



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0012745
(43) 공개일자 2018년02월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 33/20 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 33/20 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7031240
(22) 출원일자(국제) 2016년03월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년10월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/024453
(87) 국제공개번호 WO 2016/160668
국제공개일자 2016년10월06일
(30) 우선권주장
14/670,641 2015년03월27일 미국(US)

(71) 출원인
헬름 테라퓨틱스, 인크.
미국 19355 펜실베이니아주 멜번 그레이트 벨리
파크웨이 267
(72) 발명자
샘슨 마크
미국 19355 펜실베이니아 멜번 508 랩 로드 퓨리코
어 인코포레이티드 내
패니체바 스베틀라나
미국 19355 펜실베이니아 멜번 508 랩 로드 퓨리코
어 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
석혜선, 김용인

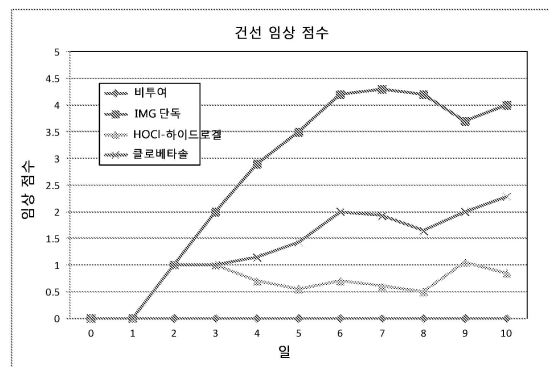
전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 **염증 및 면역 질환을 치료하는 방법 및 조성물**

(57) 요약

본 발명은 급성 또는 만성 염증과 관련된 증상을 포함하는 국소 염증 증상을 치료, 예방 또는 관리하기 위한 방법을 제공하고, 특히 기초 면역 질병 또는 질환을 특징으로 하는 질환에 대한 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 암 및 미생물 군집과 관련된 염증 과정을 제어하는 방법을 제공한다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 9/0014 (2013.01)

A61K 9/06 (2013.01)

A61K 9/08 (2013.01)

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 35/04 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

쇼케필 캐리

미국 19355 펜실베이니아 앨번 508 랩 로드 퓨리코어
인코포레이티드 내

솔로몬 에단

미국 19810 델라웨어 윌밍턴 브롬리 코트 15

명세서

청구범위

청구항 1

국소 염증에 의해 영향을 받은 부위에 100 내지 5000ppm의 유리 유효 염소를 가지는 차아염소산 조성물을 투여하는 단계를 포함하여 기초 면역 또는 염증 질환을 가진 환자에서 국소 염증 증상을 치료 또는 예방하기 위한 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

염증 질환은 I형 과민증, II형 과민증, III형 과민증 및 IV형 과민증의 하나 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

기초 면역 질환은 자가면역 질환인 방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

기초 면역 질환은 전신성 홍반성 루푸스, 건선, 아토피성 피부염, 류마티스성 관절염, 셀리악병, 크론병, 궤양성 대장염, 혈관염, 갑상선염, 심한 천식, 당뇨병, 과 면역글로불린 E 증후군, 피부근염 또는 다발성 경화증인 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

기초 면역 또는 염증 질환은 호산구증가증, 약물 알레르기, 식품 알레르기, 용혈성 빈혈, 중증 근무력증, 전신성 혈관염, 당뇨병, 다발성 경화증(MS), 섬유 근육통, 골수염, 말초 신경병증, 파킨슨병, 간염, 신부전, 췌장염, 갑상선염, 이식편 대 숙주 질병, 만성 이식 거부, 화농성 한선염, 성인 발병 스틸병, 전신 발병 청소년 특발성 관절염(SJIA), 슈니츨러 증후군, 베체트병, SAPHO 증후군, 대식세포 활성화 증후군, 가족 지중해 열(FMF), 크리오피린 관련 주기적 증후군(CAPS), TNF 수용체 관련 주기적 증후군(TRAPS), Hyper-IgD 증후군, 주기적인 발열, 아프타성 구내염, 인두염 및 선염(PFAPA), 인터루킨-1(IL-1) 수용체 길항제의 결핍증(DIRA), 거대세포 동맥염, 아밀로이드증, 재발성 심낭염, 시신경척수염, 근위축성 측색 경화증, 통풍, 사구체신염, 골수종, 니트레토 증후군, 홍채증 및 수포성 표피 박리증인 방법.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

국소 염증 증상은 결막염, 안구 건조증, 안구 가려움증, 포도막염, 습윤 또는 건조 AMD, 부비동염, 비루 또는 코 막힘, 구내염, 인후염, 치은염, 구강건조증, 기도 과민반응, 피부 또는 점막 염증 또는 궤양, 두드러기, 수포 및/또는 피부 발진 또는 병변의 하나 이상을 포함하는 방법.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

국소 염증 증상이 피부, 눈, 코, 부비동, 귀, 입 또는 목의 하나 이상에 영향을 미치는 방법.

청구항 8

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

국소 염증 증상이 피부, 결장, 폐, 요로, 질, 골격근, 인대, 힘줄, 관절 공간, 뼈, 복막, 신장, 간, 췌장 및 혈관계의 하나 이상에 영향을 미치는 방법.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

차아염소산 조성물은 하루당 1 내지 10회 투여되는 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

차아염소산 조성물은 하루당 1 내지 4회 투여되는 방법.

청구항 11

차아염소산 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 면역 또는 염증 질환을 치료하는 방법으로서, 면역 또는 염증 질환은 호산구증가증, 약물 알레르기, 식품 알레르기, 용혈성 빈혈, 혈관부종, 중증 근무력증, 그레이브병, 굿파스처병, 농부 폐, 천식, 만성 폐색성 폐질환(COPD), 특발성 폐 섬유증(IPF), 낭포성 섬유증, 전신성 혈관염, 당뇨병, 다발성 경화증(MS), 섬유 근육통, 골수염, 말초 신경병증, 파킨슨병, 간염, 골수염, 신부전, 췌장염, 갑상선염, 이식편 대 숙주 질병, 만성 이식 거부, 화농성 한선염, 성인 발병 스틸병, 전신 발병 청소년 특발성 관절염(SJIA), 슈니츨러 증후군, 베체트병, SAPHO 증후군, 대식세포 활성화 증후군, 가족 지중해 열(FMF), 크리오피린 관련 주기적 증후군(CAPS), TNF 수용체 관련 주기적 증후군(TRAPS), Hyper-IgD 증후군, Hyper-IgE 증후군, 주기적인 발열, 아프타성 구내염, 인두염 및 선염(PFAPA), 인터루킨-1(IL-1) 수용체 길항제의 결핍증(DIRA), 거대 세포 동맥염, 아밀로이드증, 재발성 심낭염, 시신경척수염, 근위축성 측색 경화증, 통풍, 사구체신염, 니트레토 증후군, 홍채증, 수포성 표피 박리증 또는 골수종으로부터 선택되는 방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

차아염소산 조성물은 피부, 결장, 폐, 요로, 질, 골격근, 인대, 힘줄, 관절 또는 관절 공간, 뼈, 복막, 신장, 간, 췌장 및 혈관계의 하나 이상에 투여되는 방법.

청구항 13

제 11 항에 있어서,

차아염소산 조성물은 피부, 눈, 비강 또는 주사에 의해 투여되는 방법.

청구항 14

폐에 100 내지 5000ppm의 유리 유효 염소를 가지는 차아염소산 조성물을 투여하는 단계를 포함하여 알레르기성 천식, 직업성 천식, 기관지염, 만성 폐색성 폐 질환(COPD), 특발성 폐 섬유증(IPF), 낭성 섬유증, 굿파스처 증후군 또는 농부 폐로부터 선택된 질환을 치료하는 방법.

청구항 15

접촉성 피부염, 방사선 피부염, 노화 피부, 췌반, 혈관부종, 두드러기, 전신성 홍반성 루푸스, 사르코이드증, 로사시아, 포진 피부염, 니트레토 증후군, 홍채증, 수포성 표피 박리증 또는 피부 혈관염 및 치질로부터 선택된 질환의 치료 방법으로서, 차아 염소산 조성물은 100 내지 5000ppm의 유리 유효 염소를 가지는 하이드로겔로서 피부의 환부에 투여되는 방법.

청구항 16

100 내지 5000ppm의 유리 유효 염소를 가지는 차아염소산 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 암을 가지는 환자를 치료하는 방법.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

차아염소산 조성물은 암의 진행 또는 전이를 늦추거나 억제하는 방법.

청구항 18

제 16 항 또는 제 17 항에 있어서,

차아염소산 조성물이 하나 이상의 화학요법 또는 방사선 요법으로 인해 초래되는 하나 이상의 점막, 피부 및 위 장관에 대한 손상 또는 병변을 감소시키는 방법.

청구항 19

제 16 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

암은 1기 또는 2기 암인 방법.

청구항 20

제 16 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

암은 3기 또는 4기인 방법.

청구항 21

제 16 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,

암은 기저 세포암, 담관암, 방광암, 골암, 뇌 및 중추 신경계 암, 유방암, 복막암, 자궁 경부암, 융양암, 결장암 및 직장암, 결합 조직 암, 소화기계 암, 자궁 내막암, 식도암, 안구암, 머리와 목의 암, 위암 또는 장암, 교모세포종, 간 암종(hepatic carcinoma), 간암(hepatoma), 상피내 신생물, 신장암(kidney or renal cancer), 후두암, 백혈병, 간암(liver cancer), 폐암, 흑색종, 골수종, 신경모세포종, 구강암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 망막 모세포종, 횡문근 육종, 직장암, 타액선 암종, 육종, 피부암, 편평 세포암, 고환암, 갑상선암, 자궁 또는 자궁 내막 암, 비뇨기계 암, 외음암 및 림프종인 방법.

청구항 22

제 16 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,

암은 피부암, 피부 흑색종, 유방암, 결장암, 폐암, 고환암, 자궁 경부암, 림프종, 부갑상선 암, 음경암, 직장암, 소장암, 갑상선암, 자궁암, 호지킨 림프종, 입술 및 구강암, 백혈병 또는 다발성 골수종인 방법.

청구항 23

제 22 항에 있어서,

암은 피부암인 방법.

청구항 24

제 22 항에 있어서,

암은 유방암인 방법.

청구항 25

제 22 항에 있어서,

암은 입, 목 또는 부비동의 암인 방법.

청구항 26

제 22 항에 있어서,

암은 폐암인 방법.

청구항 27

제 16 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,
차아염소산은 적어도 약 2개월 동안 투여되는 방법.

청구항 28

제 16 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,
차아염소산 조성물은 종양에 직접 투여되는 방법.

청구항 29

제 16 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,
차아염소산 조성물은 국소 투여되는 방법.

청구항 30

염증 질환이 있는 환자에게 100 내지 5000ppm의 유리 유효 염소를 가지는 차아염소산 조성물을 투여하는 단계를 포함하여 미생물 군집을 정상화하는 방법.

청구항 31

제 30 항에 있어서,
차아염소산 조성물은 적어도 1주 동안 또는 선택적으로 적어도 1개월 동안 하루당 적어도 1회 도포되는 방법.

청구항 32

제 30 항에 있어서,
조직의 미생물 군집의 정상화는 rRNA 유전자 시퀀싱에 의해 결정되는 방법.

청구항 33

제 30 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서,
차아염소산 조성물은 피부, 구강 또는 코 점막, 위장관 또는 비뇨 생식계에 도포되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 염증 질환을 치료, 예방 또는 관리하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 염증은 병원체, 손상된 세포 또는 자극물과 같은 유해한 자극에 대한 신체 조직의 복잡한 생물학적 반응의 일부이다. 염증은 면역 세포, 혈관 및 분자 매개체가 관여하는 보호 반응이다. 염증의 목적은 세포 손상의 초기 원인을 제거하고, 최초 상해와 염증 과정에서 손상된 괴사성 세포와 조직을 제거하고 조직 복구를 시작하는 것이다. 만성 염증은 치주염, 죽상 동맥 경화증, 관절염, 피부염 및 암과 같은 수많은 질병을 유발할 수 있다. 염증은 일반적으로 신체에 의해 엄격히 규제된다.

[0003] 염증은 급성 또는 만성으로 분류될 수 있다. 급성 염증은 유해한 자극에 대한 신체의 초기 반응이며 혈액으로부터 손상된 조직으로 혈장 및 백혈구의 이동이 증가함에 따라 달성된다. 일련의 생화학적 사건은 손상된 조직 내의 국소 혈관계, 면역계 및 다양한 세포가 관여하는 염증 반응을 전파하고 성숙시킨다. 장기간 또는 만성 염증은 단핵구와 같은 염증 부위에 존재하는 세포의 유형에 점진적인 변화를 초래하고 염증 과정에 의한 조직의 동시적 파괴 및 회복을 특징으로 한다.

[0004] 염증은 병원체-관련 분자 패턴(또는 PAMP) 또는 손상(또는 위험)-관련 분자 패턴(DAMP)에 의해 개시될 수 있다. PAMP는 선천성 면역계의 세포에 의해 인식되는 병원체와 관련된 분자이다. 이 분자들은 톨-유사 수용체(TLRs)와 다른 패턴 인식 수용체(PRRs)에 의해 인식되며, 감염으로부터 숙주를 보호하기 위해 선천성 면역 반응을 활성화시킨다. DAMP는 비감염성 염증 반응을 개시 및 지속시킬 수 있는 분자이며, 종종, 예를 들어, 세포 괴사시에 세포로부터 방출되는 세포질 또는 핵 성분이다. PAMP 및 DAMP에 의해 활성화된 선천성 면역 반응은 피부의 신경 말단에서 인플라마솜(inflammasome)과 같은 염증성 프로세스/캐스케이드, 및 가려움과 통증 매개체 및 이들의 각 수용체, 소양증 수용체 및 통각수용체를 포함한다. 염증성 캐스케이드의 매개체는 다른 것들 중에서 α -2-매크로글로불린, TNF- α , IL-2, IL-6, IL-1 β , IL-8, TSLP, IL-4, IL-13, IL-17, IL-18, IL-31과 같은 다양한 사이토카인을 포함한다. 조절되고 국소화 될 때, 이들 사이토카인은 정상적인 숙주 방어 반응의 일부로서 유익한 염증 반응을 매개할 수 있다. 그러나, 사이토카인 활성화가 무절서하게되면, 이들 염증 반응은 심각한 조직 손상 또는 사망을 유발할 수 있다. 염증 증상은 기원에 관계없이 통증, 열, 홍조, 발열, 발진 또는 부기 및 피부 또는 다른 조직에 대한 상처와 궤양을 포함하는 병변과 같은 유사한 증상을 공유한다. 통증은 종종 염증의 주요 지표인데, 이는 감염된 부위/장기의 부기가 민감한 신경 종말을 기대어 밀어서 뇌에 통증 및 가려움 신호를 보내기 때문이다.

[0005] 염증 증상은 종종 코르티코스테로이드와 같은 국소 또는 전신 항염제로 치료된다; 그러나 통상적인 약제의 사용은 연령 제한, 약물 독성, 자극, 과민성 및/또는 만성적인 사용으로 특히 발생하거나 나타날 수 있는 다른 부작용을 포함하는 중요한 제한을 가진다. 또한, (예를 들어, 감염된 부위의 불편 및/또는 조직 손상을 감소시킴으로써) 국소 증상을 조절하기 위한 많은 치료는 인식할 수 있는 전신적 이익을 제공하지 못한다. 따라서 염증 증상을 일으키는 기초 면역 질환이 있는 경우, 국소 약물은 종종 환자의 전반적인 상태를 개선하는데 거의 도움이 되지 않는다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 기초 질환에 긍정적인 영향을 미치면서 염증 증상의 완화를 제공함으로써 염증 및/또는 면역 질환을 치료 또는 관리하는 것이다. 또한 본 발명의 목적은 암을 포함하는 장기간 또는 치료되지 않은 염증과 관련되거나 이로 인해 야기되는 질병 및 질환의 예방을 위한 광범위하게 효과적이고 안전한 치료법을 제공하는 것이다. 추가로 본 발명의 목적은 염증의 예방, 감소 및 관리를 위해, 소아 및 노인 환자, 및/또는 면역 저하 환자를 포함하는 모든 연령의 환자에 의해 장기간 및/또는 예방적 사용을 위해 안전하고 효과적인 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명은 염증 또는 면역 질환을 치료하기 위한 차아염소산 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다.

[0008] 한 양태에서, 본 발명은 급성 또는 만성 염증과 관련된 증상을 포함하는 국소 염증 증상을 치료, 예방 또는 관리하기 위한 방법 및 특히 기초 면역 질환 또는 질환을 특징으로 하는 증상을 치료, 예방 또는 관리하는 방법을 제공한다. 본 발명은 기초 면역 질환을 개선하는 전신적 이익을 제공하면서, 국소 염증 증상 및/또는 조직 손상의 감소, 관리 또는 예방을 가능하게 한다.

[0009] 다른 양태에서, 본 발명은 암을 치료하거나, 암의 진행을 지연 또는 억제하는 방법을 제공한다. 특히, 암은 진행과 전이를 위해 염증 장치에 의존한다. 이러한 염증 과정을 조절함으로써, 본 발명은 암의 진행 및 확산을 조절하는 것을 돕고, 특히 환자가 화학 요법 또는 방사선 요법과 같은 비 암세포 및 조직에 유해한 일차적 암 치료를 받는 경우, 신체 회복 메커니즘을 보조한다.

[0010] 다른 양태에서, 본 발명은 환자의 미생물, 및 특히 급성 또는 만성 염증을 나타내는 조직의 미생물을 제어 또는 정상화하는 방법을 제공한다. 명백한 감염이 없는 경우에도, 미생물과 조직 염증 사이에는 복잡한 상호 작용이 있다. 숙주 염증의 감소와 함께 미생물 부담의 동시적 감소 및 조직 미생물 정상화는 조직 치유와 정상화를 촉진한다. 또한, 일부 실시태양에서, 차아염소산의 투여로 인한 원격 위치의 미생물 군집은 치료에 의해 긍정적인 영향을 받는다.

[0011] 다양한 실시태양에서, 상기 방법은 차아염소산 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 차아염소산 조성물은 약 100 내지 약 5000ppm의 유리 유효 염소(AFC)를 가진다. 일부 실시태양에서, 유리 유효 염소는 차아염소산, 차아

염소산염 및 Cl_2 (분자 염소)의 총 농도에 비해 적어도 약 70% 차아염소산이다. 본 발명에 개시된 바와 같이, 차아염소산은 투여량 의존적인 항염증 특성을 나타낼 수 있으며, 일부 실시태양에서 국소 및 전신 염증 매개체 모두에 영향을 미칠 수 있다. 다양한 실시태양에서 본 발명은 염증 증상을 억제 및 감소시키고, 기초 만성 염증 또는 면역 질환의 "급격한 재발(flare-up)"을 방지한다. 다양한 실시태양에서 본 발명은 암을 포함하는 장기간 및/또는 치료되지 않은 염증에 의해 유발된 질병 또는 질환을 예방하는데 사용될 수 있다.

[0012] 다양한 실시태양에서, 본 발명은 장(경구, 위 및 직장), 비경구(정맥 내, 동맥 내, 골강 내, 근육 내, 척수강 내, 피하) 또는 다른 경로(혀 밑, 입, 직장, 질, 관절내, 눈 또는 귀 경로에 의해, 비강으로, 국소적 또는 전신적 효과를 위해 피부, 흡입 또는 분무에 의해, 또는 경피적으로) 또는 (예를 들어, 수술 중 또는 외상 후) 하나 이상의 조직 또는 장기에 대한 세척제로서 차아염소산 조성물을 투여하는 것을 제공한다. 차아염소산 조성물의 적용 부위는 국소 염증의 징후("환부")를 나타낼 수 있으며, 일부 실시태양에서, 이점은 (또한) 내부 장기, 혈관계, CNS 또는 근골격계와 같은 원격 위치에 의도된다. 예를 들어, 다양한 실시태양에서, 환부 또는 투여 영역은 하나 이상의 눈, 귀, 코, 치골, 목구멍, 입(예를 들어, 치은) 또는 피부이다. 다른 실시태양에서, 환부 또는 원격 조직 또는 기관은 장관 및/또는 결장, 폐, 비뇨 생식계(요로 또는 질), 골격근, 인대, 힘줄, 관절, 뼈, 복막, 신장, 간, 췌장, 또는 혈관계의 하나 이상이다. 일부 실시태양에서, 차아염소산은 국소적으로(예를 들어, 피부에) 투여되며, 전신적으로 효과가 나타난다.

[0013] 일부 실시태양에서, 조성물은 결막염, 안구 건조증, 안구 가려움증, 부비동염, 기도 과민반응, 염증, 궤양, 수포 및/또는 피부 발진 또는 병변을 포함하나 이에 제한되지 않는 국소 염증 증상을 치료하는데 사용된다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 자가 면역 질환, 유전적 면역 질환 또는 과 알레르기성 질환과 같은 기초 면역 질환을 개선하는 전신적 이익을 제공한다. 이러한 질환은 다른 것 중에서 전신성 홍반성 루푸스, 건선, 아토피성 피부염, 류마티스성 관절염, 셀리악병, 크론병, 궤양성 대장염, 혈관염, 갑상선염, 심한 천식, 심한 알레르기, 당뇨병, 과 면역글로불린 E 증후군, 피부근염, 다발성 경화증, 파킨슨병, 섬유 근육통을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0014] 본 발명은 염증의 병인과는 비교적 독립적인 방식과 통상적인 약제의 독성, 과민성 및 기타 부작용을 피하는 방식으로 환자의 염증 부위 및/또는 환부를 치료하는 광범위하고 효과적인 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 통상적인 항생제, 항바이러스제, 충혈완화제, 항히스타민제, 면역억제제/면역조절제, 진통제/마취제 및 스테로이드 치료에 대한 대체 요법 또는 보조 요법으로서 또는 통상적인 약제의 조합을 사용하는 요법의 대안으로서 유용하다.

[0015] 본 발명의 방법은 대체 요법으로 인한 관련 연령 제한, 부작용 및/또는 약물 내성 문제로 인해 장기간 및/또는 예방적 사용에 특히 적합하다. 상기 방법은 감염 또는 박테리아 과다 집락화 및/또는 염증 질환에 걸리기 쉬운 개인, 또는 다른 치료에 의해 과민성 또는 심각한 부작용을 통상적으로 경험하는 개인에게 더욱 적합하다.

발명의 효과

[0016] 본 발명의 내용 중에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 동물 모델에서 충혈을 용량 의존적으로 감소시키는 HOC1의 능력을 나타낸다. 스테로이드제(프레드니솔론)와 항히스타민제(올로파타딘)를 사용한 치료가 비교 대조군으로 제시된다. (A) 투여 1시간 후 충혈; (B) 투여 18분 후 CAC(결막 알레르기성 항원 자극) 충혈.

도 2는 생쥐에서 이미퀴모드-유도 건선-유사 피부 염증에서 미처리 대조군 및 클로베타솔(코르티코스테로이드)과 비교된 건선 임상 점수 감소를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 본 발명은 차아염소산 조성물을 필요로 하는 대상에게 투여함으로써 면역학적 및/또는 염증 질환을 치료, 예방 또는 관리하는 조성물 및 방법을 제공한다.

[0019] 차아염소산(HOC1)은 인체의 자연 면역계에 의해 생성되는 산화제 및 항균제이다. HOC1은 산화 분출 경로(Oxidative Burst Pathway)의 최종 단계로 생성되며 대량의 HOC1이 침입하는 미생물을 파괴하기 위해 식균 소포로 방출된다. 차아염소산은 표면 및 원형질막 단백질을 공격하여 박테리아 세포의 용질의 운반 및 염분 균형을

손상시킴으로써 항균 효과를 나타낼 수 있다(Pieterse et al., *Water SA*, 22(1): 43-48 (1996)).

- [0020] 본 발명에 따르면, 외인성 차아염소산은 면역학적 및/또는 염증 질환을 치료 또는 예방하기 위해 투여된다. 이론에 구속되지 않고, 차아염소산의 투여는 국소 염증 증상을 치료, 관리 및/또는 예방하고 전신 수준에서 기초 면역 질환을 제어 또는 조절하는 것을 돕는다. 또한, 이론에 구속되지 않고, 국소적으로 또는 국부적으로 적용되는 차아염소산도 만성 전신 염증을 특징으로 하는 다양한 질환을 편리하게 관리 및/또는 국소적 차아염소산 조성물로 치료되게 하여, 유익한 방식으로 전신성 염증 매개체를 조절한다고 생각된다.
- [0021] 다양한 실시태양의 본 발명은 질환 증상을 완화시키고/시키거나 염증 반응을 완화시키거나 변화시키기 위해 차아염소산 제형을 적용하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 면역 반응을 지시하는 세포(단핵 세포, 대식 세포, 수지상 세포, 랑게르한스 세포, 섬유 아세포 및 각질 세포를 포함 할 수 있음)는 사이토카인 및, 예를 들어, TNF, IFN γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18의 하나 이상을 포함할 수 있는 다른 가용성 인자를 분비한다. 사이토카인 방출 패턴은 사이토카인간 뿐만 아니라 세포 유형간에도 다양하다. 예를 들어, 많은 면역 매개체가 조절성 또는 구조성 세포의 유출 또는 탈과립을 포함하는 고전적인 분비 경로를 통해 분비된다. 전형적인 분비 경로에서, 사이토카인은 소포체(ER)에서 신호 펩타이드로 번역되고, 소포에서 골지 복합체로 이동되고, 이어서 세포 표면으로 방출된다. 탈과립의 경우, 사이토카인 및/또는 다른 화물은 추후 방출을 위해 과립에 저장된다. 반면에, 인플라마좀에 의해 활성화되고 염증 반응의 개시에 기본적인 역할을 하는 IL-1 β 및 IL-18과 같은 특정 사이토카인은 비 전형적인 분비 경로를 통해 분비된다. 구체적으로, 이러한 분자는 불활성 전구체로서 합성되고 일단 카스파제-1 절단에 의해 활성화되면, 막 전달체에 의해 엑소좀 또는 미세소포에서 또는 세포 용해에 의해 잠재적으로 분비된다. 예를 들어, Lacy and Stow, Cytokine release from innate immune cells: association with diverse membrane trafficking pathways, *Blood* 118(1)(July, 2011) 참조.
- [0022] 염증 과정에서 내인성 반응성 산소 종(ROS)의 역할은 상충되는 데이터에 의해 다소 흐려졌지만, ROS는 종종 인플라마좀의 활성화제로 간주된다. 예를 들어, Harijith A, et al., Reactive oxygen species at the crossroads of inflammasome and inflammation, *Front. Physiol.* 5:352 (2014) 참조. 예를 들어, 내인성으로 생성된 차아염소산은 일반적으로 친-염증성 분자로 간주된다. 예를 들어, Schieven GL et al., Hypochlorous acid activates tyrosine phosphorylation signal pathways leading to calcium signaling and TNF α production, *Antioxid. Redox Signal* 4(3): 501-7 (2002); Pullar JL, et al., Living with a killer: the effects of hypochlorous acid on mammalian cells, *IUBMB Life*, 50(4-5):259-66 (2000). 생체 내 HOC1 생성은 만성 염증 질환에서 염증을 매개한다고 가정되었다. Halliwell et al., Oxidants, inflammation, and anti-inflammatory drugs, *FASEB J* 2:2867-2873 (1988). 대조적으로, 본 발명은 HOC1이 용량 의존적으로 염증 과정을 억제할 수 있음을 보여준다. 또한, HOC1은 전신 면역 반응을 감소시키거나 변경시키는 것을 포함하여 기초 면역 질환을 감소시키거나 변경시킬 수 있다.
- [0023] 본 발명에 따르면, 차아염소산(강한 산화제)은 급성 및 만성 염증성 질병 및 질환의 치료를 위해 조직에 적용하기 위해 제형화된다. 국소 및 전신 스테로이드가 염증 질환 치료에 가장 일반적으로 처방되는 약물이지만 다른 것들 중에서, 식욕 증가, 체중 증가, 갑작스런 기분 변화, 근육 약화, 시각 흐림, 체모의 성장 증가, 쉬운 타박, 감염에 대한 저항 감소, 붓고, 부푼 얼굴, 여드름, 골다공증, 당뇨병의 악화, 고혈압, 위장 자극, 신경질, 불안, 수면 장애, 백내장 또는 녹내장 및 수분 보유 또는 부종을 포함하는 장기간 스테로이드 사용으로 인한 부작용과 손상에 대한 인식이 증가하고 있다. 국소 레티노이드, 국소 비타민 D(및 이의 유사체), 항히스타민제 및 면역억제제가 일부 피부병 증상에 사용되지만, 이들 약제는 상당한 독성과 관련될 수 있다. 또한, 일부 환자 및 조건은 이용 가능한 치료법에 내성이 있다. 따라서, 보다 효과적이고 안전한 대안이 바람직하다. 차아염소산은 이러한 통상적인 약제에 대한 대체 또는 보조 치료로서 사용될 수 있다.
- [0024] 통상적인 약제는 종종 HOC1 치료에서 관찰되지 않는 넓은 범위의 잠재적인 바람직하지 않은 부작용을 초래한다. 예를 들어, 항생제는 발진, 설사, 복통, 메스꺼움/구토, 약물 발열, 과민(알레르기) 반응, 혈청 질병, 질 칸디다증 및 광광성을 유발할 수 있다. 일반적인 항바이러스제는 메스꺼움, 구토, 설사 및 두통뿐만 아니라 동요, 혼란, 발진, 빈혈, 근육통, 과민반응, 발작 및 간염을 유발하는 것으로 보고된다. 항히스타민제 및 충혈완화제는 졸음, 현기증, 입/코/목구멍 건조증, 두통, 위장염, 변비 및 수면 장애를 유발하는 것으로 알려져 있다. 면역억제제/면역 조절제는 두통, 메스꺼움, 구토, 설사 및 불쾌감뿐만 아니라 신장 기능 저하, 간염, 감염 위험 증가, 당뇨병, 콜레스테롤 수치 증가, 수면 장애, 경미한 떨림, 고혈압, 부은 잇몸, 손가락과 발의 따끔거림, 얼굴 털 증가 및 림프종의 위험 증가를 유도하는 것으로 보고된다. 아편제와 같은 진통제와 마취제는 진정 작용, 현기증, 메스꺼움, 구토, 변비, 육체적 의존, 내성 및 호흡 저하와 같은 일반적인 부작용을 나타내었다. 국소 마취제의 일반적인 부작용은 피부의 홍조 또는 적열, 가려운 피부, 피부 상의 작은 적색 또는 자주색 반점

및 비정상적으로 따뜻한 피부를 포함한다. 스테로이드제는 식욕 증가, 체중 증가, 갑작스런 기분 변화, 근육 약화, 시각 흐림, 체모의 성장 증가, 쉬운 타박상, 감염에 대한 저항 감소, 붓고, 부푼 얼굴, 여드름, 골다공증, 당뇨병의 악화, 고혈압, 위장 자극, 신경질, 불안, 수면 장애, 백내장 또는 녹내장 및 수분 보유 또는 부종을 유도하는 것으로 보고된다. 대안 요법으로 HOC1을 제공함으로써, 통상적인 약물의 부작용을 피할 수 있다.

[0025] 차아염소산 조성물은 산화 중의 혼합물을 함유할 수 있지만, 산화 중은 주로 차아염소산(HOC1)이다. 차아염소산과 차아염소산염은 평형상태에 있으며 평형의 위치는 pH에 의해서만 결정된다. 예를 들어, 차아염소산 조성물은 약 3 내지 약 7.5의 pH, 또는 약 3.5 내지 약 7.5의 pH, 또는 약 4 내지 약 7.5의 pH, 또는 약 5 내지 약 7.5의 pH, 또는 약 4 내지 약 7의 pH, 또는 약 4.5 내지 약 7의 pH, 또는 약 5 내지 약 7의 pH, 또는 약 3 내지 6.5의 pH, 또는 약 4 내지 약 6.5의 pH, 또는 약 5 내지 약 6.5의 pH를 가질 수 있다. 예를 들어, 차아염소산 조성물은 약 5 내지 약 6의 pH를 가질 수 있다.

[0026] 특정 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 차아염소산, 차아염소산염 및 분자 염소(Cl_2)의 총 농도(100%)에 비해 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80% 차아염소산을 함유한다. 차아염소산 조성물은 차아염소산, 차아염소산염 및 분자 염소 (Cl_2)의 총 농도(100%)에 비해 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 98% 차아염소산을 가질 수 있다. 이러한 실시태양은 보다 높은 수준의 활성 염소가 투여될 수 있게 하면서, 조성물의 결과로서의 임의의 자극을 피할 수 있게 한다. 차아염소산염은 유효 염소의 필요한 농도에 더하여 높은 pH로 인해 포유류 세포에 독성을 지니는 것으로 꽤 오래 알려져 왔고, 따라서 장기간 사용에 바람직하지 않을 수도 있고 일부 항염증 응용분야를 위한 충분한 치료 범위를 갖지 않을 수 있다. 따라서, 일부 실시태양에서, 용액 또는 조성물에서 차아염소산염의 수준은 제한된다(예를 들어, 차아염소산, 차아염소산염 및 분자 염소(Cl_2)의 총 농도(100%)에 비해 약 10% 이하, 약 5% 이하 또는 약 3% 이하).

[0027] 다양한 실시태양에서 차아염소산 조성물은 일부 실시태양에서 약 100 내지 약 5000ppm, 또는 약 250 내지 약 2000ppm의 유리 유효 염소(AFC)를 함유한다. 일부 실시태양에서, 조성물은 약 500ppm 초과, 또는 약 600ppm 초과, 또는 약 700ppm 초과, 또는 약 800ppm 초과, 또는 약 1000ppm 초과, 또는 약 1200ppm 초과, 또는 약 1500ppm 초과, 또는 약 500 내지 약 2000ppm, 또는 약 500 내지 약 1500ppm, 또는 약 500 내지 약 1000ppm과 같은 약 400 내지 약 3000ppm의 AFC를 가질 수 있다. 일부 실시태양에서, HOC1 조성물은 약 1000 내지 약 2000, 또는 약 1000 내지 약 1500ppm의 AFC로 제제화된다. 차아염소산은 투여량 의존적인 항염증 작용을 나타낸다.

[0028] 차아염소산 조성물은 원하는 기관 또는 조직에 유익하도록 선택된 임의의 전달 경로를 위해 제제화될 수 있으며, 항염증 효과는 국소적 및/또는 전신적이다. 일부 실시태양에서, 조성물의 항염증 특성 또는 면역조절 특성은 적용 부위로부터 멀리 떨어진 부위에서 관찰된다.

[0029] 본 발명에 사용된 바와 같이, "환부"란 염증 질환의 증상이 나타나고 피부, 점막, 눈, 귀, 코, 부비강, 인후, 입(예를 들어, 잇몸), 림프절, 폐, 결합 조직(골격근, 인대, 힘줄, 관절 포함), 신경계(급성/가려움증 또는 통증과 같은 신경 기반 신호 반응의 활성화 또는 억제 포함), 장관(예컨대, 결장), 비뇨 생식계(요로 또는 질 포함)뿐만 아니라 혈관계에 영향을 미치는 전신성 염증, 또는 일부 실시태양에서 복막 또는 신장, 간, 또는 췌장과 같은 하나 이상의 기관을 포함하는 임의의 조직, 기관 또는 신체의 일부분을 의미한다. 일부 실시태양에서 환부는 장내(경구, 위 및 직장), 비경구(정맥 내, 동맥 내, 골강 내, 근육 내, 경막 내, 피하) 또는 기타(설하, 입, 직장, 질, 관절 내, 눈 또는 귀 경로, 비강, 국소 또는 전신 효과를 위해 피부, 흡입 또는 분무 또는 경피) 또는 하나 이상의 조직 또는 기관에 대한 세척액(수술 또는 외상 중)에 미치게 될 투여 경로를 결정할 것이다. 일부 실시태양에서, 환부는 피부, 눈, 폐 또는 점막의 하나 이상이다. 일부 실시태양에서, 환부는 조성물의 적용 부위로부터 멀리 떨어져있다.

[0030] 본 발명에 사용된 바와 같이, "치료하는"이란 용어는 질병의 증상(예를 들어, 염증 증상)을 예방(예방적 치료에 의해), 감소, 억제, 개선 또는 관리하거나, 질병의 진행을 늦추거나 멈추는 것뿐만 아니라 일부 실시태양에서, 질환 또는 증상의 발병 또는 재발을 예방하는 치료를 제공하는 것을 의미한다. 예를 들어, 다양한 실시태양에서, 본 발명은 급성, 만성 및 지연 반응을 포함하는 조직 또는 원격 부위의 염증 과정을 억제, 감소 또는 예방하는 조직 치료 방법을 제공하여, 조직의 재생 및/또는 치유 및/또는 조직 손상 또는 조직 완전성의 손실을 방지한다.

[0031] 본 발명에 사용된 용어 "장기간 사용"은 만성 질환의 치료를 의미한다. 일반적으로, 만성 질환은 치료에도 불구하고 제거되지 않을 질환이므로, 치료는 염증 증상을 감소, 억제 또는 예방(예를 들어, 예방적 치료에 의해)함

으로써 질환을 관리하기 위한 것이다. 장기간 사용은 일반적으로 적어도 약 2개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 1년, 적어도 약 2년 또는 그 이상의 치료를 포함한다. 일부 실시태양에서 장기간 사용은, 기초 자가면역 질환 또는 암의 치료와 같은 전신 효과가 요구되는 경우에 사용된다.

[0032] 본 발명의 특정 실시태양에 따르면, 차아염소산 조성물은 예를 들어 1일 1회 또는 1일 1회 이상 투여될 수 있다. 예를 들어, 차아염소산 조성물은 하루에 약 1 내지 10회(예를 들어, 하루당 약 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회 또는 10회)로 투여될 수 있다. 선택적으로, 차아염소산 조성물은 1주일에 1회 또는 1주일에 1회 이상(예를 들어, 1주일당 약 2 내지 5회) 투여될 수 있다. 일부 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 1일 1회 내지 4회(예를 들어, 1일 2회) 국소 투여된다.

[0033] 차아염소산의 투여는, 예를 들어, 의사에 의해 적절하다고 결정되는 임의의 시간 동안일 수 있다. 다양한 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 8주, 적어도 9주, 적어도 10주, 적어도 11주, 또는 적어도 12주 동안 투여된다. 장기간 사용의 경우, 차아염소산 조성물은 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월 또는 적어도 약 12개월 동안 투여될 수 있다. 일부 실시태양에서, 차아염소산은 적어도 약 1년, 또는 적어도 약 2년 또는 그 이상 동안 투여된다.

[0034] 염증 질환은 모든 연령의 소아 및 노인 환자(소아 및 노인 환자 포함)뿐만 아니라 면역 저하 환자에 존재할 수 있다. 예시적인 동물 환자는 개, 고양이, 말, 양, 소, 염소, 돼지 및 기니피그와 같은 포유동물을 포함한다. 본 발명은 또한 이런 염증 질환에 대한 예방 치료(예방적 사용 포함) 또는 환자가 유전적으로 또는 환경적으로 이런 질환에 걸리기 쉬운 이런 질환뿐만 아니라 항균 또는 스테로이드 치료 또는 레티노이드, 비타민 D 연고, 면역 억제제 또는 생물학적 항염증제에 의한 치료로 완전히 해결되지 않는 질환의 예방을 추가로 고려한다. 소아 환자는 유아, 어린이 및 청소년을 포함하며, 연령 제한은 일반적으로 출생부터 18세까지이다 (미국에서 21세). 일부 실시태양에서, 환자는 12세 미만이거나 유아이다. 본 발명에 따른 노인 환자는 60세 이상의 개인을 포함한다. 면역저하 환자는 면역억제 약물의 투여, 화학요법, 방사선 조사, 영양실조, 유전병 또는 후천성 면역 결핍 증후군(AIDS)과 같은 특정 질병 과정에 의해 약화된 면역 반응을 갖는 환자를 포함한다.

[0035] 차아염소산 조성물은 점안제, 눈 세척제, 양치질, 구강 세정제, 비강 세정제 또는 목 스프레이 또는 이어 드롭과 같은 액체로서 제제화될 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 조성물은 피부, 치아 또는 잇몸에 도포하기 위한 페이스트, 크림, 에멀전, 겔(예를 들어, 하이드로겔) 및/또는 폼의 형태를 가질 수 있다. 이러한 제제는 당업계에 공지된 및/또는 본 발명에 기재된 바와 같은 통상적인 첨가제를 사용하여 제조될 수 있다. 페이스트, 크림, 에멀전, 겔 및/또는 폼을 사용하는 실시태양에서, 용액은 흐르는 것을 제한함으로써 염증 부위 주위에 더 잘 함유된다. 크림, 폼 등을 위한 편리한 애플리케이션이 공지되어 있으며, 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 대안적으로, 조성물은 에어로졸, 미스트 또는 증기에 의해 전달되도록 제제화 또는 상처 드레싱, 접촉제 또는 용해 스트립, 패치, 좌약에 함침되거나 또는 장내 또는 비경구 투여에 의한 방출, 표적 방출 또는 장시간 방출의 목적으로 나노입자 또는 액체 속 자립체, 현탁액, 분말, 알약 또는 캡슐로서 실리콘 또는 기타 담체에 캡슐화될 수 있다.

[0036] 차아염소산 조성물은 또한 NaCl과 같은 약 0.1 내지 2.0% w/v 염을 함유할 수 있다. 일부 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 0.4 내지 1.5% w/v 염을 함유하거나, 정상 염수 용액(0.9% w/v NaCl)일 수 있다. 일부 실시태양에서, 용액은 혈액, 타액 또는 눈물과 같은 생리적 유체와 등장성이다. 일부 실시태양에서, 용액은 생리학적 유체와 저장성(hypotonic)이다.

[0037] 다양한 실시태양의 조성물은 에어로졸에 의해 폐에 투여되거나, 각각 지속적인 방식 또는 특정 조직 또는 기관에 표적화되어, 순환시에 HOC1을 캡슐화 및 방출하는 입자의 정맥 내 또는 피하 전달에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시태양에서, 용액 또는 조성물은 결장, 질, 요로 또는 복막 세척을 위해 제제화되거나, 또는 관절 공간 내로 주사하도록 제제화된다. 일부 실시태양에서, 용액 또는 조성물은 수술 후에 발생할 수 있는 염증성 합병증을 예방 또는 감소시키기 위해 수술 중 또는 수술 후 조직 또는 기관의 세척용으로 제제화된다. 일부 실시태양에서, 조성물은 이식 전 또는 중에 기증 조직 또는 장기(예를 들어, 신장, 간, 폐, 심장, 피부 및 각막)를 치료하기 위해 제제화된다.

[0038] 본 발명의 특정 실시태양에서, 차아염소산은 다른 치료제 또는 세정제와 함께 제제화되거나 투여된다(예를 들어, 별도로 투여된다). 치료제의 비제한적인 예는 항생제, 항바이러스제, 항진균제 및 항기생충제, 면역 조절제/억제제, 항염증제, 항히스타민제, 진통제, 국소 마취제, 비타민과 같은 항산화제 및 보습제와 같은 항균제를

포함한다. 예를 들어, 차아염소산은 바시트라신, 네오마이신, 네오스포린, 프라마이세틴, 푸시드산, 클로람페니콜, 겐타마이신, 토브라마이신, 세프트리악손, 설파아세테이트, 에리스로마이신, 겐타마이신, 시프로플록사신, 오픈록사신, 세록시틴, 세포타심, 스펙티노마이신, 테트라사이클린, 독시사이클린 및 아지트로마이신과 같은 항생제; 아시클로비르, 발라시클로비르, 파마시클로비르 및 오셀타미비르와 같은 항바이러스제; 케토코나졸, 플루코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 터비나핀 및 나이스타틴과 같은 항진균제; 메트로니다졸, 이버멕틴, 피란텔 파모에이트, 알벤다졸, 및 아토바쿠온-프로구아닐과 같은 항기생충제; 탈리도마이드, 레날리도마이드, 아프레밀라스트, 사이클로스포린, 라파마이신, 프레드니손 및 타크롤리무스와 같은 면역 조절제/억제제; 아스피린, 이부프로펜, 나프록센 나트륨, 셀레코시브와 같은 코르티코스테로이드 및 NSAID; 다이펜하이드라민, 로라타딘, 펙소펜타딘, 시메티딘, 라니티딘, 시프록시판 및 크로모글리케이트와 같은 항-히스타민제; 아세트아미노펜/파라세타몰, 부프레노르핀, 코데인, 메페리딘 및 트라마돌과 같은 진통제; 에피네프린, 리도카인, 부피바카인 및 벤조카인과 같은 국소 마취제; 비타민 A 및 E와 같은 산화 방지제; 실리콘, 피부 연화제, 라놀린, 미네랄 오일, 우레아, α -하이드록시산, 글리세린, 지방산, 세라마이드, 콜라겐 또는 케라틴과 같은 보습제로 제제화되거나 함께 투여될 수 있다. 세정제의 비제한적인 예는 알코올, 베타인, 순한 비누 용액, 중탄산염 또는 염분 용액, 또는 환원전극액을 포함하는 전해 용액을 포함한다.

[0039] 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 적합한 담체의 비제한적인 예는 헥트라이트, 벤토나이트, 라포나이트, 오일 에멀전, 폴리마일 알코올, 포비돈, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 폴록사머, 카복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스 및 정제수를 포함한다. 조성물은 또한 다양한 다른 성분, 예컨대 긴장제, 완충제, 계면활성제, 공용매, 점도 형성제, 방부제 및 다른 치료제를 포함할 수 있다.

[0040] 긴장제와 관련하여, 이런 제제는, 예를 들어 안과용 조성물의 경우에, 조성물의 긴장성을 자연적 눈물의 긴장성으로 조절하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 생리학적 긴장성과 유사하게 하도록 염화나트륨, 염화칼륨, 염화마그네슘, 염화칼슘, 텍스트로스 및/또는 만니톨이 조성물에 첨가될 수 있다. 이러한 긴장제의 양은 첨가되는 특정 제제 및 조성물의 유형에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로, 조성물은 최종 조성물이 허용 가능한 삼투압을 갖기에 충분한 양으로 긴장제를 가질 것이다. 예를 들어, 안과 조성물의 경우, 조성물은 일반적으로 약 150 내지 450mOsm, 바람직하게는 250 내지 350mOsm의 범위이다.

[0041] 완충제와 관련하여, 적절한 완충 시스템(예를 들어, 인산 나트륨, 인산 칼륨, 탄산 칼륨, 중탄산 나트륨, 붕산 나트륨 또는 붕산, 인산 또는 HCl)이 저장 중에 pH 변화를 방지하기 위해 조성물에 첨가될 수 있다. 완충제의 특정 양은 사용된 제제에 따라 다양할 것이다. 그러나 바람직하게는, 완충액은 표적 pH를 유지하도록 선택될 것이다.

[0042] 차아염소산은 매우 불안정하며, 고강도 용액(예컨대, 수백 ppm AFC 이상) 및 불안정화될 수 있는 다른 제제 성분을 사용하는 경우 문제가 더욱 어려워진다. 따라서, 일부 실시태양에서, 제제는 전문이 참조로 본 발명에 포함된 미국 특허 제8,871,278호에 개시된 바와 같은 안정화된 양의 용해된 무기 탄소(DIC)를 포함한다. 예를 들어, 제제는 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 마그네슘과 같은 알칼리 또는 알칼리 토금속의 중탄산염 또는 탄산염으로서 포함될 수 있는 안정화 양의 DIC를 사용할 수 있다. 일부 실시태양에서, 중탄산염 또는 탄산염은 차아염소산의 형성 전에(예를 들어, 전기 화학적 처리에 의해) 첨가되고, 다른 실시태양에서는 전기 화학적 처리 후에 중탄산염 또는 탄산염이 첨가된다. 예를 들어, 중탄산염(들) 또는 탄산염(들)은 전구체 수용액(예를 들어, 물) 또는 건조 전해질에 함유될 수 있고 및/또는 전해 용액에 또는 배합 중에 포함될 수 있다.

[0043] DIC는 시간이 지남에 따라 제제의 pH 또는 AFC 함량의 변화를 기준으로 결정될 수 있는 "안정화 양"으로 포함된다. 일반적으로 AFC의 양이 약 6개월 동안 초기 값의 약 75% 미만으로 떨어지지 않으면 제제는 안정화된 것으로 간주된다. 특정 실시태양에서, AFC 함량은 제제의 제조일로부터 적어도 1년 동안 안정화된다. 또한, 제제의 안정성은 pH를 참조하여 결정될 수 있다. 일반적으로 pH가 약 6개월 동안 1단위 변화하지 않으면 제제는 안정화된 것으로 간주된다. 특정 실시태양에서, pH는 제제의 제조일로부터 적어도 1년 동안 안정화된다. 제제는 안정성을 높이기 위해 25°C 또는 20°C 이하로 보관되어야 한다. 20°C는 안정성 결정을 위한 기준 온도이다. 안정성 시험을 위해, 용액 또는 제제는 유리 또는 PET 병에 포장되어, 어둠에 보관하며 미개봉 상태로 유지된다. 최고의 안정성을 위해, 제제는 일부 실시태양에서 사용하기 전까지 4°C에서 저장된다.

[0044] DIC(예를 들어, 탄산염 또는 중탄산염)의 안정화 양은 AFC 함량을 참조하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 특정 실시태양에서, 탄산염 또는 중탄산염의 안정화 양은 AFC 수준에 대해 약 5:1 내지 1:5, 또는 AFC 수준에 대해 약 3:1 내지 약 1:2의 몰 비이다. 일부 실시태양에서, 중탄산염 또는 탄산염은 AFC 함량(예를 들어, 차아염소산 함량)에 대해 적어도 동일한 몰량으로 존재한다. 또 다른 실시태양에서, DIC(예를 들어, 중탄산염 또는 탄산

염)는 AFC 함량에 대해 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 또는 약 1:5로 존재할 수 있다. 다양한 실시태양에서, 다른 완충 성분, 예컨대 인산염 완충액이 또한 사용된다. 예를 들어, 약 500ppm 내지 약 2000ppm의 AFC를 갖는 제제의 경우, 제제를 안정화시키기 위해 탄산염 또는 중탄산염이 약 500mg/L 내지 약 3000mg/L의 양으로 존재할 수 있다. 특정 실시태양에서, 제제는 피부의 국소 치료를 위한 것이며, 500 내지 2000ppm의 범위의 AFC를 가지며, 약 500 내지 약 2000mg/L 범위의 중탄산 나트륨을 포함하고, 5 내지 7의 pH를 가지며, 2 내지 5%(예를 들어, 약 3% 또는 약 4%)의 플루오로실리케이트(예를 들어, 나트륨 마그네슘 플루오로 실리케이트)를 포함한다. 일부 실시태양에서, 제제는 나트륨 마그네슘 플루오로 실리케이트 또는 리튬 마그네슘 플루오로 실리케이트와 같은 실리케이트계 담체를 사용하는 하이드로겔이며, HOC1을 안정화시키기 위한 중탄산 나트륨(예를 들어, 500 내지 2000mg/L)을 포함하고, 약산성 pH(예를 들어 5 내지 6.5)를 목표로 하기 위해 인산(및 선택적으로 인산나트륨 완충액)을 포함한다. 제제는 약 500 내지 약 150,000 cP의 점도, 예를 들어, 약 1000 내지 약 840,000 cP, 또는 1000 내지 약 30,000 cP이다. 일부 실시태양에서 제제는 약 0.5 내지 약 5 mS/cm, 약 0.5 내지 약 3 mS/cm, 또는 약 1 또는 약 2 mS/cm와 같은 10 mS/cm 미만의 전도도를 가진다.

[0045] 이론에 구속되지 않고, 일반적으로 탄산염, 중탄산염, 탄산 및 용해된 CO₂를 포함하는 용해된 무기 탄소(DIC)는 본 발명에 기술된 용액 및 제제에 의해 표적화된 pH 범위에서 낮은 또는 최소한의 완충 용량을 제공한다. 그럼에도 불구하고, 이러한 용액은 효과적으로 안정화되어, 용액과 조성물은 "주문형" 생산에 의존하지 않는다. 안정화 효과는 부분적으로 DIC의 자유 라디칼 소거능력 때문일 수 있어서, HOC1의 분해를 지연시킨다.

[0046] 안정화된 제제는 임의의 적합한 플라스틱 또는 유리병, 또는 가방, 튜브 또는 캔(예를 들어, 스프레이 또는 에어로졸)과 같은 임의의 적합한 용기를 사용하여 판매용으로 포장될 수 있다. 특정 용기 재료는 저장 수명 면에서 이점을 제공할 수 있다. 특정 실시태양에서, 포장재는 CO₂ 및 O₂와 같은 중에 의한 것을 포함하여 최소 기체 투과성(예를 들어, 비 침투성)을 가진다. 따라서, 이들 용기는 CO₂ 형태의 안정화제의 손실 없이, 안정한 양의 용해된 무기 탄소를 유지한다. 용기는 투명하거나 불투명하여 빛이 통과될 수 없다. 그러나 UV 광이 HOC1의 해리를 일으킬 수 있기 때문에 투명한 용기가 UV 광을 걸러내는 것이 바람직하다. 용기의 체적이 안정성 및 저장 수명에 영향을 미치는 것으로 고려되었지만, 본 발명에 기술된 제제는 약 5ml 내지 약 20리터, 또는 약 100ml 내지 약 1리터의 범위일 수 있다. 예시적인 용기는 약 5ml, 약 16ml, 약 50ml, 약 100ml, 약 125ml, 약 250ml, 약 0.5리터, 약 1리터, 약 2리터, 약 3리터, 약 4리터, 약 5리터 또는 약 10 리터의 단위 부피를 가진다.

[0047] 계면활성제와 관련하여, 통상적인 제제에 유용한 다양한 계면 활성제, 특히 HOC1과 같은 산화제에 내성인 계면 활성제가 사용될 수 있다. 계면활성제는 CREMOPHOR EL, 라우라민 옥사이드, 미리스틸 다이메틸아민 옥사이드, 폴리옥실 20 세트 스테아릴 에터, 폴리옥실 40 경화 피마자유, 폴리옥실 23 라우릴 에터 및 폴록사머 407을 포함한다.

[0048] 점도 형성제와 관련하여, 이러한 제제를 본 발명의 HOC1 조성물에 첨가하여 담체의 점도를 증가시킬 수 있다. 점도 강화제의 예는 합성 규산염, 히알루론산 및 이의 염과 같은 다당류, 콘드로이틴 설페이트 및 이의 염, 텍스트란, 셀룰로오스 계의 다양한 폴리머; 바이닐 폴리머; 및 아크릴산 폴리머를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 조성물은 1 내지 400,000 센티포이즈("cps")의 점도를 나타낼 수 있다.

[0049] 방부제와 관련하여 HOC1이 방부제로 작용할 것이기 때문에 추가적인 항균제가 필요하지 않다. 그러나, 일부 실시태양에서, HOC1은 은과 같은 제 2 방부제 또는 항균제와 조합된다. 다양한 실시태양에서, HOC1은 무균으로 제조된다. 조성물은 또한 항염증제, 항히스타민제, 충혈 완화제, 항생제, 진통제, 면역 조절제 및 억제제 및/또는 당 업계에 공지된 보습제와 같은 다른 치료제를 포함할 수 있다.

[0050] 다양한 실시태양에서, 다양한 실시태양에 따라 치료된 염증 질환은 I형 과민증, II형 과민증, III형 과민증 및/또는 IV형 과민증을 적어도 부분적으로 특징으로 한다. 염증 질환은 급성 또는 만성일 수 있으며 자가면역 또는 알레르기 기원일 수 있다.

[0051] I형 과민증 또는 (즉각형 과민증)은 항원(예를 들어, 알레르겐)에 노출됨으로써 야기되는 알레르기 반응이다. I형 과민증에서, 항원 특이적 IgE 항체의 B 세포 생성을 자극하는 항원에 특이적인 CD4⁺ Th2 세포에 항원이 제공된다. 민감화 동안, IgE 항체는 조직 비만 세포 및 혈액 호염기구 표면의 수용체에 결합한다. 나중에 동일한 알레르겐에 노출되면 감각된 세포에 결합된 IgE를 교차 결합시켜 탈과립화되고 주변 조직에 작용하는 히스타민, 류코트리엔(LTC₄ 및 LTD₄) 및 프로스타글란딘과 같은 약리학적 활성 매개체의 분비가 일어난다. 이런 제품의 주요 효과는 혈관확장과 평활근 수축이다. 본 발명이 유효할 수 있는 예시적인 I형 질환은 알레르기성 천식(중증

천식 포함), 알레르기성 결막염, 알레르기성 비염, 아나필락시스, 혈관부종, 두드러기, 호산구증, 약물 알레르기(예를 들어, 페니실린, 세팔로스포린) 또는 식품 알레르기를 포함한다. I형 과민증은 즉각적 및 후기 반응으로 추가로 분류될 수 있다. 즉각적 과민반응은 노출 몇 분 후에 일어나며 혈관 활동성 아민과 지질 매개체의 방출을 포함하는 반면 후기 반응은 노출 2-4 시간 후에 발생하며 사이토카인의 방출을 포함한다.

[0052] 일부 실시태양에서, 환자는 재발성 포도상구균 감염, 습진 유사 피부 발진, 심근감염(공기 또는 고름 또는 흉터로 채워질 수 있는 풍선과 같은 병변)을 초래하는 심한 폐 감염 및 매우 높은 농도의 혈청 항체 IgE를 특징으로 하는 과면역글로불린 E 증후군을 앓고 있다.

[0053] II형 과민증(또는 세포 독성 과민증)에서 면역 반응에 의해 생성된 항체가 환자 자신의 세포 표면에 있는 항원에 결합한다. 인식된 항원은 자가 항원 또는 외래 항원에 노출되는 동안 세포에 흡착되는 외인성 항원일 수 있다. 이러한 세포는 항원 제시 세포로 작용하는 대식세포 또는 수지상 세포에 의해 인식된다. 이것은 항원이 외부 항원에 대해 생산되는 B 세포 반응을 유발한다. 본 발명이 사용되는 II형 과민증의 예는 용혈성 빈혈, 중증 근무력증, 그레이브스병 및 굿파스처 증후군을 포함한다. II형 과민증의 또 다른 형태는 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC)으로 불린다. 여기서, 외래 항원을 나타내는 세포는 항체(IgG 또는 IgM)로 표지된다. 이러한 표지된 세포는 자연 살해 세포(NK)와 대식세포에 의해 인식되어 이런 표지된 세포를 죽인다.

[0054] III형 과민증은 타고난 면역 세포에 의해 적절하게 제거되지 않는 항원-항체 복합체가 축적되어 백혈구의 염증 반응 및 인력을 유발할 때 발생한다. III형 과민증은 과도한 항원이 존재할 때 발생하며 보체를 고정시키지 않고 순환에서 제거되지 않는 작은 면역 복합체가 형성되도록 한다. 큰 복합체는 대식 세포에 의해 제거될 수 있지만, 대식세포는 작은 면역 복합체의 처리에 어려움이 있다. 이 면역 복합체는 작은 혈관, 관절 및 사구체에 삽입되어 증상을 일으킨다. 유리 변종과 달리 (혈관벽과 같은) 퇴적 부위에 결합된 작은 면역 복합체는 보체와 훨씬 더 상호작용할 수 있다. 조직에서 이런 퇴적은 종종 염증 반응을 유도하고 그들이 침강하는 곳마다 손상을 줄 수 있다. 손상은 각각 비만 세포로부터 과립 방출의 유도 및 조직 속으로 염증성 세포의 모집을 중재하는 절단된 보체 아나필로톡신 C3a 및 C5a의 작용으로부터 유래할 수 있다. III형 과민증에 대한 피부 반응은 아르투스 반응(arthus reaction)으로 지칭되며, 국부적인 홍반과 경화를 특징으로 한다. III형 과민증의 다른 예는 전신성 홍반성 루푸스(SLE) (예를 들어, 신염, 피부 병변 및 관절염을 수반할 수 있음); 사구체신염, 전신 혈관염, 관절염, 피부 혈관염, 파머의 폐(폐포 염증으로 나타남)를 포함한다.

[0055] IV형 과민증은 종종 지연형 과민증이라고 하는데, 반응이 나타나기까지 2 내지 3일이 걸리기 때문이다. 다른 형태와 달리, 항체 매개성이 아니라 세포 매개 반응의 형태이다. CD4+ 헬퍼 T 세포는 클래스 II 주요 조직 적합성 복합체를 가진 복합체에서 항원을 인식한다. 이 경우 항원 제시 세포는 IL-12를 분비하는 대식세포이며, 이는 다른 CD4+ Th1 세포의 증식을 자극한다. CD4+ T 세포는 IL-2와 인터페론 감마를 분비하여, 다른 Th1 사이토카인의 방출을 유도하여 면역 반응을 매개한다. 활성화된 CD8+ T 세포는 접촉하는 표적 세포를 파괴하는 반면, 활성화된 대식세포는 가수분해 효소를 생산하고 특정 세포내 병원균과 함께 제공될 때, 다핵 거대 세포로 변형된다.

[0056] IV형 과민증의 예는 다음을 포함한다. 1형 당뇨병은 췌장 베타 세포에 영향을 주어, 베타 세포 파괴 및/또는 베타 세포 기능을 유발한다. 다발성 경화증은 회색질과 백질에 대한 공격으로 발생하며, 탈수초성 질환, 혈관 주위 염증, 마비 및/또는 안구 병변을 초래한다. 류마티스성 관절염(RA)은 활막에서 항원에 대한 공격으로 발생하며 만성 관절염을 유발한다. RA는 종종 관절 연골과 뼈의 파괴(III 형 과민증을 수반할 수도 있음)를 유도한다. 말초 신경병증은 슈만 세포 항원에 대한 공격으로 발생하며 신경염 또는 마비를 유도한다. 하시모토 갑상선염은 갑상선글로불린 항원에 대한 공격으로 발생하며 갑상선 기능 저하증, 갑상선종 및/또는 여포성 흉막염을 유발한다. 크론병은 회장과 결장의 염증을 수반한다. 알레르기성 접촉성 피부염은 독성 덩굴식물과 니켈을 포함하는 환경 화학물질과의 접촉으로 발생하며 가려움증으로 나타나며 생활 과정에서 인공 또는 자연 UV에 대한 노출(UV-손상/노화 피부를 유도) 및/또는 암 치료 또는 중재적 절차를 위한 방사선에 대한 노출에 의한 방사선에 대한 노출을 포함할 수 있다. 다른 예는 셀리악병, 이식편 대 숙주 질환 및 만성 이식 거부를 포함한다.

[0057] 다양한 실시태양에서, 차아염소산 조성물의 투여는 친염증성 사이토카인, 예컨대 IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-18 및 TNF- α 뿐만 아니라 α -2 매크로 글로불린 및 NF- κ B와 같은 다른 가용성 또는 세포 인자의 전신 감소를 초래한다.

[0058] 다양한 실시태양에서, HOC1 조성물은 상기 언급된 질환을 포함하는 장기간 및/또는 치료되지 않은 염증에 의해 유발되거나 또는 관련되는 질병 또는 질환을 예방하기 위해 적용된다. 이러한 질병 또는 질환의 예는 암(예를 들어, 다른 것들 중에서 장암, 폐암, 피부암, 난소암, 유방암); 심혈관 질환; 당뇨병; 및 신진 대사 질환을 포함한다.

- [0059] 일부 실시태양에서, 차아염소산은 암 환자에게 투여되어 암의 진행을 늦추거나 억제한다. 특히, 암은 진행과 전이를 위해 염증기에 의존한다. 이러한 염증 과정을 조절함으로써, 본 발명은 암의 진행 및 퍼짐을 조절하는 것을 돕고, 특히 환자가 비 암세포 및 조직(예를 들어, 점막, 피부 및 위장관을 포함하나 이에 제한되지 않음)에 해를 끼치는 화학 요법 또는 방사선 요법과 같은 화학 요법과 같은 일차 암 치료를 받는 경우에 신체 손상 메커니즘을 돕는다.
- [0060] 본 발명에 사용된 바와 같이, 암은 신체 기관 및 시스템의 정상 기능을 방해 할 수 있는 임의의 제어되지 않은 성장을 지칭하며, 원발성 및 전이성 종양을 모두 포함한다. 원래의 위치에서 이동하여 중요한 장기에 옮기는 원발성 종양 또는 암은 영향을 받는 장기의 기능 저하를 통해 결국 피험자가 사망하게 할 수 있다. 전이는 다른 신체 부위로 암세포의 전파로 발생하는 원발 종양 위치와 다른 암세포 또는 암세포 그룹이다. 전이는 결국 대상의 사망을 초래할 수 있다. 예를 들어, 암은 양성 및 악성 암, 폴립, 증식증뿐만 아니라, 휴면 종양 또는 미세 전이를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 암은 1기 또는 2기 암이다. 다른 실시태양에서, 암은 3기 또는 4기이다.
- [0061] 치료될 수 있는 예시적인 암은 기저 세포암, 담관암; 방광암; 골암; 뇌 및 중추 신경계 암; 유방암; 복막암; 자궁 경부암; 용양암; 결장암 및 직장암; 결합 조직 암; 소화기계 암; 자궁 내막암; 식도암; 안구암; 머리와 목의 암; 위암(위장 암 포함); 교모세포종; 간 암종; 간암; 상피내 신생물; 신장암(kidney or renal cancer); 후두암; 백혈병; 간암; 폐암(예컨대, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 폐의 선암 및 폐의 편평 상피암); 흑색종; 골수종; 신경모세포종; 구강암(입술, 혀, 입 및 인두); 난소암; 췌장암; 전립선암; 망막 모세포종; 횡문근 육종; 직장암; 호흡기계 암; 타액선 암종; 육종; 피부암; 편평 세포암; 위암; 고환암; 갑상선암; 자궁 또는 자궁 내막암; 비뇨기계 암; 외음암; 호지킨 및 비-호지킨 림프종을 포함하는 림프종뿐만 아니라 B-세포 림프종(저급/여포성 비-호지킨 림프종(NHL), 소림프성(SL) NHL; 중급/여포성 NHL; 중급 난산성 NHL; 고급 면역아세포성 NHL; 고급 림프구성 NHL; 고급 소형 비-절단 세포 NHL; 부피가 큰 질병 NHL 포함); 맨틀 세포 림프종; AIDS 관련 림프종; 및 월데스트롬의 마크로글로불린혈증; 만성 림프구성 백혈병(CLL); 급성 림프구성 백혈병(ALL); 털 세포 백혈병; 만성 골수 모세포성 백혈병; 뿐만 아니라 기타 암 종양 및 육종; 및 이식 후 림프 증식성 장애(PTLD)뿐만 아니라 파코마토스와 관련된 비정상적인 혈관 증식, (예를 들어, 뇌종양과 관련된) 부종 및 메이그스 증후군을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0062] 다양한 실시태양에서, 치료될 수 있는 암은 피부암, 피부 흑색종, 유방암, 대장암, 폐암, 고환암, 자궁 경부암, 림프종, 부갑상선암, 페니스암, 직장암, 소장암, 갑상선암, 자궁암, 호지킨 림프종, 입술 및 구강암, 백혈병 또는 다발성 골수종을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 한 실시태양에서, 암은 기저 세포암종 또는 편평 세포암종과 같은 피부암이다. 한 실시태양에서, 암은 유방암이다. 또 다른 실시태양에서, 암은 입, 목 또는 부비동 암이다. 추가의 실시태양에서, 암은 폐암이다.
- [0063] 일부 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 종양 또는 종양이 있는 조직 또는 기관에 직접 투여된다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 암의 수술적 제거 동안 투여된다. 다른 실시태양에서, 종양의 위치는 국소 투여, 폐 투여, 결장 세척, 카테터, 종양 내 주사 또는 구강 또는 부비동으로의 전달을 포함하는 가장 적절한 전달 경로를 지시할 것이다. 일부 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 암이 피부 기원인지 또는 피부에 가까운지에 관계없이 국소 투여된다. 일부 실시태양에서, 차아염소산은 국소 전달시 전신 효과를 제공하여, (간, 췌장, 방광, 대장 및 기타와 같은) 원격 암조차도 이 경로를 사용하여 효과적으로 치료되게 한다. 일부 실시태양에서, 차아염소산 조성물에 의한 장기간 치료가 암 치료에 사용된다.
- [0064] 다양한 실시태양에서, HOC1 조성물은 염증 과정을 억제함으로써 및/또는 피부 항상성을 유지함으로써 또는 병변 상처를 치료하기 위해 세포(예를 들어, 피부 세포) 증식을 자극함으로써 염증 질환에 의해 유발된 병변을 치료 또는 예방하기 위해 적용된다. 따라서, 일부 실시태양에서, 환자는 피부 또는 점막 병변으로 나나는 염증 질환을 가지며, HOC1 제제는(예를 들어, 진행하는 병변으로부터) 손상되지 않은 피부를 보호하고 및/또는 일단 진행된 상처의 폐쇄를 촉진한다. 일부 실시태양에서, 환자는 환자를 피부 병변에 걸리기 쉽게 하고, 미생물 감염 또는 부담, 염증, 가려움증, 높은 pH 및 손상된 장벽을 특징으로 하는 질환을 가질 수 있다. 본 발명에 기술된 HOC1은 염증 매개체를 감소시키면서 미생물 부담의 감소, pH의 정상화, 가려움증의 감소를 포함하는 다양한 질환 단계를 억제하도록 여러 형태의 방식으로 작용한다.
- [0065] 일부 실시태양에서, 본 발명은 피부, 눈, 입, 치은, 비강, 부비동, 비뇨 생식계, 질, 장 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 조직의 마이크로바이옴을 제어 또는 표준화하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 조직은 급성 또는 만성 염증에 의해 영향을 받고, 일부 실시태양에서, 미생물 과발현을 특징으로 하거나, 염증성 또는 면

역학적 질환과 관련된 하나 이상의 미생물의 존재를 특징으로 한다.

- [0066] 명백한 감염이 없다고 하더라도, 마이크로바이옴과 조직 염증 사이에는 복잡한 상호작용이 있다. McDermott and Huffnagle, The microbiome and regulation of mucosal immunity, *Immunology* Vol. 142(1): 24-31 (2014) 참조. 국소 염증의 감소와 함께 미생물 부담과 조직 미생물 정상화의 동시 감소는 조직 치유와 정상화를 촉진할 수 있다. 일부 실시태양에서, 염증 조직 또는 다른 영역으로부터의 미생물상(예를 들어, rRNA 유전자 시퀀싱에 의해) 결정된다. 면역학적 또는 염증 질환과 관련된 미생물(또는 미생물의 개체군 또는 프로파일)이 존재하는 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 미생물 군집을 정상화하도록 투여될 수 있다.
- [0067] 일부 실시태양에서, 국소 투여된 HOC1은 특히 장기간 사용시 만성 염증을 제어하는데 유익한 건강한 미생물상(피부, 점막, 장 등 포함)을 유지하는데 도움을 준다.
- [0068] 다양한 실시태양에서, 염증 질환은 환부로서 눈, 귀, 코, 부비동, 목구멍, 치은 또는 피부의 하나 이상을 포함한다. 다른 실시태양에서, 염증 질환은 환부로서 장관/결장, 폐, 비뇨 생식계(예를 들어, 요로, 질), 골격근, 인대, 힘줄, 관절, 뼈, 신장, 간, 췌장, 또는 혈관계의 하나 이상을 포함한다.
- [0069] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 다양한 국소화된 염증 질환 또는 증상은 알레르기성 결막염, 차단된 땀샘, 안립종, 다래끼, 적목, 안구 건조증, 포도막염, 안구 수술 후 염증, 건조 또는 습윤 연령 관련 황반 변성(AMD)과 같은 눈 질환; 비염, 콧물, 부비동염, 코 충혈과 같은 코 또는 부비동의 질환; 구내염, 구강 건조증, 치은염 또는 인후염과 같은 입 또는 목의 질환; 및 각막염, 피부염, 여드름, 건선, 니트레토 증후군, 홍채증, 피부 수포 질환(수포성 표피 박리증), 수포성 천포창, 광선 각화증, 소양증, 발진, 병변, 수포 및 용기와 같은 피부의 질환을 포함한다.
- [0070] 특정 표적 조직에 영향을 미칠 수 있거나 여러 조직, 기관 또는 시스템에 영향을 미칠 수 있는 다양한 실시태양에서 치료될 추가 염증 질환은 다음과 같다. 폐에 영향을 미치는 대표적인 질환은 알레르기성 천식, 직업성 천식, 기관지염, 만성 폐색성 폐질환(COPD), 특발성 폐 섬유증(IPF), 낭포성 섬유증, 굿파스처 증후군 또는 농부 폐를 포함한다. 피부에 영향을 미치는 대표적인 질환은 접촉성 피부염, 여드름, 혈관부종, 두드러기, 전신성 홍반성 루푸스(SLE), 건선, 사르코이드증, 로사시아, 포진 피부염, 썬번 및 피부 혈관염을 포함한다. 결장 또는 장관에 영향을 미치는 예시적 질환은 크론병, 셀리악병, 궤양성 대장염 및 치질을 포함한다. 관절 또는 뼈에 영향을 미치는 예시적인 질환은 관절염(예컨대, 류마티스성 관절염 또는 골관절염), 다발성 골수염, 외상성 무릎 부상, SLE 및 통풍을 포함한다. 신장에 영향을 미치는 대표적인 질환은 굿파스처 증후군, SLE, 사구체신염, 신장 결석을 포함한다. 기관, 시스템 또는 전신 염증의 염증을 수반하는 다른 예시적 질환은 호산구증가증, 약물 알레르기, 식품 알레르기, 용혈성 빈혈, 중증 근무력증, 전신성 혈관염, 1형 및 2형 당뇨병, 화농성 한선염, 다발성 경화증(MS), 골수염, 말초 신경병증, 파킨슨병, 간염, 신부전, 췌장염, 하시모토 갑상선염, 성인 발병 스틸병, 전신 발병 청소년 특발성 관절염(SJIA), 슈니츨러 증후군, 베체트병, SAPHO 증후군, 대식세포 활성화 증후군, 가족 지중해 열(FMF), 크리오피린 관련 주기적 증후군(CAPS), TNF 수용체 관련 주기적 증후군(TRAPS), Hyper-IgD 증후군, 주기적인 발열, 아프타성 구내염, 인두염 및 선염(PFAPA), 인터루킨-1(IL-1) 수용체 길항제의 결핍증(DIRA), 거대 세포 동맥염, 이식편 대 숙주 질병, 아밀로이드증, 재발성 심낭염 및 시신경척수염, 근 위축성 측색 경화증, 골수종 및 만성 이식 거부를 포함한다.
- [0071] 일부 실시태양에서, HOC1은 염증을 감소 또는 억제하거나 급성 또는 만성 염증 질환을 갖는 환자에서 염증을 예방하기 위해 피부에 도포된다. 예를 들어, 피부의 환부는 정상적인 건강한 피부와 비교하여 알칼리성 pH를 특징으로 한다. 이런 실시태양에서, 차아염소산의 약산성 pH는 치유 및 건강한 재생에 보다 도움이 되는 pH를 피부에 가져 오는 것을 돕는다. 또한, 일부 실시태양에서, 손상되지 않았으나 염증이 있는 피부에 대한 도포는 조직 손상 염증 반응을 억제 또는 감소시킴으로써 건강한 피부 재생 및 장벽 완전성을 촉진함으로써 치유 과정과 일치하는 방식으로 세포(예를 들어, 피부 섬유아세포 및/또는 각질형성세포)를 증식하게 한다. 또한, HOC1은 도포된 수준에서 이들 세포에 세포 독성이 없다. 치유 환경은 염증이 있는 조직의 미생물 부담을 줄임으로써 더욱 도움이 되며, 그렇지 않으면 장벽 무결성의 손실로 인해 감염이 유발될 수 있다. 따라서, 다양한 실시태양에서, 차아염소산 제제는 미생물 부담의 감소, 염증의 감소, 소양증의 감소, 피부 세포 재생의 향상 및 정상화된 피부 pH의 하나 이상을 초래한다. 일부 실시태양에서, 환자는 환부에서 미생물 생체부담(예를 들어, 과다 집락화) 또는 감염, 염증, 가려움증, 병변 및 높은 피부 pH를 특징으로 하는 질환을 가진다. 일부 실시태양에서, 환자는 활성 병변이 있거나 없는 피부 병변을 특징으로 하는 질환을 가진다. HOC1 제제는 활성 병변의 치유 및 피부의 정상화를 촉진하지는 반면, 새로운 병변은 형성되지 않는다.
- [0072] 일부 실시태양에서, 대상은 피부를 포함하는 복수의 기관 또는 조직에 영향을 미치는 기초 면역 질환을 가진다.

이러한 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 피부의 환부에서 염증 증상을 경감시키지만, 자가면역 또는 과민성 성분을 가질 수 있는 기초 전신 면역 질환을 감쇠시키거나 변경시킨다.

[0073] 예를 들어, 일부 실시태양에서, 대상은 전신성 홍반성 루푸스(SLE)를 가진다. SLE 또는 루푸스는 신체 면역계가 건강한 조직을 공격하는 전신성 자가면역 질환이다. SLE는 종종 심장, 관절, 피부, 폐, 혈관, 간, 신장 및 신경계에 영향을 미친다. 루푸스 환자는 피부 병변/발진이 나타낼 수 있다. 병변의 세 가지 주요 범주는 만성 피부(원반 모양) 루푸스, 아급성 피부 루푸스 및 급성 피부 루푸스이다. 원반 모양 루푸스는 피부에 두껍고 붉은색의 비늘 조각을 나타낸다. 유사하게, 아급성 피부 루푸스는 피부의 붉고 비늘 조각이지만 뚜렷한 가장자리로 나타낸다. 급성 피부 루푸스는 발진으로 나타난다. 일부 실시태양에서 차아염소산 조성물은 전신 항염증 효과를 제공하면서 피부 병변 또는 발진을 개선 및/또는 경감시킨다. 따라서, 루푸스에서 일반적으로 영향을 받는 다른 조직 및 기관은 본 발명에 기술된 바와 같이 HOC1에 의한 피부 치료로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0074] 다른 실시태양에서, 대상은 플라크 건선, 적혈구 건선, 농포 건선, 두피 건선, 물방울 건선 또는 역 건선과 같은 건선을 가진다. 건선은 피부 병변으로 많이 나타나지만, 건선은 관절 및 주변의 결합 조직, 눈 및 점막(귀 및 코 통로 포함)에도 영향을 미칠 수 있다. 일부 실시태양에서 차아염소산 조성물은 피부 건선 병변을 개선 및/또는 경감시키면서 전신적인 항염증 효과를 제공한다. 따라서, 건선에 영향을 받는 다른 조직은 본 발명에 기술된 바와 같이 HOC1에 의한 피부 치료로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0075] 일부 실시태양에서, 대상은 류마티스성 관절염(RA)을 가진다. RA는 관절 내벽에 영향을 미치는 만성 염증성 이상이며 통증성 붓기를 유발하여 결국 뼈 침식 및 관절 기형을 초래할 수 있다. 관절 문제를 일으키는 이외에, RA는 피부를 포함하는 신체의 다른 기관에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 일부 RA 환자는 피부, 혈관염, 발진, 궤양, 물집 및 용기에 류마티스결절을 경험한다. 또한, RA는 악성 피로 증후군, 스위트 증후군, 결절성 홍반, 편평 상피 세포종, 손가락 피부 위축, 손바닥 발진 및 확산 증감 및 피부 취약성(종종 코르티코스테로이드 사용으로 악화됨)을 포함하는 피부 질환을 유도할 수 있다. 다양한 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 RA 환자에 대한 전신 항염증 효과를 제공하면서 RA와 관련된 피부 증상을 예방, 개선 및/또는 경감시킨다.

[0076] 일부 실시태양에서, 대상은 셀리악병을 가진다. 셀리악병은 글루텐 섭취에 대한 면역 반응을 일으키는 유전적으로 약한 대상에서 발생하는 자가면역 질환이다. 셀리악병을 가진 환자는 설사, 복통 및 경련을 포함하는 위장 증상을 나타낸다. 또한 셀리악병은 구강 궤양이나 상처와 같은 증상을 유발하는 피부와 같은 다른 기관 시스템에도 영향을 미칠 수 있다. 셀리악병 환자의 대략 15-25%는 또한 용기 및 물집을 가진 극단적으로 가려운 피부 뿐루지로 나타나는 피부염 포진증을 일으킨다. 다양한 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 셀리악병과 관련된 구강 궤양, 염증 및 피부 발진(피부에 국소적으로 도포될 때)을 예방, 개선 및/또는 경감시키며, 전체적으로 질환에 대한 전신적 이익을 제공한다.

[0077] 일부 실시태양에서, 대상은 크론병을 가진다. 크론병은 소화관 내층의 염증을 유발하는 염증성 장 질환의 일종이다. 크론병으로 인한 염증은 종종 심각한 복통, 설사, 피로, 체중 감소 및 영양실조로 이어진다. 크론병은 피부를 비롯한 위장관 이외에 다른 합병증을 일으킬 수도 있다. 예를 들어, 크론병은 구강 궤양이나 상처, 피부에 빨간 결절을 일으키는 결절성 홍반 및 고통스러운 궤양성 피부 혹은 일으키는 피부 피사를 포함하는 피부 증상을 유발할 수 있다. 다양한 실시태양에서, 차아염소산 조성물의 투여는 크론병과 관련된 피부병 증상을 예방 또는 개선하고 질환에 의해 영향을 받는 다른 기관 또는 조직에 추가적인 전신적 이익을 제공한다.

[0078] 일부 실시태양에서, 대상은 궤양성 대장염을 가진다. 크론병과 마찬가지로 궤양성 대장염도 염증성 장 질환의 일종이다. 이 질환은 설사와 같은 증상을 유발하는 대장에서 염증과 궤양을 유발한다. 또한, 궤양성 대장염은 구강 궤양이나 상처, 결절성 홍반, 결막 충혈과 같은 피부병 증상을 유발할 수 있다. 일부 실시태양에서 (국소적으로 적용되는) 차아염소산 조성물은 궤양성 대장염과 관련된 구강 궤양, 염증 및 통증성 또는 피사성 궤양을 예방, 개선 및/또는 완화시키면서 전신성 항염증 이익을 제공한다. 따라서, 궤양성 대장염에서 영향을 받는 다른 조직 및 기관은 본 발명에 기술된 바와 같이 HOC1에 의한 피부 치료로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0079] 일부 실시태양에서, 대상은 혈관염을 가진다. 혈관염은 혈관의 염증을 수반하며 피부 합병증을 유발할 수 있는 질환이다. 예를 들어, 혈관염이 있는 환자는 자주 피부 발진뿐만 아니라 축지자색반 및 망상청피반로 인한 피부 출혈 또는 변색을 일으킨다. 일부 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 이들 피부 증상을 예방, 개선 및/또는 경감시키면서 전신 항염증 효과를 제공한다.

[0080] 일부 실시태양에서, 대상은 갑상선 염증인 갑상선염을 가진다. 갑상선염은 갑상선 기능 저하증이나 갑상선 기능 항진증으로 인한 다양한 증상을 유발할 수 있다. 예를 들어, 갑상선염은 건조한 피부를 유발할 수 있으며 이는

차아염소산 조성물을 도포하여 예방하거나 완화할 수 있다. 차아염소산 조성물의 도포는 또한 눈과 근육과 같은 갑상선염에 의해 영향을 받는 다른 조직 및 기관에 경감을 제공함으로써 전신 효과를 제공할 수 있다.

[0081] 일부 실시태양에서, 대상은 I형 당뇨병을 가진다. 당뇨병은 피부를 포함하는 신체의 모든 부위에 영향을 줄 수 있으며, 당뇨병이 있는 많은 사람은 당뇨병에 의해 유발되거나 영향을 받은 피부 질환을 일으킨다. 어떤 경우에는, 피부 문제가 사람이 당뇨병을 가지고 있다는 첫 번째 신호일 수 있다. 당뇨병이 있는 사람의 일반적인 피부 질환은 피부 색소 침착, 피부 발진, 용기 또는 물집, 건조 및/또는 가려운 피부, 피부에 비늘 모양 조각을 일으킬 수 있는 당뇨병성 피부병, 디지털 경화증, 전파된 육아종 연속, 발진 황색종, 지방성 괴사, 경피증 및 백반증을 포함한다. 다양한 실시태양에서, 차아염소산 조성물의 도포는 당뇨병과 관련된 다양한 피부 증상을 예방, 개선 및/또는 경감시킬 뿐만 아니라 당뇨병에 의해 영향을 받거나 유발된 다른 조직 또는 기관에 이득을 제공한다.

[0082] 일부 실시태양에서, 대상은 피부근염을 가진다. 피부근염은 근력 약화와 뚜렷한 피부 발진이 특징인 염증 질환이다. 이 질병이 있는 환자는 얼굴과 눈꺼풀 위 및, 손톱, 손목, 팔꿈치, 무릎, 가슴 및 등 근처 부위에 적색 자주색 비늘 발진을 나타낸다. 다양한 실시태양에서, 차아염소산 조성물을 피부에 도포하는 것은 이 질환 관련된 발진을 예방, 개선 및/또는 경감시키면서 전신성 합병증 효과를 제공한다. 따라서, 피부근염에 영향을 받는 근육과 같은 다른 조직도 본 발명에 기술된 바와 같이 HOC1에 의한 치료로 이익을 얻을 수 있다.

[0083] 상기 목적을 위해 사용된 투여량은 의사 또는 다른 자격 있는 의료 요원에 의해 결정될 수 있으며, 예를 들어, 피부 질환 및 기초 면역 질환의 유형, 투여 빈도(즉, 만성 또는 급성 사용), 질환의 심각성, 환자의 연령 및 전반적인 건강 상태, 차아염소산의 제형 및 다른 요인에 따라 다르다. 예를 들어, 하나의 비제한적인 실시태양에서, HOC1 조성물은 하루에 1 내지 10회 투여될 수 있다. 다른 실시태양에서, 조성물은 피부의 환부에 하루에 1 내지 4회(예를 들어, 하루에 약 2회) 투여된다. 본 발명에 기재된 하이드로겔 조성물은 이들 실시태양에서 투여될 수 있으며, 기재된 바와 같이 장기간 투여될 수 있다.

[0084] 특정 실시태양에서, 본 발명은 안구 질환의 치료에 관한 것이다. 안구 질환은 결막, 포도막, 눈꺼풀, 기름샘 및 눈물샘과 같은 눈 또는 주변 부위의 어느 부분에도 영향을 줄 수 있다. 예시적인 안구 질환은 적막; 건성안(건성안 증후군 포함); 세균성, 바이러스성 또는 알레르기성 결막염; 포도막염, 안검염; 외부 또는 내부 맥립종; 눈물소관염; 눈물샘염; 및 산립종을 포함한다.

[0085] 본 발명은 예를 들어 박테리아 병원체, 바이러스 병원체, 기생충 병원체 및/또는 진균 병원체와 같은 다양한 병원체에 의해 유발되는 안구 감염증의 치료 및 예방을 포함한다. 박테리아 병원체의 비제한적인 예는 스트렙토코커스 종(예를 들어, 뉴모니아), 스타필로코커스 종(예를 들어, 아우레우스), 헤모필루스 종(예를 들어, 인플루엔자), 슈도모나스 종(예를 들어, 에우루기노사), 클라미디아 종(예를 들어, 트라코마티스, 사이타치, 페코럼), 나이세리아 종(예를 들어, 임질) 및 방선균 종을 포함한다. 바이러스 병원체의 비제한적인 예는 아데노바이러스, 호흡기 세포 융합 바이러스(RSV), 인플루엔자(파라인플루엔자 포함), 코작기 바이러스, 라이노 바이러스, 코로나바이러스 및 단순 포진 바이러스를 포함한다. 진균 병원체의 비제한적 예는 칸디다 종, 푸사리움 종 및 아스페르길루스 종을 포함한다. 기생충 병원체의 비 제한적 예는 안충이다. 특정 박테리아 병원체는 특정 환자 하위 집단에서 더 흔할 수 있다. 예를 들어, 클라미디아 사이타치와 클라미디아 페코럼의 여러 변종은 고양이, 양, 염소 및 기니피그의 눈에 심각한 감염을 일으킨다. 이 감염은 때때로 인간에게 전파된다. 또한, 안충은 말과 소, 염소, 돼지, 개 및 고양이의 일반적인 기생충이다. 따라서, 본 발명은 항생제 및 기타 활성제를 거의 사용하지 않아야 하는 농업 업계에 추가적인 이익을 제공한다.

[0086] 이러한 미생물 병원체는 안검염; 외부 맥립종과 내부 맥립종과 같은 맥립종; 바이러스 결막염 또는 박테리아 결막염과 같은 결막염, 클라미디아 트라코마티스 또는 네이세리아 임질에 의한 신생아의 결막염(신생아 안염), 봉입체 결막염과 같은 성인 클라미디아 질환 및 성인 트라코마 또는 고노코칼 결막염과 같은 결막염; 바실러스 서브 킬리스에 의한 홍채모양체염 및 범안구염; 눈물소관염과 눈물샘염과 같은 눈물샘 감염; 소프트 콘택트렌즈 착용자를 포함하는 바이러스 각막염(단순 포진 바이러스), 박테리아 각막염 및 진균 각막염(예를 들어, 푸사리움)과 같은 각막염; 개와 고양이를 포함하는 톡소포자충증; 고양이의 눈과 호흡기 감염의 일반적인 원인인 고양이 헤르페스 바이러스; 리스테리아에 의해 유발된 소 같은 큰 동물을 포함한 포도막염; 조류 독감 또는 기타 눈 질환 및 다른 의학적 질환에 따른 2차 감염에 의해 유발된 안구 감염을 포함하는 다양한 안구 감염에 관여할 수 있다.

[0087] 특정 실시태양에서, 안구 질환은 염증 질환 또는 과민반응(I, II, III 및/또는 IV형 포함)을 수반한다. 예를 들어, 안구 질환은 알레르기성 결막염과 같은 즉각적인 과민반응을 수반할 수 있다. 다른 실시태양에서, 상기 질환

환은 또한 급성 세균 감염을 일으킬 수 있는 다래끼 및 산림종을 포함하는 차단된 샘 또는 만성 염증 질환으로부터 초래될 수 있다. 이러한 질환은 재발성일 수 있거나 완전히 제거하기 어려울 수 있다. 미생물 감염을 수반하거나 수반하지 않는 다른 염증성 안구 질환은 포도막염을 포함한다.

[0088] 일부 실시태양에서, 안구 질환(건성안을 포함하나 이에 제한되지 않음)은 기초 면역 질환과 관련된다. 이러한 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 국소 안구 증상을 경감시키지만 아니라, 일부 실시태양에서 자가면역 질환인 기초 전신 면역 질환을 악화시키거나 또는 긍정적으로 변화시킨다.

[0089] 예를 들어, 일부 실시태양에서, 대상은 SLE로 고생하고 안구 증상을 나타낼 수 있다. 이러한 증상은 건성안, 공막염(눈의 백색 공막층의 염증), 망막 혈관 병변 및 눈꺼풀 주위의 피부 병변을 포함하나 이에 제한되지 않는다. SLE는 또한 눈에 신경 손상을 일으켜서 안구 운동과 시력에 영향을 줄 수 있다. 다양한 실시태양에서, 차아염소산 용액은 SLE와 관련된 국소 안구 증상의 일부 또는 전부를 예방 또는 완화시키면서, SLE에 의해 영향을 받은 다른 기관 및 시스템에 유익하도록 전신성 항염증 효과를 제공한다.

[0090] 일부 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 건선과 관련된 안구 증상을 효과적으로 치료한다. 예를 들어, 포도막염과 홍채염은 종종 건선의 합병증이다. 또한, 건선 환자는 눈 주변에 플레어-업(flare-up)을 일으켜 눈꺼풀 주변에 비늘과 건조증을 유발할 수 있다. 차아염소산 용액은 눈과 주변 부위에 도포되어 이런 국소 염증 증상을 예방하거나 완화하면서 잠재적으로 전신적인 이익을 제공할 수 있다.

[0091] 일부 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 류마티스성 관절염(RA)과 관련된 안구 증상을 치료하는데 사용된다. RA 환자에서, 염증은 또한 눈에 손상을 줄 수 있다. 예를 들어, 이 환자는 공막의 염증을 수반하는 상공막염 및 공막염증을 경험할 수 있다. RA 환자는 또한 포도막의 염증을 수반하는 포도막염을 경험할 수 있다. 또한, RA 환자는 건성 각막염(안구 건조증으로도 알려져 있음), 녹내장 및/또는 백내장이 나타날 수 있다. 또한, 일부 RA 환자는 눈, 코, 입에 극도로 건조함을 유발하는 만성 염증 질환인 쇼그렌 증후군을 일으킨다. 다양한 실시태양에서, 차아염소산 조성물을 이러한 증상을 예방 또는 경감시키지만 아니라 전신 증상을 완화시키기 위해 국소 영역에 도포될 수 있다.

[0092] 일부 실시태양에서, 환자는 크론병을 가진다. 다양한 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 포도막염, 상공막염 및 공막염의 치료를 포함하여 크론병과 관련된 국소 안구 증상을 치료 또는 예방하기 위해 투여될 수 있으며 잠재적으로 전체 질환의 전신적 개선을 제공할 수 있다.

[0093] 일부 실시태양에서, 환자는 궤양성 대장염을 가진다. 궤양성 대장염이 있는 환자는 포도막염, 홍채염 및 상공막염을 포함하는 안구 증상을 나타낼 수도 있다. 차아염소산 조성물은 이러한 안구 염증 증상을 예방 또는 개선 및/또는 완화시키면서 전신성 항염증 효과를 제공하기 위해 이런 환자에게 국소적으로 도포될 수 있다.

[0094] 일부 실시태양에서, 대상은 혈관염을 가진다. 혈관염은 눈을 포함하는 많은 기관과 조직에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 혈관염이 있는 일부 환자는 시력 예민함 감소 및 시력 상실을 유발할 수 있는 눈의 염증을 경험할 수 있다. 다양한 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 이러한 증상을 예방 또는 완화시키면서 기초 염증 질환을 치료하도록 전신 효과를 제공하기 위해 눈에 도포된다.

[0095] 일부 실시태양에서, 환자는 갑상선염을 가진다. 이 환자들에서, 눈 증상이 종종 발생한다. 예를 들어, 이 환자들은 눈 뒤에 있는 눈 근육과 지방 조직이 염증을 일으키는 안구 질환인 갑상선 안구 질환을 일으킬 수 있다. 이로 인해 눈이 앞으로 밀려나거나('두드러진' 또는 '부풀어오른' 눈) 눈과 눈꺼풀이 부어 오르고 빨갛게 된다. 어떤 경우에는 눈을 움직이는 근육의 팽창과 뻣뻣함이 있어 눈이 더 이상 서로 맞지 않게 되며; 이것은 이중 시력을 유발할 수 있다. 본 발명의 차아염소산 조성물은 이러한 국소 눈 증상뿐만 아니라 다른 조직 또는 기관에 영향을 미치는 추가의 전신 증상을 예방 또는 경감시키는데 사용될 수 있다.

[0096] 일부 실시태양에서, 환자는 알레르겐에 의해 유발되는 염증 질환인 알레르기성 천식을 가진다. 천식 발작 동안, 대상의 기도가 염증을 일으켜 좁아지고 부어 오르며 호흡하기 어렵게 만든다. 대상은 눈이 가렵고, 흐리멍덩하거나 눈물을 생성하는 것을 경험할 수 있다. 다양한 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 덜 자주 발생하는 공격 또는 심각성 감소된 공격의 면에서 관찰될 수 있는 전신성 항염증 효과를 매개하는 것 이외에 국소 안구 증상을 예방 또는 경감시키기 위해 이들 대상의 눈에 도포될 수 있다.

[0097] 일부 실시태양에서, 대상은 I형 당뇨병을 가진다. 일부 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 당뇨병성 안구 질환을 치료하기 위해 사용된다. 당뇨병성 안구 질환은 당뇨병이 있는 환자에게 영향을 미치는 일련의 안구 질환을 의미한다. 이런 질환은 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반부종(DME), 백내장 및 녹내장을 포함한다. 당뇨병성 안구 질환의 모든 형태는 심각한 시력 상실과 실명을 유발할 수 있다. 당뇨병성 망막병증은 망막 혈관을 변화시

켜 출혈이나 액체 누출을 일으켜 시각을 왜곡시킬 수 있다. DME는 황반으로 불리는 망막 부위에 부종을 일으키는 당뇨병성 망막병증의 결과이다. 당뇨병은 눈 렌즈의 흐릿인 백내장뿐만 아니라 눈 내부의 높은 압력과 관련된 시신경에 대한 손상을 유발하는 녹내장을 일으킬 수 있다. 눈에 대한 차아염소산 조성물의 도포는 당뇨병성 안구 질환의 하나 이상의 증상뿐만 아니라 다른 전신 증상을 예방 또는 경감시킬 수 있다.

[0098] 일부 실시태양에서, 본 발명의 차아염소산 조성물은 피부근염과 관련된 하나 이상의 안구 증상을 치료하는데 사용될 수 있다. 피부근염이 있는 대상은 눈의 국소 염증으로 고생하여, 부종으로 붓거나 또는 부푼 눈을 초래할 수 있다. 차아염소산 조성물은 이러한 국소 안구 증상을 예방하거나 개선시키면서 전신항 염증 효과를 제공하기 위해 눈에 도포될 수 있다.

[0099] 일부 실시태양에서, 대상은 일반적으로 분홍색 눈으로 알려져 있는 결막염을 가진다. 결막염은 공막을 덮고 있는 눈의 가장 바깥쪽 층인 결막의 염증이다. 결막염의 여러 징후와 증상이 상대적으로 비특이적이지만, 소정의 경우에 원인이 될 수 있는 몇 가지 병인이 있다. 결막염의 세 가지 가장 흔한 원인은 박테리아 감염, 바이러스 감염 또는 알레르기 반응이다.

[0100] 일부 실시태양에서, 조성물은 안검염, 산립종 또는 맥립종을 치료 또는 예방하기 위해 도포된다. 안검염은 눈꺼풀 여백의 염증이며 대개 스탕필로코커스 아우레우스의 감염으로 발생한다. 안검염은 산립종 또는 다래끼(맥립종)으로 유도될 수 있다. 산립종은 일반적으로 상부 눈꺼풀 상의 막힌 마이봄샘의 염증으로 인한 눈꺼풀의 낭종이다. 산립종은 박테리아 감염을 유발할 수 있다. 질환이 자체적으로 해결되지 않으면, 산립종에 코르티코스테로이드를 주사하거나 수술적으로 제거할 수 있다. 맥립종은 외부 맥립종 또는 "다래끼" 및 내부 맥립종(급성 마이봄샘염) 모두 포함한다. 다래끼는 속눈썹 바닥에서의 병변이며 주로 스탕필로코커스 아우레우스의 감염으로 발생한다.

[0101] 일부 실시태양에서, 조성물은 눈물소관염 및 눈물샘염과 같은 누액 계통의 감염 및/또는 염증을 치료 또는 예방하기 위해 도포된다. 눈물소관염은 악티노마이세스 감염에 의해 발생할 수 있다. 눈물샘염은 종종 스트렙토코키 또는 스탕필로코커스 아우레우스에 유발된다.

[0102] 특정 실시태양에서, 안구 질환은 눈 수술 또는 눈의 외상으로부터 발생하는 감염 및/또는 염증의 예방이다.

[0103] 특정 다른 실시태양에서, 차아염소산 조성물은, 특히 안구 감염이 사람 사이에서 일어나거나 전달되는 경우에 예방적으로 투여된다. 따라서, 이 실시태양에서, 본 발명은 감염 및/또는 염증이 발생하기 전에 차아염소산을 투여하는 것을 포함한다. 이러한 예방 치료는 차아염소산으로 눈 및 눈꺼풀과 같은 눈 주변 부위를 정기적으로 세척하거나 콘택트렌즈에 차아염소산을 도포하여 콘택트렌즈를 일상적으로 행구어 오염을 제거하고 파편과 생물막을 제거하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 실시태양은 안구 감염의 예방을 초래할 수 있고, 오염된 렌즈에 의한 현존하는 안구 감염의 악화를 방지할 수 있거나, 박테리아 생물막에 의한 눈의 자극을 방지할 수 있다. 다른 실시태양에서, 본 발명은 포깅(fogging), 미스팅(misting) 또는 가습화를 통해 차아염소산을 환경에 투여하여 공기 방울로부터 병에 걸리기 쉬운 사람의 눈으로 병원균의 이동을 방지하는 것을 필요로 한다.

[0104] 특정 실시태양에서, 안구 질환은 급성 감염을 일으킬 수 있는 급성 또는 만성 염증 질환으로부터 유발될 수 있다. 이러한 실시태양에서, 차아염소산은 감염 및 기초 염증을 치료하기 위해 투여된다. 따라서, 차아염소산은 스테로이드 방울 또는 전신 스테로이드 약물 또는 항생제 대신에 투여될 수 있으며, 이로써 그러한 치료법의 잠재적 유해 반응을 피할 수 있다. 특정 다른 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 스테로이드 및/또는 항생제 치료의 지속 동안 치료 부위를 세정하기 위해 투여된다. 한 실시태양에서, 차아염소산은 스테로이드 치료의 지속 동안 포도막염을 앓고 있는 환자의 눈에 투여된다. 예를 들어, 차아염소산은 (베타메타손, 텍사메사손 또는 프레드니솔론과 같은) 국소 점안제 또는 프레드니솔론 정제를 사용한 경구 요법으로서 글루코코르티코이드 스테로이드와 함께 사용될 수 있다. 마찬가지로, 질환이 알레르기성 결막염과 같은 알레르기성 기원을 가지는 경우, 차아염소산은 비만 세포로부터 염증 매개체의 방출을 보다 효과적으로 억제하기 위해 항히스타민과 함께 사용될 수 있다.

[0105] 특정 실시태양에서, 차아염소산 용액은 환자의 안구 시스템 내의 2개 이상의 부위에 투여될 수 있다. 예를 들어, 차아염소산은 눈 또는 눈 세척에 대한 점안제로서 투여되거나, 눈꺼풀 및/또는 눈꺼풀 가장자리에 대한 세정제로서 투여될 수 있다.

[0106] 차아염소산 및 본 발명의 조성물은 용액, 현탁액, 점성 또는 반 점성 겔, 연고, 크림 또는 다른 유형의 조성물을 포함하는 액체, 에어로졸, 기체 또는 반고체와 같은 임의의 적합한 제형으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 용액은 눈 또는 눈 주위의 조직에 적하 방식으로 국소 투여된다. 용액 또는 용액을 포함하는 조성물은 눈의 전

방 속에 또는 눈의 섬유주 망 속으로 직접적으로(예를 들어, 건성 또는 습윤 AMD의 치료를 위해) 전방내 주사에 의해 투여하기 위한 멸균 용액으로 제제화될 수 있다. 상기 목적을 위해 사용된 투여량은 의사 또는 다른 자격 있는 의료 요원에 의해 결정될 수 있으며, 예를 들어, 안구 질환의 유형, 치료의 빈도 및/또는 지속기간(즉, 만성 또는 급성 사용), 질환의 심각성, 환자의 연령 및 전반적인 건강 상태, 차아염소산의 제형 및 다른 요인에 따라 다르다. 예를 들어, 눈에 점안제로서 도포할 때, 하나의 비 제한적인 실시태양에서, 1 내지 2방울의 HOC1 용액이 하루당 1회 내지 10회 투여된다. 또 다른 실시태양에서, 용액(예를 들어, 눈당 약 1 또는 2방울)은 하루당 1회 내지 4회(예를 들어, 하루당 약 2회) 투여된다. 이 요법은 설명한 바와 같이 장기간 동안 사용될 수 있다.

[0107] 본 발명은 귀(외이, 중이 및 내이 포함), 코(부비동염 포함), 입 및 목의 염증을 특징으로 하는 질환에 대한 치료 및 예방 치료를 제공한다. 예시적인 질환은 비염, 콧물, 코 막힘, 중이염, 외이염, 인후염 및 구내염을 포함하며, 인간 또는 동물 환자에게 존재할 수 있다. 본 발명은 특히 이런 질환이 재발성 귀 감염, 부비동 감염, 인후통 또는 구강 궤양과 같은 재발성인 경우, 이런 질환의 예방 치료를 추가로 제공한다.

[0108] 다양한 실시태양에서, 본 발명은 염증 질환이 있는 대상에 대한 부비동/ 비강 치료를 제공한다. 다양한 실시태양에서, 차아염소산 조성물의 투여는 국소적인 부비동 및 비강 증상을 완화시키고 경감시키면서 전신성 항염증 효과를 제공한다.

[0109] 일부 실시태양에서, 본 발명은 전신 홍반성 루푸스가 있는 대상에서 국소적인 부비동 및 비강 질환의 경감을 제공한다. 이러한 실시태양에서, 차아 염소산 조성물은 비강 궤양 또는 비강 염증을 완화 시키거나 예방하기 위해 대상에게 투여될 수 있다. 다양한 실시태양에서, 차아염소산 조성물의 도포는 또한 대상의 전신성 염증을 약화시키거나 변형시킨다.

[0110] 일부 실시태양에서, 조성물은 건선이 있는 대상을 치료하는데 사용된다. 건선 환자는 코 내부에 비늘을 발생시킬 수 있는데 이는 차아염소산 조성을 도포하여 예방하거나 개선할 수 있다.

[0111] 일부 실시태양에서, 조성물은 류마티스성 관절염 환자를 치료하는데 사용된다. 예를 들어, 조성물은 쇼그렌 증후군으로 인해 2차적으로 발생하는 RA 대상에서 과도한 건조한 코를 예방하거나 국소적인 경감을 제공하기 위해 RA 대상에게 도포될 수 있다.

[0112] 일부 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 혈관염이 있는 대상에게 투여된다. 예를 들어, 조성물은 코 출혈을 예방하거나 경감을 제공하기 위해 코에 도포될 수 있다.

[0113] 일부 실시태양에서, 조성물은 알레르기성 천식 환자를 치료하는데 사용된다. 예를 들어, 조성물은 막힘을 예방하거나 경감을 제공하기 위해 비강 또는 부비동에 도포될 수 있다. 다양한 실시태양에서, 차아염소산 조성물의 투여는 이들 비강 증상을 치료할 뿐만 아니라 다른 조직 및 기관에 전신적인 이익을 제공한다.

[0114] 일부 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 I형 당뇨병과 같은 당뇨병에 걸린 대상에서 부비동염 및/또는 부비동 감염을 치료하는데 사용된다. 다양한 실시태양에서, 차아염소산 조성물의 투여는 국소 부비동염뿐만 아니라 이들 대상에서의 전신성 염증을 예방 또는 개선한다.

[0115] 일부 실시태양에서, 조성물은 비염, 비루 또는 비강 막힘을 치료 또는 예방하기 위해 도포된다. 비강 점막의 염증인 비염은 비강 폐색과 비루를 일으킬 수 있다. 비염은 일반적으로 바이러스 기원이지만 2차 세균 감염을 수반할 수 있다. 비루와 비강 막힘은 일반적으로 바이러스 또는 알레르기 기원이다. 특정 경우에, 막힘이 국소 충혈 완화제의 후유증(약물유발성 비염)으로 관찰된다. 국소 또는 경구 충혈 완화제(예를 들어, 슈도에페드린)는 예방하거나 일부 증상 완화를 제공할 수 있으나 장기간 사용은 권장되지 않는다.

[0116] 일부 실시태양에서, 본 차아염소산 조성물은 다양한 염증 질환 관련된 귀 증상을 치료하기 위해 투여된다. 조성물의 투여는 귀의 국소 증상을 예방 및 개선할 수 있고 전신성 항염증 효과를 제공할 수 있다.

[0117] 예를 들어, 일부 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 전신성 홍반성 루푸스가 있는 대상에게 투여된다. SLE 대상은 귀 통로에 국소 염증을 나타내어 말초 신경 손상과 같은 귀 울림을 일으킬 수 있다. 조성물의 투여는 이러한 국소 귀 증상뿐만 아니라 다른 조직 및 기관에 영향을 미치는 다른 전신성 증상을 예방하거나 경감을 제공한다. 일부 실시태양에서, 조성물은 건선이 있는 대상의 귀 증상을 치료하기 위해 투여된다. 건선 환자는 귀 통로에 축적되는 비늘을 발생시킬 수 있다. 이 조성물은 비늘 축적을 예방하거나 개선하기 위해 이러한 환자에게 도포된다.

[0118] 일부 실시태양에서, 조성물은 중이염 또는 외이염을 치료 또는 예방하기 위해 투여된다. 중이 구조의 염증인 중

이염은 균형과 청각의 상실로 이어질 수 있다. 중이염은 일반적으로 박테리아 또는 바이러스 기원이다. 바이러스 감염은 스트렙토코커스 뉴모니아, 모라셀라 카타르할리스 및 비-전형적인 헤모필루스 인플루엔자의 감염을 포함하는 2차 세균 감염을 유발할 수 있다. 외이염은 외이도의 급성 또는 만성 염증이며, 박테리아(예를 들어, 수도모나스 아에루기노사, 프로테우스 벨가리스 및 스태필로코커스 아우레우스) 또는 곰팡이(예를 들어, 아스페르길루스 및 칸디다) 감염을 수반할 수 있다.

[0119] 또 다른 실시태양에서, 조성물은 인후염(인후통) 또는 구내염을 치료 또는 예방하기 위해 투여된다. 인두염은 후 인두의 통증과 부기를 특징으로 한다. 인후염은 일반적으로 박테리아(예를 들어, 연쇄상 구균) 또는 바이러스 감염에 의해 유발된다. 구내염은 구강 점막의 통증성 궤양 또는 염증이다. 구내염은, 예를 들어, 감염(박테리아, 바이러스 또는 곰팡이), 화학적 자극 또는 알레르기 반응에 의해 유발될 수 있으며, 구강건조증을 가진 환자에게 흔할 수 있다. 일부 일반적인 전염성 병원체에는 단순 포진 바이러스, 수두 대상 포진, 엡스타인-바 바이러스, 인플루엔자, 사이토메갈로바이러스, 임질 및 칸디다를 포함한다.

[0120] 특정 실시태양에서, 질환은 예를 들어, 외이염 또는 이루증과 같은 배출물을 생성하는 박테리아 감염을 수반할 수 있다. 이들 실시태양에서, 차아염소산은 감염을 퍼트리는 위험을 감소시키는 방식으로 귀로부터 배출물, 생물막 또는 파편을 효과적으로 세정한다.

[0121] 피부, 귀, 코, 입 및/또는 목 이외에, 많은 염증 질환이 다른 기관 및 조직에도 영향을 미친다. 예를 들어, 다중 시스템 질병에서 예상되는 것처럼, 전체 폐 시스템은 상해에 취약하다. 폐 발현은 다양하며, 호흡기관의 모든 해부학적 위치(즉, 기도, 폐포, 혈관 및 흉막)에 영향을 미친다. 다양한 실시태양에서, 본 발명의 차아염소산 조성물의 투여는 폐를 포함하는 다양한 조직 및 기관에 대한 국소 및 전신 항염증 효과를 제공한다.

[0122] 일부 실시태양에서, 조성물은 전신성 홍반성 루프스와 관련된 폐 증상을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 폐 침범은 SLE에서 자주 발생하며 흉막, 폐 혈관계 및 실질에 영향을 줄 수 있다. 다양한 실시태양에서, 조성물은 SLE와 관련된 흉막염, 일측 또는 양측 흉막 삼출, 폐출혈, 폐색전, 폐 섬유증, 낭창성 폐렴, 간질 폐질환, 폐고혈압 및 수축성 폐 증후군의 하나 이상을 예방 또는 치료하는데 사용될 수 있다.

[0123] 일부 실시태양에서, 상기 조성물은 류마티스성 관절염이 있는 환자에서 국소 폐 증상을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 폐질환은 RA에서 감염에 이어 두 번째인 사망의 주요 원인이다. RA의 폐 합병증은 흉막 삼출, 결절성 폐질환, 미만성 간질 섬유증, 폐 혈관염, 폐포 폐질환, 폐쇄성 폐질환, 폐 고혈압, 간질 폐질환, 폐동맥염 및 감염을 포함한다. 다양한 실시태양에서, 차아염소산 조성물의 투여는 RA와 관련된 이들 폐 증상의 하나 이상을 예방, 개선 또는 경감시킬 수 있다.

[0124] 일부 실시태양에서, 조성물은 크론병 또는 궤양성 대장염이 있는 환자의 폐 증상을 예방 또는 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 질환의 폐 합병증은 소기도 및 대기도의 염증, 폐 실질세포 질환, 혈청염 및 폐색전증을 포함한다. 다양한 실시태양에서, 본 발명의 방법은 이들 증상의 하나 이상을 예방 또는 개선한다.

[0125] 일부 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 심한 및/또는 제어되지 않은 천식을 포함하는 알레르기성 천식이 있는 대상을 치료하는데 사용된다. 천식은 기도의 일시적 협착을 초래하는 기도의 염증을 특징으로 하는 만성 질환이다. 천식은 기침, 천명음, 호흡곤란, 빠른 호흡, 가슴의 조임을 포함하는 천식 증상을 초래한다. 차아염소산 조성물은 이들 증상의 하나 이상을 경감시키면서 전신 염증을 감소시킬 수 있다. 일부 실시태양에서, 공격의 심각도 및/또는 빈도가 감소된다.

[0126] HOC1 조성물의 폐 전달은 예를 들어 분무기에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 한 비 제한적인 실시태양에서, HOC1 조성물은 하루당 1 내지 4회 투여될 수 있다. 다른 실시태양에서, 조성물은 하루당 1 또는 2회 투여된다.

[0127] 많은 면역 질환은 또한 근육과 관절에 영향을 주어 근육통과 관절통 및 부기를 유발한다. 다양한 실시태양에서, 예를 들어, 차아염소산 조성물의 투여는 국소 적으로, 이들 근골격계 증상의 하나 이상을 경감시키고 전신성 항염 효과를 제공한다.

[0128] 일부 실시태양에서, 조성물은 전신성 홍반성 루프스가 있는 대상의 근골격 증상을 치료한다. 근골격계의 침범은 SLE 환자에서 매우 일반적이다. 관절통, 관절염(부기가 있거나 없는 통증), 골 괴사(뼈의 무혈성 괴사) 및 근병증이 주요 증상이다. 다양한 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 국소 근골격 증상을 예방 또는 치료하면서 전신적 항염증 효과를 제공한다.

[0129] 일부 실시태양에서, 대상은 건선 관절염을 발생시킨 건선 환자이다. 감염된 관절에 따라 여러 유형의 건선 관절염이 존재한다. 대칭성 건선 관절염은 신체의 양쪽에 있는 쌍을 이루는 여러 관절에 영향을 미치며 장애를 일

으킬 수 있다. 비대칭 건선 관절염은 전형적으로 소수의 관절에만 영향을 미친다. 원위부 지관관절 집중(DIP) 건선 관절염은 주로 손가락과 발가락뿐만 아니라 손톱의 말단에 있는 작은 관절에도 영향을 미친다. 척추염은 척추골에 영향을 미치며 목, 척추, 허리 및 골반의 뼈를 포함하여 척추 사이에 염증과 경직을 유발할 수 있다. 단절성 관절염은 건선 관절염의 가장 가혹하고 파괴적인 형태이고 손가락과 발가락의 기형을 수시로 초래한다. 차아염소산 조성물의 투여는 국소 염증 증상뿐만 아니라 전신성 염증 증상을 경감시킴으로써 건선 관절염의 하나 이상의 형태를 예방 또는 치료할 수 있다.

[0130] 일부 실시태양에서, 조성물은 류마티스성 관절염의 하나 이상의 증상을 효과적으로 예방 또는 치료한다. 이러한 증상은 영향을 받은 관절이 부어오르고, 따뜻해지고, 고통스럽고, 경직되게 하는 활액막의 국소적인 염증을 포함한다. 염증은 주로 손, 발, 자궁 경부의 작은 관절과 관련이 있지만 어깨와 무릎과 같은 큰 관절도 관련될 수 있다. 다양한 실시태양에서, 차아염소산 조성물은 RA의 국소 및 전신성 염증 증상을 효과적으로 예방하거나 개선한다. 일부 실시태양에서, 차아염소산 조성물(겔 또는 로션)은 RA 환자의 손 및/또는 발에 하루당 적어도 1회 (예를 들어, 하루당 1 내지 4회) 도포되어, RA의 진행을 늦추고, RA 증후를 경감 및/또는 손과 발의 관절에서 염증을 감소시킨다.

[0131] 일부 실시태양에서, 조성물은 크론병 또는 궤양성 대장염이 있는 대상의 근골격 증상을 예방 또는 경감시키기 위해 투여된다. 한 실시태양에서, 조성물은 이러한 대상에서 관절염을 경감시키기 위해 투여된다. 다른 실시태양에서, 조성물은 척추 및 때때로 팔과 다리를 공격하는 관절염의 한 유형인 척추관절병증을 예방 또는 치료하기 위해 투여된다.

[0132] 일부 실시태양에서, 조성물은 혈관염에 걸린 대상에서 하나 이상의 근골격계 증상을 예방 또는 치료하기 위해 투여된다. 예를 들어, 조성물은 근육통 또는 근육염, 관절통 또는 관절염의 하나 이상을 예방 또는 치료하기 위해 투여될 수 있다.

[0133] 일부 실시태양에서, 조성물은 I형 당뇨병과 같은 당뇨병과 관련된 근골격계 합병증을 예방 또는 치료하기 위해 투여된다. 당뇨병 환자는 뻣뻣한 손 증후군, 손목 관절 증후군, 어깨의 점액낭염, 방아쇠 손가락, 신경병증, 말초 신경병증 및 반사성 교감신경 근위축증 증후군과 같은 질환을 초래하는 신경 및 관절의 국소 염증을 경험할 수 있다. 차아염소산 조성물의 투여는 이들 증상의 하나 이상을 예방 또는 경감시키면서 전신성 합병증 효과를 제공할 수 있다.

[0134] 특정 실시태양에서, 질환은 급성 감염을 일으킬 수 있는 자가면역 상태와 같은 급성 또는 만성 면역 질환으로부터 기인할 수 있다. 이들 실시태양에서, 차아 염소산은 감염 및 기초 면역 질환 모두를 예방 또는 치료하기 위해 투여된다. 따라서, 차아염소산은 스테로이드 점안제 또는 전신 스테로이드 약물 또는 항생제 대신에 투여될 수 있어서, 이런 치료법의 잠재적 유해 반응을 피할 수 있다. 특정 다른 실시태양에서, 차아염소산은 스테로이드 및/또는 항생제 치료의 지속 동안 치료 부위를 세정하는데 사용된다. 한 실시태양에서, 차아염소산은 스테로이드 치료의 지속 동안 알레르기 환자의 비강 및/또는 부비동에 투여된다. 예를 들어, 차아염소산은 비만 세포로부터 염증 매개체의 방출을 보다 효과적으로 억제하기 위해 스테로이드 치료와 함께 사용하거나 항히스타민제와 함께 사용될 수 있다.

[0135] 실시예

[0136] 염증 감소의 평가

[0137] 연구자 - 맹검, 무작위 연구에서 겔 형태의 차아염소산 조성을 가려움 감소를 통해 염증 감소에 대해 평가하였다. 경증 내지 중증 아토피성 피부염을 가진 12세에서 75세 사이의 30명의 대상이 3일의 기간 동안 참여하였다. 차아염소산 조성물, $\leq 450\text{ppm}$ AFC로 치료된 환자, 20명 대상을 치료받지 않은 대조군 10명 대상과 비교하였다. 평가는 조사자와 참가자의 내약성 평가를 포함하였다.

[0138] 전반적인 자극, 따끔거림, 화끈거림, 가려움은 5점 서열 척도로 1일 (기준 방문), 2일 및 3일에 평가되었다. 조사자 평가는 홍반, 표피탈락, 태선화, 전반적인 자극 및 찰과상에 대한 5점 척도의 평균으로 계산하였다. 대상 질의는 1일, 2일, 3일에 따끔거림, 화끈거림 및 가려움을 기조로 하였다. 심각한 이상반응, 국소 피부 반응 및 중단으로 이어지는 이상반응의 발병을 증거로 입증하였다.

[0139] HOC1 조성물에 의한 치료는 1일째부터 경증 내지 중증 아토피성 피부염이 있는 대상의 가려움증을 효과적으로 감소시켰다.

[0140] HOC1 치료 그룹은 3일째 비치료 그룹에 비해 가려움증을 유의하게 감소시켰다($p = 0.007$).

- [0141] 적어도 BID에서 HOC1 조성물에 의한 치료는 매우 잘 용인되었고, 심각한 이상 반응이 없고 치료와 관련된 중단도 없었다.
- [0142] 염증 감소의 케이스 연구 평가
- [0143] HOC1 겔로 치료한 4세 남아에 대해 가려움 감소 및 피부 개선을 통한 염증 감소의 평가를 수행하였다. 환자는 환자의 손바닥 면과 발바닥 면의 습진을 가졌다. 환자는 심한 가려움증, 심한 홍반(beet redness), 딱지 형성, 갈라짐, 노란색 반점/피부 경화 및 피부 벗겨짐을 2개월 동안 경험하였다. 첫 번째 치료법으로서, 환자는 하이드로코르티손 발레레이트 연고 USP, 0.2%, 국소 코르티코스테로이드를 환부에 하루 2회 처방받았다. 코르티코스테로이드를 매일 2회의 4주 치료 후, 환자는 증상을 해결하지 못하였다.
- [0144] 환자는 국소 코르티코스테로이드를 중단하고 대신 환부에 매일 2회, 차아염소산 $\leq 450\text{ppm}$ AFC로 치료하였다.
- [0145] HOC1 조성물에 의한 치료는 1일째부터 중증 습진이 있는 대상에서 증상을 효과적으로 감소시켰다.
- [0146] 1일째와 3일째에는, 환자는 다음을 포함하는 증상의 현저한 감소를 나타내었다: 가려움증 감소, 홍반 감소(홍조 감소), 피부 상처 치유(균열 감소), 반점 연화 및 정상 피부색으로의 이동 및 박리 감소.
- [0147] HOC1 성분의 치료는 적어도 BID는 매우 잘 용인되었다.
- [0148] 환자는 2주 BID 치료 과정 동안 모든 증상을 완전히 해결하였다.
- [0149] 심각한 이상 반응은 없었고 치료와 관련된 중단은 없었다.
- [0150] 환자와 보호자는 코르티코스테로이드에 의한 치료에 비해 겔 형태의 HOC1 조성물에 의해 "사용의 편의성"이 증가하였다고 보고하였는데, 이는 눈, 코 또는 입 및/또는 이의 주변에 제품을 사용하는 것에 대한 경고가 없어서, 제품을 손과 손가락에만 도포해야 할 때 어려웠기 때문이다.
- [0151] 동물 모델에서 충혈의 감소
- [0152] HOC1 용액은 전신 감각 모델에서 알레르기성 결막염과 관련된 홍반과 가려움의 국소 치료를 위해 연구되었다. 이 모델에서, 알레르기 항원(Short Ragweed, SRW)에 대한 전신 감각을 한 다음 동일한 알레르겐에 대한 국소 면역성 검사를 실시하였다. 이 연구의 목적은 안구 알레르기성 결막염과 관련된 징후 및 증상을 감소시키는데 3개의 차아염소산 제제의 효과를 평가하는 것이었다.
- [0153] 이 연구의 결과는 차아염소산이 알레르기성 결막염 모델에서 충혈을 투여량 의존적으로 감소시킬 수 있었다는 것을 나타낸다. 500ppm과 1000ppm의 차아염소산은 balb/c 생쥐의 눈에서 스테로이드(프레드니솔론, 1%)의 경우와 비슷한 발적을 현저히 감소시켰다. 이 연구의 대조군은 원래대로 작용했고, 비히클 대조군이 면역성 검사 후 높은 수준의 충혈 반응을 일으키고 프레드니솔론 그룹이 모든 면역성 검사 동안 낮은 발적 점수를 유지하였다. 예상대로, 비만 세포 안정제 그룹(올로파타딘)은 첫 번째 면역성 검사 이후 충혈을 현저하게 감소시킬 수 있었지만 시간이 지남에 따라 효능을 상실하였다. 고농도 차아염소산 그룹은 전체 면역성 검사 과정 동안 충혈을 현저히 감소시키는 반면, 100ppm의 최저 농도는 발적을 감소시키지 못하였다.
- [0154] 이미퀴모드(IMQ)-유발 건선 유사 피부 염증 생쥐 모델에 대한 차아염소산(HOC1) 하이드로겔의 효능
- [0155] 건선 생쥐 모델에 대해, 1000ppm(parts per million)의 유리 유효 염소를 포함하는 HOC1 하이드로겔의 효능을 측정하기 위한 연구를 수행하였다. 건선은 BALB/c 생쥐의 면도된 등에 IMQ 크림을 도포하여 유도하였다. IMQ로 치료받은 동물은 환부에 홍반 및 반점과 건선의 임상 증상을 나타내었다. HOC1 하이드로겔의 도포는 치료받지 않은 대조군과 클로베타솔(코르티코스테로이드)로 치료한 동물보다 건선의 임상 증상을 더 현저히 감소시켰다. 결과는 HOC1 하이드로겔에 의한 치료가 생쥐 모델에서 건선의 임상 증상을 감소시킨다는 것을 나타내었다.
- [0156] 건선 유사 피부 염증은 BALB/c 생쥐(Harlan Laboratories)의 면도된 등에 31.25mg의 이미퀴모드(IMQ)를 매일 도포하여 유도하였다. IMQ 크림은 사마귀 및 기저 세포 암과 같은 여러 피부 질환을 치료하는 데 사용된다. 생쥐의 건강한 피부에 대한 IMQ의 도포는 건선의 임상 증상을 초래하는 것을 입증되었고 따라서 국소 치료의 효능을 측정하는 모델로 사용된다.
- [0157] 이 연구는 10일의 과정 동안 실시되었으며 4개의 치료 그룹: 비투여(치료받지 않은) 동물, IMQ 만으로 치료된 동물, 클로베타솔로 치료된 동물 및 HOC1 하이드로겔로 치료된 동물로 구성되었다. IMQ 크림을 매일 오후 4시에 3개의 치료 그룹에서 각 생쥐의 등에 도포하였다. 클로베타솔 그룹은 매일 오후 2시에 50mg의 클로베타솔로 치료하였다. HOC1 하이드로겔 그룹에 매일 2회(오전 10시와 오후 3시) 각 동물의 등에 200mg을 도포하였다. 건선

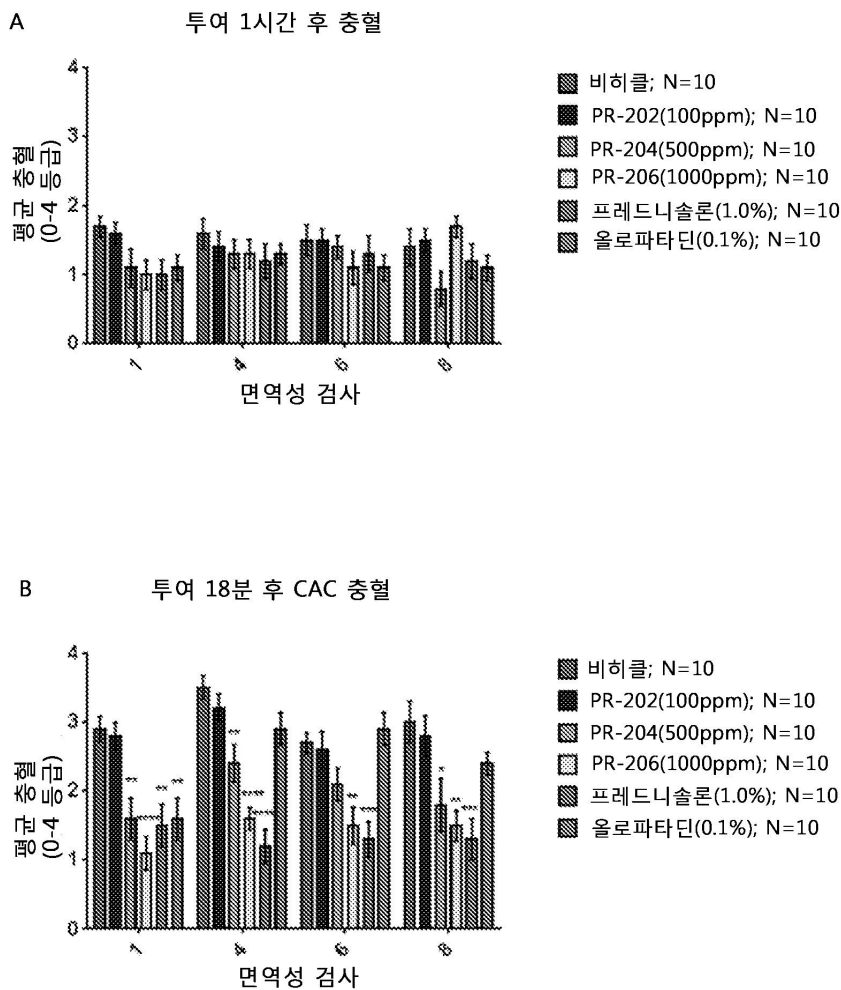
임상 점수는 매일 육안 검사에 의해 결정하였다. 치료는 음성 대조군으로서 비투여 동물과 비교하였다.

[0158] HOC1-하이드로겔 및 클로베타솔 크림에 의한 치료는 IMQ만을 투여한 동물에 비해 현저하게 감소된 임상 점수를 초래하였다(도 2). 임상 점수의 감소는 $p = 0.01$ 수준에서 유의하였다. 또한, HOC1-치료 동물의 임상 점수는 연구 4일째부터 10일까지 클로베타솔로 치료한 동물의 임상 점수보다 낮았다. 종합적으로, 이들 결과는 1000ppm의 유리 유효 염소를 함유하는 HOC1-하이드로겔이 생쥐 모델에서 건선의 임상 증상을 유의적으로 감소시킬 수 있음을 보여준다.

[0159] 본 발명의 취지 및 내용을 포함하는 개시된 실시태양의 변경은 당업자에게 생각날 수 있으며, 그러한 변형은 본 발명의 범위 내에 있다. 본 발명에 인용된 모든 문헌은 그 전문이 참조로 포함된다.

도면

도면1



도면2

