



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.

A61K 31/20 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0040369

A61K 31/201 (2006.01)

(43) 공개일자 2007년04월16일

A61P 17/06 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7000578

(22) 출원일자 2007년01월09일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년01월09일

(87) 국제공개번호 WO 2006/000867

(86) 국제출원번호 PCT/IB2005/001692

국제공개일자 2006년01월05일

국제출원일자 2005년06월16일

(30) 우선권주장 0413954.9 2004년06월22일 영국(GB)

(71) 출원인 알툰카야, 알리
터키, 아다나, 세이한, 카이슬리, 코유

(72) 발명자 알툰카야, 알리
터키, 아다나, 세이한, 카이슬리, 코유

(74) 대리인 허용록

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 국소치료를 위한 조성물

(57) 요약

포유류 피부, 특히 인간 피부의 국소 치료를 위한 조성물이 개시되며, 이는 여러 피부 질환의 증상을 완화하고 많은 경우에 장기간의 치료를 제공한다. 조성물은 하나 이상의 보스웰 산 및/또는 적어도 18 탄소 원자의 사슬 길이를 가지며 적어도 2 개의 불포화결합을 구비하는 지방산과, 효소기반 항균 시스템을 조합하여 포함한다. 조성물은 세포 성장회전 주기를 선택적으로 지연시키며 습진 및/또는 건선의 치료를 위해 사용될 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1.

포유류 피부에 국소 적용하기 위한 조성물로서,

하나 이상의 보스웰 산과, 효소기반 항균 시스템을 조합하여 포함하는 조성물.

청구항 2.

포유류 피부에 국소 적용하기 위한 조성물로서,

적어도 18 탄소 원자의 사슬 길이를 가지며 적어도 2개의 불포화결합을 구비하는 지방산과, 효소기반 항균 시스템을 조합하여 포함하는 조성물.

청구항 3.

포유류 피부에 국소 적용하기 위한 조성물로서,

하나 이상의 보스웰 산과, 효소기반 항균 시스템과, 적어도 18 탄소 원자의 사슬 길이를 가지며 적어도 2개의 불포화결합을 구비하는 지방산을 조합하여 포함하는 조성물.

청구항 4.

국소 적용을 위한 조성물로서,

연화제 베이스에 효소기반 항균 시스템을 포함하는 조성물.

청구항 5.

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서,

효소기반 항균 시스템은 하나 이상의 효소, 버퍼 및 기질의 혼합물이며, 산소를 항균 작용을 갖는 산화성 화합물로 변환하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6.

제5항에 있어서,

항균제는 각질세포의 고성장을 선택적으로 억제하지만, 정상 세포의 성장에는 영향을 미치지 않는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7.

제6항에 있어서,

주요 효소는 락토과 산화효소 및 글루코오스 산화효소이며, 글루코오스는 기질 및 5 내지 6.5 범위의 pH로 버퍼된 혼합물로서 제공되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8.

제7항에 있어서,

혼합물은 5.3 내지 5.6 범위의 pH로 버퍼되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9.

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서,

효소기반 항균 시스템은 요오드화칼륨(potassium iodide) 및 티오시안산나트륨(sodium thiocyanate)의 조합의 혼합물에 의해 활성화되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10.

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서,

지방산 또는 지방산들의 조합은 포화 또는 불포화이며 운반체(delivery agent)로서 제공된 8 내지 28 탄소 원자를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11.

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서,

국소 적용을 위한 크림 에멀션(cream emulsion) 형태인 조성물은 5 내지 40 중량%의 해바라기(sunflower), 홍화(safflower), 콩(soybean), 옥수수(corn), 달맞이꽃(evening primrose), 정제된 청어 또는 참치 오일 및 다른 오일을 운반체(carrier)로서 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12.

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서,

10 내지 80 중량%의 카프릴산 트리글리세리드(caprylic/capric triglyceride)를 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 13.

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서,

2 내지 20 중량%의 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 보습 특성을 구비한 다른 보습제를 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 14.

제8항 내지 제10항에 있어서,

지질 성분은 수성 에멀션의 불연속상(discontinuous phase)을 바람직하게 형성하며, 내부의 물은 에멀션의 15 내지 85 중량%를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 15.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

세포 성장회전주기를 선택적으로 자연시키는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 16.

선행하는 항들 중 어느 한 항에 따른 조성물을 치료(therapy)에 사용하는 용도.

청구항 17.

제1항에 따른 조성물을 습진 및 건선의 치료를 위한 약물의 제조에 사용하는 용도.

청구항 18.

제2항에 따른 조성물을 건선의 치료를 위한 약물의 제조에 사용하는 용도.

청구항 19.

제3항에 따른 조성물을 건선 및 습진의 조합된 치료를 위한 약물의 제조에 사용하는 용도.

청구항 20.

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 전술한 바와 같이 제조하기 위한 방법.

청구항 21.

건선을 치료하기 위한 방법으로서,

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 조성물의 효과적인 양을 필요에 따라 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 22.

습진을 치료하기 위한 방법으로서,

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 조성물의 효과적인 양을 필요에 따라 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 포유류 피부 및 특히 인간 피부의 국소치료를 위한 조성물에 대한 것이다.

배경기술

교정치료(remedial treatment)에 대해 상당한 내성이 있는 만성 피부 질환은 존속한다. 고름딱지증(impetigo), 보통천포창(pemphigus vulgaris), 주사비 모낭염(Rosacea folliculitis)과 같은 다른 피부 질환 중에서 특히 습진(eczema) 및 건선(psoriasis)은 환자를 상당히 불편하게 하며 환자의 미관을 손상시킨다. 식이요법 및 약물의 국소 적용에 관련된 교정치료는 일부 경우에 완화시키지만, 장기간 향상은 거의 제공하지 못한다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 주요한 장점은 건선, 습진 및 달갑지 않은 다른 피부 질환들의 치료를 위한 조성물을 상대적으로 간단하면서도 저렴한 설계 및 조작으로 제공하는 것이다. 조성물은 바람직하지 않은 부작용이 없으며, 증상을 효과적으로 치치하며 바람직하지 않은 피부 질환에 대한 치료를 제공할 수 있다.

본 발명의 또 다른 장점은 건선 또는 다른 바람직하지 않은 피부 질환의 치료를 위한 방법의 제공이며, 이는 이러한 피부 질환의 일반적인 증상/상태인 피부의 가려움(itchiness)을 완화하고 및/또는 제거한다.

본 발명은 피부 표면에 대해 국소 적용을 위한 조성물을 제공하며, 이는 전술한 고통의 과로운 증상을 완화하며 경우에 따라 장기간 치료를 제공한다.

본 발명에 따르면, 하나 또는 그 이상의 보스웰 산(boswellic acid)과, 효소기반 항균 시스템(enzyme based antibacterial system)을 조합하여 포함하는 포유류 피부에 국소 적용을 위한 조성물이 제공된다.

또한, 적어도 18 탄소 원자의 사슬 길이(chain length)를 가지며 적어도 2개의 불포화결합을 포함하는 지방산과, 효소기반 항균 시스템을 조합하여 포함하는 포유류 피부에 국소 적용을 위한 조성물이 제공된다.

하나 또는 그 이상의 보스웰 산과, 적어도 18 탄소 원자의 사슬 길이를 가지며 적어도 2개의 불포화결합을 포함하는 지방산과, 효소기반 항균 시스템을 포함하는 포유류 피부에 국소 적용을 위한 조성물이 추가로 제공된다.

효소기반 항균 시스템은 바람직하게는 하나 또는 그 이상의 효소, 버퍼(buffer) 및 기질(substrate)의 혼합물이며, 산소를 항균 작용을 갖는 산화성 화합물(oxidative compound)로 변환한다. 항균제(antibacterial agent)는 각질세포의 고성장을 선택적으로 억제하지만, 정상 세포의 성장에는 영향을 미치지 않는다. 주요 효소는 락토파 산화효소(lactoperoxidase) 및 글루코오스 산화효소(glucose oxidase)이며, 글루코오스는 기질 및 5 내지 6.5, 바람직하게는 5.3 내지 5.6의 pH에 버퍼된 혼합물로서 제공된다. 효소기반 항균 시스템은 요오드화칼륨(potassium iodide) 및 티오시안산나트륨(sodium thiocyanate)의 조합의 혼합물에 의해 바람직하게 활성화된다.

지방산 또는 지방산들의 조합은 포화 또는 불포화이며 8 내지 28 탄소 원자들을 포함한다. 조성물은, 바람직하게는 5 내지 40 중량%의 카프릴산 트리글리세리드(caprylic capric triglyceride), 해바라기(sunflower), 흥화(safflower), 콩(soybean), 옥수수(corn), 달맞이꽃(evening primrose), 정제된 청어 또는 참치 오일 및 다른 오일을 운반체(carrier)로서 함유하는 국소 적용을 위한 크림 에멀션(cream emulsion) 형태이다. 또한, 조성물은 2 내지 20 중량%의 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 보습 특성을 구비한 다른 보습제를 포함할 수 있다. 조성물의 지질 성분은 수성 에멀션의 불연속상(discontinuous phase)을 바람직하게 형성하며, 내부의 물은 에멀션의 15 내지 85 중량%를 포함한다.

본 발명에 따른 조성물은 세포 성장회전주기(cell turnover)를 선택적으로 단축시키며 피부의 염증(inflammation)을 완화한다. 이러한 조성물은 건선의 증상을 치료하거나 경감시킬 수 있다. 조성물은 건선 관절염(psoriatic arthritis) 및 관절염의 증상을 치료하거나 완화할 수도 있다.

실시예

본 발명은 다양한 형태로 구체화될 수 있으며, 본 발명의 소정의 바람직한 실시예들이 이제부터 기재된다. 건선 또는 건성 피부, 습진, 가려운 피부(itchy skin), 따금거리는 피부(inflamed skin) 및/또는 갈라진 피부(cracked skin)와 같은 다른 피부 질환의 치료를 위한 방법은, 바람직하지 않은 피부 조건의 치료를 위해 하루에 적어도 한 번이나 바람직하게는 하루에 두 번 이상 개인의 피부의 침번된 영역에 국소 연고(topical ointment)를 적용하는 것을 수반한다.

건선 또는 건성피부, 습진, 가려운 피부, 따끔거리는 피부 및/또는 갈라진 피부와 같은 다른 피부 질환으로 시달리는 사람의 피부의 부분의 국소 치료를 위한 조성물은 4개의 주요 성분들을 포함한다:

I 염증을 완화하며 모든 다른 생물학적 경로를 정상적으로 연속시키기 위한 습진 및 건선 상태에 특유한 선택적 소염제(selective anti-inflammatory agent),

II 감염을 방지하기 위한 항균제(antimicrobial agent),

III 과도한 세포 성장회전주기를 늦추기 위한 세포 과증식 방지제(anti-hyperproliferative cell agent), 및

IV 피부의 침범된 영역을 정상 상태로 복구시키기 위한 하나 이상의 화합물.

모든 성분(I 내지 IV)들은 약학적 인수 운반체(pharmaceutically acceptance carrier)에 포함된다. 조성물은 피부로의 적용 및 적용 이후에 잔류를 도와주기 위해 액체, 젤 또는 크림의 애벌선을 형성하기 위하여 다른 성분들과 혼합될 수 있다.

바람직한 소염제(I)는 자연적으로 발생하며,

A 류케트리엔(leuketrine)의 형성을 선택적으로 억제하는 천연 소염제로 알려져 있으며 보스웰 산을 함유하는 보스웰리아 세라타 추출물(boswellia serrata extract),

B 예를 들어 리포산(lipoleic acid) 및/또는 그 에스테르이며, 18인 최소의 카본 길이를 가지며, 필수 지방산으로도 알려진 고도불포화 지방산 또는 그 에스테르(polyunsaturated fatty acids or their esters)를 기초로 한다.

보스웰 산(A)은 보스웰리아 세라타 식물 및 보스웰리아 카르테리(boswellia carteri)와 같은 다른 보스웰리아 종의 수지(resin)로부터 유도된 물질을 천역적으로 발생시킨다. 상기 수지는 프랑킨센스(frankincense) 또는 유향(olibanum)이라는 명칭으로 이용 가능하며, 그 방향 특성에 사용된다. 수지에서 발견된 보스웰 산은 피센 핵(picene nucleus)을 기반으로 하며 다수의 동질이성체(isomeric form)로 발생한다. 자연 발생 혼합물은 핵치환체(nuclear substituent)를 구비한 성분들을 포함할 수 있다. 혼합된 산들은 상업적으로 이용 가능하다. 천연 보스웰 산의 다양한 성분들을 분리하는 방법은 유럽 공개 특허 공보 제0 755 940호에 개시되어 있다. 보스웰 산은 리폭시게나아제 억제제(lipoxygenase inhibitor)로서의 역할을 한다.

지방산(B)은 2개의 불포화결합을 가지며 순수 화합물 또는 해바라기, 콩, 평지씨(rapeseed), 서양지치(borage) 및 다른 식물 오일 또는 참치 혹은 청어와 같은 생선 오일과 같은 시판용 오일의 형태일 수 있다.

18 탄소 원자 이상의 사슬 길이를 갖는 지방산은 공지되어 있다. 대부분은 유리 상태에서 자연적으로 발생하거나 트리글리세리드로서 보다 일반적이다. 에스테르화 산(esterified acid)은 가수분해에 의해 쉽게 방출된다. 지방산은 다수의 동질이성체, 곧은사슬(straight chain), 가지사슬(branched chain)에서 발생하며, 하나 이상의 불포화결합을 포함할 수 있다. 이러한 지방산들은 상업적으로 이용 가능하다.

바람직한 항균 시스템은 "미아버트 C(Myavert-C)" 및 "비오버트(Biovert)"라는 상표로 판매된다. 이들 시스템은 천연 효소, 벼과 및 기질의 혼합물이며 대기 속에 있을 수 있는 산소를 항균 작용을 갖는 산화성 화합물로 변환한다. 이용되는 주요 효소는 락토과 산화효소 및 글루코오스 산화효소이다. 글루코오스는 기질로서 제공되며 혼합물은 5 내지 6.5, 바람직하게는 5.3 내지 5.6의 범위의 pH로 벼퍼된다. 시스템은 요오드화칼륨 및 티오시안산나트륨의 조합의 혼합물에 의해 바람직하게 활성화된다. 효소는 요오드화 이온(iodide ion)을 요오드화산염(iodate)으로 효소 산화시키고, 티오시안화 이온(thiocyanate ion)을 하이포티오시안산염(hypothiocyanite)으로 효소 산화시킨다. 산화된 이온은 세균 및 곰팡이 세포벽을 선택적으로 산화시키고 이로 인해 세균과 곰팡이를 제거한다.

이러한 성분들의 조합의 항균 작용은 국제 공개 특허 공보 제91/11105호에 개시되어 있다. 락토페린(lactoferrin)과 같은 다른 효소기반 항균 시스템은 본 발명의 조성물에서 세균 및 곰팡이를 효과적으로 제어한다.

효소 시스템을 구비한 보스웰 산과, 예를 들어 본 발명의 조성물로서 사용되는 글루코오스 산화효소 및 락토과 산화효소인 항균제의 화합물을 구비한 예를 들어 리놀레산(linoleic acid) 또는 에틸 리놀레이트(ethyl linolate)인 고도불포화 지방산

을 기초로 한 소염제의 조합은 SVK-14 세포[과증식되는 신생아 포피(human neonatal foreskin)로부터 유도된 불멸화 상피세포주(immortalised keratinocyte cell line)]의 세포 성장회전주기를 선택적으로 지연시키지만 정상 세포에는 어떠한 영향도 주지 않는 것으로 발견되었다. 이러한 작용은 건선을 해결한다.

공지된 모이스처 크림(moisturiser), 연화제(emollient) 및 보습제는 피부 재생제(skin restorer)로서 사용될 수 있다. 바람직한 화합물은 레놀레산 또는 리놀레산이 풍부한 식물 추출 오일을 기반으로 한다.

본 발명의 일 바람직한 태양의 조성물은 소염제, 리놀레산 및 효소기반 항균 시스템을 약학적 인수 운반체에 포함한다.

천연 리놀레산(순수 식물 오일 또는 식물 오일의 일부로서)은 그 자신의 불포화로 인해 공기에 노출되었을 때 불안정하며 주로 산화에 의하여 알데히드(aldehyde) 및 알코올 유도체(alcohol derivative)로 쉽게 분해된다. 이러한 분해를 방지하기 위하여, 상업적으로 이용 가능한 식물 오일과 정제된 리놀레산은 산화방지제로서 토코페롤(비타민 E)을 포함한다. 본 발명의 조성물에서의 토코페롤의 존재는 상피세포의 세포 성장회전주기를 지연시키는 리놀레산의 능력에 악영향을 준다. 본 발명의 조성물에 사용된 리놀레산은 어떠한 산화방지제도 실질적으로 포함하지 않아야 한다.

효소기반 항균 시스템(Myavert C)은 이용 가능한 산소와 반응함으로써 과산화물(peroxide)을 형성하기 위해 기능하며, 이어서 세균 및 곰팡이를 파괴하는 활성종(active species)을 생성하기 위해 락토과 산화효소에 의해 소비된다. 본 발명의 조성물의 효소의 존재는 리놀레산을 안정화하는데, 효소가 산소를 제거하여서 레놀레산의 산화를 막기 때문이다.

본 발명의 조성물의 리놀레산은 5가지 기능을 수행한다.

1. 리놀레산은 소염제로서의 역할을 하며;
2. 리놀레산은 과증식세포의 세포 성장회전주기를 선택적으로 지연시키며;
3. 리놀레산은 딱딱한 피부를 부드럽게 하며;
4. 리놀레산은 모이스처 크림 및 연화제로서의 역할을 하며; 및
5. 리놀레산은 각질층(stratum corneum)이 그 장벽 기능(수분 손실과 화학물질 및 미생물의 침입을 방지)을 수행할 수 있도록 각질층을 정상으로 회보시키는 것을 보조한다.

본 발명의 조성물에서의 효소기반 항균 시스템("Myavert C")의 전반적인 기능은,

1. 밀폐된 시스템(예를 들어, 튜브 또는 항아리 내의 크림)으로부터 산소를 제거하여서 리놀레산을 안정화시키며;
2. 생성물을 안정화시키기 위한 보전제로서의 역할을 하며;
3. 사용중인 피부 표면으로부터 항균제를 파괴하며;
4. 과증식세포의 세포 성장회전주기를 선택적으로 지연시킨다.

본 발명의 국소 조성물은 약학적 인수 운반체에 사용하기 위해 제공되며, 용액, 크림, 연고, 에멀션 또는 밤(balm) 또는 본 기술분야에 공지된 다른 어떤 형태를 가질 수 있으며 바람직한 운반체 형태는 물 에멀션 크림에서의 오일이다.

아래의 테이블은 본 발명에 따른 조성물/운반체의 바람직한 성분을 나열한다. 선택적인 운반체는 본 기술분야에 공지되어 있으며 GRAS(일반적으로 안전하다고 여겨지는) 것에 기초로 한 성분들은 아래의 주어진 베이스를 대체할 수 있다.

성분들의 기능 및 범위

성분(component)	기능(function)	범위(종량%)
물	운반체 위상	20 내지 80
퍼룰렌(permulen) TR2 NF (카보머(carbomer))	유화제(emulsifier)	2까지

락트산	pH 버퍼	5까지
카보풀(carbopol) 980NF	시크너(thickener)	2까지
글리세린	보습제	20까지
카프릴산 트리글리세리드	보스웰리아용 약학적 용매, 솔루빌라이저 (solubiliser)	80까지
보스웰리아	소염	25까지
리놀레산		25까지
해바라기 오일	연화제	25까지
폴리옥시에틸렌 모노올레인산소르비탄	계면활성제	10까지
2,4-디클로로벤질 알코올	향진균제	2까지
유산나트륨(sodium lactate)	pH 버퍼	5까지
Myavert C	보존제 및 향균제	25까지

공식화

다음의 테이블의 공식화의 예를 제시한다.

성분	6A	6B	44	15 A6	15 B6 중량%	18A	18B	20A	20B
물 I	13.60	17.60		13.20	13.20	24.55	28.55	5.15	5.88
락트산(90%)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	-	-	0.20	0.24
시트르산	-	-	-	-	-	0.15	0.15	-	-
페울렌TR2 NF (3.0% 용액)	13.70	13.70	13.70	15.00	15.00	13.70	13.70	15.00	17.66
카보풀980NF(2.0% 용액)	20.40	20.40	20.40	17.50	17.50	20.40	20.40	15.00	17.66
글리세린	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	4.00	4.00	4.00	4.71
카프릴산 트리글리세리드	36.00	36.00	36.00	24.00	24.00	16.00	16.00	25.00	29.43
전 보스웰 산 이 성질체를 갖는 로 스웰리아 세라타	4.00		4.00	-	-	4.00	-	15.00	-
해바라기 오일	-	-	-	-	16.50	12.00	12.00	12.00	14.12
리놀레산-92.6%활 성정도(50ppm nat 비타민E를 구비)	-		20.00	16.50	-	-	-	-	-
서파케어 T80(폴 리옥시에틸렌 모 노올레인산소르비 탄)	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.25	0.25	0.40	0.47
미아시드 (Myacide) SP	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
(2,4-디클로로벤 질 알코올) 물 II	2.00	2.00		2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.35
유산나트륨(60%)	2.00	2.00	2.00	2.50	2.50			2.00	2.35
시트르산나트륨	-	-	-	-	-	1.25	1.25	-	-
TEA(50%)	-	-	-	1.00	1.00	-	-	1.50	2.30
미아버트 C 부분 1	2.00	2.00	-	2.00	2.00	1.00	1.00	2.00	2.00
물 III	0.50	0.500	-	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.59
미아버트 C 부분 2	0.10	0.10	-	0.10	0.10	0.05	0.05	0.10	0.10
전체	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

전형적인 준비 과정

상기 공식화는 아래에 기재된 냉간 절차를 사용하여 준비될 수 있다.

스테이지	작용
1	제조 절차에 기술된 바와 같이 퍼물렌 TR2 NF의 3.0% 용액을 준비
2	제조 절차에 기술된 바와 같이 카보풀 980NF의 2.0% 용액을 준비
3	보스웰 산과 카프릴산 트리글리세리드를 혼합하여 115 내지 120°C로 가열. 이 온도에서 30분간 유지하고 이어서 실온으로 냉각. 혼합물의 온도는 이러한 절차 4를 통하여 22 내지 24°C 사이에 유지되어야 함.
4	앵커 교반기와 균질기를 구비한 적합한 혼합 용기 내로 락트산과 물1을 첨가하여 5분간 젓는다.
5	스테이지 1의 퍼물렌 TR2 NF를 첨가하고 20분간 젓는다.
6	스테이지 2의 카보풀 980NF를 첨가하고 20분간 젓는다.
7	글리세린을 첨가하고 20분간 젓는다.
(물 상)	
8	스테이지 3의 22 내지 24°C 사이의 보스웰리아 세라타와 카프릴산 트리글리세리드 용액에 리놀레산 및/또는 해바라기 오일, 폴리옥시에틸렌 모노올레인산소르비탄 및 2,4-디클로로벤질 알코올을 첨가하고 30분간 젓는다(오일 상)
9	오일 상이 물 상의 온도보다 약 2°C 이상이 되도록 한다.
10	오일 상을 물 상에 5분에 걸친 빠른 젓기와 함께 첨가하여 물 에멀션 크림에 오일을 형성하기 위해 15분간 연속하여 혼합한다.
11	필요하다면 22 내지 24°C 사이의 온도를 갖도록 에멀션을 냉각한다.
12	시트르산나트륨을 물2에 분해하고 주 에멀션 혼합물에 빠른 젓기로 첨가하며, 5분간 혼합한다.
13	pH 확인
14	부드럽게 혼합하기 위해 교반기를 늦추며 TEA(50%)의 pH를 5.4 내지 5.6으로 조정하고 20분간 젓는다.
15	미아버트 C 부분 1을 첨가하고 15분간 젓는다.
16	미아버트 C 부분 2를 첨가하고 15분간 젓는다.
17	에멀션의 최종 pH 및 점성을 확인하고 기록한다(상술 pH=5.4~5.6 및 점성=20,000~80,000 cps)

또한, 보스웰리아 세라타 함유 조성물은 아래에 기재된 열간 절차를 사용하여 준비될 수 있다.

스테이지	작용
1	제조 절차에 기술된 바와 같이 퍼물렌 TR2 NF의 3.0% 용액을 준비
2	제조 절차에 기술된 바와 같이 카보풀 980NF의 2.0% 용액을 준비
3	보스웰 산과 카프릴산 트리글리세리드를 혼합하여 115 내지 120°C로 가열. 이 온도에서 30분간 유지하고 이어서 82 내지 84°C 사이로 냉각.
4	앵커 교반기와 균질기를 구비한 적합한 혼합 용기 내로 락트산과 물1을 첨가하여 5분간 젓는다.
5	스테이지 1의 퍼물렌 TR2 NF를 첨가하고 20분간 젓는다.
6	스테이지 2의 카보풀 980NF를 첨가하고 20분간 젓는다.
7	글리세린을 첨가하고 20분간 젓고 온도를 80~82도로 올린다(물상)
8	스테이지 3의 82 내지 84°C 사이의 보스웰리아 세라타와 카프릴산 트리글리세리드 용액에 리놀레산 및/또는 해바라기 오일, 폴리옥시에틸렌 모노올레인산소르비탄 및 2,4-디클로로벤질 알코올을 첨가하고 30분간 젓는다(오일 상)
9	오일 상이 물 상의 온도보다 약 2°C 이상이 되도록 한다.
10	오일 상을 물 상에 5분에 걸친 빠른 젓기와 함께 첨가하여 물 에멀션 크림에 오일을 형성하기 위해 15분간 연속하여 혼합한다.
11	에멀션 냉각 시작.
12	시트르산나트륨을 물2에 분해하고 주 에멀션 혼합물에 45 내지 50°C의 빠른 젓기로 첨가하며, 5분간 혼합한다.
13	pH 확인
14	부드럽게 혼합하기 위해 교반기를 늦추며 40 내지 45°C의 TEA(50%)의 pH를 5.4 내지 5.6으로 조정하고 20분간 젓는다.
15	미아버트 C 부분 1에 첨가하고 15분간 젓는다.
16	미아버트 C 부분 2를 물3에 용해하고 에멀전에 첨가하고 15분간 젓는다.
17	에멀션의 최종 pH 및 점성을 확인하고 기록한다(상술 pH=5.4~5.6 및 점성=20,000~80,000 cps)

임상시험

공식화(18A 및 19B)

2살 반 남자 아이(환자 번호 1/98)는 인체 표면의 18% 이상을 차지하는 아토피성 습진을 가졌다 습진은 2주 동안 존재하였고 치료하지 않은 채 방치하였다. 세균 감염의 시각적 징후가 있었다. 습진 크림(18A)이 환자의 영향 부위에 정기적으로 적용되었다. 3일 후에는 발적 및 자극이 가라앉았다. 2달 후에는 가려움증이 사라졌으며 습진의 모든 증상은 2달 반 내에 사라져서 피부를 정상 건강 상태로 복구시켰다. 환자는 적어도 3년(이는 환자가 시험에 가능한 상태인 최종 기간) 동안 소강 상태로 남아있다.

22명의 환자들이 크림(18A) 및 크림(18B)으로 치료되었다. 두 크림 모두는 환자의 습진을 극복하였으며 크림(18B)이 습진을 극복하는 데 평균 3 내지 4주가 걸린 반면에 크림(18A)은 이보다 빠르게 평균 2주가 걸렸다. 크림(18A)으로 치료된 환자는 크림(18B)으로 치료된 환자에 비해 낮은 재발 확률을 나타내었다.

건선의 치료에 있어 크림 공식화(15A 및 15B)의 영향에 대한 예비실험(pilot study)의 임상결과

임상시험은 선택된 크림(15A - 94%의 15% = 14.1%) 활성 리노익 산(linoicic acid) 및 연화제 기반에서 효소기반 항균 시스템에 대한 효소기반 항균 시스템을 사용하여 수행되며, 이는 건선을 제어하는 최적화된 공식화의 전반적을 효율 및 이들의 능력을 확립하기 위함이다.

정보는 설문지에 기록되었으며, 사진 형식도 가능하다. 환자의 제1 진찰 중에 2개의 국소 크림 치료 중 하나(15A 또는 15B)는 환부의 제거 이후에 2주 까지 하루에 두 번씩 크림을 적용하라는 지시가 처방된다. 15A는 리노익 산(14.1%) 및 연화제 기반의 효소기반 항균 시스템이다. 15B는 오직 연화제 기반의 효소기반 항균 시스템이다. 임상상태의 진행은 환자들이 병원으로 복귀했을 때에 설문지, 노트, 사진 형태로 기록된다.

2명의 남자와 4명의 여자 참가자들은 건선으로 진단되고 피부과학 클리닉에 참여한 생체 조직 절편 검사법에 의해 확인된 환자들로 모집된다. 넓은 범위의 참가자(N)들이 모집된다. 연령 및 참가자들의 건서 조건 진행 기간이 햇수로 기록되며 건선을 갖는 인체 면적의 백분율이 기록된다. 데이터는 (A) 1%이하, (B) 1 내지 5%, (C) 10%, (D) 10 내지 18% 및 (E) 18% 이상으로 코드화된다. 건선의 유형은 판상 건성(plaque), 박탈성 건성(erythrodermic), 적상 건선(guttate), 역건선 건성(inverse), 농포성 건선(pustular), 두피 건선(scalp), 손(발)톱 건선(nail), 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 제1 방문 및 /또는 이어지는 생체 조직 절편 섬사법에서 기술될 다른 유형이다. "인체 맵(body map)"은 침범된 영역 및 '환부 구역'을 둘러싸으로써 표시되며, (0) 정상, (1) 약간, (2) 중간, (3) 중간 내지 심함 및(4) 심함으로 코드화되고 기술된다. 환부는 환자의 동의하에 사진 형태로도 기록된다. 시각 검사에 의한 곰팡이 감염의 존재는 '맞음', '아님' 또는 '모름'으로 기록되며 '환부 구역' 코딩은 '탈락/갈라짐(exfoliation/scaline)', '통증, 붉음 및 자극', '가려움', 및 '고름물집(pustule)' 특징을 점수화하여 사용되며, 상세한 데모 영상 데이터가 각 참가자를 위해 수집된다. 치료에 대한 반응의 측정은 인체의 모든 부위에 있는 환부를 제거하는 데, 즉 완치에 걸리는 날로서 기록된다. 개선, 완치 및 재발 데이터는 아래의 테이블에 제시된다.

15A 및 15B로 치료된 환자들을 위한 개선 및 완치

15A로 치료되는 참가자						
참가자 수	개선이 나타나는 날	완치 날들	완치 이후의 재발 날들	방문의 수	합계 방문의 수	마지막 기록된 방문 날들
1	21, 35, 63, 91, 119	147	51	2	9	198
3	4 및 72	72	-	-	3	72
4	7, 14, 및 44	44	-	-	4	44
5	14	30	-	-	3	30
6	24	56	-	-	3	47
15B로 치료되는 참가자						
2	24 및 40	40	-	-	3	40