



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월02일  
(11) 등록번호 10-2495101  
(24) 등록일자 2023년01월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/00 (2006.01) A61K 33/00 (2006.01)  
A61K 47/02 (2006.01) A61K 47/06 (2017.01)  
A61K 47/10 (2017.01) A61K 47/14 (2017.01)  
A61K 47/24 (2017.01) A61K 47/38 (2006.01)  
A61K 9/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 9/0014 (2013.01)  
A61K 33/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7001064
- (22) 출원일자(국제) 2015년07월10일  
심사청구일자 2020년06월19일
- (85) 번역문제출일자 2017년01월13일
- (65) 공개번호 10-2017-0032301
- (43) 공개일자 2017년03월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/039908
- (87) 국제공개번호 WO 2016/007834  
국제공개일자 2016년01월14일
- (30) 우선권주장  
62/023,587 2014년07월11일 미국(US)  
62/139,176 2015년03월27일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
KR1020010041527 A\*

- (73) 특허권자  
노반, 인크.  
미국 27560 노스 캐롤라이나주 모리스빌 흡슨 로드 4105
- (72) 발명자  
맥헤일, 김벌리  
미국 27278 노스캐롤라이나주 힐스보로우 라파예트 드라이브 107  
독시, 라이언  
미국 27617 노스캐롤라이나주 물리 라일라 애비뉴 9714  
스타스코, 네이션  
미국 27713 노스캐롤라이나주 더럼 케터링 드라이브 4008
- (74) 대리인  
양영준, 이상남

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 47 항

심사관 : 이형준

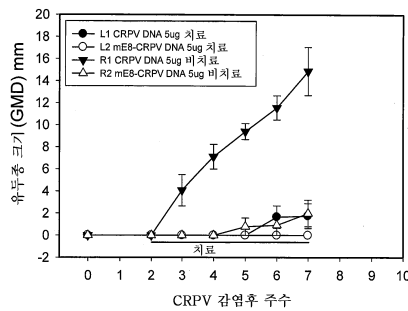
(54) 발명의 명칭 국소 항바이러스 조성물 및 그의 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 국소 항바이러스 조성물 및 그의 사용 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도5

군 D  
10.0% 니트리실™ NVN1



(52) CPC특허분류

- A61K 47/02* (2013.01)
  - A61K 47/06* (2013.01)
  - A61K 47/10* (2013.01)
  - A61K 47/14* (2013.01)
  - A61K 47/24* (2013.01)
  - A61K 47/38* (2013.01)
  - A61K 9/06* (2013.01)
-

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한 국소 조성물이며,

상기 방법은 국소 조성물을 대상체의 피부에 투여하는 것을 포함하며,

여기서 국소 조성물은 대상체의 피부에 산화질소를 방출하는 산화질소-방출 활성 제약 성분을 포함하고, 상기 산화질소-방출 활성 제약 성분은 디아제늄디올레이트 관능기를 갖는 산화질소(NO)-방출 공-축합된 실리카 입자를 포함하고,

국소 조성물은 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 투여후 적어도 1시간 동안 적어도 약 7 pmol NO/mg 조성물의 산화질소의 실시간 농도를 유지하며, 이에 의해 대상체에서 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 것인, 국소 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 투여후 적어도 2시간 동안 적어도 약 6 pmol NO/mg 조성물의 산화질소의 실시간 농도를 유지하거나, 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 투여후 적어도 4시간 동안 적어도 약 5 pmol NO/mg 조성물의 산화질소의 실시간 농도를 유지하거나, 또는 둘 다인 것인 국소 조성물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 약 12 pmol NO/mg 조성물 내지 약 3500 pmol NO/mg 조성물의 범위의 산화질소의 최대 농도를 갖는 것인 국소 조성물.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 투여후 24시간에서 산화질소를 약 300 nmol NO/mg 조성물 내지 약 1000 nmol NO/mg 조성물의 누적량으로 방출하는 것인 국소 조성물.

#### 청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 약 9분 내지 약 420분의 범위의 반감기를 갖는 것인 국소 조성물.

#### 청구항 6

바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한 국소 조성물이며,

상기 방법은 국소 조성물을 대상체의 피부에 투여하는 것을 포함하며,

여기서 국소 조성물은 대상체의 피부에 산화질소를 방출하는 산화질소-방출 활성 제약 성분을 포함하고, 상기 산화질소-방출 활성 제약 성분은 디아제늄디올레이트 관능기를 갖는 산화질소(NO)-방출 공-축합된 실리카 입자를 포함하고,

국소 조성물은 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 대상체의 피부에의 조성물의 투여후 적어도 1시간의 기간에 걸쳐 적어도 약 104 pmol NO/cm<sup>2</sup>의 산화질소의 실시간 농도를 유지하며, 이에 의해 대상체에서 바이러스 감염을 치료 또는 예방하고,

국소 조성물은 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 대상체의 피부에의 조성물의 투여후 적어도 2시간의

기간에 걸쳐 적어도 약 89 pmol NO/cm<sup>2</sup>의 산화질소의 실시간 농도를 유지하는 것인, 국소 조성물.

**청구항 7**

제6항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 대상체의 피부에의 조성물의 투여후 적어도 4시간의 기간에 걸쳐 적어도 약 74 pmol NO/cm<sup>2</sup>의 산화질소의 실시간 농도를 유지하는 것인 국소 조성물.

**청구항 8**

제6항 또는 제7항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 대상체의 피부에의 조성물의 투여후 약 4시간의 기간 내에 산화질소를 약 1300 nmol NO/cm<sup>2</sup> 내지 약 14000 nmol NO/cm<sup>2</sup>의 누적량으로 방출하거나, 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 대상체의 피부에의 조성물의 투여후 약 24시간의 기간 내에 산화질소를 약 4500 nmol NO/cm<sup>2</sup> 내지 약 14000 nmol NO/cm<sup>2</sup>의 누적량으로 방출하거나, 또는 둘 다인 것인 국소 조성물.

**청구항 9**

제6항 또는 제7항에 있어서, 대상체의 피부에의 국소 조성물의 투여후, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 투여후 0.5시간에서 적어도 100 pmol NO/cm<sup>2</sup>, 투여후 1시간에서 적어도 50 pmol NO/cm<sup>2</sup>, 투여후 2시간에서 적어도 40 pmol NO/cm<sup>2</sup>, 투여후 3시간에서 적어도 25 pmol NO/cm<sup>2</sup>, 및 투여후 4시간에서 적어도 20 pmol NO/cm<sup>2</sup>로부터 선택되는 하나 이상의 NO의 실시간 농도를 갖는 것인 국소 조성물.

**청구항 10**

제1항, 제2항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 국소 조성물이 산성화된 니트라이트를 포함하지 않는 것인 국소 조성물.

**청구항 11**

제1항, 제2항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 감염이 시토메갈로바이러스 (CMV), 엡스타인-바르 바이러스, 수두 대상포진 바이러스 (VZV), 백시니아 바이러스, 우두 바이러스, 원두 바이러스, 단순 포진 바이러스 (HSV), 대상 포진, 인간 포진 바이러스 6 (HHV-6), 인간 포진 바이러스 8 (HHV-8), 유두종바이러스, 전염성 연속증, orf 바이러스, 두창, 또는 록사키 바이러스에 의해 유발된 것인 국소 조성물.

**청구항 12**

제1항, 제2항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 감염이 유두종바이러스에 의해 유발된 것인 국소 조성물.

**청구항 13**

제1항, 제2항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 산화질소를 대상체의 상피의 기저 층, 기저 막, 또는 둘 다에 투여하거나, 약 1 x 10<sup>-5</sup> M 내지 약 1 x 10<sup>-7</sup> M의 양의 산화질소를 대상체의 상피의 기저 층, 기저 막, 또는 둘 다에 투여하는 것인 국소 조성물.

**청구항 14**

제1항, 제2항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 산화질소를 바이러스 감염된 세포에서 아포토시스를 유도하기에 충분한 양으로 투여하는 것인 국소 조성물.

**청구항 15**

제1항, 제2항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 산화질소-방출 활성 제약 성분을 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 20 중량%의 양으로 포함하는 국소 조성물.

**청구항 16**

제1항, 제2항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 국소 조성물이 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 투여 후 24시간에서 결정된 총 NO 방출에 기초하여 160 pmol NO/mg 초과와 산화질소의 최대 농도를 갖는 것인 국소 조성물.

**청구항 17**

제1항, 제2항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 감염이 전염성 연속종에 의해 유발된 것인 국소 조성물.

**청구항 18**

제1항, 제2항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 국소 조성물이 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 약 160 pmol NO/mg 내지 약 3500 pmol NO/mg의 범위의 방출된 산화질소의 최대 농도를 갖는 것인 국소 조성물.

**청구항 19**

바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한 국소 조성물이며,

상기 방법은 국소 조성물을 대상체의 피부에 투여하는 것을 포함하며,

여기서 국소 조성물은 대상체의 피부에 산화질소를 방출하는 산화질소-방출 활성 제약 성분을 포함하고, 상기 산화질소-방출 활성 제약 성분은 디아제늄디올레이트 관능기를 갖는 산화질소(NO)-방출 공-축합된 실리카 입자를 포함하고,

국소 조성물은 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 160 pmol NO/mg 초과와 최대 농도(Cmax)를 갖고, 이에 의해 대상체에서 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 것인, 국소 조성물.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 투여후 적어도 30분 동안 적어도 약 25 pmol NO/mg 조성물의 산화질소의 실시간 농도를 유지하는 것인 국소 조성물.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 투여후 적어도 1시간 동안 적어도 약 7 pmol NO/mg 조성물의 산화질소의 실시간 농도를 유지하는 것인 국소 조성물.

**청구항 22**

제19항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 투여후 적어도 2시간 동안 적어도 약 6 pmol NO/mg 조성물의 산화질소의 실시간 농도를 유지하거나, 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 투여후 적어도 4시간 동안 적어도 약 5 pmol NO/mg 조성물의 산화질소의 실시간 농도를 유지하거나, 또는 둘 다인 것인 국소 조성물.

**청구항 23**

제19항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 약 160 pmol NO/mg 조성물 내지 약 3500 pmol NO/mg 조성물의 범위의 산화질소의 최대 농도를 갖는 것인 국소 조성물.

**청구항 24**

제19항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 투여후 24시간에서 산화질소를 약 300 nmol NO/mg 조성물 내지 약 1000 nmol NO/mg 조성물의 누적량으로 방출하는 것인 국소 조성물.

**청구항 25**

제19항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 약 9분 내지 약 420분의 범위의 반

감기를 갖는 것인 국소 조성물.

**청구항 26**

제19항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 투여후 4시간에서 산화질소를 적어도 약 90 nmol NO/mg 조성물의 누적량으로 방출하는 것인 국소 조성물.

**청구항 27**

제19항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 대상체의 피부에의 국소 조성물의 투여후 4시간의 기간 내에 산화질소를 약 90 nmol NO/mg 국소 조성물 내지 450 nmol NO/mg 국소 조성물의 누적량으로 방출하는 것인 국소 조성물.

**청구항 28**

제19항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 투여후 4시간에서 산화질소를 약 90 nmol NO/mg 내지 약 1000 nmol NO/mg 조성물의 누적량으로 방출하는 것인 국소 조성물.

**청구항 29**

제19항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 대상체의 피부에의 국소 조성물의 투여후 24시간의 기간 내에 산화질소를 약 180 nmol NO/mg 국소 조성물 내지 1000 nmol NO/mg 국소 조성물의 누적량으로 방출하는 것인 국소 조성물.

**청구항 30**

제19항에 있어서, 국소 조성물이 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 175 pmol NO/mg 초과 Cmax를 갖는 것인 국소 조성물.

**청구항 31**

제19항에 있어서, 국소 조성물이 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 200 pmol NO/mg 초과 Cmax를 갖는 것인 국소 조성물.

**청구항 32**

제19항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 대상체의 피부에의 국소 조성물의 투여후 1시간의 기간 내에 산화질소를 약 10 nmol NO/mg 국소 조성물 내지 1000 nmol NO/mg 국소 조성물의 누적량으로 방출하는 것인 국소 조성물.

**청구항 33**

제19항에 있어서, 산화질소-방출 활성 제약 성분이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 투여후 24시간에서 결정된 총 NO 방출에 기초하여 산화질소를 대상체의 피부에의 국소 조성물의 투여후 약 9분 또는 그 초과 내에 적어도 약 50%의 양으로 방출하는 것인 국소 조성물.

**청구항 34**

바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법에서 사용하기 위한 국소 조성물이며,

상기 방법은 국소 조성물을 대상체의 피부에 투여하는 것을 포함하며,

여기서 국소 조성물은 대상체의 피부에 산화질소를 방출하는 산화질소-방출 활성 제약 성분을 포함하고, 상기 산화질소-방출 활성 제약 성분은 디아제늄디올레이트 관능기를 갖는 산화질소(NO)-방출 공-축합된 실리카 입자를 포함하고,

국소 조성물은 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 2400 pmol NO/cm<sup>2</sup> 초과 방출된 산화질소의 최대 농도를 갖고, 이에 의해 대상체에서 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 것인, 국소 조성물.

**청구항 35**

제34항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 대상체의 피부에의 국소 조성물의 투여후 적어도 4시간의 기간에 걸쳐 적어도 약 74 pmol NO/cm<sup>2</sup>의 산화질소의 실시간 농도를 유지하는 것인 국소 조성물.

**청구항 36**

제34항 또는 제35항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 대상체의 피부에의 조성물의 투여후 약 4시간의 기간 내에 산화질소를 약 1300 nmol NO/cm<sup>2</sup> 내지 약 14000 nmol NO/cm<sup>2</sup>의 누적량으로 방출하거나, 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 대상체의 피부에의 조성물의 투여후 약 24시간의 기간 내에 산화질소를 약 4500 nmol NO/cm<sup>2</sup> 내지 약 14000 nmol NO/cm<sup>2</sup>의 누적량으로 방출하거나, 또는 둘 다인 것인 국소 조성물.

**청구항 37**

제34항에 있어서, 대상체의 피부에의 국소 조성물의 투여후, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 투여후 0.5시간에서 적어도 100 pmol NO/cm<sup>2</sup>, 투여후 1시간에서 적어도 50 pmol NO/cm<sup>2</sup>, 투여후 2시간에서 적어도 40 pmol NO/cm<sup>2</sup>, 투여후 3시간에서 적어도 25 pmol NO/cm<sup>2</sup>, 및 투여후 4시간에서 적어도 20 pmol NO/cm<sup>2</sup>로부터 선택되는 하나 이상의 NO의 실시간 농도를 갖는 것인 국소 조성물.

**청구항 38**

제34항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 대상체의 피부에의 국소 조성물의 투여후 적어도 30분의 기간에 걸쳐 적어도 약 300 pmol NO/cm<sup>2</sup>의 산화질소의 실시간 농도를 유지하는 것인 국소 조성물.

**청구항 39**

제34항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 대상체의 피부에의 국소 조성물의 투여후 적어도 1시간의 기간에 걸쳐 적어도 약 104 pmol NO/cm<sup>2</sup>의 산화질소의 실시간 농도를 유지하는 것인 국소 조성물.

**청구항 40**

제34항에 있어서, 국소 조성물이 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 대상체의 피부에의 조성물의 투여후 적어도 2시간의 기간에 걸쳐 적어도 약 89 pmol NO/cm<sup>2</sup>의 산화질소의 실시간 농도를 유지하는 것인 국소 조성물.

**청구항 41**

제19항, 제20항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 국소 조성물이 산성화된 니트라이트를 포함하지 않는 것인 국소 조성물.

**청구항 42**

제19항, 제20항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 감염이 시토메갈로바이러스 (CMV), 엡스 타인-바르 바이러스, 수두 대상포진 바이러스 (VZV), 백시니아 바이러스, 우두 바이러스, 원두 바이러스, 단순 포진 바이러스 (HSV), 대상 포진, 인간 포진 바이러스 6 (HHV-6), 인간 포진 바이러스 8 (HHV-8), 유두종바이러스, 전염성 연속종, orf 바이러스, 두창, 또는 록사키 바이러스에 의해 유발된 것인 국소 조성물.

**청구항 43**

제19항, 제20항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 감염이 유두종바이러스에 의해 유발된 것

인 국소 조성물.

**청구항 44**

제19항, 제20항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 감염이 전염성 연속종에 의해 유발된 것인 국소 조성물.

**청구항 45**

제19항, 제20항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량 또는 예방 유효량의 산화질소를 대상체의 상피의 기저 층, 기저 막, 또는 둘 다에 투여하거나, 약  $1 \times 10^{-5}$  M 내지 약  $1 \times 10^{-7}$  M의 양의 산화질소를 대상체의 상피의 기저 층, 기저 막, 또는 둘 다에 투여하는 것인 국소 조성물.

**청구항 46**

제19항, 제20항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 산화질소를 바이러스 감염된 세포에서 아포토시스를 유도하기에 충분한 양으로 투여하는 것인 국소 조성물.

**청구항 47**

제19항, 제20항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 산화질소-방출 활성 제약 성분을 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 20 중량%의 양으로 포함하는 국소 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원 정보

[0002] 본 출원은 2014년 7월 11일에 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/023,587 및 2015년 3월 27일에 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/139,176을 우선권 주장하며, 그의 각각의 개시내용은 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 국소 항바이러스 조성물 및 그의 사용 방법에 관한 것이다. 국소 항바이러스 조성물의 사용 방법은 바이러스 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 포함한다.

**배경 기술**

[0005] 바이러스는 국소로 치료될 수 있는 수많은 질환을 유발한다. 예를 들면, 사마귀는 인간 유두종바이러스에 의해 유발될 수 있고, 국소로 치료될 수 있다. 그러나, 바이러스는 그들이 숙주 세포를 침습하고 복제되기 때문에 치료하기 어려울 수 있다. 또한 항바이러스 내성 균주를 비롯한 새로운 바이러스 균주가 출현하였다.

**발명의 내용**

[0006] 한 실시양태에 대하여 기재된 측면이 그와 관련하여 구체적으로 기재되지 않을지라도 상이한 실시양태에 혼입될 수 있음에 주목한다. 일부 실시양태는 바이러스 감염을 치료 및/또는 예방하기 위한 조성물, 키트 및/또는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 바이러스 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0007] 일부 실시양태에서, 방법은 국소 조성물을 대상체의 피부에 투여하여 대상체에서 바이러스 감염을 치료 및/또는 예방하는 것을 포함하며, 여기서 국소 조성물은 산화질소-방출 활성 제약 성분을 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 20 중량%의 양으로 포함한다.

[0008] 일부 실시양태에서, 방법은 국소 조성물을 대상체의 피부에 투여하여 대상체에서 바이러스 감염을 치료 및/또는 예방하는 것을 포함하며, 여기서 국소 조성물은 대상체의 피부에 산화질소를 방출하는 산화질소-방출 활성 제약 성분을 포함하고, 국소 조성물은 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 투여후 적어도 1시간 동안 적어도 약 7 pmol NO/mg 조성물의 산화질소의 실시간 농도를 유지한다.

[0009] 일부 실시양태에서, 방법은 국소 조성물을 대상체의 피부에 투여하여 대상체에서 바이러스 감염을 치료 및/또는 예방하는 것을 포함하며, 여기서 국소 조성물은 대상체의 피부에 산화질소를 방출하는 산화질소-방출 활성 제약 성분을 포함하고, 국소 조성물은 실시간 시험관내 방출 시험에 의해 측정시 대상체의 피부에의 조성물의 투여후 적어도 1시간의 기간에 걸쳐 적어도 약 104 pmol NO/cm<sup>2</sup>의 산화질소의 실시간 농도를 유지한다.

[0010] 이제 본 발명의 상기 및 다른 측면이 본원에서 기재된 다른 실시양태에 대하여 보다 상세하게 기재될 것이다. 본 발명은 상이한 형태로 실시될 수 있으며 본원에 제시된 실시양태로만 제한되는 것으로 해석되어서는 안 되는 것을 인지하여야 한다. 오히려, 이들 실시양태가 제공됨으로써 본 개시내용은 철저하고 완전해질 것이며, 본 발명의 범주가 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 완전하게 전달될 것이다.

**도면의 간단한 설명**

[0011] 도 1은 토끼에 대한 실험적 감염의 개요를 보여준다.

도 2는 군 A에서의 토끼로부터의 CRPV-유도된 토끼 유두종의 기하 평균 직경 (GMD) 측정값의 평균 ± SEM의 그래프를 보여준다. 유두종은 2개 부위에서 5 µg의 wt-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하고 (●, ▼), 2개 부위에서 5 µg mE8-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하여 (○, △) 유도하였다. 좌측 부위 (L1 및 L2)는 위약 겔을 사용하여 국소로 치료하고 (●, ○), 우측 부위 (R1 및 R2)는 치료하지 않았다 (▼, △). 각각의 기호는 GMD의 매주 측정값의 평균 (± SEM)을 나타낸다.

도 3은 군 B에서의 토끼로부터의 CRPV-유도된 토끼 유두종의 GMD 측정값의 평균 ± SEM의 그래프를 보여준다. 유두종은 2개 부위에서 5 µg의 wt-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하고 (●, ▼), 2개 부위에서 5 µg mE8-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하여 (○, △) 유도하였다. 좌측 부위 (L1 및 L2)는 1% 니트리실(Nitricil)<sup>TM</sup> NVN1을 사용하여 국소로 치료하고 (●, ○), 우측 부위 (R1 및 R2)는 치료하지 않았다 (▼, △). 각각의 기호는 GMD의 매주 측정값의 평균 (± SEM)을 나타낸다.

도 4는 군 C에서의 토끼로부터의 CRPV-유도된 토끼 유두종의 GMD 측정값의 평균 ± SEM의 그래프를 보여준다. 유두종은 2개 부위에서 5 µg의 wt-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하고 (●, ▼), 2개 부위에서 5 µg mE8-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하여 (○, △) 유도하였다. 좌측 부위 (L1 및 L2)는 1.6% 니트리실<sup>TM</sup> NVN4를 사용하여 국소로 치료하고 (●, ○), 우측 부위 (R1 및 R2)는 치료하지 않았다 (▼, △). 각각의 기호는 GMD의 매주 측정값의 평균 (± SEM)을 나타낸다.

도 5는 군 D에서의 토끼로부터의 CRPV-유도된 토끼 유두종의 GMD 측정값의 평균 ± SEM의 그래프를 보여준다. 유두종은 2개 부위에서 5 µg의 wt-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하고 (●, ▼), 2개 부위에서 5 µg mE8-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하여 (○, △) 유도하였다. 좌측 부위 (L1 및 L2)는 10% 니트리실<sup>TM</sup> NVN1을 사용하여 국소로 치료하고 (●, ○), 우측 부위 (R1 및 R2)는 치료하지 않았다 (▼, △). 각각의 기호는 GMD의 매주 측정값의 평균 (± SEM)을 나타낸다.

도 6은 군 E에서의 토끼로부터의 CRPV-유도된 토끼 유두종의 GMD 측정값의 평균 ± SEM의 그래프를 보여준다. 유두종은 2개 부위에서 5 µg의 wt-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하고 (●, ▼), 2개 부위에서 5 µg mE8-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하여 (○, △) 유도하였다. 좌측 부위 (L1 및 L2)는 16.3% 니트리실<sup>TM</sup> NVN4를 사용하여 국소로 치료하고 (●, ○), 우측 부위 (R1 및 R2)는 치료하지 않았다 (▼, △). 각각의 기호는 GMD의 매주 측정값의 평균 (± SEM)을 나타낸다.

도 7은 군 F에서의 토끼로부터의 CRPV-유도된 토끼 유두종의 GMD 측정값의 평균 ± SEM의 그래프를 보여준다. 유두종은 2개 부위에서 5 µg의 wt-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하고 (●, ▼), 2개 부위에서 5 µg mE8-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하여 (○, △) 유도하였다. 좌측 부위 (L1 및 L2)는 위약 연고를 사용하여 국소로 치료하고 (●, ○), 우측 부위 (R1 및 R2)는 치료하지 않았다 (▼, △). 각각의 기호는 GMD의 매주 측정값의 평균 (± SEM)을 나타낸다.

도 8은 군 G에서의 토끼로부터의 CRPV-유도된 토끼 유두종의 GMD 측정값의 평균 ± SEM의 그래프를 보여준다. 유두종은 2개 부위에서 5 µg의 wt-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하고 (●, ▼), 2개 부위에서 5 µg mE8-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하여 (○, △) 유도하였다. 좌측 부위 (L1 및 L2)는 단일 상, 10% 니트리실<sup>TM</sup> NVN1 연고를 사용하여 국소로 치료하고 (●, ○), 우측 부위 (R1 및 R2)는 치료하지 않았다 (▼, △). 각각의 기호는 GMD의 매주 측정값의 평균 (± SEM)을 나타낸다.

도 9는 군 H에서의 토끼로부터의 CRPV-유도된 토끼 유두종의 GMD 측정값의 평균  $\pm$  SEM의 그래프를 보여준다. 유두종은 2개 부위에서 5  $\mu$ g의 wt-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하고 (●, ▼), 2개 부위에서 5  $\mu$ g mE8-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하여 (○, △) 유도하였다. 좌측 부위 (L1 및 L2)는 크레모포르 (50%) 중 0.3% 시도포비르를 사용하여 국소로 치료하고 (●, ○), 우측 부위 (R1 및 R2)는 치료하지 않았다 (▼, △). 각각의 기호는 GMD의 매주 측정값의 평균 ( $\pm$  SEM)을 나타낸다.

도 10은 군 A-H에서의 토끼에 대한 평균  $\pm$  SEM 토끼 체중 (kg)의 그래프를 보여준다. 체중은 CRPV로의 감염후 시간에 대해 SEM 오차 막대와 함께 플롯팅된다.

도 11은 군 B, D, 및 G에서 사용된 제제에 대한 시간 경과에 따른 누적 산화질소 (NO) 방출의 그래프를 보여준다.

도 12는 군 B 및 D에서 사용된 제제에 대한 시간 경과에 따른 실시간 NO 방출의 그래프를 보여준다.

도 13은 군 C, E, 및 G에서 사용된 제제에 대한 시간 경과에 따른 누적 NO 방출의 그래프를 보여준다.

도 14는 군 C 및 E에서 사용된 제제에 대한 시간 경과에 따른 실시간 NO 방출의 그래프를 보여준다.

도 15는 군 B, C, D, E, 및 G에서 사용된 제제에 대한 시간 경과에 따른 누적 NO 방출의 그래프를 보여준다.

도 16a은 본 발명의 일부 실시양태에 따른 NO 방출의 범위를 갖는 1시간, 2시간, 및 4시간 기간을 나타내는 직사각형이 표시된 군 B, D, E 및 G에서 사용된 제제에 대한 실시간 NO 방출 (pmol/mg)의 그래프를 보여준다.

도 16b는 본 발명의 일부 실시양태에 따른 NO 방출의 범위를 갖는 1시간 기간을 나타내는 직사각형이 표시된 도 16a의 처음 1.5시간의 확대된 버전이다.

도 17은 본 발명의 일부 실시양태에 따른  $\text{cm}^2$ 당 NO 방출의 범위를 갖는 1시간, 2시간, 및 4시간 기간을 나타내는 직사각형이 표시된 군 D 및 E에서 사용된 제제에 대한 실시간 NO 방출 ( $\text{pmol}/\text{cm}^2$ )의 그래프를 보여준다.

도 18은 군 A에서 사용된 제제에 대한 시간 경과에 따른 유두종 크기 (GMD) (mm)의 그래프를 보여준다. 유두종은 2개 부위에서 5  $\mu$ g의 wt-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하고 (●, ▼), 2개 부위에서 5  $\mu$ g mE8-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하여 (○, △) 유도하였다. 좌측 부위 (L1 및 L2)는 위약을 사용하여 국소로 치료하고 (●, ○), 우측 부위 (R1 및 R2)는 치료하지 않았다 (▼, △). 각각의 기호는 GMD의 매주 측정값의 평균 ( $\pm$  SEM)을 나타낸다.

도 19는 군 B에서 사용된 제제에 대한 시간 경과에 따른 유두종 크기 (GMD) (mm)의 그래프를 보여준다. 유두종은 2개 부위에서 5  $\mu$ g의 wt-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하고 (●, ▼), 2개 부위에서 5  $\mu$ g mE8-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하여 (○, △) 유도하였다. 좌측 부위 (L1 및 L2)는 2% 니트리실™ NVN1 제제를 사용하여 국소로 치료하고 (●, ○), 우측 부위 (R1 및 R2)는 치료하지 않았다 (▼, △). 각각의 기호는 GMD의 매주 측정값의 평균 ( $\pm$  SEM)을 나타낸다.

도 20은 군 C에서 사용된 제제에 대한 시간 경과에 따른 유두종 크기 (GMD) (mm)의 그래프를 보여준다. 유두종은 2개 부위에서 5  $\mu$ g의 wt-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하고 (●, ▼), 2개 부위에서 5  $\mu$ g mE8-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하여 (○, △) 유도하였다. 좌측 부위 (L1 및 L2)는 4% 니트리실™ NVN1 제제를 사용하여 국소로 치료하고 (●, ○), 우측 부위 (R1 및 R2)는 치료하지 않았다 (▼, △). 각각의 기호는 GMD의 매주 측정값의 평균 ( $\pm$  SEM)을 나타낸다.

도 21은 군 D에서 사용된 제제에 대한 시간 경과에 따른 유두종 크기 (GMD) (mm)의 그래프를 보여준다. 유두종은 2개 부위에서 5  $\mu$ g의 wt-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하고 (●, ▼), 2개 부위에서 5  $\mu$ g mE8-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하여 (○, △) 유도하였다. 좌측 부위 (L1 및 L2)는 8% 니트리실™ NVN1 제제를 사용하여 국소로 치료하고 (●, ○), 우측 부위 (R1 및 R2)는 치료하지 않았다 (▼, △). 각각의 기호는 GMD의 매주 측정값의 평균 ( $\pm$  SEM)을 나타낸다.

도 22는 군 E에서 사용된 제제에 대한 시간 경과에 따른 유두종 크기 (GMD) (mm)의 그래프를 보여준다. 유두종은 2개 부위에서 5  $\mu$ g의 wt-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하고 (●, ▼), 2개 부위에서 5  $\mu$ g mE8-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하여 (○, △) 유도하였다. 좌측 부위 (L1 및 L2)는 10% 니트리실™ NVN1 제제를 사용하여 국소로 치료하고 (●, ○), 우측 부위 (R1 및 R2)는 치료하지 않았다 (▼, △). 각각의 기호는 GMD의 매주 측정값의 평균 ( $\pm$  SEM)을 나타낸다.

도 23은 군 F에서 사용된 제제에 대한 시간 경과에 따른 유두종 크기 (GMD) (mm)의 그래프를 보여준다. 유두종은 2개 부위에서 5 µg의 wt-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하고 (●, ▼), 2개 부위에서 5 µg mE8-CRPV 플라스미드 스톱을 사용하여 (○, △) 유도하였다. 좌측 부위 (L1 및 L2)는 이미퀴모드 대조군을 사용하여 국소로 치료하고 (●, ○), 우측 부위 (R1 및 R2)는 치료하지 않았다 (▼, △). 각각의 기호는 GMD의 매주 측정값의 평균 (± SEM)을 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0012] 이제, 본 발명은 하기에서 보다 상세하게 기재될 것이다. 그러나, 본 발명은 상이한 형태로 실시될 수 있으며 본원에 제시된 실시양태로만 제한되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 오히려, 이들 실시양태가 제공됨으로써 본 개시내용은 철저하고 완전해질 것이며, 본 발명의 범주가 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 완전하게 전달될 것이다.
- [0013] 본원에서 본 발명의 설명에 사용된 용어는 단지 특정한 실시양태만을 기재하려는 목적을 위한 것이고, 본 발명을 제한하고자 의도되는 것은 아니다. 본 발명의 설명 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태는, 문맥에서 달리 명확히 나타내지 않는 한, 복수 형태도 또한 포함하는 것으로 의도된다.
- [0014] 달리 정의되지 않은 한, 본원에 사용된 모든 용어 (기술 및 과학 용어 포함)는 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 기술자에게 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 통상적으로 사용되는 사전에 정의된 것과 같은 용어는 본 출원 및 관련 분야의 맥락에서의 그의 의미와 일치하는 의미를 갖는 것으로 해석되어야 하고 본원에 명시적으로 그러한 것으로 정의되지 않은 한 이상화되거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되어서는 안되는 것으로 추가로 이해될 것이다. 본원에서 본 발명의 설명에 사용된 용어는 단지 특정한 실시양태만을 기재하려는 목적을 위한 것이고, 본 발명을 제한하고자 의도되는 것은 아니다. 본원에 언급된 모든 공개, 특허 출원, 특허 및 다른 참고문헌은 그의 전체내용이 참조로 포함된다. 용어가 상충되는 경우에, 본 명세서가 우선한다.
- [0015] 또한 본원에 사용된 "및/또는"은 연관된 열거된 항목 중 하나 이상의 임의의 및 모든 가능한 조합, 뿐만 아니라 대안적인 것 ("또는")으로 해석되는 경우 조합의 부재를 지칭하고 포괄한다.
- [0016] 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 본원에 기재된 본 발명의 다양한 특색은 임의의 조합으로 사용될 수 있는 것으로 특히 의도된다. 더욱이, 본 발명은 또한 본 발명의 일부 실시양태에서, 본원에 제시된 임의의 특색 또는 특색의 조합이 배제되거나 생략될 수 있다는 것을 고려한다. 예시를 위하여, 복합체가 성분 A, B 및 C를 포함하는 것으로 명세서에 언급되어 있는 경우, 이는 특히 A, B 또는 C 중 어느 것 또는 그의 조합이 생략 및 제외될 수 있다는 것을 의도하고자 한다.
- [0017] 본원에 사용된 연결구 "로 본질적으로 이루어진" (및 문법적 변형)은 언급된 물질 또는 단계 및 청구된 본 발명의 "기본적이고 신규한 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것"을 포괄하는 것으로 해석되어야 한다. 문헌 [In re Herz, 537 F.2d 549, 551-52, 190 U.S.P.Q. 461, 463 (CCPA 1976)] (원문에서 강조)을 참조하고; 또한 MPEP § 2111.03을 참조한다. 따라서, 본원에 사용된 용어 "로 본질적으로 이루어진"은 "포괄하는"과 동등한 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0018] 측정가능한 값, 예컨대 양 또는 농도 등을 언급할 때 본원에 사용된 용어 "약"은, 명시된 값 뿐만 아니라, 명시된 값의 ± 20% 또는 그 미만, 예컨대 비제한적으로, 명시된 값의 ± 10%, ± 5%, ± 1%, ± 0.5%, 또는 심지어는 ± 0.1%의 편차를 지칭하도록 의도된다. 예를 들어, "약 X"는 X가 측정가능한 값인 경우, X 뿐만 아니라 X의 ± 20%, ± 10%, ± 5%, ± 1%, ± 0.5%, 또는 심지어는 ± 0.1%의 편차를 포함하도록 의도된다. 측정가능한 값에 대해 본원에 제공된 범위는 그 중 임의의 다른 범위 및/또는 개별 값을 포함할 수 있다.
- [0019] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 바이러스 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 바이러스 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법은 국소 항바이러스 조성물 (즉, 본 발명의 조성물)을 대상체의 피부에 투여하여 대상체에서 바이러스 감염을 치료 및/또는 예방하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 국소 항바이러스 조성물은 대상체의 바이러스 감염된 피부에 투여 및/또는 적용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 바이러스의 바이러스 복제를 저해 및/또는 억제하고/거나 대상체의 국부 면역 반응을 증진시킬 수 있다.
- [0020] 예시적인 바이러스 감염은 시토메갈로바이러스 (CMV), 엡스타인-바르 바이러스, 수두 대상포진 바이러스 (VZV), 백시니아 바이러스, 우두 바이러스, 원두 바이러스, 단순 포진 바이러스 (HSV 1+2), 대상 포진, 인간 포진 바이러스 6 (HHV-6), 인간 포진 바이러스 8 (HHV-8), 유두종바이러스, 전염성 연속종, orf, 두창, 및/또는 콕사키

바이러스에 의해 유발된 바이러스 감염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 유두종바이러스, 예컨대 인간 유두종바이러스에 의해 유발될 수 있다. 인간 유두종바이러스 (HPV)는 HPV 유형 1, 2, 3, 4, 6, 10, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 및/또는 59일 수 있다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 단순 포진 바이러스, 예컨대 단순 포진 유형 1 및/또는 단순 포진 유형 2에 의해 유발될 수 있다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염은 대상체의, 점막을 포함하여, 피부를 감염시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 바이러스는 인간 바이러스일 수 있다.

[0021] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 바이러스-관련 피부 병태를 치료 및/또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 바이러스-관련 피부 병태를 치료 및/또는 예방하는 방법은 국소 항바이러스 조성물 (즉, 본 발명의 조성물)을 대상체의 피부에 투여하여 대상체에서 바이러스-관련 피부 병태를 치료 및/또는 예방하는 것을 포함할 수 있다. 치료 및/또는 예방될 수 있는 바이러스-관련 피부 병태는 보웬양 구진증, 버팔로두, 부처 (butcher) 사마귀, 첩형 콘딜로마, 우두, 시토메갈로바이러스, 과발성 대상 포진, 포진상 습진 (카포시 수두양 발진), 백시니아성 습진, 사마귀양 표피이형성증, 감염 홍반 (제5 질환, 슬랩드 치크(slapped cheek) 질환), 농장 두창, 전신 백시니아, 생식기 포진 (음부 포진, 외음부 포진), 부쉬케-로웬스타인(Buschke-Loewenstein) 종양, 수족구 질환 (콕사키), 헤르pes (국소 상피 증식증), 헤르판기나, 검상 포진 (스크럼(scum) 두창), 단순 포진, 포진성 각결막염, 포진성 모창, 포진성 생인손, 인간 원숭이두, 인간 T-림프항성 바이러스 1 감염, 인간 타나포스(tanapox), 자궁내 단순 포진, 카포시 육종, 립슈츠(Lipschuetz) 궤양 (급성 외음부 궤양), 착유부 결절, 전염성 연속증, 신생아 단순 포진, 안부 대상포진, orf (접촉전염성 농포성 피부병, 접촉전염성 농창, 감염성 음순 피부염, 양 두창), 구강 개화성 유두종증, 구강 모발상 백반증 (EBV), 구강음순 포진 (구순 포진), 진행성 백시니아 (괴저성 백시니아, 괴사성 백시니아), 가성우두, 재발성 호흡기 유두종증 (후두 유두종증), 실포스(sealpox), 바리셀라 (수두), 대두창 (천연두), 편평 사마귀 (편평한 사마귀), 족저 사마귀 (발바닥 사마귀), 심상성 사마귀 (사마귀), 수장족저 사마귀, 및/또는 대상포진 (대상 포진, 대상포진)과 연관된 피부 상태를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0022] 본원에 사용된 "치료하다", "치료하는" 또는 "의 치료" (및 그의 문법적 변형)는 대상체에게 이익을 부여하는 임의의 유형의 치료를 지칭하며, 대상체의 병태의 중증도가 감소, 적어도 부분적으로 개선 또는 향상되고/거나 바이러스 감염과 연관된 적어도 하나의 임상 증상에서의 일부 향상, 완화 또는 감소가 달성되고/거나 바이러스 감염 및/또는 병태의 진행이 지연되는 것을 의미할 수 있다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염 (예를 들어, 인간 유두종바이러스에 의해 유발된 바이러스 감염)의 중증도는 본 발명의 방법의 부재 하의 바이러스 감염의 중증도와 비교하여 대상체에서 감소될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법은 대상체에서 바이러스 감염, 예컨대 대상체의 피부에 영향을 미치는 바이러스 감염을 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 바이러스 감염과 연관된 적어도 하나의 임상 증상 (예를 들어, 양성 병변)의 크기 및/또는 출현을 제거 및/또는 감소시킴으로써 바이러스 감염을 치료할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 주어진 기간 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일, 또는 1, 2, 3, 4주, 또는 그 초과 등) 동안 바이러스 감염과 연관된 적어도 하나의 임상 증상 (예를 들어, 양성 병변)을 제거함으로써 바이러스 감염을 치료할 수 있다.

[0023] 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 치료 유효량으로 투여된다. 본원에 사용된 "치료 유효" 량은 대상체를 (본원에 정의된 바와 같이) 치료하기에 충분한 양이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 대상체에게 일부 이익이 제공되는 한 치료 효과가 완전하거나 치유적일 필요는 없음을 인식할 것이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 본 발명의 국소 항바이러스 조성물이 투여될 수 있고, 이는 치료 유효량의 산화질소-방출 활성 제약 성분을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 산화질소가 본 발명의 방법에서 투여 및/또는 적용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 산화질소-방출 활성 제약 성분을 포함하는 국소 항바이러스 조성물의 투여가 산화질소의, 예컨대 예를 들어 치료 유효량으로의 투여로부터 전신 효과를 생성하지 않도록 하는 방식으로 수행된다.

[0024] 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방" (및 그의 문법적 변형)은 대상체에서의 바이러스 감염 및/또는 이와 연관된 임상 증상의 발병의 방지, 감소 및/또는 지연, 및/또는 본 발명의 방법의 부재 하에 발생하는 것에 비해 바이러스 감염 및/또는 임상 증상의 발병의 중증도의 감소를 지칭한다. 본 발명은 완전할 수 있고, 예를 들어 바이러스 감염 및/또는 임상 증상이 전혀 없을 수 있다. 예방은 또한 대상체에서의 바이러스 감염 및/또는 임상 증상의 발생 및/또는 발병의 중증도가 본 발명의 방법의 부재 하에 발생하는 것보다 낮도록 부분적일 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법은 대상체에서 바이러스 감염, 예컨대 대상체의 피부에 영향을 미칠 수 있는 바이러스 감염을 예방한다.

[0025] 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 예방 유효량으로 투여된다. 본원에 사용된 "예방 유효

효" 량은 대상체에서 바이러스 감염 및/또는 임상 증상을 (본원에 정의된 바와 같이) 예방하기에 충분한 양이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 대상체에게 일부 이익이 제공되는 한 예방 수준이 완전할 필요는 없음을 인식할 것이다. 일부 실시양태에서, 예방 유효량의 본 발명의 국소 항바이러스 조성물이 투여될 수 있고, 이는 예방 유효량의 산화질소-방출 활성 제약 성분을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 예방 유효량의 산화질소가 본 발명의 방법에서 투여 및/또는 적용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 산화질소-방출 활성 제약 성분을 포함하는 국소 항바이러스 조성물의 투여가 산화질소의, 예컨대 예를 들어 예방 유효량으로의 투여로부터 전신 효과를 생성하지 않도록 하는 방식으로 수행된다.

[0026] 국소 항바이러스 조성물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 방법을 사용하여 대상체에게 국소로 적용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 대상체에게 1일에 적어도 1, 2, 3회, 또는 그 초과로 국소로 적용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 대상체에게 1주 및/또는 1개월에 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회, 또는 그 초과로 국소로 적용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물은 대상체에게 1일에 1회, 1일에 2회, 2일마다, 3일마다, 1주에 1회, 또는 1주에 2회 국소로 적용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 연장된 기간 (예를 들어, 1주, 1개월, 2개월 등) 동안 및/또는 바이러스 감염 및/또는 그와 연관된 임상 증상이 치료 및/또는 예방될 때까지 1일에 적어도 1회 적용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 요구되는 기준에 따라 적용될 수 있다.

[0027] 본 발명은 수의학적 및 의학적 적용 둘 다에서의 용도가 발견된다. 본 발명의 적합한 대상체는 조류 및 포유동물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 사용된 용어 "조류"는 닭, 오리, 거위, 메추라기, 칠면조, 꿩, 앵무새, 사랑앵무새, 마코앵무새, 왕관앵무새, 카나리아, 및 핀치를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 사용된 용어 "포유동물"은 영장류 (예를 들어, 유인원 및 인간), 비-인간 영장류 (예를 들어, 원숭이, 개코원숭이, 침팬지, 고릴라), 소, 양, 염소, 유제류, 돼지, 말, 고양이, 개, 토끼류, 기각류, 설치류 (예를 들어, 래트, 햄스터, 및 마우스) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물이고, 특정 실시양태에서 대상체는 인간이다. 인간 대상체는 남성 및 여성 둘 다, 및 태아, 신생아, 유아, 소아, 청소년, 성인, 및 노인 대상체를 포함하는 모든 연령의 대상체를 포함한다.

[0028] 본 발명의 방법은 또한 수의학적 용도를 위해 및/또는 약물 스크리닝 및 약물 개발 목적을 위해 동물 대상체, 특히 포유동물 대상체, 예컨대 마우스, 래트, 개, 고양이, 가축 및 말에서 수행될 수 있다.

[0029] 일부 실시양태에서, 대상체는 본 발명의 방법"을 필요로 하는" 또는 "그를 필요로 하는" 대상체로, 예를 들어 대상체는 위험 집단의 대상체 (예를 들어 대상체는 바이러스 감염될 위험이 있을 수 있거나 또는 보다 더 바이러스 감염되기 쉬울 수 있음)이고/거나, 대상체는 바이러스 감염과 전형적으로 연관된 발견을 갖는 대상체이고/거나 대상체는 바이러스에 노출된 것으로 의심되거나 또는 바이러스에 노출된 대상체이다. 일부 실시양태에서, 그를 필요로 하는 대상체는 본 발명의 방법으로 치료될 수 있는 바이러스 감염 및/또는 그와 연관된 임상 징후 또는 증상을 갖는다. 본 발명은 특히 소아, 청소년, 성인 및/또는 노인 대상체에 적합할 수 있다.

[0030] 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 점막을 포함한 대상체의 피부의 임의의 부분에 국소로 투여 및/또는 적용될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 대상체의 손, 손가락, 발, 발가락, 팔, 다리, 체간부, 항문, 생식기, 얼굴, 점막 (체강 포함), 손발톱 등에 국소로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항바이러스 조성물은 대상체의 손, 손가락, 발, 및/또는 발가락의 적어도 일부에 국소로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항바이러스 조성물은 대상체의 항문, 생식기, 및/또는 점막 (예를 들어, 요도, 자궁경부, 및/또는 질)의 적어도 일부에 국소로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항바이러스 조성물은 대상체의 얼굴, 입술, 및/또는 점막 (예를 들어, 비공, 구강, 혀, 및/또는 인두)의 적어도 일부에 국소로 투여될 수 있다.

[0031] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 양성 병변의 출현 및/또는 크기를 예방 및/또는 감소시킬 수 있다. 예시적인 양성 병변은 사마귀 (예를 들어, 보통 사마귀 (심상성 사마귀), 편평한 사마귀, 족저 사마귀, 조갑하 및/또는 조갑주위 사마귀, 항문/생식기 사마귀 등), 구강 및/또는 후두 유두종, 항문생식기 점막 콘딜로마, 국소 상피 증식증, 구강 개화성 유두종증, 침형 콘딜로마, 유두종, 전염성 연속종, 포진성 병변, orf, 및/또는 우두를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 양성 병변은 외부 생식기 사마귀 및/또는 항문 사마귀 (예를 들어, 항문주위 사마귀)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 양성 병변은 비생식기 사마귀일 수 있다. 일부 실시양태에서, 양성 병변은 유두종바이러스, 예컨대 인간 유두종바이러스에 의해 유도 및/또는 유발될 수 있다.

[0032] 본 발명의 방법은 양성 병변의 출현 및/또는 크기를 본 발명의 국소 항바이러스 조성물의 투여 전의 양성 병변의 출현 및/또는 크기와 비교하여 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%,

65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100%만큼 감소시킬 수 있다. 양성 병변의 출현은 시각적으로, 예컨대 비제한적으로 대상체 및/또는 의사에 의해 평가될 수 있다. 양성 병변의 크기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 사마귀의 출현 및/또는 크기를 예방 및/또는 감소시킬 수 있다.

[0033] 특정 실시양태에서, 대상체는 양성 병변의 크기 및/또는 출현의 감소를 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 그 초과와 일 및/또는 주 내에 알 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 대상체의 피부에서의 양성 병변의 크기 및/또는 출현을 12주 또는 그 미만 내에, 일부 실시양태에서 8주 또는 그 미만 내에, 추가 실시양태에서 4주 또는 그 미만 내에 감소시킬 수 있다.

[0034] 본 발명의 방법은 양성 병변의 수를 본 발명의 국소 항바이러스 조성물의 투여 전의 양성 병변의 수와 비교하여 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100%만큼 감소시킬 수 있다. 양성 병변의 수는 시각적으로, 예컨대 비제한적으로 대상체 및/또는 의사에 의해 평가될 수 있다. 양성 병변의 수는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 사마귀의 수를 예방 및/또는 감소시킬 수 있다.

[0035] 본 발명의 방법은 대상체에서의 양성 병변의 재발률을 본 발명의 국소 항바이러스 조성물의 투여의 부재 하의 동일한 유형의 양성 병변의 재발률과 비교하여 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100%만큼 감소시킬 수 있다. 재발률은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 양성 병변의 치료 및/또는 제거 후에, 양성 병변의 수는 재발률을 결정하기 위해 주어진 기간 후에 시각적으로 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 대상체에서의 사마귀의 재발률을 감소시킬 수 있다.

[0036] 방법은 국소 항바이러스 조성물을 양성 병변을 포함하는 대상체의, 점막을 포함하는, 바이러스 감염된 피부에 국소로 투여 및/또는 적용하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 바이러스 감염된 피부는 병변을 포함하고, 방법은 국소 조성물을 대상체의 피부에 투여하기 전에 병변을 제거하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 바이러스 감염된 피부는 병변을 포함하고, 방법은 국소 조성물을 대상체의 피부에 투여하기 전에 병변을 제거하는 것을 포함하지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 병변은 사마귀를 포함할 수 있다.

[0037] 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법은 전암성 병변 및/또는 악성 병변, 예컨대 예를 들어 종양의 출현 및/또는 크기를 예방 및/또는 감소시킬 수 있다. 전암성 병변 및/또는 악성 병변은 바이러스 감염에 의해 유발 및/또는 유도될 수 있다. 일부 실시양태에서, 전암성 병변 및/또는 악성 병변은 전암성 및/또는 악성 피부 병변일 수 있다. 일부 실시양태에서, 전암성 병변 및/또는 악성 병변은 자궁경부, 음경, 항문 및/또는 구강의 암으로 인한 것이고/거나 이에 의해 유발될 수 있다. 일부 실시양태에서, 전암성 병변 및/또는 악성 병변은 유두종바이러스, 예컨대 인간 유두종바이러스에 의해 유도 및/또는 유발될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 자궁경부 상피내 신생물의 출현 및/또는 크기를 예방 및/또는 감소시킬 수 있다.

[0038] 본 발명의 방법은 전암성 병변 및/또는 악성 병변의 출현 및/또는 크기를 본 발명의 국소 항바이러스 조성물의 투여 전의 전암성 병변 및/또는 악성 병변의 출현 및/또는 크기와 비교하여 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 그 초과만큼 감소시킬 수 있다. 전암성 병변 및/또는 악성 병변의 출현은 시각적으로, 예컨대 비제한적으로 대상체 및/또는 의사에 의해 평가될 수 있다. 전암성 병변 및/또는 악성 병변의 크기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0039] 본 발명의 방법은 전암성 병변 및/또는 악성 병변의 수를 본 발명의 국소 항바이러스 조성물의 투여 전의 전암성 병변 및/또는 악성 병변과 비교하여 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100%만큼 감소시킬 수 있다. 전암성 병변 및/또는 악성 병변의 수는 시각적으로, 예컨대 비제한적으로 대상체 및/또는 의사에 의해 평가될 수 있다. 전암성 병변 및/또는 악성 병변의 수는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0040] 본 발명의 방법은 대상체에서의 전암성 병변 및/또는 악성 병변의 재발률을 본 발명의 국소 항바이러스 조성물의 투여의 부재 하의 동일한 유형의 전암성 병변 및/또는 악성 병변의 재발률과 비교하여 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 100%만큼 감소시킬 수 있다. 재발률은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 전암성 병변 및/또는 악성 병변의 치료 및/또는 제거 후에, 전암성 및/또는 악성 병변의 수는 재발률

를 결정하기 위해 주어진 기간 후에 시각적으로 결정될 수 있다.

- [0041] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 산화질소를 대상체의 상피의 기저 층에 투여할 수 있다. 본 발명의 방법은 치료 유효량 및/또는 예방 유효량의 산화질소를 대상체의 상피의 기저 층에 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 산화질소는 대상체의 상피의 기저 막에 투여될 수 있다. 대상체의 피부의 상부 상피 층은 산화질소를 기저 층 및/또는 기저 막에 투여하기 위한 방법을 위해 없애고/거나 벗겨내고/거나 제거할 필요가 없을 수 있다.
- [0042] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 대상체의 피부에 산화질소를 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 산화질소를 바이러스 감염된 세포에서 아포토시스 또는 다른 세포 손상을 유도하기에 충분한 양으로 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 산화질소를 바이러스 복제를 억제 및/또는 예방하기에 충분한 양으로 투여할 수 있다.
- [0043] 본 발명의 일부 실시양태에 따르면, 국소 항바이러스 조성물이 제공된다. 국소 항바이러스 조성물로서 사용될 수 있는 예시적인 조성물은, 각각 그의 전체 개시내용이 본원에 참조로 포함된, 국제 출원 번호 PCT/US2014/019536, 2013년 8월 8일에 출원된 미국 가출원 번호 61/863,541, 및 2013년 8월 21일에 출원된 미국 가출원 번호 61/868,139에 기재된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 국소 항바이러스 조성물은 산화질소-방출 활성 제약 성분 (NO-방출 API)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 국소 항바이러스 조성물은 산성화된 니트라이트를 포함하지 않는다. 본원에 사용된 "산성화된 니트라이트"는 산의 존재 하에 니트라이트가, 산화질소 및 아산화질소로 분해될 수 있는 삼산화질소로 환원되는 경우가 산화질소 방출의 1차 메카니즘인 산화질소 방출 조성물을 지칭한다. 본 발명의 추가 실시양태에서, 본 발명의 방법은 대상체의 피부를 염색하지 않고 대상체의 피부에 산화질소를 투여할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 대상체의 피부를 황색, 갈색 및/또는 흑색으로 염색하지 않고 대상체의 피부에 산화질소를 투여할 수 있다
- [0044] 본원에 사용된 "산화질소 방출 활성 제약 성분" 및 "NO-방출 API"는 산화질소를 대상체의 피부에 제공하지만, 기체상 산화질소는 아닌 화합물 또는 다른 조성물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, NO-방출 API는 또한 산성화된 니트라이트가 아니다. 일부 실시양태에서, NO-방출 API는 이하에서 "NO-방출 화합물"로 지칭되는 산화질소-방출 화합물을 포함한다. NO-방출 화합물은 특정 조건 하에 산화질소를 방출할 수 있는 관능기인 적어도 1종의 NO 공여자를 포함한다.
- [0045] 임의의 적합한 NO-방출 화합물이 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, NO-방출 화합물은 NO 공여자 기를 포함하는 소분자 화합물을 포함한다. 본원에 사용된 "소분자 화합물"은 500 달톤 미만의 분자량을 갖는 화합물로서 정의되며, 유기 및/또는 무기 소분자 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, NO-방출 화합물은 NO 공여자 기를 포함하는 거대분자를 포함한다. 거대분자는 본원에서 500 달톤 또는 그 초과 분자량을 갖는 임의의 화합물로 정의된다. 가교 또는 비가교 중합체, 덴드리머, 금속 화합물, 유기금속 화합물, 무기-기반 화합물 및 다른 거대분자 스캐폴드를 포함하여 임의의 적합한 거대분자가 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 거대분자는 약 0.1 nm 내지 약 100 μm의 범위의 공칭 직경을 갖고, 2종 이상의 거대분자의 응집을 포함할 수 있으며, 이에 의해 거대분자 구조가 NO 공여자 기로 추가로 개질된다.
- [0046] 일부 실시양태에서, NO-방출 화합물은 디아제늄디올레이트 관능기를 NO 공여자로서 포함한다. 디아제늄디올레이트 관능기는 특정 조건 하에, 예컨대 물에의 노출시에 산화질소를 생성할 수 있다. 또 다른 예로, 일부 실시양태에서 NO-방출 화합물은 니트로소티올 관능기를 NO 공여자로서 포함한다. NO 공여자는 특정 조건 하에, 예컨대 빛에의 노출시에 산화질소를 생성할 수 있다. 다른 NO 공여자 기의 예는 니트로사민, 히드록실 니트로사민, 히드록실 아민 및 히드록시우레아를 포함한다. NO 공여자 및/또는 NO-방출 화합물의 임의의 적합한 조합은 또한 본원에 기재된 바와 같은 제2 조성물에 사용될 수 있다. 부가적으로, NO 공여자는 공유 및/또는 비공유 상호작용을 통해 소분자 또는 거대분자 안으로 또는 그 상으로 혼입될 수 있다.
- [0047] NO-방출 거대분자는 NO-방출 입자의 형태, 예컨대 그의 전체 개시내용이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 8,282,967, 미국 특허 번호 8,962,029 또는 미국 특허 번호 8,956,658에 기재된 것일 수 있다. NO-방출 화합물의 다른 비-제한적 예는 미국 특허 공개 번호 2006/0269620 또는 2010/0331968에 기재된 바와 같은 NO-방출 제올라이트; 미국 특허 출원 공개 번호 2010/0239512 또는 2011/0052650에 기재된 바와 같은 NO-방출 금속 유기 프레임워크 (MOF); 표제 "Tunable Nitric Oxide-Releasing Macromolecules Having Multiple Nitric Oxide Donor Structures"의 국제 출원 번호 PCT/US2012/052350에 기재된 바와 같은 NO-방출 다중-공여자 화합물; 미국 공개 번호 2009/0214618에 기재된 바와 같은 NO-방출 덴드리머 또는 금속 구조물; 및 미국 공개 번호 2011/0086234에 기재된 바와 같은 산화질소 방출 코팅; 및 미국 공개 번호 2010/0098733에 기재된 바와 같은 화합물을 포함한다. 본 단락의 각각의 문헌의 개시내용은 그 전체내용이 본원에 참조로 포함된다. 추가적으로,

NO-방출 거대분자는 그의 전체 개시내용이 본원에 참조로 포함된 2012년 1월 20일에 출원된 표제 "Temperature Controlled Sol-Gel Co-Condensation"의 국제 출원 번호 PCT/US2012/022048에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

- [0048] 예로서, 본 발명의 일부 실시양태에서, 산화질소-방출 활성 제약 성분은 NO-로딩된 침강 실리카를 포함할 수 있다. NO-로딩된 침강 실리카는 산화질소 공여자 개질된 실란 단량체로부터 공-축합된 실록산망으로 형성될 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 산화질소 공여자는 N-디아제늄디올레이트일 수 있다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 산화질소-방출 활성 제약 성분은 디아제늄디올레이트 (예를 들어, N-디아제늄디올레이트)를 포함하는 공-축합된 실록산망을 포함하거나, 이로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어질 수 있다.
- [0049] 일부 실시양태에서, 산화질소 공여자는 예비충전 방법에 의해 아미노알콕시실란으로부터 형성될 수 있으며, 공-축합된 실록산망은 알콕시실란과 아미노알콕시실란을 포함하는 실란 혼합물의 축합으로부터 산화질소 공여자 변형된 공-축합된 실록산망을 형성하도록 합성될 수 있다. 본원에 사용된 "예비충전 방법"은 아미노알콕시실란이 알콕시실란과의 공-축합 전에 산화질소로 "사전처리" 또는 "예비충전"되는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 예비충전 산화질소는 화학적 방법에 의해 달성될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, "예비충전" 방법은 공-축합된 실록산망과 NO-공여자로 보다 더 치밀하게 관능화된 물질을 생성하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 산화질소-방출 활성 제약 성분은 알콕시실란 및 디아제늄디올레이트 (예를 들어, N-디아제늄디올레이트)에 의해 치환된 아민을 갖는 적어도 1종의 아미노알콕시실란을 포함하는 실란 혼합물의 축합으로부터 합성된 공-축합된 실리카망을 포함하거나, 이로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어질 수 있다.
- [0050] 공-축합된 실록산망은 균일한 크기의 실리카 입자, 다양한 크기의 실리카 입자의 집합, 무정형 실리카, 발연 실리카, 나노결정질 실리카, 세라믹 실리카, 콜로이드성 실리카, 실리카 코팅, 실리카 필름, 유기적으로 개질된 실리카, 메소다공성 실리카, 실리카 겔, 생물활성 유리 또는 임의의 적합한 형태 또는 상태의 실리카일 수 있다.
- [0051] 일부 실시양태에서, 알콕시실란은 화학식  $\text{Si}(\text{OR})_4$ 를 갖는 테트라알콕시실란이며, 여기서 R은 알킬 기이다. R기는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 실시양태에서, 테트라알콕시실란은 테트라메틸 오르토실리케이트 (TMOS) 또는 테트라에틸 오르토실리케이트 (TEOS)로서 선택된다. 일부 실시양태에서, 아미노알콕시실란은 화학식  $\text{R}''\text{-(NH-R')}_n\text{-Si}(\text{OR})_3$ 을 갖고, 여기서 R은 알킬이고, R'는 알킬렌, 분지형 알킬렌, 또는 아르알킬렌이고, n은 1 또는 2이고, R''는 알킬, 시클로알킬, 아릴 및 알킬아민으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0052] 일부 실시양태에서, 아미노알콕시실란은 N-(6-아미노헥실)아미노프로필트리메톡시실란 (AHAP3); N-(2-아미노에틸)-3-아미노프로필트리메톡시실란 (AEAP3); (3-트리메톡시실릴프로필)디-에틸렌트리아민 (DET3); (아미노에틸아미노메틸)페네틸트리메톡시실란 (AEMP3); [3-(메틸아미노)프로필]트리메톡시실란 (MAP3); N-부틸아미노-프로필트리메톡시실란 (n-BAP3); t-부틸아미노-프로필트리메톡시실란 (t-BAP3); N-에틸아미노이소부틸트리메톡시실란 (EAiB3); N-페닐아미노-프로필트리메톡시실란 (PAP3); 및 N-시클로헥실아미노프로필트리메톡시실란 (cHAP3)으로부터 선택될 수 있다.
- [0053] 일부 실시양태에서, 아미노알콕시실란은 화학식  $\text{NH}[\text{R}'\text{-Si}(\text{OR})_3]_2$ 를 갖고, 여기서 R은 알킬이고, R'는 알킬렌이다. 일부 실시양태에서, 아미노알콕시실란은 비스(3-트리메톡시실릴프로필)아민, 비스-[3-(트리메톡시실릴)프로필]아민 및 비스-[(3-트리메톡시실릴)프로필]에틸렌디아민으로부터 선택될 수 있다.
- [0054] 일부 실시양태에서, 상기 본원에 기재된 바와 같이, 아미노알콕시실란은 NO-방출을 위해 예비충전되고, 아미노기는 디아제늄디올레이트에 의해 치환된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 아미노알콕시실란은 화학식  $\text{R}''\text{-N}(\text{NONO-X})\text{-R}'\text{-Si}(\text{OR})_3$ 을 갖고, 여기서 R은 알킬이고, R'는 알킬렌 또는 아르알킬렌이고, R''는 알킬 또는 알킬아민이고, X는  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  및  $\text{Li}^+$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온이다.
- [0055] 실록산망의 조성 (예를 들어, 아미노알콕시실란의 양 또는 화학적 조성) 및 산화질소 충전 조건 (예를 들어, 용매 및 염기)은 산화질소 방출의 양과 지속시간을 최적화하기 위해 변화될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 실리카 입자의 조성은 실리카 입자로부터의 NO 방출의 반감기를 조절하기 위해 변형될 수 있다.
- [0056] 또 다른 실시양태에서, 아미노알콕시실란의 아미노 기는 디아제늄디올레이트로 치환되고, 아미노알콕시실란은 화학식  $\text{R}''\text{-N}(\text{NONO-X})\text{-R}'\text{-Si}(\text{OR})_3$ 을 갖고, 여기서 R은 알킬이고, R'는 알킬렌 또는 아르알킬렌이고, R''는 알킬 또는 알킬아민이고, X는  $\text{Na}^+$  및  $\text{K}^+$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온이다.
- [0057] 특정 실시양태에서, NO-방출 API는 디아제늄디올레이트화된 아미노에틸아미노프로필 트리메톡시 실란 (AEAP3) 및 테트라 메틸 오르토실리케이트 (TMOS)를 포함하는 공-축합된 실리카망 및/또는 디아제늄디올레이트화된 아미

노에틸아미노프로필 트리메톡시 실란 (AEAP3) 및 테트라에틸 오르토실리케이트 (TEOS)를 포함하는 공-축합된 실리카망을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, NO-방출 API는 디아제늄디올레이트화된 메틸아미노프로필 트리메톡시실란 (MAP3) 및 테트라 메틸 오르토실리케이트 (TMOS)를 포함하는 공-축합된 실리카망 및/또는 디아제늄디올레이트화된 메틸아미노프로필 트리메톡시실란 (MAP3) 및 테트라에틸 오르토실리케이트 (TEOS)를 포함하는 공-축합된 실리카망을 포함할 수 있다.

[0058] 본 발명의 일부 실시양태에서, NO-방출 API의 입자 크기는 약 20 nm 내지 약 20 μm의 범위 또는 그 중의 임의의 범위, 예컨대 비제한적으로, 약 100 nm 내지 약 20 μm 또는 약 1 μm 내지 약 20 μm일 수 있다. 입자 크기는 독성 및/또는 표피 (또는 손상된 진피)를 통한 및 혈관으로의 침투를 최소화하거나 또는 방지하기 위해 조정될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 입자 크기는 20 μm 미만, 또는 그 중의 임의의 범위의 평균 입자 크기 주위에 분포되고, 크기는 입자가 모낭에 진입하는 것을 허용할 수 있다. 일부 실시양태에서, NO-방출 API는 약 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 μm의 평균 입자 크기 주위에 분포된 입자 크기를 가질 수 있다. 추가 실시양태에서, NO-방출 API는 10 μm 미만, 또는 그 중의 임의의 범위, 예컨대 비제한적으로 약 2 μm 내지 약 10 μm 또는 약 4 μm 내지 약 8 μm의 평균 입자 크기 주위에 분포된 입자 크기를 가질 수 있다. 다른 실시양태에서, 입자 크기는 20 μm 초과, 또는 그 중의 임의의 범위의 평균 입자 크기 주위에 분포될 수 있고, 크기는 입자가 모낭에 진입하는 것을 막을 수 있다. 다른 추가 실시양태에서, 2개 이상의 평균 입자 크기 주위에 분포된 평균 입자 크기를 갖는 입자의 혼합물이 제공될 수 있다. NO-방출 API는 마이크로화될 수 있다 (예를 들어, 볼 및/또는 제트 밀링될 수 있음). 목적하는 입자 크기의 제공 및/또는 마이크로화를 위한 방법은 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 출원 공개 번호 2013/0310533에 기재된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0059] 일부 실시양태에서, NO-방출 API는 국소 항바이러스 조성물에 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, NO-방출 API는 본 발명의 조성물에 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 20 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 20 중량%, 약 1 중량% 내지 약 10 중량%, 약 1 중량% 내지 약 8 중량%, 약 1 중량% 내지 약 20 중량%, 약 5 중량% 내지 약 15 중량%, 또는 약 2 중량% 내지 약 6 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 산화질소-방출 활성 제약 성분은 본 발명의 조성물에 조성물의 약 0.5 중량%, 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 11 중량%, 12 중량%, 13 중량%, 14 중량%, 15 중량%, 16 중량%, 17 중량%, 18 중량%, 19 중량%, 20 중량%, 21 중량%, 22 중량%, 23 중량%, 24 중량%, 또는 25 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0060] 본 발명의 조성물은 NO-방출 API를 포함할 수 있고, 산화질소를 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 10 중량%, 예컨대 비제한적으로, 조성물의 약 0.15 중량% 내지 약 2 중량%, 약 0.15 중량% 내지 약 1 중량%, 약 0.3 중량% 내지 약 1.2 중량%, 약 0.15 중량% 내지 약 6 중량%, 약 1 중량% 내지 약 10 중량%, 약 3 중량% 내지 약 6 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 저장 및/또는 방출할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 산화질소-방출 활성 제약 성분을 포함할 수 있고, 산화질소를 조성물의 약 0.15 중량%, 0.3 중량%, 0.6 중량%, 0.9 중량%, 1 중량%, 1.25 중량%, 1.5 중량%, 1.75 중량%, 2 중량%, 2.25 중량%, 2.5 중량%, 2.75 중량%, 3 중량%, 3.25 중량%, 3.5 중량%, 3.75 중량%, 4 중량%, 4.25 중량%, 4.5 중량%, 4.75 중량%, 5 중량%, 5.25 중량%, 5.5 중량%, 5.75 중량%, 6 중량%, 6.25 중량%, 6.5 중량%, 6.75 중량%, 7 중량%, 7.25 중량%, 7.5 중량%, 7.75 중량%, 8 중량%, 8.25 중량%, 8.5 중량%, 8.75 중량%, 9 중량%, 9.25 중량%, 9.5 중량%, 9.75 중량%, 또는 10 중량%의 양으로 저장 및/또는 방출할 수 있다. 방출된 산화질소의 양은 실시간 시험관내 방출 시험을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 산화질소 방출은 화학발광 산화질소 분석기를 사용하여 결정될 수 있다.

[0061] 본 발명의 조성물은 연장된 기간의 NO 방출을 제공 및/또는 허용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 대상체에 국소 조성물의 투여후 약 1시간 또는 그 초과, 예컨대 비제한적으로, 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12시간, 또는 그 초과 동안 NO의 연속 방출을 제공 및/또는 허용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 대상체에 국소 조성물의 투여후 적어도 약 1, 2, 3, 4, 또는 5시간 동안 NO의 연속 방출을 제공할 수 있다.

[0062] 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 대상체에 조성물의 투여후 정해진 기간에서 조성물의 약 1 내지 약 5,000 pmol NO/mg/s의 방출 속도를 제공할 수 있다. 대상체에 투여후 기간에 대하여 기재된 것을 포함하여 본원에 기재된 산화질소의 모든 방출은 실시간 시험관내 방출 시험에 대하여 언급된다. 산화질소의 생체내 방출 (즉, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물이 대상체에게 적용되었을 때의 산화질소 방출)은 국소 항바이러스 조성물이 적용되는 대상체마다 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 산화질소의 생체내 방출은

국소 항바이러스 조성물의 특정한 실시양태에 따라 달라질 수 있다. 그러나, 본 발명에 따른 국소 항바이러스 조성물의 시험관내 방출에서의 차이는 국소 조성물이 대상체에게 적용되었을 때의 산화질소의 방출에 반영될 것으로 여겨진다. 따라서, 명확하게 하기 위해, 산화질소 방출이 대상체에게 적용된 경우라고 구체적으로 언급되지 않는다면, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물의 실시양태에서의 산화질소 방출에 대한 언급은 조성물의 시험관내 방출에 대한 언급일 것이다. 시험관내 방출 시험의 제로 시점 또는 초기 시점은 대상체에의 투여 시간과 상관될 수 있으며, 모든 후속 실시간 지점은 투여후의 특정 시간에 대응한다.

- [0063] 일부 실시양태에서, 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 1시간, 45분, 30분, 15분, 5분, 4분, 3분, 2분, 또는 1분에서 약 1 내지 약 10, 약 1 내지 약 100, 약 100 내지 약 1000, 약 1000 내지 약 4,000, 또는 약 2,500 내지 약 5,000 pmol NO/mg 조성물을 방출할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시, 평균적으로, 24, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2 또는 1시간에서 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 또는 그 초과와 pmol NO/mg 조성물을 방출할 수 있다.
- [0064] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 NO 방출 값은 NO-방출 API의 제조와 전형적으로 연관된 편차의 양을 포함할 수 있다. 예를 들어, NO 방출에서의 편차는 동일한 로트 및/또는 상이한 로트에서 샘플 사이에서 나타날 수 있다. 일부 실시양태에서, 동일한 로트 및/또는 상이한 로트에서 샘플 사이에서의 NO 방출의 편차는 ± 약 0% 내지 약 15%의 범위일 수 있고, 이러한 편차는 본원에 기재된 NO 방출 값에 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 동일한 로트 및/또는 상이한 로트에서 샘플 사이에서의 NO 방출의 편차는 ± 약 10% 내지 약 15%의 범위일 수 있고, 이러한 편차는 본원에 기재된 NO 방출 값에 포함될 수 있다.
- [0065] 일부 실시양태에서, 조성물은 대상체에의 조성물의 투여후 0.5시간, 1시간, 45분, 30분, 15분, 5분, 4분, 3분, 2분, 또는 1분에서 약 1 내지 약 10, 약 1 내지 약 100, 약 100 내지 약 1000, 약 1000 내지 약 4,000, 또는 약 2,500 내지 약 5,000 pmol NO/mg 조성물을 방출할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 대상체에의 조성물의 투여후, 평균적으로, 24, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2 또는 1시간에서 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 또는 그 초과와 pmol NO/mg 조성물을 방출할 수 있다.
- [0066] 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 적어도 약 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10시간, 또는 그 초과 동안 NO의 연속 방출을 제공할 수 있고, 조성물은 연속 방출 동안, 평균적으로, 약 1 내지 약 500 pmol NO/mg 조성물, 예컨대 비제한적으로, 약 10 내지 약 50, 약 50 내지 약 200, 약 100 내지 약 500, 약 300 내지 약 500, 약 1 내지 약 10, 또는 약 1 내지 약 3 pmol NO/mg 조성물의 범위인 NO의 방출을 가질 수 있다.
- [0067] 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 대상체에의 조성물의 투여후 적어도 약 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10시간, 또는 그 초과 동안 NO의 연속 방출을 제공할 수 있고, 조성물은 연속 방출 동안, 평균적으로, 약 1 내지 약 500 pmol NO/mg 조성물, 예컨대 비제한적으로, 약 10 내지 약 50, 약 50 내지 약 200, 약 100 내지 약 500, 약 300 내지 약 500, 약 1 내지 약 10, 또는 약 1 내지 약 3 pmol NO/mg 조성물의 범위인 NO의 방출을 가질 수 있다.
- [0068] 본 발명의 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 적어도 4시간의 기간 동안 5 pmol NO/mg 초과와 NO의 실시간 농도, 적어도 2시간의 기간 동안 6 pmol NO/mg 초과와 NO의 실시간 농도, 및/또는 적어도 1시간의 기간 동안 7 pmol NO/mg 초과와 NO의 실시간 농도를 유지한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 적어도 1시간 또는 그 초과 (예를 들어, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5시간 또는 그 초과)의 기간 동안 적어도 약 5 pmol NO/mg 또는 그 초과 (예를 들어, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 500, 1000, 2000 pmol NO/mg 조성물 또는 그 초과)의 NO의 실시간 농도를 유지할 수 있다.
- [0069] 본 발명의 특정한 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 적어도 4시간의 기간 동안 약 5 pmol 내지 약 4000 pmol NO/mg의 범위의 NO의 실시간 농도, 적어도 2시간의 기간 동안 약 6 내지 약 4000 pmol NO/mg의 범위의 NO의 실시간 농도, 및/또는 적어도 1시간의 기간 동안 약 7 내지 약 4000 pmol NO/mg의 범위의 NO의 실시간 농도를 유지한다.
- [0070] 본 발명의 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 적어도 4시간의 기간 동안 74 pmol NO/cm<sup>2</sup> 초과와 NO의 실시간 농도, 적어도 2시간의 기간 동안 89 pmol NO/cm<sup>2</sup> 초과와 NO의 실시간 농도, 및/또는 적어도 1시간의 기간 동안 104 pmol NO/cm<sup>2</sup> 초과와 NO의 실시간 농도를 유지한다. 본 발명의 특정한 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 적어도 4시간의

기간 동안 약 74 pmol NO/cm<sup>2</sup> 내지 약 59,520 pmol NO/cm<sup>2</sup>의 범위의 NO의 실시간 농도, 적어도 2시간의 기간 동안 약 89 내지 약 59,520 pmol NO/cm<sup>2</sup>의 범위의 NO의 실시간 농도, 및/또는 적어도 1시간의 기간 동안 약 104 내지 59,520 pmol NO/cm<sup>2</sup>의 범위의 NO의 실시간 농도를 유지한다.

[0071] 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 대상체에의 조성물의 투여후 24시간 또는 그 미만 (예를 들어, 24, 20, 15, 10, 5, 4, 2, 또는 1시간)에서 적어도 약 10 nmol NO/mg 조성물의 NO의 누적 방출을 제공할 수 있다. 국소 항바이러스 조성물은 대상체에의 조성물의 투여후 24시간 또는 그 미만에서 약 10 내지 약 50, 약 10 내지 약 100, 약 100 내지 약 1000, 약 250 내지 약 750, 약 500 내지 약 750, 약 50 내지 약 1000, 약 100 내지 약 1500, 약 200 내지 약 1000, 약 100 내지 약 500, 또는 약 500 내지 약 1000 nmol NO/mg 조성물의 범위의 NO의 누적 방출을 가질 수 있다.

[0072] 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 대상체에의 조성물의 투여후 24시간 내에 약 180 nmol NO/mg 내지 약 1000 nmol NO/mg의 범위의 NO의 누적 방출을 제공한다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 대상체에의 조성물의 투여후 24시간 내에 180 nmol NO/mg 초과와 NO의 누적 방출을 제공하고 동시에 적어도 4시간의 기간 동안 5 pmol NO/mg 초과와 NO의 실시간 농도를 유지한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 대상체에의 조성물의 투여후 4시간 내에 약 90 nmol NO/mg 내지 약 450 nmol NO/mg의 범위의 NO의 누적 방출을 제공한다.

[0073] 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 24시간에서 결정된 총 NO 방출에 기초하여 약 9분 또는 그 초과 내에 조성물로부터 방출되는 NO의 절반을 방출한다. 일부 실시양태에서, 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 24시간에서 결정된 총 NO 방출에 기초하여 약 10, 20, 30, 40, 50, 또는 60분, 또는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8시간 또는 그 초과 내에 조성물로부터 방출되는 NO의 절반을 방출할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 24시간에서 결정된 총 NO 방출에 기초하여 약 9분 내지 약 8시간의 범위 내에 조성물로부터 방출되는 NO의 절반을 방출한다.

[0074] 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 24시간에서 결정된 총 NO 방출에 기초하여 160 pmol NO/mg 초과와 방출된 NO의 최대 농도 (Cmax)를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 24시간에서 결정된 총 NO 방출에 기초하여 약 175, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 pmol NO/mg 또는 그 초과와 방출된 NO의 Cmax를 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 약 160 pmol NO/mg 내지 약 3500 pmol NO/mg의 범위의 방출된 NO의 최대 농도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 24시간에서 결정된 총 NO 방출에 기초하여 160 pmol NO/mg 초과와 방출된 NO의 최대 농도를 제공하고, 약 9분 또는 그 초과 내에 조성물로부터 방출되는 NO의 절반을 방출한다.

[0075] 본 발명의 특정한 실시양태에서, 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 24시간에서 결정된 총 NO 방출에 기초하여 적어도 약 3000 pmol NO/mg의 방출된 NO의 최대 농도를 제공하고/거나, 24시간 내에 적어도 약 900 nmol NO/mg을 방출하고/거나 약 9분 내에 NO 방출의 절반을 방출한다. 본 발명의 특정한 실시양태에서, 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 24시간에서 결정된 총 NO 방출에 기초하여 적어도 약 13 pmol NO/mg의 방출된 NO의 최대 농도를 제공하고/거나, 24시간 내에 적어도 약 300 nmol NO/mg을 방출하고/거나 약 420분 내에 NO 방출의 절반을 방출한다. 추가 실시양태에서, 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 4시간에서 적어도 5 pmol NO/mg의 NO의 실시간 농도를 갖는다. 본 발명의 특정한 실시양태에서, 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 24시간에서 결정된 총 NO 방출에 기초하여 약 12 pmol NO/mg 내지 약 3200 pmol NO/mg의 범위의 방출된 NO의 최대 농도, 4시간에서 적어도 5 pmol NO/mg의 NO의 실시간 농도를 제공하고/거나, 24시간 내에 약 300 nmol NO/mg 내지 약 1000 nmol NO/mg의 범위로 NO를 방출하고/거나 약 9분 내지 약 420분의 범위 내에 NO 방출의 절반을 방출한다.

[0076] 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 대상체에의 조성물의 투여후 적어도 0.5시간 또는 그 초과 (예를 들어, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5시간 또는 그 초과)의 기간 동안 적어도 약 70 pmol NO/cm<sup>2</sup> 또는 그 초과 (예를 들어, 75, 100, 150, 200, 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000 pmol NO/cm<sup>2</sup> 또는 그 초과)의 NO의 실시간 농도를 유지

할 수 있다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 적어도 4시간의 기간 동안 70 pmol NO/cm<sup>2</sup> 초과 NO의 실시간 농도를 유지한다.

[0077] 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 대상체에의 조성물의 투여후 24시간 또는 그 미만 (예를 들어, 24, 20, 15, 10, 5, 4, 2, 또는 1시간)에서 적어도 약 4500 nmol NO/cm<sup>2</sup> (예를 들어, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 14000 nmol NO/cm<sup>2</sup> 또는 그 초과)의 NO의 누적 방출을 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 대상체에의 조성물의 투여후 24시간 내에 약 4500 nmol NO/cm<sup>2</sup> 내지 약 14000 nmol NO/cm<sup>2</sup>의 범위의 NO의 누적 방출을 제공한다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 대상체에의 조성물의 투여후 24시간 내에 4500 nmol NO/cm<sup>2</sup> 초과 NO의 누적 방출을 제공하고 동시에 적어도 4시간의 기간 동안 70 pmol NO/cm<sup>2</sup> 초과 NO의 실시간 농도를 유지한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 대상체에의 조성물의 투여후 4시간 내에 약 1300 nmol NO/cm<sup>2</sup> 내지 약 14000 nmol NO/cm<sup>2</sup>의 범위의 NO의 누적 방출을 제공한다.

[0078] 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 대상체에의 조성물의 투여후 0.5시간 또는 그 초과 (예를 들어, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5시간 또는 그 초과)에서 적어도 약 10 pmol NO/cm<sup>2</sup> 또는 그 초과 (예를 들어, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 pmol NO/cm<sup>2</sup> 또는 그 초과)의 NO의 실시간 농도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 각각 0.5시간에서 적어도 100 pmol NO/cm<sup>2</sup>, 1시간에서 적어도 50 pmol NO/cm<sup>2</sup>, 2시간에서 적어도 40 pmol NO/cm<sup>2</sup>, 3시간에서 적어도 25 pmol NO/cm<sup>2</sup>, 및/또는 4시간에서 적어도 20 pmol NO/cm<sup>2</sup>의 NO의 실시간 농도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 각각 0.5시간에서 적어도 130 pmol NO/cm<sup>2</sup>, 1시간에서 적어도 115 pmol NO/cm<sup>2</sup>, 2시간에서 적어도 90 pmol NO/cm<sup>2</sup>, 3시간에서 적어도 90 pmol NO/cm<sup>2</sup>, 및/또는 4시간에서 적어도 80 pmol NO/cm<sup>2</sup>의 NO의 실시간 농도를 제공한다.

[0079] 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 각각 0.5시간에서 적어도 800 pmol NO/cm<sup>2</sup>, 1시간에서 적어도 500 pmol NO/cm<sup>2</sup>, 2시간에서 적어도 200 pmol NO/cm<sup>2</sup>, 3시간에서 적어도 100 pmol NO/cm<sup>2</sup>, 및/또는 4시간에서 적어도 50 pmol NO/cm<sup>2</sup>의 NO의 실시간 농도를 제공한다.

[0080] 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 2400 pmol NO/cm<sup>2</sup>초과의 방출된 NO의 최대 농도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 약 2400 pmol NO/cm<sup>2</sup> 내지 약 47000 pmol NO/cm<sup>2</sup>의 범위의 방출된 NO의 최대 농도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 측정시 24시간에서 결정된 총 NO 방출에 기초하여 2400 pmol NO/cm<sup>2</sup> 초과 방출된 NO의 최대 농도를 제공하고, 10분 또는 그 초과 내에 조성물로부터 방출되는 NO의 절반을 방출한다.

[0081] 본 발명의 특정한 실시양태에서, 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 24시간에서 결정된 총 NO 방출에 기초하여 적어도 약 47000 pmol NO/cm<sup>2</sup>의 방출된 NO의 최대 농도를 제공하고/거나, 24시간 내에 적어도 약 13000 nmol NO/cm<sup>2</sup>를 방출하고/거나 약 9분 내에 NO 방출의 절반을 방출한다. 본 발명의 특정한 실시양태에서, 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 24시간에서 결정된 총 NO 방출에 기초하여 적어도 약 190 pmol NO/cm<sup>2</sup>의 방출된 NO의 최대 농도를 제공하고/거나 24시간 내에 적어도 약 4600 nmol NO/cm<sup>2</sup>를 방출하고/거나 약 420분 내에 NO의 절반을 방출한다. 추가 실시양태에서, 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 4시간에서 적어도 70 pmol NO/cm<sup>2</sup>의 NO의 실시간 농도를 갖는다. 본 발명의 특정한 실시양태에서, 국소 항바이러스 조성물은 시험관내 방출에 의해 측정시 24시간에서 결정된 총 NO 방출에 기초하여 약 190 pmol NO/cm<sup>2</sup> 내지 약 47000 pmol NO/cm<sup>2</sup>의 범위의 NO 방출의 최대 농도, 4시간에서 적어도 70 pmol NO/cm<sup>2</sup>의 NO의 실시간 농도를 제공하고/거나, 24시간 내에 약 4600 nmol NO/cm<sup>2</sup> 내지 약 47000 nmol NO/cm<sup>2</sup>의 범위의



중량%, 또는 30 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값의 양으로 존재할 수 있다.

[0090] 제1 조성물에 존재할 수 있는 예시적인 점도 증가제는 카르복시폴리메틸렌; 폴리아크릴산 중합체, 예컨대 폴리아크릴산, 폴리아크릴레이트 중합체, 가교 폴리아크릴레이트 중합체, 가교 폴리아크릴산, 및 그의 혼합물; 셀룰로스 에테르, 예컨대 히드록시알킬 셀룰로스 중합체, 예컨대 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC), 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 및 그의 혼합물; 메타크릴레이트; 폴리비닐피롤리돈; 가교 폴리비닐 피롤리돈; 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체; 폴리비닐알콜; 폴리에틸렌 옥사이드; 폴리에틸렌 글리콜; 폴리비닐알킬 에테르-말레산 공중합체; 카르복시 비닐 중합체; 폴리스카라이드; 검, 예컨대 알긴산나트륨, 카라기난, 크산탄 검, 아카시아 검, 아라비아 검, 구아 검, 풀루란, 한천, 키틴, 키토산, 펙틴, 카라야 검, 제인, 호르데인, 글리아딘, 로커스트 빈 검, 트라가칸타, 및 그의 혼합물; 단백질, 예컨대 콜라겐, 유청 단백질 단리물, 카세인, 우유 단백질, 대두 단백질, 젤라틴, 및 그의 혼합물; 전분, 예컨대 말토덱스트린, 아밀로스, 고아밀로스 전분, 옥수수 전분, 감자 전분, 쌀 전분, 타피오카 전분, 완두 전분, 고구마 전분, 보리 전분, 밀 전분, 찰옥수수 전분, 개질 전분 (예를 들어 히드록시프로필화 고아밀로스 전분), 텍스트린, 레반, 엘시난, 글루텐, 및 그의 혼합물; 벤토나이트; 스테아르산칼슘; 세라토니아; 콜로이드성 이산화규소; 텍스트린; 히프로멜로스; 폴리카르보필; 카올린; 사포나이트; 소르비탄 에스테르; 수크로스; 참깨 오일; 트라가칸트; 알긴산칼륨; 포비돈; 나트륨 전분 글리콜레이트; 인지질; 및 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0091] 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 카르복시폴리메틸렌, 예컨대 비제한적으로, 상표명 카르보폴(Carbopol)® 하에 오하이오주 위클리프의 루브리졸 코퍼레이션(Lubrizol Corporation)으로부터 상업적으로 입수가 가능한 것을 포함할 수 있다. 제1 조성물에 존재할 수 있는 예시적인 카르보폴® 중합체는 카르보폴® 974P NF 중합체, 예컨대 유형 A, 유형 B 및/또는 유형 C 단독중합체; 카르보폴® 울트레즈(Ultrez) 10, 20, 21 NF 중합체; 카르보폴® 971P NF 중합체; 카르보폴® 980 단독중합체 Type C 중합체, 카르보폴® 980 NF 중합체, 카르보폴® 980P 중합체, 카르보폴® ETD 2020 NF 중합체, 카르보폴® 71 G NF 중합체, 카르보폴® 981P NF 중합체, 카르보폴® 970P NF 중합체, 카르보폴® 981P NF 중합체, 카르보폴® 5984P NF 중합체, 카르보폴® 934P NF 중합체, 카르보폴® 940P NF 중합체, 카르보폴® 941P NF 중합체, 카르보폴® 13242 NF 중합체, 카르보폴® AA-1 USP NF 중합체, 카르보폴® TR1 NF 중합체, 카르보폴® TR2 NF 중합체, 루브리졸 아쿠아(Lubrizol Aqua) CC 중합체 및 SF-2 중합체, 및 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0092] 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 셀룰로스, 예컨대 비제한적으로, 카르복시메틸 셀룰로스 또는 그의 염을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 카르복시메틸 셀룰로스 소듐을 포함할 수 있다.

[0093] 일부 실시양태에서, 제1 조성물에 존재하는 점도 증가제는 산성 기, 예컨대 비제한적으로, 카르복실산 기를 포함하는 중합체일 수 있다. 중합체의 산성 기는 제1 조성물에서 부분적으로 중화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 조성물에 존재하는 점도 증가제는 카르복시폴리메틸렌일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물에 존재하는 카르복시폴리메틸렌은 부분적으로 중화될 수 있다. 제1 조성물은 카르복시폴리메틸렌을 포함할 수 있고, 약 3 내지 약 7, 약 3.5 내지 약 6.5, 약 3.5 내지 약 6, 또는 약 4 내지 약 6의 pH를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 조성물은 카르복시폴리메틸렌을 포함할 수 있고, 약 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 또는 7의 pH를 가질 수 있다.

[0094] 점도 증가제는 제1 조성물에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 동일하거나 상이할 수 있는 적어도 2개의 점도 증가제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 점도 증가제는 제1 조성물에 제1 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값, 예컨대 비제한적으로, 제1 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 3 중량%, 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 3 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 1.5 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 점도 증가제는 제1 조성물에 제1 조성물의 약 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.03 중량%, 0.04 중량%, 0.05 중량%, 0.06 중량%, 0.07 중량%, 0.08 중량%, 0.09 중량%, 0.1 중량%, 0.2 중량%, 0.3 중량%, 0.4 중량%, 0.5 중량%, 0.6 중량%, 0.7 중량%, 0.8 중량%, 0.9 중량%, 1 중량%, 1.5 중량%, 2 중량%, 2.5 중량%, 3 중량%, 3.5 중량%, 4 중량%, 4.5 중량%, 또는 5 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값의 양으로 존재한다.

[0095] 물은 제1 조성물에 제1 조성물의 약 55 중량% 내지 약 99 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값, 예컨대 비제한적으로, 제1 조성물의 약 55 중량% 내지 약 75 중량%, 약 60 중량% 내지 약 95 중량%, 약 60 중량% 내지 약 80 중량%, 약 75 중량% 내지 약 95 중량%, 또는 약 80 중량% 내지 약 90 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 물은 제1 조성물에 제1 조성물의 약 55 중량%, 56 중량%, 57 중량%, 58 중량%, 59 중

량%, 60 중량%, 61 중량%, 62 중량%, 63 중량%, 64 중량%, 65 중량%, 66 중량%, 67 중량%, 68 중량%, 69 중량%, 70 중량%, 71 중량%, 72 중량%, 73 중량%, 74 중량%, 75 중량%, 76 중량%, 77 중량%, 78 중량%, 79 중량%, 80 중량%, 81 중량%, 82 중량%, 83 중량%, 84 중량%, 85 중량%, 86 중량%, 87 중량%, 88 중량%, 89 중량%, 90 중량%, 91 중량%, 92 중량%, 93 중량%, 94 중량%, 95 중량%, 96 중량%, 97 중량%, 98 중량%, 또는 99 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값의 양으로 존재한다.

[0096] 일부 실시양태에서, 물 이외의 1종 이상의 용매(들)이 제1 조성물에 존재할 수 있다. 예를 들어, 제1 조성물은 물 및 1, 2, 3, 4, 5종, 또는 그 초과와 추가의 용매를 포함할 수 있다. 물 이외의 1종 이상의 용매(들)은 각각 제1 조성물에 제1 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 20 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값, 예컨대 비제한적으로, 제1 조성물의 약 1 중량% 내지 약 15 중량%, 약 1 중량% 내지 약 10 중량%, 약 5 중량% 내지 약 15 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 물 이외의 1종 이상의 용매(들)는 각각 제1 조성물에 제1 조성물의 약 0.5 중량%, 0.75 중량%, 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 11 중량%, 12 중량%, 13 중량%, 14 중량%, 15 중량%, 16 중량%, 17 중량%, 18 중량%, 19 중량%, 또는 20 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값의 양으로 존재할 수 있다. 제1 조성물에 존재할 수 있는 물 이외의 예시적인 용매는 알콜, 예컨대 예를 들어, 이소프로필 알콜 또는 에탄올을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0097] 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 제1 조성물의 약 1 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 존재하는 적어도 1종의 다가 알콜, 제1 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재하는 적어도 1종의 점도 증가제, 및 제1 조성물의 약 55 중량% 내지 약 99 중량%의 양으로 존재하는 물을 포함하거나, 이로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 점도 증가제는 카르복시폴리메틸렌 또는 카르복시메틸 셀룰로스 또는 그의 염일 수 있다. 제1 조성물은 히드로겔일 수 있다.

[0098] 제1 조성물은 보존제를 포함할 수 있다. 보존제는 제1 조성물에 제1 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 1 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값, 예컨대 비제한적으로, 제1 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 0.1 중량%, 약 0.05 중량% 내지 약 0.5 중량%, 약 0.05 중량% 내지 약 1 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 1 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 보존제는 제1 조성물에 제1 조성물의 약 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.03 중량%, 0.04 중량%, 0.05 중량%, 0.06 중량%, 0.07 중량%, 0.08 중량%, 0.09 중량%, 0.1 중량%, 0.2 중량%, 0.3 중량%, 0.4 중량%, 0.5 중량%, 0.6 중량%, 0.7 중량%, 0.8 중량%, 0.9 중량%, 또는 1 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값의 양으로 존재한다. 제1 조성물에 존재할 수 있는 예시적인 보존제는 소르브산, 벤조산, 메틸-파라벤, 프로필-파라벤, 메틸클로로이소티아졸리논, 메틸이소티아졸리논, 디아졸리디닐 우레아, 클로로부탄올, 트리클로산, 벤제토늄 클로라이드, p-히드록시벤조에이트, 클로르헥시딘, 디글루코네이트, 헥사데실트리메틸 암모늄 브로마이드, 알콜, 벤즈알코늄 클로라이드, 붕산, 브로노폴, 부틸파라벤, 부틸렌 칼슘 아세테이트, 염화칼슘, 락트산칼슘, 이산화탄소, 카티오닉 및 벤토나이트, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 클로로크실레놀, 시트르산 1수화물, 크레졸, 디메틸 에테르, 에틸파라벤, 글리세린, 헥세티딘, 이미드우레아, 이소프로필 알콜, 락트산, 모노티오글리세롤, 펜테트산, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알콜, 아세트산페닐제2수은, 붕산페닐제2수은, 질산페닐제2수은, 벤조산칼륨, 메타중아황산칼륨, 소르브산칼륨, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 프로필렌 글리콜, 아세트산나트륨, 벤조산나트륨, 붕산나트륨, 락트산나트륨, 아황산나트륨, 프로피온산나트륨, 메타중아황산나트륨, 크실리톨, 이산화황, 이산화탄소, 및 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0099] 제1 조성물은 중화제를 포함할 수 있다. 중화제는 제1 조성물에 목적하는 pH, 예컨대 비제한적으로, 약 3 내지 약 11, 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값, 예컨대 비제한적으로, 약 3 내지 약 8, 약 4 내지 약 7, 또는 약 6 내지 약 7, 또는 약 6 내지 11의 pH를 제공하기에 충분한 양으로 존재할 수 있다.

[0100] 일부 실시양태에서, 중화제는 제1 조성물에 약 3 내지 약 8의 범위의 pH를 갖는 제1 조성물을 제공하기에 충분한 양으로 존재할 수 있다.

[0101] 특정 실시양태에서, 중화제는 제1 조성물에 제1 조성물 및 제2 부분 (예를 들어, 제2 조성물)의 배합시 및/또는 제1 조성물 및/또는 제1 조성물 및 제2 부분을 포함하는 조성물의 대상체의 피부에의 투여시에 목적하는 pH를 갖는 본 발명의 조성물을 제공하기에 충분한 양으로 존재할 수 있다. 중화제는 제1 조성물에 목적하는 pH, 예컨대 비제한적으로, 약 3 내지 약 11, 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값의 pH를 갖는 본 발명의 조성물 (예를 들어, 제1 조성물 및 제2 조성물을 포함하는 조성물)을 제공하기에 충분한 양으로 존재할 수 있다.

[0102] 일부 실시양태에서, 중화제는 제1 조성물 및/또는 본 발명의 조성물의 pH를 조정한다. 본 발명의 특정 실시양

태에서, 중화제는 제1 조성물에 제1 조성물이 약 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 또는 8 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값의 pH를 갖기에 충분한 양으로 존재한다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 중화제는 본 발명의 조성물에 조성물이 약 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 또는 11, 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값의 pH를 갖기에 충분한 양으로 존재한다.

[0103] 제1 조성물에 존재할 수 있는 예시적인 중화제는 염기, 예컨대 수산화나트륨, 수산화칼륨, 및 그의 혼합물; 산, 예컨대 염산, 시트르산, 락트산, 글리콜산, 아세트산, 및 그의 혼합물; 탄산나트륨; 트롤아민; 트로메타민; 아미노메틸 프로판올; 트라이소프로판올아민; 아미노메틸 프로판올; 테트라히드록시프로필 에틸렌디아민; 테트라소듐 EDTA; 수토시드 A; 및 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0104] 중화제는 제1 조성물에 제1 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 1 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값, 예컨대 비제한적으로, 제1 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 0.1 중량%, 약 0.05 중량% 내지 약 1 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 1 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 중화제는 제1 조성물에 제1 조성물의 약 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.03 중량%, 0.04 중량%, 0.05 중량%, 0.06 중량%, 0.07 중량%, 0.08 중량%, 0.09 중량%, 0.1 중량%, 0.2 중량%, 0.3 중량%, 0.4 중량%, 0.5 중량%, 0.6 중량%, 0.7 중량%, 0.8 중량%, 0.9 중량%, 또는 1 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값의 양으로 존재할 수 있다.

[0105] 제1 조성물은 완충되지 않거나 또는 완충될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 완충되지 않을 수 있다. 다른 실시양태에서, 제1 조성물은 완충될 수 있다. 제1 조성물에 존재할 수 있는 예시적인 완충제는 아세트산/아세테이트 완충제; 염산/시트레이트 완충제; 시트로-포스페이트 완충제; 포스페이트 완충제; 시트르산/시트레이트 완충제; 락트산 완충제; 타르타르산 완충제; 말산 완충제; 글리신/HCl 완충제; 염수 완충제, 예컨대 포스페이트 완충 염수 (PBS), 트리스-완충 염수 (TBS), 트리스-HCl, NaCl, 트윈 완충 염수 (TNT), 포스페이트 완충 염수, 트리톤 X-100 (PBT) 및 그의 혼합물; 카오딜레이트 완충제; 바르비탈 완충제; 트리스 완충제; 및 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 완충제는 포스페이트 완충제, 예컨대 예를 들어, 이염기성 인산칼륨 및/또는 일염기성 인산칼륨 완충제일 수 있다.

[0106] 일부 실시양태에서, 완충제는 제1 조성물에 제1 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값, 예컨대 비제한적으로, 제1 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 20 중량%, 약 1 중량% 내지 약 15 중량%, 약 5 중량% 내지 약 20 중량%, 약 10 중량% 내지 약 20 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 완충제는 제1 조성물에 제1 조성물의 약 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.03 중량%, 0.04 중량%, 0.05 중량%, 0.06 중량%, 0.07 중량%, 0.08 중량%, 0.09 중량%, 0.1 중량%, 0.2 중량%, 0.3 중량%, 0.4 중량%, 0.5 중량%, 0.6 중량%, 0.7 중량%, 0.8 중량%, 0.9 중량%, 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 11 중량%, 12 중량%, 13 중량%, 14 중량%, 15 중량%, 16 중량%, 17 중량%, 18 중량%, 19 중량%, 또는 20 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값의 양으로 존재한다.

[0107] 특정 실시양태에서, 제1 조성물은 완충 작용제를 포함할 수 있다. 예시적인 완충 작용제는 시트르산, 아세트산, 락트산, 붕산, 숙신산, 말산, 및 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 완충 작용제는 제1 조성물에 제1 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 4 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값, 예컨대 비제한적으로, 제1 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 0.1 중량%, 약 0.05 중량% 내지 약 1 중량%, 약 0.1 중량% 내지 약 0.5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 3 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 2중량%의 양으로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 완충 작용제는 제1 조성물에 제1 조성물의 약 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.03 중량%, 0.04 중량%, 0.05 중량%, 0.06 중량%, 0.07 중량%, 0.08 중량%, 0.09 중량%, 0.1 중량%, 0.2 중량%, 0.3 중량%, 0.4 중량%, 0.5 중량%, 0.6 중량%, 0.7 중량%, 0.8 중량%, 0.9 중량%, 1 중량%, 1.25 중량%, 1.5 중량%, 1.75 중량%, 2 중량%, 2.25 중량%, 2.5 중량%, 2.75 중량%, 3 중량%, 3.25 중량%, 3.5 중량%, 3.75 중량%, 또는 4 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값의 양으로 존재한다.

[0108] 일부 실시양태에서, 완충제 및/또는 완충 작용제는 제1 조성물에 제1 조성물이 약 3 내지 약 8 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값, 예컨대 비제한적으로, 약 3 내지 약 6, 약 3 내지 약 5, 약 4 내지 약 7, 약 5 내지 약 7, 또는 약 6 내지 약 7의 pH를 갖기에 충분한 양으로 존재한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 완충제 및/또는 완충 작용제는 제1 조성물에 제1 조성물이 약 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 또는 8, 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값의 pH를 갖기에 충분한 양으로 존재할 수 있다.

[0109] 일부 실시양태에서, 완충제 및/또는 완충 작용제는 제1 조성물에 제1 조성물 및 제2 부분 (예를 들어, 제2 조성물)을 포함하는 본 발명의 조성물에 목적하는 pH를 제공하기에 충분한 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본

발명의 조성물은 제2 조성물 및 완충제 및/또는 완충 작용제를 포함하는 제1 조성물을 포함할 수 있고, 여기서 완충제 및/또는 완충 작용제는 약 3 내지 약 11, 예컨대 비제한적으로, 약 3 내지 약 8, 약 7 내지 약 11, 약 8 내지 약 10, 약 3 내지 약 5, 약 4 내지 약 7, 약 5 내지 약 7, 또는 약 6 내지 약 7의 pH를 갖는 조성물을 제공하기에 충분한 양으로 존재한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 완충제 및/또는 완충 작용제는 제1 조성물에 본 발명의 조성물이 약 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 또는 11, 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값의 pH를 갖기에 충분한 양으로 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 완충제 및/또는 완충 작용제는 제1 조성물에 제1 조성물 및 제2 부분을 포함하는 본 발명의 조성물의 대상체의 피부에 투여시 목적하는 pH를 제공하기에 충분한 양으로 존재할 수 있다.

[0110] 일부 실시양태에서, 완충제, 완충 작용제, 및/또는 중화제가 제1 조성물에 목적하는 pH를 갖는 본 발명의 조성물 및/또는 제1 조성물을 제공하기에 충분한 양으로 존재할 수 있다.

[0111] 일부 실시양태에서, 연화제, 예컨대 비제한적으로, 실리콘, 예컨대 예를 들어, 시클로메티콘, 디메티콘, 시메티콘, C26-28 알킬 디메티콘, C26-28 알킬 메티콘, 폴리페닐시스퀴옥산, 트리메틸실록시실리케이트 및 시클로펜타실록산과 디메티콘/비닐트리메틸실록시실리케이트의 가교중합체, 및 그의 블렌드가 제1 조성물에 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 시클로메티콘을 포함할 수 있다. 연화제는 제1 조성물에 제1 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 10 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값, 예컨대 비제한적으로, 제1 조성물의 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 4 중량%, 약 1 중량% 내지 약 10 중량%, 또는 약 2 중량% 내지 약 8 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 연화제는 제1 조성물에 제1 조성물의 약 0.5 중량%, 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 또는 10 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값의 양으로 존재할 수 있다.

[0112] 특정 실시양태에서, 제1 조성물은 제1 조성물의 약 1 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 존재하는 적어도 1종의 다가 알콜, 제1 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재하는 적어도 1종의 점도 증가제, 제1 조성물의 약 55 중량% 내지 약 99 중량%의 양으로 존재하는 물, 및 임의적으로 제1 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 1 중량%의 양으로 존재하는 적어도 1종의 보존제를 포함할 수 있다. 제1 조성물은 약 3 내지 약 8, 약 3 내지 약 6, 또는 약 6 내지 약 8의 범위의 pH를 가질 수 있고, 완충될 수 있다. 제1 조성물은 히드로겔일 수 있다.

[0113] 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 제1 조성물의 약 1 중량% 내지 약 15 중량%의 양의 다가 알콜, 제1 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 양의 점도 증가제, 제1 조성물의 약 55 중량% 내지 약 85 중량%의 양의 물, 임의적으로 제1 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 20 중량%의 양의 완충제, 임의적으로 제1 조성물의 약 0.001 중량% 내지 약 2 중량%의 완충 작용제, 임의적으로 제1 조성물의 약 0.001 중량% 내지 약 1 중량%의 양의 보존제, 및 임의적으로 제1 조성물의 약 0.001 중량% 내지 약 1 중량%의 양의 중화제를 포함하거나, 이로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어질 수 있다. 제1 조성물은 약 3 내지 약 5 또는 약 5 내지 약 7의 범위의 pH를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 조성물에 존재하는 점도 증가제는 카르복시폴리메틸렌 또는 카르복시메틸 셀룰로스 또는 그의 염일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 미용상 우아할 수 있다. 제1 조성물은 히드로겔일 수 있다.

[0114] 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 제1 조성물의 약 1 중량% 내지 약 30 중량%의 양의 다가 알콜, 제1 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%의 양의 점도 증가제, 제1 조성물의 약 55 중량% 내지 약 99 중량%의 양의 물, 임의적으로 제1 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 20 중량%의 양의 적어도 1종의 추가의 용매 (예를 들어, 알콜), 임의적으로 제1 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 10 중량%의 양의 연화제, 임의적으로 제1 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%의 양의 완충제, 임의적으로 제1 조성물의 약 0.001 중량% 내지 약 1 중량%의 양의 보존제, 및 임의적으로 제1 조성물의 약 0.001 중량% 내지 약 1 중량%의 양의 중화제를 포함하거나, 이로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 용매는 알콜을 포함하고, 제1 조성물은 완충제, 연화제, 및 보존제를 포함한다. 제1 조성물은 약 3 내지 약 5 또는 약 5 내지 약 7의 범위의 pH를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, pH는 약 4.5일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 조성물에 존재하는 점도 증가제는 카르복시메틸셀룰로스 또는 그의 염일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 미용상 우아할 수 있다. 제1 조성물은 히드로겔일 수 있다.

[0115] 본 발명의 조성물은 활성 제약 성분 (API)을 포함할 수 있다. 산성화된 니트라이트를 제외하고, 임의의 적합한 API 또는 API의 조합이 본 발명의 조성물에 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, API는 본원에 기재된 바와 같은 산화질소 방출을 제공하는 임의의 적합한 API일 수 있다. API의 예는 향미생물제, 향여드름제, 향염증제,

진통제, 마취제, 항히스타민제, 방부제, 면역억제제, 항출혈제, 혈관확장제, 상처 치유제, 항바이오피를제, 및 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 API는 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함된 국제 출원 공개 번호 WO 2013/006608에 기재된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0116] 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 API를 포함하지 않을 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 조성물은 산화질소(NO) 방출 API를 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 적어도 1종의 API를 포함할 수 있으나, 제1 조성물은 NO-방출 API를 포함하지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 조성물은 API (예를 들어, 습기 민감성 API)를 포함하고, 제2 조성물은 제2 API, 예컨대 예를 들어, NO-방출 API를 포함한다.

[0117] 일부 실시양태에서, 제2 조성물은 무수 조성물일 수 있다. 본원에 사용된 "무수"는 제2 조성물이 제조되는 동안에 그에의 물의 직접 첨가가 없음을 의미한다. 그러나, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 물이 제2 조성물에 의해 및/또는 제2 조성물에서의 하나 이상의 성분에 의해 제2 조성물의 제조, 저장 및/또는 사용 동안의 임의의 시점에 물리적으로 및/또는 화학적으로 흡수될 수 있음 (즉, 제2 조성물에서의 물의 간접 첨가)을 인지하고 있을 것이다. 일부 실시양태에서, 용어 "무수"는 제2 조성물이 제2 조성물의 5 중량% 미만 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값의 물 함량을 갖는다는 것을 의미한다. 제2 조성물은 제2 조성물의 5, 4.5, 4, 3.5, 3, 2.5, 2, 1.5, 1, 또는 0.5 중량% 미만, 또는 그 중의 임의의 범위의 물 함량을 가질 수 있다. 물 함량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법, 예컨대 비제한적으로, 칼 피셔(Karl Fischer) 적정에 의해 측정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 조성물과 접촉시, 본 발명의 조성물이 물을 제2 조성물에 첨가하고/거나 제2 조성물이 본 발명의 조성물로부터 물을 흡수한다.

[0118] 제1 조성물과 접촉하여 사용 및/또는 배치될 수 있는 예시적인 제2 조성물은 그의 전체내용이 본원에 참조로 포함된 국제 출원 공개 번호 WO 2013/006608에 기재된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제1 조성물과 접촉하여 사용 및/또는 배치되어 본 발명의 국소 항바이러스 조성물을 형성할 수 있는 예시적인 제2 조성물은 제2 조성물에 제2 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 존재하는 적어도 1종의 점도 증가제, 제2 조성물에 제2 조성물의 약 50 중량% 내지 약 90 중량%의 양으로 존재하는 적어도 1종의 유기 용매, 및 제2 조성물에 제2 조성물의 약 2 중량% 내지 약 20 중량%의 양으로 존재하는 적어도 1종의 합습제를 포함하는 무수 조성물을 포함할 수 있다. 제2 조성물은 적어도 1종의 발수 작용제 (또한 발수제로 지칭됨)를 추가로 포함할 수 있다.

[0119] 제2 조성물을 위한 예시적인 점도 증가제는 카르복시메틸셀룰로스와 아크릴산의 공중합체, N-비닐피롤리돈, 폴리알킬렌 글리콜 (예를 들어, 폴리(에틸렌 글리콜)), 폴리알킬렌 옥시드 (예를 들어, 폴리에틸렌 옥시드), 폴리비닐 알콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리실록산, 폴리(비닐 아세테이트), 셀룰로스, 유도체화된 셀룰로스, 알기네이트, 그의 공중합체 및 그의 블렌드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제2 조성물을 위한 점도 증가제의 구체적 예는 히드록시프로필셀룰로스, 예컨대 클루셀(Klucel)® 히드록시프로필셀룰로스 (예를 들어, 클루셀® MF 제약 등급)이다. 점도 증가제는 제2 조성물에 제2 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 30 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값, 예컨대 비제한적으로, 제2 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 20 중량%, 약 0.1 중량% 내지 약 2 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%, 약 1 중량% 내지 약 10 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 점도 증가제는 제2 조성물에 제2 조성물의 약 0.1 중량%, 0.25 중량%, 0.5 중량%, 0.75 중량%, 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 11 중량%, 12 중량%, 13 중량%, 14 중량%, 15 중량%, 16 중량%, 17 중량%, 18 중량%, 19 중량%, 20 중량%, 21 중량%, 22 중량%, 23 중량%, 24 중량%, 25 중량%, 26 중량%, 27 중량%, 28 중량%, 29 중량%, 또는 30 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값의 양으로 존재할 수 있다.

[0120] 제2 조성물을 위한 예시적인 유기 용매는 아세톤, 메틸 알콜, 에탄올, 이소프로판올, 부틸 알콜, 에틸 아세테이트, 디메틸 이소소르비드, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 또는 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 제2 조성물에서의 유기 용매는 에탄올 및/또는 이소프로판올일 수 있다. 유기 용매는 제2 조성물에 제2 조성물의 약 40 중량% 내지 약 90 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값, 예컨대 비제한적으로, 제2 조성물의 약 40 중량% 내지 약 80 중량%, 약 50 중량% 내지 약 70 중량%, 약 50 중량% 내지 약 80 중량%, 약 60 중량% 내지 약 90 중량%, 약 70 중량% 내지 약 90 중량%, 또는 약 75 중량% 내지 약 85 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 유기 용매는 제2 조성물에 제2 조성물의 약 40 중량%, 41 중량%, 42 중량%, 43 중량%, 44 중량%, 45 중량%, 46 중량%, 47 중량%, 48 중량%, 49 중량%, 50 중량%, 51 중량%, 52 중량%, 53 중량%, 54 중량%, 55 중량%, 56 중량%, 57 중량%, 58 중량%, 59 중량%, 60 중량%, 61 중량%, 62 중량%, 63 중량%, 64 중량%, 65 중량%, 66 중량%, 67 중량%, 68 중량%, 69 중량%, 70 중량%, 71 중량%, 72 중량%, 73 중량%, 74 중량%, 75 중량%, 76 중량%, 77 중량%, 78 중량%, 79 중량%, 80 중량%, 81 중량%, 82 중량%, 83 중량%, 84 중량%, 85

중량%, 86 중량%, 87 중량%, 88 중량%, 89 중량%, 또는 90 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값의 양으로 존재할 수 있다.

[0121] 제2 조성물을 위한 예시적인 합습제는 글리콜, 예컨대 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르; 글리세롤; 당 폴리올, 예컨대 소르비톨, 크실리톨 및 말티톨; 폴리올, 예컨대 폴리덱스트로스; 킬라야, 우레아, 및 그의 블렌드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 제2 조성물에서의 합습제는 알킬렌 글리콜, 예컨대 예를 들어, 헥실렌 글리콜을 포함할 수 있다. 합습제는 제2 조성물에 제2 조성물의 약 2 중량% 내지 약 20 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값, 예컨대 비제한적으로, 제2 조성물의 약 2 중량% 내지 약 15 중량%, 약 5 중량% 내지 약 15 중량%, 또는 약 15 중량% 내지 약 20 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 합습제는 제2 조성물에 제2 조성물의 약 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 11 중량%, 12 중량%, 13 중량%, 14 중량%, 15 중량%, 16 중량%, 17 중량%, 18 중량%, 19 중량%, 또는 20 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값의 양으로 존재할 수 있다.

[0122] 제2 조성물을 위한 예시적인 발수제는 실리콘, 예컨대 시클로메티콘, 디메티콘, 시메티콘, C26-28 알킬 디메티콘, C26-28 알킬 메티콘, 폴리페닐시스퀴옥산, 트리메틸실록시실리케이트 및 시클로펜타실록산과 디메티콘/비닐 트리메틸실록시실리케이트의 가교중합체, 및 그의 블렌드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 제2 조성물은 시클로메티콘을 포함할 수 있다. 발수제는 제2 조성물에 제2 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 15 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값, 예컨대 비제한적으로, 제2 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 10 중량%, 약 1 중량% 내지 약 5 중량%, 또는 약 2 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 발수제는 제2 조성물에 제2 조성물의 약 0.5 중량%, 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 11 중량%, 12 중량%, 13 중량%, 14 중량%, 또는 15 중량% 또는 그 중의 임의의 범위 및/또는 개별 값의 양으로 존재할 수 있다.

[0123] 따라서, 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 적어도 1종의 다가 알콜, 제1 점도 증가제, 물, 제2 점도 증가제, 적어도 1종의 유기 용매, 적어도 1종의 합습제, 임의적으로 물 이외의 적어도 1종의 용매, 임의적으로 연화제, 임의적으로 발수 작용제, 임의적으로 적어도 1종의 보존제, 및 임의적으로 적어도 1종의 완충 작용제 및/또는 완충제를 포함할 수 있다. 조성물은 약 3 내지 약 11, 예컨대 비제한적으로, 약 6 내지 약 10, 약 7 내지 약 10, 또는 약 7 내지 약 9의 pH로 완충될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 7 또는 그 초과, 7.5 또는 그 초과, 또는 9.5 또는 그 초과인 pH를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물은 적어도 1종의 API, 예컨대 비제한적으로, 산화질소-방출 활성 제약 성분을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, NO-방출 API는 디아제늄 디올레이트 개질된 거대분자일 수 있다.

[0124] 본 발명의 국소 항바이러스 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 제1 조성물 및 제2 조성물을 포함할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 인지하고 있는 바와 같이, 본 발명의 조성물에서의 개별 성분의 양 또는 농도는 조성물에 존재하는 제1 조성물 및 제2 조성물의 양 (예를 들어, 조성물에 존재하는 제1 조성물 및 제2 조성물의 비)에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물에서의 본 발명의 제1 조성물 대 제2 조성물의 비는 약 5:1 또는 그 미만, 추가 실시양태에서, 약 4:1 또는 그 미만, 약 3:1 또는 그 미만, 약 2:1 또는 그 미만, 약 1:1 또는 그 미만, 약 0.5:1 또는 그 미만, 또는 약 0.2:1 또는 그 미만일 수 있다. 특정 실시양태에서, 비는 약 3:1일 수 있다. 추가 실시양태에서, 비는 약 1:1일 수 있다.

[0125] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 10 중량%의 양의 다가 알콜, 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%의 양의 제1 점도 증가제, 조성물의 약 30 중량% 내지 약 50 중량%의 양의 물, 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 10 중량%의 양의 물 이외의 적어도 1종의 용매, 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%의 양의 연화제, 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%의 양의 완충제, 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%의 양의 제2 점도 증가제, 조성물의 약 20 중량% 내지 약 45 중량%의 양의 유기 용매, 조성물의 약 2 중량% 내지 약 10 중량%의 양의 합습제, 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 양의 발수 작용제, 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 25 중량%의 양의 NO-방출 API, 임의적으로 조성물의 약 0.001 중량% 내지 약 1 중량%의 양의 완충 작용제, 임의적으로 조성물의 약 0.001 중량% 내지 약 1 중량%의 양의 보존제, 및 임의적으로 중화제를 포함하거나, 이로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어질 수 있다. 완충제, 완충 작용제 및/또는 중화제는 약 3 내지 약 8의 pH를 갖는 조성물의 제1 부분을 제공하기에 충분한 양으로 존재할 수 있다. 조성물은 약 11 미만, 예컨대 비제한적으로, 약 9.5 미만, 약 7 미만, 또는 약 6 미만의 pH를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 4.5의 pH를 가질 수 있다. 제1 및 제2 점도 증가제는 동일하고/거나 상이할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 점도 증가제는 카르복시폴리메틸렌일 수 있고, 제2 점도 증가제는 셀룰로스, 예컨대 비제한적으로, 히드록시프로필 셀룰로스일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 점도 증가제는 카르복시메

틸 셀룰로스 또는 그의 염일 수 있고, 제2 점도 증가제는 셀룰로스, 예컨대 비제한적으로, 히드록시프로필 셀룰로스일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 미용상 우아할 수 있다.

[0126] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 조성물의 약 1 중량% 내지 약 7 중량%의 양의 다가 알콜, 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 3 중량%의 양의 제1 점도 증가제, 조성물의 약 25 중량% 내지 약 40 중량%의 양의 물, 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 10 중량%의 양의 물 이외의 적어도 1종의 용매, 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%의 양의 연화제, 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%의 양의 완충제, 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 2 중량%의 양의 제2 점도 증가제, 조성물의 약 20 중량% 내지 약 45 중량%의 양의 유기 용매, 조성물의 약 2 중량% 내지 약 7 중량%의 양의 합습제, 조성물의 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 양의 발수 작용제, 조성물의 약 5 중량% 내지 약 20 중량%의 양의 NO-방출 API, 임의적으로 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 0.2 중량%의 완충 작용제, 임의적으로 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 0.3 중량%의 양의 보존제, 및 임의적으로 중화제를 포함하거나, 이로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어질 수 있다. 완충제, 완충 작용제, 및/또는 중화제는 약 4 또는 약 6의 pH를 갖는 조성물의 제1 부분을 제공하기에 충분한 양으로 존재할 수 있다. 조성물은 약 11 미만, 예컨대 비제한적으로, 약 9.5 미만, 약 7 미만, 또는 약 6 미만의 pH를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 4.5의 pH를 가질 수 있다. 제1 및 제2 점도 증가제는 동일하고/거나 상이할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 점도 증가제는 카르복시폴리메틸렌일 수 있고, 제2 점도 증가제는 셀룰로스, 예컨대 비제한적으로, 히드록시프로필 셀룰로스일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 점도 증가제는 카르복시메틸 셀룰로스 또는 그의 염일 수 있고, 제2 점도 증가제는 셀룰로스, 예컨대 비제한적으로, 히드록시프로필 셀룰로스일 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 미용상 우아할 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물은 표 2 및/또는 표 13에 제시된 바와 같은 조성물을 포함할 수 있다.

[0127] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 조성물의 약 1 중량% 내지 약 15 중량%의 양의 다가 알콜, 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 2.5 중량%의 양의 제1 점도 증가제, 조성물의 약 25 중량% 내지 약 50 중량%의 양의 물, 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 10 중량%의 양의 적어도 1종의 추가의 용매 (예를 들어, 알콜), 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%의 양의 연화제, 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%의 양의 완충제, 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%의 양의 제2 점도 증가제, 조성물의 약 20 중량% 내지 약 50 중량%의 양의 유기 용매, 조성물의 약 2 중량% 내지 약 10 중량%의 양의 합습제, 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 양의 발수 작용제, 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 25 중량%의 양의 NO-방출 API, 및 임의적으로 제1 조성물의 약 0.001 중량% 내지 약 0.5 중량%의 양의 보존제를 포함하거나, 이로 본질적으로 이루어지거나, 또는 이로 이루어질 수 있다.

[0128] 본 발명의 조성물은 적어도 2개의 상이한 점도 증가제를 포함할 수 있다. 하나의 점도 증가제는 본 발명의 조성물의 제1 부분에 존재할 수 있고, 다른 점도 증가제는 조성물의 제2 부분에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 카르복시폴리메틸렌 및 셀룰로스, 예컨대 비제한적으로, 히드록시프로필 셀룰로스를 포함한다. 카르복시폴리메틸렌은 본 발명의 제1 조성물에 존재할 수 있고, 셀룰로스는 제2 조성물에 존재할 수 있으며, 이들은 배합되어 본 발명의 조성물을 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 카르복시메틸 셀룰로스 소듐 및 제2 셀룰로스, 예컨대 비제한적으로, 히드록시프로필 셀룰로스를 포함한다. 카르복시메틸 셀룰로스 소듐은 본 발명의 제1 조성물에 존재할 수 있고, 제2 셀룰로스는 제2 조성물에 존재할 수 있으며, 이들은 배합되어 본 발명의 조성물을 형성할 수 있다. 적어도 2개의 상이한 점도 증가제를 포함하는 본 발명의 조성물은 API, 예컨대 비제한적으로, 미립자 API 및/또는 불용성 API (예를 들어, 수성 및/또는 습윤 불용성 API, 예컨대 예를 들어, 벤조일 퍼옥시드)를 포함하는 미용상 우아한 조성물을 제공할 수 있다.

[0129] 본 발명의 조성물은 API, 카르복시메틸 셀룰로스 소듐, 및 히드록시프로필 셀룰로스를 포함할 수 있고, 미용상 우아한 조성물일 수 있다. 조성물은 끈끄러움이 없을 수 있고/거나 본 발명의 조성물의 부재 하의 API와 비교하여 감소된 끈끄러움을 가질 수 있다. 조성물은 끈적이지 (즉, 점착성이지) 않을 수 있고/거나 본 발명의 조성물의 부재 하의 API와 비교하여 감소된 끈적임 (즉, 점착성)을 가질 수 있다. 조성물은 감소된 및/또는 증가된 강성 (즉, 경도)을 가질 수 있고/거나 본 발명의 조성물의 부재 하의 API와 비교하여 증가된 균질성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 API를 포함할 수 있고, 미용상 우아한 균질 조성물일 수 있다.

[0130] 본 발명의 실시양태에 따르면, 국소 항바이러스 조성물은 키트로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 키트는 배합되어 국소 항바이러스 조성물을 형성할 수 있는 본원에 기재된 바와 같은 제1 조성물 및 제2 조성물을 포함할 수 있다. 키트는 제1 및 제2 조성물을 별개로 저장할 수 있다. 키트는 2개의 조성물이 분배시에 및/또는 대상체의 피부에의 적용을 위해 목적하는 비 (예를 들어, 1:1, 2:1 등)로 혼합되도록 구성될 수 있다.

다.

[0131] 본 발명은 하기 비-제한적 실시예에서 보다 상세하게 설명된다.

[0132] 실시예

[0133] 실시예 1

[0134] 토끼 군은 표 1에 하기 기재된 바와 같이 항바이러스 치료를 다양한 용량으로 제공받았다. 군 A-G에서의 항바이러스 치료를 위한 제제는 표 2 및 3에 제공된다. 군 A-E를 위한 제제는 각각 이중 챔버 펌프에 별개로 저장된 2개의 별개의 조성물을 포함하였다. 적용 전에, 2개의 조성물을 분배하고 1:1 비로 함께 혼합하여 토끼에게 적용되는 배합된 조성물을 제공하였다. 배합된 조성물에 대한 목적 pH는 pH 8이었다.

[0135] 표 1: 항바이러스 치료 투여량.

군 #	토끼 수	항바이러스 치료 (제 14 일에 시작)	CRPV 로 감염 (각 바이러스마다 2 개 부위)	
			wt CRPV DNA	mE8-CRPV DNA
A	4	위약 겔	5 ug	5 ug
B	4	1% 니트리실™ NVN1	5 ug	5 ug
C	4	1.6% 니트리실™ NVN4	5 ug	5 ug
D	4	10.0% 니트리실™ NVN1	5 ug	5 ug
E	4	16.3% 니트리실™ NVN4	5 ug	5 ug
F	4	위약 연고	5 ug	5 ug
G	4	단일 상, 10% 니트리실™ NVN1 연고	5 ug	5 ug
H	4	시도포비르 (0.3%, 크레모포르 중에서 제제화됨; 양성 대조군)	5 ug	5 ug

[0136]

[0137] 표 2: 군 A-E에서의 항바이러스 치료를 위한 제제.

성분	% w/w				
	위약 겔	1% 니트리실™ NVN1	1.6% 니트리실™ NVN4	10% 니트리실™ NVN1	16.3% 니트리실™ NVN4
이소프로필 알콜	42.75	41.75	41.15	33.25	27.25
헥실렌 글리콜	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
시클로메디콘	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
히드록시프로필 셀룰로스	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5
니트리실™ NVN1 약물 물질	-	1.0	-	10.0	-
니트리실™ NVN4 약물 물질	-	-	1.6	-	16
정제수	39.65	40.65	39.65	40.65	39.65
글리세린, USP	5.0	2.05	5.0	2.05	5.0
일염기성 인산칼륨	1.35	5.9	1.35	5.9	1.35
이염기성 인산칼륨	2.6	-	2.6	-	2.6
카르복시메틸셀룰로스 소듐	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
<b>총</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>

[0138]

[0139] 표 3: 군 F 및 G에서의 항바이러스 치료를 위한 제제.

성분	% w/w	
	위약 연고	10% 니트리실™ NVN1 연고
미네랄 오일 & 폴리에틸렌	43.0	38.7
백색 페트롤라툼	43.0	38.7
중쇄 트리글리세리드	8.0	7.2
미네랄 오일	4.0	3.6
마크로콜 6 글리세롤 카프틸로카프레이트	2.0	1.8
NVN1 약물 물질	-	10.0
<b>총</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>

[0140]

[0141] 토끼는 조기 치료적 항바이러스 치료 연구를 위해 제1일에 시작하여 야생형 숨꼬리 토끼 유두종바이러스 (wt CRPV) 및 E8-넉-아웃 CRPV (mE8-CRPV)로 감염시켰다. 도 1은 실험적 감염의 개요를 보여준다. mE8-CRPV는 인간 유두종바이러스 감염에 보다 더 임상적으로 유사한 보다 작고 보다 느리게 성장하는 유두종을 생성하는 이러한 계통으로서 포함되었다.

[0142] 총 32마리의 성체 뉴질랜드 백색 토끼 (양쪽 성별 포함)를 로빈슨, 피에이.(Robinson, PA.)로부터 구입하여 실험

험에 사용하였다. 토끼를 격리하고 깨끗하게 하였다 (14일). 각 토끼에 wt CRPV (2개 부위에서; 5 µg/부위) 및 mE8-CRPV 바이러스 DNA (2개 부위에서; 5 µg/부위)를 접종하였다. CRPV 바이러스 DNA를 사용하여 유두종을 생성시키고, 지연 난절 기술을 통해 감염을 발생시켰다 (Cladel N. M., et al., J Virol Methods 2008; 148(1-2):34-39). 바이러스 중 하나를 접종한 2개 부위 중에서, 하나의 부위는 치료를 제공받았고 (즉, 좌측 부위 (L1 또는 L2)), 다른 부위는 치료받지 않았다 (즉, 우측 부위 (R1 또는 R2)).

[0143] 토끼를 8개 군 (군 A-H) 중 하나에 배치하였다. 위약 군 (즉, 군 A)은 치료 군 B-H에서의 치료의 국부 효과를 평가하기 위한 대조군의 역할을 하였다. 군 B-G는 위약 음성 대조군에 대해 시험 화합물을 비교하여 제시되었다.

[0144] 군 A-H를 위한 치료는 제2주에 하나씩 아직 유두종이 보이지 않을 때 시작하였다. 이 시점에서 무증상 유두종에 대한 효과가 평가될 수 있었다. 치료는 5주 동안 국소 치료를 위한 대략 2.5 cm X 2.5 cm 부위당 0.1 ml의 용량으로 매주 5X (월요일-금요일) 시행된다. 체중을 매주 측정하고, 필요에 따라 혈액 화학을 위한 치료 기간 말기에 혈청을 수집하였다.

[0145] 유두종의 빈도 및 크기를 매주 3개 축 (길이 x 폭 x 높이)에서 mm로 측정하였다. 데이터를 스프레드 시트에 입력하고, 계산을 수행하였다: 각 유두종의 기하 평균 직경, 각 군에 대한 평균 ± SEM, 각 대응표본 군 사이의 스튜던트 t-검정(Student's t-test) 및 유두종 크기 대 시간으로 작성된 플롯. 체중 변화의 플롯을 또한 작성하였다.

[0146] 종결시에, 필요에 따라 조직학적 및 독성 평가를 위한 신장 및 간 샘플을 회수하였다. 피부/유두종 부위를 사진으로 모니터링하고, 실험/치료 종결시에 조직학을 위한 생검을 평가하였다.

[0147] 도 2-9는 CRPV 감염후 시간에 대해 플롯팅된 각각의 치료 군에 대한 GMD 측정값의 평균 (± SEM)의 플롯을 보여준다. 평균 GMD 계산을 위해, 군 D에서의 자발적 퇴화자는 사용되지 않았다. 도 10은 치료 군에 대한 평균 체중을 보여준다.

[0148] 도 2에 나타난 바와 같이, NO-방출 API의 부재 하의 겔 비히클은 야생형 또는 mE8-CRPV 돌연변이 유두종 바이러스 부위에 대한 치료 및 비치료 부위 사이에서 유두종 크기의 구분을 거의 내지 전혀 제공하지 않았다. 도 3에서, 1% 니트리실™ NVN1 군은 돌연변이 군주에 대한 치료 및 비치료 부위 사이에서 약간의 구분을 보여주었다. 그러나, 유두종 성장의 완전한 억제는 달성되지 않았다. 도 4에서, 1.6% 니트리실™ NVN4 군은 야생형 바이러스 및 돌연변이 군주에 대한 치료 및 비치료 부위 사이에서 구분을 거의 또는 전혀 보여주지 않았다. 도 5는 10% 니트리실™ NVN1이 돌연변이 군주에서의 유두종 성장의 완전한 억제 및 보다 빠르게 성장하는 야생형에서의 치료 및 비치료 부위 사이의 실질적인 구분을 제공하여 야생형 바이러스 및 돌연변이 군주 둘 다를 치료하는데 효과적이었음을 보여준다. 도 6은 16.3% 니트리실™ NVN4가 돌연변이 군주의 성장을 억제하는데 효과적이었으나 야생형 바이러스의 성장을 억제하는데는 효과적이지 않았음을 보여준다. 도 7에 나타난 바와 같이, NO-방출 API의 부재 하의 연고 비히클은 야생형 또는 돌연변이 유두종 바이러스 부위에 대한 치료 및 비치료 부위 사이에서 유두종 크기의 구분을 거의 내지 전혀 제공하지 않았다. 도 8에 나타난 바와 같이, 10% NVN1 연고는 야생형 또는 돌연변이 유두종 바이러스 부위에 대한 치료 및 비치료 부위 사이에서 유두종 크기의 구분을 거의 내지 전혀 제공하지 않았으며, 이는 10% NVN1 연고 및 10% NVN1 겔이 둘 다 동일한 양의 폴리실록산 백분을 함유하였지만 현저하게 상이한 결과를 달성하였으므로 실록산 백분의 존재보다는 조성물로부터의 산화질소의 방출이 유두종 성장을 억제하는 유효성에 영향을 미친다는 것을 설명한다.

[0149] 실시예 2

[0150] 시험관내 방출 시험을 다중-채널 산화질소 분석기를 사용하여 수행하였다. 분석용 저울을 사용하여 실시예 1에 기재된 군 B-E 및 G로부터 시험 체제를 칭량하였다. 각각의 체제의 양쪽 상의 대략 20-mg을 자기 교반 막대를 갖는 깨끗한 건조 NO 측정 셀로 옮겼다. 체제로부터의 산화질소의 실시간 시험관내 방출을 하기 기기 파라미터를 사용하여 연속 혼합하면서 결정하였다:

[0151] 1. 습윤 질소 유량: 112 - 115 ml/min

[0152] 2. 샘플 온도: 37°C

[0153] 3. 검출: 화학발광에 의한 산화질소

[0154] 4. 데이터 획득 주파수: 1 Hz, 불규칙한 순차적 교류

[0155] 5. 지속기간: NO 방출 속도가 선형적으로 감소하는 시간 (NLT 8 hr)

[0156] 6. 획득 소프트웨어: NovanWare

[0157] 십억분율 (PPB) NO로부터 물 산화질소로의 환산은 아이오딘화칼륨의 용액 중 기지의 양의 아질산나트륨으로부터 생성된 산화질소를 측정하여 PPB에서-몰로의 환산 계수를 획득함으로써 달성된다. 다중채널 작업으로부터 발생한 실시간 산화질소 방출 데이터에서의 임의의 값은 선형 내삽 프로그램을 사용하여 채웠다. 산화질소의 소진 이 측정되지 않은 임의의 샘플의 경우, 방출의 마지막 ~5000 sec의 제로 방출까지 선형 외삽을 수행하였다. 이어서 실시간 산화질소 방출 데이터를 통합하여, 총 산화질소 축적 곡선을 생성하였다. 산화질소 방출 파라미터, 예컨대  $C_{max}$  (즉, 방출된 NO의 최대 농도),  $T_{max}$  (즉,  $C_{max}$ 가 달성된 시간), 방출된 누적 산화질소 (즉, 단위 시간당 모든 데이터 지점의 합), 및 총 방출의 절반까지의 시간 ( $T_{50}$ ) (즉, 누적 NO의 50%가 방출된 시간) 은 실시간 및 총 축적 산화질소 방출 곡선 둘 다로부터 계산할 수 있다. 상기 계산은 모두 맞춤-제작 데이터 처리 소프트웨어 (NovanWare)로 자동으로 수행하였다.

[0158] 시험관내 방출 시험으로부터의 결과는, 혼합물의 각각의 pH와 함께 하기 표 4에 요약된다.

[0159] 표 4: 시험된 제제에 대한 NO 방출 데이터

군	제제	24 시간 누적 방출 (nmol/mg)	24 시간 동안 $T_{50}$ (분)	$C_{max}$ , $T_{max}$ ( $\mu\text{mol/mg}$ )	실시간 방출 ( $\mu\text{mol/mg}$ )
B	1% 니트리실™ NVN1	88.8	11.3	3.6 분에서 156.1	0.5 시간에서 6.7
					1 시간에서 2.3
					2 시간에서 1.3
					3 시간에서 0.7
					4 시간에서 0.2
C	1.6% 니트리실™ NVN4	54.9	198	12 분에서 4.5	0.5 시간에서 3.1
					1 시간에서 2.6
					2 시간에서 2.3
					3 시간에서 1.5
					4 시간에서 1.1
D	10% 니트리실™ NVN1	934.7	9.15	1.2 분에서 3107.5	0.5 시간에서 57.7
					1 시간에서 37.4
					2 시간에서 14.2
					3 시간에서 9.2
					4 시간에서 5.1
E	16.3% 니트리실™ NVN4	310.8	420	2.4 분에서 13.0	0.5 시간에서 8.9
					1 시간에서 7.9
					2 시간에서 6.3
					3 시간에서 6.2
					4 시간에서 5.6
G	10% 니트리실™ NVN1 연고	178.6	582	690 분에서 5.8	0.5 시간에서 0.9
					1 시간에서 1.0
					2 시간에서 0.9
					3 시간에서 0.9
					4 시간에서 4.5

[0160]

[0161] 실시예 3

[0162] 실시예 2에서의 시험 물품을 실시예 1의 토끼의 2.5 cm X 2.5 cm 부위에 적용하였다. 6.25 cm<sup>2</sup>에 0.1 mL의 시험 물품을 적용하여 표 5에 반영된 바와 같은 NO/cm<sup>2</sup>의 시험관내 검정 방출이 발생하였다.

[0163] 표 5: 시험된 제제에 대한 단위 면적당 NO 방출 데이터

군	제제	누적 방출 (nmol/cm <sup>2</sup> )	C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> (pmol/cm <sup>2</sup> )	실시간 방출 (pmol/cm <sup>2</sup> )
B	1% 니트리실™ NVN1	0.5 시간에서 878.5	3.6 분에서 2322.7	0.5 시간에서 99.1
		1 시간에서 1044.6		1 시간에서 34.8
		2 시간에서 1226.9		2 시간에서 18.7
		3 시간에서 1274.4		3 시간에서 9.8
		4 시간에서 1294.8		4 시간에서 2.5
		24 시간에서 1230.8		
C	1.6% 니트리실™ NVN4	0.5 시간에서 85.4	12 분에서 67.1	0.5 시간에서 45.4
		1 시간에서 164.4		1 시간에서 39.1
		2 시간에서 291.3		2 시간에서 34.5
		3 시간에서 386.5		3 시간에서 21.6
		4 시간에서 453.8		4 시간에서 15.6
		24 시간에서 816.3		
D	10% 니트리실™ NVN1	0.5 시간에서 8701.2	1.2 분에서 3107.5	0.5 시간에서 859.0
		1 시간에서 9975.1		1 시간에서 556.5
		2 시간에서 11141.0		2 시간에서 211.9
		3 시간에서 11730.8		3 시간에서 136.9
		4 시간에서 12173.8		4 시간에서 76.5
		24 시간에서 13908.2		
E	16.3% 니트리실™ NVN4	0.5 시간에서 241.9	2.4 분에서 193.8	0.5 시간에서 132.6
		1 시간에서 468.5		1 시간에서 117.6
		2 시간에서 824.6		2 시간에서 93.7
		3 시간에서 1163.5		3 시간에서 91.8
		4 시간에서 1484.1		4 시간에서 83.5
		24 시간에서 4624.5		

[0164]

G	10% 니트리실™ NVN1 연고	0.5 시간에서 19.1	690 분에서 82.8	0.5 시간에서 13.2
		1 시간에서 42.7		1 시간에서 13.6
		2 시간에서 88.1		2 시간에서 12.3
		3 시간에서 132.9		3 시간에서 12.7
		4 시간에서 457.6		4 시간에서 64.7
		24 시간에서 2572.0		

[0165]

[0166] 실시시간 및 누적 NO 방출 프로파일은 상기 기재된 바와 같이 도 11 내지 17에 도시된다. 돌연변이 균주에 대한 치료 군 D 및 E를 위한 제제의 효과에 기초하여, 항바이러스성일 수 있는 실시시간 NO 방출에 대한 파라미터가 도 16a, 16b, 및 17에 도시된 바와 같이 확인될 수 있다. 따라서, 본 발명의 일부 실시양태에서, 항바이러스 조성물로부터의 NO 방출은 도 16a 및/또는 17에 도시된 윈도우 중 하나 이상에 포함될 수 있다. 정해진 윈도우 내의 NO 방출은 조성물이 적용될 것으로 예상되는 시간 내에서 임의의 시점에 발생할 수 있다. 따라서, 윈도우에 포함되는 NO 방출은 처음 1, 2, 또는 4시간 내에 발생할 수 있거나 또는 적용 기간 동안 또 다른 시간에 시작하여 발생할 수 있다. 도 16a, 16b, 및 17에 도시된 시간 윈도우는 표 6에 제시된다.

[0167] 표 6: NO 방출 시간 윈도우.

윈도우	지속기간	최소 실시시간 NO	최대 실시시간 NO
0.5 시간 체중	0.5 시간	25 pmol/mg	4000 pmol/mg
1 시간 체중	1 시간	7 pmol/mg	4000 pmol/mg
2 시간 체중	2 시간	6 pmol/mg	4000 pmol/mg
3 시간 체중	4 시간	5 pmol/mg	4000 pmol/mg
1 시간 구역	1 시간	74.4 nmol/cm <sup>2</sup>	59.52 nmol/cm <sup>2</sup>
2 시간 구역	2 시간	89.28 nmol/cm <sup>2</sup>	59.52 nmol/cm <sup>2</sup>
3 시간 구역	4 시간	104.16 nmol/cm <sup>2</sup>	59.52 nmol/cm <sup>2</sup>

[0168]

[0169] 실시예 4

[0170] 토끼 군은 표 7에 하기 기재된 바와 같이 항바이러스 치료를 다양한 용량으로 제공받았다. 군 A-F에서의 항바이러스 치료를 위한 제제는 표 8에 제공된다. 군 A-E를 위한 제제는 각각 이중 챔버 펌프에 별개로 저장된 2개의 별개의 조성물을 포함하였다. 적용 전에, 2개의 조성물을 분배하고 1:1 비로 함께 혼합하여 토끼에게 적용되는 배합된 조성물을 제공하였다. 배합된 조성물에 대한 목적 pH는 pH 8이었다.

[0171] 표 7: 항바이러스 치료 투여량.

군 #	토끼 수	항바이러스 치료 (제 14 일에 시작)	CRPV 로 감염 (각 바이러스마다 2 개 부위)	
			wt CRPV DNA	mE8-CRPV DNA
A	4	위약	5 ug	5 ug
B	4	2% 니트리실™ NVN1	5 ug	5 ug
C	4	4% 니트리실™ NVN1	5 ug	5 ug
D	4	8% 니트리실™ NVN1	5 ug	5 ug
E	4	10% 니트리실™ NVN1	5 ug	5 ug
F	4	이미쿼모드 대조군	5 ug	5 ug

[0172]

[0173] 표 8: 군 A-E에서의 항바이러스 치료를 위한 제제.

성분	% w/w				
	위약	2% 니트리실™ NVN1	4% 니트리실™ NVN1	8% 니트리실™ NVN1	10% 니트리실™ NVN1
이소프로필 알콜	42.75	40.75	38.75	34.75	33.25
헥실렌 글리콜	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
시클로메티콘	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
히드록시프로필 셀룰로스	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5
니트리실™ NVN1 약물 물질	-	2.0	4.0	8.0	10.0
정제수	39.65	40.65	40.65	40.65	40.65
글리세린, USP	5.0	2.05	2.05	2.05	2.05
일염기성 인산칼륨	1.35	5.9	5.9	5.9	5.9
이염기성 인산칼륨	2.6	-	-	-	-
카르복시메틸셀룰로스 소듐	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
<b>총</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>

[0174]

[0175] 표 9: 표 8의 제제에 대한 NO 방출 데이터

제제	누적 방출 (nmol/mg)	누적 방출의 T <sub>50</sub> (분)	C <sub>max</sub> , T <sub>max</sub> (pmol/mg)	평균 방출 속도 nmol NO/mg 시간 <sup>0.5</sup>	실시간 방출 (pmol/mg)
2% 니트리실™ NVN1	141.6 (2.5 시간에서)	3.81	1.8 분에서 398	0.0784 시간에 걸쳐 628	0.02 시간에서 90.1
					0.1 시간에서 56.25
					0.5 시간에서 8.06
					1 시간에서 3.37
					2 시간에서 1.67
4% 니트리실™ NVN1	292.7 (2.5 시간에서)	4.15	1.2 분에서 1148	0.0784 시간에 걸쳐 912	0.02 시간에서 1147.8
					0.1 시간에서 239.74
					0.5 시간에서 18.0
					1 시간에서 3.86
					2 시간에서 0.56
8% 니트리실™ NVN1	681.4 (4 시간에서)	4.25	1.8 분에서 2180	0.0784 시간에 걸쳐 2831	0.02 시간에서 427.7
					0.1 시간에서 524.4
					0.5 시간에서 29.73
					1 시간에서 8.68
					2 시간에서 1.79
10% 니트리실™ NVN1	905.2 (4 시간에서)	3.50	1.2 분에서 2403	0.0784 시간에 걸쳐 4516	0.02 시간에서 2402
					0.1 시간에서 736.9
					0.5 시간에서 414.6
					1 시간에서 33.6
					2 시간에서 13.8

[0176]

[0177]

토끼는 조기 치료적 항바이러스 치료 연구를 위해 제1일에 시작하여 야생형 슴꼬리 토끼 유두종바이러스 (wt CRPV) 및 E8-닉-아웃 CRPV (mE8-CRPV)로 감염시켰다. 도 1은 실험적 감염의 개요를 보여준다. mE8-CRPV는 인간 유두종바이러스 감염에 보다 더 임상적으로 유사한 보다 작고 보다 느리게 성장하는 유두종을 생성하는 이러한 계통으로서 포함되었다.

[0178]

총 24마리의 성체 뉴질랜드 백색 토끼 (양쪽 성별 포함)를 로빈슨, 피에이.로부터 구입하여 실험에 사용하였다. 토끼를 격리하고 깨끗하게 하였다 (14일). 각 토끼에 wt CRPV (2개 부위에서; 5 µg/부위) 및 mE8-CRPV 바이러스 DNA (2개 부위에서; 5 µg/부위)를 접종하였다. CRPV 바이러스 DNA를 사용하여 유두종을 생성시키고, 지연 난절 기술을 통해 감염을 발생시켰다 (Cladel N. M., et al., J Virol Methods 2008; 148(1-2):34-39). 바이러스 중 하나를 접종한 2개 부위 중에서, 하나의 부위는 치료를 제공받았고 (즉, 좌측 부위 (L1 또는 L2)), 다른 부위는 치료받지 않았다 (즉, 우측 부위 (R1 또는 R2)).

[0179]

토끼를 6개 군 (군 A-F) 중 하나에 배치하였다. 위약 군 (즉, 군 A)은 치료 군 B-E에서의 치료의 국부 효과를 평가하기 위한 대조군의 역할을 하였다.

[0180]

군 A-F를 위한 치료는 제2주에 하나씩 아직 유두종이 보이지 않을 때 시작하였다. 이 시점에서 무증상 유두종에 대한 효과가 평가될 수 있었다. 치료는 5주 동안 국소 치료를 위한 대략 2.5 cm X 2.5 cm 부위당 0.1 ml의 용량으로 매주 5X (월요일-금요일) 시행된다. 체중을 매주 측정하고, 필요에 따라 혈액 화학을 위한 치료 기간 말기에 혈청을 수집하였다.

[0181]

유두종의 빈도 및 크기를 매주 3개 축 (길이 x 폭 x 높이)에서 mm로 측정하였다. 데이터를 스프레드 시트에 입력하고, 계산을 수행하였다: 각 유두종의 기하 평균 직경, 각 군에 대한 평균 ± SEM, 각 대응표본 군 사이의

스튜던츠 t-검정 및 유두종 크기 대 시간으로 작성된 플롯. 체중 변화의 플롯을 또한 작성하였다.

[0182] 종결시에, 필요에 따라 조직학적 및 독성 평가를 위한 신장 및 간 샘플을 회수하였다. 피부/유두종 부위를 사진으로 모니터링하고, 실험/치료 종결시에 조직학을 위한 생검을 평가하였다.

[0183] 도 18-23은 각각 군 A-F에서의 제제에 대한 시간 경과에 따른 유두종 크기 (GMD) (mm)의 그래프를 보여준다.

[0184] 1주에 5일 1일 1회의 투여 처방에 미루어보아, 오직 최소 효능만을 나타내는 용량이 상이한 투여 스케줄, 예를 들어 1주에 7일 1일 2회로 사용하기에 적합할 수 있다. 돌연변이 균주에 대한 치료 군 D 및 E를 위한 제제의 효과에 기초하여, 실시간 NO 방출에 대한 파라미터는 도 16a 및/또는 17에 도시된 윈도우 중 하나 이상에 포함될 수 있다. 그러나, 다른 용량이 또한 치료 군 B 및 C에 기초하여 효과적일 수 있었는데, 이들 군에 대한 NO 방출의 지속기간이 보다 빈번한 투여를 허용할 수 있기 때문이었다. 따라서, 중량에 기초하여 측정시 정해진 30분 윈도우에 포함되고 7 pmol/mg의 최소 즉시 방출 및 4,000 pmol/mg의 최대 즉시 방출을 갖는 NO 방출을 갖는 생성물 (예를 들어, 국소 조성물)이 적합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 중량에 기초하여 측정시 정해진 30분 윈도우에 포함되고 15 pmol/mg의 최소 즉시 방출 및 4,000 pmol/mg의 최대 즉시 방출을 갖는 NO 방출을 갖는 생성물이 적합할 수 있다. 정해진 윈도우 내의 NO 방출은 생성물이 대상체의 피부 상에 적용되고/거나 존재할 것으로 예상되는 시간 내에서 임의의 시점에 발생할 수 있다. 따라서, 도 16a 및/또는 17에 도시된 윈도우 중 하나 이상에 포함되는 NO 방출은 적용/투여후 처음 1, 2, 또는 4시간 내에 발생할 수 있거나 또는 적용/투여 후 또 다른 시간에 시작하여 발생할 수 있다.

[0185] 실시예 5

[0186] 숨꼬리 토끼 유두종바이러스로 감염되고 실시예 4에 기재된 바와 같이 치료받은 뉴질랜드 백색 토끼로부터의 조직 샘플을 치료 말기에 입수하였다. 피부 절편을 헤마톡실린 및 에오신 (H & E) 슬라이드에 처리하고, 멩검 방식으로의 현미경 평가에 제출하였다. 슬라이드 평가 후에, 결과를 3개의 주요 카테고리로 요약하였다: 1) 유두종, 2) 현저한 강도의 증식증, 및 3) 최소 내지 경미한 강도의 증식증. 염증 세포의 존재는 정성적으로 결정하였다. 정량적 분석은 수행하지 않았다. 그러나, 정성적 평가는 3개의 카테고리 사이에서 유사한 염증 수준, 즉 염증이 일반적으로 적고 대등하다는 것을 밝혀내었다. 표 10은 H&E 염색으로부터의 조직학적 결과를 제공한다.

[0187] 표 10: H&E 조직학적 결과.

카테고리	조직병리학적 발견
#1- 유두종	<p>잘 분화된 편평 상피의 광범위한 외성장성 증식.</p> <p>혈액세포관련 물질과 혼합된 케라틴 층으로 덮인 표피의 표면 위로 돌출된 핑거-유사 유두상 돌기.</p> <p>높은 수준의 핵내 어두운 내지 밝은 호염기구성 바이러스 봉입체</p> <p>내림차순으로 림프구, 형질 세포, 및 이중친화백혈구를 드문 대식세포와 함께 포함하는 최소 내지 약간의 수의 염증 세포의 미만성 침윤.</p>
#2- 현저한 강도의 증식증	<p>잘 분화된 편평 상피의 외성장성 및 식내서성 증식의 조합.</p> <p>진피 밖으로 돌출되거나 또는 안으로 침습하고, 혈액세포관련 물질과 드물게 혼합된 중간 정도 내지 현저한 정도의 케라틴으로 덮인 유두상 돌기.</p> <p>편평 상피 내에 의심스러운 핵내 어두운 내지 밝은 호염기구성 바이러스 봉입체가 존재함. 그러나, 이들 봉입체의 밀도는 명백하게 카테고리 #1 의 유두종보다 낮게 떨어져짐</p> <p>주로 표재성 진피에 내림차순으로 림프구, 형질 세포, 및 이중친화백혈구를 드문 대식세포와 함께 포함하는 약간의 수의 염증 세포의 거의 미만성 침윤이 있음.</p>
#3- 최소 내지 경미한 강도의 증식증	<p>잘 분화된 편평 상피의 우세한 식내서성 증식.</p> <p>유두상 돌기가 표피를 덮은 최소량의 케라틴을 가지며 진피를 침습함.</p> <p>핵내 어두운 내지 밝은 호염기구성 바이러스 봉입체가 관찰되지 않음.</p> <p>주로 표재성 진피에 내림차순으로 림프구, 형질 세포, 및 이중친화백혈구를 드문 대식세포와 함께 포함하는 약간의 수의 염증 세포의 거의 미만성 침윤이 있음.</p>

[0188]

[0189] 카테고리 #3 (최소 내지 경미한 강도의 증식증)에 할당된 조직 슬라이드는 8% 니트리실™ NVN1 또는 10% 니트리실™ NVN1로 치료받은 동물로부터 수득된 조직 샘플을 포함한다. 핵내 어두운 내지 밝은 호염기구성 바이러스 봉입체가 카테고리 #3에 할당된 조직 슬라이드에서 관찰되지 않았으며, 이는 고농도의 니트리실™ NVN1, 예컨대 예를 들어 8% 또는 10% 니트리실™ NVN1 제제를 사용한 치료가 염증성 면역 세포의 국부 침윤을 변경시키지 않으면서 바이러스의 바이러스 복제를 저해 및/또는 억제한다는 것을 시사한다.

[0190] 실시예 6

[0191] 추가의 제제를 제조하고 이를 사용하여 바이러스-관련 피부 병태, 예컨대 예를 들어 생식기 사마귀를 치료 및/또는 예방하는데 있어서의 효능을 결정하였다. 이들 제제는 위약과 함께 니트리실™ NVN1을 4%, 8%, 12%, 또는 16%의 양으로 포함하였다. 제제는 각각 4.5의 pH 및 표 11에 제공된 바와 같은 조성을 갖는 히드로겔, 및 겔의 형태이며 표 12에 제공된 바와 같은 조성을 갖는 제2 조성물을 포함하였다. 히드로겔 및 겔을 혼합하면, 표 13에 제공된 바와 같은 조성을 갖는 배합된 조성물이 달성되었다.

[0192] 표 11: pH 4.5 히드로겔의 조성

성분	% w/w
정제수, USP	64.90
일염기성 인산칼륨, NF	11.50
알콜, USP	10.00
글리세린, USP	8.00
시클로메티콘, NF	3.00
카르복시메틸셀룰로스 소듐, NF	2.50
벤조산, USP	0.10
총	<b>100.00</b>

[0193]

[0194] 표 12: 겔의 조성

성분	% w/w				
	위약	8%	16%	24%	32%
이소프로필 알콜, USP	85.45	78.50	70.50	62.75	54.75
헥실렌 글리콜, NF	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
시클로메티콘, NF	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
히드록시프로필 셀룰로스, NF	2.00	1.00	1.00	0.75	0.75
니트리실™ NVN1	-	8.00	16.00	24.00	32.00
이산화티타늄, USP	0.05	-	-	-	-
총	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>

[0195]

[0196] 표 13: 배합된 조성물의 조성

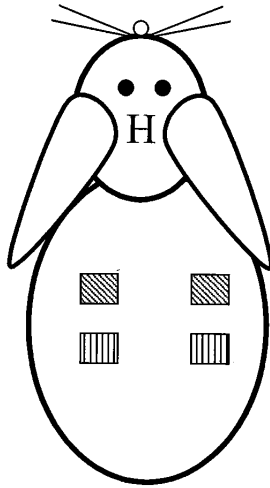
성분	% w/w				
	위약	4%	8%	12%	16%
이소프로필 알콜, USP	42.725	39.25	35.25	31.375	27.375
정제수, USP	32.45	32.45	32.45	32.45	32.45
일염기성 인산칼륨, NF	5.75	5.75	5.75	5.75	5.75
헥실렌 글리콜, NF	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
알콜 (95% 에탄올), USP	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
니트리실™ NVN1	-	4.00	8.00	12.00	16.00
글리세린, USP	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
시클로메티콘, NF	2.75	2.75	2.75	2.75	2.75
카르복시메틸셀룰로스 소듐, NF	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
히드록시프로필 셀룰로스, NF	1.00	0.50	0.50	0.375	0.375
벤조산, USP	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
이산화티타늄, USP	0.025	-	-	-	-
총	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>100.00</b>

[0197]

[0198] 앞서 언급한 것은 본 발명의 예시이며, 그를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본 발명은 하기 청구범위에 의해 정의되며, 청구범위의 등가물은 그에 포함되어야 한다. 본원에서 인용된 모든 공개, 특허 출원, 특허, 특허 공개, 및 다른 참고문헌은 그의 전체내용이 참고문헌이 제시된 문장 및/또는 단락과 관련된 교시내용에 대하여 참조로 포함된다.

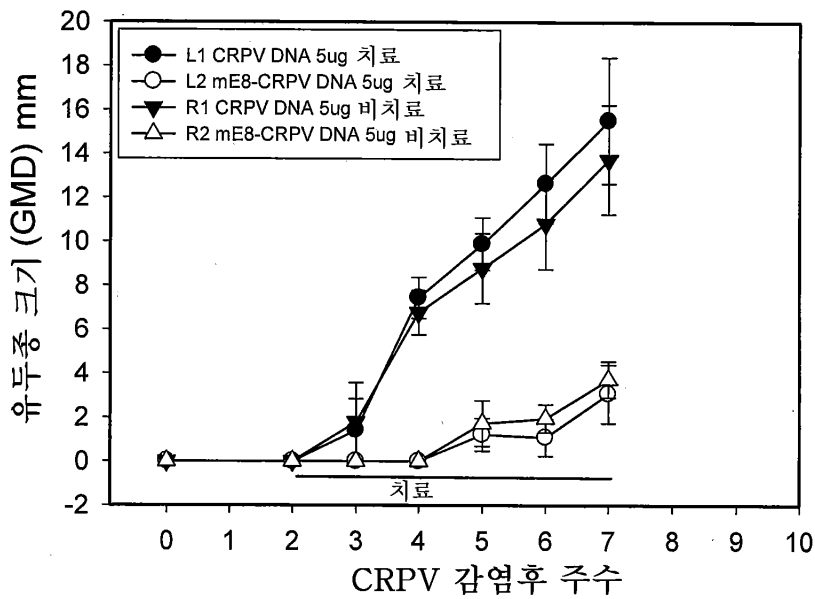
도면

도면1



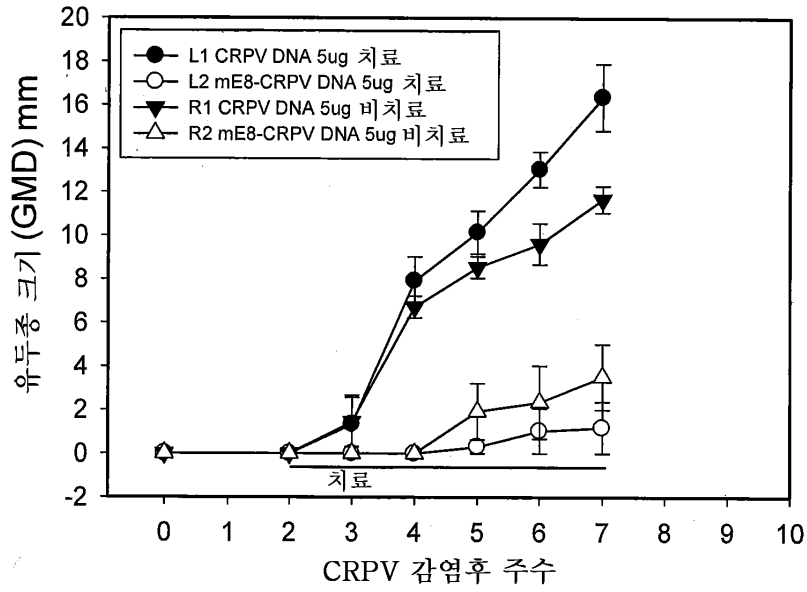
도면2

군 A  
위약 겔



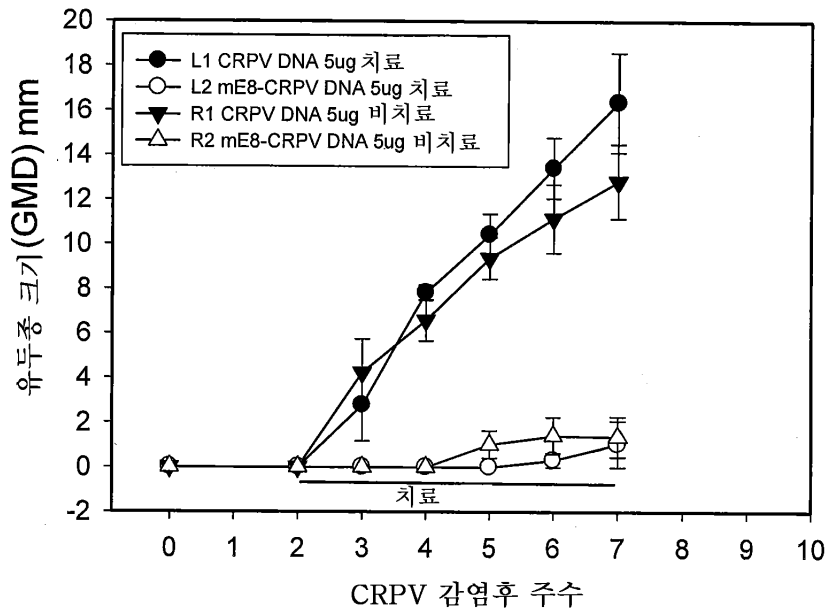
도면3

군 B  
1% 니트리실™ NVN1



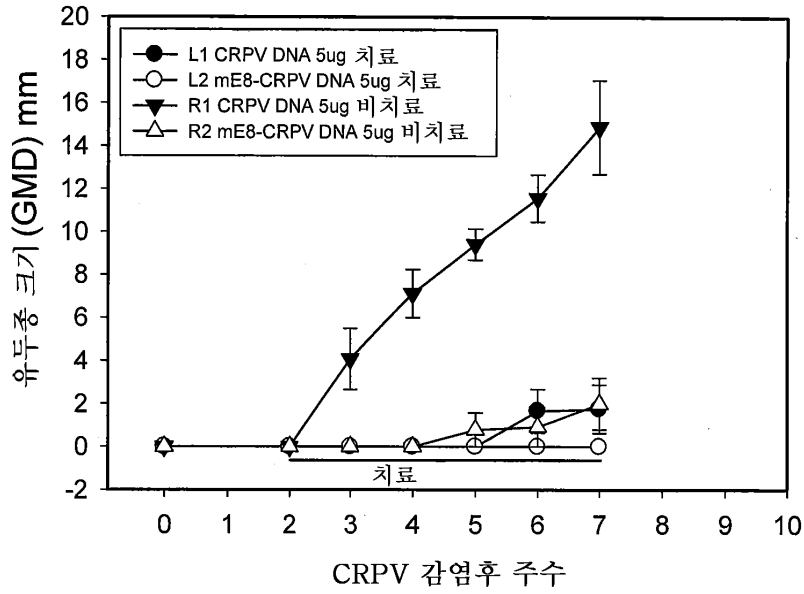
도면4

군 C  
1.6%니트리실™ NVN4



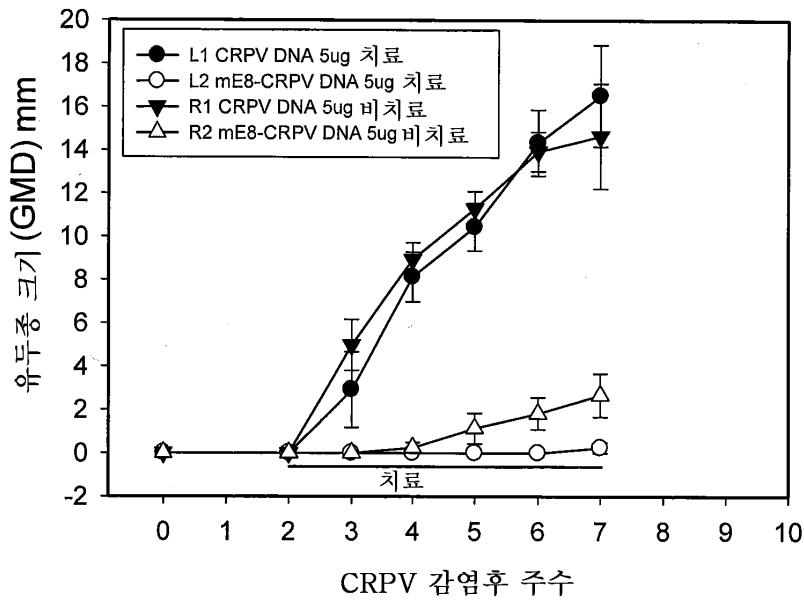
도면5

군 D  
10.0% 니트리실™ NVN1



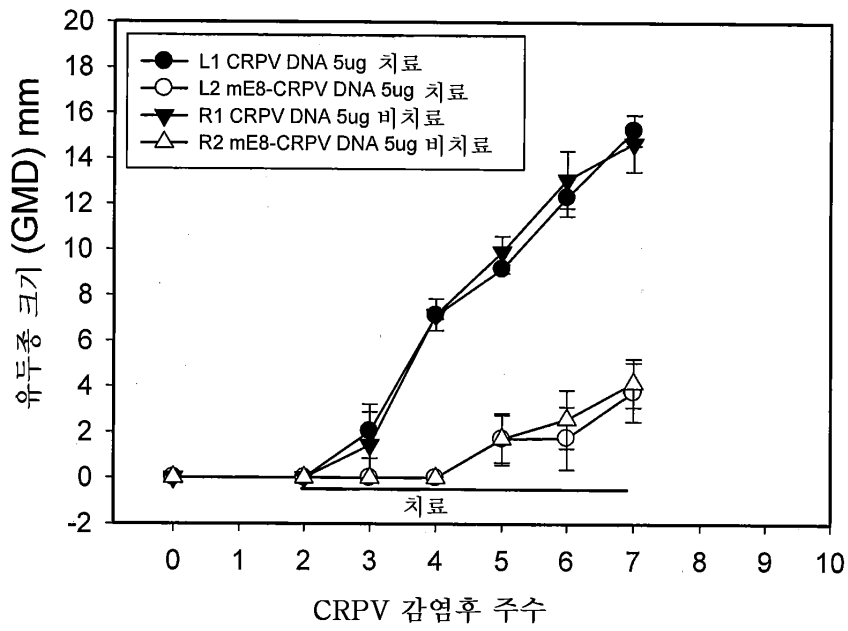
도면6

군 E  
16.3% 니트리실™ NVN4



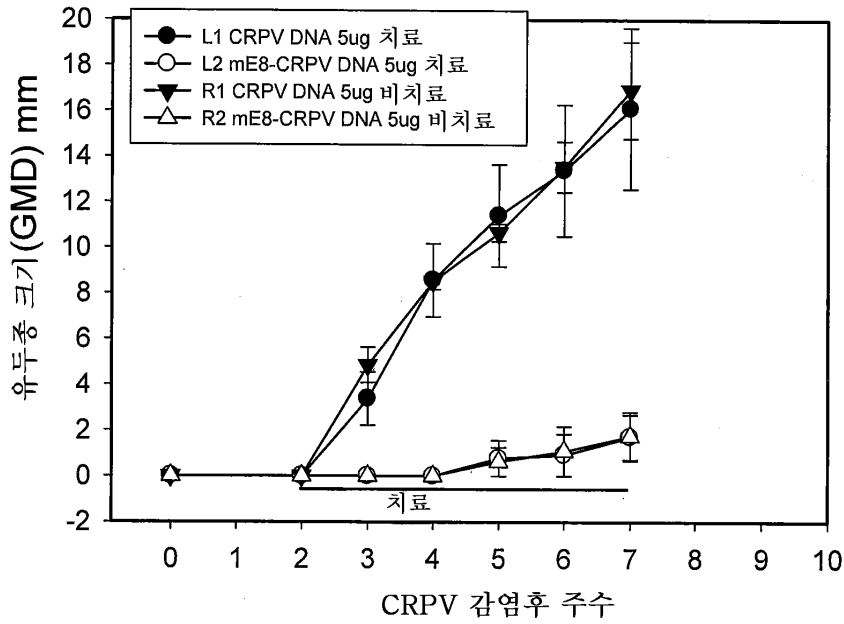
도면7

군 F  
위약 연구



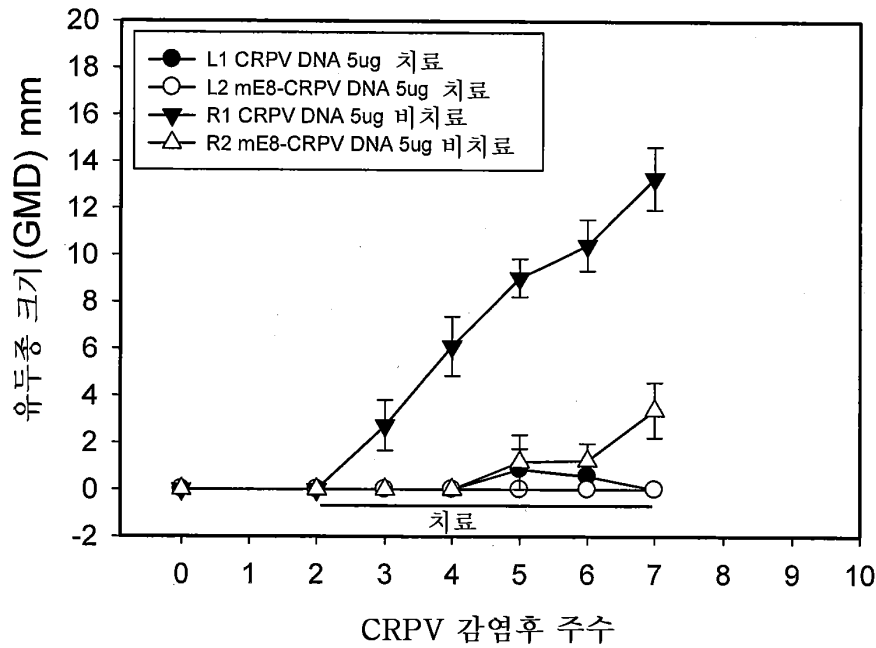
도면8

군 G  
단일 상, 10% 니트리실™ NVN1  
연고



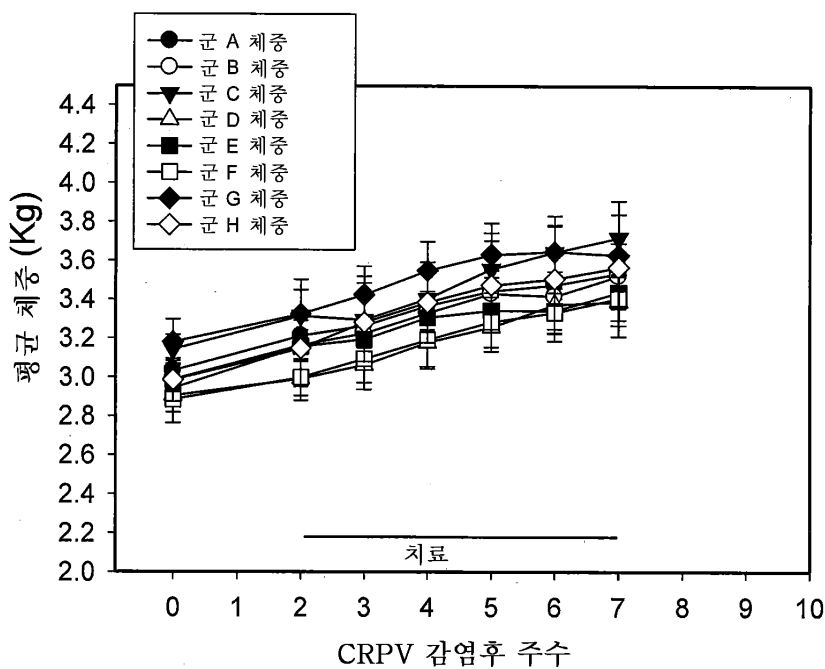
도면9

군 H  
 시도포비르 (0.3%, 크레모포르  
 중에서 제제화됨; 양성 대조군)

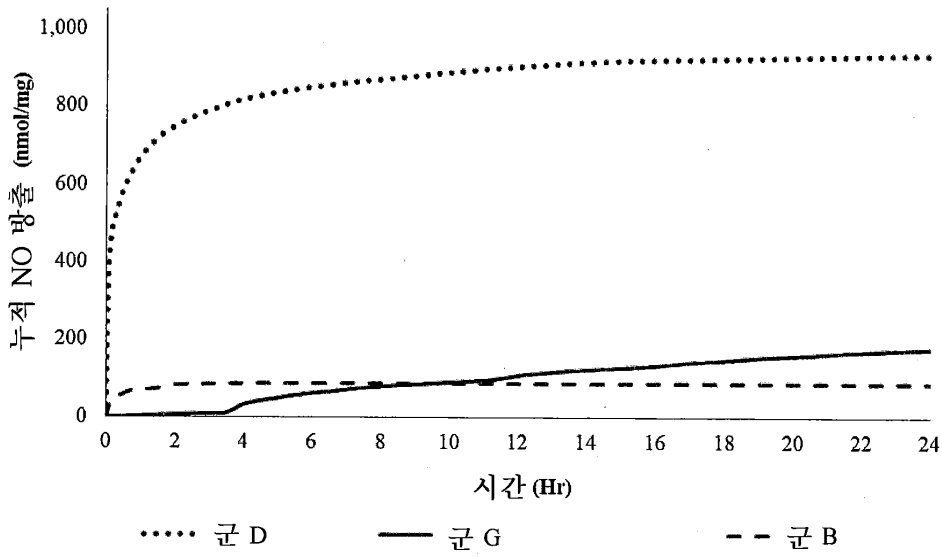


도면10

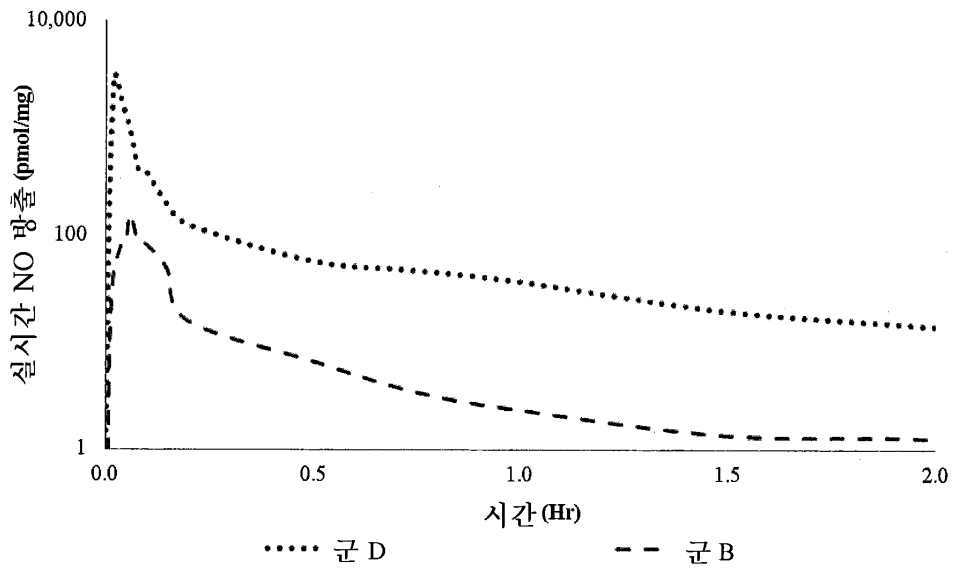
모든 군의 체중 (Kg)



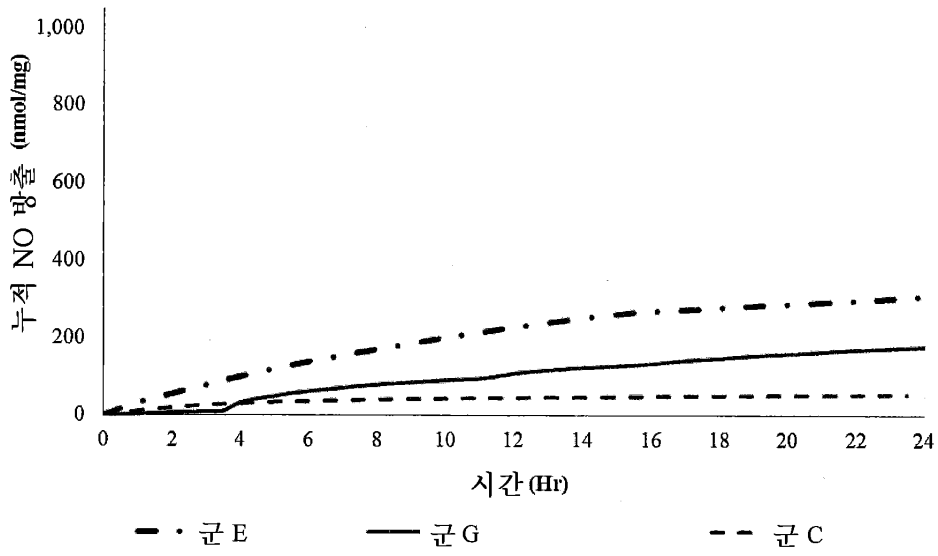
도면11



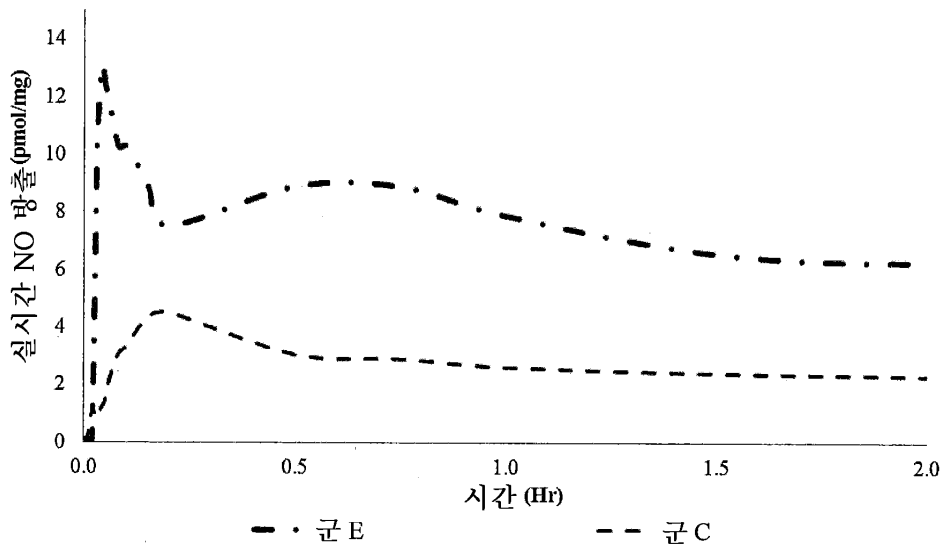
도면12



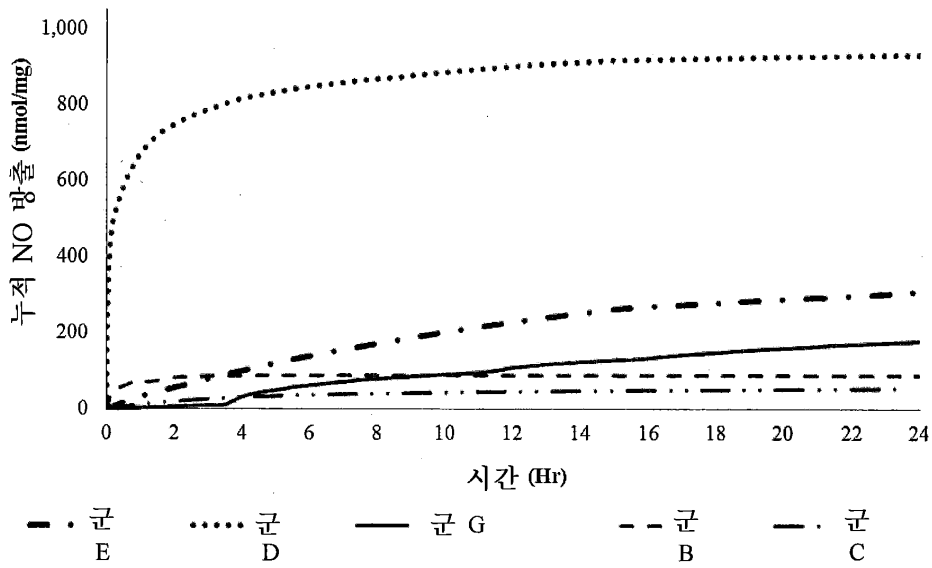
도면13



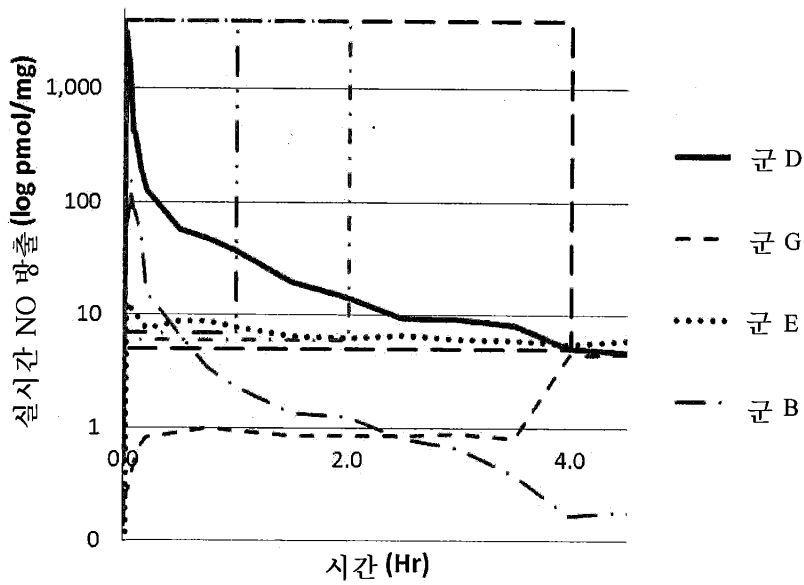
도면14



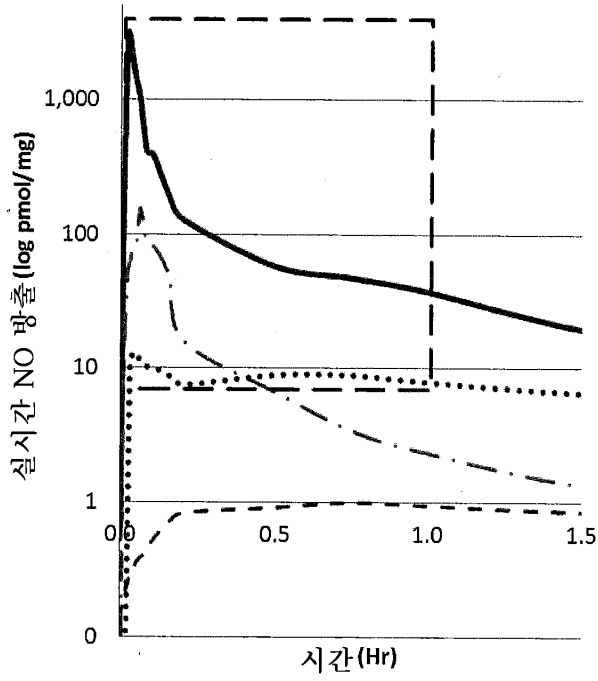
도면15



도면16a

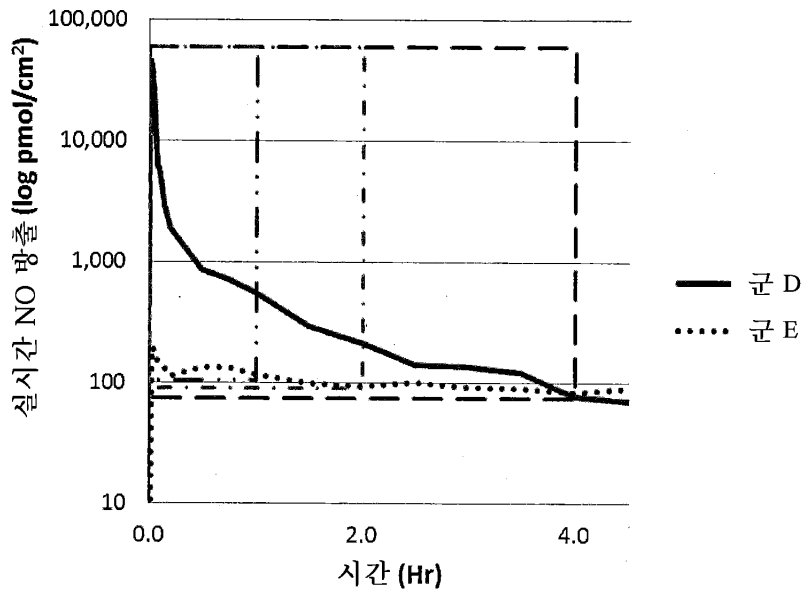


도면16b



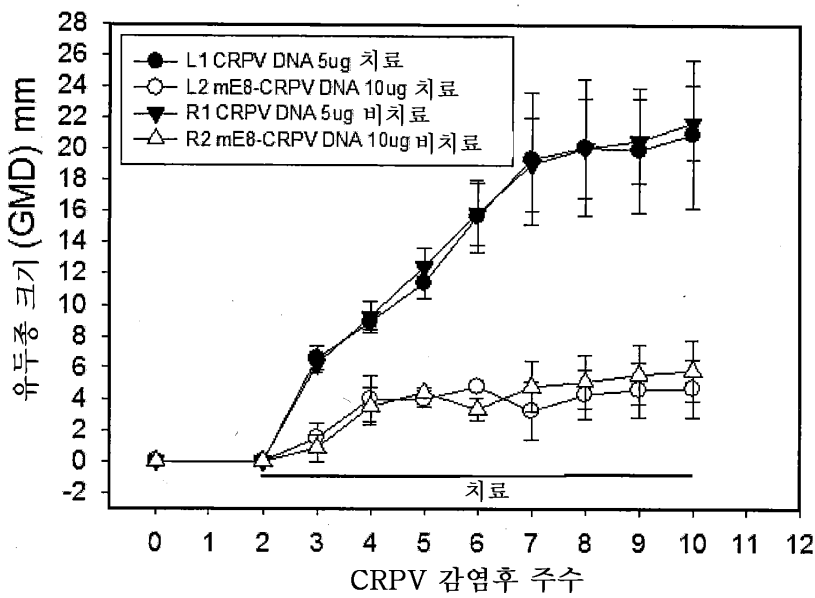
- 군 D
- - - 군 G
- ..... 군 E
- · - 군 B
- - - 1시간 경계 직사각형

도면17

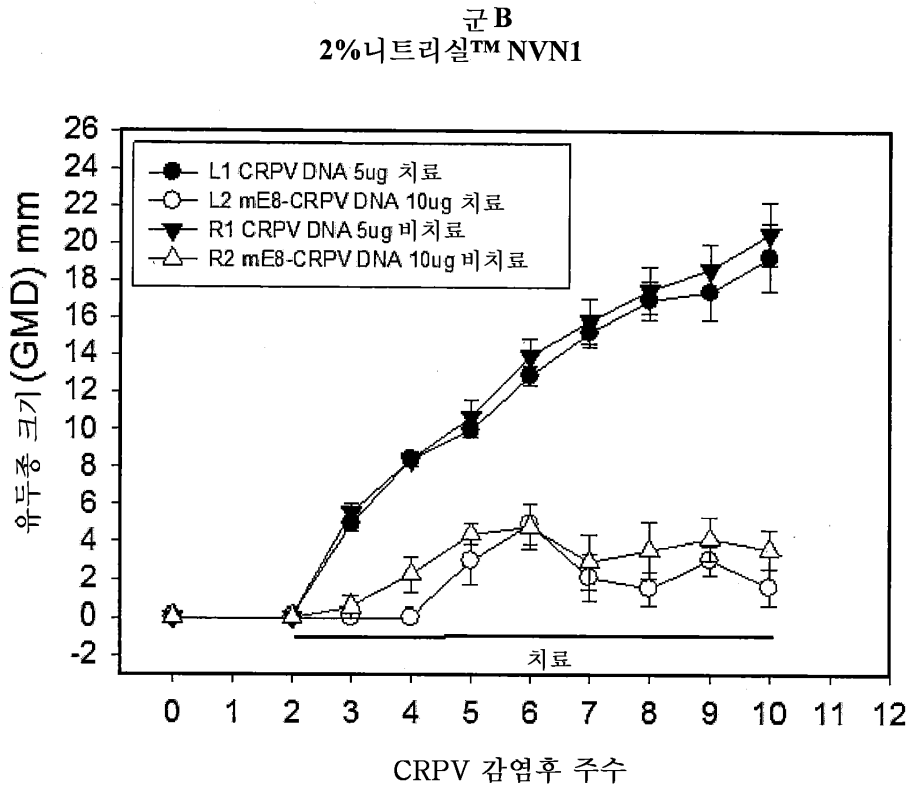


도면18

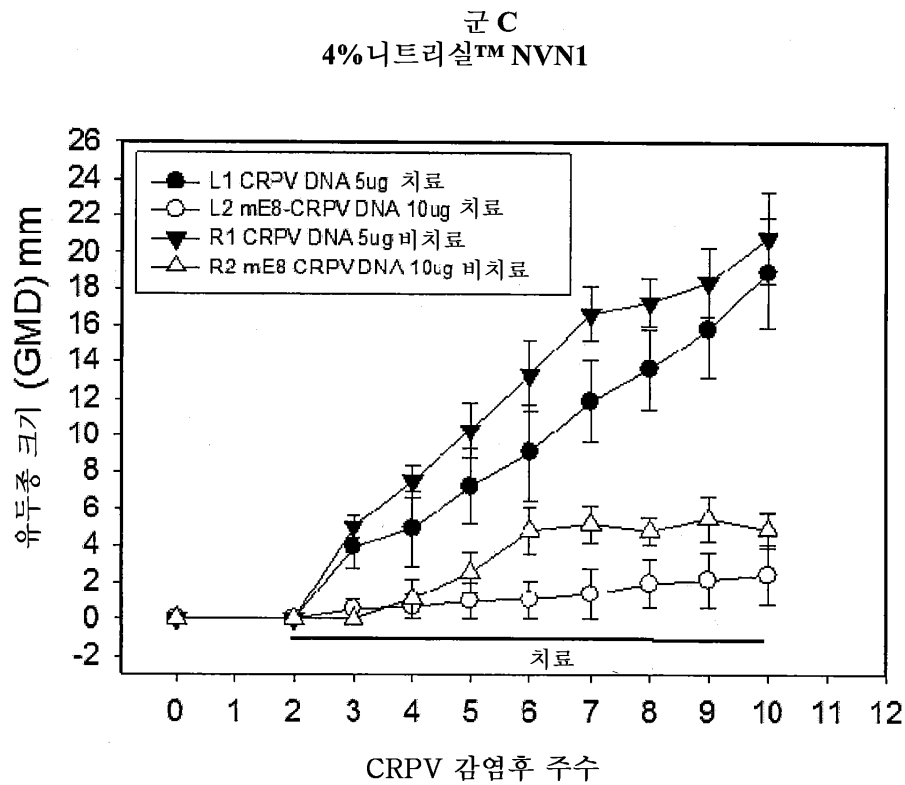
군 A  
위약 (비히클 혼합물)



도면19

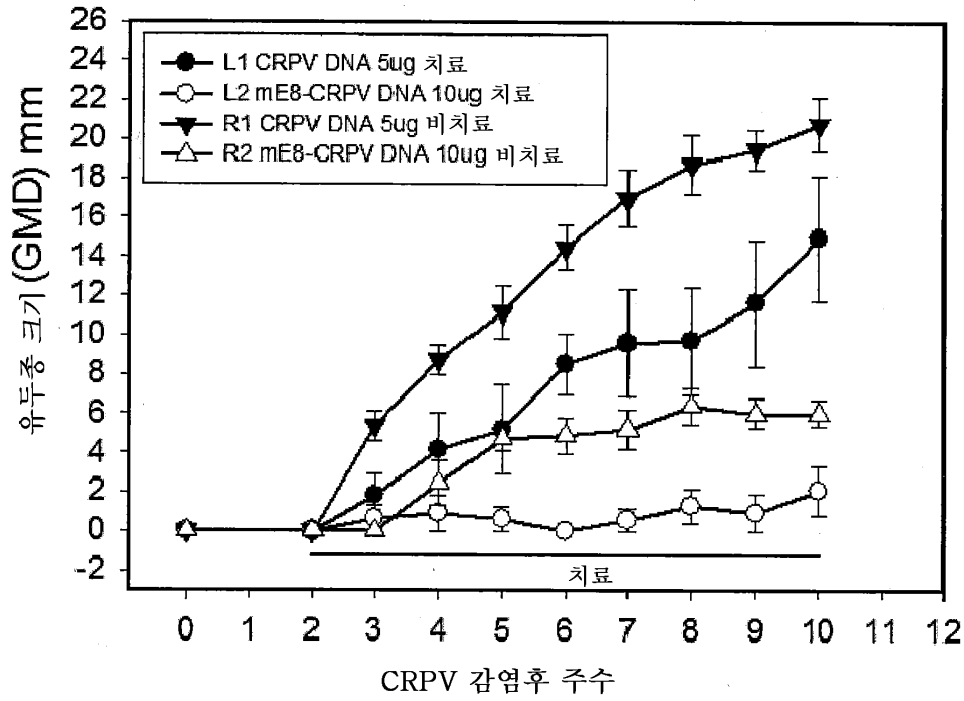


도면20

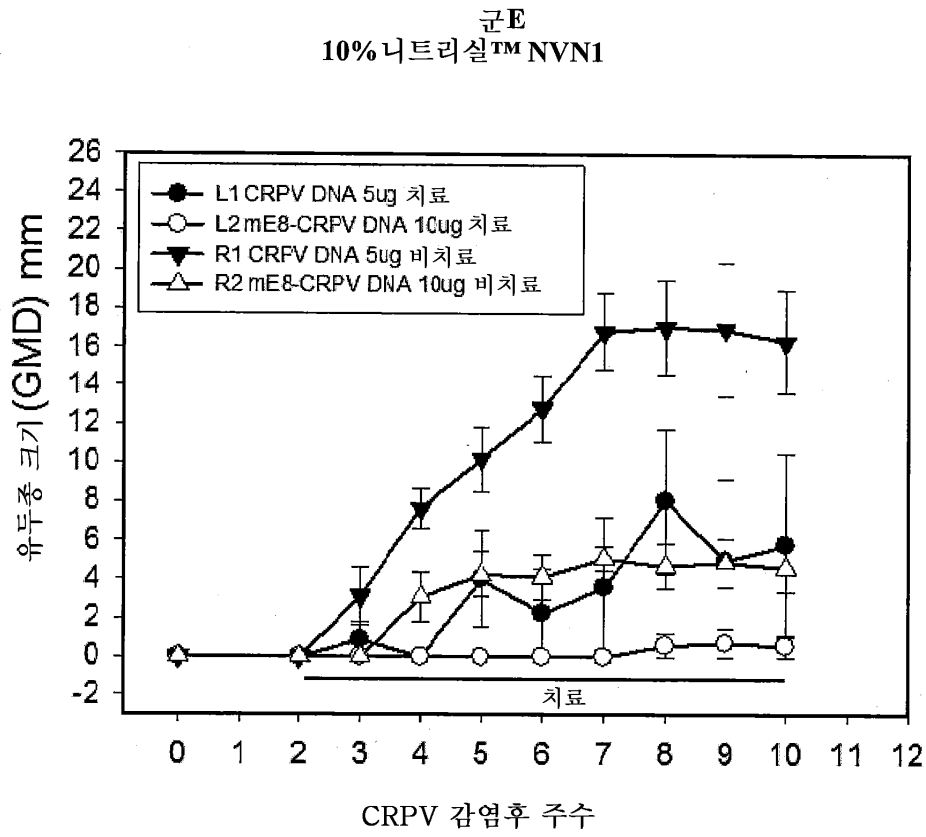


도면21

군 D  
8% 니트리실™ NVN1



도면22



도면23

