취이며, 피부의 보호작용, 유연화 작용, 가피제거작용, 육아(肉芽)형성, 상피화 촉진작용이 뛰어나다. 수용성기체는, 매크로골(macrogol) 기체를 주체로 하는 연고이며, 수성분비물을 흡수하여 제거하는 작용이 강력하다.

[0151] 크림제(유제성 기체)는, 수중유형 기체(O/W)(배니싱 크림)여도, 유중수형 기체(W/O)(콜드크림)여도 무방하다. 수중유형 기체는, 수용성 성분에 비해 유용성 성분이 적어, 도포했을 경우 크림의 백탁이 사라지는 것처럼 보이는 이점을 갖는다. 빌립성이 좋고, 땀이 난 피부에도 사용감이 좋으며, 미용적으로 뛰어나다. 또한, 피부에 대한 흡수성도 뛰어나기 때문에, 만성의 비후성 병변에 양호하게 적응된다. 유중수형 기체는, 유용성 성분에 비해 수용성 성분이 적으며, 피부에 빨라 도포하면 냉각작용이 있어 콜드크림이라 불리는 경우도 있다.

[0152] 로션제는, CNP 또는 BNP를 액속에 용해 또는 균등하게 분산시킨, 액상의 외용제를 의미한다. 연고나 크림의 경우에는 머리카락에 부착되므로, 로션은 두발부 등에 사용할 때에 적합하다. 로션의 형태는, 혼탁성 로션 기체, 유제성 로션, 용액성 로션 기체 중 어느 것이어도 무방하다.

[0153] 패치제는, 패치에 CNP 또는 BNP를 함유하는 성분을 부착시키며, 패치의 기밀성을 이용하여 약제의 흡수를 촉진시키는 것이다. 패치를 부착함으로써 소파를 막을 수 있다.

[0154] 스프레이제는, CNP 또는 BNP를 용액으로 하여, 가스의 압력으로 분무하는 것이다. 광범위하게 이용할 때에는 편리하다.

[0155] 이와 같이, 본 발명의 피부염치료제 조성물은, 각각 적량의 CNP 또는 BNP와 각종 기체, 필요에 따라 첨가물을 배합하여 이루어지는 경피 외용제이다. 외용제로서의 약효를 발휘하기 위해서는, 피부면에 도포된 유효성분(CNP 또는 BNP)이 어떻게 병소부에서 유효 농도에 도달하여 유지될 수 있을지가 중요하다. 따라서, 증상이나 환자에 따라 제형과 기체를 적절히 선택하면 좋다.

[0156] 또한, 첨가물은 목적에 따라 적절히 사용할 수 있다. 첨가물로서는, 이하의 것이 사용가능하다.

[0157] 바셀린 : 연고제의 기체로서 사용할 수 있다. 온도에 따라 점도·조도가 변화되어 동계와 하계에서 경도(硬度)가 다르지만, 가장 안전한 기체 중 하나이다. 황색 바셀린과 정제도가 높은 백색 바셀린이 있는데, 어느 것이나 사용가능하다.

[0158] 프로필렌 글리콜 : 약물의 용제나 용해 보조제, 기체로서 사용할 수 있다.

[0159] 파라핀 : 연고제의 점조도의 조절시에 사용할 수 있다. 유화가 비교적 용이하기 때문에, 크림 제조의 유성제로서도 사용할 수 있다.

[0160] 밀랍(백랍(White beeswax)) : 꿀벌과의 랍(蠟)을 가공한 것으로, 식물성 유지와 배합하여 「일본약국방(Japanese Pharmacopoeia)」의 단연고로서도 사용할 수 있다. 백랍은 밀랍을 표백하여 색조 및 냄새를 개선한 것이다.

[0161] 매크로골 : 폴리에틸렌 글리콜류의 분자량이 다른 것의 혼합물이다. 약제의 용해성이나 혼합성도 뛰어나고 수분을 잘 흡수하므로, 점막이나 병소 환부의 용출액을 흡착, 배제할 때 적합하다.

[0162] 스테아릴알콜 : 유제성 로션제에 사용할 수 있다.

[0163] 이소프로판올 : 용제 또는 용해 보조제 등으로서 사용할 수 있다.

[0164] 벤질 알코올 : 용해 보조제, 보존제 등으로서 사용할 수 있다.

[0165] 파라옥시안식향산에스테르류(파라벤류) : 방부제, 보존제, 안정화제로서 사용할 수 있다.

[0166] 젤화 탄화수소 : 일반적으로 「플라스티베이스(Plastibase ; 상표명)」라 불리며, 유동 파라핀을 폴리에틸렌으로 젤상태(반고형상태)로 한 것이다.

[0167] 구연산, 구연산 나트륨 : 완충제나 pH 조절제로서 사용할 수 있다.

[0168] 스쿠알렌 : 기체로서 사용되며, 유동 파라핀보다 유성감이 다소 적고 끈적거림이 적다. 크림과 마찬가지로 유제성 로션에도 널리 사용가능하다.

[0169] 라놀린류 : 양털로부터 얻어진 유지로서 색조와 냄새에서 난점이 있지만, 피부의 유연성을 개선하는데 유용하다.

- [0170] 글리세린 : 보습제로서 크림 등에 배합할 수 있다.
- [0171] 폴리옥시에틸렌경화 피마자유 : 유화제, 가용화제 등으로서 사용할 수 있다.
- [0172] 소르비탄지방산 에스테르, 글리세린 지방산 에스테르 : 유화제등으로서 사용할 수 있다.
- [0173] 본 발명의 피부염치료제는 더욱이, 하기와 같이 보습제(피부연화제), 증상완화약 등을 함유하여도 무방하다.
- [0174] 보습제(피부연화제) : 보습제는 피부에 수분과 유분을 공급한다. 보습제는, 입욕이나 샤워 직후와 같이 피부가 이미 촉촉해져 있을 때 사용하는 것이 가장 효과적이다. 보습제에 포함되는 성분은, 글리세린, 광물유, 바셀린 등이다. 보습제의 형상·타입으로서는 로션제, 크림제, 연고제, 바스오일 등이 있다. 요소(尿素), 유산, 글리콜산을 함유하는 것은 보습효과가 뛰어나다.
- [0175] 증상완화약 : 피부질환은 가려움을 동반하는 경우가 많다. 가려움과 경도의 통증은, 진정제, 구체적으로는 카모마일, 유칼리, 장뇌, 멘톨, 산화아연, 텔크, 글리세린, 칼라민(Calamine) 등을 배합함으로써 저감시킬 수 있다. 알레르기에 의한 가려움을 억제하기 위하여, 디펜히드라민과 같은 항(抗) 히스타민약을 함유시켜도 무방하다.
- [0176] 이와 같이, 본 발명의 피부염치료제를 제조할 때에는, 각종의 기제, 보습제, 자외선흡수제, 알콜류, 퀼레이트류, pH조제제, 방부제, 증점제, 착색제, 향료, 충전제, 부형제, 봉고제, 증량제, 결합제, 피막제, 가용화제, 혼탁화제, 완충제, 안정화제, 보존제, 계면활성제, 항산화제, 분산제, 유화제, 용해제, 용해 보조제 등을 임의로 조합시켜 배합할 수 있다. 또한, 주약 성분인 CNP 또는 BNP 이외에, 각종 약제, 예컨대 진통소염제, 살균소독제, 비타민류, 피부 유연화제 등을 필요에 따라 적절히 배합하여도 무방하다.
- [0177] 본 발명의 피부 외용제 조성물을 피부질 개선제로서 사용할 경우에는, 스킨 케어 화장료 또는 의약 부외품으로서 사용하는 것이 가능하며, 구체적인 사용 형태로서는, 크림, 포말제, 화장수, 팩, 피부유연수, 유액, 파운데이션, 메이크업 베이스, 에센스, 비누, 액체세정제, 입욕제, 선 크림, 선 오일 또는 스프레이형 액제를 들 수 있다. 모두 주지 또는 공지된 제제화 기술을 적용함으로써 용이하게 제조할 수 있다.
- [0178] 다음으로, 본 피부염치료제 조성물의 대표적인 제제예로서, 액제로서의 수용액 제제 및 젤제의 제조에 대해 설명한다.
- [0179] 본 발명에 있어서 바람직한 외용제의 하나가 수용액 제제이다.
- [0180] 이러한 수용액 제제는, 예컨대, 주제(主劑)로서의 0.01mg~10mg의 인간 CNP-22(주식회사 웨티드 연구소 제품) 또는 인간 BNP-32(주식회사 웨티드 연구소 제품)를 10ml의 생리식염수에 용해함으로써, 각각 CNP 농도 또는 BNP 농도가 1~1000 μ g/g인 액제를 조제할 수 있다. 한편, 물의 비중은 1이기 때문에, 이 경우의 CNP 농도 또는 BNP 농도는 중량비로 1~1000 μ g/g이다. 배합비율이 1 μ g/g 이하이면 효과가 충분하지 않고, 또한, 500 μ g/g을 초과하여 배합하지 않아도 충분한 효과가 얻어진다. CNP 또는 BNP의 수용액 제제의 바람직한 농도는 1~500 μ g/g, 보다 바람직하게는 10~500 μ g/g, 더욱 바람직하게는 20~200 μ g/g, 특히 바람직하게는 30~100 μ g/g이다.
- [0181] 젤제는, 공지 또는 주지의 방법에 따라 종류수 또는 생리식염수에 적량의 CNP 또는 BNP를 용해하여 수용액을 이루고, 더욱이 여기에 공지 또는 주지된 젤화제를 혼합하여 교반함으로써 얻을 수 있다. 젤제중의 최종적인 CNP 또는 BNP의 농도가 1~500 μ g/g, 보다 바람직하게는 10~500 μ g/g, 더욱 바람직하게는 20~200 μ g/g, 특히 바람직하게는 30~100 μ g/g이 되도록 조제하는 것이 바람직하다.
- [0182] 고분자 무기성분으로 이루어지는 젤화제로서는, 함수(含水)의 또는 흡수성의 규산염, 예컨대 규산알루미늄, 예컨대 벤토나이트, 규산마그네슘-알루미늄, 또는 콜로이드 실리카를 들 수 있다. 고분자유기물질로 이루어지는 젤화제로서는, 천연, 반합성 또는 합성의 폴리머를 사용할 수 있다. 천연 및 반합성의 폴리머로서는, 예컨대, 셀룰로오스 등의 다당류, 전분, 트래거캔스(tragacanth), 아라비아고무, 크산탄고무, 한천, 젤라틴, 알긴산 및 그 염, 예컨대 알긴산 나트륨 및 그 유도체, 저급 알킬 셀룰로오스, 예컨대 메틸셀룰로오스 또는 에틸 셀룰로오스, 카르복시- 또는 히드록시-저급-알킬 셀룰로오스, 예컨대 카르복시메틸셀룰로오스 또는 히드록시프로필셀룰로오스 등을 들 수 있다. 합성의 젤화제로서는, 폴리비닐알콜, 폴리비닐파롤리돈, 폴리아크릴산 또는 메폴리타크릴산 등을 들 수 있다. 이들 젤화제는, 1종류여도 2종류 이상의 젤화제 혼합물이어도 무방하다.
- [0183] 또한, 필요에 따라 경피흡수조제를 첨가하여도 된다. 이러한 경피흡수조제로서는, 예컨대 초산, 초산 나트륨, 리모넨, 멘톨, 살리실산, 허알론산, 올레인산, N,N-디에틸-m-톨루아미드, 스테아린산 n-부틸, 벤질알콜, 미리스트산 이소프로필, 팔미트산 이소프로필, 폴리프로필렌 글리콜, 크로타미تون(Crotamiton), 디에틸세바케이트, N-

메틸피롤리돈, N-에틸피롤리돈, 라우릴알콜 등을 들 수 있다. 더욱이, 방부제나 산화방지제 등도 필요에 따라 첨가하여도 된다.

[0184] *본 피부염치료제 조성물 중의 CNP 또는 BNP의 농도는, 증상, 연령, 제형 등을 고려하여 적절히 선택할 수 있다. 바람직한 CNP 또는 BNP의 농도는, 액제, 젤제, 로션제 등의 외용제에 대하여 1~500 $\mu\text{g}/\text{g}$ 이며, 보다 바람직하게는 10~500 $\mu\text{g}/\text{g}$, 더욱 바람직하게는 20~200 $\mu\text{g}/\text{g}$ 이고, 특히 바람직하게는 30~100 $\mu\text{g}/\text{g}$ 이다. 저연령의 환자나 피부가 약한 환자에 대해서는 20~100 $\mu\text{g}/\text{g}$ 의 농도의 것을 사용하는 것이 바람직하다. 젤제 내지 연고제에 있어서의 바람직한 CNP 또는 BNP 농도는 1~500 $\mu\text{g}/\text{g}$, 보다 바람직하게는 10~500 $\mu\text{g}/\text{g}$ 이며, 더욱 바람직하게는 20~200 $\mu\text{g}/\text{g}$, 특히 바람직하게는 30~100 $\mu\text{g}/\text{g}$ 이다. 또한, 액제에 있어서의 바람직한 CNP 또는 BNP 농도는 1~500 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 보다 바람직하게는 10~500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이며, 더욱 바람직하게는 20~200 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 특히 바람직하게는 30~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이다. 한편, 본 발명의 액제에 이용되는 용액은 그 비중이 거의 1이기 때문에, 액제에 있어서, $\mu\text{g}/\text{g}$ 의 단위로 CNP 또는 BNP의 농도를 표기했을 경우에는, $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 단위로 CNP 또는 BNP의 농도를 표기했을 경우와 같은 의미를 갖는다.

[0185] 본 피부염치료제 조성물의 투여는, 증상, 연령, 제형 등에 따라 다르지만, 표준적으로는 1일 1회~2회, 투여 기간은 1일부터 10일이다.

실시예 1

피험자의 진단과 평가

[0188] 우선, 본 CNP제제 또는 BNP제제의 투여에 앞서 피험자의 진단과 평가를 수행하였다. 피험자의 진단과 평가 방법은 하기와 같다.

[0189] 1. 피험자의 진단 ;

[0190] 피험자는 모두 스테로이드 등 기존의 외용약을 사용해도 효과가 확인되지 않는 환자이다. 이들 피험자의 진단과 치치는, 본 발명자가 의사로서 실시하였다.

[0191] 2. 증상에 대한 평가 ;

[0192] 아토피성피부염의 증상에 대한 평가는, 원칙적으로 「후생 노동성 과학연구반 아토피성 피부염 치료 가이드 라인 2005」(이하, 간단히 「가이드 라인 2005」라 부름)에 따라 표 1과 같이 4단계로 분류하여 수행하였다.

표 1

증상에 대한 평가	
경증	면적에 관계없이 경도의 피진만 보임.
중등증	강한 염증을 동반한 피진이 체표면적의 10% 미만으로 보임.
중증	강한 염증을 동반한 피진이 체표면적의 10% 이상, 30%미만으로 보임.
최중증	강한 염증을 동반한 피진이 체표면적의 30% 이상으로 보임. 「경도의 피진」 경도의 홍반, 건조, 낙설을 주체로 하는 병변을 의미함. 「강한 염증을 동반한 피진」 ; 홍반, 구진, 미란, 침윤, 태선화 등을 동반한 병변을 의미함.

[0194] 또한, 각 부위의 피진의 중증도는, 「일본 피부과학회 아토피성 피부염 치료 가이드 라인」(이하, 간단히 「피부과학회 가이드 라인」이라 부름)에 따라 표 2와 같이 판정하였다.

표 2

피진의 중증도	
경미	염증증상이 약한 건조증상을 주체로 함.
경증	건조 및 경도의 홍반, 인설 등이 주체로 함.
중등증	중등증까지의 홍반, 인설, 소수의 구진, 소파(搔爬) 등을 주체로 함.
중증	고도의 종창/부종/침윤/ 내지 태선화를 동반한 홍반, 구진의 다발, 고도의 인설, 가피의 부착, 소수포, 미란, 다수의 소파흔(搔爬痕), 양진 결절 등을 주체로 함.

[0196] 또한, 각 부위의 피진의 중증도는, European Task Force on Atopic Dermatitis이 제창하여 세계적으로 빈번히 이용되고 있는 SCORAD(SCORing of Atopic Dermatitis) 인덱스에 의한 판정도 함께 수행하였다. SCORAD 인덱스란, 범위%(A), 피진의 강도(B), 자각증상(C)의 합계점으로 점수화하여 중증도를 분류하는 것이다. 이번 평가에 있어서는, 홍반, 부종/구진, 침출액/가파, 소파흔, 태선화, 건조의 6개 항목의 피진의 강도(B)에 대하여, 0 : 없음 1.경증 2.중등증 3.중증의 4단계의 평가를 수행하였다. 종합지수는, 도포한 부위가 전신이 아닌 한정된 부분만이기 때문에, SCORAD에 의한 중증도 분류의 소정의 산정식에 의해 종합점을 산출한 것이 아니라 도포부위의 피진의 강도의 6개 항목의 스코어를 도포 전과 도포 후에 단순합계한 것으로 나타내었다. 치료의 주체인 외용요법의 선택은 각 피진의 중증도에 따라 결정되므로, 각 피진의 중증도가, 외용요법의 선택과 치료효과의 예측에 있어서 가장 중요한 지침이다. SCORAD 인덱스의 상세한 내용은, 예컨대, C.Gelmetti and C. Colonna, Allergy 59 권, 보유78, 61페이지, 2004년에 해설되어 있다.

[0197] 3. 시험방법 :

[0198] 일반적으로, 각 증상에 대한 외용약의 효과를 확인하기 위해서는, 좌우 구분도포법이 적합하다. 좌우구분도포법은, 예컨대, 질환 부위의 좌측에는 시험할 유효성분을 포함한 외용약을 도포하고, 우측에는 유효성분을 포함하지 않는 외용약을 도포하여 그 치료효과를 확인하는 방법이다. 본 발명에 따른 제제의 시험도, 예비시험에 있어서는 좌우구분도포법에 따라 수행하였다. 단, 의료윤리를 감안하여, 좌우구분도포법에 의한 예비시험은 최소한으로 하고, 예비 시험을 하지 않을 경우에는, 도포 전과 도포 후의 비교를 통해 치료효과를 판정하였다.

[0199] 실시예 2

[0200] 1.CNP 젤 제제의 제조 :

[0201] 파라옥시안식향산메틸에스테르(상품명 : 맷킨스 M, 우에노제약 제품) 0.1g, 페녹시에탄올 0.2g, 1,2-펜탄디올 3.0g, 농축글리세린 6.0g, 디포타슘 글리시리제이트 0.1g, 알란토인 0.1g 및 염산페리독신 0.05g을 정제수 75.72g에 첨가하여 용해하였다. 다음으로, 이 용액에 쇼와덴코사 제품인 루브라젤(정제수 4.674g, 카르복시비닐폴리머 0.12g, 폴리아크릴산나트륨 0.006g, 글리세린 1.2g으로 이루어지는 혼합물) 6.0g, 카르복시비닐폴리머(상품명 : 카보풀 940, 루브리졸 · 어드밴스트 · 머티어리얼즈사 제품) 0.44g 및 크산탄고무(상품명 : 켈트 롤T, CP KELCO사 제품)의 1%용액 8.00g을 첨가하여 교반혼합한 후, 천연 비타민E 0.04g을 더욱 첨가하여 균일한 혼용액으로 하였다. 마지막으로, 중화를 위한 수산화 칼륨 0.25g을 첨가하고 용액을 충분히 교반하여 젤상태로 함으로써 젤제를 얻었다.

[0202] CNP 젤 제제는, 주제로서의 3mg의 인간 CNP-22(주식회사 웨티드 연구소 제품)를 3ml의 생리식염수에 용해하여 얻어진 용액 100 μ l을 400 μ l의 생리식염수로 희석하고, 200 μ g/ml 농도로 조제하여 이 용액 1.5ml을 상기에서 얻은 8.5g의 젤제에 혼합하고 교반함으로써 조제하였다. 상기 젤 제제의 CNP농도는 30 μ g/g이다.

[0203] 실시예 3

[0204] 2. CNP 수용액제제의 제조 :

[0205] 주제로서의 3mg의 인간 CNP-22(주식회사 웨티드 연구소 제품)을 3ml의 생리식염수에 용해하여 얻어진 용액 100 μ l에 생리식염수 900 μ l로 희석하여 CNP 농도 100 μ g/ml의 수용액 제제를 조제하였다. 또한, 마찬가지로 하여 CNP 농도가 각각 50 μ g/ml 및 200 μ g/ml인 수용액 제제를 조제하였다.

[0206] 실시예 4

[0207] 3. 피험자의 진단 :

[0208] 본 발명의 CNP 젤 제제 및 CNP 수용액 제제의 투여에 앞서, 피험자에 대한 문진, 알레르겐에 대한 스크래치시험, 진단을 수행하였다. 표 3(피험자 1~5) 및 표 5(피험자 6~10)에, 이를 피험자에 대한 문진, 진단 결과, 즉, 각 증상에 있어서의 피험자의 성별, 연령, 발증 경위와 경과, 가족력, 기왕력(既往歴), 스크래치시험 결과, 진단소견, 「가이드 라인 2005」에 근거한 증상의 평가를 나타낸다.

[0209] 실시예 5

[0210] 4. 피험자의 치료효과 :

[0211] 본 발명의 CNP 젤 제제 및 CNP 수용액 제제의 치료효과를 표 4(피험자 1~5) 및 표 6(피험자 6~10)에 나타낸다.

표 4 및 표 6에 있어서, 「소양감」이란, 시각통증등급법을 이용해 평가한 소양감을 치료 전과 후로 비교한 것이다. 마찬가지로, 「비재연기간」이란, 증상이 호전된 후에 본 발명의 제제에 의한 치료를 중단하여도 증상이 재연되지 않은 기간을 나타낸다. 한편, 객관적으로 평가하기 위하여, 모든 증상예에 대해 CNP 제제를 도포하기 전과 후의 사진을 기록하였다. 그 중 일부 증상예의 사진을 도면에 나타내었다.

표 3

CNP 갤제제의 도포 전에 수행한 진단결과

피험자	피험자 1	피험자 2	피험자 3	피험자 4	피험자 5(도 1)
증상예	증상예1	증상예6	증상예5	증상예9	증상예10
성별	여자	여자	남자	여자	남자
연령	21 세	39 세	24 세	9 개월	32 세
발증 경위와 경과	유소년기부터 발증하였고, 소양이 있는 습진이 반복됨.	19 세부터 발증됨. 소양이 있는 습진이 반복되었고, 장기간에 걸친 스테로이드 외용 요법에 의한 것으로 생각되는 습진속발성 홍피증 상태에 있으며, 전신의 조홍과 낙설이 확인됨.	초등학생때부터 소양이 있는 만성 재발성 피부염이 반복됨. 전신형이며, 안면은 유기용매의 사용이나 수면부족에 의해 증악의 경향이 있음.	생후 10일부터 발증되었고, 전신형으로 소양이 있는 습진이 반복됨. 항상 쥐어뜯고 있어 안면은 소파흔으로 가득한 경우가 있음. 보습을 위해 마유(馬油)를 사용하고 있다 함.	유소년기부터 발증됨. 소양이 있는 습진이 반복되었고, 전신형으로 습진속 발성 홍피증 상태에 있으며, 오한, 조홍, 인설이 확인됨.
가족력	어머니와 오빠: 아토피성 피부염, 알레르기성 비염	어머니: 아토피성 피부염	어머니: 기관지 천식	아버지 아토피성피부염	없음
기왕력	알레르기성 비염	소아 천식	알레르기성 비염		소아 천식, 알레르기성 비염
스크래치 테스트	집먼지5+ 진드기5+	집먼지3+ 진드기2+	집먼지2+ 진드기2+ 삼나무1+ 오리새(orchard grass)2+ 돼지풀1+	집먼지1+ 진드기2+ 난백2+ 난황2+	집먼지2+ 진드기3+
진단 소견	수면장해를 동반한 소양을 동반한 침윤성 홍반, 태선화 병변, 홍반이 전신에서 확인됨	수면장해를 동반한 소양을 동반한 침윤성 홍반, 태선화 병변, 홍반이 전신에서 확인되며, 안면에서도 고도의 인설, 강한 화끈거림이 있는 침윤성 홍반이 확인됨.	중등증에서 중증 까지의 홍반, 인설, 소파흔이 전신에서 확인됨.	홍반, 구진, 인설, 다수의 소파흔이 전신에서 확인됨.	수면장해를 동반한 소양을 동반한 침윤성 홍반, 태선화 병변, 홍반이 전신에서 확인됨. 특히 상지부에서는 강한 화끈거림이 있는 침윤성 홍반이 증악을 반복하고 있음.
도포부위의 증상	안면 및 경부의 피진은, 고도의 침윤, 부종을 동반한 홍반을 주체로 함.	안면의 피진은, 고도의 침윤, 홍반, 다수의 소파흔을 주체로 함.	등의 피진은, 고도의 종창, 부종을 동반한 홍반, 인설을 주체로 함.	양측 전완부의 피진은, 홍반, 구진, 인설, 다수의 소파흔을 주체로 함.	전완부의 피진은, 고도의 종창, 침윤, 홍반, 인설, 구진, 미란, 다수의 소파흔을 주체로 함.
스테로이드 외용약에 의한 효과	안면 및 경부의 홍반, 침윤성 홍반, 인설에는 스테로이드 외용약에 의한 효과가 확인되지 않음.	스테로이드 외용요법에 의한 것으로 생각되는 습진속발성 홍피증 상태에 있음.	등, 안면의 침윤성 홍반은 스테로이드 외용 요법으로 충분하지는 않지만 완화되나 금방 재발함.	스테로이드를 사용하지 않는 치료를 (부모가) 희망함.	장기간에 걸친 스테로이드 외용 요법에 의한 것으로 생각되는 습진속발성 홍피증 상태에 있음.
증상평가	최중증	최중증	중증	최중증	최중증

표 4

CNP 젤 제제에 의한 치료효과

[0213]

피험자	피험자 1	피험자 2	피험자 3	피험자 4	피험자 5(도1)
증상예	증상예 1	증상예 6	증상예 5	증상예 9	증상예 10
성별	여자	여자	남자	여자	남자
연령	21 세	39 세	24 세	9 개월	32 세
제형	CNP 젤 제제	CNP 젤 제제	CNP 젤 제제	CNP 젤 제제	CNP 젤 제제
용량	30 μ g/g	30 μ g/g	30 μ g/g	30 μ g/g	30 μ g/g
투여 회수	1 일 2회	1 일 2회	20 분마다 2회	20 분마다 2회	20 분마다 3회
투여 일수	4 일간	3 일간	외래 1일만	외래 1일만	외래 1일만
도포부위	안면 및 경부	안면 및 경부	등	전완부	상지부
피부과학회 가이드 라인 에 의한 피 진증증도	도포 전:중증	도포 전:중증	도포 전:중증	도포 전:중등도	도포 전:중증
도포후:경증	도포후:경증	도포후:경증	도포후:경증	도포후:중등증	
SCORAD 에 의한 피진부 위의 중증도 평가(도포 전)	홍반:3 부종/구진:3 침출액/가피:1 소파흔:1 태선화:2 건조:3 종합:13/18	홍반:3 부종/구진:3 침출액/가피:2 소파흔:2 태선화:3 건조:3 종합:16/18	홍반:3 부종/구진:3 침출액/가피:2 소파흔:2 태선화:1 건조:2 종합13/18	홍반:2 부종/구진:2 침출액/가피:2 소파흔:2 태선화:1 건조:2 종합11/18	홍반:3 부종/구진:3 침출액/가피:3 소파흔:3 태선화:3 건조:3 종합:18/18
SCORAD 에 의한 피진부 위의 중증도 평가(도포 후)	홍반:1 부종/구진:1 침출액/가피:1 소파흔:1 태선화:0 건조:1 종합:5/18	홍반:1 부종/구진:0 침출액/가피:0 소파흔:0 태선화:0 건조:1 종합:2/18	홍반:1 부종/구진:1 침출액/가피:1 소파흔:1 태선화:0 건조:1 종합:5/18	홍반:1 부종/구진:1 침출액/가피:1 소파흔:0 태선화:0 건조:1 종합:4/18	홍반:1 부종/구진:1 침출액/가피:0 소파흔:1 태선화:2 건조:2 종합:7/18
증상개선 상 황의 상세한 기술	30 μ g/g 의 CNP 젤 제제를 1 일 2회, 좌우 양 측 안면 및 경부 에 도포하고 나 서 4일 후에는 홍반이 분명히 호전되었고, 더 욱이, 인설이 사 라졌으며, 피부 결이 곱게 정돈 되고 촉감이 부 드러워짐.	30 μ g/g 의 CNP 젤 제제를 1 일 2회, 양측 안 면 및 경부에 도 포한 결과, 현 저한 효과를 나 타내었으며, 3 일 후에는, 홍반 이 거의 사라졌 고, 더욱이, 인 설이 사라졌으며 피부결이 곱게 정돈됨.	30 μ g/g 의 CNP 젤 제제를 피 험자의 등의 좌 측에만 20분마다 2회 도포한 결과, 45분 후에 는, 좌측에서 종 창을 동반한 홍 반이 분명히 개 선되었고, 경도 의 홍반을 주체 로 하는 경증으 로 개선됨.	30 μ g/g 의 CNP 젤 제제를 우측 전완부에 20분마다 2회 도포한 결과, 우측 팔꿈치의 낙설성 홍반, 침윤이 호전되 었고, 전완부의 홍반, 구진, 인 설도 개선됨.	30 μ g/g 의 CNP 젤 제제를 우측 상지부에 20분마다 도포 한 결과, 60분 후에는, CNP 젤 제제를 도포한 우측은 자각증 상으로서 화끈 거림이 가라앉 았고, 우측의 침윤, 인설, 홍 반이 좌측에 비 해 분명히 개선 됨.
소양감	도포 전 : 10 도포후 : 0	도포 전 : 10 도포후 : 1	도포 전 : 10 도포후 : 2	(유아)	도포 전 : 10 도포후 : 3
비재연기간	2 주간	7 일간	7 일간	2 주간 이상	2 일간

표 5

CNP 수용액 제제의 도포 전에 수행한 진단결과

피험자	피험자 6 (도 2)	피험자 7 (도 3)	피험자 8	피험자 9	피험자 10
증상예	증상예 2	증상예 7	증상예 8	증상예 3	증상예 4
성별	여자	여자	여자	여자	남자
연령	41 세	29 세	36 세	38 세	32 세

[0214]

발증 경위 와 경과	7 세때부터 발 증되었고, 소양 이 있는 습진이 반복되고 있으 며, 특히 안면 의 침윤성 홍반 은 급성증악되 기 쉽고, 합병 증으로서 안면 의 헤르페스 바 이러스 감염증 이 반복되고 있 음.	유소년기부터 발 증되었고, 약 반 년전부터 증악되 어 사지, 안면에 서 고도의 침윤 성 홍반의 보임.	유소년기부터 발 증되었고, 소양 이 있는 습진이 반복되고 있으며, 고도의 침윤, 홍반의 전 신에서 보이고, 가장 강한 스테 로이드 외용약을 바르지 않으면 침출 액이 나오 는 상태임.	생후 2개월부터 발증되었으며 전 신형의 소양이 있 는 습진이 반복되 고 있음.	소양이 있는 만 성 재발성 피부 염이 반복되고 있으며, 2년전 경부터 전신으로 확대됨.
가족력	없음		오빠 ; 아토피성 피부염	없음	어머니 ; 아토피성 피부염
기왕력	소아 천식	알레르기성 비염	소아 천식	기관지 천식	알레르기성 비염
스크래치 테스트	집먼지3+ 진드기3+	집먼지2+ 진드기2+ 오리새2+ 돼지풀1+	집먼지3+ 진드기3+ 삼나무3+ 오리새3+ 돼지풀2+	집먼지2+ 진드기3+	집먼지2+ 진드기2+ 삼나무2+ 오리새2+ 돼지풀1+
진단 소견	수면장해를 동 반한 강한 소양 성 침윤성 홍반, 태선화 병변, 홍반이 전신에서 확인 됨. 안면에서는 모세혈관의 확 장을 동반하며 강한 화끈거림 이 있는 침윤성 홍반이 증악을 반복하고 있음.	침윤성 홍반, 태 선화 병변, 홍반, 고도의 인 설, 가피의 부착, 다수의 소 파흔이 사지, 안 면에서 확인됨.	수면장해를 동반 한 소양을 동반 한 침윤성 홍반, 태선화 병변, 홍 반이 전신에서 확인됨.	침윤성 홍반, 태 선화 병변, 홍반, 고도의 인설, 가 피의 부착, 다수 의 소파흔이 전신 에서 확인됨. 습 진속발성 홍피증 상태임.	침윤성 홍반, 인 설, 소파흔이 전 신에서 확인됨.
도포부위 의 증상	안면의 피진은, 고도의 종창, 침윤 내지 태선 화를 동반한 홍 반, 구진, 미 란, 다수의 소파흔을 주체 로 함.	안면의 피진은, 태선화를 동반한 홍반, 구진, 미 란, 인설, 다수 의 소파흔을 주 체로 함.	안면 및 경부의 피진은, 고도의 침윤, 부종을 동 반한 홍반을 주 체로 함.	안면의 피진은, 태선화를 동반한 홍반, 구진, 미란, 인설, 다수 의 소파흔을 주체 로 함.	전완부의 피진은, 고도의 종창을 동반한 홍반, 인설, 소 파흔을 주체로 함.
스테로이 드 외용약 에 의한 효과	스테로이드 외 용요법으로 호 전되지 않음.	안면의 침윤성 홍반은 스테로이 드 외용요법에 의해 호전되어도 재발하기 쉬우며 증악경향이 있음.	안면 및 경부의 홍반, 침윤성 홍 반, 인설에 대해 서는, 스테로이 드 외용약의 효 과가 확인되지 않음.	아주 강한 스테로 이드 외용요법으 로도 호전되지 않 음.	스테로이드 외용 을 중지하면 전 신에서 조홍과 낙설이 나타나 홍피증 상태가 됨.
증상평가	최중증	중증	최중증	최중증	중증

표 6

CNP 수용액 제제에 의한 치료효과

피험자	피험자 6 (도 2)	피험자 7 (도 3)	피험자 8	피험자 9	피험자 10
증상예	증상예 2	증상예 7	증상예 8	증상예 3	증상예 4
성별	여자	여자	여자	여자	남자
연령	41 세	29 세	36 세	38 세	32 세
제형	CNP 수용액 제 제	CNP 수용액 제 제	CNP 수용액 제제	CNP 수용액 제제	CNP 수용액 제제
용량	100 µg/ml	100 µg/ml	100 µg/ml	100 µg/ml	100 µg/ml

투여 회수	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회	20분마다 3회
투여 일수	4 일간	4 일간	10 일간	4 일간	외래1일만
도포부위	안면 및 경부	안면	안면 및 경부	안면	없음
피부과학회 가이드 라인 에 의한 피 진증증도	도포 전:중증	도포 전:중증	도포 전:중증	도포 전:중증	도포 전:중증
도포후:경증	도포후:경증	도포후:중등증	도포후:경미	도포후:경미	
SCORAD 예 의한 피진부 위의 중증도 평가(도포 전)	홍반:3 부종/구진:2 침출액/가피:2 소파흔:1 태선화:3 진조:3 종합:14/18	홍반:3 부종/구진:3 침출액/가피:2 소파흔:2 태선화:2 진조:2 종합:14/18	홍반:3 부종/구진:3 침출액/가피:1 소파흔:2 태선화:3 진조:3 종합15/18	홍반:3 부종/구진:2 침출액/가피:2 소파흔:2 태선화:2 진조:2 종합14/18	홍반:3 부종/구진:2 침출액/가피:2 소파흔:2 태선화:2 진조:2 종합:13/18
SCORAD 예 의한 피진부 위의 중증도 평가(도포 후)	홍반:0 부종/구진:0 침출액/가피:0 소파흔:0 태선화:1 진조:1 종합:2/18	홍반:1 부종/구진:0 침출액/가피:1 소파흔:1 태선화:0 진조:1 종합:4/18	홍반:1 부종/구진:1 침출액/가피:1 소파흔:0 태선화:2 진조:1 종합:6/18	홍반:1 부종/구진:0 침출액/가피:0 소파흔:1 태선화:0 진조:1 종합3:/18	홍반:0 부종/구진:1 침출액/가피:0 소파흔:0 태선화:0 진조:1 종합:2/18
증상개선 상 황의 상세한 기술	100 µg/ml 의 CNP수용액 제제 를 1일 2회, 좌 우 양측 안면 및 경부에 도포 하고 나서 4일 후에는 홍반이 분명히 호전되 었고, 더욱이, 인설이 사라지 고 피부결이 곱 게 정돈됨.	100 µg/ml 의 CNP수용액 제제 를 도포하고 나서 4일째에는, 안면의 침윤성 홍 반, 태선화 병 변, 홍반, 고도 의 인설, 가피 의 부착, 다수 의 소파흔 모두 분명히 개선됨.	100 µg/ml 의 CNP수용액 제제 를 1일 2회, 양측 안면 및 경부에 도포한 결과 3일 후에는 홍 반과 침윤이 호 전되었고 미란도 경감됨.	100 µg/ml 의 CNP수용액 제제 를 도포한 지 4 일 후에는, 침윤 성 홍반, 태선화 병변, 홍반, 고 도의 인설, 가피 의 부착, 다수의 소파흔 모두 분 명히 개선됨.	100 µg/ml 의 CNP수용액 제제 를 20 분마다 3회 도포 한 결과, 60분 후 에는 우측 전완부 에서 자각증상으 로서 소양감이 호전되었고, 홍반도 분명히 개선되었 으며, 염증증상과 진조증상도 거의 소멸됨.
소양감	도포 전 : 10 도포 후 : 1	도포 전 : 10 도포 후 : 0	도포 전 : 중증 도포 후 : 4	도포 전 : 10 도포 후 : 0	도포 전 : 중증 도포 후 : 1
비재연기간	5일간	2주간 이상	5일간	2주간	2주간

실시예 6

표 3 내지 표 6에 정리한 CNP 겔 제제 및 CNP 수용액 제제의 시험예의 상세를 이하에 나타낸다.

CNP 겔 제제 시험예 1(증상예 1 ; 피험자 1 ; 표 3 및 표 4 참조):

예비시험:

증상예 1의 피험자의 안면 및 경부에는, 홍반, 침윤성 홍반, 인설이 관찰되었다. 이들 홍반, 침윤성 홍반, 인설에 대해서는 스테로이드 외용약에 의한 효과가 확인되지 않았다.

이에, 피험자의 우측의 안면 및 경부에만 본 발명의 CNP 겔 제제를 도포하고, 좌측에는 유효성분으로서의 CNP를 함유하지 않은 겔을 각각 1일 2회 도포하여 증상을 관찰했다. 이용한 CNP 겔 제제는, 실시예 2에서 얻어진 CNP 겔 제제(30µg/g)이다.

예비 시험 결과:

도포 후 10분만에, CNP 겔 제제를 도포한 우측은 자각증상으로서 화끈거림이 가라앉았고, 더욱이 30분 경과 후에는 홍반도 다소 호전되기 시작했다. 또한, CNP겔 제제의 도포에 의한 자극 증상은 전혀 없었다.

치료와 그 결과 :

상기 예비 시험의 소견으로부터 본 발명의 CNP겔 제제가 본 증상예에 대하여 유효하며, 또한 부작용이 없는 것으로 판단하고, 1 일 2회 좌우 양측의 안면 및 경부에 대한 도포를 시작하였다. 그 결과, 치료개시 4일 후에는

홍반이 분명히 호전되었고, 더욱이, 인설이 사라져 피부결이 곱게 정돈되고 촉감이 부드러워졌다. 또한, CNP겔 제제를 도포하기 전의 소양감을 10이라 했을 경우, 도포 후에는 소양감이 완전히 사라져 0이었다. 한편, 소양감은 시각통증등급(Visual analogue scale)법에 의해 평가하였다.

[0226] 그 후의 경과를 관찰한 바, 4일 내지 5일 정도 CNP겔 제제의 도포를 중지했을 경우에는, 경미한 홍반과 인설의 재발이 관찰되었으나, 급성으로 악화되지 않았고, 수일간 CNP겔 제제를 도포함으로써 증상은 호전되었으며 오래 끄는 일은 없었다. 또한, 생리 전의 증악에도 유효하였으며, 아침, 저녁 2회의 도포로 다음날 아침에는 증상이 호전되어, 염증증상이 약한 거의 정상이라 할 수 있는 상태까지 되었다.

[0227] CNP겔 제제 시험예 2(증상예 6 ; 피험자 2 ; 표 3 및 표 4 참조):

[0228] 치료와 그 결과 :

[0229] 증상예 6의 피험자는, 전신에서 수면장해를 동반한 소양을 수반하는 침윤성 홍반, 태선화 병변, 홍반이 확인되는 동시에, 안면에서도 고도의 인설, 강한 화끈거림이 있는 침윤성 홍반이 확인되었다. 더불어, 장기간에 걸친 스테로이드 외용 요법에 의한 것으로 생각되는 습진속발성 홍피증 상태에 있으며, 전신의 조홍과 낙설이 확인되었다. 안면의 피진의 중증도는, 고도의 침윤, 홍반, 다수의 소파흔을 주체로 하는 것이었다.

[0230] 이에, 좌우구분도포법에 의해, 우선 우측 안면에만 실시예 2에서 얻은 농도 30 μ g/g의 CNP겔 제제를 도포하고, 좌측 안면에는 겔만 도포하였다. 그 결과, CNP겔 제제를 도포한 직후에 우측에서 자각증상으로서 화끈거림이 가라앉았고, 더욱이 홍반도 호전되기 시작하였다. 또한, CNP겔 제제의 도포에 의한 자극 증상도 전혀 확인되지 않았다.

[0231] 이어서, 농도 30 μ g/g의 CNP겔 제제를 1일 2회, 양측 안면 및 경부에 도포하였다. 그 결과, 현저한 효과를 나타내었고, 3일후에는 홍반이 거의 사라졌으며, 더욱이 인설이 사라져 피부결이 곱게 정돈되었다.

[0232] 안면의 피진의 중증도는, 본 CNP겔 제제의 도포에 의해, 일본 피부과학회 가이드 라인에 의한 분류로 중증에서 경증으로까지 개선되었다. 또한, 본 CNP겔 제제의 도포에 의해, 소양감은 시각통증등급법으로 10에서 1로 개선되었다.

[0233] 그 후의 경과를 관찰한 바, 본 CNP겔 제제를 중지하고 3일째경부터 경도의 홍반이 재발하였으나, 더 이상 악화되지 않았다. 이 경우, 다시 본 CNP겔 제제의 도포를 개시하자, 3일 내지 4일째에는 이러한 증상이 보이지 않게 되었다.

[0234] CNP겔 제제 시험예 3(증상예 5 ; 피험자 3 ; 표 3 및 표 4 참조):

[0235] 치료와 그 결과 :

[0236] 본 시험에서는, 등에 있어서의 CNP겔 제제의 흡수성을 확인하는 것을 주된 시험 목적으로 하였다.

[0237] 증상예 5의 피험자는, 전신에서 중등증에서 중증까지의 홍반, 인설, 소파흔이 확인되며, 등의 피진의 중증도는, 고도의 종창, 부종을 동반한 홍반, 인설을 주체로 하는 것이었다.

[0238] 이에, 좌우구분도포법으로, 피험자의 등 좌측에만 실시예 2에서 얻은 농도 30 μ g/g의 CNP겔 제제를 20분마다 2회 도포하고, 등 우측에는 겔만 도포하였다. 그 결과, 45분 후에는 좌측에서 종창을 동반한 홍반이 분명히 개선되어, 경도의 홍반을 주체로 하는 경증으로 개선되었다. 표 4의 기재는, 이 때의 CNP겔 제제에 의한 치료효과를 평가한 것이다.

[0239] 또한, 등 피험자의 안면과 경부에, 좌우구분도포는 하지 않고, 상기 겔 제제(농도 30 μ g/g)를 1일 2회 3일간 도포하였다. 그 결과, 안면과 경부에 있어서의 홍반, 인설은 경도로 판정될 정도로 현저히 개선되었다. 즉, 안면과 경부가 일본 피부과학회 가이드 라인 분류로 중증에서 경증으로까지 개선되었다.

[0240] 이러한 시험결과로부터, 본 발명의 CNP겔 제제는, 상기한 바와 같이 안면, 경부, 전완부뿐만 아니라 등에 대해서도 양호한 경피흡수성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0241] CNP겔 제제 시험예 4(증상예 9 ; 피험자 4 ; 표 3 및 표 4 참조):

[0242] 치료와 그 결과 :

[0243] 증상예 9의 피험자는, 전신형으로 소양이 있는 습진이 반복되고 있는 여아이며, 전신에서 홍반, 구진, 인설, 다수의 소파흔이 확인되었다. 또한, 양측 전완부부에서 홍반, 구진, 인설, 다수의 소파흔이 확인되었다.

[0244] 이에, 우선, 우측 전완부에만 실시예 2에서 얻은 농도 30 $\mu\text{g}/\text{g}$ 의 CNP 젤 제제를 도포하였다. 도포는 20분마다 2회 수행하였다. 그 결과, 우측 팔꿈치의 낙설성 홍반, 침윤이 호전되었고, 전완부의 홍반, 구진, 인설도 개선되었다.

[0245] 본 증상예에서 특필해야 할 것은, 이와 같이 양호한 효과가 얻어지는 상태가, 외래진찰시에 2회 도포한 것만으로도 2주간 이상 지속되었다는 점이다. 본 시험결과, 인설이 사라지고 피부결이 곱게 정돈된 부드러운 피부가 되는 것이, 유아에게서도 확인되었다.

[0246] CNP 젤 제제 시험예 5(증상예 10 ; 피험자 5 ; 표 3 및 표 4 참조):

[0247] 치료와 그 결과 :

[0248] 증상예 10의 피험자는, 유소년기부터 발증되어, 소양이 있는 습진이 반복되고, 전신형으로 수면장애를 동반한 소양을 수반하는 침윤성 홍반, 태선화 병변, 인설이 확인되며, 오한을 동반하고, 습진속발성 홍피증으로 진단되는 증상예이다. 특히 상지부에서는 강한 화끈거림이 있는 침윤성 홍반이 난치성을 띠고 있었다. 양측 상지부의 피진은 고도의 종창, 침윤, 홍반, 미란을 주체로 한 것이며, 다수의 소파흔(搔爬痕)이 확인되었다.

[0249] 피험자에 대하여, 좌우구분도포법으로 우측 상지부에만 실시예 2에서 얻은 농도 30 $\mu\text{g}/\text{g}$ 의 CNP 젤 제제를 20분마다 도포하고, 좌측 상지부에는 젤만 도포하였다. 그 결과, 60분 후에는, CNP 젤 제제를 도포한 우측은 자각 증상으로서 화끈거림이 가라앉았고, 우측의 침윤, 인설, 홍반이 도포 전의 오른팔에 비해서도, 또한 CNP를 첨가하지 않은 젤제를 20분마다 3회 도포한 왼팔에 비해서도 분명히 개선되었다. 본 피험자에게 본 발명의 CNP 젤 제제를 적용했을 경우의 도면대용사진을 도 1에 나타내었다.

[0250] CNP 수용액 제제 시험예 1(증상예 2 ; 피험자 6 ; 표 5 및 표 6 참조):

[0251] 예비시험:

[0252] 증상예 2의 피험자는 안면의 피진이, 고도의 종창, 침윤 내지 태선화를 동반한 홍반, 구진, 미란, 다수의 소파흔을 주체로 하는 것이었다. 또한, 자각 증상으로서 화끈거림이 있었다. 또, 본 피험자는 헤르페스 바이러스 감염증이 반복하여 발증하는 경위가 있어, 타크로리무스 외용요법이 불가능한 증상예이다.

[0253] 시험예 1의 경우와 마찬가지로, 우선 피험자의 우측 안면에만 실시예 3에서 얻어진 농도 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 CNP 수용액 제제를 도포하고, 좌측에는 생리식염수용액만 도포하였다.

[0254] 예비 시험 결과:

[0255] 도포 후 10분 만에 CNP 수용액 제제를 도포한 우측 안면에서 화끈거림이 가라앉았고, 더욱이 30분 경과 후에는 우측 안면의 홍반도 다소 호전되기 시작하였다. 또한, CNP수용액제제의 도포에 의한 자극증상은 전혀 없었다. 화끈거림과 답답함이 호전되며 피부에 침투되는 느낌이 있어, 자각증상의 경감에 유효하다고 생각된다. 또한, 침윤과 홍반의 명확한 개선이 확인되었다.

[0256] 치료와 그 결과 :

[0257] 상기 예비 시험의 소견으로부터 본 발명의 CNP 수용액 제제가 본 증상예에 유효하며, 또한 부작용이 없는 것으로 판단하고, 1일 2회 좌우 양측 안면 및 경부에 대한 도포를 시작하였다. 그 결과, 4일 후에는 홍반이 분명히 호전되었으며, 더욱이 인설이 사라지고 피부결이 곱게 정돈되었다. 또한, CNP 수용액 제제를 도포하기 전의 소양감은 시각통증등급법으로 10이었지만, 도포 후에는 분명히 개선되어 그 값이 1이었다.

[0258] 그 후의 경과를 관찰한 바, 4일 내지 5일 정도 도포를 중지함에 따라 경도의 홍반이 재발하였으나, 더 이상 악화되지 않았다. 또한, 도포 중지에 의해 경도의 홍반이 재발된 것도, 3일 내지 4일간 투여를 재개하자 다시 개선되었다. 본 피험자에게 본 발명의 CNP 수용액 제제를 적용했을 경우의 도면대용사진을 도 2에 나타내었다.

[0259] 한편, 상기 피험자는 본 CNP 수용액 제제의 계속적인 도포에 의해 증상이 현저히 개선되어 화장도 가능해졌다. 또한, 본 시험을 통해, 타크로리무스 외용요법이 불가능한 헤르페스 바이러스 감염성 합병 환자에 대해서도 외용가능한 안전성과 유효성을 확인할 수 있었다.

[0260] 용량설정시험:

[0261] 본 피험자를 대상으로 용량설정시험을 수행하였다. CNP 농도가 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 인 CNP 수용액 제제는, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 인 경우에 비해 상처가 더디게 낫고 피부도 약간 거칠었다. CNP 농도가 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 인 CNP 수용액 제제는 여전히 자극은

없지만 효과가 배증되는 것은 아니었다.

[0262] CNP 수용액제제 시험예 2(증상예 7 ; 피험자 7 ; 표 5 및 표 6 참조):

치료와 그 결과 :

[0264] 증상예 7의 피험자는, 사지 및 안면에서 침윤성 홍반, 태선화 병변, 홍반, 고도의 인설, 가피의 부착, 다수의 소파흔이 확인되었으며, 안면의 피진은, 태선화를 동반한 홍반, 구진, 미란, 인설, 다수의 소파흔을 주체로 하는 것이었다.

[0265] 이에, 좌우구분도포법으로, 우선 우측 안면에만 실시예 3에서 얻은 농도 100 μ g/ml의 CNP 수용액 제제를 도포하고, 좌측 안면에는 생리식염수용액만 도포하였다.

[0266] 그 결과, 20분 후에는 우측 안면에서 자각 증상으로서 화끈거림이 가라앉았고, 홍반도 다소 호전되기 시작했다. 본 CNP 수용액 제제의 도포에 의한 자극 증상도 전혀 확인되지 않았다. 본 CNP 수용액 제제의 도포를 개시한지 4일 째에는, 안면의 침윤성 홍반, 태선화 병변, 홍반, 고도의 인설, 가피의 부착, 다수의 소파흔 모두 분명히 개선되었다. 본 CNP 수용액 제제의 도포에 의해, 소양감은 시각통증등급법으로 10에서 자각적으로는 소양감이 전혀 없는 0으로 개선되었다. 또한, 안면의 피진의 중증도는, 본 CNP 수용액 제제의 도포에 의해, 일본 피부과학회 가이드 라인에 의한 분류로, 중증에서 경증으로까지 개선되었다. 그 후에도 경과를 관찰하였는데, 본 CNP 수용액 제제의 투여 중지 후에도 홍반의 재발은 확인되지 않았다. 본 피험자에게 본 발명의 CNP 수용액 제제를 적용했을 경우의 도면대용사진을 도 3에 나타내었다.

[0267] CNP 수용액제제 시험예 3(증상예 8 ; 피험자 8 ; 표 5 및 표 6 참조):

치료와 그 결과 :

[0269] 증상예 8의 피험자는, 전신에서 수면장해를 동반한 소양을 동반한 침윤성 홍반, 태선화 병변, 홍반이 확인되며, 또한, 소양이 있는 습진의 반복에 의한 고도의 침윤, 홍반이 전신에서 확인되고, 가장 강한 스테로이드 외용약을 바르지 않으면 침출액이 나오는 상태였다.

[0270] 이에, 스테로이드 외용약으로도 효과가 확인되지 않는 안면 및 경부의 홍반, 침윤성 홍반, 인설에 대하여, 실시예 3에서 얻은 농도 100 μ g/ml의 CNP 수용액 제제를 도포하는 시험을 하였다. 도포 회수는 1일 2회로 하였다.

[0271] 좌우구분도포법으로, 우선 우측 안면 및 경부에만 CNP 수용액 제제를 20분 간격으로 2회 도포하고, 좌측에는 생리식염수용액만 도포하였다. 그 결과, 우측에서는 침윤과 홍반이 다소 호전되기 시작했다. 본 CNP 수용액 제제의 도포에 의한 자극 증상도 전혀 확인되지 않았다.

[0272] 계속해서, 1일 2회, 양측 안면 및 경부에 CNP 수용액 제제를 도포하였다. 그 결과, 3일 후에는 홍반과 침윤이 호전되고 미란도 경감되었다. 본 CNP 수용액 제제의 도포에 의해, 소양감이 경감되어 소양감은 시각통증등급법으로 10에서 4로 개선되었다. 도포를 시작한 지 3일 후의 피진의 중증도는, 가이드 라인 2005 기준으로 최중증에서 중등증으로까지 개선되었다. 그 후 다시 7일간 CNP 수용액 제제를 1일 2회 계속해서 도포한 바, 피진은 더욱 개선되어 중등도의 침윤성 홍반이 경도의 홍반으로까지 개선되었다.

[0273] CNP 수용액제제 시험예 4(증상예 3 ; 피험자 9 ; 표 5 및 표 6 참조):

치료와 그 결과 :

[0275] 증상예 3의 피험자는, 침윤성 홍반, 태선화 병변, 홍반, 고도의 인설, 가피의 부착, 다수의 소파흔이 전신에서 확인되었으며, 안면의 피진은, 태선화를 동반한 홍반, 구진, 미란, 인설, 다수의 소파흔을 주체로 하였다.

[0276] 피험자의 좌우 양측 안면에 농도 100 μ g/ml의 CNP 수용액 제제를 도포하였다. 그 결과, 10분 후에는 팽팽하게 당겨진 느낌의 자각 증상이 개선되었고, 더욱이 30분 경과 후에는 홍반도 호전되었으며, 닿았을 때 느낌도 부드러웠고, 피부결이 곱게 정돈되었다. 외용시의 자극 증상은 전혀 없었고, 미란이나 소파흔의 상피화에 대한 유효성도 확인되었다. 더욱이, 인설이 줄어들고, 피부결이 곱게 정돈되는 등의 개선 소견을 얻을 수 있었다. CNP 수용액 제제 100 μ g/ml의 도포 4일 후에는 침윤성 홍반, 태선화 병변, 홍반, 고도의 인설, 가피의 부착, 다수의 소파흔 모두 분명히 개선되었다. 도포 전의 소양감을 10이라 할 때 자각적으로는 전혀 소양감이 없는 0이라 하였다.

[0277] CNP 수용액 제제의 도포 후에 있어서의 안면 홍반의 중증도는 염증증상이 약하고, 건조 증상도 거의 보이지 않았으며, 「피부과학회 가이드 라인」에 의한 피진의 중증도 분류는 중증에서 경미로 현저히 개선되었다.

[0278] 이상의 소견으로부터 CNP 수용액 제제가 본 증상예에 대단히 유효한 것으로 판단되었다. 그 후의 경과 관찰에 있어서도, 본 제제의 투여를 중지한 후에도 홍반의 재발은 확인되지 않았다.

[0279] CNP 수용액제제 시험예 5(증상예 4 : 피험자 10 : 표 5 및 표 6 참조):

[0280] 치료와 그 결과 :

[0281] 본 시험에서는, 경피흡수성이 안면보다 떨어진다는 전완부에 있어서의 본 발명의 CNP 제제의 흡수성을 확인하는 것을 주된 시험 목적으로 하였다.

[0282] 증상예 4의 피험자는, 전신에서 중등도의 홍반, 인설, 소파흔이 확인되며, 전완부의 피진의 중증도는, 고도의 중창을 동반한 홍반, 인설, 소파흔을 주체으로 하는 것이었다.

[0283] 이에, 우측의 전완부에 농도 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 CNP 수용액 제제 $100\mu\text{l}$ 를 20분마다 3회 도포하고, 좌측 전완부에는 생리식염수용액만 도포하였다. 그 결과, 60분 후에는 CNP 수용액 제제를 도포한 우측 전완부의 자각증상으로서 소양감이 호전되고, 홍반도 분명히 개선되었으며, 염증증상과 건조증상도 거의 소멸되었다. 수용액 제제의 도포에 따른 자극증상도 전혀 없었다. 이와 같이, 본 발명의 CNP수용액 제제는, 전완부에 있어서의 본 증상예에 있어서도 현저한 효과를 나타내었다. 이는, 약제흡수율이 비교적 높은 안면 이외의 부위, 예컨대 전완부에 있어서의 질환에도 유효함을 나타내는 것이다. 전완부에 있어서의 피진은, CNP 수용액 제제의 투여에 의해, 일본 피부과학회 가이드 라인 분류로 중증에서 경미로까지 개선되었다. 또한, CNP 수용액 제제의 도포에 의해, 소양감은 시각통증등급법으로 10에서 1로 개선되었다.

[0284] 다음으로, CNP 젤 베이스 제제에 대해 시험하였다. 「겔 베이스 제제」는, 디포타슘 클리시리제이트, 알란토인, 염산페리독신, 크산탄고무 및 비타민E를 포함하지 않는다는 점에서 「겔 제제」와 다른 제제이다. 이러한 약효를 가질 가능성이 있는 성분을 배제한 제제로 CNP의 효과를 확인함으로써, CNP 자체의 약효라는 점이 보다 명확해진다.

0285] 실시예 7

1. CNP 젤 베이스 제제의 제조;

[0286] 젤의 조제는 다음과 같이 수행하였다.

[0287] 파라옥시안식향산메틸에스테르(상품명 : 맷킨스M, 우에노세이야쿠 제품) 0.1g, 페녹시에탄올 0.2g, 1,2 펜탄디올 3.0g을 동일 용기에 청량(稱量)하고, 이것을 $60\sim70^\circ\text{C}$ 로 용해하여 혼합 가마에 투입하였다. 더욱이 농축글리세린 6.0g을 투입하고, 카르복시비닐폴리머(상품명 : 카보풀 940, 루브리콜 · 어드밴스트 · 머티어리얼즈사 제품) 0.44g과 크산탄고무(상품명 : 켈트 롤T, CP KELCO사 제품) 0.08g의 혼합물을 첨가하여 패들(paddle) 15rpm으로 교반함으로써 충분히 분산시켰다. 다음으로 패들 15rpm으로 교반하면서 정제수 83.95g을 서서히 투입하고, 가마 온도를 $70\sim80^\circ\text{C}$, 패들 20rpm, 디스퍼(disper) 1,500~2,000rpm으로 교반 용해하였다. 디스퍼를 정지시켜 용해를 확인하고, 즉시 냉각을 개시하여 가마 온도가 40°C 부근이 되고 나서, ISP 재팬의 제품인 루브라겔 NP를 6.0g(글리세린 2.7g, 카르복시비닐폴리머 0.06g, 폴리아크릴산나트륨 0.018g, 물 3.222g) 첨가하여 패들 20rpm으로 균일하게 혼합하였으며, 수산화 칼륨 0.230g을 더욱 첨가하여 용액을 중화하고, 가마 온도가 25°C 에 도달한 시점에서 패들의 회전을 정지시켜 젤 베이스를 제작하였다.

[0288] 이어서, 주제(主劑)로서의 3mg의 인간 CNP-22(주식회사 웹티드 연구소 제품)를 3ml의 생리식염수에 용해하여 얻어진 농도 $1000\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 CNP 용액 1ml를 상기에서 얻어진 젤 베이스 19g에 균일하게 교반 혼합하여 $50\mu\text{g}/\text{g}$ 농도의 젤 베이스 제제를 제작하였다.

[0289] 마찬가지로, 상기 $1000\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도의 CNP용액 $600\mu\text{g}$ 을 $400\mu\text{l}$ 의 생리식염수로 희석하고, $600\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도로 조제하여, 이 용액 1ml를 상기에서 얻어진 젤 베이스 19g에 균일하게 교반하고 혼합하여 $30\mu\text{g}/\text{g}$ 농도의 젤 베이스 제제를 제작하였다.

0290] 실시예 8

2. 피험자의 진단;

[0291] 본 발명의 CNP 젤 베이스 제제의 투여에 앞서, 피험자에 대한 문진, 알레르겐에 대한 스크래치시험, 진단을 수행하였다. 표 7(피험자 11~15) 및 표 9(피험자 16~20)에, 이들 피험자에 대한 문진, 진단결과, 즉, 각 증상예에 있어서의 피험자의 성별, 연령, 발증경위와 경과, 가족력, 기왕력, 스크래치시험 결과, 진단 소견, 「가이드

라인 2005」에 근거한 증상의 평가를 나타낸다.

실시예 9

3. 피험자의 치료 효과;

본 발명의 CNP 젤 베이스 제제의 치료 효과를 표 8(피험자 11~15) 및 표 10(피험자 16~20)에 나타낸다. 표 8 및 표 10에 있어서 「소양감」이란, 시각통증등급법을 이용하여 평가한 소양감을 치료의 전과 후로 비교한 것이다. 마찬가지로, 「비재연기간」이란, 증상이 호전된 후에 본 발명의 제제에 의한 치료를 중단하여도 증상이 재연되지 않은 기간을 나타낸다. 한편, 객관적으로 평가하기 위하여, 모든 증상예에 대하여 CNP 제제를 도포하기 전과 후의 사진을 기록하였다. 그 중 일부 증상예의 사진을 도면에 나타내었다.

표 7 내지 표 10에 나타낸 바와 같이, 아토피성 피부염에 대하여, 본 발명의 CNP 젤 베이스 제제를 1일 2회, 2일~4일간 환부에 도포하는 것만으로 소양감이 거의 없어졌으며, 피부과학회 가이드 라인에 의한 외견적인 피진 중증도, 및 SCORAD법에 의한 외견적인 피진증증도 모두 현저한 개선이 확인되었다.

본 발명의 CNP 젤 베이스 제제는, $30\mu\text{g}/\text{g}$ 이든 $50\mu\text{g}/\text{g}$ 이든 거의 동등하게 유효하였으며, 남녀를 막론하고, 21세부터 39세에 걸친 폭넓은 연령층에서 효과를 나타내었다. 또한, 안면, 경부, 상지부의 어느 부위에서나 유효하였다. 더욱이, 집먼지와 진드기에 대한 면역반응성을 갖는 환자에서, 집먼지, 진드기, 삼나무, 오리새, 돼지풀의 모든 알레르겐에 대해 면역반응성을 갖는 환자에 이르기까지의 폭넓은 면역반응성을 갖는 환자 모두에 대하여 그 아토피성 피부염을 개선시켰다.

본 발명의 CNP 젤 베이스 제제는, 가족성의 알레르기 소인을 갖는 환자의 아토피성 피부염을 분명하게 개선시켰다. 또한, 본 발명의 CNP 젤 베이스 제제는, 유소년기에 발증하여 재발이 반복되어 온 피험자 11~피험자 18의 아토피성 피부염에 대해서도 그 증상을 분명히 개선시켰다. 더욱이, 본 발명의 CNP 젤 베이스 제제는, 재발이 반복되어 온 난치성 아토피성 피부염의 증상을 분명히 개선시켰다. 게다가, 스테로이드 의용요법으로도 호전되지 않는 아토피성 피부염에 대해서도, 본 발명의 CNP 젤 베이스 제제가 그 증상을 분명히 개선시켰다는 것은 놀라운 일이다. 더불어, 본 발명의 CNP 젤 베이스 제제의 도포를 중지한 후, 적어도 5일간, 길 경우에는 2주간 이상에 걸쳐 아토피성 피부염의 재연이 보이지 않았다는 것은, 특별한 가치가 있다.

한편, 본 발명의 CNP 젤 베이스 제제는, 디포타슘 글리시리제이트, 알란토인, 염산피리독신, 크산탄고무 및 비타민E를 포함하지 않는다는 점에서 「겔 제제」와 다른 제제이므로, 상기의 아토피성 피부염에 대한 치료 효과는, CNP차체의 약효라는 것이 보다 명확히 확인되었다.

표 7

CNP 젤 베이스 제제의 도포 전에 수행한 진단결과

피험자	피험자 11	피험자 12	피험자 13	피험자 14	피험자 15
증상예	-	-	-	-	-
성별	남자	여자	여자	여자	남자
연령	31 세	23 세	39 세	39 세	21 세
발증 경위와 경과	유소년기부터 발증되었고, 소양이 있는 습진이 반복되어 왔는데, 안면의 침윤성 홍반은 사회인이 되고 나서 나타나 재발이 반복되고 있음.	유소년기부터 발증되었고, 소양이 있는 습진이 반복되어 왔는데, 몇 년 정도 전부터 안면에도 나타나 재발이 반복되고 있음.	유소년기에 안면에서 발증되었고, 20세경부터 안면을 포함한 거의 전신으로 건조성 습진이 확대됨. 특히 안면은 화상을 입은 듯이 뜨겁고 열이 나며 새빨개지고, 까칠해지기도 하는 증세가 몇 년이나 반복되고 있음.	유소년기부터 발증되었고, 소양이 있는 습진이 반복되어 왔는데, 특히 경부의 침윤성 홍반은 소양이 강하여 항상 붕대를 감아 보호하고 있는 상태이고 난치성의 아토피성 탈모증도 합병된 상태임.	4 세부터 발증되었고 소양이 있는 습진이 반복되어 왔는데, 최근 안면, 경부의 홍반이 난치성을 띠게 됨.
가족력	자녀 아토피성 피부염	어머니 : 아토피성 피부염	어머니 ; 아토피성 피부염	아버지 ; 아토피성 피부염	어머니, 조모 ; 아토피성 피부염
기왕력		알레르기성 비염	알레르기성 비염, 기관지 천식	기관지 천식	알레르기성 비염

스크래치 테스트	집면지2+ 진드기3+ 삼나무2+ 오리새2+ 돼지풀1+	집면지2+ 진드기3+ 삼나무1+ 오리새3+ 돼지풀1+	집면지2+ 진드기2+ 삼나무1+	집면지2+ 진드기3+ 삼나무2+ 오리새2+ 돼지풀1+	집면지2+ 진드기3+ 삼나무2+ 오리새1+
진단 소견	안면에는, 고도의 종창/부종/침윤/태선화를 동반한 홍반, 구진의 다발, 고도의 인설, 가파의 부착, 소수포, 미란이 보임.	안면에서 중등증 까지의 홍반, 인설, 소수의 구진, 소파흔이 확인됨.	안면, 경부, 등에 침윤성 홍반, 태선화 병변, 홍반, 수면장해를 동반한 강한 소양이 있음.	태선화를 동반한 홍반, 고도의 인설, 가파의 부착, 미란이 안면, 경부, 발, 몸통부에서 보임.	안면, 경부에서 침윤성 홍반, 홍반, 인설, 태선화가 확인됨.
도포부위의 증상	안면의 피진은, 고도의 종창/부종/침윤/내지 태선화를 동반한 홍반, 가파의 부착, 소수포가 보임.	안면의 피진은, 홍반, 부종, 구진, 미란, 소파(搔爬)등을 주체로 함.	안면의 피진은, 태선화를 동반한 홍반, 인설을 주체로 함.	안면, 경부의 피진은, 침윤 또는 태선화를 동반한 홍반, 고도의 인설, 가파의 부착 등이 보임.	안면, 경부의 피진은, 태선화/침윤을 동반한 홍반임.
스테로이드 외용약에 의한 효과	스테로이드 외용요법으로는 외용의 중지에 따라 금방 재발함.	아주 강한 스테로이드 외용요법으로도 호전되지 않음.	스테로이드 외용요법으로는 외용의 중지에 따라 금방 재발하고, 특히 안면에서는 난치성을 나타냄.	스테로이드 외용요법으로는 외용의 중지에 따라 금방 재발함.	스테로이드 외용요법으로는 외용의 중지에 따라 금방 재발함.
증상평가	중증	중등증	중증	중증	중증

표 8

CNP 젤 베이스 제제에 의한 치료효과

피험자	피험자 11	피험자 12	피험자 13	피험자 14	피험자 15
증상예	-	-	-	-	-
성별	남자	여자	여자	여자	남자
연령	31 세	23 세	39 세	39 세	21 세
제형	CNP 젤 베이스 제제	CNP 젤 베이스 제제	CNP 젤 베이스 제제	CNP 젤 베이스 제제	CNP 젤 베이스 제제
용량	30 µg/g	30 µg/g	30 µg/g	30 µg/g	30 µg/g
투여 회수	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회
투여 일수	3 일간	3 일간	3 일간	3 일간	3 일간
도포부위	안면	안면	안면	안면 및 경부	안면 및 경부
피부과학회 가이드 라인 에 의한 피진 중증도	도포 전: 중증	도포 전: 중증	도포 전: 중증	도포 전: 중증	도포 전: 중증
도포후:경증	도포후:경미	도포후:경증	도포후:경증	도포후:경증	도포후:경증
SCORAD 에 의한 피진부위 의 중증도 평 가(도포 전) :2	홍반:3 부종/구진:3 침출액/가파 :2	홍반:3 부종/구진:2 침출액/가파:2	홍반:3 부종/구진:2 침출액/가파:1	홍반:2 부종/구진:2 침출액/가파:2	홍반:2 부종/구진:2 침출액/가파:1
소파흔:1	소파흔:2	소파흔:1	소파흔:2	소파흔:1	소파흔:1
태선화:2	태선화:1	태선화:3	태선화:2	태선화:2	태선화:2
건조:2	건조:2	건조:3	건조:3	건조:2	건조:2
종합:13/18	종합:12/18	종합13/18	종합13/18	종합:10/18	종합:10/18

SCORAD 에 의 한 피진부위 의 중증도 평 가(도포 후)	홍반:1	홍반:0	홍반:1	홍반:1	홍반:1
	부종/구진:0	부종/구진:0	부종/구진:0	부종/구진:0	부종/구진:0
	침출액/가피:1	침출액/가피:0	침출액/가피:0	침출액/가피:1	침출액/가피:0
	소파흔:0	소파흔:1	소파흔:0	소파흔:1	소파흔:0
	태선화:0	태선화:0	태선화:0	태선화:0	태선화:0
	건조:1	건조:1	건조:1	건조:1	건조:1
	종합:3/18	종합:2/18	종합:2/18	종합:4/18	종합:2/18
	증상개선 상 황의 상세한 기술	CNP 젤 베이스 제제 30 µg/g농 도를 안면에 1 일 2회 단순도 포한 바, 3일 후에는 홍반, 침윤, 소양 모 두 분명히 개선 되었고, 피부결 이 곱게 정돈됨.	CNP 젤 베이스 제제 30 µg/g농 도를 안면에 1일 1회 2회 단순 도포한 바, 3 일 후에는 홍 반, 침윤, 인 설, 소양 모두 분명히 개 선됨.	CNP 젤 베이스 제제 30 µg/g농 도를 안면에 1일 2회 단순도포한 바, 2일 후에는 홍반이 호전되고, 3일째 에 침윤, 소양 모두 분명히 개 선되었으며, 화 끈거림이 없어짐.	CNP 젤 베이스 제제 30 µg/g농 도를 안면에 1일 2회 단순도포한 바, 3일 후에 홍 반, 침윤, 소양 모두 분명히 개 선됨.
소양감	도포 전:10 도포후:0	도포 전:10 도포후:0	도포 전:10 도포후:1	도포 전:10 도포후:0	도포 전:10 도포후:1
비재연 기간	2주간	2주간	2주간 이상	5일간	2주간

표 9

CNP 젤 베이스 제제의 도포 전에 수행한 진단결과

피험자	피험자 16	피험자 17 (도 4)	피험자 18	피험자 19	피험자 20 (도 5)
증상예	-	-	-	-	-
성별	남자	여자	남자	여자	여자
연령	25 세	36 세	22 세	31 세	35 세
발증 경위 와 경과	유소년기부터 소 양이 있는 습진 이 반복되었고, 최근 몇 년간 정 신적인 스트레스 에 의해 증악되 었으며, 매일 스 테로이드를 외용 한 바, 전신의 조홍, 인설, 침 윤성 홍반이 나 타나게 됨.	유소년기부터 발 증되었고 환절기 나 땀에 의해 증 악됨. 여러 외용 제를 도포하여도 염증은 전혀 나아 지지 않고, 가려 워 잠을 잘 수 없 는 상태가 계속되 고, 봇기가 심하 여 팔을 구부릴 수 없다 함.	유소년기부터 발 증되었고, 처음 엔 몸통부만이었으 나 고등학생때부 터 급격히 증악 되어, 안면을 포 함한 거의 전신 으로 확대됨. 특 히 면지가 많은 곳에 가면 증악 된다고 함.	초등학교 저학 년때부터, 팔 꿈치, 오금에 땀에 의해 증악 되는 습진이 있 었으며 스테로 이드의 외용에 의해 일시적으 로는 호전되나 재발을 반복 함. 사회인이 된 2002년경부터 바빠지고 대인 관계의 스트레 스 등으로 인해 안면에도 홍반 이 나타남.	21 세때부터 약 근을 하게 되면 서 재발을 반복 하는 홍반이 나 타나 전신으로 확대됨.
가족력	아버지 ; 아토피성 피부염	아버지 ; 알레르기성 비염, 결막염	어머니 ; 아토피성 피부염	어머니 ; 기관지 천식	오빠 ; 기관지 천식
기왕력	알레르기성 비염	알레르기성 비염	알레르기성 비염, 기관지 천 식	알레르기성 비 염, 결막염	알레르기성 비염, 결막염
스크래치 테스트	집먼지3+ 진드기3+ 삼나무2+ 오리새3+ 돼지풀1+	집먼지2+ 진드기3+ 삼나무2+	집먼지2+ 진드기3+	집먼지3+ 진드기3+ 삼나무3+ 오리새1+ 돼지풀2+	집먼지3+ 진드기3+ 삼나무2+

진단 소견	침윤성 홍반, 태선화 병변, 홍반, 고도의 인설, 가피의 부착, 다수의 소파흔이 전신에서 확인됨. 습진속 발성 홍피증 상태에 있음.	태선화를 동반한 홍반, 침윤성 홍반, 고도의 인설, 가피의 부착, 미란이 전신에서 확인됨.	수면장해를 동반한 강한 소양이 있는 침윤성 홍반, 홍반, 소파흔이 얼굴이나 경부를 포함한 거의 전신에서 확인됨.	침윤성 홍반, 태선화 병변, 홍반, 다수의 소파흔이 전신에서 확인됨. 수면장해를 동반한 강한 소양이 있음.	침윤성 홍반, 태선화 병변, 홍반, 고도의 인설, 가피의 부착, 다수의 소파흔이 전신에서 확인됨.
도포부위의 증상	안면, 경부의 피진은, 고도의 종창/부종/침윤/내지 태선화를 동반한 홍반임.	안면, 경부, 사지의 피진은, 침윤내지 태선화를 동반한 홍반, 고도의 인설, 다수의 소파흔이 확인됨.	안면의 피진은, 태선화를 동반한 홍반, 미란, 인설, 다수의 소파흔을 주체로 함.	안면, 경부의 피진은, 고도의 종창/부종/침윤/홍반, 소수포, 미란으로 이루어짐.	상지부의 피진은, 고도의 종창/부종/침윤/홍반이 확인됨.
스테로이드 외용약에 의한 효과	스테로이드의 외용을 중지하면 전신의 조홍과 낙설이 나타나 홍피증 상태가 됨.	스테로이드 외용요법으로도 전혀 호전되지 않음.	스테로이드 외용요법으로는 외용의 중지에 따라 금방 재발함.	스테로이드의 외용을 중지하면 조홍과 낙설이 나타남.	스테로이드의 외용을 중지하면 조홍과 낙설이 나타남.
증상평가	최중증	최중증	최중증	중증	최중증

표 10

CNP 젤 베이스 제제에 의한 치료효과

[0304]

피험자	피험자 16	피험자17 (도4)	피험자18	피험자19	피험자20 (도5)
증상예	-	-	-	-	-
성별	남자	여자	남자	여자	여자
연령	25 세	36 세	22 세	31 세	35 세
제형	CNP 젤 베이스 제제	CNP 젤 베이스 제제	CNP 젤 베이스 제제	CNP 젤 베이스 제제	CNP 젤 베이스 제제
용량	30 µg/g	30 µg/g	50 µg/g	50 µg/g	50 µg/g
투여 회수	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회
투여 일수	3일간	2일간	3일간	2일간	4일간
도포부위	안면 및 경부	안면, 경부 및 상지부	안면	안면 및 경부	상완부
피부과학회 가이드 라인 에 의한 피진 증증도	도포 전: 중증	도포 전: 중증	도포 전: 중증	도포 전: 중증	도포 전: 중증
	도포후: 경증 경미 ~ 중등증	도포후: 경미 ~ 중등증	도포후: 경증	도포후: 경증	도포후: 경미
SCORAD 에 의 한 피진부위 의 중증도 평 가(도포 전)	홍반:3	홍반:3	홍반:3	홍반:3	홍반:3
	부종/구진:3	부종/구진:2	부종/구진:2	부종/구진:3	부종/구진:3
	침출액/가피:3	침출액/가피:3	침출액/가피:2	침출액/가피:3	침출액/가피:1
	소파흔:2	소파흔:3	소파흔:1	소파흔:2	소파흔:1
	태선화:3	태선화:3	태선화:3	태선화:2	태선화:1
	건조:3	건조:3	건조:3	건조:3	건조:3
	종합:17/18	종합:17/18	종합14/18	종합16/18	종합:12/18
	SCORAD 에 의 한 피진부위 의 중증도 평 가(도포 후)	홍반:1	홍반:1	홍반:1	홍반:0
	부종/구진:1	부종/구진:1	부종/구진:1	부종/구진:1	부종/구진:0
	침출액/가피:0	침출액/가피:1	침출액/가피:1	침출액/가피:1	침출액/가피:0
	소파흔:1	소파흔:2	소파흔:1	소파흔:0	소파흔:0
	태선화:1	태선화:1	태선화:1	태선화:0	태선화:0
	건조:1	건조:1	건조:2	건조:1	건조:1
	종합:5/18	종합:7/18	종합:7/18	종합4/18	종합:1/18

증상개선 상황의 상세한 기술	CNP 젤 베이스 제제 30 $\mu\text{g}/\text{g}$ 농도를 안면, 경부에 1일 2회 단순도포한 바, 2, 3일 후에 옥신우신한느낌이 없어지고, 홍반, 침윤, 소양 모두 분명히 개선됨.	CNP 젤 베이스 제제 30 $\mu\text{g}/\text{g}$ 농도를 안면, 경부, 상지부에 1일 2회 단순도포한 바, 2일 후에는 홍반, 침윤, 인설, 소양 모두 분명히 개선되어 잡을 잘 수 있게 됨.	CNP 젤 베이스 제제 50 $\mu\text{g}/\text{g}$ 농도를 1일 2회 단순도포한 바, 다음날에는 건조, 소양 모두 분명히 개선됨. 2일 후에는 홍반이 호전되고, 3일째에는 인설이 조금 남는 정도로 개선됨.	CNP 젤 베이스 제제 50 $\mu\text{g}/\text{g}$ 농도를 1일 2회 단순도포한 바, 2일 후에는 홍반의 호전되고, 소양이 없어짐. 건조와 홍반의 약간 남음.	CNP 젤 베이스 제제 50 $\mu\text{g}/\text{g}$ 농도를 1일 2회 단순도포한 바, 3일 후에는 홍반의 현저히 호전되었고, 4일째에는 피부결이 곱게 정돈됨.
소양감	도포 전:10 도포 후:2	도포 전:10 도포 후:2	도포 전:10 도포 후:3	도포 전:10 도포 후:0	도포 전:10 도포 후:0
비재연기간	7일간	5일간	5일간	5일간	7일간

[0305] 실시예 10

1. CNP 연고제제의 제조;

[0306] 연고제의 조제는 주제(主劑)로서의 3mg의 인간 CNP-22(주식회사 웹티드 연구소 제품)를 3ml의 생리식염수에 용해하여 얻어진 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도의 CNP 용액 1ml을 9g의 일본약국방의 백색 바셀린에 고속 교반으로 균일하게 혼합하여 교반함으로써 100 $\mu\text{g}/\text{g}$ 농도로 조정하였다.

[0307] 마찬가지로, 상기 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도의 CNP 용액 500 μl 을 500 μl 의 생리식염수로 희석하여 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도로 조제하고, 이 용액 1ml을 9g의 일본약국방의 백색 바셀린에 고속 교반으로 균일하게 혼합하여 교반함으로써, 50 $\mu\text{g}/\text{g}$ 농도로 조정하였다.

[0308] 또한, 상기 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도의 CNP 용액 300 μl 을 700 μl 의 생리식염수로 희석하여 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도로 조제하고, 이 용액 1ml을 9g의 일본약국방의 백색 바셀린에 고속 교반으로 균일하게 혼합하여 교반함으로써, 30 $\mu\text{g}/\text{g}$ 농도로 조정하였다.

[0309] 실시예 11

2. 피험자의 진단;

[0310] *본 발명의 CNP 연고제제의 투여에 앞서, 피험자에 대한 문진, 알레르겐에 대한 스크래치시험, 진단을 수행했다. 표 11(피험자 21~25), 표 13(피험자 26~30) 및 표 15(피험자 31~35)에, 이들 피험자에 대한 문진, 진단결과, 즉, 각 증상예에 있어서의 피험자의 성별, 연령, 발증경위와 경과, 가족력, 기왕력, 스크래치 시험결과, 진단소견, 「가이드 라인 2005」에 근거한 증상의 평가를 나타낸다.

[0311] 실시예 12

3. 피험자의 치료 효과;

[0312] 본 발명에 따른 연고제의 치료 효과를 표 12(피험자 21~25), 표 14(피험자 26~30) 및 표 16(피험자 31~35)에 나타낸다. 표 12, 표 14 및 표 16에 있어서, 「소양감」이란, 시각통증등급법을 이용하여 평가한 소양감을 치료의 전과 후로 비교한 것이다. 마찬가지로, 「비재연기간」이란, 증상이 호전된 후에 본 발명의 제제에 의한 치료를 중단하여도 증상이 재연되지 않은 기간을 나타낸다.

[0313] 표 11 내지 표 16에 나타낸 바와 같이, 아토피성 피부염에 대하여, 본 발명의 CNP 연고제제를 1일 2회, 2일~3일 간 환부에 도포하는 것만으로 소양감이 거의 없어졌고, 피부과학회 가이드 라인에 의한 외관적인 피진중증도, 및 SCORAD법에 의한 외관적인 피진중증도 모두 분명한 개선이 확인되었다. 한편, 객관적으로 평가하기 위하여, 모든 증상예에 대하여 CNP 제제를 도포하기 전과 후의 사진을 기록했다. 그 중 일부 증상예의 사진을 도면에 나타내었다.

[0314] 본 발명의 CNP연고제제는, 30 $\mu\text{g}/\text{g}$ 이든 50 $\mu\text{g}/\text{g}$ 이든 100 $\mu\text{g}/\text{g}$ 과 거의 동등하게 유효하였으며, 남녀를 막론하고, 3세부터 56세에 이르는 폭넓은 연령층에서 효과를 나타내었다. 또한, 안면, 경부, 등, 상지의 어느 부위에서나 유효했다. 더욱이, 집먼지와 진드기와 오리새에 대한 면역반응성을 갖는 환자에서 집먼지, 진드기, 삼나무, 오

리새, 돼지풀의 모든 알레르겐에 대하여 면역반응성을 갖는 환자에 이르는 폭넓은 면역반응성을 갖는 환자 모두에 대하여 그 아토피성 피부염을 개선시켰다.

[0318] 본 발명의 CNP 연고제제는, 가족성 알레르기 소인을 갖는 환자의 아토피성 피부염을 분명히 개선하였다. 또한, 본 발명의 CNP 연고제제는, 유소년기에 발증하여 재발이 반복되어 온 아토피성 피부염에 대해서도, 그 증상을 분명히 개선시켰다. 더욱이, 본 발명의 CNP 연고제제는, 재발이 반복되어 온 난치성의 아토피성 피부염의 증상을 분명히 개선시켰다. 게다가, 스테로이드 외용요법으로도 호전되지 않는 아토피성 피부염에 대해서도, 본 발명의 CNP 연고제제가 그 증상을 분명히 개선시켰다는 것은 놀라운 일이다. 더불어, 본 발명의 CNP 연고제제의 도포를 중지한 후 적어도 5일간, 길 경우에는 2주간 이상에 걸쳐 아토피성 피부염의 재연이 보이지 않았다는 점은 특별한 가치가 있다.

[0319] 한편, 본 발명의 CNP 연고제제는, CNP 이외에 약효를 나타낼 가능성이 있는 성분을 전혀 포함하지 않으므로, 상기 아토피성 피부염에 대한 치료 효과는, CNP 자체의 약효라는 것이 보다 명확히 확인되었다.

표 11

CNP 연고제제의 도포 전에 수행한 진단결과

피험자	피험자 21	피험자 22	피험자 23 (도 7)	피험자 24	피험자 25
증상예	-	-	-	-	-
성별	여자	남자	여자	여자	남자
연령	21세	21세	28세	33세	39세
발증 경위 와 경과	유소년기부터 발 증되었고, 건조 한 계절에 증상 이 악화되며, 안 면, 경부, 상지 부, 몸통부를 중 심으로 소양이 있는 홍반이나 나타나 스테로이드 외용약을 발라도 재발이 반복되고 있음.	생후 3개월부터 발증되어 주로 사지에서 습진이 나타났지만, 4년 전에 천식이 심 해졌으며 3년 전 부터는 시험이나 가족관계의 스트 레스 등으로 인 해 피부염이 급 격히 확대되어 증악됨.	중학생 때부터 안 면에서 발증되었 고, 땀에 의해 증 악되는 소양이 있 는 습진이 팔꿈 치, 등 등에서 반 복되고 있었는데, 3년 전부터는 스 테로이드를 외용 하여도 항상 홍반 이 나타나게 됨.	유소년기부터 발 증되어, 소양이 반 복되어 왔는데 사회인이 되고 나서 특히 안면, 경부에 침윤성 홍반이 나타났을 뿐 아니라 전신 으로 확대되었고 가려워 잘 수 없 다고 함.	17 세경부터 안면 에 습진이 나타났 고, 겨울에 증악 되는 건조성 피부 염이 반복되고 있 음. 계속 피부과 에서 통원치료를 받아 왔으나, 장 기간에 걸친 스테 로이드 외용요법 에 대해서도 난치 성을 보임.
가족력	어머니 ; 아토피성피부염	여동생 · 아버지 ; 아토피성피부염 어머니 ; 알레르 기성 비염,	오빠 ; 아토피성피부염, 알레르기성 비염,	어머니, 남동생 ; 아토피성피부염	자녀 아토피성피부염
기왕력	알레르기성 비염 알레르기성 결막 염	기관지 천식	알레르기성 비염, 기관지 천식	알레르기성 비염, 결막염	기관지 천식, 알 레르기성 비염,
스크래치 테스트	집먼지1+ 진드기1+ 삼나무2+ 오리새2+	집먼지2+ 진드기3+ 삼나무2+ 오리새2+ 돼지풀2+	집먼지2+ 진드기2+ 삼나무2+ 오리새3+ 돼지풀2+	집먼지2+ 진드기2+ 삼나무1+ 오리새1+ 돼지풀1+	집먼지3+ 진드기3+ 삼나무2+ 오리새2+
진단 소견	침윤성 홍반, 홍 반, 고도의 인설, 가파의 부 착, 다수의 소파 흔이 전신에서 확인되며, 특히 안면, 경부에서 현저함.	침윤성 홍반, 홍 반, 고도의 인설, 가파의 부 착, 부종이 거의 전신에서 보이며 탈모를 동반함.	수면장해를 동반 한 강한 소양이 있는 침윤성 홍반, 홍반, 소파 흔이 안면, 경부, 사지, 등에서 확 인됨.	강한 소양성 침 윤성 홍반, 홍반 이 얼굴, 경부 및 몸통부에서 확인됨.	수면장해를 동반 한 강한 소양을 동반한 침윤성 홍 반, 태선화 병변, 홍반이 전신에서 확인됨.
도포부위의 증상	안면, 경부의 피 진은, 침윤을 동 반한 홍반, 인설, 가파를 주 체로 함.	안면, 경부의 피 진은, 침윤, 태 선화를 동반한 홍반을 주체로 함.	안면, 경부의 피 진은, 고도의 침 윤성 홍반, 인설, 다수의 소파흔을 주체로 함.	안면, 경부의 피 진은, 고도의 침 윤을 동반한 홍 반을 주체로 함.	안면, 경부의 피 진은, 침윤, 태선 화를 동반한 홍반 을 주체로 함.

스테로이드 외용약에 의한 효과	스테로이드 외용 요법으로는 외용의 중지에 따라 금방 재발하기 때문에, 비스테로이드계 외용제를 도포하였으나 더욱 증악됨.	스테로이드 외용 요법으로는 전혀 조절이 불가능함.	안면의 홍반, 침윤성 홍반에는 스테로이드 외용약으로 충분한 효과가 얻어지지 않음.	스테로이드 외용 요법으로는 외용의 중지에 따라 금방 재발함.	태선화 병변, 침윤성 홍반에는 스테로이드 외용약으로 충분한 효과가 얻어지지 않음.
증상평가	중증	최증증	중증	중증	증증

표 12

CNP 연고제제에 의한 치료효과

피험자	피험자 21	피험자 22	피험자 23 (도 7)	피험자 24	피험자 25
증상예	-	-	-	-	-
성별	여자	남자	여자	여자	남자
연령	21세	21세	28세	33세	39세
제형	CNP 연고제제	CNP 연고제제	CNP 연고제제	CNP 연고제제	CNP 연고제제
용량	30 µg/g	50 µg/g	50 µg/g	50 µg/g	50 µg/g
투여 회수	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회
투여 일수	2일간	2일간	3일간	2일간	3일간
도포부위	안면 및 경부	안면 및 경부	안면 및 경부	안면 및 경부	안면 및 경부
피부과학회 가이드 라인에 의한 피진증증도	도포 전:중증	도포 전:중증	도포 전:중증	도포 전:중증	도포 전:중증
도포후:경증	도포후:경증	도포후:경증	도포후:경증	도포후:경증	도포후:경증
SCORAD에 의한 피진부위의 중증도 평가(도포 전)	홍반:3 부종/구진:2 침출액/가피:3 소파흔:2 태선화:2 건조:3 종합:15/18	홍반:3 부종/구진:1 침출액/가피:2 소파흔:1 태선화:2 건조:3 종합:12/18	홍반:3 부종/구진:2 침출액/가피:3 소파흔:2 태선화:2 건조:3 종합:15/18	홍반:3 부종/구진:2 침출액/가피:2 소파흔:1 태선화:2 건조:2 종합:12/18	홍반:2 부종/구진:1 침출액/가피:1 소파흔:1 태선화:2 건조:3 종합:10/18
SCORAD에 의한 피진부위의 중증도 평가(도포 후)	홍반:1 부종/구진:1 침출액/가피:1 소파흔:1 태선화:1 건조:1 종합:6/18	홍반:1 부종/구진:0 침출액/가피:1 소파흔:1 태선화:1 건조:1 종합:5/18	홍반:1 부종/구진:1 침출액/가피:1 소파흔:0 태선화:1 건조:1 종합:5/18	홍반:1 부종/구진:1 침출액/가피:0 소파흔:0 태선화:1 건조:1 종합:4/18	홍반:1 부종/구진:0 침출액/가피:0 소파흔:0 태선화:1 건조:1 종합:3/18
증상개선 상황의 상세한 기술	안면에 1일 2회 CNP 30 µg/g 함유 연고제제를 단순 도포한 바, 2일 후에는 홍반, 침윤, 소양 모두 분명히 개선됨.	안면, 경부에 1일 2회 단순도포한 바, 3일 후에는 홍반, 침윤, 소양 모두 분명히 개선됨.	안면, 경부에 1일 2회 단순도포한 바, 3일 후에는 홍반, 소파흔, 침윤, 소양 모두 분명히 개선됨.	안면, 경부에 1일 2회 단순도포한 바, 2일 후에는 홍반, 침윤, 소양 모두 분명히 개선됨.	안면, 경부에 1일 2회 단순도포한 바, 3일 후에는 홍반, 침윤, 소양 모두 분명히 개선됨.
소양감	도포 전:10 도포 후:0	도포 전:10 도포 후:1	도포 전:10 도포 후:0	도포 전:10 도포 후:0	도포 전:10 도포 후:0
비재연 기간	5일간	7일간	7일간	10일간	2주간

표 13

[0322]

CNP 연고제제의 도포 전에 수행한 진단결과

피험자	피험자 26	피험자 27 (도 10)	피험자 28 (도 11)	피험자 29 (도 8)	피험자 30 (도 9)
증상예	-	-	-	-	-
성별	여자	여자	여자	남자	남자
연령	32세	3세	22세	44세	36세
발증 경위 와 경과	20 세부터 안면 에 홍반이 나타 나기 시작하였 고, 등, 사지에 는 땀으로 증악 하는 홍반, 구 진이 나타나 재 발이 반복됨.	생후 2개월부터 발증되었고, 전신 에서 홍반이 확인 됨. 특히 안면은 항상 쥐어뜯고 있 어 소파흔으로 가 득해지는 경우가 있음.	유소년기부터 발 증되었으며, 소 양이 있는 습진 이 반복되어 매 일 스테로이드를 외용한 바, 전신 의 조홍, 인설, 침윤성 홍반이 나타나게 됨. 난 치성 탈모증이 합병됨.	10년 전부터 직 책이 무거워지면 서 스트레스로 인해 소양이 있 는 만성 재발성 피부염이 반복되 게 됨.	유소년기부터 발 증되어, 소양이 있는 습진이 반 복되어 왔는데, 10년 전부터 스 테로이드를 매일 외용한 바, 전신 의 조홍, 인설, 침윤성 홍반이 나타나게 됨.
가족력	오빠 ; 아토피성 피부 염	아버지 ; 아토피성 피부염 오빠 ; 아토피성 피부염	어머니 ; 알레르기성 비염	자녀 아토피성 피부염	
기왕력	알레르기성 비 염, 결막염		알레르기성 비염	알레르기성 비염	알레르기성 비염
스크래치 테스트	집먼지2+ 진드기2+ 삼나무2+ 오리새3+ 돼지풀2+	집먼지1+ 진드기2+ 난백2+	집먼지2+ 진드기3+ 삼나무3+	집먼지1+ 진드기3+ 삼나무1+ 돼지풀1+	집먼지2+ 진드기1+ 삼나무2+ 오리새1+
진단 소견	얼굴, 경부는 침윤성 홍반, 종창으로 이루 어지고, 사지 및 몸통부에서 홍반, 인설, 가 피의 부착, 다수 의 소파흔이 전신 에서 확인됨. 습 진속발성 홍피증 상태에 있음.	침윤성 홍반, 태 선화 병변, 홍반, 고도의 인설, 가 피의 부착, 다수 의 소파흔이 전신 에서 확인됨. 습 진속발성 홍피증 상태에 있음.	침윤성 홍반, 태 선화 병변, 홍반, 고도의 인 설, 가피의 부착 이 전신에서 확 인됨. 습진속발 성 홍피증 상태 에 있음.	침윤성 홍반, 태 선화 병변, 홍반, 가피의 부 착, 다수의 소파 흔이 몸통부에서 확인됨.	침윤성 홍반, 태 선화 병변, 홍반, 고도의 인 설, 가피의 부착, 다 수의 소파흔이 전신에서 확인됨. 습진속 발성 홍피증 상 태에 있음.
도포부위 의 증상	안면, 경부의 피진은, 종창을 동반한 홍반을 주체로 함.	안면의 피진은, 침윤/고도의 인설, 가피의 부 착, 미란, 다수의 소파흔(搔爬痕)으 로 이루어짐.	안면, 경부의 피 진은, 종창을 동 반한 침윤성 홍 반을 주체로 함.	등의 피진은, 침 윤/태선화를 동 반한 홍반, 인설, 가피의 부 착을 동반하는 국면을 형성함.	안면, 상지부의 피진은, 고도의 종창, 침윤을 동 반한 홍반을 주 체로 함.
스테로이 드 외용약 에 의한 효과	스테로이드 외 용요법으로는 외용의 중지에 따라 금방 재발 함.	스테로이드의 외 용을 중지하면, 전신의 조홍과 낙 설이 나타나 홍피 증 상태가 됨.	아주 강한 스테 로이드 외용요법 으로도 호전되지 않음.	아주 강한 스테 로이드 외용요법 으로는 금방 재 발함.	스테로이드 외용 요법으로도 호전 되지 않음.
증상평가	중증	최중증	최중증	중증	최중증

표 14

CNP 연고제제에 의한 치료효과

피험자	피험자 26	피험자 27 (도 10)	피험자 28 (도 11)	피험자 29 (도 8)	피험자 30 (도 9)
증상예	-	-	-	-	-
성별	여자	여자	여자	남자	남자
연령	32세	3세	22세	44세	36세

[0323]

제형	CNP 연고제제	CNP 연고제제	CNP 연고제제	CNP 연고제제	CNP 연고제제
용량	30 µg/g	50 µg/g	50 µg/g	50 µg/g	50 µg/g
투여 회수	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회
투여 일수	2일간	3일간	3일간	3일간	2일간
도포부위	안면 및 경부	안면	안면, 경부, 두부	경부 및 등	안면 및 상지부
피부과학회 가이드 라인에 의한 피진증증도	도포 전: 중증	도포 전: 중증	도포 전: 중증	도포 전: 중증	도포 전: 중증
SCORAD 에 의한 피진부위의 중증도 평가(도포 전)	도포후: 경증	도포후: 경증	도포후: 경미	도포후: 경증	도포후: 경증
	홍반: 3	홍반: 3	홍반: 3	홍반: 3	홍반: 3
	부종/구진: 2	부종/구진: 2	부종/구진: 3	부종/구진: 2	부종/구진: 3
	침출액/가피: 1	침출액/가피: 3	침출액/가피: 3	침출액/가피: 3	침출액/가피: 3
	소파흔: 1	소파흔: 3	소파흔: 2	소파흔: 2	소파흔: 3
	태선화: 1	태선화: 2	태선화: 2	태선화: 3	태선화: 3
	건조: 2	건조: 3	건조: 3	건조: 3	건조: 3
	종합: 10/18	종합: 16/18	종합: 16/18	종합: 16/18	종합: 18/18
	SCORAD 에 의한 피진부위의 중증도 평가(도포 후)	홍반: 1	홍반: 1	홍반: 0	홍반: 1
	부종/구진: 1	부종/구진: 1	부종/구진: 0	부종/구진: 1	부종/구진: 0
	침출액/가피: 1	침출액/가피: 1	침출액/가피: 1	침출액/가피: 1	침출액/가피: 1
	소파흔: 0	소파흔: 1	소파흔: 0	소파흔: 1	소파흔: 1
	태선화: 0	태선화: 1	태선화: 0	태선화: 1	태선화: 1
	건조: 1	건조: 1	건조: 1	건조: 1	건조: 1
	종합: 4/18	종합: 6/18	종합: 2/18	종합: 6/18	종합: 5/18
증상개선 상황의 상세한 기술	안면, 경부에 1일 2회 단순도포한 바, 2일 후에 홍반, 소양 모두 개선됨.	안면에 1일 2회 단순도포한 바, 3일 후에는 홍반, 침윤, 인설, 소양 모두 분명히 개선됨.	안면, 경부, 두부에 1일 2회 단순도포한 바, 7일 후에는 홍반, 침윤, 소양 모두 개선되었고 탈모부에서 현저한 발모가 확인됨.	경부, 등에 1일 2회 단순도포한 바, 3일 후에는 태선화, 홍반, 침윤, 인설, 소양 모두 분명히 개선됨.	안면, 상지부에 1일 2회 단순도포한 바, 2일 후에는 홍반, 소파흔, 침윤, 소양 모두 분명히 개선됨.
소양감	도포 전: 10 도포 후: 2	도포 전: 10 도포 후: 1	도포 전: 10 도포 후: 1	도포 전: 10 도포 후: 1	도포 전: 10 도포 후: 1
비재연기간	5일간	2주간	2주간	2주간 이상	5일간

표 15

CNP 연고제제의 도포 전에 수행한 진단결과

피험자	피험자 31	피험자 32	피험자 33	피험자 34	피험자 35
증상예	-	-	-	-	-
성별	여자	여자	여자	남자	남자
연령	38세	24세	56세	36세	25세
발증 경위와 경과	유소년기부터 발증하였고, 7년전 출산을 계기로 증상이 악화되었으며 안면, 상지부, 몸통부를 중심으로 소양이 있는 홍반이 나타나 스테로이드 외용약을 볼라도 재발이 반복됨.	유치원때부터 소양이 있는 만성 재발성 피부염이 반복되었으며 강한 스테로이드 연고를 외용하여 습진속발성 홍피증상태이며 백내장 수술을 하였을 뿐 아니라, 망막박리도 6회 일어나 안암을 낮추는 점안을 하고 있음.	몇 년전부터 안면에 화끈거림을 동반한 조홍, 홍반, 인설이 나타나 재발이 반복되고 있음.	유소년기부터 발증되어 소양이 있는 습진이 반복되어 왔으며, 4년전부터 매일 스테로이드를 외용한 바, 전신의 조홍, 인설, 침윤성 홍반이 나타나게 됨.	생후 2개월에 아토피성피부염으로 진단받은 이래 계속해서 피부과 통원치료를 받아 왔으나 2년전부터 증악 되었고, 장기간에 걸친 스테로이드 외용요법에 의한 것으로 생각되는 습진속발성 홍피증 상태에 있음.

가족력	자녀 아토피성 피부염	아버지 · 어머니 ; 알레르기성 비염, 여동생 ; 아토피성 피부염		형 ; 아토피성 피부염, 기관지 천식	어머니 ; 아토피성 피부염
기왕력	알레르기성 비염, 알레르기성 결막 염	알레르기성 비염	알레르기성 비염	알레르기성 비염	소아천식, 알레르 기성 비염, 알레 르기성 결막염
스크래치 테스트	집먼지2+ 진드기2+ 삼나무1+ 오리새2+ 돼지풀2+	집먼지3+ 진드기3+ 삼나무3+ 오리새1+ 돼지풀2+	집먼지1+ 진드기2+ 오리새1+	집먼지2+ 진드기3+ 삼나무1+ 오리새3+ 돼지풀1+	집먼지2+ 진드기3+ 오리새2+
진단 소견	수면장해를 동반 한 소양이 있는 침윤성 홍반, 홍 반이 거의 전신에 서 확인됨.	침윤성 홍반, 태 선화 병변, 홍반, 고도의 인설, 가 피의 부착, 다수 의 소파흔이 전신 에서 확인됨. 습진 속발성 홍피증 상 태에 있음.	침윤성 홍반, 태 선화 병변, 홍반, 고도의 인 설, 가피의 부착, 다수의 소 파흔이 사지, 안 면에서 확인됨.	침윤성 홍반, 태 선화 병변, 홍반, 고도의 인 설, 가피의 부착, 다수의 소 파흔이 전신에서 확인됨. 습진속 발성 홍피증 상 태에 있음.	수면장해를 동반 한 강한 소양, 침 윤성 홍반, 태선 화 병변, 홍반이 전신에서 확인되 며, 안면에서도 고도의 인설, 침 윤성 홍반, 가피 의 부착, 다수의 소파흔이 확인됨.
도포부위 의 증상	안면의 피진은, 고도의 침윤, 부 종을 동반한 홍반 을 주체로 함.	안면의 피진은, 고도의 종창/ 부종/침윤/ 내지 태선화를 동반한 홍반, 고도의 인 설, 가피의 부착, 소수포, 미란, 다 수의 소파흔(搔爬 痕)이 보임.	안면의 피진은, 홍반, 미란, 가 피, 소파흔을 주 체로 함.	안면의 피진은, 태선화를 동반한 홍반, 미란, 인 설, 다수의 소파 흔을 주체로 함.	안면의 피진은, 고도의 침윤, 가 피, 다수의 소파 흔을 주체로 함.
스테로이 드 외용약 에 의한 효과	안면 및 상지부, 몸통부의 홍반, 침윤성 홍반, 인 설에 대하여, 스 테로이드 외용약 의 효과는 충분하 지 않으며 난치성 을 나타냄.	스테로이드 외용 을 중지하면, 전 신의 조홍과 낙설 이 나타나 홍피증 상태가 됨.	안면의 침윤성 홍반은 스테로이 드 외용요법으로 일시적으로 호전 되나 즉시 재발 되며 증상은 중 악경향을 보임.	아주 강한 스테 로이드 외용요법 으로도 호전되지 않음.	스테로이드 외용 요법에 의한 것으 로 생각되는 습진 속발성 홍피증 상태에 있음.
증상평가	중증	최중증	중등증	최중증	최중증

표 16

CNP 연고제제에 의한 치료효과

피험자	피험자 31	피험자 32	피험자 33	피험자 34	피험자 35
증상예	-	-	-	-	-
성별	여자	여자	여자	남자	남자
연령	38세	24세	56세	36세	25세
제형	CNP 연고제제	CNP 연고제제	CNP 연고제제	CNP 연고제제	CNP 연고제제
용량	100 µg/g	100 µg/g	100 µg/g	100 µg/g	100 µg/g
투여 회수	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회
투여 일수	3일간	3일간	3일간	3일간	3일간
도포부위	안면	안면	안면	안면 및 경부	안면
피부과학회 가이드 라인 에 의한 피 진증정도	도포 전: 중등증	도포 전: 중증	도포 전: 중증	도포 전: 중증	도포 전: 중증
	도포 후:경미	도포 후:중등증	도포 후:경증	도포 후:경증	도포 후:경증

SCORAD 의 한 피 진 부 위 의 중 증 도 평 가 (도 포 전)	홍반:2	홍반:3	홍반:3	홍반:2	홍반:2
	부종/구진:2	부종/구진:2	부종/구진:2	부종/구진:1	부종/구진:2
	침출액/가피:1	침출액/가피:3	침출액/가피:3	침출액/가피:2	침출액/가피:3
	소파흔:1	소파흔:3	소파흔:1	소파흔:2	소파흔:3
	태선화:1	태선화:3	태선화:1	태선화:3	태선화:2
	건조:1	건조:3	건조:1	건조:3	건조:2
	종합:8/18	종합:17/18	종합11/18	종합13/18	종합:14/18
	SCORAD 의 한 피 진 부 위 의 중 증 도 평 가 (도 포 후)	홍반:0	홍반:1	홍반:0	홍반:1
	부종/구진:0	부종/구진:1	부종/구진:0	부종/구진:0	부종/구진:1
	침출액/가피:0	침출액/가피:1	침출액/가피:0	침출액/가피:1	침출액/가피:1
	소파흔:1	소파흔:1	소파흔:0	소파흔:0	소파흔:1
	태선화:0	태선화:2	태선화:0	태선화:1	태선화:1
	건조:0	건조:2	건조:1	건조:1	건조:1
	종합:1/18	종합:8/18	종합:1/18	종합:4/18	종합:6/18
증상개선 상황의 상세한 기술	안면에 1일 2회 단순도포한 바, 3일 후에 홍반, 침윤 모두 현저히 개선되었으며, 지난 20년 중 가장 좋아졌다 함.	안면에 1일 2회 단순도포한 바, 3일 후에는 홍반, 침윤, 인설, 소양 모두 분명히 개선됨.	안면에 1일 2회 단순도포한 바, 3일 후에는 홍반, 침윤, 가피, 소양, 화끈거림 모두 현저히 개선됨.	안면, 경부에 1일 2회 단순도포한 바, 3일 후에는 홍반, 침윤, 인설, 소양 모두 분명히 개선됨.	안면에 1일 2회 단순도포한 바, 3일 후에는 홍반, 침윤, 인설, 소양 모두 분명히 개선됨.
소양감	도포 전:10 도포 후:2	도포 전:10 도포 후:1	도포 전:10 도포 후:0	도포 전:10 도포 후:1	도포 전:10 도포 후:1
비재현기간	10일간	7일간	2주간	2주간 이상	5일간

[0326] CNP 젤제, CNP 수용액 제제, CNP 젤 베이스 제제 및 CNP 연고제제에 의한 치료결과의 총괄:

[0327] 상기의 증상에 시험으로부터 이하의 사항이 명백해졌다.

[0328] CNP를 함유하는 피부외용 조성물을 투여함으로써, 고도의 종창/부종/침윤 내지 태선화를 동반한 홍반, 구진, 인설을 분명히 개선하거나, 혹은 건조 및 경도의 홍반, 인설 등을 주체로 하는 경증 내지 염증증상이 약한 건조증상이 주체인 경미한 피진으로 개선할 수 있었다. 특히, CNP를 함유하는 피부외용 조성물을 투여함으로써, 치료에 고심하고, 사회생활에도 지장을 초래하는 성인 안면의 조홍, 침윤, 인설 내지 태선, 화끈거림을 전혀 자극증상이 없는 상태로 극적으로 개선할 수 있었다. 그 밖에도, 상지부, 등 등 다른 부위에서도 현저한 개선이 확인되었으며, 또한 성인뿐만 아니라 유아에 있어서도 같은 효과가 확인되었다. 이러한 CNP를 함유하는 피부외용 조성물은, CNP 젤제, CNP 수용액 제제, CNP 젤 베이스 제제, CNP 연고제제 중 어느 것이어도 거의 동등한 치료효과를 나타내었다.

[0329] CNP를 함유하는 피부외용 조성물의 이러한 효과의 발현은, 도포 후 10분 정도만에 자각적으로 화끈거림이 가라앉고, 30 분 경과 후 정도부터 타각적으로 홍반, 침윤의 호전이 확인되었다. 더욱이, 3일 내지 4일 도포를 계속하자, 홍반, 침윤이 분명히 호전되고, 피부결이 곱게 정돈된 거의 정상에 가까운 피부가 되었다. 이는 중증의 아토피성피부염에 있어서 대단한 복음일 것이다.

[0330] 또한, CNP를 함유하는 피부 외용 조성물을 투여함으로써, 혈관확장과 염증성 홍반이 개선된 것이 더모스코피 (Dermoscopy)에 의한 피부 진피 상층의 소견으로부터 확인되었다. 더욱이, CNP를 함유하는 피부 외용 조성물을 투여함으로써, 피부표면의 살결이 곱게 정돈되고, 인설이 줄어들며, 피부촉감이 부드러워짐이 확인되었다. 이러한 소견은 더모스코피에 의한 피부진피 상층의 소견을 통해서도 확인되었다. 피부표면의 살결이 곱게 정돈되고, 인설이 줄어들며, 피부촉감이 부드러워지는 것은, 건조 및 장벽기능의 저하를 보완하며, 염증의 채연을 예방함에 있어서 중요하다. 이러한 효과는, 건선에서도 확인되며, 인설이 사라지고, 침윤이 호전되었음이 확인되었다. CNP 도포에 의한 국소자극 증상 및 전신의 부작용은 전혀 확인되지 않았다. 주사에 있어서도 CNP의 도포에 의해 모세혈관 확장과 홍반의 개선이 확인되었다.

[0331] 이러한 치료 효과는, 도포중지 후에도 5일에서 2주간 정도 양호한 피부증상이 지속되었다. 또한, 그 후, 설령 홍반이 재발한다 해도 도포 전과 같이 악화되는 일은 없었고, 경도였으며 안정적인 상태가 지속될 수 있는 것으로

로 확인되었다. 이는, 종래의 치료법인 스테로이드의 외용으로는 전혀 얻을 수 없었던 것으로, 특별한 가치가 있는 것이다. 또한, 재발했을 경우에도, 피진에 재도포함으로써, 첫 회보다 적은 도포 회수로 다시 경증 내지 경미한 피진으로 이끌 수 있음이 확인되었다.

[0332] 본래 아토피성 피부염의 치료의 목표는, 환자를 다음과 같은 상태로 도달시키는 데에 있다.

[0333] (1) 증상이 없을 것. 혹은 있다 하여도 경미하여 일상생활에 지장이 없고, 약품요법도 그다지 필요로 하지 않을 것.

[0334] (2) 경미 내지 경도의 증상은 지속되나 급성으로 악화될 가능성이 낮으며, 만일 악화되어도 오래 끌지 않을 것.

[0335] 상기의 증상에 시험으로부터, 본 발명의 CNP를 함유하는 피부외용 조성물은, 환자를 이러한 상태로 도달시킬 수 있다는 것이 명확히 확인되었다.

[0336] 다음으로, BNP를 함유하는 피부외용 조성물에 대해 시험을 실시하였다.

실시예 13

[0338] 1. BNP 젤 베이스 제제의 제조 ;

[0339] BNP 젤 베이스 제제는 다음과 같이 하여 조제하였다.

[0340] 파라옥시안식향산메틸에스테르(상품명 : 맷킨스M, 우에노세이야쿠 제품) 0.1g, 페녹시에탄올 0.2g, 1,2-펜탄디올 3.0g을 동일 용기에 칭량하고, 이것을 60~70°C에서 용해하여 혼합 가마에 투입하였다. 더욱이 농축글리세린 6.0g을 투입하고, 카르복시비닐폴리머(상품명 : 카보폴 940, 루브리콜·어드밴스트·머티어리얼즈사 제품) 0.44g과 크산탄고무(상품명 : 켈트 롤T, 대(大) CP 켈코사 제품) 0.08g의 혼합물을 첨가하여 패들 15rpm으로 교반함으로써 충분히 분산시켰다. 이어서 패들 15rpm으로 교반하면서 정제수 83.95g를 서서히 투입하고, 가마 온도를 70~80°C, 패들 20rpm, 디스퍼 1,500~2,000rpm으로 교반하여 용해하였다. 디스퍼는 정지시켜 용해를 확인하고, 즉시 냉각을 개시하여 가마 온도가 40°C 부근이 되도록 하고 나서, ISP재팬 제품인 루브라젤 NP6.0g(글리세린 2.7g, 카르복시비닐폴리머 0.06g, 폴리아크릴산나트륨 0.018g, 물 3.222g)을 첨가하여 패들 20rpm으로 균일하게 혼합하고, 더욱이 수산화 칼륨 0.230g을 첨가하여 용액을 중화하며, 가마 온도가 25°C에 도달한 시점에서 패들의 회전을 정지시켜 젤 베이스를 제작하였다.

[0341] 다음으로, 주제로서의 3mg의 인간 BNP-32(주식회사 웹티드 연구소 제품)를 3ml의 생리식염수에 용해하여 얻어진 1000 μ g/ml의 농도의 BNP용액 1ml을 상기에서 얻어진 젤 베이스 19g에 균일하게 교반하고 혼합하여 50 μ g/g 농도의 젤 베이스 제제를 제작했다.

[0342] 마찬가지로, 상기 1000 μ g/ml 농도의 BNP용액 600 μ l을 400 μ l의 생리식염수로 희석하여 600 μ g/ml 농도로 조제하고, 이 용액 1ml을 상기에서 얻어진 젤 베이스 19g에 균일하게 교반 혼합하여 30 μ g/g 농도의 젤 베이스 제제를 제작하였다.

실시예 14

[0344] 2. BNP 수용액 제제의 제조;

[0345] 주제로서의 3mg의 인간 BNP-32(주식회사 웹티드 연구소 제품)를 3ml의 생리식염수에 용해하여 얻어진 용액 1.0ml에 생리식염수 19ml로 희석하여 BNP 농도 50 μ g/ml의 수용액 제제를 조제했다.

*실시예 15

[0347] 3. 피험자의 진단;

[0348] 피험자의 진단, 증상의 평가, 외용 요법의 선택, 시험 방법 및 피부의 관찰은 실시예 1의 방법과 마찬가지로 수행하였다.

[0349] 또한, 실시예 1의 방법과 마찬가지로 본 발명의 BNP 젤 베이스 제제 또는 BNP 수용액 제제의 투여에 앞서, 피험자에 대한 문진, 알레르겐에 대한 스크래치시험, 진단을 실시하였다. 표 17(피험자 36~40) 및 표 19(피험자 41~45)는, 이들 피험자에 대한 문진, 진단 결과, 즉, 각 증상예에 있어서의 피험자의 성별, 연령, 발증 경위와 경과, 가족력, 기왕력, 스크래치시험 결과, 진단 소견, 「가이드 라인 2005」에 근거한 증상의 평가를 나타낸다.

[0350] 실시예 16

4. 피험자의 치료 효과;

본 발명의 BNP 젤 베이스 제제 또는 BNP 수용액 제제의 치료효과를 표 18(피험자 36~40) 및 표 20(피험자 41~45)에 나타낸다. 표 18 및 표 20에 있어서, 「소양감」이란, 시각통증등급법을 이용해 평가한 소양감을 치료의 전과 후로 비교한 것이다. 마찬가지로, 「비재연기간」이란, 증상이 호전된 후에 본 발명의 제제에 의한 치료를 중단하여도 증상이 재연되지 않은 기간을 나타낸다. 한편, 객관적으로 평가하기 위하여, 모든 증상에 대해 BNP제제를 도포하기 전과 후의 사진을 기록하였다. 그 중 일부 증상에의 사진을 도면에 나타내었다.

표 17

BNP 젤 베이스 제제 또는 BNP 수용액 제제의 도포 전에 수행한 진단결과

피험자	피험자 36	피험자 37	피험자 38	피험자 39	피험자 40(도 14)
증상예	증상예 7	증상예 6	증상예 2	증상예 3	증상예 5
성별	여자	여자	남자	남자	여자
연령	32세	22세	31세	21세	36세
발증 경위와 경과	20 세 정도 까지는 기관지 천식이 심했는데, 20 세부터는 주로 안면의 홍반으로 고생하고 있음.	생후 얼마 지나지 않아 발증되었고, 스테로이드를 계속 외용해 왔지만, 중학생이 되고 나서 증상이 악화됨. 중지하자 스테로이드의 리바운드로 바로 재발하여 더욱 중증화됨.	유소년기부터 아토피성 피부염이 보였으며, 최근 들어 특히 안면에 침윤성 홍반이 나타나 난치성을 띨.	유소년기부터 발증되었고, 3년 전 대학입학 후 증악되어 얼굴에서도 습진이 나타나게 됨.	유소년기부터 발증되어 시판 스테로이드 연고를 외용하여 왔으나 전혀 진정되지 않고 있으며 가려워서 잘 수가 없음.
가족력	자녀 아토피성 피부염	숙부 알레르기성 비염	어머니 ; 알레르기성 비염	아버지 ; 기관지 천식	아버지 ; 아토피성 피부염, 알레르기성 비염
기왕력	알레르기성 비염, 결막염	알레르기성 비염	알레르기성 비염	기관지 천식	알레르기성 비염
스크래치 테스트	집먼지3+ 진드기3+ 삼나무2+ 오리새2+ 돼지풀1+	집먼지2 진드기2+ 삼나무1+ 오리새2+ 돼지풀1+	집먼지1+ 진드기3+ 삼나무3+	집먼지2+ 진드기3+ 삼나무2+ 오리새3+ 돼지풀2+	집먼지2+ 진드기3+ 삼나무2+
진단 소견	침윤성 홍반, 부종, 홍반이 얼굴과 경부에서 나타나며, 사지에는 구진, 홍반이 파종되어 있음.	부종, 침윤성 홍반, 홍반, 인설, 다수의 소파흔이 전신에서 확인됨. 습진속 발성 홍피증 상태에 있음.	침윤성 홍반, 홍반, 인설이 얼굴, 경부 및 몸통부에서 확인됨.	침윤성 홍반, 홍반, 다수의 구진, 가피의 부착, 소파흔이 안면, 사지 등에서 확인됨.	침윤성 홍반, 홍반, 부종, 인설, 가피의 부착, 다수의 소파흔이 안면, 경부, 사지, 몸통부에서 확인됨.
도포부위의 증상	안면, 경부의 피진은, 고도의 침윤, 홍반, 종창을 주체로 함.	안면, 경부의 피진은, 고도의 부종, 침윤, 홍반, 미란, 인설, 다수의 소파흔을 주체로 함.	안면, 경부의 피진은, 고도의 침윤, 홍반, 인설을 주체로 함.	안면의 피진은, 침윤성 홍반, 다수의 구진, 소파흔을 주체로 함.	안면, 경부의 피진은, 부종을 동반한 홍반, 미란, 인설, 다수의 소파흔을 주체로 함.
스테로이드 외용약에 의한 효과	스테로이드 외용요법으로는 외용의 증지에 따라 금방 재발함.	스테로이드 외용요법으로도 증상을 개선할 수 없음.	스테로이드 외용요법으로는 외용의 증지에 따라 금방 재발함.	스테로이드 외용요법으로는 외용의 증지에 따라 금방 재발함.	스테로이드 외용요법으로는 증상이 호전되지 않음.
증상평가	증증	최증증	증증	증증	최증증

표 18

BNP 겔 베이스 제제 또는 BNP 수용액 제제에 의한 치료효과

[0354]

피험자	피험자 36	피험자 37	피험자 38	피험자 39	피험자 40 (도 14)
증상예	증상예 7	증상예 6	증상예 2	증상예 3	증상예 5
성별	여자	여자	남자	남자	여자
연령	32세	22세	31세	21세	36세
제형	BNP 겔 베이스 제제	BNP 겔 베이스 제제	BNP 겔 베이스 제제	BNP 겔 베이스 제제	BNP 겔 베이스 제제
용량	30 µg/g	30 µg/g	50 µg/g	50 µg/g	50 µg/g
투여 회수	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회
투여 일수	3일간	5일간	3일간	3일간	2일간
도포부위	안면	안면 및 경부	안면	안면	안면 및 경부
피부과학회 가이드 라 인에 의한 피진증증도	도포 전:중증	도포 전:중증	도포 전:중증	도포 전:중증	도포 전:중증
SCORAD 에 의한 피진 부위의 중 증도 평가 (도포 전)	도포 후:경미	도포 후:경증	도포 후:경미	도포 후:경증	도포 후:경증
	홍반:3	홍반:3	홍반:3	홍반:3	홍반:3
	부종/구진:3	부종/구진:3	부종/구진:2	부종/구진:2	부종/구진:3
	침출액/가피:1	침출액/가피:2	침출액/가피:2	침출액/가피:2	침출액/가피:1
	소파흔:1	소파흔:2	소파흔:2	소파흔:2	소파흔:2
	태선화:1	태선화:2	태선화:1	태선화:1	태선화:2
	건조:2	건조:3	건조:2	건조:2	건조:3
	종합:11/18	종합:15/18	종합12/18	종합12/18	종합:14/18
SCORAD 에 의한 피진 부위의 중 증도 평가 (도포 후)	홍반:1	홍반:1	홍반:1	홍반:1	홍반:1
	부종/구진:0	부종/구진:1	부종/구진:0	부종/구진:1	부종/구진:1
	침출액/가피:0	침출액/가피:1	침출액/가피:0	침출액/가피:1	침출액/가피:0
	소파흔:0	소파흔:0	소파흔:0	소파흔:0	소파흔:0
	태선화:0	태선화:0	태선화:0	태선화:0	태선화:0
	건조:0	건조:1	건조:1	건조:1	건조:1
	종합:1/18	종합:4/18	종합:2/18	종합4/18	종합:3/18
증상개선 상황의 상 세한 기술	30 µg/g 농도 의 BNP 겔 베이 스 제제를 단순 도포한 바, 2, 3일 만에 홍반, 부종, 건조, 소 양 모두 분명히 개선됨.	30 µg/g 농도 의 BNP 겔 베이 스 제제를 안면, 경부에 1일 2회 단순도포한 바, 5일 후에는 부종, 홍반, 소 파흔, 침윤, 인 설, 화끈거림, 소양 모두 분명 히 개선됨.	50 µg/g 농도 의 BNP 겔 베이 스 제제를 안면 에 1일 2회 단순 도포한 바, 3일 후에는 홍반, 침 윤, 화끈거림, 소양 모두 분명 히 개선됨. 염증 증상이 약한 건 조증상을 주체로 함.	50 µg/g 농도 의 BNP 겔 베이 스 제제를 안면 에 1일 2회 단순 도포한 바, 3일 후에는 홍반, 침 윤, 소양 모두 분명히 개선됨.	50 g/g 농도의 BNP 겔 베이스 제제를 1일 2회 단순도포한 바, 1일만에 미란이 개선되고, 2일 후에는 홍반, 침 윤, 소파흔, 소양 모두 분명히 개 선됨.
소양감	도포 전:10 도포 후:0	도포 전:10 도포 후:2	도포 전:10 도포 후:0	도포 전:10 도포 후:3	도포 전:10 도포 후:1
비재연기간	10일간	5일간	2주간	2주간	7일간

표 19

BNP 겔 베이스 제제 또는 BNP 수용액 제제의 도포 전에 수행한 진단결과

[0355]

피험자	피험자 41 (도 12)	피험자 42 (도 13)	피험자 43 (도 15)	피험자 44	피험자 45
증상예	증상예 1	증상예 4	증상예 8	증상예 9	증상예 10
성별	여자	남자	남자	남자	여자
연령	11세	23세	21세	28세	48세

발증 경위 와 경과	유소년기부터 발증되었고, 건 조나, 환절기에 증악하는 습진 이 반복되고 있 음. 최근들어 홍피증으로 발 전함.	3세경부터 발증되 었고, 작년에 이 직한 후 증악됨. 특히 안면의 홍반 은 난치성을 보임.	작년, 가을경부 터 증악되어 안 면을 포함한 신 체에서 습진이 나타나며 가려워 서 잘 수 없다 함.	초등학생때부터 발증되었고, 최근 에는 주로 안면에 난치성, 재발성의 홍반이 눈에 띄게 됨.	생후 3개월부터 발증되었고, 환 절기에 증악됨. 최근들어 바빠짐 에 따라 피진이 증악되었고, 홍 피증 상태에 있 음.
가족력	어머니;아토피 성 피부염		어머니 ;알레르 기성 비염	아버지;기관지 천 식	오빠;아토피성 피부염
기왕력	알레르기성 비 염	기관지 천식		알레르기성 비염	알레르기성 비염
스크래치 테스트	집먼지2+ 진드기3+ 삼나무2+ 오리새2+ 돼지풀1+	집먼지2+ 진드기3+ 삼나무2+ 오리새2+ 돼지풀1+	집먼지3+ 진드기3+ 삼나무2+ 오리새2+ 돼지풀3+	집먼지1+ 진드기1+ 삼나무1+ 오리새2+ 돼지풀3+	집먼지3+ 진드기3+ 삼나무2+ 오리새3+
진단 소견	부종, 침윤성 홍반, 홍반, 고 도의 인설, 다 수의 소파흔이 전신에서 확인 됨. 습진속발성 홍피증 상태에 있음.	침윤성 홍반, 홍 반, 부종, 인설, 가피의 부착이 사 지, 몸통부, 경부, 안면에서 확인됨.	몸에 태선화를 동반한 침윤성 홍반, 홍반, 다 수의 구진, 소파 흔이 보이며, 안 면에서도 침윤성 홍반, 홍반, 다 수의 구진이 확 인됨.	침윤성 홍반, 홍 반, 부종, 인설, 다수의 소파흔이 사지, 신체, 경부, 안면에서 확인됨.	오한을 동반한 조홍, 부종, 침 윤성 홍반이 거 의 전신에서 확 인됨.
도포부위 의 증상	경부의 피진은, 고도의 부종, 침윤, 홍반, 미 란, 인설, 다수 의 소파흔을 주 체로 함.	상지부의 피진은 침윤성 홍반, 홍 반, 구진, 인설, 가피로 이루어짐.	안면의 피진은, 침윤성 홍반, 다 수의 구진, 인설, 소파흔을 주체로 함.	안면의 피진은 침 윤, 홍반, 고도의 인설, 가피로 이 루어짐.	안면, 경부, 사 지의 피진은, 고 도의 종창, 조홍, 부종으로 이루어짐.
스테로이 드 외용약 에 의한 효과	스테로이드 외 용요법으로도 증상을 개선할 수 없음.	스테로이드 외용 요법으로도 증상 을 억제할 수 없 음.	스테로이드 외용 요법으로는 외용 의 중지에 따라 금방 재발함.	스테로이드의 외 용으로는 금방 재 발함.	장기간에 걸친 스테로이드의 외 용 및 과잉도포 에 의한 부작용 으로 홍피증 상 태에 있음.
증상평가	최중증	최중증	최중증	중증	최중증

표 20

BNP 겔 베이스 제제 또는 BNP 수용액 제제에 의한 치료효과

피험자	피험자 41 (도 12)	피험자 42 (도 13)	피험자 43 (도 15)	피험자 44	피험자 45
증상예	증상예 1	증상예 4	증상예 8	증상예 9	증상예 10
성별	여자	남자	남자	남자	여자
연령	11 세	23 세	21 세	28 세	48 세
제형	BNP 겔 베이스 제제	BNP 겔 베이스 제제	BNP 수용액 제제	BNP 수용액 제제	BNP 수용액 제제
용량	50 μ g/g	50 μ g/g	50 μ g/ml	50 μ g/ml	50 μ g/ml
투여 회수	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회
투여 일수	5일간	5일간	5일간	1일간	3일간
도포부위	경부	상지	안면	안면 및 경부	안면 및 경부
피부과학회 가이드 라 인에 의한 피진증증도	도포 전: 중증	도포 전: 중증	도포 전:중증	도포 전:중증	도포 전:중증
	도포후:경증	도포후:경증	도포후:경증	도포후:경미	도포후:중등증

SCORAD 에 의한 피진 부위의 중 증도 평가 (도포 전)	홍반:3 부종/구진:3	홍반:2 부종/구진:2	홍반:3 부종/구진:2	홍반:3 부종/구진:2	홍반:3 부종/구진:3
	침출 액/가피:3 소파흔:3 태선화:3 건조:2 종합:17/18	침출 액/ 가피:2 소파흔:2 태선화:2 건조:3 종합:13/18	침출 액/가피:2 소파흔:1 태선화:2 건조:2 종합12/18	침출 액/가피:3 소파흔:2 태선화:2 건조:2 종합14/18	침출 액/가피:3 소파흔:2 태선화:3 건조:3 종합:17/18
	홍반:1 부종/구진:1 침출 액/가피:1 소파흔:1 태선화:1 건조:1 종합:6/18	홍반:1 부종/구진:0 침출 액/ 가피:1 소파흔:0 태선화:0 건조:1 종합:3/18	홍반:1 부종/구진:0 침출 액/가피1 소파흔:0 태선화:0 건조:1 종합:3/18	홍반:1 부종/구진:0 침출 액/가피:0 소파흔:0 태선화:0 건조:1 종합2/18	홍반:2 부종/구진:1 침출 액/가피:2 소파흔:1 태선화:1 건조:2 종합:9/18
	50 μ g/g 농도 의 BNP 젤 베이 스 제제를 경부 에 1일 2회 단순 도포한 바, 5일 후에는 부종, 홍 반, 소파흔, 침 윤, 인설, 화끈거 림, 소양 모두 분명히 개선됨. 건조 및 경도의 홍반, 인설을 주 체로 함.	50 μ g/g 농도 의 BNP 젤 베 이스 제제를 1일 2회 단순 도포한 바, 3 일 후에는 피 부가 약간 건 조하였으나, 홍반, 침윤 및 소양이 분명히 개선됨.	50 μ g/ml 농도 의 BNP의 생리식 염수용액을 1일 2회 단순도포한 바, 2일 후에는 홍반, 침윤, 인 설, 소양 모두 분명히 개선됨.	50 μ g/ml 농도 의 BNP의 생리식 염수용액을 1일 2회 단순도포한 바, 다음날에는 홍반, 소양, 건 조 모두 분명히 개선됨.	50 μ g/ml 농도 의 BNP의 생리식 염수 용액을 1일 2회 단순도포한 바, 1일 만에 총 창, 홍반, 소양 감, 당김이 상당 히 개선되어 편 해졌으며, 3 일 후에는 침윤성 홍반, 총창, 소 파흔, 소양 모두 분명히 개선되었 으나, 아직 인설, 건조는 남 아 있음.
	소양감 도포 전:10 도포 후:2	도포 전:10 도포 후:1	도포 전:10 도포 후:3	도포 전:10 도포 후:0	도포 전:10 도포 후:1
	비재연 기 간	5일간	2주간	10일간	7일간
					5일간

실시예 17

이하, 표 17 내지 표 20에 정리한 BNP 젤 베이스 제제 및 BNP 수용액 제제의 시험예의 상세를 나타낸다. 참고를 위해, 최중증 환자의 도포 전과 후의 사진으로서, 증상예 1(피험자 41)의 사진을 도 12에, 증상예 4(피험자 42)의 사진을 도 13에, 증상예 5(피험자 40)의 사진을 도 14에 각각 나타내었다.

BNP 시험예 1(증상예 1 : 피험자 41):

증상예 1의 피험자는, 부종, 침윤성 홍반, 홍반, 고도의 인설, 다수의 소파흔이 전신에서 확인되었으며, 습진속 발성 홍피증 상태에 있는 것으로 확인되었다. 또한, 경부의 피진은, 고도의 부종, 침윤, 홍반, 미란, 인설, 다수의 소파흔을 주체로 하며, 「폐부과학회 가이드 라인」에 근거한 종증도는 중증이었다. 한편, 「가이드 라인 2005」에 근거한 증상평가는 최중증이었다. 이 피험자는 스테로이드 외용제를 사용하여도 증상을 개선할 수 없었다.

치료와 그 결과 :

증상예 1의 피험자에 대하여, 실시예 13에서 얻은 50 μ g/g 농도의 BNP 젤 베이스 제제를 경부에 1일 2회 단순도포한 바, 5일 후에는 부종, 홍반, 소파흔, 침윤, 인설, 화끈거림, 소양 모두 분명히 개선되었다. 소양감은, 도포 전 10에 비해 2까지 개선되었다. 도포 전과 도포 5일 후의 도면대용사진을 도 12에 나타낸다. A는 도포 전, B는 도포 후이다.

BNP 시험예 2(증상예 2 : 피험자 38):

[0364] 증상예 2의 피험자는, 얼굴, 경부 및 몸통부에서 침윤성 홍반, 홍반 및 인설이 확인되었으며, 안면 및 경부의 피진은 고도의 침윤, 홍반, 인설을 주체로 하는 것이었다. 또한, 안면, 경부의 피진은, 고도의 침윤, 홍반, 인설을 주체로 하며, 「피부과학회 가이드 라인」에 근거한 중증도는 중증이었다. 한편, 「가이드 라인 2005」에 근거한 증상평가는 중증이었다. 이 피험자에게 스테로이드 외용 요법을 시험해 보았으나, 외용중지 후 금방 재발하였다.

[0365] 치료와 그 결과 :

[0366] 증상예 2의 피험자에 대하여, 실시예 13에서 얻은 50 μ g/g 농도의 BNP 젤 베이스 제제를 안면에 1일 2회 단순도포한 바, 3일 후에는 홍반, 침윤, 화끈거림, 소양 모두 분명히 개선되었다. 소양감은, 도포 전 10에 비해 0까지 개선되었다.

[0367] BNP 시험예 3(증상예 3 ; 피험자 39):

[0368] 증상예 3의 피험자는, 안면, 사지 및 등에서 침윤성 홍반, 홍반, 다수의 구진, 가피의 부착 및 소파흔이 확인되었으며, 안면의 피진은, 침윤성 홍반, 다수의 구진 및 소파흔을 주체로 하였다. 또한, 안면, 경부의 피진은, 고도의 침윤, 홍반, 인설을 주체로 하며, 「피부과학회 가이드 라인」에 근거한 중증도는 중증이었다. 한편, 「가이드 라인 2005」에 근거한 증상평가는 중증이었다. 이 피험자에게 스테로이드 외용요법을 시험해 보았으나, 외용중지 후 금방 재발하였다.

[0369] 치료와 그 결과 :

[0370] *증상예 3의 피험자에 대하여, 실시예 13에서 얻은 50 μ g/g 농도의 BNP 젤 베이스 제제를 안면에 1일 2회 단순도포한 바, 3일 후에는 홍반, 침윤, 소양 모두 분명히 개선되었다. 소양감은 도포 전 10에 비해 3일간의 도포로 3까지 개선되었다.

[0371] BNP 시험예 4(증상예 4 ; 피험자 42):

[0372] 증상예 4의 피험자는, 사지, 몸통부, 경부 및 안면에서 침윤성 홍반, 홍반, 부종, 인설, 가피의 부착이 확인되었으며, 상지의 피진은, 침윤성 홍반, 홍반, 구진, 고도의 인설, 가피로 이루어졌다. 또한, 상지의 피진은 침윤, 홍반, 부종, 고도의 인설, 가피로 이루어졌고, 「피부과학회 가이드 라인」에 근거한 중증도는 중증이었다. 한편, 「가이드 라인 2005」에 근거한 증상평가는 최중증으로서, 스테로이드 외용제로도 증상을 개선할 수가 없었다.

[0373] 치료와 그 결과 :

[0374] 증상예 4의 피험자의 상지부에 실시예 13에서 얻은 50 μ g/g 농도의 BNP 젤 베이스 제제를 1일 2회 단순도포한 바, 3일 후에는 경도의 홍반은 잔존하고 있었으나, 침윤, 구진, 인설, 가피 및 소양이 분명히 개선되었다. 소양감은, 도포 전 10에 비해 3일간의 도포로 1까지 개선되었다. 도포 전과 도포 5일 후의 도면대용사진을 도 13에 나타낸다. A는 도포 전, B는 도포 후이다.

[0375] BNP 시험예 5(증상예 5 ; 피험자 40):

[0376] 증상예 5의 피험자는, 안면, 경부 및 사지 몸통부에서 침윤성 홍반, 홍반, 부종, 인설, 가피의 부착, 다수의 소파흔이 확인되었으며, 안면 및 경부의 피진은, 부종을 동반한 홍반, 미란, 인설, 다수의 소파흔을 주체로 하는 것이었다. 또한, 안면, 경부의 피진은, 부종을 동반한 홍반, 미란, 인설, 다수의 소파흔을 주체로 하며, 「피부과학회 가이드 라인」에 근거한 중증도는 중증이었다. 한편, 「가이드 라인 2005」에 근거한 증상평가는 최중증이며, 스테로이드 외용제로도 증상을 개선할 수가 없었다.

[0377] 치료와 그 결과 :

[0378] 증상예 5의 피험자의 안면, 경부에 실시예 13에서 얻은 50 μ g/g 농도의 BNP 젤 베이스 제제를 1일 2회 단순도포한 바, 1일만에 미란이 개선되었고, 2일 후에는 홍반, 침윤, 소파흔, 소양 모두 분명히 개선되었다. 소양감은, 도포 전 10에 비해 도포 2일 후에는 1까지 개선되었다. 도포 전과 도포 1일 후의 도면대용사진을 도 14에 나타낸다. A는 도포 전, B는 도포 후이다.

[0379] BNP 시험예 6(증상예 6 ; 피험자 37):

[0380] 증상예 6의 피험자는, 전신에서 부종, 침윤성 홍반, 홍반, 고도의 인설, 다수의 소파흔이 확인되었으며, 습진속 발성 홍피증 상태에 있었다. 또한, 안면, 경부의 피진은, 고도의 부종, 침윤, 홍반, 미란, 인설, 다수의 소파흔을 주체로 하며, 「피부과학회 가이드 라인」에 근거한 중증도는 중증이었다. 한편, 「가이드 라인 2005」에 근거한 증상평가는 최중증이었다. 이 피험자는, 스테로이드 외용 요법으로도 증상을 개선할 수 없었다.

치료와 그 결과 :

[0382] 증상예 6의 피험자에 대하여, 실시예 13에서 얻은 $30\mu\text{g}/\text{g}$ 농도의 BNP 젤 베이스 제제를 안면, 경부에 1일 2회 단순도포한 바, 5일 후에는 부종, 홍반, 소파흔, 침윤, 인설, 화끈거림, 소양 모두 분명히 개선되었다. 소양감은 도포 전 10에 비해 2로 개선되었다.

BNP 시험예 7(증상예 7 ; 피험자 36):

[0384] 증상예 7의 피험자는, 얼굴과 경부에 침윤성 홍반, 부종, 홍반이, 또한, 사지에는 구진, 홍반이 파종되어 있었으며, 안면, 경부의 피진은, 고도의 침윤, 홍반, 종창을 주체로 하는 것이었다. 「피부과학회 가이드 라인」에 근거한 중증도는 중증이며, 「가이드 라인 2005」에 근거한 증상평가는 중증이었다. 이 피험자에게 스테로이드 외용요법을 시험해 보았으나, 외용의 중지에 따라 금방 재발하였다.

치료와 그 결과 :

[0386] 증상예 7의 피험자에 대하여, 실시예 18에서 얻은 $50\mu\text{g}/\text{g}$ 농도의 ANP 젤 베이스 제제를 도포하였으나, 건조하고 오히려 홍반, 소양 모두 증악되었다. 이에, 안면에 1일 2회에 걸쳐 실시예 13에서 얻은 $30\mu\text{g}/\text{g}$ 농도의 BNP 젤 베이스 제제를 단순도포한 바, 2, 3일 만에 홍반, 부종, 건조, 소양 모두 분명히 개선되었다. 소양감은 도포 전 10에 비해 0으로 개선되었다.

BNP 시험예 8(증상예 8 ; 피험자 43):

[0388] 증상예 8의 피험자는, 몸에서 태선화를 동반한 침윤성 홍반, 홍반, 다수의 구진, 소파흔이 보였으며, 안면에서 도 침윤성 홍반, 홍반, 다수의 구진이 확인되었고, 안면의 피진은, 침윤성 홍반, 다수의 구진, 인설, 소파흔을 주체로 하였다. 「피부과학회 가이드 라인」에 근거한 중증도는 중증이었고, 「가이드 라인 2005」에 근거한 증상평가는 최중증이었다. 이 피험자에게 스테로이드 외용요법을 시험해 보았으나, 외용의 중지에 따라 금방 재발하였다.

치료와 그 결과 :

[0390] 증상예 8의 피험자에 대하여, 안면에 실시예 14에서 얻은 $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도의 BNP의 수용액제제를 1일 2회 단순도포한 바, 2일 후에는 홍반, 침윤, 인설, 소양 모두 분명히 개선되었다. 소양감은 도포 전 10에 비해 3으로 개선되었다. 도포 전과 도포 5일 후의 도면대용사진을 도 15에 나타낸다. A는 도포 전, B는 도포 후이다.

BNP 시험예 9(증상예 9 ; 피험자 44):

[0392] 증상예 9의 피험자는, 사지, 신체, 경부, 안면에서 침윤성 홍반, 홍반, 부종, 인설, 다수의 소파흔이 확인되었으며, 안면의 피진은 침윤, 홍반, 고도의 인설, 가파로 이루어진 것이었다. 「피부과학회 가이드 라인」에 근거한 중증도는 중증이며, 「가이드 라인 2005」에 근거한 증상평가는 중증이었다. 이 피험자에게 스테로이드 외용요법을 시험해 보았으나, 스테로이드의 외용으로는 금방 재발하였다.

치료와 그 결과 :

[0394] 증상예 9의 피험자에 대하여, 실시예 18에서 얻은 $50\mu\text{g}/\text{g}$ 농도의 ANP 젤 베이스 제제를 도포한 바, 3일 정도만에 약간 홍조가 떨어졌지만, 그 후 7일간 계속해서 외용하여도, 더 이상 홍반이 사라지지 않았으며 인설도 남았다. 이에, 안면, 경부에 실시예 14에서 얻은 $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도의 BNP 수용액 제제를 1일 2회 단순도포한 바, 다음 날에는 홍반, 소양, 건조 모두 분명히 개선되었다. 소양감은 도포 전 10에 비해 0으로 개선되었다.

BNP 시험예 10(증상예 10 ; 피험자 45):

[0396] 증상예 10의 피험자는, 거의 전신에서 오한을 동반한 조홍, 부종, 침윤성 홍반이 확인되었고, 안면, 경부, 사지의 피진은, 고도의 종창, 조홍, 부종으로 이루어진 것이며, 「피부과학회 가이드 라인」에 근거한 중증도는 중증이고, 「가이드 라인 2005」에 근거한 증상평가는 최중증이었다. 장기간에 걸친 스테로이드의 외용 및 과잉 도포에 의한 부작용으로 홍피증 상태에 있었다.

[0397] 치료와 그 결과 :

[0398] 증상예 10의 피험자는, 후술하는 ANP겔 베이스 제제를 적용한 비교 시험예에 있어서의 비교 증상예 3의 환자이다. 이에, 안면, 경부에 실시예 14에서 얻은 50 μ g/ml 농도의 BNP의 수용액 제제를 1일 2회 단순도포한 바, 1일 만에 종창, 홍반, 소양감, 당김이 상당히 개선되어 편해졌고, 3일 후에는 침윤성 홍반, 종창, 소파흔, 소양 모두 분명히 개선되었지만, 아직 인설, 건조는 남아 있었다. 소양감은 도포 전 10에 비해 1로 개선되었다.

[0399] 이러한 개선 상태에서 50 μ g/g 농도의 ANP의 수용액을 1일 2회 단순도포한 바, 1일만에 홍반의 범위가 확대되고 소양감이 확실히 자작할 수 있을 정도로 증강되었다.

[0400] BNP 겔 베이스 제제 및 BNP 수용액 제제에 의한 치료결과의 총괄:

[0401] 상기의 증상예 시험으로부터 이하의 사항이 명백해졌다.

[0402] BNP를 함유하는 피부외용 조성물을 투여함으로써, 고도의 종창/부종/침윤 내지 태선화를 동반한 홍반, 구진, 인설이 분명히 개선되었거나 혹은 건조 및 경도의 홍반, 인설 등을 주체로 하는 경증, 내지 염증증상이 약한 건조 증상이 주체인 경미한 피진으로 개선할 수 있었다. 특히, BNP를 함유하는 피부외용 조성물을 투여함으로써, 치료에 고심하고, 사회생활에도 지장을 초래하는 성인 안면의 조홍, 침윤, 인설 내지 태선, 화끈거림이 없는 상태로 극적으로 개선할 수 있었다. 이러한 BNP를 함유하는 피부외용 조성물은, BNP수용액제제, BNP겔 베이스 제제 중 어느 것이든 동등한 치료효과를 나타내었다.

[0403] BNP를 함유하는 피부 외용 조성물의 이러한 효과는, 3일 또는 4일간 계속 도포함으로써, 홍반, 침윤이 분명히 호전되었으며, 피부결이 곱게 정돈된 거의 정상에 가까운 피부가 된 증상에도 있다. 이는 종종의 아토피성 피부염에 있어서 대단한 복음일 것이다.

[0404] 또한, BNP를 함유하는 피부 외용 조성물을 투여함으로써, 혈관확장과 염증성 홍반이 개선되는 것을 더모스코피에 의한 피부 진피 상층의 소견으로부터 확인할 수 있었다. 더욱이, BNP를 함유하는 피부 외용 조성물을 투여함으로써, 피부표면의 살결이 곱게 정돈되고, 인설이 줄어들었으며 피부촉감이 부드러워지는 것으로 확인되었다. 이러한 소견은 더모스코피에 의한 피부 진피 상층의 소견으로부터도 확인되었다. 피부표면의 살결이 곱게 정돈되고, 인설이 줄어들며 촉감이 부드러워지는 것은, 건조 및 장벽기능의 저하를 보완하며 염증의 재연을 예방함에 있어서 중요하다. 이러한 효과는, 건선에서도 확인되며, 인설이 사라지고, 침윤이 호전된 것이 확인되었다. BNP 도포에 의한 국소자극증상 및 전신의 부작용은 전혀 확인되지 않았다. 주사에 있어서도 BNP 도포에 의해 모세혈관의 확장과 홍반의 개선이 나타났다.

[0405] 이러한 BNP 피부염치료제의 효과도, 선출원에 관련된 CNP와 거의 같아서 도포 후 20분 정도만에 자작적으로 화끈거림, 답답함이 개선되었고, 40분 정도만에 타각적으로 홍반, 침윤, 종창이 경감되는 것이 확인되었다. 더욱이 도포 후 2일 내지 3일만에 고도의 종창/부종/침윤 내지 태선화를 동반한 홍반, 구진, 인설이 분명히 개선되었고, 건조 및 경도 내지 경미의 홍반, 인설 등을 주체로 하는 증상으로 개선할 수 있었다. 또 효과의 지속성이 인정되어, 도포중지 후에도 5일에서 2주간 정도 양호한 피부증상이 지속되었다.

[0406] 또한, 그 후, 설령 홍반이 재발하여도, 도포 전과 같이 악화되는 경우는 없었고, 경도의 안정적인 상태가 계속 될 수 있는 것으로 확인되었다. 이는, 종래의 치료법인 스테로이드의 외용으로는 충분히 얻을 수 없었던 것으로서, 특별한 가치가 있는 것이다. 또한, 재발하였을 경우에도, 피진에 재도포함으로써 처음보다 적은 도포 회수로 다시 경증 내지 경미한 피진으로 이끌 수 있음이 확인되었다.

[0407] 피진의 개선도는 일본 피부과학회의 피진의 중증도에서는 중증에서 경증 내지 경미로 개선되었다. 세계적으로 이용되고 있는 "SCORAD index : Clinical evaluation"에 의한 국소증상의 중증도에 있어서는 "Erythema", "Edema/papulation", "Oozing/crusting", "Excoriation", "Lichenification" 모두 대부분의 케이스에서 스테이지 3으로부터 가장 경증인 스테이지 1로 개선되었다.

[0408] 본래, 아토피성 피부염의 치료의 목표는, 환자를 다음과 같은 상태로 도달시키는 데에 있다.

[0409] (1) 증상이 없을 것. 혹은 있어도 경미하여 일상생활에 지장이 없고, 약품요법도 그다지 필요하지 않을 것.

[0410] (2) 경미 내지 경도의 증상은 지속되나, 급성으로 악화될 가능성이 낮으며, 만일 악화되어도 오래 끌지 않을 것.

[0411] 상기의 증상예 시험으로부터, 본 발명의 BNP를 함유하는 피부 외용 조성물은, 환자를 이러한 상태로 도달시킬

수 있음이 명확히 확인되었다.

[0412] 실시예 18

[0413] 비교시험:

[0414] 1. ANP 젤 베이스 제제의 제조;

[0415] 비교 시험을 위해, ANP 젤 베이스 제제를 다음과 같이 조제하였다.

[0416] 파라옥시안식향산메틸에스테르(상품명 : 맷킨스M, 우에노세이야쿠 제품) 0.1g, 페녹시에탄올 0.2g, 1,2 펜탄디올 3.0g을 동일 용기에 청량하고, 이것을 60~70°C에서 용해하여 혼합가마에 투입하였다. 더욱이 농축글리세린 6.0g을 투입하고, 카르복시비닐폴리머(상품명 : 카보풀 940, 루브리졸·어드밴스트·머티어리얼즈사 제품) 0.44g과 크산탄고무(상품명 : 켈트 르T, CP 켈코사 제품) 0.08g의 혼합물을 첨가하여 패들 15rpm으로 교반하여 충분히 분산시켰다. 이어서 패들 15rpm으로 교반하면서 정제수 83.95g을 서서히 투입하고, 가마 온도 70~80°C, 패들 20rpm, 디스퍼(disper) 1,500~2,000rpm으로 교반 용해하였다. 디스퍼는 정지시켜 용해를 확인하고, 즉시 냉각을 개시하여 가마 온도가 40°C 부근이 되도록 하고 나서, ISP재팬 제품인 루브라젤 NP 6.0g(글리세린 2.7g, 카르복시비닐폴리머 0.06g, 폴리아크릴산나트륨 0.018g, 물 3.222g)을 첨가하여 패들 20rpm으로 균일하게 혼합하고, 더욱이 수산화 칼륨 0.230g을 첨가하여 용액을 중화시키며 가마 온도가 25°C에 도달한 시점에서 패들의 회전을 정지시켜 젤 베이스를 제작했다.

[0417] 주제로서의 h ANP 주사용1000(주사용 Carperitide ; α인간 심방성 나트륨 이뇨 폴리펩티드 제제) 1000μg을 주사용 물 10ml에 용해하여 얻어진 100μg/ml 농도의 ANP 용액 10ml를 상기 젤 베이스 10g로 회석하여 ANP 농도 50μg/g의 젤 베이스 제제를 조제하였다.

[0418] 또한, BNP와 같은 조건에서 비교 검토하기 위해 인간 ANP-28(주식회사 웹티드 연구소 제품)로도 검토하였다. 이 경우, 0.5mg을 1ml의 정제수에 용해하여 얻은 500μg/ml 농도의 ANP 용액 1.0ml을 마찬가지로 상기에서 얻은 젤 베이스 9g에 균일하게 혼합 교반하여 ANP 젤 베이스 제제를 얻었다. 상기 젤 베이스 제제의 ANP 농도는 50μg/g이다.

[0419] 실시예 19

[0420] 2. ANP 수용액 제제의 제조;

[0421] 주제로서의 0.5mg의 인간 ANP-28(주식회사 웹티드 연구소 제품)을 1ml의 정제수에 용해하여 얻어진 용액 1.0ml에 정제수 9ml로 회석하여 ANP 농도 50μg/ml의 수용액 제제를 조제하였다.

[0422] 실시예 20

[0423] 3. 피험자의 진단;

[0424] 피험자의 진단, 증상의 평가, 의용 요법의 선택, 시험 방법 및 피부의 관찰은 실시예 1의 방법과 같이 수행하였다.

[0425] 또한, 실시예 1의 방법과 마찬가지로 본 발명의 ANP 젤 베이스 제제의 투여에 앞서, 피험자에 대한 문진, 알레르겐에 대한 스크래치시험, 진단을 수행하였다. 표 21(피험자 45~49)에, 이들 피험자에 대한 문진, 진단결과, 즉, 각 증상예에 있어서의 피험자의 성별, 연령, 별증 경위와 경과, 가족력, 기왕력, 스크래치시험 결과, 진단소견, 「가이드 라인 2005」에 근거한 증상의 평가를 나타낸다.

[0426] 실시예 21

[0427] 4. 피험자의 치료효과;

[0428] 본 발명의 ANP 젤 베이스 제제의 치료효과를 표 22(피험자 45~49)에 나타낸다. 표 22에 있어서, 「소양감」이란, 시각통증등급법을 이용하여 평가한 소양감을 치료의 전과 후로 비교한 것이다. 마찬가지로, 「비재연기간」이란, 증상이 호전된 후에 본 발명의 제제에 의한 치료를 중단하여도 증상이 재연되지 않은 기간을 나타낸다. 한편, 객관적으로 평가하기 위하여, 모든 증상예에 대해 ANP 제제를 도포하기 전과 후의 사진을 기록하였다. 그 중 일부 증상예의 사진을 도면에 나타내었다.

[0429]

ANP 젤 베이스 제제의 도포 전에 수행한 진단결과

피험자	피험자 45 (도 17)	피험자 46 (도 16)	피험자 47	피험자 48 (도 18)	피험자 49
증상예	증상예 3	증상예 2	증상예 4	증상예 5	증상예 1
성별	여자	여자	여자	남자	남자
연령	48세	27세	21세	28세	14세
발증 경위 와 경과	생후 3개월부 터 발증되었 고, 환절기에 증악됨. 최근 들어 바빠지 면서 피진이 증악 되었고, 홍피증 상태 에 있음.	유소년기부터 발 증되었고, 중학 생때 생리가 시 작되면서 증악되 었으며, 임신중 에는 완해되었으 나, 출산 후 재 발하여 전신으로 확대됨.	유소년기부터 발 증되었고, 건조한 계절에 증상이 악화되 며, 안면, 경 부, 상지, 몸 통부를 중심으 로 소양이 있 는 홍반이나 스테로이드로 는 금방 재발되어 증악 됨.	유소년기부터 발 증되었고, 주로 신체, 사지에 증 상이 있었는데, 성인이 되면서 안면, 경부로도 확대됨. 특히 등 의 피진이 난치 성을 나타냄.	유소년기부터 발 증되었고, 초등 학교 2학년때부 터 증악되어 여 러 병원에서 통 원치료를 받았으 나 호전되지 않 았고, 5년 전부 터 특히 건조가 심해졌음.
가족력	오빠 ; 아토피성 피 부염	남동생 ; 기관지 천식 어머니 ; 알레르기성 비염	어머니 ; 아토피성 피부 염		어머니 ; 알레르기성 비염, 알레르기 성 결막염
기왕력	알레르기성 비염	알레르기성 비염	알레르기성 비 염, 알레르기 성 결막염	알레르기성 비염	기관지 천식, 알 레르기성 비염, 알레르기성 결막 염
스크래치 테스트	집먼지3+ 진드기3+ 삼나무2+ 오리새3+	집먼지2+ 진드기3+	집먼지1+ 진드기1+ 삼나무2+ 오리새2+	집먼지1+ 진드기2+ 삼나무1+ 오리새3+ 돼지풀1+	집먼지3+ 진드기3+ 삼나무3+ 오리새2+
진단 소견	오한을 동반 한 조홍, 부 종, 침윤성 홍반이 거의 전신에서 확 인됨.	안면, 경부에 서는 태선화를 동 반한 침윤성 홍 반, 홍반, 고도 의 인설이 보이 며, 사지, 몸통 부에서는 침윤성 홍반이 보임.	침윤성 홍반, 홍반, 고도의 인설, 가피의 부착, 다수의 소파흔이 전신 에서 확인되며, 특 히 안면, 경부 에서 현저함.	침윤성 홍반, 홍 반, 다수의 소파 흔, 구진이 특히 등에서 현저하게 나타남.	수면장해를 동반 한 강한 소양을 동반한 홍반, 고 도의 인설, 다수 의 소파흔이 전 신에서 나타남.
도포부위 의 증상	안면, 경부, 사지의 피진 은, 고도의 종창, 조홍, 부종으로 이 루어짐.	안면의 피진은, 고도의 태선화 침윤, 홍반, 인 설을 주체로 함.	안면의 피진은, 고도 의 침윤, 부종, 홍반, 인설, 가피, 소파흔을 주체 로 함.	등의 피진은, 고 도의 침윤, 홍반, 다수의 소 파흔, 구진, 태 선화로 이루어짐.	등의 피진은, 고 도의 인설, 홍반, 다수의 소 파흔을 주체로 함.
스테로이 드 외용약 에 의한 효과	장기간에 걸 친 스테로이 드의 외용 및 과잉도포에 의한 부작용 으로 홍피증 상태에 있음.	안면의 침윤성 홍반은, 스테로 이드 외용요법으 로는 충분한 효 과가 나타나지 않음.	스테로이드를 사용하여도 안 면의 증상은 금방 재발되며, 외 용 전보다도 증악됨.	스테로이드의 외 용으로는 충분한 효과가 얻어지지 않으며, 금방 재 발하고 심한 가 려움증이 난질 않음.	스테로이드 외용 요법으로는 일시 적으로는 호전되 지만, 금방 재발 하여 건조해짐.
증상평가	최중증	최중증	중증	중증	최중증

[0430]

ANP 젤 베이스 제제에 의한 치료효과

피험자	피험자 45 (도 17)	피험자 46 (도 16)	피험자 47	피험자 48 (도 18)	피험자 49
증상예	증상예 3	증상예 2	증상예 4	증상예 5	증상예 1
성별	여자	여자	여자	남자	남자
연령	48세	27세	21세	28세	14세
제형	ANP 젤 베이스 제제	ANP 젤 베이스 제제	ANP 젤 베이스 제제	ANP 젤 베이스 제 제	ANP 젤 베이스 제제
용량	50 μ g/g	50 μ g/g	50 μ g/g	50 μ g/g	50 μ g/g
투여 회수	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회
투여 일수	7일간	7일간	5일간	5일간	7일간
도포부위	안면 및 상지	안면 및 경부	안면	등	등
피부과학회 가이드라 인에 의한 피진중증도	도포 전:중증	도포 전:중증	도포 전:중증	도포 전:중증	도포 전:중증
도포 후:중증	도포 후:중증	도포 후:중증	도포 후:중증	도포 후:중증	도포 후:중증
SCORAD에 의한 피진 부위의 중 증도 평가 (도포 전)	홍반:3 부종/구진:3 침출 액/ 가피:3 소파흔:1 태선화:2 건조:3 종합:15/18	홍반:2 부종/구진:2 침출 액/ 가피:1 소파흔:1 태선화:2 건조:3 종합:11/18	홍반:3 부종/구진:2 침출 액/가피:3 소파흔:2 태선화:2 건조:2 종합14/18	홍반:3 부종/구진:2 침출 액/가피:3 소파흔:3 태선화:3 건조:2 종합16/18	홍반:2 부종/구진:1 침출 액/ 가피:2 소파흔:2 태선화:2 건조:3 종합:12/18
SCORAD에 의한 피진 부위의 중 증도 평가 (도포 후)	홍반:3 부종/구진:2 침출 액/ 가피:3 소파흔:2 태선화:2 건조:3 종합:15/18	홍반:3 부종/구진:2 침출 액/ 가피:2 소파흔:1 태선화:2 건조:3 종합:13/18	홍반:3 부종/구진:2 침출 액/가피2 소파흔:2 태선화:2 건조:2 종합:13/18	홍반:3 부종/구진:3 침출 액/가피:3 소파흔:3 태선화:3 건조:2 종합17/18	홍반:2 부종/구진:1 침출 액/ 가피:2 소파흔:2 태선화:2 건조:3 종합:12/18
증상개선 상황의 상 세한 기술	50 μ g/g의 ANP 젤 베이스 제 제를 1일 2회 단순도포한 바, 부종은 다 소 호전되었으 나 7일이 경과 되어도 조홍, 홍반 모두 개 선이 보이지 않음.	50 μ g/g의 ANP 젤 베이스 제 제를 1일 2회 7일간 단순 도포하였으나 홍조가 낫지 않 고, 홍반, 인 설 모두 중악 됨.	50 μ g/g의 ANP 젤 베이스 제제 를 1일 2회 단순 도포하였으나, 5일이 경과된 후 에도 홍반, 침윤 모두 전혀 호전 되지 않음.	50 μ g/g의 ANP 젤 베이스 제제를 1 일 2회 단순도포 한 바, 3일이 경 과되어도 홍반, 소양 모두 전혀 효과가 없어지지 않았을 뿐만 아니 라, 부종은 중악 됨.	50 μ g/g의 AN P젤 베이스 제 제를 1일 2회 7일간 단순도 포하였으나, 도포 전과 마 찬가지로 고도 의 인설, 홍반, 다수의 소파흔이 전존 함.
소양감	도포 전:10 도포 후:10	도포 전:10 도포 후:10	도포 전:10 도포 후:10	도포 전:10 도포 후:10	도포 전:10 도포 후:10
비재연 기 간	-	-	-	-	-

[0431] 실시예 22

비교를 위해 실시예 18에서 얻은 50 μ g/g 농도의 ANP 젤 베이스 제제를 이용하여 시험을 실시하였다. 참고를 위해, 도포 전과 후의 사진으로서, 비교 시험예 2(증상예 2 ; 피험자 46)의 사진을 도 16에, 비교 시험예 3(증상 예 3 ; 피험자 45)의 사진을 도 17에, 비교 시험예 5(증상예 5 ; 피험자 48)의 사진을 도 18에 각각 나타내었다.

[0433] 비교 시험예 1(증상예 1 ; 피험자 49):

비교 증상예 1의 피험자는, 수면장애를 동반한 강한 소양을 동반한 홍반, 고도의 인설, 다수의 소파흔이 전신에

서 확인되었다. 또한, 등의 피진은, 고도의 인설, 홍반, 다수의 소파흔을 주체로 하며, 「피부과학회 가이드 라인」에 근거한 중증도는 중증이었다. 한편, 이 피험자는, 「가이드 라인 2005」에 근거한 증상평가는 최중증이며, 스테로이드 외용 요법으로는 일시적으로는 호전되지만, 금방 재발하여 건조해졌다.

[0435] 치료와 그 결과 :

비교 증상예 1의 피험자의 등에 실시예 18에서 얻은 50 μ g/g 농도의 ANP 젤 베이스 제제를 1일 2회 7일간 단순도포하였으나, 도포 전과 비교할 때 고도의 인설, 홍반, 다수의 소파흔이 잔존하였다. 소양감은 도포 전의 10에 비해 10이며, 여전히 중증도로 중증이었다.

[0437] 비교 시험예 2(증상예 2 ; 피험자 46):

비교 증상예 2의 피험자는, 안면, 경부에서는 태선화를 동반한 침윤성 홍반, 홍반, 고도의 인설이 보이며, 사지, 몸통부에서는 침윤성 홍반이 보였다. 또한, 안면의 피진은, 고도의 태선화 침윤, 홍반, 인설을 주체로 하며, 「피부과학회 가이드 라인」에 근거한 중증도는 중증이었다. 한편, 이 피험자는, 「가이드 라인 2005」에 근거한 증상평가는 최중증이었으며, 안면의 침윤성 홍반은 스테로이드 외용요법으로는 충분한 효과가 얻을 수 없었다.

[0439] 치료와 그 결과 :

비교 증상예 2의 피험자의 안면, 경부에 실시예 18에서 얻은 50 μ g/g 농도의 ANP 젤 베이스 제제를 1일 2회 7일간 단순도포하였으나, 홍조가 사라지지 않고, 홍반, 인설 모두 중약되었다. 도포 전과 도포 5일 후의 도면대용 사진을 도 16에 나타낸다. A는 도포 전, B는 도포 후이다. 소양감은 도포 전의 10과 비교할 때 10이며, 여전히 중증도는 중증이었다.

[0441] 비교 시험예 3(증상예 3 ; 피험자 45):

비교 증상예 3의 피험자는, 오한을 동반한 조홍, 부종, 침윤성 홍반이 거의 전신에서 확인되었다. 또한, 안면, 경부, 사지의 피진은, 고도의 종창, 조홍, 부종으로 이루어져 있으며, 「피부과학회 가이드 라인」에 근거한 중증도는 중증이었다. 한편, 이 피험자는, 「가이드 라인 2005」에 근거한 증상평가는 최중증이었으며, 장기간에 걸친 스테로이드의 외용 및 과잉도포에 의한 부작용으로 홍피증 상태에 있었다.

[0443] 치료와 그 결과 :

비교 증상예 3의 피험자의 안면, 상지부에 실시예 18에서 얻은 50 μ g/g 농도의 ANP 젤 베이스 제제를 1일 2회 단순도포한 바, 부종은 다소 호전되었지만, 7일이 경과하여도 조홍, 홍반 모두 개선이 확인되지 않았다. 도포 전과 도포 7일 후의 도면대용사진을 도 17에 나타낸다. A는 도포 전, B는 도포 후이다. 소양감은 도포 전의 10과 비교할 때 10이며, 여전히 중증도는 중증이었다.

[0445] 비교 시험예 4(증상예 4 ; 피험자 47):

비교 증상예 4의 피험자는, 침윤성 홍반, 홍반, 고도의 인설, 가피의 부착, 다수의 소파흔이 전신에서 확인되었으며, 특히 안면, 경부에서 현저하였다. 또한, 안면의 피진은, 고도의 침윤, 부종, 홍반, 구진, 인설, 가피, 소파흔을 주체로 하며, 「피부과학회 가이드 라인」에 근거한 중증도는 중증이었다. 한편, 이 피험자는, 「가이드 라인 2005」에 근거한 증상평가는 중증이며, 스테로이드를 사용하나 안면의 증상은 금방 재발하고, 외용 전보다도 중약하는 경향이 보였다.

[0447] 치료와 그 결과 :

비교 증상예 4의 피험자의 안면에 실시예 18에서 얻은 50 μ g/g 농도의 ANP 젤 베이스 제제를 1일 2회 단순도포하였으나, 5일이 경과된 후에도 홍반, 침윤 모두 전혀 호전되지 않았다. 소양감은 도포 전의 10과 비교할 때 10정도이며, 여전히 중증도는 중증이었다.

[0449] 비교 시험예 5(증상예 5 ; 피험자 48):

비교 증상예 5의 피험자는, 침윤성 홍반, 홍반, 다수의 소파흔, 구진이 특히 등에서 현저하게 확인되었다. 또한, 등의 피진은, 고도의 침윤, 홍반, 다수의 소파흔, 구진, 태선화로 이루어졌으며, 「피부과학회 가이드 라인」에 근거한 중증도는 중증이었다. 한편, 이 피험자는, 「가이드 라인 2005」에 근거한 증상평가는 중증이고, 스테로이드 외용으로는 충분한 효과가 얻어지지 않고 금방 재발하며, 심한 가려움증이 낫지 않았다.

[0451] 치료와 그 결과 :

비교 증상에 5의 피험자의 등에 실시예 18에서 얻은 50 μ g/g농도의 ANP겔 베이스 제제를 1일 2회 단순도포한 바, 3일이 경과되어도 홍반, 소양 모두 전혀 효과가 얻어지지 않았다. 도포 전과 도포 5일 후의 도면대용사진을 도 18에 나타낸다. A는 도포 전, B는 도포 후이다. 소양감은 도포 전의 10과 비교할 때 10 정도이며, 여전히 중증도는 중증이었다.

[0453] 비교 시험예의 총괄:

상기 비교 증상예 시험으로부터 이하의 사항이 명확해졌다.

ANP를 함유하는 외용 제제를 이용한 비교 시험에 따르면, ANP 외용 제제는 같은 농도로 약간의 효과가 확인된 증상에도 있었지만, 효과의 발현시기가 도포 후3일 정도 소요되며, 또한 홍반이 완전히 소실되지는 않았고, 7일 이상 계속해서 외용하여도 CNP 또는 BNP를 함유하는 피부염 치료제와 같이 홍반이 사라지지는 않았으며 오히려 증악하는 예도 있었다. 또한, 외용을 중지하면 금방 재발하고 건조함이 심해지며 가려움증도 증강된다. 분명히 CNP 또는 BNP를 함유하는 피부염치료제에 비해 뒤떨어지는 것이었다. 많은 증상예에서 ANP 외용 제제는, 효과가 보이지 않거나 오히려 증악하였으며 피진의 개선도가 일본 피부과학회의 피진의 중증도에서는 중증에서 중증인 상태 그대로였다. 세계적으로 이용되고 있는 "SCORAD index : Clinical evaluation"에 의한 국소증상의 중증도 "Erythema", "Edema/papulation", "Oozing/crusting", "Excoriation" "Lichenification"에서는 "Edema/papulation", "Oozing/crusting"은 스테이지 3에서 스테이지 2로 개선되는 경우도 있으나, "Excoriation" "Lichenification" "Erythema"는 스테이지 3에서 그대로 스테이지 3이었다.

[0456] 본래, 아토피성 피부염의 치료 목표는, 환자를 다음과 같은 상태로 도달시키는 데에 있다.

(1) 증상이 없을 것. 혹은 있어도 경미하여 일상생활에 지장이 없고, 약품요법도 그다지 필요로 하지 않을 것.

(2) 경미 내지 경도의 증상은 지속되더라도, 급성으로 악화될 가능성이 낮으며, 만일 악화되어도 오래 끌지 않을 것.

[0459] 상기의 비교 증상예 시험에서는, ANP를 함유하는 외용 제제로는 환자를 이러한 상태로 도달시킬 수 없음이 확인되었다.

[0460] 본 발명의 효과에 대한 전체적인 총괄:

본 발명의 피부 외용제 조성물의 효과를 부감적으로 확인하기 위하여, 각 제제에 대해, SCORAD에 의한 피진부위의 중증도 평가에 따른 종합 지수를, 도포 전과 후로 비교하는 막대 그래프를 작성하여 도 19에 나타내었다.

[0462] 비교 시험예인 ANP 겔 베이스 제제의 사용 전과 후에는 SCORAD에 의한 피진부위의 중증도에 거의 변화가 없었음을 알 수 있다. 한편, CNP 또는 BNP를 함유하는 피부 외용제 조성물에 있어서는, 도포 후에는, SCORAD에 의한 피진 부위의 중증도가 극적으로 개선되었음을 알 수 있다.

[0463] 마찬가지로, 본 발명의 피부 외용제 조성물의 효과를 부감적으로 확인하기 위하여, 각 제제에 대해, 시각통증등 급법을 이용하여 평가한 소양감을, 도포 전과 후로 비교하는 막대 그래프를 작성하여 도 20에 나타내었다.

[0464] 비교 시험예인 ANP 겔 베이스 제제의 사용 전과 후에는 소양감에 변화가 없었음을 알 수 있다. 한편, CNP 또는 BNP를 함유하는 피부 외용제 조성물에 있어서는, 도포 후에는 소양감이 극적으로 호전되었음을 알 수 있다.

[0465] 이상과 같이, 도 19 및 도 20을 통해서도 본 발명의 CNP 또는 BNP를 함유하는 피부 외용제 조성물이, 아토피성 피부염의 증상을 극적으로 개선시키는 것이 확인되었다.

산업상 이용가능성

본 발명의 CNP 또는 BNP를 함유하는 피부 외용제 조성물, 특히 피부염치료제는, 특히 난치성이라 일컬어지는 아토피성 피부염의 치료에 매우 효과적이고, 또한, 적응범위가 넓으며, 본래 CNP 및 BNP는 체내에 구비되는 호르몬이고, 더욱이 외용 일수가 3일 정도이며, 바르는 약으로서 사용했을 때, 피부에서 흡수되어 전신으로 들어가는 양이 매우 적은 동시에, 본 발명에서 사용되는 농도는 30 μ g/g 전후라는 점에서 전신적인 부작용의 우려도 없다는 점, 국소의 자극증상이 전혀 없다는 점, 자각적으로 가려움이 극적으로 경감된다는 점에서, 종래의 스테로이드나 타크로리무스의 사용으로 효과를 보지 못한 환자, 부작용에 대한 우려로 스테로이드나 타크로리무스의 사용을 피해 앓던 환자, 젊은 층에 대해서도 적용할 수가 있다. 또한, 다량의 인설로 고생하는 건선의

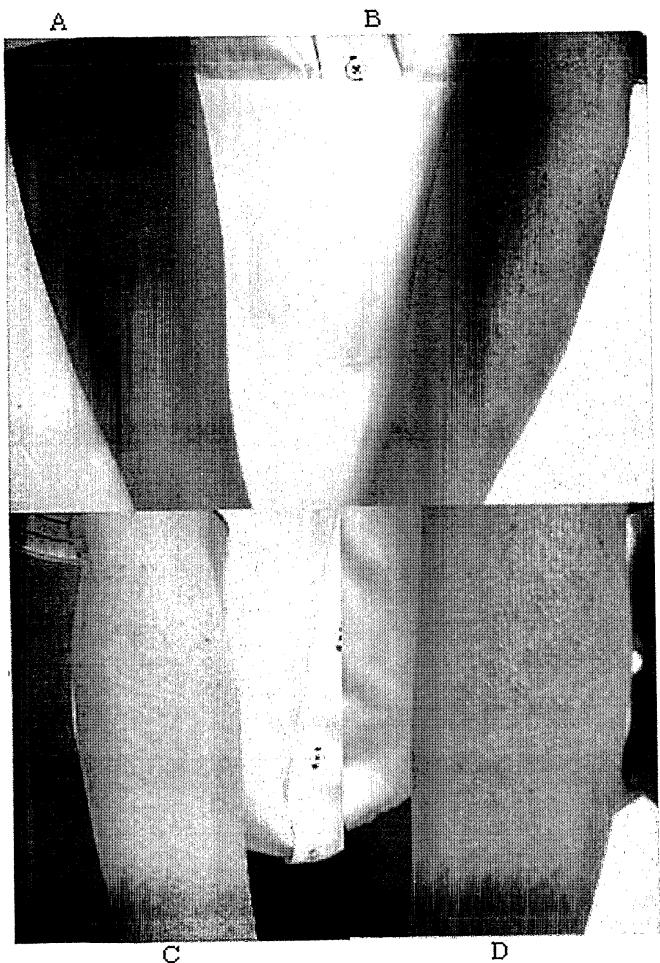
QOL(quality of life)을 개선할 수가 있다.

[0467] 따라서, 새로운 피부염치료제로서의 연구개발 및 실용화를 크게 기대할 수 있다.

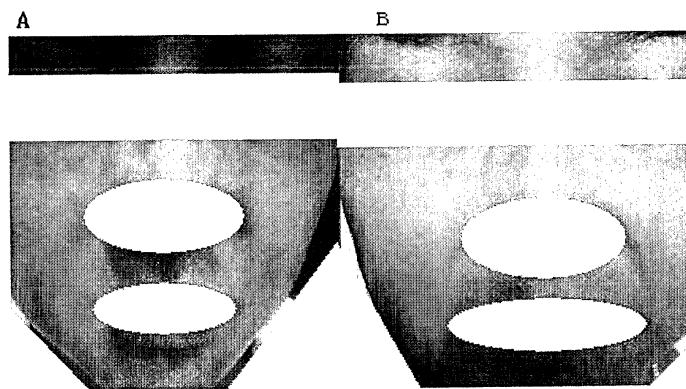
[0468] 또한, 피부표면의 살결이 곱게 정돈되고, 인설이 줄어들며 촉감이 부드러워지는 것은, 건조를 막고, 피부장벽기능의 저하를 보완하며, 염증의 재연을 예방함에 있어 중요할 뿐만 아니라, 어떠한 제형이든 관계없이 효과를 발휘한다는 점에서, 피부질을 개선하는 스킨 케어 화장료로서의 효능이 인정된다. 즉, 항염증, 각증 케어, 표피케어, 기저막 케어가 인정되며, 임상적인 효과로서 피부탄력, 주름개선, 보습이 인정된다. 이러한 점에서, 본 발명의 BNP 피부염치료제는 피부질 개선제로서도 그 실용화가 기대되는 것이다.

도면

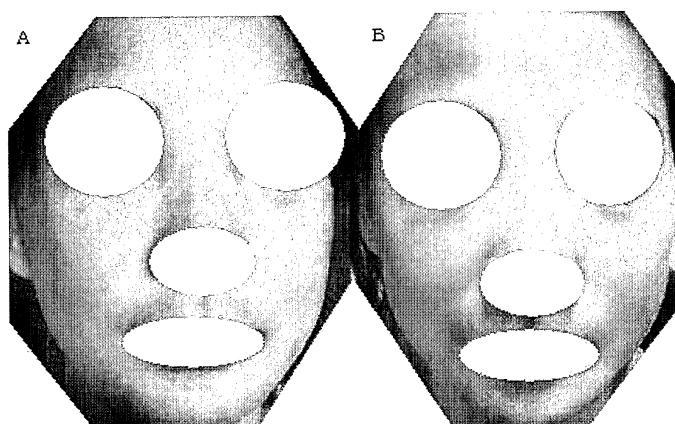
도면1



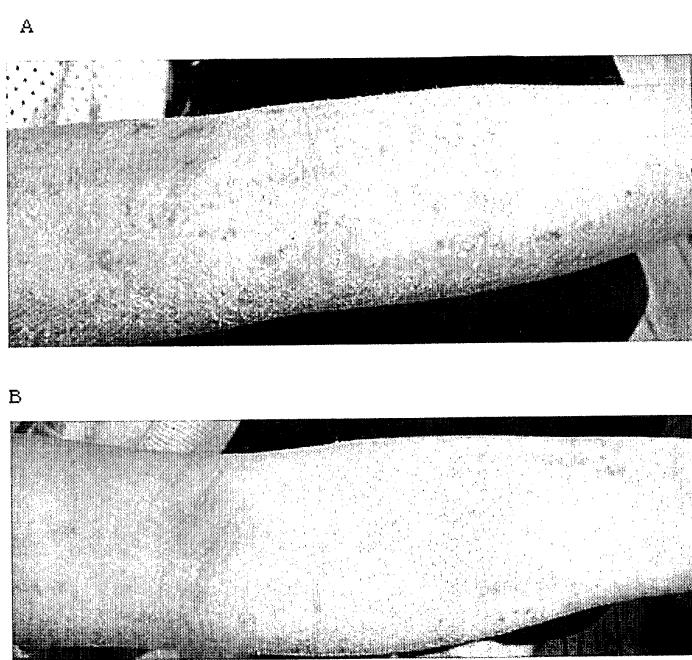
도면2



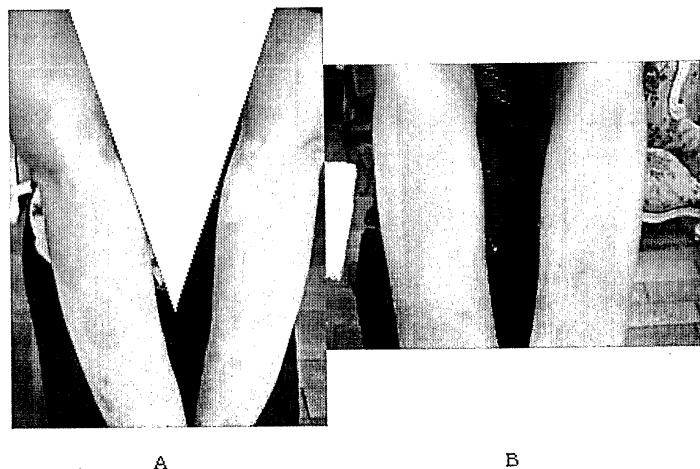
도면3



도면4



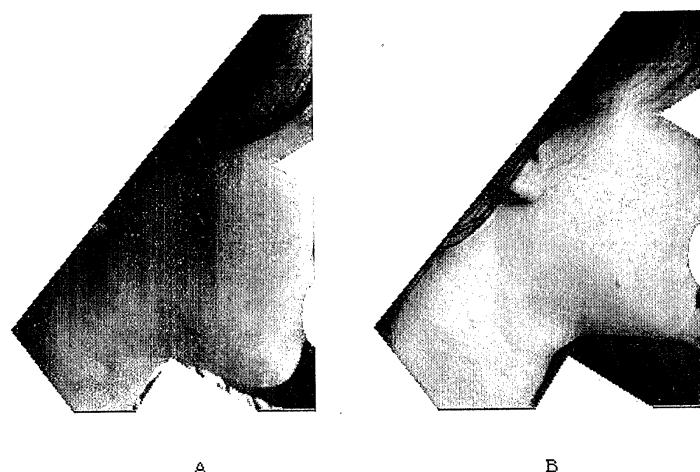
도면5



A

B

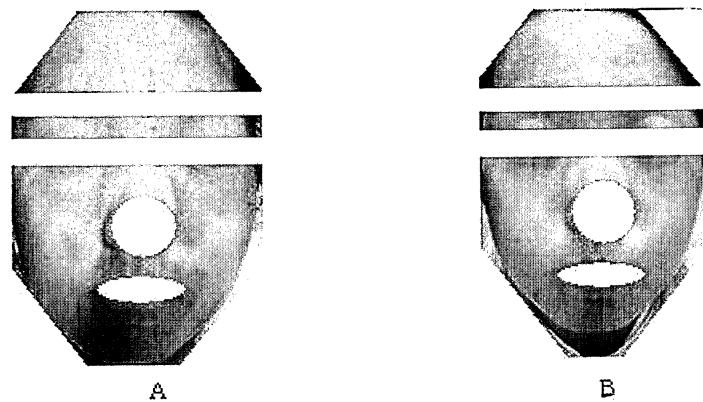
도면6



A

B

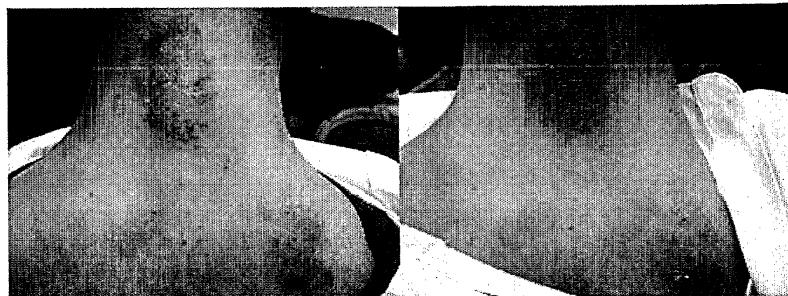
도면7



A

B

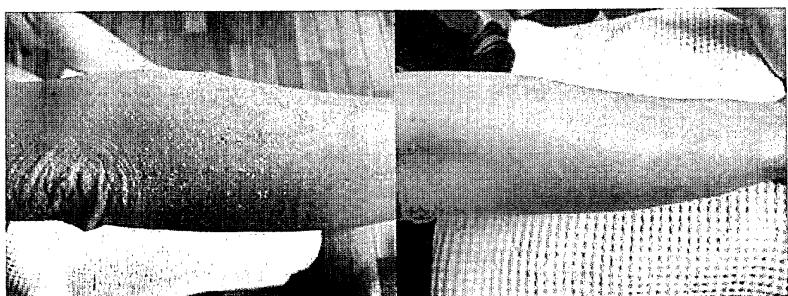
도면8



A

B

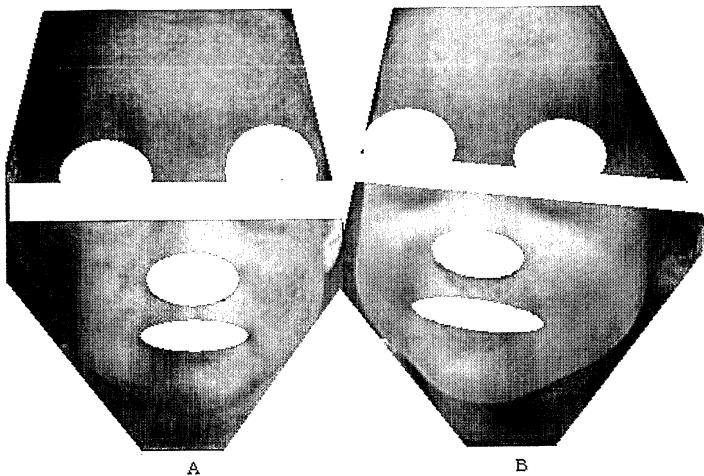
도면9



A

B

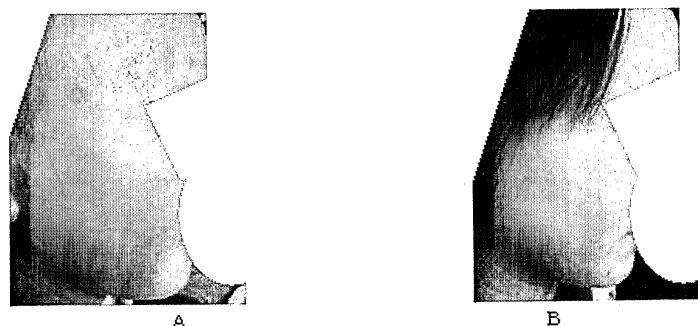
도면10



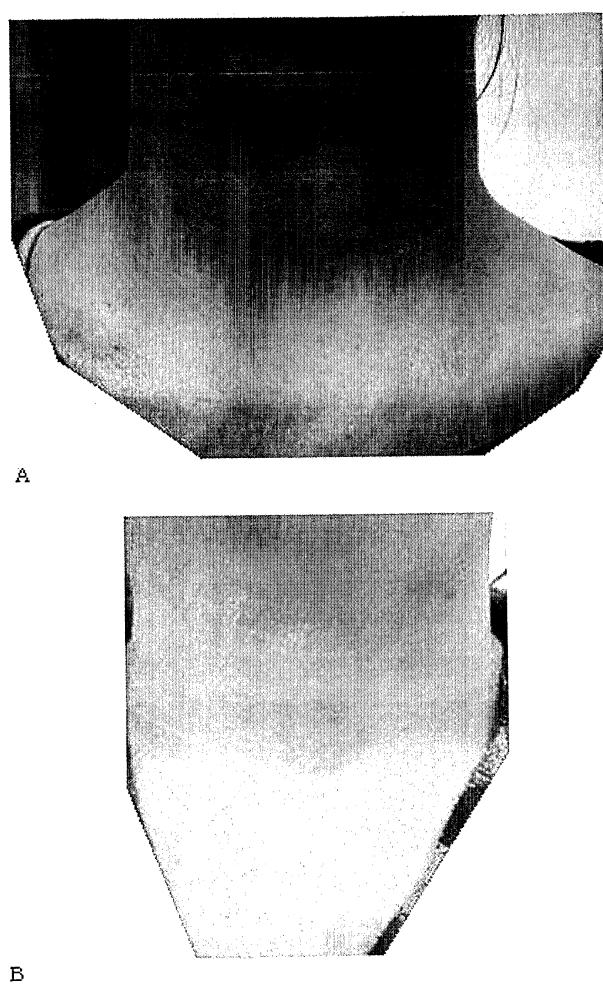
A

B

도면11



도면12

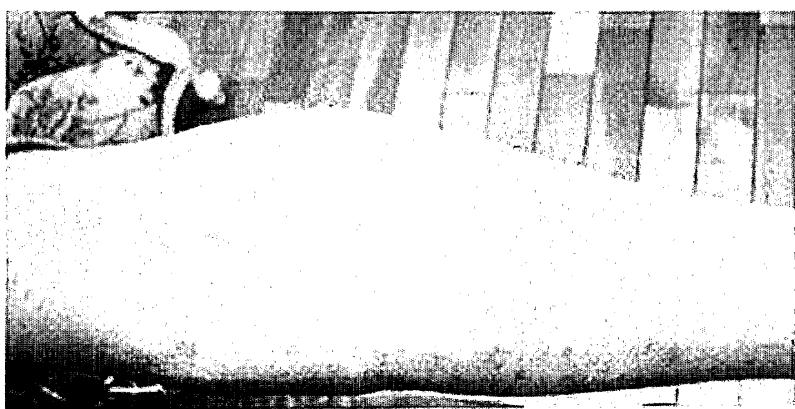


도면13

A

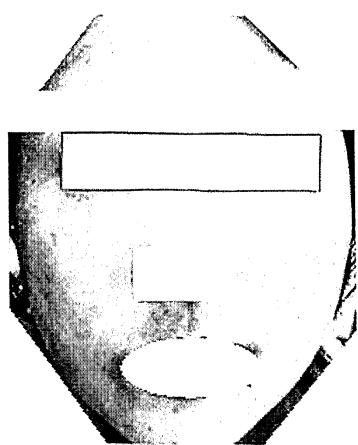


B

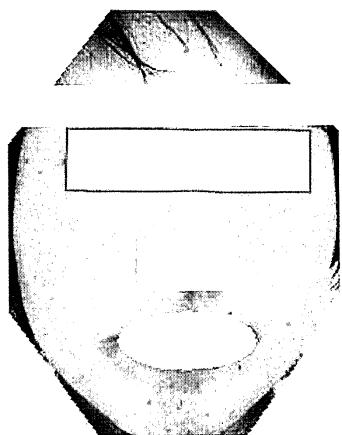


도면14

A



B

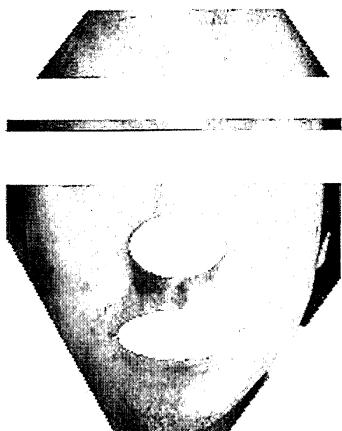


도면15

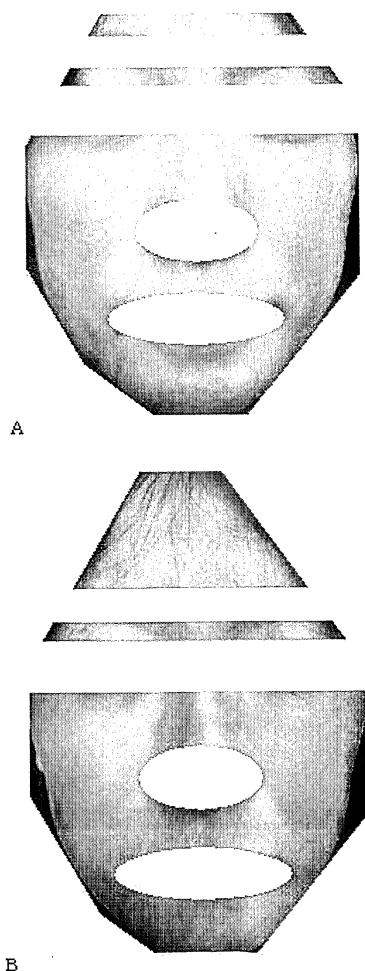
A



B

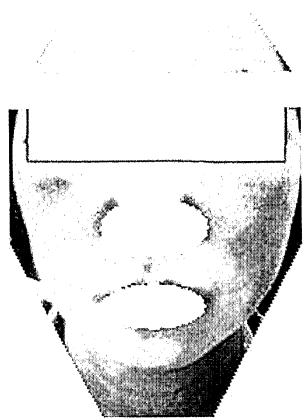


도면16

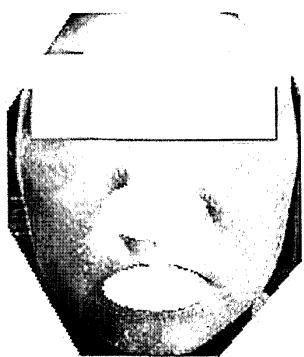


도면17

A



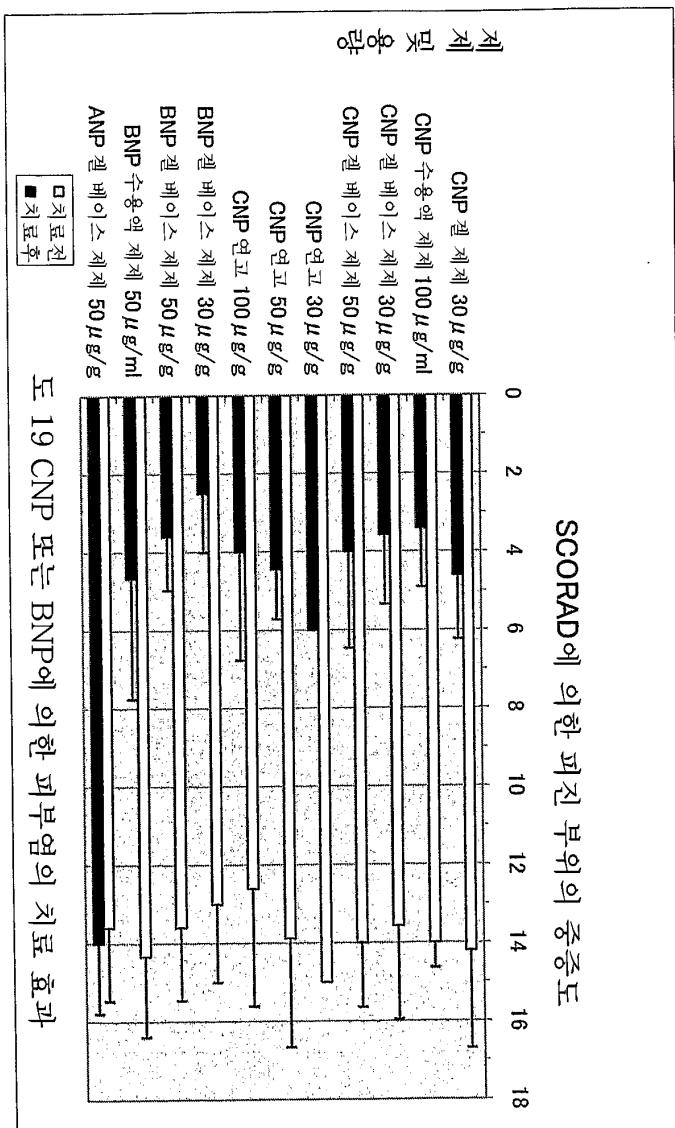
B



도면18



도면19



도면20

