



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0130519
(43) 공개일자 2016년11월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 38/48 (2006.01)
A61K 8/06 (2006.01) A61K 8/92 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61Q 15/00 (2006.01) A61Q 19/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0014 (2013.01)
A61K 38/4893 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7030303(분할)
(22) 출원일자(국제) 2009년06월26일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2011-7001737
원출원일자(국제) 2009년06월26일
심사청구일자 2014년06월25일
(85) 번역문제출일자 2016년10월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/048972
(87) 국제공개번호 WO 2009/158687
국제공개일자 2009년12월30일
(30) 우선권주장
61/076,065 2008년06월26일 미국(US)

(71) 출원인
안테리오스, 인코퍼레이티드
미국, 뉴욕 10019, 뉴욕, 스위트 4에이, 웨스트
57썸 스트리트 142
(72) 발명자
에델슨, 조나단
미국, 뉴욕 10583, 스카데일, 머매러백 로드 212
코티라, 티모시
미국, 메사추세츠 01854, 로웰, 유니트 413, 로렌
스 드라이브 53
장, 보크
미국, 메사추세츠 02135, 브라이튼, 해리엇 스트
리트 21
(74) 대리인
양영준, 양영환

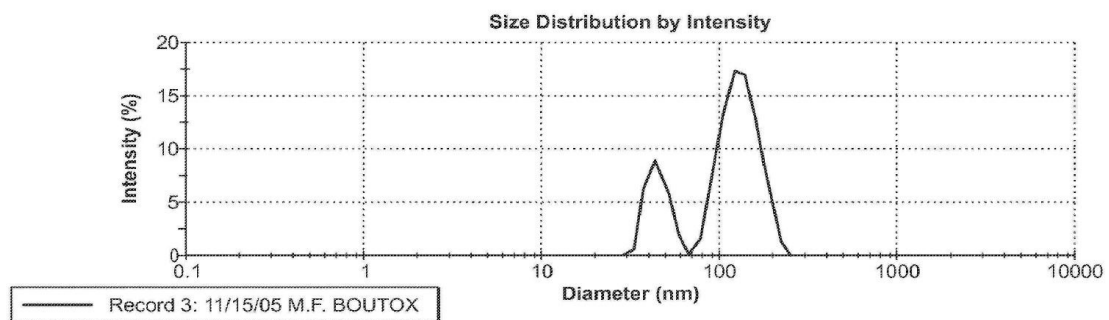
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 경피 운반

(57) 요약

본 발명은 피부의 진피와 연관된 장애 및/또는 몸의 이상을 치료하는 시스템 및 방법을 설명한다. 이와 같은 장애는 여드름, 다한증, 액취증, 색한증, 안면홍조, 탈모, 피부 감염, 및/또는 광선각화증을 포함한다. 방법은 적어도 하나의 치료제, 가령 보툴리눔 독소를 포함하는 나노에멀전 (예, 나노입자 조성물)을 투여하는 것으로 구성된다. 일부 구체예에서, 나노에멀전은 고압 미세유동법에 의해 만들어지고, 10nm 내지 300nm의 배타적인 입자크기 분포를 포함한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 8/06 (2013.01)
A61K 8/066 (2013.01)
A61K 8/922 (2013.01)
A61K 9/1075 (2013.01)
A61K 9/16 (2013.01)
A61Q 15/00 (2013.01)
A61Q 19/08 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

다음의 단계로 구성된 방법:

피부의 진피와 연관된 장애의 적어도 하나 증상을 보이는 개체를 확인하고; 그리고

환자의 피부에 나노에멀전을 투여하여, 증상중 적어도 하나가 감소되며, 이때 나노에멀전은 입자군을 포함하고, 입자의 대부분은 직경이 대략 10 내지 대략 300 nm 범위이며, 나노에멀전은 적어도 하나의 치료제를 포함한다.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 35 U.S. C. § 119(e)에 근거하여 U.S. 가특허 출원, U.S.S.N. 60/076,065, (2008년 6월 26일일자로 제출됨) ("이하 '065 출원")에 대해 우선권을 주장한다. '065 출원의 전문은 참고문헌에 통합된다.

배경 기술

[0002] 땀샘 또는 피지선과 관련된 몸의 이상 또는 장애는 이를 앓고 있는 자들에 상당한 정도의 불행과 심리학적으로 약하게 하는 원인이 될 수 있으며, 현행 치료법은 매우 성공적이지 못하며, 바람직하지 못한 부작용을 가진다. 예를 들면, 연구에 따르면, 여드름(acne)은 자존심을 떨어뜨리게 만들며, 일부의 경우, 우울 또는 자살로 이어 지기도 한다(*Goodman, 2006, Aust. Fam. Physician 35:503, 2006; Purvis et al, 2006, J. Paediatr. Child. Health 42:793*; 이들 문헌 모두 참고문헌에 통합된다). 다한증(hyperhidrosis: 과도하게 땀을 흘림), 액취증(bromhidrosis: 신체 냄새), 색한증(chromhidrosis: 착색된 땀), 건선, 피부 감염 (예, 허피스 심플렉스 바이러스 감염, 인간 유두종 바이러스 감염, 곰팡이 감염, 등), 탈모, 광선각화증, 빨간코(안면홍조) 및 피부의 기타 괴로움.

발명의 내용

[0003] 발명의 요약

[0004] 본 발명은 진피 구조 (예, 땀샘, 피지선, 모낭, 등)와 연관된 몸의 이상 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 특히, 본 발명에서는 나노입자 조성물 (예, 나노에멀전)은 활성 물질을 효과적이고, 특이적으로 진피로 운반할 수 있다는 것을 설명한다. 예를 들면, 본 발명에서는 다른 부위(예, 진피하 또는 피부외(extradermal) 구조 및/또는 진피이외의 조직)로 운반함에 있어서 관련된 심각한 부작용 없는 경피 운반을 설명한다.

[0005] 따라서, 본 발명은 진피 구조와 연관된 몸의 이상 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하는데, 몸의 이상 또는 질환 치료에 유용한 치료제가 포함된 나노입자 조성물 (예, 나노에멀전)을 포함한 조성물을 피부 표면에 제공하는 것이다. 일반적으로, 나노입자 조성물은 몸의 이상 또는 질환을 치료하는데 충분한 치료제 유효량이 진피 구조로 운반되도록 배열되고 구성된다. 일반적으로, 나노입자 조성물은 진피의 내부 및/또는 외부에 원하지 않는 임상적 효과를 유도하지 않도록 배열되며 구성된다.

[0006] 예를 들면, 일부 구체예에서, 본 발명은 전신 부작용, 진피 하부 신경 조직에 손상(예, 신경 마비), 근육 등에 원하지 않는 효과(예, 근육 마비), 치료제의 바람직하지 못한 혈액 수준 등의 임상적으로 심각한 부작용없이, 치료제를 포함하는 나노입자 조성물을 경피로 투여하는 것으로 구성된 방법을 제공한다.

[0007] 한 실시예를 제공하기 위하여, 본 발명은 나노입자 조성물 (예, 나노에멀전) 보틀리늄 독소를 포함하는 나노입자 조성물을 이용하여 피부 선과 연관된 몸의 이상을 치료하는 방법을 제공한다. 더욱이, 여기에서 제시하는 데이터는 이와 같은 나노입자 조성물을 이용하여 진피로 보틀리늄 독소의 효과적이고 유효한 운반이 이루어짐을 설명한다. 추가적으로, 여기에서 제시하는 데이터로 이와 같은 운반과 연관된 부작용(하부 신경 조직에 손상(예, 신경 마비), 근육 등에 원하지 않는 효과(예, 근육 마비), 바람직하지 못한 혈액 수준의 하나 이상의 전신

부작용), 원치 않는 임상적 영향없이 보툴리눔 독소를 진피로 운반할 수 있다는 것이 설명된다.

[0008] 따라서, 본 발명은 진피 또는 진피내 결합과 관련된 기타 장애 및 몸의 이상 치료에 보툴리눔 나노입자 조성물의 유용성을 설명한다. 예를 들면, 실시예 5에서 설명된 것과 같이, 본 발명은 여드름 치료에 보툴리눔 독소 나노입자 조성물을 이용하는 방법을 제공한다. 예를 들면, 실시예 6에서 설명된 것과 같이, 본 발명은 빨간코 치료에 보툴리눔 나노입자 조성물을 이용하는 방법을 제공한다.

[0009] 본 발명에 따르면, 하나 이상의 치료제를 포함하는 나노입자 조성물은 다양한 미용 및 의료 목적에 유용하다. 일부 구체예에서, 이와 같은 나노입자 조성물은 여드름 치료에 이용된다. 일부 구체예에서, 이와 같은 나노입자 조성물은 다한증 치료에 이용된다. 일부 구체예에서, 이와 같은 나노입자 조성물은 액취증 치료에 이용된다. 일부 구체예에서, 이와 같은 나노입자 조성물은 색한증 치료에 이용된다. 일부 구체예에서, 이와 같은 나노입자 조성물은 땀샘 관련된 장애 또는 몸의 이상 치료에 이용된다. 일부 구체예에서, 이와 같은 나노입자 조성물은 피지선 관련된 장애 또는 몸의 이상, 예를 들면, 과도한 피지 생성 장애 (예, 지루, 지루성 피부염, 등) 치료에 이용된다. 일부 구체예에서, 이와 같은 나노입자 조성물은 땀 및 피지선과 동일한 수준의 깊이로 존재하는 진피의 임의 성분과 연관된 장애 또는 몸의 이상 치료에 이용된다. 일부 구체예에서, 이와 같은 나노입자 조성물은 안면홍조 치료에 이용된다. 일부 구체예에서, 이와 같은 나노입자 조성물은 탈모 치료에 이용된다. 일부 구체예에서, 이와 같은 나노입자 조성물은 건선 치료에도 유용하다. 일부 구체예에서, 이와 같은 나노입자 조성물은 피부 감염 치료에도(예, 단순 포진 감염, 인간 유두종 바이러스 감염, 곰팡이 감염, 등)도 이용된다. 일부 구체예에서, 이와 같은 나노입자 조성물은 광선각화증 치료에 이용된다. 일부 구체예에서, 이와 같은 나노입자 조성물은 습진성 피부염 (예, 아토피 피부염, 등) 치료에 이용된다. 일부 구체예에서, 이와 같은 나노입자 조성물은 과도한 피지-생성 장애 (예, 지루, 지루성 피부염, 등) 치료에 이용된다. 일부 구체예에서, 이와 같은 나노입자 조성물은 Raynaud 현상 치료에 이용된다. 일부 구체예에서, 이와 같은 나노입자 조성물은 홍반성 루프스 치료에 이용된다. 일부 구체예에서, 이와 같은 나노입자 조성물은 색소침착 이상 (예, 기미, 등) 치료에 이용된다. 일부 구체예에서, 이와 같은 나노입자 조성물은 색소결핍 이상 (예, 백반, 등) 치료에 이용된다. 일부 구체예에서, 이와 같은 나노입자 조성물은 피부암 (예, 피부 편평세포암, 기저세포 피부 암종, 등) 치료에 이용된다.

[0010] 본 발명에 따라 조제되고 이용된 나노입자 조성물은 치료제를 경피 운반시킨다. 따라서, 이와 같은 조성물은 주사 및 경구 운반을 포함하는 기타 운반계와 관련된 문제점을 회피한다. 예를 들면, 보툴리눔 독소는 주사로 가장 흔하게 운반된다. 또한, US FDA (USFDA)에서 승인한 유일한 운반 방법이 주사다. 부적절한 주사 기술은 조직을 손상시킬 수 있고 및/또는 치료제 (예, 보툴리눔 독소)를 의도하지 않은 및/또는 바람직하지 못한 부위로 운반할 수도 있다. 통증, 혈종, 반상출혈, 그리고 멍이 생길수도 있다. 보툴리눔 독소에 대해 경피 운반계를 개발하려는 노력이 있었지만, 이들 운반계는 피부를 화학적으로 또는 물리적으로 파열시키는 하나이상의 물질을 통상 이용한다. 대조적으로, 본 발명은 특정 나노입자 조성물은 보툴리눔 독소를 포함한 치료제를 피부의 진피층(예, 피지선 부분 및 땀선 부분으로)에 효과적으로 그리고 적절하게 운반할 수 있다는 놀라운 발견을 제공한다. 따라서, 본 발명은 발명의 나노입자 조성물이 특정 장애 또는 몸의 이상 뿐 아니라 땀 또는 피지선과 연관된 다양한 장애 또는 몸의 이상을 치료하는데 유용하다는 것을 설명한다(예, 다소 정확성이 적은 또는 다소 효과가 적은 운반도 용인함). 본 발명은 또한 진피로 치료 활성 물질의 효과적이고 효율적인 운반을 설명하며, 진피의 장애 또는 이상(예, 안면 홍조) 치료에 나노입자 조성물의 유용성을 설명한다.

[0011] 발명자들은 특정 나노입자 조성물은 피부의 구조 변경 또는 변형없이 치료제의 진피 운반을 이룰 수 있다는 것을 발견하였다(예, 공동-계류 U.S. 특허 출원 U.S. S.N. 11/607,436, "보툴리눔 나노에멀전," 2006년 12월 1일자; 참고문헌에 통합됨). 예를 들면, 연마제 또는 피부의 상피 층을 부식 또는 나빠지게 하는 물질은 본 발명에 따른 보툴리눔 독소의 진피 운반에 요구되지 않는다. 따라서, 많은 구체예에서, 치료제 (예, 보툴리눔 독소)의 진피 운반은 피부에 심각한 자극 없이 이루어진다.

[0012] 일부 구체예에서, 본 발명에 따라 이용되는 나노입자 조성물은 고전단력에 노출시켜 제조된다; 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 미세유동법(microfluidization)에 의해 제조된다; 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 고압균질화법(high pressure homogenization)에 의해 제조된다.

[0013] 본 발명에 따르면, 치료제 (예, 보툴리눔 독소)의 진피 운반은 다양한 포맷중 임의의 것에 의해 실행될 수 있다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 치료제 (예, 보툴리눔 독소)를 포함하는 나노입자 조성물은 크림, 젤, 분말, 또는 로션에 통합되어, 이와 같은 치료제를 피부에 바를 때 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 치료제 (예, 보툴리눔 독소)를 포함하는 나노입자 조성물은 연고 및/또는 바르는 약(liniment)안에 통합되어, 치료제를 피부에 바를 때 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 하나이상의 치료제(예, 보툴리눔 독소)를

포함하는 나노입자 조성물은 현탁액, 마이크로에멀전, 나노에멀전, 및/또는 리포솜에 포함되어, 피부에 바를 때 치료제가 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 경피 패취에 통합되어, 패취로부터 치료제 (예, 보툴리눔 독소)는 환자에게 투여된다.

- [0014] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 최대 및 최소 직경을 가지는 입자 무리를 포함하는 에멀전이며, 여기서 최대 및 최소 직경의 차이는 약 600 nm, 약 550 nm, 약 500 nm, 약 450 nm, 약 400 nm, 약 350 nm, 약 300 nm, 약 250 nm, 약 200 nm, 약 150 nm, 약 100 nm, 약 90 nm, 약 80 nm, 약 70 nm, 약 60 nm, 약 50 nm를 넘지 못하고, 또는 약 50 nm 보다 적다.
- [0015] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내에 입자 (예, 하나 이상의 치료제를 포함하는 입자들)는 약 600 nm, 약 550 nm, 약 500 nm, 약 450 nm, 약 400 nm, 약 350 nm, 약 300 nm, 약 250 nm, 약 200 nm, 약 150 nm, 약 130 nm, 약 120 nm, 약 115 nm, 약 110 nm, 약 100 nm, 약 90 nm, 약 80 nm, 약 70 nm, 약 60 nm, 약 50 nm, 약 40 nm, 약 30 nm, 약 20 nm, 또는 약 20 nm 보다 적은 직경을 가진다.
- [0016] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내에 입자 (예, 하나 이상의 치료제를 포함하는 입자)는 약 10 내지 약 600 nm 범위의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내에 입자는 약 10 nm 내지 약 300 nm, 약 10 nm 내지 약 200 nm, 약 10 nm 내지 약 150 nm, 약 10 nm 내지 약 130 nm, 약 10 nm 내지 약 120 nm, 약 10 nm 내지 약 115 nm, 약 10 nm 내지 약 110 nm, 약 10 nm 내지 약 100 nm, 또는 약 10 nm 내지 약 90 nm 범위의 직경을 가진다.
- [0017] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내에 입자 (예, 하나 이상의 치료제를 포함하는 입자)는 약 300 nm, 약 250 nm, 약 200 nm, 약 150 nm, 약 130 nm, 약 120 nm, 약 115 nm, 약 110 nm, 약 100 nm, 또는 약 90 nm 미만의 평균 입자 크기를 가진다. 일부 구체예에서, 평균 입자 크기는 약 10 nm 내지 약 300 nm, 약 50 nm 내지 약 250 nm, 약 60 nm 내지 약 200 nm, 약 65 nm 내지 약 150 nm, 약 70 nm 내지 약 130 nm. 일부 구체예에서, 평균 입자 크기는 약 80 nm 내지 약 110 nm, 약 70 nm 내지 약 90 nm, 약 60 nm 내지 약 80 nm, 약 50 nm 내지 약 70 nm, 약 10 nm 내지 약 50 nm 이다. 일부 구체예에서, 평균 입자 크기 약 90 nm, 약 100 nm이다.
- [0018] 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 조성물내에 입자의 대부분 (예, 하나 이상의 치료제를 포함하는 입자)은 명시된 크기 이하 또는 명시된 범위내의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 대부분은 조성물안에 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 그 이상의 입자를 말한다.
- [0019] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내에 약 120 nm이상의 직경을 가지는 입자 (예, 하나 이상의 치료제를 포함하는 입자)는 실제 없다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내에 입자 (예, 하나 이상의 치료제를 포함하는 입자)는 약 30 nm 내지 약 115 nm 범위의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 조성물내에 입자의 대부분은 이 범위내의 직경을 가진다; 일부 구체예에서, 이와 같은 조성물에는 약 115 nm 보다 큰 직경을 가진 입자는 실질적으로 없다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내에 입자는 약 30 nm 내지 약 70 nm 또는 40 nm 내지 90 nm 범위의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 이와 같은 조성물내에 입자의 대부분은 이 범위내의 직경을 가진다; 일부 구체예에서, 조성물에는 약 70 nm 보다 큰 직경을 가진 입자가 없다.
- [0020] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 별개의 두 입자군을 가진다. 예를 들면, 일부 이와 같은 구체예에서, 나노입자 조성물의 입자 대부분은 약 30 nm 내지 약 70 nm 범위의 직경을 가지고, 입자의 제2 집단은 약 70 nm 내지 약 120 nm 범위의 직경을 가진다. 일부 이와 같은 구체예에서, 조성물에는 120 nm 이상의 직경을 가진 입자가 혼성되어있지 않다.
- [0021] 일부 구체예에서, 적어도 하나의 치료제 (예, 보툴리눔 독소)는 나노입자 조성물의 나노입자내 부분적으로 또는 전체적으로 존재한다; 일부 구체예에서, 적어도 하나 치료제는 나노입자 조성물의 나노입자 표면에 흡수되어 있다; 일부 구체예에서, 적어도 하나의 치료제는 나노입자와 분산 매질 (분산 매질) 사이 경계면에 연합된다. 일부 구체예에서, 적어도 하나의 치료제는 나노입자 조성물내에 이들 위치중 두 개 이상에서 볼 수 있다.
- [0022] 일부 구체예에서, 나노입자내에 통합된 및/또는 연합된 치료제는 진피 수준에서 피부 장애 치료에 유용한 임의의 물질 (예, 여드름, 다한증, 액취증, 색한증, 안면홍조, 탈모, 건선, 광선각화증, 습진성 피부염 (예, 아토피 피부염, 등), 과도한 피지-생성 장애 (예, 지루, 지루성 피부염, 등), Raynaud 현상, 홍반성 루프스, 색소침착 이상 (예, 기미, 등), 색소결핍 이상 (예, 백반, 등), 피부암 (예, 피부 편평세포암, 기저세포 피부 암종, 등) 및/또는 피부 감염 (예, 곰팡이 감염, 허피스 심플렉스 바이러스 감염, 인간 유두종 바이러스 감염, 등을 치료하는데 유용한 임의의 물질)이다.

- [0023] 일부 구체예에서, 치료제는 보툴리눔 독소다. 일부 구체예에서, 치료제는 항생물질이다. 일부 구체예에서, 치료제는 항체다. 일부 구체예에서, 치료제는 과산화 벤조일이다. 일부 구체예에서, 치료제는 이소트레티노인이다. 일부 구체예에서, 치료제는 아젤라닌산이다.
- [0024] 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 타입 A, 타입 B, 타입 C1, 타입 C2, 타입 D, 타입 E, 타입 F, 타입 G로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 분리된 단백질로 존재한다; 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 단백질 복합물의 일부로 존재한다.
- [0025] 본 출원은 다양한 특허 공개들을 언급하며, 이들 모두 참고문헌에 통합된다.
- [0026] 정의
- [0027] **찰과(abrasion):** 여기에서 논의된 것과 같이, “찰과”는 피부의 상층을 변경, 분쇄, 제거 또는 파열시키는 임의의 수단을 말한다. 일부 구체예에서, 찰과는 피부의 상층을 변경, 분쇄, 제거 또는 파열시키는 기계적인 수단을 말한다. 일부 구체예에서, 찰과는 피부의 상층을 변경, 분쇄, 제거 또는 파열시키는 화학적인 수단을 말한다. 약간의 예를 제공하기 위하여, 각질제거제, 미세 입자 (예, 마그네슘 또는 알루미늄 입자), 산 (예, 알파-하이드록시산 또는 베타-하이드록시산), 및/또는 알코올과 같은 물질들이 찰과의 원인이 될 수 있다. 일반적으로, 예를 들면, *Donovan* (예, U.S. 특허 공개 2004/009180 및 2005/175636; PCT 공개 WO 04/06954; 모두 참고문헌에 통합된다) 및 *Graham* (예, U.S. 특허 6,939,852 및 U.S. 특허 공개 2006/093624; 이들 모두 참고문헌에 통합된다), 등에서 설명된 것과 같은 침투 강화제도 찰과를 일으키는 것으로 본다. 물론, 본 발명 분야의 당업자는 특정 물질이 어느 농도로 존재할 때 또는 상이한 환경에서는 찰과를 일으키지 않지만 하나 이상의 다른 물질과 연합될 때 찰과를 일으킬 수 있다는 것을 인지할 것이다. 따라서, 특정 물질은 전후 내용에 따라 “연마제(abrasive agent)”가 될 수 있다. 피부가 붉어지거나 자극이 있음을 관찰되거나 및/또는 각질층의 변경, 파열, 제거 또는 부식과 같은 조직학적 검사에 의해 당업자가 찰과를 바로 판단할 수 있다.
- [0028] **투여(Administration):** 여기에서 논의된 “투여”는 개체로 나노입자 조성물을 운반하는 것을 말하는데, 특정 경로로 한정되는 것이 아니라 의학 분야에서 수용되는 임의의 경로를 지칭한다. 예를 들면, 본 발명은 경피를 포함하나, 이에 한정되지 않은 운반 또는 투여 경로를 고려한다.
- [0029] **아미노산:** 여기에서 논의된 “아미노산”은 최대 넓은 의미로, 폴리펩티드 사슬에 통합될 수 있는 임의의 화합물 및/또는 기질을 말한다. 일부 구체예에서, 아미노산은 일반 구조 $H_2N-C(H)(R)-COOH$ 를 가진다. 일부 구체예에서, 아미노산은 자연 발생적 아미노산이다. 일부 구체예에서, 아미노산은 합성 아미노산이다; 일부 구체예에서, 아미노산은 D-아미노산이다; 일부 구체예에서, 아미노산은 L-아미노산이다. “표준 아미노산”은 자연 발생성 펩티드에서 흔히 볼 수 있는 20가지 표준 L-아미노산 중 임의의 것을 말한다. “비-표준 아미노산”은 자연 소스로부터 수득되었던지 또는 합성에 의해 만들었던 지에 상관없이 표준 아미노산이외의 임의의 아미노산을 말한다. 펩티드내 카르복시- 및/또는 아미노-말단 아미노산을 포함하는 아미노산은 메틸화, 아미드화, 아세틸화에 의한 변형되거나, 및/또는 이들 활성에 악영향없이 펩티드의 순환 반감기를 변경시킬 수 있는 임의의 기타 화학기로 치환되어 변형될 수 있다. “아미노산”은 “아미노산 잔기”와 호환되며, 펩티드의 자유 아미노산 및/또는 아미노산 잔기를 의미할 수도 있다. 아미노산이 기재된 내용으로부터 아미노산이 자유 아미노산을 지칭하는지 또는 펩티드의 아미노산 잔기를 지칭하는지를 분명하게 알 수 있을 것이다.
- [0030] **동물:** 여기에서 논의된 것과 같이, “동물”은 동물계의 임의의 구성원을 지칭한다. 일부 구체예에서, “동물”은 발생의 임의 단계의 인간을 말한다. 일부 구체예에서, “동물”은 발생의 임의 단계에 있는 인간이 아닌 동물을 말한다. 특정 구체예에서, 인간이 아닌 동물은 포유류 (예, 설치류, 마우스, 쥐, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 양, 소, 영장류 및/또는 돼지)다. 일부 구체예에서, 포유류, 조류, 파충류, 양서류, 어류 및/또는 벌레를 포함하나 이에 한정되지 않은 동물을 포함한다. 일부 구체예에서, 동물은 전이유전자 동물, 유전공학적으로 조작된 동물, 및/또는 클론이 될 수 있다.
- [0031] **대략(approximately):** 여기에서 논의된 것과 같이, 숫자와 관련하여 “대략” 또는 “약”은 다른 언급이 없거나 내용으로부터 분명하지 않는 경우, 해당 수의 임의 방향(크거나 작거나)에서 5%, 10%, 15%, 또는 20% 범위내에 속하는 숫자를 일반적으로 포함한다(이와 같은 숫자가 0% 미만 또는 가망치가 100%를 초과하는 경우는 예외가 된다).
- [0032] **생물학적으로 활성물질:** 여기에서 사용된 “생물학적으로 활성물질”은 생물계 및/또는 유기체내에서 활성을 가지는 임의의 물질을 말한다. 예를 들면, 유기체로 투여되었을 때, 유기체상에서 생물학적 효과를 가지는 물질은 생물학적으로 활성인 것으로 간주된다. 특정 구체예에서, 폴리펩티드 (예, 보툴리눔 독소)가 생물학적으로 활

성인 경우, 전체 폴리펩티드의 적어도 하나의 생물학적 활성을 공유하는 이 폴리펩티드의 일부분을 "생물학적으로 활성" 부분으로 말한다.

[0033] **보툴리눔 나노입자 조성물:** 여기에서 사용된 "보툴리눔 나노입자 조성물"은 적어도 하나의 나노입자가 보툴리눔 독소를 포함하는 임의의 나노입자 조성물을 지칭한다. 보툴리눔 독소는 나노입자내부에, 나노입자 표면에 및/또는 나노입자를 한정시키는 미셀 막내부에 존재한다.

[0034] **보툴리눔 독소:** 여기에서 사용된 "보툴리눔 독소"는 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*)에 의해 생산되는 임의의 신경독소(신경독소)를 말한다. 다른 언급이 없는 한, 이 용어는 적절한 활성(예, 근육 이완 활성)을 가진 이와 같은 신경독소의 단편 또는 일부(예, 경쇄 및/또는 중쇄)도 포함한다. 여기에서 사용된 "보툴리눔 독소"는 보툴리눔 독소 혈청타입 A, B, C, D, E, F, 및 G; 이의 이의 돌연변이형; 이의 변이체; 이의 단편들; 이의 특징적 부분들; 및/또는 이의 융합체를 포함한다. 여기에서 사용된 보툴리눔 독소는 또한 보툴리눔 독소 복합체(예, 300kD, 600kD, 및 900kD 복합체) 뿐만 아니라 (예, 예를 들면, 분리형) 보툴리눔 독소 (예, 예를 들면, 약 150 kD)도 포함한다. "정제형 보툴리눔 독소"는 보툴리눔 독소 복합체를 형성하는 다른 단백질들로부터 분리된 또는 실질적으로 분리된 보툴리눔 독소 독소로 정의된다. 정제형 독소는 80% 이상의 순도, 85% 이상의 순도, 90% 이상의 순도, 95% 이상의 순도, 98% 이상의 순도, 및/또는 99% 이상의 순도를 말한다. 본 발명은 임의의 특정 소스의 보툴리눔 독소로 한정되지 않음을 당업자는 인지할 것이다. 본 발명에 따라 이용될 수 있는 보툴리눔 독소는 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*)으로부터 분리되거나, 화학적으로 합성되거나, 재조합에 의해 만들어질 수 있다(예, 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*)이외의 유기체 또는 숙주 세포내에서).

[0035] **미용 조제물:** 여기에 사용된 "미용 조제물"은 미용 성질을 가지는 하나 이상의 물질을 포함하는 국소적으로 제공된 조성물을 지칭한다. 예를 제공하면, 미용 조제물은 피부 연화제, 영양 로션 타입 에멀전, 클린징 로션, 클린징 크림, 피부 밀크, 에몰리언트 로션, 마사지 크림, 에몰리언트 크림, 메이컵 베이스, 립스틱, 안면 팩 또는 안면젤, 클리너 조성물 가령, 샴푸, 린스, 바디 클린저, 헤어-토닉 또는 비누 및/또는 로션, 연고, 젤, 크림, 패취, 방취제, 및/또는 스프레이와 같은 피부 조성물이 될 수 있다.

[0036] **크림(Cream):** "크림"은 피부에 바르기 위해 조제된 퍼 바를 수 있는 조성물을 말한다. 크림은 일반적으로 오일 및/또는 지방산 기초된 매트릭스를 포함한다. 본 발명에 따라 조제된 크림은 나노입자를 포함할 수 있고, 국소 투여시 피부를 통하여 실질적으로 (이와 같은 나노입자를) 침투시킬 수 있다. 이와 같은 크림은 통합 물질의 캐리어로 작용될 수 있다(예, 하나 이상의 치료제에 대해).

[0037] **분산 매질:** 여기에서 사용된 "분산 매질"은 입자(예를 들면, 나노입자)들이 분산된 액체 매질을 말한다. 일반적으로, 분산은 최소 두 가지 혼합불가능한 물질이 복합되었을 때, 형성된다. "수중유(oil-in-water)" 분산은 오일 입자가 수용성 분산 매질내에 분산된 것이다. "유중수("water-in-oil)" 분산은 수용성 입자가 유성 분산 매질내에 분산된 것이다. 당업자는 분산은 엄격하게 수용 및 오일 매질로 한정되지 않는 임의의 두 가지 혼합 불가능한 매질에 의해 형성된다는 것을 인지할 것이다. 따라서, "분산 매질"은 "수성" 및 "유성" 범주를 말하는 것이지만, 넓은 의미에서 임의의 분산 매질도 된다.

[0038] **포집된(Encapsulated):** "포집된" (또는 "encapsulate" 또는 "encapsulating")는 포집된 물질이 또 다른 물질에 의해 완벽하게 둘러싸여있다는 의미다. 한 실시예를 제공하기 위하여, 생물학적으로 활성물질 (예, 보툴리눔 독소)은 본 발명에 따른 에멀전내 나노입자내에 포집될 수 있다. 이와 같은 포집은 나노입자 조성물의 형성 동안 (예, 나노에멀전), 예를 들면 미세유동화동안 이루어질 수 있다.

[0039] **~와 공동으로(In conjunction with):** 여기에서 사용된 것과 같이, "~와 공동으로 운반된"은 두 개 이상의 물질이 공동-운반되는 것을 말한다. 특히, 본 발명에 따르면, 이러한 문구는 본 발명에 따라 나노입자 및/또는 나노입자 조성물과 생물학적 활성 물질의 운반을 의미한다. 물질 또는 작용제는 물질 또는 작용제가 나노입자 및/또는 나노입자 조성물과 복합되었을 때 나노입자와 함께 운반된다; 물질 또는 작용제는 나노입자에 의해 포집되거나 완벽하게 둘러싸이게 된다; 물질 또는 작용제는 나노입자 미셀 막내에 임베딩된다; 및/또는 물질 또는 작용제는 나노입자 미셀 막의 외측 표면과 연합된다. 나노입자 및/또는 나노입자 조성물과 함께 운반될 물질 또는 작용제는 나노입자 및/또는 나노입자 조성물과 공유적으로 링크되거나 링크되지 않을 수도 있다. 나노입자 및/또는 나노입자 조성물과 함께 운반될 물질 또는 작용제는 흡착력에 의해 나노입자 및/또는 나노입자 조성물에 부착되거나 부착되지 않을 수도 있다.

[0040] **분리된(Isolated):** 여기에서 사용된 것과 같이, "분리된"이란 (1) 처음 만들어졌을 때(자연상태에서 및/또는 실

협실 세팅에서 만들어지던 상관없이) 연합되어 있던 성분으로부터 분리된; 및/또는 (2) 사람의 손으로 만들어진, 준비된 및/또는 제조된 물질 및/또는 엔터티를 말한다. 분리된 물질 및/또는 엔터티는 처음 연합된 성분들의 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 그 이상으로부터 분리될 수 있다. 일부 구체예에서, 분리된 물질 및/또는 엔터티는 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상의 순도를 가진다.

[0041] **미세유동화된:** 여기서 사용된 것과 같이, “미세유동화된”이란 고전단력(high shear-force)에 노출된 것을 의미한다. 일부 구체예에서, 고전단력에 노출은 고압에 노출되어 실시된다; 일부 구체예에서, 고압은 약 15,000 psi 내지 약 26,000 psi의 범위가 된다. 일부 구체예에서, 고전단력에 노출은 캐비테이션에 의해 실시된다. 일부 구체예에서, 고전단력에 노출은 예를 들면, Mircofluidizer®(Microfluidics Corporation/MFIC Corporation) 또는 균일한 나노입자 조성물을 만들 때 유용할 수 있는 기타 유사 장치와 같은 장비에 샘플을 통과시켜 실시된다. 일부 구체예에서, 샘플은 약 10 분 미만의 시간 동안 고전단력에 노출을 통하여 미세유동화된다. 일부 구체예에서, 시간은 약 9분, 약 8분, 약 7분, 약 6분, 약 5분, 약 4분, 약 3분, 약 2분, 또는 약 1 분 미만이다. 일부 구체예에서, 시간은 약 1 분 - 약 2 분 범위내가 된다. 일부 구체예에서, 시간은 약 30 초이다. 일부 구체예에서, 샘플은 고전단력에 단일 노출을 통하여 “미세유동화된다”; 이와 같은 구체예는 “단일 통과” 미세유동법이라고 한다.

[0042] **나노에멀전:** 에멀전은 통상적으로 “콜로이드 크기보다 큰 작은 방울내 통상 혼합불가능한 액체내에 유화제 유무하에 분산된 액체로 구성된 시스템”으로 정의된다. *Medline Plus Online Medical Dictionary, Merriam Webster (2005)*. 여기에서 사용된 “나노에멀전”은 작은 방울 (또는 입자)의 적어도 일부는 나노미터 크기 범위를 가지는 에멀전을 말한다. 본 발명 분야의 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 나노에멀전은 마이크로에멀전 작은 방울 또는 입자보다 천배 작은 작은 방울 또는 입자를 특징으로 한다.

[0043] **나노입자:** 여기에서 사용된 것과 같이, “나노입자”는 1000 nm 미만의 직경을 가진 임의의 입자를 말한다. 일부 구체예에서, 나노입자는 *National Science Foundation*에서 정의내린 바에 의해 300nm 미만의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 *National Institutes of Health*에서 정의내린 바에 의해 100nm 미만의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 미셀 막에 의해 벌크 용액으로부터 격리된 단절된 격실을 포함하는 미셀이다. “미셀 막”은 공간 또는 격실을 둘러싸고(예, 루멘을 한정시키기 위하여), 이를 에워싸도록 응집된 양쪽성(amphiphilic) 엔터티를 포함한다.

[0044] **나노입자 조성물:** 여기에서 사용된 것과 같이, “나노입자 조성물”은 적어도 하나의 나노입자를 포함하는 임의의 물질을 말한다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 나노입자의 균일한 집합이다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 분산 또는 에멀전이다. 일반적으로, 분산 또는 에멀전은 적어도 두 가지 혼합불가능한 물질들이 복합되었을 때 형성된다. “수중유” 분산은 유성 입자 (또는 소수성 또는 비-극성)가 수성 분산 매질내에 분산된 것을 말한다. “유중수” 분산은 수성 (또는 친수성 또는 극성) 입자가 유성 분산 매질에 분산된 것을 말한다. 본 발명 분야의 업자는 수성 및 유성 매질의 복합으로 엄격하게 제한되지 않고 임의의 두 가지 혼합불가능한 매질로부터 분산이 형성될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 따라서, “분산 매질”은 “분산 매질”은 “수성” 및 “유성” 범주를 말하는 것이지만, 넓은 의미에서 임의의 분산 매질도 된다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 나노에멀전이다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 미셀을 포함한다. 일부 특정 구체예에서, 나노입자 조성물은 공동 계류 PCT 출원 번호 PCT/US07/86018, “양쪽성 엔터티 나노입자”, 2007년 11월 30일자(참고문헌에 통합됨)에 설명된 것과 같이 양쪽성 엔터티 나노입자를 포함한다. 일부 특정 구체예에서, 나노입자 조성물은 U.S. 특허 출원 U.S.S.N. 11/607,436, “보툴리눔 나노에멀전” 2006년 12월 1일 출원됨(참고문헌에 통합됨)에서 설명된 것과 같이 나노에멀전을 포함한다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 안정하다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 나노입자와 함께 운반될 하나 이상의 생물학적으로 활성 물질을 포함한다.

[0045] **~와 혼성되지 않은(Not contaminated with):** 나노입자 조성물을 언급할 때 “~와 혼성되지 않은”이란 “실질적으로 없는”과 혼용되며, 인용된 물질의 약50% 수준만을 포함하는 나노입자 조성물을 말한다. 예를 들면, 나노입자 조성물은 명시된 범위 밖의 직경을 가진 입자가 실질적으로 없는, 그래서 조성물내에 입자의 경우 약 50% 정도만 해당 범위를 벗어난 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 입자의 겨우 25% 정도만 해당 범위 밖에 있다. 일부 구체예에서, 입자는 겨우 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 그 미만이 해당 범위 밖의 직경을 가진다.

[0046] **핵산:** 여기에서 사용된 것과 같이, “핵산”은 넓은 의미에서, 올리고뉴클레오타이드 사슬내에 있는 또는 통합되는 임의의 화합물 및/또는 물질을 말한다. 일부 구체예에서, 핵산은 포스포디에스테르 링커를 통하여 올리고뉴

클레오티드 사슬내에 있는 또는 통합되는 임의의 화합물 및/또는 물질을 말한다. 일부 구체예에서, "핵산"은 개별 핵산 잔기(예, 뉴클레오티드 및/또는 뉴클레오시드)를 말한다. 일부 구체예에서, "핵산"은 개별 핵산 잔기를 포함하는 올리고뉴클레오티드 사슬을 말한다. 여기에서 사용된 것과 같이, "올리고뉴클레오티드" 및 "폴리뉴클레오티드"는 서로 호환되어 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, "핵산"은 RNA 뿐만 아니라 단일-가닥 및/또는 이중-가닥 DNA 및/또는 cDNA가 된다. 더욱이, "핵산," "DNA," "RNA," 및/또는 유사한 용어는 핵산 유사체, 예, 포스포디에스테르 골격이외의 것을 가지는 유사체를 포함한다. 예를 들면, 당분야에 공지된 소위 "펩티드 핵산"은 기본 골격에 포스포디에스테르 결합 대신 펩티드 결합을 가지는 것이며, 본 발명의 범주내에 있다. "아미노산 서열을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열"에는 서로 축퇴형 버전이거나 동일한 아미노산 서열을 인코딩하는 모든 뉴클레오티드 서열들이 포함된다. 단백질 및/또는 RNA를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열은 인트론을 포함할 수 있다. 핵산은 자연 소스로부터 정제될 수 있고, 재조합 발현계를 이용하여 생산되고, 선택적으로 정제될 수 있으며, 화학적으로 합성될 수도 있다. 화학적으로 합성된 분자의 경우, 핵산은 화학적으로 변형된 염기 또는 당, 기본골격 변형을 가지는 유사체와 같은 뉴클레오티드 유사체를 포함할 수 있다. 핵산 서열은 다른 언급이 없는 한, 5'에서 3' 방향으로 존재한다. "핵산 단편"은 긴 핵산 서열의 일부가 되는 핵산 서열을 언급할 때 이용된다. 많은 구체예에서, 핵산 단편은 적어도 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 그 이상의 잔기를 포함한다. 일부 구체예에서, 핵산은 천연 뉴클레오시드(예, 아데노신, 티미딘, 구아노신, 시티딘, 우리딘, 테옥시아데노신, 테옥시티미딘, 테옥시구아노신, 및 테옥시시티딘); 뉴클레오시드 유사체(예, 2-아미노아데노신, 2-티오티미딘, 이노신, 피롤로-피리미딘, 3-메틸 아데노신, 5-메틸시티딘, C-5 프로피닐-시티딘, C-5 프로피닐-우리딘, 2-아미노아데노신, C5-브로모우리딘, C5-플루오르우리딘, C5-요오드우리딘, C5-프로피닐-우리딘, C5 -프로피닐-시티딘, C5-메틸시티딘, 2-아미노아데노신, 7-테아자아데노신, 7-테아자구아노신, 8-옥소아데노신, 8-옥소구아노신, 0(6)-메틸구아닌, 및 2-티오시티딘); 화학적으로 변형된 염기; 생물학적으로 변형된 염기(예, 메틸화된 염기); 사이에 끼워진 염기; 변형된 슈가(예, 2'-플루오르리보즈, 리보즈, 2'-테옥시리보즈, 아라비노즈, 그리고 핵소즈); 및/또는 변형된 인산염 기(예, 포스포로티오에이트 및 5'-N-포스포르아미데이트 링키지)이거나 이를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 "변형안된 핵산"에 대한 것인데, 운반을 위하여(예, 경피 운반) 화학적으로 변형되지 않은 핵산(예, 뉴클레오티드 및/또는 뉴클레오시드를 포함하는 폴리뉴클레오티드 및 잔기)을 말한다.

[0047] **환자(patient):** 여기에서 사용된 것과 같이, "환자" 또는 "개체(subject)"는 본 발명에 따른 조성물이 실험용, 진단용, 예방용, 미용 및/또는 치료용 목적으로 투여되는 임의의 유기체를 말한다. 일반적으로 환자는 동물(예, 포유류 가령, 마우스, 쥐, 토끼, 인간이 아닌 영장류 및 인간)을 포함한다. 일부 구체예에서, 환자는 인간이다.

[0048] **약제학적으로 허용가능한:** "약제학적으로 허용가능한"은 여기에서 사용된 것과 같이, 건전한 의학적 판단 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이, 합당한 유익성 대 위험성 비율로 인간 및 동물의 조직에 접촉시키는데 적합한 물질을 말한다.

[0049] **프리믹스(Premix).** 여기에서 사용된 것과 같이, "프리믹스"는 본 발명에 따른 나노입자 조성물을 만드는데 실질적으로 이용되는 성분들의 임의의 복합물을 말한다. 예를 들면, 프리믹스는 성분들의 임의의 집합으로, 고전단력을 받게되면, 본 발명에 따르는 나노입자를 만든다. 일부 구체예에서, 프리믹스는 두 가지 이상의 혼합불가능한 용매를 포함한다. 일부 구체예에서, 프리믹스는 나노입자로 자체-어셈블리되는 성분을 포함한다. 일부 구체예에서, 프리믹스는 미셀로 자체-어셈블리되는 성분을 포함한다. 일부 구체예에서, 프리믹스는 공동-계류종인 PCT 출원 번호 PCT/US07/86018, "양쪽성 엔터티 나노입자", 2007년 11월 30일자 출원에서 설명된 하나 이상의 양쪽성 엔터티를 포함한다. 일부 구체예에서, 프리믹스는 하나 이상의 치료제를 포함한다; 일부 구체예에서, 프리믹스는 적어도 하나의 다른 생물학적으로 활성물질을 포함한다. 일부 구체예에서, 프리믹스는 교란되고, 혼합되고 및/또는 교반된다; 일부 구체예에서, 프리믹스는 고전단력을 받기 전에 교란되고, 혼합되고 및/또는 교반된다. 일부 구체예에서, 프리믹스는 적어도 하나의 용해된 성분(예, 용액내에 있는 적어도 하나의 성분); 일부 이와 같은 구체예에서, 프리믹스는 용해가 되기 전에 고전단력을 받는다.

[0050] **순수:** 여기에서 사용된 것과 같이, 물질 및/또는 엔터티내에 다른 성분이 실질적으로 없다면 "순수"하다. 예를 들면, 특정 물질 및/또는 엔터티의 90% 이상을 포함하는 제제는 일반적으로 순수한 제제로 간주된다. 일부 구체예에서, 물질 및/또는 엔터티는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 순도를 가진다.

[0051] **난치성(refractory):** "난치성"은 여기에서 사용된 것과 같이, 의료 전문가가 정상적으로 관찰하였을 때, 생물학

적으로 활성물질 또는 약학 조성물의 운반 후 예상된 임상적 효과를 보이지 않는 임의의 개체를 말한다.

[0052] **자가-투여:** "자가-투여"는 여기에서 사용된 것과 같이, 개체가 의학적 감독없이 환자가 직접 조성물을 본인에게 투여할 수 있는 능력을 보유한 상태를 말한다. 일부 구체예에서, 자가-투여는 임상 세팅 밖에서 실행될 수 있다. 한 실시예를 제공하기 위하여, 일부 구체예에서, 안전비용 크립은 본인 집에서 투여될 수 있다.

[0053] **전단력(Shear force):** 여기에서 사용된 것과 같이, "전단력"은 물질의 면에 수직이 되는 힘과 반대되는, 나란한 또는 접선 방향의 힘을 말한다. 일부 구체예에서, 조성물은 균일한 나노입자 조성물을 만들기 위하여 고전단력에 노출된다. 해당 분야에 공지된 임의의 방법이 고전단력을 생성하는데 이용된다. 일부 구체예에서, 캐비테이션이 이용되어 고전단력을 만든다. 일부 구체예에서, 고압균질화를 이용하여 고전단력을 만든다. 대안으로 또는 추가로, 고전단력은 예를 들면 약 15,000 psi에 노출되어 가해질 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 고압은 약 18,000 psi 내지 약 26,000 psi 범위내에 있다; 일부 구체예에서, 약 20,000 psi 내지 약 25,000 psi 범위내에 있다. 일부 구체예에서, 그리고 한 실시예를 제공하기 위하여, Microfluidizer®Processor (Microfluidics Corporation/MFIC Corporation) 또는 이와 유사한 기타 장치를 이용하여 고전단력을 만든다. Microfluidizer®Processors는 나노 범위로 크기를 감소시키기 위하여 고속(일반적으로 50 m/s - 300 m/s 범위)에서 미세채널(일반적으로 75 미크론 크기의 직경을 가진)을 통하여 조성물을 가속시킴으로써 고압 및 생성된 고전단력을 제공한다. 유체가 미세채널을 빠져나올 때 제트(Jet)가 형성되고, 이 제트는 마주하는 미세채널로부터 나오는 제트와 충돌한다. 채널에서, 유체는 통상적인 기술보다 훨씬 높은 크기의 고전단(최대 10^7 1/s)을 경험한다. 제트 충돌로 인하여 서브미크론 수준에서 혼합되게 된다. 따라서, 이와 같은 장치에서, 고전단 및/또는 충돌로 입자 크기 감소 및 다중상(multiphase) 혼합이 이루어질 수 있다. 일부 구체예에서, 샘플은 약 10분 미만의 시간 동안 고전단력에 노출된다. 일부 구체예에서, 시간은 약 9 분, 약 8 분, 약 7 분, 약 6 분, 약 5 분, 약 4 분, 약 3 분, 약 2 분, 또는 약 1 분 미만인 된다. 일부 구체예에서, 시간은 약 1 분 내지 약 2 분 범위이내가 된다; 일부 구체예에서, 시간은 약 1 분 미만이다; 일부 구체예에서, 시간은 약 30 초다. 일부 구체예에서, 샘플은 고전단력에 단일 노출을 통하여 "미세유동화" 된다; 이와 같은 구체예는 "단일 통과" 미세유동법이라고 한다.

[0054] **소분자(Small molecule):** 일반적으로, "소분자"는 크기가 약 5kD 미만인 분자다. 일부 구체예에서, 소분자는 약 4 kD, 3 kD, 약 2 kD, 또는 약 1 kD 미만이다. 일부 구체예에서, 소분자는 약 800 daltons (D), 약 600 D, 약 500 D, 약 400 D, 약 300 D, 약 200 D, 또는 약 100 D 미만이다. 일부 구체예에서, 소분자는 약 2000 g/mol, 약 1500 g/mol 미만, 약 1000 g/mol 미만, 약 800 g/mol 미만, 또는 약 500 g/mol 미만이다. 일부 구체예에서, 소분자는 폴리머가 아니다. 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 소분자는 단백질, 폴리펩티드, 올리고펩티드, 펩티드, 폴리뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, 폴리사카라이드, 당단백질, 프로테오글리칸, 등이 아니다.

[0055] **안정된:** 여기에서 나노입자 조성물에 "안정된"이란 의미는 조성물이 일정시간이상 이들의 물리적인 구조에서 하나이상의 측면(예, 크기 범위 및/또는 입자 분포)을 유지한다는 것을 말한다. 일부 구체예에서, 안정된 나노입자 조성물은 평균 입자 크기, 최대 입자 크기, 입자 크기 범위, 및/또는 입자 크기 분포 (예, 지정된 크기 이상의 입자 비율 및/또는 지정된 범위 밖의 입자 비율)가 일정 시간동안 유지되는 것이다. 일부 구체예에서, 시간은 적어도 약 1시간이다; 일부 구체예에서 시간은 약 5 시간, 약 10 시간, 약 1 일, 약 1 주, 약 2 주, 약 1 개월, 약 2 개월, 약 3 개월, 약 4 개월, 약 5 개월, 약 6 개월, 약 8 개월, 약 10 개월, 약 12 개월, 약 24 개월, 약 36 개월, 또는 더 길 수 있다. 일부 구체예에서, 시간은 약 1 일 내지 약 24 개월, 약 2 주 내지 약 12 개월, 약 2 개월 내지 약 5 개월, 등의 범위내에 있다. 예를 들면, 나노입자 조성물이 장기간 보관, 온도 변화 및/또는 pH 변화를 받게 되고, 조성물내에 나노입자의 대부분이 명시된 범위내에 직경(예를 들면, 대략 10 nm 내지 대략 120 nm)으로 유지되면, 이 나노입자 조성물은 안정된 것이다. 이와 같은 일부 집단에서, 대부분은 약 50% 이상, 약 60%이상, 약 70%이상, 약 80%이상, 약 90%이상, 약 95%이상, 약 96%이상, 약 97%이상, 약 98%이상, 약 99%이상, 약 99.5%이상, 약 99.6%이상, 약 99.7%이상, 약 99.8%이상, 약 99.9% 또는 그 이상을 말한다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물이 적어도 하나의 생물학적으로 활성물질을 포함하면, 나노입자 조성물은 명시된 조건하에 지정된 시간 동안 조성물내에 생물학적으로 활성물질 (예, 보툴리눔 독소)의 농도가 유지된다면 안정된 것으로 간주된다.

[0056] **실질적으로(substantially):** 여기에서 사용된 것과 같이, "실질적으로"는 관심대상의 특징 또는 성질의 수준 또는 전체 또는 전체에 근접한 정도를 나타내는 정량적인 조건을 말한다. 생물학 분야의 업자는 생물학적 그리고 화학적 현상은 완전하게 또는 완전하게 진행되는 경우가 드물고, 및/또는 절대적인 결과를 얻거나 피하는 것이

거의 없다는 것을 인지할 것이다. 따라서, "실질적으로"는 많은 생물학적 그리고 화학적 현상에서 고유한 완전함이 결여된 상태를 포함하는데 이용된다.

[0057] **실질적으로 없는(substantially free of)**: 나노입자 조성물은 조성물내에서 입자 50%정도가 범위 밖의 직경을 가지고 있을 때 해당 범위를 벗어난 직경을 가진 입자가 “실질적으로 없다” 라고 한다. 일부 구체예에서, 입자의 단지 25% 만이 해당 범위 밖에 있다. 일부 구체예에서, 단지 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 그 미만의 입자가 명시된 범위밖의 직경을 가진다.

[0058] **~을 앓고 있는(Suffering from)**: 질환, 이상, 장애(예, 땀샘 또는 피지선 관련된 이상, 가령, 여드름; 다한증; 액취증; 색한증; 탈모; 건선; 광선각화증; 피부 감염; 습진성 피부염 (예, 아토피 피부염, 등); 과도한 피지-생성 질환; Raynaud 현상; 홍반성 루프스; 색소침착 이상; 색소결핍 이상; 피부암; 등)으로 진단을 받거나 나타내는 개체는 이와 같은 질환, 장애 이상을 앓고 있다.

[0059] **증상이 감소된**: 본 발명에 따르면, 특정 질환, 장애 또는 몸의 이상 증상중 하나 이상이 그 정도(예, 강도) 또는 빈도가 감소된 경우, “증상이 감소” 된 것이다. 분명하게 하기 위한 목적으로, 특정 증상의 개시 지연은 그 정상 빈도를 감소시킨 형태로 간주된다. 예를 들면, 문제가 되는 몸의 이상이 여드름인 경우, 선택된 부위에서 하나 이상의 여드름 크기 및 심각성이 감소되었을 때, 및/또는 여드름의 총 수가 감소되었을 때(예, 개체의 얼굴, 등 부분) 증상이 감소된 것이다. 문제가 되는 몸의 이상이 다한증인 경우, 개체가 땀을 적게 흘린다면, 증상은 감소된 것이다. 증상이 없어진 경우만으로 본 발명을 한정시키고자 할 의도는 아니다. 본 발명은 비록 완벽하게 없어지지 않는지만, 하나 이상의 증상이 감소되는 치료를 특히 고려한다(따라서, 개체의 몸의 이상은 “개선” 된다).

[0060] **치료적으로 유효량**: 여기에서 사용된 것과 같이, "치료적으로 유효량"은 질환, 장애, 및/또는 몸의 이상을 앓고 있거나 또는 앓을 가능성이 있는 개체에게 해당 질환, 장애, 및/또는 몸의 이상을 치료하기 위하여 개체에 투여되는 충분한 양을 말한다. 본 발명 분야의 업자는 "치료적으로 유효량"이 특정 개체에서 이룰 수 있는 성공적인 치료를 실제 요구하지는 않는다는 것을 인지할 것이다. 다만, 치료적으로 유효량은 이와 같은 치료를 요하는 환자에게 투여되거나 운반된 경우, 상당수의 개체에서 특정한 바람직한 약리학적 반응을 제공하는 양을 말한다. "치료적으로 유효량"에 “난치성” 일 수도 있다는 것을 특히 이해해야 한다. 한 실시예를 제공하기 위하여, 난치성 개체는 임상 효과를 얻기 힘든 낮은 생체이용성을 가질 수 있다. 일부 구체예에서, 치료적으로 유효량은 하나 이상의 특정 조직에서 측정되었을 때의 양을 의미할 수도 있다.

[0061] **치료제**: 여기에서 사용된 것과 같이, "치료제"는 개체에 투여되었을 때 원하는 생물학적 및/또는 약리학적 효과를 유도하는 및/또는 치료 효과를 가지는 임의의 물질을 말한다.

[0062] **독성용매(toxic solvent)**: 여기에서 사용된 것과 같이, "독성 용매"는 동물의 조직을 변경, 파괴, 제거 또는 파괴시킬 수 있는 임의의 물질을 말한다. 본 발명 분야의 업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 동물의 조직에는 살아있는 세포, 죽은 세포, 세포외 매트릭스, 세포 정선, 생물학적 분자 등이 포함된다. 예를 든다면, 독성 용매는 디메틸 술폭시드, 디메틸 아세트아미드, 디메틸 포름아미드, 크로로포름, 테트라메틸 포름아미드, 아세톤, 아세테이트, 및 알칸올을 포함한다.

[0063] **치료(treatment)**: 여기에서 사용된 것과 같이, "치료" (또는 “치료하다” 또는 “치료하는”)는 특정 질환, 장애, 및/또는 몸의 이상의 하나이상의 증상을 부분적으로 또는 완전하게 완화, 개선, 소생, 저해, 개시의 지연, 중증도를 감소 및/또는 발병을 감소시키는 임의의 생물학적 활성물질을 투여하는 것을 말한다. 이와 같은 치료는 관련된 질환, 장애 및/또는 몸의 이상 징후를 나타내지 않는 개체 및/또는 질환, 장애, 및/또는 몸의 이상의 초기 징후만을 나타내는 개체에서 실시될 수도 있다. 대안으로 또는 추가적으로, 이와 같은 치료는 관련된 질환, 장애 및/또는 몸의 이상의 확립된 징후중 하나 이상을 보이는 개체에서 있을 수도 있다.

[0064] **균일한(uniform)**: 여기에서 나노입자 조성물에 관련하여 사용된 "균일한"이란 특정 범위의 입자 직경을 가지는 개별 나노입자를 가진 나노입자 조성물을 말한다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 균일한 나노입자 조성물은 최저 직경과 최대 직경의 차이가 약 600 nm, 약 550 nm, 약 500 nm, 약 450 nm, 약 400 nm, 약 350 nm, 약 300 nm, 약 250 nm, 약 200 nm, 약 150 nm, 약 100 nm, 약 90 nm, 약 80 nm, 약 70 nm, 약 60 nm, 약 50 nm, 이 미만의 nm를 초과하지 않는 것이다. 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 나노입자 조성물내에 입자 (예, 보툴리눔 독소-함유 입자)는 약 600 nm, 약 550 nm, 약 500 nm, 약 450 nm, 약 400 nm, 약 350 nm, 약 300 nm, 약 250 nm, 약 200 nm, 약 150 nm, 약 130 nm, 약 120 nm, 약 115 nm, 약 110 nm, 약 100 nm, 약 90 nm, 약 80 nm보다 적은, 또는 그 미만의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 균일한 나노입자 조성물내에 입자 (예,

하나 이상의 치료제를 포함하는 입자)는 약 10 nm 내지 약 600 nm 범위의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 균일한 나노입자 조성물내에 입자는 약 10 nm 내지 약 300 nm, 약 10 nm 내지 약 200 nm, 약 10 nm 내지 약 150 nm, 약 10 nm 내지 약 130 nm, 약 10 nm 내지 약 120 nm, 약 10 nm 내지 약 115 nm, 약 10 nm 내지 약 110 nm, 약 10 nm 내지 약 100 nm, 또는 약 10 nm 내지 약 90 nm 범위의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 나노입자 조성물내의 입자는 약 300 nm, 약 250 nm, 약 200 nm, 약 150 nm, 약 130 nm, 약 120 nm, 약 115 nm, 약 110 nm, 약 100 nm, 또는 약 90 nm 미만의 평균 입자 크기를 가진다. 일부 구체예에서, 평균 입자 크기는 약 10 nm 내지 약 300 nm, 약 50 nm 내지 약 250 nm, 약 60 nm 내지 약 200 nm, 약 65 nm 내지 약 150 nm, 약 70 nm 내지 약 130 nm 범위의 크기를 가진다. 일부 구체예에서, 평균 입자 크기는 약 80 nm 내지 약 110 nm이다. 일부 구체예에서, 평균 입자 크기는 약 90 nm 내지 약 100 nm이다. 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 균일한 나노입자 조성물내에 대부분의 입자는 명시된 크기 이하 또는 명시된 범위내의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 대부분은 조성물내에 입자의 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 그 이상을 말한다. 일부 구체예에서, 균일한 나노입자 조성물은 샘플의 미세유동법에 의해 수득된다. 일부 구체예에서, 균일한 나노입자 조성물은 고전단력, 예, 미세유동법에 의해 준비된다.

[0065] **원치않는 부작용(unwanted side effect):** 여기에서 사용된 것과 같이, "원치않는 부작용"이란 환자에게 투여된 치료제의 원하는 및/또는 의도된 효과가 아닌 효과 및/또는 증상을 말한다. 예시적인 원치않는 부작용에는 통증; 멍; 반상출혈; 혈종; 보틀리누스 중독; 원치않는 전신 효과; 물질의 바람직하지 못한 혈액 수준(예, 치료제, 치료제의 대사물질, 등); 하부 신경 조직에의 손상 (예, 신경 마비); 근육에 대한 원치않는 효과 (예, 근육 마비); 인플루엔자-유사 증상; 병적상태(morbidity); 사망(mortality); 체중의 변화; 효소 수준의 변화; 현미경, 육안 및/또는 생리학적 수준에서 탐지되는 병적인 변화; 감염; 출혈; 염증; 반흔; 기능 상실; 국소 혈류에서의 변화; 불안; 기형발생; 폐 고혈압; 발작; 심장 질환; 심장 마비; 신경 장애; 욕지기; 구토; 현기증; 설사; 두통; 피부염; 마른입; 중독; 유산(miscarriage); 발육정지(abortion); 자궁 출혈; 선천적 결손증; 출혈; 심혈관 질환; 귀먹음; 신장 손상 및/또는 정지; 간 손상 및/또는 정지; 치매; 의기소침; 당뇨병; 발기부전; 녹내장; 탈모; 빈혈증; 불면; 젖산과다증; 기미; 혈전증; 지속발기; 횡문근융해증(rhabdomyolysis); 뇌졸중(seizures); 졸음; 식욕증가; 식욕감퇴; 성적충동 증가; 성적충동 감소; 자발성 안면마비(tardive dyskinesia); 비-액와 발한; 주사 부위 통증 및 출혈; 인두염; 목 통증; 등 통증; 소양증; 불안; 소낭 폐색; 및/또는 이의 복합이 포함된다. 일부 구체예에서, 치료제의 국소 투여는 동일한 치료제의 비-국소 투여(예, 주사, 경구 투여 등)과 비교하였을 때, 원치않는 부작용이 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98%, 약 99%, 또는 약 100% 감소된다.

도면의 간단한 설명

[0066] 도 1은 미세유동화된 보틀리누스 독소 나노에멀전의 입자 직경 분포의 한 구체예를 보여준다.
 도 2는 균질화된 보틀리누스 독소 마이크로에멀전의 입자 크기 분포의 한 구체예를 보여준다.
 도 3은 보틀리누스 나노입자 조성물을 포함하는 조성물의 투여전(패널 A)과 국소 투여후 2주 시점(패널 B)에서 최대 눈썹 치켜올리기를 시도하는 환자를 나타낸다.
 도 4a는 보틀리누스 나노에멀전으로 치료하기 전의 개체를 설명한다. 어두운 피부 부위와 땀은 휴식시 심하게 땀을 흘리는 것을 나타낸다.
 도 4b는 보틀리누스 나노에멀전으로 치료후 2주 시점의 개체를 설명하는데, 어두운 피부 부위가 작은 것으로 설명된 것과 같이 휴식시 땀을 흘리는 것이 상당히 감소되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0067] 본 발명은 적어도 하나의 치료제를 포함하는 나노에멀전 조성물의 경피 제공을 통하여 피부의 경피 층과 연관된 특정 장애 또는 몸의 이상(예, 땀 또는 피지선 또는 모낭과 관련된 몸의 이상)을 치료에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 본 발명은 여드름 치료를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 다한증, 액취증, 및/또는 색한증의 치료를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 안면홍조 치료를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 탈모 치료를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 건선 치료를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 피부 감염(예, 허피스 심플렉스 바이러스 감염, 인간 유두종 바이러스 감염, 곰팡이 감염, 등) 치료를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 광선각화증의 치료를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 습진성 피부염 (예, 아토피

피부염, 등)의 치료를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 과도한 피지-생성 장애 (예, 지루, 지루성 피부염, 등)의 치료를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 Raynaud 현상의 치료를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 홍반성 루프스의 치료를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 색소침착 이상 (예, 기미, 등)의 치료를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 색소결핍 이상 (예, 백반, 등)의 치료를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 피부암 (예, 피부 편평세포암, 기저세포 피부 암종, 등)의 치료를 제공한다.

[0068] 나노입자 조성물

[0069] 여기에서 설명된 것과 같이, 본 발명은 다른 것들 중에서 적어도 하나의 치료제 (예, 보툴리눔 독소)를 포함하는 신규한 나노입자 조성물을 제공한다. 본 발명은 이와 같은 나노입자 조성물의 신규한 용도를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 피부 경피증과 연관된 장애 또는 몸의 이상 가령, 경피 선 장애 (예, 여드름, 다한증, 액취증, 및/또는 색한증)에 나노입자 조성물의 용도를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 안면홍조 치료를 위한 나노입자 조성물의 용도를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 탈모 치료를 위한 나노입자 조성물의 용도를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 건선 치료를 위한 나노입자 조성물의 용도를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 피부 감염 (예, 허피스 심플렉스 바이러스 감염, 인간 유두종 바이러스 감염; 곰팡이 감염, 등) 치료를 위한 나노입자 조성물의 용도를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 광선각화증 치료를 위한 나노입자 조성물의 용도를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 습진성 피부염 (예, 아토피 피부염, 등)의 치료를 위한 나노입자 조성물의 용도를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 과도한 피지-생성 장애 (예, 지루, 지루성 피부염, 등) 치료를 위한 나노입자 조성물의 용도를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 Raynaud 현상의 치료를 위한 나노입자 조성물의 용도를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 홍반성 루프스의 치료를 위한 나노입자 조성물의 용도를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 색소침착 이상 (예, 기미, 등)의 치료를 위한 나노입자 조성물의 용도를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 색소결핍 이상 (예, 백반, 등)의 치료를 위한 나노입자 조성물의 용도를 제공한다. 일부 구체예에서, 본 발명은 피부암 (예, 피부 편평세포암, 기저세포 피부 암종, 등)의 치료를 위한 나노입자 조성물의 용도를 제공한다.

[0070] 일반적으로, 나노입자 조성물은 적어도 하나 나노입자를 포함하는 임의의 조성물이다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 적어도 하나의 치료제 (예, 보툴리눔 독소)를 포함한다. 치료제는 하나 이상의 나노입자에 의해 포집되거나 완전하게 둘러싸여 있을 수 있으며; 나노입자 경계면에 연합되거나; 및/또는 하나 이상의 나노입자의 외측 표면에 흡수되어 있을 수도 있다. 치료제는 나노입자 및/또는 나노입자 조성물에 공유적으로 연결되거나 연결되지 않을 수도 있고; 치료제는 흡수력에 의해 나노입자 및/또는 나노입자 조성물에 부착되거나 부착되지 않을 수도 있다.

[0071] 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 나노입자 조성물은 안정적이다. 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 나노입자 조성물은 균일하다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 조성물내에 나노입자의 최소 직경과 최대 직경의 차이는 대략 600 nm, 대략 550 nm, 대략 500 nm, 대략 450 nm, 대략 400 nm, 대략 350 nm, 대략 300 nm, 대략 250 nm, 대략 200 nm, 대략 150 nm, 또는 대략 100 nm, 대략 90 nm, 대략 80 nm, 대략 70 nm, 대략 60 nm, 대략 50 nm, 또는 그 미만을 넘지 않는다.

[0072] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 입자는 약 1000 nm, 약 600 nm, 약 550 nm, 약 500 nm, 약 450 nm, 약 400 nm, 약 350 nm, 약 300 nm, 약 250 nm, 약 200 nm, 약 150 nm, 약 130 nm, 약 120 nm, 약 115 nm, 약 110 nm, 약 100 nm, 약 90 nm, 약 80 nm, 약 50 nm 보다 적은 직경 또는 이 미만의 직경을 가진다.

[0073] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 입자는 약 10 nm 내지 약 600 nm 범위내의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 입자는 약 10 nm 내지 약 300 nm, 약 10 nm 내지 약 200 nm, 약 10 nm 내지 약 150 nm, 약 10 nm 내지 약 130 nm, 약 10 nm 내지 약 120 nm, 약 10 nm 내지 약 115 nm, 약 10 nm 내지 약 110 nm, 약 10 nm 내지 약 100 nm, 또는 약 10 nm 내지 약 90 nm 범위의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 입자는 1 nm 내지 1000 nm, 1 nm 내지 600 nm, 1 nm 내지 500 nm, 1 nm 내지 400 nm, 1 nm 내지 300 nm, 1 nm 내지 200 nm, 1 nm 내지 150 nm, 1 nm 내지 120 nm, 1 nm 내지 100 nm, 1 nm 내지 75 nm, 1 nm 내지 50 nm, 또는 1 nm 내지 25 nm 범위의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 입자는 1 nm 내지 15 nm, 15 nm 내지 200 nm, 25 nm 내지 200 nm, 50 nm 내지 200 nm, 또는 75 nm 내지 200 nm의 직경을 가진다.

[0074] 일부 구체예에서, 전체 입자 분포는 명시된 입자 직경 크기내에 포함된다. 일부 구체예에서, 전체 입자 분포의 50%, 25%, 10%, 5%, 또는 1%의 미만이 명시된 입자 직경 크기 범위 밖에 있다. 일부 구체예에서, 전체 입자 분포의 1% 미만이 명시된 입자 직경 크기 범위 밖에 있다. 특정 구체예에서, 나노입자 조성물은 300 nm, 250 nm, 200 nm, 150 nm, 120 nm, 100 nm, 75 nm, 50 nm, 또는 25 nm 보다 큰 직경을 가진 입자는 실질적으로

없다.

- [0075] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 입자는 약 300 nm, 약 250 nm, 약 200 nm, 약 150 nm, 약 130 nm, 약 120 nm, 약 115 nm, 약 110 nm, 약 100 nm, 약 90 nm, 또는 약 50 nm 미만의 평균 입자 크기를 가진다. 일부 구체예에서, 평균 입자 크기는 약 10 nm 내지 약 300 nm, 약 50 nm 내지 약 250, 약 60 nm 내지 약 200 nm, 약 65 nm 내지 약 150 nm, 또는 약 70 nm 내지 약 130 nm의 범위내에 있다. 일부 구체예에서, 평균 입자 크기는 약 80 nm 내지 약 110 nm내에 있다. 일부 구체예에서, 평균 입자 크기는 약 90 nm 내지 약 100 nm내에 있다.
- [0076] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 대부분의 입자는 명시된 크기 아래 또는 명시된 범위내에 있다. 일부 구체예에서, 대부분은 조성물내의 입자의 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 그 이상을 말한다.
- [0077] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 300 nm를 초과하는 직경을 가진 입자가 실질적으로 없다. 명확하게, 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내에 나노입자의 50% 미만이 120 nm를 초과하는 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 입자의 25% 미만이 120 nm를 초과하는 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 입자의 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 그 미만이 120 nm를 초과하는 직경을 가진다. 더욱이, 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 나노입자는 10 nm 내지 300 nm 범위의 직경을 가진다.
- [0078] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 200 nm를 초과하는 직경을 가진 입자는 실질적으로 없다. 명확하게, 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내에 나노입자의 50% 미만이 120 nm를 초과하는 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 입자의 25% 미만이 120 nm를 초과하는 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 입자의 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 그 미만이 120 nm를 초과하는 직경을 가진다. 더욱이, 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 나노입자는 10 nm 내지 200 nm 범위의 직경을 가진다.
- [0079] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 120 nm를 초과하는 직경을 가진 입자는 실질적으로 없다. 명확하게, 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내에 나노입자의 50% 미만은 120 nm를 초과하는 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 입자의 25% 미만은 120 nm를 초과하는 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 입자의 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 그 미만은 120 nm를 초과하는 직경을 가진다. 더욱이, 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 나노입자는 10 nm 내지 120 nm 범위의 직경을 가진다.
- [0080] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내 대부분의 나노입자는 10 nm 내지 120 nm 사이의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 대부분의 나노입자는 20 nm 내지 120 nm 사이의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 대부분의 나노입자는 20 nm 내지 110 nm 사이의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 대부분의 나노입자는 20 nm 내지 100 nm 사이의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 대부분의 나노입자는 20 nm 내지 90 nm 사이의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 대부분의 나노입자는 20 nm 내지 80 nm 사이의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 대부분의 나노입자는 20 nm 내지 70 nm 사이의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 대부분의 나노입자는 20 nm 내지 60 nm 사이의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 대부분의 나노입자는 20 nm 내지 50 nm 사이의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 대부분의 나노입자는 20 nm 내지 40 nm 사이의 직경을 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 대부분의 나노입자는 20 nm 내지 30 nm 사이의 직경을 가진다.
- [0081] 특정 구체예에서, 나노입자 조성물내 나노입자의 약 50%는 10 nm 내지 40 nm 사이의 직경을 가진다. 특정 구체예에서, 나노입자 조성물내 나노입자의 약 90%는 10 nm 내지 80 nm 사이의 직경을 가진다. 특정 구체예에서, 나노입자 조성물내 나노입자의 약 90%는 10 nm 내지 90 nm 사이의 직경을 가진다. 특정 구체예에서, 나노입자 조성물내 나노입자의 약 95%는 10 nm 내지 110 nm 사이의 직경을 가진다. 특정 구체예에서, 나노입자 조성물내 나노입자의 약 95%는 10 nm 내지 120 nm 사이의 직경을 가진다.
- [0082] 특정 구체예에서, 나노입자 조성물내에 모든 나노입자 집합물 용적의 약 50%는 10 nm 내지 40 nm 사이의 직경을 가진 나노입자를 포함하거나 이것으로 구성된다. 특정 구체예에서, 나노입자 조성물내에 모든 나노입자 집합물 용적의 약 90%는 10 nm 내지 80 nm 사이의 직경을 가진 나노입자를 포함하거나 이것으로 구성된다. 특정 구체예에서, 나노입자 조성물내에 모든 나노입자 집합물 용적의 약 95%는 10 nm 내지 110 nm 사이의 직경을 가진 나노

입자를 포함하거나 이것으로 구성된다. 특정 구체예에서, 나노입자 조성물내에 모든 나노입자 집합물 용적의 약 95%는 10 nm 내지 120 nm 사이의 직경을 가진 나노입자를 포함하거나 이것으로 구성된다.

- [0083] Zeta 전위는 전단면에서 전기적 전위의 측량이다. 전단면은 고체 표면(예를 들면, 나노입자 표면)에 결합된 액체의 박층을 분리시키는 가상 표면이며, 정상적인 점성 거동을 보이는 액체(예, 액체 분산 매질)의 나머지의 탄성 거동을 나타낸다. 일부 구체예에서, 나노입자는 -80 mV 내지 +80 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 -50 mV 내지 +50 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 -25 mV 내지 +25 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 -10 mV 내지 +10 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -80 mV, 약 -70 mV, 약 -60 mV, 약 50 mV, 약 -40 mV, 약 -30 mV, 약 -25 mV, 약 -20 mV, 약 -15 mV, 약 -10 mV, 또는 약 -5 mV의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 +50 mV, 약 +40 mV, 약 +30 mV, 약 +25 mV, 약 +20 mV, 약 +15 mV, 약 +10 mV, 또는 약 +5 mV의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 0 mV의 제타전위를 가진다.
- [0084] 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -5 mV 내지 약 -80 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -5 mV 내지 약 -70 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -5 mV 내지 약 -60 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -5 mV 내지 약 -50 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -5 mV 내지 약 -40 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -5 mV 내지 약 -30 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -5 mV 내지 약 -20 mV 범위의 제타전위를 가진다.
- [0085] 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -10 mV 내지 약 -15 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -10 mV 내지 약 -80 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -10 mV 내지 약 -70 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -10 mV 내지 약 -60 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -10 mV 내지 약 -50 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -10 mV 내지 약 -40 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -10 mV 내지 약 -30 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -10 mV 내지 약 -20 mV 범위의 제타전위를 가진다.
- [0086] 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -80 mV 내지 약 -70 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -70 mV 내지 약 -60 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -60 mV 내지 약 -50 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -50 mV 내지 약 -40 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -40 mV 내지 약 -30 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -30 mV 내지 약 -20 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -20 mV 내지 약 -10 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -10 mV 내지 약 0 mV 범위의 제타전위를 가진다.
- [0087] 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -15 mV 내지 약 -20 mV 범위의 제타전위를 가진다. 일부 구체예에서, 나노입자는 약 -5 mV, 약 -6 mV, 약 -7 mV, 약 -8 mV, 약 -9 mV, -10 mV, 약 -11 mV, 약 -12 mV, 약 -13 mV, 약 -14 mV, 약 -15 mV, 약 16 mV, 약 -17 mV, 약 -18 mV, 약 -19 mV, 또는 약 -20 mV의 제타 전위를 가진다.
- [0088] 나노입자 조성물은 일반적으로 에멀전 또는 분산이다. 일부 구체예에서, 조성물은 "수중유" 분산 (예, 유성 입자가 수성 분산 매질내에 분산된 경우)이며; 일부 구체예에서, 조성물은 "유중수" 분산 (예, 수성 입자가 유성 분산 매질내에 분산된 경우)이다.
- [0089] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 독성 용매를 요구하지 않는다. 대조적으로, 조성물내에 나노입자 형성을 유도하는 많은 통상적인 계획은 독성 (일반적으로 유기) 용매를 이용한다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 폴리머를 요구하지 않는다. 대조적으로, 나노입자 구조를 포함하는 조성물을 제조하는 많은 통상적인 계획은 폴리머를 요구한다.
- [0090] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 다른 나노입자 조성물 보다 더 나은 조직 흡수 및/또는 더 나은 생체적합성을 가진다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 균일하지 않고, 하나 이상의 독성 (예, 유기) 용매를 이용하거나, 및/또는 하나 이상의 폴리머를 이용하는 나노입자 조성물보다 더 나은 조직 흡수 및/또는 더 나은 생체적합성을 가진다.
- [0091] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 안정하다. 일부 구체예에서, 안정된 나노입자 조성물은 평균 입자 크기, 최대 입자 크기, 입자 크기 범위, 및/또는 입자 크기 분포 (예, 지정된 크기 이상의 크기를 가지는 입자의 비율

및/또는 명시된 크기 범위 밖의 입자의 비율)가 일정시간 유지되는 것이다. 일부 구체예에서, 시간은 적어도 약 1시간이다; 일부 구체예에서 시간은 약 5 시간, 약 10 시간, 약 1일, 약 1 주, 약 2 주, 약 1 개월, 약 2 개월, 약 3 개월, 약 4 개월, 약 5 개월, 약 6 개월, 약 8 개월, 약 10 개월, 약 12 개월, 약 24 개월, 또는 그 이상이 된다. 일부 구체예에서, 시간은 약 1 일 내지 약 24 개월, 약 2 주 내지 약 12 개월, 약 2 개월 내지 약 5 개월, 등의 범위내에 있다. 예를 들면, 나노에멀전 입자 집단이 장시간 보관, 온도 변화, 및/또는 pH 변화를 받게 되어, 집단내 나노입자의 대부분이 명시된 범위(예를 들면, 대략 10 nm 내지 약 120 nm)내에 유지된다면, 나노입자 조성물은 안정하다. 일부 이와 같은 집단에서, 대부분은 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5%, 약 99.6%, 약 99.7%, 약 99.8%, 약 99.9%, 또는 약 99.9% 이상의 순도이다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물이 적어도 하나 생물학적으로 활성물질을 포함할 때, 생물학적으로 활성물질 (예, 보툴리눔 독소)의 농도가 명시된 조건하에 명시된 시간동안 조성물내에 유지된다면, 나노입자 조성물은 안정하다.

[0092] 여기에서 설명된 것과 같이, 나노입자 조성물은 다양한 미용 및/또는 의료용도에 유용하다. 이와 같은 조성물은 경피 운반을 통하여 개체로 운반될 수 있다. 일부 구체예에서, 이와같은 조성물은 보툴리눔 독소를 포함한다. 보툴리눔 나노입자 조성물은 설명된 다른 보툴리눔-독소-함유 조성물과 쉽게 구별되어야 한다. 예를 들면, *Donovan*은 경피 운반을 위한 액체 소포내로 통합된 제법을 설명하였다(U.S. 특허 공개 2004/0009180; 참고문헌에 통합됨). 이와 같은 소포는 피부를 통하여 보툴리눔 독소의 흡수를 위하여 알코올과 같은 강화제의 혼성을 요구한다. *Donovan*은 또한 지질과 막 연화제를 포함하는 변형가능한 캐리어인 트랜스페로솜내에 통합된 신경독소를 설명한다 (*Hofer et al*, 2000, *World J. Surg.*, 24: 1187; and U.S. 특허 6,165,500; 이 두 가지 문헌은 참고문헌에 통합된다). *Donovan* 은 포스파티딜 콜린 + 보툴리눔 독소가 통합된 콜레이트 나트륨 리포솜의 제법을 명확하게 설명한다.

[0093] *Suvanprakorn et al.*은 분리된 마크로-비드에 리포솜-포집된 물질의 현탁액을 설명한다; 캡슐화로 수정될 수 있는 말그대로 수백개의 화합물중 하나가 "BOTOX®" 이다(U.S. 특허 공개 2004/0224012; 참고문헌에 통합됨). 이와 같은 다중라멜라 소포 리포솜을 만드는 고려되는 방법에는 동결건조법/재수화 및 유기 용액 탈수/수성 재수화가 포함된다. 이와 같은 통상의 리포솜 생산 방법으로 미세입자크기의 소포를 만들 수 있을 것으로 기대한다.

[0094] 나노입자 조성물의 제법

[0095] 일반적으로, 나노입자 조성물은 임의의 이용가능한 방법으로 준비될 수 있다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 화학적 수단에 의해 준비된다. 그러나, 화학적 수단은 종종 독성 (일반적으로 유기) 용매를 요구한다; 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 이와 같은 용매의 이용없이 본 발명에 따라 만들어진다.

[0096] 고전단력(High Shear Force)

[0097] 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 나노입자 조성물은 복합된 성분 집단으로부터 자체-어셈블리된다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 성분 (예, "프레믹스") 복합물에 고전단력을 가하여 준비된다. 여기에서 사용된 것과 같이, "전단력"은 물질의 표면에 수직인 힘에 반대되는 것으로, 물질 면에 나란한 또는 접선 방향의 힘을 말한다. 일부 구체예에서, 고전단력은 고압에 의해, 캐비테이션에 의해, 균질화(homogenization)에 의해, 및/또는 미세유동법에 의해 제공된다. 일부 구체예에서, 복합된 나노입자-형성 성분은 교란되고, 교반되고 또는 혼합된다. 일부 이와 같은 구체예에서, 성분은 혼합된 후에 고전단력을 받게 된다. 일부 특정 구체예에서, 혼합물은 일정시간, 예를 들면, 약 1 분, 약 3 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 30 분, 약 45 분, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 3 시간, 약 4 시간, 약 5 시간, 약 6 시간, 약 7 시간, 약 8 시간, 약 9 시간, 약 10 시간, 약 11 시간, 약 12 시간, 약 13 시간, 약 14 시간, 또는 약 15 시간 동안 실행된다. 일부 특정 구체예에서, 혼합은 일정 시간동안 예를 들면, 15 분 이상, 30 분 이상, 45 분 이상, 1 시간 이상, 2 시간 이상, 3 시간 이상, 4 시간 이상, 5 시간 이상, 6 시간 이상, 7 시간 이상, 8 시간 이상, 9 시간 이상, 10 시간 이상, 11 시간 이상, 12 시간 이상, 13 시간 이상, 14 시간 이상, 또는 15 시간 이상 실행된다. 일부 특정 구체예에서, 혼합은 일정 시간동안 예를 들면, 15 분 미만, 30 분 미만, 45 분 미만, 1 시간 미만, 2 시간 미만, 3 시간 미만, 4 시간 미만, 5 시간 미만, 6 시간 미만, 7 시간 미만, 8 시간 미만, 9 시간 미만, 10 시간 미만, 11 시간 미만, 12 시간 미만, 13 시간 미만, 14 시간 미만, 또는 15 시간 미만 동안 실행된다. 일부 구체예에서, 가용화가 이루어진다.

[0098] 당분야에 공지된 임의의 방법이 이용되어 고전단력을 만든다. 일부 구체예에서, 캐비테이션이 이용되어 고전단

력을 만든다. 본 발명에 따르면, 기계적인 에너지(예, 고전단력)를 이용하면 고가의 및/또는 독성 화학 용매의 요구를 대체하거나 또는 최소화시킬 수 있고; 나노입자가 어셈블리되는 속도를 증가시키고, 성분의 특정 혼합내에 생성된 나노입자의 수율을 증가시키거나 및/또는 나노에멀전 조성물을 제조하는 전체 비용을 상당히 감소시킬 수 있다. 더욱이, 생물학적으로 활성물질 (예, 보툴리눔 독소)과 같은 물질이 나노입자 조성물에 통합된 이들 구체예에서, 고전단력을 사용하면 나노입자를 만드는 종래의 방법과 비교하였을 때, 나노입자의 로딩 수용력 (loading capacity)을 증가시킬 수 있다. 종래 방법에서, 나노입자 표면내 또는 표면상에 물질의 로딩은 일반적으로 물질이 나노입자의 내부 및/또는 표면으로 확산되는 것에 의존한다. 본 발명에 따르면, 고전단력의 이용으로 나노입자 조성물내에 더 작은 입자(예, 평균) 및/또는 입자 크기 분포가 더 좁은 입자를 제조할 수 있다.

[0099] 일부 구체예에서, 고전단력은 고압에 노출시켜 얻게 되는데, 예를 들면 고압에서, 예를 들면 약 15,000 psi의 고압에서 연속 난류에 의해 얻어진다. 일부 구체예에서, 이와 같은 고압은 약 18,000 psi 내지 약 26,000 psi의 범위가 된다; 일부 구체예에서, 고압은 약 20,000 psi 내지 약 25,000 psi의 범위가 된다; 일부 구체예에서, 고압은 약 25,000 psi 내지 약 30,000 psi의 범위가 된다; 일부 구체예에서, 고압은 약 30,000 psi 내지 약 35,000 psi의 범위가 된다; 일부 구체예에서, 고압은 약 30,000 psi 내지 약 40,000 psi의 범위가 된다; 일부 구체예에서, 고압은 약 40,000 psi 내지 약 50,000 psi의 범위가 된다.

[0100] 일부 구체예에서, 고전단력 또는 고압은 캐비테이션 또는 고압균질화에 의해 실행된다.

[0101] 일부 구체예에서, 고전단력은 예를 들면, Microfluidizer®Processor (Microfluidics Corporation/MFIC Corporation) 또는 기타 유사 장치와 같은 장비를 통과시켜 실행될 수 있다. Microfluidizer®Processors는 미세채널을 통하여 나노 입자 범위로 크기 감소를 시키기 위한 고속으로 산물을 가속시킴으로써 고압 및 생성된 고전단력을 제공한다. 유체는 둘로 갈라지고, 고속(50 m/s 내지 300 m/s의 범위)에서 75 마이크론의 전형적인 크기의 미세채널을 통하여 나아간다. 유체가 미세채널을 나올 때, 제트가 형성되며, 이 제트는 반대 미세채널의 제트와 충돌한다. 채널에서, 유체는 통상 기술보다 10배 이상 범위로 높은 고전단(최대 10^7 1/s)을 경험하게 된다. 제트 충돌로 서브미크론 수준에서 혼합이 일어난다. 따라서, 고전단 및 충돌은 Microfluidizer®기술에서 입자 크기 감소 및 다중상 유체 혼합을 담당한다.

[0102] 좀더 일반적으로, 미세유동화기는 단일 작용 증강 펌프를 가동시키는 임의의 장치가 될 수 있다. 증강 펌프는 선택된 수준으로 수압을 확대시키고, 이 압력을 생성물 기류에 전달한다. 펌프가 압력 스트로크를 통하여 움직일 때, 상호작용 챔버를 통하여 일정한 압력에서 산물을 추진시킨다. 상호작용 챔버내에 생성물 기류가 고속으로 가속되는 고정된 형상의 미세채널이 특별히 고안되어, 고속 생성물 기류가 자체에 그리고 마모저항성 표면에 부딪힐 때 고전단과 충돌력을 만들어 균일한 나노입자 조성물 (예, 나노에멀전)를 만들 수 있을 것이다.

[0103] 증강 펌프가 압력 스트로크를 끝낼 때 방향을 전환하여 새로운 용적의 생성물을 빨아들인다. 흡입 스트로크 종료시, 다시 방향을 전환하여 일정한 압력에서 생성물을 추진시켜, 프로세스를 반복하게 된다.

[0104] 상호작용 챔버를 나갈 때, 생성물은 원하는 온도로 생성물을 조절하게 되는 장착된 열교환기를 통하여 이동된다. 이 시점에서, 생성물은 추가 프로세싱을 위해 시스템을 통하여 재순환되거나 또는 외부로 향하여 프로세스의 다음 단계로 이동된다(U.S. 특허 4,533,254; 4,908,154; 이들 모두 참고문헌에 통합됨).

[0105] 일부 구체예에서, 샘플은 10분 미만의 시간 동안 고전단력에 노출을 통하여 "미세유동화된다". 일부 구체예에서, 시간은 약 9 분 미만, 약 8 분 미만, 약 7 분 미만, 약 6 분 미만, 약 5 분 미만, 약 4 분 미만, 약 3 분 미만, 약 2 분 미만, 또는 약 1 분이다. 일부 구체예에서, 시간은 약 1분 내지 약 2 분 또는 그 미만이다; 일부 구체예에서, 시간은 약 30 초다.

[0106] 일부 구체예에서, 샘플은 고전단력에 단일 노출을 통하여 "미세유동화된다" ; 이와 같은 구체예는 여기에서 "단일 통과" 미세유동법이라고 한다.

[0107] **프레믹스 조성물(Premix Composition)**

[0108] 본 발명은 프레믹스에 고전단력을 제공하면 나노입자 조성물이 생성되며, 특히 균일한 나노입자 조성물이 생성될 수 있다는 인식을 포함한다.

[0109] 일반적으로, 고전단력의 제공을 통하여 나노입자 조성물이 만들어지는 프레믹스는 적어도 두 가지 혼합불가능한 물질을 포함할 것으로 예측되는데, 이 중 하나는 분산 매질 (예, 입자 (예, 나노입자)가 최종 나노입자 조성물

에 분산되는 액체 매질)을 구성할 것이다. “수중유” 분산은 유성 입자가 수성 분산 매질에 분산된 것이다. “유중수” 분산은 유성 분산 매질내에 수성 입자가 분산된 것이다. 본 발명 분야의 업자는 분산은 임의의 두 가지 혼합불가능한 매질로부터 형성될 수 있으며, 수성 및 유성 매질 복합으로만 엄격하게 한정되지는 않는다. 따라서, “분산 매질”은 통상적으로 “수성” 및 “유성” 범주를 흔히 지칭하는 것은 맞지만 임의의 분산 매질로 광범위하게 적용된다.

[0110] 따라서, 일부 구체예에서, 프레믹스는 수성 분산 매질과 분산 매질내에서 나노입자 형태로 분산되는 유성 매질을 포함한다; 일부 구체예에서, 프레믹스는 유성 분산 매질과 유성 분산 매질내에서 나노입자 형태로 분산되는 수성 매질을 포함한다.

[0111] 본 발명 분야의 업자는 본 발명에 따라 분산되는 분산 매질 또는 매질로 이용될 수 있는 적합한 수성 매질을 인지할 것이다. 대표적인 이와 같은 수성 매질은, 예를 들면, 물, 염 용액 (인산염 완충된 염), 주사용 물, 짧은 사슬 알코올, 5% 텍스트로즈, Ringer 용액 (락테이트화된 링거 주사, 락테이트화된 링거 + 5% 텍스트로즈 주사, 아실화된 링거 주사), 노르모졸-M, 이소라이트 E, 그리고 기타 같은 종류의 것들, 그리고 이들의 조합들을 포함한다.

[0112] 본 발명 분야의 업자는 본 발명에 따라 분산되는 분산 매질 또는 매질로 이용될 수 있는 적합한 유성 매질을 인지할 것이다. 일부 구체예에서, 오일은 하나 이상의 지방산기 또는 이의 염을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 지방산기는 소화가능한, 긴 사슬 (예, C_8 - C_{50}), 치환된 또는 치환안된 탄화수소. 일부 구체예에서, 지방산기는 C_{10} - C_{20} 지방산 또는 이의 염이 될 수 있다. 일부 구체예에서, 지방산기는 C_{15} - C_{20} 지방산 또는 이의 염이 될 수 있다. 일부 구체예에서, 지방산기는 C_{15} - C_{25} 지방산 또는 이의 염이 될 수 있다. 일부 구체예에서, 지방산기는 중간길이 사슬 트리글리세리드가 될 수 있다. 일부 구체예에서, 지방산기는 불포화된 것일 수도 있다. 일부 구체예에서, 지방산기는 단일불포화된 것일 수 있다. 일부 구체예에서, 지방산기는 다중불포화된 것일 수 있다. 일부 구체예에서, 불포화된 지방산기의 이중 결합은 *cis* 배좌에 있을 수 있다. 일부 구체예에서, 불포화된 지방산의 이중 결합은 *trans* 배좌에 있을 수 있다.

[0113] 일부 구체예에서, 지방산기는 하나 이상의 부틸산, 카프론산, 카프릴산, 카프린산, 라우린산, 미리스틴산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키돈산, 베헤닌산 또는 리그노세린산이 될 수 있다. 일부 구체예에서, 지방산기는 하나 이상의팔미토레인산, 올레산, 바세닌산, 리놀레산, 알파-리놀레인산, 감마-리놀레산, 아라키돈산, 가돌레산, 에이코사펜타에논산, 도코사익사에논산 또는 에루시산이 될 수 있다.

[0114] 일부 구체예에서, 오일은 액체 트리글리세리드다. 일부 구체예에서, 오일은 중간길이 사슬 트리글리세리드다. 일반적으로, 중간길이 사슬 트리글리세리드는 지방산 함유 6-12개 탄소 원자(예, 카프릴산, 옥타논산, 카프르산, 데카논산, 라우르산, 등)이며, 코코넛 오일 또는 종려나무 낱알 오일로부터 수득될 수 있다. 일부 구체예에서, 1349 오일은 본 발명에 따라 이용될 수 있는 중간길이-사슬 트리글리세리드다.

[0115] 대표적인 이와 같은 유성 매질은 예를 들면, 포화된 그리고 불포화된 알몬드, 살구 낱알, 아보카도, 바바수야자, 베르가모트, 흑조씨, 지치, 카데(cade), 카밀레, 캐놀라, 캐러웨이, 브라질납야자, 카스토르, 옥계피, 코코아 버터, 코코넛, 대구 간, 커피, 옥수수, 목화씨, 예뮬, 유칼리나무, 달맞이꽃, 물고기, 아마씨, 게라니올, 조롱박, 포도씨, 개암나무 넛트, 우슬초, 호호바, 쿠쿠이넛, 라반딘, 라벤더, 레몬, 메이창, 마카다미아넛, 당아옥속, 망고씨, 메도폼씨드, 밍크, 옥두구, 올리브, 오렌지, 오렌지 러피, 종려나무, 종려나무 낱알, 복숭아 낱알, 땅콩, 양귀비 씨드, 호박 씨드, 핑지씨드, 쌀겨, 로즈마리, 잇꽃, 백단, 사스쿠아나, 향신료식물, 바다 갈매나무, 참깨, 시버터, 실리콘, 대두, 해바라기, 차나무, 엉겅퀴, 츠바키, 베티버, 호두, 맥아 오일; 부틸 스테아레이트; 카프릴 트리글리세리드; 카프르 트리글리세리드; 사이클로메티콘; 디에틸 세바케이트; 디메티콘 360; 이소프로필 미리스테이트; 미네랄 오일; 옥틸도데카놀; 올레일 알코올; 실리콘 오일; 중간 길이-사슬 트리글리세리드 오일; 1349 오일; 그리고 이들의 조합들을 포함한다.

[0116] 두 가지 혼합불가능한 매질에 추가적으로, 본 발명에 따른 프레믹스는 예를 들면, 하나 이상의 계면활성제 또는 유화제. 적합한 이와같은 계면활성제 또는 유화제는 포스포글리세리드; 포스포티딜콜린; 디팔미토일 포스포티딜콜린 (DPPC); 디올레일포스포티딜 에탄올아민(DOPE); 디올레일옥시프로필트리에틸암모늄 (DOTMA); 디올레일포스포티딜콜린; 콜레스테롤; 콜레스테롤 에스테르; 디아실글리세롤; 디아실글리세롤숙시네이트; 디포스포티딜 글리세롤 (DPPG); 핵산데카놀; 지방 알코올 가령, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG); 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르; 표면 활성 지방 산, 가령, 팔미트산 또는 올레산; 지방 산; 지방산 모노글리세리드; 지방산디글리세리드; 지방산아미드; 소르비탄 트리올레이트 (SPAN®85) 글리코콜레이트; 소르비탄 모노라우레이트 (SPAN®20); 폴리솔베이

트 20 (TWEEN®20); 폴리솔베이트 60 (TWEEN®60); 폴리솔베이트 65 (TWEEN®65); 폴리솔베이트 80 (TWEEN®80); 폴리솔베이트 85 (TWEEN®85); 초-정제된 폴리솔베이트 20 (SR TWEEN®20); 초-정제된 폴리솔베이트 60 (SR TWEEN®60); 초-정제된 폴리솔베이트 65 (SR TWEEN®65); 초-정제된 폴리솔베이트 80 (SR TWEEN®80); 초-정제된 폴리솔베이트 85 (SR TWEEN®85); 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트; 설펡틴; 폴옥소머; 소르비탄 지방산에스테르 가령, 소르비탄 트리올레이트; 레시틴; 리소레시틴; 포스파티딜세린; 포스파티딜이노시톨; 스펡고미엘린; 포스파티딜에탄올아민 (세팔린); 카르디오리핀; 포스파티딘산; 세레브로시드; 디세틸인산염; 디팔미토일 포스파티딜글리세롤; 스테아릴아민; 도데실아민; 헥사데실-아민; 아세틸 팔미테이트; 글리세롤 리시놀레이트; 헥사데실 스테아레이트; 이소프로필 미리스테이트; 틸옥사폴; 폴리(에틸렌 글리콜)5000-포스파티딜에탄올아민; 폴리(에틸렌 글리콜)400-모노스테아레이트; 포스포리피드; 높은 계면활성 성질을 가진 합성 및/또는 천연 세제; 데옥시콜레이트; 사이클로텍스트린; 카오토록픽염; 이온 페어링 물질; 그리고 이들의 조합들을 포함한다. 계면활성제 성분은 상이한 계면활성제의 혼합물이 될 수 있다. 이와 같은 계면활성제는 천연 재료로부터 추출되고, 정제되거나 또는 실험실에서 합성에 의해 제조될 수 있다. 일부 구체예에서, 계면활성제는 시판되는 것을 이용한다.

[0117] 일부 구체예에서, 최종 나노입자 조성물에 존재하는 모든 성분들은 프레믹스내에 존재하고, 고전단력을 받아 나노입자 조성물을 만든다. 일부 구체예에서, 최종 나노입자 조성물내에 존재하는 하나 이상의 성분은 프레믹스로부터 빠지고, 최종 나노입자 조성물내에 있는 것보다 더 작은 양으로 프레믹스에 존재한다. 즉, 일부 구체예에서, 하나 이상의 물질은 프레믹스가 고전단력을 받은 후에 나노입자 조성물에 추가된다.

[0118] 특정 구체예에서, 프레믹스는 고전단력을 제공받기 전에 용액으로 제조된다. 특히, 적어도 하나의 치료제 (예, 보툴리눔 독소)를 포함하는 나노입자 조성물의 경우, 고전단력이 제공되기 전에 프레믹스에 치료제가 용해되는 것이 바람직한 경우도 있다. 따라서, 많은 구체예에서, 치료제는 적어도 하나의 매질 (또는 프레믹스에 이용되는 매질 복합물)에 가용성이다. 일부 구체예에서, 이와 같은 용해는 가열을 요구하며; 다른 구체예에서, 가열을 요구하지 않는다.

[0119] 일부 구체예에서, 프레믹스 성분은 고전단력이 제공되기 전에 입자로 어셈블리될 수 있다. 이와 같은 입자의 적어도 일부는 마이크로입자 또는 나노입자가 된다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 프레믹스로부터 제조되고, 이때 프레믹스는 현탁액 또는 마이크로에멀전을 포함하는 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 고전단력이 제공되기 전에 프레믹스에서 입자구조가 형성되지 않는다.

[0120] 특정 구체예에서, 프레믹스 성분의 관련 양이 선택되거나 조정되어 원하는 성질들을 가진 나노입자를 만든다. 일부 구체예에서, 프레믹스는 0.5 - 10 범위의 비율로 오일과 계면활성제를 포함한다. 일부 구체예에서, 오일과 계면활성제의 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 또는 대략 10: 1 이다. 일부 구체예에서, 계면활성제와 오일의 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 또는 대략 10: 1 이다.

[0121] 일부 구체예에서, 오일과 계면활성제는 0.5 내지 2 사이 범위의 비율로 이용된다. 특정 구체예에서, 오일과 계면활성제의 비율은 대략 0.5: 1, 대략 1: 1, 또는 대략 2: 1 이다. 특정 구체예에서, 계면활성제와 오일의 비율은 대략 0.5: 1, 대략 1: 1, 또는 대략 2: 1 이다. 어느 특정 구체예에서, 오일과 계면활성제의 비율은 대략 1: 1 이다.

[0122] 일부 구체예에서, 물과 계면활성제는 0.5 내지 10의 비율로 이용된다. 일부 구체예에서, 물과 계면활성제의 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 또는 대략 10: 1 이다. 일부 구체예에서, 계면활성제와 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 또는 대략 10: 1 이다. 일부 구체예에서, 물과 계면활성제의 비율은 0.5 내지 2의 범위내 비율에서 이용된다. 특정 구체예에서, 물과 계면활성제의 비율은 대략 0.5: 1, 대략 1: 1, 또는 대략 2: 1 이다. 특정 구체예에서, 계면활성제와 물의 비율은 대략 0.5: 1, 대략 1: 1, 또는 대략 2:1 이다. 어느 특정 구체예에서, 물과 계면활성제의 비율은 대략 1: 1 이다. 일부 구체예에서, 이와 같은 물과 계면활성제 비율을 이용하는 조성물은 유중수 에멀전을 포함한다.

[0123] 일부 구체예에서, 프레믹스내에 오일의 백분율은 0% 내지 30%의 범위다. 일부 구체예에서, 프레믹스내에 오일의 백분율은 0% 내지 5%, 5% 내지 10%, 10% 내지 15%, 15% 내지 20%, 20% 내지 25%, 또는 25% 내지 30%의 범위다. 일부 구체예에서, 프레믹스내에 오일의 백분율은 0% 내지 10%, 0% 내지 20%, 또는 0% 내지 30%의 범위다. 일부 구체예에서, 프레믹스내에 오일의 백분율은 10% 내지 20% 또는 10% 내지 30%의 범위다. 일부 구체예에서, 프레

믹스내에 오일의 백분율은 20% 내지 30%의 범위이다.

[0124] 일부 구체예에서 프레믹스내에 오일의 백분율은 대략 1%, 대략 2%, 대략 3%, 대략 4%, 대략 5%, 대략 6%, 대략 7%, 대략 9%, 대략 10%, 대략 11%, 대략 12%, 대략 13%, 대략 14%, 대략 15%, 대략 16%, 대략 17%, 대략 18%, 대략 19%, 대략 20%, 대략 21%, 대략 22%, 대략 23%, 대략 24%, 대략 25%, 대략 26%, 대략 27%, 대략 28%, 대략 29% 또는 대략 30% 이다. 일부 구체예에서, 오일 백분율은 대략 10% 이다. 일부 구체예에서, 오일은 대략 9% 이다. 일부 구체예에서, 오일 백분율은 대략 8% 이다. 일부 구체예에서 오일 백분율은 대략 7% 이다. 일부 구체예에서, 오일 백분율은 대략 6% 이다. 일부 구체예에서, 오일 백분율은 대략 5% 이다. 일부 구체예에서, 오일 백분율은 대략 4% 이다. 일부 구체예에서, 오일 백분율은 대략 3% 이다. 일부 구체예에서, 오일 백분율은 대략 2% 이다. 일부 구체예에서, 오일 백분율은 대략 1% 이다.

[0125] 프레믹스내 물의 백분율은 0% 내지 99%, 10% 내지 99%, 25% 내지 99%, 50% 내지 99%, 또는 75% 내지 99%의 범위이다. 일부 구체예에서, 프레믹스내 물의 백분율은 0% 내지 75%, 0% 내지 50%, 0% 내지 25%, 또는 0% 내지 10% 이다. 일부 구체예에서, 프레믹스내 물의 백분율은 0% 내지 30% 이다. 일부 구체예에서, 물의 백분율은 대략 1%, 대략 2%, 대략 3%, 대략 4%, 대략 5%, 대략 6%, 대략 7%, 대략 9%, 대략 10%, 대략 11%, 대략 12%, 대략 13%, 대략 14%, 대략 15%, 대략 16%, 대략 17%, 대략 18%, 대략 19%, 대략 20%, 대략 21%, 대략 22%, 대략 23%, 대략 24%, 대략 25%, 대략 26%, 대략 27%, 대략 28%, 대략 29%, 대략 30%, 대략 35%, 대략 40%, 대략 45%, 대략 50%, 대략 55%, 대략 60%, 대략 65%, 대략 70%, 대략 71%, 대략 72%, 대략 73%, 대략 74%, 대략 75%, 대략 76%, 대략 77%, 대략 78%, 대략 79%, 대략 80%, 대략 81%, 대략 82%, 대략 83%, 대략 84%, 대략 85%, 대략 86%, 대략 87%, 대략 88%, 대략 89%, 대략 90%, 대략 91%, 대략 92%, 대략 93%, 대략 94%, 대략 95%, 대략 96%, 대략 97%, 대략 98%, 또는 대략 99% 이다. 일부 구체예에서, 물의 백분율은 대략 83% 이다. 일부 구체예에서 물의 백분율은 대략 9% 이다. 일부 구체예에서 물의 백분율은 대략 5% 이다.

[0126] 일부 구체예에서, 프레믹스내 계면활성제의 백분율은 0% -30% 이다. 일부 구체예에서, 프레믹스내 계면활성제의 백분율은 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 또는 약 30% 이다. 일부 구체예에서, 계면활성제의 백분율은 대략 10% 이다. 일부 구체예에서, 계면활성제의 백분율은 대략 9% 이다. 일부 구체예에서, 계면활성제의 백분율은 대략 8% 이다. 일부 구체예에서, 계면활성제의 백분율은 대략 7% 이다. 일부 구체예에서, 계면활성제의 백분율은 대략 6% 이다. 일부 구체예에서, 계면활성제의 백분율은 대략 5% 이다.

[0127] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 한 개 이상의 오일을 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 두 가지 이상의 오일을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 하나 이상의 계면활성제를 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 두 가지 이상의 계면활성제를 포함할 수 있다.

[0128] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 필수적으로 물, 오일, 계면활성제, 그리고 치료제 (예, 보툴리눔 독소)로 구성된다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 필수적으로 물, 오일, 계면활성제, 적어도 하나의 치료제 (예, 보툴리눔 독소), 그리고 나노입자 조성물을 생산하고 보존하는데 이용되는 적어도 하나 물질(예, 단백질, 염, 등)로 구성된다.

[0129] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 물, 오일, 계면활성제, 그리고 치료제 (예, 보툴리눔 독소)로 구성된다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 물, 오일, 계면활성제, 적어도 하나의 치료제 (예, 보툴리눔 독소), 그리고 나노입자 조성물을 생산하고 보존하는데 이용되는 적어도 하나 물질(예, 단백질, 염, 등)로 구성된다.

[0130] **치료제**

[0131] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 하나 이상의 치료제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 치료제는 프레믹스에 통합되고, 프레믹스는 고전단력을 받아 나노입자 조성물을 만든다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 치료제는 약학 조성물을 조제할 때 나노입자 조성물과 혼합될 수 있다.

[0132] **보툴리눔 독소**

[0133] 보툴리눔 독소 (BTX)는 혐기성, 그람 양성 바실러스 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*)에 의해 자연적으로 생산되고, 강력한 폴리펩티드 신경독소다. 가장 두드러진 것은, BTX는 인간 및 동물에서 신경마비 질환의 원인이 되며, 이를 보툴리우스 중독이라고 한다. BTX는 위장 라이닝을 명백하게 통과하여 말초 운동 뉴

우런을 공격한다. 보툴리눔 독소 중독의 증상은 걷기 힘들, 삼키기 곤란, 말하기 곤란에서부터 호흡기 근육 마비 및 사망에 까지 진행될 수 있다.

[0134] BTX-A는 사람에게 알려진 가장 치명적인 자연생성 생물학적 물질이다. 시판되는 BTX-A에 대해 암컷 Swiss Webster 마우스 (18 g - 20 g)에서 LD₅₀은 약 50 picograms이며; 이 양은 BTX-A의 1 Unit으로 정의된다. 물량에 기초하면, BTX-A는 디프테리아보다 약 18억배 더 치사율이 높고, 시아나이드 나트륨보다는 약 6억배 더 치사율이 높으며, 코브라 독소보다 약 3천만배 더 치사율이 높으며, 콜레라보다는 약 천이백만배 더 치사율이 높다 (Singh, et al, ed., "Critical Aspects of Bacteria protein Toxins" Natural Toxins II, pp. 63-84, Plenum Press, New York, 1996).

[0135] 보툴리눔 독소의 상이한 혈청 타입은 이들이 영향을 주는 동물 중, 일으키는 마비의 중증도 및 기간에 따라 다양하다. 예를 들면, BTX-A는 쥐에서 나타나는 마비물로 측정되었을 때 BTX-B보다는 500배 이상 더 강한 것으로 측정되었다. 추가적으로, BTX-B는 480 U/kg의 약량에서 영장류에서는 비-독성인 것으로 측정되었는데, 이 약량은 BTX-A의 경우 영장류 LD₅₀의 약 12배가 된다. 더욱이, 보툴리눔 독소 타입 B는 근육 주사시에, 활성의 주기가 짧고, 동일한 약량 수준에서 BTX-A보다는 덜 강한 것으로 알려져 있다.

[0136] 보툴리눔 독소는 콜린성 운동 뉴우런에 높은 친화력으로 명백하게 결합하고, 뉴우런으로 전위되고, 아세틸콜린 및 기타 사전-형성된 중개물질 및 전달물질의 방출을 차단한다. 예를 들면, 운동 뉴우런을 제외한 뉴우런에서 실시된 *in vitro* 연구에서 보툴리눔 독소는 아세틸콜린 방출만 차단시키는 것이 아니라, 작은 유기 분자 및 신경펩티드 (예, 아드레날린; 노르아드레날린; 도파민; 글루타민산염; 아스파르트산염; 글리신; GABA; 아세틸콜린 및/또는 글루타민산염과 같은 신경전달물질과 공동-저장되는 ATP; 물질 P; 및/또는 CGRP)을 포함하는 다른 신경전달물질(소포에 저장된 신경전달물질들)의 유리도 방해할 수 있다. (Poulain, 2008, *Botulinum J.*, 1 : 14; 참고문헌에 통합됨).

[0137] 보툴리눔 독소는 특정 신경근육 장애 치료를 위한 임상 환경에 이용되어 왔다. 특히, BTX-A는 성인에서 비정상적인 머리 위치 및 목 운동이상과 관련된 목 통증을 감소를 위한 목 운동이상 치료에; 국소 물질로 부적절하게 관리된 심각한 일차성 액와 다한증의 치료에; 12세 또는 그 이상의 환자에서 양성 본태성 안검경련 또는 VII 신경 장애를 포함하는 긴장이상과 연관된 사시 및 안검경련의 치료에; 그리고 65세 이상의 노인 환자에서 추미근과 비근(비근근) 근육 활성과 연관된 미간의 보통 내지 깊은 주름의 외양을 일시적 개선 치료에 미국 FDA 승인을 받았다.

[0138] 말초 근육내 BTX0A의 임상 효과는 주사후 1주일내에 통상 확인된다. BTX-A의 단일 근육 주사로부터 증상 완화 기간은 평균 약 3 개월이다.

[0139] 모든 보툴리눔 독소 혈청타입이 신경근육 주사시에 신경전달물질 아세틸콜린의 방출을 저해하지만, 상이한 부위에서 신경분비 단백질에 영향을 주거나 및/또는 이들 단백질을 절단함으로써 방출을 저해한다. 예를 들면, 보툴리눔 타입 A와 E 모두다 25 kilodalton (kD)의 시냅소즘 연합된 단백질(SNAP-25)을 절단하지만, 이들 단백질 내에 상이한 아미노산 서열을 표적한다. 보툴리눔 독소 타입 B, D, F 및 G는 소포-연합된 막 단백질(VAMP, 시냅토프레빈(synaptobrevin)이라고도 함)에 작용하고, 각 혈청타입은 상이한 부위에서 단백질을 절단한다. 마지막으로, 보툴리눔 독소 타입 C₁은 신타신(syntaxin)과 SNAP-25 모두를 절단하는 것으로 나타났다. 작용 기전에서 이와 같은 차이는 다양한 보툴리눔 독소 혈청타입의 상대적인 효능 및/또는 작용 기간에 영향을 줄 수 있다. 채장 섬 B의 시토솔(cytosol)은 적어도 SNAP-25 (Gonelle-Gispert et al, 1999, *Biochem. J.*, 339 (pt 1): 159-65; 참고문헌에 통합됨) 및 시냅토프레빈(1995, *Mov. Disord.*, 10: 376; 참고문헌에 통합됨)을 포함한다.

[0140] 공지된 보툴리눔 독소 혈청 타입 7가지 모두에서 보툴리눔 독소 단백질 분자의 분자량은 약 150 kD이다. 보툴리눔 독소는 클로스트리디움 박테리아에 의해 150 kD 보툴리눔 독소 단백질 분자와 연합된 비-독소 단백질로 구성된 복합체로 방출된다. 따라서, BTX-A 복합체는 클로스트리디움 (*Clostridium*) 박테리아에 의해 900 kD, 500 kD 및 360 kD 형으로 생성될 수 있다. 보툴리눔 독소 타입 B 및 C₁은 오로지 500 kD 복합체로만 생산된다. 보툴리눔 독소 타입 D는 300 kD 및 500 kD 복합체로 생산된다. 끝으로, 보툴리눔 독소 타입 E와 F는 오로지 대략 300 kD 복합체로만 생산된다.

[0141] BTX 복합체 (예, 이들 조성물은 약 150 kD 이상의 분자량을 가짐)는 비-독소 헤마글루티닌 단백질 및 비-독소 및 비-독성 비-헤마글루티닌 단백질을 포함하는 것으로 보인다. 이들 두 가지 비-독소 단백질 (보툴리눔 독소 분자와 함께 관련된 신경독소 복합체를 포함)은 보툴리눔 독소 분자에 변성에 대해 안정성을 제공하고 그리고

독소를 섭취하였을 때 소화 산으로부터 보호를 제공하는 작용을 할 수 있다.

- [0142] BTX 단백질 또는 BTX 복합체는 본 발명에 따라 이용될 수 있을 것이다. 더욱이, 본 발명 분야의 업자는 적절한 활성을 보유하는 BTX 단백질 또는 복합체의 단편들도 여기에서 설명된 것과 같이 이용될 수 있을 것이다.
- [0143] *In vitro* 연구에서, 보툴리눔 독소는 뇌간 조직의 1차 세포 배양물로부터 아세틸콜린 및 노르에피네프린의 칼륨 양이온 유도된 방출을 저해하는 것으로 나타났다. 추가적으로, 보툴리눔 독소는 척추 뉴런의 1차 배양물에서 글리신 및 글루타민산염의 유도된 방출을 저해하고, 그리고 뇌 시냅소솜 조제물내에서 보툴리눔 독소는 각 신경 전달물질 아세틸콜린, 도파민, 노르에피네프린, CGRP 및 글루타민산염의 방출을 저해하는 것으로 보고된 바 있다.
- [0144] 상기에서 언급된 것과 같이, 보툴리눔 독소의 소스는 본 발명에서 중요한 것이 아니다. 그러나, 분명하게 하기 위하여, 보툴리눔 독소 조제물의 경우 시판되는 소스를 포함하여 다양한 소스를 이용할 수 있다는 것을 밝혀둔다.
- [0145] 예를 들면, BTX 또는 BTX 복합체는 발효기에서 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*)를 확립하고, 배양물을 생장시키고, 공지된 과정에 따라 발효된 혼합물을 수거하고 정제하여 수득할 수 있다. 모든 보툴리눔 독소 혈청타입은 비활성 단일 사슬 단백질로써 우선 합성되고, 프로테아제에 의해 절단되거나 니크되어야만 신경활성을 가진다. 보툴리눔 독소 혈청타입 A 와 G를 만드는 세균 균주는 내생성 프로테아제를 가진다. 따라서, 혈청타입 A와 G는 세균 배양물로부터 주로 이들의 활성형으로 회수될 수 있다. 대조적으로, 보툴리눔 독소 혈청타입 C₁, D 및 E는 비-단백질분해성 균주로 합성되고, 따라서 배양물로부터 회수될 때 일반적으로 비활성형이다. 혈청타입 B 와 F는 단백질 분해성 및 비-단백질분해성 균주에 의해 생산되고, 따라서, 활성 또는 비활성형으로 회수될 수 있다. 그러나, 예를 들면, BTX-A 혈청타입을 생산하는 단백질분해성 균주는 일반적으로 생성된 독소의 일부분만을 절단한다. 니크된 분자와 니크안된 분자의 정확한 비율은 배양 기간 및 배양물의 온도에 따라 달라진다. 따라서, 예를 들면 BTX-A의 임의 제조물의 특정 부분은 비활성형일 수 있다. 임상 조제물 내에 비활성 보툴리눔 독소 분자의 존재는 조제물내에 전반적인 단백질 로드와 기여하고, 임상적 효과에 기여없이 일부 상업적으로 이용가능한 보툴리눔 독소 조제물에서 증가된 항원성으로 연결된다.
- [0146] 고품질 결정형 보툴리눔 독소 타입 A는 $\geq 3 \times 10^7$ U/mg, A260/A278 은 0.60 미만, 그리고 겔 전기영동상에 뚜렷한 밴드 패턴의 특징을 가지는 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*) Hall A 균주로부터 생산될 수 있다. 공지의 Shantz 공정을 이용하여 타입 A를 포함한 결정형 보툴리눔 독소를 수득할 수 있다 (Shantz et al, 1992, *미세biol. Rev.*, 56:80; 참고문헌에 통합됨).
- [0147] 일반적으로, 보툴리눔 독소 복합체는 적합한 배지에서 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*) (예, 타입 A)를 배양함으로써 혐기성 발효로부터 분리되고, 정제될 수 있다. 비-독소 단백질을 분리해낼 때, 순수 보툴리눔 독소, 예를 들면: $1-2 \times 10^8$ LD₅₀ U/mg 또는 그 이상의 특정 효능을 가진 대략 150 kD 분자량을 가진 정제된 보툴리눔 독소 타입 A; $1-2 \times 10^8$ LD₅₀ U/mg 또는 그 이상의 특정 효능을 가진 대략 156 kD 분자량을 가진 정제된 보툴리눔 독소 타입 B; 그리고 $1-2 \times 10^7$ LD₅₀ U/mg 또는 그 이상의 특정 효능을 가진 대략 155 kD 분자량을 가진 정제된 보툴리눔 독소 타입 F를 수득하기 위하여 공지의 공정이 이용할 수 있다.
- [0148] 대안으로 또는 추가적으로, 이미 준비된 그리고 정제된 보툴리눔 독소 및 독소 복합체는 예를 들면, *List Biological Laboratories, Inc., Campbell, CA; the Centre for Applied Microbiology and Research, Porton Down, U.K.; Wako (Osaka, Japan)*, 뿐만 아니라 *Sigma Chemicals of St. Louis, MO.*로부터 구할 수 있다.
- [0149] 자유 용액으로 투여되었을 때 순수 보툴리눔 독소는 불안정하기 때문에 약학 조성물을 만들때는 일반적으로 이용되지 않는다. 더욱이, 보툴리눔 독소 복합체, 가령, 독소 타입 A 복합체는 표면 변성, 열, 그리고 알칼리 조건 때문에 변성되기 쉽다. 일부 경우에, 비활성화된 독소는 독시드(toxid) 단백질을 형성하는데, 면역성일 수 있다. 생성된 항체는 독소 주사에 난치성인 환자에게 제공될 수 있다.
- [0150] 일부 구체예에서, 본 발명은 보툴리눔 독소 나노입자 조성물 (예, 나노에멀전)을 제공하는데, 보툴리눔 독소는 현재 자유 용액(free solution)으로 투여하였을 경우와 비교하였을 때 개선된 안정성을 가진다. 즉, 일부 구체예에서, 나노입자 조성물에 존재하는 보툴리눔 독소는 적어도 하나 불리한 조건 가령, 열, 알칼리 조건, 산성 조건, 분해 효소, 숙주 유기체 항체, 등으로부터 적어도 부분적으로 보호된다. 대안으로 또는 추가적으로, 나

노입자 조성물에 존재하는 보툴리눔 독소는 자유 용액내 보툴리눔 독소 조제물과 비교하였을 때 다소 적은 표면 변성을 나타낼 수 있다. 표면 변성은 단백질과 표면(예, 단백질이 저장된 용기의 벽) 또는 공기(나노입자 조성물과 공기 사이의 경계면에서)과 상호작용으로 인한 단백질 변성을 지칭한다.

[0151] 더욱이, 본 발명의 한 가지 놀라운 측면은 보툴리눔 독소가 나노입자 조성물내에 통합되면 안정화될 수 있다는 것을 인지한 것이다. 본 발명 분야의 업자는 본 발명에 따른 나노입자 조성물은 임의의 이용가능한 수단에 의해 준비될 수 있다는 것을 용이하게 인지할 것이다. 일부 구체예에서, 본 발명은 나노입자 조성물내에 통합됨으로써 부여되는 추가적인 안정성으로 인하여 최소한 부분적으로 보툴리눔 독소 복합체 보다는 분리된 보툴리눔 독소의 이용을 허용한다.

[0152] 본 발명은 또한 보툴리눔 독소 나노입자 조성물 (예, 나노에멀전)을 제공하는데, 보툴리눔 독소는 현재 자유 용액으로 투여했을 경우와 비교하였을 때 피부 침투능력이 개선된다. 일부 구체예에서, 투여와 세포내 축적간에 최소 시간으로 효과가 개선되고, 부작용이 감소된 투여 방법을 가질 수 있다.

[0153] 그러나, 여기에서 설명된 것과 같이, 본 발명은 피부 구조의 변경 또는 파열없이 보툴리눔 독소가 피부를 통과하는 보툴리눔 독소 나노입자 조성물을 제공한다. 예를 들면, 생물학적으로 활성 물질의 경피 투여를 위해 현재 이용가능한 기술은 적어도 피부의 외부 층의 화학적, 물리적, 전기적 또는 다른 파열을 요구한다. 이와 같은 파열은 자극, 바람직하지 못한 의학적 부작용 및/또는 원치않는 미적인 결과를 초래할 수 있다. 본 발명은 피부에 투여하였을 때, 피부에 심각한 또는 눈에 띄는 자극을 주지 않고 및/또는 각질층을 침식시키지 않고, 보툴리눔 독소의 생물학적 효과를 가지도록 피부로 보툴리눔 독소의 침투를 허용하는 보툴리눔 독소 나노입자 조성물을 제공한다.

[0154] 단백질로써, 일반적으로 보툴리눔 독소의 생물학적 활성 (세포내 펩티다제)은 3차원 구조에 의해 영향을 받을 수 있다. 따라서, 보툴리눔 독소 타입 A는 열, 다양한 화학물질, 표면 스트레칭 및 표면 건조에 의해 독이 제거될 수 있다. 추가적으로, 공지의 배양, 발현 및 정제에 의해 수득된 독소 복합체를 약학 조성물 조제에 이용되는 정말로 낮은 독소 농도로 희석시키면, 적합한 안정화제가 존재하지 않는 경우, 독소는 신속하게 제거된다. mg양의 독소를 ml당 ng를 함유하는 용액으로 희석시키면 이와 같은 상당한 희석시에 특정 독성이 신속하게 상실되기 때문에 상당히 곤란하게 된다. 독소 함유 약학 조성물이 조제된 후 독소는 수개월 또는 수년간 사용될 수 있기 때문에, 독소의 용액 조제물은 알부민과 같은 안정화제와 함께 조제될 수 있다.

[0155] 상기 명시된 것과 같이, 본 발명은 보툴리눔 독소의 안정화된 조제물을 제공할 수 있다. 조제물 자체에 의해 부여되는 추가적인 안정성에도 불구하고, 일부 구체예에서, 추가적인 안정화제의 이용도 고려된다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 적어도 하나의 추가 단백질은 보툴리눔 독소와 함께 이용된다. 일부 구체예에서, 이와같은 추가 단백질은 알부민을 포함한다. 일부 구체예에서, 이와 같은 추가 단백질은 보툴리눔 독소 복합체에서 자연적으로 발견되는 하나이상의 단백질을 포함한다. 더욱이, 일부 구체예에서, 완벽한 보툴리눔 독소 복합체가 이용된다. 일부 이와 같은 구체예에서, 알부민도 이용되었다. 따라서, 일부 구체예에서, 본 발명은 알부민을 포함하는 보툴리눔 나노에멀전 (예, 미세유동화된 나노에멀전)을 제공한다.

[0156] 일부 구체예에서, 이용된 보툴리눔 독소는 BOTOX®(Allergan, Inc.)이다. BOTOX®는 멸균, 진공-건조된 형태로 포장된 정제된 보툴리눔 독소 타입 A 복합체, 알부민 및 염화나트륨으로 구성된다.

[0157] BOTOX®에 존재하는 보툴리눔 독소 타입 A는 N-Z 아민 및 이스트 추출물을 포함하는 배지에서 성장된 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*)의 Hall 균주 배양물로부터 만든 것이다. 보툴리눔 독소 타입 A 복합체는 배양 용액으로부터 연속적인 산 침전에 의해 활성이 있는 고분자량 독소 단백질과 적어도 하나 연합된 헤마글루티닌 단백질으로 구성된 결정형 복합체로 정제된다(예, Shantz et al, 1992, Microbiol. Rev., 56:80; 참고문헌에 통합됨). 결정형 복합체는 염 및 알부민을 함유하는 용액에 재용해시키고, 진공-건조시키기 전에 멸균 여과된다(0.2 미세ns). BOTOX®는 근육 주사전에 멸균된 비-보존 염으로 재구성될 수 있다. BOTOX®의 각 바이알은 약 100U의 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*) 독소 타입 A 정제된 신경독소 복합체, 0.5mg의 인간 혈청 알부민, 그리고 0.9 mg의 염화나트륨을 보존제 없이 멸균-진공-건조된 형태를 포함한다.

[0158] 현재, BOTOX®는 주사에 의해 투여하기 위해 0.9% 염화나트륨으로 일반적으로 재구성된다. BOTOX®가 버블링 또는 유사한 격렬한 교반에 의해 변성될 수 있다는 우려가 있기 때문에, 희석액은 바이알로 부드럽게 주사하는 것을 권장한다. 자유 용액으로써, BOTOX®는 재구성후 4시간 이내에 투여할 것을 권장한다. 더욱이, 재구성과 주사 사이에 재구성된 BOTOX®는 냉장고에 보관할 것을 권장한다(예, 예를 들면, 2°C 내지 8°C). 재구성된 BOTOX®는 맑은, 무색의 입자가 물질이다.

- [0159] BOTOX®는 다음과 같이 임상 환경에서 이용되었다(예, *Poulain, 2008, Botulinum J.*, 1 : 14; 참고문헌에 통합됨):
- [0160] (1) 목의 긴장 이상을 치료하기 위한 근육 주사 (다중 근육) 1회당 약 75 U - 125 U의 BOTOX®;
- [0161] (2) 미간 주름(깊은 주름)을 치료하기 위한 근육주사 1회당 5 U - 10 U의 BOTOX®(비근근 근육으로 5 U 근육 주사 및 각 추미근 근육으로 10U 근육 주사);
- [0162] (3) 황문 괄약근 근육의 괄약근내 주사에 의한 변비 치료용 약 30 U - 80 U의 BOTOX®;
- [0163] (4) 안검경련을 치료하기 위하여 근육으로 주사되는 근육당 약 1 U - 5 U의 BOTOX®를 윗 입술의 측면 상안검거근 안륜근 근육과 아랫 입술의 측면 상안검거근 안륜근에 주사;
- [0164] (5) 사시를 치료용, 약 1 U -5 U의 BOTOX®를 안와주의 근육에 근육 주사하는데, 주사되는 양은 주사되는 근육의 크기와 원하는 근육마비 정도(예, 바람직한 디오퍼 교정량)에 따라 다양해진다.
- [0165] (6) 발작 후 상지 경직을 치료하기 위하여 다섯군데 상이한 상지 굴근 근육내로 다음과 같이 BOTOX®를 근육주사한다:
- [0166] (a) 심지 굴근(flexor digitorum profundus): 7.5 U 내지 30 U
- [0167] (b) 천지 굴근(flexor digitorum sublimus): 7.5 U 내지 30 U
- [0168] (c) 척추수근굴근(flexor carpi ulnaris): 10 U 내지 40 U
- [0169] (d) 요추수근굴근(flexor carpi radialis): 15 U 내지 60 U
- [0170] (e) 상완이두근(biceps brachii): 50 U 내지 200 U
- [0171] 다섯군데 명시된 각 근육에 동일한 치료 기간에 주사하여 환자는 각 치료 기간에 근육 주사를 통하여 상지 굴근 근육으로 90U 내지 360U의 BOTOX®를 제공받았다.
- [0172] (7) 편두통 치료용으로, 25U의 BOTOX®두개골막 주사(미간, 전두근 및 측두근 근육으로 대칭적으로 주사)하면, 25U 주사후 3개월에 걸쳐 편두통 빈도, 최대 심한정도, 관련 구토 및 급성 투약 사용이 감소된 것으로 나타나서, 비이콜과 비교하였을 때 예방용 치료로써 상당한 잇점을 보였다.
- [0173] 본 발명은 독소의 경피 운반을 위하여 피부에 바르는 크림에 통합된 보툴리눔 나노입자 조성물은 동일한 양의 BOTOX®를 포함하는 보툴리눔 독소를 주사하였을 때 관찰되는 조직학적 결과와 비교하였을 때 생물학적 결과(예, 주름 감소)를 얻는다는 것을 설명한다(예를 들면, 실시예 4와 5).
- [0174] 보툴리눔 독소 타입 A의 긍정적인 임상 반응으로 다른 보툴리눔 독소 혈청타입에도 관심이 유도되었다. 시판되는 두 가지 보툴리눔 타입 A 제제(BOTOX®및 DYSPORT®)와 보툴리눔 독소 타입 B 및 F (둘다 *Wako Chemicals, Japan*로부터 구함)의 연구를 실행하여 마우스에서 국소 근육 약화 효과, 안정성 및 항원 가능성을 결정하였다. 보툴리눔 독소 제제를 우측 비복근 근육의 두부로 주사하였고(0.5 내지 200.0 U/kg), 근육 약화는 마우스 발가락 외전 기록 분석(digit abduction scoring assay:DAS)를 이용하여 평가하였다. ED₅₀ 값은 약량 반응 곡선으로부터 계산되었다.
- [0175] LD₅₀ 약량을 결정하기 위하여 추가 마우스에게 근육 또는 복막 주사하였다. 치료용 지수는 LD₅₀/ED₅₀으로 계산되었다. 별도의 마우스 군에는 뒷다리에 BOTOX®(5.0 내지 10.0 U/kg) 또는 보툴리눔 독소 타입 B (50.0 내지 400.0 U/kg)를 주사하였고, 근육 약화 및 증가된 수분 섭취에 대해 테스트하였는데, 수분 섭취는 건조입에 대한 추정 모델이었다. 절정의 근육 약화 및 기간은 모든 혈청 타입에서 약량과 관련되었다.
- [0176] DAS ED₅₀ 값(U/kg)은 다음과 같았다: BOTOX®: 6.7, DYSPORT®: 24.7, 보툴리눔 독소 타입 B: 27.0 내지 244.0, 보툴리눔 독소 타입 F: 4.3. BOTOX®는 보툴리눔 독소 타입 B 또는 보툴리눔 독소 타입 F 보다 더 긴 작용 기간을 가졌다. 치료용 지수 값은 다음과 같았다: BOTOX®: 10.5, DYSPORT®: 6.3, 보툴리눔 독소 타입 B: 3.2. 물 소비는 BOTOX®보다는 보툴리눔 독소 타입 B를 주사받은 마우스에서 더 컸지만 보툴리눔 독소 타입 B는 근육 약화에는 다소 효과가 적었다. DAS 결과에서 보툴리눔 독소 타입 A의 관련 피크 효능은 보툴리눔 독소 타입 F와 동등하며, 그리고 보툴리눔 독소 타입 F는 보툴리눔 독소 타입 B보다는 더 크다. 효과 기간에 대해서, 보툴리눔 독소 타입 A는 보툴리눔 독소 타입 B 보다는 더 크며, 효과 기간은 보툴리눔 독소 타입 B가 보툴리눔 독소 타입 F 보다는 더 크다. 치료용 지수 값에서 나타난 바와 같이, 보툴리눔 독소 타입 A (BOTOX®및 DYSPORT

㉔)의 두 가지 시판되는 제형은 상이하다. 보툴리눔 독소 타입 B의 뒷다리 주사후 관찰된 증가된 물 소비 습성에서 이와 같은 혈청타입이 묶린 전신 순환계로 임상적으로 유의적인 양이 유입되었다는 것을 나타낸다. 결과에서 보툴리눔 독소 타입 A와 필적하는 효과를 얻기 위하여, 검사된 다른 혈청 타입의 약량을 투여할 필요가 있을 수 있다. 그러나, 증가된 약량은 안정성을 손상시킬 수 있다.

[0177] 항원성 능력은 토끼에게 매월 근육 주사하여 평가되었다(보툴리눔 독소 타입B의 경우, 1.5 또는 6.5 ng/kg 또는 BOTOX®의 경우 0.15 ng/kg). 주사후 4개월 뒤, 1.5 ng/kg으로 처리된 4마리중 2마리 토끼와 6.5 ng/kg으로 처리된 4마리 동물중 4마리 모두 보툴리눔 독소 타입 B에 대해 항체가 발생되었다. 별도 연구에서, BOTOX®으로 처리된 9마리 토끼중 어느 것도 보툴리눔 독소 타입 A에 대한 항체가 없었다. 따라서, 토끼에서 보툴리눔 독소 타입 B는 BOTOX®보다는 더 항원성이 있었고, 이것은 아마도 보툴리눔 독소 타입 B의 효과적인 약량을 수득하기 위하여 주사된 높은 단백질 로딩 때문인 것으로 보인다(Aoki, 1999, Eur. J. Neurol, 6:S3-S10).

[0178] 여기에서 나타낸 것과 같이, 본 발명은 임의의 혈청타입의 보툴리눔 독소 용도를 고려한다. 본 발명 분야의 업자는 특정 용도에 특정 혈청 타입의 적합성을 평가할 수 있고, 여기에서 설명된 기술에 따라, 이와 같은 보툴리눔 독소를 함유하는 나노입자 조성물을 제조할 수 있을 것이다. 따라서, 본 발명은 보툴리눔 독소 단백질만을 포함하는 조성물, 그리고 하나이상의 다른 단백질을 함유하는 조성물을 포함하여 임의의 혈청 타입의 보툴리눔 독소를 함유하는 나노입자 조성물을 제공한다. 일부 구체예에서, 이와 같은 기타 다른 단백질은 알부민을 포함하거나 또는 알부민으로 구성되고; 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소 복합체가 이용된다.

[0179] 본 발명에 따라 이용될 수 있는 시판되는 보툴리눔 독소는 BOTOX®, DYSPORT®(인간 혈청 알부민 및 락토즈와 함께 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*) 타입 A 독소 헤마글루티닌 복합체; Ispen Limited, Berkshire U.K.), Xeomin®, PurTox®, Medy-Tox, NT-201(Merz Pharmaceuticals), 및/또는 MYOBLOC®(보툴리눔 독소 타입 B, 인간 혈청 알부민, 숙시네이트 나트륨, 및 염화나트륨으로 구성된 주사용 용액, pH 5.6, Elan Pharmaceuticals, Dublin, Ireland), 등을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

[0180] 여드름 치료에 유용한 치료제

[0181] 일부 구체예에서, 치료제는 여드름 치료에 유용하다. 본 발명에 따르면, 일부 구체예에서, 여드름 치료에 유용한 치료제는 보툴리눔 독소다. 일부 구체예에서, 여드름 치료에 유용한 치료제는 국소 살균제, 예를 들면, 과산화 벤조일, 트리클로산, 및/또는 클로르헥시딘 글루코네이트다. 케라틴 용해 (예, 구멍을 막는 케라틴을 용해하는 물질)물질로써의 치료 효과에 추가하여, 과산화 벤조일은 *P. acnes*를 죽여서 새로운 병소를 방지시킬 수 있다. 과산화 벤조일은 유리 지방 산의 존재를 감소시켜 염증 및 소낭 폐쇄를 감소시키는 것으로 보인다. 한 연구에서, 10% 과산화 벤조일 용액을 이용하여 참가자의 대략 70%는 6주후 여드름 병소가 감소된 것을 경험하였다. (Dogra et al, 1993, Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol, 59:243-6; 참고문헌에 통합됨). 과산화 벤조일은 일상적으로 건조, 국소 자극 및 붉게 만든다. 본 발명에 따른 나노에멀전은 이와 같은 부작용들중 하나 이상을 감소 또는 경감시킬 수 있는 성분들(예, 오일, 계면활성제, 수성 매질, 부형제, 등)과 함께 제조될 수 있다. 일부 구체예에서, 국소 살균제는 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%의 농도에서 프레믹스내에 존재한다. 일부 구체예에서, 국소 살균제는 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도에서 나노입자 조성물에 존재한다. 일부 구체예에서, 국소 살균제는 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물에 약 0.1% 내지 약 50%, 약 0.1% 내지 약 25%, 약 0.1% 내지 약 10%, 또는 약 0.1% 내지 약 5% 범위의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 국소 살균제는 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물에 약 0.1% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 50%, 또는 약 25% 내지 약 50% 범위의 농도로 존재한다.

[0182] 일부 구체예에서, 여드름 치료에 유용한 치료제는 국소 항생물질, 예를 들면, 에리트로마이신, 클린다마이신, 스티에마이신(Stiemycin), 독시사이클린, 및/또는 테트라사이클린이다. 국소 항생물질은 일반적으로 소낭에 숨어있는 박테리아(가령, *P. acnes*)를 죽인다. 항생물질의 국소 이용은 경구 이용시에 동등한 효과를 가질 수 있지만, 국소 투여로 위장의 탈, 약물 상호작용(예 경구 피임약의 이용에 영향을 주지 않을 것이다)과 같은 부작용을 피할 수 있다. 일부 구체예에서, 국소 항생물질은 프레믹스내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 국소 항생물질은 나노입자 조성물내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 국소

항생물질은 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 약 0.1% 내지 약 50%, 약 0.1% 내지 약 25%, 약 0.1% 내지 약 10%, 또는 약 0.1% 내지 약 5% 범위의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 국소 항생물질은 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 약 0.1% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 50%, 또는 약 25% 내지 약 50% 범위의 농도로 존재한다.

[0183] 일부 구체예에서, 여드름 치료에 유용한 치료제는 호르몬, 예를 들면, 코르티손이다. 주사된 코르티손은 여드름을 편평하게 하여 여드름이 덜 눈에 띄게 만드는 효과를 가지고 있고, 또한 치료 과정에 도움이 된다. 주사의 부작용에는 주사 위치 주변 피부의 일시적 백화, 작은 함몰 형성 및/또는 반흔 형성이 포함될 수 있다. 일부 구체예에서, 코르티손과 같은 호르몬은 프레믹스내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 코르티손과 같은 호르몬은 나노입자 조성물내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 코르티손과 같은 호르몬은 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 약 0.1% 내지 약 50%, 약 0.1% 내지 약 25%, 약 0.1% 내지 약 10%, 또는 약 0.1% 내지 약 5% 범위의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 코르티손과 같은 호르몬은 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 약 0.1% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 50%, 또는 약 25% 내지 약 50% 범위의 농도로 존재한다.

[0184] 일부 구체예에서, 여드름 치료에 유용한 치료제는 국소 레티노이드, 예를 들면, 트레티노인 (RETIN-A®), 아다팔렌 (DIFFERIN®), 그리고 타자로텐(TAZORAC®), 레티놀, 등이 된다. 국소 레티노이드는 모낭 라이닝에서 세포 창조 및 세포 사멸에 영향을 주어, 이들 세포의 과각화(hyperkeratinization) 현상을 방지하는 기능을 할 수 있다. 국소 레티노이드는 피부에 심각한 자극의 원인이 될 수 있어, 초기 여드름이 발발 및 안면 홍조의 원인이 될 수 있다. 일부 구체예에서, 국소 레티노이드는 프레믹스내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 국소 레티노이드는 나노입자 조성물내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 국소 레티노이드는 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 약 0.1% 내지 약 50%, 약 0.1% 내지 약 25%, 약 0.1% 내지 약 10%, 또는 약 0.1% 내지 약 5% 범위의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 국소 레티노이드는 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 약 0.1% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 50%, 또는 약 25% 내지 약 50% 범위의 농도로 존재한다.

[0185] 일부 구체예에서, 여드름 치료에 유용한 치료제는 항-여드름 활성을 가진 천연 산물이며, 예를 들면, 알로에 베라, 아루나, 할디 (예, 심황), 파파야, 등 (Mantle et al, 2001, *Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews*, 20:89-103; 참고문헌에 통합됨)이 있다. 일부 구체예에서, 항-여드름 활성을 가진 천연 산물은 프레믹스내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 항-여드름 활성을 가진 천연 산물은 나노입자 조성물내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도로 존재한다.

[0186] 일부 구체예에서, 여드름 치료에 유용한 치료제는 아젤라인산 (상표명 AZELEX™, FINACEA®, FINEVIN®, SKINOREN, 등)이다. 일부 구체예에서, 아젤라인산은 프레믹스내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 아젤라인산은 나노입자 조성물내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 아젤라인산은 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 약 0.1% 내지 약 50%, 약 0.1% 내지 약 25%, 약 0.1% 내지 약 10%, 또는 약 0.1% 내지 약 5%의 농도 범위로 존재한다. 일부 구체예에서, 아젤라인산은 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 약 0.1% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 50%, 또는 약 25% 내지 약 50%의 농도 범위로 존재한다.

[0187] 일부 구체예에서, 여드름 치료에 유용한 치료제는 니코틴아미드 (예, 비타민 B3) (Shalita et al, 1995, *Int. J. Dermatol*, 34:434-7; 참고문헌에 통합됨)이다. 국소 니코틴아미드는 항-염증 활성을 가지는 것으로 보이며 및/또는 콜라겐, 케라틴, 인볼루크린 및/또는 플라그린의 합성이 증가되는 결과를 초래한다. 일부 구체예에서, 니코틴아미드는 프레믹스내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 니코틴아미드는 나노입자 조성물내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약

15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 니코틴아미드는 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 약 0.1% 내지 약 50%, 약 0.1% 내지 약 25%, 약 0.1% 내지 약 10%, 또는 약 0.1% 내지 약 5%의 농도 범위로 존재한다. 일부 구체예에서, 니코틴아미드는 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 약 0.1% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 50%, 또는 약 25% 내지 약 50%의 농도 범위로 존재한다.

[0188] 일부 구체예에서, 여드름 치료에 유용한 치료제는 차나무 오일 (멜라루카 오일)이다. 차나무 오일은 피부 감염에서 효과적인 항-염증 효과가 있는 것으로 나타났다(Mantle et al., 2001, *Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews*, 20:89-103; Koh et al., 2002, *Br. J. Dermatol*, 147:1212-7; and Khalil et al., 2004, *J. Invest. Dermatol*, 123:683-90; 모두 참고문헌에 통합됨). 일부 구체예에서, 차나무 오일은 프레믹스내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 차나무 오일은 나노입자 조성물에서 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 차나무 오일은 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 약 0.1% 내지 약 50%, 약 0.1% 내지 약 25%, 약 0.1% 내지 약 10%, 또는 약 0.1% 내지 약 5%의 농도 범위로 존재한다. 일부 구체예에서, 차나무 오일은 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 약 0.1% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 50%, 또는 약 25% 내지 약 50%의 농도 범위로 존재한다.

[0189] 일부 구체예에서, 여드름 치료에 유용한 치료제는 아미노레불리닌산, 아지트로마이신, 메틸아미노레부니네이트, 나디플록사신, PRK 124, 탈라로졸, 지루톤, 및/또는 이의 이의 복합물이다. 일부 구체예에서, 이와 같은 물질들은 프레믹스내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 이와 같은 물질들은 나노입자 조성물내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 이와 같은 물질들은 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 약 0.1% 내지 약 50%, 약 0.1% 내지 약 25%, 약 0.1% 내지 약 10%, 또는 약 0.1% 내지 약 5% 범위의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 이와 같은 물질들은 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 약 0.1% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 50%, 또는 약 25% 내지 약 50% 범위의 농도로 존재한다.

[0190] 다양한 여드름 치료는 예를 들면, Krowchuk (2000, *Pediatric Dermatology*, 47:841-857; 참고문헌에 통합됨); 및 Johnson et al (2000, *American Family Physician*, 62: 1823-1830 and 1835-1836; 참고문헌에 통합됨)에서 설명되고 있다.

[0191] 여기에서 설명된 임의의 치료제는 여드름 치료에 이용되는 나노입자 조성물내에 통합될 수 있다(예, 상기 명시된 임의의 농도에서 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 존재할 수도 있다). 여드름 치료에 유용한 임의의 치료제는 또 다른 물질과 임의의 복합으로 이용될 수도 있다. 이와 같은 물질들은 복합되어 사용되면 동일한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있고, 또는 상이한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 여드름 치료제와 복합되어 이용된다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 여드름 치료제와 복합되어 이용되지 않는다. 복합 요법의 추가 고려사항은 하기 "나노입자 조성물의 치료" 부분에서 더 상세하게 설명된다.

[0192] 땀 선 장애 치료에 유용한 치료제

[0193] 일부 구체예에서, 치료제는 땀 선 장애, 가령 다한증 (과다하게 땀을 흘림), 액취증 (몸에 악취), 및/또는 색한증 (색깔 땀)을 치료하는데 유용하다. 본 발명에 따르면, 일부 구체예에서, 땀 선 장애 치료에 유용한 치료제는 보툴리눔 독소다. 일부 구체예에서, 이와 같은 치료제는 지한제(antiperspirant), 예를 들면, 염화 알루미늄, 알루미늄 클로로하이드레이트, 알루미늄-지르코늄 화합물, 알루미늄 지르코늄 테트라클로로하이드레이트 gly, 알루미늄 지르코늄 트리클로로하이드레이트 gly, 암모늄 백반, 등이다. 알루미늄-계 복합체는 땀에 있는 전해질과 반응하여 땀선 관에 겔 막개를 형성한다. 막개는 땀선이 액체를 방출하지 못하게 하고, 자연적인 피부 탈피에 의해 시간이 경과함에 따라 제거된다. 사람마다 다르기는 하지만, 상당수의 땀샘이 차단되면 겨드랑이에서 생성되는 땀의 양이 감소된다. 일부 구체예에서, 지한제는 프레믹스에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 지한제는 나노입자 조성물내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도로 존재한다.

[0194] 여기에서 설명된 임의의 치료제는 땀 선 장애 치료에 이용되는 나노입자 조성물내에 통합될 수 있다(예, 상기 명시된 임의의 농도에서 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 존재할 수도 있다). 땀 선 장애 치료에 유용한 임의의 치료제는 또 다른 물질과 임의의 복합으로 이용될 수도 있다. 이와 같은 물질들은 복합되어 사용되면 동일한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있고, 또는 상이한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 땀 선 장애 치료제와 복합되어 이용된다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 땀 선 장애 치료제와 복합되어 이용되지 않는다. 복합 요법의 추가 고려사항은 하기 "나노입자 조성물의 치료" 부분에서 더 상세하게 설명된다.

[0195] **안면홍조 치료에 유용한 치료제**

[0196] 일부 구체예에서, 치료제는 안면홍조 치료에 유용하다. 본 발명에 따르면, 일부 구체예에서, 안면홍조 치료에 유용한 치료제는 보툴리눔 독소다. 일부 구체예에서, 이와 같은 치료제는 경구 항생물질, 예를 들면, 테트라사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, 메트로니다졸, 마크로리드 항생물질, 및/또는 이의 복합. 일부 구체예에서, 추가 치료제는 경구 이소트레티노인이다. 일부 구체예에서, 이와같은 치료제는 국소 항생물질 (예, 메트로니다졸, 클린다마이신, 에리트로마이신, 등)이다. 일부 구체예에서, 이와 같은 치료제는 국소 아젤라인산 (예, FINACEA, AZELEX™, FINEVIN®, SKINNOREN, 등); 국소 스페르아세타아미드; 국소 황; 국소 칼시네우린 저해제 (예, 타크로리무스, 피메크로리무스, 등); 국소 과산화 벤조일; 국소 퍼메트린; 식물 기원의 메틸솔포닐메탄 (MSM) 및 실리마린의 복합물; 및/또는 이의 복합물이 된다. 일부 구체예에서, 이와 같은 치료제는 브리모니딘, 답손, IDP-115, PRK124, SR-01, 트레티노인, 황산아연, 및/또는 이의 복합물이 된다.

[0197] 일부 구체예에서, 상기에서 설명된 하나 이상의 치료제는 프레믹스내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 상기에서 설명된 하나 이상의 치료제는 나노입자 조성물내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도로 존재한다.

[0198] 여기에서 설명된 임의의 치료제는 안면홍조 치료에 이용되는 나노입자 조성물내에 통합될 수 있다(예, 상기 명시된 임의의 농도에서 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 존재할 수도 있다). 안면홍조 치료에 유용한 임의의 치료제는 또 다른 물질과 임의의 복합으로 이용될 수도 있다. 이와 같은 물질들은 복합되어 사용되면 동일한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있고, 또는 상이한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 안면홍조 치료제와 복합되어 이용된다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 안면홍조 치료제와 복합되어 이용되지 않는다. 복합 요법의 추가 고려사항은 하기 "나노입자 조성물의 치료" 부분에서 더 상세하게 설명된다.

[0199] **탈모 치료에 유용한 치료제**

[0200] 일부 구체예에서, 치료제는 탈모 치료에 유용하다. 본 발명에 따르면 일부 구체예에서, 탈모 치료에 유용한 치료제는 보툴리눔 독소다. 일부 구체예에서, 이와 같은 치료제는 아자-스테로이드, 예를 들면 피나스테리드 (PROPECIA®; PROSCAR®; 등) 또는 두타스테리드(AVODART®)다. 일부 구체예에서, 이와 같은 치료제는 국소적으로 제공된 미녹시딜 (ROGAINE®; 혈관확장제)이다. 일부 구체예에서, 이와 같은 치료제는 항-안드로겐 (예, 케토코나졸, 플루코나졸, 스피로노락톤, 등); 식물 톱아자; 카페인; 구리 펩티드; 니트록시드 스핀 라벨 TEMPO 및 템폴(Tempol); 불포화된 지방 산 (예, 감마 리놀렌산); 헤지호그(hedgehog) 항진제; 아젤라인산 및 아연 복합물; 중국 호장근; 호박 씨드; 트레티노인; 아연; 췌기풀; 템폴(Tempol) 알코올-계 겔 (예, MTS-01, 등); 알다라; 알레파셉트; AS101; 비마토프로스트; 캅사이신; 에파리주마브; FK506; GP11046; GP1511; 하이드록시클로로퀸; 라타노프로스트; MK0906; 록시트로마이신; 타르그레틴 겔 1%; 테트라펩티드 알데히드 프로테아좀 저해제 (예, NEOSH101, 등); 및/또는 이의 복합물 등이다.

[0201] 일부 구체예에서, 상기 명시된 하나 이상의 치료제는 프레믹스내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 상기 명시된 하나 이상의 치료제는 나노입자 조성물내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도로 존재한다.

[0202] 여기에서 설명된 임의의 치료제는 탈모 치료에 이용되는 나노입자 조성물내에 통합될 수 있다(예, 상기 명시된

임의의 농도에서 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 존재할 수도 있다). 탈모 치료에 유용한 임의의 치료제는 또 다른 물질과 임의의 복합으로 이용될 수도 있다. 이와 같은 물질들은 복합되어 사용되면 동일한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있고, 또는 상이한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 탈모 치료제와 복합되어 이용된다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 탈모 치료제와 복합되어 이용되지 않는다. 복합 요법의 추가 고려사항은 하기 "나노입자 조성물의 치료" 부분에서 더 상세하게 설명된다.

[0203] 건선 치료에 유용한 치료제

[0204] 일부 구체예에서, 치료제는 건선 치료에 유용하다. 본 발명에 따르면, 일부 구체예에서, 건선 치료에 유용한 치료제는 보툴리눔 독소다. 일부 구체예에서, 이와 같은 치료제는 콜타르; 디트라놀 (안트랄린); 코르티코스테로이드 가령, 테스옥시메타손 (TOPICORT); 비타민 D3 유사체 (예, 칼시포트리올); 레티노이드; 아르간오일; UV A 광 노출과 함께 프소라렌의 국소 투여; 밀크 엉퀴; 메토티렉세이트; 사이클로스포린 A; 항대사물질 티오구아닌; 하이드록시우레아; 술파살라진; 미코페놀레이트 모페틸; 아자티오프린; 타크로리무스, 피메크로리무스, 그리고 유사한 약물; 및/또는 항체-계 치료제 (예, 알레파셉트 [AMEVIEVE®], 에타네르셉트[EMBREL®], 인플리시마브 [REMICADE®], 리툽시마브, 에파리주마브, 아달리우마브, 우스테키누마브, 등); 4,4-디메틸-벤즈이소-2H-세레나진; 아바타셉트; ABT-874; 아쎌트레틴; ACT-128800; AEB071; AIN457; AMG 714; 아미노펩티다제 N; AN2728; 아프레미라스트; BCT194; 비셀린 L-A; 비모시아모스; BTT1023; 칼시포트리엔; CC10004; CD 2027; 테르톨리주마브 페골; CF101; 크로베타졸 프로피오네이트; CNTO 1275; CP-690,550; CRx-197; CTA018; CTLA4Ig; 다클리주마브; 디키프티달 펩티다제; 독세르칼시페롤; E6201; 플루다라빈; 플루페나진 데카노에이트; 할로베타졸; ILV-094; INCB018424; LEO 29102; MM-093; 모메타손 푸로에이트; 노르트립티릴린HC1; NYC 0462; 파클리탁셀; 부갑상선 호르몬; 파조파니브; 피오글리타존; QRX-101; 로플루미라스트; RWJ-445380; SCH 527123; 타클로벡스; 탈라로졸; 테트라티오몰리브데이트; U0267; 비타민 B12; 보클로스포린; 지도부딘; 및/또는 이의 복합물이다.

[0205] 일부 구체예에서, 상기 설명된 하나 이상의 치료제는 프레믹스내에 약 0.01%, 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50% 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 상기 설명된 하나 이상의 치료제는 나노입자 조성물내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도로 존재한다.

[0206] 여기에서 설명된 임의의 치료제는 건선 치료에 이용되는 나노입자 조성물내에 통합될 수 있다(예, 상기 명시된 임의의 농도에서 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 존재할 수도 있다). 건선 치료에 유용한 임의의 치료제는 또 다른 물질과 임의의 복합으로 이용될 수도 있다. 이와 같은 물질들은 복합되어 사용되면 동일한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있고, 또는 상이한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 건선 치료제와 복합되어 이용된다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 건선 치료제와 복합되어 이용되지 않는다. 복합 요법의 추가 고려사항은 하기 "나노입자 조성물의 치료" 부분에서 더 상세하게 설명된다.

[0207] 피부 감염 치료에 유용한 치료제

[0208] 일부 구체예에서, 치료제는 피부 감염 (예, 박테리아, 바이러스, 및/또는 곰팡이 감염) 치료에 유용하다. 본 발명에 따르면, 일부 구체예에서, 피부 감염 치료에 유용한 치료제는 보툴리눔 독소다. 일부 구체예에서, 진피의 박테리아 감염과 관련된 몸의 이상 또는 장애의 치료에 유용한 치료제는 항생물질(예, 페니실린, 디클록사실린, 세파렉신, 에리트로마이신, 클린다마이신, 젠타미신, 등), 국소 항생물질 (예 클린다마이신, 에리트로마이신, 무피로신 등), 바시트라신 및 폴리믹신의 국소 혼합물 (예, NEOSPORIN®, POLYSPORIN®), 국소 푸시딘산 크림, 그리고 이들의 조합들이 포함되나 이에 한정되지는 않는다.

[0209] 일부 구체예에서, 진피의 바이러스 감염과 관련된 몸의 이상 또는 장애의 치료에 유용한 치료제는 항바이러스 치료용(예, 아시클로비르, 팜시클로비르, 발아시클로비르, 등), 국소 치료제 (예, 트리클로로아세트산, 살리실산, 포도피린, 칸타쿠르, 이미퀴모드 크림, 등), 치도포비르; 포스카르네트 나트륨; 트리플루리딘; 이온 아연; ME-609; 글루타민; 강씨클로비르; 피알우리딘; ASP2151; 하이드록시프로필-베타-카를로렉스트린; 펜씨클로비르; 및/또는 이의 복합물이 포함되나 이에 한정되지는 않는다.

[0210] 일부 구체예에서, 진피의 곰팡이 감염과 관련된 몸의 이상 또는 장애의 치료에 유용한 치료제는 국소 치료제

(예, 테르비나핀 [LAMISIL], 클로트리마졸 [LOTRIMIN®, MYCELEX®], 또는 에코나졸 [SPECTAZOLE®], 황화셀레니움 샴푸, 케토코나졸 샴푸, 등), 경구 치료제(예, 이트라코나졸 [SPORANOX®], 테르비나핀, 등), 암포테리신 B, 아니굴라푸진; 카스포푸진; 플루코나졸; 이자부코나졸; 미카푸진; 포사코나졸; 보리코나졸; 프라미코나졸; AN2690; 및/또는 이의 복합물이 포함되나 이에 한정되지는 않는다.

[0211] 일부 구체예에서, 상기 설명된 하나 이상의 치료제는 프레믹스내에 약 0.01%, 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 상기 설명된 하나 이상의 치료제는 나노입자 조성물내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도로 존재한다.

[0212] 여기에서 설명된 임의의 치료제는 피부 감염 치료에 이용되는 나노입자 조성물내에 통합될 수 있다(예, 상기 명시된 임의의 농도에서 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 존재할 수도 있다). 피부 감염 치료에 유용한 임의의 치료제는 또 다른 물질과 임의의 복합으로 이용될 수도 있다. 이와 같은 물질들은 복합되어 사용되면 동일한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있고, 또는 상이한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 피부 감염 치료제와 복합되어 이용된다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 피부 감염 치료제와 복합되어 이용되지 않는다. 복합 요법의 추가 고려사항은 하기 "나노입자 조성물의 치료" 부분에서 더 상세하게 설명된다.

[0213] 광선각화증 치료에 유용한 치료제

[0214] 일부 구체예에서, 치료제는 광선각화증 치료에 유용하다. 본 발명에 따르면 일부 구체예에서, 광선각화증 치료에 유용한 치료제는 보툴리눔 독소다. 일부 구체예에서, 광선각화증 치료에 유용한 치료제는 5-플루오르우리실, 이미퀴모드, 디클로페낙, 크로크다일 오일, 인게놀 메부테이트, 오레오겔-S-10, 아미노레블리닌산, 메틸 아미노레부리네이트, T4N5, 에플루리니틴, 쿠네카테친, 및/또는 이의 복합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0215] 일부 구체예에서, 상기 설명된 하나이상의 치료제는 프레믹스내에 약 0.01%, 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 상기 설명된 하나이상의 치료제는 나노입자 조성물내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도로 존재한다.

[0216] 여기에서 설명된 임의의 치료제는 광선각화증 치료에 이용되는 나노입자 조성물내에 통합될 수 있다(예, 상기 명시된 임의의 농도에서 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 존재할 수도 있다). 광선각화증 치료에 유용한 임의의 치료제는 또 다른 물질과 임의의 복합으로 이용될 수도 있다. 이와 같은 물질들은 복합되어 사용되면 동일한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있고, 또는 상이한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 광선각화증 치료제와 복합되어 이용된다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 광선각화증 치료제와 복합되어 이용되지 않는다. 복합 요법의 추가 고려사항은 하기 "나노입자 조성물의 치료" 부분에서 더 상세하게 설명된다.

[0217] 습진성 피부염 치료에 유용한 치료제

[0218] 일부 구체예에서, 치료제는 습진성 피부염 (예, 아토피 피부염, 등) 치료에 유용하다. 습진성 피부염 및 아토피 피부염은 당분야에서 “습진”으로도 알려져 있다. 본 발명에 따르면 일부 구체예에서, 습진성 피부염 치료에 유용한 치료제는 보툴리눔 독소다. 일부 구체예에서, 습진성 피부염 치료에 유용한 치료제는 글루코코르티코스테로이드, 콜타르, 칼시네우린 저해제 (예, 타크로리무스, 피메크로리무스, 등), 항히스타민 (예, 디펜히드라민, 등), 사이클로스포린, 인터페론, 아말리주마브, 리툽시마브, 미코페놀레이트 모페틸, AMG 157, JNJ-26113100, CD 2027, SUN13834, S-777469, GW842470X, TS022, 로플루미라스트, 칼시포트리올, 피트라킨라, 및/또는 이의 복합물을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

[0219] 일부 구체예에서, 상기 설명된 하나이상의 치료제는 프레믹스내에 약 0.01%, 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 상기 설명된 하나이상의 치료제는 나노입자 조성물내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도로 존재한다.

[0220] 여기에서 설명된 임의의 치료제는 습진성 피부염 (예, 아토피 피부염, 등)에 이용되는 나노입자 조성물내에 통합될 수 있다(예, 상기 명시된 임의의 농도에서 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 존재할 수도 있다). 습진성 피부염 치료에 유용한 임의의 치료제는 또 다른 물질과 임의의 복합으로 이용될 수도 있다. 이와 같은 물질들은 복합되어 사용되면 동일한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있고, 또는 상이한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 습진성 피부염 치료제와 복합되어 이용된다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 습진성 피부염 치료제와 복합되어 이용되지 않는다. 복합 요법의 추가 고려사항은 하기 "나노입자 조성물의 치료" 부분에서 더 상세하게 설명된다.

[0221] 과도한 피지-생성 장애 치료에 유용한 치료제

[0222] 일부 구체예에서, 치료제는 과도한 피지-생성 장애 (예, 지루, 지루성 피부염, 등)에 유용하다. 본 발명에 따르면, 일부 구체예에서, 과도한 피지-생성 장애 치료에 유용한 치료제는 보툴리눔 독소다. 일부 구체예에서, 과도한 피지-생성 장애 (예, 지루, 지루성 피부염, 등)의 치료에 유용한 치료제는 살리실산, 아젤라인산, 황화 셀레늄, 이미다졸 (예, 케토코나졸, 미코나졸, 플루코나졸, 에코나졸, 비포나졸, 클리마졸, 씨클로피록스, 씨클로피록사민, 등), 이트라코나졸, 테르비나핀, 아연 피리티온, 과산화 벤조일, 콜타르, 로렘나무 타르, 글루코코르티코스테로이드 (예, 하이드로코르티손, 등), 메트로니다졸, 리튬, 칼시네우린 저해제 (예, 타크로리무스, 피메크로리무스, 등), 비타민 D3, 이소트레티노인, 및/또는 이의 복합물을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

[0223] 일부 구체예에서, 상기 설명된 하나 이상의 치료제는 프레믹스내에 약 0.01%, 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 상기 설명된 하나 이상의 치료제는 나노입자 조성물내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도로 존재한다.

[0224] 여기에서 설명된 임의의 치료제는 과도한 피지-생성 장애 (예, 지루, 지루성 피부염, 등)에 이용되는 나노입자 조성물내에 통합될 수 있다(예, 상기 명시된 임의의 농도에서 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 존재할 수도 있다). 과도한 피지-생성 장애 치료에 유용한 임의의 치료제는 또 다른 물질과 임의의 복합으로 이용될 수도 있다. 이와 같은 물질들은 복합되어 사용되면 동일한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있고, 또는 상이한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 과도한 피지-생성 장애 치료제와 복합되어 이용된다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 과도한 피지-생성 장애 치료제와 복합되어 이용되지 않는다. 복합 요법의 추가 고려사항은 하기 "나노입자 조성물의 치료" 부분에서 더 상세하게 설명된다.

[0225] 색소침착 질환 치료에 유용한 치료제

[0226] 일부 구체예에서, 치료제는 색소침착 질환 (예, 기미, 등) 치료에 유용하다. 본 발명에 따르면, 일부 구체예에서, 색소침착 질환 치료에 유용한 치료제는 보툴리눔 독소다. 일부 구체예에서, 색소침착 질환 치료에 유용한 치료제는 페놀 (예, 하이드록시퀴논, 메퀴놀, 등), 레티노이드 (예, 트레티노인, 이소트레티노인, 등), 알파-하이드록시 산 (예, 글리콜산, 살리실산, 아젤라인산), 및/또는 이의 복합물이 포함되나 이에 한정되지는 않는다.

[0227] 일부 구체예에서, 상기 설명된 하나 이상의 치료제는 프레믹스내에 약 0.01%, 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 상기 설명된 하나 이상의 치료제는 나노입자 조성물내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도로 존재한다.

[0228] 여기에서 설명된 임의의 치료제는 색소침착 질환 (예, 기미)에 이용되는 나노입자 조성물내에 통합될 수 있다 (예, 상기 명시된 임의의 농도에서 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 존재할 수도 있다). 색소침착 질환 치료에 유용한 임의의 치료제는 또 다른 물질과 임의의 복합으로 이용될 수도 있다. 이와 같은 물질들은 복합되어 사용되면 동일한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있고, 또는 상이한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 색소침착 질환 치료제와 복합되어 이용된다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 색소침착 질환 치료제와 복합되어 이용되지 않는다. 복합 요법의 추가 고려사항은 하기 "나노입자 조성물의 치료" 부분에서 더 상세하게 설명

된다.

[0229] **색소결핍 질환 치료에 유용한 치료제**

[0230] 일부 구체예에서, 치료제는 색소결핍 질환 (예, 백반, 등)에 유용하다. 본 발명에 따르면, 일부 구체예에서, 색소결핍 질환 치료에 유용한 치료제는 보툴리눔 독소다. 일부 구체예에서, 색소결핍 질환 치료에 유용한 치료제는 코르티코스테로이드, 칼시네우린 저해제 (예, 타크로리무스, 피메크로리무스, 등), 칼시포트리올, 프소라렌, 및/또는 이의 복합물을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

[0231] 일부 구체예에서, 상기 설명된 하나이상의 치료제는 프레믹스내에 약 0.01%, 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 상기 설명된 하나이상의 치료제는 나노입자 조성물내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도로 존재한다.

[0232] 여기에서 설명된 임의의 치료제는 색소결핍 질환 (예, 백반, 등)에 이용되는 나노입자 조성물내에 통합될 수 있다(예, 상기 명시된 임의의 농도에서 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 존재할 수도 있다). 색소결핍 질환 치료에 유용한 임의의 치료제는 또 다른 물질과 임의의 복합으로 이용될 수도 있다. 이와 같은 물질들은 복합되어 사용되면 동일한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있고, 또는 상이한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 색소결핍 질환 치료제와 복합되어 이용된다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 색소결핍 질환 치료제와 복합되어 이용되지 않는다. 복합 요법의 추가 고려사항은 하기 "나노입자 조성물의 치료" 부분에서 더 상세하게 설명된다.

[0233] **피부암 치료에 유용한 치료제**

[0234] 일부 구체예에서, 치료제는 피부암 (예, 피부 편평세포암, 기저세포 피부 암종, 등) 치료에 유용하다. 본 발명에 따르면, 일부 구체예에서, 피부암 치료에 유용한 치료제는 보툴리눔 독소다. 일부 구체예에서, 피부 편평세포암 치료에 유용한 치료제는 5-아미노레불리닌산, 5-플루오르우라실, 아씨트레틴, 아파멜라노티드, API 31510, API 31510, 쉼투시마브, 다사티니브, 에플루리니틴, 에르로티니브, GDC-0449, 에피티니브, HPPH, 이미퀴노드, 메틸 아미노레부리네이트, PEG-인터페론 알파-2a, PEP005, 실리콘 프탈로시아닌 4, 타자로텐, 트레티노인, 베르테포르핀, 및/또는 이의 복합물을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

[0235] 일부 구체예에서, 기저세포 피부 암종 치료에 유용한 치료제는 5-아미노레불리닌산, 5-플루오르우라실, 아씨트레틴, 아파멜라노티드, API 31510, API 31510, 쉼투시마브, 다사티니브, 에플루리니틴, 에르로티니브, GDC-0449, 에피티니브, HPPH, 이미퀴노드, 메틸 아미노레부리네이트, PEG-인터페론 알파-2a, PEP005, 실리콘 프탈로시아닌 4, 타자로텐, 트레티노인, 베르테포르핀, 및/또는 이의 복합물을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

[0236] 일부 구체예에서, 상기 설명된 하나이상의 치료제는 프레믹스내에 약 0.01%, 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 상기 설명된 하나이상의 치료제는 나노입자 조성물내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도로 존재한다.

[0237] 여기에서 설명된 임의의 치료제는 피부암 (예, 피부 편평세포암, 기저세포 피부 암종, 등)에 이용되는 나노입자 조성물내에 통합될 수 있다(예, 상기 명시된 임의의 농도에서 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 존재할 수도 있다). 피부암 치료에 유용한 임의의 치료제는 또 다른 물질과 임의의 복합으로 이용될 수도 있다. 이와 같은 물질들은 복합되어 사용되면 동일한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있고, 또는 상이한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 피부암 치료제와 복합되어 이용된다. 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 피부암 치료제와 복합되어 이용되지 않는다. 복합 요법의 추가 고려사항은 하기 "나노입자 조성물의 치료" 부분에서 더 상세하게 설명된다.

[0238] **홍반성 루프스의 치료에 유용한 치료제**

- [0239] 일부 구체예에서, 치료제는 홍반성 루프스 치료에 유용하다. 본 발명에 따르면, 일부 구체예에서, 홍반성 루프스 치료에 유용한 치료제는 보틀리눔 독소다. 일부 구체예에서, 홍반성 루프스 치료에 유용한 치료제는 비-스테로이드성 항-염증 약물 (예, 이부프로펜, 등), 아스피린, 항말라리아 약물 (예, 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 등), 코르티코스테로이드 (예, 하이드록시코르티손, 등), 면역억제 약물 (예, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 미코페놀레이트 모페틸, 메토틱렉세이트, 치료용 항체, 등), 및/또는 이의 복합물등을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.
- [0240] 일부 구체예에서, 상기 설명된 하나이상의 치료제는 프레믹스내에 약 0.01%, 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 상기 설명된 하나이상의 치료제는 나노입자 조성물은 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도로 존재한다.
- [0241] 여기에서 설명된 임의의 치료제는 홍반성 루프스 치료에 이용되는 나노입자 조성물내에 통합될 수 있다(예, 상기 명시된 임의의 농도에서 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 존재할 수도 있다). 홍반성 루프스 치료에 유용한 임의의 치료제는 또 다른 물질과 임의의 복합으로 이용될 수도 있다. 이와 같은 물질들은 복합되어 사용되면 동일한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있고, 또는 상이한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있다. 일부 구체예에서, 보틀리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 홍반성 루프스 치료제와 복합되어 이용된다. 일부 구체예에서, 보틀리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 홍반성 루프스 치료제와 복합되어 이용되지 않는다. 복합 요법의 추가 고려사항은 하기 "나노입자 조성물의 치료" 부분에서 더 상세하게 설명된다.
- [0242] **Raynaud 현상 치료에 유용한 치료제**
- [0243] 일부 구체예에서, 치료제는 Raynaud 현상 치료에 유용하다. 본 발명에 따르면, 일부 구체예에서, Raynaud 현상 치료에 유용한 치료제는 보틀리눔 독소다. 일부 구체예에서, Raynaud 현상 치료에 유용한 치료제는 칼슘 채널 차단제(예, 니페디핀, 등), 알파 차단제(예, 하이드라라진, 등), 니트로글리세린, 앙지오텐신 II 수용체 길항제 (예, 로사르탄, 등), 선택적 세로토닌 재취입 저해제 (예, 플루옥세틴, 등), 글리세릴 트리니트레이트, 타다라필, 징코 빌로바(*Ginkgo biloba*) 추출물, SLx-2101, St. John's Wort, 과수달, 치로소파졸, 이로프로스트, 레라신, 트레프로스티닐 디에탄올아민, 실데나필, 아토르바스타틴, 이마티니브 메실레이트, 트레프로스티닐 디에탄올아민, 및/또는 이의 복합물을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.
- [0244] 일부 구체예에서, 상기 설명된 하나이상의 치료제는 프레믹스내에 약 0.01%, 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 또는 약 50%의 농도로 존재한다. 일부 구체예에서, 상기 설명된 하나이상의 치료제는 나노입자 조성물내에 약 0.1%, 약 0.5%, 약 0.75%, 1%, 약 2%, 약 2.5%, 약 5%, 약 7.5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25%의 농도로 존재한다.
- [0245] 여기에서 설명된 임의의 치료제는 Raynaud 현상 치료에 이용되는 나노입자 조성물내에 통합될 수 있다(예, 상기 명시된 임의의 농도에서 프레믹스 및/또는 나노입자 조성물내에 존재할 수도 있다). Raynaud 현상 치료에 유용한 임의의 치료제는 또 다른 물질과 임의의 복합으로 이용될 수도 있다. 이와 같은 물질들은 복합되어 사용되면 동일한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있고, 또는 상이한 나노입자 조성물에 존재할 수도 있다. 일부 구체예에서, 보틀리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 Raynaud 현상 치료제와 복합되어 이용된다. 일부 구체예에서, 보틀리눔 독소는 여기에서 설명하고 있는 하나 이상의 Raynaud 현상 치료제와 복합되어 이용되지 않는다. 복합 요법의 추가 고려사항은 하기 "나노입자 조성물의 치료" 부분에서 더 상세하게 설명된다.
- [0246] **투여**
- [0247] 본 발명은 예를 들면, 미용 및/또는 의료용을 포함한 다양한 용도를 위하여 나노입자 조성물을 운반하는 방법을 제공한다. 이와 같은 나노입자 조성물은 하나 이상의 생물학적으로 활성 물질을 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 나노입자 조성물은 보틀리눔 독소를 포함한다.
- [0248] 일부 구체예에서, 본 발명은 경피, 국소, 피부내를 포함한 투여 경로로 나노입자 조성물을 운반하는 방법을 고려한다. 이와 같은 투여 경로는 국소화된 효과를 가지는 의도의 조제물 (예, 특정 치료제를 포함하는 특정 나노입자 조성물)에 유익하다. 그러나, 조제물 성분들의 투여후 조직 흡수는 항상 예측가능한 것은 아니다.
- [0249] 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 나노입자 조성물은 세포로 유입되도록 하기 위하여 지질-계 캐리어를 이용하

여 포집될 수 있다. 그러나, 지질-계 캐리어 효과는 i) 지질 조성물 (예, 예를 들면, 분자 크기 및 전하); ii) 조성물내에 포함된 임의의 생물학적 활성 물질 또는 기타 엔터티의 구조 (예, 분자 크기 및 pH 이온화); 그리고 iii) 개체의 전반적인 건강에 따라 달라진다. 본 발명은 지질-계 캐리어를 포함하는 균일한 나노에멀전 (예, 미세유동화된 나노에멀전)과 관련된 조성물 및 방법을 고려하여, 약용화장품의 생체 이용성을 개선시킨다.

[0250] 본 발명은 치료제의 투여 방법 그리고 특히 피부의 진피 수준과 연관된 장애 또는 이상, 예를 들면 여드름, 다한증, 액취증, 색한증, 안면홍조, 탈모, 건선, 광선각화증, 습진성 피부염 (예, 아토피 피부염, 등), 과도한 피지-생성 장애 (예, 지루, 지루성 피부염, 등), Raynaud 현상, 홍반성 루프스, 색소침착 이상 (예, 기미, 등), 색소결핍 이상 (예, 백반, 등), 피부암 (예, 피부 편평세포암, 기저세포 피부 암종, 등) 및/또는 피부 감염 (예, 곰팡이 감염, 허피스 심플렉스 바이러스 감염, 인간 유두종 바이러스 감염, 등)의 치료를 위한 치료제를 포함하는 나노입자 조성물의 투여 방법을 제공한다.

[0251] 일부 구체예에서, 이와 같은 치료제는 보툴리눔 독소다. 보툴리눔 독소의 국소적으로 경피 투여에 의해 제공된 임상적 효과는 주사에 의해 투여되는 보툴리눔 독소와 유사하게 1주일 이내에 볼 수 있을 것이다. 보툴리눔 독소 타입 A의 단일 근육 주사로부터 증상 완화(예, 이완된 근육마비)의 전형적인 기간은 최대 4개월 또는 그 이상이 될 수 있으며; 본 발명에 따른 보툴리눔 독소의 경피 투여후 임상 효과 기간은 개인적 특징 및/또는 보툴리눔 독소 나노입자 제제의 특정 제제에 따라 최대 4개월 또는 그 이상이 될 수 있다.

[0252] 본 발명 분야의 업자는 현재 보툴리눔 독소는 거의 주사에 의해 투여되며, 그리고 특히 동결건조된 조제물로부터 통상적으로 재구성된 액체 용액의 주사된다.

[0253] 이미 논의된 바와 같이, BOTOX®(멸균된 진공-건조된 형태로 포장된 정제된 클로스트리디움 보툴리눔 (*Clostridium botulinum*) 독소 타입 A 복합체, 인간 혈청 알부민, 그리고 염화나트륨)은 보존제 (0.9% 염화나트륨, 주사 등급) 없이 보통의 멸균 용을 이용하여 주사하기 위해 재구성된 것이다. 특히, 표준 주사 프로토콜은 적당한 크기의 주사기내에 적절한 양의 희석제로 끌어당기는 것을 포함한다. BOTOX®는 버블링 또는 유사한 활발한 교반에 의해 변성되기 때문에, 희석액은 명시된 양의 동결건조된 BOTOX®을 포함하는 바이알내로 부드럽게 주입되어야 한다. 표준 주사 프로토콜은 재구성후 4시간 이내에 수성 BOTOX®용액을 투여하는 것을 포함한다.

[0254] 이용가능한 보툴리눔 독소 조제물로 인한 문제점(안정성, 멸균성 등의 문제 포함)들이 공지되어 있지만, 개선된 조제물이 개발되지는 않았다. 더욱이, 주사는 일반적으로 침입성 기술이 바람직하지 못함(가령 환자가 불안해하는)에도 불구하고 보툴리눔 독소를 운반하는 표적 방법이다.

[0255] 본 발명은 하나이상의 치료제를 포함하는 나노입자 조성물 (보툴리눔 독소를 포함하나 이에 한정되지 않음)을 투여함으로써 여드름, 다한증, 액취증, 색한증, 및/또는 안면홍조를 치료하는 방법을 제공한다.

[0256] 특정 구체예에서, 본 발명은 경피를 통하여 치료제 (예, 보툴리눔 독소)를 투여하는 방법을 제공한다. 인간 피부는 진피와 상피로 구성된다. 상피는 몇 가지 층으로 되어있는데, 즉, 표피각질층, 표피투명층, 과립층, 가시층, 그리고 기저층(피부의 바깥에서부터 안쪽으로 순서대로).

[0257] 표피각질층은 약물의 경피 운반시에 가장 강력한 장애물이 된다. 표피각질층은 일반적으로 약 10 μ m - 15 μ m 두께를 가지며, 몇가지 층으로 배열된 편평한, 케라틴화된 세포 (죽은 피부세포)를 포함한다. 죽은 피부세포 사이에 세포내 공간은 지질 구조로 채워져 있고, 그리고 피부를 통하여 물질의 침투에 역할을 할 것이다 (Bauerova et al, 2001, Eur. J. Drug Metabolism Pharmacokinetics, 26:85; 참고문헌에 통합됨).

[0258] 표피각질층 아래 상피의 나머지는 대략 150 μ m 두께를 가진다. 진피는 약 1 mm - 2 mm 두께를 가지고, 상피 아래 위치한다. 진피는 다양한 모세관 뿐만 아니라 신경 프로세스에 의해 지지된다.

[0259] 약물의 경피 투여는 주사 및 경구 운반과 연관된 바람직하지 못한 결과 없이 약물의 대안적 투여 경로를 제공하기 위하여 연구 대상이 되어왔다. 예를 들면, 바늘은 흔히 국소화된 통증, 출혈 및 멍의 원인이 되며 그리고 환자에게 전염가능한 질환에 노출될 위험도 있다. 경구 투여는 환자의 위의 산성이 매우 강한 환경으로 인하여 생체 이용성이 낮은 문제점이 있다.

[0260] 비-침투적인 투여 방법을 제공함으로써 이와 같은 단점들을 극복하기 위하여 특정 약물에 대하여 경피 투여 기술을 개발하기 위한 시도들이 있었다. 환자의 피부에 손상을 줄이기 위하여 경피 투여가 일반적으로 바람직하다. 따라서, 약물의 경피 투여는 주사와 관련된 통증 및/또는 감염 가능성을 줄이거나 경감시킬 수 있다.

- [0261] 진통적으로, 약물의 경피 투여 시도는 표피각질층의 침투성을 증가시키는데 초점을 두어왔다. 일부 시도에는 피부를 통하여 분자 침투성을 증가시키는 화학적인 피부 침투 증강제를 이용하는 것이 포함된다. 일부 시도에는 표피각질층의 일부분을 우회하거나 또는 제거하기 위한 기계적인 장치를 이용하는 것도 포함된다. 또한, 피부를 통하여 약물의 침투를 실행할 수 있는 초음파 또는 이온토포레시스를 이용하는 것도 포함된다. 대부분의 경우, 이와 같은 목적은 피부를 통하여 일반적으로 소분자인 약학물질을 운반하는 것인데, 이와 같은 물질은 진피에 있는 모세관을 통과하고, 진피에서 이 물질은 치료 효과를 얻기 위해 개체에 전신적으로 통합될 것이다.
- [0262] 비록, 소분자가 경피 투여 기술에 주요 초점이 되어왔지만, 폴리펩티드, 그리고 단백질 복합체와 같은 거대 분자도 경피 투여될 수 있는 것으로 보인다. 에리스로포에틴(약 48 kD)은 초음파의 도움을 받아 경피를 통하여 성공적으로 투여되었다(Mitragotri et al, 1995, Science, 269:850; U.S. 특허 5,814,599 및 6,002,961; 모두 참고문헌에 통합됨).
- [0263] 본 발명은 마찰제 또는 다른 과열제(화학적, 기계적, 전기적, 자석에 의한 것인 간에)를 요구하지 않고, 치료제(예, 보툴리눔 독소)의 국소 사용을 통하여, 여드름, 다한증, 액취증, 색한증, 및/또는 안면홍조를 치료하는 방법을 제공한다. 발명자들은 나노입자 조성물내에 통합된 치료제(예, 보툴리눔 독소)는 표피각질층의 침투 또는 과열 단계, 경피로 효과적으로 운반된다는 놀라운 사실을 발견하였다. 이와 같은 물질들의 용도 또는 나노입자 조성물로 만드는 단계가 모든 구체예에서 필수적으로 배제하는 것은 아니지만 또한 요구되지도 않는다.
- [0264] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 피부에 바로 제공되고, 상피 층을 통하여 흡수된다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 마찰을 일으키는 화학적 또는 기계적인 피부 침투 강화제 또는 다른 물질의 이용없이도 표피각질층, 피부 구멍, 및/또는 피부 선을 포함하는 피부의 상층을 침투할 수 있다.
- [0265] 본 발명 분야의 업자는 국소 투여용 조성물은 미용 조제물 예를 들면, 피부 연화제, 영양 로션 타입 에멀전, 클린징 로션, 클린징 크림, 피부 밀크, 에몰리언트 로션, 마사지 크림, 에몰리언트 크림, 메이컵 베이스, 립스틱, 안면 팩 또는 안면젤, 클리너 조성물, 가령, 샴푸, 린스, 바디 클린저, 헤어-토닉, 또는 비누, 또는 피부학적 조성물 가령, 로션, 연고, 젤, 크림, 패취, 방취제 또는 스프레이가 될 수 있다.
- [0266] 본 발명에 따른 국소 투여용 조성물은 환자의 피부를 통하여(예, 피부 층에 도달) 치료제가 약 10^{-3} U/kg 내지 약 10 U/kg 사이의 양으로 통과하도록 조제되거나 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 환자의 피부를 통하여 치료제가 약 10^{-2} U/kg 내지 약 1 U/kg 사이의 양으로 통과하도록 조제되거나 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 환자의 피부를 통하여 치료제가 약 10^{-1} U/kg 내지 약 1 U/kg 사이의 양으로 통과하도록 조제되거나 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 환자의 피부를 통하여 치료제가 약 1 U/kg 내지 약 3 U/kg 사이의 양으로 통과하도록 조제되거나 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 환자의 피부를 통하여 치료제가 약 3 U/kg 내지 약 5 U/kg 사이의 양으로 통과하도록 조제되거나 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 환자의 피부를 통하여 치료제가 약 5 U/kg 내지 약 10 U/kg 사이의 양으로 통과하도록 조제되거나 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 환자의 피부를 통하여 치료제가 약 10 U/kg 내지 약 50 U/kg 사이의 양으로 통과하도록 조제되거나 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 환자의 피부를 통하여 치료제가 약 0.1 U 내지 약 5 U 사이의 양으로 통과하도록 조제되거나 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 조성물은 약 1U /ng, 10 U/ng, 100 U/ng, 약 250 U/ng, 약 500 U/ng, 약 750 U/ng, 약 0.1 U/pg, 약 0.25 U/pg, 약 0.5 U/pg, 약 1.0 U/pg, 약 10 U/pg, 또는 약 100 U/pg에서 조제되거나 투여된다. 일부 구체예에서, 약 1 U 내지 약 500 U, 약 5 U 내지 약 400 U, 약 10 U 내지 약 300 U, 약 50 U 내지 약 200 U, 또는 약 100 U 내지 약 150 U의 보툴리눔 독소가 환자의 치료부위로 투여될 것이다. 일부 구체예에서, 약 1 U, 약 2 U, 약 3 U, 약 4 U, 약 5 U, 약 6 U, 약 7 U, 약 8 U, 약 9 U, 약 10 U, 약 11 U, 약 12 U, 약 13 U, 약 14 U, 약 15 U, 약 16 U, 약 17 U, 약 18 U, 약 19 U, 약 20 U, 약 30 U, 약 40 U, 약 50 U, 약 75 U, 약 100 U, 약 200 U, 약 300 U, 약 400 U, 또는 약 500 U의 보툴리눔 독소가 환자의 치료 부위로 투여될 것이다.
- [0267] 본 발명 분야의 업자는 유닛(units)은 임의의 주어진 치료제의 시판 제조업자에 의해 정의되는 유닛과 생물학적으로 등가 또는 생물학적으로 등가라는 것을 인지할 것이다.
- [0268] 본 발명에 따른 치료제의 치료 효과는 주사된 용액의 효과가 지속되는 기간동안 지속될 수 있다. 한 실시예를 제공하기 위하여, 이와 같이 주사된 보툴리눔 독소의 효과는 최대 약 4 개월, 약 6 개월, 약 9 개월, 약 12 개월, 또는 더 지속될 수 있다. 더욱이, 치료제를 유지시켜 서서히 방출되게 하는 합성 폴리머 캐리어를 이용하면 최대 약 5년까지 효과를 연장시킬 수 있다 (U.S. 특허 6,312,708; 참고문헌에 통합됨).

- [0269] 특정 구체예에서, 본 발명은 잠재적 여병을 피하는 치료제(예, 보툴리눔 독소)의 국소 제제의 새로운 용도를 제공한다. 예로써, 이와 같은 여병에는 전신 독성 또는 보툴리우스 중독을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 치료제(예, 보툴리눔 독소, 타입 A, B, C, D, E, F, 또는 G 포함)의 약량은 약 1 U의 낮은 약량부터 불리한 부작용의 최저 수준 위험을 가진 약 20,000 units의 높은 약량까지 범위가 될 수 있다. 특정 약량은 치료되는 몸의 이상 및 이용되는 치료 섭생에 따라 달라질 수 있다. 예를 들면, 치료제가 보툴리눔 독소인 경우, 진피아래, 과다활성 근육 치료는 보툴리눔 독소의 높은 경피 약량(예, 10 units 내지 20,000 units)을 요구할 수 있다. 비교를 위하여, 신경성 염증 또는 과다활성 땀샘의 치료는 상대적으로 적은 양의 보툴리눔 독소 경피 약량을 요구한다(예, 약 1 unit 내지 약 1,000 units).
- [0270] 요구되는 정확한 양은 개체 마다, 종, 나이, 개체의 전반적인 몸의 상태, 이상의 중증도, 특정 조성물, 투여 방식, 활성 형태 및 기타 같은 종류의 것들에 따라 달라질 수 있다. 본 발명에 따르는 조성물은 일반적으로 각 투여 및 약량의 균일성을 위하여 단위 약향으로 조제될 수 있다. 그러나, 본 발명에 따른 조성물의 총 일일 약량은 정상적인 의학적 판단 범위내에서 주치의에 의해 결정될 수 있다. 임의의 특정 환자 또는 유기체에 대한 특이적 치료 효과가 있는 약량 수준은 치료될 장애, 장애의 중증도; 이용되는 특정 조성물의 활성; 환자의 나이, 체중, 전반적인 건강 상태, 성별, 식이요법; 투여 시간, 투여 경로, 그리고 특정 조성물의 제거율; 치료 기간; 이용되는 특정 조성물과 복합 또는 동시에 이용되는 치료제 및/또는 과정; 그리고 의료분야에 공지된 기타 인자들을 포함한 다양한 요인들에 의해 달라질 수 있다.
- [0271] 특정 구체예에서, 본 발명에 따른 조성물은 원하는 치료효과를 얻기 위하여 하루에 1회 이상, 일일 개체의 체중당 약 0.001 ng/kg 내지 약 100 ng/kg, 약 0.01 ng/kg 내지 약 50 ng/kg, 약 0.1 ng/kg 내지 약 40 ng/kg, 약 0.5 ng/kg 내지 약 30 ng/kg, 약 0.01 ng/kg 내지 약 10 ng/kg, 약 0.1 ng/kg 내지 약 10 ng/kg, 또는 약 1 ng/kg 내지 약 25 ng/kg, 또는 약 25 ng/kg 내지 약 50 ng/kg을 운반하는데 충분한 수준의 약량으로 투여될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명에 따른 조성물은 원하는 치료효과를 얻기 위하여 하루에 1회 이상, 일일 개체의 체중당 약 0.01 U/kg 내지 약 100 U/kg, 약 0.1 U/kg 내지 약 50 U/kg, 약 0.2 U/kg 내지 약 20 U/kg, 약 0.5 U/kg 내지 약 15 U/kg, 약 0.1 U/kg 내지 약 10 U/kg, 또는 약 0.5 U/kg 내지 약 5 U/kg 을 운반하는데 충분한 수준의 약량으로 투여될 수 있다.
- [0272] 바람직한 약량은 일일 3회, 일일 2회, 일일 1회, 2일에 1회, 3일에 1회, 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 6주마다, 2달마다, 3달마다, 4달마다, 6개월마다, 9개월마다, 1년에 1회, 또는 그보다 더 긴 주기로 운반될 수 있다. 특정 구체예에서, 바람직한 약량은 다중 투여(예, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 11회, 12회, 13회, 14회 또는 그 이상)에 의해 운반될 수 있다.
- [0273] **약학 조성물**
- [0274] 일부 구체예에서, 본 발명은 인간 환자에게 경피 운반용 적어도 하나의 치료제(예, 보툴리눔 독소)를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 조성물은 약 1 unit 내지 약 20,000 units의 치료제를 포함할 수 있고, 조성물은 1개월 내지 5년간 치료 효과를 지속시키는데 충분한 양의 치료제를 포함할 수 있다.
- [0275] 본 발명은 하나 이상의 나노입자 조성물과 하나 이상의 약리학적으로 허용가능한 부형제를 함께 포함하는 약학 조성물을 더 제공한다. 일부 구체예에 따르면, 이를 필요로 하는 개체에게 나노입자를 포함하는 약학 조성물을 투여하는 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 조성물은 인간에게 투여된다. 본 내용의 개시를 목적으로, "활성 성분"은 여기에서 설명된 것과 같이, 나노입자 조성물을 지칭한다.
- [0276] 일부 구체예에서, 본 발명은 치료제가 혈관을 통하여 상당량이 침투되지 않고, 개체의 피부를 통하여 침투를 허용하는 치료제(예, 보툴리눔 독소)의 국소 제제를 제공한다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 약학 조성물내에 존재하는 치료제의 약 25% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 10% 미만, 또는 약 5% 미만의 양이 국소 및/또는 경피 조제물을 사용할 때 혈관으로 침투된다.
- [0277] 일부 구체예에서, 본 발명은 치료제가 진피하위 수준을 통하여 상당량이 침투되지 않고, 개체의 진피를 통하여 침투를 허용하는 치료제(예, 보툴리눔 독소)의 국소 제제를 제공한다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 약학 조성물내에 존재하는 치료제의 약 35% 미만, 약 25% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 10% 미만, 5% 미만, 또는 약 1% 미만의 양이 국소 및/또는 경피 조제물을 사용할 때 진피 아래 수준으로 침투된다.
- [0278] 여기에서 설명된 약학 조성물 제제는 제약학 분야에 공지의 임의의 방법 또는 이후 개발될 방법에 의해 제조될

수 있을 것이다. 일반적으로, 이와 같은 조제 방법은 활성 성분을 부형제 및/또는 하나 이상의 기타 필수 성분과 연합시키도록 하고, 그 다음 필요에 따라 및/또는 바람직한 경우, 원하는 단일 또는 다중 약형으로 모양을 만들거나 포장한다.

- [0279] 본 발명에 따른 약학 조성물은 단일 단위 약량 및/또는 단일 단위 약량의 다수로 제조, 포장 또는 벌크로 시판될 수 있다. 여기에서 사용된 것과 같이, "단위 약형(unit dose)"은 활성 성분의 예정된 양을 포함하는 분리된 약학 조성물의 양을 말한다. 활성 성분의 양은 일반적으로 개체로 투여되는 활성 성분 약량과 일반적으로 동일하거나 및/또는 이와 같은 약량의 통상 분취량, 예를 들면, 이와 같은 약량의 1/2 또는 1/3에 해당된다.
- [0280] 본 발명에 따른 약학 조성물내에 활성 성분, 약리학적으로 가능한 부형제, 및/또는 임의의 추가 성분들의 상대적인 양은 치료될 개체의 신원, 체구 및/또는 몸의 이상 및 조성물이 투여되는 경로에 따라 다양하다. 예를 들면, 조성물 0.1% 내지 100% (w/w) 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0281] 약학 제제는 적어도 하나 약리학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함할 수 있는데, 여기에서 사용된 것과 같이, 바람직한 특정 약형에 적합한 임의의 그리고 모든 용매, 분산 매질, 희석제, 또는 기타 액체 비이클, 분산 또는 현탁액 보조제, 표면 활성 물질, 등장성 물질, 농후제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 기타 같은 종류의 것들을 포함한다. *Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005; 참고문헌에 통합됨)*에서는 약학 조성물 조제에 이용되는 다양한 부형제와 이의 조제에 대한 공지의 기술을 기술한다. 임의의 통상적인 부형제 매질이 물질 또는 이의 유도체와 양립할 수 없는 경우를 제외하고, 가령, 임의의 바람직하지 못한 생물학적 효과 또는 약학 조성물의 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하는 경우를 제외하고, 이들의 사용은 본 발명의 범위내에서 고려된다.
- [0282] 일부 구체예에서, 약리학적으로 허용가능한 부형제는 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 순수하다. 일부 구체예에서, 부형제는 US FDA 에 의해 승인된 것이다. 일부 구체예에서, 부형제는 약리학적 등급의 제품이다. 일부 구체예에서, 부형제는 United States Pharmacopoeia (USP), the European Pharmacopoeia (EP), the British Pharmacopoeia, 및/또는 기타 International Pharmacopoeia의 표준에 부합된다.
- [0283] 약학 조성물의 제조에 이용되는 약리학적으로 허용가능한 부형제는 비활성 희석제, 분산화 및/또는 과립화 물질, 표면 활성 물질 및/또는 유화제, 봉해제, 결합제, 보존제, 완충제, 광택제, 및/또는 오일을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 이와 같은 부형제가 약학 제제에 선택적으로 포함될 수 있다. 부형제 가령, 코코아 버터 및 좌약 왁스, 발색제, 코팅제, 감미제, 풍미제, 및/또는 향료 등도 제조업자의 판단에 따라 조성물내에 존재할 수 있다.
- [0284] 예시적인 희석제로는 탄산칼슘염, 탄산나트륨염, 인산칼슘염, 인산이칼슘염, 황산칼슘염, 인산수소칼슘염, 인산나트륨염 락토즈, 슈크로즈, 셀룰로오즈, 미세결정형 셀룰로오즈, 카올린, 만니톨, 솔비톨, 이노시톨, 염화나트륨, 건 전분, 옥수수전분, 분말 슈가, 등, 및/또는 이의 복합물 등이 포함되나 이에 한정되지 않는다.
- [0285] 예시적인 과립화 및/또는 분산화제는 감자 전분, 옥수수 전분, 타피오카 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 점토, 알긴산, 구아르검, 감귤 펄프, 한천, 벤토나이트, 셀룰로오즈 그리고 목재 산물, 천연 스폰지, 양이온-교환 수지, 탄산칼슘염, 실리케이트, 탄산나트륨염, 교차-연결된 폴리비닐피롤리돈 (크로스포비돈), 나트륨 카르복시메틸 전분 (나트륨 전분 글리콜레이트), 카르복시메틸 셀룰로오즈, 교차-연결된 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오즈 (크로스카르멜로즈), 메틸셀룰로오즈, 사전젤라틴화된 전분 (전분 1500), 미세결정형 전분, 물 불용성 전분, 카르복시메틸 셀룰로오즈 칼슘, 마그네슘 알루미늄 실리케이트(VEEGUM®), 등, 및/또는 이의 복합물등이 포함되나 이에 한정되지는 않는다.
- [0286] 예시적인 표면 활성 물질 및/또는 유화제에는 천연 유화제 (예, 아카시아, 한천, 알긴산, 나트륨 알긴산, 트라가칸, 콘드루스, 콜레스테롤, 산탄, 펙틴, 젤라틴, 난황, 카제인, 라놀린, 콜레스테롤, 밀랍, 그리고 레시틴), 콜로이드성 점토 (예, 벤토나이트 [알루미늄 실리케이트] 그리고 VEEGUM®[마그네슘 알루미늄 실리케이트]), 긴 사슬 아미노산 유도체, 고분자량 알코올 (예, 스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 올레일 알코올, 트리아세틴 모노스테아레이트, 에틸렌글리콜 디스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 그리고 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 폴리비닐 알코올), 카르보머 (예, 카르복시 폴리메틸렌, 폴리아크릴산, 아크릴산 폴리머, 그리고 카르복시비닐 폴리머), 캐러기난, 셀룰로오즈 유도체 (예, 카르복시메틸셀룰로오즈 나트륨, 분말화된 셀룰로오즈, 하이드록시메틸 셀룰로오즈, 하이드록시프로필 셀룰로오즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 메틸셀룰로오

즈), 소르비탄 지방산에스테르 (예, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트 [TWEEN®20], 폴리옥시에틸렌 소르비탄 [TWEEN®60], 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 [TWEEN®80], 소르비탄 모노팔미테이트 [SPAN®40], 소르비탄 모노스테아레이트 [SPAN®60], 소르비탄 트리스테아레이트 [SPAN®65], 글리세릴 모노올레이트, 소르비탄 모노올레이트 [SPAN®80]), 폴리옥시에틸렌 에스테르 (예, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트 [MYRJ®45], 폴리옥시에틸렌 수소첨가된 카스토르 오일, 폴리옥시옥실화된 카스토르 오일, 폴리옥시메틸렌 스테아레이트, 그리고 SOLUTOL®), 슈크로즈 지방산에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산에스테르 (예, CREMOPHOR®), 폴리옥시에틸렌 에테르, (예, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르 [BRIJ®30]), 폴리(비닐-피롤리돈), 디에틸렌글리콜 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레트, 나트륨 올레트, 올레트 칼륨, 에틸 올레트, 올레산, 에틸 라우레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, PLURONIC®68, POLOXAMER®88, 센트리모늄 브롬화물, 세틸피리디미늄 클로라이드, 벤잘코니움 클로라이드, 도큐세이트 나트륨, 등 및/또는 이의 복합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0287] 예시적인 결합제는 전분 (예, 옥수수전분 및 전분 페이스트); 젤라틴; 슈가 (예, 슈크로즈, 글루코스, 텍스트로즈, 텍스트린, 당밀, 락토즈, 락티톨, 만니톨,); 천연 및 합성 검(예, 아카시아, 나트륨 알긴산, 식용바닷말 추출물, 팜워검, 가티검, 이사폴 검질 점액질, 카르복시메틸셀룰로오즈, 메틸셀룰로오즈, 에틸셀룰로오즈, 하이드록시에틸셀룰로오즈, 하이드록시프로필 셀룰로오즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 미세결정형 셀룰로오즈, 셀룰로오즈 아세테이트, 폴리비닐피롤리돈), 마그네슘 알루미늄 실리케이트 (VEEGUM®), 그리고 낙엽송 아라보갈락탄; 알긴산; 폴리에틸렌 산화물; 폴리에틸렌 글리콜; 무기 칼슘 염; 규산; 폴리메타아크릴레이트; 밀랍; 물; 알코올; 등; 그리고 이들의 조합들을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

[0288] 예시적인 보존제는 항산화제, 킬레이트제, 항균 보존제, 항곰팡이 보존제, 알코올 보존제, 산성 보존제, 및/또는 기타 보존제를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 예시적인 항산화제는 알파 토크페롤, 아스코르브산, 아스코빌 팔미테이트, 부틸화된 하이드록시아니솔, 부틸화된 하이드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 메타중아황산칼륨염, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 아스코르브산 나트륨염, 중아황산나트륨염, 메타중아황산 나트륨염, 및/또는 중아황산 나트륨염을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 예시적인 킬레이트제는 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA), 구연산 단일수화물, 에데테이트나트륨염, 에데테이트칼륨염, 에데트산, 푸마르산, 말산, 포스포린산, 에데테이트 나트륨염, 타르타르산, 및/또는 에데테이트 삼나트륨염을 포함한다. 예시적인 항균 보존제는 벤잘코니움 클로라이드, 벤제티오니움 클로라이드, 벤질 알코올, 브로노폴, 세트리이미드, 세틸피리디미늄클로라이드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 클로로옥시레놀, 크레졸, 에틸 알코올, 글리세린, 헥세딘, 이미드우레아, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알코올, 페닐메틸 질산염, 프로필렌 글리콜, 및/또는 티메르살을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 예시적인 항곰팡이 보존제는 부틸 파라벤, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 하이드록시벤조산, 벤조산칼륨염, 소르브산칼륨염, 벤조산나트륨염, 프로피온산 나트륨염 및/또는 소르브산을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예시적인 알코올 보존제 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 페놀, 페놀 화합물, 비스페놀, 크로로부탄올, 하이드록시벤조산염, 및/또는 페닐에틸 알코올을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예시적인 산성 보존제는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-캐로틴, 구연산, 아세트산, 테하이드로아세트산, 아스코르브산, 소르브산, 및/또는 피트산을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 기타 보존제는 토크페롤, 토크페롤 아세테이트, 데테르옥심 메실레이트, 세트리이미드, 부틸화된 하이드록시아니솔 (BHA), 부틸화된 하이드록시톨루엔 (BHT), 에틸렌디아민, 나트륨 라우릴 설페이트 (SLS), 나트륨 라우릴 에테르 황산염 (SLES), 중아황산나트륨염, 메타중아황산나트륨염, 아황산칼륨염, 메타중아황산칼륨염, GLYDANT PLUS®, PHENONIP®, 메틸파라벤, GERMALL®115, GERMABEN®11, NEOLONE™, KATHON™, 및/또는 EUXYL®을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0289] 예시적인 완충제는 구연산 완충 용액, 아세테이트 완충 용액, 인산염 완충 용액, 염화암모늄, 탄산칼슘염, 염화칼슘, 구연산칼슘, 글루비오산칼슘, 글루세이트 칼슘, 글루코네이트 칼슘, D-글루코산, 글리세로인산칼슘염, 락테이트 칼슘, 프로판산, 레부리네이트 칼슘, 펜타논산, 이염기 인산칼슘염, 인산, 삼염기 인산칼슘염, 수산화 인산칼륨염, 아세테이트 칼륨, 염화칼륨, 글루코네이트 칼륨, 칼륨 혼합물, 이염기 인산칼륨염, 일염기 인산칼륨염, 인산칼륨 혼합물, 아세테이트 나트륨, 중탄산나트륨, 염화나트륨, 구연산 나트륨, 락테이트 나트륨, 이염기 인산나트륨염, 일염기 인산나트륨염, 인산나트륨염 혼합물, 트로메타민, 수산화 마그네슘, 수산화알루미늄, 알긴산, 발열물질을 갖는 물, 등장 염, Ringer 용액, 에틸 알코올, 등, 및/또는 이의 복합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0290] 예시적인 광택제는 스테아레이트 마그네슘, 스테아레이트 칼슘, 스테아르산, 실리카, 활석, 몰트, 글리세릴 베하네이트, 수소첨가된 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 벤조산염, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨, 류

신, 마그네슘 라우릴 설페이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 등, 그리고 이들의 조합들을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0291] 예시적인 오일은 알몬드, 살구 난알, 아보카도, 바바수야자, 베르가모트, 흑조씨, 지치, 카데(cade), 카밀레, 캐놀라, 캐러웨이, 브라질넵야자, 카스토르, 옥계피, 코코아 버터, 코코넛, 대구 간, 커피, 옥수수, 목화씨, 예뮤, 유칼리나무, 달맞이꽃, 물고기, 아마씨, 게라니움, 조롱박, 포도씨, 개암나무 넛트, 우슬초, 이소프로필 미리스테이트, 호호바, 쿠쿠이넛, 라반딘, 라벤더, 레몬, 메이창, 마카다미아 넛, 당아옥속, 망고씨, 메도폼 씨드, 밍크, 옥두구, 올리브, 오렌지, 오렌지 러피, 종려나무, 종려나무 난알, 복숭아 난알, 땅콩, 양귀비 씨드, 호박 씨드, 평지씨드, 쌀겨, 로즈마리, 잇꽃, 백단, 사스쿠아나, 향신료식물, 바다 갈매나무, 참깨, 시버터, 실리콘, 대두, 해바라기, 차나무, 엉겅퀴, 츠바키, 베티버, 호두, 그리고 맥아 오일을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예시적인 오일은 부틸 스테아레이트, 카프릴 트리글리세리드, 카프르 트리글리세리드, 사이클로메티콘, 디에틸 세바케이트, 디메티콘 360, 이소프로필 미리스테이트, 미네랄 오일, 옥틸도데카놀, 올레일 알코올, 실리콘 오일, 중간-사슬 트리글리세리드(예, 1349 오일), 및/또는 이들의 복합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0292] 조성물의 국소 및/또는 경피 투여를 위한 약형은 연고, 페스트, 크림, 로션, 겔, 분말, 용액, 스프레이, 흡입, 방취제, 및/또는 패취를 포함한다. 일반적으로, 활성 성분은 적어도 하나 약리학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 임의의 필요한 보존제 및/또는 완충제와 혼합된다(예를 들면 멸균 조건하에). 추가로, 본 발명은 경피 패취의 사용을 고려하는데, 패취는 신체로 화합물의 조절된 운반을 제공하는데 부가적 장점을 가진다. 이와 같은 약형은 예를 들면, 적절한 매질에 화합물을 용해 또는 분산시켜 만들 수 있다. 대안으로 또는 추가적으로, 속도 조절 막을 제공하거나 및/또는 폴리머 매트릭스 및/또는 겔내에 화합물을 분산시켜 방출 속도를 조절시킬 수 있다.

[0293] 본 발명 분야의 업자는 치료제(예를 들면, 보툴리눔 독소)의 경피 투여를 위한 본 발명에 따른 조성물은 장치, 예를 들면, 패취내에 통합될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 다양한 경피 패취 구조가 공지되어 있는데; 당업자는 나노입자 조성물은 이와 같은 임의의 구조에 용이하게 통합될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 일부 구체예에서, 경피 패취는 피부에 적용되는 패취의 한 측면에서 연장되는 다수의 바늘을 포함할 수 있고, 이때 바늘은 피부의 표피각질층을 통하여 돌출되도록 패취로부터 뺄어나온다. 일부 구체예에서, 바늘은 혈관을 파열시키지 않는다.

[0294] 일부 구체예에서, 경피 패취는 접착제를 포함한다. 접착제 패취의 일부 예는 공지되어 있다(예를 들면, U.S. Design 특허 296,006; U.S. 특허 6,010,715; 5,591,767; 5,008,110; 5,683,712; 5,948,433; 5,965,154; 이들 모두 참고문헌에 통합됨). 접착제 패취는 일반적으로 환자의 피부에 적용되는 접착제 층, 약학제제를 가지고 있는 데포우 또는 저장기, 그리고 데포우로부터 약제의 누출을 방지하는 외부 표면을 가지는 것을 특징으로 한다. 패취 외부 표면은 일반적으로 비-접착성이다.

[0295] 본 발명에 따르면, 치료제 (예, 보툴리눔 독소)는 상당 시간 동안 안정된 상태로 유지되도록 패취에 통합된다. 예를 들면, 치료제는 나노입자 조성물내에 존재한다. 대안으로 또는 추가적으로, 치료제는 물질을 안정화시키는 폴리머 매트릭스내에 존재하여, 매트릭스 및 패취로부터 물질이 확산되는 것을 허용한다. 치료제는 패취의 접착제 층에 통합되어, 패취가 피부에 접착되면, 물질이 피부를 통하여 확산될 것이다. 일부 구체예에서, 접착제 층은 열-활성화되는 것으로, 약 37℃의 온도에서 접착제가 서서히 액화되어, 물질이 피부를 통하여 확산된다. 접착제는 37℃ 미만에 보관된 경우 접착성을 유지하고, 일단 피부에 제공된 후에는 액화되어 접착성을 상실한다. 치료제 투여는 패취가 피부에 더 이상 부착되지 않으면 완료된다.

[0296] 일부 구체예에서, 치료제 (예, 보툴리눔 독소)는 패취내 데포우에 제공되어, 패취에 압력이 가해지면 치료제는 패취 (선택적으로 바늘을 통하여) 밖으로 나와서 표피각질층을 통과한다.

[0297] 여기에서 설명된 피부내로 약학 조성물을 운반하는데 이용되는 적합한 장치는 짧은 바늘 장치(U.S. 특허 4,886,499; 5,190,521; 5,328,483; 5,527,288; 4,270,537; 5,015,235; 5,141,496; 그리고 5,417,662)를 포함한다. 피부내 조성물은 피부로 바늘의 침투 깊이를 제한하는 장치에 의해 투여될 수 있다(PCT 공개 WO 99/34850). 표피각질층을 찢고 진피에 도달하는 제트를 생성시킬 수 있는 액체 제트 분사장치 및/또는 바늘을 통하여 진피로 액체 백신을 운반하는 제트 주사 장치가 적합하다. 제트 주사 장치는 예를 들면, U.S. 특허 5,480,381; 5,599,302; 5,334,144; 5,993,412; 5,649,912; 5,569,189; 5,704,911; 5,383,851; 5,893,397; 5,466,220; 5,339,163; 5,312,335; 5,503,627; 5,064,413; 5,520,639; 4,596,556; 4,790,824; 4,941,880; 4,940,460; 그리고 PCT 공개 WO 97/37705 및 WO 97/13537에 설명되어 있다. 피부의 외층을 통과하여 진피로 분

말형의 백신을 가속시키기 위하여 압착 가스를 이용하는 탄도성 분말/입자운반 장치가 적합하다. 대안으로 또는 추가적으로, 통상적인 주사기도 피부내 투여를 위한 전통적인 방법에 이용될 수 있다.

[0298] 국소 투여에 적합한 제제는 액체 및/또는 반-액체 조제물 가령, 바르는 약, 로션, 수중유 및/또는 유중수 에멀전 가령, 크림, 연고 및/또는 페스트, 및/또는 용액 및/또는 현탁액을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 국소-투여가능한 제제는 예를 들면, 약 1% 내지 약 10% (w/w) 활성 성분을 포함할 수 있는데, 활성 성분의 농도는 용매 내에 활성 성분의 용해 한계치까지 높을 수도 있다. 국소 투여용 제제는 여기에서 언급된 하나 이상의 추가 성분을 포함할 수 있다.

[0299] 본 발명 분야의 업자는 경피 패취는 나노입자 조성물이 투여될 수 있는 하나의 예시일 뿐이라는 것을 인지할 것이다. 몇 가지 예를 제공하기 위하여, 조성물을 사람의 손가락에 먼저 묻히지 않고 조성물을 사용할 수 있는 장치를 이용할 수도 있는데, 손가락에 일차적으로 묻게 될 경우, 손가락의 바람직하지 못한 마비를 유도할 수도 있다. 적합한 장치는 장갑, 주걱, 면봉, 바늘없는 주사기, 그리고 접착제 패취를 포함한다. 주걱, 면봉 또는 이와 유사한 장치를 이용할 경우, 조성물을 함유하는 용기내로 삽입시킬 장비를 요구할 수도 있다. 주사기를 이용하면 조성물을 주사기에 채워서 실행될 수 있다. 조성물은 주걱 또는 면봉으로 국소적으로 퍼발라질 수 있거나, 주사기로부터 방출되어 환자의 피부에 퍼바를 수 있다.

[0300] 많은 구체예에서, 의도된 운반 지역으로만 치료제 (예, 보툴리눔 독소)가 운반되도록 하는 것이 바람직할 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 제한된 운반은 피부의 비-표적 부위로 조성물에 제공되지 않고, 피부상의 표적 부위로만 조성물이 제공되는 것을 허용하는 사용 장치내에 나노입자 조성물을 이용하면 될 것이다. 명백하게는, 경피 패취가 이와 같은 목적을 위해 이용될 수 있다. 대안으로 또는 추가적으로, 치료제가 오로지 선택 부위에만 국소적으로 제공하기 위해, 다른 부위를 차단시켜두거나 미리 선처리하거나 또는 노출로부터 보호될 수도 있다.

[0301] 약학 물질의 조제 및/또는 제조에 전반적인 고려 사항은 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005 (참고문헌에 통합됨)에서 찾아볼 수 있다.

[0302] 나노입자 조성물의 치료 용도

[0303] 여기에서 설명된 것과 같이, 본 발명은 피부의 진피 수준과 관련된 이상 또는 장애, 가령 여드름, 다한증, 액취증, 색한증, 안면홍조, 탈모, 건선, 광선각화증, 습진성 피부염 (예, 아토피 피부염, 등), 과도한 피지-생성 장애 (예, 지루, 지루성 피부염, 등), Raynaud 현상, 홍반성 루프스, 색소침착 이상 (예, 기미, 등), 색소결핍 이상 (예, 백반, 등), 피부암 (예, 피부 편평세포암, 기저세포 피부 암종, 등) 및/또는 피부 감염 (예, 곰팡이 감염, 허피스 심플렉스 바이러스 감염, 인간 유두종 바이러스 감염, 곰팡이 감염, 등)를 포함하나 이에 한정되지 않는 장애 또는 이상을 치료하기 위하여 개체로 나노입자 조성물과 하나 이상의 치료제 (예, 보툴리눔 독소)를 제공하는 치료 방법을 제공한다. 이와 같은 운반은 특정 미용 및 의학적 용도를 포함한 다양한 분야에 유용하다. 이와 같은 용도는 하기에서 더 상세하게 논의된다.

[0304]

[0305] **진피 (Dermis)**

[0306] 일부 구체예에서, 본 발명은 "진피"로 불리는 피부층과 관련된 이상, 질환 및/또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일반적으로, 진피는 상피 아래에 결합 조직을 포함하는 피부 층으로 압박 및 당김으로부터 신체를 보호한다. 진피는 기저막에 의해 상피와 단단히 연결되어 있고, 접촉 및 열 감각을 제공하는 신경 종말이 있다. 진피는 모낭, 땀샘, 피지선, 아포크린 선, 림프관 및 혈관을 포함한다. 진피내 혈관은 자체 세포 뿐만 아니라 상피 기저층으로 영양분을 공급하고, 폐기물을 제거한다.

[0307] 진피는 구조적으로 두 부분으로 나뉜다: 꼭지 부분으로 불리는 상피에 인접한 표피 부분과 망상 부분으로 알려진 깊고 두꺼운 부분. 꼭지(papillary) 부분은 성긴 그물코 연결 조직으로 구성된다. 이와 같이 불리는 것은 상피쪽을 향해 뻗어 있는 손가락 모양의 꼭지 돌기(papillae) 때문이다. 돌기는 진피에 상피와 서로 맞물리게 되는 “울퉁불퉁” 한 표면을 제공하게 하여 피부의 두 층사이에 연결을 강화시킨다. 망상 부분내에는 모의 뿌리, 피지선, 땀샘, 수용체, 네일 및 혈관이 위치한다.

[0308] 진피는 피지선을 포함하는데, 피지선은 지질 및 죽은 지방-생성 세포의 찌꺼기로 구성된 피지로 불리는 유성 물질을 분비한다. 피지는 일반적으로 약 25% 밀랍 모노에스테르, 약 41% 트리글리세리드, 약 16% 자유 지방 산, 그리고 약 12% 스쿠알렌으로 구성된다. 피지선에서, 피지는 특정 세포내에서 생성되고, 이들 세포의 파열시 방

출되며; 따라서 피지선은 전분비(holocrine) 선으로 분류된다. 피지는 털과 피부를 보호하고 방수기능을 하며, 이들이 건조하거나, 부서지거나 떨어지지 않도록 유지시킨다. 또한 피부상에 미생물의 성장을 저해할 수 있다. 피지는 몇 일간 썩지 않으면 일부 사람들이 “기름진” 모 또는 피부를 경험하게 되는 한 가지 원인이다. 피지는 귀지에서도 볼 수 있다.

[0309] 진피는 두 가지 상이한 타입의 땀샘을 포함한다: 아포크린 땀샘 및 메로크린 땀샘. 두가지 선 타입 모두다 선 세포와 하부 기저 박층 사이에 위치한 특화된 상피세포인 근상세포를 포함한다. 근상피 세포 수축으로 선을 압착시켜, 임의의 축적된 분비물이 방출된다. 선 세포의 분비 활성화 및 근상피세포의 수축은 자율신경계 및 순환 호르몬에 의해 조절된다.

[0310] 아포크린 땀샘은 13 내지 15세 사이의 나이의 초기-내지 중기 사춘기 동안에 발달되어, 대략 한달 동안 정상적인 땀의 양보다 많은 양을 방출하고, 특정 시기 이후에는 정상적인 양의 땀을 방출하고 조절한다. 이와 같은 선은 유기 분자 (지질 및 단백질) 그리고 페르몬을 포함하는 땀을 만든다. 주로 얼굴, 겨드랑이 및 생식기 주변에 있고, 이들의 활성화는 땀에 있는 유기 화합물을 분해하는 세균에 의해 땀 냄새의 주요 원인이 된다.

[0311] 아포크린 땀 선의 이름은 옛말로 더 이상 사용되지 않는다; 이들 선은 아포크린 기전에 의해 이들 생성물을 배출한다고 더 이상 보지 않으며 세포의 정점 부분이 내부의 분비 산물과 함께 벗겨진다. 오히려, 아포크린 땀샘이 메로크린 방식으로 분비된다: 막-결합된 세포는 분비 세포의 혈장 막에 결합되어, 혈장 막의 순순실없이 엑소사이토시스에 의해 생성물을 방출한다. 이들 선은 메로크린 (외분비) 땀샘과 구별하기 위하여 여전히 아포크린 땀샘으로 불린다.

[0312] 메로크린 땀샘 (외분비 땀샘)은 아포크린 땀샘 보다 훨씬 수가 많고 광범위하게 분포된다. 성인 외피에는 대략 3백만개 메로크린 선이 포함된다. 아포크린 땀샘 보다 작고, 진피까지 연장되지는 않는다. 손바닥과 발바닥에 가장 많이 있으며, 대략 손바닥에는 cm²당 약 500개 선(제곱 인치당 약 3000개 선)을 가진다. 메로크린 땀샘은 피부의 표면에 직접 분비물을 방출하는 꼬인 튜브형 선이다.

[0313] 진피는 피지선에 부착된 모낭을 포함한다. 또한 모낭은 근육 섬유와 미세한 번들("기모근")에 부착되는데, 기모근은 피부 표면에 모낭 여포가 더 수직에 가깝게 되도록 만들어, 모낭이 주변 피부 위로 거의 수직이 되게 하여(기모) 소름돋게 한다.

[0314] 모낭은 오래된 세포를 함께 묶어 모발 성장을 지원하는 구조다. 모낭의 기저에는 꼭지 돌기로 불리는 거대한 구조가 있는데, 이는 주로 연결 조직과 모세관 루프로 구성된다. 돌기 주변은 멜라닌 세포가 산재된 상피 세포의 집합인 모 매트릭스다. 모 매트릭스내 세포 분할은 모 섬유와 내부 뿌리 집(sheath)의 주요 구조를 형성하는 세포를 담당한다. 돌기는 돌기에 접근하기 위한 주변 연결 조직에 연결된 짧은 줄기형 연결부를 제외하고, 돌기를 완전하게 에워싸는 매트릭스와 함께 주로 알 모양 또는 배(pear) 모양으로 되어 있다. 뿌리 집은 외부 뿌리 집 ("Henle 층"), 중간 층("Huxley 층"), 그리고 모 섬유의 가장 바깥 층과 연속되는 내부 상피(cuticle)로 구성된다. 모 섬유는 뿌리 집, 중간 피층 그리고 내부 수질(medulla)과 연속된 상피로 구성된다.

[0315] 털은 다양한 상으로 된 주기로 성장한다: 아나겐(성장기), 카타겐 (복잡한 또는 퇴행기), 그리고 텔로겐(정지기). 각 기(phase)는 몇 가지 형태학적으로 그리고 조직학적으로 구별가능한 하위 기(sub-phases)를 가진다. 사이클링 시작에 앞서 소낭 형태 형성 기이며, 방출 기("exogen")가 있는데, 이때 털이 소낭을 나온다. 일반적으로 모낭의 최대 90%는 아나겐 기에 있으며, 10-14%는 텔로겐 기에 그리고, 1-2%는 카타겐 기에 있다. 사이클 길이는 신체의 상이한 부분에 따라 달라진다. 예를 들면, 눈썹의 사이클은 약 4 개월이 소요되지만, 두피의 경우 끝날까 까지 3 내지 4년이 소요된다. 성장 사이클은 상피 성장 인자와 같이 화학적인 시그널에 의해 조절된다.

[0316] 보툴리눔 독소 A (BTXA)는 피부 미용에 광범위하게 이용되는 약물이다. 미용학적 사용시에 관찰되는 BTXA의 부작용은 환자 건강 및 외모에 상당한 충격을 줄 수 있기 때문에, 지속적인 사용 및/또는 반복적인 사용을 막을 수 있다. 현재, BTXA는 의사와 의료 환경에서 투여가 요구되며, 불리한 효과를 예방하기 위한 주요 수단이 지식과 기술이기 때문이다. 대부분의 원치않는 효과들이 부적절한 기술에 의한 것이므로, 정확한 주사 기술을 사용하는 것은 의무사항이다. 인체 해부학에 대한 지식(예, 예를 들면, 안면 및 안면외 근육, 선의 위치 및 깊이 등)은 의사가 최적의 약량, 시간 및 기술을 선택하는데 중요하다.

[0317] BTXA 투여에 대한 현재 과정에서 가장 흔한 부작용은 통증 및 혈종이다. 눈주위 부분, 눈꺼풀 그리고 눈썹에 주사를 통하여 BTXA 용액이 투여될 때, 안검하수가 가능 흔한 불리한 효과이다. 불리한 효과들, 가령 통증, 혈종, 반상출혈, 그리고 멍은 얼굴 위 또는 아래 그리고 안면외 부위에서 발생할 수도 있다. 기타 가능한 불리한 효과

는 두통 및 동시 투여되는 약물과의 가망 상호작용을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 대부분의 원치않는 불리한 효과를 피하기 위해서 적절한 희석 기술, 보관 및 주사 기술이 시행되어야 하고, 뿐만 아니라 임의의 금기가 있는 환자는 신중하게 제외시켜야 한다고 제안되어왔다. 통증, 혈종, 반상출혈, 그리고 멍은 BTXA 주사 전후 피부를 차갑게 하여 예방할 수 있다. 윗 눈꺼풀 안검하수는 아프라클로니딘 또는 페닐에피린 안약을 이용하여 부분적으로 고칠 수 있다(Wollina et al., 2005, *Am. J. Chn. Dermatol*, 6: 141; 참고문헌에 통합됨). 그러나, 현재 방법은 여전히 상당한 불리한 효과를 가진다.

[0318] 대조적으로, 본 발명은 불리한 효과를 최소화시키는 방식으로 보툴리눔 독소와 같은 치료제를 안정하고, 효과적으로 투여하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 일부 구체예에서, 치료제의 국소 투여는 동일한 치료제의 비-국소 투여(예, 주사, 경구 투여, 등)와 비교하여 원치않는 부작용을 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98%, 약 99%, 또는 약 100% 감소시킨다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 치료제(예를 들면, 보툴리눔 독소)의 국소 투여는 동일한 치료제의 주사와 비교하여 통증, 멍, 반상출혈, 및/또는 혈종을 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98%, 약 99%, 또는 약 100% 감소시킨다.

[0319] 일부 구체예에서, 치료제의 국소 투여는 동일한 치료제의 비-국소 투여 (예, 주사, 경구 투여, 등)와 비교하여 원치않는 전신 효과를 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98%, 약 99%, 또는 약 100% 감소시킨다. 일부 구체예에서, 치료제의 국소 투여는 동일한 치료제의 비-국소 투여 (예, 주사, 경구 투여, 등)와 비교하여 바람직하지 못한 혈액 수준을 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98%, 약 99%, 또는 약 100% 감소시킨다. 예를 들면, 특정 구체예에서, 보툴리눔 독소의 국소 투여는 보툴리눔 독소의 주사와 비교하여 보툴리우스 중독 발생 및/또는 심각성을 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98%, 약 99%, 또는 약 100% 감소시킨다. 특정 구체예에서, 보툴리눔 독소는 보툴리눔 독소 주사와 비교하여, 치료제의 혈류 운반을 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98%, 약 99%, 또는 약 100% 감소시킨다.

[0320] 일부 구체예에서, 치료제의 국소 투여는 동일한 치료제의 비-국소 투여 (예, 주사, 경구 투여, 등)와 비교하여 하부 신경 조직에 손상 (예, 신경 마비)을 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98%, 약 99%, 또는 약 100% 감소시킨다. 일부 구체예에서, 치료제의 국소 투여는 동일한 치료제의 비-국소 투여 (예, 주사, 경구 투여, 등)와 비교하여 근육에 대한 원치않는 효과(예, 근육마비)를 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98%, 약 99%, 또는 약 100% 감소시킨다.

[0321] 일부 구체예에서, 본 발명은 진피 구조로 치료제의 특정 운반을 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 일부 구체예에서, 치료제는 진피 하위 구조로 상당한 운반없이 진피 구조로 특정하게 운반된다. 일부 구체예에서, 개체의 피부로 투여되는 치료제의 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 약 99% 이상, 약 99.5% 이상, 약 100%가 진피로 운반된다. 일부 구체예에서, 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만, 약 10% 미만, 개체의 피부로 투여되는 치료제의 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만, 약 0.5% 미만, 또는 약 0.1%이 진피 하위 구조로 운반된다.

[0322] 일부 구체예에서, 진피 구조로의 특정 운반은 진피 하위 구조로 운반하기 위해 이용되는 단위 면적당 약량보다 낮은 약량의 치료 활성제를 사용하여 이루어진다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 나노입자 조성물 용적은 더 큰 표면적에 적용된다; 일부 구체예에서, 조성물의 단위 용적당 감소된 양의 치료제를 포함하는 나노입자 조성물이 이용된다; 일부 구체예에서, 피부로 치료제 및/또는 나노입자 조성물의 침투는 감소된다(예, 침투 저해제 및/또는 입자 크기, 성분 비율, 성분 동정과 같은 나노입자 조성물 특징의 조절과 복합하여). 일부 구체예에서, 진피 하위 구조로 운반하기 위해 이용되는 단위 면적당 약량보다 낮은 약량보다 적어도 약 2-배, 약 3 -배, 약 4-배, 약 5-배, 약 10-배, 약 20-배, 약 30-배, 약 40-배, 약 50-배, 약 100-배, 또는 그 이상으로 적은 양이 된다.

[0323] 일부 구체예에서, 본 발명은 나노에멀전 (예, 미세 유동화된 나노에멀전)과 같은 나노입자 조성물을 포함하는 국소 및/또는 국소 운반된 조성물과 같은 치료제의 투여 방법도 고려한다. 일부 구체예에서, 조성물은 크림, 연고, 오일, 포말, 스프레이, 로션, 액체, 분말, 농화 로션, 또는 겔로 조제된다. 나노입자 조성물을 포함하는 제제는 물과 임의의 미용학적으로 사용가능한 용매, 특히, 1 내지 8개 탄소 원자를 가진 알카놀과 같은 특정 모노알코올(에탄올, 이소프로판올, 벤질 알코올 그리고 페닐에틸 알코올), 폴리알코올, 가령, 알킬렌 글리콜(글리세린, 에틸렌글리콜 그리고 프로필렌 글리콜), 그리고 글리콜 에테르, 가령 모노-, 디-, 그리고 트리-에틸렌글리콜 모노알킬 에테르, 예를 들면, 에틸렌글리콜 모노메틸 에테르 및 디에틸렌글리콜 모노메틸 에테르를 단독으로 또는 혼합물로 포함할 수 있다. 이와 같은 성분은 전체 조성물의 중량에 대해 최대 70wt% 까지 비율로 존재

할 수 있다.

- [0324] 나노입자 조성물을 포함하는 제제는 매트 산물(matte)을 얻기 위해 적어도 하나의 필러(filler)를 포함할 수 있는데, 이는 특히 기름진 피부를 가진 개체에게 바람직할 수 있다. "필러"는 실온 및 대기압에서 단독으로 또는 복합적으로 사용되었을 때 조성물의 다양한 성분과 화학적으로 반응하지 않고, 이들 성분들에 불용성이며, 이들 성분들을 실온이상의 온도로 가져왔을 때 특히 이들의 연화점 또는 용융점 이상의 온도로 가져왔을 때 고체가 되는 임의의 압자를 의미한다. 이와 같은 비활성 필러는 일반적으로 170℃ 이상, 180℃ 이상, 190℃ 이상 또는 200℃ 이상의 용융점을 가진다.
- [0325] 필러는 흡수성이거나 비흡수성일 수 있는데, 예를 들면, 조성물의 오일 성분 및 피부에 의해 분비되는 생물학적 물질을 흡수할 수 있다. 일부 구체예에서, 필러는 과립이며, 겔보기 직경은 0.01 μm 내지 150 μm, from 0.5 μm 내지 120 μm, 또는 1 μm 내지 80 μm의 범위를 가진다. 겔보기 직경은 가장 작은 크기에 기본 입자를 새겨넣은 원의 직경에 상응한다(라멜라의 경우 두께).
- [0326] 약학 조성물은 "약학 조성물" 단락에서 더 상세하게 설명된다.
- [0327] **보통 여드름(Acne Vulgaris)**
- [0328] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 모지 단위(pilosebaceous units) (예, 모낭 및 이와 연관된 피지선을 포함하는 피부 구조)에 변화에 의한 피부 질환인 보통 여드름 (흔히 "여드름" 이라고 함)을 치료하는데 유용한 적어도 하나의 치료제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 여드름은 염증성이다. 일부 구체예에서, 여드름은 비-염증성이다. 생명에 위협은 없지만, 보통 여드름은 이를 가진 개체에게는 심각한 문제를 야기시킬 수 있다. 여드름의 중증도 및 다른 인자들에 따라서, 저항성(recalcitrant) 여드름은 심리학적으로 쇠약하게 할 수 있으며, 여드름이 있는 사람에게 심각한 경제적 그리고 감정적 부담을 지울 수 있다. 여드름 치료의 최근 성공에도 불구하고, 여전히 치료 실패는 흔하며, 특히 성인 여성에서 흔하다. 많은 성인들이 이 질환으로부터 "벗어나고" 있지만, 지속적인 의학적 발전에도 불구하고, 여전히 성인기의 대부분 동안 이로 인하여 고통을 받는 이들이 있다. 불행하게도 현재 이용되는 가장 강력한 여드름 약물은 많은 여성들에게 중요한 문제가 되는 기형발생을 유도하는 치료제를 전신 투여하는 것이다. 최소의 부작용으로 여드름을 좀더 국소적으로 그리고 효과적으로 치료할 수 있는 치료제에 대한 충족되지 않은 요구는 여전히 남아있다.
- [0329] 일반적으로, 여드름은 소낭의 차단으로 발생된다. 병상(pathology)은 피지선, 소낭(예, 구멍), 그리고 연모(vellus hair)로 구성된 모지 단위에 집중된다. 여드름으로 이어지는 첫째 사건들중에 소낭의 윗 부분을 차단시키는 과각화현상(hyperkeratinization)과 케라틴 및 소면포("microcomedo")의 플러그 형성이다. 피지선의 확대와 피지 생산의 증가는 음모(adrenarche)에서 안드로겐 생산 증가와 함께 발생된다. 소면포는 확장되어 개방 여드름("흑두") 또는 폐쇄 여드름("백두")를 형성할 수 있다. 이와 같은 조건에서, 자연적으로 발생되는 대개 공생 박테리아(commensal bacteria) 프로피오니박테리움 에키니(*Propionibacterium acnes*)는 염증을 일으킬 수 있고, 소면포 또는 여드름 주변 진피에 염증성 병소(작은 돌기, 감염된 농포 또는 유괴)를 일으키고, 결국 붉어져 반흔 또는 색소침착으로 될 수 있다.
- [0330] 사춘기는 순환되는 안드로겐, 특히 데하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS)의 수준이 증가되는 특징이 있다. 증가된 안드로겐 수준은 피지선이 확대되도록 하여 피지 생산을 증가시키는 것으로 보인다. 대부분 여드름 환자는 정상적인 호르몬 수준을 가지고 있지만, 증가된 피지 생산이 여드름에 역할을 한다고 결론낼 수 있는 몇 가지 이유가 있다. 예를 들면, 피지 생산 비율과 여드름 중증도 사이에 상관관계가 있을 것이다. 또한, 여드름 환자들은 일반적으로 리놀레산이 결핍된 피지를 만드는데, 이는 비정상적인 케라틴화와 소낭 차단과 잠재적인 원인이다.
- [0331] 증가된 피지 수준에 반응하여, 상대적으로 천천히 성장하고, 일반적으로 내산소성 혐기성 그램 양성, 디프테로이드 박테리아인 프로피오니박테리움 에키니(*Propionibacterium acnes*)는 피지 소낭을 콜로니화한다. 프로피오니박테리움 에키니(*P. acnes*)는 호중구에 화학적-유인물질로 작용함으로써 여드름을 악화시킨다. 호중구는 프로피오니박테리움 에키니(*P. acnes*)를 섭취하고, 이렇게 하는 동안 소낭 벽을 손상시키는 다양한 가수분해성 효소를 방출시킨다. 방출된 소낭 내용물은 진피를 침투하여 염증 반응을 일으켜, 농포, 홍반성 구진 또는 유괴로 나타난다. 별도의 경로에서, 프로피오니박테리움 에키니(*P. acnes*)는 트리글리세리드를 자유 지방 산으로 가수분해시킬 수 있고, 이로써 염증이 증가되고 소낭 폐색이 증가된다. 프로피오니박테리움 에키니(*P. acnes*)는 또한 면역계의 보체 성분을 활성화시킬 수 있는데, 소낭 폐색의 원인이 될 수 있다.

- [0332] 소낭은 피부 표면과 인접한 세포 층인 연비늘성 상피로 안이 되어 있다. 여드름 경향이 있는 개인에게서, 이와 같은 라이닝으로부터 세포가 분계(shedding) 되는 것이 간혹 방해를 받게 되는데, 그 이유는 아마도 세포의 구속을 촉진시키는 세포간 흡착 수준이 증가되기 때문일 것이다. 유지된 세포는 소낭을 폐쇄하여 여드름이 될 수 있다. 이와 같은 방해된 분계는 상피 분화 및/또는 비정상적인 피지 조성물(예를 들면, 리놀레산의 결핍)과 관련될 것이다. 증가된 피지 수준은 케라틴세포를 자극하게 되고, 이는 인터루킨-1의 방출 원인이 되어, 소낭 과각화의 원인이 될 수 있다고 설명되어왔다. 일반적으로, 이와 같은 여드름의 원인이 되는 각 경로는 상호 배타적이지 않고, 소낭 폐쇄와 연관된다.
- [0333] 여드름과 연관된 것으로 알려진 몇 가지 요인들에는 가족력 및/또는 유전적 역력(예, Ballanger et al, 2006, *Dermatology*, 212: 145-149; 참고문헌에 통합됨); 호르몬 활성 (예, 월경 주기, 사춘기, 등); 스트레스(예, 부신선으로부터 호르몬의 증가된 방출); 과다활성 피지선; 죽은 피부 세포의 축적; 모공내 박테리아(예, *P. acnes*); 피부 자극 또는 긁음; 단백동화 스테로이드 이용; 약물 함유 할로겐 이용(예, 요오드화물, 염화물, 브롬화물), 리튬, 바르비투르산염, 또는 안드로겐; 특정 화학 화합물 에 노출(예, 염소화된 디옥신과 같은 디옥신); 테스토스테론에 노출, 디하이드로테스토스테론(DHT), 테하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS), 및/또는 인슐린-유사 성장 인자 1 (IGF-I); 밀크 및/또는 탄수화물 함량이 높은 식이; 낮은 수준의 비타민 A 및/또는 E; 열악한 위생; 또는 임의의 이의 조합이 포함되나 이에 한정되지 않는다.
- [0334] 일부 구체예에서, 여드름 치료는 다음중 하나 이상의 기전을 통하여 작용한다: (1) 차단을 방지하기 위하여 모공으로 분계의 정상화; (2) *P. acnes*의 사멸; (3) 항-염증성 활성을 가지거나; 및/또는 (4) 호르몬 수준의 조절.
- [0335] 본 발명은 여드름 치료 방법을 제공하는데, 이 방법은 적어도 하나의 치료제를 포함하는 나노입자 조성물을 여드름 증상으로 고통을 받거나, 이를 나타내는 또는 여드름에 걸리기 쉬운 개체에게 국소 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 이와 같은 나노입자 조성물은 감염된 부위 (예, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴, 등)로 국소 투여된다. 일부 구체예에서, 여드름 치료용 나노입자 조성물은 크림, 로션, 젤, 햇볕차단제로 조제된다. 조제 및 투여에 대한 추가적인 고찰은 "약학 조성물" 및 "투여" 부분에서 상세하게 설명된다.
- [0336] 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소 (예, 나노입자 조성물로 투여되는)는 여드름 치료에 이용될 수 있다. 주사된 보툴리눔 독소는 여드름을 완화시킨다고 보고된 바 있다. 예를 들면, U.S. 특허 7,226,605 (참고문헌에 통합됨). 그러나, 여기에서 논의된 바와 같이, 보툴리눔 독소 주사와 관련된 다수의 부작용이 있다. 본 발명은 여드름 증상을 보이는 환자에게 보툴리눔 독소 나노에멀전 (예, 미세 유동화된 보툴리눔 독소 나노에멀전)과 같은 보툴리눔 나노입자 조성물을 투여하는 것을 고려한다.
- [0337] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 "치료제" 부분에서 열거된 여드름을 위한 모든 치료제를 포함하여, 여드름 치료에 유용한 임의의 치료제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 물질들은 "치료제" 단락에서 설명된 것과 같이 클린저 또는 비누; 국소 살균제 (예, 과산화 벤조일, 트리클로산, 클로르헥시딘 글루코네이트, 등); 국소 항생물질 (예, 외부에서 제공되는 에리트로마이신, 클린다마이신, 테트라사이클린, 등); 경구 항생물질 (예, 에리트로마이신, 테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, 리메시클린, 트리메토프림, 등); 호르몬 치료제 (예, 에스트로겐/프로게스테론 경구 피임약, 저약량 스피로노락톤, 코르티손, 등); 국소 레티노이드 (예, 트레티노인 [RETIN-A®], 아다팔렌 [DIFFERTN®], 타자로텐[TAZORAC®], 레티놀, 이소트레티노인, 등); 경구 레티노이드 (예, 이소트레티노인 [ACUTANE®, AMNESTEE™, SOTRET™, CLARA VIS™]); 허브 (예, 알로에 베라; 아루나, 할디 [심황], 파파야, 등); 아젤라인산; 항-염증제(예, 나프록센, 이부프로펜, 로페코시브 [Tehrani and Dharmalingam, 2004, *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 70:345-348; 참고문헌에 통합됨], 등); 니코틴아미드 [비타민 B3]; 차나무 오일 [멜라루카 오일]; 로페코시브; 아연 (Dreno et al, 1989, *Acta Derm. Venereol.*, 69:541-3; and Dreno et al, 2001, *Dermatology*, 203: 135-40; 두 문헌 모두 참고문헌에 통합됨); 및/또는 이의 복합물을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.
- [0338] 본 발명에 따른 나노입자 조성물은 복합요법에 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명은 나노입자 조성물을 포함하는 "치료용 각테일"을 포함한다. 복합 섭생이 이용되기 위하여 치료의 특정 복합(치료제 또는 과정)은 원하는 치료제 및/또는 과정의 양립성 및 얻고자 하는 원하는 치료 효과를 고려해야 할 것이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 나노입자 조성물을 포함하는 약학 조성물은 하나 이상의 기타 원하는 약제 및/또는 과정과 동시에, 미리 또는 후속적으로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물 자체는 여기에서 설명된 것과 같이, 하나 이상의 추가 치료제를 포함할 수 있다.
- [0339] 복합 섭생이 이용되기 위하여 치료의 특정 복합은 원하는 치료제 및/또는 과정의 양립성 및 얻고자 하는 원하는

치료 효과를 고려해야 할 것이다. 이용되는 요법은 동일한 장애에 대하여 원하는 효과를 얻거나(예를 들면, 나노입자 조성물은 피부의 진피 수준에서 연관된 장애를 치료하는데 유용한 또 다른 물질과 동시에 투여될 수 있고) 또는 상이한 효과 (예를 들면, 나노입자 조성물은 나노입자 조성물의 임의의 부작용을 경감시키는데 유용한 또 다른 물질과 함께 투여될 수 있다)를 얻을 수 있다는 것을 인지할 것이다. 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 조성물은 U.S. FDA에서 승인된 제 2 치료제와 함께 투여된다.

[0340] “~와 복합되어(in combination with)” 는 동시 투여 또는 함께 운반되는 이러한 운반 방법이 비록 본 발명의 범위 내에 속하지만, 물질들이 동시에 투여되거나 및/또는 함께 운반되도록 조제되어야 한다는 의미는 아니다. 일부 구체예에서, 복합에 이용되는 치료제는 단일 조성물로 함께 투여된다. 일부 구체예에서, 복합에 이용되는 치료제는 상이한 조성물로 별도 투여된다. 조성물은 하나 이상의 기타 원하는 치료제 및/또는 과정과 동시에, 미리 또는 후속적으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 이와 같은 물질은 그 물질에 대한 결정된 약량 및/또는 결정된 시간 일정으로 투여될 것이다. 추가적으로, 본 발명은 치료제의 생체 이용성을 개선시키고, 대사를 감소 및/또는 변형시키거나 방출을 저해시키거나 및/또는 신체내 분포를 변형시키는 물질과 복합된 나노입자 조성물의 운반을 포함한다.

[0341] 일반적으로, 복합 요법에 이용되는 물질은 개별적으로 이용되는 수준을 초과하지 않는 수준에서 이용될 것으로 예상된다. 일부 구체예에서, 복합 요법에 이용되는 수준은 개별적으로 이용되는 것보다 낮은 수준일 것이다.

[0342] 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 및/또는 상기에서 설명된 물질들과 같이 여드름의 증상 및/또는 원인을 치료하는데 이용되는 다른 물질들과 복합하여 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 여드름 증상 및/또는 원인을 치료하는데 이용되는 다른 물질들과 복합하여 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 과정은 광선요법(예, 푸른 빛과 붉은 빛을 교대로 사용); 광역학요법(예, 강력한 푸른/바이올렛 광); 레이저 치료 (예, 털이 자라는 소낭 주머니를 태우거나; 오일을 만들어내는 피지선을 태우거나; 및/또는 박테리아에 산소 형성을 유도하여 이들을 죽이거나); 국소적으로 열을 가하거나; 및/또는 이의 복합법을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0343] 일부 구체예에서, 여드름 치료용 광요법과 복합하여, 여드름 치료에 유용한 치료제를 포함하는 나노입자 조성물은 개체에게 투여될 수 있다. 여드름의 단기간 개선은 태양광으로 이루어질 수 있지만, 연구에 따르면, 태양광은 장기적으로 여드름을 악화시킨다고 밝혀졌다. 좀더 최근에 가시광선은 여드름 치료에 성공적으로 이용되었는데(예를 들면, “광치료법”)-특수목적의 형광 조명, 이색성 전구, LED, 및/또는 레이저에 의해 생성되는 강력한 바이올렛 광(405 nm - 420 nm)이 이용되었다. 매주 2회 이용할 경우, 여드름 병소의 수가 약 64% 감소되었고(Kawada et al, 2002, *J. Dermatol. Sci.*, 30:129-35; 참고문헌에 통합됨) 그리고 매일 사용하였을 때 더 효과적이었다. 임의의 한 가지 이론에 결부되지 않고, *P. acnes*내에서 만들어지는 포르피린(코포르피린 III)는 420 nm 및 더 짧은 파장의 빛으로 조사(irradiate)되었을 때 자유 라디칼을 만든다(Kjeldstad, 1984, *Z. Naturforsch [C]*, 39:300-2; 참고문헌에 통합됨). 수일간 사용되었을 때, 이들 자유 라디칼은 결국 박테리아를 사멸시킨다(Ashkenazi et al, 2003, *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 35: 17-24; 참고문헌에 통합됨). 포르피린은 피부에 존재하지 않기 때문에, 자외선(UV)이 이용되지 않아, 안정적인 것으로 보이며, U.S. FDA에 의해 허가되었다. 적(red) 가시광선(약 660 nm)을 이용하였을 경우, 환자의 80%가 매일 3개월간 치료한 후에 병소의 76%가 감소되어 더 나은 치료 결과를 가진다(Papageorgiou et al, 2000, *Br. J. Dermatol.*, 142:973-8; 참고문헌에 통합됨). 대부분의 다른 치료와는 달리, 부작용은 일반적으로 경험되지 않았고, 치료에 대한 박테리아 저항성도 매우 적은 것으로 보였다. 치료 후, 제거물은 국소 또는 경구 항생물질 치료제보다는 일반적으로 더 길었다 (예, 최대 수개월까지).

[0344] 일부 구체예에서, 여드름 치료용 광역학 요법과 복합하여, 여드름 치료에 유용한 치료제를 포함하는 나노입자 조성물은 개체에게 투여될 수 있다. 강력한 푸른/바이올렛 광(405 nm - 425 nm)은 4주 치료에서 염증성 여드름 병소의 수를 60% - 70% 감소시킬 수 있고, 특히, *P. acnes*가 델타-아미노레불리닌산 (ALA)포르피린 생산을 증가시킨다.

[0345] 일부 구체예에서, 여드름 치료용 레이저와 복합하여, 여드름 치료에 유용한 치료제를 포함하는 나노입자 조성물은 개체에게 투여될 수 있다. 레이저 수술은 여드름 뒤에 남아있는 반흔을 감소시키기 위하여 이용되었지만, 여드름 형성 자체를 예방하는데 있어서 레이저에 대한 연구를 실시하였다. 일반적으로, 레이저는 털이 자라는 소낭 주머니를 태우고, 오일을 만들어내는 피지선을 태우고, 및/또는 박테리아에 산소 형성을 유도하여 이들을 죽이는데 이용된다.

[0346] 일부 구체예에서, 여드름 치료를 위한 국소 열 치료와 복합하여, 여드름 치료에 유용한 나노입자 조성물은 개체

에게 투여될 수 있다. 일부 경우에, 국소 열은 여드름 발생에 박테리아를 죽여서, 치료를 가속화시키는 것에 이용될 수 있다.

[0347] 일부 구체예에서, 본 발명은 나노입자 조성물내에 여드름의 중증도 및/또는 퍼짐을 적어도 약 25% 감소시키는데 충분한 양으로 적어도 하나의 치료제를 포함한다; 일부 구체예에서 여드름의 중증도 및/또는 퍼짐을 적어도 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 그 이상 감소시키는데 충분한 양의 적어도 하나의 치료제는 나노입자 조성물내에 포함된다.

[0348] 다한증

[0349] 다한증은 땀을 과도하게 그리고 예측할 수 없게 흘리는 의학적인 이상을 말한다. 다한증이 있는 사람은 기온이 차가울 때, 그리고 쉬고 있을 때에도 땀을 흘릴 수 있다. 땀은 몸이 차갑게 유지되어 완벽하게 자연적인 상태로 유지되는 것을 돕는다. 따뜻한 날씨, 운동할 때 또는 신경질적이 되거나, 화날 때, 당황할 때, 두려울 때 상황에 반응하여 더 많은 땀을 흘린다. 제어되지 않는 땀 흘림은 신체적으로 그리고 감성적으로 상당히 불편함을 유발할 수 있다.

[0350] 다한증은 정상적인 땀 촉발물질 없이 일어나는데, 이는 체온 조절에 요구되는 것 이상으로 발한이 있는 것을 특징으로 하는 몸의 이상을 말한다. 다한증이 있는 사람들은 과다활성 땀샘을 가지는 것으로 보인다. 다한증은 전신에 해당되거나 신체의 특정 부위에 국한될 수 있다. 손, 발, 겨드랑이, 이마 및 살은 상대적으로 높은 밀도의 땀샘으로 인하여 가장 발한이 활성화되는 부분들이다; 그러나, 신체의 어느 부분이건 영향을 받을 수 있다. 손, 발, 겨드랑이에 끼치는 과도한 땀 흘림과 다른 확인가능한 원인이 없는 경우를 "일차성" 또는 "국소 다한증"이라 한다. 일차성 다한증은 인구의 2-3%, 이와 같은 이상을 가진 환자의 40% 미만을 의학적 조치를 받아야 한다. 일차 다한성과 관련된 유전자 성분이 있을 수 있다. 한 가지 이론은 교감신경계의 과다활성으로 인한 것이다. 일차성 다한증은 사춘기 동안 또는 그 전에 시작될 수 있다.

[0351] 땀흘림이 또 다른 의학적 이상으로 인한 것이라면, 이를 2차 다한증이라고 한다. 땀 흘림은 신체 전반에 걸쳐 나타날 수 있거나, 한 부위에 국소화될 수 있다. 2차 다한증은 일생의 한 시점에 시작될 수 있다. 일부의 경우, 예상하지 못하게 찾아온다. 2차 다한증의 원인이 되는 몸의 이상은 말단비대증, 갑상선항진증, 포도당 조절 장애 (당뇨병 포함), 갈색세포종, 카르시노이드 증후군, 암, 결핵, 감염, 폐경, 척추 손상, 발작, 갑상선 선 장애, 뇌하수체 선 장애, 통풍, 수은 중독, 파킨슨 질환, 심장 질환, 폐 질환, 특정 약물, 물질 남용 또는 불안 이상을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0352] 다한증은 "손" (예, 손에 과도한 땀흘림), "겨드랑이" (예, 겨드랑이에서 과도한 땀흘림), "발바닥" (예, 발바닥에서 과도한 땀흘림), "얼굴" (예, 얼굴에서 과도한 땀흘림), "두개골" (예, 머리, 특히, 머리털이 나는 선 주변에서 과도한 땀흘림), 또는 "일반" (예, 전체적인 과도한 땀흘림)으로 분류될 수 있다.

[0353] 본 발명은 다한증 증상으로 고통을 받는, 또는 이에 걸리기 쉬운 및/또는 이러한 증상을 보이는 개체에게 적어도 하나의 치료제를 포함하는 나노입자 조성물의 국소 투여로 구성된 다한증 치료 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 이와 같은 나노입자 조성물은 해당 부위(예, 겨드랑이, 손, 발, 등)에 국소적으로 투여된다. 일부 구체예에서, 다한증 치료용 나노입자 조성물은 크림, 로션, 젤, 태양광 차단제, 등으로 조제될 수 있다. 일부 구체예에서, 다한증 치료용 나노입자 조성물은 방취제 및/또는 지한제 (예, 롤-온(roll-on), 고체 스틱, 젤, 크림, 에어로졸, 등)로 조제된다. 조제 및 투여에 대한 추가 고려 사항은 "약학 조성물" 및 "투여" 부분에서 더 상세하게 설명된다.

[0354] 일부 구체예에서, 보툴리눔 독소 (예, 나노입자 조성물내에서 투여되는)는 다한증 치료에 이용될 수 있다. 보툴리눔 독소 타입 A (BOTOX®)는 심각한 겨드랑이 땀흘림 (예, 일차성 겨드랑이 다한증) 치료용으로 2004년 FDA에 의해 승인되었다. 겨드랑이로 주사된 소약량의 정제된 보툴리눔 독소는 땀흘림을 자극시키는 신경을 일시적으로 차단한다. 부작용은 주사 부위 통증 및 출혈, 겨드랑이 아닌 부위 땀흘림, 감염, 인두염, 인플루엔자 증후군, 두통, 발열, 목 또는 등 통증, 소양, 그리고 불안을 포함한다. 손바닥 땀흘림에 이용되는 BOTOX®는 약한 그리고 일시적인, 허약 및 강한 통증을 일으킬 수 있다.

[0355] 일부 구체예에서, 본 발명은 다한증 증상을 나타내는 환자에게 보툴리눔 독소 나노에멀전 (예, 미세유동화된 보

톨리늄 독소 나노에멀전)과 같은 보톨리늄 나노입자 조성물을 투여하는 것을 고려한다.

- [0356] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 "치료제" 부분에서 열거된 다한증에 대한 모든 치료제를 포함한 다한증 치료에 유용한 임의의 치료제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 물질들은 "치료제" 부분에서 더욱 상세하게 설명된 것과 같이, 지한제(예, 알루미늄 클로라이드, 알루미늄 클로로하이드레이트, 알루미늄-지르코늄 화합물, 알루미늄 지르코늄 테트라클로로하이드렉스 gly, 알루미늄 지르코늄 트리클로로하이드렉스 gly, 암모늄 백반, 등); 경구 약물(예, 디펜히드라민 하이드로클로라이드, 하이드록시진, 글리코피롤레이트, 등); 항콜린 약물 (예, 옥시부티닌, 글리코피롤레이트, 프로판테닐 브롬화물, 벤즈트로핀, 등); 베타-차단제; 항울제; 불안완화제; 활석 및/또는 아기 분말; 및/또는 이의 복합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0357] 본 발명에 따른 나노입자 조성물은 여드름 치료에서 설명된 것과 같이, 복합 요법에 이용될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 상기에서 설명된 것과 같이, 다한증 증상 및/또는 원인을 치료하는데 이용되는 다른 물질과 복합되어 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 상기에서 설명된 것과 같이, 다한증 증상 및/또는 원인을 치료하는데 이용되는 과정과 복합되어 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 과정은 외과술 (예, 내시경적 흉부 교감신경 절제술, 요부 교감신경절제술, 땀 선 흡입, 흉부교감신경절차단, 등); 이온토포레시스; 체중 감소; 휴식 및/또는 명상; 최면; 슈 인서트 사용; 및/또는 이의 복합을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0358] 일부 구체예에서, 다한증 치료를 위하여 내시경적 흉부 교감신경 절제술(ETS)과 복합하여 치료제를 포함하는 나노입자 조성물은 개체에게 투여될 수 있다. ETS 과정에서, 가슴의 선택 교감신경 또는 신경절을 잘라내거나, 절단하거나 태우거나 또는 클램프시킨다. 이 과정에 의해 환자의 약 85% - 95%에서 과도한 손바닥의 땀흘림이 완화된다는. ETS는 겨드랑이 다한증을 치료하는데 도움이 될 수 있으며, 손바닥 다한증 환자들도 더 나은 결과를 가져간다.
- [0359] 일부 구체예에서, 다한증 치료를 위하여 요부 교감신경절제술과 복합하여 치료제를 포함하는 나노입자 조성물은 개체에게 투여될 수 있다. 요부 교감신경절제술은 내시경적 흉부 교감신경 절제술이 과도한 발바닥 땀흘림을 완화시키지 못한 환자에서 유용할 수 있다. 이 과정으로, 요부 교감신경 사슬은 짧게 깎이거나 분할되어, 심각한 또는 과도한 발 땀흘림이 완화된다는. 성공률은 약 90%다.
- [0360] 일부 구체예에서, 다한증 치료를 위하여 땀 선 흡입과 복합하여 치료제를 포함하는 나노입자 조성물은 개체에게 투여될 수 있다. 땀 선 흡입은 지방 흡입으로부터 채택되어 변형된 기술이다(*Bieniek et al, 2005, Acta dermatovenerologica Croatica : ADC / Hrvatsko dermatolosko drustvo, 13:212-8*; 참고문헌에 통합됨). 땀샘의 대략 30%는 비율적 감소로 제거된다.
- [0361] 일부 구체예에서, 다한증 치료를 위하여 이온토포레시스와 복합하여 치료제를 포함하는 나노입자 조성물은 개체에게 투여될 수 있다. 이온토포레시스는 1950 년대에 설명된 것으로, 정확한 작용 방식은 현재까지 알기 어렵다(*Kreyden, 2004, J. Cosmetic Dermatol, 3:211-4*; 참고문헌에 통합됨). 해당 부위는 각각에 컨덕터가 있는 두 개의 물통을 가진 장치위에 둔다. 손 또는 발은 양전하 및 음전하를 띤 물통 사이에 컨덕터와 같은 작용을 한다. 부위를 통하여 낮은 전류가 통과될 때 물에 있는 미네랄이 땀샘을 막아, 방출되는 땀의 양이 제한된다. 장치는 손과 발에 통상적으로 사용되지만, 겨드랑이 부위 및 절단 수술된 절단 부분에 맞게 만들어진 장치들도 있다.
- [0362] 일부 구체예에서, 다한증 치료를 위하여 경피적 교감신경절차단과 복합하여 치료제를 포함하는 나노입자 조성물은 개체에게 투여될 수 있다. 경피적 교감신경절차단은 페놀 주사에 의해 신경이 차단되는 최소한의 침투성 과정이다(*Wang et al, 2001, Neurosurgery, 49:628-34*; 참고문헌에 통합됨).
- [0363] 일부 구체예에서, 다한증 치료를 위하여 체중 감소와 복합하여 치료제를 포함하는 나노입자 조성물은 개체에게 투여될 수 있다. 다한증은 비만에 의해 가중될 수 있는데, 일부 환자들의 경우, 체중 감소가 다한증 증상을 경감시키는데 도움이 될 수 있다.
- [0364] 일부 구체예에서, 다한증 치료를 위하여 휴식 및/또는 명상; 최면과 복합하여 치료제를 포함하는 나노입자 조성물은 개체에게 투여될 수 있다. 최면은 다한증 치료를 위한 주사를 투여하는 과정을 개선시킴에 있어서 어느 정도 성공적으로 이용되었다(*Maillard et al, 2007, Annales de dermatologie et de venereologic, 134:653-4*; 참고문헌에 통합됨).
- [0365] 일부 구체예에서, 본 발명은 땀을 적어도 약 25% 감소시키는데 충분한 양으로 나노입자 조성물내에 적어도 하나의 치료제(예, 보톨리늄 독소)를 투여하는 것을 포함한다; 일부 구체예에서 땀을 적어도 약 30% 감소시키는데

충분한 양을 포함한다; 일부 구체예에서 땀을 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 그 이상 감소시키는데 충분한 양을 포함한다.

[0366] **액취증**

[0367] 액취증 (암내, 피부 악취, 체취, 그리고 B.O.라고도 불림)은 신체에 자라는 박테리아의 냄새다. 박테리아는 땀이 있을 때 신속하게 증가되지만, 땀 자체는 거의 완전하게 무취다. 체취는 털, 발, 살, 항문, 전체 피부, 겨드랑이, 성기, 음모, 그리고 입과 관련된다.

[0368] 아포크린 액취증은 가장 일반적인 형태이며, 외분비 액취증이 드문 경우다. 몇 가지 인자들이 아포크린 액취증 발병에 기여한다. 아포크린 분비의 세균에 의한 분해로 특징적인 강한 냄새를 가진 암모니아와 짧은-사슬 지방산이 만들어진다. 이들중에서 가장 풍부한 산은 (E)-3-메틸-2-헥사논산 (E-3M2H)으로써, 2 아포크린 분비 냄새-결합 단백질 (ASOB1 및 ASOB2)이 결합된 피부 표면으로 온다. 이들 결합 단백질 중 하나인, ASOB2은 아포리포 단백질 D (apoD)로 확인되었으며, 이는 캐리어 단백질의 리포칼린 패밀리의 구성원으로 공지된 것이다.

[0369] 겨드랑이 박테리아 플로라는 땀에 있는 냄새를 내지 않는 전구물질이 더 강력한 냄새를 내는 휘발성 산으로 전환됨으로써 특유의 겨드랑이 냄새를 만드는 것으로 밝혀졌다. 이들중 가장 흔한 것이 E-3M2H와 (RS)-3-하이드록시-3-메틸헥사논산(HMHA)이며, 이들은 코리네박테리아 (*Corynebacterium*) 종으로부터 특이적인 아연-의존성 N-알파-아실-글루타민 아미노아실라제(N-AGA)의 작용을 통하여 방출된다. 이 아미노아실라제는 최근에 땀에 있는 글루타민 콘주게이트로부터 냄새를 내는 다른 산을 방출시키는 것으로 설명되었는데, 이는 개인의 체취에 기초될 수 있다.

[0370] 특정 환경에서, 외분비(eccrine) 분비물은 일반적으로 무취이며, 공격적인 방향이며, 외분비 액취증을 일으킨다. 외분비 땀은 케라틴을 부드럽게 하여 케라틴의 박테리아 분해로 악취를 만든다. 마늘, 양파, 커리, 알코올을 포함하는 일부 식품, 특정 약물(예, 페니실린, 브롬화물), 그리고 독소의 복용이 외분비 액취증을 일으킨다. 외분비 액취증은 하위 대사 또는 내생성 원인으로 인한 것일 수도 있다.

[0371] 액취증 병인에서 과도한 외분비 분비물 또는 다한증의 역할은 분명하지 않다. 다한증은 아포크린 땀의 퍼짐을 촉진시키고, 박테리아의 성장을 위한 하나의 완숙된 수분 환경을 만듦으로써 액취증에 기여할 수 있다. 역으로, 외분비 다한증은 더 많은 냄새를 만드는 아포크린 땀을 씻겨내기 때문에 냄새를 감소시킬 수 있다.

[0372] 본 발명은 액취증을 앓고 있는, 앓을 가능성이 있는 및/또는 액취증 증상을 보이는 개체에게 나노입자 조성물의 국소 투여를 포함하는 액취증을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내 치료제는 해당 부위 (예, 겨드랑이, 등)에 국소적으로 투여된다. 일부 구체예에서, 액취증 치료를 위한 나노입자 조성물은 크림, 로션, 젤, 태양광 차단제, 방취제, 등으로 조제된다. 조제 및 투여에 대한 추가적인 고려사항은 "약학 조성물" 및 "투여" 부분에서 상세하게 설명된다.

[0373] 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 액취증 치료를 위하여 상기에서 설명된 것과 같이, "치료제" 부분에서 열거된 모든 치료제를 포함하여, 액취증 증상 및 원인을 치료하는데 이용되는 다른 물질과 복합되어 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 물질들은 향수; 방취제; 지한제; 및/또는 이의 복합물을 포함한다.

[0374] 일부 구체예에서, 본 발명은 냄새를 약 25% 감소시키는데 충분한 양으로 나노입자 조성물내에 적어도 하나의 치료제(예, 보톨리눔 독소)를 투여하는 것을 포함한다; 일부 구체예에서 냄새를 적어도 약 30% 감소시키는데 충분한 양을 포함한다; 일부 구체예에서 냄새를 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 그 이상 감소시키는데 충분한 양을 포함한다.

[0375] **색한증**

[0376] 색한증은 색을 띤 땀을 분비하는 것을 특징으로 하는 희귀한 몸의 이상이다. 이는 땀샘에 있는 리포푸신의 침착에 의해 일어난다. 이 질환이 없는 사람의 대략 10%는 수용가능한 그리고 정상 범위내의 색을 띤 땀을 가진다. 통상적으로 색한증은 주로 안면과 겨드랑이에 있는 아포크린 선에 영향을 준다. 리포푸신 색소는 아포크린 선에서 만들어지고, 그리고 이의 다양한 산화성 상태는 아포크린 색한증에서 관찰되는 특징적인 노랑, 녹색, 청색 또는 검은색 분비물을 설명한다. 외분비 선의 색한증은 드물며, 주로 특정 염료 또는 약물 복용 후에 발생된다. 가(pseudo)색한증은 외용 염료, 페인트 또는 발색 박테리아로 인하여 피부 표면에 맑은 외분비 땀을 색을 띄게 되는 경우 발생된다.

[0377] 본 발명은 색한증을 앓고 있는, 앓을 가능성이 있는 및/또는 액취증 증상을 보이는 개체에게 나노입자 조성물의 국소 투여를 포함하는 색한증을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내 치료제는 해당 부위 (예, 겨드랑이, 등)에 국소적으로 투여된다. 일부 구체예에서, 색한증 치료를 위한 나노입자 조성물은 크림, 로션, 젤, 태양광 차단제, 방취제로 조제된다. 조제 및 투여에 대한 추가적인 고려사항은 "약학 조성물" 및 "투여" 부분에서 상세하게 설명된다.

[0378] 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 색한증 치료를 위하여 상기에서 설명된 것과 같이, "치료제" 부분에서 열거된 모든 치료제를 포함하여, 색한증 증상 및 원인을 치료하는데 이용되는 다른 물질과 복합되어 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 물질들은 향수; 방취제; 지한제; 및/또는 이의 복합물을 포함한다.

[0379] 일부 구체예에서, 본 발명은 색을 띤 땀의 정도 또는 발생을 적어도 약 25% 감소시키는데 충분한 양으로 나노입자 조성물내에 적어도 하나의 치료제(예, 보톨리눔 독소)를 투여하는 것을 포함한다; 일부 구체예에서 색을 띤 땀의 정도 또는 발생을 적어도 약 30% 감소시키는데 충분한 양을 포함한다; 일부 구체예에서 색을 띤 땀의 정도 또는 발생을 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 그 이상 감소시키는데 충분한 양을 포함한다.

[0380] **안면홍조**

[0381] 안면홍조는 전세계적으로 4천5백만 사람들에게 영향을 주는 것으로 추정되는 몸의 이상이다. 안면홍조는 남녀 모두에 영향을 주지만, 거의 여성이 3배 많으며, 30 내지 60세 사이가 징후의 피크 연령대가 된다. 얼굴 중앙, 뺨, 코 및/또는 이마에 홍반(예, 확 붉어지고, 붉게됨)으로 시작되지만, 드물게는 목이나 가슴에도 나타날 수 있다. 안면홍조가 진행될 때 다른 증상, 가령, 하나 이상의 반-영구적 홍반, 모세관확장증(예, 얼굴에 상피 혈관의 팽창), 굵고 둥근 돌기 및 농포, 모래가 들어간 느낌의 붉게 된 눈, 타는 듯한 그리고 찌르는 느낌, 및/또는 비류(예, 붉은 혀모양의 코)가 발생할 수 있다.

[0382] 안면홍조의 4가지 주요 하위 타입이 있다. "홍반-모세혈관확장형(Erythematotelangiectatic) 안면홍조"는 쉽게 확 붉어지는 영구적인 붉어짐을 특징으로 한다. 또한 피부 표면 부근에 볼 수 있는 작은 혈관(예, 거미정맥)을 가지며, 및/또는 타는 듯한 또는 가려운 느낌을 가질 수 있다. "구진농포형(Papulopustular) 안면홍조"는 일반적으로 1일 내지 4 일 지속되는 구진 및/또는 농포를 가진 일부 영구적인 붉어짐을 가지는 것을 특징으로 한다. 이 서브타입은 흔히 여드름과 혼돈한다. "비류형(Phymatous) 안면홍조"는 코의 비대, 비류와 가장 흔히 연관된다. 증상은 두꺼워진 피부, 불규칙한 표면 결절, 그리고 비대를 포함한다. 비류형(Phymatous) 안면홍조는 턱(gnatophyma), 이마(metophyma), 뺨, 눈꺼풀(blepharophyma), 및/또는 귀(otophyma) (예, *Jansen and Plewig, 1998, Facial Plast. Surg., 14:241*; 참고문헌에 통합됨)에도 영향을 줄 수 있다. 피부 표면 부근에 볼 수 있는 작은 혈관(예, 거미정맥)이 있을 수도 있다. "안구형(Ocular) 안면홍조"는 붉어진, 건조한, 자극을 받은 눈 및/또는 눈꺼풀을 특징으로 한다. 다른 증상으로 이물감, 가려움, 및/또는 타는 듯한 느낌을 포함할 수 있다.

- [0383] 안면홍조는 다양한 자극에 의해 촉발될 수 있다. 안면홍조 발생에서 확 붙어지는 상태를 일으키는 촉발제 가령, 극한의 온도에 노출, 힘든 운동, 태양열기, 스트레스, 불안, 차가운 바람, 및/또는 차가운 곳으로부터 따뜻한 곳 또는 이의 역으로의 이동과 같은 것이 될 수 있다. 일부 음식 및 음료, 가령, 알코올, 카페인 함유 음식(예, 뜨거운 차, 커피), 히스타민이 높은 음식, 매운 음식이 붙어짐을 촉발시킬 수 있다. 특정 약물 및 국소 자극제는 안면홍조의 진행을 빠르게 할 수 있다 (예, 스테로이드, 과산화 벤조일, 이소트레티노인).
- [0384] 본 발명은 안면홍조를 앓고 있는, 앓을 가능성이 있는 및/또는 안면홍조 증상을 보이는 개체에게 나노입자 조성물의 국소 투여를 포함하는 안면홍조를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내 치료제는 해당 부위 (예, 뺨, 코, 이마, 귀, 목, 가슴, 등)에 국소적으로 투여된다. 일부 구체예에서, 색한증 치료를 위한 나노입자 조성물은 크림, 로션, 젤, 태양광 차단제, 방취제로 조제된다. 조제 및 투여에 대한 추가적인 고려사항은 "약학 조성물" 및 "투여" 부분에서 상세하게 설명된다.
- [0385] 일부 구체예에서, 상이한 서브타입의 안면홍조는 다른 서브타입의 안면홍조와 다르게 치료된다(*Cohen and Tiemstra, 2002, J. Am. Board Fam. Pract., 15:214*; 참고문헌에 통합됨). 일부 구체예에서, 상이한 서브타입의 안면홍조는 다른 서브타입의 안면홍조와 다르게 치료되지 않는다.
- [0386] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 "치료제" 부분에서 열거된 안면홍조에 대한 모든 치료제를 포함한 안면홍조 치료에 유용한 임의의 치료제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 물질들은 경구 항생물질(예, 테트라사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, 메트로니다졸, 마크로리드 항생물질, 등)을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 경구 항생물질은 항-염증 약량(예, 약 40 mg/일) 또는 더 높은 약량에서 투여된다. 일부 구체예에서, 복합 요법용 물질은 경구 이소트레티노인을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 복합 요법용 물질은 국소 항생물질 (예, 메트로니다졸, 클린다마이신, 에리트로마이신, 등); 국소 아젤라인산 (예, FINACEA, AZELEX™, FINEVIN®, 피부 OREN, 등); 국소 스페르미세타아미드; 국소 황; 국소 칼시네우린 저해제 (예, 타크로리무스, 피메크로리무스, 등); 국소 과산화 벤조일; 국소 퍼메트린; 식물-재료의 메틸술폰닐메탄(MSM) 및 실리마린의 복합; 및/또는 이의 복합물을 포함할 수 있다. 전술한 임의의 복합이 이용될 수 있으며, 그리고 이와 같은 치료제는 "치료제"부분에서 더욱 상세하게 설명된다.
- [0387] 본 발명에 따른 나노입자 조성물은 안면홍조 치료에서 설명된 것과 같이 복합 요법에 이용될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 상기에서 설명된 것과 같이, 안면홍조의 증상 및/또는 원인을 치료하는데 사용되는 다른 물질과 복합되어 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 안면홍조의 증상 및/또는 원인을 치료하는데 사용되는 과정과 복합되어 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 과정은 비-자극성 클린저를 이용한 피부의 부드러운 클린징; 천으로 피부를 닦아서 태양으로부터 피부 보호; 노출된 피부에 태양광 차단제를 바름; 피부 혈관 레이저 (단일 파장); 강력한 펄스된 광(넓은 스펙트럼); 이산화탄소 레이저; 낮은 수준의 광 요법; 및/또는 이의 복합을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0388] 안면홍조는 피부 혈관 레이저 (단일 파장) 및/또는 강력한 펄스된 광(넓은 스펙트럼)(*Angermeier, 1999, J. Cutan. Laser Ther., 1 :95*; 참고문헌에 통합됨)에 의해 치료될 수 있다. 이들 방법은 진피의 모세관을 표적으로 상피를 침투하는 빛을 이용한다. 빛은 옥시-헤모글로빈에 의해 흡수되어 모세관 벽이 70℃까지 열을 받아, 이들을 파괴하고, 빛은 신체의 자연적인 방어 기전에 의해 흡수된다. 이들 방법은 전체적으로 붙어짐을 제거하는데 성공적일 수 있지만, 새로 형성된 모세관을 제거하기 위해서 추가적인 주기적 치료가 필수적이다. 대안으로 또는 추가적으로, 595 nm 긴 펄스-기간 펄스된 색소 레이저는 안면홍조 치료에 유용할 것이다 (*Kligman and Bernstein, 2008, Lasers Surg. Med., 40:233*; 참고문헌에 통합됨).
- [0389] 대안으로 또는 추가적으로, 이산화탄소 레이저는 비류형 안면홍조에 의한 과도한 조직을 제거하는데 이용될 수 있다. 이산화탄소 레이저는 피부에 의해 바로 흡수되는 파장을 방출한다. 레이저 광선은 얇은 광선으로 집중되어, 외과용 메스로 이용되거나 또는 조직을 증발시키기 위해 이용될 수 있다.
- [0390] 일부 구체예에서, 안면홍조는 낮은 수준의 광 요법으로 치료될 수 있다.
- [0391] 일부 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 안면홍조 증상의 정도 및/또는 퍼짐을 적어도 약 25% 감소시키는데 충분한 양으로 나노입자 조성물내에 적어도 하나의 치료제(예, 보툴리눔 독소)를 투여하는 것을 포함한다; 일부 구체예에서 하나 이상의 안면홍조 증상의 정도 및/또는 퍼짐을 적어도 약 30% 감소시키는데 충분한 양을 포함한다; 일부 구체예에서 하나 이상의 안면홍조 증상의 정도 및/또는 퍼짐을 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 그 이상 감소시키는데 충분한 양을 포함한다.

[0392] **탈모**

[0393] 대머리는 털이 잘 자라는 부위, 특히 머리에 털이 부족한 상태를 말한다. 가장 흔한 대머리는 안드로겐 탈모증 또는 다자란 수컷(남성) 및 다른 종에서 발생하는 “남성형 대머리”라고 불리는 진행형 모발이 적어지는 것이다. 대머리 양과 패턴은 매우 다양하다; 남성 및 여성형 “패턴 대머리”(안드로겐성 탈모증, 또한, 안드로겐 탈모증 또는 남성형 대머리라고도 함); “원형 탈모증”은 머리의 일부에서 털이 빠지는 것이며; “전두 탈모증”은 모든 머리 털이 빠지는 것이며; 가장 극단적인 형태는 “전신 탈모증”으로 머리 및 신체의 모든 털이 빠지는 것이다.

[0394] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 “치료제” 부분에서 열거된 탈모 치료를 위한 모든 치료제를 포함하여, 탈모 치료에 유용한 임의의 치료제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 물질들은 아자-스테로이드, 가령, 피나스테리드 (PROPECIA®; PROSCAR®; 등) 또는 두타스테리드 (AVODART®); 국소적으로 제공된 미녹시딜, 혈관확장제 (ROGAINE®); 항-안드로겐 (예, 케토코나졸, 플루코나졸, 스피로노락톤, 등); 쏘 팔메토; 카페인; 구리 펩티드; 니트록시드 스핀 라벨 TEMPO 및 템폴(Tempol); 불포화된 지방 산 (예, 감마 리놀렌산); 헤지호그(hedgehog) 항진제; 아젤라인산 및 아연 복합물; 중국 호장근; 호박 씨드; 스피로노락톤; 트레티노인; 아연; 췌기풀; 및/또는 이의 복합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 상기 언급된 것들중 임의의 복합물이 이용될 수 있으며, 이와 같은 치료제는 “치료제” 부분에서 더욱 상세하게 논의된다.

[0395] 본 발명에 따른 나노입자 조성물은 탈모 치료에서 설명된 것과 같이 복합 요법에 이용될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 상기에서 설명된 것과 같이, 탈모의 증상 및/또는 원인을 치료하는데 사용되는 다른 물질과 복합되어 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 탈모의 증상 및/또는 원인을 치료하는데 사용되는 과정과 복합되어 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 과정은 모발 이식; 건강한 식이요법 및 운동; 모발 증식; 두피 마사지; 저-수준 레이저 요법; 및/또는 전기발모를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0396] 일부 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 탈모 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 25% 감소시키는데 충분한 양으로 나노입자 조성물내에 적어도 하나의 치료제(예, 보툴리눔 독소)를 투여하는 것을 포함한다; 일부 구체예에서 하나 이상의 탈모 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 30% 감소시키는데 충분한 양을 포함한다; 일부 구체예에서 하나 이상의 탈모 증상의 수준 및/또는 진행을 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 그 이상 감소시키는데 충분한 양을 포함한다.

[0397] **건선**

[0398] 건선은 피부와 관절에 영향을 주는 장애다. 주로 피부에 나타나는 붉은 비늘형 패취의 원인이 된다. 비늘형 패취를 건선, “관상 건선(psoriatic plaques)”으로 부르는데, 이는 염증 및 과도한 피부 생산 부위를 말한다. 이 부위에서 피부는 신속하게 축적되고, 은빛 외양을 가진다. 관상은 주로 팔꿈치 및 무릎에서 빈번하게 발생되지만, 두피 및 성기를 포함하는 어느 부위든 영향을 줄 수 있다. 건선은 면역-중재된 것으로 접촉성이 아니라고 본다.

[0399] 건선은 만성 재발성 이상으로 작은 국소 패취에서부터 몸 전체를 뒤덮는 것 까지 그 정도는 다양하다. 손톱 및 발톱이 주로 영향을 받는다(“건선 네일 영양장애”). 건선은 관절의 염증을 일으킬 수도 있는데, “건선 관절염”으로 알려져있다. 건선이 있는 사람의 10~15%는 건선 관절염을 가진다.

[0400] 건선의 원인은 모르지만, 유전적 성분을 가진 것으로 본다. 스트레스, 과도한 알코올 소비 및 흡연을 포함한 건선을 악화시키는 것으로 간주되는 몇 가지 인자들이 있다. 건선이 있는 개체는 우울증 및 자신감 상실로 고통

을 받을 수 있다. 이와 같이, 질환의 중증도 평가에서 삶의 질이 중요한 인자가 된다.

[0401] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물은 "치료제" 부분에서 열거된 건선 치료를 위한 모든 치료제를 포함하여, 건선 치료에 유용한 임의의 치료제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 물질들은 콜타르; 디트라놀(안트랄린); 코르티코스테로이드 가령, 테스옥시메타손 (TOPICORT); 비타민 D3 유사체 (예, 칼시포트리올); 레티노이드; 아르간오일; UV 광에 노출과 함께 프소라렌의 국소 투여(PUVA); 밀크 엉겅퀴; 메토크세이트; 사이클로스포린; 항대사물질 티오구아닌; 하이드록시우레아; 술파살라진; 미코페놀레이트 모페틸; 아자티오프린; 타크로리무스; 및/또는 항체-계 치료용(예, 알레파셉트 [AMEVIEVE®], 에타네르셉트[EMBREL®], 인플리시마브 [REMIC ADE®], 등)을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 상기 언급된 것들중 임의의 복합물이 이용될 수 있으며, 이와 같은 치료제는 "치료제" 부분에서 더욱 상세하게 논의된다.

[0402] 본 발명에 따른 나노입자 조성물은 건선 치료에서 설명된 것과 같이 복합 요법에 이용될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 상기에서 설명된 것과 같이, 건선의 증상 및/또는 원인을 치료하는데 사용되는 다른 물질과 복합되어 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 건선의 증상 및/또는 원인을 치료하는데 사용되는 과정과 복합되어 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 과정은 광요법 및/또는 광화학요법을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0403] 일부 구체예에서, 본 발명은 하나이상의 건선 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 25% 감소시키는데 충분한 양으로 나노입자 조성물내에 적어도 하나의 치료제(예, 보툴리눔 독소)를 투여하는 것을 포함한다; 일부 구체예에서 하나이상의 건선 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 30% 감소시키는데 충분한 양을 포함한다; 일부 구체예에서 하나이상의 건선 증상의 수준 및/또는 진행을 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 그 이상 감소시키는데 충분한 양을 포함한다.

[0404] 피부 감염

[0405] 일부 구체예에서, 치료제는 피부 감염 (예, 박테리아, 바이러스, 및/또는 곰팡이 감염)을 치료하는데 유용하다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 하나 이상의 치료제는 진피의 박테리아 감염과 연관된 이상 또는 장애의 치료, 가령, 농가진농가진, 모낭염, 절종증, 융종증, 화농성 땀샘염 (예, 땀샘 및/또는 모낭의 박테리아 감염), 피부 농양, 고양이 할퀴병, 봉와직염, 단독, 농창, 괴사성 근막염, 홍색음선, 소와 각질융해증, 액와음부 모발 진균증, 포도상구균 열장 피부 증후군, 급성 조갑 주위염, 및/또는 이의 복합의 치료에 이용되나 이에 한정되지 않는다.

[0406] 일부 구체예에서, 진피의 박테리아 감염과 연관된 이상 또는 장애는 하나 이상의 스태필로코커스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*), 스트렙토코커스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*), B 및 C 그룹 스트렙토코카이 (*streptococci*), 혐기성 박테리아 (예, 클로스트리디움(*Clostridium*) 종), 코리네박테리아 종(예, 코리네박테리아 미누시시움(*Corynebacteria minutissimum*), 코리네박테리아 테누이스(*Corynebacteria tenuis*), 등), 더마토틸러스 콘콜레시스(*Dermatophilus congolensis*), 및/또는 이의 복합에 의한 감염에 의해 또는 이와 연관이 있을 수 있다.

[0407] 일부 구체예에서, 진피의 박테리아 감염과 연관된 이상 또는 장애의 치료에 유용한 치료제는 항생물질(예, 페니실린, 디클록사실린, 세파렉신, 에리트로마이신, 클린다마이신, 젠타미신, 등), 국소 항생물질(예 클린다마이신, 에리트로마이신, 무피로신 등), 바시트라신 및 폴리믹신 (예, NEOSPORIN®, POLYSPORIN®)의 국소 혼합물, 국소 푸시딘산 크림, 그리고 이들의 조합들을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0408] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내에 하나 이상의 치료제는 진피의 박테리아 감염과 연관된 이상 또는 장애를 치료하는데 이용되는데, 예를 들면, 구순포진(herpes labialis), 생식기포진(genital herpes), 대상포진(shingles), 전염성 연속종(molluscum contagiosum), 사마귀, 및/또는 이의 복합을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0409] 일부 구체예에서, 진피의 박테리아 감염과 연관된 이상 또는 장애는 하나 이상의 허피스 심플렉스 바이러스 타입 1, 단순 포진 타입 2, 수두 대상 포진 바이러스, 인간 유두종 바이러스, 폭스바이러스, 및/또는 이의 복합

에 의한 것이거나 이와 연관된 것일 수 있다.

- [0410] 진피의 박테리아 감염과 연관된 이상 또는 장애의 치료에 유용한 치료제는 "치료제" 부분에 나열된 피부 감염용 모든 치료제를 포함한다.
- [0411] 일부 구체예에서, 진피의 박테리아 감염과 연관된 이상 또는 장애의 치료에 유용한 치료제는 항바이러스 치료제 (예, 아시클로비르, 팜시클로비르, 발아시클로비르, 등), 국소 치료제 (예, 트리클로로아세트산, 살리실산, 포도피린, 칸타쿠르, 이미퀴모드 크림, 등), 및/또는 이의 복합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0412] 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내의 하나 이상의 치료제는 진피의 곰팡이 감염과 연관된 몸의 이상 또는 장애를 치료하는데 이용될 수 있는데, 피부사상균증, 무좀("athlete's feet"), 칸디다 간찰진, 아구창, 손톱주위염, 구각 구순염, 칸디다성 외음질염, 귀두염, 변색 백선, 만성 손톱주위염, 및/또는 이의 복합을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0413] 일부 구체예에서, 진피의 곰팡이 감염과 연관된 몸의 이상 또는 장애는 하나 이상의 트리코피톤(*Trichophyton*) 종(예, 트리코피톤 루브룸(*Trichophyton rubrum*), 마이크로스포름(*Microsporum*) 종, 에피더모피톤(*Epidermophyton*) 종, 칸디다(*Candida*) 종(예, 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 및/또는 피티로스포름 오발레(*Pityrosporum ovale*), 및/또는 이의 복합에 의한 또는 이와 연관된 것일 수 있다.
- [0414] 일부 구체예에서, 진피의 곰팡이 감염과 연관된 몸의 이상 또는 장애의 치료에 유용한 치료제는 국소 치료제(예, 테르비나핀 [LAMISIL®], 클로트리마졸 [LOTIMIN®, MYCELEX®], 또는 에코나졸 [SPECTAZOLE®], 황화셀레니움 샴푸, 케토코나졸 샴푸, 등), 경구 치료제 (예, 이트라코나졸 [SPORANOX®], 테르비나핀, 등), 및/또는 이의 복합물을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0415] 상기 언급된 것들중 임의의 복합물이 이용될 수 있으며, 이와 같은 치료제는 "치료제" 부분에서 더욱 상세하게 논의된다.
- [0416] 본 발명에 따른 나노입자 조성물은 피부감염 치료에서 설명된 것과 같이 복합 요법에 이용될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 상기에서 설명된 것과 같이, 피부 감염의 증상 및/또는 원인을 치료하는데 사용되는 다른 물질과 복합되어 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 피부 감염의 증상 및/또는 원인을 치료하는데 사용되는 과정과 복합되어 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 과정은 감염된 피부의 외과적 수술에 의한 제거, 절단, 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0417] 일부 구체예에서, 본 발명은 하나이상의 피부 감염 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 25% 감소시키는데 충분한 양으로 나노입자 조성물내에 적어도 하나의 치료제(예, 보툴리눔 독소)를 투여하는 것을 포함한다; 일부 구체예에서 하나이상의 피부 감염 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 30% 감소시키는데 충분한 양을 포함한다; 일부 구체예에서 하나이상의 피부 감염 증상의 수준 및/또는 진행을 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 그 이상 감소시키는데 충분한 양을 포함한다.
- [0418] **광선각화증**
- [0419] 일부 구체예에서, 치료제는 광선각화증 치료에 유용하다. 광선각화증 ("일광 각화증" 또는 "AK"라고도 함)은 피부의 두껍고, 비늘있는 또는 피각질 패취의 전암 상태를 말한다. 태양에 자주 노출되는 피부가 흰 사람들에게 가장 흔하다. 피부가 태양에 일정하게 노출되면, 두껍고, 비늘있는 또는 피각질 혹이 나타난다. 혹의 비늘 또는 피각질 부분은 건조하고 거칠다. 평편한 비늘 부위로 자라기 시작하여 나중에는 거친, 사마귀와 유사한 부위로 자라난다.
- [0420] 광선각화증 부위는 통상 크기가 2 mm 내지 6 mm 범위로, 검거나, 또는 밝은, 탄듯한, 핑크, 붉은 또는 이들 모두의 복합색이 될 수 있고, 주변 피부와 동일한 색을 가질 수 있다. 얼굴, 귀, 목, 두피, 가슴, 손등, 팔뚝 또는 입술과 같은 임의의 태양에 노출된 부위에서 나타날 수 있다.
- [0421] 일부 구체예에서, 광선각화증과 연관된 몸의 이상 또는 장애의 치료에 유용한 치료제는 5-플루오르우라실, 이미

퀴모드, 디클로페낙, 크로크다일 오일, 및/또는 이의 복합물을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 상기 언급된 것들중 임의의 복합물이 이용될 수 있으며, 이와 같은 치료제는 "치료제" 부분에서 더욱 상세하게 논의된다.

[0422] 본 발명에 따른 나노입자 조성물은 광선각화증 치료에서 설명된 것과 같이 복합 요법에 이용될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 상기에서 설명된 것과 같이, 광선각화증의 증상 및/또는 원인을 치료하는데 사용되는 다른 물질과 복합되어 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 광선각화증의 증상 및/또는 원인을 치료하는데 사용되는 과정과 복합되어 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 과정은 저온수술, 광역학 요법, 레이저 치료, 전기소작법, 외과술 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0423] 일부 구체예에서, 본 발명은 하나이상의 광선각화증 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 25% 감소시키는데 충분한 양으로 나노입자 조성물내에 적어도 하나의 치료제(예, 보툴리눔 독소)를 투여하는 것을 포함한다; 일부 구체예에서 하나이상의 광선각화증 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 30% 감소시키는데 충분한 양을 포함한다; 일부 구체예에서 하나이상의 광선각화증 증상의 수준 및/또는 진행을 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 그 이상 감소시키는데 충분한 양을 포함한다.

[0424] 본 발명은 광선각화증을 앓고 있는, 앓을 가능성이 있는 및/또는 광선각화증 증상을 보이는 개체에게 나노입자 조성물의 국소 투여를 포함하는 광선각화증을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 나노입자 조성물내 치료제는 해당 부위 (예, 겨드랑이, 등)에 국소적으로 투여된다. 일부 구체예에서, 광선각화증 치료를 위한 나노입자 조성물은 크림, 로션, 젤, 태양광 차단제, 방취제로 조제된다. 조제 및 투여에 대한 추가적인 고려사항은 "약학 조성물" 및 "투여" 부분에서 상세하게 설명된다.

[0425] 습진성 피부염

[0426] 습진성 피부염은 뚜렷한 경계가 없는 홍반인 국소 염증 반응을 특징으로 하는 피부 이상이다. 급성 상에서, 병소는 부종, 소낭형성, 스며나옴 그리고 일부 경우, 수포를 나타낼 수 있다. 가장 만성적 병소는 건조하고, 비늘이 있는 것이며, 그리고 2차 태선화(lichenification)를 나타낼 수 있다. 이들 병소는 흔히 2차 박테리아 감염을 가지는데, 이는 딱딱해지는 원인이 될 수 있다. ,이들 병소는 흔히 소양증이다. 일부 경우, 이 상태는 알레르겐에 2차 노출될 수 있다.

[0427] 아토피 피부염은 습진성 피부염의 좀더 일반화된 형태로 피부의 많은 부분이 관련되며, 그리고 상당한 가려움이 수반된다. 이와 같은 상태는 흔히 천식, 건초열, 또는 다른 알레르기의 개인 또는 가족력을 가진다. 병소는 주로 굴곡면(antecubital andpopliteal fosse)과 손목, 목에 분포된다. 습진성 피부염 및 아토피 피부염은 "습진"으로도 알려져 있다.

[0428] 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 및/또는 습진성 피부염 치료를 위한 상기 설명된 것과 같이, 습진성 피부염의 증상 및/또는 원인을 치료하는데 이용되는 다른 물질과 복합하여 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 물질들은 보툴리눔 독소, 글루코코르티코스테로이드, 콜타르, 칼시네우린 저해제(예, 타크로리무스, 피메크로리무스, 등), 항히스타민 (예, 디펜히드라민, 등), 사이클로스포린, 인터페론, 아말리주마브, 리톡시마브, 미코페놀레이트 모페틸, AMG 157, JNJ-26113100, CD 2027, SUN13834, S- 777469, GW842470X, TS022, 로플루미라스트, 칼시포트리올, 피트라킨라, 및/또는 이의 복합물을 포함한다.

[0429] 일부 구체예에서, 본 발명은 하나이상의 습진성 피부염 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 25% 감소시키는데 충분한 양으로 나노입자 조성물내에 적어도 하나의 치료제(예, 보툴리눔 독소)를 투여하는 것을 포함한다; 일부 구체예에서 하나이상의 습진성 피부염 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 30% 감소시키는데 충분한 양을 포함한다; 일부 구체예에서 하나이상의 습진성 피부염 증상의 수준 및/또는 진행을 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 그 이상 감소시키는데 충분한 양을 포함한다.

[0430] **과도한 피지-생성 장애**

[0431] 과도한 피지-생성 장애 (예, 지루, 지루성 피부염, 등)는 피지 선이 많은 피부 부위에 영향을 주는 장애로써, 일반적으로 두피, 얼굴 및/또는 몸통을 포함한다. 이들 질환이 있는 환자는 일반적으로 비늘성, 벗겨지기 쉬운, 홍반성 피부, 종종 소양증 피부를 가진다. 두피가 연관되면 탈모가 될 수 있다. 일부 경우, 피부는 유성이다.

[0432] 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 및/또는 과도한 피지-생성 장애를 위한 상기 설명된 것과 같이, 과도한 피지-생성 장애의 증상 및/또는 원인을 치료하는데 이용되는 다른 물질과 복합하여 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 물질들은 보툴리눔 독소, 살리실산, 아젤라인산, 황화 셀레늄, 이미다졸 (예, 케토코나졸, 미코나졸, 플루코나졸, 에코나졸, 비포나졸, 클리마졸, 씨클로피록스, 씨클로피록사민, 등), 이트라코나졸, 테르비나핀, 아연 피리티온, 과산화 벤조일, 콜타르, 로렘나무 타르, 글루코코르티코스테로이드 (예, 하이드로코르티손, 등), 메트로니다졸, 리튬, 칼시네우린 저해제 (예, 타크로리무스, 피메크로리무스, 등), 비타민 D3, 이소트레티노인, 및/또는 이의 복합물을 포함한다.

[0433] 일부 구체예에서, 본 발명은 하나이상의 과도한 피지-생성 장애 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 25% 감소시키는데 충분한 양으로 나노입자 조성물내에 적어도 하나의 치료제(예, 보툴리눔 독소)를 투여하는 것을 포함한다; 일부 구체예에서 하나이상의 과도한 피지-생성 장애 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 30% 감소시키는데 충분한 양을 포함한다; 일부 구체예에서 하나이상의 과도한 피지-생성 장애 증상의 수준 및/또는 진행을 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 그 이상 감소시키는데 충분한 양을 포함한다.

[0434] **Raynaud 현상**

[0435] Raynaud 현상은 손가락 및 발가락의 혈관경련성 이상이다. 일반적으로, 추위 또는 감정적 스트레스에 반응하여, 손가락의 피부가 변색(회색, 푸르게 및/또는 붉게)되고, 통증이 있다. 심각한 Raynaud는 피부 괴사를 초래하고, 결국 손가락 및/또는 발가락의 괴사로 이어져 자가-절단(auto-amputation)된다. Raynaud's 환자의 손톱은 부서지기 쉽게 될 수 있다. 이와 같은 이상은 주로 결합 조직 질환 가령, 공피증 및/또는 류마티스 관절염과 관련된다.

[0436] 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 및/또는 Raynaud 현상을 위한 상기 설명된 것과 같이, Raynaud 현상의 증상 및/또는 원인을 치료하는데 이용되는 다른 물질과 복합하여 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 물질들은 칼슘 채널 차단제(예, 니페디핀, 등), 알파 차단제(예, 하이드라라진, 등), 니트로글리세린, 앙지오텐신 II 수용체 길항제 (예, 로사르탄, 등), 선택적 세로토닌 재취입 저해제(예, 플루옥세틴, 등), 글리세릴 트리니트레이트, 타다라필, *Ginkgo biloba* 추출물, SLx-2101, St. John's Wort, 파수틸, 치로스파졸, 이로프로스트, 레라신, 트레프로스티닐 디에탄올아민, 실테나필, 아토르바스타틴, 이마티니브 메실레이트, 트레프로스티닐 디에탄올아민, 및/또는 이의 복합물을 포함한다.

[0437] 일부 구체예에서, 본 발명은 하나이상의 Raynaud 현상 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 25% 감소시키는데 충분한 양으로 나노입자 조성물내에 적어도 하나의 치료제(예, 보툴리눔 독소)를 투여하는 것을 포함한다; 일부 구체예에서 하나이상의 Raynaud 현상 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 30% 감소시키는데 충분한 양을 포함한다; 일부 구체예에서 하나이상의 Raynaud 현상 증상의 수준 및/또는 진행을 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 그 이상 감소시키는데 충분한 양을 포함한다.

[0438] **홍반성 루프스**

[0439] 홍반성 루프스는 피부 뿐만 아니라 다중 기관 가령, 뇌, 신경계, 신장, 간 및/또는 혈관을 포함한 기관에 관련된 자가면역 이상이다. 루프스 발진은 얼굴의 광대뼈 부분에 흔히 발생되어, “나비 발진”으로 설명된다. 일부 환자들은 피부가 두꺼워지고, 붉어지고, 비늘성 패취를 나타내는데, 이를 원반모양의 루프스라고 한다. 탈모 또한 이 질환의 현상이 될 수 있다. 입, 코, 질 궤양도 가능하다.

[0440] 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 및/또는 홍반성 루프스를 위한 상기 설명된 것과 같이, 홍반성 루프스의 증상 및/또는 원인을 치료하는데 이용되는 다른 물질과 복합하여 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 물질들은 비-스테로이드성 항염증성 약물 (예, 이부프로펜, 등), 아스피린, 항말라리아 약물 (예, 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 등), 코르티코스테로이드 (예, 하이드록시코르티손, 등), 면역억제 약물 (예, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 미코페놀레이트 모페틸, 메토트렉세이트, 치료용 항체, 등), 및/또는 이의 복합물이 포함된다.

[0441] 일부 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 홍반성 루프스 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 25% 감소시키는데 충분한 양으로 나노입자 조성물내에 적어도 하나의 치료제(예, 보툴리눔 독소)를 투여하는 것을 포함한다; 일부 구체예에서 하나 이상의 홍반성 루프스 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 30% 감소시키는데 충분한 양을 포함한다; 일부 구체예에서 하나 이상의 홍반성 루프스 증상의 수준 및/또는 진행을 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 그 이상 감소시키는데 충분한 양을 포함한다.

[0442] **색소침착 이상**

[0443] 색소침착 이상(예, 기미, 등)는 피부의 국소 또는 전신의 비정상적으로 어두어지게 되는 장애다. 색소침착은 햇볕에 노출, 약물, 및/또는 염증 (보통 여드름으로 인한 염증 포함)으로 인한 피부 손상 때문이다. 기미는 뺨의 윗부분, 코, 입술, 윗입술, 및/또는 이마에 가장 흔히 볼 수 있는 짙은, 불규칙적인 피부 패취다. 기미는 임신과 흔히 연관된다.

[0444] 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 및/또는 색소침착 이상을 위한 상기 설명된 것과 같이, 색소침착 이상의 증상 및/또는 원인을 치료하는데 이용되는 다른 물질과 복합하여 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 물질들은 보툴리눔 독소, 페놀 (예, 하이드록시페놀, 메퀴놀, 등), 레티노이드 (예, 트레티노인, 이소트레티노인, 등), 알파-하이드록시 산 (예, 글리콜산, 살리실산, 아젤라인산, 등) 및/또는 이의 복합을 포함한다.

[0445] 일부 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 색소침착 이상 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 25% 감소시키는데 충분한 양으로 나노입자 조성물내에 적어도 하나의 치료제(예, 보툴리눔 독소)를 투여하는 것을 포함한다; 일부 구체예에서 하나 이상의 색소침착 이상 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 30% 감소시키는데 충분한 양을 포함한다; 일부 구체예에서 하나 이상의 색소침착 이상 증상의 수준 및/또는 진행을 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 그 이상 감소시키는데 충분한 양을 포함한다.

[0446] **색소결핍 이상**

[0447] 색소결핍 이상 (예, 백반, 등)는 피부가 국소적으로 및/또는 전신으로 비정상적으로 희게되는 것을 특징으로 한

다. 백반은 피부 색소의 만성적인 국소 손실로 인하여 피부가 희게되는 것을 특징으로 한다. 피부 병소가 발생되면, 대부분 얼굴, 손 및 손목에 주로 나타난다. 색소 결핍은 입, 눈, 콧구멍, 외음부 및/또는 배꼽과 같은 신체 구멍 주변에 주로 눈에 띈다.

[0448] 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 및/또는 색소결핍 이상을 위한 상기 설명된 것과 같이, 색소결핍 이상의 증상 및/또는 원인을 치료하는데 이용되는 다른 물질과 복합하여 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 물질들은 보툴리눔 독소, 코르티코스테로이드, 칼시네우린 저해제 (예, 타크로리무스, 피메크로리무스, 등), 칼시포트리올, 프소라렌, 및/또는 이의 복합물을 포함한다.

[0449] 일부 구체예에서, 본 발명은 하나이상의 색소결핍 이상 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 25% 감소시키는데 충분한 양으로 나노입자 조성물내에 적어도 하나의 치료제(예, 보툴리눔 독소)를 투여하는 것을 포함한다; 일부 구체예에서 하나이상의 색소결핍 이상 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 30% 감소시키는데 충분한 양을 포함한다; 일부 구체예에서 하나이상의 색소결핍 이상 증상의 수준 및/또는 진행을 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 그 이상 감소시키는데 충분한 양을 포함한다.

[0450] 피부암

[0451] 피부암 (예, 피부 편평세포암, 기저세포 피부 암종, 등)은 피부 조직의 악성 성장으로, 눈에 띄는 종양이 형성된다. 피부암은 피부 성장, 치료되지 않는 피부에 변화, 피부의 궤양, 탈색된 피부, 및/또는 기존 사마귀에 나타나는 변화, 가려움, 불규칙적인 모서리 또는 사마귀의 비대 등으로 나타날 수 있다. 기저세포 암종은 머리, 목, 및/또는 어깨의 햇빛에 노출된 피부 상에 융기된, 부드러운, 진주빛 돌기 모양으로 나타난다. 간혹, 소결관이 종양내에서 보일 수 있다. 이들 종양 중앙에 껍질이 생기거나 출혈이 나타날 수도 있다. 편평세포암종은 햇빛에 노출된 피부 상에 흔한, 붉은색의, 비늘의, 두꺼운 패취다. 궤양 및 출혈이 나타날 수 있고, 치료되지 않으면, 이와 같은 피부암은 더 큰 덩어리로 발전될 수 있다.

[0452] 본 발명에 따른 약학 조성물은 단독으로 투여되거나 및/또는 피부암을 위한 상기 설명된 것과 같이, 피부암의 증상 및/또는 원인을 치료하는데 이용되는 다른 물질과 복합하여 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 이와 같은 물질들은 보툴리눔 독소, 5-아미노레블리닌산, 5-플루오르우라실, 아씨트레틴, 아파멜라노티드, API 31510, API 31510, 켄투시마브, 다사티니브, 에플루리니틴, 에프로티니브, GDC-0449, 에피티니브, HPPH, 이미퀴노드, 메틸아미노레부리네이트, PEG-인터페론 알파-2a, PEP005, 실리콘 프탈로시아닌 4, 타자로텐, 트레티노인, 베르테포르핀, 및/또는 이의 복합물을 포함한다. 일부 구체예에서, 기저세포 피부 암종을 치료하는데 유용한 이와 같은 물질은 보툴리눔 독소, 5-아미노레블리닌산, 5-플루오르우라실, 아씨트레틴, 아파멜라노티드, API 31510, API 31510, 켄투시마브, 다사티니브, 에플루리니틴, 에프로티니브, GDC-0449, 게에피티니브, HPPH, 이미퀴노드, 메틸아미노레부리네이트, PEG-인터페론 알파-2a, PEP005, 실리콘 프탈로시아닌 4, 타자로텐, 트레티노인, 베르테포르핀, 및/또는 이의 복합물을 포함한다.

[0453] 일부 구체예에서, 본 발명은 하나이상의 피부암 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 25% 감소시키는데 충분한 양으로 나노입자 조성물내에 적어도 하나의 치료제(예, 보툴리눔 독소)를 투여하는 것을 포함한다; 일부 구체예에서 하나이상의 피부암 증상의 수준 및/또는 진행을 적어도 약 30% 감소시키는데 충분한 양을 포함한다; 일부 구체예에서 하나이상의 피부암 증상의 수준 및/또는 진행을 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 그 이상 감소시키는데 충분한 양을 포함한다.

[0454] 키트

[0455] 일부 구체예에서, 본 발명은 본 발명에 따른 나노입자 조성물 항원을 포함하는 약학 팩 또는 키트를 제공한다.

특정 구체예에서, 약학 팩 또는 키트는 본 발명에 따른 약학 조성물의 하나 이상의 추가 성분으로 선택적으로 채워진 하나 이상의 용기안에 조제물 또는 약학 조성물 함유 나노입자 조성물을 포함한다. 특정 구체예에서, 약학 팩 또는 키트는 복합 요법에 사용하기 위한 추가 승인된 치료제 (예, 여드름 치료용 과산화 벤조일; 다한 증 치료용 알루미늄 화합물; 등)를 포함한다. 이와 같은 용기에는 선택적으로 약학 산물의 제조, 이용 또는 판매를 관리하는 정부의 규정 통지가 포함되며, 이와 같은 통지는 인간에 투여를 위한 제조, 이용 또는 판매에 대해 기관으로부터 승인되었음을 반영한다.

[0456] 키트는 치료제가 포함된 것으로 제공된다. 비-제한적인 예로써, 나노입자 조성물은 국소 제제로 제공되며, 치료 제로 투여된다. 여드름, 다한증, 액취증, 색한증, 안면홍조, 탈모, 광선각화증, 건선, 습진성 피부염 (예, 아토피 피부염, 등), 과도한 피지-생성 장애 (예, 지루, 지루성 피부염, 등), Raynaud 현상, 홍반성 루프스, 색소 침착 이상 (예, 기미, 등), 색소결핍 이상 (예, 백반, 등), 피부암 (예, 피부 편평세포암, 기저세포 피부 암종, 등) 및/또는 피부 감염 (예, 곰팡이 감염, 헤피스 심플렉스 바이러스 감염, 인간 유두종 바이러스 감염, 등)을 포함하나 이에 한정되지 않는 피부의 진피 수준에 관련된 이상 또는 장애를 앓고 있는 또는 앓을 위험이 있는 개체로 투여하기 위해 약학적 약량 또는 지시가 키트에 제공될 수 있다.

[0457] 일부 구체예에서, 키트는 (i) 나노입자 조성물; (ii) 적어도 하나의 약리학적으로 허용가능한 부형제; 그리고 선택적으로 (iii) 피부로 투여하기 위하여 적어도 하나의 주사기, 주걱, 면봉을 포함할 수 있다.

[0458] 다음의 대표 실시예들은 본 발명의 설명을 돕기 위해 의도되었지만, 본 발명의 범위를 이에 한정하고자 하는 의도가 아니며, 그렇게 간주해서도 안된다. 또한, 여기에서 설명되고 나타난 것에 추가하여, 본 발명의 다양한 변형 및 이의 구체예는 여기에서 설명된 과학 및 특허 문헌을 참고하고, 다음의 실시예를 포함한 본 문서의 모든 내용으로부터 당업자에게 자명할 것이다. 다음의 실시예는 정보, 예시 및 지침을 포함하며, 이는 본 발명의 실시예에 채택될 수 있다.

[0459]

[0460] 구체예

[0461] 다음의 실시예들은 본 발명에 의해 고려되는 특정 구체예를 설명하기 위해서만 제공된 것이다. 다음의 실시예들은 어떠한 방식으로든 이에 한정시키고자 하는 의도는 없다.

[0462]

[0463] 실시예 1: 보툴리눔 나노에멀전 제제

[0464] 본 실시예는 미세 유동화에 의해 보툴리눔 독소(예를 들면, 보툴리눔 독소 타입 A, 복합된 또는 분리된 형태)를 포함하는 나노에멀전의 구조예를 제공한다.

[0465] 미세유동법을 위한 제조는 다음과 같이 이루어졌다:

[0466] 1. 5 g의 대두 오일 및 5 g의 Tween 80을 혼합하였고, 필요에 따라 가열하여(일반적으로 필요하지 않음) 혼합물을 유상으로 만든다.

[0467] 2. 100 Units의 보툴리눔 독소 타입 A는 100 mL의 탈이온화된/증류수에 첨가하고, 고르게 혼합될 때까지 교반시킨다.

[0468] 3. 단계 1의 조제물을 단계 2의 조제물에 첨가하고, 고르게 혼합될 때까지 교반시킨다.

[0469] 4. 조제물은 1분간 균질화된다(표 1 및 도 1의 생성된 입자 분포 참고)

[0470] 5. 21,000 psi에서 단일 통과 미세유동법 과정은 Mircofluidizer®Processor를 이용하여 실시되었다.

[0471] 생성된 나노에멀전은 약 0.6 nm and 6,000 nm 범위의 입자를 분류할 수 있는 Malvern Nano S 입자 분류기를 이용하여 평가되었다. 보툴리눔 나노에멀전 조제물은 평균 입자 크기가 약 95 nm인 두 개의 입자 크기 피크를 가졌다(표 2 및 도 2).

표 1

[0472] 균질화된 보툴리눔 마이크로에멀전의 입자크기 분포

		직경(nm)	강도%	폭(nm)
Z-평균: 3391	피크 1	1512	100	76.6

PDI: 0.341	피크 2	0	0	0
인터셉트: 0.5852	피크 3	0	0	0

표 2

[0473]

미세유동화된 보틀리늄 나노에멀전의 입자크기 분포

		직경(nm)	강도%	폭(nm)
Z-평균: 95.33	피크 1	134.2	76.49	31.03
PDI: 0.252	피크 2	44.97	23.51	6.34
인터셉트: 0.9659	피크 3	0	0	0

[0474]

실시예 2: 경피 보틀리늄 독소 나노에멀전의 근육 이완 효과

[0475]

본 실시예는 경피로 제공된 보틀리늄 나노에멀전 (예, 예를 들면, 보틀리늄 독소 타입 A를 함유하는 나노에멀전)의 치료 효과를 설명한다.

[0476]

실시예 1과 유사한 방법(예, 공동 계류 U.S. 특허 출원 U.S. S.N. 11/607,436, "보틀리늄 나노에멀전," 2006년 12월 1일자로 제출됨; 참고문헌에 통합됨)으로 제조된 보틀리늄 나노에멀전 (9.9 U/100 μ l)은 10마리의 Swiss Webster 암컷 마우스의 뒷다리 비복근 근육에 국소 투여되었다. 10마리의 대조군 Swiss Webster 암컷 마우스는 보틀리늄 독소가 빠진 것을 제외하고 동일하게 제조된 나노에멀전을 제공받았다. 치료후 11일 동안, 발가락 외전 기록 분석(DAS)을 이용하여 국소 근육 약화 효과를 측정하였다(Aoki, 1999). DAS 값은 다음과 같이 할당되었다: (0) 평편한 발, 발가락이 대조군 다리와 동일하게 펴짐; (1) 평편한 발, 대조군 다리와 비교하였을 때 발가락 외전 폭의 차이 또는 두 발가락의 터치 및 나머지는 완벽하게 펴짐; (2) 평편한 발, 모든 발가락 끝에 약간의 공간이 개방 또는 세 발가락 터치; (3) 발이 평편한 경우 다섯 발가락 터치; 발이 만곡된 경우 네 발가락이 함께; (4) 만곡된 발, 다섯 발가락 모두 터치. 1-2의 DAS 수치는 보틀리늄 독소 나노에멀전 처리된 군에서 관찰되었지만 대조군에서는 없었고, 대조군의 DAS는 0이다. 피부 약화 (예, 자극, 붉어짐, 등)는 치료후 임의 시점에서도 관찰되지 않았다. 데이터에서, 보틀리늄 독소 나노에멀전은 통상적으로 투여되는 보틀리늄 독소 주사와 유사한 방식으로 경피 투여시 생물학적으로 활성을 가진다.

[0477]

실시예 3: 주름을 완화시키기 위하여 인간에게 보틀리늄 나노입자 조성물의 투여

[0478]

실시예 1과 유사한 방법으로 국소 보틀리늄 나노에멀전이 제조되었고, 깊은 이마 주름이 있는 사람에게 투여되어, 이와 같은 주름이 생기는 이마의 근육을 이완시키는데 효과가 있는 지를 결정하였다(이들 근육에 보틀리늄 주사로 기대되는 것과 동일한 방식으로).

[0479]

방법

[0480]

보틀리늄 나노에멀전은 실시예 1 과 유사한 단계를 이용하여(예, 공동 계류 U.S. 특허 출원 U.S. S.N. 11/607,436, "보틀리늄 나노에멀전," 2006년 12월 1일자로 제출됨; 참고문헌에 통합됨) 만들어졌다.

[0481]

나노에멀전은 동량의 피부 크림 (Base PCCA Vanishing Cream Light)에 첨가되어, 볼텍스하여 균일한 크림으로 만들었다.

[0482]

전두근의 과다 활성을 나타내는 이마에 깊은 주름이 있는 환자가 치료를 위해 선택되었다. 이 환자는 보틀리늄 제품 또는 경피 필러 제품으로 치료를 받은 적이 없다. 이 환자는 4-포인트 주름 등급을 이용하여 공인 성형외과 의사가 치료전에 평가를 받았다; "1"은 "주름 없음"; "4"는 심각한 주름을 말한다. 휴식 상태의 환자 얼굴과 그리고 눈썹을 최대한으로 치켜올리기 위한("최대한 눈썹 치켜올리기") 노력으로 전두근 근육을 수축시킴으로써 이마에 최대한의 주름을 만드는 시도 상태에서 이와 같은 등급으로 평가되었다.

[0483]

이 환자는 휴식시 4 등급, 최대한 눈썹 치켜올리기에서 4등급을 받았다. 이 환자는 전두근 근육을 수축시킬 수 있는 우수한 운동성을 나타내었다. 디지털 SLR 카메라 뿐만 아니라 디지털 비디오를 이용하여 이 환자의 휴식시 그리고 최대한 눈썹 치켜올리기를 요구하였을 때 사진을 찍었다(도 3A, 치료전 최대한 눈썹 치켜올리기).

[0484] 환자에게 치료하는 날 임의의 얼굴 메이커업이나 썬-스크린을 사용하지 않도록 요청하였고, Ivory Soap에 오기 전에 얼굴을 씻도록 하였다. 삽에서 0.6 cc의 나노에멀전 크림 (실시예 1에서 설명된 것과 같이 제조된)은 성형 외과 의사의 도움으로 전두근 근육 분포를 따라 환자의 이마에 발랐다. 크림은 피펫을 이용하여 환자의 이마에 바르고, 의사의 손가락(장갑을 낀 상태)으로 크림이 의사의 눈에 보이지 않을 때 까지 피부에 문지른다. 3시간 동안 병원에서 환자를 관찰하였다. 환자에서 12시간 동안 이마에 손대지 말라고 지시하고, 그 다음 Ivory Soap 과 물을 이용하여 씻어내라고 하였다. 그 다음 팔로우 업으로 1일, 그리고 1주, 2주, 4주, 8주, 및 12 주 시점에 환자를 관찰하였다. 팔로우업 방문시에, 의사는 휴식시 및 최대한 눈썹 치켜올리기에서 환자의 주름을 평가 하였다. 의사는 표준화된 디지털 스틸 사진 및 비디오를 반복하였다.

[0485] 결과

[0486] 치료 후 첫째주 까지, 환자는 요청된 최대한 눈썹 치켜올리기 시도에서 눈썹을 치켜올리지 못한 것으로 확인된 바와 같이, 이마 근육을 수축시킬 수 없었다 (도 3B). 환자의 주름 등급은 휴식기에 2, 최대한 눈썹 치켜올리기 시도에서 2를 받았다. 의사의 임상적 평가에서 치료는 처리된 근육의 완전한 마비를 유도하였고, 이는 유사한 치료 부위에서 보툴리눔 독소 주사를 이용한 다른 환자에서 실시한 치료와 등가였다. 8주째 환자는 눈썹 운동성이 약간 회복되었지만, 12주 시점까지 눈썹 운동성의 심각한 감소는 지속되었다.

[0487] 환자는 치료를 받지 않은 피부 부위의 다른 안면근육은 움직일 수 있었고, 치료직후 또는 팔로우업 방문시에 피부에 변화가 없는 것을 포함하여 부작용은 관찰되지 않았다(성형외과 의사에 의해). 유사하게, 환자는 치료후 임의의 시점에서 피부에 임의의 변 (예, 자극, 붉어짐 등)를 포함한 부작용이 없다고 말하였다.

[0488] 결론

[0489] 요약하면, 이 실험에서, 국소 보툴리눔 나노에멀전 조제물은 주사된 보툴리눔 독소의 표준 치료(단순한 염 용액)후 예측되는 임상적 효과와 필적할 수 있는 정도의 유의적인 그리고 임상적 효과를 가진다고 평가되었다 (성형외과의사에 의해).

[0490] 실시예 4: 다한증 치료를 위한 보툴리눔 나노입자 조성물

[0491] 이미 논의된 바와 같이, 보툴리눔 독소 타입 A (BOTOX®)는 심각한 겨드랑이 땀흘림 (예, 일차성 겨드랑이 다한증)에 대해 2004년 FDA 승인되었다. 소량의 정제된 보툴리눔 독소가 겨드랑이로 주사되면 땀흘림을 자극하는 신경을 일시적으로 차단시킨다. 부작용은 주사-부위 통증 및 인플루엔자-유사 증상을 포함한다. 손바닥 땀흘림에 이용되는 BOTOX®는 주사동안 그리고 주사후 약하고, 일시적인, 허약 및 강력한 통증을 일으킬 수 있다.

[0492] 본 발명은 다한증 치료를 위한 대선했 보툴리눔 독소 요법을 제공한다. 더욱이, 경피 운반과 연관된 바람직하지 못한 임상적 영향(예, 하나 이상의 전신 부작용, 하부 신경 조직의 손상 [예, 신경 마비], 근육에 바람직하지 못한 효과 [예, 근육마비], 바람직하지 못한 혈액 수준, 인플루엔자-유사 증상, 등)이 없이, 다한증 치료를 위하여 보툴리눔 독소의 효과적이고 효율적인 경피 운반에 있어서, 본 발명은 여기에서 설명된 것과 같이 및/또는 US 특허 출원 11/607,436("보툴리눔 나노에멀전," 2006년 12월 1일자 제출됨) 에서 설명된 것과 같이, 땀 또는 피지선과 연관된 기타 장애 또는 이상 (예, 여드름, 액취증, 색한증, 등)을 보툴리눔 독소 나노입자 조성물로 적절하게 치료됨을 설명한다(예를 들면, 실시예 5). 더욱이, 여기에서 제시하는 데이터에 의해 진피 (땀 및 피지선을 보유함)로 보툴리눔 독소의 효과적이고 효율적인 운반이 설명된다. 따라서, 본 발명은 여기에서 설명된 것과 같이 및/또는 US 특허 출원 11/607,436("보툴리눔 나노에멀전," 2006년 12월 1일자 제출됨) 에서 설명된 것과 같이, 진피와 연관된 또는 진피에 결함과 연관된 기타 장애 및 이상의 치료에 보툴리눔 나노입자 조성물의 유용성을 설명한다. 예를 들면, 실시예 6에서 안면홍조 치료에 보툴리눔 나노입자 조성물의 이용을 설명한다.

[0493] 재료 및 방법

[0494] 보툴리눔 독소 나노입자 조성물

[0495] 나노에멀전 함유 보툴리눔 독소 타입 A(실시예 1 또는 공동-계류 U.S. 특허 출원 U.S. S.N. 11/607,436, "보툴리눔 나노에멀전," 2006년 12월1일자 제출에 설명된 것과 같은)는 본 실시예에서 설명된 것과 같이 다한증 치료에 이용되었다.

- [0496] 개체의 선별
- [0497] 기준은 다음과 같다: a) 일차성 겨드랑이 다한증으로 진단; b) 다한증 질환 중증도 등급("HDSS") 3 또는 4; 그리고 c) 중량 측정에 의해 측정되었을 때 5분간 겨드랑이에서 50 mg의 땀 배출.
- [0498] 실험안
- [0499] 이전 실시예와 같이, 세 명의 개체는 나노입자 조성물내에서 조제된 승인된 보툴리눔 약물 80 U로 국소 치료를 받았다.
- [0500] 치료 과정
- [0501] 임상 조사자는 개체의 각 겨드랑이를 알코올로 닦아내고, 면 거즈로 닦아내어 건조시켰다. 라텍스-장갑을 낀 손가락을 이용하여 겨드랑이 땀샘의 분포 부위내에 겨드랑이 피부로 국소 치료제를 맞사지하였다. 피부 표면에 국소 치료제가 보이지 않을 때 이 과정은 완료된 것이다. 이 과정은 좌우 겨드랑이 부분에 이용되었다.
- [0502] 연구 기간
- [0503] 약물 치료를 받은 개체는 치료 전(0주) 및 치료후 2주 시점에 평가받았다.
- [0504] 연구 방문
- [0505] 첫 방문과 2주 팔로우업 방문동안, 다한증 질환 중증도 등급 질문지("HDSS 질문")를 개체에게 제공하였다. 이 질문지는 4점 등급으로, 1등급은 최소한의 심각한 땀흘림이며, 4는 가장 심각한 땀흘림이다. 각 겨드랑이의 땀 생산은 각 개체를 상대적으로 일정한 온도 및 습도로 조절된 방에 개체를 있게 하고, 다음과 같이 땀 테스트를 이용하여 측정되었다. a) 개체는 팔을 머리위로 편안하게 한 상태로 그리고 겨드랑이가 완전히 노출된 반쯤 뒤로 기울인 자세로 앉고; b) 겨드랑이는 면 거즈로 부드럽게 닦아내어 건조시키고; c) 핀셋을 이용하여 한 장의 여과지(90 mm 직경)를 0.01 mg까지 감지되는 저울위에 두고, 종이의 무게를 기록하고; d) 다시 핀셋을 이용하여 무게가 측정된 여과지를 겨드랑이에 두고, 플라스틱 백으로 덮고, 개체의 피부에 백의 모서리를 저자극성 테이프로 고정시켜, 백 주변을 밀봉시키고; 그리고 e) 5 분 뒤, 테이프를 부드럽게 떼어내어 개체로부터 백을 분리시키고, 그 다음 핀셋을 이용하여 겨드랑이로부터 여과지를 바로 제거하여 저울위에 얹고 무게를 다시 측정한다.
- [0506] 마지막으로, 전분-요오드 테스트("Starch-Iodine Test")를 실시하였는데, 개체는 팔을 머리위로 편안하게 한 상태로 그리고 겨드랑이가 완전히 노출된 반쯤 뒤로 기울인 자세로 앉고; a) 겨드랑이는 면 거즈로 닦아내어 건조시키고; (b) 겨드랑이에 면봉을 이용하여 포비딘 용액을 발라 얇은 피복을 만들고, 그냥 건조되도록 놔두고; (c) 포비딘 피복된 부위에 전분 분말을 뿌리고; (d) 이 자세에서 10분간 휴식하도록 하고; 그리고 (e) 프레임에 최소한의 배경을 가지도록 약 한발 떨어져 겨드랑이 사진을 찍었다.
- [0507] 결과
- [0508] 중량 땀 테스트(gravimetric Sweat Test)
- [0509] 기본적인 땀 생산 수준
- [0510] 세명의 개체는 하기에서 설명되는 것과 같이 5분간 368 mg의 평균적인 기본 중량 땀을 배출하였다 (참가 기준은 50 mg 또는 그 이상).

표 3

[0511] 80 Unit/Axilla 약량에서 중량에 의해 측정된 땀 감소

	2주 시점
개체 #1	71%
개체 #2	71%
개체 #3	68%

[0512] HDSS 평가

표 4

[0513] 80 Unit/Axilla 약량에서 HDSS 감소

	2주 시점
개체 #1	2.0 포인트
개체 #2	2.0 포인트
개체 #3	1.0 포인트

[0514] Minor 전분-요오드 테스트

[0515] 일반적으로 Minor 전분-요오드 테스트에서 반영된 것과 같이, 개체는 땀흘림을 돌파한(break-through) 반점 부위(질은 점)를 제외하고 겨드랑이 부위에서 땀 발생이 감소되었다. 도 4a에서 치료 전의 개체를 설명하는데, 질은 피부 부위와 땀은 휴식시에도 많은 땀흘림을 보이며; 도 4b는 치료 2주 후 개체는 피부의 질은 작은 부위에서 설명된 것과 같이 휴식시에 땀흘림이 상당히 감소되었음을 보여준다.

[0516] 토론

[0517] 연구에 참여한 세명의 개체의 연구 결과에서, 보툴리눔 나노입자 조성물은 임의의 바람직하지 못한 영향없이 다한증 치료에 효과적이라고 본다. 특히, 결과에서, 중량에 의해 측정된 땀 측정, HDSS 평가 및 Minor 전분 요오드 테스트에서 평가된 것과 같이 효과를 보여주었다. 세명의 연구에서, 80 Units/axilla의 치료를 받은 경우 평균 최대 중량에 의해 측정된 땀 측정 감소는 2주시점에 70% 였다. 비교로, 주사된 보툴리눔 독소 (50 Units/axilla)는 상당한 위약-제어된 시도에서 평균 83% 반응물을 얻었다 (Naumann, 2001). 또한, 비교를 위하여, 공개된 제어 연구에서 위약 비율은 평균 15% - 25% 감소였다. 여기에서 관찰된 초기 반응은 예상된 위약 비율을 훨씬 초과하였고, 따라서, 실제 치료 반응을 설명하였다. 임상적 관찰 및 개체의 질문지에 따르면, 개체 중 누구도 근육 약화 및 인플루엔자-유사 증상을 포함하는 임의의 부작용을 가지지 않았다.

[0518] 중량에 의해 측정된 땀 테스트에서 땀 생산에 실질적인 객관적 감소가 설명되는데, 일부 개체들은 Minor 전분 요오드 테스트에서 반영된 것과 같이 땀흘림을 “돌파한” 땀 선 분포의 일부 중심 부위를 가졌다. 비교해보면, 이와 같은 동일한 현상은 표준 보툴리눔 주사 치료에서 관찰된다; 흔히 첫 번째 치료는 모든 땀샘을 적절하게 치료하지 않고, 두 번째 집중 치료를 요구한다. 다양한 개체 반응-HDSS에 의해 평가됨-은 개인별 돌파 땀 선 현상 정도에 의해 조절되는 것으로 보인다. 몇몇 준적정 처리된 땀샘은 땀흘림에 실질적인 전반적 감소에도 불구하고 개별적으로 주관적인 느낌에 영향을 줄 수 있다.

[0519] 본 실시예에서, 환자에게 겨드랑이마다 약량당 80 U의 보툴리눔 독소를 제공하였는데, 이 약량을 포함하는 나노입자 조성물은 30cm² 내지 40cm²로 견측된 표면 부위에 제공된다 (안와 주변 ["까마귀 발"] 주름의 원인이 되는 경피 아래 근육 구조의 치료를 위한 대략 4cm²의 표면과 비교).

[0520] 요약하면, 본 연구 결과는 국소 보툴리눔 치료의 반응율은 주사가 가능한 치료 또는 위약과 비교하였을 때 그리고 그들 자체의 상태를 고려하였을 때 전망이 있다고 본다.

[0521] 더욱이, 본 연구 결과는 발명의 나노입자 조성물을 이용하여 피지선을 포함하여 피부 부위에 보툴리눔 독소의 효과적이고 효율적인 운반을 설명한다. 바람직하지 못한 부작용 없이 땀흘림을 상당히 감소시키는 놀라운 능력으로 다른 선-계 장애 및 몸의 이상에도 본 기술을 이용할 수 있다. 예를 들면, 이와 같은 결과들은 여드름, 액취증, 및/또는 색한증과 같은 장애 또는 이상에서 본 발명에 따른 나노입자 조성물내에 보툴리눔 독소의 유용성을 설명할 것이다. 더욱이, 이와 같은 결과는 나노입자 조성물을 이용하여 진피로 보툴리눔 독소의 효과적인 경피 운반을 설명하며, 안면홍조와 같은 진피의 장애 또는 이상의 치료에 이와 같은 조성물의 효과를 설명한다.

[0522] 실시예 5: 여드름 치료용 보툴리눔 나노입자 조성물

[0523] 재료 및 방법

[0524] 개체 선별

[0525] 포함 기준은 여드름 진단을 포함한다.

- [0526] 실험안
- [0527] 사전에 결정한 수의 개체들은(예, 2명, 4명, 8명, 10명, 12명, 14명, 16명, 18명, 20명, 또는 그 이상) 앞선 실시예와 유사한 보툴리눔 함유 조제물의 국소 치료를 받았다. 미리 설정된 종점(예, 치료후 4, 6, 8, 10, 또는 12 주)에서 출발 치료 약량(예, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 80, 또는 100 Units)으로 유의적인 부작용이 관찰되지 않는 경우, 제1기와 유사한 규모의 상이한 제2개체군은 기존 실시예와 유사한 제제의 더 높은 약량의 보툴리눔(예, 30, 40, 50, 60, 75, 80, 100, 120, 125, 150, 160, 175, 200, 240, 250, 300, 350, 400, 500, 600, 800, 또는 1,000 Units)을 함유한 국소 치료를 받는다. 제2개체군에서 유의적인 부작용이 관찰되지 않으면, 유사한 규모의 제3개체군은 기존 실시예와 유사한 제제의 더 높은 약량의 보툴리눔(예, 40, 50, 60, 75, 80, 100, 120, 125, 150, 160, 175, 200, 240, 250, 300, 350, 400, 500, 600, 800, 또는 1,000 Units)으로 처리된다.
- [0528] 치료 과정
- [0529] 임상 조사자들은 알코올로 여드름이 있는 부위를 닦고, 면 거즈로 건조하도록 닦는다. 라텍스 장갑을 낀 손가락을 이용하여 국소치료제를 피부에 맞사지 한다. 이 과정은 피부 표면에 국소치료제가 보이지 않을 때 완료된 것이다.
- [0530] 연구 기간
- [0531] 개체는 치료전(0주)과 치료후 2주, 4주, 8주, 12주, 그리고 16 주에 평가를 받았다.
- [0532] 연구 방문
- [0533] 첫 방문과 팔로업 방문동안, 연구 조사자들은 치료 부위에서 개방 여드름씨앗(open comedones) 폐쇄된 여드름씨앗(closed comedones), 부풀어오른 병소, 작은 돌기(papules), 농포(pustules), 홍반병소(lesion with erythema), 그리고 포낭(cysts)의 수를 측정하였다.
- [0534] 결과
- [0535] 연구에서 선택된 적어도 하나의 약량 수준으로 치료한 경우, 개방 여드름씨앗, 폐쇄된 여드름씨앗, 부풀어오른 병소, 작은 돌기, 농포, 홍반병소, 그리고 포낭의 수를 측정에서 치료 전 수준과 비교하였을 때, 팔로우업 방문자중 적어도 한명에서 치료부위가 상당히 개선되었음을 보여준다.
- [0536] 연구 결과에 기초하여, 조사자들은 본 발명에 따른 국소 보툴리눔 치료가 여드름 치료에 효과적이라고 결론내린다.
- [0537] 실시예 6: 안면홍조 치료용 보툴리눔 나노입자 조성물.
- [0538] 재료 및 방법
- [0539] 개체 선별
- [0540] 포함 기준은 안면홍조 진단을 포함한다.
- [0541] 실험안
- [0542] 사전에 정한 수의 개체들은(예, 2명, 4명, 8명, 10명, 12명, 14명, 16명, 18명, 20명, 또는 그 이상) 앞선 실시예와 유사한 보툴리눔 함유 조제물의 국소 치료를 받았다. 미리 설정된 종점(예, 치료후 4, 6, 8, 10, 또는 12 주)에서 출발 치료 약량(예, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 80, 또는 100 Units)으로 유의적인 부작용이 관찰되지 않는 경우, 제1기와 유사한 규모의 상이한 제2개체군은 기존 실시예와 유사한 제제의 더 높은 약량의 보툴리눔(예, 30, 40, 50, 60, 75, 80, 100, 120, 125, 150, 160, 175, 200, 240, 250, 300, 350, 400, 500, 600, 800, 또는 1,000 Units)을 함유한 국소 치료를 받는다. 제2개체군에서 유의적인 부작용이 관찰되지 않으면, 유사한 규모의 제3개체군은 기존 실시예와 유사한 제제의 더 높은 약량의 보툴리눔(예, 40, 50, 60, 75, 80, 100, 120, 125, 150, 160, 175, 200, 240, 250, 300, 350, 400, 500, 600, 800, 또는 1,000 Units)으로 처리된다.
- [0543] 치료 과정
- [0544] 임상 조사자들은 알코올로 여드름이 있는 부위를 닦고, 면 거즈로 건조하도록 닦는다. 라텍스 장갑을 낀 손가락을 이용하여 국소치료제를 피부에 맞사지 한다. 이 과정은 피부 표면에 국소치료제가 보이지 않을 때 완료된 것

이다.

[0545] 연구 기간

[0546] 개체는 치료전(0주)과 치료후 2주, 4주, 8주, 12주, 그리고 16 주에 평가를 받았다.

[0547] 연구 방문

[0548] 첫 방문과 팔로업 방문동안, 연구 조사자들은 시험자 전반적 평가(Investigator Global Assessment)에 의해 치료 부분을 평가한다(예를 들면, 7 등급, 0 = 깨끗함, 1 = 최소, 2 = 약함 내지 중간, 4 = 중간, 5 = 중간 내지 심각, 6 = 심각); 개체 전반적 평가(Subject Global Self-Assessment)(예를 들면, 9가지 등급 100% 악화에서 변화없음 내지 100% 개선-25%씩 증가); 그리고 홍반 강도 및 말초혈관확장 강도(각각, 예를 들면, 4등급, 1 = 없음, 2 = 약함, 3 = 중간, 그리고 4 = 심각).

[0549] 결과

[0550] 연구에서 적용된 보툴리눔 강도중 하나 이상으로 치료한 경우, 조사자 전반적인 평가, 개체 전반적인 자체 평가, 홍반 강도 또는 말초혈관확장 강도중 적어도 일부에서, 치료 부위를 치료전과 비교하였을 때, 팔로업 방문시 적어도 하나는 상당히 개선된 것을 보인다.

[0551] 연구 결과에 기초하여, 조사자들은 본 발명에 따른 국소 보툴리눔 치료가 안면홍조 치료에 효과적이라고 결론내린다.

[0552] 실시예 7: 여드름 치료용 클린다마이신 나노입자 조성물

[0553] 재료 및 방법

[0554] 개체 선별

[0555] 포함 기준은 여드름 진단을 포함한다.

[0556] 실험안

[0557] 사전에 정한 수의 개체들은(예, 2명, 4명, 8명, 10명, 12명, 14명, 16명, 18명, 20명, 또는 그 이상) 앞선 실시예와 유사한 클린다마이신 함유 조제물의 국소 치료를 받았다. 미리 설정된 종점(예, 치료후 4, 6, 8, 10, 또는 12 주)에서 출발 치료 약량(0.05%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 또는 1.0% 치료)(하루에 1회, 2회, 또는 3회의 미리-결정된 방식으로 제공)으로 유의적인 부작용이 관찰되지 않는 경우, 제1기와 유사한 규모의 상이한 제2개체군은 제1군과 같이 하루에 동일한 반도로 적용된, 기존 실시예와 유사한 제제의 더 높은 약량의 클린다마이신(예, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 또는 5%)을 함유한 국소 치료를 받는다. 제2개체군에서 유의적인 부작용이 관찰되지 않으면, 유사한 규모의 제3개체군은 제1군과 같이 하루에 동일한 반도로 적용된, 기존 실시예와 유사한 제제의 더 높은 약량의 클린다마이신(예, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 5%) 으로 처리된다.

[0558] 치료 과정

[0559] 비누와 물로 여드름이 있는 부위를 닦고, 건조시킨 후, 일일 1회, 2회 또는 3회의 미리 설정된 횟수로 피부에 국소치료제를 맞사지 한다. 이 과정은 피부 표면에 국소치료제가 보이지 않을 때 완료된 것이다.

[0560] 연구 기간

[0561] 개체는 치료전(0주)과 치료후 2주, 4주, 8주, 12주, 그리고 16 주에 평가를 받았다.

[0562] 연구 방문

[0563] 첫 방문과 팔로업 방문동안, 연구 조사자들은 치료 부위에서 개방 여드름씨앗, 폐쇄된 여드름씨앗, 부풀어오른 병소, 작은 돌기, 농포, 홍반병소, 그리고 포낭의 수를 측정하였다.

[0564] 결과

[0565] 연구에서 선택된 적어도 하나의 약량 수준으로 치료한 경우, 개방 여드름씨앗, 폐쇄된 여드름씨앗, 부풀어오른 병소, 작은 돌기, 농포, 홍반병소, 그리고 포낭의 수를 측정에서 치료 전 수준과 비교하였을 때, 팔로우업 방

문자중 적어도 한명에서 치료부위가 상당히 개선되었음을 보여준다.

[0566] 연구 결과에 기초하여, 조사자들은 본 발명에 따른 국소 클린다마이신 치료가 여드름 치료에 효과적이라고 결론 내린다.

[0567] **실시예 8: 안면홍조 치료용 아젤라인산 나노입자 조성물**

[0568] 재료 및 방법

[0569] 개체 선별

[0570] 포함 기준은 안면홍조 진단을 포함한다.

[0571] 실험안

[0572] 사전에 정한 수의 개체들은(예, 2명, 4명, 8명, 10명, 12명, 14명, 16명, 18명, 20명, 또는 그 이상) 앞선 실시예와 유사한 아젤라인산 함유 조제물의 국소 치료를 받았다. 미리 설정된 종점(예, 치료후 4, 6, 8, 10, 또는 12 주)에서 출발 치료 약량(1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 또는 10%)(하루에 1회, 2회, 또는 3회의 미리-결정된 방식으로 제공)으로 유의적인 부작용이 관찰되지 않는 경우, 제1기와 유사한 규모의 상이한 제2개체군은 제1군과 같이 하루에 동일한 반도로 적용된, 기존 실시예와 유사한 제제의 더 높은 약량의 아젤라인산(예, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%)을 함유한 국소 치료를 받는다. 제2개체군에서 유의적인 부작용이 관찰되지 않으면, 유사한 규모의 제3개체군은 제1군과 같이 하루에 동일한 반도로 적용된, 기존 실시예와 유사한 제제의 더 높은 약량의 아젤라인산(예, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 5%)으로 처리된다.

[0573] 치료 과정

[0574] 비누와 물로 여드름이 있는 부위를 닦고, 건조시킨 후, 일일 1회, 2회 또는 3회의 미리 설정된 횟수로 피부에 국소치료제를 맞사지 한다. 이 과정은 피부 표면에 국소치료제가 보이지 않을 때 완료된 것이다.

[0575] 연구 기간

[0576] 개체는 치료전(0주)과 치료후 2주, 4주, 8주, 12주, 그리고 16 주에 평가를 받았다.

[0577] 연구 방문

[0578] 첫 방문과 팔로업 방문동안, 연구 조사자들은 시험자 전반적 평가(Investigator Global Assessment)에 의해 코의 치료 부분을 평가한다(예를 들면, 7 등급, 0 = 깨끗함, 1 = 최소, 2 = 약함 내지 중간, 4 = 중간, 5 = 중간 내지 심각, 6 = 심각); 개체 전반적 평가(Subject Global Self-Assessment)(예를 들면, 9가지 등급 100% 약화에서 변화없음 내지 100% 개선-25%씩 증가); 그리고 홍반 강도 및 말초혈관확장 강도(각각, 예를 들면, 4등급, 1 = 없음, 2 = 약함, 3 = 중간, 그리고 4 = 심각).

[0579] 결과

[0580] 선택된 약량 수준의 하나 이상으로 치료후 팔로업 방문시, 조사자 전반적인 평가, 개체 전반적인 자체 평가, 홍반 강도 또는 말초혈관확장 강도중 적어도 일부에서, 치료 부위를 치료전 수준과 비교하였을 때, 팔로업 방문시 적어도 하나는 상당히 개선된 것을 보인다.

[0581] 연구 결과에 기초하여, 조사자들은 본 발명에 따른 국소 아젤라인산 치료가 안면홍조 치료에 효과적이라고 결론 내린다.

[0582] **등가 및 범위**

[0583] 진술한 것은 본 발명에 따른 특정 비-제한적인 구체예를 설명한다. 당업자는 통상적인 실험을 이용하여, 여기에서 설명된 것과 등가의 많은 것들이 있을 수 있다는 것을 인지할 것이다. 본 발명 분야의 업자는 본 설명에 대한 다양한 변화 및 수정이 다음의 청구범위에서 정의된 바와 같이 본 발명의 범위 또는 사상으로 부터 벗어나지 않고도 만들어질 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0584] 청구범위에서, 관사("a," "an," 및 "the")는 다른 언급이나 반대되는 명시가 없는 한, 하나 이상을 의미한다.

하나이상의 군 사이에 “또는”을 포함하는 청구범위 또는 설명은 다른 언급이나 반대되는 명시가 없는 한, 하나, 하나이상 또는 군의 모든 요소들이 존재하거나 이용되는 것으로 간주된다. 본 발명은 관련된 산물 또는 공정에서 군의 정확한 한 개 요소가 존재하거나 이용된 구체예를 포함한다. 본 발명은 또한 관련된 산물 또는 공정에서 군의 하나 이상 또는 모든 요소가 존재하거나 이용된 구체예를 포함한다. 더욱이, 본 발명은 모든 변이, 조합 및 순열을 포함하는데, 여기서 하나이상의 청구항 또는 설명의 관련된 부분으로부터 하나 이상의 제한, 요소, 절, 설명구 등은 다른 청구항에 도입된다. 예를 들면, 다른 청구항에 종속항인 임의의 청구항은 동일한 기초 청구항에 종속항이 되는 임의의 다른 청구항에서 볼 수 있는 하나이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 더욱이, 청구항이 조성물을 언급하는 경우, 다른 언급이 없거나 또는 모순 또는 불합치가 발생하는 것이 명백하지 않는 한, 여기에서 설명된 임의의 목적을 위하여 조성물을 이용하는 방법, 여기에서 설명된 제법 또는 당분야에 공지된 방법에 의해 조성물을 만드는 방법도 포함됨을 인지할 것이다. 또한, 본 발명은 여기에서 설명된 조성물을 제조하는 임의의 방법에 따라 제조된 조성물을 포함한다.

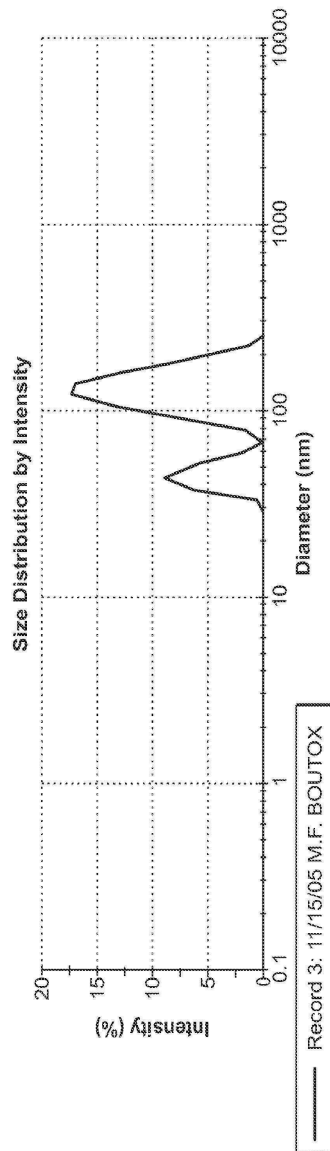
[0585] 구성 요소들이 가령, Markush 형식으로 열거된 경우, 각 요소들의 하위군도 포함되며, 임의의 요소들은 해당 군으로부터 제거될 수 있다. 포함하는("comprising")은 추가 요소 또는 단계를 포함할 수 있도록 허용된 개방의 의미를 가진다. 일반적으로, 본 발명은 또는 본 발명의 측면이 특정 요소, 특징, 단계 등을 포함한다거나 또는 언급할 할 경우, 특정 구체예 또는 측면은 이와 같은 요소, 특징, 단계 등으로 구성된 또는 기본적으로 구성된다는 것으로 이해해야 한다. 단순히 설명하기 위하여, 이들 구체예는 여기에서 인용된 것으로 특별히 제시되지는 않는다. 따라서, 하나 이상의 요소, 특징, 단계, 등을 포함하는 각 구체예의 경우, 본 발명은 또한, 이들 요소, 특징, 단계를 구성하는 또는 기본적으로 구성하는 구체예를 제공한다.

[0586] 범위가 제공된 경우, 끝점은 포함된다. 더욱이, 다른 언급이 없는 한, 또는 당업자가 이해하는 또는 내용으로부터 명백하지 않는 경우, 범위로 나타낸 값은 상이한 구체예에서 명시된 범위내, 범위의 하한의 1/10의 임의 특정한 값으로 볼 수 있다. 또한, 다른 언급이 없는 한, 또는 당업자가 이해하는 또는 내용으로부터 명백하지 않는 경우, 범위로 나타낸 값은 임의 주어진 하위 범위가 될 수 있으며, 하위범위 끝점은 해당 범위의 하한 1/10로 표현될 수 있다.

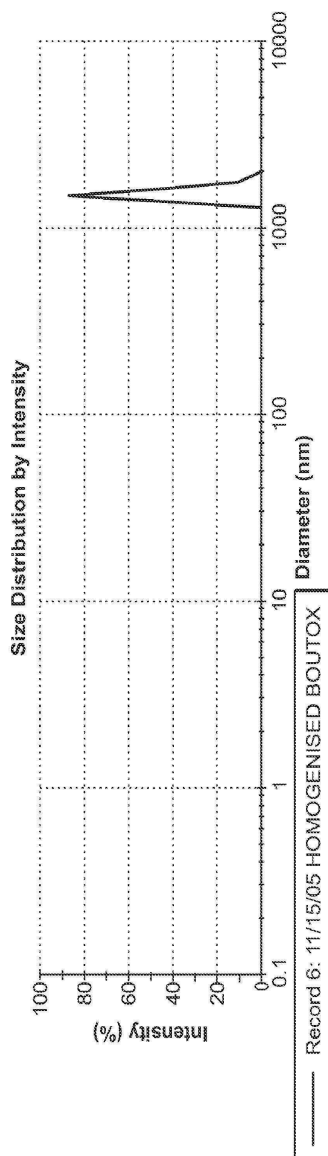
[0587] 또한, 임의의 구체예는 하나이상의 청구항으로부터 명시적으로 배제될 수 있다. 조성물 및/또는 방법의 임의의 구체예, 요소, 특징, 적용 또는 측면 (예, 임의의 경피 선 장애, 임의의 보툴리눔 독소, 임의의 오일, 임의의 계면활성제, 임의의 분산 매질, 임의의 나노입자 또는 임의의 나노입자를 포함하는 조성물, 나노입자를 제조하는 임의의 방법, 임의의 투여 경로 또는 위치, 조성물을 위한 임의의 목적, 등)은 임의의 하나 이상의 청구항으로부터 배제될 수 있다. 간략하게 하나 이상의 요소, 특징, 목적 또는 측면이 배제된 모든 구체예를 여기에서 명시적으로 제공하지 않는다.

도면

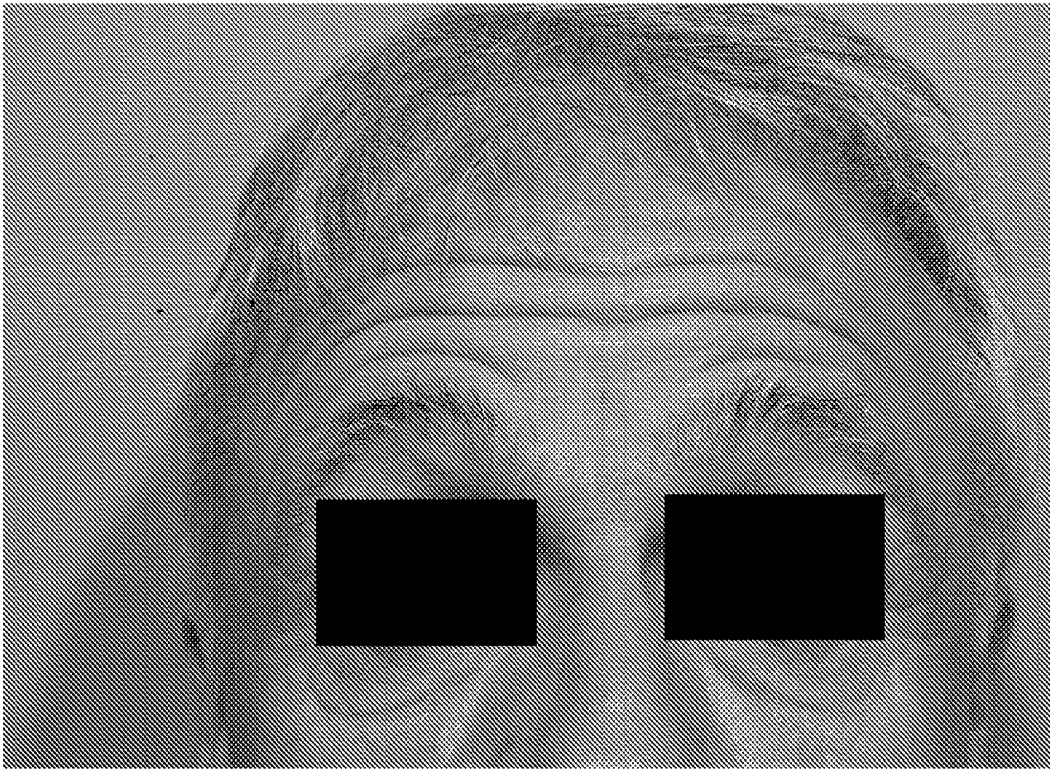
도면1



도면2



도면3a



도면3b



도면4a



도면4b

