

# 여드름 치료제 개발에 대한 최근 연구 동향



경상대학교 조주현 교수



김현 연구원

## 1. 개요

여드름(Acne vulgaris)은 피부 털피지샘단위(pilosebaceous unit)에 발생하는 만성 염증성 질환으로, 전세계적으로 85% 이상의 청소년이 경험하는 흔한 질병이다 [1]. 청소년기 여드름 환자 중 20%는 중증도 이상의 여드름을 가지고 있으며, 50% 이상은 성인이 된 후에도 여드름이 지속된다 [2].

여드름의 발병의 주요 원인으로는 안드로겐에 의한 피지 생성 증가, 털피지샘의 비정상적인 과다각질화로 인한 면포(comedo) 형성, 모낭관 내 여드름균(*Cutibacterium acnes*)의 집락화와 증식, 모낭 부위의 염증 발생 등을 들 수 있다. 피지 분비 증가와 모낭의 과다각질화는 미세면포를 형성하게 되고, 이는 모공 내 환경을 변화시켜 *C. acnes*의 집락화를 유발한다. *C. acnes*는 keratinocyte와 monocyte를 자극하여 TLR2-signaling pathway를 통해 pro-inflammatory cytokine(TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-8, IL-12)의 발현을 유도한다. 또한 *C. acnes*로부터 분비된 chemotactic factor는 모낭 주위로 백혈구를 모이게 하여 모낭벽을 자극하고 파괴시켜, 모낭 내용물이 진피 내로 유입되면서 염증을 확산시킨다 [3-5].

여드름은 증상의 정도에 따라 피부에 영구적인 흉터를 남긴다. 여드름 흉터는 피부 염증으로 인한 wound healing 과정의 변화로 인해 생성되는데, 전체 여드름 환자의 95% 이상이 여드름 흉터를 가지고 있으며, 그 중 30%는 심각한 흉터로 발전한다. 여드름과 더불어 여드름 흉터는 심리적 스트레스를 유발하여 삶의 전반에 걸쳐 부정적인 영향을 미칠 수 있기 때문에 초기에 적절히 치료하는 것이 중요하다 [6]. 본 논고에서는 기존 여드름 치료제의 특징을 개괄한 다음, 현재 개발중인 새로운 여드름 치료제에 대해 소개하고자 한다.

## 2. 기존 여드름 치료제의 종류 및 특징

여드름의 약물치료는 피지분비 조절, 과각질화 방지, *C. acnes* 증식 억제 및 염증반응의 방지를 목표로 하며, 여드름 증상에 따라 국소도포제를 이용한 국소치료 및 경구투여제를 이용한 전신요법이 사용된다(표1) [7].

## **1) 국소 치료제**

### **(1) Benzoyl Peroxide**

Benzoyl peroxide(BPO)는 살균제제로 모낭 내에서 활성산소(free oxygen radicals)를 생성하여 *C. acnes*의 군집을 감소시키며, 약간의 항염증활성과 면포용해(comedolytic) 작용을 가진다. 피부자극, 섬유의 탈색, 접촉성 알레르기 반응 등의 부작용이 동반되는 경우가 많다 [8].

### **(2) 항생제**

국소 항생제 치료에는 주로 clindamycin, erythromycin 등이 사용되며, 피부 표면과 모낭 내 *C. acnes*의 집락수를 감소시킴으로써 항염증활성을 나타낸다. 단독으로 사용할 경우 항생제 내성을 유발할 수 있어 주로 benzoyl peroxide와 병용하여 사용된다 [9].

### **(3) Retinoids**

비타민 A 유도체인 tretinooin, adapalene, tazarotene은 면포용해, 모낭 과다각질화 교정, 항염증활성을 가지고 있어 면포성 여드름 및 염증성 여드름의 일차치료제로 사용된다. 홍반, 건조감, 피부자극 등의 부작용을 나타낼 수 있으며, 특히 임신 시에는 사용에 주의가 필요하다(tretinooin, adapalene: pregnancy category C; tazarotene: category X) [10].

### **(4) Azelaic acid**

C9-dicarboxylic acid인 azelaic acid는 *C. acnes*에 대한 항균작용, 면포용해, 항염증활성이 있으며, 염증후과다색소침착 개선에도 효과가 있다. 경도의 홍반, 소양감, 표피박탈, 작열감 등의 부작용이 나타날 수 있다 [11].

## **2) 전신 요법제**

### **(1) 항생제**

경구 항생제 치료에는 주로 tetracycline 계열 항생제(minocycline, doxycycline, tetracycline) 와 erythromycin, azithromycin 등이 사용된다. 이들은 공통적으로 항생제 내성 및 설사, 메스꺼움, 복부불편감을 유발할 수 있으며, 특히 tetracycline 계열 항생제는 치아착색과 태아 골격 성장 저해를 유발할 수 있어 임신부와 소아에게는 투여할 수 없다 [7,12].

### **(2) Isotretinoin**

Isotretinoin은 피지분비 억제, *C. acnes* 증식 억제, 염증 반응 억제, 면포용해 작용 등 여드름 발병기전 모두에 작용하는 유일한 치료제로서 결절낭종형(nodulocytic) 여드름 및 다른 치료에 반응이 없는 중증 이상의 여드름 치료에 사용된다. Isotretinoin은 피부 또는 점막의 건조, 입술염, 태아기형을 유발할 수 있으며, 우울증 및 자살 등의 정신과적인 부작용도 보고 되어 있다 [13,14].

### **(3) 호르몬 제제**

경구피임제(estrogen-progesterone 복합제)나 spironolactone 등의 호르몬 제제는 androgen 활성을 낮추어 피지 형성을 억제하는 작용을 한다. 호르몬 제제는 경구용 항생제와 유사한 정도의 효능을 나타내나 증상의 호전을 위해서는 비교적 오랜 기간 투여가 필요하며, 두통, 구토, 생리불순 등 다양한 부작용을 나타낸다 [15,16].

표 1. 기존 사용중인 여드름 치료제

Treatment	Application method	Effect	Side effect
Benzoyl peroxide	External application	Anti-bacterial	Irritation, bleaching of fabrics and allergic contact dermatitis
Retinoids	External application	Commedolytic, Anti-inflammatory	Erythema, dryness, irritation
Azelaic acid	External application	Anti-bacterial, Anti-inflammatory Comedolytic	Irritation
Antibiotics	External application/Oral administration	Anti-bacterial Anti-inflammatory	Antibiotic resistance, gastrointestinal disturbance
Isotretinoin	Oral administration	Decreases sebum, Decreases <i>C. acne</i> concentration and inflammation	Dry skin, birth defects, mood disturbance
Hormonal agents (Contraceptive pills /spironolactone)	Oral administration	Reduce androgen activity	Headaches, breast tenderness, nausea / dizziness, menstrual irregularity, hyperpotassemia

### 3. 현재 개발 중인 여드름 치료제

기존 여드름 치료제와 마찬가지로 주요 여드름 발병 요인(피지생성 증가, 털피지샘 단위의 과다각질화, *C. acnes* 집락화, 모낭 주위 염증반응)을 줄이는 것을 목표로 하되, 작용기작 및 적용방법의 다변화를 통해 부작용을 최소화하는 방향으로 새로운 여드름 치료제들이 개발되고 있다(**표2**) [17].

#### 1) 피지생성 억제 제제

피지생성과 관련된 호르몬과 receptor의 결합 억제, sebogenesis와 관련된 enzyme 활성 억제, lipogenesis signaling pathway 억제를 통해 피지생성을 조절함으로써 여드름을 치료하기 위해, androgen/androgen receptor interaction 억제제(cortexolone 17 $\alpha$ -propionate, ASC-J9), coenzyme-A carboxylase inhibitor(olumacostat glasaretil), melanocortin receptor antagonist(JNJ10229570), insulin growth factor-1 inhibitor(epigallocatechin-3-gallate), lipogenesis signaling pathway 억제제(lupeol) 등이 개발 중이다. 이들은 국소 치료제로의 적용을 목표로 하여, 기존 호르몬 치료법(oral-antiandrogen therapy) 대비 부작용을 유발할 가능성이 낮다.

#### 2) 과다각질화 교정 제제

기존 retinoids 제제는 nuclear retinoic acid receptor(RAR)- $\beta$ 와 RAR- $\gamma$ 에 dual agonist로 작용하여 피부자극, 부종, 박리, 건조 등의 부작용을 나타낸다. 반면 최근 개발 중인 trifarotene은 RAR- $\gamma$ 에 특이적으로 작용함으로써 RAR- $\beta$ 에 의해 매개되는 부작용을 최소화하였으며, 2,420 명의 여드름 환자를 대상으로 한 2건의 임상시험(Trial1/NCT02566269,

Trial2/NCT02556788) 결과를 바탕으로 2019년 FDA 승인을 획득하였다.

### 3) 염증 표적 제제

Pro-inflammatory mediator인 leukotriene B4의 생성 억제제(acebilustat), pro-inflammatory cytokine(IL-1 $\beta$ )에 대한 단일클론 항체(gevokizumab), 항염증활성을 가진 vitamin B3(nicotinamide) 및 aniline 유도체[sodium 3-(ethyl(3-methoxyphenyl) amino) propane-1-sulfonate, ADPS] 등이 개발되고 있다.

### 4) *C. acnes* 표적 제제

지난 40년간 *C. acnes*의 집락화와 증식 억제를 위해 항생제를 사용해 온 결과, 전체 *C. acnes* 중 항생제에 내성을 가지는 비율이 2000년 들어 64%에 달하였다. 특히 전신 요법제로 사용되는 tetracycline 계열 경구 항생제는 비특이적인 항균작용으로 인해 내성유발 외에도 위장장애 등의 다양한 부작용을 유발한다.

Sarecycline은 이러한 부작용을 줄이고자 새롭게 개발된 narrow-spectrum antibiotics로서 *C. acnes*에 대해 강한 항균력을 가지는 반면 normal intestinal microbiome 구성 세균(anaerobic bacteria, Gram-negative bacilli)에는 낮은 활성을 나타내며, 중증도 이상의 여드름환자 2,133 명을 대상으로한 3번의 임상시험(Trial1/NCT02320149, Trial2/NCT02322866, Trial3/NCT01628549) 결과를 바탕으로 2018년 FDA 승인을 획득하였다.

이 외에도 항생제 내성 증가에 대한 우려로 인해 기존 항생제와 다른 작용기작을 가지는 다양한 살균제(nitric oxide releasing cream, antimicrobial peptide) 및 *C. acnes* population 조절제(biofilm matrix degradation gel)가 개발되고 있다.

표 2. 현재 개발 중인 여드름 치료제

Name	Mechanism of action	Clinical phase	reference
<b>Agents that primarily target sebum production</b>			
Cortexolon 17 $\alpha$ propionate	Topical androgen antagonist	Phase III	[18]
ASC-J9 cream	Promotes the degradation of the androgen receptor	Phase II	[19]
Olumacostat glasaretil	Inhibits de novo fatty acid production in sebaceous glands through the inhibition of coenzyme-A carboxylase	Phase III	[20]
JNJ 10229570	Melanocortin receptor antagonist that inhibits differentiation of sebocytes and reduces sebum production	Phase II	[21]
Epigallocatechin-3-gallate	IGF-1 inhibitor that reduces androgen-induced lipogenesis and sebocyte proliferation	Not applicable	[22]
Lupeol	Inhibits IGF-1R/PI3K/SREBP signalling pathway and thus sebum production	Not applicable	[23]
Cannabidiol	Inhibits lipogenesis and sebocyte proliferation	Phase II	[24]
<b>Agents that primarily target normalize abnormal keratinization</b>			
Trifarotere	Selective RAR- $\gamma$ agonist	Phase III	[25]

<b>Agents that primarily target inflammation</b>				
Acebilustat	Leukotriene A4 hydrolase inhibitor	Phase II	[26]	
Gevokizumab	Monoclonal antibody with high affinity and specificity to IL-1 $\beta$	Phase II	[27]	
Nicotinamide	Decreases scretion of IL-8 by keratinocyte	Phase IV	[28]	
ADPS topical product	Anti-inflammatory	Phase II	[29]	

<b>Agents that primarily target <i>C. acnes</i></b>				
Sarecycline	Narrow-spectrum antimicrobial	Phase III	[30]	
SB204 cream	Antimicrobial, releases nitric oxide	Phase III	[31]	
UHE-101 cream	Antibacterial, releases nitric oxide	Phase II	[32]	
Modified-diallyl disulfide oxide and pirenidone	Antimicrobial/antiseptic agent	Phase I/II	[33]	
Biofilm matrix degradation gel	<i>C. acnes</i> biofilm destruction	Phase I/II	[34]	

#### 4. 여드름 치료제로서 항균펩타이드

항균펩타이드(antimicrobial peptide, AMP)는 선천면역체계(innate immune system)의 일원으로 모든 생물체가 가지고 있는 10-50개의 아미노산으로 구성된 작은 크기의 펩타이드로서 생물체가 병원균에 감염되었을 때 1차 방어물질로 작용한다 [35]. 이들은 주로 양전하(+2~+9)를 띠며, 소수성 아미노산 잔기를 30% 이상 포함하고 있는데, 이러한 특징으로 인해 항균펩타이드는 음전하를 띤 세균 세포막과 접촉하게 되면 양친매성  $\alpha$ -나선구조(amphipathic  $\alpha$ -helix) 혹은  $\beta$ -병풍구조( $\beta$ -sheet)를 형성하여 세포막 속으로 끼어들어가 세포막의 전위를 변화시키거나 세포막 자체에 구멍을 내어 세포막을 파괴함으로써 세균을 죽이는 것으로 알려져 있다. 따라서 항균펩타이드는 특정 수용체를 타겟으로하는 기존의 항생제에 비해 내성 유발가능성이 현저히 낮다. 강력한 항균작용에 더불어 항균펩타이드는 chemokine/cytokine 발현 조절과 같은 면역조절 및 wound healing 활성 등의 기능을 가지고 있어 여드름과 같은 피부질환 치료제로 개발이 유망하다(그림1) [36,37]. 실제 항균펩타이드를 여드름 치료제로 개발하기 위한 다양한 연구가 진행 중이며, 이 중 대표적인 몇 가지 항균펩타이드를 소개하고자 한다.

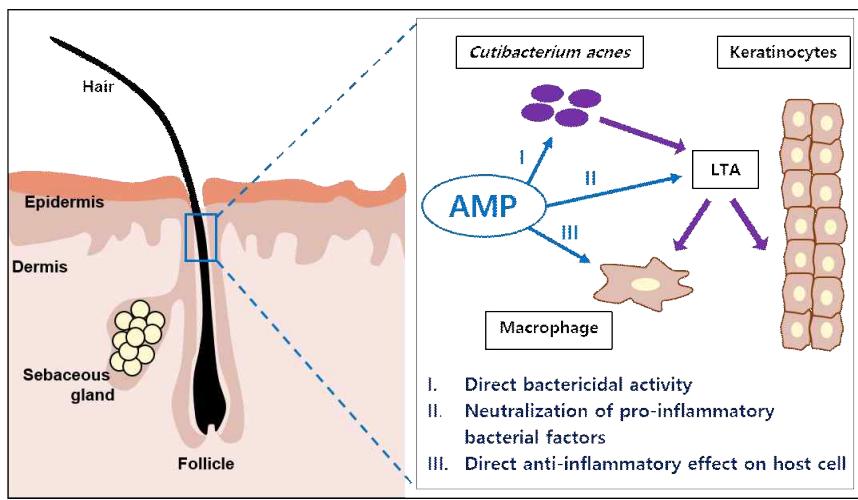


그림 1. 항균펩타이드의 여드름 치료 기작

(modified from Marta Guarna et al. [37])

### 1) CEN1HC-Br

CEN1HC-Br은 green sea urchin으로부터 분리한 centrocin 1에서 유래된 30-aa peptide로 2 번째 잔기인 Trp이 브롬화되어 있는 특징이 있다. CEN1HC-Br은 국소 여드름 치료제로 사용 되는 clindamycin보다 *C. acnes*에 대해 강력한 항균력을 가지며 인간세포(monocyte, keratinocyte)에 대해 200mg/L까지 독성을 나타내지 않았다. 또한 human monocyte에서 *C. acnes*에 의해 유발되는 TLR2의 발현 및 pro-inflammatory cytokine(TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-6, IL-12)의 분비를 억제하였다. Rat ear에 *C. acnes*를 감염시킨 후 0.5g/L의 CEN1HC-Br과 1g/L의 clindamycin을 14일간 표피처리(epicutaneous application)하였을 때, CEN1HC-Br은 clindamycin과 유사한 정도의 귀 부종(swelling) 감소 및 TNF- $\alpha$ , TLR2, MMP-2 발현 억제 효과를 나타내었다 [38].

### 2) P5 peptide

P5는 cecropia moth로부터 분리된 CA peptide와 African clawed frog로부터 분리된 MA peptide의 chimeric peptide인 CA-MA로부터 유래된 유도체 펩타이드이다. P5는 *C. acnes*에 대해 직접적인 항균활성을 가지는 반면 human keratinocyte에 대해서는 독성은 나타내지 않았으며, LTA와의 결합을 통해 TLR2-NF- $\kappa$ B signaling을 억제함으로써 human keratinocyte에서 *C. acnes*에 의해 유발되는 염증반응을 억제하였다. 또한 mouse ear에 *C. acnes*를 감염 시킨 후 P5 peptide(1.6uM)를 i.d.를 통해 처리하였을 때, 귀 부종과 귀 조직 내 *C. acnes*의 수가 유의한 수준으로 감소하였다 [39].

### 3) LZ1 peptide

Trp-Lys rich 15-aa synthetic peptide인 LZ1은 clindamycin 대비 *C. acnes*에 대한 4배 강력 한 항균력을 가지며, human plasma와 8시간 반응 후에도 항균력을 유지하는 등 높은 안정 성을 보였다. 또한 mouse ear에 *C. acnes*를 감염시킨 후 0.2% LZ1 peptide 및 0.2% clindamycin을 5일간 표피처리하여 비교한 결과, LZ1은 clindamycin 보다 높은 치료 효과를

나타내었다(*C. acnes* 수 감소, pro-inflammatory cytokine 분비 감소) [40].

#### 4) C16-KWKW

C16-KWKW는 *C. acnes*가 피지 내 fatty acid를 energy source로 이용한다는 것에 착안하여 fatty acid(C<sub>16</sub>)와 짧은 펩타이드(KWKW)를 결합하여 제작한 "nutrient-like" lipopeptide다. C16-KWKW는 *C. acnes*에 대한 선택적 항균력을 나타냈고 동시에, *C. acnes*에 의해 유도되는 pro-inflammatory cytokine의 발현을 억제하였다. 또한 *C. acnes*가 감염된 mouse ear에 C16-KWKW(200ug)를 1회 도포하였을 때, 귀 부종 및 조직 내 *C. acnes* 수, pro-inflammatoy cytokine 발현, inflammatory cell infiltration이 유의하게 감소하였다 [41].

### 4. 고찰

여드름은 면포, 구진, 낭종, 결절 등 다양한 피부병변으로 나타나는 피부 털피지샘단위의 만성 염증 질환으로, 다양한 원인에 의해 발생하는 것으로 알려져 있으나 여드름균의 증식 및 이로 인한 염증반응이 발병에 핵심적인 역할을 한다. 여드름은 증상에 따라 영구적인 흉터를 남길 수 있어 적절한 치료가 중요하지만, 기존 여드름 치료제는 피부자극, 기형 유발, 내성균에 대한 불활성 및 내성균 출현 가능성 등의 다양한 부작용으로 인해 치료에 한계가 있어 왔다. 최근들어 기존 치료제와는 다른 작용기작 또는 적용방법의 다변화를 통해 부작용이 감소된 여드름 치료제를 개발하려는 시도가 활발히 진행 중이다. 그 중 항균펩타이드는 여드름균에 대해 강력한 항균력을 나타낼 뿐만 아니라 내성 유발 가능성이 낮고 항염증활성 wound healing 활성 등 다양한 기능을 가지고 있어 차세대 여드름 치료제의 선도물질로 기대된다.

- [1] Burton JL *et al.* (2009) The prevalence of acne vulgaris in adolescence. *Br J Dermatol* 85, 119-126.
- [2] Thiboutot D *et al.* (2009) New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol* 60, S1-S50.
- [3] Tuchayi SM *et al.* (2015) Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15029.
- [4] Zaenglein AL. (2018) Acne vulgaris. *N Engl J Med* 379, 14.
- [5] Dreno B. *et al.* (2018) Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol* 32, 5-14.
- [6] Fabbrocini G *et al.* (2010) Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Prat* 893080.
- [7] Zaenglein AL *et al.* (2016) Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 74, 945-973.
- [8] Cunliffe WJ *et al.* (1978) Benzoyl peroxide in acne. *Practitioner* 220, 479-482.
- [9] Mills O Jr *et al.* (2002) Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol* 82, 260-265.
- [10] Pedace FJ and Stoughton R. (1971) Topical retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 84, 465-469.
- [11] Webstar G. (2000) Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 43, S47-50.
- [12] Leyden JJ *et al.* (2013) A randomized, phase 2, dose-ranging study in the treatment of moderate to severe inflammatory facial acne vulgaris with doxycycline calcium. *J Drugs Dermatol* 12, 658-663.
- [13] Zane LT *et al.* (2006) A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol* 142, 1016-1022.
- [14] Rademaker M. (2010) Adverse effects of isotretinoin: a retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol* 51, 248-253.
- [15] Koo EB *et al.* (2014) Meta-analysis comparing efficacy of antibiotics versus oral contraceptives in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 71, 450-459.
- [16] Layton AM *et al.* (2017) Oral spironolactone for acne vulgaris in adult females: a hybrid systematic review. *Am J Clin Dermatol* 18, 169-191.
- [17] Valente DDSIC. (2019) New and emerging drugs for the treatment of acne vulgaris in adolescents. *Expert Opin pharmacol* 20, 1009-1024.
- [18] Trifu V *et al.* (2011) Cortexolone 17alpha-propionate 1% cream, a new potent antiandrogen for topical treatment of acne vulgaris. A pilot randomized, double-blind comparative study vs. placebo and tretinoin 0.05% cream. *Br J Dermatol* 165, 177-183.
- [19] Yang Z *et al.* (2007) ASC-J9 ameliorates spinal and bulbar muscular atrophy phenotype via degradation of androgen receptor. *Nat Med* 13, 348-353.
- [20] Hunt DW *et al.* (2017) Inhibition of sebum production with the acetyl coenzyme A carboxylase inhibitor olumacostat glasaretil. *J Invest Dermatol* 137, 1415-1423.
- [21] A multi-center, double-blind, vehicle controlled, phase ii study of JNJ 10229570-AAA for the treatment of acne vulgaris. Identifier: NCT01326780 Clinical Trials: A service of the U.S National Institutes of Health. Available from: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
- [22] Im M *et al.* (2012) Epigallocatechin-3-gallate suppresses IGF-1 induced lipogenesis and cytokine expression in SZ95 sebocytes. *J Invest Dermatol* 132, 2700-2708.
- [23] Kwon HH *et al.* (2015) Activity-guided purification identifies lupeol, a pentacyclic triterpene, as a therapeutic agent multiple pathogenic factors of acne. *J Invest Dermatol* 135, 1491-1500.
- [24] Olah A *et al.* (2014) Cannabidiol exerts sebostatic and anti-inflammatory effects on human sebocytes. *J Clin Invest* 124, 3713-3724.
- [25] Aubert J *et al.* (2018) Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor- $\gamma$  agonist trifarotene. *Br J Dermatol* 179, 442-456.
- [26] Elborn JS *et al.* (2017) Phase I studies of acebilustat: pharmacokinetics, pharmacodynamics, food effect, and cyp3a induction. *Clin Transl Sci* 10, 20-27.

- [27] Owyang AM *et al.* (2011) XOMA 052, a potent, high affinity monoclonal antibody for the treatment of IL-1b-mediated diseases. *MAbs* 3, 49–60.
- [28] Grange PA *et al.* (2009) Nicotinamide inhibits propionibacterium acnes-induced IL-8 production in keratinocytes through the NF-kappaB and MAPK pathways. *J Dermatol Sci* 56, 106–112.
- [29] Zouboulis C *et al.* (2017) Anti-acne drugs in phase 1 and 2 clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs* 26, 813–823.
- [30] Zhanel G *et al.* (2019) Microbiological profile of sarecycline, a novel targeted spectrum tetracycline for the treatment acne vulgaris. *Antimicrob Agents Chemother* 63, e01297-18.
- [31] Baldwin H *et al.* (2016) Results of a phase 2 efficacy and safety study with SB204, an investigational topical nitric oxide-releasing drug for the treatment of acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol* 9, 12.
- [32] A multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, parallel group comparison study to evaluate the safety and efficacy of UHE-101 cream 1% when applied twice daily for 12 weeks in subjects with facial acne vulgaris: Identifier NCT03307577 Clinical Trials: A service of the U.S National Institutes of Health. Available from: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).
- [33] Borunda JSA *et al.* (2016) Semi-solid topical composition containing pifendidone and modified diallyl disulfide oxide (M-DDO) for eliminating or preventing acne. Google Patents. Available from: <https://patents.google.com/patent/US20160228424A1/en>.
- [34] Bernhardt MJ and Myntti MF. (2016) Topical treatment with an agent disruptive to P. acnes biofilm provides positive therapeutic response: results of a randomized clinical trial. *J Drugs Dermatol* 15, 677–683.
- [35] Zasloff M. (2002) Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 415, 389–95.
- [36] Hilchie AL *et al.* (2013) Immune modulation by multifaceted cationic host defense (antimicrobial) peptides. *Nat Chem Biol* 9, 761–768.
- [37] Marta Guarna M *et al.* (2006) Anti-inflammatory activity of cationic peptides: application to the treatment of acne vulgaris. *FEMS Microbiol Lett* 257, 1–6.
- [38] Han R *et al.* (2018) The antimicrobial effect of CEN1HC-Br against Propionibacterium acnes and its therapeutic and anti-inflammatory effects on acne vulgaris. *Peptides* 99, 36–43.
- [39] Rye S *et al.* (2015) Suppression of Propionibacterium acnes infection and the associated inflammatory response by the antimicrobial peptide P5 in mice. *Plos One* 10, e0132619.
- [40] Zang Z *et al.* (2013) A small peptide with therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris. *Plos One* 8, e72923.
- [41] Yang G *et al.* (2019) Short lipopeptides specifically inhibit the growth of Propionibacterium acnes with a dual antibacterial and anti-inflammatory action. *Br J Pharmacol* 176, 2321–2335.