



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0006727
(43) 공개일자 2020년01월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/145 (2006.01) A23L 33/10 (2016.01)
A61K 8/46 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/145 (2013.01)
A23L 33/10 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2018-0080450
(22) 출원일자 2018년07월11일
심사청구일자 2018년07월11일

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
가천대학교 산학협력단
경기도 성남시 수정구 성남대로 1342 (복정동)
(72) 발명자
박주원
서울특별시 양천구 목동동로 350, 506동 101호 (목동, 목동신시가자아파트5단지)
박우재
인천광역시 연수구 해돋이로84번길 30, 103동 404호 (송도금호어울림아파트)
신선혜
인천광역시 서구 가경주로 29, A동 201호 (가경동, 무궁화빌라)
(74) 대리인
김순웅

전체 청구항 수 : 총 10 항

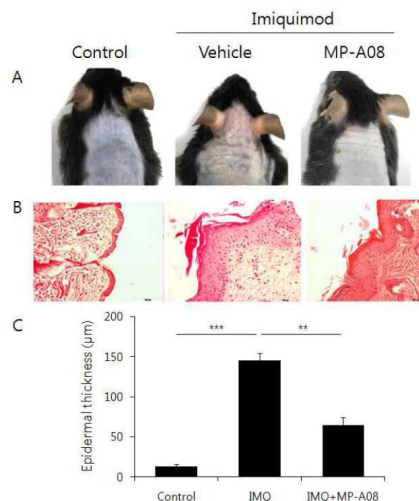
(54) 발명의 명칭 **건선 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 화학식 1로 표시되는 MP-A08 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 건선의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 조성물은 피부 발적을 감소시키고, 피부 각질, 피부 각화 및 표피 조직 두께를 감소시키며, 전반적인 면역 반응을 억제함으로써 건선에 대한 현저한 예방, 개선 또는 치료 효과를 가짐으로써 의약, 화장품, 식품 용도로 다양한 적용이 가능하다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 8/46 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
A61P 17/06 (2018.01)
A61Q 19/00 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/318 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2016R1D1A1B03935706
 부처명 교육부
 연구관리전문기관 한국연구재단
 연구사업명 기초연구사업(학술진흥)(2016)-기본연구지원사업(1년~3년)
 연구과제명 지방조직 리모델링에 미치는 스펅고지질의 역할 규명
 기 여 율 30/100
 주관기관 이화여자대학교 산학협력단
 연구기간 2017.11.01 ~ 2018.08.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 HI14C2445
 부처명 보건복지부
 연구관리전문기관 한국보건산업진흥원
 연구사업명 보건의료기술연구개발사업-질환극복기술개발
 연구과제명 스펅고지질 응용 염증성 장질환 치료제 개발 기반연구
 기 여 율 40/100
 주관기관 이화여자대학교 산학협력단
 연구기간 2016.11.01 ~ 2017.10.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2016R1D1A1B049300619
 부처명 교육부
 연구관리전문기관 한국연구재단
 연구사업명 기초연구사업-기본연구지원사업
 연구과제명 스펅고지질 기반 담석 후보 치료제 개발 연구
 기 여 율 30/100
 주관기관 가천대학교
 연구기간 2017.11.01 ~ 2018.08.31

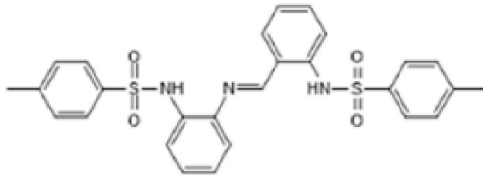
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 건선 예방 또는 치료용 약학 조성물:

[화학식 1]



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 건선은 건선성 관절염, 방울 건선, 농포 건선, 홍색 피부 건선, 두피 건선, 손톱건선 및 골부착 부위염으로부터 선택되는 어느 하나인 건선 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 스펡고신 키나아제(Sphingosine kinase) 억제제인 건선 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

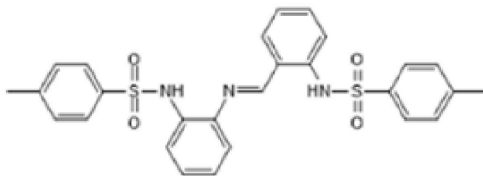
청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 경피 투여되는 것인 건선 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 건선 예방 또는 개선용 식품 조성물:

[화학식 1]



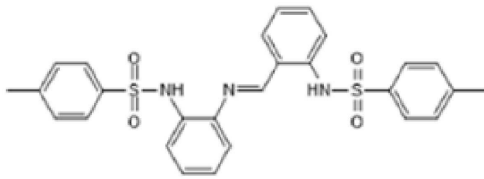
청구항 6

제5항에 있어서, 상기 건선은 건선성 관절염, 방울 건선, 농포 건선, 홍색 피부 건선, 두피 건선, 손톱건선 및 골부착부위염으로부터 선택되는 어느 하나인 건선 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 7

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 건선 예방 또는 치료용 피부 외용제:

[화학식 1]



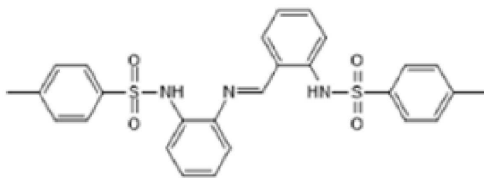
청구항 8

제7항에 있어서, 상기 건선은 건선성 관절염, 방울 건선, 농포 건선, 홍색 피부 건선, 두피 건선, 손톱건선 및 굴부착 부위염으로부터 선택되는 어느 하나인 건선 예방 또는 치료용 피부 외용제.

청구항 9

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 가려움증 완화 또는 억제용 화장료 조성물:

[화학식 1]



청구항 10

제9항에 있어서, 상기 가려움증은 건선에 의해 유발된 것인 가려움증 완화 또는 억제용 화장료 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 건선 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 건선(psoriasis)은 흔한 만성 면역 질환 중 하나로 대개 피부와 관절에 발현되며, 인구의 약 2%에서 나타난다. 이는 인설(scale)을 동반한 두껍고 경계가 명확한 붉은 반(plaque)이 나타나는 피부 병변이 특징이며 혈관 증식과 투과도가 증가하는 특징을 가진다.

[0003] 면역학적 원인으로는 T세포와 그 시토카인들(IFN- γ , IL-2, TNF- α , IL-8등)이 관여하는 것으로 알려져 있는데 최근 건선의 병인에 Th17 세포와 조절 T 세포(Treg)가 기여하는 것으로 보고되고 있다. 또한 건선은 CD4+ T 림프구의 Th1, Th17로의 분화 증가가 질환의 원인인 측면에서 CD4+ T 림프구의 Th2로의 분화 증가로 생기는 질환인 아토피와 같은 피부 질환과 달리 구분되어 치료되어야 하는 질환이다. 즉, Th1, Th17으로의 우세 질환인 건선(psoriasis)과 Th2로의 우세 질환인 아토피(atopy)는 서로 반대되는 기전이라 동일한 환자에서 호발하기 어렵고 치료 방법 또한 매우 상이하다.

[0004] 건선은 주로 외양이 흉하게 변하고, 각질이 일어나고, 홍반성 플라크(erythematous plaques)가 생겨서 고통을 수반하거나 종종 심한 가려움증을 일으키고, 심각한 삶의 질 문제를 일으킬 수 있다. 건선은 환자의 일생 동안 심해지기도 했다가 완화되기도 하는 만성 질병으로, 치료 개시 및 중단에 의해 완화되고, 자연적 소멸은 거의 없는 질병이다. 건선의 예로는 건선성 관절염, 방울 건선, 농포 건선, 홍색 피부 건선, 두피 건선, 손톱건선 및

골부착 부위염 등이 있다.

[0005] 이러한 건선의 치료에 있어서 국소제제로써 cyclosporine 또는 acitretin, 단파장 자외선 B요법, methotrexate 등의 치료법을 환자의 상태에 따라 적절히 선택하여 돌아가며 치료하지만, 충분한 치료 효과를 발휘하지 못한다. 한 연구 결과에 따르면, 건선 환자 1,197명을 대상으로 전형적인 건선 치료법(MTX, PUVA, cyclosporine, acitretin)에 대한 만족도를 조사한 결과 만족도가 50% 미만에 불과한 것으로 평가되었다. 더욱이, 실질적이고 효과적인 치료법이 없는 실정이고, 다양한 임상 연구가 진행 중이지만 여전히 충분한 효과를 발휘하는 치료제를 개발하지 못하였다.

[0006] 따라서 이러한 건선과 관련된 치료를 위해 치료 방법을 개발할 필요가 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허공보 제10-2014-0135263호

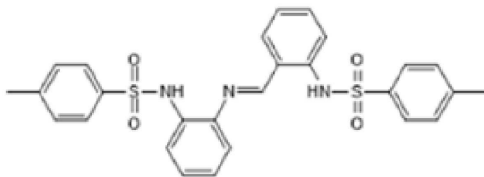
(특허문헌 0002) 대한민국 공개특허공보 제10-2010-0033471호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 건선 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다 :

[0009] [화학식 1]



[0010]

[0011] 본 발명은 또한 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 건선 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0012] 본 발명은 또한 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 건선 예방 또는 치료용 피부 외용제를 제공한다.

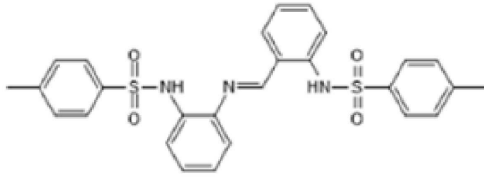
[0013] 본 발명은 또한 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 가려움증 완화 또는 억제용 화장료 조성물을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0014] 본 발명자들은 건선을 예방 또는 치료할 수 있는 치료제를 찾기 위해 예의 노력한 결과, 화학식 1로 표시되는 화합물인 MP-A08이 피부 발적을 감소시키고, 피부 각질, 피부 각화 및 표피 조직 두께를 감소시키며, 전반적인 면역 반응을 억제함으로써 피부 질환의 예방, 개선 또는 치료에 우수한 효과를 나타냄을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[0015] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 건선 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다 :

[0016] [화학식 1]



- [0017]
- [0018] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 4-메틸-N-[2-[[[2-[[[4-메틸페닐)술포닐]아미노]페닐]이미노]메틸]페닐]벤젠술포나미드
4-Methyl-N-[2-[[[2-[[[4-methylphenyl)sulfonyl]amino]phenyl]imino]methyl]phenyl]benzenesulfonamide 으로 명명되는 화합물로 MP-A08 또는 NSC122314라는 이름으로도 명명되는 화합물이다. 통상의 알려진 방법에 의해 합성할 수 있고 상업적으로 판매되는 것을 구매하여 사용할 수도 있다.
- [0019] 본 발명에서, 약학적으로 허용가능한 염은 의약품계에서 통상적으로 사용되는 염을 의미하며, 예컨대 칼슘, 칼륨, 나트륨 및 마그네슘 등으로 제조된 무기이온염, 염산, 질산, 인산, 브롬산, 요오드산, 과염소산 및 황산 등으로 제조된 무기산염, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 시트르산, 말레산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만델산, 프로피온산, 시트르산, 젖산, 글리콜산, 글루콘산, 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산, 글루쿠론산, 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 하이드로 아이오딕산 등으로 제조된 유기산염, 메탄설포산, 에탄설포산, 벤젠설포산, p-톨루엔설포산 및 나프탈렌설포산 등으로 제조된 설포산염, 글리신, 아르기닌, 라이신 등으로 제조된 아미노산염 및 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, 암모니아, 피리딘, 피콜린 등으로 제조된 아민염 등이 있으나, 열거된 이들 염에 의해 본 발명에서 의미하는 염의 종류가 한정되는 것은 아니다.
- [0020] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 건선의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다. 특히 스펅고신 키나아제(Sphingosine kinase) 억제 효과를 나타내고, 면역 반응을 조절하며, 처녀 CD4 T 림프구(Naive CD4+ T lymphocyte)의 Th17으로의 분화를 억제함으로써 건선의 원인이 되는 질환 발병 기전을 차단한다.
- [0021] 본 발명에서 건선은 면역 시스템 이상으로 발생하는 피부 또는 관절에 발생하는 염증 질환으로, 외양이 흉하게 변하고, 각질이 일어나고, 홍반성 플라크(erythematous plaques)가 생기며, 고통을 수반하는 등의 문제점을 야기한다. 위 건선은 건선성 관절염, 방울 건선, 농포 건선, 홍색 피부 건선, 두피 건선, 손톱 건선 및 골부착 부위염으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 질환들을 포함한다.
- [0022] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 피부 발적을 감소시키고, 피부 각질, 피부 각화 및 표피 조직 두께를 감소시키며, 전반적인 면역 반응을 억제함으로써 건선의 예방, 개선 또는 치료에 우수한 효과를 나타낸다.
- [0023] 본 발명의 약학 조성물은 건선에 대해 예방, 개선 또는 치료 효과를 나타내는 유효성분을 1종 이상 더 포함할 수 있다.
- [0024] 본 발명에서 예방은 상기 조성물의 투여로 건선의 발병을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미하며, 치료는 상기 조성물의 투여로 건선의 증세가 호전되거나 이롭게 되는 모든 행위를 의미한다.
- [0025] 본 발명의 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 더 포함할 수 있으며, 이때 약제학적으로 허용 가능한 첨가제로는 전분, 젤라틴화 전분, 미결정셀룰로오스, 유당, 포비돈, 콜로이달실리콘디옥사이드, 인산수소칼슘, 락토스, 만니톨, 엷, 아라비아고무, 전호화전분, 옥수수전분, 분말셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 오파드라이, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바 납, 합성규산알루미늄, 스테아린산, 스테아린산마그네슘, 스테아린산알루미늄, 스테아린산칼슘, 백당, 텍스트로스, 소르비톨 및 탈크 등이 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 약제학적으로 허용 가능한 첨가제는 상기 조성물에 대해 0.1 ~ 90 중량부 포함되는 것이 바람직하나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0026] 본 발명의 조성물은 실제 임상 투여 시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(Calcium carbonate), 수크로스

(Sucrose), 락토오스(Lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 및 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함될 수 있다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0027] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여시 경피 투여, 피부 외용, 복강내주사, 직장내주사, 피하주사, 정맥주사, 근육내 주사 또는 흉부내 주사 주입방식을 선택할 수 있으며, 예컨대 경피 투여될 수 있다. 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설물 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다.

[0028] 본 발명에 따른 조성물은 약제학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서, "약제학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0029] 구체적으로, 본 발명에 따른 화합물의 유효량은 환자의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로는 체중 1 kg 당 0.01 mg 내지 100 mg, 바람직하게는 0.1 mg 내지 10 mg을 매일, 격일 또는 일주일에 1 내지 5 회 투여하거나 1일 1 내지 5회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나 투여 경로, 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0030] 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 건선 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

[0031] 본 발명에 따른 상기 식품 조성물은 다른 식품 조성물, 건강기능식품 또는 음료에 통상적으로 첨가제 등을 더 포함할 수 있다.

[0032] 예를 들면, 본 발명의 식품 조성물은 백당, 결정과당, 포도당, D-솔비톨, 만니톨, 이소말토올리고당, 스테비오사이드, 아스파탐, 아세실팜칼륨, 수크랄로오스 등의 감미제, 무수구연산, DL-사과산, 호박산 및 그의 염 등의 산미제, 안식향산 및 그의 유도체 등의 보존제, 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 또한, 본 발명의 식품 조성물들은 천연 과일 주스 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 본 발명의 식품 조성물 100 중량부 당 약 20 중량부 이하의 범위에서 사용될 수 있다.

[0033] 본 발명의 식품 조성물이 음료인 경우, 음료에 통상적으로 포함되는 향미제 또는 천연 탄수화물을 더 포함할 수 있다. 상기 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토오스, 슈크로스와 같은 디사카라이드, 텍스트린, 시크로덱스크린과 같은 폴리사카라이드 또는 자일리톨, 소르비톨, 에리쓰리톨과 같은 당 알콜일 수 있다. 또한, 상기 향미제로는 타우마틴, 스테비아 추출물(레바우디오시드 A, 글리시르히진 등)의 천연 향미제 또는 사카린, 아스파탐 등의 합성 향미제일 수 있다. 상기 식품 조성물이 음료인 경우 천연 탄수화물은 조성물 100 mL 당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g 포함될 수 있다.

[0034] 본 발명의 상기 식품 조성물은 분말, 과립, 정제, 캡슐 또는 음료인 형태로 제조되어 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류로 이용될 수 있다.

[0035] 본 발명은 또한 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 건선 예방 또는 치료용 피부 외용제를 제공한다.

[0036] 상기 외용제는 당업계의 공지기술을 참조하여 통상적으로 제조되는 어떠한 제형으로도 제조될 수 있다. 예를 들

어, 액제, 연고제, 크림제, 로션제, 스프레이제, 패취제, 오일제, 왁스제, 유탁액제, 현탁액제, 겔제 등으로 제조될 수 있다. 상기 외용제는 통상적인 첨가제, 예를 들어 보존제, 의약 침투를 보조하는 용매, 연고 및 크림의 경우 연화제 등을 포함할 수 있으며, 에탄올 또는 올레일 알코올과 같은 통상적 담체를 함유할 수 있다.

[0037] 본 발명은 또한 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 가려움증 완화 또는 억제용 화장료 조성물을 제공한다.

[0038] 상기 가려움증은 소양증이라고도 하며, 피부를 긁거나 문지르고 싶은 욕망을 일으키는 불쾌한 감각으로, 피부질환에서 흔히 관찰되는 증상이다. 가려움증은 유발 원인 또는 형태가 특별히 제한되지 않으나, 구체적으로 본 발명에서 지칭하는 가려움증은 건선으로부터 유발된 것일 수 있다.

[0039] 본 발명의 화장료 조성물은 당해 업계에서 통상적으로 제조되는 어떠한 제형으로도 제조될 수 있으며, 예를 들어, 용액, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 겔, 크림, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제-함유 클린징, 오일, 분말 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션 및 스프레이 등으로 제형화될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 보다 상세하게는, 유연 화장수, 영양 화장수, 영양 크림, 마사지 크림, 에센스, 아이 크림, 클렌징 크림, 클렌징 폼, 클렌징 워터, 팩, 스프레이 또는 파우더의 제형으로 제조될 수 있다.

[0040] 본 발명의 제형이 페이스트, 크림 또는 젤인 경우에는 담체 성분으로서 동물성유, 식물성유, 왁스, 파라핀, 진분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연 등이 이용될 수 있다.

[0041] 본 발명의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄 히드록시드, 칼슘 실리케이트 또는 폴리아미드 파우더가 이용될 수 있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로플루오로히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진체를 포함할 수 있다.

[0042] 본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액인 경우에는 담체 성분으로서 용매, 용해화제 또는 유탁화제가 이용되고, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르가 있다.

[0043] 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상의 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 이용될 수 있다.

[0044] 본 발명의 제형이 계면-활성제 함유 클린징인 경우에는 담체 성분으로서 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르 설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시네이트, 지방산 아미드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성 유, 라놀린 유도체 또는 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 등이 이용될 수 있다.

[0045] 본 발명은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 개체에 투여하는 것을 포함하는 건선의 예방 또는 치료방법을 제공한다.

[0046] 본 발명은 건선의 예방 또는 치료를 위한 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[0047] 본 발명은 건선의 예방 또는 치료를 위한 약제를 생산하기 위한 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

[0048] 본 발명은 건선의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0049] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 건선에 대하여 피부 발적을 감소시키고, 피부 각질, 피부 각화 및 표피 조직 두께를 감소시키며, 전반적인 면역 반응을 억제함으로써 건선에 대한 현저한 예방, 개선 또는 치료 효과를 보인다.

도면의 간단한 설명

- [0050] 도 1은 건선 동물 모델에서 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물 처리에 따라 질환이 완화되는 것을 육안, H&E 염색 및 피부 표피 두께 비교를 통해 확인한 결과를 나타낸다.
- 도 2는 건선 동물 모델에서 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물 처리에 따라 질환이 완화되는 것을 피부 발적, 각질, 피부 각화증 및 PASI 점수를 통해 확인한 결과를 나타낸다.
- 도 3은 건선 동물 모델에서 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물 처리에 따라 면역 반응이 완화되는 것을 림프 노드 및 비장의 크기, 세포의 수를 통해 확인한 결과를 나타낸다.
- 도 4는 MP-A08에 의해 처녀 CD4 T 림프구(Naive CD4+ T lymphocyte)의 Th17으로의 분화가 억제됨을 확인한 결과를 나타낸다.

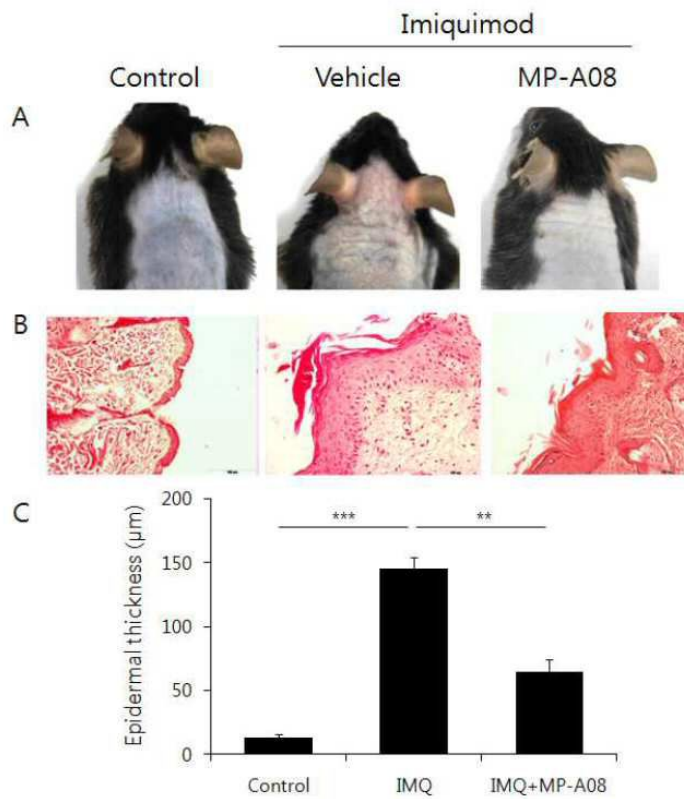
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0051] 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예, 제조예를 제시한다. 하기의 실시예, 제조예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예, 제조예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.
- [0052] <실시예 1> 건선 질환 동물 모델에서 MP-A08 화합물의 효과 확인
- [0053] 8주령의 C57BL/6 생쥐를 이용하여 실험하였다. 8주령 수컷 C57BL/6는 OrientBio (Emsung, Korea)로부터 구매되었다. 모든 동물은 자유식으로 12시간 주간/야간 주기로 pathogen-free 환경에서 유지되었다. 모든 절차는 이화여자대학교 동물 실험 관리 위원회의 승인 하에 수행되었다.
- [0054] 건선은 생쥐의 등의 털을 제거하고, Imiquimod 크림(5%, Aldara; Dong-Ah Pharmaceutical, Seoul, Korea)을 50 mg, 7일간 등에 바름으로서 유도하였고, MP-A08(출처 : Tocris)를 25 μ g, Imiquimod 크림과 함께 7일간 등에 발라주었다. Imiquimod 크림과 약물은 1일 1회 도포하였다. 바세린만 바른 대조군, Imiquimod 크림만을 바른 실험군, Imiquimod 크림과 MP-A08를 같이 바른 실험군, 총 3군으로 나누어 실험을 수행하였다.
- [0055] 실험 효능은 피부 육안 소견 및 이를 점수화한 PASI 점수(피부 발적, 각질 생성, 피부 각화증을 각 4점 만점으로 점수화함), 피부의 H & E 염색법, 비장과 림프노드의 크기 비교를 통한 면역 활성 정도 분석 등으로 평가하였다.
- [0056] 실시예 1-1. 피부 육안 소견, H&E 염색 및 피부 표피 두께 확인
- [0057] 실험 수행 7일 후에 피부 조직의 변화를 육안으로 확인하였다.
- [0058] 또한 마우스를 희생한 후 H&E 염색을 수행하였다. 이를 위해 마우스의 등 피부 표본은 4 % 포르말데히드로 고정되었고 파라핀에 포매되었다. 5 μ m 두께의 조직이 H&E 염색을 통한 분석에 사용되었다.
- [0059] 또한, 피부 표피의 두께의 변화를 측정하여 이를 정량화하였다. 구체적으로 Image J 소프트웨어 프로그램(NIH website, <https://imagej.nih.gov/ij/>).을 이용하여 H&E 염색 처리된 피부 조직 슬라이드의 표피 두께(epidermal thickness)를 측정하였다.
- [0060] 그 결과를 도 1에 나타내었다(각 군당 3마리, **p<0.01, ***p<0.001).
- [0061] 도 1의 A는 피부 조직을 육안으로 확인한 결과를 나타낸다. 도 1의 A에서 확인되는 바와 같이 Imiquimod 크림을 처리한 실험군에서 피부 발적, 홍반, 수포 등이 매우 심하게 나타내는 것을 육안으로 명확히 확인할 수 있었던 반면, MP-A08 처리에 따라 위 현상이 크게 감소되어 홍반이 감소하고, 스케일링이 감소하는 것을 확인할 수 있었다.
- [0062] 도 1의 B는 H&E 염색 결과를 나타내고 도 1의 C는 피부 표피의 두께 변화를 확인한 결과를 나타낸다. 도 1의 B 및 C에서 확인되는 바와 같이 MP-A08의 도포에 의해 피부의 염증이 상당히 감소하여 피부 두께가 크게 감소함을 확인하였다.
- [0063] 실시예 1-2. 피부 발적 점수화
- [0064] 실험을 시작한 날로부터 7일까지 매일 피부 발적, 각질 생성, 피부 각화증을 각 4점 만점으로 점수화하였고 이를 이용하여 PASI 스코어링을 수행하였다. 그 결과를 도 2에 나타내었다(*p<0.05. 개체수, 각 군당 3마리).

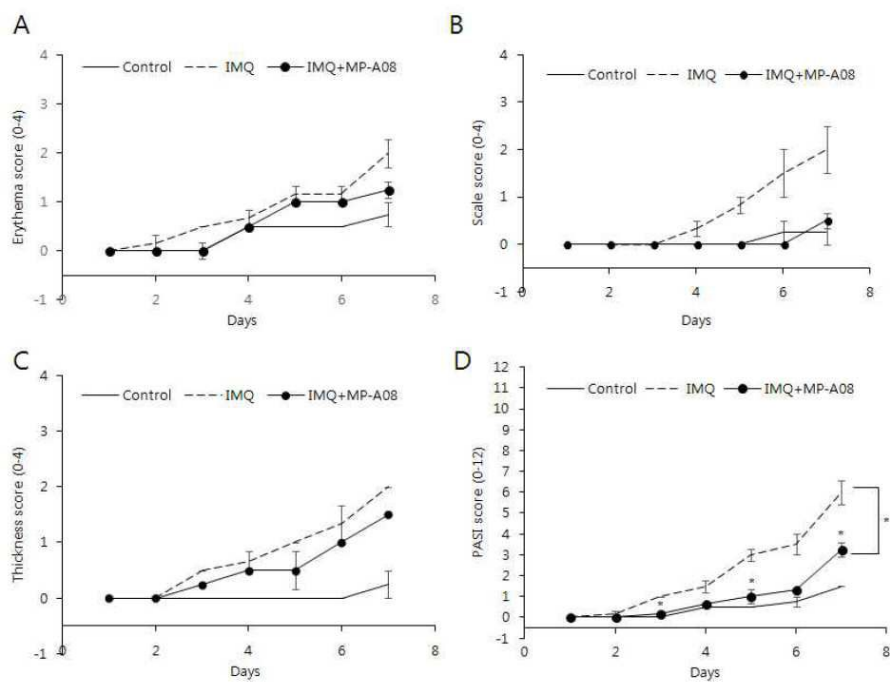
- [0065] 도 2에서 확인되는 바와 같이, 도 2의 A는 피부 발적 점수를 나타내고, 도 2의 B는 각질 점수, 도 2의 C는 피부 각화증 점수, 도 2의 D는 이들 점수를 합친 PASI 점수를 나타낸다.
- [0066] 도 2의 각 결과에서 확인되는 바와 같이, MP-A08의 투여는 피부의 발적, 각질생성, 피부 각화증을 각각 현저히 감소시킴으로써 전체적인 피부 염증을 억제하고 질환의 치료에 우수한 효과를 나타내었다.
- [0067] **실시예 1-3. 림프노드 및 비장의 크기 변화 확인**
- [0068] 마우스를 실험 7일차에 희생하여 림프노드의 크기, 비장의 크기 및 세포수를 측정하고 그 결과를 도 3에 나타내었다 (* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$. 개체수, 각 군당 3마리).
- [0069] 도 3의 A는 림프 노드의 크기를 비교한 결과, 도 3의 B는 비장의 크기를 비교한 결과를 나타내며, MP-A08의 투여에 의해 염증 반응이 크게 감소함으로써 각각의 크기가 상당히 감소한 것을 육안으로 확인할 수 있었다.
- [0070] 또한, 도 3의 C는 비장의 무게를 정량화한 것으로 MP-A08 투여에 의해 비장의 크기가 상당히 감소한 것을 확인할 수 있었다.
- [0071] 또한, 비장으로부터 세포를 분리하여 이의 수를 확인한 결과를 도 3의 D에 나타내었으며, 세포 수 역시 MP-A08 투여에 의해 상당히 감소함을 확인하였다.
- [0072] 이 결과들로부터, MP-A08 투여가 건선에서 면역 활성을 상당히 감소시키는 것을 확인하였다.
- [0073] **실시예 2. 처녀 CD4 T 림프구(Naive CD4+ T lymphocyte)의 Th17으로의 분화 확인**
- [0074] 처녀 CD4+ T 세포(naive CD4+ T 세포)의 Th17으로의 분화 억제능은 생쥐로부터 Naive CD4+ T Cell Isolation Kit(Miltenyi Biotec, Auburn, CA, USA)를 이용하여 naive CD4+ T 세포를 분리한 후, 약제 처리 (MP-A08, 30 μ M)와 더불어 Th17으로의 분화를 유도함으로써 평가하였다. Th17으로의 분화는 plate-bound CD3 (5ug/ml), anti-CD28 (1 μ g/ml), IL-6 (25 ng/ml), TGF- β (5 ng/ml), anti-IL-4 (10ug/ml), anti-IFN- γ (10ug/ml) 배지 조성을 통해 실험하였다.
- [0075] 그 결과를 도 4에 나타내었다. 처녀 CD4 T 림프구를 생쥐에서 분리한 후 Th17 분화 배지에서 키우면, IL-17 분비가 증가되는 것이 통상적인데, MP-A08 처리는 이러한 IL-17의 분비를 크게 억제하는 것을 보여주어 Th17로의 분화를 억제하는 것을 보여주었다.
- [0076] 위 결과로부터 MP-A08이 CD4-T 림프구의 Th17로의 분화 억제를 통해 건선의 치료에 효과가 있음을 확인하였다.
- [0077] 상기 결과들로부터 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물이 건선에 대하여 피부 발적을 감소시키고, 피부 각질, 피부 각화 및 표피 조직 두께를 감소시키며, 전반적인 면역 반응을 억제하는 것을 확인하였으며, 이를 통해 건선의 예방, 개선 및 치료에 우수한 효과가 있음을 확인하였다.

도면

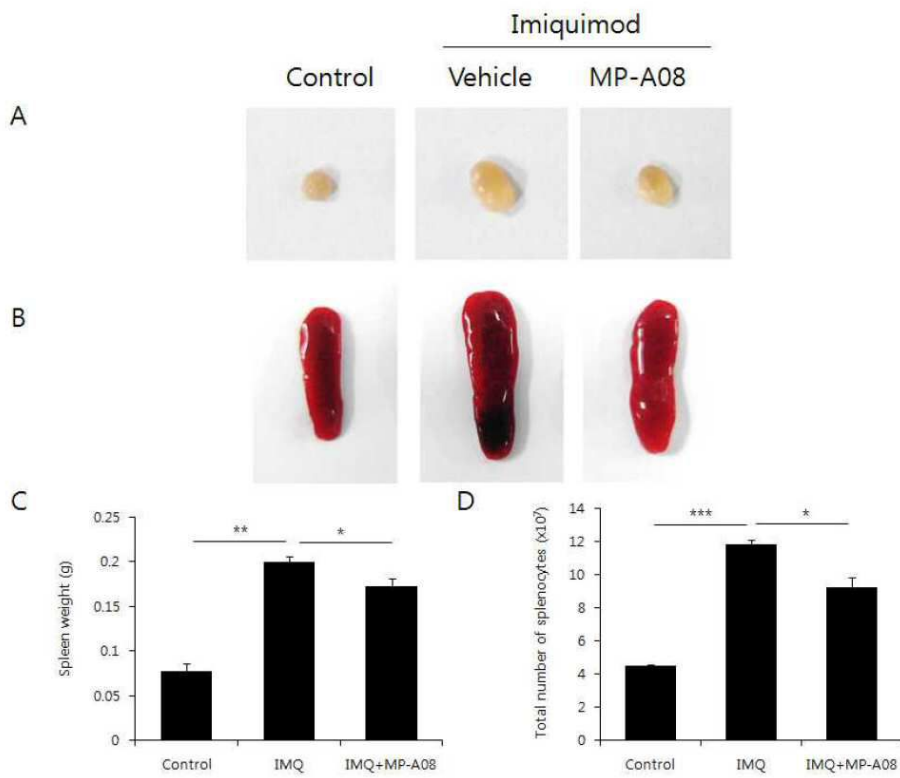
도면1



도면2



도면3



도면4

