



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0016275
(43) 공개일자 2014년02월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/51 (2006.01) *A61K 8/11* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) *A61Q 15/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7022367
(22) 출원일자(국제) 2012년01월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2013년08월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/022277
(87) 국제공개번호 WO 2012/103036
국제공개일자 2012년08월02일
(30) 우선권주장
61/435,749 2011년01월24일 미국(US)

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

전체 청구항 수 : 총 97 항

(54) 발명의 명칭 **비어있는 나노입자의 조성물 및 피부 질환을 치료하기 위한 그의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 피부의 진피 수준과 연관된 장애 및/또는 병태를 치료하는 시스템 및 방법을 기재한다. 그와 같은 장애는 기타 중에서 여드름, 다한증, 땀악취증, 색한증, 장미증, 모발 손실, 피부 감염, 및/또는 광선각화증을 포함한다. 상기 방법은 일반적으로 제공된 조성물을 피부에 투여하는 것을 수반한다.

특허청구의 범위

청구항 1

대상체에게 비어있는 나노입자 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 상기 비어있는 나노입자 조성물은 치료적 유효량의 임의의 공지된 치료제 또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 함유하지 않는 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 투여 단계는 국소로 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 투여 단계는 대상체의 피부에 적용하는 것을 포함하는 방법.

청구항 4

청구항 2에 있어서, 상기 투여 단계는 대상체의 피부의 표면에 적용하는 것을 포함하는 방법.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 대상체는 질환, 장애 또는 병태에 민감하거나 그것을 앓고 있는 환자인 방법.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 대상체는 피부 구조와 연관된 병태 또는 장애에 민감하거나 그것을 앓고 있는 환자인 방법.

청구항 7

청구항 5 또는 6에 있어서, 상기 대상체는 인간인 방법.

청구항 8

청구항 6에 있어서, 상기 피부 구조와 연관된 병태 또는 장애는 피지샘과 연관된 병태 또는 장애인 방법.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 상기 피지샘의 병태 또는 장애는 여드름인 방법.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 투여하는 것을 포함하고 이로써 여드름이 감소되거나 그 개시가 지연되는 방법.

청구항 11

청구항 6에 있어서, 상기 피부 구조와 연관된 병태 또는 장애는 땀샘과 연관된 병태 또는 장애인 방법.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 상기 피부 구조와 연관된 병태 또는 장애는 원치않는 땀흘리기인 방법.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 빌한억제제로서 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 14

청구항 12에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 방취제로서 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 15

청구항 12에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 투여하는 것을 포함하고 이로써 발한이 감소되거나 그 개시가 지연되는 방법.

청구항 16

청구항 11에 있어서, 상기 피부 구조와 연관된 병태 또는 장애는 과도한 발한인 방법.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 발한억제제로서 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 18

청구항 16에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 방취제로서 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 19

청구항 16에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 투여하는 것을 포함하고 이로써 발한이 감소되거나 그 개시가 지연되는 방법.

청구항 20

청구항 11에 있어서, 상기 땀샘과 연관된 병태 또는 장애는 다한증인 방법.

청구항 21

청구항 20에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 발한억제제로서 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 22

청구항 20에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 방취제로서 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 23

청구항 20에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 투여하는 것을 포함하고 이로써 발한이 감소되거나 그 개시가 지연되는 방법.

청구항 24

청구항 11에 있어서, 상기 땀샘과 연관된 병태 또는 장애는 땀악취증인 방법.

청구항 25

청구항 24에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 발한억제제로서 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 26

청구항 25에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 방취제로서 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 27

청구항 25에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 투여하는 것을 포함하고 이로써 발한이 감소되거나 그 개시가 지연되는 방법.

청구항 28

청구항 6에 있어서, 상기 피부 구조와 연관된 병태 또는 장애는 병태 또는 장애는 원치않는 체취인 방법.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 발한억제제로서 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 30

청구항 28에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 방취제로서 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 31

청구항 6에 있어서, 상기 피부 구조와 연관된 병태 또는 장애는 모낭과 연관된 병태 또는 장애인 방법.

청구항 32

청구항 31에 있어서, 상기 모낭과 연관된 병태 또는 장애는 모발 손실인 방법.

청구항 33

청구항 32에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 투여하는 것을 포함하고 이로써 모발 손실이 감소되거나 그 개시가 지연되는 방법.

청구항 34

청구항 5에 있어서, 상기 피부 구조와 연관된 병태 또는 장애는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법: 여드름, 다한증, 원치않는 땀흘리기, 땀악취증, 체취, 색한증, 과잉 피지-생성 장애, 지루, 지루성 피부염, 장미증, 모발 손실, 건선, 피부 감염, 바이러스성 감염, 세균 감염, 진균 감염, 광선각화증, 습진성 피부염, 아토피 피부염, 화상, 레이노 현상, 홍반성 낭창, 과색소침착 장애, 흑피종, 저색소침착 장애, 백반증, 피부암, 편평표피 세포 피부 암종, 기저 세포 피부 암종, 관절염, 골관절염, 이같이, 자궁경부 목 통증, 안구 건조, 위장장애, 이완불능증, 식도 경련, 위마비, 오디 팔약근의 경련, 항문열창, 항문경, 외측 위관절융기염, 등통증, 하부 등통증, 상부 등통증, 교근 비대, 얼굴 신경 장애, 얼굴 주름, 이마, 미간, 추피 및/또는 안와주위 영역을 포함하는 주름, 추한 얼굴 발현, 목 라인, 과기능성 얼굴 라인, 운동과잉 얼굴 라인, 활경근띠, 근육 경련 또는 경축을 수반하는 신경근육 장애 및 상태, 안면 마비 예컨대 반얼굴 연축, 뇌성 마비, 뇌졸중으로 인한 경직, 눈꺼풀 연축, 얼굴 경축, 긴장이상, 자궁경부 긴장이상, 후두 긴장이상, 입턱근육 긴장이상, 서경, 신경통, 삼차 신경통, 신경병성 통증, 파킨슨병, 족저 근막염 통증, 전립선 과다형성, 두통, 편두통, 본태성 두통, 경추성 두통, 긴장성 두통, 전립선 장애, 전립선 통증, 전립선 비대, 하지 불안 증후군, 비염, 알러지 비염, 타액과다, 소양성 피부, 사시, 턱관절 ("TMJ") 증후군, 턱, 투렛 증후군, 반얼굴 연축, 멀림, 본태 멀림, 소변 방광 기능 장애, 배뇨근 팔약근 근실조, 통증성 방광, 방광 경직, 과민성 방광, 질경련, 경직 예컨대 다발성 경화증으로부터 생기는 것, 안와후 근육, 다양한 안과적 상태, 및/또는 이들의 조합.

청구항 35

청구항 6에 있어서, 상기 피부 구조와 연관된 병태 또는 장애는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법: 여드름, 다한증, 원치않는 땀흘리기, 땀악취증, 체취, 색한증, 과잉 피지-생성 장애, 지루, 지루성 피부염, 장미증, 모발 손실, 건선, 피부 감염, 바이러스성 감염, 세균 감염, 진균 감염, 광선각화증, 습진성 피부염, 아토피 피부염, 화상, 과색소침착 장애, 흑피종, 저색소침착 장애, 백반증, 피부암, 편평표피 세포 피부 암종, 기저 세포 피부 암종, 소양성 피부, 및 임의의 이들의 조합.

청구항 36

청구항 6에 있어서, 상기 피부 구조와 연관된 병태 또는 장애는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법: 얼굴 주름, 이마, 미간, 추피 및/또는 안와주위 영역을 포함하는 주름, 추한 얼굴 발현, 목 라인, 과기능성 얼굴 라인, 운동과잉 얼굴 라인, 활경근띠 및 이들의 임의 조합.

청구항 37

청구항 6에 있어서, 상기 비어있는 나노입자 조성물은 환자의 피부에 투여되는 방법.

청구항 38

청구항 1에 있어서, 상기 비어있는 나노입자 조성물은 입자의 모집단을 포함하고, 여기서 상기 대다수의 입자는

직경 대략 10 내지 대략 300 나노미터를 갖는 방법.

청구항 39

청구항 1에 있어서, 상기 비어있는 나노입자 조성물은 입자의 모집단을 포함하고, 여기서 상기 대다수의 입자는 직경 대략 60 내지 대략 120 나노미터를 갖는 방법.

청구항 40

청구항 1에 있어서, 상기 비어있는 나노입자 조성물은 입자의 모집단을 포함하고, 여기서 상기 대다수의 입자는 직경 대략 70 내지 대략 100 나노미터를 갖는 방법.

청구항 41

청구항 1에 있어서, 상기 비어있는 나노입자 조성물은 적어도 하나의 수성 분산매, 적어도 하나의 오일, 및 적어도 하나의 표면활성제를 포함하는 방법.

청구항 42

청구항 41에 있어서, 상기 오일 대 표면활성제의 비는 그 범위가 0.1:1 내지 2:1인 방법.

청구항 43

청구항 41에 있어서, 상기 오일 대 표면활성제의 비는 그 범위가 0.1:1 내지 1:1인 방법.

청구항 44

청구항 41에 있어서, 상기 오일 대 표면활성제의 비는 그 범위가 0.5:1 내지 1:1인 방법.

청구항 45

청구항 41에 있어서, 상기 오일은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법: 아몬드, 살구 핵, 아보카도, 바바수, 베가모트, 까막까치밥나무 씨, 보리지, 향나무속, 카밀레, 카놀라, 캐러웨이, 카르나우바, 캐스터, 신나몬, 코코아 버터, 코코넛, 대구 간, 커피, 옥수수, 면 씨, 에뮤, 유칼립투스, 저녁 풀립로즈, 물고기, 아마씨, 계란이olk, 박, 포도 씨, 헤이즐넛, 히솝, 이소프로필 미리스테이트, 요요바, 쿠쿠이 넛, 라반딘, 라벤다, 레몬, 럿세아 쿠베바, 마카다미아 nut, 아욱, 망고씨, 메도우폼 씨, 링크, 육두구, 올리브, 오렌지, 오렌지러피, 고팜, 야자핵, 복숭아핵, 피너트, 양귀비 씨, 호박씨, 평지씨, 쌀겨, 로즈마리, 잇꽃, 백단유, 사스쿠아나, 세이버리, 산자나무, 참깨, 시어버터 나무, 실리콘, 대두, 해바라기, 차 나무, 엉겅퀴, 동백, 베티베르, 월넛, 밀 배아 오일, 1349 오일 및 이들의 조합.

청구항 46

청구항 41에 있어서, 상기 오일은 1349 오일인 방법.

청구항 47

청구항 41에 있어서, 상기 오일은 중간 사슬 트리글리세라이드인 방법.

청구항 48

청구항 47에 있어서, 상기 중간 사슬 트리글리세라이드는 6-12개의 탄소 원자를 함유하는 산인 방법.

청구항 49

청구항 48에 있어서, 상기 산은 카프릴산, 옥탄산, 카프르산, 데카노산, 및 라우르산으로부터 선택되는 방법.

청구항 50

청구항 41에 있어서, 상기 표면활성제는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법: 폐물렌 포스포글라세라이드; 포스파티딜콜린; 디팔미토일 포스파티딜콜린 (DPPC); 디올레일포스파티딜 에탄올아민 (DOPE); 디올레일옥시프로필트리에틸암모늄 (DOTMA); 디올레오일포스파티딜콜린; 콜레스테롤; 콜레스테롤 에스테르; 디아실글리세

롤; 디아실글리세롤석시네이트; 디포스파티딜 글리세롤 (DPPG); 헥산데칸올; 지방 알콜 예컨대 폴리에틸렌 글라이콜 (PEG); 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르; 표면 활성 지방산, 예컨대 팔미트산 또는 올레산; 지방산; 지방산 모노글라세라이드; 지방산 디글라세라이드; 지방산 아마이드; 소르비탄 트리올레이트 (SPAN[®] 85) 글리코콜레이트; 소르비탄 모노라우레이트 (SPAN[®] 20); 폴리소르베이트 20 (TWEEN[®] 20); 폴리소르베이트 60 (TWEEN[®] 60); 폴리소르베이트 65 (TWEEN[®] 65); 폴리소르베이트 80 (TWEEN[®] 80); 폴리소르베이트 85 (TWEEN[®] 85); 고정제된 폴리소르베이트 20 (SR TWEEN[®] 20); 고정제된 폴리소르베이트 60 (SR TWEEN[®] 60); 고정제된 폴리소르베이트 65 (SR TWEEN[®] 65); 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN[®] 80); 고정제된 폴리소르베이트 85 (SR TWEEN[®] 85); 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트; 서팩틴; 폴록사머; 소르비탄 지방산 에스테르 예컨대 소르비탄 트리올레이트; 레시틴; 라이소레시틴; 포스파티딜세린; 포스파티딜이노시톨; 스피고미엘린; 포스파티딜에탄올아민 (세팔린); 카디올리핀; 포스파티드산; 세레브로사이드; 디세틸포스페이트; 디팔미토일포스파티딜글리세롤; 스테아릴아민; 도데실아민; 헥사데실-아민; 아세틸 팔미테이트; 글리세롤 라이시놀레이트; 헥사데실 스테아레이트; 이소프로필미리스테이트; 텔옥사풀; 폴리(에틸렌 글라이콜)5000-포스파티딜에탄올아민; 폴리(에틸렌 글라이콜)400-모노스테아레이트; 인지질; 높은 표면활성제 특성을 갖는 합성 및/또는 천연 세제; 테옥시콜레이트; 사이클로덱스트린; 무질서유발 염; 이온쌍 제제; 및 이들의 조합.

청구항 51

청구항 41에 있어서, 상기 표면활성제는 TWEEN-80인 방법.

청구항 52

청구항 41에 있어서, S.R. TWEEN-80인 방법.

청구항 53

청구항 1에 있어서, 상기 투여 단계는 피부를 변경 또는 변화시키는 단계를 필요로 하지 않는 방법.

청구항 54

청구항 1에 있어서, 상기 투여 단계는 피부 투과 증대제 또는 연마제의 사용을 필요로 하지 않는 방법.

청구항 55

청구항 1에 있어서, 상기 비어있는 나노입자 조성물은 크림으로서 제형되는 방법.

청구항 56

청구항 55에 있어서, 상기 크림 제형은 비어있는 나노입자 조성물을 크림 조성물과 혼합하여 제조되는 방법.

청구항 57

청구항 1에 있어서, 상기 비어있는 나노입자 조성물은 로션으로서 제형되는 방법.

청구항 58

청구항 57에 있어서, 상기 로션 제형은 비어있는 나노입자 조성물을 로션 조성물과 혼합하여 제조되는 방법.

청구항 59

청구항 1에 있어서, 상기 비어있는 나노입자 조성물은 젤, 분말, 연고, 도찰제, 페이스트, 방취제, 자외선차단제, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 조성물로서 제형되는 방법.

청구항 60

청구항 1에 있어서, 상기 비어있는 나노입자 조성물은 피부 구조와 연관된 병태 또는 장애의 치료용 공지된 치료제와 혼합되는 방법.

청구항 61

원치않는 땀흘리기에 민감하거나 그 것을 앓고 있는 환자를 제공하는 단계;

환자에게 비어있는 나노입자 조성물을 투여하는 단계로서, 상기 비어있는 나노입자 조성물은 임의의 공지된 치료제 또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 함유하지 않는 단계를 포함하는 방법.

청구항 62

청구항 61에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 발한억제제로서 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 63

청구항 61에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 방취제로서 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 64

청구항 61에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 투여하는 것을 포함하고 이로써 발한이 감소되거나 그 개시가 지연되는 방법.

청구항 65

체취에 민감하거나 그것을 앓고 있는 환자를 제공하는 단계;

환자에게 비어있는 나노입자 조성물을 투여하는 단계로서, 상기 비어있는 나노입자 조성물은 임의의 공지된 치료제 또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 함유하지 않는 단계를 포함하는 방법.

청구항 66

청구항 65에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 발한억제제로서 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 67

청구항 65에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 방취제로서 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 68

청구항 65에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 투여하는 것을 포함하고 이로써 체취가 감소되거나 그 개시가 지연되는 방법.

청구항 69

땀 생산용 시험 시스템에 발한과 연관된 생물학적 활성을 갖는 것으로 공지되어 있지 않은 비어있는 나노입자 조성물의 성분을 투여하는 단계;

시험 시스템에서 발한에 대한 효과를 검출하는 것을 포함하고, 이로써 다한증 발한의 수준은 성분이 부재한 달리 상이한 조건하에서 관찰된 수준의 80% 이하인 단계를 포함하는 방법.

청구항 70

청구항 69에 있어서, 상기 검출 단계는 시험 시스템에서 다한증에 대한 효과를 검출하는 것을 포함하고, 이로써 다한증의 수준은 성분이 부재한 달리 상이한 조건하에서 관찰된 수준의 70% 이하인 방법.

청구항 71

청구항 69에 있어서, 상기 검출 단계는 시험 시스템에서 다한증에 대한 효과를 검출하는 것을 포함하고, 이로써 다한증의 수준은 성분이 부재한 달리 상이한 조건하에서 관찰된 수준의 60% 이하인 방법.

청구항 72

청구항 69에 있어서, 상기 검출 단계는 시험 시스템에서 다한증에 대한 효과를 검출하는 것을 포함하고, 이로써 다한증의 수준은 성분이 부재한 달리 상이한 조건하에서 관찰된 수준의 50% 이하인 방법.

청구항 73

청구항 69에 있어서, 상기 투여 단계는, 나노입자 구조가 실질적으로 없는 조성물에서 성분을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 74

청구항 69에 있어서, 상기 투여 단계는, 에멀젼이 아닌 조성물에서 성분을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 75

피부 구조와 연관된 병태 또는 장애에 민감하거나 그것을 앓고 있는 환자를 제공하는 단계;

환자에게 적어도 하나의 단리된 비어있는 나노입자 조성물의 성분을 투여하는 단계로서, 여기서 상기 비어있는 나노입자 조성물은 임의의 공지된 치료제 또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 함유하지 않는 단계를 포함하는 방법으로서;

이로써 피부 구조와 연관된 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발생정도 또는 중증도는 감소되거나 그 개시가 지연되는 방법.

청구항 76

청구항 75에 있어서, 상기 피부 구조와 연관된 병태 또는 장애는 피지샘과 연관된 병태 또는 장애인 방법.

청구항 77

청구항 76에 있어서, 상기 피지샘의 병태 또는 장애는 여드름인 방법.

청구항 78

청구항 77에 있어서, 상기 투여 단계는 적어도 하나의 단리된 비어있는 나노입자 조성물의 성을 투여하는 것을 포함하고 이로써 여드름이 감소되거나 그 개시가 지연되는 방법.

청구항 79

청구항 75에 있어서, 상기 피부 구조와 연관된 병태 또는 장애는 땀샘과 연관된 병태 또는 장애인 방법.

청구항 80

청구항 78에 있어서, 상기 땀샘과 연관된 병태 또는 장애는 다한증인 방법.

청구항 81

청구항 80에 있어서, 상기 투여 단계는 적어도 하나의 단리된 비어있는 나노입자 조성물의 성분을 발한억제제로서 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 82

청구항 80에 있어서, 상기 투여 단계는 적어도 하나의 단리된 비어있는 나노입자 조성물의 성분을 방취제로서 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 83

청구항 80에 있어서, 상기 투여 단계는 적어도 하나의 단리된 비어있는 나노입자 조성물의 성분을 투여하는 것을 포함하고, 이로써 발한이 감소되거나 그 개시가 지연되는 방법.

청구항 84

청구항 79에 있어서, 상기 땀샘과 연관된 병태 또는 장애는 땀약취증인 방법.

청구항 85

청구항 84에 있어서, 상기 투여 단계는 적어도 하나의 단리된 비어있는 나노입자 조성물의 성분을 발한억제제로

서 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 86

청구항 84에 있어서, 상기 투여 단계는 적어도 하나의 단리된 비어있는 나노입자 조성물의 성분을 방취제로서 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 87

청구항 84에 있어서, 상기 투여 단계는 적어도 하나의 단리된 비어있는 나노입자 조성물의 성분을 투여하는 것을 포함하고, 이로써 발한이 감소되거나 그 개시가 지연되는 방법.

청구항 88

청구항 75에 있어서, 상기 피부 구조와 연관된 병태 또는 장애는 모낭과 연관된 병태 또는 장애인 방법.

청구항 89

청구항 88에 있어서, 상기 모낭과 연관된 병태 또는 장애는 모발 손실인 방법.

청구항 90

청구항 89에 있어서, 상기 투여 단계는 적어도 하나의 단리된 비어있는 나노입자 조성물의 성분을 투여하는 것을 포함하고, 이로써 모발 손실이 감소되거나 그 개시가 지연되는 방법.

청구항 91

청구항 75에 있어서, 상기 적어도 하나의 단리된 비어있는 나노입자 조성물의 성분은 피부 구조와 연관된 병태 또는 장애의 치료용으로 공지된 치료제와 혼합되는 방법.

청구항 92

원치않는 땀흘리기에 민감하거나 그것을 앓고 있는 환자를 제공하는 단계;

환자에게 적어도 하나의 단리된 비어있는 나노입자 조성물의 성분을 투여하는 단계로서, 상기 비어있는 나노입자 조성물은 임의의 공지된 치료제 또는 독립적 활성인 생물학적 활성체를 함유하지 않는 단계를 포함하는 방법으로서;

이로써 원치않는 땀흘리기의 발생정도 또는 중증도이 감소되거나 그 개시가 지연되는 방법.

청구항 93

청구항 92에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 발한억제제로서 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 94

청구항 92에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 방취제로서 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 95

체취에 민감하거나 그것을 앓고 있는 환자를 제공하는 단계;

환자에게 적어도 하나의 단리된 비어있는 나노입자 조성물의 성분을 투여하는 단계로서, 상기 비어있는 나노입자 조성물은 임의의 공지된 치료제 또는 독립적 활성인 생물학적 활성체를 함유하지 않는 단계를 포함하는 방법으로서;

이로써 체취의 발생정도 또는 중증도가 감소되거나 그 개시가 지연되는 방법.

청구항 96

청구항 95에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 발한억제제로서 투여하는 것을 포함하는 방

법.

청구항 97

청구항 95에 있어서, 상기 투여 단계는 비어있는 나노입자 조성물을 방취제로서 투여하는 것을 포함하는 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 관련된 출원

본원은 미국 출원 시리즈 번호 61/435,749 (2011년 1월 24일 출원)에 대한 우선권 및 그의 이점을 주장하고, 이들의 전체 내용은 참고로 본원에 포함되어 있다.

배경기술

[0003] 배경

땀샘 또는 피지샘과 연관된 병태 또는 장애는 이를 앓고 있는 사람에게 신체적으로 및 심리적으로 쇠약하게 할 수 있다. 현재 치료는 그렇게 성공적이지 않고 종종 바람직하지 않은 부작용을 낳는다. 예를 들면, 연구에 따라, 여드름으로 인해 종종 자부심이 감소되며, 때때로 심지어 우울증 또는 자살에 이르게 된다 (참고, 예를 들면, Goodman, 2006, *Aust. Fam. Physician* 35:503, 2006; Purvis 등, 2006, *J. Paediatr. Child. Health* 42:793; 이러한 둘 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다). 유사한 도전은 하기에서도 관찰된다: 다한증 (과도한 발한), 땀악취증 (체취), 색한증 (착색 땀), 건선, 피부 감염 (예를 들면, 세균 감염, 바이러스성 감염, 진균 감염, 등), 모발 손실, 광선각화증, 장미증, 및 피부의 다른 고통.

[0005] 발명의 요약

본 발명은, 국소로 적용된 나노입자 조성물이, 공지된 치료제없이 제조될 때에도 피부 구조에 대한 유익한 효과를 가질 수 있다는 놀라운 발견을 포함한다. 제공된 조성물은, 예를 들면 피부 구조와 연관된 질환, 장애, 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위해 (예를 들면, 이들의 하나 이상의 증상 또는 부작용의 세기 및/또는 빈도를 감소시키고/거나 개시를 지연시키기 위해) 약물에서 유용하다. 제공된 조성물은 다른 질환, 장애 또는 병태를 치료 또는 예방하는데 또한 유용할 수 있다. 제공된 신규 조성물은 임의의 목적을 위해, 및 특히 대상체의 피부에의 임의 국소 투여를 위해 본 발명에 따라 사용될 수 있다.

본 발명은 구체적으로 예를 들면 하기와 기재된 바와 같이 나노입자 조성물의 용도를 포함한다: 미국 특허 번호 7,763,663, (2010년 7월 27일 발행), 및 명칭 "다당류-함유 블록 코폴리머 입자 및 그의 용도"; PCT 특허 출원 번호 PCT/US06/026918 (2006년 7월 11일 출원), 공개 WO 08/010788 (2008년 1월 24일), 및 명칭 "조성물 및 나노에멀젼을 제조 및 사용하는 방법"; PCT 특허 출원 번호 PCT US06/46236 (2006년 12월 1일 출원), 공개 WO 08/045107 (2008년 4월 17일), 및 명칭 "보툴리눔 나노에멀젼"; PCT 특허 출원 번호 PCT US07/86018 (2007년 11월 30일 출원), 공개 WO 08/070538 (2008년 6월 12일 출원), 및 명칭 "친양쪽성의 실체 나노입자"; PCT 특허 출원 번호 PCT/ US07/86040 (2007년 11월 30일 출원), 공개 PCT 공보 WO 08/140594 (2008년 11월 20일), 및 명칭 "펩타이드 나노입자 및 그의 용도"; PCT 출원 시리즈 번호 PCT/US08/65329 (2008년 5월 30일 출원), 공개 PCT 공보 WO 08/151022 (2008년 12월 11일), 및 명칭 "핵산 나노입자 및 그의 용도"; 및/또는 PCT 특허 출원 번호 PCT US09/48972 (2009년 6월 26일 출원), 공개 WO 09/158687 (2009년 12월 30일 출원), 및 명칭 "피부 전달"; 이들 모두의 내용은 참고로 본원에 포함되어 있다. 기재된 바와 같이, 그와 같은 조성물은 생물학적 활성제를 포함하거나 그렇지 않을 수 있다. 본 발명은 구체적으로, 생물학적 활성제로서 공지된 치료제 (예를 들면, 피부 구조 예컨대 땀샘, 피지샘, 모낭, 등에 영향을 주는 것으로 공지된 치료제) 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제 (예를 들면, 제제가 본원에 기재된 바와 같은 나노입자 조성물에 존재하는지에 관계없이 생물학적 활성을 보여주는 제제)를 포함하지 않는 나노입자 조성물의 용도에 관한 것이다. 그와 같은 나노입자 조성물은 "비어있는 나노입자 조성물"로 지칭된다. 그러나, 본 개시내용이 그와 같은 비어있는 나노입자 조성물로 달성된 하나 이상의 생물학적 효과를 확립하는 정도로, 비어있는 나노입자 조성물 자체는 (예를 들면, 구성 성분의 조합 및/또는 구조 배열을 통해) 하나 이상의 생물학적 활성제이거나 그것을 함유하는 것으로 실증된다는 것을 인식해야 한다. 나노입자 조성물은 그럼에도 불구하고 하기인 한, 비어있는 나노입자 조성물을 의미한다: 조성물

은 (i) 비어있는 나노입자 조성물로 궁극적으로 관찰된 생물학적 효과를 그것만으로 달성하기 위해 미리 공지된 단일 특정 성분의 포함없이; 및/또는 (ii) 제제가 본원에 기재된 바와 같은 나노입자 조성물에 존재하는지에 관계없이 생물학적 활성을 보여주는 단일 특정 성분의 포함없이 제조된다.

[0008] 따라서 본 발명은 약물에서, 및 특히 피부 구조 (예를 들면, 땀샘, 피지샘, 모낭, 등)와 연관된 병태 또는 장애의 치료를 위해 본원에 기재된 바와 같은 제공된 조성물 (예를 들면, 비어있는 나노입자 조성물 및/또는 그의 개별 성분)의 용도를 제공한다. 본 발명은 조성물의 관찰된 활성에 책임있는 제공된 조성물에 존재하는 성분 또는 성분들을 확인하기 위한 기술을 추가로 제공한다. 그와 같은 기술이 나노입자 구조에 독립적인 관찰된 결과를 달성할 수 있는 성분(들)을 확인하는 정도도, 본 발명은 또한 하나 이상의 비어있는 나노입자 성분을 함유하는 조성물의, 약물에서, 및 특히 피부 구조 (예를 들면, 땀샘, 피지샘, 모낭, 등)와 연관된 병태 또는 장애의 치료에서의 용도를 제공한다.

[0009] 본 발명은 특히, 본원에 기재된 바와 같은 비어있는 나노입자 조성물 (또는 하나 이상의 그의 개별 성분)을 포함하는 조성물의, 피부 구조 (예를 들면, 땀샘, 피지샘, 모낭, 등)와 연관된 병태 또는 장애를 앓고 있거나 그 것에 민감한 대상체에의 국소 적용 (예를 들면, 피부 표면에)을 수반하는 용도를 제공한다. 일부 구현예에서, 그와 같은 조성물의 투여는 부분적으로 또는 완전히, 피부 구조 (예를 들면, 땀샘, 피지샘, 모낭, 등)와 연관된 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 치료, 완화, 개선, 경감, 억제하고, 그의 개시를 지연시키고, 그의 중증도를 감소시키고/거나 그의 발생정도를 감소시킨다. 예시적인 피부 구조와 연관된 병태 또는 장애는 비제한적으로 하기로 포함한다: 여드름, 다한증, 원치않는 땀흘리기, 땀악취증, 체취, 색한증, 장미증, 모발 손실, 건선, 피부 감염 (예를 들면, 단순 헤르페스 바이러스 감염, 인간 파필로마바이러스 감염, 진균 감염, 등), 광선각화증, 습진성 피부염 (예를 들면, 아토피 피부염, 등), 과잉 피지-생성 장애 (예를 들면, 지루, 지루성 피부염, 등), 화상, 레이노 현상, 홍반성 낭창, 과색소침착 장애 (예를 들면, 흑피종, 등), 저색소침착 장애 (예를 들면, 백반증, 등), 및/또는 피부암 (예를 들면, 편평표피 세포 피부 암종, 기저 세포 피부 암종, 등).

[0010] 일부 구현예에서, 피부 구조 (예를 들면, 땀샘, 피지샘, 모낭, 등)와 연관된 병태 또는 장애를 치료하는 방법은 피부 표면에, 제공된 조성물 (예를 들면, 비어있는 나노입자 조성물 예컨대 비어있는 나노에멀젼, 또는 비어있는 나노입자 조성물의 하나 이상의 성분을 포함하는 또 하나의 조성물)을 함유하는 조성물을 적용하는 것을 수반한다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 (예를 들면, 비어있는 나노입자 조성물 예컨대 비어있는 나노에멀젼, 또는 비어있는 나노입자 조성물의 하나 이상의 성분을 포함하는 또 하나의 조성물)은 배열되고 구성되고, 이로써 진피의 내부 및/또는 외부에 원치않는 이망 효과를 유도하지 않는다.

[0011] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 제형 및/또는 전달될 수 있고 이로써 전신 전달이 달성되고; 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 제형 및/또는 전달될 수 있고 이로써 전신이 아닌 국소 전달이 달성된다.

[0012] 본 발명에 따라, 제공된 조성물은 다양한 화장 및 의학적 적용에서 유용하다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 여드름을 치료하기 위해 이용된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 다한증을 치료하기 위해 이용된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 여드름을 치료하기 위해 이용된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 원치않는 땀흘리기를 치료하기 위해 이용된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 땀악취증을 치료하기 위해 이용된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 여드름을 치료하기 위해 이용된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 색한증을 치료하기 위해 이용된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 땀샘과 연관된 장애 또는 병태를 치료하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 피지샘, 예컨대 과잉 피지-생성 장애 (예를 들면, 지루, 지루성 피부염, 등)과 연관된 장애 또는 병태를 치료하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 땀 및 피지샘과 동일한 수준의 깊이 주위에 존재하는 진피의 임의의 성분과 연관된 장애 또는 병태를 치료하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 장미증을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 모발 손실을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 건선을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 피부 감염 (예를 들면, 세균 감염, 바이러스성 감염, 진균 감염, 등)을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 광선각화증. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 습진성 피부염 (예를 들면, 아토피 피부염, 등)을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 과잉 피지-생성 장애 (예를 들면, 지루, 지루성 피부염, 등)을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 화상을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 레이노 현상을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 홍반성 낭창을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 과색소침착 장애 (예를 들면, 흑피종, 등)을 치료하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 저색소침착 장애 (예를 들면, 백반증, 등) 또는 과색소침착 장애 (예를 들면, 흑피종)를 치료하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 제공된

조성물은 피부암 (예를 들면, 편평표피 세포 피부 암종, 기저 세포 피부 암종, 등)을 치료하기 위해 사용된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는"은 부분적으로 또는 완전히, 본원에 기재된 병태 또는 장애를 비제한적으로 포함하는 피부 구조 (예를 들면, 땀샘, 피지샘, 모낭, 등)와 연관된 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상을, 완화, 개선, 경감, 억제하고, 그의 개시를 지연시키고, 그의 중증도를 감소시키고/거나 그의 발생정도를 감소시키는 것을 의미한다.

[0013] 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명자들은, 특정 제공된 조성물이 진피에 적용될 때 어떤 상태의 치료에 놀랍게도 유용하고/하거나 효과적이라는 것을 발견했다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 제공되고 사용된 제공된 조성물은 국소 및/또는 경피 (예를 들면, 로션, 크림, 분말, 연고, 도찰체, 젤, 물약, 등에 의해) 투여를 통해 투여된다.

[0014] 임의의 특정 이론에 의해 구속되기를 바라지 않으면서, 출원인은, 특히 적어도 일부 상황에서 관찰된 활성이 제공된 조성물의 하나 이상의 성분의 이전에 인정받지 못한 생물학적 활성, 및/또는 제공된 조성물의 하나 이상의 구조 특징 (예를 들면, 나노에멀젼 특징)으로부터 적어도 부분적으로 생기는 정도로, 제공된 조성물은 국소 이외의 경로에 의해 전달용으로 제형될 때 유용하고/하거나 효과적일 수 있다는 것을 인식한다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 전달용으로 제형되고/되거나 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 경로에 의해 전달된다: 경구 (PO), 정맥내 (IV), 근육내 (IM), 동맥내 (IA), 수질내, 척추강내, 피하 (SQ), 뇌실내, 피부간, 진피내, 직장 (PR), 질, 복강내 (IP), 위내 (IG), 점막, 비강내, 구강, 장, 유리체, 설하; 기관내 점적, 기관지 점적, 및/또는 흡입에 의해; 경구 스프레이, 비강 스프레이, 및/또는 에어로졸로서, 및/또는 간상황 카테터를 통해; 및/또는 이들의 조합.

[0015] 비교가능하게, 제공된 신규 조성물은 예를 들면 임의의 치료, 진단, 또는 화장 결과를 달성하기 위해서를 포함하는 임의의 목적을 위해 본 발명에 따라 사용될 수 있다.

[0016] 발명자들은, 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 피부의 구조의 변화 또는 변경없이 피부 구조 (예를 들면, 땀샘, 피지샘, 모낭, 등)와 연관된 병태 또는 장애의 치료를 위해 사용될 수 있다는 것을 발견했다. 예를 들면, 피부의 표층을 약화 또는 악화시키는 연마제 제제 또는 제제들은 치료적으로 유용한 제공된 조성물 (예를 들면, 비어있는 나노입자 조성물 예컨대 비어있는 나노에멀젼, 또는 비어있는 나노입자 조성물의 하나 이상의 성분을 포함하는 다른 조성물)에 대해 필요하지 않다. 따라서, 많은 구현예에서, 제공된 조성물을 사용하는 피부 구조 (예를 들면, 땀샘, 피지샘, 모낭, 등)와 연관된 병태 또는 장애의 치료는 피부의 유의미한 자극없이 달성된다.

[0017] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 제공된 조성물은 고전단력에의 노출에 의해 제조되고; 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 마이크로유동화에 의해 제조되고; 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 고압 균질화에 의해 제조된다.

[0018] 본 발명에 따라, 제공된 조성물은 (예를 들면, 피부 구조 (예를 들면, 땀샘, 피지샘, 모낭, 등)와 연관된 병태 또는 장애의 치료에서) 임의의 다양한 포맷으로 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 크림, 젤, 분말, 또는 로션 내에 통합되고, 이로써 제공된 조성물은 피부에의 적용에 의해 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 연고 및/또는 도찰체 내에 통합되고, 이로써 제공된 조성물은 피부에의 적용에 의해 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 서스펜션, 마이크로에멀젼, 나노에멀젼, 및/또는 리포솜 내에 통합되고, 이로써 제공된 조성물은 피부에의 적용에 의해 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 경피 패치 내에 통합되고, 이로써 제공된 조성물은 패치로부터 대상체에 투여된다.

[0019] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 최대 및 최소 직경을 갖는 입자의 모집단을 함유하는 애벌젼이거나 이를 포함하고, 여기서 상기 최대와 최소 직경의 차이는 약 600 나노미터 (nm), 약 550 nm, 약 500 nm, 약 450 nm, 약 400 nm, 약 350 nm, 약 300 nm, 약 250 nm, 약 200 nm, 약 150 nm, 약 100 nm, 약 90 nm, 약 80 nm, 약 70 nm, 약 60 nm, 약 50 nm, 또는 fewer than 약 50 nm 미만을 초과하지 않는다.

[0020] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 사용된 제공된 조성물 내의 입자는 하기인 직경을 갖는다: 약 600 nm, 약 550 nm, 약 500 nm, 약 450 nm, 약 400 nm, 약 350 nm, 약 300 nm, 약 250 nm, 약 200 nm, 약 150 nm, 약 130 nm, 약 120 nm, 약 115 nm, 약 110 nm, 약 100 nm, 약 90 nm, 약 80 nm, 약 70 nm, 약 60 nm, 약 50 nm, 약 40 nm, 약 30 nm, 약 20 nm, 또는 약 20 nm 미만.

[0021] 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 10 내지 약 600 nm 범위 내의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 내의 입자는 하기의 범위 내의 직경을 갖는다: 10 nm 내지 약 300 nm, 약 10 nm 내지 약 200 nm, 약 10 nm 내지 약 150 nm, 약 10 nm 내지 약 130 nm, 약 10 nm 내지 약 120 nm, 약 10 nm 내지 약 115 nm,

약 10 nm 내지 약 110 nm, 약 10 nm 내지 약 100 nm, 또는 약 10 nm 내지 약 90 nm.

[0022] 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 약 600 nm, 약 550 nm, 약 500 nm, 약 450 nm, 약 400 nm, 약 350 nm, 약 300 nm, 약 250 nm, 약 200 nm, 약 150 nm, 약 130 nm, 약 120 nm, 약 115 nm, 약 110 nm, 약 100 nm, 또는 약 90 nm 미만인 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 구현예에서, 평균 입자 크기는 약 10 nm 내지 약 300 nm, 약 50 nm 내지 약 250 nm, 약 60 nm 내지 약 200 nm, 약 65 nm 및 약 150 nm, 또는 약 70 nm 내지 약 130 nm이다. 일부 구현예에서, 평균 입자 크기는 약 80 nm 내지 약 110 nm, 약 70 nm 내지 약 90 nm, 약 60 nm 내지 약 80 nm, 약 50 nm 내지 약 70 nm, 또는 약 10 nm 내지 약 50 nm의 범위 내이다. 일부 구현예에서, 평균 입자 크기는 약 90 nm 내지 약 100 nm이다.

[0023] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 사용된 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 명시된 크기 미만 또는 명시된 범위 내의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수는 조성물 중 입자의 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 그 초과이다.

[0024] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 사용된 제공된 조성물은 약 600 nm, 약 500 nm, 약 400 nm, 약 300 nm, 약 200 nm, 약 150 nm, 및/또는 약 120 nm 초과의 직경을 갖는 입자가 실질적으로 없다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 약 30 nm 내지 약 115 nm 범위 내의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 조성물 내의 대부분의 입자는 이러한 범위 내의 직경을 가지며; 일부 구현예에서, 그와 같은 조성물은 약 115 nm 초과의 직경을 갖는 입자가 실질적으로 없다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 약 30 nm 내지 약 70 nm 또는 40 nm 내지 90 nm 범위 내의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 그와 같은 조성물 내의 대부분의 입자는 이러한 범위 내의 직경을 가지며; 일부 구현예에서 제공된 조성물은 약 70 nm 초과의 직경을 갖는 입자가 실질적으로 없다.

[0025] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 사용된 제공된 조성물은 입자의 적어도 2개의 뚜렷한 모집단을 갖는다. 예를 들면, 그와 같은 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 약 30 nm 내지 약 70 nm 범위의 직경을 가지며, 한편 제2 입자의 모집단은 약 70 nm 내지 약 120 nm 범위 내의 직경을 갖는다. 그와 같은 일부 구현예에서, 조성물은 120 nm 초과 직경의 입자로 오염되지 않는다.

[0026] 본원은 다양한 특허 공보를 언급하고, 이를 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다.

정의

[0028] **마모:** 용어 "마모"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 피부의 최상층을 변경, 방해, 제거 또는 파괴하는 임의의 수단을 의미한다. 일부 구현예에서, 마모는 피부의 최상층을 변경, 방해, 제거 또는 파괴하는 기계적 수단을 의미한다. 일부 구현예에서, 마모는 피부의 최상층을 변경, 방해, 제거 또는 파괴하는 화학적 수단을 의미한다. 몇 개의 예를 제공하기 위해, 제제 예컨대 박피크림, 미세 입자 (예를 들면, 마그네슘 또는 알루미늄 입자), 산 (예를 들면, 알파-하이드록시산 또는 베타-하이드록시산), 및/또는 알코올은 마모를 야기할 수 있다. 일반적으로, 투과 중대제 예컨대 예를 들면 하기에 의해 기재된 것: Donovan (참고, 예를 들면, 미국 특허 공보 2004/009180 및 2005/175636; 및 PCT 공보 WO 04/06954; 이를 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다), 및 Graham (참고, 예를 들면, 미국 특허 6,939,852 및 미국 특허 공보 2006/093624; 이러한 둘 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다), 등은 마모를 야기할 것으로 기대된다. 물론, 당해분야의 숙련가는, 특정한 제제가 하나의 농도로 또는 하나 이상의 다른 제제와 회합하여 존재할 때, 마모를 야기할 수 있지만, 상이한 상황 하에서 마모를 야기할 수 없다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 특정한 물질이 "연마제"인지 여부는 상황에 의존한다. 마모는, 예를 들면 각질층의 변경, 봉괴, 제거, 또는 부식을 보여주는 피부의 적혈상태 또는 자극 및/또는 피부의 조직학적 시험의 관찰에 의해 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 평가될 수 있다.

[0029] **투여:** 용어 "투여"는, 본원에 사용된 바와 같이 제공된 조성물 (예를 들면, 비어있는 나노입자 조성물 예컨대 비어있는 나노에멀젼, 또는 비어있는 나노입자 조성물의 하나 이상의 성분을 포함하는 또 하나의 조성물)의 대상체에의 투여를 의미하고, 임의의 특정 경로로 한정되지 않지만 의료 사회에 의해 적절한 것으로 허용된 임의의 경로를 의미한다. 예를 들면, 본 발명은 국소 및/또는 경피를 비제한적으로 포함하는 투여 경로를 고려한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 하기를 비제한적으로 포함하는 투여 경로를 고려한다: 경구 (PO), 정맥내 (IV), 근육내 (IM), 동맥내, 수질내, 척추강내, 피하 (SQ), 뇌실내, 경피, 피부간, 진피내, 직장 (PR), 질, 복강내 (IP), 위내 (IG), 국소 및/또는 경피 (예를 들면, 로션, 크림, 분말, 연고, 도찰제, 겔, 물약, 등에 의해), 점막, 비강내, 구강, 장, 유리체, 및/또는 설하 투여; 기관내 점적, 기관지 점적, 및/또는 흡입에 의해; 경구 스프레이, 비강 스프레이, 및/또는 에어로졸로서, 및/또는 간상황 카테터를 통해; 및/또는 상기 중 어느 하나의 조합.

[0030] **아미노산:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미노산"은, 그의 최고 넓은 의미에서, 폴리펩타이드 사슬에 통합될 수 있는 임의의 화합물 및/또는 물질을 의미한다. 일부 구현예에서, 아미노산은 일반적인 구조 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})(\text{R})-\text{COOH}$ 를 갖는다. 일부 구현예에서, 아미노산은 천연 생성 아미노산이다. 일부 구현예에서, 아미노산은 합성 아미노산이고; 일부 구현예에서, 아미노산은 d-아미노산이고; 일부 구현예에서, 아미노산은 l-아미노산이다. "표준 아미노산"은 천연 생성 펩타이드에서 통상적으로 발견되는 임의의 20개의 표준 l-아미노산을 의미한다. "비표준 아미노산"은 합성으로 또는 천연 공급원으로부터 얻는 지에 관계없이 표준 아미노산 이외의 임의의 아미노산을 의미한다. 펩타이드 중 카복시- 및/또는 아미노-말단 아미노산을 포함하는 아미노산은, 그의 활성의 불리한 영향없이 메틸화, 아미드화, 아세틸화, 및/또는 펩타이드의 순환 반감기를 변화시킬 수 있는 다른 화학 그룹에 의한 치환에 의해 변형될 수 있다. 아미노산은 디설파이드 결합에 참여할 수 있다. 용어 "아미노산"은 "아미노산 잔기"와 상호교환적으로 사용되고, 펩타이드의 유리 아미노산 및/또는 아미노산 잔기를 의미할 수 있다. 펩타이드의 유리 아미노산 또는 잔기를 의미하는지 아닌지 그 용어가 사용되는 상황으로부터 분명할 것이다.

[0031] **동물:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "동물"은 동물계의 임의의 멤버를 의미한다. 일부 구현예에서, "동물"은 임의의 발달 단계에서 인간을 의미한다. 일부 구현예에서, "동물"은 임의의 발달 단계에서 비-인간 동물을 의미한다. 일부 구현예에서, 비-인간 동물은 포유동물이다 (예를 들면, 설치류, 마우스, 랫트, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 양, 소, 영장류, 및/또는 돼지). 일부 구현예에서, 동물은 비제한적으로 하기를 포함한다: 포유동물, 새, 과충류, 양서류, 물고기, 및/또는 벌레. 일부 구현예에서, 동물은 이식유전자 동물, 유전적으로-조작된 동물, 및/또는 클론일 수 있다.

[0032] **대략:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 수에 관한 용어들 "대략" 또는 "약"은 달리 언급되지 않으면 수의 방향 (초과 또는 미만)에서의 5%, 10%, 15%, 또는 20%의 범위 내에 있는 수를 포함하는 것으로 일반적으로 취급되거나 달리 상황으로부터 분명한 (여기서 그와 같은 수가 가능한 값의 0% 미만 또는 100% 초과인 것은 제외한다).

[0033] **생물학적 활성제:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 어구 "생물학적 활성제"는 생물학적 시스템 및/또는 유기체에서 활성을 갖는 임의의 물질을 의미한다. 예를 들면, 유기체에 투여될 때, 유기체에 대한 생물학적 효과를 갖는 물질은 생물학적 활성이 있는 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 여기서 물질 (예를 들면, 폴리펩타이드, 핵산, 항체, 등)은 생물학적 활성이 있고, 전체의 물질의 적어도 하나의 생물학적 활성을 공유하는 물질의 일부는 전형적으로 통칭 "생물학적 활성" 부분이다.

[0034] **화장용 제형:** 용어 "화장 제형"은 화장 특성을 갖는 하나 이상의 제제를 함유하는 국소로 적용된 조성물을 의미하는 것으로 본 명세서에서 사용된다. 몇 개의 예를 제공하기 위해, 화장 제형은 피부 연화제, 영양 로션 유형에 멀젼, 크렌징 로션, 크렌징 크림, 피부 밀크, 완화제 로션, 마사지 크림, 완화제 크림, 메이크업 베이스, 립 스틱, 얼굴 팩 또는 얼굴 젤, 클리너 제형 예컨대 샴푸, 린스, 바디 클렌저, 헤어 토닉, 또는 비누, 및/또는 피부 조성물 예컨대 로션, 연고, 젤, 크림, 패치, 방취제, 발한억제제, 및/또는 스프레이일 수 있다.

[0035] **크림:** 용어 "크림"은 피부에 적용하기 위해 전형적으로 제형된 퍼짐성 조성물을 의미한다. 크림은 전형적으로 오일 및/또는 지방산 기반-매트릭스를 함유한다. 본 발명에 따라 제형된 크림은 침투를 향상 및/또는 개선할 수 있고 국소 투여시 피부를 통해 (예를 들면, 제공된 조성물의) 실질적으로 완전한 침투가 가능할 수 있다.

[0036] **분산매:** 용어 "분산매"는 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 액체 배지를 의미하고, 여기서 입자 (예를 들면, 비어있는 나노입자)가 분산된다. 일반적으로, 분산물은, 적어도 2개의 불Hon화성 물질이 조합될 때 형성된다. "수 중유" 분산물은 오일성 입자가 수성 분산매 내에 분산되는 것이다. "유중수" 분산물은, 수성 입자가 오일성 분산매 내에 분산되는 것이다. 당해분야의 숙련가는, 분산물이 임의의 2개의 불Hon화성 매질로부터 형성될 수 있고 수성 및 오일성 매질의 조합으로 엄격히 한정되지 않는다는 것을 인식할 것이다. 따라서 용어 "분산매"는, "수성" 및 "오일성" 카테고리를 의미하는 것이 공통적인 것임에 불구하고 임의의 분산매에 광범위하게 적용된다.

[0037] **캡슐에 넣어진:** 용어 "캡슐에 넣어진" (또한 "캡슐에 넣는" 또는 "캡슐화")은, 캡슐에 넣어진 실체가 또다른 물질에 의해 완전히 둘러싸인다는 것을 의미하는 것으로 본 명세서에서 사용된다. 단지 하나의 예를 제공하기 위해, 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제는 본 발명에 따라 예멀젼 중 비어있는 나노입 내에 캡슐에 넣어지지 않는다.

[0038] **비어있는 나노입자 조성물:** 용어 "비어있는 나노입자 조성물"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 포함하지 않는 나노입자 조성물을 의미한다.

[0039] **와 함께:** 본원에서 사용된 바와 같이, 어구 "와 함께 투여된"은 2개 이상 물질 또는 제제의 공-투여를

의미한다. 특히, 본 발명에 따라, 어구는 또 하나의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성체를 포함하는 조성물과 함께 제공된 조성물 (예를 들면, 비어있는 나노입자 조성물 예컨대 비어있는 나노에멀젼, 또는 비어있는 나노입자 조성물의 하나 이상의 성분을 포함하는 또 하나의 조성물)의 동시 투여를 의미하는 것으로 본원에서 사용된다. 그와 같은 구현예에서, 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성체는 제공된 조성물의 일부는 아니지만, 대신에, (예를 들면, 별개의 조성물로서, 또는 제공된 조성물과 혼합 및/또는 그와 함께 제형된다. 일부 구현예에서, 공지된 치료 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성체는 나노입자 조성물의 나노입자 내에 통합되지 않고; 일부 구현예에서, 공지된 치료 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성체는 나노입자 조성물의 나노입자 내에 캡슐 형태로 넣어지지 않고; 일부 구현예에서, 공지된 치료 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성체는 나노입자 조성물의 나노입자 내에 회합되지 않는다) 대상체에 별도로 투여된다.

[0040] **독립적 활성인 생물학적 활성체:** 용어 "독립적 활성인 생물학적 활성체"는 제제가 본 명세서에서 기재된 바와 같은 나노입자 조성물에서 존재와 무관하게 생물학적 활성을 보여주는 제제를 의미한다. 일부 구현예에서, 제제의 하나 이상의 특정 생물학적 활성은 나노입자 조성물에서 개선되고; 일부 구현예에서, 제제의 하나 이상의 생물학적 활성은 나노입자 조성물에서 개선되지 않는다.

[0041] **단리된:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "단리된"은 (1) (사실상 및/또는 실험 셋팅에서 인지 아닌지) 초기에 생산될 때 연관된 성분의 적어도 일부로부터 분리된, 및/또는 (2) 사람의 손에 의해 생산된, 준비된, 및/또는 제조된 물질 및/또는 실체를 의미한다. 단리된 물질 및/또는 독립체는 초기에 연관된 다른 성분의 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 그 초과로부터 분리될 수 있다. 일부 구현예에서, 단리된 물질 및/또는 독립체는 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 초과 순수하다.

[0042] **공지된 치료제:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "공지된 치료제"는, 나노입자 조성물에서 그의 통합 전에, 예를 들면, 피부 구조 (예를 들면, 땀샘, 피지샘, 모낭, 등)에 대한 특정한 생물학적 효과를 갖는 것으로 공지된 생물학적 활성체를 기재한다. 일부 구현예에서, 공지된 치료제는, 예를 들면, 피부 구조 (예를 들면, 땀샘, 피지샘, 모낭, 등)에 대한 특정한 생물학적 효과를 갖기 위해 본원의 출원 전에 공지된 생물학적 활성체를 기재한다. 땀샘에 대한 특정한 생물학적 효과를 갖는 것으로 공지된 예시적인 공지된 치료제는 하기를 포함한다: 알루미늄 클로라이드, 알루미늄 클로로히드레이트, 알루미늄 클로로하이드렉스 화합물, 알루미늄 디클로로히드레이트, 알루미늄 디클로로하이드렉스 화합물, 알루미늄 세스퀴클로로히드레이트, 알루미늄 세스퀴클로로하이드렉스 화합물, 알루미늄 지르코늄 테트라클로로하이드렉스 글라이, 알루미늄 지르코늄 트리클로로하이드렉스 글라이, 암모늄 명반, 알루미늄 세페이트 화합물, 알루미늄 지르코늄 화합물, 보툴리눔 독소, 경구 약물처치 (예를 들면, 디펜히드라민 하이드로클로라이드, 하이드록시진, 글라이코피롤레이트, 등), 항콜린성 약물 (예를 들면, 옥시부티닌, 글라이코피롤레이트, 프로판테린 브로마이드, 벤즈트로핀, 등), 베타-차단제, 항우울제, 항불안제, 탈크, 베이비 파우더, 및/또는 이들의 조합. 피지샘에 대한 특정한 생물학적 효과를 갖는 것으로 공지된 예시적인 공지된 치료제는 하기를 포함한다: 보툴리눔 독소, 클렌저 또는 비누, 국소 살균 (예를 들면, 벤조일 페온사이드, 트라이클로산, 및/또는 클로로헥시딘 글루코네이트), 국소 항생제 (예를 들면, 외부로-적용된 에리트로마이신, 클린다마이신, 테트라사이클린, 등), 경구 항생제 (예를 들면, 에리트로마이신, 테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 테옥시사이클린, 미노사이클린, 라임사이클린, 트리메토프립, 등), 호르몬 치료 (예를 들면, 에스트로겐/프로게스테론 경구 페임제, 저용량 스피로노락톤, 코르티손, 등), 각질용해약 (즉, 캐라틴 막힘 기공을 용해시키는 물질), 벤조일 페온사이드, 국소 레티노이드 (예를 들면, 트레티노인 [RETIN-A[®]], 아다팔렌 [DIFFERIN[®]], 및 타자로텐 [TAZORAC[®]], 레티놀, 이소트레티노인, 등), 경구 레티노이드 (예를 들면, 이소트레티노인 [ACCUTANE[®], AMNESTEEM[™], SOTRET[™], CLARAVIS[™]]), 레티노산, 항-여드름 활성을 갖는 천연 생성물 (예를 들면, 아로에 베라, 아루나, 할디 [즉, 투메릭], 파파야, 등), 아젤라산 (브랜드명 AZELEX[™], FINACEA[®], FINEVIN[®], SKINOREN, 등), 항염증제 (예를 들면, 나프록센, 이부프로펜, 로페콕심, 등), 니코틴아마이드 (즉, 비타민 B3), 차 나무 오일 (멜라레우카 오일), 아미노레벨린산, 아지트로마이신, 메틸아미노레부니네이트, 나디플록사신, PRK124, 탈라로졸, 질류톤, 로페콕심, 아연, 하기에 기재된 제제: Krowchukdp (2000, *Pediatric Dermatology*, 47:841-857; 참고로 본원에 포함되어 있다) 및/또는 Johnson 등 (2000, *American Family Physician*, 62:1823-1830 및 1835-1836; 참고로 본원에 포함되어 있다), 및/또는 이들의 조합. 모낭에 대한 특정한 생물학적 효과를 갖는 것으로 공지된 예시적인 공지된 치료제는 하기를 포함한다: 미녹시딜 (ROGAINE/REGAINE), 피나스테라이드 (PROPECIA), 두타스테라이드 (AVODART), 안티안드로겐 (예를 들면, 코토코나졸, 플루코나졸, 스피로노락톤, 등), 텁 팔메토, 카페인, 구리 웨타이드, 니트록사이드 스픈 라밸 TEMPO 및

TEMPOL, 불포화된 지방산 (예를 들면, 감마 리놀렌산), 헤지혹 작용제, 조합한 아젤라산 및 아연, 차이니즈 마디풀, 호박씨, 트레티노인, 아연, 쇄기풀, Tempol 알코올-기반 젤 (예를 들면, MTS-01, 등), 알다라, 알레파셉트, AS101, 바이마토프로스트, 캡사이신, 에팔리주맙, FK506, GP11046, GP11511, 하이드록시클로로퀸, 라타노프로스트, MK0906, 록시트로마이신, 타르그레틴 젤 1%, 테트라펩타이드 알테하이드 프로테아솜 억제제 (예를 들면, NEOSH101, 등), 및/또는 이들의 조합.

[0043] **마이크로유동화된:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "마이크로유동화된"은 고전단력에 노출된 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 고전단력에 대한 그와 같은 노출은 고압에의 노출에 의해 달성되고; 일부 구현예에서 그와 같은 고압은 약 15,000 psi 내지 약 26,000 psi의 범위 내에 있다. 일부 구현예에서, 고전단력에 대한 그와 같은 노출은 캐비테이션에 의해 달성된다. 일부 구현예에서, 고전단력에 대한 그와 같은 노출은 샘플을, 기기 예를 들면, Microfluidizer® (Microfluidics Corporation/MFIC Corporation) 또는 균일한 나노입자 조성물을 만드는데 유용할 수 있는 다른 디바이스를 통과시켜서 달성된다. 일부 구현예에서, 샘플은 고전단력에 약 10 분 미만의 기간 동안 노출시켜서 마이크로유동화된다. 일부 구현예에서, 기간은 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3, 약 2, 또는 약 1 분(들) 미만이다. 일부 구현예에서, 기간은 약 1 - 약 2 분의 범위 내이다. 일부 구현예에서, 기간은 약 30 초이다. 일부 구현예에서, 샘플은 고전단력에 대한 단일 노출을 통해 "마이크로유동화되고"; 그와 같은 구현예는 통칭 "단일 통과" 마이크로유동화이다.

[0044] **나노에멀젼:** 에멀젼은 "콜로이드 크기보다 더 큰 소적에서 통상 혼화성 액체 중 유화제 유무로 분산된 액체로 이루어진 ...시스템으로서"는 종래에 정의되어 있다 *Medline Plus Online Medical Dictionary, Merriam Webster* (2005). 용어 "나노에멀젼"은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 에멀젼을 의미하고, 여기서 소적 (또는 입자)의 적어도 일부는 나노미터 크기 범위로 직경을 갖는다. 당해분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이, 나노에멀젼은 마이크로에멀젼보다 1천 배 더 작은 소적 또는 입자를 특징으로 한다.

[0045] **나노입자:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "나노입자"는 1000 나노미터 (nm) 미만의 직경을 갖는 임의의 입자를 의미한다. 일부 구현예에서, 나노입자는 국립과학재단에서 정의된 바와 같이 300 nm 미만의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 나노입자는 미국 국립 보건원에 의해 정의된 바와 같이 100 nm 미만의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 나노입자는 교질입자 막에 의해 별크 용액으로부터 분리된 둘러싼 칸을 포함하는 교질입자이다. "교질입자 막"은 공간 또는 칸 (예를 들면, 내강을 규정하기 위해) 공간 또는 칸을 둘러싸고 에워싸도록 응집된 친양쪽성의 독립체를 포함한다.

[0046] **나노입자 조성물:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "나노입자 조성물"은 적어도 하나의 나노입자를 함유하는 임의의 물질을 의미한다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 나노입자의 균일한 수집이다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 분산물 또는 에멀젼이다. 일반적으로, 분산물 또는 에멀젼은, 적어도 2개의 불혼화성 물질이 조합될 때 형성된다. "수중유" 분산물은, 수성 (또는 친수성 또는 극성) 입자가 오일성 분산매 내에 분산된 것이다. "유중수" 분산물은, 수성 (또는 친수성 또는 극성) 입자가 수성 분산매 내에 분산된 것이다. 당해분야의 숙련가는, 분산물이 임의의 2개의 불혼화성 매질로부터 형성될 수 있고 수성 및 오일성 매질의 조합으로 엄격히 제한되지 않는다는 것을 인식할 것이다. 따라서 용어 "분산매"는 "수성" 및 "오일성" 카테고리를 통상 의미함에도 불구하고 임의의 분산매에 광범위하게 적용된다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 나노에멀젼이다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 교질입자를 포함한다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 입자 예전대 하기에서 기재된 것들을 포함한다: 미국 특허 번호 7,763,663, (2010년 7월 27일 발행), 및 명칭 "다당류-함유 블록 코폴리머 입자 및 그의 용도" (참고로 본원에 포함되어 있다). 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 하기에서 기재된 나노에멀젼을 포함한다: PCT 특허 출원 번호 PCT/US06/026918 (2006년 7월 11일 출원), 공개 WO 08/010788 (2008년 1월 24일), 및 명칭 "조성물 및 나노에멀젼을 제조 및 사용하는 방법" (참고로 본원에 포함되어 있다). 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 하기에서 기재된 나노에멀젼을 포함한다: PCT 특허 출원 번호 PCT US06/46236 (2006년 12월 1일 출원), 공개 WO 08/045107 (2008년 4월 17일), 및 명칭 "보툴리눔 나노에멀젼" (참고로 본원에 포함되어 있다). 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 하기에서 기재된 친양쪽성의 실체 나노입자를 포함한다: PCT 특허 출원 번호 PCT/US07/86018 (2007년 11월 30일 출원), 공개 WO 08/070538 (2008년 6월 12일 출원), 및 명칭 "친양쪽성의 실체 나노입자" (참고로 본원에 포함되어 있다). 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 하기에서 기재된 입자를 포함한다: PCT 출원 시리즈 번호 PCT/US08/65329 (2008년 5월 30일 출원), 공개 PCT 공보 WO 08/151022 (2008년 12월 11일), 및 명칭 "핵산 나노입자 및 그의 용도" (참고로 본원에 포함되어 있다). 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 하기에서 기재된 입자를 포함한다: PCT 특허 출원 번호 PCT/US07/86040 (2007년 11월 30일 출원), 공개 PCT 공보 WO 08/140594 (2008년 11월 20일), 및 명칭 "펩타이드 나노입자 및 그의 용도" (참고로 본원에 포함되어 있다). 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 하기에서

기재된 입자를 포함한다: PCT 특허 출원 번호 PCT US09/48972 (2009년 6월 26일 출원), 공개 WO 09/158687 (2009년 12월 30일 출원), 및 명칭 "피부 전달" (참고로 본원에 포함되어 있다). 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 안정하다. 일부 구현예에서, 나노입자 조성물은 제공된 조성물이다. 본 발명에 따라, 나노입자 조성물은 임의의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 함유하지 않는다.

[0047] 오염되지 않은: 어구 "오염되지 않은"은, 제공된 조성물을 의미하는 것으로 본 명세서에서 사용될 때, "가 실질적으로 없는"과 유사어이고 인용된 물질의 약 50% 이하를 함유하는 제공된 조성물을 기재한다. 예를 들면, 제공된 조성물이, 직경이 언급된 범위 밖에 있는 입자가 "가 실질적으로 없는" 것이면, 그 다음 조성물 중 입자의 약 50% 이하는 범위 밖의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 25% 이하는 범위 밖에 있다. 일부 구현예에서, 입자의 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 이하 또는 그 미만은 언급된 범위 밖의 직경을 갖는다.

[0048] 핵산: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "핵산"은, 그의 최고 넓은 의미에서, 올리고뉴클레오타이드 사슬에 통합되거나 통합될 수 있는 임의의 화합물 및/또는 물질을 의미한다. 일부 구현예에서, 핵산은 포스포디에스테르 결합을 통해 올리고뉴클레오타이드 사슬에 통합되거나 통합될 수 있는 화합물 및/또는 물질이다. 일부 구현예에서, "핵산"은 개별적인 핵산 잔기 (예를 들면, 뉴클레오타이드 및/또는 뉴클레오사이드)를 의미한다. 일부 구현예에서, "핵산"은 개별적인 핵산 잔기를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 사슬을 의미한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "올리고뉴클레오타이드" 및 "폴리뉴클레오타이드"는 상호교환적으로 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, "핵산"은 RNA 뿐만 아니라 단일 및/또는 이중가닥 DNA 및/또는 cDNA를 포함한다. 또한, 용어들 "핵산", "DNA", "RNA", 및/또는 유사한 용어들은 핵산 유사체, 예를 들면, 포스포디에스테르 뼈대 이외의 것을 갖는 유사체를 포함한다. 예를 들면, 당해분야에 공지되어 있고 뼈대에서 포스포디에스테르 결합 대신에 펩타이드 결합을 갖는 소위 "펩타이드 핵산"은, 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 용어 "아미노산 서열을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열"은 서로의 베전을 악화시키고/거나 동일한 아미노산 서열을 인코딩하는 모든 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 단백질 및/또는 RNA를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 인트론을 포함할 수 있다. 핵산은 천연 공급원으로부터 정제되고, 재조합 발현 시스템을 사용하여 생산되고 임의로 정제된, 화학적으로 합성될 수 있는 등이다. 적절한 경우, 예를 들면, 화학적으로 합성된 분자의 경우에, 핵산은 뉴클레오사이드 유사체 예컨대 화학적으로 변형된 염기 또는 당, 뼈대 변형, 등을 갖는 유사체를 포함할 수 있다. 핵산 서열은, 달리 지적되지 않으면 5' 내지 3' 방향에서 제공된다. 용어 "핵산 분절"은 더 긴 핵산 서열의 일부인 핵산 서열을 의미하는 것으로 본 명세서에서 사용된다. 많은 구현예에서, 핵산 분절은 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 그 초과 개의 잔기를 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 하기이거나 하기를 포함한다: 천연 뉴클레오사이드 (예를 들면, 아데노신, 티미딘, 구아노신, 시티딘, 우리딘, 데옥시아데노신, 데옥시티미딘, 이노신, 피롤로-피리미딘, 3-메틸 아데노신, 5-메틸시티딘, C-5 프로피닐-시티딘, C-5 프로피닐-우리딘, 2-아미노아데노신, C5-브로모우리딘, C5-플루오로우리딘, C5-아이오도우리딘, C5-프로피닐-우리딘, C5-프로피닐-시티딘, C5-메틸시티딘, 2-아미노아데노신, 7-데아자아데노신, 7-데아자구아노신, 8-옥소아데노신, 8-옥소구아노신, 0(6)-메틸구아닌, 및 2-티오시티딘); 화학적으로 변형된 염기; 생물학적으로 변형된 염기 (예를 들면, 메틸화 염기); 삽입된 염기; 변형된 당류 (예를 들면, 2'-플루오로리보오스, 리보오스, 2'-데옥시리보오스, 아라비코스, 및 헥소스); 및/또는 변형된 포스페이트 그룹 (예를 들면, 포스포로티오에이트 및 5'-N-포스포르아미다이트 결합). 일부 구현예에서, 본 발명은 구체적으로, 화학적으로 변형되지 않는 핵산 (예를 들면, 폴리뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드 및/또는 뉴클레오사이드를 포함하는 잔기)를 의미하는 "비변형된 핵산"에 관한 것이다.

[0049] 환자: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "환자" 또는 "대상체"는, 제공된 조성물이, 예를 들면, 실험, 진단, 예방, 화장, 및/또는 치료 목적을 위해 투여될 수 있는 임의의 유기체를 의미한다. 전형적인 환자 동물 (예를 들면, 포유동물 예컨대 마우스, 랙트, 토끼, 비-인간 영장류, 및 인간)을 포함한다. 일부 구현예에서, 환자는 인간이다.

[0050] 약제학적으로 허용가능한: 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 건전한 의학 판단의 범위 내에, 합리적인 유익/유해 비율에 어울리는 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉에서 사용하기에 적당한 제제를 의미한다.

[0051] 예비혼합물: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "예비혼합물"은 본 발명에 따른 나노입자 조성물 (예를 들면, 비어있는 나노입자 조성물, 예컨대 비어있는 나노에멀젼)을 산출하기 위해 차후에 사용된 성분의 임의의 조합을 의미한다. 예를 들면, 예비혼합물은, 고전단력이 적용될 때, 본 발명에 따른 나노입자를 산출하는 성분의

임의의 수집이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 2개 이상 불혼화성 용매를 함유한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 나노입자에 자가조립되는 성분을 함유한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 교질입자에 자가조립되는 성분을 함유한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 하기에서 기재된 하나 이상의 친양쪽성의 독립체를 함유한다: 공동계류중 PCT 출원 시리즈 번호 PCT/US07/86018 (2007년 11월 30일 출원), 공개 WO 08/070538 (2008년 6월 12일 출원), 및 명칭 "친양쪽성의 실제 나노입자". 본 발명에 따라, 예비혼합물은 임의의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 교반된, 혼합된, 및/또는 교반되고; 일부 구현예에서, 예비혼합물은 고전단력의 적용 전에 교반된, 혼합된, 및/또는 교반된다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 적어도 하나의 용해된 성분 (즉, 용액 중에 있는 적어도 하나의 성분)을 포함하고; 그와 같은 일부 구현예에서, 예비혼합물은, 그와 같은 가용화가 달성된 후 고전단력이 적용된다.

[0052] **제공된 조성물:** 본원에서 사용된 바와 같이, "제공된 조성물"은 본원에 기재된 어떤 조성물을 의미하고, 이러한 조성물은, 비제한적으로, 비어있는 나노입자 조성물 (예를 들면, 비어있는 나노에멀젼) 및/또는 본원에 기재된 비어있는 나노입자 조성물의 하나 이상의 성분을 포함하는 다른 조성물을 포함한다.

[0053] **순수한:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 물질 및/또는 실체는, 실질적으로 다른 성분이 없으면, "순수하다". 예를 들면, 특정한 물질 및/또는 실체의 약 90% 초과를 함유하는 제제는 순수한 제제인 것으로 전형적으로 간주된다. 일부 구현예에서, 물질 및/또는 실체는 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 순수하다.

[0054] **난치:** 용어 "난치"는 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 의료인이 실시하여 정상적으로 관찰된 바와 같이 제공된 조성물 (예를 들면, 피부 구조 예컨대 땀샘, 피지샘, 모낭, 등과 연관된 병태 또는 장애의 치료를 위해)의 투여 다음에 기대된 임상 효능과 반응하지 않는 임의의 대상체를 의미한다.

[0055] **자가투여:** 용어 "자가투여"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 대상체가 의학적 감독의 필요 없이 자신에게 조성물을 투여하는 능력을 갖는 상황을 의미한다. 일부 구현예에서, 자가투여는 임상 현장 밖에서 수행될 수 있다. 단지 하나의 예를 제공하기 위해, 일부 구현예에서, 얼굴 화장 크림은 자신의 가정에서 대상체에 의해 투여될 수 있다.

[0056] **전단력:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "전단력"은 물질의 면에 수직인 힘과는 반대로 물질의 면에 평행 또는 접선인 힘을 의미한다. 일부 구현예에서, 조성물은 균일한 나노입자 조성물 (예를 들면, 균일한 비어있는 나노입자 조성물, 나노에멀젼, 등)을 생산하기 위해 고전단력에 노출된다. 당해분야에 공지된 임의의 방법은 고전단력을 산출하도록 사용된다. 일부 구현예에서, 캐비테이션은 고전단력을 산출하도록 사용된다. 일부 구현예에서, 고압 균질화는 고전단력을 산출하도록 사용된다. 대안적으로 또는 또한, 고전단력은 고압, 예를 들면 약 15,000 psi에 대한 노출에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 그와 같은 고압은 약 18,000 psi 내지 약 26,000 psi의 범위 내이고; 일부 구현예에서, 약 20,000 psi 내지 약 25,000 psi의 범위 내이다. 일부 구현예에서, 및 단지 하나의 예를 제공하기 위해, Microfluidizer[®] 프로세서 (Microfluidics Corporation/MFIC Corporation) 또는 다른 디바이스는 고전단력을 산출하도록 사용된다. Microfluidizer[®] 프로세서는 나노규모 범위로 크기를 감소시키기 위해 고속 (전형적으로 50 m/s - 300 m/s의 범위)에서 마이크로채널 (전형적으로 치수는 대략 75 마이크론임)을 통해 조성물을 가속화하여 고압 및 그에 따른 고전단력을 제공한다. 유체가 마이크로채널을 나감에 따라 반대 마이크로채널로 제트와 충돌하는 제트를 형성한다. 채널에서 유체는 종래의 기술보다 더 높은 자릿수인 높은 전단력 (최대 10^7 1/s)을 경험한다. 제트 충돌로 서브마이크론 수준에서 혼합된다. 따라서, 그와 같은 디바이스에서, 높은 전단 및/또는 충돌은 다중상의 입자 크기 감소 및 혼합을 달성할 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 고전단력에 약 10 분 미만의 기간 동안 노출된다. 일부 구현예에서, 기간은 약 9 분, 약 8 분, 약 7 분, 약 6 분, 약 5 분, 약 4 분, 약 3 분, 약 2 분, 또는 약 1 분 미만이다. 일부 구현예에서, 기간은 약 1 분 내지 약 2 분의 범위 내이고; 일부 구현예에서, 기간은 약 1 분 미만이고; 일부 구현예에서, 기간은 약 30 초이다. 일부 구현예에서, 샘플은 고전단력에 대한 단일 노출을 통해 "마이크로유동화되고"; 그와 같은 구현예는 "단일 통과" 마이크로유동화로 본 명세서에서 불린다.

[0057] **소분자:** 일반적으로, "소분자"는, 그 크기가 약 5 킬로달톤 (kD) 미만인 분자이다. 일부 구현예에서, 소분자는 약 4 kD, 3 kD, 약 2 kD, 또는 약 1 kD 미만이다. 일부 구현예에서, 소분자는 약 800 달톤 (D), 약 600 D, 약 500 D, 약 400 D, 약 300 D, 약 200 D, 또는 약 100 D 미만이다. 일부 구현예에서, 소분자는 약 2000 g/mol 미만, 약 1500 g/mol 미만, 약 1000 g/mol 미만, 약 800 g/mol 미만, 또는 약 500 g/mol 미만이다. 일부 구현예에서, 소분자는 비-폴리머이다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따라, 소분자는 단백질, 폴리펩타이드, 올리고펩타

이드, 펩타이드, 폴리뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드, 다당류, 당단백질, 프로테오글라이칸, 등이 아니다.

[0058]

안정한: 용어 "안정한"은, 본원의 제공된 조성물에 적용될 때, 그의 신체적 구조 (예를 들면, 입자의 크기 범위 및/또는 분포)의 하나 이상의 측면을 기간에 걸쳐 유지하는 조성물을 의미한다. 일부 구현예에서, 안정한 나노입자 조성물 (예를 들면, 비어있는 나노입자 조성물, 예컨대 비어있는 나노에멀젼)은, 평균 입자 크기, 최대 입자 크기, 입자 크기의 범위, 및/또는 입자 크기의 분포 (즉, 지정된 크기 초과 및/또는 지정된 범위의 크기 밖의 입자의 백분율)은 어떤 기간 동안 유지되는 것이다. 일부 구현예에서, 안정한 나노입자 조성물 (예를 들면, 비어있는 나노입자 조성물, 예컨대 비어있는 나노에멀젼)은, 평균 입자 크기, 최대 입자 크기, 입자 크기의 범위, 및/또는 입자 크기의 분포 (즉, 지정된 크기 초과 및/또는 지정된 범위의 크기 밖의 입자의 백분율)이 어떤 기간 동안 유지되는 것이다. 일부 구현예에서, 안정한 제공된 조성물 (예를 들면, 비어있는 나노입자 조성물)은, 생물학적으로 관련된 활성이 일정 기간 동안 유지되는 것이다. 일부 구현예에서, 기간은 적어도 약 1 시간이고; 일부 구현예에서 기간은 약 5 시간, 약 10 시간, 약 1 일, 약 1 주, 약 2 주, 약 1 개월, 약 2 개월, 약 3 개월, 약 4 개월, 약 5 개월, 6 개월, 약 8 개월, 약 10 개월, 약 12 개월, 약 24 개월, 약 36 개월, 또는 그 초과이다. 일부 구현예에서, 기간은 약 1 일 내지 약 24 개월, 약 2 주 내지 약 12 개월, 약 2 개월 내지 약 5 개월, 등의 범위 내이다. 예를 들면, 비어있는 나노입자의 모집단은 장기적인 보관, 온도 변화, 및/또는 pH 변화가 수행되고 조성물 중의 대다수의 나노입자는 언급된 범위의 직경 (예를 들면, 대략 10 nm 내지 대략 120 nm)을 유지하고, 나노입자 조성물은 안정하다. 일부 그와 같은 모집단에 대해, 대다수는 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5%, 약 99.6%, 약 99.7%, 약 99.8%, 약 99.9% 또는 그 초과이다.

[0059]

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

[0060]

실질적으로 없는: 제공된 조성물 (예를 들면, 비어있는 나노입자 조성물 예컨대 비어있는 나노에멀젼, 또는 비어있는 나노입자 조성물의 하나 이상의 성분을 포함하는 또 하나의 조성물)은 그 조성물 중 입자의 약 50% 이하가 범위 밖의 직경을 가질 때, 언급된 직경 범위 밖인 입자가 "실질적으로 없는" 것으로 된다. 일부 구현예에서, 입자의 25% 이하는 범위 밖에 있다. 일부 구현예에서, 입자의 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 이하 또는 그 미만은 언급된 범위 밖의 직경을 갖는다.

[0061]

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

[0062]

에 대해 민감성: 질환, 장애, 또는 병태 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 임의의 질환, 장애, 또는 병태를 비제한적으로 포함하는 임의의 질환, 장애, 또는 병태)"에 대해 민감성"인 개인은 질환, 장애, 또는 병태를 발달시키는 위험이 있다. 일부 구현예에서, 질환, 장애, 또는 병태에 대해 민감성인 개인은 질환, 장애, 또는 병태의 임의의 증상을 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 질환, 장애, 또는 병태에 대해 민감성인 개인은 질환, 장애, 및/또는 병태로 진단되지 않았다. 일부 구현예에서, 질환, 장애, 또는 병태에 대해 민감성인 개인은 질환, 장애, 또는 병태의 발달과 연관된 상태에 노출된 개인 (예를 들면, 감염원에 노출된 개인; 질환, 장애, 및/또는 병태를 야기하는 것으로 생각되는 환경적 위험에 노출된 개인; 등)이다. 일부 구현예에서, 질환, 장애, 및/또는 병태를 발달시키는 위험은 모집단-기반 위험 (예를 들면, 개인은 질환, 장애, 및/또는 병태와 연관된 유전자 및/또는 대립유전자를 보유한다)이다.

[0063]

증상은 감소된다: 본 발명에 따라, "증상은 감소된다"는, 특정한 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상이 그 크기 (예를 들면, 세기, 중증도, 등) 또는 빈도가 감소될 때이다. 명쾌함을 위해, 특정한 증상의 개시의 지

연은 그 증상의 빈도를 감소시키는 하나의 형태인 것으로 간주된다. 몇 개의 예를 제공하기 위해, 문제의 병태가 여드름인 경우, 그 병태의 증상은, 선택된 면에서의 하나 이상의 흄의 크기 (예를 들면, 직경, 용적, 등) 및/또는 중증도 (예를 들면, 적열상태, 염증성 반응, 등)가 감소되고/거나 총 흄의 수가 감소될 때 (예를 들면, 대상체의 얼굴 위, 등), 감소된다. 문제의 상태가 다한증인 경우, 증상은, 대상체가 땀을 덜 흘릴 때 감소된다. 상기 증상이 제거되는 경우로만 본 발명이 한정되는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명은 구체적으로, 하나 이상의 증상이 비록 완전히 제거되지는 않지만 감소되고 (대상체의 상태는 이로써 "개선되는") 정도의 치료를 고려한다.

[0064]

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

[0065]

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

[0066]

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

[0067]

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

[0068]

균일한: 용어 "균일한"은, 나노입자 조성물 (예를 들면, 비어있는 나노입자 조성물, 예컨대 비어있는 나노에멀젼)에 관하여 본 명세서에서 사용될 때, 개별 나노입자가 명시된 범위의 입자 직경 크기를 갖는 나노입자 조성물을 의미한다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 균일한 나노입자 조성물은 최소 직경과 최대 직경의 차이가 하기를 초과하지 않는 것이다: 약 600 nm, 약 550 nm, 약 500 nm, 약 450 nm, 약 400 nm, 약 350 nm, 약 300 nm, 약 250 nm, 약 200 nm, 약 150 nm, 약 100 nm, 약 90 nm, 약 80 nm, 약 70 nm, 약 60 nm, 약 50 nm, 또는 그 미만 nm. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 균일한 제공된 조성물 내의 입자는 하기의 직경을 갖는다 약 600 nm, 약 550 nm, 약 500 nm, 약 450 nm, 약 400 nm, 약 350 nm, 약 300 nm, 약 250 nm, 약 200 nm, 약 150 nm, 약 130 nm, 약 120 nm, 약 115 nm, 약 110 nm, 약 100 nm, 약 90 nm, 약 80 nm, 또는 그 미만. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 균일한 제공된 조성물 내의 입자는 약 10 nm 내지 약 600 nm 범위 내의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 균일한 제공된 조성물 내의 입자는 하기 범위 내의 직경을 갖는다: 약 10 nm 내지 약 300 nm, 약 10 nm 내지 약 200 nm, 약 10 nm 내지 약 150 nm, 약 10 nm 내지 약 130 nm, 약 10 nm 내지 약 120 nm, 약 10 nm 내지 약 115 nm, 약 10 nm 내지 약 110 nm, 약 10 nm 내지 약 100 nm, 또는 약 10 nm 내지 약 90 nm. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 제공된 조성물 내의 입자는 하기 미만인 평균 입자 크기를 갖는다: 약 300 nm, 약 250 nm, 약 200 nm, 약 150 nm, 약 130 nm, 약 120 nm, 약 115 nm, 약 110 nm, 약 100 nm,

또는 약 90 nm. 일부 구현예에서, 평균 입자 크기는 하기의 범위 내이다: 약 10 nm 내지 약 300 nm, 약 50 nm 내지 약 250 nm, 약 60 nm 내지 약 200 nm, 약 65 nm 및 약 150 nm, 약 70 nm 내지 약 130 nm. 일부 구현예에서, 평균 입자 크기는 약 80 nm 내지 약 110 nm이다. 일부 구현예에서, 평균 입자 크기는 약 90 nm 내지 약 100 nm이다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 균일한 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 명시된 크기 미만 또는 명시된 범위 내의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수는 조성물 중 입자의 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 그 초과이다. 일부 구현예에서, 균일한 나노입자 조성물은 샘플의 마이크로유동화에 의해 달성된다. 일부 구현예에서, 균일한 나노입자 조성물은 샘플의 단일-통과 마이크로유동화에 의해 달성된다. 일부 구현예에서, 균일한 나노입자 조성물은 예를 들면, 마이크로유동화에 의해 고전단력에의 노출에 의해 준비된다.

[0069] 원치않는 부작용: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "원치않는 부작용"은 원하는 및/또는 의도된 효과가 없는 환자에의 물질의 투여와 연관되고/거나 환자에게 불쾌한 하나 이상의 효과 및/또는 증상을 의미한다. 예시적인 원치않는 부작용은 하기를 포함한다: 통증; 타박상; 반상출혈; 혈종; 보툴리눔독소증 중독; 원치않는 전신 효과; 투여된 물질의 바람직하지 않은 혈액 수준; 손상 to 근원적인 신경 조직 (예를 들면, 신경 마비); 근육에 대한 원치않는 효과 (예를 들면, 근육 마비); 플루-유사 증상; 이환률; 사망률; 체중 변경; 효소 수준 변경; 혈미경사용, 거시적, 및/또는 생리 수준에서 검출된 병적 변화; 감염; 출혈; 염증; 흉터; 기능 손실; 국소 혈류의 변화; 열병; 권태감; 기형발생; 폐 고혈압; 뇌졸중; 심장병; 심장 발작; 신경병증; 메스꺼움; 구토; 현기증; 설사; 두통; 피부염; 입 마름; 중독; 유산; 낙태; 자궁 출혈; 선천적 기형; 출혈; 심혈관 질환; 난청; 신장 손상 및/또는 부전; 간 손상 및/또는 부전; 치매; 우울증; 당뇨병; 발기 기능장애; 녹내장; 모발 손실; 빈혈; 불면증; 락트산증; 흑피종; 혈전증; 지속발기증; 횡문근변성; 발작; 졸음; 식욕 증가; 식욕 감소; 성욕 증가; 성욕 감소; 자발성 운동장애; 비-거드랑이 발한; 주사 부위 통증 및 출혈; 인두염; 목 통증; 등통증; 가려움증; 불안; 여포성 폐색; 및/또는 이들의 조합.

어떤 구현예의 설명

[0071] 본 발명은 제공된 조성물 (예를 들면, 제공된 조성물, 예컨대 비어있는 나노에멀젼, 또는 본원에 기재된 비어있는 나노입자 조성물의 하나 이상의 성분을 포함하는 다른 조성물)을 대상체의 피부에 투여하여 표피 구조 (예를 들면, 땀샘, 피지샘, 모낭, 등)과 연관된 장애, 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 원치않는 땀흘리기의 치료를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 과도한 발한의 치료를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 다한증, 땀악취증, 및/또는 색한증의 치료를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 체취의 치료를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 장미증의 치료를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 여드름의 치료를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 모발 손실의 치료를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 건선의 치료를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 피부 감염 (예를 들면, 단순 헤르페스 바이러스 감염, 인간 파필로마바이러스 감염, 진균 감염, 등)의 치료를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 광선각화증의 치료를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 습진성 피부염 (예를 들면, 아토피 피부염, 등)의 치료를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 과잉 피지-생성 장애 (예를 들면, 지루, 지루성 피부염, 등)의 치료를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 화상의 치료를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 레이노 현상의 치료를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 홍반성 낭창의 치료를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 과색 소침착 장애 (예를 들면, 흑피종, 등)의 치료를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 저색소침착 장애 (예를 들면, 백반증, 등)의 치료를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 피부암 (예를 들면, 편평표피 세포 피부 암종, 기저 세포 피부 암종, 등)의 치료를 제공한다. 일반적으로, 그와 같은 치료는 제공된 조성물 (예를 들면, 비어있는 나노입자 조성물 예컨대 비어있는 나노에멀젼, 또는 비어있는 나노입자 조성물의 하나 이상의 성분을 포함하는 다른 조성물)의 그것이 필요한 대상체의 국소 제형 및/또는 투여를 수반한다.

[0072] 본 발명은 또한 약물 또는 화장품에서 포함하는 임의의 목적을 위해 본 발명에 따라 사용될 수 있는 신규 조성물 - 구체적으로 특정 나노에멀젼 조성물 - 을 제공한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물 (및 특히 나노에멀젼)은 임의의 공지된 치료제가 실질적으로 없다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물 (및 특히 나노에멀젼)은, 제공된 나노입자 조성물이 이용될 임의의 특정 질환, 장애, 또는 병태의 치료에 유용한 것으로 공지된 어떤 치료제가 실질적으로 없다.

[0073] 많은 구현예에서, 제공된 조성물은 국소 경로를 통해, 및 특히 대상체의 피부에의 적용을 통해 대상체를 위해 제형되고/거나 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 비-국소 경로를 통해 대상체를 위해 제형되고/거나 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 전달용으로 제형되고/거나 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 경로에 의해 전달된다: 경구 (PO), 정맥내 (IV), 근육내 (IM), 동맥내 (IA), 수질내, 척추

강내, 피하 (SQ), 뇌실내, 피부간, 진피내, 직장 (PR), 질, 복강내 (IP), 위내 (IG), 점막, 비강내, 구강, 장, 유리체, 및/또는 설하 투여; 기관내 점적, 기관지 점적, 및/또는 흡입에 의해; 경구 스프레이, 비강 스프레이, 및/또는 에어로졸로서, 및/또는 간상황 카테터를 통해; 및/또는 이들의 조합.

[0074] 나노입자 조성물

본원에 기재된 바와 같이, 본 발명은, 다른 것들 중에서, 제공된 조성물 (예를 들면, 비어있는 나노입자 조성물 예컨대 비어있는 나노에멀젼, 또는 비어있는 나노입자 조성물의 하나 이상의 성분을 포함하는 다른 조성물)을 수반하는 용도를 제공한다. 일반적으로, 제공된 조성물은 임의의 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성체를 함유하지 않는다. 본 발명은 그와 같은 제공된 조성물을 위한 신규 용도를 제공한다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 비어있는 나노입자 조성물, 예컨대 비어있는 나노에멀젼을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 비어있는 나노입자 조성물의 하나 이상의 성분을 포함하는 다른 조성물을 포함한다.

[0076] 일반적으로, 비어있는 나노입자 조성물은 적어도 하나의 나노입자를 포함하는 어떤 조성물이고, 여기서 상기 나노입자는 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성체를 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 비어있는 나노입자 조성물이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 비어있는 나노입자 조성물이 아니지만, 비어있는 나노입자 조성물의 하나 이상의 성분을 함유한다.

[0077] 본 명세서에서 기재된 바와 같이, 본 발명은, 다른 것들 중에서, 신규 및 개선된 나노입자 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 본 명세서에서 기재된 바와 같이 특정 성분, 및/또는 성분의 상대적인 양을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 그것들을 구별하고/하거나 한정하는 특정 구조 및/또는 기능적 속성을 갖는다. 일부 구현예에서, 일반적으로 나노입자에 연관되었던 예시적인 속성 (예를 들면, 신체적, 구조, 및/또는 기능적 속성)은 하기 단락에 기재되었다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 하나 이상의 이들 속성을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 이들 중 어떤 것 속성을 갖지 않는다.

[0078] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 제공된 조성물은 안정하다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 제공된 조성물은 균일하다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자의 최소 직경과 최대 직경 사이의 차이는 하기를 초과하지 않는다: 대략 600 nm, 대략 550 nm, 대략 500 nm, 대략 450 nm, 대략 400 nm, 대략 350 nm, 대략 300 nm, 대략 250 nm, 대략 200 nm, 대략 150 nm, 또는 대략 100 nm, 대략 90 nm, 대략 80 nm, 대략 70 nm, 대략 60 nm, 대략 50 nm, 또는 그 미만 nm.

[0079] 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 하기 미만의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다: 약 1000 nm, 약 600 nm, 약 550 nm, 약 500 nm, 약 450 nm, 약 400 nm, 약 350 nm, 약 300 nm, 약 250 nm, 약 200 nm, 약 150 nm, 약 130 nm, 약 120 nm, 약 115 nm, 약 110 nm, 약 100 nm, 약 90 nm, 약 80 nm, 약 50 nm, 또는 그 미만.

[0080] 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 하기 범위 내의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다: 약 10 nm 내지 약 600 nm. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 하기 범위 내의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다: 약 10 nm 내지 약 300 nm, 약 10 nm 내지 약 200 nm, 약 10 nm 내지 약 150 nm, 약 10 nm 내지 약 130 nm, 약 10 nm 내지 약 120 nm, 약 10 nm 내지 약 115 nm, 약 10 nm 내지 약 110 nm, 약 10 nm 내지 약 100 nm, 또는 약 10 nm 내지 약 90 nm. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 하기 범위 내의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다: 약 1 nm 내지 약 1000 nm, 약 1 nm 내지 약 600 nm, 약 1 nm 내지 약 500 nm, 약 1 nm 내지 약 400 nm, 약 1 nm 내지 약 300 nm, 약 1 nm 내지 약 200 nm, 약 1 nm 내지 약 150 nm, 약 1 nm 내지 약 120 nm, 약 1 nm 내지 약 100 nm, 약 1 nm 내지 약 75 nm, 약 1 nm 내지 약 50 nm, 또는 약 1 nm 내지 약 25 nm. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 하기의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다: 1 nm 내지 15 nm, 15 nm 내지 200 nm, 25 nm 내지 200 nm, 50 nm 내지 200 nm, 또는 75 nm 내지 200 nm.

[0081] 일부 구현예에서, 총 입자 분포는 명시된 범위의 입자 직경 크기 내에 포함된다. 일부 구현예에서, 총 입자 분포의 50%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 미만은 명시된 범위의 입자 직경 크기를 벗어난다. 일부 구현예에서, 총 입자 분포의 1% 미만은 명시된 범위의 입자 직경 크기를 벗어난다. 일부 구현예에서, 총 입자 분포의 어떤 것도 명시된 범위의 입자 직경 크기를 벗어나지 않는다. 일부 구현예에서, 비어있는 나노입자 조성물은 하기 초과의 직경을 갖는 입자가 실질적으로 없다: 약 600 nm, 약 550 nm, 약 500 nm, 약 450 nm, 약 400 nm, 약 350 nm, 약 300 nm, 약 250 nm, 약 200 nm, 약 150 nm, 약 120 nm, 약 100 nm, 약 75 nm, 약 50 nm 내지 200 nm, 또는 75 nm 내지 200 nm.

nm, 또는 약 25 nm이다. 일부 구현예에서, 총 입자 분포의 50%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 미만은 하기 초과의 직경을 갖는다: 약 600 nm, 약 550 nm, 약 500 nm, 약 450 nm, 약 400 nm, 약 350 nm, 약 300 nm, 약 250 nm, 약 200 nm, 약 150 nm, 약 120 nm, 약 100 nm, 약 75 nm, 약 50 nm, 또는 약 25 nm.

[0082] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 600 nm 초과의 직경을 갖는 입자가 실질적으로 없다. 구체적으로, 일부 구현예에서, 나노제공된 조성물 내의 입자의 50% 미만은 600 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 25% 미만은 600 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 그 미만은 600 nm 초과의 직경을 갖는다. 또한, 일부 구현예에서, 나노제공된 조성물 내의 입자는 범위 10 nm 내지 600 nm 내의 직경을 갖는다.

[0083] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 500 nm 초과의 직경을 갖는 입자가 실질적으로 없다. 구체적으로, 일부 구현예에서, 나노제공된 조성물 내의 입자의 50% 미만은 500 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 25% 미만은 500 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 그 미만은 500 nm 초과의 직경을 갖는다. 또한, 일부 구현예에서, 나노제공된 조성물 내의 입자는 범위 10 nm 내지 500 nm의 직경을 갖는다.

[0084] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 400 nm 초과의 직경을 갖는 입자가 실질적으로 없다. 구체적으로, 일부 구현예에서, 나노제공된 조성물 내의 입자의 50% 미만은 400 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 25% 미만은 400 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 그 미만은 400 nm 초과의 직경을 갖는다. 또한, 일부 구현예에서, 나노제공된 조성물 내의 입자는 범위 10 nm 내지 400 nm의 직경을 갖는다.

[0085] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 300 nm 초과의 직경을 갖는 입자가 실질적으로 없다. 구체적으로, 일부 구현예에서, 나노제공된 조성물 내의 입자의 50% 미만은 300 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 25% 미만은 300 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 그 미만은 300 nm 초과의 직경을 갖는다. 또한, 일부 구현예에서, 나노제공된 조성물 내의 입자는 범위 10 nm 내지 300 nm 내의 직경을 갖는다.

[0086] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 200 nm 초과의 직경을 갖는 입자가 실질적으로 없다. 구체적으로, 일부 구현예에서, 나노제공된 조성물 내의 입자의 50% 미만은 200 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 25% 미만은 200 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 그 미만은 200 nm 초과의 직경을 갖는다. 또한, 일부 구현예에서, 나노제공된 조성물 내의 입자는 범위 10 nm 내지 200 nm 내의 직경을 갖는다.

[0087] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 150 nm 초과의 직경을 갖는 입자가 실질적으로 없다. 구체적으로, 일부 구현예에서, 나노제공된 조성물 내의 입자의 50% 미만은 150 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 25% 미만은 150 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 그 미만은 150 nm 초과의 직경을 갖는다. 또한, 일부 구현예에서, 나노제공된 조성물 내의 입자는 범위 10 nm 내지 150 nm 내의 직경을 갖는다.

[0088] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 120 nm 초과의 직경을 갖는 입자가 실질적으로 없다. 구체적으로, 일부 구현예에서, 제공된 조성을 중 나노입자의 50% 미만은 120 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 25% 미만은 120 nm 초과의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 입자의 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 그 미만은 120 nm 초과의 직경을 갖는다. 또한, 일부 구현예에서, 제공된 조성을 중 나노입자는 10 nm 내지 120 nm 범위 내의 직경을 갖는다.

[0089] 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 10 nm 내지 150 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 10 nm 내지 120 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 20 nm 내지 120 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 20 nm 내지 110 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 20 nm 내지 100 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 20 nm 내지 90 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 20 nm 내지 80 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 20 nm 내지

70 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 20 nm 내지 60 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 20 nm 내지 50 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 20 nm 내지 40 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 대다수의 입자는 20 nm 내지 30 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다.

[0090] 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 중 나노입자는 10 nm 내지 120 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 중 나노입자는 20 nm 내지 120 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 중 나노입자는 20 nm 내지 110 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 중 나노입자는 20 nm 내지 90 nm의 직경을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 중 나노입자는 20 nm 내지 80 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 중 나노입자는 20 nm 내지 70 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 중 나노입자는 20 nm 내지 60 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 중 나노입자는 20 nm 내지 50 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 중 나노입자는 20 nm 내지 40 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 대다수의 나노입자 조성물 중 나노입자는 20 nm 내지 30 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다.

[0091] 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자의 약 50%는 10 nm 내지 40 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자의 약 90%는 10 nm 내지 80 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자의 약 90%는 10 nm 내지 90 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자의 약 95%는 10 nm 내지 110 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자의 약 95%는 10 nm 내지 120 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자의 약 95%는 10 nm 내지 150 nm의 직경 (예를 들면, 평균 및/또는 중앙값 직경)을 갖는다.

[0092] 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 모든 입자의 응집물 용적의 약 50%는 나노입자를 포함하거나 그것으로 이루어지며, 그 입자의 직경은 10 nm 내지 40 nm이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 모든 입자의 응집물 용적의 약 90%는 나노입자를 포함하거나 그것으로 이루어지며, 그 입자의 직경은 10 nm 내지 80 nm이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 모든 입자의 응집물 용적의 약 95%는 나노입자를 포함하거나 그것으로 이루어지며, 그 입자의 직경은 10 nm 내지 110 nm이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 모든 입자의 응집물 용적의 약 95%는 나노입자를 포함하거나 그것으로 이루어지며, 그 입자의 직경은 10 nm 내지 120 nm이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 모든 입자의 응집물 용적의 약 95%는 나노입자를 포함하거나 그것으로 이루어지며, 그 입자의 직경은 10 nm 내지 150 nm이다.

[0093] 제타 포텐셜은 전단면에서 전기 포텐셜의 측정이다. 전단면은 단단한 표면 (예를 들면, 나노입자 표면)에 결합된 액체의 분리하고 정상적인 점성 행동을 보여주는 액체 (예를 들면, 액체 분산매)의 나머지로부터 탄성 행동을 보여주는 가상적인 표면이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 그 범위는 -80 mV 내지 +80 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 그 범위는 -50 mV 내지 +50 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 그 범위는 -25 mV 내지 +25 mV이다. 일부 구현예에서, 비어있는 나노입자는 제타 포텐셜을 가지며, 그 범위는 -10 mV 내지 +10 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -80 mV, 약 -70 mV, 약 -60 mV, 약 50 mV, 약 -40 mV, 약 -30 mV, 약 -25 mV, 약 -20 mV, 약 -15 mV, 약 -10 mV, 또는 약 -5 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 +50 mV, 약 +40 mV, 약 +30 mV, 약 +25 mV, 약 +20 mV, 약 +15 mV, 약 +10 mV, 또는 약 +5 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 0 mV이다.

[0094] 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -5 mV 내지 약 -80 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -5 mV 내지 약 -70 mV이다. 일부 구현

예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -5 mV 내지 약 -60 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -5 mV 내지 약 -50 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -5 mV 내지 약 -40 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -5 mV 내지 약 -30 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -5 mV 내지 약 -20 mV이다.

[0095] 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -10 mV 내지 약 -15 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -10 mV 내지 약 -80 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -10 mV 내지 약 -70 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -10 mV 내지 약 -60 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -10 mV 내지 약 -50 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -10 mV 내지 약 -40 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -10 mV 내지 약 -30 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -10 mV 내지 약 -20 mV이다.

[0096] 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -80 mV 내지 약 -70 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -70 mV 내지 약 -60 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -60 mV 내지 약 -50 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -50 mV 내지 약 -40 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -40 mV 내지 약 -30 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -30 mV 내지 약 -20 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -20 mV 내지 약 -10 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -10 mV 내지 약 0 mV이다.

[0097] 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -15 mV 내지 약 -20 mV이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물 내의 입자는 제타 포텐셜을 가지며, 이는 약 -5 mV, 약 -6 mV, 약 -7 mV, 약 -8 mV, 약 -9 mV, -10 mV, 약 -11 mV, 약 -12 mV, 약 -13 mV, 약 -14 mV, 약 -15 mV, 약 16 mV, 약 -17 mV, 약 -18 mV, 약 -19 mV, 또는 약 -20 mV이다.

[0098] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 에멀젼 또는 분산물이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 "수중유" 분산물이다 (즉, 오일성 입자가 수성 분산매 내에 분산되는 분산물); 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 "유중수" 분산물 (즉, 수성 입자가 오일성 분산매 내에 분산되는 분산물)이다.

[0099] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 독성 용매를 필요로 하지 않는다. 반대로, 많은 조성물 중 나노입자의 형성을 유도하는 종래의 전략은 독성 (전형적으로 유기) 용매를 이용한다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 폴리머를 필요로 하지 않는다. 반대로, 많은 종래의 나노입자 구조를 함유하는 조성물을 제조하는 전략은 폴리머를 필요로 한다.

[0100] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 다른 나노입자 조성물보다 더 나은 조직 흡수 및/또는 더 나은 생체적합성을 갖는다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 균일하지 않고, 하나 이상의 독성 (예를 들면, 유기) 용매를 이용하고/거나, 하나 이상의 폴리머를 이용하는 나노입자 조성물보다 더 나은 조직 흡수 및/또는 더 나은 생체적합성을 갖는다.

[0101] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 안정하다. 일부 구현예에서, 안정한 비어있는 나노입자 조성물은, 평균 입자 크기, 최대 입자 크기, 입자 크기의 범위, 및/또는 입자 크기의 분포 (즉, 지정된 크기 초과 및/또는 지정된 범위의 크기 밖의 입자의 백분율)이 어떤 기간 동안 유지되는 것이다. 일부 구현예에서, 기간은 적어도 약 1 시간; 일부 구현예에서 기간은 약 5 시간, 약 10 시간, 약 1 일, 약 1 주, 약 2 주, 약 1 개월, 약 2 개월, 약 3 개월, 약 4 개월, 약 5 개월, 6 개월, 약 8 개월, 약 10 개월, 약 12 개월, 약 24 개월, 또는 그 초과. 일부 구현예에서, 기간은 약 1 일 내지 약 24 개월, 약 2 주 내지 약 12 개월, 약 2 개월 내지 약 5 개월, 등의 범위이다. 예를 들면, 비어있는 나노에멀젼 입자의 모집단이 장기적인 보관, 온도 변화, 및/또는 pH 변화가 수행되고 모집단 중 대다수의 나노입자가 연급된 범위 (즉, 예를 들면, 대략 10 nm 내지 약 120 nm) 내의 직경을 유지하면, 비었는 나노입자 조성물은 안정하다. 일부 그와 같은 모집단에 대해, 대다수는 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5%, 약 99.6%, 약 99.7%, 약 99.8%, 약 99.9%, 또는 약 99.9% 초과 순수하다.

[0102] 본 명세서에서 기재된 바와 같이, 제공된 조성물은 다양한 화장 및/또는 의학적 적용에서 유용하다. 그와 같은 조성물은 하기를 비제한적으로 포함하는 임의의 이용가능한 경로에 의해 대상체에 투여될 수 있다: 경구 (PO), 정맥내 (IV), 근육내 (IM), 동맥내, 수질내, 척추강내, 피하 (SQ), 뇌실내, 경피, 피부간, 진피내, 직장 (PR), 질, 복강내 (IP), 위내 (IG), 국소 및/또는 경피 (예를 들면, 로션, 크림, 분말, 연고, 도찰제, 젤, 물약, 등에 의해), 점막, 비강내, 구강, 장, 유리체, 및/또는 설하 투여; 기관내 점적, 기관지 점적, 및/또는 흡입에 의해; 경구 스프레이, 비강 스프레이, 및/또는 에어로졸로서, 및/또는 간상황 카테터를 통해; 및/또는 상기 중 어느 하나의 조합.

[0103] 나노입자 조성물의 제조 방법

[0104] 일반적으로, 본 발명에 따라 사용하기 위한 제공된 조성물 (예를 들면, 비어있는 나노입자 조성물 예컨대 비어 있는 나노에멀젼, 또는 비어있는 나노입자 조성물의 하나 이상의 성분을 포함하는 다른 조성물)은 임의의 이용 가능한 방법에 의해 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 화학적 수단에 의해 제조된다. 그러나, 화학적 수단은 종종 독성 (전형적으로 유기) 용매를 필요로 하고; 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 그와 같은 용매를 이용하지 않고 본 발명에 따라 준비된다.

[0105] 단지 몇 개의 특정 예를 제공하기 위해, 나노입자 조성물을 제조하는데 유용한 것으로 공지된 예시적인 방법은 이하에서 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 하나 이상의 이를 방법을 사용하여 제조된다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 이를 방법을 사용하여 제조되지 않는다.

[0106] 고전단력

[0107] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 제공된 조성물 (예를 들면, 비어있는 나노입자 조성물 예컨대 비어 있는 나노에멀젼, 또는 비어있는 나노입자 조성물의 하나 이상의 성분을 포함하는 다른 조성물)은 조합된 성분의 수집으로부터 자가집합된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 성분 (즉, "예비혼합물")의 조합에 대해 고전단력을 적용하여 제조된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "전단력"은 물질의 면에 수직인 힘과는 반대로 물질의 면에 평행하게 또는 접선인 힘을 의미한다. 일부 구현예에서, 고전단력은 고압, 캐비테이션, 균질화, 및/또는 마이크로유동화에 의해 적용된다. 일부 구현예에서, 조합된 나노입자-형성 성분은 휘젓는, 교반된, 또는 달리 혼합된다. 그와 같은 일부 구현예에서, 성분에 대해 혼합된 후 고전단력이 적용된다. 일부 특정 구현예에서, 혼합은 기간 예를 들면, 약 1 분, 약 3 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 30 분, 약 45 분, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 3 시간, 약 4 시간, 약 5 시간, 약 6 시간, 약 7 시간, 약 8 시간, 약 9 시간, 약 10 시간, 약 11 시간, 약 12 시간, 약 13 시간, 약 14 시간, 또는 약 15 시간 동안 수행될 수 있다. 일부 특정 구현예에서, 혼합은 기간 예를 들면, 15 분 초과, 30 분 초과, 45 분 초과, 1 시간 초과, 2 시간 초과, 3 시간 초과, 4 시간 초과, 5 시간 초과, 6 시간 초과, 7 시간 초과, 8 시간 초과, 9 시간 초과, 10 시간 초과, 11 시간 초과, 12 시간 초과, 13 시간 초과, 14 시간 초과, 또는 15 시간 초과 동안 수행될 수 있다. 일부 특이한 구현예에서, 혼합은 기간 예를 들면, 15 분 미만, 30 분 미만, 45 분 미만, 1 시간 미만, 2 시간 미만, 3 시간 미만, 4 시간 미만, 5 시간 미만, 6 시간 미만, 7 시간 미만, 8 시간 미만, 9 시간 미만, 10 시간 미만, 11 시간 미만, 12 시간 미만, 13 시간 미만, 14 시간 미만, 또는 15 시간 미만 동안 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 가용화가 달성된다.

[0108] 당해분야에서 공지된 임의의 방법은 고전단력을 산출하도록 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 캐비테이션은 고전단력을 산출하도록 사용된다. 본 발명에 따라, 기계적 에너지 (즉, 고전단력)의 사용은 고비용의 및/또는 독성 화학 용매를 사용하도록 임의의 요건을 대체 또는 최소화할 수 있고; 나노입자가 집합되는 속도를 증가시킬 수 있고, 성분의 특정한 혼합물에서 산출된 나노입자의 수율을 증가시킬 수 있고/있거나 나노입자 조성물을 제조하는 전체 비용을 크게 감소시킬 수 있다.

[0109] 일부 구현예에서, 고전단력은 고압에의 노출, 예를 들면 고압, 예를 들면 약 15,000 psi에서 연속적 난류에 의해 달성될 수 있다. 일부 구현예에서, 그와 같은 고압은 약 18,000 psi 내지 약 26,000 psi의 범위 내이고; 일부 구현예에서, 약 20,000 psi 내지 약 25,000 psi의 범위 내이고; 일부 구현예에서, 약 25,000 psi 내지 약 30,000 psi의 범위 내이고; 일부 구현예에서, 약 30,000 psi 내지 약 35,000 psi의 범위 내이고; 일부 구현예에서, 약 30,000 psi 내지 약 40,000 psi의 범위 내이고; 일부 구현예에서, 약 40,000 psi 내지 약 50,000 psi의 범위 내이다.

[0110] 일부 구현예에서, 고전단력 또는 고압은 캐비테이션 또는 고압 균질화에 의해 투여될 수 있다.

[0111] 일부 구현예에서, 고전단력은 기기 예를 들면, Microfluidizer[®] 프로세서 (Microfluidics Corporation/MFIC

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

[0112] 더 일반적으로, 미세유동화기는 단일 작용 고압력 펌프를 작동시키는 임의의 디바이스일 수 있다. 고압력 펌프는 수압력을 선택된 수준으로 증폭시키고 압력을 생성물 스트림에 차례차례 부여한다. 펌프는 그의 압력 스트로크를 통해 움직이기 때문에, 일정한 압력에서 상호작용 챔버를 통해 생성물을 몰아간다. 상호작용 챔버내에 생성물 스트림이 고속으로 가속될 특별히 설계된 고정된 기하 마이크로채널이 있고, 이로써 고속 생성물 스트림이 자체 및 내마모 표면 상에 영향을 주기 때문에 균일한 나노입자 조성물을 (예를 들면, 나노에멀젼)을 산출할 수 있는 높은 전단력 및 충격력을 만들어낸다.

[0113] 고압력 펌프가 압력 스트로크를 완료할 때, 방향을 바꾸고 신규 용적의 생성물을 당긴다. 흡입 스트로크의 말기에, 다시 방향을 바꾸고 생성물을 일정한 압력에서 몰아가고, 이로써 공정을 반복한다.

[0114] 상호작용 챔버를 나갈 때, 생성물은 생성물을 원하는 온도로 조절하는 온보드 열 교환기를 통해 유동한다. 이러한 시점에서, 생성물은 추가 처리를 위해 시스템을 통해 재순환되거나 공정에서 다음 단계에서 외부고 인도될 수 있다 (미국 특허 4,533,254; 및 4,908,154; 이러한 둘 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다).

[0115] 일부 구현예에서, 샘플은 약 10 분 미만의 기간 동안 고전단력에의 노출을 통해 "마이크로유동화"된다. 일부 구현예에서, 기간은 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3, 약 2, 또는 약 1 분(들) 미만이다. 일부 구현예에서, 기간은 약 1 내지 약 2 분 또는 그 미만의 범위 내이고; 일부 구현예에서, 기간은 약 30 초이다.

[0116] 일부 구현예에서, 샘플은 고전단력에 대한 단일 노출을 통해 "마이크로유동화"되고; 그와 같은 구현예는 본 명세서에서 "단일 통과" 마이크로유동화로 불린다.

예비혼합물 조성물

[0118] 본 발명은, 예비혼합물에 고전단력을 적용하면 비어있는 나노입자 조성물을 산출할 수 있고, 특히 균일한 비어 있는 나노입자 조성물을 산출할 수 있다는 인식을 포함한다.

[0119] 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 예비혼합물에 고전단력을 적용하여 제조된다. 일부 구현예에서, 제공된 나노입자 조성물은 예비혼합물에 고전단력을 적용하여 제조되지 않는다.

[0120] 일반적으로, 제공된 조성물이 고전단력의 적용을 통해 제조되는 예비혼합물은 적어도 2개의 불혼화성 물질을 함유할 것으로 기대되고, 이를 중 하나는 분산매를 구성할 것이다 (즉, 액체 배지 여기서 입자 (예를 들면, 비어 있는 나노입자)는 극한 나노입자 조성물에서 분산된다). "수중유" 분산물은, 오일성 입자가 수성 분산매 내에 분산되는 것이다. "유중수" 분산물은, 수성 입자가 오일성 분산매 내에 분산되는 것이다. 당해분야의 숙련가는, 분산물이 임의의 2개의 불혼화성 매질로부터 형성될 수 있고, 수성 및 오일성 매질의 조합으로 엄격히 한정되지 않는다는 것을 인식할 것이다. 따라서 용어 "분산매"는, "수성" 및 "오일성" 카테고리로 통칭됨에도 불구하고, 임의의 분산매에 광범위하게 적용된다.

[0121] 따라서, 일부 구현예에서, 예비혼합물은 분산매에서 나노입자 형태로 분산된 수성 분산매 및 오일성 매질을 함유할 것이고; 일부 구현예에서, 예비혼합물은 오일성 분산매에서 나노입자 형태로 분산된 오일성 분산매 및 수성 배지를 함유한다.

[0122] 당해분야의 숙련가는 본 발명에 따라 분산될 매질로서 사용될 수 있는 적당한 수성 매질을 잘 알 것이다. 대표적인 그와 같은 수성 매질은 예를 들면 하기를 포함한다: 물, 식염수 용액 (포스페이트 완충 식염수를 포함), 주사용 물 단체 알코올, 5% 텍스트로오스, 링거액 (락테이트화 링거 주사, 락테이트화 링거 플러스 5% 텍스트로오스 주사, 아실화된 링거 주사), 노르모솔-Ⅲ, 아이소라이트 E, 등, 및 이들의 조합.

[0123] 일부 구현예에서, 예비혼합물은 등장 나트륨 클로라이드 용액을 포함하는 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 등장 나트륨 클로라이드 용액으로 본질적으로 이루어진 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 등장 나트륨 클로라이드 용액으로 이루어진 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서,

예비혼합물은 젤라틴을 포함하는 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 나트륨 포스페이트을 포함하는 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 정제수를 포함하는 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 염산을 포함하는 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 젤라틴, 나트륨 포스페이트, 정제수, 및 염산을 포함하는 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 젤라틴, 나트륨 포스페이트, 정제수, 및 염산으로 본질적으로 이루어진 수성 분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 젤라틴, 나트륨 포스페이트, 정제수, 및 염산으로 이루어진 수성 분산매를 포함한다.

[0124]

당해분야의 숙련가는 분산매로서 또는 본 발명에 따라 분산될 매질로서 사용될 수 있는 적당한 오일성 매질을 또한 잘 알 것이다. 일부 구현예에서, 오일은 하나 이상의 지방산 그룹 또는 그의 염을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 소화가능한, 치환 또는 비치환된 탄화수소를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C₆-C₅₀개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C₆-C₂₀개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C₆-C₁₆개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C₆-C₁₂개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C₆개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C₁₀개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 C₁₂개의 지방산 또는 그의 염일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 불포화될 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 모노불포화될 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 다중불포화될 수 있다. 일부 구현예에서, 불포화된 지방산 그룹의 이중 결합은 시스 배열일 수 있다. 일부 구현예에서, 불포화된 지방산의 이중 결합은 트랜스 배열일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 하나 이상의 부티르산, 카프로산, 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키드산, 베렌산, 리그노세르산, 및/또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 그룹은 하나 이상의 팔미톨레산, 올레산, 박센산, 리놀레, 알파-리놀렌산, 감마-리놀레, 아라키돈산, 가돌레산, 아라키돈산, 에이코사펜타에노산, 도코사헥사에노산, 에루스산, 및/또는 이들의 조합일 수 있다.

[0125]

일부 구현예에서, 오일은 액체 트리글리세라이드이다. 일부 구현예에서, 오일은 중간 사슬 트리글리세라이드이다. 일반적으로, 중간 사슬 트리글리세라이드는 6-12개의 탄소 원자를 함유하는 지방산 (예를 들면, 카프릴산, 카프로산, 옥탄산, 카프르산, 데카노산, 라우르산, 등)이고 코코넛 오일 또는 야자핵 오일 또는 캄포르 나무 과일 추출물로부터 얻을 수 있다. 일부 구현예에서 1349 오일은 본 발명에 따라 이용될 수 있는 중간-사슬 트리글리세라이드이다. 일부 구현예에서, 예시적인 중간 사슬 트리글리세라이드는 하기를 포함한다: 포화된, 모노불포화된, 및/또는 다중불포화된 대두 오일, 코코넛 오일, 카놀라 오일, 잇꽃 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 아마인 오일, 잇꽃 오일, 야자 오일, 땅콩 오일, 아마씨 오일, 해바라기 오일, 쌀겨 오일, 참깨 오일, 평지씨 오일, 코코아 버터, 아몬드 오일, 캐슈 오일, 헤이즐넛 오일, 몬곤고 넛 오일, 아카이 오일, 보리지 씨앗 오일, 저녁 플럼로즈 오일, 카롭 포드 오일, 아마란쓰 오일, 사과 씨앗 오일, 아티초크 오일, 아보카도 오일, 바바수 오일, 벤 오일, 보루네오 우지 넛 오일, 코코아 버터, 우엉 오일, 코휴네 오일, 디카 오일, 포도 씨앗 오일, 햄프 오일, 케이푹 씨앗 오일, 케나프 씨앗 오일, 랄레만티아 오일, 마룰라 오일, 메도우폼 씨앗 오일, 겨자 오일, 파파야 씨앗 오일, 들깨 씨앗 오일, 페키 오일, 양귀비씨앗 오일, 말린 자두 알맹이 오일, 퀴노아 오일, 차 씨앗 오일, 엉겅퀴 오일, 기름골 오일, 토마토 씨앗 오일, 밀 배아 오일, LabrafacTM Lipophile WL 1349 오일, 실리콘 오일, 미네랄 오일, 라우로일 매크로골-6 글라세라이드, 라우로일 폴리옥실-6 글라세라이드, 올레오일 매크로골-6 글라세라이드, 올레오일 폴리옥실-6 글라세라이드, 리놀레오일 매크로골-6 글라세라이드, 리놀레오일 폴리옥실-6 글라세라이드, 프로필렌 글라이콜 모노카프릴레이트, 프로필렌 글라이콜 모노라우레이트, 프로필렌 글라이콜 모노라우레이트, 폴리글리세릴-3 디올레이트, 프로필렌 글라이콜 디카프릴로카프레이트, 디에틸렌 글라이콜 모노에틸 에테르, 카프릴로카프로일 매크로골-8 글라세라이드, 카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글라세라이드, 및/또는 이들의 조합.

[0126]

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

[0127]

일부 구현예에서, 오일은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다: 단쇄 트리글리세라이드, 중간-사슬 트리글리-

세라이드, 장쇄 트리글리세라이드, 및/또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 단쇄 트리글리세라이드, 중간-사슬 트리글리세라이드, 및/또는 장쇄 트리글리세라이드: 포화된, 모노불포화된, 및/또는 다중불포화된 대두 오일, 코코넛 오일, 카놀라 오일, 잇꽃 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 아인 오일, 잇꽃 오일, 야자 오일, 땅콩 오일, 아마씨 오일, 해바라기 오일, 쌀겨 오일, 함께 오일, 평지씨 오일, 코코아 버터, 아몬드 오일, 캐슈 오일, 헤이즐넛 오일, 마카다미아 오일, 몬고 넛 오일, 페칸 오일, 잣 오일, 피스타치오 오일, 사카인치 오일, 월넛 오일, 호리병박 오일, 베팔로 고드 오일, 버터호두 호박씨앗 오일, 호박씨앗 오일, 수박씨앗 오일, 아카이 오일, 까막까치밥나무씨앗 오일, 보리지씨앗 오일, 저녁플럼로즈 오일, 카롭 포드 오일, 아마란쓰 오일, 살구 오일, 살구알맹이 오일, 사과씨앗 오일, 아르간 오일, 아티초크 오일, 아보카도 오일, 바바수 오일, 벤 오일, 보루네오 우지 넛 오일, 케이프체스트넛 오일, 카시아 오일, 코코아 버터, 우엉 오일, 코휴네 오일, 고수씨 오일, 디카 오일, 포도씨앗 오일, 햄프 오일, 케이풀씨앗 오일, 케나프씨앗 오일, 랄레만티아 오일, 마룰라 오일, 메도우폼씨앗 오일, 겨자 오일, 육두구버터, 오크라씨앗 오일, 파파야씨앗 오일, 들깨씨앗 오일, 페키 오일, 양귀비씨앗 오일, 말린자두알맹이 오일, 퀴노아 오일, 람틸 오일, 로일 오일, 차씨앗 오일, 엉겅퀴 오일, 기름꼴 오일, 토마토씨앗 오일, 밀배아 오일, 무오일, 통통마디 오일, 동유, 조류 오일, 코파이바 오일, 홍오일, 자트로파 오일, 석유 넛 오일, WL 1349 오일, 실리콘 오일, 미네랄 오일, 라우로일 매크로골-6 글라세라이드, 라우로일 폴리옥실-6 글라세라이드, 올레오일 매크로골-6 글라세라이드, 올레오일 폴리옥실-6 글라세라이드, 리놀레오일 매크로골-6 글라세라이드, 리놀레오일 폴리옥실-6 글라세라이드, 프로필렌글라이콜 모노카프릴레이트, 프로필렌글라이콜 모노라우레이트, 프로필렌글라이콜 모노라우레이트, 폴리글리세릴-3 디올레이트, 프로필렌글라이콜 디카프릴로카프레이트, 디에틸렌글라이콜 모노에틸에테르, 카프릴로카프로일 매크로골-8 글라세라이드, 카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글라세라이드, 및/또는 이들의 조합.

[0128]

일부 구현예에서, 오일제는 하기이거나 그것을 포함한다: 포화된, 모노불포화된, 및/또는 다중불포화된 대두오일, 코코넛오일, 카놀라오일, 잇꽃오일, 올리브오일, 옥수수오일, 목화씨오일, 아인오일, 잇꽃오일, 야자오일, 땅콩오일, 아마씨오일, 해바라기오일, 쌀겨오일, 평지씨오일, 코코아버터, 아몬드오일, 캐슈오일, 헤이즐넛오일, 마카다미아오일, 몬고넛오일, 페칸오일, 잣오일, 피스타치오오일, 사카인치오일, 월넛오일, 호리병박오일, 베팔로고드오일, 버터호두호박씨앗오일, 호박씨앗오일, 수박씨앗오일, 아카이오일, 까막까치밥나무씨앗오일, 보리지씨앗오일, 저녁플럼로즈오일, 카롭포드오일, 아마란쓰오일, 살구오일, 살구알맹이오일, 사과씨앗오일, 아르간오일, 아티초크오일, 아보카도오일, 바바수오일, 벤오일, 보루네오우지넛오일, 케이프체스트넛오일, 카시아오일, 코코아버터, 우엉오일, 코휴네오일, 고수씨오일, 디카오일, 포도씨앗오일, 햄프오일, 케이풀씨앗오일, 케나프씨앗오일, 랄레만티아오일, 마룰라오일, 메도우폼씨앗오일, 겨자오일, 육두구버터, 오크라씨앗오일, 파파야씨앗오일, 들깨씨앗오일, 페키오일, 양귀비씨앗오일, 말린자두알맹이오일, 퀴노아오일, 람틸오일, 로일오일, 차씨앗오일, 엉겅퀴오일, 기름꼴오일, 토마토씨앗오일, 밀배아오일, 무오일, 통통마디오일, 동유, 조류오일, 코파이바오일, 홍오일, 자트로파오일, 석유넛오일, WL 1349오일, 실리콘오일, 미네랄오일, 라우로일 매크로골-6 글라세라이드, 라우로일 폴리옥실-6 글라세라이드, 올레오일 매크로골-6 글라세라이드, 올레오일 폴리옥실-6 글라세라이드, 리놀레오일 매크로골-6 글라세라이드, 리놀레오일 폴리옥실-6 글라세라이드, 프로필렌글라이콜 모노카프릴레이트, 프로필렌글라이콜 모노라우레이트, 프로필렌글라이콜 모노라우레이트, 폴리글리세릴-3 디올레이트, 프로필렌글라이콜 디카프릴로카프레이트, 디에틸렌글라이콜 모노에틸에테르, 카프릴로카프로일 매크로골-8 글라세라이드, 카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글라세라이드, 및/또는 이들의 조합.

[0129]

일부 구현예에서, 예비혼합물은 1349오일을 포함하는 오일성분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 1349오일로 본질적으로 이루어진 오일성분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 1349오일로 이루어진 오일성분산매를 포함한다.

[0130]

일부 구현예에서, 예비혼합물은 대두오일을 포함하는 오일성분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 대두오일로 이루어진 오일성분산매를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 대두오일로 이루어진 오일성분산매를 포함한다.

[0131]

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

[0132]

적당한 그와 같은 표면활성제 또는 유화제는 비제한적으로 하기를 포함한다: 페몰렌; 포스포글라세라이드; 포스파티딜콜린; 디팔미토일 포스파티딜콜린 (DPPC); 디올레일포스파티딜 에탄올아민 (DOPE); 디올레일옥시프로필트리에틸암모늄 (DOTMA); 디올레오일포스파티딜콜린; 콜레스테롤; 콜레스테롤 에스테르; 디아실글리세롤; 디아실글리세롤석시네이트; 디포스파티딜 글리세롤 (DPPG); 헥산데칸올; 지방 알콜 예컨대 폴리에틸렌 글라이콜 (PEG); 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르; 표면 활성 지방산, 예컨대 팔미트산 또는 올레산; 지방산; 지방산 모노글라세라이드; 지방산 디글라세라이드; 지방산 아마이드; 소르비탄 트리올레이트 (SPAN[®] 85) 글리코콜레이트; 소르비탄 모노라우레이트 (SPAN[®] 20); 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트; 서팩틴; 폴록사미; 소르비탄 지방산 에스테르 예컨대 소르비탄 트리올레이트; 레시틴; 라이소레시틴; 포스파티딜세린; 포스파티딜이노시톨; 스팽고미엘린; 포스파티딜에탄올아민 (세팔린); 카디올리핀; 포스파티드산; 세레브로사이드; 디세틸포스페이트; 디팔미토일포스파티딜글리세롤; 스테아릴아민; 도데실아민; 헥사데실-아민; 아세틸 팔미테이트; 글리세롤 라이시놀레이트; 헥사데실 스테아레이트; 이소프로필 미리스테이트; 텔옥사폴; 폴리(에틸렌 글라이콜)5000-포스파티딜에탄올아민; 폴리(에틸렌 글라이콜)400-모노스테아레이트; 인지질; 높은 표면활성제 특성을 갖는 합성 및/또는 천연세제; 테옥시콜레이트; 사이클로덱스트린; 무질서유발 염; 이온쌍 체제; 나트륨 도데실 설페이트; 페몰렌; 하기를 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체: 폴리옥시에틸렌 글라이콜 소르비탄 알킬 에스테르 (예를 들면, 폴리소르베이트 (TWEEN[®]), 고정제된 폴리소르베이트 (TWEEN[®]), 및/또는 이들의 조합에서와 같이; 폴리소르베이트 20 (TWEEN[®] 20); 폴리소르베이트 60 (TWEEN[®] 60); 폴리소르베이트 65 (TWEEN[®] 65); 폴리소르베이트 80 (TWEEN[®] 80); 폴리소르베이트 85 (TWEEN[®] 85); 고정제된 폴리소르베이트 20 (SR TWEEN[®] 20); 고정제된 폴리소르베이트 60 (SR TWEEN[®] 60); 고정제된 폴리소르베이트 65 (SR TWEEN[®] 65); 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN[®] 80); 고정제된 폴리소르베이트 85 (SR TWEEN[®] 85); 및/또는 이들의 조합을 비제한적으로 포함함); 설페이트-기반 헤드 그룹 (예를 들면, 암모늄 라우릴 설페이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 라우레쓰 설페이트, 나트륨 마이레쓰 설페이트, 등에서와 같이)을 갖는 친양쪽성의 실체; 설포네이트-기반 헤드 그룹 (예를 들면, 디옥틸나트륨 설포석시네이트, 퍼플루오로옥탄설포네이트 [PFOS], 퍼플루오로부탄설포네이트, 알킬 벤젠 설포네이트, CHAPS (3-[(3-콜라미도프로필)디메틸암모니오]-1-프로판설포네이트, 코카미도프로필 하이드록시설테인, 등에서와 같이)을 갖는 친양쪽성의 실체; 포스페이트-기반 헤드 그룹 (예를 들면, 알킬 아릴 에테르 포스페이트, 알킬 에테르 포스페이트, 레시틴, 등에서와 같이)을 갖는 친양쪽성의 실체; 카복실레이트-기반 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체 (예를 들면, 지방산, 나트륨 스테아레이트, 나트륨 라우로일 사르코시네이트, 카복실레이트 폴루오로표면활성제, 퍼플루오로노나노에이트, 퍼플루오로옥타노에이트 [PFOA 또는 PFO], 아미노산, 이미노 산, 코카미도프로필 베타인, 등에서와 같이); 아민-기반 헤드 그룹 (예를 들면, 일차, 2차, 또는 3차 아민, 옥테니데인 디하이드로클로라이드에서와 같이)을 갖는 친양쪽성의 실체; 사급 암모늄 이온을 포함하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체 (예를 들면, 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드 [CTAB] a.k.a. 헥사데실 트리메틸 암모늄 브로마이드, 세틸 트리메틸암모늄 클로라이드 [CTAC], 세틸파리디늄 클로라이드 [CPC], 폴리에톡실레이트화 탈로우 아민 [POEA], 벤즈알코늄 클로라이드 [BAC], 벤즈에토늄 클로라이드 [BZT], 5-브로모-5-니트로-1,3-디옥산, 디메틸디옥타데실암모늄 클로라이드, 디옥타데실디메틸암모늄 브로마이드 [DODAB]에서와 같이); 지방 알콜을 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체 (예를 들면, 세틸 알콜, 스테아릴 알코올, 세토스테아릴 알코올, 올레일 알콜, 등에서와 같이); 폴리옥시에틸렌 글라이콜 알킬 에테르 (예를 들면, 옥타에틸렌 글라이콜 모노도데실 에테르, 펜타에틸렌 글라이콜 모노도데실 에테르에서와 같이)를 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 폴리옥시프로필렌 글라이콜 알킬 에테르를 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 글루코사이드 알킬 에테르 (예를 들면, 테실 글루코사이드, 라우릴 글루코사이드, 옥틸 글루코사이드, 등에서와 같이)을 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 폴리옥시에틸렌 글라이콜 옥틸펜올 에테르 (예를 들면, Triton X-100에서와 같이)를 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 폴리옥시에틸렌 글라이콜 알킬펜올 에테르 (예를 들면, 노노시놀-9에서와 같이)를 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 글리세롤 알킬 에스테르 (예를 들면, 글리세릴 라우레이트에서와 같이)을 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 소르비탄 알킬 에스테르 (예를 들면, 스판스)을 기반으로 하는 헤드 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 코카

마이드 MEA, 코카마이드 DEA< 도데실 디메틸아민 옥사이드이거나 그것을 포함하는 친양쪽성의 실체; 폴리에틸렌 글라이콜 및 폴리프로필렌 글라이콜의 블록 코폴리머 (즉, 폴록사머); 탄화수소 사슬을 기반으로 하거나 그것을 함유하는 테일 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 알킬 에테르 사슬을 기반으로 하거나 그것을 함유하는 테일 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 폴리에틸렌을 기반으로 하거나 그것을 함유하는 테일 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 폴리프로필렌 옥사이드를 기반으로 하는 그것을 함유하는 테일 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 폴루오로탄소 사슬을 기반으로 하거나 그것을 함유하는 테일 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 실록산 사슬을 기반으로 하거나 그것을 함유하는 테일 그룹을 갖는 친양쪽성의 실체; 및/또는 이들의 조합.

[0133] 일부 구현예에서, 예비혼합물은 폴리소르베이트 (TWEEN[®]) 물질을 포함하는 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 고정제된 폴리소르베이트 (SR TWEEN[®]) 물질을 포함하는 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폴리소르베이트를 포함하는 표면활성제를 포함한다: 폴리소르베이트 20 (TWEEN[®] 20); 폴리소르베이트 60 (TWEEN[®] 60); 폴리소르베이트 65 (TWEEN[®] 65); 폴리소르베이트 80 (TWEEN[®] 80); 폴리소르베이트 85 (TWEEN[®] 85); 고정제된 폴리소르베이트 20 (SR TWEEN[®] 20); 고정제된 폴리소르베이트 60 (SR TWEEN[®] 60); 고정제된 폴리소르베이트 65 (SR TWEEN[®] 65); 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN[®] 80); 고정제된 폴리소르베이트 85 (SR TWEEN[®] 85); 및 이들의 조합. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 폴리소르베이트 80 (TWEEN[®] 80)을 포함하는 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN[®] 80)을 포함하는 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 하기로 본질적으로 이루어진 표면활성제를 포함한다 폴리소르베이트 (TWEEN[®]) 물질. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 고정제된 폴리소르베이트 (SR TWEEN[®]) 물질로 본질적으로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폴리소르베이트로 본질적으로 이루어진 표면활성제를 포함한다: 폴리소르베이트 20 (TWEEN[®] 20); 폴리소르베이트 60 (TWEEN[®] 60); 폴리소르베이트 65 (TWEEN[®] 65); 폴리소르베이트 80 (TWEEN[®] 80); 폴리소르베이트 85 (TWEEN[®] 85); 고정제된 폴리소르베이트 20 (SR TWEEN[®] 20); 고정제된 폴리소르베이트 60 (SR TWEEN[®] 60); 고정제된 폴리소르베이트 65 (SR TWEEN[®] 65); 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN[®] 80); 고정제된 폴리소르베이트 85 (SR TWEEN[®] 85); 및 이들의 조합. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 하기로 본질적으로 이루어진 표면활성제를 포함한다 폴리소르베이트 80 (TWEEN[®] 80). 일부 구현예에서, 예비혼합물은 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN[®] 80)로 본질적으로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 폴리소르베이트 (TWEEN[®]) 물질로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 고정제된 폴리소르베이트 (SR TWEEN[®]) 물질로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 하기로부터 선택된 폴리소르베이트를 포함하는 표면활성제를 포함한다: 폴리소르베이트 20 (TWEEN[®] 20); 폴리소르베이트 60 (TWEEN[®] 60); 폴리소르베이트 65 (TWEEN[®] 65); 폴리소르베이트 80 (TWEEN[®] 80); 폴리소르베이트 85 (TWEEN[®] 85); 고정제된 폴리소르베이트 20 (SR TWEEN[®] 20); 고정제된 폴리소르베이트 60 (SR TWEEN[®] 60); 고정제된 폴리소르베이트 65 (SR TWEEN[®] 65); 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN[®] 80); 고정제된 폴리소르베이트 85 (SR TWEEN[®] 85); 및 이들의 조합. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 폴리소르베이트 80 (TWEEN[®] 80)로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 고정제된 폴리소르베이트 80 (SR TWEEN[®] 80)로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 폐물렌을 포함하는 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 폐물렌으로 본질적으로 이루어진 표면활성제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 폐물렌으로 이루어진 표면활성제를 포함한다.

[0134] 일부 구현예에서, 표면활성제는 상이한 표면활성제의 혼합물이다. 표면활성제는 천연 공급원으로부터 추출 및 정제될 수 있거나 실험실에서 합성으로 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 표면활성제는 상업적으로 이용가능하다.

[0135] 일부 구현예에서, 예비혼합물은 젤라틴, 젤폼, 퓨라겔, 갈폼, CAS 번호 9000-70-8에 상응하는 물질, 젤라틴의 다른 형태, 및/또는 이들의 조합로 이루어진 그룹으로부터 선택된 젤라틴 제제를 비제한적으로 포함하는 가수분

해된 아교질 단백질로 이루어진 그룹으로부터 선택된 젤라틴 제제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 젤화제가 실질적으로 또는 완전히 없다.

[0136] 본 명세서에서 제공된 교시에 비추어, 당해분야의 숙련가는 대안적인 또는 부가적 젤라틴 제제를 쉽게 확인할 것이다. 일반적으로, 당해기술에서 공지된 바와 같이, 젤라틴은 동물 예컨대 사육된 소, 돼지, 및 말의 삶은 뼈, 결합 조직, 기관 및 일부 창자로부터 추출된 아교질의 부분, 전형적으로 비가역적 가수분해에 의해 생산된 단백질 물질이다.

[0137] 당해분야의 숙련가는, 젤라틴 자체가 바람직한 속성, 예컨대 본 명세서에서 기재된 것들을 갖는 유일한 제제일 수는 없고, 유사한 속성 및/또는 기능을 갖는 추가 제제를 확인하기 위해 다양한 제제, 특히 웹타이드 제제를 쉽게 시험할 수 있다는 것을 쉽게 인식할 것이다. 젤라틴에 의해 나타낸 것과 유사한 속성 및/또는 기능에 대해 시험될 수 있는 예시적인 웹타이드 제제는 알부민, 섬유소, 트롬빈, 프로트롬빈, 및/또는 이들의 조합을 비제한적으로 포함하는 혈액 및/또는 혈장으로부터 유래된 단백질을 비제한적으로 포함한다.

[0138] 2개의 불흔화성 매질 외에, 및 임의로 표면활성제, 본 발명에 따른 예비혼합물은 예를 들면 하나 이상의 부형제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 메틸파라벤을 포함하는 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 메틸파라벤으로 이루어진 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 프로필파라벤을 포함하는 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 프로필파라벤으로 본질적으로 이루어진 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 프로필파라벤 및 메틸파라벤으로 이루어진 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 프로필파라벤 및 메틸파라벤으로 이루어진 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 예비혼합물은 실질적으로 또는 완전히 파라벤이 없다.

[0139] 일부 구현예에서, 최종 비어있는 나노입자 조성물에 존재하는 모든 성분은 예비혼합물에 존재하고 고전단력에 적용되어 나노입자 조성물을 생산한다. 일부 구현예에서, 최종 나노입자 조성물에 존재하는 하나 이상의 성분은 예비혼합물로부터 누락되거나 최종 비어있는 나노입자 조성물에서보다 더 작은 양으로 예비혼합물에 존재한다. 즉, 일부 구현예에서, 하나 이상의 물질은 예비혼합물에 고전단력이 적용된 후 비어있는 나노입자 조성물에 부가된다.

[0140] 일부 구현예에서, 예비혼합물은 고전단력의 적용 전에 용액으로서 제조된다.

[0141] 일부 구현예에서, 예비혼합물 성분은 고전단력의 적용 전에 입자에 집합될 수 있다. 그와 같은 입자의 적어도 일부는 마이크로입자 또는 심지어 나노입자일 수 있다. 일부 구현예에서, 비어있는 나노입자 조성물은 예비혼합물로부터 제조되고, 여기서 상기 예비혼합물은 서스펜션 또는 마이크로애밀전을 포함하는 그룹으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 그러나, 입자 구조는 고전단력의 적용 전에 예비 혼합물에서 형성되지 않는다.

[0142] 일부 구현예에서, 예비혼합물 성분의 상대적인 양은 원하는 특징을 갖는 나노입자를 산출하도록 선택 또는 조정된다.

[0143] 일부 구현예에서, 예비혼합물은 오일 및 표면활성제를 0.5 내지 10 범위의 비로 포함한다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.5:1, 대략 1:1, 대략 2:1, 대략 3:1, 대략 4:1, 대략 5:1, 대략 6:1, 대략 7:1, 대략 8:1, 대략 9:1 또는 대략 10:1이다. 일부 구현예에서, 표면활성제 대 오일의 비는 대략 0.5:1, 대략 1:1, 대략 2:1, 대략 3:1, 대략 4:1, 대략 5:1, 대략 6:1, 대략 7:1, 대략 8:1, 대략 9:1 또는 대략 10:1이다. 일부 구현예에서, 오일 및 표면활성제는 0.1 내지 2의 범위의 비로 이용된다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.1:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.15:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.2:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.25:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.3:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.35:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.4:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.45:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.5:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.55:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.6:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.65:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.7:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.75:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.8:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.85:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 0.9:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략

0.95:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.05이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.1이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.15이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.2이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.25이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.3이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.35이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.4이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.45이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.5이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.55이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.6. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.65이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.7이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.75이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.8. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.85이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.9이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:1.95이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:2이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:2.5이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:3이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:3.5이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:4이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:4.5이다. 일부 구현예에서, 오일 대 표면활성제의 비는 대략 1:5이다.

[0144]

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

[0145]

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

[0146]

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

[0147]

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

[0148]

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

[0149]

일부 구현예에서 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 대략 1%, 대략 2%, 대략 3%, 대략 4%, 대략 5%, 대략 6%, 대략 7%, 대략 9%, 대략 10%, 대략 11%, 대략 12%, 대략 13%, 대략 14%, 대략 15%, 대략 16%, 대략 17%, 대략 18%, 대략 19%, 대략 20%, 대략 21%, 대략 22%, 대략 23%, 대략 24%, 대략 25%, 대략 26%, 대략 27%, 대략 28%, 대략 29%, 대략 30%, 대략 31%, 대략 32%, 대략 33%, 대략 34%, 대략 35%, 대략 36%, 대략 37%, 대략 38%, 대략 39%, 대략 40%, 대략 41%, 대략 42%, 대략 43%, 대략 44%, 대략 45%, 대략 46%, 대략 47%, 대략 48%, 대략 49%, 또는 대략 50%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 10%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 9%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 8%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 7%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 6%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 5%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 4%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 3%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 2%이다. 일부 구현예에서 오일의 퍼센트는 대략 1%이다.

[0150]

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

[0151]

예비혼합물 중 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등)의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 99%, 10% 내지 99%, 25% 내지 99%, 50% 내지 99%, 또는 75% 내지 99%일 수 있다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등)의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 75%, 0% 내지 50%, 0% 내지 25%, 또는 0% 내지 10%일 수 있다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등)의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 30%이다. 일부 구현예에서 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등)의 퍼센트는 대략 1%, 대략 2%, 대략 3%, 대략 4%, 대략 5%, 대략 6%, 대략 7%, 대략 9%, 대략 10%, 대략 11%, 대략 12%, 대략 13%, 대략 14%, 대략 15%, 대략 16%, 대략 17%, 대략 18%, 대략 19%, 대략 20%, 대략 21%, 대략 22%, 대략 23%, 대략 24%, 대략 25%, 대략 26%, 대략 27%, 대략 28%, 대략 29%, 대략 30%, 대략 35%, 대략 40%, 대략 45%, 대략 50%, 대략 55%, 대략 60%, 대략 65%, 대략 70%, 대략 71%, 대략 72%, 대략 73%, 대략 74%, 대략 75%, 대략 76%, 대략 77%, 대략 78%, 대략 79%, 대략 80%, 대략 81%, 대략 82%, 대략 83%, 대략 84%, 대략 85%, 대략 86%, 대략 87%, 대략 88%, 대략 89%, 대략 90%, 대략 91%, 대략 92%, 대략 93%, 대략 94%, 대략 95%, 대략 96%, 대략 97%, 대략 98%, 또는 대략 99%이다. 일부 구현예에서 물의 퍼센트는 대략 83%이다. 일부 구현예에서 물의 퍼센트는 대략 9%이다. 일부 구현예에서 물의 퍼센트는 대략 5%이다.

[0152]

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

[0153]

일부 구현예에서, 예비혼합물 중 표면활성제의 퍼센트는 그 범위가 0% 내지 30%이다. 일부 구현예에서 예비혼합물 중 표면활성제의 퍼센트는 대략 1%, 대략 2%, 대략 3%, 대략 4%, 대략 5%, 대략 6%, 대략 7%, 대략 9%, 대략 10%, 대략 11%, 대략 12%, 대략 13%, 대략 14%, 대략 15%, 대략 16%, 대략 17%, 대략 18%, 대략 19%, 대략 20%, 대략 21%, 대략 22%, 대략 23%, 대략 24%, 대략 25%, 대략 26%, 대략 27%, 대략 28%, 대략 29%, 대략 30%, 대략 31%, 대략 32%, 대략 33%, 대략 34%, 대략 35%, 대략 36%, 대략 37%, 대략 38%, 대략 39%, 대략 40%, 대략 41%, 대략 42%, 대략 43%, 대략 44%, 대략 45%, 대략 46%, 대략 47%, 대략 48%, 대략 49%, 또는 대

략 50%이다. 일부 구현예에서 표면활성제의 퍼센트는 대략 10%이다. 일부 구현예에서 표면활성제의 퍼센트는 대략 9%이다. 일부 구현예에서 표면활성제의 퍼센트는 대략 8%이다. 일부 구현예에서 표면활성제의 퍼센트는 대략 7%이다. 일부 구현예에서 표면활성제의 퍼센트는 대략 6%이다. 일부 구현예에서 표면활성제의 퍼센트는 대략 5%이다.

[0154] 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 표면활성제의 퍼센트는 그 범위가 약 8% 내지 약 11%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 표면활성제의 퍼센트는 약 8%, 약 8.1%, 약 8.2%, 약 8.3%, 약 8.4%, 약 8.5%, 약 8.6%, 약 8.7%, 약 8.8%, 약 8.9%, 약 9%, 약 9.1%, 약 9.2%, 약 9.3%, 약 9.4%, 약 9.5%, 약 9.6%, 약 9.7%, 약 9.8%, 약 9.9%, 약 10%, 약 10.1%, 약 10.2%, 약 10.3%, 약 10.4%, 약 10.5%, 약 10.6%, 약 10.7%, 약 10.8%, 약 10.9%, 또는 약 11%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 오일의 퍼센트는 약 9.5%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 표면활성제의 퍼센트는 약 9.6%이다.

[0155] 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 부형제의 퍼센트는 그 범위가 약 0.1% 내지 약 1%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 부형제의 퍼센트는 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 또는 약 1%이다. 일부 구현예에서, 예비혼합물 중 부형제의 퍼센트는 약 0.4%이다.

[0156] 일부 구현예에서, 예비혼합물은 성분의 하기 부분으로 본질적으로 이루어진다:

표 4. 예시적인 예비혼합물

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

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

[0158] 정제수를 함유하는데, 이는 염산으로 6.0 ± 0.2 로 pH 조정된다.

[0159] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 하나 초과의 오일을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 2개 이상 오일 (예를 들면, 2, 3, 4, 5, 또는 그 초과의 오일)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 하나 초과의 표면활성제를 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 2개 이상 표면활성제 (예를 들면, 2, 3, 4, 5, 또는 그 초과 표면활성제)를 포함할 수 있다.

[0160] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등), 오일, 및 표면활성제로 본질적으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등), 오일, 및 표면활성제, 및 조성물을 생산 및/또는 보존하기 위해 사용된 적어도 하나의 물질 (예를 들면, 단백질, 염, 등)으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등), 하나 이상의 오일, 및 하나 이상의 표면활성제로 이루어진다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등), 하나 이상의 오일, 하나 이상의 표면활성제, 및 조성물을 생산 및/또는 보존하기 위해 사용된 적어도 하나의 물질 (예를 들면, 단백질, 염, 등)으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 부가된 보존제를 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 파라벤, 예컨대 메틸파라벤 및

[0161] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등), 오일, 및 표면활성제로 이루어진다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등), 오일, 표면활성제, 및 조성물을 생산 및/또는 보존하기 위해 사용된 적어도 하나의 물질 (예를 들면, 단백질, 염, 등)으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등), 하나 이상의 오일, 및 하나 이상의 표면활성제로 이루어진다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 수성 분산매 (예를 들면, 물, 완충액, 염 용액, 등), 하나 이상의 오일, 하나 이상의 표면활성제, 및 조성물을 생산 및/또는 보존하기 위해 사용된 적어도 하나의 물질 (예를 들면, 단백질, 염, 등)으로 이루어진다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 부가된 보존제를 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 파라벤, 예컨대 메틸파라벤 및

프로필파라벤을 함유하지 않는다.

[0162] 생물학적 활성 성분의 확인 및/또는 특성화

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

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

[0165] 피부 질환

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

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

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

일부 구현예에서, 본 발명은 하기에 따른 적어도 하나의 제공된 조성물의 투여를 수반한다: 조성물이 투여되는 환자의 모집단의 명시된 백분율에서 적어도 약 20%의 관련된 피부 질환의 정도 및/또는 유형의 감소를 달성하는데 충분한 투여 처방계획; 일부 구현예에서 조성물이 투여되는 환자의 모집단의 명시된 백분율에서 적어도 약 25%의 관련된 피부 질환의 정도 및/또는 유형의 감소를 달성하는데 충분한 투여 처방계획; 일부 구현예에서 조

성물이 투여되는 환자의 모집단의 명시된 백분율에서 적어도 약 30%의 관련된 피부 질환의 정도 및/또는 유행의 감소를 달성하는데 충분한 투여 처방계획; 일부 구현예에서 조성물이 투여되는 환자의 모집단의 명시된 백분율에서 적어도 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39%, 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90% 또는 그 초과의 관련된 피부 질환의 정도 및/또는 유행의 감소를 달성하는데 충분한 투여 처방계획. 일부 구현예에서, 조성물이 투여되는 환자의 모집단의 명시된 백분율은 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%이다. 단지 몇 개의 설명적인 예를 제공하기 위해, 일부 구현예에서, 본 발명은 조성물이 투여되는 환자의 모집단의 적어도 약 50%에서 적어도 약 20%의 관련된 피부 질환이 정도 및/또는 유행의 감소를 달성하는데 충분한 투여 처방계획에 따른 적어도 하나의 제공된 조성물의 투여를 수반한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 조성물이 투여되는 환자의 모집단의 적어도 약 50%에서 적어도 약 30%의 관련된 피부 질환이 정도 및/또는 유행의 감소를 달성하는데 충분한 투여 처방계획에 따른 적어도 하나의 제공된 조성물의 투여를 수반한다.

[0170] 본 발명은 피부 질환의 증상에 대한 민감성을 경험하고/하거나 그 병태를 나타내는 대상체에게 제공된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 피부 질환의 치료 및 예방 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 피부 질환의 치료용 제공된 조성물은 본 명세서에서 기재된 임의의 투여 경로용으로 제형된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 국소 투여용으로 제형된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 치료될 병태에 적절한 바와 같이, 크림, 도찰제, 로션, 젤, 샴푸, 컨디셔너, 자외선차단제, 방취제, 및/또는 발한억제제 (예를 들면, 룰온형, 고형 스틱, 젤, 크림, 에어로졸 등으로서) 등으로 제형된다.

[0171] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은, 예를 들면, 환부로 주사용으로 제형된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 전신 전달용으로 제형된다.

[0172] 일부 구현예에서, 그와 같은 제공된 조성물은 환부 (예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 모낭, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴, 등, 치료될 특정한 병태에 적절한 바와 같이)에 국소로 투여된다. 일부 구현예에서, 국소 투여는 국소 투여 및/또는 주사에 의해 달성된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 전신으로 (예를 들면, 경구로, 국소로, 주사를 통해, 등) 제형된다.

[0173] 제형 및 투여에 대한 추가 고려는 "조성물 및 제형" 및 "투여" 명칭의 섹션에서 추가로 상세히 기재된다.

[0174] 본 발명에 따른 이들 병태 중 어떤 것 및 그의 치료 및/또는 예방의 더 상세한 고찰은 이하에 제공된다.

원치않는 땀흘리기

[0176] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 원치않는 땀흘리기 (또는 발한)을 치료 및/또는 예방하는데 유용하다. 일부 구현예에서, 원치않는 땀흘리기는 임상적으로 진단된 병태 예컨대 다한증의 증상이다. 일부 구현예에서, 원치않는 땀흘리기는 임상 진단 예컨대 다한증과 연관되지 않지만, 단지 환자에 의해 원치않는 임의의 땀흘리기 (발한)이다. 일부 구현예에서, 환자에 의해 원치않는 땀흘리기는 모든 발한을 포함한다.

[0177] 일부 구현예에서, 임상 발한 상태에 있지는 않지만, 땀 감소를 원하는 개인에게 제공된 조성물의 투여시 땀 감소를 달성하는데 충분한 투여 처방계획에 따른 제공된 조성물의 투여. 추가 발견, 일부 구현예에서, 본 발명은 땀-관련된 임상 장애, 예를 들면 다한증, 색한증, 땀악취증, 등이 있는 개인에 대한 그와 같은 수준을 달성한다.

[0178] 일부 구현예에서, 원치않는 땀흘리기의 치료 및/또는 예방용 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 젤, 자외선 차단제, 방취제, 및/또는 발한억제제 (예를 들면, 룰온형, 고형 스틱, 젤, 크림, 에어로졸 등으로서), 등으로서 제형된다.

[0179] 일부 구현예에서, 원치않는 땀흘리기의 치료 및/또는 예방용 제공된 조성물은 환부 (예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 등)에 국소로 투여된다.

[0180] 원치않는 땀흘리기의 치료에서 유용한 현재 요법은 비제한적으로 하기를 포함한다: 보툴리눔 독소; 발한억제제 (예를 들면, 알루미늄 클로라이드, 알루미늄 클로로히드레이트, 알루미늄-지르코늄 화합물, 알루미늄 지르코늄 테트라클로로하이드렉스 글라이, 알루미늄 지르코늄 트리클로로하이드렉스 글라이, 암모늄 명반, 등); 알루미늄

클로로하이드렉스 화합물; 알루미늄 디클로로히드레이트; 알루미늄 디클로로하이드렉스 화합물; 알루미늄 세스퀴클로로히드레이트; 알루미늄 세스퀴클로로하이드렉스 화합물; 경구 약물처치 (예를 들면, 디펜히드라민 하이드로클로라이드, 하이드록시진, 글라이코피롤레이트, 등); 항콜린성 약물 (예를 들면, 옥시부티닌, 글라이코피롤레이트, 프로판테린 브로마이드, 벤즈트로핀, 등); 베타-차단제; 항우울제; 항불안제; 탈크 및/또는 베이비 파우더; 및/또는 이들의 조합.

[0181] 원치않는 땀흘리기의 대안적인 또는 부가적 현재 치료는 비제한적으로 하기를 포함한다: 수술 (예를 들면, 내시경 흉부 교감신경절제, 요추 교감신경절제, 땀샘 흡입, 경피적 교감신경절제, 등); 전리요법; 체중 감소; 휴식 및/또는 명상; 쇠면; 신발 삽입물의 사용; 및/또는 이들의 조합.

[0182] 다한증

[0183] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 다한증을 치료하는 데 유용하다. 다한증은 땀을 과다하게 그리고 예측할 수 없게 흘리는 의학적 병태이다. 다한증이 있는 사람은 온도가 낮을 경우에도 그리고 휴식을 취할 때에도 땀을 흘릴 수 있다. 발한은 신체가 냉각을 유지하는 데에 도움을 주고, 완전히 자연적이다. 땀은 운동을 할 때에 또는 사람이 신경질적이거나, 화를 내거나, 당황스럽거나, 걱정하게 되는 상황에 대한 반응에서 따뜻한 온도로 더 많이 흘린다. 조절할 수 없는 발한은 신체적으로 그리고 감정적으로 상당한 불편을 초래할 수 있다.

[0184] 다한증은 정상적인 땀 유발인자 없이 발생하고, 체온의 조절을 위해 필요한 것 이상으로 발한하는 것이 특징인 병태를 나타낸다. 다한증이 있는 사람들은 과민성 땀샘을 갖는 것으로 보인다. 다한증은 전신적일 수 있거나 신체의 특정 부분들에 한해 국부적일 수 있다. 손, 발, 겨드랑이, 이마 및 사타구니 부분은 비교적 고농도의 땀샘으로 인해 발한이 가장 활성적인 부위이지만; 몸의 어떠한 부위도 다한증에 걸릴 수 있다. 손, 발 및 겨드랑이를 침범하고 원인불명의 과다한 발한은 "원발성" 또는 "국부 다한증"이라고 한다. 원발성 다한증은 모집단의 2% - 3%가 걸리지만, 이러한 병태가 있는 환자의 40% 미만이 의학적 조언을 구한다. 원발성 다한증과 연관이 있는 유전 인자가 있을 수 있다. 한 가지 이론은 다한증이 과민성 교감 신경계에 기인한다는 것이다. 원발성 다한증은 청소년기 또는 그 이전에 시작하는 것으로 밝혀졌다.

[0185] 발한이 또 다른 의학적 병태의 결과로서 발생하는 경우, 이는 속발성 다한증이라고 한다. 발한은 온몸에 있을 수 있으며, 또는 한 부위에 한해 국부적일 수 있다. 속발성 다한증은 일생 중 어떠한 시점에서도 시작할 수 있다. 어떤 경우에는, 속발성 다한증은 뜻밖에 일어나는 것으로 보일 수 있다. 속발성 다한증을 일으키는 병태는 다음과 같은 것을 포함하나, 이에 국한되지 아니한다: 말단거대증, 갑상선기능항진증, 포도당 조절 장애 (당뇨병을 포함함), 크롬친화세포증, 카르시노이드 종후군, 암, 결핵, 감염, 폐경기, 척수 손상, 뇌출증, 갑상선 장애, 뇌하수체샘 장애, 통풍, 수은 중독, 파킨슨병, 심장병, 폐 질환, 어떤 약물처치, 약물 남용, 또는 불안 상태.

[0186] 다한증은 "손바닥"(즉, 손의 과다한 발한), "겨드랑이" (즉, 겨드랑이의 과다한 발한), "발바닥" (즉, 발의 과다한 발한), "얼굴" (즉, 얼굴의 과다한 발한), "두개골" (즉, 특히 모발선 둘레의 머리의 과다한 발한), 또는 "전신" (즉, 전체적으로 과다한 발한) 발한으로서 분류될 수 있다.

[0187] 일부 구현예에서, 다한증의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 젤, 자외선차단제, 방취제 및/또는 발한억제제(예를 들면, 롤온형으로서, 고형 스틱, 젤, 크림, 에어로졸 등)로 제형화된다.

[0188] 일부 구현예에서, 다한증의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 등)에 국소적으로 투여된다.

[0189] 다한증의 치료를 위한 현행 요법들에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이에 국한되지 아니한다: 보툴리눔 독소, 발한억제제 (예를 들면, 알루미늄 클로라이드, 알루미늄 클로로히드레이트, 알루미늄-지르코늄 화합물, 알루미늄 지르코늄 테트라클로로하이드렉스 글리신, 알루미늄 지르코늄 트리클로로하이드렉스 글리신, 암모늄 명반 등); 경구 약 (예를 들면, 디펜히드라민 하이드로클로라이드, 하이드록시진, 글라이코피롤레이트, 등); 항콜린성 약 (예를 들면, 옥시부티닌, 글라이코피롤레이트, 프로판테린 브로마이드, 벤즈트로핀 등); 베타-차단제; 항우울제; 항불안제; 탈크 및/또는 베이비 파우더; 및/또는 이들의 병용.

[0190] 다한증의 치료를 위한 대안의 또는 추가의 현행 요법들에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이에 국한되지 아니한다: 수술 (예를 들면, 내시경 흉부 교감신경절제 [ETS], 요부 교감신경절제, 땀샘 흡입, 경피적 교감신경절제 등); 전리요법; 체중 감소; 이완 및/또는 명상; 쇠면; 신발 깔창의 사용 및/또는 이들의 병용.

[0191] ETS 시술에서. 가슴에서의 선택 교감 신경 또는 신경절이 절제되거나, 절단되거나, 소작되거나 클램핑된다. 시

술은 환자의 약 85% - 95%에서 과다한 손의 발한을 완화시킨다. 그러나, 보상 발한이 환자의 약 20% 내지 80%에서 나타난다. ETS는 겨드랑이 다한증을 치료하는 데에 도움이 될 수 있지만, 손바닥 다한증 환자가 흔히 더 나은 결과를 나타낸다.

[0192] 요부 교감신경절제는 내시경 흉부 교감신경절제를 시행하였어도 과다한 발바닥 발한이 완화되지 않는 환자에 유용할 수 있다. 이러한 시술에 의해, 요부에서의 교감신경쇄는 중증 또는 과다한 발의 발한을 완화시키기 위해 클립으로 고정되거나 분할된다. 성공율은 약 90%이다.

[0193] 땀샘 흡입은 지방흡인의 적합하게 조정되고 변형된 기법이다(Bieniek *et al.*, 2005, *Acta dermatovenerologica Croatica: ADC / Hrvatsko dermatolosko drustvo*, 13:212-8; 참조함으로써 본원에 포함됨). 땀샘의 대략 30%는 땀의 비례적 감소에 따라 제거된다.

[0194] 전리요법은 원래 1950년대에 공지되었으며 및 이의 정확한 작용 방식은 현재까지 규정하기 힘든다(Kreyden, 2004, *J. Cosmetic Dermatol.*, 3:211-4; 참조함으로써 본원에 포함됨). 환부는 각 물통에 도체를 구비한 2개 물통의 물을 갖는 의료기에 놓이게 된다. 손발은 양성 및 음성으로 충전된 물통 사이에서 도체와 같이 작용한다. 낮은 전류가 그 부분을 통과함에 따라, 물에 함유된 미네랄이 땀샘을 막아서, 방출되는 땀의 양을 제한한다. 의료기는 보통 손발용으로 사용되지만, 겨드랑이 부분 및 수족 절단 수술을 받은 사람들의 절단끝 부위 용으로 만든 의료기도 있다.

[0195] 경피적 교감신경절제는 최소의 침습 과정이며, 여기에서 신경은 폐놀의 주사에 의해 차단된다(Wang *et al.*, 2001, *Neurosurgery*, 49:628-34; 참조함으로써 본원에 포함됨).

[0196] 일부 대상체에서, 체중 감소는 다한증의 한 가지 이상의 증상을 완화시키는 데 도움을 될 수 있으며, 이는 다한증이 비만증에 의해 악화될 수 있기 때문이다.

[0197] 이완, 명상 및/또는 최면 요법이 때때로 다한증의 치료 및/또는 예방에 이용된다. 예를 들면, 최면은 다한증의 치료를 위해 주사액을 투여하는 과정을 개선시키는 데에 어느 정도 성공적으로 이용되었다 (aillard *et al.*, 2007, *Annales de dermatologie et de venereologie*, 134:653-4; 참조함으로써 본원에 포함됨).

체취

[0199] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 체취의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 일부 구현예에서, 체취는 임상적으로 진단된 병태, 예컨대 땀악취증의 증상이다. 일부 구현예에서, 체취는 임상 진단, 예컨대 땀악취증과 관련되지만, 단순히 대상체의 어떠한 체취이든 체취(예를 들면, 원치않는 체취)이다. 일부 구현예에서, 원치않는 땀흘리기 및/또는 다한증을 치료하는 데에 효과적인 요법은 체취를 치료하는 데에도 효과적이다.

[0200] 일부 구현예에서, 체취의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 젤, 자외선차단제, 방취제 및/또는 발한억제제(예를 들면, 롤온형으로서, 고형 스틱, 젤, 크림, 에어로졸 등) 등으로 제형화된다.

[0201] 일부 구현예에서, 체취의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발 등)에 국소적으로 투여된다.

땀악취증

[0203] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 몸에서 자라는 세균의 냄새인 땀악취증(또한, 취한증, 액취증, 체취 및 B.O.라고도 함)을 치료하는 데 유용할 수 있다. 세균은 땀이 있는 데에서 빠르게 증식하지만, 땀 자체는 거의 완전히 무취이다. 체취는 모발, 발, 사타구니, 항문, 전신 피부, 겨드랑이, 성기, 음모 및 입과 연관이 있다.

[0204] 아포크린 땀악취증이 가장 일반적인 형태인 한편, 외분비성 땀악취증은 덜 흔하다. 몇 개의 인자가 아포크린 땀악취증의 발병기전에 기여한다. 외분비성 분비물의 세균 분해를 통해 특정적인 강한 냄새를 갖는 암모니아 및 단쇄 지방산이 생성된다. 이들 산 중에서 가장 풍부한 산은 (E)-3-메틸-2-헥산산 (E-3M2H)이며, 이는 두 가지 아포크린 분비 냄새-결합 단백질(ASOB1 및 ASOB2)에 의해 피부 표면에 결합된다. 이들 결합 단백질 중 하나인 ASOB2는 담체 단백질의 리포칼린 군에 속한 공지된 단백질인 아포지방단백질 D(apoD)인 것으로 밝혀졌다.

[0205] 겨드랑이 세균총은 땀에서 무취 전구체를 더 냄새나는 휘발성 산으로 변환시킴으로써 특이한 겨드랑이 냄새를 발생시키는 것으로 입증되었다. 이들 산 중 가장 흔한 것은 E-3M2H 및 (RS)-3-하이드록시-3-메틸헥산산(HMHA)이며, 이들 산은 코라이네박테리움 종의 특이 아연-의존적 N-알파-아실-글루타민 아미노아실라제 (N-AGA)의 작용을 통해 분비된다. 이러한 아미노아실라제는 최근에 개별 체취의 주성분일 수 있는 땀의 글루타민 접합체로부터 냄새나는 다른 산도 분비시키는 것으로 실증되었다.

[0206] 특정 상황에서는, 통상적으로 무취인 외분비성 분비가 악취를 내며, 외분비성 땀악취증을 일으킨다. 땀악취증 땀이 케라틴을 연화시키는 경우, 케라틴의 세균 분해를 통해 악취가 발생한다. 마늘, 양파, 카레, 알코올, 어떤 약물 (예를 들면, 페니실린, 브로마이드) 및 독소를 포함하는 일부 식품의 섭취가 땀악취증을 일으킬 수 있다. 땀악취증은 기저의 대사성 또는 내인성 원인에 기인할 수 있다.

[0207] 땀악취증의 발병기전에서 과다한 에크린 분비, 또는 다한증의 역할은 명확하지 않다. 다한증은 아포크린 땀의 확산을 촉진시킬 수 있으며, 세균 과성장에 알맞은 습성 환경을 조성함으로써 땀악취증에 더욱더 기여할 수 있다. 반대로, 에크린 다한증은 에크린 땀이 더 냄새나는 아포크린 땀을 씻어내기 때문에 냄새를 감소시킬 수 있다.

[0208] 일부 구현예에서, 원치않는 땀흘리기 및/또는 다한증을 치료하는 데 효과적인 요법은 땀악취증을 치료하는 데에도 효과적이다.

[0209] 일부 구현예에서, 땀악취증의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 젤, 자외선차단제, 방취제 및/또는 발한억제제(예를 들면, 롤온형으로서, 고형 스틱, 젤, 크림, 에어로졸 등) 등으로 제형화된다.

[0210] 일부 구현예에서, 땀악취증의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발 등)에 국소적으로 투여된다.

[0211] 색한증

[0212] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 유색 땀의 분비가 특징인 드문 병태인 색한증을 치료 및/또는 예방하는 데 유용하다. 색한증은 땀샘에서 리포푸신의 침적이 원인이다. 질환이 없는 사람들 중 대략 10%가 용인할 수 있고 정상 범위 내에 있는 것으로 여겨지는 유색 땀을 흘린다. 보통 색한증은 주로 얼굴 및 겨드랑이에 있는 아포크린샘을 침범한다. 리포푸신 색소는 아포크린샘에서 생성되며, 그 색소의 다양한 산화 상태는 아포크린 색한증에서 관찰된 특징적인 황색, 녹색, 청색, 또는 흑색 분비의 원인이 된다. 에크린 샘들의 색한증은 드물며, 주로 특정 염료 또는 약물의 섭취 후에 발생한다. 유사 색한증은 맑은 에크린 땀이 외인성 염료, 페인트 또는 색원체 세균의 결과로서 피부의 표면에 착색되는 경우에 발생한다.

[0213] 일부 구현예에서, 원치않는 땀흘리기 및/또는 다한증을 치료하는 데에 효과적인 요법은 색한증을 치료하는 데에도 효과적이다.

[0214] 일부 구현예에서, 색한증의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 젤, 자외선차단제, 방취제 및/또는 발한억제제(예를 들면, 롤온형으로서, 고형 스틱, 젤, 크림, 에어로졸 등)으로 제형화된다.

[0215] 일부 구현예에서, 색한증의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발 등)에 국소적으로 투여된다.

[0216] 장미증

[0217] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 전세계적으로 4천 5 백만명 이상이 걸리는 것으로 추정되는 병태인 장미증의 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있다. 장미증은 남녀 모두가 걸리지만, 여성에서 거의 3배 더 흔하고, 30세와 60세 사이에서 가장 많이 발병한다. 장미증은 중앙 얼굴에서 그리고 뺨, 코 및/또는 이마 전역에 흥반(즉, 홍조 및 발적)으로서 시작되지만, 목과 가슴에도 덜 흔하게 걸릴 수 있다. 장미증이 진행함에 따라, 다른 증상, 예컨대 하나 이상의 반영구적 흥반, 모세혈관확장증(즉, 얼굴에서의 표면 혈관의 팽창), 적색 반구형 구진 및 농포, 적색 모래 같은 눈, 화상 및 찌르는 느낌 및/또는 딸기코증(즉, 적색 소열편 코)이 생길 수 있다.

[0218] 장미증의 4가지 주요 아형이 있다. "홍반 혈관 확장성 장미증"은 쉽게 홍조를 띠고 붉게 되는 경향이 있는 영구적 발적이 특징이다. 작은 혈관이 피부의 표면 근처에서 보이며 (즉, 모세혈관확장) 그리고/또는 화끈거리거나 가려운 느낌이 있는 경우도 흔하다. "구진 농포형 주사"는 통상적으로 1일 내지 4 일 지속하는 구진 및/또는 농포가 있는 일부 영구적 발적이 특징이다. 이 아형은 흔히 여드름과 혼동된다. "비류성 장미증"은 코의 비대인 딸기코증과 가장 흔히 연관이 있다. 증상들에는 두꺼워진 피부, 불규칙한 표면 결절성 및 비대가 포함된다. 파이마투스 장미증은 턱(gnatophyma), 이마(metophyma), 뺨, 눈꺼풀(blepharophyma) 및/또는 귀(otophyma)에도 걸릴 수 있다(참조예: Japan and Plewig, 1998, *Facial Plast. Surg.*, 14:241; 참조함으로써 본원에 포함됨). 피부의 표면 근처에서 보이는 작은 혈관(즉, 모세혈관확장)이 실제할 수 있다. "안구 장미증"은 적색, 건조 자극 눈 및/또는 눈꺼풀이 특징이다. 다른 증상들에는 외래 이물질 느낌, 가려움 및/또는 화끈거림이 포함될 수

있다.

[0219] 장미증은 다양한 자극인자들 중 어떠한 인자에 의해서도 유발될 수 있다. 홍조를 띠고 붉게되는 에피소드를 일으키는 유발인자는 장미증 발생에 기여하며, 예를 들면, 극한 온도에 대한 노출, 힘든 운동, 태양광 열, 중증 일광화상, 스트레스, 불안, 차가운 바람 및/또는 한대 환경에서 온대 또는 열대 환경으로의 이동이 유발인자이다. 알코올, 카페인을 함유하는 음식 및 음료 (예를 들면, 고온 차, 커피), 히스타민이 높은 음식 및 향료를 넣은 음식과 같은 일부 음식 및 음료가 홍조를 유발할 수 있다. 특정 약 및 국소 자극제는 장미증을 빠르게 진행시킬 수 있다(예를 들면, 스테로이드, 벤조일 페옥사이드, 이소트레티노인 등).

[0220] 본 발명의 일부 구현예에서, 장미증의 각종 아형은 장미증의 다른 아형과 다르게 치료한다(Cohen and Tiemstra, 2002, *J. Am. Board Fam. Pract.*, 15:214; 참조함으로써 본원에 포함됨). 일부 구현예에서, 장미증의 각종 아형은 장미증의 다른 아형과 다르게 치료하지 않는다.

[0221] 장미증의 치료에 이용된 현행 요법들에는, 예를 들면, 다음과 같은 것들이 포함된다: 보툴리눔 독소, 경구 항생제(예를 들면, 테트라사이클린, 테옥시사이클린, 미노사이클린, 메트로니다졸, 매르롤라이드 항생제 등) 및/또는 이들의 병용. 일부 구현예에서, 경구 항생제가 항염증 용량(예를 들면, 약 40 mg/일) 또는 고용량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 제제들에는 경구 이소트레티노인이 포함된다. 일부 구현예에서, 이러한 제제들에는 국소 항생제(예를 들면, 메트로니다졸, 클린다마이신, 에리트로마이신, 등); 국소 아젤라산(예를 들면, FINACEATM, AZELEX[®], FINEVIN[®], SKINOREN 등); 국소 술포아세트아마이드; 국소 황; 국소 칼시뉴린 억제제(예를 들면, 타크롤리무스, 페메크롤리무스 등); 국소 벤조일 페옥사이드; 국소 페르메트린; 식물성 메틸설포닐메탄(MSM)R과 실리마린의 병용; 및/또는 이들의 병용이 포함된다.

[0222] 장미증 치료를 위한 대안적인 또는 추가적인 현행 요법들에는 아래와 같은 것들이 포함되나, 이에 국한되지 아니한다: 비-자극 세제를 사용하는 순한 피부 세척 요법의 사용; 피부를 옷으로 가림으로써 태양으로부터 피부 보호; 노출된 피부에 자외선 차단제의 도포; 피부 혈관 레이저(단일 파장); 강한 펄스 광(넓은 스펙트럼), 이산화탄소 레이저; 저수준 광 요법; 및/또는 이들의 병용.

[0223] 장미증은 피부 혈관 레이저(단일 파장) 및/또는 강한 펄스 광(광범위 스펙트럼)을 통해 치료될 수 있다(Angermeier, 1999, *J. Cutan. Laser Ther.*, 1:95; 참조함으로써 본원에 포함됨). 이를 방법은 상피를 투과하여 진피에서 모세혈관을 표적화하는 광을 사용한다. 광은 옥시-헤모글로빈에 의해 흡수되어, 모세혈관 벽을 최대 70°C로 가열시키고, 그들 벽을 손상시켜서 손상된 그들 벽이 몸의 천연 방어 메커니즘에 의해 흡수되도록 한다. 이를 방법은 새로 형성된 모세혈관을 제거하기 위해 추가의 주기적 치료가 필요할 수 있지만, 발적을 전부 성공적으로 제거할 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 595 nm 길이 펄스-지속시간 펄스 건조 레이저가 장미증의 치료에 유용할 수 있다(Kligman and Bernstein, 2008, *Laser Surg. Med.*, 40:233; 참조함으로써 본원에 포함됨).

[0224] 대안적으로 또는 추가적으로, 이산화탄소 레이저를 사용하여, 예를 들면, 파이마투스 장미증이 일으킨 과잉 조직을 제거할 수 있다. 이산화탄소 레이저는 피부에 직접 흡수되는 파장을 방출한다. 레이저 빔은 얇은 빔으로 집중시키고, 외과용 메스로서 사용하거나, 초점을 흐리게 하고 사용하여 조직을 증발시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 장미증은 저수준 광 요법을 사용하여 치료할 수 있다.

[0225] 일부 구현예에서, 장미증의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 젤, 자외선차단제, 방취제 및/또는 발한억제제(예를 들면, 롤온형으로서, 고형 스틱, 젤, 크림, 에어로졸 등) 등으로 제형화된다.

[0226] 일부 구현예에서, 장미증의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

[0227] 탈모

[0228] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 탈모를 치료 및/또는 예방하는 데 유용하다. 대머리는 모발 결여의 상태를 수반하며, 여기에서 모발은 종종 특히 머리에서 자란다. 대머리의 가장 흔한 형태는 안드로겐성 탈모증 또는 남성 인간 또는 다른 종에서 발생하는 "남성형 대머리"라고 하는 진행성 탈모 병태이다. 대머리의 양 및 양상은 크게 다를 수 있으며; 그 범위는 남성형 및 여성형 탈모증(남성형 탈모증 androgenetic alopecia 또는 alopecia androgenetica)이라고도 하는 안드로겐성 탈모증; 머리에서 일부 탈모가 수반되는 "원형 탈모증"; 머리에서 완전 탈모가 수반되는 "전두탈모증"에서; 가장 극단적인 형태로 머리 및 몸에서 완전 탈모가 수반되는 "전신탈모증"까지 널리 분포되어 있다.

[0229] 탈모 치료에 사용되는 현행 요법들에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이에 국한되지 아니한다: 보툴리눔 독소, 나스테라이드(PROPECIA[®]; PROSCAR[®] 등) 또는 두타스테라이드(AVODART[®])와 같은 아자-스테로이드; 국소적으로 도포된 미녹시딜, 혈관확장제 (ROGAINE[®]); 안티안드로겐(예를 들면, 코토코나졸, 플루코나졸, 스피로노락톤, 등); 텁 팔메토; 카페인; 구리 웨타이드; 니트록사이드 스피 라벨 TEMPO 및 TEMPOL; 불포화된 지방산(예를 들면, 감마 리놀렌산); 헤지호그 작용제; 병용하는 아젤라산 및 아연; 하수오; 호박씨; 스피로노락톤; 트레티노인; 아연; 서양쐐기풀; 및/또는 이들의 병용.

[0230] 일부 구현예에서, 탈모의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 젤, 샴푸, 컨디셔너 등으로 제형화된다.

[0231] 일부 구현예에서, 탈모의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 두피, 모낭, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

[0232] 여드름

[0233] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 모낭지선 유닛(즉, 모낭 및 모낭과 연관된 피지샘을 포함하는 피부 구조)의 변화가 일으킨 피부 질환인 보통여드름(흔히 "여드름"이라고 함)의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 일부 구현예에서, 여드름은 염증성이다. 일부 구현예에서, 여드름은 비염증성이다. 생명을 위협하는 것은 아니지만, 보통여드름은 여드름이 생긴 개인에게는 상당한 문제를 일으킬 수 있다. 여드름의 경중도 및 기타 인자에 따라, 다루기 힘든 여드름은 심리적으로 심신을 쇠약하게 할 수 있고, 여드름으로 인해 고통받는 사람에게 상당한 재정적 및 정서적 비용을 부담시킬 수 있다. 최근에 여드름 치료에 근 성공한 사례에도 불구하고, 치료가 실패하는 경우는 특히 성인 여성에서 여전히 흔하다. 많은 성인들이 나이가 들어 이 질환을 "앓지 않지만", 지속적인 의학적 발전에도 불구하고 성인기 중 긴 기간 동안 계속 고통을 받는 일부 사람들도 있습니다. 불행히도, 현재 사용되는 가장 강한 여드름 약은 많은 여성에게 중요한 사안인 기형 발생에 관한 치료를 통해 전신적으로 투여된다. 최소 부작용을 나타내는 치료로서 여드름에 대한 치료는 더 국부적이고 효과적이어야 한다.

[0234] 일반적으로, 여드름은 모낭이 막혀서 생긴다. 그 병리는 모낭지선 유닛에 중심을 두고, 피지샘, 모낭 (즉, 공극) 및 연모를 포함한다. 여드름으로 이어지는 최초 이벤트는 모낭의 상부를 막는 과각화현상과 케라틴 및 피지의 플러그의 형성(미세면포)이다. 피지샘의 비대 및 피지 생성의 증가는 부신피질기능항진으로 증가된 안드로겐 생성과 함께 발생한다. 미세면포는 개방 여드름("흑색면포") 또는 폐쇄 여드름("백색면포")를 형성시킬 만큼 비대해질 수 있다. 이를 병태에서, 자연적으로 발생하는 대부분 공생 세균 프로피오니박테리움 여드름은 미세면포 또는 여드름 주위의 진피에서 염증성 병변(구진, 감염된 농포, 또는 결절)으로 이어지는 염증을 일으킬 수 있으며, 이 염증은 발적을 초래하고, 흉터 또는 과색소침창을 초래할 수 있다.

[0235] 청소년기는 순환 안드로겐, 특히 데하이드로에피안드로스테론 설페이트 (DHEAS)의 농도가 높아진 것이다 특징이다. 높아진 안드로겐 농도로 인해 피지샘이 비대해지고 피지 생성이 증가하는 것으로 생각된다. 대부분의 여드름 환자는 호르몬 농도가 정상이지만, 증가된 피지 생성이 여드름에 기여한다고 결론을 내린 이유가 있다. 예를 들면, 피지 생성의 속도와 여드름의 경중도 사이에 상관관계가 있을 수 있다. 또한, 여드름 환자는 통상적으로 리놀레산이 부족한 피지를 생성하며, 이는 비정상적인 각질화 및 여포성 폐색의 잠재적 원인이다.

[0236] 높아진 피지 농도에 대한 반응으로, 프로피오니박테리움 여드름은 비교적 느리게 성장하며, 통상적으로, 내기성 무산소성 그람 양성, 디프테리아 균은 흔히 피지모낭의 군락을 형성시킨다. *P. 여드름*은 중성구에 대한 화학 유인물질로서 작용함으로써 여드름을 악화시킨다. 중성구는 *P. 여드름*을 섭취하고, 그렇게 하면서, 여포성 벽을 손상시키는 다양한 가수분해 효소를 방출한다. 그런 다음, 방출된 여포성 내용물을 진피를 침습하고, 염증성 반응을 일으켜, 농포, 홍반성 구진 또는 결절들로서 나타난다. 별도의 경로에서, *P. 여드름*은 트리글리세라이드를 유리 지방산으로 가수분해시킬 수 있으며, 이로 인해 염증 및 여포성 폐색도 증가한다. *P. 여드름*은 면역체계의 보체 성분도 활성화시키며, 이는 여포성 폐색으로도 이어질 수 있다.

[0237] 여포들은 피부 표면과 인접한 세포들의 충인 편평상피로 안을 댄다. 여드름이 생기기 쉬운 개인에서, 이러한 내 충에서 떨어지는 세포들의 박리는 아마도 세포의 유지를 증진시키는 세포간 부착의 증가된 수준으로 인해 흔히 방해를 받는다. 유지된 세포는 여포를 폐색시켜서, 면포를 초래한다. 그러한 억제된 박리는 상피 분화의 이상 및/또는 비정상적인 피지 조성물(예를 들면, 리놀레산의 부족)과 관련될 수 있다. 증가된 피지 농도가 각질형성 세포를 자극하여, 여포성 과각질화를 차례로 일으킬 수 있는 인터루킨-1의 방출을 일으킬 수 있다. 일반적으로, 상호 배타적이지 않은 이들 여드름-유발 경로 각각은 여포성 폐색과 연관이 있다.

[0238] 여러 가지 인자들이 여드름과 연관이 있는 것으로 알려져 있으며, 이를 인자에는 가족력 및/또는 유전력(참조예: Ballanger *et al.*, 2006, *Dermatology*, 212:145-149; 참조함으로써 본원에 포함됨); 호르몬 활성(예를 들면, 월경 주기, 사춘기 등); 스트레스(예를 들면, 부신에서 생성되는 호르몬의 증가된 산출량을 통해); 과반응 피지샘; 기공에 있는 세균(예를 들면, *P. 여드름*); 피부 자극 또는 스크래칭; 동화대사 스테로이드의 사용; 할로겐(예를 들면, 아이오다이드, 클로라이드, 브로마이드), 리튬, 바르비투르염, 또는 안드로겐을 함유하는 약의 사용; 특정 화학 화합물(예를 들면, 디옥신, 예컨대 염소화된 디옥신)에 대한 노출; 테스토스테론, 디하이드로테스토스테론(DHT), 테하이드로에피안드로스테론 설레이트(DHEAS) 및/또는 인슐린-유사 성장 인자 1(IGF-I)에 대한 노출; 우유 및/또는 고농도의 탄수화물을 포함하는 식이; 저농도의 비타민 A 및/또는 E; 불량한 위생; 또는 어떠한 것이든 이들의 병용이 포함되나, 이에 국한되지 아니한다.

[0239] 일부 구현예에서, 여드름 치료는 다음과 같은 기전들 중 한 가지 이상을 통해 작용한다: (1) 공극 내로의 박리를 정상화하여 막힘을 방지하는 기전; (2) *P. 여드름*을 사멸시키는 기전; (3) 항염증성 활성을 갖는 기전; 및/또는 (4) 호르몬 농도를 조절하는 기전.

[0240] 본 발명은 제공된 조성물을 여드름에 대한 민감성으로 고통받고/받거나 여드름의 증상을 나타내는 환자에게 투여하는 것을 포함하여 여드름의 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 이러한 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

[0241] 일부 구현예에서, 여드름의 치료를 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 젤, 자외선차단제 등으로 제형화된다.

[0242] 여드름의 예시적인 현행 요법들에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이에 국한되지 아니한다: 보툴리눔 독소; 세제 또는 비누; 국소 살균제(예를 들면, 벤조일 퍼옥사이드, 트라이클로산, 클로르헥시딘 글루코네이트, 등); 국소 항생제(예를 들면, 외부에 도포된 에리트로마이신, 클린다마이신, 테트라사이클린 등); 경구 항생제(예를 들면, 에리트로마이신, 테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 테옥시사이클린, 미노사이클린, 라임사이클린, 트리메토프림 등); 호르몬 치료제(예를 들면, 에스트로겐/프로제스토겐 경구 페임제, 저용량 스피로노락톤, 코르티손 등); 국소 레티노이드(예를 들면, 트레티노인 [RETIN-A[®]], 아다팔렌 [DIFTERIN[®]], 타자로텐 [TAZORAC[®]], 레티놀, 이소트레티노인 등); 경구 레티노이드(예를 들면, 이소트레티노인 [ACCUTANE[®], AMNESTEEMTM, SOTRETTM, CLARAVISTM]; 허브(예를 들면, 아로에 베라; 아루나, 할디 [투메릭], 파파야 등); 아젤라산; 항염증제(예를 들면, 나프록센, 이부프로펜, 로페콕심[Tehrani and Dharmalingam, 2004, *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 70:345-348] 등; 참조함으로써 본원에 포함됨); 니코틴아마이드[비타민 B3]; 차 나무 오일[멜라루카오일]; 로페콕심; 아연(Dreno *et al.*, 1989, *Acta Derm. Venereol.*, 69:541-3; 및 Dreno *et al.*, 2001, *Dermatology*, 203:135-40; 이 둘 모두는 참조함으로써 본원에 포함됨); 및/또는 이들의 병용.

[0243] 여드름의 치료 및/또는 예방을 위한 대안적인 또는 추가적인 현행 요법들에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이에 국한되지 아니한다: 광선요법(예를 들면, 청색 및 적색 광의 교호); 광역학 요법(예를 들면, 강한 청색/보라색 광); 레이저 치료(예를 들면, 모발이 자라는 여포낭을 소작하여 없애는 것; 오일을 생성시키는 피지샘을 소작하여 없애는 것; 및/또는 세균에서 산소의 형성을 유도하여 이들을 사멸시키는 것); 국소적 가열; 및/또는 이들의 병용.

[0244] 여드름의 단기 개선이 태양광에 의해 달성될 수 있는 것으로 공지되어 있지만, 연구결과는 태양광이 장기적으로 여드름을 악화시킨다는 것을 입증하였다. 더욱 최근에, 가시광이 여드름을 치료하기 위해 성공적으로 이용되었으며(즉, 광선요법)- 특히, 특별히 만들어진 형광 조명, 색선별 별브, LED 및/또는 레이저에 의해 강한 보라색 광(405 nm - 420 nm)이 발생된다. 매주 2회 사용하여, 이는 여드름 병변의 수를 약 64% 까지 감소시키는 것으로 입증되었으며(Kawada *et al.*, 2002, *J. Dermatol. Sci.*, 30:129-35; 참조함으로써 본원에 포함됨), 매일 적용할 때에 더욱더 효과적이다. 어느 한 가지의 이론에 결부시키기를 원하지 않고, *P. 여드름* 내에서 생성된 포르피린 (코프로포르피린 III)은 420 nm 및 더 짧은 파장의 광이 조사하는 때에 자유 라디칼을 생성한다 (Kjeldstad, 1984, *Z. Naturforsch [C]*, 39:300-2); 참조함으로써 본원에 포함됨). 특히, 수일 이상 적용되는 경우, 이들 자유 라디칼은 결국 세균을 사멸시킨다(Ashkenazi *et al.*, 2003, *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 35:17-24; 참조함으로써 본원에 포함됨). 포르피린이 피부에 달리 실재하지 않고, 어떠한 자외선 (UV) 광도 이 용되지 않으므로, 이 방법은 안전한 것으로 보이며, 미국 FDA가 허가하였다. 치료는 분명히 적색 가시광(약 660 nm)이 사용될 때에 더욱더 양호하게 작용하여, 그 결과 환자의 80%의 경우 매일 치료를 3 개월 시행한 후에 병변이 76% 감소한다(Papageorgiou 등, 2000, *Br. J. Dermatol.*, 142:973-8; 참조함으로써 본원에 포함됨). 대부

분의 다른 치료와는 달리, 부정적 부작용을 겪은 경우는 통상적으로 거의 없었고, 치료에 대한 세균 내성이 생기는 경우는 가능성이 매우 낮은 것으로 보인다. 치료 후에, 제거는 국소 또는 경구 항생제 치료의 경우에 통상적으로 지속되는 기간보다 더 길게 지속될 수 있다(예를 들면, 최대 몇 개월일 수 있음).

[0245] 광역학 요법(예를 들면, 강한 청색/보라색 광(405 nm - 425 nm)에 의한 요법)이, 특히 *P. 여드름을 텔타-아미노 레벨린산(ALA)*으로 사전치료하여 포르피린의 생성을 증가시킬 때에 4주 치료에서 염증성 여드름 병변의 수를 60% - 70% 까지 감소시킬 수 있다는 일부 증거가 있다.

[0246] 레이저 수술을 얼마 동안 사용하여 여드름으로 인해 뒤에 남는 흉터를 감소시켰지만, 연구는 여드름 형성 자체의 예방을 위해 레이저로 수행되었다. 일반적으로, 레이저를 사용하여 털이 자라나는 소낭을 소작하여 없애고/없애거나, 오일을 생성시키는 피지샘을 소작하여 없애고/없애거나, 세균에서 산소의 형성을 유도하여 이들을 사멸시킨다.

[0247] 때때로 국소 가열 요법을 사용하여, 예를 들면, 생기고 있는 뾰루지에서 세균을 사멸시켜서 치유를 촉진시킨다.

[0248] 일부 구현예에서, 여드름의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 젤, 자외선차단제 등으로 제형화된다.

[0249] 일부 구현예에서, 여드름의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

건선

[0250] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 건선을 치료하고/하거나 피부 및 관절들을 침범하는 장애를 예방하는 데 유용하다. 흔히 건선으로 인해 적색 비늘반이 피부에 나타난다. "건선성 플라크"라고 하는 건선이 일으킨 비늘반은 염증 및 과다한 피부 생성 부위들이다. 피부는 이를 부위에 빠르게 축적되고, 연백색 외양을 띤다. 플라크들은 팔꿈치 및 무릎의 피부에서 빈번히 일어나지만, 두피 및 성기를 포함하는 어느 부위도 침범할 수 있다. 건선은 면역-매개되는 것으로 가설이 세워져 있으며, 전염성이 아니다.

[0252] 건선은 작은 국부적 반에서 온몸에 만연된 것까지 경중도가 다른 만성 재발성 병태이다. 손톱 및 발톱이 빈번히 건선에 걸린다("건선성 손발톱 위축증"). 건선은 또한 "건선성 관절염"으로서 공지된 관절들의 염증도 일으킨다. 건선에 걸린 사람의 10% 내지 15%가 건선성 관절염이 있다.

[0253] 건선의 원인은 알려져 있지 않지만, 유전적 성분이 있는 것으로 여겨진다. 스트레스, 과다한 알코올 소비 및 흡연을 포함하는 몇 개의 인자가 건선을 악화시키는 것으로 생각된다. 건선이 있는 환자는 우울증 및 자존심의 상실로 고통받을 수 있다. 따라서, 삶의 질이 질환의 경중도를 평가하는 데 있어서 중요한 인자이다.

[0254] 건선의 치료 및/또는 예방에 이용된 현행 요법들에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이에 국한되지 아니한다: 보툴리눔 독소; 콜 타르; 디트라놀(안트랄린); 코르티코스테로이드 예컨대 데속시메타손(TOPICORT[®]); 비타민 D3 유사체(예를 들면, 칼시포트리올); 레티노이드; 아르간 오일; 자외선 A 광(PUVA)에 대한 노출에 의한 소랄렌의 국소 투여; 밀크시슬; 메토트렉세이트; 사이클로스포린; 항대사물질 티오구아닌; 하이드록시우레아; 설파살라진; 마이코페놀레이트 모페틸; 아자티오프린; 타크롤리무스; 및/또는 항체-기반 치료제(예를 들면, 알레파셉트[AMEVIEVE[®]], 에타네르셉트[EMBREL[®]], 인플릭시맙[REMICADE[®]], 에팔리주맙[RAPTIVA[®]] 등).

[0255] 일부 구현예에서, 건선의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 젤, 자외선차단제 등으로 제형화된다.

[0256] 일부 구현예에서, 건선의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

피부 감염

[0258] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 피부 감염(예를 들면, 박테리아, 바이러스, 및/또는 진균 감염)을 치료 및/또는 예방하는데 유용하다.

[0259] 일부 구현예에서, 진피의 감염과 연관된 질환, 장애, 또는 병태는, 예를 들면 스타필로코쿠스 아우레우스, 스트렙토코쿠스 파이오제네스, 그룹 B 및 C 스트렙토코쿠스, 무산소성 박테리아(예를 들면, 클로스트리듐 종), 코라이네박테리움 종(예를 들면, 코라이네박테리움 마이누티시시멈, 코라이네박테리움 테누이스, 등), 데르마토필러스 콩고렌시스, 및/또는 이들의 조합 중 1 이상에 의해 야기되거나 그것과 상관된 세균 감염과 연관된다.

진피의 세균 감염과 연관된 질환, 장애, 또는 병태는 비제한적으로 하기를 포함한다: 농가진, 모낭염, 절양다발증, 큰 종기증, 화농성한선염 (즉, 땀샘 및/또는 모낭의 세균 감염), 피부 농양, 고양이 밸롭병, 연조직염, 단독, 대농포진, 괴사성 근막염, 홍색음선, 두흔상박탈성피부염, 액화황균모증, 포도상구균 화상 피부 증후군, 급성 조갑주위염, 및/또는 이들의 조합.

[0260] 일부 구현예에서, 진피의 감염과 연관된 질환, 장애, 또는 병태는, 예를 들면 단순 헤르페스 바이러스 (예를 들면, 유형 1 및/또는 유형 2), 수두-대상포진 바이러스, 인간 파필로마바이러스, 폭스바이러스, 등 중 1 이상에 의해 야기되거나 그것과 상관된 바이러스성 감염과 연관된다. 바이러스성 진피의 감염과 상관된 질환, 장애, 또는 병태는 비제한적으로 하기를 포함한다: 구순 포진, 성기 포진, 대상포진, 전염성 연속종, 사마귀, 및/또는 이들의 조합.

[0261] 일부 구현예에서, 진피의 감염과 연관된 질환, 장애, 또는 병태는, 예를 들면 트리코파이톤 종 (예를 들면, 트리코파이톤 루브럼), 마이크로스포럼 종, 에피데모파이톤 종, 칸디다 종 (예를 들면, 칸디다 알비칸스), 피타이로스포럼 올발레, 및/또는 이들의 조합 중 1 이상에 의해 야기되거나 그것과 상관된 진균 감염과 연관된다. 진균 진피의 감염과 연관된 질환, 장애, 또는 병태는 비제한적으로 하기를 포함한다: 피부사상균증, 족부백선 ("선수의 발"), 칸디다 피부스침증, 아구창, 조갑주위염, 어우러기, 칸디다 외음부질염, 귀두염, 어우러기, 만성 조갑주위염, 및/또는 이들의 조합.

[0262] 진피의 세균 감염의 치료 및/또는 예방용 현재의 요법은 비제한적으로 하기를 포함한다: 보툴리눔 독소, 항생제 (예를 들면, 페니실린, 디클록사실린, 세팔렉신, 에리트로마이신, 클린다마이신, 젠타마이신, 등), 국소 항생제 (예를 들면 클린다마이신, 에리트로마이신, 무피로신 등), 바시트라신 및 폴리믹신의 국소 혼합물 (예를 들면, NEOSPORIN[®], POLYSPORIN[®]), 국소 후시딘산 크림, 및 이들의 조합.

[0263] 바이러스성 진피의 감염과 연관된 질환, 장애, 또는 병태의 치료 및/또는 예방용 현재 요법은 비제한적으로 하기를 포함한다: 보툴리눔 독소, 항바이러스 치료제 (예를 들면, 아사이클로비르, 팜사이클로비르, 밸라사이클로비르, 등), 국소 치료 (예를 들면, 트리클로로아세트산, 살리실산, 포도필린, 칸타쿠르, 이미퀴모드 크림, 등), 및/또는 이들의 조합.

[0264] 진균 진피의 감염과 연관된 질환, 장애, 또는 병태의 치료 및/또는 예방용 현재 요법은 비제한적으로 하기를 포함한다: 보툴리눔 독소, 국소 치료제 (예를 들면, 테르비나핀 [LAMISIL[®]], 클로트리마졸 [LOTRIMIN[®], MYCELEX[®]], 또는 에코나졸 [SPECTAZOLE[®]], 셀레늄 살파이드 샴푸, 코토코나졸 샴푸, 등), 경구 치료제 (예를 들면, 이트라코나졸 [SPORANOX[®]], 테르비나핀, 등), 및/또는 이들의 조합.

[0265] 피부 감염의 증상 및/또는 원인의 하나 이상의 치료 및/또는 예방에 사용된 대한적인 또는 부가적 현재 요법은 비제한적으로 감염된 피부의 수술 제거, 절단, 등을 포함한다.

[0266] 일부 구현예에서, 피부 감염의 치료 및/또는 예방용 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 젤, 샴푸, 컨디셔너, 자외선차단제, 방취제, 및/또는 발한억제제 (예를 들면, 롤온, 고형 스틱, 젤, 크림, 에어로졸, 등으로서), 등으로 제형된다.

[0267] 일부 구현예에서, 피부 감염의 치료 및/또는 예방용 제공된 조성물은 환부 (예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 모낭, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴, 등 상)에 국소로 투여된다.

광선각화증

[0269] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 광선각화증을 치료 및/또는 예방하는 데 유용할 수 있다. 광선각화증("일광각화증" 또는 "AK"라고도 함)은 피부의 두꺼운 비늘 각질 반의 전암성 병태이다. 광선각화증은 태양에 빈번히 노출되는 피부가 흰 사람에서 가장 흔하다. 피부가 태양에 늘 노출될 경우에, 두껍거나, 비늘이거나 각질인 혹들이 나타난다. 혹의 비늘 또는 각질 부분은 건조하고 거칠다. 성장이 평평한 비늘 부분들로서 시작되고, 나중에 거친 사마귀-유사 부분으로 성장한다.

[0270] 광선각화증 부위는 통상적으로 크기가 2 mm 내지 6 mm이고, 어둡거나 밝은 갈색, 분홍색, 적색, 이를 모든 색의 배합일 수 있거나, 주변 피부와 동일한 색소를 갖는다. 이는 어떠한 일광 노출 부분에도, 예를 들면 얼굴, 귀, 목, 두피, 가슴, 손등, 팔뚝 또는 입술에 나타날 수 있다.

[0271] 광선각화증과 연관이 있는 질환, 장애, 또는 병태의 치료 및/또는 예방을 위해 이용된 현행 요법들에는 다음과

같은 것들이 포함되나, 이에 국한되지 아니한다: 보툴리눔 독소, 5-플루오로우라실, 이미퀴모드, 디클로페낙, 크로커다일 오일 및/또는 이들의 병용.

[0272] 광선각화증의 한 가지 이상의 증상 및/또는 원인의 치료 및/또는 예방에 이용된 대안적인 또는 추가적인 현행 요법들에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이에 국한되지 아니한다: 냉동외과수술, 광역학 요법, 레이저 치료, 전기지침, 수술 등.

[0273] 일부 구현예에서, 광선각화증의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 젤, 샴푸, 컨디셔너, 자외선차단제, 방취제 및/또는 발한억제제(예를 들면, 롤온형으로서, 고형 스틱, 젤, 크림, 에어로졸 등) 등으로 제형화된다.

[0274] 일부 구현예에서, 광선각화증의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 모낭, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

습진성 피부염

[0276] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 차이가 분명하지 않은 홍반성을 보이는 국소 염증성 반응이 특징인 피부 병태인 습진성 피부염을 치료 및/또는 예방하는 데 유용하다. 급성 단계에서, 병변은 부종, 수포, 삼출 및 일부 경우에는 물집을 나타낼 수 있다. 대부분의 만성 병변은 건조하고 비늘이 있으며, 2차 태선화를 나타낼 수 있다. 이를 병변은 흔히 2차 세균 감염되며, 이는 각피도 일으킬 수 있다. 이를 병변은 흔히 소양성이다. 때때로, 이러한 병태는 알레르기 항원에 2차 노출될 수 있다.

[0277] 아토피 피부염은 통상적으로 피부의 많은 부분들 및 강한 가려움증을 수반하는 더 일반화된 형태의 습진성 피부 염이다. 이 병태는 흔히 천식, 고초열, 또는 다른 알레르기의 개인 또는 가족력과 연관이 있다. 병변은 흔히 위 팔 오금 및 다리 오금 및 손목 및 목에 분포된다. 습진성 피부염 및 아토피 피부염은 당분야에서 "습진"으로서 알려져 있다.

[0278] 습진성 피부염의 한 가지 이상의 증상 및/또는 원인을 치료 및/또는 예방하는 데 이용된 현행 요법들에는 보툴리눔 독소, 글루코코르티코스테로이드, 콜 타르, 칼시뉴린 억제제(예를 들면, 타크롤리무스, 피메크롤리무스 등), 항히스타민제(예를 들면, 디펜히드라민 등), 사이클로스포린, 인터페론, 오말리주맙, 리툭시맙, 마이코페놀레이트 모페틸, AMG 157, JNJ-26113100, CD 2027, SUN13834, S-777469, GW842470X, TS022, 로플루밀라스트, 칼시포트리올, 페트라킨라 및/또는 이들의 병용이 포함된다.

[0279] 일부 구현예에서, 습진성 피부염의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 젤, 샴푸, 컨디셔너, 자외선차단제, 방취제 및/또는 발한억제제(예를 들면, 롤온형으로서, 고형 스틱, 젤, 크림, 에어로졸 등) 등으로 제형화된다.

[0280] 일부 구현예에서, 습진성 피부염의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

과잉 피지-생성 장애

[0282] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 통상적으로 두피, 얼굴 및/또는 몸통을 포함하는 피지샘이 풍부한 피부 부분을 침범하는 장애, 즉, 과잉 피지-생성 장애(예를 들면, 지루, 지루성 피부염, 등)를 치료 및/또는 예방하는 데 유용하다. 이를 장애가 있는 환자는 통상적으로 비늘이 있는, 편상, 홍반성 및 흔히 소양성 피부를 갖는다. 두피를 침범하면 탈모를 초래할 수 있다. 일부 경우에, 피부는 또한 유성이다.

[0283] 과잉 피지-생성 장애의 한 가지 이상의 증상 및/또는 원인을 치료 및/또는 예방하는 데 이용된 현행 요법들에는 보툴리눔 독소, 살리실산, 아젤라산, 셀레늄 설플라이드, 이미다졸(예를 들면, 코토코나졸, 미코나졸, 플루코나졸, 에코나졸, 바이포나졸, 클리마졸, 사이클로피록스, 사이클로피록솔라민 등), 이트라코나졸, 테르비나핀, 아연 파이리티온, 벤조일 퍼옥사이드, 콜 타르, 두송 타르, 글루코코르티코스테로이드(예를 들면, 하이드로코르티손 등), 메트로니다졸, 리튬, 칼시뉴린 억제제(예를 들면, 타크롤리무스, 피메크롤리무스 등), 비타민 D3, 이소트레티노인 및/또는 이들의 병용이 포함된다.

[0284] 일부 구현예에서, 한 가지 이상의 과잉 피지-생성 장애의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 젤, 자외선차단제, 방취제 및/또는 발한억제제(예를 들면, 롤온형으로서, 고형 스틱, 젤, 크림, 에어로졸 등) 등으로서 제형화된다.

[0285] 일부 구현예에서, 한 가지 이상의 과잉 피지-생성 장애의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를

들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

[0286] 화상

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

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

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

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

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

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

일부 구현예에서, 화상의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 젤, 자외선차단제 등으로 제형화된다.

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

[0295] 레이노 현상

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

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

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

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

[0300] 홍반성 낭창

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

[0302] 홍반성 낭창의 한 가지 이상의 증상 및/또는 원인의 치료 및/또는 예방을 위한 현행 요법들에는 보툴리눔 독소, 비스테로이드 항염증 약(예를 들면, 이부프로펜 등), 아스피린, 항말라리아제(예를 들면, 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸 등), 코르티코스테로이드(예를 들면, 하이드록시코르티손 등), 면역억제 약(예를 들면, 아자티오프린, 사이클로포스파마이드, 사이클로스포린, 마이코페놀레이트 모페틸, 메토트렉세이트, 치료 항체 등) 및/또는 이들의 병용이 포함된다.

[0303] 일부 구현예에서, 홍반성 낭창의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 젤, 자외선차단제 등으로 제형화된다.

[0304] 일부 구현예에서, 홍반성 낭창의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

[0305] **과색소침착 장애**

[0306] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 피부의 집중적 또는 일반화된 비정상 흑화를 초래하는 한 가지 이상의 과색소침착 장애(예를 들면, 흑피종 등)의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 과색소침착은 흔히 일광 노출, 투약 및/또는 염증(보통 여드름으로 인한 염증을 포함함)으로 인한 피부 손상에 기인한다. 흑피종은 위뺨, 코, 입술, 윗입술 및/또는 이마에서 가장 통례적으로 발견되는 피부의 어두운 불규칙한 반의 형태이다. 흑피종은 흔히 임신과 연관이 있다.

[0307] 과색소침착 장애의 한 가지 이상의 증상 및/또는 원인의 치료 및/또는 예방을 위해 이용된 현행 요법들에는 보툴리눔 독소, 페놀(예를 들면, 하이드록퀴논, 메퀴놀 등), 레티노이드(예를 들면, 트레티노인, 이소트레티노인 등), 알파-하이드록시산(예를 들면, 클라이콜산, 살리실산, 아젤라산 등) 및/또는 이들의 병용이 포함된다.

[0308] 일부 구현예에서, 한 가지 이상의 과색소침착 장애의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 젤, 자외선차단제 등으로 제형화된다.

[0309] 일부 구현예에서, 한 가지 이상의 과색소침착 장애의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 모낭, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴, 등)에 국소적으로 투여된다.

[0310] **저색소침착 장애**

[0311] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 집중 및/또는 일반화된 피부의 비정상 얇은 색이 특징인 한 가지 이상의 저색소침착 장애(예를 들면, 백반증 등)을 치료 및/또는 예방하는 데 쓰일 수 있다. 백반증은 피부 색소의 만성 국소 소실 및 이에 따른 피부의 얇은 색을 특징으로 한다. 피부 병변이 발생하는 경우에, 이들 병변은 얼굴, 손 및 손목에서 가장 두드러진다. 탈색소침착은 신체 구멍, 예컨대 입, 눈, 비공, 생식기 및/또는 배꼽에서 특히 현저하다.

[0312] 저색소침착 장애의 한 가지 이상의 증상 및/또는 원인의 치료 및/또는 예방을 위해 이용된 현행 요법들에는 보툴리눔 독소, 코르티코스테로이드, 칼시뉴린 억제제 (예를 들면, 타크롤리무스, 피메크롤리무스 등), 칼시포트리올, 소랄렌 및/또는 이들의 병용이 포함된다.

[0313] 일부 구현예에서, 한 가지 이상의 저색소침착 장애의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 젤, 자외선차단제 등으로 제형화된다.

[0314] 일부 구현예에서, 한 가지 이상의 저색소침착 장애의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

[0315] **피부암**

[0316] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 피부암(예를 들면, 편평상피 세포 피부 암종, 기저 세포 피부 암종 등), 흔히 눈에 보이는 종양을 초래하는 피부 조직의 악성 증식을 치료 및/또는 예방하는 데 유용하다. 피부암은 피부 증식, 치유되지 않는 피부의 변화, 피부의 궤양화, 변색된 피부 및/또는 실재하는 점들로의 변화, 예컨대 점의 불규칙한 가장자리들의 외양 및/또는 점의 비대를 나타낼 수 있다. 기저 세포 암종은 보통 머리, 목 및/또는 어깨의 일광 노출된 피부에서 용기된 매끄러운, 진주 같은 혹처럼 보인다. 가끔, 작은 혈관이 이를 종양 내에서 보일 수 있다. 이들 종양의 중심에서 각질화 및 출혈이 흔히 나타난다. 편평상피 세포 암종은 흔히 일광 노출된 피부에 있는 적색이고, 비늘이 있으며 두꺼워진 반이다. 궤양화 및 출혈이 나타날 수 있으며, 치료하지 않을 경우에, 이러한 형태의 피부암은 큰 덩어리로 발달할 수 있다.

[0317] 편평상피 세포 피부 암종의 치료 및/또는 예방을 위해 이용된 현행 요법들에는 보툴리눔 독소, 5-아미노레벨린산, 5-플루오로우라실, 아시트레틴, 아파멜라노타이드, API 31510, API 31510, 세톡시맙, 다사니닙, 에플로르니틴, 에를로티닙, GDC-0449, 에피티닙, HPPH, 이미퀴노드, 메틸 아미노레벨리네이트, PEG-인터페론 알파-2a, PEP005, 규소 프탈로시아닌 4, 타자로텐, 트레티노인, 베르테포르핀 및/또는 이들의 병용이 포함된다.

[0318] 기저 세포 피부암종의 치료 및/또는 예방을 위해 이용된 현행 요법들에는 보툴리눔 독소, 5-아미노레벨린산, 5-플루오로우라실, 아시트레틴, 아파멜라노타이드, API 31510, API 31510, 세톡시맙, 다사니닙, 에플로르니틴, 에를로티닙, GDC-0449, 게피티닙, HPPH, 이미퀴노드, 메틸 아미노레벨리네이트, PEG-인터페론 알파-2a, PEP005, 규소 프탈로시아닌 4, 타자로텐, 트레티노인, 베르테포르핀 및/또는 이들의 병용이 포함된다.

[0319] 일부 구현예에서, 피부암의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 젤, 자외선차단제, 방취제 및/또는 발한역제제(예를 들면, 롤온형으로서, 고형 스틱, 젤, 크림, 에어로졸 등)으로 제형화된다.

[0320] 일부 구현예에서, 피부암의 치료 및/또는 예방을 위해 제공된 조성물은 환부(예를 들면, 겨드랑이, 손, 발, 두피, 얼굴, 목, 등, 팔, 가슴 등)에 국소적으로 투여된다.

[0321] 주름의 치료

[0322] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 주름(예를 들면, 얼굴 주름)을 치료 및/또는 예방하는데 유용하다. 이마, 미간, 추피 및/또는 안와주위 영역을 수반하는 얼굴 주름은 통상적인 미적 문제이고 밑에 있는 얼굴 근육조직의 과활성과 관련된 것으로 믿는다. 예를 들면, 미간 주름의 발달은 밑에 있는 눈살근, 추미근, 및 안륜근의 동력학과 적어도 부분적으로 관련된다. 얼굴 라인이 문제있는 것으로 생각되는 것은, 노화의 모습을 나타내기 때문이다. 일부 경우에서, 부정적 감정(예를 들면, 분노, 불안, 슬픔, 등), 피로, 또는 스트레스의 명시로서 또한 오인될 수 있다.

[0323] 주름의 치료 및/또는 예방에 이용된 현재 요법은 비제한적으로 하기를 포함한다: 보툴리눔 독소; 트레티노인(RETIN-A[®]); 표피 성장 인자; 및/또는 글라이코사미노글라이칸.

[0324] 최근에, 보툴리눔 독소 용액의 주사는 과기능성 얼굴 라인의 치료를 위한 가장 대중적인 요법 중의 하나였다. 주사 후, 독소는 얼굴 모방체 근육을 마비시키거나 약하게 하는 작용을 한다. 이는 분명하게 주름의 모습을 감소 또는 제거한다. Sadick, 2004, *Clin. Dermatol.* 22:29-33 (참고로 본원에 포함되어 있다).

[0325] 보툴리눔 독소 용액의 초피 화장 용도는 이마 찌푸린 얼굴 라인의 치료용이었다 (Carruthers 등, 1992, *J. Dermatol. Surg Oncol.*, 18:17; 참고로 본원에 포함되어 있다). 보툴리눔 독소 용액의 광경근에의 주사는 입을 올리게 한다는 것에 또한 주목했다 (Brandt 등, 1998, *Dermatol. Surg.*, 24:1232; 참고로 본원에 포함되어 있다). 보툴리눔 독소 용액의 턱 부분에의 주사는 또한 두드러진 정신적 주름의 치료를 위해 행해졌다 (Carruthers 등, "Cosmetic Uses of Botulinum A Exotoxin", 페이지 325-48, *Advances in Dermatology*, James, 등, eds., Mosby-Yearbook, Chicago, 1997; 참고로 본원에 포함되어 있다).

[0326] 얼굴 주름 및/또는 선의 개시는 반복된 주사를 통한 보툴리눔 유형 A 독소 치료의 장기 사용에 의해 지연될 수 있다는 것이 최근 제안되었다 (바인더, 2006, *Arch. Facial Plast. Surg.*, 8:426). 그러나, 반복된 주사는 환자에게 통증을 주고, 불리한 부작용(예를 들면 하수증)을 잠재적으로 야기하는 의도되지 않은 근육 그룹에 주사할 위험이 있다.

[0327] 보툴리눔 독소를 포함하는 나노입자(예를 들면, 나노에멀젼) 조성물의 최근 개발(예를 들면 PCT 출원 시리즈 번호 PCT/US06/46236(2006년 12월 1일 출원), 및 PCT 공개 번호 WO 08/045107 (2008년 4월 17일 공개, 명칭 "보툴리눔 나노에멀젼"; 참고로 본원에 포함되어 있다)은 주름의 치료에 대한 유망한 치료 접근법을 제공한다. 일부 구현예에서, 보툴리눔 나노에멀젼은 얼굴(또는 목) 라인 또는 주름의 개시를 지연시키기 위해 얼굴 및/또는 목에 장시간에 걸쳐 적용된다. 일부 구현예에서, 보툴리눔 나노에멀젼은 얼굴 라인 또는 주름의 개시를 지연시키기 위해 규칙적 간격으로 얼굴 및/또는 목에 장시간에 걸쳐 적용된다. 일부 구현예에서, 보툴리눔 독소는 얼굴 라인 또는 주름의 개시를 지연시키기 위해 규칙적 간격으로 얼굴 및/또는 목에 6 개월 초과의 기간에 걸쳐 적용된다. 일부 구현예에서, 보툴리눔 독소는 얼굴 라인 또는 주름의 개시를 지연시키기 위해 규칙적 간격으로 얼굴 및/또는 목에 1년 초과의 기간에 걸쳐 적용된다. 일부 구현예에서, 보툴리눔 독소는 얼굴 라인 또는 주름의 개시를 지연시키기 위해 규칙적 간격으로 얼굴 및/또는 목에 5년 초과의 기간에 걸쳐 적용된다. 일부 구현예에서, 보툴리눔 독소는 얼굴 라인 또는 주름의 개시를 지연시키기 위해 규칙적 간격으로 얼굴 및/또는 목에 10년 초과의 기간에 걸쳐 적용된다.

[0328] 일부 구현예에서, 주름의 치료 및/또는 예방용 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 젤, 자외선차단제, 등으로 제형된다.

[0329] 일부 구현예에서, 주름의 치료 및/또는 예방용 제공된 조성물은 환부 (예를 들면, 얼굴, 목, 등)에 국소로 투여된다.

[0330] 두통

[0331] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 투통을 치료 및/또는 예방하는데 유용하다. 일부 구현예에서, 두통은, 비체한적으로, 편두통 두통, 본태성 두통, 경추성 두통, 및/또는 긴장성 두통을 포함한다.

[0332] 두통의 치료 및/또는 예방에 이용된 현재 요법을 하기를 포함한다: 보툴리눔 독소, 진통제 (예를 들면, 파라세타몰, 아세트아미노펜, 비-스테로이드 항염증 약물, 예컨대 아스피린, 아부프로펜, 디클로페낙, 나프록센), 아미트립틸린, 플루옥세틴, 가바펜틴, 티자니딘, 토피라메이트, 항-간질약 (예를 들면, 발프로에이트), 근육 이완제 예컨대 본 명세서에서 기재된 임의의 것들, 아편제 (예를 들면, 모르핀, 코데인, 테바인, 파파베린, 옥시코돈, 하이드로코돈, 등), 및/또는 이들의 조합.

[0333] 일부 구현예에서, 두통의 치료 및/또는 예방용 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 로션, 젤, 자외선차단제, 등으로 제형된다.

[0334] 일부 구현예에서, 두통의 치료 및/또는 예방용 제공된 조성물은 환부 (예를 들면, 얼굴, 목, 등)에 국소로 투여된다.

[0335] 다른 용도

[0336] 제공된 신규 조성물은 약물, 또는 임의의 화장 용도에서 임의의 용도를 포함하는 임의의 목적을 위해 본 발명에 따라 이용될 수 있나는 것을 당해분야의 숙련자가 이해할 것이다. 일반적으로, 제공된 신규 조성물은 임의의 경로에 의해, 및 특히 국소 경로 예컨대 대상체의 피부에의 적용에 의해 대상체에 투여될 수 있다.

[0337] 일부 구현예에서, 대상체는 본 발명에 따른 제공된 조성물을 사용하는 요법의 후보이고, 여기서 상기 대상체는, 본원에 기재된 바와 같이, 피부 구조와 연관된 질환, 장애, 및 상태 외에 또는 그에 대안적으로 것으로 임의의 다양한 질환, 장애, 상태를 앓고 있거나 그것에 민감하다. 그와 같은 다른 질환, 장애 및 상태의 예는 비체한적으로 하기를 포함한다: 레이노 현상, 홍반성 낭창, 관절염, 골관절염, 이같이, 자궁경부 목 통증, 안구 건조, 위장 장애, 이완불능증, 식도 경련, 위마비, 오디 팔약근의 경련, 항문열창, 항문경, 외측 위관절융기염, 등통증, 하부 등통증, 상부 등통증, 교근 비대, 얼굴 신경 장애, 근육 경련 또는 경축을 수반하는 신경근육 장애 및 상태, 안면 마비 예컨대 반얼굴 연축, 뇌성 마비, 뇌졸중으로 인한 경직, 눈꺼풀 연축, 얼굴 경축, 긴장이상, 자궁경부 긴장이상, 후두 긴장이상, 입턱근육 긴장이상, 서경, 신경통, 삼차 신경통, 신경병성 통증, 파킨슨병, 족저 근막염 통증, 전립선 과다형성, 두통, 편두통, 본태성 두통, 경추성 두통, 긴장성 두통, 전립선 장애, 전립선 통증, 전립선 비대, 하지 불안 증후군, 비염, 알러지 비염, 타액과다, 사시, 턱관절 ("TMJ") 증후군, 턱, 투렛 증후군, 반얼굴 연축, 멸림, 본태 멸림, 소변 방광 기능장애, 배뇨근 팔약근 근실조, 통증성 방광, 방광 경직, 과민성 방광, 질경련, 경직 예컨대 다발성 경화증으로부터 생기는 것, 안와후 근육, 다양한 안과적 상태 및 이들의 임의 조합.

[0338] 조성물 및 제형

[0339] 본 명세서에서 언급한 바와 같이, 본 발명은 하나 이상의 비어있는 나노입자 조성물, 크림 및/또는 로션 제형, 및/또는 그의 개별 성분을 포함하는 조성물을 제공한다. 제공된 조성물은 적절한 전달 경로로 제형될 수 있다.

[0340] 일부 구현예에서, 본 발명은 적어도 하나의 제공된 조성물을 포함하는 약제 및/또는 조성물들을 제공한다. 그와 같은 조성물은 하기를 비체한적으로 포함하는 임의의 전달 경로로 제형될 수 있다: 경구 (PO), 정맥내 (IV), 근육내 (IM), 동맥내 (IA), 수질내, 척추강내, 피하 (SQ), 뇌실내, 경피, 피부간, 진피내, 직장 (PR), 질, 복강내 (IP), 위내 (IG), 국소 및/또는 경피 (예를 들면, 로션, 크림, 도찰제, 연고, 분말, 젤, 물약, 등으로), 점막, 비강내, 구강, 장, 유리체, 설하; 기관내 점적, 기관지 점적, 및/또는 흡입에 의해; 경구 스프레이, 비강 스프레이, 및/또는 에어로졸로서, 및/또는 간상황 카테터를 통해; 및/또는 이들의 조합.

[0341] 제공된 조성물의 제형은 임의의 적절한 방법, 예를 들면 약리학의 분야에서 공지되거나 이후에 개발된 것에 의해 준비될 수 있다. 일반적으로, 그와 같은 준비 방법은 제공된 조성물을 하나 이상의 부형제에 회합시키고, 그 다음, 필요한 및/또는 바람직하다면, 예를 들면 단일- 또는 다중-용량 단위로서 또는 단위로 투여하기 위해 생

성물을 적절한 형태로 형상화 및/또는 포장하는 단계를 포함한다.

[0342] 일부 구현예에서, 조성물은 단일 단위 용량으로서, 및/또는 복수의 단일 단위 용량으로서 텅어리로, 준비, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "단위 용량"은 소정량의 제공된 조성물을 포함하는 약제학적 조성물의 별개이 양이다. 제공된 조성물의 양은 대상체에 투여되는 제공된 조성물의 복용량 및/또는 그와 같은 복용량의 편리한 분획 예를 들면, 그와 같은 복용량의 2분의 1 또는 3분의 1과 일반적으로 같다.

[0343] 조성물 (예를 들면, 약제학적으로 및/또는 화장용으로 허용가능한 조성물)에서 사용하기 위한 적절한 부형제는, 원하는 특정한 복용 형태에 적합하도록, 예를 들면, 하기를, 등). 포함한다: 하나 이상의 부형제 예컨대 용매, 분산매, 과립화 매질, 희석제, 또는 다른 액체 비허를, 분산물 또는 서스펜션 산, 표면 활성제 및/또는 유화제, 등장제, 중점 또는 유화제, 보존제, 고형 바인더, 윤활유, 봉해제, 결합제, 보존제, 완충제 등. 대안적으로 또는 부가적으로, 부형제 예컨대 코코아 버터 및/또는 좌약 와스, 착색제, 코팅제, 감미제, 풍미제, 및/또는 방향제가 이용될 수 있다. Remington's *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005; 참고로 본원에 포함되어 있다)는 약제학적 조성물을 제형하기 위해 사용된 다양한 부형제 및 그의 준비를 위한 공지 기술을 개시한다.

[0344] 일부 구현예에서, 적절한 부형제 (예를 들면, 약제학적으로 및/또는 화장용으로 허용가능한 부형제)은 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 순수하다. 일부 구현예에서, 부형제는 미국 식품의약품안전청에 의해 승인된다. 일부 구현예에서, 부형제는 약품 등급이다. 일부 구현예에서, 부형제는 미국 약전 (USP), 유럽 약전 (EP), 영국 약전, 및/또는 다른 국제 약전의 표준에 부합한다.

[0345] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 크림, 도찰제, 연고, 오일, 폼, 스프레이, 로션, 액체, 분말, 증점 로션, 또는 겔 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 경피 전달을 위해 제형됨)로서 제형된다. 특정 예시적인 그와 같은 제형은 예를 들면, 하기로서 준비될 수 있다: 화장 제형 성분을 예컨대 피부 연화제, 영양 로션 유형에멀젼, 크렌징 로션, 크렌징 크림, 스킨 밀크, 완화제 로션, 마사지 크림, 완화제 크림, 메이크업 베이스, 텁스틱, 얼굴 팩 또는 얼굴 겔, 클리너 제형 예컨대 샴푸, 런스, 바디 클렌저, 헤어 토닉, 또는 비누, 또는 피부 조성물 예컨대 로션, 연고, 겔, 크림, 도찰제, 패치, 방취제, 또는 스프레이.

[0346] 일부 구현예에서, 제공된 조성물 (예를 들면, 국소, 및 특히 피부/경피 투여용으로 제형된 제공된 조성물)은 화장용으로 허용가능한 성분으로 제형된다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 물 및 또한 임의의 화장용으로 허용가능한 용매, 특히, 모노알코올, 예컨대 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 알칸올 (예컨대 에탄올, 이소프로판올, 벤질 알코올 및 페닐에틸 알코올), 폴리알코올, 예컨대 알킬렌 글라이콜 (예컨대 글리세린, 에틸렌 글라이콜 및 프로필렌 글라이콜), 및 글라이콜 에테르, 예컨대 모노-, 디-, 및 트리-에틸렌 글라이콜 모노알킬 에테르, 예를 들면, 에틸렌 글라이콜 모노메틸 에테르 및 디에틸렌 글라이콜 모노메틸 에테르으로 제형되고, 이들은 단독으로 또한 혼합물로 사용된다. 그와 같은 성분은 총 조성물의 중량에 대해, 예를 들면, 최대 60%, 70%, 80%, 또는 90중량 % 만큼의 비율로 존재할 수 있다.

[0347] 일부 구현예에서, 국소 투여용 제형된 조성물은, 조성물이 적용되는 대상체에 대해 바람직하거나 적절한 외관 속성(예를 들면, 지성 피부를 갖는 대상체에의 투여에 특히 바람직하거나 적절할 수 있는 광나는 외관)을 부여하는 하나 이상의 화장용으로 허용가능한 성분을 포함한다.

[0348] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은, 예를 들면, 지성 피부를 갖는 개인에게 특히 필요할 수 있는 광나는 제품을 얻기 위해 적어도 하나의 화장용으로 허용가능한 충전제 물질로 제형된다.

[0349] 당해분야의 숙련가는, 제공된 조성물이 디바이스 예를 들면, 패치에 혼입될 수 있다는 것은 인식할 것이다. 다양한 경피 패치 구조는 당해기술에 공지되어 있고; 당해분야의 숙련가는, 제공된 조성물이 임의의 다양한 그와 같은 구조로 쉽게 혼입될 수 있다는 것은 인식할 것이다. 일부 구현예에서, 경피 패치는 피부에 적용되는 패치의 한 층면으로부터 연장되는 복수의 바늘을 추가로 포함하고, 여기서 바늘은 피부의 각질층을 통해 돌출하도록 패치로부터 연장된다. 일부 구현예에서, 바늘은 혈관을 파열시키지 않는다.

[0350] 일부 구현예에서, 경피 패치는 접착제를 포함한다. 접착성 패치의 일부 예는 잘 공지되어 있다 (예를 들면, 참고 미국 디자인 특허 296,006; 및 미국 특허 6,010,715; 5,591,767; 5,008,110; 5,683,712; 5,948,433; 및 5,965,154; 이들 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다). 접착성 패치는 일반적으로, 환자의 피부, 데포(depot) 또는 제공된 조성물의 보유용 저장기에 적용될 접착층, 및 데포로부터 제공된 조성물의 누출을 방지하는 외부 표면을 갖는 것을 특징으로 한다. 패치의 외부 표면은 전형적으로 비-접착성이다.

[0351] 본 발명에 따라, 제공된 조성물은 패치에 혼입되고, 이로써 장기간 동안 안정한 채로 남아 있다. 예를 들면, 제공된 조성물은 제제를 안정화시키고 상기 제제가 매트릭스 및 패치로부터 널리 퍼지도록 허용하는 폴리머 매트릭스에 혼입될 수 있다. 제공된 조성물은 패치의 접착 층에 또한 혼입될 수 있고, 이로써 패치가 일단 피부에 적용되면, 제공된 조성물은 피부를 통해 널리 퍼질 수 있다. 일부 구현예에서, 접착 층은 열 활성화될 수 있고, 여기서 약 37 °C의 온도는 접착제가 서서히 액화하도록 하며, 이로써 제제가 피부를 통해 널리 퍼진다. 접착제는, 미만 37 °C 미만에서 보관될 때 끈적한 채로 있을 수 있고, 일단 피부에 적용되면, 접착제는 액화됨에 따라 그의 접착성을 잃는다.

[0352] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 패치에서 데포로 제공될 수 있고, 이로써 패치에 적용된 압력은, 제공된 조성물이 패치 밖으로 (임의로 바늘을 통해) 및 각질층을 통해 이끌도록 한다.

[0353] 제공된 조성물을 진피내로 투여하기 위해 사용되는 적당한 디바이스는 하기에서 기재된 것과 같은 짧은 바늘 디바이스를 포함한다: 미국 특허 4,886,499; 5,190,521; 5,328,483; 5,527,288; 4,270,537; 5,015,235; 5,141,496; 및 5,417,662. 진피내 조성물은 피부에 대한 바늘의 효과적인 침투 길이를 한정하는 디바이스, 예컨대 PCT 공보 WO 99/34850에서 기재된 것 및 그의 기능적 동등물에 의해 투여될 수 있다. 액체 제트 인젝터를 통해 및/또는 각질층을 찌르고 진피에 도달하는 제트를 생성하는 바늘을 통해 제공된 조성물을 진피에 전달하는 분사 주입 디바이스가 적당하다. 분사 주입 디바이스는 예를 들면 하기에 기재되어 있다: 미국 특허 5,480,381; 5,599,302; 5,334,144; 5,993,412; 5,649,912; 5,569,189; 5,704,911; 5,383,851; 5,893,397; 5,466,220; 5,339,163; 5,312,335; 5,503,627; 5,064,413; 5,520,639; 4,596,556; 4,790,824; 4,941,880; 4,940,460; 및 PCT 공보 WO 97/37705 및 WO 97/13537. 피부의 외층을 통해 진피로 분말 형태로 제공된 조성물을 가속화하기 위해 압축된 가스를 사용하는 탄도 분말/입자 전달 장치가 적당하다. 대안적으로 또는 또한, 종래의 주사기는 진피내 투여의 고전적 망투 방법에서 사용될 수 있다.

[0354] 경구 및/또는 비경구 투여의 액체 복용 형태는 비제한적으로 하기를 포함한다: 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 서스펜션, 시럽, 및/또는 엘리시르. 제공된 조성물 외에, 액체 복용 형태는 하기를 포함할 수 있다: 당해기술에 통상 사용된 불활성 희석제 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글라이콜, 1,3-부틸렌 글라이콜, 디메틸포름아마이드, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 점(germ), 올리브, 캐스터, 및 함께 오일), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 소르비탄의 폴리에틸렌 글라이콜 및 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물. 불활성 희석제 외에, 경구 조성물은 보조약 예컨대 습윤제, 유화제 및 혼탁화제, 감미제, 풍미제, 및/또는 방향제를 포함할 수 있다. 비경구 투여용 어떤 구현예에서, 조성물은 가용화제 예컨대 CREMOPHOR®, 알코올, 오일, 변형된 오일, 글라이콜, 폴리소르베이트, 사이클로덱스트린, 폴리머, 및/또는 이들의 조합과 혼합된다.

[0355] 주사가능 제제, 예를 들면, 멀균 주사가능 수성 또는 유성 서스펜션은 적당한 분산제, 습윤제, 및/또는 혼탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형될 수 있다. 멀균 주사가능 제제는 비독성 비경구 허용가능한 희석제 및/또는 용매 중 멀균 주사가능 용액, 서스펜션, 및/또는 에멀젼, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 이용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에서 물, 립거액, U.S.P., 및 등장 나트륨 클로라이드 용액이 있다. 멀균, 고정유는 용매 또는 혼탁 매질로서 종래에 이용된다. 이를 위해 임의의 블랜드 고정유가 이용될 수 있고, 그것은 합성 모노- 또는 디글라세라이드를 포함한다. 지방산 예컨대 올레산가 주사제의 준비에서 사용될 수 있다.

[0356] 주사가능 제형은, 사용 전에, 예를 들면, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 및/또는 멀균수 또는 다른 멀균 주사가능 매질에서 용해 또는 분산될 수 있는 멀균 고형 조성물의 형태로 멀균 제제를 혼입시켜 멀균될 수 있다.

[0357] 제공된 조성물의 효과를 지속시키기 위해서, 피하 또는 근육내 주사로부터 제형된 조성물의 흡수를 느리게 하는 것이 바람직할 수 있다. 이는 열등한 수용해도를 갖는 결정성 또는 비결정성 물질의 액체 서스펜션의 사용에 의해 달성될 수 있다. 그 다음 제공된 조성물의 흡수율은, 결정 크기 및 결정성 형태에 차례차례 의존할 수 있는 그의 용해 속도에 의존한다. 대안적으로, 비경구 투여된 제공된 조성물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클에서 제공된 조성물을 용해 또는 혼탁시켜서 달성된다. 주사가능 데포(depot) 형태는 생분해성 폴리머 예컨대 폴리락타이드-폴리글라이콜라이드에서 제공된 조성물의 마이크로엔캡슐을 형성하여 만들어질 수 있다. 제공된 조성물 대 폴리머의 비 및 이용된 특정한 폴리머의 본성에 따라, 제공된 조성물 방출 속도는 제어될 수 있다. 다른 생분해성 폴리머의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)를 포함한다. 데포 주사가능 제형은 신체 조직과의 상용성이 있는 리포솜 또는 마이크로에멀젼에서 제공된 조성물을 포획하여 준비된다.

[0358] 직장 또는 질 투여용 조성물은 전형적으로, 조성물을 적당한 비-자극 부형제 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글라이콜 또는 좌약 왁스와 혼합하여 준비될 수 있는 좌약이고, 이는 주위 온도에서 고형이지만 체온에서 액체 이므로 직장 또는 질 강에서 용융하여 제공된 조성물을 방출한다.

[0359] 경구 투여용 고형 복용 형태는 캡슐, 정제, 알약, 분말, 및 과립을 포함한다. 그와 같은 고형 복용 형태에서, 제공된 조성물은 하기와 혼합된다: 적어도 하나의 불활성, 약제학적으로 허용가능한 부형제 예컨대 나트륨 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트 및/또는 충전제 또는 중량제 (예를 들면, 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및 규산), 바인더 (예를 들면, 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로오스, 및 아카시아), 휴멕턴트 (예를 들면, 글리세롤), 봉해제 (예를 들면, 한천, 칼슘 카보네이트, 감자 전분, 타피오카 전분, 알긴산, 어떤 실리케이트, 및 나트륨 카보네이트), 용해 지연제 (예를 들면, 파라핀), 흡수 가속제 (예를 들면, 사급 암모늄 화합물), 습윤제 (예를 들면, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트), 흡수제 (예를 들면, 카올린 및 벤토나이트 점토), 및 윤활유 (예를 들면, 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고형 폴리에틸렌 글라이콜, 나트륨 라우릴 설페이트), 및 그의 혼합물. 캡슐, 정제 및 알약의 경우에, 복용 형태는 완충제를 포함할 수 있다.

[0360] 유사한 유형의 고형 조성물은 락토오스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글라이콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및/또는 경질 충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 이용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 알약, 및 과립의 고형 복용 형태는 코팅물 및 셀 예컨대 장용 코팅정 및 약제학적 제형 기술에서 잘 공지된 다른 코팅물로 준비될 수 있다. 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고 제공된 조성물(들)만을, 또는 바람직하게는, 소화관의 어떤 부분에서, 임의로, 지연 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 삽입 조성물의 예는 고분자 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고형 조성물은 락토오스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글라이콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 이용될 수 있다.

[0361] 일부 구현예에서, 조성물 (예를 들면, 약제학적 조성물)은 구강을 통해 폐 투여에 적당한 제형으로 준비, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 그와 같은 제형은 약 0.5 nm 내지 약 7 nm 또는 약 1 nm 내지 약 6 nm 범위의 직경을 갖는 건조 입자를 포함할 수 있다. 그와 같은 조성물은 편리하게, 추진제의 스트림이 분만을 분산시키도록 유도될 수 있는 건조 분말 저장기를 포함하는 디바이스 및/또는 자가 추진 용매/분말 분배 용기 예컨대 밀봉된 용기에서 저비점 추진제에서 용해 및/또는 현착된 제공된 조성물을 포함하는 디바이스를 사용하여 투여용 건조 분말의 형태이다. 그와 같은 분말은 입자를 포함하고, 여기서 중량에 의한 입자의 적어도 98 %는 0.5 nm 초과의 직경을 가지며 수에 의한 입자의 적어도 95%는 7 nm 미만의 직경을 갖는다. 대안적으로, 중량에 의한 입자의 적어도 95%는 1 nm 초과의 직경을 가지며 수에 의한 입자의 적어도 90%는 직경 미만 6 nm 미만의 직경을 갖는다. 건조 분말 조성물은 고형 미세 분말 희석제 예컨대 당을 포함할 수 있고 편리하게 단위 용량 형태로 제공된다.

[0362] 저비점 추진제는 일반적으로 65 °F 미만의 비점을 대기압에서 갖는 액체 추진제를 포함한다. 일반적으로 추진제는 조성물의 50% 내지 99.9% (w/w)를 구성할 수 있고, 제공된 조성물은 조성물의 0.1% 내지 20% (w/w)를 구성할 수 있다. 추진제는 추가 성분 예컨대 액체 비-이온성 및/또는 고형 음이온성 표면활성제 및/또는 고형 희석제 (제공된 조성물을 포함하는 입자와 동일한 순서의 입자를 크기를 가질 수 있음)를 추가로 포함할 수 있다.

[0363] 일부 구현예에서, 폐 전달용으로 제형된 조성물 (예를 들면, 약제학적 조성물)은 용액 및/또는 서스펜션의 소적 형태로 제공된 조성물을 제공할 수 있다. 그와 같은 제형은 제공될 조성물을 포함하는 임의 멸균된 수성 및/또는 희석 알코올성 용액 및/또는 서스펜션을 준비, 포장 및/또는 판매될 수 있고, 임의의 연무화 및/또는 원자화 디바이스를 사용하여 편리하게 투여될 수 있다. 그와 같은 제형은 풍미제 예컨대 사카린 나트륨, 휘발성 오일, 완충제, 표면-활성제, 및/또는 보존제 예컨대 메틸하이드록시벤조에이트를 비제한적으로 포함하는 하나 이상의 추가 성분을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 투여 경로에 의해 제공된 소적은 약 0.1 nm 내지 약 200 nm 범위의 평균 직경을 가질 수 있다.

[0364] 폐 전달에 유용한 본 명세서에서 기재된 제형은 약제학적 조성물이 비강내 전단에 유용할 수 있다. 비강내 투여에 적당한 또 하나의 제형은 제공된 조성물을 포함하고 평균 입자 약 0.2 μm 내지 500 μm 을 갖는 거친 분말이다. 그와 같은 제형은 코담배를 흡입하는 방식으로, 즉, 코에 가깝게 보유된 분말의 용기로부터 비강 통과를 통해서 빠른 흡수에 의해 투여될 수 있다.

[0365] 비강 투여에 적당한 제형은, 예를 들면, 제공된 조성물의 약 0.1% (w/w) 만큼 적게 그리고 100% (w/w) 만큼 많이 포함할 수 있고, 본 명세서에서 기재된 하나 이상의 추가 성분을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 구강 투여에 적당한 제형으로 준비, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 그와 같은 제형은, 예를 들면 종래의 방법을 사용하여 만들어진 정제 및/또는 로젠지의 형태일 수 있고, 예를 들면, 제공된 조성물의 0.1% 내

지 20% (w/w)일 수 있고, 밸런스는 경구로 용해가능 및/또는 분해성 조성물, 및 임의로, 본 명세서에서 기재된 하나 이상의 추가 성분을 포함한다. 대안적으로, 경구 투여에 적당한 제형은 제공된 조성물을 포함하는 분말 및/또는 에어로졸화 및/또는 분무화된 용액 및/또는 서스펜션을 포함할 수 있다. 그와 같은 분말화, 에어로졸화, 및/또는 에어로졸화 제형은, 분산될 때, 약 0.1 nm 내지 약 200 nm 범위의 평균 입자 및/또는 소적 크기를 가질 수 있고, 본 명세서에서 기재된 하나 이상의 추가 성분을 추가로 포함한다.

[0366] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 안과 투여에 적당한 제형으로 준비, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 그와 같은 제형은, 예를 들면, 수성 또는 오일성 액체 부형제 중 제공된 조성물의 0.1/1.0% (w/w) 용액 및/또는 서스펜션을 포함하는 안약 형태일 수 있다. 그와 같은 드롭은 완충제, 염, 및/또는 본 명세서에서 기재된 추가 성분 이외의 1 이상을 추가로 포함할 수 있다. 유용한 다른 안과적으로-투여가능한 제형은 미세결정성 형태 및/또는 리포솜 제제 중 제공된 조성물을 포함하는 것이다. 귀물약 및/또는 안약은 본 발명의 범위 내에 있는 거으를 고려된다.

[0367] 투여

[0368] 본 명세서에서 기재된 바와 같이, 본 발명은, 예를 들면, 화장 및/또는 의학적 적용을 포함하는 다양한 적용을 위해 제공된 조성물을 대상체에게 투여하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 제공된 조성물을 그것이 필요한 대상체에게 투여하여 진피 및/또는 표피 구조 (예를 들면, 땀샘, 피지샘, 모낭, 등)의 활성과 연관된 질환, 장애, 및/또는 병태를 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0369] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기를 비제한적으로 포함하는 임의의 전달 경로를 통해 제공된 조성물의 투여 방법을 제공한다: 경구 (PO), 정맥내 (IV), 근육내 (IM), 동맥내, 수질내, 척추강내, 피하 (SQ), 뇌실내, 경피, 피부간, 진피내, 직장 (PR), 질, 복강내 (IP), 위내 (IG), 국소 및/또는 경피 (예를 들면, 로션, 크림, 도찰제, 연고, 분말, 젤, 물약, 등으로), 점막, 비강내, 구강, 장, 유리체, 및/또는 설하 투여; 기관내 점적, 기관지 점적, 및/또는 흡입에 의해; 경구 스프레이, 비강 스프레이, 및/또는 에어로졸로서, 및/또는 간상황 카테터를 통해; 및/또는 이들의 조합.

[0370] 일부 구현예에서, 제공된 방법은 제공된 조성물의 대상체의 피부에의 국소, 경피, 또는 진피내 투여를 수반한다. 일부 구현예에서, 그와 같은 경로는 국소 전달을 달성한다.

[0371] 경피 투여

[0372] 인간 피부는 진피 및 표피를 포함한다. 표피는 조직의 몇 개의 층, 즉, 각질층, 투명층, 과립층, 가시층, 및 기저층 (피부의 외표면의 안쪽으로부터 순서로 확인됨)을 포함한다.

[0373] 각질층 약물처치의 경피 전달의 종래의 방법에서 가장 유의미한 허들을 제공한다. 각질층은 전형적으로 약 10 μm - 15 μm 두께이고, 몇 개의 층으로 배연될 편평하고 케라틴의 세포 (각질세포)을 포함한다. 각질세포 사이의 세포간 공간은 지질 구조로 채워지고, 피부를 통해 물질의 투과에서 역할을 할 수 있다 (Bauerova 등, 2001, *Eur. J. Metabolism Pharmacogenetics*, 26:85; 참고로 본원에 포함되어 있다).

[0374] 각질층 아래의 표피의 나머지는 대략 150 μm 두께이다. 진피 약 1 mm - 2 mm 두께이고 표피의 아래에 위치한다. 진피는 다양한 조직, 예컨대 결합 조직, 모세혈관 신경 프로세스, 등에 의해 지지된다.

[0375] 의약품의 경피 투여는 일반적으로 주사 및 경구 전달과 연관된 바람직하지 않은 결과 없이 약물처치의 대안적인 투여 경로를 제공하기 위한 시도에서 연구의 대상이었다. 예를 들면, 바늘은 종종, 국부 통증, 출혈 및 타박상을 야기하고, 잠재적으로 환자를 전달가능 질환에 노출시키고; 경구 투여는 환자 위의 극도로 산성 환경으로 인해 약물처치의 열등한 생체이용률을 경험할 수 있다. 일부 구현예에서, 경피 전달은 투여의 다른 경로와 비교하여 더욱더, 규칙적, 및/또는 일관된 약력학적 프로파일을 갖는다.

[0376] 어떤 의약품을 위한 경피투여 전달 시스템을 개발하기 위해 노력했다. 환자의 피부에 대한 손상을 최소화하기 위해 경피 투여가 일반적으로 바람직하다. 다른 유익한 특징 중에서, 약물처치의 경피투여는 주사와 연관된 통증을 감소 또는 제거시키거나 감염 가능성을 감소시킬 수 있다.

[0377] 종래에, 약물처치의 경피 투여의 시도는 각질층의 투과성을 증가시키는데 초점이 맞추어졌다. 일부 시도는 피부를 통한 분자의 투과성을 증가시키는 화학 침투 향상제의 사용을 포함했다. 일부 시도는 각질층의 부분을 우회하거나 제거하기 위해 기계적 장치의 사용을 포함했다. 또한, 시도는 피부를 통한 의약품의 투과를 촉진하기 위해 초음파 또는 전리요법의 사용을 포함했다. 일부 예에서, 목적은 피부를 통해 약제학적 제제, 전형적으로 소분자를 전달하기 위한 것이었고, 예를 들면 이로써 제제는 진피에서 모세혈관 베드를 통과할 수 있고, 여기서

상기 제제는 치료 효과를 달성하기 위해 대상체에 전신으로 통합될 수 있다. 일부 예에서, 목적은 국소 및/또는 비-전신 효과를 달성하기 위한 것이었다.

[0378] 일부 구현예에서, 본 발명은 연마제 또는 다른 파괴 약물의 사용없이 제공된 조성물에 의한 경피 전달을 달성한다 (화학, 기계적, 전기적, 자기적, 등과는 무관하게). 일부 구현예에서, 본 발명은 각질층을 투과하거나 파괴하기 위해 긍정적인 단계 없이 제공된 조성물의 경피 전달을 달성한다.

[0379] 일부 구현예에서, 본 발명은 전신 전달 및/또는 효과를 달성하기 위해 제공된 조성물의 경피 전달을 고려한다. 일부 구현예에서, 본 발명은, 예를 들면 전신 전달 및/또는 효과를 달성하지 않고 국소 전달 및/또는 효과를 달성하기 위해 제공된 조성물의 경피 전달을 고려한다.

[0380] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 피부에 직접 적용된다. 일부 구현예에서, 적용된 조성물은 진피층을 통해 흡수된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 화학 또는 기계적 피부 투과 증대제 또는 마모를 야기하는 다른 제제의 사용없이, 각질층, 피부 기공, 및/또는 피부샘을 포함하는 피부의 최상층을 투과할 수 있다.

[0381] 일부 구현예에서, 본 발명은 제공된 조성물의 진피 및/또는 표피 구조에의 특이 전달용 방법 및 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 피하 구조에의 유의미한 전달 없이 진피 및/또는 표피 구조에 구체적으로 전달된다. 일부 구현예에서, 대상체의 피부에 투여된 제공된 조성물의 약 50% 초과, 약 60% 초과, 약 70% 초과, 약 80% 초과, 약 85% 초과, 약 90% 초과, 약 95% 초과, 약 96% 초과, 약 97% 초과, 약 98% 초과, 약 99% 초과, 약 99.5% 초과, 또는 약 100%는 표피 및/또는 진피로 전달된다. 일부 구현예에서, 대상체의 피부에 투여된 제공된 조성물의 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만, 약 0.5% 미만, 또는 약 0.1% 미만은 피하 구조에 전달된다.

[0382] 일부 구현예에서, 진피 및/또는 표피 구조에의 특이적 전달은 피하 구조에 전달하기 위해 사용된 면적 당 용량 미만인 제공된 조성물의 용량의 적용을 통해 달성된다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 제공된 조성물의 용적은 더 큰 표면적에 적용되고; 일부 구현예에서, 조성물의 단위 용적 당 감소된 양의 제공된 조성물을 함유하는 제공된 조성물은 피하 구조에의 전달을 위해 이용된 것보다 더 많이 이용되고; 일부 구현예에서, 제공된 조성물의 피부에의 침투는 (예를 들면, 침투 억제제 및/또는 제공된 조성물 특징 예컨대 성분 비, 성분 동일성, 등, 및 이들의 조합의 조정과의 조합을 통해) 감소된다. 일부 구현예에서, 그와 같은 저용량은 피하 구조에의 전달을 위해 사용된 면적 당 용량보다 적어도 약 2-배, 약 3-배, 약 4-배, 약 5-배, 약 10-배, 약 20-배, 약 30-배, 약 40-배, 약 50-배, 약 100-배, 또는 약 100-배 초과 더 낮다.

0383] 병용 요법

[0384] 일부 구현예에서, 제공된 조성물이 대상체에 투여될 때, 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 포함하는 조성물이 또한 대상체에 투여될 수 있고 이로써 대상체는 제공된 조성물 및 공지된 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제 모두에 동시에 노출된다.

[0385] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 함유하는 약제학적 제형으로부터 분리되고 뚜렷한 약제학적 제형에서 발견된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 포함하는 조성물과 혼합된다. 환언하면, 제공된 조성물은 생산된 별도로, 및 최종 제공된 조성물 생성물은 또 하나의 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 포함하는 조성물과 간단히 혼합된다. 상기 제공된 조성물이 나노에멀젼 조성물인 그와 같은 일부 구현예에서, 나노입자 조성물 자체는 확실히 빼어있는 나노입자 조성물이고; 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제를 함유하지 않는다는 것이 인식된 것이다. 확실히, 일부 구현예에서, 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제는 수득한 빼어있는 나노입자 조성물을 생산하기 위해 사용된 예비혼합물에 포함되지 않는다.

[0386] 조합 처방계획에서 이용하기 위한 요법 (물질 및/또는 절차)의 특별한 조합은 달성될 원하는 물질 및/또는 절차 및 원하는 치료 효과의 양립가능성을 고려할 것이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 하나 이상의 다른 원하는 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제와 동시에, 전에 또는 차후에 투여될 수 있다.

[0387] 이용된 요법은 동일한 장애에 대해 원하는 효과를 달성할 수 있거나 (예를 들면, 여드름 치료에 유용한 빼어있는 나노입자 조성물은 여드름의 치료에 또한 유용한 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제와 동시에 투여될 수 있다), 상이한 효과를 달성할 수 있다 (예를 들면, 여드름을 치료하는데 유용한 빼어있는 나노입자 조성물은 불리한 부작용, 예를 들면, 팽윤을 완화하는데 유용한 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성제와 동시에 투여될 수 있다)를 것을 인식할 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 제공된 조성물은 미국 식

품의약품안전청 (FDA)에 의해 승인된 제2 치료제와 함께 투여된다.

[0388] "조합하여" 또는 "함께"란, 물질 및/또는 절차가, 이를 투여 방법이 발명의 범위 내에 있을 지라도, 동시에 투여되고/거나 함께 투여하기 위해 제형되어야 한다는 것을 의미하는것으로 의도되지 않는다. 제공된 조성물은 하나 이상의 다른 원하는 치료제 및/또는 독립적 활성인 생물학적 활성체 및/또는 절차와 동시에, 그 전체 또는 차후에 투여될 수 있다. 일반적으로, 각각의 물질은 그 제제를 위해 결정된 용량에서 및/또는 시간 계획으로 투여될 것이다.

[0389] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 관련된 피부 또는 다른 질환, 장애 및/또는 병태, 예를 들면 관련된 질환, 장애, 및/또는 병태의 상황에서 논의된 것의 치료에 유용한 하나 이상의 다른 활성체를 포함하거나 그것과 병용하여 투여된다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 제공된 조성물과 병용하여 투여될 수 있는 예시적인 생물학적 활성체는 비제한적으로 하기를 포함한다: 핵산 (예를 들면, DNA, RNA, DNA-RNA 하이브리드, siRNA, shRNA, miRNA, RNAi-유도 독립체, 암타머, 등), 폴리펩타이드, 단백질, 웨타이드, 항체, 당단백질, 소분자, 탄수화물, 지질, 그의 단편, 및/또는 이들의 조합.

[0390] 키트

[0391] 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명에 따른 치료 방법에 사용된 제공된 조성물을 포함하는 약제학적 팩 또는 키트를 제공한다. 일부 구현예에서, 약제학적 팩 또는 키트는 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 임의로 하나 이상의 추가 성분으로 채워진 하나 이상의 용기 내에, 제공된 조성물을 함유하는 제제 또는 약제학적 조성물 (예를 들면, 비어있는 나노입자 조성물 예컨대 비어있는 나노에멀젼, 또는 비어있는 나노입자 조성물의 하나 이상의 성분을 포함하는 또 하나의 조성물)을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 팩 또는 키트는 병용 용법에서의 사용을 위해 부가적 승인된 치료제 (예를 들면, 여드름의 치료용 벤조일 퍼옥사이드; 다한증의 치료용 알루미늄 화합물; 등)을 포함한다, 본원에 기재된 바와 같이. 그와 같은 용기(들)와 임의로 연관된 것은 제약품의 제조, 사용, 또는 판매를 통제하는 정부 기관에 의해 처방된 형태의 통지일 수 있고, 그 통지는 인간 투여를 위해 제조, 사용, 또는 판매의 정부기관에 의한 승인을 반영한다.

[0392] 제공된 키트는 제공된 조성물 및 사용 지침을 포함한다. 약제학적 용량 또는 그의 지침은 하기를 비제한적으로 포함하는, 피부의 진피 수준과 연관된 병태 또는 장애를 앓고 있거나 그 위험이 있는 개인에게 투여하기 위한 키트에서 제공될 수 있다: 여드름, 다한증, 원치않는 땀흘리기, 땀악취증, 체취, 색한증, 장미증, 모발 손실, 광선각화증, 건선, 습진성 피부염 (예를 들면, 아토피 피부염, 등), 과잉 피지-생성 장애 (예를 들면, 지루, 지루성 피부염, 등), 화상, 레이노 현상, 홍반성 낭창, 과색소침착 장애 (예를 들면, 흑피증, 등), 저색소침착 장애 (예를 들면, 백반증, 등), 피부암 (예를 들면, 편평포피 세포 피부 암종, 기저 세포 피부 암종, 등) 및/또는 피부 감염 (예를 들면, 진균 감염, 단순 헤르페스 바이러스 감염, 인간 파필로마바이러스 감염, 등).

[0393] 일부 구현예에서, 키트는 (i) 비어있는 제공된 조성물; 및 (ii) 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제; 및 임의로 (iii) 적어도 하나의 주사기, 스팩툴라, 피부 투여용 면봉; 및 (iv) 사용 지침을 포함할 수 있다.

[0394] 예시

[0395] 뒤따르는 대표적인 실시예는 본 발명을 설명하는 것을 돋는 것으로 의도되며, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지도 않고 그들이 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서도 안 된다. 확실히, 본 발명의 다양한 변형 및 그것의 많은 추가 구현예는, 본 명세서에서 보여주고 기재된 것들 이외에, 뒤따르는 실시예를 포함하는 이 문서의 전체 내용 및 본원에 언급된 과학 및 특허 문헌의 참조로부터 당해 분야의 숙련가에게 분명할 것이다. 하기 실시예는 그의 다양한 구현예 및 그것의 동등물에서 본 발명의 실시에 맞도록 조정될 수 있는 정보, 예시 및 가이드라인을 함유한다.

[0396] 실시예 1-3은 제공된 조성물, 예컨대 임의의 하기에서 기재된 것들의 용도를 수반하는 방법을 기재한다: 미국 특허 번호 7,763,663, (2010년 7월 27일 발행), 및 명칭 "다당류-함유 블록 코폴리머 입자 및 그의 용도"; PCT 특허 출원 번호 PCT/US06/026918 (2006년 7월 11일 출원), 공개 WO 08/010788 (2008년 1월 24일), 및 명칭 "조성물 및 나노에멀젼을 제조 및 사용하는 방법"; PCT 특허 출원 번호 PCT US06/46236 (2006년 12월 1일 출원), 공개 WO 08/045107 (2008년 4월 17일), 및 명칭 "보툴리눔 나노에멀젼"; PCT 특허 출원 번호 PCT US07/86018 (2007년 11월 30일 출원), 공개 WO 08/070538 (2008년 6월 12일 출원), 및 명칭 "친양쪽성의 실체 나노입자"; PCT 특허 출원 번호 PCT/ US07/86040 (2007년 11월 30일 출원), 공개 PCT 공보 WO 08/140594 (2008년 11월 20

일), 및 명칭 "펩타이드 나노입자 및 그의 용도"; PCT 출원 시리즈 번호 PCT/US08/65329 (2008년 5월 30일 출원), 공개 PCT 공보 WO 08/151022 (2008년 12월 11일), 및 명칭 "핵산 나노입자 및 그의 용도"; 및/또는 PCT 특허 출원 번호 PCT US09/48972 (2009년 6월 26일 출원), 공개 WO 09/158687 (2009년 12월 30일 출원), 및 명칭 "피부 전달"; 이들 모두는 참고로 본원에 포함되어 있다.

[0397] **실시예 1: 다한증의 치료를 위한 예시적인 제공된 조성물**

[0398] 본 연구의 일차 목적은 중량측정 발한 생성 (GSP)에 의해 측정된 바와 같이 견드랑이 발한의 기준선 수준과 치료 후 4주의 발한의 수준 사이에 차이가 있는지를 측정하는 것이었다.

[0399] **물질 및 방법**

[0400] 치료는 표 1에서 기재된 신규 조성물로 구성되었다.

[0401] **표 1. 치료 조성물**

성분	% (중량에 의해)
1349 오일	3.20
Tween-80	4.80
메일파라벤	0.20
프로필파라벤	0.20
염화나트륨	0.63
이염기성 인산나트륨	0.04
젤라틴	0.02
미네랄 오일	0.63
이소프로필	
미리스테이트	0.62
백색 바셀린	0.25
에멀전화 왁스	1.87
정제수	87.76
총	100.00

[0402] [0403] "비어있는 나노입자" 조성물은 이 조성물의 몇 개의 성분(예를 들면, 1394 오일, Tween-80, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 염화나트륨, 이염기성 인산나트륨, 젤라틴, 및 물)을 22,000 PSI에서 마이크로유동기에 한번 통과시켜서 만들어졌다. 비어있는 나노입자 조성물은 그 크기가 대략 80 nm였다. 그 다음 비어있는 나노입자 조성물은 치료 조성물을 제형하기 위해 표 1에 열거되어 있는 잔여 성분과 결합되었다.

[0404] **투여**

[0405] 0.3 cc의 치료제는, 치료제의 어떤 것도 피부 상에 보이지 않을 때까지 대상체의 각 견드랑이 천장에 문질렀다. 치료제의 각 견드랑이 천장의 단일 적용만이 대상체에 주어졌다.

[0406] **2차 목적**

[0407] 본 연구의 2차 목적은 다음을 결정하는 위한 것이었다:

[0408] · 4주에 다한증 질환 중증도 등급 (HDSS) 점수에서 기준선으로부터의 변화; 모든 다른 관찰된 시점에서 HDSS 점수에서 기준선으로부터의 변화

[0409] · 모든 사무실 방문시 중량측정으로 측정된 땀 생산에서 기준선으로부터의 변화.

[0410] · 치료와 잠재적으로 관련된 부작용의 발생정도

[0411] **연구 디자인**

[0412] 본 연구는, 대상체가 12 주에 걸쳐 객관적 (GSP) 및 주관적 (HDSS) 측정에 의해 발한 수준을 평가하고, 그 동안에 기준선에서 및 다시 치료 후 2, 4 및 12 주에서 관찰되었다

[0413] 연구 대상체

[0414] 대상체는 하기 등록 기준을 충족한다:

[0415] 포함 기준

[0416] · 서면 고지에 의한 동의를 이해하고 제공할 수 있어야 함

[0417] · 연령 18 ~ 70세

[0418] · ≥3의 HDSS 점수

[0419] · 중량측정으로 측정될 때 5분 내에 ≥50 mg의 땀 생산/겨드랑이

[0420] · 본 연구 과정 동안 자진해서 일반의약품 방취제만을 사용함

[0421] · 환자는 조사자에 의해 판단되었을 때 우수한 일반적 건강 상태여야 하고 연구 평가 또는 조사 제품에 방해될 수 있는 어떤 질환도 없어야 함

[0422] 배제 기준

[0423] · 2차 다한증 (즉, 또 하나의 의학적 상태 예컨대 갑상선기능항진증, 암, 결핵, 말라리아, 또는 다른 감염으로 인한 다한증)의 진단

[0424] · 겨드랑이에서의 감염 징후

[0425] · 의료 치료가 요구되는 겨드랑이에서의 피부병

[0426] · 치료 전 14일 내에 치료 부위에 국소 약물처치의 적용

[0427] · 기준선 사무실 방문 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용

[0428] · 겨드랑이 다한증 수술 이력

[0429] · 기준선 30일 내에 또 하나의 조사 약물 시험에 참여하거나 임의의 조사 치료(들)를 받은 경우

[0430] 결과

[0431] 12명의 대상체를 본 연구에 등록했다. 4주에, 연구 대상체는 GSP에서 평균 62% 감소했고; GSP에서 평균 97.9 mg 감소했고; HDSS에서 평균 1.9점 감소했다. 4주에, 절대 중량에 의한 GSP ($p<.001$) 및 HDSS ($p<.02$)가 감소함으로써, GSP의 퍼센트 감소가 통계적으로 유의미했다 ($p<.0001$). 12주에, 연구 대상체는 GSP에서 평균 64% 감소했고; GSP에서 평균 73.5 mg 감소했고; HDSS에서 평균 1.8점 감소했다. 모든 대상체는 치료에 대해 역반응을 갖지 않았다.

[0432] 결론

[0433] 치료는 임상적으로 그리고 통계적으로 유의미한 방식으로 땀 생산 및 주관적 관점의 과도한 발한을 감소시킨다. 치료는 유리한 안전성 프로파일을 가졌다.

[0434] 실시예 2: 여드름의 치료를 위한 예시적인 제공된 조성물

[0435] 물질 및 방법

[0436] 대상체의 선택

[0437] 포함 기준은 여드름의 진단을 포함한다.

[0438] 실험 디자인

[0439] 미리 결정된 번호(예를 들면, 2, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 또는 그 초과)의 대상체는 "비어있는 나노에 멀젼" (예를 들면, 실시예 1에 기재된 나노에멀젼)을 함유하는 단일 0.3 cc 국소 치료를 받는다. 유의미한 부작용이 미리 결정된 종료점 (예를 들면, 치료 후 4, 6, 8, 10, 12, 또는 12주 초과)에서 단일 치료로 관찰되지 않는 경우, 제1 그룹과 유사한 크기의 제2 그룹의 상이한 대상체는 실시예 1에 기재된 비어있는 나노에멀젼의 2회 0.3 cc 국소 치료를 받는다. 제2 치료는 제1 치료 2주 후에 투여한다. 유의미한 부작용이 제2 그룹의 대상체에서 관찰되지 않는 경우, 유사한 크기의 제3 그룹의 대상체는 각각 2주 간격으로 0.3 cc의 비어있는 나노에멀젼

의 3회 순차적 치료로 치료된다.

[0440] 치료 절차

임상 조사자는 여드름에 감염된 부위를 알코올 와이프로 닦아내고 그 다음 면 거즈로 건조되게 닦아낸다. 라텍스 장갑을 낀 손가락을 사용하여, 조사자는 피부에 국소 치료제를 마사지한다. 이 절차는 피부의 표면에 국소 치료제가 보이지 않을 때 완료된다. 대상체를 치료 전 (0주) 및 초기 치료 2, 4, 8, 12, 및 16주 후에 평가한다.

[0442] 연구 방문

첫 번째 사무실 방문 및 후속조치 사무실 방문 동안, 연구 조사자는 치료 부위를 개방 면포, 폐쇄 면포, 상승된 병변, 구진, 농포, 홍반을 수반하는 병변, 및 낭종의 수에 대해 평가한다.

[0444] 결과

본 연구는 연구를 위해 선택된 용량 수준들 중의 적어도 하나로 치료한 경우 개방 면포, 폐쇄 면포, 상승된 병변, 구진, 농포, 홍반을 수반하는 병변, 및 낭종의 수의 적어도 일부에 대해 치료전 수준과 비교할 때 적어도 한 번의 후속조치 사무실 관찰 방문시 치료 부위가 유의미하게 개선됨을 보여준다. 이들 결과를 토대로, 조사자는 본 발명에 따르는 비어있는 나노에멀젼을 사용한 국소 치료가 여드름을 치료하는데 효과적이라고 결론내렸다.

[0446] 실시예 3: 장미증의 치료를 위한 예시적인 제공된 조성물

[0447] 물질 및 방법

[0448] 대상체의 선택

포함 기준은 장미증의 진단을 포함한다.

[0450] 실험 디자인

미리 결정된 번호(예를 들면, 2, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 또는 그 초과)의 대상체는 "비어있는 나노에멀젼" (즉, 실시예 1에 기재된 나노에멀젼)을 함유하는 단일 0.3 cc 국소 치료를 받는다. 유의미한 부작용이 미리 결정된 종료점 (예를 들면, 치료 후 4, 6, 8, 10, 12, 또는 12주 초과)에서 단일 치료로 관찰되지 않는 경우, 제1 그룹과 유사한 크기의 제2 그룹의 상이한 대상체는 실시예 1에 기재된 비어있는 나노에멀젼의 2회 0.3 cc 국소 치료를 받는다. 제2 치료는 제1 치료 2주 후에 투여한다. 유의미한 부작용이 제2 그룹의 대상체에서 관찰되지 않는 경우, 유사한 크기의 제3 그룹의 대상체는 각각 2주 간격으로 0.3 cc의 비어있는 나노에멀젼의 3회 순차적 치료로 치료된다.

[0452] 치료 절차

임상 조사자는 영향받은 피부면의 표면을 알코올 와이프로 닦아내고 그 다음 면 거즈로 건조되게 닦아낸다. 라텍스 장갑을 낀 손가락을 사용하여, 조사자는 피부에 국소 치료제를 마사지한다. 이 절차는 피부의 표면에 국소 치료제가 보이지 않을 때 완료된다. 대상체를 치료 전 (0주) 및 초기 치료 2, 4, 8, 12, 및 16주 후에 평가한다.

[0454] 연구 방문

첫 번째 사무실 방문 및 4주 후속조치 사무실 방문 동안, 연구 조사자는 조사자 포괄적 평가 (예를 들면, 0 = 깨끗함, 1 = 최소, 2 = 경증 내지 중등도, 4 = 중등도, 5 = 중등도 내지 중증, 및 6 = 중증의 7점 등급을 사용함); 대상체 포괄적 자가-평가 (예를 들면, 25% 증분으로 측정했을 때, 100% 최악 내지 변화 없음 내지 100% 개선까지 9점 등급을 사용함); 및 홍반 세기 및 말초혈관화장 세기 (각각, 예를 들면, 1 = 없음, 2 = 경증, 3 = 중등도, 및 4 = 중증의 4점 등급을 사용함)에 관하여 치료 부위를 평가한다.

[0456] 결과

본 연구는 비어있는 나노에멀젼의 하나 이상의 적용으로 치료한 경우 조사자 포괄적 평가, 대상체 포괄적 자가-평가, 홍반 세기 또는 말초혈관화장 세기의 수의 적어도 일부에 대해 치료전 수준과 비교할 때 적어도 한 번의 후속조치 사무실 관찰 방문시 치료 부위가 유의미하게 개선됨을 보여준다. 이들 결과를 토대로, 조사자는 본 발명에 따르는 비어있는 나노에멀젼을 사용한 국소 치료가 장미증을 치료하는데 효과적이라고 결론내렸다.

[0458] 실시예 4: 견드랑이 발한을 감소시킬 수 있는 잠재적 효과 화학적 화합물을 시험하기 위한 임상 연구

[0459] 본 연구의 일차 목적은 특정 개별적인 화합물이 대상체의 견드랑이에 적용되는 경우 중량측정 땀 생산 (GSP)에 의해 측정될 때 대상체의 견드랑이 발한의 기준선 수준 및 치료 2주 및 4주 후 발한의 수준 사이에 감소가 발생 할 수 있는지를 결정하기 위한 것이다. 이들 개별 성분들은 미리 함께 조합했고 유사한 방식으로 시험했고 임상적으로 그리고 통계적으로 유의미한 방식으로 땀 생산뿐만 아니라 주관적 관점의 과도한 발한을 감소시키는 것으로 밝혀졌다 (예를 들면, 실시예 3 참고).

[0460] 물질 및 방법

[0461] 치료 조성물

[0462] 시험된 각 화합물은 표 2에 기재되어 있다.

[0463] 표 1. 치료 조성물

성분	% (중량에 의해)
1349 오일	3.20
Tween-80	4.80
메일파라벤	0.20
프로필파라벤	0.20
염화나트륨	0.63
이염기성 인산나트륨	0.04
젤라틴	0.02
미네랄 오일	0.63
이소프로필	
미리스테이트	0.62
백색 바셀린	0.25
에멀전화 약스	1.87
정제수	87.76
총	100.00

[0464] [0465] 각 치료제는 물, 및 물에 혼합되는 이들 화합물들 중의 하나로 구성된 용액으로 이루어져서 치료제의 밸런스가 물로 구성되면서 화합물이 표 2에 기재된 최종 치료제 중의 퍼센트를 구성한다. 견드랑이당 치료제의 용적은 0.3cc이다.

[0466] 투여

[0467] 0.3 cc의 치료제는 피부에 치료제가 보이지 않을 때까지 대상체의 각 견드랑이 원개에 문질러 바른다. 각 견드랑이 원개에 대한 단일 적용의 치료제만이 대상체에게 제공된다.

[0468] 2차 목적

[0469] 본 연구의 2차 목적은 다음을 결정하기 위한 것이다:

[0470] · 2주 및 4주에 대한 질환 증증도 등급 (HDSS) 점수에서 기준선으로부터의 변화

[0471] · 모든 사무실 방문시 중량측정으로 측정된 땀 생산에서 기준선으로부터의 변화.

[0472] 연구 디자인

[0473] 본 연구는 대상체가 객관적 (GSP) 및 주관적 (HDSS) 측정에 의해 발한 수준을 평가하고, 기준선 및 다시 치료 2주 및 4주 후에 관찰된 다기관, 외래 환자 임상시험이다. 5명 이상의 대상체가 각 치료에 등록되어야 한다. 데이터는 기준선 수준의 발한 및 2주 및 4주에서의 발한 사이에 통계적으로 및/또는 임상적 유의미한 차이가 존재하는지를 결정하기 위해 각 치료 그룹에 대해 분석된다. 데이터는 기준선 수준의 HDSS 및 2주 및 4주에서의 HDSS 사이에 통계적으로 및/또는 임상적 유의미한 차이가 존재하는지를 결정하기 위해 각 치료 그룹에 대해 분석된다.

[0474] **연구 대상체**

[0475] 대상체 하기 등록 기준을 충족한다:

[0476] **포함 기준**

[0477] · 서면 고지에 의한 동의를 이해하고 제공할 수 있어야 함

[0478] · 연령 18 ~ 70세

[0479] · ≥3의 HDSS 점수

[0480] · 중량측정으로 측정될 때 5분 내에 ≥50 mg의 땀 생산/겨드랑이

[0481] · 본 연구 과정 동안 자진해서 일반의약품 방취제만을 사용함

[0482] · 환자는 조사자에 의해 판단되었을 때 우수한 일반적 건강 상태여야 하고 연구 평가 또는 조사 제품에 방해될 수 있는 어떤 질환도 없어야 함

[0483] **배제 기준**

[0484] · 2차 다한증 (즉, 또 하나의 의학적 상태 예컨대 갑상선기능항진증, 암, 결핵, 말라리아, 또는 다른 감염으로 인한 다한증)의 진단

[0485] · 겨드랑이에서의 감염 징후

[0486] · 의료 치료가 요구되는 겨드랑이에서의 피부병

[0487] · 치료 전 14일 내에 치료 부위에 국소 약물처치의 적용

[0488] · 기준선 사무실 방문 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용

[0489] · 겨드랑이 다한증 수술 이력

[0490] · 기준선 30일 내에 또 하나의 조사 약물 시험에 참여하거나 임의의 조사 치료(들)를 받은 경우

[0491] 실시예 5: 겨드랑이 발한에 대한 비어있는 나노에멀젼 제형 ("조성물 H")의 효과를 평가하기 위한 임상 연구

[0492] **연구 디자인 요약**

[0493] 본 연구의 목적은 에멀젼 H가 발한을 감소시키는데 생물학적으로 활성인지를 결정하기 위한 것이었다. 과도하게 땀이 나는 것으로 여겨지는 대상체 및 중량측정 땀 측정에 의해 과도한 발한이 실증된 대상체를 선택했다. 일부 대상체는 잠재적으로 생물학적 활성 제형으로 치료받았고 일부 대상체는 위약, 즉 물로 치료받았다. 대상체도 조사자도 대상체가 받았던 치료에 대해 알지 못했다.

[0494] 단일 치료 2주 후, 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가하여 땀 감소의 정도를 측정했다. 치료 그룹들 사이의 치료후 땀 생산의 비교는 잠재적으로 생물학적 활성 제형에 의한 땀 감소의 정도를 측정하기 위해 이루어졌다.

[0495] **연구 대상체 포함 / 배제 기준**

[0496] 본 연구는 대상체를 등록하는데 하기 기준을 사용했다:

[0497] **포함 기준**

[0498] · 서면 고지에 의한 동의를 이해하고 제공할 수 있어야 함

[0499] · 연령 18 ~ 70세

[0500] · 중등도 내지 중증 일차 겨드랑이 다한증의 진단

[0501] · ≥3의 다한증 질환 중증도 등급 점수 (HDSS 등급은 하기 기재되어 있다)

[0502] · 중량측정으로 측정될 때 5분 내에 ≥50 mg의 땀 생산/겨드랑이

[0503] · 본 연구 과정 동안 자진해서 일반의약품 방취제만을 사용함

[0504] · 각 연구 방문 전에 자진해서 겨드랑이를 면도함

[0505] · 여성 대상체는 초기 ("기준선") 연구 장소 방문시 소변 임신 시험에 음성이어야 하고 비수유중이어야 함

[0506] · 환자는 조사자에 의해 판단되었을 때 우수한 일반적 건강 상태여야 하고 연구 평가에 방해될 수 있는 어떤 질환도 없어야 함

[0507] 배제 기준

[0508] · 2차 다한증 (즉, 또 하나의 의학적 상태 예컨대 갑상선기능항진증, 암, 결핵, 말라리아, 또는 다른 감염으로 인한 다한증)의 진단

[0509] · 겨드랑이에서의 감염 징후

[0510] · 의료 치료가 요구되는 겨드랑이에서의 피부병

[0511] · 치료 전 14일 내에 치료 부위에 국소 약물처치의 적용

[0512] · 기준선 전 2주 내에 20% 알루미늄 하이드로클로라이드, 예를 들면, Drysol®

[0513] · 앞서 2주 내에 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비눌)

[0514] · 기준선 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용

[0515] · 앞서 9개월 내에 보툴리눔 독소 치료

[0516] · 겨드랑이 다한증 수술 이력

[0517] · 기준선 30일 내에 또 하나의 조사 약물 시험에 참여하거나 임의의 조사 치료(들)를 받은 경우

[0518] · 과거 3년 내에 알코올 또는 약물 남용

[0519] · 임신하거나 수유중인 여성 대상체

[0520] · 고지에 의한 동의를 제공하기 위한 환자의 능력을 방해하는 정신 질환

[0521] · 겨드랑이 제모제, 예를 들면, Nair®, Veet®의 사용

[0522] · 기준선 1주 내에 겨드랑이 탈모 (왁싱, 레이저, 전기분해)의 이용

[0523] · 임의의 이유로 프로토콜의 요건에 따르는 것이 거부되거나 불능인 경우

[0524] 치료 및 평가 방법

[0525] 임상 방문

[0526] 조사자의 연구 장소에 초기 방문을 계획하기 전에, 잠재적 참가자에게 겨드랑이에 발한억제제, 국소 약물처치, 또는 제모 제품의 사용에 대해 질문했다. 배제 기준을 충족한 대상체는 계획에서 제외했다. 잠재적 참가자는 기준선 연구 방문 전에 그와 같은 제품을 사용하지 말고 그들의 겨드랑이를 면도하라고 지시받았다.

[0527] 기준선 연구 방문시, 본 연구의 임의의 측면에 참여하기 전에, 각 대상체는 본 연구의 수행 및 결과를 구두와 서면 둘 모두로 충분히 통지받았다. 각 대상체는 대상체가 본 연구에 잠재적으로 자격이 있는지를 판단하기 위한 스크리닝 평가를 수행하기 전에 서면 고지에 의한 동의 서식에 서명했다. 대상체가 포함 기준을 충족하지만 배제 기준을 충족하지 않는지를 판단하기 위해 구두 스크리닝 평가 및 중량측정 땀 측정을 수행했다.

[0528] 다한증 질환 중증도 등급

[0529] 대상체는 대상체의 겨드랑이 발한이 대상체의 삶을 방해하는 현재 수준을 가장 잘 기재한 하나의 문장을 선택함으로써 대상체의 질환의 감지된 중증도를 등급화하기를 요청받았다:

[0530] 0 = 나의 겨드랑이 발한은 현저하지 않고 나의 1일 활동을 전혀 방해하지 않는다.

[0531] 1 = 나의 겨드랑이 발한은 현저하나 나의 1일 활동을 거의 방해하지 않는다.

[0532] 2 = 나의 겨드랑이 발한은 참을 수 있지만 나의 1일 활동을 때때로 방해한다.

[0533] 3 = 나의 겨드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 빈번히 방해한다.

[0534] 4 = 나의 겨드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.

[0535] 5 = 나의 겨드랑이 발한은 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.

[0536] 중량측정 땀 측정 방법

[0537] 대상체의 땀 생산은 하기 절차에 의해 중량 측정으로 측정된다:

[0538] · 대상체를 적어도 30분 동안 비교적 일정한 온도 및 습도인 방에 두었다.

[0539] · 대상체를 겨드랑이가 완전히 노출되고 머리 위로 팔을 편안하게 두도록 하면서 반쯤 기댄 위치에 두었다.

[0540] · 대상체의 겨드랑이를 면 거즈 패드로 부드럽게 건조시켰다.

[0541] · 조사자는 겸자를 사용하여 0.1 mg에도 민감한 밸런스 위에 하나의 여과지 (90 mm 직경)를 놓고 그것의 중량을 기록했다.

[0542] · 조사자는 겸자를 사용하여 측정된 여과지를 겨드랑이에 두고, 플라스틱으로 그것을 덮고 플라스틱 백 주위를 밀봉하기 위해 저자극성 테이프로 대상체의 피부에서 백의 모서리들을 테이핑했다.

[0543] · 5분 후, 조사자는 대상체의 겨드랑이로부터 테이프 및 플라스틱을 부드럽게 제거하고, 그 다음, 겸자를 사용하여, 즉각적으로 여과지를 스케일 위에 두고 그것의 중량을 기록했다. 그 다음, 스케일을 건조시키고 0으로 평형화했다.

[0544] · 그 다음 이 측정을 다른 겨드랑이에 대해 상기에서 기재된 바와 같이 반복했다.

[0545] 치료 적용

[0546] 대상체가 이 기준으로 치료할 자격이 된다면, 그 다음 대상체를 치료했다. 치료를 위해, 연구 제제 중 하나 (0.3 mL/겨드랑이)를 조사자에 의해 대상체의 겨드랑이 피부에 글러브 낀 손가락으로 국소로 적용했다. 에멀젼 H는 0.9% 나트륨 클로라이드 관주액, USP, 및 젤라틴 포스페이트 완충액 외에도 19.2 mg Labrafac Lipophile WL 1349 및 28.8 mg 폴리소르베이트 80, NF를 함유했다. 에멀젼 H 비어있는 나노입자 조성물에 함유된 나노입자의 평균 직경 (예를 들면, 입자 크기)은 대략 80.1 nm이었다. 유실(run-off)을 피하기 위해 제제를 작은 증분으로 투여했다. 액체를 사라질 때까지 문질렀다.

[0547] 치료 후, 대상체는 치료 당일에 취침 직전에 샤워하고, 그렇게 해서 겨드랑이를 비누 및 물로 세척하라고 지시 받았다. 대상체는 하기 약물처치 중의 어느 것도 사용하지 않도록 지시받았다:

[0548] · 본 연구의 과정 동안 겨드랑이에 적용된 보툴리눔 독소 함유 제품

[0549] · 본 연구의 과정 동안 알루미늄 하이드로클로라이드 국소, 예를 들면, Drysol®

[0550] · 본 연구의 과정 동안 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비눌)

[0551] · 치료 2주 후 중량측정 땀 측정이 수행되어야 하는 경우 기준선 방문 전 2일 내에 그리고 사무실 방문 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말, 또는 로션의 사용

[0552] · 치료 후 1일 동안 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용

[0553] · 치료 후 5일 동안 치료 부위에 적용된 국소 약물처치

[0554] · 기준선 30일 내에 그리고 본 연구의 과정 동안 조사 약물처치 또는 치료.

[0555] 대상체는 치료 2주 후 후속조치 사무실 방문이 계획되었다. 후속조치 사무실 방문시, 대상체에게 치료 및 2주 후속조치 사무실 방문 사이에 사용되지 않아야 하는 약물처치에 대한 지침과 함께 그의 수용상태에 대해 질문했다. 대상체가 비-순응하는 경우, 대상체를 본 연구에서 실격시켰다. 대상체가 순응하는 경우, 대상체를 중량측정 땀 측정 절차를 사용하여 재평가했다.

[0556] 치료 결과 및 결론

[0557] 본 연구를 다중 연구 장소에서 수행했고 우수한 임상 실시 표준에 따라 수행했다. 10명의 대상체를 에멀젼 H로 치료했다. 치료 2주 후, 각 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가했다.

[0558] 평균하여, 에멀젼 H 그룹에서의 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 치료 2주 후 151 mg의 땀 생산

이 감소했다. 반대로, 위약으로 치료된 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 땀 생산이 53mg 감소했다. 따라서, 에멀젼 H로 치료된 대상체는 대조군 그룹에서의 대상체보다 땀 생산에서 286% 초과 감소했다.

[0559] 에멀젼 H 또는 위약을 투여받은 연구 대상체의 몇 퍼센트가 초기 방문시 측정된 수준과 비교하여 땀 생산에서 적어도 30% 감소를 경험했는지를 또한 측정했다. 에멀젼 H로 치료받은 대상체의 60%가 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했음을 발견하였다. 이는 대조군 그룹에서 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했던 대상체가 단지 29%인 것과 대조적이다. 따라서, 이 평가에 의해, 에멀젼 H로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체보다 땀 생산을 감소시키는데 210% 초과의 효율성을 가졌다.

[0560] 이들 데이터를 고려해 볼 때, 에멀젼 H가 (i) 땀 생산을 감소시키는데 생물학적으로 활성이고, (ii) 발한억제제 제형이고, (iii) 다한증을 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있다고 결론내렸다.

실시예 6: 견드랑이 발한에 대한 "에멀젼 V" 나노입자 조성물의 효과를 평가하기 위한 임상 연구

연구 디자인 요약

[0563] 본 연구의 목적은 에멀젼 V가 발한을 감소시키는데 생물학적으로 활성인지를 결정하기 위한 것이었다. 과도하게 땀이 나는 것으로 여겨지는 대상체 및 중량측정 땀 측정에 의해 과도한 발한이 실증된 대상체를 선택했다. 일부 대상체는 잠재적으로 생물학적 활성 제형으로 치료받았고 일부 대상체는 위약, 즉 물로 치료받았다. 대상체도 조사자도 대상체가 받았던 치료에 대해 알지 못했다.

[0564] 단일 치료 2주 후, 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가하여 땀 감소의 정도를 측정했다. 치료 그룹들 사이의 치료후 땀 생산의 비교는 잠재적으로 생물학적 활성 제형에 의한 땀 감소의 정도를 측정하기 위해 이루어졌다.

연구 대상체 포함 / 배제 기준

[0566] 본 연구는 대상체를 등록하는데 하기 기준을 사용했다:

포함 기준

- 서면 고지에 의한 동의를 이해하고 제공할 수 있어야 함
- 연령 18 ~ 70세

[0569] · 중등도 내지 중증 일차 견드랑이 다한증의 진단

[0571] · ≥ 3 의 다한증 질환 중증도 등급 점수 (HDSS 등급은 하기 기재되어 있다)

[0572] · 중량측정으로 측정될 때 5분 내에 ≥ 50 mg의 땀 생산/견드랑이

[0573] · 본 연구 과정 동안 자진해서 일반의약품 방취제만을 사용함

[0574] · 각 연구 방문 전에 자진해서 견드랑이를 면도함

[0575] · 여성 대상체는 초기 ("기준선") 연구 장소 방문시 소변 임신 시험에 음성이어야 하고 비수유종이어야 함

[0576] · 환자는 조사자에 의해 판단되었을 때 우수한 일반적 건강 상태여야 하고 연구 평가에 방해될 수 있는 어떤 질환도 없어야 함

배제 기준

[0578] · 2차 다한증 (즉, 또 하나의 의학적 병태 예컨대 갑상선기능항진증, 암, 결핵, 말라리아, 또는 다른 감염으로 인한 다한증)의 진단

[0579] · 견드랑이에서의 감염 징후

[0580] · 의료 치료가 요구되는 견드랑이에서의 피부병

[0581] · 치료 전 14일 내에 치료 부위에 국소 약물처치의 적용

[0582] · 기준선 전 2주 내에 20% 알루미늄 하이드로클로라이드, 예를 들면, Drysol[®]

[0583] · 앞서 2주 내에 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비놀)

- [0584] · 기준선 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용
- [0585] · 앞서 9개월 내에 보툴리눔 독소 치료
- [0586] · 겨드랑이 다한증 수술 이력
- [0587] · 기준선 30일 내에 또 하나의 조사 약물 시험에 참여하거나 임의의 조사 치료(들)를 받은 경우
- [0588] · 과거 3년 내에 알코올 또는 약물 남용
- [0589] · 임신하거나 수유중인 여성 대상체
- [0590] · 고지에 의한 동의를 제공하기 위한 환자의 능력을 방해하는 정신 질환
- [0591] · 겨드랑이 제모제, 예를 들면, Nair[®], Veet[®]의 사용
- [0592] · 기준선 1주 내에 겨드랑이 탈모 (왁싱, 레이저, 전기분해)의 이용
- [0593] · 임의의 이유로 프로토콜의 요건에 따르는 것이 거부되거나 불능인 경우

[0594] 치료 및 평가 방법

[0595] 임상 방문

[0596] 조사자의 연구 장소에 초기 방문을 계획하기 전에, 잠재적 참가자에게 겨드랑이에 발한억제제, 국소 약물처치, 또는 제모 제품의 사용에 대해 질문했다. 배제 기준을 충족한 대상체는 계획에서 제외했다. 잠재적 참가자는 기준선 연구 방문 전에 그와 같은 제품을 사용하지 말고 그들의 겨드랑이를 면도하라고 지시받았다.

[0597] 기준선 연구 방문시, 본 연구의 임의의 측면에 참여하기 전에, 각 대상체는 본 연구의 수행 및 결과를 구두와 서면 둘 모두로 충분히 통지받았다. 각 대상체는 대상체가 본 연구에 잠재적으로 자격이 있는지를 판단하기 위한 스크리닝 평가를 수행하기 전에 서면 고지에 의한 동의 서식에 서명했다. 대상체가 포함 기준을 충족하지만 배제 기준을 충족하지 않는지를 판단하기 위해 구두 스크리닝 평가 및 중량측정 땀 측정을 수행했다.

[0598] 다한증 질환 중증도 등급

[0599] 대상체는 대상체의 겨드랑이 발한이 대상체의 삶을 방해하는 현재 수준을 가장 잘 기재한 하나의 문장을 선택함으로써 대상체의 질환의 감지된 중증도를 등급화하기를 요청받았다:

- [0600] 0 = 나의 겨드랑이 발한은 현저하지 않고 나의 1일 활동을 전혀 방해하지 않는다.
- [0601] 1 = 나의 겨드랑이 발한은 현저하나 나의 1일 활동을 거의 방해하지 않는다.
- [0602] 2 = 나의 겨드랑이 발한은 참을 수 있지만 나의 1일 활동을 때때로 방해한다.
- [0603] 3 = 나의 겨드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 빈번히 방해한다.
- [0604] 4 = 나의 겨드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.
- [0605] 5 = 나의 겨드랑이 발한은 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.

[0606] 중량측정 땀 측정 방법

[0607] 대상체의 땀 생산은 하기 절차에 의해 중량 측정으로 측정된다:

- [0608] · 대상체를 적어도 30분 동안 비교적 일정한 온도 및 습도인 방에 두었다.
- [0609] · 대상체를 겨드랑이가 완전히 노출되고 머리 위로 팔을 편안하게 두도록 하면서 반쯤 기댄 위치에 두었다.
- [0610] · 대상체의 겨드랑이를 면 거즈 패드로 부드럽게 건조시켰다.
- [0611] · 조사자는 겸자를 사용하여 0.1 mg에도 민감한 밸런스 위에 하나의 여과지 (90 mm 직경)를 놓고 그것의 중량을 기록했다.
- [0612] · 조사자는 겸자를 사용하여 측정된 여과지를 겨드랑이에 두고, 플라스틱으로 그것을 덮고 플라스틱 백 주위를 밀봉하기 위해 저자극성 테이프로 대상체의 피부에서 백의 모서리들을 테이핑했다.
- [0613] · 5분 후, 조사자는 대상체의 겨드랑이로부터 테이프 및 플라스틱을 부드럽게 제거하고, 그 다음, 겸자를 사용

하여, 즉각적으로 여과지를 스케일 위에 두고 그것의 중량을 기록했다. 그 다음, 스케일을 전조시키고 0으로 평형화했다.

- 그 다음 이 측정을 다른 견드랑이에 대해 상기에서 기재된 바와 같이 반복했다.

치료 적용

대상체가 이 기준으로 치료할 자격이 된다면, 그 다음 대상체를 치료했다. 치료를 위해, 연구 제제 중 하나 (0.3 mL/견드랑이)를 조사자에 의해 대상체의 견드랑이 피부에 글러브 낀 손가락으로 국소로 적용했다. 에멀젼 V는 에멀젼화 왁스, 젤라틴 포스페이트 완충액 용액, 이소프로필 미리스테이트, 라브라왁 리포필, 메틸파라벤, 미네랄 오일 고점도 벼위, 폴리소르베이트 80, 프로필파라벤, 정제수, 나트륨 클로라이드 주사액, 및 백색 바셀린을 함유했다. 모든 성분은 NF 또는 USP 등급이다. 에멀젼 V 비어있는 나노입자 조성물 중에 함유된 나노입자의 평균 직경 (예를 들면, 입자 크기)은 대략 77.1 nm이었다. 유실을 피하기 위해 제제를 작은 증분으로 투여했다. 액체를 사라질 때까지 문질렀다.

치료 후, 대상체는 치료 당일에 취침 직전에 샤워하고, 그렇게 해서 견드랑이를 비누 및 물로 세척하라고 지시 받았다. 대상체는 하기 약물처치 중의 어느 것도 사용하지 않도록 지시받았다:

- 본 연구의 과정 동안 견드랑이에 적용된 보툴리눔 독소 함유 제품

- 본 연구의 과정 동안 알루미늄 하이드로클로라이드 국소, 예를 들면, Drysol®

- 본 연구의 과정 동안 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비눌)

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

- 치료 후 1일 동안 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용

- 치료 후 5일 동안 치료 부위에 적용된 국소 약물처치

- 기준선 30일 내에 그리고 본 연구의 과정 동안 조사 약물처치 또는 치료.

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

치료 결과 및 결론

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

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

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

이들 데이터를 고려해 볼 때, 에멀젼 V가 (i) 땀 생산을 감소시키는데 생물학적으로 활성이고, (ii) 발한억제제 제형이고, (iii) 다한증을 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있다고 결론내렸다.

실시예 7: 견드랑이 발한에 대한 폴리소르베이트 80의 효과를 평가하기 위한 임상 연구

연구 디자인 요약

본 연구의 목적은 폴리소르베이트 80이 발한을 감소시키는데 생물학적으로 활성인지를 결정하기 위한 것이었다. 과도하게 땀이 나는 것으로 여겨지는 대상체 및 중량측정 땀 측정에 의해 과도한 발한이 실증된 대상체를 선택

했다. 일부 대상체는 잠재적으로 생물학적 활성 물질로 치료받았고 일부 대상체는 위약, 즉 물로 치료받았다. 대상체도 조사자도 대상체가 받았던 치료에 대해 알지 못했다.

[0634] 단일 치료 2주 후, 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가하여 땀 감소의 정도를 측정했다. 치료 그룹들 사이의 치료후 땀 생산의 비교는 잠재적으로 생물학적 활성 제형에 의한 땀 감소의 정도를 측정하기 위해 이루어졌다.

연구 대상체 포함 / 배제 기준

[0636] 본 연구는 대상체를 등록하는데 하기 기준을 사용했다:

포함 기준

[0638] · 서면 고지에 의한 동의를 이해하고 제공할 수 있어야 함

[0639] · 연령 18 - 70세

[0640] · 중등도 내지 중증 일차 겨드랑이 다한증의 진단

[0641] · ≥ 3 의 다한증 질환 중증도 등급 점수 (HDSS 등급은 하기 기재되어 있다)

[0642] · 중량측정으로 측정될 때 5분 내에 ≥ 50 mg의 땀 생산/겨드랑이

[0643] · 본 연구 과정 동안 자진해서 일반의약품 방취제만을 사용함

[0644] · 각 연구 방문 전에 자진해서 겨드랑이를 면도함

[0645] · 여성 대상체는 초기 ("기준선") 연구 장소 방문시 소변 임신 시험에 음성이어야 하고 비수유중이어야 함

[0646] · 환자는 조사자에 의해 판단되었을 때 우수한 일반적 건강 상태여야 하고 연구 평가에 방해될 수 있는 어떤 질환도 없어야 함

배제 기준

[0648] · 2차 다한증 (즉, 또 하나의 의학적 병태 예컨대 갑상선기능항진증, 암, 결핵, 말라리아, 또는 다른 감염으로 인한 다한증)의 진단

[0649] · 겨드랑이에서의 감염 정후

[0650] · 의료 치료가 요구되는 겨드랑이에서의 피부병

[0651] · 치료 전 14일 내에 치료 부위에 국소 약물처치의 적용

[0652] · 기준선 전 2주 내에 20% 알루미늄 하이드로클로라이드, 예를 들면, Drysol[®]

[0653] · 앞서 2주 내에 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비놀)

[0654] · 기준선 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용

[0655] · 앞서 9개월 내에 보툴리눔 독소 치료

[0656] · 겨드랑이 다한증 수술 이력

[0657] · 기준선 30일 내에 또 하나의 조사 약물 시험에 참여하거나 임의의 조사 치료(들)를 받은 경우

[0658] · 과거 3년 내에 알코올 또는 약물 남용

[0659] · 임신하거나 수유중인 여성 대상체

[0660] · 고지에 의한 동의를 제공하기 위한 환자의 능력을 방해하는 정신 질환

[0661] · 겨드랑이 제모제, 예를 들면, Nair[®], Veet[®]의 사용

[0662] · 기준선 1주 내에 겨드랑이 탈모 (왁싱, 레이저, 전기분해)의 이용

[0663] · 임의의 이유로 프로토콜의 요건에 따르는 것이 거부되거나 불능인 경우

치료 및 평가 방법

[0665] 임상 방문

[0666] 조사자의 연구 장소에 초기 방문을 계획하기 전에, 잠재적 참가자에게 견드랑이에 발한억제제, 국소 약물처치, 또는 제모 제품의 사용에 대해 질문했다. 배제 기준을 충족한 대상체는 계획에서 제외했다. 잠재적 참가자는 기준선 연구 방문 전에 그와 같은 제품을 사용하지 말고 그들의 견드랑이를 면도하라고 지시받았다.

[0667] 기준선 연구 방문시, 본 연구의 임의의 측면에 참여하기 전에, 각 대상체는 본 연구의 수행 및 결과를 구두와 서면 둘 모두로 충분히 통지받았다. 각 대상체는 대상체가 본 연구에 잠재적으로 자격이 있는지를 판단하기 위한 스크리닝 평가를 수행하기 전에 서면 고지에 의한 동의 서식에 서명했다. 대상체가 포함 기준을 충족하지만 배제 기준을 충족하지 않는지를 판단하기 위해 구두 스크리닝 평가 및 중량측정 땀 측정을 수행했다.

[0668] 대한증 질환 중증도 등급

[0669] 대상체는 대상체의 견드랑이 발한이 대상체의 삶을 방해하는 현재 수준을 가장 잘 기재한 하나의 문장을 선택함으로써 대상체의 질환의 감지된 중증도를 등급화하기를 요청받았다:

[0670] 0 = 나의 견드랑이 발한은 현저하지 않고 나의 1일 활동을 전혀 방해하지 않는다.

[0671] 1 = 나의 견드랑이 발한은 현저하나 나의 1일 활동을 거의 방해하지 않는다.

[0672] 2 = 나의 견드랑이 발한은 참을 수 있지만 나의 1일 활동을 때때로 방해한다.

[0673] 3 = 나의 견드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 빈번히 방해한다.

[0674] 4 = 나의 견드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.

[0675] 5 = 나의 견드랑이 발한은 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.

[0676] 중량측정 땀 측정 방법

[0677] 대상체의 땀 생산은 하기 절차에 의해 중량 측정으로 측정된다:

[0678] · 대상체를 적어도 30분 동안 비교적 일정한 온도 및 습도인 방에 두었다.

[0679] · 대상체를 견드랑이가 완전히 노출되고 머리 위로 팔을 편안하게 두도록 하면서 반쯤 기댄 위치에 두었다.

[0680] · 대상체의 견드랑이를 면 거즈 패드로 부드럽게 건조시켰다.

[0681] · 조사자는 겸자를 사용하여 0.1 mg에도 민감한 밸런스 위에 하나의 여과지 (90 mm 직경)를 놓고 그것의 중량을 기록했다.

[0682] · 조사자는 겸자를 사용하여 측정된 여과지를 견드랑이에 두고, 플라스틱으로 그것을 덮고 플라스틱 백 주위를 밀봉하기 위해 저자극성 테이프로 대상체의 피부에서 백의 모서리들을 테이핑했다.

[0683] · 5분 후, 조사자는 대상체의 견드랑이로부터 테이프 및 플라스틱을 부드럽게 제거하고, 그 다음, 겸자를 사용하여, 즉각적으로 여과지를 스케일 위에 두고 그것의 중량을 기록했다. 그 다음, 스케일을 건조시키고 0으로 평형화했다.

[0684] · 그 다음 이 측정을 다른 견드랑이에 대해 상기에서 기재된 바와 같이 반복했다.

[0685] 치료 적용

[0686] 대상체가 이 기준으로 치료할 자격이 된다면, 그 다음 대상체를 치료했다. 치료를 위해, 연구 제제 중 하나 (0.3 mL/견드랑이)를 조사자에 의해 대상체의 견드랑이 피부에 글러브 낀 손가락으로 국소로 적용했다. 유실을 피하기 위해 제제를 작은 충분으로 투여했다. 액체를 사라질 때까지 문질렀다. 잠재적으로 생물학적 활성 물질로 치료하기 위해 선택된 각 대상체는 각 견드랑이에 14.34 mg의 폴리소르베이트 80을 적용했다.

[0687] 치료 후, 대상체는 치료 당일에 취침 직전에 샤워하고, 그렇게 해서 견드랑이를 비누 및 물로 세척하라고 지시 받았다. 대상체는 하기 약물처치 중의 어느 것도 사용하지 않도록 지시받았다:

[0688] · 본 연구의 과정 동안 견드랑이에 적용된 보툴리눔 독소 함유 제품

[0689] · 본 연구의 과정 동안 알루미늄 하이드로클로라이드 국소, 예를 들면, Drysol[®]

[0690] · 본 연구의 과정 동안 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비눌)

[0691] · 치료 2주 후 중량측정 땀 측정이 수행되어야 하는 경우 기준선 방문 전 2일 내에 그리고 사무실 방문 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말, 또는 로션의 사용

[0692] · 치료 후 1일 동안 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용

[0693] · 치료 후 5일 동안 치료 부위에 적용된 국소 약물처치

[0694] · 기준선 30일 내에 그리고 본 연구의 과정 동안 조사 약물처치 또는 치료.

[0695] 대상체는 치료 2주 후 후속조치 사무실 방문이 계획되었다. 후속조치 사무실 방문시, 대상체에게 치료 및 2주 후속조치 사무실 방문 사이에 사용되지 않아야 하는 약물처치에 대한 지침과 함께 그의 수용상태에 대해 질문했다. 대상체가 비-순응하는 경우, 대상체를 본 연구에서 실격시켰다. 대상체가 순응하는 경우, 대상체를 중량측정 땀 측정 절차를 사용하여 재평가했다.

[0696] **치료 결과 및 결론**

[0697] 본 연구를 다중 연구 장소에서 수행했고 우수한 임상 실시 표준에 따라 수행했다. 10명의 대상체를 폴리소르베이트 80으로 치료했다. 치료 2주 후, 각 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가했다.

[0698] 평균하여, 폴리소르베이트 80 그룹에서의 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 치료 2주 후 159 mg의 땀 생산이 감소했다. 반대로, 위약으로 치료된 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 땀 생산이 53mg 감소했다. 따라서, 폴리소르베이트 80으로 치료된 대상체는 대조군 그룹에서의 대상체보다 땀 생산에서 300% 초과 감소했다.

[0699] 폴리소르베이트 80 또는 위약을 투여받은 연구 대상체의 몇 퍼센트가 기준선 방문시 측정된 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소를 경험했는지를 또한 측정했다. 폴리소르베이트 80으로 치료된 대상체의 80%가 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했음을 발견하였다. 이는 대조군 그룹에서 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했던 대상체가 단지 29%인 것과 대조적이다. 따라서, 이 평가에 의해, 폴리소르베이트 80으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체보다 땀 생산을 감소시키는데 280% 초과의 효율성을 가졌다.

[0700] 이들 데이터를 고려해 볼 때, 폴리소르베이트 80이 (i) 땀 생산을 감소시키는데 생물학적으로 활성이고, (ii) 발한억제제 물질이고, (iii) 다한증을 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있다고 결론내렸다.

[0701] 실시예 8: 겨드랑이 발한에 대한 Labrafac[®] Lipophile WL 1349의 효과를 평가하기 위한 임상 연구

[0702] **연구 디자인 요약**

[0703] 본 연구의 목적은 Labrafac Lipophile WL 1349가 발한을 감소시키는데 생물학적으로 활성인지를 결정하기 위한 것이었다. 과도하게 땀이 나는 것으로 여겨지는 대상체 및 중량측정 땀 측정에 의해 과도한 발한이 실증된 대상체를 선택했다. 일부 대상체는 잠재적으로 생물학적 활성 물질로 치료받았고 일부 대상체는 위약, 즉 물로 치료 받았다. 대상체도 조사자도 대상체가 받았던 치료에 대해 알지 못했다.

[0704] 단일 치료 2주 후, 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가하여 땀 감소의 정도를 측정했다. 치료 그룹들 사이의 치료후 땀 생산의 비교는 잠재적으로 생물학적 활성 물질에 의한 땀 감소의 정도를 측정하기 위해 이루어졌다.

[0705] **연구 대상체 포함 / 배제 기준**

[0706] 대상체를 등록하는데 하기 기준을 사용했다:

[0707] **포함 기준**

[0708] · 서면 고지에 의한 동의를 이해하고 제공할 수 있어야 함

[0709] · 연령 18 - 70세

[0710] · 중등도 내지 중증 일차 겨드랑이 다한증의 진단

[0711] · ≥3의 다한증 질환 중증도 등급 점수 (HDSS 등급은 하기 기재되어 있다)

- [0712] · 중량측정으로 측정될 때 5분 내에 ≥ 50 mg의 땀 생산/겨드랑이
- [0713] · 본 연구 과정 동안 자진해서 일반의약품 방취제만을 사용함
- [0714] · 각 연구 방문 전에 자진해서 겨드랑이를 면도함
- [0715] · 여성 대상체는 초기 ("기준선") 연구 장소 방문시 소변 임신 시험에 음성이어야 하고 비수유중이어야 함
- [0716] · 환자는 조사자에 의해 판단되었을 때 우수한 일반적 건강 상태여야 하고 연구 평가에 방해될 수 있는 어떤 질환도 없어야 함
- [0717] 배제 기준
 - 2차 다한증 (즉, 또 하나의 의학적 병태 예컨대 갑상선기능항진증, 암, 결핵, 말라리아, 또는 다른 감염으로 인한 다한증)의 진단
 - 겨드랑이에서의 감염 징후
 - 의료 치료가 요구되는 겨드랑이에서의 피부병
 - 치료 전 14일 내에 치료 부위에 국소 약물처치의 적용
 - 기준선 전 2주 내에 20% 알루미늄 하이드로클로라이드, 예를 들면, Drysol®
 - 앞서 2주 내에 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비놀)
 - 기준선 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용
 - 앞서 9개월 내에 보툴리눔 독소 치료
 - 겨드랑이 다한증 수술 이력
 - 기준선 30일 내에 또 하나의 조사 약물 시험에 참여하거나 임의의 조사 치료(들)를 받은 경우
 - 과거 3년 내에 알코올 또는 약물 남용
 - 임신하거나 수유중인 여성 대상체
 - 고지에 의한 동의를 제공하기 위한 환자의 능력을 방해하는 정신 질환
 - 겨드랑이 제모제, 예를 들면, Nair®, Veet®의 사용
 - 기준선 1주 내에 겨드랑이 탈모 (왁싱, 레이저, 전기분해)의 이용
 - 임의의 이유로 프로토콜의 요건에 따르는 것이 거부되거나 불능인 경우
- [0734] 치료 및 평가 방법
- [0735] 임상 방문
 - 조사자의 연구 장소에 초기 방문을 계획하기 전에, 잠재적 참가자에게 겨드랑이에 발한억제제, 국소 약물처치, 또는 제모 제품의 사용에 대해 질문했다. 배제 기준을 충족한 대상체는 계획에서 제외했다. 잠재적 참가자는 기준선 연구 방문 전에 그와 같은 제품을 사용하지 말고 그들의 겨드랑이를 면도하라고 지시받았다.
 - 기준선 연구 방문시, 본 연구의 임의의 측면에 참여하기 전에, 각 대상체는 본 연구의 수행 및 결과를 구두와 서면 둘 모두로 충분히 통지받았다. 각 대상체는 대상체가 본 연구에 잠재적으로 자격이 있는지를 판단하기 위한 스크리닝 평가를 수행하기 전에 서면 고지에 의한 동의 서식에 서명했다. 대상체가 포함 기준을 충족하지만 배제 기준을 충족하지 않는지를 판단하기 위해 구두 스크리닝 평가 및 중량측정 땀 측정을 수행했다.
- [0738] 다한증 질환 중증도 등급
- [0739] 대상체는 대상체의 겨드랑이 발한이 대상체의 삶을 방해하는 현재 수준을 가장 잘 기재한 하나의 문장을 선택함으로써 대상체의 질환의 감지된 중증도를 등급화하기를 요청받았다:
- [0740] 0 = 나의 겨드랑이 발한은 현저하지 않고 나의 1일 활동을 전혀 방해하지 않는다.

[0741] 1 = 나의 겨드랑이 발한은 현저하나 나의 1일 활동을 거의 방해하지 않는다.
 [0742] 2 = 나의 겨드랑이 발한은 참을 수 있지만 나의 1일 활동을 때때로 방해한다.
 [0743] 3 = 나의 겨드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 빈번히 방해한다.
 [0744] 4 = 나의 겨드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.
 [0745] 5 = 나의 겨드랑이 발한은 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.

[0746] 중량측정 땀 측정 방법

[0747] 대상체의 땀 생산은 하기 절차에 의해 중량 측정으로 측정된다:

- [0748] 대상체를 적어도 30분 동안 비교적 일정한 온도 및 습도인 방에 두었다.
- [0749] 대상체를 겨드랑이가 완전히 노출되고 머리 위로 팔을 편안하게 두도록 하면서 반쯤 기댄 위치에 두었다.
- [0750] 대상체의 겨드랑이를 면 견즈 페드로 부드럽게 건조시켰다.
- [0751] 조사자는 겸자를 사용하여 0.1 mg에도 민감한 밸런스 위에 하나의 여과지 (90 mm 직경)를 놓고 그것의 중량을 기록했다.
- [0752] 조사자는 겸자를 사용하여 측정된 여과지를 겨드랑이에 두고, 플라스틱으로 그것을 덮고 플라스틱 백 주위를 밀봉하기 위해 저자극성 테이프로 대상체의 피부에서 백의 모서리들을 테이핑했다.
- [0753] 5분 후, 조사자는 대상체의 겨드랑이로부터 테이프 및 플라스틱을 부드럽게 제거하고, 그 다음, 겸자를 사용하여, 즉각적으로 여과지를 스케일 위에 두고 그것의 중량을 기록했다. 그 다음, 스케일을 건조시키고 0으로 평형화했다.
- [0754] 그 다음 이 측정을 다른 겨드랑이에 대해 상기에서 기재된 바와 같이 반복했다.

[0755] 치료 적용

[0756] 대상체가 이 기준으로 치료할 자격이 된다면, 그 다음 대상체를 치료했다. 치료를 위해, 연구 제제 중 하나 (0.3 mL/겨드랑이)를 조사자에 의해 대상체의 겨드랑이 피부에 글러브 낀 손가락으로 국소로 적용했다. 유실을 피하기 위해 제제를 작은 증분으로 투여했다. 액체를 사라질 때까지 문질렀다. 잠재적으로 생물학적 활성 물질로 치료하기 위해 선택된 각 대상체는 각 겨드랑이에 9.57 mg의 Labrafac Lipophile WL 1349을 적용했다.

[0757] 치료 후, 대상체는 치료 당일에 취침 직전에 샤워하고, 그렇게 해서 겨드랑이를 비누 및 물로 세척하라고 지시 받았다. 대상체는 하기 약물처치 중의 어느 것도 사용하지 않도록 지시받았다:

- [0758] 본 연구의 과정 동안 겨드랑이에 적용된 보톨리늄 독소 함유 제품
- [0759] 본 연구의 과정 동안 알루미늄 하이드로클로라이드 국소, 예를 들면, Drysol®
- [0760] 본 연구의 과정 동안 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비눌)
- [0761] 치료 2주 후 중량측정 땀 측정이 수행되어야 하는 경우 기준선 방문 전 2일 내에 그리고 사무실 방문 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말, 또는 로션의 사용
- [0762] 치료 후 1일 동안 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용
- [0763] 치료 후 5일 동안 치료 부위에 적용된 국소 약물처치
- [0764] 기준선 30일 내에 그리고 본 연구의 과정 동안 조사 약물처치 또는 치료.

[0765] 대상체는 치료 2주 후 후속조치 사무실 방문이 계획되었다. 후속조치 사무실 방문시, 대상체에게 치료 및 2주 후속조치 사무실 방문 사이에 사용되지 않아야 하는 약물처치에 대한 지침과 함께 그의 수용상태에 대해 질문했다. 대상체가 비-순응하는 경우, 대상체를 본 연구에서 실격시켰다. 대상체가 순응하는 경우, 대상체를 중량측정 땀 측정 절차를 사용하여 재평가했다.

[0766] 치료 결과 및 결론

[0767] 본 연구를 다중 연구 장소에서 수행했고 우수한 임상 실시 표준에 따라 수행했다. 10명의 대상체를 Labrafac

Lipophile WL 1349로 치료했다. 치료 2주 후, 각 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가했다.

[0768] 평균하여, Labrafac Lipophile WL 1349 그룹에서의 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 치료 2주 후 165 mg의 땀 생산이 감소했다. 반대로, 위약으로 치료된 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 땀 생산이 53mg 감소했다. 따라서, Labrafac Lipophile WL 1349로 치료된 대상체는 대조군 그룹에서의 대상체보다 땀 생산에서 313% 초과 감소했다.

[0769] Labrafac Lipophile WL 1349 또는 위약을 투여받은 연구 대상체의 몇 퍼센트가 기준선 방문시 측정된 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소를 경험했는지를 또한 측정했다. Labrafac Lipophile WL 1349로 치료된 대상체의 80%가 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했음을 발견하였다. 이는 대조군 그룹에서 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했던 대상체가 단지 29%인 것과 대조적이다. 따라서, 이 평가에 의해, Labrafac Lipophile WL 1349로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체보다 땀 생산을 감소시키는데 280% 초과의 효율성을 가졌다.

[0770] 이들 데이터를 고려해 볼 때, Labrafac Lipophile WL 1349가 (i) 땀 생산을 감소시키는데 생물학적으로 활성이고, (ii) 발한억제제 물질이고, (iii) 다한증을 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있다고 결론내렸다.

[0771] 실시예 9: 겨드랑이 발한에 대한 이소프로필 미리스테이트의 효과를 평가하기 위한 임상 연구

[0772] 연구 디자인 요약

[0773] 본 연구의 목적은 이소프로필 미리스테이트가 발한을 감소시키는데 생물학적으로 활성인지를 결정하기 위한 것이었다. 과도하게 땀이 나는 것으로 여겨지는 대상체 및 중량측정 땀 측정에 의해 과도한 발한이 실증된 대상체를 선택했다. 일부 대상체는 잠재적으로 생물학적 활성 물질로 치료받았고 일부 대상체는 위약, 즉 물로 치료받았다. 대상체도 조사자도 대상체가 받았던 치료에 대해 알지 못했다.

[0774] 단일 치료 2주 후, 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가하여 땀 감소의 정도를 측정했다. 치료 그룹들 사이의 치료후 땀 생산의 비교는 잠재적으로 생물학적 활성 물질에 의한 땀 감소의 정도를 측정하기 위해 이루어졌다.

[0775] 연구 대상체 포함 / 배제 기준

[0776] 대상체를 등록하는데 하기 기준을 사용했다:

[0777] 포함 기준

[0778] · 서면 고지에 의한 동의를 이해하고 제공할 수 있어야 함

[0779] · 연령 18 - 70세

[0780] · 중등도 내지 중증 일차 겨드랑이 다한증의 진단

[0781] · ≥ 3 의 다한증 질환 중증도 등급 점수 (HDSS 등급은 하기 기재되어 있다)

[0782] · 중량측정으로 측정될 때 5분 내에 ≥ 50 mg의 땀 생산/겨드랑이

[0783] · 본 연구 과정 동안 자진해서 일반의약품 방취제만을 사용함

[0784] · 각 연구 방문 전에 자진해서 겨드랑이를 면도함

[0785] · 여성 대상체는 초기 ("기준선") 연구 장소 방문시 소변 임신 시험에 음성이어야 하고 비수유중이어야 함

[0786] · 환자는 조사자에 의해 판단되었을 때 우수한 일반적 건강 상태여야 하고 연구 평가에 방해될 수 있는 어떤 질환도 없어야 함

[0787] 배제 기준

[0788] · 2차 다한증 (즉, 또 하나의 의학적 병태 예컨대 갑상선기능항진증, 암, 결핵, 말라리아, 또는 다른 감염으로 인한 다한증)의 진단

[0789] · 겨드랑이에서의 감염 징후

[0790] · 의료 치료가 요구되는 겨드랑이에서의 피부병

- [0791] · 치료 전 14일 내에 치료 부위에 국소 약물처치의 적용
- [0792] · 기준선 전 2주 내에 20% 알루미늄 하이드로클로라이드, 예를 들면, Drysol®
- [0793] · 앞서 2주 내에 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비놀)
- [0794] · 기준선 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용
- [0795] · 앞서 9개월 내에 보툴리눔 독소 치료
- [0796] · 견드랑이 다한증 수술 이력
- [0797] · 기준선 30일 내에 또 하나의 조사 약물 시험에 참여하거나 임의의 조사 치료(들)를 받은 경우
- [0798] · 과거 3년 내에 알코올 또는 약물 남용
- [0799] · 임신하거나 수유중인 여성 대상체
- [0800] · 고지에 의한 동의를 제공하기 위한 환자의 능력을 방해하는 정신 질환
- [0801] · 견드랑이 제모제, 예를 들면, Nair®, Veet®의 사용
- [0802] · 기준선 1주 내에 견드랑이 탈모 (왁싱, 레이저, 전기분해)의 이용
- [0803] · 임의의 이유로 프로토콜의 요건에 따르는 것이 거부되거나 불능인 경우
- [0804] **치료 및 평가 방법**
- [0805] **임상 방문**
- [0806] 조사자의 연구 장소에 초기 방문을 계획하기 전에, 잠재적 참가자에게 견드랑이에 발한억제제, 국소 약물처치, 또는 제모 제품의 사용에 대해 질문했다. 배제 기준을 충족한 대상체는 계획에서 제외했다. 잠재적 참가자는 기준선 연구 방문 전에 그와 같은 제품을 사용하지 말고 그들의 견드랑이를 면도하라고 지시받았다.
- [0807] 기준선 연구 방문시, 본 연구의 임의의 측면에 참여하기 전에, 각 대상체는 본 연구의 수행 및 결과를 구두와 서면 둘 모두로 충분히 통지받았다. 각 대상체는 대상체가 본 연구에 잠재적으로 자격이 있는지를 판단하기 위한 스크리닝 평가를 수행하기 전에 서면 고지에 의한 동의 서식에 서명했다. 대상체가 포함 기준을 충족하지만 배제 기준을 충족하지 않는지를 판단하기 위해 구두 스크리닝 평가 및 중량측정 땀 측정을 수행했다.
- [0808] **다한증 질환 중증도 등급**
- [0809] 대상체는 대상체의 견드랑이 발한이 대상체의 삶을 방해하는 현재 수준을 가장 잘 기재한 하나의 문장을 선택함으로써 대상체의 질환의 감지된 중증도를 등급화하기를 요청받았다:

 - [0810] 0 = 나의 견드랑이 발한은 현저하지 않고 나의 1일 활동을 전혀 방해하지 않는다.
 - [0811] 1 = 나의 견드랑이 발한은 현저하나 나의 1일 활동을 거의 방해하지 않는다.
 - [0812] 2 = 나의 견드랑이 발한은 참을 수 있지만 나의 1일 활동을 때때로 방해한다.
 - [0813] 3 = 나의 견드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 빈번히 방해한다.
 - [0814] 4 = 나의 견드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.
 - [0815] 5 = 나의 견드랑이 발한은 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.

- [0816] **중량측정 땀 측정 방법**
- [0817] 대상체의 땀 생산은 하기 절차에 의해 중량 측정으로 측정된다:
 - [0818] · 대상체를 적어도 30분 동안 비교적 일정한 온도 및 습도인 방에 두었다.
 - [0819] · 대상체를 견드랑이가 완전히 노출되고 머리 위로 팔을 편안하게 두도록 하면서 반쯤 기댄 위치에 두었다.
 - [0820] · 대상체의 견드랑이를 면 거즈 패드로 부드럽게 건조시켰다.
 - [0821] · 조사자는 겸자를 사용하여 0.1 mg에도 민감한 밸런스 위에 하나의 여과지 (90 mm 직경)를 놓고 그것의 중량

을 기록했다.

[0822] · 조사자는 겸자를 사용하여 측정된 여과지를 견드랑이에 두고, 플라스틱으로 그것을 덮고 플라스틱 백 주위를 밀봉하기 위해 저자극성 테이프로 대상체의 피부에서 백의 모서리들을 테이핑했다.

[0823] · 5분 후, 조사자는 대상체의 견드랑이로부터 테이프 및 플라스틱을 부드럽게 제거하고, 그 다음, 겸자를 사용하여, 즉각적으로 여과지를 스케일 위에 두고 그것의 중량을 기록했다. 그 다음, 스케일을 건조시키고 0으로 평형화했다.

[0824] · 그 다음 이 측정을 다른 견드랑이에 대해 상기에서 기재된 바와 같이 반복했다.

치료 적용

[0826] 대상체가 이 기준으로 치료할 자격이 된다면, 그 다음 대상체를 치료했다. 치료를 위해, 연구 제제 중 하나 (0.3 mL/견드랑이)를 조사자에 의해 대상체의 견드랑이 피부에 글러브 낀 손가락으로 국소로 적용했다. 유실을 피하기 위해 제제를 작은 증분으로 투여했다. 액체를 사라질 때까지 문질렀다. 잠재적으로 생물학적 활성 물질로 치료하기 위해 선택된 각 대상체는 각 견드랑이에 1.89 mg의 이소프로필 미리스테이트를 적용했다.

[0827] 치료 후, 대상체는 치료 당일에 취침 직전에 샤워하고, 그렇게 해서 견드랑이를 비누 및 물로 세척하라고 지시 받았다. 대상체는 하기 약물처치 중의 어느 것도 사용하지 않도록 지시받았다:

[0828] · 본 연구의 과정 동안 견드랑이에 적용된 보툴리눔 독소 함유 제품

[0829] · 본 연구의 과정 동안 알루미늄 하이드로클로라이드 국소, 예를 들면, Drysol®

[0830] · 본 연구의 과정 동안 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비눌)

[0831] · 치료 2주 후 중량측정 땀 측정이 수행되어야 하는 경우 기준선 방문 전 2일 내에 그리고 사무실 방문 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말, 또는 로션의 사용

[0832] · 치료 후 1일 동안 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용

[0833] · 치료 후 5일 동안 치료 부위에 적용된 국소 약물처치

[0834] · 기준선 30일 내에 그리고 본 연구의 과정 동안 조사 약물처치 또는 치료.

[0835] 대상체는 치료 2주 후 후속조치 사무실 방문이 계획되었다. 후속조치 사무실 방문시, 대상체에게 치료 및 2주 후속조치 사무실 방문 사이에 사용되지 않아야 하는 약물처치에 대한 지침과 함께 그의 수용상태에 대해 질문했다. 대상체가 비-순응하는 경우, 대상체를 본 연구에서 실격시켰다. 대상체가 순응하는 경우, 대상체를 중량측정 땀 측정 절차를 사용하여 재평가했다.

치료 결과 및 결론

[0837] 본 연구를 다중 연구 장소에서 수행했고 우수한 임상 실시 표준에 따라 수행했다. 10명의 대상체를 이소프로필 미리스테이트로 치료했다. 치료 2주 후, 각 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가했다.

[0838] 평균하여, 이소프로필 미리스테이트 그룹에서의 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 치료 2주 후 103 mg의 땀 생산이 감소했다. 반대로, 위약으로 치료된 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 땀 생산이 53mg 감소했다. 따라서, 이소프로필 미리스테이트로 치료된 대상체는 대조군 그룹에서의 대상체보다 땀 생산에서 195% 초과 감소했다.

[0839] 이소프로필 미리스테이트 또는 위약을 투여받은 연구 대상체의 몇 퍼센트가 기준선 방문시 측정된 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소를 경험했는지를 또한 측정했다. 이소프로필 미리스테이트로 치료된 대상체의 55%가 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했음을 발견하였다. 이는 대조군 그룹에서 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했던 대상체가 단지 29%인 것과 대조적이다. 따라서, 이 평가에 의해, 이소프로필 미리스테이트로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체보다 땀 생산을 감소시키는데 191% 초과의 효율성을 가졌다.

[0840] 이들 데이터를 고려해 볼 때, 이소프로필 미리스테이트가 (i) 땀 생산을 감소시키는데 생물학적으로 활성이고, (ii) 발한억제제 물질이고, (iii) 다한증을 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있다고 결론내렸다.

[0841] 실시예 10: 견드랑이 발한에 대한 프로필파라벤의 효과를 평가하기 위한 임상 연구

[0842] 연구 디자인 요약

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

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

[0845] 연구 대상체 포함 / 배제 기준

본 연구는 하기 기준을 토대로 대상체를 등록했다:

[0847] 포함 기준

- 서면 고지에 의한 동의를 이해하고 제공할 수 있어야 함

[0849] 연령 18 - 70세

[0850] 중등도 내지 중증 일차 겨드랑이 다한증의 진단

[0851] ≥ 3 의 다한증 질환 중증도 등급 점수 (HDSS 등급은 하기 기재되어 있다)

[0852] 중량측정으로 측정될 때 5분 내에 ≥ 50 mg의 땀 생산/겨드랑이

[0853] 본 연구 과정 동안 자진해서 일반의약품 방취제만을 사용함

[0854] 각 연구 방문 전에 자진해서 겨드랑이를 면도함

[0855] 여성 대상체는 초기 ("기준선") 연구 장소 방문시 소변 임신 시험에 음성이어야 하고 비수유중이어야 함

[0856] 환자는 조사자에 의해 판단되었을 때 우수한 일반적 건강 상태여야 하고 연구 평가에 방해될 수 있는 어떤 질환도 없어야 함

[0857] 배제 기준

[0858] 2차 다한증 (즉, 또 하나의 의학적 병태 예컨대 갑상선기능항진증, 암, 결핵, 말라리아, 또는 다른 감염으로 인한 다한증)의 진단

[0859] 겨드랑이에서의 감염 징후

[0860] 의료 치료가 요구되는 겨드랑이에서의 피부병

[0861] 치료 전 14일 내에 치료 부위에 국소 약물처치의 적용

[0862] 기준선 전 2주 내에 20% 알루미늄 하이드로클로라이드, 예를 들면, Drysol[®]

[0863] 앞서 2주 내에 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비놀)

[0864] 기준선 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용

[0865] 앞서 9개월 내에 보툴리눔 독소 치료

[0866] 겨드랑이 다한증 수술 이력

[0867] 기준선 30일 내에 또 하나의 조사 약물 시험에 참여하거나 임의의 조사 치료(들)를 받은 경우

[0868] 과거 3년 내에 알코올 또는 약물 남용

[0869] 임신하거나 수유중인 여성 대상체

[0870] 고지에 의한 동의를 제공하기 위한 환자의 능력을 방해하는 정신 질환

[0871] 겨드랑이 제모제, 예를 들면, Nair[®], Veet[®]의 사용

[0872] · 기준선 1주 내에 견드랑이 탈모 (왁싱, 레이저, 전기분해)의 이용

[0873] · 임의의 이유로 프로토콜의 요건에 따르는 것이 거부되거나 불능인 경우

치료 및 평가 방법

임상 방문

[0876] 조사자의 연구 장소에 초기 방문을 계획하기 전에, 잠재적 참가자에게 견드랑이에 발한억제제, 국소 약물처치, 또는 제모 제품의 사용에 대해 질문했다. 배제 기준을 충족한 대상체는 계획에서 제외했다. 잠재적 참가자는 기준선 연구 방문 전에 그와 같은 제품을 사용하지 말고 그들의 견드랑이를 면도하라고 지시받았다.

[0877] 기준선 연구 방문시, 본 연구의 임의의 측면에 참여하기 전에, 각 대상체는 본 연구의 수행 및 결과를 구두와 서면 둘 모두로 충분히 통지받았다. 각 대상체는 대상체가 본 연구에 잠재적으로 자격이 있는지를 판단하기 위한 스크리닝 평가를 수행하기 전에 서면 고지에 의한 동의 서식에 서명했다. 대상체가 포함 기준을 충족하지만 배제 기준을 충족하지 않는지를 판단하기 위해 구두 스크리닝 평가 및 중량측정 땀 측정을 수행했다.

다한증 질환 중증도 등급

[0879] 대상체는 대상체의 견드랑이 발한이 대상체의 삶을 방해하는 현재 수준을 가장 잘 기재한 하나의 문장을 선택함으로써 대상체의 질환의 감지된 중증도를 등급화하기를 요청받았다:

[0880] 0 = 나의 견드랑이 발한은 현저하지 않고 나의 1일 활동을 전혀 방해하지 않는다.

[0881] 1 = 나의 견드랑이 발한은 현저하나 나의 1일 활동을 거의 방해하지 않는다.

[0882] 2 = 나의 견드랑이 발한은 참을 수 있지만 나의 1일 활동을 때때로 방해한다.

[0883] 3 = 나의 견드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 빈번히 방해한다.

[0884] 4 = 나의 견드랑이 발한은 거의 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.

[0885] 5 = 나의 견드랑이 발한은 참을 수 없고 나의 1일 활동을 항상 방해한다.

중량측정 땀 측정 방법

[0887] 대상체의 땀 생산은 하기 절차에 의해 중량 측정으로 측정된다:

[0888] · 대상체를 적어도 30분 동안 비교적 일정한 온도 및 습도인 방에 두었다.

[0889] · 대상체를 견드랑이가 완전히 노출되고 머리 위로 팔을 편안하게 두도록 하면서 반쯤 기댄 위치에 두었다.

[0890] · 대상체의 견드랑이를 면 거즈 패드로 부드럽게 건조시켰다.

[0891] · 조사자는 겸자를 사용하여 0.1 mg에도 민감한 밸런스 위에 하나의 여과지 (90 mm 직경)를 놓고 그것의 중량을 기록했다.

[0892] · 조사자는 겸자를 사용하여 측정된 여과지를 견드랑이에 두고, 플라스틱으로 그것을 덮고 플라스틱 백 주위를 밀봉하기 위해 저자극성 테이프로 대상체의 피부에서 백의 모서리들을 테이핑했다.

[0893] · 5분 후, 조사자는 대상체의 견드랑이로부터 테이프 및 플라스틱을 부드럽게 제거하고, 그 다음, 겸자를 사용하여, 즉각적으로 여과지를 스케일 위에 두고 그것의 중량을 기록했다. 그 다음, 스케일을 건조시키고 0으로 평형화했다.

[0894] · 그 다음 이 측정을 다른 견드랑이에 대해 상기에서 기재된 바와 같이 반복했다.

치료 적용

[0896] 대상체가 이 기준으로 치료할 자격이 된다면, 그 다음 대상체를 치료했다. 치료를 위해, 연구 제제 중 하나 (0.3 mL/견드랑이)를 조사자에 의해 대상체의 견드랑이 피부에 글러브 낀 손가락으로 국소로 적용했다. 유실을 피하기 위해 제제를 작은 증분으로 투여했다. 액체를 사라질 때까지 문질렀다. 잠재적으로 생물학적 활성 물질로 치료하기 위해 선택된 각 대상체는 각 견드랑이에 0.20 mg의 프로필파라벤을 적용했다.

[0897] 치료 후, 대상체는 치료 당일에 출침 직전에 샤워하고, 그렇게 해서 견드랑이를 비누 및 물로 세척하라고 지시 받았다. 대상체는 하기 약물처치 중의 어느 것도 사용하지 않도록 지시받았다:

- [0898] · 본 연구의 과정 동안 겨드랑이에 적용된 보툴리늄 독소 함유 제품
- [0899] · 본 연구의 과정 동안 알루미늄 하이드로클로라이드 국소, 예를 들면, Drysol®
- [0900] · 본 연구의 과정 동안 경구 항콜린성 치료 (예를 들면, 베나드릴, 아타락스, 클로르트리메톤, 및 로비눌)
- [0901] · 치료 2주 후 중량측정 땀 측정이 수행되어야 하는 경우 기준선 방문 전 2일 내에 그리고 사무실 방문 전 2일 내에 발한억제제, 방취제, 분말, 또는 로션의 사용
- [0902] · 치료 후 1일 동안 발한억제제, 방취제, 분말 또는 로션의 사용
- [0903] · 치료 후 5일 동안 치료 부위에 적용된 국소 약물처치
- [0904] · 기준선 30일 내에 그리고 본 연구의 과정 동안 조사 약물처치 또는 치료.
- [0905] 대상체는 치료 2주 후 후속조치 사무실 방문이 계획되었다. 후속조치 사무실 방문시, 대상체에게 치료 및 2주 후속조치 사무실 방문 사이에 사용되지 않아야 하는 약물처치에 대한 지침과 함께 그의 수용상태에 대해 질문했다. 대상체가 비-순응하는 경우, 대상체를 본 연구에서 실격시켰다. 대상체가 순응하는 경우, 대상체를 중량측정 땀 측정 절차를 사용하여 재평가했다.
- [0906] **치료 결과 및 결론**
- [0907] 본 연구를 다중 연구 장소에서 수행했고 우수한 임상 실시 표준에 따라 수행했다. 10명의 대상체를 프로필파라벤으로 치료했다. 치료 2주 후, 각 대상체를 중량측정 땀 측정에 의해 재평가했다.
- [0908] 평균하여, 프로필파라벤 그룹에서의 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 치료 2주 후 177 mg의 땀 생산이 감소했다. 반대로, 위약으로 치료된 대상체는 중량측정 땀 측정에 의해 측정했을 때 땀 생산이 53mg 감소했다. 따라서, 프로필파라벤으로 치료된 대상체는 대조군 그룹에서의 대상체보다 땀 생산에서 337% 초과 감소했다.
- [0909] 프로필파라벤 또는 위약을 투여받은 연구 대상체의 몇 퍼센트가 기준선 방문시 측정된 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소를 경험했는지를 또한 측정했다. 프로필파라벤으로 치료된 대상체의 70%가 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했음을 발견하였다. 이는 대조군 그룹에서 기준선 방문시 수준과 비교한 경우 땀 생산에서 적어도 30% 감소했던 대상체가 단지 29%인 것과 대조적이다. 따라서, 이 평가에 의해, 프로필파라벤으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체보다 땀 생산을 감소시키는데 245% 초과의 효율성을 가졌다.
- [0910] 이를 데이터를 고려해 볼 때, 프로필파라벤이 (i) 땀 생산을 감소시키는데 생물학적으로 활성이고, (ii) 발한억제제 물질이고, (iii) 다한증을 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있다고 결론내렸다.
- [0911] 실시예 11: "에멀젼 V" 나노입자 조성물의 안티-주름 효과
- [0912] **연구 디자인 요약**
- [0913] 본 연구의 목적은 에멀젼 V가 가쪽 안각 주름 (눈가 잔주름)을 감소시키는데 생물학적으로 활성인지를 결정하기 위한 것이었다. 조사자에 의해 평가됐을 때 수축시 (즉, 한편 웃을 때) 중등도 내지 중증 가쪽 안각 주름이 실증된 대상체를 선택했다. 모든 대상체는 잠재적으로 생물학적 활성 제형으로 치료받았다.
- [0914] 기준선에서 단일 치료 후, 각각 1, 2, 4, 8, 및 12주에 대상체의 눈가 잔주름의 중증도를 측정하기 위해 조사자의 포괄적 평가 ("IGA") 점수를 사용하여 조사자에 의해 대상체를 재평가했다. 기준선 점수에 대한 치료후 주름 중증도의 비교는 잠재적으로 생물학적 활성 제형에 의한 주름 감소의 정도를 측정하기 위해 이루어졌다.
- [0915] **연구 대상체 포함 / 배제 기준**
- [0916] 본 연구는 하기 기준을 토대로 수축시 중등도 내지 중증 눈가 잔주름으로 진단된 성인 남성 및 여성 대상체를 등록시켰다:
- [0917] **포함 기준**
- [0918] · 서면 고지에 의한 동의를 이해하고 제공할 수 있어야 함
- [0919] · 30 - 70세

- [0920] · 이완시 경증 내지 중등도 눈가 잔주름 (IGA 2-3)
- [0921] · 수축시 중등도 내지 중증 눈가 잔주름 (IGA 3-4)
- [0922] · 본 연구 기간 동안 안면 충전제, 레티노이드, 주사가능한 보툴리눔 제품, 레이저 치료, 또는 피부 리모델링에 영향을 주거나 활성 피부 반응을 유발할 수 있는 임의의 제품의 이용을 자진해서 자제함
- [0923] · 대상체는 조사자에 의해 판단되었을 때 우수한 일반적 건강 상태여야 하고 연구 평가 또는 조사 제품에 방해될 수 있는 어떤 질환도 없어야 함
- [0924] 배제 기준
 - [0925] · 앞서 6개월 내에 보툴리눔 독소 치료
 - [0926] · 안구 주위 수술, 눈썹올림술 또는 관련 시술의 이력
 - [0927] · 앞서 12개월 내에 연조직 확대술 또는 가쪽 안각 영역에 영향을 주는 임의의 시술
 - [0928] · 지난 6개월 내에 안구주위 영역에 피부찰상법 또는 레이저 치료
 - [0929] · 앞서 3개월 내에 국소 쳐방-강도 레티노이드
 - [0930] · 치료 전 14일 내에 치료 부위에 임의의 국소 쳐방 약물처치의 적용
 - [0931] · 임상적으로 유의미한, 부수적 약물 요법에 대한 대상
 - [0932] · 신경근육 질환, 눈꺼풀 쳐집증, 근육 쇠약 또는 마비의 존재 또는 이력
 - [0933] · 치료 적용 전주에 전신 아미노글리코사이드 사용
 - [0934] · 기준선 30일 내에 또 하나의 조사 약물 시험에 참여하거나 임의의 조사 치료(들)를 받은 경우
 - [0935] · 과거 3년 내에 알코올 또는 약물 남용
 - [0936] · 임신하거나 수유중인 여성 대상체
 - [0937] · 고지에 의한 동의를 제공하기 위한 환자의 능력을 방해하는 정신 질환
 - [0938] · 임의의 이유로 프로토콜의 요건에 따르는 것이 거부되거나 불능인 경우
- [0939] 치료 및 평가 방법
- [0940] 임상 방문
- [0941] 연구의 임의의 측면에 참여하기 전에, 각 대상체는 본 연구의 수행 및 결과를 구두와 서면 둘 모두로 충분히 통지받았다. 각 대상체는 대상체가 본 연구에 잠재적으로 자격이 있는지를 판단하기 위한 스크리닝 평가를 수행하기 전에 서면 고지에 의한 동의 서식에 서명했다. 조사자는 "이완시" 및 "수축시" 둘 모두에 대해 눈가 잔주름의 오른쪽 및 왼쪽 조사자 포괄 평가 점수를 기록했다. 조사자의 연구 장소에 초기 방문을 계획하기 전에, 잠재적 참가자에게 치료 부위에 대한 국소 약물처치 또는 앞선 미용 시술의 이용에 대해 질문했다. 배제 기준을 충족한 대상체는 등록에서 제외했다.
- [0942] 조사자의 포괄적 평가 점수
- [0943] 대상체는 "이완시" 평가에 대해 무표정한 얼굴을 하도록 요청받았다.
- [0944] 대상체는 "수축시" 평가에 대해 최대로 과대한 미소를 지을 것을 요청받았다.

[0945]

표 3. IGA 점수 표준

점수	등급	설명
0	부재	가시적 주름 없음
1	최소	(간신히 눈에 보이는) 아주 미세한 주름
2	경증	(얕은) 미세한 주름
3	중등도	(적당하게 깊은) 중등도 주름
4	중증	(심하게 깊은) 중증 주름

[0946]

치료 적용

[0947]

대상체가 이 기준으로 치료할 자격이 된다면, 그 다음 대상체를 치료했다. 에멀젼 V는 에멀젼화 왁스, 젤라틴 포스페이트 완충액 용액, 이소프로필 미리스테이트, 라브라락 리포필, 메틸파라벤, 미네랄 오일 고점도 범위, 폴리소르베이트 80, 프로필파라벤, 정제수, 나트륨 클로라이드 주사액, 및 백색 바셀린을 함유했다. 모든 성분은 NF 또는 USP 등급이다. 에멀젼 V 비어있는 나노입자 조성물에 함유된 나노입자의 평균 직경 (예를 들면, 입자 크기)는 대략 77.1 nm이었다.

[0948]

치료를 위해, 대상체는 눈을 감고, 그 다음 흡수제 종이 또는 천으로 덮도록 지시받았다. 그 다음, 임상 조사자는 눈가 잔주름에 원인이 되는 근육들이 분포되어 있는 안와주위 영역의 피부에 라텍스 장갑을 낀 손가락을 사용하여 연구 약물처치를 적용했다. 유실을 피하기 위해 제제를 작은 증분으로 투여했다. 액체를 사라질 때까지 문질렀다.

[0949]

치료 1, 2, 4, 8, 및 12주 후에 대상체는 후속조치 사무실 방문이 계획되었다. 후속조치 사무실 방문시, 대상체에게 주름 평가에 방해될 수 있는 치료 후 사용되지 않아야 하는 약물처치 및 시술에 대한 지침과 함께 그의 수용상태에 대해 질문했다. 대상체가 비-순응하는 경우, 대상체를 본 연구에서 실격시켰다. 대상체가 순응하는 경우, 대상체를 조사자 포괄적 평가 점수를 사용하여 재평가했다.

[0950]

치료 결과 및 결론

[0951]

본 연구를 다중 연구 장소에서 수행했고 우수한 임상 실시 표준에 따라 수행했다. 31명의 대상체를 에멀젼 V로 치료했다. 치료 후, 각 대상체를 1, 2, 4, 8, 및 12주에 조사자 포괄적 평가 점수에 의해 재평가했다.

[0952]

평균하여, 에멀젼 V로 치료된 대상체는 하기 표에서 보여주는 바와 같이 그의 주름 점수가 감소되었다.

[0953]

표 4. 백분율 주름 감소

	Wk 01	Wk 02	Wk 04	Wk 08	Wk 12
이완시	-10%	-15%	-10%	-14%	-15%
수축시	-12%	-19%	-18%	-25%	-24%

[0954]

알 수 있는 바와 같이, 에멀젼 V로 치료된 환자는 "이완시" 측정했을 때 최대 15%의 개선을 경험했다. 개선은 2 주에서처럼 조기에 분명하였다. 또한, 참가자는 "수축시" 그의 주름 평가에서 최대 25%의 더욱 큰 개선을 보여주었다.

[0955]

이들 데이터를 고려해 볼 때, 에멀젼 V가 (i) 가쪽 안각 주름을 감소시키는데 생물학적으로 활성이고, (ii) 안티-주름 제형이고, (iii) 눈가 잔주름을 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있다고 결론내렸다.

[0956]

등가물

[0957]

당해분야의 숙련가는 단지 일상적인 실험과정을 사용하여 본 명세서에서 기재된 본 발명의 명확한 구현예에 대한 많은 등가물을 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 본 발명의 범위는 상기 설명에 제한되는 것으로 의도되지 않으나, 다소 하기 청구항에 제시된 바와 같다: