



등록특허 10-2321169



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년11월02일
(11) 등록번호 10-2321169
(24) 등록일자 2021년10월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 47/10* (2017.01)
A61K 47/14 (2017.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 8/04 (2006.01) *A61K 8/06* (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0014 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7003905
- (22) 출원일자(국제) 2014년08월08일
심사청구일자 2019년08월07일
- (85) 번역문제출일자 2016년02월16일
- (65) 공개번호 10-2016-0041934
- (43) 공개일자 2016년04월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/050345
- (87) 국제공개번호 WO 2015/021382
국제공개일자 2015년02월12일
- (30) 우선권주장
61/863,541 2013년08월08일 미국(US)
61/868,139 2013년08월21일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20120134951 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 32 항

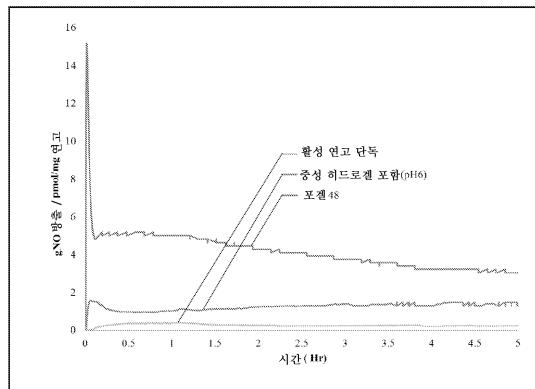
심사관 : 강덕희

(54) 발명의 명칭 국소 조성물 및 그의 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 국소 조성물 및 그의 사용 방법에 관한 것이다. 바람직한 국소 제약 조성물은 산화질소-방출 활성 제약 성분을 친수성 조성물 및 소수성 조성물과의 혼합물로 포함하며, 여기서 산화질소-방출 활성 제약 성분은 디아제늄디올레이트 관능기를 갖는 산화질소-방출 화합물을 포함한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/14 (2013.01)

A61K 47/38 (2013.01)

A61K 8/042 (2013.01)

A61K 8/06 (2013.01)

A61K 9/06 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

친수성 조성물과의 혼합물 중의 소수성 조성물을 포함하고, 여기서 소수성 조성물은 디아제늄디올레이트 관능기를 갖는 산화질소-방출 화합물을 포함하는 산화질소-방출 활성 제약 성분을 포함하며, 친수성 조성물은 4 내지 6 범위의 pH를 갖는 히드로겔이며, 히드로겔은 완충제를 포함하는 것인, 국소 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 친수성 조성물이 포스페이트 완충제를 포함하는 것인 국소 제약 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 친수성 조성물이 아세트산 및/또는 아세테이트를 포함하는 것인 국소 제약 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 친수성 조성물이 셀룰로스 또는 그의 제약상 허용되는 염, 키토산, 아크릴산 종합체 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 종합체를 포함하는 것인 국소 제약 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 친수성 조성물이 다가 알콜을 포함하는 것인 국소 제약 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 항미생물성인 국소 제약 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화장품용으로 우아한 국소 제약 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 자가-유화성인 국소 제약 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 친수성 조성물이 5,000 cP 내지 100,000 cP의 점도를 갖는 것인 국소 제약 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 연속적인 국소 제약 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 산화질소-방출 화합물이 NO-방출 공축합된 실리카 입자를 포함하는 것인 국소 제약 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 3 내지 9의 pH를 갖는 국소 제약 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 소수성 조성물이
소수성 염기; 및
친양쪽성 화합물 또는 유화제 중 1종 이상
을 추가로 포함하는 것인 국소 제약 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 친수성 조성물이 중합체, 다가 알콜 및 물을 추가로 포함하는 것인 국소 제약 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 혼합물이 혼합에 의해 형성되는 것인 국소 제약 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 4 내지 8의 pH를 갖는 국소 제약 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
소수성 조성물이
소수성 조성물 중 0.1 중량% 내지 30 중량%의 농도로 소수성 조성물에 존재하는 산화질소-방출 활성 제약 성분;
소수성 조성물 중 50 중량% 내지 70 중량%의 농도로 소수성 조성물에 존재하는 소수성 염기;
소수성 조성물 중 2 중량% 내지 10 중량%의 농도로 소수성 조성물에 존재하는 친양쪽성 화합물
을 포함하고;
친수성 조성물이
친수성 조성물 중 4 중량% 내지 8 중량%의 농도로 친수성 조성물에 존재하는 완충제;
친수성 조성물 중 2 중량% 내지 5 중량%의 농도로 친수성 조성물에 존재하는 중합체;
친수성 조성물 중 15 중량% 내지 20 중량%의 농도로 친수성 조성물에 존재하는 다가 알콜
을 포함하고;
친수성 조성물의 나머지는 물인,
국소 제약 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 소수성 조성물 및 친수성 조성물이 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 또는 1:4의
비로 조성물에 존재하는 것인 국소 제약 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 혼합물이 4 내지 6.5 범위의 pH를 갖는 것인 국소 제약 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 혼합물이 4.5 내지 5.5 범위의 pH를 갖는 것인 국소 제약 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 히드로겔이 조합 후 24시간 동안 4 내지 6.5 범위의 혼합물의 pH를
유지하는 것인 국소 제약 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 단일 상을 갖는 국소 제약 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 소수성 조성물이 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 카프릴산/카프르산 글리 세리드를 포함하는 것인 국소 제약 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 소수성 조성물 중의 산화질소-방출 화합물이 오일 상에 분산된 것인 국소 제약 조성물.

청구항 25

제1항에 있어서, 친수성 조성물이 포스페이트 완충제를 포함하는 것이며, 국소 제약 조성물이 연속적인, 국소 제약 조성물.

청구항 26

친수성 조성물을 포함하며, 여기서 친수성 조성물은 4 내지 6 범위의 pH를 갖는 히드로겔이며, 히드로겔은 완충 제를 포함하는 것인, 제1 조성물; 및

활성 제약 성분을 포함하며, 여기서 활성 제약 성분은 디아제늄디올레이트 관능기를 갖는 산화질소-방출 화합물을 포함하는 것인, 소수성 조성물인 제2 조성물

을 포함하는 키트.

청구항 27

제26항에 있어서, 친수성 조성물이

셀룰로스 또는 그의 제약상 허용되는 염;

다가 알콜; 및

물

을 포함하는 것인 키트.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 제2 조성물이

소수성 염기; 및

친양쪽성 화합물

을 추가로 포함하는 것인 키트.

청구항 29

제26항 또는 제27항에 있어서, 제1 조성물 및 제2 조성물이 별도로 저장되는 것인 키트.

청구항 30

소수성 조성물을 친수성 조성물과 혼합하여 혼합물을 형성하는 것을 포함하며, 여기서 소수성 조성물은 디아제늄디올레이트 변형된 거대분자를 포함하며, 친수성 조성물은 4 내지 6 범위의 pH를 갖는 히드로겔이며, 히드로겔은 완충제를 포함하는 것인,

디아제늄디올레이트 변형된 거대분자를 소수성 조성을 중에 안정하게 저장하고, 산화질소를 디아제늄디올레이트 변형된 거대분자로부터 방출시키는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 혼합 단계가 조합된 조성물을 대상체의 피부에 적용하기 전에 수행되는 것인 방법.

청구항 32

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 상처의 치유 속도를 증가시키기 위해 사용되는 국소 제약 조성물.

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

발명의 설명

기술 분야

- [0001] <연방정부 지원에 대한 성명>
- [0002] 본 발명은 연방정부의 지원으로 미국 국방부가 부여한 계약 번호 W81XWH-11-C-0029 및 미국 국립보건원이 부여한 승인 번호 5R43AI096569 하에서 이루어졌다. 연방정부는 본 발명에 대해 특정 권한을 갖는다.
- [0003] 본 발명은 일반적으로 국소 조성물 및 그의 사용 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [0004] 감습성 활성 제약 성분 (API)은 국소 전달시 문제점을 나타낼 수 있다. API는 적합한 보관 수명 안정성을 갖도록 소수성 국소 조성물 중에 혼합될 수 있으나, 습기가 활성화제인 경우 이와 같은 동일한 안정성이 약물을 전달하는 능력을 감소시킬 수 있다.
- [0005] 본 발명은 국소 조성물 및 그의 사용 방법을 제공하여 관련 기술분야에서의 상기 단점을 해결할 수 있다.

발명의 내용

- [0006] 본 발명의 제1 측면은 친수성 조성물 및 소수성 조성물과의 혼합물 중의 산화질소-방출 활성 제약 성분을 포함하는 국소 제약 조성물을 포함한다.
- [0007] 본 발명의 제2 측면은 활성 제약 성분; 소수성 염기; 친양쪽성 화합물 또는 유화제 중 1종 이상; 완충제; 중합체; 다가 알콜; 및 물을 포함하고, 약 3 내지 약 9의 pH로 완충된 조성물을 포함한다.
- [0008] 본 발명의 추가의 측면은 자가-유화 혼합물을 포함하는 국소 투여를 위한 조성물을 포함한다.
- [0009] 본 발명의 또 다른 측면은 친수성 조성물을 포함하는 제1 조성물; 및 활성 제약 성분을 포함하는 제2 조성물을 포함하는 키트를 포함한다.
- [0010] 본 발명의 추가의 측면은 소수성 조성물을 약 4 내지 약 8의 pH를 갖는 친수성 조성물과 혼합하여 혼합물을 형성하고; 혼합물을 대상체의 피부에 적용하는 것을 포함하는, 디아제늄디올레이트 변형된 거대분자를 함유하는 소수성 조성물로부터의 산화질소의 방출을 증가시키는 방법을 포함한다.
- [0011] 본 발명의 추가의 측면은 소수성 조성물을 약 4 내지 약 8의 pH를 갖는 친수성 조성물과 혼합하여 혼합물을 형성하고; 혼합물을 대상체의 피부에 적용하는 것을 포함하는, 국소 항미생물 조성물을 제공하는 방법을 포함한다.
- [0012] 본 발명의 또 다른 측면은 약 5 내지 약 8의 pH를 갖는 혼합물을 국소 적용하는 것을 포함하는, 상처의 치유 속도를 증가시키는 방법을 포함한다.
- [0013] 이제 본원에 기재된 기타 실시양태를 비롯한 본 발명의 상기 및 기타 측면은 보다 상세하게 기재될 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0014] 도 1은 니트리실(Nitrici1)TM NVN4 연고 (1.8% w/w NO)를 함유하는 상이한 제제로부터의 NO 방출의 그래프를 도시한다.
- 도 2는 제4일 및 제7일에 처리 적용 후 조합된 MRSA 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) ATCC BAA 1686 박테리아 계수의 그래프를 도시한다.
- 도 3은 제4일 및 제7일에 처리 적용 후 조합된 MRSA 스타필로코쿠스 아우레우스 ATCC BAA 1686 박테리아 계수의

그래프를 도시한다.

도 4는 제4일 및 제7일에 처리 적용 후 에이. 바우만니이(*A. baumannii*) 박테리아 계수의 그래프를 도시한다.

도 5는 제4일 및 제7일에 처리 적용 후 에스. 아우레우스(*S. aureus*) 박테리아 계수의 그래프를 도시한다.

도 6은 제4일 및 제7일에 처리 적용 후 씨. 알비칸스(*C. albicans*) 박테리아 계수의 그래프를 도시한다.

도 7은 각각의 3종의 혼합물에 대해 시간 경과에 대한 누적 산화질소 (NO) 방출의 그래프를 도시한다.

도 8은 각각의 3종의 혼합물에 대해 시간 경과에 대한 실시간 NO 방출의 그래프를 도시한다.

도 9는 각각의 2종의 연고에 대해 시간 경과에 대한 누적 산화질소 (NO) 방출의 그래프를 도시한다.

도 10은 각각의 2종의 연고에 대해 시간 경과에 대한 실시간 NO 방출의 그래프를 도시한다.

도 11은 물이 오일 액적을 둘러싸는 API를 포함하는 오일 액적의 개략도를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015]

이제, 본 발명은 하기에서 보다 충분하게 기재될 것이다. 그러나, 본 발명은 상이한 형태로 구체화될 수 있으며, 본원에 명시된 실시양태에 한정되지 않는 것으로 간주되어야 한다. 그보다는, 이들 실시양태는 본 개시내용이 철저하며 그리고 완벽하도록 제공되며, 통상의 기술자에게 본 발명의 범주를 충분히 전달할 것이다.

[0016]

본원에서 발명의 상세한 설명에 사용된 용어는 단지 특정한 실시양태를 기재하기 위한 것이며, 본 발명을 한정하고자 하는 것이 아니다. 발명의 상세한 설명 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "하나의" 및 "상기"("a", "an" 및 "the")는 문맥이 다른 의미로 명백하게 나타내지 않는다면 복수 형태도 마찬가지로 포함시키고자 한다.

[0017]

다른 의미로 정의되지 않는다면, 본원에 사용된 (기술적 및 과학적 용어를 포함한) 모든 용어는 본 발명이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 추가로, 통상적으로 사용되는 사전에서 정의된 것과 같은 용어는 본원 및 관련 기술분야의 문맥에서 그의 의미와 일치하는 의미를 갖는 것으로 해석되어야 하며, 본원에 정의된 바와 같이 명백하지 않을 경우 이상화된 또는 지나치게 공식적인 의미로 해석하여서는 안되는 것으로 이해되어야 한다. 본원에서 발명의 상세한 설명에 사용된 용어는 단지 특정한 실시양태를 기재하기 위한 것이며, 본 발명을 한정하고자 하는 것은 아니다. 본원에 언급된 모든 공보, 특히 출원, 특히 및 기타 문헌은 그 전문이 참조로 포함된다. 용어가 상충되는 경우에는 본 명세서가 우선한다.

[0018]

또한, 본원에 사용된 바와 같은 "및/또는"은 관련 제시된 항목 중 하나 이상의 임의의 및 모든 가능한 조합 뿐만 아니라, 대안 ("또는")으로 해석시 조합의 결여를 지칭하며, 이를 포함한다.

[0019]

문맥이 다른 의미로 나타내지 않는다면, 구체적으로 본원에 기재된 본 발명의 다양한 특징이 임의의 조합으로 사용될 수 있다는 것을 의도한다. 추가로, 본 발명은 또한 본 발명의 일부 실시양태에서, 본원에 명시된 임의의 특징 또는 특징의 조합이 제외 또는 생략될 수도 있다는 것을 고려한다. 예시를 위하여, 복합체가 성분 A, B 및 C를 포함하는 것으로 명세서에 명시되어 있을 경우, 이는 구체적으로 임의의 A, B 또는 C 또는 그의 조합이 생략 및 부인될 수 있다는 것을 의미하고자 한다.

[0020]

본원에 사용된 바와 같이, 전환부 "본질적으로 ~로 이루어진" (및 문법적 파생어)은 청구된 발명의 언급된 물질 또는 단계 "및 기본 및 신규한 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것"을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. (*In re Herz*, 537 F.2d 549, 551-52, 190 U.S.P.Q. 461, 463 (CCPA 1976) (본문에서의 강조점); 또한 MPEP § 2111.03 참조). 따라서, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "본질적으로 ~로 이루어진"은 "을 포함하는"과 동가인 것으로 해석해서는 안된다.

[0021]

본원에서 양 또는 농도 등의 측정 가능한 값을 지칭할 때 사용되는 바와 같은 용어 "약"은 규정된 값 뿐만 아니라, 규정된 값의 $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0.5\%$ 또는 심지어 $\pm 0.1\%$ 의 변화를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어 X가 측정 가능한 값인 "약 X"는 X 뿐만 아니라, X의 $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0.5\%$ 또는 심지어 $\pm 0.1\%$ 의 변화를 포함하는 것을 의미한다. 측정 가능한 값에 대해 본원에 제공된 범위는 그 중 임의의 기타 범위 및/또는 개개의 값을 포함할 수 있다.

[0022]

본 발명의 일부 실시양태에 의하면, 국소 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 국소 조성물은 혼합물을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 "혼합물"은 2종 이상의 상이한 조성물의 조합을 지칭한다. 일부

실시양태에서, 2종 이상의 상이한 조성물은 혼화성일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 용어 혼합물은 사용 또는 적용의 가장 근접한 시간까지 서로 실질적으로 단리되도록 유지되는 2종 이상의 상이한 조성물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 용어 혼합물은, 예컨대 약사 분배 생성물과 함께 분배될 때까지 서로 실질적으로 단리되도록 유지되는 2종 이상의 상이한 조성물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 혼합물 중에 존재하는 1종 이상의 조성물은, 혼합물 중에 존재하는 1종 이상의 다른 조성물과는 실질적으로 단리되도록 유지될 수 있다. 용어 혼합물은 예컨대 성분들을 조합하여 조성물을 생성하는 것에 의해서와 같이 조성물 또는 생성물의 제조시 생성되는 조성물을 지칭하고자 하는 것은 아니다. 2종 이상의 상이한 조성물, 예컨대 2, 3, 4, 5, 6, 7종 또는 그 초과의 조성물을 조합하여 혼합물을 형성하는 것은 2종 이상의 상이한 조성물의 혼합, 블렌딩, 접촉, 동일한 부위 또는 영역에의 적용, 유화 등에 의해 달성될 수 있다. 2종 이상의 상이한 조성물을 조합하는 것을 수행하여 화학 반응을 야기할 수 있다. 조성물은 1종 이상의 성분의 양 또는 농도, 1종 이상의 성분의 유형 (예, 화학적 조성) 및/또는 1종 이상의 성분의 존재 및/또는 부재에 있어서 또 다른 조성물에 비해 상이할 수 있다.

[0023]

본 발명의 혼합물은 혼합물 중에 존재하는 또 다른 조성물 및/또는 성분의 특성을 조정하는 1종 이상의 조성물을 포함할 수 있다. 조정된 특성은 혼합물의 부재 하에의 조성물 및/또는 성분의 특성과 비교될 수 있다. 예를 들어, 혼합물은 또 다른 조성물 (즉, 제2 조성물)의 pH 및/또는 또 다른 조성물 (즉, 제2 조성물)의 활성 제약 성분 (API)의 방출을 조정하는 1종 이상의 조성물 (즉, 제1 조성물)을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 API의 방출은 API 그 자체의 방출 및/또는 API로부터의 1종 이상의 활성제의 방출을 지칭한다 (예, 전구약물이 API이며, 약물의 활성 형태가 방출될 수 있는 경우). 예를 들어, API가 산화질소-방출 API인 실시양태에서, API 방출에 대한 언급은 API로부터의 산화질소의 방출을 지칭할 수 있다. 혼합물의 pH는 제1 조성물과의 혼합물 중에 있지 않은 경우 제2 조성물의 pH와 비교될 수 있다. 혼합물로부터 API의 방출은 혼합물의 부재 하에 API의 방출 (즉, 개개의 API 성분의 방출, 및/또는 제2 조성물이 제1 조성물과의 혼합물 중에 있지 않은 경우에는 제2 조성물로부터 API의 방출)과 비교될 수 있다.

[0024]

본원에 사용된 바와 같은 "조정하다", "조정하는", "조정" 및 그의 문법적 파생어는 혼합물의 부재 하의 특성에 비해 본 발명의 혼합물에서의 특성 (예, pH 및/또는 API의 방출)의 증가 또는 감소를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "증가하다", "증가한", "증가된", "증가하는" 및 유사 용어는 혼합물의 부재 하의 특성에 비해 적어도 약 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 100%, 150%, 200%, 300%, 400%, 500% 또는 그 초과의 특성 (예, pH 및/또는 API의 방출)의 상승을 나타낸다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "감소하다", "감소한", "감소된", "감소" 및 유사 용어는 혼합물의 부재 하의 특성에 비해 적어도 약 5%, 10%, 25%, 35%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 그 초과의 특성 (예, pH 및/또는 API의 방출)의 저하를 나타낸다.

[0025]

일부 실시양태에서, 혼합물은 2종 이상의 조성물 (즉, 제1 조성물 및 제2 조성물)을 포함할 수 있다. 제1 조성물은 제2 조성물의 pH 및/또는 제2 조성물에 존재하는 API의 방출을 조정할 수 있거나 또는 그 반대도 가능하다. 2종의 조성물을 포함하는 혼합물이 예시를 위해 본원에 기재되어 있으나, 혼합물은 2종 초과의 상이한 조성물, 예컨대 비제한적으로 2, 3, 4, 5, 6, 7종 또는 그 초과의 조성물을 포함할 수 있다. 혼합물 중에 존재하는 조성물 중 1종 이상은 혼합물 중의 또 다른 조성물의 특성을 조정할 수 있다. 조정된 특성은 동일한 특성 또는 상이한 특성일 수 있다. 일부 실시양태에서, 혼합물 중의 2종 이상의 상이한 조성물은 함께 혼합물 중의 또 다른 조성물의 특성을 조정할 수 있다.

[0026]

본 발명의 혼합물은 제1 조성물 중의 1종 이상의 성분을 제2 조성물 중의 1종 이상의 성분에 직접 및/또는 간접 노출시킴으로써 형성될 수 있다. 예를 들어, 혼합물은 대상체에게 국소 적용하기 전에, 그 동안에 및/또는 그 후에 제1 조성물 및 제2 조성물을 혼합 및/또는 조합함으로써 형성될 수 있다. 혼합물은 2종 이상의 상이한 조성물로부터 제조될 수 있더라도 단일 상을 포함할 수 있다. 혼합물을 형성하기 위한 제1 조성물 및 제2 조성물의 직접 노출의 추가의 예는 제2 조성물의 1개 이상의 총을 대상체에게 적용한 후, 제1 조성물의 1개 이상의 총을 대상체에게 적용함으로써 또는 그 반대의 경우에 의해 발생할 수 있다. 간접 노출은 혼합물을 형성하기 위해 기재, 예컨대 비제한적으로 천, 봉대, 거즈 등을 통해 제2 조성물을 대상체에게 적용한 후, 제1 조성물을 대상체에게 적용하거나 또는 그 반대의 경우에 의해 발생할 수 있다.

[0027]

특정 실시양태에서, 혼합물은 자가-유화성일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 자가-유화 혼합물은 물을 포함하는 제1 조성물, 및 오일, 친양쪽성 작용제 및/또는 유화제를 포함하는 제2 조성물을 포함한다. 유화제의 예로는 포스파티딜 콜린; 레시틴; 계면활성제, 예컨대 트윈(Tween) 80 폴리소르베이트 20, 21, 40, 60, 61, 65, 81, 85, 120을 비롯한 폴리에톡실화 화합물, 및 소르비탄 에스테르, 지방 산, 지방 알콜, 라놀린, 라놀린 알콜, 피마자유 (천연 또는 수소화) 또는 알킬벤젠의 기타 폴리옥시에틸렌 부가물; 및 그의 임의의 조합을 들 수 있으

나, 이에 한정되지는 않는다.

[0028] 자가-유화 혼합물은 혼합물의 2종 이상의 조성물의 조합시 (예, 최소의 기계 에너지의 적용 하에 또는 기계 에너지의 적용 없이) 자발적 에멀젼을 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 자가-유화 혼합물은 자발적 에멀젼을 형성하기 위해 열을 필요 및/또는 요구하지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 자가-유화 혼합물은 자발적 에멀젼을 형성하기 위해 최소의 기계적 및/또는 외부 힘 하에서 또는 기계적 및/또는 외부 힘 없이 화학 반응에 의해 자발적으로 유화될 수 있다. 예를 들어, 자가-유화 혼합물은 대상체 및/또는 제3자에 의해 혼합물의 2종 이상의 조성물을 수동으로 혼합함으로써 형성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 최소의 기계적 힘은 혼합물의 2종 이상의 조성물을 유화시키기 위해 충분한 전단을 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 혼합물의 2종 이상의 조성물을 유화시키기 위한 최소의 기계적 힘은 약 1 s^{-1} 내지 약 $5,000 \text{ s}^{-1}$, 예를 들어 약 10 s^{-1} 내지 약 200 s^{-1} , 약 100 s^{-1} 내지 약 $1,000 \text{ s}^{-1}$, 약 500 s^{-1} 내지 약 $3,000 \text{ s}^{-1}$ 또는 약 10 s^{-1} 내지 약 $2,500 \text{ s}^{-1}$ 범위 내의 전단율을 가질 수 있다.

[0029] 에멀젼의 형성시 자가-유화 혼합물은 단일 상을 함유할 수 있고/거나 단일 상일 수 있다. 일부 실시양태에서, 자가-유화 혼합물은 조절 에멀젼, 마이크로에멀젼 또는 나노에멀젼일 수 있다. 일부 실시양태에서, 자가-유화 혼합물은 비-분리 또는 연속 에멀젼 및/또는 균질 조성물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 자가-유화 혼합물은 소수성 성분을 친수성 성분 내에 캡슐화시킬 수 있다. 도 11에 도시된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 자가-유화 혼합물은 물 또는 친수성 상이 액적을 둘러싸는 오일 또는 소수성 상의 액적을 함유할 수 있으며, 액적은 API를 캡슐화시킬 수 있다.

[0030] 일부 실시양태에서, 자가-유화 혼합물은 소수성 조성물 및 친수성 조성물의 조합시 형성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 친수성 조성물은 히드로겔일 수 있다. 일부 실시양태에서, 소수성 조성물은 조성물이 자가-유화 조성물인지의 여부에 관하여 결정적일 수 있다. 일부 실시양태에서, 소수성 조성물은 친수성 특성을 갖는 성분, 예를 들어 강친수성 폴리에틸렌 글리콜 (예, PEG 400)을 포함하지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 소수성 조성물은 15 초과의 친수성-친유성 균형 (HLB) 값을 갖는 성분을 포함하지 않는다.

[0031] 일부 실시양태에서, 혼합물은 연속 에멀젼 (즉, 비-분리 에멀젼)이다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 연속 에멀젼으로서 잔류할 수 있고/거나 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6일 이상 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6주 이상 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6개월 이상 동안 단일 상으로서 함께 유지될 수 있다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 조성물을 대상체에게 적용하기에 충분한 시간 동안 연속 에멀젼일 수 있다. 조성물의 2개 이상 부분의 조합이 1일 이내에 2개 이상의 상으로 분리되는 조성물은 자가-유화 혼합물 및/또는 연속 에멀젼으로 간주하지 않는다.

[0032] 일부 실시양태에서, 자가-유화 혼합물은 $100 \mu\text{m}$ 초과의 액적 크기 (예, 직경)를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 자가-유화 혼합물은 약 $100 \mu\text{m}$ 이하, 예컨대 비제한적으로 약 $90 \mu\text{m}$, $70 \mu\text{m}$, $50 \mu\text{m}$, $30 \mu\text{m}$ 또는 그 미만, 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값의 액적 크기를 가질 수 있는 에멀젼을 형성 또는 생성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 자가-유화 혼합물은 $1 \mu\text{m}$ 초과의 액적 크기를 가질 수 있는 에멀젼을 형성 또는 생성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 자가-유화 혼합물은 약 400 nm 이하, 예컨대 비제한적으로 약 300 nm , 200 nm , 100 nm , 50 nm 또는 그 미만, 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값의 액적 크기를 가질 수 있는 나노에멀젼을 형성 또는 생성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 자가-유화 혼합물은 크기가 실질적으로 균일한 액적을 포함할 수 있다.

[0033] 혼합물 중의 제1 조성물은 제2 조성물에 존재하는 API, 예컨대 비제한적으로 NO 방출 API의 방출을 조정하도록 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 조성물을 포함하는 혼합물의 형성시, 제1 조성물에 존재하는 물은 제2 조성물과 접촉하여 제2 조성물에 존재하는 API, 예컨대 비제한적으로 NO 방출 API의 방출을 조정할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 일부 실시양태에서, 혼합물 중의 제1 조성물은 혼합물 중의 제2 조성물의 pH를 조정하여 제2 조성물에 존재하는 API, 예컨대 비제한적으로 NO 방출 API의 방출을 조정할 수 있다. 일부 실시양태에서, 혼합물 중의 제1 조성물은 물을 혼합물 중의 제2 조성물에 공급하도록 할 수 있고/거나 혼합물 중의 제2 조성물의 pH를 조정하도록 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 혼합물은 API (예, NO-방출 API)의 용해도를 증가시킬 수 있고/거나 API 또는 API의 활성 성분 (예, NO)의 생체이용률을 증가시킬 수 있다.

[0034] 본 발명의 발명자들은 놀랍게도 충분한 NO 방출을 제공하는, 물 (즉, 친수성 상) 및 오일 (즉, 소수성 상)의 에멀젼을 포함하는 혼합물을 제조할 수 있다는 것을 발견하였다. 추가로, 놀랍게도, 본 발명자들에 의해 소수성 조성물 및 친수성 조성물의 조합시 단일 상을 갖는 혼합물을 제조할 수 있으며, 이러한 조성물은 충분한 NO 방출을 제공할 수 있다는 것이 발견되었다. 본원에 기재된 바와 같은 자가-유화 혼합물이 또한 본 발명자들에 의

해 발견되었다.

[0035] 본 발명의 혼합물은 혼합물 중에 존재하는 API에 대한 특정한 방출 패턴을 제공할 수 있다. API 방출 패턴은 일정 기간에 걸쳐 방출된 API의 양 또는 농도 및/또는 일정 기간에 걸쳐 혼합물로부터의 API의 방출 속도를 비교함으로써 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 혼합물 중에 존재하는 2종 이상의 상이한 조성물은 특정한 API 방출 패턴을 제공하도록 선택된다. API 방출 패턴은 특정한 손상, 질환, 장애 또는 치료 적응증에 대해 바람직할 수 있다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 혼합물 중에 존재하는 API의 특정한 방출 패턴을 제공하도록 할 수 있다.

[0036] 일부 실시양태에서, 혼합물 중에 존재하는 2종 이상의 상이한 조성물은 약 pH 11 미만, 예컨대 비제한적으로 약 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 이하의 pH를 갖는 혼합물을 제공하도록 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 혼합물 중에 존재하는 2종 이상의 상이한 조성물은 약 pH 4 초과, 예컨대 비제한적으로 약 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 이상의 pH를 갖는 혼합물을 제공하도록 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, 혼합물의 pH는 약 pH 4 내지 약 pH 11, 예컨대 비제한적으로 약 pH 4 내지 약 pH 9, 약 pH 7 내지 약 pH 9, 약 pH 4 내지 약 pH 8, pH 7 내지 약 pH 10 또는 약 pH 5 내지 약 pH 7일 수 있다. 일부 실시양태에서, 혼합물 중에 존재하는 조성물 중 1종 이상은 혼합물의 pH를 특정한 pH 범위 내로 유지할 수 있다. 혼합물의 pH는 시간 경과에 따라 변동될 수 있으며, 이는 혼합물로부터 API의 방출 속도를 시간 경과에 따라 변동시킬 수 있다. pH가 시간 경과에 따라 변경되는 혼합물의 경우, 혼합물의 pH는 조합 후 약 30분 이내에, 일부 실시양태에서 조합 후 약 10분 이내에, 일부 실시양태에서 조합 후 2분 이내에 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 혼합물의 pH는 조합 후 약 5분, 30분, 1시간 및/또는 24시간에서 측정될 수 있다.

[0037] 본 발명의 혼합물은 혼합물로부터 API의 즉시 방출 및/또는 혼합물로부터 API의 지속 방출을 제공할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 즉시 방출은 혼합의 4시간 이내의 API의 50% 이상의 방출을 지칭하며, 지속 방출은 혼합의 4시간 이내의 API의 50% 미만의 방출을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 혼합물은 혼합물의 부재 하의 조성물 중의 API의 방출 및/또는 효능에 비해 특정한 pH 범위 내로 혼합물의 pH를 유지함으로써 방출된 API의 양 및/또는 혼합물 중의 1종 이상의 조성물에 존재하는 API의 효능을 증가시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 혼합물의 pH는 pH 9 미만으로 유지된다.

[0038] 혼합물 중에 존재하는 API는 일정 기간에 걸쳐 혼합물로부터 실질적으로 연속적으로 방출될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "실질적으로 연속적으로" 및 그의 문법적 파생어는 평균적으로 API의 방출이 대상체에서 전체적인 유익한 효과를 부여하도록 하는 전체 또는 일부 시간 동안의 혼합물로부터의 API의 방출을 지칭한다. 따라서, API가 방출되지는 않지만 대상체에서 API의 전체적인 유익한 효과가 유지되는 하나 이상의 단시간, 간헐 및/또는 규칙 기간이 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 일정 기간에 걸쳐 실질적으로 연속적인 API 방출 패턴을 제공할 수 있으며, 일정 기간에 걸쳐 치료 유효량의 API를 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 방출된 API의 양 및/또는 API 방출 속도는 일정 기간에 걸쳐 변동될 수 있다. 특정 실시양태에서, 혼합물은 API에 대해 2개 이상 (예, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과)의 방출 속도를 포함할 수 있다.

[0039] 혼합물은 일정 기간에 걸쳐 실질적으로 일정한 API 방출 패턴을 제공할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이 "실질적으로 일정한"은 측정가능한 값, 예컨대 일정 기간에 걸쳐 평균적으로 약 20% 미만, 15%, 10%, 5%, 1% 또는 더 적게 변동되는 API의 양 또는 API 방출 속도를 지칭한다. 일부 실시양태에서, API 방출 속도는 일정 기간 동안 실질적으로 일정할 수 있으며, 또 다른 연속적 또는 비연속적 기간에 걸쳐 변동될 수 있으며, 그 반대의 경우일 수 있다.

[0040] 일부 실시양태에서, 혼합물은 신속 방출 부분 및 실질적으로 일정 방출 부분을 갖는 API 방출 패턴을 제공할 수 있다. 신속 방출 부분은 투여 (즉, $t=0$)로부터 투여 후 2시간 또는 그 중 임의의 범위, 예컨대 비제한적으로 투여 후 0 내지 1시간 또는 0 내지 30분에 방출된 API의 양을 포함할 수 있다. 실질적으로 일정 방출 부분은 최종량의 API로의 신속 방출 부분이 방출된 직후로부터 방출된 API의 양을 포함할 수 있다. API는 임의의 기간 동안 본 발명의 혼합물로부터 방출될 수 있다. 일부 실시양태에서, API는 적어도 약 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일 또는 그 초과, 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값 동안 혼합물로부터 방출될 수 있다. 혼합물로부터 방출된 API는 전체적으로 대상체에게 유익한 효과를 제공하고/거나 일정 기간에 걸쳐 API의 치료 유효량을 제공하는 양으로 방출될 수 있다.

[0041] 일부 실시양태에서, API의 더 큰 양 또는 농도는 실질적으로 일정 방출 부분에 비해 신속 방출 부분 동안 방출될 수 있거나 또는 그 반대의 경우일 수 있다. 일부 실시양태에서, 신속 방출 부분 동안 혼합물로부터 방출된 API의 양은 실질적으로 일정 방출 부분 동안 방출된 API의 양보다 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%,

80%, 90%, 100%, 150%, 200%, 300%, 400%, 500% 또는 그 초과, 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값일 수 있다. 기타 실시양태에서, 실질적으로 일정 방출 부분 동안 혼합물로부터 방출된 API의 양은 신속 방출 부분 동안 방출된 API의 양보다 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200%, 300%, 400%, 500% 또는 그 초과, 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값일 수 있다.

[0042] 특정한 실시양태에서, 혼합물을 형성하고/거나 대상체의 피부에 적용할 때에 혼합물의 pH가 약 9 미만, 추가의 실시양태에서 약 8.5 미만, 또 다른 추가의 실시양태에서 약 7 미만, 또 다른 추가의 실시양태에서 약 5 내지 약 8이 되도록 혼합물 중의 제1 조성물은 혼합물 중의 제2 조성물의 pH를 조정할 수 있다. 일부 실시양태에서, 혼합물 중의 제1 조성물은 원하는 pH 범위, 예컨대 비제한적으로 약 3 내지 약 11, 약 3 내지 약 9, 약 4 내지 약 7 또는 약 5 내지 약 8의 pH 범위 내로 혼합물의 pH를 유지 및/또는 안정화시키도록 할 수 있다.

[0043] 본 발명의 혼합물은 국소 투여에 적합할 수 있다. 혼합물은 2종 이상의 상이한 조성물로부터 제조 또는 형성될 수 있더라도 단일 상을 포함할 수 있다. 혼합물은 완충될 수 있다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 소수성 조성물 및 친수성 조성물을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 소수성 조성물 및/또는 친수성 조성물은 단일 작용제 또는 화합물 (즉, 성분)일 수 있다. 기타 실시양태에서, 소수성 조성물 및/또는 친수성 조성물은 2종 이상의 작용제 또는 화합물을 갖는 조성물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 히드로겔 및 연고를 포함할 수 있다. 히드로겔 및 연고는 임의로 완충된 단일 상을 갖는 혼합물을 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 히드로겔 및 연고를 포함하며, 혼합물은 크림 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 자가-유화 혼합물일 수 있으며, 히드로겔 및 연고를 포함할 수 있다.

[0044] 특정 실시양태에서, 본 발명의 혼합물은 친수성 조성물을 포함할 수 있다. 친수성 조성물은 1종 이상의 친수성 성분을 포함한다. 친수성 조성물은 용액, 혼탁액, 로션, 젤, 크림, 히드로겔 등일 수 있다. 일부 실시양태에서, 친수성 조성물은 히드로겔 형태일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "히드로겔"은 젤 매트릭스 및 물을 포함하는 친수성 젤을 지칭한다. 물은 친수성 조성물 중 약 50 중량% 내지 약 99 중량% 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 비제한적으로 친수성 조성물 중 약 70 중량% 내지 약 99 중량% 또는 약 80 중량% 내지 약 85 중량%의 양으로 친수성 조성물에 존재할 수 있다.

[0045] 친수성 조성물은 본 발명의 혼합물의 pH를 유지 및/또는 안정화시키기 위한 수단을 포함할 수 있다. 혼합물의 pH의 유지 및/또는 안정화시키기 위한 수단은 혼합물의 pH를 원하는 pH 범위 내로 조절하도록 할 수 있다. 혼합물의 pH를 유지 및/또는 안정화시키기 위한 수단으로는 완충제를 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 친수성 조성물에 사용될 수 있는 완충제의 예로는 아세트산/아세테이트 완충제; 염산/시트레이트 완충제; 시트로-포스페이트 완충제; 포스페이트 완충제; 시트르산/시트레이트 완충제; 락트산 완충제; 타르타르산 완충제; 말산 완충제; 글리신/HCl 완충제; 염수 완충제, 예컨대 포스페이트 완충 염수 (PBS), 트리스-완충 염수 (TBS), 트리스-HCl, NaCl, 트윈 완충 염수 (TNT), 포스페이트 완충 염수, 트리톤(Triton) X-100 (PBT) 및 그의 혼합물; 카코딜레이트 완충제; 바르비탈 완충제; 트리스 완충제; 및 그의 임의의 조합을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0046] 완충제는 약 5 mmol 내지 약 2 mol 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 비제한적으로 약 10 mmol 내지 약 1 mol, 약 100 mmol 내지 약 750 mmol 또는 약 200 mmol 내지 약 500 mmol의 농도로 친수성 조성물에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 완충제는 친수성 조성물 중 약 0.1 중량% 내지 약 20 중량% 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 비제한적으로 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%, 약 1 중량% 내지 약 15 중량% 또는 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 친수성 조성물에 존재할 수 있다.

[0047] 일부 실시양태에서, 친수성 조성물은 포스페이트 완충제를 포함할 수 있다. 포스페이트 완충제의 예로는 1종 이상의 인산염, 예컨대 비제한적으로 인산나트륨 (예, 인산이수소나트륨, 인산수소이나트륨, 인산삼나트륨 및 인산나트륨알루미늄), 인산칼륨 (예, 일염기성 인산칼륨 및 이염기성 인산칼륨), 인산루비듐, 인산세슘 및 인산암모늄 및/또는 1종 이상의 인산, 예컨대 비제한적으로 피로인산, 삼인산 및 오르토인산을 들 수 있다. 친수성 조성물은 약 5 mmol 내지 약 1 mol의 포스페이트 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 비제한적으로 약 10 mmol 내지 약 750 mmol, 약 150 mmol 내지 약 500 mmol 또는 약 200 mmol 내지 약 400 mmol의 총 포스페이트 농도를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 친수성 조성물은 친수성 조성물 중 약 1 중량% 내지 약 20 중량%, 예컨대 비제한적으로 친수성 조성물 중 약 1 중량% 내지 약 15 중량%, 약 5 중량% 내지 약 15 중량%, 약 5 중량% 내지 약 10 중량% 또는 약 4 중량% 내지 약 8 중량%의 양으로 존재하는 포스페이트 완충제를 가질 수 있다.

[0048] 특정 실시양태에서, 친수성 조성물은 완충제를 포함할 수 있다. 완충제의 예로는 시트르산, 아세트산, 락트산,

붕산, 숙신산, 말산, 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 그의 임의의 조합을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 완충제는 본 발명의 친수성 조성물 중 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량% 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 비제한적으로 친수성 조성물 중 약 0.05 중량% 내지 약 3 중량%, 약 1 중량% 내지 약 4 중량% 또는 약 1.5 중량% 내지 약 3.5 중량%의 양으로 친수성 조성물에 존재할 수 있다.

[0049] 따라서, 특정 실시양태에서, 본 발명의 혼합물은 임의로 완충된 히드로겔을 비롯한 친수성 조성물을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 친수성 조성물은 pH의 존성을 수 있다. 친수성 조성물은 적어도 약 4 내지 약 8, 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 비제한적으로 약 4 내지 약 7, 약 5 내지 약 6, 약 5 내지 약 8 또는 약 6 내지 약 8의 완충 용량을 갖도록 할 수 있다. 친수성 조성물은 혼합물의 pH를 친수성 조성물의 pH의 약 0.5 이상의 pH 단위, 예를 들어 약 1, 2 또는 3 pH 단위 이내로 유지 및/또는 안정화시키도록 할 수 있다. 혼합물의 pH는 혼합물이 형성될 때 및/또는 혼합물에 대한 적용 부위 (예, 대상체의 피부 및/또는 상처증)에서 유지 및/또는 안정화될 수 있다. 예를 들어, 약 5의 pH를 갖는 친수성 조성물을 포함하는 혼합물을 추가의 조성물을 사용하여 형성하고 대상체의 피부에 적용할 때에, 친수성 조성물은 혼합물의 pH를 친수성 조성물 pH의 약 0.5 pH 단위 이내로 유지 및/또는 안정화시키도록 할 수 있다 (즉, 친수성 조성물은 혼합물의 pH를 약 4.5 내지 5.5의 pH 범위 내로 유지할 수 있다). 일부 실시양태에서, 친수성 조성물은 혼합물의 pH를 약 pH 3 내지 약 pH 6, 약 pH 3 내지 약 pH 5, 약 pH 3 내지 약 pH 4, 약 pH 4 내지 약 pH 8, 약 pH 4 내지 약 pH 7, 약 pH 4 내지 약 pH 6, 약 pH 5 내지 약 pH 7, 약 pH 5 내지 약 pH 6, 약 pH 6 내지 약 pH 7의 pH 범위 또는 그 중 임의의 기타 범위 내로 유지 및/또는 안정화시키도록 할 수 있다. 따라서, 혼합물은 특정한 pH를 적용 부위 (예, 상처증)에 제공할 수 있으며, 이는 혼합물의 부재 하의 적용 부위의 pH를 증가 또는 감소시킬 수 있다.

[0050] 본 발명의 친수성 조성물은 임의의 적합한 pH, 예컨대 약 1 이상 (예, 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14)의 pH를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 친수성 조성물은 약 3 내지 약 8 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 약 3 내지 약 4 또는 약 4 내지 약 6 범위 내의 pH를 갖도록 할 수 있다. 특정 실시양태에서, 친수성 조성물은 약 5의 pH를 갖도록 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 친수성 조성물은 완충될 수 있다.

[0051] 친수성 조성물은 천연 및/또는 합성 중합체를 포함할 수 있다. 중합체의 예로는 다당류, 예컨대 키토산 및 키틴; 하전된 셀룰로스 및 그의 제약상 허용되는 염; 아크릴산, 예컨대 폴리아크릴 중합체, 예컨대 폴리아크릴산, 폴리아크릴레이트 중합체, 가교된 폴리아크릴레이트 중합체, 가교된 폴리아크릴산, 미국 오하이오주 위클리프에 소재하는 루브리졸(Lubrizol)로부터 상표명 카르보폴(CARBOPOL)[®]로 상업적으로 입수 가능한 폴리아크릴산 중합체 및 그의 혼합물; 및 그의 임의의 조합을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 친수성 조성물은 하전된 셀룰로스 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 하전된 셀룰로스 또는 그의 제약상 허용되는 염의 예로는 이온성 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스 및 그의 염, 히드록시에틸 카르복시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 카르복시메틸 셀룰로스, 술포에틸 셀룰로스, 히드록시에틸 술포에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 술포에틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스 에톡실레이트, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시에틸메틸 셀룰로스, 카라기난, 키토산, 크산탄 검, 알긴산나트륨, 프로필렌 글리콜 알기네이트, 알긴산 및 그의 염 및 그의 임의의 조합을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 친수성 조성물은 4급화 히드록시에틸 셀룰로스 에톡실레이트를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 친수성 조성물은 키토산을 포함할 수 있다.

[0052] 중합체, 예컨대 비제한적으로 하전된 셀룰로스 또는 그의 제약상 허용되는 염은 친수성 조성물 중 약 0.1 중량% 내지 약 15 중량% 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 비제한적으로 약 0.3 중량% 내지 약 10 중량%, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 또는 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 친수성 조성물에 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 중합체, 예컨대 비제한적으로 하전된 셀룰로스 또는 그의 제약상 허용되는 염은 친수성 조성물 중 약 0.1 중량%, 0.3 중량%, 0.5 중량%, 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 11 중량%, 12 중량%, 13 중량%, 14 중량% 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값의 양으로 친수성 조성물에 존재할 수 있다.

[0053] 친수성 조성물은 다가 알콜을 포함할 수 있다. 다가 알콜의 예로는 글리세롤, 글리콜, 프로필렌 글리콜, 헥실렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 네오펜탈 글리콜, 트리에탄올아민, 디에탄올아민, 에탄올아미온, 부틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, n-메틸 디에탄올아민, 이소프로판올아민, 소르비톨, 아라비톨, 에리트리톨, HSH, 이소말트, 락티톨, 말티톨, 만니톨, 크실리톨, 트레이톨, 리비톨, 갈락티

톨, 푸시톨, 이디톨, 이노시톨, 볼레미톨 및 그의 임의의 조합을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 친수성 조성물은 글리콜, 예컨대 헥실렌 글리콜을 포함할 수 있다. 다가 알콜은 친수성 조성물 중 약 1 중량% 내지 약 30 중량% 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 비제한적으로 친수성 조성물 중 약 1 중량% 내지 약 25 중량%, 약 5 중량% 내지 약 15 중량%, 약 10 중량% 내지 약 30 중량% 또는 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 친수성 조성물에 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 다가 알콜은 친수성 조성물 중 약 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량%, 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 11 중량%, 12 중량%, 13 중량%, 14 중량%, 15 중량%, 16 중량%, 17 중량%, 18 중량%, 19 중량%, 20 중량%, 21 중량%, 22 중량%, 23 중량%, 24 중량%, 25 중량%, 26 중량%, 27 중량%, 28 중량%, 29 중량% 또는 30 중량% 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값의 양으로 친수성 조성물에 존재할 수 있다.

[0054]

친수성 조성물은 보존제를 포함할 수 있다. 보존제는 조성물 중 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량% 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 비제한적으로 친수성 조성물 중 약 0.05 중량% 내지 약 1 중량% 또는 약 0.1 중량% 내지 약 1 중량%의 양으로 친수성 조성물에 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 보존제는 친수성 조성물 중 약 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.03 중량%, 0.04 중량%, 0.05 중량%, 0.06 중량%, 0.07 중량%, 0.08 중량%, 0.09 중량%, 0.1 중량%, 0.2 중량%, 0.3 중량%, 0.4 중량%, 0.5 중량%, 0.6 중량%, 0.7 중량%, 0.8 중량%, 0.9 중량%, 1 중량%, 1.1 중량%, 1.2 중량%, 1.3 중량%, 1.4 중량%, 1.5 중량%, 1.6 중량%, 1.7 중량%, 1.8 중량%, 1.9 중량% 또는 2 중량% 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값의 양으로 친수성 조성물에 존재한다. 본 발명의 친수성 조성물에 존재할 수 있는 보존제의 예로는 소르브산, 벤조산, 메틸-파라벤, 프로필-파라벤, 메틸클로로이소티아졸리논, 메톨이소티아졸리논, 디아졸리디닐 우레아, 클로로부탄올, 트리클로산, 벤제토늄 클로라이드, p-히드록시벤조에이트, 클로르헥시딘, 디글루코네이트, 헥사데실트리메틸 브롬화암모늄, 알콜, 벤잘코늄 클로라이드, 봉산, 브로노폴, 부틸파라벤, 부틸렌 아세트산칼슘, 염화칼슘, 락트산칼슘, 이산화탄소, 양이온성, 및 벤토나이트, 세트리미드, 세틸파리디늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 클로로크릴레놀, 시트르산 일수화물, 크레졸, 디메틸 에테르, 에틸파라벤, 글리세린, 헥세티딘, 이미두레아, 이소프로필 알콜, 락트산, 모노티오글리세롤, 펜테트산, 페놀, 펜옥시에탄올, 페닐에틸 알콜, 아세트산페닐제2수은, 봉산페닐제2수은, 질산페닐제2수은, 벤조산칼륨, 메타중아황산칼륨, 소르브산칼륨, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 프로필렌 글리콜, 아세트산나트륨, 벤조산나트륨, 봉산나트륨, 락트산나트륨, 아황산나트륨, 프로피온산나트륨, 메타중아황산나트륨, 크실리톨, 이산화황, 이산화탄소 및 그의 임의의 조합을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0055]

친수성 조성물은 중화제를 포함할 수 있다. 중화제는 약 3 내지 약 8 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 비제한적으로 약 4 내지 약 7 또는 약 6 내지 약 7의 pH를 갖는 친수성 조성물을 제공하기에 충분한 양으로 친수성 조성물에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 중화제는 친수성 조성물의 pH를 조절한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 중화제는 친수성 조성물이 약 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5 또는 8 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값의 pH를 갖도록 하기에 충분한 양으로 본 발명의 친수성 조성물에 존재할 수 있다. 친수성 조성물에 존재할 수 있는 중화제의 예로는 염기, 예컨대 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 그의 혼합물; 산, 예컨대 염산, 시트르산, 아세트산 및 그의 혼합물; 탄산나트륨; 트룰라민; 트로메타민; 아미노메틸 프로판올; 트리아소프로판올아민; 아미노메틸 프로판올; 테트라하이드록시프로필 에틸렌디아민; 사나트륨 EDTA; 수토사이드 A; 및 그의 임의의 조합을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0056]

일부 실시양태에 의하면, 친수성 조성물은 항미생물성일 수 있다. 친수성 조성물은 화장품용으로 우아할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "화장품용으로 우아한"은 점막을 포함할 수 있는 피부에의 적용에 매력적인 조성물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 피부 및/또는 점막에 대해 화장품용으로 우아할 수 있다. 본 발명의 화장품용으로 우아한 조성물은 하기 특성 중 하나 이상을 가질 수 있다: 국소 적용에 적합한 일관성 또는 점도 (예, 피부 상에 퍼바르기 쉽고, 흐르지 않음), 국소 적용에 적합한 질감 (예, 거칠지 않은 매끈한 또는 부드러운 조성물), 피부로의 흡수 및/또는 침투 능력, 끈적거리지 않거나 또는 끈끈하지 않음, 잔류물을 남기지 않음, 피부에 좋은 느낌을 남김 및 적용 후 피부를 유성 또는 건성으로 남기지 않음. 일부 실시양태에서, 친수성 조성물은 약 5,000 cP (센티포아즈) 내지 약 100,000 cP 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 비제한적으로 약 10,000 cP 내지 약 50,000 cP, 약 20,000 cP 내지 약 40,000 cP, 약 30,000 cP 내지 약 50,000 cP, 약 50,000 cP 내지 약 100,000 cP 또는 약 30,000 cP 내지 약 75,000 cP의 점도를 가질 수 있다.

[0057]

본 발명의 친수성 조성물, 예컨대 비제한적으로 히드로겔은 1종 이상, 예컨대 비제한적으로 2, 3, 4종 또는 그 초과의 상이한 조성물을 갖는 본 발명의 혼합물 중에서 적합할 수 있다. 본 발명의 친수성 조성물, 예컨대 비제한적으로 히드로겔은 본 발명의 혼합물에 사용시 약물 전달계 및/또는 약물 방출계로서 사용될 수 있다. 예

를 들어, 친수성 조성물은 친수성 조성물 및 제2 조성물을 포함하는 혼합물이 형성 및/또는 투여될 때 제2 조성물 중의 활성 제약 성분 (API)의 방출을 조정하도록 할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 친수성 조성물은 친수성 조성물 및 제2 조성물을 포함하는 혼합물이 형성 및/또는 투여될 때 제2 조성물의 pH를 조정하도록 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 친수성 조성물은 친수성 조성물 및 제2 조성물을 포함하는 혼합물이 형성 및/또는 투여될 때 산화질소 (NO) 방출 API를 포함하는 제2 조성물의 pH 및/또는 NO 방출 API로부터의 NO 방출 속도를 조정하도록 할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 조성물은 소수성 조성물, 예컨대 비제한적으로 연고일 수 있다. 일부 실시양태에서, 친수성 조성물은, 친수성 조성물이 존재하는 혼합물의 pH를 원하는 pH 범위 내로 조정하도록 할 수 있다.

[0058] 본 발명의 혼합물은 임의의 적합한 pH를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 pH를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 약 pH 2 내지 약 pH 9, 예컨대 약 pH 4 내지 약 pH 9, 약 pH 3 내지 약 pH 6, 약 pH 3 내지 약 pH 5, 약 pH 3 내지 약 pH 4, 약 pH 4 내지 약 pH 8, 약 pH 4 내지 약 pH 7, 약 pH 4 내지 약 pH 6, 약 pH 5 내지 약 pH 7, 약 pH 5 내지 약 pH 6, 약 pH 6 내지 약 pH 7 또는 약 pH 5 내지 약 pH 8의 범위 또는 그 중 임의의 기타 범위 내의 pH를 갖도록 할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 혼합물은 적합한 pH로 완충된다.

[0059] 본 발명의 혼합물은 활성 제약 성분 (API)을 포함할 수 있다. 임의의 적합한 API 또는 API의 조합은 본 발명의 혼합물 중에 포함될 수 있다. API의 예로는 항미생물제, 항여드름제, 항염증제, 진통제, 마취제, 항히스타민제, 방부제, 면역억제제, 항출혈제, 혈관확장제, 상처 치유제, 항바이오필름제 및 그의 임의의 조합을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. API의 예로는 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 국제 출원 번호 PCT/US2013/028223에 기재된 것을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 혼합물 및/또는 API는 산성화된 니트라이트를 포함하지 않는다. 본원에 사용된 바와 같은 "산성화된 니트라이트"는 산의 존재 하에 니트라이트가, 산화질소 및 아산화질소로 분해될 수 있는 삼산화이질소로 환원되는 경우가 산화질소 방출의 1차 메카니즘인 산화질소 방출 조성물을 지칭한다.

[0060] 항미생물제의 예로는 페니실린 및 관련 약물, 카르바페넴, 세팔로스포린 및 관련 약물, 에리트로마이신, 아미노글리코시드, 바시트라신, 그라미시딘, 무피로신, 클로람페니콜, 티암페니콜, 푸시데이트 소듐, 린코마이신, 클린다마이신, 마크롤리드, 노보비오신, 폴리믹신, 리파마이신, 스팩티노미신, 테트라사이클린, 바노마이신, 테이코플라닌, 스트렙토그라민, 술폰아미드, 트리메토프림 및 그의 병용제 및 파리메타민을 비롯한 항엽산제, 니트로푸란, 메텐아민, 만델레이트 및 메텐아민 히푸레이트를 비롯한 합성 항미생물제, 니트로이미다졸, 퀴놀론, 플루오로퀴놀론, 이소니아지드, 에탐부톨, 파라진아미드, 파라-아미노살리실산 (PAS), 시클로세린, 카프레오마이신, 에티온아미드, 프로티온아미드, 티아세타존, 비오마이신, 에베미노마이신, 글리코펩티드, 글라이실사이클린, 케톨리드, 옥사졸리디논; 이미페넴, 아미카신, 네틸미신, 포스포마이신, 젠타마이신, 세프트리악손, 지라신, 리네졸리드, 시네르시드, 아즈트레오남 및 메트로니다졸, 에피로프림, 산페트리넴 소듐, 비아페넴, 다이네미신, 세플루프레남, 세포셀리스, 산페트리넴, 셀렉세틸, 세프피롬, 메르사시딘, 리팔라질, 코산, 레나페넴, 베네프림, 술로페넴, 리티페넴 아록실, 시클로티알리딘, 미카코시딘 A, 카루모남, 세포조프란 및 세페타메트 피복실을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0061] 국소 항여드름제의 예로는 아다팔렌, 아젤라산, 벤조일 페옥시드, 크린다마이신 및 크린다마이신 포스페이트, 독시시클린, 에리트로마이신, 각질용해제, 예컨대 살리실산 및 레티노산 (레틴-A"), 노르게스티메이트, 유기 페옥시드, 레티노이드, 예컨대 이소트레티노인 및 트레티노인, 술파세타미드 소듐 및 타자로텐을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 특정한 항여드름제로는 아다팔렌, 아젤라산, 벤조일 페옥시드, 클린다마이신 (예, 클린다마이신 포스페이트), 독시시클린 (예, 독시시클린 히클레이트), 에리트로마이신, 이소트레티노인, 노르게스티메이트, 술파세타미드 소듐, 타자로텐, 에트레티네이트 및 아세트레틴을 들 수 있다.

[0062] 항히스타민제로는 디펜히드라민 염산염, 디펜히드라민 살리실레이트, 디펜히드라민, 클로르페니라민 염산염, 클로르페니라민 말레이트, 이소티펜딜 염산염, 트리펠레나민 염산염, 프로메타진 염산염, 메트딜라진 염산염 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 국소 마취제의 예로는 디부카인 염산염, 디부카인, 리도카인 염산염, 리도카인, 벤조카인, p-부틸아미노벤조산 2-(디에-에틸아미노) 에틸 에스테르 염산염, 프로카인 염산염, 테트라카인, 테트라카인 염산염, 클로로프로카인 염산염, 옥시프로카인 염산염, 메피바카인, 코카인 염산염, 피페로카인 염산염, 디클로닌 및 디클로닌 염산염을 들 수 있다.

[0063] 방부제의 예로는 알콜, 4급화 암모늄 화합물, 봉산, 클로르헥시딘 및 클로르헥시딘 유도체, 아이오딘, 페놀, 테르펜, 살박테리아제; 티메로살, 페놀, 티몰, 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 포비돈

아이오딘, 세틸파리디늄 클로라이드, 유게놀 및 트리메틸암모늄 브로마이드를 비롯한 소독제를 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0064] 항염증제의 예로는 비스테로이드성 항염증제 (NSAID); 프로피온산 유도체, 예컨대 이부프로펜 및 나프록센; 아세트산 유도체, 예컨대 인도메타신; 엔올산 유도체, 예컨대 멜록시캄, 아세타미노펜; 메틸 살리실레이트; 모노글리콜 살리실레이트; 아스피린; 메페남산; 플루페남산; 인도메타신; 디클로페낙; 알클로페낙; 디클로페낙 소듐; 이부프로펜; 케토프로펜; 나프록센; 프라노프로펜; 페노프로펜; 술린다; 페노클로페낙; 클리다낙; 플루르비프로펜; 펜티아작; 부페사맥; 피록시캄; 페닐부타존; 옥시펜부타존; 클로페존; 웬타조신; 메피리졸; 티아라미드 염산염; 스테로이드, 예컨대 클로베타솔 프로피오네이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 할베타솔 프로피오네이트, 디플로라손 디아세테이트, 플루오시노니드, 할시노니드, 암시노니드, 텍속시메타손, 트리암시놀론 아세토니드, 모메타손 푸로에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 트리암시놀론 아세토니드, 플루티카손 프로피오네이트, 테소니드, 플루오시놀론 아세토니드, 히드로코르티손 밸레레이트, 프레드니카르베이트, 트리암시놀론 아세토니드, 플루오시놀론 아세토니드, 히드로코르티손 및 관련 기술분야에 공지된 기타의 것, 프레드니솔론, 텍사메타손, 플루오시놀론 아세토니드, 히드로코르티손 아세테이트, 프레드니솔론 아세테이트, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손 아세테이트, 베타메타손, 베타메타손 밸레레이트, 플루메타손, 플루오로메톨론, 베클로메타손 디프로피오네이트, 플루오시노니드, 국소 코르티코스테로이드를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않으며, 보다 저효능의 코르티코스테로이드, 예컨대 히드로코르티손, 히드로코르티손-21-모노에스테르 (예, 히드로코르티손-21-아세테이트, 히드로코르티손-21-부티레이트, 히드로코르티손-21-프로피오네이트, 히드로코르티손-21-밸레레이트 등), 히드로코르티손-17,21-디에스테르 (예, 히드로코르티손-17,21-디아세테이트, 히드로코르티손-17-아세테이트-21-부티레이트, 히드로코르티손-17,21-디부티레이트 등), 알클로메타손, 텍사메타손, 플루메타손, 프레드니솔론 또는 메틸프레드니솔론 중 1종일 수 있거나 또는 고 효능 코르티코스테로이드, 예컨대 클로베타솔 프로피오네이트, 베타메타손 벤조에이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 디플로라손 디아세테이트, 플루오시노니드, 모메타손 푸로에이트, 트리암시놀론 아세토니드일 수 있다.

[0065] 진통제의 예로는 알웬타닐, 벤조카인, 부프레노르핀, 부토르파놀, 부탐벤, 카프사이신, 클로니딘, 코데인, 디부카인, 엔케팔린, 웬타닐, 히드로코돈, 히드로모르폰, 인도메타신, 리도카인, 레보르파놀, 메페리딘, 메타돈, 모르핀, 니코모르핀, 오피움, 옥시부프로카인, 옥시코돈, 옥시모르폰, 웬타조신, 프라목신, 프로파라카인, 프로폭시펜, 프록시메타카인, 술웬타닐, 테트라카인 및 트라마돌을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0066] 마취제의 예로는 알콜, 예컨대 페놀; 벤질 벤조에이트; 칼라민; 클로로크실레놀; 디클로닌; 케타민; 멘톨; 프라목신; 레소르시놀; 트로클로산; 프로카인 약물, 예컨대 벤조카인, 부피바카인, 클로로프로카인; 신코카인; 코카인; 텍시바카인; 디아모카인; 디부카인; 에티도카인; 헥실카인; 레보부피바카인; 리도카인; 메피바카인; 옥세타자인; 프릴로카인; 프로카인; 프로파라카인; 프로폭시카인; 피로카인; 리소카인; 로도카인; 로피바카인; 테트라카인; 및 유도체, 예컨대 부피바카인 HCl, 클로로프로카인 HCl, 디아모카인 시클라메이트, 디부카인 HCl, 디클로닌 HCl, 에티도카인 HCl, 레보부피바카인 HCl, 리도카인 HCl, 메피바카인 HCl, 프라목신 HCl, 프릴로카인 HCl, 프로카인 HCl, 프로파라카인 HCl, 프로폭시카인 HCl, 로피바카인 HCl 및 테트라카인 HCl을 비롯한 제약상 허용되는 염 및 에스테르를 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0067] 항출혈제의 예로는 트롬빈, 피토나디온, 프로타민 술페이트, 아미노카프로산, 트라넥삼산, 카르바조크롬, 카르박소크롬 소듐 술파네이트, 루틴 및 헤스페리딘을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0068] API는 본 발명의 혼합물을 형성하는데 사용된 조성물 중 임의의 1종 중에 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 혼합물을 형성하는데 사용된 1종 이상의 조성물은 산화질소 (NO)-방출 API를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 혼합물을 형성하는데 사용된 조성물은 API, 예컨대 비제한적으로 NO-방출 API를 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 혼합물을 형성하는데 사용된 조성물은 1종 이상의 API를 포함할 수 있으나, 조성물은 NO-방출 API를 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 혼합물은 친수성 조성물을 포함하며, 친수성 조성물은 NO-방출 API를 포함하지 않는다.

[0069] 특정 실시양태에서, 본 발명의 혼합물은 1종 이상의 API, 예컨대 비제한적으로 산화질소-방출 활성 제약 성분을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 혼합물은 산화질소-방출 활성 제약 성분을 약 0.01% 내지 약 5% w/w 산화질소 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 약 0.1% 내지 약 3%, 약 0.1% 내지 약 1.5% 또는 약 1% 내지 약 5% w/w 산화질소의 양으로 포함한다.

[0070] 본원에 사용된 바와 같은 "산화질소 방출 활성 제약 성분" 및 "NO 방출 API"는 산화질소를 대상체의 피부에 제공하지만 기체상 산화질소는 아닌 화합물 또는 다른 조성물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, NO 방출 API는 이

하에서 "NO-방출 화합물"로 지칭되는 산화질소-방출 화합물을 포함한다. NO-방출 화합물은 특정 조건 하에 산화질소를 방출할 수 있는 관능기인 1종 이상의 NO 공여자를 포함한다. 일부 실시양태에서, NO-방출 화합물의 1종 이상의 NO 공여자는 본 발명의 조성물과 접촉시 NO를 방출한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 NO-방출 화합물로부터의 NO의 방출량 및/또는 NO-방출 화합물로부터의 NO의 방출 속도를 조정한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 NO-방출 화합물로부터의 NO의 방출량 및/또는 NO-방출 화합물로부터의 NO의 방출 속도를 증가시킨다.

[0071] 임의의 적합한 NO-방출 화합물을 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, NO-방출 화합물은 NO 공여자 기를 포함하는 소분자 화합물을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 "소분자 화합물"은 500 달톤 미만의 분자량을 갖는 화합물로서 정의되며, 유기 및/또는 무기 소분자 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, NO-방출 화합물은 NO 공여자 기를 포함하는 거대분자를 포함한다. "거대분자"는 본원에서 500 달톤 이상의 분자량을 갖는 임의의 화합물로서 정의된다. 가교된 또는 비-가교된 중합체, 텐드리머, 금속 화합물, 유기금속 화합물, 무기계 화합물 및 기타 거대분자 스캐폴드를 비롯한 임의의 적합한 거대분자를 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 거대분자는 약 0.1 nm 내지 약 100 μm 범위 내의 공칭 직경을 가지며, 2종 이상의 거대분자의 응집을 포함할 수 있으며, 이에 의해 거대분자 구조가 NO 공여자 기로 추가로 변형된다.

[0072] 일부 실시양태에서, NO-방출 화합물은 디아제늄디올레이트 관능기를 NO 공여자로서 포함한다. 디아제늄디올레이트 관능기는 특정 조건 하에, 예컨대 물에 노출시 산화질소를 생성할 수 있다. 또 다른 예로서, 일부 실시양태에서, NO-방출 화합물은 니트로소티올 관능기를 NO 공여자로서 포함한다. NO 공여자는 특정한 조건 하에, 예컨대 광에 노출시 산화질소를 생성할 수 있다. 기타 NO 공여자 기의 예로는 니트로스아민, 히드록실 니트로스아민, 히드록실 아민 및 히드록시우레아를 들 수 있다. NO 공여자 및/또는 NO-방출 화합물의 임의의 적합한 조합은 또한 본원에 기재된 바와 같은 제2 조성물에 사용될 수 있다. 추가로, NO 공여자는 공유 및/또는 비-공유 상호작용을 통해 소분자 또는 거대분자 내에 또는 소분자 또는 거대분자 상에 혼입될 수 있다.

[0073] NO-방출 거대분자는 NO-방출 입자, 예컨대 그 개시내용이 그 전문이 본원에 참조로 포함하는 미국 출원 공개 번호 2009/0214618 및 미국 특허 번호 8,282,967에 기재된 것의 형태로 존재할 수 있다. NO-방출 화합물의 기타 비제한적인 예로는 미국 특허 공개 번호 2006/0269620 또는 2010/0331968에 기재된 바와 같은 NO-방출 제올라이트; 미국 특허 출원 공개 번호 2010/0239512 또는 2011/0052650에 기재된 바와 같은 NO-방출 금속 유기 골격(MOF); 국제 공개 번호 WO/2013/029009에 기재된 바와 같은 NO-방출 다중-공여자 화합물; 미국 공개 번호 2009/0214618에 기재된 바와 같은 NO-방출 텐드리머 또는 금속 구조; 미국 공개 번호 2011/0086234에 기재된 바와 같은 산화질소 방출 코팅; 및 미국 공개 번호 2010/0098733에 기재된 바와 같은 화합물을 들 수 있다. 본 단락의 각각의 문헌의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 추가로, NO-방출 거대분자는 그 개시내용이 본원에 참조로 포함되는 국제 공개 번호 WO/2012/100174에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0074] 일부 실시양태에서, 본 발명의 혼합물은 동일한 기간에 걸쳐 혼합물을 형성하는데 사용된 1종 이상의 조성물로부터 방출된 NO의 양에 비해 혼합물로부터 방출된 NO의 양을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 친수성 조성물, 및 소수성 조성물, 예컨대 비제한적으로 본원에 기재된 바와 같은 연고를 포함하는 혼합물이 형성될 때, 혼합물로부터 방출된 NO의 양은 소수성 조성물 단독으로부터 (즉, 친수성 조성물 또는 혼합물의 부재 하에) 방출된 NO의 양에 비해 증가될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 혼합물은 동일한 기간에 걸쳐 혼합물을 형성하는데 사용된 1종 이상의 조성물로부터 방출된 NO의 양에 비해 방출된 NO의 양을 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90, 100%, 150%, 200%, 300%, 400% 또는 그 초과, 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값 만큼 증가시킬 수 있다. 본 발명의 혼합물은 동일한 기간에 걸쳐 혼합물을 형성하는데 사용된 1종 이상의 조성물로부터의 NO의 양보다 약 1.5 내지 약 100배 더 많은 NO 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 비제한적으로 약 2 내지 약 10배 더 많은 NO 또는 약 5 내지 약 50배 더 많은 NO를 방출할 수 있다.

[0075] 일부 실시양태에 의하면, 혼합물은 혼합물의 pH를 안정화 및/또는 유지시키기 위한 수단을 포함한다. 혼합물의 pH를 안정화 및/또는 유지시키기 위한 수단의 예로는 완충제, 예컨대 본원에 기재된 것을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 산화질소-방출 활성 제약 성분을 약 0.01% 내지 약 5% w/w 산화질소의 양으로 포함하며, 약 4 내지 약 9의 pH를 갖는다. 본 발명의 혼합물은 화장품용으로 우아하고/거나 향미생물성일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 혼합물은 자가-유화성이다.

[0076] 일부 실시양태에서, 본 발명의 혼합물은 본원에 기재된 바와 같은 친수성 조성물 및 소수성 조성물을 포함할 수 있다. 소수성 조성물은 액체, 용액, 연고 등일 수 있다. 소수성 조성물은 1종 이상의 소수성 성분, 예컨대 비제한적으로 소수성 염기를 포함한다. 소수성 조성물의 예로는 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 국제 출원 번

호 PCT/US2010/046173 및 PCT/US2013/028223에 기재된 것을 들 수 있다. 일부 실시양태에서, 소수성 조성물은 연고이다.

[0077] 특정 실시양태에서, 본 발명의 혼합물은 중합체, 예컨대 비제한적으로 하전된 셀룰로스 또는 그의 제약상 허용되는 염; 다가 알콜; 소수성 염기; API; 및 임의로 친양쪽성 화합물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, API는 NO-방출 화합물을 포함할 수 있다. 혼합물은 완충제, 예컨대 비제한적으로 포스페이트 완충제를 추가로 포함할 수 있으며, 약 4 내지 약 9 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값의 pH로 완충될 수 있다.

[0078] 1종 이상의 소수성 염기가 본 발명의 혼합물 중에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 소수성 염기는 본 발명의 혼합물을 형성하는데 사용될 수 있는 소수성 조성물에 존재할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "소수성 염기"는 천연 및/또는 합성 지방, 왁스, 오일 등을 지칭한다. 임의의 적합한 소수성 염기는 본 발명의 혼합물에 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 혼합물은 2종 이상의 소수성 염기, 예컨대 비제한적으로 2, 3, 4, 5종 또는 그 초과의 소수성 염기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 소수성 특성을 갖는 것 이외에도 소수성 염기는 또한 친수성 특성을 가질 수 있어서 친양쪽성 염기가 될 수 있다. 소수성 염기의 예로는 분지형 및 비분지형 탄화수소, 분지형 및 비분지형 탄화수소 왁스, 페트롤라툼, 탄화수소 겔, 액체 파라핀, 화이트 페트롤라툼, 페트롤라툼, 미세결정질 왁스, 안델릴라 왁스, 카르나우바 왁스, 라놀린 (울 왁스), 울 왁스 알콜, 에스파르토 그래스 왁스, 코르크 왁스, 구아루마 왁스, 미강 왁스, 사탕수수 왁스, 베리 왁스, 오우리큐리 왁스, 소이 왁스, 호호바 오일, 미선(uropygial) 그리즈, 세레신, 파라핀 왁스, 마이크로 왁스, 식물성 오일, 동물성 오일, 카르나우바 왁스, 밀랍, 카카오버터, 경지, 미네랄 오일, 식물성 오일, 아보카도 오일, 보리지 오일, 카놀라 오일, 피마자유, 카모마일 오일, 코코넛 오일, 옥수수 오일, 면실유, 평지씨유, 달맞이꽃 오일, 홍화유 오일, 해바라기 오일, 대두유, 스위트 아몬드, 팜유, 야자핵 오일, 우엉 씨 오일, 참기름, 보라지 씨 오일, 브라시카 캄페스트리스 올레이페라(brassica campestris oleifera) 오일, 청어 오일, 부불룸(bubulum) 오일, 시스투스 라다니페루스(cistus ladaniferus) 오일, 기름 야자 오일, 아몬드 오일, 소나무 오일, 올리브 오일, 땅콩유, 맥아유, 포도씨유, 영경퀴유, 라드, 텔로우, 팜 올레인, 일리프 버터, 시어 버터, 코코아 버터, 코倨 버터, 살 버터, 레시틴, 목랍 라놀린, 부분 수소화 식물성유, 소수성 중합체 및 그의 임의의 조합을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0079] 일부 실시양태에서, 소수성 염기는 소수성 중합체를 포함할 수 있다. 임의의 적합한 소수성 중합체가 본 발명의 혼합물에 사용될 수 있다. 소수성 중합체의 예로는 탄화수소 중합체 및/또는 공중합체, 방향족 폴리우레탄, 실리콘 고무, 폴리실록산, 폴리카프롤اكتون, 폴리카르보네이트, 폴리비닐클로라이드, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 글리콜 (6-4000), 폴리-L-락티드, 폴리-DL-글리콜리드, 폴리에테르에테르케톤 (PEEK), 폴리아미드, 폴리아미드 및 폴리비닐 아세테이트를 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 소수성 염기는 친양쪽성 염기, 예컨대 비제한적으로 폴리에틸렌 글리콜 (6-4000)을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 본 발명의 특정한 실시양태에서, 본 발명의 혼합물은 1종 이상의 탄화수소 중합체 및/또는 공중합체를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 혼합물은 1종 이상의 탄화수소 중합체 및/또는 공중합체, 예컨대 비제한적으로, 미국 인디애나주 인디애나폴리스에 소재하는 칼루멧 스페셜티 프로덕츠 파트너스(Calumet Specialty Products Partners)로부터 상표명 베르사겔(Versagel)[®]로 상업적으로 입수가능한 것 및/또는 영국 이스트 요크셔에 소재하는 크로다 인터내셔널 피엘씨(Croda International Plc)로부터 상표명 크로다베이스(Crodabase) SQ로 상업적으로 입수가능한 것을 포함할 수 있다.

[0080] 일부 실시양태에서, 혼합물은 1종 이상의 식물 및/또는 미네랄 오일을 포함하는 1종 이상의 소수성 염기를 포함할 수 있다. 임의의 적합한 오일은 본 발명의 혼합물에 사용될 수 있다. 미네랄 오일의 예로는 경질 미네랄 오일, 화이트 미네랄 오일, 파라핀 오일, 나프텐 오일, 방향족 오일 및 그의 임의의 조합을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0081] 1종 이상의 소수성 염기는 본 발명의 혼합물을 형성하는데 사용된 소수성 조성물에 존재할 수 있다. 1종 이상의 소수성 염기는 소수성 조성물 중 약 2 중량% 내지 약 99 중량% 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 비제한적으로 약 2 중량% 내지 약 20 중량%, 약 35 중량% 내지 약 99 중량%, 약 35 중량% 내지 약 90 중량%, 약 25 중량% 내지 약 50 중량%, 약 40 중량% 내지 약 80 중량%, 약 65 중량% 내지 약 95 중량%, 약 70 중량% 내지 약 80 중량% 또는 약 50 중량% 내지 약 70 중량%의 농도로 소수성 조성물에 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 1종 이상의 소수성 염기는 혼합물을 형성하는데 사용된 소수성 조성물 중 약 50 중량% 내지 약 70 중량%의 농도로 소수성 조성물에 존재할 수 있다.

[0082]

본원에 사용된 바와 같은 "친양쪽성 화합물"은 친수성 및 소수성 특성을 포함하는 화합물을 지칭한다. 친양쪽성 화합물은, 각각 친수성 특성 및/또는 소수성 특성을 제공할 수 있는 2종 이상의 화합물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 친양쪽성 화합물은 친수성 및 소수성 특성을 갖는 1종의 화합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 특정한 실시양태에서, 친양쪽성 화합물은 증기상 수분을 실질적으로 흡수하지 않으면서 수분을 흡수할 수 있다. 친양쪽성 화합물은 12 내지 20의 친수성-친유성 균형 (HLB) 값 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 비제한적으로 15 내지 20 또는 18 내지 20을 가질 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 친양쪽성 화합물은 19의 HLB 값을 가질 수 있다.

[0083]

친양쪽성 화합물의 예로는 지방산 에스테르를 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 1종 이상의 지방산 에스테르(들), 예컨대 2, 3, 4종 또는 그 초과의 지방산 에스테르가 본 발명의 혼합물 중에 존재할 수 있다. 지방산 에스테르의 예로는 C₆-C₂₂ 알킬 및/또는 알케닐 지방산 에스테르, 예컨대 메틸 라우레이트, 에틸 라우레이트, 에틸 미리스테이트, 에틸 팔미테이트, 에틸 리놀레이트, 프로필 이소부틸레이트, 이소프로필 라우레이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 올레일 미리스테이트, 올레일 스테아레이트 및 올레일 올레이트; 에테르-에스테르, 예컨대 에톡실레이트화 지방 알콜의 지방산 에스테르; 다가 알콜 에스테르, 예컨대 에틸렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르, 디에틸렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 (6-2000) 지방산 모노- 및/또는 디에스테르, 예컨대 PEG-6-라우레이트, PEG-6-스테아레이트, PEG-8-디라우레이트, PEG-8-디스테아레이트 등; 폴리에틸렌 글리콜 글리세롤 지방산 에스테르, 예컨대 PEG-20-글리세릴 라우레이트, PEG-20-글리세릴 스테아레이트 및 PEG-20-글리세릴 올레이트; 프로필렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르; 폴리프로필렌 글리콜 2000 모노올레이트; 폴리프로필렌 글리콜 2000 모노스테아레이트; 에톡실레이트화 폴리프로필렌 글리콜 모노스테아레이트; 글리세릴 모노- 및 디-지방산 에스테르; 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 예컨대 폴리글리세릴-10 라우레이트 등; 에톡실레이트화 글리세릴 모노스테아레이트; 1,3-부틸렌 글리콜 모노스테아레이트; 1,3-부틸렌 글리콜 디스테아레이트; 폴리옥시에틸렌 폴리올 지방산 에스테르; 소르비탄 트리올레이트 및 소르비탄 모노라우레이트를 비롯한 소르비탄 지방산 에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르, 예컨대 PEG-6 소르비탄 모노올레이트; 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트를 비롯한 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르; 수크로스 지방산 에스테르, 예컨대 사카로스 모노팔미테이트 및 사카로스 모노스테아레이트; 왁스 에스테르, 예컨대 밀랍, 스페르마세티, 미리스틸 미리스테이트, 스테아릴 스테아레이트 및 아라키딜 베헤네이트; 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르, 예컨대 PEG-10 올레일 에테르 또는 PEG-9 세틸 에테르; 폴리에틸렌 글리콜 알킬 폐놀, 예컨대 PEG-10-100 노닐 폐놀; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 예컨대 폴록사며 188; 스테롤 에스테르, 예컨대 콜레스테롤 지방산 에스테르 및 그의 임의의 조합을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0084]

특정 실시양태에서, 지방산 에스테르는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 글리세리드를 포함할 수 있다. PEG 글리세리드의 폴리에틸렌 글리콜 부분은 친양쪽성 화합물의 친수성 특성을 제공할 수 있으며, 그의 예로는 PEG 5-1000 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값 및 그의 임의의 조합을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. PEG 글리세리드의 글리세리드 부분은 친양쪽성 화합물의 소수성 특성을 제공할 수 있으며, 그의 예로는 천연 및/또는 수소화 오일, 예컨대 피마자유, 수소화 피마자유, 비타민 A, 비타민 D, 비타민 E, 비타민 K, 식물성 오일 (예, 옥수수 오일, 올리브 오일, 땅콩유, 야자핵 오일, 행인유, 아몬드 오일 등) 및 그의 임의의 조합을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 글리세리드의 예로는 PEG-20 피마자유, PEG-20 수소화 피마자유, PEG-20 옥수수 글리세리드, PEG-20 아몬드 글리세리드; PEG-23 트리올레이트, PEG-40 야자핵유, PEG-8 카프릴산/카프르산 글리세리드, PEG-6 카프릴산/카프르산 글리세리드, 라우로일 마크로골-32 글리세리드, 스테아로일 마크로골 글리세리드, 토코페릴 PEG-1000 속시네이트 그의 임의의 조합을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 지방산 에스테르는 PEG 5-30 (즉, PEG 5, 6, 7, 8, 9, 10 등) 및 카프릴산/카프르산 글리세리드를 포함할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 혼합물은 PEG-5-카프릴산/카프르산 글리세리드, PEG-6-카프릴산/카프르산 글리세리드, PEG-7-카프릴산/카프르산 글리세리드 및/또는 PEG-8-카프릴산/카프르산 글리세리드를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 혼합물은 1종 이상의 지방산 에스테르, 예컨대 비제한적으로 독일 함부르크에 소재하는 사솔(Sasol)로부터 상표명 소프티겐(SOFTIGEN)[®]으로 상업적으로 입수가능한 것을 포함할 수 있다.

[0085]

친양쪽성 화합물은 본 발명의 혼합물을 형성하는데 사용된 소수성 조성물 중 약 1 중량% 내지 약 30 중량% 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 비제한적으로 소수성 조성물 중 약 2 중량% 내지 약 20 중량%, 약 1 중량% 내지 약 10 중량%, 약 1 중량% 내지 약 5 중량% 또는 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 농도로 소수성 조성물에 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 친양쪽성 화합물은 본 발명의 혼합물을 형성하는데 사용된 소수

성 조성물 중 약 10 중량%의 농도로 소수성 조성물에 존재한다.

[0086]

본 발명의 혼합물은 1종 이상의 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 부형제는 본 발명의 혼합물을 형성하는데 사용될 수 있는 소수성 조성물에 존재할 수 있다. 제약 조성물에 사용하기 위한 부형제는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 그의 예는 [Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe, R.C. et al., APhA Publications; 5th ed., 2005)]에 기재되어 있다. 부형제의 클래스로는 피부연화제, 함습제, 공용매, pH 개질제, 발수제, 소포제, 계면활성제, 가용화제, 유화제, 습윤화제, 침투 향상제, 산화방지제 및/또는 용매를 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 부형제는 임의의 적합한 농도로 본 발명의 혼합물 중에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 부형제는 본 발명의 혼합물을 형성하는데 사용된 소수성 조성물 중 약 1 중량% 내지 약 20 중량% 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 비제한적으로 소수성 조성물 중 약 1 중량% 내지 약 15 중량%, 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 또는 약 5 중량% 내지 약 10 중량%의 농도로 소수성 조성물에 존재할 수 있다.

[0087]

일부 실시양태에서, 혼합물은 공용매를 추가로 포함할 수 있다. 공용매는 본 발명의 혼합물을 형성하는데 사용된 소수성 조성물 중 약 1 중량% 내지 약 30 중량% 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 비제한적으로 소수성 조성물 중 약 2 중량% 내지 약 20 중량%, 약 5 중량% 내지 약 25 중량% 또는 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 농도로 소수성 조성물에 존재할 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 공용매는 본 발명의 혼합물을 형성하는데 사용된 소수성 조성물 중 약 10 중량% 내지 약 15 중량%의 농도로 소수성 조성물에 존재할 수 있다.

[0088]

공용매의 예로는 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 예컨대 시클로메티콘 및 그의 임의의 조합을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 공용매는 중성 오일을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 공용매는 카프릴 및/또는 카프르 지방산 에스테르, 예컨대 카프릴산 및/또는 카프르산 트리글리세리드를 포함할 수 있다. 공용매의 예로는 독일 함부르크에 소재하는 사솔로부터 상표명 미글리올(MIGLYOL)[®]로 상업적으로 입수가능한 것을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0089]

혼합물은 함습제를 포함할 수 있다. 임의의 적합한 함습제 또는 함습제의 조합을 사용할 수 있다. 함습제는 본 발명의 혼합물을 형성하는데 사용된 소수성 조성물 중 약 1 중량% 내지 약 25 중량% 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 비제한적으로 소수성 조성물 중 약 2 중량% 내지 약 20 중량%, 약 5 중량% 내지 약 10 중량% 또는 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 농도로 소수성 조성물에 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 함습제는 본 발명의 혼합물을 형성하는데 사용된 소수성 조성물 중 약 10 중량% 내지 약 15 중량%의 농도로 소수성 조성물에 존재할 수 있다.

[0090]

함습제의 예로는 다가 알콜, 예컨대 글리콜, 예컨대 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 및 메톡시폴리에틸렌글리콜; 글리세롤, 예컨대 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 이소프로판올, 에탄올, 에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 에톡시디글리콜 또는 그의 혼합물; 당 폴리올, 예컨대 소르비톨, 크실리톨 및 말티톨; 폴리올, 예컨대 폴리텍스트로스; 디메틸 이소소르비드; 퀼라야; 우레아; 및 그의 임의의 조합을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 본 발명의 특정한 실시양태에서, 함습제는 알킬렌 글리콜, 예컨대 헥실렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 펜틸렌 글리콜 및 그의 임의의 조합을 포함한다.

[0091]

혼합물은 유화제를 포함할 수 있다. 임의의 적합한 유화제 또는 유화제의 조합을 사용할 수 있다. 유화제는 본 발명의 혼합물을 형성하는데 사용된 소수성 조성물 중 약 2 중량% 내지 약 97 중량% 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 비제한적으로 소수성 조성물 중 약 2 중량% 내지 약 20 중량%, 약 5 중량% 내지 약 15 중량%, 약 10 중량% 내지 약 30 중량%, 약 25 중량% 내지 약 99 중량% 또는 약 25 중량% 내지 약 70 중량%의 농도로 소수성 조성물에 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 유화제는 본 발명의 혼합물을 형성하는데 사용된 소수성 조성물 중 약 10 중량% 내지 약 50 중량%의 농도로 소수성 조성물에 존재할 수 있다.

[0092]

유화제의 예로는 포스파티딜 콜린; 레시틴; 계면활성제, 예컨대 트윈 80 폴리소르베이트 20, 21, 40, 60, 61, 65, 81, 85, 120을 비롯한 폴리에톡실화 화합물, 및 소르비탄 에스테르, 지방산, 지방 알콜, 라놀린, 라놀린 알콜, 피마자유 (천연 또는 수소화) 또는 알킬벤젠의 기타 폴리옥시에틸렌 부가물; 지방 알콜, 예컨대 세틸 알콜, 스테아릴 알콜, 베헤닐 알콜, 미리스틸 알콜 및 세토스테아릴 알콜; 지방산 에스테르, 예컨대 독일 함부르크에 소재하는 사솔로부터 상표명 미글리올[®]로 상업적으로 입수가능한 것; 및 그의 임의의 조합을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0093]

일부 실시양태에 의하면, 본 발명의 혼합물을 형성하는데 사용된 소수성 조성물은 소수성 조성물 중 약 55 중량

% 내지 약 99 중량% 양의 1종 이상의 소수성 염기, 및 API, 예컨대 비제한적으로 산화질소-방출 API를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 1종 이상의 소수성 염기는 소수성 조성물 중 약 70 중량% 내지 약 80 중량%의 양으로 소수성 조성물에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 친양쪽성 염기는 소수성 조성물 중 약 15 중량% 내지 약 45 중량%의 양으로 소수성 조성물에 존재할 수 있다. 소수성 조성물은 소수성 조성물 중 약 2 중량% 내지 약 30 중량% 양의 공용매, 소수성 조성물 중 약 5 중량% 내지 약 10 중량% 양의 함습제, 소수성 조성물 중 약 5 중량% 내지 약 25 중량% 양의 유화제, 및/또는 소수성 조성물 중 약 1 중량% 내지 약 10 중량% 양의 친양쪽성 화합물을 임의로 포함할 수 있다.

[0094] 일부 실시양태에서, 본 발명의 혼합물은 1종 이상의 소수성 염기를 포함할 수 있는 소수성 조성물과의 혼합물 중에, 물, 중합체 예컨대 비제한적으로 하전된 셀룰로스 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 다가 알콜을 포함할 수 있는 친수성 조성물을 포함할 수 있다. 친수성 조성물은 완충될 수 있고/거나 히드로겔 형태일 수 있다. 소수성 조성물은 연고 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 혼합물은 1종 이상의 소수성 염기 및 API를 포함하는 소수성 조성물과의 혼합물 중에 완충 히드로겔을 포함할 수 있다. API는 NO-방출 API를 포함할 수 있다. 소수성 조성물은 친양쪽성 화합물, 공용매, 함습제 및 그의 임의의 조합 중 1종 이상을 추가로 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 혼합물은 혼합에 의해 형성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 자가-유화성이다. 혼합물은 단일 상을 포함할 수 있다.

[0095] 본 발명의 실시양태에 의하면, 키트가 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 키트는 제1 조성물 및 제2 조성물을 포함할 수 있다. 제1 조성물은 친수성 조성물을 포함할 수 있다. 제2 조성물은 API, 예컨대 비제한적으로 NO 방출 API를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2 조성물은 1종 이상의 소수성 염기를 포함할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 제2 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 연고 및/또는 예컨대 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 국제 출원 번호 PCT/US2010/046173 및 PCT/US2013/028223에 기재된 것을 포함할 수 있다.

[0096] 일부 실시양태에서, 키트는 별도로 저장된 제1 조성물 및 제2 조성물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 키트는 예컨대 비제한적으로 대상체에게 적용하기 전의 조성물의 혼합, 조합, 접촉 등에 의해 제1 조성물 및 제2 조성물과의 혼합물을 형성하기 위한 수단을 포함할 수 있다. 키트는 분배시 및/또는 대상체에게 적용하기 위해 2종의 조성물을 혼합하도록 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 키트는 혼합물 중의 조성물 중 1종 이상의 부재 하의 API의 성능 및/또는 활성에 비해 API의 증가된 성능 및/또는 활성을 갖는 혼합물을 제공하도록 할 수 있다.

[0097] 사용시, 제1 조성물 및 제2 조성물을 사용하여 혼합물을 형성한 후, 대상체의 피부 및 일부 실시양태에서 점막을 비롯한 피부에 적용할 수 있다. 예를 들어, 혼합물은 대상체의 손, 손가락, 발, 발가락, 팔, 다리, 몸통, 항문, 생식기, 얼굴, 점막 (체강 포함), 손톱 등 중 하나 이상에 국소 투여될 수 있다. 기타 실시양태에서, 키트 내의 1종 이상의 조성물은 대상체의 피부에 적용될 수 있으며, 그 후 키트 내의 1종 이상의 상이한 조성물이 대상체의 동일한 피부에 적용될 수 있다.

[0098] 일부 실시양태에서, 혼합물은 친수성 조성물을 포함하는 제1 조성물, 및 소수성 조성물을 포함하는 제2 조성물을 포함한다. 친수성 조성물 대 소수성 조성물의 비는 약 5:1 이하, 추가의 실시양태에서 약 4:1 이하, 약 3:1 이하, 약 2:1 이하 또는 약 1:1일 수 있다. 특정 실시양태에서, 비는 약 3:1이다. 추가의 실시양태에서, 비는 약 1:1이다. 혼합물은 상기 비로 대상체에게 적용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 키트는 원하는 비를 달성하기에 충분한 양의 제1 및 제2 조성물을 분배 및/또는 전달하기 위한 수단을 포함한다. 일부 실시양태에서, 혼합물 중의 제1 조성물 및 제2 조성물의 비는 원하는 API 방출 패턴을 달성하기 위해 조절 및/또는 변형될 수 있다.

[0099] 대상체의 피부에 적용시 혼합되는 친수성 조성물 및 소수성 조성물의 제공은 조성물들을 키트 내에 저장하고/거나 함께 혼합하는 경우보다 본 발명의 키트의 더 긴 보관 수명을 허용할 수 있다. 예를 들어, 소수성 조성물 중의 API의 제제화 및 로딩은 긴 보관 수명을 갖는 안정한 생성물을 제공할 수 있다. 따라서, 예를 들어 소수성 조성물의 pH 및/또는 물 함량을 조절하여 API, 예컨대 물 활성화된 API의 방출을 감소 또는 최소화시켜 실온에서 안정한 조성물을 제공할 수 있다. 그 후, 친수성 조성물을 소수성 조성물과 조합하여 조합된 pH를 조절하고/거나 물을 제공하여 API를 활성화시킬 수 있다. 소수성 조성물을 친수성 조성물과 상이한 비로 조합하여 혼합물에서의 원하는 방출, pH 및/또는 투여량을 제공할 수 있다. 이러한 접근은 단일 제조 공정이 더욱 복잡하고 고가인 소수성 조성물의 제조, 및 소수성 조성물과 혼합되는 친수성 조성물의 조성 및/또는 양에 의해 정의되는 특정한 생성물을 위해 사용되도록 할 수 있다.

[0100] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "보관 수명"은 생성물 (예, 본 발명의 조성물 및/또는 키트)이 권장된 저장 조건

하에 저장된 미개방 패키지 내에서 API, 예컨대 비제한적으로 산화질소의 치료 유효량을 방출하는 능력을 유지하는 시간의 길이를 지칭한다. 보관 수명은 예를 들어 생성물에 대한 "사용 기한" 또는 "최적 사용 기한", 제조업체의 제품 유효 기간 및/또는 명시된 기간 후 실제 제품 특징에 의해 입증될 수 있다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "보관 수명"은 다른 의미로 명시하지 않는다면 생성물의 "실제" 보관 수명 및 생성물의 "예측" 보관 수명 둘 다를 포함하는 것으로 간주되어야 한다. 통상의 기술자가 숙지하는 바와 같이, 포장 및/또는 저장된 조건 하에 조성물 중의 산화질소의 방출 속도는 조성물의 사용시 (예, NO-방출 API를 포함하는 조성물을 또 다른 조성물과의 혼합물로 할 때) 산화질소의 방출 속도와 상이할 수 있다 (더 빠르거나 또는 더 느릴 수 있다). 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물로부터의 산화질소의 방출 속도는 API를 포함하는 조성물이 포장 및/또는 저장될 때 산화질소의 방출 속도에 비해 조성물 사용시 더 신속할 수 있다.

[0101] 일부 실시양태에서, 생성물의 보관 수명은 생성물이, 포장시 생성물이 방출할 수 있는 산화질소의 초기량의 50% 이상을 방출하는 능력을 유지하는 시간이다. 추가의 실시양태에서, 생성물의 보관 수명은 생성물이, 포장시 생성물이 방출할 수 있는 산화질소의 초기량의 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상을 방출하는 능력을 유지하는 시간이다. 일부 실시양태에서, 생성물의 보관 수명은 생성물이, 치료 유효량의 산화질소를 원하는 기간에 걸쳐 방출하는 능력을 유지하는 시간이다. 일부 실시양태에서, 권장된 저장 조건은 실온이다. 일부 실시양태에서, 권장된 저장 조건은 냉장 저장 조건이다. 특정한 실시양태에서, 냉장 저장 조건은 1°C-12°C 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값이다.

[0102] 추가의 실시양태는 포장 개방 후 약 7일 이상의 유효 수명을 갖는 본 발명의 포장된 조성물을 제공할 수 있다. 추가의 실시양태에서, 유효 수명은 약 30일 이상, 약 60일 이상 또는 약 90일 이상이다. 또 다른 추가의 실시양태에서, 포장된 조성물은 적어도 약 60일 내지 적어도 약 730일의 유효 수명을 갖는다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "유효 수명"은 생성물이, 권장된 바와 같이 적용시 및 권장된 저장 조건 하에 저장시 개방된 포장으로부터 치료 유효량의 산화질소를 방출하는 능력을 유지하는 시간의 길이를 지칭한다. 유효 수명은 예를 들어 개방 후 생성물의 배치까지의 제조업체의 권장 시간 또는 개방 후 생성물 특성의 측정에 의해 입증될 수 있다.

[0103] 따라서, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "유효 수명"은 다른 의미로 명시하지 않는다면 생성물의 "실제" 유효 수명 또는 생성물의 "예측" 유효 수명 둘 다를 포함하는 것으로 간주되어야 한다. 일부 실시양태에서, 생성물의 유효 수명은 생성물이, 포장의 개방시 생성물이 방출할 수 있는 산화질소 초기량의 50% 이상을 방출하는 능력을 유지하는 시간이다. 추가의 실시양태에서, 생성물의 유효 수명은 생성물이, 포장의 개방시 생성물이 방출할 수 있는 산화질소 초기량의 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상 또는 98% 이상을 방출하는 능력을 유지하는 시간이다. 일부 실시양태에서, 개방 후 권장된 저장 조건은 실온이다. 특정한 실시양태에서, 개방 후 권장된 저장 조건은 냉장 조건이다.

[0104] 본 개시내용에 비추어 통상의 기술자가 숙지하는 바와 같이, 친수성 조성물, 예컨대 본원에 기재된 것은 제약 조성물의 pH를 조절하기 위한 수단 뿐만 아니라, 제약 조성물의 API를 활성화시키기 위한 수단을 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 히드로겔, 예컨대 본원에 기재된 것은 히드로겔과의 혼합물을 형성하는데 사용시 소수성 조성물의 pH를 유지 및/또는 안정화시키기 위한 수단을 제공할 수 있다. 혼합물의 pH를 유지 및/또는 안정화시키기 위한 수단은 API의 방출을 활성화 및/또는 개시하도록 할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 본 발명의 히드로겔은 디아제늄디올레이트 변형된 공축합된 폴리실록산 거대분자를 포함하는 혼합물의 pH를 유지 및/또는 안정화시키는 수단을 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, pH는 약 5 내지 약 8의 pH 범위 내로 유지 및/또는 안정화될 수 있다. 추가의 실시양태에서, 본 발명의 히드로겔은 디아제늄디올레이트 변형된 공축합된 폴리실록산 거대분자를 포함하는 제약 조성물로부터 산화질소를 방출시키기 위한 수단을 제공할 수 있다.

[0105] 일부 실시양태에 의하면, 본 발명의 방법은 점막을 비롯한 대상체의 피부에 본 발명의 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 조성물은 대상체의 손, 손가락, 발, 발가락, 팔, 다리, 몸통, 항문, 생식기, 얼굴, 점막 (체강 포함), 손톱 등 중 하나 이상에 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물은 국소 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 친수성 조성물은 대상체의 피부에 국소 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 소수성 조성물 및 친수성 조성물을 포함하는 혼합물은 대상체의 피부에 국소 투여될 수 있다. 혼합물은 1종 이상의 API, 예컨대 비제한적으로 NO-방출 API를 포함할 수 있다.

[0106] 본 발명의 방법은 투여 단계 전에 및/또는 그 동안에 혼합물을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 혼합물은 친수성 조성물, 예컨대 비제한적으로 히드로겔, 및 소수성 성분, 예컨대 비제한적으로 연고의 혼합, 블렌딩, 접촉, 동일 부위 또는 영역에의 적용, 유화 등에 의해 제조될 수 있다.

[0107] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 치료 유효량의 산화질소를 대상체의 피부에 전달하는 것을 포함한다. 본

원에 사용된 바와 같은 용어 "치료 유효량"은 대상체에서의 치료 유효 반응을 이끌어내는 API, 예컨대 비제한적으로 산화질소의 양을 지칭한다. 통상의 기술자는 일부 이점을 대상체에게 제공한다면 치료 효과가 완전하거나 또는 치유적일 필요는 없다는 것을 숙지할 것이다.

[0108] 본 발명은 수의학적 및 의학적 적용 둘 다에서의 용도를 발견하였다. 본 발명의 방법 실시양태로 치료하기에 적합한 대상체로는 조류 및 포유동물 대상체를 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 본 발명의 포유동물로는 개, 고양이, 소, 염소, 말, 양, 돼지, 설치류 (예, 래트 및 마우스), 토끼, 영장류 (예, 원숭이 및 인간), 비-인간 영장류 (예, 원숭이, 개코원숭이, 침팬지, 고릴라) 등 및 자궁내 포유동물을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 본 발명에 의한 치료를 필요로 하는 임의의 포유동물 대상체가 적합하다. 두 성별 및 임의의 발달 단계 (즉, 신생아, 유아, 청소년, 사춘기, 성인)의 인간 대상체는 본 발명에 의해 치료될 수 있다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물이며, 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 인간 대상체로는 태아, 신생아, 유아, 청소년, 사춘기, 성인 및 노인 대상체를 비롯한 모든 연령의 남성 및 여성 둘 다 뿐만 아니라 임신중인 대상체를 들 수 있다. 본 발명의 특정한 실시양태에서, 대상체는 사춘기 인간 및/또는 성인이다.

[0109] 본 발명에 의한 예시적인 조류로는닭, 오리, 칠면조, 거위, 메추라기, 꿩, 평흉류 (예, 타조) 및 사육 새 (예, 앵무새 및 카나리아) 및 난내 새를 들 수 있다.

[0110] 본 발명의 방법은 또한 수의학적 목적 및/또는 약물 스크리닝 및 약물 개발 목적을 위해 동물 대상체, 특히 포유동물 대상체, 예컨대 마우스, 래트, 개, 고양이, 가축 및 말에서 수행될 수 있다.

[0111] 본 발명의 특정한 실시양태에서, 대상체는 본 발명의 방법을 "필요로 하는" 것이며, 예를 들어 본 발명의 방법을 사용하여 치료될 수 있는 질환 또는 장애를 갖는 것으로 진단받고/거나, 그에 대한 위험성이 있고/거나 이를 갖는 것으로 여겨지는 대상체이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 피부 장애, 예컨대 비제한적으로 여드름, 아토피 피부염 및/또는 건선을 갖는다. 기타 실시양태에서, 대상체는 상처, 예컨대 비제한적으로 육창, 화상, 만성 정맥성 다리 궤양 및/또는 당뇨병성 족부 궤양을 갖는다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 대상체는 염증성 피부 병태 또는 장애를 갖는다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 대상체는 감염, 예컨대 바이러스, 박테리아 또는 진균 감염, 특정한 실시양태에서, 피부 증상을 갖는 감염을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 미용 상태, 예컨대 흉터, 눈가의 잔주름 등을 갖는다. 또 다른 추가의 실시양태에서, 대상체는 피부의 암을 갖는다.

[0112] 본원에 사용된 바와 같은 "치료하다", "치료하는" 또는 "~의 치료" (및 그의 문법적 파생어)는 대상체에게 이점을 부여하는 임의의 유형의 치료를 지칭하며, 대상체의 병태의 중증도가 감소되고, 적어도 부분적으로 개선되거나 또는 향상되고/거나 하나 이상의 임상적 증상에서의 일부 향상, 완화 또는 감소가 달성되고/거나 질환 또는 장애의 진행에서의 지체를 의미할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 피부 질환의 중증도는 본 발명의 방법의 부재 하에 피부 장애의 중증도에 비해 대상체에서 감소될 수 있다. 기타 실시양태에서, 본 발명의 방법은 상처 치유를 개선하고/거나 감염을 예방할 수 있다.

[0113] 본 발명의 조성물은 대상체 피부의 임의의 부분에 국소 적용될 수 있다. 그러나, 일부 실시양태에서, 대상체의 얼굴은 본원에 기재된 방법에 의해 치료된다. 더욱이, 일부 실시양태에서, 대상체의 몸통은 본원에 기재된 방법에 의해 치료된다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 대상체에 존재하는 상처에 적용된다.

[0114] 일부 실시양태에 의하면, 디아제늄디올레이트 변형된 거대분자를 함유하는 소수성 조성물로부터의 산화질소의 방출을 증가시키는 방법을 제공할 수 있다. 이러한 방법은 혼합물을 형성하고; 혼합물을 대상체의 피부에 적용하는 것을 포함할 수 있다. 혼합물은 1종 이상의 친수성 조성물, 및 디아제늄디올레이트 변형된 거대분자를 포함하는 1종 이상의 소수성 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 친수성 조성물은 약 4 내지 약 6의 pH를 가질 수 있다. 형성 단계 또는 혼합 단계는 대상체의 피부에서 수행될 수 있거나 또는 대상체의 피부에 혼합물을 적용하기 전에 수행될 수 있다.

[0115] 본 발명의 방법은 동일한 기간에 걸쳐 본 발명의 방법의 부재 하에 방출된 NO의 양에 비해 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90, 100%, 150%, 200%, 300%, 400% 또는 그 초과, 또는 그 중 임의의 범위 및/ 또는 개개의 값만큼 방출된 산화질소의 양을 증가시킬 수 있다. 본 발명의 방법은 동일한 기간에 걸쳐 본 발명의 방법의 부재 하에 방출된 NO의 양보다 약 1.5 내지 약 100배 또는 그 중 임의의 범위 및/또는 개개의 값, 예컨대 비제한적으로 약 2 내지 약 10배 또는 약 5 내지 약 50배만큼 증가된 NO 방출을 제공할 수 있다.

[0116] 추가의 실시양태에서, 국소 항미생물 조성물의 제공 방법이 제공될 수 있다. 이러한 방법은 혼합물을 형성하고, 대상체의 피부에 혼합물을 적용하는 것을 포함할 수 있다. 혼합물은 1종 이상의 친수성 조성물, 및 디아제늄디올레이트 변형된 거대분자를 포함하는 1종 이상의 소수성 조성물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태

에서, 친수성 조성물은 약 4 내지 약 6의 pH를 가질 수 있다. 형성 단계 및 혼합 단계는 대상체의 피부 상에서 수행될 수 있거나 또는 대상체의 피부에 혼합물을 적용하기 전에 수행될 수 있다. 본 발명의 방법은 본 발명의 방법의 부재 하의 병원체의 성장에 비해 예컨대 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% 또는 그 초과만큼 병원체의 성장을 억제할 수 있다.

[0117] 상처의 치유 속도를 증가시키는 방법도 또한 제공될 수 있다. 이러한 방법은 본 발명의 혼합물을 상처에 국소 적용하는 것을 포함할 수 있다. 혼합물은 1종 이상의 친수성 조성물, 및 디아제늄디올레이트 변형된 거대분자를 포함하는 1종 이상의 소수성 조성물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 친수성 조성물은 약 4 내지 약 6의 pH를 가질 수 있다. 혼합물은 항미생물성일 수 있고/거나 7 미만의 pH로 상처를 완충시키도록 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 본 발명의 방법의 부재 하의 유사한 상처로부터의 치유 속도에 비해 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90, 100%, 150%, 200% 또는 그 초과만큼 상처의 치유 속도를 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 조직 산소 이용가능성을 증가시킬 수 있고/거나 박테리아 최종 산물의 조직독성을 감소시킬 수 있다.

[0118] 본 발명의 조성물, 키트 및/또는 방법은 1종 이상의 API, 예컨대 비제한적으로 NO-방출 API의 분해를 최소화 및/또는 예방할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 수분 함량이 변동되는 각종 치료 부위에 NO 방출의 반복가능한 속도 및/또는 패턴을 제공하도록 할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 치료 부위에 존재하는 수분 함량과는 독립적인 NO 방출 속도를 제공하도록 할 수 있다.

[0119] 본 발명은 하기 비제한적인 실시예에서 보다 상세하게 설명된다.

[0120] 실시예

[0121] 실시예 1

[0122] 상이한 친수성 상과 조합된 연고로부터의 산화질소의 방출을 비교하는 시험관내 테스트를 수행하였다. 연고를 습윤 질소 (즉, 순수), 1:2 비 (연고:물)의 물 또는 1:1 비의 히드로겔과 조합하였다. 연고 및 히드로겔에 대한 제제는 하기 표 1에 제공한다.

[0123] <표 1>

[0124] 연고 및 히드로겔 제제

연고	%	히드로겔	%
크로다베이스 SQ, 미네랄 오일 / 폴리에틸렌	55.5	무수 글리세롤	10.0
경질 미네랄 오일	13.5	트리에탄올아민	1.2
미글리올 812 카프릴산/카프르산 트리글리세리드	12.0	카르보풀® 974P, 카르보머 단독중합체 유형 A	0.6
소프티겐 767 PEG-6-카프릴산/카프르산 글리세리드	10.0	탈이온수	88.2
헥실렌 글리콜	8.0		
니트리실™ NVN1	1.0		
합계	100	합계	100

[0125]

[0126] 산화질소 방출의 시험관내 테스트는 심지어 완전 수분 함량을 갖는 캐리어 기체에서도 친수성 상의 첨가 전 및 후에 상당한 차이를 나타냈다. 특히 더 낮은 니트리실™ NVN1 로딩에서 소수성 상으로부터 산화질소 방출을 촉진하는 친수성 상의 능력은 물 단독보다 상당히 더 높았다. 임의의 특정한 이론으로 한정하고자 하는 것은 아

니지만, 이러한 결과는 소수성 상 중의 약물로의 양성자의 접근을 제공하는 효율이 피부연화제의 부형제 및 가용화 용량과 함께 크게 증가될 수 있다는 것을 시사한다 (표 2).

[0127] <표 2>

[0128] 상이한 친수성 상과 조합된 1% 니트리실™ NVN1 연고로부터의 산화질소 방출

파라미터	습윤 N ₂	물	히드로겔
연고 샘플 중량 (mg)	52.0	44.2	46.2
Cmax (ppb)	307.0	2,600.0	13,700.0
Tmax (min)	6.7	30.0	1.1
처음 1 시간 내의 총 산화질소 방출 (PPB)	976,055.0	4,385,884.0	14,926,266.0
샘플 중량당 처음 1 시간 내의 총 산화질소 방출 (PPB /mg)	18,770.0	99,228.0	323,079.4

[0129]

[0130] 상기 결과는 더 낮은 니트리실™ NVN1 로딩을 갖는 소수성 연고로부터의 산화질소 방출을 촉진시키는데 있어서 히드로겔이 잘 작동한다는 것을 입증한다. 그러나, 약물 생성물에 대한 효능이 증가될 경우, 방출 역학은 로딩 용량을 따르지 않는다 (즉, 산화질소 방출은 약물의 비율에 비례하여 증가되지 않는다). 10 중량%에 대한 더 높은 약물 로딩으로 느린 방출이 더욱 중요해졌다. 임의의 특정한 이론으로 한정하고자 하는 것은 아니지만, 더 높은 로딩의 약물 생성물이 효율적으로 방출되기에는 최종 제제의 pH가 너무 높은 것으로 여겨진다.

[0131] 실시예 2

[0132] 본 발명자는 상이한 로딩에서 약물 생성물로부터 산화질소의 조절된 방출을 유지하기 위하여서는 핵심 시약인 양성자의 농도가 유지되어야만 하는 것으로 밝혀졌다. 이는 친수성 상 (예, 히드로겔) 및 소수성 상 (예, 연고)을 포함하는 조성물의 최종 pH는 상이한 효능에 대해 명시된 범위 내로 유지되어야 한다는 것을 의미한다. 이를 달성하기 위하여, 조성물의 친수성 상은 최고의 표적 약물 생성물 효능에서 소수성 상보다 더 큰 완충 용량을 갖는 것으로 설계될 수 있다.

[0133] 큰 완충 용량 및 pH 5-8에서 최종 제제의 원하는 범위 둘 다를 갖기 위하여, 일염기성 인산이 히드로겔에 대한 완충제로서 선택되었다. $[\text{H}_2\text{PO}_4^-]$ 이온의 경우, pKa는 7.2이다. 핸더슨-하셀바흐(Henderson-Hasselbalch) 방정식 (수학식 1)에 의하면, 산 및 염기의 동일한 농도에서 용액의 pH는 약물 생성물로서 최적의 중성 조건내에 있어서 (pH = 7.2) 큰 완충 용량을 산출할 것이다.

[0134] <수학식 1>

[0135] 핸더슨-하셀바흐 방정식

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \left(\frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \right)$$

[0136] [0137] 400 mmol의 일염기성 인산 (즉, 포스페이트 완충 히드로겔)을 가지며, 4.8(+/-0.1)의 pH 값을 갖는 히드로겔을 제조하였다 (표 3). 그 후, 히드로겔을 0.9 중량%의 산화질소 로딩을 갖는 니트리실™ NVN4 연고와 혼합하여 산화질소 방출 결과를 측정하였다. 하기 표 3은 연고 및 히드로겔에 대한 제제를 제공한다.

[0138] <표 3>

[0139]

연고 및 히드로겔 제제

연고	%	포스페이트 완충 히드로겔	%
크로다베이스 SQ, 미네랄 오일 / 폴리에틸렌	55.9	탈이온수	71.8
경질 미네랄 오일	4.7	일염기성 인산칼륨	5.2
미글리올 812 카프릴산/카프르산 트리글리세리드	11.9	헥실렌 글리콜	19
소프티겐 767 PEG-6-카프릴산/카프르산 글리세리드	9.9	4 금화 히드록시에틸 셀룰로스 에톡실레이트	3
헥실렌 글리콜	7.9		
니트리실™ NVN4	9.7		
합계	100	합계	100

[0140]

[0141]

포스페이트 완충 히드로겔과 연고와의 혼합시, pH는 실시예 1에 기재된 포스페이트가 없는 히드로겔 제제에 비해 훨씬 더 낮은 정도로 증가되었다. 하기 표 4는 3종의 상이한 NO 로딩에서의 조합된 연고/포스페이트 완충 히드로겔의 시험관내 산화질소 방출 결과를 제공한다. 조합된 연고/포스페이트 완충 히드로겔을 상이한 pH 값에서 2종의 비완충 히드로겔 제제 중 1종과 연고와의 2종의 별도의 조합과 비교하였다. 비완충 히드로겔 제제는 표 1에 명시된 바와 같은 조성 및 각각 4 및 6의 pH를 갖는다. 상기 결과는 포스페이트 완충 히드로겔이 원하는 범위에서 최종 제제 pH를 안정화시킬 수 있으며, 3종의 로딩 모두에 걸쳐 높은 수준의 산화질소 방출을 촉진하였다는 것을 명백하게 나타낸다.

[0142]

<표 4>

[0143]

니트리실™ NVN4 연고 혼합물에 대한 시험관내 산화질소 방출 및 pH 데이터

연고	친수성 상	C _{max} pmol/mg	누적 NO nmol/mg	pH
3.2% 니트리실™ NVN4 (0.3% NO)	포스페이트 완충 히드로겔 pH 4.8 (포겔(Phogel)48)	30	54	6.1
	비완충 pH 4 (AH-002)	13	39	6.1
	비완충 pH 6 (AH-001)	9.8	16	9.1
9.7% 니트리실™ NVN4 (0.9% NO)	포스페이트 완충 히드로겔 pH 4.8 (포겔 48)	30	108	6.9
	비완충 pH 4 (AH-002)	6.6	48	9.0
	비완충 pH 6 (AH-001)	2.6	23.2	9.9
19.4% 니트리실™ NVN4 (1.8% NO)	포스페이트 완충 히드로겔 pH 4.8 (포겔 48)	13	114	7.9
	비완충 pH 4 (AH-002)	6.8	62.0	9.5
	비완충 pH 6 (AH-001)	5.9	25.5	10.1

[0144]

[0145] 실시예 3

[0146]

상이한 수분 공급원 (즉, 친수성 상)의 부재 하에 및 그를 사용하여 1.8% NO 로딩을 갖는 니트리실™ NVN4 연고로부터의 산화질소 방출의 비교를 수행하였다. 연고 제제는 표 3에 제공하였다. 2종의 상이한 수분 공급원을 연고와 조합하였다. 제1 공급원은 실시예 1의 표 1에 기재된 바와 같은 제제를 갖는 pH 6의 중성 히드로겔이었으며, 제2 공급원은 실시예 2의 표 3에 기재된 바와 같은 제제를 갖는 포스페이트 완충 히드로겔이었다. 도 1은 연고 단독으로부터의 NO 방출 및 연고/친수성 상 혼합물로부터의 NO 방출을 나타내며, 결과를 하기 표 5에 제시하였다.

[0147]

<표 5>

[0148] 니트리실™ NVN4 연고 (1.8% w/w NO)를 함유하는 상이한 제제에 대한 NO 방출 파라미터

소수성 상	친수성 상	C _{max} (pmol/mg)	누적 NO (nmol/mg)	T ₅₀ (분)
연고	N/A	0.55	29	777
연고	중성 히드로겔 (AH-001)	1.6	95	609
연고	포스페이트 완충 히드로겔 (포겔 48)	15.2	191	421

[0149]

[0150] 실시예 4

[0151] 상이한 NO 로딩을 갖는 3종의 니트리실™ NVN4 연고 제제를 1:1 비로 포스페이트 완충 히드로겔과 각각 조합하여 혼합물을 형성하였다. 연고 및 히드로겔에 대한 제제는 하기 표 6에 제공하였다.

[0152] <표 6>

[0153] 연고 및 히드로겔 제제

연고 제제 (TO-007)				히드로겔 제제 (포겔 48)	
성분	3.2%	9.7%	19.4%	성분	%
크로다베이스 SQ, 미네랄 오일 / 폴리에틸렌	61.1	55.9	48.9	탈이온수	71.8
경질 미네랄 오일	6.0	4.7	2.0	일염기성 인산칼륨	5.2
미클리올 812 카프릴산/카프르산 트리글리세리드	11.9	11.9	11.9	헥실렌 글리콜	19
소프티겐 767 PEG-6-카프릴산/카프르산 글리세리드	9.9	9.9	9.9	4-급화 히드록시에틸 셀룰로스 에톡실레이트	3.0
헥실렌 글리콜	7.9	7.9	7.9		
니트리실™ NVN4	3.2	9.7	9.7		
합계	100	100	100	합계	100

[0154]

[0155] 비히클 연고는 약물 생성물인 니트리실™ NVN4를 함유하지 않지만, 니트리실™ NVN4 연고 제제 중의 기타 성분 모두를 함유하였다. 뮤피로신을 양성 대조군으로서 사용하였다. 그 후, 이를 제제 (즉, 테스트 물품)를 돼지 동물 모델에서의 MRSA 에스. 아우레우스에 대한 효능에 대해 테스트하였다. ATCC BAA 1686 박테리아 계수는 처리 적용후 제4일 및 제7일에 측정하였다.

[0156]

3종의 특수 무균 돼지 (루퍼 팜즈(Looper Farms), 미국 노쓰 캐롤라이나주 소재)를 마취시키고, 일렉트로케라토ーム (electrokeratome)을 사용하여 51개의 직사각형 상처 (10 mm×7 mm×0.5 mm 깊이)를 척추주위 및 흉부 부위까지

만들었다. 15 mm의 상처가 없는 피부에 의해 상처를 분리하고, 각각 드레싱하였다. 8개의 상처를 각각의 처리군 (6) 및 기준선으로 무작위 할당하였다. 에스. 아우레우스 균주 BAA-1686의 새로운 배양물은 37°C에서 밤새 성장한 TSA 플레이트로부터 제조하였다. 10^{10} CFU/ml에 해당하는 용액을 얻을 때까지 밤새 배양물로부터 에스. 아우레우스를 4.5 ml의 염수 중에 재현탁시켰다. 10^6 CFU/ml의 초기 접종물 농도가 달성될 때까지 계열 희석을 수행하였다. 무균 스파츌라를 10 초 동안 문질러서 25 μ l의 접종물 혼탁액을 각각의 상처에 접종하였다. 모든 상처를 각각 폴리우레탄 필름 드레싱 (테가덤(TEGADERM)™)으로 덮었다. 세균 바이오플름을 처리 전 48시간 동안 형성되도록 하였다. 처리군을 약 200 mg의 테스트 물품으로 처리하고, 퍼발라서 무균 스파츌라로 상처 및 그 주위의 상처가 없는 부위를 덮고, 필름 드레싱으로 덮었다. 평가 시간에서, 처리군당 4개의 상처를 1 ml의 중화 용액 중에서 회복시키고, 계열 희석하였다. 그 후, 옥사실린 내성 스크리닝 한천(ORSA) 상에서 계열 희석을 플레이팅하고, 생존 콜로니의 개수 전 37°C에서 24시간 동안 배양하였다. 처리 후 MRSA BAA-1686 박테리아 개수를 도 2 및 3에 제공하였다.

[0157]

임의의 특정한 이론으로 한정하고자 하는 것은 아니지만, 상기 데이터는 니트리실™ 거대분자가 바이오플름-매립된 에스. 아우레우스에 대한 강한 항미생물제 활성을 나타낸다는 것을 시사한다. 통상의 항생제와 달리, 니트리실™ NVN4는 바이오플름 개체수를 감소시키는데 효과적이었다. 니트리실™ 거대분자는 만성 에스. 아우레우스 감염의 치료에 대한 효과적인 요법일 수 있으며, 부분 두께 상처 모델을 사용한 효과적인 생체내 항미생물제일 수 있다.

[0158]

실시예 5

[0159]

연고 제제는 하기 표 7 및 8에서와 같이 제조하였으며, 이들 표에는 각각의 연고 제제의 각 성분의 중량%를 제시한다. 완충 히드로겔 제제는 하기 표 9에서와 같이 제조하였으며, 이 표에는 각각의 완충 히드로겔 제제의 각각의 성분의 중량% 및 각각의 완충 히드로겔 제제의 pH를 제시한다.

[0160]

<표 7>

[0161]

예시적인 연고 제제의 조성

성분	TO-008	TO-009	TO-010	TO-011	TO-012	TO-013	TO-014	TO-015	TO-016	TO-018
PEG400	-	89.0	-	-	-	20.0	20.0	-	38.0	-
크로다베이스 SQ	60.0	-	79.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	53.0
페트롤라툼, 화이트	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15.0
경질 미네랄 오일	13.0	-	8.0	11.0	11.0	13.0	13.0	-	-	-
미네랄 오일	-	-	-	-	-	-	-	13.0	-	10.0
미글리올® 812	12.0	-	6.0	12.0	12.0	-	-	12.0	-	12.0
미글리올® 840	-	-	-	-	10.0	-	-	-	-	-
시클로메티콘	-	-	-	10.0	-	-	-	-	-	-
PEG 3350	-	9.0	-	-	-	-	-	-	-	-
헥실렌 글리콜	8.0	-	-	-	-	-	-	8.0	-	-
세틸 알콜	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8.0
소프티겐® 767	5.0	-	5.0	5.0	5.0	-	5.0	5.0	-	2.0
니트리실™ NVN1	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0

[0162]

<표 8>

[0164]

추가의 예시적인 연고 제제의 조성

성분	TO-017									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
크로다베이스 SQ	-	26.7	40.0	13.3	0.00	80.0	13.3	40.0	53.4	-
페트롤라툼, 화이트	-	26.7	40.0	13.3	40.0	-	53.4	-	13.3	80.0
세틸 알콜	80.0	26.6	-	53.4	40.0	-	13.3	40.0	13.3	-
미글리올® 812	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
미네랄 오일	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
소프티겐® 767	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
니트리실™ NVN1	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0

[0165]

[0166]

<표 9>

[0167]

예시적인 완충 히드로겔 제제의 조성

성분	비완충	완충					
	CA-AH-010 (pH 6)	CA-001 (pH 5.5)	CA-002 (pH 6.5)	CA-003 (pH 5.5)	PHO-002 (pH 5)	PHO-003 (pH 6)	PHO-004 (pH 7)
정제수	87.1	83.0	83.0	83.7	80.6	85.0	73.5
글리세린	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
일염기성 인산칼륨	-	-	-	-	5.9	1.3	5.8
인산칼륨 이염기성	-	-	-	-	-	0.2	7.2
카르복시 메틸셀룰로스 소듐	2.8	4.0	-	1.5	3.5	3.5	3.5
알긴산나트륨	-	-	4.0	-	-	-	-
시트르산, 무수	-	2.0	1.8	1.8	-	-	-
수산화나트륨	-	0.8	1.0	1.0	-	-	-
페녹시에탄올	-	-	-	0.6	-	-	-
트롤아민	-	-	-	0.6	-	-	-
카르보풀® 974P	-	-	-	0.4	-	-	-
소르브산	-	0.2	-	-	-	-	-
벤조산	0.1						
메틸파라벤	-	-	0.1	0.2	-	-	-
프로필파라벤	-		0.1	-	-	-	-
합계	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0168]

실시예 6

[0169]

미생물당 특수 무균 돼지 (루퍼 팜즈, 미국 노쓰 캐롤라이나주 소재) 3마리를 마취시키고, 일렉트로케라톱을 사용하여 51개의 직사각형 상처 ($10 \text{ mm} \times 7 \text{ mm} \times 0.5 \text{ mm}$ 깊이)를 척추주위 및 흉부 부위까지 만들었다. 15 mm의 상처가 없는 피부에 의해 상처를 분리하고, 각각 드레싱하였다. 8개의 상처를 각각의 처리군 및 기준선으로 무작위 할당하였다. 화상/상처의 생성 후, 25 μl 의 아시네토박ter 바우만니이(*Acinetobacter baumannii*) (AB 09-001*), 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스 (MRSA USA300) 및 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*) (CA 09-024*)는 테플론 스파츌라로 약 30 초 동안 각각의 상처에 (10^6 CFU/ml) 접종물을 문질러서 각각의 상처를 접종시키는데 사용하였다. 모든 상처를 폴리우레탄 필름 드레싱 (테가덤™)으로 각각 덮었다. 세균 바이오플름을 처리 전 48시간 동안 형성되도록 하였다.

[0170]

처리군을 약 200 mg의 테스트 물품으로 처리하고, 페발라서 무균 스파츌라로 상처 및 그 주위의 상처가 없는 부위를 덮고, 필름 드레싱으로 덮었다. 테스트 물품은 실시예 4의 표 6에 기재된 포스페이트 완충 히드로겔과 각각 조합된 실시예 4의 표 6에 기재된 상이한 NO 로딩을 갖는 니트리실™ NVN4 연고 제제 3종을 포함한다. 비히클 연고는 약물 생성물인 니트리실™ NVN4를 함유하지 않았지만, 니트리실™ NVN4 연고 제제 중의 기타 모든 성분은 함유하였다. 실버 술파디아진을 양성 대조군으로서 사용하였다.

[0171]

평가 시간에서, 처리군당 4개의 상처를 1 ml의 중화 용액 중에서 회복시키고, 계열 연속 회석하였다. 그 후, 선택적 매체 상에서 계열 회석을 플레이팅하고, 생육성 콜로니의 계수 전 37°C에서 24시간 동안 배양하였다.

콜로니를 계수하고, 1 mL당 콜로니 형성 단위 (CFU/mL), Log CFU/mL, 평균 Log CFU/mL 및 표준 편차를 계산하였다. 일원 분산 분석 (ANOVA)을 통계 분석에 사용하였다. 0.05 미만의 p 값은 상당한 것으로 간주되었다. 도 4는 에이. 바우만니이에 대한 결과를 제시하며, 도 5는 에스. 아우레우스에 대한 결과를 제시하며, 도 6은 씨. 알비칸스에 대한 결과를 제시한다.

[0173] 임의의 특정한 이론으로 한정하고자 하는 것은 아니지만, 상기 데이터는 니트리실™ 거대분자가 바이오플름-매립된 에이. 바우만니이, 에스. 아우레우스 및 씨. 알비칸스에 대한 효과적인 항미생물제라는 것을 시사한다. 따라서, 니트리실™ 거대분자는 만성 에이. 바우만니이, 에스. 아우레우스 및 씨. 알비칸스 감염의 치료에 대한 효과적인 요법일 수 있으며, 부분 두께 상처 모델을 사용한 생체내 효과적인 항미생물제일 수 있다.

[0174] 실시예 7

[0175] 3종의 상이한 혼합물로부터의 산화질소의 방출을 비교하였다. 혼합물은 하기 표 10에 제공한 바와 같은 변경되는 농도의 니트리실™ NVN4를 갖는 연고 제제인 TO-007b, 및 실시예 4의 표 6에 제공된 바와 같은 히드로겔 제제인 포겔48을 사용하여 형성하였다. 연고 제제는 3.2% 니트리실™ NVN4 (0.3% NO 함량), 6.4% 니트리실™ NVN4 (0.9% NO 함량) 또는 12.8% 니트리실™ NVN4 (1.8% NO 함량)를 가지며, 1:1 비로 히드로겔과 조합되었다.

[0176] <표 10>

[0177] 연고 제제

성분	연고 제제 (TO-007b)		
	3.2% 니트리실™ NVN4	6.4% 니트리실™ NVN4	12.8% 니트리실™ NVN4
미글리오			
크로다베이스 SQ	60.0	60.0	58.0
미글리올® 812	12.0	12.0	12.0
헥실렌 글리콜	8.0	8.0	8.0
소프티겐® 767	5.0	5.0	5.0
경질 미네랄 오일	11.8	8.6	4.2
니트리실™ NVN4	3.2	6.4	12.8
합계	100	100	100

[0178]

[0179] 상이한 혼합물에 대한 실시간 NO 방출 및 누적 NO는 하기 표 11에 제공한다. 혼합물에 대해 시간 경과에 대한 누적 NO 방출은 도 7에 제공하며, 혼합물에 대해 시간 경과에 대한 NO 방출의 실시간 농도는 도 8에 제공한다.

[0180] <표 11>

[0181]

혼합물 NO 방출 특성

시간 (hr)	실시간 NO 방출 (pmol/mg)			시간 (hr)	누적 NO (nmol/mg)		
	3.2%	6.4%	12.8%		3.2%	6.4%	12.8%
0.50	7.15	17.63	7.89	0.50	28.13	46.90	15.33
1.0	2.03	7.47	6.18	1.0	35.39	66.88	27.80
2.0	0.49	2.76	4.42	2.0	38.95	85.29	45.47
3.0	0.29	1.80	2.94	3.0	40.09	93.60	57.89
4.0	0.17	1.15	2.34	4.0	40.89	98.89	67.19
8.0	0.00	0.48	1.48	8.0	42.55	109.88	93.19
12.0			0.93	12.0			110.52
18.0			0.11	18.0			121.81

[0182]

[0183] 실시예 8

[0184]

2종의 상이한 연고로부터의 산화질소의 방출을 비교하였다. 연고 제제는 하기 표 12에 제공한 바와 같이 12.8% 니트리실™ NVN4 (1.8% NO 함량) 또는 2% 니트리실™ NVN1 (0.3% NO 함량)을 함유하는 TO-007b이었다. 상이한 연고에 대한 실시간 NO 방출 및 누적 NO는 하기 표 13에 제공한다. 혼합물에 대해 시간 경과에 대한 누적 NO 방출은 도 9에 제공하며, 혼합물에 대해 시간 경과에 대한 NO 방출의 실시간 농도는 도 10에 제공한다.

[0185] <표 12>

[0186] 연고 제제

성분	연고 제제 (TO-007b)	
	2% 니트리실™ NVN1	12.8% 니트리실™ NVN4
크로다베이스 SQ	60.0	58.0
미글리올® 812	12.0	12.0
헥실렌 글리콜	8.0	8.0
소프티겐® 767	5.0	5.0
경질 미네랄 오일	13.0	4.2
니트리실™ NVN1	2.0	-
니트리실™ NVN4	-	12.8
합계	100	100

[0187]

[0188] <표 13>

[0189]

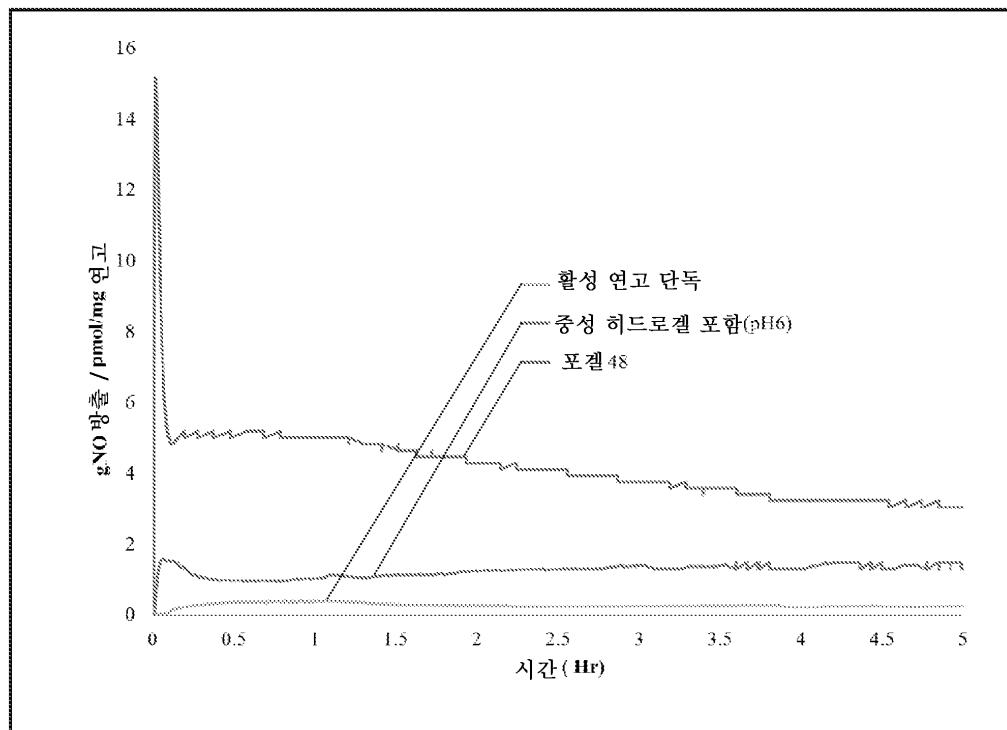
연고 NO 방출 특성

시간 (hr)	실시간 NO 방출 (pmol/mg)		시간 (hr)	누적 NO (nmol/mg)	
	2% NVN1	12.8% N VN4		2% NVN1	12.8% N VN4
0.50	0.53	0.35	0.50	0.75	0.40
1.00	0.67	0.35	1.00	1.86	1.06
2.00	0.63	0.26	2.00	4.29	2.17
3.00	0.59	0.24	3.00	6.48	3.03
4.00	0.50	0.21	4.00	8.38	3.92
8.00	0.33		8.00		7.89
12.00	0.40		12.00		13.26
18.00	0.46		18.00		22.51
21.50	0.50		21.50		28.54

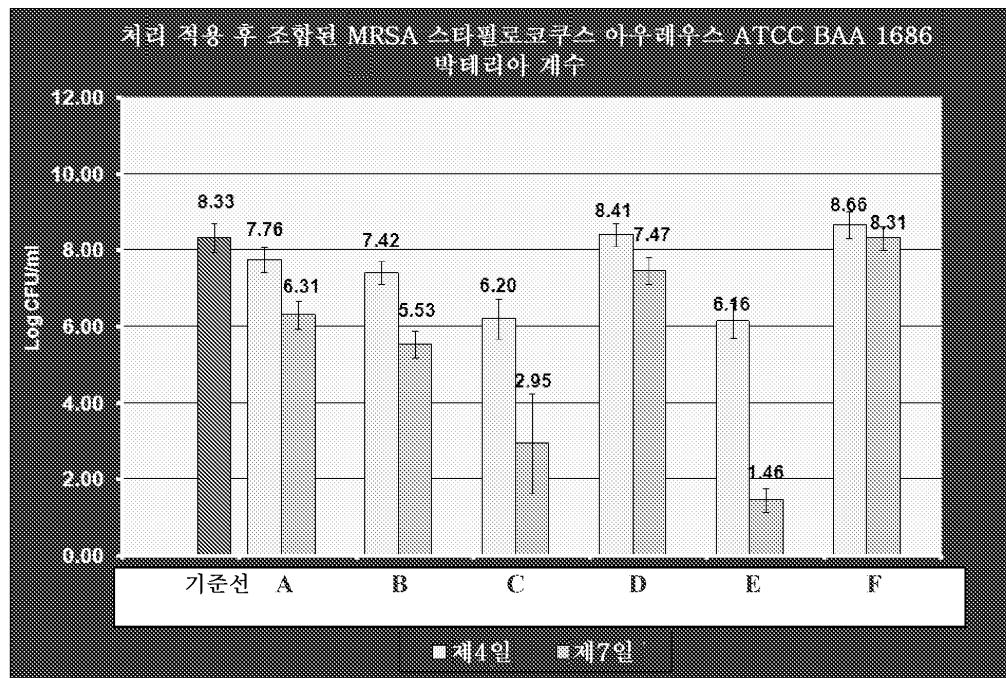
[0190]

도면

도면1



도면2



A - 3.2% 니트리실™ NVN4

B - 9.73% 니트리실™ NVN4

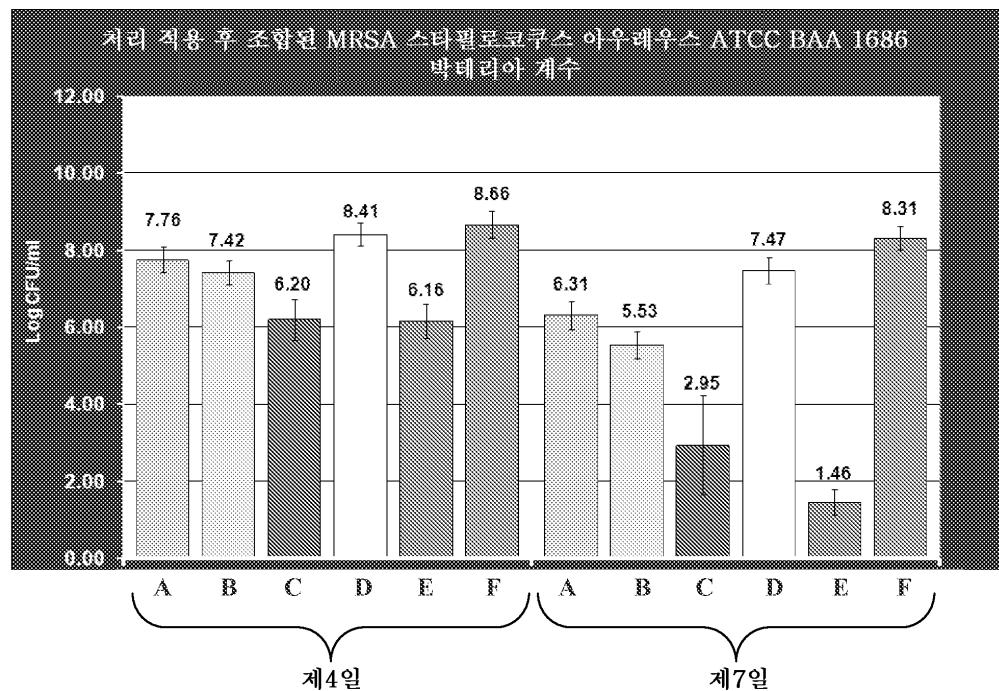
C - 19.4% 니트리실™ NVN4

D - 비히클

E - 뮤피로신

F - 비치리 대조군

도면3



A – 3.2% 니트리실™ NVN4

B – 9.73% 니트리실™ NVN4

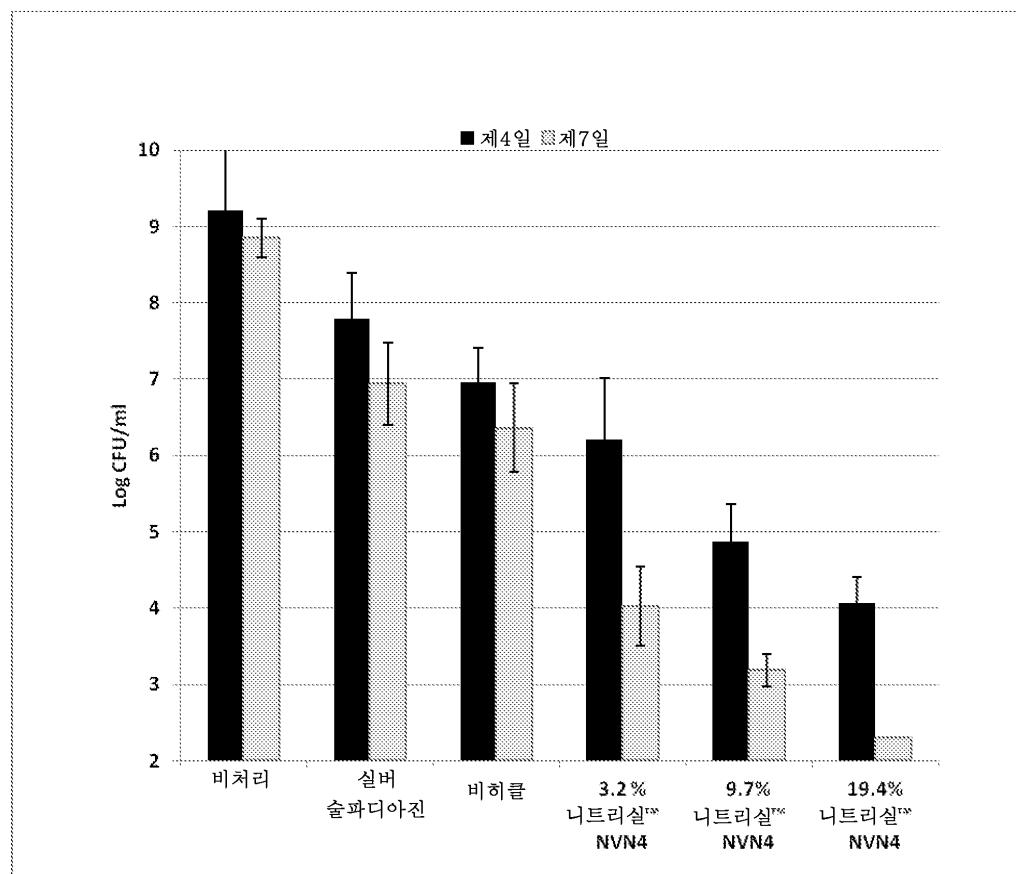
C – 19.4% 니트리실™ NVN4

D – 비히클

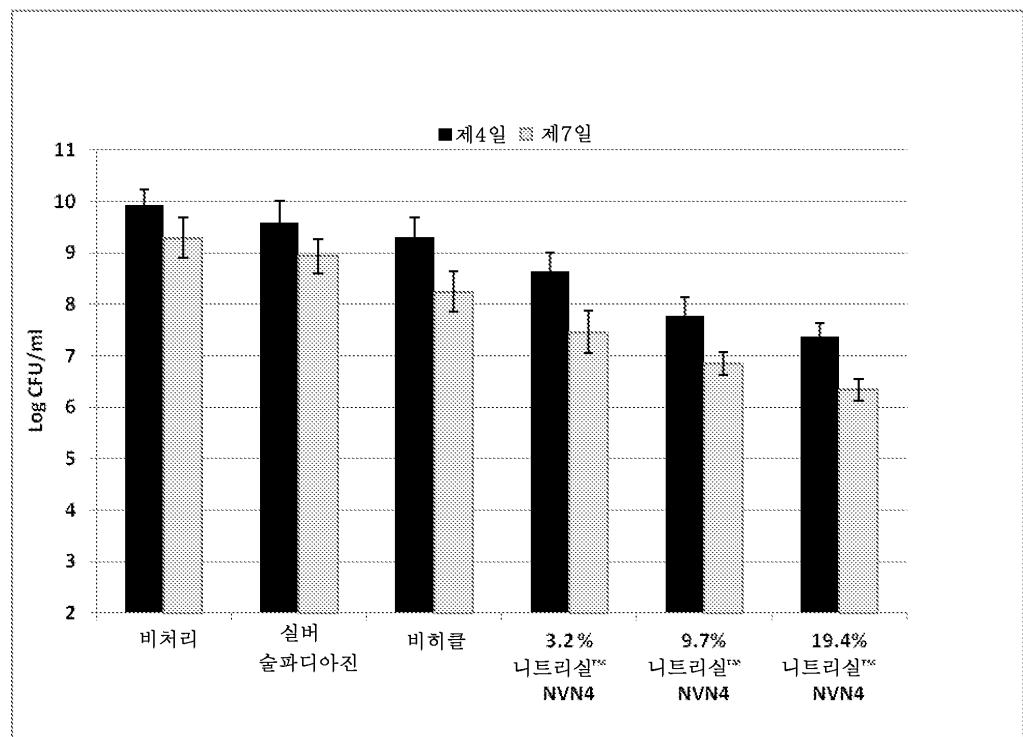
E – 뮤페로신

F – 비처리 대조군

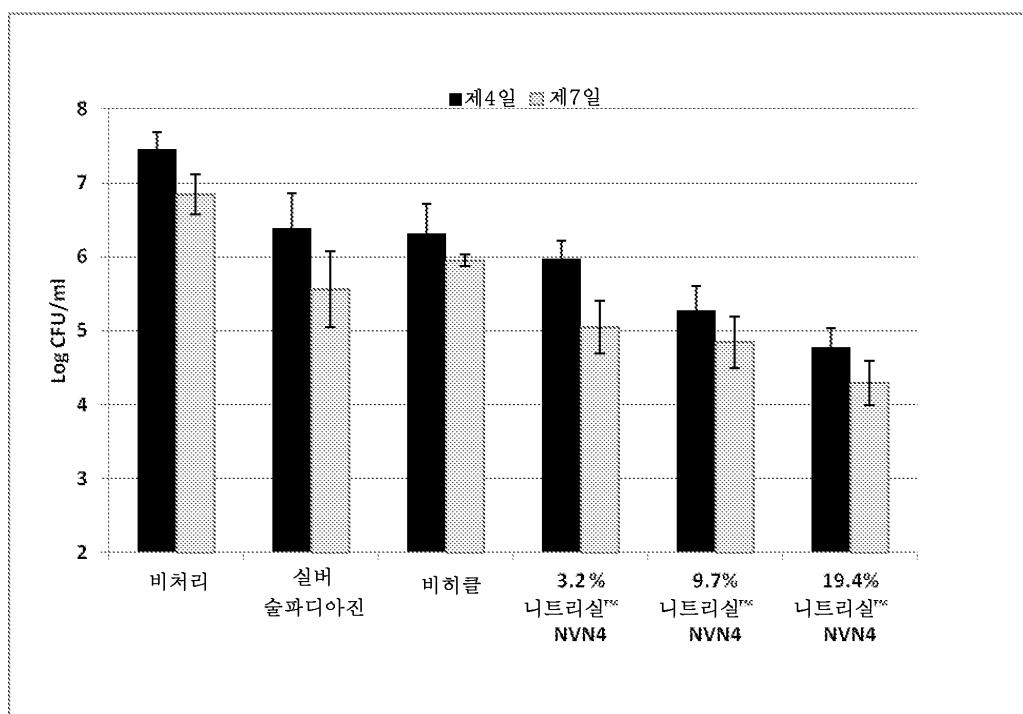
도면4



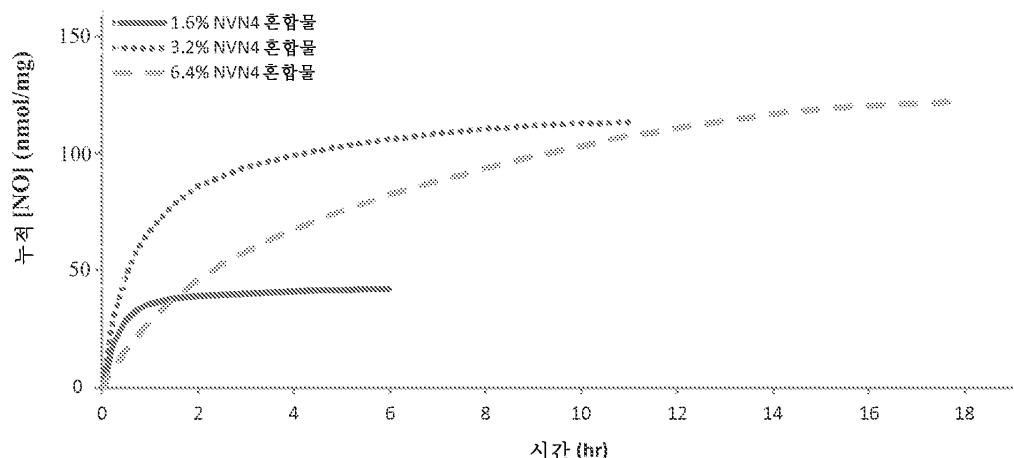
도면5



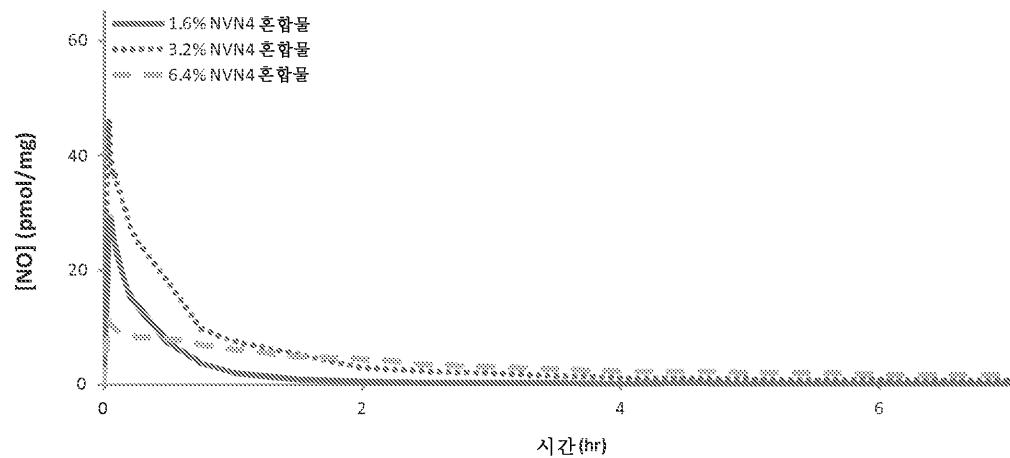
도면6



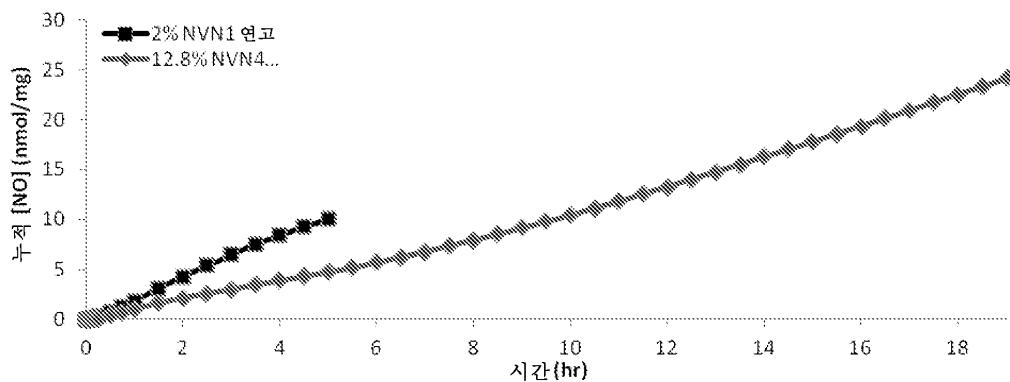
도면7



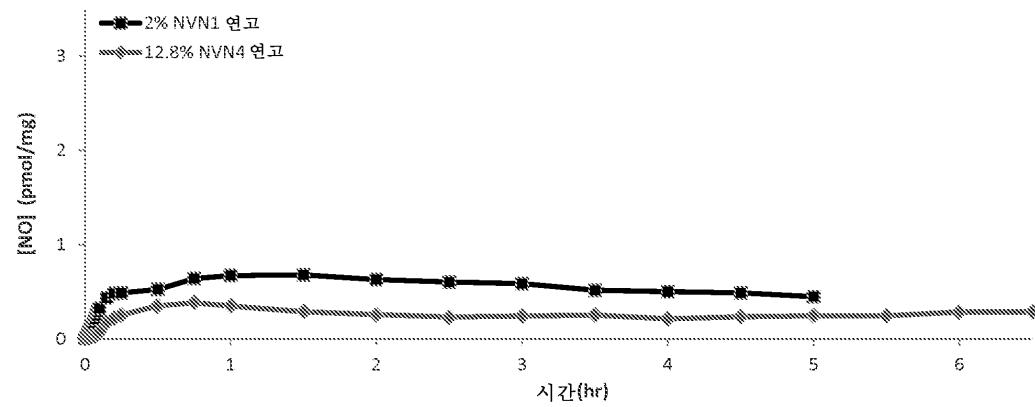
도면8



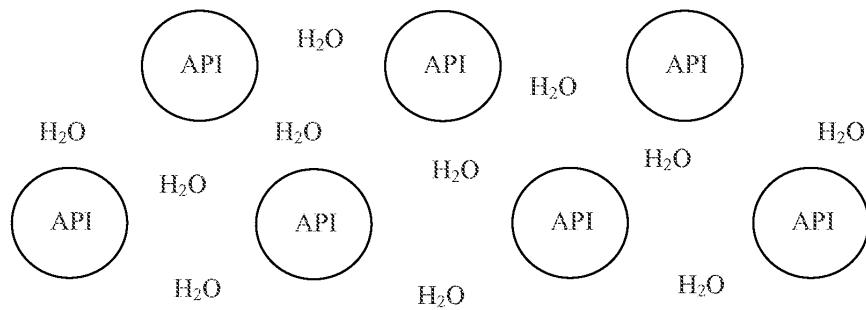
도면9



도면10



도면11



○ = 오일 액적