



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년03월05일
(11) 등록번호 10-2644156
(24) 등록일자 2024년02월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/08 (2019.01) A61P 17/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/08 (2021.08)
A61P 17/02 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2021-7004844
(22) 출원일자(국제) 2019년09월05일
심사청구일자 2021년02월18일
(85) 번역문제출일자 2021년02월18일
(65) 공개번호 10-2021-0022767
(43) 공개일자 2021년03월03일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2019/057483
(87) 국제공개번호 WO 2020/053712
국제공개일자 2020년03월19일
(30) 우선권주장
2018132558 2018년09월12일 러시아(RU)
(56) 선행기술조사문헌
Dermatol. Monatsschr. 1989, Vol. 175(9), pp.
561-72. (초록)*
PubChem, Dalargin (2006.07.28.)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
피브이피 랩스 피티이.엘티디
싱가포르 179803 싱가포르 아델피 10-06 콜먼 스트리트 1
(72) 발명자
체르토리즈세스키 예브게니 알렉산드로비치
러시아 249034 칼루가 리전 오브닌스크 아파트 80 46-B 벨킨스카야 스트리트
오펜니코프 미하일 블라디미로비치
러시아 모스크바 115162 아파트 32 수코프 스트리트 10
클레지메노프 알렉세이 빅토로비치
러시아 249192 칼루가 리전 주코프 아파트 62 페르보마이스카야 스트리트 6
(74) 대리인
정경민

전체 청구항 수 : 총 1 항

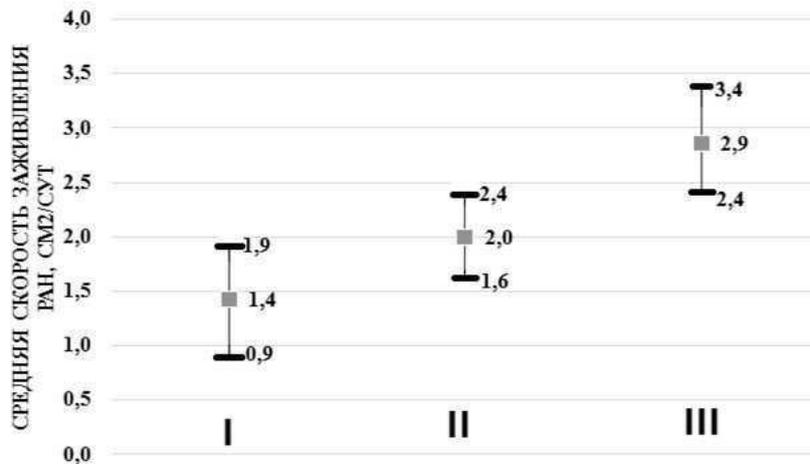
심사관 : 김중호

(54) 발명의 명칭 피부 상처 또는 화상 치료 작용제

(57) 요약

국소용 제형 형태의 화상 피부 상처 치료용 제제는 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌을 활성 성분으로 0.02-0.5 중량%로 함유하고, 약제학적으로 허용되는 부형제/약제학적으로 허용되는 기타 구성 부형제로 이루어진다.

대표도 - 도1



명세서

청구범위

청구항 1

국소용 제형 형태의 화상 피부 상처 치료용 제제에 있어서,

헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌을 활성 성분으로 0.02-0.5 중량부로 함유하고, 약제학적으로 허용되는 부형제 및 약제학적으로 허용되는 기타 구성 부형제로 이루어지며,

헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 중량부에 따라 다음의 성분 비율로 함유하는 겔 형태의 제제: 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌: 0.02-0.5중량부, 하이드록시에틸 셀룰로오스 2.5-3중량부, 소르빈산 칼륨 2-3중량부, 정제수 최대 100 중량부.

정제수 최대 100중량부를 반응기에 채우고, 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌: 0.02-0.5중량부의 분말을 첨가하여 혼합하고, 완전히 용해될 때까지 섞으며, 하이드록시에틸 셀룰로오스 2.5-3중량부, 소르빈산 칼륨 2-3중량부를 추가하며, 균일한 에멀전을 획득할 때까지 30분 동안 계속 혼합하여 제조되는,

국소용 제형 형태의 화상 피부 상처 치료용 제제.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 의약에 관한 것이며, 국소 사용을 위한 의약품으로서 피부 상처 또는 화상의 치료를 위한 헥사펩티드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌의 적용에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] WHO에 따르면 매년 18만 명 이상의 사람들이 화상으로 사망한다. 한편 화상은 장기 입원과 지속적인 장애의 주요 원인이며, 종종 사회적 낙인을 동반하고 삶의 질을 현저히 저하시킨다(1). 화상 환자의 치료를 보완하는 국소 및 전신 요법의 통합 원칙은 화상 상처의 철저한 치유와 피부의 조기 회복을 목표로 하는 국소 치료에 특히 중점을 둔다(2). 따라서 새롭고 효과적인 국소 화상 치료법의 개발은 공중 보건에 중요한 목표로 남아 있다.

[0003] 화상은 저산소증 및 지질 과산화(LPO), 정체 영역에서의 조직 관류 감소, 호중구 응집 및 과활성화, 일련의 염증 반응 및 심한 통증과 같은 병리생리학적 메커니즘의 전체 복합체와 관련된다. 신제품은 부상의 발병적 측면과 일치하는 다각적인 작용 메커니즘에 분명하게 의존해야 한다. 이러한 관점에서 볼 때 광범위한 생물학적 활성을 가진 합성 조절 펩티드를 기반으로 한 새로운 화상 치료제의 임상 개발은 상당한 관심을 유발한다.

[0004] 스트레스 제한 시스템의 구성 요소로서 이 헥사펩타이드는 항산화 특성(3)을 보이며 LPO를 억제하고(4) 말초 미세 순환을 개선한다(5). 그것은 오피오이드 항통각 시스템의 매개체임에도 불구하고 혈액-뇌 장벽을 통과하는 것은 거의 불가능하다. 이 제품은 주로 말초/조직 수준에서 진통 효과를 나타내므로 국소 마취제의 일부 특성을 갖는 것으로 간주할 수 있다(6).

[0005] 또한, 이 헥사펩타이드는 조직 재생과 관련하여 상당한 가능성을 보여주었다. 특히, 몇몇 연구자들은 이것이 오피오이드 수용체 및 활성화된 상처 회복 메커니즘과 상호 작용함으로써 세포의 유사 분열 활동을 자극한다는

것을 입증했다(7, 8, 9).

- [0006] 의약품인 달라진 형태의 이 헥사펩타이드는 위액의 산성도와 궤장의 외분비 활성을 감소시키는 제품으로, 소화성 궤양 질환 및 궤장염 치료를 위해 러시아에서 인체에 사용하는 것이 허용되었다(10). 그러나 소화성 궤양 치료에서 이 약의 효능은 또한 위와 십이지장 점막에 대한 회복 효과에서 상당 부분 기인한다(11, 12, 13). 크론병의 병용 요법 (1일 2회 IM 1mg)의 일부로서 달라진의 효능(2007년 11월 19일자 특허 RU2363455, 출원 번호 2007142745/14)은 또한 전체적인 회복 효과를 보여준다. E.V. Maksakova의 연구에서 달라진의 상처 치유 잠재력이 각막 손상 치료에 사용되어야 한다는 제안이 담겨있다(14).
- [0007] 세포 수준에서 발생하는 "의사 결정 과정"(세포 사멸 또는 DNA 합성 및 유사 분열)은 주로 산화 상태 또는 산화 환원 상태(15)에 좌우되며, 이는 화상 상처의 정체 영역을 줄이는 데 특히 중요하다. 항산화 특성, 항라디칼 및 질소 활성화 활동(16)은 분명히 달라진에 화상 상처의 재생과 관련된 추가 기능을 제공한다.
- [0008] 달라진을 여드름 증상을 완화하기 위한 항염증 크림 성분으로 사용한 미용 분야의 발명 특허가 발표되었다(특허 RU 2,045,949). 또 다른 특허(RU 2,221,547, 2002년 12월 24일자 출원 번호 2002134728/15)는 달라진이 화장품 성분으로서 갖는 면역 조절 활동을 주장했다.
- [0009] 달라진이 체외에서 화상 환자의 말초 혈액 샘플(n = 15)에 첨가되면 호중구의 상승된 기능 및 대사 활동을 정상화하고, NADPH 산화 효소, 알칼리성 인산 분해 효소(ALP), 미엘로페록시다제 및 핵 염색질의 상승된 활동을 감소시켜 정상화하고 호중구의 양이온 단백질의 상승된 수준과 활성화된 호중구의 총 수를 정상화한다는 실험 데이터가 존재한다. 중요한 사실은 달라진이 건강한 사람의 혈액(n = 27)에서 활성화된 호중구의 총 수와 NADPHase 활성을 증가시키는 반대 효과를 나타냈다는 것이다. 이러한 효과는 오피오이드 수용체에 의해 매개되며 용량 의존적이며, $5 \cdot 10^{-8}$ M의 몰 농도에서 최대 효과를 얻을 수 있다(17). 그러나 이러한 효과는 체내 화상 모델에서는 연구되지 않았다.
- [0010] 일반적으로 조직 손상은 호중구 활성화를 초래하여 활성 산소 라디칼인 LPO의 생성을 증가시키고 병리학적 과정에 의해 보호되는 조직을 손상시키는 전체 반응을 유발한다(18). 따라서 호중구 과활성화를 정상화하는 달라진의 능력은 화상 치유 효과에 대한 병원적 측면에서 중요한 연결 고리이다.
- [0011] 화상 치료를 위한 달라진의 비경구 투여의 효능을 조사한 실험 결과가 발표된 바 있지만 국소 적용으로 사용될 경우 약물의 화상 치유 활성도는 어떤 연구에서도 다루어지지 않았다. 한 연구에서 화상 치료와 관련하여 달라진과 델타 수면 유도 펩타이드 (DSIP)를 비교했고 두 제품 모두 동물 실험을 위해 복강 내로 투여되었다 (특허 번호 RU 2,070,054, 공개 일자 1996년 10월 12일). 또 다른 연구에서는 달라진 (0.3mg SC)이 쥐의 3도 화상 모델에서 피부 회복의 상당한 가속화와 증식성염 심각도 감소와 관련이 있다는 것을 밝혀냈다(9). 특허 RU 2,196,603은 주입 요법의 일부로서 화상 치료를 위한 달라진 (IV 주입으로 1-2mL에 1-2mg)의 사용을 밝힌다.
- [0012] 인용된 연구와 달리, 본 발명은 국소용 의약품으로서 달라진의 잠재력에 대해 밝힌다.
- [0013] 또한 기타 여러 질병에 대해 달라진을 사용해 온 데이터가 존재한다. 특허 UA 6829U, UA 6823U 및 UA 6826U는 실험적 급성 궤장염 치료용으로서 달라진 사용을 밝히고 있다. 항스트레스제로서 달라진의 사용은 각각 만성 궤장염, 급성 부속기염 및 복막염의 실험 모델에 대한 특허 UA 67632, UA 67630 및 UA 67629에서 다루어졌다. 달라진의 항스트레스 활성도는 특허 UA 67626의 만성 스트레스 실험 모델에서 입증되었다. 특허 RU 2,180,598은 만성 약물 중독 환자의 독성 간염 치료를 위한 달라진의 사용을 발표했다. 특정 바이러스성 질환 치료에 대한 달라진의 효능은 특허 RU 2,261,722 (태아 손실 증후군이 있는 여성의 생식기 포진의 잠복성 치료) 및 RU 2,167,671 (진드기 매개 뇌염 치료)에서 입증되었다. 간행물 MD1413F는 구강 점막과 편평태선의 치료를 위한 달라진의 사용을 발표한 바 있으며, 간행물 MD1296F는 달라진을 사용한 편평태선의 치료에 대한 데이터를 제공한다. 특허 RU 2008131509는 달라진을 포함하여, 탈수초성질환의 치료를 위한 약제학적 조성물을 제시한다. 특허 RU 2,218,896은 수포성 각막병증의 치료를 위한 달라진의 사용을 공개한다. 간행물 MD1963F 및 MD1610F는 만성 재발성 구강 궤양에서의 달라진 사용을 다루고 있으며, 특허 RU 2,230,549는 알레르기성 피부병 치료에 대한 사용을 다루고 있다. A.V. Dontsov의 연구(19)에서는 허혈성 심장 질환 및 대사 증후군 환자에게서 사이토카인 프로파일 교정에 대한 달라진의 효능이 입증되었다. 동시에, 본 발명은 화상 치료에 있어서 달라진의 효능을 주장하지만, 다른 질병의 치료에 관해 다루고 있는 인용된 연구들과 근본적으로 차이가 존재한다.
- [0014] 위의 내용을 요약하면 달라진은 임상 개발의 관점에서 큰 가능성을 보여주고 있으며, 병태생리학적 과정(산화 스트레스, LPO, 과염증 및 통각 수용 반응)을 제거하고 회복 과정을 자극하는 다면적 활성화가 피부 상처와 화

상의 국소 치료로서 이 제품이 갖는 명백한 장점이 된다고 결론지을 수 있다.

[0015] 청구된 발명의 가장 가까운 유사체는 1g 당 포함하는 상처 및 화상 치유 특성을 지닌 국소 약물인 D-판테놀: 활성 성분으로서 다음과 같다: 텍스판테놀: 50mg; 부형제: 페노립: 4mg; 라놀린: 160mg; 흰 밀랍: 50mg; 부드러운 흰색 파라핀: 210.8mg; 디메티콘: 5mg; Lanette SX 유화제: 20mg; 프로필렌 글리콜: 20mg; 부틸하이드록시아니솔: 0.1mg; 부틸하이드록시톨루엔: 0.1mg; 데카메틸시클로펜타실록산: 20mg; 황산 마그네슘 7수화물: 5mg; 프로테진 W: 295mg; 정제수: 160mg (RLS, D-판테놀 항목. 제조업체 최종 업데이트: 19/09/2017, https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_12869.htm)

[0016] 이 제품의 활성 성분은 텍스판테놀로 피부 재생을 촉진하고 세포 대사를 정상화하며 콜라겐 섬유의 강도를 증가시킨다. 따라서 이 의약품의 명백한 단점은 피부 손상에 있어 활성화되어 상처 치유에 참여하는 다른 생물학적 메커니즘들에 관여하지 않는다는 것에 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0017] 따라서 본 발명의 목적은 상이한 병인의 상처 치유에 기여하는 다양한 메커니즘에 작용하는 국소 적용을 위한 화상 및 상처 치유제를 생성하여 피부 상처 또는 화상 치료 작용제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0018] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명에 따른 피부 상처 또는 화상 치료 작용제는, 0.02-0.5 중량%의 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌을 유효 성분으로 함유하고, 약제학적으로 허용되는 부형제/약제학적으로 허용되는 기타 구성 부형제로 이루어진 국소용 제형 형태의 피부 상처 또는 화상 치료용 제제를 제공한다.

[0019] 본 발명의 특정 실시예에서, 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 중량 %로 다음의 성분 비율로 함유하는 용액 형태의 제제를 제공할 수 있다. 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌: 0.02-0.5 중량%, 정제수 최대 100%.

[0020] 본 발명의 특정 실시예에서, 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌 및 제약 상 허용되는 부형제를 중량 %로 다음의 성분 비율로 함유하는 겔 형태의 제제를 제공할 수 있다. 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌: 0.02-0.5%, 하이드록시에틸 셀룰로오스 2.5-3%, 소르빈산 칼륨 2-3%, 정제수 최대 100%.

발명의 효과

[0021] 본 발명에 따르면 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌의 사용은 상처 부위의 조직 재생 과정을 자극하고 화상 후 증식성염의 심각도를 감소시키며 부종과 충혈을 감소시킬 수 있다.

[0022] 본 발명의 다른 실시 예에 따르면, 국소 사용을 위한 조성물의 일부로서 청구된 물질의 뚜렷한 상처 및 화상 치유 효과, 이는 병태생리학적 과정(산화 스트레스, LPO, 과염증 및 통각 반응)의 제거와 관련된 다면적 활동과 회복 과정의 향상으로 인해 발생하며, 피부 상처 및 화상의 국소 치료에서 이 제품의 부인할 수 없는 이점을 확인할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 화상 상처의 평균 회복률(cm² /일), 여기서 I = 대조군, II = 텍스판테놀, III = 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌(0.02-0.5% 용액).

도 2는 림프구-호중구 비율 대 화상 후 시간, 수직 축은 비율을 나타내고 수평 축은 후속 일수를 나타낸다. += 대조군, * = 텍스판테놀, ■ = 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌(0.02-0.5% 용액).

도 3은 피부 상처 치유에 미치는 영향, 수평 축은 후속 일수를 나타내고 수직 축은 상처의 평균 선형 치수를 나타낸다. += 대조군, * = 텍스판테놀, ■ = 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌

(0.02-0.5% 용액).

도 4는 화상 상처의 평균 회복률(cm² /일), 여기서 I = 대조군, II = 비판덴, III = 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌(0.02% 겔), IV = 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌(0.5% 겔)

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] (실시 예 1) 피부 상처 및 화상 치료용 국소 용액 형태의 제제 생산

[0025] 국소용 용액 형태의 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌을 함유하는 조성물의 제조는 다음의 과정을 포함한다: 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌 용액의 제조, 바이알 충전, 용액 품질 관리.

[0026] 200 mL의 정제수에 계산된 양의 달라진(0.04-1.0g)을 첨가하여 혼합하고, 완전히 용해될 때까지 섞는다. 결과 용액이 멸균 필터(기공 크기 0.22 μm)를 통과하여 국소용 용액을 생성하도록 한다.

표 1

(국소용액 구성)

[0027]

이름	g 내 성분
헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌	0.02-0.5
정제수	최대 100mL

[0028] (실시 예 2) 피부 상처 및 화상 치료용 국소 겔 형태의 제제 생산청구된 겔 150 mL를 생산하기 위해 다음을 사용함:

[0029] 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌: 0.04-0.75g, 정제수: 135-139mL, 하이드록시에틸 셀룰로스: 4-4.5g, 소르빈산 칼륨: 3-4g.

[0030] 제조 공식에 따라 필요한 양의 물을 반응기에 채우고, 혼합기를 켜서 분말 성분을 추가한 후, 완전히 녹을 때까지 혼합한 다음 제조 공식에서 정한 대로 나머지 성분을 추가한다. 균일한 에멀전을 획득할 때까지 30분 동안 계속 혼합한다. 테스트 표본을 수집한다. 테스트 매개 변수의 값이 제조업체의 모노그래프에 해당하는 경우 포장을 풀 완제품을 중간 용기에 넣고 충전 단계로 옮긴다.

표 2

(헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌을 함유하는 겔의 조성)

[0031]

이름	성분, 중량 %
헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌	0.02-0.5
하이드록시에틸 전분	2.5-3
소르빈산 칼륨	2-3
정제수	최대 100

[0032] (실시 예 3) 쥐의 화상 표본에서 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌의 효능을 평가하기 위한 실험 결과.

[0033] 열 화상 치료의 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌 국소 투여 효능은 30마리의 이계 교배된 수컷 쥐의 II-III A 정도 화상 표본에서 평가되었다. 실험 대상 동물은 유라시아경제연합의 우수 실험실 관리 기준 및 해당 지침에 따라 사육장(주변 온도 19 - 23 ° C)에서 보호되었다(20).

[0034] 액체 파라핀을 용량의 2/3까지 채운 적절한 직경의 평평한 바닥의 유리 용기를 열 작용제로 사용하였다. 피부에 적용하기 전 용기를 수조에서 가열하였다. 실험 대상 동물은 3개의 그룹(각 그룹에서 n = 10): 대조군과 2 개의 실험 그룹으로 무작위 배정되었다. 또 다른 조직 복구 자극제인 텍스판테놀(5 % 국소 연고)이 비교제로 사용되었다. 모든 쥐가 40cm²의 표준화 된 면적으로 화상을 입었다.

- [0035] 화상을 가한 후 20분 이내에 대조군 동물은 무균 드레싱 처리 및 로도피론 및 레보메콜(그룹 I)로 치료했다. 실험군의 동물은 텍스판테놀(그룹 II) 또는 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌 0.02-0.5% 용액을 추가로 제공받았다(그룹 III는 0.02% 용액을 받은 동물 5마리와 0.5% 용액을 받은 동물 5마리로 구성됨).
- [0036] 실험은 동물의 일반적인 상태를 평가하고 화상 부위의 조직 부종 심각성, 충혈, 침윤, 상처 분비물 및 상처 상피 형성을 평가하기 위해 총체적인 검사를 수행하는 것을 포함하였다. 이러한 증상의 최대 심각도는 3점에 해당하고 징상이 없으면 0 점에 해당하도록 점수를 매겼다. 치유 과정의 객관적인 평가는 측면법 측정을 기반으로 수행되었다. 모든 관찰은 실험의 1, 3, 5, 7 및 10일차에 수행되었다.
- [0037] 회복률은 공식 $V = (S1-S2) / t$ 를 사용하여 증명되었으며, S1 = 이전 측정 동안 상처 부위, S2 = 다음 측정 동안 상처 부위, t = 이전 측정과 다음 측정 사이의 일수이다.
- [0038] 이 실험에는 또한 정맥혈에서 분할된 세포에 대한 총 림프구 수의 비율로서의 백혈구 집단의 평가가 포함되었다.
- [0039] 결과. 실험 1일차에 모든 실험 동물의 일반적인 상태는 중등도로 평가되었으며, 이는 가해진 화상의 정도 때문이었다. 우리 안의 동물들은 거의 움직임을 보이지 않았고 대부분의 시간을 잠을 자며 외부 자극에 미약하게 반응했다.
- [0040] 3일차에 동물들의 활동과 이동성이 증가했고, 동물들은 우리에서 나왔을 때 방어적인 반응과 식욕이 발달한 모습을 보였다. 동물들의 일반적인 상태에 있어 그룹 내 차이는 관찰되지 않았다.
- [0041] 표 3은 화상 상처와 인접 조직의 부종 점수를 나열하고 있다. 결과를 분석하면, 대조군 및 텍스판테놀 그룹과 비교하여 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌을 투여받은 그룹의 화상에 대한 반응으로 초기 부종과 그 소실 소요 시간이 현저히 적다는 것이 드러났다.

표 3

[0042]

그룹	화상 발생 후 경과일				
	1일차	3일차	5일차	7일차	10일차
그룹 I (통제)	3.0±0.3	2.0±0.4	0.9±0.3	0.3±0.3	0.0±0.0
그룹 II (텍스판테놀)	2.0±0.5*	1.3±0.4	0.7±0.5	0.3±0.3	0.0±0.0
그룹 III (헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌)	1.0±0.4**	0.7±0.4 *	0.3±0.2*	0.0±0.0	0.0±0.0

- [0043] 표 3. 화상 상처 부종 점수 대 열 손상에 대한 측정 응답으로서 시간, *는 대조군에 비해 통계적으로 유의한 차이를 표시하고, **는 텍스판테놀 그룹에 비해 통계적으로 유의한 차이를 표시한다.충혈의 경우에도 유사한 역학 반응이 관찰되었다 (표4). 치료 결과 이미 1일차에 피부 홍반이 감소되었다. 한편, 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌은 텍스판테놀보다 충혈을 감소시키는 데 유의한 우수성을 보였다.

표 4

[0044]

그룹	화상 발생 후 경과일				
	1일차	3일차	5일차	7일차	10일차
그룹 I (통제)	2.6±0.2	1.5±0.3	0.7±0.2	0.0±0.0	0.0±0.0
그룹 II (텍스판테놀)	1.8±0.2*	1.4±0.2	0.5±0.3	0.0±0.0	0.0±0.0
그룹 III (헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌)	0.8±0.3**	0.7±0.2**	0.0±0.0**	0.0±0.0	0.0±0.0

- [0045] 표 4. 화상 상처 충혈 점수 대 시간, 여기서 *는 대조군에 비해 통계적으로 유의한 차이를 나타내고, **는 텍스판테놀 그룹에 비해 통계적으로 유의한 차이를 나타낸다.면적 측정 결과, 그룹 III 동물(헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌을 투여받은)에서 화상 상처 치유에 대해 통계적으로 유의미한 긍정적 역학 반응이 입증되었다. 실험 3일차에 이미 화상 면적이 현저히 감소하고 화상 깊이가 감소하여 결과적으로 상처 치유 과정이 더 유리하게 진행되는 것이 특징적으로 발견되었다. 또한 그룹 II 및 III에서 얻은 결과를 통

해 화상 부위를 줄이는 데 있어서 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌의 우월성을 입증했다(표 5).

표 5

그룹	화상 발생 후 경과일					
	1일차	3일차	5일차	7일차	10일차	14일차
그룹 I (통제)	40±2	23±2	20±3	18±2	15±2	12±2
그룹 II (텍스판테놀)	40±2	18±3	15±2*	13±2*	12±3	7±3
그룹 III (헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌)	40±2	12±3**	11±2	8±2**	6±2**	0±0**

[0047] 표 5. 측면법 측정 결과 (용액 형태의 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌): 화상 면적(cm² 단위), 여기서 *는 대조군에 비해 통계적으로 유의한 차이를 나타내고, **는 텍스판테놀 그룹에 비해 통계적으로 유의한 차이를 나타낸다. 평균 회복률은 도 1에서 볼 수 있다. 통계적으로 유의한 차이는 대조군과 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌을 투여받은 그룹 사이에서만 발견되었다.

[0048] 시간 경과에 따른 림프구-호중구 비율의 변화. 생물학적 모델로서 쥐의 특징 중 하나가 말초 혈액의 백혈구 집단에서 단핵구가 우세하다는 점을 고려하여(일반적으로 건강한 동물에서 모든 백혈구의 65-77%를 구성하는 림프구 포함), 연구 그룹의 백혈구 프로필 변화에 대해 림프구-호중구 비율(림프구 대 분절된 세포의 비율)을 평가하여 조사했다.

[0049] 분석에 따르면 1일차에 림프구-호중구 비율이 크게 감소하여 화상에 대한 예상된 반응을 보였다. 시간 경과에 따른 림프구-호중구 비율의 변화(도 2)를 보면 그룹 I (대조군)과 그룹 III (헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌) 사이에 통계적으로 유의한 차이가 나타난다. 그룹 III에서는 이 매개 변수가 이미 7일차에 정상으로 돌아왔지만 다른 그룹에서는 계속해서 상승 추세를 나타냈다.

[0050] 즉, 화상 직후 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌의 국소 투여를 통해 부종 및 충혈을 감소시킬 수 있다. 또한 상처 표면 감소, 평균 상처 회복률 및 림프구-호중구 비율의 역학 측면에서도 뚜렷한 효능을 보여준다.

[0051] 전임상 실험에서 얻은 결과는 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌이 응급 처치 치료 및 후속 치료에서 중등도 표면 화상에 대해 높은 효능을 가지고 있다는 증거로 작용한다. 또한, 이 결과는 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌이 후속 피부 이식을 위한 심부 화상의 경우 상처 기저부 준비 및 낮은 재생 잠재력을 가진 약해진 환자의 영양장애성 궤양 치료에도 사용될 수 있다는 가정을 정당화한다.

[0052] (실시 예 4) 쥐의 평면 상처 모델에서 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌의 효능을 평가하기 위한 실험의 결과.

[0053] 이 연구는 Wistar 수컷 흰쥐를 대상으로 수행되었다. 모든 쥐를 각각 13 마리씩 구성된 다음 세 그룹으로 무작위 분류하였다: (I) 대조군 (미처리), (II) 비교군 (5% 텍스판테놀을 함유한 비관텐 국소 크림) 및 (III) 실험군 (헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌). 실험군은 0.02% 용액을 맞은 5 마리와 0.5% 용액을 맞은 5 마리로 구성되었다. 이 그룹에 대한 평균 통계는 신청서 본문에 명시되었다.

[0054] 선형 상처는 피부의 약 4cm 길이의 세로 절개와 등 중앙선을 따라 피하 지방에 의해 표본화되었다. 절개 후 상처의 가장자리를 봉합했으며, 3 개의 봉합사를 같은 거리에 적용했다. 쥐들에게는 수술 당일부터 연구 약물을 투여했으며 대조군에게는 위약을 투여했다. 3개의 각 그룹에서 쥐들에게 실험 7일차에 안락사를 시켜야 하는 장력학적 연구를 계획했다. 조직학적 평가를 위한 표본은 완전한 치유 직후(25-26일차)에 수집되었다.

[0055] 연구 약물은 일 1회, 매일, 20일 간 투여되었다. 상처 치유 효과는 실험 4, 7, 15일차 및 20일차에 임상 경과(화농성 분비물의 유무, 상처 가장자리 접착 역학)를 기반으로 평가되었다.

[0056] 도 3은 대조군 및 활성 비교군에 비해 실험군(헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌)에서 선형 상처가 더 빠르게 치유되었음을 명확하게 나타내는 육안 검사 결과를 보여준다.

[0057] 세 번째 회복 단계에 해당하는 15-20일차의 회복일은 상피화와 흉터 형성이 특징인 것으로 알려져 있다. 그러나

관찰 20일째에도 대조군에서는 치유가 완료되지 않았고 딱지가 남아 있었으며 대조군에서의 완전한 상피화는 25-26일째가 되어서야 발생했다.

- [0058] 현미경 검사 결과, 대조군의 온전한 영역의 콜라겐 섬유는 느슨하게 배열되어 있고 두껍고, 상처 치유 부위의 콜라겐 섬유는 훨씬 더 얇고 많은 수의 모세 혈관이 남아 있다. 즉 흉터는 온전하지 않은 회복의 여러 징후를 보여준다. 또한, 상처 가장자리 접합 영역에서 상피 재생이 완료되지 않았다. 흉터 구조에서 국소 및 확산 염증 침윤이 관찰되었다. 육아 조직은 거의 피하 지방의 경계까지 진피 깊숙이 확장되었다.
- [0059] 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌을 투여받은 그룹에서, 흉터는 모낭 깊이 부분에서 끝났고, 혈관이 비워지는 것이 관찰되었으며, 섬유질 성분이 세포 성분에 비해 흉터 조직에서 우세했으며, 이는 흉터 발달이 최종 단계에 도달했음을 나타낸다.
- [0060] 조직학적 평가의 중간 결과(대조군과 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌을 투여받은 그룹 사이)는 비관텐 크림으로 치료를 받은 그룹에서 얻었다.
- [0061] 장력학적 측정 평가의 결과에 따르면 대조군에 비해 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌이 상당한(2배 이상) 우월성을 보여주었다.
- [0062] (실시 예 5) 쥐의 화상 모델에서 0.02% 및 0.5% 겔 형태의 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌의 효능을 평가하기 위한 실험 결과.
- [0063] 열 화상 치료에 대한 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌 국소 투여 효능은 30마리의 이계 교배된 수컷 쥐의 II-IIIA 정도 화상 표본에서 평가되었다. 실험 대상 동물은 유라시아경제연합의 우수 실험실 관리 기준 및 해당 지침에 따라 사육장에서 보호되었다(20). 액체 파라핀을 용량의 2/3까지 채운 적절한 직경의 평평한 바닥 유리 용기를 열 작용제 역할로 사용하였다. 동물은 4 개의 그룹(각 그룹에서 n = 10)으로 분류했다: 그룹 I은 대조군이고, 나머지 3 그룹은 실험 그룹으로 무작위 배정되었다. 인기있는 피부 조직 회복제인 비관텐(텍스판테놀 5% 함유 국소 크림)이 비교제로 사용되었다. 화상 면적은 $\approx 40\text{cm}^2$ 로 표준화되었다.
- [0064] 화상 후 처음 20 분 이내에 무균 드레싱 처리 및 로도피론과 레보메콜로 치료한 그룹을 대조군으로 사용했다. 그룹 II는 비관텐으로 치료했다. 그룹 III는 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌을 0.02% 국소 겔로, 그룹 IV는 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌을 0.5% 국소 겔로 투여받았다.
- [0065] 실험 1, 3, 5, 7일차 및 10일차에 동물의 일반적인 상태를 모니터링하는 것에 추가하여 치유 과정을 측면법 측정을 기반으로 평가했다. 회복률은 공식 $V = (S1-S2) / t$ 를 사용하여 증명되었으며, S1 = 이전 측정 동안 상처 부위, S2 = 다음 측정 동안 상처 부위, t = 이전 측정과 다음 측정 사이의 일수이다.
- [0066] 결과. 실험 1일차에 모든 시험 동물의 일반적인 상태는 보통이었다. 실험 3일차에는 상태가 개선되고 활동이 증가했다. 이 단계에서는 연구 그룹간 동물의 일반적인 상태에서 차이가 관찰되지 않았다.
- [0067] 측면법 측정 결과가 표 6에 표시되어 있다. 그룹 III 및 IV(각각 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌 0.02% 및 0.5%)에서 화상 상처 치유에 대해 통계적으로 유의한 긍정적 역학 반응이 있었다. 실험 3일차에 이미 화상 부위의 상당한 감소(대조군 및 비관텐군에 비해), 화상 부위 및 깊이의 감소, 결과적으로 상처 치유 과정이 더 유리하게 전개된 것이 특징이었다. 그룹 IV는 그룹 III에 비해 화상 면적이 수치적으로 더 많이 감소한 것으로 나타났지만, 그룹 III와 IV간에 통계적으로 유의한 차이는 발견되지 않았다(표 6).

표 6

[0068]

그룹	화상 발생 후 경과일					
	1일차	3일차	5일차	7일차	10일차	14일차
그룹 I (통제)	40±2	24±3	22±3	18±3	16±4	12±3
그룹 II(비관텐)	40±2	19±3	16±2*	14±2	12±3	8±3
그룹 III (헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌 0.02% 겔)	40±2	14±3	12±3**	9±2**	7±2	2±2**

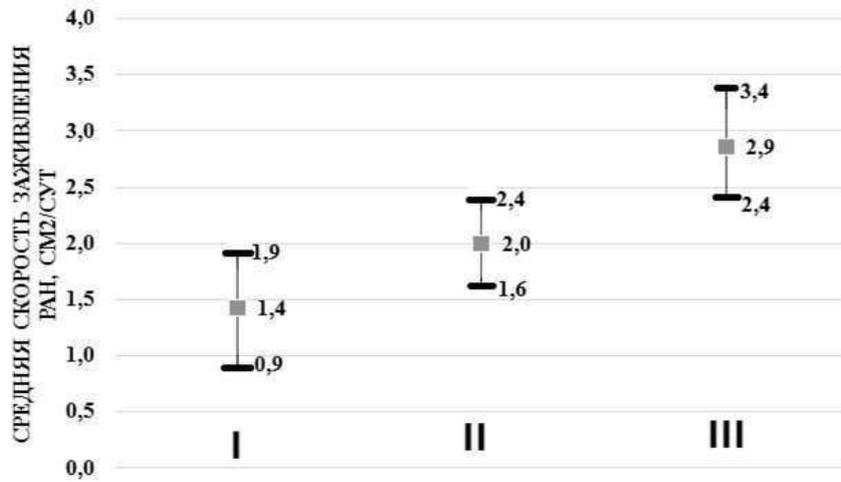
그룹 III (헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌 0.5% 겔)	40±2	11±3**	10±3**	7±2**	5±2**	0±0**
--	------	--------	--------	-------	-------	-------

- [0069] 표 6. 측면법 측정 결과 (겔 형태의 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌): 화상 면적 (cm² 단위), 여기서 *는 대조군에 비해 통계적으로 유의한 차이를 나타내고, **는 비관텐 그룹에 비해 통계적으로 유의한 차이를 나타낸다. 평균 회복률은 도 4에서 볼 수 있다. 통계적으로 유의한 차이는 대조군(I)과 겔 형태의 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌(0.02% 및 0.5% 모두)을 투여받은 그룹 사이에서만 발견되었다. 그룹 IV의 상처 치유 매개 변수가 더 좋았지만, 이 연구에서는 샘플 규모가 작아 그룹 III에 비해 유의한 차이가 발견되지 않았다. 결과를 통해 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌의 0.02% 또는 0.5% 겔을 통한 화상 표면적 감소 및 화상 상처의 평균 회복률 개선과 관련하여 뚜렷한 효능을 확인했다.
- [0070] 전임상 실험에서 얻은 결과는 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌이 응급 처치 치료 및 후속 치료에서 중등도 표면 화상에 대해 높은 효능을 가지고 있다는 증거로 작용한다. 결과를 통해 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌이 국소용 겔 또는 국소용 용액 투여 형태로 후속 피부 이식을 위한 심부 화상의 경우 상처 기저부 준비 및 낮은 재생 잠재력을 가진 환자의 영양장애성 궤양 치료에도 사용될 수 있다는 가정을 정당화한다. 국소 용액 또는 국소 겔 투여 형태의 헥사펩타이드 티로실-D-알라닐-글리실-페닐알라닐-류실-아르기닌에 대한 치료 농도 범위는 0.02-0.5%이다.
- [0071] (참고문헌)
- [0072] (1) 국제보건기구 자료표, 2017년 8월, URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/ru>.
- [0073] (2) A.A. Alekseyev. 화상 및 화상 질환 치료의 현대적인 방법(Sovremennyye metody lecheniya ozhogov i ozhogovoy bolezni) // Kombustiologiya (전자 버전). - 1999. - №1.
- [0074] (3) A.N. Zokhirov 외. 오피오이드 펩타이드의 합성 유사체인 달라진이 개의 항산화 상태에 미치는 영향 // Vestnik Kurskoy Gosudarstvennoy Selskokhozyaystvennoy Akademii. - 2016. - №9.
- [0075] (4) S.P. Lvova, T.F. Gorbunova, E.M. Abayeva. 저체온증과 달라진이 흰쥐 조직의 지질 과산화에 미치는 영향 (Vliyanie gipotermii i dalargina na perekisnoye okisleniye lipidov v tkanyakh krysa) // Voprosy Meditsinskoy Khimii. - 1993. - Vol. 39. - №3. - p. 21-24.
- [0076] (5) K.V. Zhmerenetski. 심혈관 질환에서 다양한 종류의 의약품의 미세 순환 및 그에 대한 영향 (Mikrotsirkulyatsiya i vliyanie na neyo lekarstvennykh preparatov raznykh klassov pri serdechnosudistykh zabolevaniyakh). 의학 박사 논문. - 2013.
- [0077] (6) I.B. Zabolotskikh, S.V. Chuprin, A.N. Kurzanov. 마취 및 집중 치료에서 달라진의 용량 의존적 효과 (Dozozavisimyye efekty dalargina v anesteziologii i intensivnoy terapii) // Vestnik Intensivnoy Terapii. - 2002. - №4. - p. 75-79.
- [0078] (7) A.B. Shekhter 외. 오피오이드 펩타이드 달라진이 상처 치유 중 회복 과정에 미치는 영향(Vliyanie opiopeptida dalargina na reparativniye protsessy pri zazhivlenii ran) // Byull. eksperimentalnoy biologii i meditsiny. - 1988. - №10. - p. 487-490.
- [0079] (8) T.D. Pankova, S.S. Timoshin. 오피오이드 수용체를 통해 실현되는 세포 분열 과정에 대한 달라진의 자극 효과에 대한 증거(Dokazatelstva realizatsii stimuliruyushchego efekta dalargina na protsess kletochnogo deleniye cherez opiatniye retseptory) // Byul. eksper. biol. i med. - 1990. - №7. - p. 96-98.
- [0080] (9) A.A. Noskov 외. 쥐의 화상 발생 후 달라진이 피부 재생에 미치는 영향(Vliyanie preparata dalargin na regeneratsiyu kozhi posle ozhoga u krysa) // Aktualniye Voprosy Meditsiny v Sovremennykh Usloviyakh. - 2017. - p. 59-60.
- [0081] (10) 인체용 달라진-데코의 의약품 사용 지침(LP-004596, 국가 의약품 등록 관리 포털 사이트: <https://grls.rosminzdrav.ru/>, 접속 일자: 31/01/2018).

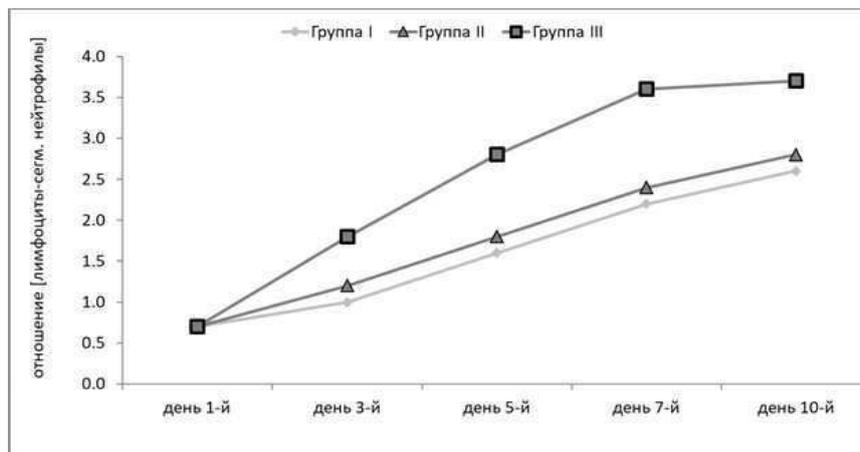
- [0082] (11) S.S. Timoshin, S.A. Alekseyenko, A.A. Shtuka. 달라진이 십이지장 궤양 환자의 위 십이지장 점막의 복구 능력에 미치는 영향(Vliyaniye dalargina na reparativnuyu sposobnost gastroduodenalnoy slizistoy obolochki u bolnykh yazvennoy boleznyu dvenadsatiperstnoy kishki) // Klinicheskaya Meditsina - 1991. - Vol. 69. - №3. - p. 75-77.
- [0083] (12) S.A. Alekseyenko 외 달라진이 다양한 위장 질환에서 위장 점막의 복구 능력에 미치는 영향(Vliyaniye dalargina na reparativnuyu sposobnost slizistoy obolochki zheludochno-kishechnogo trakta pri razlichnykh gastroenterologicheskikh zabolevaniyakh) // Dalnevostochny Meditsinsky Zhurnal. - 2010. - №3.
- [0084] (13) V.A. Vinogradov, V.M. Polonsky, V.G. Smagin. 달라진이 위 십이지장 부위 점막의 복구 과정에 미치는 영향(Vliyaniye dalargina na reparativniye protsessy v slizistoy obolochke gastro-duodenalnoy zony) // Byull VKNTs. - 1982. - №5. - p. 40-42.
- [0085] (14) E.V. Maksakova. 각막 외상 치료에서의 달라진(Dalargin v lechenii travmaticheskikh povrezhdeniy rogovitsy) // Oftalmolog. Zhurnal - 2000. - №6. - p. 95-97.
- [0086] (15) D.K. Das, N. Molik. 산화 환원 신호에서 죽음 신호의 생존 신호로의 변환(Prevrashcheniye signala gibeli v signal vyzhivaniya pri redoks-signalizatsii) // Biokhimiya. - 2004. - Vol. 69 No. 1. p. 16-24.
- [0087] (16) E.Yu. Zhivotova, O.A. Lebedko, S.S. Timoshin. 흰쥐의 위 점막에서 류-엔케팔린의 구조적 유사체의 DNA 합성 과정과 자유 라디칼 산화에 미치는 영향 (Vliyaniye strukturnykh analogov ley-enkefalina na protsessy sinteza DNK i svobodnoradikalnoye okisleniye v slizistoy obolochke zheludka belykh kry) // Dalnevostochny Meditsinsky Zhurnal. - 2012. - №1.
- [0088] (17) B.V. Balachevsky, A.N. Kurzanov, A.A. Slavinsky. 호중구 백혈구의 기능 대사 활성화에서 달라진의 유도 변조 // Uspekhi Sovremennogo Yestestvoznaniya. - 2008. - №5.
- [0089] (18) V.I. Dontsov 외. 시스템으로서의 활성 산소 형태 : 생리학, 병리학 및 자연 노화에 대한 중요성 (Aktivniye formy kisloroda kak sistema: znachenije v fiziologii, patologii i estestvennom starenii) // Trudy ISA RAN. - 2006. - Vol. 19. - p. 50-69.
- [0090] (19) A.V. Dontsov. IHD 및 대사 증후군 환자의 사이토카인 프로파일 교정을 위한 달라진의 효능 (Effektivnost dalargina v korrektsii tsitokinovogo profilya u bolnykh IBS i metabolicheskim sindromom) // Kursky Nauchno-Praktichesky Vestnik Chelovek i Ego Zdorovye. - 2013. - №1.
- [0091] (20) 의약품의 임상 연구에 대한 지침 1부 / ed. A.N. Mironov. 모스크바. Grif i K, 2012. - 944 p.

도면

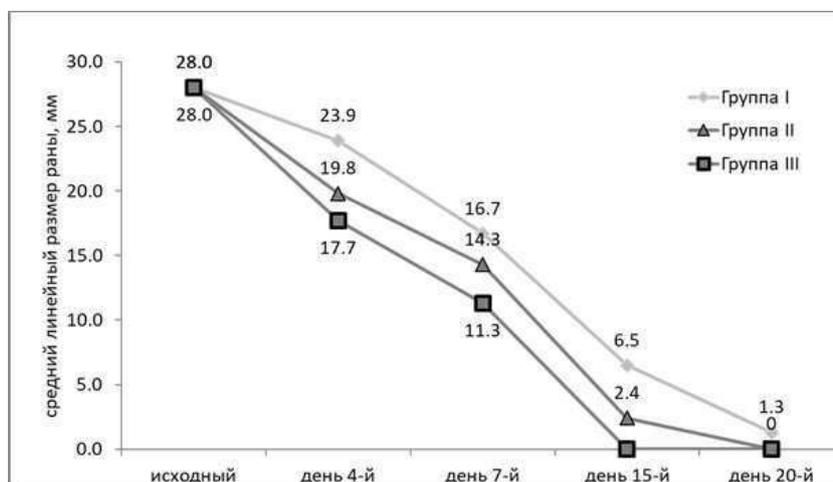
도면1



도면2



도면3



도면4

