(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0036007
(43) 공개일자 2020년04월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61K 8/64* (2006.01) *A61K 8/14* (2006.01)
*A61Q 19/00* (2006.01) *A61Q 19/06* (2006.01)
*A61Q 19/08* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*A61K 8/64* (2013.01)
*A61K 8/14* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7006059
(22) 출원일자(국제) 2018년08월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년02월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/045045
(87) 국제공개번호 WO 2019/028275
국제공개일자 2019년02월07일
(30) 우선권주장
62/541,036 2017년08월03일 미국(US)
*(뒷면에 계속)*

(71) 출원인
**앨러스틴 스킨케어, 인크.**
미국 캘리포니아 (우편번호 92010) 칼스배드 타이거 런 코트 3129 스위트 109
(72) 발명자
**가루토 존 에이**
미국 캘리포니아주 92010 칼스배드 타이거 런 코트 3129 #109
**위지로우 앨런 데이비드**
미국 캘리포니아주 92010 칼스배드 타이거 런 코트 3129 #109
(74) 대리인
**김진희, 김태홍**

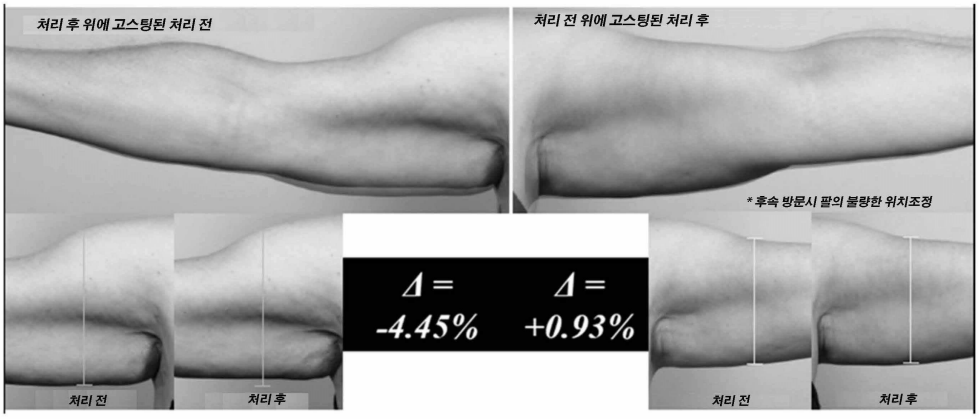
전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 발명의 명칭 **피부 이완 및 신체 윤곽의 개선을 위한 조성물 및 방법**

## (57) 요 약

신체 스컬프팅 시술과 연관된 피부 이완을 개선시키는 조성물 및 방법이 본원에 제공된다. 이러한 조성물은 바람직하게는 2개의 상이한 펩타이드, 즉, 펜타펩타이드, 헥사펩타이드, 또는 헵타펩타이드와 조합된 디펩타이드, 트리펩타이드, 또는 테트라펩타이드를 포함한다. 조성물의 제조 방법이 또한 제공된다. 피부 이완 또는 신체 윤곽 형성을 개선시키는 방법으로서, 하나 이상의 트리펩타이드, 하나 이상의 테트라펩타이드, 및 하나 이상의 헥사펩타이드를 포함하는 국소 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 국소 조성물은 피부 이완 또는 신체 윤곽형성을 개선시키는 것인 방법이 또한 제공된다.

## 대 표 도



(52) CPC특허분류
***A61Q 19/00*** (2013.01)
***A61Q 19/06*** (2013.01)
***A61Q 19/08*** (2013.01)

(30) 우선권주장
62/541,022 2017년08월03일 미국(US)
62/696,256 2018년07월10일 미국(US)

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

피부 이완(laxity) 또는 신체 윤곽형성(contouring)의 개선을 위한 국소 조성물로서, 하나 이상의 트리펩타이드, 하나 이상의 테트라펩타이드, 및 하나 이상의 헥사펩타이드를 포함하고, 여기서 국소 조성물은 피부 이완 또는 신체 윤곽형성을 개선시키는 것인 국소 조성물.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 하나 이상의 트리펩타이드 중 하나의 트리펩타이드가 1-10 ppm으로 존재하는 것인 국소 조성물.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 하나 이상의 트리펩타이드 중 하나의 트리펩타이드가 트리펩타이드-1인 국소 조성물.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 트리펩타이드-1이 팔미토일 트리펩타이드-1, 미리스토일 트리펩타이드-1, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 국소 조성물.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 하나 이상의 테트라펩타이드 중 하나의 테트라펩타이드가 1-10 ppm으로 존재하는 것인 국소 조성물.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 하나 이상의 테트라펩타이드 중 하나의 테트라펩타이드가 테트라펩타이드-2인 국소 조성물.

### 청구항 7

제6항에 있어서, 테트라펩타이드-2가 아세틸 테트라펩타이드-2를 포함하는 것인 국소 조성물.

### 청구항 8

제1항에 있어서, 하나 이상의 헥사펩타이드 중 제1 헥사펩타이드가 0.5-10 ppm으로 존재하는 것인 국소 조성물.

### 청구항 9

제1항에 있어서, 하나 이상의 헥사펩타이드 중 제1 헥사펩타이드가 헥사펩타이드-12인 국소 조성물.

### 청구항 10

제9항에 있어서, 헥사펩타이드-12가 팔미토일 헥사펩타이드-12, 미리스토일 헥사펩타이드-12, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 국소 조성물.

### 청구항 11

제8항 또는 제9항에 있어서, 하나 이상의 헥사펩타이드 중 제2 헥사펩타이드가 상이한 아미노산 서열을 포함하는 것인 국소 조성물.

### 청구항 12

제11항에 있어서, 제2 헥사펩타이드가 0.001-1 ppm으로 존재하는 것인 국소 조성물.

### 청구항 13

제11항에 있어서, 제2 헥사펩타이드가 헥사펩타이드-11인 국소 조성물.

**청구항 14**

제11항에 있어서, 제2 헥사펩타이드가 리포솜 내에 제제화되는 것인 국소 조성물.

**청구항 15**

제1항에 있어서, 세라마이드 NP, 트레멜라 푸시포르미스(*Tremella fuciformis*) 추출물, 니아신아미드, 수소화 레시틴, C12-16 알코올, 팔미트산, 아보카도 추출물, 시어 버터, 벤토나이트, 파이토엔/파이토플루엔, 하이드록시메톡시페닐 데칸온, 폴리홀로사이드, 플랜타고 란세올라타(*Plantago lanceolata*), 딜 추출물, 포스파티딜세린, 올레우로페인, 가수분해된 칸디다 사이토아나(*Candida saitoana*) 추출물, 센텔라 아시아티카(*Centella asiatica*), 프로판디올, 레시틴, 유글레나 그라실리스(*Euglena gracilis*) 추출물, 아쿠아(aqua), 카페인, 글라우시움 플라붐(*Glaucium flavum*) 잎 추출물, 또는 이의 조합을 추가로 포함하는 것인 국소 조성물.

**청구항 16**

피부 이완 또는 신체 윤곽형성의 개선 방법으로서, 하나 이상의 트리펩타이드, 하나 이상의 테트라펩타이드, 및 하나 이상의 헥사펩타이드를 포함하는 국소 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 국소 조성물은 피부 이완 또는 신체 윤곽형성을 개선시키는 것인 개선 방법.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 국소 조성물이 체형 보정(body shaping) 시술과 함께 투여되는 것인 개선 방법.

**청구항 18**

제16항에 있어서, 국소 조성물이 체형 보정 시술 후 투여되는 것인 개선 방법.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 국소 조성물이 체형 보정 시술 후 1일 내에 투여되는 것인 개선 방법.

**청구항 20**

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 체형 보정 시술이 고주파 집속 초음파, 펄스형 집속 초음파, 냉동 지방 분해술(cryolipolysis), 무선주파수 유도 전기천공법, 주사 가능한 지질분해제, 지방 흡입술, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 개선 방법.

**청구항 21**

제16항에 있어서, 국소 조성물이 피부 이완 시술과 함께 투여되는 것인 개선 방법.

**청구항 22**

제16항에 있어서, 국소 조성물이 피부 이완 시술 후 투여되는 것인 개선 방법.

**청구항 23**

제22항에 있어서, 국소 조성물이 피부 이완 시술 후 1일 내에 투여되는 것인 개선 방법.

**청구항 24**

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 이완 시술이 고주파 집속 초음파, 펄스형 집속 초음파, 무선주파수 유도 전기천공법, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 개선 방법.

**청구항 25**

제16항에 있어서, 국소 조성물이 비침습성 지방 감소 시술과 함께 투여되는 것인 개선 방법.

**청구항 26**

제16항에 있어서, 국소 조성물이 비침습성 지방 감소 시술 후 투여되는 것인 개선 방법.

**청구항 27**

제25항 또는 제26항에 있어서, 비침습성 지방 감소 시술이 저출력 레이저 요법, 적외선 광, 초음파, 무선주파수, 냉동 지방 분해술, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 개선 방법.

**청구항 28**

제16항에 있어서, 국소 조성물이 1일 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6회 투여되는 것인 개선 방법.

**청구항 29**

제16항에 있어서, 국소 조성물이 1일 2회 투여되는 것인 개선 방법.

**청구항 30**

제16항에 있어서, 국소 조성물이 적어도 1주, 2주, 4주, 8주, 또는 12주 동안 투여되는 것인 개선 방법.

**청구항 31**

제16항에 있어서, 하나 이상의 트리펩타이드 중 하나의 트리펩타이드가 1-10 ppm으로 존재하는 것인 개선 방법.

**청구항 32**

제16항에 있어서, 하나 이상의 트리펩타이드 중 하나의 트리펩타이드가 트리펩타이드-1인 개선 방법.

**청구항 33**

제32항에 있어서, 트리펩타이드-1이 팔미토일 트리펩타이드-1, 미리스토일 트리펩타이드-1, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 개선 방법.

**청구항 34**

제16항에 있어서, 하나 이상의 테트라펩타이드 중 하나의 테트라펩타이드가 1-10 ppm으로 존재하는 것인 개선 방법.

**청구항 35**

제16항에 있어서, 하나 이상의 테트라펩타이드 중 하나의 테트라펩타이드가 테트라펩타이드-2인 개선 방법.

**청구항 36**

제35항에 있어서, 테트라펩타이드-2가 아세틸 테트라펩타이드-2를 포함하는 것인 개선 방법.

**청구항 37**

제16항에 있어서, 하나 이상의 헥사펩타이드 중 하나의 제1 헥사펩타이드가 0.5-10 ppm으로 존재하는 것인 개선 방법.

**청구항 38**

제16항에 있어서, 하나 이상의 헥사펩타이드 헥사펩타이드 중 하나의 제1 헥사펩타이드가 헥사펩타이드-12인 개선 방법.

**청구항 39**

제38항에 있어서, 헥사펩타이드-12가 팔미토일 헥사펩타이드-12, 미리스토일 헥사펩타이드-12, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 개선 방법.

**청구항 40**

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 헥사펩타이드 중 제2 헥사펩타이드가 상이한 아미노

산 서열을 포함하는 것인 개선 방법.

**청구항 41**

제40항에 있어서, 제2 헥사펩타이드가 0.001-1 ppm으로 존재하는 것인 개선 방법.

**청구항 42**

제40항에 있어서, 제2 헥사펩타이드가 헥사펩타이드-11인 개선 방법.

**청구항 43**

제40항에 있어서, 제2 헥사펩타이드가 리포솜 내에 제제화되는 것인 개선 방법.

**청구항 44**

제16항에 있어서, 국소 조성물이 세라마이드 NP, 트레멜라 푸시포르미스 추출물, 니아신아미드, 수소화 레시틴, C12-16 알코올, 팔미트산, 아보카도 추출물, 시어 버터, 벤토나이트, 파이토엔/파이토플루엔, 하이드록시메톡시 페닐 데칸온, 폴리홀로사이드, 플랜타고 란세올라타, 딜 추출물, 포스파티딜세린, 올레우로페인, 가수분해된 칸디다 사이토아나 추출물, 센텔라 아시아티카, 프로판디올, 레시틴, 유글레나 그라실리스 추출물, 아쿠아, 카페인, 글라우시움 플라붐 잎 추출물, 또는 이의 조합을 추가로 포함하는 것인 개선 방법.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] **상호 참조**

[0002] 본 출원은 2018년 7월 10일에 출원된 미국 가특허 출원 제62/696,256호; 2017년 8월 3일에 출원된 미국 가특허 출원 제62/541,036호; 및 2017년 8월 3일에 출원된 미국 가특허 출원 제62/541,022호의 이익을 주장하고, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하고, 이로써 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다. 2018년 8월 1일에 생성된 상기 ASCII 사본의 명칭은 53936-702_601_SL.txt이고 크기는 2,745 바이트이다.

[0005] **개시내용의 분야**

[0006] 피부 이완(laxity)의 개선을 위한 조성물 및 방법이 제공된다.

### *배 경 기 술*

[0007] 이들 부정적인 부작용을 완화시키기 위한 전통적이고 통상적인 피부관리 처리는 다양하고 흔한 비처방 치료약에 주로 의지한다. 체형 보정(body shaping) 및 윤곽형성(contouring) 시술과 연관된 피부 이완의 개선에 효과적인 처리에 대한 요구가 또한 빠르게 성장하고 있다.

### *발명의 내용*

[0008] 신체 스컬프팅(sculpting) 시술과 연관된 피부 이완을 개선시키기 위한 조성물 및 방법이 본원에 제공된다. 이들 조성물은 바람직하게는 2개의 상이한 펩타이드, 즉, 펜타펩타이드, 헥사펩타이드 또는 헵타펩타이드와 조합된 디펩타이드, 트리펩타이드, 또는 테트라펩타이드를 포함한다. 조성물의 제조 및 사용 방법이 또한 제공된다.

[0009] 본원에 기재된 측면은 피부 이완 또는 신체 윤곽형성의 개선을 위한 국소 조성물로서, 하나 이상의 트리펩타이드, 하나 이상의 테트라펩타이드, 및 하나 이상의 헥사펩타이드를 포함하고, 여기서 국소 조성물은 피부 이완 또는 신체 윤곽형성을 개선시키는 것인 국소 조성물이다. 하나의 특징에서, 하나 이상의 트리펩타이드 중 하나의 트리펩타이드는 1-10 ppm으로 존재한다. 하나의 특징에서, 하나 이상의 트리펩타이드 중 하나의 트리펩타이드는 트리펩타이드-1이다. 하나의 특징에서, 트리펩타이드-1은 팔미토일 트리펩타이드-1, 미리스토일 트리펩타이드-1, 또는 이의 조합을 포함한다. 하나의 특징에서, 하나 이상의 테트라펩타이드 중 하나의 테트라펩타이드는 1-10 ppm으로 존재한다. 하나의 특징에서, 하나 이상의 테트라펩타이드 중 하나의 테트라펩타이드는 테트라

펩타이드-2이다. 하나의 특징에서, 테트라펩타이드-2는 아세틸 테트라펩타이드-2를 포함한다. 하나의 특징에서, 하나 이상의 헥사펩타이드 중 제1 헥사펩타이드는 0.5-10 ppm으로 존재한다. 하나의 특징에서, 하나 이상의 헥사펩타이드 중 제1 헥사펩타이드는 헥사펩타이드-12이다. 하나의 특징에서, 헥사펩타이드-12는 팔미토일 헥사펩타이드-12, 미리스토일 헥사펩타이드-12, 또는 이의 조합을 포함한다. 하나의 특징에서, 하나 이상의 헥사펩타이드 중 제2 헥사펩타이드는 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 특징에서, 제2 헥사펩타이드는 0.001-1 ppm으로 존재한다. 하나의 특징에서, 제2 헥사펩타이드는 헥사펩타이드-11이다. 하나의 특징에서, 제2 헥사펩타이드는 리포솜으로 제제화된다. 하나의 특징에서, 국소 조성물은 추가로 세라마이드 NP, 트레멜라 푸시포르미스(*Tremella fuciformis*) 추출물, 니아신아미드, 수소화 레시틴, C12-16 알코올, 팔미트산, 아보카도 추출물, 시어 버터, 벤토나이트, 파이토엔/파이토플루엔, 하이드록시메톡시페닐 데칸온, 폴리홀로사이드, 플랜타고 란세올라타(*Plantago lanceolata*), 딜 추출물, 포스파티딜세린, 올레우로페인, 가수분해된 칸디다 사이토아나(*Candida saitoana*) 추출물, 센텔라 아시아티카(*Centella asiatica*), 프로판디올, 레시틴, 유글레나 그라실리스(*Euglena gracilis*) 추출물, 아쿠아(aqua), 카페인, 글라우시움 플라붐(*Glaucium flavum*) 잎 추출물, 또는 이의 조합을 포함한다.

[0010] 본원에 기재된 측면은 피부 이완 또는 신체 윤곽형성을 개선시키는 방법으로서, 하나 이상의 트리펩타이드, 하나 이상의 테트라펩타이드, 및 하나 이상의 헥사펩타이드를 포함하는 국소 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 국소 조성물은 피부 이완 또는 신체 윤곽형성을 개선시키는 것인 방법이다. 하나의 특징에서, 국소 조성물은 체형 보정 시술과 함께 투여된다. 하나의 특징에서, 국소 조성물은 체형 보정 시술 후 투여된다. 하나의 특징에서, 국소 조성물은 체형 보정 시술 후 1일 내에 투여된다. 하나의 특징에서, 체형 보정 시술은 고주파 집속 초음파, 펄스형 집속 초음파, 냉동 지방 분해술(cryolipolysis), 무선주파수 유도 전기천공법, 주사 가능한 지질분해제, 지방 흡입술, 또는 이의 조합을 포함한다. 하나의 특징에서, 국소 조성물은 피부 이완 시술과 함께 투여된다. 하나의 특징에서, 국소 조성물은 피부 이완 시술 후 투여된다. 하나의 특징에서, 국소 조성물 피부 이완 시술 후 1일 내에 투여된다. 하나의 특징에서, 피부 이완 시술은 고주파 집속 초음파, 펄스형 집속 초음파, 무선주파수 유도 전기천공법, 또는 이의 조합을 포함한다. 하나의 특징에서, 국소 조성물은 비침습성 지방 감소 시술과 함께 투여된다. 하나의 특징에서, 국소 조성물은 비침습성 지방 감소 시술 후 투여된다. 하나의 특징에서, 비침습성 지방 감소 시술은 저출력 레이저 요법, 적외선 광, 초음파, 무선주파수, 냉동 지방 분해술, 또는 이의 조합을 포함한다. 하나의 특징에서, 국소 조성물은 1일 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6회 투여된다. 하나의 특징에서, 국소 조성물은 1일 2회 투여된다. 하나의 특징에서, 국소 조성물은 적어도 1주, 2주, 4주, 8주, 또는 12주 동안 투여된다. 하나의 특징에서, 하나 이상의 트리펩타이드 중 하나의 트리펩타이드는 1-10 ppm으로 존재한다. 하나의 특징에서, 하나 이상의 트리펩타이드 중 하나의 트리펩타이드는 트리펩타이드-1이다. 하나의 특징에서, 트리펩타이드-1은 팔미토일 트리펩타이드-1, 미리스토일 트리펩타이드-1, 또는 이의 조합을 포함한다. 하나의 특징에서, 하나 이상의 테트라펩타이드 중 하나의 테트라펩타이드는 1-10 ppm으로 존재한다. 하나의 특징에서, 하나 이상의 테트라펩타이드 중 하나의 테트라펩타이드는 테트라펩타이드-2이다. 하나의 특징에서, 테트라펩타이드-2는 아세틸 테트라펩타이드-2를 포함한다. 하나의 특징에서, 하나 이상의 헥사펩타이드 중 제1 헥사펩타이드는 0.5-10 ppm으로 존재한다. 하나의 특징에서, 하나 이상의 헥사펩타이드 중 제1 헥사펩타이드는 헥사펩타이드-12이다. 하나의 특징에서, 헥사펩타이드-12는 팔미토일 헥사펩타이드-12, 미리스토일 헥사펩타이드-12, 또는 이의 조합을 포함한다. 하나의 특징에서, 하나 이상의 헥사펩타이드 중 제2 헥사펩타이드는 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 특징에서, 제2 헥사펩타이드는 0.001-1 ppm으로 존재한다. 하나의 특징에서, 제2 헥사펩타이드는 헥사펩타이드-11이다. 하나의 특징에서, 제2 헥사펩타이드는 리포솜으로 제제화된다. 하나의 특징에서, 국소 조성물은 추가로 세라마이드 NP, 트레멜라 푸시포르미스 추출물, 니아신아미드, 수소화 레시틴, C12-16 알코올, 팔미트산, 아보카도 추출물, 시어 버터, 벤토나이트, 파이토엔/파이토플루엔, 하이드록시메톡시페닐 데칸온, 폴리홀로사이드, 플랜타고 란세올라타, 딜 추출물, 포스파티딜세린, 올레우로페인, 가수분해된 칸디다 사이토아나 추출물, 센텔라 아시아티카, 프로판디올, 레시틴, 유글레나 그라실리스 추출물, 아쿠아, 카페인, 글라우시움 플라붐 잎 추출물, 또는 이의 조합을 포함한다.

[0011] 임의의 측면의 실시양태의 임의의 특징은 본원에서 확인된 모든 다른 측면 및 실시양태에 적용 가능하다. 게다가, 임의의 측면의 실시양태의 임의의 특징은 본원에 기재된 다른 실시양태와 부분적으로 또는 전체적으로 임의의 방식으로 독립적으로 조합될 수 있고, 예를 들면, 1, 2, 또는 3개 이상의 실시양태는 전체적으로 또는 부분적으로 조합될 수 있다. 추가로, 임의의 측면의 실시양태의 임의의 특징은 다른 측면 또는 실시양태에 대하여 선택적으로 만들어질 수 있다.

## *도면의 간단한 설명*

[0012] 특허 또는 출원 파일은 유색으로 그려진 적어도 하나의 도면을 포함한다. 유색 도면(들)을 갖는 본 특허 또는 특허 출원 공보의 사본은 요청 및 필요한 요금의 지불시 기관에 의해 제공될 것이다.

**도 1**은 비침습성 지방 감소에 대한 작용 메커니즘의 도식을 도시한다.

**도 2**는 본원에 기재된 제제화가 엘라스틴 성분의 제조 및 엘라스틴 성분의 가교 결합의 증가를 야기하는 엘라스틴 자극의 도식을 도시한다.

**도 3**은 자가포식(지질포식)의 도식을 도시한다.

**도 4**는 대식세포 군집화의 이미지를 도시한다. 좌측 패널은 자유 부유 공동 배양된 지방세포 및 대식세포를 도시한다. 중간 패널은 지방세포 소적 분해에 대한 TNF-알파 첨가 및 대식세포 군집화를 도시한다. 우측 패널은 지방세포 소적 분해에 대한 펩타이드 첨가 및 대식세포 군집화를 도시한다.

**도 5a**는 지방세포가 처리되지 않은 경우(백색 막대, 막대 군의 좌측으로부터 첫번째 막대(**501**)), TNF-알파로 처리된 경우(적색 막대, 막대 군의 좌측으로부터 두번째 막대(**503**)), TNF-알파 및 펩타이드로 처리된 경우(청색 막대, 막대 군의 좌측으로부터 세번째 막대(**505**)), 및 펩타이드로 전처리 후 TNF-알파 처리된 경우(암청색 막대, 막대 군의 좌측으로부터 네번째 막대(**507**))의 대식세포의 수를 도시한다.

**도 5b-5c**는 함께 군을 이루는 대식세포/지방세포의 수와 함께 **도 5a**의 데이터를 도시한다.

**도 6a-6c**는 국소 신체 재생 복합체 제품을 사용하는 처리 전후의 팔의 이미지를 도시한다.

**도 7a**는 10X 배율에서 기준선에서 VVG 염색 및 확대 이미지를 보여준다.

**도 7b**는 10X 배율에서 예시적인 제제 1L의 12주 적용 후 VVG 염색 및 확대 이미지를 보여준다.

**도 7c**는 20X 배율에서 기준선에서 H&E 염색 및 확대 이미지를 보여준다.

**도 7d**는 20X 배율에서 예시적인 제제 1L의 12주 적용 후 H&E 염색 및 확대 이미지를 보여준다.

**도 8a**는 기준선에서 치료 섭생법 후 및 처리 16주 후 제1 여성 대상체의 목의 이미지를 보여준다.

**도 8b**는 기준선에서 치료 섭생법 후 및 처리 16주 후 제1 여성 대상체의 적색 채널을 사용한 목의 이미지를 보여준다.

**도 8c**는 기준선 및 처리 8주 후 제1 여성 대상체의 적색 채널을 사용한 목의 이미지를 보여준다.

**도 8d**는 기준선 및 처리 12주 후 제1 여성 대상체의 적색 채널을 사용한 목의 이미지를 보여준다.

**도 9**는 기준선 및 처리 16주 후 제2 여성 대상체의 목의 이미지를 보여준다.

**도 10**은 기준선 및 처리 3개월 후 제3 여성 대상체의 목의 이미지를 보여준다.

**도 11**은 리포솜의 제조를 위한 도식을 보여준다.

**도 12**는 리포솜의 이미지를 보여준다.

**도 13**은 본원에 기재된 바와 같은 이미지화 기술을 사용하여 촬영된 이미지를 보여준다.

**도 14a-14d**는 냉동 지방 분해술을 겪고 신체 재생 복합체 및 대조군으로 처리된 대상체의 팔 윤곽 및 팔 형상의 그래프를 보여준다.

**도 15a-15c**는 무선주파수 후 신체 재생 복합체로 처리된 환자의 복부의 이미지를 보여준다.

**도 16a-16c**는 냉동 지방 분해술 후 신체 재생 복합체로 처리된 환자의 복부의 이미지를 보여준다.

**도 17**은 신체 스컬프팅 장치 후에 신체 재생 복합체로 처리된 대상체의 시술 후 9주의 복부 및 옆구리 영역의 이미지를 보여준다.

**도 18**은 냉동 지방 분해술 후에 신체 재생 복합체로 처리된 대상체의 시술 후 11주의 복부의 이미지를 보여준다.

**도 19**는 신체 스컬프팅 장치 후에 신체 재생 복합체로 처리된 대상체의 시술 후 5주의 복부 및 옆구리 영역의 이미지를 보여준다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0013] 하기 설명 및 실시예는 본 개시내용의 바람직한 실시양태를 상세하게 설명한다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 이의 범위에 포함되는 본 개시내용의 다수의 변형 및 수정이 존재한다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 바람직한 실시양태의 기재는 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 간주되지 않아야 한다.

[0014] **정의**

[0015] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용되는 염" 및 "이의 약제학적으로 허용되는 염"은 광의의 용어이고, 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 이들의 일반적이고 통상적인 의미를 제공하는 것이고(특정하거나 맞춰진 의미로 제한되지 않고), 약제학적으로 허용되는 비독성 산 또는 염기로부터 제조된 염을 제한 없이 지칭한다. 적합한 약제학적으로 허용되는 염은 금속 염, 예를 들면, 알루미늄, 아연의 염, 알칼리 금속 염, 예를 들면, 리튬, 나트륨, 및 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 예를 들면, 칼슘 및 마그네슘 염; 유기 염, 예를 들면, 리신, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민), 프로카인, 및 트리스의 염; 유리 산 및 염기의 염; 무기 염, 예를 들면, 설페이트, 하이드로클로라이드, 및 하이드로브로마이드; 및 광범위한 약제학적 용도로 현재 사용되고 있고 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 잘 알려진 출처, 예를 들면, 문헌[The Merck Index]에 열거된 기타 염을 포함한다. 임의의 적합한 구성분은 본원에 기재된 치료제의 염을 만들기 위하여 선택될 수 있고, 단, 이는 비독성이고 실질적으로 원하는 활성을 방해하지 않는다. 염 이외에, 화합물의 약제학적으로 허용되는 전구체 및 유도체가 사용될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 아미드, 저급 알킬 에스테르, 및 보호 유도체가 또한 바람직한 실시양태의 조성물 및 방법에서 사용에 적합할 수 있다. 바람직한 실시양태의 화합물을 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 투여하는 것이 가능할 수 있지만, 일반적으로는 화합물을 중성 형태로 투여하는 것이 바람직하다.

[0016] 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 본원에 기재된 임의의 화합물에서, 절대 입체화학이 명확하게 표시되지 않는 경우, 각각의 중심은 독립적으로 R-배열 또는 S-배열 또는 이의 혼합물일 수 있다는 것이 이해된다. 따라서, 본원에 제공된 화합물은 에난티오머적으로 순수하거나, 에난티오머적으로 풍부하거나, 라세미 혼합물이거나, 디아스테레오머적으로 순수하거나, 디아스테레오머적으로 풍부하거나, 입체이성체 혼합물일 수 있다. 추가로, E 또는 Z로 정의될 수 있는 기하 이성체를 생성하는 하나 이상의 이중 결합(들)을 갖는 본원에 기재된 임의의 화합물에서, 각각의 이중 결합은 독립적으로 E 또는 Z, 또는 이의 혼합물일 수 있다.

[0017] 마찬가지로, 기재된 임의의 화합물에서, 모든 토오토머 형태는 또한 포함되는 것이 의도된다. 예를 들면, 포스페이트기의 모든 토오토머는 포함되는 것이 의도된다. 추가로, 천연 및 비천연 퓨린 염기 및 피리미딘 염기의 토오토머를 포함하여, 관련 기술 분야에 공지된 헤테로사이클릭 염기의 모든 토오토머는 포함되는 것이 의도된다.

[0018] 본원에 개시된 화합물이 표시되지 않은 원자가를 갖는 경우, 원자가는 수소 또는 이의 동위원소, 예를 들면, 수소-1(프로튬) 및 수소-2(듀테륨)으로 표시되는 것으로 이해된다.

[0019] 본원에 기재된 화합물은 동위원소적으로 표지화될 수 있다는 것이 이해된다. 듀테륨과 같은 동위원소에 의한 치환은 더 우수한 대사 안정성으로부터 야기되는 특정한 치료적 이점, 예를 들면, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여 요구량을 제공할 수 있다. 화합물 구조에 표시되는 바와 같은 각각의 화학적 원소는 상기 원소의 임의의 동위원소를 포함할 수 있다. 예를 들면, 화합물 구조에서 수소 원자는 명확하게 개시될 수 있거나 화합물에 존재하는 것으로 이해될 수 있다. 수소 원자가 존재할 수 있는 화합물의 임의의 위치에서, 수소 원자는 수소-1(프로튬) 및 수소-2(듀테륨)을 포함하지만 이에 한정되지 않는 수소의 임의의 동위원소일 수 있다. 따라서, 문맥이 명백하게 달리 기재하지 않는 한, 본원에서 화합물에 대한 언급은 모든 가능한 동위원소 형태를 포함한다.

[0020] 본원에 기재된 방법 및 조합은 결정질 형태(또한 화합물의 동일한 원소 조성물의 상이한 결정 팩킹 배열을 포함하는 다형체로도 알려짐), 비정질 상, 염, 용매화물, 및 수화물을 포함하는 것으로 이해된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 약제학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올 등과 함께 용매화된 형태로 존재한다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 용매화되지 않은 형태로 존재한다. 용매화물은 용매의 화학량론적 또는 비화학량론적 양을 함유하고, 약제학적으로 허용되는 용매화물, 예를 들면, 물, 에탄올 등에 의해 결정화 공정 동안 형성될 수 있다. 수화물은 용매가 물인 경우에 형성되거나, 알코올레이트는 용매가 알코올인 경우에 형성된다. 추가로, 본원에 제공된 화합물은 용매화되지 않은 형태 뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 본원에 제공된 화합물 및 방법의 목적을 위하여 용매화된 형태는 용매화되지 않은

형태와 동등한 것으로 간주된다.

[0021] **개관**

[0022] 피부 이완은 노화와 연관된 자연스럽게 진행되는 현상이다. 피하 조직을 겨냥하거나 직접적으로 피부의 표피층을 겨냥한 최소 침습성 타이트닝(tightening) 시술은 지난 몇 년간 극적으로 증가하였다. 추가로, 더 깊은 지방 조직을 겨냥하는 다른 장치는 관련된 피부 이완을 야기할 수 있다.

[0023] 추가로, 지방 조직의 변성 및 분해를 목표로 하는 많은 이러한 비침습성/준침습성(semi-invasive) 시술은 세포외 기질(ECM) 내에 및 세포내에 단백질, 세포 및 잔해의 잔여 단편을 남긴다. 추가로, 방출된 유리 지방산은 주변 세포에 세포독성일 수 있다. 이러한 단편은 치유 및 재생을 지연시킬 수 있고, 자가포식 및 세포내 프로테아솜 활성의 형태로 효율적인 재순환 프로그램으로부터 이득을 취할 것이다.

[0024] 따라서, 전체 체형 보정 기술은 신콜라겐생성(neocollagenesis) 및 신엘라스틴생성(neoelastogenesis)을 자극하는 피부 타이트닝 시술을 보완할 수 있고, 수술 후 및 비수술적 단편화를 제거하는 것을 목표로 하고, 시술 부작용의 경감을 제공할 수 있는 국소 피부 응용으로부터 큰 이득을 얻을 수 있다. 추가로, 특정한 시술 후 유지되는 상대적으로 이완된 피부의 타이트닝은 큰 이득이 될 것이다.

[0025] 미시적 수준에서, 노화 피부 이완은 무질서하게 기능장애인 콜라겐 및 엘라스틴, 콜라겐 및 엘라스틴의 감소된 생성을 갖는 비효율적인 노년기 섬유아세포, 및 피부층의 감소된 글리코스아미노글리칸과 관련된 것으로 나타난다.

[0026] 상기 기재된 징후에 사용되는 많은 현재 장치는 비침습성 무선주파수(RF) 기반의 기술(고온) 또는 냉동 기반의 기술(저온)을 사용한다. RF 기술은 광 에너지보다는 전기 에너지를 포함하고, 종종 피부 보존 기술 또는 이들이 사용되는 곳에 절연 바늘을 이용하고, 따라서 표피는 이러한 상황에서 크게 영향을 받지 않고 표적화되지 않는다. 피부를 타이트닝하는 국소 제제는 전체 결과를 향상시키는 이러한 시술에 부속된 주요 보완물일 것이다.

[0027] 추가로, '저온' 또는 '고온' 기술 기반의 비침습성 지방 제거 장치는 지질 소적 및 지방 세포 성분의 점진적인 흡수 및 소화와 함께 지방세포의 장기적인 아폽토시스(apoptosis)에 의존한다. 이들 지질 단편은 유리 지방산 및 세포 기관으로 이루어질 수 있고, 이들 중 일부는 주변의 세포 조직에 독성일 수 있다. 추가로, 이들 단편은 '역설 지방 과다증(Paradoxical adipose hyperplasia)'으로 알려진 병태를 야기하는 특정한 비율의 환자에서 지방의 재생을 개시하는 것이 가능하다. 따라서 이들 단편의 가속화된 소화의 촉진은 유리하다. 자가포식은 세포 스트레스에 대한 반응으로 활성화된 세포 성분의 자가분해의 과정이다. 세포 스트레스의 발달 또는 반응에서 에너지원의 균형을 맞추는 것 뿐만 아니라 잘못 폴딩된/응집된 단백질, 손상된 세포기관 및 병원체의 제거가 중요하다. 본원에 기재된 제제는 지방분해 과정의 가속화 또는 향상에 유용하다.

[0028] 따라서 세포 단편의 가속화된 소화를 제공하는 성분의 제제는 엘라스틴, 콜라겐 및 글리코스아미노글리칸 합성을 자극하고, 붓고 고통스러운 피하 흉터 조직의 증상적 경감을 제공하고, 비침습성 신체 윤곽형성 장치를 위한 바람직한 동반자가 될 것이다.

[0029] **제제**

[0030] 제제는 선택된 면적에 활성을 제공하도록 선택된 성분을 포함한다.

[0031] 자가포식의 자극, 세포 단편의 가속화된 소화, 역 세포 노화(자고 있는 휴면기 섬유아세포를 깨워 새로운 콜라겐 및 엘라스틴을 생성하고 ECM를 건설함), 따라서 피부의 톤과 질감의 개선.

[0032] 헥사펩타이드-11은 자가포식의 강력한 자극제이고, 프로테아솜, 자가포식, 샤프론 및 항산화제 반응 관련 유전자의 용량 및 시간 의존 활성화를 촉진한다. 가수분해된 칸디다 사이토아나 추출물은 자가포식을 자극하고, 리소좀의 형성을 촉진하고, α-글루칸 활성 성분을 정제하고, 변형된 세포 성분(산화된 단백질 및 과산화된 지질)을 제거함으로써 세포를 해독하고, 리포푸신 응집체의 축적을 차단한다. "플랜테인(Plantain)"이라고도 지칭되는 플랜타고 란세올라타는 마이크로RNA 억제에 포함되고, 세포 노화 및 세포외 기질 분해를 방지하기 위하여 단백질 합성을 재시작하게 한다. 올레우로페인은 항염증성이지만, 또한 UPS 시스템 및 세포에서 노후된 단백질의 자가포식 소화를 자극하여, 세포 노화를 역전시킨다.

[0033] 헥사펩타이드-11에 관하여, 연령 관련된 점진적 축적 또는 손상된 생체분자(단백질 포함)의 장치 관련된 갑작스러운 축적은 이들이 대부분의 세포 유지 경로의 실패를 야기하기 때문에 세포의 혈류역학을 희생시킬 수 있다. 단백질항상성(단백질 균형)을 유지하기 위하여 세포는 일반적인 프로테옴 품질 관리를 보장하는 모듈식 통합 시

스템을 발달시켰고, 이는 단백질항상성 네트워크(PN)로 불린다. 예를 들면, 문헌[Sklirou AD, Ralli M, Dominguez M, Papassideri I, Skaltsounis AL, Trougakos IP]을 참조한다. 헥사펩타이드-11은 인간 이배체 섬유아세포에서의 단백질항상성 네트워크의 신규한 조절제이다(*Redox Biol* 2015; 5: 205-15). 이는 폴딩되지 않거나, 잘못 폴딩되거나 비천연인 폴리펩타이드의 구조 또는 분해에 의한 단백질독성 스트레스의 조건에 반응한다. PN 작용성의 중심은 2개의 주요 단백질분해 시스템, 즉, 자가포식 리소좀(ALS) 및 유비퀴틴-프로테아솜(UPS) 시스템이다. 헥사펩타이드-11은 프로테아솜, 자가포식, 샤프론 및 항산화제 반응 관련 유전자의 활성화를 촉진한다. 이러한 자가포식의 자극은 또한 세포외 단편의 흡입 소화를 가능하게 하는 단핵구의 대식세포로의 변형에 있어서 중요하다. 예를 들면, 문헌[Zhang Y, Morgan MJ, Chen K, Choksi S, Liu ZG]을 참조한다. 자가포식의 유도는 단핵구-대식세포 분화에 필수적이다(*Blood* 2012; 119(12): 2895-905). 게다가, 이는 산화 스트레스 매개된 조기 세포 노화에 대항하는 유의미한 세포 보호를 부여한다. 최종적으로, 헥사펩타이드-11은 세포외 MMP 2의 활성을 유도하는 것으로 확인되었고, 이는 또한 세포 이동을 억제하였다. 이러한 발견들은 헥사펩타이드-11이 유망한 항노화제 및 세포 단편 소화의 강력한 유도제라는 것을 나타낸다.

[0034] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 헥사펩타이드-11을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은, 흥미있는 피부 영역에 투여시, 피부 영역에서 *AMBRA1*, *ATG4A*, *PSMB5*, *CASP3*, *ATG5*, 또는 이의 조합의 발현의 증가를 유도한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은, 흥미있는 피부 영역에 투여시, 피부 영역에서 *AMBRA1*, *ATG4A*, *PSMB5*, *CASP3*, *ATG5*, 또는 이의 조합의 발현의 증가를 적어도 또는 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 95% 초과만큼 유도한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은, 흥미있는 피부 영역에 투여시, 피부 영역에서 *AMBRA1*, *ATG4A*, *PSMB5*, *CASP3*, *ATG5*, 또는 이의 조합의 발현의 증가를 적어도 또는 약 0.5배, 1.0배, 1.5배, 2.0배, 2.5배, 3.0배, 3.5배, 4.0배, 5.0배, 6.0배, 7.0배, 8.0배, 9.0배, 10배, 또는 10배 초과만큼 유도한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은, 흥미있는 피부 영역에 투여시, 피부 영역에서 *COL5A2*, *MAPK14*, *TNF*, *SOD3*, *PDGFRA*, *IGF1*, 또는 이의 조합의 발현의 감소를 유도한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은, 흥미있는 피부 영역에 투여시, 피부 영역에서 *COL5A2*, *MAPK14*, *TNF*, *SOD3*, *PDGFRA*, *IGF1*, 또는 이의 조합의 발현의 감소를 적어도 또는 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 95% 초과만큼 유도한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은, 흥미있는 피부 영역에 투여시, 피부 영역에서 *COL5A2*, *MAPK14*, *TNF*, *SOD3*, *PDGFRA*, *IGF1*, 또는 이의 조합의 발현의 감소를 적어도 또는 약 0.5배, 1.0배, 1.5배, 2.0배, 2.5배, 3.0배, 3.5배, 4.0배, 5.0배, 6.0배, 7.0배, 8.0배, 9.0배, 10배, 또는 10배 초과만큼 유도한다.

[0035] 가수분해된 칸디다 사이토아나 추출물에 관하여, 이들의 항상성을 유지하기 위하여, 세포는 다양한 축적되고 분해된 성분을 제거한다. 최근 피부에서 발견된 자가포식은 오늘날 세포를 해독하고 이들의 적절한 기능을 보장하여, 이로써 노화를 제한하는데 필수적인, 강한 메커니즘으로서 두드러진다. 이러한 추출물은 정제된 α-글루칸 활성 성분이고, 이는 이들을 포화시키고 노화의 진정한 표시인 리포푸신 응집체의 축적을 차단하는 변형된 세포 성분(산화된 단백질 및 과산화된 지질)을 제거함으로써 세포를 해독한다. 문헌[Product monograph: Silab 2013]을 참조한다.

[0036] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 가수분해된 칸디다 사이토아나 추출물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 가수분해된 칸디다 사이토아나 추출물은 적어도 또는 약 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 가수분해된 칸디다 사이토아나 추출물은 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 0.75 중량% 내지 약 6 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 4 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 가수분해된 칸디다 사이토아나 추출물은 약 3.0 중량%로 제공된다.

[0037] 플랜타고 란세올라타에 관하여, 이는 섬유아세포 기능의 마이크로RNA 억제를 억제하여, 세포 노화를 역전시키고, 따라서 콜라겐, 라미닌, 엘라스틴을 증가시키고 MMP-1을 감소시킨다. 문헌[Kovac I, Durkac J, Holly M, et al. Plantago lanceolata L. water extract induces transition of fibroblasts into myofibroblasts and increases tensile strength of healing skin wounds. *J Pharm Pharmacol* 2015; 67(1): 117-25, and Debacker A, Lavaissiere L, Ringenbach C, Mondon P, Dal Toso R. Controlling MicroRNAs to Fight Skin Senescence. *Cosmetics & Toiletries* 2016; Feb 4, 2016: 1-6]을 참조한다. 마이크로RNA(miRNA)라는 명칭의 작은 내인성 비코딩 RNA는 이들의 표적 메신저 RNA(mRNA)의 부분적 상보적 서열에 결합하고, mRNA를 억제하거나 분해하고, 이는 유전자 불활성화 또는 유전자 사일런싱을 유발한다. 콜라겐 I, 콜라겐 IV 및 엘라스

틴은 몇몇 마이크로RNA에 의해 부분적으로 조절되고, 이러한 마이크로RNA가 제한되는 경우, 이는 콜라겐 및 엘라스틴 합성을 증가시키는 것을 도와 진피의 질을 개선시키는 것으로 보인다. 플랜타고 란세올라타 추출물은 콜라겐 및 엘라스틴의 합성을 조절하는 miRNA의 발현 수준을 감소시켜, 이들의 생성을 증가시키고 노화로의 섬유아세포의 진행을 감소시키는 것으로 확인되었다. 추가의 생체내 연구는 피부에 제품 적용 1개월 후($p<0.01$), 30.9%의 단단함 및 22.6%의 탄력성 증가와 함께 증가된 점탄성 성질을 증명하였다.

[0038] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 플랜타고 란세올라타를 포함한다. 일부 실시양태에서, 플랜타고 란세올라타는 적어도 또는 약 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 플랜타고 란세올라타는 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 0.75 중량% 내지 약 6 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 4 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 플랜타고 란세올라타는 약 2.0 중량%로 제공된다.

[0039] 올레우로페인에 관하여, 이는 입증된 항염증성 효과를 갖고, 사용된 세포내 단백질을 재사용하고 세포 노화를 역전시키는 프로테아솜 및 자가포식 활성을 향상시킨다. 문헌[Katsiki M, Chondrogianni N, Chinou I, Rivett AJ, Gonos ES. The olive constituent oleuropein exhibits proteasome stimulatory properties in vitro and confers life span extension of human embryonic fibroblasts. *Rejuvenation Res* 2007; 10(2): 157-72, and Rigacci S, Miceli C, Nediani C, et al. Oleuropein aglycone induces autophagy via the AMPK/mTOR signalling pathway: a mechanistic insight. *Oncotarget* 2015; 6(34): 35344-58]을 참조한다.

[0040] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 올레우로페인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 올레우로페인은 적어도 또는 약 0.001 중량%, 0.005 중량%, 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.20 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 올레우로페인은 약 0.001 중량% 내지 약 6 중량%, 약 0.002 중량% 내지 약 4 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%, 약 0.02 중량% 내지 약 2 중량%, 또는 약 0.01 중량% 내지 약 0.05 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 올레우로페인은 약 0.010 중량%로 제공된다. 일부 실시양태에서, 올레우로페인은 약 0.020 중량%로 제공된다. 일부 실시양태에서, 올레우로페인은 약 0.050 중량%로 제공된다.

[0041] *엘라스틴 생성 및 기능의 증가; 지방분해 - 타이트닝 및 지질 소화의 증가*

[0042] 아세틸 테트라펩타이드-2는 LOXL1(리실 옥시다제 유사 효소 1)을 자극하고, 이는 엘라스틴 성분에 가교결합하고; 트로포엘라스틴(TE)에 결합하고; 엘라스틴을 구성하고; FBLN5(피불린 5)를 증가시키고, 이는 TE를 섬유아세포에 대한 인테그린에 결합시켜 섬유아세포가 엘라스틴을 생성하도록 자극한다. 팔미토일 트리펩타이드-1은 콜라겐 및 엘라스틴 자극, ECM 재사용, 항염증을 제공하고, 엘라스틴 결합 단백질인 팔미토일 헥사펩타이드-12와 함께 새로 생성된 엘라스틴을 끌어낸다. 딜 추출물(아네툼 그라베올렌스(*Anethum graveolens*) 추출물)은 엘라스틴 형성을 장려하는 LOXL 재유도를 자극한다. 일부 실시양태에서, 아보카도 추출물, 시어 버터, 및 벤토나이트는 타이트닝을 제공하고, 엘라스타제 억제는 엘라스틴 분해를 억제하고, 일부 지방 분해 및 회전을 장려하고; 이는 또한 임신선 완화를 돕는다.

[0043] 일부 실시양태에서, 아보카도 추출물은 적어도 또는 약 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.03 중량%, 0.04 중량%, 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 아보카도 추출물은 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%, 약 0.02 중량% 내지 약 4 중량%, 0.05 중량% 내지 약 3 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 2 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 시어 버터는 적어도 또는 약 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.03 중량%, 0.04 중량%, 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 시어 버터는 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%, 약 0.02 중량% 내지 약 4 중량%, 0.05 중량% 내지 약 3 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 2 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 벤토나이트는 적어도 또는 약 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.03 중량%, 0.04 중량%, 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%,

1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 벤토나이트는 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%, 약 0.02 중량% 내지 약 4 중량%, 0.05 중량% 내지 약 3 중량%, 또는 약 0.1 중량% 내지 약 2 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 아보카도 추출물, 시어 버터, 및 벤토나이트는 적어도 또는 약 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.03 중량%, 0.04 중량%, 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 아보카도 추출물, 시어 버터, 및 벤토나이트는 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%, 약 0.02 중량% 내지 약 4 중량%, 0.05 중량% 내지 약 3 중량%, 약 0.1 중량% 내지 약 2 중량%, 또는 약 0.25 중량% 내지 약 2 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 아보카도 추출물, 시어 버터, 및 벤토나이트는 약 0.5 중량%로 제공된다. 일부 실시양태에서, 아보카도 추출물, 시어 버터, 및 벤토나이트는 약 1.0 중량%로 제공된다.

[0044] 엘라스틴에 관하여, 이는 마이크로피브릴 및 트로포엘라스틴(또는 가용성 엘라스틴)의 조립체이다. 엘라스틴 섬유는 먼저 엮여있는 피브릴린 마이크로섬유의 합성에 의해 형성된 다음, 트로포엘라스틴(TE) 단백질 분자와 연관된다. TE 분자는 함께 결합되고, 이러한 2개의 요소의 조립체를 조절하는 주요 인자인 리실 옥시다제 유사 효소 1(LOXL1)에 의해 피브릴린 섬유와 함께 가교결합되고, 그 다음, 이러한 복합체는 섬유아세포에 연결되는 인테그린에 복합체를 연결하는 피불린 5(FBLN5)에 의해 섬유아세포에 나타난다. 문헌[Ashcroft et al., "Age-related changes in temporal and spatial distributions of fibrillin and elastin mRNAs and proteins in acute cutaneous wounds of healthy humans", J. Pathology 1997; 183:80-9, Cenizo V, Andre' V, Reymermier C, Sommer P, Damour O, E. P. LOXL as a target to increase the elastin content in adult skin: a dill extract induces the LOXL gene expression. *Experimental Dermatology* 2006; 15: 574-81, and Noblesse E, Cenizo V, Bouez C, et al. Lysyl oxidase-like and lysyl oxidase are present in the dermis and epidermis of a skin equivalent and in human skin and are associated to elastic fibers. *J Invest Dermatol* 2004; 122(3): 621-30]을 참조한다.

[0045] 아세틸 테트라펩타이드-2에 관하여, 이는 FBLN5 및 LOXL1 단백질 수준으로 증가시켜, 엘라스틴 합성을 증가시킨다. 이는 또한 콜라겐 1 합성과 관련된 유전자를 상향조절한다. 생체내에서, 이는 피부 무기력 및 피부 분열과 연결된 파라미터를 감소시키는 것으로 나타났다. 문헌[Product monograph: Uplevity™ Lipotec. June 2013]을 참조한다.

[0046] TriHex(팔미토일 트리펩타이드 1 및 팔미토일 헥사펩타이드 12)에 관하여, 이는 응집된 단편화된 콜라겐 및 엘라스틴의 세포외 기질을 청소한 다음, 증가된 새로운 콜라겐 및 엘라스틴 생성을 자극한다. 문헌[Widgerow AD, Fabi SG, Palestine RF, et al. Extracellular Matrix Modulation: Optimizing Skin Care and Rejuvenation Procedures. *journal of drugs in dermatology* 2016; 15(4s): S63-S71, and Widgerow A. TOPICAL SKIN RESTORATION TECHNOLOGY - ADVANCES IN AGE MANAGEMENT STRATEGIES. *MODERN AESTHETICS* 2016; (May/June): 1-8]을 참조한다.

[0047] 아네툼 그라베올렌스/딜 추출물에 관하여, 이는 LOXL 합성의 재유도를 생성한다. 문헌[Cenizo V, Andre' V, Reymermier C, Sommer P, Damour O, E. P. LOXL as a target to increase the elastin content in adult skin: a dill extract induces the LOXL gene expression. *Experimental Dermatology* 2006; 15: 574-81]을 참조한다. 마이크로피브릴 및 가용성 엘라스틴이 평생 동안 계속 합성되는 것에 반해, LOXL은 18세부터 극적으로 감소한다. 피부에서 LOXL의 증가된 수준은 마이크로피브릴 및 트로포엘라스틴의 조립체를 유발하고, 피부의 개선된 기계적 성질을 야기한다. 피부 엘라스틴의 전체적인 함량은 그 후에도 증가할 수 있음에도 불구하고, 엘라스틴생성은 주로 인생의 두번째 십년의 끝까지 발생하고, 이러한 엘라스틴 단백질의 성질은 종종 부적당하고 제대로 기능하지 않는다. 이 기간 후, 엘라스틴생성은 낮아지거나 비효율적이 되지만, 엘라스틴 유전자 및 피브릴린-1 유전자는 평생 동안 여전히 활성이다. 따라서, 엘라스틴 및 피브릴린-1 그 자체는 사실은 인생의 첫번째 십년 후 감소하는 LOXL이 아닌 엘라스틴생성을 재유도하기 위하여 잘못된 표적이 아니고, 엘라스틴생성을 자극하고 탄성 섬유 항상성을 유지하는 것으로 나타났다. 문헌[See Liu X, Zhao Y, Gao J, et al. Elastic fiber homeostasis requires lysyl oxidase-like 1 protein. *Nat Genet* 2004; 36(2): 178-82]을 참조한다. 딜 추출물은 섬유아세포 및 피부 공학 모델에서 LOXL의 발현 및 생체내 신규 엘라스틴생성을 증가시키는 것으로 나타났다.

[0048] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 딜 추출물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 딜 추출물은 적어도 또는

약 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 딜 추출물은 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%, 약 .025 중량% 내지 약 4 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 0.75 중량% 내지 약 6 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 4 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 딜 추출물은 약 1.0 중량%로 제공된다.

[0049] 굽지 않은 시어 버터 추출물 및 아보카도 종자 추출물에 관하여, 이들은 활성 다중 층상 광물 점토(벤토나이트)에 포획된다. 지방세포에서, 지방분해는 자연적으로 발생하여 저장된 트리글리세라이드를 지방산 및 글리세롤로 가수분해하여 에너지를 생성하고, 이는 그 다음 세포로부터 용이하게 방출된다. 문헌[Russell ST, Tisdale MJ. Studies on the antiobesity effect of zinc-alpha2-glycoprotein in the ob/ob mouse. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35(3): 345-54]을 참조한다. 이러한 생화학적 반응은 가수분해에 포함된 효소인 호르몬 민감성 리파제(HSL)를 활성화시키는 cAMP에 의해 조절된다. 시어 버터 추출물은 아연 알파-2-글리코프로테인(ZAG)에 작용하는 경로를 통해 cAMP 수준을 증가시킨다. ZAG는 지방세포 및 케라티노사이트 둘 다에 의해 분비된 단백질이고, 이는 cAMP를 자극하고, 카페인 유사 효능으로 지방분해에서 개선을 야기한다.

[0050] 엘라스타제는 진피 밀도 및 단단함의 손실을 가속화시키는 엘라스틴 섬유의 분해에 포함된 세린 프로테아제이다. 문헌[Alkemade J, Molhuizen H, Ponec M, et al. SKALP/elafin is an inducible proteinase inhibitor in human epidermal keratinocytes. *Journal of Cell Science* 1994; 107: 2335-42]을 참조한다. 아보카도 종자 추출물은 엘라스타제 억제제인 SKALP(피부 유래 안티류코프로테이나제)를 자극할 수 있고, 이에 따라 엘라스타제 활성을 억제하고 진피 분해를 늦추어 더 단단한 피부를 제공한다. 벤토나이트에 포함된 실란올은 섬유아세포 성장의 증가된 자극을 통해 세포외 기질(ECM)을 재생시키는 것으로 알려져 있다. 임상 연구는 실란올이 콜라겐 및 엘라스틴 섬유의 생성을 자극하여 피부 섬유 구조물의 리모델링 및 피부 표면의 전체적인 개선을 야기한다는 것을 증명하였다. 문헌[Emami-Razavi S, Esmaeili N, Forouzannia S, et al. EFFECT OF BENTONITE ON SKIN WOUND HEALING: EXPERIMENTAL STUDY IN THE RAT MODEL. *Acta Medica Iranica* 2006; 44(4): 235-40, and Mahmoudi M, Adib-Hajbaghery M, Mashaiekhi M. Comparing the effects of Bentonite & Calendula on the improvement of infantile diaper dermatitis: A randomized controlled trial. *The Indian Journal of Medical Research* 2015; 142(6): 742-6]을 참조한다.

[0051] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 유글레나 그라실리스 추출물, 아쿠아, 카페인, 글라우시움 플라붐 잎 추출물, 또는 이의 조합을 포함한다. 유글레나 그라실리스 추출물, 아쿠아, 카페인, 및 글라우시움 플라붐 잎 추출물은 지방분해를 활성화시키고, 프로테아제, 포스포디에스테라제를 자극함으로써 ECM으로부터 지방세포의 풀림을 촉진한다. 일부 실시양태에서, 이러한 추출물은 상승작용적으로 작용하여 지방분해를 증가시키고, 프로테아제 및 포스포디에스테라제를 자극하여 ECM으로부터 지방세포를 방출시켜 이들의 분해 및 흡수를 장려한다. 문헌[Product monograph: sederma phytosonic Sept 2008]을 참조한다. 일부 실시양태에서, 카페인은 피부 장벽 기능을 개선시키고, 광손상 및 피부 질감을 개선시킨다. 문헌Brandner J, Behne M, B H, Moll I. Caffeine improves barrier function in male skin. *International Journal of Cosmetic Science* 2006; **28**: 343-7 and Koo SW, Hirakawa S, Fujii S, Kawasumi M, Nghiem P. Protection from photodamage by topical application of caffeine after ultraviolet irradiation. *Br J Dermatol* 2007; **156**(5): 957-64]을 참조한다.

[0052] 일부 실시양태에서, 유글레나 그라실리스 추출물, 아쿠아, 카페인, 및 글라우시움 플라붐 잎 추출물을 포함하는 본원에 기재된 제제는 적어도 또는 약 0.001 중량%, 0.002 중량%, 0.005 중량%, 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.03 중량%, 0.04 중량%, 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 유글레나 그라실리스 추출물, 아쿠아, 카페인, 및 글라우시움 플라붐 잎 추출물은 약 0.001 중량% 내지 약 6 중량%, 약 0.002 중량% 내지 약 4 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%, 또는 약 0.02 중량% 내지 약 2 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 유글레나 그라실리스 추출물, 아쿠아, 카페인, 및 글라우시움 플라붐 잎 추출물은 약 0.20 중량%로 제공된다.

[0053] *히알루론산(HA)과 같은 GAG(글리코스아미노글리칸)의 증가 - 평활화, 개선된 질감 및 감소된 늘어짐(crepiness)*

[0054] 하이드록시메톡시페닐 데칸온은 강력하고 고유한 히알루론산 촉진제, 항산화제 및 항자극제이다. 아마 종자로부터의 폴리홀로사이드는 자일로스, 갈락토스, 아라비노스, 람노스를 포함하고; 여기에 포함된 주요 오탄당인 자

일로스는 GAG의 첫번째로 필수적인 구성분이고, 결과적으로 이들의 합성을 조절한다. 포스파티딜세린, 리포이드는 프로콜라겐이 증가하는 MMP1 조절을 제공하고, HA 생성을 자극한다. 사카로마이세스 세레비시애(*Saccharomyces cerevisiae*)는 섬유아세포의 세포 산소공급 및 프로콜라겐의 형성을 개선시키는 스트레스 받은 세포 원형질 효모균 추출물이고, 고유한 HA 생성을 자극한다.

[0055] 하이드록시메톡시페닐 데칸온에 관하여, 이는 강력한 히알루론산 촉진제, 항산화제 및 항자극제이다. 이는 각각 생체외 인간 피부 모델에서 진피 및 표피 히알루론산 수준을 플라시보에 비해 259% 및 198%만큼 자극하는 것으로 증명되었다. 문헌[Product monograph: Symdecanox, Symrise June 2015]을 참조한다.

[0056] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 하이드록시메톡시페닐 데칸온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하이드록시메톡시페닐 데칸온은 적어도 또는 약 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 하이드록시메톡시페닐 데칸온은 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 0.75 중량% 내지 약 6 중량%, 약 1 중량% 내지 약 4 중량%, 또는 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 하이드록시메톡시페닐 데칸온은 약 1.0 중량%로 제공된다.

[0057] 아마 종자/아마인으로부터의 폴리홀로사이드에 관하여, 이들은 글리코스아미노글리칸(GAG) 합성을 자극한다. GAG는 반복되는 당류 단위로 구성된 고분자량의 긴 비분지형 사슬을 포함하는 진피의 근본적인 성분이다. GAG 합성은 4개의 단당류의 순차적인 첨가에 의해 개시된다: 자일로스-갈락토스-갈락토스-글루쿠론산. 폴리홀로사이드의 주요 오탄당인 자일로스는 GAG의 첫번째 필수적인 구성분이고, 결과적으로 이들의 합성을 조절한다. 문헌[Wen J, Xiao J, Rahdar M, et al. Xylose phosphorylation functions as a molecular switch to regulate proteoglycan biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(44): 15723-8]을 참조한다.

[0058] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 폴리홀로사이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리홀로사이드는 적어도 또는 약 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 폴리홀로사이드는 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 0.75 중량% 내지 약 6 중량%, 약 1 중량% 내지 약 4 중량%, 또는 약 2.5 중량% 내지 약 10 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 폴리홀로사이드는 약 5.0 중량%로 제공된다.

[0059] 포스파티딜세린(PS)에 관하여, MMP-1을 감소시키고 프로콜라겐을 증가시키는 이의 능력 이외에, 이는 또한 HA의 고유한 생성을 자극한다. 문헌[Cho S, Kim HH, Lee MJ, et al. Phosphatidylserine prevents UV-induced decrease of type I procollagen and increase of MMP-1 in dermal fibroblasts and human skin in vivo. *J Lipid Res* 2008; 49(6): 1235-45, and Lee S-H, Yang J-H, Park Y-K, et al. Protective effect and mechanism of phosphatidylserine in UVB-induced human dermal fibroblasts. *European Journal of Lipid Science and Technology* 2013; 115(7): 783-90 ]을 참조한다. 인간 섬유아세포에 대한 시험관내 데이터는 PS가 히알루로난 신타제 II 효소(또한 HAS2로도 지칭됨)의 발현을 상향조절한다는 것을 보여준다. 이러한 효소는 피부 세포 내의 히알루론산의 생성에 있어서 중요한 효소이다. 인공 피부에 대한 추가의 데이터는 PS의 존재하에 히알루론산 형성의 상향조절을 확인해준다. 문헌[Product monograph; Nagase Chemtex PIPS; Phosphatidylserine & phosphatidylinositol;May 2015]을 참조한다.

[0060] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 포스파티딜세린을 포함한다. 일부 실시양태에서, 포스파티딜세린은 적어도 또는 약 0.001 중량%, 0.002 중량%, 0.005 중량%, 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.03 중량%, 0.04 중량%, 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 포스파티딜세린은 약 0.001 중량% 내지 약 6 중량%, 약 0.002 중량% 내지 약 4 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%, 약 0.02 중량% 내지 약 2 중량%, 또는 약 0.25 중량% 내지 약 1 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 포스파티딜세린은 약 0.05 중량%로 제공된다. 일부 실시양태에서, 포스파티딜세린은 약 0.25 중량%로 제공된다. 일부 실시양태에서, 포스파티딜세린은 약 1 중량%로 제공된다.

[0061] 사카로마이세스 세레비시애에 관하여, 이는 콜라겐, 엘라스틴 및 HA 합성을 촉진하면서 세포 산소공급 및 상처 치유를 증가시킨다. 추가로, 추출물 I은 홍반의 감소 및 일광화상 통증의 감소에 효과적으로 사용되었다. 문헌

[Product monologue: Active Concepts 2014]을 참조한다.

[0062] 일부 실시양태에서, 유글레나 그라실리스 추출물, 아쿠아, 카페인, 글라우시움 플라붐 잎 추출물, 또는 이의 조합은 글리코스아미노글리칸(GAG)을 증가시키는데 사용된다. 예를 들면, 유글레나 그라실리스 추출물, 아쿠아, 카페인, 글라우시움 플라붐 잎 추출물, 또는 이의 조합은 히알루론산(HA)을 증가시킨다.

[0063] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 트레멜라 푸시포르미스 추출물 또는 트레멜라(*Tremella*)를 포함한다. 트레멜라 푸시포르미스 추출물은 식용 버섯으로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, 트레멜라 푸시포르미스 추출물은 수분을 제공하고 천연 히알루론산의 역할을 한다. 일부 실시양태에서, 트레멜라 푸시포르미스 추출물은 항산화제 성질을 제공한다. 일부 실시양태에서, 트레멜라 푸시포르미스 추출물 또는 트레멜라는 적어도 또는 약 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 트레멜라 푸시포르미스 추출물 또는 트레멜라은 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 0.75 중량% 내지 약 6 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 2.0 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 4 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 트레멜라 푸시포르미스 추출물 또는 트레멜라는 약 0.5 중량%로 제공된다. 일부 실시양태에서, 트레멜라 푸시포르미스 추출물 또는 트레멜라는 약 1.0 중량%로 제공된다. 일부 실시양태에서, 트레멜라 푸시포르미스 추출물 또는 트레멜라는 약 2.0 중량%로 제공된다.

[0064] *진정작용, 흉터 조직의 연화, 평활화, 통증 경감, AOX/통증 완화/흉터 조직*

[0065] 사카로마이세스 세레비시애는 스트레스 받은 세포 원형질 효모균 추출물이고, 이는 일광화상 및 부드러운 피부에 진정 완화 효과 및 기저 흉터 조직의 연화를 제공한다. 파이토엔/파이토플루엔, 또는 무색 카로티노이드는 항산화성, 항염증성, 피부 미백, 및 UV 흡수 성질을 나타낸다. 센텔라 아시아티카는 치유를 촉진하고, 콜라겐, 피브로넥틴을 자극하고, 흉터를 방지한다.

[0066] 사카로마이세스 세레비시애에 관하여, 이는 콜라겐, 엘라스틴 및 HA 합성을 촉진하면서 세포내 산소공급 및 상처 치유를 증가시킨다. 추가로, 추출물 I은 홍반의 감소 및 일광화상 통증의 감소에 효과적으로 사용되었다. 문헌[Product monologue: Active Concepts 2014]을 참조한다.

[0067] 파이토엔/파이토플루엔에 관하여, 이는 해수 미세조류로부터 유래되고 이들을 UV 방사선 및 환경 스트레스로부터 보호함으로써 사용되는 천연 무색 카르티노이드이다. 이는 항산화 및 항염증 효과를 나타낸다(PGE-2, 전염증성 시토카인 IL-6 및 IL-1을 억제하고, MMP-1 생성을 감소시킨다).

[0068] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 파이토엔/파이토플루엔을 포함한다. 일부 실시양태에서, 파이토엔/파이토플루엔은 적어도 또는 약 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 파이토엔/파이토플루엔은 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 0.75 중량% 내지 약 6 중량%, 약 1 중량% 내지 약 4 중량%, 또는 약 0.2 중량% 내지 약 1 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 파이토엔/파이토플루엔은 약 0.2 중량%로 제공된다. 일부 실시양태에서, 파이토엔/파이토플루엔은 약 0.5 중량%로 제공된다. 일부 실시양태에서, 파이토엔/파이토플루엔은 약 1.0 중량%로 제공된다.

[0069] 센텔라 아시아티카에 대하여, 이는 작은 상처, 비후 상처 뿐만 아니라 화상, 건선 및 경피증의 치료를 개선시키는데 효과적이다. 작용 메커니즘은 섬유아세포 증식의 촉진 및 콜라겐의 합성 및 세포내 피브로넥틴 함량의 증가 및 또한 새로 형성된 피부의 인장 강도의 개선 뿐만 아니라 비후 흉터 및 켈로이드의 염증 상의 억제를 포함한다. 연구 결과는 이것이 광노화 피부, 셀룰라이트 및 선의 치료에 사용될 수 있다는 것을 나타낸다. 문헌[Bylka W, Znajdek-Awizen P, Studzinska-Sroka E, Brzezinska M. Centella asiatica in cosmetology. *Postepy Dermatol Alergol* 2013; 30(1): 46-9]을 참조한다.

[0070] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 센텔라 아시아티카를 포함한다. 일부 실시양태에서, 센텔라 아시아티카는 적어도 또는 약 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 센텔라 아시아티카는 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 0.75 중량% 내지 약 6 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 4 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 센텔라 아시아티카는 약 1.0 중

량%로 제공된다.

[0071] *역 세포 노화 - 자고 있는 휴면기 섬유아세포를 깨워 새로운 콜라겐 및 엘라스틴을 생성하고, ECM을 건설한다 - 피부의 톤 및 질감의 개선*

[0072] 일부 실시양태에서, 세포 노화의 역전을 위한 제제가 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 제제는 섬유아세포 노화를 역전시킨다. 일부 실시양태에서, 제제는 콜라겐 및 엘라스틴 형성을 자극한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 플랜타고 란세올라타를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 올레우로페인을 포함한다.

[0073] *항염증성, 색소 조절 - 색소침착 문제, 특히 데콜테(decollete)를 개선시킨다 - AOX/색소침착*

[0074] 일부 실시양태에서, 색소 조절을 위한 제제가 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 색소 조절을 위한 제제는 발적(redness)을 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 색소 조절을 위한 제제는 파이토엔/파이토플루엔을 포함한다. 일부 실시양태에서, 색소 조절을 위한 제제는 니아신아미드를 포함한다.

[0075] 니아신아미드 또는 니코틴아미드는 피부에 내성이 좋은 니아신(비타민 B3)의 생물학적 활성 형태이다. 이는 치료에 사용되었고, 세라마이드 및 피부 콜레스테롤 수준을 증가시키는 것으로 증명되었다. 추가로, 이는 멜라노사이트로부터 케라티노사이트로의 멜라노솜 전이의 억제에 의해 피부 색소침착을 감소시키는데 효과적인 것으로 확인되었다. 문헌[HAKOZAKI T, MINWALLA L, ZHUANG J, et al. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *British Journal of Dermatology* 2002; **147**: 20-31 and Navarrete-Solis J, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez B, et al. A Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Niacinamide 4% versus Hydroquinone 4% in the Treatment of Melasma. *Dermatol Res Pract* 2011; **2011**: 379173]을 참조한다. 니아신아미드는 장벽 보호, 항염증 및 탈색 효과를 포함한다. 문헌[Wohlrab J, Kreft D. Niacinamide - mechanisms of action and its topical use in dermatology. *Skin Pharmacol Physiol* 2014; **27**(6): 311-5]을 참조한다.

[0076] 일부 실시양태에서, 니아신아미드는 적어도 또는 약 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 니아신아미드는 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 0.75 중량% 내지 약 6 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 4 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 니아신아미드는 약 1 중량%로 제공된다. 일부 실시양태에서, 니아신아미드는 약 2 중량%로 제공된다. 일부 실시양태에서, 니아신아미드는 약 4 중량%로 제공된다.

[0077] *개선된 장벽 기능 - 수분 손실로부터의 보호 및 신체로의 물질 및 박테리아 침투의 방지, 개선된 수화에 의한 통통한 피부*

[0078] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 피부 장벽 기능을 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 피부 장벽 기능을 개선시키기 위한 제제는 니아신아미드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 피부 장벽 기능을 개선시키기 위한 제제는 하이드로세라마이드 및 수소화 레시틴을 포함한다.

[0079] 일부 실시양태에서, 수소화 레시틴은 적어도 또는 약 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 수소화 레시틴은 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 0.75 중량% 내지 약 6 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 4 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 수소화 레시틴은 C12-16 알코올, 팔미트산, 또는 이의 조합과 함께 제공된다. 일부 실시양태에서, C12-16 알코올은 적어도 또는 약 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, C12-16 알코올은 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 0.75 중량% 내지 약 6 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 4 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 팔미트산은 적어도 또는 약 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 팔미트산은 약 0.25 중량% 내지

약 10 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 0.75 중량% 내지 약 6 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 4 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 수소화 레시틴, C12-16 알코올, 및 팔미트산은 적어도 또는 약 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 수소화 레시틴, C12-16 알코올, 및 팔미트산은 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 0.75 중량% 내지 약 6 중량%, 약 1 중량% 내지 약 4 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 6 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 수소화 레시틴, C12-16 알코올, 및 팔미트산은 약 4 중량%로 제공된다. 일부 실시양태에서, 수소화 레시틴, C12-16 알코올, 및 팔미트산은 약 5 중량%로 제공된다.

[0080] '피부 장벽'은 내부 유기체와 환경 사이의 천연 경계로서 기능한다. 이는 주로 표피에 의해 구성되고, 물리적(지질, 각질세포 및 피부 표면 위의 산성 막) 및 약산성 pH에 의해 제공된 생화학적 장벽을 제공한다. 이는 피부에 항박테리아 방어를 제공하고, 표피 효소 활성 및 발현을 조절한다. 표피통과 수분 손실(TEWL), 각질층 수화(SC 수화), 피부의 피지 수준 및 피부 표면 pH 값의 상호작용은 피부 장벽 기능 및 피부 외양을 유지시킨다. TEWL의 높은 수준은 높은 pH, 낮은 각질층 수화 및 감소된 피부 표면 지질과 상관관계가 있다. TEWL은 데콜테에서 노화에 따라 유의미하게 증가하는 반면, 이마 및 뺨에서 유의미하게 감소하기 때문에, 신체 부위에 따라 차이가 있는 것으로 보인다. 문헌[Luebberding S, Krueger N, Kerscher M. Age-related changes in skin barrier function - quantitative evaluation of 150 female subjects. *Int J Cosmet Sci* 2013; **35**(2): 183-90]을 참조한다. 하이드로세라마이드는 건조하고 노화된 피부의 천연 지질 장벽을 강화할 수 있고, 또한 피부의 수분 균형을 유지하는 능력을 보여준다. 추가로, 수소화 레시틴은 각질층에 효과적으로 침투하는 천연 인지질계 유화제이고, 피부와 통합되고 제2의 장벽층을 형성함으로써 피부 무결성을 보존하고, 피부 표면층에 우수한 수화를 제공한다.

[0081] *기타 활성*

[0082] 벡터화된 형태(살리실산나트륨 및 레시틴과 함께)의 카페인이 또한 제제에 포함되어 지방분해를 촉진할 수 있다. 일부 실시양태에서, 카페인은 적어도 또는 약 0.001 중량%, 0.005 중량%, 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.20 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 카페인은 약 0.001 중량% 내지 약 6 중량%, 약 0.002 중량% 내지 약 4 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%, 또는 약 0.02 중량% 내지 약 2 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 카페인은 살리실산나트륨, 레시틴, 실리카, 또는 이의 조합과 함께 제공된다. 일부 실시양태에서, 살리실산나트륨, 레시틴, 또는 실리카는 각각 적어도 또는 약 0.001 중량%, 0.005 중량%, 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.20 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 살리실산나트륨, 레시틴, 또는 실리카는 각각 약 0.001 중량% 내지 약 6 중량%, 약 0.002 중량% 내지 약 4 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%, 또는 약 0.02 중량% 내지 약 2 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 카페인, 살리실산나트륨, 레시틴, 및 실리카는 적어도 또는 약 0.001 중량%, 0.005 중량%, 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.20 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 카페인, 살리실산나트륨, 레시틴, 및 실리카는 약 0.001 중량% 내지 약 6 중량%, 약 0.002 중량% 내지 약 4 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%, 또는 약 0.02 중량% 내지 약 2 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 카페인, 살리실산나트륨, 레시틴, 및 실리카는 약 0.02 중량%로 제공된다.

[0083] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 세라마이드 NP를 포함한다. 일부 실시양태에서, 세라마이드 NP는 적어도 또는 약 0.001 중량%, 0.005 중량%, 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.20 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 세라마이드 NP는 약 0.001 중량% 내지 약 6 중량%, 약 0.002 중량% 내지 약 4 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%, 약 0.02 중량% 내지 약 2 중량%, 또는 약 0.50

중량% 내지 약 0.20 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 세라마이드 NP는 약 0.05 중량%로 제공된다. 일부 실시양태에서, 세라마이드 NP는 약 0.10 중량%로 제공된다. 일부 실시양태에서, 세라마이드 NP는 약 0.20 중량%로 제공된다.

[0084] **치료적 용도**

[0085] 본원에 기재된 제제는 체형 보정 기술, 예를 들면, 비침습성 무선주파수(RF) 기반의 기술(고온) 또는 냉동 기반의 기술(저온)과 함께 사용할 수 있다. RF 기술은 광 에너지보다는 전기 에너지를 포함하고, 종종 피부 보존 기술 또는 이들이 사용되는 곳에 절연 바늘을 이용하고, 따라서 표피는 이러한 상황에서 크게 영향을 받지 않고 표적화되지 않는다. 따라서, 피부를 타이트닝하는 본원에 기재된 바와 같은 국소 제제는 전체 결과를 향상시키는 이러한 시술에 부속된 주요 보완물이다.

[0086] 피부 이완을 개선하고 지방을 감소시키기 위하여 단독으로 사용하는 제제가 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 제제는 지방의 제거 및 지방의 제거에 의한 이완된 피부의 타이트닝 둘 다를 야기한다.

[0087] 일부 경우에, 본원에 기재된 국소 제제는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 그 이상 투여된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 국소 제제는 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 국소 제제는 매일, 날마다, 격일로, 1주당 5일, 1주당 1회, 격주로, 1개월당 2주, 1개월당 3주, 1개월당 1회, 1개월당 2회, 1개월당 3회, 또는 그 이상 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 국소 제제는 매일 2회, 예를 들면, 아침과 저녁에 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 국소 제제는 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 18개월, 2년, 3년, 4년, 5년, 10년, 또는 그 이상 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 국소 제제는 적어도 또는 약 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 그 이상 동안 매일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 국소 제제는 적어도 또는 약 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 그 이상 동안 매일 1회, 매일 2회, 매일 3회, 매일 4회, 또는 매일 4회 이상 투여된다.

[0088] 본원에 기재된 제제 및 조성물은 피부 타이트닝이 바람직한 상황에서 특히 유용하지만, 이들은 또한 피부 재생을 촉진하고 향상된 상처 치유를 촉진하는 피부관리 처리와 같은 다른 용도에 적합할 수 있다.

[0089] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 지방 감소 시술과 함께 사용된다. 일부 실시양태에서, 지방 감소 시술은 비침습성이다. 예시적인 비침습성 지방 감소 시술은 저출력 레이저 요법, 적외선 광, 초음파, 무선주파수, 및 냉동 지방 분해술을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0090] 일부 실시양태에서, 지방 감소 시술과 함께 사용되는 본원에 기재된 제제는 지방 감소 시술 후 지방 제거의 속도를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 적어도 또는 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 95% 초과만큼 지방 제거의 속도를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 적어도 또는 약 0.5X, 1.0X, 1.5X, 2.0X, 2.5X, 3.0X, 3.5X, 4.0X, 5.0X, 6.0X, 7.0X, 8.0X, 9.0X, 10X, 또는 10X 초과만큼 지방 제거의 속도를 증가시킨다.

[0091] 일부 경우에, 본원에 기재된 제제는 지방 감소 시술 후 1일 내에, 2일 내에, 3일 내에, 5일 내에, 또는 5일 초과 후 투여된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 제제는 지방 감소 시술 후 1시간 내에, 2시간 내에, 3시간 내에, 5시간 내에, 6시간 내에, 7시간 내에, 8시간 내에, 12시간 내에, 16시간 내에, 20시간 내에, 또는 24시간 내에 투여된다. 때때로 본원에 기재된 제제는 지방 감소 시술 후, 단독으로, 또는 시간 경과에 따라, 예를 들면, 매일, 매주 수회, 매주, 격주, 매월 또는 그 이하의 빈도로 투여된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 제제는 지방 감소 시술 후, 단독으로, 또는 시간 경과에 따라, 예를 들면, 매일, 매주 수회, 매주, 격주, 매월 또는 그 이하의 빈도로 투여된다. 일부 실시양태에서, 제제는 국소 제제이다. 일부 경우에, 국소 제제는 지방 감소 시술 후, 적어도 또는 약 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 그 이상 동안 매일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 국소 제제는 지방 감소 시술 후, 적어도 또는 약 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 그 이상 동안 매일 1회, 매일 2회, 매일 3회, 매일 4회, 또는 매일 4회 이상 투여된다. 지방 감소 시술은 저출력 레이저 요법, 적외선 광, 초음파, 무선주파수, 또는 냉동 지방 분해술일 수 있다. 일부 경우에, 지방 감소 시술은 냉동 지방 분해술이다.

[0092] 지방 감소 시술 전, 동안, 또는 후 투여되는 경우, 본원에 기재된 제제는 지방 감소를 개선할 수 있다. 일부 경우에, 감소는 대조군과 비교하여 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 95% 초과만큼이다. 일부 경우에, 감소는 적어도 또는 약 1 $cm^3$, 2 $cm^3$, 3 $cm^3$, 4 $cm^3$,

5 $cm^3$, 6 $cm^3$, 7 $cm^3$, 8 $cm^3$, 9 $cm^3$, 10 $cm^3$, 11 $cm^3$, 12 $cm^3$, 13 $cm^3$, 14 $cm^3$, 15 $cm^3$, 16 $cm^3$, 17 $cm^3$, 18 $cm^3$, 19 $cm^3$, 20 $cm^3$, 25 $cm^3$, 30 $cm^3$, 35 $cm^3$, 40 $cm^3$, 50 $cm^3$, 60 $cm^3$, 70 $cm^3$, 80 $cm^3$, 또는 80 $cm^3$ 초과만큼이다. 일부 경우에, 감소는 약 1 $cm^3$ 내지 약 80 $cm^3$, 약 5 $cm^3$ 내지 약 70 $cm^3$, 약 10 $cm^3$ 내지 약 600 $cm^3$, 또는 약 20 $cm^3$ 내지 약 40 $cm^3$ 범위이다. 일부 경우에, 감소는 복부에서 일어난다. 일부 경우에, 감소는 팔에서 일어난다. 일부 경우에, 감소는 턱끝밑 부위, 복부, 안면, 옆구리, 등, 흉부, 팔, 다리, 둔부, 또는 이의 조합에서 일어난다.

[0093] 턱끝밑 부위, 복부, 안면, 옆구리, 등, 흉부, 팔, 다리, 둔부, 또는 이의 조합에 적용되는 경우, 본원에 기재된 제제는 지방 감소를 야기할 수 있다. 일부 경우에, 지방 감소는 복부에서 일어난다. 일부 경우에, 제제는 지방 감소 시술, 예를 들면, 냉동 지방 분해술 후 적용된다. 일부 경우에, 감소는 지방 감소 시술 후 적어도 또는 약 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 그 이상에 발생한다. 일부 경우에, 감소는 국소 제제가 지방 감소 시술 후, 적어도 또는 약 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 그 이상 동안 매일 1회, 매일 2회, 매일 3회, 매일 4회, 또는 매일 4회 이상 투여되는 경우에 발생한다.

[0094] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 체형 보정 또는 신체 윤곽형성 시술과 함께 사용된다. 일부 실시양태에서, 체형 보정 또는 신체 윤곽형성 시술은 지방 감소 시술이다. 일부 실시양태에서, 체형 보정 또는 신체 윤곽형성 시술은 비침습성이다. 일부 실시양태에서, 체형 보정 또는 신체 윤곽형성 시술은 특정한 에너지원을 사용한다. 일부 실시양태에서, 체형 보정 또는 신체 윤곽형성 시술은 지방 조직에 영향을 미치고, 이는 단기간 대사적인 크기 감소 및 장기간 영구적인 지방 세포 사멸을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 예시적인 체형 보정 또는 신체 윤곽형성 시술은 고주파 집속 초음파, 펄스형 집속 초음파, 냉동 지방 분해술, 무선주파수 유도 전기천공법, 주사 가능한 지질분해제, 및 지방 흡입술을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0095] 일부 경우에, 본원에 기재된 제제는 체형 보정 또는 신체 윤곽형성 시술 전, 체형 보정 또는 신체 윤곽형성 시술 동안, 또는 체형 보정 또는 신체 윤곽형성 시술 후 투여된다. 추가의 경우에, 본원에 기재된 제제는 예비 조건화(pre-conditioning) 처리로서 투여된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 국소 제제는 예비 조건화 처리로서 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 그 이상 동안 투여된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 국소 제제는 예비 조건화 처리로서 적어도 2-8주, 2-6주, 2-4주, 또는 2-3주 동안 투여된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 제제는 체형 보정 또는 신체 윤곽형성 시술 전, 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 그 이상에 투여된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 제제는 체형 보정 또는 신체 윤곽형성 시술 후, 1시간 내에, 2시간 내에, 3시간 내에, 5시간 내에, 6시간 내에, 7시간 내에, 8시간 내에, 12시간 내에, 16시간 내에, 20시간 내에, 또는 24시간 내에 투여된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 제제는 체형 보정 또는 신체 윤곽형성 시술 후, 적어도 또는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 그 이상 내에 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 국소 제제는 체형 보정 또는 신체 윤곽형성 시술 후, 적어도 2-8주, 2-6주, 2-4주, 또는 2-3주 동안 투여된다. 때때로 본원에 기재된 제제는 체형 보정 또는 신체 윤곽형성 시술 후, 단독으로, 또는 시간 경과에 따라, 예를 들면, 매일, 매주 수회, 매주, 격주, 매월 또는 그 이하의 빈도로 투여된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 제제는 체형 보정 또는 신체 윤곽형성 시술 후, 단독으로, 또는 시간 경과에 따라, 예를 들면, 매일, 매주 수회, 매주, 격주, 매월 또는 그 이상의 빈도로 투여된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 국소 제제는 체형 보정 또는 신체 윤곽형성 시술의 종료 후, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 그 이상 투여된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 국소 제제는 체형 보정 또는 신체 윤곽형성 시술의 종료 후, 매일 2회 투여, 예를 들면, 아침과 저녁에 투여된다.

[0096] 일부 경우에, 본원에 기재된 바와 같은 제제는 턱끝밑 부위, 복부, 안면, 옆구리, 등, 흉부, 팔, 다리, 둔부, 또는 이의 조합에 적용되는 경우, 개선된 윤곽 또는 개선된 형상을 야기한다. 일부 경우에, 개선된 윤곽 또는 개선된 형상은 팔의 것이다. 일부 경우에, 개선된 윤곽 또는 개선된 형상은 신체 윤곽형성 시술 후, 적어도 또는 약 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 그 이상에 발생한다. 일부 경우에, 개선된 윤곽 또는 개선된 형상은 국소 제제가 신체 윤곽형성 시술 후, 적어도 또는 약 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 그 이상 동안 매일 1회, 매일 2회, 매일 3회, 매일 4회, 또는 매일 4회 이상 투여되는 경우에 발생한다.

[0097] 개선된 윤곽 또는 개선된 형상은 대조군과 비교하여 적어도 또는 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 95% 초과일 수 있다. 일부 경우에, 개선된 윤곽 또

는 개선된 형상은 턱끝밑 부위, 복부, 안면, 옆구리, 등, 흉부, 팔, 다리, 둔부, 또는 이의 조합의 크기의 감소를 포함한다. 일부 경우에, 개선된 윤곽 또는 개선된 형상은 팔의 크기의 감소를 포함한다. 일부 경우에, 개선된 윤곽 또는 개선된 형상은 적어도 또는 약 0.25 인치, 0.5 인치, 0.75 인치, 1 인치, 2 인치, 2.5 인치, 3 인치, 3.5 인치, 4 인치, 4.5 인치, 5 인치, 5.5 인치, 6 인치, 7 인치, 8 인치, 9 인치, 10 인치, 또는 10 인치 초과의 감소를 야기한다. 일부 경우에, 개선된 윤곽 또는 개선된 형상은 약 0.25 인치 내지 약 10 인치, 0.5 인치 내지 약 9 인치, 약 0.75 인치 내지 약 8 인치, 1 인치 내지 약 7 인치, 또는 약 2 인치 내지 약 6 인치의 감소를 야기한다.

[0098] 지방 감소, 개선된 윤곽, 개선된 형상, 또는 이의 조합은 다양한 검정을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 경우에, 피부 이완, 신체 윤곽/형상, 크기, 또는 심미성이 결정된다. 예시적인 평가는 피부 이완 평가, 원주 측정, 사진 평가, 윤곽 개선 평가, 팔 형상 개선 평가, 및 피부 상태의 평가의 전체적인 미적 개선을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 평가는 임상의 또는 의사에 의해 결정될 수 있다. 일부 경우에, 평가는 환자에 의해 결정된다.

[0099] 평가시, 국소 제제의 효과를 대조군과 비교할 수 있다. 일부 경우에, 개체는 본원에 기재된 제제를 신체의 한 부분에 국소적으로 투여하고, 대조군은 신체의 제2 부분에 투여된 대조군 제제를 포함한다.

[0100] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 피부 이완을 감소시키는 시술과 함께 사용된다. 피부 이완을 감소시키는 예시적인 시술은 무선주파수 또는 초음파를 포함한다.

[0101] 일부 경우에, 본원에 기재된 제제는 피부 이완을 감소시키는 시술 전, 피부 이완을 감소시키는 시술 동안, 또는 피부 이완을 감소시키는 시술 후, 투여된다. 추가의 경우에, 본원에 기재된 제제는 예비 조건화 처리로서 투여된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 국소 제제는 예비 조건화 처리로서 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 그 이상 동안 투여된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 국소 제제는 예비 조건화 처리로서 적어도 2-8주, 2-6주, 2-4주, 또는 2-3주 동안 투여된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 제제는 피부 이완을 감소시키는 시술 전, 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 그 이상에 투여된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 제제는 피부 이완을 감소시키는 시술 후, 적어도 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 그 이상에 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 국소 제제는 피부 이완을 감소시키는 시술 후, 적어도 2-8주, 2-6주, 2-4주, 또는 2-3주 동안 투여된다. 때때로 본원에 기재된 제제는 피부 이완을 감소시키는 시술 전 또는 후, 단독으로, 또는 시간 경과에 따라, 예를 들면, 매일, 매주 수회, 매주, 격주, 매월 또는 그 이하의 빈도로 투여된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 제제는 피부 이완을 감소시키는 시술 전 또는 후, 단독으로, 또는 시간 경과에 따라, 예를 들면, 매일, 매주 수회, 매주, 격주, 매월 또는 그 이상의 빈도로 투여된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 국소 제제는 피부 이완을 감소시키는 시술의 종료 후, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 그 이상으로 투여된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 국소 제제는 피부 이완을 감소시키는 시술의 종료 후, 매일 2회 투여, 예를 들면, 아침과 저녁에 투여된다.

[0102] 피부 이완의 감소 및 지방의 감소를 위한 제제가 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 제제는 지방의 제거 및 지방의 제거에 의한 이완된 피부의 타이트닝 둘 다를 야기한다. 예를 들면, 헥사펩타이드-11은 지방의 제거를 야기하고, 트리펩타이드-1 및 헥사펩타이드-12는 피부 타이트닝을 야기한다.

[0103] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 엘라스틴 생성을 자극한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 지질 소적의 제거를 보조한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 자가포식 및 대식세포 생성을 자극하여 지방 단편의 소화를 촉진한다. **도 3**은 자가포식의 도식을 도시한다. 자가포식은 매우 큰 크기의 지방 세포 및 지질 소적(대식세포보다 훨씬 큼)이 소화되는 것을 촉진한다. 과정은 지방 소적 부분을 세포막 부분(파고포어(phagophore))으로 둘러쌈으로써 일어나고, 그 다음, 소적을 더 작고 더 소화가 잘되는 크기로 분해하고, 소적에 효소를 붓는 리소좀과 추가로 융합하여, 이를 훨씬 더 작은 크기로 추가로 분해한다. 이러한 입자는 이제 과정에 의해 영역으로 들어온 대식세포에 의해 소화될 수 있다.

[0104] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 엘라스틴 성분 및 섬유아세포 기능을 증가시킴으로써 엘라스틴 생성을 증가시킨다. **도 4**를 참조한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 GAG(글리코스아미노글리칸) 및 히알루론산(HA)을 증가시킨다.

[0105] **제제의 유형**

[0106] 실시양태의 펩타이드 조합은 다양한 유형의 제제에서 사용될 수 있다. 적어도 하나의 부형제와 조합으로 디펩타

이드, 트리펩타이드, 또는 테트라펩타이드, 및 펜타펩타이드, 헥사펩타이드, 또는 헵타펩타이드를 포함하는 국소 제제가 제공된다. 일부 실시양태에서, 국소 제제는 하나 이상의 트리펩타이드, 하나 이상의 테트라펩타이드, 및 하나 이상의 헥사펩타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 트리펩타이드 중 하나의 트리펩타이드는 트리펩타이드-1이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 테트라펩타이드 중 하나의 테트라펩타이드는 테트라펩타이드-2이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 헥사펩타이드 중 하나의 헥사펩타이드는 헥사펩타이드-12이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 헥사펩타이드 중 하나의 헥사펩타이드는 헥사펩타이드-11이다. 일부 실시양태에서, 국소 제제는 트리펩타이드-1, 테트라펩타이드-2, 헥사펩타이드-12, 및 헥사펩타이드-11을 포함한다. 일부 실시양태에서, 국소 제제는 트리펩타이드-1, 테트라펩타이드-2, 및 헥사펩타이드-12를 포함한다. 부형제는 비수성 또는 수성 담체, 및 보습제, pH 조절제, 탈취제, 방향제, 킬레이팅제, 보존제, 유화제, 증점제, 가용화제, 흡수촉진제, 항자극제, 착색제, 계면활성제, 유리한 제제, 약제학적 제제, 및 피부 치료를 위하여 국소 제제와 함께 사용되는 관련 기술 분야에 공지된 기타 성분으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제는 수성 제제이다. 일부 실시양태에서, 제제는 수성 자극성 접촉 피부염과 같은 피부 자극 또는 손상된 피부에 적용시 따가운 감각을 방지하기 위하여 무수 제제이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 특정한 보존제와 연관된 피부 자극을 피하기 위하여 보존제를 사용할 필요가 없도록 제제화된다(예를 들면, 보존제 무함유 제제).

[0107] 적용을 촉진하기 위하여, 조성물은 연고, 오일, 로션, 페이스트, 분말, 겔, 또는 크림으로서 제공될 수 있다. 조성물은 또한 추가의 성분, 예를 들면, 보호제, 연화제, 수렴제, 습윤제, 선스크린제, 일광 태닝제, UV 흡수제, 항생제, 항진균제, 항바이러스제, 항원충제, 항여드름제, 마취제, 스테로이드성 항염증제, 비스테로이드성 항염증제, 진양제, 추가의 항산화제, 화학요법제, 항히스타민제, 비타민 또는 비타민 복합체, 호르몬, 항비듬제, 항주름제, 항피부위축제, 피부 미백제, 세정제, 추가의 펩타이드, 추가의 변형 펩타이드, 및 이의 조합을 포함할 수 있다. 추가의 실시양태에서, 조성물은 동물 또는 세포계 물질을 피하여 피부 자극을 피할 수 있다. 조성물은 진피, 또는 점막에 적용될 수 있다.

[0108] 피부 타이트닝에 국소 펩타이드 제제를 사용하는 방법이 제공된다. 조성물은 또한 피부 병태, 예를 들면, 염증, 발적, 쓰림, 피부 민감성, 건조한 피부, 멍, 및 유사한 병태를 치료하기 위하여 적용될 수 있다. 제1 디펩타이드, 트리펩타이드, 또는 테트라펩타이드 및 제2 펜타펩타이드, 헥사펩타이드, 또는 헵타펩타이드를 포함하는 펩타이드 조성물의 적용은 또한 흉터를 방지하고(예를 들면, 안면 리프팅 시술 또는 피부 절개를 포함하는 기타 미용적 시술에서), 상피 융합을 빠르게 하고, 상처 치유 동안 딱지 생성 및 피각화를 제한하기 위하여 사용될 수 있다. 증가된 콜라겐 생성 및/또는 증가된 엘라스틴 생성은 또한 제1 디펩타이드, 트리펩타이드, 또는 테트라펩타이드 및 제2 펜타펩타이드, 헥사펩타이드, 또는 헵타펩타이드를 포함하는 조성물의 적용을 통해 유도될 수 있다. 피부 발적 및 염증에서 개선을 객관적으로 측정하기 위한 적합한 방법은 삼자극 색체분석, 협대역 반사율 분광학, 확산 반사율 분광학, 피부 반사율 분광학, 및/또는 UV 사진술을 포함할 수 있다.

[0109] 일부 실시양태는 본원에 제공된 펩타이드 조성물을 국소 제제로 투여하는 것을 포함하지만, 다른 투여 경로가 또한 고려된다(예를 들면, 점막, 피하, 경구 등). 고려되는 투여 경로는 국소, 점막, 및 피하를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 적합한 액체 형태는 현탁액, 에멀젼, 용액 등을 포함한다. 단위 제형, 예를 들면, 시술 전 및 시술 후 예정된 스케줄에 안면 또는 다른 신체 부위에 투여하도록 구성된, 제제의 미리 측정된 양을 갖는 개별적인 패킷이 제공될 수 있다. 시술 전 및 시술 후 1일 2회 또는 3회 투여되도록 구성된 단위 제형이 특히 바람직하지만, 특정 실시양태에서 1일 1회, 1일 4회, 또는 그 이상 투여되도록 단위 제형을 구성하는 것이 바람직할 수 있다.

[0110] 일부 실시양태에서, 국소 및 기타 제제는 전형적으로 약 0.001 중량% 이하 내지 약 50 중량% 이상, 바람직하게는 약 0.005, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 또는 1 중량% 내지 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 또는 45 중량%의 활성 성분, 예를 들면, 펩타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성 성분은 적어도 또는 약 0.001 중량%, 0.005 중량%, 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 활성 성분은 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 0.75 중량% 내지 약 6 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 4 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 활성 성분은 약 0.001 중량% 내지 약 6 중량%, 약 0.002 중량% 내지 약 4 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%, 또는 약 0.02 중량% 내지 약 2 중량% 범위로 제공된다.

[0111] 국소 투여를 위한 조성물 및 제제는 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 겔, 드롭제, 스프레이, 액체, 에어로졸, 및 분말을 포함할 수 있다. 통상적인 약제학적 담체, 수성, 분말 또는 오일 베이스, 증점제 등이 사용될 수 있다. 특정한 적용에서, 연고, 로션, 크림, 겔 또는 유사한 제제는 손가락을 사용하여 피부에 적용될 수 있도록 제공될 수 있다. 이러한 제제는 전형적으로 짜는 튜브 또는 병 또는 단지으로 제공되거나, 공이 제제의 용기의 상부에 고정되어 공이 구르는 것이 허용되는 롤온형(roll-on)으로 제공된다. 공을 피부 표면 위에 굴림으로써, 용기 내의 액체가 조절된 방식으로 피부로 이동한다. 대안적인 전달 메커니즘은 뚜껑을 통해 압출 가능한 제제를 진전시키는 메커니즘의 구멍이 뚫린 뚜껑을 가진 용기를 포함한다. 또 다른 형태에서, 이의 형상을 유지하는데 충분한 구조적 완결성을 갖는 겔 제제가 제공되고, 이는 튜브 위로 올라가고 피부에 적용된다(예를 들면, 막대 형태). 막대 형태의 장점은 적용 과정에서 손가락이나 용기의 부분이 아닌 오직 제제만이 피부에 접촉한다는 것이다. 액체 또는 겔은 또한 적용 도구, 예를 들면, 봉, 스펀지, 주사기, 또는 기타 적합한 방법을 사용하여 적용될 수 있다.

[0112] **제제의 성분**

[0113] *펩타이드*

[0114] 2개 이상의 펩타이드의 조합을 포함하는 제제는 건강한 피부, 피부 재생, 및 향상된 상처 치유를 촉진하기 위하여, 예를 들면, 피부 시술, 예를 들면, 레이저 치료, 화학 박피술, 피부박리술, 미세침, 및 기타 이러한 시술의 대상이 되는 환자에서, 피부에 대한 손상, 염증, 또는 자극(예를 들면, 일광화상, 습진, 건선, 헤르페스 병변, 대상 포진, 알레르기 반응, 접촉 피부염 등)을 야기하는 임의의 다른 치료 또는 노출의 대상이 되는 환자에서, 또는 콜라겐 및/또는 엘라스틴의 자극이 유리한 임의의 피부 병태에서 제공된다. 2개의 펩타이드 조합을 포함하는 국소 제제에서, 제1 펩타이드(예를 들면, 헥사펩타이드)는 조성물 중에 순수하게 또는 펩타이드, 예를 들면, 50 ppm 이하 내지 1000, 5000, 10000, 50000, 100000, 500000 ppm 이상, 예를 들면, 100 ppm의 펩타이드를 함유하는 담체의 형태로 존재한다. 국소 제제는 0.01 중량% 이하(예를 들면, 0.001 중량%) 내지 10 중량% 이상, 예를 들면, 0.01 중량% 내지 0.02 중량%, 0.03 중량%, 0.04 중량%, 0.05 중량%, 0.1 중량%, 1 중량% 내지 5 중량% 또는 10 중량%의 제1 펩타이드를 함유할 수 있다. 제2 펩타이드(예를 들면, 트리펩타이드)는 국소 제제 조성물 중에 순수한 형태로 또는 펩타이드, 예를 들면, 50 ppm 이하 내지 1000, 5000, 10000, 50000, 100000, 500000 ppm 이상, 예를 들면, 100 ppm의 펩타이드, 또는 임의의 다른 적합한 양을 함유하는 담체의 형태로 존재한다. 국소 제제는 0.01 중량% 이하(예를 들면, 0.001 중량%) 내지 10 중량% 이상, 예를 들면, 0.01 중량% 내지 0.02 중량%, 0.03 중량%, 0.04 중량%, 0.05 중량%, 0.1 중량%, 1 중량% 내지 5 중량% 또는 20 중량%의 제2 펩타이드를 함유할 수 있다. 베이스 중의 펩타이드의 양은 위아래로 조절될 수 있다.

[0115] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 하나 이상의 펩타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 펩타이드는 적어도 또는 약 0.001 중량%, 0.005 중량%, 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 펩타이드는 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 0.75 중량% 내지 약 6 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 4 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 펩타이드는 약 0.001 중량% 내지 약 6 중량%, 약 0.002 중량% 내지 약 4 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%, 또는 약 0.02 중량% 내지 약 2 중량% 범위로 제공된다.

[0116] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 펩타이드 중 하나의 펩타이드는 트리펩타이드-1, 테트라펩타이드-2, 헥사펩타이드-12, 또는 헥사펩타이드-11이다. 일부 실시양태에서, 트리펩타이드-1은 적어도 또는 약 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 트리펩타이드-1은 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 0.75 중량% 내지 약 6 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 4 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 테트라펩타이드-2는 적어도 또는 약 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 테트라펩타이드-2는 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 0.75 중량% 내지 약 6 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 4 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 헥사펩타이드-12는 적어도 또는 약 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0

중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 헥사펩타이드-12는 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 0.75 중량% 내지 약 6 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 4 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 헥사펩타이드-11은 적어도 또는 약 0.001 중량%, 0.005 중량%, 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 헥사펩타이드-11은 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 0.75 중량% 내지 약 6 중량%, 또는 약 1 중량% 내지 약 4 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 헥사펩타이드-11은 약 0.001 중량% 내지 약 6 중량%, 약 0.002 중량% 내지 약 4 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%, 또는 약 0.02 중량% 내지 약 2 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 헥사펩타이드-11은 약 0.005 중량% 내지 약 0.02 중량% 범위로 제공된다.

[0117] 예시적인 실시양태에서, 국소 제제에서 제1 펩타이드 대 제2 펩타이드의 중량비는 1 부의 제1 펩타이드 대 0.2 내지 10 부의 제2 펩타이드, 또는 1 내지 10 부의 제2 펩타이드, 또는 1 내지 8 부의 제2 펩타이드, 또는 1 내지 5.5 부의 제2 펩타이드이다. 하기 명명법은 본원에서 다양한 아미노산을 지칭하는데 사용된다: 알라닌(또한 본원에서 "Ala" 또는 "A"로도 지칭됨), 아르기닌(또한 본원에서 "Arg" 또는 "R"로도 지칭됨), 아스파라긴(또한 본원에서 "Asn" 또는 "N"로도 지칭됨), 아스파르트산(또한 본원에서 "Asp" 또는 "D"로도 지칭됨), 시스테인(또한 본원에서 "Cys" 또는 "C"로도 지칭됨), 글루탐산(또한 본원에서 "Glu" 또는 "E"), 글루타민(또한 본원에서 "Gln" 또는 "Q"로도 지칭됨), 글리신(또한 본원에서 "Gly" 또는 "G"), 히스티딘(또한 본원에서 "His" 또는 "H"로도 지칭됨), 이소류신(또한 본원에서 "Ile" 또는 "I"로도 지칭됨), 류신(또한 본원에서 "Leu" 또는 "L"로도 지칭됨), 리신(또한 본원에서 "Lys" 또는 "K"로도 지칭됨), 메티오닌(또한 본원에서 "Met" 또는 "M"로도 지칭됨), 페닐알라닌(또한 본원에서 "Phe" 또는 "F"로도 지칭됨), 프롤린(또한 본원에서 "Pro" 또는 "P"로도 지칭됨), 세린(또한 본원에서 "Ser" 또는 "S"로도 지칭됨), 트레오닌(또한 본원에서 "Thr" 또는 "T"로도 지칭됨), 트립토판(또한 본원에서 "Trp" 또는 "W"로도 지칭됨), 트리오신(또한 본원에서 "Tyr" 또는 "Y"로도 지칭됨), 발린(또한 본원에서 "Val" 또는 "V"로도 지칭됨).

[0118] 일부 실시양태에서, 제1 펩타이드는 디펩타이드이다. 적합한 디펩타이드는 하기 아미노산 서열을 갖는 것들을 포함하지만 이에 한정되지 않는다: KK, KP, CK, KC, KT, DF, NF, VW, YR, 또는 TT. 일부 실시양태에서, 디펩타이드는 하기 아미노산 서열을 갖는다: KV. 다른 실시양태에서, 제1 펩타이드는 트리펩타이드이다. 적합한 트리펩타이드는 하기 아미노산 서열을 갖는 것들을 포함하지만 이에 한정되지 않는다: HGG, RKR, GHK, GKH, GGH, GHG, KFK, 또는 KPK. 일부 실시양태에서, 트리펩타이드는 하기 아미노산 서열을 갖는다: KVK. 일부 실시양태에서, 제1 펩타이드는 테트라펩타이드이다. 적합한 테트라펩타이드는 하기 아미노산 서열을 갖는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는다: GQPR(서열 번호 1), KTFK(서열 번호 2), AQTR(서열 번호 3), 또는 RSRK(서열 번호 4). 일부 실시양태에서, 테트라펩타이드는 하기 아미노산 서열을 갖는다: KDVY(서열 번호 5). 일부 실시양태에서, 제2 펩타이드는 펜타펩타이드이다. 적합한 펜타펩타이드는 하기 아미노산 서열을 갖는 것들을 포함하지만 이에 한정되지 않는다: KTTKS(서열 번호 6), YGGFX(서열 번호 7), 또는 KLAAK(서열 번호 8). 일부 실시양태에서, 제2 펩타이드는 헥사펩타이드이다. 적합한 헥사펩타이드는 하기 아미노산 서열을 갖는 것들을 포함하지만 이에 한정되지 않는다: VGVAPG(서열 번호 9) 또는 GKTTKS(서열 번호 10). 일부 실시양태에서, 헥사펩타이드는 하기 아미노산 서열을 갖는다: FVAPFP(서열 번호 11). 일부 실시양태에서, 제2 펩타이드는 헵타펩타이드이다. 적합한 헵타펩타이드는 아미노산 서열 RGYYLLE(서열 번호 12)을 갖는 것, 또는 헵타펩타이드-6(프로-시르투인 펩타이드)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 조성물은 2개 이상의 펩타이드, 예를 들면, 2개의 디펩타이드 및 하나의 펜타펩타이드; 하나의 트리펩타이드 및 하나의 헥사펩타이드; 하나의 디펩타이드, 하나의 트리펩타이드, 및 하나의 헵타펩타이드 등을 포함할 수 있고, 단, 조성물은 적어도 하나의 디펩타이드, 트리펩타이드, 또는 테트라펩타이드 및 적어도 하나의 펜타펩타이드, 헥사펩타이드, 또는 헵타펩타이드를 함유한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 트리펩타이드, 하나 이상의 테트라펩타이드, 및 하나 이상의 헥사펩타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 트리펩타이드 중 하나의 트리펩타이드는 트리펩타이드-1이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 테트라펩타이드 중 하나의 테트라펩타이드는 테트라펩타이드-2이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 헥사펩타이드 중 하나의 헥사펩타이드는 헥사펩타이드-12이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 헥사펩타이드 중 하나의 헥사펩타이드는 헥사펩타이드-11이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 트리펩타이드-1, 테트라펩타이드-2, 헥사펩타이드-12, 및 헥사펩타이드-11을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 트리펩타이드-1, 테트라펩타이드-2, 및 헥사펩타이드-12를 포함한다.

[0119] 펩타이드는 작용화될 수 있다. 예를 들면, 펩타이드는 지방산, 예를 들면, 미리스트올레산, 팔미톨레산, 사피엔

산, 올레산, 엘라이드산, 박센산, 리놀레산, 리노엘라이드산, α-리놀렌산, 아라키돈산, 에이코사펜타엔산, 에루스산, 도코사헥사엔산, 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키드산, 베헨산, 리그노세르산, 세로트산 등에 의해 작용화될 수 있다. 예는 팔미토일 헥사펩타이드-12(Pal-VGVAPG(서열 번호 9)), 팔미토일 트리펩타이드-1(Pal-GHK), 미리스토일 헥사펩타이드-12(Myr-VGVAPG(서열 번호 9)), 미리스토일 트리펩타이드-1(Myr-GHK)을 포함한다. 팔미토일 또는 미리스토일 작용화는 다른 지방산과 비교하여 향상된 침투성을 나타내기 때문에 특정 실시양태에서 바람직할 수 있다. 일부 실시양태에서, 펩타이드는 화학기에 의해 작용화된다. 예를 들면, 펩타이드는 아세틸에 의해 작용화된다. 예는 아세틸 테트라펩타이드-2를 포함한다.

[0120] 본원에 제공된 방법 및 조성물의 일부 실시양태는 제1 펩타이드로서 글리신-히스티딘-리신(GHK)을 포함한다. GHK는 일반적으로 드물게 발견되지만 세포외 기질 단백질에서는 자주 발견되는 펩타이드 서열이다. GHK의 작은 크기는 이것이 더 큰 펩타이드보다 훨씬 더 쉽게 막 수용체에 접근하는 것을 가능하게 한다. 추가로, 이의 특유의 구리 결합 구조는 세포 내외로의 구리 수송을 향상시키고, 몇몇 상이하지만 관련된 경로를 통해 상처 치유를 촉진한다. 이의 강한 구리 결합 구조로 인하여, GHK는 GHK-Cu 형태(구리-결합된 GHK 형태)로 제공될 수 있다.

[0121] GHK는 항염증제(예를 들면, 문헌[Pickart, L., The human tri-peptide GHK and tissue remodeling, J. Biomater. Sci. Polymer Edn. 2008, Vol. 19, pp. 969-988, 972-973; Pickart et al., The Human Tripeptide GHK-CU in Prevention of Oxidative Stress and Degenerative Conditions of Aging: Implications for Cognitive Health, Oxid. Med. Cell Longev. 2012, Vol. 2012, pp. 1-8, 3] 참조) 및 항산화제로서 작용한다. GHK는 염증을 생성하고 동시에 흉터를 유도할 수 있는 "급성기 반응"을 억제함으로써 상처 치유를 촉진하도록 작용한다. 이러한 생물학적 반응은 박테리아의 침입을 방지하고, 면역 세포의 도착을 촉진하고, 출혈을 저지하고, 상처 영역에 덮개를 제공한다. GHK-Cu는 또한 시토카인이라고 불리는 분자의 생성을 억제함으로써 급성기 반응을 억제한다. 시토카인은 면역 세포를 유인하고 염증 및 섬유증을 촉진하는 다른 분자의 생성을 촉발하는 면역 세포 신호전달 분자이다(흉터 조직의 생성을 야기함). 특히, GHK는 상처 영역에서 염증 및 아폽토시스 세포 사멸의 주요 동인 중 몇몇인 종양 괴사 인자-알파(TNFα), 인터류킨-1(IL-1), 인터류킨-6(IL-6), 및 형질전환 성장 인자-베타-1(TGF-β1)을 포함하는 시토카인의 생성을 억제한다. TGF-β1이 급성기 반응의 지속에 중요한 성분이기 때문에, GHK의 TGF-β1 억제는 또한 일단 시작되면 급성기 반응의 기간을 단축하도록 작용한다. GHK는 산화 철의 페리틴 방출을 차단함으로써 항산화제로서 작용하여, 추가의 염증 또는 미생물 감염을 방지한다(침입한 미생물은 생존하기 위하여 철을 필요로 하기 때문임).

[0122] GHK는 또한 혈관 성장을 자극하고, 콜라겐 생성을 증가시키고, 세포외 기질을 재생한다. GHK는 혈관을 재건하는 모세관 세포와 같은 손상된 조직의 재생에 필수적인 세포에 대한 유인 물질로서 작용한다. 이는 또한 손상된 단백질을 제거하는 다양한 효소의 생성을 상향조절하면서 세포간 소통 및 지지에 중요한 주요 외부 뼈대인 세포외 기질(ECM)을 재건한다. 특히, GHK는 ECM, 즉, 콜라겐, 프로테오글리칸, 글리코스아미노글리칸, 콘드로이틴 설페이트, 및 데르마탄 설페이트의 재생에 필요한 메신저 RNA(mRNA)의 생성을 유도한다. GHK의 증가된 콜라겐 생성의 유도는 또한 피부 재성장을 향상시키는데 중요한 역할을 한다. GHK는 추가로 세 가지 과정을 통해 손상된 조직으로의 혈류를 자극한다: 혈관신생, 항응고 및 혈관 확장. 첫번째로, GHK는 염기성 섬유아세포 성장 인자(BFGF) 및 혈관 내피 성장 인자(VEGF)와 같은 혈관신생에 필요한 성장 인자 단백질의 생성을 증가시킴으로써 혈관신생 또는 새로운 혈관 형성을 유도한다. 두번째로, GHK는 적혈구의 수의 팽창(에리트로포이에틴 생성에서의 성장을 통해) 및 혈액 응고 분자 트롬복산의 하향조절과 같은 항응고 효과에 의해 상처 영역으로의 혈류를 증가시킨다. 세번째로, GHK는 혈관수축 단백질 안지오텐신 II에 대한 결합, 혈관의 수축으로부터 안지오텐신의 방지, 혈류의 감소를 통해 혈관 확장을 촉진한다.

[0123] GHK는 줄기 세포 증식을 촉진한다(예를 들면, 문헌[Ito et al., Is the Hair Follicle Necessary for Normal Wound Healing, J. Invest. Dermatol. 2008, Vol. 128, pp. 1059-1061, 1059] 참조). 상처 치유 연구는 마우스 실험에서 GHK-Cu의 첨가가 상처 주변부에 가까운 모낭의 생성을 크게 확장시켰다는 것을 증명하였다. 진피 모낭은 진피 치유에 필수적인 줄기 세포의 유의미한 공급원이다. 진피 모낭에 대한 연구는 털이 있는 영역은 더 빠르게 치유되는 경향이 있고 모낭의 다양한 부분으로부터의 세포는 또한 진피 세포 및 상피 세포 교체 둘 다에 기여할 수 있다는 것을 증명하였다.

[0124] 따라서, 염증을 감소시키고, 항산화제로서 작용하고, 새로운 혈관 성장을 자극하고, 세포외 기질을 재생하고, 콜라겐 생성을 향상시키고, 줄기 세포 증식을 촉진함으로써, GHK는 피부 재생을 크게 향상시키고 상처 치유를 촉진할 수 있다.

[0125] 본원에 제공된 방법 및 조성물의 일부 실시양태는 제2 펩타이드로서 발린-글리신-발린-알라닌-프롤린-글리신

(VGVAPG)(서열 번호 9)을 포함한다. VGVAPG(서열 번호 9)는 엘라스틴 단백질로부터 유래된 헥사펩타이드이다(예를 들면, 문헌[Blanchevoye et al., Interaction between the Elastin Peptide VGVAPG and Human Elastin Binding Protein, J. Biol. Chem. 2012, Vol. 288, pp. 1317-1328, 1317-1318] 참조)("VGVAPG"는 서열 번호 9로 개시됨). 엘라스틴은 조직이 일시적인 팽창 또는 수축을 겪은 후 이들의 원래 형상 및 크기로 되돌아가는데 필요한 결합 조직(예를 들면, 피부)에서 발견된 단백질이다. 탄력성 및 회복력의 제공에서 엘라스틴의 중요성으로 인하여, 엘라스틴은 손상에 대한 피부 세포 내성 및 손상으로부터의 회복에서 유의미한 역할을 한다. 늘어나거나 당기는 것을 겪은 후 피부가 이의 원래 형태로 되돌아가는 능력은 "탄성 섬유"를 형성하는 작업을 하는 가교 결합된 엘라스틴 단백질(인간에서 트로포엘라스틴 단백질)에 의존한다. 상처 치유에서 탄성 섬유 시스템의 붕괴는 흉터 조직의 생성과 강하게 연결되어 있었다(예를 들면, 문헌[Rnjak-Kovacina et al., Severe Burn Injuries and the Role of Elastin in the Design of Dermal Substitutes, Tissue Eng. Part B. Rev. 2011, pp. 81-91, 85-86] 참조). 이들의 성질 등으로 인하여, 엘라스틴은 효과적인 상처 치유 과정에서 중요한 성분이다.

[0126] VGVAPG(서열 번호 9)는 피부 손상을 방지하고 피부 재생을 촉진하는 엘라스틴의 능력을 촉진하는 역할을 한다(예를 들면, 문헌[Floquet et al., Structural Characterization of VGVAPG, an Elastin-Derived Peptide, Biopolymers (Peptide Science) 2004, Vol. 76, 266-280, 267] 참조)("VGVAPG"는 서열 번호 9로 개시됨). 첫번째로, 이는 단핵구 및 섬유아세포를 유인하는 능력을 증명한 것으로 밝혀졌고(예를 들면, 문헌[Senior et al., Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly, a Repeating Peptide in Elastin, Is Chemotactic for Fibroblasts and Monocytes, J. Cell Biol. 1984, Vol. 99, pp. 870-874, 870] 참조)("Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly"는 서열 번호 9로 개시됨), 단핵구는 감염을 격퇴하는데 필수적이고, 섬유아세포는 콜라겐 생성(피부에서 가장 풍부한 단백질) 및 세포외 기질의 재생에 필수적이다. 두번째로, VGVAPG(서열 번호 9)는 성숙 탄성 섬유의 영구적인 성분인 엘라스틴 결합 단백질에 대한 결합 분위를 제공한다. 세번째로, VGVAPG(서열 번호 9)는 엘라스틴 및 세포외 기질 분해 효소, 예를 들면, 매트릭스 메탈로프로테이나제(MMP)에 대한 결합 부위를 제공하고, 이는 탄성 섬유 및 세포외 기질 단백질의 교체 및 재생을 촉진한다.

[0127] 트리펩타이드 및 헥사펩타이드는 치유 세포의 유인, 엘라스틴 및 콜라겐의 증가된 생성, 향상된 섬유아세포 증식, 항산화제 행동(산화 철의 방출을 방지함), 및 세포외 기질의 재생의 유도를 통해 상승작용적으로 작용하여 피부 재생 및 상처 치유를 촉진한다. 그 결과, 2개의 펩타이드의 조합은 2개의 펩타이드 각각의 단독에 대하여 예상되는 것을 훨씬 넘어선 상승작용적이고 우수한 성능을 나타낸다.

[0128] 트리펩타이드는 증가된 콜라겐 및 엘라스틴 합성, 산화된 철의 페리틴 방출의 차단, 모세관 세포 및 대식세포와 같은 치유 세포의 유인, 및 손상 부위로의 새로운 혈류의 재확립을 통해 피부 재생을 촉진한다. 항산화제로서의 트리펩타이드 기능은 콜라겐, 엘라스틴, 및 히알루론산을 자극한다. 이는 각질층을 통과하도록 제제화된다. 세포외 기질(ECM)에서, 이는 항산화제이고, 상처 치유를 촉진하는 모세관 및 대식세포를 유인한다. 세포에서, 이는 염증성 시토카인을 감소시키고, 콜라겐, 엘라스틴, 진피 줄기 세포 증식, 및 히알루론산을 증가시킨다.

[0129] 헥사펩타이드는 엘라스틴 및 콜라겐 생성의 유도, 섬유아세포 증식, 세포외 기질의 재생, 및 섬유아세포 케라티노사이트 이동성을 통해 피부 재생 및 상처 치유를 촉진한다. 헥사펩타이드는 각질층을 통과하고, 엘라스틴 결합 서열을 모방하여 엘라스틴을 자극하도록 제제화된다. 이는 섬유아세포 및 케라티노사이트 상의 EBP 수용체에 특이적으로 결합한다. 결합은 세포내 신호 전달을 개시한다. 사용에 적합한 헥사펩타이드는 헥사펩타이드-12 및 헥사펩타이드-11을 포함한다. 헥사펩타이드-11은 하기 서열을 갖는다: Hex-11(Phe-Val-Ala- Pro-Phe-Pro(FVAPFP)(서열 번호 11). 헥사펩타이드-12는 하기 서열을 갖는다: VGVAPG(서열 번호 9).

[0130] 국소 제제에서, 트리펩타이드는 전형적으로 약 50 ppm 이하 내지 약 100, 200, 300, 400, 또는 500 ppm 이상, 예를 들면, 50 ppm 내지 150 ppm의 양으로 존재한다.

[0131] 국소 제제에서, 헥사펩타이드는 전형적으로 약 50 ppm 이하 내지 약 100, 200, 300, 400, 또는 500 ppm 이상, 예를 들면, 50 ppm 내지 150 ppm의 양으로 존재한다.

[0132] 펩타이드는 유리하게는 국소 제제의 다른 성분과 조합에 적합한 베이스로서 제공될 수 있다. 베이스는 하나 이상의 성분, 예를 들면, 증점제/결합제(예를 들면, 펜타에리트리틸 테트라이소스테아레이트), 연화제/분산제(예를 들면, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드), 용매(예를 들면, 프로필렌 카보네이트), 및/또는 레올로지 조절제/침전방지제(예를 들면, 디스테아르디모니움 헥토라이트)를 포함할 수 있다.

[0133] *올레우로페인*

[0134] 일부 실시양태에서, 올레우로페인과 같은 폴리페놀이 조성물에 첨가될 수 있다. 올레우로페인은 올리브 잎으로부터 단리된 폴리페놀이다(예를 들면, 문헌[Omar SH. Oleuropein in olive and its pharmacological effects. *Sci Pharm* 2010; 78(2): 133-54; Al-Rimawi F, Yateem H, Afaneh I. Formulation and evaluation of a moisturizing day cream containing olive leaves extract. International Journal of Development Research 2014; 4(10): 1996-2000; Kontogianni VG, Charisiadis P, Margianni E, Lamari FN, Gerothanassis IP, Tzakos AG. Olive leaf extracts are a natural source of advanced glycation end product inhibitors. Journal of medicinal food 2013; 16(9): 817-22] 참조). 올레우로페인은 리폭시게나제 활성 및 류코트리엔의 생성을 억제함으로써 주요 항염증 효과를 증명한다. 더 특히 연구자들은 올레우로페인이 아마도 프로테아솜의 입체형태 변화를 통해 시험관내 프로테아솜 활성을 다른 공지된 화학 활성제보다 더 효과적으로 향상시킨다는 것을 증명하였다. 이와 관련하여, 이는 반응성 산소 종(ROS)을 감소시키고, 증가된 프로테아솜 매개된 분해 및 자가포식 경로를 통해 산화된 단백질의 양을 감소시키고, 복제 노쇠기 동안 프로테아솜 기능을 유지한다. 단백질에 대한 당 부착의 차단을 통한 AGE 형성의 억제, 반응성 중간체의 청소, 또는 확립된 AGE-유도된 가교결합의 분해는 매력있는 치료적/예방적 표적을 구성한다. 올레우로페인은 이의 프로테아솜 향상 기능을 통해 AGE 형성을 억제하고 AGE 생성물을 분해하는 것으로 증명되었다. 올레우로페인이 국소 제제에 사용되는 경우, 이는 바람직하게는 약 0.005 중량% 이하 내지 약 10.0 중량% 이상, 전형적으로 약 0.01 중량% 내지 약 5.0 중량%, 예를 들면, 약 0.05 중량% 내지 약 0.1 중량%로 존재한다. 올레우로페인은 치유 촉진을 위한 조성물에 유용하다. 올레우로페인은 이의 효과가 볼륨화(volumizing)와 맞지 않는 경향이 있기 때문에 전형적으로 노화방지 조성물에서는 사용되지 않지만, 이는 유리하게는 본원에 기재된 바와 같은 시술 전에 피부에 예비 조건화를 위하여 제제에서 사용될 수 있다(예를 들면, 레이저 리설페이싱(resurfacing), 화학적 박피 등).

[0135] *포스파티딜 세린*

[0136] 특정 실시양태에서, 매우 풍부한 막 인지질 성분인 포스파티딜세린(PS)과 같은 인지질이 첨가될 수 있다. 포스파티딜세린은 몇몇 생리학적 역할, 예를 들면, 신호전달 효소의 활성화 및 항산화제 활성을 갖는 것으로 알려져 있다(예를 들면, 문헌[Draelos, Z., Pugliese, P. Glycation and Skin Aging: A Review. Cosmetics & Toiletries Magazine 2011; June 2011: 1-6; Lee, S., Yang, J., Park Y., et al. Protective effect and mechanism of phosphatidylserine in UVB-induced human dermal fibroblasts. European Journal of Lipid Science and Technology 2013; 115(7): 783-90; He, M., Kubo, H., Morimoto, K., et al. Receptor for advanced glycation end products binds to phosphatidylserine and assists in the clearance of apoptotic cells. EMBO reports 2011; 12(4): 358-64] 참조). 이는 용량 의존적 방식으로 MMP-1을 감소시키고 프로콜라겐 형성을 증가시키는 것으로 확인되었고, AGE 표적을 위한 기질로서 작용할 수 있고, 따라서 당화 효과로부터의 손상을 감소시킨다. 아폽토시스 세포의 청소는 조직 발달, 항상성, 및 염증의 해결에 필수적이다. 포스파티딜세린은 세포 표면 위에 "나를 먹어라"라는 신호를 제공하고, 포식세포는 최종 당화 생성물의 수용체(RAGE)와 같은 특이적인 수용체를 사용하여 신호를 인식한다. 그 다음, 이는 PS에 결합하고, 아폽토시스 세포 및 AGE의 최종 생성물의 청소를 보조한다. 포스파티딜세린이 국소 제제에서 사용되는 경우, 이는 바람직하게는 약 0.005 중량% 이하 내지 약 10.0 중량% 이상, 전형적으로 약 0.01 중량% 내지 약 5.0 중량%, 예를 들면, 약 0.05 중량% 내지 약 0.1 중량%로 존재한다.

[0137] 포스파티딜세린은 유리하게는 본원에 기재된 시술 전에 피부의 예비 조건화를 위한 제제에 사용될 수 있다.

[0138] **담체 시스템**

[0139] 본원에 기재된 바와 같은 펩타이드 및 기타 성분을 함유하는 액체 및 겔은 화장품 제조 분야에 공지된 바와 같은 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들면, 문헌[Handbook of Cosmetic Science and Technology, Fourth Edition, edited by Andre O. Barel, Marc Paye, Howard I. Maibach, CRC Press, 2014]을 참조하고, 이의 내용은 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다. 다양한 제제가 가능하다. 예로서, 투명한 화장용 겔 스틱 조성물은 바람직한 실시양태의 펩타이드와 조합으로, 주요 성분으로서, 60 내지 약 90%의 지방족 다가 알코올(예를 들면, 2 내지 6개의 하이드록실기를 함유하는 C2-6 알코올); 1-10%의 비누; 및 1-10%의 수용성 연화제, 예를 들면, C8-22 지방 알코올의 폴리옥시알킬렌 에테르를 포함할 수 있다. 수성 압출 가능한 겔은 물-오일 에멀젼 기술을 기반으로 한다. 압출 가능한 겔 제제로 도입되는 물의 양을 최소화하기 위하여, 활성 용액의 농도가 조절된다. 이상적으로, 펩타이드의 고농도 활성 용액(45-50%)이 사용될 수 있다. AP 고체를 위한 담체 시스템은 전형적으로 휘발성 환형 실록산을 기반으로 하고, 이는 이들이 빠르게 증발하고 피부에 잔여물을 남기지 않기 때문이다. 휘발성 환형 실록산에 대한 대안적으로서, 이소헥사데칸 또는 C13-15 이소알칸을 포함하는 대안이 사용될 수 있다. 고체화 시스템을 사용하여 전형적인 저장 또는 소비자 상태하에 용융되지 않지만 우아한 피부 감촉을 제공

하고 용이한 수송을 허용하는 고체 스틱을 개발한다. 다양한 정도의 추가의 왁스, 예를 들면, 수소화 캐스터 왁스, 수소화 식물성 오일 및 폴리에틸렌과 사이클로펜타실록산 및 스테아릴 알코올의 조합이 사용될 수 있다.

[0140] 액체 제제(예를 들면, 겔 또는 로션 형태)에 있어서, 실리콘, 예를 들면, 사이클로실록산 또는 선형 실리콘(예를 들면, 실리콘 엘라스토머)이 담체로서 사용될 수 있다. 적합한 담체의 하나의 유형은 디메티콘 가교중합체 겔, 예를 들면, 사이클로펜타실록산 중의 디메티콘 가교중합체이다. 다른 적합한 디메티콘 가교중합체는 사이클로펜타실록산, 디메티콘/비닐디메티콘 가교중합체; 디메티콘, 디메티콘/비닐 디메티콘 가교중합체; 및 이소데칸 디메티콘/비닐 디메티콘 가교중합체를 포함한다.

[0141] 전형적으로, 담체는, 예를 들면, 피부 또는 점막에 적용되기 위한 국소 제제 중에, 약 80 중량% 내지 약 95 중량%, 또는 82 중량% 내지 92 중량%의 양으로 존재한다.

[0142] **기타 성분**

[0143] *침투 강화제*

[0144] 지방산 및 알코올, 예를 들면, 메탄산, 에탄산, 프로판산, 부탄산, 이소부티르산, 펜탄산, 헥산산, 헵탄산, 옥탄산, 노난산, 데칸산, 미리스트올레산, 이소발레르산, 팔미톨레산, 사피엔산, 올레산, 엘라이드산, 박센산, 리놀레산, 리노엘라이드산, a-리놀렌산, 아라키돈산, 에이코사펜타엔산, 에루스산, 도코사헥사엔산, 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키드산, 베헨산, 리그노세르산, 세로트산, 중쇄 지방산, 예를 들면, $C_{6-12}$ 지방산 등이 펩타이드의 침투를 강화시키고 제제에 대한 부드러운 감촉을 제공하기 위하여 사용될 수 있다. 국소 제제 중에 사용되는 경우에 전형적인 양은 1 중량% 내지 4 중량%이다. 기타 성분은 항염증제, 항산화제, 및 용해 촉진제를 포함할 수 있다. 예를 들면, 제제의 특정한 성분은 통상적인 제제 중에 용해되기 어려운 경향이 있다. 포스파티딜 세린 및 올레우로페인은 용해도 문제를 나타내는 것을 알려져 있다. 일부 실시양태에서, 실록산 중합체, 예를 들면, 카프릴릴 메티콘은 포스파티딜세린을 용해시키는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 카프릴릴 메티콘은 무수 제제 중의 포스파티딜세린을 용해시키는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 판테닐 트리아세테이트 및 나린게닌은 올레우로페인을 용해시키는데 사용된다. 약 0.05 중량% 내지 약 0.1 중량%의 포스파티딜 세린 및/또는 약 0.05 중량% 내지 약 0.1 중량%의 올레우로페인을 함유하는 국소 조성물에 있어서, 카프릴릴 메티콘은 약 0.5 중량% 내지 약 1 중량%의 카프릴릴 메티콘의 양으로 무수 제제 중의 포스파티딜세린을 용해시킬 수 있다.

[0145] 벤토나이트 점토는 펩타이드와 함께 사용되어 조성물에 침투 및 흡수 성질을 부여할 수 있고, 에멀젼을 안정화시키는 것을 보조할 수 있다. 기타 점토, 예를 들면, 헥토라이트 및 마그네슘 알루미늄 실리케이트가 또한 사용될 수 있다. 벤토나이트 또는 기타 점토는 개질되어 유기 개질된 점토 화합물을 수득할 수 있다. 지방산(예를 들면, 수소화 지방산)의 염(예를 들면, 사차 암모늄 염)은 헥토라이트 또는 기타 점토와 반응할 수 있다. 본원에 제공된 바와 같이, 지방산은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 사용되는 바와 같은 통상적인 명명법을 사용하여 지칭되고 기재된다. 포화 지방산은 탄소-탄소 이중 결합을 포함하지 않는다. 불포화 지방산은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함한다. 단일불포화 지방산은 오직 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함한다. 다중불포화 지방산은 2개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함한다. 지방산의 이중 결합은 일반적으로 시스이지만; 트랜스 이중 결합이 또한 가능하다. 이중 결합의 위치는 Δn에 의해 표시되고, 여기서 n은 이중 결합된 탄소 원자의 각각의 쌍의 번호가 낮은 탄소를 나타낸다. 총 # 탄소:# 이중 결합, $\Delta_{\text{이중 결합 위치}}$를 특정하는 약칭 표기가 사용될 수 있다. 예를 들면, $20{:}4\Delta_{5,8,11,14}$는 20개의 탄소 원자 및 4개의 이중 결합을 갖고, 5번과 6번 탄소 원자, 8번과 9번 탄소 원자, 11번과 12번 탄소 원자, 및 14번과 15번 탄소 원자 사이의 위치한 이중 결합을 갖고, 1번 탄소 원자가 카복실산기의 탄소인 지방산을 지칭한다. 스테아레이트(옥타데카노에이트)는 포화 지방산이다. 올레에이트(시스-Δ9-옥타데케노에이트)는 단일불포화 지방산이고, 리놀레네이트(올-시스-Δ9,12,15-옥타데카트리에노에이트)는 다중불포화 지방산이다. 사용에 적합한 지방산은 5 내지 30개의 탄소 원자, 예를 들면, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 지방산은 완전 포화될 수 있거나, 사슬 길이에 가능한 만큼 많은 이중 결합을 포함할 수 있다. 헥토라이트 또는 기타 점토를 작용화하는데 적합한 지방산은 팔미트산 및 스테아르산을 포함한다. 디알킬 사차 양이온 개질제는 디팔모일디모늄 클로라이드 및 디스테아릴디모늄 클로라이드를 포함한다. 아미도아민 사차 양이온 개질제는 팔미트아미도프로필트리모늄 클로라이드 세테아릴 알코올 및 팔미트아미도프로필트리모늄 클로라이드를 포함한다.

[0146] 일부 실시양태에서, 펩타이드는 적합한 담체, 희석제, 또는 부형제와 혼합물일 수 있고, 원하는 투여 경로 및

제조에 따라, 보조 성분, 예를 들면, 습윤제, 유화제, pH 완충제, 겔화 또는 점도 증진 첨가제, 보존제, 방향제, 색소 등을 함유할 수 있다. 예를 들면, 문헌["Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott Williams & Wilkins; 20th edition(June 1, 2003) and "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co.; 18th 및 19th editions(December 1985, and June 1990, 각각)]을 참조한다. 이러한 제제는 착화제, 금속 이온, 중합체성 화합물, 예를 들면, 폴리아세트산, 폴리글리콜산, 하이드로겔, 덱스트란 등, 리포솜, 마이크로에멀젼, 마이셀, 단층 또는 다층 소포(vesicle), 파열 적혈구 또는 스페로블라스트(spheroblast)를 포함할 수 있다. 리포솜 제제에 적합한 지질은, 제한 없이, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 설파타이드, 리소레시틴, 인지질, 사포닌, 담즙산 등을 포함한다. 이러한 추가 성분의 존재는 활성 성분의 물리적 상태, 용해도, 안정성, 배출율, 청소율, 및 침투에 영향을 미칠 수 있다.

[0147] 국소 제제를 위한 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 펩타이드 조성물 및 피부학적으로 허용되는 비히클을 포함한다. 비히클은 수성 또는 비수성일 수 있다. 국소 조성물 중에 사용되는 피부학적으로 허용되는 비히클은 로션, 겔, 연고, 액체, 크림, 또는 에멀젼의 형태일 수 있다. 비히클이 에멀젼인 경우, 에멀젼은 연속 수성상 및 비연속 비수성상 또는 오일상(수중유 에멀젼), 또는 연속 비수성상 또는 오일상 및 비연속 수성상(유중수 에멀젼)을 가질 수 있다. 액체 또는 겔 형태로 국소적으로 투여되는 경우, 액체 담체, 예를 들면, 물, 페트롤륨, 동물 또는 식물 기원의 오일, 예를 들면, 땅콩유, 광물성 오일, 대두유, 또는 참기름, 또는 합성 오일이 가 활성 성분(들)에 첨가될 수 있다. 생리 식염수, 덱스트로스, 또는 기타 당류 용액, 또는 글리콜, 예를 들면, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 또는 폴리에틸렌 글리콜은 또한 적합한 액체 담체이다. 약제학적 조성물은 또한 수중유 에멀젼의 형태일 수 있다. 유상은 식물성 오일, 예를 들면, 올리브 또는 아라키스 오일, 광물성 오일, 예를 들면, 액체 파라핀, 또는 이의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 천연 발생 검, 예를 들면, 아카시아 검 및 트라가칸트 검, 천연 발생 포스파티드, 예를 들면, 대두 레시틴, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들면, 소르비탄 모노-올레에이트, 및 이들 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노-올레에이트를 포함한다. 에멀젼은 또한 착색제 및 방향제를 함유할 수 있다.

[0148] 특정 실시양태에서, 실리콘 엘라스토머(예를 들면, 디메티콘 가교중합체)는 펩타이드의 피부로의 전달 및 침투를 증가시키는데 사용된다. 분자량 증가(실리콘 검과 같은) 또는 필러 첨가(실리콘 화합물과 같은)에 대한 대안은 실록산 중합체를 부분적으로 가교결합시키고, 이러한 물질을 적절한 실리콘 담체 유체에 분산시키는 것이다. 수득된 디메티콘 가교중합체(개인 위생 산업에서 실리콘 엘라스토머로도 알려짐)는 선형 중합체 사이의 가교결합으로 인해 기본 폴리디메틸실록산(PDMS)과 상이하다. 이러한 물질은 펩타이드 제제에 사용될 수 있고, 흉터 치료, 상처 주변 보호 및 효소 전달에도 이점을 제공한다. 피부 관리 분야에서, 실리콘 엘라스토머(작용기를 갖는 것 포함)의 심미성 및 다양한 오일을 흡수하는 능력(예를 들면, 디메티콘/비닐 디메티콘 가교중합체, 예를 들면, 다우 코닝(Dow Corning)® 9506 엘라스토머 파우더와 함께)은 엘라스토머의 바람직한 특성 중 두 가지이다. 실리콘 엘라스토머는 "부드러운", "벨벳 같은" 및 "가루 같은"으로 묘사되는, 실리콘 유체와는 상이한 피부 감촉을 가지고 있다. 이것은 제제에서 액상의 양을 조절함으로써, 따라서 팽창의 정도를 조절함으로써 개질될 수 있다. 이들의 필름 형성 특성 때문에, 디메티콘 가교중합체는 활성 성분, 예를 들면, 본원에서 설명되는 펩타이드 또는 지용성 비타민 및 선스크린제와 같은 다른 제제 성분에 대한 전달 시스템으로 사용될 수 있다. 옥틸 메톡시신나메이트와 같은 선스크린제는 실리콘 엘라스토머를 함유하는 제제로부터 더 효율적으로 전달되어, 더 높은 태양 광선 보호 지수(SPF)를 생성할 수 있다. 실리콘 엘라스토머 블렌드는 유기 선스크린제를 함유하는 수중유 제제에서 SPF를 향상시키기 위해 사용할 수 있다. 예를 들면, SPF와 관련하여 수행된 시험에서 4% 실리콘 엘라스토머 블렌드를 유기 선스크린제를 함유하는 선케어(suncare) 제제에 첨가하면, SPF가 5.7로부터 18로 증가하였다. 실리콘 엘라스토머의 이러한 특성은 원하는 SPF를 달성하는 데 필요한 양을 감소시키면서 제제 내의 선스크린제의 효과가 최대화되도록 한다. 결과적으로, 제제 비용은 선스크린제 활성물질에 의해 야기되는 잠재적인 자극과 함께 감소될 수 있다. 따라서, 같은 양의 UV 흡수제로 더 높은 SPF를 달성할 수 있기 때문에, 추가된 제제 비용 없이 성능이 향상된다. 실리콘 엘라스토머는 다양한 가교결합 반응에 의해, 예를 들면, 비닐기가 수소화규소와 반응하는 수소규소화 반응에 의해 선형 실리콘 중합체로부터 제조될 수 있다. 일반적인 공정은 가교결합제와 반응하는 중합체 사슬을 따라 반응성 부위를 갖는 선형 실리콘 중합체를 포함한다. 디메티콘 가교중합체는 담체 유체(예를 들면, 다우 코닝® 9040 실리콘 엘라스토머 블렌드와 같은 시클로펜타실록산 내의 고분자량 실리콘 엘라스토머의 혼합물)에서 팽창된 엘라스토머 입자의 현탁액으로 제조된 겔로서 또는 스프레이-건조 분말(다우 코닝® 9506 엘라스토머 분말과 같은 디메티콘/비닐 디메티콘 가교중합체)로서 생산될 수 있다. 바람직한 특성을 갖는 겔 형태는 사이클로메티콘이지만, 저점도의 디메티콘 및 유기 유체가 또한 사용될 수 있다. 현탁액 또는 겔 형태의 디메티콘 가교중합체의 예는 데카메틸사이클로펜타실록산 내의 고분자량 실리콘 엘

라스토머(12%)(예를 들면, 다우 코닝® ST-엘라스토머 10) 및 전형적으로 엘라스토머 함량이 10 내지 20 중량%인 사이클로펜타실록산 내의 고분자량 실리콘 엘라스토머의 혼합물(예를 들면, 다우 코닝® 9040 실리콘 엘라스토머 블렌드)이다.

[0149] 펩타이드 조성물의 국소 제제에 사용되는 약제학적 부형제는 용매, 연화제 및/또는 유화제, 오일 베이스, 보존제, 항산화제, 긴장성 조절제, 침투 강화제 및 가용화제, 킬레이팅제, 완충제, 계면활성제, 하나 이상의 중합체 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0150] 수성 또는 친수성 국소 제제에 적합한 용매는 물; 에틸 알코올; 이소프로필 알코올; 물 및 에틸 및/또는 이소프로필 알코올의 혼합물; 글리세린; 에틸렌, 프로필렌 또는 부틸렌 글리콜; DMSO; 및 이들의 혼합물을 포함한다. 소수성 국소 제제에 적합한 용매는 광물성 오일, 식물성 오일 및 실리콘 오일을 포함한다. 필요한 경우, 본원에서 설명되는 펩타이드 조성물을 소수성 오일상에 용해시키거나 분산시킨 다음, 오일상을 단독으로 또는 저급 알코올, 글리세린 및/또는 글리콜과 조합하여 물을 포함하는 수성상에서 유화시킬 수 있다. 물의 존재는 레이저 치료, 화학적 박피, 박피술 등을 받은 피부 조직에 투여시 따끔거림을 유발할 수 있기 때문에, 무수 조성물을 사용하는 것이 일반적으로 바람직하다. 무수 제제는 또한 상처 치유 및 피부 상태의 개선을 지연할 수 있는 발진 및 피부 자극을 생성할 수 있는, 손상되거나 민감한 피부의 수성 자극성 접촉 피부염의 발병을 예방하도록 작용할 수 있다(Tsai, Tsai, T.F., Maibach, H.I. How irritant is water? An overview Contact Dermatitis 41(6) (1999): 311-314(자극성 물질로서의 물에 의해 유발되는 접촉 피부염을 설명)). 그러나, 특정 실시양태에서, 수성 조성물을 제공하거나 제한된 양의 물이 존재하도록 하는 것이 허용될 수 있다. 예를 들면, 물이 존재할 수 있지만, 손상된 피부에 적용될 때 따끔거리는 느낌이 생길 수 있는 역치 미만의 양으로 존재할 수 있다. 삼투압 쇼크 또는 삼투압 스트레스는 세포 주변의 용질 농도의 급격한 변화이고, 이것은 그의 세포막을 가로지른 물의 움직임의 급격한 변화를 초래한다. 상청액 내의 염, 물질 또는 임의의 용질이 고농도로 존재하는 조건하에서, 물은 삼투압을 통해 세포 밖으로 빠져 나온다. 이것은 또한 물질 및 보조 인자가 세포 내로 수송되는 것을 억제하여 세포에 "충격을 준다". 대안적으로, 낮은 농도의 용질에서 물은 세포에 대량으로 유입되어 세포가 부풀어올라 파열되거나 아폽토시스를 겪도록 만든다. 본원에 기재된 특정 제제는 삼투압 쇼크를 최소화하는 것이 바람직한 경우에 유리하게 사용될 수 있다.

[0151] 조성물의 점도는 약제학적으로 허용되는 증점제를 사용하여 선택된 수준으로 유지될 수 있다. 수성 베이스를 사용하여 점성 겔 또는 크림을 제조하기 위해 사용될 수 있는 적합한 점도 증강제 또는 증점제는 나트륨 폴리아크릴레이트, 잔탄 검, 폴리비닐 피롤리돈, 아크릴산 중합체, 카라기난, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 폴리에톡실화 폴리아크릴아미드, 폴리에톡실화 아크릴레이트 및 폴리에톡실화 알칸 티올을 포함한다. 메틸셀룰로스는 쉽고 경제적으로 입수할 수 있고 작업하기 쉽기 때문에 선호된다. 다른 적합한 증점제는, 예를 들면, 잔탄 검, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 카보머 등을 포함한다. 바람직한 증점제 농도는 선택된 증점제에 따라 결정될 것이다. 선택된 점도를 달성하는 양이 바람직하게 사용된다. 점성 조성물은 일반적으로 상기 증점제의 첨가에 의해 또는 허용 가능한 수준의 점도를 갖는 베이스를 사용함으로써 용액으로부터 제조된다.

[0152] 적합한 연화제는 탄화수소 오일 및 왁스, 예를 들면, 광물성 오일, 바셀린, 파라핀, 세레신, 오조케라이트, 미세결정질 왁스, 폴리에틸렌, 스쿠알렌, 퍼하이드로스쿠알렌, 실리콘 오일, 트리글리세라이드 에스테르, 아세토글리세라이드 에스테르, 예를 들면, 아세틸화 모노글리세라이드, 에톡실화 글리세라이드, 예를 들면, 에톡실화 글리세릴 모노스테아레이트; 지방산 또는 디카복실산의 알킬 에스테르를 포함한다.

[0153] 연화제로서 사용하기 적합한 실리콘 오일은 디메틸 폴리실록산, 메틸(페닐) 폴리실록산, 및 수용성 및 알코올 가용성 실리콘 글리콜 공중합체를 포함한다. 연화제로서 사용하기 적합한 트리글리세라이드 에스테르는 캐스터 오일, 잇꽃 기름, 면실유, 옥수수 기름, 올리브 오일, 대구 간유, 아몬드 오일, 아보카도 오일, 팜유, 참기름 및 대두유를 포함하는 식물성 및 동물성 지방 및 오일을 포함한다.

[0154] 연화제로서 사용하기 위한 카복실산 또는 이산(diacid)의 적합한 에스테르는 지방산의 메틸, 이소프로필 및 부틸 에스테르를 포함한다. 알킬 에스테르의 구체적인 예는 헥실 라우레이트, 이소헥실 라우레이트, 이소헥실 팔미메이트, 이소프로필 팔미메이트, 데실 올레에이트, 이소데실 올레에이트, 헥사데실 스테아레이트, 데실 스테아레이트, 이소프로필 이소스테아레이트, 디라우릴 락테이트, 미리스틸 락테이트 및 세틸 락테이트; 및 지방산의 알케닐 에스테르, 예를 들면, 올레일 미리스테이트, 올레일 스테아레이트 및 올레일 올레에이트를 포함한다. 이산의 알킬 에스테르의 구체적인 예는 디이소프로필 아디페이트, 디이소헥실 아디페이트, 비스(헥실데실)아디페이트 및 디이소프로필 세바케이트를 포함한다.

[0155] 국소 제제에 사용될 수 있는 기타 적합한 부류의 연화제 또는 유화제는 지방산, 지방 알코올, 지방 알코올 에테르, 에톡실화 지방 알코올, 에톡실화 지방 알코올의 지방산 에스테르 및 왁스를 포함한다.

[0156] 연화제로서 사용하기 위한 지방산의 구체적인 예는 펠라르곤산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 이소스테아르산, 하이드록시스테아르산, 올레산, 리놀레산, 리시놀레산, 아라키드산, 베헨산 및 에루스산을 포함한다. 연화제로서 사용하기 위한 지방 알코올의 구체적인 예는 라우릴, 미리스틸, 세틸, 헥사데실, 스테아릴, 이소스테아릴, 하이드록시스테아릴, 올레일, 리시놀레일, 베헤닐 및 에루실 알코올뿐만 아니라, 2-옥틸 도데칸올을 포함한다.

[0157] 연화제로서 사용하기 적합한 왁스의 구체적인 예는 라놀린 및 라놀린 오일, 라놀린 왁스, 라놀린 알코올, 라놀린 지방산을 포함하는 이의 유도체, 이소프로필 라놀레이트, 에톡실화 라놀린, 에톡실화 라놀린 알코올, 에톡실화 콜레스테롤, 프로폭실화 라놀린 알코올, 아세틸화 라놀린, 아세틸화 라놀린 알코올, 라놀린 알코올 리놀레에이트, 라놀린 알코올 레시놀레에이트, 라놀린 알코올 레시놀레에이트의 아세테이트, 라놀린 알코올 레시놀레에이트의 아세테이트, 에톡실화 알코올 에스테르의 아세테이트, 라놀린의 가수소분해물(hydrogenolysate), 수소화 라놀린, 에톡실화 수소화 라놀린, 에톡실화 소르비톨 라놀린 및 액체 및 반고체 라놀린을 포함한다. 또한, 사용 가능한 왁스는 탄화수소 왁스, 에스테르 왁스 및 아미드 왁스를 포함한다. 유용한 왁스는 왁스 에스테르, 예를 들면, 밀랍, 경랍, 미리스틸 미리스테이트 및 스테아릴 스테아레이트; 밀랍 유도체, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 밀랍; 및 카르나우바 및 칸델릴라 왁스를 포함하는 식물성 왁스를 포함한다.

[0158] 다가 알코올 및 폴리에테르 유도체는 국소 제제에서 용매 및/또는 계면활성제로서 사용될 수 있다. 적합한 다가 알코올 및 폴리에테르는 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 2000 및 4000, 폴리(옥시에틸렌-코-옥시프로필렌) 글리콜, 글리세롤, 소르비톨, 에톡실화 소르비톨, 하이드록시프로필 소르비톨, 폴리에틸렌 글리콜 200-6000, 메톡시 폴리에틸렌 글리콜 350, 550, 750, 2000 및 5000, 폴리[에틸렌 옥사이드] 단독중합체(100,000-5,000,000), 폴리알킬렌 글리콜 및 유도체, 헥실렌 글리콜, 2-메틸-2,4-펜탄디올, 1,3-부틸렌 글리콜, 1,2,6-헥산트리올, 2-에틸-1,3-헥산디올, 15 내지 18개의 탄소 원자를 갖는 비시날 글리콜 및 트리메틸올프로판의 폴리옥시프로필렌 유도체를 포함한다.

[0159] 다가 알코올 에스테르는 유화제 또는 연화제로서 사용될 수 있다. 적합한 다가 알코올 에스테르는 에틸렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르, 디에틸렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜(200-6000) 모노- 및 디-지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르, 폴리프로필렌 글리콜 2000 모노올레에이트, 폴리프로필렌 글리콜 2000 모노스테아레이트, 에톡실화 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 글리세릴 모노- 및 디-지방산 에스테르, 폴리글리세롤 폴리-지방산 에스테르, 에톡실화 글리세릴 모노스테아레이트, 1,3-부틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 1,3-부틸렌 글리콜 디스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 폴리올 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르를 포함한다.

[0160] 국소 제제에 사용하기 적합한 유화제는 음이온성, 양이온성, 비이온성 및 양쪽 이온성 계면활성제를 포함한다. 바람직한 이온성 유화제는 인지질, 예를 들면, 레시틴 및 유도체를 포함한다.

[0161] 레시틴 및 다른 인지질은 본원에 기재된 바와 같은 펩타이드 조성물을 함유하는 리포솜을 제조하기 위해 사용될 수 있다. 지질 소포의 형성은 레시틴과 같은 인지질이 물에 넣은 후, 충분한 에너지가 공급되면 물 분자에 의해 각각 분리된 하나의 이중층 또는 일련의 이중층을 형성할 때 발생된다. 리포솜은 물 내에서 인지질을 초음파 처리하여 만들 수 있다. 낮은 전단 속도는 다중층 리포솜을 생성한다. 계속되는 고전단 초음파 처리는 보다 작은 단일층 리포솜을 형성하는 경향이 있다. 소수성 화학물질은 인지질 이중층 막에 용해될 수 있다. 리포솜의 지질 이중층은 본원에 기재된 바와 같은 펩타이드 조성물을 전달한다.

[0162] 일부 실시양태에서, 리포솜은 하나 이상의 펩타이드를 제조하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 펩타이드는 헥사펩타이드-11이다. 일부 실시양태에서, 펩타이드는 아세틸기에 의해 작용화된다.

[0163] 일부 실시양태에서, 리포솜은 프로판디올, 레시틴, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 프로판디올은 적어도 또는 약 0.001 중량%, 0.005 중량%, 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.20 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 프로판디올은 약 0.001 중량% 내지 약 6 중량%, 약 0.002 중량% 내지 약 4 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%, 또는 약 0.02 중량% 내지 약 2 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 레시틴은 적어도 또는 약 0.001 중량%, 0.005 중량%, 0.01 중량%, 0.02 중량

%, 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.20 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 레시틴은 약 0.001 중량% 내지 약 6 중량%, 약 0.002 중량% 내지 약 4 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%, 또는 약 0.02 중량% 내지 약 2 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 리포솜은 프로판디올 및 레시틴을 포함한다. 일부 실시양태에서, 프로판디올 및 레시틴은 적어도 또는 약 0.001 중량%, 0.005 중량%, 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.05 중량%, 0.10 중량%, 0.20 중량%, 0.25 중량%, 0.50 중량%, 0.75 중량%, 1.0 중량%, 1.5 중량%, 2.0 중량%, 2.5 중량%, 3.0 중량%, 3.5 중량%, 4.0 중량%, 4.5 중량%, 5.0 중량%, 5.5 중량%, 6.0 중량%, 6.5 중량%, 7.0 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 또는 10 중량%(중량) 초과로 제공된다. 일부 실시양태에서, 프로판디올 및 레시틴은 약 0.001 중량% 내지 약 6 중량%, 약 0.002 중량% 내지 약 4 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%, 또는 약 0.02 중량% 내지 약 2 중량% 범위로 제공된다. 일부 실시양태에서, 프로판디올 및 레시틴은 약 0.90 중량%로 제공된다.

[0164] 국소 제제는 미셀, 또는 수용액에 분산된 계면활성제 분자의 응집체를 함유할 수 있다. 미셀은 계면활성제 농도가 임계 미셀 농도를 초과하는, 계면활성제를 포함하는 수용액에 오일 용매를 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 수득된 제제는 미셀, 즉, 수성 용매에 분산된 극성 계면활성제 분자의 막으로 둘러싸인 구형 오일 소적을 함유한다.

[0165] 예를 들면, 콜레스테롤 및 콜레스테롤 지방산 에스테르를 포함하는 스테롤; 지방산 아미드, 에톡실화 지방산 아미드 및 지방산 알칸올아미드와 같은 아미드가 또한 연화제 및/또는 침투 강화제로서 사용될 수 있다.

[0166] 약제학적으로 허용되는 보존제는 조성물의 저장 수명을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 국소 제제에 사용하기 위한 다른 적합한 보존제 및/항산화제는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤질 알코올, 페놀, 우레아, 파라벤, 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 토코페롤, 티메로살, 클로로부탄올 등을 포함하고, 이의 혼합물이 사용될 수 있다. 항산화제와 같은 보존제가 사용되는 경우, 농도는 전형적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.02% 내지 약 2%이지만, 선택된 작용제에 따라 더 많거나 적은 양이 바람직할 수 있다. 본원에 기재되는 바와 같은 환원제는 제제의 양호한 저장 수명을 유지하기 위해 유리하게 사용될 수 있다. 실시양태의 무수 제제는 보존제가 제제로부터 생략될 수 있도록 만족스러운 안정성을 나타내는 것이 일반적으로 관찰된다.

[0167] 국소 제제에 사용하기 적합한 킬레이팅제는 에틸렌 디아민 테트라아세트산, 이의 알칼리 금속 염, 이의 알칼리 토금속 염, 이의 암모늄 염 및 이의 테트라알킬 암모늄 염을 포함한다.

[0168] 담체의 pH는 바람직하게는 약 4.0 내지 10.0, 더 바람직하게는 약 6.8 내지 약 7.8이다. pH는 버퍼 용액 또는 다른 pH 조절제를 사용하여 제어될 수 있다. 적합한 pH 조절제는 인산 및/또는 포스페이트 염, 시트르산 및/또는 시트레이트 염, 하이드록시드 염(즉, 수산화칼슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨) 및 아민, 예를 들면, 트리에탄올아민을 포함한다. 적합한 버퍼 용액은 5.8 내지 8의 pH를 유지하는 인산일칼륨 및 인산이칼륨의 용액을 포함하는 버퍼; 및 6 내지 7.5의 pH를 유지하는 인산일나트륨 및 인산이나트륨의 용액을 포함하는 버퍼를 포함한다. 다른 버퍼는 시트르산/시트르산나트륨, 및 이염기성 인산나트륨/시트르산을 포함한다. 실시양태의 펩타이드 조성물은 바람직하게는 수여자의 혈액 또는 다른 체액과 등장성이다. 조성물의 등장성은 타르트르산나트륨, 프로필렌 글리콜 또는 다른 무기 또는 유기 용질을 사용하여 달성할 수 있다. 염화나트륨이 특히 바람직하다. 완충제, 예를 들면, 아세트산 및 염, 시트르산 및 염, 붕산 및 염, 및 인산 및 염이 사용될 수 있다. 제제에 환원제, 예를 들면, 비타민 C, 비타민 E, 또는 약제학 분야에 공지된 다른 환원제를 포함시키는 것이 바람직할 수 있다.

[0169] 계면활성제, 예를 들면, 음이온성 세제, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트, 디옥틸 나트륨 설포석시네이트 및 디옥틸나트륨 설포네이트, 양이온성 세제, 예를 들면, 벤즈알코늄 클로라이드 또는 벤즈에토늄 클로라이드, 또는 비이온성 세제, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 수소화 캐스터 오일, 글리세롤 모노스테아레이트, 폴리소르베이트, 수크로스 지방산 에스테르, 메틸 셀룰로스 또는 카복시메틸 셀룰로스가 또한 부형제로서 사용될 수 있다.

[0170] 실시양태의 펩타이드 제제가 피하 주사로 투여되는 경우, 이는 바람직하게는 발열원이 없는 비경구적으로 허용되는 수용액 또는 유성(oleaginous) 현탁액, 에멀젼 또는 용액의 형태이다. 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 관련 기술 분야에 공지된 방법에 따라 제제화될 수 있다. 적합한 특성, 예를 들면, pH, 등장성, 안정성 등을 갖는 허용되는 수용액 또는 비수성 용액의 제제는 관련 기술 분야의 기술 내에 내에 있다. 예를 들면, 등장성 비히클, 예를 들면, 1,3-부탄디올, 물, 등장성 염화나트륨 용액, 링거액, 덱스트로스 용액, 덱 스트로스 및 염화나트륨 용액, 락테이트화 링거 용액 또는 관련 기술 분야에 공지된 다른 비히클을 사

용할 수 있거나, 또는 고정유, 예를 들면, 합성 모노 또는 디글리세라이드, 지방산 등이 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용될 수 있다. 펩타이드 제제는 또한 안정화제, 보존제, 버퍼, 항산화제, 또는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 첨가제를 함유할 수 있다.

[0171] 특정 실시양태에서, 약리학적 활성을 갖는 추가의 제제를 포함하는 것이 유리할 수 있다. 항감염제는 구충제(메벤자졸), 아미노글르코시드(겐타미신, 네오마이신, 토브라마이신), 항진균 항생제(암포테리신 b, 플루코나졸, 그리세오풀빈, 이트라코나졸, 케토코나졸, 니스타틴, 미카틴, 톨나프테이트), 세팔로스포린(세파클로르, 세파졸린, 세포탁심, 세프타지딤, 세프트리악손, 세푸록심, 세팔렉신), 베타-락탐 항생제(세포테탄, 메로페넴), 클로람페니콜, 매크롤라이드(아지트로마이신, 클라리트로마이신, 에리트로마이신), 페니실린(페니실린 G 나트륨 염, 아목시실린, 암피실린, 디클록사실린, 나프실린, 피페라실린, 티카르실린), 테트라사이클린(독시사이클린, 미노사이클린, 테트라사이클린), 바시트라신, 클린다마이신, 콜리스티메테이트 나트륨, 폴리믹신 b 설페이트, 반코마이신, 항바이러스제, 예를 들면, 아시클로비르, 아만타딘, 디다노신, 에파비렌즈, 포스카르네트, 간시클로비르, 인디나비르, 라미부딘, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 스타부딘, 발라시클로비르, 발간시클로비르, 지도부딘, 퀴놀론(시프로플록사신, 레보플록사신), 설폰아미드(설파디아진, 설피속사졸), 설폰(다프손), 푸라졸리돈, 메트로니다졸, 펜타미딘, 설파닐라미둠 크리스탈리눔, 가티플록사신, 및 설파메톡사졸/트리메토프림을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 마취제는 에탄올, 부피바카인, 클로로프로카인, 레보부피바카인, 리도카인, 메피바카인, 프로카인, 로피바카인, 테트라카인, 데스플루란, 이소플루란, 케타민, 프로포폴, 세포플루란, 코데인, 펜타닐, 하이드로포르폰, 마르카인, 메페리딘, 메타돈, 모르핀, 옥시코돈, 레미펜타닐, 수펜타닐, 부토르파놀, 날부핀, 트라마돌, 벤조카인, 디부카인, 에틸 클로라이드, 자일로카인 및 페나조피리딘을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 항염증제는 비스테로이드성 소염 약물(NSAID), 예를 들면, 아스피린, 셀레콕시브, 콜린 마그네슘 트리살리실레이트, 디클로페낙 칼륨, 디클로페낙 나트륨, 디플루니살, 에토돌락, 페노프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케토롤락, 멜레남산, 나부메톤, 나프록센, 나프록센 나트륨, 옥사프로진, 피록시캄, 로페콕시브, 살살레이트, 술린닥 및 톨메틴; 및 코르티코스테로이드, 예를 들면, 코르티손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니솔론, 베타메타손, 베클로메타손 디프로피오네이트, 부데소니드, 덱사메타손 나트륨 포스페이트, 플루니솔리드, 플루티카손 프로피오네이트, 트리암시놀론 아세토니드, 베타메타손, 플루오시노나이드, 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 데소나이드, 데속시메타손, 플루오시놀론, 트리암시놀론, 클로베타솔 프로피오네이트, 및 덱사메타손을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0172] 특정 실시양태에서, 연화제, 에멀젼 안정화제, 보습제, 부형제 및 다른 화합물의 첨가는 하기를 포함하지만 이에 한정되지 않는 국소 조성물의 감각 특성을 향상시키도록 변형될 수 있다: 피부 감촉(부드러운 느낌, 가벼움, 매끄러움(creaminess)), 흡수성(제품이 젖은 느낌을 상실하고 더이상 피부에 느껴지지 않는데 필요한 시간), 일관성, 단단함, 퍼짐성(예를 들면, 점도, 유동 개시, 전단 속도), 점착성, 형태의 완전성, 광택도, 친수성 또는 소수성 등). 바람직하게는, 조성물은 높은 퍼짐성 및 낮은 점도 특성을 가질 것이다. 이러한 성질을 갖는 조성물은 강화된 "부드러운" 또는 "가벼운" 피부 느낌 등급을 갖는 것으로 입증되었다(예를 들면, 문헌[Bekker, M. Webber, G., Louw, N. Relating rheological measurements to primary and secondary skin feeling when mineral-based and Fischer-Tropsch wax-based cosmetic emulsions and jellies are applied to the skin, International Journal of Cosmetic Science 2013, 35(4), pp. 354-61] 참조).

[0173] **안정성 시험**

[0174] 국소 제제의 안정성 시험은 다음과 같이 수행될 수 있다.

[0175] 고온 시험은 이제 장기간 안정성의 예측 인자로서 일반적으로 사용된다. 고온 시험은 37℃(98°F) 및 45℃(113°F)에서 수행할 수 있다. 제품을 3개월 동안 45℃에서 보관하는 경우(허용 가능한 안정성을 나타냄), 2년 동안 실온에서 안정해야 한다. 우수한 제어 온도는 대부분의 제품이 우수한 안정성을 나타내는 4℃(39°F)이다. 때때로, 제품은 또한 3개월 동안 -10℃(14°F)의 대상이 된다.

[0176] 하나의 실시양태에서, 제품은 -10℃(14°F) 내지 25℃(77°F)의 온도 시험의 3회의 사이클을 통과한다. 제품을 24시간 동안 -10℃에 배치하고, 실온(25℃)에 24시간 동안 배치한다. 이는 1회의 사이클을 완성한다. 제품이 3회의 사이클을 통과하는 경우, 제품의 안정성에 대한 높은 신뢰도를 가질 수 있다. 훨씬 더 엄격한 시험은 -10℃ 내지 45℃의 5회 사이클 시험이다. 이는 에멀젼을 엄청난 스트레스 하에 두고, 제품이 시험을 통과하는 경우, 제품은 매우 안정된 제품이다.

[0177] 분산된 상(수중유 에멀젼)은 분리되어 에멀젼의 상부로 올라가서 오일 액적층을 형성하는 경향이 있다. 이 현상

을 크리밍(creaming)이라고 한다. 크리밍은 임박한 에멀젼 불안정성의 초기 징후 중 하나이다. 크리밍을 예측하는 시험 방법은 원심분리이다. 에멀젼을 50℃(122°F)로 가열하고, 3000 rpm에서 30분 동안 원심분리한다. 그 다음, 수득된 제품에 크리밍 징후가 있는지 검사한다.

[0178] 제제 및 포장재 둘 모두가 UV 방사에 민감할 수 있다. 제품을 광역 스펙트럼 출력을 갖는 라이트 박스 내의 유리 및 실제 포장재 내에 넣는다. 알루미늄 호일로 완전히 덮인 또 다른 유리병은 대조군의 역할을 한다. 제품의 변색이 관찰될 수 있다.

[0179] 상기 언급된 모든 시험에 있어서, 색, 냄새/향기, 점도, pH 값, 및 가능한 경우, 현미경 하에서의 입자 크기 균일성 및/또는 입자 응집이 관찰될 수 있다.

[0180] **비침습성 사용 및 침습성 시술과의 사용을 위한 키트**

[0181] 본원에서 제공되는 방법 및 조성물의 일부 실시양태는 본원에서 제공되는 펩타이드를 포함하는 키트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 담당의, 다른 건강 관리 전문가, 환자 또는 간병인에게 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 키트는 적합한 국소 제제 내의 펩타이드 조성물을 함유하는 용기 및 펩타이드 조성물을 대상체에게 투여하기 위한 설명서를 포함한다. 또한, 키트는 선택적으로 하나 이상의 추가의 치료제 또는 다른 제제를 함유할 수 있다. 예를 들면, 국소 형태의 펩타이드 조성물을 함유하는 키트는 다른 피부 관리제, 예를 들면, 세정제, 폐쇄성 보습제, 침투성 보습제, 선스크린제, 선블록 등과 함께 제공될 수 있다. 키트는 벌크 형태로 펩타이드 조성물을 함유할 수 있거나, 연속 투여 또는 순차적 투여를 위해 별도의 용량의 펩타이드 조성물을 함유할 수 있다. 키트에는 선택적으로 하나 이상의 진단 도구, 투여 도구 및/또는 사용 지침이 포함될 수 있다. 키트는 펩타이드 조성물 및 임의의 다른 치료제 또는 유익한 작용제를 투여하기 위한 지침과 함께, 적합한 전달 장치, 예를 들면, 주사기, 펌프 분배기, 단일 용량 패킷 등을 포함할 수 있다. 키트는 포함된 임의의 또는 모든 치료제 또는 유익한 작용제의 보관, 재구성(적용 가능한 경우) 및 투여에 대한 지침을 선택적으로 포함할 수 있다. 키트는 대상체에게 투여될 투여 횟수를 반영하는 다수의 용기, 또는 대상체에게 투여될 상이한 제품을 포함할 수 있다.

[0182] 일부 실시양태에서, 제제는 화장하기 전, 화장 동안 및 화장 후에 피부를 지지하도록 구성되며, 또한 피부 자체의 천연 재생 과정과 함께 작용하고, 피부 외관 및 피부 단단함의 개선에 도움을 준다. 국소 제제는 더 신속한 회복을 위해 또는 일반적으로 더 건강하게 보이는 피부를 위해 시술 후 즉시 적용될 수 있다. 제제는 피부 내의 엘라스틴의 천연 수준을 증가시킬 수 있고, 기존의 엘라스틴의 품질을 개선하고, 콜라겐 생산의 증가를 자극하고, 염증, 발적 및 자극을 감소시키는 높은 항산화 작용을 나타낸다. 국소 제제는 모든 피부 유형 및 시술 후 피부에 적합하다. 국소 제제는 적합한 양의 펩타이드가 환자에 의해 자가 투여될 수 있도록 벌크 형태로 환자에게 제공될 수 있다. 예를 들면, 환자는 환부에 균일한 코팅을 제공하기에 충분하거나 또는 의사가 지시한 바와 같이 충분한 양의 제제를 적용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 추가의 치료제 또는 활성제를 국소 제제에 혼입하는 것이 바람직할 수 있다. 대안적으로, 보조 요법 또는 제제를 별도로 투여할 수 있다. 예를 들면, 세정제, 선블록, 선스크린제, 침투성 보습제 및/또는 폐쇄성 보습제가 실시양태의 국소 조성물 적용 전 또는 후에 투여하기 위해 제공될 수 있다.

[0183] 하나의 실시양태에서, 본원에 기재되는 바와 같이 침습성 피부 시술과 관련하여 사용하기 위한 키트가 제공된다. "침습성 키트"라고 불리는 이 키트는 국소 펩타이드 조성물, 폐쇄성 보습제, 부드러운 세정제, 침투성 보습제, 및 넓은 스펙트럼의 SPF 30+ 선스크린제를 포함한다.

[0184] 또 다른 실시양태에서, 피부 건강을 개선하는 것과 관련하여 사용하기 위한 키트가 제공되지만, 이것은 침습성 피부 시술과는 관련되지 않는다. "비침습성 키트"라고 불리는 키트는 국소 펩타이드 조성물, 부드러운 세정제, 침투성 보습제 및 넓은 스펙트럼의 SPF 30+ 선스크린제를 포함한다.

[0185] 크림, 연고, 로션, 용액, 겔, 스프레이 및 패치의 다양한 예는 활성 성분으로서 본원에 기재되는 바와 같은 펩타이드 조성물을, 침투 강화제 및 상처 치유 또는 상처 봉합의 촉진 또는 만성 피부 상처의 치료를 위해 피부에 상승적으로 작용하는 다른 활성제와 조합하여 포함할 수 있다.

[0186] **실시예**

[0187] **실시예 1: 제제**

[0188] 부형제와 조합으로 제1 펩타이드 및 제2 펩타이드를 포함하는 국소 제제를 제조하였다. 이로써 제조된 제제는 피부 감촉 및 안정성을 포함하여 국소 제제로서 사용하기 위한 적합성에 대하여 평가되었다. 제제는 하기 표와

같이 제조하였다.

[0189] **표 1: 제제 1**

| 성분 | 상표명 | 활성 | 중량% |
|---|---|---|---|
| 수소화 레시틴, C12-16 알코올, 팔미트산 | 바이오필릭(Biophilic) H | 바이오필릭™ H는 "제 2의 피부"로서 작용하고, 따라서 손상된 피부의 피부 장벽을 복구하는 것을 돕는다. 바이오필릭™ H로 만들어진 에멀젼은 적용 동안 피부에서 용융되고, TEWL를 감소시키는 재건 막을 형성한다. | 2.254% |
| 아보카도 추출물, 시어 버터, 벤토나이트 | 바디 3-콤플렉스(Body 3-Complex) | 타이트닝 - 엘라스타제 억제는 엘라스틴 분해, 지방 분해를 억제하고, 일부 지방 분해 및 회전을 장려하고; 임신선 완화를 보조한다. | 1.000% |
| 아세틸 테트라펩타이드-2 | 유플레비티(Uplevity) | LOXL1(리실 옥시다제 유사 효소 1 - 가교 결합 엘라스틴 성분, 트로포엘라스틴)은 트로포엘라스틴에 결합하고- TE는 엘라스틴을 구성하고; FBLN5(피불린 5)는 TE를 인테그린에 결합시켜 섬유아세포가 엘라스틴을 생성하도록 섬유아세포를 자극한다. | 2.000% |
| 파이토엔/파이토플루엔 | IBR CLC 컨센트레이트(Concentrate) 0404 | 무색 카로티노이드는 항산화성, 항염증성이고, UV 및 이의 손상으로부터 보호하고, 염증, 색소침착 및 유리 라디칼 손상을 감소시킬 뿐만 아니라 콜라게나제 발현을 억제하고, 따라서 콜라겐 분해를 감소시킨다. | 0.500% |
| 하이드록시메톡시페닐 데칸온- | 심데카녹스(SymDecanox) HA PN 972276 | 강력하고 고유한 히알루론산 촉진제, 항산화제 및 항자극제 | 1.000% |
| TriHex-팔미토일 트리펩타이드-1 | 코룸(Corum) 8803 | 콜라겐, 엘라스틴 자극, ECM 재순환, 항염증성 | 3.000% |

[0190]

| 성분 | 상표명 | 활성 | 중량% |
|---|---|---|---|
| 헥사펩타이드 -12 | 코룸 8806 | 엘라스틴 결합 단백질로서, 새로 생성된 엘라스틴을 끌어낸다. | 1.000% |
| 아마 종자로부터의 폴리홀로사이드 | 스컬프테센스 (Sculptessence) | 자일로스, 갈락토스, 아라비노스, 람노스; 여기에 포함된 주요 오탄당인 자일로스는 GAG의 제 1 필수 구성요소이고, 결과적으로 이들의 합성을 조절한다. | 5.000% |
| "플랜테인"이라고도 지칭되는 플랜타고 란세올라타 | 세네스템(Senestem) | 마이크로RNA 억제는 세포 노화 및 세포외기질 분해를 방지하기 위하여 단백질 합성을 재시작한다. | 2.000% |
| 딜 추출물 | 라일라스틴 V(LylastineV) | LOXL 재유도를 자극하여 엘라스틴 형성을 장려한다. | 1.000% |
| 포스파티딜세린 | 리포이드(Lipoid) PS P 70 | 리포이드- MMP1 조절, 프로콜라겐 증가, HA 생성의 자극 | 0.050% |
| 올레우로페인 | 올레우로페인 80% | 항염증성 및 또한 UPS 시스템의 자극, 세포에서 노쇠한 단백질의 자가포식 소화, 세포 노화의 역전 | 0.020% |
| 헥사펩타이드-11 | 헥사펩타이드 -11 | 자가포식의 강력한 자극제로서, 프로테아솜, 자가포식, 샤프론 및 관련 유전자로부터의 항산화제 반응의 용량 및 시간 의존적 활성화를 촉진한다. | 0.010% |
| 가수분해된 칸디다 사이토아나 추출물 | 셀데톡스(Celldetox) | 자가포식을 자극하고, 리소좀-정제된 알파-글루칸(산화된 단백질 및 과산화된 지질)의 형성을 촉진하고, 리포푸신 응집체의 축적을 차단한다. | 3.000% |
| 센텔라 아시아티카 | 악티파이트 고투 리포 콜라(Actiphyte Gotu Lipo Kola) | 치유를 촉진하고, 콜라겐, 피브로넥틴을 자극하고, 흉터를 방지한다. | 1.000% |
| 프로판디올 레시틴 | 루카스 메이어 프로-네오(Lucas Meyer Pro-LIPO Neo) | 헥사펩타이드-10을 위한 인지질 전달 비히클 | 0.090% |
| 카페인 (및) 살리실산나트륨 (및) 레시틴 (및) 실리카 | 루카스 메이어 이소셀 슬림(Lucas Meyer Isocell Slim) | 벡터화된 카페인 - 표적화된 전달을 갖는 강력한 지방분해제 | 1.000% |

[0191]

[0192] **실시예 2: 쿨스컬프팅(Coolsculpting) 시술**

[0193] 환자는 그녀의 복부의 양측에 쿨스컬프팅 시술을 받았다. 시술 직후, 그녀는 제제 1의 조성물을 좌측 복부에만 적용하였다. 시술 후, 그녀는 1일 2회, 아침과 저녁에 동일한 좌측 복부 영역에 제제 1의 조성물을 계속 적용하였다. 4주에, 그녀는 하부 좌측 복부에서 느슨한 피부가 덜 현저하였고 우측 복부보다 더 단단하게 보였다는 관찰을 시작하였다. 이러한 동일한 관찰을 좌측에 제제 1의 조성물을 계속 적용하면서 제6주를 통해 수행하였다.

[0194] **실시예 3: 예시적인 제제**

[0195] 하기 제제를 갖는 피부 타이트닝에 사용하기 적합한 제제를 제조할 수 있다.

[0196] 표 2: 예시적인 제제 1A

| 성분 | 중량% |
|---|---|
| 수소화 레시틴, C12-16 알코올, 팔미트산 | 1-4% |
| 아보카도 추출물, 시어 버터, 벤토나이트 | 0.5-2% |
| 아세틸 테트라펩타이드-2 | 1-4% |
| 파이토엔/파이토플루엔 | 0.2-1% |
| 하이드록시메톡시페닐 데칸온 | 0.5-2% |
| TriHex - 팔미토일 트리펩타이드-1 | 1-6% |
| 헥사펩타이드-12 | 0.25-4% |
| 아마 종자로부터의 폴리홀로사이드 | 2.5-10% |
| “플랜테인”이라고도 지칭되는 플랜타고 란세올라타 | 1-4% |
| 딜 추출물 | 0.25-4% |
| 포스파티딜세린 | 0.025-0.1% |
| 올레우로페인 | 0.01-0.05% |
| 헥사펩타이드-11 | 0.005-0.02% |
| 가수분해된 칸디다 사이토아나 추출물 | 1-6% |
| 센텔라 아시아티카 | 0.25-4% |
| 프로판디올 레시틴 | 0.05-0.2% |
| 카페인 (및) 살리실산나트륨 (및) 레시틴 (및) 실리카 | 0.25-4% |

[0197]

[0198] 표 3:예시적인 제제 1B(1)

| 성분 | 중량% |
|---|---|
| 아세틸 테트라펩타이드-2 | 1-4% |
| TriHex - 팔미토일 트리펩타이드-1 | 1-6% |
| 헥사펩타이드-12 | 0.5-2% |
| 포스파티딜세린 | 0.025-0.1% |
| 올레우로페인 | 0.01-0.5% |
| 헥사펩타이드-11 | 0.005-0.02% |
| 기타 성분 | 잔량 |

[0199]

[0200] 표 4:예시적인 제제 1B(2)

| 성분 | 중량% |
|---|---|
| 아세틸 테트라펩타이드-2 | 1-4% |
| TriHex - 팔미토일 트리펩타이드-1 | 1-6% |
| 헥사펩타이드-12 | 0.5-2% |
| 헥사펩타이드-11 | 0.005-0.02% |
| 기타 성분 | 잔량 |

[0201]

[0202] 표 5:예시적인 제제 1C

| 성분 | 중량% |
|---|---|
| 포스파티딜세린 | 0.025-0.1% |
| 올레우로페인 | 0.01-0.5% |
| 기타 성분 | 잔량 |

[0203]

[0204] 표 6: 예시적인 제제 1D

| 성분 | 중량% |
|---|---|
| 아세틸 테트라펩타이드-2 | 1-4% |
| TriHex - 팔미토일 트리펩타이드-1 | 1-6% |
| 헥사펩타이드-12 | 0.5-2% |
| 포스파티딜세린 | 0.025-0.1% |
| 올레우로페인 | 0.01-0.5% |
| 헥사펩타이드-11 | 0.005-0.02% |
| 카페인 (및) 살리실산나트륨 (및) 레시틴 (및) 실리카 | 0.25-4% |
| 기타 성분 | 잔량 |

[0205]

[0206] 표 7: 예시적인 제제 1E

| 성분 | 중량% |
|---|---|
| 수소화 레시틴, C12-16 알코올, 팔미트산 | 1-4% |
| 아보카도 추출물, 시어 버터, 벤토나이트 | 0.5-2% |
| 파이토엔/파이토플루엔 | 0.2-1% |
| 하이드록시메톡시페닐 데칸온 | 0.5-2% |
| 아마 종자로부터의 폴리홀로사이드 | 2.5-10% |
| “플랜테인”이라고도 지칭되는 플랜타고 란세올라타 | 1-4% |
| 딜 추출물 | 0.25-4% |
| 포스파티딜세린 | 0.025-0.1% |
| 올레우로페인 | 0.01-0.05% |
| 가수분해된 칸디다 사이토아나 추출물 | 1-6% |
| 센텔라 아시아티카 | 0.25-4% |
| 프로판디올 레시틴 | 0.05-0.2% |
| 카페인 (및) 살리실산나트륨 (및) 레시틴 (및) 실리카 | 0.25-4% |
| 기타 성분 | 잔량 |

[0207]

[0208] 표 8: 예시적인 제제 1F

| 성분 | 중량% |
|---|---|
| TriHex - 팔미토일 트리펩타이드-1 | 1-6% |
| 헥사펩타이드-12 | 0.5-2% |
| 헥사펩타이드-11 | 0.005-0.02% |
| 기타 성분 | 잔량 |

[0209]

[0210] 표 9: 예시적인 제제 1G

| 성분 | 중량% |
|---|---|
| 아세틸 테트라펩타이드-2 | 1-4% |
| 헥사펩타이드-12 | 0.5-2% |
| 헥사펩타이드-11 | 0.005-0.02% |
| 기타 성분 | 잔량 |

[0211]

[0212] 표 10: 예시적인 제제 1H

| 성분 | 중량% |
|---|---|
| 아세틸 테트라펩타이드-2 | 1-4% |
| TriHex - 팔미토일 트리펩타이드-1 | 1-6% |
| 헥사펩타이드-12 | 0.5-2% |
| 기타 성분 | 잔량 |

[0213]

[0214] 표 11: 예시적인 제제 1I

| 성분 | 중량% |
|---|---|
| 아세틸 테트라펩타이드-2 | 1-4% |
| TriHex - 팔미토일 트리펩타이드-1 | 1-6% |
| 헥사펩타이드-12 | 0.5-2% |
| 기타 성분 | 잔량 |

[0215]

[0216] 표 12: 예시적인 제제 1J

| 성분 | 중량% |
|---|---|
| 아세틸 테트라펩타이드-2 | 1-4% |
| TriHex - 팔미토일 트리펩타이드-1 | 1-6% |
| 헥사펩타이드-12 | 0.5-2% |
| 헥사펩타이드-11 | 0.005-0.02% |
| 기타 성분 | 잔량 |

[0217]

[0218] 표 13: 예시적인 제제 1K

| 성분 | 중량% |
|---|---|
| TriHex - 팔미토일 트리펩타이드-1 | 1-6% |
| 헥사펩타이드-12 | 0.5-2% |
| 기타 성분 | 잔량 |

[0219]

[0220] 표 14: 예시적인 제제 1L

| 성분 | 중량% |
|---|---|
| 세라마이드 NP | .05-.20% |
| 트레멜라 | .50-2.0% |
| 니아신아미드 | 1-4% |
| 수소화 레시틴, C12-16 알코올, 팔미트산 | 1-6% |
| 아보카도 추출물, 시어 버터, 벤토나이트 | 0.25-2% |
| 아세틸 테트라펩타이드-2 | 1-4% |
| 파이토엔/파이토플루엔 | 0.2-1% |
| 하이드록시메톡시페닐 데칸온 | 0.5-2% |
| TriHex-팔미토일 트리펩타이드-1 | 1-6% |
| 팔미토일 헥사펩타이드-12 | 1-6% |
| 아마 종자로부터의 폴리홀로사이드 | 2.5-10% |
| “플랜테인”이라고도 지칭되는 플랜타고 란세올라타 | 1-4% |
| 딜 추출물 | 0.25-4% |
| 포스파티딜세린 | 0.025-0.1% |
| 올레우로페인 | 0.01-0.05% |

[0221]

[0222] **표 15: 예시적인 제제 1M**

| 성분 | 중량% |
|---|---|
| 수소화 레시틴, C12-16 알코올, 팔미트산 | 1-6% |
| 아보카도 추출물, 시어 버터, 벤토나이트 | 0.25-2% |
| 아세틸 테트라펩타이드-2 | 1-4% |
| 파이토엔/파이토플루엔 | 0.2-1% |
| 하이드록시메톡시페닐 데칸온- | 0.5-2% |
| TriHex - 팔미토일 트리펩타이드-1 | 1-6% |
| 팔미토일 헥사펩타이드-12 | 0.25-4% |
| 아마 종자로부터의 폴리휼로사이드 | 2.5-10% |
| "플랜테인" 이라고도 지칭되는 플랜타고 란세올라타 | 1-4% |
| 딜 추출물 | 0.25-4% |
| 포스파티딜세린 | 0.025-0.1% |
| 올레우로페인 | 0.01-0.05% |
| 헥사펩타이드-11 | 0.005-0.02% |
| 가수분해된 칸디다 사이토아나 추출물 | 1-6% |
| 센텔라 아시아티카 | 0.25-4% |
| 프로판디올, 레시틴 | 0.25-2% |
| 유글레나 그라실리스 추출물, 아쿠아, 카페인, 글라우시움 플라븀 잎 추출물 | 0.05-1% |

[0223]

[0224] **실시예 4: 헥사펩타이드-11 처리 후 유전자 발현**

[0225] 섬유아세포에서의 유전자 발현을 헥사펩타이드-11에 노출 72시간 후 측정하였다.

[0226] 진피 섬유아세포를 세포 배양 배지에 놓고, 제조사의 지침에 따라 약 85-90% 컨플루언시(confluency)로 성장하도록 하였다. 세포를 수확하고, $cm^2$당 10,000개 세포로 3일 동안 배양된 6-웰 디쉬에 플레이팅하였다. 3일차에, 현미경으로 컨플루언시를 추정하고, 세포 배양 배지를 교체하였다. 세포를 100X 농도의 헥사펩타이드-11 또는 펩타이드가 없는 대조군 버퍼로 처리하였다. 펩타이드에 대한 초기 노출시 시간은 t=0 시간으로 간주한다. 처리 및 미처리 대조군 세포를 수확하고, 계수하고, t=0 후 24시간, 48시간, 및 72시간에 RNA를 추출하였다. 세포 펠렛 및 단리된 RNA를 정량-PCR에 의한 분석까지 -80℃에서 저장하였다.

[0227] 72-시간 시간점 RNA 샘플(처리 및 미처리)을 유전자 발현 분석에 사용하였다. RNA를 제1 가닥 cDNA으로 전환하고, 정량-PCR에 의해 분석하였다. **표 16A-16B**는 유전자 발현 데이터를 보여준다.

[0228] **표 16A. 유전자 발현 데이터(양의 배수 변화)**

| 유전자 | 배수 변화 | |
|---|---|---|
| AMBRA1 | 3.59 | AMBRA는 자가포식 신호전달 네트워크에서 주요 활성 분자이다. 자가포식은 독성 화합물 뿐만 아니라 손상되거나 불필요한 분자의 제거를 보장한다. 지난 수년간, Ambra1은 자가포식 관련 복합체를 위한 플랫폼 및 초기 자가포식 조절제로서 역할을 하는 뼈대 분자로서 부각되었다. |
| ATG4A | 3.29 | 이 유전자는 자가포식 단백질 패밀리의 일원을 인코딩한다. |
| PSMB5 | 2.56 | 20S 프로테아솜 아단위 베타-5로서 알려진 프로테아솜 아단위 베타 유형-5는 인간에서 PSMB5 유전자에 의해 인코딩되는 단백질이다. |
| CASP3 | 2.24 | 카르파제-3는 아폽토시스 세포 사멸의 시행에서 중요한 역할을 한다. 그러나, 최근 연구는 카스파제-3가 자가포식 공정에서 역할을 하고, 자가포식 액포의 세포외 수출을 선호한다는 것을 나타냈다. |
| ATG5 | 2.00 | Atg5는 자가포식에 특히 필요한 단백질로서 이전에 특성화되었고, 또한 프로-아폽토시스 성질을 갖는다. |

[0229]

[0230] **표 16B. 유전자 발현 데이터(음의 배수 변화)**

| 유전자 | 배수 변화 | |
|---|---|---|
| COL5A2 | -65.65 | 유형 IV, 유형 V, 및 유형 VI 콜라겐 아단위의 분비는 지방질 분화의 중기 동안 최고조였다. |
| MAPK14 | -83.67 | MAPK14의 활성화는 자가포식소체-리소좀 융합 및, 따라서 자가포식을 손상시킨다. |
| TNF | -92.41 | 우리 결과는 아독성 수준에서 TNF가 자가포식을 손상시킬 수 있었다는 것을 증명하였다. |
| SOD3 | -101.59 | ROS를 감소시키고, 세포 아폽토시스를 감소시키고, SOD3 억제는 아폽토시스를 증가시킨다. |
| PDGFRA | -369.65 | 혈소판 유래 성장 인자 신호전달의 억제는 다수의 세포에서 자가포식을 유도한다. |
| IGF1 | -901.80 | 높은 IGF-I 수준은 감소된 자가포식을 야기한다. |

[0231]

[0232] 데이터는 헥사펩타이드-11과 자가포식 사이의 확실하고 유의미한 관계를 보여준다.

[0233] **실시예 5: 대식세포 군집화에 대한 헥사펩타이드-11 처리**

[0234] 대식세포 군집화에 대한 헥사펩타이드-11 처리의 효과를 측정하였다.

[0235] 3T3-L1 지방세포를 처리하지 않거나 24시간 동안 TNF-알파(~25nM)로 처리하였다. 한 세트의 TNF-알파 처리된 지방세포를 또한 헥사펩타이드-11(0.1 mg/mL)로 처리하였다. 한 세트의 J774 대식세포를 헥사펩타이드-11(0.1 mg/mL)로 24시간 동안 처리하였다. 대식세포를 지방세포에 가하였다. 1시간 배양 후, 세포를 얼음 위에 놓고, 형광 표지화된 콜레라 독소 B 아단위와 함께 배양하여 대식세포의 세포 표면을 형광 녹색으로 표지화하였다. 그 다음, 세포를 4% 포름알데히드로 15 분 동안 고정한 다음, 리피드톡스(LipidTox)와 함께 배양하여 지방세포 내의 지질 소적을 형광 적색으로 표지화하였다. 네 가지 조건을 수행하였다: (1) 미처리 지방세포와 함께 J774 대식세포; (2) TNF-알파 처리된 지방세포와 함께 J774 대식세포; (3) 두 세포 유형 모두 1시간 배양으로, 헥사펩타이드-11를 더한 TNF 알파 처리된 지방세포와 함께 J774 대식세포; 및 (4) 헥사펩타이드-11의 존재하에 함께 배양된 헥사펩타이드-11 전처리된 TNF-알파 처리된 지방세포와 함께 펩타이드 전처리된 J774 대식세포. 60X 배율로 촬영한 이미지를 각각의 조건에 대하여 ~100개의 지방세포와 연관된 대식세포의 수를 계수함으로써 분석하였다.

[0236] **도 4**는 지방세포 및 대식세포의 이미지를 보여준다. 좌측 패널은 TNF-알파 처리가 없는 자유 부유 공동 배양된 지방세포 및 대식세포를 보여준다(대조군). 중간 패널은 TNF-알파의 첨가가 초기 지방세포 분해 및 대식세포 군집화를 야기하는 것을 보여준다. 우측 패널은 TNF-알파 및 펩타이드 처리가 추가의 지방세포 소적 분해 및 유의미한 대식세포 군집화를 야기한다는 것을 보여준다.

[0237] **도 5a**는 계수된 지방세포(~100개 지방세포/조건)의 총 수의 퍼센트로서 표현된 0, 1, 2, 3, 4, 및 5+ 연관된 대식세포와 지방세포의 수를 도시한다. 지방세포가 처리되지 않은 경우(백색 막대, 막대 군의 좌측으로부터 첫번째 막대(**501**)), 지방세포는 3보다 큰 이들과 연관된 대식세포를 갖지 않는 것으로 확인되었고, 대부분은 대식세포를 갖지 않았다. TNF-알파 처리는 지방세포와 연관된 대식세포의 수를 크게 증가시켰다(적색 막대, 막대 군의 좌측으로부터 두번째 막대(**503**)). 펩타이드 처리는 지방세포와 연관된 대식세포의 수를 증가시켰고(청색 막대, 막대 군의 좌측으로부터 세번째 막대(**505**)), 펩타이드로 전처리된 세포를 갖는 것을 포함한다(암청색 막대, 막대 군의 좌측으로부터 네번째 막대(**507**)). **도 5b-5c**는 함께 군을 이루는 대식세포/지방세포의 수와 함께 **도 5a**와 같은 데이터를 보여준다. **도 5b**는 미처리 지방세포(백색 막대, 막대 군의 좌측으로부터 첫번째 막대(**509**)), TNF-알파 처리(적색 막대, 막대 군의 좌측으로부터 두번째 막대(**511**)), 펩타이드 및 TNF-알파 처리(청색 막대, 막대 군의 좌측으로부터 세번째 막대(**513**)), 및 펩타이드 전처리 후, TNF-알파 처리된 세포(암청색 막대, 막대 군의 좌측으로부터 네번째 막대(**515**))를 보여준다. **도 5c**는 미처리 지방세포(백색 막대, 막대 군의 좌측으로부터 첫번째 막대(**517**)), TNF-알파 처리(적색 막대, 막대 군의 좌측으로부터 두번째 막대(**519**)), 및 펩타이드 전처리 후, TNF-알파 처리된 세포(청색 막대, 막대 군의 좌측으로부터 세번째 막대(**521**))를 보여준다.

[0238] 데이터는 헥사펩타이드-11 처리가 대식세포 군집화를 증가시킨다는 것을 보여준다.

[0239] **실시예 6: 냉동 지방 분해술 시술과 조합으로 신체 재생 복합체의 효능 및 내성을 평가하는 이중 맹검 무작위 대조 시험**

[0240] 10명의 대상체가 시험에 참여하였다. 후보 대상체는 양측 모두 치료에 충분한 부피의 연하고 유연한 조직을 갖고, 팔꿈치로부터 적어도 14 cm만큼 팔에서 지방의 분명한 지방살로서 나타나는 명백하게 보이는 양쪽 피하 팔 지방을 갖는 25세 내지 65세 연령의 여성을 포함하였다. 처리 부위 또는 그 근처에 이전 지방 감소 시술 또는 이식물을 갖거나, 팔에 이전에 수술을 받았거나, 기존의 질환 또는 약물 사용과 관련하여, 의사에 의해 결정된 바, 장치 사용에 대한 임의의 사용 금지 사유를 갖는 대상체는 연구에 대한 참여가 배제되었다. 임신 또는 수유 중인 대상체 및 연구 기간 동안 임신할 계획이 있는 대상체는 배제되었다.

[0241] 대상체는 쿨스컬프팅 시스템(ZELTIQ Aesthetics, 미국 캘리포니아주 플레젠튼 소재)을 사용하여 상부 팔의 냉동 지방 분해술의 처리를 받았다. 각각의 대상체는 쿨퍼티트 어드밴티지(COOLPETITE Advantage)™ 컵을 사용하여 각각의 팔에 전달된 2회의 -11℃, 35분 냉각 사이클을 받았다. 컵을 표준 과정에 대하여 각각의 뒤쪽 팔의 2개의 별개의 위치(4 x 35분 기간)에 배치하였다. 각각의 팔에 대한 처리의 중지 직후, 중간 강도의 시간이 맞춰진 3분(+/- 1분) 수동 마사지를 수행하였다. 오른쪽 팔이 먼저 처리를 받았다. 국소 신체 재생 복합체 제품(예시적인 제제 1M)을 사용하여 1일 2회 하나의 팔을 처리하였다. 비교군 로션을 사용하여 다른 팔을 1일 2회 처리하였다. 대상체에 대한 평가는 4, 8, 및 12주에 수행하였다. 연구 효능 평가는 맹검 조사자 평가 및 사진술, 대상체 만족도 및 개선, 시간에 따른 윤곽 개선 및 피부 조임, 톤 및 질감의 평가, 및 정량 평가를 위한 캔필드(Canfield) 사진술의 평가를 포함하였다. 피부 이완은 또한 **표 17**의 등급에 따라 측정되었다.

[0242] **표 17. 피부 이완 등급**

| 점수 | 분류 | 설명 |
|---|---|---|
| 0 | 없음 | 느슨한 피부 없음, 부드러운 피부 표면 질감을 갖는 톤이 있는 단단한 피부 |
| 1 | 약함 | 약간 느슨한 피부, 부드러운 피부 표면 질감을 갖고 다소 톤이 있음 |
| 2 | 중간 | 중간 정도로 느슨한 피부, 깊은 톤이 없고, 피부 표면 위의 약간의 주름 및 늘어짐 |
| 3 | 심각함 | 근본적인 톤이 없는 매우 느슨한 피부, 피부 표면 위의 다수의 주름 및 늘어짐, 촉진을 통해 아래에 있는 피하 조직으로부터 구별되는 피부 |
| 4 | 극심함 | 근본적인 톤이 없는 피부의 현저한 과잉, 피부 표면 위의 심각한 주름 및 늘어짐 |

[0243]

[0244] **도 6a-6c**는 처리 1개월 후 팔의 이미지를 보여준다.

[0245] 데이터는 처리 후 피부 이완의 개선을 보여준다.

[0246] **실시예 7. 목에서의 피부 이완의 개선**

[0247] **표 14**에 기재된 바와 같은 예시적인 제제 1L의 효과를 목에서의 피부 이완의 개선에 대하여 시험하였다.

[0248] 예시적인 제제 1L을 52세 연령의 여성의 귀 부위에 12주 동안 매일 2회 국소 적용하였다. 생검 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 및 베르호프반 기에슨(VVG) 염색을 수행하였다.

[0249] **도 7a**는 10X 배율에서 기준선에서 VVG 염색 및 확대 이미지를 보여준다. 더 뭉쳐진 오래된 엘라스틴 섬유(얇은 흑색 염색) 및 적은 건강한 엘라스틴 섬유(적은 얇은 흑색 염색)이 관찰되었다. **도 7b**는 10X 배율에서 예시적인 제제 1L의 12주 적용 후, VVG 염색 및 확대 이미지를 보여준다. 12주 후, 더 건강한 엘라스틴 섬유를 나타내는 더 많은 얇은 흑색 섬유, 및 진피 곳곳에 잘 분포된 얇은 흑색 섬유가 존재하였다.

[0250] **도 7c**는 20X 배율에서 기준선에서 H&E 염색 및 확대 이미지를 보여준다. 편평하고 더 불활성인 기저 세포가 관찰되었다. **도 7d**는 20X 배율에서 예시적인 제제 1L의 적용 12주 후, H&E 염색 및 확대 이미지를 보여준다. **도 7d**에서 보는 바와 같이, 더 많은 층의 케라티노사이트(더 두꺼운 표피), 감소된 표피 수분 손실을 지지하는 더 건강한 두꺼워진 각화 케라틴 층(바구니형 직조 층), 및 진피-표피 접합부에서 더 건강한 그물 능선 및 기저 줄기 세포가 존재하였다.

[0251] 데이터는 예시적인 제제 1L의 처리의 결과로서 새롭고 건강하고 잘 분배된 엘라스틴 섬유 뿐만 아니라 개선된 표피 건강 및 기능을 보여준다.

[0252] **실시예 8. 목에서의 질감 및 주름의 개선**

[0253] **표 14**에 기재된 바와 같은 예시적인 제제 1L을 포함하는 치료 섭생법의 효과를 시험하였다.

[0254] **도 8a-8b**는 53세 연령의 제1 여성 대상체에 적용된 바와 같은 치료 섭생법의 효과를 보여준다. 치료 섭생법은 아침과 저녁에 적용되는 부드러운 세정제, 아침과 저녁에 적용되는 예시적인 제제 1L, 및 아침에 적용되는 넓은 스펙트럼의 SPF 30 선스크린제를 포함하였다. **도 8a-8b**에서 보는 바와 같이, 16주 동안 치료 섭생법에 대하여 기준선과 비교하여, 목에서 주름의 44% 감소, 목에서 전체 질감의 22% 개선, 및 적색 채널에서 59% 개선이 있었다. **도 8c**는 처리 8주 후, 여성 대상체의 이미지를 보여준다. **도 8d**는 처리 12주 후, 여성 대상체의 이미지를 보여준다. 처리 12주에, 목에서 발적의 62% 감소 및 흉부에서 발적의 51% 감소가 있었다.

[0255] **도 9**는 45세 연령의 제2 여성 대상체에 적용되는 바와 같은 치료 섭생법의 효과를 보여준다. 치료 섭생법은 아침과 저녁에 적용되는 부드러운 세정제, 아침과 저녁에 적용되는 예시적인 제제 1L, 및 아침에 적용되는 넓은 스펙트럼의 SPF 30 선스크린제를 포함하였다. **도 9**에서 보는 바와 같이, 흉부에서 발적의 38% 감소가 있었다.

[0256] 67세 연령의 제3 여성 대상체는 예시적인 제제 1L을 1일 2회 적용하였다. **도 10**은 67세 연령의 제3 여성 대상체에 적용된 치료 섭생법의 효과를 보여준다.

[0257] 데이터는 예시적인 제제 1L을 포함하는 치료 섭생법이 목의 전체적인 질감을 개선시키고 주름을 감소시킨다는 것을 보여준다.

[0258] **실시예 9: 헥사펩타이드-11을 위한 리포솜 전달 시스템**

[0259] 국소 전달을 위하여 헥사펩타이드-11을 리포솜 내에 제제화하였다.

[0260] 300 ppm(0.03%)의 헥사펩타이드-11 및 27%의 프로-리포™ 네오(Pro-Lipo™ Neo)로 리포솜의 물 현탁액을 제조하였다. **도 11**에서 보는 바와 같은 도식은 수용성 성분 포획, 지용성 성분 포획, 및 지용성 및 수용성 성분 포획을 포함하는 다양한 리포솜의 생성 방법을 보여준다. 리포솜은 **도 12**에서 보는 바와 같이 제조되는 리포솜 현탁액 공정 후 관찰되었다. 리포솜 내에 캡슐화된 헥사펩타이드-11을 포함하는 제제의 평균 입자 크기는 약 185 nm 사이였다.

[0261] **실시예 10: 이미지화 기술**

[0262] 다양한 이미지화 기술을 사용하여 **도 13**에서 보는 바와 같이 피부 이완의 개선을 검정하였다.

[0263] **실시예 11: 냉동 지방 분해술 시술과의 조합으로 신체 재생 복합체의 효능 및 내성을 평가하는 제2 이중 맹검 무작위 대조 시험**

[0264] 상부 팔 부위의 지방 감소 장치 냉동 지방 분해술과 조합으로, 단순한 보습제(세타필(Cetaphil) 로션)와 비교하

여 신체 재생 복합체(RBC)(예시적인 제제 1M)의 효능을 평가하기 위하여 무작위 이중 맹검 비교군 대조 연구를 수행하였다. 다섯(5)명의 대상체는 무작위로 하나의 팔에 RBC를 받고 다른 팔에 비교군(세타필 로션)을 받았다. 대상체는 스크리닝, 기준선/처리 방문 및 처리 후 1, 4, 8 및 12주에 방문에 후속 방문을 가졌다. 대상체는 처리 방문(제0일)에 상부 팔에 냉동 지방 분해술 처리를 받았다. 대상체는 전체 연구 동안 처리 방문의 저녁에 시작하여 매일 2회에 배정된 처리 부위에 맹검 연구 크림를 적용하도록 지시를 받았다. 연구 효능 평가는 맹검 조사자 평가 및 사진술을 포함하였다. 대상체 만족도 및 개선이 또한 평가되었다.

[0265] **연구 집단**

[0266] 다섯(5)명 이하의 평가할 수 있는 대상체가 이러한 예비 연구에 참여하였다. 후보 대상체는 양측 모두 치료에 충분한 부피의 연하고 유연한 조직을 갖고, 팔꿈치로부터 적어도 14 cm만큼 팔에서 지방의 분명한 지방살로서 나타나는 명백하게 보이는 양쪽 피하 팔 지방을 갖는 25세 내지 65세 연령의 여성을 포함하였다. 처리 부위 또는 그 근처에 이전 지방 감소 시술 또는 이식물을 갖거나, 팔에 이전에 수술을 받았거나, 기존의 질환 또는 약물 사용과 관련하여, 의사에 의해 결정된 바, 장치 사용에 대한 임의의 사용 금지 사유를 갖는 대상체는 연구에 대한 참여가 배제되었다. 과도한 이완을 가진 대상체가 또한 배제되었다. 임신 또는 수유 중인 대상체 및 연구 기간 동안 임신할 계획이 있는 대상체는 배제되었다. 대상체는 중요한 식단 또는 운동 프로그램을 시작하는 것을 피하고 일정한 체중(기준선 측정의 5% 이내)을 유지하도록 지시를 받았다.

[0267] **물질 및 방법**

[0268] *시술*

[0269] 대상체는 쿨스컬프팅 시스템(ZELTIQ Aesthetics, 미국 캘리포니아주 플레젠튼 소재)을 사용하여 상부 팔의 냉동 지방 분해술의 처리를 받았다. 각각의 대상체는 쿨퍼티트 어드밴티지(COOLPETITE Advantage)™ 컵을 사용하여 각각의 팔에 전달된 2회의 -11℃, 35분 냉각 사이클을 받았다. 컵을 표준 과정에 대하여 각각의 뒤쪽 팔의 2개의 별개의 위치(4 x 35분 기간)에 배치하였다. 각각의 팔에 대한 처리의 중지 직후, 중간 강도의 시간이 맞춰진 3분(+/- 1분) 수동 마사지를 수행하였다. 오른쪽 팔이 먼저 처리를 받았다.

[0270] *연구 국소 제품*

[0271] 국소 제품은 매일 2회 적용되는 신체 재생 복합체; 및 비교군으로 세타필 로션(단순한 OTC 보습제)을 포함하였다. 국소 제품을 이중 맹검 방식으로 A 및 B로 표지화된 튜브로 제공하였다. 처리 배정은 맹검이었다. 대상체는 처리 방문시 튜브 1개의 제품 A 및 튜브 1개의 제품 B를 제공받았다. 추가의 공급은 미래 방문시 필요한 경우 제공받았다. 팔 배정은 무작위이고, 대상체는 전체 연구 기간 동안 매일 2회 제품 A를 오른쪽 상부 팔에 적용하고 제품 B를 왼쪽 상부 팔에 적용하도록 지시를 받았다.

[0272] **연구 평가**

[0273] **사진술**

[0274] 표준화된 사진술을 스크리닝, 기준선/처리 방문(시술 전 및 후), 및 각각의 후속 방문(1, 4, 8, 및 12주)시 수행하였다. 사진은 앞, 뒤(수평면/90도); 및 정방향 및 90도로 구부린 팔꿈치를 향하는 어깨의 동일한 수준에서 손목과 함께 추가의 뒷모습을 찍었다. 캔필드 미러(Canfield Mirror) 소프트웨어를 사용하여 팔 배치의 일관성 및 고스팅(ghosting) 및 캔필드를 통한 가능한 분석을 보장하였다. 분석은 톤, 질감, 주름 및 전체 피부 표면적에서 기준선으로부터의 변화를 평가하기 위하여 캔필드 및/또는 고스팅에 의해 수행하였다. 다른 평가가 또한 수행될 수 있다.

[0275] *조사자 평가*

[0276] 맹검 조사자는 모든 방문시 피부 이완 및 모든 후속 방문시 윤곽 개선을 평가하도록 요구받았다. 피부 이완의 평가는 방문 동안 대상체를 평가함으로써 수행되었다. 윤곽 개선의 평가는 연구 방문 사진과 비교하여 기준선 사진을 검토함으로써 수행되었다.

[0277] *대상체 평가*

[0278] 대상체는 모든 방문시 피부 이완 및 모든 후속 방문시 윤곽 개선을 평가하도록 요구받았다. 대상체는 연구 종료시 피부 질의 전체적인 평가를 완료하였다.

[0279] *원주*

[0280] 원주 측정을 모든 방문마다 수행하였고, 하나의 지정된 줄자를 사용하여 수행하였다. 이들은 항상 해부학적 랜드마크로부터 일정한 거리, 예를 들면, 팔꿈치 돌기로부터의 거리에서 수행되었다. 모든 측정은 동일한 조사자에 의해 수행하여 가능한 관찰자 간의 변동성을 피하였다.

[0281] **연구 방문**

[0282] 대상체는 총 6번의 방문을 받았다: 스크리닝, 처리 방문(제0일) 및 처리 후 1, 4, 8 및 12주에 후속 방문. 기준선/처리 방문에서, 대상체는 어떤 팔에 신체 재생 복합체(RBC) 또는 비교군을 받을지 여부를 무작위로 정하였다. 부위는 맹검 키트와 함께 제공된다. 키트는 이용 가능한 가장 낮은 키트부터 순차적인 순서로 분배되었다. 대상체는 매일 2회 A 표지의 배정된 제품을 우측 처리 부위에 및 B 표지의 제품을 우측 처리 부위에 적용하도록 지시를 받았다.

[0283] 표준화된 사진을 각각의 방문시 찍었다. 제0일에, 사진을 처리 전 및 시술 후 15분(+/- 5분)에 찍었다.

[0284] 맹검 조사자는 모든 연구 방문시 피부 이완 평가 설문지(**표 18**) 및 모든 후속 방문시 시술 후 윤곽 개선 질문(**표 19**)을 완료하였다. 대상체는 모든 연구 방문시 피부 이완 평가 설문지 및 모든 후속 방문시 시술 후 이들의 팔 형상의 개선(**표 20**)을 완료하였다. 추가로, 대상체는 최종 연구 방문(제12주/EOS)시 피부 질의 전체 평가(**표 21**)를 완료하였다.

[0285] **표 18. 피부 이완 등급**

| 점수 | 분류 | 설명 |
|---|---|---|
| 0 | 없음 | 느슨한 피부 없음, 부드러운 피부 표면 질감을 갖는 톤이 있는 단단한 피부 |
| 1 | 약함 | 약간 느슨한 피부, 부드러운 피부 표면 질감을 갖고 다소 톤이 있음 |
| 2 | 중간 | 중간 정도로 느슨한 피부, 깊은 톤이 없고, 피부 표면 위의 약간의 주름 및 늘어짐 |
| 3 | 심각함 | 근본적인 톤이 없는 매우 느슨한 피부, 피부 표면 위의 다수의 주름 및 늘어짐, 촉진을 통해 아래에 있는 피하 조직으로부터 구별되는 피부 |
| 4 | 극심함 | 근본적인 톤이 없는 피부의 현저한 과잉, 피부 표면 위의 심각한 주름 및 늘어짐 |

[0286]

[0287] **표 19. 시술 후 윤곽 개선**

| | 없음 | 작음 | 중간 | 큼 |
|---|---|---|---|---|
| 전체 윤곽 개선 | 0 | 1 2 3 | 4 5 6 | 7 8 9 |
| 우측 | | | | |
| 좌측 | | | | |

[0288]

[0289] **표 20. 팔 형상 개선**

| 팔의 전체 형상의 개선 | 강하게 동의 | 동의 | 중간 | 비동의 | 강하게 비동의 |
|---|---|---|---|---|---|
| 우측 | | | | | |
| 좌측 | | | | | |

[0290]

[0291] **표 21. 피부 질의 전체 평가**

| 질문에 대하여 가장 맞는 대답을 갖는 측을 고르시오 | | 우측 | 좌측 | 차이 없음 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 나는 이 팔의 피부의 상태에서 더 전체적인 개선이 있다고 생각한다. | | | |
| 3 | _____측에서 늘어진 피부가 더 빠르게 감소하였다. | | | |
| 4 | _____측에서 피부 조임이 더 빠르게 증가하였다. | | | |
| 5 | 나는 _____팔이 보이는 것에 더 자신감을 느낀다. | | | |
| 6 | 나는 다른 제품보다 이 피부관리 제품을 사용하는 것을 선호한다. | | | |
| 7 | 나는 다른 제품보다 이 피부관리 제품을 다른 사람들에게 추천할 것이다. | | | |

[0292]

[0293] **연구 기간**

[0294] 연구 기간은 하기 기재된 바와 같은 몇몇 방문을 포함하였다.

[0295] 방문 1 스크리닝 방문(제-17일 내지 제-1일): 이들이 연구에 참가할 자격이 있는지 여부를 결정하기 위하여 장래의 대상체를 시험하였다. 이러한 초기 시험은 다음을 포함하였다: 사진 공개 및 표준화된 사진의 수득.

[0296] 방문 2 기준선/처리 방문(제0일): 이러한 후속 방문은 표준화된 사진(기준선); 다음 이용 가능한 키트의 배정; 처리 전 맹검 조사자 및 대상체 설문지; 원주; 쿨스컬프팅 수행 후, 3분 마사지(우측 제1); 표준화된 사진(15 +/- 5분); 및 가정용 제품 적용 지침 시트/적용 다이어리의 검토를 포함하였다.

[0297] 방문 3(제1주): 이러한 후속 방문은 대상체 및 맹검 조사자 평가; 원주; 표준화된 사진; 및 대상체의 시술 후 가정용 지침/적용 다이어리의 검토를 포함하였다.

[0298] 방문 4(제4주): 이러한 후속 방문은 대상체 및 맹검 조사자 평가; 원주; 표준화된 사진; 및 대상체의 시술 후 가정용 지침/적용 다이어리의 검토를 포함하였다.

[0299] 방문 5(제8주): 이러한 후속 방문은 대상체 및 맹검 조사자 평가; 원주; 표준화된 사진; 및 대상체의 시술 후 가정용 지침/적용 다이어리의 검토를 포함하였다.

[0300] 방문을 요약한 이벤트 일정은 **표 22**에 나타낸다.

[0301] **표 22. 이벤트 일정**

| | 방문 1 | 방문 2 | | 방문 3 | 방문 4 | 방문 5 | 방문 6 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 스크리닝 | 처리 1 | | 처리 후 | | | EOS |
| **시술** | 제-17 일 내지 제-1 일 | 제 0 일 전 | 후 | 제 1 주 | 제 4 주 | 제 8 주 | 제 12 주 |
| 사진 공개 | X | | | | | | |
| 연구 적격성 검토 | X | X | | | | | |
| 처리 면에 대하여 대상을 무작위화(알라스틴 RBC 또는 세타필 로션) | | X | | | | | |
| 완전성 및 순응성에 대하여 다이어리 검토 | | | | X | X | X | X |
| 조사자 피부 이완 평가 | | X | | X | X | X | X |
| 대상체 피부 이완 평가 | | X | | X | X | X | X |
| 대상체 피부 질의 전체적인 심미성 개선 | | | | | | | X |
| 쿨스컬프팅 | | X | | | | | |
| 표준화된 사진 | X | X | X | X | X | X | X |
| 국소 제품 적용(제품 A 및 B) | | | X | | | | |
| 원주 | | X | | X | X | X | X |
| 조사자 윤곽 개선 설문지 | | | | X | X | X | X |
| 대상체의 팔 형상 개선 설문지 | | | | X | X | X | X |
| 중량을 배분하고, 무작위 국소 제품(제품 A 및 B)를 돌려보내고, 적용 가능한 새로운 제품을 배분함. | | | X | X | X | X | X |
| 가정용 시술 후 지침 시트/다이어리의 검토 | | | X | X | X | X | |

[0302]

[0303] **실시예 12. 임상 연구로부터의 결과**

[0304] 하기 임상 시험은 실시예 6 및 11에 기재된 것들과 유사하고, 다양한 측정을 수행하였다.

[0305] 냉동 지방 분해술을 받고, 신체 재생 복합체(예시적인 제제 1M) 또는 대조군으로 처리된 환자에서 팔 윤곽 및 팔 형상을 측정하였다. 팔 윤곽 및 팔 형상을 방문 3: 제1주 후속; 방문 4: 제4주 후속; 방문 5: 제8주 후속; 및 방문 6: 제12주 후속, 최종 방문을 포함하는 다양한 환자 방문에서 측정하였다. 방문 1(방문 1: 스크리닝 방문)로부터의 데이터는 사용하지 않았다. 방문 2는 기준선/처리이다. 데이터는 **도 14a-14d**에서 볼 수 있다. **도 14a-14d**에서 보는 바와 같이, 효능은 방문 5에서 가장 높았고, 이는 냉동 지방 분해술 후 8주이다.

[0306] **실시예 13: 무선주파수 후, 신체 재생 복합체 투여로 처리된 환자**

[0307] 환자는 무선주파수 "뜨거운" 쿨스컬프팅 기술인 밴퀴시(Vanquish) ME 시술을 받았다. 환자의 배꼽 아래 하부 복부의 우측에 시술 후 신체 재생 복합체(예시적인 제제 1M)를 국소적으로 투여하였다. 퀀티피케어 라이프비즈® 인피니티(QuantifiCare LifeViz® Infinity) 카메라 및 소프트웨어 이미징 시스템으로 3D 사진을 찍었다(**도 15a-15c**). 제5주에 찍은 **도 15a-15c**에서 보는 바와 같이, 3D 사진은 부피 및 윤곽 변화를 증명하고, 색상 등급은 부피 변화($cm^3$)를 나타낸다. 색상 등급은 하기와 같다: 청색은 부피 감소를 나타내고, 적색은 부피 증가이고, 황색은 중성(변화 없음)이다. 우측에서 뚜렷한 감소가 있었고(화살표, **도 15a**), **도 15b-15c**에서 보는 바와 같이 추가로 정량되었다. **도 15b**에서 보는 바와 같이 40 $cm^3$ 감소가 있었고, **도 15c**에서 보는 바와 같이 2 $cm^3$ 감소가 있었다.

[0308] **실시예 14: 쿨스컬프팅 시술 후, 신체 재생 복합체 투여로 처리된 환자**

[0309] 환자는 쿨스컬프팅 시술을 받았다. 환자의 배꼽 아래 하부 복부의 우측에 시술 후 신체 재생 복합체(예시적인 제제 1M)를 국소적으로 투여하였다. 퀀티피케어 라이프비즈® 인피니티 카메라 및 소프트웨어 이미징 시스템으로 3D 사진을 찍었다(**도 16a-16c**). 제11주에 찍은 **도 16a-16c**에서 보는 바와 같이, 3D 사진은 부피 및 윤곽 변화를 증명하고, 색상 등급은 부피 변화($cm^3$)를 나타낸다. 색상 등급은 하기와 같다: 청색은 부피 감소를 나타내고, 적색은 부피 증가이고, 황색은 중성(변화 없음)이다. 우측에서 뚜렷한 감소가 있었고(화살표, **도 16a**), **도**

16b-16c에서 보는 바와 같이 추가로 정량되었다. **도 16b**에서 보는 바와 같이 17 $cm^3$ 감소가 있었고, **도 16c**에서 보는 바와 같이 8 $cm^3$ 변화가 있었다.

[0310] **실시예 15: 신체 스컬프팅 장치 후, 신체 재생 복합체 투여로 처리된 환자에서 지방 감소의 가속화**

[0311] 대상체는 하부 복부 및 옆구리의 양측에 밴퀴시 ME™(BTL Aesthetics) 지방 감소 시술을 받았다. 대상체의 우측에는 신체 재생 복합체(예시적인 제제 1M) 및 대상체의 좌측에서 국소 처리 하지 않는 것(오직 시술 처리만)을 포함하는 분리된 복부 섭생법으로 대상체를 후속 처리하였다. 결과는 **도 17**에 나타낸다. **도 17**은 시술 후 9주 후 3D 부피 맵 결과를 보여준다. 청색은 부피 감소를 나타내고, 적색은 부피 증가를 나타낸다. 대상체의 우측에 대한 신체 재생 복합체 처리는 1 $cm^3$의 감소를 야기하는 국소 처리되지 않은 대상체의 좌측과 비교하여 35 $cm^3$의 부피 감소를 야기하였다(**도 17**).

[0312] **실시예 16: 신체 스컬프팅 장치 후, 신체 재생 복합체 투여로 처리된 환자의 지방 감소의 가속화**

[0313] 대상체는 하부 복부의 양측에 쿨스컬프팅 지방 감소 시술을 받았다. 대상체의 우측에는 신체 재생 복합체(예시적인 제제 1M) 및 대상체의 좌측에서 국소 처리 하지 않는 것(오직 시술 처리만)을 포함하는 분리된 복부 섭생법으로 대상체를 후속 처리하였다. 결과는 **도 18**에 나타낸다. **도 18**은 시술 후 11주 후 3D 부피 맵 결과를 보여준다. 청색은 부피 감소를 나타내고, 적색은 부피 증가를 나타낸다. 대상체의 우측에 대한 신체 재생 복합체 처리는 7 $cm^3$의 감소를 야기하는 국소 처리되지 않은 대상체의 좌측과 비교하여 17 $cm^3$의 부피 감소를 야기하였다(**도 18**).

[0314] **실시예 17: 신체 스컬프팅 장치 후, 5주 후 신체 재생 복합체 투여로 처리된 환자의 지방 감소의 가속화**

[0315] 대상체는 하부 복부 및 옆구리의 양측에 쿨스컬프팅 지방 감소 시술을 받았다. 대상체의 우측에는 신체 재생 복합체(예시적인 제제 1M) 및 대상체의 좌측에서 국소 처리 하지 않는 것(오직 시술 처리만)을 포함하는 분리된 복부 섭생법으로 대상체를 후속 처리하였다. 퀀티피케어라이프비즈® 인피니티 카메라 및 소프트웨어 이미징 시스템으로 사례 연구 사진을 찍었다. 3D 사진은 소프트웨어의 클레이 모드로 표시하여 부피 및 윤곽 변화를 드러냈다. 색상 등급 및 부피 맵은 부피 변화($cm^3$)를 나타낸다. 청색은 부피 감소를 나타내고, 적색은 부피 증가를 나타낸다.

[0316] 결과는 **도 19**에 나타낸다. **도 19**는 시술 후 5주 후, 3D 부피 맵 결과를 보여준다. 대상체의 우측에 대한 신체 재생 복합체 처리는 75 $cm^3$의 감소를 야기하는 국소 처리되지 않은 대상체의 좌측과 비교하여 162 $cm^3$의 부피 감소를 야기하였다(**도 18**).

[0317] 상기 설명은 관련 기술 분야의 임의의 통상의 기술자가 본 발명을 실시하고 사용할 수 있도록 완전하고, 명료하며, 간결하고, 정확한 용어로, 본 발명을 수행하기 위해 고려되는 최선의 방식, 및 이를 실시하고 사용하는 방법 및 과정을 제시한다. 그러나, 본 발명은 완전히 동등한, 상기 논의된 것으로부터의 변형 및 대체 구조가 가능하다. 결과적으로, 본 발명은 개시된 특정 실시양태로 제한되지 않는다. 반대로, 본 발명은 본 발명의 요지를 구체적으로 제시하고 명백하게 특허 청구하는 하기 청구 범위에 의해 일반적으로 표현되는 본 발명의 취지 및 범위 내에 있는 모든 변형 및 대체 구조를 포함한다. 개시내용은 도면 및 상기 설명에서 예증되고 구체적으로 설명되었지만, 상기 예증 및 설명은 단지 예증하거나 예시적인 것이지, 제한적인 것이 아님이 고려되어야 한다.

[0318] 본원에서 언급되는 모든 문헌은 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다. 참조로서 포함된 간행물 및 특허 또는 특허 출원이 본 명세서에 포함된 개시내용과 모순되는 경우, 본 명세서는 그러한 모순되는 자료를 대체하고/거나 우선하도록 의도된다.

[0319] 달리 정의되지 않는 한, 모든 용어(기술 용어 및 과학 용어 포함)는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 통상적이며 관례적인 의미를 부여해야 하고, 본원에서 명시적으로 그렇게 정의되지 않는 한, 특별하거나 맞춤화된 의미로 제한되지 않아야 한다. 본 개시내용의 특정 특징 또는 측면을 설명할 때 특정 용어의 사용은 그 용어가 관련되는 본 개시내용의 특징 또는 측면의 임의의 특정 특질을 포함하도록 제한된다고 그 용어가 본원에서 재정의됨을 의미하는 것으로 여겨지지 않아야 함을 알아야 한다. 본원에서, 특히 첨부되는 청구 범위에서 사용되는 용어 및 문구, 및 그의 변형은 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, 제한적인 것과 대조적으로 개방형인 것으로 고려되어야 한다. 전술한 것의 예로서, 용어 "포함하는"은 "제한 없이 포함하는", "포함하지만 이에 한정되지 않는" 등을 의미하는 것으로 읽어야 하고; 본원에서 사용되는 용어 '포괄하는'은 '포함하는', '함유하는' 또는

'에 의해 특징지어지는'과 동의어이고, 포괄적이거나 개방형이며, 추가의 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않고, 용어 '갖는'은 "적어도 갖는"으로서 해석되어야 하고, 용어 '포함하다'는 '포함하지만 이에 한정되지 않는'으로 해석되어야 하고, 용어 '예'는 그의 철저하거나 제한적인 목록이 아닌, 논의되는 항목의 예시적인 예를 제공하기 위해 사용되고; 형용사, 예를 들면, '알려진', '보통의', '표준의' 및 유사한 의미의 용어는 설명된 항목을 주어진 기간으로 또는 주어진 시간에 현재 이용 가능한 항목으로 제한하는 것으로 해석되지 않아야 하고, 그 대신 현재 또는 미래의 임의의 시간에 이용 가능하거나 알려질 수 있는 알려진, 보통의 또는 표준 기술을 포함하도록 읽어야 하고, '바람직하게', '선호되는', '요구되는', '바람직한'과 같은 용어 및 유사한 의미의 단어를 사용하는 것은 특정 특징이 본 발명의 구조 또는 기능에 중요하거나 필수적이거나 또는 심지어 중요함을 의미하는 것으로 이해되지 않아야 하고, 그 대신에 본 발명의 특정 실시양태에서 이용될 수 있거나 이용되지 않을 수 있는 대안적인 또는 추가의 특징을 단지 강조하기 위한 것으로 이해되어야 한다. 마찬가지로, 접속사 '및'과 함께 연결된 일군의 항목은 해당 항목의 각각의 하나 하나가 그 군에 존재해야 함을 요구하는 것으로 읽지 않아야 하고, 오히려 달리 명시적으로 언급되지 않는 한 '및/또는'으로 읽어야 한다. 이와 유사하게, 접속사 '또는'과 함께 연결된 일군의 항목은 해당 군 내에 상호 배타성을 요구하는 것으로 읽지 않아야 하고, 오히려 달리 명시적으로 언급되지 않는 한 '및/또는'으로 읽어야 한다.

[0320] 값의 범위가 제공되는 경우, 범위의 상한 및 하한, 및 범위의 상한과 하한 사이의 각각의 개재하는 값이 실시양태 내에 포함되는 것으로 이해된다.

[0321] 본원에서 실질적으로 임의의 복수 및/또는 단수 용어의 사용과 관련하여, 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 문맥 및/또는 본원에 적절하게 복수로부터 단수로, 및/또는 단수로부터 복수로 번역할 수 있다. 다양한 단수/복수 순열은 명료성을 위해 본원에서 명백하게 제시될 수 있다. 부정 관사 'a' 또는 'an'은 복수를 배제하지 않는다. 단일 프로세서 또는 다른 단위가 청구 범위에 언급된 여러 항목의 기능을 수행할 수 있다. 특정 측정값이 서로 상이한 종속항에서 인용된다는 사실은 이 측정값의 조합을 유리하게 사용할 수 없다는 것을 나타내는 것은 아니다. 청구 범위 내의 모든 참조 부호는 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0322] 특정 수의 도입된 청구항 언급이 의도된다면, 그러한 의도는 청구항에서 명시적으로 언급될 것이며, 그러한 언급이 없는 경우 그러한 의도는 존재하지 않는다는 것이 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 또한 이해될 것이다. 예를 들면, 이해를 돕기 위해, 하기 첨부되는 청구항은 청구항 언급을 도입하기 위해 "적어도 하나의" 및 "하나 이상의"라는 도입 문구의 사용을 포함할 수 있다. 그러나, 상기 문구의 사용은 부정 관사 "a" 또는 "an"에 의한 청구항 언급의 도입이, 그 도입된 청구항 언급을 포함하는 임의의 특정 청구항을 그 하나의 언급만을 포함하는 실시양태로 제한함을 의미하는 것으로 해석되지 않아야 하고, 심지어 동일한 청구항이 도입 문구 '하나 이상의' 또는 '적어도 하나의' 및 부정 관사, 예를 들면, 'a' 또는 'an'을 포함하는 경우에도 그러하고(예를 들면, 'a' 및/또는 'an'은 일반적으로 '적어도 하나의' 또는 '하나 이상의'를 의미하는 것으로 해석되어야 함), 이것은 청구항 언급을 도입하기 위해 사용되는 정관사의 사용에 대해서도 마찬가지이다. 또한, 특정 수의 도입된 청구항 언급이 명시적으로 언급되더라도, 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 그러한 언급이 일반적으로 적어도 언급된 수를 의미하는 것으로 해석되어야 함을 인식할 것이다(예를 들면, 다른 수식어가 없이 '2개의 언급'만을 언급하는 것은 일반적으로 적어도 2개의 언급 또는 2개 이상의 언급을 의미한다). 또한, 'A, B 및 C 등 중 적어도 하나'와 유사한 규약이 사용되는 경우, 일반적으로 이러한 구성은 관련 기술 분야의 통상의 기술자가 그 규약을 이해하는 의미로 의도된다(예를 들면, 'A, B 및 C 중 적어도 하나를 갖는 시스템'은 A 단독, B 단독, C 단독, A와 B, A와 C, B와 C 및/또는 A, B와 C 등을 갖는 시스템을 포함하고 이로 제한되지 않는다). A, B, 또는 C 등 중 적어도 하나'와 유사한 규약이 사용되는 경우, 일반적으로 그러한 구성은 관련 기술 분야의 통상의 기술자가 그 규약을 이해하는 의미로 의도된다(예를 들면 'A, B 또는 C 중 적어도 하나를 갖는 시스템'은 A 단독, B 단독, C 단독, A와 B, A와 C, B와 C, 및/또는 A, B와 C 등을 갖는 시스템을 포함하고 이로 제한되지 않는다). 설명, 청구 범위 또는 도면에서 2개 이상의 대안적인 용어를 제시하는 사실상 임의의 분리적인 단어 및/또는 문구는 용어 중 하나, 용어의 어느 하나, 또는 두 용어 모두를 포함할 가능성을 고려하는 것으로 이해되어야 한다는 것이 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 추가로 이해될 것이다. 예를 들면, 'A 또는 B'라는 문구는 'A' 또는 'B' 또는 'A 및 B'의 가능성을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0323] 본 명세서에서 사용되는 성분의 양, 반응 조건 등을 표현하는 모든 숫자는 모든 경우에 용어 '약'에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 그 반대 의미로 표시되지 않는 한, 본원에서 제시되는 수치 파라미터는 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 변할 수 있는 근사치이다. 적어도, 균등론의 적용을 본원에 대해 우선권을 주장하는 임의의 출원의 임의의 청구항의 범위로 제한하고자 하는 시도로서가 아니라, 각각의 수치 파라미터는 유효 자릿수 및 통상적인 반올림 방법에 비추어 해석되어야 한다.

[0324] 또한, 상기 내용은 명확성 및 이해를 위해 예증 및 실시예로서 일부 상세하게 설명되었지만, 특정 변경 및 변형이 실시될 수 있음은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 자명하다. 따라서, 상세한 설명 및 실시예는 본 발명의 범위를 본원에서 설명된 특정 실시양태 및 실시예로 제한하는 것으로 해석되지 않아야 하고, 오히려 본 발명의 진정한 범위 및 사상에 포함되는 모든 변형 및 대안을 또한 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

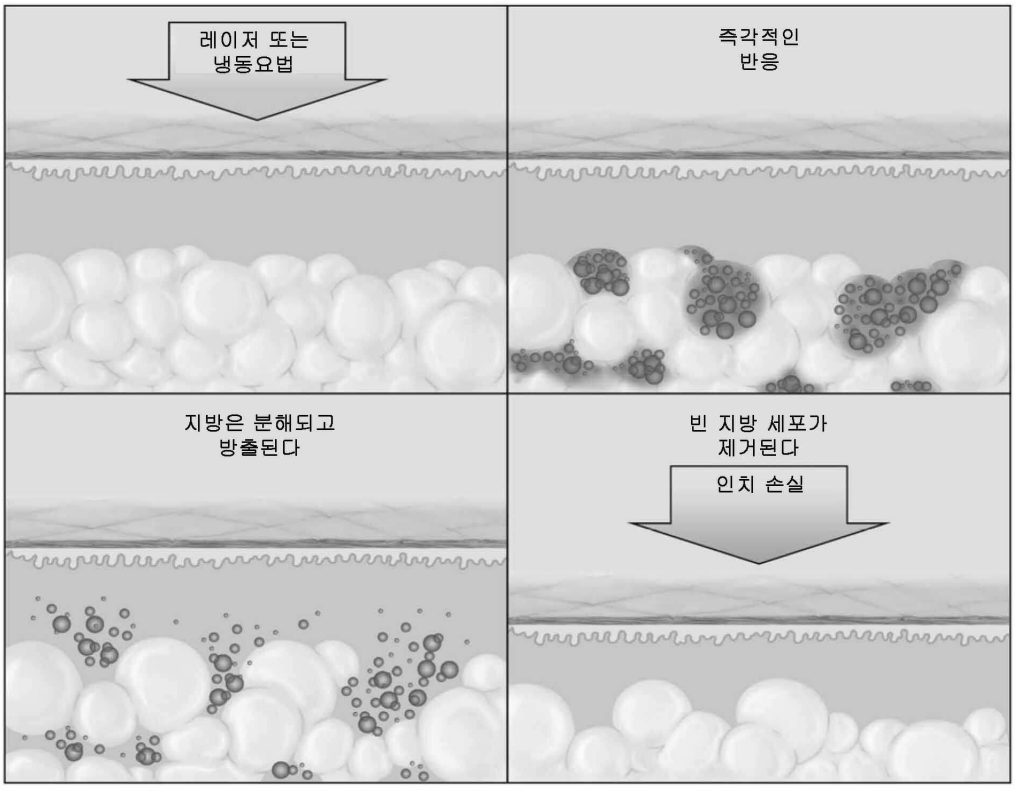
[0325] **번호 실시양태**

[0326] 실시양태 1번은 피부 이완 또는 신체 윤곽형성의 개선을 위한 국소 조성물로서, 하나 이상의 트리펩타이드, 하나 이상의 테트라펩타이드, 및 하나 이상의 헥사펩타이드를 포함하고, 여기서 국소 조성물은 피부 이완 또는 신체 윤곽형성을 개선시키는 것인 국소 조성물을 포함한다. 실시양태 2번은 실시양태 1번에 있어서, 하나 이상의 트리펩타이드 중 하나의 트리펩타이드가 1-10 ppm으로 존재하는 것인 국소 조성물을 포함한다. 실시양태 3번은 실시양태 1-2번에 있어서, 하나 이상의 트리펩타이드 중 하나의 트리펩타이드가 트리펩타이드-1인 국소 조성물을 포함한다. 실시양태 4번은 실시양태 1-3번에 있어서, 트리펩타이드-1이 팔미토일 트리펩타이드-1, 미리스토일 트리펩타이드-1, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 국소 조성물을 포함한다. 실시양태 5번은 실시양태 1-4번에 있어서, 하나 이상의 테트라펩타이드 중 하나의 테트라펩타이드가 1-10 ppm으로 존재하는 것인 국소 조성물을 포함한다. 실시양태 6번은 실시양태 1-5번에 있어서, 하나 이상의 테트라펩타이드 중 하나의 테트라펩타이드가 테트라펩타이드-2인 국소 조성물을 포함한다. 실시양태 7번은 실시양태 1-6번에 있어서, 테트라펩타이드-2가 아세틸 테트라펩타이드-2를 포함하는 것인 국소 조성물을 포함한다. 실시양태 8번은 실시양태 1-7번에 있어서, 하나 이상의 헥사펩타이드 중 제1 헥사펩타이드가 0.5-10 ppm으로 존재하는 것인 국소 조성물을 포함한다. 실시양태 9번은 실시양태 1-8번에 있어서, 하나 이상의 헥사펩타이드 중 제1 헥사펩타이드가 헥사펩타이드-12인 국소 조성물을 포함한다. 실시양태 10번은 실시양태 1-9번에 있어서, 헥사펩타이드-12가 팔미토일 헥사펩타이드-12, 미리스토일 헥사펩타이드-12, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 국소 조성물을 포함한다. 실시양태 11번은 실시양태 1-10번에 있어서, 하나 이상의 헥사펩타이드 중 제2 헥사펩타이드가 상이한 아미노산 서열을 포함하는 것인 국소 조성물을 포함한다. 실시양태 12번은 실시양태 1-11번에 있어서, 제2 헥사펩타이드가 0.001-1 ppm으로 존재하는 것인 국소 조성물을 포함한다. 실시양태 13번은 실시양태 1-12번에 있어서, 제2 헥사펩타이드가 헥사펩타이드-11인 국소 조성물을 포함한다. 실시양태 14번은 실시양태 1-13번에 있어서, 제2 헥사펩타이드가 리포솜 내에 제제화되는 것인 국소 조성물을 포함한다. 실시양태 15번은 실시양태 1-14번에 있어서, 세라마이드 NP, 트레멜라 푸시포르미스 추출물, 니아신아미드, 수소화 레시틴, C12-16 알코올, 팔미트산, 아보카도 추출물, 시어 버터, 벤토나이트, 파이토엔/파이토플루엔, 하이드록시메톡시페닐 데칸온, 폴리홀로사이드, 플랜타고 란세올라타, 딜 추출물, 포스파티딜세린, 올레우로페인, 가수분해된 칸디다 사이토아나 추출물, 센텔라 아시아티카, 프로판디올, 레시틴, 유글레나 그라실리스 추출물, 아쿠아, 카페인, 글라우시움 플라붐 잎 추출물, 또는 이의 조합을 추가로 포함하는 것인 국소 조성물을 포함한다. 실시양태 16번은 피부 이완 또는 신체 윤곽형성을 개선시키는 방법으로서, 하나 이상의 트리펩타이드, 하나 이상의 테트라펩타이드, 및 하나 이상의 헥사펩타이드를 포함하는 국소 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 국소 조성물은 피부 이완 또는 신체 윤곽형성을 개선시키는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 17번은 실시양태 1-16번에 있어서, 국소 조성물이 체형 보정 시술과 함께 투여되는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 18번은 실시양태 1-17번에 있어서, 국소 조성물이 체형 보정 시술 후 투여되는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 19번은 실시양태 1-18번에 있어서, 국소 조성물이 체형 보정 시술 후 1일 내에 투여되는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 20번은 실시양태 1-19번에 있어서, 체형 보정 시술이 고주파 집속 초음파, 펄스형 집속 초음파, 냉동 지방 분해술, 무선주파수 유도 전기천공법, 주사 가능한 지질분해제, 지방 흡입술, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 21번은 실시양태 1-20번에 있어서, 국소 조성물이 피부 이완 시술과 함께 투여되는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 22번은 실시양태 1-21번에 있어서, 국소 조성물이 피부 이완 시술 후 투여되는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 23번은 실시양태 1-22번에 있어서, 국소 조성물이 피부 이완 시술 후 1일 내에 투여되는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 24번은 실시양태 1-23번에 있어서, 피부 이완 시술이 고주파 집속 초음파, 펄스형 집속 초음파, 무선주파수 유도 전기천공법, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 25번은 실시양태 1-24번에 있어서, 국소 조성물이 비침습성 지방 감소 시술과 함께 투여되는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 26번은 실시양태 1-25번에 있어서, 국소 조성물이 비침습성 지방 감소 시술 후 투여되는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 27번은 실시양태 1-26번에 있어서, 비침습성 지방 감소 시술이 저출력 레이저 요법, 적외선 광, 초음파, 무선주파수, 냉동 지방 분해술, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 28번은 실시양태 1-27번에 있어서, 국소 조성물이 1일 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6회 투여되는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 29번은 실시양태 1-28번에 있어서, 국소 조성물이 1일 2회 투여되는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 30번은 실시양태 1-29번에 있어서, 국소 조성물이 적어도 1주, 2주, 4주, 8주, 또는 12주 동안 투여되는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 31번은 실

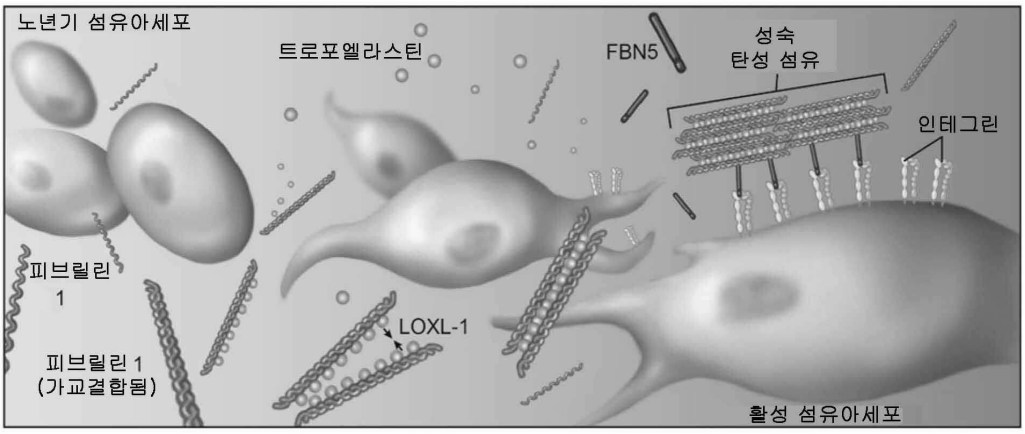
시양태 1-30번에 있어서, 하나 이상의 트리펩타이드 중 하나의 트리펩타이드가 1-10 ppm으로 존재하는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 32번은 실시양태 1-31번에 있어서, 하나 이상의 트리펩타이드 중 하나의 트리펩타이드가 트리펩타이드-1인 방법을 포함한다. 실시양태 33번은 실시양태 1-32번에 있어서, 트리펩타이드-1이 팔미토일 트리펩타이드-1, 미리스토일 트리펩타이드-1, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 34번은 실시양태 1-33번에 있어서, 하나 이상의 테트라펩타이드 중 하나의 테트라펩타이드가 1-10 ppm으로 존재하는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 35번은 실시양태 1-34번에 있어서, 하나 이상의 테트라펩타이드 중 하나의 테트라펩타이드가 테트라펩타이드-2인 방법을 포함한다. 실시양태 36번은 실시양태 1-35번에 있어서, 테트라펩타이드-2가 아세틸 테트라펩타이드-2를 포함하는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 37번은 실시양태 1-36번에 있어서, 하나 이상의 헥사펩타이드 중 제1 헥사펩타이드가 0.5-10 ppm으로 존재하는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 38번은 실시양태 1-37번에 있어서, 하나 이상의 헥사펩타이드 헥사펩타이드 중 제1 헥사펩타이드가 헥사펩타이드-12인 방법을 포함한다. 실시양태 39번은 실시양태 1-38번에 있어서, 헥사펩타이드-12가 팔미토일 헥사펩타이드-12, 미리스토일 헥사펩타이드-12, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 40번은 실시양태 1-39번에 있어서, 하나 이상의 헥사펩타이드 중 제2 헥사펩타이드가 상이한 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 41번은 실시양태 1-40번에 있어서, 제2 헥사펩타이드가 0.001-1 ppm으로 존재하는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 42번은 실시양태 1-41번에 있어서, 제2 헥사펩타이드가 헥사펩타이드-11인 방법을 포함한다. 실시양태 43번은 실시양태 1-42번에 있어서, 제2 헥사펩타이드가 리포솜 내에 제제화되는 것인 방법을 포함한다. 실시양태 44번은 실시양태 1-43번에 있어서, 국소 조성물이 세라마이드 NP, 트레멜라 푸시포르미스 추출물, 니아신아미드, 수소화 레시틴, C12-16 알코올, 팔미트산, 아보카도 추출물, 시어 버터, 벤토나이트, 파이토엔/파이토플루엔, 하이드록시메톡시페닐 데칸온, 폴리홀로사이드, 플랜타고 란세올라타, 딜 추출물, 포스파티딜세린, 올레우로페인, 가수분해된 칸디다 사이토아나 추출물, 센텔라 아시아티카, 프로판디올, 레시틴, 유글레나 그라실리스 추출물, 아쿠아, 카페인, 글라우시움 플라붐 잎 추출물, 또는 이의 조합을 추가로 포함하는 것인 방법을 포함한다.

## 도면

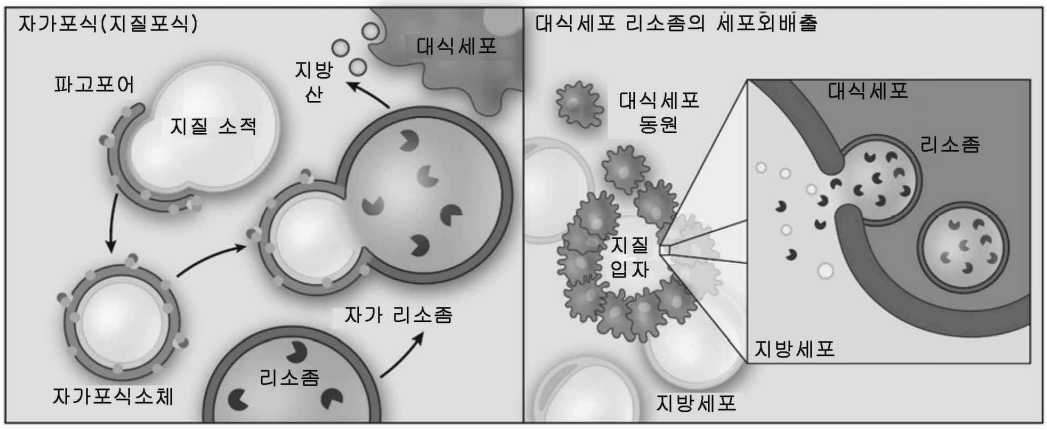
### 도면1



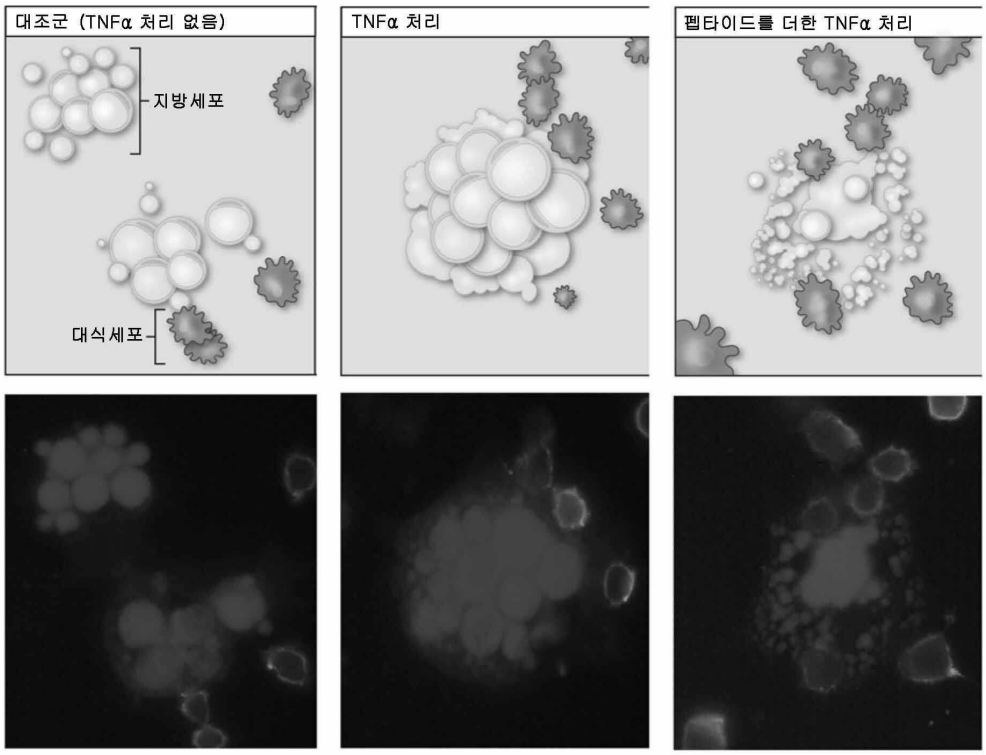
도면2


노년기 섬유아세포
트로포엘라스틴
FBN5
성숙
탄성 섬유
인테그린
피브릴린
1
LOXL-1
피브릴린 1
(가교결합됨)
활성 섬유아세포

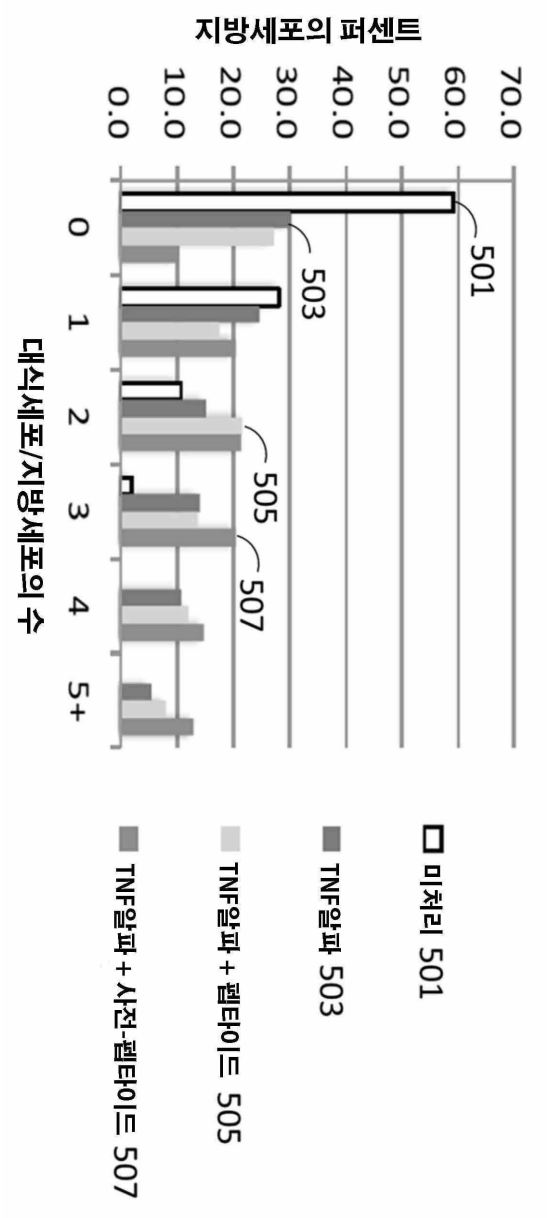
도면3


자가포식(지질포식)
대식세포
지방
산
파고포어
지질 소적
자가 리소좀
자가포식소체
리소좀
대식세포 리소좀의 세포외배출
대식세포
동원
대식세포
리소좀
지질
입자
지방세포
지방세포

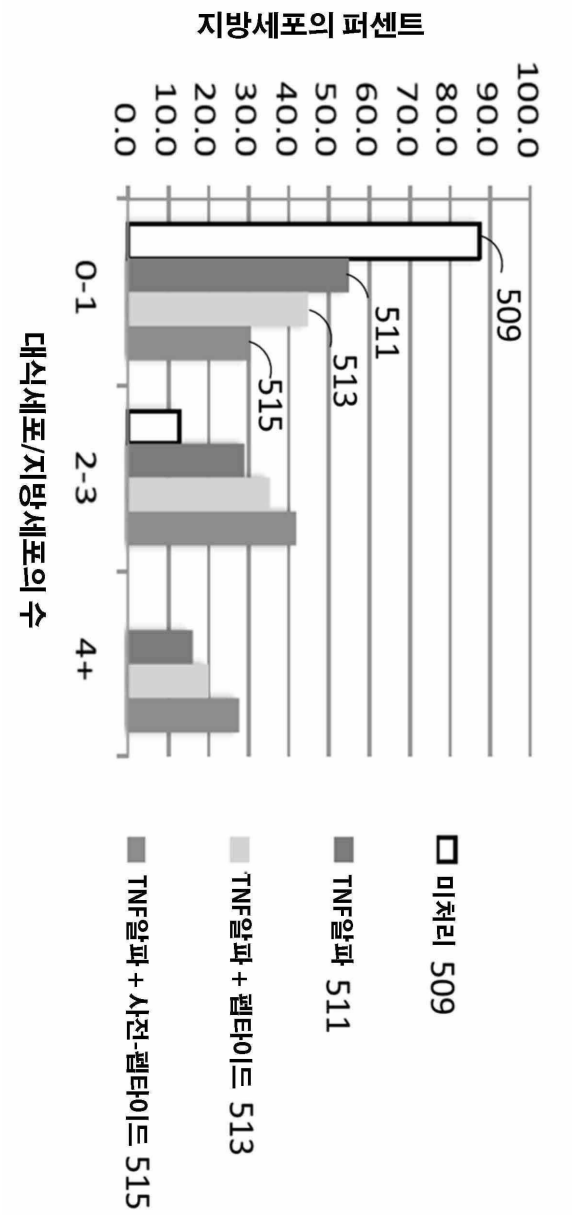
도면4



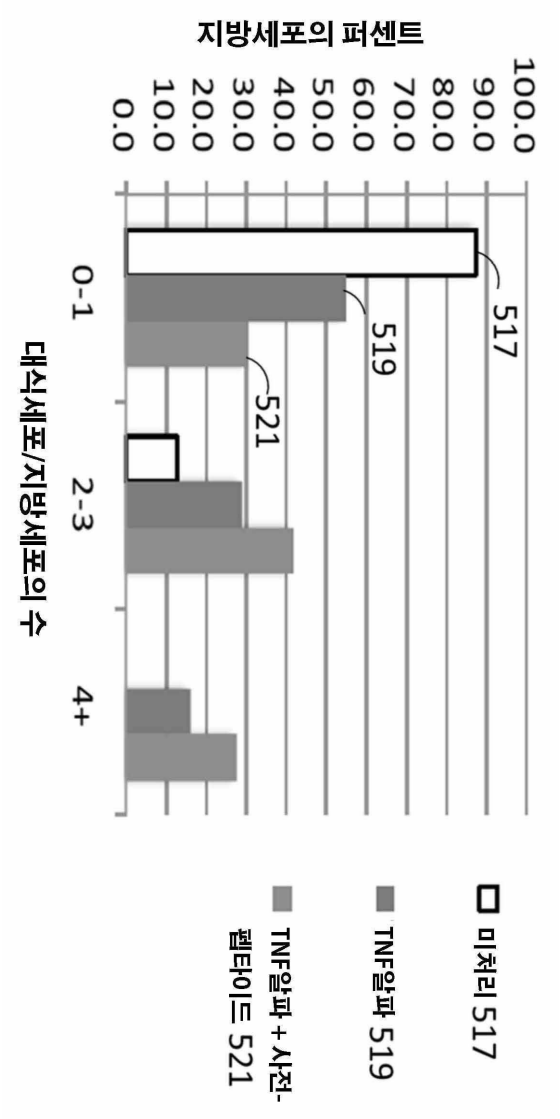
도면5a


지방세포의 퍼센트
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
0
1
2
3
4
5+
대식세포/지방세포의 수
501
503
505
507
미처리 501
TNF알파 503
TNF알파 + 펩타이드 505
TNF알파 + 사전-펩타이드 507

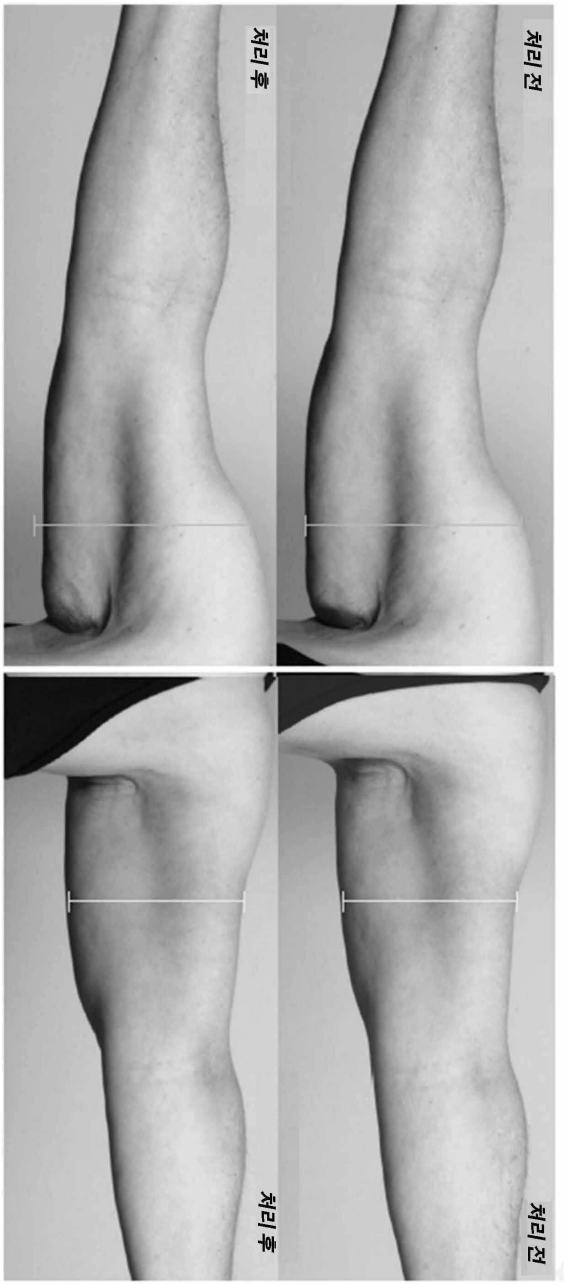
도면5b


지방세포의 퍼센트
100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
509
511
513
515
0-1
2-3
4+
대식세포/지방세포의 수
미처리 509
TNF알파 511
TNF알파 + 펩타이드 513
TNF알파 + 사전-펩타이드 515

도면5c


지방세포의 퍼센트
100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
517
519
521
0-1
2-3
4+
대식세포/지방세포의 수
미처리 517
TNF알파 519
TNF알파 + 사전-펩타이드 521

도면6a



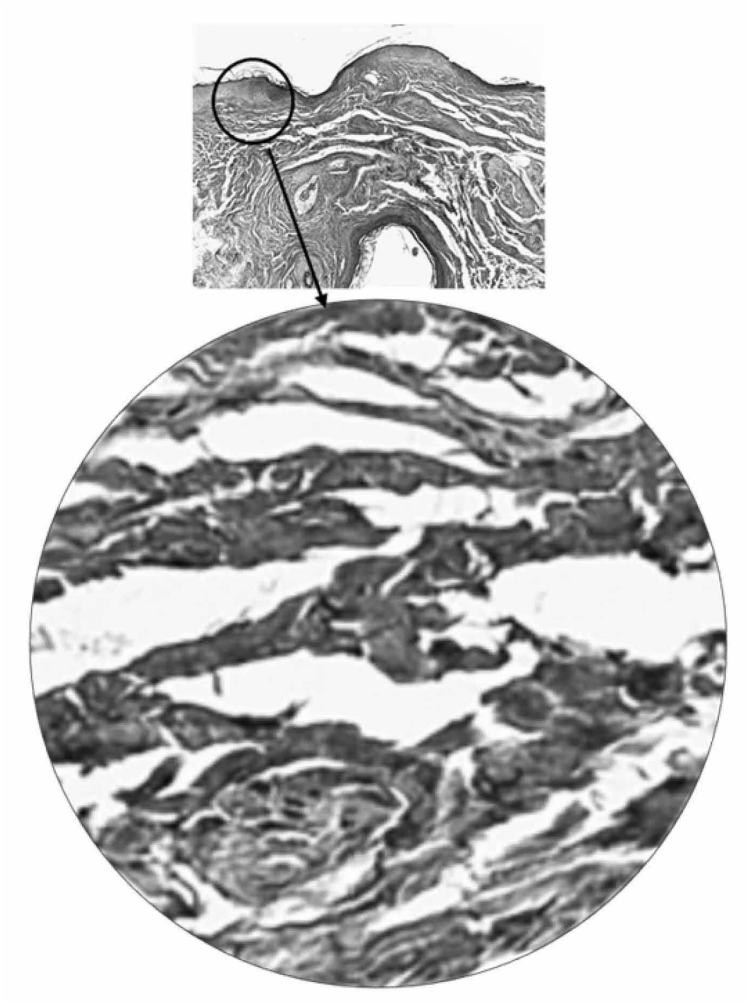
도면6b


처리 후 위에 고스팅된 처리 전
처리 전 위에 고스팅된 처리 후
*후속 방문시 피의 불량한 위치조정
처리 전
처리 후
Δ = -4.45%
Δ = +0.93%
처리 전
처리 후

도면6c



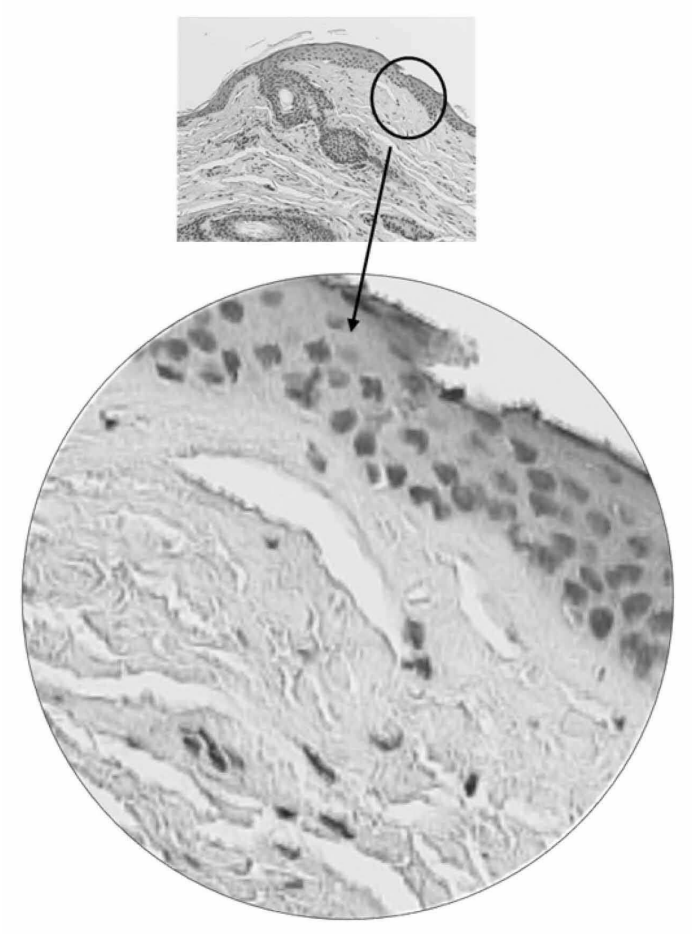
도면7a



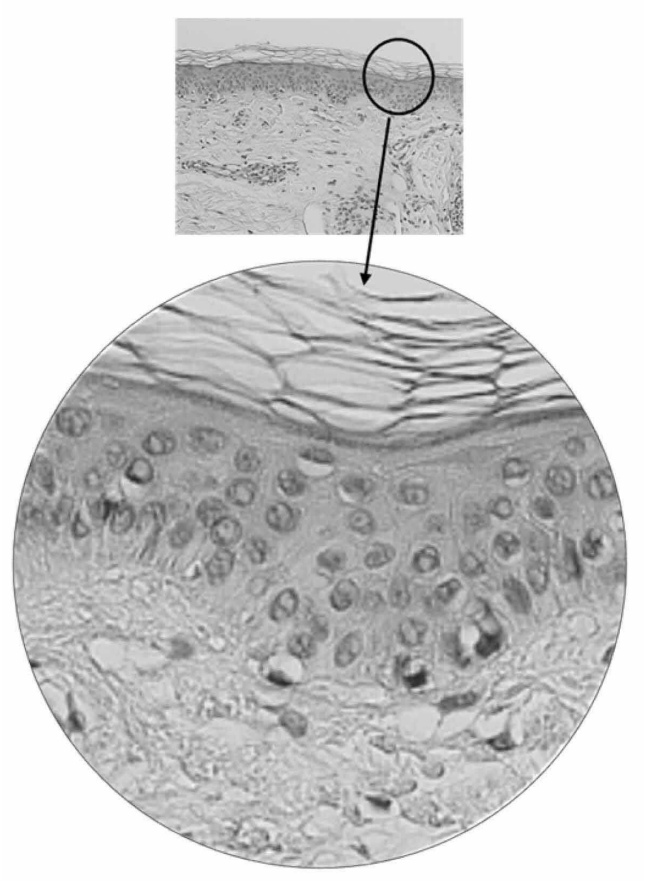
도면7b



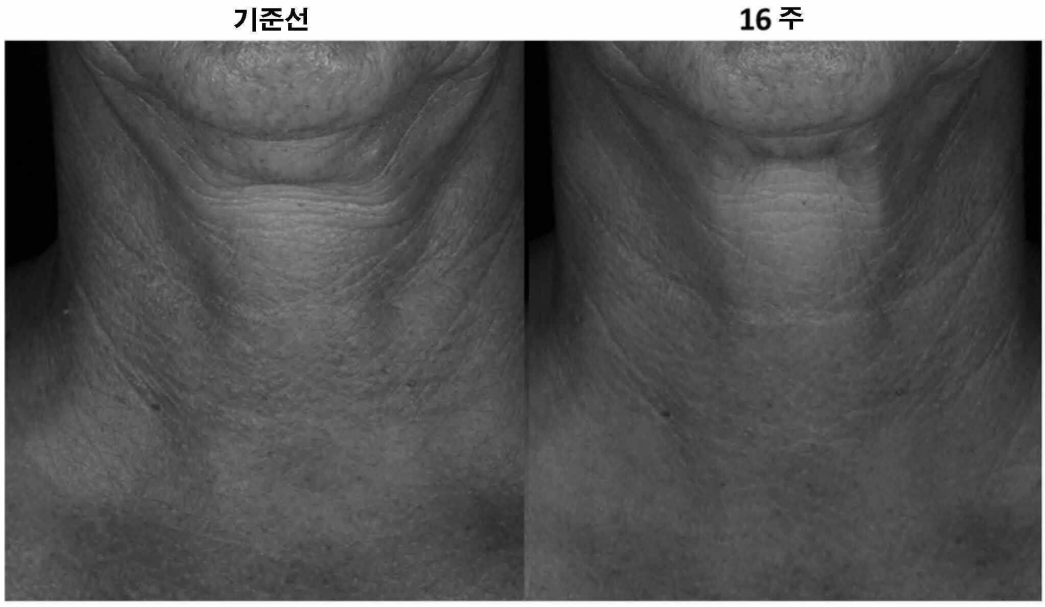
도면7c



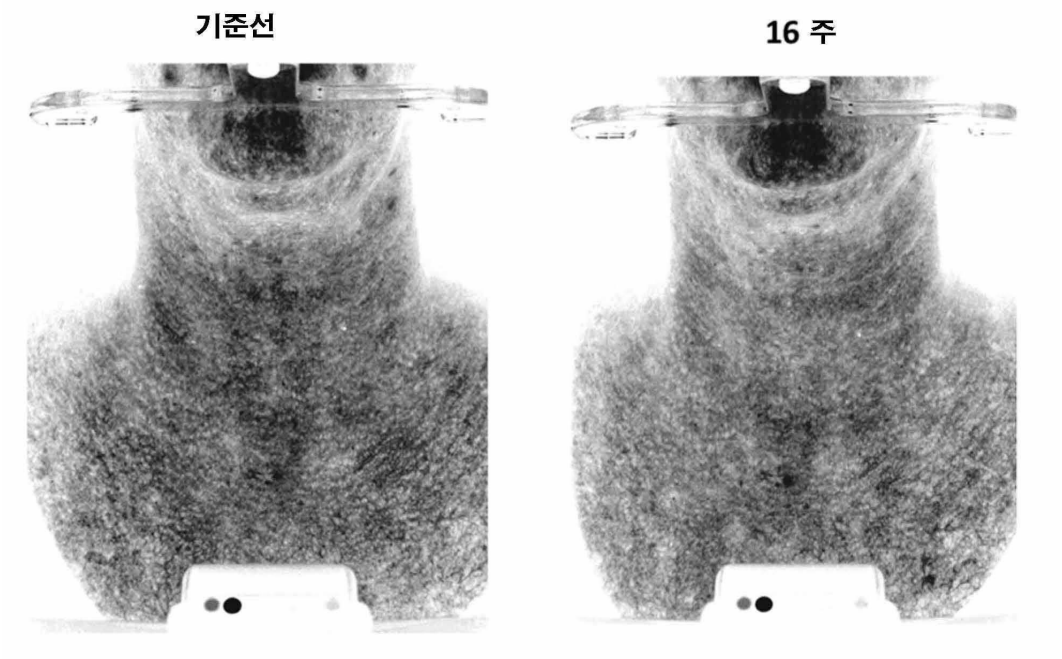
도면7d



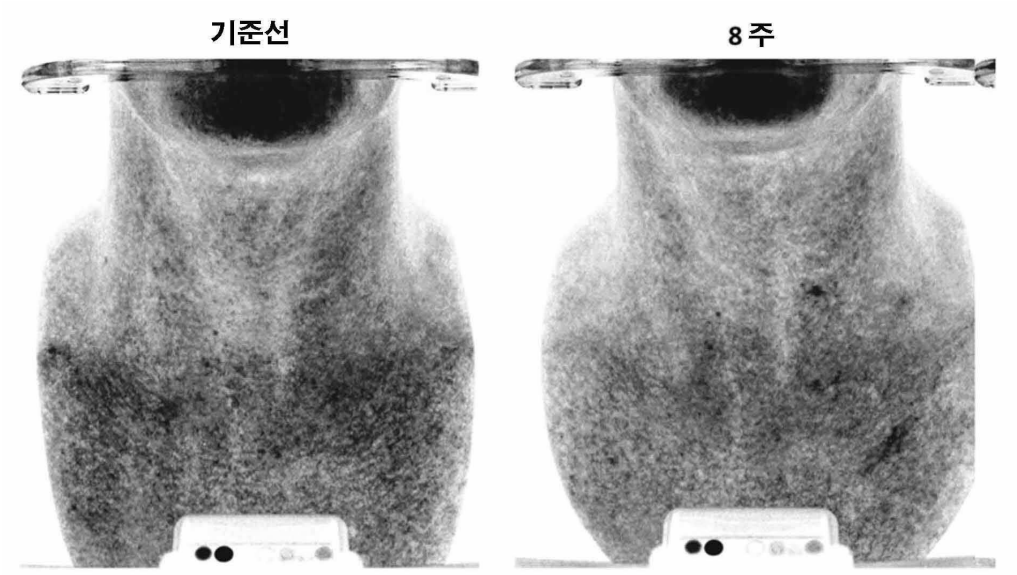
도면8a



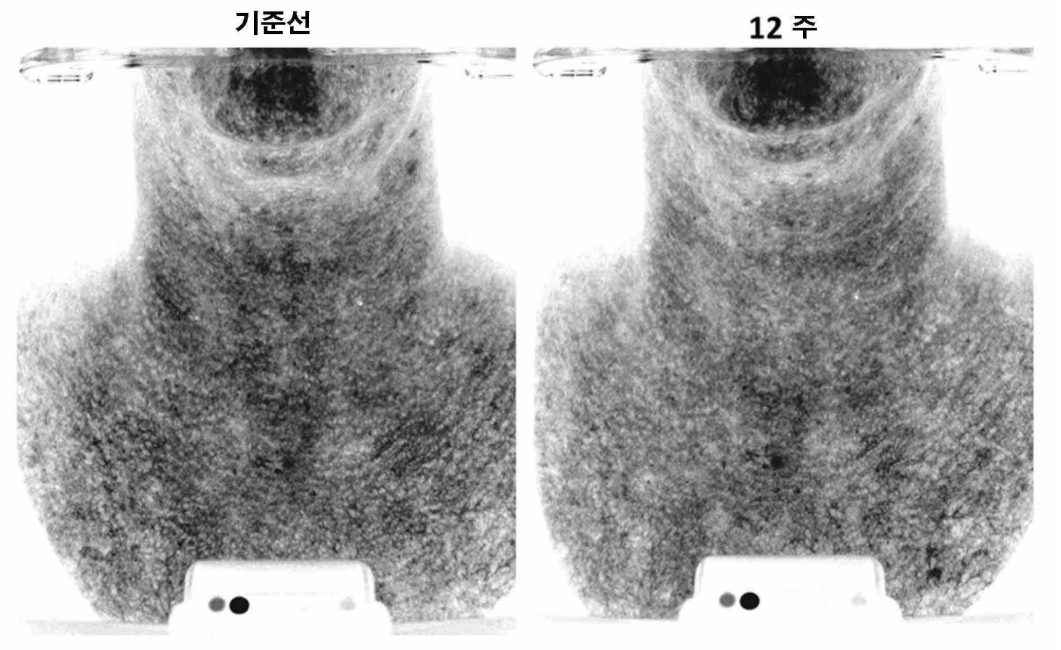
도면8b



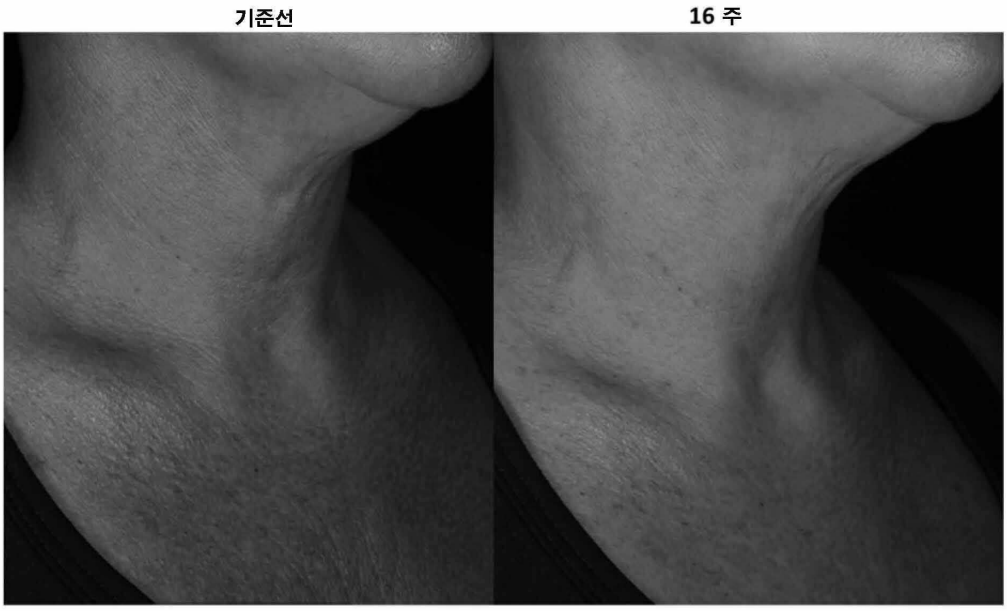

도면8c



도면8d



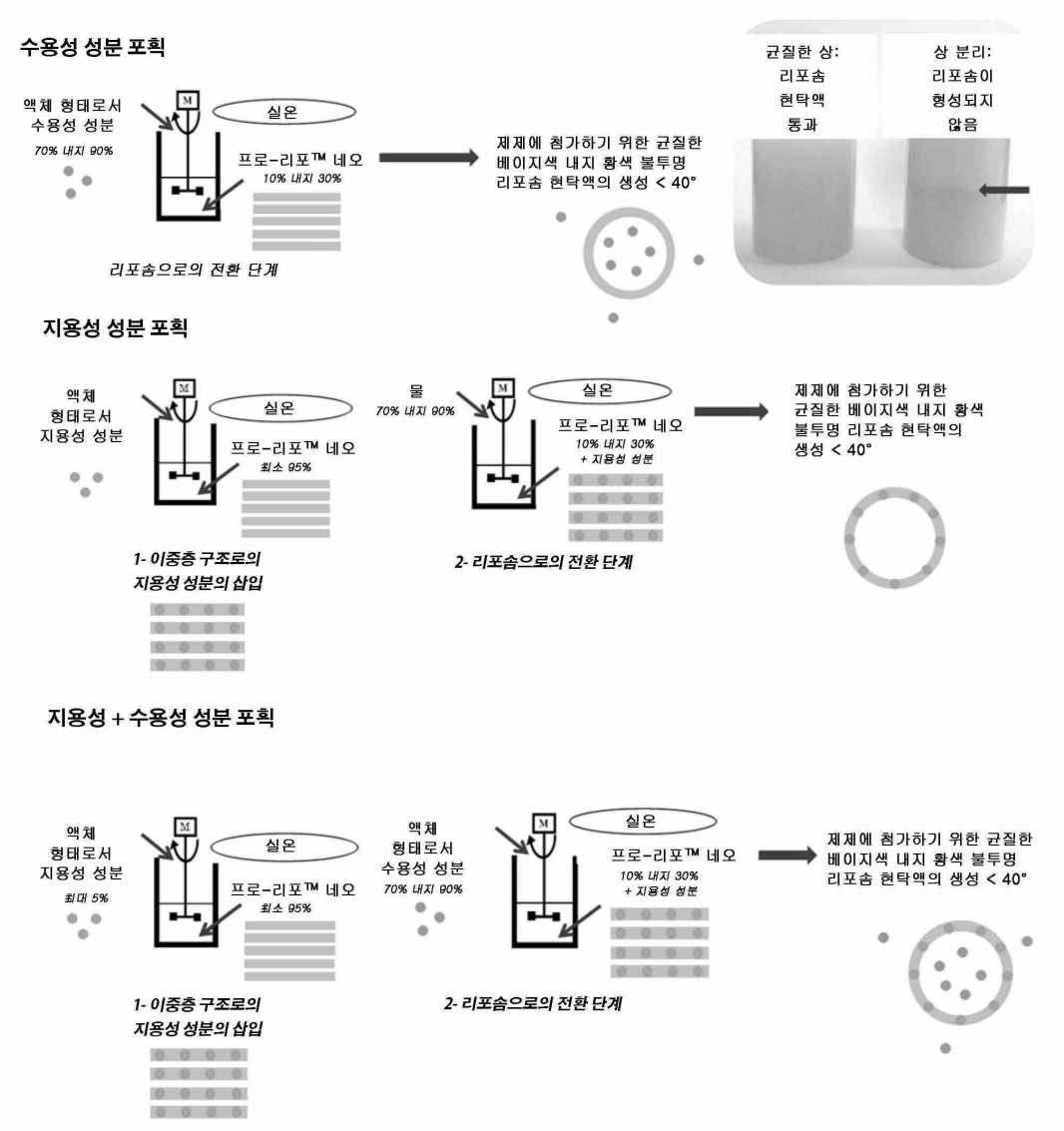

도면9



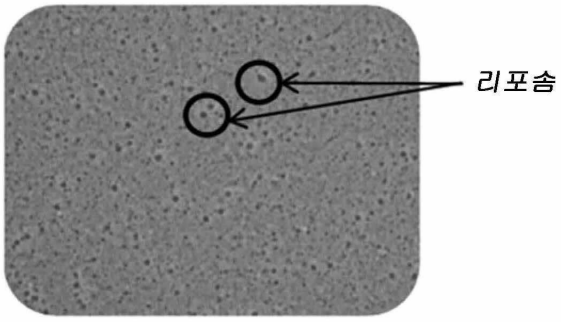
도면10



도면11


수용성 성분 포획
액체 형태로서 수용성 성분
70% 내지 90%
실온
프로-리포™ 네오
10% 내지 30%
리포솜으로의 전환 단계
제제에 첨가하기 위한 균질한 베이지색 내지 황색 불투명 리포솜 현탁액의 생성 < 40°
균질한 상: 리포솜 현탁액 통과
상 분리: 리포솜이 형성되지 않음
지용성 성분 포획
액체 형태로서 지용성 성분
실온
프로-리포™ 네오
최소 95%
1- 이중층 구조로의 지용성 성분의 삽입
물
70% 내지 90%
실온
프로-리포™ 네오
10% 내지 30%
+ 지용성 성분
2- 리포솜으로의 전환 단계
제제에 첨가하기 위한 균질한 베이지색 내지 황색 불투명 리포솜 현탁액의 생성 < 40°
지용성 + 수용성 성분 포획
액체 형태로서 지용성 성분
최대 5%
실온
프로-리포™ 네오
최소 95%
1- 이중층 구조로의 지용성 성분의 삽입
액체 형태로서 수용성 성분
70% 내지 90%
실온
프로-리포™ 네오
10% 내지 30%
+ 지용성 성분
2- 리포솜으로의 전환 단계
제제에 첨가하기 위한 균질한 베이지색 내지 황색 불투명 리포솜 현탁액의 생성 < 40°

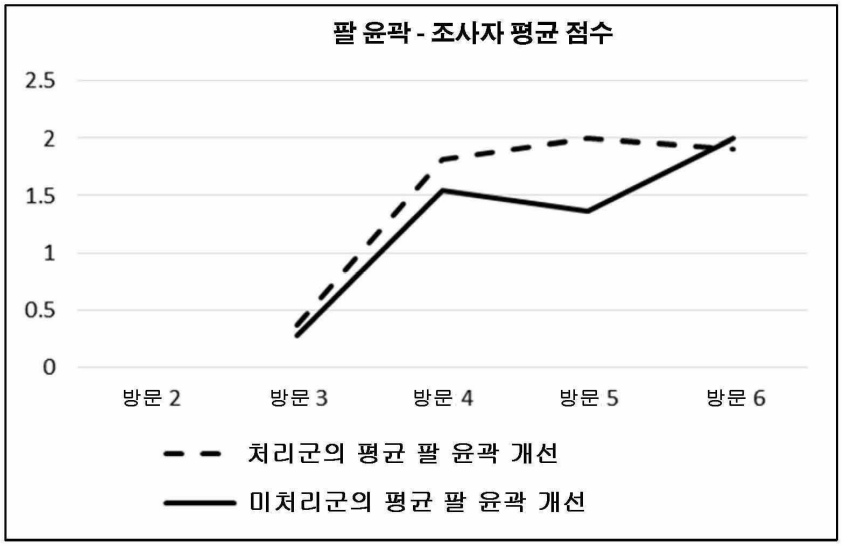
도면12


리포솜

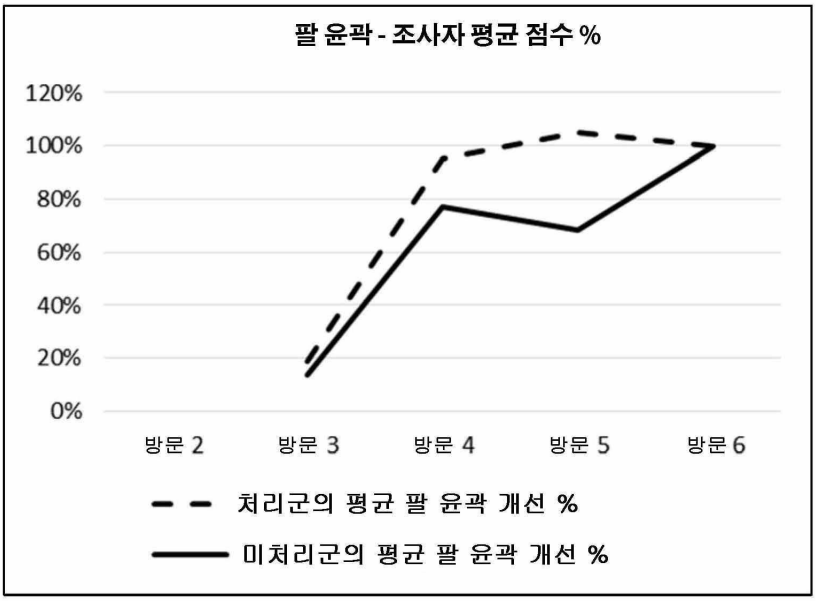
도면13



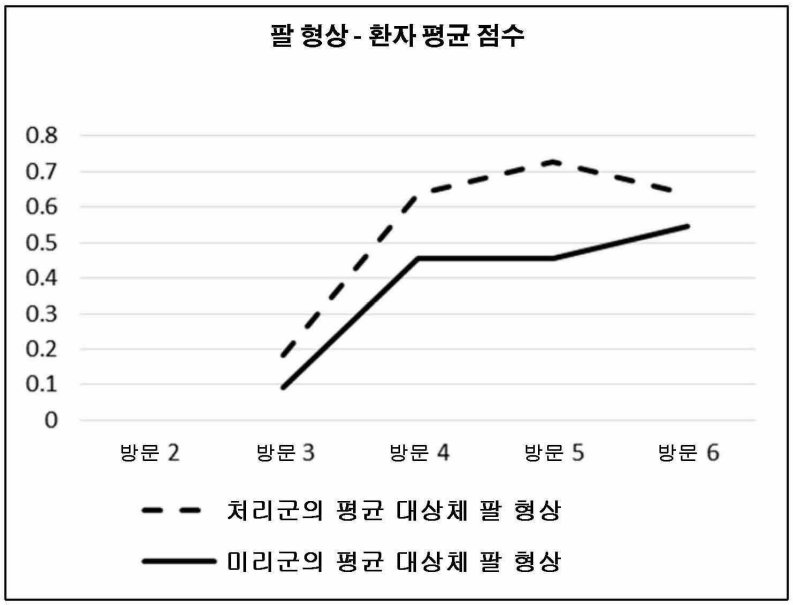
도면14a


팔 윤곽 - 조사자 평균 점수
2.5
2
1.5
1
0.5
0
방문 2
방문 3
방문 4
방문 5
방문 6
처리군의 평균 팔 윤곽 개선
미처리군의 평균 팔 윤곽 개선

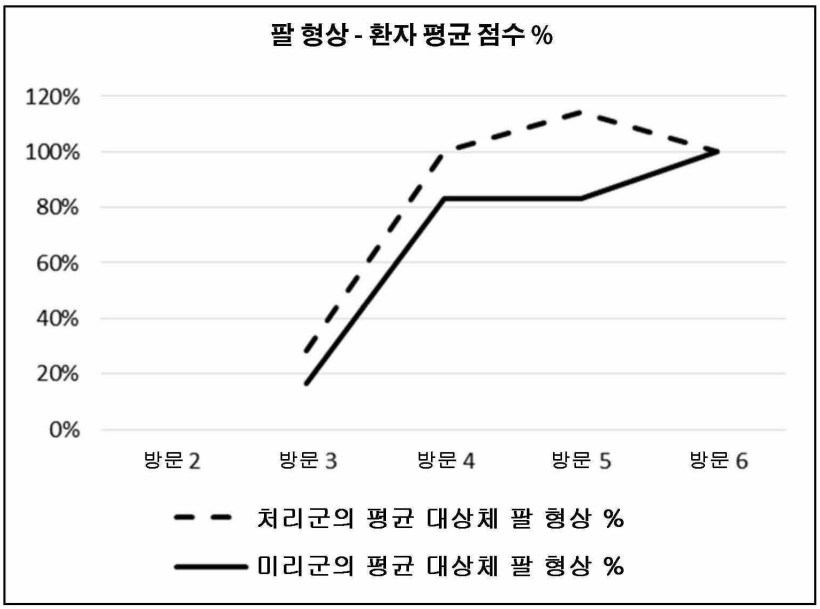
도면14b


팔 윤곽 - 조사자 평균 점수 %
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
방문 2
방문 3
방문 4
방문 5
방문 6
처리군의 평균 팔 윤곽 개선 %
미처리군의 평균 팔 윤곽 개선 %

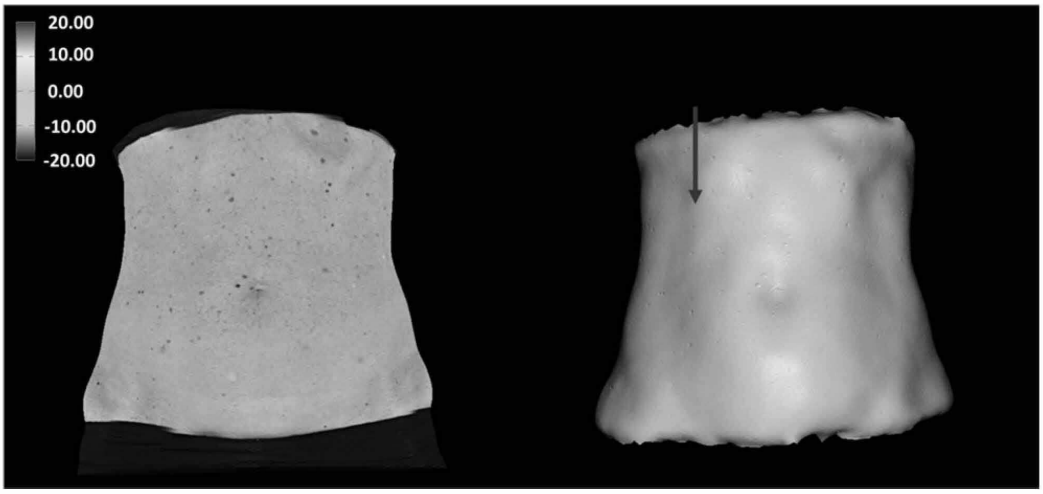
도면14c


팔 형상 - 환자 평균 점수
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
방문 2
방문 3
방문 4
방문 5
방문 6
처리군의 평균 대상체 팔 형상
미리군의 평균 대상체 팔 형상

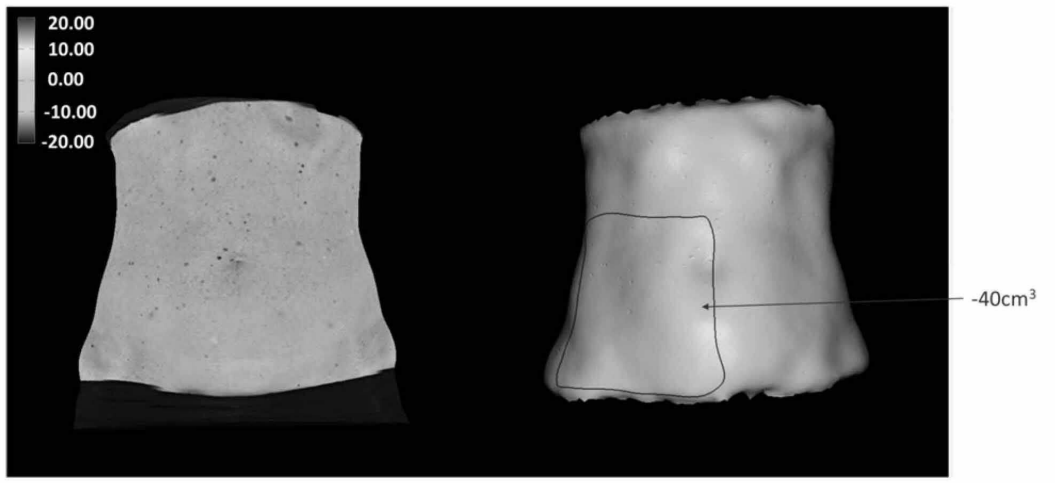
도면14d


팔 형상 - 환자 평균 점수 %
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
방문 2
방문 3
방문 4
방문 5
방문 6
처리군의 평균 대상체 팔 형상 %
미리군의 평균 대상체 팔 형상 %

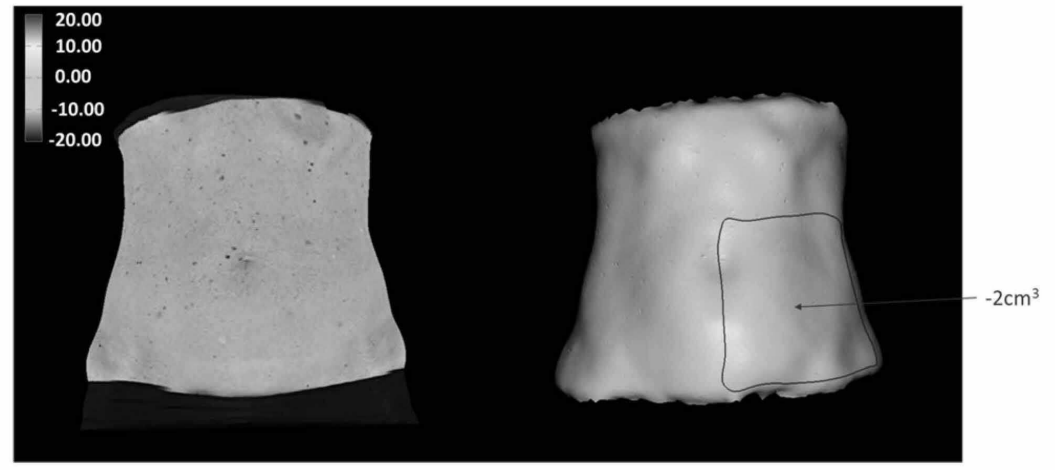
도면15a


20.00
10.00
0.00
-10.00
-20.00

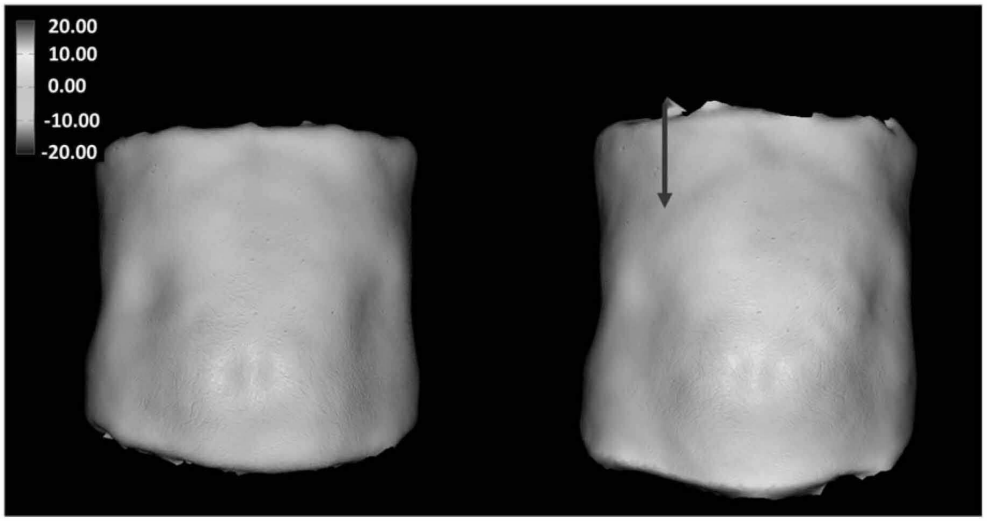
도면15b



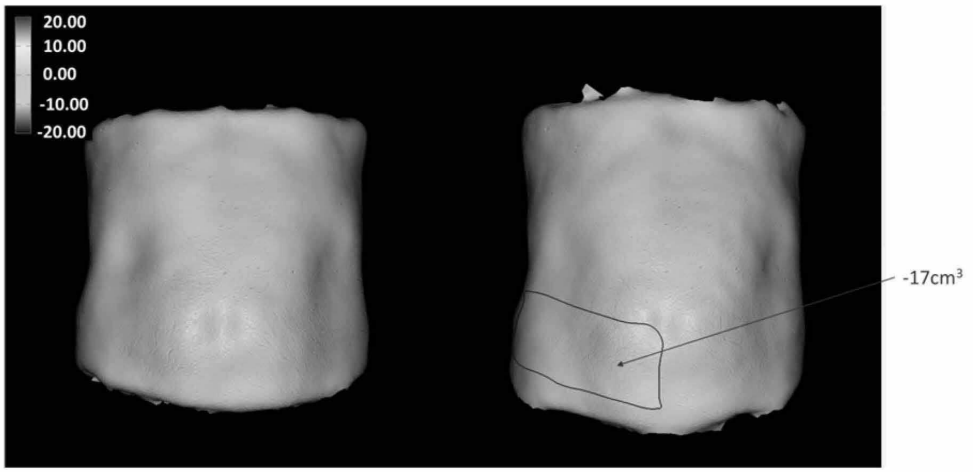

도면15c



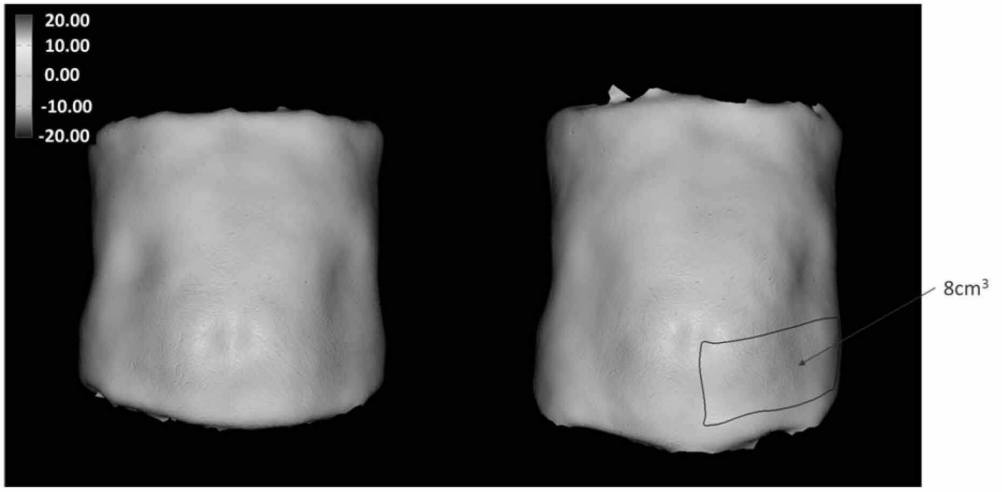

도면16a



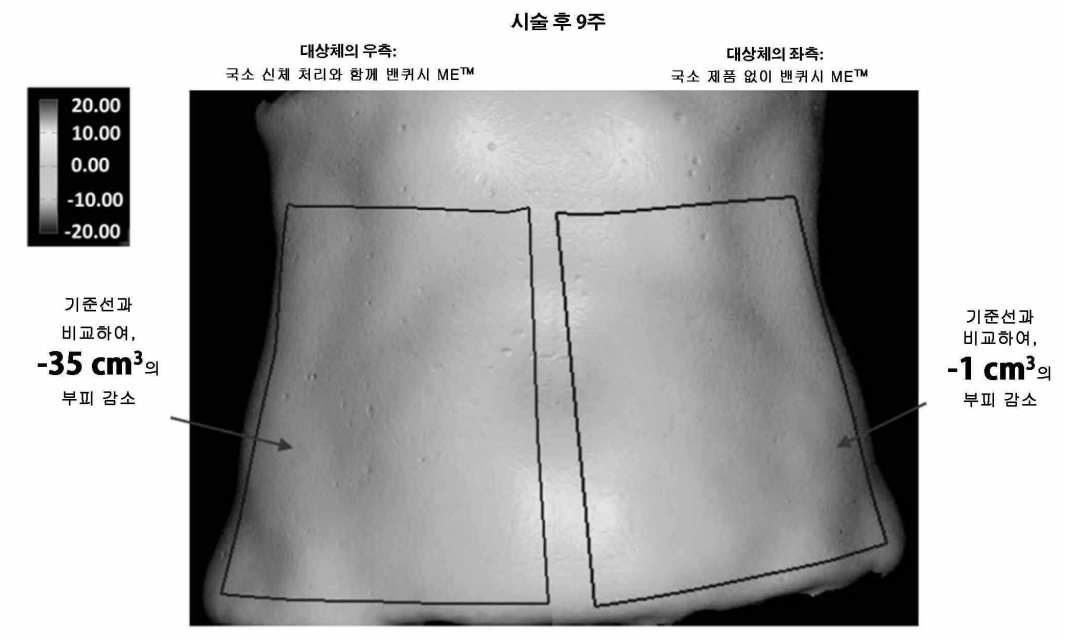
도면16b



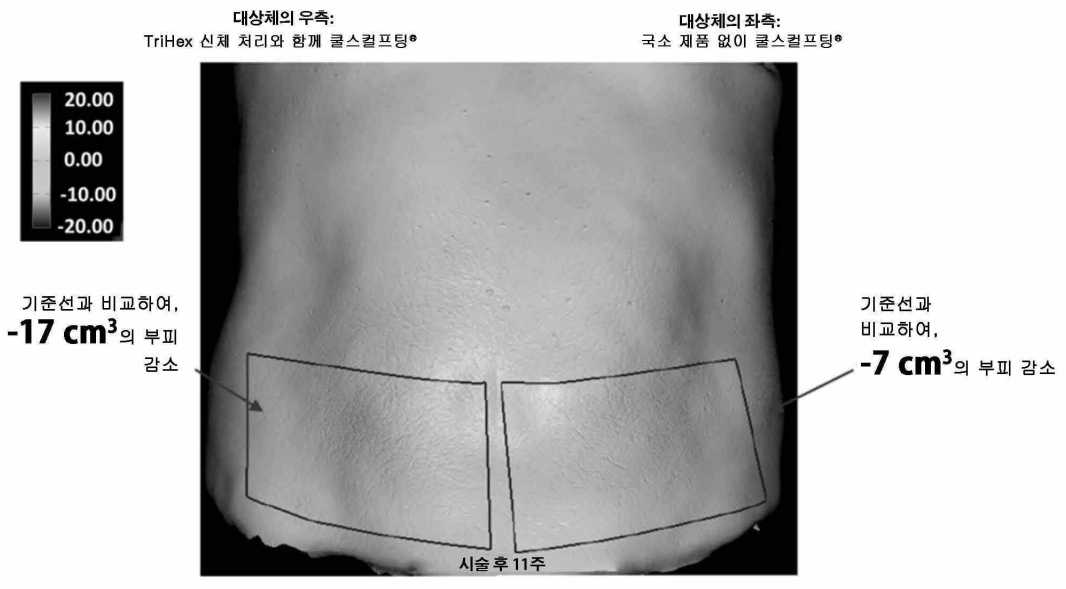

도면16c



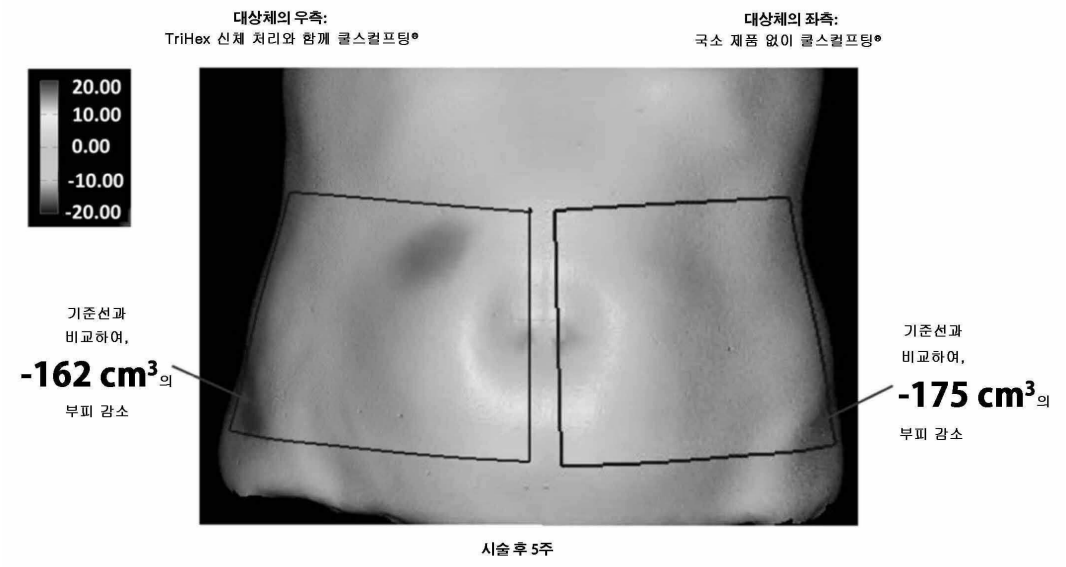
도면17


시술 후 9주
대상체의 우측:
국소 신체 처리와 함께 밴커시 ME™
대상체의 좌측:
국소 제품 없이 밴커시 ME™
20.00
10.00
0.00
-10.00
-20.00
기준선과 비교하여, -35 cm3의 부피 감소
기준선과 비교하여, -1 cm3의 부피 감소

도면18


대상체의 우측:
TriHex 신체 처리와 함께 쿨스컬프팅®
대상체의 좌측:
국소 제품 없이 쿨스컬프팅®
20.00
10.00
0.00
-10.00
-20.00
기준선과 비교하여, -17 cm3의 부피 감소
기준선과 비교하여, -7 cm3의 부피 감소
시술 후 11주

도면19




서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> ALASTIN SKINCARE, INC.

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR AMELIORATING SKIN LAXITY AND BODY CONTOUR

<130> 53936-702.601

<140><141><150> 62/696,256

<151> 2018-07-10

<150> 62/541,036

<151> 2017-08-03

<150> 62/541,022

<151> 2017-08-03

<160> 12

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 1

Gly Gln Pro Arg

1

<210> 2

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 2

Lys Thr Phe Lys

1

<210> 3

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 3

Ala Gln Thr Arg

1

<210> 4

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 4

Arg Ser Arg Lys

1

<210> 5

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 5

Lys Asp Val Tyr

1

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 6

Lys Thr Thr Lys Ser

1 5

<210> 7

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Any amino acid

<400> 7

Tyr Gly Gly Phe Xaa

1 5

<210> 8

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 8

Lys Leu Ala Ala Lys

1 5

<210> 9

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 9

Val Gly Val Ala Pro Gly

1 5

<210> 10

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 10

Gly Lys Thr Thr Lys Ser

1 5

<210> 11

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 11

Phe Val Ala Pro Phe Pro

1 5

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 12

Arg Gly Tyr Tyr Leu Leu Glu

1 5