



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0006063
(43) 공개일자 2012년01월17일

(51) Int. Cl.

A61K 38/48 (2006.01) A61K 8/66 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7028099(분할)

(22) 출원일자(국제출원일자) 2007년02월22일

심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2008-7022877

원출원일자(국제출원일자) 2007년02월22일

심사청구일자 2008년09월19일

(85) 번역문제출일자 2011년11월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/004752

(87) 국제공개번호 WO 2007/100675

국제공개일자 2007년09월07일

(30) 우선권주장

11/703,269 2007년02월07일 미국(US)

60/775,690 2006년02월22일 미국(US)

(71) 출원인

더 리서치 파운데이션 오브 스테이트 유니버시티
오브 뉴욕

미국 뉴욕 스테이트 스트리트 35 알바니 (우:12201-0009)

(72) 발명자

바데일멘테, 마리, 에이.

미국 11766 뉴욕 마운트 시나이 애쉬랜드 스트리트 29

다굼, 알렉산더, 비.

미국 11794 뉴욕 스토니 브룩 얼랜드 로드 52

(74) 대리인

남상선

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 셀룰라이트 치료용 아교질분해효소

(57) 요약

본 발명은 아교질분해효소 주사가 셀룰라이트를 포함하는 피부 내의 아교질분해효소 중격 네트워크를 용해시키고 분해시키는데 효과적이라는 발견에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 유효량의 정제된 아교질분해효소를 피부 내의 셀룰라이트의 아교질분해효소 중격 네트워크에 주사하거나 달리 전달하는 것을 포함하여 셀룰라이트를 치료할 필요가 있는 환자의 셀룰라이트를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 피부의 셀룰라이트를 치료하기 위한 약제의 제조에서 아교질분해효소의 용도에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

셀룰라이트의 아교질 중격 네트워크 (collagenous septa network)에 유효량의 정제된 아교질분해효소를 전달하는 것을 포함하여, 셀룰라이트를 치료할 필요가 있는 피검체의 셀룰라이트를 치료하는 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서, 아교질분해효소 (클로스트리디오펩티다아제 (Clostridiopeptidase) A)가 박테리아 클로스트리듐 히솔리티쿰 (*Clostridium histolyticum*)으로부터 유래된 것인 방법.

청구항 3

제 1항에 있어서, 정제된 아교질분해효소가 단독으로 투여되는 방법.

청구항 4

제 1항에 있어서, 정제된 아교질분해효소가 트라임시놀론 (triamcinolone) 또는 기타 코르티코스테로이드의 부재하에 투여되는 방법.

청구항 5

제 1항에 있어서, 정제된 아교질분해효소가 1회 이상의 주사로 적용되며, 약 700 SRC 유닛 이상을 포함하는 투여량으로 주사되는 방법.

청구항 6

제 1항에 있어서, 정제된 아교질분해효소가 1회 이상의 주사로 적용되며, 약 1000 SRC 유닛 이상을 포함하는 투여량으로 주사되는 방법.

청구항 7

제 1항에 있어서, 정제된 아교질분해효소가 1회 이상의 주사로 적용되며, 약 1500 SRC 유닛 이상을 포함하는 투여량으로 주사되는 방법.

청구항 8

제 1항에 있어서, 정제된 아교질분해효소가 1회 이상의 주사로 적용되며, 약 10000 ABC 유닛 이상을 포함하는 투여량으로 주사되는 방법.

청구항 9

제 1항에 있어서, 정제된 아교질분해효소가 약 1.0 ml의 부피로 주사되는 방법.

청구항 10

제 1항에 있어서, 정제된 아교질분해효소가 다수의 부위에 주사되는 방법.

청구항 11

제 1항에 있어서, 정제된 아교질분해효소가 아교질분해효소 I 및 아교질분해효소 II로 구성되는 방법.

청구항 12

제 9항에 있어서, 주사액이 피부 요와형성 (dimpling)을 특징으로 하는 셀룰라이트 영역에 전달되는 방법.

청구항 13

제 1항에 있어서, 피검체가 인간 환자인 방법.

청구항 14

제 1항에 있어서, 치료가 약 4 내지 6주 후에 반복되는 방법.

청구항 15

제 1항에 있어서, 아교질분해효소의 1회 이상의 투여 1개월 후에, 환자의 셀룰라이트 외관에 현저한 시각적 감소가 달성되는 방법.

청구항 16

제 1항에 있어서, 정제된 아교질분해효소가 1회 이상의 주사로 적용되며, 약 500 SRC 유닛/mg 내지 약 15,000 SRC 유닛/mg을 포함하는 투여량으로 주사되는 방법.

명세서

발명의 내용

[0001] 본 출원은 2006년 2월 22일자로 미국 특허청에 출원된 출원 번호 60/775,690호를 우선권으로 청구한다.

[0002] 정부 지원

[0003] 본 발명은 부분적으로 미국국립보건연구원의 보조금 M01RR10710에 의해 지원받는다. 미국 정부는 본 발명에 대해 일정한 권리를 갖는다.

[0004] 발명의 배경

[0005] 피부의 요와형성 (Dimpling) 또는 넓적다리 및 엉덩이의 "매트리스 현상 (mattress phenomenon)"은 통상적으로 셀룰라이트로 언급된다. 이러한 질환은 흔히 존재하는 것이며, 달리 건강한 개체에서 남성보다 여성이 훨씬 빈번하게 걸리는 것으로 보인다. 셀룰라이트의 제거를 위한 처방전이 필요 없는 국소 치료제가 많이 존재한다. 이러한 제품 및 기타 처방전이 필요 없는 국소 도포제는 무익하고 고비용인 것으로 판명되었으며, 사실 적절한 위약 대조 임상 실험을 수행한 적이 없다. 최근의 국소적인 레티놀 및 레티놀 함유 카페인 및 루스코제닌 (ruscogenine)의 무작위 위약 대조 시험이 또한 셀룰라이트의 제거에 우수함을 나타내는데 실패하였다.

[0006] 셀룰라이트의 치료가 성공적이기 위해서는, 상기 질환의 기본적인 병태생리학적인 명료한 정의를 필요로 한다. 1999년에 로젠바움 등 (Rosenbaum, et al.)이 셀룰라이트의 형태학 및 생화학 연구를 수행한 것이 유일하다 (Rosenbaum, M. Prieto, V., Hellmer, J., Boschmann, M., Krueger, J., Leibel, R.L., Ship, A.G., An Exploratory Investigation of the Morphology and Biochemistry of Cellulite, Plastic & Reconst Surg 101(7): 1934-9, 1998). 4명은 셀룰라이트를 지니고 3명은 셀룰라이트를 지니지 않는, 5명의 여성 및 2명의 남성인 7명의 건강한 성인 피검체에 넓적다리의 초음파촬영술, 국부적인 생체내 피하 지방조직 대사의 측정 및 국소 마취하의 넓적다리의 전체층 췌기 생검을 수행하였다. 뒤가쪽 넓적다리 피부의 요와형성을 증거로 하여 셀룰라이트의 존재를 정의하였다. 요와형성이 명백하지 않은 직경 3 cm 이상의 피부의 임의의 연속적인 영역은 셀룰라이트를 지니지 않는 것으로 지정하였다. 모든 셀룰라이트를 지닌 개체에서의 연구는 넓적다리의 셀룰라이트를 지닌 영역 및 셀룰라이트를 지니지 않는 영역 둘 모두를 포함하여 수행하였다. 췌기 생검의 현미경 검사 및 넓적다리의 생체내 초음파촬영술 둘 모두는 셀룰라이트를 지니는 피검체에서 내재 지방조직의 망상진피로의 돌출의 광범위한 패턴을 나타내었고, 셀룰라이트를 지니지 않는 피검체에서는 그렇지 않았다. 이러한 연구는 또한 여성은 진피 바로 아래에 불규칙하고 불연속적인 결합조직의 광범위한 패턴을 지니지만, 남성에서는 결합조직의 동일한 층이 평탄하고 연속적임을 입증하였다. 이러한 결합조직층은 셀룰라이트를 지니지 않는 개체에 비해 셀룰라이트를 지니는 개체에서 더욱 불규칙하고 불연속적이었다. 개체에서의 셀룰라이트를 지니는 부위와 셀룰라이트를 지니지 않는 부위 사이의 피하 지방조직 형태, 지질분해 반응, 또는 국소 혈류는 현저한 차이가 없는 것으로 나타났다. 이러한 연구는 여성에서 셀룰라이트의 특징인 진피로의 지방조직의 불규칙한 돌출을 발달시키는 경향이 있는, 진피 결합조직의 구조적 특징에서 성적 이형성 (dimorphism)이 존재하는 것을 입증하였다. 이러한 연구는 셀룰라이트의 병인학에서 지방조직 생리학, 혈류 또는 지방조직 생화학에 대한 임의의 주요한 역할의 증거가 존재하지 않지만, 여성의 넓적다리 및 엉덩이의 결합 조직이, 적은 피하 지방조직 침착물에서의 차이를 강화시키도록 조직되어 있는 것으로 결론내렸다.

[0007] 이러한 결론은 39개의 부검 표본을 현미경으로 검사한 피에라르드 등 (Pierard, et al.)의 연구에 의해 입증되었다 (Pierard-Franchimont, C., Pierard G.E., Henry, F., Vroome, V. & Cauwenbergh, G. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Topical Retinol in the Treatment of Cellulite, Amer. J. Clin. Dermatology,

1(6):369-74, 2000). 이들의 대조군은 셀룰라이트의 증거를 나타내지 않는 4명의 성인 여성 및 11명의 성인 남성으로 이루어졌다. 이들은 넓적다리 및 엉덩이의 성별 관련 (여성) 특징을 나타내는 것으로 보이는 진피 하피 (hypodermal) 계면의 두툼두툼한 외관을 언급하고 있다. 셀룰라이트는 현미경 검사에 의해 이러한 매트리스 현상으로 확인되었고, 피하조직을 분할하는 집중적으로 비대된 섬유경화 가닥으로 나타났다. 이들은 이러한 구조가 지방 축적에 의해 야기되는 지속적인 하피 압력에 대한 반응 과정을 나타내는 것일 수 있다고 추측하였다.

[0008] 켈룩스 등 (Querleux, et al.)에 의한 보다 최근의 연구에서, 생체내 자기 공명 영상화 및 분광학에 의한 피하 지방조직의 해부학 및 생리학이 성 및 셀룰라이트의 존재와 관련하여 연구되었다 (Querleux, B., Comillon., C, Jolivet, O., Bittoun, J., Anatomy and Physiology of Subcutaneous Adipose Tissue by in vivo Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy: Relationship with Sex and Presence of Cellulite, Skin Research And Tech 8(2):118-124, May 2002). 이 저자들은 섬유성 중격 네트워크의 3D 재구성에서 셀룰라이트를 지닌 여성의 피부 표면에 대해 수직을 이루는 방향에서 보다 높은 백분율의 중격이 나타난다고 결론내렸다.

[0009] 현재까지는 셀룰라이트의 효과적인 치료법이 없다. 본 발명의 목적은 셀룰라이트를 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

[0010] 발명의 개요

[0011] 본 발명은 아교질분해효소 주사가 인간의 셀룰라이트의 아교질 중격 네트워크를 효과적으로 분해시켜 셀룰라이트를 치료하고 평탄한 피부 외관을 회복한다는 발견에 관한 것이다. 본 발명은 셀룰라이트를 치료할 필요가 있는 피검체의 셀룰라이트를 치료하는 방법에 관한 것으로, 이는 셀룰라이트를 치료하기 위한 약제의 제조에서 유효량의 정제된 아교질분해효소를 주사하는 것을 포함한다. 아교질분해효소는 바람직하게는 정제된 효소이며, 프로테아제 및/또는 히알루로니다아제와 같은 다른 효소를 실질적으로 함유하지 않는다.

[0012] 발명의 상세한 설명

[0013] 본 발명은 아교질분해효소 주사가 인간의 셀룰라이트의 아교질 중격 네트워크를 효과적으로 분해시켜 셀룰라이트를 치료하고 평탄한 피부 외관을 회복한다는 발견에 관한 것이다. 본 발명은 셀룰라이트를 치료할 필요가 있는 피검체의 셀룰라이트를 치료하는 방법에 관한 것으로, 이는 넓적다리 및 엉덩이에 유효량의 아교질분해효소를 주사하는 것을 포함한다. 본 발명은 또한 셀룰라이트를 치료하기 위한 약제의 제조에서 아교질분해효소의 용도에 관한 것이다.

[0014] 아교질분해효소 주사는 뒤피트랑병 (Dupuytren's disease), 유착성 관절낭염 및 페로니병 (Peyronie's disease)과 같은 질병의 치료에 제안되어 왔다. 이러한 질병은 모두 아교질 다발 또는 플라크와 관련이 있다 (Wegman, Thomas L. U.S. Pat. No. 5,589,171 Dec. 31, 1996, U.S. Pat No.6,086,872 July 11, 2000, U.S. Pat. No. 6,022,539, Feb. 8, 2000, Adhesive Capsulitis-Patent Pending, 이들의 전체 내용은 참조로서 본원에 포함됨).

[0015] 아교질분해효소 주사는 또한 포유동물 고환으로부터 제조된 가용성 효소 생성물인 히알루로니다아제와 조합된 셀룰라이트 치료법에 제안되었다 (Pinelle, Sheldon R. U.S. Pat. No. 4,645,668 Mar. 27, 1985). 상기 특허에는 여성 환자만을 위한 히알루로니다아제 (150 유닛)와 조합된 저용량의 아교질분해효소 (100 유닛)를 이용한 셀룰라이트의 치료법이 기술되어 있다. 주사 후의 셀룰라이트의 개선에 대한 추가적인 상세사항은 제시되어 있지 않다.

[0016] 정제된 클로스트리듐 아교질분해효소의 병변내 주사의 사용은 손(들)의 굴곡 구축 변형 (flexion contracture deformity)을 교정하는 뒤피트랑병의 임상 시험에서 임상적으로 안전하고 유효한 것으로 나타났다. 또한, 정제된 클로스트리듐 아교질분해효소의 관절낭의 주사의 사용은 유착성 관절낭염 (동결견)을 회복시키는 임상 시험에서 유착성 관절낭염 (동결견)의 치료에 임상적으로 안전하고 효과적인 것으로 나타났고, 이러한 주사는 또한 음경의 구축 변형인 페로니병의 임상 시험에서 다른 그룹에 의해 사용되었다.

[0017] 뒤피트랑병에 대한 발명자 바달라멘테 박사 (Dr. Badalamente)의 공개 연구는 본 발명의 이론적 근거를 형성한다 (Starkweather, K., Lattuga, S., Hurst, L.C., Badalamente, M.A., Guilak, F., Sampson, S.P., Dowd, A., Wisch, D. Collagenase in the Treatment of Dupuytren's Disease: An in vitro Study, J. Hand Surg. 21A:490-95, 1996; Badalamente, M.A., Hurst, L.C., Enzyme Injection as a Non-operative Treatment for Dupuytren's Disease, J. Drug-Delivery 3(1):35-40, 1996; Hurst, L.C., Badalamente, M.A. (invited authorship) Non-operative Treatment of Dupuytren's Disease, Hand Clinics, G.M. Rayan (ed). W.B. Saunders 15(1), 97-107, 1999; Hurst, L.C., Badalamente, M.A. (invited editors & authorship),

Dupuytren's Disease, R. Tubinana, R. Tubiana, C. Leclercq, L.C. Hurst, M.A. Badalamente (eds), Martin Dunitz Publisher, London (2000); Badalamente, M.A., Hurst, L.C. Enzyme Injection as a Non-operative Treatment of Dupuytren's Disease, J. Hands Surg. 25A(4):629-36, 2000; Badalamente, M.A., Hurst, L.C., Hentz, V.R. Collagen as a Clinical Target: Non-operative Treatment of Dupuytren's Disease, J. Hand Surg. 27A(5):788-98, 2002). 뒤피트랑병에서, 질병특유의 섬유다발은 종종 지방조직의 중격-유사 배열로 산재되어 있다. 뒤피트랑병에서 임상적으로 다양한 크기의 매트리스-형 "덩어리"로 존재하는 이것은 결절 (nodule)로 언급된다. 이는 정제된 클로스트리듐 아교질분해효소 주사 후에 연장된 압력에 적용되는 경우 아교질 다발이 분해되고 파열될 뿐만 아니라, 섬유-지방 결절이 또한 용해되어, 무해하게 재흡수되는 뒤피트랑병에 대한 2기 및 3기의 시험에서의 임상적 발견과 일치하였다. 따라서, 셀룰라이트의 영역으로 피하 주사된 아교질분해효소는 넓적다리 및/또는 엉덩이의 피부의 평탄한 외관을 회복하는데 있어서 상기 질환에 대해 안전하고 효과적인 치료법인 것으로 간주되었다.

- [0018] 아교질분해효소는 아교질을 분해시키는 특이한 능력을 지닌 효소이다. 아교질분해효소의 바람직한 형태는 클로스트리듐 히스톨리티쿰 (*Clostridium histoliticum*)에 의한 발효로부터 유래되고, 본원에 참조로서 포함되는 2006년 1월 20자로 출원된 미국 출원 번호 60/763,470호 (Attorney Docket Number 4024.3001 US)에 기술된 것과 같은 크로마토그래피 기술에 의해 정제된다. 1회 정제된, 클로스트리듐 히스톨리티쿰에 의해 천연 생성된 아교질분해효소는 전기영동 SDS 겔에서 영동시 두개의 별개의 피크를 나타낼 것이다. 이러한 두개의 별개의 피크는 아교질분해효소 I 및 아교질분해효소 II이다.
- [0019] 멸균된 동결건조 아교질분해효소 분말은 mg당 50유닛의 최소한도 분석물로 시판된다. 이러한 분석물은 회분마다 상당히 다양할 수 있으나, 요망되는 농도의 치료제의 제조에서 일반적인 염수와 같은 약학적으로 허용되는 담체와 함께 사용하기 위한 분말 중량을 고려하여 결정된다.
- [0020] 아교질분해효소는 아교질분해효소에 대한 비활성 물질을 포함하는 약학적으로 허용되는 액체 담체로 적용된다. 예로는 일반적인 염수, 수성 NaCl/CaCl₂ 완충용액, 텍스트란 수용액, 헤타스타치 수용액이 있다.
- [0021] 주사에 사용되는 정제된 아교질분해효소의 한 형태는 "아교질분해효소 ABC I" 및 "아교질분해효소 ABC II"로 언급되는 두개의 미생물 아교질분해효소로 구성된다. 둘 모두의 아교질분해효소는 박테리아 클로스트리듐 히스톨리티쿰의 발효로부터 분리되고 정제되며, 동일한 금속단백분해효소에 속한다.
- [0022] 아교질분해효소 ABC I은 공지된 서열의 약 1000개의 아미노산으로 구성되는 단일한 폴리펩티드 사슬이다. 이는 115 킬로달톤 (kD)의 분자량, 5.63 내지 5.68의 등전점 (pI) 및 1.480의 흡광계수를 지니는 것으로 관측되었다. 이의 합성 기질에 대한 활성 행동으로부터, 아교질분해효소 ABC I은 문헌에서 클래스 I 클로스트리듐 히스톨리티쿰 아교질분해효소인 것으로 결정되었다.
- [0023] 아교질분해효소 ABC II는 또한 추론된 서열의 약 1000개의 아미노산으로 구성되는 단일한 폴리펩티드 사슬이다. 이는 110 kD의 분자량, 5.46 내지 5.57의 등전점 및 1.576의 흡광계수를 지니는 것으로 관측되었다. 아교질분해효소 II는 문헌에서 기능적으로 클래스 II 클로스트리듐 히스톨리티쿰 아교질분해효소에 속한다.
- [0024] 약물 물질은 1.528의 흡광계수와 함께 1:1의 질량비로 아교질분해효소 ABC-I 및 ABC-II를 지닐 수 있다. 둘 모두의 아교질분해효소는 활성을 위해 단단히 결합된 아연 및 느슨하게 결합된 칼슘을 필요로 한다. 아교질분해효소 ABC I 및 아교질분해효소 ABC II는 면역학적으로 교차반응적이지 않고, 모든 유형의 아교질에 대해 매우 광범위한 가수분해 반응성을 지닌다. 각각의 아교질분해효소는 다양한 특이성을 나타내지만, 이들은 아교질에 대해 상승작용적 활성을 나타낸다.
- [0025] 주사를 위한 동결건조된 아교질은 동결건조된 제형으로 제조된 정제 클로스트리듐 아교질분해효소이며, 이는 1,000 ABC 유닛의 아교질분해효소 활성당 약 0.1 mg의 락토오스 모노히드레이트 USP를 함유할 수 있다.
- [0026] 바람직한 아교질분해효소 조성물은 약 1 대 1의 질량비로 아교질분해효소 I 및 아교질분해효소 II의 혼합물을 포함하며, 약 500 SRC 유닛/mg 내지 약 15,000 SRC 유닛/mg, 바람직하게는 약 700 SRC 유닛/mg 이상, 더욱 바람직하게는 약 1000 SRC 유닛/mg 이상, 더욱 더 바람직하게는 약 1500 SRC 유닛/mg 이상의 특정 활성을 지닌다. 1 SRC 유닛은 25°C 및 pH 7.4에서 래트 꼬리 아교질을 분당 1 나노몰의 루신에 상당하는 닌히드린 반응 물질로 용해시킬 것이다. 아교질분해효소를 ABC 유닛으로도 또한 기재하였다. 아교질분해효소의 효능 분석은 20 내지 24시간 동안 pH 7.2 및 37°C에서 변성되지 않은 아교질 (소 힘줄로부터의 아교질)의 분해를 기초로 한다. 분해된 펩티드 결합의 수는 닌히드린과의 반응에 의해 측정된다. 분해 대조군의 용해에 의해 방출된 아미노기는 통제된다. 알짜 1 ABC 유닛의 아교질분해효소는 분당 1.09 나노몰의 루신에 상당하는 닌히드린 반응 물질을 용해

시킬것이다. 1 SRC 유닛은 약 6.3 ABC 유닛과 동등하다.

[0027] 아교질분해효소는 바람직하게는 약학적으로 허용되는 액체 담체의 주사를 통해 투여된다. 바람직하게는, 담체는 아교질분해효소와 상호작용하지 않거나 이를 불활성화시키지 않는다. 예로는 일반적인 염수 및 수성 NaCl/CaCl₂ 완충용액 (0.9% NaCl 및 2mM CaCl₂를 함유)이 있다. 예를들어, 동결건조된 제형은 1,000 ABC 유닛 당 0.1 mg 락토오스 모노히드레이트를 함유할 수 있다. 사용된 각각의 유리 바이얼은 5,150 ABC 유닛의 아교질분해효소를 함유하였다.

[0028] 본 발명에 따르면, 액체 담체 중의 아교질분해효소는 피검체의 뒤통쪽 넓적다리의 셀룰라이트 영역에 주사된다. 사용된 아교질분해효소의 양 및 농도는 셀룰라이트의 아교질 중격 네트워크를 분해시키고 용해시키는데 효과적이다.

[0029] 주사는 멸균된 것으로, 1.0 ml를 초과하지 않는다. 전체 투여량은 넓적다리의 셀룰라이트 소와(dimple)가 가장 뚜렷한 뒤통쪽 넓적다리에 5개의 상이한 지점에 주사된다. 상기 목적은 아교질분해효소의 양호한 분포를 보장하기 위한 것이다. 바람직하게는, 환자는 약 1시간, 바람직하게는 2시간 또는 이 이상동안 침대에서 반대측 넓적다리를 대고 휴식을 취한다.

[0030] 기타 구체예에서, 아교질분해효소는 국부적으로 또는 국소적으로, 예를들어 경피 패치 또는 국소용 크림 또는 국소용 연고로 셀룰라이트 영역에 투여될 수 있거나, 임플란트, 예를들어 시간이 지남에 따라 아교질분해효소를 방출하는 미소캡슐 또는 미세구를 통해 투여될 수 있다.

[0031] 한 구체예에서, 환자는 뒤통쪽 넓적다리 상에 10 x 10 cm 이상의 셀룰라이트 영역을 지니는 것을 특징으로 한다. 본 발명은 뒤통쪽 넓적다리 상의 10 x 10 cm의 셀룰라이트에서 정상적이고 평탄한 피부 외관을 회복시키는 것을 개선시킬 수 있다.

[0032] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 아교질분해효소는 국부적 또는 국소적, 예를들어 경피 패치 또는 국소용 크림 또는 국소용 연고로 셀룰라이트 영역에 투여될 수 있거나, 임플란트, 예를들어 시간이 지남에 따라 아교질분해효소를 방출하는 미소캡슐 또는 미세구를 통해 투여될 수 있으며, 트라이시놀론 (traimcinolone) 또는 기타 코르티코스테로이드의 부재하에서 투여된다.

[0033] 단일 치료의 결과가 불충분하다고 간주되는 경우, 전체량의 아교질분해효소 및 농도가 동일한 과정으로 4-6주의 간격으로 반복될 수 있다. 뒤통쪽 넓적다리가 아닌 셀룰라이트의 영역이 또한 치료를 요할 수 있거나, 4-6주의 간격으로 치료가 반복될 수 있다. 예를들어, 넓적다리의 정면 및 엉덩이가 셀룰라이트 영역을 포함할 수 있다.

[0034] **실시예**

[0035] **방법**

[0036] 10명의 환자를 연구 프로토콜에 포함시켰으며, 모두 여성이었고, 평균 연령은 41 ± 10세였다. 평균 신체질량지수 (BMI)는 28이었다.

[0037] 포함시킨 뒤통쪽 넓적다리의 셀룰라이트의 최소한도는 10 x 10 cm이었다. 모든 환자는 최소 10 x 10 cm 영역을 초과하는 뒤통쪽 넓적다리의 셀룰라이트 영역을 지녔다. 치료 영역의 기준 디지털 사진을 찍었다. 평균 형태의 10,000 ABC 유닛 (0.58mg)을 10 x 10 cm의 표적 셀룰라이트 영역에 5개의 지점에 주사하였다. 주사의 전체 액체량은 1.0 ml였다. 사용된 완충용액은 멸균 0.9% NaCl 및 2mM CaCl₂였다. 모든 환자를 주사 1일, 1주, 1개월, 3개월 및 6개월 후에 추적검사하였다. 치료후에 사진을 연속적으로 찍었다.

[0038] 환자는 첫번째 아교질분해효소 주사후 4-6주의 시간 간격에 도달하는 경우 미용상 좌우대칭을 위해 반대쪽 넓적다리에 유사한 아교질분해효소 주사를 맞는 것을 선택하는 선택권을 지녔었다. 넓적다리의 표적 영역에서의 셀룰라이트의 감소/제거의 확인을 시각검사 및 사진 기록으로 수행하였다.

[0039] 치료된 셀룰라이트의 표적 영역을 10 x 10 cm의 표적 치료 영역에서 4개의 동등한 사분면으로 나누었다. 표적 치료 영역 내의 셀룰라이트의 감소/제거를 사분면에 의한 시각검사에 의해, 예를들어 4/4 = 치료에 반응한 사분면이 없음, 3/4 = 사분면중 3개가 치료에 반응함, 2/4 = 사분면중 2개가 치료에 반응함, 1/4 = 사분면중 1개가 치료에 반응함, 0/4 = 모든 사분면이 치료에 반응함과 같이 정량하였다. 셀룰라이트의 뒤통쪽 표적 영역의 임의의 잔여 셀룰라이트의 실제 cm를 또한 측정하였다. 또한, 기록을 위해 사적을 찍었다.

[0040] **결과**

[0041] 모든 환자는 아교질분해효소 주사 후에 표적 넓적다리의 셀룰라이트가 감소하였다. 표 1은 치료된 환자의 넓적다리의 사분면에서 셀룰라이트의 감소 결과를 나타낸다. 주사된 셀룰라이트의 외관에서 현저한 감소가 있었다. 셀룰라이트는 기준에 비해 1일 후에 77%로 감소하였다. 이러한 결과는 장기간 동안 유지되었다. 기준과 비교하여, 셀룰라이트 영역은 1주일 후에 74% 감소하였고, 1개월 후에 89% 감소하였고, 3개월 후에 86% 감소하였고, 6개월 후에 76% 감소하였다.

[0042] 부작용으로는 주사 영역에 압통, 반상 출혈 및 가벼운 부종이 있었으나, 각각 평균 10, 18 및 6일 후에 해소되었다.

| 환자 # LY C- 009 | 연령 37 | 성별 F | 넓적다리 우측 | 파라미터 BMI 둘레 (cm) 영역 (cm) 사분면 | 기준 33 68 12x14 4 | 첫번째 투여 1일 후 33 | 첫번째 투여 1주일 후 34 | 첫번째 투여 1개월 후 34 | 첫번째 투여 3개월 후 34 | 첫번째 투여 6개월 후 36 |
|-------------------------|----------|---------|------------|---|------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 환자 # NW C- 001 | 연령 52 | 성별 F | 넓적다리 우측 | 파라미터 BMI 둘레 (cm) 영역 (cm) 사분면 | 기준 32 68 16x12 4 | 두번째 투여 1일 후 31 | 첫번째 투여 1주일 후 31 | 첫번째 투여 1개월 후 31 | 첫번째 투여 3개월 후 32 | 첫번째 투여 6개월 후 32 |
| 환자 # NW C- 001 | 연령 52 | 성별 F | 넓적다리 좌측 | 파라미터 BMI 둘레 (cm) 영역 (cm) 사분면 | 기준 32 68 19x19 4 | 두번째 투여 1일 후 32 | 두번째 투여 1주일 후 32 | 두번째 투여 1개월 후 32 | 두번째 투여 3개월 후 31 | 두번째 투여 6개월 후 30 |

[0043]

| | | | | | | | | | | |
|-------------------------|----------|---------|------------|---|------------------------------|---|---|--|--|--|
| 환자 # PD C- 004 | 연령 44 | 성별 F | 넓적다리 좌측 | 파라미터 BMI 둘레 (cm) 영역 (cm) 사분면 | 기준 24 57 10x10 4 | 첫번째 투여 1일 후 24 65 0 0 | 첫번째 투여 1주일 후 25 66 0 0 | 첫번째 투여 1개월 후 24 63 4x3 1 | 첫번째 투여 3개월 후 25 56 4x3 1 | 첫번째 투여 6개월 후 25 56 4x3 1 |
| 환자 # PD C- 004 | 연령 44 | 성별 F | 넓적다리 우측 | 파라미터 BMI 둘레 (cm) 영역 (cm) 사분면 | 기준 25 60 10x10 4 | 두번째 투여 1일 후 25 62 0 0 | 두번째 투여 1주일 후 25 62 1x4 1 | 두번째 투여 1개월 후 25 62 0 0 | 두번째 투여 3개월 후 25 62 0 0 | 두번째 투여 6개월 후 |
| 환자 # AP C- 012 | 연령 54 | 성별 F | 넓적다리 우측 | 파라미터 BMI 둘레 (cm) 영역 (cm) 사분면 | 기준 23 56 10x11 4 | 첫번째 투여 1일 후 23 56 3x9 2 | 첫번째 투여 1주일 후 23 56 3x5 1 | 첫번째 투여 1개월 후 23 52 5x4 1 | 첫번째 투여 3개월 후 추적검사 실패 | 첫번째 투여 6개월 후 |
| 환자 # ER C- 015 | 연령 44 | 성별 F | 넓적다리 좌측 | 파라미터 BMI 둘레 (cm) 영역 (cm) 사분면 | 기준 22 51 10x10 4 | 첫번째 투여 1일 후 22 54 5x9 2 | 첫번째 투여 1주일 후 22 52 4x10 3 | 첫번째 투여 1개월 후 22 53 0 0 | 첫번째 투여 3개월 후 21 53 0 0 | 첫번째 투여 6개월 후 |
| 환자 # AE C- 016 | 연령 40 | 성별 F | 넓적다리 우측 | 파라미터 BMI 둘레 (cm) 영역 (cm) 사분면 | 기준 31 67 12x12 4 | 첫번째 투여 1일 후 31 79 0 0 | 첫번째 투여 1주일 후 31 72 9x5 3 | 첫번째 투여 1개월 후 31 69 2x3 1 | 첫번째 투여 3개월 후 31 68 2x7 2 | 첫번째 투여 6개월 후 30 64 2x7 2 |
| 환자 # AE C- 016 | 연령 40 | 성별 F | 넓적다리 좌측 | 파라미터 BMI 둘레 (cm) 영역 (cm) 사분면 | 기준 31 69 12x14 4 | 두번째 투여 1일 후 31 71 0 0 | 두번째 투여 1주일 후 31 68 2x4 1 | 두번째 투여 1개월 후 31 68 1x2 1 | 두번째 투여 3개월 후 31 68 0 0 | 두번째 투여 6개월 후 |

[0044]

| | | | | | | | | | | |
|-------------------------|----------|---------|------------|---|------------------------------|---|---|--|----------------------------------|--------------------|
| 환자 # MM C- 017 | 연령 27 | 성별 F | 넓적다리 우측 | 파라미터 BMI 둘레 (cm) 영역 (cm) 사분면 | 기준 37 74 14x14 4 | 첫번째 투여 1일 후 37 74 0 0 | 첫번째 투여 1주일 후 37 74 1x10 2 | 첫번째 투여 1개월 후 37 74 6x3 1 | 첫번째 투여 3개월 후 추적검사 실패 | 첫번째 투여 6개월 후 |
|-------------------------|----------|---------|------------|---|------------------------------|---|---|--|----------------------------------|--------------------|

[0045]

[0046] 아교질분해효소 주사(들)를 투여한 환자에서 뒤가쪽 넓적다리의 셀룰라이트의 감소가 유의하게 개선되는 것이 관찰되었다. 본 연구는 셀룰라이트 영역의 아교질분해효소 주사가 안전하고 효과적인 방법임을 나타내었다.

[0047] 본 발명은 특별히 바람직한 구체예를 참조로 하여 나타내고 기술하였으나, 첨부된 청구의 범위에 포함된 본 발명의 범위를 벗어남이 없이 형태 및 세부사항에서 다양한 변화가 이루어질 수 있음을 당업자는 이해할 것이다.