(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0023181
(43) 공개일자 2023년02월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/575 (2006.01) *A61K 8/63* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61Q 19/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/575 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-0105047
(22) 출원일자 2021년08월10일
심사청구일자 2021년08월10일

(71) 출원인
충남대학교병원
대전광역시 중구 문화로 282 (대사동)
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
강예은
대전광역시 서구 둔산북로 215 가람아파트
오상하
대전광역시 서구 둔산로 155 크로바아파트 114동 902호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인주원

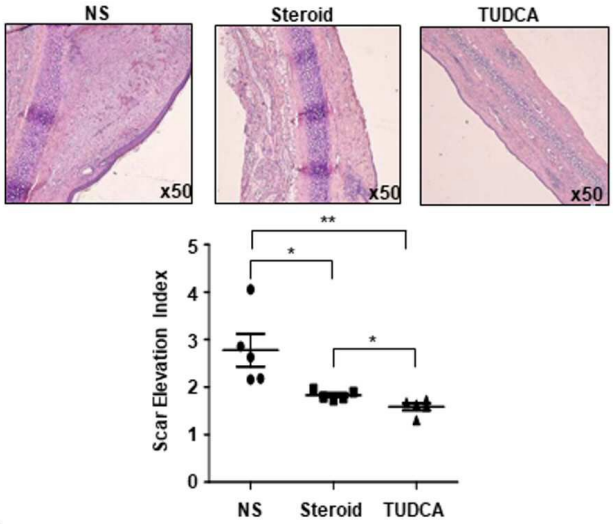
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **켈로이드 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 타우로데옥시콜릭산(taurodeoxycholic acid)을 유효성분으로 포함하는 켈로이드 치료 또는 재발방지용 조성물에 관한 것이다.

대 표 도 - 도8



(52) CPC특허분류
A61K 8/63 (2013.01)
A61K 9/0014 (2013.01)
A61K 9/0017 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61P 17/02 (2018.01)
A61Q 19/00 (2013.01)

(72) 발명자
김순제
대전광역시 중구 계백로1716번길 87 센트럴파크 303동 1604호
이성은
대전광역시 중구
이신애
대전광역시 중구 평촌로 111 태평아파트 109동 305호
임미애
대전광역시 중구 오류로 31 우방아이유쉘스카이팰리스 102동 1401호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711129779
과제번호 2019M3E5D1A0206856021
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 혁신형의사과학자공동연구
연구과제명 갑상선암의 단일 세포 전사체 분석 기반 새로운 치료 반응 예측 플랫폼 개발
기 여 율 1/4
과제수행기관명 충남대학교병원
연구기간 2019.07.01 ~ 2022.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1465033097
과제번호 HR20C0025040021
부처명 보건복지부
과제관리(전문)기관명 한국보건산업진흥원
연구사업명 연구중심병원육성(R&D)
연구과제명 암대사 리프로그래밍 · 유전자 · 면역 치료 플랫폼 구축
기 여 율 1/4
과제수행기관명 충남대학교병원
연구기간 2020.07.16 ~ 2028.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1465033828
과제번호 HI20C2088020021
부처명 보건복지부
과제관리(전문)기관명 한국보건산업진흥원
연구사업명 의료기술상용화지원센터(R&D)
연구과제명 융복합 광학기술 기반 디지털 헬스케어 분야
기 여 율 1/4
과제수행기관명 충남대학교병원
연구기간 2020.11.10 ~ 2022.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1345312756
과제번호 2019R1I1A1A01060242
부처명 교육부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 창의도전연구기반지원
연구과제명 GDF15의 자궁내막증 예방 및 치료를 위한 신규약물로의 역할 규명
기 여 율 1/4
과제수행기관명 충남대학교
연구기간 2019.06.01 ~ 2022.05.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

타우로데옥시콜릭산(taurodeoxycholic acid)을 유효성분으로 포함하는 켈로이드 치료 또는 재발방지용 약학 조성물

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 타우로데옥시콜릭산(taurodeoxycholic acid)은 진피 내로 점적 주입되는 것을 특징으로 하는 켈로이드 치료 또는 재발방지용 약학 조성물

청구항 3

제1항에 있어서, 켈로이드 또는 흉터 치료에 효과가 있는 추가 성분 또는 방법을 포함하는 것을 특징으로 하는 켈로이드 치료 또는 재발방지용 약학 조성물

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 추가 성분 또는 방법은 항염증제, 항섬유화제, 레이저 및 수술로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 켈로이드 치료 또는 재발방지용 약학 조성물

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 조성물은 피부 외용제 또는 주사제 형태인 것을 특징으로 하는 켈로이드 치료 또는 재발방지용 약학 조성물

청구항 6

타우로데옥시콜릭산(taurodeoxycholic acid)을 유효성분으로 포함하는 켈로이드 개선 또는 재발방지용 화장료 조성물

청구항 7

제6항에 있어서, 켈로이드 또는 흉터 치료에 효과가 있는 추가 성분 또는 방법을 포함하는 것을 특징으로 하는 켈로이드 개선 또는 재발방지용 화장료 조성물

청구항 8

제8항에 있어서, 상기 추가 성분 또는 방법은 항염증제, 항섬유화제, 레이저 및 수술로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 켈로이드 개선 또는 재발방지용 화장료 조성물

청구항 9

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 조성물 및 사용설명서를 포함하는 켈로이드 개선 또는 재발방지용 키트

청구항 10

타우로데옥시콜릭산(taurodeoxycholic acid)을 투여하는 단계를 포함하는 인간을 제외한 동물에서 켈로이드를 개선하거나 재발을 방지하는 방법

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 타우로데옥시콜릭산을 포함하는 켈로이드 예방 또는 치료용 조성물 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 켈로이드(keloid)는 외상, 화상, 감염, 접종, 수술 등의 여러 외부 자극에 의해서 진피와 피하지방층에 과도한 교원질이 침착되는 병적인 피부상태이다. 각 인종별로 발병률의 차이가 크고, 가족력, 위치 등이 중요한 원인으로 추정되고 있지만, 명확한 발생 기전은 아직 밝혀지지 않았다. 켈로이드는 일반적인 흉터 치유과정과는 달리 피부의 상처 재생 과정이 비정상적으로 이뤄지면서 흉터가 상처 부위를 벗어나 점점 더 커지고 부풀어 오르는 질환으로, 다양한 연구 결과에서 인체 정상 조직 유래 fibroblast와 keloid 조직 유래 fibroblast의 차이점은 알려져 있다.

[0003] 기존의 켈로이드 치료 약물로 가장 많이 사용되고 있는 형태는 스테로이드 진피내 주입이다. 하지만 스테로이드 진피내 주입 후 피부 함몰과 색소변화, 혈관 확장 등의 국소적인 부작용이 흔하게 발생하여 국소 주입이라 하더라도 호르몬 제제이기 때문에 무월경 혹은 월경주기의 변화, 부신 피질 기능 저하증 등의 전신적 호르몬 계열의 부작용이 나타날 수 있다. 스테로이드 주입후 발생하는 국소적인 부작용은 기존의 연구에서도 나와 있듯이 스테로이드의 섬유아세포의 억제효과가 정상 섬유아세포와 켈로이드 섬유아세포에서 큰 차이가 없어서 실제 임상적 용시 켈로이드 주위의 정상세포의 위축까지 유발할 수 있다.

[0004] 한국등록특허 제1505294호는 켈로이드 또는 흉터 형성을 감소시키기 위한 조성물에 관한 것으로, 불가사리 부화액 추출물을 유효성분으로 포함하는 켈로이드 또는 흉터 형성을 감소시키기 위한 약학적 조성물이 개시되어 있고, 한국등록특허 제1112051호는 비후성 반흔 또는 켈로이드 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, α-NeuNAc-(2→3)-β-D-Gal-(1→4)-D-Glc 또는 α-NeuNAc-(2→6)-β-D-Gal-(1→4)-D-Glc 시알릴락토오스를 포함하는 조성물이 개시되어 있으며, 한국등록특허 제2039217호는 비열 대기압 플라즈마 켈로이드 치료기 및 이의 용도에 관한 것으로, 플라즈마를 이용한 켈로이드 예방 또는 치료용 약학 조성물이 개시되어 있으나, 본 발명의 타우로데옥시콜릭산을 포함하는 켈로이드 예방 또는 치료용 조성물에 관한 내용은 개시된 바 없다.

[0005] 또한, 타우로데옥시콜릭산은 간담도 경화증, 폐 섬유화증과 같은 과섬유증식성질환에서의 효능이 입증되었다. 하지만 타우로데옥시콜릭산을 이용한 켈로이드의 치료에 대하여 보고된 바가 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제1505294호

(특허문헌 0002) 한국등록특허 제1112051호

(특허문헌 0003) 한국등록특허 제2039217호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 상기와 같은 요구에 의해 도출된 것으로서, 본 발명자들은 켈로이드 병변의 단독 치료 용법으로서의 인체 조직 유래의 섬유아세포와 켈로이드 조직 유래 섬유아세포에서 타우로데옥시콜릭산이 정상 섬유아세포와 비교하여 켈로이드 섬유아세포에서 효과적임을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 타우로데옥시콜릭산(taurodeoxycholic acid)을 유효성분으로 포함하는 켈로이드 치료 또는 재발방지용 약학 조성물을 제공한다.

[0009] 본 발명의 일 예에서 상기 타우로데옥시콜릭산(taurodeoxycholic acid)은 진피 내로 점적 주입되는 것일 수 있다.

[0010] 본 발명의 다른 예에서 상기 조성물은 켈로이드 또는 흉터 치료에 효과가 있는 추가 성분 또는 방법을 포함하는 것이고, 상기 추가 성분 또는 방법은 항염증제, 항섬유화제, 레이저 및 수술로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것일 수 있다.

[0011] 본 발명의 또 다른 예에서 상기 조성물은 피부 외용제 또는 주사제 형태인 것일 수 있다.

[0012] 또한, 본 발명은 타우로데옥시콜릭산(taurodeoxycholic acid)을 유효성분으로 포함하는 켈로이드 개선 또는 재발방지용 화장료 조성물을 제공한다.

[0013] 본 발명은 상기 조성물 및 사용설명서를 포함하는 켈로이드 개선 또는 재발방지용 키트를 제공한다.

[0014] 추가적으로, 본 발명은 타우로데옥시콜릭산(taurodeoxycholic acid)을 투여하는 단계를 포함하는 인간을 제외한 동물에서 켈로이드를 개선하거나 재발을 방지하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0015] 본 발명은 타우로데옥시콜릭산(taurodeoxycholic acid)을 유효성분으로 포함하는 켈로이드 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 최초로 직접 병변내 타우로데옥시콜릭산 용액 주입에 따른 효과를 연구하여, 대조군 및 비교군인 스테로이드 주사제와 비교하여 우수한 결과를 확인하였으므로, 기존의 스테로이드 치료제를 대체할 수 있는 새로운 켈로이드 치료제로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 토끼 모델 생성 방법을 나타낸 것이다.

도 2는 켈로이드 평가 방법을 나타낸 것이다.

도 3은 실험대상 환자의 임상 양상을 나타낸 것이다.

도 4는 인체 정상 조직과 대비하여 인체 켈로이드 조직에서 증가한 소포체 스트레스 및 섬유화 마커의 변화를 나타낸 것이다.

도 5는 타우로데옥시콜릭산의 인체 켈로이드 조직 또는 정상조직 유래 섬유아세포에 대한 효과를 나타낸 것이다.

도 6은 토끼모델에서 형성된 켈로이드를 나타낸 것이다.

도 7은 켈로이드 동물모델에서 타우로데옥시콜릭산의 효과를 나타낸 것이다.

도 8은 켈로이드 동물모델에서 타우로데옥시콜릭산의 효과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 이하, 본 발명의 바람직한 구현예에 대하여 상세히 설명한다. 또한, 하기의 설명에서는 구체적인 구성요소 등과 같은 많은 특정 사항들이 도시되어 있는데, 이는 본 발명의 보다 전반적인 이해를 돕기 위해서 제공된 것일 뿐 이러한 특정 사항들 없이도 본 발명이 실시될 수 있음은 이 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게는 자명하다 할 것이다. 그리고, 본 발명을 설명함에 있어서, 관련된 공지 기능 혹은 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[0018] 본 명세서에서, "치료"라 함은 완전히 치유하지 않아도 증상의 진전 및/또는 악화를 억제하여 손상의 진행을 멈추거나, 또는 증상의 일부 혹은 전부를 개선하여 치유의 방향으로 유도하는 것을 의미한다.

[0019] 본 발명에서 용어 “개선”은 증상이 호전 또는 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[0020] 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 타우로데옥시콜릭산(taurodeoxycholic acid)을 유효성분으로 포함하는 켈로이드 치료 또는 재발방지용 약학 조성물을 제공한다.

[0021] 본 발명의 일 예에서 상기 타우로데옥시콜릭산(taurodeoxycholic acid)은 진피 내로 점적 주입되는 것일 수 있다.

[0022] 본 발명의 다른 예에서 상기 조성물은 켈로이드 또는 흉터 치료에 효과가 있는 추가 성분 또는 방법을 포함하는 것이고, 상기 추가 성분 또는 방법은 항염증제, 항섬유화제, 레이저 및 수술로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것일 수 있다.

[0023] 본 발명의 또 다른 예에서 상기 조성물은 피부 외용제 또는 주사제 형태인 것일 수 있다.

[0024] 본 발명의 조성물은 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함하여 모든

형태의 조성물로 제조될 수 있고, 바람직하게는 약학 조성물, 건강기능식품 조성물 또는 화장료 조성물의 형태로 제조될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0025] 본 발명의 약학 조성물은, 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제제화될 수 있으며, 산제, 정제, 캡슐제, 주사제 및 액제가 보다 바람직하다. 이러한 제제화는 약제학 분야에서 통상적으로 행하여지는 방법으로 수행될 수 있으며, Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton PA에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수 있다.

[0026] 상기 약학 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 및 광물유 등을 포함한다.

[0027] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 추가로 사용하여 조제될 수 있다.

[0028] 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로오스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다.

[0029] 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁액, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 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, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween), 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0030] 제제로서는 가루약, 과립제 등 고형 제제인 것도 좋지만, 보다 우수한 켈로이드 치료 효과를 얻는 관점에서는, 용액제, 유제, 현탁제 등 주사용 액제나, 주사용 겔제로 하는 것도 좋다. 상술한 액제의 제조 방법으로서는, 예를 들어 TUDCA를 용제로 혼합하는 방법이나, 또한 현탁화제나 유화제를 혼합하는 방법을 적절하게 예시할 수 있으며, 상술한 겔제의 제조 방법으로서는, 예를 들어 TUDCA를 젤라틴과 혼화하는 방법을 적절하게 예시할 수 있다. 이상과 같이, 본 발명에서 TUDCA를 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.

[0031] 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.

[0032] 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.

[0033] 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.

[0034] 본 발명의 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서 본 발명의 유효성분은 1일 0.01 내지 99.9 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 99 중량%로 포함될 수 있다. 일일 투여량은 약 0.1 내지 1,000 ㎎/㎏으로, 바람직하게는 100~300 ㎎/㎏일 수 있다.

[0035] 또한, 본 발명은 타우로데옥시콜릭산(taurodeoxycholic acid)을 유효성분으로 포함하는 켈로이드 개선 또는 재발방지용 화장료 조성물을 제공한다.

[0036] 본 발명의 화장료 조성물은 피부외용연고, 크림, 유연화장수, 영양화장수, 팩, 에센스, 헤어토닉, 샴푸, 린스, 헤어 컨디셔너, 헤어 트리트먼트, 젤, 스킨로션, 스킨소프너, 스킨토너, 아스트린젠트, 로션, 밀크로션, 모이스처 로션, 영양로션, 마사지 크림, 영양크림, 모이스처 크림, 핸드 크림, 파운데이션, 영양에센스, 선스크린, 비누, 클렌징폼, 클렌징로션, 클렌징크림, 바디 로션 및 바디 클렌저로 이루어지는 군으로부터 선택된 제형을 가질 수 있으며, 이에 제한되지 않는다. 이들 각 제형의 조성물은 그 제형의 제제화에 필요하고 적절한 각종의 기제와 첨가물을 함유할 수 있으며, 이들 성분의 종류와 양은 당업자에 의해 용이하게 선정될 수 있다.

[0037] 본 발명의 제형이 페이스트, 크림 또는 겔인 경우에는 담체 성분으로서 동물섬유, 식물섬유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연 등이 이용될 수 있다.

[0038] 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.

[0039] 본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액의 경우에는 담체 성분으로서 용매, 용매화제 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.

[0040] 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상 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.

[0041] 본 발명의 제형이 계면-활성제 함유 클렌징인 경우에는 담체 성분으로서 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시네이트, 지방산 아미드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성 유, 리놀린 유도체 또는 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 등이 이용될 수 있다.

[0042] 본 발명의 제형은 형광물질, 살진균제, 굴수성 유발물질, 보습제, 방향제, 방향제 담체, 단백질, 용해화제, 당유도체, 일광차단제, 비타민, 식물 추출물 등을 포함하는 부형제를 추가로 함유할 수 있다.

[0043] 본 발명은 상기 조성물 및 사용설명서를 포함하는 켈로이드 개선 또는 재발방지용 키트를 제공한다.

[0044] 추가적으로, 본 발명은 타우로데옥시콜릭산(taurodeoxycholic acid)을 투여하는 단계를 포함하는 인간을 제외한 동물에서 켈로이드를 개선하거나 재발을 방지하는 방법을 제공한다.

[0045] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 상세하게 후술되어있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 것이며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하고, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의

지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.

[0046] **<실시예>**

[0047] **1. 환자군**

[0048] 2018년부터 2019년까지 충남대학교병원 성형외과 외래에 내원한 환자를 대상으로 임상시험승인을 받고 (IRB no. 2018-12-050)) 총 3명의 정상 대조군, 9명의 켈로이드 환자를 대상으로 모집하였다.

[0049] **2. Western blot analysis**

[0050] TissueLyzer Ⅱ(Qiagen, Hilden, Germany)를 사용하여 조직을 균질화하였다. 세포 및 조직을 RIPA buffer (30 mM Tris [pH 7.5], 150 mM sodium chloride, 1 mM sodium phenylmethylsulfonyl fluoride, 1 mM sodium orthovanadate, 1% Nonidet P-40, 10% glycerol, phosphatase and protease inhibitors)에서 용해시켰다. 상업적으로 이용 가능한 항체를 사용하여 40㎍의 단백질로 웨스턴 블롯 분석을 수행하였다. anti-CHOP, anti -pERK, anti -ERK, anti -IRE1α, anti -pIRE1α, anti -pSMAD2/3 및 anti -β-액틴 항체는 Cell Signaling Technology (Beverly, MA, USA)로부터 구매한 것을 사용하였다. anti-COL1A1, anti-ATF4, anti-TGFβ1, anti-IL-1 항체 및 2차 항체는 Santa Cruz Biotechnology (Santa Cruz, CA, USA)로부터 구매한 것을 사용하였다. 면역 반응 밴드는 향상된 화학 발광(ECL)에 의해 시각화되었으며(Bio-Rad, Hercules, CA, USA), Odyssey 이미징 시스템을 사용하여 이미지를 스캔하고 Image Studio Digits(LI-COR Biosciences, Lincoln, NE, USA)를 사용하여 정량화하였다.

[0051] **3. Transmission electron microscopy (TEM) 전자현미경**

[0052] 켈로이드 환자 또는 토끼의 조직 샘플을 4℃에서 1% glutaraldehyde에 고정하고 4℃에서 0.1M cacodylate 완충액(pH 7.2)으로 세척하였다. 세척된 시료를 1% osmium tetroxide (OsO4) 가 들어 있는 0.1 M phosphate buffer로 4℃에서 1시간 후 고정하였다. 샘플을 에탄올 용액(50, 75, 90, 95 및 100%)에서 탈수하고 propylene oxide에 넣었다. 탈수된 샘플을 Embed-912 수지(Electron Microscopy Sciences, Hatfield, PA, USA)에 포매하고 70℃에서 24시간 동안 중합하였다. 조직은 다이아몬드 칼을 사용하여 Leica ultramicrotome(Leica, Bensheim, Germany)에서 80nm에서 절단되고 절편된 샘플을 4% uranyl acetate와 citrate로 염색하고 Leo912 투과 전자 현미경(Carl Zeiss, Oberkochen, Germany)을 사용하여 120kV에서 관찰하였다.

[0053] **4. 세포 배양 및 세포 실험**

[0054] 인체 켈로이드 유래 섬유아세포와 정상 피부 유래 섬유아세포는 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM; Invitrogen), 10% fetal bovine serum (FBS; Hyclone, Logan, UT, USA), 100 U/mL penicillin 및 100 g/mL streptomycin (Invitrogen) 미디어에서 5% CO2 에서 배양되었다. 켈로이드 유래 섬유아세포는 96-well plates에 $1X10^4$/well 씩 깔고, tauroursodeoxycholic acid (TUDCA; Merck Millipore, Billerica, MA, USA)를 24시간 동안 처리한 후, 세포 증식능을 WST-1 (Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN, USA) assay로 450 nm 를 사용하는 enzyme-linked immunosorbent assay reader로 측정하였다.

[0055] **5. 켈로이드 토끼 동물 실험**

[0056] 동물 연구는 충남대학교병원 전임상연구센터(CNUH-019-A0079)의 승인을 받아 수행되었다. 다물사이언스(대전, 대한민국)에서 약 4kg의 12개월령 암컷 뉴질랜드 흰토끼를 구입하였으며, 모든 토끼는 우리에서 개별적으로 유지되었고 기관 지침에 따라 인도적 보살핌을 받았다. 토끼를 ketamine(60 mg/kg)과 xylazine(5 mg/kg)의 혼합물로 마취시킨 후 옆 귀털을 면도하고 포비돈 요오드로 소독한 후 마취시켰다. 다음으로, 10mm 생검 펀치를 사용하여 각 귀의 복부 표면에 직경 10mm 크기 2의 원형 상처를 만든 후, 접착성 폴리우레탄 드레싱(Tegaderm®; 3M, Minneapolis, MN, USA)으로 상처를 덮은 뒤, 1일 1회 상처 부위를 생리식염수로 소독하여 관찰하고 접착성 폴리우레탄 드레싱을 교체하였다. 상처 형성 후, 단순 드레싱을 20일 동안 유지하여 두꺼운 반흔 조직을 형성하였으며, 상처 후 20일과 25일에 생리 식염수, 스테로이드(10mg/mL) 또는 TUDCA(10mg/mL) 0.1mL를 30게이지 주사기를 사용하여 토끼 귀 흉터의 진피 부위에 투여하였다(도 1).

[0057] **6. Scar elevation index (SEI) calculation (켈로이드 조직 평가 방법)**

[0058] SEI는 흉터 아래에 존재하는 정상 조직에 대한 전체 비대 흉터 면적의 비율을 제공한다. 본 발명에서 연골층은 그대로 두고 피부층을 절제한 영역은 B영역이다. A영역은 주변의 정상 진피층에 비해 연조직이 과도하게 많이

포함되어 있다. 1이 초과되는 SEI는 비대 흉터의 형성, 켈로이드를 의미한다(도 2).

[0059] **<시험예>**

[0060] **1. 환자의 임상 양상**

[0061] 환자의 임상 양상은 도 3에 나타낸 바와 같다.

[0062] **2. 인체 정상 조직과 대비하여 인체 켈로이드 조직에서의 증가한 ER 스트레스 관련 마커들의 증가 및 fibrosis marker인 COL1A2의 증가**

[0063] 인체 정상조직과 대비하여 인체 켈로이드 조직에서 Western blot analysis를 활용하여 관찰한 결과, ER stress와 관련되어 있는 ATF4, CHOP, phospho-ERK (P-ERK) 및 phospho-IRE1α (P-IRE1α)가 의미있게 증가한 결과를 보았으며, 염증 마커인 IL-1beta 와 fibrosis를 대변하는 COL1A2, TGFβ1 의 의미있는 증가를 관찰하였다. 전자현미경으로 관찰한 결과, 사람 켈로이드 조직에서 정상 피부조직보다 현저하게 증가된 ER간의 간격 등을 관찰하여 ER stress가 켈로이드 병인에 중요한 결과임을 관찰할 수 있었다(도 4).

[0064] **3. 인체 켈로이드 조직유래 섬유아세포에서 정상 피부 조직 유래 섬유아세포에서보다 증가하는 ER 스트레스 억제제인 TUDCA의 효능 및 관련 마커들의 변화**

[0065] TUDCA를 처리한 후 인체 켈로이드 조직유래 섬유아세포 및 정상 피부 조직 유래 섬유아세포 생존력을 평가하였다. 인체 켈로이드 조직유래 섬유아세포에서 TUDCA 처리 시에 6시간 후, 12시간후, 24시간 후 세포 생존율은 크게 감소하였다(도 5A). 또한, COL1A2 및 ER 스트레스 관련 유전자 발현 수준은 TUDCA 처리된 인체 켈로이드 조직유래 섬유아세포에서 현저하게 감소되었다(도 5B). 정상 피부 조직 유래 섬유아세포에 생존도 TUDCA에 노출된 지 12시간 후에 감소했지만 인체 켈로이드 조직유래 섬유아세포 보다 정도는 통계학적으로 의미있게 적었다(도 5C). 웨스턴 블롯팅은 켈로이드 경로 마커 p-SMAD2/3 및 TGFβ1의 수준이 TUDCA에 의해 감소되었음을 보여주었으며, 이러한 결과도 인체 켈로이드 조직유래 섬유아세포에서 정상 피부 조직 유래 섬유아세포에서보다 현저한 차이를 보여주었다(도 5D).

[0066] **4. 켈로이드 동물모델에서 TUDCA 점적주사의 효능**

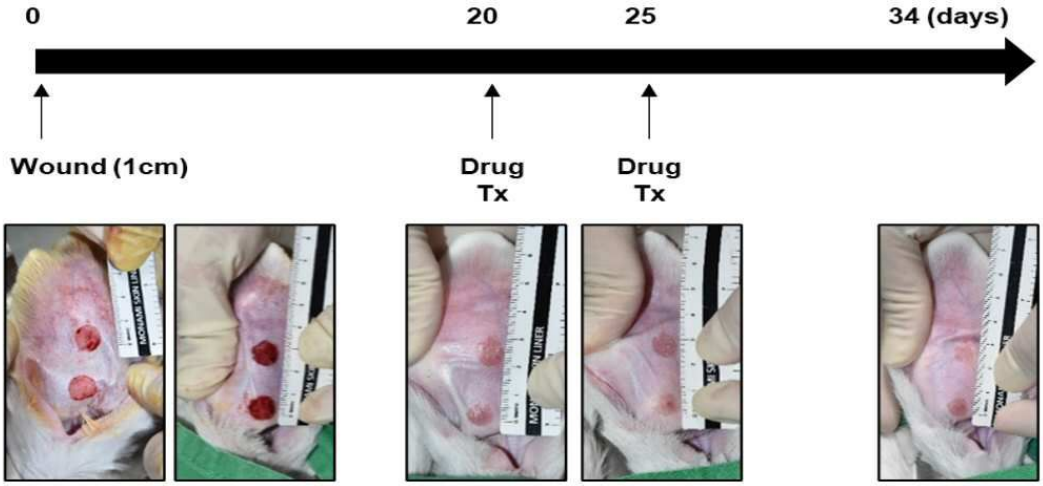
[0067] 다음으로 토끼 귀 흉터 모델에서 켈로이드 개선을 위한 TUDCA의 효능을 조사하였다. 토끼 귀에 원형 상처(직경 10mm)가 생성되었으며, 20일 후, 뚜렷하게 융기되고 착색된 흉터가 뚜렷하였고 조직학적으로 흉터가 확인되었다(도 6).

[0068] 상처 후 20일과 25일에 생리 식염수(normal saline, NS), 스테로이드(steroid, 10mg/mL) 또는 TUDCA (10mg/mL)를 흉터 진피 부위에 주사하였다. 생리식염수 그룹에서 상처 부위는 옅은 붉은색을 띠는 비후성 흉터와 유사한 촉지 가능한 피부 조직으로 구성되었으나, 대조적으로, 토끼 귀 흉터는 스테로이드 또는 TUDCA 치료 후에 더 잘 치유되어 옅은 분홍색을 나타내었다(도 7).

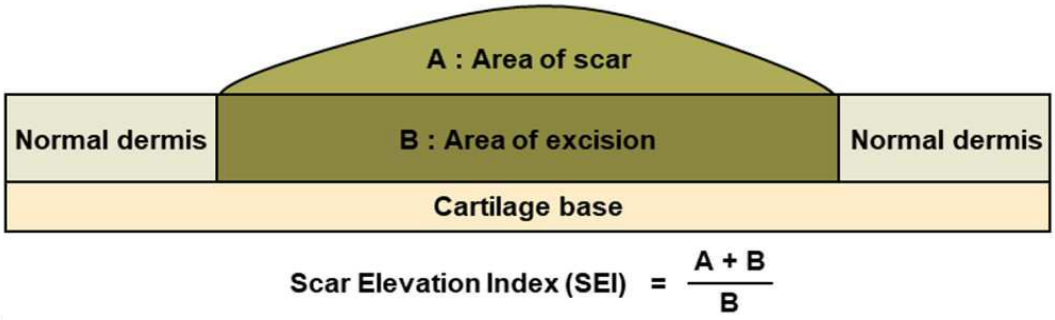
[0069] 흉터에 대한 TUDCA 및 스테로이드 치료의 효과를 평가하기 위해 흉터 조직을 H&E 염색하고 현미경으로 관찰하였다. 상처 유도 34일째에 채취한 생리식염수군의 흉터조직은 콜라겐 섬유가 전반적으로 두껍고 불규칙하게 배열되어 있었으며 염증세포와 섬유아세포는 크고 불규칙하였다. 스테로이드군과 TUDCA군 모두에서 약간의 불규칙한 섬유 침착이 관찰되었지만, 생리식염수군에 비해 양이 현저히 감소하였고 흉터 조직도 얇아졌다(도 8). SEI는 대조군에서 2.778±0.346, 스테로이드군에서 1.83±0.043, TUDCA군에서 1.586±0.074였다. 두 그룹 모두 치료 후 감소를 보였다. 대조군과 비교하여 스테로이드군(p=0.0263)과 TUDCA(p=0.0098)군 모두 SEI에서 통계적으로 유의한 감소를 보였고, TUDCA군은 스테로이드군보다 유의하게 큰 감소를 보였다(p=0.0215). 이러한 결과는 ER 스트레스가 켈로이드 치료의 표적이 될 수 있음을 시사한다.

도면

도면1



도면2

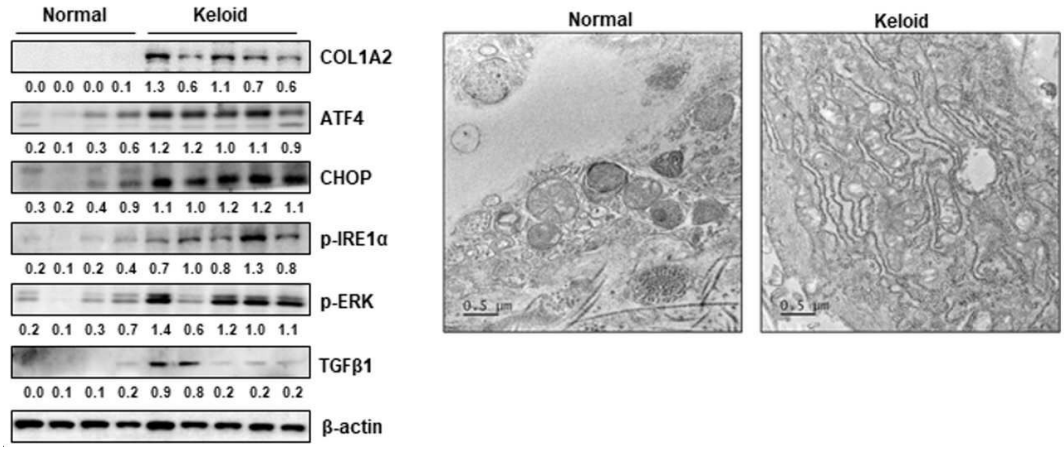


$$\text{Scar Elevation Index (SEI)} = \frac{A + B}{B}$$

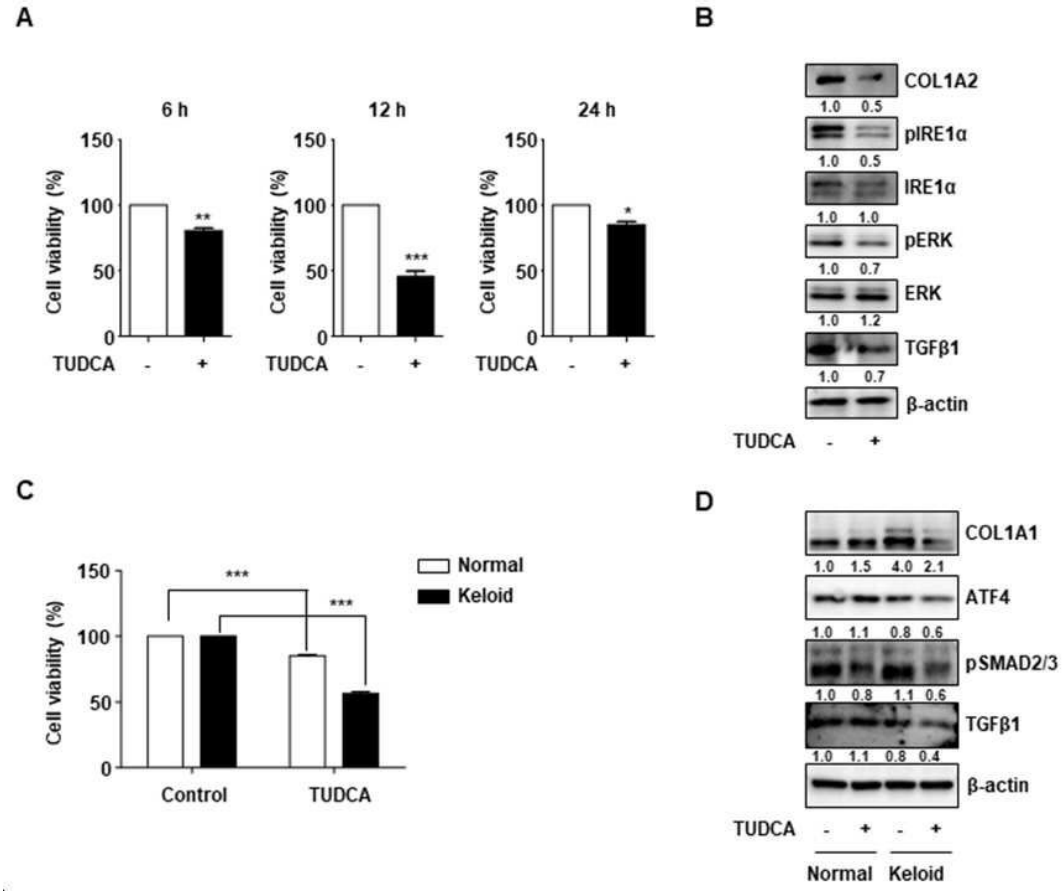
도면3

Patient	Group	Age(y)/Sex	Site	Operation
1	control	42/F	Back	Soft tissue Mass excision
2	control	43/F	Chest	Soft tissue Mass excision
3	control	28/F	cheek	Soft tissue Mass excision
4	control	67/F	Neck	Neck lift surgery
5	keloid	28/F	Ear	Keloid Scar revision
6	keloid	23/F	Ear	Keloid Scar revision
7	keloid	46/F	Abdomen	Keloid Scar revision
8	keloid	29/F	Ear	Keloid Scar revision
9	keloid	57/F	Ear	Keloid Scar revision

도면4



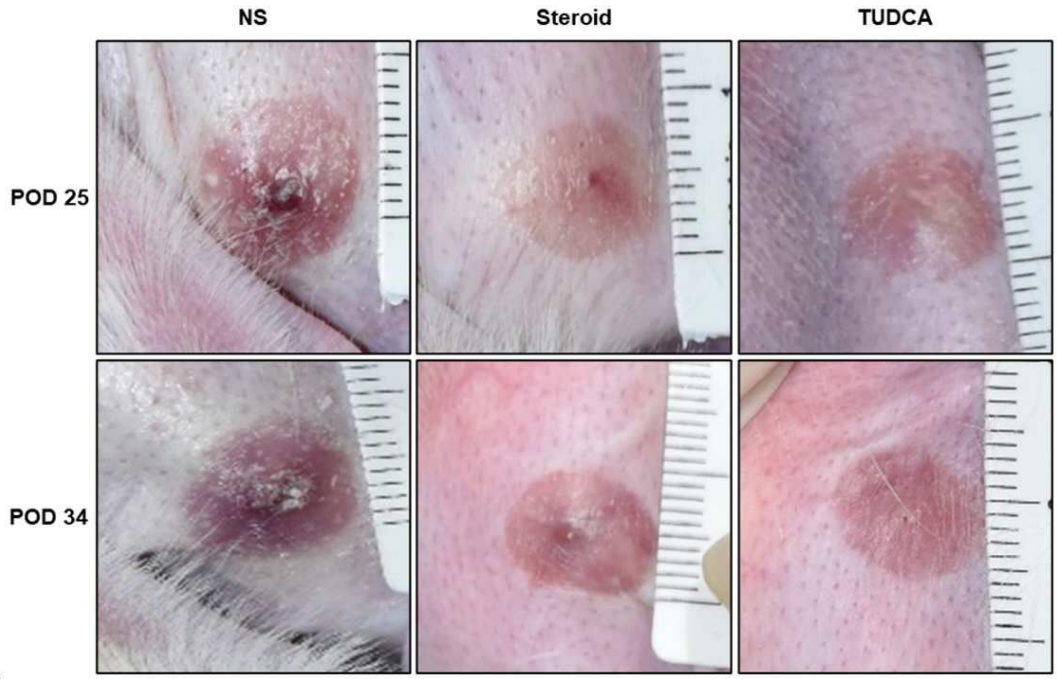
도면5


A
6 h
12 h
24 h
Cell viability (%)
150
100
50
0
**
***
*
TUDCA - +
B
COL1A2
1.0 0.5
pIRE1α
1.0 0.5
IRE1α
1.0 1.0
pERK
1.0 0.7
ERK
1.0 1.2
TGFβ1
1.0 0.7
β-actin
TUDCA - +
C
Cell viability (%)
150
100
50
0
***
***
Normal
Keloid
Control
TUDCA
D
COL1A1
1.0 1.5 4.0 2.1
ATF4
1.0 1.1 0.8 0.6
pSMAD2/3
1.0 0.8 1.1 0.6
TGFβ1
1.0 1.1 0.8 0.4
β-actin
TUDCA - + - +
Normal
Keloid

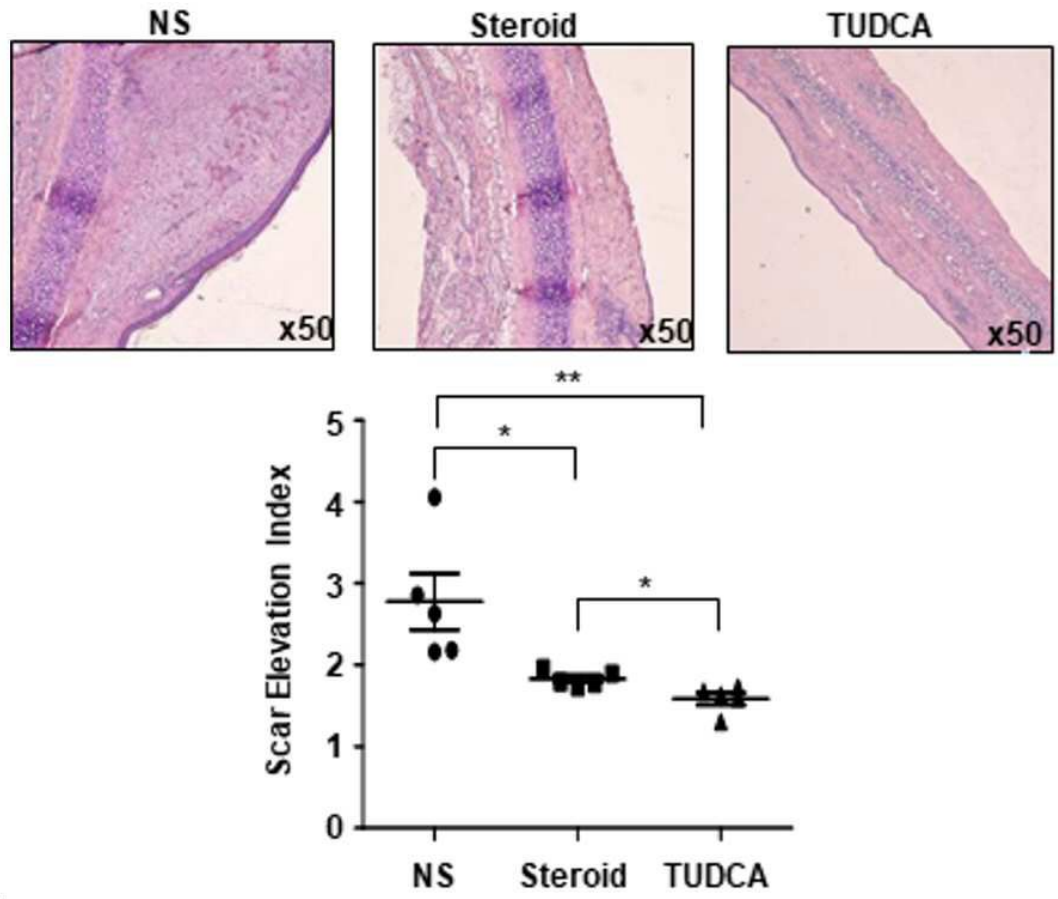
도면6


1000 μm

도면7


NS
Steroid
TUDCA
POD 25
POD 34

도면8


NS
Steroid
TUDCA
x50
x50
x50
**
*
*
Scar Elevation Index
0
1
2
3
4
5
NS
Steroid
TUDCA