(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0003269
(43) 공개일자 2016년01월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/22 (2006.01) *A61K 38/18* (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01) *A61Q 19/08* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/22 (2013.01)
A61K 38/1825 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7034384(분할)
(22) 출원일자(국제) 2009년03월24일
심사청구일자 2015년12월02일
(62) 원출원 특허 10-2015-7027454
원출원일자(국제) 2009년03월24일
심사청구일자 2015년10월05일
(85) 번역문제출일자 2015년12월02일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2009/001303
(87) 국제공개번호 WO 2009/119073
국제공개일자 2009년10월01일
(30) 우선권주장
JP-P-2008-085952 2008년03월28일 일본(JP)

(71) 출원인
주식회사 라보 쥬벨사
일본 홋카이도 삿포로시 츄오쿠 기타 1죠 니시 3쵸메 3-27 삿포로 기타 1죠 에키마에도오리 비루 7카이
(72) 발명자
오노 이치로
일본 홋카이도 삿포로시 츄오쿠 미나미 1죠 니시 17쵸메 삿포로 의학 대학내
(74) 대리인
특허법인 플러스

전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 발명의 명칭 **피부의 노화 치료제**

(57) 요 약

본 발명은, 충분한 효과를 발휘할 수 있는 피부 노화 예방·치료제나 피부 반흔 치료제를 제공하는 것을 목적으로 한다. 피내 또는 피하 투여하는 것을 특징으로 하는, 피부 노화를 치료하기 위한, bFGF를 함유하는 피부 노화 예방·치료제나 피내 또는 피하 투여하는 것을 특징으로 하는, 피부 반흔을 치료하기 위한, bFGF를 함유하는 피부 반흔 치료제를 이용한다. 상술한 피부 노화는 예를 들어 주름, 검버섯, 늘어짐, 거칠어짐, 비박화, 피부 점탄력성 저하를 예시할 수 잇으며, 상술한 피부 반흔은 예를 들어 켈로이드, 비후성 반흔, 반흔 구축을 예시할 수 있다.

(52) CPC특허분류
A61K 8/64 (2013.01)
A61Q 19/08 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

진피조직의 파괴 또는 섬유아세포의 기능저하에 기인하는 피부의 주름, 늘어짐, 비박화, 피부 점탄력성 저하로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 피부 노화를 치료하기 위한 피부 노화 치료제에 있어서, bFGF 및 약학 적으로 허용되는 담체로 이루어진 피내 또는 피하 투여용 피부 노화 치료제.

청구항 2

제1항에 있어서,

피부 노화가 피부의 광노화인 것을 특징으로 하는 피부 노화 치료제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

bFGF의 투여량이 치료의 대상이 되는 피부 1 cm^2당 0.1 μg ~ 1 mg의 양인 것을 특징으로 하는 피부 노화 치료제.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 피부 노화 예방·치료제나, 피부 반흔 치료제에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 피부의 주름, 처짐·늘어짐, 색소침착, 색소탈실, 비박화, 피부점탄력성의 저하 등과 같은 피부 노화는, 특히 여성의 QOL(Quality of life: 생활의 질)에 큰 영향을 주며, 그 정도가 현저한 경우에는 사회생활의 장해가 되는 경우도 있다. 종래, 피부의 노화는 그 대부분이 나이먹음(加齡)에 의해 진행하는 이른바 생리적 노화인 것으로 생각되고 있었지만, 근래 피부 노화의 대부분은 자외선에의 노출에 의한 노화(이른바 광노화)에 의한 것으로 생각되고 있다. 피부를 자외선에 노출하면 염증이나 이에 뒤따르는 진피 조직의 파괴, 섬유아세포의 기능저하 등과 같은 기전이 작용하여, 상술한 바와 같은 피부 노화가 진행한다.

[0003] 한편, 피부 노화와 마찬가지로, 켈로이드 등과 같은 피부 반흔도 환자의 QOL에 큰 영향을 주어, 정도나 부위(안면 등)에 따라서는 사회 생활의 장해가 되는 경우가 있다. 반흔은 외상 등의 이하와 같은 치료 과정에서 생성된다. 즉, 외과 수술 등에 의해 발생한 외상에 의해 피부가 손상되면, 출혈·응고기, 염증기, 증식기 등의 창상치유기전이 작용하여, 일정기간 경과 후에 표피화가 종료되고, 그 다음에는 반흔이 성숙하는 성숙기를 거쳐 반흔을 남기고 치유된다. 이 때, 치유의 지체, 환자의 연령, 신체 부위 등의 조건에 따라서는 비후성 반흔, 옹흔(擁痕) 구축, 켈로이드, 위축반흔피부 등과 같은 반흔으로 될 수도 있다. 많은 경우, 비후성의 변화는 시간의 경과와 함께 진정화되지만, 증례에 따라서는 발적, 소양, 동통 등의 증상이 강하고, 장기간 환자의 QOL을 현저하게 저하시키는 경우가 있다. 또한, 진정화되어도 폭넓은 반흔이나 위축반흔피부를 남기는 경우가 많아, 어떠한 경우에도 환자의 QOL을 장기간 저하시키는 경우가 많았다.

[0004] 이상과 같이, 피부의 노화나 피부의 반흔은 단순히 환자의 정용적, 기능적 문제에 그치지 않고, 환자의 QOL 등과 같은 사회적 문제라고 할 수 있다. 그래서, 피부 노화나 반흔을 예방·치료하려는 시도가 많이 있었다. 피부 노화의 예방·치료에 관해서는, 예를 들어 특허 문헌 1에는 염기성 섬유아세포 증식인자(bFGF)를 유효 성분으로 하는 것을 특징으로 하는 피부화장료를 피부에 외용하는 것에 의해 주름이나 피부의 처짐을 치료하는 것이 개시되어 있다. bFGF는 그로텐도르스트(Grotendorst)들에 의해 발견·동정된 증식인자의 일종이며, 분자량 약 17 kdalton의 당류를 가지지 않는 단일 사슬 폴리펩티드로 지질친화성을 가지고 있다. 또한, 특허문헌 2에는, 섬유아세포 성장인자와 표피성장인자를 함유하는 피부외용제가 주름, 검버섯, 탈모 등을 개선하는 효과를 가지고 있는 것으로 기재되어 있다. 그러나, 상술한 피부화장료나 피부외용제 모두 피부 노화를 충분히 예방·치료할 수 있는 것은 아니었다.

[0005] 한편, 피부 반흔의 치료에 관해서는, 종래에는 외과적 치료가 기본이며, 증례에 따라서는 부신피질 호르몬제의 외용·국소투여·함유 테이프 첩포(貼布), 항 알레르기제의 내복, 방사선 치료 등의 치료법이 행해져 왔다. 그러나, 이러한 치료법은 상당한 기간을 요하고, 또한 모든 치료법을 사용하여도 반흔을 충분히 치료하는 것은 어려웠다. 한편, 피부 반흔의 예방에 관해서는, 예를 들어 특허 문헌 3에는 간세포 증식인자(HGF)에 더하여 염기성 섬유아세포 증식인자(bFGF)를 창상형성 직후의 피부에 피하 투여하면, 창상 부분의 조직 재생이 촉진되고, 창상 치유 후의 반흔 형성이 억제되는 것이 개시되어 있다. 이 특허 문헌 3에는, 이 작용의 기전(機序)으로서, 먼저, 상처를 입은(受傷) 초기에 bFGF의 창상치유작용이 이루어지고, 계속해서 반흔 성숙기에 HGF가 육아조직의 과도한 증식 및 섬유화를 억제하도록 작용하는 것이 추정되는 취지가 기재되어 있다. 그러나, 반흔이 이미 형성된 경우의 HGF병용을 수반하지 않는 bFGF의 효과에 대해서는 아직 보고된 바가 없다.

[0006] 또한, 특허문헌 4에는, 진세노사이드류나 그 대사산물 또는 그 염을 함유하여 이루어지는 생체조직의 병리조직학적 변화를 일으키는 기질적 질환의 예방·처치 또는 치료용 의약조성물 또는 수의약조성물이 개시되어 있다. 이 특허문헌 4의 종래기술 부분에는, “지금까지 염기성 섬유아세포 성장인자(basic fibroblast growth factor ; b F G F) 나 혈소판유래 증식인자(platelet derived growth factor ; P D G F) 등의 국소 도포나 국소 분무가 부분적으로 피부 조직의 재생·재구축을 촉진하여, 피부 궤양이나 욕창에 효과·효능을 나타내는 것으로 알려져 있지만, 반드시 그 효과는 임상적 견지에서도 만족하는 것이라고는 할 수 없다 (Singer, A. J. and Clark, R. A. F. New Eng. J. Med., 341, 738-746, 1999) . 또한, 상술한 펩타이드성 인자(bFGF, PDGF)는 국소 도포 및 국소 분무만 가능한 의약 조성물이며, 정맥내 투여 등 전신 투여에서는 거의 효과·효능을 기대할 수 없다”고 기재되어 있다.

[0007] 이상과 같은 상황에서, 충분한 효과를 발휘할 수 있는 피부 노화의 예방·치료제나, 피부 반흔 치료제의 개발이 기다려져 왔다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) 특개평 5 - 4 3 4 4 2 호 공보

(특허문헌 0002) 특개 2 0 0 4 - 0 4 3 3 1 3 호 공보

(특허문헌 0003) 특개 2 0 0 3 - 3 4 2 1 9 4 호 공보

(특허문헌 0004) 특개 2 0 0 2 - 2 4 9 4 9 8 호 공보

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 과제는, 충분한 효과를 발휘할 수 있는 피부 노화의 예방·치료제나, 피부 반흔 치료제를 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0010] 배경기술에서 상술한 바와 같이, bFGF는 국소 도포나 국소 분무만 가능한 의약조성물이며, 정맥내 투여 등의 전신 투여는 거의 효과·효능을 기대할 수 없는 것으로 여겨졌다. 즉, bFGF 자체를 피내 또는 피하 투여해도, 어떠한 질환이나 증상을 현저하게 예방하거나 치료할 수 있는 것으로 생각되지 않았다. 본 발명자들은, 이와 같은 당업자의 공통 인식하에, bFGF를 피부 표면에 외용하는 것이 아니라, 굳이 피내 또는 피하 투여하는 것에 의해, 피부 노화에 대한 현저한 예방·치료 효과나 피부 반흔에 대한 현저한 치료 효과를 올리는 것을 우연히 발견하고, 이렇게 얻은 지식(知見)에 기초하여 본 발명을 완성하였다. 본 발명에서의 피내 투여는 피부의 진피 조직 내에 약제를 투여(바람직하게는 주사 투여)하는 것을 의미하고, 본 발명에서의 피하 투여는 피부 아래의 지방 조직에 약제를 투여(바람직하게는 주사 투여)하는 것을 의미한다.

[0011] 즉, 본 발명은, (1) 피내 또는 피하 투여하는 것을 특징으로 하는, 피부 노화를 치료하기 위한, bFGF를 함유한 피부 노화 예방·치료제나, (2) 피부 노화가 피부 광노화인 것을 특징으로 하는 상기 (1) 기재의 피부 노화 예방·치료제나, (3) 피부 노화가 피부의 주름, 검버섯, 처짐, 거칠어짐, 비박화, 피부 점탄력성의 저하로부터 선

택되는 1종 또는 2종 이상인 것을 특징으로 하는 상기 (1) 또는 (2) 기재의 피부 노화 예방·치료제나, (4) bFGF의 투여량이 예방·치료의 대상이 되는 피부 1㎠ 당 0.1 μg~1 mg의 양인 것을 특징으로 하는 상기 (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 기재된 피부 노화 예방·치료제에 관한 것이다.

[0012] 또한, 본 발명은 (5) 피내 또는 피하 투여하는 것을 특징으로 하는, 피부 반흔을 치료하기 위한, bFGF를 함유한 피부 반흔 치료제나, (6) 반흔이 켈로이드, 비후성 반흔, 반흔 구축으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상인 것을 특징으로 하는 상기 (5) 기재의 피부 반흔 치료제나, (7) bFGF의 투여량이 치료의 대상이 되는 피부 1㎠ 당 0.1 μg~1 mg의 양인 것을 특징으로 하는 상기 (5) 또는 (6) 기재의 피부 반흔 치료제에 관한 것이다.

[0013] 그리고, 본 발명은, (8) 피부 노화 예방·치료제의 제조에 있어서의 bFGF의 사용이나, (9) 피부 반흔 치료제의 제조에 있어서의 bFGF의 사용에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 본 발명 제제의 진피 내에의 주입 양상을, 증례 1의 우외안각부(右外眼角部)에의 주입을 예시한 도면이다.

도 2는 본 발명의 제제의 주입 전후(치료전후)에 있어서, 증례 1의 치료 대상 부위(우외안각부(右外眼角部))의 상태를 도시한 도면이다. 도 2의 좌상은 치료 전의 상태를, 도 2의 우상은 치료하고 나서 1개월 경과 후의 상태를, 도 2의 좌하는 치료하고 나서 2개월 경과 후의 상태를, 도 2의 우하는 치료하고 나서 3개월 경과 후의 상태를 나타낸다.

도 3은 본 발명 제제의 주입 전후(치료 전후)에 있어서, 증례 2의 치료 대상 부위(우외안각부와 아래 눈꺼풀)의 상태를 도시한 도면이다. 도 3의 좌상은 치료 전의 상태를, 도 3의 우하는 치료하고 나서 2개월 경과 후의 상태를 나타낸다.

도 4는 본 발명 제제의 주입 전후(치료 전후)에 있어서, 증례 3의 치료 대상 부위(윗입술 가장자리)의 상태를 도시한 도면이다. 도 4의 좌는 치료 전의 상태를, 도 4의 우는 치료하고 나서 2개월 경과 후의 상태를 나타낸다.

도 5는 본 발명 제제의 주입 전후(치료 전후)에 있어서, 증례 4의 치료 대상 부위(미간)의 상태를 도시한 도면이다. 도 5의 좌는 치료 전의 상태를, 도 5의 우는 치료하고 나서 3개월 경과 후의 상태를 나타낸다.

도 6은 본 발명 제제의 주입 전후(치료 전후)에 있어서, 증례 5의 치료 대상 부위(오른손등)의 상태를 도시한 도면이다. 도 6의 좌는 치료 전의 상태를, 도 6의 우는 치료하고 나서 3개월 경과 후의 상태를 나타낸다.

도 7은 본 발명 제제의 주입 전후(치료 전후)에 있어서, 증례 6의 치료 대상 부위(왼쪽 어깨 부위 반흔)의 상태를 도시한 도면이다. 도 7의 좌는 치료 전의 상태를, 도 7의 우는 치료하고 나서 3개월 경과 후의 상태를 나타낸다.

도 8은 본 발명 제제의 주입 전후(치료 전후)에 있어서, 증례 7의 치료 대상 부위(복부 반흔)의 상태를 도시한 도면이다. 도 8의 좌는 치료 전의 상태를, 도 8의 우는 치료하고 나서 3개월 경과 후의 상태를 나타낸다.

도 9는 각 연령층의 정상인의 손등의 각각의 R2 평균치를 도시한다.

도 10은 증례의 비치료부의 손등의 R2의 평균치, 및 치료부의 손등의 R2 평균치를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 발명의 피부 노화 예방·치료제로서는, 피내 또는 피하 투여하는 것을 특징으로 하는, 피부 노화를 치료하기 위한, bFGF를 함유하고 있는 한 특별히 제한되지 않고, 또 본 발명의 피부 반흔 치료제로서는, 피내 또는 피하 투여하는 것을 특징으로 하는, 피부 반흔을 치료하기 위한, bFGF를 함유하고 있는 한 특별히 제한되지 않는다.

[0016] 본 발명에서 사용되는 bFGF는, 널리 일반적으로 알려진 물질이며, 시판품으로서도 입수가능(예를 들어, bFGF 시판품 "트라페르민(유전자재조합): 카켄제약주식회사제" 등)하다. bFGF의 상태는 본 발명의 피부 노화 예방·치료 효과나 피부 반흔 치료 효과를 가지고 있는 한, 천연형 또는 유전자재조합형 bFGF, 또는 그 전구체 단백질, 천연형 또는 유전자재조합형 bFGF의 구성 아미노산 중 1 또는 2 이상이 치환·결실·삽입된 단백질, 천연형 사람 bFGF의 cDNA에 대하여 스트린전트(stringent)한 조건 하 (65 ℃、 1×SSC、0.1%SDS、또는 0.1×SSC、0.1%SDS) 에서 이종교배(hybridization)할 수 있는 cDNA에 부호화되는 단백질, 천연형 사람 bFGF의 cDNA에

대하여 75% 이상, 바람직하게는 80% 이상, 더 바람직하게는 85% 이상, 더욱 바람직하게는 90% 이상, 더욱 더 바람직하게는 95% 이상의 상동성을 가지는 단백질 중 어느 것도 좋고, 또한 각각의 단백질의 유전자를 부호화하는 핵산(cDNA 또는 cDNA 플라스미드; 본 발명에서는, 이하 이들을 총칭하여 "유전자"라 한다.)인 것도 좋다. 유전자는 플라스미드 단독으로서, 또는 발현 벡터로서 리포솜 등과 조합된 복합 플라스미드의 형태로서 투여될 수 있다. 본 발명에서 유전자의 도입 효율을 높이기 위하여 사용되는 발현 벡터로서는, 바이러스 벡터 등 임의의 발현 벡터를 들 수 있지만, 바람직하게는 포유 동물 세포용의 발현 벡터이다. 또한, 본 발명에서 사용되는 발현 벡터에 포함되는 프로모터는, bFGF 유전자에 작동가능하게 연결되어 있고, 포유 동물(바람직하게는, 사람) 세포에서 기능적인 프로모터이다. 이 프로모터는 유도성 또는 구성적이고, 그리고 필요에 따라 조직특이성이어도 좋다. 또한, 프로모터는 그 종류에 따라 유전자를 발현하는 속도가 다른 것으로 알려져 있으며, 예를 들어, 초기즉시형(early immediate) 프로모터, 초기 프로모터 및 후기 프로모터에서는 제어하에 있는 유전자의 발현 속도가 다르다. 따라서, bFGF를 유전자로서 포유 동물에 투여하는 경우에는, 적절히 이들 프로모터의 종류를 선택하는 것에 의해, 그 bFGF 단백질의 발현 속도 및 지속성도 조절할 수 있다.

[0017] 본 발명에서 사용되는 bFGF는 통상의 방법에 따라 적당한 제제로 할 수 있다. 제제로서는 가루약, 과립제 등 고형 제제인 것도 좋지만, 보다 우수한 피부 노화 예방·치료 효과나 피부 반흔 치료 효과를 얻는 관점에서는, 용액제, 유제, 현탁제 등 주사용 액제나, 주사용 겔제로 하는 것도 좋다. 상술한 액제의 제조 방법으로서는, 예를 들어 bFGF를 용제로 혼합하는 방법이나, 또한 현탁화제나 유화제를 혼합하는 방법을 적절하게 예시할 수 있으며, 상술한 겔제의 제조 방법으로서는, 예를 들어 bFGF를 젤라틴과 혼화하는 방법을 적절하게 예시할 수 있다. 이상과 같이, 본 발명에서 bFGF를 제제로 하는 경우에는, 제제 상의 필요에 따라, 적절한 약학적으로 허용되는 담체, 예를 들어 부형제, 결합제, 용제, 용해보조제, 현탁화제, 유화제, 등장화제, 완충제, 안정화제, 무통화제, 방부제, 항산화제, 착색제 등 임의 성분을 배합할 수 있다.

[0018] 상술한 용매로서는, 정제수, 생리 식염수, 링거액, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜, 매크로골(macrogol) 등 친수성 용제나, 올리브유, 땅콩유, 참기름, 동백유, 유채씨유, 지방산 모노글리세리드, 지방산 디글리세리드, 고급 지방산 에스터, 유동 파라핀 등 유성 용제를 예시할 수 있으며, 또한 상술한 현탁화제로서는 스테아릴 트리에탄올아민, 라우릴 황산나트륨, 라우릴 아미노프로피온산, 레시틴, 염화벤잘코늄, 염화벤제토늄, 모노스테아린산 글리세린, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 카복시 메틸 셀룰로오스 나트륨, 메틸 셀룰로오스, 히드록시 메틸 셀룰로스, 히드록시 에틸 셀룰로오스, 히드록시 프로필 셀룰로오스, 폴리소르베이트류, 폴리옥시에틸렌경화피마자유, 아라비아 고무, 벤토나이트 등을 예시할 수 있고, 더욱이 상술한 유화제로서는 아라비아 고무, 젤라틴, 레시틴, 콜레스테롤, 난황, 벤토나이트, 비검(veegum), 세타놀, 모노스테아린산 글리세린, 메틸 셀룰로오스, 카복시 메틸 셀룰로오스 나트륨, 스테아린산 등을 예시할 수 있다.

[0019] 상술한 용해보조제로서는, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, D-만니톨, 트레할로스, 안식향산 벤질, 에탄올, 트리스 아미노메탄, 콜레스테롤, 트리에탄올 아민, 탄산나트륨, 구연산나트륨, 살리실산나트륨, 초산나트륨 등을 예시할 수 있으며, 또한 상술한 부형제로서는, 유당, 백당, D-소르비톨, 전분, α화 전분, 옥수수 전분, D-만니톨, 덱스트린, 결정 셀룰로오스, 아라비아 고무, 저치환도 히드록시 프로필 셀룰로오스, 카복시 메틸 셀룰로오스 나트륨, 메틸 셀룰로오스, 혈청 알부민 등을 예시할 수 있으며, 더욱이 상술한 결합제로서는, α화 전분, 자당, 젤라틴, 아라비아 고무, 메틸 셀룰로오스, 카복시 메틸 셀룰로오스, 카복시 메틸 셀룰로오스 나트륨, 결정 셀룰로오스, 백당, D-만니톨, 트레할로스, 덱스트린, 플루란(pullulan), 히드록시 프로필 셀룰로오스, 히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알코올 등을 예시할 수 있다.

[0020] 상술한 등장화제로서는, 염화나트륨, 염화칼륨, 글루코스, 프럭토스(fructose), 만니톨, 소르비톨, 락토오스, 자당(sucrose), 글리세린, 요소 등을 예시할 수 있으며, 또한, 상술한 완충제로서는, 구연산나트륨, 글리세린 등을 예시할 수 있으며, 더욱이, 방부제로서는, 파라옥시 안식향산 에스테르류, 클로로 부탄올, 벤질 알코올, 페네틸 알코올, 데히드로초산, 소르빈산 등을 예시할 수 있다. 상술한 안정화제로서는, 폴리에틸렌 글리콜, 덱스트란 황산나트륨, 아미노산, 사람 혈청 알부민 등을 예시할 수 있으며, 또한, 상술한 무통화제로서는 포도당, 글루콘산 칼슘, 염산프로카인 등을 예시할 수 있으며, 더욱이, 상술한 항산화제로서는, 아황산염, 아스코르빈산 등을 예시할 수 있다. 또한, 상술한 착색제로서는, 타르계 색소, 캐러멜, 적산화철(bengala), 이산화티탄, 에리스 앤 에버랄드(Eris and Everald)사의 FD&C 청색 2호 및 FD&C 적색 40호 등 FD&C 염료 등을 예시할 수 있다.

[0021] 또한, 본 발명에서 사용되는 bFGF는, 더욱이, 알긴산, 히알론산, 키틴, 카복시메틸 전분, 카복시메틸 셀룰로오스 등 다당류, 젤라틴, 콜라겐, 알부민, 피브린 등 단백질류, 폴리알라닌, 폴리글리콜산, 폴리프로필렌 카보네이트 등 합성 고분자류, 인산삼칼슘, 히드록시아파타이트 등의 항체를 적절하게 사용하는 것에 의해

조직증량제, 또는 서방성 제제로 할 수도 있다.

[0022] 본 발명의 피부 노화 예방·치료제나 본 발명의 피부 반흔 치료제를 피내 또는 피하 투여하는 방법은, 예방이나 치료의 대상이 되는 노화 피부나 반흔의 부분이나 그 주변 부분에 피내 또는 피하 투여하는 방법인 한 특별히 제한되지 않는다. 투여량은 특별히 제한되지 않지만, 예방이나 치료의 대상이 되는 피부 1 cm^2당 bFGF(동결건조) 환산으로 0.1 μg ~ 1 mg, 바람직하게는 1 μg ~ 100 μg, 더 바람직하게는 1 μg ~ 10 μg으로 할 수 있다. 또한, 투여 횟수는 특별히 제한되지 않으며, 1회로도 충분한 효과를 발휘하지만, 보다 우수한 효과를 지속시키는 관점에서는 예를 들어 1개월 마다 등 일정 기간마다, 계속적으로 투여하는 것이 바람직하다. 더욱이, 본 발명의 피부 노화 예방·치료제나 본 발명의 피부 반흔 치료제 중의 bFGF 농도는 특별히 제한되지 않지만, 피내 또는 피하 투여되는 제제의 용량이 1 cm^2당 0.1 ~ 0.3 ml, 바람직하게는 0.15 ~ 0.25 ml가 되도록 적절하게 조절하는 것이 바람직하다. 또한, 본 발명의 피부 노화 예방·치료제나 본 발명의 피부 반흔 치료제를 피내 또는 피파 투여할 때, 보다 간편하고 정확하게 주입하는 관점에서, 가압주입기를 이용하는 것이 바람직하다.

[0023] 본 발명의 피부 노화 예방·치료제의 대상이되는 피부의 노화는, 피부의 노화인 한 특별히 제한되지 않으며, 나이먹음에 의한 생리적 노화인 것도, 자외선의 조사를 받은 것에 의한 광노화인 것도 좋고, 구체적으로는, 피부의 주름, 처짐, 거칠어짐, 비박화, 피부 점탄력성 저하에서 선택되는 1종 또는 2종 이상을 적절하게 예시할 수 있다. 또한, 본 발명의 피부 반흔 치료제의 대상이되는 피부 반흔은, 피부 반흔인 한 특별히 제한되지 않으며, 구체적으로는 켈로이드, 비후성 반흔, 반흔 구축에서 선택되는 1종 또는 2종 이상을 적절하게 예시할 수 있다. 더욱이, 본 발명에서 피부 노화에 대한 예방 효과(피부 노화 예방 효과)를 가지는 것은, 어떠한 피부의 노화를 미리 저감하는 효과를 가지는 것을 말하고, 본 발명에서 피부 노화에 대한 치료 효과(피부 노화 치료 효과)를 가지는 것은, 어떠한 피부의 노화를 개선하는 효과를 가지는 것을 말하며, 본 발명에서 피부 반흔에 대한 치료 효과(피부 반흔 치료 효과)를 가지는 것은, 어떠한 피부의 반흔을 개선하는 효과를 가지는 것을 말한다.

[0024] 또한, 본 발명에는, 피부 노화 예방·치료제의 제조에 있어서 bFGF의 사용이나, 피부 반흔 치료제의 제조에 있어서 bFGF의 사용이나, bFGF를 피부 노화 예방·치료제에 사용하는 방법이나, bFGF를 피부 반흔 치료제에 사용하는 방법이나, 피부 노화 예방·치료에 있어서 bFGF의 사용이나, 피부 반흔 치료에 있어서 bFGF의 사용이나, bFGF를 포유 동물(특히 사람)에 피내 또는 피하 투여하는 것을 특징으로 하는 피부 노화 예방·치료 방법이나, bFGF를 포유 동물(특히 사람)에 피내 또는 피하 투여하는 것을 특징으로 하는 피부 반흔 치료 방법을 포함한다. 이들 사용이나 방법에 있어서, 문언의 내용이나 그 바람직한 양태는, 상술한 대로다.

[0025] 이하, 실시예에 의해 본 발명을 보다 구체적으로 설명하지만, 본 발명의 기술적 범위는 이들 예시에 한정되는 것은 아니다.

[0026] **실시예 1**

[0027] [본 발명 제제의 제조]

[0028] 주사용 증류수 50 ml에, 시판되는 bFGF의 동결건조품(트라페르민: 카켄제약 주식회사제) 500 μg을 용해하여, 10 μg/ml의 bFGF 용액을 제작하였다. 그 bFGF 용액을 1 ml씩 멸균된 폴리프로필렌성 용기에 분주한 후, 즉시 -70℃의 냉장고에 넣어 동결보존하였다. 후술하는 시험에서는, 이 동결보존품을 실온에서 자연 융해한 bFGF 용액을 본 발명의 제제(피부 노화 예방·치료제 또는 피부 반흔 치료제)로 사용하였다.

[0029] **실시예 2**

[0030] [피부 노화 예방·치료 효과 확인 시험]

[0031] 1. 증례 1

[0032] 61세 여성(증례 1)의 치료대상 부위(우외안각부)의 진피 내에, 본 발명 제제 0.8 ml(치료 부위 1 cm^2당 0.2 ml)를 주입하였다(도 1). 치료한지 1개월 경과 후에 치료 부위를 관찰한 바, 치료 전에 보인 우외안각부의 수개의 긴 주름이나 눈초리의 복수의 작은 주름(도 2의 좌상)이 소실되고, 피부의 질감도 분명하게 개선되었다(도 2의 우상). 또한, 치료한지 2개월 경과한 후에도 그 상태가 유지되고 있을 뿐만 아니라, 더욱이 피부에 활기가 생겨 눈매가 통통하고, 외안각부가 거상되는 등의 개선이 보이고(도 2의 좌하), 치료한지 3개월 경과 후에는 그 개선 경향이 한층 더 진행되는 것이 보였다(도 2의 우하).

[0033] 2. 증례 2

[0034] 66세 여성(증례2)의 2개소의 치료 대상 부위(우외안각부와 눈꺼풀)의 진피 내에, 본 발명 제제를 합계로 1.6 ml(치료 부위 1 cm^2당 0.2 ml)를 주입하였다. 치료한지 2개월 경과후에 치료 부위를 관찰한 바, 치료 전에 보였던 우외안각부의 복수의 작은 주름(도 3의 좌상)이 피부의 당김이 개선되는 것에 의해 개선되었다(도 3의 우하). 더욱이, 치료 2개월 경과후에, 눈매가 통통해진 동시에, 치료 전과 비교하여 눈꺼풀부의 팽륭이 경미해져 회춘의 효과가 보였다(도 3의 우하).

[0035] 3. 증례 3

[0036] 56세 여성(증례 3)의 치료 대상 부위(윗입술 가장자리), 보다 구체적으로는 윗입술 가장자리에서 아랫입술과 반대 방향으로 1 cm 떨어지고, 한편 윗입술의 폭 전체 부분의 진피 내에, 본 발명 제제를 합계로서 1.6 ml(치료 부위 1 cm^2당 0.2 ml)를 주입하였다. 치료한지 2개월 경과 후에 치료 부위를 관찰한 바, 치료 전에 보였던 윗입술에 있던 복수의 작은 세로방향 주름(도 4의 좌)이, 윗입술에 탄력이 생겨 통통한 것에 의해 경감되었다(도 4의 우). 더욱이, 치료 2개월 경과 후에는, 윗입술이 통통해져 입체적으로 되는 것에서, 윗입술의 세로 길이가 짧아져 있다(도 4의 우).

[0037] 4. 증례 4

[0038] 68세 여성(증례 4)의 치료 대상 부위(미간)의 진피 내에, 본 발명 제제를 1.0 ml(치료 부위 1 cm^2당 0.2 ml)를 주입하였다. 치료한지 3개월 경과 후에 치료 부위를 관찰 한 바, 치료 전에 보였던 미간에 있는 복수의 깊은 주름(도 5의 좌)이, 치료 전에 비하여 얇고 짧아지고 있었다(도 5의 우). 더욱이, 치료 전에는 단단했던 피부가 치료한지 3개월 경과시에는 부드워져지고 있어, 복수의 작은 주름도 작아지는 동시에 피부의 질감도 분명하게 개선되었다(도 5의 우).

[0039] 5. 증례 5

[0040] 35세 여성(증례 5)의 치료 대상 부위(오른손등)의 진피 내에, 본 발명 제제를 3.0 ml(치료 부위 1 cm^2당 0.2 ml)를 주입하였다. 치료한지 3개월 경과 후에 치료 부위를 관찰 한 바, 치료 전에는 피부가 비박화하여 혈관이 확실히 보이고 있는 상태(도 6의 좌)였지만, 치료 후 3 개월째에는 피부에 활기가 생겨 혈관의 팽륭이 눈에 띄지 않게 되는 동시에 피부의 질감이 분명하게 개선되고 있었다(도 6의 우)

[0041] 이상과 같이, 본 발명의 제제는 피부의 노화에 대하여 현저한 예방·치료 효과를 가지고 있다는 것이 나타났다.

[0042] **실시예 3**

[0043] [피부 반흔 예방·치료 효과 확인 시험]

[0044] 6. 증례 6

[0045] 왼쪽 어깨부에 반흔(켈로이드)를 가지는 57세 여성(증례 6)은, 지금까지 20년 가까이 반흔에 대해 각종 치료를 받아왔지만 개선이 보이지 않았다. 이 증례 6의 왼쪽 어깨 상방의 켈로이드부(마킹부)(도 7의 좌)의 진피 내에, 본 발명 제제를 1.0 ml(치료 부위 1 cm^2당 0.2 ml)를 주입하였다. 치료한지 3개월 경과 후에 치료 부위를 관찰한 바, 치료 전의 상태(도 7의 좌)에 비하여, 켈로이드의 평탄화가 보이는 동시에 붉은 기가 옅어지고 있었다(도 7의 우). 이와 같이, 본 발명의 제제는, 난치성 반흔(켈로이드)에 대하여 1번의 시술로 현저한 치료 효과를 보였다.

[0046] 7. 증례 7

[0047] 복부에 3개소(상부, 중앙부, 우하부)의 반흔(켈로이드)를 가지는 66세 여성(증례 7)의 치료 대상 부위(복부 3개소의 켈로이드부)의 진피 내에, 본 발명 제제를 각각 1.0 ml(치료 부위 1 cm^2당 0.2 ml)를 주입하였다. 치료한지 3개월 경과 후에 치료 부위를 관찰한 바, 치료 전의 상태(도 8의 좌)에 비하여, 상부의 켈로이드는 평탄화되고, 중앙부의 켈로이드는 붉은 기의 범위가 좁아지고 있다(도 8의 우). 또한, 우하부의 켈로이드에서는 치료 전에 보였던 피하의 경결(硬結)과 붉은 기(도 8의 좌)가 치료 후 3개월 경과 후에는 사라지고, 직정(直情)의 피부가 견인되기 때문에 생겼던 피부의 함요(陷凹)도 거의 나타나지 않고 있다(도 8의 우).

[0048] 이상과 같이, 본 발명의 제제는 피부의 반흔에 대하여 현저한 치료 효과를 가지고 있다는 것이 나타났다.

[0049] **실시예 4**

[0050] [피부 점탄력성 개선 효과 확인 시험]

[0051] 본 발명의 제제가 피부 점탄력성 개선 효과를 가지고 있는 지를 확인하기 위하여, 피부 점탄력 측정 장치 Cutometer MIPA580 (Courage + Khazaka, Germany)를 이용하여 증례의 손등의 피부 점탄력성 측정을 행하였다. 구체적으로는 이하의 방법으로 행하였다.

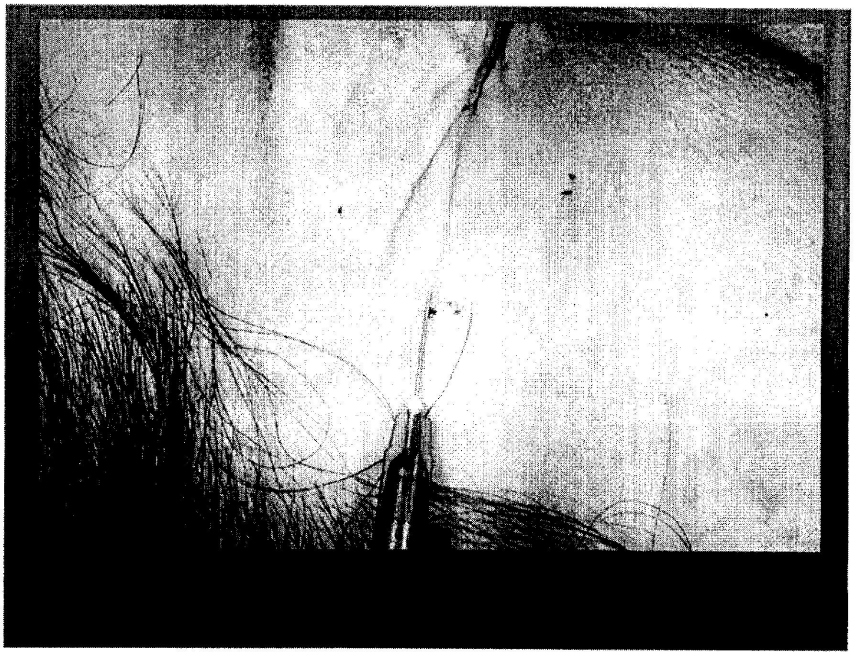
[0052] 증례의 손등의 피부 점탄력성 측정에 앞서, 피부 질환이 없는 정상인의 손등의 피부 점탄력성과 그 정상인의 연령과의 상관식의 산출을 시도했다. 우선, 6개의 연령층(20대, 30대, 40대, 50대, 60대, 70~90세)에 대하여 각각 10명씩, 합계 60명의 정산인의 모집하여, 그 손등(각 연령층에 대해 20개의 손씩 120개의 손)의 피부 점탄력성을 측정하였다. 1개 손의 손등에 대해 2회 측정하여, 최대 변위치에 대한 2초 후의 복원치의 비율(R2=Ua/Uf)를 산출하였다. 각 연령층에서 R2의 평균치를 도 9에 나타내었다. 도 9로부터 알 수 있는 바와 같이, 정상인의 손등의 R2 평균치는, 20대(20~29)에서 96.7%, 30대에서 93.1%, 40대에서 86.8%, 50대에서 76.2%, 60대에서 69.5%, 70~90세에서 64.3%였다. 이 결과에 기초하여, 정상인의 손등의 R2값과 연령의 상관식을 구한 바, '연령'=143.552-'R2값'x115.347로 상관식이 산출되었다.

[0053] 다음으로, 증례로 19명(평균 연령 56.2세)을 모집하고, 각각의 한쪽 손등 진피 내에, 본 발명 제제를 1일에 5.0 ml(치료 부위 1 cm^2당 0.2 ml)를 주입하여 치료를 개시했다. 또한, 각 증례의 다른 손등의 진피에는 대조적으로 치료를 행하지 않고 경과를 관찰하였다. 치료를 개사한지 6개월 경과 후에, 모든 증례에서 본 발명 제제를 주입한 쪽의 손등(치료부)과 대조적으로 치료를 행하지 않은 쪽의 손등(비치료부)의 피부 점탄력성(R2값) 측정을 행하였다. 치료부의 손등의 R2 평균값과, 비치료부의 손등의 R2 평균값을 도 10에 나타내었다. 도 10으로부터 알 수 있는 바와 같이, 비치료부(비치료)의 손등의 R2 평균값은 71.6%(61.0세에 상당)인 반면, 치료부(치료 후)의 손등의 R2 평균값은 90.8%(38.8세에 상당)였다. 즉, 본 발명 제제에 의해, 손등의 피부 점탄력성이 22.2세에 상당하는 정도로 개선된다는 매우 현저한 효과를 얻을 수 있었다. 이와 같이, 본 발명의 제제에 의하면, 피부 회춘 효과로 말하면 생리적으로 바람직한 치료 효과를 얻을 수 있는 것으로 확인되었다.

[0054] 본 발명의 피부 노화 예방·치료제는, 피내 또는 피하 투여함으로써, 주름, 검버섯, 늘어짐, 거칠어짐, 비박화, 피부 점탄력성 저하 등 피부 노화에 대하여, 현저한 예방·치료 효과를 가져온다. 또한, 본 발명의 피부 반흔 치료제는, 피내 또는 피하 투여함으로써, 이미 형성된 피부 반흔에 대하여, 현저한 치료 효과를 가져온다.

도면

도면1

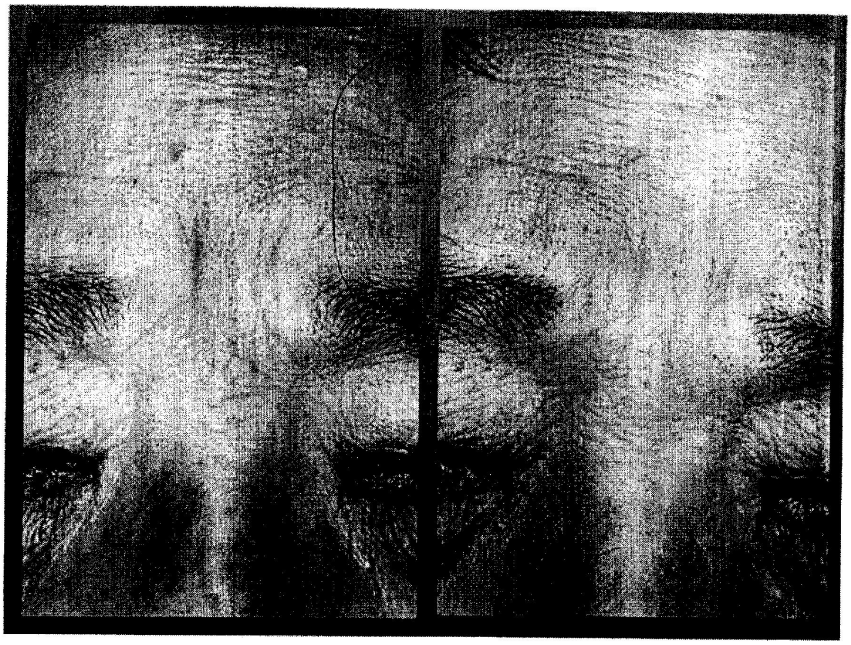


도면2

도면3

도면4

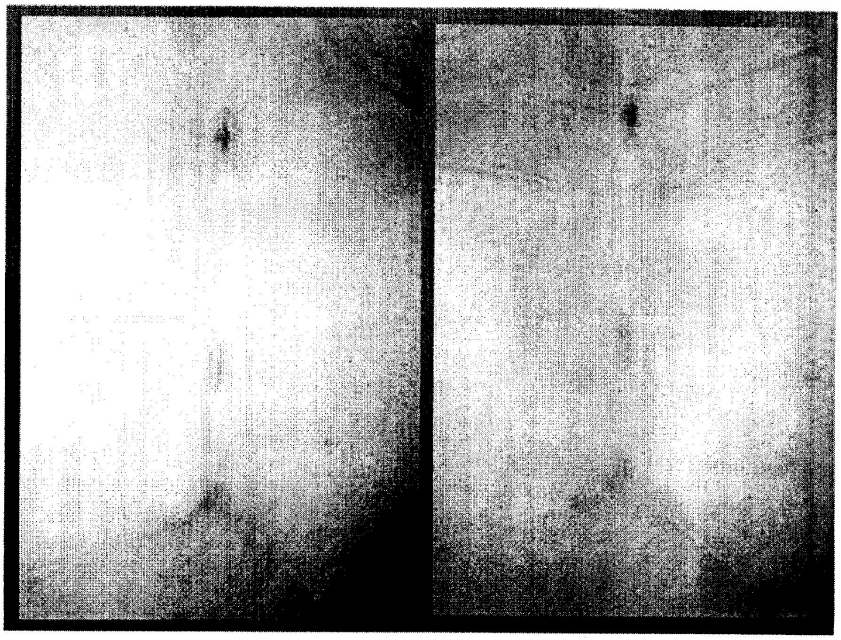
도면5



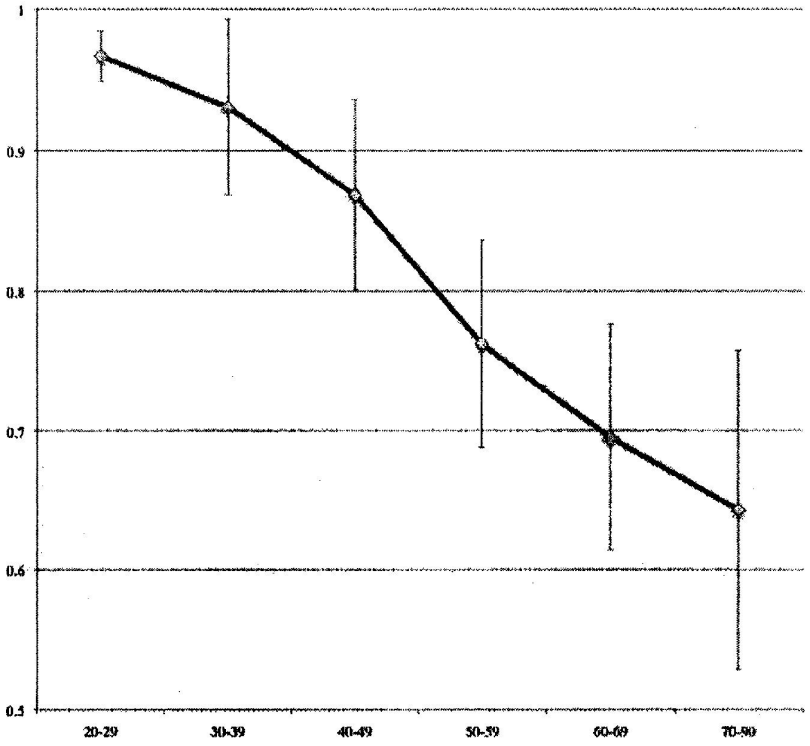
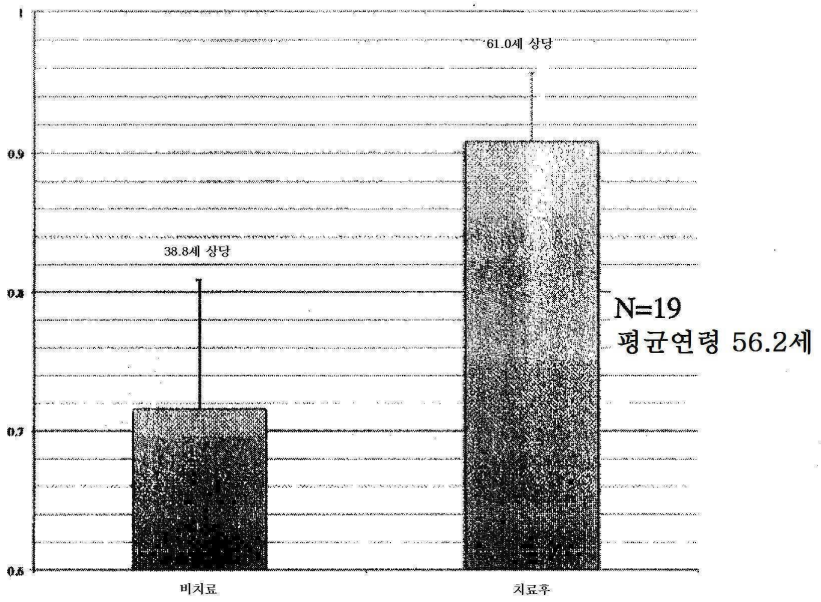
도면6

도면7

도면8



도면9



도면10