



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년09월20일
 (11) 등록번호 10-1183075
 (24) 등록일자 2012년09월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 35/56 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2006-7006823
 (22) 출원일자(국제) 2003년09월09일
 심사청구일자 2008년09월08일
 (85) 번역문제출일자 2006년04월07일
 (65) 공개번호 10-2006-0097013
 (43) 공개일자 2006년09월13일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2003/028188
 (87) 국제공개번호 WO 2005/034839
 국제공개일자 2005년04월21일

(73) 특허권자
빌라니 마리아
 미국 캘리포니아주 92660 뉴포트 비치 에스더블유
 아카시아 20311
 (72) 발명자
마리아 빌라니
 미국 캘리포니아주 92660 뉴포트 비치 에스더블유
 아카시아 20311
 (74) 대리인
김성기, 김진희

(56) 선행기술조사문헌
 US6821264 B1
 US20040109872 A1

전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 김정태

(54) 발명의 명칭 **피부 질환의 치료 및 예방을 위한 해면동물 유래의 치료조성물**

(57) 요약

피부 질환 및 질병을 치료하는 치료 조성물 및 이를 이용한 치료 조성물이 개시된다. 치료 가능한 피부 질환 및 질병은 이에 제한하지는 않지만, 심상성 여드름, 주사비, 지루성 피부염, 습진(아토피성 피부염), 건선, 광노화 및 광선 각화증을 포함한다. 개시된 치료 조성물은 해면동물 중, 특히 해면, 보다 구체적으로는 담수 해면으로부터 유래된다. 한 구체예는 스폰질라 종으로부터 유래되며 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 제제화된다.

특허청구의 범위

청구항 1

스폰질라 라쿠스트리스(*Spongilla lacustris*) 분말을 포함하는 피부 질환 치료용 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 피부 질환은 심상성 여드름, 주사비, 지루성 피부염, 아토피성 피부염, 건선, 광노화 및 광선 각화증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 스폰질라 라쿠스트리스는 러시아 연방의 아스트라한 지역에서 수확되는 것인 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

0.1% 내지 100%의 스폰질라 라쿠스트리스 분말을 포함하는 여드름 치료용 치료 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 물, 글리세린, 젤, 오일, 왁스, 연화제, 세정제, 방향제, 방부제, 마취제, 해조 분말, 산호 분말, 과산화수소, 효소 젤, 호호바 오일 및 붕산으로 이루어진 군으로부터 선택된 약학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함하는 여드름 치료용 치료 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 물은 주사용수, 관주용수, 증류수, 탈이온수, 카모마일 수액 및 칼렌둘라 수액으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 치료 조성물.

청구항 13

0.8 내지 1.5 부의 실질적으로 순수한 스폰질라 분말, 및 0.1 내지 0.5 부의 녹색 해조 분말, 0.1 내지 0.5 부의 백색 해조 분말, 0.1 내지 0.5 부의 산호 분말, 0.1 내지 0.5 부의 질경이 분말, 0.5 부 내지 5 부의 0.1% 내지 10 % 과산화수소, 0.5 부 내지 5 부의 0.1% 내지 10% 붕산, 0.5 부 내지 5 부의 효소 젤, 0.5 부 내지 10 부의 호호바 오일, 및 0.5 부 내지 5 부의 물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 부형제를 포함하는 피부 질환 치료용 치료 조성물로서, 상기 실질적으로 순수한 스폰질라 분말은 환경 파편으로부터

분리되어, 세척, 건조, 파쇄, 체질 및 크기 선별되어진 스폰질라 라쿠스트리스 분말인 것인 치료 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 1.5 부의 실질적으로 순수한 스폰질라 분말, 0.2 부의 녹색 해조 분말, 1.0 ml의 3% 과산화수소, 및 4.0 ml의 5 % 붕산을 포함하는 치료 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, 0.8 부의 실질적으로 순수한 스폰질라 분말, 0.2 부의 질경이 분말, 및 2.5 부의 효소 젤을 포함하는 피부 재생 조성물을 함유하는 치료 조성물.

청구항 16

제13항에 있어서, 1.0 부의 실질적으로 순수한 스폰질라 분말, 0.3 부의 백색 해조 분말, 0.2 부의 산호 분말, 및 5.0 ml의 3% 과산화수소를 포함하는 치료 조성물.

청구항 17

제13항에 있어서, 1.2 부의 실질적으로 순수한 스폰질라 분말, 0.2 부의 백색 해조 분말, 0.1 부의 녹색 해조 분말, 5.0 ml의 3% 과산화수소를 포함하는 치료 조성물.

청구항 18

제13항에 있어서, 1.2 부의 실질적으로 순수한 스폰질라 분말, 0.2 부의 백색 해조 분말, 0.1 부의 산호 분말, 4.0 ml의 3% 과산화수소, 및 2 부의 2% 붕산을 포함하는 치료 조성물.

청구항 19

제13항에 있어서, 1.2 부의 실질적으로 순수한 스폰질라 분말, 0.2 부의 백색 해조 분말, 5.0 ml의 카모마일 수액 또는 칼렌둘라 수액을 포함하는 치료 조성물.

청구항 20

제13항에 있어서, 1 부의 실질적으로 순수한 스폰질라 분말 및 2 부의 3% 과산화수소를 포함하는 치료 조성물.

청구항 21

제13항에 있어서, 5 부의 실질적으로 순수한 스폰질라 분말, 5 부의 3% 과산화수소, 및 5 부의 2 % 붕산을 포함하는 치료 조성물.

청구항 22

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 피부 질환 치료용으로 적절한 치료 조성물에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명의 치료 조성물은 진핵생물 문(phylum)인 해면동물로부터 유래된다. 본 발명의 치료 조성물은 다양한 피부 장애 및 질환의 치료를 위해 국소적으로 도포될 수 있다.

배경기술

[0002] 피부 질환은 세계적으로 현저한 의학적이고 사회적인 문제로 남아 있다. 가장 흔한, 따라서 가장 현저한 피부 질환은, 심상성 여드름, 주사비, 지루성 피부염, 습진(아토피성 피부염), 건선, 광노화 및 광선 각화증을 포함한다. 이러한 피부 질환은 의학적 치료에 있어서 수십억 달러를 지불해야함과 말할 수 없는 감정적 고통의 원인이 된다. 피부 질환의 감정적 충격은 환자들이 비양심적인 전문의 및 불확실한 효능의 치료 요법의 만만한 피해자가 되기 때문에 특히 그러하다. 지난 백년간에 걸쳐 의약품 및 피부학적 치료 방법의 진보는 피부 질환의 중

증도와 빈도를 크게 감소시켰다. 그러나, 많은 환자들은 그들의 전문의가 처방하는 종종 복잡하고 지루한 치료 절차를 따르지 않는다. 또한, 항생제의 장기간 사용은 다양한 피부 질환의 원인인 박테리아에 대한 미생물 내성을 결과로서 증가시킨다. 추가적으로, 기타 화학요법은 극도로 독성일 수 있으며 환자의 건강과 피부에 장기간 해로운 효과를 가질 수 있다. 따라서, 안전하고, 효과적이며 사용이 용이한 피부 장애 치료를 위한 대안적인 치료가 절박하게 요구되고 있다.

[0003] 심상성 여드름은 85%의 십대들에게 영향을 주는 모든 피부 장애 중에서 가장 흔한 것이다. 80%에 가까운 인구는 살아가는 동안 어느 시점에 여드름을 겪게 된다. 또한, 심각한 의학적 질환인 것 이외에, 여드름은 환자에게 무거운 감정적이고 생리학적인 부담을 준다. 근대 피부학의 선구자 중의 한 사람인 마리온 쉘츠버거(Marion Sulzberger, MD)는, 1948년 "심상성 여드름보다 더한 정신적 충격, 또한 부모 자식 간의 마찰, 더한 일반적인 불안감과 열등감 및 일반적인 총체적인 정신적 고통을 야기하는 단일 질환은 없다." 라고 기술하고 있다. 그 충격은 대단하여, 우울을 초래하고 자살을 생각하기도 한다. ASG에 의한 1,985 명의 여론 조사는 여드름을 가진 4명 중 3명이 우울함을 느끼고 거의 절반은 근심하고 있다고 밝히고 있다. 영국의 윌리엄 컨리프(William Cunliffe, MD)의 연구는, 여드름 환자는 나이 및 성별이 대등한 대조군보다 더 높은 실업률을 가진다는 것을 보여준다. 상기 조사는 1/3 이상은 여드름이 없다면 보다 좋은 직업을 가질 수 있을 것이라 생각하고 있다고 밝히고 있다.

[0004] 여드름은 모피지선 모낭(pilosebaceous follicles)과 관련된 만성 질환이다. 피지선은 안면 및 두피 상에 가장 많이 발견되지만, 손바닥 및 발바닥을 제외한 피부의 모든 부분 상에 존재한다. 피지선에 기인한 피부 장애는 실제로 모피지선 단위 전체의 장애이다. 여드름에 가장 흔하게 관련되는 부위는 안면, 가슴 상부, 및 등이다. 기타 덜 흔한 부위는 상완, 엉덩이 및 상박을 포함한다.

[0005] 심상성 여드름은 다인성 발병 기전을 통해 모피지선 단위 내에서 발달된다. 여드름에서 중요한 병원성 인자는 안드로젠 자극에 부차적인 초과 피지 생성, 각질형성세포(표피의 기본 세포)의 초과 생성에서 기인한 피지선 모낭의 출구 폐쇄, *프로피오니박테리움 애크니(Propionibacterium acne)*의 증식 및 주화성에 이은 염증 및 다양한 전염증성 매개체의 방출을 포함한다.

[0006] 사춘기 동안 부신 안드로젠의 증가로 피지선의 확대가 시발된다. 이러한 확대된 피지선은 피지선 모낭의 도관을 통해 흐르는 피지량을 증가시킨다. 이 도관은 각화성 상피를 따라 늘어선다. 여드름 환자에 있어, 모낭에 늘어선 모낭성 각질세포의 생성이 증가되고 이러한 각질세포를 모낭 내에 보유하게 된다. 비정상적인 박리된 각질세포 및 초과 피지가 모낭 내에 만들어져 미시적인, 팽창된 덩어리를 형성한다. 이러한 폐쇄된, 피지가 풍부한 환경은 주화성 인자를 발생시키고 여드름의 염증성 단계에 관여하는 전염증성 분자를 보충하는 혐기성 박테리아인, *프로피오니박테리움 애크니*의 증식에 이상적이다. 피지선 모낭의 폐쇄, 여드름의 1차적인 병리학적인 현상은 모든 여드름 병변의 전구체인 소면포(micro-comedo)를 생성시킨다. 이것은 과증식성 각질세포 및 피지의 조합으로부터 야기되며 모낭성 폐쇄(plugging)를 초래하는 미시적인, 팽창된 덩어리이다.

[0007] 모낭이 일단 폐쇄되면, 이의 낮은 부분은 충혈되며 피지선 고름 및 각질형성세포(keratinocyte)로 확장된다. 모공 개구가 폐쇄된 채로 존재하는 경우, 병변은 폐쇄된 면포, 즉 "화이트헤드(whitehead)"로 불린다. 이것은 소면포로부터 발달하는 비염증성 병변이며 직경 0.1 내지 3.0 mm 범위의 백색 점으로서 나타나며 아주 조금씩 성장한다.

[0008] 모낭이 모공을 신장시킬 정도로 충분히 확대되고 갇힌 물질들이 공기 중에 노출되는 경우에 산화가 일어난다. 이는 열린 소면포 즉 "블랙헤드(blackhead)"의 특징적인 어두운 외관을 야기한다. 열린 소면포는 편평한 또는 아주 조금 부푼, 갈색 내지 흑색의, 직경 약 3-5 mm 로 보이는 비염증성 병변이다.

[0009] 다수의 개방 및 폐쇄된 소면포와 관련된 초기의 여드름은, 비염증성 과정이다. 모낭의 팽창이 지속됨에 따라, 모낭 상피는 파열되고 피지, 털, 및 각질형성세포와 같은 자극물이 주위 피부로 방출된다. 이 방출은 염증성 반응을 야기하며 염증성 병변 뾰루지, 농포, 및 작은 흑의 형성을 개시한다. *프로피오니박테리움 애크니*가 모낭에 살고 있는 살아있는 박테리아이지만, 이것은 모낭의 구조가 파열되는 경우 사멸한다. 독소가 진피에 방출되면, 염증을 일으킨다. 따라서, 합병증을 수반하지 않는 염증성 여드름은 무균 과정이며 피부 감염은 아니다. 염증이 심해짐에 따라, 더 큰 뾰루지 및 농포가 생성된다. 뾰루지는 핑크 내지 적색의, 부푼, 가시적인 유체의 축적은 없지만 손으로 만져지는 병변으로 직경 1 내지 4 mm 의 범위일 수 있다.

[0010] 농포는 피부 표면 상에 화농성 물질의 증가된 축적이며 뾰루지와 크기가 유사하다. 농포는 종종 표층과 심부로서 특징된다. 표층 농포에서는 피부 표면 근방에 상피의 국소화된 파열이 존재하고, 심부 농포에서는 전체 상피

의 광범위한 파괴가 존재한다. 여드름 결절은 고체의, 직경 6-10 mm를 초과하는 부푼 염증성 병변으로 진피 깊숙히 위치한다. 결절은 1주 동안 지속될 수 있다. 여드름 포낭은 굵은 큰 결절(직경 수 cm 만큼 클 수 있다)이며 기복이 있다. 주위 진피에 대한 손상의 결과로서 흉터가 형성된다. 흉터는 작고 깊은 구멍뚫린 홈("얼음 송곳"), 위축성 반점, 비대성 뿔루지, 또는 광범위한 경사진 움푹한 곳으로서 나타날 수 있다. 여드름에 의해 영향받은 어둡게 착색된 피부는 현저한 후염증성 과색소침착을 발달시키는 경향이 있다. 이러한 경향은 새로운 여드름 병변이 여드름 과색소침착된 반점(AHM)으로 지칭되어야 한다는 것을 시사한다. AHM은 4달 이상 동안 지속될 수 있으며, 종종 착색된 피부를 가지는 여드름 환자의 주요 불평이다.

[0011] 여드름에 대한 단일화된 표준 등급 시스템은 없지만, 이 질환을 분류하는 유용한 여러 방법이 있다. 가장 간단하게는, 여드름은 경증, 중등증, 또는 중증으로서 기술된다. 여드름은 만성적인, 수년간 지속될 수 있는 감정적으로 스트레스를 받는 질환이기 때문에, 장기간의 치료가 종종 요구된다. 현재 임상의학자들은 수많은 치료 방법을 가지고 있다. 그러나, 각각은 현저하게 불리한 특성 및 다양한 효용도를 가진다.

[0012] 가장 흔하게 사용되는 비처방 국소용 제품은 벤조일 퍼옥시드이다. 벤조일 퍼옥시드(BP)는 *프로피오니박테리움 애크니*를 사멸시키는데 효율적인 항미생물제이다. 보통 작용하는데 약 2주가 소요되며 여드름을 제거하기 위해 지속적으로 사용해야 한다. 이는 BP가 소면포 형성, 피지 생성 또는 피부 모낭 세포가 발산하는 방법에 영향을 주지 않기 때문이며, 환자가 이의 사용을 중지하는 경우, 여드름은 다시 생긴다. 벤조일 퍼옥시드는 다양한 농도(대부분 2.5%, 5%, 및 10%)의, 젤, 크림, 로션, 화장수, 및 비누를 포함하는 200 개가 넘는 제제로 다양한 상표명 하에 시판된다. 지속적으로 사용하는 경우, 이는 종종 여드름의 보다 경증인 사례에 있어서 질환을 개선한다. 농도는 피부 타입과 내성에 따라서 선택되어야 한다. 부작용은 주로 화상, 물집, 딱지, 가려움, 심각한 홍반, 피부 발진, 건조증, 및 피부의 화학적 불균형을 포함하는 피부 자극으로 이루어진다. 벤조일 퍼옥시드는 추가로 여드름의 예방 및 치료에 중요한 수퍼옥시드 디스무타아제, 카탈라아제 및 기타 피부 항산화제의 피부 농도를 감소시킨다. 또한, 피부에서 자연발생적인 항산화제를 제거함으로써 벤조일 퍼옥시드는 피부의 미성숙 노화를 촉진한다.

[0013] 다른 비처방전 국소용 치료제는 살리실산이다. 살리실산은 세포의 비정상적인 발산을 교정하는 것을 도와주며 경증 여드름의 치료에 유용하다. 살리실산은 모공의 장애물을 없애는 것을 도와 병변을 제거하거나 예방한다. 그러나, 살리실산은 피지 생성을 억제하지 않아, 항미생물 특성을 보유하고 있다. 환자는 여드름의 재발을 예방하기 위해 통상의 기초하에 살리실산을 사용해야 한다. 살리실산은 로션, 크림, 화장수, 젤, 및 패드를 포함하는 많은 여드름 제품에 이용된다.

[0014] 많은 경우에서, 처방전 없는 (OTC) 제제는 효과적이지 않고 처방약과 조합하여 사용해야 한다. 항생제는 항여드름 약물의 가장 흔히 처방되는 부류이다. 항생제는 *프로피오니박테리움 애크니*의 성장을 억제하고 국소적으로 도포되거나 또는 전신으로 취해질 수 있다. 가장 광범위하게 처방되는 국소용 항생제는 에리스로마이신 및 클린다마이신이다. 국소적 항생제는 피부에 침투하여 보다 깊이 자리잡은 *프로피오니박테리움 애크니*를 일소하는데 이들의 능력은 제한이 있으며, 단독으로 면포 형성을 억제하지 않아 배합 치료로 사용되어야 한다.

[0015] 전신성(Systemic) 항생제는 신체를 통해 순환하여 피지선으로 들어간다. 전신성 항생제는 심각한 여드름을 치료하는데 사용되지만 일반적으로 국소적으로 적용되는 약물보다 부작용이 더 많다. 이들은 또한 여드름의 기타 원인 인자를 해결하지 않으며 여드름을 없애는데 여러주 또는 여러달 걸릴 수 있다. 경구 항생제는 보통 살리실산과 같은 모낭의 "장애물을 없애는" 기타 약물과 조합하여 사용된다. 그러나, 전신성 항생제 요법은 임신기간에는 사용할 수 없으며 일부는 경구 피임약의 유효성을 감소시켜 치료 중 임신의 위험을 가져올 수 있다.

[0016] 여드름의 치료의 있어서 선두의 경구 항생제는 테트라사이클린이다. 테트라사이클린은 칼슘 및 철과 같은 2가 양이온을 포함하는 식품과는 섭취될 수 없으며, 이의 광합성 특성으로 인해 환자로 하여금 심하게 햇볕에 타거나 소양증 발진에 걸리기 쉽게 한다. 모든 테트라사이클린은 임신 중에는 금기이며 영구치가 형성되지 않은 아이들(변색의 위험)도 금기이다. 추가적으로 소위 항생제인 테트라사이클린은 종종 식도 자극을 야기한다. 미노사이클린(흔하게 처방되는 합성 테트라사이클린)은 현기증, 피부 및 치아의 청-회색 착색 및 낭창 양상의 증후군을 포함할 수 있다.

[0017] 에리스로마이신은 여드름 치료를 위한 바람직한 2차적인 경구 항생제로 오래도록 간주되어 왔다. 이것은 우수한 부작용 프로파일(일반적으로 가장 흔한 문제인 위장장애)을 가지며 임신한 여성에게조차 사용 승인될 수 있다. 그러나, 항미생물 내성은 여드름을 치료하는데 흔히 사용되는 모든 항생제와 관련된 주요한 문제이고 이는 에리스로마이신에 있어서 가장 두드러진다. 항생제 내성 *프로피오니박테리움 애크니*의 출현은 여드름의 치료에 있어서 국소용 및 경구 항생제 모두에 관련된 증가하는 관심 주제였다. 지난 25년에 걸쳐, 실험실 연구는 항생제,

특히 에리스로마이신에 대한 *프로피오니박테리움 애크니* 내성의 빠르게 증가하는 패턴을 증명하였다(공개된 간행물은 항생제 내성 *프로피오니박테리움 애크니*의 총 발병률이 1978년 20%로부터 1996년 62%로 증가하였다고 보고한다). 박테리아 내성은 현재의 여드름 치료의 효율성을 감소시키고 외과의사에 의해 진단되고 치료된 가장 흔한 피부 질환을 치료하는데 이용가능한 옵션을 제한할 정도로 위협적이다. 여드름 치료에 있어서 항생제 내성은 *프로피오니박테리움 애크니*의 항생제 내성 균주가 영국, 독일, 프랑스, 일본 및 미국에서 보고되는 것과 같이 세계적인 문제이다.

- [0018] 비타민 A 유도체 또는 "레티노이드" 는 중등증 내지 중증 여드름을 위한 국소용 치료제로서 증가되는 빈도로 사용되고 있다. 국소용 레티노이드는 비타민 A 산(트레티노인), 이의 유사체, 및 레티노이드 수용체에 결합하여 이를 활성화하는 보다 신규한 제제를 포함한다. 국소용 레티노이드 제제는 모공의 장애물을 제거하고 피부 성장 및 발산을 도와준다. 그러나, 국소용 레티노이드는 중증 피부 자극을 야기할 수 있어서 치료의 초기에 적정을 필요로하여 환자로 하여금 조절을 허용한다. 또한, 국소용 레티노이드 및 레티노이드 유사체는 기형의 위험을 안고 있다. 예를 들어, 타자로텐은 임신 카테고리 X 약물이어서 임신한 여성에게 사용되어서는 안된다.
- [0019] 최근 FDA는 경구 레티노이드 이소트레티노인(아큐탄)을 승인하였다. 아큐탄은 중증 상처 및 포낭 여드름을 가진 환자에게 추천된다. 아큐탄은 항염증성이며 피지선의 크기를 감소시켜서, 생성된 피지의 양을 감소시키고 장기간의 여드름 완화를 야기하고 흉터를 감소시킨다. 아큐탄은 상처의 외관, 현저한 생리학적 고통과 관련된 여드름 또는 통상적인 치료 동안 또는 직후 빠르게 재발하는 여드름 등의 여드름 중증도의 50% 미만의 개선이 국소 및 경구 치료의 조합 치료로 6개월 후 관찰되는 경우 치료제로서 지시된다. 그러나, 아큐탄은 간독성, 트리글리세리드의 농도 증가, 채장염, 및 골질량 손실을 갖는 고칼슘혈증을 포함하는 많은 불리한 반응을 가진다. 또한, 아큐탄은 기형 발생성이다. 결과적으로, FDA는 아큐탄 치료를 받는 여성은 2종류의 산아 제한을 사용해야함을 지시하였다. 또한, 최근 아큐탄은 우울증과 자살로 연결된다. 부모들은 이러한 가능성의 이해하고 있음을 확인하는 동의서에 서명해야하며 아큐탄으로 치료를 받고 있는 십대들의 감정적 상태를 주의깊게 관찰해야함을 주의 받았다.
- [0020] 코르티코스테로이드라 불리는 항염증성 약품은 피부과 전문의에 의해 기존의 병변의 치료를 돕기 위해 중증 염증성 여드름 병변에 직접 주입될 수 있다. 그러나, 이들은 새로운 여드름의 발생을 예방하지는 못하며 주입 위치에서 영구적으로 딱딱한 채로 남는다.
- [0021] 심상성 여드름은 지속적으로 치료되어야 하는 만성 피부과 장애이다. 통상적인 국소용 치료가 화학적 치료제의 자극성, 민감성, 및 독성으로 인해 초기에 여드름을 보다 안좋은 상태로 하는 것은 흔치 않다. 이의 초기 반응은 보통 2 내지 4주 지속된다. 피부 재생하는데 약 28일 걸리기 때문에, 약품의 효과는 즉시 나타나지 않는다. 개선이 나타난다면, 치료 4 내지 8주 후에 인지가가능해진다. 경구 피임제와 같은 전신성 제제의 여드름에 대한 최대의 이익은 3-4 개월 후 보다 이르지 않게 발생한다.
- [0022] 많은 OTC 제제는 피부 효소에 대해 독성이 있어, 이는 피부 전체에 대해 자동적으로 독성이 된다. 피부에서 발견되는 세포내 및 세포외 효소는 건강한 피부 상태, 적합한 pH 및 병원균에 대한 피부 보호 능력을 위해 필수적이다. 효소 성능에 1차적으로 작용하는 미량 원소의 불활성화를 통해서 조작, 효소 손상의 결과는 한번 또는 수번의 도포 후가 아닌 이후 반복되는 치료 후에만, 예를 들어 수년동안 하루에 수회 도포될 수 있는 여드름 발생이 쉬운 피부에 대한 벤조일 퍼옥시드 제제를 사용한 경우에서만 증거가 될 수 없다.
- [0023] 심상성 여드름을 가진 환자 중 치료 실패의 가장 큰 이유 중 하나는 항여드름 처방에 따르지 않는 것이다. 환자로 하여금, 특히 유지 단계 동안, 치료를 지속하게 하는 것은 도전으로 남아 있다. 심상성 여드름을 가진 젊은 성인과 관련된 최근의 무작위적인, 대조 연구는 벤조일 퍼옥시드의 고수를 위한 다양한 비약리학적 중재의 효용성을 평가하였다. 환자의 자기 보고와 자기 모니터링 카드의 회수를 통해 고수 정도를 측정하였다. 3개월 후 총 고수율은 48%였다. 본 연구는 52%의 환자들이 순응도가 없음을 밝혀냈다. 이들은 처방의 복잡함으로 인해 이들의 피부과 전문의의 지시를 정확히 따르지 않았다.
- [0024] 연구자들 및 임상학자 모두 여드름 환자를 위한 의학 처방이 더 간단할수록, 더 양호한 고수를 가져온다는 데에는 의견이 일치한다. 이러한 부류의 환자들의 처방 준수를 개선하기 위해, 효율적이고, 부작용이 없고, 간단한 처방이 요구된다.
- [0025] 여드름은 가장 흔한 피부 질환이고 크나큰 경제적이고 사회적인 중요성을 가진 것이지만, 이는 개선된 치료 요법 및 조성물로부터 유익할 수 있는 피부 장애만은 아니다. 예를 들어 주사비, 지루성 피부염, 습진(아토피성 피부염), 건선, 광노화, 광선 각화증, 및 다수의 기타 박테리아성, 바이러스성, 및 진균성 질환뿐만 아니라 피

부 색소 장애도 간단한 요법으로 개선된 치료를 요구하는 중요한 건강 및 성형의 문제이다.

- [0026] 약물의 성배(Holy Grail)는 노화 과정을 늦추거나 역전하는 것이다. 노화는 대개 유전적으로 결정되는 복잡한 과정이다. 그러나, 반응성 산소종에 의해 야기된 자유 라디칼 손상은 노화과정에 현저하게 기여한다. 자유 라디칼 관련 노화의 하나의 징후는 소위 "노인성 반점"이다. 노인성 반점은 실제로 크게 손상된 부위의 피부 내에 축적되는 갈색의 폐기물인 리포푸신으로 불리는 특정 색소의 축적이다.
- [0027] 자유 라디칼-관련된 산화적 손상에 대한 보호는 세포질 내에서 수용성 환원제, 세포막에 존재하는 지용성 항산화제, 및 항산화 효소, 수퍼옥시드 디스무타아제, 카탈라아제, 아스코르베이트 퍼옥시다아제, 글루타티온 퍼옥시다아제 및 글루타티온 리덕타아제의 활성화를 포함한다. 자유 라디칼의 생물 기원 생성은 대부분의 세포 물질 대사의 통상적인 과정 동안 일어난다. 에너지 물질대사의 부산물은 분자 산소의 활성화를 통해 수퍼옥시드를 생성하기 위한 이동 사슬 내의 전자들의 비커플링이며, 이는 과산화수소 및 초반응성 히드록실 라디칼의 생성을 초래한다. 이러한 반응성 산소 종(ROS)은 DNA, 단백질 및 막 지질을 많이 손상시켜 세포 장애를 야기한다. 노화의 통상적인 조건에서, 항산화제 기능은 노화 과정을 추가로 촉진시키지 않으며, 이는 노화 관련 퇴행성 질환의 진행을 악화시킨다. 따라서, 물질 대사 전자 이동에서의 반응성 산화제의 형성을 예방 또는 감소시키는 것은 세포 산화성 스트레스 및 노화의 속도를 감소시키는데 있어서 명확한 전략을 제공한다.
- [0028] 자유 라디칼 손상은 습진에서 원인 또는 악화 인자로서 관련되어 있다. 최근의 대학 후원 연구는 적혈구에서 지질 과산화의 수준, 항산화 시스템의 일부 매개변수 및 혼합된 기원(외인성/내인성)의 습진 환자에 있어서 리소좀 효소의 활성화를 연구하였다. 본 연구의 결과는 적혈구 지질 과산화의 강화 및 항산화제 보호의 위축을 보여준다. 이러한 지질 과산화/항산화제 시스템의 불균형은 생체막 구조, 특히 리소좀 막의 변형을 유도한다. 이는 리소좀의 세포내 활성의 증가로 이어지며, 혈액 순환에서 리소좀 투과를 가져오고 피부 염증성 징후를 촉진시킨다. 따라서, 습진의 복합 치료는 항산화제 치료 및 리소좀 막의 약리학적 안정화를 포함하여야 한다.
- [0029] 이탈리아의 파비아 대학의 암 연구 센터, 및 피부병 및 피부 노화과는 1개월 내지 90살의 나이 범위의 63명의 인간 대상의 표피에서의 주요 물질대사 경로의 대표적인 14개의 효소 활성을 연구하였다. 연령층이 다양함에도 불구하고 연구된 임의의 효소 중 활성의 차이는 관찰되지 않았다. 인간 표피에서 효소 활성에 대한 연령의 영향이 미미하기에 건선, 만성적인 햇빛 손상된 피부 및 종양과 같은 병리학적 상태에서 보고된 변이의 중요성은 더욱 크다.
- [0030] 또한, 만성적으로 햇빛에 노출된 피부에서의 효소 활성의 위축은 종양 형성에 아주 큰 기여를 한다. 이는 보통 햇빛에 노출되는 부위(예를 들어, 안면, 손등)가 노출되지 않는 부위(예를 들어, 복부)보다 100 배 높다는 사실에 의해 명백히 뒷받침된다. 이는 만성적인 햇빛 손상을 전암 상태로서 간주하게 한다. 장기간에 걸친 자외선에 노출은 환경적 노출에 기인한 외인성 노화, 또는 피부 변형의 주된 원인이다. 사람의 자외선 노출은 거의 절반이 18세까지 발생하는 것으로 추정된다. 광노화는 다양한 조직학적, 생리학적, 생화학적 및 임상적 변화를 야기한다.
- [0031] 피부 노화의 징후 중 하나는 다양한 보기 흉한 피부 상태를 초래하는 죽은 세포들을 방출하는 능력의 감소이다. 광노화 피부의 국소용 치료의 주된 것은 화학적 박피로 계속된다. 화학적 박피는 국소적으로 도포되는 상처 치료제는 조직된 회복 과정을 이용하여 부드럽고, 원기 회복된 피부를 가져온다. 색소성 피부이상변색증과 같은 영구적 후유증, 감염, 또는 흉터를 포함하는 화학적 박피의 합병증은 제어된 화학 시술이 유도되어도 발생할 수 있다.
- [0032] 따라서, 안전하고, 효율적이며, 다방면에 걸친 작용기작을 보유하고 환자의 순응도에 도움이 되는 국소용 치료 조성물이 요구된다.

발명의 상세한 설명

- [0033] 발명의 개요
- [0034] 본 발명은 해면동물 문의 무척추동물 종으로부터 유래된 신규한 피부 관리 치료제에 관한 것이다. 해면동물은 흔히 해면으로 지칭된다. 동물의 역사에서 초기의 분기 현상은 해면을 다른 후생동물로부터 분리시켰다. 후선캄브리아 시대의 화석 해면은 가장 오래된 공지된 동물 중 하나이며 900 개 이상의 화석 종류가 있다. 대략 5,000 개의 살아있는 해면 종이 해면동물 문으로 분류되었으며, 이는 3 개의 명확한 군인, 육방해면강(glass sponges), 보통해면강, 및 석회해면강(calcareous sponges)으로 이루어진다.
- [0035] 본 발명의 피부 관리 치료 조성물은 심상성 여드름, 주사비, 지루성 피부염, 습진(아토피성 피부염), 건선, 광

노화 및 광선 각화증을 포함(이에 제한되지는 않음)하는 다양한 피부 질환의 치료 및 예방에 있어서 유용하다. 또한, 본 발명의 피부 관리 치료 조성물은 피부 박피(skin resurfacing) 조성물, 지성 피부의 치료제, 및 깊은 박피(deep peeling) 치료제로서 유용하다. 예시적인 구체예에서, 본 발명의 조성물은 국소적으로 도포된다. 국소적 도포는 치료될 질환 및 질환 진행의 정도에 따라 월간, 주간, 일간 또는 하루에 여러번 도포될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 다른 국소용 또는 전신성 치료와 조합하여 도포될 수 있다.

[0036] 본 발명의 한 구체예에서, 피부 관리 치료 조성물은 해면동물 아문(Subphylum) 셀룰라리아(Cellularia), 보통해면강(Class Demospongiae), 일축해면아강(Subclass Ceractinomorpha), 단골해면목(Order Haplosclerida) 부류의 담수해면 종(Spongillidae Genus) 스폰질라로부터 유래된다.

[0037] 본 발명의 한 구체예에서, 해면동물은 염수 호수, 해양 및 내해를 포함(이에 제한되지는 않음)하는 해수원으로부터 수확된다.

본 발명의 또 다른 구체예에서, 해면동물은 강, 호수, 연못 및 개울과 같은 담수로부터 수확된다.

[0038] 담수의 다른 구체예에서, 원료는 유라시아, 구체적으로 러시아 연방에 위치한다.

[0039] 본 발명의 다른 구체예에서, 국소적 피부 관리 치료 조성물은 분말 스폰질라로부터 제조된다.

[0040] 본 발명의 다른 구체예에서, 국소용 피부 관리 치료제는 스폰질라 라쿠스트리스 엘.(*Spongilla lacustris* L.), 스폰질라 프라질리스 레이디(*Spongilla fragilis* Leidy), 및 에피다티아 플루비아틸리스(*Ephydatia fluviatilis*)로부터 선택되는 분말 담수 해면으로부터 제조된다.

[0041] 본 발명의 다른 구체예에서, 분말 스폰질라는 기타 활성 및 비활성 성분과 혼합된다. 성분들은 항생제, 항염증제, 방부제(예컨대, 과산화수소 및 붕산으로 이에 제한되지는 않음), 마취제, 산호 분말, 백색 해조 분말, 녹색 해조 분말, 효소 젤, 호호바 오일을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 스폰질라 분말은 대략 0.1% 내지 100%의 스폰질라 분말량으로 존재한다.

[0042] 본 발명의 다른 구체예에서, 비활성 성분은 주사액, 증류수, 탈이온수, 카모마일 수액 및 칼렌둘라 수액으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0043] 본 발명의 다른 구체예에서, 비활성 성분은 약학적으로 허용가능한 희석제, 방향제, 착색제 및 연화제를 포함한다.

[0044] 본 발명의 다른 구체예에서 치료 조성물은 1 내지 1.5 g의 실질적으로 순수한 스폰질라 분말, 및 0.1 내지 0.5 g의 녹색 해조 분말, 0.1 내지 0.5 g의 백색 해조 분말, 0.1 내지 5 g의 0.2 g의 산호 분말, 0.5 mL 내지 5 mL의 0.1% 내지 10% 과산화수소, 0.5 mL 내지 5 mL의 0.1% 내지 10% 붕산 및 0.5 내지 10 mL의 물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가의 부형제를 포함한다.

[0045] 본 발명의 기타 구체예 및 특성은 상세한 설명 및 하기 실시예에 나타날 것이다.

[0046] 도면의 간단한 설명

[0047] 도 1은 본 발명의 해면동물의 한 종이 수확될 수 있는 구체적인 지리적 위치를 나타낸 것이다.

[0048] 도 2는 본 발명의 교시에 따라 여드름 치료를 받기 전의 환자를 나타낸 것이다.

[0049] 도 3은 본 발명의 교시에 따라 여드름 치료를 받은 후의 환자를 나타낸 것이다.

[0050] 발명의 상세한 설명

[0051] 해양 천연물(Natural Marine Products)은 상대적으로 신규하며 신규한 산업적 화합물질, 생물 및 화학치료에 대한 연구의 활성 부문이다. 해양 천연물 화학(Natural Marine Products Chemistry)은 상기 연구의 중요한 부분이며 해양 유기체에 의해 생성되는 광범위한 신규한 분자들의 단리 및 확인에 있어서 중요하다. 많은 이러한 분자들은 해양 유기체에 있어서 독특하고 숙주 유기체가 사는 독특한 수성 환경(높은 농도의 할로겐 및 질소)으로부터 기인한 구조적 특징을 보유한다. 해양 유기체로부터 단리된 많은 천연물은 해양 유기체 내에 거주하는 공생 미생물로부터 유래될 수 있다.

[0052] 생물학적으로 활성인 대사산물은 환경적 스트레스, 화학적 신호, 및 중간 공격의 제거를 포함하는 목적의 범위를 위해 유기체에 의해 생성된다. 이러한 자연적 방법은 구체적인 적용을 향한 작용성 생분자에 대한 연구에 있어 정보를 제공할 수 있다. 예를 들어, 새로운 선스크린체 제품은 자외선에 대한 산호초의 내성에 대한 기본적인

인 연구를 통해 발견되었다.

- [0053] 해면은 무척추동물로서 공지된 간단한 동물 중의 커다란 군에 속하는 다세포 해양 동물이다. 해면은 수십 억년 전으로부터 유래하며 지구상에 가장 오래된 동물들 중 하나이다. 현재, 대략 5,000 종의 해면이 공지되어 있다. 해면은 침골로 알려진 침상형 구조로 이루어진 경질 골격으로 지지된 젤리형 단백질성 매트릭스에 부유된 연결 조직으로 이루어진다. 침골은 일차적으로 탄산칼슘, 또는 실리카 및 콜라겐으로 이루어진다.
- [0054] 해면은 조직화된 조직 등급을 가지지 않는 해면동물 문에 속한다. 딱딱한 몸체는 많은 채널과 공극을 지녀 담수의 흐름을 내부로 허용한다. 가장 큰 공극은 배수공이며, 가장 작은 것은 입수관(ostia)이다. 음식물 함유된 물이 이의 작은 언덕 같은 체내 중의 입수관을 통해 해면으로 흘러 들어와서 배수공을 통해 배출된다. 물은 편모가 있는 금세포(flagellated choanocytes)의 작용에 의해 해면 내에 흐르게 된다. 금세포는 또한 필터 공급 장치를 구성하여, 부유 음식물 입자를 이들이 일련의 내부 채널을 따라 통과할때 가두게 된다. 해면은 본래 착생이기 때문에, 이들은 음식물을 가두고, 산소를 흡수하고 노폐물을 제거하는데 있어서 이들의 셀라인 채널(cell-lined channel)의 효용성에 크게 의존한다. 해면은 공해에 크게 민감하여 이의 관 및 공극의 섬세한 시스템을 막는 부유된 축적물을 방출하여, 기본적인 체기능을 예방한다. 해면은 상해 또는 포식으로부터 재생할 수 있는 큰 힘을 가지고 있다.
- [0055] 2가지 재생성 과정이 해면에서 일어나는 것으로 알려져 있다: 이 중 하나는 무성이고 다른 하나는 유성이다. 흔한 담수 해면에서, 가을에 접어들면, 해면의 심층은 초과와 소체로 가득차게 되어 "시드(seeds)" 또는 "게뮬레(gemmules)"로 종종 불린다. 전체 해면은 죽고, 이의 케이스에 포함된 시드는 상처받지 않은 채로 겨울로 접어든다. 봄에는, 포낭에 쌓인 해면 입자 덩어리는 물의 변화된 온도에 자극되어, 이의 시드로부터 나와서 해면으로 성장한다.
- [0056] 해양 유기체에서 새로운 활성 화합물질을 발견하는 성공율은 육지에서 보다 500배 더 높다. 해면은 종종 기존의 의약품보다 우수한 생의학적 작용을 갖는 신규한 치료제의 풍부한 원료인 것으로 판명되었다. 해면 콜로니로부터 약물의 발견은 이제 의약품 및 바이오테크놀로지 산업의 주요한 주안점이다. 그러나, 이 신규한 치료원에 대한 일차적인 관심 영역은 이의 공급 및 해면 배양의 어려움 및 실험실에서의 이의 공생자의 문제이다. 계절적 및 환경적 변화가 천연 샘플의 화학적 조성 및 생물학적 특성을 방해하기 때문에, 천연물로부터 물질의 신뢰성 및 재현성도 중요하다. 또한, 생물학적으로 활성인 분자들은 특정 환경적 스트레스의 반응로서 일시적으로만 생성되는 것으로 기대된다. 하나의 임상적 연구의 완성을 위한 천연물로부터 활성 화합물질을 충분한 양으로 추출하는 것은 수톤의 해면 콜로니를 필요로 하여 결과적으로 전세계적인 분포를 위한 이용가능한 옵션은 아니다. 따라서, 해양 바이오테크놀로지가 새로운 의약품에 대한 방대한 잠재성을 제공하나, 상업적 성공은 거의 없었다.
- [0057] 그럼에도 불구하고, 많은 천연 제품과 같이, 해면은 수세기 동안 동종요법 및 천연 의약품의 다른 형태로 사용되어 왔다. 동유럽 및 유라시아는 담수 해면을 포함하는 수생 동물로부터 톱크 및 분말을 제조하는 오랜 역사를 지니고 있다. "바르디아가(Bardiaga)"로 총체적으로 알려진 민간 요법은 분말 담수 해면을 지칭하며 의학 용도로 사용된다. 러시아 민간 및 동종요법의 교시는 바르디아가가 관절염과 류마티즘을 가져오는 이러한 다양한 증후군에 유용함을 시사한다.
- [0058] 배쓰(Bath) 해면(*스폰지아 오피시날리스*, *Spongia officinalis*)도 수세기 동안 상처를 세척용으로, 피임용으로 사용되어 왔으며, 유방암 수술 후 임플란트로서도 사용되었다. 또한, 민간요법 및 천연물 의학 문헌은 건조된 해면으로부터 제조되며 치료에 사용되며 다양한 질환을 완화시키는 다양한 제제를 충분히 다루고 있다. 기록된 역사에서 가장 오래된 의학적 해면 제제는 건조되며 연소된 *스폰지아 오피시날리스*는 갑상선종 및 티로이드 관련 질환용 치료로서 제공된다. 제조된 *스폰지아 오피시날리스* 내의 흔치 않은 고농도의 요오드는 독특한 효율적 민간 처방이다.
- [0059] 해면은 본질적으로 포식자 및 미세환경 변화에 매우 민감한 비운동성 동물이기 때문에, 이들은 생물학적으로 활성(생활성)인 화합물의 뿔(cornucopia)을 포함하는 정교한 생체 방어 시스템을 발달시켰다. 오늘날, 이러한 많은 해면 유래의 생활성 화합물은 세포독성, 항생성, 항바이러스성, 항염증성, 및 항부패 특성을 보유하는 것으로 생각된다. 그러나, 이러한 생활성 화합물의 대부분은 특성화되지 않은 상태로 남아있다. 또한, 상기 기재된 바와 같이, 이러한 생활성 화합물들은 중량% 기준으로 아주 낮은 농도로 제조되며 따라서 이들의 순수한 형태의 단리는 문언적으로 수톤의 해면을 수확하고 가공하는 것을 필요로 한다. 많은 이러한 생활성 화합물들은 정제되면 상실될 수 있는 자연적인 시너지 및 상보적 기작을 통해 이들의 효용성을 이끌어 내며 단리에서 연구된다. 따라서, 본 발명자들은 해면동물 중 조성물, 이들의 제제, 및 개별 생활성 화합물 정제와 특성화의 필요를 제거하는 응용법의 기술을 고안해 내어, 이들의 잠재적인 시너지 특성의 완전성을 유지하며 공급 및 환경적 충

격의 문제를 해결하였다.

- [0060] 스펀질라 라쿠스트리스 엘., 스펀질라. 프라질리스 레이디, 및 에피다티아 플루비아틸리스를 포함(이에 제한되지 않는)하는 담수 해면은 현재 철저한 안전성 및 효용성 시험을 거친 의약품 조성물을 제공하는데 사용된다. 본 발명자들은 심상성 여드름, 주사비, 지루성 피부염, 습진(아토피성 피부염), 건선, 광노화 및 광선 각화증을 포함(이에 제한되지 않는)하는 다양한 질환의 치료, 완화 및 예방용으로 유용한 신규한 조성물을 제공하는 복합 생물 제제의 천연 공급원일 수 있다. 이러한 복합 생물 제제의 시너지 작용의 다약물 복용은 합성 단일 성분 약물에 비해 보다 큰 치료 효과 및 덜한 전체 독성의 이점을 가진다. 구체적으로, 제한하고자 함이 아니고, 단지 본 발명의 예시적인 구체예로서, 본 발명자들은 담수 해면 종인 스펀질라 라쿠스트리스 엘.로부터 유도된 치료 조성물을 개발하였다.
- [0061] 본 발명의 한 구체예에서, 여드름 발달에 있어서 가장 중요한 병리학적 요인을 효과적으로 치료, 완화, 및 일부의 경우에 예방하는 항심상성 여드름 치료제가 제공된다. 이러한 병리학적 요인은 초과 피지 생성, 초과 각질형성세포 생성, 피지선 모낭의 출구 폐쇄, 프로피오니박테리움 애크니 증식 및 염증을 포함한다. 또한, 본 발명의 항여드름 제제는 치료 요법에 도움이 되며 지시되는 바대로 사용하면 비독성이다. 본 발명의 국소용 항여드름 제제는 단독으로, 또는 기타 국소용 또는 전신성 치료제와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0062] 상기 거론된 바와 같이, 심상성 여드름은 모피지선 도관의 혼한, 다인성 염증성 질환이다. 피지에서 증식된 프로피오니박테리움 애크니는, 식작용을 수반하는 주화성 요인을 생성한다. 상기 과정은 구진농포성 형태의 여드름에서의 염증성 반응에 원인이 되는 반응성 산소 종의 생성을 초래한다. 항생제의 남용은 프로피오니박테리움 애크니의 항생제 내성 균주의 출현을 초래하여 이의 치료 및 예방을 복잡하게 하였다. 대략 60%의 프로피오니박테리움 애크니가 여드름 치료에 통상 사용되는 하나 이상의 항생제에 저항성이다. 대안적인 치료로서, 벤질 퍼옥시드는 프로피오니박테리움 애크니를 죽이지만 피부의 미성숙 노화를 촉진시킨다. 또한, 벤질 퍼옥시드는 여드름 예방 및 치료에 중요한 수퍼옥시드 디스무타아제, 카탈라아제 및 기타 피부 항산화제의 이미 감소된 피부 농도를 감소시킨다. 결과적으로, 현재 이용되는 항여드름 항생제에 대한 박테리아 내성, 벤질 퍼옥시드와 같은 국소적으로 도포되는 화합물의 역효과 및 레티노이드와 같은 경구 약물의 심각한 부작용에 대한 증가되는 관심은, 다른 피부 질환 이외에 심상성 여드름에 대한 새롭고 안전하며 효과적인 치료에 대한 큰 필요성을 초래하였다.
- [0063] 본 발명의 신규한 항여드름 치료제와 관련된 작용 기작은 다양한 면을 보유한다. 저분자량의 헤파린 제제(예를 들어, 에녹사파린, 나트륨)와 같은 대부분의 복합 생물학적 치료제와 같이, 본 조성물의 정확한 작용 기작은 완전히 알려지지 않았다. 그러나, 본 발명자들은, 이러한 이론에 구속되지 않고, 본원에 개시된 항여드름 제제의 활성 성분이 하나 이상의 하기 기작을 통해 시너지로 작용한다고 생각한다. 본 발명은 혈관을 팽창시키는 국소화된 히스타민 반응을 자극하여 치료 부위의 혈류량을 증가시킨다. 이는 피부 세포에 도달하는 산소, 영양분 및 항체의 양을 증가시킨다. 혈류의 자극 및 림프계 배출(lymphatic drainage)에 기인하여, 초과 유체, 박테리아, 및 찌꺼기의 제거가 증가된다. 또한, 본 발명의 국소용 치료제는 초과 피지를 용해시키고, 피지 생성을 감소시켜, 배출된 피지를 덜 점성하게 한다. 이것은 모공의 폐쇄를 방지하여 결과적으로 여드름의 형성을 막는다. 또한, 기계적으로 표피 표면 층을 분리시키는 침괄(이에 제한되지 않는)과 같은 정제된 유기 잔류물은 각질형성세포 응집을 감소시켜 각질층 탈리 및 피지폐색을 증가시키고 각질형성세포 제거를 느리게 하여, 이는 모공을 열고 폐색을 방지하고 여드름의 생성을 결과적으로 막는다. 천연 항생제 화합물은 여드름을 야기하는 박테리아를 죽인다. 천연 스테로이드는 염증을 감소시킨다. 또한 이는 혈관 확장제로서 작용할 수 있어 국소적 미세순환을 향상시킬 수 있다. 본 발명의 국소용 치료제의 지속적 사용은 피부 지방산 농도를 감소시키고 피지 모낭에서의 케라틴 재편성을 정상화시킨다. 또한, 현저한 임상적 증거가 본 발명의 치료 제제가 또한 직간접적 항염증 효과를 발생시킨다는 결론을 지지한다.
- [0064] 시간이 경과함에 따라 다중적 여드름 감염은 피부의 화학적 균형을 변화시키고 궁극적으로는 신체의 화학 균형을 변화시킨다. 예를 들어, 경증 내지 중증 여드름을 가진 사람들은 같은 나이의 여드름을 가진 사람들 보다 신체에 아연을 현저하게 적게 가지고 있다. 또한, 만성적 여드름으로 고생하는 사람들은 리놀레산 및 보호성 항산화제가 특히 부족하다.
- [0065] 본 발명은 상기 불균형을 수정하여 피부 면역 과정이 효과적으로 박테리아를 조절하고 감염을 예방할 수 있도록 하였다. 따라서, 본 발명의 한 구체예에서 조성물은 높은 생활성을 가지며, 고농도의 아연, 리놀레산, 항산화제, 칼슘 및 여드름으로 이어지는 상태를 막고 치료를 촉진하는 기타 생화학물질을 포함하게 제조된다.
- [0066] 박피제로서 사용되는 경우, 본 발명은 피부의 원기를 회복하게 하고 새로운 세포의 성장, 엘라스틴 및 콜라겐

생성을 자극하고 피부 색조 및 질감을 향상시킨다. 조성물 내에 포함된 효소들은 피부 외층으로부터 오래되고, 쇠약해지거나 죽은 세포를 깊고, 살아있는 세포를 해치지 않으면서 용해시키고 소화시켜 부드러운 피부를 가지게 한다. 총체적으로, 조성물은 성장이 없는 반점을 용해시키고, 침입하여, 표층 흉터 여드름을 제거하고, 피부 pH 및 피지 생성을 조절하여 추가의 여드름 발진 및 흉터 형성을 예방한다.

[0067] 본 발명자들은 본원에 개시된 조성물이 경증, 중등증, 및 중증 여드름, 주사비, 지루성 피부염, 습진(아토피성 피부염), 광노화 및 광선 각화증을 치료하는데 효과적이라는 것을 증명하였다. 또한, 본 발명의 조성물은 통상적인 항미생물성 스크립, 아스트린젠트, 살리실산 제제를 포함(이에 제한되지는 않음)하는 여드름 및 기타 피부과 질환의 통상적인 치료제 및 항생제 및 항염증성 처방 약물을 포함(이에 제한되지는 않음)하는 전신성 치료제와 함께 안전하게 사용될 수 있다.

[0068] 본 발명의 처방전 없는 제제 및 약학 처방 제제는 모두 본 발명의 범위 내로 간주된다. 또한, 본 발명의 조성물은 현재 임상 시험을 거치는 중이며 검증된 외과의사의 지시하에 투여되고 사용되는 전문적인 환경에서 사용되는 것으로 의도된다. 이와 같이 본 발명의 조성물은 또한 미국 식품의약품안전청(USFDA) 및 기타 전세계적인 건강 규제 당국에 의해 승인된 사용 지침 및 제품 라벨링을 포함할 수 있다. 본 발명의 한 구체예에서, 21 U.S.C. Chapter 9, Subchapter V, part A 섹션 352 및 섹션 21 CFR part 201(이하 FDA 승인 제품 라벨링 및/또는 패키지 인서트라 칭함)를 따르는 제품 라벨링 및 사용법이 제공된다.

[0069] 본 발명의 교시에 따라 제조된 조성물은 광범위하게 분석되었다. 건조되고 과립화된 본 발명의 원재료는 무향의, 회적색의 비흡습성 분말이다. 분말은 1부 내지 3의 비율로 혼합되고; 약 50 내지 60%는 불용성으로 남아있고 기계적 연마 특성을 가지는 본 발명의 조성물을 제공하는 유기 분획을 포함하는 경우, 물에 부분적으로 용해되며 녹색색으로 착색된 용액을 형성한다. 용해된 분획의 pH는 약 7.0 내지 7.5(평균 pH 7.5)이며; 비중은 약 1.04 내지 1.07(평균 비중 1.058)이다. 흡광도 피크는 물리화학의 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 200 내지 900 nm에서 측정하는 경우 210 내지 250 nm에서 관찰된다.

[0070] 표 1 은 유기 및 무기 성분의 비제한적 대표적인 분석을 포함한다.

[0071] 표 1

무기성분 (IC)	건조된 원재료의 IC mg/g	유기성분 (OC)	건조된 원재료의 OC g/110 g	효소활성 (EA)	100 g 당 단위
나트륨	160-170	단백질	1.90-2.00	알칼리성 포스파타아제	80-90
칼륨	120-130	중성지방	1.10-1.20	아스파라긴 트랜스퍼라아제	20-25
암모니아	30-40	글루코스	0.3-0.4	알라닌 트랜스아미나아제	9-10
칼슘	160-170	스테로이드	0.0002	감마-글루타밀 트랜스펩티다아제	7-8
마그네슘	20-40	히드록시퓨린	미량	카탈라아제	50-55
철	320-330	총 질소	0.012-0.014	말라닌 디알데히드	0.15-0.2
구리	190-200			수퍼옥시드 디스무타아제	603O-604O
아연	11-13			세룰로플라스민	450-500
염소	130-140				
황산염	115-120				
인산염	420-430				
질산염	25-30				
중탄산염	540-550				
탄산염	120-125				
규산염	13-15				

[0072] * 범위는 대략적이며 사용된 분석법은 통상의 실험 표준 편차에 기초하였다. 분석은 분석화학의 당업자에게 공지된 표준 분석 절차를 이용하여 수행하였다. 효소 활성은 건조된 물질 100 mg 당 효소 활성의 단위로 표현되었다. 단위는 각 분석에 대해 공인된 국제 생물 표준(International Biological Standard)에 기초하였다.

[0074] 당업자는 대표적 샘플에 대해 수행된 원소 및 유기 분석은 본 발명의 조성물에서 발견되는 활성 성분의 포괄적인 또는 부분적인 목록으로서 의도하는 것은 아니다라는 것을 이해하여야 한다. 이전에 기술된 바와 같이, 이전에 확인되지 않은 본 발명의 해면동물 생성물에 존재하는 다양한 생활성 분자들이 존재할 수 있다. 표 1의 분석 데이터는 당업자에게 본 발명의 교시에 따라 제조된 조성물을 특성화하는데 유용할 수 있는 비제한적 데이터를 제공한다. 그러나, 본 발명에 포함된 기타 가능한 시너지적 및 상보적 생활성 화합물 이외에, 표 1에 확인된 성분들도 특정한 유익한 효과를 제공할 수 있다. 이론에 구속되지 않고, 본 발명자들은 표 1 에서 정량된 많은 성

분들의 가능한 역할을 제안한다.

- [0075] 영국 캠브리지에 소재하는, 던 임상 영양 센터(Dunn Clinical Nutrition Centre) 내 의학연구회(Medical Research Council)는 사람 얼굴에서 분리한 프로피오니박테리움 애크니에 의한 이화성 질산염 환원을 보여주는 연구를 수행하였다. 저농도의 아질산염(ca. 0.2 mM)은 배양중인 프로피오니박테리움 애크니의 성장을 저해시켰다. 아질산염이 성장을 가능케 하는 아산화질소를 서서히 감소시키는데, 이는 탈질소반응이 해독 메카니즘으로 작용함을 제안해주는 것이다.
- [0076] 구리는 뼈, 연골, 피부 및 힘줄의 구조적 강직도에 관계된 단백질인 콜라겐의 생산에 관여한다. 또한, 구리는 혈관 및 피부의 탄성과 주로 관계된 단백질인 엘라스틴의 생산에도 관여한다. 구리가 또한 조직 형성 과정에 필수적임을 증명해주는 연구 결과가 있었다. 사람이 나이를 먹음에 따라, 신체는 콜라겐, 엘라스틴 및 글리코사미노글리칸(GAG)을 느리게 생산하여, 피부는 얇아지고 주름살이 생긴다. GAG는 조직 성분에 함께 결합하는 시멘트 역할을 한다. 세포 재생이 느려지고 피부가 적은 수분을 보유하게 됨에 따라, 노인성 반점이 나타나고, 피부는 우중중하고 생기가 없게 된다. 과학적 연구 결과들은 구리가 피부 재생 능력을 회복하는 것을 도움으로써, 피부 건강에서 중요한 역할을 함을 밝혔다. 구리는 강력한 콜라겐 및 엘라스틴 프로모터이며, 신체 내에서 항산화성 역할을 담당한다. 이는 GAG의 생산에서도 중요하다. 구리 의존성 효소들은 천연 조직 형성 과정의 이점을 증가시켜준다.
- [0077] 메탈로프로티나아제라 불리우는 효소 군 중에서 아연은 여드름의 기능장애성 조직을 파괴하여, 감염 부위가 재생되게 한다. 아연은 아데노신 디아미나아제라고 불리우는 시그날링 케미칼에 의해 신체의 T-세포가 박테리아 및 감염에 관여하도록 해준다. 아연은 신생 피부 세포, 신생 콜라겐 및 엘라스틴, 신생 혈관 및 기타 피부 성분의 생산에 있어 중요한 요소가 된다. 중등증 내지 중증 정도의 여드름은 실제로 신체에 의한 아연 공급량을 소비시켜, 환자가 전신 아연 결핍이 되게 한다. 피부가 아연 결핍인 경우, 감염의 제거 및 회복이 느려지거나, 가능하게는 불완전하여, 흉터 발생 가능성이 있게 된다. 포낭 감염은 배출물을 배출하지 않기 때문에, 아연은 포낭 여드름에 있어 특히 중요하다.
- [0078] 충분한 양과 적절한 형태의 아연은 여드름을 예방시켜 준다. 피부 중 테스토스테론은 디히드로테스토스테론으로 전환되어, 피지 생산을 자극하고 여드름을 발생시킨다. 아연은 5-알파-리덕타아제 억제를 통해 이러한 전환을 차단시켜, 피지 생성을 감소시킨다. 아연은 자유 라디칼의 손상을 감소시키는 피부의 수피 항산화제의 생성에 요구되어, 염증을 감소시키며, 치유 과정을 촉진시켜준다.
- [0079] 글루코코르티코이드는 피부 위축증과 같은 공지된 부작용에도 불구하고, 다양한 질환의 치료에 폭넓게 사용된다. 여러 연구 결과들은 피부 중 콜라겐 섬유의 상태가 글루코코르티코이드에 의해 영향을 받음을 밝혔다. 일본에서의 연구 결과는 글루코코르티코이드로 피부를 치료하는 경우 유형 I의 콜라겐, 특히 유형 III의 콜라겐(상체 치유의 개시시 중요한 기능을 담당한다고 알려진 분자임)의 합성 및 분해 모두를 강하게 저해함을 밝혔다. 이 연구 결과는 글루코코르티코이드 치료로 초래되는, 피부 기능의 파괴, 손상된 상처 치유 및 피부 위축증의 분자적 근거를 제공하여 주는 것이다. 합성 스테로이드와 대조적으로, 본 발명에 포함된 천연 스테로이드는 전술한 바와 같은 부작용없이 뛰어난 항염증성 효과를 나타낸다.
- [0080] 효소는 피부에서 특정 생물학적 촉매이다. 단지 하나의 효소라도 생산되지 않거나 이의 활성에 손상이 있는 경우 대사 장애를 초래하며 여드름 상태를 더 악화시킨다. 대사성 질환, 광피부노화 및 암을 가진 피부에서는 여러 효소의 활성이 현저히 저하되기 때문에, 치료제 중에 이러한 효소가 존재하는 것이 상기 언급한 질환의 치료에 가장 바람직하다.
- [0081] 알카린 포스파타아제(AMP)는 피부 중에 가용성 형태와 막결합 형태 모두로 존재하는 '뼈-간-신장' 유형의 단일 효소이다. 이는 대부분 진피에 존재하며, 사람 피부의 전체 알카린 포스파타아제의 1% 이하가 표피에 존재한다.
- [0082] 피부 절단 상처에서 백혈구 효소 활성에 대한 세포화학적 분석을 수행한 연구 결과, 상처가 발생한 후 4시간 이내에 효소 활성이 빠르게 증가됨을 밝혔으며, 이는 가해체에 의해 유도되는 백혈구 대사의 변화에 의해 설명될 수 있다. 따라서, 이는 상처 치유에서 AMP가 중요한 역할을 함을 제안해주는 것이다.
- [0083] 아스파라기나아제는 암의 치료에 특히 유용함이 입증된 효소이다. 이러한 작용은 종양 세포가 아스파테이트-암 모니아 리가아제 활성이 결핍되어, 정상적인 비필수 아미노산인 L-아스파라긴을 합성하는 능력이 제한된다는 사실에 기초한 것이다. 따라서, 암 세포는 체액으로부터 아스파라기나아제가 빠져나오게 한다. 아스파라기나아제의 작용은 필요만큼 충분히 합성이 가능한 정상 세포의 기능에는 영향을 주지 않지만, 민감성 종양 세포에서는 자유 외인성 농도를 감소시켜 치명적인 결핍 상태를 초래한다. 거의 6,000건의 급성 림프성 백혈병에 대한

연구에서 단지 60%만이 완전히 경감됨이 보고되었다.

- [0084] 감마-글루타밀 트랜스펩티다아제(GGT)는 항산화 및 항암 방어에 있어 중요한 다른 효소이다. GGT 활성은 표피와 진피 모두에서 발견되며, 표피에서 보다 활성을 가진다. GGT는 암의 화학요법 예방 분야에서 가장 잘 연구된 화합물 중 하나이며, 생의학 연구 분야에서 바람직하고 중요하다.
- [0085] 슈퍼옥시드 디스뮤타아제(SOD)는 가장 잘 알려져 있으며, 아마도 가장 중요한 항산화 효소일 것이다. 이는 매우 해로운 자유 라디칼인 슈퍼 옥시드를 활성이 덜한 퍼옥시드로 전환시켜 주며, 퍼옥시드는 이후 다른 항산화 효소 카탈라아제(CAT)에 의해 물로 전환된다. 이러한 2가지 항산화 효소들간의 천연 시너지 상호작용은 신체에서 자유 라디칼 대조군의 가장 효율적인 시스템을 구성한다. 이들의 조합된 활성은 주된 항노화 인자이다. SOD/CAT의 결핍은 대부분의 염증성 과정에서 가장 악명높은 인자이다.
- [0086] 연구 결과는 SOD가 자유 라디칼 소거와 세포막 완성에 관여하는 가장 중요한 효소일 수 있음을 제안해준다. SOD/CAT을 함유하는 조성물은 전작용성 및 후작용성 보충물로 유용성을 가진다. 수술 환자에게 투여시, 현저한 회복률의 개선 및 회복기간의 감소가 관찰되었다. 또한, 치료 조성물로 사용한 경우, SOD는 나이, 질병 또는 상해로 인해 상처입은 조직 또는 유섬유에 강한 재생 효과를 낼 수 있었다.
- [0087] 터키 이스파타에 소재하는 [Department of Dermatology, Suleyman Demirel University Faculty of Medicine]에 의해 수행된 연구에서, 연구원들은 백혈구 중에 항산화 방어 효소 활성을 측정함으로써, 여드름 염증에서 반응성 산소 종의 역할을 연구하였다. 이 결과는 SOD의 활성이 여드름 군에서 현저히 감소되었음을 보여주었다. 연구원들은 여드름 환자의 항산화 방어 효소가 극도로 손상되기 때문에, 여드름 환자의 치료에 항산화 효과를 가지는 약물이 중요하다는 것임을 제안하였다.
- [0088] 세룰로플라스민(CP)은 중요한 세포의 항산화제 및 유리 라디칼 소거제인 구리-함유 단백질이다. 간은 CP를 발현하는 주요 기관이다; 그러나, 최근의 연구 결과는 폐가 CP를 합성하는 다른 주요 위치임을 밝혔다. 세룰로플라스민은 산화적 손상과 감염에 대한 숙주 방어에 있어 중요한 역할을 담당한다.
- [0089] 본 발명의 대표적인 구체예에서, 국소적 치료제를 제조하는데 사용된 해면동물은 스폰질라 라쿠스트리스이다. 간단히 전술한 바와 같이, 스폰질라 라쿠스트리스 엘., 스폰질라. 프라질리스 레이디, 및 에피다티아 플루비아틸리스를 포함(이에 제한되지는 않음)하는, 혼합된 속들의 단수 해면 콜로니의 조 제제(crude preparation)가 수세기 동안 원주민에 의한 민간 요법(예, Bardiaga)으로 사용되어 왔다. 그러나, 이러한 조 제제는 통상 다양한 해면 속, 기타 해양 생물체를 비롯한 다양한 오염원, 토양 침전물 및 해면 천연 서식지와 관련된 기타 파편들의 일정하지 않은 혼합물을 포함한다. 이는 의약품에 요구되는 뱃지간 항상성이 결여된 채 생산된다. 또한, 해면 콜로니는 포식자의 존재 또는 부존재, 수온 및 수압, 산소 이용성, 염분, 계절 및 생체 사이클을 포함(이에 제한되지는 않음)하는, 환경 조건과 상관없이 무작위로 수집된다. 결론적으로, 여러 기타 조 천연 생성물과 같은 이러한 조성물은 거의 효능이 없으며 종종 사용하기 위험하다. 조 민간 요법과 달리, 본 발명의 치료 조성물은 실질적으로 순수한 스폰질라 분말을 포함한다. 본 명세서에 사용된 "실질적으로 순수한"은 천연 생성물, 구체적으로는 바위, 나뭇가지, 기타 해양 생물체 등을 포함하는 환경 파편으로부터 분리되어, 세척, 건조, 파쇄, 체질 및 크기 선별되어진 해면동물 중을 나타낸다.
- [0090] 본 발명자들은 분석과 임상적 연구를 통해, 조건 및 제제화 프로토콜의 수집이 재생산 가능한 효과적인 국소적 치료제를 제공함에 중요함을 밝혔다. 단수 해면은 당업자보다는 잘 훈련받은 해양 생물학자에 의해 쉽게 확인될 수 있다. 예를 들어, 단수 수상 환경이 관찰되는 경우, 스폰질라는 흐릿한 크림같은 갈색 내지 중간 갈색의 무정형체로 보인다. 종종 더 큰 해면 콜로니는 녹색으로 보이는데, 이는 해면체 내에 갇힌 조류 때문이다. 추가로, 해면 생존력 및 생활성 화합물 배설의 증거는 경험적으로 관찰될 수 있으며, 낮은 포식률 및 해조 과성장의 결여와 같은 인자가 포함된다.
- [0091] 스폰질라 라쿠스트리스는 본 발명 조성물의 제조에 바람직한데, 이는 이 해면 속이 천연 환경 변화에 내성이 크고, 다양한 범위의 서식지에서도 잘 자라기 때문이다. 이상적이지 않은 효능을 가지는 환경적으로 유도된 변형체가 회수되는 것을 방지하기 위해, 본 발명자들은 스폰질라 라쿠스트리스가 더운 여름날 늦여름에 회수되는 것이 바람직함을 밝혔다. 해면 생육에 악영향을 주는 갑작스런 환경 변화가 일어나는 경우, 회수를 종료시켜야 한다.
- [0092] 스폰질라 라쿠스트리스 생산에 바람직한 수상 환경에는 수중 바위, 나뭇토막 및 나뭇가지를 가지는 분류가능한 하층이 포함된다. 일반적으로, 큰 해면 콜로니의 경우에는 호수가 강이나 개울보다는 더 좋은 천연 서식지인데, 이는 호수가 강한 물결이 없기 때문이다. 또한, 호수 담수와 같은 수중에서, 해면은 2.4 내지 40 cm 크기의 콜

로니를 사슴빨형, 손가락형 및 덩불형으로 형성한다. 물의 맑기 또한 스폰질라 라쿠스트리스 발생에 크게 영향을 주는 중요한 환경 인자이다. 먼지, 진흙 및 용해된 고형분에 의해 혼탁해진 물은 해면 성장을 저해시켜, 콜로니 크기와 해면 품질을 감소시킨다. 결론적으로, 진흙 물, 탁한 물 및 혼탁한 물과, 오염원을 가지는 호수 물은 회수 위치 선정시 회피되어야 한다. 본 발명의 한 구체예에서, 스폰질라 라쿠스트리스는 카스피안해의 러시아 연방 북서쪽 단수 호수, 구체적으로 도 1의 101에 묘사된 아스트라한 지방에서 회수된다.

[0093] 적절한 수상 환경 및 해면 서식지가 확인되며, 해양 생물학 분야 당업자에게 널리 공지된 방법을 사용하여 해면 회수가 개시될 수 있다. 예를 들어, 해면은 기본적인 수중 다이빙 기술을 사용하여 손수 회수되거나, 심해의 경우, 더 큰 콜로리는 아가시즈 트롤(Agassiz trawl, AGT) 또는 에피벤딕 슬레지(epibenthic sledge, EBS)를 사용하여 회수될 수 있다. 그러나, 직경이 0.5 cm보다 작은 해면은 AGT에 의해 회수되는 것이 바람직하지 않다. 특정 환경 조건하에, 스폰질라 라쿠스트리스 콜로니는 얇은 크리스트형 카펫 형태로 존재하며, 이는 포크 형태의 도구나 그물을 사용하여 손수 회수되어야 한다.

[0094] 수성 서식지로부터 제거되어 신선하게 회수된 해면은 점액성의 무정형 덩어리이며, 대부분의 관찰자에게 불쾌감을 주는 특징적인 냄새를 낸다. 회수된 해면 덩어리를 건조시키기 이전에, 일정 부분의 하층, 조개, 줄기, 식물, 작은 담수 동물, 바위 및 기타 불순물을 비롯한 오염물을 제거해야 한다. 다음으로, 해면 덩어리를 세척하고, 먼지, 모래, 침니 및 가용성 불순물을 제거한다. 세척수가 깨끗하고 해면이 오염되지 않은 것처럼 보일 때까지 세척수를 반복하여 교환해 준다. 전체 파편을 제거하고 세척한 후, 해면 덩어리를 측량하고 건조시킨다. 건조는 더운 맑은 날 개방된 공기 중에서 하는 것이 바람직하다. 그러나, 식품 및 의약품 탈수에 사용되는 상업적 규모의 건조기도 적절히 사용될 수 있다. 일반적으로, 해면 회수는 인공적인 "해면 농장" 서식지를 개발하고 유지하는 것과 관련된 어려움으로 인해, 원거리의 시골 지방에서 행해진다. 결론적으로, 대규모의 상업적인 건조 장비를 이용하기 곤란하다. 대안적으로, 회수된 해면 콜로니는 검역을 위한 저온 저장 장치가 있는 저장소로 보내져, 가공되고 추가로 조사된다.

[0095] 대기하에 건조된 경우, 개방된 공기 상태 온도, 이슬점, 상대 습도 및 예측강수량이 밀접하게 모니터링되어야 한다. 주위 공기 온도가 너무 낮은 경우 또는 강수가 예측되는 경우, 해면 덩어리는 온도와 습도가 조절될 수 있도록 건조되어야만 한다. 정확한 온도나 습도 범위를 유지하는 것이 필수적이지는 않으나, 해면은 연속된 증발 과정의 진행에 적합한 온도 및 습도 범위 내에서 유지되어야 한다. 예를 들어, 온도는 60°F 이상이고, 상대 습도는 90% 이하 이어야 한다. 그러나, 해면 덩어리 회수 후 해면 덩어리가 대기 강우나 과도한 온도에 노출되는 것은 피해야 한다. 해면 덩어리는 잔류 함수량이 10% 미만, 바람직하게는 5% 미만이 될 때까지 건조된다. 원료가 추가 가공 이전에 오랜 기간 동안 저장되는 경우, 잔류 수분은 0.1% 이하로 낮아야 한다. 잔류 수분 측정은 식품학, 분석 화학 또는 약학 분야에 널리 공지된 방법을 사용하여 수행할 수 있다. 예를 들어, 10 g의 건조된 물질을 테어링된(tared) 측량 보트에 놓고 측량하였다. 측량된 물질을 건조 오븐 또는 가열 램프와 같은 열원[임의의 잔여 자유수 또는 헐겁게 결합된 물(비화학적 결합)을 증발시키기 위해 충분한 온도에서 작동됨]에 노출시켰다. 그 후, 샘플을 건조된 챔버에서 냉각시키고, 재측량하였다. 잔류 수분을 건조전 샘플 중량과 냉각 후 샘플 중량간의 % 차이로 계산한다.

[0096] 일단 건조되면, 해면을 밀봉 용기에 포장하여, 빛으로부터 보호하고, 55 내지 75°F의 검역소에 유지한다. 식품, 약물 및 화장품을 검역소에서 방출하고 추가 가공하기 이전에 적용하는 우수의약품제조품질관리기준(GMP) 및 국제표준화기구(ISO) 규제와 부합하도록, 일상적인 품질 조절 과정을 건조된 해면 물질에 대해 수행한다. 시험에는 병원체, 대장균 및 미생물 존재를 검출하기 위한 미생물학적 배양이 포함된다. 화학 분석 또한 제품의 확인, 성능 및 순도를 평가하기 위해 수행한다. 초기 건조 단계 이후의 모든 과정은 GMP 및 ISO 가이드라인에 부합하는 환경적으로 조절되는 설비에서 수행되어야만 한다. 제조 사원은 GMP 및 ISO 절차에 대해 훈련을 받아야 하고, 모든 제조 과정을 세밀하게 모니터링하고 기록해야 한다.

[0097] 검역소에서 방출된 이후, 건조된 원료 해면은 추가로 정제되고 체를 사용하여 표준 입자 크기로 가공된다. 건조된 해면은 매우 파쇄되기 쉬우므로, 약하고 부드러운 파쇄를 통해 일정한 크기의 미세한 미립자를 형성할 것이 요구된다. 본 발명의 내용에 따라 회수 및 가공된 건조된 해면은 공격적인 파쇄 기술을 이용하여 가공되어야 하는 것이 아니라, 건조된 해면은 샘플 중에 존재할 수 있는 파편이 크러싱(crushing)되는 것을 피하기 위해 부드럽게 가공되어야 한다. 예를 들어, 수생 연체동물 유래의 조개는 조 샘플을 오염시킬 수 있으며; 조 해면 제제의 파쇄는 오염원인 조개를 부서지지 않게 하여 체질 과정에서 제거될 정도로 수행한다. 여러 파쇄 및 체질 과정을 수행하여 평균 입자 크기를 0.2 mm 이하로 감소시킨다. 먼저, 거친 파쇄 및 체질 과정을 사용하여 입자 크기를 적어도 2 mm로 감소시킨다. 이러한 초기의 체질 과정은 또한 잔여 비해면 파편의 제거 및 시각적인 관찰을 가능

하게 하며, 후속적인 파쇄 및 체질 과정은 원료를 궁극적으로 0.2 mm 이하의 입자 크기로 감소시킨다.

[0098] 다음으로, 일정 크기의 물질을 다시 파쇄하고 체쳐서, 입자 크기를 0.2 mm 이상으로 감소시킨다. 건조된 해면 분말을 파쇄한 후, 순차적으로 더 작은 공극(1 mm, 0.5 mm, 및 0.2 mm 각각)을 갖는 체로 분말을 추가 가공하여 오염원으로부터 추가 정제 및 분리한다.

[0099] 최종 파쇄 및 크기 선별 과정이 완료된 후, 건조된 해면 물질을 밀폐된 방수 용기에 포장하고, 건조 조건하에 55 내지 75°F의 암실에서 저장하였다. 스펀질라 분말의 천연 항생 성질로 인해 보존제는 필요하지 않다. 본 발명의 교시에 따라 회수, 가공 및 저장된 스펀질라 분말은 최소 3년 6개월 동안 안정하다(안정성 데이터는 출원 일일 유용함). 그러나, 가속 시험 데이터는 더 긴 기간 동안 안정함을 보여줄 수도 있다(10년까지).

[0100] 본 발명의 치료제는 약 0.1% 내지 100% 실질적으로 순수한 스펀질라 분말을 포함하며, 임의적으로 물, 식염수, 완충 포스페이트, 오일, 젤, 왁스, 연화제, 글리세린, 세정제, 방향제, 착색제, 방부제 및 마취제를 포함(이에 제한되지는 않음)하는, 약학 부형제와 혼합될 수 있다. 적합한 물에는 주사용수, 관주용수, 증류수, 탈이온수, 및 플로랄 워터 등이 포함된다. 깨끗한 수돗물도 일부 이용시에는 적합하다. 전술한 부형제의 농도는 0.001% 내지 50%의 범위일 수 있으며, 또는 제제학 과학자, 약제학자 또는 처방의의 요구사항이나 결정에 보다 의존할 것이다. 이러한 범위는 당업계에 잘 알려져 있으며, 과도한 실험없이 결정될 수 있다. 본 발명의 교시에 따라 사용될 수 있는 기타 부형제에는, 약 0.1% 내지 25% 산호 분말, 약 0.1% 내지 25% 해조 분말, 약 0.1% 내지 10% 과산화수소 및 약 0.1 내지 10% 무기 또는 유기산(비제한적인 예: 붕산, 염산, 아스코르브산, 살리실산, 등)이 포함될 수 있다.

[0101] 본 발명의 치료 조성물은 통상, 0.8 내지 1.5 g의 실질적으로 순수한 스펀질라 분말; 및 0.1 내지 0.5 g의 녹색 해조 분말, 0.1 내지 0.5 g의 백색 해조 분말, 0.1 내지 0.5 g의 산호 분말, 0.1 내지 0.5 g의 질경이 분말, 0.5 mL 내지 5 mL의 0.1% 내지 10% 과산화수소, 0.5 mL 내지 5 mL의 0.1% 내지 10% 붕산 및 0.5 내지 5 mL의 물, 0.5 mL 내지 5 mL 효소 젤(물, 히드록시에틸셀룰로오스, 히알루론산, 프로필렌 글리콜, 메틸파라벤, 테트라소듐 EDTA 및 프로필파라벤을, 당업자에게 공지된 바와 같이 국소적 도포에 적합한 비율로 포함함), 0.5 mL 내지 10 mL 호호바 오일로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 추가의 부형제를 포함한다. 식염수, 완충 포스페이트, 오일, 왁스, 연화제, 글리세린, 세정제, 방향제, 착색제, 방부제 및 마취제를 포함(이에 제한되지는 않음)하는, 기타 부형제가 바람직하거나 필요한 경우 첨가될 수 있다.

실시예

[0102] 하기 실시예는 각 성분의 정확한 g 및 ml 양을 사용한 제제를 제공한다. 그러나, 이러한 정확한 중량 및 부피로 제한되는 것으로 간주해서는 안된다. 본원에 사용된 모든 액체는 수성에 기초하며 낮은 %의 용질을 포함한다. 따라서, 액체 성분의 각 부피의 상대적인 중량은 물의 중량(1 g/mL)과 동일한 것으로 간주될 것이다. 따라서 첨부된 청구항은 비율로서 표현될 것이다. 예를 들어, 본 발명의 교시에 따라 제조된 조성물은 1.5 g의 실질적으로 순수한 스펀질라 분말, 0.5 mL의 과산화수소, 2 mL의 5% 붕산, 1 g의 녹색 해조 분말 및 10 mL의 플로랄 워터를 포함할 수 있다. 이 조성물은 이후 하기와 같이 청구된다: 1.5 부의 실질적으로 순수한 스펀질라 분말, 0.5 부의 3% 과산화수소, 2 부의 5% 붕산, 1 부의 녹색 해조 분말 및 10 부의 플로랄 워터; 등.

[0103] 실시예 1

[0104] 기본적인 국소적 여드름 치료

[0105] 건조된 스펀질라 분말로부터 제조된 치료 조성물은 국소적 의약 제제 기술의 숙련자에게 공지된 절차를 이용하고 부형제들을 제제화하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 한 구체예에서 국소적 여드름 치료 조성물은 1.0 g의 스펀질라 분말(활성 성분) 및 2.0 mL의 3% 과산화수소(비히클)로 이루어진다. 성분들을 조합하고 함께 혼합하였다. 이후 혼합물을 마이크로파에서 약 7초 동안 가열하였다. 가열 동안 과산화수소는 물과 산소로 전환되어, 균질한 농도의 스팀형 마스크를 야기한다. 이후 치료 조성물을 원을 그리면서 안면 전체에 마사지하면서 바르고, 15 내지 30분 동안 방치한 후, 물로 세척하여 제거하였다. 추천되는 사용량은 5 내지 7 일 간격이다.

[0106] 실시예 2

[0107] 전문적 사용을 위한 국소적 여드름 치료

[0108] 본 발명의 다른 구체예에서, 국소적 여드름 치료 조성물은 1.5 g의 스펀질라 분말, 1.0 mL의 3% 과산화수소, 및 3.0 mL의 5% 붕산으로 이루어진다. 혼합물 및 이의 전문적 사용을 위한 국소적 항여드름 조성물의 도포는 사용

직전에 분말을 따뜻한 액체와 혼합하는 것을 포함한다. 이후 치료제를 원을 그리면서 안면 또는 기타 환부에 바르고, 25 내지 30분 동안 방치한 후, 물로 세척하여 제거하였다. 추천되는 사용량은 4 내지 5 일 간격이다.

[0109] 실시예 3

[0110] 가정에서의 사용을 위한 국소적 여드름 조성물

[0111] 본 발명의 한 구체예에서, 가정에서의 사용을 위한 국소적 여드름 치료제는 0.8 g의 스펀질라 분말, 0.2 g의 질경이 분말 및 2.5 ml의 효소 젤로 이루어진다. 혼합물 및 이의 전문적 사용을 위한 국소적 항여드름 조성물의 도포는 사용 직전에 분말을 액체와 혼합하는 것을 포함한다. 이후 내용물을 브러쉬로 안면 또는 기타 환부에 바르고, 15분 동안 방치하여 건조한 후, 물로 세척하여 제거하였다. 추천되는 사용량은 일주일 동안 매일 또는 안면이 깨끗해질 때까지이고 이후 유지를 위해 일주일에 한번이다.

[0112] 실시예 4

[0113] 전문적 피부 박피 조성물

[0114] 전문적 피부 박피용으로 적절한 제제는 1.5 g의 스펀질라 분말, 0.2 g의 녹색 해조 분말, 5.0 ml의 3%의 과산화수소로 이루어진다. 혼합물 및 이의 전문적 피부 박피 제제의 도포는 사용 직전에 분말을 뜨거운 액체와 혼합하는 것을 포함한다. 이후 내용물을 원을 그리면서 안면 또는 기타 환부에 약 5분 동안 발랐다. 이후 혼합물을 25 내지 30분 동안 방치하여 건조한 후, 물로 세척하여 제거하였다. 추천되는 사용량은 일주일에 한번이다.

[0115] 실시예 5

[0116] 국소적 지성 피부 치료

[0117] 지성 피부의 치료를 위한 제제는 1.0 g의 스펀질라 분말 및 2.0 ml의 카모마일, 멘톨 또는 칼렌둘라 수액을 포함할 수 있다. 혼합물 및 이의 전문적 피부 박피 제제의 도포는 사용 직전에 분말을 따뜻한 액체와 혼합하는 것을 포함한다. 내용물을 5 내지 10분 동안 방치한 후, 물로 세척하여 제거하였다. 추천되는 사용량은 2일에 한번 피지 생성이 억제될 때까지이며 이후 유지를 위해 10일에 한번이다.

[0118] 실시예 6

[0119] 국소적 깊은 박피 피부 치료

[0120] 피부의 깊은 박피를 위한 제제는 1.5 g의 스펀질라 분말, 0.3 g의 녹색 해조 분말, 및 5.0 ml의 4% 과산화수소로 이루어질 수 있다. 혼합물 및 이의 전문적 깊은 박피 제제의 도포는 7일 방법을 포함한다. 첫째날, 안면 또는 환부에 증기를 가한다. 분말을 사용 직전에 뜨거운 액체와 혼합하였다. 이후 내용물을 원을 그리면서 안면 또는 기타 환부에 바른다. 5 내지 6 분 후, 얼굴을 원을 그리면서 과산화수소로 포화시켰다. 20분 동안 방치하여 건조하고 물로 세척하여 제거하였다. 2일째, 안면 또는 환부를 2% 살리실산으로 세척하였다. 이후 내용물을 원을 그리면서 안면 또는 기타 환부에 발랐다. 5 내지 6 분 후, 얼굴을 원을 그리면서 과산화수소로 포화시켰다. 20분 동안 방치하고 물로 세척하여 제거하였다. 3일째 및 4일째, 붕산 연고를 환부에 발랐다. 5일째 및 6일째, 보습제 및 수딩 마스크(soothing mask)를 발랐다. 치료의 7일째 및 마지막날, 환부를 스크럽으로 박피하였다. 추천되는 사용량은 한달에 한번이다.

[0121] 실시예 7

[0122] 과색소침착 장애의 치료

[0123] 피부의 과색소침착된 점 제거(흑반, 노인성 반점, 자외선에 의한 손상 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다)를 위한 제제는 1.0 g의 스펀질라 분말, 0.2 g의 백색 해조 분말 및 3.0 ml의 효소 젤로 이루어질 수 있다. 이후 내용물을 함께 혼합하고 안면 또는 기타 환부에 원을 그리면서 약 10분 동안 바르고, 25 내지 30분 동안 방치하여 건조한 후 물로 세척하여 제거하였다. 추천되는 사용량은 일주일에 2회이다.

[0124] 실시예 8

[0125] 광손상 및 노인성 피부의 치료

[0126] 광손상된 피부를 위한 제제는 2.0 g의 스펀질라 분말 및 5.0 ml의 호호바 오일로 이루어질 수 있다. 혼합물 및 광손상 및 노인성 피부를 위한 상기 제제의 도포는 사용 직전에 뜨거운 오일과 분말을 혼합하는 것을 포함한다. 이후 내용물을 안면 또는 기타 환부에 원을 그리면서 30 내지 45 분 동안 마사지하고, 25 내지 30 분 동안 방치

한 후, 물로 세척하여 제거하였다. 추천되는 사용량은 일주일에 한번이다.

[0127] 실시예 9

[0128] 두피의 지루성 피부염 치료

[0129] 두피의 지루성 피부염 치료를 위한 제제는 5.0 g의 스펀질라 분말, 5.0 ml의 3% 과산화수소 및 5.0 ml의 2% 붕산을 포함한다. 혼합물 및 이의 전문적 피부 박피 제제의 도포는 분말을 사용 직전에 뜨거운 액체와 혼합하는 것을 포함한다. 이후 내용물을 환부에 원을 그리면서 마사지하면서 발랐다. 이후 혼합물을 30 분 동안 방치한 후 물로 세척하여 제거하였다. 추천되는 사용량은 8-10주 동안 5 내지 6 일이며, 이후 유지를 위해 한달에 한번이다.

[0130] 선행하는 예시적인 구체에는 제한의 의도는 아니며 본 발명의 해면동물 조성물은 무수한 방법으로 제제화될 수 있으며 이들은 여전히 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 본 발명자들은 건조된 스펀질라 분말이 피부 건강 촉진, 피부 치료 촉진 및 흉터 감소에 유익한 수많은 생물학적 활성 화합물을 포함하는 것으로 생각하고 있다. 이러한 유익한 화합물은, 요오드, 브롬, 인 및 황과 같은 유기 화합물 이외에 항박테리아성, 항염증성, 항바이러스성 및 기타 유기 생활성 제제를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0131] 본 발명의 스펀질라 조성물의 정확한 작용 기작은 현재 알려져 있지 않다. 또한, 본 발명자들은 성분들의 자연적인 조합이 상기 언급한 활성 성분의 추출 및 정제에 의해 파괴되거나 현저히 감소될 수 있는 시너지 효과에 기여한다고 생각하고 있다. 그러나, 본 발명자들은 하기의, 비제한적인 개시에 상술된 바와 같이 본 발명의 안전성과 효용성을 증명하였다.

[0132] 안전성 시험

[0133] I. 래빗의 생체내 시험

[0134] 시험 품목인, 건조된 동물 해면-영경귀, Batch: San Pin 2.3.2.560-96을, 국제표준화기구의 지침 10933: 의학 기구의 생물학적 평가, Part 10: 자극 및 민감성 시험에 따라 1차 피부 자극에 대해 평가하였다. 5 액적의 0.9% 염화나트륨으로 보습된 0.2 g 분율의 시험 품목 2개 및 비히클 대조군 품목을 각각의 3마리 래빗의 피부에 국소적으로 도포하고 24시간 동안 방치하였다. 각각의 샘플 도포의 제거 1, 24, 48 및 72 시간 후에서의 홍반 및 부종에 대해 각 부위별로 등급화하였다. 본 연구의 조건 하에서, 래빗의 피부 상에서 홍반 및 부종은 관찰되지 않았다. 시험 품목의 1차 피부 자극 지수는 0.0으로 계산되었다. 시험 품목의 반응은 무시할만한 것으로 구분하였다.

[0135] 하기에 확인된 시험 품목을 국제표준화기구의 지침 10933: 의학 기구의 생물학적 평가, Part 10: 자극 및 민감성 시험에 따라 1차 피부 자극에 대해 평가하였다. 본 연구의 목적은 시험 품목의 각 국소적인 1회 도포가 래빗의 피부를 자극하는 정도를 측정하는 것이다. 시험 품목은 2002년 8월 30일에 수령하였다. 패취를 2002년 9월 5일에 바르고, FDA 우수실험실운영(Good Laboratory Practice, GLP) 규정의 조항, 21 CFR 58에 따라 수행된 관찰은 2002년 9월 9일에 완결하였다.

[0136] 재료

[0137] 시험 품목: 건조된 동물 해면-영경귀

[0138] 확인 No.: Batch: San Pin 2.3.2.506-96

[0139] 안전성 시험: 완료 및 스폰서마다 정리 보관(스폰서당)

[0140] 유효기간: 2004년 4월

[0141] 비히클: 0.9% 염화나트륨, 멸균 식염수

[0142] 저장 조건: 건조, 어두운 조건:

[0143] 대조군 품목: 시험 시설에 의해 제공된 네겹(Four-ply)의 거즈를,

[0144] 25 mm x 25 mm 절편으로 절단하고, 절편당 5 액적의

[0145] 3% 과산화수소로 보습함.

[0146] 제조: 0.2 g 분율의 시험 품목(의뢰전 스폰서에 의해 칭량됨)

[0147] 인, 건조된 동물 해면-영경귀를, 5 액적의 0.9% 염화나
 [0148] 트륨으로 보습하였다. 시험 품목 및 식염수를 혼합하여
 [0149] 페이스트 농도를 형성하였다. 시험 혼합물을 동물의 피
 [0150] 부에 도포하고 20분간 통풍 건조한 후 네겹의 거즈로 포
 [0151] 장하였다.

[0152] 시험계: 수컷 래빗(집토끼, *Oryctolagus Cuniculus*) 뉴질랜드

[0153] 실험 절차:

[0154] 치료 전날에, 각 래빗의 등털을 전기 이발기구로 깎았다. 치료 당일, 두개골 쪽 및 꼬리쪽으로 위치한 등의 각 측면상의 두 부분인 4부분을 각 래빗에 대해 선정하였다. 부위들은 결과의 해석을 방해할 수 있는 흠을 가지고 있지 않았다.

[0155] 0.2 g 분율의 시험 품목을 5 액적의 식염수로 보습하고, 대략 25 mm x 25 mm의 사각형인 각 꼬리 부위(래빗당 2 부위)에 도포하였다. 시험 품목 혼합물을 덮기 전에 20분간 통풍 건조시켰다. 대조군 비히클을 유사하게 꼬리 부위에 도포하였다. 각 동물의 대동맥을 탄성 바인더로 덮어 시험 패취를 제 위치에 유지시켰다. 동물은 치료 후 우리에게 돌려보냈다.

[0156] 24시간 노출 후, 바인더, 테이프, 및 패취를 제거하였다. 상기 부위들을 임의의 잔류물 제거의 시도로서 탈이온수로 축인 거즈 스펀지로 부드럽게 닦았다. 홍반 및 부종에 대한 피부 관찰 결과를 패취 제거 1, 24, 48 및 72 시간 후에 기록하였다.

[0157] 시험의 1차 피부 자극 지수를 각 동물에 대한 시험 종료 이후 계산하였다. 24, 48 및 72 시간 간격에서 취득된 홍반 및 부종 스코어를 합산하고 이를 관찰의 총 수로 나누었다. 상기 계산을 각 동물에 대한 시험 및 대조군 품목에 대해서 개별적으로 수행하였다. 대조군에 대한 스코어를 시험 품목에 대한 스코어로부터 차감하여 1차 자극 스코어를 취득하였다. 각 래빗에 대한 1차 자극 스코어(표 2 참조)를 합산하고 이를 래빗의 수로 나누어 1차 피부 자극 지수(표 3 참조)를 취득하였다.

[0158] 결과

[0159] 표 1에 요약된 바와 같이 래빗의 피부에 대한 자극은 관찰되지 않았다. 최대 피부 자극 반응은 해당하지 않았다. 시험 품목의 1차 피부 자극 지수는 0.0으로 계산되었다. 자극 계산은 하기에 나타내었다:

표 1

래빗 번호	시험 스코어 평균	대조군 스코어 평균	개별 1차 피부자극 스코어	1차 피부자극 지수의 합 (CPIS)	1차 피부자극 지수 (CPIS ÷ 3)	반응 구분
65977	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	무시가능
65976	0.0	0.0	0.0			
65975	0.0	0.0	0.0			

[0160]

표 2

피부반응에 대한 분류 시스템

반응	수 등급
홍반 및 딱지 형성	
홍반 없음	0
아주 약간의 홍반(겨우 인지가능)	1
정립된 홍반	2
중간정도의 홍반	3
심각한 홍반(새빨갭)에서 홍반의 진행을 방지하는 딱지 형성	4
부종 형성	
부종 없음	0
아주 약간의 부종(겨우 인지가능)	1
정립된 부종(정해진 부풀기로 언저리 부위 정립)	2
중간정도의 부종(대략 1 mm 부푼)	3
심각한 부종(1 mm 이상 부풀며 노출 부위를 넘어 신장됨)	4
피부자극에 대해 가능한 총 스코어	8

[0161]

[0162]

주: 피부 부위에서의 기타 불리한 변화는 기록 및 보고된다.

표 3

라빛에서의 피부자극 반응 구분

반응구분	평균스코어
무시가능	0.0 to 0.4
약간정도	0.5 to 1.9
중간정도	2.0 to 4.9
심각함	5.0 to 8.0

[0163]

[0164]

안전성 시험: 결론

[0165]

본 연구의 조건 하에서는, 라빛의 피부 상에 홍반 및 부종은 관찰되지 않았다. 시험 품목에 대한 1차 피부 자극 지수는 0.0으로 계산되었다. 시험 품목의 반응은 무시할만한 것으로 구분하였다.

[0166]

II. 기니아 피그 생체내 시험

[0167]

하기 기술된 시험 품목을 기니아 피그에서의 반복되는 폐색성 패취에 수반되는 지연된 피부 접촉 민감성을 야기 하는 잠재성에 대해 평가하였다. 본 연구는 국제표준화기구의 지침 10933: 의학 기구의 생물학적 평가, Part 10: 자극 및 민감성 시험의 요구 조건에 기초하여 수행하였다. 시험 품목은 2002년 8월 30일에 수령하였다. 첫 번째 패취를 2002년 9월 17일에 도포하고, 관찰은 2002년 10월 22일에 완결하였다. 공지된 증감제(sensitizing agent)인 1-클로로-2,4-디니트로벤젠(DNCB)에 대한 하틀리 기니아 피그 종의 감수성이 입증되었다.

[0168]

본 연구는 FDA 우수실험실운영(Good Laboratory Practice, GLP) 규정의 조항, 21 CFR 58 에 따라 수행되었다.

[0169]

재료

[0170]

시험 품목: 건조된 동물 해면-영경귀

[0171]

확인 No.: Batch: San Pin 2.3.2.506-96

[0172]

안전성 시험: 완료 및 스폰서마다 정리 보관(스폰서당)

[0173]

유효기간: 2004년 4월

[0174]

저장 조건: 건조, 어두운 조건:

[0175]

대조군 품목: 네겍 거즈의 대략 25 mm x 25 mm 절편이 비히클로로서

[0176]

사용됨.

- [0177] 제조: 0.2 g 분율의 시험 품목(의뢰전 스폰서에 의해 칭량됨)
- [0178] 인, 건조된 동물 해면-영경귀를, 5 액적의 3% 과산화수
- [0179] 소로 보습하였다. 시험 품목 및 과산화수소를 혼합하여
- [0180] 페이스트 농도를 형성하였다. 0.2 그레인(grain) 분율의
- [0181] 시험 혼합물을 동물의 피부에 도포하고 20분간 통풍 건
- [0182] 조한 후 네겹의 거즈로 덮었다.
- [0183] 종: 암컷 기니아 피그(Cavia porcellus) Cr1:(HA)
- [0184] Charles River Laboratories 체중 범위: 첫번째 치료전
- [0185] 날 311 g 내지 366 g
- [0186] 하틀리 알비노 기니아 피그는 민감성 연구를 위해 오래동안 사용되어 왔다. 털이 깎인 맨 피부에의 시험 물질의 반복적 패취가 사용될 것이다. 국소적 도포는 인간의 노출 루트에 관련되며 유도 및 테스트 단계 동안 피부 접촉 및/또는 잠재적인 증감제의 흡수에 대한 평가를 허용한다. 국소적 도포 부위 하의 직접 반응은 관찰될 수 있다. 공지된 증감제인 1-클로로-2,4-디니트로벤젠(DNCB)에 대한 하틀리 기니아 피그 종의 감수성이 입증되었다.
- [0187] 실험 절차
- [0188] 첫번째 도입 치료 전날, 각 동물을 칭량하고 확인하였다. 시험 동물로 지정된 10 마리의 기니아 피그와 대조군 동물로 지정된 5 마리의 기니아 피그의 좌측 옆구리의 털을 전기 이발기구로 제거하였다. 각 동물의 일반적 건강 상태에 대해 매일 관찰하였다.
- [0189] 다음날, 시험 혼합물의 분취액을 적절한 동물의 적절한 25 mm x 25 mm 부위에 도포하였다. 시험 혼합물을 덮기 전에 20분간 건조시켰다. 이후 패취를 맨 피부에 알레르기 반응 최소화(hypoallergenic) 테이프로 안전하게 고정하였다. 폐색성 패취를 제 위치에 유지시키기 위해 각 기니아 피그의 대동맥을 탄성 밴드로 덮었다.
- [0190] 6 내지 8시간 후, 램과 패취를 제거하였다. 이 부위들을 패취 제거 후에 건조된 거즈로 닦아 피부로부터 임의의 잔류물을 제거하였다. 피부 반응에 대해 관찰하여 이를 각 시험 품목의 노출 완료 후에 24시간 기록하였다. 스코어를 매기기 이전에, 이 부위들을 35% 이소프로필 알콜 포화된 거즈로 닦았다.
- [0191] 도포 절차를 동물의 좌측 옆구리에 9번의 도포가 이루어질 때까지 3주 동안 주당 3회(예를 들어 월-수-금) 반복하였다. 털을 각 도포 전날에 깎아 깨끗한 부위를 제공하였다.
- [0192] 최종 도입 패취 후 13일째, 각 기니아 피그의 털을 우측 옆구리 부위로부터 전기 이발기구로 제거하였다. 다음날, 대조군 및 시험 품목 모두의 적절한 25 mm x 25 mm 절편을 각각의 시험 및 대조군 기니아 피그의 우측 옆구리의 등과 배 부위 상의 맨 피부에 도포하였다. 각 기니아 피그의 대동맥을 탄성 밴드로 덮어 폐색성 패취를 제 위치에 유지하였다.
- [0193] 모든 램과 패취들을 6 내지 8 시간 후에 제거하였다. 상기 부위들을 패취 제거 후 건조된 거즈로 닦았다. 패취 제거 24시간 후, 테스트 부위 및 주변 영역을 깎았다. 피부 반응에 대한 관찰을 면도 후 2-4시간에서 수행하고 패취 제거 시작 후 48 및 72 시간에서 수행하였다. 상기 부위들을 각 시점에서 스코어를 매기기 전에 35% 이소프로필 알콜 포화된 거즈로 닦았다. 유도 및 테스트 단계 모두에 대한 평가는 하기 표 4에 개괄된 바와 같이 스코어가 매겨진 피부 반응에 기초하였다.

표 4

피부반응

홍반 (ER)		부종 (ED)	
반응	수등급	반응	수등급
홍반 없음	0	부종 없음	0
약간의 홍반	1	약간의 부종	1
정립된 홍반	2	정립된 부종	2
중간정도의 홍반	3	중간정도의 부종	3
심각한 홍반 내지 약간의 딱지형성	4	심각한 부종	4

[0194]

[0195]

테스트 패취 후, 테스트 대조군 조건에서 관찰된 것 이상의 피부 반응을 나타내는 임의의 시험 동물은 시험 품목에 대해 지연된 접촉 민감성을 나타내는 것으로 간주되었다. 반응의 패턴 및 지속 시간도 최종 평가에서 고려되었다.

[0196]

결과

[0197]

임상적 관찰: 개개의 체중은 부록 1에 제시된다. 모든 동물은 본 연구를 통해 임상적으로 보통으로 보인다.

[0198]

피부 관찰: 유도 및 테스트 단계에 있어서 피부 스코어 매김의 개별적인 결과들은 표 5 및 표 6에 나타나 있다. 모든 절차들을 우수실험실운영 및 ISO 17025 에 따라 수행하였다.

표 5

개별 체중 및 임상적 관찰

동물번호/군	개별적 관찰	
	예비처리 체중(g)	임상적 관찰
1 시험군	327	정상으로 보임
2 시험군	354	정상으로 보임
3 시험군	325	정상으로 보임
4 시험군	311	정상으로 보임
5 시험군	344	정상으로 보임
6 시험군	333	정상으로 보임
7 시험군	324	정상으로 보임
8 시험군	333	정상으로 보임
9 시험군	343	정상으로 보임
10 시험군	334	정상으로 보임
11 대조군	366	정상으로 보임
12 대조군	347	정상으로 보임
13 대조군	325	정상으로 보임
14 대조군	355	정상으로 보임
15 대조군	329	정상으로 보임

[0199]

표 6

기니아 피그 민감성 피루 반응 - 영도

영도번호/ 군	1		2		3		4		5		6		7		8		9		
	ER	ED	ER	ED	ER	ED	ER	ED	ER	ED	ER	ED	ER	ED	ER	ED	ER	ED	
시험군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2시험군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3시험군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4시험군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5시험군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6시험군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7시험군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8시험군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9시험군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10시험군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11대조군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12대조군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13대조군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14대조군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15대조군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[0200]

[0201]

[0202]

[0203]

시험군 = 시험 품목

대조군 = 대조 품목

ER = 흥반, ED = 부종

표 7

동물번호/ 군	24				48				72			
	시원	부위	대조군	부위	시원	부위	대조군	부위	시원	부위	대조군	부위
1시원군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2시원군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3시원군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4시원군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5시원군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6시원군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7시원군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8시원군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9시원군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10시원군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11대조군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12대조군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13대조군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14대조군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15대조군	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

피부 반응-테스트

[0204]

[0205]

ER = 홍반, ED = 부종

[0206]

안정성 시험: 결론

[0207]

본 연구의 조건 하에서, 본 발명의 스펀질라 치료 조성물은 기니아 피그에서 지연된 피부 접촉 민감성의 어떠한 증거도 보이지 않았다. 따라서, 스펀질라 제제가 본 발명의 교시에 따라 제조되는 경우 수여자에게서 유도되는 명백한 독성 및 알레르기 반응은 없었다.

[0208]

본 발명의 해면동물 조성물의 사용을 위한 예시적 방법

[0209]

유도:

[0210]

실질적으로 순수한 스펀질라 분말을 포함하는 미리 칭량된 패키지가 제공된다. 미리 칭량된 양은 안면 1회 도포에 충분하다. 대안적으로, 상기 도포는 용은 안면 대신에 가슴, 목, 또는 어깨를 치료하는데 사용될 수 있다. 치료는 본 절차에 숙련된 의사, 간호사 또는 환자에 의해 수행될 수 있다. 모든 피부 타입의 환자에게 안전하게 투여될 수 있다.

[0211]

환자는 각 치료 전 2주 동안 무방비의 햇빛 노출을 피하도록 지도받아야 한다. 치료 전 14일 이상 동안은 글리콜산(비처방 농도), 레틴-A, 및 레노바와 같은 제품은 사용 중단해야 한다. 보다 장시간(여러달) 동안 하기의 전문가적 농도의 글리콜산, 제스너(Jessner's), 페놀 및 TCA 박피; CO₂ 레이저 박피 및 Erblum 레이저 박피를 거치도록 해야한다. 그러나, 병원에서는 각 경우는 개별적으로 검사될 수 있다.

[0212]

치료 부위는 화장이 제거된 후 부드러운 세정제로 세척되어야 한다. 상기 절차를 수행하는 당사자는 보호 장갑을 착용해야 한다(필수적은 아님).

[0213]

치료 준비:

[0214]

2 ml의 3 % 과산화수소를 작은(약 30ml-50ml) 비금속 용기에 계량하여 넣었다. 마이크로파에서 약하게 가열하여 용액을 미지근하게 하였다. 1300 와트의 마이크로파를 이용하여, 시간 설정은 보통 용기가 유리 혹은 플라스틱

이냐의 여부에 따라 2-10 초이다. 가온된 과산화수소 용액을 미리 칭량된 스펀질라 분말의 용익에 부었다. 부드럽게 교반하여 꽤 균질한 농도의 얇은 페이스트를 수득하였다. 대안적으로는, 분말은 과산화수소와 먼저 혼합한 후 가온될 수 있다.

[0215] 치료 적용:

[0216] 1/4 량을 이마 한 중간에 원을 그리면서 마사지하여 도포하였다. 고르게 누르면서 페이스트를 작은 원을 그리면서 움직여 손가락 끝으로 부드럽게 이마끝까지 발랐다. 이 페이스트가 마르기 시작하면, 관자놀이, 뺨, 코 및 턱으로 내려오면서 동일한 단계를 반복한다. 경증 내지 중등증의 홍반이 보통 발달한다. 피부에 날카로운 결정의 바늘이 찌르는 듯한 감각이 보통 치료 적용 동안 느껴진다. 안와 주위의 부위는 피부가 더 얇고 보다 민감하기 때문에 피하는 것이 최선이다. 피부에의 활성 성분의 투과를 최적화하기 위해 마르기 전에 페이스트를 마사지하는 것이 아주 중요하다. 이는 안면에 5분이 소요될 수 있다. 목과 뺨은 항상 마지막에 해야한다. 얼굴을 헹구는 가장 편안한 방법은 젖은 수건으로 닦는 것보다 환자가 찬물에 손수 씻는 것이다. 피부 홍반 및 피부의 따끔거리는 감각은 하기 12-24시간에 걸쳐 점차 사라진다.

[0217] 추천되는 치료시간*

[0218] 총 제안된 시간

[0219] 안면 10-30 분

[0220] 목 5-20 분

[0221] 가슴 5-20 분

[0222] * 치료 시간은 다양할 수 있다. 환자가 고통과 불편함을 경험하는 경우 즉시 중지한다. 피부를 냉수로 즉시 세척한다.

[0223] 환자는 SPF 30 - 40 의, 바람직하게는 아연이 함유되어 피부를 부드럽게 하는 것을 돕는 선스크린제를, 각 치료 후 2주 이상 동안 사용하도록 지시받아야 한다. 이를 이행하지 않을 시에는 과색소침착을 가져올 수 있다는 것을 설명해야 한다. 최적의 결과를 위해, 환자는 12 시간 이상 동안 보습제의 도포를 피해야 한다. 충분한 보습제는 치료 도중에는 피해야 한다. 파우더 화장 또는 가벼운 파운데이션의 사용은 첫 12시간 후에 사용 재개될 수 있다. 모든 환자들은 가정에서 5-6일째에 피부를 스크럽으로 문지르도록 지시되어야 하며 박피 절차를 위해 병원에 가야한다.

[0224] 효용성 시험

[0225] 본 발명의 한 구체예에서, 도 2에 그려진 환자는 상기 개시된 바와 같이 제제화되고 건조된 스펀질라 분말로부터 제조된 치료 조성물을 이용하여 치료되었다. 보다 구체적으로, 국소적 치료 조성물은 사용 전에 혼합되고 마이크로파에서 7초 동안 가열된 1.0 g의 스펀질라 분말 및 2.0 ml의 3% 과산화수소로 이루어진 국소적 여드름 치료제로서 제제화된다. 국소적 조성물을 숙련된 외과의사의 지시 하에 원을 그리면서 안면 전체에 도포한다. 치료제는 환자의 피부에 25분 동안 접촉한 상태로 방치한 후, 물로 세척한다. 상기 치료 절차를 4주 동안 7일마다 반복하였다. 치료 완료 후 환자는 도 3에 그려진 것처럼 보인다.

[0226] 본 발명의 치료 조성물은 해면동물 중으로부터 유래되며 다양한 피부 질환 및 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 구체적으로, 본 발명은 심상성 여드름, 주사비, 지루성 피부염, 습진(아토피성 피부염), 건선, 광노화, 광선 각화증, 및 다수의 기타 박테리아성, 바이러스성, 및 진균성 질환뿐만 아니라 피부 색소 장애의 치료에 유용한 스펀질라 유래의 국소적 치료 조성물을 제공한다. 일부 예시적인 구체예가 제공되지만, 약학업계의 당업자라면 청구된 발명의 개념을 벗어나지 않는 한 기타 많은 조성물이 가능하다는 것을 이해할 수 있다.

[0227] 달리 지시되지 않는 한, 본원 명세서 및 청구항에 사용된 성분의 양, 분자량, 반응 조건과 같은 특성 등을 나타내는 모든 수는 용어 "약(또는 대략)"에 의해 모든 경우에 있어서 변화되는 것으로 이해된다. 따라서, 다르게 지시되지 않는 한, 하기 명세서 및 첨부된 청구항에 제시된 수적 매개변수는 본 발명이 목적하는 특성에 따라 다를 수 있는 근사값이다. 아주 적어도, 청구항의 범위에 균등론의 적용을 제한하려는 시도로서가 아니라, 각 수적 매개변수는 적어도 다수의 보고된 현저한 수에 비추어서 그리고 통상적인 통계법의 적용을 통해 이해되어야 한다. 본 발명의 넓은 범위를 설정하고 있는 수적 범위 및 매개변수가 근사값이지만, 구체적인 실시예에 개시된 수치는 가능한 정확하게 보고된다. 그러나, 임의의 수치는 본래 이들의 각 시험 측정법에서 발견되는 표준 편차로부터 필수적으로 초래되는 특정 오차를 포함한다.

[0228] 용어 "a" 및 "an" 및 "the" 및 발명을 기술하는 내용에서 사용된 유사한 지시 대상(특히 하기 청구항의 내용에 서)은 본원에서 달리 지시되거나 문맥에 명백히 반대되지 않는한, 단수 및 복수 모두를 의미하는 것으로 이해되 어야 한다. 본원의 수치 범위의 언급은 단지 범위 내에 포함되는 각 별개의 수치에 대해 개별적으로 언급하는 간단한 방법으로서 의도된 것이다. 본원에서 달리 지시하지 않는 한, 각 개별 수치는 각각 개별적으로 언급된 것처럼 명세서에 포함된다. 본원에 기술된 모든 방법은 본원에서 달리 지시되지 않는 한 또는 문맥에 의해 명백 하게 반대되지 않는 한 임의의 적절한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 그리고 모든 실시예들, 도 는 예시적인 언어(예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 보다 양호하게 예시하기 위한 것이며 청구되 지 않은 본 발명의 개념에 제한을 두려는 것이 아니다. 명세서에 어떤 용어도 본 발명의 실시예에 필수적인 비청 구된 임의의 성분을 지시하는 것으로서 이해되어서는 안된다.

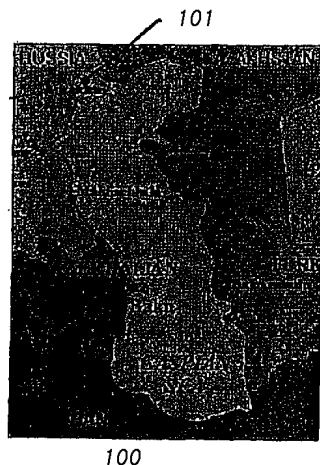
[0229] 본원에 개시된 본 발명의 대안적인 구성성분 군 또는 구체예는 제한의 의미로 이해해서는 안된다. 각 군의 구성 원은 개별적으로 청구되고 지칭될 수 있으며 또는 본원에서 발견되는 기타 구성성분 또는 군의 기타 구성원들과 임의의 조합될 수 있다. 한 군의 하나 이상의 구성원들은 편의 및/또는 특허성의 이유로 포함되거나 삭제될 수 있다. 임의의 포함 또는 삭제가 발생하는 경우, 명세서는 변화된 그룹을 포함하는 것으로 여겨져 첨부된 청구항 에서 사용된 모든 마쿠쉬 그룹의 상세한 설명을 만족하게 된다.

[0230] 본 발명의 바람직한 구체예는 본 발명을 수행하는데 있어서 발명자에게 최선의 형태로 공지된 것을 포함하여 기 술된다. 물론, 상기 바람직한 구체예에 있어서 변형은 이전의 설명을 참조로 당업자에게는 명백해 질 것이다. 본 발명자들은 숙련된 당업자라면 이러한 변형을 적절히 사용할 것으로 기대하며, 본 발명을 구체적으로 기술된 것 이외의 발명에 대한 실시를 의도한다. 따라서, 본 발명은 특허법이 허용하는 것으로서 여기 첨부된 청구항에 언급된 주제와 등가인 것 및 모든 변형을 포함한다. 또한, 이의 모든 가능한 변형에서 상기 기술된 성분의 임의 의 조합도 본원에서 달리 지시되지 않는 한 또는 문맥에 의해 명백히 반대되지 않는 한 발명에 포함된다.

[0231] 마지막으로, 본원에 개시된 본 발명의 구체예는 본 발명의 원리를 예시하기 위한 것이다. 사용될 수 있는 기타 변형은 본 발명의 개념 내에 있다. 따라서, 제한하는 것이 아닌 예로서, 본 발명의 대안적인 형태가 본원의 교 시에 따라 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 상세히 기술되고 보여진 바와 같이 제한되지 않는다.

도면

도면1



도면2



도면3

