(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년12월09일
(11) 등록번호 10-2476626
(24) 등록일자 2022년12월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/137 (2006.01) *A61K 31/4174* (2006.01)
A61K 36/752 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/137 (2013.01)
A61K 31/4174 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7016144
(22) 출원일자(국제) 2015년11월13일
심사청구일자 2020년11월05일
(85) 번역문제출일자 2017년06월13일
(65) 공개번호 10-2017-0098825
(43) 공개일자 2017년08월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/060663
(87) 국제공개번호 WO 2016/077744
국제공개일자 2016년05월19일
(30) 우선권주장
62/080,137 2014년11월14일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
US20120316246 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
폴리 인터내셔널
미국 92614 캘리포니아주 어바인 피치 17780 스위트 192
(72) 발명자
고렌 오퍼 에이
미국 92614 캘리포니아주 어바인 피치 17780 스위트 192 어플라이드 바이올로지 인코포레이티드 씨/오
맥코이 존
미국 92614 캘리포니아주 어바인 피치 17780 스위트 192 어플라이드 바이올로지 인코포레이티드 씨/오
(74) 대리인
특허법인코리아나

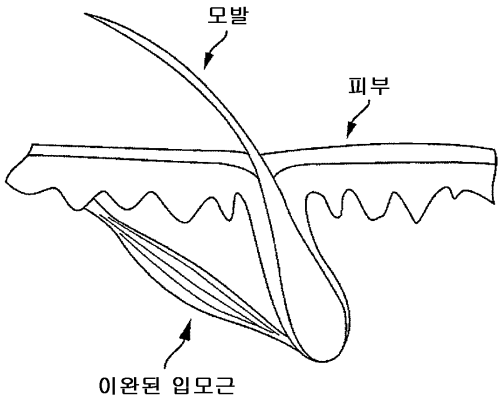
전체 청구항 수 : 총 15 항 심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 **탈모증을 예방하기 위한 시스템 및 방법**

(57) 요 약

본 발명에서, 모발에 대한 기계적 당김과 연관된 견인성 탈모증 및 기타 장애가 알파-1 아드레날린성 수용체 아고니스트 또는 또다른 화합물 또는 전기 자극을 투여하여 입모근을 수축시킴으로써 치료 또는 예방된다. 조성물 및 방법은 본원에서 제한 없이 견인성 탈모증을 비롯한 모발에 대한 인장력의 반복된 적용에 의해 적어도 일부 야기된 탈모 장애의 치료 및 예방에 관해 개시했다. 상기 장애는 입모 (AP) 근육의 수축을 유도하는 화합물 또는 작용제, 예컨대 제한 없이 알파 1 아드레날린성 수용체 아고니스트 (AIAR 아고니스트) 의 모낭 또는 두피에 대한 적용에 의해 치료 또는 예방될 수 있다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61K 36/752 (2013.01)
A61K 9/0014 (2013.01)

(30) 우선권주장
62/099,830 2015년01월05일 미국(US)
62/213,355 2015년09월02일 미국(US)
62/221,863 2015년09월22일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

털세움운동 유효량의 시네프린 (synephrine), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 포함하는, 브러쉬질, 빗질 또는 샤워의 활동을 포함하는 기계적 당김으로 인한 모발 빠짐을 감소시키는데 사용하기 위한 조성물로서,

상기 사용은 상기 조성물을 하나 이상의 모낭을 포함하는 두부의 피부 일부에 국소적으로 적용하는 것을 포함하는, 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 사용은 상기 조성물을 브러쉬질 또는 빗질 이전에,

또는

하나 이상의 모낭이 인장 하에 있을 때 피부에 적용하는 것을 포함하는, 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 시네프린이 5 중량% 내지 60 중량% 의 농도로 조성물에 존재하는, 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 조성물이 R-(-)-4-[1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸]페놀인 시네프린의 l-거울상 이성질체를 포함하고, 10 중량% 미만의 시네프린의 다른 거울상 이성질체를 갖거나; 또는

R-(-)-4-[1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸]페놀이 20 중량% 내지 40 중량% 로 조성물에 존재하는, 조성물.

청구항 5

털세움운동 유효량의 시네프린, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 포함하는, 기계적 당김으로 인한 효과를 완화시키기 위해 모발의 제모력 (epilatory force) 을 증가시키는데 사용하기 위한 조성물로서,

상기 사용은 상기 조성물을 하나 이상의 모낭을 포함하는 두부의 피부 일부에 국소적으로 적용하는 것을 포함하는, 조성물.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 조성물이 적용되기 이전, 도중 또는 이후에, 사람이 머리 땋기, 플랫 아이어닝 (flat ironing), 모발 가발 (hair weave) 의 부착, 붙임 머리의 부착 또는 뒤로 하나로 모발을 묶는 것으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모발에 대한 미용 과정을 겪는, 조성물.

청구항 7

제 5 항에 있어서, 시네프린이 5 중량% 내지 60 중량% 의 농도로 조성물에 존재하는, 조성물.

청구항 8

제 5 항에 있어서, 조성물이 R-(-)-4-[1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸]페놀인 시네프린의 l-거울상 이성질체를 포함하고, 10 중량% 미만의 시네프린의 다른 거울상 이성질체를 갖거나; 또는

R-(-)-4-[1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸]페놀이 20 중량% 내지 40 중량% 로 조성물에 존재하는, 조성물.

청구항 9

제 5 항에 있어서, 상기 사용은 상기 조성물을 매일 1 회 또는 매일 2 회 피부에 적용하는 것을 포함하는, 조성

물.

청구항 10

털세움운동 유효량의 시네프린, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 포함하는, 모발을 입모시키거나 모발을 일으키는데 사용하기 위한 조성물로서,

상기 사용은 기계적 당김 유발 탈모증을 경험하거나 경험할 사람에 대한 상기 조성물의 국소적 투여를 포함하는, 조성물.

청구항 11

털세움운동 유효량의 시네프린, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 적어도 포함하는, 기계적 당김 유발 견인성 탈모증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 조성물로서,

상기 사용은 상기 조성물을 하나 이상의 모낭을 포함하는 두부의 피부 일부에 국소적으로 적용하는 것을 포함하는, 조성물.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 상기 하나 이상의 모낭이 인장 하에 있거나,

또는

상기 피부 일부가 견인성 탈모증이 발현될 위험이 있는 것인, 조성물.

청구항 13

제 11 항에 있어서, 시네프린이 5 중량% 내지 60 중량% 의 농도로 조성물에 존재하는, 조성물.

청구항 14

제 11 항에 있어서, 조성물이 R-(-)-4-[1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸]페놀인 시네프린의 l-거울상 이성질체를 포함하고, 10 중량% 미만의 시네프린의 다른 거울상 이성질체를 갖거나; 또는

R-(-)-4-[1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸]페놀이 20 중량% 내지 40 중량% 로 조성물에 존재하는, 조성물.

청구항 15

털세움운동 유효량의 시네프린, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 수화물을 적어도 포함하는, 견인성 탈모증의 예방에 사용되기 위한 조성물로서,

상기 사용은 모발 증대 장치 (hair augmentation device) 로부터 당기는 힘을 경험할 모낭의 군을 갖는 영역에 대한 두피에 대하여 상기 조성물을 적용하는 단계; 및 모낭의 군에 대해 모발 증대 장치를 부착하는 단계를 포함하는, 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 제한될 필요는 없이 견인성 탈모증을 포함하는, 모발의 기계적 당김에 의해 야기되는 탈모증 및 기타 탈모 장애를 치료, 감소 또는 예방하는 방법, 및 상기 방법에서 유용한 조성물, 장치 및 키트에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 견인성 탈모증은 두발에 대한 인장력의 만성 적용으로부터 기인한다 (1). 조건은 바짝 당겨 하나로 묶은 머리 (ponytail) 를 장시간 하고 있는 것으로 인해 탈모가 발현된 그린란드로부터의 대상체에서 일찍이 1907 년에 기재되었다 (2). 전통적으로, 용어 "견인성 탈모증" 은 두피에 증가된 인장을 야기하는 특정 헤어스타일과 관련되었다 (예를 들어, 하나로 묶은 머리, 바짝 땋은 머리를 한 아프로-캐리비언 헤어스타일 또는 시크교도 남성 (Sikh men) 의 바짝 동여맨 터번). 이는 또한 여성 발레리나에서도 발견되었다. 이는 또한 모발이 종교적 순종에서 자발적으로 잘려지지 않는 문화적 전통 (이는 모발 자체 중량의 계속되는 증가를 야기함) 에서도 볼 수 있다. 견인성 탈모증은 안드로겐성보다는 병인학에 있어서 기계적이다. 관리는 만성 견인의 중단을 포함한다. 그러나, 이는 조건이 생기게 하는 특정 헤어스타일 및 스타일링 기술을 선호하는 사람들에게는 허용불가하다.

[0003] 견인성 탈모증은 탈모를 가리기 위해 또는 순수하게 미용적 목적으로 착용할 수 있는 붙임 머리 (hair extension) 및 가발에 있어서 상당한 위험이 있다. 후자는 기존 헤어라인 아래의 두부 주변에 땋은 머리를 만들고, 여기에 연속-착용 헤어피스 또는 가발이 부착된다. 땋은 머리의 모발은 여전히 성장하고 있기 때문에, 이는 빈번한 보수를 필요로 하는데, 이는 헤어피스가 제거되고 자연 모발이 또다시 땋여지고 피스를 끼워 맞춰서 재부착하는 것을 포함한다. 바짝 땋은 머리 및 끼워 맞춘 헤어피스는, 이미 빠질 위험에 처한 모발에 인장을 야기한다. 견인성 탈모증은 아프리칸 아메리칸 여성에서의 탈모의 가장 흔한 원인 중 하나이다. "견인성 탈모증" 은 헤어스타일 또는 기계적 모발 과정 예컨대 헤어드라이 (blow drying), 플랫 아이어닝 (flat ironing), 헤어 컬링 및 만성 브러쉬질에 의해 야기되는 모낭에 대한 증가된 외상성 힘 (traumatic force) 으로 인한 모발 상실 또는 빠짐을 포함한다. 견인성 탈모증은 또한 발모벽에서와 같이 그의 모발을 지속적으로 당기는 환자에서 발현할 수 있다.

[0004] 견인성 탈모증에서, 영향을 받는 영역은 장애의 병인학에 가변적이지만, 일반적으로 탈모는 전면 및 측면 두피에 국한된다. 아프리칸 여성에 있어서의 인구 조사에 따르면, 견인성 탈모증의 유병률은 젊은 여성 (6-21 세) 에서의 17.1% 로부터 나이든 여성 (18-86 세) 에서의 31.7% 까지 변화한다. 견인성 탈모증의 임상적 특징은 두피의 가려움, 모낭주변 홍반, 벗겨짐, 모낭염 및 농포를 포함하나, 이는 또한 기타 증상 없이 탈모의 느린 개시로서 나타내어질 수 있다. 주로 견인성 탈모증은 무흉터성으로 여겨지고, 보다 과다한 인장은 모낭의 물리적 손상으로 인한 영구적 탈모증을 야기할 수 있다. 모낭에 대한 장시간 지속되는 힘은 면역 세포 침투에 염증성 변화를 야기할 수 있고, 섬유증이 야기될 수 있다. 따라서, 아직 되돌릴 수 있는 동안에 조기에 조건을 인식하는 것이 중요하다.

[0005] 견인성 탈모증을 야기하는 헤어스타일의 인기 및 견인성 탈모증을 야기할 수 있는 헤어스타일링 및 케어 제품 사용의 희망의 관점에서, 조건과 연관된 탈모의 치료 및 예방이 요구되고 있다.

발명의 내용

[0006] 요약

[0007] 조성물 및 방법은, 제한 없이 견인성 탈모증을 포함하는 모발에 대한 인장력의 반복된 적용에 의해 적어도 일부 야기되는 탈모 장애의 치료 및 예방을 위해 본원에서 개시된다. 상기 장애는 제한 없이 알파 1 아드레날린성 수용체 아고니스트 (A1AR 아고니스트) 와 같은 입모 (AP) 근육의 수축을 유도하는 화합물 또는 작용제의 모낭 또는 두피에 대한 적용에 의해 치료 또는 예방될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0008] 동반되는 도면은 본 발명의 구현예를 예시하고, 상세한 설명과 함께 본 발명의 이론을 설명 및 예시하는 역할을

한다. 도면은 도식적 방식으로 예시적 구현예의 주요 특징을 설명하는 것이 의도된다. 도면은 실제 구현예의 모든 특징 또는 도시된 요소의 관련 치수를 도시하는 것으로 의도되지 않고, 스케일로 그려지지 않았다.

도 1a 는 이완 상태에서 모낭 및 입모근의 횡단면도를 도시하고;

도 1b 는 긴장 상태에서 모낭 및 입모근의 횡단면도를 도시한다.

도 2 및 3 은 실시예 3 에 보고된 실험에 따른 기계적 당김으로부터의 탈모를 도시한다.

도 4 및 5 는 실시예 3 에 기재된 과정에 따라 국소 페닐에프린 적용에 따른 두피 모낭에 대한 제모력 역치를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] 두피의 모낭 각각은 수축되었을 때 모발을 세우는 입모근을 포함한다. 입모에서 평활근은 α1 아드레날린성 수용체 ("A1AR") 을 발현한다. 본원에 개시되는 것은, 하나 이상의 A1AR 아고니스트를 포함하는 조성물의 두피 또는 모낭에 대한 국소 투여를 포함하는 모발에 대한 기계적 응력 또는 당김과 관련된 장애의 치료 및 예방 방법이다. 본원에 나타내는 바와 같이, 상기 아고니스트는 브러쉬질 이후 제거된 모발 수의 감소 및 모발을 제거하는데 필요한 제모력을 증가시킴으로써 나타나는 모발 상실 또는 빠짐에 대해 보호한다. 이론에 제한되거나 이에 의해 얽매이게 의도되지 않으면서, 본 출원인들은 A1AR 아고니스트를 통해 입모근의 수축이 미용적 과정 동안 및 기계적 응력 하에 있는 동안 모발을 뽑는데 필요한 힘의 역치를 증가시킨다는 것을 상정했다. 따라서, 본 발명에 사용된 화합물 및 작용제는 AP 근육의 수축을 자극하고 이에 따라 모발을 제거하는 필요한 힘을 증가시켜 탈모를 감소시킨다는 것이 이해된다.

[0010] 털세움운동 (pilomotor) 효과를 촉진하기 위한 A1AR 아고니스트의 용도는 본원에서 그 전체가 참조 인용되는 U.S. 4,853,216 에 기재되어 있다. 여기서, A1AR 아고니스트는 제모제의 효과를 강력하게 하거나 더 근접한 면도를 용이하게 하기 위해 모발이 일어나게 하는데 유용한 것으로 인식되어 있다. 즉, 여기서 A1AR 아고니스트는 탈모 방지와 반대로 모발 제거를 용이하게 하는 작용제로서 기재되었다.

[0011] 개시 내용은 가장 흔히 탈모와 관련해 본원에 기재된 장애를 치료 및 예방하는데 유용한 작용제로서 A1AR 아고니스트를 구체적으로 나타내는 한편, 평활근 및 특히 AP 근육의 수축을 자극하는 임의의 작용제가 본원에 기재된 조성물 및 방법에서 유용할 수 있음이 이해되어야 한다. 즉, 달리 구체적으로 나타내지 않는 한, A1AR 아고니스트의 용도 또는 제형과 관련된 개시 내용은 AP 근육 수축을 자극하는 기타 작용제에 대해서도 또한 나타나는 것으로 여겨져야 한다.

[0012] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "견인성 탈모증" 은 모발 브러쉬질, 모발 빗질, 플랫 아이어닝, 연장물 (extension) 의 착용, 모발 땋기, 및 하나로 묶은 머리와 같이 모발을 당기는 기계적 힘과 관련된 탈모증의 형태 (탈모 또는 모발 빠짐) 를 의미한다. 이러한 정의 하에서, 비록 모발에 대한 만성 견인이 견인성 탈모증을 야기할 수 있기는 하지만, 모발을 당기는 기계적 힘은 탈모 또는 과다한 모발 빠짐을 야기하기 위해 반드시 만성일 필요는 없다.

[0013] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "털세움운동 효과" 는 모낭과 관련된 입모근의 수축을 자극하는 작용제 또는 처리를 나타낸다. 작용제 또는 처리의 "털세움운동 유효량" 은 입모근의 수축을 자극하는데 충분한 양이다.

[0014] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알파 1 아드레날린성 수용체 아고니스트" 는 평활근 세포에 대한 알파 1 아드레날린성 수용체를 결합하고 평활근 수축을 활성화하는 리간드를 나타낸다.

[0015] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "예방하다" 또는 "예방" 및 기타 단어의 변형은, 탈모증, 예를 들어 견인성 탈모증을 인용하여 사용될 때, 치료를 받지 않는 탈모증의 위험에 처한 유사한 개인의 것에 비해 주어진 치료를 받는 개인에서의 탈모증의 감소 가능성을 나타낸다. 이와 같이, 용어 "예방하다" 및 "예방" 은 그렇지 않으면 주어진 개인에 대해 예상될 것보다, 더 적은 탈모증, 예를 들어 견인성 탈모증의 정도를 야기하는 치료를 포함한다. 탈모증, 예를 들어 견인성 탈모증의 예방에 대한 효능은 통제 시험을 통해 확립될 수 있는데, 예를 들어 여기서 대상체는 탈모증을 경험하거나 나타낼 것 같은 한 부위 (예를 들어, 견인성 탈모증의 경우 연장된 기간 동안 모발이 당겨지는 부위) 에는 치료 (예를 들어 국소 치료) 를 받지만 동일한 조건에 적용된 또다른 부위에는 치료를 받지 않는다. 이러한 상황 하에서, 국소 처리로 치료된 부위가 비치료 부위에 비해 시간에 걸쳐 적은 탈모를 겪는 경우 (예를 들어 적어도 5% 적음, 적어도 10% 적음, 적어도 15% 적음, 적어도 20% 적음, 적어도 25% 적음, 적어도 30% 적음, 적어도 35% 적음, 적어도 40% 적음, 적어도 45% 적음, 적어도 50% 적음 또

는 그 이상), 치료는 탈모증, 예를 들어 견인성 탈모증의 예방에 효과적이다. 탈모증의 다른 형태의 예방에 대한 효능은, 유사한 방식으로, 예를 들어 상기 탈모증에 의해 영향을 받거나 거의 영향을 받는 한 영역은 처리하지만 또다른 실질적으로 유사한 영역 (즉, 탈모증 또는 탈모증의 가능성을 야기하는 동일한 조건에 적용함)은 처리하지 않고, 두 영역에서의 모발 상실 또는 유지를 비교함으로써 확립될 수 있다.

[0016] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "치료하다", "치료" 또는 "치료하는" 은 대상이 질환 또는 병상, 예를 들어 견인성 탈모증 또는 기타 형태의 탈모증의 진행 또는 심각성을 되돌리거나, 완화하거나, 개선하거나, 저해하거나, 느리게 하거나, 중단시키는, 치료법을 나타낸다. 용어 "치료하는" 은 질환 또는 병상, 예를 들어 견인성 탈모증 또는 기타 형태의 탈모증의 하나 이상의 부작용 또는 증상을 감소 또는 완화시키는 것을 포함한다. 치료는 일반적으로 하나 이상의 증상이 감소되는 경우에 "효과적" 이다. 대안적으로, 치료는 질환의 진행이 감소 또는 중지된 경우 "효과적" 이다. 즉, "치료" 는 증상의 개선 뿐만 아니라, 치료의 부재 하에 예상될 것에 비하여 증상의 진행 또는 악화의 중단, 또는 적어도 느려짐을 또한 포함한다. 유익하거나 바람직한 임상적 결과는 제한 없이, 하나 이상의 증상(들) 의 완화, 질환 정도의 약화, 질환의 안정화된 (즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 느려짐, 질환 상태의 개선 또는 완화, 차도 (일부 또는 전체), 및/또는 감소된 치사율을 포함한다. 예를 들어, 치료는 탈모의 정도 또는 양이 감소되거나 탈모의 진행이 느려지거나 중지되는 경우 효과적인 것으로 여겨진다. 용어 질환의 "치료" 는 또한 질환의 증상 또는 부작용의 경감 (예컨대 완화 치료) 을 제공하는 것을 포함한다.

[0017] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "제모" 는 모발의 제거에 관한 것이다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "증가된 제모력" 은 모발을 제거하는데 필요한 물리적 힘을 증가시키는 임의의 처리를 나타낸다. 나타낸 바와 같이, 힘의 증가는 입모근에 의해 발휘되는 힘에 의한 견인력의 적어도 일부 균형으로 보여질 수 있다 (입모근의 수축력의 벡터 방향은 모발을 제거하는데 필요한 제모력을 증가시키기 위해 모발 줄기 (hair shaft) 에 대한 견인력에 대해 반드시 정반대일 필요는 없지만, 순수 효과는 이것이 모발에 대해 직접 끌어당겨지는지 또는 단순히 모발 또는 모낭을 그 제자리에서 더 바짝 잡고 있든지 간에 근육이 견인력에 대해 적어도 일부 반대-작용력을 제공한다는 것임). 제모력의 증가는, 여러 방식으로, 예컨대 경험적으로는, 지속된 또는 계속되는 견인에도 불구하고 견인성 탈모증의 감소 (예를 들어 탈모의 10% 이하의 감소) 를 통해, 또는 모낭에 가해지는 실제 힘의 측정을 통해, 예를 들어 근운동기록기, 트리코틸로미터 (trichotilometer) 또는 인장력을 측정하는데 사용된 장치에 의해 측정될 수 있다.

[0018] 본원에 사용된 용어 "포함하는" 또는 "포함한다" 는 조성물, 방법 등과 관련하여 사용되고, 방법 또는 조성물에 존재하는 구성요소(들) 또는 방법 단계를 나타내고, 여전히 조성물, 방법 등이 또한 비특정 요소를 포함하는 것을 허용한다.

[0019] 용어 "~로 이루어지는" 은 본원에 기재된 조성물, 방법 및 이의 각각의 구성요소를 나타내고, 이는 구현예의 상세한 설명에 언급되지 않은 임의의 요소를 배제한다.

[0020] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "~로 본질적으로 이루어지는" 은 주어진 구현예에 필요한 요소를 나타낸다. 용어는 그 구현예의 기본적 및 신규한 또는 기능적 특징(들) 에 실질적으로 영향을 주지 않는 요소의 존재를 허용한다.

[0021] 단수 용어는 문맥이 달리 명백하게 나타내지 않는 한 복수의 언급을 포함한다. 유사하게, 단어 "또는" 은 명백하게 달리 나타내지 않는 한 "및" 을 포함하는 것으로 의도된다. 비록 본원에 기재된 것과 유사한 또는 동등한 방법 및 물질이 본 개시의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있기는 하지만, 적합한 방법 및 물질이 아래 기재된다. 약어 "e.g." 는 라틴어 예컨대로부터 유래하고, 본원에서 비제한적 예를 나타내는데 사용된다. 따라서, 약어 "e.g." 는 용어 "예를 들어" 와 동의어이다.

[0022] 다양한 양상에서, 본원에 기재된 기술은 견인성 탈모증의 예방에 관한 것이다. 현재 견인성 탈모증에 이용가능한 한 가지 예방적 접근은, 모발에 대한 견인력의 적용을 제거, 제한 또는 회피하는 것이다. 따라서, 모발에 대해 당기는 헤어스타일 또는 기타 인자 (예를 들어, 꽉 맞는 헬멧) 은 보통 견인성 탈모증을 예방하기 위해 회피되어야 한다.

[0023] 그러나, 본원에 제시된 접근, 예컨대 모낭 또는 두피에 대한 A1AR 아고니스트의 적용을 사용함으로써, 진행중인 관련 견인에도 불구하고 상기 헤어스타일 또는 인자의 견인성 탈모증-유도 효과를, 본원에서 그 용어가 정의되는 바와 같이, 제한, 감소 또는 예방할 수 있다. 이러한 예방적 접근은 일반적으로 견인-연관 탈모를 실제 겪지 않고 견인성 탈모증을 유도하는 높은 위험을 가질 헤어스타일, 헬멧 등을 착용하는 것을 허용한다.

[0024] 본원에 기재된 기술의 다양한 양상은 털세움운동 자극을 포함한다. 털세움운동 자극의 측정 또는 검출은, 가장 간단하게 말해, 모발 줄기의 베이스 영역의 관찰에 의해 수행될 수 있다 (입모 수축을 유도하는 작용제 또는 치료는 모낭이 "일어나게" 하고, 통상 "소름" 으로 나타내어지는 모발 줄기 주변 피부의 오므라듦을 야기함). 따라서, 작용제가 적용되고 모발이 일어나고, 소름이 형성되고, 또는 둘 다인 경우, 작용제는 입모를 자극했다. 입모근 수축 강도의 측정은, 필요한 경우 목적에 적합화된 근운동기록기를 통해 수행될 수 있다.

예는 예를 들어 Zeveke & Gladysheva, Bull. Exp. Biol. Med. 71: 102-105 (1971); Hellmann, J. Physiol. 169: 603-620 (1963); Wyness LA, McNeill G, Prescott GL. Trichotillometry: the reliability and practicality of hair pluckability as a method of nutritional assessment. Nutr J 2007: 6: 9; and Chase ES, Weinsier RL, Laven GT, Krumdieck CL. Trichotillometry: the quantitation of hair pluckability as a method of nutritional assessment. Am J Clin Nutr 1981: 34(10): 2280-2286 에 기재되어 있고, 이들 각각은 본원에서 그 전체가 참조 인용된다. 입모근의 강도를 측정하는 기타 기스템은 트리코틸로미터 또는 인장력을 측정하는데 사용되는 장치를 사용할 수 있다. 견인성 탈모증은, 모발에 적용된 당기는 힘에 의해 주로 야기되는 탈모증 또는 점진적 탈모의 형태이다. 여러 상이한 헤어스타일 및 붙임 머리는 견인성 탈모증을 야기하거나 악화시킬 수 있다. 예를 들어, 헤어라인을 당기는 특정 스타일 또는 땋은 머리 패턴은 견인성 탈모증을 야기하는 것으로 나타났다. 특히 바짝 땋은 머리, 바레트 (barrettes) 또는 붙임 머리의 장착은 모낭에 대해 충분한 만성적 힘을 가하여 견인성 탈모증을 야기할 수 있다. 일반적으로, 견인성 탈모증은 모발에 대한 힘을 기반으로 하는 기계적 기원을 갖는다. 예를 들어, 모낭에 대한 만성적 당김은 염증을 야기할 수 있다. 결국, 여포성 흉터 및 영구 탈모증이 지속적인 당김으로부터 발생할 수 있다.

[0025] 따라서, 뿌리에 대한 당김 힘의 기계적 긴장은 뿌리에서 모낭에 대한 손상을 야기한다. 또한, 도 1A-1B 에서 예시된 바와 같이, 각각의 여포성 유닛은 모발을 표피에 결합시키는 평활근을 포함한다. 평활근이 도 1A 에 예시된 바와 같이 이완되는 경우, 근육은 더 많은 저항력을 공급하지 않고 모낭은 쉽게 제거될 수 있다. 평활근 또는 입모 (AP) 가 도 1B 에 예시된 바와 같이 수축하는 경우, 모낭이 일어나고 단지 주로 피부의 인근 결합 조직보다는 평활근으로부터의 추가적 힘에 의해 저항된다. 따라서, 평활근은 이것이 수축되는 경우에 모낭을 제거하기 위해 모발에 대해 당겨질 힘에 반대하여 더 많은 유지력을 제공할 수 있다. 따라서, 입모 (AP) 근육을 수축시킴으로써, 뿌리는 피부 진피에 확실하게 기반을 둘 수 있어, 기계적 긴장이 뿌리 및 진피를 손상시키는 것을 예방하고, 즉 모낭의 제거를 위해 더 큰 제모력을 필요로 한다. 이는 상이한 헤어스타일에서 관찰된 모발의 당김으로부터의 만성 응력을 뿌리를 손상시킬 만큼 실시하는 것으로부터 예방하고, 이에 따라 견인성 탈모증의 발현 위험성을 예방 또는 감소시킬 것이다.

[0026] 일부 양상에서, 이후 본원에 기재된 기술은 모발의 뿌리에 대해 가해지는 힘의 감소에 관한 것이다. 실제로, 이러한 힘의 "감소" 는 모발 그 자체에 대한 견인에 대하여 더 양호한 균형 힘을 제공하는 것과 더 유사하다 (즉, 본원에 기재된 치료는 모발에 대한 견인의 양을 반드시 감소시킬 필요는 없을 것이나, 입모근의 수축을 자극함으로써, 치료는 견인 또는 당김 힘의 효과에 적어도 일부 대응하는 힘을 제공하여, 견인의 제모 효과에 대하여 뿌리를 보호함).

[0027] 따라서, 본원에 개시되는 것은 환자가 붙임 머리, 가발, 바짝 엮거나 당기는 헤어스타일을 하고 있거나, 그 모발을 빗질하거나, 모발의 모낭에 대해 잡아 당기는 기타 거동에 참여하는 동안 평활근 세포 또는 입모를 수축시키는 방법이다. A1AR 아고니스트를 함유하는 약학 조성물의 적용, 모낭의 전기적 자극 및 기타를 포함하는 여러 방법이 AP 근육의 수축에 관해 개시된다.

[0028] 치료 또는 예방되는 장애

[0029] 본 출원인은 본원에서 인간 모발에 대한 기계적 응력과 관련된 다양한 병상을 치료 또는 예방하는 방법을 개시하고 있다. 한 구현예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 A1AR 아고니스트를 치료, 감소 또는 예방을 필요로 하는 사람에게 국소 투여하는 것을 포함하는, 장애로부터의 탈모 예컨대 견인성 탈모증, 안드로겐성 탈모증 (또한 안드로겐 탈모증으로 공지됨), 원형 탈모증 및 전신 탈모증, 및 모발 브러쉬질, 빗질 등으로 인한 탈모를 치료, 감소 또는 예방하는 것에 관한 것이다. 또다른 구현예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 A1AR 아고니스트를 모발 뿌리에 가해지는 힘의 감소를 필요로 하는 사람에게 국소 투여하는 것을 포함하는, 모발 뿌리에 가해지는 힘의 감소 방법에 관한 것이다. 또다른 구현예에서, 본 발명은 A1AR 아고니스트의 치료적 유효량을 제모력의 증가를 필요로 하는 사람에게 국소 투여하는 것을 포함하는, 제모력의 증가 방법에 관한 것이다. 또다른 구현예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 A1AR 아고니스트를 미용적 방법을 필요로 하는 사람에게 국소 투여하는 것을 포함하는, 모발을 입모시키거나 모발을 일으키는 미용적 방법에 관한 것이다.

[0030] 한 양상에서, 투여된 작용제, 예컨대 A1AR 아고니스트의 치료적 유효량은 털세움운동 유효량이다. 한 양상에서, 치료제, 예컨대 A1AR 아고니스트는 하나 이상의 모낭을 함유하는 두피의 부분과 같은 피부 부분에 적용된다. 추가 구현예에서, 하나 이상의 모낭은 인장 하에 있다.

[0031] A1AR 아고니스트는 모낭 또는 두피에 투여되어, AP 근육의 수축을 촉진시키고 이에 따라 탈모증 및 본원에 논의된 기타 장애를 감소, 치료 또는 예방할 수 있다. 구체적으로는, A1AR 아고니스트 또는 업계에 공지되거나 본원에 개시된 평활근 수축의 임의의 기타 아고니스트는, 피부를 가로지르는 작용제의 전신 흡수를 지연시키는 작용제와 함께 모낭 또는 두피에 투여될 수 있음이 고려된다. 이러한 방식으로, 다르게는 원치하는 전신 효과를 가질 수 있는 작용제는 탈모증 또는 본원에 논의된 기타 장애를 치료, 감소 또는 예방하는데 사용될 수 있는 한편, 상기 전신 부작용을 회피한다. 전신 흡수를 회피하는 방식으로의 국소 투여를 위한 작용제의 한 제형은, 본원에서 그 전체가 참조 인용되는 U.S. 2009/0068287 에 상세히 논의된다.

[0032] 또다른 양상에서, 본원에 기재되는 것은 하기를 포함하는 견인성 탈모증의 예방 방법이다: 치료적 유효량, 예컨대 털세움운동 유효량의 A1AR 아고니스트를, 모발 올림 장치 (hair augmentation device) 로부터의 당기는 힘을 겪을 모낭의 군을 갖는 영역에 대해 두피에 적용하고; 모발 올림 장치를 모낭의 군에 부착함. 한 구현예에서, 모발 올림 장치는 붙임 머리(들) 이다. 또다른 구현예에서 모발 올림 장치는 가발이다. 또다른 구현예에서, 모발 올림 장치는 바레트이다.

[0033] 또다른 양상에서, 본원에 기재된 것은 브러쉬질, 빗질, 엮음, 플랫 아이어닝, 샤워, 컬링, 위프트 (wift), 붙임 머리 또는 가발의 부착, 트레이딩 (trading), 하나로 묶은 머리 또는 미용적 과정 동안 발생하는 것과 같은 모발 빠짐을 감소시키는 방법이고, 이 방법은 치료적 유효량, 예컨대 털세움운동 유효량의 A1AR 아고니스트를 하나 이상의 모낭을 포함하는 피부의 부분에 국소적으로 적용하는 것을 포함한다. 한 구현예에서, A1AR 아고니스트는 A1AR 아고니스트와 같은 치료제를 투여하는데 사용될 수 있는 브러쉬 또는 빗에 존재한다. 또다른 구현예에서, A1AR 아고니스트는 브러쉬질 또는 빗질 이전에 피부에 적용된다.

[0034] 또다른 양상에서, 미용적 과정은 브러쉬질, 머리 땋기, 플랫 아이어닝 및 이 중 둘 이상의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 치료제 예컨대 A1AR 아고니스트는 1 일 마다 1 회, 2 회 또는 더 자주 적용될 수 있다. 또다른 구현예에서, A1AR 아고니스트는 매일 2 회 피부에 적용된다. 또다른 구현예에서, A1AR 아고니스트는 미용적 과정 이전에 피부에 적용된다.

[0035] 또다른 양상에서, 본원에 기재되는 것은 털세움운동 유효량의 A1AR 아고니스트를 하나 이상의 모낭을 포함하는 피부의 부분에 국소적으로 적용하는 것을 포함하는, 발모벽의 치료 방법이다.

[0036] 본 개시는 또한 본원에 개시된 방법에 따른 처리에 대한 민감성에 관하여 개인을 평가하는 것에 관한 것이다. 한 구현예에서, 방법은 하기를 포함한다: (1) A1AR 아고니스트 (예를 들어 제한 없이, 시네프린) 를 사람의 피부 상의 부위에 적용하는 단계; 및 (2) 적용 이후 30 내지 60 분에, 사람의 피부가 그 부위에 소름 또는 입모를 나타내는지 관찰하는 단계; 여기서 입모 또는 소름이 관찰되는 경우, 본원에 기재된 치료 또는 예방의 많은 방법 중 어느 하나를 위한 알파 1 아드레날린성 수용체 아고니스트의 사용을 위한 성공적인 후보일 가능성이 있는 것으로 사람을 진단함. 이러한 방법은 기재된 방법으로부터 가장 유익할 가능성이 있는 사람의 초기 진단을 제공하기 위해 본원에 기재된 탈모의 치료 또는 예방 또는 감소의 기타 방법 중 어느 하나와 조합될 수 있다. 피부에 대한 적용 단계는 한 구현예에서, 사람의 팔 또는 넓적다리에 알파 1 아드레날린성 수용체 아고니스트로 코팅된 붕대 또는 패치를 적용하는 것일 수 있다. A1AR 아고니스트를 포함하는 임의의 조성물 또는 방법의 또다른 구현예에서, 아고니스트는 시네프린 또는 페닐에프린이다.

[0037] *제형*

[0038] 본원에 기재되고 본 발명의 방법에서 사용된 치료제, 특히 A1AR 아고니스트는 당업자의 지식에 따라 조성물로 제형화될 수 있다. 한 구현예에서, A1AR 아고니스트 또는 AP 근육 수축의 기타 자극제는 국소적인 느린 또는 지연된 방출을 위해 제형화된다. 그러나 한 예로서, 한 구현예에서 AP 자극제는 느린 방출을 위해 캡슐화되고 붙임 머리에 통합된다.

[0039] 또다른 구현예에서, A1AR 아고니스트 또는 AP 근육 수축의 기타 촉진제는 샴푸 (이는 모발 브러쉬질 동안 모발 빠짐을 감소시킬 수 있음), 폼, 연고, 스프레이, 용액, 겔, 느린 방출 캡슐, 경구 정제, 또는 임의의 유사 화합물 또는 전달 비히클 또는 방법에 제형화된다. 국소 적용이 바람직하다. 한 구현예에서, 조성물은 국소 크림에 제형화된다. 또다른 구현예에서, 조성물은 스타일링 겔, 스타일링 폼 및 헤어 컨디셔너로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤어스타일링 제품에 제형화된다.

[0040] 또다른 구현예에서, 조성물은 두피 표면의 마멸을 촉진시키기 위해 각질제거제 (exfoliating agent) 를 포함할 수 있다. 각질제거제의 예는 (1) 무기 및/또는 금속성 입자 예컨대: 보론 니트라이드 (체심 입방 형태) (Borazon®; 알루미노실리케이트 (예를 들어 네펠린); 지르콘; 혼합된 알루미늄 산화물 예컨대 금강사 (emery); 아연 산화물; 알루미늄 산화물 예컨대 알루미나 또는 코런덤; 티타늄 산화물; 티타늄 산화물 코팅된 운모; 카르바이드, 특히 규소 카르바이드 (카르보런덤); 또는 기타 금속 산화물; 금속, 및 금속 합금 예컨대 철구 (iron shot), 강구 (steel shot), 및 특히 펄라이드; 실리케이트 예컨대 유리, 석영, 모래 또는 질석; 칼슘 카르보네이트 (예를 들어 보라-보라 모래 (Bora-Bora sand) 또는 로제 드 브르고뉴 모래 (Rose de Brignoles sand)) 또는 마그네슘 카르보네이트; 나트륨 클로라이드; 경석 (pumice stone); 비정질 실리카; 다이아몬드; 세라믹, 및 (2) 유기 입자 예컨대: 핵과, 특히 살구 씨, 예를 들어 Scrubami® 살구; 목재 셀룰로오스, 예를 들어 분쇄된 대나무 줄기; 코코넛 껍질, 예를 들어 코코넛 각질제거제; 폴리아미드, 특히 나일론-6; 당; 플라스틱 마이크로비이드, 예를 들어 폴리에틸렌 또는 폴리프로필렌; 분쇄된 호두; 분쇄된 살구 씨; 분쇄된 껍질, 및 (3) 유기 및 무기 화합물과 관련된 혼합 입자, 및 상기 화합물에 코팅된 입자를 포함한다. 각질제거제는 각질제거 효과를 갖는 이의 최대 치수가 5 밀리미터 미만의 마이크로비이드의 형태일 수 있다.

[0041] 한 구현예에서, A1AR 아고니스트를 포함하는 조성물은 약물로서 제형화될 수 있다. 한 구현예에서, A1AR 아고니스트를 포함하는 조성물은 미용 제품으로 제형화될 수 있다.

[0042] 또다른 구현예에서, AP 근육은 두피에 대한 전기적 자극을 통해 수축될 수 있다. 자극은 배터리 및 붙임 머리 또는 예를 들어 모발 브러쉬 또는 빗에 포매된 조절 장치에 의해 제어될 수 있다. 제어 장치는 대상체 또는 대상체의 모발의 자세를 기준으로 AP 근육을 수축시키기 위한 최적의 시간을 검출하기 위해 가속도계를 포함할 수 있다.

[0043] 조성물에 존재하는 치료제의 양은 공지된 방법론을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, A1AR 아고니스트 또는 AP 근육 수축의 기타 촉진제는 약 0.20 중량% 내지 0.30 중량%, 또는 약 0.25 중량%의 농도로 조성물에 존재한다. 또다른 구현예에서, 치료제 예컨대 A1AR 아고니스트는 약 0.25 중량%, 0.33 중량%, 0.5 중량%, 1 중량%, 2 중량%, 2.5 중량%, 또는 10 중량% 의 농도로 조성물에 존재한다.

[0044] 기타 구현예에서, 치료제 예컨대 A1AR 아고니스트는 약 0.1 중량% 내지 35 중량%, 약 1.0 중량% 내지 30 중량%, 약 0.2 중량% 내지 30 중량%, 약 0.2 중량% 내지 25 중량%, 약 0.2 중량% 내지 20 중량%, 약 0.2 중량% 내지 15 중량%, 약 0.2 중량% 내지 10 중량%, 약 0.2 중량% 내지 5 중량%, 약 0.2 중량% 내지 4 중량%, 약 0.2 중량% 내지 3 중량%, 약 0.2 중량% 내지 2 중량%, 약 0.2 중량% 내지 1 중량%, 약 10.0 중량% 내지 30 중량%, 약 15.0 중량% 내지 30 중량%, 약 20.0 중량% 내지 30 중량%, 약 10 중량% 내지 20 중량%, 약 10 중량% 내지 15 중량%, 약 15 중량% 내지 20 중량%, 약 15 중량% 내지 60 중량%, 약 20 중량% 내지 60 중량%, 약 50 중량% 내지 60 중량%, 및 약 45 중량% 내지 55 중량% 의 농도로 본원에 개시된 방법에서 사용하기 위한 국소 조성물에 존재한다. 특정 치료제, 예컨대 시네프린 (라세믹 혼합물) 의 경우, 조성물의 총 중량의 약 25 중량% 내지 60 중량%, 30 중량% 내지 50 중량%, 30 중량% 내지 60 중량%, 25 중량% 내지 30 중량%, 40 중량% 내지 50 중량%, 또는 50 중량% 내지 55 중량% 의 농도가 바람직하다.

[0045] 한 구현예에서, 조성물은 약 0.25 중량%, 약 0.33 중량%, 약 0.5 중량%, 약 1 중량%, 약 2 중량%, 약 2.5 중량%, 약 3.0 중량%, 약 4.0 중량%, 약 10 중량%, 약 15 중량%, 약 20 중량%, 또는 약 25 중량% 의 농도로 A1AR 아고니스트를 포함한다.

[0046] 본 개시에서 사용된 조성물, 특히 A1AR 아고니스트를 포함하는 조성물은 보존제 예컨대 EDTA (제형의 0.1-0.5 중량%) 및/또는 나트륨 메타바이술파이트 (제형의 0.1-0.5 중량%) 와 함께 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 경피흡수 촉진제, 예컨대 알코올, 글리콜, 지방산, 지방 에스테르, 지방 에테르, 폐색제 (occlusive agent), 표면 활성제, 디메틸아미노프로피온산 유도체, 테르펜, 술폭시드, 시클릭 에테르, 아미드 및 아민으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 경피흡수 촉진제를 포함한다. 본원에 사용된 제형의 기타 구성요소는 업계에 공지된 미용적으로 승인된 부형제, 예컨대 물, 증점제 등으로부터 선택될 수 있다.

[0047] 조성물은 피부에 대한 적용을 위한 어플리케이터에 의해 키트에 패키징될 수 있다. 본 발명은 또한 치료제, 예컨대 A1AR 아고니스트의 조성물, 및 어플리케이터를 포함하는 키트, 및 치료제, 예컨대 A1AR 아고니스트의 조성물, 및 모발 브러쉬 또는 빗, 특히 AP 근육에 대한 치료제의 침투를 향상시키는 그 사용 이후의 약한 마멸이 있도록 두피에 대해 각질제거 효과를 제공하는 브러쉬 또는 빗을 포함하는 키트에 관한 것이다. 한 구현예에서, 치료제는 투여 당 1 ml 의 국소 조성물과 같이, 각각의 투여에 의해 고정된 부피의 투여하고자 하는 조성

물을 제공하는 계량된 투여량 어플리케이터에 제공된다.

[0048] 상기 및 이러한 문헌 전반에 걸쳐 기재된 범위는 또한 이러한 범위에 포함된 단일 값을 포함하는 것으로 의도됨이 이해될 것이다. 예를 들어, 1-50% 범위, 5% 또는 49% 의 백분율로 특정 성분을 포함하는 제형이 또한 개시되는 것이 의도된다.

[0049] *치료제*

[0050] 본 개시의 방법은 A1AR 아고니스트 또는 AP 근육의 직접적 또는 간접적 수축을 야기하는 기타 화합물과 함께 사용될 수 있다. 적합한 A1AR 아고니스트 예컨대 페닐에프린, 시라졸린, 데스벤라팍신, 에틸프린, 메타라미놀, 메톡사민, 나파졸린, 옥시메타졸린, 슈도에프린, m-시네프린, p-시네프린, 시네프린, 옥토파민, 호르데닌, 테트라히드로졸린, 이소메테프텐, 메타라미놀, 니세르골린, 에르고노빈, 레보노르데프린, 펜디메트라진, 메톡사민, 미도드린, 클로니딘, 페르골리드, 자일로메타졸린, 드록시도파, 에피네프린, 메펜테르민, 4-메톡시암페타민, 벤즈페타민, 나파졸린, 아프라클론딘, 브로모크립틴, 옥시메타졸린, 페닐프로파놀아민, 슈도에페드린, 디피베프린, 자일로메타졸린, 및 광귤 (citrus aurantium) (예를 들어 등자 (bitter orange) 추출물) 이 이용될 수 있다. 또한, A1AR 아고니스트의 유도체는 상기 언급된 화합물의 유도체를 포함하여 이용될 수 있다. 기타 구현예에서, A1AR 아고니스트가 되도록 활성화되는 전구약물이 이용될 수 있다. 예를 들어 미도드린이 하나의 상기 전구약물이다. 특정 전구약물은 예를 들어 붙임 머리의 적용 위치에 여포성 염증이 존재할 때 카스파제-1 과 같은 두피에서 내인성 효소에 의해 활성화될 수 있다. 한 구현예에서, A1AR 아고니스트는 시네프린이다. 한 구현예에서, A1ARA 는 페닐에프린 또는 시네프린, 예컨대 시네프린의 다른 거울상 이성질체를 본질적으로 포함하지 않는 R-(-)-4-[1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸]페놀인 시네프린의 l-거울상 이성질체를 포함하는 조성물이고, 또는 여기서 조성물에 존재하는 시네프린의 30 중량%, 25 중량%, 20 중량%, 15 중량%, 10 중량%, 12 중량%, 5 중량%, 3 중량%, 1 중량% 또는 0.5 중량% 미만은 상이한 거울상 이성질체이다. 시네프린 거울상 이성질체 R-(-)-4-[1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸]페놀은 천연 등자 추출물로부터 수득될 수 있다. 한 구현예에서, 치료제는 등자, 광귤로부터 유래되거나 등자 추출물, 예컨대 95 중량%, 96 중량%, 97 중량%, 98 중량%, 90 중량%, 80 중량%, 70 중량%, 60 중량%, 50 중량%, 40 중량%, 30 중량%, 20 중량%, 10 중량%, 9 중량%, 8 중량%, 7 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 3 중량% 또는 2 중량% 또는 5-10 중량%, 10-15 중량%, 5-15 중량%, 20-25 중량%, 15-20 중량%, 25-30 중량%, 30-35 중량%, 35-40 중량%, 40-45 중량%, 45-55 중량%, 50-60 중량%, 60-70 중량%, 70-80 중량%, 80-90 중량%, 85-95 중량% 또는 90-99 중량% 의 시네프린의 한 거울상 이성질체, R-(-)-4-[1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸]페놀을 함유하는 등자 추출물이다. 등자의 추출물은 높은 수준의 오로지 하나의 시네프린 거울상 이성질체, 즉 R-(-)-4-[1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸]페놀을 함유하고, 본 발명의 방법 및 본 개시의 조성물에서 사용하기에 바람직하다. 한 구현예에서, 본 발명의 조성물은 10 중량%, 11 중량%, 12 중량%, 13 중량%, 14 중량%, 15 중량%, 16 중량%, 17 중량%, 18 중량%, 19 중량%, 20 중량%, 21 중량%, 22 중량%, 23 중량%, 24 중량%, 25 중량%, 16 중량%, 27 중량%, 28 중량%, 29 중량%, 30 중량% 또는 31 중량% 의 등자 추출물, 예컨대 3-5 중량%, 5-10 중량%, 6 중량%, 9 중량%, 10-15 중량%, 15-20 중량%, 20-40 중량%, 40-60 중량%, 60-80 중량%, 또는 80-95 중량% 시네프린을 함유하는 추출물을 함유하거나, 조성물은 약 5-10 중량%, 10-15 중량%, 15-20 중량%, 25-30 중량% 또는 30-40 중량% 의 등자 추출물, 예컨대 약 3-5 중량%, 5-10 중량%, 6 중량%, 9 중량%, 10-15 중량%, 15-20 중량%, 20-30 중량%, 30-50 중량%, 50-60 중량%, 60-70 중량%, 70-80 중량%, 80-90 중량% 또는 80-99 중량% 시네프린을 함유하는 추출물을 함유한다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 조성물은 10 중량%, 11 중량%, 12 중량%, 13 중량%, 14 중량%, 15 중량%, 16 중량%, 17 중량%, 18 중량%, 19 중량%, 20 중량%, 21 중량%, 22 중량%, 23 중량%, 24 중량%, 25 중량%, 16 중량%, 27 중량%, 28 중량%, 29 중량%, 30 중량% 또는 31 중량% 의 등자 추출물을 함유하고, 여기서 추출물은 50-90 중량%, 50-60 중량%, 60-70 중량%, 70-80 중량%, 80-90 중량%, 85-95 중량% 또는 90-99 중량% 의 시네프린을 함유하고, 추출물 중 실질적으로 모든 시네프린은 거울상 이성질체 R-(-)-4-[1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸]페놀이다.

[0051] 한 구현예에서, A1AR 아고니스트는 조성물 중에 0.25 중량% 내지 40 중량%, 0.25 중량% 내지 25 중량%, 또는 0.5 중량% 내지 22.5 중량%, 또는 0.75 중량% 내지 20 중량%, 또는 1 중량% 내지 17.5 중량%, 또는 1.5 중량% 내지 15 중량%, 또는 2 중량% 내지 14.5 중량%, 또는 2.5 중량% 내지 14 중량%, 또는 5 중량% 내지 13.5 중량%, 또는 7.5 중량% 내지 12.5 중량%, 또는 8 중량% 내지 12 중량%, 또는 8.5% 내지 11.5 중량%, 또는 9 중량% 내지 11 중량%, 또는 9.25 중량% 내지 10.75 중량%, 또는 9.5 중량% 내지 10.5 중량%, 또는 9.6 중량% 내지 10.4 중량%, 또는 9.7 중량% 내지 10.3 중량%, 또는 9.8 중량% 내지 10.2 중량%, 또는 9.9 중량% 내지 10.1 중량%, 또는 9.95 중량% 내지 10.05 중량%, 또는 9.96 중량% 내지 10.04 중량%, 또는 9.97 중량% 내지 10.03 중

량%, 또는 9.98 중량% 내지 10.02 중량%, 또는 9.99 중량% 내지 10.01 중량% 의 농도로의 페닐에프린, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물이다.

[0052] 한 구현예에서, A1AR 아고니스트는 조성물 중에 범위의 중량 하한으로서 0.25 중량%, 0.5 중량%, 0.75 중량%, 1 중량%, 1.5 중량%, 2 중량%, 2.5 중량%, 5 중량%, 7.5 중량%, 8 중량%, 8.5 중량%, 9 중량%, 9.25 중량%, 9.5 중량%, 9.6 중량%, 9.7 중량%, 9.8 중량%, 9.9 중량%, 9.95 중량%, 9.96 중량%, 9.97 중량%, 9.98 중량%, 또는 9.99 중량%, 내지 중량 상한으로서 10.01 중량%, 10.02 중량%, 10.03 중량%, 10.04 중량%, 10.05 중량%, 10.1 중량%, 10.2 중량%, 10.3 중량%, 10.4 중량%, 10.5 중량%, 10.75 중량%, 11 중량%, 11.5 중량%, 12 중량%, 12.5 중량%, 13.5 중량%, 14 중량%, 14.5 중량%, 15 중량%, 17.5 중량%, 20 중량%, 22.5 중량%, 25 중량%, 30 중량%, 35 중량%, 40 중량%, 45 중량%, 또는 50 중량% 의 범위 (예를 들어, 0.25 중량% 내지 10.01 중량%, 0.25 중량% 내지 10.02 중량%, 0.5 중량% 내지 10.01 중량%, 0.5 중량% 내지 10.02 중량% 범위 등) 의 농도로의, 페닐에프린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물이다.

[0053] 한 구현예에서, A1AR 아고니스트는 조성물 중에 0.25 중량%, 또는 0.5 중량%, 또는 0.75 중량%, 또는 1 중량%, 또는 1.5 중량%, 또는 2 중량%, 또는 2.5 중량%, 또는 5 중량%, 또는 7.5 중량%, 또는 8 중량%, 또는 8.5 중량%, 또는 9 중량%, 또는 9.25 중량%, 또는 9.5 중량%, 또는 9.6 중량%, 또는 9.7 중량%, 또는 9.8 중량%, 또는 9.9 중량%, 또는 9.95 중량%, 또는 9.96 중량%, 또는 9.97 중량%, 또는 9.98 중량%, 또는 9.99 중량%, 또는 10 중량%, 또는 10.01 중량%, 또는 10.02 중량%, 또는 10.03 중량%, 또는 10.04 중량%, 또는 10.05 중량%, 또는 10.1 중량%, 또는 10.2 중량%, 또는 10.3 중량%, 또는 10.4 중량%, 또는 10.5 중량%, 또는 10.75 중량%, 또는 11 중량%, 또는 11.5 중량%, 또는 12 중량%, 또는 12.5 중량%, 또는 13.5 중량%, 또는 14 중량%, 또는 14.5 중량%, 또는 15 중량%, 또는 17.5 중량%, 또는 20 중량%, 또는 22.5 중량%, 또는 25 중량%, 또는 30 중량%, 또는 40 중량%, 또는 45 중량%, 또는 50 중량%, 또는 55 중량% 의 농도로의 페닐에프린, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물이다.

[0054] 또다른 구현예에서, 조성물은 시네프린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물이거나, 시네프린의 한 거울상 이성질체, 즉 R-(-)-4-[1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸]페놀을 포함하고, 시네프린의 다른 거울상 이성질체(들) 을 실질적으로 포함하지 않거나 상이한 거울상 이성질체로서 조성물에 존재하는 시네프린 30 중량%, 25 중량%, 20 중량%, 15 중량%, 10 중량%, 12 중량%, 5 중량%, 3 중량%, 1 중량%, 또는 0.5 중량% 미만을 갖는 (여기서, 시네프린은 30 중량% 내지 70 중량%, 또는 35 중량% 내지 65 중량%, 또는 37.5 중량% 내지 62.5 중량%, 또는 40 중량% 내지 60 중량%, 또는 42.5 중량% 내지 57.5 중량%, 또는 45 중량% 내지 55 중량%, 또는 45.5 중량% 내지 54.5 중량%, 또는 46 중량% 내지 54 중량%, 또는 46.5 중량% 내지 53.5 중량%, 또는 47 중량% 내지 53 중량%, 또는 47.5 중량% 내지 52.5 중량%, 또는 48 중량% 내지 52 중량%, 또는 48.25 중량% 내지 51.75 중량%, 또는 48.5 중량% 내지 51.5 중량%, 또는 48.75 중량% 내지 51.25 중량%, 또는 49 중량% 내지 51 중량%, 또는 49.25 중량% 내지 50.75 중량%, 또는 49.5 중량% 내지 50.5 중량%, 또는 49.6 중량% 내지 50.4 중량%, 또는 49.7 중량% 내지 50.3 중량%, 또는 49.8 중량% 내지 50.2 중량%, 또는 49.9 중량% 내지 50.1 중량% 의 농도로 조성물에 존재함) A1AR 아고니스트를 포함한다.

[0055] 또다른 구현예에서, 조성물은 시네프린, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물이거나, 시네프린의 한 거울상 이성질체, 즉 R-(-)-4-[1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸]페놀을 포함하고, 시네프린의 다른 거울상 이성질체(들) 을 실질적으로 포함하지 않거나 상이한 거울상 이성질체로서 조성물에 존재하는 시네프린 30 중량%, 25 중량%, 20 중량%, 15 중량%, 10 중량%, 12 중량%, 5 중량%, 3 중량%, 1 중량%, 또는 0.5 중량% 미만을 갖는 (여기서, 시네프린은 20 중량%, 또는 25 중량%, 또는 30 중량%, 또는 35 중량%, 또는 37.5 중량%, 또는 40 중량%, 또는 42.5 중량%, 또는 45 중량%, 또는 45.5 중량%, 또는 46 중량%, 또는 46.5 중량%, 또는 47 중량%, 또는 47.5 중량%, 또는 48 중량%, 또는 48.25 중량%, 또는 48.5 중량%, 또는 48.75 중량%, 또는 49 중량%, 또는 49.25 중량%, 또는 49.5 중량%, 또는 49.6 중량%, 또는 49.7 중량%, 또는 49.8 중량%, 또는 49.9 중량% 내지 50.1 중량%, 또는 50.2 중량%, 또는 50.3 중량%, 또는 50.4 중량%, 또는 50.5 중량%, 또는 50.75 중량%, 또는 51 중량%, 또는 51.25 중량%, 또는 51.5 중량%, 또는 51.75 중량%, 또는 52 중량%, 또는 52.5 중량%, 또는 53 중량%, 또는 53.5 중량%, 또는 54 중량%, 또는 54.5 중량%, 또는 55 중량%, 또는 57.5 중량%, 또는 60 중량%, 또는 62.5 중량%, 또는 65 중량%, 또는 70 중량% 의 농도로 조성물에 존재함) A1AR 아고니스트를 포함한다.

[0056] 한 구현예에서, 조성물은 시네프린의 다른 거울상 이성질체를 실질적으로 포함하지 않는 (또는 25 중량%, 20 중량%, 15 중량%, 10 중량%, 5 중량%, 1 중량% 또는 0.1 중량% 미만의 시네프린의 다른 거울상 이성질체를 가짐) R-(-)-4-[1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸]페놀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물인 A1AR 아고니스트를, 조성물 중에 20 중량%, 또는 21 중량%, 또는 25 중량%, 또는 26 중량%, 또는 30 중량%, 또는 35 중량%,

또는 37.5 중량%, 또는 40 중량%, 또는 42.5 중량%, 또는 45 중량%, 또는 45.5 중량%, 또는 46 중량%, 또는 46.5 중량%, 또는 47 중량%, 또는 47.5 중량%, 또는 48 중량%, 또는 48.25 중량%, 또는 48.5 중량%, 또는 48.75 중량%, 또는 49 중량%, 또는 49.25 중량%, 또는 49.5 중량%, 또는 49.6 중량%, 또는 49.7 중량%, 또는 49.8 중량%, 또는 49.9 중량%, 또는 50 중량%, 또는 50.1 중량%, 또는 50.2 중량%, 또는 50.3 중량%, 또는 50.4 중량%, 또는 50.5 중량%, 또는 50.75 중량%, 또는 51 중량%, 또는 51.25 중량%, 또는 51.5 중량%, 또는 51.75 중량%, 또는 52 중량%, 또는 52.5 중량%, 또는 53 중량%, 또는 53.5 중량%, 또는 54 중량%, 또는 54.5 중량%, 또는 55 중량%, 또는 57.5 중량%, 또는 60 중량%, 또는 62.5 중량%, 또는 65 중량%, 또는 70 중량% 의 농도로 포함한다.

[0057] 또다른 구현예에서, 조성물은 시네프린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물이거나, 시네프린의 한 거울상 이성질체, 즉 R-(-)-4-[1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸]페놀을 포함하고 시네프린의 다른 거울상 이성질체(들) 을 실질적으로 포함하지 않거나 상이한 거울상 이성질체로서 조성물에 존재하는 시네프린 30 중량%, 25 중량%, 20 중량%, 15 중량%, 10 중량%, 12 중량%, 5 중량%, 3 중량%, 1 중량%, 또는 0.5 중량% 미만을 갖는 (여기서, 시네프린은 10 중량% 내지 60 중량%, 또는 12.5 중량% 내지 50 중량%, 또는 10 중량% 내지 50 중량%, 또는 15 중량% 내지 40 중량%, 또는 20 중량% 내지 30 중량%, 또는 20 중량% 내지 40 중량%, 또는 17.5 중량% 내지 30 중량%, 또는 20 중량% 내지 25 중량%, 또는 20.5 중량% 내지 24.5 중량%, 또는 21 중량% 내지 24 중량%, 또는 21.5 중량% 내지 23.5 중량%, 또는 21.75 중량% 내지 23.25 중량%, 또는 22 중량% 내지 23 중량%, 또는 22.1 중량% 내지 22.9 중량%, 또는 22.2 중량% 내지 22.8 중량%, 또는 22.3 중량% 내지 22.7 중량%, 또는 22.4 중량% 내지 22.6 중량% 의 농도로 조성물에 존재함) A1AR 아고니스트를 포함한다.

[0058] 또다른 구현예에서, 조성물은 시네프린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물이거나, 시네프린의 한 거울상 이성질체, 즉 R-(-)-4-[1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸]페놀을 포함하고 시네프린의 다른 거울상 이성질체(들) 을 실질적으로 포함하지 않거나 상이한 거울상 이성질체로서 조성물에 존재하는 시네프린 30 중량%, 25 중량%, 20 중량%, 15 중량%, 10 중량%, 12 중량%, 5 중량%, 3 중량%, 1 중량%, 또는 0.5 중량% 미만을 갖는 (여기서, 시네프린은 조성물 중에 10 중량%, 또는 12.5 중량%, 또는 15 중량%, 또는 17.5 중량%, 또는 20 중량%, 또는 20.5 중량%, 또는 21 중량%, 또는 21.5 중량%, 또는 21.75 중량%, 또는 22 중량%, 또는 22.1 중량%, 또는 22.2 중량%, 또는 22.3 중량%, 또는 22.4 중량% 내지 22.6 중량%, 또는 22.7 중량%, 또는 22.8 중량%, 또는 22.9 중량%, 또는 23 중량%, 또는 23.25 중량%, 또는 23.5 중량%, 또는 24 중량%, 또는 24.5 중량%, 또는 25 중량%, 또는 30 중량%, 또는 40 중량%, 또는 50 중량%, 또는 60 중량% 의 농도로 존재함) A1AR 아고니스트를 포함한다.

[0059] 한 구현예에서, 조성물은 시네프린의 한 거울상 이성질체, 즉 R-(-)-4-[1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸]페놀을 포함하고, 시네프린의 다른 거울상 이성질체(들)을 실질적으로 포함하지 않거나 상이한 거울상 이성질체로서 조성물에 존재하는 시네프린 30 중량%, 25 중량%, 20 중량%, 15 중량%, 10 중량%, 12 중량%, 5 중량%, 3 중량%, 1 중량% 또는 0.5 중량% 미만을 갖는다 (여기서, R-(-)-4-[1-히드록시-2-(메틸아미노)에틸]페놀은 조성물 중에 20 중량% 내지 25 중량% 의 농도로 존재함).

[0060] 추가 구현예에서, A1AR 아고니스트는 조성물 중에 0.01 중량% 내지 2 중량%, 또는 0.02 중량% 내지 1.75 중량%, 또는 0.03 중량% 내지 1.5 중량%, 또는 0.04 중량% 내지 1.25 중량%, 또는 0.05 중량% 내지 1 중량%, 또는 0.1 중량% 내지 0.9 중량%, 또는 0.15 중량% 내지 0.85 중량%, 또는 0.2 중량% 내지 0.8 중량%, 또는 0.25 중량% 내지 0.75 중량%, 또는 0.3 중량% 내지 0.7 중량%, 또는 0.35 중량% 내지 0.65 중량%, 또는 0.4 중량% 내지 0.6 중량%, 또는 0.41 중량% 내지 0.59 중량%, 또는 0.42 중량% 내지 0.58 중량%, 또는 0.43 중량% 내지 0.57 중량%, 또는 0.44 중량% 내지 0.56 중량%, 또는 0.45 중량% 내지 0.55 중량%, 또는 0.46 중량% 내지 0.54 중량%, 또는 0.47 중량% 내지 0.53 중량%, 또는 0.48 중량% 내지 0.52 중량%, 또는 0.49 중량% 내지 0.51 중량% 의 농도로의 옥시메타졸린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물이다.

[0061] 추가 구현예에서, A1AR 아고니스트는 조성물 중에 0.01 중량%, 또는 0.02 중량%, 또는 0.03 중량%, 또는 0.04 중량%, 또는 0.05 중량%, 또는 0.1 중량%, 또는 0.15 중량%, 또는 0.2 중량%, 또는 0.25 중량%, 또는 0.3 중량%, 또는 0.35 중량%, 또는 0.4 중량%, 또는 0.41 중량%, 또는 0.42 중량%, 또는 0.43 중량%, 또는 0.44 중량%, 또는 0.45 중량%, 또는 0.46 중량%, 또는 0.47 중량%, 또는 0.48 중량%, 또는 0.49 중량% 내지 0.51 중량%, 또는 0.52 중량%, 또는 0.53 중량%, 또는 0.54 중량%, 또는 0.55 중량%, 또는 0.56 중량%, 또는 0.57 중량%, 또는 0.58 중량%, 또는 0.59 중량%, 또는 0.6 중량%, 또는 0.65 중량%, 또는 0.7 중량%, 또는 0.75 중량%, 또는 0.8 중량%, 또는 0.85 중량%, 또는 0.9 중량%, 또는 1 중량%, 또는 1.25 중량%, 또는 1.5 중량%, 또는 1.75 중

량%, 또는 2 중량% 의 농도로의 옥시메타졸린 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물이다.

[0062] 추가 구현예에서, A1ARA 은 조성물 중에 0.01 중량%, 또는 0.02 중량%, 또는 0.03 중량%, 또는 0.04 중량%, 또는 0.05 중량%, 또는 0.1 중량%, 또는 0.15 중량%, 또는 0.2 중량%, 또는 0.25 중량%, 또는 0.3 중량%, 또는 0.35 중량%, 또는 0.4 중량%, 또는 0.41 중량%, 또는 0.42 중량%, 또는 0.43 중량%, 또는 0.44 중량%, 또는 0.45 중량%, 또는 0.46 중량%, 또는 0.47 중량%, 또는 0.48 중량%, 또는 0.49 중량%, 또는 0.5 중량%, 또는 0.51 중량%, 또는 0.52 중량%, 또는 0.53 중량%, 또는 0.54 중량%, 또는 0.55 중량%, 또는 0.56 중량%, 또는 0.57 중량%, 또는 0.58 중량%, 또는 0.59 중량%, 또는 0.6 중량%, 또는 0.65 중량%, 또는 0.7 중량%, 또는 0.75 중량%, 또는 0.8 중량%, 또는 0.85 중량%, 또는 0.9 중량%, 또는 1 중량%, 또는 1.25 중량%, 또는 1.5 중량%, 또는 1.75 중량%, 또는 2 중량% 의 농도로의 옥시메타졸린, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물이다.

[0063] 일부 구현예에서, 본원에 제공되는 것은 두피에 대한 A1AR 아고니스트의 전달에 최적화된 담체 또는 전달 비히클과 함께 제형화된 A1AR 아고니스트이다. A1AR 아고니스트는 여러 상이한 제형 또는 방출 방법 예컨대 지속 방출, 크림, 연고, 스프레이, 캡슐, 또는 기타 방출 방법을 사용하여 방출될 수 있다. 예를 들어 A1AR 아고니스트는 사용자가 그의 모발을 브러쉬질할 때 브러쉬질이 건강한 모발을 불필요하게 빠지게 하는 것을 예방하기 위해 사용자의 모낭이 AP 근육에 의해 단단히 붙들려지도록 샤워하는 동안 활용을 위해 샴푸에 혼입될 수 있다. 기타 구현예에서, A1AR 아고니스트는 이것이 피부에 천천히 흡수되고 평활근을 자극할 수 있도록 두피에 적용될 수 있는 연고 또는 기타 국소 크림에 포함될 수 있다. 기타 구현예에서, A1AR 아고니스트는 두피에 적용되는 액체 스프레이 또는 에어로졸 매질에 포함될 수 있다. 기타 구현예에서, A1AR 아고니스트는 캡슐, 또는 화학물질 또는 작용제가 두피 진피에 천천히 방출되는 것을 허용할 기타 서방출 비히클에 혼입될 수 있다. A1AR 아고니스트를 캡슐화하는 캡슐 또는 비히클은 제한 없이, 리포좀, 비이온성 리포좀, 니오좀, 노바좀 I, 에리트로마이신-Zn 착물, 마이크로스피어, 나노입자, 고체 지질 나노입자 및 나노에멀전을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 이는 두피에 적용되는 겔 또는 폼을 포함할 수 있다. 구체적으로는 A1AR 아고니스트가 헤어 케어 제품 예컨대 스타일링 겔, 스타일링 폼, 헤어 컨디셔너, 헤어 세럼, 헤어 마스크 등에 제형화될 수 있음이 고려된다.

[0064] 상기 언급된 A1AR 아고니스트 중 임의의 것은 붙임 머리 장치 또는 모낭에 힘을 가하는 기타 장치 또는 조건의 적용 이전에 사용자에 의해 적용될 수 있다. 대안적으로, A1AR 아고니스트는 상기 장치가 설치된 이후에 일상적으로 (예를 들어 매일 2 회) 사용될 수 있다. A1AR 아고니스트의 일상적 사용은 붙임 머리 장치 또는 모낭에 힘을 가하는 기타 장치의 사용자에 관한 견인성 탈모증에 대한 예방으로서 나타날 것이다.

[0065] 상이한 A1AR 아고니스트를 갖는 크림 또는 기타 제형은 헤어 피스 또는 모발의 브러쉬질을 이용하는 사용자에게 사전에 적용될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤어 피스 또는 붙임 머리는 사용자 두부에 대한 적용 이전에 적용된 폼 또는 크림 중의 A1AR 아고니스트를 흡수할 수 있는 패드 또는 기타 흡수제 물질을 함유할 수 있다. 기타 구현예에서, 서방출 캡슐은 붙임 머리 또는 헤어 피스에 혼입될 수 있거나, 바레트에 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 바레트는 A1AR 아고니스트 크림 또는 기타 A1AR 아고니스트 국소 제형의 적용을 위한 흡수제 층을 갖는 패드를 포함할 것이다.

[0066] 견인성 탈모증을 치료 또는 예방하는 치료능은 대상체의 신체의 주어진 영역, 예를 들어 두피의 주어진 영역에 대한 모발 밀도를 모니터링하여 측정될 수 있다. 탈모의 속도가 예를 들어 치료 이후 10 % 이상으로 감소된 경우, 치료는 견인성 탈모증의 예방에 효과적이다. 유사하게, 일반적으로 견인성 탈모증을 야기할 것으로 예상될 계속되는 견인에도 불구하고 모발 밀도가 동일하게 유지되는 경우, 치료는 견인성 탈모증의 예방에 효과적이다. 모발의 밀도가 예를 들어 치료 이후에 및 계속되는 견인에도 불구하고 5 % 이상, 예를 들어 10 % 이상으로 증가하는 경우, 치료는 또한 견인성 탈모증의 치료 및/또는 예방에 효과적인 것으로 여겨진다.

[0067] 상기 나타낸 바와 같이, 탈모증의 모든 형태는 본원에 기재된 기술로부터 유익할 수 있는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 본원에 기재된 기술은 안드로겐성 탈모증을 예방 또는 치료하는데 이용가능할 수 있다. AP 근육은 안드로겐성 탈모증의 방법에서 퇴행하고 (예를 들어 Torkamani 등, Int. J. Trichology 6:88-94 (2014)에서 개괄됨); 이론에 얽매이지 않기를 바라면서, AP 근육 수축의 정기적 자극은 근육의 손실을 느리게하거나 감소시킬 수 있고 이에 따라 안드로겐성 탈모증의 치료 또는 예방에 유익한 것으로 여겨진다.

[0068] 또한 본원에 기재된 기술은 하나 이상의 모낭이 인장 하에 있는 병상의 임의의 유형에 널리 이용가능할 수 있다. A1AR 아고니스트 조성물 또는 본원에 기재된 AP 근육 수축을 자극하는 기타 작용제를 사용하여, 상기 병상 하의 모발 빠짐을 제한 또는 감소시킬 수 있는 것으로 여겨진다.

[0069] 한 양상에서, 하나 이상의 모낭이 인장 하에 있는 조건은 브러쉬질 또는 빗질이다. 따라서, 본원에 기재된 기술은 브러쉬질 또는 빗질 동안 모발 빠짐을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "모발 빠짐의 감소" 는 대상체로부터의 모발 빠짐의 양이 방법의 부재 하에 예상될 것에 비해 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 또는 그 이상으로 감소되는 것을 의미한다. A1AR 아고니스트 또는 AP 근육 수축을 자극하는 기타 작용제는 브러쉬질 또는 빗질에 사용된 브러쉬 또는 빗에 존재할 수 있다. 한 구현예에서, A1AR 아고니스트 또는 기타 작용제는 예를 들어 액체, 겔, 크림 또는 스프레이의 형태로 브러쉬질 또는 빗질 이전에 브러쉬 또는 빗에 적용될 수 있다. 한 구현예에서, 브러쉬 또는 빗은 A1ARA 또는 기타 작용제를 분배할 수 있다.

[0070] AP 근육의 수축을 촉진시키는 작용제는 임의로는 전리요법 (iontophoresis) 에 의해 투여될 수 있고, 이는 피부에 이온성 작용제 또는 약물을 통과시키기 위해 전기장을 사용한다. 한 예로서, 전리요법은 AP 근육 수축을 자극하기 위해 피부에 페닐에프린과 같은 작용제를 전달하는데 사용된다 (예를 들어 Siepmann 등, Neurology April 25, 2012; 78(Meeting Abstracts 1): P05.197 참조). 따라서, 한 구현예에서 브러쉬 또는 빗은 전리요법 장치를 혼입할 수 있고, 이는 A1ARA 또는 기타 작용제를 분배하고/하거나 작용제(들)의 경피 전달에 사용될 수 있다. 전리요법 장치는 하나 이상의 금속 접촉부를 포함할 수 있다. 임의로는, 전리요법 장치는 A1AR 아고니스트 또는 기타 작용제(들)을 함유하기 위한 하나 이상의 컴파트먼트를 포함할 수 있다.

[0071] 또다른 양상에서, 하나 이상의 모낭이 인장 하에 있는 조건은 모발-관련 미용 과정이다. 따라서, 본원에 기재된 기술은 모발-관련 미용 과정 동안 모발 빠짐을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 모발-관련 미용 과정의 예는 제한 없이, 브러쉬질, 머리땋기, 플랫 아이어닝 및 이의 조합을 포함한다.

[0072] 또다른 양상에서, 하나 이상의 모낭이 인장 하에 있는 조건은 발모벽, 자신의 모발을 뽑는 강박적 충동에 의해 특징지어지는 장애이다. 따라서, 모발을 제거하는데 필요한 힘을 증가시키는 것이 이러한 조건으로 인한 탈모에 대응해 도울 수 있을 정도로, 본원에 기재된 바와 같은 AP 근육 수축의 자극은 탈모를 감소시키는 방법을 제공할 수 있다.

[0073] *전기 자극*

[0074] 본 발명의 또다른 구현예에서, AP 근육은 두피 또는 두개골의 피부에 대한 전기 자극을 통해 수축될 수 있다. 전기 자극은 예를 들어 브러쉬 또는 빗에 함유되거나 예를 들어 붙임 머리에 포매된 장치에 의해 조절될 수 있다. 일부 구현예에서, 조절 장치는 대상체 또는 대상체 모발의 자세를 기준으로 AP 근육을 수축시키기 위한 최적 시간을 검출하기 위한 가속도계를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 붙임 머리의 일부에 부착된 긴장 또는 기타 힘 게이지는 환자의 모발에 대해 잡아당기는 힘을 시험할 수 있다. 이후, 전기 자극기는 특정 시간에 모발에 대해 당기는 힘의 양을 기준으로 평활근 수축의 강도를 바꾸도록 적용된 전기 자극의 전류, 전압 또는 기타 구성요소의 양을 바꿀 수 있었다. 기타 구현예에서, 조절 장치는 AP 근육의 수축을 위한 전기 역치를 달성하기 위해 모발에 전류의 표준량을 전달할 수 있다. 이는 유리하게는 두피 전체에 적용되는 전류의 양 및 전기의 양을 최소화할 수 있다. 따라서, 근육을 수축시키기 위한 전기 자극을 이용하는 한 이점은 수축의 강도가 이에 따라 변화될 수 있다는 것이다.

[0075] AP 근육을 수축시키기 위해 전기 힘을 적용하는 것의 예는 예를 들어 그 전체가 본원에서 참조 인용되는 [Pilomotor Effect Stimulating Device and Method] 로 명명된 2013 년 8 월 8 일에 발행된 미국 특허 공보 US2013/0199348 에 기재되어 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 두피에 적용된 신호의 전압 또는 진폭은 35 내지 75 볼트, 25 내지 50 볼트, 10 내지 30 볼트 또는 근육 수축을 위한 역치를 달성하기 위한 기타 적합한 범위일 수 있다. 본원에 개시된 장치에 의해 두피에 적용된 전류는 일부 구현예에서 바람직하게는 사용자의 감전사를 회피하기 위해 마이크로앰프 (microamp) 에 있을 수 있다. 10 KHz 내지 15 KHz 의 주파수, 또는 더 낮거나 더 높은 주파수가 적용될 수 있다. 일부 구현예에서, 적용된 펄스 길이는 1 내지 50 밀리세컨드, 1 내지 100 밀리세컨드, 또는 AP 근육을 수축하기 위한 기타 적합한 길이 또는 임의의 기타 털세움운동 유효량의 전류일 것이다. 일부 구현예에서, 조절 장치는 상대적으로 수축된 AP 근율을 유지하기에 충분한 무작위 간격으로 전기 자극을 자동으로 펄스시킬 것이다. 기타 구현예에서, 펄스는 펄스 사이에서 AP 근육이 이완되게 하기에 충분히 간격을 둘 것이다.

[0076] 본 개시는 또한 모발 증대 장치; 및 모발 증대 장치에 연결된 전기 자극 장치를 포함하는 견인성 탈모증의 예방 및 모발 증대를 위한 장치에 관한 것이고, 상기 전기 자극 장치는 배터리; 메모리; 전기 자극 발생기; 전기 자극을 적용하는 전기 자극 발생기와 전기적 커뮤니케이션 하는 두피 탐침; 및 배터리, 메모리 및 전기 자극 및 메모리와 커뮤니케이션 하는 조절기 (여기서 조절기는 전기 발생기가 털세움운동 유효량의 전기 자극을 내보내

도록 명령함) 와 커뮤니케션하는 조절기를 포함한다. 특정 구현예에서, 털세움운동 유효량의 전기 자극은 10 ~ 100 볼트, 또는 10 ~ 15 kHz 이다. 일부 구현예에서, 털세움운동 유효량의 전기 자극은 1 내지 100 밀리세컨드 동안 적용된다. 일부 구현예에서, 털세움운동 유효량의 전기 자극은 AP 근육이 자극들 사이에 이완되는 것을 허용하기에 충분한 긴 휴지 기간과 함께 주기적으로 적용된다. 기타 구현예에서, 전기 자극의 털세움운동 유효량은 자극들 사이의 완화로부터 AP 근육을 예방하기에 충분한 짧은 휴지 기간으로 주기적으로 적용된다. 모발 증대 장치는 모발에 적용될 때 모발에 대한 당기는 힘을 발휘하는 임의의 제품일 수 있다. 예를 들어, 모발 증대 장치는 붙임 머리, 가발 또는 바레트일 수 있다.

[0077] 일부 구현예에서, 탐침 또는 전기 프롱 (prong) 은 두피에 전하를 전달할 붙임 머리 또는 기타 헤어 피스에 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 탐침은 원하는 펄스를 전달하는 동안 펌웨어 또는 기타 소프트웨어 지시사항과 함께 스위치, 프로세서 및 메모리를 갖는 조절 장치에 연결될 수 있다. 상이한 조절 장치는 가속도계 또는 힘 데이터를 처리하고 이에 따른 전기 자극을 변화시키기 위한 더욱 진보된 전기 회로망 및 알고리즘을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 탐침은 임의의 적합한 장치 및 방법을 사용하여 헤어 피스의 임의의 부분에 연결될 수 있다.

[0078] *평활근을 수축시키기 위한 기타 작용제 또는 접근*

[0079] 기타 작용제 또는 접근은, 탈모증, 예를 들어 견인성 탈모증의 예방 또는 처리를 위해 평활근을 수축시키는데 사용될 수 있다. 상기 나타낸 바와 같이, AP 근육 수축을 자극하는 임의의 작용제 또는 처리는, 본원에 기재된 탈모증을 치료, 감소 또는 예방하는 방법에서 잠재적으로 사용된다.

[0080] 한 구현예에서, 평활근은 냉수용기를 자극 또는 활성화하여 수축될 수 있다. 냉수용기는 예를 들어 TRPM8 채널을 활성화하여 자극될 수 있다. 냉수용기를 자극할 수 있는 예시적 작용제는 제한 없이, 멘톨 및 이실린 (icilin) 을 포함한다. 냉수용기를 자극하는 조성물 및 방법은 예를 들어 그 전체가 본원에서 참조 인용되는 미국 특허 4,034,109 에 개시되어 있다.

[0081] AP 근육이 노르아드레날린성 섬유 및 콜린성 시스템 모두에 의해 역할하거나 이와 관련되는 경우, 이러한 시스템으로부터의 트랜스미터의 방출을 자극하는 작용제는 AP 근육 수축을 자극하는데 사용될 수 있다. 따라서, 알파 1 아드레날린성 아고니스트 뿐만 아니라 또한 콜린성 아고니스 예컨대 제한 없이 아세틸콜린 및 평활근 수축을 자극하는 기타 신경전달물질은 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 사용하기 위해 고려된다.

[0082] 알파 1 아드레날린성 수용체는 G 단백질-커플링된 수용체이다. 기타 G 단백질-커플링된 수용체의 아고니스트 (예를 들어 알파 2 아드레날린성 수용체) 는 또한 평활근의 수축을 자극하는데 사용될 수 있다. 알파 2 아드레날린성 수용체 아고니스트의 예는 제한 없이, 4-NEMD, 7-Me-마르사니딘, 아그마틴, 아프라클로니딘, 브리모니딘, 클로니딘, 데토미딘, 덱스메데토미딘, 파돌미딘, 구아나벤즈, 구안파신, 로펙시딘, 마르사니딘, 메데토미딘, 메트암페타민, 미바제몰, 릴메니딘, 로미피딘, 탈리펙솔, 티자니딘, 톨로니딘, 자일라진, 및 자일로메타졸린을 포함한다. 상기 나타낸 바와 같이, 이러한 또는 기타 작용체를 전신적으로 투여하는데 불리할 정도로, 이는 진피의 AP 근육에 의한 흡수를 허용하는 제형에 투여될 수 있지만 전신 흡수를 제한한다.

[0083] 한 구현예에서, 할로스타킨 (또한 N-메틸페닐에탄올아민으로 공지됨) 은 평활근 수축을 자극하기 위해 본원에 기재된 방법 및 조성물 중 치료제로서 사용하는 것이 고려된다.

[0084] 본원에 기재된 아고니스트는 또한 이의 무기 또는 유기 염을 포함한다는 것에 유의해야한다. 대표적인 염은 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 술페이트, 바이술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 아세테이트, 숙시네이트, 발레레이트, 올레에이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 시트레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락토비오네이트 및 라우릴술포네이트 염 등을 포함한다.

[0085] 상기 방법 및 작용제의 조합은 평활근의 수축을 촉진하는데 사용될 수 있음에 유의해야 한다.

[0086] *여드름의 치료*

[0087] 본원에 기재된 조성물은 또한 여드름의 치료에 사용될 수 있다. AP 근육의 수축은 피지의 분비에서 역할을 하는 것으로 공지되어 있다 (Mahfouz 등, J. Egypt wom. Dermatol. Soc. 2005, 2, 25-29 참조). 조성물은 로션, 크림, 스프레이 또는 와이프의 형태로 적용될 수 있다. 조성물은 벤조일 퍼옥시드 또는 여드름 치료를 위한 기타 국소 약물과의 조합으로 사용될 수 있다.

[0088] 상기 기재된 다양한 방법 및 기술은 본 발명을 수행하기 위한 다수의 방법을 제공한다. 당연히, 기재된 모

든 목적 또는 이점이 본원에 기재된 임의의 특정 구현예에 따라 달성될 수 있음이 이해된다. 따라서, 예를 들어 당업자는 방법이 본원에 교시 또는 제안된 기타 목적 또는 이점을 반드시 달성하지는 않으면서 본원에서 교시되는 바와 같은 하나의 이점 또는 이점들의 군을 달성 또는 최적화하는 방식으로 수행될 수 있음을 인식할 것이다. 다양한 대안이 본원에서 언급된다. 일부 구현예는 구체적으로는 하나의, 또다른 또는 여러 특징을 포함하는 한편, 다른 것은 하나의, 또다른 또는 여러 특징을 배제하는 한편, 보다 다른 것들은 하나의, 또다른 또는 여러 유리한 특징의 포괄에 의해 특정한 특징을 경감시키는 것으로 이해된다.

[0089] 또한, 당업자는 상이한 구현예로부터 다양한 특징의 적용가능성을 인식할 것이다. 유사하게는, 상기 논의된 다양한 요소, 특징 및 단계, 및 상기 요소, 특징 또는 단계 각각에 대한 기타 공지된 동등물은 본원에 기재된 이론에 따라 방법을 수행하기 위해 당업자에 의해 다양한 조합으로 사용될 수 있다. 다양한 요소, 특징 및 단계 중에서, 일부는 구체적으로 포함되고 다른 것들은 다양한 구현예에서 구체적으로 배제될 것이다.

[0090] 본 출원이 특정 구현예 및 실시예의 맥락으로 개시됨에도 불구하고, 본 출원의 구현예가 구체적으로 개시된 구현예를 뛰어 넘어 다른 대안적 구현예 및/또는 이의 용도 및 변형 및 동등물로 확장된다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0091] 본원에서 값의 범위의 언급은 단지 범위 내에 있는 각각 별도의 값에 독립적으로 나타내어지는 속기 방법으로 역할하는 것으로 의도된다. 본원에서 달리 나타내어지지 않는 한, 각각의 개별적 값은 이것이 본원에서 개별적으로 언급되는 경우와 같이 명세서에 포함된다. 본원에 기재된 모든 방법은 본원에서 달리 나타내지 않는 한 임의의 적합한 정도로 수행될 수 있거나, 다르게는 내용에 의해 명백하게 반박된다. 본원의 특정 구현예에 대해 제공된 임의의 및 모든 실시예, 또는 예시적 언어 (예를 들어 "예컨대") 의 사용은, 단지 본 출원을 더 잘 조명하는 것으로 의도되고 다르게는 청구된 출원의 범주에 대한 제한을 제기하지 않는다. 명세서의 언어는 본 출원의 실시에 본질적인 임의의 비청구된 요소를 나타내는 것으로 이해되어야 한다.

[0092] 본 출원의 특정 구현예는 본원에 기재되어 있다. 이러한 구현예에 대한 변형은 상기 상세한 설명을 파악하면 당업자에게 명백해질 것이다. 당업자는 상기 변형을 적절하게 사용할 수 있는 것으로 여겨지고, 본 출원은 본원에 구체적으로 기재된 것과 다르게 실시될 수 있다. 따라서, 본 출원의 많은 구현예는 이용가능한 법에 의해 허용된 본원에 첨부된 청구항에 언급된 주제의 모든 변형 및 동등물을 포함한다. 또한, 상기 기재된 요소의 이의 모든 가능한 변형으로의 임의의 조합은, 본원에서 달리 나타내거나 문맥에 의해 달리 명백하게 반박되지 않는 한, 출원에 의해 포함된다.

[0093] 상기와 관련된 임의의 심사 파일 히스토리, 본 발명의 문헌과 모순되거나 대립하는 상기 중 임의의 것, 또는 현재 또는 나중에 본 발명의 문헌과 연관되는 청구항의 가장 넓은 범주에 대해서와 같은 제한적 효과를 가질 수 있는 상기 중 임의의 것을 제외하고는, 본원에서 인용되는 모든 특허, 특허 출원, 특허 출원 공보, 및 기타 자료, 예컨대 논문, 책, 명세서, 공보, 문헌, 어떠한 것 등은, 모든 목적으로 그 전체가 본원에서 참조 인용된다.
예로써, 포함된 자료 중 임의의 것과 연관된 용어 및/또는 본 발명의 문헌과 연관된 용어의 상세한 설명, 정의 및/또는 사용 사이에 임의의 불일치 또는 상충이 있어야 하고, 본 발명의 문헌의 용어의 상세한 설명, 정의 및/또는 사용이 우선할 것이다.

[0094] *실시예*

[0095] **실시예 1: 0.1 중량%, 0.2 중량%, 0.5 중량% 으로의 옥시메타졸린 HCl**

[0096] 시험은 모발 입모 근육의 털세움운동 이완을 유도하는데 요구된 국소 옥시메타졸린 용액의 투약량을 평가하도록 수행되었다. 5 명의 대상체가 시험에 참여했다. 3 개의 제형이 사용되었다: 포뮬라 A: 0.1% 국소 옥시메타졸린 히드로클로라이드 용액; 포뮬라 B: 0.2% 국소 옥시메타졸린 히드로클로라이드 용액; 포뮬라 C: 0.5% 국소 옥시메타졸린 히드로클로라이드 용액.

[0097] 시험을 3 일에 걸쳐 수행했다. 제 1 일째에, 대상체는 그의 팔에 포뮬라 A 를 적용하도록 지시받았다. 제 2 일째에, 대상체는 그의 팔에 포뮬라 B 를 적용하도록 지시받았다. 제 3 일째에, 대상체는 그의 팔에 포뮬라 C 를 적용하도록 지시받았다. 0.1 mL 의 각각의 포뮬라를 각각의 팔에 계량된 투약량 디스펜서를 사용해 적용하였다. 표 1 은 이러한 시험으로부터의 발견을 요약하고 있다.

대상체 번호	포뮬라 A	포뮬라 B	포뮬라 C
1	NR	NR	R
2	NR	NR	R
3	NR	NR	R
4	NR	NR	R
5	NR	NR	R
R = 반응, 즉 소름; NR = 반응 없음			

[0098]

[0099] 표 1: 옥시메타졸린 시험

[0100] 0.5% 국소 옥시메타졸린 용액 (포뮬라 C) 은 모든 대상체에서 임상적 반응을 유도한 한편, 0.1% 및 0.2% 제형 (포뮬라 A 및 B) 은 반응을 유도하는데 실패했다. 0.5% 국소 옥시메타졸린 용액을 사용하면, 입모 근육의 수축에서 반응은 약 1 시간 이내에 얻어졌고, 8 시간에 걸쳐 지속되었다.

[0101] 옥시메타졸린의 긴 작용 효과로 인해, 이는 매일 1 회, 매번 다른 날에, 또는 모낭에 대한 제모력을 발휘할 수 있는 기계적 과정 이전에 필요한대로 적용하는 것이 유익할 수 있다.

[0102] **실시예 2: 5.0 중량%, 7.5 중량%, 10 중량% 으로의 페닐에프린 HCl**

[0103] 시험은 모발 입모 근육의 털세움운동 완화를 유도하는데 필요한 국소 페닐에프린 용액의 투약량을 평가하기 위해 수행되었다. 5 명의 대상체가 시험에 참여했다. 3 가지 제형이 사용되었다: 포뮬라 A: 5.0% 국소 페닐에프린 히드로클로라이드 용액; 포뮬라 B: 7.5% 국소 페닐에프린 히드로클로라이드 용액; 포뮬라 C: 10.0% 국소 페닐에프린 히드로클로라이드 용액.

[0104] 시험은 3 일에 걸쳐 수행되었다. 제 1 일째에, 대상체는 그의 팔에 포뮬라 A 를 적용하도록 지시받았다. 제 2 일째에, 대상체는 그의 팔에 포뮬라 B 를 적용하도록 지시받았다. 제 3 일째에, 대상체는 그의 팔에 포뮬라 C 를 적용하도록 지시받았다. 0.1 mL 의 각각의 포뮬라를 계량 투약량 디스펜서를 사용하여 각각의 팔에 적용했다. 표 2 는 이러한 시험으로부터의 발견을 요약한다.

대상체 번호	포뮬라 A	포뮬라 B	포뮬라 C
1	NR	NR	R
2	NR	NR	R
3	NR	NR	R
4	NR	NR	R
5	NR	NR	R
R = 반응, 즉 소름; NR = 반응 없음			

[0105]

[0106] 표 2: 페닐에프린 시험 -1

[0107] 10.0% 국소 페닐에프린 용액 (포뮬라 C) 은 모든 대상체에서 임상적 반응을 유도한 한편, 5.0% 및 7.5% 제형 (포뮬라 A 및 B) 은 반응을 유도하는데 실패했다. 10.0% 국소 페닐에프린 용액을 사용하면, 입모 근육의 수축에서의 반응은 약 20~30 분 이내에 얻어졌고, 3 시간에 걸쳐 지속되었다.

[0108] 옥시메타졸린에 비해 페닐에프린의 더 짧은 지속 작용 효과로 인해, 이는 모낭에 대해 제모력을 가할 수 있는 기계적 과정 기전에 필요한 만큼 적용하는데 유익할 수 있다.

[0109] **실시예 3: 10 중량% 로의 페닐에프린 HCl**

[0110] 또다른 시험에서, 10.0% 페닐에프린 히드로클로라이드는 기계적 당김으로부터 탈모의 예방/감소를 위한 신규 약물로서 국소 페닐에프린 히드로클로라이드 용액의 용도를 평가한다. 시험에 포함된 참여자는 흔히 외상성 헤어 케어 실시, 예컨대 바짝 땋은 머리, 두부 스카프, 하나로 묶은 머리, 붙임물 (extension), 모발 롤러

(hair roller), 모발 가발 (hair weave) 및 가열된 스타일링 기기 예컨대 헤어드라이어, 플랫 아이언 (flat iron), 열 세터 (heat setter) 및 컬링 아이언을 사용하는 18 세 내지 60 세 사이의 여성 대상체였다. 배제된 대상체는 비제어된 과인장을 겪는 대상체, 임신 또는 수유하는 대상체, 패턴 탈모 (pattern hair loss) 로 진단 받는 대상체, 여성 패턴 탈모와 결합된 기타 탈모를 경험하는 대상체였다. 전체적으로, 24 세 내지 40 세의 15 명의 여성 대상체가 시험에 참여했다.

[0111] 시험은 4 일에 걸쳐 수행되었다. 제 1 일째에, 대상체는 그의 머리를 감도록 지시받았다. 제 2 일째에, 대상체는 비히클을 함유하는 1 mL 의 위약 용액을 적용하고 30 분 후에 표적 영역을 브러쉬질하도록 지시받았다. 8 x 10 cm 크기의 보통의 브러쉬로 전면 모발에 대해 브러쉬질을 수행했다. 제 3 일째에, 대상체는 그의 모발을 또다시 감도록 지시받았다. 제 4 일째에, 대상체는 표적 영역에 1 mL 의 10% 페닐에프린 히드로클로라이드 용액을 적용하고, 30 분 이후에 브러쉬질하도록 지시받았다. 도 2-5 는 이러한 시험으로부터의 발견을 요약한다.

[0112] 도 2 및 3 은 10% 페닐에프린 히드로클로라이드 용액의 적용이 비히클을 함유하는 위약 용액에 비해 환자의 80 % 로 감소된 모발 빠짐을 야기했음을 나타내고, 평균 감소는 약 42% 이다. 도 4 및 5 는 국소 10% 페닐에프린 히드로클로라이드 적용 이후 모낭을 뽑기 위한 제모력 역치가 약 172 % 로 증가했음을 나타낸다. 따라서, 10 % 페닐에프린 히드로클로라이드의 국소 적용 이후 제모력의 증가 및 기계적 당김으로부터의 탈모의 유의한 감소가 있다. 이러한 신규 시험은 견인성 탈모증 및 기계적 미용 과정으로부터 야기되는 과다한 모발 상실의 치료에서 α1-AR 아고니스트의 이용을 입증한다.

[0113] **실시예 4: 40 중량%, 50 중량% 로의 시네프린 HCl**

[0114] 모발 입모 근육의 털세움운동 이완을 유도하는데 필요한 국소 시네프린 용액의 투약량을 평가하기 위해 시험을 수행하였다. 5 명의 폐경전의 대상체가 시험에 참여했다. 2 가지 제형을 사용하였다: 포뮬라 A: 40% 국소 시네프린 히드로클로라이드 용액; 포뮬라 B: 50% 국소 시네프린 히드로클로라이드 용액 (이들 용액 모두에서 시네프린은 대략 (+/-) 시네프린 HCl 의 라세믹 혼합물로 존재함).

[0115] 2 일에 걸쳐 시험을 수행했다. 제 1 일째에, 대상체는 그의 팔에 포뮬라 A 를 적용하도록 지시받았다. 제 2 일째에, 대상체는 그의 팔에 포뮬라 B 를 적용하도록 지시받았다. 0.1 mL 의 각각의 포뮬라를 각각의 팔에 계량 투약량 디스펜서를 사용해 적용했다. 표 3 은 이러한 시험으로부터의 발견을 요약한다.

[0116]

대상체 번호	포뮬라 A	포뮬라 B
1	NR	R
2	NR	R
3	NR	R
4	NR	NR
5	NR	R
R = 반응, 즉 소름; NR = 반응 없음		

[0117] 표 3: 시네프린 시험

[0118] 50% 국소 시네프린 히드로클로라이드 용액 (포뮬라 B) 은 5 명의 대상체 중 4 명에서 임상적 반응을 유도한 한편, 포뮬라 A 는 반응을 유도하는데 실패했다.

[0119] **실시예 5: 페닐에프린**

[0120] 미용 과정 동안 제모력 및 모발 빠짐에 대한 국소 적용된 페닐에프린, 선택적 α1-AR 아고니스트의 효과를 시험하기 위해 18-40 세의 여성 대상체를 모집하였다. 블라인드 시험에서, 대상체 중 80% 는 위약 용액을 사용한 날들에 비해 페닐에프린을 사용한 날들에서 감소된 빠짐을 입증하였다. 탈모의 평균 감소는 약 42% 였다. 또한, 제모에 필요한 힘 역치는 국소 페닐에프린 적용 이후 약 172% 로 증가된다. 우리의 지식대로, 이는 미용 과정 동안 견인성 탈모증 및 모발 빠짐의 치료에서 α1-AR 아고니스트의 유용성을 입증하는 첫 번째 연구이다.

[0121] 방법:

[0122] 환자: 18-40 세의 15 명의 여성 대상체가 시험에 포함되었다. 외상성 헤어 케어 실시, 예컨대 바짝 땋은 머리, 두부 스카프, 하나로 묶은 머리, 붙임물, 모발 롤러, 모발 가발 및 가열된 스타일링 기기 예컨대 헤어드라이기, 플랫 아이언, 열 세터 및 컬링 아이언의 빈번한 사용을 기준으로 대상체를 모집했다. 임신 또는 수유하거나, 패턴 탈모 또는 여성 패턴 탈모와 결합된 기타 탈모로 진단된, 비조절된 과인장을 갖는 대상체는 시험에서 배제했다. 시험 개시 전에, 3 명의 대상체의 팔뚝에 적은 부분표본 (50 ㎕) 의 용액을 적용하여 10% 페닐에프린 용액의 효능을 시험했다. 30분 이후에 입모 및 블랜칭 (blanching) 이 가시적이었고; 효과는 약 2-3 시간 동안 지속되었다.

[0123] 모발 빠짐: 미용 과정 동안 탈모를 측정하기 위해, 4-일 프로토콜을 설계했다. 제 1 일째에 환자는 그의 모발을 감고, 스타일링 제품을 사용하고, 그들이 보통 하는 과정을 하도록 지시받았다. 제 2 일째에, 환자는 그의 머리를 감지 않고 8 x 10 cm^2 표적 영역에서 두피의 전면 영역에 대해 비히클만을 함유하는 0.5 mL 의 위약 용액을 적용하도록 지시받았다. 환자는 45 분 기다린 후, 이들이 두피 전면으로부터 두피 하부까지 새로운 브러쉬를 사용해 20 회 그의 모발을 브러쉬질하도록 지시받았다. 과정 이후, 브러쉬를 비닐 봉지에 밀봉하였다. 제 3 일째에, 환자는 그의 머리를 감고 스타일링 제품을 사용하고 그들이 통상 하는 과정을 하도록 지시받았다. 제 4 일째에, 환자는 제 2 일째의 과정을 반복하였고; 오로지 이들은 0.5 mL 의 10 % 페닐에프린 용액을 표적 영역에 적용하였다. 각각의 임상적 과정 이후, 조사자는 각각의 브러쉬에 수집된 모발을 계수했다. 새로운 브러쉬를 각 과정에 사용했다.

[0124] 제모력:

[0125] 두피로부터 모발을 뽑는데 필요한 힘에 대한 국소 적용된 α1-AR 아고니스트의 효과를 평가하기 위해, 휴대용 스프링 검력계 또는 "트리코틸로미터" 를 사용했다 (8). 트리코틸로미터는 두피로부터 단일 모발을 뽑는데 필요한 최대 힘 역치 (g) 을 기록하고; 장치의 성능 및 통계 분산은 사전에 보고되어 있다 (8-10). 힘 측정을 10 명의 대상체에 대해 트리코틸로미터를 사용하여 수행하였다. 두피의 전면 영역을 2 개의 8x10 cm^2 영역으로 나누었다. 우측에 0.5 mL 의 위약 비히클을 적용하였다. 좌측에, 0.5 mL 의 10% 페닐에프린 용액을 적용했다. 45 분 후에, 트리코틸로미터를 사용하여 표적 영역 각각으로부터 10 개의 모발을 뽑았다.

[0126] 결과:

[0127] 모발 빠짐 실험에서 시험된 15 명의 대상체의 데이터를 표로 만든 후에 (표 1), 본 출원인은 위약 용액의 적용 이후 표적 영역에서의 탈모에 비해 10% 페닐에프린 용액의 적용 이후 표적 영역에서 15 명의 환자 중 12 명 (80%) 에서의 탈모의 감소를 밝혀냈다. 탈모 감소는 9% 로부터 100% 까지 변화했고, 평균 감소는 42% 였다.

[0128] 표 1:

환자 #	브러쉬에 의해 제거된 모발의 수		
	위약	10% PE	감소
1	35	16	**54%**
2	3	0	**100%**
3	10	10	**0%**
4	14	8	**43%**
5	28	17	**39%**
6	31	11	**65%**
7	3	2	**33%**
8	12	6	**50%**
9	5	2	**60%**
10	35	32	**9%**
11	28	8	**71%**
12	2	2	**0%**
13	7	7	**0%**
14	8	2	**75%**
15	7	5	**29%**
		평균	**42%**

[0129]

[0130] 표 1. 10% 페닐에프린 (10% PE) 또는 위약의 적용 이후 브러쉬에 의해 제거된 모발의 수.

[0131] 10 명의 대상체에서 제모력 역치의 측정은 유사한 개선을 나타냈다 (표 2). 두발 모낭에 대한 제모력 역치는, 국소 10 % 페닐에프린 용액의 적용 이후 평균 172% (범위: 5 % 내지 462 %) 증가했다.

[0132] 표 2:

환자 #	모발 제거력 (g)		
	위약	10% PE	증가
1	2.6 (2.6)	13.0 (6.6)	**400%**
2	16.6 (2.7)	24.8 (2.9)	**49%**
3	15.2 (2.4)	34.8 (2.9)	**129%**
4	6.8 (6.4)	26.0 (7.9)	**282%**
5	2.6 (1.5)	14.6 (4.8)	**462%**
6	18.0 (3.2)	23.6 (11.1)	**31%**
7	17.6 (4.4)	18.4 (2.3)	**5%**
8	14.6 (4.2)	20.4 (4.6)	**40%**
9	11.2 (5.9)	22.0 (5.5)	**96%**
10	9.4 (4.8)	30.2 (8.3)	**221%**
		평균	**172%**

[0133]

[0134] 표 2. 10% 페닐에프린 (10% PE) 또는 위약의 적용 이후 제모에 필요한 힘의 그램. 각각의 데이터 지점은 10 개의 뽑혀진 모발의 평균임 [avg. (std.)].

[0135] 논의:

[0136] 현재, 많은 사람들은 다양한 기계적 모발 과정을 사용하고, 이는 모낭에 대해 증가된 외상성 힘을 야기하고 견인성 탈모증을 야기한다. 인간 피부의 모낭 각각은 입모근을 함유하고, 이는 α1 아드레날린성 수용체 (α1-AR) 를 발현한다. α1-AR 아고니스트에 의한 입모근의 자극은 근육의 수축을 야기하고, 이는 모낭의 모발 제거에 저항하는 반대힘을 제공할 수 있다. 이러한 실험에서, 본 출원인은 페닐에프린, 선택적 α1-아고니스트의 10% 용액이 모발 빠짐을 감소시키고 제모를 위한 역치 힘을 증가시키는 두피 상에서의 입모를 유도할 수 있음을 입증했다. 우리의 지식대로, 이는 미용 과정으로부터 야기된 견인성 탈모증 및 과다 모발 빠짐의 치료를 위한 α1-AR 아고니스트 유도된 입모의 신규한 메카니즘을 설명하는 첫 번째 연구이다.

[0137] **실시예 6: 등자 추출물**

[0138] 입모 반응을 측정하기 위해 4 명의 대상체의 팔에서 pH 5.2 로 완충 용액 중 25% 및 12.5% 로 광귤로부터의 매우 순수한 (90% 초과) 천연 등자 추출물을 시험하였다. 12.5% 투약량은 반응을 유도하는데 실패했다. 25% 용액은 반응을 유도했다. 반응은 약 15-30 분 이후에 나타났다. 입모는 3-4 시간 지속되었다.

[0139] 참고문헌:

1. Ozçelik D. Extensive traction alopecia attributable to ponytail hairstyle and its treatment with hair transplantation. Aesthetic Plast Surg 2005: 29(4): 325-327.

2. Hjorth N. Traumatic marginal alopecia; a special type: alopecia groenlandica. Br J Dermatol 1957: 69(9): 319-322.

3. Khumalo NP, Jessop S, Gumedze F, Ehrlich R. Determinants of marginal traction alopecia in African girls and women. J Am Acad Dermatol 2008: 59(3): 432-438.

4. Hellmann K. The isolated pilomotor muscles as an in vitro preparation. J Physiol 1963: 169: 603–620.

5. Siepmann T, Gibbons CH, Illigens BM, Lafo JA, Brown CM, Freeman R. Quantitative pilomotor axon reflex test: a novel test of pilomotor function. Arch Neurol 2012: 69(11): 1488-1492.

6. Lewis T, Marvin HM. Observations upon a pilomotor reaction in response to faradism. J Physiol 1927: 64(1): 87-106.

7. Piascik MT, Perez DM. Alpha1-adrenergic receptors: new insights and directions. J Pharmacol Exp Ther 2001: 298(2): 403-410.

8. Wyness LA, McNeill G, Prescott GL. Trichotillometry: the reliability and practicality of hair pluckability as a method of nutritional assessment. Nutr J 2007: 6: 9.

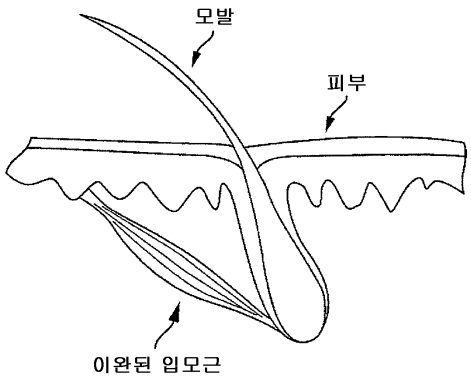
9. Chase ES, Weinsier RL, Laven GT, Krumdieck CL. Trichotillometry: the quantitation of hair pluckability as a method of nutritional assessment. Am J Clin Nutr 1981: 34(10): 2280-2286.

10. Smelser DN, Smelser NB, Krumdieck CL, Schreeder MT, Laven GT. Field use of hair epilation force in nutrition status assessment. Am J Clin Nutr 1982: 35: 342-346.

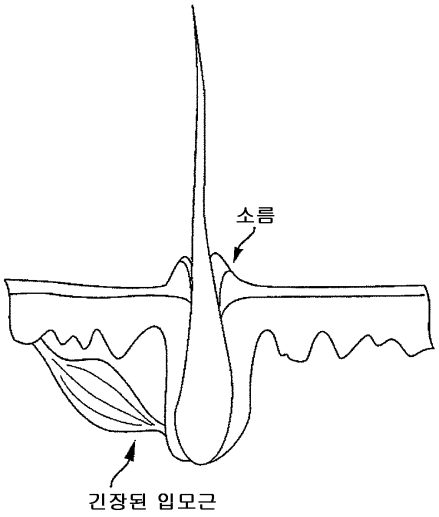
[0140]

도면

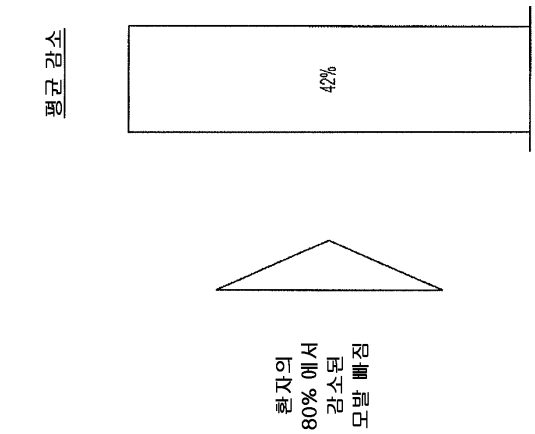
도면1a



도면1b

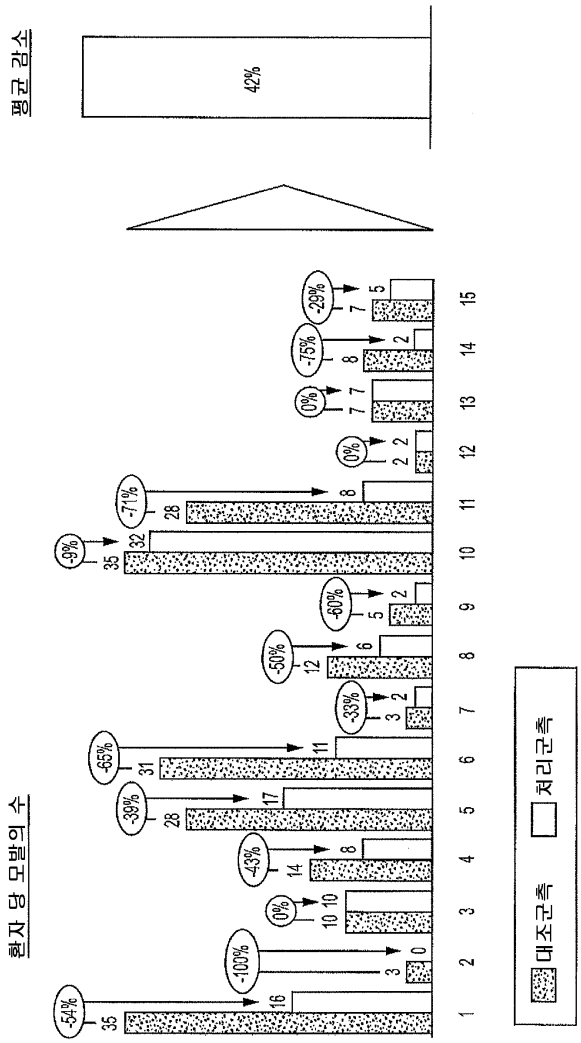


도면2

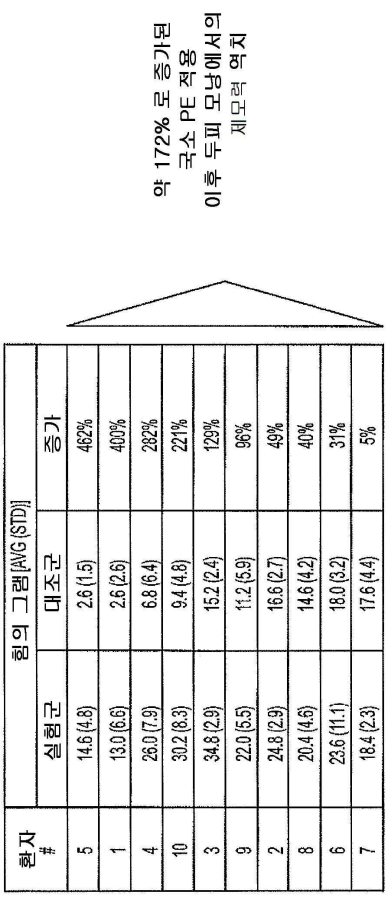


환자 ID	연령	모발의 수		% 변화
		처리군측	대조군측	
2	25	0	3	100%
14	29	2	8	75%
11	24	8	28	71%
6	27	11	31	65%
9	32	2	5	60%
1	28	16	35	54%
8	28	6	12	50%
4	28	8	14	43%
5	35	17	28	39%
7	29	2	3	33%
15	28	5	7	29%
10	28	32	35	9%
3	35	10	10	0%
12	28	2	2	0%
13	40	7	7	0%

도면3

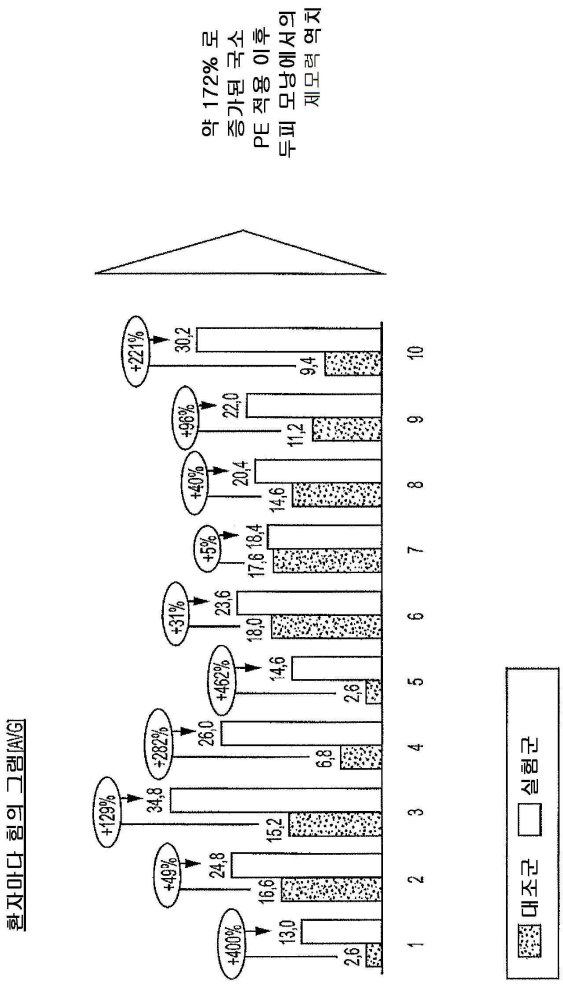


도면4



환자 #	힘의 그램 [AVG (STD)]		
	실험군	대조군	증가
5	14.6 (4.8)	2.6 (1.5)	462%
1	13.0 (6.6)	2.6 (2.6)	400%
4	26.0 (7.9)	6.8 (6.4)	282%
10	30.2 (8.3)	9.4 (4.8)	221%
3	34.8 (2.9)	15.2 (2.4)	129%
9	22.0 (5.5)	11.2 (5.9)	96%
2	24.8 (2.9)	16.6 (2.7)	49%
8	20.4 (4.6)	14.6 (4.2)	40%
6	23.6 (11.1)	18.0 (3.2)	31%
7	18.4 (2.3)	17.6 (4.4)	5%

도면5


약 172% 로
증가된 극소
PE 적용 이후
두피 모낭에서의
제모력 역치
환자마다 힘의 그램(AVG)
+400%
+49%
+129%
+282%
+462%
+31%
+5%
+40%
+96%
+221%
2.6
13.0
16.6
24.8
15.2
34.8
6.8
26.0
2.6
14.6
18.0
23.6
17.6
18.4
14.6
20.4
11.2
22.0
9.4
30.2
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
대조군
실험군