(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0050941
(43) 공개일자 2020년05월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/343 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/343 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2020-7000272
(22) 출원일자(국제) 2018년06월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년01월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/036353
(87) 국제공개번호 WO 2018/226894
국제공개일자 2018년12월13일
(30) 우선권주장
62/516,061 2017년06월06일 미국(US)

(71) 출원인
베리카 파마슈티컬스, 인코포레이티드
미국 19380 펜실베이니아주 웨스트 체스터 노쓰 하이 스트리트 10 스위트 200
(72) 발명자
웰거스, 하워드
미국 94070 캘리포니아주 샌 카를로스 맥큐 애비뉴 918 베리카 파마슈티컬스, 인코포레이티드 내
데이비슨, 매튜, 진
미국 90291 캘리포니아주 베니스 가필드 애비뉴 1034
리거, 제이슨, 마이클
미국 22911 버지니아주 샬로츠빌 턴베리 서클 3388
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 135 항

(54) 발명의 명칭 **피부 장애의 치료**

(57) 요 약

칸타리딘을 사용하여 하나 이상의 피부 병변을 치료하는 방법뿐만 아니라 연관된 조성물, 치료 요법, 키트, 장치, 및 시스템이 제공된다. 하나 이상의 피부 병변을 갖는 대상체를 치료하는 방법은 칸타리딘을 포함하는 조성물을 하나 이상의 피부 병변에 투여하는 단계를 수반할 수 있다. 상기 방법은 유해 부작용 (예를 들어, 심각한 유해 부작용, 진피 조직의 영구 손상, 흉터형성, 병변 주위 피부의 과도한 수포형성, 상승된 혈장 칸타리딘 농도, 칸타리딘에 전신 노출)이 최소한이거나 전혀 없이 피부 병변(들)의 효과적인 치료를 허용할 수 있다. 치료의 효능 및/또는 안전성은 조성물의 특정 특징 및/또는 칸타리딘에 대한 피부 병변(들)의 장기간 노출에 기인할 수 있다. 본원에 기재된 방법은 피부의 표피에 주로 영향을 미치는 피부 장애를 포함한, 매우 다양한 피부 장애에 사용될 수 있다.

명 세 서

청구범위

청구항 1

칸타리딘을 포함하는 조성물을 피부 병변의 적어도 일부에 투여하는 단계; 및

조성물의 적어도 일부를 약 6시간 초과 동안 피부 병변 상에 잔류하게 허용하는 단계

를 포함하는, 피부 병변을 갖는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 조성물의 적어도 일부가 약 6시간 초과 동안 피부 병변에 부착된 상태로 잔류하는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 조성물이 약 20% (w/w) 이하의 디에틸 에테르를 을 포함하는 것인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 디에틸 에테르를 포함하지 않는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 병변이 인유두종 바이러스에 기인한 것이 아닌 것인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 12시간 이상 동안 피부 병변 상에 잔류하는 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 18시간 이상 동안 피부 병변 상에 잔류하는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 24시간 이상 동안 피부 병변 상에 잔류하는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 조성물의 제거까지 피부 병변 상에 잔류하는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제5항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 6시간 이상 약 72시간 이하 동안 피부 병변 상에 잔류하는 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제5항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 12시간 이상 약 48시간 이하 동안 피부 병변 상에 잔류하는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제5항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 18시간 이상 약 24시간 이하 동안 피부 병변 상에 잔류하는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 병변의 표피 조직의 적어도 일부가 피부 병변의 진피 조직의 적어도 일부로부터 박리되게 허용하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 진피 조직이 허용 단계 동안에 실질적으로 제거되고/거나 손상되지 않는 것인 방법.

청구항 15

칸타리딘을 포함하는 조성물을 피부 병변의 적어도 일부에 투여하는 단계; 및

조성물의 적어도 일부를 피부 병변 상에 잔류하게 허용하는 단계이며, 여기서 투여 단계 동안 투여된 칸타리딘의 약 10% 이상이 피부 병변으로 침투하는 것인 단계

를 포함하는, 피부 병변을 갖는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 투여 단계 동안 투여된 칸타리딘의 약 90% 이상이 피부 병변으로 침투하는 것인 방법.

청구항 17

약 1.2% (w/v) 이하의 칸타리딘 및 비수성 용매를 포함하는 조성물을 피부 병변의 적어도 일부에 투여하는 단계이며, 여기서 조성물의 증기압이 20℃에서 약 210 mg Hg 이하인 단계; 및

조성물의 적어도 일부를 피부 병변 상에 잔류하게 허용하는 단계이며, 여기서 조성물이 투여 단계 후 적어도 12시간 내에 피부 병변 주위 피부의 적어도 일부 상에 수포를 유발하지 않는 것인 단계

를 포함하는, 피부 병변을 갖는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 18

약 1.2% (w/v) 이하의 칸타리딘 및 비수성 용매를 포함하는 조성물을 피부 병변의 적어도 일부에 투여하는 단계이며, 여기서 조성물의 증기압이 20℃에서 약 210 mg Hg 이하인 단계; 및

조성물의 적어도 일부를 피부 병변 상에 잔류하게 허용하는 단계이며, 여기서 조성물이 단지 투여 단계 후 적어도 12시간 내에 피부 병변 및 임의로 피부 병변의 가장자리의 약 2 mm 이내 피부 상에 수포형성을 유발하는 것인 단계

를 포함하는, 피부 병변을 갖는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 19

약 1.2% (w/v) 이하의 칸타리딘 및 비수성 용매를 포함하는 조성물을 피부 병변의 적어도 일부에 투여하는 단계이며, 여기서 조성물의 증기압이 20℃에서 약 210 mg Hg 이하인 단계

를 포함하는, 피부 병변을 갖는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 20

약 1.2% (w/v) 이하의 칸타리딘 및 비수성 용매를 포함하는 조성물을 피부 병변의 적어도 일부에 투여하는 단계이며, 여기서 조성물이 약 20% (w/w) 이하의 디에틸 에테르를 포함하는 것인 단계

를 포함하는, 피부 병변을 갖는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 증기압이 20℃에서 약 200 mg Hg 이하인 방법.

청구항 22

제17항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 투여 단계 후 24시간 이내 피부 병변 주위 피부의 적어도 일부 상에 수포를 유발하지 않는 것인 방법.

청구항 23

제17항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 피부 병변의 가장자리의 약 2 ㎜ 이내 피부 상에 수포를 유발하지 않는 것인 방법.

청구항 24

제17항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 피부 병변의 가장자리의 약 5 ㎜ 이내 피부 상에 수포를 유발하지 않는 것인 방법.

청구항 25

제17항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 피부 병변의 가장자리의 약 10 ㎜ 이내 피부 상에 수포를 유발하지 않는 것인 방법.

청구항 26

약 1.2% (w/v) 이하의 칸타리딘 및 비수성 용매를 포함하는 조성물을 피부 병변에 투여하는 단계이며, 여기서 조성물의 증기압이 20℃에서 약 210 ㎜ Hg 미만인 단계;

조성물의 적어도 일부를 피부 병변 상에 잔류하게 허용하는 단계; 및

피부 병변의 수를 약 50% 이상 감소시키는 단계

를 포함하는, 피부 병변을 갖는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 조성물의 증기압이 20℃에서 약 200 ㎎ Hg 이하인 방법.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 투여 단계 및 허용 단계를 적어도 1회 반복하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 29

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 병변의 수를 약 75% 이상 감소시키는 것인 방법.

청구항 30

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 병변의 수를 약 90% 이상 감소시키는 것인 방법.

청구항 31

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1회 투여 단계 후 피부 병변의 수를 약 90% 이상 감소시키는 것인 방법.

청구항 32

제26항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 1.2% (w/v) 이하의 칸타리딘을 포함하는 것인 방법.

청구항 33

제26항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 0.9% (w/v) 이하의 칸타리딘을 포함하는 것인 방법.

청구항 34

제26항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 0.8% (w/v) 이하의 칸타리딘을 포함하는 것인 방법.

청구항 35

제26항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 0.5 중량/부피% 이상 약 1 중량/부피% 미만의 칸타리딘을 포함하는 것인 방법.

청구항 36

제26항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 0.6 중량/부피% 이상 약 1 중량/부피% 미만의 칸타리딘을 포함하는 것인 방법.

청구항 37

제26항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 0.7 중량/부피% 이상 약 0.9 중량/부피% 이하의 칸타리딘을 포함하는 것인 방법.

청구항 38

제26항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 필름-형성제를 포함하는 것인 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 필름-형성제가 1종 이상의 중합체를 포함하는 것인 방법.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, 필름-형성제가 니트로셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 또는 그의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 41

제26항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 비수성 용매를 포함하는 것인 방법.

청구항 42

제26항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 알콜을 포함하는 것인 방법.

청구항 43

제26항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 아세톤, 에탄올, 또는 그의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 44

제26항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 20% (w/w) 이하의 디에틸 에테르를 포함하는 것인 방법.

청구항 45

제26항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 디에틸 에테르를 포함하지 않는 것인 방법.

청구항 46

제26항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 10% (w/w) 이하의 물을 포함하는 것인 방법.

청구항 47

제26항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 물을 포함하지 않는 것인 방법.

청구항 48

제26항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 가소제를 포함하는 것인 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 가소제가 오일을 포함하는 것인 방법.

청구항 50

제48항 또는 제49항에 있어서, 가소제가 캄포르, 피마자유, 또는 그의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 51

제26항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 고미제를 포함하는 것인 방법.

청구항 52

제26항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 경구 억제제를 포함하는 것인 방법.

청구항 53

제51항에 있어서, 고미제가 데나토늄 벤조에이트를 포함하는 것인 방법.

청구항 54

제26항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 염료를 포함하는 것인 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 염료가 겐티안 바이올렛인 방법.

청구항 56

제26항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 4℃ 미만의 인화점을 갖는 용매를 포함하지 않는 것인 방법.

청구항 57

제26항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 퍼옥시드를 형성하는 경향을 가진 용매를 포함하지 않는 것인 방법.

청구항 58

제26항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 20℃에서 약 185 mm Hg 이상의 증기압을 갖는 용매를 포함하지 않는 것인 방법.

청구항 59

제26항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 칸타리딘을 포함하는 제2 조성물을 피부 병변의 적어도 일부에 투여하는 단계이며, 여기서 제2 조성물이 조성물과 실질적으로 동일한 퍼센트 (w/v)의 칸타리딘을 갖는 것인 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 제2 조성물이 조성물의 투여 후 약 17일 이상 약 25일 이하 투여되는 것인 방법.

청구항 61

제26항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 단계를 반복하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 62

제26항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 단계 및 허용 단계를 반복하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 63

제26항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 단계를 2회 이상 반복하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 64

제26항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 단계 및 허용 단계를 2회 이상 반복하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 65

제26항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 단계를 3회 이상 반복하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 66

제26항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 단계 및 허용 단계를 3회 이상 반복하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 67

제26항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 단계 후 약 3주 투여 단계를 반복하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 68

제26항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 12주 기간 동안에 투여 단계 및/또는 허용 단계를 2회 이상 반복하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 69

제26항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 12주 기간 동안에 투여 단계 및/또는 허용 단계를 3회 반복하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 70

제26항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 병변이 투여 단계 후 1주 이내에 대상체로부터 제거되는 것인 방법.

청구항 71

제26항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 수포형성이 피부 병변 주위 피부의 적어도 일부 상에 일어나지 않는 것인 방법.

청구항 72

제26항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 수포형성이 투여 단계 후 적어도 12시간에 피부 병변 주위 피부의 적어도 일부 상에 일어나지 않는 것인 방법.

청구항 73

제26항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 수포형성이 투여 단계 후 적어도 24시간에 피부 병변 주위 피부의 적어도 일부 상에 일어나지 않는 것인 방법.

청구항 74

제26항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 병변이 인유두종 바이러스에 기인한 것인 방법.

청구항 75

제26항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 병변이 인유두종 바이러스에 기인한 것이 아닌 것인 방법.

청구항 76

제26항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 병변이 전염 물렁종, 지루성 각화증, 광선 각화증, 비립종, 검버섯, 땀구멍 각화증, 또는 피부암으로부터인 것인 방법.

청구항 77

제26항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 병변이 몰루스컴 콘타기오숨으로 인한 감염에 기인한 것인 방법.

청구항 78

제26항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 병변이 피부의 표피에 주로 영향을 미치는 피부 장애로부터인 것인 방법.

청구항 79

제26항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 피부 병변이 없는 피부와 24시간의 연속 접촉 후 흉터형성을 초래하지 않는 것인 방법.

청구항 80

제26항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이, 약 10 μL 이하의 조성물이 피부 상에 5 ㎜ 직경 영역에 걸쳐 투여되는 경우 피부와 24시간의 연속 접촉 후 약 20 ㎜ 초과의 직경을 갖는 수포를 초래하지 않는 것인 방법.

청구항 81

제26항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이, 5 ㎜ 액적의 조성물이 피부에 투여되는 경우 피부와 24시간의 연속 접촉 후 약 20 ㎜ 초과의 직경을 갖는 수포를 초래하지 않는 것인 방법.

청구항 82

제26항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 칸타리딘의 혈장 농도가 투여 단계 후 적어도 2시간 후 약 3.3 ng/ml 이하인 방법.

청구항 83

제26항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 칸타리딘의 혈장 농도가 투여 단계 후 적어도 2시간 후 약 2.5 ng/ml 이하인 방법.

청구항 84

제26항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 칸타리딘의 혈장 농도가 투여 단계 후 적어도 2시간 후 약 1 ng/ml 이하인 방법.

청구항 85

제26항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 칸타리딘의 혈장 농도가 투여 단계 후 적어도 6시간 후 약 3.3 ng/ml 이하인 방법.

청구항 86

제26항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 칸타리딘의 혈장 농도가 투여 단계 후 적어도 6시간 후 약 2.5 ng/ml 이하인 방법.

청구항 87

제26항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 칸타리딘의 혈장 농도가 투여 단계 후 적어도 6시간 후 약 1 ng/ml 이하인 방법.

청구항 88

제26항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 칸타리딘의 혈장 농도가 투여 단계 후 적어도 24시간 후 약 3.3 ng/ml 이하인 방법.

청구항 89

제26항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 칸타리딘의 혈장 농도가 투여 단계 후 적어도 24시간 후 약 2.5 ng/ml 이하인 방법인 방법.

청구항 90

제26항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 칸타리딘의 혈장 농도가 투여 단계 후 적어도 24시간 후 약 1 ng/ml 이하인 방법인 방법.

청구항 91

제26항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 적어도 일부가 대상체에 의한 6시간의 정상적인 활동 후 피부 병변의 적어도 일부에 단단히 부착된 상태로 잔류하는 것인 방법.

청구항 92

제26항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 적어도 일부가 대상체에 의한 12시간의 정상적인 활동 후 피부 병변의 적어도 일부에 단단히 부착된 상태로 잔류하는 것인 방법.

청구항 93

제26항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 적어도 일부가 대상체에 의한 24시간의 정상적인 활동 후 피부 병변의 적어도 일부에 단단히 부착된 상태로 잔류하는 것인 방법.

청구항 94

제26항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 비수성 용매를 포함하는 것인 방법.

청구항 95

제26항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 단계 동안에 및/또는 후에 조성물로부터 비수성 용매의 적어도 일부를 제거하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 96

제95항에 있어서, 제거 단계가 투여 단계 동안에 및/또는 후에 조성물로부터 비수성 용매의 적어도 일부를 증발시키는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 97

제95항 또는 제96항에 있어서, 용매의 적어도 일부가 투여 단계 약 1분 이내에 제거되는 것인 방법.

청구항 98

제26항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 투여된 칸타리딘의 약 10% 이상이 피부 병변의 적어도 일부로 침투하는 것인 방법.

청구항 99

제26항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 투여된 칸타리딘의 약 50% 이상이 피부 병변의 적어도 일부로 침투하는 것인 방법.

청구항 100

제26항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 투여된 칸타리딘의 약 90% 이상이 피부 병변의 적어도 일부로 침투하는 것인 방법.

청구항 101

하기를 포함하는 조성물:

칸타리딘 (여기서 조성물은 약 0.1 중량/부피% 이상 약 1.2 중량/부피% 이하의 칸타리딘을 포함함);

아세톤 (여기서 조성물은 약 55 중량/중량% 이상 약 65 중량/중량% 이하의 아세톤을 포함함);

에탄올 (여기서 조성물은 약 25 중량/중량% 이상 약 35 중량/중량% 이하의 에탄올을 포함함);

피마자유 (여기서 조성물은 약 0.5 중량/중량% 이상 약 2 중량/중량% 이하의 피마자유를 포함함);

니트로셀룰로스 (여기서 조성물은 약 2 중량/중량% 이상 약 10 중량/중량% 이하의 니트로셀룰로스를 포함함);

히드록시프로필 셀룰로스 (여기서 조성물은 약 0.1 중량/중량% 이상 약 2 중량/중량% 이하의 히드록시프로필 셀룰로스를 포함함);

캄포르 (여기서 조성물은 약 0.1 중량/중량% 이상 약 2 중량/중량% 이하의 캄포르를 포함함);

데나토늄 벤조에이트 (여기서 조성물은 약 0.001 중량/중량% 이상 약 0.01 중량/중량% 이하의 데나토늄 벤조에이트를 포함함); 및

겐티안 바이올렛 (여기서 조성물은 약 0.0001 중량/중량% 이상 약 0.001 중량/중량% 이하의 겐티안 바이올렛을 포함함).

청구항 102

제101항에 있어서, 약 0.7 중량/부피% 이상 약 0.9 중량/부피% 이하의 칸타리딘을 포함하는 조성물.

청구항 103

제101항 또는 제102항에 있어서, 약 58 중량/중량% 이상 약 62 중량/중량% 이하의 아세톤을 포함하는 조성물.

청구항 104

제101항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 약 28 중량/중량% 이상 약 32 중량/중량% 이하의 에탄올을 포함하는 조성물.

청구항 105

제101항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1.2 중량/중량% 이상 약 1.6 중량/중량% 이하의 피마자유를 포함하는 조성물.

청구항 106

제101항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 약 3 중량/중량% 이상 약 6 중량/중량% 이하의 니트로셀룰로스를 포함하는 조성물.

청구항 107

제101항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.1 중량/중량% 이상 약 2 중량/중량% 이하의 히드록시프로필 셀룰로스를 포함하는 조성물.

청구항 108

제101항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.5 중량/중량% 이상 약 1.5 중량/중량% 이하의 캄포르를 포함하는 조성물.

청구항 109

제101항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.004 중량/중량% 이상 약 0.008 중량/중량% 이하의 데나토늄 벤조에이트를 포함하는 조성물.

청구항 110

제101항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.0002 중량/중량% 이상 약 0.0008 중량/중량% 이하의 겐티안 바이올렛을 포함하는 조성물.

청구항 111

제101항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 약 20% (w/v) 이하의 디에틸 에테르를 포함하는 조성물.

청구항 112

제101항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 디에틸 에테르를 포함하지 않는 조성물.

청구항 113

제101항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 4℃ 미만의 인화점을 갖는 용매를 포함하지 않는 조성물.

청구항 114

제101항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 퍼옥시드를 형성하는 경향을 가진 용매를 포함하지 않는 조성물.

청구항 115

제101항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 20℃에서 약 185 mm Hg 이상의 증기압을 갖는 용매를 포함하지 않는 조성물.

청구항 116

제101항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 약 10% (w/w) 이하의 물을 포함하는 조성물.

청구항 117

제101항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 물을 포함하지 않는 조성물.

청구항 118

제101항 내지 제117항 중 어느 한 항의 조성물을 몰루스컴 콘타기오숨으로 인한 감염에 기인한 피부 병변의 적어도 일부에 투여하는 단계를 포함하는, 상기 피부 병변을 치료하는 방법.

청구항 119

제101항 내지 제117항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 일회용 어플리케이터 장치.

청구항 120

제118항에 있어서, 조성물이 약 10% (w/w) 이하의 디에틸 에테르를 포함하는 것인 방법.

청구항 121

제118항 또는 제120항에 있어서, 조성물의 증기압이 20℃에서 약 210 mm Hg 미만인 방법.

청구항 122

제118항, 제120 및 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 약 15세 이하인 방법.

청구항 123

제118항 및 제120 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 체중이 약 100 lb 이하인 방법.

청구항 124

제118항 및 제120 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 파운드당 약 0.1 이상의 피부 병변을 갖는 것인 방법.

청구항 125

제118항 및 제120 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 단계가 대상체의 파운드당 약 0.75 mg 이상의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 126

제118항 및 제120 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 단계가 대상체에게 피부 병변당 약 3 mg 이상의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 127

제118항 및 제120 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 단계가 대상체에게 피부 병변당 약 0.01 mg 이상 약 0.5 mg 이하의 칸타리딘을 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 128

제118항 및 제120 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 병변이 대상체의 생식기 부위에 있는 것인 방법.

청구항 129

제101항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 약 10% (w/w) 이하의 디에틸 에테르를 포함하는 조성물.

청구항 130

제101항 내지 제117항 및 제129항 중 어느 한 항에 있어서, 약 5% (w/w) 이하의 디에틸 에테르를 포함하는 조성물.

청구항 131

제101항 내지 제117항, 제129항 및 제130항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 증기압이 20℃에서 약 210 mm Hg 미만인 조성물.

청구항 132

칸타리딘 및 용매을 포함하는 조성물이며, 여기서 조성물의 증기압이 20℃에서 약 210 mm Hg 미만인 조성물.

청구항 133

제132항에 있어서, 피부 및/또는 피부 병변과 접촉시 진피 조직이 실질적으로 제거 및/또는 손상되지 않도록 하는 조성물.

청구항 134

제132항 또는 제133항에 있어서, 적어도 24시간 동안 피부 병변이 없는 피부와 연속 접촉시 흉터형성을 유발하지 않는 조성물.

청구항 135

제132항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 병변 주위 피부의 적어도 일부 상에 수포형성을 유발하지 않는 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2017년 6월 6일에 출원되고, "피부 장애의 치료"라는 명칭의 미국 가출원 U.S.S.N. 62/516,061에 대한 우선권을 35 U.S.C. §119(e)하에 주장하며, 이 가출원은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 많은 피부 장애는 피부 상에 병변을 초래한다. 이들 병변 중 일부는 피부 상에 표피 성장의 형태이다. 예를 들어, 사마귀는 손이나 발에서 종종 발견되는, 바이러스 감염에 기인한 작은 표피 피부 성장이다. 가장 일반적인 유형의 사마귀는 심상성 사마귀(Verruca vulgaris)로 칭해지며, 이는 다수의 상이한 인유두종 바이러스(HPV)에 기인할 수 있다. 신체의 대부분의 부분 상에 이들 사마귀는 보통 사마귀(common wart)로 지칭될 수 있으나; 이들은 발에 있을 때 발바닥 사마귀 또는 생식기에 있을 때 생식기 사마귀 또는 곤지름으로 지칭될 수 있다. 다른 표피 바이러스 병태 예컨대 전염 물렁종(Molluscum contagiosum)은 사마귀와 비슷하나 별개의 바이러

스에 기인한다. 이들 바이러스 매개된 피부 성장은 보기 흉할 수 있고, 암성 형질전환 및 퍼짐의 상당한 위험을 가질 수 있어, 그의 제거가 바람직하다. 다른 표재성 과증식성 장애는 사마귀와 비슷하나 비-바이러스 메커니즘에 기인하며 지루성 각화증, 광선 각화증 및 땀구멍 각화증을 포함한다.

[0004] 사마귀, 전염 물렁종, 및 다른 피부 질환을 제거하기 위해, 냉동요법; 외과적 소파술; 레이저 치료; 자극제 예컨대 살리실산 및 산화아연; 산 예컨대 질산 및 스쿠아르산, 면역요법제 예컨대 이미퀴모드, 2,4-디니트로클로로벤젠 및 칸디다(*Candida*) 항원; 및 화학요법제 예컨대 블레오미오신, 포도필로톡신 및 5-플루오로우라실을 포함한, 다수의 양식이 사용되어 왔다. 이들 요법 중 다수는 고통스러울 수 있으며, 한편 다른 요법은 흉한 흉터를 남길 수 있고/거나 매일 적용을 필요로 할 수 있다. 그러나, 아마도 가장 힘든 문제는 이들 피부 장애 중 다수가 다수의 후속 치료 후에 조차도 여전히 난치성으로 남는다는 점이다. 따라서, 이들 병태를 치료하기 위한 개선된 요법이 필요하다.

발명의 내용

[0005] 칸타리딘을 사용하여 피부 병변 (예를 들어, 전염 물렁종, 지루성 각화증, 광선 각화증, 비립종, 검버섯, 땀구멍 각화증, 또는 피부암)을 치료하는 방법뿐만 아니라 연관된 조성물 및 장치가 제공된다. 본 발명의 주제는, 일부 경우에, 상호관련된 제품, 특정 문제에 대한 대안적인 해결책, 및/또는 하나 이상의 시스템 및/또는 물품의 복수개의 상이한 용도를 포함한다.

[0006] 일반적으로, 본 개시내용은 전염 물렁종 및 다른 피부 질환을 치료하기 위한 칸타리딘 조성물을 제공한다. 칸타리딘 조성물은 표피내 수포형성제(blistering agent)인 칸타리딘을 함유할 수 있다. 본 개시내용의 칸타리딘 조성물을 이용하는 방법은 개선된 약력학, 개선된 안전성, 개선된 내약성, 최소한의 또는 전혀 없는 유해 부작용, 및 높은 단일 적용 효능을 포함하여, 통상적인 요법에 비해 많은 이점을 가질 수 있다. 이전에 사용된 칸타리딘 조성물에 비해, 본원에 기재된, 칸타리딘 조성물의 이점은, 비교적 장기간 동안 피부 상에 남게 되는 능력, 개선된 안전성, 매우 휘발성이고 잠재적으로 폭발성인 용매 (예를 들어, 매우 가연성인 용매)의 제거, 용이한 전달을 위한 일반 플라스틱과의 적합성, 및 개선된 생체적합성을 포함한다.

[0007] 이전에 기재된 칸타리딘 조성물에서 사용된 용매의 성질로 인해, 칸타리딘의 적용은 다수의 제한을 갖는, 뚜껑을 비틀어 열게 되어 있는 유리 용기로 제한되어왔다. 본원에 제공된 장치는 사마귀 및 전염 물렁종 국소 적응증의 치료를 위한 칸타리딘 제제의 정밀한 적용을 위해 사용될 수 있다.

[0008] 본 개시내용의 한 측면은 하나 이상의 피부 병변을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 통상적인 칸타리딘 제제에 비해 개선된 특성을 갖는 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 치료 방법은 특정 피부 장애 (예를 들어, 표면 피부 장애, HPV에 기인하지 않은 피부 장애)에 대한 통상적인 치료 방법보다 더 장기간 동안 피부 상에 칸타리딘이 보유되게 할 수 있다. 예를 들어, 상기 방법은 칸타리딘을 포함하는 조성물을 6시간 초과 (예를 들어, 18시간 이상 약 24시간 이하) 동안 피부 병변 상에 잔류하게 허용하는 단계를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 치료 방법은 통상적인 치료 방법과 비교하여 증진된 안전성, 효능, 칸타리딘의 약력학, 및 내약성을 가질 수 있다. 일부 경우에, 치료 방법은 유해 부작용이 최소한이거나 전혀 없을 수 있다. 예를 들어, 치료 방법은 칸타리딘을 포함하는 조성물에 장기간 노출 후 피부 병변 주위 피부 상에 및/또는 정상 조직 상에 수포형성을 유발하지 않을 수 있다. 치료 방법은 피부 병변으로의 칸타리딘의 비교적 높은 침투를 결과할 수 있다. 치료 방법은 비교적 적은 치료 (예를 들어, 2, 3, 4) 후에 제거되는 비교적 높은 백분율 (예를 들어, 모두)의 치료된 피부 병변을 결과할 수 있다.

[0009] 본 개시내용의 또 다른 측면은 칸타리딘 조성물을 제공한다. 칸타리딘은 용매 (예를 들어, 비수성 용매)에 용해되거나 달리 분산될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 용매는 칸타리딘 조성물에 통상적으로 사용되는 용매, 예컨대 디에틸 에테르와 비교하여 증가된 장기간 안정성 및/또는 사용 동안의 안정성을 가질 수 있다. 일부 이러한 경우에, 본원에 기재된 조성물은, 예를 들어, 조성물을 일정 기간 동안 수용하거나 달리 보유하기 위해 사용되는 장치에 저장하는 동안 조성물로부터의 용매 증발로 인해, 칸타리딘 농도의 변동에 덜 영향을 받을 수 있다. 조성물은 칸타리딘 및 조성물의 일부 (예를 들어, 특정 양의 용매가 없는 조성물)가 투여 후 피부 병변 상에 부착된 상태로 잔류하게 하는 다른 부형제를 포함할 수 있다. 조성물은 대상체의 피부에 단단히 부착될 수 있고, 물에 약간의 노출 및 장기간 동안 대상체에 의한 정상적인 활동 후에 부착된 상태로 잔류할 수 있다. 조성물은 피부 병변 내로의 칸타리딘의 비교적 높은 침투 및 피부 병변 내에서 칸타리딘의 보유를 허용하도록 설계될 수 있다.

[0010] 본 개시내용의 또 다른 측면은 칸타리딘 제제를 대상체에게 투여하기 위한 키트를 제공한다. 키트는 액체 또는

겔 형태의 복수개의 별도로 포장되고 개별적으로 제거 가능한 투여 유닛을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 투여 유닛은 전달 장치 또는 시스템에 있다. 일부 경우에, 투여 유닛은 포장 유닛 (예를 들어, 앰플)에 있다.

[0011] 본 개시내용의 또 다른 측면은 칸타리딘 제제를 대상체에게 전달하기 위한 어플리케이터 장치(applicator device)를 제공한다. 어플리케이터 유닛은 칸타리딘 제제를 대상체에게 전달할 수 있다. 어플리케이터 장치는 일회용 어플리케이터일 수 있다.

[0012] 본 개시내용의 또 다른 측면은 최적 치료 일정에 대한 지시 사항을 제공한다. 칸타리딘의 상이한 용량, 피부의 제제, 피부에 적용되는 빈도 및 양, 적용 후 피부를 관리하는 방법 및 칸타리딘이 피부와 접촉한 상태로 남아 있는 시간의 양은 다른 사람들에 의해 철저히 시험되지 않았으며 동료 심사를 받는 간행물의 가변성에 의해 입증되는 바와 같이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 선험적으로 자명하지 않다. 본원의 방법은 칸타리딘 조성물을 사용하여 전염 물렁종 및/또는 다른 피부 장애를 최적으로 효과적으로 치료할 수 있게 한다.

[0013] 본 발명의 다른 이점 및 신규한 특징은 첨부 도면과 관련하여 고려되는 경우 본 발명의 다양한 비제한적 실시양태의 하기 상세한 설명으로부터 분명해질 것이다. 본 명세서 및 참조로 포함된 문서가 상충하는 및/또는 부합하지 않는 개시내용을 포함하는 경우에, 본 명세서가 우선한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 칸타리딘을 사용하여 하나 이상의 피부 병변을 치료하는 방법뿐만 아니라 연관된 조성물, 치료 요법, 키트, 장치, 및 시스템이 제공된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 피부 병변을 갖는 대상체를 치료하는 방법은 칸타리딘을 포함하는 조성물을 피부에 투여하는 단계를 수반할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 피부 상의 하나 이상의 피부 병변 (예를 들어, 몰루스컴 콘타기오숨(*Molluscum contagiosum*) 감염으로 생김)에 투여될 수 있다. 상기 방법은 유해 부작용 (예를 들어, 심각한 유해 부작용, 진피 조직의 영구 손상, 흉터형성, 병변 주위 피부의 과도한 수포형성, 상승된 혈장 칸타리딘 농도, 칸타리딘에 전신 노출)이 최소한이거나 전혀 없이 피부 병변(들)의 효과적인 치료 (예를 들어, 제거)를 허용할 수 있다. 치료의 효능 및/또는 안전성은 조성물의 특정 특징 및/또는 칸타리딘에 대한 피부 병변(들)의 장기간 노출에 기인할 수 있다. 예를 들어, 피부 병변(들)에 투여된 칸타리딘의 비교적 높은 백분율이 비교적 장기간 (예를 들어, 6시간 초과) 동안 피부 병변 상에 보유될 수 있다. 일부 실시양태에서, 피부에 투여되는 칸타리딘을 포함하는 조성물은 조성물 및 이에 따른 칸타리딘의 피부 병변(들)에 대한 국소화된 전달 (예를 들어, 주위 피부가 조성물 또는 칸타리딘에 노출되는 것을 방지하기 위해 및/또는 조성물 또는 칸타리딘에 전신 노출을 방지하기 위해), 피부 병변(들)에 대한 비교적 양호한 부착, 시간이 흐르면서 피부 병변(들)내로의 칸타리딘의 비교적 높은 침투, 및/또는 비교적 낮은 농도 (예를 들어, 약 1.2% w/v 이하) 및/또는 칸타리딘의 약력학의 사용을 허용할 수 있다. 본원에 기재된 방법은 피부의 표피에 주로 영향을 미치는 피부 장애를 포함한, 매우 다양한 피부 장애에 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 방법은 몰루스컴 콘타기오숨 감염, 지루성 각화증, 광선 각화증, 비립종, 피부 암, 검버섯, 및 인유두종 바이러스에 기인하지 않은 다른 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0015] 칸타리딘은 특정 피부 장애의 치료를 위한 수포형성제로서 사용된다. 그러나, 칸타리딘은 미국에서 극히 위험한 물질로서 또한 분류되며 심각한 화학적 화상뿐만 아니라 섭취시 독성을 유발할 수 있다. 따라서, 칸타리딘은 특정 조건하에 유해 부작용 (예를 들어, 흉터형성)을 유발할 수 있다. 예를 들어, 역사적으로, 특정 유해 효과, 예컨대 진피 조직의 손상, 병변 주위 정상 피부의 수포형성, 통증, 및 상승된 혈장 칸타리딘 농도는, 칸타리딘을 사용하는 특정 피부 장애의 치료 동안에 일어났다. 칸타리딘을 사용하는 특정 피부 장애의 치료를 위한 현재의 모범 실무는 이들 유해 부작용 (예를 들어, 심각한 유해 부작용)을 방지하기 위해 칸타리딘에 병변의 잠시 동안의 노출 (예를 들어, 약 4시간 미만)을 포함한다.

[0016] 본 개시내용에 기재된 바와 같이, 특정 방법, 조성물, 및 장치는 칸타리딘 조성물 및 그의 용도와 전형적으로 연관된 하나 이상의 제한을 겪지 않는다. 예를 들어, 특정 치료 방법은 피부 병변(들)을 유해 부작용 (예를 들어, 심각한 유해 부작용)이 최소한이거나 전혀 없이 비교적 장기간 (예를 들어, 6시간 초과, 12시간 이상, 약 18시간 이상, 약 6시간 이상 약 72시간 이하, 약 18시간 초과 약 24시간 이하) 동안 칸타리딘에 노출시킬 수 있다.

[0017] 일부 실시양태에서, 피부 병변을 갖는 대상체를 치료하는 방법은 칸타리딘을 포함하는 조성물을 피부 병변에 (예를 들어, 국소적으로) 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물은 비교적 낮은 농도 (예를 들어, 약 1.2% w/v 이하, 약 1% w/v 이하, 약 0.5% w/v 이하 및 약 1% w/v 이하)의 칸타리딘을 포함할 수 있다. 칸타리딘은 용매 (예를 들어, 비수성 용매)에 용해되거나 달리 분산될 수 있다. 일부 실시양태에서,

조성물 중 용매는 칸타리딘 조성물에 통상적으로 사용되는 용매, 예컨대 디에틸 에테르와 비교하여 증가된 장기간 안정성 및/또는 사용 동안의 안정성을 가질 수 있다. 일부 이러한 경우에, 본원에 기재된 조성물은, 예를 들어, 조성물을 일정 기간 동안 수용하거나 달리 보유하기 위해 사용되는 장치에 저장하는 동안 조성물로부터의 용매 증발로 인해, 칸타리딘 농도의 변동에 덜 영향을 받을 수 있다. 예를 들어, 장치 (예를 들어, 어플리케이터)에서 칸타리딘의 농도는 시간이 흐르면서 및/또는 수회 사용 후 비교적 일정한 상태로 잔류할 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물 중 용매는 기존 및/또는 통상적인 칸타리딘 조성물에서 이용되는 용매보다 덜 휘발성이다. 특정 실시양태에서, 용매는 20℃에서 약 350 mm Hg 이하 (예를 들어, 약 210 mm Hg 이하)의 증기압을 갖는다. 일부 이러한 경우에, 용매는 알콜 (예를 들어, 에탄올) 및 아세톤이다. 특정 경우에, 용매는 비-에테르 용매이고/거나 디에틸 에테르를 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 조성물은 20℃에서 약 210 mm Hg 이하 (예를 들어, 약 126 mm Hg 이하)의 증기압을 갖는다. 일부 경우에, 조성물은 비교적 작은 중량 퍼센트 (예를 들어, 약 20 wt.% 이하, 약 10 wt.% 이하)의 에테르, 예컨대 디에틸 에테르를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 칸타리딘 및 제약상 허용되는 부형제 (예를 들어, 용매) 이외에 1종 이상의 구성요소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 필름-형성제 (예를 들어, 중합체, 니트로셀룰로스 및/또는 히드록시프로필 셀룰로스), 가소제 (예를 들어, 침투 증진제, 오일, 캄포르 및/또는 피마자유), 염료 (예를 들어, 겐티안 바이올렛), 및/또는 고미제(bittering agent) (예를 들어, 데나토늄 벤조에이트)를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물의 점도는 100 cps 미만, 90 cps 미만, 80 cps 미만, 70 cps 미만, 60 cps 미만, 55 cps 초과, 30 cps 초과, 35 cps 초과, 약 30-100 cps, 약 30-70 cps, 약 35-60 cps 또는 약 40-50 cps일 수 있다.

[0018] 일부 실시양태에서, 비교적 큰 백분율의 조성물이 투여 (예를 들어, 국소 투여) 후 치료되는 피부 병변의 가장자리 밖으로 퍼지지 않도록 조성물은 투여될 수 있고/거나 조성물은 제제화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 병변 주위 피부의 적어도 일부 (예를 들어, 정상 조직)로의 조성물의 퍼짐은 특정 부피를 피부 병변에 전달함으로써 및/또는 특정 어플리케이터 (예를 들어, 정밀 어플리케이터 팁)를 통해 최소화할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 병변 주위 피부로의 조성물의 퍼짐을 최소화하면서 병변의 적합한 커버리지를 허용하도록 제제화될 수 있다. 조성물의 퍼짐 여부에 관계 없이, 조성물은 유해 부작용 (예를 들어, 심각한 유해 부작용)이 최소한이거나 유해 부작용을 전혀 초래하지 않을 수 있다.

[0019] 일부 실시양태에서, 조성물의 적어도 일부는 특정 기간 (예를 들어, 6시간 초과, 약 18시간 이상 약 24시간 이하) 동안 피부 병변 상에 잔류하게 될 수 있다. 예를 들어, 조성물 중 용매의 적어도 일부 또는 실질적으로 모두가 증발하여 피부 (예를 들어, 피부 병변) 상에 물질 (예를 들어, 필름)을 남길 수 있다. 물질은 칸타리딘 및 필름-형성제 (예를 들어, 니트로셀룰로스)를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 물질은 다른 구성요소, 예컨대 침투 증진제, 염료, 기피제를 또한 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 잔류 조성물 (예를 들어, 피부 병변 상에 잔류하는 조성물의 일부)은 유익한 피부 부착, 유연성, 및/또는 안전성 (예를 들어, 병변의 가장자리의 밖으로 수포 형성이 비교적 낮거나 전혀 없음) 특성을 가질 수 있다. 예를 들어, 잔류 조성물은 피부 병변 상에 필름을 형성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 필름은 투여 단계 동안에 및/또는 후에 용매의 (예를 들어, 실질적으로 모두) 제거 (예를 들어, 증발을 통해)의 결과로서 형성된다. 일부 경우에, 필름은 대상체에 의한 정상적인 활동 동안에 및/또는 특정 기간 동안 (예를 들어, 약 6시간 초과, 약 8시간 초과, 약 12시간 초과, 약 18시간 초과, 약 24시간 초과, 무기한으로) 물에 약간 노출되는 동안에 피부 병변에 부착된 상태로 잔류할 수 있다. 특정 경우에, 필름은 비교적 유연성이다. 예를 들어, 필름은 특정 기간 동안 정상적인 활동 동안에 불연속 영역이 비교적 거의 또는 전혀 없이 비교적 연속적으로 잔류할 수 있다. 이러한 경우에, 필름은 정상적인 활동 동안에 최소한의 박리현상을 겪을 수 있고/거나 균열을 거의 또는 전혀 형성하지 않을 수 있다.

[0020] 일부 실시양태에서, 잔류 조성물은 안전할 수 있다. 일부 이러한 경우에, 조성물은 칸타리딘을 포함하는 조성물의 투여 후 약 12시간 이상 (예를 들어, 약 24시간 이상) 내에 피부 병변 주위 피부 상에 수포를 유발하지 않을 수 있다. 예를 들어, 조성물은 투여 단계 후 및/또는 조성물과의 연속 접촉 후 적어도 6시간 (예를 들어, 적어도 약 12시간, 적어도 약 24시간) 이내에 피부 병변의 가장자리로부터 적어도 약 2 mm (예를 들어, 약 5 mm, 약 10 mm, 약 15 mm, 약 20 mm, 약 30 mm)의 거리에서 수포 형성 (예를 들어, 수포형성)을 초래하지 않을 수 있다. 또 다른 예로서, 조성물은 투여 단계 후 및/또는 조성물과의 연속 접촉 후 적어도 6시간 (예를 들어, 적어도 약 12시간, 적어도 약 24시간)에 피부 병변의 가장자리 및/또는 투여 위치 밖으로 수포를 유발하지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 5 mm 액적의 조성물이 피부에 투여되는 경우 피부와 적어도 6시간 (예를 들어, 적어도 약 12시간, 적어도 약 18시간, 적어도 약 24시간)의 연속 접촉 후 피부 병변의 가장자리로부터 특정 거리 (예를 들어, 적어도 1 mm, 적어도 약 2 mm)에서 약 10 mm 초과 (예를 들어, 약 15 mm, 약 20 mm, 약 25 mm, 약 30 mm, 약 40 mm, 약 50 mm)의 직경을 갖는 수포를 초래하지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 10 μL 이하의 부피를 갖는 조성물의 액적이 피부에, 예를 들어, 피부 상에 5 mm 직경 영역에 걸쳐 투여되는

경우 피부와 적어도 6시간 (예를 들어, 적어도 약 12시간, 적어도 약 18시간, 적어도 약 24시간)의 연속 접촉 후 피부 병변의 가장자리로부터 특정 거리 (예를 들어, 적어도 1 ㎜, 적어도 약 2 ㎜)에서 약 10 ㎜ 초과 (예를 들어, 약 15 ㎜, 약 20 ㎜, 약 25 ㎜, 약 30 ㎜, 약 40 ㎜, 약 50 ㎜)의 직경을 갖는 수포를 초래하지 않는다.

[0021] 상기에 언급한 바와 같이, 일부 실시양태에서, 조성물의 적어도 일부는 특정 기간 동안 피부 병변 상에 잔류하게 될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 6시간 초과, 약 8시간 이상, 약 10시간 이상, 약 12시간 이상, 약 14시간 이상, 약 16시간 이상, 약 18시간 이상, 약 20시간 이상, 약 22시간 이상, 약 24시간 이상, 약 28시간 이상, 약 32시간 이상, 약 36시간 이상, 약 40시간 이상, 약 44시간 이상, 약 48시간 이상, 약 52시간 이상, 약 56시간 이상, 약 60시간 이상, 약 64시간 이상, 또는 약 68시간 이상 동안 피부 병변 상에 잔류하게 될 수 있다. 일부 경우에, 조성물은 약 72시간 이하, 약 68시간 이하, 약 64시간 이하, 약 60시간 이하, 약 56시간 이하, 약 52시간 이하, 약 48시간 이하, 약 44시간 이하, 약 40시간 이하, 36시간 이하, 약 32시간 이하, 약 28시간 이하, 약 24시간 이하, 약 22시간 이하, 약 20시간 이하, 약 18시간 이하, 약 16시간 이하, 약 14시간 이하, 약 12시간 이하, 약 10시간 이하, 또는 약 8시간 이하 동안 피부 병변 상에 잔류하게 될 수 있다. 상기에 언급된 범위의 모든 조합이 가능하다. 예를 들어, 조성물은 약 6시간 초과 약 72시간 이하, 약 12시간 초과 약 72시간 이하, 약 18시간 초과 약 72시간 이하, 약 12시간 초과 약 48시간 이하, 약 18시간 초과 약 36시간 이하, 또는 약 18시간 초과 약 24시간 이하 동안 피부 병변 상에 잔류하게 될 수 있다.

[0022] 조성물 또는 그의 구성요소 중 어느 하나 (예를 들어, 칸타리딘)에 관하여, 어구 "피부 상에", "피부 병변 상에", "병변 상에" 등은 조성물 또는 그의 구성요소 중 어느 하나가 피부의 상부 상에 (예를 들어, 피부의 외부), 내에 (예를 들어, 피부의 하나 이상의 층 내에 함유되어 있고, 피부와 함께 함유되어 있고, 병변 내에 함유되어 있음), 및/또는 하나 이상의 층 (예를 들어, 피부 병변의 표재성 층, 피부 병변의 표피층) 아래에 있음을 지칭할 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 일부 실시양태에서, 적어도 일부의 (예를 들어, 실질적으로 모두의) 조성물 또는 그의 구성요소 중 어느 하나가 피부 병변의 상부 상에 잔류할 수 있다. 일부 실시양태에서, 적어도 일부의 (예를 들어, 실질적으로 모두의) 조성물 또는 그의 구성요소 중 어느 하나가 피부 병변 내에 잔류할 수 있다. 일부 실시양태에서, 적어도 일부의 (예를 들어, 실질적으로 모두의) 조성물 또는 그의 구성요소 중 어느 하나가 피부의 하나 이상의 층 (예를 들어, 피부 병변의 표재성 층, 피부 병변의 표피 층) 아래에 있을 수 있다.

[0023] 일부 실시양태에서, 용매의 적어도 일부 (예를 들어, 실질적으로 모두)가 투여 단계 동안에 및/또는 후에 조성물로부터 제거된다. 예를 들어, 용매의 적어도 일부 (예를 들어, 실질적으로 모두)가 투여 단계 후 (예를 들어, 증발을 통해) 조성물로부터 제거된다. 일부 이러한 실시양태에서, 잔류 조성물은 피부 병변의 적어도 일부 상에 필름을 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물로부터 용매 (예를 들어, 실질적으로 모두)의 제거 (예를 들어, 증발)에 대한 속도 및/또는 총 시간은 유익한 특성을 생성하도록 선택될 수 있다. 예를 들어, 용매 및/또는 조성물의 증기압은 조성물로부터 용매 (예를 들어, 실질적으로 모두)의 제거 (예를 들어, 증발)에 대한 속도 및/또는 총 시간을 제어하도록 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물로부터 용매의 적어도 일부 (예를 들어, 약 50% 이상, 약 75% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 99% 이상, 100%)의 제거 (예를 들어, 증발을 통해)에 대한 총 시간은 약 60초 이하, 약 55초 이하, 약 50초 이하, 약 45초 이하, 약 40초 이하, 약 35초 이하, 약 30초 이하, 약 25초 이하, 또는 약 20초 이하일 수 있다. 일부 경우에, 조성물로부터 용매의 적어도 일부 (예를 들어, 약 50% 이상, 약 75% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 99% 이상, 100%)의 제거 (예를 들어, 증발)에 대한 총 시간은 약 10초 이상, 약 15초 이상, 약 20초 이상, 약 25초 이상, 약 30초 이상, 약 35초 이상, 약 40초 이상, 약 45초 이상, 또는 약 50초 이상일 수 있다. 상기에 언급된 범위의 모든 조합이 가능하다 (예를 들어, 약 30초 초과 약 60초 이하). 일반적으로, 조성물로부터 용매의 적어도 일부의 제거 시간은 특정 통상적인 칸타리딘 제제, 예컨대 디에틸 에테르 또는 특정 백분율의 디에틸 에테르를 포함하는 것들보다 더 느릴 수 있다. 일부 실시양태에서, 용매의 적어도 일부 (예를 들어, 용매의 실질적으로 모두)의 제거는 수동 및/또는 능동 수단을 통해 일어날 수 있다.

[0024] 일부 실시양태에서, 피부 병변에 투여된 칸타리딘의 비교적 큰 백분율이 피부 병변 (예를 들어, 피부 병변의 표피)에 침투할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 투여 단계 및/또는 특정 기간 (예를 들어, 6시간 이하, 12시간 이하, 18시간 이하) 동안 피부 상에 잔류하게 된 후, 투여된 칸타리딘의 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 또는 약 99% 이상이 피부 병변의 조직 (예를 들어, 표피 조직)으로 흡수될 수 있다. 따라서, 특정 기간 후 피부 상에 잔류하는 조성물 (예를 들어, 필름)은 투여된 칸타리딘의 비교적 작은 백분율을 함유할 수 있다. 예를 들어, 피부 상에 잔류하는 조성물 (예를 들어, 필름)은 투여된 칸타리딘의 약 75% 이하, 약 50% 이하, 약 40% 이

하, 약 30% 이하, 약 20% 이하, 약 10% 이하, 약 5% 이하, 약 2% 이하, 약 1% 이하, 또는 약 0.5% 이하를 포함할 수 있다.

[0025] 피부 병변으로 침투하는 투여된 칸타리딘의 백분율에 관계 없이, 대상체에서 칸타리딘의 혈장 농도 (예를 들어, 단일 시점에서의 농도, 모든 시점에서의 농도, 최대 농도)는 비교적 낮을 수 있다. 예를 들어, 대상체 (예를 들어, 적어도 일부 대상체, 모든 대상체)에서 칸타리딘의 혈장 농도는 칸타리딘을 포함하는 조성물의 투여 후 적어도 2시간 (예를 들어, 적어도 6시간, 적어도 12시간, 적어도 24시간)에 약 30 ng/ml 이하, 약 25 ng/ml 이하, 약 20 ng/ml 이하, 약 15 ng/ml 이하, 약 10 ng/ml 이하, 약 8 ng/ml 이하, 약 5 ng/ml 이하, 약 4.8 ng/ml 이하, 약 4.5 ng/ml 이하, 약 4.3 ng/ml 이하, 약 4 ng/ml 이하, 약 3.8 ng/ml 이하, 약 3.5 ng/ml, 약 3.3 ng/ml 이하, 약 3 ng/ml 이하, 약 2.8 ng/ml, 약 2.5 ng/ml 이하, 약 2.3 ng/ml 이하, 약 2 ng/ml 이하, 약 1.8 ng/ml 이하, 약 1.5 ng/ml 이하, 약 1.3 ng/ml 이하, 약 1 ng/ml 이하, 약 0.8 ng/ml 이하, 약 0.5 ng/ml 이하, 약 0.3 ng/ml 이하, 또는 약 0.1 ng/ml 이하일 수 있다. 예를 들어, 대상체 상에서 조성물을 하나 초과의 피부 병변 (예를 들어, 2 이상, 5 이상, 10 이상, 15 이상, 20 이상, 25 이상, 50 이상, 100 이상)에 적용하고/거나 약 900 마이크로리터 이하 또는 200 mg 이하 (예를 들어, 170 mg)의 조성물을 피부 병변에 적용하는 실시양태에서, 혈장 농도는 조성물의 투여 후 적어도 2시간 (예를 들어, 2시간, 6시간, 24시간)에 약 3.3 ng/mL 이하 또는 약 2.5 ng/mL 이하 (예를 들어, 약 1 ng/mL 이하, 약 0.5 ng/mL 이하, 약 0.1 ng/mL 이하)일 수 있다. 또 다른 예로서, 대상체 상에서 조성물을 하나 초과의 피부 병변 (예를 들어, 2 이상, 5 이상, 10 이상, 15 이상, 20 이상, 25 이상, 50 이상, 100 이상)에 적용하고/거나 200 mg 이하 (예를 들어, 170 mg)의 조성물을 피부 병변에 적용하는 실시양태에서, 혈장 농도는 조성물의 투여 후 적어도 2시간 (예를 들어, 2시간, 6시간, 24시간)에 약 3.3 ng/mL 이하 또는 약 2.5 ng/mL 이하 (예를 들어, 약 1 ng/mL 이하, 약 0.5 ng/mL 이하, 약 0.1 ng/mL 이하)일 수 있다.

[0026] 일부 실시양태에서, 대상체에서 칸타리딘의 혈장 농도 (예를 들어, 단일 시점에서의 농도, 모든 시점에서의 농도, 최대 농도)는 매우 다양한 수의 병변, 체중 파운드당 병변 (즉, 파운드당 병변), 연령, 체중, 총 투여량, 및/또는 생식기 병발에 대해 비교적 낮을 수 있다. 예를 들어, 혈장 농도 (예를 들어, 단일 시점에서의 농도, 모든 시점에서의 농도, 최대 농도)는 조성물을 적어도 20, 적어도 30, 적어도 40, 적어도 50, 적어도 60, 적어도 70, 적어도 80, 적어도 90, 적어도 100, 또는 적어도 110개의 피부 병변에 투여하는 경우 조성물의 투여 후 적어도 약 2시간 (예를 들어, 2시간 ± 30분, 6시간 ± 1시간, 24시간 ± 3시간)에 약 3.3 ng/mL 이하 (예를 들어, 약 2.5 ng/mL 이하, 약 2.5 ng/mL 이하)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 혈장 농도는 대상체의 파운드당 병변이 약 0.001 이상, 약 0.01 이상, 약 0.1 이상, 약 0.25 이상, 약 0.5 이상, 약 0.75 이상, 약 1 이상, 약 1.25 이상, 약 1.75 이상, 약 2 이상, 약 2.25 이상, 약 2.5 이상, 약 2.75 이상, 약 3 이상인 경우 조성물의 투여 후 적어도 약 2시간에 약 3.3 ng/mL 이하 (예를 들어, 약 2.5 ng/mL 이하, 약 1 ng/mL 이하)일 수 있다. 예를 들어, 혈장 농도는 대상체의 파운드당 병변이 약 0.001 이상 약 3 이하 (예를 들어, 약 0.1 이상 약 2.5 이하)인 실시양태에서 조성물의 투여 후 적어도 약 2시간에 약 3.3 ng/mL 이하 (예를 들어, 약 2.5 ng/mL 이하, 약 1 ng/mL 이하)일 수 있다.

[0027] 일부 실시양태에서, 혈장 농도 (예를 들어, 단일 시점에서의 농도, 모든 시점에서의 농도, 최대 농도)는 대상체의 파운드당 약 0.1 밀리그램 이상 (예를 들어, 약 0.25 mg 이상, 약 0.5 mg 이상, 약 0.75 mg 이상, 약 1 mg 이상, 약 1.5 mg 이상, 약 2 mg 이상, 약 2.5 mg 이상, 약 3 mg 이상, 약 3.5 mg 이상, 약 4 mg 이상, 약 4.5 mg)의 조성물의 투여후 적어도 약 2시간 (예를 들어, 2시간 ± 30분, 6시간 ± 1시간, 24시간 ± 3시간)에 약 3.3 ng/mL 이하 (예를 들어, 약 2.5 ng/mL 이하, 약 1 ng/mL 이하)일 수 있다. 예를 들어, 혈장 농도는 대상체의 파운드당 약 0.1 mg 이상 약 6 mg 이하 (예를 들어, 약 0.5 mg 이상 약 6 mg 이하, 약 0.75 mg 이상 약 5 mg 이하)의 조성물의 투여 후 적어도 약 2시간에 약 3.3 ng/mL 이하 (예를 들어, 약 2.5 ng/mL 이하)일 수 있다.

[0028] 일부 실시양태에서, 혈장 농도 (예를 들어, 단일 시점에서의 농도, 모든 시점에서의 농도, 최대 농도)는 병변당 약 0.5 밀리그램 이상 (예를 들어, 약 3 mg/병변 이상, 약 3.5 mg/병변 이상, 약 4 mg/병변 이상, 약 4.5 mg/병변 이상, 약 5 mg/병변 이상, 약 5.5 mg/병변 이상, 약 6 mg/병변 이상, 약 6.5 mg/병변 이상, 약 7 mg/병변 이상, 약 7.5 mg/병변 이상, 약 8 mg/병변 이상, 약 8.5 mg/병변 이상, 약 9 mg/병변 이상, 약 9.5 mg/병변 이상)의 조성물의 투여 후 적어도 약 2시간 (예를 들어, 2시간 ± 30분, 6시간 ± 1시간, 24시간 ± 3시간)에 약 3.3 ng/mL 이하 (예를 들어, 약 2.5 ng/mL 이하, 약 1 ng/mL 이하)일 수 있다. 예를 들어, 혈장 농도는 대상체에게 약 3 mg/병변 이상 약 10 mg/병변 이하의 조성물의 투여 후 적어도 약 2시간에 약 3.3 ng/mL 이하 (예를 들어, 약 2.5 ng/mL 이하, 약 1 ng/mL 이하) 이하일 수 있다.

[0029] 일부 실시양태에서, 혈장 농도 (예를 들어, 단일 시점에서의 농도, 모든 시점에서의 농도, 최대 농도)는 병변당 약 0.01 밀리그램 이상 (예를 들어, 약 0.01 mg/병변 이상, 약 0.02 mg/병변 이상, 약 0.03 mg/병변 이상, 약 0.04 mg/병변 이상, 약 0.05 mg/병변 이상, 약 0.06 mg/병변 이상, 약 0.07 mg/병변 이상, 약 0.08 mg/병변 이상, 약 0.09 mg/병변, 약 0.1 mg/병변 이상, 약 0.2 mg/병변 이상, 약 0.3 mg/병변 이상, 약 0.4 mg/병변 이상, 약 0.5 mg/병변 이상)의 칸타리딘 투여 후 적어도 약 2시간 (예를 들어, 2시간 ± 30분, 6시간 ± 1시간, 24시간 ± 3시간)에 약 3.3 ng/mL 이하 (예를 들어, 약 2.5 ng/mL 이하, 약 1 ng/mL 이하)일 수 있다. 예를 들어, 혈장 농도는 대상체에게 약 0.01 mg/병변 이상 약 0.5 mg/병변 이하 (예를 들어, 약 0.07 mg/병변 이상 약 0.1 mg/병변 이하)의 칸타리딘의 투여 후 적어도 약 2시간에 약 3.3 ng/mL 이하 (예를 들어, 약 2.5 ng/mL 이하, 약 1 ng/mL 이하)일 수 있다.

[0030] 일부 실시양태에서, 대상체에서 칸타리딘의 혈장 농도 (예를 들어, 단일 시점에서의 농도, 모든 시점에서의 농도, 최대 농도)는 비교적 낮은 체중 및/또는 연령을 갖는 대상체에서조차도 비교적 낮을 수 있다. 예를 들어, 혈장 농도는 약 200 lb. 이하, 약 175 lb. 이하, 약 150 lb. 이하, 약 125 lb., 약 100 lb. 이하, 약 90 lb. 이하, 약 80 lb. 이하, 약 70 lb. 이하, 약 60 lb. 이하, 약 50 lb. 이하, 약 40 lb., 또는 약 30 lb. 이하의 체중을 갖는 대상체에서 조성물의 투여 후 적어도 약 2시간 (예를 들어, 2시간 ± 30분, 6시간 ± 1시간, 24시간 ± 3시간)에 약 3.3 ng/mL 이하 (예를 들어, 약 2.5 ng/mL 이하, 약 1 ng/mL 이하)일 수 있다. 일부 경우에, 혈장 농도는 약 20세 이하, 약 18세 이하, 약 15세 이하, 약 12세 이하, 약 10세 이하, 약 8세 이하, 약 5세 이하, 또는 약 3세 이하의 연령을 갖는 대상체에서 조성물의 투여 후 적어도 약 2시간 (예를 들어, 2시간 ± 30분, 6시간 ± 1시간, 24시간 ± 3시간)에 약 3.3 ng/mL 이하 (예를 들어, 약 2.5 ng/mL 이하, 약 1 ng/mL 이하)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 혈장 농도는 생식기 부위에 하나 이상의 피부 병변을 갖는 대상체에서 조성물의 투여 후 적어도 약 2시간 (예를 들어, 2시간 ± 30분, 6시간 ± 1시간, 24시간 ± 3시간)에 약 3.3 ng/mL 이하 (예를 들어, 약 2.5 ng/mL 이하, 약 1 ng/mL 이하)일 수 있다.

[0031] 일부 실시양태에서, 방법은 조성물의 반복 투여를 포함할 수 있다. 예를 들어, 방법은 칸타리딘을 포함하는 제2 조성물을 피부 병변의 적어도 일부에 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 조성물은 조성물과 실질적으로 동일한 퍼센트 (w/v)의 칸타리딘을 가질 수 있다. 일부 경우에, 제2 조성물은 제1 조성물과 실질적으로 동일할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2 조성물은 제1 조성물의 투여 후 특정 기간 (예를 들어, 약 1일 이상, 약 3일 이상, 약 5일 이상, 약 1주 이상, 약 2주 이상, 약 3주 이상) 투여될 수 있다. 예를 들어, 제2 조성물은 제1 조성물의 투여 후 약 14일 이상 약 28일 이하 (예를 들어, 약 17일 이상 약 25일 이하, 약 18일 이상 약 24일 이하, 약 19일 이상 약 23일 이하, 약 20일 이상 약 22일 이하, 21일) 투여될 수 있다. 예를 들어, 제2 조성물은 제1 조성물의 투여 후 약 3주 투여될 수 있다.

[0032] 일반적으로, 투여 단계는 피부 장애를 치료하는데 필요한 임의의 적절한 횟수로 반복될 수 있다. 예를 들어, 투여 단계는 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상, 또는 10회 이상 반복될 수 있다. 특정 실시양태에서, 특정 기간 (예를 들어, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월, 8개월, 10개월, 12개월) 내에 및/또는 특정 종말점에 도달할 때까지 (예를 들어, 병변 수의 특정 퍼센트 감소, 병변(들)의 총 부피의 퍼센트 감소) 수행된 투여 단계의 총 수는 약 2 이상 약 10 이하, 약 3 이상 약 10 이하, 약 2 이상 약 8 이하, 약 2 이상 약 6 이하, 또는 약 3 이상 약 5 이하일 수 있다. 예를 들어, 방법은 6주 기간에 2개의 투여 단계를 수행하는 단계를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 방법은 12주 기간에 4개의 투여 단계를 수행하는 단계를 포함할 수 있다.

[0033] 일부 실시양태에서, 각각의 투여 단계 (예를 들어, 제1 투여 및 제2 투여) 사이의 시간 간격은 원하는 바와 같이 선택할 수 있다. 일부 실시양태에서, 적어도 일부 (예를 들어, 각각) 투여 단계 사이의 시간 간격은 실질적으로 동일할 수 있다. 예를 들어, 적어도 일부 (예를 들어, 각각) 투여 단계 사이의 시간 간격은 수일 (예를 들어, 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일), 수주 (예를 들어, 1주, 2주, 3주, 4주), 수개월 (예를 들어, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월), 또는 수년 (예를 들어, 1년, 2년 이상)일 수 있다. 예를 들어, 방법은 약 12주 동안 약 3주마다 (예를 들어, 21 ± 4일 마다) 칸타리딘을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 적어도 일부 (예를 들어, 각각) 투여 단계 사이의 시간 간격은 상이할 수 있다.

[0034] 투여 단계가 반복되는 일부 실시양태에서, 허용 단계가 또한 반복될 수 있다. 특정 실시양태에서, 허용 단계는 각각의 투여 후 반복될 수 있다. 일부 실시양태에서, 허용 단계는 모든 투여 단계는 아니나 적어도 일부 단계 후에 반복될 수 있다. 일반적으로, 반복된 허용 단계(들)는 본원에 기재된 바와 같을 수 있다.

[0035] 일반적으로, 본원에 기재된 치료 방법은 진피 조직을 제거 및/또는 손상시키지 않고 진피 조직으로부터 피부 병변 내의 표피 조직의 적어도 일부의 분리를 결과할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 치료 방법은 비교적 높은 효능을 가질 수 있다. 예를 들어, 조성물의 1회 이상의 투여 및/또는 1회 이상의 투여 후에 조성물을 잔류하게 하는 것은 피부 병변의 제거 또는 병변의 부피의 실질적인 감소를 결과할 수 있다. 하나 초과의 피부 병변이 대상체 상에 존재하고 조성물이 병변의 적어도 일부 (예를 들어, 실질적으로, 각각)에 투여되는 일부 실시양태에서, 비교적 높은 백분율 (예를 들어, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 99% 이상, 100%)의 치료된 병변이 제거될 수 있고/거나 병변의 총 부피는 비교적 높은 백분율 (예를 들어, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 75% 이상, 약 90% 이상, 약 99% 이상, 100%)로 감소될 수 있다. 일부 실시양태에서, 단일 피부 병변의 부피는 비교적 높은 백분율 (예를 들어, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 75% 이상, 약 90% 이상, 약 99% 이상, 100%)로 감소될 수 있다.

[0036] 본원에 기재된 방법, 조성물, 및 장치는 하나 이상의 피부 장애에 기인한 대상체 상의 하나 이상의 피부 병변을 치료하기 위해 사용될 수 있음을 이해하여야 한다. 단일 피부 병변에 대한 언급은 설명을 쉽게 하기 위한 것이다. 일반적으로, 본원에 기재된 방법, 조성물, 및 장치는, 피부 장애, 예컨대 몰루스컴 콘타기오숨 감염을 갖는 대상체 상의 복수개 (예를 들어, 2 이상, 5 이상, 10 이상, 15 이상, 20 이상, 30 이상, 40 이상, 50 이상, 75 이상, 100 이상, 200 이상)의 피부 병변을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0037] 상기에 언급한 바와 같이, 일부 실시양태에서, 조성물은 본원에 기재된 방법의 효능 및/또는 안전성에, 적어도 부분적으로 기여하는 유익한 특성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 비교적 낮은 농도의 칸타리딘을 포함할 수 있고 비교적 낮은 증기압 (예를 들어, 20℃에서 약 210 mm Hg 이하, 20℃에서 약 126 mm Hg 이하)를 가질 수 있다. 예를 들어, 조성물은 비교적 낮은 농도의 칸타리딘 (예를 들어, 약 1.2% (w/v) 이하), 비수성 용매 (예를 들어, 에탄올 및 아세톤), 필름-형성제 (예를 들어, 니트로셀룰로스 및/또는 히드록시프로필 셀룰로스), 및 가소제 (예를 들어, 캄포르 및/또는 피마자유)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 염료 (예를 들어, 겐티안 바이올렛) 및/또는 고미제 (예를 들어, 데나토늄 벤조에이트)를 또한 포함할 수 있다.

[0038] 한 예에서, 조성물은 칸타리딘 (예를 들어, 약 0.1 중량/부피% 이상 약 1.2 중량/부피% 이하의 양으로, 약 0.7 중량/부피% 이상 약 0.9 중량/부피% 이하, 0.7 중량/부피%의 양으로), 아세톤 (예를 들어, 약 55 중량/중량% 이상 약 65 중량/중량% 이하의 양으로, 약 58 중량/중량% 이상 약 62 중량/중량% 이하의 양으로), 에탄올 (예를 들어, 약 25 중량/중량% 이상 약 35 중량/중량% 이하의 양으로, 약 28 중량/중량% 이상 약 32 중량/중량% 이하의 양으로), 피마자유 (예를 들어, 약 0.5 중량/중량% 이상 약 2 중량/중량% 이하의 양으로, 약 1.2 중량/중량% 이상 약 1.6 중량/중량% 이하의 양으로), 니트로셀룰로스 (예를 들어, 니트로셀룰로스의 약 2 중량/중량% 이상 약 10 중량/중량% 이하의 양으로, 약 3 중량/중량% 이상 약 6 중량/중량% 이하의 양으로), 히드록시프로필 셀룰로스 (약 0.1 중량/중량% 이상 약 2 중량/중량% 이하의 양으로, 약 0.1 중량/중량% 이상 약 2 중량/중량% 이하의 양으로), 캄포르 (예를 들어, 약 0.1 중량/중량% 이상 약 2 중량/중량% 이하의 양으로, 의 양으로 약 0.5 중량/중량% 이상 약 1.5 중량/중량% 이하), 데나토늄 벤조에이트 (예를 들어, 약 0.001 중량/중량% 이상 약 0.01 중량/중량% 이하의 양으로, 약 0.004 중량/중량% 이상 약 0.008 중량/중량% 이하의 양으로), 및/또는 겐티안 바이올렛 (예를 들어, 겐티안 바이올렛의 약 0.0001 중량/중량% 이상 약 0.001 중량/중량% 이하의 양으로, 약 0.0002 중량/중량% 이상 약 0.0008 중량/중량% 이하의 양으로)를 포함할 수 있다.

[0039] 일부 실시양태에서, 전체 용매 및/또는 조성물은 조성물에 유익한 특성을 부여하는 특정 증기압을 가질 수 있다. 예를 들어, 조성물 중 전체 용매 및/또는 조성물은 20℃에서 약 210 mm Hg 이하, 약 200 mm Hg 이하, 약 175 mm Hg 이하, 약 150 mm Hg 이하, 또는 약 126 mm Hg 이하의 증기압을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 전체 용매 및/또는 조성물의 증기압은 20℃에서 약 100 mm Hg 이상 약 210 mm Hg 이하 (예를 들어, 약 100 mm Hg 이상 약 200 mm Hg 이하, 약 100 mm Hg 이상 약 175 mm Hg 이하, 약 100 mm Hg 이상 약 150 mm Hg 이하)일 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물 중 전체 용매 및/또는 조성물은 약 4℃ 이상의 인화점을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 전체 용매 및/또는 조성물은 분해시 퍼옥시드 기를 형성하지 않을 수 있거나 달리 퍼옥시드를 형성하는 경향을 갖지 않을 수 있다.

[0040] 특정 실시양태에서, 전체 용매 중 1종 이상의 용매 구성요소 (예를 들어, 모든 용매 구성요소), 전체 용매 및/또는 조성물은 20℃에서 약 350 mm Hg 이하, 약 340 mm Hg 이하, 약 330 mm Hg 이하, 약 320 mm Hg 이하, 약 310 mm Hg 이하, 약 300 mm Hg 이하, 약 290 mm Hg 이하, 약 280 mm Hg 이하, 약 270 mm Hg 이하, 약 260 mm Hg 이하, 약 250 mm Hg 이하, 약 240 mm Hg 이하, 약 230 mm Hg 이하, 약 220 mm Hg 이하, 약 210 mm Hg 이하, 약 200 mm Hg 이하, 약 190 mm Hg 이하, 약 180 mm Hg 이하, 약 170 mm Hg 이하, 약 160 mm Hg, 약 150 mm Hg 이하, 약 140 mm Hg 이하, 약 130 mm Hg 이하, 약 120 mm Hg 이하, 약 110 mm Hg 이하, 약 100 mm Hg 이하, 약

90 mm Hg 이하, 약 80 mm Hg 이하, 약 70 mm Hg 이하, 약 60 mm Hg 이하, 또는 약 50 mm Hg 이하의 증기압을 가질 수 있다. 일부 경우에, 전체 용매 중 1종 이상의 용매 구성요소, 전체 용매 및/또는 조성물은 20℃에서 약 20 mm Hg 이상, 약 25 mm Hg 이상, 약 30 mm Hg 이상, 약 35 mm Hg 이상, 약 40 mm Hg 이상, 약 50 mm Hg 이상, 약 60 mm Hg 이상, 약 70 mm Hg 이상, 약 80 mm Hg 이상, 약 90 mm Hg 이상, 약 100 mm Hg 이상, 약 110 mm Hg 이상, 또는 약 120 mm Hg 이상의 증기압을 가질 수 있다. 상기에 언급된 범위의 모든 조합이 가능하다. 일부 실시양태에서, 전체 용매 중 1종 이상의 용매 구성요소 (예를 들어, 모든 용매 구성요소), 전체 용매 및/또는 조성물은 20℃에서 약 210 mm Hg 이하 (예를 들어, 약 200 mm Hg 이하, 185 mm Hg)의 증기압을 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 전체 용매 중 1종 이상의 용매 구성요소 (예를 들어, 모든 용매 구성요소)는 약 4℃ 이상의 인화점을 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물은 약 4℃ 이하의 인화점을 갖는 용매 구성요소를 포함하지 않을 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 약 20 wt.% 이하의, 약 4℃ 이하의 인화점을 갖는 용매 구성요소를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 전체 용매 중 1종 이상의 용매 구성요소 (예를 들어, 모든 용매 구성요소)는 분해시 퍼옥시드 기를 형성하지 않을 수 있거나 달리 퍼옥시드 기를 형성하는 경향을 갖지 않을 수 있다.

[0041] 일부 실시양태에서, 조성물은 비교적 낮은 백분율의 디에틸 에테르 (예를 들어, 약 20% w/w 이하, 약 15% w/w 이하, 약 10% w/w 이하, 약 5% w/w 이하, 약 1% w/w 이하, 약 0.1% w/w 이하, 약 0.01% w/w 이하)를 포함할 수 있거나 디에틸 에테르를 포함하지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 비교적 낮은 백분율의 물 (예를 들어, 약 10% w/w 이하, 약 5% w/w 이하, 약 1% w/w 이하, 약 0.1% w/w 이하, 약 0.01% w/w 이하)를 포함할 수 있거나 물을 포함하지 않을 수 있다.

[0042] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은, 일회용 어플리케이터를 사용하여 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은, 다수회용 어플리케이터를 사용하여 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 적합한 어플리케이터는 2014년 8월 21일에 출원되고 "피부 장애의 치료를 위한 조성물, 방법, 및 시스템"이라는 명칭의 국제 공개 번호 PCT/US2014/052184, 및 2017년 6월 15일에 출원되고, "피부 장애의 치료를 위한 장치 및 방법"이라는 명칭의 미국 가출원, U.S.S.N. 62/520,0504에 기재되어 있으며, 이 문헌들은 그 전문이 참조로 포함된다. 2015년 12월 17일에 출원되고 "칸타리딘 및 생체활성 칸타리딘 유도체의 상업적으로 실행 가능한 합성"이라는 명칭의 국제 공개 번호 PCT/US2015/066487, 및 2016년 1월 20에 출원되고 "제약 등급 칸타리딘의 정량화 및 제조"라는 명칭의 국제 공개 번호 PCT/US2016/014139가, 그 전문이 참조로 또한 포함된다.

[0043] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 저장소 및 어플리케이터 유닛을 포함하는 어플리케이터 장치를 사용하여 칸타리딘 제제를 대상체에게 투여함으로써, 대상체에서 상피성 사마귀, 전염 물렁종 또는 다른 피부 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 저장소는 칸타리딘 제제를 함유할 수 있다. 어플리케이터 유닛은 저장소와 유체 소통할 수 있다. 칸타리딘 제제는 적어도 약 0.001% (w/v)의 칸타리딘을 함유할 수 있다. 일부 경우에, 칸타리딘 제제는 적어도 약 0.01%, 0.1%, 0.5%, 1.0%, 1.2%, 또는 1.5%의 칸타리딘을 함유할 수 있다. 칸타리딘 제제는 약 1% (w/v) 이상의 부형제를 함유할 수 있다. 상피성 병변은 칸타리딘 제제를 전달한 후 2주 이내에 대상체로부터 제거될 수 있다.

[0044] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 칸타리딘 제제를 대상체에게 투여하기 위한 키트를 제공한다. 키트는 액체 또는 겔 형태의 복수개의 별도로 포장되고 개별적으로 제거 가능한 투여 유닛을 포함할 수 있다. 일부 예에서, 투여 유닛은 전달 장치 또는 시스템에 있다. 일부 경우에, 투여 유닛은 포장 유닛 (예를 들어, 앰플)에 있다.

[0045] 일부 상황에서, 투여 유닛은 칸타리딘 제제를 약 0.1 mL 내지 약 10 mL의 양으로 함유할 수 있다. 칸타리딘 제제는 적어도 약 0.001%의 칸타리딘을 함유한다. 일부 경우에, 칸타리딘 제제는 적어도 약 0.01%, 0.1% 또는 1%의 칸타리딘을 함유할 수 있다. 키트는 활성 투여 유닛 각각을 투여하는데 사용될 수 있다. 칸타리딘 제제를 포함하는 투여 유닛은 대상체에서 상피성 사마귀 또는 다른 병변을 치료하는데 치료적으로 효과적일 수 있다. 키트는 적어도 3개의 포장 유닛을 포함할 수 있다. 칸타리딘 제제를 함유하는 투여 유닛은 상피성 사마귀 또는 다른 병변을 약 7일의 기간에 걸쳐 부피를 적어도 약 50% 감소시키는데 치료적으로 효과적일 수 있다.

[0046] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 최적 치료 일정에 대한 지시 사항을 제공한다. 칸타리딘의 상이한 용량, 피부의 제제, 피부에 적용되는 빈도 및 양, 적용 후 피부를 관리하는 방법 및 칸타리딘이 피부와 접촉한 상태로 남아 있는 시간의 양은 다른 사람들에 의해 철저히 시험되지 않았으며 동료 심사를 받는 간행물의 가변성에 의해 입증되는 바와 같이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 선험적으로 자명하지 않다. 본원의 방법은 칸타리딘 제제를 사용하여 사마귀, 전염 물렁종, 및/또는 다른 피부 장애를 최적으로 효과적으로 치료할 수 있게

한다.

[0047] 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 병변당 평균 치료 시간은 비교적 짧을 수 있다. 예를 들어, 병변당 평균 치료 시간은 약 30초 이하, 약 25초 이하, 약 15초 이하, 약 10초, 또는 약 5초 이하일 수 있다. 평균 치료 시간은 주어진 투여 단계에 대한 제1 병변의 치료 시작부터 마지막 병변의 치료 결말까지의 기간을 측정하고 그 기간을 치료된 병변의 수로 나눔으로써 결정될 수 있다. 예를 들어, 50초 기간에 걸쳐 치료되는 10개의 병변을 갖는 대상체에 대한 평균 치료 시간은 5초이다.

[0048] 일부 상황에서, 칸타리딘 제제는 평균 치료 시간 및/또는 기간이 약 30초 이하가 되도록 투여될 수 있다. 칸타리딘 제제는 평균 치료 시간 및/또는 기간이 약 20초 이하가 되도록 투여될 수 있다. 칸타리딘 제제는 평균 치료 시간 및/또는 기간이 약 10초 이하가 되도록 투여될 수 있다. 칸타리딘 제제는 평균 치료 시간 및/또는 기간이 약 5초 이하가 되도록 투여될 수 있다.

[0049] 일부 상황에서, 칸타리딘 제제는 칸타리딘 제제의 약 10 μL 이하인 부피로 투여될 수 있다. 다른 상황에서, 칸타리딘 제제는 칸타리딘 제제의 약 5 μL 이하인 부피로 투여될 수 있다.

[0050] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 액체 또는 겔 형태의 복수개의 별도로 포장되고 개별적으로 제거 가능한 투여 유닛을 포함하며, 여기서 투여 유닛 각각이 칸타리딘 제제를 약 0.01 mL 내지 10 mL의 양으로 함유하는 것인, 칸타리딘 제제를 대상체에게 투여하기 위한 키트를 제공한다. 칸타리딘 제제는 적어도 약 0.001% (w/v)의 칸타리딘을 함유할 수 있다. 일부 경우에, 칸타리딘 제제는 적어도 약 0.01%, 0.1%, 또는 1%의 칸타리딘을 함유할 수 있다.

[0051] 일부 상황에서, 키트는 칸타리딘 제제를 투여하기 위한 지시용 자료를 추가로 포함할 수 있다. 조성물의 적어도 일부를 특정 기간 (예를 들어, 약 6시간 초과) 동안 피부 병변에 잔류하게 하는 지시용 자료. 지시용 자료는 대상체가 칸타리딘 제제를 자가-투여 가능하게 할 수 있다. 지시용 자료는 대상체에서 상피성 사마귀를 치료하기 위한 것일 수 있다. 키트는 적어도 3개의 포장 유닛을 포함할 수 있다. 칸타리딘 제제는 칸타리딘 제제를 포함하는 투여 유닛을 전달한 후 2주 이내에 대상체로부터 상피성 사마귀를 제거하는데 적합할 수 있다.

[0052] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 적어도 약 0.001% (w/v)의 칸타리딘, 대상체에 의한 제제의 섭취시 대상체에 쓴 맛을 유발할 수 있는 풍미제, 및 대상체에 의한 제제의 가시적인 검출을 가능하게 하는 착색제를 함유하는 제제를 제공한다. 제제는 많아 봐야 약 10 밀리리터 (mL)의 부피를 가질 수 있다.

[0053] 일부 상황에서, 칸타리딘 제제는 적어도 약 0.001%의 칸타리딘을 함유할 수 있다. 칸타리딘 제제는 적어도 약 0.01%, 0.1%, 0.5% 또는 1%의 칸타리딘을 함유할 수 있다. 풍미제 및/또는 착색제는 많아 봐야 약 1% (w/v)의 농도로 있을 수 있다. 부피는 약 5 mL 이하일 수 있다. 제제는 25℃에서 약 1500 미만의 레이놀즈 수를 가질 수 있다. 제제는 겔화제를 추가로 포함할 수 있다. 제제는 약 1% 미만인, 망가니즈 또는 마그네슘 이온 농도를 가질 수 있다. 풍미제는 데나토늄, 아마로겐틴, 겐티오피크린, 수크로스 옥타아세테이트, 케르세틴, 브루신 및 쿠아신으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 착색제는 D&C 바이올렛, 이소술판 블루, 메틸렌 블루, 메틸 레드, 메틸 오렌지, 콩고 레드, 알리자린 옐로우, 브로모크레솔 그린, FD&C 그린 3, FD&C 옐로우 5, 및 겐티안 바이올렛으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

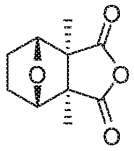
[0054] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은, a) (i) 적어도 약 0.001% (w/v)의 칸타리딘, (ii) 대상체에 의한 제제의 섭취시 대상체에 쓴 맛을 유발할 수 있는 풍미제, 및 대상체에 의한 제제의 가시적인 검출을 가능하게 하는 착색제를 포함하는 칸타리딘 제제를 제공하는 단계, 및 b) 칸타리딘 제제를 피부 질병을 함유하거나 함유하는 것으로 의심되는 위치에서 피부에 제공하는 단계를 포함하는, 대상체의 피부 (또는 피부 위치) 상에서 피부 질병 (예를 들어, 사마귀)을 치료하는 방법을 제공한다. 제제는 많아 봐야 약 10 밀리리터 (mL)의 부피를 가질 수 있다.

[0055] 일부 상황에서, 칸타리딘 제제는 적어도 약 0.001%의 칸타리딘을 함유할 수 있다. 칸타리딘 제제는 적어도 약 0.01%, 0.1%, 0.5%, 또는 1%의 칸타리딘을 함유할 수 있다. 풍미제 및/또는 착색제는 많아 봐야 약 1% (w/v)의 농도로 있을 수 있다. 부피는 약 5 mL 이하일 수 있다. 제제는 25℃에서 약 1500 미만의 레이놀즈 수를 가질 수 있다. 방법은 겔화제를 추가로 포함할 수 있다. 제제는 약 1% 미만인, 망가니즈 또는 마그네슘 이온 농도를 가질 수 있다. 풍미제는 데나토늄, 아마로겐틴, 겐티오피크린, 수크로스 옥타아세테이트, 케르세틴, 브루신 및 쿠아신으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 착색제는 D&C 바이올렛, 이소술판 블루, 메틸렌 블루, 메틸 레드, 메틸 오렌지, 콩고 레드, 알리자린 옐로우, 브로모크레솔 그린, 및 겐티안 바이올렛으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 피부 질병은 사마귀, 전염 물렁종, 지루성 각화증, 및 광선 각화증으로 이루어진 군

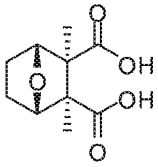
으로부터 선택될 수 있다.

[0056] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 일반적으로, 치료적 이익 및/또는 예방적 이익을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 유익한, 예정된 또는 원하는 결과를 수득하기 위한 접근법을 지칭한다. 치료적 이익이란 치료되는 근본적인 장애, 예컨대 피부 질환 또는 질병, 예컨대 사마귀의 근절 또는 개선을 의미한다. 또한, 근본적인 장애와 연관된 하나 이상의 생리학적 증상의 근절 또는 개선으로 치료적 이익이 달성될 수 있어서, 환자는 여전히 근본적인 장애로 고통받을 수 있음에도 불구하고 환자에서 개선이 관찰된다. 치료는 사마귀와 같은 건강 상태의 진단을 포함할 수 있다.

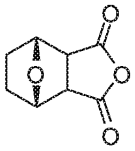
[0057] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "칸타리딘"은 일반적으로, 단백질 포스파타제 억제와 관련하여 유사한 활성을 갖는 하기 구조의 화합물, 또는 그의 유도체를 지칭한다. 탄소 대신에 붕소가 치환된 화합물이 칸타리딘으로 또한 간주될 수 있다. 상이한 비율의 탄소 동위원소를 가진 화합물이 칸타리딘 (예를 들어, C^{14})으로 또한 간주될 수 있다. 상이한 비율의 산소 동위원소를 가진 화합물이 칸타리딘 (예를 들어, O^{17})으로 또한 간주될 수 있다. 상이한 비율의 수소 동위원소를 가진 화합물이 칸타리딘 (H^{3})으로 또한 간주될 수 있다. 상이한 비율의 탄소, 산소, 수소 동위 원소 또는 그의 조합을 가진 화합물이 칸타리딘으로 또한 간주될 수 있다. 칸타리딘은 1종 이상의 불안정한 방사성 원소를 포함할 수 있다. 칸타리딘은 1종 이상의 불안정한 방사성 원소를 포함하지 않을 수 있다. 칸타리딘은 제약상 허용되는 염을 포함할 수 있다. 칸타리딘은 제약상 허용되는 염을 포함하지 않을 수 있다.



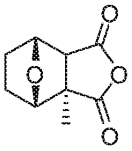
칸타리딘



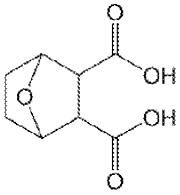
칸타리드산



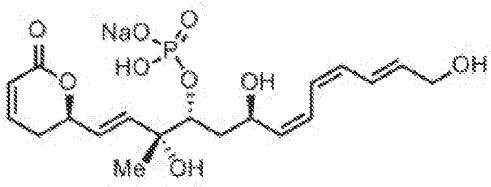
노르칸타리딘



(S)-팔라소닌

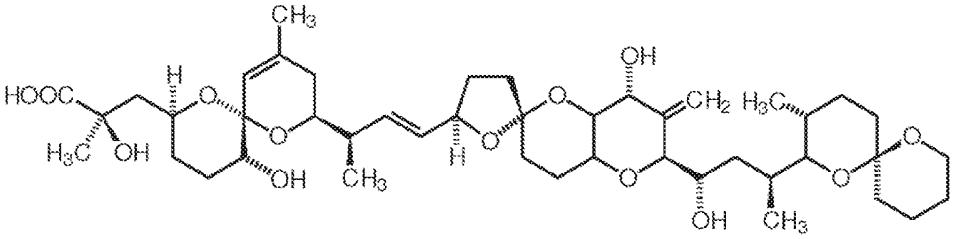


엔도탈



포스트리에신

[0058]



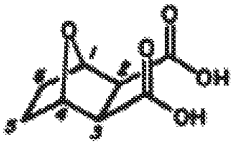
오카다산

[0059]

[0060] 칸타리딘 유도체의 비제한적 예는 칸타리드산, 노르칸타리딘, 팔라소닌, 엔도탈, 포스트리에신 및 오카다산 (상기 참조)을 포함한다. 엑소,엑소-디카르복실산을 함유하는 종으로 분해되거나 대사될 것으로 예상될 수 있

거나 엑소,엑소-디카르복실산을 갖는 치환을 갖거나 갖지 않는 다른 종이 "칸타리딘"으로 또한 간주될 수 있다. 단백질 포스파타제 1, 2A, 4 또는 5의 억제제의 역할을 하는 다른 화합물이 "칸타리딘"으로 또한 간주될 수 있다. 칸타리딘 제제는 칸타리딘을 단독으로 또는 1종 이상의 부형제와 같은 1종 이상의 다른 종에 더하여 포함할 수 있다.

[0061]



[0062] 치환 엑소,엑소-디카르복실산의 비제한적 예는, 2,3-트리메틸렌 무수물; 비치환-무수물; 5,6-데히드로-무수물; 엔도-5-메틸; 모노-4-클로르아닐리드; 엔도-5-카르복시; 5,6-데히드로; 2-브로모; 엔도-5-히드록시메틸을 포함한다.

[0063] 칸타리딘은 스페인 청가뢰(Spanish fly beetle), 폴스 가뢰(false blister beetle), 홍날개(cardinal beetle), 병대벌레(soldier beetle), 중국 가뢰(Chinese blister beetle) 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 가뢰에 의해 생산될 수 있다. 가뢰당 생산되는 칸타리딘의 양은 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 또는 약 6 mg일 수 있다. 가뢰당 생산되는 칸타리딘의 양은 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6 mg 또는 그 초과보다 많을 수 있다. 가뢰당 생산되는 칸타리딘의 양은 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6 mg 또는 그 미만보다 적을 수 있다. 칸타리딘은 생합성에 의해 생산될 수 있다. 일부 경우에, 칸타리딘의 유도체, 노르칸타리딘, 칸타리디미드, 또는 노르칸타리미드의 생합성은 사용자 또는 환자에서 유사한 치료 효과를 생성한다. 대안으로서, 칸타리딘은, 예를 들어, 자연 발생 원료를 사용하여 완전히 합성적으로 또는 반-합성적로 제조될 수 있다.

[0064] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "부형제"는 일반적으로, 제제의 일부로서 불활성 성분을 지칭한다. 부형제의 예는, 제한 없이, 염료, 향료, 결합제, 연화제, 충전제, 윤활제, 항산화제, 피부 침투 증진제 및 보존제를 포함한다. 일부 경우에, 부형제는 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아라비아 검, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 멸균수, 시럽 및 메틸 셀룰로스로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 부형제는 살리실산 및/또는 포도필로톡신일 수 있다.

[0065] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "사용자"는 일반적으로, 칸타리딘 제제를 그녀 또는 그 자신, 또는 또 다른 개인, 예컨대 대상체에게 투여하기 위해 전달 장치 또는 시스템을 사용하는 개인을 지칭한다.

[0066] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 일반적으로, 질병 (예를 들어, 피부 질병)을 갖는 것으로 의심되거나, 질병으로 진단되었거나, 치료 중인 개인을 지칭한다. 예를 들어, 대상체는 또다른 개인에 의해 치료 중일 수 있거나, 그 또는 그녀 자신에 의해 또는 또 다른 개인, 예컨대 건강관리 제공자 (예를 들어, 의사, 담당 의사, 의사 보조원, 간호사) 또는 관리 제공자에 의해, 본 개시내용의 칸타리딘 제제를 투여받고 있을 수 있다. 대상체는 무증상 개인 및 증상 개인, 예컨대 환자를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 대상체는 피부 질환으로 진단될 수 있다.

[0067] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약"은 표시된 양의 플러스 또는 마이너스 (+/-) 이내 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 이내를 지칭한다.

[0068] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 피부 병태, 질병 및/또는 질환, 예컨대 피부의 사마귀를 치료하기 위한 칸타리딘 제제를 제공한다. 칸타리딘 제제는 치료 유효량의 칸타리딘을 포함할 수 있다.

[0069] 일반적으로, 칸타리딘을 포함하는 조성물은 국소 투여된다. 예를 들어, 조성물은, 전신 투여 없이, 대상체 상에 특정한 위치, 예컨대 피부에 투여될 수 있다. 일부 이러한 경우에, 국소 투여되는 조성물은 조성물이 투여되는 위치에서 또는 그 주변에서 치료적으로 효과적일 수 있으나, 다른 곳에서는 치료적으로 효과적이지 않을 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물은 피부에 국소적으로 투여되어, 국소 투여 후, 칸타리딘이 비교적 거의 (예를 들어, 약 3.3 ng/mL 이하의 혈장 농도, 약 2.5 ng/mL 이하의 혈장 농도, 약 1 ng/mL 이하의 혈장 농도) 또는 전혀 존재하지 않도록 한다. 일부 경우에, 국소 전달용 칸타리딘 제제는 칸타리딘 및 대상체에게 칸타리딘의 국소 전달에 적합한 부형제를 포함한다. 칸타리딘 제제에서 칸타리딘의 양은 특별히 제한되지 않는다.

제제의 양은 치료량으로 제한될 수 있다. 일부 상황에서, 예를 들어 칸타리딘의 농도를 최대화하기 위해 공칭 치료량을 훨씬 초과하는 양의 칸타리딘을 포함하는 것이 유리할 수 있다. 다른 실시양태에서, 대상체에 대한 독성에 기초하여 칸타리딘의 양을 제한하는 것이 유리할 수 있다.

[0070] 일부 경우에, 칸타리딘 제제는 적어도 약 50% (w/v)의 칸타리딘, 적어도 약 10% (w/v)의 칸타리딘, 적어도 약 5% (w/v)의 칸타리딘, 적어도 약 1% (w/v)의 칸타리딘, 적어도 약 0.75% (w/v)의 칸타리딘, 적어도 약 0.5% (w/v)의 칸타리딘, 적어도 약 0.1% (w/v)의 칸타리딘, 적어도 약 0.01% (w/v)의 칸타리딘, 또는 적어도 약 0.001% (w/v)의 칸타리딘을 포함할 수 있다. 칸타리딘은 약 0.001 중량% 내지 50 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 10 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 1 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 칸타리딘은 ml당 약 0.001, 0.01, 0.1, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 또는 약 15 그램의 양으로 존재할 수 있다. 칸타리딘은 ml당 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15 그램 또는 그 초과보다 많은 양으로 존재할 수 있다. 칸타리딘은 ml당 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15 그램 또는 그 미만보다 적은 양으로 존재할 수 있다.

[0071] 칸타리딘 제제는 약 0.1 mg/ mL, 0.2 mg/ mL, 0.3 mg/ mL, 0.4 mg/ mL, 0.5 mg/ mL, 0.6 mg/ mL, 0.7 mg/ mL, 0.8 mg/ mL, 0.9 mg/ mL, 1.0 mg/ mL, 1.1 mg/ mL, 1.2 mg/ mL, 1.3 mg/ mL, 1.4 mg/ mL, 1.5 mg/ mL, 1.6 mg/ mL, 1.7 mg/ mL, 1.8 mg/ mL, 1.9 mg/ mL, 2.0 mg/ mL, 2.1 mg/ mL, 2.2 mg/ mL, 2.3 mg/ mL, 2.4 mg/ mL, 2.5 mg/ mL, 2.6 mg/ mL, 2.7 mg/ mL, 2.8 mg/ mL, 2.9 mg/ mL, 3.0 mg/ mL, 3.1 mg/ mL, 3.2 mg/ mL, 3.3 mg/ mL, 3.4 mg/ mL, 3.5 mg/ mL, 3.6 mg/ mL, 3.7 mg/ mL, 3.8 mg/ mL, 3.9 mg/ mL, 4.0 mg/ mL, 4.1 mg/ mL, 4.2 mg/ mL, 4.3 mg/ mL, 4.4 mg/ mL, 4.5 mg/ mL, 4.6 mg/ mL, 4.7 mg/ mL, 4.8 mg/ mL, 4.9 mg/ mL, 5.0 mg/ mL, 5.1 mg/ mL, 5.2 mg/ mL, 5.3 mg/ mL, 5.4 mg/ mL, 5.5 mg/ mL, 5.6 mg/ mL, 5.7 mg/ mL, 5.8 mg/ mL, 5.9 mg/ mL, 6.0 mg/ mL, 6.1 mg/ mL, 6.2 mg/ mL, 6.3 mg/ mL, 6.4 mg/ mL, 6.5 mg/ mL, 6.6 mg/ mL, 6.7 mg/ mL, 6.8 mg/ mL, 6.9 mg/ mL, 7.0 mg/ mL, 7.1 mg/ mL, 7.2 mg/ mL, 7.3 mg/ mL, 7.4 mg/ mL, 7.5 mg/ mL, 7.6 mg/ mL, 7.7 mg/ mL, 7.8 mg/ mL, 7.9 mg/ mL, 8.0 mg/ mL, 8.1 mg/ mL, 8.2 mg/ mL, 8.3 mg/ mL, 8.4 mg/ mL, 8.5 mg/ mL, 8.6 mg/ mL, 8.7 mg/ mL, 8.8 mg/ mL, 8.9 mg/ mL, 9.0 mg/ mL, 9.1 mg/ mL, 9.2 mg/ mL, 9.3 mg/ mL, 9.4 mg/ mL, 9.5 mg/ mL, 9.6 mg/ mL, 9.7 mg/ mL, 9.8 mg/ mL, 9.9 mg/ mL, 10.0 mg/ mL, 10.1 mg/ mL, 10.2 mg/ mL, 10.3 mg/ mL, 10.4 mg/ mL, 10.5 mg/ mL, 10.6 mg/ mL, 10.7 mg/ mL, 10.8 mg/ mL, 10.9 mg/ mL, 11.0 mg/ mL, 11.1 mg/ mL, 11.2 mg/ mL, 11.3 mg/ mL, 11.4 mg/ mL, 11.5 mg/ mL, 11.6 mg/ mL, 11.7 mg/ mL, 11.8 mg/ mL, 11.9 mg/ mL, 12.0 mg/ mL, 12.1 mg/ mL, 12.2 mg/ mL, 12.3 mg/ mL, 12.4 mg/ mL, 12.5 mg/ mL, 12.6 mg/ mL, 12.7 mg/ mL, 12.8 mg/ mL, 12.9 mg/ mL, 13.0 mg/ mL, 13.1 mg/ mL, 13.2 mg/ mL, 13.3 mg/ mL, 13.4 mg/ mL, 13.5 mg/ mL, 13.6 mg/ mL, 13.7 mg/ mL, 13.8 mg/ mL, 13.9 mg/ mL, 14.0 mg/ mL, 14.1 mg/ mL, 14.2 mg/ mL, 14.3 mg/ mL, 14.4 mg/ mL, 14.5 mg/ mL, 14.6 mg/ mL, 14.7 mg/ mL, 14.8 mg/ mL, 14.9 mg/ mL, 15.0 mg/ mL, 15.5 mg/ mL, 16.0 mg/ mL, 16.5 mg/ mL, 17.0 mg/ mL, 17.5 mg/ mL, 18.0 mg/ mL, 18.5 mg/ mL, 19.0 mg/ mL, 19.5 mg/ mL, 또는 20.0 mg/ mL의 칸타리딘 농도 (밀리그램 (mg) 칸타리딘 / 밀리리터 (mL) 제제)를 가질 수 있다. 일부 예에서, 칸타리딘 농도는 밀리리터 (ml)당 0.5 밀리그램 (mg) 내지 20 mg, 또는 ml당 1 mg 내지 10 mg의 양이다.

[0072] 대안으로서, 칸타리딘 제제는 적어도 약 0.1 mg/ mL, 0.2 mg/ mL, 0.3 mg/ mL, 0.4 mg/ mL, 0.5 mg/ mL, 0.6 mg/ mL, 0.7 mg/ mL, 0.8 mg/ mL, 0.9 mg/ mL, 1.0 mg/ mL, 1.1 mg/ mL, 1.2 mg/ mL, 1.3 mg/ mL, 1.4 mg/ mL, 1.5 mg/ mL, 1.6 mg/ mL, 1.7 mg/ mL, 1.8 mg/ mL, 1.9 mg/ mL, 2.0 mg/ mL, 2.1 mg/ mL, 2.2 mg/ mL, 2.3 mg/ mL, 2.4 mg/ mL, 2.5 mg/ mL, 2.6 mg/ mL, 2.7 mg/ mL, 2.8 mg/ mL, 2.9 mg/ mL, 3.0 mg/ mL, 3.1 mg/ mL, 3.2 mg/ mL, 3.3 mg/ mL, 3.4 mg/ mL, 3.5 mg/ mL, 3.6 mg/ mL, 3.7 mg/ mL, 3.8 mg/ mL, 3.9 mg/ mL, 4.0 mg/ mL, 4.1 mg/ mL, 4.2 mg/ mL, 4.3 mg/ mL, 4.4 mg/ mL, 4.5 mg/ mL, 4.6 mg/ mL, 4.7 mg/ mL, 4.8 mg/ mL, 4.9 mg/ mL, 5.0 mg/ mL, 5.1 mg/ mL, 5.2 mg/ mL, 5.3 mg/ mL, 5.4 mg/ mL, 5.5 mg/ mL, 5.6 mg/ mL, 5.7 mg/ mL, 5.8 mg/ mL, 5.9 mg/ mL, 6.0 mg/ mL, 6.1 mg/ mL, 6.2 mg/ mL, 6.3 mg/ mL, 6.4 mg/ mL, 6.5 mg/ mL, 6.6 mg/ mL, 6.7 mg/ mL, 6.8 mg/ mL, 6.9 mg/ mL, 7.0 mg/ mL, 7.1 mg/ mL, 7.2 mg/ mL, 7.3 mg/ mL, 7.4 mg/ mL, 7.5 mg/ mL, 7.6 mg/ mL, 7.7 mg/ mL, 7.8 mg/ mL, 7.9 mg/ mL, 8.0 mg/ mL, 8.1 mg/ mL, 8.2 mg/ mL, 8.3 mg/ mL, 8.4 mg/ mL, 8.5 mg/ mL, 8.6 mg/ mL, 8.7 mg/ mL, 8.8 mg/ mL, 8.9 mg/ mL, 9.0 mg/ mL, 9.1 mg/ mL, 9.2 mg/ mL, 9.3 mg/ mL, 9.4 mg/ mL, 9.5 mg/ mL, 9.6 mg/ mL, 9.7 mg/ mL, 9.8 mg/ mL, 9.9 mg/ mL, 10.0 mg/ mL, 10.1 mg/ mL, 10.2 mg/ mL, 10.3 mg/ mL, 10.4 mg/ mL, 10.5 mg/ mL, 10.6 mg/ mL, 10.7 mg/ mL, 10.8 mg/ mL, 10.9 mg/ mL, 11.0 mg/ mL, 11.1 mg/ mL, 11.2 mg/ mL, 11.3 mg/

mL, 11.4 mg/ mL, 11.5 mg/ mL, 11.6 mg/ mL, 11.7 mg/ mL, 11.8 mg/ mL, 11.9 mg/ mL, 12.0 mg/ mL, 12.1 mg/ mL, 12.2 mg/ mL, 12.3 mg/ mL, 12.4 mg/ mL, 12.5 mg/ mL, 12.6 mg/ mL, 12.7 mg/ mL, 12.8 mg/ mL, 12.9 mg/ mL, 13.0 mg/ mL, 13.1 mg/ mL, 13.2 mg/ mL, 13.3 mg/ mL, 13.4 mg/ mL, 13.5 mg/ mL, 13.6 mg/ mL, 13.7 mg/ mL, 13.8 mg/ mL, 13.9 mg/ mL, 14.0 mg/ mL, 14.1 mg/ mL, 14.2 mg/ mL, 14.3 mg/ mL, 14.4 mg/ mL, 14.5 mg/ mL, 14.6 mg/ mL, 14.7 mg/ mL, 14.8 mg/ mL, 14.9 mg/ mL, 15.0 mg/ mL, 15.5 mg/ mL, 16.0 mg/ mL, 16.5 mg/ mL, 17.0 mg/ mL, 17.5 mg/ mL, 18.0 mg/ mL, 18.5 mg/ mL, 19.0 mg/ mL, 19.5 mg/ mL, 또는 20.0 mg/ mL의 칸타리딘 농도 (mg 칸타리딘 / mL 제제)를 가질 수 있다. 일부 상황에서, 칸타리딘 제제는 약 40 mg/mL, 30 mg/mL, 20 mg/mL, 10 mg/mL, 5 mg/mL, 또는 1 mg/mL 이하인 칸타리딘 농도를 가질 수 있다.

[0073] 제제에 사용된 칸타리딘은 연관 독성 없이 치료 효과를 유도하기에 충분한 순도를 가질 수 있다. 제제에 사용된 칸타리딘의 순도는 50% 내지 100%일 수 있다. 사용된 칸타리딘의 순도는 약 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 또는 99.9% 이상일 수 있다.

[0074] 일부 실시양태에서, 칸타리딘은 국소적 또는 국소 투여에 적합한 고체, 반고체, 겔 또는 액체 형태의 제제, 예컨대 국소적 또는 국소 투여에 적합한 겔, 수용성 젤리, 크림, 로션, 현탁액, 용액, 폼, 분말, 슬러리, 연고, 용액, 오일, 캡슐, 정제, 페이스트, 좌제, 스프레이, 유제, 식염수 용액, 디메틸술폭시드 (DMSO)-기재 용액으로 제제화될 수 있다. 높은 밀도를 가진 담체는 활성 성분에 장기간 노출되는 영역을 제공할 수 있다. 대조적으로, 용매/용액 제제는 선택된 영역에 칸타리딘의 보다 즉각적인 노출을 제공할 수 있다.

[0075] 칸타리딘 제제는, 피부의 각질층 침투성 장벽을 가로 질러 치료 분자의 증가된 침투를 제공할 수 있거나, 전달을 변형시킬 수 있는 화합물인, 적합한 고체, 반고체, 겔 또는 액체상 담체 또는 부형제를 또한 포함할 수 있다. 이러한 담체 및 부형제의 예는 파괴제 (예를 들어, 염기, 산, 산화제), 가교제 (예를 들어 포르말린 또는 포름알데히드), 습윤제 (예를 들어, 우레아), 글리콜 (예를 들어, 프로필렌 글리콜), 알콜 (예를 들어, 에탄올), 지방산 (예를 들어, 올레산), 계면활성제 (예를 들어, 이소프로필 미리스테이트 및 소듐 라우릴 술페이트), 피롤리돈, 글리세롤 모노라우레이트, 술폭시드, 테트펜 (예를 들어, 멘톨), 아민, 아미드, 알칸, 알칸올, 물, 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당류, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 및 중합체 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0076] 칸타리딘 제제는 살리실산, 트리클로로아세트산, 염산, 포름산, 스쿠아르산 또는 질산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 산 또는 산의 조합물을 함유할 수 있다. 칸타리딘 제제는 포도필로톡신을 함유할 수 있다. 칸타리딘 제제는 산화아연을 함유할 수 있다. 칸타리딘 제제는 면역요법제 예컨대 이미퀴모드, 2,4-디니트로클로로벤젠 및/또는 칸디다 항원을 함유할 수 있다. 칸타리딘 제제는 화학요법제 예컨대 블레오미오신, 포도필로톡신 및/또는 플루오로우라실을 함유할 수 있다. 칸타리딘 제제는 산화제, 예컨대 과산화수소를 함유할 수 있다.

[0077] 칸타리딘 제제는 칸타리딘의 양호한 가용화 및/또는 용해를 보장하고 제제에서 칸타리딘의 침전을 최소화하기 위한 가용화제를 포함할 수 있다. 칸타리딘의 용해도를 증가시키고/거나 조성물을 안정적이나 균질한 용액, 에멀젼 또는 분산액으로 유지하기 위해 가용화제를 첨가할 수 있다.

[0078] 적합한 가용화제의 예는 다음 중 하나 이상을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 알콜 및 폴리올, 예컨대 아세톤, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 벤질 알코올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄디올 및 그의 이성질체, 글리세롤, 펜타에리트리톨, 소르비톨, 만니톨, 트랜스쿠톨, 디메틸 이소소르비드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리비닐알콜, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스 및 다른 셀룰로스 유도체, 시클로덱스트린 및 시클로덱스트린 유도체; 약 200 내지 약 6000의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜의 에테르, 예컨대 테트라히드로푸르푸릴 알콜 PEG 에테르 (글리코푸롤) 또는 메톡시 PEG ; 아미드 및 다른 질소- 함유 화합물 예컨대 2-피롤리돈, 2-피페리돈, ε-카프로락탐, N- 알킬피롤리돈, N-히드록시알킬피롤리돈, N-알킬피페리돈, N-알킬카프로락탐, 디메틸아세트아미드 및 폴리비닐피롤리돈; 에스테르 예컨대 에틸 프로피오네이트, 트리부틸시트레이트, 아세틸 트리에틸시트레이트, 아세틸 트리부틸 시트레이트, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 에틸 부티레이트, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜 모노아세테이트, 프로필렌 글리콜 디아세테이트, ε-카프로락톤 및 그의 이성질체, δ-발레로락톤 및 그의 이성질체, β-부티로락톤 및 그의 이성질체; 및 다른 가용화제, 예컨대 디메틸 아세트아미드, 디메틸 이소소르비드, N- 메틸 피롤리돈, 모노옥타노인, 디에틸렌 글리콜 모노에틸에테르, 및 물.

[0079] 가용화제의 혼합물이 또한 사용될 수 있다. 예는 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-히드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필

메틸셀룰로스, 히드록시프로필 시클로덱스트린,, 폴리에틸렌 글리콜 200-100, 글리코푸롤, 트랜스쿠톨, 프로필렌 글리콜, 디메틸 이소소르비드, 소르비톨, 글리세롤, 트리아세틴, 에틸 알콜, PEG-400, 글리코푸롤 및 프로필렌 글리콜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0080] 주어진 가용화제의 양은 생체-허용되는 양으로 제한될 수 있다. 일부 상황에서, 예를 들어 약물의 농도를 최대화하기 위해, 증류 또는 증발과 같은 통상적인 기술을 사용하여 대상체에게 조성물을 제공하기 전에 과량의 가용화제를 제거함으로써, 생체허용되는 양을 초과하는 가용화제의 양을 포함하는 것이 유리할 수 있다. 가용화제는, 존재한다면, 칸타리딘 및 다른 부형제의 조합 중량을 기준으로 하여, 10 중량%, 25 중량%, 50 중량%, 100 중량%, 또는 최대 약 200 중량%의 중량비에 있을 수 있다. 대안으로서, 실질적으로 소량의 가용화제는, 예컨대 칸타리딘 제제의 5 중량%, 2 중량%, 1 중량% 또는 심지어 그 이하로 또한 사용될 수 있다. 일부 예에서, 가용화제는 칸타리딘 제제의 약 1 중량% 내지 약 100 중량%, 또는 약 5 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 일부 경우에, 칸타리딘 제제는 생체-허용되는 양 미만을 포함한다.

[0081] 칸타리딘 제제는 1종 이상의 필름-형성제를 포함할 수 있다. 칸타리딘 제제는 1종 이상의 필름-형성제를 포함하지 않을 수 있다. 필름-형성제의 일부 예는 니트로셀룰로스, 니트로셀룰로스 유도체, 폴리비닐 피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 및 다른 필름-형성제 또는 그의 조합을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않다. 필름-형성제는 용매에 용해될 수 있다. 필름-형성제는 1종 이상의 용매에 용해될 수 있다. 칸타리딘 제제는 1종 이상의 용매를 포함할 수 있다. 용매는 에탄올, 아세톤, 메탄올, 이소프로필 알콜, 부틸 알콜, 펜탄올, 에테르, 물, 디메틸 술폭시드, 에틸 락테이트, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 이소프로판올, 아세토니트릴, 식품 등급유 (예를 들어, 올리브유, 카놀라유, 해바라기유), 왁스 기반의 클로로부탄올, 봉납, 라놀린, 바셀린, 실리콘유, 또는 그의 조합, 또는 다른 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 제약상 허용되는 용매이다. 일부 경우에, 용매는 디에틸 에테르가 아니거나 이를 포함하지 않는다. 용매는 아세톤일 수 있다. 일부 실시양태에서, 용매는 아세톤 및 알콜 (예를 들어, 에탄올)을 포함한다. 칸타리딘 제제는 1종 이상의 가소제를 포함할 수 있다. 칸타리딘 제제는 1종 이상의 가소제를 포함하지 않을 수 있다. 이러한 가소제의 예는 캄포르 및 피마자유를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않다. 칸타리딘 제제는 1종 이상의 수계 중합제를 포함할 수 있다. 칸타리딘 제제는 1종 이상의 수계 중합제를 포함하지 않을 수 있다. 수계 중합제의 예는 2-옥틸 시아노아크릴레이트 및 부틸 시아노아크릴레이트를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 경우에, 필름-형성제, 가소제, 수계 중합제 또는 그의 조합을 포함시킴으로써, 점도, 유연성, 내구성, 강성, 견고성 및 또는 필름-형성 특성을 가진 최종 칸타리딘 제제를 제공한다.

[0082] 일부 경우에, 1종 이상의 필름-형성제는 약 .1% 내지 약 10%의 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 1종 이상의 필름-형성제는 약 1.25%의 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 1종 이상의 필름-형성제는 약 2%의 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 1종 이상의 필름-형성제는 약 0.001, 0.01, 0.1, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.25, 3.5, 3.75, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25%의 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 1종 이상의 필름-형성제는 약 0.001, 0.01, 0.1, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.25, 3.5, 3.75, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 21, 22, 23, 24, 25%, 또는 그 초과보다 큰 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 1종 이상의 필름-형성제는 약 0.001, 0.01, 0.1, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 2.75, 3, 3.25, 3.5, 3.75, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 21, 22, 23, 24, 25%, 또는 그 미만보다 작은 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다.

[0083] 일부 경우에, 1종 이상의 용매는 약 10% 내지 약 95%의 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 1종 이상의 용매는 약 13%의 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 1종 이상의 용매는 약 87%의 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 1종 이상의 용매는 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95%의 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 1종 이상의 용매는 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95% 또는 그 초과보다 큰 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 1종 이상의 용매는 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95% 또는 그 미만보다 작은 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다.

[0084] 피부에 적용되는 경우, 칸타리딘 용액은 신속하게, 예컨대, 예를 들어, 1초, 10초, 30초, 1분, 5분 또는 10분 이내에 건조될 수 있다. 한 예에서, 칸타리딘 제제의 건조 시간을 평가하기 위해 사용된 검정은 피펫으로 3 mm 직경의 피부 원에 걸쳐 4 마이크로리터의 칸타리딘 제제를 균등하게 적용하는 것이다. 한 예에서, 칸타리딘 제제는 2분 또는 30초 미만 내에 건조된다.

[0085] 일부 경우에, 1종 이상의 가소제는 약 0.001% 내지 약 5%의 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 가소제는 칸타리딘 제제에 존재하지 않는다. 일부 경우에, 1종 이상의 가소제는 약 5% 또는 그 미만의 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 가소제는 약 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 또는 5%의 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 가소제는 약 0.001, 0.01 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5% 또는 그 초과보다 큰 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 가소제는 약 0.001, 0.01, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5% 또는 그 미만보다 작은 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다.

[0086] 칸타리딘 제제는 염료를 포함할 수 있다. 칸타리딘 제제는 1종 이상의 염료를 포함할 수 있다. 칸타리딘 제제는 염료를 포함하지 않을 수 있다. 염료는 칸타리딘 제제의 색상을 조정하기에 충분한 농도로 사용되는 아크리딘, 안트라퀴논, 아릴메탄, 아조, 디아조늄, 니트로, 프탈로시아닌, 퀴논 이민, 테트라졸륨, 티아졸, 크산텐, 애시드, 베이식, 직접, 모단트(mordant), 천연 또는 용매 염료일 수 있다.

[0087] 염료는 아크리딘 오렌지, 아크리플라빈, 안트라센 블루 SWR, 알리자린, 알리자린 레드 S (모단트 레드 3), 뉴클리어 패스트 레드, 아우라민 O, 크로목산 시아닌 R, 파라로사닐린, 로사닐린, 마젠타 II, 뉴 푸크신, 메틸 바이올렛 2B, 메틸 바이올렛 6B, 결정 바이올렛, 호프만(Hoffman) 바이올렛, 메틸 그린, 에틸 그린, 애시드 푸크신 (애시드 바이올렛 19), 패스트 레드 B, 패스트 블루 B, 디아조늄 클로라이드, 디아조늄 산 술페이트, 디아조늄 알킬 술페이트, 디아조늄 클로라이드, 디아조늄 플루보레이트, 또는 디아조늄 벤젠술포네이트, 피크르산, 알시안 블루, 룩솔 패스트 블루, 톨루이딘 블루 O, 티오닌, 아주어(azure) A, 아주어 B, 아주어 C, 뉴트럴 레드, 사프라닌 O, 갈로시아닌, 갈라민 블루, 아이오도니트로테트라졸륨, 니트로 블루 테트라졸륨, 티오플라빈 T, 피로닌 Y, 피로닌 B, 로다민 B, 마티우스 옐로우 (애시드 옐로우 24), 에오신 Y (애시드 레드 87), 비에브리치 스칼렛 (애시드 레드 66), 술폰화 파라로사닐린 (베이식 레드 9), 파라로사닐린 (베이식 레드 9), 메틸렌 블루 (베이식 블루 9), 콩고 레드 (디렉트 레드 28), 이리 가넷(erie garnet) (디렉트 레드 10), 시리우스 레드 F3B (디렉트 레드 80), 헤마테인 (내츄럴 블랙 1), 크로목산 시아닌 R (모단트 블루 3), 셀레스틴 블루 B (모단트 블루 14), 케르메스 (내츄럴 레드 3), 카르민 (내츄럴 레드 3), 락크 (내츄럴 레드 25), 헤마테인 (내츄럴 블랙 1), 사프론 (내츄럴 옐로우 6), 수단 III (용매 레드 23), 수단 IV (용매 레드 24), 오일 레드 O (용매 레드 27), 수단 블랙 B (용매 블랙 3), 또는 기타일 수 있다.

[0088] 염료는 상 변화 염료를 포함할 수 있다. 염료는 1종 초과의 상 변화 염료를 포함할 수 있다. 염료는 상 변화 염료를 포함할 수 없다. 상 변화 염료의 일부 예는 D&C 오렌지, 네오자폰 레드 492, 오라솔 레드 G, 디렉트 브릴리언트 핑크 B, 디렉트 레드 3BL, 수프라놀 브릴리언트 레드 3BW, 레몬 옐로우 6G, 라이트 패스트 옐로우 3G, 아이젠 스필론 옐로우 C-GNH, 베마크롬 옐로우 GD 서브(sub), 카르타솔 브릴리언트 옐로우 4GF, 시바논 옐로우 2G, 오라솔 블랙 RLI, 오라솔 블랙 CN, 사비닐 블랙 RLSN, 피라졸 블랙 BG, 모르패스트 블랙(morfast black) 101, 디아아졸 블랙 RN, 서모플라스트 블루(thermoplast blue) 670, 오라솔 블루 GN, 사비닐 블루 GLS, 룩솔 패스트 블루 MBSN, 세브론 블루 5GMF, 바새시드 블루(basacid blue) 750, 키플라스트 블루, 네오자폰 블랙 X51, 클래식 용매 블랙 7, 수단 블루 670, 수단 옐로우 146, 수단 레드 462, 넵튠 레드 베이스 NB543, 네오펜 블루 FF-4012, 패트솔 블랙(fatsol black) BR, 모르톤 모르플라스 마젠타(morton morplas magenta) 36, 또는 기타를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않다.

[0089] 염료는 지시약 염료를 포함할 수 있다. 염료는 1종 초과의 지시약 염료를 포함할 수 있다. 염료는 지시약 염료를 포함하지 않을 수 있다. 지시약 염료의 일부 예는 D&C 바이올렛, 이소술판 블루, 메틸렌 블루, 메틸 레드, 메틸 오렌지, 콩고 레드, 알리자린 옐로우, 브로모크레솔 그린, 겐티안 바이올렛, 또는 기타를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않다. 염료는 1종 이상의 상 변화 염료 및 1종 이상의 지시약 염료 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 지시약 염료(들)는 칸타리딘 제제로 치료된 영역의 경계를 표시하기에 충분한 농도로 사용될 수 있다.

[0090] 칸타리딘 제제는 형광단을 함유할 수 있다. 칸타리딘 제제는 1종 초과의 형광단을 함유할 수 있다. 칸타리딘 제제는 형광단을 함유하지 않을 수 있다. 형광단은 광물 (예를 들어, 마그네슘, 칼슘, 아연, 구리, 철, 납, 카드뮴, 수은, 니켈, 코발트, 알루미늄, 또는 란타나이드)의 존재를 나타낼 수 있다. 형광단은 마그네슘의 존재를 나타낼 수 있다. 형광단은 세포내 마그네슘의 존재를 나타낼 수 있다. 칸타리딘 제제는 자외선 하에 형광을 발하는 형광단을 함유할 수 있다. 자외선 하에 형광을 발하는 형광 지시약의 예는 mag-indo-1 또는 mag-fura-2를 포함할 수 있나 이에 제한되지는 않는다. 칸타리딘 제제는 가시광선 하에 형광을 발하는 형광단을 함유할 수 있다. 가시광선 하에 형광을 발하는 형광 지시약의 예는 마그네슘 그린 또는 mag-fluo-4를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않다 .

[0091] 칸타리딘 제제는 1종 이상의 형광단, 1종 이상의 염료, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 1종 이상의 형광단 또는 1종 이상의 염료는 약 0.00001, 0.00005, 0.0001, 0.0002, 0.0003, 0.0004, 0.0005, 0.0006, 0.0007, 0.0008, 0.0009, 0.001, 0.002, 0.003, 0.004, 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 또는 10%의 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 1종 이상의 형광단 또는 1종 이상의 염료는 약 0.00001, 0.00005, 0.0001, 0.0002, 0.0003, 0.0004, 0.0005, 0.0006, 0.0007, 0.0008, 0.0009, 0.001, 0.002, 0.003, 0.004, 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 10% 또는 그 초과보다 큰 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 1종 이상의 형광단 또는 1종 이상의 염료는 약 0.00001, 0.00005, 0.0001, 0.0002, 0.0003, 0.0004, 0.0005, 0.0006, 0.0007, 0.0008, 0.0009, 0.001, 0.002, 0.003, 0.004, 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 10% 또는 그 미만보다 작은 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 1종 이상의 형광단 또는 1종 이상의 염료는 약 0.00001% 내지 약 1%의 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 1종 이상의 형광단 또는 1종 이상의 염료는 약 0.005%의 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다.

[0092] 칸타리딘 제제는 1종 이상의 기피제 예컨대 고미제 또는 경구 억제제(oral deterrent)를 함유할 수 있다. 고미제는 풍미제의 한 예이다. 고미제 또는 경구 억제제는 제제의 경구 섭취를 방지하거나 억제하기 위해 사용될 수 있다. 고미제 또는 경구 억제제는 제제를 피부에 적용하기 전에, 동안에 또는 후에 제제의 핥기 및/또는 섭취를 방지하거나 억제하기 위해 사용될 수 있다. 고미제 또는 경구 억제제는 데나토늄 (예를 들어, 데나토늄 벤조에이트, 데나토늄 사카라이드), 아마로겐틴, 겐티오피크린, 수크로스 옥타아세테이트, 케르세틴, 브루신, 및 쿠아신을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 고미제, 데나토늄 벤조에이트가 칸타리딘 제제에 첨가될 수 있다.

[0093] 기피제는 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 약 20 백만분율 (ppm)의 농도로 칸타리딘 제제에 존재할 수 있다. 일부 경우에, 기피제는 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ppm 또는 그 초과보다 큰 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 기피제는 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ppm 또는 그 미만보다 작은 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 기피제는 약 0.01 ppm 내지 약 20 ppm의 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다.

[0094] 일부 경우에, 기피제는 총 액체 부피의 약 0.00001% 내지 약 1%의 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 기피제는 약 0.000001%, 0.00001%, 0.0001%, 0.001%, 0.01%, 0.1%, 1%, 또는 약 2%의 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 기피제는 약 0.000001%, 0.00001%, 0.0001%, 0.001%, 0.01%, 0.1%, 1%, 2%, 또는 그 초과보다 큰 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 일부 경우에, 기피제는 약 0.000001%, 0.00001%, 0.0001%, 0.001%, 0.01%, 0.1%, 1%, 2%, 또는 그 미만보다 작은 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재한다. 기피제는 약 0.0006%의 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재할 수 있다. 기피제는 약 0.0001% 내지 약 0.001%의 중량-대-부피 농도로 칸타리딘 제제에 존재할 수 있다.

[0095] 칸타리딘 제제는 1종 이상의 제약상 허용되는 첨가제 또는 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 첨가제 또는 부형제는, 제한 없이, 탈점착제, 소포제, 완충제, 중합체, 항산화제, 보존제, 킬레이트제, 점도조정제, 긴장제, 풍미제, 착색제, 탈취제, 불투명화제, 현탁화제, 결합제, 충전제, 가소제, 윤활제, 및 그의 혼합물을 포함할 수

있다.

[0096] 일부 경우에, 칸타리딘 제제는 약 3.0, 약 3.1, 약 3.2, 약 3.3, 약 3.4, 약 3.5, 약 3.6, 약 3.7, 약 3.8, 약 3.9, 약 4.0, 약 4.1, 약 4.2, 약 4.3, 약 4.4, 약 4.5, 약 4.6, 약 4.7, 약 4.8, 약 4.9, 약 5.0, 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 6.0, 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 7.0, 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, 약 8.0, 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 9.0, 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 10.0, 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, 약 11.0, 약 11.1, 약 11.2, 약 11.3, 약 11.4, 약 11.5, 약 11.6, 약 11.7, 약 11.8, 약 11.9, 또는 약 12.0의 pH를 가질 수 있다. 대안으로서, 칸타리딘 제제는 적어도 약 3.0, 약 3.1, 약 3.2, 약 3.3, 약 3.4, 약 3.5, 약 3.6, 약 3.7, 약 3.8, 약 3.9, 약 4.0, 약 4.1, 약 4.2, 약 4.3, 약 4.4, 약 4.5, 약 4.6, 약 4.7, 약 4.8, 약 4.9, 약 5.0, 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 6.0, 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 7.0, 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, 약 8.0, 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 9.0, 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 10.0, 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, 약 11.0, 약 11.1, 약 11.2, 약 11.3, 약 11.4, 약 11.5, 약 11.6, 약 11.7, 약 11.8, 약 11.9, 또는 약 12.0의 pH를 가질 수 있다.

[0097] 칸타리딘 제제는 액체 형태일 수 있다. 액체 형태는 유체 흐름에 대한 저항을 가질 수 있다. 액체 형태는 약 4000, 3000, 2000, 1500, 1000, 500, 400, 300, 200, 또는 100 미만의 레이놀즈 수를 가질 수 있다. 액체 형태는 약 0.1, 1, 5, 10, 25, 50, 75, 100, 250, 500, 1000, 1250, 1500, 1750, 또는 약 2000인 레이놀즈 수를 가질 수 있다. 액체 형태는 약 2000, 1750, 1500, 1250, 1000, 500, 400, 300, 250, 200, 150, 100, 75, 50, 25, 10, 5, 1, 0.1, 또는 그 미만보다 작은 레이놀즈 수를 가질 수 있다.

[0098] 일부 경우에, 칸타리딘 제제는 약 25℃의 온도에서 약 4000, 3000, 2000, 1500, 1000, 500, 400, 300, 200, 또는 100 미만의 레이놀즈 수를 가질 수 있다. 액체 형태는 약 25℃의 온도에서 약 1, 5, 10, 25, 50, 75, 100, 250, 500, 1000, 1250, 1500, 1750, 또는 약 2000인 레이놀즈 수를 가질 수 있다. 액체 형태는 약 25℃의 온도에서 약 2000, 1750, 1500, 1250, 1000, 500, 400, 300, 250, 200, 150, 100, 75, 50, 25, 10, 5, 1, 또는 그 미만보다 작은 미만인 레이놀즈 수를 가질 수 있다.

[0099] 액체 형태는 높은 점도를 가질 수 있다. 액체 형태는 액체가 어플리케이터 유닛으로부터 철벅 떨어지거나, 방울방울 흐르거나, 흐르거나, 배수되거나, 누출되거나, 에어로졸화되지 않을 수 있도록 실질적으로 점성일 수 있다. 액체 형태는 칸타리딘 제제가 그것이 투여된 환자 또는 사용자의 위치에 잔류하도록 실질적으로 점성일 수 있다. 액체 형태는 칸타리딘 제제가 그것이 투여된 환자 또는 사용자의 위치로부터 유동하거나, 철벅 떨어지거나, 방울방울 흐르거나, 흐르거나, 배수되거나, 누출되지 않을 수 있도록 실질적으로 점성일 수 있다.

[0100] 점도를 증가시키기 위해 액체 형태에 1종 이상의 겔화제, 예를 들어, 덱스트란, 니트로셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 또는 기타를 첨가할 수 있다. 주위 조건 (예를 들어, 25℃)에서 액체 형태의 점도는 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 600, 700, 800, 900, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 6,000, 7,000, 8,000, 9,000, 10,000, 15,000, 20,000, 25,000, 30,000, 35,000, 40,000, 45,000, 50,000, 55,000, 60,000, 65,000, 70,000, 75,000, 80,000, 90,000, 100,000, 110,000, 120,000, 130,000, 140,000, 150,000, 200,000, 250,000, 500,000, 1,000,000, 1,500,000, 또는 약 2,000,000 센티푸아즈일 수 있다. 주위 조건에서 액체 형태의 점도는 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 600, 700, 800, 900, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 6,000, 7,000, 8,000, 9,000, 10,000, 15,000, 20,000, 25,000, 30,000, 35,000, 40,000, 45,000, 50,000, 55,000, 60,000, 65,000, 70,000, 75,000, 80,000, 90,000, 100,000, 110,000, 120,000, 130,000, 140,000, 150,000, 200,000, 250,000, 500,000, 1,000,000, 1,500,000, 2,000,000 센티푸아즈 또는 그 초과보다 클 수 있다. 주위 조건에서 액체 형태의 점도는 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450,

460, 470, 480, 490, 500, 600, 700, 800, 900, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000, 6,000, 7,000, 8,000, 9,000, 10,000, 15,000, 20,000, 25,000, 30,000, 35,000, 40,000, 45,000, 50,000, 55,000, 60,000, 65,000, 70,000, 75,000, 80,000, 90,000, 100,000, 110,000, 120,000, 130,000, 140,000, 150,000, 200,000, 250,000, 500,000, 1,000,000, 1,500,000, 2,000,000 센티푸아즈 또는 그 미만보다 작을 수 있다. 일부 경우에, 점도는 약 10 내지 10,000 센티푸아즈이다.

[0101] 칸타리딘 제제는 마그네슘 이온 (Mg^{2+}) 또는 마그네슘 이온을 생성할 수 있는 시약이 없거나 그의 감소된 수준을 가질 수 있다. 칸타리딘 제제는 망가니즈 이온 (Mn^{2+}) 또는 망가니즈 이온을 생성할 수 있는 시약이 없거나 그의 감소된 수준을 가질 수 있다. 칸타리딘 제제는 마그네슘 및 망가니즈 이온 또는 마그네슘 및 망가니즈 이온을 생성할 수 있는 시약이 없거나 그의 감소된 수준을 가질 수 있다. Mg^{2+} 및/또는 Mn^{2+} 이온은 칸타리딘과 상호작용하여, 그의 활성 (예를 들어, 치료 효능)을 제한할 수 있다. 칸타리딘 제제는 약 30, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 약 0.1%의 마그네슘 이온을 포함할 수 있다. 칸타리딘 제제는 약 30, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1%의 마그네슘 이온 또는 그 미만을 포함할 수 있다. 칸타리딘 제제는 약 0.1 내지 1%의 마그네슘 이온을 포함할 수 있다. 칸타리딘 제제는 약 0.1% 미만의 마그네슘 이온을 포함할 수 있다. 칸타리딘 제제는 약 5 내지 0.1%의 마그네슘 이온을 포함할 수 있다. 칸타리딘 제제는 마그네슘 이온을 포함할 수 있다. 칸타리딘 제제는 마그네슘 이온을 함유하지 않을 수 있다. 칸타리딘 제제는 유사한 이유로 망가니즈, 칼슘, 나트륨 및 칼륨 이온이 없거나 그의 감소된 수준을 가질 수 있다. 예를 들어, 칸타리딘 제제는 약 30, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2, 1, 또는 약 0.1%의 망가니즈 이온을 포함할 수 있다. 칸타리딘 제제는 약 30, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1%의 망가니즈 이온 또는 그 미만을 포함할 수 있다. 칸타리딘 제제는 약 0.1 내지 1%의 망가니즈 이온을 포함할 수 있다. 칸타리딘 제제는 약 0.1% 미만의 망가니즈 이온을 포함할 수 있다. 칸타리딘 제제는 약 5 내지 0.1%의 망가니즈 이온을 포함할 수 있다. 칸타리딘 제제는 망가니즈 이온을 포함할 수 있다. 칸타리딘 제제는 망가니즈 이온을 함유하지 않을 수 있다.

[0102] 본 개시내용의 칸타리딘 제제는 다른 국소 작용제를 함유할 수 있다. 국소 작용제는 국소 마취제, 국소 진통제, 항균제, 살미생물제, 소독제, 방부제, 항생제, 살박테리아제, 박테리아발육 저지제, 청정제, 항염증제, 항감염제 (예를 들어, 겐티안 바이올렛), 연화제, 수렴제, 항여드름제, 항바이러스제, 항진균제, 살진균제, 항건선제, 항기생충제, 스테로이드 호르몬 예컨대 코르티스테로이드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 국소 작용제의 예는 알타박스(Altabax) (레타파물린), 아메바이브(Amevive) (알레파셉트), 아비타(Avita) 겔, 박트로반(Bactroban) 크림, 벤자마이신, 에리트로마이신, 보톡스, 세파졸린, 덱스트로스, 클로라프렙 (클로르헥시딘 글루코네이트), 클린다마이신 포스페이트, 콘딜록스(condylox) (포코필록스), 데소네이트 (데소니드), 디페린(아다팔렌), 디나박(Dynabac), 엘리델(Elidel), 에리베지(Erivedge) (비스모데깁), 에스트로스텝(Estrostep), 노르에틴드론 아세테이트, 에티닐 에스트라디올, 엑스티나(Extina) (케토코나졸), 피아세아(Fiacea) (아젤라산), 피네빈(Finevin), 피라지르(Firazyr) (이카티반트), 그랄리세(Gralise) (가바펜틴), 호리잔트(Horizant) (가파벤틴 에나카르빌), 염산, 과산화수소, 이아민(Iamin), 인반즈(Invanz), 이오토카인(Iontocaine), 아이비블록(IvyBlock), 클라론(Klaron) (소듐 술파셋 아미드), 라미실(Lamisil) (테르비나핀 히드로클로라이드), 라비브(LaViv) (아즈피셀-T), 루스트라(Lustra), 룩시크(Luxiq) (베타메타손 발레레이트), 멘탁스(Mentax) (부테나핀 HCl), 메트로로션(MetroLotion), 미녹시딜(Minoxidil), 노리테이트(Noritate), 질산, 옴니세프(Omnicef), 오르토 트리-시클리(Ortho Tri-Cyclee), 노르게스티메이트, 피카토(Picato) (인게놀 메부테이트), 프로펙시아(Propecia), 프로토픽(Protopic) (타크로리무스), 콘딜록스(Condylox) (포도포톡신), 레그라넥스(Regranex) (베카플레르민), 레노바(Renova), 트라티노인, 살라겐, 백단유, 살리실산, 스크라이스(Sklice) (이베르멕틴), 스텔라라(Stelara) (우스트키누맙), 술파밀론(Sulfamylon), 실라트론(Sylatron) (peg 인터페론 알파-2b), 타조락(Tazorac), 테플라로(Teflaro) (세프타롤린 포사밀), 탈로미드(Thalomid), 트리클로로아세트산, 티가실(Tygacil) (티게시클린), 벨틴(Veltin) (클린다마이신 포스페이트), 트레티노인, 베레겐(Veregen) (녹차 신카테친), 베르데소(Verdeso) (데소니드), 비바티브(Vibativ) (텔라반신), 비바티브 (텔라반신), 크시잘(Xyzal) (레복세티리진 디히드로클로라이드), 예르보이(Yervoy) (이필리무맙), 젤보라프(Zelboraf) (베무라페닙), 및 지클라라(Zyclara) (이미퀴모드)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0103] 칸타리딘 제제는 하기 구성요소를 가질 수 있다:

[0104] <표 1>

[0105] **칸타리딘 제제의 예**

구성요소	양 (% 중량/부피)
에탄올	0-99%
아세톤	0-99%
히드록시프로필셀룰로스	0-10%
니트로셀룰로스	0-10%
피마자유	0-5%
캄포르	0-5%
칸타리딘	0.001-7%
데나토늄 벤조에이트	0.00001-1%
겐티안 바이올렛	0.00001-1%

[0106]

[0107] <표 2>

[0108] **심하게 각질화된 피부를 치료하는데 유용할 수 있는 칸타리딘 제제의 예**

구성요소	양 (% 중량/부피)
에탄올	60.0%
아세톤	13.0%
살리실산	3.0%
니트로셀룰로스	1.0%
피마자유	0.5%
캄포르	0.5%
칸타르산	1.0%
트리클로로아세트산	20.0%
소듐 라우릴 술페이트	1.0%

[0109]

[0110] <표 3>

[0111] **대상체의 얼굴에 있는 코스메틱 병변(cosmetic lesion)을 치료하는데 유용할 수 있는 자외선 (UV) 하에 가시적인 DMSO-기재 칸타리딘 제제의 예**

구성요소	양 (% 중량/부피)
DMSO	97.4%
니트로셀룰로스	1.0%
피마자유	0.5%
캄포르	0.5%
칸타리딘	0.5%
Mag-indo-1	0.1%

[0112]

[0113] <표 4>

[0114] **더 큰 병변을 치료하는데 유용할 수 있는 저점도 칸타리딘 제제의 예**

구성요소	양 (% 중량/부피)
에탄올	49.25%
아세톤	49.25%
히드록시프로필셀룰로스	0.0%
니트로셀룰로스	0.5%
피마자유	0.0%
캄포르	0.0%
칸타리딘	1.0%
데나토늄 벤조에이트	0.0%
겐티안 바이올렛	0.0%

[0115]

[0116] <표 5>

[0117] **부착이 우선시되는 경우에 유용할 수 있는 용이하게 가시화된 농후한 칸타리딘 제제의 예**

구성요소	양 (% 중량/부피)
에탄올	80.0%
아세톤	8.9%
히드록시프로필셀룰로스	4.0%
니트로셀룰로스	4.0%
피마자유	0.5%
캄포르	0.0%
칸타리딘	2.5%
데나토늄 벤조에이트	0.0%
겐티안 바이올렛	0.1%

[0118]

[0119] <표 6>

[0120] **화학 박피술로서 유용할 수 있는 속건성의 칸타리딘 제제의 예**

구성요소	양 (% 중량/부피)
에탄올	10.0%
아세톤	89.5%
히드록시프로필셀룰로스	0.1%
니트로셀룰로스	0.1%
피마자유	0.1%
캄포르	0.1%
칸타리딘	0.1%
데나토늄 벤조에이트	0.0%
겐티안 바이올렛	0.0001%

[0121]

[0122] <표 7>

[0123] **사마귀 및 물렁종의 치료를 위한 칸타리딘 제제의 예**

구성요소	양 (% 중량/부피)
에탄올	70-90%
아세톤	10-20%
히드록시프로필셀룰로스	0.2-4.0%
니트로셀룰로스	0.2-4.0%
피마자유	0.1-1.0%
캄포르	0.1-1.0%
칸타리딘	0.1-1.0%
데나토늄 벤조에이트	0.0001-0.1%
겐티안 바이올렛	0.0001-0.1%

[0124]

[0125] <표 8>

[0126] **칸타리딘 제제의 예**

구성요소	양 (% 중량/중량)
에탄올	25-35%
아세톤	55-65%
히드록시프로필셀룰로스	0.1-2.0%
니트로셀룰로스	2.0-10%
피마자유	0.5-2.0%
캄포르	0.1-2.0%
칸타리딘	0.1-1.2%
데나토늄 벤조에이트	0.001-0.01%
겐티안 바이올렛	0.0001-0.001%

[0127]

[0128] <표 9>

[0129] **칸타리딘 제제의 예**

구성요소	양 (% 중량/중량)
에탄올	31.5%
아세톤	60%
히드록시프로필셀룰로스	0.88%
니트로셀룰로스	4.5%
피마자유	1.4%
캄포르	0.92%
칸타리딘	0.88%
데나토늄 벤조에이트	0.006%
겐티안 바이올렛	0.0005%

[0130]

[0131] 표 7-9에 기재된 칸타리딘 용액은 하기 방식으로 제조될 수 있다. 아세톤, 에탄올 및 니트로셀룰로스를 유리 바이알에 첨가하여 혼합물을 형성시킨다. 폴리테트라플루오로에틸렌 (PTFE) 코팅된 교반 막대를 첨가하고 균질한 점성 혼합물이 형성될 때까지 혼합물을 혼합할 수 있다. 피마자유 및 캄포르를 혼합물에 첨가하고 균질해질 때까지 교반할 수 있다. 에탄올 중의 1% 데나토늄 벤조에이트 용액을 유리 바이알에 첨가할 수 있다. 에탄올 중의 1% 겐티안 바이올렛 용액을 유리 바이알에 첨가할 수 있다. 95% 초과의 순수한 칸타리딘 분말을 유리 바이알에 첨가할 수 있다. 혼합물은 균질해질 때까지 혼합할 수 있다. 히드록시프로필셀룰로스를 첨가하고 혼합

물을 완전히 겔화하고 균질해질 때까지 혼합할 수 있다.

[0132] 본 개시내용의 또 다른 측면은 피부 병태, 질병 및/또는 질환, 예컨대 사마귀 또는 피부의 병변을 치료하기 위해 사용될 수 있는, 칸타리딘 제제를 대상체에 전달하는 방법을 제공한다. 대상체를 치료하는 방법은 칸타리딘 제제를 피부 병태, 질병 및/또는 질환, 예컨대 사마귀를 갖거나 갖는 것으로 의심되는 대상체에게 전달하기 위해 본 개시내용의 어플리케이터 장치, 시스템 또는 키트를 사용하는 단계를 포함할 수 있다.

[0133] 본 개시내용의 방법은 사용자가 칸타리딘 제제를 대상체에게 전달하는 단계, 또는 대상체가 칸타리딘 제제를 그녀 또는 그 자신에게 전달하는 단계를 포함한다.

[0134] 대상체는 피부 질환으로 진단될 수 있다. 피부 질환은 상피성 사마귀 또는 다른 피부의 병변을 유발할 수 있다. 어플리케이터 장치는 칸타리딘 제제를 상피성 사마귀 또는 피부의 병변에 전달하기 위해 사용될 수 있다. 칸타리딘 제제의 전달은 대상체로부터 상피성 사마귀 또는 피부의 병변을 제거할 수 있다.

[0135] 칸타리딘 제제가 대상체에게 전달된 후, 상피성 사마귀는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14일, 수주 또는 수개월 내에 대상체로부터 제거될 수 있다. 칸타리딘 제제는 대상체에게 1일, 1주 또는 1개월에 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회 전달될 수 있다.

[0136] 단일 투여에서 대상체에게 전달되는 칸타리딘의 양은 약 0.001 mg 내지 100 mg, 약 0.1 mg 내지 50 mg, 약 0.1 mg 내지 10 mg, 약 0.5 mg 내지 10 mg, 약 0.5 mg 내지 5 mg, 약 1 mg 내지 5 mg, 또는 약 1 mg 내지 2 mg일 수 있다.

[0137] 대상체에게 전달되는 칸타리딘 제제는 적어도 약 0.001% (중량/부피), 0.005%, 0.01%, 0.05%, 0.1%, 0.5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 또는 50%의 칸타리딘을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 대상체에게 전달되는 칸타리딘 제제는 많아 봐야 약 50% (w/v), 40%, 30%, 20%, 또는 10%, 또는 1%의 칸타리딘을 포함한다.

[0138] 대상체에게 전달되는 칸타리딘 제제는 약 50% (w/v), 약 20% (w/v), 약 10% (w/v), 약 5% (w/v), 약 1% (w/v), 약 0.5% (w/v), 또는 약 0.1% (w/v) 이상의 부형제를 포함할 수 있다.

[0139] 전달 장치 또는 시스템을 사용하여 약 0.001 mg/일, 0.01 mg/일, 0.1 mg/일, 0.2 mg/일, 0.3 mg/일, 0.4 mg/일, 0.5 mg/일, 0.6 mg/일, 0.7 mg/일, 0.8 mg/일, 0.9 mg/일, 1 mg/일, 1.5 mg/일, 2 mg/일, 2.5 mg/일, 3.0 mg/일, 3.5 mg/일, 4.0 mg/일, 4.5 mg/일, 5.0 mg/일, 5.5 mg/일, 6.0 mg/일, 6.5 mg/일, 7.0 mg/일, 7.5 mg/일, 8.0 mg/일, 8.5 mg/일, 9.0 mg/일, 9.5 mg/일, 10.0 mg/일, 11 mg/일, 12 mg/일, 13 mg/일, 14 mg/일, 15 mg/일, 16 mg/일, 17 mg/일, 18 mg/일, 19 mg/일, 또는 20 mg/일을 포함하는 용량 이하로 칸타리딘 제제를 대상체에 전달할 수 있다. 대안으로서, 전달 장치 또는 시스템을 사용하여 적어도 약 0.1 mg/일, 0.2 mg/일, 0.3 mg/일, 0.4 mg/일, 0.5 mg/일, 0.6 mg/일, 0.7 mg/일, 0.8 mg/일, 0.9 mg/일, 1 mg/일, 1.5 mg/일, 2 mg/일, 2.5 mg/일, 3.0 mg/일, 3.5 mg/일, 4.0 mg/일, 4.5 mg/일, 5.0 mg/일, 5.5 mg/일, 6.0 mg/일, 6.5 mg/일, 7.0 mg/일, 7.5 mg/일, 8.0 mg/일, 8.5 mg/일, 9.0 mg/일, 9.5 mg/일, 10.0 mg/일, 11 mg/일, 12 mg/일, 13 mg/일, 14 mg/일, 15 mg/일, 16 mg/일, 17 mg/일, 18 mg/일, 19 mg/일, 또는 20 mg/일의 용량으로 칸타리딘 제제를 대상체에 전달할 수 있다.

[0140] 본 개시내용의 전달 장치 또는 시스템은 칸타리딘 제제를 대상체에 (예를 들어, 사마귀 또는 피부의 병변을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 대상체의 피부 영역에) 1일 1회 내지 1개월 1회 또는 그 초과로 전달하기 위해 사용될 수 있다. 대안으로서 또는 그에 더하여, 본 개시내용의 전달 장치 또는 시스템은 칸타리딘 제제를 대상체에 1일 1회 내지 1주 1회 전달하기 위해 사용될 수 있다. 대안으로서 또는 그에 더하여, 본 개시내용의 전달 장치 또는 시스템은 칸타리딘 제제를 대상체에 적어도 1일 1회, 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 6일마다 1회, 1주 1회, 10일마다 1회, 2주마다 1회, 3주 마다 1회, 1개월 1회, 2개월마다 1회, 3개월마다 1회, 4개월마다 1회, 5개월마다 1회, 6개월마다 1회, 1년 1회, 또는 그 초과로 전달하기 위해 사용될 수 있다. 대안으로서 또는 그에 더하여, 본 개시내용의 전달 장치 또는 시스템은 칸타리딘 제제를 대상체에 적어도 1일 1회, 또는 1일 2회, 또는 하루에 3회, 또는 하루에 4회, 또는 하루에 5회, 또는 하루에 6회, 또는 하루에 7회, 또는 하루에 8회, 또는 하루에 9회, 또는 하루에 10회, 또는 하루에 11회, 또는 하루에 12회, 또는 하루에 13회, 또는 하루에 14회, 또는 하루에 15회, 또는 하루에 16회, 또는 하루에 17회, 또는 하루에 18회, 또는 하루에 19회, 또는 하루에 20회, 또는 하루에 21회, 또는 하루에 22회, 또는 하루에 23회, 또는 하루에 24회 전달하기 위해 사용될 수 있다. 대안으로서 또는 그에 더하여, 본 개시내용의 전달 장치 또는 시스템은 이전 치료 후 피부가 상피화되기 시작하자마자 칸타리딘 제제를 대상체에 전달하기 위해 사용될 수 있다. 대안으로서 또는 그에 더하여, 본 개시내용의 전달 장치 또는 시스템은 이전 치료 후 피부가 부분적으로 상피화되자마자 칸타

리딘 제제를 대상체에 전달하기 위해 사용될 수 있다. 대안으로서 또는 그에 더하여, 본 개시내용의 전달 장치 또는 시스템은 이전 치료 후 피부가 전부 상피화되자마자 칸타리딘 제제를 대상체에 전달하기 위해 사용될 수 있다.

[0141] 본 개시내용의 제제, 전달 장치 또는 시스템은 칸타리딘 제제를 치료되지 않은, 이전에 치료된 또는 추가 치료될 대상체의 피부에 전달하기 위해 사용될 수 있다. 이전 치료의 일부 예는, 괴사조직제거, 스크러빙, 침지 또는 외과적 절제를 통한, 흉터 조직, 딱지 또는 각질화된 조직의 제거를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이전 치료는 냉동요법, 소작술, 산 또는 염기의 적용, 살리실산의 적용, 레이저, 외과적 괴사조직제거, 침지, 과산화수소 또는 면역요법을 또한 포함할 수 있다. 이전 치료는 칸타리딘 제제에 노출되는 피부의 영역을 제한하기 위해 적용 테이프, 크림, 연고, 용액, 왁스 또는 소수성 장벽을 또한 포함할 수 있다. 칸타리딘 제제는 외과적 절제술, 냉동요법, 소작술, 산 또는 염기의 적용, 산의 적용, 레이저, 외과적 괴사조직제거, 침지, 과산화수소, 면역요법 또는 폐색 테이프 또는 붕대로 치료된 영역을 덮기 전에 또는 이와 병용하여 사용할 수 있다.

[0142] 칸타리딘 제제 및 연관된 전달 장치 또는 시스템은 다음을 치료하기 위해 사용될 수 있다: 말단 섬유각화증, 창자병증 말단피부염, 말단각화탄력섬유증, 광선 각화증 (일광 각화증), 피지선종, 혈관각화종, 아토피성 피부염, 기저 세포 암종, 양성 섬유성 조직구종, 방광암, 보웬병, 유방암, 부쉬케-올렌도르프 증후군(Buschke-Ollendorff syndrome), 자궁경부암, 자궁경부 이형성증, 체리 혈관종, 만성 결절성 귓바퀴 연골 피부염, 피부 자궁내막증(Cutaneous endometriosis), 피부 백혈병, 피부 림프종, 피부 수막종, 피부 점액종, 다리에병(Darier's disease), 진피 가지세포 과오종(Dermal dendrocyte hamartoma), 피부섬유종, 융기 피부섬유육종, 에크린 혈관종성 과오종(Eccrine angiomatous hamartoma), 외배엽 이형성증, 표피 봉입 낭종, 표피 모반 (피지선 모반, 면포성 모반, 프로테우스 증후군 베커 모반(Proteus syndromebecker naevus)을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 상피 세포 조직구종, 가족성 믹소혈관 섬유종(Familial myxovascular fibroma), 진균성 피부 질환 (로보진균증(Lobomycosis) 포함), 과립 세포 종양, 글루카곤종 증후군(Glucagonoma syndrome), 생식기 사마귀, 어린선 (심상성 어린선, 층판상 어린선(Ichthyosis lamellaria), X-연관 어린선, 표피박리 과다각화증, 후천성 어린선 및 수장족저 각화증(keratosis palmoplantaris)을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 원인불명 물방울 멜라닌저하증, 영아 말단농포증, 영아 섬유종증, 카포시 육종, 켈로이드, 각질가시세포종, 각질낭, 손가락관절 배면 결절증, 흑색점(Lentigo), 흑색종, 미세소정맥 혈관종, 모르톤 신경종(Morton's neuroma), 다초점 림프혈관내피종증(Multifocal lymphangioendotheliomatosis), 다핵 세포 혈관조직구종, 다발성 피부 평활근종(Multiple cutaneous leiomyomas), 균상 식육종, 피부성 신경종(Neuroma cutis), 신경초점액종(Neurothekeoma), 화염상 모반, 표재성 지방종성 모반(Nevus lipomatosus superficialis), 가락피부비후증, 울타리모양 피낭성 신경종(Palisaded encapsulated neuroma), 기생충 피부 질환 (옴, 이감염증, 모래벼룩증, 구충-관련 피부의 유충 이행증을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 모공성 홍색 비강진, 털세움근종, 총상의 섬유조직구 종양, 한공각화증성 에크린구멍 및 진피관모반, 진행성 결절성 조직구종 건선 (건선성 홍피증, 손발바닥 건선, 손발바닥 농포증, 줌부쉬 범발성 농포성 건선(Generalized pustular psoriasis of Zumbusch), 지도설(Lingua geographica)을 포함하나 이에 제한되지는 않음), 땀구멍 각화증, 지루성 피부염, 지루성 각화증, 딸기코종, 단발성 피부 평활근종, 거미 혈관종, 표적모양 헤모시데린 혈관종, 편평 세포 암종, 얼기 혈관종(Tufted angioma), 정맥호, 색소성 두드러기, 황색판종 비만세포종(Xanthelasmoidal mastocytosis) 또는 대상포진모양의 전이(Zosteriform metastasis).

[0143] 양성 표피 낭종, 모반, 굳은 살, 티눈, 습진, 주근깨, 기태, 색소침착 장애 (약물 유발 과색소침착, 유전성 대측성 색소이상증, 유전성 전신 색소이상증, 가족성 진행성 과색소침착, 갈리-갈리병(Galli-Galli disease), 헤모시데린 과색소침착, 원인불명 물방울 멜라닌저하증, 철 금속에 의한 변색, 백색피부증, 기미, 무카멜 증후군(Mukamel syndrome), 금성 목걸이(Necklace of Venus), 빈혈성 모반, 탈색 모반, 팔리스터-킬리안 증후군(Pallister-Killian syndrome), 엽상 멜라닌저하증(Phylloid hypomelanosis), 부분백색증, 안면경부 망상 색소침착(Pigmentatio reticularis faciei et colli), 모낭포(Pilar Cyst), 백색 비강진, 시바트의 다형피부증(Poikiloderma of Civatte), 혈관위축 다형피부증, 염증 후 과색소침착, 진행성 황반 멜라닌저하증, 가려움증, 굴측부 망상 색소 이상증, 키타무라의 망상 선단색소침착(Reticulate acropigmentation of Kitamura), 릴 흑색증(Riehl melanosis), 사-바르덴부르크 증후군(Shah-Waardenburg syndrome), 표고버섯 피부염(Shiitake mushroom dermatitis), 타르 멜라닌색소증(Tar melanosis), 티타늄 금속에 의한 변색, 일과성 신생아 농포성 흑색증(Transient neonatal pustular melanosis), 베가본드의 백반흑피증(Vagabond's leukomelanoderma), 혈관경련성 반점(Vasospastic macule), 웬드-바우쿠스 증후군(Wende-Bauckus syndrome), X-연관 망상 색소성 장애, 예멘 농맹 색소침착저하 증후군(Yemenite deaf-blind hypopigmentation syndrome)), 흉터, 연성 섬유종, 문신 제거 또는 백반증 (비분절형 백반증, 및/또는 분절형 백반증 삼색성 백반증, 사색성 백반증, 반점성 백반증을

포함하나 이에 제한되지는 않음)을, 제한 없이, 포함하는 다른 피부 질병이 칸타리딘 제제로 또한 치료될 수 있다.

[0144] 일광 손상 또는 주름을 가진 개인에서, 표피 피부 회춘법, 예컨대 피부 박피 또는 각질 제거에서 칸타리딘 제제에 대한 용도가 또한 존재할 수 있다.

[0145] 그의 화학주성 특성, 세포 정지 및 아폽토시스, 발포 활성(vesicant activity) 및 다른 치료 결과를 유도하는 능력으로 인해, 칸타리딘 제제는 외과적, 방사선학적, 면역요법적, 소분자 기반, 항체-기반, 재조합 단백질 기반, 핵산-기반 또는 화학요법제와 조합하여 유용성을 가질 수 있다. 칸타리딘 제제는 이전 요법에 실패한 환자를 치료하기 위해 2차, 3차 또는 4차 치료제로서 유용성을 또한 가질 수 있다. 본 개시내용의 칸타리딘 제제, 장치, 및 방법의 사용의 예는 다음을 포함한다: 기저 세포 암종을 치료하는데 있어서 모즈 현미경도식 수술 직후 또는 균상 식육종을 치료하는데 있어서 전신 화학요법제의 실패 후 또는 땀구멍 각화증 또는 지루성 각화증의 치료에서 1차 요법으로서 또는 광선 각화증의 치료에서 파괴 요법 예컨대 냉동요법 또는 과산화수소 또는 산 또는 인게놀 메부테이트과 조합하여.

[0146] 본 개시내용의 제제, 전달 장치 또는 시스템은 이전 치료에 실패하였거나 난치성이었던 사마귀, 물렁종, 광선 각화증, 지루성 각화증 또는 다른 피부의 과증식성장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 대안적으로, 본 개시내용의 제제, 전달 장치 또는 시스템은 1차 요법으로서 사용될 수 있다. 대안적으로, 본 개시내용의 제제, 전달 장치 또는 시스템은 또 다른 1차 요법과 조합하여 사용될 수 있다.

[0147] 칸타리딘 제제는 암을 가진 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 칸타리딘 제제는 종양 성장을 억제하기 위해 사용되고/거나 암 세포를 직접 사멸시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 경우에, 칸타리딘 제제는 암 줄기 세포를 사멸시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 경우에 칸타리딘 제제는 양성 암성 병변을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 칸타리딘 제제는 다중-약물 내성 표현형을 가진 암 세포를 사멸시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 상황에서, 노르칸타리딘, 칸타리디미드, 또는 노르칸타리미드 또는 칸타리딘의 유사체가 칸타리딘 대신에 이용될 수 있다.

[0148] 칸타리딘 제제, 장치, 시스템, 및 방법은 다른 목적을 위해, 예컨대, 예를 들어, 수술 절차 후에 잔류 암 세포를 제거하기 위한 접근법 또는 약물의 시험을 위한 수포형성 모델로서 또는 피부 이식편에 사용될 수 있는 자가 또는 동종이계 피부의 생성에서 사용될 수 있다.

[0149] **실시예**

[0150] 이 실시예는 몰루스컴 콘타기오숨으로 생긴 피부 병변의 치료를 위한 II상 임상 시험으로부터의 약물동태학적 결과를 기재한다. 환자는 표 9의 칸타리딘 조성물을 몰루스컴 콘타기오숨 병변에 21일마다 최대 4 세션 동안 또는 완전히 제거될 때까지 투여받았다. 전신 노출 평가를 위한 혈액 샘플을 약물 적용 전 1일, 및 적용 후 2 (± 30분), 6 (± 1시간) 및 24 (±3시간) 시간에 수집하였다. 대상체의 평균 연령은 7 ± 3.5 세이었다. 대상체의 평균 체중은 58 ± 34.6 lb이었다. 대상체당 평균 병변 수는 43.7 ± 24.2이었다.

[0151] 17명의 대상체 중 1명만이 정량화 하한 (즉, 2.5 ng/ml)을 초과하는 칸타리딘의 혈장 농도를 가졌다. 모든 대상체에 대한 칸타리딘의 혈장 농도는 샘플링된 모든 시간에서 3.3 ng/ml 미만이었다. 게다가, (i) 2세 만큼 어린, (ii) 100개 초과의 병변을 갖고, (iii) 생식기 병변을 갖고, (iv) 1 lb당 2.26개의 병변 만큼 많이 가진 대상체는 정량화의 하한 미만의 칸타리딘의 혈장 농도를 가졌다. 표 10은 임상 시험에서 대상체에 대해 성별, 연령, 체중, 병변 수, 생식기 병발, 전신 노출, 대상체의 파운드당 병변, 치료 세션당 사용된 조성물의 mg, 병변당 조성물의 mg, 및 대상체의 파운드당 조성물의 mg을 나타낸다.

[0152] <표 10>

[0153] 대상체의 인구통계학적 및 약물동태학적 데이터

성별	연령 (yr)	체중 (lb)	병변 수	생식기 병발	노출 (ng/ml)	병변 / lb	mg* (mg#)	mg*/ 병변 (mg#/ 병변)	mg*/lb (mg#/lb)
F	6	47.1	45	무	< 2.5	0.96	-	-	-
M	13	88.4	22	유	< 2.5	0.25	-	-	-
F	9	68	27	무	< 2.5	0.40	-	-	-
M	8	58	32	무	< 2.5	0.55	-	-	-
M	15	173	83	무	< 2.5	0.48	-	-	-
F	4	39	65	무	< 2.5	1.67	-	-	-
M	5	47	43	무	< 2.5	0.91	-	-	-
M	5	37	26	무	< 2.5	0.70	30 (0.26)	1.2 (0.01)	0.8 (0.01)
F	4	34	47	무	< 2.5	1.38	160 (1.4)	3.4 (0.03)	4.7 (0.04)
M	6	44	41	무	< 2.5	0.93	133 (1.17)	3.2 (0.03)	3.0 (0.03)
F	8	50	29	무	< 2.5	0.58	136 (1.2)	4.7 (0.04)	2.7 (0.02)
M	2	29.5	24	무	3.3	0.81	74	3.1	2.5

[0154]

성별	연령 (yr)	체중 (lb)	병변수	생식기 병발	노출 (ng/ml)	병변 / lb	mg* (mg#)	mg*/ 병변 (mg#/ 병변)	mg*/lb (mg#/lb)
							(0.65)	(0.03)	(0.02)
M	8	65	29	무	< 2.5	0.45	85 (0.75)	2.9 (0.03)	1.3 (0.01)
F	6	50	113	유	< 2.5	2.26	122 (1.07)	1.1 (0.01)	2.4 (0.02)
F	6	43	30	무	< 2.5	0.70	108 (0.95)	3.6 (0.03)	2.5 (0.02)
M	3	26	31	무	< 2.5	1.19	122 (1.07)	3.9 (0.03)	4.7 (0.04)
M	11	87	56	무	< 2.5	0.64	167 (1.47)	3.0 (0.03)	1.9 (0.02)

[0155]

[0156] Mg*는 조성물의 밀리그램을 지칭한다. Mg#는 칸타리딘의 밀리그램을 지칭한다.

[0157] 본 발명의 특정 실시양태가 본원에 나타내지고 기재되었지만, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공되는 것이라는 점이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 분명할 것이다. 본 발명이 본 명세서 내에 제공된 구체적 예에 의해 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명이 전술한 명세서를 참조하여 기재되었지만, 본원의 실시양태에 대한 기재 및 예시는 제한적인 의미로 해석되어서는 안된다. 다수의 변경, 변화, 및 치환이 이제 본 발명을 벗어나지 않고 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 실시될 것이다. 더욱이, 본 발명의 모든 측면은 여러 가지의 조건 및 변수에 의존하는 본원에 기술된 구체적 묘사, 구성 또는 상대 비율로 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있음을 이해하여야 한다. 따라서, 본 발명은 또한 임의의 이러한 대안, 변형, 변경 또는 등가물을 또한 포함하는 것으로 고려된다. 하기 청구범위는 본 발명의 범위를 규정하고 이들 청구범위, 및 그의 등가물의 범위 내의 방법 및 구조는 그에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

[0158] 본 발명의 몇몇 실시양태가 본원에서 기재되고 예시되었지만, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 기능을 수행하고/거나 결과 및/또는 본원에 기재된 하나 이상의 이점을 수득하기 위한 여러 가지의 다른 수단 및/또는 구조를 쉽게 구상할 것이고, 이러한 변경 및/또는 변형 각각은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 보다 일반적으로, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 기재된 모든 파라미터, 치수, 물질, 및 구성이 예시적인 것을 의미하며 실제 파라미터, 치수, 물질 및/또는 구성이 본 발명의 교시내용이 사용되는 구체적 적용 또는 적용들에 의존할 것임을 쉽게 인식할 것이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 기재된 본 발명의 구체적 실시양태와 많은 등가물을 단지 일상적인 실험을 사용하여 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 따라서, 전술한 실시양태는 단지 예로서 제시된 것이며, 첨부된 청구범위 및 그의 등가물의 범위 내에서, 본 발명은 구체적으로 기재되고 청구된 바와 달리 실시될 수 있음을 이해하여야 한다. 본 발명은 본원에 기재된 각각의 개별적인 특징, 시스템, 물품, 물질, 키트, 및/또는 방법에 관한 것이다. 게다가, 이러한 특징, 시스템, 물품, 물질, 키트, 및/또는 방법이 서로 일치하지 않는 경우, 둘 이상의 이러한 특징, 시스템, 물품, 물질, 키트, 및/또는 방법의 임의의 조합은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0159] 본 명세서 및 청구범위에 사용된 바와 같은 단수 형태는, 달리 분명히 지시되지 않는 한, "적어도 하나"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0160] 본 명세서 및 청구범위에서 사용된 바와 같은 어구 "및/또는"는 그렇게 결합된 요소, 즉 일부 경우에 결속적으로 존재하고 다른 경우에 분리적으로 존재하는 요소 중 "하나 또는 둘 다"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 달리 분명히 지시되지 않는 한, 구체적으로 식별된 그러한 요소들과 관련되거나 관련되지 않은지 여부에 관계없이, "및/또는" 절에 의해 구체적으로 식별된 요소들 이외에 다른 요소들이 임의로 존재할 수 있다. 따라서, 비제한적 예로서, 개방형 언어 예컨대 "포함하는"과 함께 사용되는 경우 "A 및/또는 B"에 대한 언급은, 한 실시양태에서, B가 없는 A (임의로 B 이외의 요소를 포함); 다른 실시양태에서, A가 없는 B (임의로 A 이외의 요소를 포함); 또 다른 실시양태에서, A 및 B 둘 다 (임의로 다른 요소를 포함); 등을 지칭할 수 있다.

[0161] 본 명세서 및 청구범위에서 사용된 바와 같이, "또는"은 상기 정의된 바와 같은 "및/또는"과 동일한 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 목록에서 항목을 분리할 때, "또는" 또는 "및/또는"은 포괄적인 것으로, 즉 다수의 요소 또는 요소 목록의, 적어도 하나를 포함할 뿐만 아니라 그의 하나 초과를 포함하며, 임의로, 추가 미열거된 항목을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 분명히 달리 나타낸 용어들만, 예컨대 "중 단지 하나" 또는 "중 정확히 하나", 또는, 청구 범위에서 사용될 때, "로 이루어진"은 다수의 요소 또는 요소 목록 중 정확히 하나의 요소를 포함하는 것을 지칭할 것이다. 일반적으로, 본원에 사용된 바와 같이 용어 "또는"는 배타성의 용어, 예컨대 "둘 중 하나", "중 하나", "중 단지 하나", 또는 "중 정확히 하나"가 선행될 때 배타적인 대안 (즉,"하나 또는 다른 하나이나 둘 다는 아님")을 나타내는 것으로 단지 해석되어야 한다. 청구범위에서 사용될 때, "로 본질적으로 이루어진"은 특허법의 분야에서 사용된 바와 같은 그의 일반적인 의미를 가져야 한다.

[0162] 본 명세서 및 청구범위에 사용된 바와 같이, 하나 이상의 요소의 목록과 관련하여 어구 "적어도 하나"는, 요소의 목록에서 요소들 중 임의의 하나 이상으로부터 선택된 적어도 하나의 요소를 의미하나, 요소의 목록 내에 구체적으로 열거된 각각의 그리고 모든 요소 중 적어도 하나를 반드시 포함할 필요는 없으며, 요소 목록에서 요소의 임의의 조합을 배제하지는 않는 것으로 이해되어야 한다. 이 정의는 또한 구체적으로 식별된 그러한 요소들과 관련되거나 관련되지 않은지 여부에 관계 없이, 어구 "적어도 하나"가 지칭하는 요소의 목록 내에 구체적으로 식별된 그러한 요소외에 요소가 임의로 존재할 수 있음을 허용한다. 따라서, 비제한적 예로서, "A 및 B 중 적어도 하나" (또는, 등가적으로, "A 또는 B 중 적어도 하나", 또는, 등가적으로 "A 및/또는 B 중 적어도 하나")는, 한 실시양태에서, B가 존재하지 않는 (및 임의로 B 이외의 요소를 포함) 임의로 하나 초과를 포함하는, 적어도 하나의 A; 또 다른 실시양태에서, A가 존재하지 않는 (및 임의로 A 이외의 요소를 포함) 임의로 하나 초과를 포함하는, 적어도 하나의 B; 또 다른 실시양태에서, 임의로 하나 초과를 포함하는, 적어도 하나의 A, 및 임의로 하나 초과를 포함하는, 적어도 하나의 B (및 임의로 다른 요소를 포함); 기타를 지칭할 수 있다.

[0163] 청구범위, 뿐만 아니라 상기 명세서에서, 모든 변천하는 어구 예컨대 "포함하는", "포함한", "운반하는", "갖는", "함유하는", "수반하는", "보유하는" 등은 개방형, 즉, 포함하나 이에 제한되지는 않는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 단지 변천하는 어구 "로 이루어진" 및 "로 본질적으로 이루어진"은 각각 미국 특허청 특허 심사 절차 매뉴얼, 섹션 2111.03에 기술된 바와 같이, 각각 폐쇄형 또는 반-폐쇄형의 변천하는 어구이어야 한다.