



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년01월12일
(11) 등록번호 10-2487144
(24) 등록일자 2023년01월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/107 (2006.01) A61K 38/48 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 8/02 (2006.01) A61K 8/06 (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/1075 (2013.01)
A61K 38/4893 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7017767
- (22) 출원일자(국제) 2017년09월25일
심사청구일자 2020년09월24일
- (85) 번역문제출일자 2019년06월20일
- (65) 공개번호 10-2019-0087517
- (43) 공개일자 2019년07월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/053333
- (87) 국제공개번호 WO 2018/093465
국제공개일자 2018년05월24일
- (30) 우선권주장
62/424,937 2016년11월21일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020120102569 A*
W02010056922 A2*
KR1020080071615 A
KR1020110117667 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
에이리온 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 01801 워번 스위트 200 올림피아 애비뉴 25-케이
- (72) 발명자
에델슨 조나단
미국 매사추세츠주 01801 워번 스위트 200 올림피아 애비뉴 25-케이 에이리온 테라퓨틱스, 인코포레이티드
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 37 항

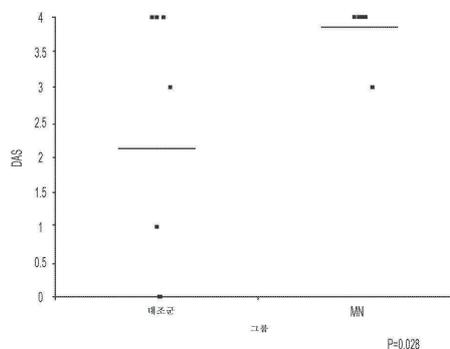
심사관 : 최홍석

(54) 발명의 명칭 큰 물질의 경피 전달

(57) 요약

큰 물질의 경피 전달을 증대시키기 위한 방법, 조성물 및 디바이스.

대표도 - 도1



피해마늘에 의한 피부 에피전디서싱을 갖지 않는 대조군 래트 및 피해마늘에 의한 피부 에피전디서싱을 갖는 MN 래트(MN*)의 DAS(다지된 귀주 길이)

(52) CPC특허분류

A61K 39/395 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 8/0208 (2013.01)
A61K 8/068 (2013.01)
A61K 8/64 (2013.01)
A61K 9/0021 (2013.01)
A61K 9/7023 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
A61Q 19/08 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

100,000Da 이상의 분자량을 갖는 큰 물질(large agent)을 포함하는, 상기 큰 물질을 대상체에게 경피 전달함으로써 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 에멀션 조성물로서,

상기 방법은 상기 대상체의 부위의 미세바늘 피부 컨디셔닝(microneedle skin conditioning: MSC)과 조합하여 상기 부위에 상기 조성물을 적용함을 포함하고,

상기 에멀션 조성물은 침투 증강제의 사용 없이 상기 큰 물질이 상기 부위를 침투할 수 있도록 제형화되는, 에멀션 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

(i) 상기 에멀션 조성물이 상기 큰 물질을 포함하는 나노에멀션 또는 상기 큰 물질을 포함하는 마이크로에멀션을 포함하고/하거나,

(ii) 상기 부위의 MSC가 상기 에멀션 조성물을 상기 부위로 적용하기 전, 적용한 후 또는 적용과 동일한 시간에 수행되는, 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 큰 물질은 보툴리눔 독소 또는 항체 제제인, 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 항체 제제는 항-TNF α 항체, 항-CD2 항체, 항-CD4 항체, 항-IL-12 항체, 항-IL-17 항체, 항-IL-22 항체 및 항-IL-23 항체로부터 선택되는, 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 항체 제제는 인플릭시맙(infliximab), 아달리무맙(adalimumab), 골리무맙(golimumab), 에타네르셉트(etanercept), 에타네르셉트-szcs, 세르톨리주맙 페골(certolizumab pegol), 시플리주맙(siplizumab), 자놀리무맙(zanolimumab), 브리아키누맙(briakinumab), 세쿠키누맙(secukinumab), 브로달루맙(brodalumab), 페자키누맙(fezakinumab), 우스테키누맙(ustekinumab) 및/또는 구셀쿠맙(guselkumab) 중 하나 이상에서 발견되는 에피토프 결합 요소를 갖는 항체로부터 선택되는, 조성물.

청구항 6

제3항에 있어서, 상기 보툴리눔 독소 또는 항체 제제는 생물학적 활성제와 함께 전달되는, 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 큰 물질이 보툴리눔 독소인 경우 상기 생물학적 활성제는 스테로이드, 레티노이드, 마취제, 충전제, 실리콘, 콜라겐, 하이드로코티손, 레틴 A, 및/또는 리도카인으로 부터 선택되는, 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 부위의 MSC는 복수의 바늘들을 포함하는 디바이스에 의해 수행되는, 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 디바이스는 패치, 롤러, 스탬프 또는 펜인, 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 부위는 대상체의 근육 또는 근육 그룹 위에 있는 피부 표면, 땀샘을 함유하는 피부 표면, 피지선을 함유하는 피부 표면 및/또는 모공을 함유하는 피부 표면인, 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 바늘은 상기 피부의 각질층을 통해 돌출하기에 충분한 길이를 갖고/갖거나 상기 피부의 진피 내 신경에 도달하기에 불충분한 길이를 갖는, 조성물.

청구항 12

제8항에 있어서, 상기 바늘은 임의로

10 μ m 내지 4000 μ m의 길이; 및/또는

25 μ m 이상, 100 μ m 이상, 300 μ m 이상, 500 μ m 이상, 800 μ m 이상, 1000 μ m 이상, 1500 μ m 이상, 2000 μ m 이상 또는 4000 μ m 이상의 길이를 가질 수 있는, 조성물.

청구항 13

제8항에 있어서, 상기 바늘은 생체적합성 재료, 금속 또는 용해성(dissolving) 중합체로 구성되는, 조성물.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 MSC는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개 또는 20개의 MN(microneedle) 또는 MN 어레이 임프레션(impression)의 투여를 포함하는, 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 MN 어레이는 스탬프 또는 롤러 형태이고, 상기 임프레션은 스탬핑 또는 롤링에 의해 이루어지는, 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 MN 어레이는 하나 이상의 임프레션 사이에서 회전될 수 있거나 회전될 수 없는, 조성물.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 임프레션은 동일한 부위, 중첩 부위 또는 상이한 부위 상에서 이루어질 수 있는, 조성물.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 큰 물질은 투여한지 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 6분, 7분, 8분, 9분 또는 10분 내에;

투여한지 5분 내지 60분, 5분 내지 12분, 5분 내지 15분, 또는 15분 내지 30분 내에; 또는

투여한지 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간 또는 6시간 내에

피부를 침투하는, 조성물.

청구항 19

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 방법이 미세바늘이 사용되지 않는 기준 국소 치료 레이저와 비교하여 더 낮은 용량(dose)으로 상기 에멀션 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 기준 치료 레이저는 MSC 없이 상기 에멀션 조성물을 투여하는 것을 포함하는 것인, 조성물.

청구항 20

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 방법이 시간에 걸쳐 상기 에멀션 조성물의 하나 초과 용량을 투여하는 것을

포함하는, 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 투여는 필적하는 치료 효과를 생성하기 위해 미세바늘이 사용되지 않는 기준 치료 레지멘과 비교하여 고정된 치료 기간에 걸쳐 상기 에멀션 조성물의 더 적은 용량을 투여하는 것을 포함하고, 상기 기준 치료 레지멘은 MSC 없이 상기 에멀션 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 에멀션 조성물의 각각의 용량의 투여는 명시된 시간 기간에 의해 분리되고, 상기 명시된 시간 기간은 미세바늘이 사용되지 않는 기준 치료 레지멘을 투여하기 위한 명시된 시간 기간과 비교하여 더 긴 것인, 조성물.

청구항 23

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 방법은 다한증, 액취증, 색한증, 탈모, 레이노 증후군, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 홍반성 루푸스, 전신성 루푸스, 원판형 루푸스, 약물 유도된 루푸스, 신생아 루푸스, 크론병, 염증성 장질환, 궤양성 결장염, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 아밀로이드증, 전신 아밀로이드증, 피부 아밀로이드증, 압, 피부암, 혈액암, 유방암, 결장암, 폐암, 전립선 비대증, 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 감염, *씨. 디피실* 감염, *스타필로코커스* 감염, 근긴장이상증, 두통, 관절염 연관된 통증, 류마티스 관절염 연관된 통증, 건선성 관절염 연관된 통증, 골관절염 연관된 통증, 근육 경련 및/또는 구축을 수반하는 병태, 사시, 반얼굴연축, 진전, 다발성 경화증으로부터 발생하는 것과 같은 경직, 안와뒤 근육(retroorbital muscle), 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 뇌졸중으로부터 선택되는 질환을 치료 또는 예방하는 방법인, 조성물.

청구항 24

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 방법이 피부과적 질환을 치료하는 방법이며, 상기 피부과적 질환이 여드름, 체취, 다한증, 액취증, 색한증, 주사, 탈모, 건선, 광선 각화증, 습진모양 피부염, 과도한 피지 생성 장애, 화상, 홍반성 루푸스, 과색소침착 장애, 저색소침착 장애, 피부암, 진피 감염, 얼굴 주름, 목 선, 과기능 얼굴선, 과활동 얼굴선, 광경근 밴드 및/또는 이의 조합으로부터 선택되는 것인, 조성물.

청구항 25

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 에멀션 조성물은 로션, 크림, 산제, 연고, 도찰제, 겔 또는 점액제(drop)로서 제형화되는, 조성물.

청구항 26

100,000Da 이상의 분자량을 갖는 큰 물질을 포함하는 에멀션 조성물 및 복수의 미세바늘들을 포함하는 패치로서, 여기서 상기 에멀션 조성물은 침투 증강제의 사용 없이 상기 큰 물질이 대상체의 부위를 침투할 수 있도록 제형화되는, 패치.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 에멀션 조성물은 나노에멀션 또는 마이크로에멀션을 포함하는, 패치.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 바늘은 피부의 각질층을 통해 돌출하기에 충분한 길이 및/또는 피부의 진피 내 신경에 도달하기에 불충분한 길이를 갖는, 패치.

청구항 29

제26항에 있어서, 상기 바늘은

- (i) 10 μ m 내지 1000 μ m의 길이; 및/또는
- (ii) 100 μ m 이상의 길이 또는 300 μ m 이상의 길이를 가질 수 있는, 패치.

청구항 30

제26항에 있어서, 상기 바늘은 생체적합성 재료, 용해성 중합체 또는 금속으로 구성되는, 패치.

청구항 31

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 큰 물질은 보툴리눔 독소 또는 항체 제제인, 패치.

청구항 32

100,000Da 이상의 분자량을 갖는 큰 물질을 포함하는 에멀션 조성물 및

(a) 상기 에멀션 조성물을 부위에 적용하는데 사용하기 위한, 복수의 바늘들을 포함하는 패치; 또는

(b) 부위의 미세바늘 컨디셔닝을 위한 디바이스

를 포함하는 키트로서,

여기서 상기 에멀션 조성물은 침투 증강제의 사용 없이 상기 큰 물질이 대상체의 부위를 침투할 수 있도록 제형화되는, 키트.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 에멀션 조성물은 나노에멀션 또는 마이크로에멀션을 포함하는, 키트.

청구항 34

제32항에 있어서, 상기 에멀션 조성물은 상기 패치로 통합되거나, 로션, 크림, 산제, 연고, 도찰제, 겔 또는 점액제로서 제형화되는, 키트.

청구항 35

제32항에 있어서, 상기 디바이스는 패치, 롤러, 스탬프 또는 펜인, 키트.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 디바이스는 복수의 바늘들을 포함하는, 키트.

청구항 37

제32항에 있어서, 제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 따른 패치를 포함하는, 키트.

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2016년 11월 21일자로 출원된 미국 가출원 제62/424,937호(본 명세서에 참고로 그 전문이 포함됨)의 이익을 주장한다.

배경 기술

[0003] 유의미한 자원은 효과적인 경피 전달 기술의 발전에서 투자된다. 당업자는 특히 큰 물질(large agent)에 대해 효과적인 경피 전달을 달성하는 것과 연관된 도전과제를 잘 알고 있다. 분자 크기가 증가하면서, 경피 침투는 이것이 미소로 있고 심지어 부재하는 지점으로 감소한다. 심지어 약간의 침투가 있는 경우에, 큰 물질은 분해하고 생물학적으로 불활성이 되는 경향이 있다. 이러한 물질, 특히 보툴리눔 독소 및 큰 물질이고 분해에 또한 민감한 항체 제제의 효과적인 경피 투여를 위한 신규하고 효과적인 기술에 대한 수요가 존재한다.

발명의 내용

[0004] 경피 투여는 일반적으로 주사 및 경구 전달과 연관된 바람직하지 않은 결과 없이 물질의 투여의 대안적인 경로를 제공하려는 시도에서 조사의 주제이다. 예를 들어, 바늘은 대개 국소화된 통증, 출혈 및 타박상을 야기하고, 잠재적으로 환자를 전파 가능한 질환에 노출시키고; 경구 투여는 환자의 위의 극도로 산성인 환경으로 인해 약제의 불량한 생체이용률을 겪을 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 경피 전달은 투여의 다른 경로와 비교하여 더 고르고, 정기적인 그리고/또는 일관된 약동학 프로필을 갖는다.

[0005] 많은 이점을 가지면서, 경피 약물 전달은 다수의 로지스틱 문제를 보유한다. 오직 제한된 수의 약물은 이 경로에 의해 투여 가능할 수 있다고 나타났다. 친수성 분자, 큰 분자 구조(예를 들어, 수백 달톤 초과), 유전자 치료, 백신 등(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 활성제를 경피로 전달하는 것이 어렵다[Prasnitz, M. R. & Langer, R. "Transdermal drug delivery," Nat Biotechnol. 26(11): 1261-1268 (2008)].

[0006] 본 개시내용은 관심 대상의 물질의 경피 전달을 위한 개선된 기술을 제공한다. 무엇보다도, 본 개시내용은 미세침치료 기술이 관심 대상의 물질의 경피 전달을 위한 에멀션 기술과 조합될 때 소정의 이점이 달성될 수 있다는 통찰력을 제공한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용은 미세침치료 기술이 이용될 때 큰 분자 구조의 경피 전달에 대해 놀라운 증대가 달성될 수 있다는 것을 입증한다.

[0007] 관심 대상의 소정의 물질의 투여에 유용할 수 있는 다양한 미세침치료 기술이 개발되었다. 미세침치료는 더 큰 바늘의 사용(예를 들어, 표준 주사 기술)과 대개 연관된 소정의 단점(예를 들어, 통증 및/또는 출혈의 양)을 피할 수 있다. 미세침치료 기술은 중공 또는 고체 미세바늘 중 하나 이상(예를 들어, 이의 어레이)을 이용할 수 있다. 관심 대상의 물질은 미세바늘(들) 내에(예를 들어, 미세바늘이 중공인 경우 및/또는 물질이 미세바늘 재료로 도입된 경우) 또는 위에(즉, 이의 표면에) 배치될 수 있고/있거나, 피부 부위의 미세침치료 전에, 동안에 또는 후에 피부 부위에 적용될 수 있다. 미세바늘 내에 또는 위에 있는 물질은 피부 부위에 대한 적용 후 예를 들어 미세바늘로부터의 확산 또는 방출에 의해, 또는 미세바늘 재료의 파괴 및/또는 붕괴에 의해 방출될 수 있다.

[0008] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용은 미세침치료가 경피 생성물이 적용된, 적용 중이거나, 적용될 피부를 "컨디셔

닝"하기 위해(그리고 구체적으로 큰 물질의 투여 전에 피부를 예비 컨디셔닝하기 위해) 사용되는 전략을 제공한다. 본 개시내용은, 작은 분자(구체적으로, 400 내지 1000Da의 범위의 분자량을 갖는 짧은 친수성 펩타이드)의 경피 전달을 분석하는 연구가 "펩타이드의 피부 침투가 이의 분자량에 따라 달라지고, 분자량이 증가하면서 감소한다"는 것을 발견하였으므로, 이러한 전략이 오로지 작은 분자량 물질에 유용할 것이라는 이전의 보고에도 불구하고, 이러한 미세바늘 컨디셔닝이 놀랍게도 (예를 들어, 약 100KDa 이상의 분자량을 갖는) 큰 물질의 경피 전달을 증대시키는 데 있어서 유의미한 이익을 제공할 수 있다는 통찰력을 제공한다. Zhang, S., et al., "Enhanced delivery of hydrophilic peptides in vitro by transdermal microneedle pretreatment." *Acta Pharmaceutica Sinica B.* 4(1):100-104 (2014).

[0009] 따라서, 본 개시내용 이전에, 당업자는 피부의 미세바늘 컨디셔닝이 큰 물질의 경피 전달을 증대시키는 것으로 예상되지 않을 것이라는 것을 문헌으로부터 이해할 것이다. 본 개시내용은 놀랍게도 피부의 미세바늘 컨디셔닝이 약 150,000KDa의 분자량을 갖는 보툴리눔 독소와 같은 물질의 경피 전달을 유의미하게 증대시킬 수 있다는 것을 입증한다. 표준 항체는 또한 유사한 분자량을 갖는다.

[0010] 본 개시내용은 특히 미세침치료 기술(예를 들어, 피부의 미세바늘 컨디셔닝)이 에멀션 조성물(예를 들어, 마이크로에멀션 조성물 및/또는 나노에멀션 조성물) 중에 큰 물질의 경피 전달을 유의미하게 증대시킬 수 있다는 것을 나타낸다. 예시된 바대로, 예를 들어, 관련 큰 물질(보툴리눔 독소)의 임의의 투여 전에 미세바늘의 적용을 통한 피부의 예비 컨디셔닝은 놀랍게도 피부에 걸쳐 큰 물질의 전달을 증대시켰다. 본 명세서에 포함된 구체적인 예는 다양한 조건 및/또는 상황(예를 들어, 상이한 피부 부위, 적용의 수 등) 하에 이러한 증대된 전달을 뒷받침한다. 당업자는 본 개시내용의 범위 내에 해당하는 (예를 들어, 적용의 부위, 용량의 수 등에 대한) 다른 변동을 알 것이다.

[0011] 관심 대상의 특정한 나노에멀션 조성물은 약 10nm 내지 약 300nm 직경의 범위의 액적 크기, 약 0.01:1 내지 약 20:1의 범위의 수성 분산 매질 대 오일의 비율; 약 0.1 내지 약 40에 걸친 범위의 오일-대-계면활성제 비율 및/또는 약 -80mV 내지 약 +80mV에 걸친 범위의 제타 전위를 특징으로 하는 유중수 및 수중유 나노에멀션을 포함한다(예를 들어, 제PCT/US2006/26918호; PCT 제US06/46236호; 제PCT/US2012/22276호; 및 제PCT/US2012/22279호 (이들의 각각의 개시내용은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨) 중 하나 이상에서 나노에멀션 조성물의 설명을 참조).

[0012] 본 명세서에 제시된 발견은 본 명세서에 이용된 나노에멀션 조성물에서 액적의 것에 필적하는 크기(예를 들어, 105±2.92nm)의 고체 나노입자의 경피 전달이 경피로 피부에 걸쳐 더욱 작은 분자 물질을 효과적으로 전달(또는 이의 전달을 향상)하지 않는다는 보고를 고려하여 특히 놀랍다. 예를 들어, Gomaa 등은 PLGA 나노입자에 캡슐화된 로다민 염료(분자량 479Da)의 용액이 미세침치료에 의해 예비 컨디셔닝된 피부에 적용되고 피부 침투가 평가된다는 연구를 기재한다. 문헌[Gomaa, Y., et al, "Effect of microneedle treatment on the skin permeation of a nanoencapsulated dye." *J Pharm Pharmacol.* 2012 November; 64(11): 1592-1602]을 참조한다. 데이터는 매우 적은 양의 염료가 6시간의 연속 적용 후 피부를 침투하기 시작하고; 피부가 24시간 동안 계속해서 치료될 때까지 침투의 유의미한 증가가 관찰되지 않는다는 것을 보여주었다. 조사자들은 "NP[나노입자]가 보통 각질층을 침투할 수 없지만, 이들이 모공에 잘 침착할 수 있다는 합의가 생겨난다"고 설명한다. 따라서, 본 개시내용 이전에, 당업자는 나노 크기의 비히클에 의한 미세침치료 기술의 사용이 경피로 더욱 작은 분자 물질(예를 들어, 로다민 염료)을 효과적으로 전달할 수 없고; 확실히 큰 물질의 전달이 불가능하게 생각된다고 예상할 것이다. 그러나, 본 개시내용은 미세침치료가 특히 나노에멀션 시스템과 함께 사용될 때 큰 물질의 경피 전달을 유의미하게 증대시킬 수 있다는 것을 나타낸다.

[0013] 무엇보다도, 본 개시내용은 다른 파괴 물질(즉, 화학 침투 증강제 및 피부 구조를 파괴시키거나 상하게 하는 다른 기술)이 사용되지 않을 때 미세침치료 기술이 (예를 들어, 특히 마이크로에멀션 또는 나노에멀션 조성물로부터의 큰 물질의) 경피 전달을 증대시킬 수 있다는 것을 나타낸다. 미세바늘을 사용한 보툴리눔 독소만큼 큰(즉, 약 150KDa) 물질의 경피 전달의 이전의 연구는 피부를 파괴시키기 위해 추가적인 치료가 적용되지 않는 한 전달이 성공적이지 않다고 보고하였다. 예를 들어, 미국 특허 공보 제2010/0196445호는, 피부 파괴 효소가 또한 적용되지 않는 한, 보툴리눔 독소가 예비 코팅된 미세바늘로부터 효과적으로 전달되지 않아서, 피부 구조가 미세침치료의 부위에서 파괴된다고 보고한다.

[0014] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용은 침투 증강제의 추가적인 사용 없이 미세침치료 기술을 이용함으로써 큰 물질(예를 들어, 보툴리눔 독소, 항체 등)의 증대된 경피 전달을 달성하는 기술을 제공한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용은 임의의 다른 파괴 전략 없이 미세침치료 기술을 이용함으로써 큰 물

질(예를 들어, 보툴리눔 독소, 항체 등)의 증대된 경피 전달을 달성하는 기술을 제공한다. 따라서 제공된 기술은 피부 파괴 물질의 사용을 대개 동반하는 염증, 자극, 및/또는 알레르기 반응 없이 효과적인 전달을 달성할 수 있다.

[0015] 대안적으로 또는 추가적으로, 본 개시내용은 미세바늘 구조 내에 또는 위에 큰 물질, 및 특히 큰 단백질 물질(예를 들어, 보툴리눔 독소, 항체 등)을 연관시키기 위한 소정의 이전의 접근법에 의한 문제의 소스를 확인한다. 통상적으로, 이러한 종래의 연관 전략은 미세바늘에 적용되고 공기가 건조하게 허용하는 관련 물질의 액체 용액을 이용한다. 이러한 전략은 상기 기재된 미국 특허 공보 제2010/0228225호에서 보툴리눔 독소에 의해 미세바늘을 코팅하도록 이용되었다. US 특허 공보 제2017/0209553호는 바늘로 보툴리눔에 의해 로딩된 미세바늘 어레이를 기재한다. 본 개시내용은 보툴리눔 코팅 또는 이로써 제조된 로딩된 재료가 안정하지 않고, 따라서 생성물을 제조하기 위해 사용될 때 상업적으로 실행 가능하지 않다는 것을 이해한다. 실제로, 이러한 액체가 분말 재료로부터 제조되더라도, 본 개시내용은, 많은 큰 물질(예를 들어, 보툴리눔 독소)에 대해, 동결건조 공정을 통해 형성되지 않는 분말 및 다른 고체 재료가 고도로 불안정할 수 있다고 이해한다. 예를 들어, Johnson, E. 등에 따르면, "보툴리눔 독소는 표면 변성, 열 및 알칼리 조건으로 인해 변성에 매우 민감하다. 보툴리눔 독소의 동결건조 또는 동결 건조는 안정하고 임상적이 용이하게 사용하는 형태의 제품을 배포하는 가장 경제적으로 합당하고 실행적인 방법이다". 미국 특허 제5,512,547호. 유사하게, 이러한 접근법은 그 자체의 안정성 및 저장 도전을 갖는 치료학적 항체의 투여에 일하지 않을 것이다. 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 에멀션 조성물(예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션 조성물, 및/또는 몇몇 실시형태에서 마이크로에멀션 조성물)의 사용이 미세바늘과의 연관을 위해 큰 물질, 특히 큰 단백질 물질, 및 구체적으로 보툴리눔 독소 및/또는 항체 제제를 보호하거나 달리 이들의 안정성을 개선할 수 있다는 통찰력을 제공한다.

[0016] 본 개시내용은 큰 물질의 경피 전달을 위한 놀랍게도 효과적인 기술을 제공한다. 특히, 본 개시내용은 이러한 물질의 경피 전달이 소정의 미세침치료 기술의 사용을 통해 유의미하게 증대될 수 있다는 것을 교시한다. 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용은 미세침치료 기술이 에멀션 조성물(예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션 조성물, 및/또는 몇몇 실시형태에서 마이크로에멀션 조성물)과 조합될 때 특히 유리한 결과가 달성된다는 것을 교시한다. 몇몇 실시형태에서, 미세침치료 기술은 로션, 크림 또는 액체 조성물과 조합되고, 이는 결국 에멀션 조성물(예를 들어, 몇몇 실시형태에서 나노에멀션 조성물, 및/또는 몇몇 실시형태에서 마이크로에멀션 조성물)이거나 이를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 기술은 피부 파괴 기술, 예컨대 화학 침투 증강제를 사용하지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 보툴리눔 나노에멀션 제제의 생체이용률에 대한 MSC("미세바늘 피부 컨디셔닝")의 효과의 래트 연구의 디지털 귀추 스코어링 결과를 도시한다.

도 2는 보툴리눔 나노에멀션 제제의 생체이용률에 대한 MSC의 효과의 래트 연구의 생존율을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 정의

[0019] 본 출원에서, 달리 문맥으로부터 명확하지 않는 한, (i) 용어 "일"은 "적어도 하나"를 의미하는 것으로 이해될 수 있고; (ii) 용어 "또는"은 "및/또는"을 의미하는 것으로 이해될 수 있고; (iii) 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 자체에 의해 또는 하나 이상의 추가적인 성분 또는 단계와 함께 제시되든 항목화된 성분 또는 단계를 포함하는 것으로 이해될 수 있고; (iv) 용어 "약" 및 "대략"은 당업자에 의해 이해되는 것처럼 표준 변동을 허용하는 것으로 이해될 수 있고; (v) 범위가 제공되는 경우, 종점이 포함된다.

[0020] **박리:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "박리"는 피부의 상층을 변경, 분열, 제거 또는 파괴하는 임의의 수단을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 박리는 피부의 상층을 변경, 분열, 제거 또는 파괴하는 기계적 수단을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 박리는 피부의 상층을 변경, 분열, 제거 또는 파괴하는 화학 수단을 의미한다. 아주 적은 예를 주기 위해, 각질제거제, 미세한 입자(예를 들어, 마그네슘 또는 알루미늄 입자), 산(예를 들어, 알파-하이드록시 산 또는 베타-하이드록시 산), 알코올과 같은 물질은 박리를 야기할 수 있다. 일반적으로, 예를 들어 Donovan(예를 들어, US 공보 제2004/009180호 및 제2005/175636호, 및 PCT 공보 WO 제04/06954호), 및 Graham(예를 들어, US 특허 제6,939,852호 및 US 공보 제2006/093624호) 등에 의해 기재된 것과 같은 침투 증강제는 박리를 야기하는 것으로 예상된다. 물론, 당업자는 특정한 물질이 하나의 농도로 존재할 때, 또는 하나

이상의 다른 물질과 연관되어 박리를 야기할 수 있지만, 상이한 상황 하에 박리를 야기하지 않을 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 특정한 재료가 "박리성 물질"인지 또는 아닌지는 전후사정에 따라 달라진다. 박리는 예를 들어 피부의 홍조 또는 자극의 관찰에 의해 및/또는 각질층의 변경, 파괴, 제거 또는 부식을 보여주는 피부의 조직해부학적 검사에 의해 당업자에 의해 용이하게 평가될 수 있다.

[0021] **투여:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "투여"는 통상적으로 대상체 또는 시스템에 대한 조성물의 투여를 의미한다. 당업자는 적절한 상황에서 대상체, 예를 들어 인간에 대한 투여를 위해 이용될 수 있는 다양한 경로를 알 것이다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 투여는 눈, 경구, 비경구, 국소 동일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 투여는 기관지(예를 들어, 기관지 설치에 의해), 협측, 진피(예를 들어 국소 내지 진피, 피내, 진피간, 경피 등 중 하나 이상이거나 이들을 포함할 수 있음), 장관, 동맥내, 피내, 위내, 척수내, 근육내, 비강내, 복강내, 척추강내, 정맥내, 심실내, 특정한 장기 내(예를 들어, 간내), 점막, 비강, 경구, 직장, 피하, 설하, 국소, 기관(예를 들어, 기관내 설치에 의해), 질내, 유리체 동일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 투여는 간헐적인(예를 들어, 시간에서 분리된 복수의 용량) 및/또는 정기적인(예를 들어, 공통 시간 기간에 의해 분리된 개별 용량) 투약을 수반할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 투여는 적어도 선택된 시간 기간 동안 연속 투약(예를 들어, 관류)을 수반할 수 있다.

[0022] **물질:** 일반적으로, 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "물질"은 예를 들어 폴리펩타이드, 핵산, 사카라이드, 지질, 작은 분자, 금속, 또는 이들의 조합 또는 복합체를 포함하는 화합물 또는 임의의 화학 종류의 집합체를 의미하도록 사용될 수 있다. 적절한 상황에서, 문맥으로부터 당업자에게 명확할 수 있는 것처럼, 상기 용어는 세포 또는 유기체, 또는 이의 분획, 추출물 또는 성분이거나 이를 포함하는 집합체를 의미하도록 이용될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 문맥이 명확히 하는 것처럼, 상기 용어는 이것이 자연에서 발견되고/되거나 자연으로부터 생긴다는 점에서 자연 생성물을 의미하도록 사용될 수 있다. 몇몇 경우에, 다시 문맥으로부터 명확한 것처럼, 상기 용어는 이것이 사람의 손의 작용을 통해 설계, 조작 및/또는 생성되고/되거나 자연에서 발견되지 않는다는 점에서 인공인 하나 이상의 집합체를 의미하도록 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 물질은 단리된 또는 순수한 형태로 사용될 수 있고; 몇몇 실시형태에서, 물질은 미정제 형태로 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 잠재적인 물질은 예를 들어 이들 내의 활성제를 확인하거나 규명하도록 스크리닝될 수 있는 수집 또는 라이브러리로서 제공될 수 있다. 몇몇 경우에, 용어 "물질"은 중합체이거나 이를 포함하는 화합물 또는 집합체를 의미할 수 있고; 몇몇 경우에, 상기 용어는 하나 이상의 중합체 모이어티를 포함하는 화합물 또는 집합체를 의미할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 용어 "물질"은 중합체가 아니고/아니거나 실질적으로 임의의 중합체 및/또는 하나 이상의 특정한 중합체 모이어티가 없는 화합물 또는 집합체를 의미할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 상기 용어는 임의의 중합체 모이어티가 결여되거나 실질적으로 없는 화합물 또는 집합체를 의미할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 상기 용어는 분자 복합체를 의미할 수 있다.

[0023] **항체:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "항체"는 특정한 표적 항원에 특이적 결합을 부여하기에 충분한 캐노니컬 면역글로불린 서열 요소를 포함하는 폴리펩타이드를 의미한다. 당해 분야에 공지된 바대로, 자연에서 생성된 바와 같은 온전한 항체는 "Y 형상" 구조라 흔히 칭하는 것에 서로와 회합하는 2개의 동일한 중쇄 폴리펩타이드(각각 약 50KDa) 및 2개의 동일한 경쇄 폴리펩타이드(각각 약 25KDa)로 이루어진 대략 150KDa 사합체 물질이다. 각각의 중쇄는 적어도 4개의 도메인(각각 약 110개의 아미노산 길이) - 아미노 말단 가변(VH) 도메인(Y 구조의 끝에 위치), 이어서 3개의 불변 도메인: CH1, CH2 및 카복시 말단 CH3(Y의 줄기의 맨 아래에 위치)으로 이루어진다. "스위치"로 공지된 짧은 영역은 중쇄 가변 및 불변 영역을 연결한다. "힌지"는 CH2 및 CH3 도메인을 항체의 나머지에 연결한다. 이 힌지 영역에서의 2개의 이황화 결합은 온전한 항체에서 2개의 중쇄 폴리펩타이드를 서로에 연결한다. 각각의 경쇄는 또 다른 "스위치"에 의해 서로로부터 분리된 2개의 도메인 - 아미노 말단 가변(VL) 도메인, 이어서 카복시 말단 불변(CL) 도메인으로 이루어진다. 온전한 항체 사합체는 중쇄 및 경쇄가 단일 이황화 결합에 의해 서로에 연결된 2개의 중쇄-경쇄 이합체로 이루어지고; 2개의 다른 이황화 결합은 중쇄 힌지 영역을 서로에 연결하여서, 이합체는 서로에 연결되고 사합체가 형성된다. 천연 생성된 항체는 통상적으로 CH2 도메인에서 또한 글라이코실화된다. 천연 항체에서 각각의 도메인은 압축된 역평형 베타 배럴에서 서로에 대해 패키징된 2개의 베타 시트(예를 들어, 3-, 4- 또는 5-가닥 시트)로부터 형성된 "면역글로불린 폴드"를 특징으로 하는 구조를 갖는다. 각각의 가변 도메인은 "보체 결정 영역"으로 공지된 3개의 초가변 루프(CDR1, CDR2 및 CDR3) 및 4개의 다소 변함없는 "프레임워크" 영역(FR1, FR2, FR3 및 FR4)을 함유한다. 천연 항체가 폴딩할 때, FR 영역은 도메인에 대해 구조 프레임워크를 제공하는 베타 시트를 형성하고, 중쇄 및 경쇄 둘 다로부터의 CDR 루프 영역은 함께 3차원 공간에 있어서, 이들은 Y 구조의 끝에 위치한 단일 초가변 항원 결합 부위를 생성한다. 천연 발생 항체의 Fc 영역은 보체 시스템의 요소, 및 또한 예를 들어 세포독성을 매개하는 효과기 세포를 포함하는 효과기 세포에서의 수용체에 결합한다. 당해 분야에 공지된 것처럼, Fc 수용체에 대한 Fc 영역의

결합도 및/또는 다른 결합 속성은 글라이코실화 또는 다른 변형을 통해 조정될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명에 따라 생성되고/되거나 사용된 항체는 글라이코실화된 Fc 도메인, 예를 들어 변형된 또는 조작된 이러한 글라이코실화를 갖는 Fc 도메인을 포함한다. 본 발명의 목적을 위해, 몇몇 실시형태에서, 천연 항체에서 발견되는 바와 같은 충분한 면역글로불린 도메인 서열을 포함하는 임의의 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드의 복합체는, 이러한 폴리펩타이드가 천연에서 생성되든지, 또는 재조합 조작, 화학 합성, 또는 다른 인공 시스템 또는 방법론에 의해 생성되든지, "항체"라 불리고/불리거나 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 항체는 다중클론이고; 몇몇 실시형태에서, 항체는 단일클론이다. 몇몇 실시형태에서, 항체는 마우스, 토끼, 영장류 또는 인간 항체의 특징인 불변 영역 서열을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 항체 서열 요소는 당해 분야에 공지된 바대로 인간화, 영장류화, 키메라 등이 된다. 더구나, 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "항체"는 (달리 기술되거나 문맥으로부터 명확하지 않는 한) 적절한 실시형태에서 대안적인 제시에서 항체 구조 및 기능적 특징을 위한 임의의 분야 공지된 또는 개발된 작제물 또는 포맷을 의미할 수 있다. 예를 들어, 실시형태에서, 본 발명에 따라 사용된 항체는 온전한 IgG, IgE 및 IgM, 이중특이적 또는 다중특이적 항체(예를 들어, Zybodies(등록상표) 등), 단일 사슬 Fv, 폴리펩타이드-Fc 융합, Fab, 카멜로이드 항체, 마스킹된 항체(예를 들어, Probodyes(등록상표)), Small Modular ImmunoPharmaceuticals("SMIP(상표명)"), 단일 사슬 또는 탠덤 다이아바디(TandAb(등록상표)), VHhs, Anticalins(등록상표), 나노바디(등록상표), 미니바디, BiTE(등록상표), 안키린 반복 단백질 또는 DARPINs(등록상표), Avimers(등록상표), DART, TCR 유사 항체, 아드넥틴(등록상표), Affilins(등록상표), Trans-bodies(등록상표), Affibodies(등록상표), TrimerX(등록상표), MicroProteins, Fynomers(등록상표), Centyrins(등록상표) 및 KALBITOR(등록상표)(이들로 제한되지는 않음)로부터 선택된 포맷이다. 몇몇 실시형태에서, 항체는 이것이 자연에서 생성되는 경우 갖는 공유 변형(예를 들어, 글라이칸의 부착)이 결여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 항체는 공유 변형(예를 들어, 글라이칸의 부착), 페이로드[예를 들어, 검출 가능한 모이어티, 치료학적 모이어티, 촉매 모이어티 등], 또는 다른 펜던트 기[예를 들어, 폴리-에틸렌 글라이콜 등]를 함유할 수 있다.

[0024]

항체 제제: 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "항체 제제"는 특정한 항원에 특이적으로 결합하는 물질을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 용어는 특이적 결합을 부여하기에 충분한 면역글로불린 구조 원소를 포함하는 임의의 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 복합체를 포함한다. 예시적인 항체 제제는 인간 항체, 영장류화 항체, 키메라 항체, 이중특이적 항체, 인간화된 항체, 접합된 항체(즉, 다른 단백질, 방사성 동위원소, 세포독소에 접합되거나 융합된 항체), Small Modular ImmunoPharmaceuticals("SMIP(상표명)"), 단일 사슬 항체, 카멜로이드 항체 및 항체 단편을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "항체 제제"는 또한, 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 온전한 단일클론 항체, 다중클론 항체, 단일 도메인 항체(예를 들어, 상어 단일 도메인 항체(예를 들어, IgNAR 또는 이의 단편)), 적어도 2개의 온전한 항체로부터 형성된 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체) 및 항체 단편을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 용어는 스테이플드 펩타이드(stapled peptide)를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 용어는 하나 이상의 항체 유사 결합 펩타이드모방체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 용어는 하나 이상의 항체 유사 결합 스캐폴드 단백질을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 용어는 모노바디 또는 아드넥틴을 포함한다. 많은 실시형태에서, 항체 제제는 아미노산 서열이 당업자에 의해 상보성 결정 영역(CDR)으로 인식되는 하나 이상의 구조 원소를 포함하는 폴리펩타이드이거나 이를 포함하고; 몇몇 실시형태에서 항체 제제는 아미노산 서열이 기준 항체에서 발견되는 것과 실질적으로 동일한 적어도 하나의 CDR(예를 들어, 적어도 하나의 중쇄 CDR 및/또는 적어도 하나의 경쇄 CDR)을 포함하는 폴리펩타이드이거나 이를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 포함된 CDR은 기준 CDR과 비교하여 서열에서 동일하거나 1개 내지 5개의 아미노산 치환을 함유한다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 몇몇 실시형태에서, 포함된 CDR은 기준 CDR과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 나타낸다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 몇몇 실시형태에서, 포함된 CDR은 기준 CDR과 적어도 96%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 나타낸다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 몇몇 실시형태에서, 포함된 CDR은 포함된 CDR 내의 적어도 하나의 아미노산이 기준 CDR과 비교하여 결실, 부가 또는 치환되지만, 포함된 CDR이 기준 CDR의 것과 달리 동일한 아미노산 서열을 갖는다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 몇몇 실시형태에서, 포함된 CDR은 포함된 CDR 내의 1개 내지 5개의 아미노산이 기준 CDR과 비교하여 결실, 부가 또는 치환되지만, 포함된 CDR이 기준 CDR의 것과 달리 동일한 아미노산 서열을 갖는다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 몇몇 실시형태에서, 포함된 CDR은 포함된 CDR 내의 적어도 하나의 아미노산이 기준 CDR과 비교하여 치환되지만, 포함된 CDR이 기준 CDR의 것과 달리 동일한 아미노산 서열을 갖는다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 몇몇 실시형태에서, 포함된 CDR은 포함된 CDR 내의 1개 내지 5개의 아미노산이 기준 CDR과 비교하여 결실, 부가 또는 치환되지만, 포함된

CDR이 기준 CDR의 것과 달리 동일한 아미노산 서열을 갖는다는 점에서 기준 CDR과 실질적으로 동일하다. 몇몇 실시형태에서, 항체 제제는 아미노산 서열이 당업자에 의해 면역글로불린 가변 도메인으로 인식되는 구조 원소를 포함하는 폴리펩타이드이거나 이를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항체 제제는 면역글로불린-결합 도메인에 상동성이거나 매우 상동성인 결합 도메인을 갖는 폴리펩타이드 단백질이다. 몇몇 실시형태에서, 항체 제제는 항체-약물 접합체이거나 이를 포함한다.

[0025]

항체 성분: 본 명세서에 사용된 바대로, 에피토프 또는 항원에 특이적으로 결합하고 하나 이상의 면역글로불린 구조 특징을 포함하는, (완전한 폴리펩타이드, 또는 더 큰 폴리펩타이드의 일부, 예를 들어 본 명세서에 기재된 바와 같은 융합 폴리펩타이드 동일 수 있는) 폴리펩타이드 요소를 의미한다. 일반적으로, 항체 성분은 아미노산 서열이 항체 결합 영역(예를 들어, 항체 경쇄 또는 가변 영역 또는 하나 이상의 이의 상보성 결정 영역("CDR"), 또는 선택적으로 하나 이상의 프레임워크 영역의 존재 하의, 항체 중쇄 또는 가변 영역 또는 하나 이상의 이의 CDR)에 특징적인 요소를 포함하는 임의의 폴리펩타이드이다. 몇몇 실시형태에서, 항체 성분은 전장 항체이거나 이를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항체 성분은 전장 미만이지만, (공지된 항체 "가변 영역"의 구조를 갖는 적어도 1개 및 바람직하게는 적어도 2개의 서열을 포함하는) 적어도 하나의 결합 부위를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 용어 "항체 성분"은 면역글로불린-결합 도메인에 상동성 또는 대부분 상동성인 결합 도메인을 갖는 임의의 단백질을 포함한다. 특정한 실시형태에서, 포함된 "항체 성분"은 면역글로불린 결합 도메인과 적어도 99%의 동일성을 보여주는 결합 도메인을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 포함된 "항체 성분"은 면역글로불린 결합 도메인, 예를 들어 기준 면역글로불린 결합 도메인과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 98%의 동일성을 보여주는 결합 도메인을 갖는 임의의 폴리펩타이드이다. 포함된 "항체 성분"은 자연 소스에서 발견된 항체(또는 이의 부분, 예를 들어 이의 항원 결합 부분)의 것과 동일한 아미노산 서열을 가질 수 있다. 항체 성분은 단일특이적, 이중특이적 또는 다중특이적일 수 있다. 항체 성분은 IgG, IgM, IgA, IgD 및 IgE의 임의의 인간 종류를 포함하는 임의의 면역글로불린 종류에 특징적인 구조 요소를 포함할 수 있다. 항체의 항원 결합 기능이 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다고 나타났다. 이러한 항체 실시형태는 또한 2개 이상의 상이한 항원에 특이적으로 결합하는 이중특이적, 이중 특이적 또는 다중특이적 포맷일 수 있다. 항체의 용어 "항원 결합 부분" 내에 포함된 결합 단편의 예는 (i) V_H , V_L , C_H1 및 C_L 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 이황화 브리지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 $F(ab')_2$ 단편; (iii) V_H 및 C_H1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 V_H 및 V_L 도메인으로 이루어진 Fv 단편, (v) 단일 가변 도메인을 포함하는 dAb 단편(Ward et al., (1989) Nature 341:544-546); 및 (vi) 단리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 더욱이, V_H 및 V_L 인 Fv 단편의 2개의 도메인이 별개의 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 재조합 방법을 이용하여 V_H 및 V_L 영역이 1가 분자(단일 사슬 Fv(scFv)로 공지됨)를 형성하도록 쌍을 이루는 단일 단백질 사슬로 제조되게 하는 합성 링커에 의해 결합될 수 있다(예를 들어, 문헌[Bird et al. (1988) Science 242:423-426; 및 Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883] 참조). 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은, "항체 성분"은 이러한 단일 사슬 항체이거나 이를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, "항체 성분"은 다이아바디이거나 이를 포함한다. 다이아바디는, 동일한 사슬에서 2개의 도메인 사이에 쌍을 짓게 하여서, 상기 도메인이 또 다른 사슬의 상보성 도메인과 쌍을 짓게 하고 2개의 항원 결합 부위를 생성하도록 허용하기에 너무 짧은 링커를 사용하여, V_H 및 V_L 도메인이 단일 폴리펩타이드 사슬에서 발견되는 2가, 이중특이적 항체이다(예를 들어, 문헌[Holliger, P., et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak, R. J., (1994) Structure 2(12):1121-1123] 참조). 이러한 항체 결합 부분은 당해 분야에 공지되어 있다(Kontermann and Dubel eds., Antibody Engineering (2001) Springer-Verlag. New York. 790 pp. (ISBN 3-540-41354-5). 몇몇 실시형태에서, 항체 성분은 상보성 경쇄 폴리펩타이드와 함께 한 쌍의 항원 결합 영역을 형성하는 한 쌍의 탠덤 Fv 분절(V_H - C_H1 - V_H - C_H1)을 포함하는 단일 사슬 "선형 항체"이거나 이를 포함한다(Zapata et al., (1995) Protein Eng. 8(10): 1057-1062; 및 미국 특허 제5,641,870호). 몇몇 실시형태에서, 항체 성분은 키메라 또는 인간화된 항체에 특징적인 구조 요소를 가질 수 있다. 일반적으로, 인간화된 항체는 수혜자의 상보성 결정 영역(CDR)으로부터의 잔기가 원하는 특이성, 결합도 및 커패시티를 갖는 비인간 종(도너 항체), 예컨대 마우스, 래트 또는 토끼의 CDR로부터의 잔기에 의해 대체되는 인간 면역글로불린(수혜자 항체)이다. 몇몇 실시형태에서, 항체 성분은 인간 항체에 특징적인 구조를 가질 수 있다.

[0026]

항체 단편: 본 명세서에 사용된 바와 같은, "항체 단편"은 온전한 항체의 부분, 예를 들어 항체의 항원 결합 또는 가변 영역 등을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', $F(ab')_2$ 및 Fv 단편; 트리아바디; 테트라바디; 선형 항체; 단쇄 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다. 예를 들어, 항체 단편은

단리된 단편, 중쇄 및 경쇄의 가변 영역으로 이루어진 "Fv" 단편, 경쇄 및 중쇄 가변 영역이 펩타이드 링커에 의해 연결된 재조합 단일 사슬 폴리펩타이드 분자("ScFv 단백질"), 및 초가변 영역을 모방하는 아미노산 잔기로 이루어진 최소 인식 단위를 포함한다. 많은 실시형태에서, 항체 단편은 모 항체가 그런 것처럼 이것이 동일한 항원에 결합하는 단편인 모 항체의 충분한 서열을 함유하고; 몇몇 실시형태에서, 단편은 모 항체의 것에 필적하는 결합도로 항원에 결합하고/하거나, 항원에 대한 결합에 대해 모 항체와 경쟁한다. 항체의 항원 결합 단편의 예는 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, scFv 단편, Fv 단편, dsFv 다이아바디, dAb 단편, Fd' 단편, Fd 단편, 및 단리된 상보성 결정 영역(CDR) 영역을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 항체의 항원 결합 단편은 임의의 수단에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 항체의 항원 결합 단편은 온전한 항체의 단편화에 의해 효소로 또는 화학적으로 제조될 수 있고/있거나, 이것은 부분 항체 서열을 코딩하는 유전자로부터 재조합으로 생성될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 항체의 항원 결합 단편은 전체로 또는 부분적으로 합성으로 제조될 수 있다. 항체의 항원 결합 단편은 선택적으로 단일 사슬 항체 단편을 포함할 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 항체의 항원 결합 단편은 예를 들어 이황화 연결에 의해 함께 연결된 다수의 사슬을 포함할 수 있다. 항체의 항원 결합 단편은 선택적으로 다중분자 복합체를 포함할 수 있다. 기능적 항체 단편은 통상적으로 적어도 약 50개의 아미노산을 포함하고, 더 통상적으로 적어도 약 200개의 아미노산을 포함한다.

[0027] **대략:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "대략" 또는 "약"은, 관심 대상의 하나 이상의 값에 적용되면서, 기재된 기준 값과 유사한 값을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 용어 "대략" 또는 "약"은, 달리 기재되지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명확하지 않는 한, 기재된 기준 값의 어느 한 방향(초과 또는 미만)에서 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 이것 미만 내에 해당하는 값의 범위를 의미한다(예를 들어, 관심 대상의 하나 이상의 값이 충분히 좁은 범위를 정의할 때, 이러한 백분율 변동의 적용은 기재된 범위를 벗어남).

[0028] **연관된:** 그 용어가 본 명세서에서 사용되면서, 2개의 사건 또는 집합체는, 하나의 존재, 수준 및/또는 형태가 다른 것과 상관되는 경우, 서로와 "연관"된다. 예를 들어, 특정한 집합체(예를 들어, 폴리펩타이드, 유전자 서명, 대사물질, 미생물 등)는, 이의 존재, 수준 및/또는 형태가 (예를 들어, 관련된 집단에 걸쳐) 질환, 장애 또는 병태의 발생을 및/또는 감수성과 상관되는 경우, 특정한 질환, 장애 또는 병태와 연관된다고 생각된다. 몇몇 실시형태에서, 2개 이상의 집합체는, 이들이 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하여서, 이들이 서로와 물리적 근접성에 있고/있거나 남아 있는 경우, 서로와 물리적으로 "연관"된다. 몇몇 실시형태에서, 서로와 물리적으로 연관된 2개 이상의 집합체는 서로에 공유로 연결되고; 몇몇 실시형태에서, 서로와 물리적으로 연관된 2개 이상의 집합체는 서로에 공유로 연결되지 않지만, 예를 들어 수소 결합, 반 데르 발스 상호작용, 소수성 상호작용, 자기성, 및 이들의 조합에 의해 비공유로 연관된다.

[0029] **생체적합성:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "생체적합성"은 이러한 조직과 접촉하여, 예를 들어 생체내 배치될 때 살아 있는 조직에 상당한 해를 야기하지 않는 재료를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 재료는 세포에 비독성인 경우 "생체적합성"이다. 몇몇 실시형태에서, 재료는, 시험관내 세포에 대한 이의 첨가가 세포사의 20% 이하를 발생시키고/시키거나, 생체내 이의 투여가 유의미한 염증 또는 다른 이러한 부작용을 유도하지 않는 한, "생체적합성"이다.

[0030] **생체분해성:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "생체분해성"은, 세포로 도입될 때, 세포에 대한 유의미한 독성 효과 없이 세포가 재사용되거나 폐기될 수 있는 성분으로 (예를 들어, 세포 기계에 의해, 예컨대 효소 분해에 의해, 가수분해에 의해, 및/또는 이들의 조합에 의해) 파괴되는 재료를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 생체분해성 재료의 분해에 의해 생성된 성분은 생체적합성이고, 따라서 생체내 유의미한 염증 및/또는 다른 부작용을 유도하지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 생체분해성 중합체 재료는 이의 성분 단량체로 분해된다. 몇몇 실시형태에서, 생체분해성 재료(예를 들어, 생체분해성 중합체 재료 포함)의 분해는 에스터 결합의 가수분해를 수반한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 몇몇 실시형태에서, 생체분해성 재료(예를 들어, 생체분해성 중합체 재료 포함)의 분해는 우레탄 연결의 절단을 수반한다. 예시적인 생체분해성 중합체는 예를 들어 하이드록시산, 예컨대 락트산 및 글라이콜산의 중합체, 예를 들어 폴리(하이드록실산), 폴리(락트산)(PLA), 폴리(글라이콜산)(PGA), 폴리(락트산-코-글라이콜산)(PLGA), 및 PEG와의 공중합체, 폴리언하이드라이드, 폴리(오쏘)에스터, 폴리에스터, 폴리우레탄, 폴리(뷰티르산), 폴리(발레르산), 폴리(카프로락톤), 폴리(하이드록시알카노에이트), 폴리(락타이드-코-카프로락톤), 이들의 블렌드 및 공중합체(이들로 제한되지는 않음)를 포함한다. 예를 들어, 단백질, 예컨대 알부민, 콜라겐, 젤라틴 및 프롤라민, 예를 들어 제인, 및 다당류, 예컨대 알기네이트, 셀룰로스 유도체 및 폴리하이드록시알카노에이트, 예를 들어 이들의 폴리하이드록시뷰티레이트 블렌드 및 공중합체를 포함하는 많은 천연 발생 중합체는 또한 생체분해성이다. 당업자는 이러한 중합체가 이의 생체적합성 및/또는 생체분해성 유도

체일 때(예를 들어, 당해 분야에 공지된 바대로 특정한 화학 그룹의 치환 또는 부가에서 오직 차이가 나는 실질적으로 동일한 구조에 의해 모 중합체와 관련됨)를 이해하거나 결정할 수 있다.

[0031] **생물학적 활성제:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "생물학적 활성제"는 대상체, 예를 들어 인간에게 투여될 때 특정한 생물학적 효과를 갖는 물질을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 생물학적 활성제는 치료학적 활성제, 미용학적 활성제, 및/또는 진단학적 활성제일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 생물학적 활성제는 미국 식품의약청에 의해 "활성 약제학적 성분"으로 분류되는 집합체 또는 모이어티이거나 이를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 생물학적 활성제는 큰 물질이다. 몇몇 실시형태에서, 생물학적 활성제는 그 존재가 원하는 약리학적 및/또는 치료학적, 미용학적, 및/또는 진단학적 효과와 상관되는 물질이거나 이를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 생물학적 활성제는 이의 생물학적 효과가 용량 의존적인 것(예를 들어, 선택적으로 농도의 적어도 제1 범위에 걸쳐 선형 방식으로 증가하는 용량에 의해 증가함)을 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에서, 물질은 사실 원하는 효과를 달성하는 상이한 물질의 전달을 단순히 증대시키는 경우 "생물학적 활성제"라고 생각되지 않는다.

[0032] **보툴리눔 마크로에멀션 조성물:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "보툴리눔 마크로에멀션 조성물"은 적어도 하나의 마크로에멀션이 보툴리눔 독소를 포함하는 임의의 마크로에멀션 조성물을 의미한다. 보툴리눔 독소는 마크로에멀션 내에, 마크로에멀션 표면에 그리고/또는 마크로에멀션을 한정하는 마이셀 막 내에 존재할 수 있다.

[0033] **보툴리눔 나노에멀션 조성물:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "보툴리눔 나노에멀션 조성물"은 적어도 하나의 나노에멀션이 보툴리눔 독소를 포함하는 임의의 나노에멀션 조성물을 의미한다. 보툴리눔 독소는 나노에멀션 내에, 나노에멀션 표면에 그리고/또는 마크로에멀션을 한정하는 마이셀 막 내에 존재할 수 있다.

[0034] **보툴리눔 독소:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "보툴리눔 독소"는 클로스트리듐 보툴리눔에 의해 생성된 임의의 신경독소를 의미한다. 달리 표시된 것을 제외하고, 상기 용어는 적절한 활성(예를 들어, 근육 이완 활성)을 보유하는 이러한 신경독소의 단편 또는 부분(예를 들어, 경쇄 및/또는 중쇄)을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같은, 구절 "보툴리눔 독소"는 보툴리눔 독소 혈청형 A, B, C, D, E, F 및 G를 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같은, 보툴리눔 독소는 또한 보툴리눔 독소 복합체(즉, 예를 들어 300, 600 및 900KDa 복합체) 및 정제된(즉, 예를 들어 단리된) 보툴리눔 독소(즉, 예를 들어 약 150KDa) 둘 다를 포함한다. "정제된 보툴리눔 독소"는 보툴리눔 독소 복합체에 대한 단백질을 포함하는 다른 단백질로부터 단리되거나 실질적으로 단리된 보툴리눔 독소로서 정의된다. 정제된 독소는 95% 초과 순수할 수 있고, 바람직하게는 99% 초과 순수하다. 당업자는 본 발명이 보툴리눔 독소의 임의의 특정한 소스로 제한되지 않는다고 이해할 것이다. 예를 들어, 본 발명에 따른 용도를 위한 보툴리눔 독소는 클로스트리듐 보툴리눔으로부터 단리될 수 있고, 화학적으로 합성될 수 있고, 재조합으로(즉, 클로스트리듐 보툴리눔 이외의 숙주 세포 또는 유기체에서) 생성될 수 있고, 기타 등등이다. 보툴리눔은 보툴리눔 독소 혈청형 A보다 기간이 더 길거나 짧게 작용하도록 유전자 조작되거나 화학적으로 변형될 수 있다.

[0035] **담체:** 본 명세서에 사용된 바대로, 조성물이 투여되는 희석제, 애췌번트, 부형제 또는 비히클을 의미한다. 몇몇 예시적인 실시형태에서, 담체는 무균 액체, 예를 들어 물 및 오일 등, 예를 들어 석유, 동물, 식물성 또는 합성 기원의 오일, 예를 들어 땅콩유, 대두유, 팜유, 참깨유 등을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 담체는 하나 이상의 고체 성분이거나 이를 포함한다.

[0036] **병용 치료:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "병용 치료"는 대상체가 2개 이상의 치료학적 레지멘(예를 들어, 2개 이상의 치료제, 치료제 및 치료학적 양상 등)에 동시에 노출되는 상황을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 2개 이상의 레지멘은 동시에 투여될 수 있고; 몇몇 실시형태에서, 이러한 레지멘은 순차적으로 투여될 수 있고(예를 들어, 제1 레지멘의 모든 "용량"은 제2 레지멘의 임의의 용량의 투여 전에 투여됨); 몇몇 실시형태에서, 이러한 물질은 중첩하는 투약 레지멘으로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 병용 치료의 "투여"는 조합으로 다른 물질 또는 양상을 받는 대상체에 대한 하나 이상의 물질 및/또는 양상의 투여를 수반할 수 있다. 명확성을 위해, 병용 치료는 개별 물질이 단일 조성물에서 함께 투여될 수 있지만(또는 심지어 반드시 동일한 시간에), 몇몇 실시형태에서, 2개 이상의 물질, 또는 이의 활성 모이어티가 조합 조성물에서 함께, 또는 심지어 조합 화합물에서(예를 들어, 단일 화학 복합체 또는 공유 집합체의 일부로서) 투여될 수 있다는 것을 요하지 않는다.

[0037] **필적하는:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "필적하는"은, 관찰된 차이 또는 유사성에 기초하여 당업자가 합당하게 결론을 추론할 수 있다고 이해되도록, 서로에 동일하지 않을 수 있지만 이들 사이의 비교를 허용하기에 충분히 유사한 2개 이상의 물질, 집합체, 상황, 조건의 세트 등을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 필적하는 조건의 세트, 상황, 개체 또는 집단은 복수의 실질적으로 동일한 특징 및 하나 또는 적은 수의 변하는 특징을 특징으로 한다. 당업자는 맥락에서 필적한다고 생각되는 2개 이상의 이러한 물질, 집합체, 상황, 조건의 세트

등에 대해 임의의 주어진 상황에서 동일성의 정도가 필요하다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 당업자라면, 실질적으로 동일한 특징의 충분한 수 및 유형을 특징으로 할 때, 얻어진 결과의 차이 또는 상이한 상황의 세트, 개체 또는 집단 하에 또는 이에 의해 관찰된 현상이 변하는 이들 특징에 의해 생기거나 이들 특징의 변동을 나타낸다는 합당한 결론을 보장하도록, 상황의 세트, 개체 또는 집단이 서로에 필적함을 이해할 것이다.

[0038] **조성물:** 당업자는 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "조성물"이 하나 이상의 기재된 성분을 포함하는 별개의 물리적 집합체를 의미하도록 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 일반적으로, 달리 기재되지 않는 한, 조성물은 임의의 형태 - 예를 들어, 가스, 겔, 액체, 고체 등일 수 있다.

[0039] **포함하는:** 하나 이상의 명명된 요소 또는 단계를 "포함하는" 것으로 본 명세서에 기재된 조성물 또는 방법은 개방 말단이어서, 명명된 요소 또는 단계가 필수적이지만, 다른 요소 또는 단계가 조성물 또는 방법의 범위 내에 첨가될 수 있다는 것을 의미한다. 상황함을 피하기 위해, 하나 이상의 명명된 요소 또는 단계를 "포함하는"(또는 "포함한다") 것으로 임의의 조성물 또는 방법이 또한 동일한 명명된 요소 또는 단계로 "본질적으로 이루어진"(또는 "본질적으로 이루어진다") 상응하는 더 제한된 조성물 또는 방법을 기재한다고 또한 이해되고, 이는 조성물 또는 방법이 명명된 필수 부재 또는 단계를 포함하고 또한 조성물 또는 방법의 기본적인 신규한 특징(들)에 중요하게 영향을 미치지 않는 추가적인 요소 또는 단계를 포함할 수 있다는 것을 의미한다. 하나 이상의 명명된 부재 또는 단계를 "포함하는" 또는 "본질적으로 이루어진" 것으로 본 명세서에 기재된 임의의 조성물 또는 방법이 또한, 임의의 다른 명명되지 않은 요소 또는 단계의 배제에, 명명된 부재 또는 단계로 "이루어진"(또는 "이루어진다") 상응하는 더 제한된 폐쇄 말단 조성물 또는 방법을 기재한다고 또한 이해된다. 본 명세서에 개시된 임의의 조성물 또는 방법에서, 임의의 명명된 필수 요소 또는 단계의 공지된 또는 개시된 균등물은 그 요소 또는 단계에 대해 치환될 수 있다.

[0040] **투여형 또는 단위 투여형:** 당업자는 용어 "투여형"이 대상체에 대한 투여를 위해 활성제(예를 들어, 치료학적 또는 진단학적 물질)의 물리적으로 별개의 단위를 의미하도록 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 통상적으로, 각각의 이러한 단위는 미리 결정된 분량의 활성제를 함유한다. 몇몇 실시형태에서, 이러한 분량은 관련 집단에게 (즉, 치료학적 투약 레지멘에 의해) 투여될 때 원하는 또는 유리한 결과와 상관되는 것으로 결정된 투약 레지멘에 따라 투여에 적절한 단위 투약량 양(또는 이의 전체 분획)이다. 당업자는 특정한 대상체에게 투여되는 치료학적 조성물 또는 물질의 전체 양이 1명 이상의 주치위에 의해 결정되고 다수의 투여형의 투여를 수반할 수 있다는 것을 이해한다.

[0041] **투약 레지멘:** 당업자는 용어 "투약 레지멘"이, 통상적으로 시간의 기간에 의해 분리된, 대상체에게 개별적으로 투여되는 단위 용량의 세트(통상적으로 1개 초과)를 의미하도록 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 몇몇 실시형태에서, 주어진 치료제는 하나 이상의 용량을 수반할 수 있는 추천된 투약 레지멘을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 투약 레지멘은 복수의 용량을 포함하고, 이들은 각각 다른 용량으로부터 시간에서 분리된다. 몇몇 실시형태에서, 개별 용량은 동일한 길이의 시간 기간에 의해 서로로부터 분리되고; 몇몇 실시형태에서, 투약 레지멘은 복수의 용량 및 개별 용량을 분리하는 적어도 2개의 상이한 시간 기간을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 투약 레지멘 내의 모든 용량은 동일한 단위 용량 양을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 투약 레지멘 내의 상이한 용량은 상이한 양을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 투약 레지멘은 제1 용량 양에서 제1 용량, 이어서 제1 용량 양과 상이한 제2 용량 양에서 하나 이상의 추가적인 용량을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 투약 레지멘은 제1 용량 양에서 제1 용량, 이어서 제1 용량 양과 동일한 제2 용량 양에서 하나 이상의 추가적인 용량을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 투약 레지멘은 관련 집단(즉, 치료학적 투약 레지멘임)에 걸쳐 투여될 때 원하는 또는 유리한 결과와 상관된다.

[0042] **에멀션:** 용어 "에멀션"은 "보통 콜로이드 크기보다 큰 액적의 비혼화성 액체에서 유화제에 의해 또는 이것 없이 분산된 액체로 이루어진 ... 시스템"의 당해 분야에서의 이해와 본 명세서에서 일치하여 사용된다. 예를 들어, 문헌[Medline Plus Online Medical Dictionary, Merriam Webster (2005)]에서의 정의를 참조한다.

[0043] **부형제:** 본 명세서에 사용된 바대로, 예를 들어 원하는 점조도 또는 안정화 효과를 제공하거나 이에 기여하도록 약제학적 조성물에 포함될 수 있는 비치료제를 의미한다. 적합한 약제학적 부형제는 예를 들어 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 나트륨 스테아레이트, 글라이세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화나트륨, 탈지분유, 글라이세롤, 프로필렌, 글라이콜, 물, 에탄올 등을 포함한다.

[0044] **인간:** 몇몇 실시형태에서, 인간은 배아, 태아, 유아, 어린이, 십대, 성인 또는 고령자이다.

[0045] **친수성:** 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "친수성" 및/또는 "극성"은 물과 혼합되거나 이것 중에 용이하게

용해하는 경향을 의미한다.

- [0046] **소수성:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "소수성" 및/또는 "비극성"은 물을 반발시키는 경향, 물과 조합되지 않거나 이것 중에 용이하게 용해할 수 없음을 의미한다.
- [0047] **개선한다, 증가시킨다 또는 감소시킨다:** 본 명세서에 사용된 바대로 또는 이의 문법적 균등물, 용어 "개선한다", "증가시킨다" 또는 "감소시킨다"는 본 명세서에 기재된 치료의 개시 전에 동일한 개체에서의 측정 또는 본 명세서에 기재된 치료의 부재 하에 대조군 개체(또는 다수의 대조군 개체)에서의 측정과 같은 기준치 측정에 대한 값을 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, "대조군 개체"는 치료되는 개별 개체와 질환 또는 손상의 동일한 형태로 고통받는 개체이다.
- [0048] **큰 분자:** 용어 "큰 분자"는 일반적으로 약 100킬로달톤(KDa) 초과와 크기인 분자를 기재하도록 본 명세서에서 사용된다. 몇몇 실시형태에서, 큰 분자는 약 110KDa 초과, 120KDa, 130KDa, 140KDa, 150KDa, 160KDa, 170KDa, 180KDa, 190KDa, 200KDa, 250KDa, 300KDa, 400KDa 또는 500KDa이다. 몇몇 실시형태에서, 큰 분자는 중합체이거나, 중합체 모이어티 또는 집합체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 분자는 폴리펩타이드이거나 이를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 분자는 핵산이거나 이를 포함한다.
- [0049] **큰 물질:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "큰 물질"은 일반적으로 약 100킬로달톤(KDa) 초과와 크기인 분자량을 갖는 물질을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 분자는 약 110KDa 초과, 120KDa, 130KDa, 140KDa, 150KDa, 160KDa, 170KDa, 180KDa, 190KDa, 200KDa, 250KDa, 300KDa, 400KDa 또는 500KDa이다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 생물학적 활성제이다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 하나 이상의 큰 분자이거나 이를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 하나 이상의 분자 복합체이거나 이를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 폴리펩타이드이거나 이를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 폴리펩타이드의 복합체이거나 이를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 박테리아 독소(예를 들어, 보툴리눔 독소)이거나 이를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 항체 제제이거나 이를 포함한다.
- [0050] **마크로에멀션:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "마크로에멀션"은 적어도 몇몇 액적이 수백 나노미터 내지 마이크로미터 크기 범위의 직경을 갖는 에멀션을 의미한다. 당업자에 의해 이해되는 것처럼, 마크로에멀션은 300nm 초과와 직경의 액적을 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 사용된 마크로에멀션 조성물은 하나 이상의 큰 물질 또는 하나 이상의 생물학적 활성제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 마크로에멀션 조성물에 포함된 큰 물질은 생물학적 활성제일 수 있다. 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 마크로에멀션 조성물이 예를 들어 화학적 또는 기계적 수단을 포함하는 임의의 이용 가능한 수단에 따라 제조될 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 몇몇 실시형태에서, 마크로에멀션에서의 액적은 약 301nm 내지 약 1000 μ m의 범위 내의 크기를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 마크로에멀션은 약 301nm 및 약 1000 μ m의 크기 분포의 액적을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 마크로에멀션에서의 액적은 약 500nm 및 약 5000 μ m의 범위 내의 크기를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 마크로에멀션은 약 500nm 내지 약 5000 μ m의 크기 분포의 액적을 갖는다.
- [0051] **미세바늘:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "미세바늘"은 일반적으로 피부를 침투하기 위한 적합한 길이, 직경 및 형상을 갖는 세장형 구조를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 약물 전달에 대한 효율적인 경로를 여전히 생성하면서 피부로 삽입될 때 신경과의 접촉을 최소화하도록 (홀로 또는 디바이스 내에) 배열되거나 구성된다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 미세바늘의 길이를 따라 일정한 직경을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 미세바늘의 길이를 따라 변하는 직경을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 미세바늘의 길이를 따라 가늘어지는 직경을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘의 직경은 피부를 침투하는 선단에서 가장 좁다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 고체일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 중공일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 관형일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 일 말단에서 실링될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 복수의 미세바늘을 사용한다. 몇몇 실시형태에서, 복수의 미세바늘은 어레이 포맷에서 사용된다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 약 1 μ m 내지 약 4,000 μ m의 범위 내의 길이를 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 약 1 μ m 내지 약 2,000 μ m의 길이를 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 약 50 μ m 내지 약 400 μ m의 길이를 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 약 800 μ m 내지 약 1500 μ m의 길이를 가질 수 있다.
- [0052] **나노에멀션:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "나노에멀션"은 적어도 몇몇 액적이 나노미터 크기 범위의 직경을 갖는 에멀션을 의미한다. 당업자에 의해 이해되는 것처럼, 나노에멀션은 300nm 이하의 직경의 액적을 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 사용된 나노에멀션 조성물은 하나 이상의 큰 물질 또는 하나 이상의 생물학적 활성제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션 조성물에 포함된 큰 물질은 생물학적 활성제일 수 있다. 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 나노에멀션 조성물이 예를 들어 화학적 또는 기계적 수단을

을 포함하는 임의의 이용 가능한 수단에 따라 제조될 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 몇몇 실시 형태에서, 나노에멀션에서의 액적은 약 1nm 내지 약 300nm의 범위 내의 크기를 갖는다. 몇몇 실시 형태에서, 나노에멀션은 약 1nm 내지 약 300nm의 크기 분포의 액적을 갖는다.

[0053] **나노입자:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "나노입자"는 국가 과학 재단(National Science Foundation)이 정의한 바대로 300nm 미만의 직경을 갖는 고체 입자를 의미한다. 몇몇 실시 형태에서, 나노입자는 미국 국립보건원(National Institutes of Health)이 정의한 바대로 100nm 미만의 직경을 갖는다.

[0054] **환자:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "환자"는 제공된 조성물이 예를 들어 실험적, 진단학적, 예방적, 미용학적, 및/또는 치료학적 목적을 위해 있거나 투여될 수 있는 임의의 유기체를 의미한다. 통상적인 환자는 동물(예를 들어, 포유류, 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 비인간 영장류, 및/또는 인간)을 포함한다. 몇몇 실시 형태에서, 환자는 인간이다. 몇몇 실시 형태에서, 환자는 하나 이상의 장애 또는 병태를 겪거나 이에 걸리기 쉽다. 몇몇 실시 형태에서, 환자는 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 몇몇 실시 형태에서, 환자는 하나 이상의 장애 또는 병태가 진단된다. 몇몇 실시 형태에서, 장애 또는 병태는 암, 또는 하나 이상의 종양의 존재이거나 이를 포함한다. 몇몇 실시 형태에서, 환자는 질환, 장애 또는 병태를 진단 및/또는 치료하기 위해 소정의 치료를 받거나 받았다.

[0055] **침투 증강제:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "침투 증강제"는 존재 또는 수준이 부재에서 관찰된 것과 비교하여 피부에 걸친 관심 대상의 물질의 침투의 증가와 상관되는 물질을 의미한다. 몇몇 실시 형태에서, 침투 증강제는 피부 구조를 분해하고/하거나 파괴시킨다는 점에서 규명된다. 몇몇 실시 형태에서, 침투 증강제는 화학 물질(예를 들어, 화학 또는 효소, 예를 들어)이거나 이를 포함하고, 예를 들어 하나 이상의 각질층 성분을 손상시키고/시키거나, 파괴하고/하거나 분해할 수 있는 화학 물질은 예를 들어 알코올, 예컨대 단쇄 알코올, 장쇄 알코올, 또는 폴리알코올; 아민 및 아마이드, 예컨대 우레아, 아미노산 또는 이의 에스터, 아마이드, AZONE(등록상표), AZONE(등록상표)의 유도체, 피롤리돈 또는 피롤리돈의 유도체; 테르펜 및 테르펜의 유도체; 지방산 및 이의 에스터; 마크로사이클릭 화합물; 텐사이드; 또는 설폭사이드(예를 들어, 다이메틸설폭사이드(DMSO), 데실 메틸설폭사이드 등); 계면활성제, 예컨대 음이온성, 양이온성 및 비이온성 계면활성제; 폴리올; 필수 오일; 및/또는 히알루로니다제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시 형태에서, 침투 증강제는 그 물질이 피부에 적용될 때 염증성 및/또는 알레르기 반응이 생긴다는 점에서 자극적일 수 있다. 몇몇 실시 형태에서, 침투 증강제는 자극적이지 않다. 몇몇 실시 형태에서, 침투 증강제는 피부 구조를 손상시키거나, 파괴하거나, 분해하지 않지만, 이의 존재 또는 수준이 그럼에도 불구하고 부재에서 관찰된 것과 비교하여 피부에 걸친 관심 대상의 물질의 침투의 증가와 상관되는 화학 물질일 수 있거나 이를 포함한다. 몇몇 실시 형태에서, 코펩타이드, 운반 분자 및 운반 펩타이드는 피부 구조(들)를 손상시키고/시키거나, 파괴하고/하거나, 분해하지 않는 침투 증강제일 수 있다. 몇몇 실시 형태에서, 코펩타이드, 운반 분자 및 운반 펩타이드는 피부를 자극하지 않는 침투 증강제일 수 있다. 용어 "침투 증강제"는 기계적 디바이스(예를 들어, 바늘, 메스 등), 또는 이의 등가물(예를 들어, 다른 손상 치료)을 포함하지 않는다. 또한, 당업자는 나노입자 또는 에멀션과 같은 구조가 화학 물질이 아니고 따라서 이의 존재가 구조와 연관될 수 있는 관심 대상의 물질의 피부 침투의 증대와 상관되더라도 화학 침투 증강제가 아니라고 이해할 것이다.

[0056] **약제학적 조성물:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "약제학적 조성물"은 활성제가 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제제화된 조성물을 의미한다. 몇몇 실시 형태에서, 활성제는 관련 집단에 투여될 때 미리 결정된 치료학적 효과를 달성할 통계학적으로 유의미한 확률을 보여주는 치료학적 레지멘에서 투여에 적절한 단위 용량 양으로 존재한다. 몇몇 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 국소 투여에 적용된 것, 예를 들어 겔, 크림, 연고, 또는 제어 방출 패치 또는 피부, 폐 또는 구강에 도포되는 스프레이로서 무균 용액 또는 현탁액 또는 서방출 제제; 질내로 또는 직장내로 예를 들어 폐서리, 크림 또는 폼으로서; 설하로; 눈으로; 경피로; 또는 비강으로, 폐, 및 다른 점막 표면에 적용된 것을 포함하는 고체 또는 액체 형태의 투여를 위해 특별히 제제화될 수 있다.

[0057] **약제학적으로 허용 가능한:** 본 명세서에서 개시된 바와 같은 조성물을 제제화하기 위해 사용된 담체, 희석제 또는 부형제에 적용된 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 담체, 희석제 또는 부형제가 조성물의 다른 성분과 상용성이고 이의 수혜자에게 해롭지 않아야 한다는 것을 의미한다.

[0058] **약제학적으로 허용 가능한 담체:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는, 하나의 장기 또는 신체의 일부로부터 또 다른 장기 또는 신체의 일부로 해당 화합물을 운반하거나 수송하는 것에 관여되는, 약제학적으로 허용 가능한 재료, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형

제 또는 용매 캡슐화 재료를 의미한다. 각각의 담체는 제제의 다른 성분과 혼화성이고 대상체 또는 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용 가능"해야 한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체로서 작용할 수 있는 재료의 몇몇 예는 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유, 중쇄 트라이글라이세라이드 및 대두유; 글라이콜, 예컨대 프로필렌 글라이콜; 폴리올, 예컨대 글라이세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글라이콜; 에스터, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충 물질, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원 비함유 물; 등장성 식염수; 링거액; 에틸 알코올; pH 완충 용액; 폴리에스터, 폴리카보네이트 및/또는 폴리엔하이드라이드; 및 약제학적 제제에서 사용되는 다른 비독성 혼화성 물질을 포함한다.

[0059] **프리믹스**: 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "프리믹스"는 본 발명에 따른 나노에멀션 조성물을 생성하기 위해 후속하여 사용되는 성분의 임의의 조합을 의미한다. 예를 들어, 프리믹스는, 높은 전단력에 처리될 때, 본 발명에 따른 나노에멀션 조성물을 생성하는 성분의 임의의 수집이다. 몇몇 실시형태에서, 프리믹스는, 높은 전단력에 처리될 때, 나노에멀션 조성물, 예컨대 균일한 나노에멀션 조성물을 생성하는 성분의 수집이다. 프리믹스는 대개 액체 분산 매질 및 분산 매질 내에 나노에멀션을 생성하기에 충분한 다른 성분을 함유한다. 본 개시내용의 몇몇 실시형태에 따르면, 하나 이상의 큰 물질은 프리믹스에 포함될 수 있다. 본 개시내용의 몇몇 실시형태에 따르면, 하나 이상의 생물학적 물질은 프리믹스에 포함될 수 있다. 본 발명에 따르면, 보툴리눔 독소는 프리믹스에 포함될 수 있다. 본 발명에 따르면, 하나 이상의 항체는 프리믹스에 포함될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 프리믹스는 하나 이상의 계면활성제, 침투 증강제, 및/또는 다른 물질을 함유할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 프리믹스는 용액을 포함한다. 프리믹스가 보툴리눔 독소, 항체, 또 다른 생물학적 활성제 및/또는 침투 증강제를 포함하는 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소, 항체, 또 다른 생물학적 활성제 및/또는 침투 증강제는 높은 전단력이 프리믹스에 적용되기 전에 용액 중에 있다.

[0060] **예방한다** 또는 **예방**: 본 명세서에 사용된 바대로 질환, 장애 및/또는 병태의 발생과 함께 사용될 때, 질환, 장애 및/또는 병태의 발생의 위험을 감소시키는 것 및/또는 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 특징 또는 증상의 시작을 지연시키는 것을 의미한다. 예방은 질환, 장애 또는 병태의 시작이 미리 규정된 시간 기간 동안 지연될 때 완전하다고 생각될 수 있다.

[0061] **단백질**: 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "단백질"은 폴리펩타이드(즉, 펩타이드 결합에 의해 서로에 연결된 적어도 2개의 아미노산의 스트링)를 의미한다. 단백질은 아미노산 이외의 모이어티일 수 있고/있거나(예를 들어, 당단백질, 프로테오글라이칸 등일 수 있음), 달리 공정처리되거나 변형될 수 있다. 당업자는 "단백질"이 (신호 서열과 함께 또는 이것 없이) 세포에 의해 제조된 바대로 완전한 폴리펩타이드 사슬일 수 있거나, 이의 특징 부분일 수 있다는 것을 이해할 것이다. 당업자는 단백질이 때때로 예를 들어 하나 이상의 이황화 결합에 의해 연결되거나 다른 수단에 의해 연관된 하나 초과 폴리펩타이드 사슬을 포함할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 폴리펩타이드는 L-아미노산, D-아미노산, 또는 둘 다를 함유할 수 있고, 당해 분야에 공지된 임의의 다양한 아미노산 변형 또는 유사체를 함유할 수 있다. 유용한 변형은 예를 들어 말단 아세틸화, 아미드화, 메틸화 등을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 단백질은 천연 아미노산, 비천연 아미노산, 합성 아미노산, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 용어 "펩타이드"는 일반적으로 약 100개 미만의 아미노산, 약 50개 미만의 아미노산, 20개 미만의 아미노산, 또는 10개 미만의 아미노산의 길이를 갖는 폴리펩타이드를 의미하도록 사용된다. 몇몇 실시형태에서, 단백질은 항체, 항체 단편, 이의 생물학적 활성 부분 및/또는 이의 특징 부분이다.

[0062] **폴리펩타이드**: 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "폴리펩타이드"는 일반적으로 적어도 3개의 아미노산의 중합체의 이의 분야 인정된 의미를 갖는다. 당업자는 용어 "폴리펩타이드"가 본 명세서에 인용된 완전한 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함할 뿐만 아니라, 이러한 완전한 폴리펩타이드의 기능적 단편(즉, 적어도 하나의 활성을 보유하는 단편)을 나타내는 폴리펩타이드를 포함하도록 충분히 일반적인 것으로 의도된다고 이해할 것이다. 더구나, 당업자는 단백질 서열이 일반적으로 활성을 파괴하지 않으면서 약간의 치환을 견딘다고 이해한다. 따라서, 동일한 종류의 또 다른 폴리펩타이드와, 활성을 보유하고 적어도 약 30% 내지 40%, 50% 초과, 60%, 70% 또는 80%의 전체 서열 동일성을 공유하는, 추가로 하나 이상의 고도로 보존적인 영역에서 훨씬 더 높은 동일성, 대개 90% 초과 또는 심지어 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 적어도 하나의 영역을 보통 포함하는, 적어도 3개 내지 4개 및 대개 20개까지 또는 이것 초과 아미노산을 보통 포함하는, 임의의 폴리펩타이드는 대개 본 명세서에 사용된 바와 같은 관련 용어 "폴리펩타이드" 내에 포함된다. 폴리펩타이드는 L-아미노산, D-아미노산, 또는 둘 다를 함유할 수 있고, 임의의 다양한 아미노산 변형 또는 당해 분야에 공지된 유사체를 함유할 수 있다.

유용한 변형은 예를 들어 말단 아세틸화, 아미드화, 메틸화 등을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 단백질은 천연 아미노산, 비천연 아미노산, 합성 아미노산, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 용어 "펩타이드"는 일반적으로 약 100개 미만의 아미노산, 약 50개 미만의 아미노산, 20개 미만의 아미노산, 또는 10개 미만의 아미노산의 길이를 갖는 폴리펩타이드를 의미하도록 사용된다. 몇몇 실시형태에서, 단백질은 항체, 항체 단편, 이의 생물학적 활성 부분 및/또는 이의 특징 부분이다.

[0063] **기준:** 본 명세서에 사용된 바대로 비교가 수행되는 표준 또는 대조군을 기재한다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 관심 대상의 물질, 동물, 개체, 집단, 샘플, 레지멘, 서열 또는 값은 기준 또는 제어 물질, 동물, 개체, 집단, 샘플, 레지멘, 서열 또는 값과 비교된다. 몇몇 실시형태에서, 기준 또는 대조군은 관심 대상의 시험 또는 결정과 동시에 실질적으로 시험되고/되거나 결정된다. 몇몇 실시형태에서, 기준 또는 대조군은 선택적으로 유형 매체에서 구현되는 역사학적 기준 또는 대조군이다. 통상적으로, 당업자에 의해 이해되는 것처럼, 기준 또는 대조군은 평가 중인 것에 필적하는 조건 또는 상황 하에 결정되거나 규명된다. 당업자는 특정한 가능한 기준 또는 대조군에 대한 의존성 및/또는 이것과의 비교를 정당화하기 위해 충분한 유사성이 존재할 때를 이해할 것이다.

[0064] **자가투여:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "자가투여"는 대상체가 의학 지도를 필요로 하지 않으면서 조성물을 자신에게 투여하는 능력을 갖는 상황을 의미한다. 본 발명의 몇몇 실시형태에서, 자가투여는 임상 환경 밖에서 수행될 수 있다. 하나가 아닌 예를 주기 위해, 본 발명의 몇몇 실시형태에서, 얼굴 미용 크림은 대상체가 집에서 투여할 수 있다.

[0065] **작은 분자:** 일반적으로, "작은 분자"는 약 5킬로달톤(Kd) 미만의 크기인 유기 분자인 것으로 당해 분야에서 이해된다. 몇몇 실시형태에서, 작은 분자는 약 3Kd 미만, 2Kd 또는 1Kd이다. 몇몇 실시형태에서, 작은 분자는 약 800달톤(D) 미만, 600D, 500D, 400D, 300D, 200D 또는 100D이다. 몇몇 실시형태에서, 작은 분자는 비중합체이다. 몇몇 실시형태에서, 작은 분자는 단백질, 펩타이드 또는 아미노산이 아니다. 몇몇 실시형태에서, 작은 분자는 핵산 또는 뉴클레오타이드가 아니다. 몇몇 실시형태에서, 작은 분자는 사카라이드 또는 폴리사카라이드가 아니다.

[0066] **대상체:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, "대상체"는 유기체, 통상적으로 포유류(예를 들어, 인간, 몇몇 실시형태에서 태아기 인간 형태 포함)를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태를 겪는다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태에 걸리기 쉽다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상 또는 특징을 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태의 임의의 증상 또는 특징을 나타내지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태에 대한 감수성 또는 이의 위험에 특징적인 하나 이상의 특징을 갖는 사람이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 환자이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 진단 및/또는 치료가 투여되고/되거나 투여된 개체이다.

[0067] **실질적으로:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "실질적으로"는 관심 대상의 특징 또는 특성의 전체 또는 거의 전체 크기 또는 정도를 나타내는 정성적 상태를 나타낸다. 생물학적 분야의 당업자는 생물학적 및 화학 현상이, 설사 그렇다 하더라도, 드물게 완료되고/되거나 완료로 진행하거나, 절대 결과를 달성하거나 피하지 않는다는 것을 이해할 것이다. 용어 "실질적으로"는 따라서 많은 생물학적 및 화학 현상에 고유한 완료성의 잠재적인 결여를 포획하도록 본 명세서에서 사용된다.

[0068] **치료제:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 구절 "치료제"는 일반적으로 유기체에게 투여될 때 원하는 약리학적 효과를 유발하는 임의의 물질을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 물질은 적절한 집단에 걸쳐 통계학적으로 유의미한 효과를 나타내는 경우 치료제인 것으로 생각된다. 몇몇 실시형태에서, 적절한 집단은 모델 유기체의 집단일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 적절한 집단은 다양한 기준, 예컨대 소정의 연령 그룹, 성별, 유전적 배경, 기존의 임상 병태 등에 의해 정의될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 치료제는 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상 또는 특징을 완화하고/하거나, 개선하고/하거나, 경감시키고/시키거나, 저해하고/하거나, 예방하고/하거나, 이의 발병을 지연, 이의 중증도를 감소시키고/시키거나 이의 발생률을 감소시키도록 사용될 수 있는 물질이다. 몇몇 실시형태에서, "치료제"는 인간에 대한 투여를 위해 판매될 수 있기 전에 정부 기관에 의해 승인되었거나 승인을 요하는 물질이다. 몇몇 실시형태에서, "치료제"는 인간에 대한 투여에 의학 처방전이 필요한 물질이다. 몇몇 실시형태에서, 물질은 사실 원하는 효과를 달성하는 상이한 물질의 전달을 단순히 증대시키는 경우 "치료제"인 것으로 생각되지 않는다.

[0069] **치료학적 유효량:** 본 명세서에 사용된 바대로, 이것이 투여되는 원하는 효과를 생성하는 양을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 용어는 질환, 장애 및/또는 병태를 치료하기 위해 치료학적 투약 레지멘에 따라 질환, 장애 및/또는 병태를 겪거나 이에 걸리기 쉬운 집단에게 투여될 때 충분한 양을 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 치료

학적 유효량은 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상의 발생률 및/또는 중증도를 감소시키고/시키거나, 이의 발생을 지연시키는 것이다. 당업자는 용어 "치료학적 유효량"이 사실 특정한 개체에서 성공적인 치료가 달성되는 것을 요하지 않는다고 이해할 것이다. 오히려, 치료학적 유효량은 이러한 치료를 요하는 환자에게 투여될 때 유의미한 수의 대상체에서 특정한 원하는 약리학적 반응을 제공하는 양일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 치료학적 유효량의 언급은 하나 이상의 특정한 조직(예를 들어, 질환, 장애 또는 병태로 고통받는 조직) 또는 유체(예를 들어, 혈액, 타액, 혈청, 땀, 눈물, 뇨 등)에서 측정되는 양의 언급일 수 있다. 당업자는, 몇몇 실시형태에서, 특정한 물질 또는 치료의 치료학적 유효량이 단일 용량으로 제제화되고/되거나 투여될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 몇몇 실시형태에서, 치료학적으로 효과적인 물질은 예를 들어 투약 레지멘의 일부로서 복수의 용량으로 제제화되고/되거나 투여될 수 있다.

[0070] **치료학적 레지멘:** "치료학적 레지멘"은, 그 용어가 본 명세서에서 사용되면서, 관련 집단에 걸친 투여가 원하는 또는 유리한 치료학적 결과와 상관될 수 있는 투약 레지멘을 의미한다.

[0071] **치료:** 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "치료"(또한 "치료한다" 또는 "치료하는")는 부분적으로 또는 완전히 특정한 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상, 특징, 및/또는 원인을 완전히 완화하고/하거나, 개선하고/하거나, 경감시키고/시키거나, 저해하고/하거나, 이의 발생을 지연, 이의 중증도를 감소시키고/시키거나, 이의 발생률을 감소시키는 치료의 임의의 투여를 의미한다. 몇몇 실시형태에서, 이러한 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태의 징후를 나타내지 않는 대상체 및/또는 질환, 장애 및/또는 병태의 오직 초기 징후를 나타내는 대상체에서 일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 이러한 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 확립된 징후를 나타내는 대상체에서 일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태를 겪는 것으로 진단된 대상체에서 일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태의 발생의 위험의 증가와 통계학적으로 상관되는 하나 이상의 감수성 인자를 갖는 것으로 공지된 대상체에서 일 수 있다.

[0072] **균일한:** 용어 "균일한"은, 나노에멀션 조성물을 언급하여 본 명세서에서 사용될 때, 개별 액적이 액적 직경 크기의 기재된 범위를 갖는 나노에멀션 조성물을 의미한다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 균일한 나노에멀션 조성물은 최소 직경과 최대 직경 사이의 차이가 대략 300nm, 250nm, 200nm, 150nm, 100nm, 90nm, 80nm, 70nm, 60nm, 50nm 또는 몇 nm를 초과하지 않는 것이다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 균일한 큰 물질 나노에멀션 조성물 내의 액적(예를 들어, 큰 물질 함유 액적)은 약 300nm 미만, 250nm, 200nm, 150nm, 130nm, 120nm, 115nm, 110nm, 100nm, 90nm, 80nm, 또는 이것 미만인 직경을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 균일한 큰 물질 나노에멀션 조성물 내의 액적(예를 들어, 큰 물질 함유 액적)은 약 10 내지 약 300나노미터의 범위 내의 직경을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 균일한 큰 물질 나노에멀션 조성물 내의 액적은 약 10 내지 300nm, 10 내지 200nm, 10 내지 150nm, 10 내지 130nm, 10 내지 120nm, 10 내지 115nm, 10 내지 110nm, 10 내지 100nm 또는 10 내지 90nm의 범위 내인 직경을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 큰 물질 나노에멀션 조성물 내의 액적(예를 들어, 큰 물질 함유 액적)은 약 300nm 미만, 250nm, 200nm, 150nm, 130nm, 120nm 또는 115nm, 110nm, 100nm 또는 90nm인 평균 액적 크기를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 평균 액적 크기는 약 10 내지 300nm, 50 내지 250nm, 60 내지 200nm, 65 내지 150nm, 70 내지 130nm의 범위 내이다. 몇몇 실시형태에서, 평균 액적 크기는 약 80 내지 110nm이다. 몇몇 실시형태에서, 평균 액적 크기는 약 90 내지 100nm이다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 균일한 나노에멀션 조성물 내의 대부분의 액적(예를 들어, 큰 물질 함유 액적)은 기재된 크기보다 작거나 기재된 범위 내인 직경을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 대부분은 조성물 내의 액적의 50% 초과, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 이것 초과이다. 본 발명의 몇몇 실시형태에서, 균일한 나노에멀션 조성물은 샘플의 마이크로유체화에 의해 달성된다.

[0073] **소정의 실시형태의 상세한 설명**

[0074] **경피 약물 전달**

[0075] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 큰 물질(예를 들어, 보툴리눔 독소, 항체)을 경피로 투여하는 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용은 미세침치료 기술이 에멀션 조성물과 조합될 때 특히 유리한 결과가 달성된다는 것을 교시한다. 몇몇 실시형태에서, 미세침치료 기술은 로션, 크림 또는 액체 조성물과 조합되고, 이는 결국 에멀션 조성물(예를 들어, 마크로에멀션 조성물 및/또는 나노에멀션 조성물)이거나 이를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 기술은 침투 증강제를 사용하지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 기술은 피부를 손상시키고/시키거나, 파괴하고/하거나, 분해하는 화학 침투 증강제를 사용하지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 기술은 화학 침투 증강제를 사용하지 않는다.

- [0076] 인간 피부는 진피 및 표피를 포함한다. 표피는 조직의 몇몇 층, 즉 각질층, 투명층, 과립층, 유극층 및 기저층 (피부의 외부 표면으로부터 내부의 순서로 확인됨)을 갖는다.
- [0077] 각질층은 일반적으로 특히 아마도 큰 물질의 경피 전달에서 가장 유의미한 장애를 제시한다. 각질층은 통상적으로 약 10 내지 15 μ m 두께이고, 몇몇 층으로 배열된 납작해진 케라틴화 세포(각질세포)로 이루어진다. 각질세포 사이의 세포간 공간은 지질 구조에 의해 충전되고, 피부를 통한 물질의 침투에서 중요한 역할을 할 수 있다 (Bauerova *et al.*, 2001, *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 26:85).
- [0078] 각질층 아래의 표피의 나머지는 대략 150 μ m 두께이다. 진피는 약 1 내지 2mm 두께이고, 표피 아래에 위치한다. 진피는 다양한 모세혈관, 및 뉴런 과정에 의해 신경분포된다.
- [0079] 경피 투여는 일반적으로 주사 및 경구 전달과 연관된 바람직하지 않은 결과 없이 대안적인 투여 경로를 제공하려는 시도에서 조사의 대상이다. 예를 들어, 바늘은 대개 국소화된 통증을 야기하고, 잠재적으로 주사를 받는 환자를 혈행성 질환에 노출시킨다. 경구 투여는 대개 환자의 위의 극도로 산성인 환경으로 인해 약제의 불량한 생체이용률을 겪는다.
- [0080] 비침습적 투여를 제공함으로써 이 단점을 극복하기 위한 시도로 소정의 의약품에 대해 경피 투여 기법을 개발하려는 노력이 이루어졌다. 환자의 피부에 대한 손상을 최소화하는 것이 경피 투여에 의해 일반적으로 바람직하다. 따라서, 경피 투여는 주사와 연관된 통증을 감소시키거나 제거하고, 혈액 오염의 가능성을 감소시키고, 이들이 전신으로 도입되면 약물의 생체이용률을 개선할 수 있다.
- [0081] 전통적으로, 경피 투여에서의 시도는 각질층의 파괴 및/또는 분해에 초점을 두었다. 몇몇 시도가 화학 침투 증강제를 사용하는 것을 포함하였다. 침투 증강제는 피부 구조를 분해 및/또는 파괴하도록 작용할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 침투 증강제는 화학 물질(예를 들어, 하나 이상의 각질층 성분을 예를 들어 파괴하고/하거나 분해할 수 있는 화학 또는 효소)이거나 이를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 침투 증강제는 물질이 피부에 적용될 때 염증성 및/또는 알레르기 반응이 생긴다는 점에서 자극적일 수 있다.
- [0082] "그러나, 침투 증강제에 대한 주요 제한은 이의 효율이 피부 자극의 발생과 대개 밀접히 상관된다는 것이다." Alkilani, A. Z., *et al.*, "Transdermal drug delivery: Innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum." *Pharmaceutics*. 7:438-470 (2015). 침투 증강제는 불량한 효율 및 안전성 프로필을 갖는 경향이 있다. "이들은 원하는 피부 파괴를 달성하지 않고, 피부에 걸친 수송을 증가시키는 이의 능력은 낮고 변한다." *Id.*
- [0083] 몇몇 시도는 각질층의 부분을 바이패스 또는 제거하기 위해 기계적 장치를 사용하는 것을 포함하였다. 또한, 시도는 피부를 통해 의약품의 침투를 수월하게 하도록 초음파 또는 이온도입법의 용도를 포함하였다. 대부분의 사례에서, 목표는 약제학적 물질, 통상적으로 작은 분자가 가능하게 하는 것이어서, 물질은 진피에서 모세혈관을 통과할 수 있고, 여기서 치료학적 효과를 달성하도록 물질이 대상체에게 전신으로 도입될 수 있다. 이들 방법은 불편함 및/또는 피부 손상을 야기하지 않으면서 피부에 적용될 수 있는 에너지의 양에 의해 제한된다.
- [0084] 큰 분자의 경피 전달
- [0085] 미세침치료 기술은 다양한 소물질, 예컨대 칼세인(약 623Da), 테스모프레신(약 1070Da), 디클로페낙(약 270Da), 메틸 니코티네이트(약 40Da), 비스클로로에틸 니트로소우레아(약 214Da), 인슐린(약 5.8kDa), 소 혈청 알부민(약 66.5kDa) 및 난알부민(약 45kDa)의 경피 전달을 증대시키는 것으로 나타났지만, 본 개시내용 때까지, 큰 물질, 특히 100kDa 이상의 것의 전달은 문제로 있었다.
- [0086] 큰 분자의 경피 전달은 주요 도전과제를 부여하는 것으로 인식된다. 본 개시내용 때까지, 미세침치료, 및 특히 미세바늘 피부 예비 컨디셔닝은 큰 물질의 경피 투여에 충격을 주거나 가져오도록 생각되지 않았다. 예를 들어, 저분자량 테트라펩타이드-3(456.6Da); 헥사펩타이드(498.6Da); 아세틸 헥사펩타이드-3(889Da); 및 옥시토신(1007.2Da)의 4개의 친수성 펩타이드 및 L-카르니틴(161.2Da)의 전달을 위한 고체 미세바늘의 사용의 연구는 미세바늘 예비 치료가 이들 펩타이드의 각각의 침투를 유의미하게 증대시키는 한편, 펩타이드의 피부 침투는 이의 분자량에 따라 달라지고 분자량이 증가하면서 감소한다는 것을 나타냈다. Zhang, S., *et al.*, "Enhanced delivery of hydrophilic peptides in vitro by transdermal microneedle pretreatment." *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 4(1):100-104 (2014).
- [0087] 사포 박리 때, MSC의 테이프 스트리핑 및 단일 천공 피하 바늘 모델은 경피 전달에서 더 큰 FITC(플루오레세인 아이소티오시아나이드) 접합된 분자의 분자 크기의 효과의 연구에서 비교되었고, 모든 방법에 대해, 그리고

비치료된 피부에서 시험될 때, 시험 분자의 크기가 증가하면서 경피 약물 전달이 감소한다는 것이 다시 나타났다는 것이 밝혀졌다(4.3, 9.6 및 42.0KDa FITC 접합체). 테이프 스트리핑은 가장 효과적인 기법인 한편, 사포 박리는 대부분의 피부 손상일 수 있는 것으로 밝혀졌다. Wu, X., et al., "Effects of pretreatment of needle puncture and sandpaper abrasion on the in vitro skin permeation of fluorescein isothiocyanate (FITC)-dextran." International Journal of Pharmaceutics. 316:102-108 (2006).

[0088] 다른 연구는 심지어 더 큰 분자의 전달을 시도하였다: 케스캐이드 청색(CB, Mw 538), 텍스트란-케스캐이드 청색(DCB, Mw 10KDa) 및 FITC 커플링된 텍스트란(FITC-Dex, Mw 72KDa). 이 연구에서, 다양한 길이(300, 550, 700 또는 900 μ m)의 미세바늘은 피부절제된 인간 피부를 천공하도록 사용되고, 상기 언급된 화합물의 각각의 확산은 평가되었다. 화합물의 각각의 수송이 300 μ m 미세바늘 어레이를 제외한 모두에 의해 보이는 한편, DCB 및 FITC-Dex의 분해가 관찰되었다.

[0089] 선행 기술이 입증하면서, 분자 크기가 증가하면서, MSC("미세바늘 피부 컨디셔닝")를 사용한 경피 침투는 이것이 최소이고 심지어 존재하지 않는 점까지 감소한다. 약간의 최소 침투가 관찰되는 사례에서도, 더 큰 분자는 분해되고 생물학적으로 불활성인 것으로 관찰되었다. 따라서, 본 발명 때까지, 당업자는 심지어 기계적 또는 화학 침투 증강제의 사용에 의해 대략 150KDa에서 FITC-Dex의 크기의 2배 초과인 큰 물질, 예컨대 보툴리눔이 온전한 활성제의 생체이용률은 커녕 결코 침투를 갖지 않는다고 예측하였다. 보툴리눔은 복합체 단백질이어서, 단백질이 생물학적으로 활성이도록 3개의 영역 또는 작용성 모이어티가 온전할 것을 요한다. 따라서, 단백질의 3개의 영역 중 임의의 하나의 손상은 단백질이 생물학적으로 불활성하게 한다. Johnson, E. 등에 따르면, "보툴리눔 독소는 표면 변성, 열 및 알칼리 조건으로 인해 변성에 매우 민감하다". US 특허 공보 제5512547호. 따라서, Wu이 기재한 미세침치료 조건 하에, 보툴리눔의 분해 및 불활성화의 유의미한 수준을 예상할 것이다.

[0090] 무엇보다도, 본 개시내용은 다른 침투 증강제, 특히 파괴 물질(예를 들어, 피부 구조를 파괴하거나 천공시키는 화학 침투 증강제 및 다른 기술)이 사용되지 않을 때 미세침치료 기술이 (예를 들어, 특히 마이크로에멀션 또는 나노에멀션 조성물로부터의 큰 물질의) 경피 전달을 증대시킬 수 있다는 것을 나타낸다.

[0091] 미세침치료

[0092] 본 개시내용은 MSC가 큰 물질의 경피 전달을 놀랍게도 개선할 수 있다는 놀라운 발견을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 크림 및/또는 로션으로서 제제화될 수 있다. 몇몇 실시형태에서 큰 물질은 하나 이상의 생물학적 활성제와 조합될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 에멀션 조성물로서 또는 에멀션 조성물 내에(예를 들어, 마이크로에멀션 또는 나노에멀션으로서) 제제화될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 하나 이상의 큰 물질을 포함하는 에멀션은 크림 및/또는 로션으로서 제제화될 수 있다.

[0093] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 미세바늘(microneedle: MN) 어레이는 피하 및 피하 바늘의 사용과 흔히 관련된 단점 중 몇몇을 극복하면서 환자 편안함 및 순응도를 개발된 최소로 침습적인 시스템에 의하거나 이와 특징을 공유한다. 이러한 단점은 건강 전문가가 바늘이 정확히 어디를 가는지 시각화할 수 없으므로 예를 들어 피하 바늘에 의한 잠재적인 바늘 선단 배치 잘못을 포함하고; 이러한 바늘 배치 잘못은 보툴리눔이 얼굴에서 부정확하게 주사될 때 부작용, 예컨대 처진 눈꺼풀("하수증")을 발생시킬 수 있다. MN은 이러한 문제에 덜 걸릴 것이다. MN의 다른 이점은 이것이 출혈을 야기하지 않고, MN 생성된 흠을 통한 병원균의 도입을 최소화하고, 경피 투약 변동성을 제거할 수 있다는 점이다. 다른 이점은 자가투여의 가능성이고, 우발적인 바늘 찔림 손상의 위험을 감소시키고, 감염 전파의 위험을 감소시키고, 폐기가 용이하다. 몇몇 실시형태에서, MN은 지지체, 예컨대 패치 또는 디바이스(예를 들어, 스탬프, 롤러, 어레이, 어플리케이션, 펜)의 한 측에 어셈블링된 다수의 미시적 돌출부이다.

[0094] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 MN은 피부 접촉을 개선하고 피부로의 침투를 수월하게 하도록 어레이에서 설계되고/되거나 작제될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 이용된 MN은 피부로 삽입될 때 신경과의 접촉을 최소화하도록 적합한 길이, 폭 및 형상을 가지면서, 약물 전달에 대한 효율적인 경로를 여전히 생성한다[Alkilani, A. Z., et al., "Transdermal drug delivery: Innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum." Pharmaceutics. 7:438-470 (2015)].

[0095] 몇몇 실시형태에서, 적합한 MN은 고체, 코팅된, 다공성, 용해 가능성, 중공 또는 하이드로겔 MN일 수 있다. 고체 MN은 피부에서 마이크로흠을 형성하고, 이로써 약물 제제의 수송을 증가시킨다(예를 들어, "포크 및 패치" 방법). 코팅된 MN은 피부로의 코팅된 약물의 신속한 용해를 허용한다(예를 들어, "코트 및 포크" 방법). 용해 가능한 MN은 미세바늘 내에 도입된 약물의 신속한 및/또는 제어된 방출을 허용한다. 중공 MN은 피부를 천공시키

고 미세바늘의 보어를 통한 제제의 능동 인퓨전 또는 확산 이후에 조성물의 방출이 가능하게 하도록 사용될 수 있다(예를 들어, "포크 및 흐름" 방법). 용해 가능한 MN의 경우에, MN은 약물 데포로서 작용할 수 있어서, 용해 가능한 MN의 경우에 용해 또는 하이드로겔 MN의 경우에 팽윤에 의해 방출될 때까지 약물 조성물을 보유한다(예를 들어, "포크 및 방출" 방법). 그러나, 본 명세서에 이미 기재된 바대로, 많은 실시형태에서, 큰 물질은 하나 이상의 미세바늘을 통해 주사에 의해 전달되지 않는다. 즉, 많은 실시형태에서, 이러한 실시형태에 따라 사용되는 임의의 미세바늘은 큰 물질의 전달을 달성하는 임의의 방식으로 큰 물질에 의해 코팅되거나 로딩되거나 제작되지 않는다. 대안적으로, 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바대로, 본 개시내용에 따라 사용되는 MN(MSC 중에서도 또는 그 외이던)은, 큰 물질이 본 명세서에 기재된 바대로 마크로- 또는 나노-에멀션 조성물에서 제제화되면 큰 물질을 포함하고/하거나 이것을 전달할 수 있다. 따라서, 본 명세서에 기재된 명세서를 읽는 당업자에 의해 이해되는 것처럼, (예를 들어, 미세바늘을 통한 주사에 의해, 미세바늘 코팅의 방출에 의해 또는 용해하는 미세바늘로부터의 방출에 의해) 큰 물질을 전달하는 미세바늘(들)에 의한 피부의 치료는 미세바늘 피부 컨디셔닝이 아니다.

[0096] 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 미세바늘의 길이에 걸쳐 일정한 직경을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘의 직경은 미세바늘의 베이스 말단에서 가장 크다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 미세바늘의 베이스에 원위인 말단에서의 점에 가늘어진다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 고체일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 중공일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 관형일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘을 일 말단에서 실링될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 미세바늘의 어레이의 일부이다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 약 1 μ m 내지 약 4,000 μ m의 길이를 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 약 1 μ m 내지 약 2,000 μ m의 길이를 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 약 50 μ m 내지 약 400 μ m의 길이를 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 약 800 μ m 내지 약 1500 μ m의 길이를 가질 수 있다.

[0097] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 MN은 마이크로-성형공정 또는 레이저(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 기술을 이용하여 상이한 재료로부터 제작될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, MN은 중합체, 금속, 세라믹, 반도체, 유기물, 복합체 또는 실리콘을 포함하는 생체적합성 재료의 다양한 타입을 사용하여 제조될 수 있다. 이들이 피부로 파괴되고 용해되도록 설계되지 않는 경우, 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 피부로 삽입되고/되거나 삽입 후 피부로부터 제거되면서 온전하게 있고 약물을 전달하거나, 생물학적 유체를 수집하기 위한 기계적 강도를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, MN은 온전한 제거 전 수일까지 동안 제자리에 있을 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 표준 기술을 이용하여 무균 가능할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, MN은 생체분해성이다. 몇몇 실시형태에서, MN은 중합체 재료를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 중합체 재료는 폴리-L-락트산, 폴리-D-글라이콜산, 폴리-카보네이트, 폴리-락트산-코-글라이콜산(PLGA), 폴리디메틸실록산, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 메틸 비닐 에터 및 말레산 무수물의 공중합체, 나트륨 히알루로네이트, 카복시메틸 셀룰로스, 말토스, 텍스트린, 갈락토스, 전분, 젤라틴, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0098] 큰 물질의 경피 전달을 위한 큰 물질을 포함하는 조성물과 조합되어 사용하기 위한 적합한 MN 어레이 및 MSC 디바이스는 미국 특허 제6,334,856호; 제6,503,231호; 제6,908,453호; 제8,257,324호; 및 제9,144,671호에 기재된 것과 같은 디바이스를 포함한다.

[0099] 큰 물질

[0100] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바대로 제공된 및/또는 이용된 조성물은 하나 이상의 큰 물질을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 이용된 큰 물질은 생물학적 활성제(예를 들어, 치료학적으로 활성제)이다. 무엇보다도, 본 개시내용은 MSC와 조합되어 큰 물질을 포함하는 조성물의 국소 투여에 대한 전략을 제공한다.

[0101] **1. 단백질 물질**

[0102] 임의의 다양한 단백질 물질은 제공된 조성물에 도입되고, MSC와 조합되어 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 단백질 물질은 펩타이드 물질일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 펩타이드는 100KDa 초과인 분자량을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 펩타이드 물질은 적어도 150KDa의 분자량을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 펩타이드 물질은 오로지 천연 발생 아미노산으로 이루어진다. 몇몇 실시형태에서, 펩타이드 물질은 하나 이상의 비천연 발생 아미노산을 포함한다.

[0103] (i) 보툴리눔 독소

[0104] 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 보툴리눔 독소일 수 있다. 보툴리눔 독소(BTX) BTX는 사실상 염기성 그람 양성 바실러스 클로스트리듐 보툴리눔에 의해 생산되고, 강력한 폴리펩타이드 신경독소이다. 가장 특히, BTX는 보툴

리눔 독소증이라 불리는 인간 및 동물에서 신경마비 병을 야기한다. BTX는 명확히 장의 내벽을 통과하고 말초 운동 뉴런을 공격할 수 있다. 보툴리눔 독소 중독의 증상은 보행, 연하(swallowing) 및 말하기의 어려움으로부터 호흡기 근육의 마비 및 사망으로 진행할 수 있다.

[0105] 모든 7개의 공지된 보툴리눔 독소 혈청형에 대해 보툴리눔 독소 단백질 분자의 분자량은 약 150KDa이다. 보툴리눔 독소는 연관된 비독소 단백질과 함께 150KDa 보툴리눔 독소 단백질을 포함하는 복합체로서 클로스트리듐 박테리아에 의해 방출된다. 따라서, BTX-A 복합체는 900KDa, 500KDa 및 360KDa 형태로 클로스트리듐 박테리아에 의해 생산될 수 있다. 보툴리눔 독소 타입 B 및 C₁은 명확히 오직 500KDa 복합체로서 생산된다. 보툴리눔 독소 타입 D는 300KDa 및 500KDa 복합체 둘 다로서 생산된다. 마지막으로, 보툴리눔 독소 타입 E 및 F는 오직 대략 300KDa 복합체로서 생산된다.

[0106] BTX 복합체(즉, 약 150KDa 초과 분자량을 갖는 조성물)는 비독소 혈구응집소 단백질 및 비독소 및 비독성 비혈구응집소 단백질을 함유하는 것으로 생각된다. (보툴리눔 독소 분자와 함께 관련 신경독소 복합체를 포함하는) 이들 2개의 비독소 단백질은 독소가 침입할 때 보툴리눔 독소 분자에 대한 변성에 대해 안정성 및 분해 산에 보호를 제공하도록 작용할 수 있다.

[0107] BTX 단백질 또는 BTX 복합체는 본 발명에 따른 공지된 치료제 및/또는 독립적으로 활성 생물학적 활성제로서 사용될 수 있다. 실제로, 당업자는 적절한 활성을 보유하는 BTX 단백질 또는 복합체의 임의의 부분 또는 단편이 본 명세서에 기재된 바대로 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0108] 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소는 타입 A, 타입 Ab, 타입 Af, 타입 B, 타입 Bf, 타입 C1, 타입 C2, 타입 D, 타입 E, 타입 F, 및 타입 G; 이의 돌연변이체; 이의 변이체; 이의 단편; 이의 특징 부분; 및/또는 이의 융합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소는 문헌[Sakaguchi, 1982, *Pharmacol. Ther.*, 19:165; 및/또는 Smith *et al.*, 2005, *Infect. Immun.*, 73:5450](이들 둘 다는 본 명세서에서 참고로 포함됨)에 기재된 임의의 하위유형으로서 제시된다.

[0109] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 보툴리눔 독소 조성물을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 나노에멀션 보툴리눔 독소 조성물을 제공한다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 보툴리눔 독소의 상업적으로 이용 가능한 소스는 BOTOX(등록상표), DYSPORT(등록상표)(인간 혈청 알부민 및 락토스와 의 클로스트리듐 보툴리눔 타입 A 독소 혈구응집소 복합체; Ispen Limited(영국 버크셔주)), Xeomin(등록상표), PurTox(등록상표), Medy-Tox, NT-201(Merz Pharmaceuticals), 및/또는 MYOBLOC(등록상표)(보툴리눔 독소 타입 B, 인간 혈청 알부민, 나트륨 속시네이트 및 염화나트륨(pH 5.6)으로 이루어진 주사용 용액, Elan Pharmaceuticals(아일랜드 더블린)), NEURONOX(Medytox), HENGLI(Lanzhou Institute) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 당업자는 이러한 상업적으로 이용 가능한 보툴리눔 독소 조성물에 대한 표준 및/또는 승인된 투여 레지멘을 알고 있고, 임의의 관련된 이러한 조성물 및/또는 레지멘이 본 명세서에 기재된 바대로 미세침치료 기술(예를 들어, 구체적으로 MSC)과 함께 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0110] 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소 조성물을 포함하고 크림 및/또는 로션으로서 제제화된 제공된 조성물은 1ml 당 약 1 내지 약 50,000 단위 보툴리눔 독소를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소 조성물을 포함하고 크림 및/또는 로션으로서 제제화된 제공된 조성물은 1ml당 약 500 내지 약 20,000 단위 보툴리눔 독소를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소 조성물을 포함하고 크림 및/또는 로션으로서 제제화된 제공된 조성물은 1ml당 약 100 내지 약 2,000 단위 보툴리눔 독소를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소 조성물을 포함하고 크림 및/또는 로션으로서 제제화된 제공된 조성물은 1ml당 약 50 내지 약 500 단위 보툴리눔 독소를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소 조성물을 포함하고 크림 및/또는 로션으로서 제제화된 제공된 조성물은 1ml당 약 25 내지 약 400 단위 보툴리눔 독소를 포함한다.

[0111] 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소 조성물은 1ml당 약 2 내지 약 40,000 단위 보툴리눔 독소를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소 조성물은 1ml당 약 2 내지 약 12,000 단위 보툴리눔 독소를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소 조성물은 1ml당 약 100 내지 약 2,000 단위 보툴리눔 독소를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소 조성물은 1ml당 약 50 내지 약 1,000 단위 보툴리눔 독소를 포함한다.

[0112] 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소 조성물은 보툴리눔 독소 이외의 적어도 하나의 생물학적 활성제를 포함한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 조성물은 이러한 생물학적 활성제를 포함하는 적어도 하나의 다른 조성물과 조합되어 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 조성물은 침투 증강제와 조합되어 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 조성물은 또 다른 생물학적 활성제와 조합되어 투여된다. 몇몇 실시형

태에서, 보툴리눔 조성물은 또 다른 생물학적 활성제 및 침투 증강제와 조합되어 투여된다.

- [0113] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 보툴리눔 독소와 조합되어 사용되는 생물학적 활성제는 피부 상에 또는 내에 작용하고/하거나 치료학적 및/또는 미용학적 효과를 부여하는 물질일 수 있다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 이러한 생물학적 활성제는 치료제, 예컨대 마취제(예를 들어, 리도카인), 스테로이드(예를 들어, 하이드로코티손), 및/또는 레티노이드(예를 들어, 레틴 A), 미용 물질, 예컨대 진피 충전제, 콜라겐, 및/또는 실리콘으로부터 선택될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 조성물은 전달 변형 물질, 예컨대 (몇몇 실시형태에서, 자극적이지 않고/아니거나, 피부 구조(들) 및/또는 피부를 분해하고/하거나, 파괴하고/하거나 손상시키지 않는) 침투 증강제와 조합되어 투여된다.
- [0114] 몇몇 실시형태에서, 비자극성 침투 증강제는 예를 들어 코펩타이드, 운반 분자 및 운반 펩타이드로부터 선택될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 운반 분자는 양으로 하전된다. 몇몇 실시형태에서, 운반 분자는 코펩타이드일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 운반 분자는 장쇄의 양으로 하전된 폴리펩타이드 또는 양으로 하전된 논펩티딜 중합체, 예를 들어 폴리알킬렌이민일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 운반 펩타이드는 양이온성 펩타이드일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 운반 펩타이드는 서열 RKKRRQRERG-(K)₁₅-GRKKRRQRERG를 갖는 양으로 하전된 운반체이다. 몇몇 실시형태에서, 운반 분자는 미국 특허 공보 제2010/0168023호 또는 미국 특허 공보 제2009/0247464호(이들의 내용은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)에 개시된 것일 수 있다.
- [0115] 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소 나노에멀션 조성물 및 크림 및/또는 로션 제제 둘 다를 포함하는 제공된 조성물은 1ml당 약 1 내지 약 50,000 단위 보툴리눔 독소를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소 나노에멀션 조성물 및 크림 및/또는 로션 제제 둘 다를 포함하는 제공된 조성물은 1ml당 약 500 내지 약 20,000 단위 보툴리눔 독소를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션 조성물 및 크림 및/또는 로션 제제 둘 다를 포함하는 제공된 조성물은 1ml당 약 100 내지 약 2,000 단위 보툴리눔 독소를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소 나노에멀션 조성물 및 크림 및/또는 로션 제제 둘 다를 포함하는 제공된 조성물은 1ml당 약 50 내지 약 500 단위 보툴리눔 독소를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소 나노에멀션 조성물 및 크림 및/또는 로션 제제 둘 다를 포함하는 제공된 조성물은 1ml당 약 25 내지 약 400 단위 보툴리눔 독소를 포함한다.
- [0116] 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소 나노에멀션 조성물은 1ml당 약 2 내지 약 40,000 단위 보툴리눔 독소를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소 나노에멀션 조성물은 1ml당 약 2 내지 약 12,000 단위 보툴리눔 독소를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소 나노에멀션 조성물은 1ml당 약 100 내지 약 2,000 단위 보툴리눔 독소를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소 나노에멀션 조성물은 1ml당 약 50 내지 약 1,000 단위 보툴리눔 독소를 포함한다.
- [0117] (ii) 항체 제제
- [0118] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용은 항체 제제의 전달에 관한 것이다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 항체 또는 이의 단편 또는 유도체일 수 있다. 무엇보다도, 본 개시내용은 항체 제제를 포함하는 소정의 조성물을 제공하고, 또한 항체 제제를 포함하는 조성물의 투여를 위한 기술을 제공하고, 이러한 투여는 MSC와 조합된다.
- [0119] 몇몇 실시형태에서, 항체 제제는 피부학적 병태를 치료하기에 적합할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 항체 제제는 용합 단백질일 수 있다. 몇몇 실시형태에서 항체 제제는 또 다른 모이어티에 접합될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 항체 제제는 폴리에틸렌 글라이콜에 접합될 수 있다.
- [0120] 몇몇 실시형태에서, 항체 제제는 TNF α(예를 들어, 항-TNF α 항체, 예컨대 인플릭시맙, 아달리무맙, 골리무맙, 에타네르셉트, 에타네르셉트-szszs, 및/또는 세르틀리주맙 폐골에서 발견되는 에피토프 결합 요소를 포함)를 표적화한다. 몇몇 실시형태에서, 항체 제제는 CD2(예를 들어, 항-CD2 항체, 예컨대 시플리주맙에서 발견되는 에피토프 결합 요소를 포함)를 표적화한다. 몇몇 실시형태에서, 항체 제제는 CD4(예를 들어, 항-CD4 항체, 예컨대 자놀리무맙에서 발견되는 에피토프 결합 요소를 포함)를 표적화한다.
- [0121] 몇몇 실시형태에서, 항체 제제는 IL-12(예를 들어, 항-IL-12 항체, 예컨대 브리아키누맙에서 발견되는 에피토프 결합 요소를 포함)를 표적화한다. 몇몇 실시형태에서, 항체 제제는 IL-17(예를 들어, 항-IL-17 항체, 예컨대 세쿠키누맙 및/또는 브로달루맙에서 발견되는 에피토프 결합 요소를 포함)을 표적화한다. 몇몇 실시형태에서, 항체 제제는 IL-22(예를 들어, 항-IL-22 항체, 예컨대 페자키누맙에서 발견되는 에피토프 결합 요소를 포함)를 표적화한다. 몇몇 실시형태에서, 항체 제제는 IL-23(예를 들어, 우스테키누맙 및/또는 구셀쿠맙에서 발견되는 에피토프 결합 요소 포함)을 표적화한다.

- [0122] 몇몇 실시형태에서, 항체 제제 조성물은 항체 제제 이외의 적어도 하나의 생물학적 활성제를 포함한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 몇몇 실시형태에서, 항체 제제 조성물은 이러한 생물학적 활성제를 포함하는 적어도 하나의 다른 조성물과 조합되어 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 항체 제제 조성물은 침투 증강제와 조합되어 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 항체 제제 조성물은 또 다른 생물학적 활성제와 조합되어 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 항체 제제 조성물은 또 다른 생물학적 활성제 및 침투 증강제와 조합되어 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 항체 제제 조성물은 나노에멀션이다. 몇몇 실시형태에서, 항체 제제 조성물은 크림 및/또는 로션 제제이다.
- [0123] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 항체 제제과 조합되어 사용되는 생물학적 활성제는 피부 상에 또는 내에 작용하고/하거나 치료학적 및/또는 미용학적 효과를 부여하는 물질일 수 있다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 이러한 생물학적 활성제는 치료제, 예컨대 마취제(예를 들어, 리도카인), 스테로이드(예를 들어, 하이드로코티손), 및/또는 레티노이드(예를 들어, 레틴 A), 미용 물질, 예컨대 진피 충전제, 콜라겐, 및/또는 실리콘으로부터 선택될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 항체 제제 조성물은 전달 변형 물질, 예컨대 (몇몇 실시형태에서, 자극적이 아니고/아니거나, 피부 구조(들) 및/또는 피부를 분해하고/하거나, 파괴하고/하거나, 손상시키지 않는) 침투 증강제와 조합되어 투여된다.
- [0124] 몇몇 실시형태에서, 비자극성 침투 증강제는 예를 들어 코펩타이드, 운반 분자 및 운반 펩타이드로부터 선택될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 운반 분자는 양으로 하전된다. 몇몇 실시형태에서, 운반 분자는 코펩타이드일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 운반 분자는 장쇄의 양으로 하전된 폴리펩타이드 또는 양으로 하전된 논펩티딜 중합체, 예를 들어 폴리알킬렌이민일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 운반 펩타이드는 양이온성 펩타이드일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 운반 펩타이드는 서열 RKKRRQRRRG-(K)₁₅-GRKKRRQRRR을 갖는 양으로 하전된 운반체이다. 몇몇 실시형태에서, 운반 분자는 미국 특허 공보 제2010/0168023호 또는 미국 특허 공보 제2009/0247464호(이의 내용은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재된 것일 수 있다.

[0125] **2. 예방적 물질**

[0126] 임의의 다양한 예방적 물질은 제공된 조성물에서 도입되고 본 발명에 따른 MSC와 조합되어 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 예방적 물질은 백신을 포함하지만, 이것으로 제한되지는 않는다. 몇몇 실시형태에서, 백신은 단리된 단백질 또는 펩타이드, 불활화된 유기체 및 바이러스, 죽은 유기체 및 바이러스, 유전자 변경된 유기체 또는 바이러스, 및 세포 추출물을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 예방적 물질은 인터류킨, 인터페론, 사이토카인 및 애쥬번트, 예컨대 콜레라 독소, 명반, 포로인트 애쥬번트 등과 조합될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 예방적 물질은 스트렙토코커스 뉴모니아에(*Streptococcus pneumoniae*), 헤모필루스 인플루엔자에(*Haemophilus influenzae*), 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스트렙토코커스 피로게네스(*Streptococcus pyrogenes*), 코리네박테륨 디프테리아에(*Corynebacterium diphtheriae*), 리스테리아 모노사이토게네스(*Listeria monocytogenes*), 바실러스 안트라시스(*Bacillus anthracis*), 클로스트리듐 테타니(*Clostridium tetani*), 클로스트리듐 보툴리눔(*Clostridium botulinum*), 클로스트리듐 페프린젠스(*Clostridium perfringens*), 나이세리아 메닝지티디스(*Neisseria meningitidis*), 나이세리아 고노레아에(*Neisseria gonorrhoeae*), 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 살모넬라 티피(*Salmonella typhi*), 헤모필루스 파라인플루엔자에(*Haemophilus parainfluenzae*), 보르테텔라 페르투스시스(*Bordetella pertussis*), 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*), 비브리오 콜레라에(*Vibrio cholerae*), 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 마이코박테륨 튜버큐로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 마이코박테륨 레프라에(*Mycobacterium leprae*), 트레포네마 팔리둠(*Treponema pallidum*), 렙토스피로시스 인터로간스(*Leptospira interrogans*), 보렐리아 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*) 등과 같은 박테리아 유기체의 항원; 천연두, 인플루엔자 A 및 B, 호흡기 세포융합 바이러스, 파라인플루엔자, 홍역, HIV, 바리셀라-조스터, 단순 포진 1 및 2, 사이토메갈로바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 로타바이러스, 리노바이러스, 아데노바이러스, 파필로마바이러스, 폴리오바이러스, 볼거리, 광견병, 풍진, 콕사키바이러스, 말 뇌염, 일본 뇌염, 황열, 리프트 밸리 열(Rift Valley fever), A형, B형, C형, D형 및 E형 간염 바이러스 등과 같은 바이러스의 항원; 진균, 원생동물 및 기생충 유기체, 예컨대 크립토코커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 히스토플라스마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 칸디다 트로피칼리스(*Candida tropicalis*), 노카르디아 아스테로이데스(*Nocardia asteroides*), 리케치아 리케치(*Rickettsia rickettsii*), 리케치아 티피(*Rickettsia typhi*), 마이코플라스마 뉴모니아에(*Mycoplasma pneumoniae*), 클라미디아 시타시(*Chlamydia psittaci*), 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*), 플라스모디움 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*), 트리파노소마 브루세이(*Trypanosoma brucei*), 엔타모에바 히스

톨리티카(*Entamoeba histolytica*), 톡소플라스마 곤디(*Toxoplasma gondii*), 트라이코모나스 바지날리스(*Trichomonas vaginalis*), 쉬스토소마 만소니(*Schistosoma mansoni*) 등의 항원을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 이 항원은 전체 사멸된 유기체, 펩타이드, 단백질, 당단백질, 탄수화물, 또는 이들의 조합의 형태일 수 있다.

[0127] 당업자는 이전의 문단이 본 발명에 따른 기술을 이용하여 전달될 수 있는 물질의 포괄적이 아닌 예시적인 목록을 제공한다는 것을 인식할 것이다. 임의의 물질은 본 발명에 따른 제공된 조성물과 연관될 수 있다.

[0128] 국소 제제

[0129] 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물은 (예를 들어, 로션, 크림, 산제, 연고, 도찰제, 겔, 점액제 등에 의한) 국소 및/또는 경피 투여를 통해 이를 요하는 대상체에 대한 큰 물질의 전달에 유용할 수 있다는 점에서 특히 유용하다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질을 포함하는 제공된 크림 및/또는 로션 제제는 (예를 들어, 로션, 크림, 산제, 연고, 도찰제, 겔, 점액제 등에 의한) 국소 및/또는 경피 투여를 통해 이를 요하는 대상체에게 투여된다.

[0130] 몇몇 실시형태에서, 크림 및/또는 로션 제제는 정제된 물, 메틸파라벤, 광유, 아이소프로필 미리스테이트, 백색 바셀린, 유화 왁스 및 프로필파라벤을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 크림 및/또는 로션 제제는 정제된 물, 광유, 아이소프로필 미리스테이트, 백색 바셀린 및 유화 왁스를 포함한다.

[0131] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 바와 같은 특정한 크림 및/또는 로션 제제를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제제는 물을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제제는 메틸파라벤을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제제는 광유를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제제는 아이소프로필 미리스테이트를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제제는 백색 바셀린을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제제는 유화 왁스를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제제는 프로필파라벤을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제제는 임의의 파라벤을 포함하지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제제는 메틸파라벤을 포함하지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제제는 프로필파라벤을 포함하지 않는다. 예시적인 로션 제제는 표 1에 제공된다.

표 1

예시적인 크림 및/또는 로션 제제

% w/w	성분
72.00	정제수
0.200	메틸파라벤
5.00	광유
5.00	아이소프로필 미리스테이트
2.000	백색 바셀린
15.00	유화제
0.800	프로필파라벤
100	총합

[0132]

[0133] 몇몇 실시형태에서, 크림 및/또는 로션 제제는 국소 및/또는 경피 투여에 유용할 수 있다. 본 발명은 제공된 크림 및/또는 로션 제제가 피부의 진피 층에 대한 물질의 전달에 특히 유용할 수 있다는 인식을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제제는 이를 요하는 대상체에 대한 국소 및/또는 경피 전달을 위해 제

제화된다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제제는 국소 및/또는 경피 전달을 통해 이를 요하는 대상체에게 투여된다.

- [0134] 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 미용학적으로 허용 가능한 성분에 의해 제제화된다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은, 단독으로 또는 혼합물로 사용되는, 물 및 또한 임의의 미용학적으로 허용 가능한 용매, 특히, 모노알코올, 예컨대 1개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알칸올(예를 들어, 에탄올, 아이소프로판올, 벤질 알코올 및 페닐에틸 알코올), 폴리알코올, 예컨대 알킬렌 글라이콜(예를 들어, 글라이세린, 에틸렌 글라이콜 및 프로필렌 글라이콜) 및 글라이콜 에터, 예컨대 모노-, 다이- 및 트라이-에틸렌 글라이콜 모노알킬 에터, 예를 들어 에틸렌 글라이콜 모노메틸 에터 및 다이에틸렌 글라이콜 모노메틸 에터와 제제화된다. 이러한 성분은 전체 조성물의 중량에 대해 예를 들어 60중량%, 70중량%, 80중량% 또는 90중량%만큼의 많은 비율로 제시될 수 있다.
- [0135] 몇몇 실시형태에서, 국소 투여를 위해 제공된 조성물은 조성물이 적용되는 대상체에 바람직하거나 적절한 외관 속성(예를 들어, 기름기 많은 피부를 갖는 대상체에 대한 투여에 특히 바람직하거나 적절할 수 있는 매트 외관)을 부여하는 하나 이상의 미용학적으로 허용 가능한 성분을 포함한다.
- [0136] 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 기름기 많은 피부를 갖는 개체에 특히 원해질 수 있는 예를 들어 매트 생성물을 얻기 위해 적어도 하나의 미용학적으로 허용 가능한 충전제 재료에 의해 제제화된다.
- [0137] 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 국소 투여에 적합한 조성물로 제제화된다. 예시적인 큰 물질은 본 명세서에 기재된 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 전신 전달이 달성되도록 MSC와 조합되어 제제화되고 전달될 수 있고; 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 전신 전달이 아닌 국소 전달이 달성되도록 제제화 및/또는 전달될 수 있다.
- [0138] 몇몇 실시형태에서, 국소 제제에 적합한 조성물은 침투 증강제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 침투 증강제는 피부 구조(들) 및/또는 피부를 분해하고/하거나, 파괴하고/하거나, 손상시킨다. 몇몇 실시형태에서, 침투 증강제는 피부 구조(들) 및/또는 피부를 분해하고/하거나, 파괴하고/하거나, 손상시키지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 침투 증강제는 자극적이다. 몇몇 실시형태에서, 침투 증강제는 자극적이지 않다.
- [0139] 본 개시내용은 구체적으로 MSC와 조합되어 제공된 조성물을 사용하여 진피에 대한 치료제(및 특히 큰 생물학적 물질, 예컨대 보툴리눔 독소 및/또는 항체 제제)의 효과적인 및 효율적인 전달을 입증한다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 임상적으로 유의미한 부작용 없이 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물의 투여를 포함하는 방법을 제공한다. 하나가 아닌 예를 주기 위해, 국소 전달이 고려될 때, 임상적으로 유의미한 부작용은 원치않는 전신 부작용, 진피 아래의 신경 조직에 대한 손상(예를 들어, 뉴런 마비), 원치않는 근육에 대한 효과(예를 들어, 근육 마비), 및/또는 치료제의 바람직하지 않은 혈액 수준 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0140] 당업자는 제공된 조성물이 디바이스, 예를 들어 패치 등으로 도입될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 다양한 경피 패치 구조는 당해 분야에 공지되어 있고; 당업자는 제공된 조성물이 이러한 구조의 임의의 다양성으로 용이하게 도입될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 몇몇 실시형태에서, 경피 패치는 피부에 도포된 패치의 일 말단으로부터 연장되는 복수의 바늘을 포함할 수 있고, 여기서 바늘은 패치로부터 연장되어서 피부의 각질층을 통해 돌출된다. 몇몇 실시형태에서, 바늘은 혈관을 파열시키지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 바늘은 피부의 진피에서의 신경에 도달하기에 충분히 깊게 침투하지 않는다.
- [0141] 몇몇 실시형태에서, 경피 패치는 접착제를 포함한다. 접착제 패치의 몇몇 예는 널리 공지되어 있다(예를 들어, 미국 의장 특허 제296,006호; 및 미국 특허 제6,010,715호; 제5,591,767호; 제5,008,110호; 제5,683,712호; 제5,948,433호; 및 제5,965,154호(이들 모두는 본 명세서에서 참고로 포함됨) 참조). 접착제 패치는 일반적으로 환자의 피부에 도포되는 접착제 층, 제공된 조성물을 보유하기 위한 데포 또는 저장소, 및 데포로부터의 제공된 조성물의 누설을 막는 외부 표면을 갖는 것을 특징으로 한다. 패치의 외부 표면은 비접착제일 수 있다.
- [0142] 본 발명에 따르면, 제공된 조성물은 패치로 도입되어서, 이것은 연장된 기간 동안 안정하게 있다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 큰 물질을 안정화시키고, 물질이 매트릭스 및 패치로부터 확산되게 허용하는 중합체 매트릭스로 도입될 수 있다. 제공된 조성물은 또한 패치의 접착제 층으로 도입될 수 있어서, 패치가 피부에 도포되면, 제공된 조성물은 피부를 통해 확산할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 접착제 층은 열 활성화될 수 있고, 여기서 약 37°C의 온도는 접착제가 천천히 액화되게 하여서, 물질은 피부를 통해 확산한다. 접착제는 37°C 미만에서 저장될 때 점착성일 수 있고, 피부에 도포되면, 접착제는 이것이 액화되면서 이의 점착성을 소실

한다.

[0143] 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 패치에서 데포로 제공될 수 있어서, 패치에 인가된 압력은 제공된 조성물이 미세바늘 및 각질층을 통해 패치를 지향시키게 한다. 미세바늘의 예시적인 실시형태는 상기 기재되어 있다. 피내로 제공된 조성물을 투여하는 데 사용하기에 적합한 디바이스는 미국 특허 제4,886,499호; 제5,190,521호; 제5,328,483호; 제5,527,288호; 제4,270,537호; 제5,015,235호; 제5,141,496호; 및 제5,417,662호에 기재된 것과 같은 디바이스를 포함한다. 피내 조성물은 피부로의 바늘의 효과적인 침투 깊이를 제한하는 디바이스, 예컨대 PCT 공보 WO 제99/34850호에 기재된 것 및 이의 기능적 등가물에 의해 투여될 수 있다.

[0144] 몇몇 실시형태에서, 예를 들어 제공된 조성물의 효과를 연장시키기 위해, 피부로의 제공된 조성물의 흡수를 느리게 하는 것이 바람직할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 이것은 불량한 수용성을 갖는 결정질 또는 무정형 재료의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이후, 제공된 조성물의 흡수율은 이의 용해율에 따라 달라지고, 결국 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물 대 중합체의 비율 및 사용된 특정한 중합체의 성질에 따라, 제공된 조성물 방출의 속도는 제어될 수 있다. 다른 생체분해성 중합체의 예는 폴리(오쏘에스터) 및 폴리(엔하이드라이드)를 포함한다.

[0145] 에멀션

[0146] 본 개시내용은 에멀션 기술이, 본 명세서에 기재된 바와 같은 큰 물질을 포함하고 구체적으로 보툴리눔 독소 및/또는 항체 제제를 포함하는, 관심 대상의 물질에 안정화 이익을 제공할 수 있다는 인식을 포함한다.

[0147] 더구나, 본 개시내용은 소정의 액체 나노에멀션 기술이 매우 큰 분자, 예컨대 보툴리눔 및/또는 항체 제제에 대해서도 현저한 경피 전달 속성을 제공하는 것으로 나타났다는 것을 이해한다. 예를 들어, 미국 특허 공보 제 2012/0328701호, 미국 특허 공보 제 2012/0328702호, 제8,318,181호 및 미국 특허 제8,658,391호(이들의 개시내용은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함됨)를 참조한다. 이 액체 나노에멀션은 고체 나노입자 약물 전달, 특히 경피 약물 전달에 훨씬 탁월하고, 여기서 Gomaa에 의해 지목된 바대로, 고체 나노입자는 피부를 침투할 수 없지만 단지 모공에서 침착한다. 이 액체 나노에멀션은 또한 적어도 3개월 동안 안정하여서, 이들이 또한 이 관점으로부터 상업적으로 실행 가능하게 한다.

[0148] **1. 마크로에멀션**

[0149] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용은 미세침치료가 경피 생성물이 적용된, 적용 중이거나, 적용될 피부를 "컨디셔닝"하기 위해 사용되는 전략을 제공한다. 본 개시내용은, 작은 분자(구체적으로, 400 내지 1000Da의 범위의 분자량을 갖는 짧은 친수성 펩타이드)의 경피 전달을 분석하는 연구가 "펩타이드의 피부 침투가 이의 분자량에 따라 달라지고, 분자량이 증가하면서 감소한다"는 것을 발견하였으므로, 이러한 전략이 오로지 작은 분자량 물질에 유용할 것이라는 이전의 보고에도 불구하고, 이러한 미세바늘 컨디셔닝이 놀랍게도 (예를 들어, 약 100KDa 이상의 분자량을 갖는) 큰 물질의 경피 전달을 증대시키는 데 있어서 유의미한 이익을 제공할 수 있다는 통찰력을 제공한다. Zhang, S., et al., "Enhanced delivery of hydrophilic peptides in vitro by transdermal microneedle pretreatment." *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 4(1):100-104 (2014).

[0150] 본 개시내용은 이러한 액체 마크로에멀션 조성물에 의한 큰 분자의 효과적이고 신속한(즉, 수분에 걸친 투여) 경피 전달이 마크로에멀션 투여를 미세바늘 피부 컨디셔닝(MSC)과 조합함으로써 놀랍게도 개선될 수 있다는 것을 제공한다.

[0151] 본 개시내용은 특히 미세침치료 기술(예를 들어, 피부의 미세바늘 컨디셔닝)이, 특히 마크로에멀션 기술과 함께 사용될 때, 큰 물질(예를 들어, 보툴리눔 및/또는 항체 제제)의 경피 전달을 유의미하게 증대시킬 수 있다는 것을 나타낸다. 관심 대상의 특정한 마크로에멀션 조성물은 약 300nm 초과 내지 약 5,000 μ m 직경의 범위의 액적 크기, 약 0.01:1 내지 약 20:1의 범위의 수성 분산 매질 대 오일의 비율; 약 0.1 내지 약 40의 범위의 오일-대-계면활성제 비율 및/또는 약 -80mV 내지 약 +80mV의 범위의 제타 전위를 특징으로 하는 유중수 및 수중유 마크로에멀션을 포함한다. 조성물의 계면활성제 부분은 하나 이상의 계면활성제를 함유할 수 있다.

마크로에멀션 제제

성분	중량(g)	% (중량 기준)
1349 오일	22.0	22
Tween-80	1.0	1
Span-65	3.0	3
프로필파라벤	0.2	0.2
염화나트륨 (a)	0.63	0.63
제 2 인산나트륨	0.04	0.04
겔라틴	0.02	0.02
큰 물질(예를 들어, 보툴리눔 독소 및/또는 항체)	*	*
아이소프로필 미리스테이트	0.62	0.62
정제수 (c)	72.49	72.49
총합	100.22	100.00

* 당업자는 본 명세서를 고려하여 사용하고자 하는 큰 물질의 용적, 중량 및/또는 용량에 따라 이들 성분 및 다른 성분을 합당하게 조정할 수 있다.

[0152]

[0153]

마크로에멀션 제제는 큰 물질, 예컨대 보툴리눔 및/또는 항체 제제를 안정화시키도록 작용할 수 있다. 마크로에멀션 제제는 큰 물질의 경피 전달을 달성하도록 원래 및 저절로 반드시 예상되지는 않더라도, 본 개시내용은 마크로에멀션 조성물로의 도입에 의해 제공될 수 있는 안정화 개선이, 본 명세서에 기재된 바대로 미세침치료 기술과 조합될 때, 경피 전달의 상승작용 증대를 달성한다는 통찰력을 포함한다.

[0154]

본 개시내용은, MSC가 작은 화합물의 경피 전달을 수월하게 하는 것을 오직 돕는다는 예상에도 불구하고, 마크로에멀션 조성물에 의한 큰 물질의 경피 전달이 미세바늘 기술과의 조합에 의해 가능해질 수 있다는 것을 교시한다. 또한, 본 개시내용은 Gomaa에 의해 기재된 바대로 고체 나노입자 내의 더욱 작은 분자 물질의 캡슐화와 조합된 미세바늘 컨디셔닝이 오직 투여 6시간 후 적은 양의 침투를 제공하고, 투여 후 24시간까지 재료 침투가 관찰되지 않는다는 것을 고려하면 특히 놀랍다.

[0155]

몇몇 실시형태에서, 큰 물질을 포함하는 마크로에멀션 제제는 고체 미세바늘에 의한 미세바늘 컨디셔닝과 조합되어 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 부위의 MSC는 큰 물질을 포함하는 마크로에멀션 제제를 부위에 적용하기 전에(예를 들어, 이의 특정한 적용 전에 및/또는 각각의 적용 전에) 수행된다. 몇몇 실시형태에서, 부위의 MSC는 큰 물질을 포함하는 마크로에멀션 제제를 부위에 적용한 후 수행된다. 몇몇 실시형태에서, 부위의 MSC 및 큰 물질을 포함하는 마크로에멀션 제제의 부위에의 적용은 실질적으로 동일한 시간에 생긴다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질을 포함하는 마크로에멀션 제제는 하나 이상의 미세바늘을 통해 주사되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 미세바늘의 어레이의 부분이다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 약 1 μ m 내지 약 4,000 μ m의 길이를 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 약 1 μ m 내지 약 2,000 μ m의 길이를 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 약 50 μ m 내지 약 400 μ m의 길이를 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 약 800 μ m 내지 약 1500 μ m의 길이를 가질 수 있다.

[0156]

본 명세서에서 제시된 발견은 본 명세서에 이용된 마크로에멀션 조성물에서 액적의 것보다 훨씬 더 적은 크기(예를 들어, 105 \pm 2.92nm)의 고체 나노입자의 경피 전달이 경피로 피부에 걸쳐 더욱 작은 분자 물질을 효과적으로 전달(또는 이의 전달을 향상)하지 않는다는 보고를 고려하여 특히 놀랍다. 예를 들어, Gomaa 등은 PLGA 나노입자에 캡슐화된 로다민 염료(분자량 479Da)의 용액이 미세침치료에 의해 예비 컨디셔닝된 피부에 적용되고 피부 침투가 평가된다는 연구를 기재한다. 문헌[Gomaa, Y., et al, Effect of microneedle treatment on the skin permeation of a nanoencapsulated dye." J Pharm Pharmacol. 2012 November; 64(11): 1592-1602]을 참조한다. 데이터는 매우 적은 양의 염료가 6시간의 연속 적용 후 피부를 침투하기 시작하고; 피부가 24시간 동안 계속해서 치료될 때까지 침투의 유의미한 증가가 관찰되지 않는다는 것을 보여주었다. 조사자들은 "NP[나노입자]가 보통 각질층을 침투할 수 없지만, 이들이 st공에 잘 침착할 수 있다는 합의가 생겨난다"고 설명한다. 따라서, 본 개시내용 이전에, 당업자는 105nm보다 상당히 더 큰 비히클에 의한 미세침치료 기술의 사용

이 경피로 더욱 작은 분자 물질(예를 들어, 로다민 염료)을 효과적으로 전달할 수 없고; 확실히 큰 물질의 전달이 불가능하게 생각된다고 예상할 것이다. 그러나, 본 개시내용은 미세침치료가 특히 마크로에멀션 시스템과 함께 사용될 때 큰 물질의 경피 전달을 유의미하게 증대시킬 수 있다는 것을 나타낸다.

[0157] 무엇보다도, 본 개시내용은 다른 파괴 물질(즉, 화학 침투 증강제 및 피부 구조를 파괴시키거나 상하게 하는 다른 기술)이 사용되지 않을 때 미세침치료 기술이 (예를 들어, 특히 마크로에멀션 조성물로부터의 큰 물질의) 경피 전달을 증대시킬 수 있다는 것을 나타낸다. 미세바늘을 사용한 보툴리눔 독소만큼 큰(즉, 약 150KDa) 물질의 경피 전달의 이전의 연구는 피부를 파괴시키기 위해 추가적인 치료가 적용되지 않는 한 전달이 성공적이지 않다고 보고하였다. 예를 들어, 미국 특허 공보 제2010/0196445호는 보툴리눔 독소가 피부 파괴 효소가 또한 적용되지 않는 한 예비 코팅된 미세바늘로부터 효과적으로 전달되지 않아서, 피부 구조가 미세침치료의 부위에서 파괴된다고 보고한다.

[0158] 본 개시내용은, 무엇보다도, 미세바늘의 코팅 또는 로딩이 이용되지 않을 때 및/또는 미세바늘이 피부에 남도록 설계되지 않을 때, 미세침치료 기술이 (예를 들어, 특히 마크로에멀션 및 나노에멀션 조성물로부터의 큰 물질의) 경피 전달을 달성할 수 있다는 것을 나타낸다. 무엇보다도, 이미 기재된 것처럼, 본 개시내용은 미세바늘의 이러한 코팅 또는 로딩이 적어도 보툴리눔 코팅 또는 로딩된 재료의 불안정성으로 인해 상업적으로 실행 가능하지 않다고 이해한다. 예를 들어, Johnson, E. 등에 따르면, "보툴리눔 독소는 표면 변성, 열 및 알칼리 조건으로 인해 변성에 매우 민감하다. 보툴리눔 독소의 동결건조 또는 동결 건조는 안정하고 임상적용이 용이하게 사용하는 형태의 제품을 배포하는 가장 경제적으로 합당하고 실행적인 방법이다". 미국 특허 제5,512,547호. 추가적으로, 본 명세서를 읽는 당업자에 의해 이해되는 것처럼, 본 명세서에 기재된 기술은 미세바늘이 조직에 남거나 이와 연관될 필요가 없다는 것을 포함하여 소정의 이점을 갖는다. 예를 들어, 당업자는 피부에 미세바늘을 남기는 것이 피부 자극, 염증, 알레르기 반응, 및/또는 미용학적으로 바람직하지 않은 흉터의 위험이 있을 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본 발명과 반대로, US 특허 공보 제2017/0209553호에 기재된 것과 같은 기술은 바늘로 보툴리눔에 의해 로딩되고 미세바늘이 피부로 부러지도록 설계된 미세바늘 어레이를 이용한다(US 특허 제 2017/0209553호 및 제2016/0263362호에 따라).

[0159] 본 개시내용은 놀랍게도 큰 물질(예를 들어, 보툴리눔 독소, 항체 등)의 경피 전달을 위한 효과적인 기술을 제공한다. 특히, 본 개시내용은 이러한 물질의 경피 전달이 임의의 다른 파괴 전략 없이 미세침치료 기술의 사용을 통해 유의미하게 증대될 수 있다고 교시한다. 제공된 기술은 따라서 피부 파괴 물질의 사용을 대개 동반하는 염증, 자극, 및/또는 알레르기 반응 없이 효과적인 전달을 달성할 수 있다. 본 명세서를 읽는 당업자에 의해 이해되는 것처럼, 본 개시내용은 이러한 큰 물질의 경피 전달이, 큰 물질이 미세바늘의 일부로서 로딩, 코팅 및/또는 제작되지 않을 때에도, 미세침치료 기술의 사용을 통해 유의미하게 증대될 수 있다는 것을 교시한다. 유사하게, 본 명세서를 읽는 당업자에 의해 이해되는 것처럼, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 큰 물질의 전달이 미세바늘을 피부에 남기지 않으면서(예를 들어, 이들을 부러트리거나/트리거나, 달리 인시츄로 보유 및/또는 분해되게 함으로써) 미세침치료 기술의 사용을 통해(및 구체적으로 MSC의 사용을 통해) 유의미하게 증대될 수 있다고 교시한다. 예를 들어, 당업자는 제공된 기술이 상업적으로 실행 가능한 생성물에 필요한 큰 물질의 장기간 안정성에 의한 문제를 피할 수 있고, 피부에 남은 피부 파괴 물질 및/또는 미세바늘로부터 생길 수 있는 염증, 자극, 및/또는 알레르기 반응 없이 효과적인 전달을 달성할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 실제로, 실시예 및 그 외에서, 본 개시내용은 보툴리눔 독소를 함유하지 않는 미세바늘에 의해 수행된 MSC가 국소(예를 들어, 크림, 연고) 조성물, 및 특히 마크로- 또는 나노-에멀션을 포함하는 조성물로부터 보툴리눔 독소의 경피 전달을 수월하게 한다는 것을 명확히 교시한다.

[0160] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용은 미세침치료 기술이 마크로에멀션 조성물과 조합될 때 특히 유리한 결과가 달성된다는 것을 교시한다. 몇몇 실시형태에서, 미세침치료 기술은 로션, 크림 또는 액체 조성물과 조합되고, 결국 마크로에멀션 조성물이거나 이를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 기술은 피부 파괴 기술, 예컨대 화학 침투 증강제를 사용하지 않는다.

[0161] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 예를 들어 치료학적 목적을 위해 의학 맥락에서 특히 효과적이고/이거나 유용한 큰 물질을 포함하는 마크로에멀션 조성물을 사용한다. 몇몇 실시형태에서, 특정한 마크로에멀션 조성물은 이를 요하는 대상체에 대한 물질의 국소 투여에 특히 효과적이고/이거나 유용하다. 몇몇 실시형태에서, 마크로에멀션 조성물은 하나 이상의 큰 물질을 포함할 수 있다.

[0162] 몇몇 실시형태에서, 마크로에멀션은 피부에 대한 국소 투여에 적합한 조성물로 제제화될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 국소 투여에 적합한 조성물은 로션, 크림, 산제, 연고, 도찰제, 겔 또는 점액제일 수 있다.

- [0163] 몇몇 실시형태에서, 마크로에멀션 제제는 물, 중간 사슬 트라이글라이세라이드, span 65, 폴리소르베이트 80, 메틸파라벤 및 프로필파라벤을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 마크로에멀션 제제는 물, 중간 사슬 트라이글라이세라이드, span 65 및 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0164] 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 제공된 마크로에멀션 조성물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제의 혼합물을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 크림 및/또는 로션 제제는 제공된 마크로에멀션 조성물 및/또는 식염수 용액의 혼합물을 포함한다.
- [0165] 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 하나 이상의 큰 물질을 포함하는 마크로에멀션 조성물을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 크림 및/또는 로션 제제이다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제제는 마크로에멀션 조성물을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 제공된 마크로에멀션 조성물을 포함하지만, 크림 및/또는 로션 제제가 아니다. 몇몇 실시형태에서, 적합한 조성물은 크림 및/또는 로션으로 제제화되지만, 마크로에멀션 조성물을 포함하지 않는다.
- [0166] 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 (예를 들어, 로션, 크림, 산제, 연고, 도찰제, 겔, 점액제 등에 의한) 예를 들어 국소 및/또는 경피 투여에 대해 제공된 마크로에멀션 조성물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제의 혼합물을 포함한다.
- [0167] **2. 나노에멀션**
- [0168] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용은 미세침치료가 경피 생성물이 적용된, 적용 중이거나, 적용될 피부를 "컨디셔닝"하기 위해 사용되는 전략을 제공한다. 본 개시내용은, 작은 분자(구체적으로, 400 내지 1000Da의 범위의 분자량을 갖는 짧은 친수성 펩타이드)의 경피 전달을 분석하는 연구가 "펩타이드의 피부 침투가 이의 분자량에 따라 달라지고, 분자량이 증가하면서 감소한다"는 것을 발견하였으므로, 이러한 전략이 오로지 작은 분자량 물질에 유용할 것이라는 이전의 보고에도 불구하고, 이러한 미세바늘 컨디셔닝이 놀랍게도 (예를 들어, 약 100KDa 이상의 분자량을 갖는) 큰 물질의 경피 전달을 증대시키는 데 있어서 유의미한 이익을 제공할 수 있다는 통찰력을 제공한다". Zhang, S., et al., "Enhanced delivery of hydrophilic peptides in vitro by transdermal microneedle pretreatment." *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 4(1):100-104 (2014).
- [0169] 본 개시내용은 이러한 액체 나노에멀션 조성물에 의한 큰 분자의 효과적이고 신속한(즉, 수분에 걸친 투여) 경피 전달이 나노에멀션 투여를 미세바늘 피부 컨디셔닝(MSC)과 조합함으로써 놀랍게도 개선될 수 있다는 것을 제공한다.
- [0170] 본 개시내용은 특히 미세침치료 기술(예를 들어, 피부의 미세바늘 컨디셔닝)이, 특히 나노에멀션 기술과 함께 사용될 때, 큰 물질(예를 들어, 보툴리눔 및/또는 항체 제제)의 경피 전달을 유의미하게 증대시킬 수 있다는 것을 나타낸다. 관심 대상의 특정한 나노에멀션 조성물은 약 1nm 내지 약 300nm 직경의 범위의 액적 크기, 약 0.01:1 내지 약 20:1의 범위의 수성 분산 매질 대 오일의 비율; 약 0.1 내지 약 40의 범위의 오일-대-계면활성제 비율 및/또는 약 -80mV 내지 약 +80mV의 범위의 제타 전위를 특징으로 하는 유중수 및 수중유 나노에멀션을 포함한다.
- [0171] 몇몇 실시형태에서, 제공된 나노에멀션 조성물은 약 0.1:1 내지 약 2:1의 범위의 비율로 오일 및 계면활성제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 나노에멀션 조성물은 약 0.1:1 내지 약 1:1의 비율로 오일 및 계면활성제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 나노에멀션 조성물은 약 0.5:1 내지 약 1:1의 비율로 오일 및 계면활성제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 나노에멀션 조성물은 약 0.5:1 내지 약 1:1.5의 비율로 오일 및 계면활성제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 나노에멀션 조성물은 약 0.1:1, 약 0.15:1, 약 0.2:1, 약 0.25:1, 약 0.3:1, 약 0.35:1, 약 0.4:1, 약 0.45:1, 약 0.5:1, 약 0.5:1, 약 0.55:1, 약 0.6:1, 약 0.65:1, 약 0.7:1, 약 0.75:1, 약 0.8:1, 약 0.85:1, 약 0.9:1, 약 0.95:1, 또는 약 1:1의 비율로 오일 및 계면활성제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 나노에멀션 조성물은 약 0.67:1의 비율로 오일 및 계면활성제를 포함한다.
- [0172] 몇몇 실시형태에서, 수성 분산 매질(예를 들어, 물, 완충제, 염 용액 등) 및 계면활성제는 0.01 내지 20의 범위의 비율로 사용된다. 몇몇 실시형태에서, 수성 분산 매질(예를 들어, 물, 완충제, 염 용액 등) 및 계면활성제는 0.1 내지 20의 범위의 비율로 사용된다. 몇몇 실시형태에서, 수성 분산 매질(예를 들어, 물, 완충제, 염 용액 등) 및 계면활성제는 0.5 내지 10의 범위의 비율로 사용된다. 몇몇 실시형태에서, 수성 분산 매질(예를 들어, 물, 완충제, 염 용액 등) 및 계면활성제는 0.5 내지 1의 범위의 비율로 사용된다. 몇몇 실시형태에서, 수성 분산 매질(예를 들어, 물, 완충제, 염 용액 등) 대 계면활성제의 비율은 대략 0.01:1, 대략 0.02:1, 대략 0.03:1,

대략 0.04:1, 대략 0.05:1, 대략 0.06:1, 대략 0.07:1, 대략 0.08:1, 대략 0.0:1, 대략 0.1:1, 대략 0.2:1, 대략 0.3:1, 대략 0.4:1, 대략 0.5:1, 대략 1:1, 대략 2:1, 대략 3:1, 대략 4:1, 대략 5:1, 대략 6:1, 대략 7:1, 대략 8:1, 대략 9:1 또는 대략 10:1이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제 대 물의 비율은 대략 0.5:1, 대략 1:1, 대략 2:1, 대략 3:1, 대략 4:1, 대략 5:1, 대략 6:1, 대략 7:1, 대략 8:1, 대략 9:1, 대략 10:1, 대략 11:1, 대략 12:1, 대략 13:1, 대략 14:1, 대략 15:1, 대략 16:1, 대략 17:1, 대략 18:1, 대략 19:1, 또는 대략 20:1이다. 몇몇 실시형태에서, 수성 분산 매질(예를 들어, 물, 완충제, 염 용액 등) 및 계면활성제는 0.5 내지 2의 범위의 비율로 사용된다. 몇몇 실시형태에서, 수성 분산 매질(예를 들어, 물, 완충제, 염 용액 등) 대 계면활성제의 비율은 대략 0.5:1, 대략 1:1, 또는 대략 2:1이다. 몇몇 실시형태에서, 계면활성제 대 수성 분산 매질(예를 들어, 물, 완충제, 염 용액 등)의 비율은 대략 0.5:1, 대략 1:1, 또는 대략 2:1이다. 몇몇 실시형태에서, 수성 분산 매질(예를 들어, 물, 완충제, 염 용액 등) 대 계면활성제의 비율은 대략 1:1이다. 몇몇 실시형태에서, 수성 분산 매질(예를 들어, 물, 완충제, 염 용액 등) 대 계면활성제의 이러한 비율을 이용하는 조성물은 유중수 에멀션을 포함한다.

[0173] 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션 조성물 내의 액적은 약 10nm 내지 약 300nm, 약 10nm 내지 약 200nm, 약 10nm 내지 약 150nm, 약 10nm 내지 약 130nm, 약 10nm 내지 약 120nm, 약 10nm 내지 약 115nm, 약 10nm 내지 약 110nm, 약 10nm 내지 약 100nm, 또는 약 10nm 내지 약 90nm의 범위 내의 직경(예를 들어, 평균 및/또는 중앙 직경)을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션 조성물 내의 액적은 1nm 내지 300nm, 1nm 내지 200nm, 1nm 내지 150nm, 1nm 내지 120nm, 1nm 내지 100nm, 1nm 내지 75nm, 1nm 내지 50nm, 또는 1nm 내지 25nm의 범위 내의 직경(예를 들어, 평균 및/또는 중앙 직경)을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션 조성물 내의 액적은 1nm 내지 15nm, 15nm 내지 200nm, 25nm 내지 200nm, 50nm 내지 200nm, 또는 75nm 내지 200nm의 직경(예를 들어, 평균 및/또는 중앙 직경)을 갖는다.

[0174] 몇몇 실시형태에서, 전체 액적 분포는 액적 직경 크기의 특정한 범위 내에 포함된다. 몇몇 실시형태에서, 전체 액적 분포의 50% 미만, 25%, 10%, 5% 또는 1%는 액적 직경 크기의 특정한 범위 밖이다. 몇몇 실시형태에서, 전체 액적 분포의 1% 미만은 액적 직경 크기의 특정한 범위 밖이다. 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션 조성물은 실질적으로 300nm 초과, 250nm, 200nm, 150nm, 120nm, 100nm, 75nm, 50nm, 또는 25nm의 직경을 갖는 액적이 없다. 몇몇 실시형태에서, 전체 액적 분포의 50% 미만, 25%, 10%, 5% 또는 1%는 300nm 초과, 250nm, 200nm, 150nm, 120nm, 100nm, 75nm, 50nm, 또는 25nm의 직경을 갖는다.

[0175] 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션 조성물 내의 액적은 약 300nm 이하, 약 250nm, 약 200nm, 약 150nm, 약 130nm, 약 120nm, 약 115nm, 약 110nm, 약 100nm, 약 90nm, 또는 약 50nm인 평균 액적 크기를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 평균 액적 크기는 약 10nm 및 약 300nm, 약 50nm 및 약 250, 약 60nm 및 약 200nm, 약 65nm 및 약 150nm, 또는 약 70nm 및 약 130nm의 범위 내이다. 몇몇 실시형태에서, 평균 액적 크기는 약 80nm 및 약 110nm이다. 몇몇 실시형태에서, 평균 액적 크기는 약 90nm 및 약 100nm이다.

[0176] 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션 액적은 -80mV 내지 +80mV의 범위의 제타 전위를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션 액적은 -50mV 내지 +50mV의 범위의 제타 전위를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션 액적은 -25mV 내지 +25mV의 범위의 제타 전위를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션 액적은 -10mV 내지 +10mV의 범위의 제타 전위를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션 액적은 약 -80mV, 약 -70mV, 약 -60mV, 약 50mV, 약 -40mV, 약 -30mV, 약 -25mV, 약 -20mV, 약 -15mV, 약 -10mV, 또는 약 -5mV의 제타 전위를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션 액적은 약 +50mV, 약 +40mV, 약 +30mV, 약 +25mV, 약 +20mV, 약 +15mV, 약 +10mV, 또는 약 +5mV의 제타 전위를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션 액적은 약 0mV인 제타 전위를 갖는다.

[0177] 본 개시내용은 놀랍게도 큰 물질(예를 들어, 보툴리눔 독소, 항체 등)의 경피 전달을 위한 효과적인 기술을 제공한다. 특히, 본 개시내용은 이러한 물질의 경피 전달이 임의의 다른 파괴 전략 없이 미세침치료 기술의 사용을 통해 유의미하게 증대될 수 있다고 교시한다. 따라서 제공된 기술은 피부 파괴 물질의 사용을 대개 동반하는 염증, 자극, 및/또는 알레르기 반응 없이 효과적인 전달을 달성할 수 있다. 본 명세서를 읽는 당업자에 의해 이해되는 것처럼, 본 개시내용은 이러한 큰 물질의 경피 전달이, 큰 물질이 미세바늘의 일부로서 로딩, 코팅 및/또는 제작되지 않을 때에도, 미세침치료 기술의 사용을 통해 유의미하게 증대될 수 있다는 것을 교시한다. 유사하게, 본 명세서를 읽는 당업자에 의해 이해되는 것처럼, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 큰 물질의 전달이 미세바늘을 피부에 남기지 않으면서(예를 들어, 이들을 부러트리코/트리거나, 달리 인시츄로 보유 및/또는 분해되게 함으로써) 미세침치료 기술의 사용을 통해(및 구체적으로 MSC의 사용을 통해) 유의미하게 증대될 수 있다고 교시한다. 예를 들어, 당업자는 제공된 기술이 상업적으로 실행 가능한 생성물에 필요한 큰 물질의 장기간 안정성에 의한 문제를 피할 수 있고, 피부에 남은 피부 파괴 물질 및/또는 미세바늘로부터 생길 수

있는 염증, 자극, 및/또는 알레르기 반응 없이 효과적인 전달을 달성할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 실제로, 실시예 및 그 외에서, 본 개시내용은 보툴리눔 독소를 함유하지 않는 미세바늘에 의해 수행된 MSC가 국소(예를 들어, 크림, 연고) 조성물, 및 특히 마크로- 및 나노-에멀션을 포함하는 조성물로부터 보툴리눔 독소의 경피 전달을 수월하게 한다는 것을 명확히 교시한다.

[0178] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용은 미세침치료 기술이 나노에멀션 조성물과 조합될 때 특히 유리한 결과가 달성된다는 것을 교시한다. 몇몇 실시형태에서, 미세침치료 기술은 로션, 크림 또는 액체 조성물과 조합되고, 결국 나노에멀션 조성물이거나 이를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 기술은 피부 파괴 기술, 예컨대 화학 침투 증강제를 사용하지 않는다.

[0179] 본 명세서에서 제시된 발견은 본 명세서에 이용된 나노에멀션 조성물에서 액체 액적의 것에 필적하는 크기(예를 들어, $105 \pm 2.92\text{nm}$)의 고체 나노입자의 경피 전달이 경피로 피부에 걸쳐 더욱 작은 분자 물질을 효과적으로 전달(또는 이의 전달을 향상)하지 않는다는 보고를 고려하여 특히 놀랍다. 예를 들어, Gomaa 등은 PLGA 나노입자에 캡슐화된 로다민 염료(분자량 479Da)의 용액이 미세침치료에 의해 예비 컨디셔닝된 피부에 적용되고 피부 침투가 평가된다는 연구를 기재한다. 문헌[Gomaa, Y., et al, "Effect of microneedle treatment on the skin permeation of a nanoencapsulated dye." J Pharm Pharmacol. 2012 November; 64(11): 1592-1602]을 참조한다. 데이터는 매우 적은 양의 염료가 6시간의 연속 적용 후 피부를 침투하기 시작하고; 피부가 24시간 동안 계속해서 치료될 때까지 침투의 유의미한 증가가 관찰되지 않는다는 것을 보여주었다. 조사자들은 "NP[나노입자]가 보통 각질층을 침투할 수 없지만, 이들이 모공에 잘 침착할 수 있다는 합의가 생겨난다"고 설명한다. 따라서, 본 개시내용 이전에, 당업자는 나노 크기의 비히클에 의한 미세침치료 기술의 사용이 경피로 더욱 작은 분자 물질(예를 들어, 로다민 염료)을 효과적으로 전달할 수 없고; 확실히 큰 물질의 전달이 불가능하게 생각된다고 예상할 것이다. 그러나, 본 개시내용은 미세침치료가 특히 나노에멀션 시스템과 함께 사용될 때 큰 물질의 경피 전달을 유의미하게 증대시킬 수 있다는 것을 나타낸다.

[0180] 무엇보다도, 본 개시내용은 다른 파괴 물질(즉, 화학 침투 증강제 및 피부 구조를 파괴시키거나 상하게 하는 다른 기술)이 사용되지 않을 때 미세침치료 기술이 (예를 들어, 특히 나노에멀션 조성물로부터의 큰 물질의) 경피 전달을 증대시킬 수 있다는 것을 나타낸다. 미세바늘을 사용한 보툴리눔 독소만큼 큰(즉, 약 150KDa) 물질의 경피 전달의 이전의 연구는 피부를 파괴시키기 위해 추가적인 치료가 적용되지 않는 한 전달이 성공적이지 않다고 보고하였다. 예를 들어, 미국 특허 공보 제2010/0196445호는 보툴리눔 독소가 피부 파괴 효소가 또한 적용되지 않는 한 예비 코팅된 미세바늘로부터 효과적으로 전달되지 않아서, 피부 구조가 미세침치료의 부위에서 파괴된다고 보고한다.

[0181] 본 개시내용은, 무엇보다도, 미세바늘의 코팅 또는 로딩이 이용되지 않을 때 및/또는 미세바늘이 피부에 남도록 설계되지 않을 때, 미세침치료 기술이 (예를 들어, 특히 마크로에멀션 및 나노에멀션 조성물로부터의 큰 물질의) 경피 전달을 달성할 수 있다는 것을 나타낸다. 무엇보다도, 이미 기재된 것처럼, 본 개시내용은 미세바늘의 이러한 코팅 또는 로딩이 적어도 보툴리눔 코팅 또는 로딩된 재료의 불안정성으로 인해 상업적으로 실행 가능하지 않다고 이해한다. 예를 들어, Johnson, E. 등에 따르면, "보툴리눔 독소는 표면 변성, 열 및 알칼리 조건으로 인해 변성에 매우 민감하다. 보툴리눔 독소의 동결건조 또는 동결 건조는 안정하고 임상적용이 용이하게 사용하는 형태의 제품을 배포하는 가장 경제적으로 합당하고 실행적인 방법이다". 미국 특허 제5,512,547호. 추가적으로, 본 명세서를 읽는 당업자에 의해 이해되는 것처럼, 본 명세서에 기재된 기술은 미세바늘이 조직에 남거나 이와 연관될 필요가 없다는 것을 포함하여 소정의 이점을 갖는다. 예를 들어, 당업자는 피부에 미세바늘을 남기는 것이 피부 자극, 염증, 알레르기 반응, 및/또는 미용학적으로 바람직하지 않은 흉터의 위험이 있을 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본 발명과 반대로, US 특허 공보 제2017/0209553호에 기재된 것과 같은 기술은 바늘로 보툴리눔에 의해 로딩되고 미세바늘이 피부로 부러지도록 설계된 미세바늘 어레이를 이용한다(US 특허 제 2017/0209553호 및 제2016/0263362호에 따라).

[0182] 본 개시내용은, MSC가 작은 화합물의 경피 전달을 수월하게 하는 것을 오직 돕는다는 예상에도 불구하고, 나노에멀션 조성물에 의한 큰 물질의 이미 고도로 효과적인 경피 전달이 미세바늘 기술과의 조합에 의해 극적으로 증대될 수 있다는 것을 교시한다. 또한, 본 개시내용은 Gomaa에 의해 기재된 바대로 고체 나노입자 내의 더욱 작은 분자 물질의 캡슐화와 조합된 미세바늘 컨디셔닝이 오직 투여 6시간 후 적은 양의 침투를 제공하고, 투여 후 24시간까지 재료 침투가 관찰되지 않는다는 것을 고려하면 특히 놀랍다.

[0183] 몇몇 실시형태에서, 큰 물질을 포함하는 나노에멀션 제제는 고체 미세바늘에 의한 미세바늘 컨디셔닝과 조합되어 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 부위의 MSC는 큰 물질을 포함하는 나노에멀션 제제를 부위에 적용하기 전에

(예를 들어, 이의 특정한 적용 전에 및/또는 각각의 적용 전에) 수행된다. 몇몇 실시형태에서, 부위의 MSC는 큰 물질을 포함하는 나노에멀션 제제를 부위에 적용한 후 수행된다. 몇몇 실시형태에서, 부위의 MSC 및 큰 물질을 포함하는 나노에멀션 제제의 부위에의 적용은 실질적으로 동일한 시간에 생긴다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질을 포함하는 나노에멀션 제제는 하나 이상의 미세바늘을 통해 주사되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 미세바늘의 어레이의 부분이다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 약 1 μ m 내지 약 4,000 μ m의 길이를 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 약 1 μ m 내지 약 2,000 μ m의 길이를 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 약 50 μ m 내지 약 400 μ m의 길이를 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 미세바늘은 약 800 μ m 내지 약 1500 μ m의 길이를 가질 수 있다.

[0184] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 예를 들어 치료학적 목적을 위해 의학 맥락에서 특히 효과적이고/이거나 유용한 큰 물질을 포함하는 나노에멀션 조성물을 사용한다. 몇몇 실시형태에서, 특정한 나노에멀션 조성물은 이를 요하는 대상체에 대한 물질의 국소 투여에 특히 효과적이고/이거나 유용하다. 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션 조성물은 하나 이상의 큰 물질을 포함할 수 있다. 예시적인 나노에멀션 조성물 및 제조 방법은 예를 들어 WO 제 2012/103035호(이의 개시내용은 그 전문이 참고로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0185] 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션은 피부에 대한 국소 투여에 적합한 조성물로 제제화될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 국소 투여에 적합한 조성물은 로션, 크림, 산제, 연고, 도찰제, 겔 또는 점액제일 수 있다.

[0186] 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션 제제는 물, 중간 사슬 트라이글라이세라이드, 폴리소르베이트 80, 메틸파라벤 및 프로필파라벤을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션 제제는 물, 중간 사슬 트라이글라이세라이드 및 폴리소르베이트 80을 포함한다. 제한인 것으로 의도되지 않는 예시적인 프리믹스는 표 2에 제공된다.

표 2

예시적인 프리믹스

% w/w	성분
6.375	1349 오일
9.562	폴리소르베이트 80
0.199	프로필파라벤
63.75	등장성 염화나트륨 용액
0.199	메틸파라벤
19.92	완충제 용액 *
**	큰 물질
100	총합

* 완충제 용액은 (w/w) 0.199%의 젤라틴, 0.398%의 제2인산나트륨, 99.4%의 정제수를 함유한다(염산에 의해 pH는 6.0±0.2로 조정됨).

** 당업자는 본 명세서를 고려하여 사용하고자 하는 큰 물질의 용적, 중량 및/또는 용량에 따라 이들 성분 및 다른 성분을 합당하게 조정할 수 있다.

[0187]

[0188] 이 조성물은 (예를 들어, 로션, 크림, 산제, 연고, 도찰제, 겔, 점액제 등에 의한) 국소 및/또는 경피 투여를 통한 이를 요하는 대상체에 대한 물질의 전달에 유용할 수 있다는 점에서 특히 유용하다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제제는 (예를 들어, 로션, 크림, 산제, 연고, 도찰제, 겔, 점액제 등에 의한) 국소 및/또는 경피 투여를 통해 이를 요하는 대상체에게 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 나노에멀션 조성물은 크림 및/또는 로션 제제로 제제화될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 나노에멀션 조성물을 포함하는 제공된 크림 및/또는 로션 제제는 대상체에 대한 국소 투여에 유용하고/하거나 효과적일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 나노에멀션 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위해 크림 제제(예를 들어, 제공된 크림 제제) 및/또는 식염수 용액 내에 하나 이상의 크림 성분과 혼합될 수 있다.

[0189] 본 발명은 에멀션 조성물(예를 들어, 마이크로에멀션 조성물 및 나노에멀션 조성물)이 대상체에 대한 투여를 위해 크림 및/또는 로션 제제로 제제화될 수 있다는 인식을 포함한다. 본 발명은 제공된 크림 및/또는 로션 제제가 대상체에 대한 투여를 위해 에멀션, 예컨대 본 명세서에 기재된 것을 제제화하는 데 특히 유용할 수 있다는 인식을 포함한다. 제한된 것으로 의도되지 않는 예시적인 나노에멀션 제제는 표 3에 제공된다.

표 3

나노에멀션 제제

성분	중량(g)	%(중량 기준)
1349 오일	3.2	3.19
Tween-80	4.8	4.79
메틸파라벤	0.2	0.2
프로필파라벤	0.2	0.2
염화나트륨 (a)	0.63	0.63
제 2 인산나트륨	0.04	0.04
젤라틴	0.02	0.02
큰 물질(예를 들어, 보툴리눔 독소 및/또는 항체)	*	*
광유	0.63	0.63
아이소프로필 미리스테이트	0.62	0.62
백색 바셀린	0.25	0.25
유화제	1.87	1.87
경계수 (c)	87.76	87.57
총합	100.22	100.00

* 당업자는 본 명세서를 고려하여 사용하고자 하는 큰 물질의 용적, 중량 및/또는 용량에 따라 이들 성분 및 다른 성분을 합당하게 조정할 수 있다.

[0190]

[0191] 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 제공된 나노에멀션 조성물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제의 혼합물을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 크림 및/또는 로션 제제는 제공된 나노에멀션 조성물 및/또는 식염수 용액의 혼합물을 포함한다.

[0192] 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 제공된 나노에멀션 조성물을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 크림 및/또는 로션 제제이다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제제는 나노에멀션 조성물을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 제공된 나노에멀션 조성물을 포함하지만, 크림 및/또는 로션 제제가 아니다. 몇몇 실시형태에서, 적합한 조성물은 크림 및/또는 로션으로 제제화되지만, 나노에멀션 조성물을 포함하지 않는다.

[0193] 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 예를 들어 (예를 들어, 로션, 크림, 산제, 연고, 도찰제, 겔, 점액제 등에 의한) 국소 및/또는 경피 투여를 위해 제공된 나노에멀션 조성물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제의 혼합물을 포함한다.

[0194] 몇몇 실시형태에서, 공지된 치료제 및/또는 독립적으로 활성 생물학적 활성제를 포함하는 나노에멀션 조성물에 대해, 이러한 나노에멀션 조성물은 치료제의 양이 병태 또는 장애를 치료하기에 충분한 원하는 표적 부위로(예를 들어, 표피 및/또는 진피 구조에) 전달되도록 MSC와 조합되어 배열되고 구성되고 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 나노에멀션 조성물은 피부에 대한 투여 시 원하는 치료학적 효과를 달성하도록 (예를 들어, 물질의 선택 및/또는 조합, 조성물의 구조 등을 통해) 배열되고 구성된다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 나노에멀션 조성물은 원하는 작용 부위(예를 들어, 피부의 표면, 진피 등) 내에서 및/또는 밖에서 원치않는 임상 효과를 유도하

지 않도록 배열되고 구성된다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 나노에멀션 조성물은 전신 효과를 갖도록 MSC와 조합되어 배열되고 구성되고 투여된다.

[0195] 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 전신 전달이 달성되도록 MSC와 조합되어 제제화되고 전달될 수 있고; 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 전신 전달이 아니라 국소 전달이 달성되도록 제제화되고/되거나 전달될 수 있다.

[0196] 본 개시내용은 구체적으로 MSC와 조합된 제공된 조성물을 사용한 진피로의 치료제(및 특히 큰 생물학적 물질, 예컨대 보툴리눔 독소 또는 항체 제제)의 효과적이고 효율적인 전달을 나타낸다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 임상적으로 유의미한 부작용 없이 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물의 투여를 포함하는 방법을 제공한다. 하나가 아닌 예를 주도록, 국소 전달이 고려될 때, 임상적으로 유의미한 부작용은 원치않는 전신 부작용, 진피 밑에 있는 신경 조직에 대한 손상(예를 들어, 뉴런 마비), 근육에 대한 원치않는 효과(예를 들어, 근육 마비), 및/또는 치료제 등의 바람직하지 않은 혈액 수준을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 제한인 것으로 의도되지 않는 보툴리눔 나노에멀션 프리믹스의 예시적인 제제는 표 4에 제공된다.

표 4

보툴리눔 나노에멀션 레시퍼(프리믹스)

% w/w	400 그램 배치당 양	성분
6.375	25.50	1349 오일
9.562	38.248	폴리소르베이트 80
0.200	0.800 (800mg)	프로필파라벤
63.663	254.652	등장성 염화나트륨 용액
0.20	0.800 (800mg)	메틸파라벤
19.21	76.84	GFB 완충제 용액
0.79	3.16	완충제 용액 중에 희석된 보툴리눔 독소
100	400	총 이론적 중량

* 완충제 용액은 (w/w) 0.199%의 젤라틴, 0.398%의 제2인산나트륨, 99.4%의 정제수를 함유한다(염산에 의해 pH는 6.0±0.2로 조정됨).

[0197]

[0198] 질환, 장애 및 병태

[0199] 본 발명은 임의의 다양한 전신 또는 피부학적 질환, 장애 및/또는 병태를 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 땀 및/또는 피지선의 작용과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 감염과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 염증과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 암과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 전신인 질환, 장애 또는 병태를 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 자가면역인 질환, 장애 또는 병태를 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 피부의 표피 및/또는 진피 수준과 연관된 질환, 장애 또는 병태를 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다.

[0200] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 여드름, 원치않는 발한, 체취, 다한증, 액취증, 색한증, 주사, 탈모, 건선, 광선 각화증, 습진모양 피부염(예를 들어, 아토피성 피부염 등), 과도한 피지 생성 장애(예를 들어, 지루증, 지루성 피부염 등), 화상, 레이노 증후군, 홍반성 낭창, 과색소침착 장애(예를 들어, 기미 등), 저색소침착 장애(예를 들어, 백반증 등), 피부암(예를 들어, 편평 세포 피부암종, 기저 세포 피부암종 등), 진피 감염(예를 들어, 박테리아 감염, 바이러스 감염, 진균 감염 등), 얼굴 주름(예를 들어, 이마, 미간, 추피 및/또는 눈 주변 영역을

포함하는 주름), 두통, 보기 흉한 얼굴 표정(예를 들어, 밑에 있는 얼굴 근육계의 과활성화로 인한), 목선, 과 기능 얼굴선, 과활동 얼굴선, 넓은 목근띠, 신경근 장애 및 근육 경련 및/또는 구축을 수반하는 병태(얼굴 마비, 뇌성마비, 안검 경련, 얼굴 구축의 다양한 형태를 포함), 근긴장이상증, 전립선 비대증, 두통, 사시증, 반얼굴 연축, 진전, 다발성 경화증으로부터 생긴 것과 같은 경직, 안와뒤 근육(retroorbital muscle), 다양한 안과학적 및 비노기학적 병태(예를 들어, 음경 및/또는 방광 장애), 및/또는 이들의 조합 중 하나 이상을 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다.

- [0201] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 류마티스성 관절염을 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 건선성 관절염을 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 골관절염을 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다.
- [0202] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 홍반성 낭창을 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 홍반성 낭창은 전신, 원판형, 약물 유도된 또는 신생아이다.
- [0203] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 크론병을 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 염증성 장 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 궤양성 결장염을 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다.
- [0204] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 폐 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 폐 장애는 천식 또는 만성 폐쇄성 폐 장애일 수 있다.
- [0205] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 아밀로이드증을 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 아밀로이드증은 전신 또는 피부이다.
- [0206] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 암을 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 암은 피부, 혈액, 유방, 결장 또는 폐의 암이다.
- [0207] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 이상지질혈증을 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 이상지질혈증은 고콜레스테롤혈증이다.
- [0208] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 감염을 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 감염은 씨. 디피실 또는 스타필로코커스이거나 이에 의해 생긴다.
- [0209] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 통증을 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 통증은 관절염과 연관된다. 몇몇 실시형태에서, 관절염은 류마티스성 관절염, 건선성 관절염 또는 골관절염이다.
- [0210] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 신경학적 병태를 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 신경학적 병태는 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 뇌졸중이다.
- [0211] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 적어도 약 20%의 관련 피부학적 병태의 정도 및/또는 출현율의 감소를 달성하기에 충분한 투약 레지멘에 따라; 몇몇 실시형태에서 적어도 약 25%의 감소를 달성하기에 충분한 투약 레지멘에 따라; 몇몇 실시형태에서 적어도 약 30%의 감소를 달성하기에 충분한 투약 레지멘에 따라; 몇몇 실시형태에서 적어도 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39%, 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90% 또는 이것 초과를 달성하기에 충분한 투약 레지멘에 따라 MSC와 조합되어 투여되는 적어도 하나의 제공된 조성물의 투여를 수반한다.
- [0212] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 조성물이 투여되는 환자의 집단 기저의 백분율에서 적어도 약 20%의 관련 피부학적 병태의 정도 및/또는 출현율의 감소를 달성하기에 충분한 투약 레지멘에 따라; 몇몇 실시형태에서 조성물이 투여되는 환자의 집단의 기저의 백분율에서 적어도 약 25%의 감소를 달성하기에 충분한 투약 레지멘에 따라; 몇몇 실시형태에서 조성물이 투여되는 환자의 집단의 기저의 백분율에서 적어도 약 30%의 감소를 달성하기에 충분한 투약 레지멘에 따라; 몇몇 실시형태에서 조성물이 투여되는 환자의 집단의 기저의 백분율에서 적어도 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39%, 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약

83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90% 또는 이것 초과와 감소를 달성하기에 충분한 투약 레지멘에 따라 MSC와 조합되어 투여되는 적어도 하나의 제공된 조성물의 투여를 수반한다. 몇몇 실시형태에서, 조성물이 투여되는 환자의 집단의 기재된 백분율은 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%이다. 약간이 아닌 예시적인 예를 주도록, 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 조성물이 투여되는 환자의 집단의 적어도 약 50%에서 적어도 약 20%의 관련 피부학적 병태의 정도 및/또는 출현율의 감소를 달성하기에 충분한 투약 레지멘에 따라 적어도 하나의 제공된 조성물의 투여를 수반한다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 조성물이 투여되는 환자의 집단의 적어도 약 50%에서 적어도 약 30%의 관련 피부학적 병태의 정도 및/또는 출현율의 감소를 달성하기에 충분한 투약 레지멘에 따라 적어도 하나의 제공된 조성물의 투여를 수반한다.

[0213] 본 발명은 피부학적 병태를 겪는, 이에 걸리기 쉬운, 및/또는 이의 증상을 나타내는 대상체에게 MSC와 조합하여 제공된 조성물의 투여를 포함하는 피부학적 병태를 치료 및/또는 예방하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 피부학적 병태의 치료를 위한 제공된 조성물은 본 명세서에 기재된 투여의 임의의 경로에 대해 제제화된다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 국소 투여를 위해 제제화된다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 치료되는 병태에 적절한 바대로 크림, 도찰제, 로션, 겔, 샴푸, 컨디셔너, 선스크린, 데오도란트, 및/또는 제한제(예를 들어, 롤-온(roll-on), 고체 스틱, 겔, 크림, 에어로졸 등으로서) 등으로 제제화된다.

[0214] 몇몇 실시형태에서, 이러한 제공된 조성물은 영향을 받는 부위(예를 들어, 치료되는 특정한 병태에 적절한 바대로 겨드랑이, 손, 발, 두피, 모공, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴, 다리, 사타구니, 가랑이 등)에 MSC와 조합되어 국소로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 국소 투여는 MSC와 조합되어 국소 투여에 의해 달성된다.

[0215] 조성물 및 제제

[0216] 본 명세서에 기재된 바대로, 본 발명은 MSC와 조합하여 투여하기 위한 하나 이상의 큰 물질을 포함하는 조성물을 제공하고/하거나 사용한다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 (예를 들어, 로션, 크림, 도찰제, 연고, 분말, 겔, 점액제 등으로서) 국소 및/또는 경피 전달을 위해 제제화될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 나노에멀션이거나 이를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 마이크로에멀션이거나 이를 포함할 수 있다.

[0217] 제공된 조성물의 제제는 예를 들어 공지되거나 이후 약리학의 분야에서 개발되는 것과 같은 임의의 적절한 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 준비성 방법은 제공된 조성물이 하나 이상의 부형제와 회합되게 하는 단계, 및 이후, 필요한 및/또는 원하는 경우, 예를 들어 단일- 또는 다중-용량 단위에서 또는 이들로서 투여에 적절한 형태로 선적 및/또는 포장하는 단계를 포함한다.

[0218] 몇몇 실시형태에서, 조성물은 단일 단위 용량으로서, 및/또는 복수의 단위 용량으로서 별도로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같은, "단위 용량"은 미리 결정된 양의 제공된 조성물을 포함하는 약제학적 조성물의 별개의 양이다. 제공된 조성물의 양은 일반적으로 대상체에게 투여되는 제공된 조성물의 투약량 및/또는 이러한 투약량의 편리한 분획, 예를 들어 이러한 투약량의 1/2 또는 1/3 등과 같다.

[0219] 몇몇 실시형태에서, 조성물(예를 들어, 약제학적으로 및/또는 미용학적으로 허용 가능한 조성물)에서 사용하기 위한 적절한 부형제는 원하는 특정한 투여형에 맞도록 예를 들어 하나 이상의 부형제, 예컨대 용매, 분산 매질, 과립 매질, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 조제, 표면 활성제 및/또는 유화제, 등장성 물질, 점증 또는 유화 물질, 보존제, 고체 결합제, 활택제, 붕괴 물질, 결합 물질, 보존제, 완충 물질 등을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 부형제, 예컨대 코코아 버터 및/또는 좌제 왁스, 착색제, 코팅 물질, 감미료, 향료, 및/또는 향수 물질을 사용할 수 있다. 문헌[Remington's *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005; 본 명세서에서 참고로 포함됨)]은 약제학적 조성물을 제제화하는 데 사용된 다양한 부형제 및 이의 제조를 위한 공지된 기법을 개시한다.

[0220] 몇몇 실시형태에서, 적절한 부형제(예를 들어, 약제학적으로 및/또는 미용학적으로 허용 가능한 부형제)는 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 순수하다. 몇몇 실시형태에서, 부형제는 미국 식품의약청에 의해 승인된다. 몇몇 실시형태에서, 부형제는 약제학적 등급이다. 몇몇 실시형태에서, 부형제는 미국 약전(USP), 유럽 약전(EP), 영국 약전 및/또는 다른 국제 약전의 기준을 만족시킨다.

[0221] 몇몇 실시형태에서, 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 연고, 오일, 폼, 스트레이, 로션, 액체, 산제, 점증 로션 또는 겔로서 제제화(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 경피 전달을 위해 제제화)된다. 특정한 예시적인

이러한 제제는 예를 들어 미용 제제 제품, 예컨대 피부 연화제, 영양 로션 타입 에멀션, 클렌징 로션, 클렌징 크림, 피부 밀크, 에몰리언트 로션, 마사지 크림, 에몰리언트 크림, 메이크업 베이스, 얼굴 팩 또는 얼굴 겔, 클리너 제제, 예컨대 샴푸, 린스, 바디 클렌저, 헤어 토닉 또는 비누, 또는 피부학적 조성물, 예컨대 로션, 연고, 겔, 크림, 도찰제, 팩치, 데오도란트 또는 스프레이로서 제조될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 국소 투여를 위한 조성물은 점막에 대한 투여를 위해 제제화되지 않는다(예를 들어, 점막에 대한 적용에 부적절하고/하거나, 점막에 대한 또는 점막에 걸친 적절한 양의 큰 물질을 전달하도록 제제화되지 않는다).

[0222] 치료 부위

[0223] 본 발명의 기술은 인간 및 수의 용도 둘 다에 적합하다. 활성제의 국소 도포로부터 이익을 얻을 임의의 장애를 겪는 대상체는 경피 약물 전달에 대한 개시된 기술에 의해 치료될 수 있다.

[0224] MSC에 적합한 임의의 부위는 적합한 투여 부위이다. 몇몇 실시형태에서, 투여 부위는 대상체의 근육 또는 근육 그룹 위에 있는 피부이다. 몇몇 실시형태에서, 부위는 털이 없다. 몇몇 실시형태에서, 부위는 몸통에 있다. 몇몇 실시형태에서, 부위는 등에 있다. 몇몇 실시형태에서, 부위는 가슴에 있다. 몇몇 실시형태에서, 부위는 궁둥이에 있다. 몇몇 실시형태에서, 부위는 사타구니에 있다. 몇몇 실시형태에서, 부위는 사타구니에 있다. 몇몇 실시형태에서, 부위는 머리에 있다. 몇몇 실시형태에서, 부위는 두피에 있다. 몇몇 실시형태에서, 부위는 얼굴에 있다. 몇몇 실시형태에서, 부위는 목에 있다. 몇몇 실시형태에서, 부위는 어깨에 있다. 몇몇 실시형태에서, 부위는 겨드랑이에 있다. 몇몇 실시형태에서, 부위는 양 겨드랑이에 있다. 몇몇 실시형태에서, 부위는 손에 있다. 몇몇 실시형태에서, 부위는 발에 있다. 몇몇 실시형태에서, 부위는 팔에 있다. 몇몇 실시형태에서, 부위는 다리에 있다. 몇몇 실시형태에서, 부위는 점막이 아니다.

[0225] 몇몇 실시형태에서, 부위는 피부학적 병태에 의해 영향을 받는다. 몇몇 실시형태에서, 부위는 신경근 병태에 의해 영향을 받는 근육 또는 근육 그룹 위에 있는 피부이다. 몇몇 실시형태에서, MSC에서 사용되는 미세바늘의 길이는 치료 부위의 피부 두께에 따라 조정된다.

[0226] 몇몇 실시형태에서, MSC는 MN 또는 MN 어레이의 하나의 임프레션(impression)을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, MSC는 MN 또는 MN 어레이의 2개의 임프레션을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, MSC는 MN 또는 MN 어레이의 3개의 임프레션을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, MSC는 MN 또는 MN 어레이의 4개의 임프레션을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, MSC는 MN 또는 MN 어레이의 5개의 임프레션을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, MSC는 MN 또는 MN 어레이의 6개의 임프레션을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, MSC는 MN 또는 MN 어레이의 7개의 임프레션을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, MSC는 MN 또는 MN 어레이의 8개의 임프레션을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, MSC는 MN 또는 MN 어레이의 9개의 임프레션을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, MSC는 MN 또는 MN 어레이의 10개의 임프레션을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, MSC는 MN 또는 MN 어레이의 11개의 임프레션을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, MSC는 MN 또는 MN 어레이의 12개의 임프레션을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, MSC는 MN 또는 MN 어레이의 13개의 임프레션을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, MSC는 MN 또는 MN 어레이의 14개의 임프레션을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, MSC는 MN 또는 MN 어레이의 15개의 임프레션을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, MSC는 MN 또는 MN 어레이의 16개의 임프레션을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, MSC는 MN 또는 MN 어레이의 17개의 임프레션을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, MSC는 MN 또는 MN 어레이의 18개의 임프레션을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, MSC는 MN 또는 MN 어레이의 19개의 임프레션을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, MSC는 MN 또는 MN 어레이의 20개의 임프레션을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, MSC는 1회 이상 피부 위에서 MN 또는 MN 어레이를 롤링하는 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, MN 어레이는 임프레션 사이에 회전한다. 몇몇 실시형태에서, MN 어레이는 임프레션 사이에 회전하지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 임프레션은 동일한 부위에서 이루어진다. 몇몇 실시형태에서, 임프레션은 중첩하는 부위에서 이루어진다. 몇몇 실시형태에서, 임프레션은 상이한 부위에서 이루어진다. 몇몇 실시형태에서, 임프레션은 MN 어레이의 스탬핑에 의해 이루어진다. 몇몇 실시형태에서, 임프레션은 1회 이상 부위 위에서 미세바늘 롤러를 롤링함으로써 이루어진다. 확립된 MN 실행에 따르면, 몇몇 실시형태에서, MN 어레이 피부 임프레션은 1초 미만 지속하거나, 대안적으로, 몇몇 실시형태에서, 이들은 1초 초과 지속하고, 예를 들어 30초 이상, 60초 이상, 2분 이상, 5분 이상, 10분 이상, 30분 이상 등 지속할 수 있다.

[0227] 투여

[0228] 본 발명은 예를 들어 화장품, 뉴트라슈티컬 및 의학 분야를 포함하는 다양한 분야를 위해 에멀션 조성물(예를 들어, 보틀리눔 에멀션 조성물 또는 항체 제제 에멀션 조성물)을 전달하기 위한 기술을 제공한다. 이러한 에멀션 조성물은 하나 이상의 생물학적 활성제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 에멀션 조성물은 보틀리눔 독소를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 에멀션 조성물은 항체 제제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 에멀션 조성물

은 나노에멀션 조성물 및/또는 마이크로에멀션 조성물이다.

- [0229] 본 발명은 MSC와 조합되어 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 제공된 조성물(예를 들어, 제공된 에멀션 조성물; 크림 및/또는 로션 제제; 제공된 에멀션 조성물 및 크림 및/또는 로션 제제의 조합; 등)을 사용하여 병태 또는 장애를 치료하기 위한 기술을 제공한다.
- [0230] 몇몇 실시형태에서, 이러한 방법은 질환, 병태 또는 장애를 겪고/겪거나 이에 걸리기 쉬운 환자에 대한 MSC와 조합된 제공된 조성물의 투여를 수반한다. 몇몇 실시형태에서, 이러한 방법은 진피 피부의 층과 연관된 질환, 병태 또는 장애를 겪고/겪거나 이에 걸리기 쉬운 환자에 대한 MSC와 조합된 제공된 나노에멀션 조성물의 투여를 수반한다. 몇몇 실시형태에서, 이러한 방법은 질환, 병태 또는 장애를 겪고/겪거나 이에 걸리기 쉬운 환자에 대한 적어도 하나의 공지된 치료제 및/또는 독립적으로 활성 생물학적 활성제를 포함하는 MSC와 조합된 에멀션 조성물의 투여를 수반한다. 몇몇 실시형태에서, 이러한 방법은 질환, 병태 또는 장애를 겪고/겪거나 이에 걸리기 쉬운 환자에 대한 MSC와 조합된 제공된 크림 및/또는 로션 제제와 제제화된 에멀션 조성물 및/또는 적어도 하나의 공지된 치료제 및/또는 독립적으로 활성 생물학적 활성제의 투여를 수반한다. 몇몇 실시형태에서, 이러한 방법은 MSC와 조합된 (예를 들어, 로션, 크림, 산제, 연고, 도찰제, 겔, 점액제 등에 의한) 국소 및/또는 경피 투여를 통한 조성물의 투여를 수반한다. 몇몇 실시형태는 침투 증강제의 투여를 추가로 포함한다. 몇몇 실시형태는 비자극성 침투 증강제의 투여를 추가로 포함한다.
- [0231] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 임의의 병태 또는 장애를 치료하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 MSC와 조합된 본 명세서에 기재된 바와 같은 소정의 조성물이 생물학적으로 관련된 표적 부위(예를 들어, 특정한 조직, 피부 내의 위치, 세포 등)에 대한 효율적이고 특이적인 활성제의 제어된 전달을 달성할 수 있다는 것을 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 다른 부위에 전달과 연관된 유의미한 부작용 없이 소정의 생물학적으로 관련된 표적 부위에서 제어된 전달 및/또는 치료학적 효과의 달성을 나타낸다.
- [0232] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 표피 및/또는 진피 구조(예를 들어, 땀샘, 피지선, 모공 등)와 연관된 병태 또는 장애를 치료하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 MSC와 조합된 본 명세서에 기재된 바와 같은 제공된 조성물(예를 들어, 제공된 나노에멀션 조성물; 크림 및/또는 로션 제제; 제공된 나노에멀션 조성물 및 크림 및/또는 로션 제제의 조합; 등)이 활성제를 진피에 효율적으로 및 특이적으로 전달할 수 있고, 본 명세서에 기재된 바와 같은 제공된 조성물이 대상체의 피부에 대한 투여 시 치료학적 효과를 가질 수 있다는 것을 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 다른 부위(예를 들어, 진피하 또는 진피외 구조 및/또는 진피 이외의 조직)에 대한 전달과 연관된 유의미한 부작용 없이 진피 전달 및/또는 치료학적 효과의 달성을 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, MSC와 조합된 본 명세서에 기재된 바와 같은 제공된 조성물(예를 들어, 제공된 에멀션 조성물; 크림 및/또는 로션 제제; 제공된 에멀션 조성물 및 크림 및/또는 로션 제제의 조합; 등)이 활성제, 예컨대 치료제(예를 들어, 보툴리눔 독소, 항체 제제 등)를 경피로 전달할 수 있다.
- [0233] 본 발명은 MSC와 조합된 본 명세서에 기재된 바와 같은 제공된 조성물(예를 들어, 제공된 에멀션 조성물; 크림 및/또는 로션 제제; 제공된 에멀션 조성물 및 크림 및/또는 로션 제제의 조합; 등)을 환자에게 투여함으로써 병태 또는 장애를 치료하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 바와 같은 MSC와 조합된 제공된 에멀션 조성물을 함유하는 조성물을 환자에게 국소로 투여함으로써 병태 또는 장애를 치료하기 위한 기술을 제공한다.
- [0234] 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 6분, 7분, 8분, 9분 또는 10분 내에 피부를 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 5분 내지 약 60분 내에 피부를 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 5분 내지 약 12분 내에 피부를 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 5분 내지 약 15분 내에 피부를 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 15분 내지 약 30분 내에 피부를 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 1시간 내에 피부를 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 2시간 내에 피부를 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 3시간 내에 피부를 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 4시간 내에 피부를 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 5시간 내에 피부를 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 6시간 내에 피부를 침투한다.
- [0235] 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 6분, 7분, 8분, 9분 또는 10분 내에 피부의 층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 5분 내지 약 60분 내에 피부의 층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 5분 내지 약 12분 내에 피부의 층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 5분 내지 약 15분 내에 피부의 층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 15분 내지 약 30분 내에 피부의 층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 1시간 내에 피부의 층을 침투

한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 2시간 내에 피부의 층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 3시간 내에 피부의 층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 4시간 내에 피부의 층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 5시간 내에 피부의 층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 6시간 내에 피부의 층을 침투한다.

[0236] 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 6분, 7분, 8분, 9분 또는 10분 내에 피부의 상층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 5분 내지 약 60분 내에 피부의 상층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 5분 내지 약 12분 내에 피부의 상층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 5분 내지 약 15분 내에 피부의 상층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 15분 내지 약 30분 내에 피부의 상층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 1시간 내에 피부의 상층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 2시간 내에 피부의 상층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 3시간 내에 피부의 상층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 4시간 내에 피부의 상층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 5시간 내에 피부의 상층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 6시간 내에 피부의 상층을 침투한다.

[0237] 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 6분, 7분, 8분, 9분 또는 10분 내에 각질층, 진피 기공, 및/또는 진피선을 포함하는 피부의 상층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 5분 내지 약 60분 내에 각질층, 진피 기공, 및/또는 진피선을 포함하는 피부의 상층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 5분 내지 약 12분 내에 각질층, 진피 기공, 및/또는 진피선을 포함하는 피부의 상층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 5분 내지 약 15분 내에 각질층, 진피 기공, 및/또는 진피선을 포함하는 피부의 상층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 15분 내지 약 30분 내에 각질층, 진피 기공, 및/또는 진피선을 포함하는 피부의 상층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 1시간 내에 각질층, 진피 기공, 및/또는 진피선을 포함하는 피부의 상층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 2시간 내에 각질층, 진피 기공, 및/또는 진피선을 포함하는 피부의 상층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 3시간 내에 각질층, 진피 기공, 및/또는 진피선을 포함하는 피부의 상층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 4시간 내에 각질층, 진피 기공, 및/또는 진피선을 포함하는 피부의 상층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 5시간 내에 각질층, 진피 기공, 및/또는 진피선을 포함하는 피부의 상층을 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 투여의 약 6시간 내에 각질층, 진피 기공, 및/또는 진피선을 포함하는 피부의 상층을 침투한다.

[0238] 키트

[0239] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 하나 이상의 에멀션 조성물 및 하나 이상의 미세바늘 디바이스를 포함하는 약제학적 팩 또는 키트를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 팩 또는 키트는 선택적으로 약제학적 조성물의 하나 이상의 추가적인 성분에 의해 충전된 하나 이상의 컨테이너 내에 제공된 조성물을 함유하는 제제 또는 약제학적 조성물을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 팩 또는 키트는 병용 치료에서 사용하기 위한 추가적인 허가된 치료제(예를 들어, 여드름의 치료를 위한 벤조일 퍼옥사이드; 다한증의 치료를 위한 알루미늄 화합물; 등)를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 생성물의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관이 기재한 형태의 통지는 이러한 컨테이너(들)과 선택적으로 연관될 수 있고, 이 통지는 인간 투여에 대한 제조, 사용 또는 판매의 기간에 의한 허가를 반영한다.

[0240] 몇몇 실시형태에서, 치료학적 시약을 포함하는 키트가 제공된다. 하나가 아닌 비제한적인 예로서, 제공된 조성물은 국소 제제로서 제공되고, 미세침치료 디바이스의 사용과 조합되어 치료로서 투여될 수 있다. 약제학적 용량 또는 이에 대한 자가투여의 설명서는 병태 또는 장애, 예를 들어 피부의 진피 수준과 연관된 것을 겪거나 이의 위험에 있는 개체에 대한 투여를 위해 키트에서 제공될 수 있다.

[0241] 몇몇 실시형태에서, 키트는 (i) 제공된 조성물; 및 (ii) 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 부형제; 및 (iii) 피부를 미세침치료하기 위한 적어도 하나의 디바이스; 및 (iv) 사용 설명서를 포함할 수 있다.

[0242] 본 발명은, 무엇보다도, 하나 이상의 큰 물질을 하나 이상의 에멀션 조성물로 도입함으로써(이후, MSC와 조합되어 투여됨), 경피로 큰 물질, 예를 들어 보툴리눔 독소 또는 항체 제제를 투여하기 위한 기술을 제공한다. 본 발명자들은 경피 투여 및 나노에멀션 조성물로 도입된 보툴리눔 독소 또는 항체 제제의 생체이용률이 MSC와 조합되어 사용될 때 극적으로 개선된다는 것을 놀랍게도 발견하였다. 본 발명의 이익은 피부에 대한 자극 또는 손상을 최소화하면서 피내로 이러한 큰 물질을 투여하는 능력이다. 에멀션 조성물 및 MSC에 의한 다른 물질 또는 단계의 사용은 본 발명의 모든 실시형태에서 반드시 불가능하지 않고, 또한 필요하지 않다.

- [0243] 본 발명은 따라서 MSC와 조합된 탁월한 에멀션 조성물(예를 들어, 마이크로에멀션 조성물 및/또는 나노에멀션 조성물)의 국소 적용을 통해 큰 물질을 투여하기 위한 기술을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 보툴리눔 독소이다. 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 에멀션 조성물은 MSC 전에 표피 층을 통한 흡수를 위해 피부에 직접적으로 적용된다. 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 에멀션 조성물은 MSC 후에 표피 층을 통한 흡수를 위해 피부에 직접적으로 적용된다. 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 에멀션 조성물은 MSC와 실질적으로 동시에 표피 층을 통한 흡수를 위해 피부에 직접적으로 적용된다.
- [0244] 몇몇 실시형태에서, MSC와 조합된 보툴리눔 에멀션 조성물은 침투 증강제의 사용 없이 각질층, 진피 기공, 및/또는 진피선을 포함하는 피부의 상층을 침투할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, MSC와 조합된 보툴리눔 에멀션 조성물은 저하제, 자극제 및/또는 마모성 물질의 사용 없이 각질층, 진피 기공, 및/또는 진피선을 포함하는 피부의 상층을 침투할 수 있다.
- [0245] 몇몇 실시형태에서, MSC와 조합된 항체 제제 에멀션 조성물은 침투 증강제의 사용 없이 각질층, 진피 기공, 및/또는 진피선을 포함하는 피부의 상층을 침투할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 큰 물질은 항체 제제이다. 몇몇 실시형태에서, 항체 제제 에멀션 조성물은 MSC 전에 표피 층을 통한 흡수를 위해 피부에 직접적으로 적용된다. 몇몇 실시형태에서, 항체 제제 에멀션 조성물은 MSC 후에 표피 층을 통한 흡수를 위해 피부에 직접적으로 적용된다. 몇몇 실시형태에서, 항체 제제 에멀션 조성물은 MSC와 실질적으로 동시에 표피 층을 통한 흡수를 위해 피부에 직접적으로 적용된다. 몇몇 실시형태에서, 항체 제제 에멀션 조성물은 전신으로 흡수에 대해 피부에 직접적으로 적용된다.
- [0246] 몇몇 실시형태에서, MSC와 조합된 항체 제제 에멀션 조성물은 저하제, 자극제 및/또는 마모성 물질의 사용 없이 각질층, 진피 기공, 및/또는 진피선을 포함하는 피부의 상층을 침투할 수 있다.
- [0247] 국소 투여를 위한 본 발명의 조성물이 미용 제제, 예컨대 피부 연화제, 영양 로션 타입 에멀션, 클렌징 로션, 클렌징 크림, 피부 밀크, 에몰리언트 로션, 마사지 크림, 에몰리언트 크림, 메이크업 베이스, 얼굴 팩 또는 얼굴 겔, 클리너 제제, 예컨대 샴푸, 린스, 바디 클렌저, 헤어 토닉 또는 비누, 또는 피부학적 조성물, 예컨대 로션, 연고, 겔, 크림, 패치 또는 스프레이를 가질 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 몇몇 실시형태에서, 국소 투여를 위한 조성물은 점막에 대한 투여를 위해 제제화되지 않는다(예를 들어, 점막에 대한 적용에 부적절하고/하거나, 점막에 대한 또는 점막에 걸친 적절한 양의 큰 물질을 전달하도록 제제화되지 않음).
- [0248] 당업자는 본 명세서에서 단위가 보툴리눔 독소의 상업적 제조사가 정의한 단위에 생물학적으로 동등하거나 생리활성으로 동등한 단위를 의미한다는 것을 이해할 것이다.
- [0249] 몇몇 실시형태에서, 본 발명에 따라 투여되는 보툴리눔 독소의 치료학적 효과는 주사된 용액의 효과가 있는 한 지속할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 이러한 주사된 용액의 효과는 약 6개월 내지 7개월까지 지속할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명에 따라 투여되는 보툴리눔 독소의 치료학적 효과는 약 6개월 내지 7개월까지 지속할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 천천히 방출되도록 보툴리눔 독소를 보유할 수 있는 합성 중합체 담체의 사용은 약 5년까지 효과가 지속할 수 있다(US 특허 제6,312,708호).
- [0250] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 전신 독성 또는 보툴리눔 독소증 중독(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 잠재적인 합병증을 피하는 보툴리눔 독소의 국소 제제를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 보툴리눔 독소(타입 A, B, C, D, E, F, 또는 G 또는 보툴리눔 독소 혈청형 A보다 기간이 더 길게 또는 짧게 작용하도록 유전자 조작되거나 화학적으로 변형된 보툴리눔 포함)의 투약량은 부작용의 최소 위험으로 약 1 단위만큼 낮은 것에서 약 20,000 단위만큼 높은 것의 범위일 수 있다. 특정한 투약량은 치료되는 병태 및 사용되는 치료학적 레지멘에 따라 변할 수 있다. 예를 들어, 피하 과활동 근육의 치료는 보툴리눔 독소의 높은 경피 투약량(예를 들어, 1000 단위 내지 20,000 단위)을 요할 수 있다. 비교하면, 신경성 염증 또는 과활동 땀샘의 치료는 보툴리눔 독소의 비교적 작은 경피 투약량(예를 들어, 약 1 단위 내지 약 1,000 단위)을 요할 수 있다.
- [0251] 본 발명의 몇몇 실시형태는 인간 환자로의 경피 전달을 위한 안정화된 보툴리눔 독소를 포함하는 약제학적 조성물을 고려한다. 보툴리눔 독소는 보툴리눔 독소 타입 A, B, C₁, D, E, F 및 G, 단리된 및/또는 정제된(즉, 약 150KDa) 보툴리눔 독소, 및 네이티브 또는 재조합으로 제조된 보툴리눔 독소로 이루어진 균으로부터 선택될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 보툴리눔 독소의 약 1 단위 내지 약 20,000 단위를 포함할 수 있고, 조성물은 1개월 내지 5년 동안 지속하는 치료학적 효과를 달성하기에 충분한 보툴리눔 독소의 양을 포함할 수 있다.
- [0252] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 보툴리눔 독소가 혈관을 통한 유의미한 양의 침투 없이 대상체의 피부를 통해 침투하게 하는 보툴리눔 독소(예를 들어, 보툴리눔 에멀션 조성물)의 국소 제제를 제공한다. 예를 들어, 본 발명

의 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물에 존재하는 보틀리눔 독소의 약 25% 미만, 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만 또는 약 1% 미만은 본 발명의 국소 및/또는 경피 제제의 적용 시 혈관으로 침투한다.

[0253] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 항체 제제가 혈관을 통한 유의미한 양의 침투 없이 대상체의 피부를 통해 침투하게 하는 항체 제제(예를 들어, 항체 제제 에멀션 조성물)의 국소 제제를 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물에 존재하는 항체 제제의 약 25% 미만 또는 심지어 약 5% 미만은 본 발명의 국소 및/또는 경피 제제의 도포 시 혈관으로 침투한다.

[0254] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 항체 제제가 대상체의 피부를 통해 침투하고 혈관을 통해 유의미한 양으로 통과하게 하는 항체 제제(예를 들어, 항체 제제 에멀션 조성물)의 국소 제제를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 항체 제제가 대상체의 피부를 통해 침투하고 혈관을 통해 치료학적 유효량으로 통과하게 하는 항체 제제(예를 들어, 항체 제제 에멀션 조성물)의 국소 제제를 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물에 존재하는 항체 제제의 약 25% 초과, 50%, 75%, 90% 또는 95%는 본 발명의 국소 및/또는 경피 제제의 적용 시 혈관으로 침투한다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 항체 제제가 대상체에 대한 전신 효과를 갖게 하는 항체 제제(예를 들어, 항체 제제 에멀션 조성물)의 국소 제제를 제공한다.

[0255] 당업자는 보틀리눔 독소 또는 항체 제제의 경피 투여를 달성하는 본 발명의 조성물이 예를 들어 패치와 같은 디바이스로 도입될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0256] 예시화

[0257] 실시예 1: 보틀리눔 독소의 생체이용률에 대한 미세바늘 피부 예비 컨디셔닝(MSC) 예비 치료의 효과

[0258] 보틀리눔 나노에멀션의 국소 투여 후 보틀리눔 독소의 생체이용률의 단일 용량 국소 연구를 수행하였다. 연구는 미세바늘 피부 컨디셔닝 예비 치료(즉, 본 명세서에 기재된 바대로, 보틀리눔 치료의 임의의 투여 전에 수행된 MSC)가 보틀리눔 생체이용률을 유의미하게 증대시키는지 시험하도록 설계되었다.

[0259] 연구는 각각 8마리의 래트의 2개의 시험 그룹을 포함하였다. 각각의 그룹은 오른쪽 뒤쪽 사지의 대퇴이두근, 비복근 및 전경골근 위에 있는 피부에 보틀리눔의 고정된 농도로 보틀리눔 나노에멀션의 고정된 용적에 의해 국소로 1회 치료되었다. 피부로의 국소 침투의 투여는 약 10분이 걸렸고, 이 시간에 국소 제제는 피부로 완전히 흡수되었다. 이러한 치료의 효과는 사지에 대한 보틀리눔의 투여의 공지된 효과인 사지 마비를 측정하는 척도를 이용하여 측정되었다. 척도는 Aoki가 개발된 4점 척도인 디지털 귀추 스코어(digital abduction score: DAS 스코어)에 기초하고(2001, *Toxicon*, 39:1815; 및 2002, *Toxicon*, 40:923), 치료된 래트에서 용이하게 평가될 수 있다. 0의 점수는 마비 무이고, 4의 점수는 완전 마비이다. 마비를 유도하기 위해 충분한 농도로 투여되는 보틀리눔의 용량이 동물에서 사망을 유도하도록 또한 진행할 수 있다는 것이 또한 공지되어 있다. 따라서, 사망률은 또한 2개의 치료 그룹에서 비교되었다.

[0260] 표 5에 기재된 바대로, 그룹 1은 MN에 의한 피부 예비 컨디셔닝을 갖지 않았다. 그룹 2는 오른쪽 뒤쪽 사지의 대퇴이두근, 비복근 및 전경골근의 각각을 덮는 각각의 부위의 1400mm 바늘에 의한 미세바늘 어레이의 5개의 피부 임프레션에 의해 치료되었다(즉, 피부 예비 컨디셔닝을 가짐). 피부에서 치료가 관찰되거나 느껴지지 않을 때까지 장갑 낀 손가락에 의해 보틀리눔 나노에멀션 국소 치료를 피부로 완전히 문질렀다.

표 5

래트 연구 그룹의 요약

그룹	피부 준비	미세바늘 압인의 수	용량 용적 (μl /래트)	동물의 수
				암컷
1	무	0	400	8
2	1400mm 어레이	5	400	8

[0261]

[0262] 도 1에 도시된 바대로, 치료 후 1일에, MSC로 처리된 동물은 이러한 예비 컨디셔닝을 갖지 않는 대조군의 DAS

점수의 대략 2배여서, MSC가 예상치 못하게 보툴리눔 독소를 포함하는 국소의 큰 물질 나노에멀션의 생체이용률을 증가시킨다는 것을 확립한다. 유사하게, 도 2에 도시된 바대로, MSC로 처리된 동물(100%)에서의 사망률이 이러한 예비 컨디셔닝을 갖지 않는 대조군(50%)에서의 사망률과 비교하여 치료 후 40시간의 사망률의 대략 2배여서, 다시 한번 MSC가 예상치 못하게 보툴리눔 독소를 포함하는 국소의 큰 물질 나노에멀션의 생체이용률을 증가시킨다는 것을 확립한다.

[0263] 요약하면, 연구의 결과는 MSC가 보툴리눔 생체이용률을 유의미하게 증대시킨다는 것을 확인시켜주었다.

[0264] **실시예 2: 사람에서 보툴리눔 독소의 생체이용률에 대한 MSC 예비 컨디셔닝의 효과: 땀 감소에 대한 효과**

[0265] 사람에서의 국소 보툴리눔 나노에멀션 제제의 국소 투여 후 보툴리눔 독소의 생체이용률의 단일 용량 국소 연구를 수행하였다. 연구는 미세바늘 피부 예비 컨디셔닝이 보툴리눔 나노에멀션 제제에 의한 국소 치료 이후에 피부에서의 땀 감소를 측정함으로써 사람에서 보툴리눔 생체이용률을 유의미하게 증대시키는지를 시험하도록 설계되었다.

[0266] 연구는 1명의 대상체를 포함한다. 면적이 각각 대략 2cm 평방이고 서로 각각 5cm 떨어진 각각 복부에서의 2개의 스팟이 선택되고 마커로 표시되었다. 각각의 스팟은 보툴리눔의 고정된 농도로 있는 보툴리눔 나노에멀션 제제의 고정된 용적에 의해 국소로 1회 치료되었다. 피부에 대한 국소 제제의 투여는 약 5분이 걸리고, 이 시간에 국소 제제는 피부로 완전히 흡수되었다. 제1 스팟은 미세바늘 어레이에 의한 예비 컨디셔닝을 갖지 않고, 대조군 부위이다. 제2 스팟은 보툴리눔 제제의 적용 전에 1400마이크로미터 길이의 미세바늘 어레이의 3개의 임프레션에 의해 예비 컨디셔닝되고, 중재 부위이다.

[0267] 이러한 치료의 예상된 효과는 보툴리눔 나노에멀션 치료의 부위에서 발汗을 감소시킨다. 치료 부위에서의 발汗의 양은 2개의 방법에 의해 측정되었다: 1) 증발계 시험(이로써, 피부로부터의 물 증발의 속도를 측정하기 위해 사용된 장치는 발汗의 속도를 검출하도록 사용됨(이에 의해 더 큰 증발은 발汗의 증가에 의해 검출됨)); 또는 2) 전분-요오드 시험(이로써, 대상체는 치료 부위에 포비돈이 적용됨; 이것은 건조가 허용됨; 옥수수 전분은 치료 부위에 걸쳐 뿌려짐; 대상체가 흰색 옥수수 전분으로 땀을 흘릴 때, 이것은 자주색으로 변함; 대상체가 땀을 흘리지 않을 때, 이것은 흰색으로 남아 있음; 이것은 전분-요오드 시험이라 불림). 땀 검출의 어느 한 방법에 대해, 발汗을 유도하기 위해, 대상체는 열 램프 아래에 있고, 이후 땀 검출 방법이 이용되었다.

[0268] 땀 검출 방법은 보툴리눔 나노에멀션 치료 전에 기준치에서 이용되었다; 치료 후 2주에 및 치료 후 4주에. 연구는 기준치에서 증발계 시험 또는 전분-요오드 시험에 의해 검출된 땀의 평균 양이 대조군 및 중재 부위에 걸쳐 대략 동일하다는 것을 발견한다. 치료 후 2주 및 4주에, 대조군 부위에서 증발계 시험 또는 전분-요오드 시험에 의해 검출된 땀의 평균 양은 이 치료 후의 주에 중재 부위에서 검출되는 것보다 많았다.

[0269] 이 연구는 미세바늘 예비 컨디셔닝이 보툴리눔 독소를 포함하는 국소의 큰 물질 나노에멀션의 생체이용률을 예상치 못하게 증가시킨다는 것을 확립한다.

[0270] **실시예 3: 사람에서 보툴리눔 독소의 생체이용률에 대한 MSC 예비 컨디셔닝의 효과: 땀 감소에 대한 효과**

[0271] 사람에서의 국소 보툴리눔 나노에멀션 제제의 국소 투여 후 보툴리눔 독소의 생체이용률의 단일 용량 국소 연구를 수행하였다. 연구는 미세바늘 피부 예비 컨디셔닝이 보툴리눔 나노에멀션 제제에 의한 국소 치료 이후에 피부에서의 땀 감소를 측정함으로써 사람에서 보툴리눔 생체이용률을 유의미하게 증대시키는지를 시험하도록 설계되었다.

[0272] 연구는 12명의 대상체를 포함한다. 면적이 각각 대략 2cm 평방이고 서로 각각 5cm 떨어진 각각 등에서의 2개의 스팟이 선택되고 마커로 표시되었다. 각각의 스팟은 보툴리눔의 고정된 농도로 있는 보툴리눔 나노에멀션 제제의 고정된 용적에 의해 국소로 1회 치료되었다. 피부에 대한 국소 제제의 투여는 약 5분이 걸리고, 이 시간에 국소 제제는 피부로 완전히 흡수되었다. 제1 스팟은 미세바늘 어레이에 의한 예비 컨디셔닝을 갖지 않고, 대조군 부위이다. 제2 스팟은 보툴리눔 제제의 적용 전에 1400마이크로미터 길이의 미세바늘 어레이의 3개의 임프레션에 의해 예비 컨디셔닝되고, 중재 부위이다.

[0273] 이러한 치료의 예상된 효과는 보툴리눔 나노에멀션 치료의 부위에서 발汗을 감소시킨다. 치료 부위에서의 발汗의 양은 2개의 방법에 의해 측정되었다: 1) 증발계 시험(이로써, 피부로부터의 물 증발의 속도를 측정하기 위해 사용된 장치는 발汗의 속도를 검출하도록 사용됨(이에 의해 더 큰 증발은 발汗의 증가에 의해 검출됨)); 또는 2) 전분-요오드 시험(이로써, 대상체는 치료 부위에 포비돈이 적용됨; 이것은 건조가 허용됨; 옥수수 전분은 치료 부위에 걸쳐 뿌려짐; 대상체가 흰색 옥수수 전분으로 땀을 흘릴 때, 이것은 자주색으로 변함; 대상체가 땀을

흘리지 않을 때, 이것은 흰색으로 남아 있음; 이것은 전분-요오드 시험이라 불림). 땀 검출의 어느 한 방법에 대해, 발汗을 유도하기 위해, 대상체는 사우나에 있고, 이후 땀 검출 방법이 이용되었다.

[0274] 땀 검출 방법은 보틀리늄 나노에멀션 치료 전에 기준치에서 이용되었다; 치료 후 2주에 및 치료 후 4주에. 연구는 기준치에서 증발계 시험 또는 전분-요오드 시험에 의해 검출된 땀의 평균 양이 대조군 및 중재 부위에 걸쳐 대략 동일하다는 것을 발견한다. 치료 후 2주 및 4주에, 대조군 부위에서 증발계 시험 또는 전분-요오드 시험에 의해 검출된 땀의 평균 양은 이 치료 후의 주에 중재 부위에서 검출되는 것보다 많았다.

[0275] 이 연구는 미세바늘 예비 컨디셔닝이 보틀리늄 독소를 포함하는 국소의 큰 물질 나노에멀션의 생체이용률을 예상치 못하게 증가시킨다는 것을 확립한다.

[0276] **실시예 4: 사람에서 보틀리늄 독소의 생체이용률에 대한 MSC 예비 컨디셔닝의 효과: 땀 감소에 대한 효과**

[0277] 사람에서의 국소 보틀리늄 나노에멀션 제제의 국소 투여 후 보틀리늄 독소의 생체이용률의 단일 용량 국소 연구를 수행하였다. 연구는 미세바늘 피부 컨디셔닝이 보틀리늄 나노에멀션 제제에 의한 국소 치료 이후에 피부에서의 땀 감소를 측정함으로써 사람에서 보틀리늄 생체이용률을 유의미하게 증대시키는지를 시험하도록 설계되었다.

[0278] 연구는 1명의 대상체를 포함한다. 면적이 각각 대략 3cm 평방이고 서로 각각 5cm 떨어진 각각 복부에서의 2개의 스팟이 선택되고 마커로 표시되었다. 각각의 스팟은 보틀리늄 나노에멀션 제제의 고정된 용적에 의해 국소로 1회 치료되었다. 피부에 대한 국소 제제의 투여는 약 5분이 걸리고, 이 시간에 국소 제제는 피부로 완전히 흡수되었다. 제1 스팟은 보틀리늄 제제의 적용 전에 미세바늘 어레이에 의한 예비 컨디셔닝을 갖지 않고, 대조군 부위이다. 제2 스팟은 보틀리늄 제제의 적용 전에 1400마이크로미터 길이의 미세바늘 어레이의 3개의 임프레션에 의해 예비 컨디셔닝되고, 중재 부위이고, 중재 부위에 투여되는 보틀리늄 제제의 농도는 대조군 부위의 반이다.

[0279] 이러한 치료의 예상된 효과는 보틀리늄 나노에멀션 치료의 부위에서 발汗을 감소시킨다. 치료 부위에서의 발汗의 양은 2개의 방법에 의해 측정되었다: 1) 증발계 시험(이로써, 피부로부터의 물 증발의 속도를 측정하기 위해 사용된 장치는 발汗의 속도를 검출하도록 사용됨(이에 의해 더 큰 증발은 발汗의 증가에 의해 검출됨)); 또는 2) 전분-요오드 시험(이로써, 대상체는 치료 부위에 포비돈이 적용됨; 이것은 건조가 허용됨; 옥수수 전분은 치료 부위에 걸쳐 뿌려짐; 대상체가 흰색 옥수수 전분으로 땀을 흘릴 때, 이것은 자주색으로 변함; 대상체가 땀을 흘리지 않을 때, 이것은 흰색으로 남아 있음; 이것은 전분-요오드 시험이라 불림). 땀 검출의 어느 한 방법에 대해, 발汗을 유도하기 위해, 대상체는 열 램프 아래에 있고, 이후 땀 검출 방법이 이용되었다.

[0280] 땀 검출 방법은 보틀리늄 나노에멀션 치료 전에 기준치에서 이용되었다; 치료 후 2주에 및 치료 후 4주에. 연구는 기준치에서 증발계 땀 시험 또는 전분-요오드 시험에 의해 검출된 땀의 평균 양이 대조군 및 중재 부위에 걸쳐 대략 동일하다는 것을 발견한다. 치료 후 2주 및 4주에, 대조군 부위에서 증발계 시험 또는 전분-요오드 시험에 의해 검출된 땀의 평균 양은, 중재 부위에 투여되는 보틀리늄 제제의 농도가 대조군 부위의 것의 반이라는 사실에도 불구하고, 서로에 필적하였다. 이 연구는 미세바늘 예비 컨디셔닝이 보틀리늄 독소를 포함하는 국소의 큰 물질 나노에멀션의 생체이용률을 예상치 못하게 증가시킨다는 것을 확립한다.

[0281] **실시예 5: 사람에서 보틀리늄 독소의 생체이용률에 대한 미세침치료(MN) 피부 예비 컨디셔닝의 효과: 땀 및 주름 감소에 대한 효과**

[0282] 사람에서의 국소 보틀리늄 나노에멀션 제제의 국소 투여 후 보틀리늄 독소의 생체이용률의 단일 용량 국소 연구를 수행하였다. 연구는 미세바늘 피부 예비 컨디셔닝이 보틀리늄 나노에멀션 제제에 의한 국소 치료 이후에 피부에서의 땀 감소 및 주름 감소를 측정함으로써 사람에서 보틀리늄 생체이용률을 유의미하게 증대시키는지를 시험하도록 설계되었다.

[0283] 연구는 이마에 심한 전두근(또는 수평) 주름을 갖는 1명의 대상체를 포함한다. 면적이 각각 대략 2cm 평방이고 서로 각각 5cm 떨어진 각각 대상체의 이마에서의 2개의 스팟이 선택되고 마커로 표시되었다. 각각의 스팟은 보틀리늄의 고정된 농도로 있는 보틀리늄 나노에멀션 제제의 고정된 용적에 의해 국소로 1회 치료되었다. 피부에 대한 국소 제제의 투여는 약 5분이 걸리고, 이 시간에 국소 제제는 피부로 완전히 흡수되었다. 제1 스팟은 미세바늘 어레이에 의한 예비 컨디셔닝을 갖지 않고, 대조군 부위이다. 제2 스팟은 보틀리늄 제제의 적용 전에 1400마이크로미터 길이의 미세바늘 어레이의 3개의 임프레션에 의해 예비 컨디셔닝되고, 중재 부위이다.

[0284] 이러한 치료의 예상된 효과는 보틀리늄 나노에멀션 치료의 부위에서 발汗을 감소시킨다. 치료 부위에서의 발汗의 양은 2개의 방법에 의해 측정되었다: 1) 증발계 시험(이로써, 피부로부터의 물 증발의 속도를 측정하기 위해

사용된 장치는 발한의 속도를 검출하도록 사용됨(이에 의해 더 큰 증발은 발한의 증가에 의해 검출됨)); 또는 2) 전분-요오드 시험(이로써, 대상체는 치료 부위에 포비돈이 적용됨; 이것은 건조가 허용됨; 옥수수 전분은 치료 부위에 걸쳐 뿌려짐; 대상체가 흰색 옥수수 전분으로 땀을 흘릴 때, 이것은 자주색으로 변함; 대상체가 땀을 흘리지 않을 때, 이것은 흰색으로 남아 있음; 이것은 전분-요오드 시험이라 불림). 땀 검출의 어느 한 방법에 대해, 발汗을 유도하기 위해, 대상체는 사우나에 있고, 이후 상기 방법이 이용되었다.

[0285] 보틀리눔 나노에멀션 치료의 예상된 효과는 보틀리눔 나노에멀션 치료의 부위에서의 전두근 주름을 감소시킨다. 주름의 중증도는 4점 주름 척도(Wrinkle Scale)를 이용하여 측정되었다: 0 = 무, 1 = 경증, 2 = 중등도, 3 = 경증.

[0286] 땀 검출 방법은 보틀리눔 나노에멀션 치료 전에 기준치에서 이용되었다; 치료 후 2주에 및 치료 후 4주에. 연구는 기준치에서 증발계 시험 또는 전분-요오드 시험에 의해 검출된 땀의 평균 양이 대조군 및 증재 부위에 걸쳐 대략 동일하다는 것을 발견한다. 치료 후 2주 및 4주에, 대조군 부위에서 증발계 시험 또는 전분-요오드 시험에 의해 검출된 땀의 평균 양은 이 치료 후의 주에 증재 부위에서 검출되는 것보다 많았다. 연구는 기준치에서 주름 척도에 의해 측정된 바와 같은 전두근 주름의 평균 중증도가 대조군 및 증재 부위에 걸쳐 대략 동일하다는 것을 발견한다. 치료 후 2주 및 4주에, 대조군 부위에서의 주름 척도에 의해 측정된 바와 같은 전두근 주름의 평균 중증도가 이 치료 후의 주에 증재 부위에서 검출되는 것보다 많았다.

[0287] 이 연구는 미세바늘 예비 컨디셔닝이 보틀리눔 독소를 포함하는 국소의 큰 물질 나노에멀션의 생체이용률을 예상치 못하게 증가시킨다는 것을 확립한다.

[0288] **실시예 6: 사람에서 보틀리눔 독소의 생체이용률에 대한 미세침치료(MN) 피부 예비 컨디셔닝의 효과: 다한증 대상체에서의 땀 감소에 대한 효과**

[0289] 사람에서의 국소 보틀리눔 나노에멀션 제제의 국소 투여 후 보틀리눔 독소의 생체이용률의 단일 용량 국소 연구를 수행하였다. 연구는 미세바늘 피부 예비 컨디셔닝이 보틀리눔 나노에멀션 제제에 의한 국소 치료 이후에 피부에서의 땀 감소를 측정함으로써 사람에서 보틀리눔 생체이용률을 유의미하게 증대시키는지 시험하도록 설계되었다.

[0290] 연구는 각각 겨드랑이에서의 과도한 발汗을 특징으로 하는 액와부 다한증의 병태를 갖는 20명의 대상체의 2개의 치료 그룹을 포함한다: 그룹 1은 대조군이고, 보틀리눔 나노에멀션이 각각의 대상체의 겨드랑이에 적용되고; 그룹 2는 증재 그룹이고, 보틀리눔 나노에멀션 제제의 적용 전에 겨드랑이의 피부의 각각의 부분에 1400마이크로미터 길이의 미세바늘 어레이의 3개의 임프레이션에 의해 예비 컨디셔닝되었다. 그룹 1 및 그룹 2에서의 각각의 대상체는 보틀리눔의 고정된 농도로 있는 보틀리눔 나노에멀션 제제의 고정된 용적에 의해 국소로 1회 치료되었다. 피부에 대한 국소 제제의 투여는 약 5분이 걸리고, 이 시간에 국소 제제는 피부로 완전히 흡수되었다.

[0291] 이러한 치료의 예상된 효과는 겨드랑이인 보틀리눔 나노에멀션 치료의 부위에서 발汗을 감소시킨다. 치료 부위에서의 발汗의 양은 증량측정 땀 측정(GS 시험)에 의해 측정되었다: 대상체의 겨드랑이를 페이퍼 타월에 의해 건조하고; 필터 종이를 칭량하고; 필터 종이를 5분 동안 겨드랑이에 적용하고, 이후 재칭량하고; 종이를 재칭량한 후 초과된 증량은 대상체가 5분에 생성한 땀의 증량이다. 대상체의 다한증 병태의 중증도는 다한증 땀 중증도 척도(Hyperhidrosis Sweat Severity Scale: HDSS)를 이용하여 대상체에 의해 측정되고, 4점 척도는 대상체가 순위를 매겼다: 0 = 무, 1 = 경증, 2 = 중등도, 3 = 경증.

[0292] GS 시험 및 HDSS는 보틀리눔 나노에멀션 치료 전에 기준치에서 이용되었다; 치료 후 2주에 및 치료 후 4주에. 연구는 기준치에서 GS 시험에 의해 검출된 땀의 평균 양 또는 HDSS에 의해 측정된 질환 중증도가 그룹 1 내지 2에 걸쳐 대략 동일하다는 것을 발견한다. 치료 후 2주 및 4주에, 그룹 1에서의 검출된 땀의 평균 양 또는 질환 중증도는 이 치료 후의 주에 그룹 2에서 검출된 것보다 컸다.

[0293] 이 연구는 미세바늘 예비 컨디셔닝이 보틀리눔 독소를 포함하는 국소의 큰 물질 나노에멀션의 생체이용률을 예상치 못하게 증가시킨다는 것을 확립한다.

[0294] **실시예 7: 사람에서 보틀리눔 독소의 생체이용률에 대한 미세침치료(MN) 피부 예비 컨디셔닝의 효과: 눈가 주름 감소에 대한 효과**

[0295] 사람에서의 국소 보틀리눔 나노에멀션 제제의 국소 투여 후 보틀리눔 독소의 생체이용률의 단일 용량 국소 연구를 수행하였다. 연구는 미세바늘 피부 예비 컨디셔닝이 보틀리눔 나노에멀션 제제에 의한 국소 치료 이후에 피부에서의 주름 감소를 측정함으로써 사람에서 보틀리눔 생체이용률을 유의미하게 증대시키는지 시험하도록 설

계되었다.

[0296] 연구는 눈의 한 측에 심한 눈가 주름을 갖는 1명의 대상체를 포함한다. 보툴리눔 나노에멀션은 대상체의 눈가 주름에 적용되었다. 피부에 적용된 보툴리눔의 용량은 보툴리눔 나노에멀션이 미세바늘 피부 예비 컨디셔닝 없이 적용될 때 효과적인 용량의 양의 대략 15%이었다. 효과적인 용량은 5점 주름 평가 척도에 의해 측정된 바대로 눈가 주름을 야기하는 근육을 대상체가 수축할 때 주름의 외관에서 적어도 2점 개선을 발생시키는 용량으로 정의되었다. 대상체는 얼굴의 한 측에서 보툴리눔 나노에멀션 제제의 적용 전에 눈가 주름이 위치한 피부의 각각의 부분에 1400마이크로미터 길이의 미세바늘 어레이의 2개의 임프레션에 의해 예비 컨디셔닝되고, 얼굴의 다른 측에서 보툴리눔 나노에멀션 제제의 적용 전에 눈가 주름이 위치한 피부의 각각의 부분에 800마이크로미터 길이의 미세바늘 어레이의 2개의 임프레션에 의해 예비 컨디셔닝되었다. 피부에 대한 국소 제제의 투여는 약 5분이 걸리고, 이 시간에 국소 제제는 피부로 완전히 흡수되었다.

[0297] 보툴리눔 나노에멀션 치료의 예상된 효과는 보툴리눔 나노에멀션 치료의 부위에서의 눈가 주름을 감소시킨다. 주름의 중증도는 5점 주름 척도(Wrinkle Scale)를 이용하여 측정되었다: 0 = 무, 1 = 최소, 2 = 경증, 3 = 중등도, 4 = 경증.

[0298] 주름 척도는 보툴리눔 나노에멀션 치료 전에 기준치에서 이용되었다; 치료 후 2주에 및 치료 후 4주에. 연구는 기준치에서 대상체가 5점 주름 척도의 4의 점수로 주름 척도에 의해 평가된 바대로 심한 주름을 갖는다는 것을 발견한다. 치료 후 2주에, 주름의 평균 중증도는 얼굴의 각 측에서 3의 점수(중등도)로 주름 척도에서 1점 감소하였다. 치료 후 4주에, 주름의 평균 중증도는 얼굴의 각 측에서 2의 점수(경증)로 주름 척도에서 2점 감소하였다.

[0299] 이 연구는 미세바늘 예비 컨디셔닝이 보툴리눔 독소를 포함하는 국소의 큰 물질 나노에멀션의 생체이용률을 예상치 못하게 증가시킨다는 것을 확립한다.

[0300] **실시예 8: 사람에서 보툴리눔 독소의 생체이용률에 대한 미세침치료(MN) 피부 예비 컨디셔닝의 효과: 눈가 주름 감소에 대한 효과**

[0301] 사람에서의 국소 보툴리눔 나노에멀션 제제의 국소 투여 후 보툴리눔 독소의 생체이용률의 단일 용량 국소 연구를 수행하였다. 연구는 미세바늘 피부 예비 컨디셔닝이 보툴리눔 나노에멀션 제제에 의한 국소 치료 이후에 피부에서의 주름 감소를 측정함으로써 사람에서 보툴리눔 생체이용률을 유의미하게 증대시키는지 시험하도록 설계되었다.

[0302] 연구는 각각 눈의 측에 심한 눈가 주름을 갖는 20명의 대상체의 2개의 치료 그룹을 포함한다: 그룹 1은 대조군이고 각각의 대상체의 눈가 주름에 보툴리눔 나노에멀션이 적용되고; 그룹 2는 보툴리눔 나노에멀션 제제의 적용 전에 눈가 주름이 위치한 피부의 각각의 부분에 1400마이크로미터 길이의 미세바늘 어레이의 3개의 임프레션에 의해 예비 컨디셔닝된 중재 그룹이다. 그룹 1 및 그룹 2에서의 각각의 대상체는 보툴리눔의 고정된 농도로 있는 보툴리눔 나노에멀션 제제의 고정된 용적에 의해 국소로 1회 치료되었다. 피부에 대한 국소 제제의 투여는 약 5분이 걸리고, 이 시간에 국소 제제는 피부로 완전히 흡수되었다.

[0303] 보툴리눔 나노에멀션 치료의 예상된 효과는 보툴리눔 나노에멀션 치료의 부위에서의 눈가 주름을 감소시킨다. 주름의 중증도는 4점 주름 척도(Wrinkle Scale)를 이용하여 측정되었다: 0 = 무, 1 = 경증, 2 = 중등도, 3 = 경증.

[0304] 주름 척도는 보툴리눔 나노에멀션 치료 전에 기준치에서 이용되었다; 치료 후 2주에 및 치료 후 4주에. 연구는 기준치에서 주름 척도에 의해 검출된 주름의 평균 중증도가 그룹 1 내지 2에 걸쳐 대략 동일하다는 것을 발견한다. 치료 후 2주 및 4주에, 그룹 1에서의 주름의 평균 중증도는 이 치료 후의 주에 그룹 2에서 관찰된 것보다 컸다.

[0305] 이 연구는 미세바늘 예비 컨디셔닝이 보툴리눔 독소를 포함하는 국소의 큰 물질 나노에멀션의 생체이용률을 예상치 못하게 증가시킨다는 것을 확립한다.

[0306] **실시예 9: 사람에서 보툴리눔 독소의 생체이용률에 대한 미세침치료(MN) 피부 예비 컨디셔닝의 효과: 눈가 주름 감소에 대한 투약 변동의 효과**

[0307] 사람에서의 국소 보툴리눔 나노에멀션 제제의 국소 투여 후 보툴리눔 독소의 생체이용률의 단일 용량 국소 연구를 수행하였다. 연구는 미세바늘 피부 예비 컨디셔닝이 보툴리눔 나노에멀션 제제에 의한 국소 치료 이후에 피부에서의 주름 감소를 측정함으로써 사람에서 보툴리눔 생체이용률을 유의미하게 증대시키는지 시험하도록 설

계되었다.

- [0308] 연구는 각각 심한 눈가 주름을 갖는 20명의 대상체의 2개의 치료 그룹을 포함한다: 그룹 1은 대조군이고 각각의 대상체의 눈가 주름에 보틀리눔 나노에멀션을 갖고; 그룹 2는 보틀리눔 나노에멀션 제제의 적용 전에 눈가 주름이 위치한 피부의 각각의 부분에 1400마이크로미터 길이의 미세바늘 어레이의 3개의 임프레션에 의해 예비 컨디셔닝된 중재 그룹이다. 각각의 대상체는, 그룹 1의 치료가 그룹 2의 치료의 보틀리눔 농도의 2배라는 것을 제외하고는, 보틀리눔의 고정된 농도로 있는 보틀리눔 나노에멀션 제제의 고정된 용적에 의해 국소로 1회 치료되었다. 피부에 대한 국소 제제의 투여는 약 5분이 걸리고, 이 시간에 국소 제제는 피부로 완전히 흡수되었다.
- [0309] 보틀리눔 나노에멀션 치료의 예상된 효과는 보틀리눔 나노에멀션 치료의 부위에서의 눈가 주름을 감소시킨다. 주름의 중증도는 4점 주름 척도(Wrinkle Scale)를 이용하여 측정되었다: 0 = 무, 1 = 경증, 2 = 중등도, 3 = 경증.
- [0310] 주름 척도는 보틀리눔 나노에멀션 치료 전에 기준치에서 이용되었다; 치료 후 2주에 및 치료 후 4주에. 연구는 기준치에서 주름 척도에 의해 검출된 주름의 평균 중증도가 그룹 1 및 그룹 2에 걸쳐 대략 동일하다는 것을 발견한다. 치료 후 2주 및 4주에, 그룹 1 및 그룹 2에서의 주름의 평균 중증도는, 그룹 1이 그룹 2의 농도의 2배에 의해 치료된다는 것에도 불구하고, 대략 동일한 양으로 기준치와 비교하여 감소하였다.
- [0311] 이 연구는, 미세바늘 예비 컨디셔닝이 미세바늘 피부 예비 컨디셔닝을 받지 않는 환자와 비교하여 더 낮은 용량의 보틀리눔이 동등한 치료학적 효과를 얻도록 사용될 수 있도록, 보틀리눔 독소를 포함하는 국소의 큰 물질 마이크로에멀션의 생체이용률을 예상치 못하게 증가시킨다는 것을 확립한다.
- [0312] **실시예 10: 사람에서 보틀리눔 독소의 생체이용률에 대한 미세침치료(MN) 피부 예비 컨디셔닝의 효과: 눈가 주름 감소에 대한 투약 변동의 효과**
- [0313] 사람에서의 국소 보틀리눔 마이크로에멀션 제제의 국소 투여 후 보틀리눔 독소의 생체이용률의 단일 용량 국소 연구를 수행하였다. 연구는 미세바늘 피부 예비 컨디셔닝이 보틀리눔 마이크로에멀션 제제에 의한 국소 치료 이후에 피부에서의 주름 감소를 측정함으로써 사람에서 보틀리눔 생체이용률을 유의미하게 증대시키는지를 시험하도록 설계되었다.
- [0314] 연구는 각각 심한 눈가 주름을 갖는 20명의 대상체의 2개의 치료 그룹을 포함한다: 그룹 1은 대조군이고 각각의 대상체의 눈가 주름에 보틀리눔 마이크로에멀션을 갖고; 그룹 2는 보틀리눔 마이크로에멀션 제제의 적용 전에 눈가 주름이 위치한 피부의 각각의 부분에 1400마이크로미터 길이의 미세바늘 어레이의 3개의 임프레션에 의해 예비 컨디셔닝된 중재 그룹이다. 각각의 대상체는 보틀리눔의 고정된 농도로 있는 보틀리눔 나노에멀션 제제의 고정된 용적에 의해 국소로 1회 치료되었다. 피부에 대한 국소 제제의 투여는 약 5분이 걸리고, 이 시간에 국소 제제는 피부로 완전히 흡수되었다.
- [0315] 보틀리눔 나노에멀션 치료의 예상된 효과는 보틀리눔 나노에멀션 치료의 부위에서의 눈가 주름을 감소시킨다. 주름의 중증도는 4점 주름 척도(Wrinkle Scale)를 이용하여 측정되었다: 0 = 무, 1 = 경증, 2 = 중등도, 3 = 경증.
- [0316] 주름 척도는 보틀리눔 나노에멀션 치료 전에 기준치에서 이용되었다; 치료 후 2주에 및 치료 후 4주에. 연구는 기준치에서 주름 척도에 의해 검출된 주름의 평균 중증도가 그룹 1 및 그룹 2에 걸쳐 대략 동일하다는 것을 발견한다. 치료 후 2주 및 4주에, 그룹 1에서의 주름의 평균 중증도는 그룹 2에서의 주름의 평균 중증도보다 컸다.
- [0317] 이 연구는 미세바늘 예비 컨디셔닝이 미세바늘 피부 예비 컨디셔닝을 받지 않는 환자와 비교하여 보틀리눔 독소를 포함하는 국소의 큰 물질 마이크로에멀션의 생체이용률을 예상치 못하게 증가시킨다는 것을 확립한다.

[0318]

참고문헌

Alkilani, A. Z., et al., "transdermal drug delivery: innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum." *Pharmaceutics*, 7:438-470 (2015).

Gomaa, Y., et al, "Effect of microneedle treatment on the skin permeation of a nanoencapsulated dye." *J Pharm Pharmacol*. 2012 November ; 64(11): 1592-1602.

Guo, L., et al., "Enhanced transcutaneous immunization via dissolving microneedle array loaded with liposome encapsulated antigen and adjuvant." *International Journal of Pharmaceutics*, 447:22-30 (2013)

Hiraishi, Y., et al., "Development of a novel therapeutic approach using a retinoic acid-loaded microneedle patch for seborrhic keratosis treatment and safety study in humans." *Journal of Controlled Release*. 171:93-103 (2013).

Ling, M. & Chen, M., "Dissolving polymer microneedle patches for rapid and efficient transdermal delivery of insulin to diabetic rats." *Acta Biomaterialia*, 9, 8952-8961 (2013).

Prausnitz, M. R. & Langer, R. "Transdermal drug delivery." *Nat Biotechnol*. 26(11): 1261-1268 (2008).

Qin, G., et al., "Simultaneous basal-bolus delivery of fast-acting insulin and its significance in diabetes management." *Nanomedicine: NBM*, 8:221-227 (2012).

Tang, H., et al., "Theoretical description of transdermal transport of hydrophilic permeants: Application to low-frequency sonophoresis." *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 90(5):545-568 (2001).

Verbaan, F.J., et al., "Assembled microneedle arrays enhance the transport of compounds varying over a large range of molecular weight across human dermatomed skin." *Journal of Controlled Release*. 117: 238-245 (2007).

Wu, X., et al., "Effects of pretreatment of needle puncture and sandpaper abrasion on the in vitro skin permeation of fluorescein isothiocyanate (FITC)-dextran." *International Journal of Pharmaceutics*, 316:102-108 (2006).

Zhang, S., et al., "Enhanced bioavailability of L-carnitine after painless intradermal delivery vs. oral administration in rats." *Pharm Res*. 28:117-123 (2011).

Zhang, S., et al., "Enhanced delivery of hydrophilic peptides in vitro by transdermal microneedle pretreatment." *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 4(1):100-104 (2014).

[0319]

[0320]

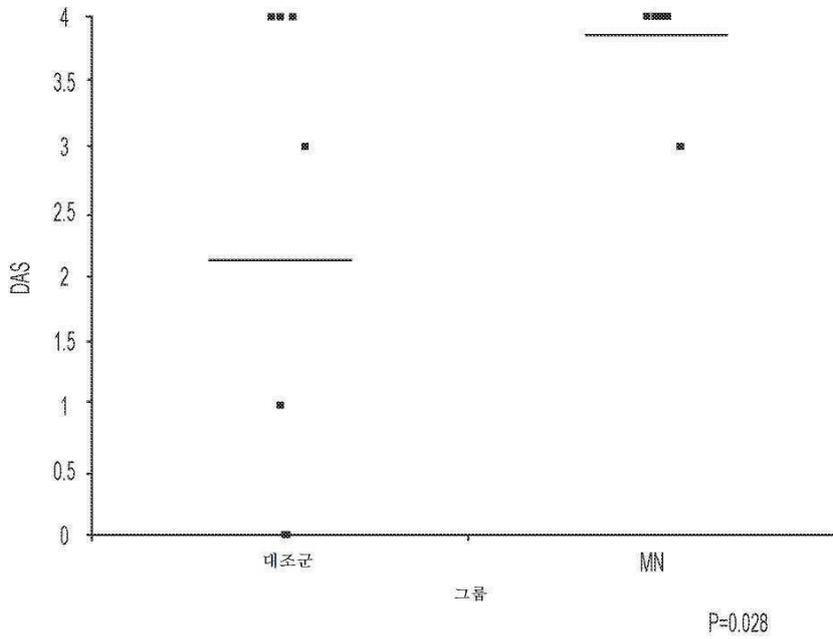
균등물

[0321]

당업자는 단지 일상적인 실험을 이용하여 본 명세서에 기재된 본 발명의 구체적인 실시형태에 대한 많은 균등물을 인식하거나 확신할 수 있을 것이다. 본 발명의 범위는 상기 설명으로 제한되지 않고, 오히려 하기 청구항에 기재된 바와 같다:

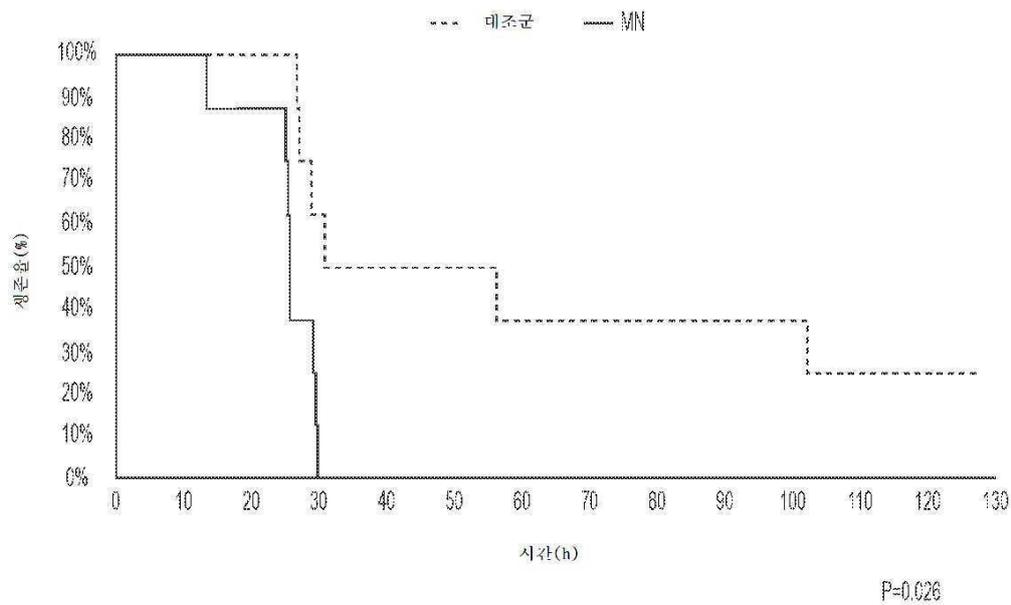
도면

도면1



미세바늘에 의한 피부 예비컨디셔닝을 갖지 않는 대조군 레트 및 미세바늘에 의한 피부 예비컨디셔닝을 갖는 MN 레트("MN")의 DAS(디지털 귀추 점수)

도면2



미세바늘에 의한 피부 예비컨디셔닝을 갖지 않는 대조군 레트 및 미세바늘에 의한 피부 예비컨디셔닝을 갖는 MN 레트("MN")의 생존율

서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> EIRION THERAPEUTICS, INC.

<120> TRANSDERMAL DELIVERY OF LARGE AGENTS

<130> 2012317-0149

<150> 62/424,937

<151> 2016-11-21

<160> 1

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Gly Lys Lys Lys Lys Lys Lys

1 5 10 15

Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln

20 25 30

Arg Arg Arg

35