(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0119180
(43) 공개일자 2024년08월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/51 (2006.01) *A61K 9/107* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/51 (2013.01)
A61K 9/1075 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7025398(분할)
(22) 출원일자(국제) 2012년01월23일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2022-7045438
원출원일자(국제) 2012년01월23일
심사청구일자 2023년01월20일
(85) 번역문제출일자 2024년07월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/022279
(87) 국제공개번호 WO 2012/103038
국제공개일자 2012년08월02일
(30) 우선권주장
61/435,778 2011년01월24일 미국(US)

(71) 출원인
안테리오스, 인코퍼레이티드
미국, 뉴욕 10019, 뉴욕, 스위트 4에이, 웨스트 57쓰 스트리트 142
(72) 발명자
에델손, 조나단
미국 10583 뉴욕주 스칼스데일 마마로네크 로드 212
코틸라, 티모시
미국 01854 메사추세츠주 로웰 유닛 413 로렌스 드라이브 52
테오발드, 클라우스
미국 19301 펜실베니아주 파올리 글렌월드 드라이브 1852
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **나노입자 조성물, 이의 제형, 및 그의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 신규 나노입자 조성물, 및 장애 및/또는 병태를 치료하기 위해 그 조성물을 이용하는 시스템 및 방법을 기재하고 있다. 상기 방법은 일반적으로 나노입자 조성물 (예를 들면, 적어도 하나의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 포함하는 나노입자 조성물; 및/또는 비어있는 나노입자 조성물)을 그것이 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

명 세 서

청구범위

청구항 1

약제학적 조성물의 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련된 출원**

[0002] 본원은 미국 가출원 시리즈 번호 61/435,778 (2011년 1월 24일 출원)에 대한 우선권 및 그의 이점을 주장하고, 이들의 전체 내용은 참고로 본원에 포함되어 있다.

배 경 기 술

[0003] **배경**

[0004] 나노입자 조성물은 다양한 상황에서 유용하다. 나노입자 조성물은 치료제를 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 의학적 적용의 상황에서 특히 유용한 및/또는 효과적인 것으로 증명되었다. 나노입자 조성물은 치료제의 국소 투여의 상황에서 특히 유용한 및/또는 효과적인 것으로 증명되었다 (참고, 예를 들면, PCT 특허 출원 번호 PCT US06/46236 (2006년 12월 1일 출원), 공개 WO 08/045107 (2008년 4월 17일), 및 명칭 "보툴리늄 나노에멀젼"; PCT 특허 출원 번호 PCT US07/86018 (2007년 11월 30일 출원), 공개 WO 08/070538 (2008년 6월 12일 출원), 및 명칭 "친양쪽성의 실체 나노입자"; 및/또는 PCT 특허 출원 번호 PCT US09/48972 (2009년 6월 26일 출원), 공개 WO 09/158687 (2009년 12월 30일 출원), 및 명칭 "피부 전달"; 이들 모두의 내용은 참고로 본원에 포함되어 있다).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 그와 같은 장애의 치료를 위한 국소 투여에 유용한 및/또는 효과적일 수 있지만, 장애 예컨대 피부와 연관된 것의 더 효과적인 치료를 위한 국소 투여용 개선된 나노입자 조성물에 대한 필요가 나노입자 조성물이 기재되었다. 또한, 넓은 범위의 장애의 치료를 위해 비-국소 경로를 통한 투여에 유용한 및/또는 효과적인 나노입자 조성물이 필요하다.

과제의 해결 수단

[0006] **발명의 요약**

[0007] 본 발명은 본 명세서에서 기재된 특정 조성물을 제공한다.

[0008] 일부 구현예에서, 본 발명은, 나노입자 조성물 (예를 들면, 나노에멀젼)이 치료제로서 유용하다는 인식을 포함한다. 따라서, 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 함유하는 나노입자 조성물, 및 그와 관련된 시스템 및 방법은 본 발명에 의해 고려된다. 임의의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제)를 함유하지 않는 비어있는 나노입자 조성물 (예를 들면, 나노입자 조성물, 및 그와 관련된 시스템 및 방법이 본 발명에 의해 또한 고려된다.

[0009] 나노입자 조성물, 예컨대 하기에서 기재된 것들: PCT 특허 출원 번호 PCT US06/46236 (2006년 12월 1일 출원), 공개 WO 08/045107 (2008년 4월 17일), 및 명칭 "보툴리늄 나노에멀젼; PCT 특허 출원 번호 PCT US07/86018 (2007년 11월 30일 출원), 공개 WO 08/070538 (2008년 6월 12일 출원), 및 명칭 "친양쪽성의 실체 나노입자"; 및/또는 PCT 특허 출원 번호 PCT US09/48972 (2009년 6월 26일 출원), 공개 WO 09/158687 (2009년 12월 30일 출원), 및 명칭 "피부 전달" (이들 모두의 내용은 참고로 본원에 포함되어 있다)은 치료제의 국소 투여를 위해

성공적으로 사용되었다. 본 발명자들은 이러한 부류의 조성물의 광범위한 연구를 착수했고, 실시예에서 기재된 바와 같이, 특히 및 뜻밖에 유용한 및/또는 유리한 바와 같이 그와 같은 조성물의 어떤 구현예 및/또는 클래스를 한정하는 중요한 및 놀라운 조사결과를 만들었다.

[0010] 일부 구현예에서, 본 발명은 본 명세서에서 기재된 특정 나노입자 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 오일, 및 수성 분산매, 표면활성제, 및 임의로, 독립적으로 생물학적 활성제 및/또는 공지된 치료제를 포함한다.

[0011] 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 1349 오일을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 프로필파라벤을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 메틸파라벤을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 등장 나트륨 클로라이드 용액을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 정제수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 젤라틴을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 이염기성 나트륨 포스페이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 농축 염산을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 어떤 파라벤을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 메틸파라벤을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 프로필파라벤을 포함하지 않는다.

[0012] 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 나노에멀젼을 비제한적으로 포함하는 나노입자 조성물을 포함한다. 일부 구현예에서, 나노에멀젼은 1349 오일, 폴리소르베이트 80, 프로필파라벤, 등장 나트륨 클로라이드 용액, 메틸파라벤, 완충액 용액 (젤라틴, 이염기성 나트륨 포스페이트, 정제수, 및 염산을 포함함), 및 임의로, 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 나노에멀젼은 1349 오일, 폴리소르베이트 80, 등장 나트륨 클로라이드 용액, 완충액 용액 (젤라틴, 이염기성 나트륨 포스페이트, 정제수, 및 염산을 포함함), 및 임의로, 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 나노에멀젼은 오일 및 표면활성제를 0.67:1의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 나노에멀젼은 오일 및 등장 나트륨 클로라이드 용액을 1:10의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 나노에멀젼은 표면활성제 및 등장 나트륨 클로라이드 용액을 1:1.67의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 나노에멀젼은 실시예 1-20 중 어느 것에서 제시된 성분을 포함한다.

[0013] 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 식염수 용액을 포함한다. 일부 구현예에서, 식염수 용액 등장 나트륨 클로라이드 용액을 포함한다. 일부 구현예에서, 식염수 용액은 등장 나트륨 클로라이드 용액 및/또는 물을 포함한다. 일부 구현예에서, 식염수 용액은 등장 나트륨 클로라이드 용액 및 메틸파라벤을 포함한다. 일부 구현예에서, 식염수 용액은 실시예 1-20 중 어느 것에서 제시된 성분을 포함한다.

[0014] 본 발명은, 제공된 나노입자 조성물이 임의의 상황에서 사용될 수 있다는 인식을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 그것이 필요한 대상체에게 하기를 비제한적으로 포함하는 임의의 이용가능한 경로를 통해 전달하기 위해 제형된다: 경구 (PO), 정맥내 (IV), 근육내 (IM), 동맥내, 수질내, 척추강내, 피하 (SQ), 뇌실내, 경피, 피부간, 진피내, 직장 (PR), 질, 복강내 (IP), 위내 (IG), 국소 및/또는 경피 (예를 들면, 로션, 크림, 분말, 연고, 도찰제, 겔, 물약, 등에 의해), 점막, 비강내, 구강, 장, 유리체, 및/또는 설하 투여; 기관내 점적, 기관지 점적, 및/또는 흡입에 의해; 경구 스프레이, 비강 스프레이, 및/또는 에어로졸로서, 및/또는 간상황 카테터를 통해; 및/또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 그것이 필요한 대상체에 하기를 통해 투여된다: 경구 (PO), 정맥내 (IV), 근육내 (IM), 동맥내, 수질내, 척추강내, 피하 (SQ), 뇌실내, 경피, 피부간, 진피내, 직장 (PR), 질, 복강내 (IP), 위내 (IG), 국소 및/또는 경피 (예를 들면, 로션, 크림, 분말, 연고, 도찰제, 겔, 물약, 등에 의해), 점막, 비강내, 구강, 장, 유리체, 및/또는 설하 투여; 기관내 점적, 기관지 점적, 및/또는 흡입에 의해; 경구 스프레이, 비강 스프레이, 및/또는 에어로졸로서, 및/또는 간상황 카테터를 통해; 및/또는 이들의 조합.

[0015] 본 발명은, 제공된 나노입자 조성물이 국소 및/또는 경피 투여에 특히 유용할 수 있다는 인식을 포함한다. 본 발명은, 제공된 나노입자 조성물이 제제의 피부의 진피 수준에의 전달을 위해 특히 유용할 수 있다는 인식을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 그것이 필요한 대상체에 대한 국소 및/또는 경피 전달을 위해 제형된다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 그것이 필요한 대상체에게 국소 및/또는 경피 전달을 통해 투여된다.

[0016] 본 발명은 뜻밖의 및/또는 유익한 특성을 갖는 특정 크림 및/또는 로션 제형의 놀라운 발견을 제공한다.

[0017] 본 발명은, 제공된 크림 및/또는 로션 제형이 어떤 상황에서 사용될 수 있다는 인식을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 제제를 그것이 필요한 대상체에게 하기를 비제한적으로 포함하는 임의의 이용가능한 경로를 통해 전달하는데 유용하다: 경구 (PO), 정맥내 (IV), 근육내 (IM), 동맥내, 수질내, 척추강내, 피하 (SQ), 뇌실내, 경피, 피부간, 진피내, 직장 (PR), 질, 복강내 (IP), 위내 (IG), 국소 및/또는 경피 (예를 들면, 로션, 크림, 분말, 연고, 도찰제, 겔, 물약, 등에 의해), 점막, 비강내, 구강, 장, 유리체, 및/또는 설하 투여; 기관내 점적, 기관지 점적, 및/또는 흡입에 의해; 경구 스프레이, 비강 스프레이, 및/또는 에어로졸로서, 및/또는 간상황 카테터를 통해; 및/또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 그것이 필요한 대상체에 하기를 통해 투여된다: 경구 (PO), 정맥내 (IV), 근육내 (IM), 동맥내, 수질내, 척추강내, 피하 (SQ), 뇌실내, 경피, 피부간, 진피내, 직장 (PR), 질, 복강내 (IP), 위내 (IG), 국소 및/또는 경피 (예를 들면, 로션, 크림, 분말, 연고, 도찰제, 겔, 물약, 등에 의해), 점막, 비강내, 구강, 장, 유리체, 및/또는 설하 투여; 기관내 점적, 기관지 점적, 및/또는 흡입에 의해; 경구 스프레이, 비강 스프레이, 및/또는 에어로졸로서, 및/또는 간상황 카테터를 통해; 및/또는 이들의 조합.

[0018] 본 발명은, 제공된 크림 및/또는 로션 제형이 국소 및/또는 경피 투여를 위해 특히 유용할 수 있다는 인식을 포함한다. 본 발명은, 제공된 크림 및/또는 로션 제형이 제제의 피부의 진피 수준에의 전달에 특히 유용할 수 있는 인식을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 그것이 필요한 대상체에 대한 국소 및/또는 경피 전달을 위해 제형된다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 그것이 필요한 대상체에게 국소 및/또는 경피 전달을 통해 투여된다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 그것이 필요한 대상체에게 국소 및/또는 경피 전달 (예를 들면, 상기에 기재된 것들) 이외의 투여 경로를 위해 제형된다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 그것이 필요한 대상체에게 국소 및/또는 경피 전달 (예를 들면, 상기에 기재된 것들) 이외의 투여 경로를 통해 투여된다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 제공된 나노입자 조성물로 제형된다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물로 제형된 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 대상체에의 국소 투여에 유용한 및/또는 효과적이다.

[0019] 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 정제수, 메틸파라벤, 미네랄 오일, 이소프로필 미리스테이트, 화이트 바셀린, 에멀젼화 왁스, 및 프로필파라벤을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 정제수, 미네랄 오일, 이소프로필 미리스테이트, 화이트 바셀린, 및 에멀젼화 왁스를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 실시예 1-20 중 어느 것에서 제시된 성분을 포함한다.

[0020] 일부 구현예에서, 본 발명은 본 명세서에서 기재된 특정 크림 및/또는 로션 제형을 제공한다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 물을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 메틸파라벤을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 미네랄 오일을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 이소프로필 미리스테이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 화이트 바셀린을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 에멀젼화 왁스를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 프로필파라벤을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 어떤 파라벤을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 메틸파라벤을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 프로필파라벤을 포함하지 않는다.

[0021] 본 발명은, 제공된 크림 및/또는 로션 제형이 대상체에의 투여를 위해 나노입자 조성물, 예컨대 본 명세서에서 기재된 것들의 제형에 특히 유용할 수 있다는 인식을 포함한다. 본 발명은, 제공된 크림 및/또는 로션 제형이 대상체에의 투여를 위해 나노에멀젼, 예컨대 본 명세서에서 기재된 것들의 제형에 특히 유용할 수 있는 인식을 포함한다.

[0022] 본 발명은, 놀라운 및/또는 뜻밖의 결과는, 크림 및/또는 로션 제형이 본 명세서에서 기재된 특정 제공된 나노입자 조성물로 제형될 때, 달성될 수 있다는 것을 제공한다.

[0023] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 제공된 나노입자 조성물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은, 본 명세서에서 기재된 바와 같이, 제공된 나노입자 조성물, 식염수 용액, 및 제공된 크림 및/또는 로션 제형의 혼합물을 포함한다.

[0024] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 제공된 나노입자 조성물을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 제공된 크림 및/또는 로션 제형을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 제공된 나노입자 조성물 및 제공된 크림 및/또는 로션 제형 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 제공된 나노입자 조성물을 제공하지만, 제공된 크림 및/또는 로션 제형을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 제공된 크림

및/또는 로션 제형을 포함하지만, 제공된 나노입자 조성물을 포함하지 않는다.

[0025] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 예를 들면, 하기를 비제한적으로 포함하는 임의의 투여 경로를 위해 제공된 나노입자 조성물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제의 혼합물을 포함한다: 경구 (PO), 정맥내 (IV), 근육내 (IM), 동맥내, 수질내, 척추강내, 피하 (SQ), 뇌실내, 경피, 피부간, 진피내, 직장 (PR), 질, 복강내 (IP), 위내 (IG), 국소 및/또는 경피 (예를 들면, 로션, 크림, 분말, 연고, 도찰제, 겔, 물약, 등에 의해), 점막, 비강내, 구강, 장, 유리체, 및/또는 설하 투여; 기관내 점적, 기관지 점적, 및/또는 흡입에 의해; 경구 스프레이, 비강 스프레이, 및/또는 에어로졸로서, 및/또는 간상황 카테터를 통해; 및/또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 국소 및/또는 경피 (예를 들면, 로션, 크림, 분말, 연고, 도찰제, 겔, 물약, 등에 의해) 투여를 위해 제공된 나노입자 조성물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제의 혼합물을 포함한다.

[0026] 본 발명은 본 명세서에서 기재된 바와 같이 제공된 조성물 (예를 들면, 제공된 나노입자 조성물; 크림 및/또는 로션 제형; 제공된 나노입자 조성물 및 크림 및/또는 로션 제형의 조합; 등)의 임의의 것을 사용하여 병태 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0027] 일부 구현예에서, 그와 같은 방법은 제공된 조성물의 질환, 병태, 또는 장애를 앓고 있고/있거나 그것에 민감한 환자에의 투여를 수반한다. 일부 구현예에서, 그와 같은 방법은 제공된 나노입자 조성물의 피부의 피층과 연관된 질환, 병태, 또는 장애를 앓고 있고/있거나 그것에 민감한 환자에의 투여를 수반한다. 일부 구현예에서, 그와 같은 방법은 비어있는 나노입자 조성물 (예를 들면, 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 함유하지 않는 나노입자 조성물)의 질환, 병태, 또는 장애를 앓고 있고/있거나 그것에 민감한 환자에의 투여를 수반한다. 일부 구현예에서, 그와 같은 방법은 적어도 하나의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 포함하는 나노입자 조성물의 질환, 병태, 또는 장애를 앓고 있고/있거나 그것에 민감한 환자에의 투여. 일부 구현예에서, 그와 같은 방법은 나노입자 조성물 및/또는 적어도 하나의 공지된 치료제 및/또는 제공된 크림 및/또는 로션 제형으로 제형된 독립적 활성인 생물학적 활성제의 질환, 병태, 또는 장애를 앓고 있고/있거나 그것에 민감한 환자에의 투여를 수반한다. 일부 구현예에서, 그와 같은 방법은 하기를 비제한적으로 포함하는 임의의 이용가능한 경로를 통한 제공된 조성물의 투여를 수반한다: 경구 (PO), 정맥내 (IV), 근육내 (IM), 동맥내, 수질내, 척추강내, 피하 (SQ), 뇌실내, 경피, 피부간, 진피내, 직장 (PR), 질, 복강내 (IP), 위내 (IG), 국소 및/또는 경피 (예를 들면, 로션, 크림, 분말, 연고, 도찰제, 겔, 물약, 등에 의해), 점막, 비강내, 구강, 장, 유리체, 및/또는 설하 투여; 기관내 점적, 기관지 점적, 및/또는 흡입에 의해; 경구 스프레이, 비강 스프레이, 및/또는 에어로졸로서, 및/또는 간상황 카테터를 통해; 및/또는 이들의 조합.

[0028] 일부 구현예에서, 본 발명은 임의의 병태 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은, 어떤 조성물이 본 명세서에서 기재된 바와 같이 생물학적으로 관련된 표적 부위 (예를 들면, 특정 장기, 조직, 세포, 등)에 활성제의 조절 전달을 효율적으로 및 구체적으로 달성할 수 있다는 것을 실증한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 다른 면에의 전달과 연관된 유의미한 부작용 없이 어떤 생물학적으로 관련된 표적 부위에서 치료 효과의 조절 전달 및/또는 달성을 실증한다.

[0029] 일부 구현예에서, 본 발명은 진피 및/또는 표피 구조 (예를 들면, 땀샘, 피지샘, 모낭, 등)와 연관된 병태 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 제공된 조성물 (예를 들면, 제공된 나노입자 조성물; 크림 및/또는 로션 제형; 제공된 나노입자 조성물 및 크림 및/또는 로션 제형의 조합; 등)이 활성제를 효율적으로 및 구체적으로 진피에 전달할 수 있고, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 제공된 조성물이 대상체의 피부에의 투여시 치료 효과를 가질 수 있다는 것을 실증한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 다른 면(예를 들면, 피하 또는 진피외 구조 및/또는 진피 이외의 조직에 대한)에의 전달과 연관된 유의미한 부작용 없이 피부 전달 및/또는 치료 효과의 달성을 실증한다.

[0030] 본 발명은 환자에게 본 명세서에서 기재된 바와 같은 제공된 조성물 (예를 들면, 제공된 나노입자 조성물; 크림 및/또는 로션 제형; 제공된 나노입자 조성물 및 크림 및/또는 로션 제형의 조합; 등)을 투여하여 병태 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 환자에게 본 명세서에서 기재된 바와 같은 제공된 나노입자 조성물 (예를 들면, 나노에멀젼)을 함유하는 조성물을 투여하여 병태 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 투여는 국소 투여이다. 일부 구현예에서, 국소 투여는 국소 투여이다. 일부 구현예에서, 국소 투여는 주사이다. 일부 구현예에서, 투여는 전신 투여이다. 일부 구현예에서, 전신 투여는 주사이다. 일부 구현예에서, 전신 투여는 국소 투여이다. 일부 구현예에서, 전신 투여는 경구 투여이다. 일반적으로, 나노입자 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 포함하는 조성물에 대해, 그와 같은 나노입자 조

성물은, 치료제의 양이 병태 또는 장애를 치료하는데 충분한 원하는 표적 부위 (예를 들면, 진피 및/또는 표피 구조)에 전달되도록 배열 및 구성된다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 원하는 작용 부위에의 투여 시 원하는 치료 효과를 달성하도록 (예를 들면, 제제의 선택 및/또는 조합, 조성물의 구조, 등을 통해) 배열 및 구성된다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은, 원하는 작용 부위 (예를 들면, 피부, 진피, 등의 표면) 내에 및/또는 외부에 원치않는 임상 효과를 유도하지 않도록 배열 및 구성된다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 전신 효과를 갖도록 배열 및 구성된다.

[0031] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 제형 및/또는 전달될 수 있고 이로써 전신 전달이 달성되고; 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 제형 및/또는 전달될 수 있고 이로써 전신이 아닌 국소 전달이 달성된다.

[0032] 본 개시내용은 구체적으로,제공된 조성물을 사용하여 치료제 (및 특히, 큰 생물 제제, 예컨대 보툴리늄 독소)의 진피에의 효과적인 및 효율적인 전달을 실증한다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 본 발명은 임상적으로 유의미한 부작용 없이 본 명세서에서 기재된 조성물의 투여를 포함하는 방법을 제공한다. 단지 일 예를 제공하기 위해, 국소 전달이 고려될 때, 임상적으로 유의미한 부작용은 비제한적으로 하기를 포함한다: 원치않는 전신 부작용, 신경 조직 근원적인 진피에 대한 손상 (예를 들면, 신경 마비), 근육에 대한 원치않는 효과 (예를 들면, 근육 마비), 및/또는 치료제의 바람직하지 않은 혈액 수준, 등.본 발명은 나노입자 조성물과 일반적으로 비교하여 특정 제공된 조성물 (예를 들면, 제공된 나노입자 조성물 및/또는 제공된 크림 및/또는 로션 제형)의 놀라운 이점 및/또는 능력을 제공한다.

[0033] 본 발명은 추가로, 나노입자 조성물 및/또는 크림 및/또는 로션 제형의 관찰된 활성에 책임있는 제공된 조성물에 존재하는 성분 또는 성분들을 확인하는 기술을 제공한다. 그와 같은 기술이 나노입자 구조에 독립적인 관찰된 결과를 달성할 수 있는 성분(들)을 확인하는 정도까지, 본 발명은 또한 약물에서의 용도, 특히 제공된 조성물의 하나 이상의 개별 성분을 함유하는 조성물의 피부 구조(예를 들면, 땀샘, 피지샘, 모낭, 등)와 연관된 병태 또는 장애의 치료에서의 용도를 제공한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "제공된 조성물"은 나노입자 조성물 및/또는 크림 및/또는 로션 제형의 하나 이상의 개별 성분을 함유할 수 있다.

[0034] 본원은 다양한 특허 및 비-특허 공보를 언급하고, 이들 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다.

[0035] **정의**

[0036] *마모:* 용어 "마모"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 피부의 최상층을 변경, 방해, 제거 또는 파괴하는 임의의 수단을 의미한다. 일부 구현예에서, 마모는 피부의 최상층을 변경, 방해, 제거 또는 파괴하는 기계적 수단을 의미한다. 일부 구현예에서, 마모는 피부의 최상층을 변경, 방해, 제거 또는 파괴하는 화학적 수단을 의미한다. 몇 개의 예를 제공하기 위해, 제제 예컨대 박피크림, 미세 입자 (예를 들면, 마그네슘 또는 알루미늄 입자), 산 (예를 들면, 알파-하이드록시산 또는 베타-하이드록시산), 및/또는 알코올은 마모를 야기할 수 있다. 일반적으로, 투과 증대제 예컨대 예를 들면 하기에 의해 기재된 것: Donovan (참고, 예를 들면, 미국 특허 공보 2004/009180 및 2005/175636; 및 PCT 공보 WO 04/06954; 이들 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다), 및 Graham (참고, 예를 들면, 미국 특허 6,939,852 및 미국 특허 공보 2006/093624; 이러한 둘 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다), 등은 마모를 야기할 것으로 기대된다. 물론, 당해분야의 숙련가는, 특정한 제제가 하나의 농도로 또는 하나 이상의 다른 제제와 회합하여 존재할 때, 마모를 야기할 수 있지만, 상이한 상황 하에서 마모를 야기할 수 없다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 특정한 물질이 "연마제"인지 여부는 상황에 의존한다. 마모는, 예를 들면 각질층의 변경, 붕괴, 제거, 또는 부식을 보여주는 피부의 적열상태 또는 자극 및/또는 피부의 조직학적 시험의 관찰에 의해 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 평가될 수 있다 .

[0037] *투여:* 용어 "투여"는, 본원에 사용된 바와 같이 제공된 조성물의 대상체에의 전달 및/또는 투여를 의미하고, 임의의 특정 경로로 제한되지 않지만, 오히려 의료 사회에 의해 적절한 것으로 허용되는 임의의 경로를 의미한다. 예를 들면, 본 발명은 하기를 비제한적으로 하기를 포함하는 전달 또는 투여의 경로를 고려한다: 경구 (PO), 정맥내 (IV), 근육내 (IM), 동맥내, 수질내, 척추강내, 피하 (SQ), 뇌실내, 경피, 피부간, 진피내, 직장 (PR), 질, 복강내 (IP), 위내 (IG), 국소 및/또는 경피 (예를 들면, 로션, 크림, 도찰제, 연고, 분말, 겔, 물약, 방취제, 발한억제제, 햇볕차단제, 등에 의해), 점막, 비강내, 구강, 장, 유리체, 설하; 기관내 점적, 기관지 점적, 및/또는 흡입에 의해; 경구 스프레이, 비강 스프레이, 및/또는 에어로졸로서, 및/또는 간상황 카테터를 통해; 및/또는 이들의 조합.

[0038] *아미노산:* 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미노산"은, 그의 최고 넓은 의미에서, 폴리펩타이드 사슬에 통합될 수 있는 임의의 화합물 및/또는 물질을 의미한다. 일부 구현예에서, 아미노산은 일반적인 구조 H_2N-

C(H)(R)-COOH를 갖는다. 일부 구현예에서, 아미노산은 천연 생성 아미노산이다. 일부 구현예에서, 아미노산은 합성 아미노산이고; 일부 구현예에서, 아미노산은 d-아미노산이고; 일부 구현예에서, 아미노산은 l-아미노산이다. "표준 아미노산"은 천연 생성 펩타이드에서 통상적으로 발견되는 임의의 20개의 표준 l-아미노산을 의미한다. "비표준 아미노산"은 합성으로 또는 천연 공급원으로부터 얻는 지에 관계없이 표준 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 의미한다. 펩타이드 중 카복시- 및/또는 아미노-말단 아미노산을 포함하는 아미노산은, 그의 활성의 불리한 영향없이 메틸화, 아미드화, 아세틸화, 및/또는 펩타이드의 순환 반감기를 변화시킬 수 있는 다른 화학 그룹에 의한 치환에 의해 변형될 수 있다. 아미노산은 디설파이드 결합에 참여할 수 있다. 용어 "아미노산"은 "아미노산 잔기"와 상호교환적으로 사용되고, 펩타이드의 유리 아미노산 및/또는 아미노산 잔기를 의미할 수 있다. 펩타이드의 유리 아미노산 또는 잔기를 의미하는지 아닌지 그 용어가 사용되는 상황으로부터 분명할 것이다.

[0039] *동물: 본 명세서에서* 사용된 바와 같이, 용어 "동물"은 동물계의 임의의 멤버를 의미한다. 일부 구현예에서, "동물"은 임의의 발달 단계에서 인간을 의미한다. 일부 구현예에서, "동물"은 임의의 발단 단계에서 비-인간 동물을 의미한다. 어떤 구현예에서, 비-인간 동물은 포유동물이다 (예를 들면, 설치류, 마우스, 랫트, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 양, 소, 영장류, 및/또는 돼지). 일부 구현예에서, 동물은 비제한적으로 하기를 포함한다: 포유동물, 새, 파충류, 양서류, 물고기, 및/또는 벌레. 일부 구현예에서, 동물은 이식유전자 동물, 유전적으로-조작된 동물, 및/또는 클론일 수 있다.

[0040] *대략:* 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 수에 관한 용어들 "대략" 또는 "약"은 달리 언급되지 않으면 수의 방향 (초과 또는 미만)에서의 5%, 10%, 15%, 또는 20%의 범위 내에 있는 수를 포함하는 것으로 일반적으로 취급되거나 달리 상황으로부터 분명한 (여기서 그와 같은 수가 가능한 값의 0% 미만 또는 100% 초과인 것은 제외한다).

[0041] *생물학적 활성제*: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 어구 "생물학적 활성제"는 생물학적 시스템 및/또는 유기체에서 활성을 갖는 임의의 물질을 의미한다. 예를 들면, 유기체에 투여될 때, 유기체에 대한 생물학적 효과를 갖는 물질은 생물학적 활성이 있는 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 여기서 물질 (예를 들면, 폴리펩타이드, 핵산, 항체, 등)은 생물학적 활성이 있고, 전체의 물질의 적어도 하나의 생물학적 활성을 공유하는 물질의 일부는 전형적으로 통칭 "생물학적 활성" 부분이다.

[0042] *보툴리늄 나노입자 조성물*: 용어 "보툴리늄 나노입자 조성물"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 본 명세서에서 기재된 임의의 나노입자 조성물을 의미하고, 여기서 적어도 하나의 나노입자는 보툴리늄 독소를 포함한다. 보툴리늄 독소는 나노입자 내에, 나노입자 표면 상에 및/또는 나노입자를 마련하는 교질입자 막 내에 존재할 수 있다.

[0043] *보툴리늄 독소:* 용어 "보툴리늄 독소"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, *클로스트리듐 보툴리늄*에 의해 생산된 임의의 신경독소를 의미한다. 달리 표시된 것을 제외하고, 용어는 적절한 활성 (예를 들면, 근육 이완제 활성)을 보유하는 그와 같은 신경독소의 단편 또는 그 부분 (예를 들면, 경쇄 및/또는 중쇄)를 포함한다. 어구 "보툴리늄 독소"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 보툴리늄 독소 혈청형 유형 A, 유형 Ab, 유형 Af, 유형 B, 유형 Bf, 유형 C1, 유형 C2, 유형 D, 유형 E, 유형 F, 및 유형 G; 그의 돌연변이체; 그의 변이체; 그의 단편; 그의 특징부; 및/또는 그의 융합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 보툴리늄 독소는 하기에 기재된 임의의 하위유형으로서 존재한다: Sakaguchi, 1982, *Pharmacol. Ther.*, 19:165; 및/또는 Smith *등*, 2005, *Infect. Immun.*, 73:5450; 이러한 둘 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다. 보툴리늄 독소, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 또한 보툴리늄 독소 복합체 (즉, 예를 들면, 300, 600, 및 900 kD 복합체) 뿐만 아니라 정제된 (즉, 예를 들면, 단리된) 보툴리늄 독소 (즉, 예를 들면, 약 150 kD) 모두를 포함한다. "정제된 보툴리늄 독소"는 보툴리늄 독소 복합체를 형성하는 단백질을 포함하는 다른 단백질로부터 단리되거나 실질적으로 단리된 보툴리늄 축소로서 정의된다. 정제된 독소는 80% 초과 순수한, 85% 초과 순수한, 90% 초과 순수한, 95% 초과 순수한, 98% 순수한, 및/또는 99% 초과 순수할 수 있다. 당해분야의 숙련가는, 본 발명이 보툴리늄 독소의 임의의 특정 공급원으로 한정되지 않는다는 것을 인식할 것이다. 예를 들면, 본 발명에 따라 사용하기 위한 보툴리늄 독소는 *클로스트리듐 보툴리늄*으로부터 단리될 수 있고, 화학적으로 합성될 수 있고, 재조합으로 생산될 수 있다 (즉, *클로스트리듐 보툴리늄* 이외의 숙주세포 또는 유기체), *등.*

[0044] *화장용 제형:* 용어 "화장 제형"은 화장 특성을 갖는 하나 이상의 제제를 함유하는 국소로 적용된 조성물을 의미하는 것으로 본 명세서에서 사용된다. 몇 개의 예를 제공하기 위해, 화장 제형은 피부 연화제, 영양 로션 유형 에멀젼, 크렌징 로션, 크렌징 크림, 피부 밀크, 완화제 로션, 마사지 크림, 완화제 크림, 메이크업 베이스, 립스틱, 얼굴 팩 또는 얼굴 겔, 클리너 제형 예컨대 샴푸, 린스, 바디 클렌저, 헤어 토닉, 또는 비누, 및/또는 피

부 조성물 예컨대 로션, 연고, 겔, 크림, 패치, 방취제, 발한억제제, 및/또는 스프레이일 수 있다.

[0045] *크림:* 용어 "크림"은 피부에의 적용을 위해 전형적으로 제형된 퍼짐성 조성물을 의미한다. 크림은 전형적으로 오일 및/또는 지방산 기반-매트릭스를 함유한다. 본 발명에 따라 제형된 크림은 나노입자를 함유할 수 있고 국소 투여시 피부를 통해 (예를 들면, 그와 같은 나노입자의) 실질적으로 완전한 침투가능할 수 있다. 그와 같은 크림은 통합된 물질 (예를 들면, 하나 이상의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제)를 위한 담체로서 또한 작용할 수 있다.

[0046] *분산매*: 용어 "분산매"는 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 액체 배지를 의미하고, 여기서 입자 (예를 들면, 하나 이상의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 함유하는 비어있는 나노입자 및/또는 나노입자)가 분산된다. 일반적으로, 분산물은, 적어도 2개의 불혼화성 물질이 조합될 때 형성된다. "수중유" 분산물은 오일성 입자가 수성 분산매 내에 분산되는 것이다. "유중수" 분산물은, 수성 입자가 오일성 분산매 내에 분산되는 것이다. 당해분야의 숙련가는, 분산물이 임의의 2개의 불혼화성 매질로부터 형성될 수 있고 수성 및 오일성 매질의 조합으로 엄격히 한정되지 않는다는 것을 인식할 것이다. 따라서 용어 "분산매"는, "수성" 및 "오일성" 카테고리를 의미하는 것이 공통적인 것임에 불구하고 임의의 분산매에 광범위하게 적용된다.

[0047] *캡슐에 넣어진:* 용어 "캡슐에 넣어진" (또한 "캡슐에 넣는" 또는 "캡슐화")은, 캡슐에 넣어진 실체가 또다른 물질에 의해 완전히 둘러싸인다는 것을 의미하는 것으로 본 명세서에서 사용된다. 단지 하나의 예를 제공하기 위해, 생물학적 활성제 (예를 들면, 보툴리늄 독소)은 나노입자 조성물 내에 캡슐에 넣어질 수 있다. 그와 같은 캡슐화는, 예를 들면, 나노입자 조성물 (예를 들면, 나노에멀젼)의 형성, 예를 들면 마이크로유동화 동안에 달성될 수 있다. 단지 또 하나의 예를 제공하기 위해, 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제는 에멀젼 중 비어있는 나노입 내에 캡슐에 넣어지지 않는다.

[0048] *비어있는 나노입자 조성물*: 용어 "비어있는 나노입자 조성물"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 포함하지 않는 나노입자 조성물을 의미한다.

[0049] *상동성*: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "상동성"은 폴리머 분자, 예를 들면, 폴리뉴클레오타이드 분자 (예를 들면, DNA 분자 및/또는 RNA 분자) 및/또는 폴리펩타이드 분자 사이의 전체 관련성을 의미한다. 일부 구현예에서, 폴리머 분자는, 그의 서열이 하기이면 서로 "상동인" 것으로 고려된다: 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일하다. 일부 구현예에서, 폴리머 분자는, 그의 서열이 하기이면 서로 "상동인" 것으로 고려된다: 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 유사하다.

[0050] *동일성*: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "동일성"은 폴리머 분자, 예를 들면, 폴리뉴클레오타이드 분자 (예를 들면, DNA 분자 및/또는 RNA 분자) 및/또는 폴리펩타이드 분자 사이의 전체 관련성을 의미한다. 2개의 핵산 서열의 동일성 퍼센트의 계산은, 예를 들면, 최적의 비교 목적을 위해 제2 서열을 정렬하여 수행될 수 있다 (예를 들면, 갭은 최적의 정렬에 대해 제1 및 제2 핵산 서열의 하나 또는 둘 모두에서 도입될 수 있고 비-동일한 서열은 비교 목적을 위해 무시될 수 있다). 어떤 구현예에서, 비교 목적을 위해 정렬된 서열의 길이는 참조 서열 길이의 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100%이다. 그 다음, 상응하는 뉴클레오타이드 위치에서 뉴클레오타이드가 비교된다. 제1 서열 내의 위치가 제2 서열 내의 상응하는 위치와 동일한 뉴클레오타이드에 의해 차지될 때, 그 다음 분자는 그 위치에서 동일하다. 제2 서열 사이의 퍼센트 동일성은 서열에 의해 공유된 동일한 위치의 수의 기능이고, 제2 서열의 최적의 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수, 및 각 갭의 길이를 고려한다. 2개의 서열 사이의 퍼센트 동일성의 서열 및 결정의 비교는 수학상 알고리즘를 사용하여 달성될 수 있다. 예를 들면, 2개의 뉴클레오타이드 서열 사이의 퍼센트 동일성은 PAM120 중량 잔기 표, 12의 갭 길이 패널티 및 4의 갭 페널티를 사용하여 ALIGN 프로그램 (버전 2.0)에 통합된 Meyers 및 Miller (CABIOS, 1989, 4: 11-17)의 알고리점을 사용하여 결정될 수 있다. 2개의 뉴클레오타이드 서열 사이의 퍼센트 동일성은, 대안적으로, NWSgapdna.CMP 매트릭스를 사용하여 GCG 소프트웨어 패키지에서 GAP 프로그램를 사용하여 결정될 수 있다.

[0051] *와 함께*: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 어구 "와 함께 전달된" 및/또는 "와 함께 투여된"은 2개 이상 물질 또는 제제의 공-전달 및/또는 공-투여를 의미한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따라, 어구는 나노입자 및/또는 제공된 나노입자 조성물과 함께 생물학적 활성제의 전달을 참조하여 본원에 사용된다. 물질 또는 제제는, 물질 또는 제제가 나노입자 및/또는 나노입자 조성물와 조합될 때 나노입자와 함께 전달되고; 캡슐에 넣어지거나 나

노입자에 의해 완전히 둘러싸이고; 나노입자 교질입자 막 내에 내장되고/되거나; 나노입자 교질입자 막의 외표면과 연관된다. 나노입자 및/또는 나노입자 조성물과 함께 전달된 물질 또는 제제는 나노입자 및/또는 나노입자 조성물에 공유적으로 연결되거나 그렇지 않을 수 있다. 나노입자 및/또는 나노입자 조성물과 함께 전달된 물질 또는 제제는 흡착력에 의해 나노입자 및/또는 나노입자 조성물에 부착되거나 그렇지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따라, 어구는 또 하나의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 포함하는 조성물과 함께 비어있는 나노입자를 포함하는 조성물의 동시 투여에 대해서 본원에 사용된다. 그와 같은 구현예에서, 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제는 비어있는 나노입자 조성물의 일부가 아니지만, 대신에, 대상체에 별도로 투여된다 (예를 들면, 별개의 조성물로서, 또는 비어있는 나노입자 조성물과 혼합된 및/또는 함께 제형된 것처럼. 일부 구현예에서, 공지된 치료 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제는 나노입자 조성물의 통합된 나노입자가 아니고; 일부 구현예에서, 공지된 치료 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제는 나노입자 조성물의 나노입자 내에 캡슐 형태로 넣어지지 않고; 일부 구현예에서, 공지된 치료 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제는 달리 나노입자 조성물의 나노입자와 관련되어 있지 않다).

[0052] *독립적 활성인 생물학적 활성제*: 용어 "독립적 활성인 생물학적 활성제"는 제제가 본 명세서에서 기재된 바와 같은 나노입자 조성물에서 존재와 무관하게 생물학적 활성을 보여주는 제제를 의미한다. 일부 구현예에서, 제제의 하나 이상의 특정 생물학적 활성은 나노입자 조성물에서 개선되고; 일부 구현예에서, 제제의 하나 이상의 생물학적 활성은 나노입자 조성물에서 개선되지 않는다.

[0053] *단리된*: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "단리된"은 (1) (사실상 및/또는 실험 셋팅에서 인지 아닌지) 초기에 생산될 때 연관된 성분의 적어도 일부로부터 분리된, 및/또는 (2) 사람의 손에 의해 생산된, 준비된, 및/또는 제조된 물질 및/또는 실체를 의미한다. 단리된 물질 및/또는 독립체는 초기에 연관된 다른 성분의 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 그 초과로부터 분리될 수 있다. 일부 구현예에서, 단리된 물질 및/또는 독립체는 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 초과 순수하다.

[0054] *공지된 치료제*: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "공지된 치료제"는, 나노입자 조성물에서 그의 통합 전에, 예를 들면, 피부 구조 (예를 들면, 땀샘, 피지샘, 모낭, 등)에 대한 특정한 생물학적 효과를 갖는 것으로 공지된 생물학적 활성제를 기재한다. 일부 구현예에서, 공지된 치료제는, 예를 들면, 피부 구조 (예를 들면, 땀샘, 피지샘, 모낭, 등)에 대한 특정한 생물학적 효과를 갖기 위해 본원의 출원 전에 공지된 생물학적 활성제를 기재한다. 땀샘에 대한 특정한 생물학적 효과를 갖는 것으로 공지된 예시적인 공지된 치료제는 하기를 포함한다: 알루미늄 클로라이드, 알루미늄 클로로히드레이트, 알루미늄 클로로하이드렉스 화합물, 알루미늄 디클로로히드레이트, 알루미늄 디클로로하이드렉스 화합물, 알루미늄 세스퀴클로로히드레이트, 알루미늄 세스퀴클로로하이드렉스 화합물, 알루미늄 지르코늄 테트라클로로하이드렉스 글라이, 알루미늄 지르코늄 트리클로로하이드렉스 글라이, 암모늄 명반, 알루미늄 설페이트 화합물, 알루미늄 지르코늄 화합물, 보툴리늄 독소, 경구 약물 처치 (예를 들면, 디펜히드라민 하이드로클로라이드, 하이드록시진, 글라이코피롤레이트, 등), 항콜린성 약물 (예를 들면, 옥시부티닌, 글라이코피롤레이트, 프로판테린 브로마이드, 벤즈트로핀, 등), 베타-차단제, 항우울제, 항불안제, 탈크, 베이비 파우더, 및/또는 이들의 조합. 피지샘에 대한 특정한 생물학적 효과를 갖는 것으로 공지된 예시적인 공지된 치료제는 하기를 포함한다: 보툴리늄 독소, 클렌저 또는 비누, 국소 살균 (예를 들면, 벤조일 퍼옥사이드, 트라이클로산, 및/또는 클로르헥시딘 글루코네이트), 국소 항생제 (예를 들면, 외부로-적용된 에리트로마이신, 클린다마이신, 테트라사이클린, 등), 경구 항생제 (예를 들면, 에리트로마이신, 테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 데옥시사이클린, 미노사이클린, 라임사이클린, 트리메토프림, 등), 호르몬 치료 (예를 들면, 에스트로겐/프로게스테론 경구 피임제, 저용량 스피로노락톤, 코르티손, 등), 각질용해약 (즉, 케라틴 막힘 기공을 용해시키는 물질), 벤조일 퍼옥사이드, 국소 레티노이드 (예를 들면, 트레티노인 [RETIN-A®], 아다팔렌 [DIFFERIN®], 및 타자로텐 [TAZORAC®], 레티놀, 이소트레티노인, 등), 경구 레티노이드 (예를 들면, 이소트레티노인 [ACCUTANE®, AMNESTEEM™, SOTRET™, CLARAVIS™]), 레티노산, 항-여드름 활성을 갖는 천연 생성물 (예를 들면, 아로에 베라, 아루나, 할디 [즉, 투메릭], 파파야, 등), 아젤라산 (브랜드명 AZELEX™, FINACEA®, FINEVIN®, SKINOREN, 등), 항염증제 (예를 들면, 나프록센, 이부프로펜, 로페콕십, 등), 니코틴아마이드 (즉, 비타민 B3), 차 나무 오일 (멜라레우카 오일), 아미노레벌린산, 아지트로마이신, 메틸아미노레부니네이트, 나디플록사신, PRK124, 탈라로졸, 질류톤, 로페콕십, 아연, 하기에 기재된 제제: Krowchukdp (2000, *Pediatric Dermatology*, 47:841-857; 참고로 본원에 포함되어 있다) 및/또는 Johnson 등 (2000, *American Family Physician*, 62:1823-1830 및 1835-1836; 참고로 본원에 포함되어 있다), 및/또는 이들의 조합. 모낭에 대한 특

정한 생물학적 효과를 갖는 것으로 공지된 예시적인 공지된 치료제는 하기를 포함한다: 미녹시딜 (ROGAINE/REGAINE), 피나스테라이드 (PROPECIA), 두타스테라이드 (AVODART), 안티안드로겐 (예를 들면, 코토코나졸, 플루코나졸, 스피로노락톤, 등), 톱 팔메토, 카페인, 구리 펩타이드, 니트록사이드 스핀 라벨 TEMPO 및 TEMPOL, 불포화된 지방산 (예를 들면, 감마 리놀렌산), 헤지혹 작용제, 조합한 아젤라산 및 아연, 차이니즈 마디풀, 호박씨, 트레티노인, 아연, 쐐기풀, Tempol 알코올-기반 겔 (예를 들면, MTS-01, 등), 알다라, 알레파셉트, AS101, 바이마토프로스트, 캡사이신, 에팔리주맙, FK506, GP11046, GP11511, 하이드록시클로로퀸, 라타노프로스트, MK0906, 록시트로마이신, 타르그레틴 겔 1%, 테트라펩타이드 알데하이드 프로테아솜 억제제 (예를 들면, NEOSH101, 등), 및/또는 이들의 조합.

[0055] *마이크로유동화된*: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "마이크로유동화된"은 고전단력에 노출된 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 고전단력에 대한 그와 같은 노출은 고압에의 노출에 의해 달성되고; 일부 구현예에서 그와 같은 고압은 약 15,000 psi 내지 약 26,000 psi의 범위 내에 있다. 일부 구현예에서, 고전단력에 대한 그와 같은 노출은 캐비테이션에 의해 달성된다. 일부 구현예에서, 고전단력에 대한 그와 같은 노출은 샘플을, 기기 예를 들면, Microfluidizer® (Microfluidics Corporation/MFIC Corporation) 또는 균일한 나노입자 조성물을 만드는데 유용할 수 있는 다른 디바이스를 통과시켜서 달성된다. 일부 구현예에서, 샘플은 고전단력에 약 10 분 미만의 기간 동안 노출시켜서 마이크로유동화된다. 일부 구현예에서, 기간은 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3, 약 2, 또는 약 1 분(들) 미만이다. 일부 구현예에서, 기간은 약 1 - 약 2 분의 범위 내이다. 일부 구현예에서, 기간은 약 30 초이다. 일부 구현예에서, 샘플은 고전단력에 대한 단일 노출을 통해 "마이크로유동화되고"; 그와 같은 구현예는 통칭 "단일 통과" 마이크로유동화이다.

[0056] *나노에멀젼*: 에멀젼은 "콜로이드 크기보다 더 큰 소적에서 통상 혼화성 액체 중 유화제 유무로 분산된 액체로 이루어진 ...시스템으로서"는 종래에 정의되어 있다 *Medline Plus Online Medical Dictionary, Merriam Webster* (2005). 용어 "나노에멀젼"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 에멀젼을 의미하고, 여기서 소적 (또는 입자)의 적어도 일부는 나노미터 크기 범위로 직경을 갖는다. 당해분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이, 나노에멀젼은 마이크로에멀젼보다 1천 배 더 작은 소적 또는 입자를 특징으로 한다.

[0057] *나노입자*: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "나노입자"는 1000 나노미터 (nm) 미만의 직경을 갖는 임의의 입자를 의미한다. 일부 구현예에서, 나노입자는 국립과학재단에서 정의된 바와 같이 300 nm 미만의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 나노입자는 미국 국립 보건원에 의해 정의된 바와 같이 100 nm 미만의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 나노입자는 교질입자 막에 의해 벌크 용액으로부터 분리된 둘러싼 칸을 포함하는 교질입자이다. "교질입자 막"은 공간 또는 칸 (예를 들면, 내강을 규정하기 위해) 공간 또는 칸을 둘러싸고 에워싸도록 응집된 친양쪽성의 독립체를 포함한다.

[0058] *나노입자 조성물*: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "나노입자 조성물"은 적어도 하나의 나노입자를 함유하는 임의의 물질을 의미한다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 나노입자의 균일한 수집이다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 분산물 또는 에멀젼이다. 일반적으로, 분산물 또는 에멀젼은, 적어도 2개의 불혼화성 물질이 조합될 때 형성된다. "수중유" 분산물은, 오일성 입자 (또는 소수성 또는 비-극성)가 수성 분산매 내에 분산된 것이다. "유중수" 분산물은, 수성 (또는 친수성 또는 극성) 입자가 오일성 분산매 내에 분산된 것이다. 당해분야의 숙련가는, 분산물이 임의의 2개의 불혼화성 매질로부터 형성될 수 있고 수성 및 오일성 매질의 조합으로 엄격히 제한되지 않는다는 것을 인식할 것이다. 따라서 용어 "분산매"는 "수성" 및 "오일성" 카테고리를 통상 의미함에도 불구하고 임의의 분산매에 광범위하게 적용된다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 나노에멀젼이다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 교질입자를 포함한다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 입자 예컨대 하기에서 기재된 것들을 포함한다: 미국 특허 번호 7,763,663, (2010년 7월 27일 발행), 및 명칭 "다당류-함유 블록 코폴리머 입자 및 그의 용도" (참고로 본원에 포함되어 있다). 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 하기에서 기재된 나노에멀젼을 포함한다: PCT 특허 출원 번호 PCT/US06/026918 (2006년 7월 11일 출원), 공개 WO 08/010788 (2008년 1월 24일), 및 명칭 "조성물 및 나노에멀젼을 제조 및 사용하는 방법" (참고로 본원에 포함되어 있다). 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 하기에서 기재된 나노에멀젼을 포함한다: PCT 특허 출원 번호 PCT US06/46236 (2006년 12월 1일 출원), 공개 WO 08/045107 (2008년 4월 17일), 및 명칭 "보툴리늄 나노에멀젼" (참고로 본원에 포함되어 있다). 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 하기에서 기재된 친양쪽성의 실체 나노입자를 포함한다: PCT 특허 출원 번호 PCT/US07/86018 (2007년 11월 30일 출원), 공개 WO 08/070538 (2008년 6월 12일 출원), 및 명칭 "친양쪽성의 실체 나노입자" (참고로 본원에 포함되어 있다). 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 하기에서 기재된 입자를 포함한다: PCT 출원 시리즈 번호 PCT/US08/65329 (2008년 5월 30일 출원), 공개 PCT 공보 WO 08/151022 (2008년 12월 11일), 및 명칭 "핵산 나노입자 및 그의 용도" (참고로

본원에 포함되어 있다). 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 하기에서 기재된 입자를 포함한다: PCT 특허 출원 번호 PCT/US07/86040 (2007년 11월 30일 출원), 공개 PCT 공보 WO 08/140594 (2008년 11월 20일), 및 명칭 "펩타이드 나노입자 및 그의 용도" (참고로 본원에 포함되어 있다). 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 하기에서 기재된 입자를 포함한다: PCT 특허 출원 번호 PCT US09/48972 (2009년 6월 26일 출원), 공개 WO 09/158687 (2009년 12월 30일 출원), 및 명칭 "피부 전달" (참고로 본원에 포함되어 있다). 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 안정하다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 나노입자와 함께 전달될 하나 이상의 생물학적 활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 비어있는 나노입자 조성물이다 (예를 들면, 이는 임의의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 함유를 함유하지 않는다).

[0059] *오염되지 않은*: 어구 "오염되지 않은"은, 나노입자 조성물을 의미하는 것으로 본 명세서에서 사용될 때, "가 실질적으로 없는"과 유사어이고 인용된 물질의 약 50% 이하를 함유하는 나노입자 조성물을 기재한다. 예를 들면, 나노입자 조성물이, 직경이 언급된 범위 밖에 있는 입자가 "가 실질적으로 없는" 것이면, 그 다음 조성물 중 입자의 약 50% 이하는 범위 밖의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 25% 이하는 범위 밖에 있다. 일부 구현예에서, 입자의 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 이하 또는 그 미만은 언급된 범위 밖의 직경을 갖는다.

[0060] *핵산*: *본 명세서에서* 사용된 바와 같이, 용어 "핵산"은, 그의 최고 넓은 의미에서, 올리고뉴클레오타이드 사슬에 통합되거나 통합될 수 있는 임의의 화합물 및/또는 물질을 의미한다. 일부 구현예에서, 핵산은 포스포디에스테르 결합을 통해 올리고뉴클레오타이드 사슬에 통합되거나 통합될 수 있는 화합물 및/또는 물질이다. 일부 구현예에서, "핵산"은 개별적인 핵산 잔기 (예를 들면, 뉴클레오타이드 및/또는 뉴클레오사이드)를 의미한다. 일부 구현예에서, "핵산"은 개별적인 핵산 잔기를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 사슬을 의미한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "올리고뉴클레오타이드" 및 "폴리뉴클레오타이드"는 상호교환적으로 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, "핵산"은 RNA 뿐만 아니라 단일 및/또는 이중가닥 DNA 및/또는 cDNA을 포함한다. 또한, 용어들 "핵산", "DNA", "RNA", 및/또는 유사한 용어들은 핵산 유사체, *예를 들면*, 포스포디에스테르 뼈대 이외의 것을 갖는 유사체를 포함한다. 예를 들면, 당해분야에 공지되어 있고 뼈대에서 포스포디에스테르 결합 대신에 펩타이드 결합을 갖는 소위 "펩타이드 핵산"은, 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 용어 "아미노산 서열을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열"은 서로의 버전을 악화시키고/거나 동일한 아미노산 서열을 인코딩하는 모든 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 단백질 및/또는 RNA를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 인트론을 포함할 수 있다. 핵산은 천연 공급원으로부터 정제되고, 재조합 발현 시스템을 사용하여 생산되고 임의로 정제된, 화학적으로 합성될 수 있는 등이다. 적절한 경우, 예를 들면, 화학적으로 합성된 분자의 경우에, 핵산은 뉴클레오사이드 유사체 예컨대 화학적으로 변형된 염기 또는 당, 뼈대 변형, 등을 갖는 유사체를 포함할 수 있다. 핵산 서열은, 달리 지적되지 않으면 5' 내지 3' 방향에서 제공된다. 용어 "핵산 분절"은 더 긴 핵산 서열의 일부인 핵산 서열을 의미하는 것으로 본 명세서에서 사용된다. 많은 구현예에서, 핵산 분절은 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 그 초과 개의 잔기를 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 하기이거나 하기를 포함한다: 천연 뉴클레오사이드 (예를 들면, 아데노신, 티미딘, 구아노신, 시티딘, 우리딘, 데옥시아데노신, 데옥시티미딘, 데옥시구아노신, 및 데옥시시티딘); 뉴클레오사이드 유사체 (예를 들면, 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-플루오로우리딘, C5-아이오도우리딘, C5-프로피닐-우리딘, C5-프로피닐-시티딘, C5-메틸시티딘, 2-아미노아데노신, 7-데아자아데노신, 7-데아자구아노신, 8-옥소아데노신, 8-옥소구아노신, O(6)-메틸구아닌, 및 2-티오시티딘); 화학적으로 변형된 염기; 생물학적으로 변형된 염기 (예를 들면, 메틸화 염기); 삽입된 염기; 변형된 당류 (예를 들면, 2'-플루오로리보오스, 리보오스, 2'-데옥시리보오스, 아라비코스, 및 헥소스); 및/또는 변형된 포스페이트 그룹 (예를 들면, 포스포로티오에이트 및 5'-*N*-포스포르아미다이트 결합). 일부 구현예에서, 본 발명은 구체적으로, 화학적으로 변형되지 않는 핵산 (예를 들면, 폴리뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드 및/또는 뉴클레오사이드를 포함하는 잔기)를 의미하는 "비변형된 핵산"에 관한 것이다.

[0061] *환자:* 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "환자" 또는 "대상체"는, 제공된 조성물이, 예를 들면, 실험, 진단, 예방, 화장, 및/또는 치료 목적을 위해 투여될 수 있는 임의의 유기체를 의미한다. 전형적인 환자 동물 (예를 들면, 포유동물 예컨대 마우스, 랫트, 토끼, 비-인간 영장류, 및 인간)을 포함한다. 일부 구현예에서, 환자는 인간이다.

[0062] *약제학적으로 허용가능한*: 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 건전한 의학 판단의 범위 내에, 합리적인 유익/유해 비율에 어울리는 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 다른 문제 또는

합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉에서 사용하기에 적당한 제제를 의미한다.

[0063] *예비혼합물*: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "예비혼합물"은 본 발명에 따른 나노입자 조성물을 산출하기 위해 차후에 사용된 성분의 임의의 조합을 의미한다. 예를 들면, 예비혼합물은, 고전단력이 적용될 때, 본 발명에 따른 나노입자를 산출하는 성분의 임의의 수집이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 2개 이상 불혼화성 용매를 함유한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 나노입자에 자가조립되는 성분을 함유한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 교질입자에 자가조립되는 성분을 함유한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 하기에서 기재된 하나 이상의 친양쪽성의 독립체를 함유한다: 공동계류중 PCT 출원 시리즈 번호 PCT/US07/86018 (2007년 11월 30일 출원), 공개 WO 08/070538 (2008년 6월 12일 출원), 및 명칭 "친양쪽성의 실체 나노입자". 일부 구현예에서, 예비혼합물은 하나 이상의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 함유한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 임의의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 교반된, 혼합된, 및/또는 교반되고; 일부 구현예에서, 예비혼합물은 고전단력의 적용 전에 교반된, 혼합된, 및/또는 교반된다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 적어도 하나의 용해된 성분 (즉, 용액 중에 있는 적어도 하나의 성분)을 포함하고; 그와 같은 일부 구현예에서, 예비혼합물은, 그와 같은 가용화가 달성된 후 고전단력이 적용된다.

[0064] *순수한*: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 물질 및/또는 실체는, 실질적으로 다른 성분이 없으면, "순수하다". 예를 들면, 특정한 물질 및/또는 실체의 약 90% 초과를 함유하는 제제는 순수한 제제인 것으로 전형적으로 간주된다. 일부 구현예에서, 물질 및/또는 실체는 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 순수하다.

[0065] *난치:* 용어 "난치"는 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 의료인이 실시하여 정상적으로 관찰된 바와 같이 제공된 조성물의 투여 다음에 기대된 임상 효능과 반응하지 않는 임의의 대상체를 의미한다.

[0066] *자가투여:* 용어 "자가투여"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 대상체가 의학적 감독의 필요 없이 자신에게 조성물을 투여하는 능력을 갖는 상황을 의미한다. 일부 구현예에서, 자가투여는 임상 현장 밖에서 수행될 수 있다. 단지 하나의 예를 제공하기 위해, 일부 구현예에서, 얼굴 화장 크림은 자신의 가정에서 대상체에 의해 투여될 수 있다.

[0067] *전단력*: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "전단력"은 물질의 면에 수직인 힘과는 반대로 물질의 면에 평행 또는 접선인 힘을 의미한다. 일부 구현예에서, 조성물은 균일한 나노입자 조성물을 생산하기 위해 고전단력에 노출된다. 당해분야에 공지된 임의의 방법은 고전단력을 산출하도록 사용된다. 일부 구현예에서, 캐비테이션은 고전단력을 산출하도록 사용된다. 일부 구현예에서, 고압 균질화는 고전단력을 산출하도록 사용된다. 대안적으로 또는 또한, 고전단력은 고압, 예를 들면 약 15,000 psi에 대한 노출에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 그와 같은 고압은 약 18,000 psi 내지 약 26,000 psi의 범위 내이고; 일부 구현예에서, 약 20,000 psi 내지 약 25,000 psi의 범위 내이다. 일부 구현예에서, 및 단지 하나의 예를 제공하기 위해, Microfluidizer® 프로세서 (Microfluidics Corporation/MFIC Corporation) 또는 다른 디바이스는 고전단력을 산출하도록 사용된다. Microfluidizer® 프로세서는 나노규모 범위로 크기를 감소시키기 위해 고속 (전형적으로 50 m/s - 300 m/s의 범위)에서 마이크로채널 (전형적으로 치수는 대략 75 마이크론임)을 통해 조성물을 가속화하여 고압 및 그에 따른 고전단율을 제공한다. 유체가 마이크로채널을 나감에 따라 반대 마이크로채널로 제트와 충돌하는제트를 형성한다. 채널에서 유체는 종래의 기술보다 더 높은 자릿수인 높은 전단력 (최대 10^7 1/s)을 경험한다. 제트 충돌로 서브마이크론 수준에서 혼합된다. 따라서, 그와 같은 디바이스에서, 높은 전단 및/또는 충돌은 다중상의 입자 크기 감소 및 혼합을 달성할 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 고전단력에 약 10 분 미만의 기간 동안 노출된다. 일부 구현예에서, 기간은 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 미만이다. 일부 구현예에서, 기간은 약 1 분 내지 약 2 분의 범위 내이고; 일부 구현예에서, 기간은 약 1 분 미만이고; 일부 구현예에서, 기간은 약 30 초이다. 일부 구현예에서, 샘플은 고전단력에 대한 단일 노출을 통해 "마이크로유동화되고"; 그와 같은 구현예는 "단일 통과" 마이크로유동화로 본 명세서에서 불린다.

[0068] *유사성*: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "유사성"은 폴리머 분자, 예를 들면, 폴리뉴클레오타이드 분자 (예를 들면, DNA 분자 및/또는 RNA 분자) 및/또는 폴리펩타이드 분자 사이의 전체 관련성을 의미한다. 서로에 대한 폴리머 분자의 퍼센트 유사성의 계산은 퍼센트 동일성의 계산과 동일한 방식으로 수행될 수 있고, 단, 퍼센트 유사성의 계산은 당해기술에서 이해된 바와 같이 보존적 치환을 고려한다.

[0069] *소분자:* 일반적으로, "소분자"는, 그 크기가 약 5 킬로달톤 (kD) 미만인 분자이다. 일부 구현예에서, 소분자는

약 4 kD, 3 kD, 약 2 kD, 또는 약 1 kD 미만이다. 일부 구현예에서, 소분자는 약 800 달톤 (D), 약 600 D, 약 500 D, 약 400 D, 약 300 D, 약 200 D, 또는 약 100 D 미만이다. 일부 구현예에서, 소분자는 약 2000 g/mol 미만, 약 1500 g/mol 미만, 약 1000 g/mol 미만, 약 800 g/mol 미만, 또는 약 500 g/mol 미만이다. 일부 구현예에서, 소분자는 비-폴리머이다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따라, 소분자는 단백질, 폴리펩타이드, 올리고펩타이드, 펩타이드, 폴리뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드, 다당류, 당단백질, 프로테오글라이칸, 등이 아니다.

[0070] *안정한*: 용어 "안정한"은, 본원의 제공된 조성물에 적용될 때, 그의 신체적 구조 (예를 들면, 입자의 크기 범위 및/또는 분포)의 하나 이상의 측면을 기간에 걸쳐 유지하는 조성물을 의미한다. 일부 구현예에서, 안정한 나노입자 조성물은, 평균 입자 크기, 최대 입자 크기, 입자 크기의 범위, 및/또는 입자 크기의 분포 (즉, 지정된 크기 초과 및/또는 지정된 범위의 크기 밖의 입자의 백분율)은 어떤 기간 동안 유지되는 것이다. 일부 구현예에서, 기간은 적어도 약 1 시간이고; 일부 구현예에서 기간은 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, 6 개월, 약 8 개월, 약 10 개월, 약 12 개월, 약 24 개월, 약 36 개월, 또는 그 초과이다. 일부 구현예에서, 기간은 약 1 일 내지 약 24 개월, 약 2 주 내지 약 12 개월, 약 2 개월 내지 약 5 개월, 등의 범위 내이다. 예를 들면, 나노에멀젼 입자의 모집단은 장기적인 보관, 온도 변화, 및/또는 pH 변화가 수행되고 조성물 중의 대다수의 나노입자는 언급된 범위의 직경 (예를 들면, 대략 10 nm 내지 대략 120 nm)을 유지하고, 나노입자 조성물은 안정하다. 일부 그와 같은 모집단에 대해, 대다수는 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 그 초과이다. 제공된 조성물이 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 포함하는 발명의 일부 구현예에서, 제공된 조성물은, 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제 (예를 들면, 보툴리늄 독소)의 농도가 지정된 기간에 걸쳐 지정된 설정의 상태 하에서 조성물에서 유지되면 안정한 것으로 간주된다. 제공된 조성물이 적어도 하나의 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 포함하는 발명의 일부 구현예에서, 제공된 조성물은, 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제 (예를 들면, 보툴리늄 독소)의 농도가 지정된 기간에 걸쳐 지정된 설정의 상태 하에서 조성물에서 유지된다면, 안정한 것으로 간주된다. 제공된 조성물은 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 포함하는 발명의 일부 구현예에서, 제공된 조성물은, 활성제 (예를 들면, 보툴리늄 독소)의 생체이용률이 지정된 기간에 걸쳐 지정된 설정의 상태 하에서 유지된다면 안정한 것으로 간주된다. 당해분야의 숙련가에 의해 인식되는 바와 같이, 나노에멀젼 중 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제의 생체이용률은, 일부 구현예에서, 활성 형태 (예를 들면, 분해 또는 달리 불활성화되지 않음)에서 제제의 양 또는 농도를 반영할 수 있고; 일부 구현예에서, 생체이용률은 활성제의 양 또는 농도에 독립적일 수 있다. 즉, 일부 구현예에서, 생체이용률은, 양 또는 농도가 증가 (예를 들면, 연구 수준의 최대 X%) 또는 감소 (예를 들면, 개시 수준의 Y%로 하향)할지라도 유지될 수 있다.

[0071] *실질적으로*: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "실질적으로"는 관심있는 특징 또는 특성의 총 또는 거의 총 규모 또는 정도를 나타내는 정성 상태를 의미한다. 생물학적 분야의 숙련가는, 생물학적 및 화학 현상이, 설사 있다고 해도, 거의 완료로 가고/거나 완성도로 진행하거나 절대적인 결과를 달성 또는 피하지 않는다는 것을 이해할 것이다. 따라서 용어 "실질적으로"는 많은 생물학적 및 화학 현상에서 고유한 완성도의 포텐셜 결여를 포착하기 위해 본 명세서에서 사용된다.

[0072] *실질적으로 없는*: 나노입자 조성물은, 그 조성물 중 입자의 약 50% 이하가 범위 밖의 직경을 가질 때, 언급된 직경 범위 밖인 입자가 "실질적으로 없는" 것으로 된다. 일부 구현예에서, 입자의 25% 이하는 범위 밖에 있다. 일부 구현예에서, 입자의 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 이하 또는 그 미만은 언급된 범위 밖의 직경을 갖는다.

[0073] *을 앓고 있는*: 질환, 장애, 또는 병태 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 임의의 질환, 장애, 또는 병태를 비제한적으로 포함하는 임의의 질환, 장애, 또는 병태)"를 앓고 있는" 개인은 질환, 장애, 또는 병태로 진단되었거나 그의 증상을 나타낸다. 일부 구현예에서, 예시적인 질환, 장애, 또는 병태는 비제한적으로 하기를 포함한다: 땀샘 또는 피지샘과 연관된 상태, 예컨대 여드름; 다한증; 원치않는 땀흘리기; 땀악취증; 체취; 색한증; 모발손실; 건선; 광선각화증; 피부 감염; 습진성 피부염 (예를 들면, 아토피 피부염, 등); 과잉 피지-생성 장애; 화상; 레이노 현상; 홍반성 낭창; 과색소침착 장애; 저색소침착 장애; 피부암; 등.

[0074] *에 대해 민감성*: 질환, 장애, 또는 병태 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 임의의 질환, 장애, 또는 병태를 비제한적으로 포함하는 임의의 질환, 장애, 또는 병태)"에 대해 민감성"인 개인은 질환, 장애, 또는 병태를 발달시키는 위험이 있다. 일부 구현예에서, 질환, 장애, 또는 병태에 대해 민감성인 개인은 질환, 장애, 또는 병태

의 임의의 증상을 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 질환, 장애, 또는 병태에 대해 민감성인 개인은 질환, 장애, 및/또는 병태로 진단되지 않았다. 일부 구현예에서, 질환, 장애, 또는 병태에 대해 민감성인 개인은 질환, 장애, 또는 병태의 발달과 연관된 상태에 노출된 개인 (예를 들면, 감염원에 노출된 개인; 질환, 장애, 및/또는 병태를 야기하는 것으로 생각되는 환경적 위험에 노출된 개인; 등)이다. 일부 구현예에서, 질환, 장애, 및/또는 병태를 발달시키는 위험은 모집단-기반 위험 (예를 들면, 개인는 질환, 장애, 및/또는 병태와 연관된 유전자 및/또는 대립유전자를 보유한다)이다.

[0075] *증상은 감소된다:* 본 발명에 따라, "증상은 감소된다"는, 특정한 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상이 그 크기 (예를 들면, 세기, 중증도, 등) 또는 빈도가 감소될 때이다. 명쾌함을 위해, 특정한 증상의 개시의 지연은 그 증상의 빈도를 감소시키는 하나의 형태인 것으로 간주된다. 몇 개의 예를 제공하기 위해, 문제의 병태가 여드름인 경우, 그 병태의 증상은, 선택된 면에서의 하나 이상의 흠의 (예를 들면, 직경, 용적, 등) 및/또는 중증도 (예를 들면, 적열상태, 염증성 반응, 등)가 감소되고/거나 총 흠의 수가 감소될 때 (예를 들면, 대상체의 얼굴 위, 등), 감소된다. 문제의 상태가 다한증 및/또는 원치않는 땀흘리기인 경우, 증상은, 대상체가 땀을 덜 흘릴 때 감소된다. 상기 증상이 제거되는 경우로만 본 발명이 한정되는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명은 구체적으로, 하나 이상의 증상이 비록 완전히 제거되지는 않지만 감소되고 (대상체의 상태는 이로써 "개선되는") 정도의 치료를 고려한다.

[0076] *치료적 유효량:* 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은, 질환, 장애, 및/또는 병태를 앓고 있거나 그것에 민감한 모집단에 투여될 때, 질환, 장애, 및/또는 병태를 치료하는데 충분한 양을 의미한다. 일부 구현예에서, 치료적 효과적인 양은 질환, 장애, 및/또는 병태의 하나 이상의 증상의 발생정도 및/또는 중증도를 감소시키고/거나 그의 개시를 지연시키는 양이다. 당해분야의 숙련가는, 용어 "치료적 유효량"은 사실상 특정한 개체에서 달성될 성공적인 치료를 필요로 하지는 않는다는 것을 인식할 것이다. 오히려, 치료적 효과적인 양은, 그와 같은 치료가 필요한 환자에게 투여될 때 대상체의 유의미한 수에서 특정한 원하는 약리적 반응을 제공하는 양일 수 있다. 특정 대상체가, 사실상, "난치" 내지 "치료적 유효량"일 수 있다는 것이 구체적으로 이해된다. 단지 하나의 예를 제공하기 위해, 난치 대상체는 임상 효능을 얻을 수 없을 정도로 낮을 생체이용률을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 치료적 효과적인 양에 대한 언급은 하나 이상의 특이 조직에서 측정되는 양에 대한 언급일 수 있다. 당해분야의 숙련가는, 일부 구현예에서, 치료적 유효 제제는 단일 용량으로 제형 및/또는 투여될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효 제제는, 예를 들면, 투여 처방계획의 일부로서 복수의 용량으로 제형 및/또는 투여될 수 있다.

[0077] *치료제*: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 어구 "치료제"는 대상체에 투여될 때 치료 효과를 갖고/거나 원하는 생물학적 및/또는 약리적 효과를 유도하는 임의의 제제를 의미한다.

[0078] *독성 용매:* 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "독성 용매"는 동물의 조직을 변경, 방해, 제거, 또는 파괴할 수 있는 임의의 물질을 의미한다. 당해분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이, 동물의 조직은 살아 있는 세포, 죽은 세포, 세포외 매트릭스, 세포 접합, 생물학적 분자, 등을 포함할 수 있다. 몇 개의 예를 제공하기 위해, 독성 용매는 디메틸 설폭사이드, 디메틸 아세트이마이드, 디메틸 포름아마이드, 클로로포름, 테트라메틸 포름아마이드, 아세톤, 아세테이트, 및 알칸을 포함한다.

[0079] *치료*: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료" (또한 "치료한다" 또는 "치료하는")은, 부분적으로 또는 완전히, 특정한 질환, 장애, 및/또는 병태의 하나 이상의 증상 또는 특징을 완화, 개선, 경감, 억제하고, 그의 개시를 지연시키고, 그의 중증도를 감소시키고/거나 그의 발생정도를 감소시키는 물질 (예를 들면, 제공된 조성물)의 임의의 투여를 의미한다. 그와 같은 치료는 관련된 질환, 장애 및/또는 병태의 징후를 나타내지 않는 대상체 및/또는 질환, 장애, 및/또는 병태의 초기 징후를 단지 나타내는 대상체일 수 있다. 대안적으로 또는 또한, 그와 같은 치료는 관련된 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 확립된 징후를 나타내는 대상체일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 관련된 질환, 장애, 및/또는 병태를 앓고 있는 것으로 진단된 대상체일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 관련된 질환, 장애, 및/또는 병태이 발달의 증가된 위험과 통계적으로 상관된 하나 이상의 감수성 인자를 갖는 것으로 공지된 대상체일 수 있다.

[0080] *균일한*: 용어 "균일한"은, 나노입자 조성물에 관하여 본 명세서에서 사용될 때, 개별 나노입자가 명시된 범위의 입자 직경 크기를 갖는 나노입자 조성물을 의미한다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 균일한 나노입자 조성물은 최소 직경과 최대 직경의 차이가 하기를 초과하지 않는 것이다: 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, 또는 그 미만 nm. 일부 구현예에서, 균일한 제공된 나노입자 조성물 내의 입자 (예를

들면, 하나 이상의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 함유하는 비어있는 입자 및/또는 입자)은 하기의 직경을 갖는다 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, 또는 그 미만. 일부 구현예에서, 균일한 제공된 나노입자 조성물 내의 입자 (예를 들면, 하나 이상의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 함유하는 비어있는 입자 및/또는 입자)은 약 10 nm 내지 약 600 nm 범위 내의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 균일한 제공된 나노입자 조성물 내의 입자는 하기 범위 내의 직경을 갖는다: 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. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물 내의 입자는 하기 미만인 평균 입자 크기를 갖는다: 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. 일부 구현예에서, 평균 입자 크기는 하기의 범위 내이다: 약 10 nm 내지 약 300 nm, 약 50 nm 내지 약 250 nm, 약 60 nm 내지 약 200 nm, 약 65 nm 및 약 150 nm, 약 70 nm 내지 약 130 nm. 일부 구현예에서, 평균 입자 크기는 약 80 nm 내지 약 110 nm이다. 일부 구현예에서, 평균 입자 크기는 약 90 nm 내지 약 100 nm이다. 일부 구현예에서, 균일한 제공된 나노입자 조성물 내의 대다수의 입자는 명시된 크기 미만 또는 명시된 범위 내의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수는 조성물 중 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 초과이다. 일부 구현예에서, 균일한 나노입자 조성물은 샘플의 마이크로유동화에 의해 달성된다. 일부 구현예에서, 균일한 나노입자 조성물은 샘플의 단일-통과 마이크로유동화에 의해 달성된다. 일부 구현예에서, 균일한 나노입자 조성물은 예를 들면, 마이크로유동화에 의애 고전단력에의 노출에 의해 준비된다.

[0081] *원치않는 부작용*: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "원치않는 부작용"은 원하는 및/또는 의도된 효과가 없는 환자에의 물질의 투여와 연관되고/거나 환자에게 불괘한 하나 이상의 효과 및/또는 증상을 이미한다. 예시적인 원치않는 부작용은 하기를 포함한다: 통증; 타박상; 반상출혈; 혈종; 보툴리눔독소증 중독; 원치않는 전신 효과; 투여된 물질의 바람직하지 않은 혈액 수준; 손상 to 근원적인 신경 조직 (예를 들면, 신경 마비); 근육에 대한 원치않는 효과 (예를 들면, 근육 마비); 플루-유사 증상; 이환률; 사망률; 체중 변경; 효소 수준 변경; 현미경사용, 거시적, 및/또는 생리 수준에서 검출된 병적 변화; 감염; 출혈; 염증; 흉터; 기능 손실; 국소 혈류의 변화; 열병; 권태감; 기형발생; 폐 고혈압; 뇌졸중; 심장병; 심장 발작; 신경병증; 메스꺼움; 구토; 현기증; 설사; 두통; 피부염; 입 마름; 중독; 유산; 낙태; 자궁 출혈; 선천적 기형; 출혈; 심혈관 질환; 난청; 신장 손상 및/또는 부전; 간 손상 및/또는 부전; 치매; 우울증; 당뇨병; 발기 기능장애; 녹내장; 모발 손실; 빈혈; 불면증; 락트산증; 흑피종; 혈전증; 지속발기증; 횡문근변성; 발작; 졸음; 식욕 증가; 식욕 감소; 성욕 증가; 성욕 감소; 자발성 운동장애; 비-겨드랑이 발한; 주사 부위 통증 및 출혈; 인두염; 목 통증; 등통증; 가려움증; 불안; 여포성 폐색; 및/또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 (예를 들면, 제공된 나노입자 조성물, 예컨대 하나 이상의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 함유하는 비어있는 나노입자 조성물 및/또는 나노입자 조성물; 크림 및/또는 로션 제형; 제공된 나노입자 조성물 및 크림 및/또는 로션 제형의 조합; 등)의 국소 투여는 동일한 물질의 비-국소 투여 (예를 들면, 주사, 경구 투여, 등)에 대해 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98%, 약 99%, 또는 약 100%까지 원치않는 부작용을 감소시킨다.

발명의 효과

[0082] 신규 나노입자 조성물, 및 장애 및/또는 병태를 치료하기 위해 그 조성물을 이용하는 시스템 및 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0083] **어떤 구현예의 설명**

[0084] 본 발명은 본 명세서에서 기재된 특정 조성물을 제공한다.

[0085] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 제공된 나노입자 조성물을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 제공된 크림 및/또는 로션 제형을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 제공된 나노입자 조성물 및 제공된 크림 및/또는 로션 제형을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 제공된 나노입자 조성물 모두를 포함하지만, 제공된 크림 및/또는 로션 제형을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 제공된 크림 및/또는 로션 제형을 포함하지만, 제공된 나노입자 조성물을 포함하지 않는다.

[0086] 본 발명은 본 명세서에서 기재된 특정 나노입자 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물

은 오일, 및 수성 분산매, 표면활성제, 및 임의로, 독립적으로 생물학적 활성제 및/또는 공지된 치료제를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본 명세서에서 기재된 개별적인 특정 성분을 함유하는 나노입자 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본 명세서에서 기재된 성분의 특정 조합을 함유하는 나노입자 조성물을 제공한다 (예를 들면, 실시예 중 어느 하나에 기재된 레시피). 일부 구현예에서, 본 발명은 특정 구조 및/또는 기능적 속성을 갖는 나노입자 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 제공된 나노입자 조성물의 하나 이상의 뜻밖의 및/또는 놀라운 이점 및/또는 드문 특징을 실증한다.

[0087] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 나노입자 조성물은 방취제 및 발한억제제를 비제한적으로 포함하는 일반의약품 (OTC) 제품에서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 나노입자 조성물은 처방 제형에서 사용될 수 있다.

[0088] 일부 구현예에서, 본 발명은 장애 또는 병태의 치료를 위한 특정한 본 명세서에서 기재된 나노입자 조성물의 용도를 수반하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 그와 같은 방법은 본 명세서에서 기재된 바와 같이 임의의 이용가능한 투여 경로를 통한 제공된 나노입자 조성물의 투여를 수반한다.

[0089] 일부 구현예에서, 본 발명은 본 명세서에서 기재된 특정 크림 및/또는 로션 제형을 제공한다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 대상체에 전달될 임의의 제제의 임의의 경로를 통한 투여에 유용할 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 대상체에 전달될 임의의 제제의 국소 투여에 유용할 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 나노입자 조성물의 대상체에의 투여에 유용할 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 제공된 나노입자 조성물의 대상체에의 투여에 유용할 수 있다.

[0090] 제공된 나노입자 조성물

[0091] 본 발명은 예를 들면, 치료 목적을 위해 의료 상황에서 특히 효과적인 및/또는 유용한 특정 나노입자 조성물을 제공한다. 본 발명은 그것이 필요한 대상체에게 임의의 다양한 투여 경로를 통해 제제를 투여하는데 특히 효과적인 및/또는 유용한 특정 나노입자 조성물을 제공한다.

[0092] 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 등장 나트륨 클로라이드 용액을 포함하는 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 등장 나트륨 클로라이드 용액으로 본질적으로 이루어진 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 등장 나트륨 클로라이드 용액으로 이루어진 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 젤라틴을 포함하는 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 나트륨 포스페이트를 포함하는 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 정제수를 포함하는 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 염산을 포함하는 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 젤라틴, 나트륨 포스페이트, 정제수, 및 염산을 포함하는 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 젤라틴, 나트륨 포스페이트, 정제수, 및 염산으로 본질적으로 이루어진 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 젤라틴, 나트륨 포스페이트, 정제수, 및 염산으로 이루어진 수성 분산매를 포함한다.

[0093] 당해분야의 숙련가는 분산매로서 또는 본 발명에 따라 분산될 매질로서 사용될 수 있는 적당한 오일성 매질을 잘 알 것이다. 일부 구현예에서, 오일은 하나 이상의 지방산 그룹 또는 그의 염을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 소화가능한, 치환 또는 비치환된 탄화수소를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C_6-C_{50}개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C_6-C_{20}개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C_6-C_{16}개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C_6-C_{12}개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C_6개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C_8개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C_{10}개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C_{12}개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 불포화될 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 모노불포화될 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 다중불포화될 수 있다. 일부 구현예에서, 불포화된 지방산 그룹의 이중 결합은 시스 배열일 수 있다. 일부 구현예에서, 불포화된 지방산의 이중 결합은 트랜스 배열일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 하나 이상의 부티르산, 카프로산, 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키드산, 베헨산, 리그노세르산, 및/또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 하나 이상의 팔미톨레산, 올레산, 박센산, 리놀레, 알파-리놀렌산, 감마-리놀레, 아라키돈

산, 가돌레산, 아라키돈산, 에이코사펜타에노산, 도코사헥사에노산, 에루스산, 및/또는 이들의 조합 중 하나 이상일 수 있다.

[0094] 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 일부 구현예에서, 코코넛 오일 또는 야자핵 오일)로부터 얻을 수 있는 중간 사슬 트리글리세라이드 (예를 들면, 6-12개의 탄소 원자를 함유하는 지방산, 예컨대 카프릴산, 옥탄산, 카프르산, 데카노산, 라우르산, 등)을 포함하고, 그것으로 본질적으로 이루어지거나 이루어진 오일성 분산매를 포함한다. 예시적인 중간 사슬 트리글리세라이드는 하기를 포함한다: 모노불포화된, 및/또는 다중불포화된 대두 오일, 코코넛 오일, 카놀라 오일, 잇꽃 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 아마인 오일, 잇꽃 오일, 야자 오일, 땅콩 오일, 아마씨 오일, 해바라기 오일, 쌀겨 오일, 참깨 오일, 평지씨 오일, 코코아 버터, 아몬드 오일, 캐슈 오일, 헤이즐럿 오일, 몬곤고 넛 오일, 아카이 오일, 보리지 씨앗 오일, 저녁 플림로즈 오일, 카롭 포드 오일, 아마란쓰 오일, 사과 씨앗 오일, 아티초크 오일, 아보카도 오일, 바바수 오일, 벤 오일, 보루네오 우지 넛 오일, 코코아 버터, 우엉 오일, 코휴네 오일, 디카 오일, 포도 씨앗 오일, 헴프 오일, 케이폭 씨앗 오일, 케나프 씨앗 오일, 랄레만티아 오일, 마룰라 오일, 메도우폼 씨앗 오일, 겨자 오일, 파파야 씨앗 오일, 들깨 씨앗 오일, 페키 오일, 양귀비씨앗 오일, 말린 자두 알맹이 오일, 퀴노아 오일, 차 씨앗 오일, 엉겅퀴 오일, 기름골 오일, 토마토 씨앗 오일, 밀 배아 오일, Labrafac™ Lipophile WL 1349 오일, 실리콘 오일, 미네랄 오일, 라우로일 매크로골-6 글라세라이드, 라우로일 폴리옥실-6 글라세라이드, 올레오일 매크로골-6 글라세라이드, 올레오일 폴리옥실-6 글라세라이드, 리놀레오일 매크로골-6 글라세라이드, 리놀레오일 폴리옥실-6 글라세라이드, 프로필렌 글라이콜 모노카프릴레이트, 프로필렌 글라이콜 모노라우레이트, 프로필렌 글라이콜 모노라우레이트, 폴리글리세릴-3 디올레이트, 프로필렌 글라이콜 디카프릴로카프레이트, 디에틸렌 글라이콜 모노에틸 에테르, 카프릴로카프로일 매크로골-8 글라세라이드, 카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글라세라이드, 및/또는 이들의 조합.

[0095] 일부 구현예에서, 오일은 또는 포화된, 모노불포화된, 및/또는 다중불포화된 단쇄 지방산, 중간-사슬 지방산, 장쇄 지방산, 초-장쇄 지방산, 및/또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 예시적인 초-장쇄 지방산은 비제한적으로 하기를 포함한다: 미리스트올레산, 팔미트올레산, 사피엔산, 올레산, 리놀레산, 알파 리놀렌산, 아라키돈산, 에이코사펜타에노산, 에루스산, 도코스헥사에노산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키드산, 베헨산, 리그노세르산, 세로트산, 및/또는 이들의 조합.

[0096] 일부 구현예에서, 오일은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다: 단쇄 트리글리세라이드, 중간-사슬 트리글리세라이드, 장쇄 트리글리세라이드, 및/또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 단쇄 트리글리세라이드, 중간-사슬 트리글리세라이드, 및/또는 장쇄 트리글리세라이드: 포화된, 모노불포화된, 및/또는 다중불포화된 대두 오일, 코코넛 오일, 카놀라 오일, 잇꽃 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 아마인 오일, 잇꽃 오일, 야자 오일, 땅콩 오일, 아마씨 오일, 해바라기 오일, 쌀겨 오일, 참깨 오일, 평지씨 오일, 코코아 버터, 아몬드 오일, 캐슈 오일, 헤이즐럿 오일, 마카다미아 오일, 몬곤고 넛 오일, 페칸 오일, 잣 오일, 피스타치오 오일, 사카인치 오일, 월넛 오일, 호리병박 오일, 버팔로 고드 오일, 버터호두 호박씨앗 오일, 호박 씨앗 오일, 수박 씨앗 오일, 아카이 오일, 까막까치밥나무 씨앗 오일, 보리지 씨앗 오일, 저녁 플림로즈 오일, 카롭 포드 오일, 아마란쓰 오일, 살구 오일, 살구 알맹이 오일, 사과 씨앗 오일, 아르간 오일, 아티초크 오일, 아보카도 오일, 바바수 오일, 벤 오일, 보루네오 우지 넛 오일, 케이프 체스트넛 오일, 카시아 오일, 코코아 버터, 우엉 오일, 코휴네 오일, 고수씨 오일, 디카 오일, 포도 씨앗 오일, 헴프 오일, 케이폭 씨앗 오일, 케나프 씨앗 오일, 랄레만티아 오일, 마룰라 오일, 메도우폼 씨앗 오일, 겨자 오일, 육두구 버터, 오크라씨 오일, 파파야 씨앗 오일, 들깨 씨앗 오일, 페키 오일, 양귀비씨앗 오일, 말린 자두 알맹이 오일, 퀴노아 오일, 람팀 오일, 로일 오일, 차 씨앗 오일, 엉겅퀴 오일, 기름골 오일, 토마토 씨앗 오일, 밀 배아 오일, 무 오일, 퉁퉁마디 오일, 동유, 조류 오일, 코파이바 오일, 홍 오일, 자트로파 오일, 석유 넛 오일, WL 1349 오일, 실리콘 오일, 미네랄 오일, 라우로일 매크로골-6 글라세라이드, 라우로일 폴리옥실-6 글라세라이드, 올레오일 매크로골-6 글라세라이드, 올레오일 폴리옥실-6 글라세라이드, 리놀레오일 매크로골-6 글라세라이드, 리놀레오일 폴리옥실-6 글라세라이드, 프로필렌 글라이콜 모노카프릴레이트, 프로필렌 글라이콜 모노라우레이트, 프로필렌 글라이콜 모노라우레이트, 폴리글리세릴-3 디올레이트, 프로필렌 글라이콜 디카프릴로카프레이트, 디에틸렌 글라이콜 모노에틸 에테르, 카프릴로카프로일 매크로골-8 글라세라이드, 카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글라세라이드, 및/또는 이들의 조합.

[0097] 일부 구현예에서, 오일제는 하기이거나 그것을 포함한다: 포화된, 모노불포화된, 및/또는 다중불포화된 대두 오일, 코코넛 오일, 카놀라 오일, 잇꽃 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 아마인 오일, 잇꽃 오일, 야자 오일, 땅콩 오일, 아마씨 오일, 해바라기 오일, 쌀겨 오일, 참깨 오일, 평지씨 오일, 코코아 버터, 아몬드

오일, 캐슈 오일, 헤이즐럿 오일, 마카다미아 오일, 몬곤고 넛 오일, 페칸 오일, 잣 오일, 피스타치오 오일, 사카인치 오일, 월넛 오일, 호리병박 오일, 버팔로 고드 오일, 버터호두 호박 씨앗 오일, 호박 씨앗 오일, 수박 씨앗 오일, 아카이 오일, 까막까치밥나무 씨앗 오일, 보리지 씨앗 오일, 저녁 플림로즈 오일, 카롭 포드 오일, 아마란쓰 오일, 살구 오일, 살구 알맹이 오일, 사과 씨앗 오일, 아르간 오일, 아티초크 오일, 아보카도 오일, 바바수 오일, 벤 오일, 보루네오 우지 넛 오일, 케이프 체스트넛 오일, 카시아 오일, 코코아 버터, 우엉 오일, 코휴네 오일, 고수씨 오일, 디카 오일, 포도 씨앗 오일, 헴프 오일, 케이폭 씨앗 오일, 케나프 씨앗 오일, 랄레만티아 오일, 마룰라 오일, 메도우폼 씨앗 오일, 겨자 오일, 육두구 버터, 오크라씨 오일, 파파야 씨앗 오일, 들깨 씨앗 오일, 페키 오일, 양귀비씨앗 오일, 말린 자두 알맹이 오일, 퀴노아 오일, 람틸 오일, 로일 오일, 차 씨앗 오일, 엉겅퀴 오일, 기름골 오일, 토마토 씨앗 오일, 밀 배아 오일, 무 오일, 퉁퉁마디 오일, 동유, 조류 오일, 코파이바 오일, 홍 오일, 자트로파 오일, 석유 넛 오일, WL 1349 오일, 실리콘 오일, 미네랄 오일, 라우로일 매크로골-6 글라세라이드, 라우로일 폴리옥실-6 글라세라이드, 올레오일 매크로골-6 글라세라이드, 올레오일 폴리옥실-6 글라세라이드, 리놀레오일 매크로골-6 글라세라이드, 리놀레오일 폴리옥실-6 글라세라이드, 프로필렌 글라이콜 모노카프릴레이트, 프로필렌 글라이콜 모노라우레이트, 프로필렌 글라이콜 모노라우레이트, 폴리글리세릴-3 디올레이트, 프로필렌 글라이콜 디카프릴로카프레이트, 디에틸렌 글라이콜 모노에틸 에테르, 카프릴로카프로일 매크로골-8 글라세라이드, 카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글라세라이드, 버가모트, 향나무속, 카밀레, 캐러웨이, 카르나우바, 캐스터, 신나몬, 대구 간, 커피, 에뮤, 유칼립투스, 물고기, 게라니올, 히솝, 요요바, 쿠쿠이 넛, 라반딘, 라벤다, 레몬, 릿세아 쿠베바, 아욱, 망고씨, 밍크, 오렌지, 오렌지 러피, 야자핵, 복숭아핵, 로즈마리, 백단유, 사스쿠아나, 세이버리, 산자나무, 시어버터 나무, 차 나무, 동백, 베티베르, 부틸스테아레이트, 카프릴릭 트리글리세라이드, 카프릭 트리글리세라이드, 사이클로메티콘, 디에틸 세바케이트, 디메티콘 360, 이소프로필 미리스테이트, 옥틸도데칸올, 올레일 알콜, 및/또는 이들의 조합.

[0098] 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 1349 오일인 오일제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 1349 오일로 본질적으로 이루어진 오일제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 1349 오일로 이루어진 오일제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 대두 오일을 포함하는 오일제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 대두 오일로 본질적으로 이루어진 오일제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 대두 오일로 이루어진 오일제를 포함한다.

[0099] 2개의 불혼화성 매질 외에, 제공된 나노입자 조성물은 예를 들면 하나 이상의 표면활성제 또는 유화제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 표면활성제는 전형적으로 실체의 반대 말단에서 친수성 모이어티 및 소수성 모이어티를 함유하는 친양쪽성의 실체이거나 그것을 포함한다. 일부 구현예에서, 친양쪽성의 실체는 친수성 머리 및 소수성 꼬리를 갖는 것으로 불린다. 일부 구현예에서, 친양쪽성의 실체는 하전된 (음이온성, 양이온성, 또는 쯔비터이온) 헤드 그룹을 가지며; 일부 구현예에서, 친양쪽성의 실체는 비하전된 헤드 그룹을 갖는다.

[0100] 적당한 그와 같은 표면활성제 또는 유화제는 비제한적으로 하기를 포함한다: 페물렌; 포스포글라세라이드; 포스파티딜콜린; 디팔미토일 포스파티딜콜린 (DPPC); 디올레일포스파티딜 에탄올아민 (DOPE); 디올레일옥시프로필트리에틸암모늄 (DOTMA); 디올레오일포스파티딜콜린; 콜레스테롤; 콜레스테롤 에스테르; 디아실글리세롤; 디아실글리세롤석시네이트; 디포스파티딜 글리세롤 (DPPG); 헥산데칸올; 지방 알콜 예컨대 폴리에틸렌 글라이콜 (PEG); 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르; 표면 활성 지방산, 예컨대 팔미트산 또는 올레산; 지방산; 지방산 모노글라세라이드; 지방산 디글라세라이드; 지방산 아마이드; 소르비탄 트리올레이트 (SPAN®85) 글리코콜레이트; 소르비탄 모노라우레이트 (SPAN®20); 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트; 서팩틴; 폴록사머; 소르비탄 지방산 에스테르 예컨대 소르비탄 트리올레이트; 레시틴; 라이소레시틴; 포스파티딜세린; 포스파티딜이노시톨; 스핑고미엘린; 포스파티딜에탄올아민 (세팔린); 카디올리핀; 포스파티드산; 세레브로사이드; 디세틸포스페이트; 디팔미토일포스파티딜글리세롤; 스테아릴아민; 도데실아민; 헥사데실-아민; 아세틸 팔미테이트; 글리세롤 라이시놀레이트; 헥사데실 스테아레이트; 이소프로필 미리스테이트; 틸옥사폴; 폴리(에틸렌 글라이콜)5000-포스파티딜에탄올아민; 폴리(에틸렌 글라이콜)400-모노스테아레이트; 인지질; 높은 표면활성제 특성을 갖는 합성 및/또는 천연 세제; 데옥시콜레이트; 사이클로덱스트린; 무질서유발 염; 이온쌍 제제; 나트륨 도데실 설페이트; 페물렌; 하기를 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체: 폴리옥시에틸렌 글라이콜 소르비탄 알킬 에스테르 (예를 들면, 폴리소르베이트 (TWEEN®), 고정제된 폴리소르베이트 (TWEEN®), 및/또는 이들의 조합; including, 비제한적으로 to, 폴리소르베이트 20 (TWEEN®20); 폴리소르베이트 60 (TWEEN®60); 폴리소르베이트 65 (TWEEN®65); 폴리소르베이트 80 (TWEEN®80); 폴리소르베이트 85 (TWEEN®85); 고정제된 폴리소르베이트 20 (SR TWEEN®20); 고

정제된 폴리소르베이트 60 (SR TWEEN®60); 고정제된 폴리소르베이트 65 (SR TWEEN®65); 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN®80); 고정제된 폴리소르베이트 85 (SR TWEEN®85); 및/또는 이들의 조합에서와 같이); 설페이트-기반 헤드 그룹 (예를 들면, 암모늄 라우릴 설페이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 라우레쓰 설페이트, 나트륨 마이레쓰 설페이트, 등에서와 같이)을 갖는 친양쪽성의 실체; 설포네이트-기반 헤드 그룹 (예를 들면, 디옥틸 나트륨 설포석시네이트, 퍼플루오로옥탄설포네이트 [PFOS], 퍼플루오로부탄설포네이트, 알킬 벤젠 설포네이트, CHAPS (3-[(3-콜라미도프로필)디메틸암모니오]-1-프로판설포네이트, 코카미도프로필 하이드록시설테인, 등에서와 같이)을 갖는 친양쪽성의 실체; 포스페이트-기반 헤드 그룹 (예를 들면, 알킬 아릴 에테르 포스페이트, 알킬 에테르 포스페이트, 레시틴, 등에서와 같이)을 갖는 친양쪽성의 실체; 카복실레이트-기반 헤드 그룹 (예를 들면, 지방산, 나트륨 스테아레이트, 나트륨 라우로일 사르코시네이트, 카복실레이트 플루오로표면활성제, 퍼플루오로노나노에이트, 퍼플루오로옥타노에이트 [PFOA 또는 PFO], 아미노산, 이미노 산, 코카미도프로필 베타인, 등에서와 같이)을 갖는 친양쪽성의 실체; 아민-기반 헤드 그룹 (예를 들면, 일차, 2차, 또는 3차 아민, 옥테니데인 디하이드로클로라이드에서와 같이)을 갖는 친양쪽성의 실체; 사급 암모늄 이온 (예를 들면, 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드 [CTAB] a.k.a. 헥사데실 트리메틸 암모늄 브로마이드, 세틸 트리메틸암모늄 클로라이드 [CTAC], 세틸피리디늄 클로라이드 [CPC], 폴리에톡실레이트화 탈로우 아민 [POEA], 벤즈알코늄 클로라이드 [BAC], 벤즈에토늄 클로라이드 [BZT], 5-브로모-5-니트로-1,3-디옥산, 디메틸디옥타데실암모늄 클로라이드, 디옥타데실디메틸암모늄 브로마이드 [DODAB]에서와 같이)을 포함하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 지방 알콜 (예를 들면, 세틸 알콜, 스테아릴 알코올, 세토스테아릴 알코올, 올레일 알콜, 등에서와 같이)을 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 폴리옥시에틸렌 글라이콜 알킬 에테르 (예를 들면, 옥타에틸렌 글라이콜 모노도데실 에테르, 펜타에틸렌 글라이콜 모노도데실 에테르에서와 같이)를 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 폴리옥시프로필렌 글라이콜 알킬 에테르를 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 글루코사이드 알킬 에테르 (예를 들면, 데실 글루코사이드, 라우릴 글루코사이드, 옥틸 글루코사이드, 등에서와 같이)을 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 폴리옥시에틸렌 글라이콜 옥틸펜올 에테르 (예를 들면, Triton X-100에서와 같이)를 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 폴리옥시에틸렌 글라이콜 알킬펜올 에테르 (예를 들면, 노녹시놀-9에서와 같이)를 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 글리세롤 알킬 에스테르 (예를 들면, 글리세릴 라우레이트에서와 같이)을 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 소르비탄 알킬 에스테르 (예를 들면, 스판스)을 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 코카마이드 MEA, 코카마이드 DEA< 도데실 디메틸아민 옥사이드이거나 그것을 포함하는 친양쪽성의 실체; 폴리에틸렌 글라이콜 및 폴리프로필렌 글라이콜의 블록 코폴리머 (즉, 폴록사머); 탄화수소 사슬을 기반으로 하거나 그것을 함유하는 테일 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 알킬 에테르 사슬을 기반으로 하거나 그것을 함유하는 테일 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 폴리에틸렌을 기반으로 하거나 그것을 함유하는 테일 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 폴리프로필렌 옥사이드를 기반으로 하는 그것을 함유하는 테일 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 플루오로탄소 사슬을 기반으로 하거나 그것을 함유하는 테일 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 실록산 사슬을 기반으로 하거나 그것을 함유하는 테일 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 및/또는 이들의 조합.

[0101] 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 폴리소르베이트 (TWEEN®) 물질을 포함하는 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 고정제된 폴리소르베이트 (SR TWEEN®) 물질을 포함하는 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폴리소르베이트를 포함하는 표면활성제를 포함한다: 폴리소르베이트 20 (TWEEN®20); 폴리소르베이트 60 (TWEEN®60); 폴리소르베이트 65 (TWEEN®65); 폴리소르베이트 80 (TWEEN®80); 폴리소르베이트 85 (TWEEN®85); 고정제된 폴리소르베이트 20 (SR TWEEN®20); 고정제된 폴리소르베이트 60 (SR TWEEN®60); 고정제된 폴리소르베이트 65 (SR TWEEN®65); 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN®80); 고정제된 폴리소르베이트 85 (SR TWEEN®85); 및 이들의 조합. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 폴리소르베이트 80 (TWEEN®80)을 포함하는 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN®80)을 포함하는 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 폴리소르베이트 (TWEEN®) 물질로 본질적으로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 고정제된 폴리소르베이트 (SR TWEEN®) 물질로 본질적으로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 하기로 본질적으로 이루어진 표면활성제를 포함한다 폴리소르베이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폴리소르베이

트 20 (TWEEN®20); 폴리소르베이트 60 (TWEEN®60); 폴리소르베이트 65 (TWEEN®65); 폴리소르베이트 80 (TWEEN®80); 폴리소르베이트 85 (TWEEN®85); 고정제된 폴리소르베이트 20 (SR TWEEN®20); 고정제된 폴리소르베이트 60 (SR TWEEN®60); 고정제된 폴리소르베이트 65 (SR TWEEN®65); 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN®80); 고정제된 폴리소르베이트 85 (SR TWEEN®85); 및 이들의 조합. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 폴리소르베이트 80 (TWEEN®80)로 본질적으로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN®80)로 본질적으로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 폴리소르베이트 (TWEEN®) 물질로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 고정제된 폴리소르베이트 (SR TWEEN®) 물질로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 하기로부터 선택된 폴리소르베이트를 포함하는 표면활성제를 포함한다: 폴리소르베이트 20 (TWEEN®20); 폴리소르베이트 60 (TWEEN®60); 폴리소르베이트 65 (TWEEN®65); 폴리소르베이트 80 (TWEEN®80); 폴리소르베이트 85 (TWEEN®85); 고정제된 폴리소르베이트 20 (SR TWEEN®20); 고정제된 폴리소르베이트 60 (SR TWEEN®60); 고정제된 폴리소르베이트 65 (SR TWEEN®65); 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN®80); 고정제된 폴리소르베이트 85 (SR TWEEN®85); 및 이들의 조합. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 폴리소르베이트 80 (TWEEN®80)로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN®80)로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 페물렌으로 본질적으로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 페물렌으로 이루어진 표면활성제를 포함한다.

[0102] 일부 구현예에서, 표면활성제는 상이한 표면활성제의 혼합물이다. 표면활성제는 천연 공급원으로부터 추출 및 정제될 수 있거나 실험실에서 합성으로 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 표면활성제는 상업적으로 이용가능하다.

[0103] 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 젤라틴, 젤폼, 퓨라겔, 갈폼, CAS 번호 9000-70-8에 상응하는 물질, 젤라틴의 다른 형태, 및/또는 이들의 조합로 이루어진 그룹으로부터 선택된 젤라틴 제제를 비제한적으로 포함하는 가수분해된 아교질 단백질로 이루어진 그룹으로부터 선택된 젤라틴 제제를 포함한다.

[0104] 본 명세서에서 제공된 교시에 비추어, 당해분야의 숙련가는 대안적인 또는 부가적 젤라틴 제제를 쉽게 확인할 것이다. 일반적으로, 당해기술에서 공지된 바와 같이, 젤라틴은 동물 예컨대 사육된 소, 돼지, 및 말의 삶은 뼈, 결합 조직, 기관 및 일부 창자로부터 추출된 아교질의 부분, 전형적으로 비가역적 가수분해에 의해 생산된 단백질 물질이다.

[0105] 당해분야의 숙련가는, 젤라틴 자체가 바람직한 속성, 예컨대 본 명세서에서 기재된 것들을 갖는 유일한 제제일 수는 없고, 유사한 속성 및/또는 기능을 갖는 추가 제제를 확인하기 위해 다양한 제제, 특히 펩타이드 제제를 쉽게 시험할 수 있다는 것을 쉽게 인식한다. 젤라틴에 의해 나타낸 것과 유사한 속성 및/또는 기능에 대해 시험될 수 있는 예시적인 펩타이드 제제는 알부민, 섬유소, 트롬빈, 프로트롬빈, 및/또는 이들의 조합을 비제한적으로 포함하는 혈액 및/또는 혈장으로부터 유래된 단백질을 비제한적으로 포함한다.

[0106] 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 예를 들면 하나 이상의 부형제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 메틸파라벤을 포함하는 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 메틸파라벤으로 본질적으로 이루어진 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 메틸파라벤으로 이루어진 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 프로필파라벤을 포함하는 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 프로필파라벤으로 본질적으로 이루어진 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 프로필파라벤으로 이루어진 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 프로필파라벤 및 메틸파라벤을 포함하는 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 프로필파라벤 및 메틸파라벤으로 본질적으로 이루어진 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 프로필파라벤 및 메틸파라벤으로 이루어진 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 실질적으로 또는 완전히 파라벤이 없다.

[0107] 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 1349 오일,

폴리소르베이트 80, 파라벤 (예를 들면, 프로필파라벤, 메틸파라벤, 다른 파라벤, 및/또는 이들의 조합), 등장 나트륨 클로라이드 용액, 정제수, 젤라틴, 이염기성 나트륨 포스페이트, 및 농축 염산 중 1 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 1349 오일, 폴리소르베이트 80, 파라벤 (예를 들면, 프로필파라벤, 메틸파라벤, 다른 파라벤, 및/또는 이들의 조합), 등장 나트륨 클로라이드 용액, 정제수, 젤라틴, 이염기성 나트륨 포스페이트, 및 농축 염산 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 1349 오일, 폴리소르베이트 80, 파라벤 (예를 들면, 프로필파라벤, 메틸파라벤, 다른 파라벤, 및/또는 이들의 조합), 및 젤라틴 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 1349 오일, 폴리소르베이트 80, 및 젤라틴 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 1349 오일, 폴리소르베이트 80, 및 파라벤 (예를 들면, 프로필파라벤, 메틸파라벤, 다른 파라벤, 및/또는 이들의 조합) 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 1349 오일 및 폴리소르베이트 80 모두를 포함한다.

[0108] 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 하기 중 1 이상으로 본질적으로 이루어진다: 1349 오일, 폴리소르베이트 80, 파라벤 (예를 들면, 프로필파라벤, 메틸파라벤, 다른 파라벤, 및/또는 이들의 조합), 등장 나트륨 클로라이드 용액, 정제수, 젤라틴, 이염기성 나트륨 포스페이트, 및 농축 염산. 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 1349 오일, 폴리소르베이트 80, 파라벤 (예를 들면, 프로필파라벤, 메틸파라벤, 다른 파라벤, 및/또는 이들의 조합), 및 젤라틴 모두로 본질적으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 1349 오일, 폴리소르베이트 80, 및 젤라틴 모두로 본질적으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 1349 오일, 폴리소르베이트 80, 및 파라벤 (예를 들면, 프로필파라벤, 메틸파라벤, 다른 파라벤, 및/또는 이들의 조합) 모두로 본질적으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 1349 오일 및 폴리소르베이트 80 모두로 본질적으로 이루어진다.

[0109] 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 이상의 1349 오일, 폴리소르베이트 80, 등장 나트륨 클로라이드 용액, 정제수, 젤라틴, 이염기성 나트륨 포스페이트, 및 농축 염산으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 1349 오일, 폴리소르베이트 80, 파라벤 (예를 들면, 프로필파라벤, 메틸파라벤, 다른 파라벤, 및/또는 이들의 조합), 및 젤라틴 모두로 이루어진다. 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 1349 오일, 폴리소르베이트 80, 및 젤라틴 모두로 이루어진다. 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 1349 오일, 폴리소르베이트 80, 및 파라벤 (예를 들면, 프로필파라벤, 메틸파라벤, 다른 파라벤, 및/또는 이들의 조합) 모두로 이루어진다. 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 1349 오일 및 폴리소르베이트 80 모두로 이루어진다.

[0110] 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 중간 사슬 트리글리세라이드, 폴리소르베이트, 파라벤 (예를 들면, 프로필파라벤, 메틸파라벤, 다른 파라벤, 및/또는 이들의 조합), 및 젤라틴 중 1 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 중간 사슬 트리글리세라이드, 폴리소르베이트, 파라벤 (예를 들면, 프로필파라벤, 메틸파라벤, 다른 파라벤, 및/또는 이들의 조합), 및 젤라틴 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 중간 사슬 트리글리세라이드, 폴리소르베이트, 및 젤라틴 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 중간 사슬 트리글리세라이드, 폴리소르베이트, 및 파라벤 (예를 들면, 프로필파라벤, 메틸파라벤, 다른 파라벤, 및/또는 이들의 조합) 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 중간 사슬 트리글리세라이드 및 폴리소르베이트 모두를 포함한다.

[0111] 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 임의의 파라벤을 함유하지 않는다.

[0112] 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 임의의 젤

라틴을 함유하지 않는다.

[0113] 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 중간 사슬 트리글리세라이드, 폴리소르베이트, 및 젤라틴 중 1 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 중간 사슬 트리글리세라이드, 폴리소르베이트, 및 젤라틴 모두를 포함한다.

[0114] 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 실시예 1-20 중 어느 것에서 제시된 성분을 포함한다.

[0115] 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 오일 및 표면활성제를 0.67:1의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 오일 및 등장 나트륨 클로라이드 용액을 1:10의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 표면활성제 및 등장 나트륨 클로라이드 용액을 1:1.67의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 개선된 나노입자 조성물을 제공하고, 여기서 제공된 나노입자 조성물은 실시예 1-20 중 어느 것에서 제시된 성분의 비를 포함한다.

[0116] 일부 구현예에서, 예비혼합물은 오일 및 표면활성제를 0.5 내지 10 범위의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.5:1, 대략 1:1, 대략 2:1, 대략 3:1, 대략 4:1, 대략 5:1, 대략 6:1, 대략 7:1, 대략 8:1, 대략 9:1 또는 대략 10:1이다. 일부 구현예에서, 표면활성제 대 오일의 비는 대략 0.5:1, 대략 1:1, 대략 2:1, 대략 3:1, 대략 4:1, 대략 5:1, 대략 6:1, 대략 7:1, 대략 8:1, 대략 9:1 또는 대략 10:1이다.

[0117] 일부 구현예에서, 오일 및 표면활성제는 0.1 내지 2의 범위의 비로 이용된다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.1:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.15:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.2:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.25:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.3:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.35:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.4:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.45:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.5:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.55:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.6:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.65:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.7:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.75:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.8:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.85:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.9:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.95:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.05이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.15이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.2이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.25이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.3이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.35이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.4이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.45이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.5이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.55이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.6. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.65이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.7이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.75이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.8. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.85이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.9이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.95이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:2이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:2.5이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:3이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:3.5이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:4이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:4.5이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:5이다.

[0118] 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 오일 및 표면활성제를 약 0.1:1 내지 약 2:1 범위의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 오일 및 표면활성제를 약 0.1:1 내지 약 1:1 범위의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 오일 및 표면활성제를 약 0.5:1 내지 약 1:1 범위의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 오일 및 표면활성제를 약 0.1:1, 약 0.15:1, 약

0.2:1, 약 0.25:1, 약 0.3:1, 약 0.35:1, 약 0.4:1, 약 0.45:1, 약 0.5:1, 약 0.5:1, 약 0.55:1, 약 0.6:1, 약 0.65:1, 약 0.7:1, 약 0.75:1, 약 0.8:1, 약 0.85:1, 약 0.9:1, 약 0.95:1, 또는 약 1:1의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 오일 및 표면활성제를 약 0.67:1의 비로 포함한다.

[0119] 일부 구현예에서, 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등) 및 표면활성제는 0.01 내지 20 범위의 비로 이용된다. 일부 구현예에서, 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등) 및 표면활성제는 0.1 내지 20 범위의 비로 이용된다. 일부 구현예에서, 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등) 및 표면활성제는 0.5 내지 10 범위의 비로 이용된다. 일부 구현예에서, 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등) 및 표면활성제는 0.5 내지 1 범위의 비로 이용된다. 일부 구현예에서, 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등) 대 표면활성제의 비는 대략 0.01:1, 대략 0.02:1, 대략 0.03:1, 대략 0.04:1, 대략 0.05:1, 대략 0.06:1, 대략 0.07:1, 대략 0.08:1, 대략 0.0:1, 대략 0.1:1, 대략 0.2:1, 대략 0.3:1, 대략 0.4:1, 대략 0.5:1, 대략 1:1, 대략 2:1, 대략 3:1, 대략 4:1, 대략 5:1, 대략 6:1, 대략 7:1, 대략 8:1, 대략 9:1 또는 대략 10:1이다. 일부 구현예에서, 표면활성제 대 물의 비는 대략 0.5:1, 대략 1:1, 대략 2:1, 대략 3:1, 대략 4:1, 대략 5:1, 대략 6:1, 대략 7:1, 대략 8:1, 대략 9:1, 대략 10:1, 대략 11:1, 대략 12:1, 대략 13:1, 대략 14:1, 대략 15:1, 대략 16:1, 대략 17:1, 대략 18:1, 대략 19:1, 또는 대략 20:1이다. 일부 구현예에서, 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등) 및 표면활성제는 0.5 내지 2 범위의 비로 이용된다. 일부 구현예에서, 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등) 대 표면활성제의 비는 대략 0.5:1, 대략 1:1, 또는 대략 2:1이다. 일부 구현예에서, 표면활성제 대 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등)의 비는 대략 0.5:1, 대략 1:1, 또는 대략 2:1이다. 일부 구현예에서, 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등) 대 표면활성제의 비는 대략 1:1이다. 일부 구현예에서, 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등) 대 표면활성제의 그와 같은 비를 이용하는 조성물은 유중수 에멀젼을 포함한다.

[0120] 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 수성 분산매 및 표면활성제를 약 8:1 내지 약 9:1 범위의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 수성 분산매 및 표면활성제를 약 8:1, 약 8.1:1, 약 8.2:1, 약 8.3:1, 약 8.4:1, 약 8.5:1, 약 8.6:1, 약 8.7:1, 약 8.8:1, 약 8.9:1, 약 9:1, 등의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 수성 분산매 및 표면활성제를 약 8.7:1의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 수성 분산매 및 표면활성제를 약 8.8:1의 비로 포함한다.

[0121] 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 수성 분산매 및 표면활성제를 약 12:1 내지 약 14:1 범위의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 수성 분산매 및 표면활성제를 약 12:1, 약 12.1:1, 약 12.2:1, 약 12.3:1, 약 12.4:1, 약 12.5:1, 약 12.6:1, 약 12.7:1, 약 12.8:1, 약 12.9:1, 약 13:1, 약 13.1:1, 약 13.2:1, 약 13.3:1, 약 13.4:1, 약 13.5:1, 약 13.6:1, 약 13.7:1, 약 13.8:1, 약 13.9:1, 약 14:1, 등의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 수성 분산매 및 표면활성제를 약 13.1:1의 비로 포함한다.

[0122] 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 50%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 40%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 30%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 20%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 10%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 5%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 5% 내지 10%, 10% 내지 15%, 15% 내지 20%, 20% 내지 25%, 25% 내지 30%, 35% 내지 40%, 또는 45% 내지 50%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 10% 내지 20%, 10% 내지 30%, 10% 내지 40%, 또는 10% 내지 50%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 20% 내지 30%, 20% 내지 40%, 20% 내지 50%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 30% 내지 40% 또는 30% 내지 50%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 40% 내지 50%이다.

[0123] 일부 구현예에서 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 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 31%, 대략 32%, 대략 33%, 대략 34%, 대략 35%, 대략 36%, 대략 37%, 대략 38%, 대략 39%, 대략 40%, 대략 41%, 대략 42%, 대략 43%, 대략 44%, 대략 45%, 대략 46%, 대략 47%, 대략 48%, 대략 49%, 또는 대략 50%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 10%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 9%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 8%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략

7%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 6%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 5%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 4%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 3%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 2%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 1%이다.

[0124] 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 약 5% 내지 약 8%이다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물 중 오일의 퍼센트는 약 5%, 약 5.1%, 약 5.2%, 약 5.3%, 약 5.4%, 약 5.5%, 약 5.6%, 약 5.7%, 약 5.8%, 약 5.9%, 약 6%, 약 6.1%, 약 6.2%, 약 6.3%, 약 6.4%, 약 6.5%, 약 6.6%, 약 6.7%, 약 6.8%, 약 6.9%, 약 7%, 약 7.1%, 약 7.2%, 약 7.3%, 약 7.4%, 약 7.5%, 약 7.6%, 약 7.7%, 약 7.8%, 약 7.9%, 또는 약 8%이다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물 중 오일의 퍼센트는 약 6.3%이다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물 중 오일의 퍼센트는 약 6.4%이다.

[0125] 예비혼합물 중 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등)의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 99%, 10% 내지 99%, 25% 내지 99%, 50% 내지 99%, 또는 75% 내지 99%일 수 있다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등)의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 75%, 0% 내지 50%, 0% 내지 25%, 또는 0% 내지 10%일 수 있다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등)의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 30%이다. 일부 구현예에서 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등)의 퍼센트는 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 구현예에서 물의 퍼센트는 대략 83%이다. 일부 구현예에서 물의 퍼센트는 대략 9%이다. 일부 구현예에서 물의 퍼센트는 대략 5%이다.

[0126] 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물 중 수성 분산매의 퍼센트는 그 범위가 약 80% 내지 약 85%이다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물 중 수선 분산매의 퍼센트는 약 80, 약 80.5%, 약 81%, 약 81.5%, 약 82%, 약 82.5%, 약 83%, 약 83.5%, 약 84%, 약 84.5%, 또는 약 85%이다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물 중 수선 분산매의 퍼센트는 약 83.5%이다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물 중 오일의 퍼센트는 약 84%이다.

[0127] 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 표면활성제의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 30%이다. 일부 구현예에서 예비혼합물 중 표면활성제의 퍼센트는 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 31%, 대략 32%, 대략 33%, 대략 34%, 대략 35%, 대략 36%, 대략 37%, 대략 38%, 대략 39%, 대략 40%, 대략 41%, 대략 42%, 대략 43%, 대략 44%, 대략 45%, 대략 46%, 대략 47%, 대략 48%, 대략 49%, 또는 대략 50%이다. 일부 구현예에서 표면활성제의 퍼센트는 대략 10%이다. 일부 구현예에서 표면활성제의 퍼센트는 대략 9%이다. 일부 구현예에서 표면활성제의 퍼센트는 대략 8%이다. 일부 구현예에서 표면활성제의 퍼센트는 대략 7%이다. 일부 구현예에서 표면활성제의 퍼센트는 대략 6%이다. 일부 구현예에서 표면활성제의 퍼센트는 대략 5%이다.

[0128] 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물 중 표면활성제의 퍼센트는 그 범위가 약 8% 내지 약 11%이다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물 중 표면활성제의 퍼센트는 약 8%, 약 8.1%, 약 8.2%, 약 8.3%, 약 8.4%, 약 8.5%, 약 8.6%, 약 8.7%, 약 8.8%, 약 8.9%, 약 9%, 약 9.1%, 약 9.2%, 약 9.3%, 약 9.4%, 약 9.5%, 약 9.6%, 약 9.7%, 약 9.8%, 약 9.9%, 약 10%, 약 10.1%, 약 10.2%, 약 10.3%, 약 10.4%, 약 10.5%, 약 10.6%, 약 10.7%, 약 10.8%, 약 10.9%, 또는 약 11%이다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물 중 표면활성제의 퍼센트는 약 9.5%이다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물 중 표면활성제의 퍼센트는 약 9.6%이다.

[0129] 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물 중 부형제의 퍼센트는 그 범위가 약 0.1% 내지 약 1%이다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물 중 부형제의 퍼센트는 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 또는 약 1%이다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물 중 부형제의 퍼센트는 약 0.4%이다.

[0130] 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 하기 부분의 성분을 포함하고/거나 그것으로 본질적으로 이루어진다:

[0131] *표 1. 예시적인 예비혼합물*

% w/w	성분
6.375	1349 오일
9.562	폴리소르베이트 80
0.199	프로필파라벤
63.75	등장 나트륨 클로라이드 용액
0.199	메틸파라벤
19.92	완충액*
xx	적용가능하면, 공지된 치료제 및/또는 완충액에서 희석된 독립적 활성인 생물학적 활성제
100	**총**

* 완충액은 (w/w) 0.199% 젤라틴, 0.398% 이염기성 나트륨 포스페이트, 99.4%

[0132] 정제수를 함유하는데, 이는 염산으로 6.0 ± 0.2로 pH 조정된다.

[0133] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 하나 초과의 오일을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 2개 이상 오일 (예를 들면, 2, 3, 4, 5, 또는 그 초과의 오일)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 하나 초과의 표면활성제를 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 2개 이상 표면활성제 (예를 들면, 2, 3, 4, 5, 또는 그 초과 표면활성제)를 포함할 수 있다.

[0134] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등), 오일, 및 표면활성제로 본질적으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등), 오일, 및 표면활성제, 및 조성물을 생산 및/또는 보존하기 위해 사용된 적어도 하나의 물질 (예를 들면, 단백질, 염, 등)으로 본질적으로 이루어진다.

[0135] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등), 오일, 및 표면활성제로 이루어진다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등), 오일, 표면활성제, 및 조성물을 생산 및/또는 보존하기 위해 사용된 적어도 하나의 물질 (예를 들면, 단백질, 염, 등)으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등), 하나 이상의 오일, 및 하나 이상의 표면활성제로 이루어진다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등), 하나 이상의 오일, 하나 이상의 표면활성제, 및 조성물을 생산 및/또는 보존하기 위해 사용된 적어도 하나의 물질 (예를 들면, 단백질, 염, 등)으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 부가된 보존제를 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 파라벤, 예컨대 메틸파라벤 및 프로필파라벤을 함유하지 않는다.

[0136] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 나노입자 조성물의 임의의 것은 추가로, 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제 (예를 들면, 치료적 유효량의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제)를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 임의의 나노입자 조성물은 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제 (예를 들면, 치료적 유효량의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제)를 포함하지 않는다.

[0137] 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 독성 용매를 필요로 하지 않는다. 일부 구현예에서, 조성물 중 나노입자의 형성을 유도하는 종래의 전략은 독성 (전형적으로 유기) 용매를 이용한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 폴리머를 필요로 하지 않는다. 일부 구현예에서, 나노입자 구조를 함유하는 조성물을 제조하는 전략은 폴리머를 필요로 한다.

[0138] 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 다른 나노입자 조성물보다 더 나은 조직 흡수 및/또는 더 나은 생체적합성을 갖는다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 균일하지 않고, 하나 이상의 독성 (예를 들면, 유기) 용매를 이용하고/거나, 하나 이상의 폴리머를 이용하는 나노입자 조성물보다 더 나은 조직

흡수 및/또는 더 나은 생체적합성을 갖는다.

[0139] 제공된 크림 및/또는 로션 제형

[0140] 본 발명은 예를 들면, 치료 목적을 위해 의료 상황에서 특히 효과적인 및/또는 유용한 특정 크림 및/또는 로션 조성물을 제공한다. 본 발명은, 특정 크림 및/또는 로션 제형이 국소 투여를 비제한적으로 포함하는 임의의 투여 경로를 통한 제제의 그것이 필요한 대상체에의 투여를 위해 특히 유용한 및/또는 효과적이라는 인식을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 특정 크림 및/또는 로션 제형을 제공한다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 하나 이상의 치료제, 예컨대, 비제한적으로, 치료 항체를 함유한다. 일부 구현예에서, 제공된 크림 및/또는 로션 제형은 나노입자 조성물과 연관되지 않는다.

[0141] 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위한 크림 및/또는 로션 제형 및/또는 식염수 용액과 혼합된다. 일부 구현예에서, 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제 (예를 들면, 나노입자 조성물과 연관되지 않음)는 약제학적 조성물의 제조를 위한 크림 및/또는 로션 제형과 혼합된다.

[0142] 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 국소 조성물의 제조를 위한 크림 및/또는 로션 제형 및/또는 식염수 용액과 혼합된다. 일부 구현예에서, 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제 (예를 들면, 나노입자 조성물과 연관되지 않음)는 국소 조성물의 제조를 위한 크림 및/또는 로션 제형과 혼합된다.

[0143] 일부 구현예에서, 크림 및/또는 로션 제형은 정제수를 포함한다. 일부 구현예에서, 크림 및/또는 로션 제형은 메틸파라벤을 포함한다. 일부 구현예에서, 크림 및/또는 로션 제형은 미네랄 오일을 포함한다. 일부 구현예에서, 크림 및/또는 로션 제형은 이소프로필 미리스테이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 크림 및/또는 로션 제형은 화이트 바셀린을 포함한다. 일부 구현예에서, 크림 및/또는 로션 제형은 에멀젼화 왁스를 포함한다. 일부 구현예에서, 크림 및/또는 로션 제형 프로필파라벤을 포함한다. 일부 구현예에서, 크림 및/또는 로션 제형은 페물렌을 포함한다. 일부 구현예에서, 크림 및/또는 로션 제형은 페물렌을 포함하지 않는다.

[0144] 일부 구현예에서, 크림 및/또는 로션 제형은 정제수, 메틸파라벤, 미네랄 오일, 이소프로필 미리스테이트, 화이트 바셀린, 에멀젼화 왁스, 및 프로필파라벤을 포함한다. 일부 구현예에서, 크림 및/또는 로션 제형은 정제수, 메틸파라벤, 미네랄 오일, 이소프로필 미리스테이트, 화이트 바셀린, 에멀젼화 왁스, 및 프로필파라벤으로 본질적으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 크림 및/또는 로션 제형은 정제수, 메틸파라벤, 미네랄 오일, 이소프로필 미리스테이트, 화이트 바셀린, 에멀젼화 왁스, 및 프로필파라벤으로 이루어진다.

[0145] 일부 구현예에서, 화이트 바셀린은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 바셀린 제제이거나 그것을 포함한다: 화이트 바셀린, 울 왁스, 라놀린, Vasoliment, VASELINE® 브랜드 바셀린, 삭솔린, 바셀린, 미네랄 젤리, 미네랄 지방, 광물성 왁스, 파라핀 젤리, 옐로우 바셀린, 2,6,10,15,19,23-헥사메틸테트라코산, 도데카하이드로스쿠알렌, 퍼하이드로스쿠알렌, 스쿠알란, 화이트 VASELINE®, White Protopet, Ultima White, Snow White, CAS 번호 8009-03-8에 상응하는 물질, 및/또는 이들의 조합.

[0146] 일부 구현예에서, 미네랄 오일은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 미네랄 오일 제제이거나 그것을 포함한다: 파라핀 오일 (예를 들면, n-알칸 기반 오일), 나프텐성 오일 (예를 들면, 사이클로알칸 기반 오일), 방향족 오일 (예를 들면, 방향족 탄화수소 기반 오일), 및/또는 이들의 조합.

[0147] 일부 구현예에서, 에멀젼화 왁스는 에멀젼화 왁스 NF이거나 그것을 포함한다 (예를 들면, Spectrum Chemical 카탈로그 번호 W1026).

[0148] 일부 구현예에서, 크림 및/또는 로션 제형은 성분의 하기 부분을 포함하고/거나 그것으로 본질적으로 이루어진다:

[0149] *표 2. 예시적인 크림 및/또는 로션 제형*

% w/w	성분
72.00	정제수
0.200	메틸파라벤
5.00	미네랄 오일
5.00	이소프로필 미리스테이트
2.000	화이트 바셀린
15.00	에멀젼화 왁스
0.800	프로필파라벤
100	**총**

[0150]

[0151] 일부 구현예에서, 벌크 제형용 식염수 용액은 등장 나트륨 클로라이드 용액을 포함한다. 일부 구현예에서, 벌크 제형용 식염수 용액은 메틸파라벤을 포함한다. 일부 구현예에서, 벌크 제형용 식염수 용액은 등장 나트륨 클로라이드 용액 및 메틸파라벤을 포함한다. 일부 구현예에서, 벌크 제형용 식염수 용액은 등장 나트륨 클로라이드 용액 및 메틸파라벤으로 본질적으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 벌크 제형용 식염수 용액은 등장 나트륨 클로라이드 용액 및 메틸파라벤으로 이루어진다.

[0152] 일부 구현예에서, 벌크 제형용 식염수 용액은 성분의 하기 부분을 포함하고/거나 그것으로 본질적으로 이루어진다:

[0153] *표 3. 예시적인 벌크 제형용 식염수 용액*

% w/w	성분
99.80	등장 나트륨 클로라이드 용액
0.200	메틸파라벤
100	**총**

[0154]

[0155] 나노입자 조성물

[0156] 나노입자 조성물은 다양한 상황에서 유용하고, 치료제를 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 의학적 적용의 상황에서 특히 유용한 및/또는 효과적인 것으로 증명되었다. 나노입자 조성물은 치료제의 국소 투여의 상황에서 특히 유용한 및/또는 효과적인 것으로 증명되었다 (참고, 예를 들면, PCT 특허 출원 번호 PCT US06/46236 (2006년 12월 1일 출원), 공개 WO 08/045107 (2008년 4월 17일), 및 명칭 "보툴리늄 나노에멀젼; PCT 특허 출원 번호 PCT US07/86018 (2007년 11월 30일 출원), 공개 WO 08/070538 (2008년 6월 12일 출원), 및 명칭 "친양쪽성의 실체 나노입자"; 및/또는 PCT 특허 출원 번호 PCT US09/48972 (2009년 6월 26일 출원), 공개 WO 09/158687 (2009년 12월 30일 출원), 및 명칭 "피부 전달"; 이들 모두의 내용은 참고로 본원에 포함되어 있다).

[0157] 본 명세서에서 기재된 바와 같이, 본 발명은, 다른 것들 중에서, 신규 및 개선된 나노입자 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 본 명세서에서 기재된 바와 같이 특정 성분, 및/또는 성분의 상대적인 양을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 그것들을 구별하고/하거나 한정하는 특정 구조 및/또는 기능적 속성을 갖는다. 일부 구현예에서, 일반적으로 나노입자에 연관되었던 예시적인 속성 (예를 들면, 신체적, 구조, 및/또는 기능적 속성)은 하기 단락에 기재되었다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 하나 이상의 이들 속성을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 이들 중 어떤 것 속성을 갖지 않는다.

[0158] 일반적으로, 나노입자 조성물은 적어도 하나의 나노입자를 포함하는 임의의 조성물이다. 일부 구현예에서, 나노

입자 조성물은 적어도 하나의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제 (예를 들면, 보툴리늄 독소)를 포함한다. 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제는 캡슐에 넣어질 수 있거나 하나 이상의 나노입자로 완전히 둘러싸이고; 나노입자 계면과 연관되고/거나; 하나 이상의 나노입자의 외표면에 흡착된다. 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제는 나노입자 및/또는 나노입자 조성물에 공유되거나 그렇지 않을 수 있고; 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제는 흡착력에 의해 나노입자 및/또는 나노입자 조성물에 부착되거나 그렇지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 비어있는 나노입자 (예를 들면, 임의의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 함유하지 않는 나노입자)를 포함한다.

[0159] 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 안정하다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 균일하다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 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 미만 nm을 초과하지 않는다.

[0160] 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 내의 입자는 하기 미만의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다: 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, 또는 그 미만.

[0161] 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 내의 입자는 하기 범위 내의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다: 약 10 nm 내지 약 600 nm이다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 내의 입자는 하기 범위 내의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다: 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 nm이다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 내의 입자는 하기 범위 내의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다: 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 nm이다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 내의 입자는 하기의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다: 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 nm.

[0162] 일부 구현예에서, 총 입자 분포는 명시된 범위의 입자 직경 크기 내에 포함된다. 일부 구현예에서, 총 입자 분포의 50%, 25%, 10%, 5%, 또는 1% 미만은 명시된 범위의 입자 직경 크기를 벗어난다. 일부 구현예에서, 총 입자 분포의 1% 미만은 명시된 범위의 입자 직경 크기를 벗어난다. 어떤 구현예에서, 나노입자 조성물은 300 nm, 250 nm, 200 nm, 150 nm, 120 nm, 100 nm, 75 nm, 50 nm, 또는 25 nm 초과의 직경을 갖는 입자가 실질적으로 없다. 일부 구현예에서, 총 입자 분포의 50%, 25%, 10%, 5%, 또는 1% 미만은 300 nm, 250 nm, 200 nm, 150 nm, 120 nm, 100 nm, 75 nm, 50 nm, 또는 25 nm 초과의 직경을 갖는다.

[0163] 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 내의 입자는 하기 미만인 평균 입자 크기를 갖는다: 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, 또는 약 50 nm. 일부 구현예에서, 평균 입자 크기는 하기의 범위 내이다: 약 10 nm 내지 약 300 nm, 약 50 nm 내지 약 250, 약 60 nm 내지 약 200 nm, 약 65 nm 및 약 150 nm, 또는 약 70 nm 내지 약 130 nm. 일부 구현예에서, 평균 입자 크기는 약 80 nm 내지 약 110 nm이다. 일부 구현예에서, 평균 입자 크기는 약 90 nm 내지 약 100 nm이다.

[0164] 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 내의 입자는 명시된 크기 미만 또는 명시된 범위 내의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수는 조성물 중 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 초과이다.

[0165] 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 600 nm 초과의 직경을 갖는 입자가 실질적으로 없다. 구체적으로, 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 나노입자의 50% 미만은 600 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 25% 미만은 600 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 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 600 nm 초과의 직경을 갖는다. 또한, 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 나노입자는 범위 10 nm 내지 600 nm 내의 직경을 갖는다.

[0166] 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 500 nm 초과의 직경을 갖는 입자가 실질적으로 없다. 구체적으로, 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 나노입자의 50% 미만은 500 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 25% 미만은 500 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 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 500 nm 초과의 직경을 갖는다. 또한, 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 나노입자는 범위 10 nm 내지 500 nm의 직경을 갖는다.

[0167] 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 400 nm 초과의 직경을 갖는 입자가 실질적으로 없다. 구체적으로, 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 나노입자의 50% 미만은 400 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 25% 미만은 400 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 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 400 nm 초과의 직경을 갖는다. 또한, 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 나노입자는 범위 10 nm 내지 400 nm의 직경을 갖는다.

[0168] 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 300 nm 초과의 직경을 갖는 입자가 실질적으로 없다. 구체적으로, 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 나노입자의 50% 미만은 300 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 25% 미만은 300 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 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 300 nm 초과의 직경을 갖는다. 또한, 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 나노입자는 범위 10 nm 내지 300 nm 내의 직경을 갖는다.

[0169] 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 200 nm 초과의 직경을 갖는 입자가 실질적으로 없다. 구체적으로, 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 나노입자의 50% 미만은 200 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 25% 미만은 200 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 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 200 nm 초과의 직경을 갖는다. 또한, 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 나노입자는 범위 10 nm 내지 200 nm 내의 직경을 갖는다.

[0170] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 150 nm 초과의 직경을 갖는 입자가 실질적으로 없다. 구체적으로, 일부 구현예에서, 나노제공된 조성물 내의 입자의 50% 미만은 150 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 25% 미만은 150 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 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 150 nm 초과의 직경을 갖는다. 또한, 일부 구현예에서, 나노제공된 조성물 내의 입자는 범위 10 nm 내지 150 nm 내의 직경을 갖는다.

[0171] 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 120 nm 초과의 직경을 갖는 입자가 실질적으로 없다. 구체적으로, 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 나노입자의 50% 미만은 120 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 25% 미만은 120 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 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 nm 초과의 직경을 갖는다. 또한, 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 나노입자는 10 nm 내지 120 nm 범위 내의 직경을 갖는다.

[0172] 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 10 nm 내지 150 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 10 nm 내지 120 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 20 nm 내지 120 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 20 nm 내지 110 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 20 nm 내지 100 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 20 nm 내지 90 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 20 nm 내지 80 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 20 nm 내지 70 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 20 nm 내지 60 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 20 nm 내지 50 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 20 nm 내지 40 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 20 nm 내지 30 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다.

[0173] 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 중 나노입자는 10 nm 내지 120 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 중 나노입자는 20 nm 내지 120 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 중 나노입자

는 20 nm 내지 110 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 중 나노입자는 20 nm 내지 100 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 중 나노입자는 20 nm 내지 90 nm의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 중 나노입자는 20 nm 내지 80 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 중 나노입자는 20 nm 내지 70 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 중 나노입자는 20 nm 내지 60 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 중 나노입자는 20 nm 내지 50 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 중 나노입자는 20 nm 내지 40 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 중 나노입자는 20 nm 내지 30 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다.

[0174] 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 나노입자의 약 50%는 10 nm 내지 40 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 나노입자의 약 90%는 10 nm 내지 80 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 나노입자의 약 90%는 10 nm 내지 90 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 나노입자의 약 95%는 10 nm 내지 110 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 나노입자의 약 95%는 10 nm 내지 120 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자의 약 95%는 10 nm 내지 150 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다.

[0175] 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 모든 나노입자의 응집물 용적의 약 50%는 직경 10 nm 내지 40 nm을 갖는 나노입자를 포함하거나 그것으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 모든 나노입자의 응집물 용적의 약 90%는 직경 10 nm 내지 80 nm을 갖는 나노입자를 포함하거나 그것으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 모든 나노입자의 응집물 용적의 약 95%는 직경 10 nm 내지 110 nm을 갖는 나노입자를 포함하거나 그것으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 중 모든 나노입자의 응집물 용적의 약 95%는 직경 10 nm 내지 120 nm을 갖는 나노입자를 포함하거나 그것으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 모든 입자의 응집물 용적의 약 95%는 나노입자를 포함하거나 그것으로 이루어지며, 그 입자의 직경은 10 nm 내지 150 nm이다.

[0176] 제타 포텐셜은 전단면에서 전기 포텐션의 측정이다. 전단면은 단단한 표면 (예를 들면, 나노입자 표면)에 결합된 액체의 박층을 분리하고 정상 점성 행동을 보여주는 액체 (예를 들면, 액체 분산매)의 나머지로부터 탄성 행동을 보여주는 가상적인 표면이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 그 범위는 -80 mV 내지 +80 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 그 범위는 -50 mV 내지 +50 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 그 범위는 -25 mV 내지 +25 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 그 범위는 -10 mV 내지 +10 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 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 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 +50 mV, 약 +40 mV, 약 +30 mV, 약 +25 mV, 약 +20 mV, 약 +15 mV, 약 +10 mV, 또는 약 +5 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 0 mV이다.

[0177] 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -5 mV 내지 약 -80 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -5 mV 내지 약 -70 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -5 mV 내지 약 -60 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -5 mV 내지 약 -50 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -5 mV 내지 약 -40 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -5 mV 내지 약 -30 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -5 mV 내지 약 -20 mV이다.

[0178] 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -10 mV 내지 약 -15 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -10 mV 내지 약 -80 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -10 mV 내지 약 -70 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -10 mV 내지 약 -60 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -10 mV 내지 약 -50 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -10 mV 내지 약 -40 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -10 mV 내지 약 -30 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자

는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -10 mV 내지 약 -20 mV이다.

[0179] 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -80 mV 내지 약 -70 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -70 mV 내지 약 -60 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -60 mV 내지 약 -50 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -50 mV 내지 약 -40 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -40 mV 내지 약 -30 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -30 mV 내지 약 -20 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -20 mV 내지 약 -10 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -10 mV 내지 약 0 mV이다.

[0180] 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -15 mV 내지 약 -20 mV이다. 일부 구현예에서, 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 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 mV이다.

[0181] 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 에멀젼 또는 분산물이거나 그것을 포함한다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 "수중유" 분산물이다 (즉, 오일성 입자가 수성 분산매 내에 분산되는 분산물); 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 "유중수" 분산물 (즉, 수성 입자가 오일성 분산매 내에 분산되는 분산물)이다.

[0182] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 독성 용매를 필요로 하지 않는다. 반대로, 많은 조성물 중 나노입자의 형성을 유도하는 종래의 전략은 독성 (전형적으로 유기) 용매를 이용한다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 폴리머를 필요로 하지 않는다. 반대로, 많은 종래의 나노입자 구조를 함유하는 조성물을 제조하는 전략은 폴리머를 필요로 한다.

[0183] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 다른 나노입자 조성물보다 더 나은 조직 흡수 및/또는 더 나은 생체적합성을 갖는다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 균일하지 않고, 하나 이상의 독성 (예를 들면, 유기) 용매를 이용하고/거나, 하나 이상의 폴리머를 이용하는 나노입자 조성물보다 더 나은 조직 흡수 및/또는 더 나은 생체적합성을 갖는다.

[0184] 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 안정하다. 일부 구현예에서, 안정한 나노입자 조성물은, 평균 입자 크기, 최대 입자 크기, 입자 크기의 범위, 및/또는 입자 크기의 분포 (즉, 지정된 크기 초과 및/또는 지정된 범위의 크기 밖의 입자의 백분율)이 어떤 기간 동안 유지되는 것이다. 일부 구현예에서, 기간은 적어도 약 1 시간; 일부 구현예에서 기간은 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, 6 개월, 약 8 개월, 약 10 개월, 약 12 개월, 약 24 개월, 또는 그 초과. 일부 구현예에서, 기간은 약 1 일 내지 약 24 개월, 약 2 주 내지 약 12 개월, 약 2 개월 내지 약 5 개월, 등의 범위이다. 예를 들면, 나노에멀젼 입자의 모집단이 장기적인 보관, 온도 변화, 및/또는 pH 변화가 수행되고 모집단 중 대다수의 나노입자가 언급된 범위 (즉, 예를 들면, 대략 10 nm 내지 약 120 nm) 내의 직경을 유지하면, 나노입자 조성물은 안정하다. 일부 그와 같은 모집단에 대해, 대다수는 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% 초과 순수하다. 일부 구현예에서, 여기서 나노입자 조성물은 적어도 하나의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 포함하고, 나노입자 조성물은, 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제 (예를 들면, 보툴리늄 독소)의 농도가 지정된 기간에 걸쳐 지정된 설정의 상태 하에서 조성물 내에 유지된다면, 안정하다.

[0185] 본 명세서에서 기재된 바와 같이, 제공된 조성물은 다양한 화장 및/또는 의학적 적용에서 유용하다. 그와 같은 조성물은 하기를 비제한적으로 포함하는 임의의 이용가능한 경로에 의해 대상체에 투여될 수 있다: 경구 (PO), 정맥내 (IV), 근육내 (IM), 동맥내, 수질내, 척추강내, 피하 (SQ), 뇌실내, 경피, 피부간, 진피내, 직장 (PR), 질, 복강내 (IP), 위내 (IG), 국소 및/또는 경피 (예를 들면, 로션, 크림, 분말, 연고, 도찰제, 겔, 물약, 등에 의해), 점막, 비강내, 구강, 장, 유리체, 및/또는 설하 투여; 기관내 점적, 기관지 점적, 및/또는 흡입에 의해; 경구 스프레이, 비강 스프레이, 및/또는 에어로졸로서, 및/또는 간상황 카테터를 통해; 및/또는 상기 중 어느 하나의 조합.

[0186] 나노입자 조성물의 제조 방법

[0187] 일반적으로, 나노입자 조성물 (제공된 나노입자 조성물 포함)은 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 화학적 수단 (예를 들면, 액상 화학, 열분해, 등을 통해)에 의해 준비된다. 그러나,

화학적 수단은 종종 독성 (전형적으로 유기) 용매를 필요로 하고; 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 그와 같은 용매를 이용하지 않고 본 발명에 따라 준비된다.

[0188] 단지 몇 개의 특정 예를 제공하기 위해, 나노입자 조성물을 제조하는데 유용한 것으로 공지된 예시적인 방법은 이하에서 기재되어 었다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 하나 이상의 이들 방법을 사용하여 제조된다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 이들 방법을 사용하여 제조되지 않는다.

[0189] *고전단력*

[0190] 일부 구현예에서, 나노입자 조성물운 조합된 성분의 수집으로부터 자가집합된다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 성분 (즉, "예비혼합물")의 조합에 대해 고전단력을 적용하여 제조된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "전단력"은 물질의 면에 수직인 힘과는 반대로 물질의 면에 평행하게 또는 접선인 힘을 의미한다. 일부 구현예에서, 고전단력은 고압, 캐비테이션, 균질화, 및/또는 마이크로유동화에 의해 적용된다. 일부 구현예에서, 조합된 나노입자-형성 성분은 휘젓는, 교반된, 또는 달리 혼합된다. 그와 같은 일부 구현예에서, 성분에 대해 혼합된 후 고전단력이 적용된다. 일부 구현예에서, 혼합은 기간 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 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 혼합은 기간 예를 들면, 15 분 초과, 30 분 초과, 45 분 초과, 1 시간 초과, 2 시간 초과, 3 시간 초과, 4 시간 초과, 5 시간 초과, 6 시간 초과, 7 시간 초과, 8 시간 초과, 9 시간 초과, 10 시간 초과, 11 시간 초과, 12 시간 초과, 13 시간 초과, 14 시간 초과, 또는 15 시간 초과 동안 수행될 수 있다. 일부 특이한 구현예에서, 혼합은 기간 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 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 가용화가 달성된다.

[0191] 당해분야에서 공지된 임의의 다양한 방법은 고전단력을 산출하도록 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 캐비테이션은 고전단력을 산출하도록 사용된다. 본 발명에 따라, 기계적 에너지 (즉, 고전단력)의 사용은 고비용의 및/또는 독성 화학 용매을 사용하도록 임의의 요건을 대체 또는 최소화할 수 있고; 나노입자가 집합되는 속도를 증가시킬 수 있고, 성분의 특정한 혼합물에서 산출된 나노입자의 수율을 증가시킬 수 있고/있거나 나노입자 조성물을 제조하는 전체 비용을 크게 감소시킬 수 있다. 또한, 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제 (예를 들면, 보툴리늄 독소)가 나노입자 조성물에 통합되는 구현예에서, 고전단력의 사용은 나노입자를 형성하는 종래의 방법과 비교하여 나노입자의 로딩 용량을 증가시킬 수 있다. 종래의 방법에서, 나노입자의 표면내의 또는 상의 제제의 로딩은 전형적으로 제제의 나노입자의 내부 및/또는 표면으로의 확산에 달렸다. 본 발명에 따라, 고전단력의 사용은 나노입자 조성물 중 더 작은 입자 (예를 들면, 평균으로) 및/또는 입자 크기의 더 좁은 분포를 허용할 수 있다.

[0192] 일부 구현예에서, 고전단력은 고압에의 노출, 예를 들면 고압, 예를 들면 약 15,000 psi에서 연속적 난류에 의해 달성될 수 있다. 일부 구현예에서, 그와 같은 고압은 약 18,000 psi 내지 약 26,000 psi의 범위 내이고; 일부 구현예에서, 약 20,000 psi 내지 약 25,000 psi의 범위 내이고; 일부 구현예에서, 약 25,000 psi 내지 약 30,000 psi의 범위 내이고; 일부 구현예에서, 약 30,000 psi 내지 약 35,000 psi의 범위 내이고; 일부 구현예에서, 약 30,000 psi 내지 약 40,000 psi의 범위 내이고; 일부 구현예에서, 약 40,000 psi 내지 약 50,000 psi의 범위 내이다.

[0193] 일부 구현예에서, 고전단력 또는 고압은 캐비테이션 또는 고압 균질화에 의해 투여될 수 있다.

[0194] 일부 구현예에서, 고전단력은 기기 예를 들면, Microfluidizer® 프로세서 (Microfluidics Corporation/MFIC Corporation) 또는 다른 디바이스를 통해 통과에 의해 투여될 수 있다. Microfluidizer® 프로세서는 나노규모 범위로의 크기 감소를 위해 마이크로채널을 통해 생성물을 고속으로 가속하여 고압 및 그에 따른 고전단율을 제공한다. 유체는 2개로 분리되고 고속 (50 m/s 내지 300 m/s의 범위)에서 75 마이크론의 순서로 전형적인 치수를 갖는 마이크로채널을 통해 밀린다. 유체가 마이크로채널을 나올 때 반대 마이크로채널로부터 제트와 충돌하는 제트를 형성한다. 채널에서 유체는 종래의 기술보다 자릿만큼 더 높은 높은 전단력 (최대 10^7 1/s)을 경험한다. 제트 충돌로 서브마이크론 수준에서 혼합된다. 따라서, 높은 전단 및 충격은 Microfluidizer® 기술에서 입자 크기 감소 및 다중상 유체의 혼합에 책임이 있다.

[0195] 더 일반적으로, 미세유동화기는 단일 작용 고압력 펌프를 작동시키는 임의의 디바이스일 수 있다. 고압력 펌프는 수압력를 선택된 수준으로 증폭시키고 압력을 생성물 스트림에 차례차례 부여한다. 펌프는 그의 압력 스트로크를 통해 움직이기 때문에, 일정한 압력에서 상호작용 챔버를 통해 생성물을 몰아간다. 상호작용 챔버내에 생성물 스트림이 고속으로 가속될 특별히 설계된 고정된 기하 마이크로채널이 있고, 이로써 고속 생성물 스트림이 자체 및 내마모 표면 상에 영향을 주기 때문에 균일한 나노입자 조성물 (예를 들면, 나노에멀젼)을 산출할 수 있는 높은 전단력 및 충격력을 만들어낸다.

[0196] 고압력 펌프가 압력 스트로크를 완료할 때, 방향을 바꾸고 신규 용적의 생성물을 당긴다. 흡입 스트로크의 말기에, 다시 방향을 바꾸고 생성물을 일정한 압력에서 몰아가고, 이로써 공정을 반복한다.

[0197] 상호작용 챔버를 나갈 때, 생성물은 생성물을 원하는 온도로 조절하는 온보드 열 교환기를 통해 유동한다. 이러한 시점에서, 생성물은 추가 처리를 위해 시스템을 통해 재순환되거나 공정에서 다음 단계에서 외부고 인도될 수 있다 (미국 특허 4,533,254; 및 4,908,154; 이러한 둘 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다).

[0198] 일부 구현예에서, 샘플은 약 10 분 미만의 기간 동안 고전단력에의 노출을 통해"마이크로유동화"된다. 일부 구현예에서, 기간은 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3, 약 2, 또는 약 1 분(들) 미만이다. 일부 구현예에서, 기간은 약 1 내지 약 2 분 또는 그 미만의 범위 내이고; 일부 구현예에서, 기간은 약 30 초이다.

[0199] 일부 구현예에서, 샘플은 고전단력에 대한 단일 노출을 통해"마이크로유동화"되고; 그와 같은 구현예는 본 명세서에서 "단일 통과" 마이크로유동화로 불린다.

[0200] *예비혼합물 조성물*

[0201] 나노입자 분야에서 공지된 바와 같이, 예비혼합물에 고전단력을 적용하면 나노입자 조성물을 산출할 수 있고, 특히 나노입자 조성물, 예를 들면, 균일한 나노입자 조성물을 산출할 수 있다.

[0202] 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 예비혼합물에 고전단력을 적용하여 제조된다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 예비혼합물에 고전단력을 적용하여 제조되지 않는다.

[0203] 일반적으로, 나노입자 조성물이 고전단력의 적용을 통해 제조될 수 있는 예비혼합물은 적어도 2개의 불혼화성 물질을 함유할 것으로 기대되고, 이들 중 하나는 분산매를 구성할 것이다 (즉, 액체 배지 여기서 입자 (예를 들면, 나노입자)는 극한 나노입자 조성물에서 분산된다). "수중유" 분산물은, 오일성 입자가 수성 분산매 내에 분산되는 것이다. "유중수" 분산물은, 수성 입자가 오일성 분산매 내에 분산되는 것이다. 당해분야의 숙련가는, 분산물이 임의의 다양한 2개의 불혼화성 매질로부터 형성될 수 있고, 수성 및 오일성 매질의 조합으로 엄격히 한정되지 않는다는 것을 인식할 것이다. 따라서 용어 "분산매"는, "수성" 및 "오일성" 카테고리로 통칭됨에도 불구하고, 임의의 다양한 분산매에 광범위하게 적용된다.

[0204] 따라서, 일부 구현예에서, 예비혼합물은 분산매에서 나노입자 형태로 분산된 수성 분산매 및 오일성 매질을 포함하고; 일부 구현예에서, 예비혼합물은 오일성 분산매에서 나노입자 형태로 분산된 오일성 분산매 및 수성 배지를 포함한다.

[0205] 당해분야의 숙련가는 본 발명에 따라 분산될 매질로서 사용될 수 있는 적당한 수성 매질을 잘 알 것이다. 대표적인 그와 같은 수성 매질은 예를 들면 하기를 포함한다: 물, 식염수 용액 (포스페이트 완충 식염수를 포함), 주사용 물 단쇄 알코올, 5% 덱스트로오스, 링거액 (락테이트화 링거 주사, 락테이트화 링거 플러스 5% 덱스트로오스 주사, 아실화된 링거 주사), 노르모솔-M, 아이소라이트 E, 등, 및 이들의 조합.

[0206] 일부 구현예에서, 예비혼합물은 등장 나트륨 클로라이드 용액을 포함하는 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 등장 나트륨 클로라이드 용액으로 본질적으로 이루어진 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 등장 나트륨 클로라이드 용액으로 이루어진 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 젤라틴을 포함하는 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 나트륨 포스페이트을 포함하는 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 정제수를 포함하는 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 염산을 포함하는 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 젤라틴, 나트륨 포스페이트, 정제수, 및 염산을 포함하는 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 젤라틴, 나트륨 포스페이트, 정제수, 및 염산으로 본질적으로 이루어진 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 젤라틴, 나트륨 포스페이트, 정제수, 및 염산으로 이루어진 수성 분산매를 포함한다.

[0207] 당해분야의 숙련가는 분산매로서 또는 본 발명에 따라 분산될 매질로서 사용될 수 있는 적당한 오일성 매질을 또한 잘 알 것이다. 일부 구현예에서, 오일은 하나 이상의 지방산 그룹 또는 그의 염을 포함할 수 있다. 일부

구현예에서, 지방산 그룹은 소화가능한, 치환 또는 비치환된 탄화수소를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C_6-C_{50}개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C_6-C_{20}개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C_6-C_{16}개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C_6-C_{12}개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C_6개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C_8개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C_{10}개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C_{12}개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 불포화될 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 모노불포화될 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 다중불포화될 수 있다. 일부 구현예에서, 불포화된 지방산 그룹의 이중 결합은 시스 배열일 수 있다. 일부 구현예에서, 불포화된 지방산의 이중 결합은 트랜스 배열일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 하나 이상의 부티르산, 카프로산, 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키드산, 베헨산, 리그노세르산, 및/또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 하나 이상의 팔미톨레산, 올레산, 박센산, 리놀레, 알파-리놀렌산, 감마-리놀레, 아라키돈산, 가돌레산, 아라키돈산, 에이코사펜타에노산, 도코사헥사에노산, 에루스산, 및/또는 이들의 조합일 수 있다.

[0208] 일부 구현예에서, 예비혼합물은 중간 사슬 트리글리세라이드를 포함하고, 그것으로 본질적으로 이루어지거나, 이루어진 오일성 분산매를 포함한다 (예를 들면, 일부 구현예에서, 코코넛 오일 또는 야자핵 오일 또는 캄포르나무 과일 추출물로부터 얻을 수 있는, 6-12개의 탄소 원자, 예컨대 카프릴산, 옥탄산, 카프르산, 데카노산, 라우르산, 등을 함유하는 지방산). 예시적인 중간 사슬 트리글리세라이드는 하기를 포함한다: 모노불포화된, 및/또는 다중불포화된 대두 오일, 코코넛 오일, 카놀라 오일, 잇꽃 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 아마인 오일, 잇꽃 오일, 야자 오일, 땅콩 오일, 아마씨 오일, 해바라기 오일, 쌀겨 오일, 참깨 오일, 평지씨 오일, 코코아 버터, 아몬드 오일, 캐슈 오일, 헤이즐럿 오일, 몬곤고 넛 오일, 아카이 오일, 보리지 씨앗 오일, 저녁 플림로즈 오일, 카롭 포드 오일, 아마란쓰 오일, 사과 씨앗 오일, 아티초크 오일, 아보카도 오일, 바바수 오일, 벤 오일, 보루네오 우지 넛 오일, 코코아 버터, 우엉 오일, 코휴네 오일, 디카 오일, 포도 씨앗 오일, 헴프 오일, 케이폭 씨앗 오일, 케나프 씨앗 오일, 랄레만티아 오일, 마룰라 오일, 메도우폼 씨앗 오일, 겨자 오일, 파파야 씨앗 오일, 들깨 씨앗 오일, 페키 오일, 양귀비씨앗 오일, 말린 자두 알맹이 오일, 퀴노아 오일, 차 씨앗 오일, 엉겅퀴 오일, 기름골 오일, 토마토 씨앗 오일, 밀 배아 오일, Labrafac™ Lipophile WL 1349 오일, 실리콘 오일, 미네랄 오일, 라우로일 매크로골-6 글라세라이드, 라우로일 폴리옥실-6 글라세라이드, 올레오일 매크로골-6 글라세라이드, 올레오일 폴리옥실-6 글라세라이드, 리놀레오일 매크로골-6 글라세라이드, 리놀레오일 폴리옥실-6 글라세라이드, 프로필렌 글라이콜 모노카프릴레이트, 프로필렌 글라이콜 모노라우레이트, 프로필렌 글라이콜 모노라우레이트, 폴리글리세릴-3 디올레이트, 프로필렌 글라이콜 디카프릴로카프레이트, 디에틸렌 글라이콜 모노에틸 에테르, 카프릴로카프로일 매크로골-8 글라세라이드, 카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글라세라이드, 및/또는 이들의 조합.

[0209] 일부 구현예에서, 오일은 또는 하기를 포함한다: 포화된, 모노불포화된, 및/또는 다중불포화된 단쇄 지방산, 중간-사슬 지방산, 장쇄 지방산, 초-장쇄 지방산, 및/또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 예시적인 초-장쇄 지방산은 비제한적으로 하기를 포함한다: 미리스트올레산, 팔미트올레산, 사피엔산, 올레산, 리놀레산, 알파 리놀렌산, 아라키돈산, 에이코사펜타에노산, 에루스산, 도코스헥사에노산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키드산, 베헨산, 리그노세르산, 세로트산, 및/또는 이들의 조합.

[0210] 일부 구현예에서, 오일은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다: 단쇄 트리글리세라이드, 중간-사슬 트리글리세라이드, 장쇄 트리글리세라이드, 및/또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 단쇄 트리글리세라이드, 중간-사슬 트리글리세라이드, 및/또는 장쇄 트리글리세라이드: 포화된, 모노불포화된, 및/또는 다중불포화된 대두 오일, 코코넛 오일, 카놀라 오일, 잇꽃 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 아마인 오일, 잇꽃 오일, 야자 오일, 땅콩 오일, 아마씨 오일, 해바라기 오일, 쌀겨 오일, 참깨 오일, 평지씨 오일, 코코아 버터, 아몬드 오일, 캐슈 오일, 헤이즐럿 오일, 마카다미아 오일, 몬곤고 넛 오일, 페칸 오일, 잣 오일, 피스타치오 오일, 사카인치 오일, 월넛 오일, 호리병박 오일, 버팔로 고드 오일, 버터호두 호박씨앗 오일, 호박 씨앗 오일, 수박 씨앗 오일, 아카이 오일, 까막까치밥나무 씨앗 오일, 보리지 씨앗 오일, 저녁 플림로즈 오일, 카롭 포드 오일, 아마란쓰 오일, 살구 오일, 살구 알맹이 오일, 사과 씨앗 오일, 아르간 오일, 아티초크 오일, 아보카도 오일, 바바수 오일, 벤 오일, 보루네오 우지 넛 오일, 케이프 체스트넛 오일, 카시아 오일, 코코아 버터, 우엉 오일, 코휴네 오일, 고수씨 오일, 디카 오일, 포도 씨앗 오일, 헴프 오일, 케이폭 씨

앗 오일, 케나프 씨앗 오일, 랄레만티아 오일, 마룰라 오일, 메도우폼 씨앗 오일, 겨자 오일, 육두구 버터, 오크라씨 오일, 파파야 씨앗 오일, 들깨 씨앗 오일, 페키 오일, 양귀비씨앗 오일, 말린 자두 알맹이 오일, 퀴노아 오일, 람틸 오일, 로일 오일, 차 씨앗 오일, 엉겅퀴 오일, 기름골 오일, 토마토 씨앗 오일, 밀 배아 오일, 무 오일, 퉁퉁마디 오일, 동유, 조류 오일, 코파이바 오일, 홍 오일, 자트로파 오일, 석유 넛 오일, WL 1349 오일, 실리콘 오일, 미네랄 오일, 라우로일 매크로골-6 글라세라이드, 라우로일 폴리옥실-6 글라세라이드, 올레오일 매크로골-6 글라세라이드, 올레오일 폴리옥실-6 글라세라이드, 리놀레오일 매크로골-6 글라세라이드, 리놀레오일 폴리옥실-6 글라세라이드, 프로필렌 글라이콜 모노카프릴레이트, 프로필렌 글라이콜 모노라우레이트, 프로필렌 글라이콜 모노라우레이트, 폴리글리세릴-3 디올레이트, 프로필렌 글라이콜 디카프릴로카프레이트, 디에틸렌 글라이콜 모노에틸 에테르, 카프릴로카프로일 매크로골-8 글라세라이드, 카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글라세라이드, 및/또는 이들의 조합.

[0211] 일부 구현예에서, 오일제는 하기이거나 그것을 포함한다: 포화된, 모노불포화된, 및/또는 다중불포화된 대두 오일, 코코넛 오일, 카놀라 오일, 잇꽃 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 아마인 오일, 잇꽃 오일, 야자 오일, 땅콩 오일, 아마씨 오일, 해바라기 오일, 쌀겨 오일, 참깨 오일, 평지씨 오일, 코코아 버터, 아몬드 오일, 캐슈 오일, 헤이즐럿 오일, 마카다미아 오일, 몬곤고 넛 오일, 페칸 오일, 잣 오일, 피스타치오 오일, 사카인치 오일, 월넛 오일, 호리병박 오일, 버팔로 고드 오일, 버터호두 호박 씨앗 오일, 호박 씨앗 오일, 수박 씨앗 오일, 아카이 오일, 까막까치밥나무 씨앗 오일, 보리지 씨앗 오일, 저녁 플림로즈 오일, 카룹 포드 오일, 아마란쓰 오일, 살구 오일, 살구 알맹이 오일, 사과 씨앗 오일, 아르간 오일, 아티초크 오일, 아보카도 오일, 바바수 오일, 벤 오일, 보루네오 우지 넛 오일, 케이프 체스트넛 오일, 카시아 오일, 코코아 버터, 우엉 오일, 코휴네 오일, 고수씨 오일, 디카 오일, 포도 씨앗 오일, 헴프 오일, 케이폭 씨앗 오일, 케나프 씨앗 오일, 랄레만티아 오일, 마룰라 오일, 메도우폼 씨앗 오일, 겨자 오일, 육두구 버터, 오크라씨 오일, 파파야 씨앗 오일, 들깨 씨앗 오일, 페키 오일, 양귀비씨앗 오일, 말린 자두 알맹이 오일, 퀴노아 오일, 람틸 오일, 로일 오일, 차 씨앗 오일, 엉겅퀴 오일, 기름골 오일, 토마토 씨앗 오일, 밀 배아 오일, 무 오일, 퉁퉁마디 오일, 동유, 조류 오일, 코파이바 오일, 홍 오일, 자트로파 오일, 석유 넛 오일, WL 1349 오일, 실리콘 오일, 미네랄 오일, 라우로일 매크로골-6 글라세라이드, 라우로일 폴리옥실-6 글라세라이드, 올레오일 매크로골-6 글라세라이드, 올레오일 폴리옥실-6 글라세라이드, 리놀레오일 매크로골-6 글라세라이드, 리놀레오일 폴리옥실-6 글라세라이드, 프로필렌 글라이콜 모노카프릴레이트, 프로필렌 글라이콜 모노라우레이트, 프로필렌 글라이콜 모노라우레이트, 폴리글리세릴-3 디올레이트, 프로필렌 글라이콜 디카프릴로카프레이트, 디에틸렌 글라이콜 모노에틸 에테르, 카프릴로카프로일 매크로골-8 글라세라이드, 카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글라세라이드, 버가모트, 향나무속, 카밀레, 캐러웨이, 카르나우바, 캐스터, 신나몬, 대구 간, 커피, 에뮤, 유칼립투스, 물고기, 게라니올, 히솝, 요요바, 쿠쿠이 넛, 라반딘, 라벤다, 레몬, 릿세아 쿠베바, 아욱, 망고씨, 밍크, 오렌지, 오렌지 러피, 야자핵, 복숭아핵, 로즈마리, 백단유, 사스쿠아나, 세이버리, 산자나무, 시어버터 나무, 차 나무, 동백, 베티베르, 부틸스테아레이트, 카프릴릭 트리글리세라이드, 카프릭 트리글리세라이드, 사이클로메티콘, 디에틸 세바케이트, 디메티콘 360, 이소프로필 미리스테이트, 옥틸도데칸올, 올레일 알콜, 및/또는 이들의 조합.

[0212] 일부 구현예에서, 예비혼합물은 1349 오일을 포함하는 오일성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 1349 오일로 본질적으로 이루어진 오일성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 1349 오일로 이루어진 오일성 분산매를 포함한다.

[0213] 일부 구현예에서, 예비혼합물은 대두 오일을 포함하는 오일성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 대두 오일로 이루어진 오일성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 대두 오일로 이루어진 오일성 분산매를 포함한다.

[0214] 2개의 불혼화성 매질 외에, 본 발명에 따른 예비혼합물은 예를 들면 하나 이상의 표면활성제 또는 유화제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 표면활성제는 전형적으로 실체의 반대 말단에서 친수성 모이어티 및 소수성 모이어티를 함유하는 친양쪽성의 실체이거나 그것을 포함한다. 일부 구현예에서, 친양쪽성의 실체는 친수성 머리 및 소수성 꼬리를 갖는 것으로 불린다. 일부 구현예에서, 친양쪽성의 실체는 하전된 (음이온성, 양이온성, 또는 쯔비터이온) 헤드 그룹을 가지며; 일부 구현예에서, 친양쪽성의 실체는 비하전된 헤드 그룹을 갖는다.

[0215] 적당한 그와 같은 표면활성제 또는 유화제는 비제한적으로 하기를 포함한다: 페물렌; 포스포글라세라이드; 포스파티딜콜린; 디팔미토일 포스파티딜콜린 (DPPC); 디올레일포스파티딜 에탄올아민 (DOPE); 디올레일옥시프로필트리에틸암모늄 (DOTMA); 디올레오일포스파티딜콜린; 콜레스테롤; 콜레스테롤 에스테르; 디아실글리세롤; 디아실글리세롤석시네이트; 디포스파티딜 글리세롤 (DPPG); 헥산데칸올; 지방 알콜 예컨대 폴리에틸렌 글라이콜 (PEG); 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르; 표면 활성 지방산, 예컨대 팔미트산 또는 올레산; 지방산; 지방산 모

노글라세라이드; 지방산 디글라세라이드; 지방산 아마이드; 소르비탄 트리올레이트 (SPAN®85) 글리코콜레이트; 소르비탄 모노라우레이트 (SPAN®20); 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트; 서팩틴; 폴록사머; 소르비탄 지방산 에스테르 예컨대 소르비탄 트리올레이트; 레시틴; 라이소레시틴; 포스파티딜세린; 포스파티딜이노시톨; 스핑고미엘린; 포스파티딜에탄올아민 (세팔린); 카디올리핀; 포스파티드산; 세레브로사이드; 디세틸포스페이트; 디팔미토일포스파티딜글리세롤; 스테아릴아민; 도데실아민; 헥사데실-아민; 아세틸 팔미테이트; 글리세롤 라이시놀레이트; 헥사데실 스테아레이트; 이소프로필 미리스테이트; 틸옥사폴; 폴리(에틸렌 글라이콜)5000-포스파티딜에탄올아민; 폴리(에틸렌 글라이콜)400-모노스테아레이트; 인지질; 높은 표면활성제 특성을 갖는 합성 및/또는 천연 세제; 데옥시콜레이트; 사이클로덱스트린; 무질서유발 염; 이온쌍 제제; 나트륨 도데실 설페이트; 페물렌; 하기를 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체: 폴리옥시에틸렌 글라이콜 소르비탄 알킬 에스테르 (예를 들면, 폴리소르베이트 (TWEEN®), 고정제된 폴리소르베이트 (TWEEN®), 및/또는 이들의 조합에서와 같이; 폴리소르베이트 20 (TWEEN®20); 폴리소르베이트 60 (TWEEN®60); 폴리소르베이트 65 (TWEEN®65); 폴리소르베이트 80 (TWEEN®80); 폴리소르베이트 85 (TWEEN®85); 고정제된 폴리소르베이트 20 (SR TWEEN®20); 고정제된 폴리소르베이트 60 (SR TWEEN®60); 고정제된 폴리소르베이트 65 (SR TWEEN®65); 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN®80); 고정제된 폴리소르베이트 85 (SR TWEEN®85); 및/또는 이들의 조합을 비제한적으로 포함함); 설페이트-기반 헤드 그룹 (예를 들면, 암모늄 라우릴 설페이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 라우레쓰 설페이트, 나트륨 마이레쓰 설페이트, 등에서와 같이)을 갖는 친양쪽성의 실체; 설포네이트-기반 헤드 그룹 (예를 들면, 디옥틸 나트륨 설포석시네이트, 퍼플루오로옥탄설포네이트 [PFOS], 퍼플루오로부탄설포네이트, 알킬 벤젠 설포네이트, CHAPS (3-[(3-콜라미도프로필)디메틸암모니오]-1-프로판설포네이트, 코카미도프로필 하이드록시설테인, 등에서와 같이)을 갖는 친양쪽성의 실체; 포스페이트-기반 헤드 그룹 (예를 들면, 알킬 아릴 에테르 포스페이트, 알킬 에테르 포스페이트, 레시틴, 등에서와 같이)을 갖는 친양쪽성의 실체; 카복실레이트-기반 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체 (예를 들면, 지방산, 나트륨 스테아레이트, 나트륨 라우로일 사르코시네이트, 카복실레이트 플루오로표면활성제, 퍼플루오로노나노에이트, 퍼플루오로옥타노에이트 [PFOA 또는 PFO], 아미노산, 이미노 산, 코카미도프로필 베타인, 등에서와 같이); 아민-기반 헤드 그룹 (예를 들면, 일차, 2차, 또는 3차 아민, 옥테니데인 디하이드로클로라이드에서와 같이)을 갖는 친양쪽성의 실체; 사급 암모늄 이온을 포함하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체 (예를 들면, 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드 [CTAB] a.k.a. 헥사데실 트리메틸 암모늄 브로마이드, 세틸 트리메틸암모늄 클로라이드 [CTAC], 세틸피리디늄 클로라이드 [CPC], 폴리에톡실레이트화 탈로우 아민 [POEA], 벤즈알코늄 클로라이드 [BAC], 벤즈에토늄 클로라이드 [BZT], 5-브로모-5-니트로-1,3-디옥산, 디메틸디옥타데실암모늄 클로라이드, 디옥타데실디메틸암모늄 브로마이드 [DODAB]에서와 같이); 지방 알콜을 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체 (예를 들면, 세틸 알콜, 스테아릴 알코올, 세토스테아릴 알코올, 올레일 알콜, 등에서와 같이); 폴리옥시에틸렌 글라이콜 알킬 에테르 (예를 들면, 옥타에틸렌 글라이콜 모노도데실 에테르, 펜타에틸렌 글라이콜 모노도데실 에테르에서와 같이)를 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 폴리옥시프로필렌 글라이콜 알킬 에테르를 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 글루코사이드 알킬 에테르 (예를 들면, 데실 글루코사이드, 라우릴 글루코사이드, 옥틸 글루코사이드, 등에서와 같이)을 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 폴리옥시에틸렌 글라이콜 옥틸펜올 에테르 (예를 들면, Triton X-100에서와 같이)를 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 폴리옥시에틸렌 글라이콜 알킬 펜올 에테르 (예를 들면, 노녹시놀-9에서와 같이)를 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 글리세롤 알킬 에스테르 (예를 들면, 글리세릴 라우레이트에서와 같이)을 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 소르비탄 알킬 에스테르 (예를 들면, 스판스)을 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 코카마이드 MEA, 코카마이드 DEA< 도데실 디메틸아민 옥사이드이거나 그것을 포함하는 친양쪽성의 실체; 폴리에틸렌 글라이콜 및 폴리프로필렌 글라이콜의 블록 코폴리머 (즉, 폴록사머); 탄화수소 사슬을 기반으로 하거나 그것을 함유하는 테일 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 알킬 에테르 사슬을 기반으로 하거나 그것을 함유하는 테일 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 폴리에틸렌을 기반으로 하거나 그것을 함유하는 테일 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 폴리프로필렌 옥사이드를 기반으로 하는 그것을 함유하는 테일 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 플루오로탄소 사슬을 기반으로 하거나 그것을 함유하는 테일 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 실록산 사슬을 기반으로 하거나 그것을 함유하는 테일 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 및/또는 이들의 조합.

[0216] 일부 구현예에서, 예비혼합물은 폴리소르베이트 (TWEEN®) 물질을 포함하는 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 고정제된 폴리소르베이트 (SR TWEEN®) 물질을 포함하는 표면활성제를 포함한다. 일부 구현

예에서, 예비혼합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폴리소르베이트를 포함하는 표면활성제를 포함한다: 폴리소르베이트 20 (TWEEN®20); 폴리소르베이트 60 (TWEEN®60); 폴리소르베이트 65 (TWEEN®65); 폴리소르베이트 80 (TWEEN®80); 폴리소르베이트 85 (TWEEN®85); 고정제된 폴리소르베이트 20 (SR TWEEN®20); 고정제된 폴리소르베이트 60 (SR TWEEN®60); 고정제된 폴리소르베이트 65 (SR TWEEN®65); 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN®80); 고정제된 폴리소르베이트 85 (SR TWEEN®85); 및 이들의 조합. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 폴리소르베이트 80 (TWEEN®80)을 포함하는 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN®80)을 포함하는 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 하기로 본질적으로 이루어진 표면활성제를 포함한다 폴리소르베이트 (TWEEN®) 물질. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 고정제된 폴리소르베이트 (SR TWEEN®) 물질로 본질적으로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폴리소르베이트로 본질적으로 이루어진 표면활성제를 포함한다: 폴리소르베이트 20 (TWEEN®20); 폴리소르베이트 60 (TWEEN®60); 폴리소르베이트 65 (TWEEN®65); 폴리소르베이트 80 (TWEEN®80); 폴리소르베이트 85 (TWEEN®85); 고정제된 폴리소르베이트 20 (SR TWEEN®20); 고정제된 폴리소르베이트 60 (SR TWEEN®60); 고정제된 폴리소르베이트 65 (SR TWEEN®65); 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN®80); 고정제된 폴리소르베이트 85 (SR TWEEN®85); 및 이들의 조합. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 하기로 본질적으로 이루어진 표면활성제를 포함한다 폴리소르베이트 80 (TWEEN®80). 일부 구현예에서, 예비혼합물은 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN®80)로 본질적으로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 폴리소르베이트 (TWEEN®) 물질로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 고정제된 폴리소르베이트 (SR TWEEN®) 물질로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 하기로부터 선택된 폴리소르베이트를 포함하는 표면활성제를 포함한다: 폴리소르베이트 20 (TWEEN®20); 폴리소르베이트 60 (TWEEN®60); 폴리소르베이트 65 (TWEEN®65); 폴리소르베이트 80 (TWEEN®80); 폴리소르베이트 85 (TWEEN®85); 고정제된 폴리소르베이트 20 (SR TWEEN®20); 고정제된 폴리소르베이트 60 (SR TWEEN®60); 고정제된 폴리소르베이트 65 (SR TWEEN®65); 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN®80); 고정제된 폴리소르베이트 85 (SR TWEEN®85); 및 이들의 조합. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 폴리소르베이트 80 (TWEEN®80)로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN®80)로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 페물렌을을 포함하는 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 페물렌으로 본질적으로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 페물렌으로 이루어진 표면활성제를 포함한다.

[0217] 일부 구현예에서, 표면활성제는 상이한 표면활성제의 혼합물이다. 표면활성제는 천연 공급원으로부터 추출 및 정제될 수 있거나 실험실에서 합성으로 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 표면활성제는 상업적으로 이용가능하다.

[0218] 일부 구현예에서, 예비혼합물은 젤라틴, 젤폼, 퓨라겔, 갈폼, CAS 번호 9000-70-8에 상응하는 물질, 젤라틴의 다른 형태, 및/또는 이들의 조합로 이루어진 그룹으로부터 선택된 젤라틴 제제를 비제한적으로 포함하는 가수분해된 아교질 단백질로 이루어진 그룹으로부터 선택된 젤라틴 제제를 포함한다.

[0219] 본 명세서에서 제공된 교시에 비추어, 당해분야의 숙련가는 대안적인 또는 부가적 젤라틴 제제를 쉽게 확인할 것이다. 일반적으로, 당해기술에서 공지된 바와 같이, 젤라틴은 동물 예컨대 사육된 소, 돼지, 및 말의 삶은 뼈, 결합 조직, 기관 및 일부 창자로부터 추출된 아교질의 부분, 전형적으로 비가역적 가수분해에 의해 생산된 단백질 물질이다.

[0220] 당해분야의 숙련가는, 젤라틴 자체가 바람직한 속성, 예컨대 본 명세서에서 기재된 것들을 갖는 유일한 제제일 수는 없고, 유사한 속성 및/또는 기능을 갖는 추가 제제를 확인하기 위해 다양한 제제, 특히 펩타이드 제제를 쉽게 시험할 수 있다는 것을 쉽게 인식할 것이다. 젤라틴에 의해 나타낸 것과 유사한 속성 및/또는 기능에 대해 시험될 수 있는 예시적인 펩타이드 제제는 알부민, 섬유소, 트롬빈, 프로트롬빈, 및/또는 이들의 조합을 비제한

적으로 포함하는 혈액 및/또는 혈장으로부터 유래된 단백질을 비제한적으로 포함한다.

[0221] 2개의 불혼화성 매질 외에, 및 임의로 표면활성제, 본 발명에 따른 예비혼합물은 예를 들면 하나 이상의 부형제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 메틸파라벤을 포함하는 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 메틸파라벤으로 본질적으로 이루어진 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 메틸파라벤으로 이루어진 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 프로필파라벤을 포함하는 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 프로필파라벤으로 본질적으로 이루어진 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 프로필파라벤으로 이루어진 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 프로필파라벤 및 메틸파라벤을 포함하는 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 프로필파라벤 및 메틸파라벤으로 본질적으로 이루어진 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 프로필파라벤 및 메틸파라벤으로 이루어진 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 실질적으로 또는 완전히 파라벤이 없다.

[0222] 일부 구현예에서, 최종 나노입자 조성물에 존재하는 모든 성분은 예비혼합물에 존재하고 고전단력에 적용되어 나노입자 조성물을 생산한다. 일부 구현예에서, 최종 나노입자 조성물에 존재하는 하나 이상의 성분은 예비혼합물로부터 누락되거나 최종 나노입자 조성물에서보다 더 작은 양으로 예비혼합물에 존재한다. 즉, 일부 구현예에서, 하나 이상의 물질은 예비혼합물에 고전단력이 적용된 후 나노입자 조성물에 부가된다.

[0223] 일부 구현예에서, 예비혼합물은 고전단력의 적용 전에 용액으로서 제조된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제 (예를 들면, 보툴리늄 독소)를 포함하는 나노입자 조성물에 대해, 종종, 고전단력이 적용되기 전에 치료제가 예비혼합물에서 용해되는 것이 바람직하다. 따라서, 많은 구현예에서, 치료제는 적어도 하나의 배지에서 (또는 예비혼합물에서 이용된 매질의 조합에서) 가용성이다. 일부 구현예에서, 그와 같은 용해는 가열을 필요로 하고; 다른 구현예에서 그렇지 않다.

[0224] 일부 구현예에서, 예비혼합물 성분은 고전단력의 적용 전에 입자에 집합될 수 있다. 그와 같은 입자의 적어도 일부는 마이크로입자 또는 심지어 나노입자일 수 있다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 예비혼합물로부터 제조되고, 여기서 상기 예비혼합물은 서스펜션 또는 마이크로에멀젼을 포함하는 그룹으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 그러나, 입자 구조는 고전단력의 적용 전에 예비 혼합물에서 형성되지 않는다.

[0225] 어떤 구현예에서, 예비혼합물 성분의 상대적인 양은 원하는 특징을 갖는 나노입자를 산출하도록 선택 또는 조정된다.

[0226] 일부 구현예에서, 예비혼합물은 오일 및 표면활성제를 0.5 내지 10 범위의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.5:1, 대략 1:1, 대략 2:1, 대략 3:1, 대략 4:1, 대략 5:1, 대략 6:1, 대략 7:1, 대략 8:1, 대략 9:1 또는 대략 10:1이다. 일부 구현예에서, 표면활성제 대 오일의 비는 대략 0.5:1, 대략 1:1, 대략 2:1, 대략 3:1, 대략 4:1, 대략 5:1, 대략 6:1, 대략 7:1, 대략 8:1, 대략 9:1 또는 대략 10:1이다. 일부 구현예에서, 오일 및 표면활성제는 0.1 내지 2의 범위의 비로 이용된다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.1:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.15:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.2:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.25:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.3:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.35:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.4:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.45:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.5:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.55:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.6:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.65:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.7:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.75:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.8:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.85:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.9:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.95:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.05이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.15이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.2이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.25이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.3이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.35이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.4이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.45이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.5이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.55이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.6. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략

1:1.65이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.7이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.75이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.8. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.85이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.9이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.95이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:2이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:2.5이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:3이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:3.5이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:4이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:4.5이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:5이다.

[0227] 일부 구현예에서, 예비혼합물은 오일 및 표면활성제를 약 0.1:1 내지 약 2:1 범위의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 오일 및 표면활성제를 약 0.1:1 내지 약 1:1 범위의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 오일 및 표면활성제를 약 0.5:1 내지 약 1:1 범위의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 오일 및 표면활성제를 약 0.1:1, 약 0.15:1, 약 0.2:1, 약 0.25:1, 약 0.3:1, 약 0.35:1, 약 0.4:1, 약 0.45:1, 약 0.5:1, 약 0.5:1, 약 0.55:1, 약 0.6:1, 약 0.65:1, 약 0.7:1, 약 0.75:1, 약 0.8:1, 약 0.85:1, 약 0.9:1, 약 0.95:1, 또는 약 1:1의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 오일 및 표면활성제를 약 0.67:1의 비로 포함한다.

[0228] 일부 구현예에서, 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등) 및 표면활성제는 0.01 내지 20 범위의 비로 이용된다. 일부 구현예에서, 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등) 및 표면활성제는 0.1 내지 20 범위의 비로 이용된다. 일부 구현예에서, 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등) 및 표면활성제는 0.5 내지 10 범위의 비로 이용된다. 일부 구현예에서, 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등) 및 표면활성제는 0.5 내지 1 범위의 비로 이용된다. 일부 구현예에서, 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등) 대 표면활성제의 비는 대략 0.01:1, 대략 0.02:1, 대략 0.03:1, 대략 0.04:1, 대략 0.05:1, 대략 0.06:1, 대략 0.07:1, 대략 0.08:1, 대략 0.0:1, 대략 0.1:1, 대략 0.2:1, 대략 0.3:1, 대략 0.4:1, 대략 0.5:1, 대략 1:1, 대략 2:1, 대략 3:1, 대략 4:1, 대략 5:1, 대략 6:1, 대략 7:1, 대략 8:1, 대략 9:1 또는 대략 10:1이다. 일부 구현예에서, 표면활성제 대 물의 비는 대략 0.5:1, 대략 1:1, 대략 2:1, 대략 3:1, 대략 4:1, 대략 5:1, 대략 6:1, 대략 7:1, 대략 8:1, 대략 9:1, 대략 10:1, 대략 11:1, 대략 12:1, 대략 13:1, 대략 14:1, 대략 15:1, 대략 16:1, 대략 17:1, 대략 18:1, 대략 19:1, 또는 대략 20:1이다. 일부 구현예에서, 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등) 및 표면활성제는 0.5 내지 2 범위의 비로 이용된다. 일부 구현예에서, 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등) 대 표면활성제의 비는 대략 0.5:1, 대략 1:1, 또는 대략 2:1이다. 일부 구현예에서, 표면활성제 대 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등)의 비는 대략 0.5:1, 대략 1:1, 또는 대략 2:1이다. 일부 구현예에서, 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등) 대 표면활성제의 비는 대략 1:1이다. 일부 구현예에서, 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등) 대 표면활성제의 그와 같은 비를 이용하는 조성물은 유중수 에멀젼을 포함한다.

[0229] 일부 구현예에서, 수성 분산매 및 표면활성제는 약 8:1 내지 약 9:1 범위의 비로 이용된다. 일부 구현예에서, 수성 분산매 및 표면활성제는 약 8:1, 약 8.1:1, 약 8.2:1, 약 8.3:1, 약 8.4:1, 약 8.5:1, 약 8.6:1, 약 8.7:1, 약 8.8:1, 약 8.9:1, 약 9:1, 등의 비로 이용된다. 일부 구현예에서, 수성 분산매 및 표면활성제는 약 8.7:1의 비로 이용된다. 일부 구현예에서, 수성 분산매 및 표면활성제는 약 8.8:1의 비로 이용된다.

[0230] 일부 구현예에서, 수성 분산매 및 오일은 약 12:1 내지 약 14:1 범위의 비로 이용된다. 일부 구현예에서, 수성 분산매 및 표면활성제는 약 12:1, 약 12.1:1, 약 12.2:1, 약 12.3:1, 약 12.4:1, 약 12.5:1, 약 12.6:1, 약 12.7:1, 약 12.8:1, 약 12.9:1, 약 13:1, 약 13.1:1, 약 13.2:1, 약 13.3:1, 약 13.4:1, 약 13.5:1, 약 13.6:1, 약 13.7:1, 약 13.8:1, 약 13.9:1, 약 14:1, 등의 비로 이용된다. 일부 구현예에서, 수성 분산매 및 표면활성제는 약 13.1:1의 비로 이용된다.

[0231] 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 50%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 40%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 30%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 20%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 10%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 5%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 5% 내지 10%, 10% 내지 15%, 15% 내지 20%, 20% 내지 25%, 25% 내지 30%, 35% 내지 40%, 또는 45% 내지 50%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 10% 내지 20%, 10% 내지 30%, 10% 내지 40%, 또는 10% 내지 50%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 20% 내지 30%, 20% 내지 40%, 20% 내지 50%이다.

일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 30% 내지 40% 또는 30% 내지 50%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 40% 내지 50%이다.

[0232] 일부 구현예에서 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 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 31%, 대략 32%, 대략 33%, 대략 34%, 대략 35%, 대략 36%, 대략 37%, 대략 38%, 대략 39%, 대략 40%, 대략 41%, 대략 42%, 대략 43%, 대략 44%, 대략 45%, 대략 46%, 대략 47%, 대략 48%, 대략 49%, 또는 대략 50%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 10%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 9%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 8%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 7%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 6%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 5%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 4%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 3%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 2%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 1%이다.

[0233] 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 그 범위가 약 5% 내지 약 8%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 약 5%, 약 5.1%, 약 5.2%, 약 5.3%, 약 5.4%, 약 5.5%, 약 5.6%, 약 5.7%, 약 5.8%, 약 5.9%, 약 6%, 약 6.1%, 약 6.2%, 약 6.3%, 약 6.4%, 약 6.5%, 약 6.6%, 약 6.7%, 약 6.8%, 약 6.9%, 약 7%, 약 7.1%, 약 7.2%, 약 7.3%, 약 7.4%, 약 7.5%, 약 7.6%, 약 7.7%, 약 7.8%, 약 7.9%, 또는 약 8%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 약 6.3%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 약 6.4%이다.

[0234] 예비혼합물 중 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등)의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 99%, 10% 내지 99%, 25% 내지 99%, 50% 내지 99%, 또는 75% 내지 99%일 수 있다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등)의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 75%, 0% 내지 50%, 0% 내지 25%, 또는 0% 내지 10%일 수 있다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등)의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 30%이다. 일부 구현예에서 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등)의 퍼센트는 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 구현예에서 물의 퍼센트는 대략 83%이다. 일부 구현예에서 물의 퍼센트는 대략 9%이다. 일부 구현예에서 물의 퍼센트는 대략 5%이다.

[0235] 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 수성 분산매의 퍼센트는 그 범위가 약 80% 내지 약 85%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 수성 분산매의 퍼센트는 약 80, 약 80.5%, 약 81%, 약 81.5%, 약 82%, 약 82.5%, 약 83%, 약 83.5%, 약 84%, 약 84.5%, 또는 약 85%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 수성 분산매의 퍼센트는 약 83.5%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 약 84%이다.

[0236] 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 표면활성제의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 30%이다. 일부 구현예에서 예비혼합물 중 표면활성제의 퍼센트는 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 31%, 대략 32%, 대략 33%, 대략 34%, 대략 35%, 대략 36%, 대략 37%, 대략 38%, 대략 39%, 대략 40%, 대략 41%, 대략 42%, 대략 43%, 대략 44%, 대략 45%, 대략 46%, 대략 47%, 대략 48%, 대략 49%, 또는 대략 50%이다. 일부 구현예에서 표면활성제의 퍼센트는 대략 10%이다. 일부 구현예에서 표면활성제의 퍼센트는 대략 9%이다. 일부 구현예에서 표면활성제의 퍼센트는 대략 8%이다. 일부 구현예에서 표면활성제의 퍼센트는 대략 7%이다. 일부 구현예에서 표면활성제의 퍼센트는 대략 6%이다. 일부 구현예에서 표면활성제의 퍼센트는 대략 5%이다.

[0237] 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 표면활성제의 퍼센트는 그 범위가 약 8% 내지 약 11%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 표면활성제의 퍼센트는 약 8%, 약 8.1%, 약 8.2%, 약 8.3%, 약 8.4%, 약 8.5%, 약 8.6%, 약 8.7%, 약 8.8%, 약 8.9%, 약 9%, 약 9.1%, 약 9.2%, 약 9.3%, 약 9.4%, 약 9.5%, 약 9.6%, 약 9.7%, 약 9.8%,

약 9.9%, 약 10%, 약 10.1%, 약 10.2%, 약 10.3%, 약 10.4%, 약 10.5%, 약 10.6%, 약 10.7%, 약 10.8%, 약 10.9%, 또는 약 11%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 약 9.5%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 표면활성제의 퍼센트는 약 9.6%이다.

[0238] 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 부형제의 퍼센트는 그 범위가 약 0.1% 내지 약 1%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 부형제의 퍼센트는 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 또는 약 1%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 부형제의 퍼센트는 약 0.4%이다.

[0239] 일부 구현예에서, 예비혼합물은 성분의 하기 부분으로 본질적으로 이루어진다:

[0240] ***표 4. 예시적인 예비혼합물***

% w/w	성분
6.375	1349 오일
9.562	폴리소르베이트 80
0.199	프로필파라벤
63.75	등장 나트륨 클로라이드 용액
0.199	메틸파라벤
19.92	완충액*
xx	If applicable, 공지된 치료제 및/또는 완충액에서 희석된 독립적 활성인 생물학적 활성제
100	**총**

* 완충액은 (w/w) 0.199% 젤라틴, 0.398% 이염기성 나트륨 포스페이트, 99.4%

[0241] 정제수를 함유하는데, 이는 염산으로 6.0 ± 0.2로 pH 조정된다.

[0242] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 하나 초과의 오일을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 2개 이상 오일 (예를 들면, 2, 3, 4, 5, 또는 그 초과의 오일)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 하나 초과의 표면활성제를 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 2개 이상 표면활성제 (예를 들면, 2, 3, 4, 5, 또는 그 초과 표면활성제)를 포함할 수 있다.

[0243] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등), 오일, 및 표면활성제로 본질적으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등), 오일, 및 표면활성제, 및 조성물을 생산 및/또는 보존하기 위해 사용된 적어도 하나의 물질 (예를 들면, 단백질, 염, 등)으로 본질적으로 이루어진다.

[0244] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등), 오일, 및 표면활성제로 이루어진다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등), 오일, 표면활성제, 및 조성물을 생산 및/또는 보존하기 위해 사용된 적어도 하나의 물질 (예를 들면, 단백질, 염, 등)으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등), 하나 이상의 오일, 및 하나 이상의 표면활성제로 이루어진다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등), 하나 이상의 오일, 하나 이상의 표면활성제, 및 조성물을 생산 및/또는 보존하기 위해 사용된 적어도 하나의 물질 (예를 들면, 단백질, 염, 등)으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 부가된 보존제를 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 파라벤, 예컨대 메틸파라벤 및 프로필파라벤을 함유하지 않는다.

[0245] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 나노입자 조성물의 임의의 것은 추가로, 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 임의의 나노입자 조성물은 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 포함하지 않는다.

[0246] 생물학적 활성 성분의 확인 및/또는 특성화

[0247] 본 명세서에서 기재된 바와 같이, 본 발명은, 관련된 생물학적 활성을 갖는 것으로 이전에 공지된 임의의 제제

를 함유하지 않는 어떤 제공된 조성물이, 그럼에도 불구하고 생물학적 효과를 달성할 수 있다는 발견을 포함한다. 본 발명은 추가로, 그와 같은 효과가 나노입자 구조로부터 생길 수 있고/있거나 그것을 필요로 하며, 특히 본 명세서에서 기재된 나노입자 구조의 어떤 구현예로부터 생길 수 있고/있거나 그것을 필요로 하는 인식을 포함한다. 대안적으로 또는 또한, 본 발명은, 기재된 제공된 조성물의 하나 이상의 성분이 나노입자 조성물, 나노입자 구조와 부분적으로 또는 전체적으로 독립적인 나노입자 조성물로 관찰된 생물학적 효과에 기여하거나 그것을 제공할 수 있다는 인식을 포함한다.

[0248] 따라서 본 발명은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 제공된 조성물의 개별 성분, 또는 성분의 조합을 검정하여 생물학적 활성제를 확인 및/또는 특성화하는 시스템을 제공한다. 본 발명의 어떤 구현예에 따라, 하나 이상의 그와 같은 성분은, 단독 또는 다른 것과 조합하여, 나노입자 구조에 독립적을 생물학적 활성을 가질 수 있다 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 바와 같이, 나노입자 조성물가 아니며, 나노에멀젼, 또는 균일한 나노입자 조성물이 아닌 조성물의 상황에서). 본 발명의 그와 같은 구현예는 하기 모두를 제공한다: (i) 그와 같은 성분의 확인/특성화, 및 (ii) 예를 들면, 본 명세서에서 기재된 바와 같이, 투여 처방계획의 일부로서 투여될 때 관련된 생물학적 효과를 달성하기에 적절한 양으로 그와 같은 성분을 함유하는 조성물. 그와 같은 성분-함유 조성물은, 나노입자 구조의 함유 여부와 관계없이 본원의 "제공된 조성물"이다. 본 발명은 또한, 본 명세서에서 기재된 바와 같이 그와 같은 제공된 조성물의 용도를 제공한다.

[0249] 치료제

[0250] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 하나 이상의 치료제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 임의의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 포함하지 않는다.

[0251] 임의의 치료제는 하기를 비제한적으로 포함하는 본 명세서에서 기재된 조성물에 따라 이용될 수 있다: 핵산 (예를 들면, DNA, RNA, DNA-RNA 하이브리드, siRNA, shRNA, miRNA, RNAi-유도 독립체, 압타머, 등), 폴리펩타이드, 단백질 (다량체 단백질, 단백질 복합체, 등을 포함), 펩타이드, 항체, 당단백질, 소분자, 탄수화물, 지질, 유기금속 화합물, 호르몬, 금속, 방사성 요소 및 화합물, 백신, 면역학적 제제, 그의 단편, 및/또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 치료제는 명칭 "피부 질환"의 섹션에서 기재된 임의의 것을 포함한다. 예시적인 가능한 치료제는 하기 단락에서 더 상세히 기재된다.

[0252] 일부 구현예에서, 치료제는 하기의 농도에 예비혼합물에 존재한다: 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%. 일부 구현예에서, 치료제는 하기의 농도로 제공된 조성물에 존재한다: 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%.

[0253] *핵산 제제*

[0254] 임의의 다양한 핵산은 본 발명에 따른 제공된 조성물에 혼입될 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물에서 혼입될 핵산은 폴리뉴클레오타이드이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물에서 혼입될 핵산은 뉴클레오타이드이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물에서 혼입될 핵산은 뉴클레오사이드이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물에 혼입될 핵산은 하기에서 제시된다: PCT 출원 시리즈 번호 PCT/US08/65329 (2008년 5월 30일 출원), 공개 PCT 공보 WO 08/151022 (2008년 12월 11일), 및 명칭 "핵산 나노입자 및 그의 용도"; 참고로 본원에 포함되어 있다.

[0255] 일부 구현예에서, 핵산 제제는 그 길이가 약 50 미만의 뉴클레오타이드이다. 일부 구현예에서, 핵산 제제는 그 길이가 약 90, 약 80, 약 70, 약 65, 약 60, 약 55, 약 50, 약 45, 약 40, 약 35, 약 30, 약 25, 약 20, 약 15, 약 13, 약 12, 약 10, 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3, 또는 약 2 미만의 뉴클레오타이드이다. 일부 구현예에서, 핵산 제제는 단일 핵산 잔기 (예를 들면, 단일 뉴클레오타이드 또는 단일 뉴클레오사이드)이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물에서 혼입될 핵산 제제는 단지 천연 생성 핵산 잔기 (예를 들면, 뉴클레오타이드, 뉴클레오사이드)를 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산 제제는 하나 이상의 비-천연 생성 핵산 잔기를 포함한다.

[0256] 일반적으로, 뉴클레오사이드는 글리코사이드 결합에 공유결합된 펜토스 당 (예를 들면, 리보오스 또는 데옥시리보스) 및 헤테로사이클릭 질소성 염기 (예를 들면, 퓨린: 시토신, 티미딘, 및 우라실; 및 피리미딘: 구아닌 및 아데닌)를 포함한다. 일반적으로, 뉴클레오타이드는 뉴클레오사이드 및 1 내지 3 5' 포스페이트 그룹을 포함한다.

[0257] 일부 구현예에서, 핵산 제제는 DNA, RNA, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 제제는 올리고뉴

클레오타이드 및/또는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "올리고뉴클레오타이드" 및 "폴리뉴클레오타이드"는 상호교환적으로 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 제제는 올리고뉴클레오타이드 및/또는 변형된 올리고뉴클레오타이드 (인산화를 통한 변형을 비제한적으로 포함); 안티센스 올리고뉴클레오타이드 및/또는 변형된 안티센스 올리고뉴클레오타이드 (인산화를 통한 변형을 비제한적으로 포함)일 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 제제는 cDNA 및/또는 게놈 DNA를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 제제는 비-인간 DNA 및/또는 RNA (예를 들면, 바이러스, 박테리아, 또는 진균 핵산 서열)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 제제는 플라스미드, 코스미드, 유전자 단편, 인공 및/또는 천연 염색체 (예를 들면, 효모 인공 염색체), 및/또는 그의 일부일 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 제제는 기능적 RNA (예를 들면, mRNA, tRNA, rRNA 및/또는 리보자임)일 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 제제는 RNAi-유도체, 작은 개재 RNA (siRNA), 짧은 머리핀 RNA (shRNA), 및/또는 microRNA (miRNA)일 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 제제는 펩타이드 핵산 (PNA)일 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 제제는 변형 또는 비변형될 수 있는 핵산의 합성 유사체를 포함하는 폴리뉴클레오타이드일 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 제제는 단일가닥 DNA, 이중가닥 DNA, 초나선 DNA 및/또는 삼중-나선 DNA; Z-DNA; 및/또는 이들의 조합을 포함하는 DNA의 다양한 구조 형태를 포함할 수 있다.

[0258] 일부 구현예에서, 핵산 제제는 더 긴 전구체 등의 화학 합성, 효소 합성, 효소 또는 화학 절단을 비제한적으로 포함하는 임의의 다양한 이용가능한 기술에 따라 제조될 수 있다. 핵산 폴리머 (예를 들면, 폴리뉴클레오타이드)를 합성하는 방법은 당해기술에 공지되어 있다 (참고, 예를 들면, 보행, M.J. (ed.) 올리고뉴클레오타이드 합성: 실제 접근법, Oxford [Oxfordshire], Washington, DC: IRL Press, 1984; 및 Herdewijn, P. (ed.) 올리고뉴클레오타이드 합성: 방법 및 적용, 분자 생물학에서의 방법, v. 288 (Clifton, N.J.) Totowa, N.J.: Humana Press, 2005; 이러한 둘 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다).

[0259] 일부 구현예에서, 핵산 제제는 천연 생성 핵산 잔기를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 천연 생성 핵산 잔기는 하기를 포함한다: 뉴클레오사이드, 변형된 뉴클레오사이드, 하나 이상의 뉴클레오사이드 사이에 삽입된 탄화수소 링커 (예를 들면, 알킬렌) 또는 폴리에테르 링커 (예를 들면, PEG 링커)를 갖는 천연 생성 뉴클레오사이드, 하나 이상의 뉴클레오사이드 사이에 삽입된 탄화수소 또는 PEG 링커 를 갖는 변형된 뉴클레오사이드, 또는 그의 조합. 일부 구현예에서, 핵산 잔기 또는 변형된 핵산 잔기는 탄화수소 링커 또는 폴리에테르 링커로 대체될 수 있고, 단, 핵산 잔기의 결합 친화도, 선택성, 및/또는 다른 기능적 특징은 치환에 의해 실질적으로 감소되지 않는다.

[0260] 일부 구현예에서, 핵산 제제는 천연 생성 핵산에서 발견된 유형의 핵산 잔기를 전적으로 포함할 수 있거나, 대신에 하나 이상의 핵산 잔기 유사체를 포함할 수 있거나, 천연 생성 핵산과 상이한 구조를 갖는다. 미국 특허 6,403,779; 6,399,754; 6,225,460; 6,127,533; 6,031,086; 6,005,087; 5,977,089; 및 본원의 참조문헌은 사용될 수 있는 다양한 특이적 핵산 잔기 유사체 및 변형을 개시한다. 참고 참고로 본원에 포함되어 있는 Crooke, S. (ed.) 안티센스 약물 기술: 원리, 전략, 및 적용 (제1 판), Marcel Dekker; ISBN: 0824705661; 제1 판 (2001), 및 본원의 참조문헌. 예를 들면, 2'-변형은 할로, 알콕시 및 알릴옥시 그룹을 포함한다. 일부 구현예에서, 2'-OH 그룹은 H, OR, R, 할로, SH, SRi, NH_2, NH_R, NR_2 또는 CN로부터 선택된 그룹으로 대체되고, 여기서 R은 Ci-C_6 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이고, 할로는 F, Cl, Br, 또는 I이다. 변형된 결합의 예는 포스포로티오에이트 및 5'-N- 포스포르아미다이트 결합을 포함한다.

[0261] 일부 구현예에서, 핵산 제제는 다양한 상이한 핵산 잔기 (예를 들면, 뉴클레오타이드, 뉴클레오사이드) 유사체, 변형된 뼈대, 또는 비-천연 생성 뉴클레오사이드간 결합을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산 제제는 천연 뉴클레오사이드 (즉, 아데노신, 티미딘, 구아노신, 시티딘, 우리딘, 데옥시아데노신, 데옥시티미딘, 데옥시구아노신, 및 데옥시시티딘) 또는 변형된 뉴클레오사이드를 포함할 수 있다. 변형된 뉴클레오타이드의 예는 하기를 포함한다: 염기 변형된 뉴클레오사이드 (예를 들면, 아라시티딘, 이노신, 이소구아노신, 네불라린, 슈도우리딘, 2,6-디아미노퓨린, 2-아미노퓨린, 2-티오티미딘, 3-데아자- 5-아자시티딘, 2'-데옥시우리딘, 3-니트로피롤, 4-메틸인돌, 4-티오우리딘, A- 티오티미딘, 2-아미노아데노신, 2-티오티미딘, 2-티오우리딘, 5-브로모시티딘, 5- 아이오도우리딘, 이노신, 6-아자우리딘, 6-클로로퓨린, 7-데아자아데노신, 7-데아자구아노신, 8-아자아데노신, 8-아지도아데노신, 벤즈이미다졸, M1-메틸아데노신, 피롤로- 피리미딘, 2-아미노-6-클로로퓨린, 3-메틸 아데노신, 5-프로피닐시티딘, 5- 프로피닐우리딘, 5-브로모우리딘, 5-플루오로우리딘, 5-메틸시티딘, 7-데아자아데노신, 7-데아자구아노신, 8-옥소아데노신, 8-옥소구아노신, O(6)-메틸구아닌, 및 2- 티오시티딘), 화학적으로 또는 생물학적으로 변형된 염기 (예를 들면, 메틸화 염기), 변형된 당류 (예를 들면, 2'-플루오로리보오스, 2'-아미노리보오스, 2'-아지도리보오스, T-O- 메틸리보오스, L-거울상이성질체 뉴클레오사이드 아라비코스, 및 헥소스), 변형된 포스페이트 그룹 (예를 들면, 포스포로티오에이트 및 5'-iV-포스포르아미다이트 결합),

및 이들의 조합. 핵산의 화학 합성의 천연 및 변형된 핵산 잔기 모노머는 쉽게 이용가능하다. 일부 경우에서, 그와 같은 변형을 갖는 잔기를 포함하는 핵산은 천연 생성 잔기만으로 이루어진 핵산에 대해 개선된 특성을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 핵산 변형은 뉴클레아제 (예를 들면, 엑소뉴클레아제, 엔도뉴클레아제, 등)에 의해 소화 및/또는 방지하기 위해 이용된다. 예를 들면, 폴리뉴클레오타이드의 구조는 소화를 감소시키기 위해 하나 또는 둘 모두의 가닥의 3' 말단에서 뉴클레오타이드 유사체를 포함함으로써 안정될 수 있다.

[0262] 변형된 핵산 (예를 들면, 변형된 폴리뉴클레오타이드)는 폴리뉴클레오타이드의 전체의 길이를 따라 균일하게 변형될 필요는 없다. 상이한 핵산 잔기 변형 및/또는 뼈대 구조는 폴리뉴클레오타이드에서 다양한 위치에 존재할 수 있다. 당해분야의 숙련가는, 잔여물 유사체 또는 다른 변형(들)이 폴리뉴클레오타이드의 임의의 위치(들)에서 자리를 잡을 수 있고 이로써 폴리뉴클레오타이드의 기능은 실질적으로 영향을 받지 않는다는 것을 인식할 것이다. 변형된 영역은 하나 또는 둘 모두의 가닥의 5 '-말단 및/또는 3 '-말단에 있을 수 있다. 예를 들면, 둘 모두 가닥의 하나의 5 ' 및/또는 3 ' 말단에 있는 대략 1 내지 대략 5개의 잔기가 잔기 유사체 및/또는 뼈대 변형을 갖는 변형된 폴리뉴클레오타이드가 이용되었다. 변형은 5 ' 또는 3 ' 말단 변형일 수 있다. 하나 또는 둘 모두 핵산 가닥은 적어도 50% 비변형된 잔기, 적어도 80% 비변형된 잔기, 적어도 90% 비변형된 잔기, 또는 100% 비변형된 잔기를 포함할 수 있다.

[0263] 일부 구현예에서, 핵산 제제는 당, 잔기, 또는 뉴클레오사이드간 결합 예컨대 하기에서 기재된 것들에 대한 변형을 포함한다: 미국 특허 공보 2003/0175950, 2004/0192626, 2004/0092470, 2005/0020525, 및 2005/0032733 (이들 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다). 일부 구현예에서, 핵산 제제는 본 명세서에서 기재된 변형의 어느 하나 또는 그 초과를 갖는 핵산 제제이다. 예를 들면, 수많은 말단 콘주게이트, 예를 들면, 지질 예컨대 콜레스테롤, 리토콜산, 알루르산, 또는 긴 알킬 분지형 사슬은 세포 흡수를 개선시키는 것으로 보고되었다. 유사체 및 변형은, 예를 들면, 당해기술에 공지된 임의의 적절한 검정을 사용하여 시험될 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 제제는 하나 이상의 비-천연 뉴클레오사이드 결합을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산의 3 '-말단, 5 '-말단, 또는 이둘 모두 3'- 및 5 '-말단에 있는하나 이상의 내부 뉴클레오타이드는 결합 예컨대 3' - 3' 결합 또는 5' - 5' 결합을 얻기 위해 도치된다.

[0264] 일부 구현예에서, 핵산 제제는 합성은 아니지만, 그의 천연 환경으로부터 단리된 천연 생성 독립체이다.

[0265] 일부 구현예에서, 핵산 제제는 천연 생성 핵산 잔기 (예를 들면, 뉴클레오타이드 및/또는 뉴클레오사이드)만을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산 제제는 비변형된 잔기만을 포함한다. 제공된 조성물은 변형된 및 비변형된 핵산 모두를 전달할 수 있다.

[0266] 일부 구현예에서, 핵산 제제는, 일반적으로, 피부 (예를 들면, 표피 및 진피), 피하 조직 (예를 들면, 지방 조직), 인접 근육, 및/또는 원위 잔기 (예를 들면, 기관 예컨대 폐, 간, 등)에서 생물학적 활성을 갖는 것이다.

[0267] 일부 구현예에서, 핵산 제제는 기능적 RNA (예를 들면, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 리보자임, 삼중 나선 구조의 형성에 참여하는 RNA, 등)이거나 그것을 포함한다. 어떤 구현예에서, 핵산 제제는 번역 개시 부위, 전사 개시 부위, 및/또는 스플라이스 접합에 결합하는 안티센스 분자이거나 그것을 포함한다. 일부 구현예에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 RNA의 번역 또는 후- 전사 과정을 방지한다. 대안적으로 또는 또한, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 표적 유전자의 DNA, 예를 들면, 조절 요소에 결합하여 표적 유전자의 전사를 변경할 수 있다.

[0268] 전형적으로, 안티센스 RNA는 안티센스 RNA의 표적 전사체로의 하이브리드화를 허용하도록 표적 전사체에 대한 충부한 상보성을 나타낸다. 표적에 대한 하이브리드화가 여전히 일어날 수 있는 한 미스매치가 용인된다. 일반적으로, 안티센스 RNA는, 하이브리드화가 여전히 일어날 수 있는 한 임의의 길이일 수 있다. 일부 구현예에서, 안티센스 RNA는 약 20 nt, 약 30 nt, 약 40 nt, 약 50 nt, 약 75 nt, 약 100 nt, 약 150 nt, 약 200 nt, 약 250 nt, 약 500 nt, 또는 그 초과이다. 일부 구현예에서, 안티센스 RNA는 약 20 nt, 약 30 nt, 약 40 nt, 약 50 nt, 약 75 nt, 약 100 nt, 약 150 nt, 약 200 nt, 약 250 nt, 약 500 nt, 또는 그 초과의 표적 전사체와 하이브리드되는 억제 영역을 포함한다.

[0269] 일부 구현예에서, 핵산 제제는 RNA 간섭 (RNAi)를 매개하는 제제이거나 그것을 포함한다. RNAi는 특이 유전자의 발현을 억제하는 기전이다. RNAi는 전형적으로 번역의 수준에서 유전자 발현을 억제하지만, 전사의 수분에서 유전자 발형을 억제하여 기능할 수 있다. RNAi 표적은 세포 전사체, 병원체 전사체 (예를 들면, 바이러스, 박테리아, 진균, 등으로부터), 트랜스포존, 벡터, 등을 비제한적으로 포함하는 세포에서 존재할 수 있는 임의의 RNA를

포함한다.

[0270] 일부 구현예에서, RNAi 제제는 전사체의 임의 부분을 표적으로 할 수 있다. 일부 구현예에서, 표적 전사체는 유전자의 코딩 서열 내에 자리를 잡는다. 일부 구현예에서, 표적 전사체는 비-코딩 서열 내에 자리를 잡는다. 일부 구현예에서, 표적 전사체는 엑손 내에 자리를 잡는다. 일부 구현예에서, 표적 전사체는 인트론 내에 자리를 잡는다. 일부 구현예에서, 표적 전사체는 유전자의 5' 미번역된 영역 (UTR) 또는 3' UTR 내에 자리를 잡는다. 일부 구현예에서, 표적 전사체는 인핸서 영역 내에 위치한다. 일부 구현예에서, 표적 전사체는 프로모터 내에 위치한다.

[0271] 임의의 특정 유전자 표적에 대해, RNAi 제제 및/또는 RNAi-유도 제제의 설계는 전형적으로 어떤 지침을 따른다. 일반적으로, 분해가 원치 않는 다른 전사와 공유될 수 있는 표적 전사체의 섹션을 피하는 것이 바람직하다. 일부 구현예에서, RNAi 제제 및/또는 RNAi-유도 독립체 표적 전사체 및/또는 그의 일부는 고도로 보존되지 않는다. 일부 구현예에서, RNAi 제제 및/또는 RNAi-유도 독립체 표적 전사체 및/또는 그의 일부는 고도로 보존되지 않는다.

[0272] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "작은 개재 RNA" 또는 "siRNA"는 그 길이가 대략 19개의 염기쌍 (bp)인 RNA 듀플렉스 (본 명세서에서 "듀플렉스 영역"로 칭함)를 포함하는 RNAi 제제를 의미하고, 임의로 1 또는 2 단일가닥 오버행을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, siRNA는 그 길이가 15 bp 내지 29 bp 범위인 듀플렉스 영역을 포함하고, 임의로 1 또는 2 단일가닥 오버행을 추가로 포함한다. siRNA는 함께 혼성화되는 2개의 RNA 분자 (즉, 2개의 가닥)으로부터 전형적으로 형성된다. 1 가닥의 siRNA는 표적 전사체와 혼성화되는 부분을 포함한다. 일부 구현예에서, siRNA는 표적 전사체의 분해를 야기하여 유전자 발현의 억제를 매개한다.

[0273] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "짧은 머리핀 RNA" 또는 "shRNA"는 혼성화된 적어도 2개 상보적 부분을 가지거나 RNAi (전형적으로 적어도 대략 19개 bp의 길이)를 매개하기에 충분히 긴 이중가닥 (듀플렉스) 구조, 및 루프를 형성하는 전형적인 길이가 대략 1 뉴클레오타이드 (nt) 내지 대략 10 nt인 적어도 하나의 단일가닥부를 형성하도록 혼성화할 수 있는 RNA를 포함하는 RNAi 제제를 의미한다. 일부 구현예에서, shRNA는 15 bp 내지 29개 bp 범위의 길이의 듀플렉스 및 루프를 형성하는 전형적인 길이가 대략 1 nt 내지 대략 10 nt인 적어도 하나의 단일가닥부를 포함한다. 일부 구현예에서, 단일가닥부는 그 길이가 대략 1 nt, 대략 2 nt, 대략 3 nt, 대략 4 nt, 대략 5 nt, 대략 6 nt, 대략 7 nt, 대략 8 nt, 대략 9 nt, 또는 대략 10 nt이다. 일부 구현예에서, shRNA는 세포 RNAi 기계에 의해 (예를 들면, Dicer에 의해) siRNA로 처리된다. 따라서, 일부 구현예에서, shRNA는 siRNA의 전구체일 수 있다. 무관하게, siRNA는 일반적으로 siRNA와 유사한 표적 RNA의 발현을 억제할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "짧은 RNAi 제제"는 siRNA 및 shRNA을 일괄하여 의미하도록 사용된다.

[0274] 짧은 RNAi 제제는 전형적으로 염기쌍으로 된 영역 ("듀플렉스 영역")을 포함하고 그 길이는 대략 15 nt 내지 대략 29 nt, 예를 들면, 대략 19 nt이고, 임의로 하나 이상의 유리 또는 루프 말단을 가질 수 있다. RNAi-유도 제제 및/또는 짧은 RNAi 제제는 전형적으로 영역 ("듀플렉스 영역")을 포함하고, 이의 1개의 가닥은 표적 전사체 ("표적부")의 일부에 충분히 상보적인 15 nt 내지 29 nt 길이의 억제 영역을 포함하고, 이로써 하이브리드 ("코아 영역")는 이러한 가닥과 표적 전사체 사이에서 생체내에서 형성될 수 있다. 코아 영역은 오버행을 포함하지 않는 것으로 이해된다.

[0275] 일부 구현예에서, siRNA는 듀플렉스 영역의 하나 또는 둘 모두 말단에서3' 오버행을 포함한다. 일부 구현예에서, shRNA는 그의 유리 말단에서 3' 오버행을 포함한다. 일부 구현예에서, siRNA는 단일 뉴클레오타이드 3' 오버행을 포함한다. 일부 구현예에서, siRNA는 2 nt의 3' 오버행을 포함한다. 일부 구현예에서, siRNA는 1 nt의 3' 오버행을 포함한다. 오버행은, 존재한다면, 표적 전사체에 상보적이기는 하지만 그럴 필요는 없을 수 있다. 그의 3' 말단 상의 2 nt - 3 nt 오버행을 갖는 siRNA는 무딘 말단을 갖는 siRNA보다 표적 전사체 수분이 빈번히 더 효율적이다.

[0276] 일부 구현예에서, 짧은 RNAi 제제의 억제 영역은 표적 전사체의 영역에 대해100% 상보적이다. 그러나, 일부 구현예에서, 짧은 RNAi 제제의 억제 영역은 표적 전사체의 영역에 대해 100% 미만 상보적이다. 억제 영역은 단지 표적 전사체에 대해 충분히 상보적일 필요가 있고 이로써 하이브리드화가, 예를 들면, RNAi를 지지하는 세포 및 시험관내 시스템 (예를 들면, *드로소필라* 추출물 시스템)에서 생리적 상태 하에서 일어날 수 있다.

[0277] 당해분야의 숙련가는, 짧은 RNAi 제제 듀플렉스가 미스매치 및/또는 튀어나온 것, 특히 듀플렉스의 중심 영역 내의 미스매치를 용인할 수 있고, 한편 사일런싱이 효과적으로 된다는 것을 인식할 것이다. 당해분야의 숙련가는 짧은 RNAi 제제/표적 전사체 코아 영역의 중심부에서 미스매치를 피하는 것이 바람직할 수 있다는 것을 또한

인식할 것이다 (참고, 예를 들면, Elbashir 등, *EMBO J.* 20:6877, 2001; 참고로 본원에 포함되어 있다). 예를 들면, siRNA의 안티센스 가닥의 3' 뉴클레오타이드는 종종 표적 인식의 특이성에 유의미하게 기여하지 않고 표적 절단에 대해 덜 중요할 수 있다.

[0278] 마이크로 RNA (miRNA)는 유전자 발현, 특히 발달 동안에 유전자 발현을 조절하는데 도움이 되는 길이 21 - 23 뉴클레오타이드의 게놈으로 인코딩된 비-코딩 RNA이다 (참고, 예를 들면, Bartel, 2004, *Cell,* 116:281; Novina 및 Sharp, 2004, *Nature*, 430:161; 및 미국 특허 공보 2005/0059005; 또한 리뷰 Wang 및 Li, 2007, *Front. Biosci.*, 12:3975; 및 Zhao, 2007, *Trends Biochem. Sci.*, 32:189; 이들 각각은 참고로 본원에 포함되어 있다). 광범위하게 정의된 RNA 간섭의 현상은, miRNA의 내인성으로 유도된 유전자 침묵 효과뿐만 아니라 이질적 dsRNA에 의해 촉발된 사일런싱을 포함한다. 성숙 miRNA는 외인성 dsRNA로부터 생산된 siRNA와 구조적으로 유사하지만, 성숙함에 도달하기 전에, miRNA는 먼저 광범위한 후-전사 변형을 경험한다. miRNA는 마이크로프로세서 복합물에 의해 pre-miRNA로 불리는 70-뉴클레오타이드 스템-루프 구조로 세포 핵에서 처리되는 pri-miRNA으로 공지된 일차 전사체로서 훨씬 긴 RNA-코딩 유전자로부터 전형적으로 발현된다. 이러한 복합물은 Drosha로 불리는 RNase III 효소 및 dsRNA-결합 단백질 Pasha로 이루어진다. 이러한 pre-miRNA의 dsRN일부는 RISC 착물에 통합될 수 있는 성숙 miRNA 분자를 생산하기 위해 결합되고 다이서에 의해 절단되며; 따라서, miRNA 및 siRNA는 그의 초기 처리의 동일한 세포 기계 다운스트림을 공유한다 (Gregory 등, 2006, *Meth. Mol. Biol.*, 342:33; 참고로 본원에 포함되어 있다). 일반적으로, miRNA는 그의 표적 전사체에 대해 완전히 상보적이지는 않다.

[0279] 일부 구현예에서, miRNA는 그 길이가 18 nt - 26 nt의 범위일 수 있다. 전형적으로, miRNA는 단일가닥이다. 그러나, 일부 구현예에서, miRNA는 적어도 부분적으로 이중가닥일 수 있다. 어떤 구현예에서, miRNA는 RNA 듀플렉스 (본 명세서에서 "듀플렉스 영역"로 칭함)을 포함할 수 있고 임의로 1 또는 2 단일가닥 오버행을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, RNAi 제제는 그 길이의 범위가 15 bp 내지 29개 bp이고 임의로 1 내지 3 단일가닥 오버행을 추가로 포함하는 듀플렉스 영역을 포함한다. miRNA는 함께 혼성화되는 2개의 RNA 분자로부터 형성될 수 있거나, 대안적으로, 자가혼성화 부분을 포함하는 단일 RNA 분자로부터 산출될 수 있다. miRNA의 듀플렉스 부분은 통상, 하나 이상의 쌍으로 되지 않은 된 뉴클레오타이드로 이루어진 하나 이상의 튀어나온 것을 포함하지만, 필수적인 것은 아니다. miRNA의 1개의 가닥은 표적 RNA와 혼성화되는 부분을 포함한다. 어떤 구현예에서, miRNA의 1개의 가닥은 표적 RNA의 영역과 정확하게 상보적이지는 않은데, 이는 miRNA가 하나 이상의 미스매치를 갖는 표적 RNA와 혼성화된다는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, miRNA의 1개의 가닥은 표적 RNA의 영역과 정확하게 상보적이고, 이는, miRNA가 미스매치를 갖지 않는 표적 RNA와 혼성화된다는 것을 의미한다. 전형적으로, miRNA는 표적 전사체의 번역을 억제하여 유전자 발현의 억제를 매개하는 것으로 생각된다. 그러나, 일부 구현예에서, miRNA는 표적 전사체의 분해를 야기하여 유전자 발현의 억제를 매개할 수 있다.

[0280] 어떤 구현예에서, 표적 mRNA 전사체를 촉매로 절단하도록 설계된 리보자임이거나 그것을 포함하는 핵산 제제는 표적 mRNA의 번역 및/또는 표적의 발현을 방지하도록 사용될 수 있다 (참고, 예를 들면, PCT 공보 WO 90/11364; 및 Sarver 등, 1990, *Science* 247:1222; 이러한 둘 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다).

[0281] 어떤 구현예에서, 핵산 제제는 삼중 나선 구조의 형성에 참여하는 핵산이거나 그것을 포함한다. 내인성 표적 유전자 발현은 신체에서 표적 근육 세포에서 표적 유전자의 전사를 방지하는 삼중 나선 구조를 형성하기 위해 표적 유전자 (예를 들면, 표적 유전자의 프로모터 및/또는 인핸서)의 조절 영역에 대해 상보적인 데옥시리보뉴클레오타이드 서열을 표적으로 하여 감소될 수 있다 (참고 일반적으로, Helene, 1991, *Anticancer Drug, 등).Des.*, 6:569; Helene 등, 1992, *Ann K Y. Acad. Sci.*, 660:27; 및 Maher, 1992, *Bioassays* 14:807; 이들 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다).

[0282] 일부 예에서, 특정한 핵산 제제가 치료 효과를 발휘하고/거나 생물학적 활성에 영향을 미치는 기전은 공지되어 있지 않다. 본 발명은 그와 같은 핵산 제제의 사용을 고려한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 아직 확인 또는 특성화되지 않은 생물학적 활성 핵산 제제 (예를 들면, 폴리뉴클레오타이드 및/또는 핵산 잔기)의 전달 (예를 들면, 경피 전달)을 위해 사용될 수 있다.

[0283] 일부 구현예에서, 핵산 제제는 상처 치유를 개선한다. 그와 같은 핵산 제제는 케라틴생성세포 성장 인자-1 (KGF-I)에 대한 DNA 코딩을 포함한다 (Lin 등, 2006, *Wound Repair Regen.*, 14:618; 참고로 본원에 포함되어 있다). 일부 구현예에서, KGF-I에 대한 핵산 코딩은 유전자은행 서열 NC 000015에서 제시된 서열의 모두 또는 일부에 의해 특성화된다.

[0284] 일부 구현예에서, 핵산 제제는 피부 상처 치유를 촉진할 수 있다. 그와 같은 핵산 제제는 코넥신43 (Cx43) 안티

센스 올리고뉴클레오타이드, RNAi 제제, siRNA, shRNA, 및/또는 miRNA를 포함한다 (Mori 등, 2006, *J. Cell Sci.*, 119:5193; 참고로 본원에 포함되어 있다). 일부 구현예에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, RNAi 제제, siRNA, shRNA, 및/또는 miRNA는 표적 하나 이상의 영역 및/또는 서열 예컨대 유전자은행 서열 AK312324에서 제시된 것을 갖는 핵산의 특징적인 부분을 표적으로 할 수 있다.

[0285] 일부 구현예에서, 핵산 제제는 비정상 피부 세포 증식을 억제할 수 있고 피부 상처 치유를 향상시킬 수 있다. 그와 같은 뉴클레오타이드는 뉴클레오타이드 및 모노포스페이트 뉴클레오사이드, 디포스페이트 뉴클레오사이드, 및 트리포스페이트 뉴클레오사이드를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 그와 같은 핵산 제제는 아데닌 뉴클레오타이드 및 아데노신 및 아데노신 삼인산 뉴클레오사이드를 포함한다 (Brown 등, 2000, *J. Invest. Dermatol.*, 115:849; 및 Wang 등, 1990, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 166:251; 이들 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다).

[0286] 일부 구현예에서, 핵산 제제는 피부에서 아교질 합성을 억제하고 조직 결합 질환인 공피증을 치료하기 위한 잠재성을 갖는 인터페론 생산을 작극한다. 그와 같은 핵산 제제는 인터페론 감마 (IFNγ)를 인코딩하는 것을 포함한다 (Badea 등, 2005, *J. Gene Med.*, 7:1200; 및 Gray 및 Goeddel, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 80:5842; 이러한 둘 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다). 일부 구현예에서, IFNγ에 대한 핵산 코딩은 유전자은행 서열 NM OOl 127598, NM 000612, NM OO 1007139, 또는 NC 000076에서 제시된 서열의 모두 또는 일부에 의해 특성화된다.

[0287] 일부 구현예에서, 핵산 제제는 피부 장애인 선천성 손발톱경고증을 치료한다. 그와 같은 핵산 제제는 피부에서 케라틴을 인코딩하는 유전자를 표적으로 하는 siRNA를 포함한다 (Hickerson 등, 2006, Ann. N. Y. Acad. Sci., 1082:56; 참고로 본원에 포함되어 있다). 특이한 구현예에서, 그와 같은 siRNA는 하기 안티센스 서열 중 어떤 것의 1 이상을 포함할 수 있다: AAACUUGUUUUUGAGGGUCU (서열번호: 1); UUUUUGAGGGUCUUGAUCU (서열번호: 2); UUUUGAGGGUCUUGAUCUGU (서열번호: 3); UUUGAGGGUCUUGAUCUGUU (서열번호: 4); AAGGAGGCAAACUUGUUUUU (서열번호: 5); AACUUGUUGAGGGUCUUGAU (서열번호: 6); AAACUUGUUGAGGGUCUUGU (서열번호: 7); 및 CAAACUUGUUGAGGGUCUUU (서열번호: 8) (Hickerson 등, 2006, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1082:56; 참고로 본원에 포함되어 있다).

[0288] 일부 구현예에서, 핵산 제제는 피부 염증을 야기하는 분자 경로를 억제한다. 그와 같은 핵산 제제는 2 시티딘-포스페이트-구아노신 (CpG) 모티프 (CpG- 1-포스포로티오에이트 (PTO)) 및 폴리-시티딘 모티프 (비-CpG-5 -PTO)를 포함하는 시티딘-포스페이트-구아노신 올리고데옥시뉴클레오타이드를 포함한다 (Pivarcsi, 2007, *J. Invest. Dermatol.*, 127:846; 및 Dorn 등, 2007, *J. Invest. Dermatol.*, 127:746; 이러한 둘 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다). 일부 구현예에서, 그와 같은 핵산 제제는 포스포로티오에이트 결합을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 그와 같은 핵산 제제는 포스포디에스테르 결합을 포함할 수 있다. 특이한 구현예에서, 그와 같은 핵산 제제는 하기 뉴클레오타이드 서열 중 어떤 것의 1 이상을 포함할 수 있다: TCCATGACGTTCCTGACGTT (서열번호: 9); TCCATGACGTTCCTGACGTT (서열번호: 10); TCCATGACGTTCCTGACGT (서열번호: 11); TCCATGACGTTCCTGACG (서열번호: 12); TCCTCGACGTCCCTGA(서열번호: 13); CATGACGTTCCT (서열번호: 14); GACGTT (서열번호: 15); 및 AACGTCAGGAACGTCATGGA (서열번호: 16) (Pivarcsi, 2007, J. Invest. Dermatol, 127:846; 및 Dorn 등, 2007, J. Invest. Dermatol, 127:746; 이러한 둘 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다).

[0289] 일부 구현예에서, 핵산 제제는 피부에서 VEGF 생산을 감소시킬 수 있고, 병태 예컨대 건선에 대해 항-신생혈관형성 치료 효과를 갖는다. 그와 같은 핵산 제제는 19-mer 안티센스 포스포로티오에이트 올리고데옥시뉴클레오타이드 (VEGF/VPF mRNA의 번역 개시 부위에 대한 염기 6-24에 대해 상보적인)를 포함한다 (Smyth 등, 1997, *J. Invest. Dermatol.*, 108:523; 참고로 본원에 포함되어 있다). 특이한 구현예에서, 그와 같은 핵산 제제는 중 어떤 것의 1 이상을 포함할 수 있다 하기 안티센스 뉴클레오타이드 서열: CACCCAAGACAGCAGAAAG (서열번호: 17); CTCCCAAGAC AGCAGAAAG (서열번호: 18); CTGCCAAGACAGCAGAAAG (서열번호: 19); CACCCAACTCTCCAGAAAG (서열번호: 20); CACCCAAGACAGCAGAATG (서열번호: 21); 및 CACCCAAGACAGCAGATTG (서열번호: 22) (Smyth 등, 1997, *J. Invest. Dermatol.*, 108:523; 참고로 본원에 포함되어 있다).

[0290] 일부 구현예에서, 핵산 제제는 UV 방사선 (예를 들면, 태양 노출 및/또는 볕타기 로부터 UV 방사선)에 의해 손상된 피부의 DNA 치유 속도를 개선할 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 제제는 피부암의 개시를 방지 또는 지연시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 제제는 피부의 태닝을 얻기 위해 멜라닌세포 생산을 자극할 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 제제는 피부의 태닝의 외관을 달성할 수 있다. 그와 같은 핵산 제제는 디피리미딘 서열 (예를 들면, TT, TC, CT, CC)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 그와 같은 핵산 제제는 티미딘 디뉴클레오타이드 (pTT), 텔로머 3' 오버행 서열와 실질적으로 동족체인 DNA 올리고뉴클레오타이드, 및 5'-포스포릴레이트화

9개의 염기 올리고뉴클레오타이드 (p9mer)를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 사용될 핵산 제제는 다양한 종류의 암 (예를 들면, 유방암, 췌장암, 난소암, 흑색종, 신경아교종, 등)을 치료할 수 있다. 그와 같은 핵산 제제는 텔로머 3' 오버행 서열과 실질적으로 동족체인 올리고뉴클레오타이드을 포함한다. 특이한 구현예에서, 텔로머 3' 오버행 서열은 하기 서열 중 1 이상을 포함한다: TTAGGG (서열번호: 23); GTTAGGGTT AG (서열번호: 24); GGTTAGGTGTAGGTTT (서열번호: 25); GTTAGGGTT (서열번호: 26); TTAGGGTTA (서열번호: 27); GTTAGGTTTAAGGTT (서열번호: 28); GGTAGGTGTAGGGTG (서열번호: 29); GGTCGGTGTCGGGTG (서열번호: 30); GGCAGGCGCAGGGCG (서열번호: 31); GTTAGGGTTAGGGTT (서열번호: 32); GATAAGGGATTGGGAT (서열번호: 33); GAGTATGAG (서열번호: 34); GGGTTAGGG (서열번호: 35); GTT AGGGTTAG (서열번호: 36); GGTAGGTGTAGGATT (서열번호: 37); GGTAGGTGTAGGATTT (서열번호: 38); GGTTAGGTGTAGGTTT (서열번호: 39); GGTTAGGTGGAGGTTT (서열번호: 40); GGTTAGGTTTAGGTTT (서열번호: 41); GGTTAGGTTAAGGTTA (서열번호: 42); GGTAGGTGTAGGGTG (서열번호: 43); GTTAGGGTTAGGGTTA (서열번호: 44); GGTTGGTTGGTTGGTT (서열번호: 45); CCTTGGTTGGTTGGTTGGTT (서열번호: 46); 및 GGTTGGTTGGTTGGTTGGTT (서열번호: 47). 특이한 구현예에서, p9mer는 하기 뉴클레오타이드 서열을 포함한다: pGAGTATGAG (서열번호: 34) (Goukassian *등,* 2004, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 101 :3933; Arad *등,* 2006, *FASEB J.*, 20:1895; Yaar *등,* 2007, *Breast Cancer Res.*, 9:R13; Goukassian *등,* 2002, *FASEB J.*, 16:754; 및 Ohashi *등,* 2007, *J. Cell Physiol.*, 210:582; 이들 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다).

[0291] 일부 구현예에서, 핵산 제제는 흑색종 피부암 (예를 들면, 전이성 흑색종 피부암)을 치료할 수 있다. 그와 같은 핵산 제제는 톨(toll)-유사 수용체 9-활성화 올리고뉴클레오타이드를 포함한다 (Pashenkov *등,* 2006, *J. Clin. Oncol.*, 24:5716; 참고로 본원에 포함되어 있다). 특이한 구현예에서, 그와 같은 핵산은 하기 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다: TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT (서열번호: 48) (Pashenkov *등,* 2006, *J. Clin. Oncol.*, 24:5716; 참고로 본원에 포함되어 있다).

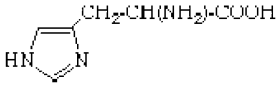
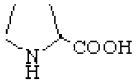
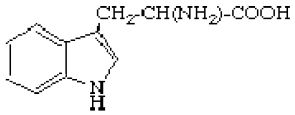
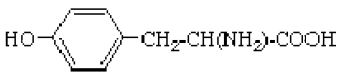
[0292] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 임의의 핵산과 동족체인 핵산 서열은 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 서열은, 서로에 대해 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2, 또는 1 미만의 핵산 치환을 포함하다면, 서로 "상동인" 것으로 고려된다. 일부 구현예에서, 핵산 서열은, 그의 서열이 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일하다면, 서로 "상동인" 것으로 고려된다. 일부 구현예에서, 핵산 서열은, 그의 서열이 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 유사하다면 서로 "상동인" 것으로 고려된다.

[0293] *단백질 제제*

[0294] 임의의 다양한 단백질 제제는 제공된 조성물에서 통합될 수 있다. 일부 구현예에서, 단백질 제제는 펩타이드 제제이다. 일부 구현예에서, 펩타이드는 그 길이가 약 100개 미만의 아미노산이고; 일부 구현예에서, 펩타이드는 그 길이가 약 90, 약 80, 약 70, 약 65, 약 60, 약 55, 약 50, 약 45, 약 40, 약 35, 약 30, 약 25, 약 20, 약 15, 약 13, 약 12, 약 10, 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 또는 약 5 미만의 아미노산이다. 일부 특이한 구현예에서, 펩타이드 제제는 펩타 펩타이드이다. 일부 구현예에서, 펩타이드 제제는 천연 생성 아미노산만이 포함된다. 일부 구현예에서, 펩타이드 제제는 하나 이상의 비-천연 생성 아미노산을 포함한다.

[0295] 본 발명에 따라 사용하기 위한 비변형된 짧은 펩타이드는, 일반적으로, 피부 (표피 및 진피 포함), 피하 조직 (지방 조직 포함) 및/또는 인접 근육에서 생물학적 활성을 갖는 것이다. 그와 같은 펩타이드는 병태 예컨대 비대성 상처자국, 켈로이드, 및 국부 또는 전신 경화증 (공피증)이 생기는 세포외 매트릭스의 과도한 축적을 치료하기 위해 세포외 매트릭스 생산을 촉진하기 위한 펩타이드 (예를 들면, KTTKS, 서열번호: 49; EYKTTKSSRL, 서열번호: 50; VIEYKTTK, 서열번호: 51; KTTK, 서열번호: 52; GKTVIEYKTTKS, 서열번호: 53; GKTVIEYKTTKSSRL, 서열번호: 54; WGKTVIEYKTTKSSRLPIID, 서열번호: 55; CTSHTGAWGKTVIEYKTTKS, 서열번호: 56; TTKS, 서열번호: 57), 주름을 감소시킬 수 있는 펩타이드 (예를 들면, EEMQRR, 서열번호: 58), 상처 치유를 개선하기 위한 펩타이드 (예를 들면, 가스트린 방출 펩타이드, VGVAPG, 서열번호: 59; YYRADA, 서열번호: 60; GHK, 서열번호: 61, 인터페론, 인터페론 유발제), 및 펩타이드 (예를 들면, P144; TSLDASIIWAMMQN, 서열번호: 62)를 비제한적으로 포함한다 (Katayama, 등 1993, *J. Biol. Chem.*, 268:9941; Lupo, 2005, *Dermatol. Surg.*, 31:832; Robinson *등, International J. Cosmetic Science*, 27:155; Bhartiya *등,* 1992, *J. Cell. Physiol*, 150:312; 및 Santiago *등,* 2005, *J. Investigative Dermatology*, 125:450; 이들 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다). 펩타이드 약어의 정의에 대해 하기 표를 참조한다.

[0296] *표 5: 펩타이드 약어*

실용명 [a]	기호 [b]		체계적인 명칭 [c]	식
알라닌	Ala	A	2-아미노프로판산	CH_3-CH(NH_2)-COOH
아르기닌	Arg	R	2-아미노-5-구아니디노펜탄산	H_2N-C(=NH)-NH-[CH_2]$_3$-CH(NH_2)-COOH
아스파라긴	Asn[d]	N[d]	2-아미노-3-카바모일프로판산	H_2N-코-CH_2-CH(NH_2)-COOH
아스파르트산	Asp[d]	D[d]	2-아미노부탄산	HOOC-CH_2-CH(NH_2)-COOH
시스테인	Cys	C	2-아미노-3-머캅토프로판산	HS-CH_2-CH(NH_2)-COOH
글루타민	Gln[d]	Q[d]	2-아미노-4-카바모일부탄산	H_2N-코-[CH_2]$_2$-CH(NH_2)-COOH
글루탐산	Glu[d]	E[d]	2-아미노펜탄디오산	HOOC-[CH_2]$_2$-CH(NH_2)-COOH
글리신	Gly	G	아미노에탄산	CH_2(NH_2)-COOH
히스티딘	His	H	2-아미노-3-(1*H*-이미다졸-4-일)-프로판산	
이소류신	Ile	I	2-아미노-3-메틸펜탄산	C_2H_5-CH(CH_3)-CH(NH_2)-COOH
류신	Leu	L	2-아미노-4-메틸펜탄산	(CH_3)$_2$CH-CH_2-CH(NH_2)-COOH
라이신	Lys	K	2,6-디아미노헥산산	H_2N-[CH_2]$_4$-CH(NH_2)-COOH
메티오닌	Met	M	2-아미노-4-(메틸티오)부탄산	CH_3-S-[CH_2]$_2$-CH(NH_2)-COOH
페닐알라닌	Phe	F	2-아미노-3-페닐프로판산	C_6H_5-CH_2-CH(NH_2)-COOH
프롤린	Pro	P	피롤리딘-2-카복실산	
세린	Ser	S	2-아미노-3-하이드록시프로판산	HO-CH_2-CH(NH_2)-COOH
트레오닌	Thr	T	2-아미노-3-하이드록시부탄산	CH_3-CH(OH)-CH(NH_2)-COOH
트립토판	Trp	W	2-아미노-3-(1*H*-인돌-3-일)-프로판산	
티로신	Tyr	Y	2-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-프로판산	
발린	Val	V	2-아미노-3-메틸부탄산	(CH_3)$_2$CH-CH(NH_2)-COOH

[0297]

[0298] *보툴리늄 독소*

[0299] 일부 구현예에서, 단백질 제제는 보툴리늄 독소이다. 보툴리늄 독소 (BTX) BTX는 무산소성, 그람 양성 바실러스 *클로스트리듐 보툴리늄* (bacillus *Clostridium botulinum*)에 의해 자연적으로 생성되며, 강한 폴리펩타이드 신경독소이다. 가장 현저히, BTX는 인간 및 동물에서 보툴리늄독소증이라고 하는 신경마비성 병을 일으킨다. 분명히 BTX는 소화관 및 발작 말초 운동 뉴런의 내벽을 통과할 수 있다. 보툴리늄 독소 중독의 증상은 걷기, 삼키기 및 말하기 어려움에서 호흡 근육의 마비 및 사망으로 진행할 수 있다.

[0300] BTX-A는 남성에서 알려진 가장 치명적인 천연 생물 제제이다. 시판용 BTX-A의 경우에 스위스 웹스터 마우스 암컷(18 g - 20 g)에서 LD_{50}는 약 50 피코그램이며; 이 양이 BTX-A 1 단위로 규정된다. 몰 기준으로, BTX-A는 디프테리아보다 약 18억배 더 치명적이고, 나트륨 시아나이드보다 약 6억배 더 치명적이고, 코브라 독소보다 약 3천만배 더 치명적이며, 콜레라보다 약 1천2백만배 더 치명적이다(Singh, *et al.*, ed., "Critical Aspects of Bacterial Protein Toxins" *Natural Toxins II*, pp. 63-84, Plenum Press, New York, 1996).

[0301] 보툴리늄 독소의 각종 혈청형은 이들 혈청형이 영향을 미치는 동물 종 및 이들 혈청형이 일으키는 마비의 경중도 및 지속시간이 다르다. 예를 들면, BTX-A는, 쥐에서 발생된 마비 속도로 측정한 바에 따라, BTX-B보다 500배 더 강한 것으로 판별되었다. 또한, BTX-B는 BTX-A에 대한 영장류 LD_{50}의 약 12배인 480 U/kg의 용량에서 영장류에 비독성인 것으로 판별되었다. 또한, 보툴리늄 독소 B형은 근육내 주사 시에 더 짧은 활성 지속시간을 나타내며, 또한 동일한 용량 수준에서 BTX-A보다 덜 강한 것으로 알려져 있다.

[0302] 분명히 보툴리늄 독소는 콜린성 운동 뉴런에 높은 친화도로 결합하고, 뉴런 내로 전위되고, 아세틸콜린 및 다른 사전형성된 매개체 및 전달물질의 방출을 차단한다. 예를 들면, 운동 뉴런과는 다른 뉴런에 대해 수행된 생체외

연구결과는 보툴리늄 독소가 아세틸콜린 방출을 차단할 뿐만 아니라, 작은 유기 분자 및 뉴로펩타이드(예를 들면, 아드레날린; 노르아드레날린; 도파민; 글루타메이트; 아스파르테이트; 글리신; GABA; 아세틸콜린 및/또는 글루타메이트와 같은 신경전달물질과 동시 저장된 ATP; 물질 P; 및/또는 CGRP)를 포함하는 다른 신경전달물질(예를 들면, 수포에 저장된 신경전달물질)의 유리도 방지할 수 있다는 것을 밝혀냈다(Poulain, 2008, *Botulinum J.*, 1:14; 참조함으로써 본원에 포함됨).

[0303] 보툴리늄 독소는 특정 신경근육 장애의 치료를 위한 임상 환경에서 사용되어 왔다. 특히, BTX-A는 자궁경부 근긴장이상과 관련된 비정상 머리 위치 및 목 통증의 경중도를 감소시키는 성인의 자궁경부 근긴장이상의 치료; 국소 제제로 부적절하게 관리되는 중증 일차 겨드랑이 다한증의 치료; 12 세 이상의 환자에서 양성 본태 눈꺼풀 연축 또는 VII 신경 장애를 포함하는, 근긴장이상과 관련된 사시 및 눈꺼풀 연축의 치료; 및 65세 이하의 성인 환자에서 추미근 및/또는 눈살근 활성과 관련된 중등도 내지 중증의 미간주름의 외양의 일시적 개선용으로 미국 식품의약품안전청이 승인하였다.

[0304] 말초 근육내 BTX-A의 임상 효과는 일반적으로 주사 후 1주 내에 나타난다. BTX-A의 단일 근육내 주사로 인한 증상 완화의 통상적인 지속시간은 평균 약 3 개월이다.

[0305] 모든 보툴리늄 독소 혈청형이 분명히 신경근육 접합부에서 신경전달물질 아세틸콜린의 방출을 억제하지만, 이들 혈청형은 상이한 신경분비 단백질에 영향을 주고/주거나 상이한 부위에서 이들 단백질을 분해시킴으로써 방출을 억제한다. 예를 들면, 보툴리늄 A형 및 E형은 둘 모두 25 킬로달톤(kD) 시냅토솜 관련 단백질(SNAP-25)을 분해시키지만, 이들은 이러한 단백질 내의 상이한 아미노산 서열을 표적으로 한다. 보툴리늄 독소 B형, D형, F형 및 G형은 수포 관련 막 단백질(VAMP, 시냅토브레빈으로도 명명됨)에 작용하며, 각각의 혈청형은 상이한 자리에서 단백질을 분해시킨다. 마지막으로, 보툴리늄 독소 C_1형은 신탁신과 SNAP-25, 둘 모두를 분해시키는 것으로 입증되었다. 작용 기전의 이러한 차이는 다양한 보툴리늄 독소 혈청형의 작용의 상대적 효능 및/또는 지속시간에 영향을 미칠 수 있다. 췌장 소도 B 세포의 사이토졸은 적어도 SNAP-25 (Gonelle-Gispert *et al.*, 1999, *Biochem. J.*, 339 (pt 1): 159-65; 참조함으로써 본원에 포함됨) 및 시냅토브레빈(1995, *Mov. Disord.*, 10: 376; 참조함으로써 본원에 포함됨)을 함유한다.

[0306] 전부 7개의 공지된 보툴리늄 독소 혈청형에 대해, 보툴리늄 독소 단백질 분자의 분자량은 약 150 kD이다. 보툴리늄 독소는 관련된 비-독소 단백질과 함께 150 kD 보툴리늄 독소 단백질 분자를 포함하는 복합체로서 *클로스트리듐 균*(*Clostridium* bacterium)에 의해 방출된다. 따라서, BTX-A 복합체는 900 kD, 500 kD 및 360 kD 형태로서 *클로스트리듐 균*에 의해 생성될 수 있다. 보툴리늄 독소 B형 및 C_1형은 분명히 500 kD 복합체로서 생성된다. 보툴리늄 독소 D형은 300 kD 및 500 kD 복합체, 둘 모두로서 생성된다. 마지막으로, 보툴리늄 독소 E형 및 F형은 단지 대략 300 kD 복합체로서 생성된다.

[0307] BTX 복합체(즉, 약 150 kD 초과의 분자량을 갖는 조성물)는 비-독소 혈구응집소 단백질 및 비-독소 및 비-독성 비-혈구응집소 단백질을 함유하는 것으로 생각된다. 이들 2 비-독소 단백질(보툴리늄 독소 분자와 함께 관련 신경독소 복합체를 포함함)은 보툴리늄 독소 분자의 변성에 대항하여 안정성을 제공하고 독소가 섭취된 경우에 소화성 산에 대항하여 보호를 제공하도록 작용할 수 있다.

[0308] BTX 단백질 또는 BTX 복합체는 본 발명에 따라 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성의 생물학적 활성제로서 이용할 수 있다. 확실히, 당해 분야의 숙련가는 적절한 활성을 유지하는 BTX 단백질 또는 복합체의 어떠한 부분 또는 단편도 본 명세서에서 기재된 바와 같이 이용될 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0309] 생체외 연구 결과는 보툴리늄 독소가 뇌간 조직의 일차 세포 배양물로부터의 아세틸콜린 및 노르에피네프린, 둘 모두의 칼륨 양이온 유도 방출을 억제한다는 것을 나타내었다. 또한, 보툴리늄 독소가 척수 뉴런의 일차 배양에서 글리신과 글루타메이트, 둘 모두의 유발된 방출을 억제하고, 뇌 스냅토솜 제제에서 보툴리늄 독소가 각각의 신경전달물질 아세틸콜린, 도파민, 노르에피네프린, CGRP 및 글루타메이트의 방출을 억제한다는 것이 보고되었다.

[0310] 위에서 유의한 바와 같이, 본 발명에 따른 용도의 보툴리늄 독소는 어떠한 공급원으로부터도 유도할 수 있다. 그러나, 완성도를 위해, 특정 보툴리늄 독소 제제에 대해 상업적 공급원을 포함하는 다양한 공급원이 손쉽게 구입할 수 있다는 것에 유의한다.

[0311] 일부 구현예에서, 보툴리늄 독소는 다음과 같은 것으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다: A형, Ab형, Af형, B형, Bf형, C1형, C2형, D형, E형, F형 및 G형; 이들의 돌연변이체; 이들의 변이체; 이의 단편; 이들의 특징적

부분; 및/또는 이들의 융합체. 일부 구현예에서, 보툴리늄 독소는 참조함으로써 본원에 포함된 Sakaguchi, 1982, *Pharmacol. Ther.*, 19:165; 및/또는 Smith *et al.*, 2005, *Infect. Immun.*, 73:5450에 기술된 아형들 중 어떠한 아형으로서든 실재한다.

[0312] 예를 들면, BTX 또는 BTX 복합체는 발효조에서 *클로스트리듐 보툴리늄*의 배양물을 수립하고 성장시키고, 그 다음 공지된 절차에 따라 발효된 혼합물을 수득하고 정제함으로써 얻을 수 있다. 모든 보툴리늄 독소 혈청형은 신경 자극성이 되기 위하여 프로테아제에 의해 절단되거나 니킹되어야 하는 불활성 단일 사슬 단백질로서 초기에 합성된다. 보툴리늄 독소 혈청 A형 및 G형을 만드는 균주는 내인성 프로테아제를 갖는다. 따라서, 혈청 A형 및 G형은 주로 활성 형태로 세균 배양물로부터 회수될 수 있다. 대조적으로, 보툴리늄 독소 혈청 C_1형, D형 및 E형은 비-단백질 분해 균주에 의해 합성되며, 따라서 통상적으로 배양물로부터 회수될 때에 불활성화된다. 혈청 B형 및 F형은 단백질 분해 및 비-단백질 분해 균주, 둘 모두에 의해 생성되며, 따라서 활성 또는 불활성 형태로 회수될 수 있다. 그러나, 예를 들면 BTX-A 혈청형을 생성시키는 단백질 분해 균주도 통상적으로 생성된 독소의 일부를 단지 분해시킨다. 니킹된 분자 대 니킹되지 않은 분자의 정확한 비율은 배양 시간 및 배양 온도에 따라 결정될 수 있다. 따라서, 예를 들면, BTX-A의 어떠한 제제이든 그것의 특정 비율은 필시불활성일 것이다. 임상 제제에서 불활성 보툴리늄 독소 분자의 실재는 제제의 전체 단백질 부하에 기여할 것이며, 이는 일부 시판용 보툴리늄 독소 제제에서 임상 효능에 기여하지 않고 증가된 항원성과 연관이 있었다.

[0313] 고품질 결정성 보툴리늄 독소 A형은 3 $\times 10^7$ U/mgg 이상, 0.60 미만의 A_{260}/A_{278} 및 겔 전기영동에 대한 뚜렷한 밴딩 패턴의 특징이 있는 *클로스트리듐 보툴리늄*의 Hall A 균주로부터 생성될 수 있다. 공지된 Schantz 프로세스를 사용하여 A형을 포함하는 결정성 보툴리늄 독소를 얻을 수 있다(Shantz *et al.*, 1992, *Microbiol. Rev.*, 56:80; 참조함으로써 본원에 포함됨).

[0314] 일반적으로, 보툴리늄 독소 복합체는 적당한 배지에서 *클로스트리듐 보툴리늄*(예를 들면, A형)을 배양함으로써 무산소성 발효로부터 단리되고 정제될 수 있다. 공지된 프로세스를 비-독소 단백질의 분리에 사용하여 순수 보툴리늄 독소, 예를 들면 1-2 $\times 10^8$ LD_{50} U/mg 이상의 특이 효능을 갖는 대략 150 kD 분자량의 정제된 보툴리늄 독소 A형 ; 1-2 $\times 10^8$ LD_{50} U/mg 이상의 특이 효능을 갖는 대략 156 kD 분자량의 정제된 보툴리늄 독소 B형; 및 1-2 $\times 10^7$ LD_{50} U/mg 이상의 특이 효능을 갖는 대략 155 kD 분자량의 정제된 보툴리늄 독소 F형을 얻을 수 있다.

[0315] 대안적으로 또는 추가적으로, 이미 제조되고 정제된 보툴리늄 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) 및 Sigma Chemicals of St. Louis, MO로부터 구입할 수 있다.

[0316] 유리 용액으로서 투여될 경우에 순수 보툴리늄 독소는 불안정하여 일반적으로 약제학적 조성물을 제조하는 데 사용되지 않는다. 더욱이, 독소 A형 복합체와 같은 보툴리늄 독소 복합체는 또한, 표면 변성, 열 및 알칼리성 상태로 인해 변성이 되기 쉬울 수 있다. 일부 경우에서, 불활성화 독소는 면역성일 수 있는 변성독소 단백질을 생성시킨다. 생성된 항체는 환자를 독소 주사에 대해 견딜 수 있게 한다.

[0317] 일부 구현예에서, 본 발명은 보툴리늄 독소 나노입자 조성물 (예를 들면, 나노에멀젼)(하지만 이에 국한되지 않음)을 포함하는 보툴리늄 독소 조성물을 제공하며, 여기에서 상기 보툴리늄 독소는 현재 투여되는 유리 용액에 비해 개선된 안정성을 갖는다. 즉, 일부 구현예에서, 나노입자 조성물에 실재하는 보툴리늄 독소는 적어도 한 가지의 불리한 조건, 예컨대 열, 알칼린 상태, 산성 상태, 분해 효소, 숙주 유기체 항체 등으로부터 적어도 부분적으로 보호된다. 대안적으로 또는 추가적으로, 나노입자 조성물에 실재하는 보툴리늄 독소는 유리 용액에 함유된 보툴리늄 독소의 다른 점에서 비슷한 제제보다 더 적은 표면 변성을 나타낼 수 있다. 표면 변성은 단백질과 표면(예를 들면, 단백질이 저장된 용기의 벽) 또는 공기(예를 들면, 나노입자 조성물과 공기 사이의 계면에서)의 상호작용으로 인한 단백질 분해를 나타낸다.

[0318] 확실히, 본 발명의 하나의 놀라운 측면은 보툴리늄 독소가 나노입자 조성물로 합체함으로써 안정화될 수 있다는 인식을 포함하는 것이다. 당해 분야의 숙련가는 본 발명의 이러한 측면에 따라 나노입자 조성물을 이용가능한 어떠한 수단으로도 제조할 수 있다는 것을 쉽게 인지할 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 적어도 부분적으로 나노입자 조성물로 합체함으로써 제공되는 추가 안정성으로 인해, 보툴리늄 독소 복합체보다는 단리된 보툴리늄 독소를 사용할 수 있게 한다.

[0319] 본 발명은 추가로 보툴리늄 독소 나노입자 조성물(예를 들면, 나노에멀젼)(하지만 이에 국한되지는 않음)을 포

함하는 보툴리늄 독소 조성물을 제공하며, 여기에서 상기 보툴리늄 독소는 현재 투여되는 유리 용액에 비해 피부를 관통하는 개선된 능력을 갖는다. 일부 구현예에서, 투여와 세포내 축적 사이의 최소 시간은 효능을 개선하고 부작용을 감소한 투여 방법을 구현한다.

[0320] 또한, 본 명세서에서 실증된 바와 같이, 본 발명은 보툴리늄 독소가 피부 구조를 변경하거나 파괴할 필요 없이 피부를 통과할 수 있는 보툴리늄 독소 나노입자 조성물(하지만 이에 국한되지는 않음)을 포함하는 보툴리늄 독소 조성물을 제공한다. 예를 들면, 생물학적 활성제의 경피 투여에 상업적으로 이용가능한 기술은 통상적으로 적어도 피부의 외층의 화학적, 신체적, 전기적 또는 기타 파괴거 필요하다. 이러한 파괴는 자극, 바람직하지 않은 의료 부작용 및/또는 원치않는 미적 결과를 일으킬 수 있다. 본 발명은 피부에 투여될 경우에 피부를 상당히 또는 현저히 자극하고/하거나 각질층을 침식시키고, 보툴리늄 독소가 피부를 관통하여 생물학적 효과를 갖게 하는 보툴리늄 독소 나노입자 조성물(하지만 이에 국한되지 않음)을 포함하는 보툴리늄 독소 조성물을 제공한다.

[0321] 일부 구현예에서, 보툴리늄 독소(예를 들면, 보툴리늄 나노에멀젼)을 포함하는 제공된 조성물은 국소 및/또는 경피(예를 들면, 로션, 크림, 도찰제, 연고, 분말, 겔, 점적제 등에 의한) 투여 경로에 유용하다.

[0322] 단백질의 경우와 같이, 일반적으로, 보툴리늄 독소(세포내 펩티다아제임)의 생물학적 활성은 3차원 입체형태의 변화에 의해 영향을 받을 수 있다. 따라서, 보툴리늄 독소 A형은 열, 다양한 화학물질, 표면 스트레칭 및 표면 건조에 의해 해독될 수 있다. 또한, 적당한 안정화제가 실재하지 않는 경우, 약제학적 조성물 제형을 위해 사용되는 훨씬 더 낮은 독소 농도까지 배양하고, 발효하며, 정제하는 공지된 방법으로 얻은 독소 복합체를 희석하면 그 결과 독소가 빠르게 해독된다고 알려져 있다. 밀리그램 양에서 밀리리터당 나노그램을 함유하는 용액으로 독소를 희석하는 것은 이러한 대량 희석에 따른 특이 독성의 빠른 손실 때문에 상당한 어려움이 있다. 독소는 독소 함유 약제학적 조성물이 제형화된 후 수개월 또는 수년 동안 사용할 수 있으므로, 독소의 용액 제제는 젤라틴, 알부민 및/또는 이들의 조합물과 같은 안정화제와 함께 제형화될 수 있다.

[0323] 위에서 유의한 바와 같이, 본 발명은 보툴리늄 독소의 안정화된 제제를 제공할 수 있다. 제형 자체에 의해 제공될 수 있는 추가 안정성에도 불구하고, 일부 구현예에서, 추가 안정화제가 고려된다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 적어도 하나의 추가 단백질이 보툴리늄 독소와 함께 사용된다. 일부 구현예에서, 이러한 추가 단백질들에는 알부민이 포함된다. 일부 구현예에서, 이러한 추가 단백질들에는 보툴리늄 독소 복합체에 천연적으로 있는 한 가지 이상의 단백질이 포함된다. 확실히, 일부 구현예에서, 완전한 보툴리늄 독소 복합체가 이용된다. 일부 이러한 구현예에서, 젤라틴 및/또는 알부민도 또한 이용된다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명은 알부민을 포함하는 보툴리늄 나노에멀젼(예를 들면, 미세유체화된 나노에멀젼)을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 알부민을 포함하지 않는 보툴리늄 나노에멀젼(예를 들면, 미세유체화된 나노에멀젼)을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 젤라틴을 포함하는 보툴리늄 나노에멀젼 (예를 들면, 미세유체화 나노에멀젼)을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 젤라틴을 포함하지 않는 보툴리늄 나노에멀젼(예를 들면, 미세유체화된 나노에멀젼)을 제공한다.

[0324] 일부 구현예에서, 이용된 보툴리늄 독소는 BOTOX®(Allergan, Inc.)이다. BOTOX®는 멸균, 진공-건조된 형태로 포장된 정제된 보툴리늄 독소 A형 복합체, 알부민 및 나트륨 클로라이드로 구성된다.

[0325] BOTOX® 중에 존재하는 보툴리늄 독소 A형은 N-Z 아민 및 효모 추출물을 함유하는 배지에서 성장한 *클로스트리듐 보툴리늄*의 Hall 균주의 배양물로부터 제조된다. 보툴리늄 독소 A형 복합체는 배양액으로부터 일련의 산 침전에 의해 활성 고분자량 독소 단백질 및 적어도 하나의 연관된 혈구응집소 단백질로 구성된 결정성 복합체(참조예: Shantz *et al.*, 1992, *Microbiol. Rev.*, 56:80; 참조함으로써 본원에 포함됨)로 정제된다. 결정성 복합체는 식염수 및 알부민을 함유하는 용액에 재용해되고 및 진공 건조 전에 멸균 여과된다(0.2 마이크론). BOTOX®는 근육내 주사 전에 멸균 비-방부 식염수로 환원될 수 있다. BOTOX®의 각각의 바이알은 무방부제 멸균, 진공 건조된 형태로 약 100 단위 (U)의 *클로스트리듐 보툴리늄* 독소 A형 정제 신경독소 복합체, 0.5 밀리그램의 인간 혈청 알부민 및 0.9 밀리그램의 나트륨 클로라이드를 함유한다.

[0326] 현재, BOTOX®는 통상적으로 주사에 의한 투여를 위해 0.9% 나트륨 클로라이드로 환원된다. BOTOX®가 버블링 또는 유사한 활발한 진탕에 의해 변성될 수 있는 우려가 있으므로, 희석제를 바이알에 서서히 주입하는 것을 권장한다. 유리 용액으로서 BOTOX®는 환원 후 4 시간 내에 투여하는 것을 권장한다. 더욱이, 환원을 하고 주사를 놓기까지의 시간 동안, 환원된 BOTOX®를 냉장고(즉, 예를 들면, 2℃ 내지 8℃)에 저장하는 것을 권장한다. 환원된

BOTOX®는 맑은 무색이고, 미립자 물질을 함유하지 않는다.

[0327] BOTOX®를 다음과 같이 임상 환경에서 사용하였다고 보고되었다 (참조예: Poulain, 2008, *Botulinum J.*, 1:14; 참조함으로써 본원에 포함됨):

[0328] (1) 자궁경부 긴장이상을 치료하기 위한 근육내 주사(다발성 근육)당 약 75 U - 125 U의 BOTOX®;

[0329] (2) 미간 주름(이마 깊은 주름)을 치료하기 위한 근육내 주사당 5 U - 10 U의 BOTOX® (눈살근내로 근육내 주입된 5 단위 및 각각의 눈썹주름근내로 근육내 주입된 10 단위);

[0330] (3) 치골직장근의 괄약근내 주사로 치료하기 위한 약 30 U - 80 U의 BOTOX®;

[0331] (4) 윗쪽 눈꺼풀의 측면 검판앞쪽 안륜근 및 아래 눈꺼풀의 측면 검판앞쪽 안륜근의 주사로 눈꺼풀 연축을 치료하기 위한 근육내로 주입된 BOTOX®의 근육 당 약 1 U - 5 U.

[0332] (5) 사시를 치료하기 위해, 안구외 근육은 약 1 U -5 U의 BOTOX®로 근육내로 주입되며, 주입되는 양은 주입하려는 근육의 크기 및 원하는 근육 마비의 정도(즉, 원하는 디옵터 보정의 양)에 따라 다르다.

[0333] (6) 하기와 같은 5가지의 상이한 상지 굽힘근내로의 BOTOX®의 근육내 주사로 뇌졸중 후의 상지 경직을 치료하기 위해:

[0334] (a) 깊은 손가락굽힘근: 7.5 U 내지 30 U

[0335] (b) 얕은 손가락굽힘근: 7.5 U 내지 30 U

[0336] (c) 척골쪽 손목굽힘근: 10 U 내지 40 U

[0337] (d) 요골쪽 손목굽힘근: 15 U 내지 60 U

[0338] (e) 위팔 두갈래근: 50 U 내지 200 U

[0339] 나타낸 5가지 근육 각각은 동일한 치료 세션에서 주입되어, 환자는 각각의 치료 세션에서 근육내 주사로 90 U 내지 360 U의 상지 굽힘근 BOTOX®를 투여받는다.

[0340] (7) 편두통을 치료하기 위해, 25 U의 BOTOX®의 두개골막 주입된 (미간, 전두 및 측두 근육 내로 대칭적으로 주입된) 주사는 25 U 주사 후 3 개월 기간 동안 편두통 빈도, 최대 경중도, 연관된 구토 및 급성 약 사용의 감소된 측정치로 측정한 바와 같이 부형제에 비해 편두통의 예방 치료로서 유의한 이점을 나타내었다.

[0341] 본 발명은 독소의 경피 전달을 위해 피부에 도포되는 크림으로 합체되는 경우 보툴리늄 나노입자 조성물이 대략 동일한 양의 BOTOX®를 함유하는 보툴리늄 독소 용액의 주사를 놓고 조직학적으로 관찰된 것들과 비슷한 생물학적 결과(즉, 주름의 감소, 땀샘 장애의 치료 등)를 달성한다는 것을 입증한다.

[0342] 일부 구현예에서, 제공된 보툴리늄 나노입자 조성물은 기술된 다른 보툴리늄-독소-함유 조성물과 구별될 수 있다. 예를 들면, Donovan은 보툴리늄 독소를 경피 전달을 위해 지질 소포로 합체시키는 제조 방법을 기술하였다 (미국 특허 공보 2004/0009180; 참조함으로써 본원에 포함됨). 이러한 소포는 또한 피부를 통한 보툴리늄 독소의 흡수를 촉진시키기 위해 알코올과 같은 강화작용제의 합체가 필요하다. Donovan은 또한 지질 및 막 연화제를 함유하는 변형성 담체인 트랜스퍼솜으로 합체되는 신경독소를 기술한다(Hofer *et al.*, 2000, *World J. Surg.*, 24:1187; 및 미국 특허 6,165,500; 참조함으로써 본원에 포함됨). Donovan은 구체적으로 보툴리늄 독소를 합체시킨 포스파티딜 콜린 + 나트륨 콜레이트 리포솜의 제조를 기술한다.

[0343] 보툴리늄 독소형의 양성 임상 반응은 다른 보툴리늄 독소 혈청형에 대한 관심으로 이어졌다. 2가지 시판용 보툴리늄 A형 제제(BOTOX® 및 DYSPORT®) 및 보툴리늄 독소 B형 및 F형의 제제(둘 모두 Wako Chemicals, Japan으로부터 구입)의 연구는 마우스에서 국소 근육 약화 효능, 안전성 및 항원능을 판별하기 위해 수행되었다. 보툴리늄 독소 제제는 우측 비복근 근육의 갈래 내로 주입되었고 (0.5 내지 200.0 U/kg), 근육 쇠약은 마우스 손발가락 외전 스코어링 검정 (DAS)을 사용하여 평가되었다. ED_{50} 값은 용량 반응 곡선으로부터 계산되었다.

[0344] 추가 마우스에 근육내 또는 복막 주사하여 LD_{50} 용량을 결정하였다. 치료 지수는 LD_{50} /ED_{50}로서 계산되었다. 마

우스의 별도 그룹은 BOTOX® (5.0 내지 10.0 U/kg) 또는 보툴리늄 독소 B형(50.0 내지 400.0 U/kg)의 뒷다리 주사를 투여받고, 근육 쇠약 및 증가된 물 소비에 대해 검사되었으며, 이는 입 마름에 대한 추정 모델이다. 최대 근육 쇠약 및 지속시간은 모든 혈청에 대해 용량과 관련이 있었다.

[0345] DAS ED_{50} 값 (U/kgg)은 다음과 같았다: BOTOX®: 6.7, DYSPORT®: 24.7, 보툴리늄 독소 B형: 27.0 내지 244.0, 보툴리늄 독소 F형: 4.3. BOTOX®는 보툴리늄 독소 B형 또는 보툴리늄 독소 F형보다 더 긴 작용 지속시간을 가졌다. 치료 지수 값은 다음과 같았다: BOTOX®: 10.5, DYSPORT®: 6.3, 보툴리늄 독소 B형: 3.2. 물 소비는 보툴리늄 독소 B형이 약화된 근육에서 덜 효과적일지라도 BOTOX®보다 보툴리늄 독소 B형이 주입된 마우스에서 더 많다. DAS 결과는 보툴리늄 독소 A형의 상대적 최대 효능이 보툴리늄 독소 F형와 동일하고, 보툴리늄 독소 F형이 보툴리늄 독소 B형보다 높다는 것을 나타낸다. 효과 지속시간에 대해, 보툴리늄 독소 A형은 보툴리늄 독소 B형보다 더 길며, 보툴리늄 독소 B형의 효과 지속시간은 보툴리늄 독소 F형보다 더 길었다. 치료 지수 값에 의해 나타난 바와 같이, 보툴리늄 독소 A형(BOTOX® 및 DYSPORT ®)의 시판용 제제는 상이하다. 보툴리늄 독소 B형의 뒷다리 주사 후에 관찰된 증가된 물 소비 행동은 이러한 혈청형의 임상적으로 유의한 양이 마우스의 전신 순환에 들어감을 나타낸다. 결과는 또한 보툴리늄 독소 A형과 비슷한 효능을 달성하기 위해, 시험된 다른 혈청형의 용량을 증가시키는 것이 필요할 수 있다는 것을 나타낸다. 증가된 용량은 안정성을 저해할 수 있다.

[0346] 항원능은 토끼에서 매달 근육내 주사(보툴리늄 독소 B형에 대해 1.5 또는 6.5 ng/kg 또는 BOTOX®에 대해 0.15 ng/kg)로 평가되었다. 주사 4 개월 후, 1.5 ng/kg로 치료된 4마리 중 2마리 및 6.5 ng/kg로 치료된 4마리의 동물 중 4마리는 보툴리늄 독소 B형에 대한 항체가 발달하였다. 별도 연구에서, BOTOX®로 치료된 9마리의 토끼 중 어떤 토끼도 보툴리늄 독소 A형에 대한 항체를 보여주지 못했다. 따라서, 토끼에서, 보툴리늄 독소 B형은 BOTOX®보다 더 항원성이었으며, 이는 아마도 효과적인 용량의 보툴리늄 독소 B형을 달성하기 위해 주입된 더 높은 단백질 부하 때문일 것이다(Aoki, 1999, *Eur. J. Neurol.*, 6:S3-S10).

[0347] 본원에 나타낸 바와 같이, 본 발명은 어떠한 혈청형이든 보툴리늄 독소의 사용을 고려한다. 당해 분야의 숙련가는 특정 용도를 위한 특정 혈청형의 적합성을 쉽게 알 것이며, 본원의 교시에 따라, 이러한 보툴리늄 독소를 함유하는 나노입자 조성물을 제조할 수 있을 것이다. 따라서, 본 발명은 보툴리늄 독소 단백질만을 함유하는 조성물 및 한 가지 이상의 다른 단백질을 함유한 조성물을 포함하는 어떠한 혈청형이든 보툴리늄 독소를 함유하는 나노입자 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 이러한 다른 단백질은 젤라틴을 포함하거나 젤라틴으로 구성된다. 일부 구현예에서, 이러한 다른 단백질은 알부민을 포함하거나 알부민으로 구성된다. 일부 구현예에서, 보툴리늄 독소 복합체가 이용된다.

[0348] 본 발명에 따라 이용될 수 있는 보툴리늄 독소의 시판용 공급원은 다음과 같은 것을 포함하나, 이에 국한되지 아니한다: BOTOX®, DYSPORT®(인간 혈청 알부민 및 락토오스를 함유한 *클로스트리늄 보툴리늄* A형 독소 혈구응집소 복합체; Ispen Limited, Berkshire U.K.), Xeomin®, PurTox®, Medy-Tox, NT-201 (Merz Pharmaceuticals) 및/또는 MYOBLOC® (보툴리늄 독소 B형, 인간 혈청 알부민, 나트륨 석시네이트 및 나트륨 클로라이드, pH 5.6, Elan Pharmaceuticals, Dublin, Ireland으로 구성된 주사가능 용액) 등.

[0349] 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 및 크림 및/또는 로션 제형, 둘 모두를 함유하는 제공된 조성물은 약 1 내지 약 20,000 단위 보툴리늄 독소/㎖를 함유한다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 및 크림 및/또는 로션 제형, 둘 모두를 함유하는 제공된 조성물은 약 50 내지 약 1,000 단위 보툴리늄 독소/㎖를 함유한다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 및 크림 및/또는 로션 제형, 둘 모두를 함유하는 제공된 조성물은 약 50 내지 약 500 단위 보툴리늄 독소/㎖를 함유한다.

[0350] 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 약 2 내지 약 40,000 단위 보툴리늄 독소/㎖를 함유한다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 약 2 내지 약 12,000 단위 보툴리늄 독소/㎖를 함유한다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 약 100 내지 약 2,000 단위 보툴리늄 독소/㎖를 함유한다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 약 50 내지 약 1,000 단위 보툴리늄 독소/㎖를 함유한다.

[0351] *소분자제*

[0352] 다양한 소분자제의 어떤 것은 본 발명에 따른 제공된 조성물에 통합될 수 있다. 일부 구현예에서, 소분자제는 비제한적으로 하기를 포함한다: 항암제, 항생제, 항바이러스제, 항-HIV 제, 항-기생충제, 항-원생동물제, 마취

제, 항응고제, 효소의 억제제, 스테로이드제, 스테로이드 또는 비-스테로이드 항염증제, 항히스타민제, 면역억제제, 항신생물제, 항원, 백신, 항체, 충혈제거제, 진정제, 오피오이드, 진통제, 해열, 출산 조절제, 호르몬, 프로스타글란딘, 월경전기제, 항-녹내장제, 안과제, 항-콜린성, 진통제, 항우울제, 항정신병, 신경독소, 최면약, 신경안정제, 항-경련제, 근육 이완제, 항-파킨슨제, 항-경련, 근육 수축제, 채널 차단제, 동공축소제, 항-분비제, 항-혈전제, 항응고제, 항-콜린성, β-아드레날린 차단제, 이뇨제, 심혈관 활성제, 승압제, 혈관확장제, 항-고혈압제, 혈관생성제, 조절물질 of 세포-세포외 매트릭스 상호작용의 조절물질 (예를 들면, 세포 성장 억제제 및 항-접합 접착제), DNA, RNA, 또는 단백질 합성의 억제제, 등), 및/또는 이들의 조합.

[0353] 어떤 구현예에서, 소분자제는 임의의 약물일 수 있다. 일부 구현예에서, 약물은 적절한 정부기관 또는 규제기관에 의해 인간 또는 동물에서 사용하는데 안정하고 효과적인 것으로 이미 생각된 것이다. 예를 들면, 인간 용도에 승인된 약물은 FDA (21 C.F.R. § § 330.5, 331 내지 361, 및 440 내지 460 하, 참고로 본원에 포함되어 있다)에 의해 열거되어 있고; 수의적 용도를 위해 승인된 약물은 FDA (21 C.F.R. § § 500 내지 589, 참고로 본원에 포함되어 있다)에 의해 열거되어 있다. 모든 열거된 약물은 본 발명에 따라 사용하기에 허용가능한 것으로 고려된다.

[0354] 본 발명에서 사용하기에 적당한 클래스 및 특정 약물의 더 완전한 목록은 하기에서 발견될 수 있다: *Pharmaceutical Drugs: Syntheses, Patents, Applications* by Axel Kleemann 및 Jurgen Engel, Thieme Medical Publishing, 1999 및 *Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, Ed. by Budavari 등, CRC Press, 1996, 이러한 둘 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다.

[0355] *항체 제제*

[0356] 다양한 항체 제제 중 어떤 것은 본 발명에 따른 제공된 조성물에서 통합될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체 제제는 비제한적으로 하기를 포함한다: 폴리클로날, 모노클로날, 키메라 (즉 "인간화"), 단일 사슬 (재조합) 항체. 일부 구현예에서, 항체는 감소된 효과기 기능 및/또는 이중특이적 분자를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 Fab 발현 라이브러리에 의해 생산된 Fab 단편 및/또는 단편을 포함할 수 있다.

[0357] *지질 제제*

[0358] 다양한 지질 제제 중 어떤 것은 본 발명에 따른 제공된 조성물에서 통합될 수 있다. 일부 구현예에서, 지질 제제는 비제한적으로 하기를 포함한다: 오일, 지방산, 포화된 지방산, 불포화된 지방산, 필수 지방산, 시스 지방산, 트랜스 지방산, 글라세라이드, 모노글라세라이드, 디글라세라이드, 트리글리세라이드, 호르몬, 스테로이드 (예를 들면, 콜레스테롤, 담즙산), 비타민 (예를 들면 비타민 E), 인지질, 스핑고지질, 및 지방단백질.

[0359] *진단제*

[0360] 다양한 진단제 중 어떤 것은 본 발명에 따른 제공된 조성물에서 통합될 수 있다. 일부 구현예에서, 진단제는 비제한적으로 하기를 포함한다: 가스; 양전자 방출 단층촬영 (PET), 컴퓨터 보조 단층촬영 (CAT), 단일 광자 방출 컴퓨터처리 단층촬영, x-선, 투시, 및 자기 공명 영상 (MRI)에서 사용되는 상업적으로 이용가능한 조영데; 및 콘트라스트 제제. MRI에서 콘트라스트 제제로서 사용하기 위한 적당한 물질의 예는 가돌리늄 킬레이트, 뿐만 아니라 철, 마그네슘, 망간, 구리, 및 크로뮴을 포함한다. CAT 및 x-선 이미지화에 유용한 물질의 예는 요오드-기반 물질을 포함한다.

[0361] 예방제

[0362] 다양한 예방제 중 어떤 것은 본 발명에 따른 제공된 조성물에서 통합될 수 있다. 일부 구현예에서, 예방제는 백신을 비제한적으로 포함한다. 백신은 단리된 단백질 또는 펩타이드, 불활성화 유기체 및 바이러스, 죽은 유기체 및 바이러스, 유전적으로 변경된 유기체 또는 바이러스, 및 세포 추출물을 포함할 수 있다. 예방제는 인터루킨, 인터페론, 시토카인, 및 보조약 예컨대 콜레라 독소, 명반, 프루이드 보조약 등과 조합될 수 있다. 예방제는 하기와 같은 박테리아 유기체의 항원을 포함할 수 있다: *스트렙토코쿠스 뉴모니아에, 헤모필루스 인플루엔자, 스타필로코쿠스 아우레우스, 스트렙토코쿠스 파이로게네스, 코라이네박테리움 디프테리아에, 리스테리아 모노사이토게네스, 바실러스 안트라시스, 클로스트리듐 테타니, 클로스트리듐 보툴리늄, 클로스트리듐 페르프린겐스, 나이세리아 메닌자이티디스, 나이세리아 고노레아, 스트렙토코쿠스 뮤탄스, 슈도모나스 에어루기노사, 살모넬라 타이피, 헤모필루스 파라인플루엔자, 보데텔라 페르투스시스, 프란시셀라 툴라렌시스, 예르시니아 페스티스, 비브리오 콜레라에, 레지오넬라 뉴모필라, 미코박테리움 결핵, 미코박테리움 레프라에, 트레포네마 팔리둠, 렙토스피라병 인테로간스, 보렐리아 버그도르페리, 캄파일로박터 제주니,* 등; 천연두, 인플루엔자 A 및 B, 호흡 신사이티알 바이러스, 파라인플루엔자, 홍역, HIV, 수두-대상포진, 단순 포진 1 및 2, 사이토메갈로바이러스, 엡

슈타인-바르 바이러스, 로타바이러스, 리노바이러스, 아데노바이러스, 파필로마바이러스, 폴리오바이러스, 볼거리, 광견병, 풍진, 콕사키바이러스, 말 뇌염, 일본 뇌염, 황열병, 리프트밸리 열, A형 감염, B, C, D, 및 E 바이러스, 등과 같은 바이러스의 항원; 진균, 원생동물, 및 기생충 유기체 예컨대 *크립토코쿠스 네오포르만스, 히스토플라즈마 캅술라툼, 칸디다 알비칸스, 칸디다 트로피칼리스, 노카르디아 아스테로이데스, 리케챠 릭케트시이, 리케챠 타이파이, 마이코플라스마 뉴모니아에, 클라미디알 씨타시, 클라미디알 트라코마티스, 플라스모디엄 팔시파럼, 트라이파노소마 브루세이, 이질아메바, 톡소플라즈마 곤디이, 트리초모나스 버지날리스, 쉬스토소마 만소니*, 등의 항원. 이들 항원은 전체의 죽은 유기체, 펩타이드, 단백질, 당단백질, 탄수화물, 또는 이들의 조합의 형태일 수 있다.

[0363] 당해분야의 숙련가는, 이전의 단락이 본 발명에 따른 조성물 및 방법을 사용하여 전달될 수 있는 제제의 포괄적인 것인 아닌 예시적인 목록을 제공한다는 것은 인식할 것이다. 임의의 제제는 본 발명에 따른 제공된 조성물과 연관될 수 있다.

[0364] 피부 질환

[0365] 본 발명은 임의의 다양한 피부 질환의 치료 및/또는 예방용 방법 및 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 땀 및/또는 피지샘의 활성과 연관된 질환, 장애, 또는 병태의 치료 및/또는 예방용 방법 및 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 진피 및/또는 표피의 진피 수준과 연관된 질환, 장애 또는 병태의 치료 및/또는 예방용 방법 및 조성물을 제공한다.

[0366] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 중 하나 이상의 치료 및/또는 예방용 방법 및 조성물을 제공한다: 여드름, 원치않는 땀흘리기, 체취, 다한증, 땀악취증, 색한증, 장미증, 모발 손실, 건선, 광선각화증, 습진성 피부염 (예를 들면, 아토피 피부염, 등), 과잉 피지-생성 장애 (예를 들면, 지루, 지루성 피부염, 등), 화상, 레이노 현상, 홍반성 낭창, 과색소침착 장애 (예를 들면, 흑피종, 등), 저색소침착 장애 (예를 들면, 백반증, 등), 피부암 (예를 들면, 편평표피 세포 피부 암종, 기저 세포 피부 암종, 등), 피부 감염 (예를 들면, 세균 감염, 바이러스성 감염, 진균 감염, 등), 얼굴 주름, (예를 들면, 이마, 미간, 추피 및/또는 안와주위 영역을 수반하는 주름), 두통, 추한 얼굴 발현 (예를 들면, 근원적인 얼굴 근육조직이 과활성에 기인함), 목 라인, 과기능성 얼굴 라인, 운동과잉 얼굴 라인, 활경근띠, 근육 경련 및/또는 경축 (안면 마비, 뇌성 마비, 눈꺼풀 연축, 얼굴 경축의 다양한 형태를 포함함)을 수반하는 신경근육 장애 및 병태, 긴장이상, 전립선 과다형성, 두통, 사시, 반얼굴 연축, 떨림, 경직 예컨대 다발성 경화증, 안와후 근육, 다양한 안과적 상태, 및/또는 이들의 조합으로부터 유래한 것.

[0367] 일부 구현예에서, 본 발명은 적어도 약 20%의 관련된 피부 질환의 정도 및/또는 유형의 감소를 달성하는데 충분한 하기에 따른 적어도 하나의 제공된 조성물의 투여를 수반한다; 일부 구현예에서 적어도 약 25%의 감소를 달성하는데 충분한 투여 처방계획; 일부 구현예에서 적어도 약 30%의 감소를 달성하는데 충분한 투여 처방계획; 일부 구현예에서 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 초과의 감소를 달성하는데 충분한 투여 처방계획.

[0368] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기에 따른 적어도 하나의 제공된 조성물의 투여를 수반한다: 조성물이 투여되는 환자의 모집단의 명시된 백분율에서 적어도 약 20%의 관련된 피부 질환의 정도 및/또는 유행의 감소를 달성하는데 충분한 투여 처방계획; 일부 구현예에서 조성물이 투여되는 환자의 모집단의 명시된 백분율에서 적어도 약 25%의 관련된 피부 질환의 정도 및/또는 유행의 감소를 달성하는데 충분한 투여 처방계획; 일부 구현예에서 조성물이 투여되는 환자의 모집단의 명시된 백분율에서 적어도 약 30%의 관련된 피부 질환의 정도 및/또는 유행의 감소를 달성하는데 충분한 투여 처방계획; 일부 구현예에서 조성물이 투여되는 환자의 모집단의 명시된 백분율에서 적어도 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39%, 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90% 또는 그 초과의 관련된 피부 질환의 정도 및/또는 유행의 감소를 달성하는데 충분한 투여 처방계획. 일부 구현예에서, 조성물이 투여되는 환

자의 모집단의 명시된 백분율은 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%이다. 단지 몇 개의 설명적인 예를 제공하기 위해, 일부 구현예에서, 본 발명은 조성물이 투여되는 환자의 모집단의 적어도 약 50%에서 적어도 약 20%의 관련된 피부 질환이 정도 및/또는 유행의 감소를 달성하는데 충분한 투여 처방계획에 따른 적어도 하나의 제공된 조성물의 투여를 수반한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 조성물이 투여되는 환자의 모집단의 적어도 약 50%에서 적어도 약 30%의 관련된 피부 질환이 정도 및/또는 유행의 감소를 달성하는데 충분한 투여 처방계획에 따른 적어도 하나의 제공된 조성물의 투여를 수반한다.

[0369] 본 발명은 피부 질환의 증상에 대한 민감성을 경험하고/하거나 그 병태를 나타내는 대상체에게 제공된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 피부 질환의 치료 및 예방 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 피부 질환의 치료용 제공된 조성물은 본 명세서에서 기재된 임의의 투여 경로용으로 제형된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 국소 투여용으로 제형된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 치료될 병태에 적절한 바와 같이, 크림, 도찰제, 로션, 겔, 샴푸, 컨디셔너, 자외선차단제, 방취제, 및/또는 발한억제제 (예를 들면, 롤온형, 고형 스틱, 겔, 크림, 에어로졸 등으로서) 등으로 제형된다.

[0370] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은, 예를 들면, 환부로 주사용으로 제형된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 전신 전달용으로 제형된다.

[0371] 일부 구현예에서, 그와 같은 제공된 조성물은 환부 (예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 모낭, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴, 등, 치료될 특정한 병태에 적절한 바와 같이)에 국소로 투여된다. 일부 구현예에서, 국소 투여는 국소 투여 및/또는 주사에 의해 달성된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 전신으로 (예를 들면, 경구로, 국소로, 주사를 통해, 등) 제형된다.

[0372] 제형 및 투여에 대한 추가 고려는 "조성물 및 제형" 및 "투여" 명칭의 섹션에서 추가로 상세히 기재된다.

[0373] 본 발명에 따른 이들 병태 중 어떤 것 및 그의 치료 및/또는 예방의 더 상세한 고찰은 이하에 제공된다.

[0374] 원치않는 땀흘리기

[0375] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 원치않는 땀흘리기 (또는 발한)을 치료 및/또는 예방하는데 유용하다. 일부 구현예에서, 원치않는 땀흘리기는 임상적으로 진단된 병태 예컨대 다한증의 증상이다. 일부 구현예에서, 원치않는 땀흘리기는 임상 진단 예컨대 다한증과 연관되지 않지만, 단지 환자에 의해 원치않는 임의의 땀흘리기 (발한)이다. 일부 구현예에서, 환자에 의해 원치않는 땀흘리기는 모든 발한을 포함한다.

[0376] 일부 구현예에서, 임상 발한 상태에 있지는 않지만, 땀 감소를 원하는 개인에게 제공된 조성물의 투여시 땀 감소를 달성하는데 충분한 투여 처방계획에 따란 제공된 조성물의 투여. 추가 발견, 일부 구현예에서, 본 발명은 땀-관련된 임상 장애, 예를 들면 다한증, 색한증, 땀악취증, 등이 있는 개인에 대한 그와 같은 수준을 달성한다.

[0377] 일부 구현예에서, 원치않는 땀흘리기의 치료 및/또는 예방용 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 자외선 차단제, 방취제, 및/또는 발한억제제 (예를 들면, 롤온형, 고형 스틱, 겔, 크림, 에어로졸 등으로서), 등으로서 제형된다.

[0378] 일부 구현예에서, 원치않는 땀흘리기의 치료 및/또는 예방용 제공된 조성물은 환부 (예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 등)에 국소로 투여된다.

[0379] 원치않는 땀흘리기의 치료에서 유용한 현재 요법은 비제한적으로 하기를 포함한다: 보툴리늄 독소; 발한억제제 (예를 들면, 알루미늄 클로라이드, 알루미늄 클로로히드레이트, 알루미늄-지르코늄 화합물, 알루미늄 지르코늄 테트라클로로하이드렉스 글라이, 알루미늄 지르코늄 트리클로로하이드렉스 글라이, 암모늄 명반, 등); 알루미늄 클로로하이드렉스 화합물; 알루미늄 디클로로히드레이트; 알루미늄 디클로로하이드렉스 화합물; 알루미늄 세스퀴클로로히드레이트; 알루미늄 세스퀴클로로하이드렉스 화합물; 경구 약물처치 (예를 들면, 디펜히드라민 하이드로클로라이드, 하이드록시진, 글라이코피롤레이트, 등); 항콜린성 약물 (예를 들면, 옥시부티닌, 글라이코피롤레이트, 프로판테린 브로마이드, 벤즈트로핀, 등); 베타-차단제; 항우울제; 항불안제; 탈크 및/또는 베이비 파우더; 및/또는 이들의 조합.

[0380] 원치않는 땀흘리기의 대안적인 또는 부가적 현재 치료는 비제한적으로 하기를 포함한다: 수술 (예를 들면, 내시경 흉부 교감신경절제, 요추 교감신경절제, 땀샘 흡입, 경피적 교감신경절제, 등); 전리요법; 체중 감소; 휴식

및/또는 명상; 최면; 신발 삽입물의 사용; 및/또는 이들의 조합.

[0381] *다한증*

[0382] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 다한증을 치료하는 데 유용하다. 다한증은 땀을 과다하게 그리고 예측할 수 없게 흘리는 의학적 병태이다. 다한증이 있는 사람은 온도가 낮을 경우에도 그리고 휴식을 취할 때에도 땀을 흘릴 수 있다. 발한은 신체가 냉각을 유지하는 데에 도움을 주고, 완전히 자연적이다. 땀은 운동을 할 때에 또는 사람이 신경질적이거나, 화를 내거나, 당황스럽거나, 걱정하게 되는 상황에 대한 반응에서 따뜻한 온도로 더 많이 흘린다. 조절할 수 없는 발한은 신체적으로 그리고 감정적으로 상당한 불편을 초래할 수 있다.

[0383] 다한증은 정상적인 땀 유발인자 없이 발생하고, 체온의 조절을 위해 필요한 것 이상으로 발한하는 것이 특징인 병태를 나타낸다. 다한증이 있는 사람들은 과민성 땀샘을 갖는 것으로 보인다. 다한증은 전신적일 수 있거나 신체의 특정 부분들에 한해 국부적일 수 있다. 손, 발, 겨드랑이, 이마 및 사타구니 부분은 비교적 고농도의 땀샘으로 인해 발한이 가장 활성적인 부위이지만; 몸의 어떠한 부위도 다한증에 걸릴 수 있다. 손, 발 및 겨드랑이를 침범하고 원인불명의 과다한 발한은 "원발성" 또는 "국부 다한증"이라고 한다. 원발성 다한증은 모집단의 2% - 3%가 걸리지만, 이러한 병태가 있는 환자의 40% 미만이 의학적 조언을 구한다. 원발성 다한증과 연관이 있는 유전 인자가 있을 수 있다. 한 가지 이론은 다한증이 과민성 교감 신경계에 기인한다는 것이다. 원발성 다한증은 청소년기 또는 그 이전에 시작하는 것으로 밝혀졌다.

[0384] 발한이 또 다른 의학적 병태의 결과로서 발생하는 경우, 이는 속발성 다한증이라고 한다. 발한은 온몸에 있을 수 있으며, 또는 한 부위에 한해 국부적일 수 있다. 속발성 다한증은 일생 중 어떠한 시점에서도 시작할 수 있다. 어떤 경우에는, 속발성 다한증은 뜻밖에 일어나는 것으로 보일 수 있다. 속발성 다한증을 일으키는 병태는 다음과 같은 것을 포함하나, 이에 국한되지 아니한다: 말단거대증, 갑상선기능항진증, 포도당 조절 장애 (당뇨병을 포함함), 크롬친화세포종, 카르시노이드 증후군, 암, 결핵, 감염, 폐경기, 척수 손상, 뇌졸중, 갑상선 장애, 뇌하수체샘 장애, 통풍, 수은 중독, 파킨슨병, 심장병, 폐 질환, 어떤 약물처치, 약물 남용, 또는 불안 상태.

[0385] 다한증은 "손바닥"(즉, 손의 과다한 발한), "겨드랑이" (즉, 겨드랑이의 과다한 발한), "발바닥" (즉, 발의 과다한 발한), "얼굴" (즉, 얼굴의 과다한 발한), "두개골" (즉, 특히 모발선 둘레의 머리의 과다한 발한), 또는 "전신" (즉, 전체적으로 과다한 발한) 발한으로서 분류될 수 있다.

[0386] 일부 구현예에서, 다한증의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 자외선차단제, 방취제 및/또는 발한억제제(예를 들면, 롤온형으로서, 고형 스틱, 겔, 크림, 에어로졸 등)로 제형화된다.

[0387] 일부 구현예에서, 다한증의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 등)에 국소적으로 투여된다.

[0388] 다한증의 치료를 위한 현행 요법들에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이에 국한되지 아니한다: 보툴리늄 독소, 발한억제제 (예를 들면, 알루미늄 클로라이드, 알루미늄 클로로히드레이트, 알루미늄-지르코늄 화합물, 알루미늄 지르코늄 테트라클로로하이드렉스 글리신, 알루미늄 지르코늄 트리클로로하이드렉스 글리신, 암모늄 명반 등); 경구 약 (예를 들면, 디펜히드라민 하이드로클로라이드, 하이드록시진, 글라이코피롤레이트, 등); 항콜린성 약 (예를 들면, 옥시부티닌, 글라이코피롤레이트, 프로판테린 브로마이드, 벤즈트로핀 등); 베타-차단제; 항우울제; 항불안제; 탈크 및/또는 베이비 파우더; 및/또는 이들의 병용.

[0389] 다한증의 치료를 위한 대안의 또는 추가의 현행 요법들에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이에 국한되지 아니한다: 수술 (예를 들면, 내시경 흉부 교감신경절제 [ETS], 요부 교감신경절제, 땀샘 흡입, 경피적 교감신경절제 등); 전리요법; 체중 감소; 이완 및/또는 명상; 최면; 신발 깔창의 사용 및/또는 이들의 병용.

[0390] ETS 시술에서. 가슴에서의 선택 교감 신경 또는 신경절이 절제되거나, 절단되거나, 소작되거나 클램핑된다. 시술은 환자의 약 85% - 95%에서 과다한 손의 발한을 완화시킨다. 그러나, 보상 발한이 환자의 약 20% 내지 80%에서 나타난다. ETS는 겨드랑이 다한증을 치료하는 데에 도움이 될 수 있지만, 손바닥 다한증 환자가 흔히 더 나은 결과를 나타낸다.

[0391] 요부 교감신경절제는 내시경 흉부 교감신경절제를 시행하였어도 과다한 발바닥 발한이 완화되지 않는 환자에 유용할 수 있다. 이러한 시술에 의해, 요부에서의 교감신경쇄는 중증 또는 과다한 발의 발한을 완화시키기 위해 클립으로 고정되거나 분할된다. 성공율은 약 90%이다.

[0392] 땀샘 흡입은 지방흡인이 적합하게 조정되고 변형된 기법이다(Bieniek *et al.*, 2005, *Acta dermatovenerologica*

Croatica: ADC / Hrvatsko dermatolosko drustvo, 13:212-8; 참조함으로써 본원에 포함됨). 땀샘의 대략 30%는 땀의 비례적 감소에 따라 제거된다.

[0393] 전리요법은 원래 1950년대에 공지되었으며 및 이의 정확한 작용 방식은 현재까지 규정하기 힘든다(Kreyden, 2004, *J. Cosmetic Dermatol.*, 3:211-4; 참조함으로써 본원에 포함됨). 환부는 각 물통에 도체를 구비한 2개 물통의 물을 갖는 의료기에 놓이게 된다. 손발은 양성 및 음성으로 충전된 물통 사이에서 도체와 같이 작용한다. 낮은 전류가 그 부분을 통과함에 따라, 물에 함유된 미네랄이 땀샘을 막아서, 방출되는 땀의 양을 제한한다. 의료기는 보통 손발용으로 사용되지만, 겨드랑이 부분 및 수족 절단 수술을 받은 사람들의 절단끝 부위용으로 만든 의료기도 있다.

[0394] 경피적 교감신경절제는 최소의 침습 과정이며, 여기에서 신경은 페놀의 주사에 의해 차단된다(Wang *et al.*, 2001, *Neurosurgery*, 49:628-34; 참조함으로써 본원에 포함됨).

[0395] 일부 대상체에서, 체중 감소는 다한증의 한 가지 이상의 증상을 완화시키는 데 도움을 될 수 있으며, 이는 다한증이 비만증에 의해 악화될 수 있기 때문이다.

[0396] 이완, 명상 및/또는 최면 요법이 때때로 다한증의 치료 및/또는 예방에 이용된다. 예를 들면, 최면은 다한증의 치료를 위해 주사액을 투여하는 과정을 개선시키는 데에 어느 정도 성공적으로 이용되었다 (aillard *et al.*, 2007, *Annales de dermatologie et de venereologiee*, 134:653-4; 참조함으로써 본원에 포함됨).

[0397] *체취*

[0398] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 체취의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 일부 구현예에서, 체취는 임상적으로 진단된 병태, 예컨대 땀악취증의 증상이다. 일부 구현예에서, 체취는 임상 진단, 예컨대 땀악취증과 관련되지만, 단순히 대상체의 어떠한 체취 (예를 들면, 원치않는 체취)이다. 일부 구현예에서, 원치않는 땀흘리기 및/또는 다한증을 치료하는 데에 효과적인 요법은 체취를 치료하는 데에도 효과적이다.

[0399] 일부 구현예에서, 체취의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 자외선차단제, 방취제 및/또는 발한억제제(예를 들면, 롤온형으로서, 고형 스틱, 겔, 크림, 에어로졸 등) 등으로 제형화된다.

[0400] 일부 구현예에서, 체취의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발 등)에 국소적으로 투여된다.

[0401] *땀악취증*

[0402] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 몸에서 자라는 세균의 냄새인 땀악취증(또한, 취한증, 액취증, 체취 및 B.O.라고도 함)을 치료하는 데 유용할 ㅅ하수 있다. 세균은 땀이 있는 데에서 빠르게 증식하지만, 땀 자체는 거의 완전히 무취이다. 체취는 모발, 발, 사타구니, 항문, 전신 피부, 겨드랑이, 성기, 음모 및 입과 연관이 있다.

[0403] 아포크린 땀악취증이 가장 일반적인 형태인 한편, 외분비성 땀악취증은 덜 흔하다. 몇 개의 인자가 아포크린 땀악취증의 발병기전에 기여한다. 외분비성 분비물의 세균 분해를 통해 특징적인 강한 냄새를 갖는 암모니아 및 단쇄 지방산이 생성된다. 이들 산 중에서 가장 풍부한 산은 (E)-3-메틸-2-헥산산 (E-3M2H)이며, 이는 두 가지 아포크린 분비 냄새-결합 단백질(ASOB1 및 ASOB2)에 의해 피부 표면에 결합된다. 이들 결합 단백질 중 하나인 ASOB2는 담체 단백질의 리포칼린 군에 속한 공지된 단백질인 아포지방단백질 D(apoD)인 것으로 밝혀졌다.

[0404] 겨드랑이 세균총은 땀에서 무취 전구체를 더 냄새나는 휘발성 산으로 변환시킴으로써 특이한 겨드랑이 냄새를 발생시키는 것으로 입증되었다. 이들 산 중 가장 흔한 것은 E-3M2H 및 (RS)-3-하이드록시-3-메틸헥산산(HMHA)이며, 이들산은 *코라이네박테리움* 종의 특이 아연-의존적 *N*-알파-아실-글루타민 아미노아실라제 (*N*-AGA)의 작용을 통해 분비된다. 이러한 아미노아실라제는 최근에 개별 체취의 주성분일 수 있는 땀의 글루타민 접합체로부터 냄새나는 다른 산도 분비시키는 것으로 실증되었다.

[0405] 특정 상황에서는, 통상적으로 무취인 외분비성 분비가 악취를 내며, 외분비성 땀악취증을 일으킨다. 땀악취증 땀이 케라틴을 연화시키는 경우, 케라틴의 세균 분해를 통해 악취가 발생한다. 마늘, 양파, 카레, 알코올, 어떤 약물 (예를 들면, 페니실린, 브로마이드) 및 독소를 포함하는 일부 식품의 섭취가 땀악취증을 일으킬 수 있다. 땀악취증은 기저의 대사성 또는 내인성 원인에 기인할 수 있다.

[0406] 땀악취증의 발병기전에서 과다한 에크린 분비, 또는 다한증의 역할은 명확하지 않다. 다한증은 아포크린 땀의 확산을 촉진시킬 수 있으며, 세균 과성장에 알맞은 습성 환경을 조성함으로써 땀악취증에 더욱더 기여할 수 있다. 반대로, 에크린 다한증은 에크린 땀이 더 냄새나는 아포크린 땀을 씻어내기 때문에 냄새를 감소시킬 수 있

다.

[0407] 일부 구현예에서, 원치않는 땀흘리기 및/또는 다한증을 치료하는 데 효과적인 요법은 땀악취증을 치료하는 데에도 효과적이다.

[0408] 일부 구현예에서, 땀악취증의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 자외선차단제, 방취제 및/또는 발한억제제(예를 들면, 롤온형으로서, 고형 스틱, 겔, 크림, 에어로졸 등) 등으로 제형화된다.

[0409] 일부 구현예에서, 땀악취증의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발 등)에 국소적으로 투여된다.

[0410] *색한증*

[0411] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 유색 땀의 분비가 특징인 드문 병태인 색한증을 치료 및/또는 예방하는 데 유용하다. 색한증은 땀샘에서 리포푸신의 침적이 원인이다. 질환이 없는 사람들 중 대략 10%가 용인할 수 있고 정상 범위 내에 있는 것으로 여겨지는 유색 땀을 흘린다. 보통 색한증은 주로 얼굴 및 겨드랑이에 있는 아포크린샘을 침범한다. 리포푸신 색소는 아포크린샘에서 생성되며, 그 색소의 다양한 산화 상태는 아포크린 색한증에서 관찰된 특징적인 황색, 녹색, 청색, 또는 흑색 분비의 원인이 된다. 에크린 샘들의 색한증은 드물며, 주로 특정 염료 또는 약물의 섭취 후에 발생한다. 유사 색한증은 맑은 에크린 땀이 외인성 염료, 페인트 또는 색원체 세균의 결과로서 피부의 표면에 착색되는 경우에 발생한다.

[0412] 일부 구현예에서, 원치않는 땀흘리기 및/또는 다한증을 치료하는 데에 효과적인 요법은 색한증을 치료하는 데에도 효과적이다.

[0413] 일부 구현예에서, 색한증의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 자외선차단제, 방취제 및/또는 발한억제제(예를 들면, 롤온형으로서, 고형 스틱, 겔, 크림, 에어로졸 등)으로 제형화된다.

[0414] 일부 구현예에서, 색한증의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발 등)에 국소적으로 투여된다.

[0415] *장미증*

[0416] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 전세계적으로 4천 5 백만명 이상이 걸리는 것으로 추정되는 병태인 장미증의 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있다. 장미증은 남녀 모두가 걸리지만, 여성에서 거의 3배 더 흔하고, 30세와 60세 사이에서 가장 많이 발병한다. 장미증은 중앙 얼굴에서 그리고 뺨, 코 및/또는 이마 전역에 홍반(즉, 홍조 및 발적)으로서 시작되지만, 목과 가슴에도 덜 흔하게 걸릴 수 있다. 장미증이 진행함에 따라, 다른 증상, 예컨대 하나 이상의 반영구적 홍반, 모세혈관확장증(즉, 얼굴에서의 표면 혈관의 팽창), 적색 반구형 구진 및 농포, 적색 모래 같은 눈, 화상 및 찌르는 느낌 및/또는 딸기코증(즉, 적색 소열편 코)이 생길 수 있다.

[0417] 장미증의 4가지 주요 아형이 있다. "홍반 혈관 확장성 장미증"은 쉽게 홍조를 띠고 붉게 되는 경향이 있는 영구적 발적이 특징이다. 작은 혈관이 피부의 표면 근처에서 보이며 (즉, 모세혈관확장) 그리고/또는 화끈거리거나 가려운 느낌이 있는 경우도 흔하다. "구진 농포형 주사"는 통상적으로 1일 내지 4 일 지속하는 구진 및/또는 농포가 있는 일부 영구적 발적이 특징이다. 이 아형은 흔히 여드름과 혼동된다. "비류성 장미증"은 코의 비대인 딸기코증과 가장 흔히 연관이 있다. 증상들에는 두꺼워진 피부, 불규칙한 표면 결절성 및 비대가 포함된다. 파이마투스 장미증은 턱(gnatophyma), 이마(metophyma), 뺨, 눈꺼풀(blepharophyma) 및/또는 귀(otophyma)에도 걸릴 수 있다(참조예: Japan and Plewig, 1998, *Facial Plast. Surg.*, 14:241; 참조함으로써 본원에 포함됨). 피부의 표면 근처에서 보이는 작은 혈관(즉, 모세혈관확장)이 실재할 수 있다. "안구 장미증"은 적색, 건조 자극 눈 및/또는 눈꺼풀이 특징이다. 다른 증상들에는 외래 이물질 느낌, 가려움 및/또는 화끈거림이 포함될 수 있다.

[0418] 장미증은 다양한 자극인자들 중 어떠한 인자에 의해서도 유발될 수 있다. 홍조를 띠고 붉게되는 에피소드를 일으키는 유발인자는 장미증 발생에 기여하며, 예를 들면, 극한 온도에 대한 노출, 힘든 운동, 태양광 열, 중증 일광화상, 스트레스, 불안, 차가운 바람 및/또는 한대 환경에서 온대 또는 열대 환경으로의 이동이 유발인자이다. 알코올, 카페인을 함유하는 음식 및 음료 (예를 들면, 고온 차, 커피), 히스타민이 높은 음식 및 향료를 넣은 음식과 같은 일부 음식 및 음료가 홍조를 유발할 수 있다. 특정 약 및 국소 자극제는 장미증을 빠르게 진행시킬 수 있다(예를 들면, 스테로이드, 벤조일 퍼옥사이드, 이소트레티노인 등).

[0419] 본 발명의 일부 구현예에서, 장미증의 각종 아형은 장미증의 다른 아형과 다르게 치료한다(Cohen and Tiemstra, 2002, *J. Am. Board Fam. Pract.*, 15:214; 참조함으로써 본원에 포함됨). 일부 구현예에서, 장미증의 각종 아형은 장미증의 다른 아형과 다르게 치료하지 않는다.

[0420] 장미증의 치료에 이용된 현행 요법들에는, 예를 들면, 다음과 같은 것들이 포함된다: 보툴리늄 독소, 경구 항생제(예를 들면, 테트라사이클린, 데옥시사이클린, 미노사이클린, 메트로니다졸, 매르롤라이드 항생제 등) 및/또는 이들의 병용. 일부 구현예에서, 경구 항생제가 항염증 용량(예를 들면, 약 40 mg/일) 또는 고용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 제제들에는 경구 이소트레티노인이 포함된다. 일부 구현예에서, 이러한 제제들에는 국소 항생제(예를 들면, 메트로니다졸, 클린다마이신, 에리트로마이신, 등); 국소 아젤라산(예를 들면, FINACEA™, AZELEX®, FINEVIN®, SKINOREN 등); 국소 술포아세트아마이드; 국소 황; 국소 칼시뉴린 억제제(예를 들면, 타크롤리무스, 피메크롤리무스 등); 국소 벤조일 퍼옥사이드; 국소 페르메트린; 식물성 메틸설포닐메탄 (MSM)과 실리마린의 병용; 및/또는 이들의 병용이 포함된다.

[0421] 장미증 치료를 위한 대안적인 또는 추가적인 현행 요법들에는 아래와 같은 것들이 포함되나, 이에 국한되지 아니한다: 비-자극 세제를 사용하는 순한 피부 세척 요법의 사용; 피부를 옷으로 가림으로써 태양으로부터 피부 보호; 노출된 피부에 자외선 차단제의 도포; 피부 혈관 레이저(단일 파장); 강한 펄스 광(넓은 스펙트럼), 이산화탄소 레이저; 저수준 광 요법; 및/또는 이들의 병용.

[0422] 장미증은 피부 혈관 레이저(단일 파장) 및/또는 강한 펄스 광(광범위 스펙트럼)을 통해 치료될 수 있다(Angermeier, 1999, *J. Cutan. Laser Ther.*, 1:95; 참조함으로써 본원에 포함됨). 이들 방법은 상피를 투과하여 진피에서 모세혈관을 표적화하는 광을 사용한다. 광은 옥시-헤모글로빈에 의해 흡수되어, 모세혈관 벽을 최대 70℃로 가열시키고, 그들 벽을 손상시켜서 손상된 그들 벽이 몸의 천연 방어 메커니즘에 의해 흡수되도록 한다. 이들 방법은 새로 형성된 모세혈관을 제거하기 위해 추가의 주기적 치료가 필요할 수 있지만, 발적을 전부 성공적으로 제거할 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 595 nm 길이 펄스-지속시간 펄스 건조 레이저가 장미증의 치료에 유용할 수 있다(Kligman and Bernstein, 2008, *Laser Surg. Med.*, 40:233; 참조함으로써 본원에 포함됨).

[0423] 대안적으로 또는 추가적으로, 이산화탄소 레이저를 사용하여, 예를 들면, 파이마투스 장미증이 일으킨 과잉 조직을 제거할 수 있다. 이산화탄소 레이저는 피부에 직접 흡수되는 파장을 방출한다. 레이저 빔은 얇은 빔으로 집중시키고, 외과용 메스로서 사용하거나, 초점을 흐리게 하고 사용하여 조직을 증발시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 장미증은 저수준 광 요법을 사용하여 치료할 수 있다.

[0424] 일부 구현예에서, 장미증의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 자외선차단제, 방취제 및/또는 발한억제제(예를 들면, 롤온형으로서, 고형 스틱, 겔, 크림, 에어로졸 등) 등으로 제형화된다.

[0425] 일부 구현예에서, 장미증의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

[0426] *탈모*

[0427] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 탈모를 치료 및/또는 예방하는 데 유용하다. 대머리는 모발 결여의 상태를 수반하며, 여기에서 모발은 종종 특히 머리에서 자란다. 대머리의 가장 흔한 형태는 안드로겐성 탈모증 또는 남성 인간 또는 다른 종에서 발생하는 "남성형 대머리"라고 하는 진행성 탈모 병태이다. 대머리의 양 및 양상은 크게 다를 수 있으며; 그 범위는 남성형 및 여성형 탈모증(남성형 탈모증(androgenetic alopecia 또는 alopecia androgenetca)이라고도 하는 안드로겐성 탈모증); 머리에서 일부 탈모가 수반되는 "원형 탈모증"; 머리에서 완전 탈모가 수반되는 "전두탈모증"에서; 가장 극단적인 형태로 머리 및 몸에서 완전 탈모가 수반되는 "전신탈모증"까지 널리 분포되어 있다.

[0428] 탈모 치료에 사용되는 현행 요법들에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이에 국한되지 아니한다: 보툴리늄 독소, 나스테라이드(PROPECIA®; PROSCAR® 등) 또는 두타스테라이드(AVODART®)와 같은 아자-스테로이드; 국소적으로 도포된 미녹시딜, 혈관확장제 (ROGAINE®); 안티안드로겐(예를 들면, 코토코나졸, 플루코나졸, 스피로노락톤, 등); 톱 팔메토; 카페인; 구리 펩타이드; 니트록사이드 스핀 라벨 TEMPO 및 TEMPOL; 불포화된 지방산(예를 들면, 감마 리놀렌산); 헤지호그 작용제; 병용하는 아젤라산 및 아연; 하수오; 호박씨; 스피로노락톤; 트레티노인; 아연; 서양쐐기풀; 및/또는 이들의 병용.

[0429] 일부 구현예에서, 탈모의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 샴푸, 컨디셔너 등으로 제형화된다.

[0430] 일부 구현예에서, 탈모의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 두피, 모낭, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

[0431] 여드름

[0432] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 모낭지선 유닛(즉, 모낭 및 모낭과 연관된 피지샘을 포함하는 피부 구조)의 변화가 일으킨 피부 질환인 보통여드름(흔히 "여드름"이라고 함)의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 일부 구현예에서, 여드름은 염증성이다. 일부 구현예에서, 여드름은 비염증성이다. 생명을 위협하는 것은 아니지만, 보통여드름은 여드름이 생긴 개인에게는 상당한 문제를 일으킬 수 있다. 여드름의 경중도 및 기타 인자에 따라, 다루기 힘든 여드름은 심리적으로 심신을 쇠약하게 할 수 있고, 여드름으로 인해 고통받는 사람에게 상당한 재정적 및 정서적 비용을 부담시킬 수 있다. 최근에 여드름 치료에 근 성공한 사례에도 불구하고, 치료가 실패하는 경우는 특히 성인 여성에서 여전히 흔하다. 많은 성인들이 나이가 들어 이 질환을 "앓지 않지만", 지속적인 의학적 발전에도 불구하고 성인기 중 긴 기간 동안 계속 고통을 받는 일부 사람들도 있습니다. 불행히도, 현재 사용되는 가장 강한 여드름 약은 많은 여성에게 중요한 사안인 기형 발생에 관한 치료를 통해 전신적으로 투여된다. 최소 부작용을 나타내는 치료로서 여드름에 대한 치료는 더 국부적이고 효과적이어야 한다.

[0433] 일반적으로, 여드름은 모낭이 막혀서 생긴다. 그 병리는 모낭지선 유닛에 중심을 두고, 피지샘, 모낭 (즉, 공극) 및 연모를 포함한다. 여드름으로 이어지는 최초 이벤트는 모낭의 상부를 막는 과각화현상과 케라틴 및 피지의 플러그의 형성(미세면포)이다. 피지샘의 비대 및 피지 생성의 증가는 부신피질기능항진으로 증가된 안드로겐 생성과 함께 발생한다. 미세면포는 개방 여드름("흑색면포") 또는 폐쇄 여드름("백색면포")를 형성시킬 만큼 비대해질 수 있다. 이들 병태에서, 자연적으로 발생하는 대부분 공생 세균 *프로피오니박테리움 여드름*은 미세면포 또는 여드름 주위의 진피에서 염증성 병변(구진, 감염된 농포, 또는 결절)으로 이어지는 염증을 일으킬 수 있으며, 이 염증은 발적을 초래하고, 흉터 또는 과색소침창을 초래할 수 있다.

[0434] 청소년기는 순환 안드로겐, 특히 데하이드로에피안드로스테론 설페이트 (DHEAS)의 농도가 높아진 것이 특징이다. 높아진 안드로겐 농도로 인해 피지샘이 비대해지고 피지 생성이 증가하는 것으로 생각된다. 대부분의 여드름 환자는 호르몬 농도가 정상이지만, 증가된 피지 생성이 여드름에 기여한다고 결론을 내린 이유가 있다. 예를 들면, 피지 생성의 속도와 여드름의 경중도 사이에 상관관계가 있을 수 있다. 또한, 여드름 환자는 통상적으로 리놀레산이 부족한 피지를 생성하며, 이는 비정상적인 각질화 및 여포성 폐색의 잠재적 원인이다.

[0435] 높아진 피지 농도에 대한 반응으로, *프로피오니박테리움 여드름*은 비교적 느리게 성장하며, 통상적으로, 내기성 무산소성 그람 양성, 디프테리아 균은 흔히 피지모낭의 군락을 형성시킨다. *P.여드름*은 중성구에 대한 화학 유인물질로서 작용함으로써 여드름을 악화시킨다. 중성구는 *P. 여드름*을 섭취하고, 그렇게 하면서, 여포성 벽을 손상시키는 다양한 가수분해 효소를 방출한다. 그런 다음, 방출된 여포성 내용물은 진피를 침습하고, 염증성 반응을 일으켜, 농포, 홍반성 구진 또는 결절들로서 나타난다. 별도의 경로에서, *P.여드름*은 트리글리세라이드를 유리 지방산으로 가수분해시킬 수 있으며, 이로 인해 염증 및 여포성 폐색도 증가한다. *P. 여드름*은 면역체계의 보체 성분도 활성화시키며, 이는 여포성 폐색으로도 이어질 수 있다.

[0436] 여포들은 피부 표면과 인접한 세포들의 층인 편평상피로 안을 댄다. 여드름이 생기기 쉬운 개인에서, 이러한 내층에서 떨어지는 세포들의 박리는 아마도 세포의 유지를 증진시키는 세포간 부착의 증가된 수준으로 인해 흔히 방해를 받는다. 유지된 세포는 여포를 폐색시켜서, 면포를 초래한다. 그러한 억제된 박리는 상피 분화의 이상 및/또는 비정상적인 피지 조성물(예를 들면, 리놀레산의 부족)과 관련될 수 있다. 증가된 피지 농도가 각질형성세포를 자극하여, 여포성 과각질화를 차례로 일으킬 수 있는 인터루킨-1의 방출을 일으킬 수 있다. 일반적으로, 상호 배타적이지 않은 이들 여드름-유발 경로 각각은 여포성 폐색과 연관이 있다.

[0437] 여러 가지 인자들이 여드름과 연관이 있는 것으로 알려져 있으며, 이들 인자에는 가족력 및/또는 유전력(참조예: Ballanger *et al.*, 2006, *Dermatology*, 212:145-149; 참조함으로써 본원에 포함됨); 호르몬 활성(예를 들면, 월경 주기, 사춘기 등); 스트레스(예를 들면, 부신에서 생성되는 호르몬의 증가된 산출량을 통해); 과반응 피지샘; 기공에 있는 세균(예를 들면, *P. 여드름*); 피부 자극 또는 스크래칭; 동화대사 스테로이드의 사용; 할로겐(예를 들면, 아이오다이드, 클로라이드, 브로마이드), 리튬, 바르비투르염, 또는 안드로겐을 함유하는 약의 사용; 특정 화학 화합물(예를 들면, 디옥신, 예컨대 염소화된 디옥신)에 대한 노출; 테스토스테론, 디하이드로테스토스테론(DHT), 데하이드로에피안드로스테론 설페이트(DHEAS) 및/또는 인슐린-유사 성장 인

자 1(IGF-I)에 대한 노출; 우유 및/또는 고농도의 탄수화물을 포함하는 식이; 저농도의 비타민 A 및/또는 E; 불량한 위생; 또는 어떠한 것이든 이들의 병용이 포함되나, 이에 국한되지 아니한다.

[0438] 일부 구현예에서, 여드름 치료는 다음과 같은 기전들 중 한 가지 이상을 통해 작용한다: (1) 공극 내로의 박리를 정상화하여 막힘을 방지하는 기전; (2) *P. 여드름*을 사멸시키는 기전; (3) 항염증성 활성을 갖는 기전; 및/또는 (4) 호르몬 농도를 조절하는 기전.

[0439] 본 발명은 제공된 조성물을 여드름에 대한 민감성으로 고통받고/받거나 여드름의 증상을 나타내는 환자에게 투여하는 것을 포함하여 여드름의 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 이러한 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

[0440] 일부 구현예에서, 여드름의 치료를 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 자외선차단제 등으로 제형화된다.

[0441] 여드름의 예시적인 현행 요법들에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이에 국한되지 아니한다: 보툴리늄 독소; 세제 또는 비누; 국소 살균제(예를 들면, 벤조일 퍼옥사이드, 트라이클로산, 클로르헥시딘 글루코네이트, 등); 국소 항생제(예를 들면, 외부에 도포된 에리트로마이신, 클린다마이신, 테트라사이클린 등); 경구 항생제(예를 들면, 에리트로마이신, 테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 데옥시사이클린, 미노사이클린, 라임사이클린, 트리메토프림 등); 호르몬 치료제(예를 들면, 에스트로겐/프로제스토젠 경구 피임제, 저용량 스피로노락톤, 코르티손 등); 국소 레티노이드(예를 들면, 트레티노인 [RETIN-A®], 아다팔렌 [DIFFERIN®], 타자로텐 [TAZORAC®], 레티놀, 이소트레티노인 등); 경구 레티노이드(예를 들면, 이소트레티노인 [ACCUTANE®, AMNESTEEM™, SOTRET™, CLARAVIS™]; 허브(예를 들면, 아로에 베라; 아루나, 할디 [투메릭], 파파야 등); 아젤라산; 항염증제(예를 들면, 나프록센, 이부프로펜, 로페콕십[Tehrani and Dharmalingam, 2004, *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 70:345-348] 등; 참조함으로써 본원에 포함됨); 니코틴아마이드[비타민 B3]; 차 나무 오일[멜라루카 오일]; 로페콕십; 아연(Dreno *et al.*, 1989, *Acta Derm. Venereol.*, 69:541-3; 및 Dreno *et al.*, 2001, *Dermatology*, 203:135-40; 이 둘 모두는 참조함으로써 본원에 포함됨); 및/또는 이들의 병용.

[0442] 여드름의 치료 및/또는 예방을 위한 대안적인 또는 추가적인 현행 요법들에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이에 국한되지 아니한다: 광선요법(예를 들면, 청색 및 적색 광의 교호); 광역학 요법(예를 들면, 강한 청색/보라색 광); 레이저 치료(예를 들면, 모발이 자라는 여포낭을 소작하여 없애는 것; 오일을 생성시키는 피지샘을 소작하여 없애는 것; 및/또는 세균에서 산소의 형성을 유도하여 이들을 사멸시키는 것); 국소적 가열; 및/또는 이들의 병용.

[0443] 여드름의 단기 개선이 태양광에 의해 달성될 수 있는 것으로 공지되어 있지만, 연구결과는 태양광이 장기적으로 여드름을 악화시킨다는 것을 입증하였다. 더욱 최근에, 가시광이 여드름을 치료하기 위해 성공적으로 이용되었으며(즉, 광선요법)- 특히, 특별히 만들어진 형광 조명, 색선별 벌브, LED 및/또는 레이저에 의해 강한 보라색 광(405 nm - 420 nm)이 발생된다. 매주 2회 사용하여, 이는 여드름 병변의 수를 약 64% 까지 감소시키는 것으로 입증되었으며(Kawada *et al.*, 2002, *J. Dermatol. Sci.*, 30:129-35; 참조함으로써 본원에 포함됨), 매일 적용할 때에 더욱더 효과적이다. 어느 한 가지의 이론에 결부시키기를 원하지 않고, *P. 여드름* 내에서 생성된 포르피린 (코프로포르피린 III)은 420 nm 및 더 짧은 파장의 광이 조사하는 때에 자유 라디칼을 생성한다(Kjeldstad, 1984, *Z. Naturforsch [C]*, 39:300-2); 참조함으로써 본원에 포함됨). 특히, 수일 이상 적용되는 경우, 이들 자유 라디칼은 결국 세균을 사멸시킨다(Ashkenazi *et al.*, 2003, *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 35:17-24; 참조함으로써 본원에 포함됨). 포르피린이 피부에 달리 실재하지 않고, 어떠한 자외선 (UV) 광도 이용되지 않으므로, 이 방법은 안전한 것으로 보이며, 미국 FDA가 허가하였다. 치료는 분명히 적색 가시광(약 660 nm)이 사용될 때에 더욱더 양호하게 작용하여, 그 결과 환자의 80%의 경우 매일 치료를 3 개월 시행한 후에 병변이 76% 감소한다(Papageorgiou 등, 2000, *Br. J. Dermatol.*, 142:973-8; 참조함으로써 본원에 포함됨). 대부분의 다른 치료와는 달리, 부정적 부작용을 겪은 경우는 통상적으로 거의 없었고, 치료에 대한 세균 내성이 생기는 경우는 가능성이 매우 낮은 것으로 보인다. 치료 후에, 제거는 국소 또는 경구 항생제 치료의 경우에 통상적으로 지속되는 기간보다 더 길게 지속될 수 있다(예를 들면, 최대 몇 개월일 수 있음).

[0444] 광역학 요법(예를 들면, 강한 청색/보라색 광(405 nm - 425 nm)에 의한 요법)이, 특히 *P. 여드름을* 델타-아미노레벌린산(ALA)으로 사전치료하여 포르피린의 생성을 증가시킬 때에 4주 치료에서 염증성 여드름 병변의 수를 60% - 70% 까지 감소시킬 수 있다는 일부 증거가 있다.

[0445] 레이저 수술을 얼마 동안 사용하여 여드름으로 인해 뒤에 남는 흉터를 감소시켰지만, 연구는 여드름 형성 자체의 예방을 위해 레이저로 수행되었다. 일반적으로, 레이저를 사용하여 털이 자라나는 소낭을 소작하여 없애고/없애거나, 오일을 생성시키는 피지샘을 소작하여 없애고/없애거나, 세균에서 산소의 형성을 유도하여 이들을 사멸시킨다.

[0446] 때때로 국소 가열 요법을 사용하여, 예를 들면, 생기고 있는 뾰루지에서 세균을 사멸시켜서 치유를 촉진시킨다.

[0447] 일부 구현예에서, 여드름의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 자외선차단제 등으로 제형화된다.

[0448] 일부 구현예에서, 여드름의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

[0449] *건선*

[0450] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 건선을 치료하고/하거나 피부 및 관절들을 침범하는 장애를 예방하는 데 유용하다. 흔히 건선으로 인해 적색 비늘반이 피부에 나타난다. "건선성 플라크"라고 하는 건선이 일으킨 비늘반은 염증 및 과다한 피부 생성 부위들이다. 피부는 이들 부위에 빠르게 축적되고, 연백색 외양을 띤다. 플라크들은 팔꿈치 및 무릎의 피부에서 빈번히 일어나지만, 두피 및 성기를 포함하는 어느 부위도 침범할 수 있다. 건선은 면역-매개되는 것으로 가설이 세워져 있으며, 전염성이 아니다.

[0451] 건선은 작은 국부적 반에서 온몸에 만연된 것까지 경중도가 다른 만성 재발성 병태이다. 손톱 및 발톱이 빈번히 건선에 걸린다("건선성 손발톱 위축증"). 건선은 또한 "건선성 관절염"으로서 공지된 관절들의 염증도 일으킨다. 건선에 걸린 사람의 10% 내지 15%가 건선성 관절염이 있다.

[0452] 건선의 원인은 알려져 있지 않지만, 유전적 성분이 있는 것으로 여겨진다. 스트레스, 과다한 알코올 소비 및 흡연을 포함하는 몇 개의 인자가 건선을 악화시키는 것으로 생각된다. 건선이 있는 환자는 우울증 및 자존심의 상실로 고통받을 수 있다. 따라서, 삶의 질이 질환의 경증도를 평가하는 데 있어서 중요한 인자이다.

[0453] 건선의 치료 및/또는 예방에 이용된 현행 요법들에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이에 국한되지 아니한다: 보툴리늄 독소; 콜 타르; 디트라놀(안트랄린); 코르티코스테로이드 예컨대 데속시메타손(TOPICORT®); 비타민 D3 유사체(예를 들면, 칼시포트리올); 레티노이드; 아르간 오일; 자외선 A 광(PUVA)에 대한 노출에 의한 소랄렌의 국소 투여; 밀크시슬; 메토트렉세이트; 사이클로스포린; 항대사물질 티오구아닌; 하이드록시우레아; 설파살라진; 마이코페놀레이트 모페틸; 아자티오프린; 타크롤리무스; 및/또는 항체-기반 치료제(예를 들면, 알레파셉트[AMEVIEVE®], 에타네르셉트[EMBREL®], 인플릭시맙[REMICADE®], 에팔리주맙[RAPTIVA®] 등).

[0454] 일부 구현예에서, 건선의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 자외선차단제 등으로 제형화된다.

[0455] 일부 구현예에서, 건선의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

[0456] *피부 감염*

[0457] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 피부 감염 (예를 들면, 박테리아, 바이러스, 및/또는 진균 감염)을 치료 및/또는 예방하는데 유용하다.

[0458] 일부 구현예에서, 진피의 감염과 연관된 질환, 장애, 또는 병태는, 예를 들면 *스타필로코쿠스 아우레우스*, *스트렙토코쿠스 파이오제네스*, 그룹 B 및 C 스트렙토코쿠스, 무산소성 박테리아 (예를 들면, *클로스트리듐* 종), *코라이네박테리움* 종 (예를 들면, *코라이네박테리움 마이누티시시뭄*, *코라이네박테리움 테누이스*, 등), *데르마토필러스 콩고렌시스*, 및/또는 이들의 조합 중 1 이상에 의해 야기되거나 그것과 상관된 세균 감염과 연관된다. 진피의 세균 감염과 연관된 질환, 장애, 또는 병태는 비제한적으로 하기를 포함한다: 농가진, 모낭염, 절양다발증, 큰 종기증, 화농성한선염 (즉, 땀샘 및/또는 모낭의 세균 감염), 피부 농양, 고양이 발톱병, 연조직염, 단독, 대농포진, 괴사성 근막염, 홍색음선, 두흔상박탈성피부염, 액화황균모증, 포도상구균 화상 피부 증후군, 급성 조갑주위염, 및/또는 이들의 조합.

[0459] 일부 구현예에서, 진피의 감염과 연관된 질환, 장애, 또는 병태는, 예를 들면 단순 헤르페스 바이러스 (예를 들면, 유형 1 및/또는 유형 2), 수두-대상포진 바이러스, 인간 파필로마바이러스, 폭스바이러스, 등 중 1 이상에

의해 야기되거나 그것과 상관된 바이러스성 감염과 연관된다. 바이러스성 진피의 감염과 상관된 질환, 장애, 또는 병태는 비제한적으로 하기를 포함한다: 구순 포진, 성기 포진, 대상포진, 전염성 연속종, 사마귀, 및/또는 이들의 조합.

[0460] 일부 구현예에서, 진피의 감염과 연관된 질환, 장애, 또는 병태는, 예를 들면 *트리코파이톤* 종 (예를 들면, *트리코파이톤 루브럼*), *마이크로스포럼* 종, *에피더모파이톤* 종, *칸디다* 종 (예를 들면, *칸디다 알비칸스*), *피타이로스포럼 올발레*, 및/또는 이들의 조합 중 1 이상에 의해 야기되거나 그것과 상관된 진균 감염과 연관된다. 진균 진피의 감염과 연관된 질환, 장애, 또는 병태는 비제한적으로 하기를 포함한다: 피부사상균증, 족부백선 ("선수의 발"), 칸디다 피부스침증, 아구창, 조갑주위염, 어우러기, 칸디다 외음부질염, 귀두염, 어우러기, 만성 조갑주위염, 및/또는 이들의 조합.

[0461] 진피의 세균 감염의 치료 및/또는 예방용 현재의 요법은 비제한적으로 하기를 포함한다: 보툴리늄 독소, 항생제 (예를 들면, 페니실린, 디클록사실린, 세팔렉신, 에리트로마이신, 클린다마이신, 겐타마이신, 등), 국소 항생제 (예를 들면 클린다마이신, 에리트로마이신, 무피로신 *등*), 바시트라신 및 폴리믹신의 국소 혼합물 (예를 들면, NEOSPORIN®, POLYSPORIN®), 국소 후시딘산 크림, 및 이들의 조합.

[0462] 바이러스성 진피의 감염과 연관된 질환, 장애, 또는 병태의 치료 및/또는 예방용 현재 요법은 비제한적으로 하기를 포함한다: 보툴리늄 독소, 항바이러스 치료제 (예를 들면, 아사이클로비르, 팜사이클로비르, 발라사이클로비르, 등), 국소 치료 (예를 들면, 트리클로로아세트산, 살리실산, 포도필린, 칸타쿠르, 이미퀴모드 크림, 등), 및/또는 이들의 조합.

[0463] 진균 진피의 감염과 연관된 질환, 장애, 또는 병태의 치료 및/또는 예방용 현재 요법은 비제한적으로 하기를 포함한다: 보툴리늄 독소, 국소 치료제 (예를 들면, 테르비나핀 [LAMISIL®], 클로트리마졸 [LOTRIMIN®, MYCELEX®], 또는 에코나졸 [SPECTAZOLE®], 셀레늄 설파이드 샴푸, 코토코나졸 샴푸, 등), 경구 치료제 (예를 들면, 이트라코나졸 [SPORANOX®], 테르비나핀, 등), 및/또는 이들의 조합.

[0464] 피부 감염의 증상 및/또는 원인의 하나 이상의 치료 및/또는 예방에 시용된 대한적인 또는 부가적 현재 요법은 비제한적으로 감염된 피부의 수술 제거, 절단, 등을 포함한다.

[0465] 일부 구현예에서, 피부 감염의 치료 및/또는 예방용 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 샴푸, 컨디셔너, 자외선차단제, 방취제, 및/또는 발한억제제 (예를 들면, 롤온, 고형 스틱, 겔, 크림, 에어로졸, 등으로서), 등으로 제형된다.

[0466] 일부 구현예에서, 피부 감염의 치료 및/또는 예방용 제공된 조성물은 환부 (예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 모낭, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴, 등 상)에 국소로 투여된다.

[0467] *광선각화증*

[0468] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 광선각화증을 치료 및/또는 예방하는 데 유용할 수 있다. 광선각화증("일광각화증" 또는 "AK"라고도 함)은 피부의 두꺼운 비늘 각질 반의 전암성 병태이다. 광선각화증은 태양에 빈번히 노출되는 피부가 흰 사람에서 가장 흔하다. 피부가 태양에 늘 노출될 경우에, 두껍거나, 비늘이거나 각질인 혹들이 나타난다. 혹의 비늘 또는 각질 부분은 건조하고 거칠다. 성장이 평평한 비늘 부분들로서 시작되고, 나중에 거친 사마귀-유사 부분으로 성장한다.

[0469] 광선각화증 부위는 통상적으로 크기가 2 ㎜ 내지 6 ㎜이고, 어둡거나 밝은 갈색, 분홍색, 적색, 이들 모든 색의 배합일 수 있거나, 주변 피부와 동일한 색소를 갖는다. 이는 어떠한 일광 노출 부분에도, 예를 들면 얼굴, 귀, 목, 두피, 가슴, 손등, 팔뚝 또는 입술에 나타날 수 있다.

[0470] 광선각화증과 연관이 있는 질환, 장애, 또는 병태의 치료 및/또는 예방을 위해 이용된 현행 요법들에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이에 국한되지 아니한다: 보툴리늄 독소, 5-플루오로우라실, 이미퀴모드, 디클로페낙, 크로커다일 오일 및/또는 이들의 병용.

[0471] 광선각화증의 한 가지 이상의 증상 및/또는 원인의 치료 및/또는 예방에 이용된 대안적인 또는 추가적인 현행 요법들에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이에 국한되지 아니한다: 냉동외과수술, 광역학 요법, 레이저 치료, 전기지짐, 수술 등.

[0472] 일부 구현예에서, 광선각화증의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 샴푸, 컨

디셔너, 자외선차단제, 방취제 및/또는 발한억제제(예를 들면, 롤온형으로서, 고형 스틱, 겔, 크림, 에어로졸 등) 등으로 제형화된다.

[0473] 일부 구현예에서, 광선각화증의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 모낭, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

[0474] *습진성 피부염*

[0475] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 차이가 분명하지 않은 홍반성을 보이는 국소 염증성 반응이 특징인 피부 병태인 습진성 피부염을 치료 및/또는 예방하는 데 유용하다. 급성 단계에서, 병변은 부종, 수포, 삼출 및 일부 경우에는 물집을 나타낼 수 있다. 대부분의 만성 병변은 건조하고 비늘이 있으며, 2차 태선화를 나타낼 수 있다. 이들 병변은 흔히 2차 세균 감염되며, 이는 각피도 일으킬 수 있다. 이들 병변은 흔히 소양성이다. 때때로, 이러한 병태는 알레르기 항원에 2차 노출될 수 있다.

[0476] 아토피 피부염은 통상적으로 피부의 많은 부분들 및 강한 가려움증을 수반하는 더 일반화된 형태의 습진성 피부염이다. 이 병태는 흔히 천식, 고초열, 또는 다른 알레르기의 개인 또는 가족력과 연관이 있다. 병변은 흔히 위팔 오금 및 다리 오금 및 손목 및 목에 분포된다. 습진성 피부염 및 아토피 피부염은 당분야에서 "습진"으로서 알려져 있다.

[0477] 습진성 피부염의 한 가지 이상의 증상 및/또는 원인을 치료 및/또는 예방하는 데 이용된 현행 요법들에는 보툴리늄 독소, 글루코코르티코스테로이드, 콜 타르, 칼시뉴린 억제제(예를 들면, 타크롤리무스, 피메크롤리무스 등), 항히스타민제(예를 들면, 디펜히드라민 등), 사이클로스포린, 인터페론, 오말리주맙, 리툭시맙, 마이코페놀레이트 모페틸, AMG 157, JNJ-26113100, CD 2027, SUN13834, S-777469, GW842470X, TS022, 로플루밀라스트, 칼시포트리올, 피트라킨라 및/또는 이들의 병용이 포함된다.

[0478] 일부 구현예에서, 습진성 피부염의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 샴푸, 컨디셔너, 자외선차단제, 방취제 및/또는 발한억제제(예를 들면, 롤온형으로서, 고형 스틱, 겔, 크림, 에어로졸 등) 등으로 제형화된다.

[0479] 일부 구현예에서, 습진성 피부염의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

[0480] *과잉 피지-생성 장애*

[0481] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 통상적으로 두피, 얼굴 및/또는 몸통을 포함하는 피지샘이 풍부한 피부 부분을 침범하는 장애, 즉, 과잉 피지-생성 장애(예를 들면, 지루, 지루성 피부염,등)를 치료 및/또는 예방하는 데 유용하다. 이들 장애가 있는 환자는 통상적으로 비늘이 있는, 편상, 홍반성 및 흔히 소양성 피부를 갖는다. 두피를 침범하면 탈모를 초래할 수 있다. 일부 경우에, 피부는 또한 유성이다.

[0482] 과잉 피지-생성 장애의 한 가지 이상의 증상 및/또는 원인을 치료 및/또는 예방하는 데 이용된 현행 요법들에는 보툴리늄 독소, 살리실산, 아젤라산, 셀레늄 설파이드, 이미다졸(예를 들면, 코토코나졸, 미코나졸, 플루코나졸, 에코나졸, 바이포나졸, 클리마졸, 사이클로피록스, 사이클로피록솔라민 등), 이트라코나졸, 테르비나핀, 아연 파이리티온, 벤조일 퍼옥사이드, 콜 타르, 두송 타르, 글루코코르티코스테로이드(예를 들면, 하이드로코르티손 등), 메트로니다졸, 리튬, 칼시뉴린 억제제(예를 들면, 타크롤리무스, 피메크롤리무스 등), 비타민 D3, 이소트레티노인 및/또는 이들의 병용이 포함된다.

[0483] 일부 구현예에서, 한 가지 이상의 과잉 피지-생성 장애의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 자외선차단제, 방취제 및/또는 발한억제제(예를 들면, 롤온형으로서, 고형 스틱, 겔, 크림, 에어로졸 등) 등으로서 제형화된다.

[0484] 일부 구현예에서, 한 가지 이상의 과잉 피지-생성 장애의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

[0485] *화상*

[0486] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 열, 전기, 화학물질, 광, 방사선 또는 마찰이 일으킨 피부 부상의 유형인 화상을 치료하는 데 유용하다. 많은 화상은 단지 피부만 침범하지만, 때때로 화상은 더 깊은 조직, 예컨대 근육, 골 및 혈관을 손상시킬 수 있다. 화상은 1도, 2도, 3도, 또는 제4도로서 분류될 수 있다.

[0487] 1도 화상은 보통 발적(홍반), 백색 플라크 및 부상 부위에 경도 통증에 국한된다. 이들 화상에는 일반적으로 표피만 관련된다. 대부분의 일광화상은 1도 화상으로서 포함될 수 있다.

[0488] 2도 화상은 피부 표피에 물집이 있는 홍반으로서 나타나며, 신경 관련의 수준에 따라 어느 정도의 통증을 수반할 수 있다. 2도 화상은 통상적으로 표피상(유두상) 진피에 나타나며, 또한 깊은(망상) 진피 층에 나타날 수 있다. 치유하는 데 3주 이상 소요되는 화상은 흔히 최상의 결과를 위해 절개되고 피부 이식된다.

[0489] 3도 화상은 표피가 피하 조직에 대한 손상으로 손실되는 경우에 발생한다. 회상 피해자들은 통상적으로 표피의 탄화 및 심한 손상을 나타낼 것이며, 때때로 경질 괴사딱지가 실재할 것이다. 3도 화상은 상처자국을 초래하고 피해자들은 또한 모간 및 각질의 소실도 나타낸다. 이들 화상은 이식이 필요할 수 있다. 이들 화상은 화상에 의해 모든 신경이 손상되었고, 통증 신호를 보내지 않으므로 통증성이 아니지만; 모든 3도 화상은 통증성인 1도 및 2도 화상에 둘러싸인다.

[0490] 4도 화상은 근육, 힘줄 및 골에 나타난다. 사지가 관련된 경우, 이는 흔히 절단 또는 상당한 기능적 손상을 초래한다.

[0491] 화상의 한 가지 이상의 증상 및/또는 원인의 치료 및/또는 예방하는 데 이용된 현행 요법들에는 보툴리늄 독소, 항생제, 진통제 및/또는 이들의 병용이 포함된다.

[0492] 일부 구현예에서, 화상의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 자외선차단제 등으로 제형화된다.

[0493] 일부 구현예에서, 화상의 치료를 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

[0494] *레이노 현상*

[0495] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 손가락 및 발가락의 혈관경축 상태인 레이노 현상의 치료 및/또는 예방을 위한 것이다. 통상적으로, 한랭 스트레스 또는 정서적 스트레스에 대한 반응에서, 손가락의 피부는 변색(보통 백색, 청색 및/또는 적색의 순서로)되고, 통증이 생긴다. 중증 레이노는 피부 및 결국 손가락 및/또는 발가락의 괴사를 초래하여, "자가 절단"을 초래할 수 있다. 레이노 환자의 손발톱은 부서지기 쉽게 될 수 있다. 이 병태는 결합 조직 질환, 예컨대 공피증 및/또는 류마티스성 관절염과 흔히 연관이 있다.

[0496] 레이노 현상의 한 가지 이상의 증상 및/또는 원인의 치료 및/또는 예방을 위한 현행 요법들에는 보툴리늄 독소, 칼슘 통로 차단제(예를 들면, 니페디핀 등), 알파 차단제(예를 들면, 하이드랄라진 등), 니트로글리세린, 안지오텐신 II 수용체 길항제(예를 들면, 로사르탄 등), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(예를 들면, 플루옥세틴 등), 글리세릴 트리니트레이트, 타달라필, *징코 빌로바* 추출물, SLx-2101, 세인트 존스 워트, 파수딜, 클리오스타졸, 일로프로스트, 렐락신, 트레프로스티닐 디에탄올아민, 실데나필, 아토르바스타틴, 이마티닙 메실레이트, 트레프로스티닐 디에탄올아민 및/또는 이들의 병용이 포함된다.

[0497] 일부 구현예에서, 레이노 현상의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 자외선차단제 등으로 제형화된다.

[0498] 일부 구현예에서, 레이노 현상의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발 등)에 국소적으로 투여된다.

[0499] *홍반성 낭창*

[0500] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 피부뿐만 아니라 뇌 및 신경계, 신장, 간 및/또는 혈관도 포함하는 다중 기관계의 질환을 수반할 수 있는 자가면역 병태인 홍반성 낭창의 치료 및/또는 예방을 위해 유용하다. 낭창성 발진은 흔히 얼굴의 뺨 부위에 나타나고, "나비발진"이라고 한다. 일부 환자는 원판성 낭창에 관련된 피부의 두꺼운 적색 비늘 반을 나타낸다. 탈모도 질환의 징후일 수 있다. 입, 비강 및 질 궤양도 생길 수 있다.

[0501] 홍반성 낭창의 한 가지 이상의 증상 및/또는 원인의 치료 및/또는 예방을 위한 현행 요법들에는 보툴리늄 독소, 비스테로이드 항염증 약(예를 들면, 이부프로펜 등), 아스피린, 항말라리아제(예를 들면, 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸 등), 코르티코스테로이드(예를 들면, 하이드록시코르티손 등), 면역억제 약(예를 들면, 아자티오프린, 사이클로포스파마이드, 사이클로스포린, 마이코페놀레이트 모페틸, 메토트렉세이트, 치료 항체 등) 및/또는 이들의 병용이 포함된다.

[0502] 일부 구현예에서, 홍반성 낭창의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 자외선차단제 등으로 제형화된다.

[0503] 일부 구현예에서, 홍반성 낭창의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

[0504] *과색소침착 장애*

[0505] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 피부의 집중적 또는 일반화된 비정상 흑화를 초래하는 한 가지 이상의 과색소침착 장애(예를 들면, 흑피종 등)의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 과색소침착은 흔히 일광 노출, 투약 및/또는 염증(보통 여드름으로 인한 염증을 포함함)으로 인한 피부 손상에 기인한다. 흑피종은 위뺨, 코, 입술, 윗입술 및/또는 이마에서 가장 통례적으로 발견되는 피부의 어두운 불규칙한 반의 병태이다. 흑피종은 흔히 임신과 연관이 있다.

[0506] 과색소침착 장애의 한 가지 이상의 증상 및/또는 원인의 치료 및/또는 예방을 위해 이용된 현행 요법들에는 보툴리늄 독소, 페놀(예를 들면, 하이드록퀴논, 메퀴놀 등), 레티노이드(예를 들면, 트레티노인, 이소트레티노인 등), 알파-하이드록시산(예를 들면, 글라이콜산, 살리실산, 아젤라산 등) 및/또는 이들의 병용이 포함된다.

[0507] 일부 구현예에서, 한 가지 이상의 과색소침착 장애의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 자외선차단제 등으로 제형화된다.

[0508] 일부 구현예에서, 한 가지 이상의 과색소침착 장애의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 모낭, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴, 등)에 국소적으로 투여된다.

[0509] *저색소침착 장애*

[0510] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 집중 및/또는 일반화된 피부의 비정상 엷은 색이 특징인 한 가지 이상의 저색소침착 장애(예를 들면, 백반증 등)을 치료 및/또는 예방하는 데 쓰일 수 있다. 백반증은 피부 색소의 만성 국소 소실 및 이에 따른 피부의 엷은 색을 특징으로 한다. 피부 병변이 발생하는 경우에, 이들 병변은 얼굴, 손 및 손목에서 가장 두드러진다. 탈색소침착은 신체 구멍, 예컨대 입, 눈, 비공, 생식기 및/또는 배꼽에서 특히 현저하다.

[0511] 저색소침착 장애의 한 가지 이상의 증상 및/또는 원인의 치료 및/또는 예방을 위해 이용된 현행 요법들에는 보툴리늄 독소, 코르티코스테로이드, 칼시뉴린 억제제 (예를 들면, 타크롤리무스, 피메크롤리무스 등), 칼시포트리올, 소랄렌 및/또는 이들의 병용이 포함된다.

[0512] 일부 구현예에서, 한 가지 이상의 저색소침착 장애의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 자외선차단제 등으로 제형화된다.

[0513] 일부 구현예에서, 한 가지 이상의 저색소침착 장애의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

[0514] *피부암*

[0515] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 피부암(예를 들면, 편평상피 세포 피부 암종, 기저 세포 피부 암종 등), 흔히 눈에 보이는 종양을 초래하는 피부 조직의 악성 증식을 치료 및/또는 예방하는 데 유용하다. 피부암은 피부 증식, 치유되지 않는 피부의 변화, 피부의 궤양화, 변색된 피부 및/또는 실재하는 점들로의 변화, 예컨대 점의 불규칙한 가장자리들의 외양 및/또는 점의 비대를 나타낼 수 있다. 기저 세포 암종은 보통 머리, 목 및/또는 어깨의 일광 노출된 피부에서 융기된 매끄러운, 진주 같은 혹처럼 보인다. 가끔, 작은 혈관이 이들 종양 내에서 보일 수 있다. 이들 종양의 중심에서 각질화 및 출혈이 흔히 나타난다. 편평상피 세포 암종은 흔히 일광 노출된 피부에 있는 적색이고, 비늘이 있으며 두꺼워진 반이다. 궤양화 및 출혈이 나타날 수 있으며, 치료하지 않을 경우에, 이러한 형태의 피부암은 큰 덩어리로 발달할 수 있다.

[0516] 편평상피 세포 피부 암종의 치료 및/또는 예방을 위해 이용된 현행 요법들에는 보툴리늄 독소, 5-아미노레벌린산, 5-플루오로우라실, 아시트레틴, 아파멜라노타이드, API 31510, API 31510, 세툭시맙, 다사니닙, 에플로르니틴, 에를로티닙, GDC-0449, 에피티닙, HPPH, 이미퀴노드, 메틸 아미노레벌리네이트, PEG-인터페론 알파-2a, PEP005, 규소 프탈로시아닌 4, 타자로텐, 트레티노인, 베르테포르핀 및/또는 이들의 병용이 포함된다.

[0517] 기저 세포 피부암종의 치료 및/또는 예방을 위해 이용된 현행 요법들에는 보툴리늄 독소, 5-아미노레벌린산, 5-

플루오로우라실, 아시트레틴, 아파멜라노타이드, API 31510, API 31510, 세툭시맙, 다사니닙, 에플로르니틴, 에를로티닙, GDC-0449, 게피티닙, HPPH, 이미퀴노드, 메틸 아미노레벌리네이트, PEG-인터페론 알파-2a, PEP005, 규소 프탈로시아닌 4, 타자로텐, 트레티노인, 베르테포르핀 및/또는 이들의 병용이 포함된다.

[0518] 일부 구현예에서, 피부암의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 자외선차단제, 방취제 및/또는 발한억제제(예를 들면, 롤온형으로서, 고형 스틱, 겔, 크림, 에어로졸 등)으로 제형화된다.

[0519] 일부 구현예에서, 피부암의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

[0520] *주름의 치료*

[0521] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 주름 (예를 들면, 얼굴 주름)을 치료 및/또는 예방하는데 유용하다. 이마, 미간, 추피 및/또는 안와주위 영역을 수반하는 얼굴 주름은 통상적인 미적 문제이고 밑에 있는 얼굴 근육조직의 과활성과 관련된 것으로 믿는다. 예를 들면, 미간 주름의 발달은 밑에 있는 눈살근, 추미근, 및 안륜근의 동력학과 적어도 부분적으로 관련된다. 얼굴 라인이 문제있는 것으로 생각되는 것은, 노화의 모습을 나타내기 때문이다. 일부 경우에서, 부정적 감정 (예를 들면, 분노, 불안, 슬픔, 등), 피로, 또는 스트레스의 명시로서 또한 오인될 수 있다.

[0522] 주름의 치료 및/또는 예방에 이용된 현재 요법은 비제한적으로 하기를 포함한다: 보툴리늄 독소; 트레티노인 (RETIN-A®); 표피 성장 인자; 및/또는 글라이코사미노글라이칸.

[0523] 최근에, 보툴리늄 독소 용액의 주사는 과기능성 얼굴 라인의 치료를 위한 가장 대중적인 요법 중의 하나였다. 주사 후, 독소는 얼굴 모방체 근육을 마비시키거나 약하게 하는 작용을 한다. 이는 분명하게 주름의 모습을 감소 또는 제거한다. Sadick, 2004, *Clin. Dermatol.* 22:29-33 (참고로 본원에 포함되어 있다).

[0524] 보툴리늄 독소 용액의 초피 화장 용도는 이마 찌푸린 얼굴 라인의 치료용이었다 (Carruthers *등,* 1992, *J. Dermatol. Surg Oncol.*, 18:17; 참고로 본원에 포함되어 있다). 보툴리늄 독소 용액의 광경근에의 주사는 입을 올리게 한다는 것에 또한 주목했다 (Brandt *등,* 1998, *Dermatol. Surg.*, 24:1232; 참고로 본원에 포함되어 있다). 보툴리늄 독소 용액의 턱 부분에의 주사는 또한 두드러진 정신적 주름의 치료를 위해 행해졌다 (Carruthers *등,* "Cosmetic Uses of Botulinum A Exotoxin", 페이지 325-48, *Advances in Dermatology*, James, 등, eds., Mosby-Yearbook, Chicago, 1997; 참고로 본원에 포함되어 있다).

[0525] 얼굴 주름 및/또는 선의 개시는 반복된 주사를 통한 보툴리늄 유형 A 독소 치료의 장기 사용에 의해 지연될 수 있다는 것이 최근 제안되었다 (바인더, 2006, *Arch. Facial Plast. Surg.*, 8:426). 그러나, 반복된 주사는 환자에게 통증을 주고, 불리한 부작용 (예를 들면 하수증)을 잠재적으로 야기하는 의도되지 않은 근육 그룹에 주사할 위험이 있다.

[0526] 일부 구현예에서, 주름의 치료 및/또는 예방용 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 자외선차단제, 등로 제형된다.

[0527] 일부 구현예에서, 주름의 치료 및/또는 예방용 제공된 조성물은 환부 (예를 들면, 얼굴, 목, 등)에 국소로 투여된다.

[0528] *두통*

[0529] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 투통을 치료 및/또는 예방하는데 유용하다. 일부 구현예에서, 두통은, 비제한적으로, 편두통 두통, 본태성 두통, 경추성 두통, 및/또는 긴장성 두통을 포함한다.

[0530] 두통의 치료 및/또는 예방에 이용된 현재 요법을 하기를 포함한다: 보툴리늄 독소, 진통제 (예를 들면, 파라세타몰, 아세트아미노펜, 비-스테로이드 항염증 약물, 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 디클로페낙, 나프록센), 아미트립틸린, 플루옥세틴, 가바펜틴, 티자니딘, 토피라메이트, 항-간질약 (예를 들면, 발프로에이트), 근육 이완제 예컨대 본 명세서에서 기재된 임의의 것들, 아편제 (예를 들면, 모르핀, 코데인, 테바인, 파파베린, 옥시코돈, 하이드로코돈, 등), 및/또는 이들의 조합.

[0531] 일부 구현예에서, 두통의 치료 및/또는 예방용 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 겔, 자외선차단제, 등으로 제형된다.

[0532] 일부 구현예에서, 두통의 치료 및/또는 예방용 제공된 조성물은 환부 (예를 들면, 얼굴, 목, 등)에 국소로 투여

된다.

[0533] 조성물 및 제형

[0534] 본 명세서에서 언급한 바와 같이, 본 발명은 나노입자 조성물, 크림 및/또는 로션 제형, 및/또는 그의 개별 성분을 포함하는 조성물을 제공한다. 제공된 조성물은 적절한 전달 경로로 제형될 수 있다.

[0535] 일부 구현예에서, 본 발명은 적어도 하나의 제공된 조성물을 포함하는 약제 및/또는 조성물들을 제공한다. 그와 같은 조성물은 하기를 비제한적으로 포함하는 임의의 전달 경로로 제형될 수 있다: 경구 (PO), 정맥내 (IV), 근육내 (IM), 동맥내 (IA), 수질내, 척추강내, 피하 (SQ), 뇌실내, 경피, 피부간, 진피내, 직장 (PR), 질, 복강내 (IP), 위내 (IG), 국소 및/또는 경피 (예를 들면, 로션, 크림, 도찰제, 연고, 분말, 겔, 물약, 등으로), 점막, 비강내, 구강, 장, 유리체, 설하; 기관내 점적, 기관지 점적, 및/또는 흡입에 의해; 경구 스프레이, 비강 스프레이, 및/또는 에어로졸로서, 및/또는 간상황 카테터를 통해; 및/또는 이들의 조합.

[0536] 제공된 조성물의 제형은 임의의 적절한 방법, 예를 들면 약리학의 분야에서 공지되거나 이후에 개발된 것에 의해 준비될 수 있다. 일반적으로, 그와 같은 준비 방법은 제공된 조성물을 하나 이상의 부형제에 회합시키고, 그 다음, 필요한 및/또는 바람직하다면, 예를 들면 단일- 또는 다중-용량 단위로서 또는 단위로 투여하기 위해 생성물을 적절한 형태로 형상화 및/또는 포장하는 단계를 포함한다.

[0537] 일부 구현예에서, 조성물은 단일 단위 용량으로서, 및/또는 복수의 단일 단위 용량으로서 덩어리로, 준비, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "단위 용량"은 소정량의 제공된 조성물을 포함하는 약제학적 조성물의 별개이 양이다. 제공된 조성물의 양은 대상체에 투여되는 제공된 조성물의 복용량 및/또는 그와 같은 복용량의 편리한 분획 예를 들면, 그와 같은 복용량의 2분의 1 또는 3분의 1과 일반적으로 같다.

[0538] 조성물 (예를 들면, 약제학적으로 및/또는 화장용으로 허용가능한 조성물)에서 사용하기 위한 적절한 부형제는, 원하는 특정한 복용 형태에 적합하도록, 예를 들면,하기를, 등).포함한다: 하나 이상의 부형제 예컨대 용매, 분산매, 과립화 매질, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산물 또는 서스펜션 산, 표면 활성제 및/또는 유화제, 등장제, 증점 또는 유화제, 보존제, 고형 바인더, 윤활유, 붕해제, 결합제, 보존제, 완충제 등. 대안적으로 또는 부가적으로, 부형제 예컨대 코코아 버터 및/또는 좌약 왁스, 착색제, 코팅제, 감미제, 풍미제, 및/또는 방향제가 이용될 수 있다. Remington's *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005; 참고로 본원에 포함되어 있다)는 약제학적 조성물을 제형하기 위해 사용된 다양한 부형제 및 그의 준비를 위한 공지 기술을 개시한다.

[0539] 일부 구현예에서, 적절한 부형제 (예를 들면, 약제학적으로 및/또는 화장용으로 허용가능한 부형제)은 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 순수하다. 일부 구현예에서, 부형제는 미국 식품의약품안전청에 의해 승인된다. 일부 구현예에서, 부형제는 약품 등급이다. 일부 구현예에서, 부형제는 미국 약전 (USP), 유럽 약전 (EP), 영국 약전, 및/또는 다른 국제 약전의 표준에 부합한다.

[0540] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 연고, 오일, 폼, 스프레이, 로션, 액체, 분말, 증점 로션, 또는 겔 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 경피 전달을 위해 제형됨)로서 제형된다. 특정 예시적인 그와 같은 제형은 예를 들면, 하기로서 준비될 수 있다: 화장 제형 생성물 예컨대 피부 연화제, 영양 로션 유형 에멀젼, 크렌징 로션, 크렌징 크림, 스킨 밀크, 완화제 로션, 마사지 크림, 완화제 크림, 메이크업 베이스, 립스틱, 얼굴 팩 또는 얼굴 겔, 클리너 제형 예컨대 샴푸, 린스, 바디 클렌저, 헤어 토닉, 또는 비누, 또는 피부 조성물 예컨대 로션, 연고, 겔, 크림, 도찰제, 패치, 방취제, 또는 스프레이.

[0541] 일부 구현예에서, 제공된 조성물 (예를 들면, 국소, 및 특히 피부/경피 투여용으로 제형된 제공된 조성물)은 화장용으로 허용가능한 성분으로 제형된다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 물 및 또한 임의의 화장용으로 허용가능한 용매, 특히, 모노알코올, 예컨대 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알칸올 (예를 들면 에탄올, 이소프로판올, 벤질 알코올 및 페닐에틸 알코올), 폴리알코올, 예컨대 알킬렌 글라이콜 (예를 들면 글리세린, 에틸렌 글라이콜 및 프로필렌 글라이콜), 및 글라이콜 에테르, 예컨대 모노-, 디-, 및 트리-에틸렌 글라이콜 모노알킬 에테르, 예를 들면, 에틸렌 글라이콜 모노메틸 에테르 및 디에틸렌 글라이콜 모노메틸 에테르으로 제형되고, 이들은 단독으로 또한 혼합물로 사용된다. 그와 같은 성분은 총 조성물의 중량에 대해, 예를 들면, 최대 60%, 70%, 80%, 또는 90중량 % 만큼의 비율로 존재할 수 있다.

[0542] 일부 구현예에서, 국소 투여용 제형된 조성물은, 조성물이 적용되는 대상체에 대해 바람직하거나 적절한 외관 속성(예를 들면, 지성 피부를 갖는 대상체에의 투여에 특히 바람직하거나 적절할 수 있는 광나는 외관)을 부여

하는 하나 이상의 화장용으로 허용가능한 성분을 포함한다.

[0543] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은, 예를 들면, 지성 피부를 갖는 개인에게 특히 필요할 수 있는 광나는 제품을 얻기 위해 적어도 하나의 화장용으로 허용가능한 충전제 물질로 제형된다.

[0544] 당해분야의 숙련가는, 제공된 조성물이 디바이스 예를 들면, 패치에 혼입될 수 있다는 것은 인식할 것이다. 다양한 경피 패치 구조는 당해기술에 공지되어 있고; 당해분야의 숙련가는, 제공된 조성물이 임의의 다양한 그와 같은 구조로 쉽게 혼입될 수 있다는 것은 인식할 것이다. 일부 구현예에서, 경피 패치는 피부에 적용되는 패치의 한 측면으로부터 연장되는 복수의 바늘을 추가로 포함하고, 여기서 바늘은 피부의 각질층을 통해 돌출하도록 패치로부터 연장된다. 일부 구현예에서, 바늘은 혈관을 파열시키지 않는다.

[0545] 일부 구현예에서, 경피 패치는 접착제를 포함한다. 접착성 패치의 일부 예는 잘 공지되어 있다 (예를 들면, 참고 미국 디자인 특허 296,006; 및 미국 특허 6,010,715; 5,591,767; 5,008,110; 5,683,712; 5,948,433; 및 5,965,154; 이들 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다). 접착성 패치는 일반적으로, 환자의 피부, 데포(depot) 또는 제공된 조성물의 보유용 저장기에 적용될 접착층, 및 데포로부터 제공된 조성물의 누출을 방지하는 외부 표면을 갖는 것을 특징으로 한다. 패치의 외부 표면은 전형적으로 비-접착성이다.

[0546] 본 발명에 따라, 제공된 조성물은 패치에 혼입되고, 이로써 장기간 동안 안정한 채로 남아 있다. 예를 들면, 제공된 조성물은 제제를 안정화시키고 상기 제제가 매트릭스 및 패치로부터 널리 퍼지도록 허용하는 폴리머 매트릭스에 혼입될 수 있다. 제공된 조성물은 패치의 접착 층에 또한 혼입될 수 있고, 이로써 패치가 일단 피부에 적용되면, 제공된 조성물은 피부를 통해 널리 퍼질 수 있다. 일부 구현예에서, 접착 층은 열 활성화될 수 있고, 여기서 약 37 ℃의 온도는 접착제가 서서히 액화하도록 하며, 이로써 제제가 피부를 통해 널리 퍼진다. 접착제는, 미만 37 ℃ 미만에서 보관될 때 끈적한 채로 있을 수 있고, 일단 피부에 적용되면, 접착제는 액화됨에 따라 그의 점착성을 잃는다.

[0547] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 패치에서 데포로 제공될 수 있고, 이로써 패치에 적용된 압력은, 제공된 조성물이 패치 밖으로 (임의로 바늘을 통해) 및 각질층을 통해 이끌도록 한다.

[0548] 제공된 조성물을 진피내로 투여하기 위해 사용되는 적당한 디바이슨는 하기에서 기재된 것과 같은 짧은 바늘 디바이스를 포함한다: 미국 특허 4,886,499; 5,190,521; 5,328,483; 5,527,288; 4,270,537; 5,015,235; 5,141,496; 및 5,417,662. 진피내 조성물은 피부에 대한 바늘의 효과적인 침투 길이를 한정하는 디바이스, 예컨대 PCT 공보 WO 99/34850에서 기재된 것 및 그의 기능적 동등물에 의해 투여될 수 있다. 액체 제트 인젝터를 통해 및/또는 각질층을 찌르고 진피에 도달하는 제트를 생성하는 바늘을 통해 제공된 조성물을 진피에 전달하는 분사 주입 디바이스가 적당하다. 분사 주입 디바이스는 예를 들면 하기에 기재되어 있다: 미국 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; 및 PCT 공보 WO 97/37705 및 WO 97/13537. 피부의 외층을 통해 진피로 분말 형태로 제공된 조성물을 가속화하기 위해 압축된 가스를 사용하는 탄도 분말/입자 전달 장치가 적당하다. 대안적으로 또는 또한, 종래의 주사기는 진피내 투여의 고전적 망투 방법에서 사용될 수 있다.

[0549] 경구 및/또는 비경구 투여의 액체 복용 형태는 비제한적으로 하기를 포함한다: 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 서스펜션, 시럽, 및/또는 엘릭시르. 제공된 조성물 외에, 액체 복용 형태는 하기를 포함할 수 있다: 당해기술에 통상 사용된 불활성 희석제 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글라이콜, 1,3-부틸렌 글라이콜, 디메틸포름아마이드, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 점(germ), 올리브, 캐스터, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 소르비탄의 폴리에틸렌 글라이콜 및 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물. 불활성 희석제 외에, 경구 조성물은 보조약 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 풍미제, 및/또는 방향제를 포함할 수 있다. 비경구 투여용 어떤 구현예에서, 조성물은 가용화제 예컨대 CREMOPHOR®, 알코올, 오일, 변형된 오일, 글라이콜, 폴리소르베이트, 사이클로덱스트린, 폴리머, 및/또는 이들의 조합과 혼합된다.

[0550] 주사가능 제제, 예를 들면, 멸균 주사가능 수성 또는 유성 서스펜션은 적당한 분산제, 습윤제, 및/또는 현탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형될 수 있다. 멸균 주사가능 제제는 비독성 비경구 허용가능한 희석제 및/또는 용매 중 멸균 주사가능 용액, 서스펜션, 및/또는 에멀젼, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 이용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에서 물, 링거액, U.S.P., 및 등장 나트륨 클로라이드 용액이 있다. 멸균, 고정유는 용매 또는 현탁 매질로서 종래에 이용된다. 이를 위해 임의의 블랜드 고정유가 이용될 수

있고, 그것은 합성 모노- 또는 디글라세라이드를 포함한다. 지방산 예컨대 올레산가 주사제의 준비에서 사용될 수 있다.

[0551] 주사가능 제형은, 사용 전에, 예를 들면, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 및/또는 멸균수 또는 다른 멸균 주사가능 매질에서 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고형 조성물의 형태로 멸균 제제를 혼입시켜 멸균될 수 있다.

[0552] 제공된 조성물의 효과를 지속시키기 위해서, 피하 또는 근육내 주사로부터 제형된 조성물의 흡수를 느리게 하는 것이 바람직할 수 있다. 이는 열등한 수용해도를 갖는 결정성 또는 비결정성 물질의 액체 서스펜션의 사용에 의해 달성될 수 있다. 그 다음 제공된 조성물의 흡수율은, 결정 크기 및 결정성 형태에 차례차례 의존할 수 있는 그의 용해 속도에 의존한다. 대안적으로, 비경구 투여된 제공된 조성물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클에서 제공된 조성물을 용해 또는 현탁시켜서 달성된다. 주사가능 데포(depot) 형태는 생분해성 폴리머 예컨대 폴리락타이드-폴리글라이콜라이드에서 제공된 조성물의 마이크로엔캡슐을 형성하여 만들어질 수 있다. 제공된 조성물 대 폴리머의 비 및 이용된 특정한 폴리머의 본성에 따라, 제공된 조성물 방출 속도는 제어될 수 있다. 다른 생분해성 폴리머의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)를 포함한다. 데포 주사가능 제형은 신체 조직과의 상용성이 있는 리포솜 또는 마이크로에멀젼에서 제공된 조성물을 포획하여 준비된다.

[0553] 직장 또는 질 투여용 조성물은 전형적으로, 조성물을 적당한 비-자극 부형제 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글라이콜 또는 좌약 왁스와 혼합하여 준비될 수 있는 좌약이고, 이는 주위 온도에서 고형이지만 체온에서 액체이므로 직장 또는 질 강에서 용융하여 제공된 조성물을 방출한다.

[0554] 경구 투여용 고형 복용 형태는 캡슐, 정제, 알약, 분말, 및 과립을 포함한다. 그와 같은 고형 복용 형태에서, 제공된 조성물은 하기와 혼합된다: 적어도 하나의 불활성, 약제학적으로 허용가능한 부형제 예컨대 나트륨 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트 및/또는 충전제 또는 증량제 (예를 들면, 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및 규산), 바인더 (예를 들면, 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로오스, 및 아카시아), 휴멕턴트 (예를 들면, 글리세롤), 붕해제 (예를 들면, 한천, 칼슘 카보네이트, 감자 전분, 타피오카 전분, 알긴산, 어떤 실리케이트, 및 나트륨 카보네이트), 용해 지연제 (예를 들면, 파라핀), 흡수 가속제 (예를 들면, 사급 암모늄 화합물), 습윤제 (예를 들면, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트), 흡수제 (예를 들면, 카올린 및 벤토나이트 점토), 및 윤활유 (예를 들면, 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고형 폴리에틸렌 글라이콜, 나트륨 라우릴 설페이트), 및 그의 혼합물. 캡슐, 정제 및 알약의 경우에, 복용 형태는 완충제를 포함할 수 있다.

[0555] 유사한 유형의 고형 조성물은 락토오스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글라이콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및/또는 경질 충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 이용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 알약, 및 과립의 고형 복용 형태는 코팅물 및 셸 예컨대 장용 코팅정 및 약제학적 제형 기술에서 잘 공지된 다른 코팅물로 준비될 수 있다. 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고 제공된 조성물(들)만을, 또는 바람직하게는, 소화관의 어떤 부분에서, 임의로, 지연 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 삽입 조성물의 예는 고분자 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고형 조성물은 락토오스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글라이콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 이용될 수 있다.

[0556] 일부 구현예에서, 조성물 (예를 들면, 약제학적 조성물)은 구강을 통해 폐 투여에 적당한 제형으로 준비, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 그와 같은 제형은 약 0.5 ㎚ 내지 약 7 ㎚ 또는 약 1 ㎚ 내지 약 6 ㎚ 범위의 직경을 갖는 건조 입자를 포함할 수 있다. 그와 같은 조성물은 편리하게, 추진제의 스트림이 분만을 분산시키도록 유도될 수 있는 건조 분말 저장기를 포함하는 디바이스 및/또는 자가 추진 용매/분말 분배 용기 예컨대 밀봉된 용기에서 저비점 추진제에서 용해 및/또는 현착된 제공된 조성물을 포함하는 디바이스를 사용하여 투여용 건조 분말의 형태이다. 그와 같은 분말은 입자를 포함하고, 여기서 중량에 의한 입자의 적어도 98 %는 0.5 ㎚ 초과의 직경을 가지며 수에 의한 입자의 적어도 95%는 7 ㎚ 미만의 직경을 갖는다. 대안적으로, 중량에 의한 입자의 적어도 95%는 1 ㎚ 초과의 지경을 가지며 수에 의한 입자의 적어도 90%는 직경 미만 6 ㎚ 미만의 직경을 갖는다. 건조 분말 조성물은 고형 미세 분말 희석제 예컨대 당을 포함할 수 있고 편리하게 단위 용량 형태로 제공된다.

[0557] 저비점 추진제는 일반적으로 65 °F 미만의 비점을 대기압에서 갖는 액체 추진제를 포함한다. 일반적으로 추진제는 조성물의 50% 내지 99.9% (w/w)를 구성할 수 있고, 제공된 조성물은 조성물의 0.1% 내지 20% (w/w)를 구성할 수 있다. 추진제는 추가 성분 예컨대 액체 비-이온성 및/또는 고형 음이온성 표면활성제 및/또는 고형 희석제 (제공된 조성물을 포함하는 입자와 동일한 순서의 입자를 크기를 가질 수 있음)를 추가로 포함할 수 있다.

[0558] 일부 구현예에서, 폐 전달용으로 제형된 조성물 (예를 들면, 약제학적 조성물)은 용액 및/또는 서스펜션의 소적 형태로 제공된 조성물을 제공할 수 있다. 그와 같은 제형은 제공될 조성물을 포함하는 임의 멸균된 수성 및/또는 희석 알코올성 용액 및/또는 서스펜션을 준비, 포장 및/또는 판매될 수 있고, 임의의 연무화 및/또는 원자화 디바이스를 사용하여 편리하게 투여될 수 있다. 그와 같은 제형은 풍미제 예컨대 사카린 나트륨, 휘발성 오일, 완충제, 표면-활성제, 및/또는 보존제 예컨대 메틸하이드록시벤조에이트를 비제한적으로 포함하는 하나 이상의 추가 성분을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 투여 경로에 의해 제공된 소적은 약 0.1 nm 내지 약 200 nm 범위의 평균 직경을 가질 수 있다.

[0559] 폐 전달에 유용한 본 명세서에서 기재된 제형은 약제학적 조성물이 비강내 전단에 유용할 수 있다. 비강내 투여에 적당한 또 하나의 제형은 제공된 조성물을 포함하고 평균 입자 약 0.2 μm 내지 500 μm을 갖는 거친 분말이다. 그와 같은 제형은 코담배를 흡입하는 방식으로, 즉, 코에 가깝게 보유된 분말의 용기로부터 비강 통과를 통해서 빠른 흡수에 의해 투여될 수 있다.

[0560] 비강 투여에 적당한 제형은, 예를 들면, 제공된 조성물의 약 0.1% (w/w) 만큼 적게 그리고 100% (w/w) 만큼 많이 포함할 수 있고, 본 명세서에서 기재된 하나 이상의 추가 성분을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 구강 투여에 적당한 제형으로 준비, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 그와 같은 제형은, 예를 들면 종래의 방법을 사용하여 만들어진 정제 및/또는 로젠지의 형태일 수 있고, 예를 들면, 제공된 조성물의 0.1% 내지 20% (w/w)일 수 있고, 밸런스는 경구로 용해가능 및/또는 분해성 조성물, 및 임의로, 본 명세서에서 기재된 하나 이상의 추가 성분을 포함한다. 대안적으로, 경구 투여에 적당한 제형은 제공된 조성물을 포함하는 분말 및/또는 에어로졸화 및/또는 분무화된 용액 및/또는 서스펜션을 포함할 수 있다. 그와 같은 분말화, 에어로졸화, 및/또는 에어로졸화 제형은, 분산될 때, 약 0.1 nm 내지 약 200 nm 범위의 평균 입자 및/또는 소적 크기를 가질 수 있고, 본 명세서에서 기재된 하나 이상의 추가 성분을 추가로 포함한다.

[0561] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 안과 투여에 적당한 제형으로 준비, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 그와 같은 제형은, 예를 들면, 수성 또는 오일성 액체 부형제 중 제공된 조성물의 0.1/1.0% (w/w) 용액 및/또는 서스펜션을 포함하는 안약 형태일 수 있다. 그와 같은 드롭은 완충제, 염, 및/또는 본 명세서에서 기재된 추가 성분 이외의 1 이상을 추가로 포함할 수 있다. 유용한 다른 안과적으로-투여가능한 제형은 미세결정성 형태 및/또는 리포솜 제제 중 제공된 조성물을 포함하는 것이다. 귀물약 및/또는 안약은 본 발명의 범위 내에 있는 거으롤 고려된다.

[0562] 투여

[0563] 본 명세서에서 기재된 바와 같이, 본 발명은, 예를 들면, 화장 및/또는 의학적 적용을 포함하는 다양한 적용을 위해 제공된 조성물을 대상체에게 투여하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 제공된 조성물을 그것이 필요한 대상체에게 투여하여 진피 및/또는 표피 구조 (예를 들면, 땀샘, 피지샘, 모낭, 등)의 활성과 연관된 질환, 장애, 및/또는 병태를 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0564] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기를 비제한적으로 포함하는 임의의 전달 경로를 통해 제공된 조성물의 투여 방법을 제공한다: 경구 (PO), 정맥내 (IV), 근육내 (IM), 동맥내, 수질내, 척추강내, 피하 (SQ), 뇌실내, 경피, 피부간, 진피내, 직장 (PR), 질, 복강내 (IP), 위내 (IG), 국소 및/또는 경피 (예를 들면, 로션, 크림, 도찰제, 연고, 분말, 겔, 물약, 등으로), 점막, 비강내, 구강, 장, 유리체, 및/또는 설하 투여; 기관내 점적, 기관지 점적, 및/또는 흡입에 의해; 경구 스프레이, 비강 스프레이, 및/또는 에어로졸로서, 및/또는 간상황 카테터를 통해; 및/또는 이들의 조합.

[0565] 일부 구현예에서, 제공된 방법은 제공된 조성물의 대상체의 피부에의 국소, 경피, 또는 진피내 투여를 수반한다. 일부 구현예에서, 그와 같은 경로는 국소 전달을 달성한다.

[0566] *경피 투여*

[0567] 인간 피부는 진피 및 표피를 포함한다. 표피는 조직의 몇 개의 층, 즉, 각질층, 투명층, 과립층, 가시층, 및 기저층 (피부의 외표면의 안쪽으로부터 순서로 확인됨)을 포함한다.

[0568] 각질층 약물처치의 경피 전달의 종래의 방법에서 가장 유의미한 허들을 제공한다. 각질층은 전형적으로 약 10 μm - 15 μm 두께이고, 몇 개의 층으로 배연될 편평하고 케라틴의 세포 (각질세포)을 포함한다. 각질세포 사의의 세포간 공간은 지질 구조로 채워지고, 피부를 통해 물질의 투과에서 역할을 할 수 있다 (Bauerova 등, 2001, *Eur. J. Metabolism Pharmacokenetics*, 26:85; 참고로 본원에 포함되어 있다).

[0569] 각질층 아래의 표피의 나머지는 대략 150 μm 두께이다. 진피 약 1 mm - 2 mm 두께이고 표피의 아래에 위치한다. 진피는 다양한 조직, 예컨대 결합 조직, 모세혈관 신경 프로세스, 등에 의해 지지된다.

[0570] 의약품의 경피 투여는 일반적으로 주사 및 경구 전달과 연관된 바람직하지 않은 결과 없이 약물처치의 대안적인 투여 경로를 제공하기 위한 시도에서 연구의 대상이었다. 예를 들면, 바늘은 종종, 국부 통증, 출혈 및 타박상을 야기하고, 잠재적으로 환자를 전달가능 질환에 노출시키고; 경구 투여는 환자 위의 극도로 산성 환경으로 인해 약물처치의 열등한 생체이용률을 경험할 수 있다. 일부 구현예에서, 경피 전달은 투여의 다른 경로와 비교하여 더욱더, 규칙적, 및/또는 일관된 약력학적 프로파일을 갖는다.

[0571] 어떤 의약품을 위한 경피투여 전달 시스템을 개발하기 위해 노력했다. 환자의 피부에 대한 손상을 최초화하기 위해 경피 투여가 일반적으로 바람직하다. 다른 유익한 특징 중에서, 약물처치의 경피투여는 주사와 연관된 통증을 감소 또는 제거시키거/거나 감염 가능성을 감소시킬 수 있다.

[0572] 종래에, 약물처치의 경피 투여의 시도는 각질층의 투과성을 증가시키는데 초점이 맞추어졌다. 일부 시도는 피부를 통한 분자의 투과성을 증가시키는 화학 침투 향상제의 사용을 포함했다. 일부 시도는 각질층의 부분을 우회하거나 제거하기 위해 기계적 장치의 사용을 포함했다. 또한, 시도는 피부를 통한 의약품의 투과를 촉진하기 위해 초음파 또는 전리요법의 사용을 포함했다. 일부 예에서, 목적은 피부를 통해 약제학적 제제, 전형적으로 소분자를 전달하기 위한 것이었고, 예를 들면 이로써 제제는 진피에서 모세혈관 베드를 통과할 수 있고, 여기서 상기 제제는 치료 효과를 달성하기 위해 대상체에 전신으로 통합될 수 있다. 일부 예에서, 목적은 국소 및/또는 비-전신 효과를 달성하기 위한 것이었다.

[0573] 일부 구현예에서, 본 발명은 연마제 또는 다른 파괴 약물의 사용없이 제공된 조성물에 의한 경피 전달을 달성한다 (화학, 기계적, 전기적, 자기적, 등과는 무관하게). 일부 구현예에서, 본 발명은 각질층을 투과하거나 파괴하기 위해 긍정적인 단계 없이 제공된 조성물의 경피 전달을 달성한다.

[0574] 일부 구현예에서, 본 발명은 전신 전달 및/또는 효과를 달성하기 위해 제공된 조성물의 경피 전달을 고려한다. 일부 구현예에서, 본 발명은, 예를 들면 전신 전달 및/또는 효과를 달성하지 않고 국소 전달 및/또는 효과를 달성하기 위해 제공된 조성물의 경피 전달을 고려한다.

[0575] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 피부에 직접 적용된다. 일부 구현예에서, 적용된 조성물은 진피층을 통해 흡수된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 화학 또는 기계적 피부 투과 증대제 또는 마모를 야기하는 다른 제제의 사용없이, 각질층, 피부 기공, 및/또는 피부샘을 포함하는 피부의 최상층을 투과할 수 있다.

[0576] 일부 구현예에서, 본 발명은 제공된 조성물의 진피 및/또는 표피 구조에의 특이 전달용 방법 및 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 피하 구조에의 유의미한 전달 없이 진피 및/또는 표피 구조에 구체적으로 전달된다. 일부 구현예에서, 대상체의 피부에 투여된 제공된 조성물의 약 50% 초과, 약 60% 초과, 약 70% 초과, 약 80% 초과, 약 85% 초과, 약 90% 초과, 약 95% 초과, 약 96% 초과, 약 97% 초과, 약 98% 초과, 약 99% 초과, 약 99.5% 초과, 또는 약 100%는 표피 및/또는 진피로 전달된다. 일부 구현예에서, 대상체의 피부에 투여된 제공된 조성물의 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만, 약 0.5% 미만, 또는 약 0.1% 미만은 피하 구조에 전달된다.

[0577] 일부 구현예에서, 진피 및/또는 표피 구조에의 특이적 전달은 피하 구조에 전달하기 위해 사용된 면적 당 용량 미만인 제공된 조성물의 용량의 적용을 통해 달성된다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 제공된 조성물의 용적은 더 큰 표면적에 적용되고; 일부 구현예에서, 조성물의 단위 용적 당 감소된 양의 제공된 조성물을 함유하는 제공된 조성물은 피하 구조에의 전달을 위해 이용된 것보다 더 많이 이용되고; 일부 구현예에서, 제공된 조성물의 피부에의 침투는 (예를 들면, 침투 억제제 및/또는 제공된 조성물 특징 예컨대 성분 비, 성분 동일성, 등, 및 이들의 조합의 조정과의 조합을 통해) 감소된다. 일부 구현예에서, 그와 같은 저용량은 피하 구조에의 전달을 위해 사용된 면적 당 용량보다 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 약 100-배 초과 더 낮다.

[0578] 병용 요법

[0579] 본 발명에 따라, 제공된 조성물은 하나 이상의 다른 활성제 및/또는 치료 양상, 예컨대 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제와 병용하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 하나 이상의 그와 같은 다른 활성제를 포함하고; 일부 구현예에서, 그와 같은 다른 활성제는 뚜렷한 조성물의 일부로서 제공된다. 일부 구현예에서, 병용 요법은 2개 이상 상이한 활성제 및/또는 치료 양상의 하나 이상의 용량 또는 단위의

동시 투여를 수반하고; 일부 구현예에서, 병용 요법은, 예를 들면 중복 투여 처방계획을 통해 2개 이상 상이한 활성제 및/또는 치료 양상에의 동시 노출을 수반한다.

[0580] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 관련된 피부 또는 다른 질환, 장애 및/또는 병태, 예를 들면 관련된 질환, 장애, 및/또는 병태의 상황에서 논의된 것의 치료에 유용한 하나 이상의 다른 활성제를 포함하거나 그것과 병용하여 투여된다.

[0581] 키트

[0582] 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명에 따라 제공된 조성물을 포함하는 약제학적 팩 또는 키트를 제공한다. 어떤 구현예에서, 약제학적 팩 또는 키트는 약제학적 조성물의 임의로 하나 이상의 추가 성분으로 채워진 하나 이상의 용기에서 제공된 조성물을 함유하는 제제 또는 약제학적 조성물을 포함한다. 어떤 구현예에서, 약제학적 팩 또는 키트는 병용 용법에서의 사용을 위해 부가적 승인된 치료제 (예를 들면, 여드름의 치료용 벤조일 퍼옥사이드; 다한증의 치료용 알루미늄 화합물; 등)을 포함한다. 그와 같은 용기(들)와 연관된 임의의 것은 제약품의 제조, 사용, 또는 판매를 통제하는 정부 기관에 의해 처방된 형태의 통지일 수 있고, 그 통지는 인간 투여를 위해 제조, 사용, 또는 판매의 정부기관에 의한 승인을 반영한다.

[0583] 치료 시약을 포함하는 키트가 제공된다. 하나의 비제한 예로서, 제공된 조성물은 국소 제형으로서 제공될 수 있고 요법으로서 투여된다. 약제학적 용량 또는 그의 지침은 병태 또는 장애, 예를 들면, 피부와 연관된 것의 진피 수준을 앓고 있거나 그의 위험에 있는 개인에게 투여를 위한 키트에서 제공될 수 있다.

[0584] 일부 구현예에서, 키트는 (i) 제공된 조성물; 및 (ii) 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제; 및 임의로 (iii) 적어도 하나의 주사기, 스팻툴라, 피부 투여용 면봉; 및 (iv) 사용 지침을 포함할 수 있다.

[0585] 일부 구현예에서, 키트는 (i) 제공된 조성물; 및 (ii) 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제; 및 임의로 (iii) 주사용 디바이스 (예를 들면, 주사기 및 바늘); 및 (iv) 사용 지침을 포함할 수 있다.

[0586] **예시**

[0587] 뒤따르는 대표적인 실시예는 본 발명을 설명하는 것을 돕는 것으로 의도되며, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지도 않고 그들이 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서도 안 된다. 확실히, 본 발명의 다양한 변형 및 그것의 많은 추가 구현예는, 본 명세서에서 보여주고 기재된 것들 이외에, 뒤따르는 실시예를 포함하는 이 문서의 전체 내용 및 본원에 언급된 과학 및 특허 문헌의 참조로부터 당해 분야의 숙련가에게 분명할 것이다. 하기 실시예는 그의 다양한 구현예 및 그것의 동등물에서 본 발명의 실시에 맞도록 조정될 수 있는 정보, 예시 및 가이드라인을 함유한다.

[0589] 실시예 1: 예시적인 보툴리늄 나노입자 조성물

[0590] 본 발명은 본 발명에 따라 사용하기 위한 예시적인 보툴리늄 독소 나노입자 조성물을 제공한다.

[0591] *표 6. 나노에멀젼 레시피 (예비혼합물)*

% w/w	양 per 400-그램 배치	성분
6.375	25.50	1349 오일
9.562	38.248	폴리소르베이트 80
0.200	0.800 (800 mg)	프로필파라벤
63.663	254.652	등장 나트륨 클로라이드 용액
0.20	0.800 (800 mg)	메틸파라벤
19.21	76.84	GPB 완충액
0.79	3.16	보툴리늄 독소 희석된 in 완충액
100	**400**	**총 이론 중량**

* 완충액은 (w/w) 0.199% 젤라틴, 0.398% 이염기성 나트륨 포스페이트, 99.4%

[0592] 정제수를 함유하는데, 이는 염산으로 6.0 ± 0.2로 pH 조정된다.

[0593] *표 7. 크림 제형*

% w/w	200-그램-배치 당의 양	성분
상 A		
72.00	144.00	정제수
0.200	0.400 (400mg)	메틸파라벤
상 B		
5.00	10.00	미네랄 오일
5.00	10.00	이소프로필 미리스테이트
2.000	4.000	백색 바셀린
15.00	30.00	에멀젼화 왁스
0.800	1.600	프로필파라벤
100	**200**	**총 이론 중량**

[0594]

[0595] *표 8. 벌크 제형에 대한 식염수 용액*

% w/w	400-그램 배치 당의 양	성분
99.80	399.20	등장 나트륨 클로라이드 용액
0.200	0.800 (800 mg)	메틸파라벤
100	**400**	**총 이론 중량**

[0596]

[0597] *표 9. 최종 약제학적 조성물*

% w/w	600-g 배치 당의 양	성분
50.00	300.0	활성 에멀젼
37.50	225.0	벌크 제형용 식염수
12.50	75.0	크림
100	**600**	**총 이론 중량**

[0598]

[0600] 실시예 2: 예시적인 비어있는 나노입자 조성물

[0601] 이 실시예는 본 발명에 따라 사용하기 위한 예시적인 비어있는 나노입자 조성물을 제공한다.

[0602] *표 10. 나노에멀젼 레시피 (예비혼합물)*

% w/w	400-그램 배치 당의 양	성분
6.375	25.50	1349 오일
9.562	38.248	폴리소르베이트 80
0.200	0.800 (800 mg)	프로필파라벤
63.663	254.652	등장 나트륨 클로라이드 용액
0.200	0.800 (800 mg)	메틸파라벤
20.00	80.00	GPB 완충액
100	**400**	**총 이론 중량**

* 완충액은 (w/w) 0.199% 젤라틴, 0.398% 이염기성 나트륨 포스페이트, 99.4%

[0603] 정제수를 함유하는데, 이는 염산으로 6.0 ± 0.2로 pH 조정된다.

[0604] *표 11. 크림 제형*

% w/w	200-그램-배치 당의 양	성분
상 A		
72.00	144.00	정제수
0.200	0.400 (400mg)	메틸파라벤
상 B		
5.00	10.00	미네랄 오일
5.00	10.00	이소프로필 미리스테이트
2.000	4.000	백색 바셀린
15.00	30.00	에멀젼화 왁스
0.800	1.600	프로필파라벤
100	**200**	**총 이론 중량**

[0605]

[0606] *표 12. 벌크 제형에 대한 식염수 용액*

% w/w	400-그램 배치 당의 양	성분
99.80	399.20	등장 나트륨 클로라이드 용액
0.200	0.800 (800 mg)	메틸파라벤
100	**400**	**총 이론 중량**

[0607]

[0608] *표 13. 최종 약제학적 조성물*

% w/w	600-g 배치 당의 양	성분
50.00	300.0	활성 에멀젼
37.50	225.0	벌크 제형용 식염수
12.50	75.0	크림
100	**600**	**총 이론 중량**

[0609]

[0610] 실시예 3: 예시적인 보툴리늄 나노입자 조성물

[0611] 이 실시예는 본 발명에 따라 사용하기 위한 예시적인 보툴리늄 독소 나노입자 조성물을 제공한다.

[0612] *표 14. 나노에멀젼 레시피 (예비혼합물)*

% w/w	400-그램 배치 당의 양	성분
6.375	25.50	1349 오일
9.562	38.248	폴리소르베이트 80
64.063	256.252	등장 나트륨 클로라이드 용액
19.21	76.84	GPB 완충액
0.79	3.16	보툴리늄 독소 희석된 in 완충액
100	**400**	**총 이론 중량**

* 완충액은 (w/w) 0.199% 젤라틴, 0.398% 이염기성 나트륨 포스페이트, 99.4%

[0613] 정제수를 함유하는데, 이는 염산으로 6.0 ± 0.2로 pH 조정된다.

[0614] *표 15. 크림 제형*

% w/w	200-그램-배치 당의 양	성분
상 A		
72.20	144.40	정제수
상 B		
5.00	10.00	미네랄 오일
5.00	10.00	이소프로필 미리스테이트
2.000	4.000	백색 바셀린
15.00	30.00	에멀젼화 왁스
0.800	1.600	물
100	**200**	**총 이론 중량**

[0615]

[0616] *표 16. 벌크 제형에 대한 식염수 용액*

% w/w	양 per 400-그램 배치	성분
99.80	399.20	등장 나트륨 클로라이드 용액
0.200	0.800	물
100	**400**	**총 이론 중량**

[0617]

[0618] *표 17. 최종 약제학적 조성물*

% w/w	600-g 배치 당의 양	성분
50.00	300.0	활성 에멀젼
37.50	225.0	벌크 제형용 식염수
12.50	75.0	크림
100	**600**	**총 이론 중량**

[0619]

[0620] 실시예 4: 예시적인 비어있는 나노입자 조성물

[0621] 이 실시예는 본 발명에 따라 사용하기 위한 예시적인 비어있는 나노입자 조성물을 제공한다.

[0622] *표 18. 나노에멀젼 레시피 (예비혼합물)*

% w/w	400-그램 배치 당의 양	성분
6.375	25.50	1349 오일
9.562	38.25	폴리소르베이트 80
0.398	0.16	물
63.75	255.00	등장 나트륨 클로라이드 용액
19.92	79.68	GPB 완충액
100	**400**	**총 이론 중량**

* 완충액은 (w/w) 0.199% 젤라틴, 0.398% 이염기성 나트륨 포스페이트, 99.4%

[0623] 정제수를 함유하는데, 이는 염산으로 6.0 ± 0.2로 pH 조정된다.

[0624] *표 19. 크림 제형*

% w/w	200-그램-배치 당의 양	성분
상 A		
72.20	144.40	정제수
상 B		
5.00	10.00	미네랄 오일
5.00	10.00	이소프로필 미리스테이트
2.000	4.000	백색 바셀린
15.00	30.00	에멀젼화 왁스
0.800	1.600	물
100	**200**	**총 이론 중량**

[0625]

[0626] *표 20. 벌크 제형에 대한 식염수 용액*

% w/w	400-그램 배치 당의 양	성분
99.80	399.20	등장 나트륨 클로라이드 용액
0.200	0.800	물
100	**400**	**총 이론 중량**

[0627]

[0628] *표 21. 최종 약제학적 조성물*

% w/w	600-g 배치 당의 양	성분
50.00	300.0	활성 에멀젼
37.50	225.0	벌크 제형용 식염수
12.50	75.0	크림
100	**600**	**총 이론 중량**

[0629]

[0630] 실시예 5: 나노입자 조성물 중 표면활성제 대 오일의 비

[0631] 이 실시예는 피부를 통과하는 제공된 조성물 및/또는 그의 개별 성분의 침투도가 나노입자 조성물 형성에 사용되는 표면활성제 대 오일의 비를 변화시킴으로써 조절될 수 있다는 발견을 실증한다. 마우스 모델에서 나노입자 조성물 중의 보툴리늄 독소 유형 A의 국소 적용의 예시적인 결과를 하기에 제공한다.

[0632] 포함된 치료:

[0633] (A) 표면활성제:오일 비가 1.0인 치료: 3.2 g 1349 오일, 3.2 g TWEEN-80, 25.8 g 0.9% 식염수, 6.0 g 젤라틴 포스페이트 완충액, 및 1.8 g 보툴리늄 독소 용액을 포함하는 나노입자 조성물

[0634] (B) 표면활성제:오일 비가 1.5인 치료: 2.56 g 1349 오일, 3.84 g TWEEN-80, 25.8 g 0.9% 식염수, 6.0 g 젤라틴 포스페이트 완충액, 및 1.8 g 보툴리늄 독소 용액을 포함하는 나노입자 조성물 및

[0635] (C) 표면활성제:오일 비가 1.75인 치료: 2.32 g 1349 오일, 4.08 g TWEEN-80, 25.8 g 0.9% 식염수, 6.0 g 젤라틴 포스페이트 완충액, 및 1.8 g 보툴리늄 독소 용액을 포함하는 나노입자 조성물.

[0636] 각 치료는 22,000 PSI에서 마이크로유동화되어 나노입자를 생성했고 그 다음 마우스에 적용하기 전에 동등 용적의 페물렌과 조합했다.

[0637] 마우스 (18 - 24 그램)를 각 치료 그룹 (n=9)에 대해 이용했다. 마우스를 각 치료 그룹에 무작위로 할당했다. 마우스를 케타민 및 크실아진을 사용하여 마취했다. 오른쪽 송아지 근육을 면도했다. 50 ㎕의 총 치료 용적을 면도된 송아지의 피부에 적용하고 더 이상 보이지 않을 때까지 피부에 문질러 발랐다.

[0638] 치료 11일 후, 마우스를 희생시키고 치료된 다리의 비복근 근육을 절개하고 냉각한 이소펜탄에 보존했다. 조직을 아세틸콜린에스테라제의 존재에 대해 염색될 때까지 -80℃에서 저장했다. 아세틸콜린에스테라제에 대해 양성으로 염색된 신경 말단을 각 조직 샘플에 대해 계수했다. 양성 염색은 보툴리늄이 신경 말단에 대해 약리학적 효과를 가졌음을 표시했다.

[0639] 상기 결과는 치료 B에 대해 계수된 신경 말단의 수 (67)가 치료 A (35)보다 91% 더 컸고, 치료 C (50)보다 34% 더 컸음을 실증했다. 따라서, 일부 구현예에서, 1.5의 표면활성제 대 오일 비는 그 비보다 더 낮거나 더 높은 것과 비교하여 제공된 조성물 및/또는 그의 개별 성분의 경피 침투에 바람직하다.

[0640] 실시예 6: 나노입자 조성물 중의 오일의 동일성

[0641] 이 실시예는 피부를 통과하는 제공된 조성물 및/또는 그의 개별 성분의 침투도가 나노입자 조성물 형성에 사용된 오일의 유형을 변화시킴으로써 조절될 수 있다는 발견을 실증한다. 나노에멀젼 조성물 중에 사용된 어떤 오일이, 마우스 모델에서 보툴리늄 독소 유형 A의 국소 적용으로부터 염색된 아세틸콜린 에스테라아제 (ACE)의 유의미한 증가에 의해 입증된 바와 같이, 다른 오일보다 더 높은 침투도를 초래함을 발견하였다. 마우스 모델에서 보툴리늄 독소 유형 A의 국소 적용의 예시적인 결과가 하기에 제공된다.

[0642] 포함된 치료:

[0643] (A) 오일이 대두 오일을 포함하는 치료: 1.6 g 대두 오일, 1.6 g TWEEN-80, 13.8 g 0.9% 식염수 (0.05% 알부민 포함), 2.125 g 젤라틴 포스페이트 완충액, 및 0.875 g 보툴리늄 독소 용액을 포함하는 나노입자 조성물

[0644] (B) 오일이 1349 오일을 포함하는 치료: 1.6 g 1349 오일, 1.6 g TWEEN-80, 13.8 g 0.9% 식염수 (0.05% 알부민 포함), 2.125 g 젤라틴 포스페이트 완충액, 및 0.875 g 보툴리늄 독소를 포함하는 나노입자 조성물.

[0645] 각 치료는 22,000 PSI에서 마이크로유동화되어 나노입자를 생성했고 그 다음 마우스에 적용하기 전에 동등 용적

의 페물렌과 조합했다.

[0646] 마우스 (18 - 24 그램)를 각 치료 그룹 (n=8)에 이용했다. 마우스를 각 치료 그룹에 무작위로 할당했다. 마우스를 케타민 및 크실아진을 사용하여 마취했다. 오른쪽 송아지 근육을 면도했다. 50 ㎕의 총 치료 용적을 면도된 송아지의 피부에 적용하고 더 이상 보이지 않을 때까지 피부에 문질러 발랐다.

[0647] 치료 11일 후, 마우스를 희생시키고 치료된 다리의 비복근 근육을 절개하고 냉각한 이소펜탄에 보존했다. 조직을 아세틸콜린에스테라제의 존재에 대해 염색될 때까지 -80℃에서 저장했다. 아세틸콜린에스테라제에 대해 양성으로 염색된 신경 말단을 각 조직 샘플에 대해 계수했다. 양성 염색은 보툴리늄이 신경 말단에 대해 약리학적 효과를 가졌음을 표시했다.

[0648] 상기 결과는 치료 B에 대해 계수된 신경 말단의 수 (36)가 치료 A (28)보다 29% 더 컸음을 실증했다. 따라서, 일부 구현예에서, 1349 오일은 대두 오일과 비교하여 제공된 조성물 및/또는 그의 개별 성분의 경피 침투에 바람직하다.

[0649] 실시예 7: 나노입자 조성물 중의 표면활성제의 동일성

[0650] 이 실시예는 피부를 통과하는 제공된 조성물 및/또는 그의 개별 성분의 침투도가 나노입자 조성물 형성에 사용된 표면활성제의 유형을 변화시킴으로써 조절될 수 있다는 발견을 실증한다. 나노에멀젼에 사용된 어떤 표면활성제가, 마우스 모델에서 보툴리늄 독소 유형 A의 국소 적용으로부터 염색된 아세틸콜린 에스테라아제 (ACE)의 유의미한 증가에 의해 입증된 바와 같이, 다른 표면활성제보다 더 높은 침투도를 초래함을 발견하였다. 마우스 모델에서 보툴리늄 독소 유형 A의 국소 적용의 예시적인 결과가 하기에 제공된다.

[0651] 포함된 치료:

[0652] (A) 표면활성제가 Tween 80을 포함하는 치료: 2.4 g 1349 오일, 2.4 g TWEEN-80, 22.68 g 0.9% 식염수 (0.05% 알부민 포함) 및 0.675 g 보툴리늄 독소 용액을 포함하는 나노입자 조성물

[0653] (B) 표면활성제가 수퍼 리파인드(Super Refined) TWEEN-80을 포함하는 치료: 2.4 g 1349 오일, 2.4 g 수퍼 리파인드 TWEEN-80, 22.68 g 0.9% 식염수 (0.05% 알부민 포함) 및 0.675 g 보툴리늄 독소 용액을 포함하는 나노입자 조성물.

[0654] 각 치료는 22,000 PSI에서 마이크로유동화되어 나노입자를 생성했고 그 다음 마우스에 적용하기 전에 동등 용적의 페물렌과 조합했다.

[0655] 마우스 (18 - 24 그램)를 각 치료 그룹 (n=10)에 이용했다. 마우스를 각 치료 그룹에 무작위로 할당했다. 마우스를 케타민 및 크실아진을 사용하여 마취했다. 오른쪽 송아지 근육을 면도했다. 50 ㎕의 총 치료 용적을 면도된 송아지의 피부에 적용하고 더 이상 보이지 않을 때까지 피부에 문질러 발랐다.

[0656] 치료 11일 후, 마우스를 희생시키고 치료된 다리의 비복근 근육을 절개하고 냉각한 이소펜탄에 보존했다. 조직을 아세틸콜린에스테라제의 존재에 대해 염색될 때까지 -80℃에서 저장했다. 아세틸콜린에스테라제에 대해 양성으로 염색된 신경 말단을 각 조직 샘플에 대해 계수했다. 양성 염색은 보툴리늄이 신경 말단에 대해 약리학적 효과를 가졌음을 표시했다.

[0657] 상기 결과는 치료 B에 대해 계수된 신경 말단의 수 (22)가 치료 A (17)보다 29% 더 컸음을 실증했다. 따라서, 일부 구현예에서, 수퍼 리파인드 TWEEN-80은 TWEEN-80과 비교하여 나노입자 조성물 및/또는 그의 개별 성분의 경피 침투에 바람직한 표면활성제이다.

[0658] 실시예 8: 제공된 조성물 중의 부형제의 동일성

[0659] 이 실시예는 피부를 통과하는 제공된 조성물 및/또는 그의 개별 성분의 침투도가 나노입자 조성물과 혼합되는 부형제의 유형을 변화시킴으로써 조절될 수 있다는 발견을 실증한다 (환언하면, 부형제와의 혼합물 전에 형성됐던 나노입자 조성물과 혼합되는 부형제). 나노에멀젼과 조합하여 사용되는 어떤 부형제가, 마우스 모델에서 보툴리늄 독소 유형 A의 국소 적용으로부터 염색된 아세틸콜린 에스테라아제 (ACE)의 유의미한 증가에 의해 입증된 바와 같이, 다른 부형제보다 더 높은 침투도를 초래함을 발견하였다. 마우스 모델에서 보툴리늄 독소 유형 A의 국소 적용의 예시적인 결과가 하기에 제공된다.

[0660] 포함된 치료:

[0661] (A) (i) 페물렌을 포함하는 부형제, 및 (ii) 3.2 g 1349 오일, 3.2 g TWEEN-80, 25.8 g 0.9% 식염수, 6.0 g 젤

라틴 포스페이트 완충액 및 1.8 g 보툴리늄 독소 용액을 포함하는 나노입자 조성물을 포함하는 치료

[0662] (B) (i) 탈이온수, 미네랄 오일, 이소프로필 미리스테이트, 백색 바셀린, 에멀젼화 왁스, EDTA, 및 세토스테아릴 알코올을 포함하는 부형제, 및 (ii) 3.2 g 1349 오일, 3.2 g TWEEN-80, 25.8 g 0.9% 식염수, 6.0 g 젤라틴 포스페이트 완충액 및 1.8 g 보툴리늄 독소 용액을 포함하는 나노입자 조성물을 포함하는 치료.

[0663] 각 치료는 22,000 PSI에서 마이크로유동화되어 나노입자를 생성했고 그 다음 마우스에 적용하기 전에 동등 용적의 부형제와 조합했다.

[0664] 마우스 (18 - 24 그램)를 각 치료 그룹 (n=9)에 이용했다. 마우스를 각 치료 그룹에 무작위로 할당했다. 마우스를 케타민 및 크실아진을 사용하여 마취했다. 오른쪽 송아지 근육을 면도했다. 50 ㎕의 총 치료 용적을 면도된 송아지의 피부에 적용하고 더 이상 보이지 않을 때까지 피부에 문질러 발랐다.

[0665] 치료 11일 후, 마우스를 희생시키고 치료된 다리의 비복근 근육을 절개하고 냉각한 이소펜탄에 보존했다. 조직을 아세틸콜린에스테라제의 존재에 대해 염색될 때까지 -80℃에서 저장했다. 아세틸콜린에스테라제에 대해 양성으로 염색된 신경 말단을 각 조직 샘플에 대해 계수했다. 양성 염색은 보툴리늄이 신경 말단에 대해 약리학적 효과를 가졌음을 표시했다.

[0666] 상기 결과는 치료 B에 대해 계수된 신경 말단의 수 (72)가 치료 A (54)보다 33% 더 컸음을 실증했다. 따라서, 일부 구현예에서, 크림-기반 부형제 (예를 들면, EDTA & 세토스테아릴 알코올을 포함하는 크림-기반 부형제)는 페물렌과 비교하여 제공된 조성물 및/또는 그의 개별 성분의 경피 침투에 바람직하다.

[0667] 실시예 9: 제공된 조성물 중의 부형제의 농도

[0668] 이 실시예는 피부를 통과하는 제공된 조성물 및/또는 그의 개별 성분의 침투도가 나노입자 조성물과 혼합되는 부형제의 농도를 변화시킴으로써 조절될 수 있다는 발견을 실증한다 (환언하면, 부형제와의 혼합물 전에 형성됐던 나노입자 조성물과 혼합되는 부형제). 나노에멀젼과 조합하여 사용된 어떤 농도의 부형제가, 마우스 모델에서 보툴리늄 독소 유형 A의 국소 적용으로부터 염색된 아세틸콜린 에스테라아제 (ACE)의 유의미한 증가에 의해 입증된 바와 같이, 다른 농도보다 더 높은 침투도를 초래함을 발견하였다. 마우스 모델에서 보툴리늄 독소 유형 A의 국소 적용의 예시적인 결과가 하기에 제공된다.

[0669] 포함된 치료:

[0670] (A) (i) 3:1의 크림:물 비를 포함하는 부형제, 및 (ii) 3.2 g 1349 오일, 3.2 g TWEEN-80, 25.8 g 0.9% 식염수, 6.0 g 젤라틴 포스페이트 완충액, 및 1.8 g 보툴리늄 독소 용액을 포함하는 나노입자 조성물을 포함하는 치료

[0671] (B) (i) 1:1의 크림:물 비를 포함하는 부형제, 및 (ii) 3.2 g 1349 오일, 3.2 g TWEEN-80, 25.8 g 0.9% 식염수, 6.0 g 젤라틴 포스페이트 완충액, 및 1.8 g 보툴리늄 독소 용액을 포함하는 나노입자 조성물을 포함하는 치료

[0672] (C) (i) 1:3의 크림:탈이온수 비를 포함하는 부형제, 및 (ii) 3.2 g 1349 오일, 3.2 g TWEEN-80, 25.8 g 0.9% 식염수, 6.0 g 젤라틴 포스페이트 완충액, 및 1.8 g 보툴리늄 독소 용액을 포함하는 나노입자 조성물을 포함하는 치료.

[0673] 각 치료는 22,000 PSI에서 마이크로유동화되어 나노입자를 생성했고 그 다음 마우스에 적용하기 전에 동등 용적의 크림/물 혼합물과 조합했다.

[0674] 마우스 (18 - 24 그램)를 각 치료 그룹 (n=9)에 이용했다. 마우스를 각 치료 그룹에 무작위로 할당했다. 마우스를 케타민 및 크실아진을 사용하여 마취했다. 오른쪽 송아지 근육을 면도했다. 50 ㎕의 총 치료 용적을 면도된 송아지의 피부에 적용하고 더 이상 보이지 않을 때까지 피부에 문질러 발랐다.

[0675] 치료 11일 후, 마우스를 희생시키고 치료된 다리의 비복근 근육을 절개하고 냉각한 이소펜탄에 보존했다. 조직을 아세틸콜린에스테라제의 존재에 대해 염색될 때까지 -80℃에서 저장했다. 아세틸콜린에스테라제에 대해 양성으로 염색된 신경 말단을 각 조직 샘플에 대해 계수했다. 양성 염색은 보툴리늄이 신경 말단에 대해 약리학적 효과를 가졌음을 표시했다.

[0676] 상기 결과는 치료 C에 대해 계수된 신경 말단의 수 (91)가 치료 B (52)보다 75% 더 컸고 치료 A (55)보다 66% 더 컸음을 실증했다. 따라서, 일부 구현예에서, 더 낮은 농도의 부형제는 더 높은 농도의 부형제와 비교하여 제

공된 조성물 및/또는 그의 개별 성분의 더 높은 경피 침투도를 초래한다.

[0677] 실시예 10: 제공된 조성물 중의 부형제 중의 보존제의 동일성

[0678] 이 실시예는 피부를 통과하는 제공된 조성물 및/또는 그의 개별 성분의 침투도가 나노입자 조성물과 혼합되는 보존제의 유형을 변화시킴으로써 조절될 수 있다는 발견을 실증한다 (환언하면, 보존제와의 혼합물 전에 형성됐던 나노입자 조성물과 혼합되는 보존제). 나노에멀젼과 조합하여 사용된 어떤 보존제가, 마우스 모델에서 보툴리늄 독소 유형 A의 국소 적용으로부터 염색된 아세틸콜린 에스테라아제 (ACE)의 유의미한 증가에 의해 입증된 바와 같이, 다른 보존제보다 더 높은 침투도를 초래함을 발견하였다. 마우스 모델에서 보툴리늄 독소 유형 A의 국소 적용의 예시적인 결과가 하기에 제공된다.

[0679] 포함된 치료:

[0680] (A) (i) 보존제가 부가되지 않은 페물렌을 포함하는 부형제, 및 (ii) 3.2 g 1349 오일, 3.2 g TWEEN-80, 23.35 g 0.9% 식염수, 6.0 g 젤라틴 포스페이트 완충액, 및 1.8 g 보툴리늄 독소 용액을 포함하는 나노입자 조성물의 혼합물을 포함하는 치료

[0681] (B) 보존제 (예를 들면, 벤질 알코올)가 부가된 페물렌을 포함하는 부형제, 및 (ii) 3.2 g 1349 오일, 3.2 g TWEEN-80, 23.35 g 0.9% 식염수, 6.0 g 젤라틴 포스페이트 완충액, 및 1.8 g 보툴리늄 독소 용액을 포함하는 나노입자 조성물의 혼합물을 포함하는 치료

[0682] (C) 보존제 (예를 들면, 파라벤)가 부가된 페물렌을 포함하는 부형제, 및 (ii) 3.2 g 1349 오일, 3.2 g TWEEN-80, 23.35 g 0.9% 식염수, 6.0 g 젤라틴 포스페이트 완충액, 및 1.8 g 보툴리늄 독소 용액을 포함하는 나노입자 조성물의 혼합물을 포함하는 치료

[0683] 각 치료는 22,000 PSI에서 마이크로유동화되어 나노입자를 생성했고 그 다음 마우스에 적용하기 전에 동등 용적의 페물렌 부형제 (상기 (i)에 기재된 바와 같은 부형제)와 조합했다.

[0684] 마우스 (18 - 24 그램)를 각 치료 그룹 (n=9)에 이용했다. 마우스를 각 치료 그룹에 무작위로 할당했다. 마우스를 케타민 및 크실아진을 사용하여 마취했다. 오른쪽 송아지 근육을 면도했다. 50 ㎕의 총 치료 용적을 면도된 송아지의 피부에 적용하고 더 이상 보이지 않을 때까지 피부에 문질러 발랐다.

[0685] 치료 11일 후, 마우스를 희생시키고 치료된 다리의 비복근 근육을 절개하고 냉각한 이소펜탄에 보존했다. 조직을 아세틸콜린에스테라제의 존재에 대해 염색될 때까지 -80℃에서 저장했다. 아세틸콜린에스테라제에 대해 양성으로 염색된 신경 말단을 각 조직 샘플에 대해 계수했다. 양성 염색은 보툴리늄이 신경 말단에 대해 약리학적 효과를 가졌음을 표시했다.

[0686] 상기 결과는 치료 C에 대해 계수된 신경 말단의 수 (72)가 치료 B (60)보다 20% 더 컸고 치료 A (69)보다 4% 더 컸음을 실증했다. 따라서, 일부 구현예에서, 보존제로서 파라벤을 포함하는 부형제는 보존제로서 파라벤을 포함하지 않는 부형제와 비교하여 제공된 조성물 및/또는 그의 개별 성분의 더 높은 경피 침투도를 초래한다. 일부 구현예에서, 보존제로서 파라벤을 포함하는 부형제는 보존제로서 벤질 알코올을 포함하는 부형제와 비교하여 제공된 조성물 및/또는 그의 개별 성분의 더 높은 경피 침투도를 초래한다.

[0687] 실시예 11: 나노입자 조성물 중의 파라벤

[0688] 이 실시예는 피부를 통과하는 제공된 조성물 및/또는 그의 개별 성분의 침투도가 나노입자 조성물 중에 파라벤을 포함함으로써 증대될 수 있다는 발견을 실증한다. 나노에멀젼에 사용된 파라벤이, 마우스 모델에서 보툴리늄 독소 유형 A의 국소 적용으로부터 염색된 아세틸콜린 에스테라아제 (ACE)의 유의미한 증가에 의해 입증된 바와 같이, 파라벤을 포함하지 않는 경우보다 더 높은 침투도를 초래함을 발견하였다. 마우스 모델에서 보툴리늄 독소 유형 A의 국소 적용의 예시적인 결과가 하기에 제공된다.

[0689] 포함된 치료:

[0690] (A) 3.2 g 1349 오일, 3.2 g TWEEN-80, 25.8 g 0.9% 식염수, 6.0 g 젤라틴 포스페이트 완충액 및 1.8 g 보툴리늄 독소 용액을 포함하는 나노입자 조성물을 포함하는 치료

[0691] (B) 3.2 g 1349 오일, 3.2 g TWEEN-80 (0.2% 파라벤 포함), 25.8 g 0.9% 식염수 (0.2% 파라벤 포함), 6.0 g 젤라틴 포스페이트 완충액 및 1.8 g 보툴리늄 독소 용액을 포함하는 나노입자 조성물을 포함하는 치료.

[0692] 각 치료는 22,000 PSI에서 마이크로유동화되어 나노입자를 생성했고 그 다음 마우스에 적용하기 전에 부형제로

서 동등 용적의 페물렌과 혼합했다.

[0693] 마우스 (18 - 24 그램)를 각 치료 그룹 (n=9)에 이용했다. 마우스를 각 치료 그룹에 무작위로 할당했다. 마우스를 케타민 및 크실아진을 사용하여 마취했다. 오른쪽 송아지 근육을 면도했다. 50 ㎕의 총 치료 용적을 면도된 송아지의 피부에 적용하고 더 이상 보이지 않을 때까지 피부에 문질러 발랐다.

[0694] 치료 11일 후, 마우스를 희생시키고 치료된 다리의 비복근 근육을 절개하고 냉각한 이소펜탄에 보존했다. 조직을 아세틸콜린에스테라제의 존재에 대해 염색될 때까지 -80℃에서 저장했다. 아세틸콜린에스테라제에 대해 양성으로 염색된 신경 말단을 각 조직 샘플에 대해 계수했다. 양성 염색은 보툴리늄이 신경 말단에 대해 약리학적 효과를 가졌음을 표시했다.

[0695] 상기 결과는 치료 B에 대해 계수된 신경 말단의 수 (93)가 치료 A (54)보다 72% 더 컸음을 실증했다. 따라서, 일부 구현예에서, 파라벤을 포함하는 나노입자 조성물은 파라벤을 포함하지 않는 나노입자 조성물과 비교하여 제공된 조성물 및/또는 그의 개별 성분의 더 높은 경피 침투도를 초래한다.

[0696] 실시예 12: 나노입자 조성물 중의 보툴리늄 홀로톡신

[0697] 이 실시예는 피부를 통과하는 보툴리늄 독소의 침투도가 나노입자 조성물 중에 보툴리늄 독소의 홀로톡신 형태 (보툴리늄 독소의 복합 형태와 대조적인 형태)를 사용함으로써 증대될 수 있다는 발견을 실증한다. 나노에멀젼에 사용된 보툴리늄 홀로톡신이, 마우스 모델에서 독소 제형의 국소 피부 적용에서 측정된 디지트 외전 점수 (DAS)의 더 양호하고 신속한 침투 반응에 의해 입증된 바와 같이, 독소의 더 높은 침투도를 초래함을 발견하였다. 마우스 모델에서 보툴리늄 독소의 국소 적용의 예시적인 결과가 하기에 제공된다.

[0698] 포함된 치료:

[0699] (A) 1.92 g 1349 오일, 2.88 g TWEEN-80, 19.2 g 0.9% 식염수 (0.2% 파라벤 포함), 0.81 g 젤라틴 포스페이트 완충액, 및 5.19 g 보툴리늄 독소 유형 A 복합 용액 (2.13×10^{-4} nM)을 포함하는 나노입자 조성물을 포함하는 치료

[0700] (B) 1.92 g 1349 오일, 2.88 g TWEEN-80, 19.2 g 0.9% 식염수 (0.2% 파라벤 포함), 0.81 g 젤라틴 포스페이트 완충액, 및 5.19 g 보툴리늄 독소 유형 A 홀로톡신 용액 (2.13×10^{-4} nM)을 포함하는 나노입자 조성물을 포함하는 치료.

[0701] 각 치료는 22,000 PSI에서 마이크로유동화되어 나노입자를 생성했고 그 다음 마우스에 적용하기 전에 동등 용적의 크림과 조합했다.

[0702] 마우스 (18 - 24 그램)를 각 치료 그룹 (n=8)에 이용했다. 마우스를 각 치료 그룹에 무작위로 할당했다. 마우스를 케타민 및 크실아진을 사용하여 마취했다. 오른쪽 송아지 근육을 면도했다. 50 ㎕의 총 치료 용적을 면도된 송아지의 피부에 적용하고 더 이상 보이지 않을 때까지 피부에 문질러 발랐다. 11일의 기간 동안 치료 후 날마다, 치료된 다리에 대해 DAS를 관찰하고 기록했다.

[0703] 상기 결과는 홀로톡신-함유 치료 B로 치료된 마우스에 대한 피크 DAS (DAS = 4)가 독소-복합체-함유 치료 A (DAS = 1.5)보다 3배 이상 더 컸음을 실증했다. 따라서, 일부 구현예에서, 보툴리늄 유형 A 홀로톡신을 함유하는 치료 제제는 보툴리늄 유형 A 복합체를 함유하는 제제와 비교하여 경피 침투를 달성하는데 우수하다.

[0704] 실시예 13: 나노입자 조성물 중의 젤라틴

[0705] 이 실시예는 피부를 통과하는 제공된 조성물 및/또는 그의 개별 성분의 침투도가 소혈청 알부민 (BSA)과 함께 제조된 나노입자 조성물 및/또는 나노입자 조성물에 부가적 단백질이 없이 제조된 나노입자 조성물보다 어떤 농도에서 젤라틴과 함께 제조된 나노입자 조성물을 사용함으로써 증대될 수 있다는 발견을 실증한다. 보툴리늄 독소가 나노입자 조성물 중에 제형화되었을 경우, 젤라틴의 사용이, 마우스 모델에서 독소-함유 나노입자 조성물의 국소 피부 적용에서 측정된 디지트 외전 점수 (DAS)의 증가에 의해 입증된 바와 같이, 독소의 더 높은 침투도를 초래함을 발견하였다. 마우스 모델에서 보툴리늄 독소의 국소 적용의 예시적인 결과가 하기에 제공된다.

[0706] 포함된 치료:

[0707] (A) 0.026%의 젤라틴을 포함하는 치료: 2.56 g 1349 오일, 3.84 g TWEEN-80, 25.6 g 0.9% 식염수 (0.2% 파라벤 포함), 6.4 g 젤라틴 포스페이트 완충액, 및 1.6 g 보툴리늄 유형 A 홀로톡신 용액을 포함하는 나노입자 조성물

[0708] (B) 0.036%의 젤라틴을 포함하는 치료: 2.56 g 1349 오일, 3.84 g TWEEN-80, 25.6 g 0.9% 식염수 (0.2% 파라벤 포함), 6.4 g 젤라틴 포스페이트 완충액 (치료 A에서 완충액 중의 젤라틴 농도의 1.38배), 및 1.6 g 보툴리늄 유형 A 홀로톡신 용액을 포함하는 나노입자 조성물

[0709] (C) 0.056%의 젤라틴을 포함하는 치료: 2.56 g 1349 오일, 3.84 g TWEEN-80, 25.6 g 0.9% 식염수 (0.2% 파라벤 포함), 6.4 g 젤라틴 포스페이트 완충액 (치료 A에서 완충액 중의 젤라틴 농도의 2.15배), 및 1.6 g 보툴리늄 유형 A 홀로톡신 용액을 포함하는 나노입자 조성물

[0710] (D) 0.00%의 젤라틴을 포함하는 치료: 2.56 g 1349 오일, 3.84 g TWEEN-80, 25.6 g 0.9% 식염수 (0.2% 파라벤 포함), 6.4 g 포스페이트 완충액, 및 1.6 g 보툴리늄 유형 A 홀로톡신 용액을 포함하는 나노입자 조성물

[0711] (E) 0.00%의 젤라틴을 포함하는 치료: 2.56 g 1349 오일, 3.84 g TWEEN-80, 25.6 g 0.9% 식염수 (0.2% 파라벤 포함) 및 0.02% BSA, 6.4 g 포스페이트 완충액, 및 1.6 g 보툴리늄 유형 A 홀로톡신 용액을 포함하는 나노입자 조성물.

[0712] 각 치료는 22,000 PSI에서 마이크로유동화되어 나노입자를 생성했고 그 다음 마우스에 적용하기 전에 동등 용적의 크림과 조합했다.

[0713] 마우스 (18 - 24 그램)를 각 치료 그룹 (n=15)에 이용했다. 마우스를 각 치료 그룹에 무작위로 할당했다. 마우스를 케타민 및 크실아진을 사용하여 마취했다. 오른쪽 송아지 근육을 면도했다. 50 ㎕의 총 치료 용적을 면도된 송아지의 피부에 적용하고 더 이상 보이지 않을 때까지 피부에 문질러 발랐다. 11일의 기간 동안 치료 후 날마다, 치료된 다리에 대해 DAS를 관찰하고 기록했다.

[0714] 상기 결과는 홀로톡신-함유 치료 A로 치료된 마우스에 대한 피크 DAS (DAS = 3.5)가 각각 치료 B, C 또는 D (DAS = 2.3, 2.2 및 2.6)보다 52%, 59% 및 35% 더 컸음을 실증했다. 치료 A는 또한 치료 E보다 4배 더 컸다 (DAS = 3.5 대 0.8). 따라서, 일부 구현예에서, 0.026%의 젤라틴을 함유하는 치료 제제는 더 높은 양의 젤라틴을 함유하는 제제 및/또는 젤라틴를 함유하지 않는 제제와 비교하여 경피 침투를 달성하기 위해 바람직하다. 일부 구현예에서, 젤라틴을 함유하는 치료 제제는 BSA를 함유하는 제제와 비교하여 경피 침투를 달성하기 위해 바람직하다.

[0715] 실시예 14: 보툴리늄 독소의 보관을 위한 나노입자 조성물

[0716] 이 실시예는 보툴리늄 독소의 생물활성이 나노입자 조성물 (예를 들면, 나노에멀젼)의 일부로서 그것을 저장함으로써 보존될 수 있다는 발견을 실증한다. 나노에멀젼이, 마우스 i.v. (정맥내 주사) 효능 방법에 의해 측정될 때 냉장 온도 (2℃ 내지 8℃)에서 장기간 동안 독소의 생물학적 활성이 보존됨으로써 입증된 바와 같이, 안정했음을 발견하였다. 예시적인 결과가 하기에 제공된다.

[0717] 포함된 치료:

[0718] (A) 3.2 g 1349 오일, 3.2 g TWEEN-80, 23.35 g 0.9% 식염수, 6.0 g 젤라틴 포스페이트 완충액, 및 1.8 g 보툴리늄 독소 용액을 포함하는 나노입자 조성물.

[0719] 각 치료는 22,000 PSI에서 마이크로유동화되어 나노입자를 생성했고 그 다음 수많은 개월 동안 2 ℃ 내지 8 ℃에서 저장했다.

[0720] 마우스 (18 - 24 그램)를 각 치료 그룹 (n=9)에 이용했다. 마우스를 치료 그룹에 무작위로 할당했다. 200 ㎕의 총 치료 용적을 마우스의 꼬리 정맥에 주사했다. 마우스를 다음 8시간에 걸쳐 관찰하고 사망 시간을 기록했다.

[0721] 상기 결과는 12개월 기간에 걸쳐 나노에멀젼이 활성이고 어떠한 효능도 손실되지 않음을 실증했다. 따라서, 일부 구현예에서, 2℃ 내지 8℃에서 12개월 동안 나노에멀젼을 저장하여도 보툴리늄 독소가 안정하게 유지된다.

[0722] 실시예 15: 보툴리늄 독소의 냉동 보관을 위한 나노입자 조성물

[0723] 이 실시예는 보툴리늄 독소의 생물활성이 냉동 상태로 저장될 수 있는 나노입자 조성물 (예를 들면, 나노에멀젼)의 일부로서 그것을 저장함으로써 보존될 수 있다는 발견을 실증한다. 동결/융해 과정의 1, 2 및 3 사이클 후에 국소 피부 적용으로부터 변하지 않는 DAS 점수를 유지함으로써 입증된 바와 같이, 나노에멀젼을 냉동시킬 수 있고, 냉동되지 않은 나노에멀젼의 생물활성 및 경피 침투 특성을 여전히 보유함을 발견하였다. 예시적인 결과가 하기에 제공된다.

[0724] 포함된 치료:

[0725] 5.76 g 1349 오일, 8.64 g TWEEN-80 (0.2% 파라벤 포함), 57.6 g 0.9% 식염수 (0.2% 파라벤 포함), 13.5 g 젤라틴 포스페이트 완충액, 및 4.5 g 보툴리늄 유형 A 홀로톡신 용액을 포함하는 (A - D) 나노입자 조성물들. 각 치료는 22,000 PSI에서 마이크로유동화되어 나노입자를 생성했고 그 다음 마우스에 적용하기 전에 동등 용적의 크림과 조합했다.

[0726] 치료 A는 동결/융해 사이클을 갖지 않았다.

[0727] 치료 B는 1 사이클의 동결/융해 사이클을 가졌다.

[0728] 치료 C는 2 사이클의 동결/융해 사이클을 가졌다.

[0729] 치료 D는 3 사이클의 동결/융해 사이클을 가졌다.

[0730] 마우스 (18 - 24 그램)를 각 치료 그룹 (n=10)에 이용했다. 마우스를 각 치료 그룹에 무작위로 할당했다. 마우스를 케타민 및 크실아진을 사용하여 마취했다. 오른쪽 송아지 근육을 면도했다. 50 ㎕의 총 치료 용적을 면도된 송아지의 피부에 적용하고 더 이상 보이지 않을 때까지 피부에 문질러 발랐다. 11일의 기간 동안 치료 후 날마다, 치료된 다리에 대해 DAS를 관찰하고 기록했다.

[0731] 상기 결과는 동결/융해의 사이클을 갖지 않는 홀로톡신-함유 치료 A (DAS = 4.0), 1 사이클의 동결/융해를 갖는 치료 B (DAS = 4.0), 2 사이클의 동결/융해를 갖는 치료 C (DAS = 3.9) 및 3 사이클의 동결/융해를 갖는 치료 D (DAS = 4.0)로 치료된 마우스에 대한 피크 DAS를 실증했다. 따라서, 일부 구현예에서, 0, 1, 2 및 3 사이클의 동결/융해 과정 후 치료 제제는 DAS 점수에 영향을 주지 않고/않으며 필적하는 생물활성 및 경피 침투를 보유한다.

[0732] 또한, 마우스 모델에서 점차 냉동된 치료 대 급속하게 냉동된 치료 사이의 국소 피부 적용으로부터 DAS 점수를 측정함으로써 입증된 바와 같이, 나노입자 조성물에 대한 어떤 냉동 기술이 나노에멀젼의 생물활성을 보존하는데 있어서 기타 기술보다 더 효과적이었음을 발견하였다. 예시적인 결과가 하기에 제공된다.

[0733] 모든 치료는 2.56 g 1349 오일, 3.84 g TWEEN-80 (0.2% 파라벤 포함), 25.6 g 0.9% 식염수 (0.2% 파라벤 포함), 6.4 g 젤라틴 포스페이트 완충액, 및 1.6 g 보툴리늄 유형 A 홀로톡신 용액을 포함하는 나노입자 조성물을 포함했다. 각 치료는 22,000 PSI에서 마이크로유동화되어 나노입자를 생성했고 그 다음 마우스에 적용하기 전에 동등 용적의 크림과 조합했다. 치료 A는 -70℃에서 점차 냉동됐고; 치료 B는 -196℃로 급속하게 냉동된 다음 -70℃에서 저장했다.

[0734] 마우스 (18 - 24 그램)를 각 치료 그룹 (n=20)에 이용했다. 마우스를 각 치료 그룹에 무작위로 할당했다. 마우스를 케타민 및 크실아진을 사용하여 마취했다. 오른쪽 송아지 근육을 면도했다. 50 ㎕의 총 치료 용적을 면도된 송아지의 피부에 적용하고 더 이상 보이지 않을 때까지 피부에 문질러 발랐다. 11일의 기간 동안 치료 후 날마다, 치료된 다리에 대해 DAS를 관찰하고 기록했다.

[0735] 상기 결과는 치료 A로 치료된 마우스에 대한 피크 DAS (DAS = 1.6)가 치료 B로 처리된 마우스 (DAS = 0.9)보다 78% 더 컸음을 실증했다. 따라서, 일부 구현예에서, 점차 냉각된 나노에멀젼 제제는 급속하게 냉각된 치료와 비교하여 나노에멀젼의 생물활성을 보존하는데 있어서 바람직하다.

[0736] 실시예 16: 나노에멀젼 전달 시스템

[0737] 이 실시예는 어떤 제공된 조성물이 다른 것들보다 더 나은 조직 침투 능력을 가졌음을 실증한다. 표 22는 탁월한 조직 침투 능력을 갖는 예시적인 나노에멀젼 제형을 나타낸다. 표 8에 제공된 나노에멀젼 제형 중의 성분은 중량 (g) 및 백분율 (%)로 표준화되었다.

[0738] *표 22: 나노에멀젼 제형*

성분	중량 (g)	퍼센트 (중량에 의한)
1349 오일	3.2	3.19
TWEEN-80	4.8	4.79
메틸파라벤	0.2	0.2
프로필파라벤	0.2	0.2
나트륨 클로라이드 (a)	0.63	0.63
이염기성 나트륨 포스페이트	0.04	0.04
젤라틴	0.02	0.02
독소 (b)	0.0	0.0
미네랄 오일	0.63	0.63
이소프로필 미리스테이트	0.62	0.62
백색 바셀린	0.25	0.25
에멀젼화 왁스	1.87	1.87
정제수 (c)	87.76	87.57
총	100.22	100.00

[0739]

[0740] 실시예 17: 국소 화학적 신경제거제의 효능을 평가하기 위한 피하 DAS 방법

[0741] 본 실시예는 제공된 조성물을 설치류 팔다리의 피하 (s.c.) 조직 내로 주사하고 관찰된 디지탈 외전 점수 (DAS)를 사용하여 팔다리 마비의 정도를 측정함으로써 제공된 조성물 (예를 들면, 국소 보툴리늄 제형)의 효능을 시험하기 위한 방법의 발견을 제공한다.

[0742] 국소 화학적 신경제거제의 생물학적 효능의 평가는 독특한 과제를 제공한다. 본 발명은 매우 적은 용량 (예를 들면, 1 미만의 LD50 단위)의 보툴리늄 독소 샘플이 표준 곡선을 사용하여 마우스 s.c. 방법에 의해 측정될 수 있는 방법을 포함한다. 발명자들의 지식이 미치는 한, 이 방법은 현재까지 생체내 및 비-용액 매트릭스 샘플에서 독소 효능을 측정하기 위해 이용가능한 가장 민감한 방법이다 (예를 들면, 나노에멀젼/로션 제형 중의 독소). 이 방법은, 비제한적으로 용액, 에멀젼 및 크림을 포함하는 다양한 맥락에서, 독소 효능을 결정하고, 제공된 조성물의 제형을 최적화하고, 제공된 조성물의 안정성을 평가하기에 유용하다.

[0743] 모든 치료는 20% 젤라틴 포스페이트 완충액을 함유하는 0.9% 식염수로 희석된 보툴리늄 유형 A 홀로톡신을 포함했다. 치료 A = 0.100 U/용량, 치료 B = 0.170 U/용량, 치료 C = 0.290 U/용량, 치료 D = 0.500 U/용량 및 치료 E = 0.850 U/용량.

[0744] 마우스 (18 - 24 그램)를 각 치료 그룹 (n=8)에 이용했다. 마우스를 각 치료 그룹에 무작위로 할당했다. 마우스를 케타민 및 크실아진을 사용하여 마취했다. 50 ㎕의 총 치료 용적을 마우스 뒷다리의 s.c. 조직 내로 주사하여 DAS 반응을 생성했다. 4일의 기간 동안 치료 후 날마다, 치료된 다리에 대해 DAS를 관찰하고 기록했다.

[0745] 상기 결과는 홀로톡신-함유 치료로 치료된 마우스에 대한 피크 DAS를 실증했다. 용량/반응 곡선을 주사로부터 생성했다. 치료 A (DAS = 0.63), 치료 B (DAS = 0.63), 치료 C (DAS = 2.13), 치료 D (DAS = 3.75) 및 치료 E (DAS = 4.0). 따라서, 일부 구현예에서, s.c. 주사는 다양한 제형, 예컨대 용액, 에멀젼 및 크림에서 독소 효능을 결정하는데 유용할 수 있다.

[0746] 실시예 18: 국소 화학적 신경제거제의 효능을 평가하기 위한 국소 DAS 방법

[0747] 본 실시예는 국소 보툴리늄 제제를 마우스 팔다리의 피부 위에 적용하고 관찰된 디지탈 외전 점수 (DAS)를 사용하여 팔다리 마비의 정도를 측정함으로써 국소 보툴리늄 제제의 효능을 시험하기 위한 방법의 발견을 제공한다.

[0748] 국소 화학적 신경제거제의 생물학적 효능의 평가는 독특한 과제를 제공한다. 본 발명은 피부를 통과하는 보툴리늄 독소 분자의 침투를 측정하기 위한 방법을 제공한다. 측정된 양의 나노에멀젼 전달 시스템 샘플을 마우스 피

부 (예를 들면, 마우스의 장딴지 근육 위의 피부)에 적용하고, 최대 2주의 기간에 걸쳐 DAS 값을 측정했다. 마우스 팔다리의 DAS 값은 피부를 통과하여 침투하는 독소 분자의 효과를 반영하며, 따라서 국소 전달 시스템의 효율성을 실증한다. 이 방법은, 비제한적으로 용액, 에멀젼 및 크림을 포함하는 다양한 맥락에서, 독소 효능을 결정하고, 제공된 조성물의 제형을 최적화하고, 제공된 조성물의 안정성을 평가하기에 유용하다.

[0749] 모든 치료는 6.4 g 1349 오일, 9.6 g TWEEN-80 (0.2% 파라벤 포함), 64.0 g 0.9% 식염수 (0.2% 파라벤 포함), 17.24 g 젤라틴 포스페이트 완충액, 및 2.76 g 보툴리늄 유형 A 홀로톡신을 포함했다. 각 치료는 22,000 PSI에서 마이크로유동화되어 나노입자를 생성했고 그 다음 마우스에 적용하기 전에 동등 용적의 크림과 조합했다. 치료 A는 +5℃에서 저장했고; 치료 B는 -20℃에서 저장했고; 치료 C는 -80℃에서 저장했고; 치료 D는 1 사이클의 동결/융해와 함께 -80℃에서 저장했다.

[0750] 마우스 (18 - 24 그램)를 각 치료 그룹 (n=10)에 이용했다. 마우스를 각 치료 그룹에 무작위로 할당했다. 마우스를 케타민 및 크실아진을 사용하여 마취했다. 오른쪽 송아지 근육을 면도했다. 50 ㎕의 총 치료 용적을 면도된 송아지의 피부에 적용하고 더 이상 보이지 않을 때까지 피부에 문질러 발랐다. 11일의 기간 동안 치료 후 날마다, 치료된 다리에 대해 DAS를 관찰하고 기록했다.

[0751] 상기 결과는 다음과 같이 5개월 동안 저장한 후 홀로톡신-함유 치료로 치료된 마우스에 대한 피크 DAS를 실증했다: +5℃에서 저장된 치료 A (DAS = 3.9), -20℃에서 저장된 치료 B (DAS = 3.8), -80℃에서 저장된 치료 C (DAS = 4.0) 및 1 사이클의 동결/융해와 함께 -80℃에서 저장된 치료 D (DAS = 4.0). 따라서, 일부 구현예에서, +5℃, -20℃, -80℃ 및 1 사이클의 동결/융해와 함께 -80℃에서 5개월 동안 저장한 후에도 0일로부터 DAS 효과의 변화가 없었다 (환언하면, 모든 치료 제제는 생물활성 및 경피 침투 능력을 보유했다).

[0752] 실시예 19: 국소 화학적 신경제거제의 효능을 평가하기 위한 정맥내 타임-투-데스(Time-to-Death) 방법

[0753] 본 실시예는 제공된 조성물 (예를 들면, 국소 보툴리늄 제제)을 설치류의 정맥 내로 주사하고 평균 및/또는 중앙값 타임 투 데스를 측정함으로써 제공된 조성물의 효능을 시험할 수 있다는 발견을 실증한다.

[0754] 국소 화학적 신경제거제의 생물학적 효능의 평가는 독특한 과제를 제공한다. 본 발명은 마우스 꼬리 정맥 IV (정맥내) 주사 및 동물의 TTD (타임-투-데스)를 통해 독소 효능을 측정하는 방법을 제공한다. 이들 방법에 따라, 독소 참조 표준의 표준 곡선을 일련의 용량 수준과 함께 확립한다. 샘플 효능을 샘플 그룹의 TTD와 함께 표준 곡선으로부터 계산한다. 이들 방법은 독소 발효, 정제 및 공정 개발, 안정성 시험 및 방출 효능 시험에 유용하다.

[0755] TTD (분) 및 Log (용량) 또는 Ln (용량) 사이의 용량 반응 곡선의 선형 플롯은 우수한 효능 결정을 위한 선형회귀를 산출할 수 있다. 일부 구현예에서, Log (TTD)와 Log (용량) 및 Ln (TTD)와 Ln (용량) 둘 모두는 비-Log / Ln (TTD) 및 (용량)과 비교하여 더 나은 선형회귀 (즉, 더 나은 R^2)를 산출한다.

[0756] 모든 치료는 20% 젤라틴 포스페이트 완충액을 함유하는 0.9% 식염수로 희석된 보툴리늄 유형 A 홀로톡신을 포함했다. 치료 A = 40 U/용량, 치료 B = 151 U/용량, 치료 C = 452 U/용량, 치료 D = 1395 U/용량, 치료 E = 4147 U/용량, 치료 F = 12441 U/용량 및 치료 G = 37700 U/용량.

[0757] 마우스 (18 - 24 그램)를 각 치료 그룹 (n=5)에 이용했다. 마우스를 각 치료 그룹에 무작위로 할당했다. 200 ㎕의 총 치료 용적을 각 마우스의 꼬리 정맥에 정맥내로 주사하여 사망 시간을 측정했다. 주사 후 4시간 동안 각 마우스를 관찰했다.

[0758] 상기 결과는, 비-Log / Ln 표준 곡선이 0.3574의 낮은 선형회귀 상관관계를 갖는 반면, Log 표준 곡선이 0.9696의 선형회귀 R^2 상관관계를 가졌고 Ln 표준 곡선이 0.9778의 선형회귀 상관관계를 가졌음을 실증했다. Log 또는 Ln 선형회귀를 사용하여, 용량 반응 곡선을 샘플의 효능을 결정하기 위해 플롯팅할 수 있고, 이 방법은 비-대수적으로 변형된 용량-반응 곡선보다 우수하다. 따라서, 일부 구현예에서, 이 방법은 독소 발효, 정제 및 공정 개발, 안정성 시험 및 방출 효능 시험에 매우 유용할 수 있다.

[0759] 실시예 20: 국소 화학적 신경제거제의 효능을 평가하기 위한 복강내 LD50 방법

[0760] 본 실시예는 제공된 조성물 (예를 들면, 국소 보툴리늄 제제)을 마우스의 복막 내로 주사하고 처리된 동물의 50%가 사망하는데 소요된 시간의 평균 또는 중앙값 시간을 측정함으로써 제공된 조성물의 효능을 시험할 수 있다는 발견을 실증한다.

[0761] 국소 화학적 신경제거제의 생물학적 효능의 평가는 독특한 과제를 제공한다. 본 발명은 IP (복강내) 주사를, 예

를 들면, 직접적으로 (즉, 참조 표준 없이) 측정함으로써 효능을 평가하기 위한 방법을 제공한다. 이들 방법에 따라서, 미공지된 효능을 갖는 상이한 희석의 일련의 독소 샘플을 마우스에 복강내로 주사하고 72시간의 기간에 걸쳐 사망한 마우스 및 살아있는 마우스의 총 수를 기록한다. 사망% 및 희석물의 플롯은 샘플의 효능, LD50 단위를 생성할 수 있다. 1 LD50은 72시간 내에 50% 동물의 사망을 유발했던 (독소의) 치사 용량이다. 사망% 대 Log (희석물)의 규칙적 플롯의 큰 가변성을 감소시키기 위해, 리드 및 뮌흐(Reed and Muench) 방법이 더 일관되고 정확한 LD50 값을 위해 사용될 수 있다.

[0762] 모든 치료는 6.4 g 1349 오일, 9.6 g TWEEN-80 (0.2% 파라벤 포함), 64.0 g 0.9% 식염수 (0.2% 파라벤 포함), 17.24 g 젤라틴 포스페이트 완충액, 및 2.76 g 보툴리늄 유형 A 홀로톡신 용액을 포함했다. 각 치료는 22,000 PSI에서 마이크로유동화되어 나노입자를 생성했고 그 다음 마우스에 적용하기 전에 동등 용적의 크림 부형제와 혼합했다. 연구를 수행하기 위해 치료는 그것의 최초 농도로부터 5개의 농도 (치료 A - E)로 희석됐다: 치료 A는 1:7.5 희석 인자를 가졌고; 치료 B는 1:10.0 희석 인자를 가졌고; 치료 C는 1:13.5 희석 인자를 가졌고; 치료 D는 1:18.0 희석 인자를 가졌고; 치료 E는 1:24.3 희석 인자를 가졌다.

[0763] 마우스 (18 - 24 그램)를 각 치료 그룹 (n=8)에 이용했다. 마우스를 각 치료 그룹에 무작위로 할당했다. 200 ㎕의 총 치료 용적을 각 마우스의 복강내로 주사했다. 주사 후 3일 동안 각 마우스를 관찰하여 5개의 치료 그룹으로부터 사망과 생존을 기록했다.

[0764] 최초 치료의 효능을 결정하기 위해 결과를 계산했다. 치료의 명목 효능은 8000 U/mL이었고; 리드 및 뮌흐 IP 방법을 사용하여 실험 데이타로부터 효능을 계산한 후, 실제 효능은 7828 U/mL이 되었다. 결론적으로, 리드 및 뮌흐 IP 방법은 참조 표준의 부재에서도 정확한 효능 측정을 산출할 수 있다.

[0765] 실시예 21: 겨드랑이 발한에 대한 비어있는 나노에멀젼 제형 ("조성물 H")의 효과를 평가하기 위한 임상 연구

[0766] **연구 디자인 요약**

[0767] 본 연구의 목적은 에멀젼 H가 발한을 감소시키는데 생물학적으로 활성인지를 결정하기 위한 것이었다. 과도하게 땀이 나는 것으로 여겨지는 대상체 및 중량측정 땀 측정에 의해 과도한 발한이 실증된 대상체를 선택했다. 일부 대상체는 잠재적으로 생물학적 활성 제형으로 치료받았고 일부 대상체는 위약, 즉 물로 치료받았다. 대상체도 조사자도 대상체가 받았던 치료에 대해 알지 못했다.

[0768] 단일 치료 2주 후, 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가하여 땀 감소의 정도를 측정했다. 치료 그룹들 사이의 치료후 땀 생산의 비교는 잠재적으로 생물학적 활성 제형에 의한 땀 감소의 정도를 측정하기 위해 이루어졌다.

[0769] **연구 대상체 포함 / 배제 기준**

[0770] 본 연구는 대상체를 등록하는데 하기 기준을 사용했다:

[0771] *포함 기준*

[0772] • 서면 고지에 의한 동의를 이해하고 제공할 수 있어야 함

[0773] • 연령 18 - 70세

[0774] • 중등도 내지 중증 일차 겨드랑이 다한증의 진단

[0775] • ≥3의 다한증 질환 중증도 등급 점수 (HDSS 등급은 하기 기재되어 있다)

[0776] • 중량측정으로 측정될 때 5분 내에 ≥50 mg의 땀 생산/겨드랑이

[0777] • 본 연구 과정 동안 자진해서 일반의약품 방취제만을 사용함

[0778] • 각 연구 방문 전에 자진해서 겨드랑이를 면도함

[0779] • 여성 대상체는 초기 ("기준선") 연구 장소 방문시 소변 임신 시험에 음성이어야 하고 비수유중이어야 함

[0780] • 환자는 조사자에 의해 판단되었을 때 우수한 일반적 건강 상태여야 하고 연구 평가에 방해될 수 있는 어떤 질환도 없어야 함

[0781] *배제 기준*

[0782] • 2차 다한증 (즉, 또 하나의 의학적 병태 예컨대 갑상선기능항진증, 암, 결핵, 말라리아, 또는 다른 감염으로

인한 다한증)의 진단

[0783] · 겨드랑이에서의 감염 징후

[0784] · 의료 치료가 요구되는 겨드랑이에서의 피부병

[0785] · 치료 전 14일 내에 치료 부위에 국소 약물처치의 적용

[0786] · 기준선 전 2주 내에 20% 알루미늄 하이드로클로라이드, 예를 들면, Drysol®

[0787] · 앞서 2주 내에 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비눌)

[0788] · 기준선 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용

[0789] · 앞서 9개월 내에 보툴리늄 독소 치료

[0790] · 겨드랑이 다한증 수술 이력

[0791] · 기준선 30일 내에 또 하나의 조사 약물 시험에 참여하거나 임의의 조사 치료(들)를 받은 경우

[0792] · 과거 3년 내에 알코올 또는 약물 남용

[0793] · 임신하거나 수유중인 여성 대상체

[0794] · 고지에 의한 동의를 제공하기 위한 환자의 능력을 방해하는 정신 질환

[0795] · 겨드랑이 제모제, 예를 들면, Nair®, Veet®의 사용

[0796] · 기준선 1주 내에 겨드랑이 탈모 (왁싱, 레이저, 전기분해)의 이용

[0797] · 임의의 이유로 프로토콜의 요건에 따르는 것이 거부되거나 불능인 경우

[0798] **치료 및 평가 방법**

[0799] *임상 방문*

[0800] 조사자의 연구 장소에 초기 방문을 계획하기 전에, 잠재적 참가자에게 겨드랑이에 발한억제제, 국소 약물처치, 또는 제모 제품의 사용에 대해 질문했다. 배제 기준을 충족한 대상체는 계획에서 제외했다. 잠재적 참가자는 기준선 연구 방문 전에 그와 같은 제품을 사용하지 말고 그들의 겨드랑이를 면도하라고 지시받았다.

[0801] 기준선 연구 방문시, 본 연구의 임의의 측면에 참여하기 전에, 각 대상체는 본 연구의 수행 및 결과를 구두와 서면 둘 모두로 충분히 통지받았다. 각 대상체는 대상체가 본 연구에 잠재적으로 자격이 있는지를 판단하기 위한 스크리닝 평가를 수행하기 전에 서면 고지에 의한 동의 서식에 서명했다. 대상체가 포함 기준을 충족하지만 배제 기준을 충족하지 않는지를 판단하기 위해 구두 스크리닝 평가 및 중량측정 땀 측정을 수행했다.

[0802] *다한증 질환 중증도 등급*

[0803] 대상체는 대상체의 겨드랑이 발한이 대상체의 삶을 방해하는 현재 수준을 가장 잘 기재한 하나의 문장을 선택함으로써 대상체의 질환의 감지된 중증도를 등급화하기를 요청받았다:

[0804] 0 = 나의 겨드랑이 발한은 현저하지 않고 나의 1일 활동을 전혀 방해하지 않는다.

[0805] 1 = 나의 겨드랑이 발한은 현저하나 나의 1일 활동을 거의 방해하지 않는다.

[0806] 2 = 나의 겨드랑이 발한은 참을 수 있지만 나의 1일 활동을 때때로 방해한다.

[0807] 3 = 나의 겨드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 빈번히 방해한다.

[0808] 4 = 나의 겨드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.

[0809] 5 = 나의 겨드랑이 발한은 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.

[0810] *중량측정 땀 측정 방법*

[0811] 대상체의 땀 생산은 하기 절차에 의해 중량 측정으로 측정된다:

[0812] · 대상체를 적어도 30분 동안 비교적 일정한 온도 및 습도인 방에 두었다.

[0813] · 대상체를 겨드랑이가 완전히 노출되고 머리 위로 팔을 편안하게 두도록 하면서 반쯤 기댄 위치에 두었다.

[0814] · 대상체의 겨드랑이를 면 거즈 패드로 부드럽게 건조시켰다.

[0815] · 조사자는 겸자를 사용하여 0.1 mg에도 민감한 밸런스 위에 하나의 여과지 (90 mm 직경)를 놓고 그것의 중량을 기록했다.

[0816] · 조사자는 겸자를 사용하여 측정된 여과지를 겨드랑이에 두고, 플라스틱으로 그것을 덮고 플라스틱 백 주위를 밀봉하기 위해 저자극성 테이프로 대상체의 피부에서 백의 모서리들을 테이핑했다.

[0817] · 5분 후, 조사자는 대상체의 겨드랑이로부터 테이프 및 플라스틱을 부드럽게 제거하고, 그 다음, 겸자를 사용하여, 즉각적으로 여과지를 스케일 위에 두고 그것의 중량을 기록했다. 그 다음, 스케일을 건조시키고 0으로 평형화했다.

[0818] · 그 다음 이 측정을 다른 겨드랑이에 대해 상기에서 기재된 바와 같이 반복했다.

[0819] *치료 적용*

[0820] 대상체가 이 기준으로 치료할 자격이 된다면, 그 다음 대상체를 치료했다. 치료를 위해, 연구 제제 중 하나 (0.3 mL/겨드랑이)를 조사자에 의해 대상체의 겨드랑이 피부에 글러브 낀 손가락으로 국소로 적용했다. 에멀젼 H는 0.9% 나트륨 클로라이드 관주액, USP, 및 젤라틴 포스페이트 완충액 외에도 19.2 mg Labrafac Lipophile WL 1349 및 28.8 mg 폴리소르베이트 80, NF를 함유했다. 에멀젼 H 비어있는 나노입자 조성물에 함유된 나노입자의 평균 직경 (예를 들면, 입자 크기)은 대략 80.1 nm이었다. 유실(run-off)을 피하기 위해 제제를 작은 증분으로 투여했다. 액체를 사라질 때까지 문질렀다.

[0821] 치료 후, 대상체는 치료 당일에 취침 직전에 샤워하고, 그렇게 해서 겨드랑이를 비누 및 물로 세척하라고 지시받았다. 대상체는 하기 약물처치 중의 어느 것도 사용하지 않도록 지시받았다:

[0822] · 본 연구의 과정 동안 겨드랑이에 적용된 보툴리늄 독소 함유 제품

[0823] · 본 연구의 과정 동안 알루미늄 하이드로클로라이드 국소, 예를 들면, Drysol®

[0824] · 본 연구의 과정 동안 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비눌)

[0825] · 치료 2주 후 중량측정 땀 측정이 수행되어야 하는 경우 기준선 방문 전 2일 내에 그리고 사무실 방문 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말, 또는 로션의 사용

[0826] · 치료 후 1일 동안 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용

[0827] · 치료 후 5일 동안 치료 부위에 적용된 국소 약물처치

[0828] · 기준선 30일 내에 그리고 본 연구의 과정 동안 조사 약물처치 또는 치료.

[0829] 대상체는 치료 2주 후 후속조치 사무실 방문이 계획되었다. 후속조치 사무실 방문시, 대상체에게 치료 및 2주 후속조치 사무실 방문 사이에 사용되지 않아야 하는 약물처치에 대한 지침과 함께 그의 수용상태에 대해 질문했다. 대상체가 비-순응하는 경우, 대상체를 본 연구에서 실격시켰다. 대상체가 순응하는 경우, 대상체를 중량측정 땀 측정 절차를 사용하여 재평가했다.

[0830] ***치료 결과 및 결론***

[0831] 본 연구를 다중 연구 장소에서 수행했고 우수한 임상 실시 표준에 따라 수행했다. 10명의 대상체를 에멀젼 H로 치료했다. 치료 2주 후, 각 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가했다.

[0832] 평균하여, 에멀젼 H 그룹에서의 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 치료 2주 후 151 mg의 땀 생산이 감소했다. 반대로, 위약으로 치료된 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 땀 생산이 53mg 감소했다. 따라서, 에멀젼 H로 치료된 대상체는 대조군 그룹에서의 대상체보다 땀 생산에서 286% 초과 감소했다.

[0833] 에멀젼 H 또는 위약을 투여받은 연구 대상체의 몇 퍼센트가 초기 방문시 측정된 수준과 비교하여 땀 생산에서 적어도 30% 감소를 경험했는지를 또한 측정했다. 에멀젼 H로 치료받은 대상체의 60%가 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했음을 발견하였다. 이는 대조군 그룹에서 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했던 대상체가 단지 29%인 것과 대조적이다. 따라서, 이 평가에 의해, 에멀젼 H로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체보다 땀 생산을 감소시키는데 210% 초과의 효율성을 가졌다.

[0834] 이들 데이타를 고려해 볼 때, 에멀젼 H가 (i) 땀 생산을 감소시키는데 생물학적으로 활성이고, (ii) 발한억제제 제형이고, (iii) 다한증을 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있다고 결론내렸다.

[0835] 실시예 22: 겨드랑이 발한에 대한 "에멀젼 V" 나노입자 조성물의 효과를 평가하기 위한 임상 연구

[0836] **연구 디자인 요약**

[0837] 본 연구의 목적은 에멀젼 V가 발한을 감소시키는데 생물학적으로 활성인지를 결정하기 위한 것이었다. 과도하게 땀이 나는 것으로 여겨지는 대상체 및 중량측정 땀 측정에 의해 과도한 발한이 실증된 대상체를 선택했다. 일부 대상체는 잠재적으로 생물학적 활성 제형으로 치료받았고 일부 대상체는 위약, 즉 물로 치료받았다. 대상체도 조사자도 대상체가 받았던 치료에 대해 알지 못했다.

[0838] 단일 치료 2주 후, 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가하여 땀 감소의 정도를 측정했다. 치료 그룹들 사이의 치료후 땀 생산의 비교는 잠재적으로 생물학적 활성 제형에 의한 땀 감소의 정도를 측정하기 위해 이루어졌다.

[0839] **연구 대상체 포함 / 배제 기준**

[0840] 본 연구는 대상체를 등록하는데 하기 기준을 사용했다:

[0841] *포함 기준*

[0842] · 서면 고지에 의한 동의를 이해하고 제공할 수 있어야 함

[0843] · 연령 18 - 70세

[0844] · 중등도 내지 중증 일차 겨드랑이 다한증의 진단

[0845] · ≥3의 다한증 질환 중증도 등급 점수 (HDSS 등급은 하기 기재되어 있다)

[0846] · 중량측정으로 측정될 때 5분 내에 ≥50 mg의 땀 생산/겨드랑이

[0847] · 본 연구 과정 동안 자진해서 일반의약품 방취제만을 사용함

[0848] · 각 연구 방문 전에 자진해서 겨드랑이를 면도함

[0849] · 여성 대상체는 초기 ("기준선") 연구 장소 방문시 소변 임신 시험에 음성이어야 하고 비수유중이어야 함

[0850] · 환자는 조사자에 의해 판단되었을 때 우수한 일반적 건강 상태여야 하고 연구 평가에 방해될 수 있는 어떤 질환도 없어야 함

[0851] *배제 기준*

[0852] · 2차 다한증 (즉, 또 하나의 의학적 병태 예컨대 갑상선기능항진증, 암, 결핵, 말라리아, 또는 다른 감염으로 인한 다한증)의 진단

[0853] · 겨드랑이에서의 감염 징후

[0854] · 의료 치료가 요구되는 겨드랑이에서의 피부병

[0855] · 치료 전 14일 내에 치료 부위에 국소 약물처치의 적용

[0856] · 기준선 전 2주 내에 20% 알루미늄 하이드로클로라이드, 예를 들면, Drysol®

[0857] · 앞서 2주 내에 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비눌)

[0858] · 기준선 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용

[0859] · 앞서 9개월 내에 보툴리늄 독소 치료

[0860] · 겨드랑이 다한증 수술 이력

[0861] · 기준선 30일 내에 또 하나의 조사 약물 시험에 참여하거나 임의의 조사 치료(들)를 받은 경우

[0862] · 과거 3년 내에 알코올 또는 약물 남용

[0863] · 임신하거나 수유중인 여성 대상체

[0864] · 고지에 의한 동의를 제공하기 위한 환자의 능력을 방해하는 정신 질환

[0865] · 겨드랑이 제모제, 예를 들면, Nair®, Veet®의 사용

[0866] · 기준선 1주 내에 겨드랑이 탈모 (왁싱, 레이저, 전기분해)의 이용

[0867] · 임의의 이유로 프로토콜의 요건에 따르는 것이 거부되거나 불능인 경우

[0868] **치료 및 평가 방법**

[0869] *임상 방문*

[0870] 조사자의 연구 장소에 초기 방문을 계획하기 전에, 잠재적 참가자에게 겨드랑이에 발한억제제, 국소 약물처치, 또는 제모 제품의 사용에 대해 질문했다. 배제 기준을 충족한 대상체는 계획에서 제외했다. 잠재적 참가자는 기준선 연구 방문 전에 그와 같은 제품을 사용하지 말고 그들의 겨드랑이를 면도하라고 지시받았다.

[0871] 기준선 연구 방문시, 본 연구의 임의의 측면에 참여하기 전에, 각 대상체는 본 연구의 수행 및 결과를 구두와 서면 둘 모두로 충분히 통지받았다. 각 대상체는 대상체가 본 연구에 잠재적으로 자격이 있는지를 판단하기 위한 스크리닝 평가를 수행하기 전에 서면 고지에 의한 동의 서식에 서명했다. 대상체가 포함 기준을 충족하지만 배제 기준을 충족하지 않는지를 판단하기 위해 구두 스크리닝 평가 및 중량측정 땀 측정을 수행했다.

[0872] *다한증 질환 중증도 등급*

[0873] 대상체는 대상체의 겨드랑이 발한이 대상체의 삶을 방해하는 현재 수준을 가장 잘 기재한 하나의 문장을 선택함으로써 대상체의 질환의 감지된 중증도를 등급화하기를 요청받았다:

[0874] 0 = 나의 겨드랑이 발한은 현저하지 않고 나의 1일 활동을 전혀 방해하지 않는다.

[0875] 1 = 나의 겨드랑이 발한은 현저하나 나의 1일 활동을 거의 방해하지 않는다.

[0876] 2 = 나의 겨드랑이 발한은 참을 수 있지만 나의 1일 활동을 때때로 방해한다.

[0877] 3 = 나의 겨드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 빈번히 방해한다.

[0878] 4 = 나의 겨드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.

[0879] 5 = 나의 겨드랑이 발한은 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.

[0880] *중량측정 땀 측정 방법*

[0881] 대상체의 땀 생산은 하기 절차에 의해 중량 측정으로 측정된다:

[0882] · 대상체를 적어도 30분 동안 비교적 일정한 온도 및 습도인 방에 두었다.

[0883] · 대상체를 겨드랑이가 완전히 노출되고 머리 위로 팔을 편안하게 두도록 하면서 반쯤 기댄 위치에 두었다.

[0884] · 대상체의 겨드랑이를 면 거즈 패드로 부드럽게 건조시켰다.

[0885] · 조사자는 겸자를 사용하여 0.1 mg에도 민감한 밸런스 위에 하나의 여과지 (90 mm 직경)를 놓고 그것의 중량을 기록했다.

[0886] · 조사자는 겸자를 사용하여 측정된 여과지를 겨드랑이에 두고, 플라스틱으로 그것을 덮고 플라스틱 백 주위를 밀봉하기 위해 저자극성 테이프로 대상체의 피부에서 백의 모서리들을 테이핑했다.

[0887] · 5분 후, 조사자는 대상체의 겨드랑이로부터 테이프 및 플라스틱을 부드럽게 제거하고, 그 다음, 겸자를 사용하여, 즉각적으로 여과지를 스케일 위에 두고 그것의 중량을 기록했다. 그 다음, 스케일을 건조시키고 0으로 평형화했다.

[0888] · 그 다음 이 측정을 다른 겨드랑이에 대해 상기에서 기재된 바와 같이 반복했다.

[0889] *치료 적용*

[0890] 대상체가 이 기준으로 치료할 자격이 된다면, 그 다음 대상체를 치료했다. 치료를 위해, 연구 제제 중 하나 (0.3 mL/겨드랑이)를 조사자에 의해 대상체의 겨드랑이 피부에 글러브 낀 손가락으로 국소로 적용했다. 에멀젼 V는 에멀젼화 왁스, 젤라틴 포스페이트 완충액 용액, 이소프로필 미리스테이트, 라브라팍 리포필, 메틸파라벤,

미네랄 오일 고점도 범위, 폴리소르베이트 80, 프로필파라벤, 정제수, 나트륨 클로라이드 주사액, 및 백색 바셀린을 함유했다. 모든 성분은 NF 또는 USP 등급이다. 에멀젼 V 비어있는 나노입자 조성물 중에 함유된 나노입자의 평균 직경 (예를 들면, 입자 크기)은 대략 77.1 nm이었다. 유실을 피하기 위해 제제를 작은 증분으로 투여했다. 액체를 사라질 때까지 문질렀다.

[0891] 치료 후, 대상체는 치료 당일에 취침 직전에 샤워하고, 그렇게 해서 겨드랑이를 비누 및 물로 세척하라고 지시받았다. 대상체는 하기 약물처치 중의 어느 것도 사용하지 않도록 지시받았다:

[0892] · 본 연구의 과정 동안 겨드랑이에 적용된 보툴리늄 독소 함유 제품

[0893] · 본 연구의 과정 동안 알루미늄 하이드로클로라이드 국소, 예를 들면, Drysol®

[0894] · 본 연구의 과정 동안 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비눌)

[0895] · 치료 2주 후 중량측정 땀 측정이 수행되어야 하는 경우 기준선 방문 전 2일 내에 그리고 사무실 방문 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말, 또는 로션의 사용

[0896] · 치료 후 1일 동안 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용

[0897] · 치료 후 5일 동안 치료 부위에 적용된 국소 약물처치

[0898] · 기준선 30일 내에 그리고 본 연구의 과정 동안 조사 약물처치 또는 치료.

[0899] 대상체는 치료 2주 후 후속조치 사무실 방문이 계획되었다. 후속조치 사무실 방문시, 대상체에게 치료 및 2주 후속조치 사무실 방문 사이에 사용되지 않아야 하는 약물처치에 대한 지침과 함께 그의 수용상태에 대해 질문했다. 대상체가 비-순응하는 경우, 대상체를 본 연구에서 실격시켰다. 대상체가 순응하는 경우, 대상체를 중량측정 땀 측정 절차를 사용하여 재평가했다.

[0900] **치료 결과 및 결론**

[0901] 본 연구를 다중 연구 장소에서 수행했고 우수한 임상 실시 표준에 따라 수행했다. 10명의 대상체를 에멀젼 V로 치료했다. 치료 2주 후, 각 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가했다.

[0902] 평균하여, 에멀젼 V 그룹에서의 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 치료 2주 후 151 mg의 땀 생산이 감소했다. 반대로, 위약으로 치료된 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 땀 생산이 53mg 감소했다. 따라서, 에멀젼 V로 치료된 대상체는 대조군 그룹에서의 대상체보다 땀 생산에서 286% 초과 감소했다.

[0903] 에멀젼 V 또는 위약을 투여받은 연구 대상체의 몇 퍼센트가 초기 방문시 측정된 수준과 비교하여 땀 생산에서 적어도 30% 감소를 경험했는지를 또한 측정했다. 에멀젼 V로 치료된 대상체의 60%가 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했음을 발견하였다. 이는 대조군 그룹에서 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했던 대상체가 단지 29%인 것과 대조적이다. 따라서, 이 평가에 의해, 에멀젼 V로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체보다 땀 생산을 감소시키는데 210% 초과의 효율성을 가졌다.

[0904] 이들 데이타를 고려해 볼 때, 에멀젼 V가 (i) 땀 생산을 감소시키는데 생물학적으로 활성이고, (ii) 발한억제제 제형이고, (iii) 다한증을 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있다고 결론내렸다.

[0905] 실시예 23: 겨드랑이 발한에 대한 폴리소르베이트 80의 효과를 평가하기 위한 임상 연구

[0906] **연구 디자인 요약**

[0907] 본 연구의 목적은 폴리소르베이트 80이 발한을 감소시키는데 생물학적으로 활성인지를 결정하기 위한 것이었다. 과도하게 땀이 나는 것으로 여겨지는 대상체 및 중량측정 땀 측정에 의해 과도한 발한이 실증된 대상체를 선택했다. 일부 대상체는 잠재적으로 생물학적 활성 물질로 치료받았고 일부 대상체는 위약, 즉 물로 치료받았다. 대상체도 조사자도 대상체가 받았던 치료에 대해 알지 못했다.

[0908] 단일 치료 2주 후, 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가하여 땀 감소의 정도를 측정했다. 치료 그룹들 사이의 치료후 땀 생산의 비교는 잠재적으로 생물학적 활성 제형에 의한 땀 감소의 정도를 측정하기 위해 이루어졌다.

[0909] **연구 대상체 포함 / 배제 기준**

[0910] 본 연구는 대상체를 등록하는데 하기 기준을 사용했다:

[0911] *포함 기준*

[0912] · 서면 고지에 의한 동의를 이해하고 제공할 수 있어야 함

[0913] · 연령 18 - 70세

[0914] · 중등도 내지 중증 일차 겨드랑이 다한증의 진단

[0915] · ≥3의 다한증 질환 중증도 등급 점수 (HDSS 등급은 하기 기재되어 있다)

[0916] · 중량측정으로 측정될 때 5분 내에 ≥50 mg의 땀 생산/겨드랑이

[0917] · 본 연구 과정 동안 자진해서 일반의약품 방취제만을 사용함

[0918] · 각 연구 방문 전에 자진해서 겨드랑이를 면도함

[0919] · 여성 대상체는 초기 ("기준선") 연구 장소 방문시 소변 임신 시험에 음성이어야 하고 비수유중이어야 함

[0920] · 환자는 조사자에 의해 판단되었을 때 우수한 일반적 건강 상태여야 하고 연구 평가에 방해될 수 있는 어떤 질환도 없어야 함

[0921] *배제 기준*

[0922] · 2차 다한증 (즉, 또 하나의 의학적 병태 예컨대 갑상선기능항진증, 암, 결핵, 말라리아, 또는 다른 감염으로 인한 다한증)의 진단

[0923] · 겨드랑이에서의 감염 징후

[0924] · 의료 치료가 요구되는 겨드랑이에서의 피부병

[0925] · 치료 전 14일 내에 치료 부위에 국소 약물처치의 적용

[0926] · 기준선 전 2주 내에 20% 알루미늄 하이드로클로라이드, 예를 들면, Drysol®

[0927] · 앞서 2주 내에 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비눌)

[0928] · 기준선 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용

[0929] · 앞서 9개월 내에 보툴리늄 독소 치료

[0930] · 겨드랑이 다한증 수술 이력

[0931] · 기준선 30일 내에 또 하나의 조사 약물 시험에 참여하거나 임의의 조사 치료(들)를 받은 경우

[0932] · 과거 3년 내에 알코올 또는 약물 남용

[0933] · 임신하거나 수유중인 여성 대상체

[0934] · 고지에 의한 동의를 제공하기 위한 환자의 능력을 방해하는 정신 질환

[0935] · 겨드랑이 제모제, 예를 들면, Nair®, Veet®의 사용

[0936] · 기준선 1주 내에 겨드랑이 탈모 (왁싱, 레이저, 전기분해)의 이용

[0937] · 임의의 이유로 프로토콜의 요건에 따르는 것이 거부되거나 불능인 경우

[0938] **치료 및 평가 방법**

[0939] *임상 방문*

[0940] 조사자의 연구 장소에 초기 방문을 계획하기 전에, 잠재적 참가자에게 겨드랑이에 발한억제제, 국소 약물처치, 또는 제모 제품의 사용에 대해 질문했다. 배제 기준을 충족한 대상체는 계획에서 제외했다. 잠재적 참가자는 기준선 연구 방문 전에 그와 같은 제품을 사용하지 말고 그들의 겨드랑이를 면도하라고 지시받았다.

[0941] 기준선 연구 방문시, 본 연구의 임의의 측면에 참여하기 전에, 각 대상체는 본 연구의 수행 및 결과를 구두와 서면 둘 모두로 충분히 통지받았다. 각 대상체는 대상체가 본 연구에 잠재적으로 자격이 있는지를 판단하기 위한 스크리닝 평가를 수행하기 전에 서면 고지에 의한 동의 서식에 서명했다. 대상체가 포함 기준을 충족하지만

배제 기준을 충족하지 않는지를 판단하기 위해 구두 스크리닝 평가 및 중량측정 땀 측정을 수행했다.

[0942] *다한증 질환 중증도 등급*

[0943] 대상체는 대상체의 겨드랑이 발한이 대상체의 삶을 방해하는 현재 수준을 가장 잘 기재한 하나의 문장을 선택함으로써 대상체의 질환의 감지된 중증도를 등급화하기를 요청받았다:

[0944] 0 = 나의 겨드랑이 발한은 현저하지 않고 나의 1일 활동을 전혀 방해하지 않는다.

[0945] 1 = 나의 겨드랑이 발한은 현저하나 나의 1일 활동을 거의 방해하지 않는다.

[0946] 2 = 나의 겨드랑이 발한은 참을 수 있지만 나의 1일 활동을 때때로 방해한다.

[0947] 3 = 나의 겨드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 빈번히 방해한다.

[0948] 4 = 나의 겨드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.

[0949] 5 = 나의 겨드랑이 발한은 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.

[0950] *중량측정 땀 측정 방법*

[0951] 대상체의 땀 생산은 하기 절차에 의해 중량 측정으로 측정된다:

[0952] · 대상체를 적어도 30분 동안 비교적 일정한 온도 및 습도인 방에 두었다.

[0953] · 대상체를 겨드랑이가 완전히 노출되고 머리 위로 팔을 편안하게 두도록 하면서 반쯤 기댄 위치에 두었다.

[0954] · 대상체의 겨드랑이를 면 거즈 패드로 부드럽게 건조시켰다.

[0955] · 조사자는 겸자를 사용하여 0.1 mg에도 민감한 밸런스 위에 하나의 여과지 (90 mm 직경)를 놓고 그것의 중량을 기록했다.

[0956] · 조사자는 겸자를 사용하여 측정된 여과지를 겨드랑이에 두고, 플라스틱으로 그것을 덮고 플라스틱 백 주위를 밀봉하기 위해 저자극성 테이프로 대상체의 피부에서 백의 모서리들을 테이핑했다.

[0957] · 5분 후, 조사자는 대상체의 겨드랑이로부터 테이프 및 플라스틱을 부드럽게 제거하고, 그 다음, 겸자를 사용하여, 즉각적으로 여과지를 스케일 위에 두고 그것의 중량을 기록했다. 그 다음, 스케일을 건조시키고 0으로 평형화했다.

[0958] · 그 다음 이 측정을 다른 겨드랑이에 대해 상기에서 기재된 바와 같이 반복했다.

[0959] *치료 적용*

[0960] 대상체가 이 기준으로 치료할 자격이 된다면, 그 다음 대상체를 치료했다. 치료를 위해, 연구 제제 중 하나 (0.3 mL/겨드랑이)를 조사자에 의해 대상체의 겨드랑이 피부에 글러브 낀 손가락으로 국소로 적용했다. 유실을 피하기 위해 제제를 작은 증분으로 투여했다. 액체를 사라질 때까지 문질렀다. 잠재적으로 생물학적 활성 물질로 치료하기 위해 선택된 각 대상체는 각 겨드랑이에 14.34 mg의 폴리소르베이트 80을 적용했다.

[0961] 치료 후, 대상체는 치료 당일에 취침 직전에 샤워하고, 그렇게 해서 겨드랑이를 비누 및 물로 세척하라고 지시받았다. 대상체는 하기 약물처치 중의 어느 것도 사용하지 않도록 지시받았다:

[0962] · 본 연구의 과정 동안 겨드랑이에 적용된 보툴리늄 독소 함유 제품

[0963] · 본 연구의 과정 동안 알루미늄 하이드로클로라이드 국소, 예를 들면, Drysol®

[0964] · 본 연구의 과정 동안 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비눌)

[0965] · 치료 2주 후 중량측정 땀 측정이 수행되어야 하는 경우 기준선 방문 전 2일 내에 그리고 사무실 방문 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말, 또는 로션의 사용

[0966] · 치료 후 1일 동안 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용

[0967] · 치료 후 5일 동안 치료 부위에 적용된 국소 약물처치

[0968] · 기준선 30일 내에 그리고 본 연구의 과정 동안 조사 약물처치 또는 치료.

[0969] 대상체는 치료 2주 후 후속조치 사무실 방문이 계획되었다. 후속조치 사무실 방문시, 대상체에게 치료 및 2주

후속조치 사무실 방문 사이에 사용되지 않아야 하는 약물처치에 대한 지침과 함께 그의 수용상태에 대해 질문했다. 대상체가 비-순응하는 경우, 대상체를 본 연구에서 실격시켰다. 대상체가 순응하는 경우, 대상체를 중량측정 땀 측정 절차를 사용하여 재평가했다.

[0970] ***치료 결과 및 결론***

[0971] 본 연구를 다중 연구 장소에서 수행했고 우수한 임상 실시 표준에 따라 수행했다. 10명의 대상체를 폴리소르베이트 80으로 치료했다. 치료 2주 후, 각 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가했다.

[0972] 평균하여, 폴리소르베이트 80 그룹에서의 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 치료 2주 후 159 mg의 땀 생산이 감소했다. 반대로, 위약으로 치료된 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 땀 생산이 53mg 감소했다. 따라서, 폴리소르베이트 80으로 치료된 대상체는 대조군 그룹에서의 대상체보다 땀 생산에서 300% 초과 감소했다.

[0973] 폴리소르베이트 80 또는 위약을 투여받은 연구 대상체의 몇 퍼센트가 기준선 방문시 측정된 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소를 경험했는지를 또한 측정했다. 폴리소르베이트 80으로 치료된 대상체의 80%가 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했음을 발견하였다. 이는 대조군 그룹에서 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했던 대상체가 단지 29%인 것과 대조적이다. 따라서, 이 평가에 의해, 폴리소르베이트 80으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체보다 땀 생산을 감소시키는데 280% 초과의 효율성을 가졌다.

[0974] 이들 데이타를 고려해 볼 때, 폴리소르베이트 80이 (i) 땀 생산을 감소시키는데 생물학적으로 활성이고, (ii) 발한억제제 물질이고, (iii) 다한증을 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있다고 결론내렸다.

[0975] 실시예 24: 겨드랑이 발한에 대한 Labrafac® Lipophile WL 1349의 효과를 평가하기 위한 임상 연구

[0976] **연구 디자인 요약**

[0977] 본 연구의 목적은 Labrafac Lipophile WL 1349가 발한을 감소시키는데 생물학적으로 활성인지를 결정하기 위한 것이었다. 과도하게 땀이 나는 것으로 여겨지는 대상체 및 중량측정 땀 측정에 의해 과도한 발한이 실증된 대상체를 선택했다. 일부 대상체는 잠재적으로 생물학적 활성 물질로 치료받았고 일부 대상체는 위약, 즉 물로 치료받았다. 대상체도 조사자도 대상체가 받았던 치료에 대해 알지 못했다.

[0978] 단일 치료 2주 후, 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가하여 땀 감소의 정도를 측정했다. 치료 그룹들 사이의 치료후 땀 생산의 비교는 잠재적으로 생물학적 활성 물질에 의한 땀 감소의 정도를 측정하기 위해 이루어졌다.

[0979] **연구 대상체 포함 / 배제 기준**

[0980] 대상체를 등록하는데 하기 기준을 사용했다:

[0981] *포함 기준*

[0982] • 서면 고지에 의한 동의를 이해하고 제공할 수 있어야 함

[0983] • 연령 18 - 70세

[0984] • 중등도 내지 중증 일차 겨드랑이 다한증의 진단

[0985] • ≥3의 다한증 질환 중증도 등급 점수 (HDSS 등급은 하기 기재되어 있다)

[0986] • 중량측정으로 측정될 때 5분 내에 ≥50 mg의 땀 생산/겨드랑이

[0987] • 본 연구 과정 동안 자진해서 일반의약품 방취제만을 사용함

[0988] • 각 연구 방문 전에 자진해서 겨드랑이를 면도함

[0989] • 여성 대상체는 초기 ("기준선") 연구 장소 방문시 소변 임신 시험에 음성이어야 하고 비수유중이어야 함

[0990] • 환자는 조사자에 의해 판단되었을 때 우수한 일반적 건강 상태여야 하고 연구 평가에 방해될 수 있는 어떤 질환도 없어야 함

[0991] *배제 기준*

[0992] · 2차 다한증 (즉, 또 하나의 의학적 병태 예컨대 갑상선기능항진증, 암, 결핵, 말라리아, 또는 다른 감염으로 인한 다한증)의 진단

[0993] · 겨드랑이에서의 감염 징후

[0994] · 의료 치료가 요구되는 겨드랑이에서의 피부병

[0995] · 치료 전 14일 내에 치료 부위에 국소 약물처치의 적용

[0996] · 기준선 전 2주 내에 20% 알루미늄 하이드로클로라이드, 예를 들면, Drysol®

[0997] · 앞서 2주 내에 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비눌)

[0998] · 기준선 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용

[0999] · 앞서 9개월 내에 보툴리늄 독소 치료

[1000] · 겨드랑이 다한증 수술 이력

[1001] · 기준선 30일 내에 또 하나의 조사 약물 시험에 참여하거나 임의의 조사 치료(들)를 받은 경우

[1002] · 과거 3년 내에 알코올 또는 약물 남용

[1003] · 임신하거나 수유중인 여성 대상체

[1004] · 고지에 의한 동의를 제공하기 위한 환자의 능력을 방해하는 정신 질환

[1005] · 겨드랑이 제모제, 예를 들면, Nair®, Veet®의 사용

[1006] · 기준선 1주 내에 겨드랑이 탈모 (왁싱, 레이저, 전기분해)의 이용

[1007] · 임의의 이유로 프로토콜의 요건에 따르는 것이 거부되거나 불능인 경우

[1008] **치료 및 평가 방법**

[1009] *임상 방문*

[1010] 조사자의 연구 장소에 초기 방문을 계획하기 전에, 잠재적 참가자에게 겨드랑이에 발한억제제, 국소 약물처치, 또는 제모 제품의 사용에 대해 질문했다. 배제 기준을 충족한 대상체는 계획에서 제외했다. 잠재적 참가자는 기준선 연구 방문 전에 그와 같은 제품을 사용하지 말고 그들의 겨드랑이를 면도하라고 지시받았다.

[1011] 기준선 연구 방문시, 본 연구의 임의의 측면에 참여하기 전에, 각 대상체는 본 연구의 수행 및 결과를 구두와 서면 둘 모두로 충분히 통지받았다. 각 대상체는 대상체가 본 연구에 잠재적으로 자격이 있는지를 판단하기 위한 스크리닝 평가를 수행하기 전에 서면 고지에 의한 동의 서식에 서명했다. 대상체가 포함 기준을 충족하지만 배제 기준을 충족하지 않는지를 판단하기 위해 구두 스크리닝 평가 및 중량측정 땀 측정을 수행했다.

[1012] *다한증 질환 중증도 등급*

[1013] 대상체는 대상체의 겨드랑이 발한이 대상체의 삶을 방해하는 현재 수준을 가장 잘 기재한 하나의 문장을 선택함으로써 대상체의 질환의 감지된 중증도를 등급화하기를 요청받았다:

[1014] 0 = 나의 겨드랑이 발한은 현저하지 않고 나의 1일 활동을 전혀 방해하지 않는다.

[1015] 1 = 나의 겨드랑이 발한은 현저하나 나의 1일 활동을 거의 방해하지 않는다.

[1016] 2 = 나의 겨드랑이 발한은 참을 수 있지만 나의 1일 활동을 때때로 방해한다.

[1017] 3 = 나의 겨드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 빈번히 방해한다.

[1018] 4 = 나의 겨드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.

[1019] 5 = 나의 겨드랑이 발한은 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.

[1020] *중량측정 땀 측정 방법*

[1021] 대상체의 땀 생산은 하기 절차에 의해 중량 측정으로 측정된다:

[1022] · 대상체를 적어도 30분 동안 비교적 일정한 온도 및 습도인 방에 두었다.

[1023] · 대상체를 겨드랑이가 완전히 노출되고 머리 위로 팔을 편안하게 두도록 하면서 반쯤 기댄 위치에 두었다.

[1024] · 대상체의 겨드랑이를 면 거즈 패드로 부드럽게 건조시켰다.

[1025] · 조사자는 겸자를 사용하여 0.1 mg에도 민감한 밸런스 위에 하나의 여과지 (90 mm 직경)를 놓고 그것의 중량을 기록했다.

[1026] · 조사자는 겸자를 사용하여 측정된 여과지를 겨드랑이에 두고, 플라스틱으로 그것을 덮고 플라스틱 백 주위를 밀봉하기 위해 저자극성 테이프로 대상체의 피부에서 백의 모서리들을 테이핑했다.

[1027] · 5분 후, 조사자는 대상체의 겨드랑이로부터 테이프 및 플라스틱을 부드럽게 제거하고, 그 다음, 겸자를 사용하여, 즉각적으로 여과지를 스케일 위에 두고 그것의 중량을 기록했다. 그 다음, 스케일을 건조시키고 0으로 평형화했다.

[1028] · 그 다음 이 측정을 다른 겨드랑이에 대해 상기에서 기재된 바와 같이 반복했다.

[1029] *치료 적용*

[1030] 대상체가 이 기준으로 치료할 자격이 된다면, 그 다음 대상체를 치료했다. 치료를 위해, 연구 제제 중 하나 (0.3 mL/겨드랑이)를 조사자에 의해 대상체의 겨드랑이 피부에 글러브 낀 손가락으로 국소로 적용했다. 유실을 피하기 위해 제제를 작은 증분으로 투여했다. 액체를 사라질 때까지 문질렀다. 잠재적으로 생물학적 활성 물질로 치료하기 위해 선택된 각 대상체는 각 겨드랑이에 9.57 mg의 Labrafac Lipophile WL 1349을 적용했다.

[1031] 치료 후, 대상체는 치료 당일에 취침 직전에 샤워하고, 그렇게 해서 겨드랑이를 비누 및 물로 세척하라고 지시받았다. 대상체는 하기 약물처치 중의 어느 것도 사용하지 않도록 지시받았다:

[1032] · 본 연구의 과정 동안 겨드랑이에 적용된 보툴리늄 독소 함유 제품

[1033] · 본 연구의 과정 동안 알루미늄 하이드로클로라이드 국소, 예를 들면, Drysol®

[1034] · 본 연구의 과정 동안 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비눌)

[1035] · 치료 2주 후 중량측정 땀 측정이 수행되어야 하는 경우 기준선 방문 전 2일 내에 그리고 사무실 방문 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말, 또는 로션의 사용

[1036] · 치료 후 1일 동안 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용

[1037] · 치료 후 5일 동안 치료 부위에 적용된 국소 약물처치

[1038] · 기준선 30일 내에 그리고 본 연구의 과정 동안 조사 약물처치 또는 치료.

[1039] 대상체는 치료 2주 후 후속조치 사무실 방문이 계획되었다. 후속조치 사무실 방문시, 대상체에게 치료 및 2주 후속조치 사무실 방문 사이에 사용되지 않아야 하는 약물처치에 대한 지침과 함께 그의 수용상태에 대해 질문했다. 대상체가 비-순응하는 경우, 대상체를 본 연구에서 실격시켰다. 대상체가 순응하는 경우, 대상체를 중량측정 땀 측정 절차를 사용하여 재평가했다.

[1040] **치료 결과 및 결론**

[1041] 본 연구를 다중 연구 장소에서 수행했고 우수한 임상 실시 표준에 따라 수행했다. 10명의 대상체를 Labrafac Lipophile WL 1349로 치료했다. 치료 2주 후, 각 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가했다.

[1042] 평균하여, Labrafac Lipophile WL 1349 그룹에서의 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 치료 2주 후 165 mg의 땀 생산이 감소했다. 반대로, 위약으로 치료된 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 땀 생산이 53mg 감소했다. 따라서, Labrafac Lipophile WL 1349로 치료된 대상체는 대조군 그룹에서의 대상체보다 땀 생산에서 313% 초과 감소했다.

[1043] Labrafac Lipophile WL 1349 또는 위약을 투여받은 연구 대상체의 몇 퍼센트가 기준선 방문시 측정된 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소를 경험했는지를 또한 측정했다. Labrafac Lipophile WL 1349로 치료된 대상체의 80%가 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했음을 발견하였다. 이는 대조군 그룹에서 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했던 대상체가 단지 29%인 것과 대

조적이다. 따라서, 이 평가에 의해, Labrafac Lipophile WL 1349로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체보다 땀 생산을 감소시키는데 280% 초과의 효율성을 가졌다.

[1044] 이들 데이타를 고려해 볼 때, Labrafac Lipophile WL 1349가 (i) 땀 생산을 감소시키는데 생물학적으로 활성이고, (ii) 발한억제제 물질이고, (iii) 다한증을 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있다고 결론내렸다.

[1045] 실시예 25: 겨드랑이 발한에 대한 이소프로필 미리스테이트의 효과를 평가하기 위한 임상 연구

[1046] *연구 디자인 요약*

[1047] 본 연구의 목적은 이소프로필 미리스테이트가 발한을 감소시키는데 생물학적으로 활성인지를 결정하기 위한 것이었다. 과도하게 땀이 나는 것으로 여겨지는 대상체 및 중량측정 땀 측정에 의해 과도한 발한이 실증된 대상체를 선택했다. 일부 대상체는 잠재적으로 생물학적 활성 물질로 치료받았고 일부 대상체는 위약, 즉 물로 치료받았다. 대상체도 조사자도 대상체가 받았던 치료에 대해 알지 못했다.

[1048] 단일 치료 2주 후, 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가하여 땀 감소의 정도를 측정했다. 치료 그룹들 사이의 치료후 땀 생산의 비교는 잠재적으로 생물학적 활성 물질에 의한 땀 감소의 정도를 측정하기 위해 이루어졌다.

[1049] **연구 대상체 포함 / 배제 기준**

[1050] 대상체를 등록하는데 하기 기준을 사용했다:

[1051] *포함 기준*

[1052] · 서면 고지에 의한 동의를 이해하고 제공할 수 있어야 함

[1053] · 연령 18 - 70세

[1054] · 중등도 내지 중증 일차 겨드랑이 다한증의 진단

[1055] · ≥3의 다한증 질환 중증도 등급 점수 (HDSS 등급은 하기 기재되어 있다)

[1056] · 중량측정으로 측정될 때 5분 내에 ≥50 mg의 땀 생산/겨드랑이

[1057] · 본 연구 과정 동안 자진해서 일반의약품 방취제만을 사용함

[1058] · 각 연구 방문 전에 자진해서 겨드랑이를 면도함

[1059] · 여성 대상체는 초기 ("기준선") 연구 장소 방문시 소변 임신 시험에 음성이어야 하고 비수유중이어야 함

[1060] · 환자는 조사자에 의해 판단되었을 때 우수한 일반적 건강 상태여야 하고 연구 평가에 방해될 수 있는 어떤 질환도 없어야 함

[1061] *배제 기준*

[1062] · 2차 다한증 (즉, 또 하나의 의학적 병태 예컨대 갑상선기능항진증, 암, 결핵, 말라리아, 또는 다른 감염으로 인한 다한증)의 진단

[1063] · 겨드랑이에서의 감염 징후

[1064] · 의료 치료가 요구되는 겨드랑이에서의 피부병

[1065] · 치료 전 14일 내에 치료 부위에 국소 약물처치의 적용

[1066] · 기준선 전 2주 내에 20% 알루미늄 하이드로클로라이드, 예를 들면, Drysol®

[1067] · 앞서 2주 내에 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비눌)

[1068] · 기준선 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용

[1069] · 앞서 9개월 내에 보툴리늄 독소 치료

[1070] · 겨드랑이 다한증 수술 이력

[1071] · 기준선 30일 내에 또 하나의 조사 약물 시험에 참여하거나 임의의 조사 치료(들)를 받은 경우

[1072] · 과거 3년 내에 알코올 또는 약물 남용

[1073] · 임신하거나 수유중인 여성 대상체

[1074] · 고지에 의한 동의를 제공하기 위한 환자의 능력을 방해하는 정신 질환

[1075] · 겨드랑이 제모제, 예를 들면, Nair®, Veet®의 사용

[1076] · 기준선 1주 내에 겨드랑이 탈모 (왁싱, 레이저, 전기분해)의 이용

[1077] · 임의의 이유로 프로토콜의 요건에 따르는 것이 거부되거나 불능인 경우

[1078] **치료 및 평가 방법**

[1079] *임상 방문*

[1080] 조사자의 연구 장소에 초기 방문을 계획하기 전에, 잠재적 참가자에게 겨드랑이에 발한억제제, 국소 약물처치, 또는 제모 제품의 사용에 대해 질문했다. 배제 기준을 충족한 대상체는 계획에서 제외했다. 잠재적 참가자는 기준선 연구 방문 전에 그와 같은 제품을 사용하지 말고 그들의 겨드랑이를 면도하라고 지시받았다.

[1081] 기준선 연구 방문시, 본 연구의 임의의 측면에 참여하기 전에, 각 대상체는 본 연구의 수행 및 결과를 구두와 서면 둘 모두로 충분히 통지받았다. 각 대상체는 대상체가 본 연구에 잠재적으로 자격이 있는지를 판단하기 위한 스크리닝 평가를 수행하기 전에 서면 고지에 의한 동의 서식에 서명했다. 대상체가 포함 기준을 충족하지만 배제 기준을 충족하지 않는지를 판단하기 위해 구두 스크리닝 평가 및 중량측정 땀 측정을 수행했다.

[1082] *다한증 질환 중증도 등급*

[1083] 대상체는 대상체의 겨드랑이 발한이 대상체의 삶을 방해하는 현재 수준을 가장 잘 기재한 하나의 문장을 선택함으로써 대상체의 질환의 감지된 중증도를 등급화하기를 요청받았다:

[1084] 0 = 나의 겨드랑이 발한은 현저하지 않고 나의 1일 활동을 전혀 방해하지 않는다.

[1085] 1 = 나의 겨드랑이 발한은 현저하나 나의 1일 활동을 거의 방해하지 않는다.

[1086] 2 = 나의 겨드랑이 발한은 참을 수 있지만 나의 1일 활동을 때때로 방해한다.

[1087] 3 = 나의 겨드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 빈번히 방해한다.

[1088] 4 = 나의 겨드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.

[1089] 5 = 나의 겨드랑이 발한은 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.

[1090] *중량측정 땀 측정 방법*

[1091] 대상체의 땀 생산은 하기 절차에 의해 중량 측정으로 측정된다:

[1092] · 대상체를 적어도 30분 동안 비교적 일정한 온도 및 습도인 방에 두었다.

[1093] · 대상체를 겨드랑이가 완전히 노출되고 머리 위로 팔을 편안하게 두도록 하면서 반쯤 기댄 위치에 두었다.

[1094] · 대상체의 겨드랑이를 면 거즈 패드로 부드럽게 건조시켰다.

[1095] · 조사자는 겸자를 사용하여 0.1 mg에도 민감한 밸런스 위에 하나의 여과지 (90 ㎜ 직경)를 놓고 그것의 중량을 기록했다.

[1096] · 조사자는 겸자를 사용하여 측정된 여과지를 겨드랑이에 두고, 플라스틱으로 그것을 덮고 플라스틱 백 주위를 밀봉하기 위해 저자극성 테이프로 대상체의 피부에서 백의 모서리들을 테이핑했다.

[1097] · 5분 후, 조사자는 대상체의 겨드랑이로부터 테이프 및 플라스틱을 부드럽게 제거하고, 그 다음, 겸자를 사용하여, 즉각적으로 여과지를 스케일 위에 두고 그것의 중량을 기록했다. 그 다음, 스케일을 건조시키고 0으로 평형화했다.

[1098] · 그 다음 이 측정을 다른 겨드랑이에 대해 상기에서 기재된 바와 같이 반복했다.

[1099] *치료 적용*

[1100] 대상체가 이 기준으로 치료할 자격이 된다면, 그 다음 대상체를 치료했다. 치료를 위해, 연구 제제 중 하나(0.3 mL/겨드랑이)를 조사자에 의해 대상체의 겨드랑이 피부에 글러브 낀 손가락으로 국소로 적용했다. 유실을 피하기 위해 제제를 작은 증분으로 투여했다. 액체를 사라질 때까지 문질렀다. 잠재적으로 생물학적 활성 물질로 치료하기 위해 선택된 각 대상체는 각 겨드랑이에 1.89 mg의 이소프로필 미리스테이트를 적용했다.

[1101] 치료 후, 대상체는 치료 당일에 취침 직전에 샤워하고, 그렇게 해서 겨드랑이를 비누 및 물로 세척하라고 지시받았다. 대상체는 하기 약물처치 중의 어느 것도 사용하지 않도록 지시받았다:

[1102] · 본 연구의 과정 동안 겨드랑이에 적용된 보툴리늄 독소 함유 제품

[1103] · 본 연구의 과정 동안 알루미늄 하이드로클로라이드 국소, 예를 들면, Drysol®

[1104] · 본 연구의 과정 동안 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비눌)

[1105] · 치료 2주 후 중량측정 땀 측정이 수행되어야 하는 경우 기준선 방문 전 2일 내에 그리고 사무실 방문 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말, 또는 로션의 사용

[1106] · 치료 후 1일 동안 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용

[1107] · 치료 후 5일 동안 치료 부위에 적용된 국소 약물처치

[1108] · 기준선 30일 내에 그리고 본 연구의 과정 동안 조사 약물처치 또는 치료.

[1109] 대상체는 치료 2주 후 후속조치 사무실 방문이 계획되었다. 후속조치 사무실 방문시, 대상체에게 치료 및 2주 후속조치 사무실 방문 사이에 사용되지 않아야 하는 약물처치에 대한 지침과 함께 그의 수용상태에 대해 질문했다. 대상체가 비-순응하는 경우, 대상체를 본 연구에서 실격시켰다. 대상체가 순응하는 경우, 대상체를 중량측정 땀 측정 절차를 사용하여 재평가했다.

[1110] **치료 결과 및 결론**

[1111] 본 연구를 다중 연구 장소에서 수행했고 우수한 임상 실시 표준에 따라 수행했다. 10명의 대상체를 이소프로필 미리스테이트로 치료했다. 치료 2주 후, 각 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가했다.

[1112] 평균하여, 이소프로필 미리스테이트 그룹에서의 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 치료 2주 후 103 mg의 땀 생산이 감소했다. 반대로, 위약으로 치료된 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 땀 생산이 53mg 감소했다. 따라서, 이소프로필 미리스테이트로 치료된 대상체는 대조군 그룹에서의 대상체보다 땀 생산에서 195% 초과 감소했다.

[1113] 이소프로필 미리스테이트 또는 위약을 투여받은 연구 대상체의 몇 퍼센트가 기준선 방문시 측정된 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소를 경험했는지를 또한 측정했다. 이소프로필 미리스테이트로 치료된 대상체의 55%가 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했음을 발견하였다. 이는 대조군 그룹에서 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했던 대상체가 단지 29%인 것과 대조적이다. 따라서, 이 평가에 의해, 이소프로필 미리스테이트로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체보다 땀 생산을 감소시키는데 191% 초과의 효율성을 가졌다.

[1114] 이들 데이타를 고려해 볼 때, 이소프로필 미리스테이트가 (i) 땀 생산을 감소시키는데 생물학적으로 활성이고, (ii) 발한억제제 물질이고, (iii) 다한증을 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있다고 결론내렸다.

[1115] 실시예 26: 겨드랑이 발한에 대한 프로필파라벤의 효과를 평가하기 위한 임상 연구

[1116] **연구 디자인 요약**

[1117] 본 연구의 목적은 프로필파라이 발한을 감소시키는데 생물학적으로 활성인지를 결정하기 위한 것이었다. 과도하게 땀이 나는 것으로 여겨지는 대상체 및 중량측정 땀 측정에 의해 과도한 발한이 실증된 대상체를 선택했다. 일부 대상체는 잠재적으로 생물학적 활성 물질로 치료받았고 일부 대상체는 위약, 즉 물로 치료받았다. 대상체도 조사자도 대상체가 받았던 치료에 대해 알지 못했다.

[1118] 단일 치료 2주 후, 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가하여 땀 감소의 정도를 측정했다. 치료 그룹들 사이의 치료후 땀 생산의 비교는 잠재적으로 생물학적 활성 물질에 의한 땀 감소의 정도를 측정하기 위해 이루어졌다.

[1119] **연구 대상체 포함 / 배제 기준**

[1120] 본 연구는 하기 기준을 토대로 대상체를 등록했다:

[1121] *포함 기준*

[1122] · 서면 고지에 의한 동의를 이해하고 제공할 수 있어야 함

[1123] · 연령 18 - 70세

[1124] · 중등도 내지 중증 일차 겨드랑이 다한증의 진단

[1125] · ≥3의 다한증 질환 중증도 등급 점수 (HDSS 등급은 하기 기재되어 있다)

[1126] · 중량측정으로 측정될 때 5분 내에 ≥50 mg의 땀 생산/겨드랑이

[1127] · 본 연구 과정 동안 자진해서 일반의약품 방취제만을 사용함

[1128] · 각 연구 방문 전에 자진해서 겨드랑이를 면도함

[1129] · 여성 대상체는 초기 ("기준선") 연구 장소 방문시 소변 임신 시험에 음성이어야 하고 비수유중이어야 함

[1130] · 환자는 조사자에 의해 판단되었을 때 우수한 일반적 건강 상태여야 하고 연구 평가에 방해될 수 있는 어떤 질환도 없어야 함

[1131] *배제 기준*

[1132] · 2차 다한증 (즉, 또 하나의 의학적 병태 예컨대 갑상선기능항진증, 암, 결핵, 말라리아, 또는 다른 감염으로 인한 다한증)의 진단

[1133] · 겨드랑이에서의 감염 징후

[1134] · 의료 치료가 요구되는 겨드랑이에서의 피부병

[1135] · 치료 전 14일 내에 치료 부위에 국소 약물처치의 적용

[1136] · 기준선 전 2주 내에 20% 알루미늄 하이드로클로라이드, 예를 들면, Drysol®

[1137] · 앞서 2주 내에 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비눌)

[1138] · 기준선 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용

[1139] · 앞서 9개월 내에 보툴리늄 독소 치료

[1140] · 겨드랑이 다한증 수술 이력

[1141] · 기준선 30일 내에 또 하나의 조사 약물 시험에 참여하거나 임의의 조사 치료(들)를 받은 경우

[1142] · 과거 3년 내에 알코올 또는 약물 남용

[1143] · 임신하거나 수유중인 여성 대상체

[1144] · 고지에 의한 동의를 제공하기 위한 환자의 능력을 방해하는 정신 질환

[1145] · 겨드랑이 제모제, 예를 들면, Nair®, Veet®의 사용

[1146] · 기준선 1주 내에 겨드랑이 탈모 (왁싱, 레이저, 전기분해)의 이용

[1147] · 임의의 이유로 프로토콜의 요건에 따르는 것이 거부되거나 불능인 경우

[1148] **치료 및 평가 방법**

[1149] *임상 방문*

[1150] 조사자의 연구 장소에 초기 방문을 계획하기 전에, 잠재적 참가자에게 겨드랑이에 발한억제제, 국소 약물처치, 또는 제모 제품의 사용에 대해 질문했다. 배제 기준을 충족한 대상체는 계획에서 제외했다. 잠재적 참가자는 기준선 연구 방문 전에 그와 같은 제품을 사용하지 말고 그들의 겨드랑이를 면도하라고 지시받았다.

[1151] 기준선 연구 방문시, 본 연구의 임의의 측면에 참여하기 전에, 각 대상체는 본 연구의 수행 및 결과를 구두와 서면 둘 모두로 충분히 통지받았다. 각 대상체는 대상체가 본 연구에 잠재적으로 자격이 있는지를 판단하기 위한 스크리닝 평가를 수행하기 전에 서면 고지에 의한 동의 서식에 서명했다. 대상체가 포함 기준을 충족하지만 배제 기준을 충족하지 않는지를 판단하기 위해 구두 스크리닝 평가 및 중량측정 땀 측정을 수행했다.

[1152] *다한증 질환 중증도 등급*

[1153] 대상체는 대상체의 겨드랑이 발한이 대상체의 삶을 방해하는 현재 수준을 가장 잘 기재한 하나의 문장을 선택함으로써 대상체의 질환의 감지된 중증도를 등급화하기를 요청받았다:

[1154] 0 = 나의 겨드랑이 발한은 현저하지 않고 나의 1일 활동을 전혀 방해하지 않는다.

[1155] 1 = 나의 겨드랑이 발한은 현저하나 나의 1일 활동을 거의 방해하지 않는다.

[1156] 2 = 나의 겨드랑이 발한은 참을 수 있지만 나의 1일 활동을 때때로 방해한다.

[1157] 3 = 나의 겨드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 빈번히 방해한다.

[1158] 4 = 나의 겨드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.

[1159] 5 = 나의 겨드랑이 발한은 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.

[1160] *중량측정 땀 측정 방법*

[1161] 대상체의 땀 생산은 하기 절차에 의해 중량 측정으로 측정된다:

[1162] · 대상체를 적어도 30분 동안 비교적 일정한 온도 및 습도인 방에 두었다.

[1163] · 대상체를 겨드랑이가 완전히 노출되고 머리 위로 팔을 편안하게 두도록 하면서 반쯤 기댄 위치에 두었다.

[1164] · 대상체의 겨드랑이를 면 거즈 패드로 부드럽게 건조시켰다.

[1165] · 조사자는 겸자를 사용하여 0.1 mg에도 민감한 밸런스 위에 하나의 여과지 (90 mm 직경)를 놓고 그것의 중량을 기록했다.

[1166] · 조사자는 겸자를 사용하여 측정된 여과지를 겨드랑이에 두고, 플라스틱으로 그것을 덮고 플라스틱 백 주위를 밀봉하기 위해 저자극성 테이프로 대상체의 피부에서 백의 모서리들을 테이핑했다.

[1167] · 5분 후, 조사자는 대상체의 겨드랑이로부터 테이프 및 플라스틱을 부드럽게 제거하고, 그 다음, 겸자를 사용하여, 즉각적으로 여과지를 스케일 위에 두고 그것의 중량을 기록했다. 그 다음, 스케일을 건조시키고 0으로 평형화했다.

[1168] · 그 다음 이 측정을 다른 겨드랑이에 대해 상기에서 기재된 바와 같이 반복했다.

[1169] *치료 적용*

[1170] 대상체가 이 기준으로 치료할 자격이 된다면, 그 다음 대상체를 치료했다. 치료를 위해, 연구 제제 중 하나 (0.3 mL/겨드랑이)를 조사자에 의해 대상체의 겨드랑이 피부에 글러브 낀 손가락으로 국소로 적용했다. 유실을 피하기 위해 제제를 작은 증분으로 투여했다. 액체를 사라질 때까지 문질렀다. 잠재적으로 생물학적 활성 물질로 치료하기 위해 선택된 각 대상체는 각 겨드랑이에 0.20 mg의 프로필파라벤을 적용했다.

[1171] 치료 후, 대상체는 치료 당일에 취침 직전에 샤워하고, 그렇게 해서 겨드랑이를 비누 및 물로 세척하라고 지시받았다. 대상체는 하기 약물처치 중의 어느 것도 사용하지 않도록 지시받았다:

[1172] · 본 연구의 과정 동안 겨드랑이에 적용된 보툴리늄 독소 함유 제품

[1173] · 본 연구의 과정 동안 알루미늄 하이드로클로라이드 국소, 예를 들면, Drysol®

[1174] · 본 연구의 과정 동안 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비눌)

[1175] · 치료 2주 후 중량측정 땀 측정이 수행되어야 하는 경우 기준선 방문 전 2일 내에 그리고 사무실 방문 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말, 또는 로션의 사용

[1176] · 치료 후 1일 동안 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용

[1177] · 치료 후 5일 동안 치료 부위에 적용된 국소 약물처치

[1178] · 기준선 30일 내에 그리고 본 연구의 과정 동안 조사 약물처치 또는 치료.

[1179] 대상체는 치료 2주 후 후속조치 사무실 방문이 계획되었다. 후속조치 사무실 방문시, 대상체에게 치료 및 2주 후속조치 사무실 방문 사이에 사용되지 않아야 하는 약물처치에 대한 지침과 함께 그의 수용상태에 대해 질문했다. 대상체가 비-순응하는 경우, 대상체를 본 연구에서 실격시켰다. 대상체가 순응하는 경우, 대상체를 중량측정 땀 측정 절차를 사용하여 재평가했다.

[1180] **치료 결과 및 결론**

[1181] 본 연구를 다중 연구 장소에서 수행했고 우수한 임상 실시 표준에 따라 수행했다. 10명의 대상체를 프로필파라벤으로 치료했다. 치료 2주 후, 각 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가했다.

[1182] 평균하여, 프로필파라벤 그룹에서의 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 치료 2주 후 177 mg의 땀 생산이 감소했다. 반대로, 위약으로 치료된 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 땀 생산이 53mg 감소했다. 따라서, 프로필파라벤으로 치료된 대상체는 대조군 그룹에서의 대상체보다 땀 생산에서 337% 초과 감소했다.

[1183] 프로필파라벤 또는 위약을 투여받은 연구 대상체의 몇 퍼센트가 기준선 방문시 측정된 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소를 경험했는지를 또한 측정했다. 프로필파라벤으로 치료된 대상체의 70%가 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했음을 발견하였다. 이는 대조군 그룹에서 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했던 대상체가 단지 29%인 것과 대조적이다. 따라서, 이 평가에 의해, 프로필파라벤으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체보다 땀 생산을 감소시키는데 245% 초과의 효율성을 가졌다.

[1184] 이들 데이타를 고려해 볼 때, 프로필파라벤이 (i) 땀 생산을 감소시키는데 생물학적으로 활성이고, (ii) 발한억제제 물질이고, (iii) 다한증을 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있다고 결론내렸다.

[1185] 실시예 27: "에멀젼 V" 나노입자 조성물의 안티-주름 효과

[1186] **연구 디자인 요약**

[1187] 본 연구의 목적은 에멀젼 V가 가쪽 안각 주름 (눈가 잔주름)을 감소시키는데 생물학적으로 활성인지를 결정하기 위한 것이었다. 조사자에 의해 평가됐을 때 수축시 (즉, 한편 웃을 때) 중등도 내지 중증 가쪽 안각 주름이 실증된 대상체를 선택했다. 모든 대상체는 잠재적으로 생물학적 활성 제형으로 치료받았다.

[1188] 기준선에서 단일 치료 후, 각각 1, 2, 4, 8, 및 12주에 대상체의 눈가 잔주름의 중증도를 측정하기 위해 조사자의 포괄적 평가 ("IGA") 점수를 사용하여 조사자에 의해 대상체를 재평가했다. 기준선 점수에 대한 치료후 주름 중증도의 비교는 잠재적으로 생물학적 활성 제형에 의한 주름 감소의 정도를 측정하기 위해 이루어졌다.

[1189] **연구 대상체 포함 / 배제 기준**

[1190] 본 연구는 하기 기준을 토대로 수축시 중등도 내지 중증 눈가 잔주름으로 진단된 성인 남성 및 여성 대상체를 등록시켰다:

[1191] *포함 기준*

[1192] · 서면 고지에 의한 동의를 이해하고 제공할 수 있어야 함

[1193] · 30 - 70세

[1194] · 이완시 경증 내지 중등도 눈가 잔주름 (IGA 2-3)

[1195] · 수축시 중등도 내지 중증 눈가 잔주름 (IGA 3-4)

[1196] · 본 연구 기간 동안 안면 충전제, 레티노이드, 주사가능한 보툴리늄 제품, 레이저 치료, 또는 피부 리모델링에 영향을 주거나 활성 피부 반응을 유발할 수 있는 임의의 제품의 이용을 자진해서 자제함

[1197] · 대상체는 조사자에 의해 판단되었을 때 우수한 일반적 건강 상태여야 하고 연구 평가 또는 조사 제품에 방해될 수 있는 어떤 질환도 없어야 함

[1198] *배제 기준*

[1199] · 앞서 6개월 내에 보툴리늄 독소 치료

[1200] · 안구 주위 수술, 눈썹올림술 또는 관련 시술의 이력

[1201] · 앞서 12개월 내에 연조직 확대술 또는 가쪽 안각 영역에 영향을 주는 임의의 시술

[1202] · 지난 6개월 내에 안구주위 영역에 피부찰상법 또는 레이저 치료

[1203] · 앞서 3개월 내에 국소 처방-강도 레티노이드

[1204] · 치료 전 14일 내에 치료 부위에 임의의 국소 처방 약물처치의 적용

[1205] · 임상적으로 유의미한, 부수적 약물 요법에 대한 대상

[1206] · 신경근육 질환, 눈꺼풀 처짐증, 근육 쇠약 또는 마비의 존재 또는 이력

[1207] · 치료 적용 전주에 전신 아미노글리코사이드 사용

[1208] · 기준선 30일 내에 또 하나의 조사 약물 시험에 참여하거나 임의의 조사 치료(들)를 받은 경우

[1209] · 과거 3년 내에 알코올 또는 약물 남용

[1210] · 임신하거나 수유중인 여성 대상체

[1211] · 고지에 의한 동의를 제공하기 위한 환자의 능력을 방해하는 정신 질환

[1212] · 임의의 이유로 프로토콜의 요건에 따르는 것이 거부되거나 불능인 경우

[1213] **치료 및 평가 방법**

[1214] *임상 방문*

[1215] 연구의 임의의 측면에 참여하기 전에, 각 대상체는 본 연구의 수행 및 결과를 구두와 서면 둘 모두로 충분히 통지받았다. 각 대상체는 대상체가 본 연구에 잠재적으로 자격이 있는지를 판단하기 위한 스크리닝 평가를 수행하기 전에 서면 고지에 의한 동의 서식에 서명했다. 조사자는 "이완시" 및 "수축시" 둘 모두에 대해 눈가 잔주름의 오른쪽 및 왼쪽 조사자 포괄 평가 점수를 기록했다. 조사자의 연구 장소에 초기 방문을 계획하기 전에, 잠재적 참가자에게 치료 부위에 대한 국소 약물처치 또는 앞선 미용 시술의 이용에 대해 질문했다. 배제 기준을 충족한 대상체는 등록에서 제외했다.

[1216] *조사자의 포괄적 평가 점수*

[1217] 대상체는 "이완시" 평가에 대해 무표정한 얼굴을 하도록 요청받았다.

[1218] 대상체는 "수축시" 평가에 대해 최대로 과대한 미소를 지을 것을 요청받았다.

[1219] ***표 23. IGA 점수 표준***

점수	등급	설명
0	부재	가시적 주름 없음
1	최소	(간신히 눈에 보이는) 아주 미세한 주름
2	경증	(얕은) 미세한 주름
3	중등도	(적당하게 깊은) 중등도 주름
4	중증	(심하게 깊은) 중증 주름

[1220]

[1221] *치료 적용*

[1222] 대상체가 이 기준으로 치료할 자격이 된다면, 그 다음 대상체를 치료했다. 에멀젼 V는 에멀젼화 왁스, 젤라틴 포스페이트 완충액 용액, 이소프로필 미리스테이트, 라브라팍 리포필, 메틸파라벤, 미네랄 오일 고점도 범위, 폴리소르베이트 80, 프로필파라벤, 정제수, 나트륨 클로라이드 주사액, 및 백색 바셀린을 함유했다. 모든 성분은 NF 또는 USP 등급이다. 에멀젼 V 비어있는 나노입자 조성물에 함유된 나노입자의 평균 직경 (예를 들면, 입자 크기)는 대략 77.1 nm이었다.

[1223] 치료를 위해, 대상체는 눈을 감고, 그 다음 흡수제 종이 또는 천으로 덮도록 지시받았다. 그 다음, 임상 조사자는 눈가 잔주름에 원인이 되는 근육들이 분포되어 있는 안와주위 영역의 피부에 라텍스 장갑을 낀 손가락을 사용하여 연구 약물처치를 적용했다. 유실을 피하기 위해 제제를 작은 증분으로 투여했다. 액체를 사라질 때까지 문질렀다.

[1224] 치료 1, 2, 4, 8, 및 12주 후에 대상체는 후속조치 사무실 방문이 계획되었다. 후속조치 사무실 방문시, 대상체에게 주름 평가에 방해될 수 있는 치료 후 사용되지 않아야 하는 약물처치 및 시술에 대한 지침과 함께 그의 수용상태에 대해 질문했다. 대상체가 비-순응하는 경우, 대상체를 본 연구에서 실격시켰다. 대상체가 순응하는 경우, 대상체를 조사자 포괄적 평가 점수를 사용하여 재평가했다.

[1225] **치료 결과 및 결론**

[1226] 본 연구를 다중 연구 장소에서 수행했고 우수한 임상 실시 표준에 따라 수행했다. 31명의 대상체를 에멀젼 V로 치료했다. 치료 후, 각 대상체를 1, 2, 4, 8, 및 12주에 조사자 포괄적 평가 점수에 의해 재평가했다.

[1227] 평균하여, 에멀젼 V로 치료된 대상체는 하기 표에서 보여주는 바와 같이 그의 주름 점수가 감소되었다.

[1228] ***표 24. 백분율 주름 감소***

	Wk 01	Wk 02	Wk 04	Wk 08	Wk 12
이완시	-10%	-15%	-10%	-14%	-15%
수축시	-12%	-19%	-18%	-25%	-24%

[1229]

[1230] 알 수 있는 바와 같이, 에멀젼 V로 치료된 환자는 "이완시" 측정했을 때 최대 15%의 개선을 경험했다. 개선은 2주에서처럼 조기에 분명하였다. 또한, 참가자는 "수축시" 그의 주름 평가에서 최대 25%의 더욱 큰 개선을 보여주었다.

[1231] 이들 데이타를 고려해 볼 때, 에멀젼 V가 (i) 가쪽 안각 주름을 감소시키는데 생물학적으로 활성이고, (ii) 안티-주름 제형이고, (iii) 눈가 잔주름을 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있다고 결론내렸다.

[1232] **등가물**

[1233] 당해분야의 숙련가는 단지 일상적인 실험과정을 사용하여 본 명세서에서 기재된 본 발명의 명확한 구현예에 대한 많은 등가물을 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 본 발명의 범위는 상기 설명에 제한되는 것으로 의도되지 않으나, 다소 하기 청구항에 제시된 바와 같다:

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Anterios, Inc.

Edelson, Jonathan

Kotyla, Timothy

Theobald, Klaus

<120> NANOPARTICLE COMPOSITIONS

<130> 2007339-0134

<150> US 61/435,778

<151> 2011-01-24

<160> 62

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic siRNA oligonucleotide

<400> 1

aaacuuguuu uugagggucu 20

<210> 2

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic siRNA oligonucleotide

<400> 2

uuuuugaggg ucuugaucu 19

<210> 3

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic siRNA oligonucleotide

<400> 3

uuuugagggu cuugaucugu 20

<210> 4

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic siRNA oligonucleotide

<400> 4

uuugaggguc uugaucuguu 20

<210> 5

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic siRNA oligonucleotide

<400> 5

aaggaggcaa acuuguuuuu 20

<210> 6

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic siRNA oligonucleotide

<400> 6

aacuuguuga gggucuugau 20

<210> 7

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic siRNA oligonucleotide

<400

> 7

aaacuuguug agggucuugu 20

<210> 8

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic siRNA oligonucleotide

<400> 8

caaacuuguu gagggucuuu 20

<210> 9

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 9

tccatgacgt tcctgacgtt 20

<210> 10

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 10

tccatgacgt tcctgacgtt 20

<210> 11

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 11

tccatgacgt tcctgacgt 19

<210> 12

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 12

tccatgacgt tcctgacg 18

<210> 13

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 13

tcctcgacgt ccctga 16

<210> 14

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 14

catgacgttc ct 12

<210> 15

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 15

gacgtt 6

<210> 16

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 16

aacgtcagga acgtcatgga 20

<210> 17

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 17

cacccaagac agcagaaag 19

<210> 18

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 18

ctcccaagac agcagaaag 19

<210> 19

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 19

ctgccaagac agcagaaag 19

<210> 20

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 20

cacccaactc tccagaaag 19

<210> 21

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 21

cacccaagac agcagaatg 19

<210> 22

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 22

cacccaagac agcagattg 19

<210> 23

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 23

ttaggg 6

<210> 24

<211> 11

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 24

gttagggtta g 11

<210> 25

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 25

ggttaggtgt aggttt 16

<210> 26

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 26

gttagggtt 9

<210> 27

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 27

ttagggtta 9

<210> 28

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 28

gttaggttta aggtt 15

<210> 29

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 29

ggtaggtgta gggtg 15

<210> 30

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 30

ggtcggtgtc gggtg 15

<210> 31

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 31

ggcaggcgca gggcg 15

<210> 32

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 32

gttagggtta gggtt 15

<210> 33

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 33

gataagggat tgggat 16

<210> 34

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 34

gagtatgag 9

<210> 35

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 35

gggttaggg 9

<210> 36

<211> 11

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 36

gttagggtta g 11

<210> 37

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 37

ggtaggtgta ggatt 15

<210> 38

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 38

ggtaggtgta ggattt 16

<210> 39

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 39

ggttaggtgt aggttt 16

<210> 40

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 40

ggttaggtgg aggttt 16

<210> 41

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 41

ggttaggttt aggttt 16

<210> 42

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 42

ggttaggtta aggtta 16

<210> 43

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 43

ggtaggtgta gggtg 15

<210> 44

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 44

gttagggtta gggtta 16

<210> 45

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 45

ggttggttgg ttggtt 16

<210> 46

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 46

ccttggttgg ttggttggtt 20

<210> 47

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 47

ggttggttgg ttggttggtt 20

<210> 48

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic oligonucleotide

<400> 48

tcgtcgtttt gtcgttttgt cgtt 24

<210> 49

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 49

Lys Thr Thr Lys Ser

1 5

<210> 50

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 50

Glu Tyr Lys Thr Thr Lys Ser Ser Arg Leu

1 5 10

<210> 51

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 51

Val Ile Glu Tyr Lys Thr Thr Lys

1 5

<210> 52

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 52

Lys Thr Thr Lys

1

<210> 53

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 53

Gly Lys Thr Val Ile Glu Tyr Lys Thr Thr Lys Ser

1 5 10

<210> 54

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 54

Gly Lys Thr Val Ile Glu Tyr Lys Thr Thr Lys Ser Ser Arg Leu

1 5 10 15

<210> 55

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 55

Trp Gly Lys Thr Val Ile Glu Tyr Lys Thr Thr Lys Ser Ser Arg Leu

1 5 10 15

Pro Ile Ile Asp

20

<210> 56

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 56

Cys Thr Ser His Thr Gly Ala Trp Gly Lys Thr Val Ile Glu Tyr Lys

1 5 10 15

Thr Thr Lys Ser

20

<210> 57

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 57

Thr Thr Lys Ser

1

<210> 58

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 58

Glu Glu Met Gln Arg Arg

1 5

<210> 59

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400

> 59

Val Gly Val Ala Pro Gly

1 5

<210> 60

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 60

Tyr Tyr Arg Ala Asp Ala

1 5

<210> 61

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 61

Gly His Lys

1

<210> 62

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 62

Thr Ser Leu Asp Ala Ser Ile Ile Trp Ala Met Met Gln Asn

1 5 10