



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2017-0013854  
 (43) 공개일자 2017년02월07일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>A61K 31/4709</i> (2006.01) <i>A61K 31/192</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/55</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 47/18</i> (2017.01) <i>A61K 47/36</i> (2017.01)<br/> <i>A61K 9/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <i>A61K 31/4709</i> (2013.01)<br/> <i>A61K 31/192</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7023556<br/>                 (22) 출원일자(국제) 2015년01월29일<br/>                 심사청구일자 없음<br/>                 (85) 번역문제출일자 2016년08월26일<br/>                 (86) 국제출원번호 PCT/IN2015/000057<br/>                 (87) 국제공개번호 WO 2015/114666<br/>                 국제공개일자 2015년08월06일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>                 269/DEL/2014 2014년01월29일 인도(IN)<br/>                 3247/DEL/2014 2014년11월10일 인도(IN)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>바이올 바이오사이언스 피브리티. 엘티디.</b><br/>                 인도 뉴 델리 110092 파트파르간즈 인터스트리얼<br/>                 에어리어 퍼스트 플로어 465 에프.아이.이.</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>생굽타 쉐라디티아</b><br/>                 인도 델리 110092 아이.피. 익스텐션 69 카마야니<br/>                 쿤즈 66<br/> <b>차우라이 수레쉬 라메쉬랄</b><br/>                 인도 마하라슈트라 푸네 411027 펄름 사우다가르<br/>                 비하인드 고빈드 가든 가니삼-II 지-602<br/>                 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>문두현</b></p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 130 항

(54) 발명의 명칭 **저항성 여드름을 위한 치료**

**(57) 요약**

대체로 본 발명은 일반적으로는 세균성 감염을, 그리고 보다 구체적으로는 항생제-저항성 병원체에 의한 세균성 감염을 치료하기 위한 신규 분자, 조성물, 및 제형에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/55* (2013.01)  
*A61K 45/06* (2013.01)  
*A61K 47/183* (2013.01)  
*A61K 47/36* (2013.01)  
*A61K 9/0014* (2013.01)  
*A61K 2300/00* (2013.01)  
*Y10S 514/859* (2013.01)

(72) 발명자

**고취 샬릭**

인도 델리 110092 아이.피. 익스텐션 플롯 넘버 97  
사라스와티 아파트 에이-304

**고취 수마나**

인도 델리 110092 아이.피. 익스텐션 플롯  
넘버. I-502 플롯 넘버 60 마유르디와즈 아파트

**자인 닐루**

인도 뉴델리 110048 지케이-III 마스지드 머스 페이  
즈-II 79-디

**사다시밤 수레쉬**

인도 타밀나두 636001 살렘 포나마켓 안나 나가르  
세컨드 스트리트 20비/431

**백타 리차드**

오스트레일리아 멜버른 완티르나 사우스 브리아  
이씨 장바르트 12

**바타차리야 아나미카**

인도 델리 110092 아이.피. 익스텐션 플롯 넘버.  
씨-202 마유르디와즈 아파트

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

약물-저항성 여드름 및 클린다마이신, 미노시클린, 테트라시클린 또는 에리트로마이신의 치료적 용량 (therapeutic dose)에 대해 무반응성/내성인 *P. 아크네스(P. acnes)*를 포함한, 여드름의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제형으로서,

항세균제 및 적어도 하나의 추가 화합물을 포함하며, 적어도 하나의 추가 화합물은 담체, 부형제, 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는, 제형.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 약물 담체는 상기 항세균제를 포함하며, 상기 항세균제는 코팅되지 않거나 상기 추가 화합물로 적어도 부분적으로 코팅된, 제형.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 항세균제는 약 5 nm 내지 약 20  $\mu\text{m}$ 의 크기를 갖는, 제형.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 약물 담체는 약 50 nm 내지 약 10  $\mu\text{m}$ 의 크기를 갖는, 제형.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 항세균제의 표면 상에 표면 개질제를 추가로 포함하는, 제형.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 표면 개질제는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제형.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 담체 또는 부형제는 유화제, 보존제, 계면활성제, 오일, 지질, 왁스, 안정제, 레올로지 조절제(rheology modifier) 또는 증점제(겔화제), 연화제, 보습제, 키티서닝제, 방향제/향료, 증강제, 보존제, 불투명화제, 항산화제, 청량제, 필름 형성제, 연마제, 박피제, 착색제, pH 조절제, 용매, 비히클, 침투 향상제, 펄화제(pearlizing agent), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제형.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 항세균제의 표면에는 표면 개질제가 실질적으로 없는, 제형.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 약 0.1% 내지 약 50% (w/w 또는 w/v)의 담체 또는 부형제를 포함하는, 제형.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 제형은 국소, 경구 또는 비경구 투여를 위해 제형화되는, 제형.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 제형은 경구 투여형, 주사용, 에어로졸 또는 흡입제, 로션, 크림, 겔, 에멀젼(emulgel), 오일, 세럼, 분말, 스프레이, 연고, 용액, 현탁액, 분산물, 페이스트, 폼(foam), 필(peel), 필름, 마스크,

패치, 스틱, 롤러, 함침 천(impregnated fabric), 또는 이들의 임의의 조합인, 제형.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 제2 항세균제를 추가로 포함하는, 제형.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 제2 항세균제는 8-클로로 플루오로퀴놀론, 아세트레틴, 아다팔렌(들), 알리트레티노인, 알파- 또는 베타-하이드록시산, 항생제, 항미생물 펩티드, 항미생물제, 아젤라산, 벤조일 퍼옥사이드, 백사로텐, 담즙 염, 바이오필름 억제제, 클린다마이신, 에리트로마이신, 에트레티네이트, 글리콜산, 이소트레티노인, 각질용해제, 락트산, 리포산, N-아세틸시스테인, 천연 항여드름제, 옥토피록스, 페녹시에탄올, 페녹시프로판올, 피루브산, 레조르시놀, 레티노산, 레티노이드(들), 살리실산, 피지진정제(sebostat), 소듐 설파세타미드, 스피로놀락톤, 황, 황-함유 D- 또는 L-아미노산, 타자로텐, 차나무 오일, 트레티노인, 트리클로산, 우레아, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제형.

**청구항 14**

제1항에 있어서, 제형은 8-클로로 플루오로퀴놀론을 단독으로 또는 제2 항세균제와 병용하여 포함하는, 제형.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 제형은 베시플록사신 및 아다팔렌을 포함하는, 제형.

**청구항 16**

제14항에 있어서, 제형은 8-클로로플루오로퀴놀론 및 항염증제를 포함하는, 제형.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 제형은 8-클로로플루오로퀴놀론 및 레티노산 또는 레티노이드를 포함하는, 제형.

**청구항 18**

제12항에 있어서, 제1 또는 제2 항세균제는 상기 제1 또는 제2 항세균제 및 적어도 하나의 추가 화합물을 포함하는 약물 담체의 형태이며, 상기 추가 화합물은 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제형.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 제2 항세균제 약물 담체는 약 5 nm 내지 약 50 μm의 크기를 갖는, 제형.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 제2 항세균제 약물 담체는 약 100 nm 내지 약 25 μm의 크기를 갖는, 제형.

**청구항 21**

제18항에 있어서, 제2 항세균제 약물 담체는 그의 표면 상에 표면 개질제를 포함하는, 제형.

**청구항 22**

제19항에 있어서, 제2 항여드름제 약물 담체의 표면 개질제는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제형.

**청구항 23**

제18항에 있어서, 제2 항세균제 약물 담체의 표면에는 표면 개질제가 실질적으로 없는, 제형.

**청구항 24**

제1항에 있어서, 추가 활성제를 추가로 포함하는, 제형.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 추가 활성제는 항염증제, 침투 향상제, 항산화제, 노화방지제, 주름살 방지제, 피부 화이트닝제 또는 피부 미백제, 자외(UV)광 흡수제 또는 자외광 산란제, 피부 색소침착제거제, 피부 재생제, 흉터치유제, 또는 이들의 임의의 조합인, 제형.

**청구항 26**

제24항에 있어서, 추가 활성제는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 포함하는 약물 담체의 형태인, 제형.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 추가 활성제 약물 담체는 약 5 nm 내지 약 100 μm의 크기를 갖는, 제형.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 추가 활성제 약물 담체는 약 100 nm 내지 약 25 μm의 크기를 갖는, 제형.

**청구항 29**

제24항에 있어서, 추가 활성제 약물 담체는 그의 표면 상에 표면 개질제를 포함하는, 제형.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 추가 활성제 약물 담체의 표면 개질제는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제형.

**청구항 31**

제24항에 있어서, 추가 활성제 약물 담체의 표면에는 표면 개질제가 실질적으로 없는, 제형.

**청구항 32**

제1항에 있어서, 제형은 아연 화합물을 추가로 포함하는, 제형.

**청구항 33**

제33항에 있어서, 제형은 보습제, 습윤제 및/또는 연화제를 포함하는, 제형.

**청구항 34**

제1항에 있어서, 제형은 가용성 형태의 향생제를 포함하는, 제형.

**청구항 35**

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 조성을 갖는, 제형:

화합명	조성 (% w/w)
베시플록사신.HCl (베시플록사신과 등가임)	0.5 내지 4
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	2 내지 7
에테데이트 디소듐 2수화물(EDTA)	0.1
글리세린	2 내지 10
하이드록시에틸 셀룰로스	0.9 내지 1.75
카르보머	0 내지 0.8
페녹시에탄올	0.3 내지 0.7
폴리에틸렌 글리콜 400	2 내지 7
소듐 히알루로네이트	0 내지 0.5
수산화나트륨 용액	적당량
정제수	적당량
점도 범위: 3500 내지 15000 m.Pa.s	
pH 범위: 5.5 내지 7.0	

**청구항 36**

여드름, 특히 약물-저항성 여드름을 치료하기 위한 8-클로로 플루오로퀴놀론의 용도.

**청구항 37**

여드름, 특히 약물-저항성 여드름을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 8-클로로 플루오로퀴놀론의 용도.

**청구항 38**

여드름, 특히 약물-저항성 여드름을 치료하기 위한 베시플록사신의 용도.

**청구항 39**

염증의 해소를 통해 여드름을 치료하기 위한 베시플록사신의 용도.

**청구항 40**

여드름, 특히 약물-저항성 여드름을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 단독으로의 또는 또 다른 활성제와의 병용으로의 베시플록사신의 용도.

**청구항 41**

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 청구된 제형의 유효량을 여드름 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 여드름 치료 방법.

**청구항 42**

여드름, 특히 P. 아크네스가 존재하고 클린다마이신, 미노시클린, 테트라시클린 및 에리트로마이신의 치료적 용량(therapeutic dose)에 대해 무반응성인 경우의 여드름을 치료하기 위한 방법으로서,

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 청구된 제형의 유효량을 상기 여드름의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 여드름 치료 방법.

**청구항 43**

세균성 감염의 치료 또는 예방에 대하여 2개의 별개의 작용 기전을 갖는 이중 작용 합리적 치료제(Dual Action Rational Therapeutic, DART) 분자.

**청구항 44**

제43항에 있어서, 2개의 별개의 항세균 작용 기전 또는 항세균 및 항염증 작용을 갖는, 이중 작용 합리적 치료제(DART) 분자.

**청구항 45**

제43항에 있어서, 분자는 DNA 자이라제(gyrase) 또는 토포이소머라제(topoisomerase) IV 및 펩티도글리칸의 트랜스펩티다제-매개 가교결합을 억제하는, 분자.

**청구항 46**

제43항에 있어서, 분자는 이소프레닐 피로포스페이트 및 펩티도글리칸의 트랜스펩티다제-매개 가교결합을 억제하는, 분자.

**청구항 47**

제43항에 있어서, 분자는 이소프레닐 피로포스페이트 및 토포이소머라제 IV의 DNA 자이라제를 억제하는, 분자.

**청구항 48**

제43항에 있어서, 분자는 엽산 합성 및 토포이소머라제 IV의 DNA 자이라제를 억제하는, 분자.

**청구항 49**

제43항에 있어서, 분자는 엽산 합성 및 펩티도글리칸의 트랜스펩티다제-매개 가교결합을 억제하는, 분자.

**청구항 50**

제43항에 있어서, 분자는 DNA 자이라제 또는 토포이소머라제 IV 및 세균 내의 30S 하위단위(sub-unit)를 억제하는, 분자.

**청구항 51**

제43항에 있어서, 분자는 DNA 자이라제 또는 토포이소머라제 IV 및 세균 내의 50S 하위단위를 억제하는, 분자.

**청구항 52**

제43항에 있어서, 분자는 펩티도글리칸의 트랜스펩티다제-매개 가교결합 및 세균 내의 30S 또는 50S 하위단위를 억제하는, 분자.

**청구항 53**

제43항에 있어서, 분자는 엽산 합성 및 세균 내의 30S 또는 50S 하위단위를 억제하는, 분자.

**청구항 54**

제43항에 있어서, 분자는 이소프레닐 피로포스페이트 및 세균 내의 30S 또는 50S 하위단위를 억제하는, 분자.

**청구항 55**

제43항에 있어서, 분자는 독성 중간체 및/또는 자유 라디칼의 생성을 통해 항미생물 활성을 발휘하면서, 추가로 DNA 자이라제 및/또는 토포이소머라제를 억제하는, 분자.

**청구항 56**

2개의 별개의 항여드름 작용 기전을 갖는 이중 작용 합리적 치료제(DART) 분자.

**청구항 57**

제56항에 있어서, 분자는 여드름에서 적어도 2개의 상이한 표적을 조절하는, 분자.

**청구항 58**

제56항에 있어서, 분자는 P. 아크네스에서 적어도 2개의 상이한 표적을 조절하는, 분자.

**청구항 59**

제56항에 있어서, 제1 기전은 항세균 작용이고, 제2 작용 기전은 각질세포 증식 및 분화의 억제인, 분자.

**청구항 60**

제56항에 있어서, 제1 기전은 항세균 작용이고, 제2 작용 기전은 항염증인, 분자.

**청구항 61**

퀴놀론 및 니트로-헤테로사이클을 포함하는 이중 작용 합리적 치료제(DART) 분자.

**청구항 62**

베타-락탐 및 니트로-헤테로사이클을 포함하는 이중 작용 합리적 치료제(DART) 분자.

**청구항 63**

베타-락탐 및 퀴놀론을 포함하는 이중 작용 합리적 치료제(DART) 분자.

**청구항 64**

2개의 화학적 도메인을 포함하며, 각각의 상기 화학적 도메인은 표적 세포 내의 별개의 활성 부위에 결합하며, 상기 화학적 도메인들은 제3 도메인을 통해 함께 결합되어 있는, 이중 작용 합리적 치료제(DART) 분자.

**청구항 65**

제64항에 있어서, 제3 도메인은 링커(linker)인, 분자.

**청구항 66**

제64항에 있어서, 제3 도메인은 절단가능한 링커인, 분자.

**청구항 67**

제64항에 있어서, 제3 도메인은 절단 불가능한 링커인, 분자.

**청구항 68**

제64항에 있어서, 상기 제3 도메인은 11-하이드록시운데센산; 1,10-데칸디올; 1,3-프로판디올; 1,5-펜탄디올; 10-하이드록시데센산; 석신산; 락트산; 3-하이드록시프로피온산; 또는 이들의 임의의 조합인, 분자.

**청구항 69**

제64항에 있어서, 제3 도메인은 2개의 화학적 도메인 중 적어도 하나의 활성을 증가시키는, 분자.

**청구항 70**

제64항에 있어서, 제3 도메인은 항세균 또는 항염증 활성을 갖는, 분자.

**청구항 71**

제43항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 분자는 약물 담체의 형태인, 분자.

**청구항 72**

제43항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 분자는 가용화된 형태인, 분자.

**청구항 73**

제71항에 있어서, 약물 담체는 약 5  $\mu\text{m}$  내지 약 100  $\mu\text{m}$ 의 크기를 갖는, 분자.

**청구항 74**

제71항에 있어서, 약물 담체는 약 100 nm 내지 약 25  $\mu\text{m}$ 의 크기를 갖는, 분자.

**청구항 75**

제71항에 있어서, 약물 담체는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 추가로 포함하는, 분자.

**청구항 76**

제71항에 있어서, 약물 담체는 추가 활성제를 추가로 포함하는, 분자.

**청구항 77**

제71항에 있어서, 추가 활성제는 항염증제, 각질용해제, 칩투 향상제, 항산화제, 노화방지제, 주름살 방지제, 피부 화이트닝제 또는 피부 미백제, 자외(UV)광 흡수제 또는 자외광 산란제, 피부 색소침착제거제, 피부 재생제, 흉터 치유제, 또는 이들의 임의의 조합인, 분자.

**청구항 78**

제71항에 있어서, 약물 담체의 표면에는 표면 개질제가 실질적으로 없는, 분자.

**청구항 79**

제71항에 있어서, 약물 담체는 추가 항여드름제를 추가로 포함하는, 분자.

**청구항 80**

제79항에 있어서, 제2 항여드름제는 아세트레틴, 아다팔렌(들), 알리트레티노인, 알파- 또는 베타-하이드록시산, 항생제, 항미생물 펩티드, 항미생물제, 아젤라산, 벤조일 퍼옥사이드, 백사로텐, 담즙염, 바이오필름 억제제, 클린다마이신, 에리트로마이신, 에트레티네이트, 글리콜산, 이소트레티노인, 각질용해제, 락트산, 리포산, N-아세틸시스테인, 천연 항여드름제, 옥토피록스, 페녹시에탄올, 페녹시프로판올, 피루브산, 레조르시놀, 레티노산, 레티노이드(들), 살리실산, 피지진정제, 소듐 설파세타미드, 스피로놀락톤, 황, 황-함유 D- 또는 L-아미노산, 타자로텐, 차나무 오일, 트레티노인, 트리클로산, 우레아, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 분자.

**청구항 81**

제71항에 있어서, 약물 담체는 그의 표면 상에 표면 개질제를 추가로 포함하는, 분자.

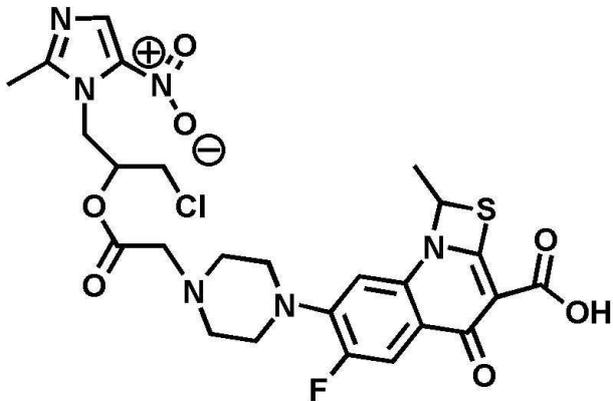
**청구항 82**

제81항에 있어서, 표면 개질제는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물인, 분자.

**청구항 83**

하기 구조로 나타낸 DART 분자:

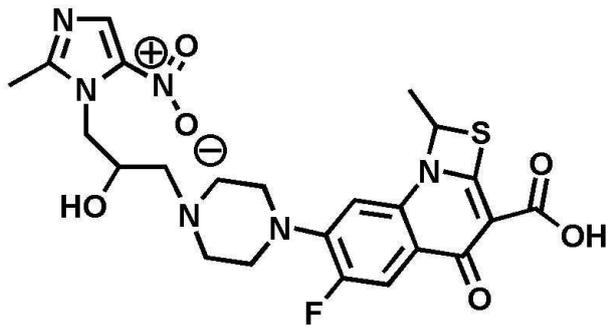
[DART 90]



**청구항 84**

하기 구조로 나타낸 DART 분자:

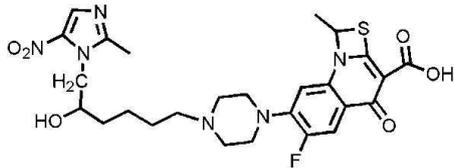
[DART 91]



청구항 85

하기 구조로 나타낸 DART 분자:

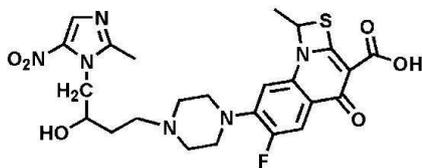
[DART 115]



청구항 86

하기 구조로 나타낸 DART 분자:

[DART 116]



청구항 87

제43항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 제83항 내지 제86항 중 어느 한 항에 나타낸 구조들로부터 선택되는, 분자.

청구항 88

제43항 내지 제87항 중 어느 한 항의 이중 작용 합리적 치료제 분자 및 적어도 하나의 담체 또는 부형제를 포함하는 제형.

청구항 89

제88항에 있어서, 담체 또는 부형제는 유화제, 보존제, 계면활성제, 오일, 지질, 왁스, 안정제, 레올로지 조절제 또는 증점제(겔화제), 연화제, 보습제, 키틴서닝제, 방향제/향료, 증강제, 보존제, 불투명화제, 항산화제, 청량제, 필름 형성제, 연마제, 박피제, 착색제, pH 조절제, 용매, 비히클, 침투 향상제, 투과 향상제, 필화제, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제형.

청구항 90

제88항에 있어서, 약 5% 내지 약 99% (w/w 또는 w/v)의 담체 또는 부형제를 포함하는, 제형.

청구항 91

제88항에 있어서, 제형은 국소, 경구 또는 비경구 투여를 위해 제형화되는, 제형.

**청구항 92**

제88항에 있어서, 제형은 경구 투여형, 주사용, 에어로졸 또는 흡입제, 로션, 크림, 겔, 에멀젼, 오일, 세럼, 분말, 스프레이, 연고, 용액, 현탁액, 분산물, 페이스트, 폼, 필, 필름, 마스크, 패치, 스틱, 롤러, 함침 천, 또는 이들의 임의의 조합인, 제형.

**청구항 93**

제88항에 있어서, 제2 항여드름제를 추가로 포함하는, 제형.

**청구항 94**

제91항에 있어서, 제2 항여드름제는 아세트레틴, 아다팔렌(들), 알리트레티노인, 알파- 또는 베타-하이드록시산, 항생제, 항미생물 펩티드, 항미생물제, 아젤라산, 벤조일 퍼옥사이드, 백사로텐, 담즙염, 바이오필름 억제제, 클린다마이신, 에리트로마이신, 에트레티네이트, 글리콜산, 이소트레티노인, 각질용해제, 락트산, 리포산, N-아세틸시스테인, 천연 항여드름제, 옥토피록스, 페녹시에탄올, 페녹시프로판올, 피루브산, 레조르시놀, 레티노산, 레티노이드(들), 살리실산, 피지진정제, 소듐 설과세타미드, 스피로놀락톤, 황, 황-함유 D- 또는 L-아미노산, 타자로텐, 차나무 오일, 트레티노인, 트리클로산, 우레아, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제형.

**청구항 95**

제91항에 있어서, 제2 항여드름제는 약물 담체의 형태인, 제형.

**청구항 96**

제93항에 있어서, 제2 항여드름제 약물 담체는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 추가로 포함하는, 제형.

**청구항 97**

제93항에 있어서, 제2 항여드름제 약물 담체는 약 5 nm 내지 약 100 μm의 크기를 갖는, 제형.

**청구항 98**

제95항에 있어서, 제2 항여드름제 약물 담체는 약 100 nm 내지 약 25 μm의 크기를 갖는, 제형.

**청구항 99**

제93항에 있어서, 제2 항여드름제 약물 담체는 그의 표면 상에 표면 개질제를 포함하는, 제형.

**청구항 100**

제97항에 있어서, 제2 항여드름제 약물 담체의 표면 개질제는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제형.

**청구항 101**

제93항에 있어서, 제2 항여드름제의 표면에는 표면 개질제가 실질적으로 없는, 제형.

**청구항 102**

제88항에 있어서, 추가 활성제를 추가로 포함하는, 제형.

**청구항 103**

제100항에 있어서, 추가 활성제는 항염증제, 칩투 향상제, 항산화제, 노화방지제, 주름살 방지제, 피부 화이트닝제 또는 피부 미백제, 자외(UV)광 흡수제 또는 자외광 산란제, 피부 색소침착제거제, 피부 재생제, 흉터 치유

제, 또는 이들의 임의의 조합인, 제형.

**청구항 104**

제100항에 있어서, 추가 활성제는 약물 담체의 형태인, 제형.

**청구항 105**

제102항에 있어서, 추가 활성제 약물 담체는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 추가로 포함하는, 제형.

**청구항 106**

제102항에 있어서, 추가 활성제 약물 담체는 약 5 nm 내지 약 100 μm의 크기를 갖는, 제형.

**청구항 107**

제104항에 있어서, 추가 활성제 약물 담체는 약 100 nm 내지 약 25 μm의 크기를 갖는, 제형.

**청구항 108**

제102항에 있어서, 추가 활성제 약물 담체는 그의 표면 상에 표면 개질제를 포함하는, 제형.

**청구항 109**

제106항에 있어서, 추가 활성제 약물 담체의 표면 개질제는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제형.

**청구항 110**

제102항에 있어서, 추가 활성제 약물 담체의 표면에는 표면 개질제가 실질적으로 없는, 제형.

**청구항 111**

제88항에 있어서, 제형은 아연 화합물을 추가로 포함하는, 제형.

**청구항 112**

제83항 내지 제86항 중 어느 한 항에 청구된 이중 작용 합리적 치료제 분자 및 적어도 하나의 담체 또는 부형제를 포함하는 제형.

**청구항 113**

제83항 내지 제86항 중 어느 한 항에 청구된 이중 작용 합리적 치료제 분자 및 국소 적용을 위한 적어도 하나의 담체 또는 부형제를 포함하는 제형.

**청구항 114**

제83항 내지 제86항 중 어느 한 항에 청구된 이중 작용 합리적 치료제 분자 및 피부 상에의 국소 적용을 위한 적어도 하나의 담체 또는 부형제를 포함하는 제형.

**청구항 115**

여드름의 치료를 위한 이중 작용 합리적 치료제(DART) 분자의 용도.

**청구항 116**

약물-저항성 여드름의 치료를 위한 이중 작용 합리적 치료제(DART) 분자의 용도.

**청구항 117**

여드름, 특히 약물-저항성 여드름을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 이중 작용 합리적 치료제(DART) 분

자의 용도.

**청구항 118**

여드름, 특히 약물-저항성 여드름의 치료를 위한 이중 작용 합리적 치료제(DART) 분자의 용도.

**청구항 119**

여드름, 특히 약물-저항성 여드름을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 단독으로의 또는 또 다른 활성제와의 병용으로의 이중 작용 합리적 치료제(DART) 분자의 용도.

**청구항 120**

여드름, 특히 클린다마이신, 미노시클린, 테트라시클린 및 에리트로마이신-함유 치료제에 대해 무반응성인 P. 아크네스를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 단독으로의 또는 또 다른 활성제와의 병용으로의 이중 작용 합리적 치료제(DART) 분자의 용도.

**청구항 121**

여드름, 특히 클린다마이신, 에리트로마이신, 미노시클린, 독시시클린 또는 테트라시클린-함유 요법에 대해 무반응성인 여드름을 치료하기 위한 방법으로서,

제88항 내지 제114항 중 어느 한 항에 청구된 제형의 유효량을 상기 여드름의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 여드름 치료 방법.

**청구항 122**

제42항 또는 제121항에 있어서, 여드름 질환은 항생제-감수성 세균 균주에 의해 야기되는, 방법.

**청구항 123**

제42항 또는 제121항에 있어서, 여드름 질환은 클린다마이신-, 에리트로마이신-, 독시시클린-, 미노시클린- 또는 테트라시클린-함유 계획(regimen)의 치료적 용량에 대해 무반응성인 세균에 의해 야기되는, 방법.

**청구항 124**

제123항에 있어서, 여드름 질환은 클린다마이신-, 테트라시클린-, 미노시클린-, 독시시클린-, 또는 에리트로마이신-무반응성 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*)에 의해 야기되는, 방법.

**청구항 125**

제123항에 있어서, 여드름 질환은 클린다마이신-, 테트라시클린-, 미노시클린-, 독시시클린-, 또는 에리트로마이신-내성 프로피오니박테리움 아크네스에 의해 야기되는, 방법.

**청구항 126**

제1항 내지 제35항 및 제88항 내지 제114항 중 어느 한 항의 제형의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 세균성 감염을 치료하는 방법.

**청구항 127**

제126항에 있어서, 감염은, 어떠한 세균, 고세균, 원생동물, 및 진균 중에서도 특히, 바르토넬라 헨셀라이(*Bartonella henselae*), 보렐리아 부르크도르페리(*Borrelia burgdorferi*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 캄필로박터 페투스(*Campylobacter fetus*), 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*), 클라미디아 뉴모니아이(*Chlamydia pneumoniae*), 클라미디아 프시타키(*Chlamydia psittaci*), 심카니아 네게벤시스(*Simkania negevensis*), 에스케리키아 콜리(*Escherichia coli*)(예를 들어, O157:H7 및 K88), 에를리키아 카페엔시스(*Ehrlichia chafeensis*), 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*), 클로스트리디움 페르프링겐스(*Clostridium perfringens*), 클로스트리디움 테타니(*Clostridium tetani*), 엔테로кок쿠스 파이칼리스(*Enterococcus faecalis*), 하이모필리우스 인플루엔자이(*Haemophilus influenzae*), 하이모필리우스 두크레이이(*Haemophilus ducreyi*), 콕시디오이테스 이미티스(*Coccidioides immitis*), 보르데텔라 페르투스시스

(*Bordetella pertussis*), 콕시엘라 부르네티이(*Coxiella burnetii*), 우레아플라스마 우레아리티쿰(*Ureaplasma urealyticum*), 미코플라스마 게니탈리움(*Mycoplasma genitalium*), 트리코마티스 바기날리스(*Trichomatis vaginalis*), 헬리코박터 필로리(*Helicobacter pylori*), 헬리코박터 헤파티쿠스(*Helicobacter hepaticus*), 레기오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 미코박테리움 보비스(*Mycobacterium bovis*), 미코박테리움 아프리카눔(*Mycobacterium africanum*), 미코박테리움 레프라이(*Mycobacterium leprae*), 미코박테리움 아시아티쿰(*Mycobacterium asiaticum*), 미코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*), 미코박테리움 켈라툼(*Mycobacterium celatum*), 미코박테리움 켈로나이(*Mycobacterium celonae*), 미코박테리움 포르투이툼(*Mycobacterium fortuitum*), 미코박테리움 게나벤세(*Mycobacterium genavense*), 미코박테리움 하이모필룸(*Mycobacterium haemophilum*), 미코박테리움 인트라켈룰라레(*Mycobacterium intracellulare*), 미코박테리움 칸사시이(*Mycobacterium kansasii*), 미코박테리움 말모인세(*Mycobacterium malmoense*), 미코박테리움 마리눔(*Mycobacterium marinum*), 미코박테리움 스크로풀라케움(*Mycobacterium scrofulaceum*), 미코박테리움 시미아이(*Mycobacterium simiae*), 미코박테리움 스줄가이(*Mycobacterium szulgai*), 미코박테리움 울케란스(*Mycobacterium ulcerans*), 미코박테리움 크세노피(*Mycobacterium xenopi*), 코리네박테리움 디프테리아이(*Corynebacterium diphtheriae*), 로도코쿠스 에퀴(*Rhodococcus equi*), 리케치아 아이스클리만니이(*Rickettsia aeschlimannii*), 리케치아 아프리카이(*Rickettsia africae*), 리케치아 코노리이(*Rickettsia conorii*), 아르카노박테리움 하이몰리티쿰(*Arcanobacterium haemolyticum*), 바실루스 안트라키스(*Bacillus anthracis*), 바실루스 케레우스(*Bacillus cereus*), 리스테리아 모노시토게네스(*Lysteria monocytogenes*), 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*), 예르시니아 엔테로콜리티카(*Yersinia enterocolitica*), 시겔라 디센테리아이(*Shigella dysenteriae*), 네이스세리아 메닝기티데스(*Neisseria meningitides*), 네이스세리아 고노로이아이(*Neisseria gonorrhoeae*), 스트렙토코쿠스 보비스(*Streptococcus bovis*), 스트렙토코쿠스 헤몰리티쿠스(*Streptococcus hemolyticus*), 스트렙토코쿠스 무탄스(*Streptococcus mutans*), 스트렙토코쿠스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아이(*Streptococcus pneumoniae*), 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스타필로코쿠스 에피데르미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스타필로코쿠스 뉴모니아이(*Staphylococcus pneumoniae*), 스타필로코쿠스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*), 비브리오 콜레라이(*Vibrio cholerae*), 비브리오 파라하이몰리티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*), 살모넬라 티피(*Salmonella typhi*), 살모넬라 파라티피(*Salmonella paratyphi*), 살모넬라 엔테리티디스(*Salmonella enteritidis*), 트레포네마 팔리둠(*Treponema pallidum*), 칸디다(*Candida*), 크립토코쿠스(*Cryptococcus*), 크립토스포리디움(*Cryptosporidium*), 기아르디아 람블리아(*Giardia lamblia*), 마이크로스포리디아(*Microsporidia*), 플라스모디움 비박스(*Plasmodium vivax*), 뉴모시스티스 카리니이(*Pneumocystis carinii*), 톡소플라스마 곤디이(*Toxoplasma gondii*), 트리코피톤 멘타그로피테스(*Trichophyton mentagrophytes*), 엔테로시토준 비에네우시(*Enterocytozoon bieneusi*), 시클로스포라 카예타넨시스(*Cyclospora cayatanensis*), 엔세팔리토준 헬렘(*Encephalitozoon hellem*), 엔세팔리토준 쿠니쿨리(*Encephalitozoon cuniculi*)로 이루어진 균으로부터 선택되는 병원체에 의해 야기되는, 방법.

**청구항 128**

제126항 또는 제127항에 있어서, 감염은 항생제-저항성 또는 항생제-내성 세균 균주에 의한 것인, 방법.

**청구항 129**

제126항 또는 제127항에 있어서, 감염은 항생제-감수성 세균 균주에 의한 것인, 방법.

**청구항 130**

제126항 내지 제129항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 단회 투여 또는 복수회 투여로 상기 대상체에게 1회 또는 매일 투여되는, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2014년 1월 29일에 출원된 인도 특허 출원 번호 269/DEL/2014 및 2014년 11월 10일에 출원된 인도 특허 출원 번호 3247/DEL/2014의 우선권의 이득을 주장하며, 이들 두 출원 모두의 내용은 전체적으로 본 명세서에

참고로 포함된다.

[0003] 대체로 본 발명은 일반적으로는 세균성 감염을, 그리고 보다 구체적으로는 항생제-내성 병원체에 의한 세균성 감염을 치료하기 위한 신규 분자, 조성물, 및 제형에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0004] 심상성 여드름(acne vulgaris)은 모든 사람들의 85% 넘게 이환되는 피부 질환이다. 여드름은 얼굴, 목, 및 가슴 윗부분에서 전형적으로 발생하는 막힌 모공(plugged pore)의 의학적 질환에 대한 용어이다. 다음은 심상성 여드름의 형성에 기여하는 것으로 현재 알려져 있는 4가지 주요 인자이다: (1) 증가된 피지 분비량(output) - 이는 지성이며 번들거리는 피부를 초래함; (2) 증가된 세균 활성화 - 이는 통상 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*) 세균의 과다존재(overabundance)에 기인함; (3) 모낭 또는 모피지관의 막힘(과각화(hypercornification)); 및 (4) 염증. 막힌 모공은 흑색면포(blackhead), 백색면포(whitehead), 뽀루지(pimple) 또는 더 깊은 덩어리(lump), 예컨대 낭종(cyst) 또는 결절(nodule)을 초래한다. 여드름의 몇몇 경우는 영구적인 흉터형성(scarring) 또는 미관손상(disfiguring)을 초래할 수 있다.

[0005] 심상성 여드름은 다인자성(multifactorial)이긴 하지만, 편리공생 피부 세균(P. 아크네스)이 여드름 병변의 형성에 주요 역할을 한다. 이는 피부 내의 유선(oil gland)인 모피지선의 감염이다. 대부분의 경우에, 여드름의 갑작스런 돌출(breakout)은 이환된 개체에서의 갑작스럽게 증가된 피지 생성과 상관될 수 있다. 청소년기 동안 안드로겐 호르몬은 중대한 역할을 한다. 이는 모피지선에 의한 피지의 과다생성으로 이어진다. 이러한 상황은 모낭의 내층(lining)으로부터의 죽은 피부의 부정 박리(irregular shedding)에 의해 더 현저해진다. 죽은 피부 세포들이 유성 환경(oily environment)에서 함께 무리를 지음에 따라, 이들은 마개(plug)를 형성할 수 있으며, 이는 모낭의 모공을 차단한다. 박리 피부에 의해 막힌 모공은 면포(comedo)로 지칭된다.

[0006] 이는 P. 아크네스 세균이 성장하는 데 매우 도움이 되는 혐기성 조건을 생성한다. P. 아크네스의 과다증식은 모낭 벽의 파괴로 이어지고, 이는 숙주 면역 시스템에 위험 신호를 보낸다. P. 아크네스는 선천성 면역 세포 상에서의 톨 유사 수용체 2(TLR2)의 활성화를 통해 매우 초기의 여드름 병변에서의 선천성 면역 반응(미세면포 유발성(microcomedogenic)) 및 후기의 여드름 병변에서의 선천성 면역 반응(염증성) 둘 모두를 촉발시킬 수 있다. TLR 활성화는 궁극적으로 다른 숙주 면역 세포의 동원을 자극하는 다양한 사이토카인(예컨대, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 등) 및 케모카인의 발현을 촉발시킨다(문헌[Jeremy et al, 2003]; 문헌[Thibout et al, 2014]). 여드름 병변은 중증도에 있어서 흑색면포, 백색면포 및 뽀루지로부터 더 깊은 덩어리, 낭포 및 결절과 같은 더 심각한 병변까지의 범위이다.

[0007] 여드름 질환에 길항작용하기 위해, 살리실산; 황; 락트산; 글리콜산; 피루브산; 우레아; 레조르시놀; N-아세틸 시스테인; 레티노산; 이소트레티노인; 트레티노인; 아다팔렌; 타조레텐; 항생제, 예컨대 클린다마이신, 테트라시클린, 및 에리트로마이신; 비타민, 예컨대 엽산 및 니코티나미드; 미네랄, 예컨대 아연; 벤조일 퍼옥사이드; 옥토포록스; 트리클로산; 아젤라산; 페녹시에탄올; 페녹시프로판올; 및 플라비노이드를 포함한 국소 용도를 위한 항여드름제와 같은 다양한, 의사 처방없이 판매되는 제품(over-the-counter product)이 구매가 능하긴 하지만, 이들 작용제는 여드름 질환을 완화시킬 수 있는 잠재성이 결여되어 있는 경향이 있고 종래의 국소 제형으로 고안될 때 부작용을 가질 수 있다. 국소 제형의 사용을 제한해 온 핵심이 되는 난제는 원하는 물리화학적 특성 및 높은 약물 로딩률(loading)을 갖는 제형의 부재인데, 이때 높은 약물 로딩률은 시간 경과에 따라 그러나 최소한의 전신 노출을 가지면서 적합한 정도의 침투를 가능하게 함으로써 적용 부위에서 MIC보다 상당히 더 높은 농도를 유지한다. 이들 충족되지 않은 필요성에 대처하는 제형은 여드름 치료에서 상당한 진보 일 수 있다.

[0008] 더욱이, 문헌([Taglietti et al, 2008])에 명시된 바와 같이, 특정 부위에 대한 약물의 전달이 수행되는 경우에, 효능 있는 국소 제형은 아마도 개발하기 가장 어려운 제품들 중 하나일 것이다. 일단 제품이 피부 상에 적용되면, 제형, 활성 화합물, 및 피부 그 자체 사이에 복잡한 상호작용이 일어난다. 피부 내로의 활성 화합물(들)의 침투는 픽의 제1 확산 법칙(Fick's first law of diffusion)을 따르는데, 이는 다양한 성분들의 농도, 치료 표면적의 크기, 및 피부의 투과성의 함수로서의 용질의 전달 속도를 설명한다. 그러나, 피부의 투과성은 제형에서 부형제의 건조, 보습, 또는 폐색(occluding) 효과와 같은 많은 인자에 의해 영향을 받을 수 있으며, 이들은, 조합하여, 치료 부위에서 제품의 방출을 조절할 수 있다. 여드름에서, 작용 부위는 모피지선 단위 내부이며, 이에 따라, 효능 있는 항여드름 제형은 이러한 극히 친유성인 환경 내로의 활성 화합물(들)의 침투를 용이하게 해야 한다. 따라서, 양립불가능하지 않다면 상이한 물리화학적 특성을 가질 수 있는 다수의 화합물을 수용하기에 적합한 분배 용기 내에서 안정한 화학적 환경을 제공하기 위해서는 효과적인 국소 제형이 필요하다

(문헌[Tagleitti et al, 2008]). 일단 적용되면, 국소 제형은 피부 환경과 상호작용해야 하는데, 이는, 적절한 피부 흡수를 달성하기 위하여, 그리고 피부에 대한 부가적인 물리적 효과, 예컨대 건조, 폐색, 또는 보습을 나타내기 위하여, 화합물(들)의 방출 속도에 영향을 줄 수 있다(문헌[Tagleitti et al, 2008]). 예를 들어, 설령 활성제가 매우 강력하여 전신 경로를 통해 효과적일지라도, 국소 투여의 경우에는, 완전히 상이하게 거동할 수 있는데, 즉 모피지선(또는 피부) 단위에서 원하는 농도에 도달하지 않는다면, 그것은 효과적인 항여드름 요법으로서의 역할을 하지 못할 것이다. 유사하게, 분자 또는 약물이 상이한 조성으로 제형화되는 경우 전혀 상이하게 거동할 수 있는데, 본 발명자들은 이를 나중에 실시예에서 입증한다. 유사하게, 2개의 분자 또는 활성제는 동일한 제형 또는 조성에서 전혀 상이하게 거동할 수 있다. 따라서, 국소 피부 적용을 위해 제형화되어야 할 필요가 있는 모든 각각의 신규 분자는 활성제와 부형제의 어떤 비 및 조성이 원하는 효능 이득을 제공할지를 예측할 수 없기 때문에 새로운 독립된 난제를 제기한다.

[0009]

더욱이, 새롭게 대두되고 있는 상황은 P. 아크네스의 균주의 진화인데, 이는 현재 여드름의 치료를 위해 승인된 클린다마이신, 테트라시클린 및 에리트로마이신과 같은 항생제에 반응하지 않는다. 초기의 학설은 항생제 실패가 '저항성' 균주의 선택으로 인해 일어난다는 것, 즉 돌연변이가 항생제의 표적의 변경을 초래하여 그것을 효과적이지 않게 한다는 것이었지만, 새롭게 생겨나는 증거는 항생제 실패가 이러한 단순한 이해보다 더 복잡하다는 것을 시사한다. 가정은, 저항성이 발생된다면, 즉 항생제의 표적이 변경된다면, 표적이 세균에서 여전히 온전한 상태인 대체 항생제로 변경시킴으로써 질환을 치료하는 것이 가능하다는 것이었다. 그러나, 최근 지식은 이러한 가정이 잘못된 것으로 제시하고 있다. 예를 들어, 문헌[Regoes et al, 2004]은 어떠한 저항성의 부재 하에서도, 세균의 하위세트가 단지 항생제에 대한 내성을 나타낼 수 있음을, 즉 용해를 겪지 않을 수 있음을 보여준다. 이는 항생제에 노출된 세균에서 관찰되는 생리학적(대사적) 및 형태학적 변화로 인해 일어날 수 있다. 예를 들어, 문헌[Science]에 공개된 연구에서, 문헌([Miller et al, 2004])은 암피실린에 의한 SOS 반응의 일시적 유도가 암피실린의 살세균 효과에 대해 E. 콜리(*E. coli*)를 보호할 수 있음을 보여주었다. 문헌[Regoes et al, 2004]은 내성 기전이 일부 항생제들 사이에 크로스 오버될 수 있음을 시사하였는데, 즉 항생제 A가 저항성의 발생으로 인해 효과적이지 않게 될 수 있지만, 전혀 상이한 표적/작용 기전을 갖고 상이하거나 감수성인 세균 균주에서 활성인 것으로 밝혀진 항생제 B 또한 공유된 내성 기전으로 인해 저항성 균주에서 효과적이지 않게 될 수 있음이 가능함을 시사하였다. 실제로, 암피실린 및 오픈록사신에 대한 E. 콜리의 노출 동안 세포 분열 및 대사 및 스트레스 반응 경로의 단백질의 합성에서 변경으로 이어지는 유전자 발현의 실질적인 변화가 관찰되었으며, 유전자 발현 수준의 다수의 이러한 변경은 암피실린 및 오픈록사신에 노출된 세균들 사이에 공유되었는데, 이는 암피실린에 반응하지 않는 세균은 오픈록사신에 반응할 수 없지만 양쪽 작용제는 상이한 표적을 가짐을 시사한다. 본 발명자들은 클린다마이신(린코사미드)에 대해 감수성이거나 무반응성인 P. 아크네스의 상이한 균주들에 대한 항생제들의 라이브러리의 스크리닝에서 유사한 관찰을 하였다. 도 1a에 나타난 바와 같이, 클린다마이신에 대해 무반응성인 P. 아크네스의 균주는 또한 록시트로마이신(마크로라이드)의 존재 하에서 증가된 생존 능력을 나타내었는데, 이때 록시트로마이신은 클린다마이신과는 상이한 부위를 표적으로 한다. 문헌([Keren et al, 2004]). 문헌[Specialized persister cells and the mechanism of multidrug tolerance in *Escherichia coli*. J. Bacteriol.186:8172-8180]은 유전자 발현에서의 랜덤한 요동(fluctuation)이 특화된 지속 세포(specialized persister cell)의 형성을 담당하고 있음을 시사하였다. 문헌[Regoes et al, 2004]에 의해 입증된 바와 같이, 항생제에 대한 표현형 내성은 실제로 클리어언스를 방지할 수 있다. 그 결과, 현재 사용되는 작용제, 특히 클린다마이신, 미노시딘, 에리트로마이신, 및/또는 독시시클린에 반응하지 않는 여드름 치료를 위한 조성물, 제형 및 방법에 대한 필요성이 당업계에 남아 있지만, 내성의 가능성은 P. 아크네스에 대해 작용할 수 있는 약물의 예측을 가능하게 할 것 같지 않다.

[0010]

더욱이, 분자의 화학 구조의 미묘한 변화가 표적 단백질에 대한 분자의 활성을 대폭 변화시킬 수 있음이 점점 더 분명해지고 있다. 예를 들어, 에리트로마이신(마크로라이드) 및 클린다마이신은 유사한 50S 리보솜 단위에 결합하지만 결정 구조(문헌[Schulzen et al, 2001])는 이들 작용제와 50S 리보솜 하위단위(sub-unit)에 존재하는 아미노산 잔기 사이의 상이한 결합 방식을 보여주었다. 클린다마이신에 대해서는 저항성이지만 에리트로마이신에 대해서는 무반응성 또는 감수성인 그리고 역도 성립되는 P. 아크네스의 알려진 세균 균주가 있다. 흥미롭게도, 에리트로마이신의 반합성 유도체인 텔리트로마이신은 에리트로마이신 및 클린다마이신 둘 모두에 대해 저항성인 세균 균주에서 잘 작용한다(문헌([Beitru et al, 2003])). 유사하게, 또 다른 예에서, 8-클로로 기의 도입은 S. 아우레우스(*S. aureus*), S. 뉴모니아(*S. pneumonia*), 및 E. 콜리에 대해 목시플록사신의 효력(potency)은 대폭 향상시켰지만, 가티플록사신에 있어서의 유사한 변화는 이들에 대해 효과가 없었다. 추가로, 동일한 부류의 분자들은 동일한 단백질 표적 - 그러나 상이한 세균 내의 것임 - 에 대해 상이한 친화성을 가질 수 있다. 예를 들어, 베시플록사신 및 목시플록사신 둘 모두는 S. 아우레우스에서 시프로플록사신보다 DNA 자

이라제(gyrase)에 효과적으로 결합하는 것으로 밝혀졌다. 대조적으로, E. 콜리에서는 DNA 자이라제에 대한 시프로플록사신 결합이 목시플록사신 또는 베시플록사신보다 더 효과적이다. 유사하게, 베시플록사신이 S. 뉴모니아에 대해 가장 효과적인 분자이고, 그 다음에 목시플록사신 및 시프로플록사신이 그 뒤를 따르는 것으로 밝혀져 있다. 문헌([Cambau et al., 2009]). 따라서, 세균 또는 미생물에 대한 한 분자의 활성을, 동일한 미생물 또는 상이한 미생물에 대해 활성을 나타내는 또 다른 약물과의 구조에 있어서의 그의 유사성에 기초하여 예측하는 것이 불가능한데, 이는 이들이 유사한 작용 기전을 가질 수 있을 때조차도 그러하다. 실제로, 도 1에 나타낸 바와 같이, 본 발명자들은 구조에 있어서 매우 유사한 분자들은 P. 아크네스에 대해 완전 별개의 활성을 가짐을 관찰하였는데, 즉 클린다마이신-감수성 및 -비저항성 P. 아크네스 둘 모두에 대해 하나가 불활성인 경우에, 다른 하나는 매우 강력하였다(도 1a 및 도 1b). 본 발명자들이 나중에 논의할 또 다른 예에서, 본 발명자들은 비-린코사이드 분자가 클린다마이신에 대해 저항성인 P. 아크네스 균주에서는 매우 효과적이지만 클린다마이신-감수성 P. 아크네스에서는 활성이 아님을 관찰하였다(도 1a 및 도 1b). 따라서, 감수성인 P. 아크네스에 대해서뿐만 아니라 클린다마이신-, 미노시클린-, 에리트로마이신-, 또는 독시시클린-무반응성인 P. 아크네스에 대해서도 작용하는 효과적인 약물의 확인은 P. 아크네스에서의 체계적인 스크리닝 동안 우연한 발견 (serendipity)을 통해 알려지게 된다.

[0011] 더욱이, 부상하는 문제가 당업계에 잘 알려진 항미생물 화합물 및 조성물에 반응하지 않는 미생물의 저항성 균주의 발생이지만, 저항성 미생물에 대해 작용할 뿐만 아니라 또한 이러한 신규 항생제에 대한 그러한 미생물에 의한 저항성 발생에 대한 위험을 감소시키기 위해 더 효과적인 항생제에 대한 필요성이 당업계에 남아 있다. 따라서, 효능 있는 항생제이고 또한 저항성의 발생을 '방지' 또는 감소시키는 분자가 미생물 질병의 치료에서 주요한 진보가 될 수 있다.

[0012] 여드름의 염증 특징은 프로피오니박테리움 아크네스를 표적으로 하는 숙주 면역 반응과 상관이 있다. 시험관 내(*in vitro*) 연구는 P. 아크네스 전세포(whole cell) 또는 세포 분획이 면역 세포, 각질세포(keratinocyte), 및 피지세포(sebocyte)로부터의 사이토카인 및 기질 메탈로프로테이나제(matrix metalloproteinase) 방출을 자극함을 입증한다(문헌[Kim et al., 2002]; 문헌[Liu et al., 2005]; 문헌[Nagy et al., 2006]; 문헌[Lee et al., 2010]). P. 아크네스가 모낭 영역에서 오래 존재해 있더라도, 이는 단지 모낭 파열 후에만 진피 내의 면역 세포와 직접 접촉하게 된다. 선천성 면역 시스템은 TLR2를 통해 P. 아크네스를 인식하며(문헌[Kim et al., 2002]), 이는 IL-6, IL-8, IL-12 등을 포함한 염증성 사이토카인의 분비로 이어진다. 모낭 파열은 질병 과정에서 매우 늦게 일어난다. 그러나, 적응 면역 반응은 또한 심지어 여드름의 초기 단계에서 관찰된 염증에서 상당한 역할을 함을 시사하는 다수의 증거가 있는데, 이는 초기 여드름 병변으로의 활성화된 T 헬퍼 1(Th1) 림프구의 동원으로부터 기인된다(문헌[Mouser et al., 2003]). 따라서, 여드름의 잠재적 처리는 염증을 해소할 것을 필요로 하고, 이러한 염증성 경로를 표적으로 할 수 있어야 한다.

[0013] 따라서, 여드름에 대한 이상적인 치료는 둘 이상의 표적에 작용할 수 있는 분자를 필요로 한다. 항생제-감수성 P. 아크네스 균주뿐만 아니라 클린다마이신-, 미노시클린-, 에리트로마이신- 및 독시시클린-내성 또는 무반응성 P. 아크네스 균주에 대해서도 작용하고 추가로 P. 아크네스-활성화 염증 매개체/들을 억제할 수 있는 분자, 또는 이들 미생물 내의 둘 이상의 세포 표적물을 표적으로 하면서 추가로 P. 아크네스-활성화 염증 매개체/들에 대해 억제 효과를 발휘하고, 국소 적용 후 피부 또는 모피지선 영역 상에 활성제의 원하는 농도를 가능하게 하는 최적의 제형으로 제형화되는 분자가 여드름의 치료를 위한 강력한 전략으로서 부상될 수 있다.

**발명의 내용**

[0014] DART

[0015] 감수성 및 저항성 둘 모두의 그람 양성 및 그람 음성 세균에 의해 야기된 세균성 감염의 치료를 위해, 특히 여드름 및 상이한 피부 및 피부 구조 감염을 치유하고 추가로 저항성의 발생을 예방하기 위해 일련의 신규한 DART(Dual Action Rational Therapeutic, 이중 작용 합리적 치료제) 분자를 설계하고 합성하였다. DART 분자는 (세균과 같은) 미생물에서 2개의 별개의 작용 기전을 통해 그의 활성을 개시하고 세균에서 양쪽 표적 부위에서의 돌연변이 발생의 기회를 더 적게 일으킬 수 있다. 추가로, 이는 또한 면역 반응을 조절함으로써, 예컨대 염증성 사이토카인의 수준을 변경시킴으로써 숙주 수준에서 작용할 수 있다.

[0016] DART의 설계는 2개의 활성 도메인으로 구성된다. 2개의 활성 도메인은 상이한 패밀리로 부터 선택될 수 있으며, 예를 들어 β-락탐, β-락탐 유도체, 2- 및 4-퀴놀론, 할로젠화 원자, 특히 불소 원자가 중심 고리 시스템의 C-6 또는 C-7 위치에 부착된 퀴놀론, 할로젠화 원자, 특히 염소 원자가 중심 고리 시스템의 C-8 위치에 부착된 플루오로퀴놀론, 테트라시클린, 옥사졸리디논, 하이드록시피리돈, 하이드록시피리돈의 유도체, 플레우로무틸린,

아졸, 니트로이미다졸, 모녹시카르볼산 부류, 푸시드산, 설폰나미드, 설폰나미드 유도체, 레티노이드, 상이한 지방산(포화, 불포화), 상이한 지방산의 프로필렌 글리콜 및 글리세롤 유도체, 및 이들 패밀리 각각으로부터의 전략적 조합이다. 2개의 활성 도메인 모두가 세균 또는 진균에 대해 그들의 기능을 유지하기에 올바른 입체 배열로 2개의 활성 도메인을 배열함으로써 전략적으로 설계를 만들었다. 전체적으로, 이들 분자는 저항성 병원체에 대한 활성 및 염증의 감소를 나타내면서 더 신속한 세균 사멸을 갖는다. 이들 분자는 또한 저항성의 발생에 대해 더 낮은 위험을 나타낸다.

[0017] 일부 실시 형태에서, DART 분자는 적어도 2개의 화학적 도메인을 갖는다. 상기 화학적 도메인들 각각은 표적 세포 내의 별개의 또는 상이한 활성 부위에 결합한다. 바람직한 실시 형태에서, 제3 화학적 도메인이 존재할 수 있다. 추가의 바람직한 실시 형태에서, 상기 2개의 화학적 도메인은 상기 제3 도메인을 통해 함께 결합되어 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, DART 분자는 적어도 2개의 별개의 또는 상이한 항세균 작용 기전을 갖는다. 일부 실시 형태에서, DART 분자는 적어도 2개의 별개의 또는 상이한 항여드름 작용 기전을 갖는다. 제한 없이, DART는 동일한 표적에 또는 상이한 표적들, 예를 들어 세균 및 숙주에 작용할 수 있다. 일부 실시 형태에서, DART는 적어도 2개의 상이한 표적에 작용한다. 일부 실시 형태에서, 표적들 적어도 하나는 종래의 항생제에 의해 영향을 받는 것과 상이하다.

[0018] 일부 실시 형태에서, DART 분자는  $\beta$ -락탐 고리 및 퀴놀론 핵, 또는 퀴놀론 핵 및 니트로-헥테로사이클, 또는  $\beta$ -락탐 고리 및 니트로헥테로사이클을 갖는다.

[0019] 일부 실시 형태에서, DART는 적어도 2개의 별개의 항세균 작용 기전을 갖는데, 예를 들어 DNA 자이라제 또는 토포이소머라제 IV 및 펩티도글리칸의 트랜스펩티다제-매개 가교결합을 억제하거나; 이소프레닐 피로포스페이트 및 펩티도글리칸의 트랜스펩티다제-매개 가교결합을 억제하거나; 이소프레닐 피로포스페이트 및 토포이소머라제 (topoisomerase) IV의 DNA 자이라제를 억제하거나; 엽산 합성 및 토포이소머라제 IV의 DNA 자이라제를 억제하거나; 엽산 합성 및 펩티도글리칸의 트랜스펩티다제-매개 가교결합을 억제하거나; DNA 자이라제 또는 토포이소머라제 IV 및 세균 내의 30S 리보솜 하위단위를 억제하거나; DNA 자이라제 또는 토포이소머라제 IV 및 세균 내의 50S 하위단위를 억제하거나; 펩티도글리칸의 트랜스펩티다제-매개 가교결합 및 세균 내의 30S 또는 50S 리보솜 하위단위를 억제하거나; 엽산 합성 및 세균 내의 30S 또는 50S 하위단위를 억제하거나; 또는 이소프레닐 피로포스페이트 및 세균 내의 30S 또는 50S 하위단위를 억제하거나, 또는 DNA에서 음성 초나선(negative supercoil)의 유도를 억제하면서 DNA 변형, 예컨대 DNA 닉(nick)의 유도를 야기하거나; DNA에 활성을 발휘하면서 세포막의 유동성을 변경시키거나; DNA 변화를 유도하면서 세포 내의 금속 이온의 수준을 변경시킨다. 일부 실시 형태에서, 제1 작용 기전은 항세균 작용이고, 제2 작용 기전은 항염증 또는 면역조절이다.

[0020] 일부 실시 형태에서, DART 분자는 적어도 2개의 별개의 여드름 치료 작용 기전을 갖고 적어도 2개의 상이한 표적을 조절한다. 일부 실시 형태에서, 제1 기전은 항세균 작용이고, 제2 작용 기전은 각질세포 증식 및 분화의 억제이다. 일부 실시 형태에서, DART 분자는 2개의 별개의 여드름 치료 작용 기전을 가지며, 여기서 제1 기전은 항세균 작용이고, 제2 작용 기전은 항염증이다. 일부 실시 형태에서, DART 분자는 클린다마이신-, 또는 독시시클린-, 또는 에리트로마이신-, 또는 미노시클린-함유 항여드름 제품에 대해 빈약하게 반응하는 프로피오니 박테리움 아크네스의 형태에 대해 효과적이다. 일부 실시 형태에서, 이는 프로피오니박테리움 아크네스의 클린다마이신-, 미노시클린-, 에리트로마이신-, 및/또는 독시시클린-내성 또는 -저항성 균주 중 하나 이상에 대해 효과적이다. 일부 실시 형태에서, 이는 P. 아크네스에서의 저항성의 발생을 방지한다.

[0021] 일부 실시 형태에서, DART 분자는 적어도 2개의 별개의 항세균 작용 기전을 갖고 병원체에 대한 적어도 2개의 상이한 표적을 조절한다. 그러한 병원체의 비제한적인 예는, 어떠한 세균, 고세균, 원생동물, 및 진균 중에서도 특히, 다음과 같다: 바르토넬라 헨셀라이(*Bartonella henselae*), 보렐리아 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 캄필로박터 페투스(*Campylobacter fetus*), 클라미디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*), 클라미디아 뉴모니아(*Chlamydia pneumoniae*), 클라미디아 프시타키(*Chlamydia psittaci*), 심카니아 네게벤시스(*Simkania negevensis*), 에스케리키아 콜리(*Escherichia coli*) (예를 들어, O157:H7 및 K88), 에를리키아 카페엔시스(*Ehrlichia chafeensis*), 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*), 클로스트리디움 페르프링겐스(*Clostridium perfringens*), 클로스트리디움 테타니(*Clostridium tetani*), 엔테로코쿠스 파이칼리스(*Enterococcus faecalis*), 하이모필리우스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 하이모필리우스 두크레이(*Haemophilus ducreyi*), 콕시디오이데스 이미티스(*Coccidioides immitis*), 보르데텔라 페르투스(*Bordetella pertussis*), 콕시엘라 부르네티(*Coxiella burnetii*), 우레아플라스마 우레아리티쿰(*Ureaplasma urealyticum*), 미코플라스마 게니탈리움(*Mycoplasma genitalium*), 트리코마티스 바기날리스(*Trichomatis vaginalis*), 헬리코박터 필로리(*Helicobacter pylori*), 헬

리코박터 헤파티쿠스(*Helicobacter hepaticus*), 레기오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 미코박테리움 보비스(*Mycobacterium bovis*), 미코박테리움 아프리카눔(*Mycobacterium africanum*), 미코박테리움 레프라이(*Mycobacterium leprae*), 미코박테리움 아시아티쿰(*Mycobacterium asiaticum*), 미코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*), 미코박테리움 켈라툼(*Mycobacterium celatum*), 미코박테리움 켈로나이(*Mycobacterium celonae*), 미코박테리움 포르투이툼(*Mycobacterium fortuitum*), 미코박테리움 게나벤세(*Mycobacterium genavense*), 미코박테리움 하이모필룸(*Mycobacterium haemophilum*), 미코박테리움 인트라켈룰라레(*Mycobacterium intracellulare*), 미코박테리움 칸사시이(*Mycobacterium kansasii*), 미코박테리움 말모인세(*Mycobacterium malmoense*), 미코박테리움 마리눔(*Mycobacterium marinum*), 미코박테리움 스크로풀라케움(*Mycobacterium scrofulaceum*), 미코박테리움 시미아이(*Mycobacterium simiae*), 미코박테리움 스줄가이(*Mycobacterium szulgai*), 미코박테리움 울케란스(*Mycobacterium ulcerans*), 미코박테리움 크세노피(*Mycobacterium xenopi*), 코리네파테리움 디프테리아이(*Corynebacterium diphtheriae*), 로도코쿠스 에퀴(*Rhodococcus equi*), 리케치아 아이스클리만니이(*Rickettsia aeschlimannii*), 리케치아 아프리카이(*Rickettsia africae*), 리케치아 코노리이(*Rickettsia conorii*), 아르카노박테리움 하이몰리티쿰(*Arcanobacterium haemolyticum*), 바실루스 안트라키스(*Bacillus anthracis*), 바실루스 케레우스(*Bacillus cereus*), 리스테리아 모노시토크네스(*Lysteria monocytogenes*), 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*), 예르시니아 엔테로콜리티카(*Yersinia enterocolitica*), 시겔라 디센테리아이(*Shigella dysenteriae*), 네이스세리아 메닝기티데스(*Neisseria meningitides*), 네이스세리아 고노로이아이(*Neisseria gonorrhoeae*), 스트렙토코쿠스 보비스(*Streptococcus bovis*), 스트렙토코쿠스 헤몰리티쿠스(*Streptococcus hemolyticus*), 스트렙토코쿠스 무탄스(*Streptococcus mutans*), 스트렙토코쿠스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아이(*Streptococcus pneumoniae*), 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스타필로코쿠스 에피데르미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스타필로코쿠스 뉴모니아이(*Staphylococcus pneumoniae*), 스타필로코쿠스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*), 비브리오 콜레라이(*Vibrio cholerae*), 비브리오 파라하이몰리티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*), 살모넬라 티피(*Salmonella typhi*), 살모넬라 파라티피(*Salmonella paratyphi*), 살모넬라 엔테리티디스(*Salmonella enteritidis*), 트레포네마 팔리둠(*Treponema pallidum*), 칸디다(*Candida*), 크립토코쿠스(*Cryptococcus*), 크립토스포리디움(*Cryptosporidium*), 기아르디아 람블리아(*Giardia lamblia*), 마이크로스포리디아(*Microsporidia*), 플라스모디움 비박스(*Plasmodium vivax*), 뉴모시스티스 카리니이(*Pneumocystis carinii*), 톡소플라스마 곤디이(*Toxoplasma gondii*), 트리코피톤 멘타그로피테스(*Trichophyton mentagrophytes*), 엔테로시토준 비에네우시(*Enterocytozoon bieneusi*), 시클로스포라 카예탄넨시스(*Cyclospora cayetanensis*), 엔세팔리토준 헬렘(*Encephalitozoon hellem*), 엔세팔리토준 쿠니쿨리(*Encephalitozoon cuniculi*).

[0022] 일부 실시 형태에서, 제1 및 제2 도메인은 독립적으로 스타필로코쿠스 종에 대해 항세균 활성을 갖는다. 스타필로코쿠스 종의 예에는 다음이 포함되지만 이로 한정되지 않는다: *S. 아우레우스*(*S. aureus*) 군(예를 들어, *S. 아우레우스*, *S. 시미아이*(*S. simiae*), *S. 아우리쿨라리스*(*S. auricularis*) 군(예를 들어, *S. 아우리쿨라리스*), *S. 카르노수스*(*S. carnosus*) 군(예를 들어, *S. 카르노수스*, *S. 콘디멘티*(*S. condimentii*), *S. 마실리엔시스*(*S. massiliensis*), *S. 피스키페르멘탄스*(*S. piscifermentans*), *S. 시물란스*(*S. simulans*)), *S. 에피데르미디스*(*S. epidermidis*) 군(예를 들어, *S. 카피티스*(*S. capitis*), *S. 카프라이*(*S. caprae*), *S. 에피데르미디스*, *S. 사카롤리티쿠스*(*S. saccharolyticus*)), *S. 하이몰리티쿠스*(*S. haemolyticus*) 군(예를 들어, *S. 데브리에세이*(*S. devriesei*), *S. 하이몰리티쿠스*, *S. 호미니스*(*S. hominis*)), *S. 히이쿠스-인테르메디우스*(*S. hyicus-intermedius*) 군(예를 들어, *S. 크로모게네스*(*S. chromogenes*), *S. 펠리스*(*S. felis*), *S. 델피니*(*S. delphini*), *S. 히이쿠스*(*S. hyicus*), *S. 인테르메디우스*(*S. intermedius*), *S. 루트라이*(*S. lutrae*), *S. 마이크로티*(*S. microti*), *S. 무스카이*(*S. muscae*), *S. 슈딘테르메디우스*(*S. pseudintermedius*), *S. 로스트리*(*S. rostri*), *S. 스크레이페리*(*S. schleiferi*)), *S. 룩두넨시스*(*S. lugdunensis*) 군(예를 들어, *S. 룩두넨시스*), *S. 사프로피티쿠스*(*S. saprophyticus*) 군(예를 들어, *S. 아를레타이*(*S. arlettae*), *S. 코니이*(*S. cohnii*), *S. 에퀴룸*(*S. equorum*), *S. 갈리나룸*(*S. gallinarum*), *S. 클로시이*(*S. kloosii*), *S. 레에이*(*S. leei*), *S. 네팔렌시스*(*S. nepalensis*), *S. 사프로피티쿠스*(*S. saprophyticus*), *S. 숙시누스*(*S. succinus*), *S. 크실로수스*(*S. xylosus*)), *S. 스키우리*(*S. sciuri*) 군(예를 들어, *S. 플레우레티이*(*S. fleurettii*), *S. 렌투스*(*S. lentus*), *S. 스키우리*, *S. 스테파노비키이*(*S. stepanovicii*), *S. 비툴리누스*(*S. vitulinus*)), *S. 시물란스* 군(예를 들어, *S. 시물란스*), 및 *S. 와르네리*(*S. warneri*) 군(예를 들어, *S. 파스테우리*(*S. pasteurii*), *S. 와르네리*).

[0023] 제한 없이, DART는 입자, 분말, 현탁액, 분산물, 에멀전, 리포솜, 미셀(micelle), 소구체(globule), 용액, 소포(vesicle), 응집체, 크림, 젤 등의 형태일 수 있다.

- [0024] 본 발명은 또한 활성 의약 성분(active pharmaceutical ingredient, API)으로서 DART를 포함하는 제형을 제공한다.
- [0025] 항생제
- [0026] 본 발명은 또한 API로서, DART가 아닌 항생제를 포함하는 제형을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 항생제는 8-클로로 플루오로퀴놀론이다. 예시적인 8-클로로 플루오로퀴놀론은 베시플록사신, 클리나플록사신 및 시타플록사신을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제형은 API로서 베시플록사신을 포함한다.
- [0027] 다양한 실시 형태에서, API는 미분화되거나(micronized), 현탁되거나, 또는 가용화될 수 있다. 일부 실시 형태에서, API는 입자, 분말, 현탁액, 분산물, 에멀전, 리포솜, 미셀, 소구체, 용액, 소포, 응집체 등의 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, API는 약물 담체의 형태일 수 있다.
- [0028] 일부 실시 형태에서, API는 코팅될 수 있다. 일부 다른 실시 형태에서, API는 코팅되지 않을 수 있다.
- [0029] 제한 없이, 제형은 로션, 크림, 겔, 에멀겔(emulgel), 오일, 세럼, 분말, 스프레이, 연고, 용액, 현탁액, 분산물, 페이스트, 폼(foam), 필(peel), 필름, 마스크, 패치, 스틱, 롤러, 클렌징 리퀴드 워시, 클렌징 솔리드 바, 페이스트, 폼, 분말, 면도 크림, 함침 천(impregnated fabric) 등으로 이루어진 군으로부터 선택된 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제형은 겔, 크림, 스프레이, 페이스 워시, 소프트 바, 바디 워시, 로션, 현탁된 약물 로딩(suspended drug loaded) 겔, 현탁된 약물 로딩 크림, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 형태이다.
- [0030] 일부 실시 형태에서, API 또는 제형은 항생제에 대해 무반응성인 여드름을 치료하는 데 사용될 수 있다. 구체적으로는, 이는 클린다마이신-, 또는 독시시클린-, 또는 에리트로마이신-, 또는 미노시클린-함유 항여드름 제형에 대해 빈약하게 반응하는 프로피오니박테리움 아크네스의 형태에 대해 더 큰 효능을 발휘한다.
- [0031] 일부 실시 형태에서, API 또는 제형은 항염증 효과를 발휘함으로써 여드름을 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0032] 일부 실시 형태에서, API 또는 제형은 클린다마이신-, 미노시클린-, 에리트로마이신-, 및/또는 독시시클린 중 하나 이상에 대해 감수성인 프로피오니박테리움 아크네스의 균주를 사멸함으로써, 그리고 추가로 P. 아크네스-매개 염증 경로를 억제함으로써 더 큰 효능을 발휘함으로써 (즉, 이중 작용 기전에 의해) 여드름을 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0033] 병용물
- [0034] 본 발명은 또한 둘 이상의 항생제의 병용물을 포함하는 제형을 제공한다. 예를 들어, 8-클로로 플루오로퀴놀론이 또 다른 항여드름제와 병용된다. 일부 실시 형태에서, 제형은 둘 이상의 상이한 8-클로로 플루오로퀴놀론을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제형은 베시플록사신 및 레티노이드, 에컨대 아다팔렌을 포함한다.
- [0035] 일부 실시 형태에서, 제형은 항여드름제 및 항염증제를 포함한다. 예를 들어, 제형은 8-클로로 플루오로퀴놀론 및 항염증제를 포함할 수 있다.
- [0036] 일부 실시 형태에서, 둘 이상의 항생제는 DART 분자 또는 둘 이상의 상이한 DART 분자일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 둘 이상의 항생제 중 하나는 DART이고, 다른 하나는 DART 분자가 아니다.
- [0037] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명은 API로서 DART 및/또는 비-DART 항생제를 포함하는 제형을 제공한다. 그렇기 때문에, 제형에 대한 예시적인 API는 DART, 항세균제, 항진균제 및 항여드름제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, API는 약물 담체의 형태일 수 있으며, 즉 API는 제형을 위하여 나노화되거나(nanotized), 코팅되거나, 소포, 리포솜, 에멀전 내로 형성되거나 등이 행해질 수 있다. 제한 없이, 제형 또는 조성물은 당 업계에 알려진 임의의 적절한 경로에 의한 투여를 위해 제형화될 수 있으며, 이러한 투여 경로에는 국소 경로 (협측 및 설하 경로를 포함함) 및 경구 또는 비경구 경로 - 정맥내, 근육내, 피하, 경피, 기도(에어로졸), 폐, 및 비강 투여가 포함됨 - 가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.
- [0038] 본 명세서에 개시된 DART 및 제형은 그람-양성 또는 그람-음성 세균으로 인한 세균성 감염을 치료하는 데 사용될 수 있다. 추가로, DART는 병원체의 저항성 형태에 대해 효과적이다. 더욱이, DART는 병원체의 저항성 형태의 발생을 방지하는 데 효과적이다. 따라서, 본 명세서에 개시된 DART 및 제형은 항생제 내성 또는 저항성 세균성 감염을 치료하는 데 사용될 수 있다. 예시적인 세균성 감염은, 어떠한 세균, 고세균, 원생동물, 및 진균 중에서도 특히, 다음에 의한 감염을 포함하지만 이로 한정되지 않는다: 바르토넬라 헨셀라이, 보렐리아 부르그도르페리, 캄필로박터 제주니, 캄필로박터 페투스, 클라미디아 트라코마티스, 클라미디아 뉴모니아, 클라미디

아 프시타키, 심카니아 네게벤시스, 에스케리키아 콜리(예를 들어, O157:H7 및 K88), 예틀리키아 카페엔시스, 클로스트리디움 보툴리눔, 클로스트리디움 페르프링겐스, 클로스트리디움 테타니, 엔테로코쿠스 파이칼리스, 하이모필리우스 인플루엔자이, 하이모필리우스 두크레이이, 콕시디오이데스 이미티스, 보르데텔라 페르투스스, 콕시엘라 부르네티이, 우레아플라스마 우레아리티쿰, 미코플라스마 게니탈리움, 트리코마티스 바기날리스, 헬리코박터 필로리, 헬리코박터 헤파티쿠스, 레기오넬라 뉴모필라, 미코박테리움 투베르쿨로시스, 미코박테리움 보비스, 미코박테리움 아프리카눔, 미코박테리움 레프라이, 미코박테리움 아시아티쿰, 미코박테리움 아비움, 미코박테리움 켈라툼, 미코박테리움 켈로나이, 미코박테리움 포르투이툼, 미코박테리움 게나벤세, 미코박테리움 하이모필룸, 미코박테리움 인트라켈룰라레, 미코박테리움 칸사시이, 미코박테리움 말모인세, 미코박테리움 마리눔, 미코박테리움 스크로플라케움, 미코박테리움 시미아이, 미코박테리움 스줄가이, 미코박테리움 울케란스, 미코박테리움 크세노피, 코리네박테리움 디프테리아이, 로도코쿠스 에퀴, 리케치아 아이스클리만니이, 리케치아 아프리카이, 리케치아 코노리이, 아르카노박테리움 하이몰리티쿰, 바실루스 안트라키스, 바실루스 케레우스, 리스트리아 모노시토게네스, 예르시니아 페스티스, 예르시니아 엔테로콜리타카, 시겔라 디센테리아이, 네이스세리아 메닝기티데스, 네이스세리아 고노로이아이, 스트렙토코쿠스 보비스, 스트렙토코쿠스 헤몰리티쿠스, 스트렙토코쿠스 무탄스, 스트렙토코쿠스 피오게네스, 스트렙토코쿠스 뉴모니아이, 스타필로코쿠스 아우레우스, 스타필로코쿠스 에피테르미디스, 스타필로코쿠스 뉴모니아이, 스타필로코쿠스 사프로피티쿠스, 비브리오 콜레라이, 비브리오 파라하이몰리티쿠스, 살모넬라 티피, 살모넬라 파라티피, 살모넬라 엔테리티디스, 트레포네마 팔리둠, 칸디다, 크립토코쿠스, 크립토스포리디움, 기아르디아 람블리아, 마이크로스포리디아, 플라스모디움 비박스, 뉴모시스티스 카리니이, 톡소플라스마 곤디이, 트리코피톤 멘타그로피테스, 엔테로시토준 비에네우시, 시클로스포라 카에타넨시스, 엔세팔리토준 헬렘, 엔세팔리토준 쿠니쿨리. 일부 실시 형태에서, 감염은 스타필로코쿠스 중에 의한 것이다.

[0039] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 DART 및 제형은 여드름을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 DART 및 제형은 클린다마이신-, 또는 독시시클린-, 또는 에리트로마이신-, 또는 미노시클린-함유 항여드름 제품에 대해 빈약하게 반응하는 프로피오니박테리움 아크네스의 형태에 대해 효과적이다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 DART 및 제형은 프로피오니박테리움 아크네스의 클린다마이신-, 미노시클린-, 에리트로마이신-, 및/또는 독시시클린-내성 또는 -저항성 균주 중 하나 이상에 대해 효과적이다. 감염을 치료하기 위하여, 본 명세서에 개시된 DART 또는 제형은 단회 투여 또는 복수회 투여로 대상체에게 1회 또는 매일 투여될 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0040] 도 1a 및 도 1b는 P. 아크네스의 MTCC 1951 및 CCARM 9010 균주 둘 모두에 대한 상이한 항생제들의 용량 반응 곡선을 나타낸다. MTCC 1951은 클린다마이신에 의해 사멸되지만, 이 약물은 CCARM 9010에 대해서는 효과가 없다. 클린다마이신과는 상이한 패밀리에 속하는 상이한 항생제들은 상이한 균주들에 대해 상이하게 그리고 예측 불가능하게 거동한다.

도 1c 및 도 1d는 클린다마이신-감수성(MTCC 1951) (도 1c) 및 클린다마이신-무반응성(CCARM 9010) (도 1d) P. 아크네스 균주 둘 모두에서의 DART 화합물 90, 91, 94, 113, 115 및 116의 농도 효능 곡선을 나타낸 선 그래프이다. 분자들은 P. 아크네스의 MTCC 1951 및 CCARM 9010 균주에 대해 상이하고 예측 불가능한 활성을 갖는다. 화합물 91은 두 세균 균주 모두에 대해 고도로 효능 있는 세균 사멸 프로파일을 보여주었다. 화합물 90은 클린다마이신에 대해 무반응성인 P. 아크네스에서는 활성을 나타내지만, 클린다마이신에 대해 반응성인 P. 아크네스 균주에서는 효과가 없다.

도 2a 및 도 2b는 화합물 91에 의한 DNA 자이라제 활성(초나선꼬임(super-coiling))의 농도-의존성 역제를 나타낸다. 도 2a - DNA 자이라제에 의한 E. 콜리 플라스미드 DNA의 초나선꼬임에 대한 화합물 91의 효과를 보여주는 아가로스 젤 전기영동. 도 2b - 증가하는 농도로의 화합물 91의 존재 하에서의 DNA 자이라제에 의한 DNA 초나선꼬임의 백분율.

도 3a는 완화된 E. 콜리 플라스미드 DNA와 함께 화합물 90, 91, 94, 113, 115 및 116의 존재 하에서의 DNA 자이라제에 의한 DNA 초나선꼬임의 백분율을 보여주는 막대 그래프이다. 화합물 91 및 화합물 116은 모든 비교화합물(comparator)들 중에서 가장 우수한 자이라제 억제 활성을 갖는 것으로 나타났다. 이러한 관찰은 P. 아크네스에 대한 MIC 데이터와 대체로 상관되어 있지만, 화합물 91에 대해 몇 가지 중-특이적 이점이 관찰된다.

도 3b는 완화된 E. 콜리 플라스미드 DNA와 함께 화합물 91 및 나디플록사신의 존재 하에서의 DNA 자이라제에 의한 DNA 초나선꼬임의 백분율을 보여주는 막대 그래프이다. 화합물 91은 나디플록사신보다 더 큰 효능을 나타낸

다.

도 4a 및 도 4b는 THP-1 세포에서 P. 아크네스-유도 사이토카인 IL-6 (도 4a), IL-8 (도 4b) 방출에 대한 화합물 91의 효과를 보여주는 막대 그래프이다. 화합물 91은 P. 아크네스-유도 사이토카인 생성에 대해 항염증 활성을 발휘한다. 스튜던트의 *t*-검정(Student's *t*-test)을 사용하여 통계학적 분석을 수행하였다(\*  $p = 0.05$ ; \*\*  $p = 0.005$ ).

도 5a 및 도 5b는 THP-1 세포에서 P. 아크네스-유도 사이토카인 IL-1 $\alpha$  (도 5a), IL-1 $\beta$  (도 5b) 방출에 대한 화합물 91의 효과를 보여주는 막대 그래프이다.

도 6은 P. 아크네스에 대한 일부 예시적인 국소 겔 제형에 대한 최소 억제 값을 보여주는 막대 그래프이다.

도 7은 P. 아크네스에 대한 일부 예시적인 겔 제형의 억제 구역(Zone of Inhibition, ZOI)의 용량 반응 곡선을 보여주는 선 그래프이다.

도 8은 P. 아크네스에 대한 일부 예시적인 겔 제형의 시간 사멸 동력학(time kill kinetics)을 보여주는 선 그래프이다.

도 9의 그래프는 생체내(*in vivo*) 피부 감염 모델에서 P. 아크네스에서의 베시플록사신의 국소 제형의 효능을 보여준다. 베시플록사신 겔 제형은 최초 24시간 이내에 클린다마이신-저항성 P. 아크네스의 접종물의 거의 1.5 log CFU (약 95%)를 제거하는 능력을 갖는다.

도 10은 P. 아크네스 MTCC 1951에 대한 일부 예시적인 베시플록사신 제형의 시간 사멸 동력학을 보여주는 선 그래프이며, 이는 제형의 조성이 항생제의 효능을 변화시킬 수 있음을 보여준다.

도 11은 S. 아우레우스에 대한 일부 예시적인 베시플록사신 제형 및 베시플록사신 API의 시간 사멸 동력학을 보여주는 선 그래프이다.

도 12는 P. 아크네스(CARM 9010)에 대한 베시플록사신의 시간 사멸 동력학을 보여주는 선 그래프이다.

도 13의 그래프는 동일한 항생제에 대하여 상이한 부형제 조성을 갖는 국소 제형이 SD 래트(rat)의 피부에서 그리고 전신 순환에서 상이한 프로파일들을 가져올 수 있음을 보여준다. 완전 현탁된 1% 베시플록사신 겔(VLN-F19/BSF/GL/068), 완전 가용성 1% 베시플록사신 겔(VLN-F21/BSF/GL/001A) 및 완전 현탁된 1% 베시플록사신 겔(VLN-F20/BSF/CR/004)을 비교 목적으로 사용하였다. 효능이 있기 위하여, 제형은 항생제와 물리화학적으로 양립가능해야 할 뿐만 아니라 MIC 수준보다 더 큰 농도로 항생제의 지속된 농도를 가능하게 해야 한다.

도 14a 및 도 14b는 THP-1 세포에서 P. 아크네스-유도 사이토카인 IL-6 (도 14a) 방출에 대해서는 베시플록사신의 농도-의존성 억제 효과를 보여주지만, IL-8 (도 14b) 방출에 대해서는 그렇지 않음을 보여주는 막대 그래프이다. 스튜던트의 *t*-검정을 사용하여 통계학적 분석을 수행하였다(\*  $p = 0.005$ ; \*\*  $p = 0.0005$ ).

도 15a 및 도 15b는 베시플록사신과 아다팔렌의 병용물이 THP-1 세포에서 P. 아크네스-유도 사이토카인 IL-6 (도 15a) 방출을 억제하는 효능을 증가시키지만, IL-8 (도 15b) 방출에 대해서는 효과가 없음을 보여주는 막대 그래프이다. 스튜던트의 *t*-검정을 사용하여 통계학적 분석을 수행하였다(\*  $p = 0.005$ ; \*\*  $p = 0.001$ ).

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0041] 심상성 여드름은 모든 사람들의 85% 넘게 이환되는 피부 질환이다. 여드름은 얼굴, 목, 및 상측 몸통 상에서 전형적으로 발생하는 막힌 모공의 의학적 질환에 대한 용어이다. 다음은 심상성 여드름의 형성에 기여하는 것으로 현재 알려져 있는 4가지 주요 인자이다: (1) 증가된 피지 분비량 - 이는 지성이며 번들거리는 피부를 초래함; (2) 증가된 세균 활성 - 이는 통상 프로피오니박테리움 아크네스 세균의 과다존재에 기인함; (3) 모낭 또는 모피지관의 막힘 (과각화); 및 (4) 염증. 막힌 모공은 흑색면포, 백색면포, 뾰루지 또는 더 깊은 덩어리, 예컨대 낭종 또는 결절을 초래한다. 여드름의 몇몇 경우는 영구적인 흉터형성 또는 미관손상을 초래할 수 있다.

[0042] <http://thescienceofacne.com/antibiotic-susceptibility-of-propionibacterium-acnes/>에 명시된 바와 같이, 지난 40년에 걸친 연구로부터의 결과는 시간 경과에 따라 P. 아크네스 세균이 소정 부류의 항생제에 대해 더욱더 저항성을 갖게 되었음을 명백히 입증한다. 이제, 여드름 환자로부터 단리된 세균의 상당한 백분율이 여드름 치료에 사용되는 가장 일반적인 항생제, 즉 클린다마이신, 에리트로마이신, 테트라시클린, 독시시클린 및 미노시클린에 대해 저항성을 갖는다는 관찰이 특히 중요하다. 추가로, 그러한 저항성 또는 항생제-내성 균주는 여드름의 재발을 야기할 수 있고, 또한 다른 질병 상태를 야기할 수 있다. 항생제 노출 시에 생존할 수 있는

돌연변이 또는 내성 균주의 발생의 가능성을 최소화하면서 P. 아크네스를 사멸할 수 있는 항생제, 및 현재의 약물에 대해 무반응성인 균주에 대해 작용할 수 있는 그러한 것들에 대한 필요성이 있다. 추가로, 이들 신규 분자가 여드름 형성에서의 추가 단계, 예컨대 염증을 표적으로 할 수 있는 경우, 여드름에서의 임상 결과는 기존 요법보다 더 클 수 있다.

[0043] 피부는 신체의 주요 기관이며, 장벽으로서 작용하는 것 이외에도 항상성 유지와 같은 많은 필수적인 기능을 수행한다. 여드름 이외에도, 피부의 세균 콜로니 형성(bacterial colonization)에 의해 야기되는 많은 다른 피부 질병이 있다. 경도 내지 중등도 피부 감염에 있어서의 가장 일반적인 세균은 스태필로코쿠스 및 스트렙토코쿠스이며, 예를 들어 급성 세균성 피부 및 피부 구조 감염(Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection, ABSSSI)이다. 그러한 세균은 소아 및 성인 환자 둘 모두의 피부를 감염시킬 수 있으며; 주로 입원해 있는 동안 또는 요양 시설에서 사는 동안에, 정원일을 하는 동안에, 수영하는 동안에 발생할 수 있다. 일부 사람들은 피부 감염이 발생할 위험이 특히 높는데, 예를 들어 당뇨병, 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 또는 AIDS 또는 다른 면역 장애, 또는 감염을 앓는 사람들, 및 면역 시스템을 억제하는 다른 약물에 의한 치료 및 화학요법을 받고 있는 사람이다.

[0044] 일반적인 피부 세균성 감염은 연조직염, 단독(erysipelas), 농가진, 모낭염, 및 부스럼 및 용종을 포함한다. 연조직염은 미열(warmth), 부종, 및 전진성 경계부(advancing border)를 특징으로 하는 진피 및 피하 조직의 통증 수반 홍반성 감염이고 스트렙토코쿠스 또는 스태필로코쿠스 중에 의해 통상 야기된다. 단독은 분명하게 획정된 경계부를 갖는 연조직염의 표재성 형태이고 거의 오로지 스트렙토코쿠스에 의해서만 야기된다. 농가진 또한 스트렙토코쿠스 또는 스태필로코쿠스에 의해 야기되고, 각질층의 용기를 초래할 수 있는데, 이는 일반적으로 관찰되는 수포성 효과(bullous effect)를 가져온다. 모낭염은 모낭의 염증이고, 이는 가장 일반적으로는 스태필로코쿠스에 의해 야기된다. 모낭의 감염이 더 깊고 더 많은 모낭이 병발된 경우, 이는 부스럼 및 용종 단계로 이동되고 통상 절개 및 배농을 필요로 한다. 세균에 의해 생성된 독소로 인해 일어난 2가지 상이한 종류의 피부 질병은 포도상구균성 열상 피부 증후군(Staphylococcal Scalded Skin Syndrome, SSSS) - 이는 통상 5세 미만의 어린이, 신부전을 갖는 성인에게 영향을 줌 - 을 포함하고, 다른 하나는 독성 쇼크 증후군(Toxic Shock Syndrome)이다. 일종의 염증성, 재발성, 비-접촉전염성, 소양성 피부 장애인 아토피성 피부염 및 습진을 앓고 있는 환자에서 S. 아우레우스의 콜로니 형성이 발견될 가능성이 더 많다. 따라서, 스태필로코쿠스 아우레우스 감염은 아토피성 피부염(AD) 또는 아토피성 습진(AE)에서 중요한 역할을 한다. 불행하게도, 일부 스태필로코쿠스 균주는 메티실린 및 MRSA로 알려진 다른 유사한 항생제에 대해 저항성을 갖게 되었다. 최근에, 피부 세균성 감염의 모든 사례의 절반을 초과하는 사례가 MRSA 중에 의해 야기되는 것으로 밝혀졌다. MRSA 종과 관련된 감염은 전통적인 페니실린-관련 약물로는 치유될 수 없다. 대신에, MRSA는 대체 항생제로 치료되어야 한다.

[0045] 그러나, <http://thescienceofacne.com/antibiotic-susceptibility-of-propionibacterium-acnes/>에 명시된 바와 같이, "모든 항생제가 동등하게 생성되는 것은 아니다". 이는 세균에 대해서도 마찬가지이다. 일부 유형의 항생제는 소정 유형의 세균에 대해서는 고도로 효과적이지만, 다른 것에 대해서는 본질적으로 효용이 없다. 더욱이, 항생제 감수성 및 저항성은 끊임없이 변화하고 있는 동적 과정이다. 시간 경과에 따라, 소정 유형의 세균은 특정 항생제에 대한 저항성을 획득하거나 상실할 수 있다. 표준의 실험실-기반 항생제 저항성 시험에 관한 주요 문제는 세균이 당신의 신체 상에서 성장하고 있을 때와 대비하여 세균이 페트리 디쉬 상에서 성장하고 있을 때 항생제에 대한 세균의 감수성이 종종 상이하다는 것이다. 이는 세균이 정적 유기체(static organism)가 아니기 때문이며, 이들은 그들의 환경에 적응한다. 모낭에서 성장하고 피지에서 먹이를 공급받는 P. 아크네스 세균은 페트리 디쉬 상에서 성장하고 세균 영양 보충물에서 먹이를 공급받는 것과는 상이한 대사 프로파일을 갖는다. 더욱이, 세균은 그들의 환경에 따라 표면 단백질, 세포벽 구조 및 유전자의 발현을 조절하며, 이러한 변화는 특정 항생제에 대한 그들의 감수성에 대해 심오한 영향을 가질 수 있다. 결과적으로, 피부 세균성 질환을 치료하기 위한 국소 항생제의 경우에, 선행적 지식은 존재하지 않으며, 즉 항생제가 세균 균주에 대해 시험될 때까지 그것이 P. 아크네스 또는 임의의 다른 피부 세균성 질환에 대해 효과적일 것으로 예측할 기전이 없다. 예를 들어, <http://thescienceofacne.com/antibiotic-susceptibility-of-propionibacterium-acnes/>에 나타낸 바와 같이, P. 아크네스는 니트로이미다졸(메트로니다졸) 또는 테트라시클린(리메시클린)에 대해서는 고도로 저항성을 갖지만 독시시클린(또 다른 테트라시클린)에 대해서는 부분적으로 반응성이고, 시프로플록사신에 대해서는 저항성을 나타내지 않지만 또 다른 플루오로퀴놀론인 레보플록사신에 대해서는 저항성을 갖는 것으로 보고되었다. 따라서, 어떤 항생제가 다른 세균 균주들에서 선행적 활동에 기초하여 작용할 것인지를 예측하는 것은 불가능하다. 여드름에 대해 활성을 나타내는 신규 항생제의 전신 발생에 대한 필요성이 있다.

[0046] 이에 관하여, DART 분자는 P. 아크네스에 의해 야기되는 여드름에 대한, 그리고 추가로 다른 세균, 예컨대 MRSA

에 의해 야기되는 다른 피부 및 피부 구조 감염을 치료하기 위한 이상적인 약물 후보로서 작용할 수 있다. DART는 2개의 별개의 화학적 도메인을 포함하도록 설계하였으며, 이들 화학적 도메인은 초기에 언급된 바와 같이 상이한 패밀리들로부터 선택되는데, 예를 들어 β-락탐 고리 및 퀴놀론 핵, 또는 퀴놀론 핵 및 니트로-헤테로사이클, 또는 β-락탐 고리 및 니트로헤테로사이클로서, 이들은 2개의 별개의 작용 기전을 제공한다. 이는 세균의 두 표적 부위 모두에서 돌연변이 발생에 있어서 더 적은 가능성을 생성하며, 그 결과 이들 항생제에 대한 저항성 발생이 더 적어지게 된다. 분자들 중 일부는 숙주 염증 반응을 감소시켜, 항여드름 효능을 추가로 향상시키는 추가의 항염증 기전을 발휘할 수 있다.

[0047] 본 명세서에 개시된 다양한 태양의 실시 형태는 본 발명자들에 의해 설계된 분자들에 기초하는데, 이들은 적어도 2개의 상이한 또는 별개의 표적에 대해 작용할 수 있다. 일반적으로, 본 분자는 적어도 2개의 상이한 또는 별개의 화학적 도메인을 포함한다. 상기 화학적 도메인들 각각은 표적 세포 내의 별개의 또는 상이한 활성 부위에 결합한다. 상기 화학적 도메인들은 제3 도메인을 통해 함께 결합되어 있을 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "화학적 도메인"은 원하는 특성에 관여하는 분자의 일부를 의미한다. 예를 들어, 화학적 도메인은 표적과 분자의 결합에 관여하거나 표적의 활성의 조절에 관여하는 분자의 일부일 수 있다.

[0048] 일부 실시 형태에서, 제1 및 제2 화학적 도메인은 독립적으로 항세균 또는 살세균 활성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제1 및 제2 도메인은 독립적으로 항세균제를 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "항세균제" 또는 "항생제"는 화합물에 의해 접촉된 세균에 대해 살세균 또는 정세균(bacteriostatic) 효과를 갖는 화합물로서 정의된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "살세균"은 세균에 대해 파괴적 사멸 작용을 가짐을 의미하는 것으로 정의된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "정세균"은 세균의 성장에 대해 억제 작용을 가짐을 의미하는 것으로 정의된다. 항세균제의 예에는 다음이 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 마크로라이드 또는 케톨라이드, 예컨대 에리트로마이신, 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 디리트로마이신, 트롤레안도마이신, 스피라마이신, 텔리트로마이신, 카르보마이신 a, 조사마이신, 키타사마이신, 미데카마이신 아세테이트, 올레안도마이신, 솔리트로마이신, 스피라마이신, 트롤레안도마이신, 세트로마이신, 솔리트로마이신, 스피라마이신, 안사마이신, 올레안도마이신, 카르보마이신 및 타일로신; 베타-락탐, 예컨대 페니실린, 세팔로스포린 및 카르바페넴(예: 카르바페넴, 이미페넴 및 메로페넴); 모노락탐, 예컨대 페니실린 g, 페니실린 v, 메티실린, 옥사실린, 클록사실린, 디클록사실린, 나프실린, 암피실린, 아즐로실린, 아목시실린, 카르베니실린, 티카르실린, 메즐로실린, 피페라실린, 아즐로실린, 테모실린, 플루클록사실린, 세팔로틴, 세파피린, 세프라딘, 세팔로리딘, 세파졸린, 세파만돌, 세푸록심, 세팔렉신, 세프로질, 세파클로르, 로라카르베프, 세폭시틴, 세프메타졸, 세포탁심, 세프티족심, 세프트리아아주손, 세포페라존, 세프타지딤, 세픽심, 세프포독심, 세프티부텐, 세프디니르, 세프피롬, 세페핌, 세파드록실, 세팔로틴, 세팔렉신, 세푸록심, 세프디토렌, 세프타지딤, 세프티족심, 세프타롤린 포사밀, 세프타롤린, 세프트비프롤, 아스트레오남, 에르타페넴, 도리페넴 및 실라스타틴; 페니실린 병용제, 예컨대 아목시실린/클라불라네이트, 암피실린/설박탐, 피페라실린/타조박탐 및 티카르실린/클라불라네이트; 퀴놀론, 예컨대 날리딕산, 옥솔린산, 노르플록사신, 페플록사신, 에녹사신, 오픈플록사신, 레보플록사신, 시프로플록사신, 테마플록사신, 로메플록사신, 플레록사신, 그레파플록사신, 스파르플록사신, 트로바플록사신, 클리나플록사신, 가티플록사신, 목시플록사신, 시타플록사신, 가네플록사신, 게미플록사신, 파주플록사신, 베시플록사신, 울리플록사신, 프롤리플록사신, 시녹사신, 피로미드산, 피페미드산, 로속사신, 루플록사신, 발로플록사신, 토수플록사신, 텔라플록사신, 네모녹사신; 항세균 설포나미드 및 항세균 설파닐아미드, 예컨대 파라-아미노벤조산, 설파디아진, 은 설파디아진, 설피속사졸, 설파메톡사졸, 설파디메톡신, 설파독신, 설파메티졸 및 설파탈리딘, 메페니드, 설파세타미드, 설피소미딘, 설파닐리미드, 설파살라진 및 설포나미도크리소이딘; 아미노글리코사이드, 예컨대 스트렙토마이신, 네오마이신, 카나마이신, 파로마이신, 겐타미신, 토브라마이신, 아미카신, 네틸미신, 스펙티노마이신, 시소미신, 디베칼린, 이세파미신, 디하이드로스트렙토마이신, 프라마이세틴, 리보스타마이신, 아르베카신, 베카나마이신, 디베카신, 하이그로마이신 b, 베르다미신 및, 아스트로미신; 테트라시클린, 예컨대 테트라시클린, 클로르테트라시클린, 데메클로시클린, 미노시클린, 옥시테트라시클린, 메타시클린, 독시시클린, 클로모시클린, 리메시클린, 메클로시클린, 페니메피시클린, 및 플리테트라시클린; 리파마이신, 예컨대 리팜피신(리팜핀으로도 불림), 리파웬틴, 리파부틴, 벤족사진, 오리파마이신 및 리팍시민; 린코사미드, 예컨대 린코마이신 및 클린다마이신; 리포펩티드, 예컨대 다프토마이신; 글리코펩티드, 예컨대 반코마이신, 텔라반신 및 테이코플라닌; 스트렙토그라민, 예컨대 퀴누프리스틴 및 다플로프리스틴; 안사마이신, 예컨대 겐다나마이신, 허비마이신, 리팍시민; 옥사졸리디논, 예컨대 리네졸리드, 에페레졸리드, 포시졸리드, 라테졸리드, 란베졸리드, 수테졸리드 및 테디졸리드; 플레우로무틸린, 예컨대 레타파물린, 티아물린, 발네물린; 스테로이드 항세균제, 예컨대 푸시드산; 암페니콜, 예컨대 클로람페니콜, 아지담페니콜, 티암페니콜, 플로르페니콜; 니트로푸란, 예컨대 푸라졸리돈, 니트로푸란토인;

스트렙토그라민, 예컨대 프리스티나마이신, 퀴누프리스틴/달포프리스틴 버지니아마이신; 다른 항세균제, 예컨대 아르스페나민, 포스포마이신, 무피로신, 플라텐시마이신, 티게시클린, 트리메토프림, 폴리믹신, 바시트라신, 콜리스틴, 콜리마이신, 메트로니다졸, 코트리록사졸 및 포스포노마이신; 및 항-마이코박테리아 약물, 예컨대 클로파지민, 다프손, 카프레오마이신, 시클로세린, 에탐부톨, 에티오나미드, 이소니아지드, 피라지나미드, 리팜피신, 리파부틴, 리파펜탄, 스트렙토마이신. 일부 실시 형태에서, 항세균제는 아지트로마이신, 록시트로마이신, 세프트라롤린, 세포탁심, 세폭시틴, 세프트리아속손, 세팔로틴, 미노시클린, 나디플록사신, 목시플록사신, 베시플록사신, 울리플록사신, 프롤리플록사신, 레타파물린, 메트로니다졸, 오르니다졸 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 항세균제는 히알루론산 또는 그의 유도체일 수 있다.

[0049] DART 분자의 일부 실시 형태에서, 제1 및 제2 도메인은 독립적으로 항여드름 활성을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 제1 및 제2 화학적 도메인은 독립적으로 항여드름제이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "항여드름제"는 여드름 및/또는 그와 관련된 증상의 치료에 효과적인 임의의 화학물질을 지칭한다. 항여드름제는 당업계, 예컨대 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0008538 및 미국 특허 번호 5,607,980에 잘 알려져 있으며, 이들 둘 모두의 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다. 유용한 항여드름제의 예에는 다음이 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 각질용해제, 예컨대 살리실산, 살리실산의 유도체, 및 레조르시놀; 레티노이드, 예컨대 레티노산, 트레티노인, 아다팔렌, 타자로텐; 황-함유 D- 및 L-아미노산 및 이들의 유도체 및 염; 리포산; 항생제 및 항미생물제, 예컨대 벤조일 퍼옥사이드, 트리클로산, 클로르헥시딘 글루코네이트, 옥토피록스, 테트라시클린, 2,4,4'-트리클로로-2'-하이드록시 디페닐 에테르, 3,4,4'-트리클로로바닐리드, 니코티나미드, 차나무 오일, 로페콕시브, 아젤라산 및 그의 유도체, 페녹시에탄올, 페녹시프로판올, 페녹시소프로판올, 에틸 아세테이트, 클린다마이신, 에리트로마이신, 및 메클로시클린; 피지진정제(sebostat), 예컨대 플라보노이드; 및 담즙염, 예컨대 스킵놀 설페이트 및 그의 유도체, 데옥시콜레이트, 및 콜레이트; 및 이들의 조합. 이들 작용제는 잘 알려져 있으며, 개인 케어 분야에서 일반적으로 사용된다.

[0050] 일부 실시 형태에서, 항여드름제는 P. 아크네스에 대해 활성을 갖는 항미생물 펩티드일 수 있다. 항미생물 펩티드는 본질적으로 어디에나 존재하며, 많은 종의 선천성 면역 시스템에서 중요한 역할을 한다(문헌[Zaslloff *et al.*, 2002]; 및 문헌[Epand *et al.*, 1999]). 항미생물 펩티드는 천연-발생 펩티드 또는 그의 유사체일 수 있거나, 또는 이는 합성 펩티드일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "유사체"는 유효성을 개선하고/하거나 독성 부작용을 감소시키도록 화학적으로 개질된 천연-발생 항미생물 펩티드를 지칭한다. 항미생물 펩티드는 그람 양성 세균에 대해 효과적인 것으로 알려진 펩티드일 수 있다. 비제한적인 예에는 란티바이오틱(lantibiotic), 예컨대 니신, 서브틸린, 에피데르민 및 갈리테르민; 테펜신; 아타신, 예컨대 사르코톡신; 세크로핀, 예컨대 세크로핀 A, 박테리시딘, 및 레피도프테란; 마가이닌; 멜리틴; 히스타틴; 브레비닌; 및 이들의 조합이 포함된다. 추가로, P. 아크네스에 대해 활성을 갖는 항미생물 펩티드가, 예를 들어 미국 특허 출원 공개 번호 2005/0282755; 번호 2005/02455452; 및 번호 2005/0209157, 및 미국 특허 번호 6,255,279에 보고되어 있으며, 이들 모두의 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다. P. 아크네스에 대해 활성이 보고된 항미생물 펩티드의 적합한 예에는 노비스피린(Hogenhaug, 상기 참조), 및 미국 특허 출원 공개 번호 2007/0265431에 기재된 것들이 포함되지만 이로 한정되지 않으며, 이의 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다. 일부 실시 형태에서, 항미생물 펩티드는 카탈리시딘 및 그의 유도체일 수 있다.

[0051] 일부 실시 형태에서, 항세균제는 유리 지방산(free fatty acid, FFA) 또는 지방산 유도체 또는 프로필렌 글리콜(PG) 또는 글리세롤(G) 유도체의 지방산 에스테르 및 이들의 임의의 조합일 수 있다. 예를 들어, 라우르산, 스테아르산, 미리스트산, 올레산, 리놀레산, 미리스톨레산, 팔미토올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 사피엔산, 상이한 다가불포화 FA(PUFA), 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 글리세롤 모노 및/또는 디라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노올레이트, 글리세롤 모노 및/또는 디올레이트 및 당업계에 알려진 다른 유도체이다. 지방산은 잘 알려진 항미생물제이고(문헌[Kabara *et al.*, 1972]), 그의 활성은 사슬 길이, 불포화도 및 프로필렌 글리콜 또는 글리세롤 골격 내에 존재하는 지방산 에스테르의 수에 따라 변동된다. FA 및 유도체의 주요 표적은 세균 세포막인데, 이들은 본질적으로 비특이적이다. 세균 막의 파괴는 세포내 전자 수송 활성 또는 산화적 인산화의 파괴 또는 특정 효소 활성에 대한 억제 또는 세포 에너지 생산의 감소 또는 영양분 흡수의 저하 또는 분해 생성물의 자가산화 또는 독성 과산화의 발생 또는 세균 세포의 직접 용해를 야기한다. 그들의 광범위 스펙트럼의 비특이적 활성에 의해, 그들은 다양한 피부 및 피부 구조 감염을 발생시키는 다수의 그람-양성 및 그람-음성 세균에 의해 야기된 항미생물 감염의 치료 및 예방을 위한 유망한 항미생물 후보가 된다. 일부 실시 형태에서, FA 및 유도체는 단독으로 또는 임의의 항생제와 병용하여 또는 임의의 항생제와의 공유결합 컨쥬게이트(covalent conjugate)(예를 들어, DART) 형태로, 항생제 감수성 프로피오니박테리움 아크네스뿐만 아니라 클린다마이신-,

또는 독시시클린-, 또는 에리트로마이신-, 또는 미노시클린-함유 항여드름 제품에 대해 빈약하게 반응하는 P. 아크네스에 대해서도 효과적이다. 일부 실시 형태에서, 이는 프로피오니박테리움 아크네스의 클린다마이신-, 미노시클린-, 에리트로마이신-, 및/또는 독시시클린-내성 또는 -저항성 균주 중 하나 이상에 대해 효과적이다. 일부 실시 형태에서, 이는 병원체의 저항성 형태의 발생을 방지한다.

[0052] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 DART 또는 제형 내의 제1 및 제2 항여드름제는 독립적으로 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 아세트레틴, 아다팔렌, 알리트레티노인, 아젤라산, 아지트로마이신, 벤조일 퍼옥사이드, 베시플록사신, 백사로텐, 세포탁심, 세폭시틴, 세프타롤린, 세프트비프롤, 세프트리악손, 세팔로틴, 클린다마이신, 에리트로마이신, 에트레티네이트, 가래녹사신, 글리콜산, 이스트레티노인, 락트산, 미노시클린, 목시플록사신, N-아세틸시스테인, 나디플록사신, 옥토피록스, 페녹시에탄올, 페녹시프로판올, 프롤리플록사신, 피루브산, 라데졸리드(RX-1741), 레조르시놀, 레타파몰린, 레티노산, 록시트로마이신, 살리실산, 시타플록사신, 소듐 설파세타미드, 스피리노락토, 설파세타미드, 황, 타자로텐, 트레티노인, 트리클로산, 울리플록사신, 메트로니다졸, 오르니다졸, 우레아, 및 이들의 임의의 조합.

[0053] 일부 실시 형태에서, 제1 및 제2 화학적 도메인은 독립적으로 항진균제이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "항진균제"는 진균 세포의 성장, 생존력 및/또는 번식을 억제 또는 예방할 수 있는 물질을 의미하고자 한다. 바람직한 항진균제는 동물 또는 식물에서 진균 감염을 예방 또는 치료할 수 있는 것들이다. 바람직한 항진균제는 광범위 스펙트럼의 항진균제이다. 그러나, 항진균제는 또한 하나 이상의 특정한 진균 종에 특이적일 수 있다.

[0054] 항진균제의 예에는 다음이 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 아졸(예를 들어, 플루코나졸, 이사부코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미코나졸, 클로르트리마졸, 보리코나졸, 포사코나졸, 라부코나졸, 시클로피록스 등), 폴리엔(예를 들어, 나타마이신, 루센소마이신, 니스타틴, 암포테리신 B 등), 에키노칸딘(예를 들어, 칸디다스(Candidas)), 프라디미신(예를 들어, 베아노미신, 닉코마이신, 소르다린, 알릴아민 등), 트리클로산, 피록톤 및 그의 올라민 염, 펜프로피모르프, 테르비나핀, 및 이들의 유도체 및 유사체. 추가 항진균제는, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 번호 WO2001/066551, 번호 WO2002/090354, 번호 WO2000/043390, 번호 WO2010/032652, 번호 WO2003/008391, 번호 WO2004/018485, 번호 WO2005/006860, 번호 WO2003/086271, 번호 WO2002/067880에; 미국 특허 출원 공개 번호 2008/0194661, 번호 2008/0287440, 번호 2005/0130940, 번호 2010/0063285, 번호 2008/0032994, 번호 2006/0047135, 번호 2008/0182885에; 그리고 미국 특허 번호 6,812,238; 번호 4,588,525; 번호 6,235,728; 번호 6,265,584; 번호 4,942,162; 및 번호 6,362,172에 기재된 것들을 포함하며, 이들 모두의 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0055] 일부 실시 형태에서, 항진균제는 피리티온 염이다. 유용한 피리티온 염의 예에는 아연 피리티온, 소듐 피리티온, 포타슘 피리티온, 리튬 피리티온, 암모늄 피리티온, 구리 피리티온, 칼슘 피리티온, 마그네슘 피리티온, 스트론튬 피리티온, 은 피리티온, 금 피리티온, 망간 피리티온, 및 이들의 조합이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 비-금속 피리티온 염, 예컨대 에탄올아민 염, 키토산 염, 및 피리티온의 이황화물 염(이는 OMADINE MDS 또는 OMDS로 구매가능함)이 또한 사용될 수 있다. 피리티온 염은 임의의 미립자 형태로 사용될 수 있으며, 이에 는 소판형(platelet), 막대형, 바늘형, 블록형, 원형과 같은 결정질 형태 및 규칙적 또는 불규칙적 형상의 비정질 입자가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0056] 일부 실시 형태에서, 피리티온 염은 아연 피리티온이다. 아연 피리티온은 비듬(dandruff) 및 지루성 피부염의 치료에서의 그의 용도에 대해 가장 잘 알려져 있다. 이는 또한 항세균 특성을 갖고 스트렙토코쿠스 및 스타필로코쿠스 속으로부터 유래된 많은 병원체에 대해 효과적이다. 그의 다른 의학적 응용은 건선, 습진, 백선(ringworm), 균상종, 무좀, 건성 피부, 아토피성 피부염, 버짐(tinea), 및 백반증의 치료를 포함한다.

[0057] 일부 실시 형태에서, 항진균제는 항진균 펩티드이다. 항진균 펩티드는 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[De Lucca et al., 2000] 참조). 항진균 펩티드는 천연-발생 펩티드 또는 그의 유사체일 수 있거나, 또는 이는 합성 펩티드일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "유사체"는 유효성을 개선하고/하거나 독성 효과/부작용을 감소시키도록 화학적으로 개질된 천연-발생 항진균 펩티드를 지칭한다. 예시적인 항진균 펩티드는 시린고마이신, 시린고스타틴, 시린고톡신, 닉코마이신, 에키노칸딘, 뉴모카딘, 아칼레아신, 물론도카딘, 세크로핀, 알파-데펜신, 베타-데펜신, 노비스피린, 및 이들의 조합을 포함할 수 있지만 이로 한정되지 않는다. 다른 항진균 펩티드는 예를 들어 미국 특허 번호 6,255,279 및 미국 특허 출원 공개 번호 2005/0239709; 번호 2005/0187151; 번호 2005/0282755, 및 번호 2005/0245452에 기재된 것들을 포함하며, 이들 모두의 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

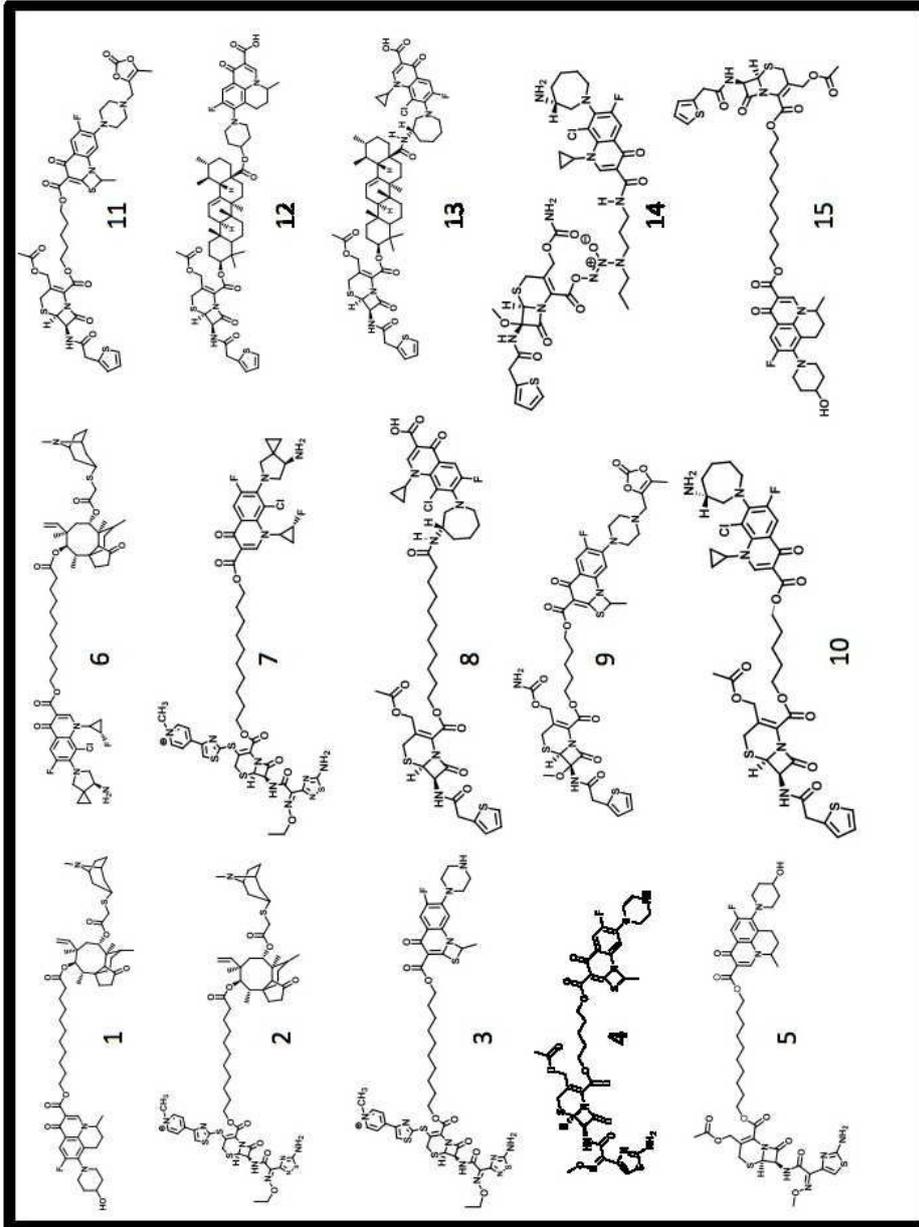
- [0058] 일부 실시 형태에서, 제1 화학적 도메인은 항세균제이고, 제2 화학적 도메인은 항여드름제 또는 항진균제이다.
- [0059] 제한 없이, DART 내의 제1 및 제2 화학적 도메인은 서로 공유적으로 결합되어 있을 수 있다. 당업자는 제1 화학적 도메인을 제2 화학적 도메인과 공유적으로 결합하는 데 사용될 수 있는 화학적 도메인 내의 상이한 작용기들을 잘 인식하고 있다. 예를 들어, 제1 화학적 도메인은 아미노 기, N-치환된 아미노 기, 카르복실 기, 카르보닐 기, 산 무수물 기, 알데하이드 기, 하이드록실 기, 에폭시 기, 티올, 디설파이드 기, 알케닐 기, 하이드라진 기, 하이드라지드 기, 세미카르바지드 기, 티오세미카르바지드 기, 아마이드 기, 아릴 기, 에스테르 기, 에테르 기, 글리시딜 기, 할로 기, 하이드라이드 기, 이소시아네이트 기, 우레아 기, 우레탄 기, 및 제2 화학적 도메인과 결합하기 위한 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 작용기를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 화학적 도메인은 아미노 기, N-치환된 아미노 기, 카르복실 기, 카르보닐 기, 산 무수물 기, 알데하이드 기, 하이드록실 기, 에폭시 기, 티올, 디설파이드 기, 알케닐 기, 하이드라진 기, 하이드라지드 기, 세미카르바지드 기, 티오세미카르바지드 기, 아마이드 기, 아릴 기, 에스테르 기, 에테르 기, 글리시딜 기, 할로 기, 하이드라이드 기, 이소시아네이트 기, 우레아 기, 우레탄 기, 및 제1 화학적 도메인과 결합하기 위한 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 작용기를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 및 제2 화학적 도메인은 동일한 작용기를 통해 서로 결합되어 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 및 제2 화학적 도메인은 상이한 작용기들을 통해 서로 결합되어 있다.
- [0060] 일부 실시 형태에서, 제3 도메인은 화학적 도메인들 중 적어도 하나의 활성을 향상 또는 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 화학적 도메인들 중 적어도 하나의 활성이 제3 도메인이 부재하는 경우와 대비하여 증가 또는 향상된다. 일부 실시 형태에서, 제3 도메인은 DART 내의 화학적 도메인들 중 적어도 하나의 항세균 활성을 증가 또는 향상시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 도메인은 DART 내의 화학적 도메인들 중 적어도 하나의 항여드름 활성을 증가 또는 향상시킬 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 도메인은 DART 내의 화학적 도메인들 중 적어도 하나의 항염증 활성을 증가 또는 향상시킬 수 있다.
- [0061] 일부 실시 형태에서, 제3 도메인 그 자체는 생물학적 활성을 갖는다. 예를 들어, 제3 도메인은 활성제일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 도메인은 항세균 또는 항진균 활성을 가질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 도메인은 항염증 활성을 가질 수 있다.
- [0062] DART의 제3 도메인은 직접 결합; 또는 원자, 예컨대 산소 또는 황; 단위, 예컨대  $NR^1$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $C(O)NH$ ,  $SS$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $SO_2NH$ ; 또는 원자들의 사슬, 예컨대 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알킬닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알킬닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬닐, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알케닐, 헤테로사이클릴알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 알킬아릴알킬, 알킬아릴알케닐, 알킬아릴알킬닐, 알케닐아릴알킬, 알케닐아릴알케닐, 알케닐아릴알킬닐, 알킬닐아릴알킬, 알킬닐아릴알케닐, 알킬닐아릴알킬닐, 알킬헤테로아릴알킬, 알킬헤테로아릴알케닐, 알킬헤테로아릴알킬닐, 알케닐헤테로아릴알킬, 알케닐헤테로아릴알케닐, 알케닐헤테로아릴알킬닐, 알킬헤테로사이클릴알킬, 알킬헤테로사이클릴알케닐, 알킬헤테로사이클릴알킬닐, 알킬닐헤테로사이클릴알킬, 알킬닐헤테로사이클릴알케닐, 알킬닐헤테로사이클릴알킬닐, 알킬아릴, 알케닐아릴, 알킬아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 알킬닐헤테로아릴일 수 있으며, 여기서 하나 이상의 메틸렌은  $O$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$ ,  $N(R^1)_2$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ , 절단가능한 연결 기, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릭(여기서,  $R^1$ 은 수소, 아실, 지방족 또는 치환된 지방족임)으로 말단화되거나 이것이 개재될 수 있다.
- [0063] 일부 실시 형태에서, 제1 및 제2 화학적 도메인은 적어도 하나의 절단가능한 기를 포함하는 제3 도메인을 통해 서로 공유적으로 결합되어 있다. 절단가능한 기는, 제1 세트의 조건 하에서는 충분히 안정하고 절단되어 그러한 절단가능한 기가 함께 유지하고 있는 2개의 부분을 방출할 수 있는 것이다. 바람직한 실시 형태에서, 절단가능한 기는 제1 기준 조건(이는, 예를 들어 세포내 조건을 모방 또는 나타내도록 선택될 수 있음) 하에서, 제2 기준 조건(이는, 예를 들어 혈액 또는 혈청에서 확인되는 조건을 모방 또는 나타내도록 선택될 수 있음) 하에서 보다 적어도 10배 이상, 바람직하게는 적어도 100배 더 신속하게 절단된다.
- [0064] 절단가능한 기는 절단 인자(cleavage agent), 예를 들어 pH, 산화환원(redox) 전위 또는 분해성 분자의 존재에 민감하다. 일반적으로, 절단 인자는 절단가능한 기를 포함하는 분자의 원하는 작용 부위에서 더 우세하거나 더 높은 수준 또는 활성으로 발견된다. 그러한 분해제의 예에는 다음이 포함된다: 특정 기질에 대해 선택되거나

기질 특이성을 갖지 않는 산화환원제(예를 들어, 산화 또는 환원 효소를 포함함) 또는 환원에 의해 산화환원 절단가능한 연결 기를 분해할 수 있는, 세포에 존재하는, 환원제, 예컨대 메르캡탄; 에스테라제; 아미다제; 엔도솜 또는 산성 환경을 생성할 수 있는 작용제, 예를 들어 pH가 5 이하가 되게 하는 것들; 일반 산, 펩티다제(이는 기질 특이성일 수 있음) 및 프로테아제로서 작용함으로써 산 절단가능한 연결 기를 가수분해 또는 분해할 수 있는 효소, 및 포스파타제.

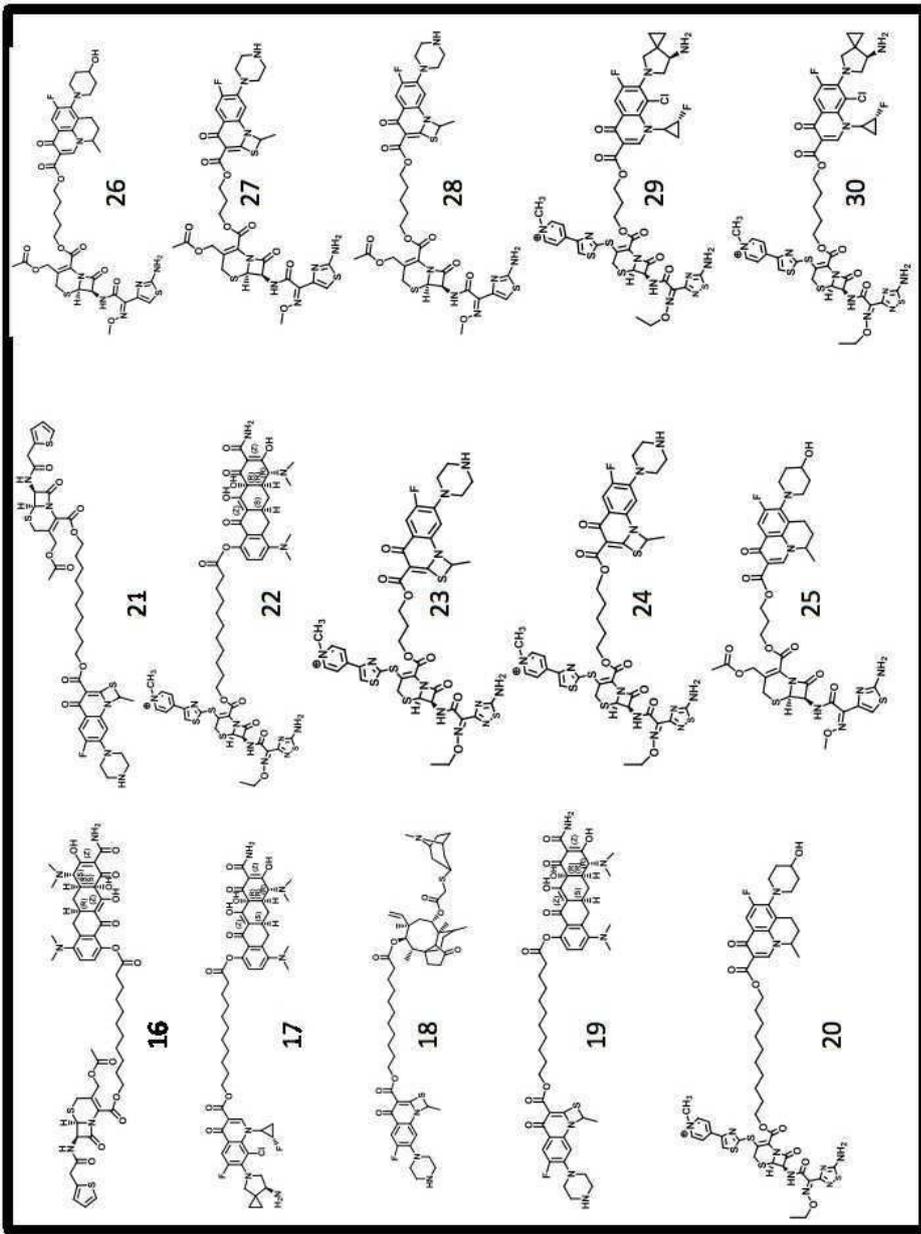
- [0065] 예시적인 절단가능한 기는 다음을 포함하지만 이로 한정되지 않는다: 산화환원 절단가능한 기(예를 들어, -S-S- 및 -C(R)<sub>2</sub>-S-S-, 여기서 R은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고, 적어도 하나의 R은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 예컨대 CH<sub>3</sub> 또는 CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>임); 포스페이트계 절단가능한 연결 기(예를 들어, -O-P(O)(OR)-O-, -O-P(S)(OR)-O-, -O-P(S)(SR)-O-, -S-P(O)(OR)-O-, -O-P(O)(OR)-S-, -S-P(O)(OR)-S-, -O-P(S)(ORk)-S-, -S-P(S)(OR)-O-, -O-P(O)(R)-O-, -O-P(S)(R)-O-, -S-P(O)(R)-O-, -S-P(S)(R)-O-, -S-P(O)(R)-S-, -O-P(S)( R)-S-, -O-P(O)(OH)-O-, -O-P(S)(OH)-O-, -O-P(S)(SH)-O-, -S-P(O)(OH)-O-, -O-P(O)(OH)-S-, -S-P(O)(OH)-S-, -O-P(S)(OH)-S-, -S-P(S)(OH)-O-, -O-P(O)(H)-O-, -O-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-O-, -S-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-S-, 및 -O-P(S)(H)-S-, 여기서 R은 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬임); 산 절단가능한 기(예를 들어, 하이드라존, 에스테르, 및 아미노산의 에스테르, -C=NN- 및 -OC(O)-); 에스테르계 절단가능한 기(예를 들어, -C(O)O-); 펩티드계 절단가능한 기(예를 들어, 펩티다제 및 프로테아제와 같은 효소에 의해 절단되는 기, 예를 들어 -NHCHR<sup>A</sup>C(O)NHCHR<sup>B</sup>C(O)-, 여기서 R<sup>A</sup> 및 R<sup>B</sup>는 2개의 인접한 아미노산의 R 기임). 펩티드계 절단가능한 기는 2개 이상의 아미노산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 펩티드계 절단가능한 기는 P. 아크네스에서 발견되는/그에 의해 분비되는 펩티다제 또는 프로테아제에 대한 기질인 아미노산 서열을 포함한다.
- [0066] 일부 실시 형태에서, 절단가능한 기는 산에 불안정한 기이다. 일반적으로, 산 절단가능한 기는 pH가 약 6.5 이하(예를 들어, 약 6.5, 6.0, 5.5, 5.0, 4.5, 4.0, 3.5, 3.0, 또는 그 이하)인 산성 환경에서, 또는 일반 산으로서 작용할 수 있는 효소와 같은 작용제에 의해 절단가능하다.
- [0067] 일부 실시 형태에서, 제1 및 제2 화학적 도메인은 11-하이드록시운데센산; 1,10-데칸디올; 1,3-프로판디올; 1,5-펜탄디올; 10-하이드록시데센산; 석신산; 락트산; 3-하이드록시프로피온산; 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제3 도메인에 의해 함께 공유적으로 결합되어 있다.
- [0068] 일부 실시 형태에서, 제3 도메인은 링커(linker), 예를 들어 절단가능한 또는 절단 불가능한 링커일 수 있다.
- [0069] 제1 화학적 도메인은 제2 화학적 도메인 또는 제1 및 제2 화학적 도메인을 연결하는 도메인에, 직접 결합; 또는 원자, 예컨대 산소 또는 황; 단위, 예컨대 NH, C(O), C(O)O, C(O)NH, SS, SO, SO<sub>2</sub>, 또는 SO<sub>2</sub>NH를 통해 결합되어 있을 수 있다.
- [0070] 유사하게, 제2 화학적 도메인은 제1 화학적 도메인 또는 제1 및 제2 화학적 도메인을 연결하는 도메인에, 직접 결합; 또는 원자, 예컨대 산소 또는 황; 단위, 예컨대 NH, C(O), C(O)O, C(O)NH, SS, SO, SO<sub>2</sub>, 또는 SO<sub>2</sub>NH를 통해 결합되어 있을 수 있다.
- [0071] DART는 당업계에 알려진 방법을 사용하여 합성될 수 있다. DART를 합성하기 위한 예시적인 방법이 본 명세서의 실시예 섹션에 기술되어 있다. 실시예 2 내지 실시예 10을 참조한다.
- [0072] 일부 실시 형태에서, DART는 표 1a 및 표 1b에 나타난 것들로부터 선택될 수 있다.

[0073]

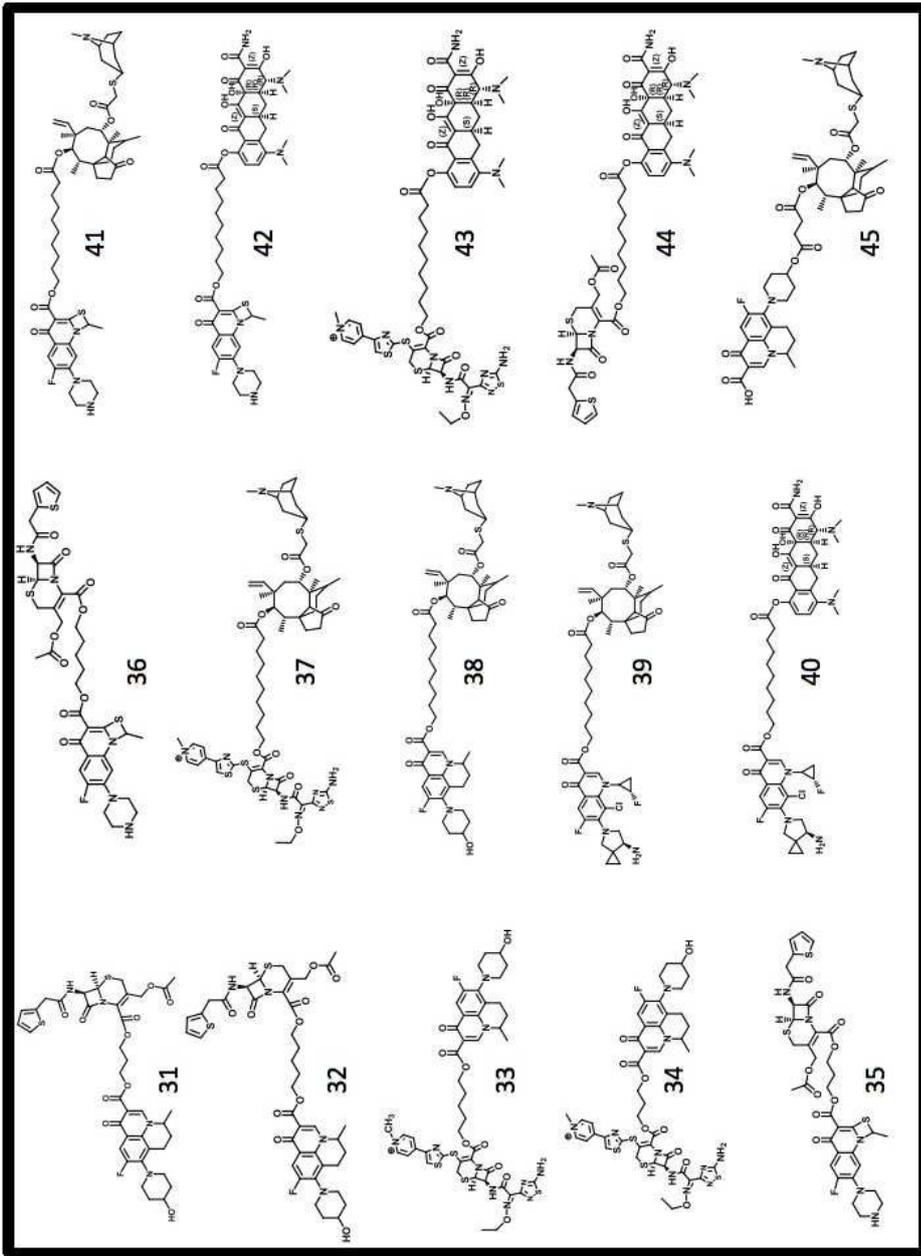
[표 1a] 예시적인 DART 세트-1



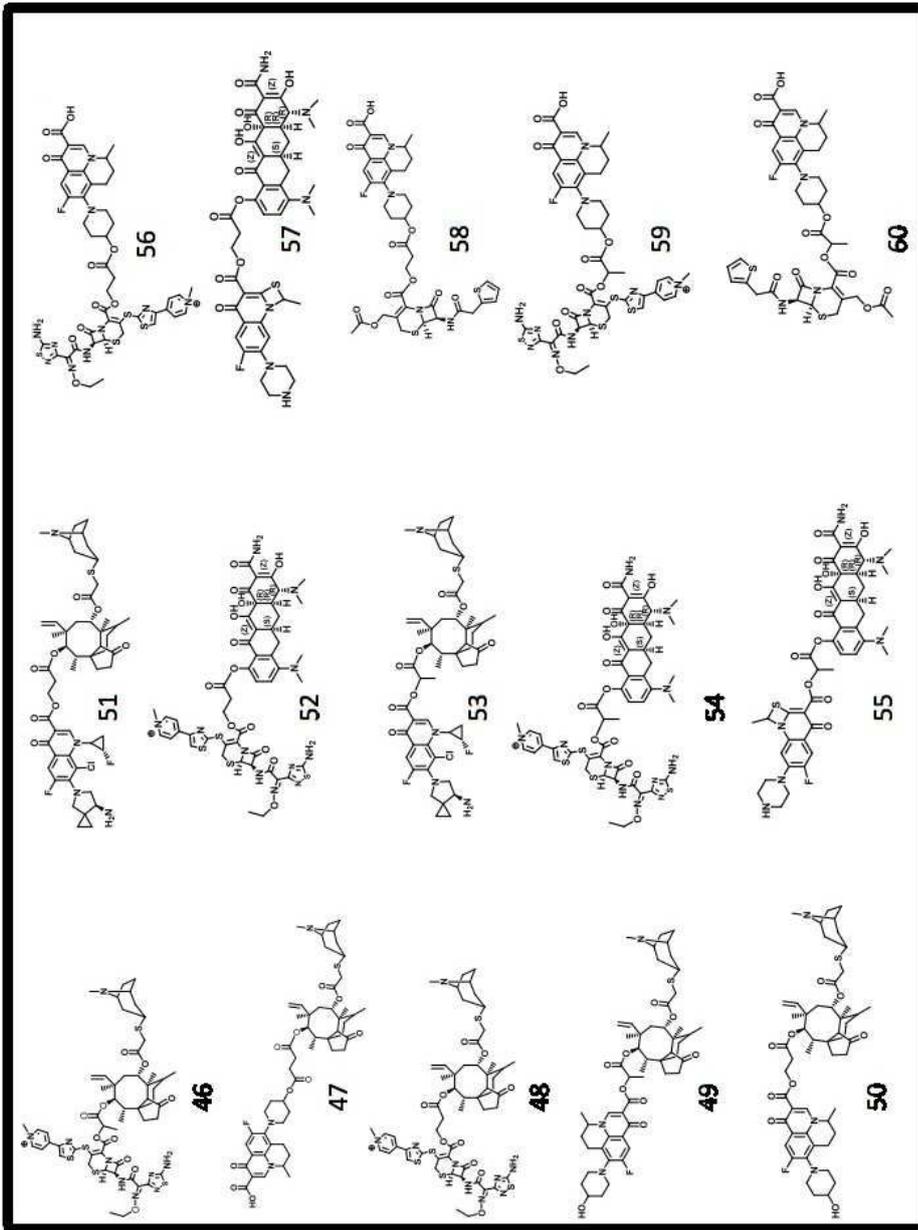
[0074]



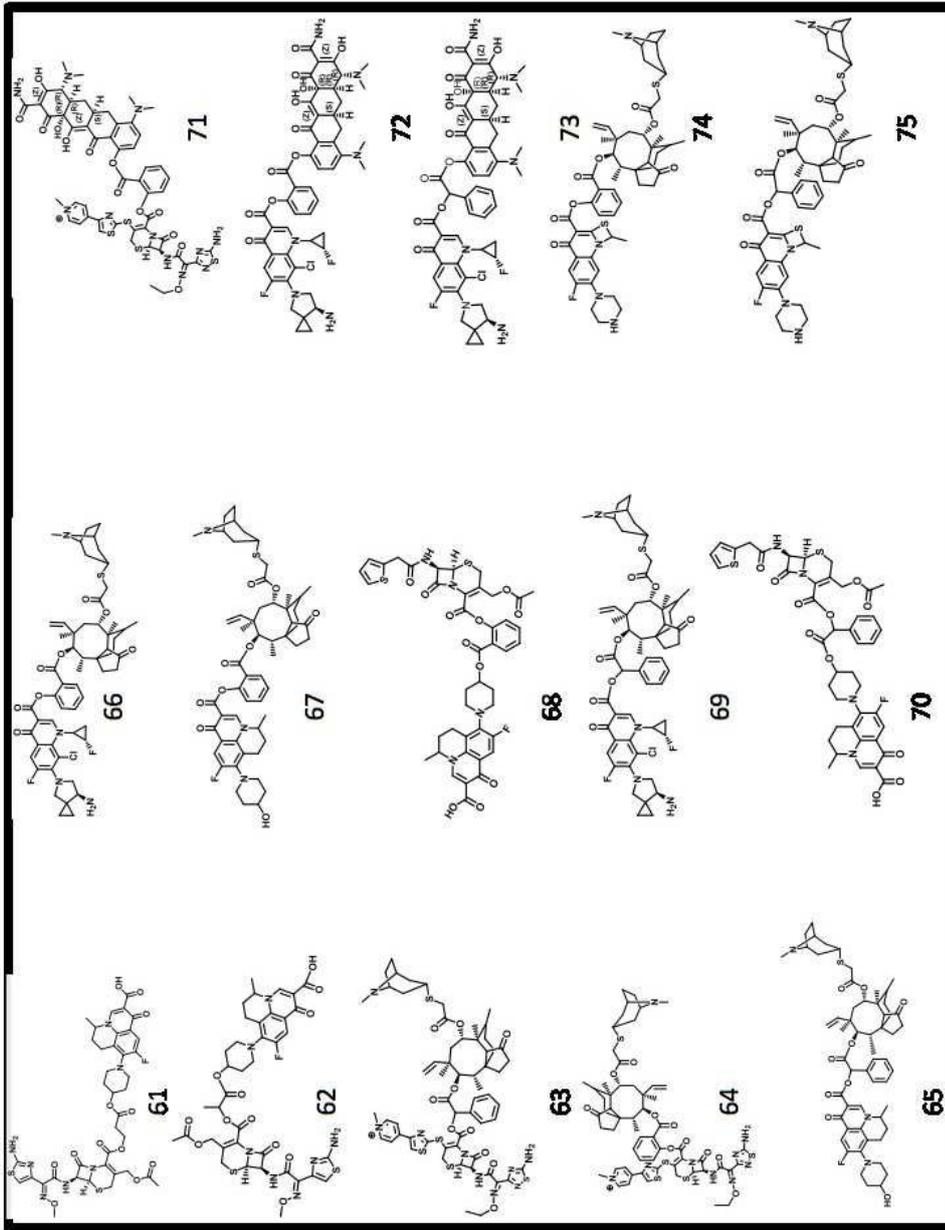
[0075]



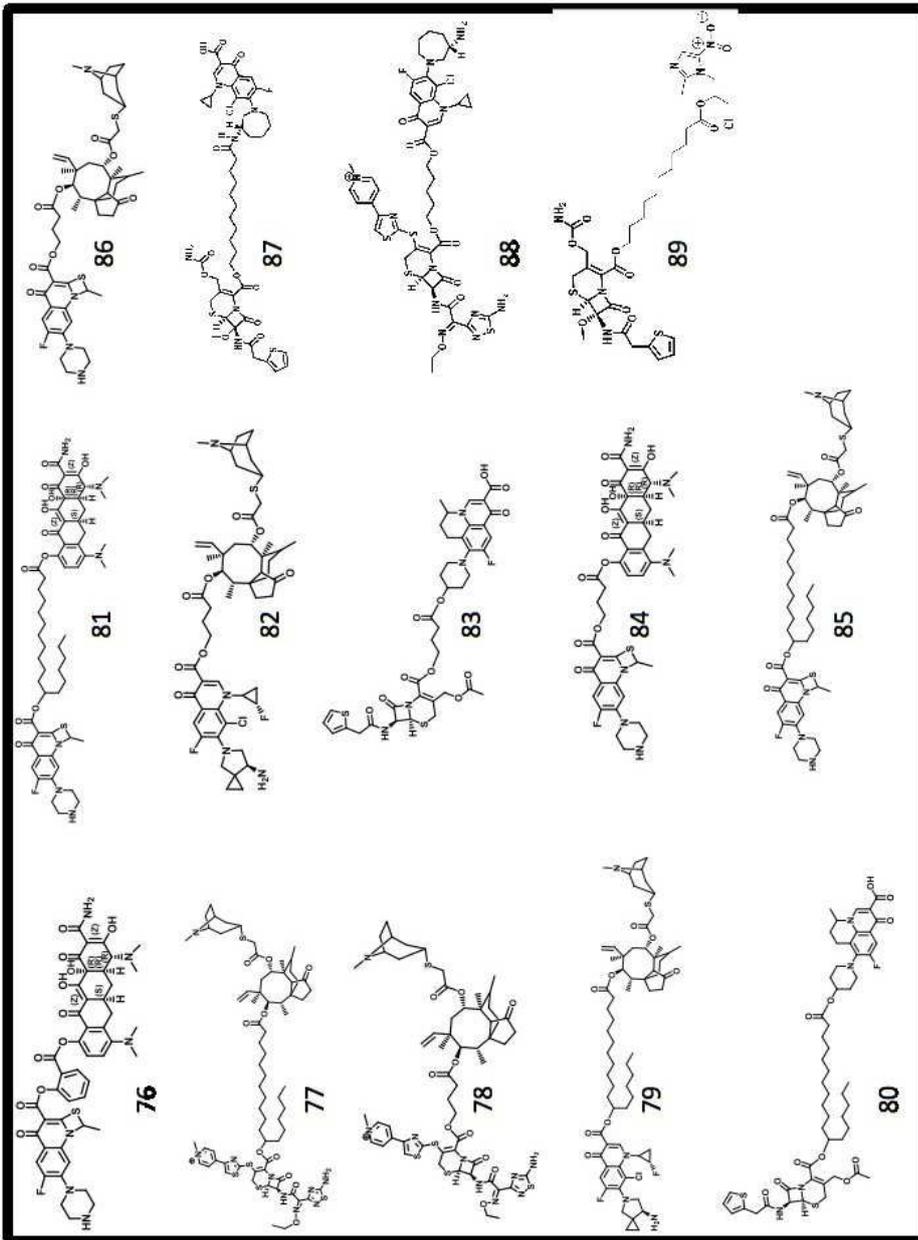
[0076]



[0077]



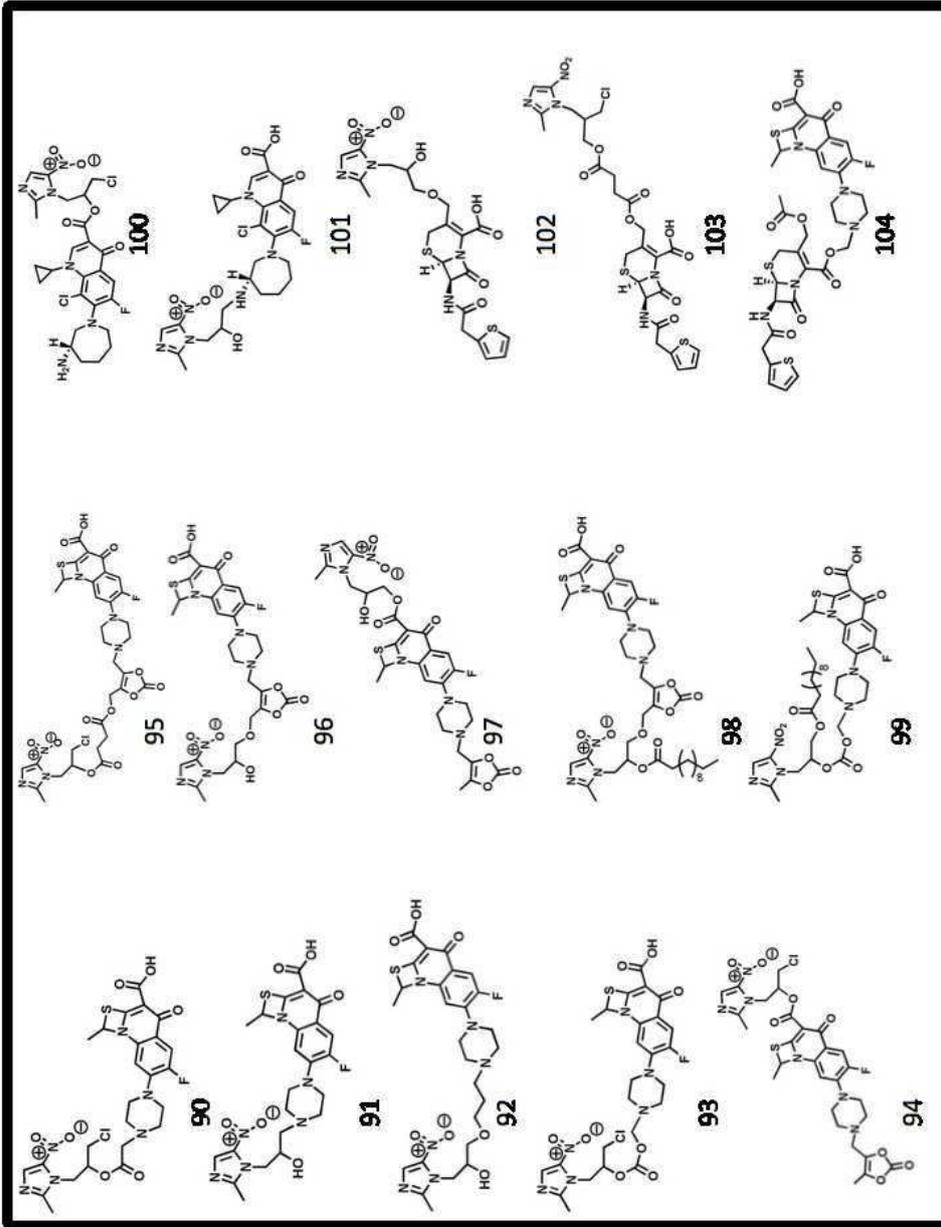
[0078]



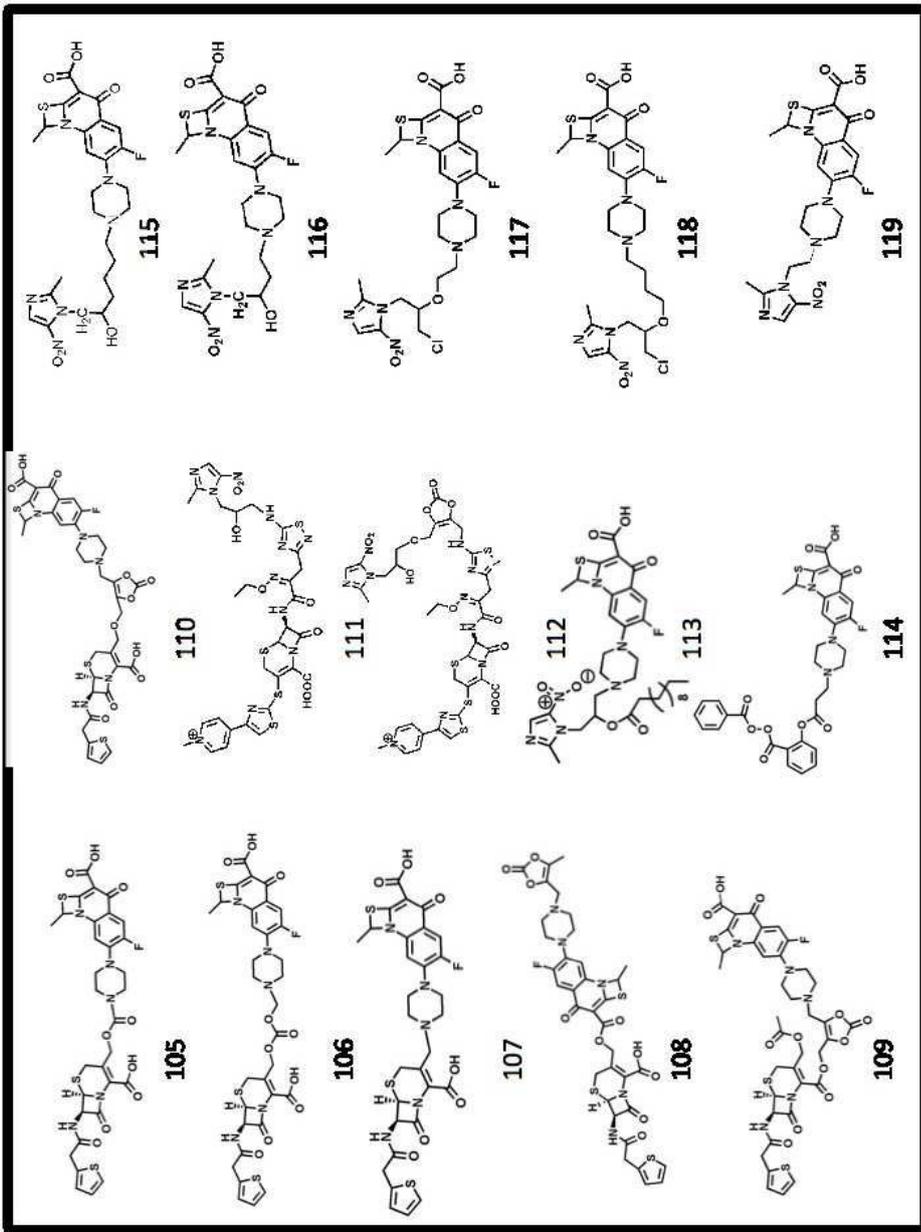
[0079]

[0080]

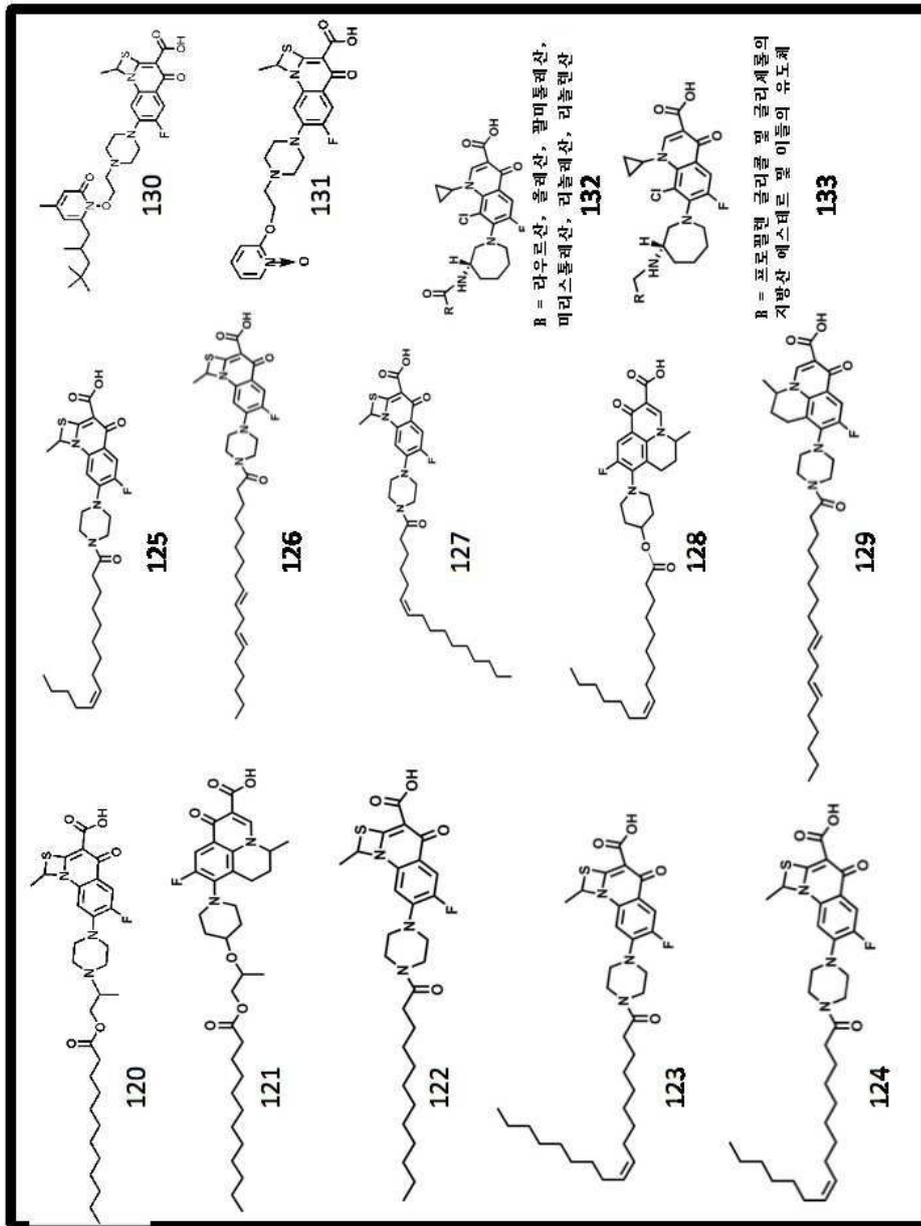
[표 2a] 예시적인 DART 세트-2



[0081]



[0082]



[0083]

[0084]

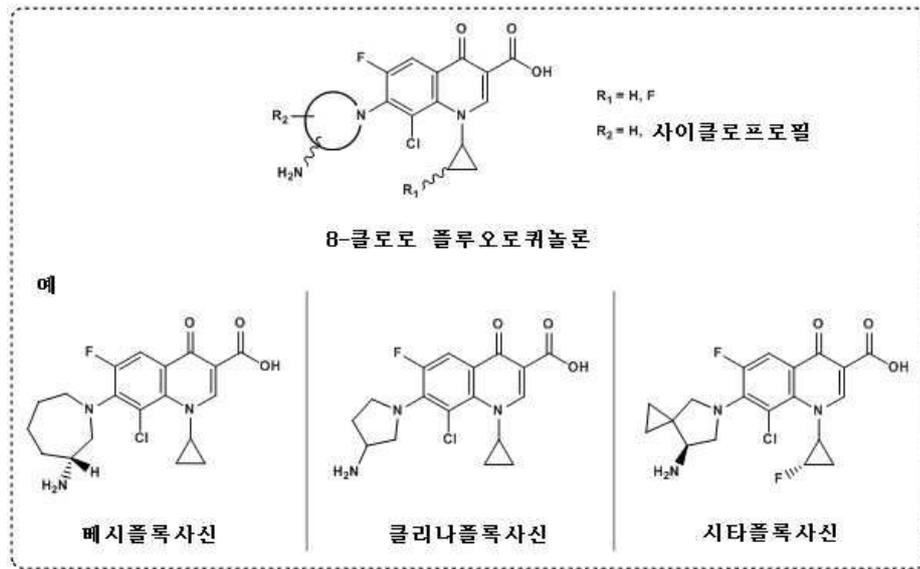
본 발명은 또한 API로서 DART를 포함하는 제형을 제공한다. 제형의 다양한 특징이 하기에 더 상세히 기술되어 있다.

[0085]

항생제(비-DART)

[0086]

본 발명은 또한 DART가 아닌 화합물을 고려한다. 따라서, 본 발명은 또한 DART가 아닌 항생제를 포함하는 제형, 즉 API로서 비-DART 항생제를 포함하는 제형을 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 여드름 질환, 특히 P. 아크네스의 저항성 형태에 의해 야기된 것을 치료하기 위한 8-클로로 플루오로퀴놀론의 용도를 기술한다. 이는 C8 위치가 염소로 치환된, 플루오로퀴놀론들의 하위부류이다. 따라서, 일부 실시 형태에서, 본 발명은 API로서 8-클로로 플루오로퀴놀론을 포함하는 제형을 제공한다. 예시적인 8-클로로 플루오로퀴놀론은 베시플록사신, 시타플록사신, 및 클리나플록사신을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제형은 베시플록사신을 포함한다.



[0087]

[0088]

이론에 의해 구애되고자 함이 없이, 항생제, 예컨대 베시플록사신의 미분화가 그의 생물활성(bioactivity)에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어, 미분화는 항생제의 생물활성 또는 원하는 부위에서의 그의 체류를 향상시킬 수 있다. 또한, 미분화는 또한 제형 내에서의 항생제의 안정성 및 양에 영향을 줄 수 있다. 더욱이, 미분화는 또한 미분화된 베시플록사신을 포함하는 제형의 특성을 최적화하는 것을 가능하게 할 수 있다. 따라서, 제한 없이, 제형 내의 API(예를 들어, 항생제)는 입자, 분말, 현탁액, 분산물, 에멀전, 리포솜, 미셀, 소구체, 용액, 소포, 응집체 등의 형태일 수 있다.

[0089]

일부 실시 형태에서, API, 예를 들어 그러나 제한 없이, 베시플록사신 또는 DART는 미분화될 수 있으며, 즉 입자로 형성될 수 있다.

[0090]

일반적으로, 미분화된 API는 약 0.2 μm 내지 약 15 μm 범위의 크기를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 미분화된 API는 약 1 μm 내지 약 10 μm 범위의 크기를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 미분화된 API는 약 1.5 μm 내지 약 9 μm 범위의 크기를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 미분화된 API는 약 2 μm 내지 약 8 μm 범위의 크기를 갖는다.

[0091]

일부 실시 형태에서, API는 입자의 형태이고 그의 표면 상에 표면 개질제를 포함한다. 일반적으로, 표면 개질제는 대상이 되는 입자의 표면을 (예를 들어, 코팅에 의해) 변화시키고, 이에 따라 전체 입자를 특정 표면(들)에 접촉시키는 데 도움이 될 수 있는 분자이다. 일반적으로, 표면 개질은 화학 결합 변경 또는 임의의 화학 결합의 생성을 수반하지 않는다. 표면 개질제는 입자와 단지 물리적으로 회합된다.

[0092]

표면 개질제는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 표면 개질제는 입자 표면 상에 코팅 층을 형성할 수 있다. 제한 없이, 입자는 표면 개질제에 의해 부분적으로 또는 완전히 코팅될 수 있다.

[0093]

미분화된 항생제, 예를 들어 베시플록사신을 포함하는 일부 비제한적인 예시적인 제형이 실시예 18 내지 실시예 20에 기재되고 있고 표 18에 나타나 있다.

[0094]

일부 실시 형태에서, 제형은 스프레이 제형일 수 있다. 예시적인 비제한적인 스프레이 제형이 실시예 23 및 표 19에 기재되어 있다. 일부 실시 형태에서, 제형은 페이스 위시의 형태일 수 있다. 예시적인 비제한적인 페이스 위시 제형이 실시예 24 및 표 20에 기재되어 있다. 일부 실시 형태에서, 제형은 소프 바의 형태일 수 있다. 예시적인 비제한적인 소프 바 제형이 실시예 25 및 표 21에 기재되어 있다. 일부 실시 형태에서, 제형은 바디 위시의 형태일 수 있다. 예시적인 비제한적인 바디 위시 제형이 실시예 26 및 표 22에 기재되어 있다. 일부 실시 형태에서, 제형은 로션의 형태일 수 있다. 예시적인 비제한적인 로션 제형이 실시예 27 및 표 23에 기재되어 있다.

[0095]

계면활성제는 계면 장력을 감소시킴으로써 소수성 물질을 가용화하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 일부 실시 형태에서, 항생제는 제형을 형성하기 전에 계면활성제에 의해 가용화될 수 있다. 계면활성제에 더하여, 공용매 또는 공계면활성제가 또한, 습윤 특성을 증가시키거나 소수성 분자의 계면 장력을 감소시킴으로써 수난용성 화합물을 가용화하는 데 도움이 될 수 있다. 일부 예시적인 계면활성제 및 공계면활성제는 소듐 라우릴

셀페이트, Tween 80, Tween 20, Span 20, 및 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있지만 이로 한정되지 않는다. 항생제, 예컨대 베시플록사신을 가용화하기 위한 예시적인 공용매는 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함할 수 있다. 항생제를 가용화하기에 적합한 추가의 계면활성제, 공계면활성제 및 공용매는 본 명세서의 어딘가에 기재되어 있다. 이론에 의해 구애되고자 함이 없이, 항생제, 예를 들어 베시플록사신을 가용화함으로써 불활성 부형제 또는 성분의 FDA 규정 가이드라인 및 한계 내에 있는 제형을 제공할 수 있다. 가용화된 API, 예를 들어 항생제, 예컨대 베시플록사신을 포함하는 비제한적인 예시적인 제형이 실시예 28, 실시예 31 및 실시예 33에 기재되어 있고 표 24, 표 27 및 표 30 내지 표 32에 나타나 있다.

[0096] 종래 방법을 통한 약물-로딩(현탁된 형태) 겔의 제조는 광범위 pH 조건에 대한 약물의 노출로 통상 이어지는데, 이는 일부 경우에 약물의 가용화, 그리고 이어서 재침전을 초래할 수 있다. 이러한 가용화-재침전 현상은 대부분의 경우에 원래 입자 크기, 불순물 프로파일 또는 결정 패턴, 또는 기타의 변화로 이어진다. 이러한 문제를 피하기 위하여, 본 발명자들은 상이한 현탁된 약물-로딩 제형을 제조하기 위한 진보적인 접근을 사용하였다. 따라서, 일부 실시 형태에서, 제형은 무시할 만한 또는 최소한의 약물 가용화-재침전을 갖는 현탁된 겔의 형태이다. 현탁된 약물 제형에서, API 입자는 담체 매체, 예컨대 제한 없이, 글리세롤 중에 분산되고 원하는 제형으로 가공된다. 예시적인 현탁된 겔 제형이 실시예 24, 실시예 26, 실시예 28, 실시예 29, 실시예 30, 실시예 31 및 실시예 32에 기술되어 있고 표 25, 표 27, 표 29, 표 33, 표 34, 표 37 및 표 38에 나타나 있다. 예시적인 현탁된 약물-로딩 크림 제형이 실시예 30 및 실시예 32와 표 26 및 표 28에 기술되어 있다.

[0097] 다양한 성분들에 더하여, 제형은 또한 하나 이상의 점도 개질제를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 점도 개질제는 중합체이다. 예시적인 중합체 점도 개질제는 Carbopol, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 및 소듐 히알루로네이트를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 다른 실시 형태에서, 점도 개질제는 비중합체 점도 개질제 또는 겔화제이다. 추가의 예시적인 점도 개질제가 본 명세서의 어딘가에 기재되어 있다. 다양한 점도 개질제를 포함하는 예시적인 제형이 실시예 33과 표 29 내지 표 32에 기술되어 있다.

[0098] 간행된 문헌에 따르면, Carbopol과 플루오로퀴놀론 사이에 어떤 종류의 물리적 및/또는 화학적 상호작용이 있을 수 있다. 이러한 이유로, 제품 수명 동안의 어떠한 양립불가능 문제도 피하기 위해 Carbopol 또는 Carbopol-유사 중합체 없이 제형을 제조할 필요성이 있을 수 있다. 따라서, 일부 실시 형태에서, 제형에는 점도 개질제가 본질적으로 없다. 점도 개질제가 본질적으로 없는 예시적인 제형이 실시예 32 및 표 28에 기술되어 있다.

[0099] 일부 실시 형태에서, API는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 분자로 코팅될 수 있다. 제한 없이, API는 코팅 분자에 의해 부분적으로 또는 완전히 코팅될 수 있다. 코팅된 또는 코팅되지 않은 API를 포함하는 예시적인 제형이 실시예 46과 표 52 및 표 53에 기술되어 있다.

[0100] 하기에 더 상세히 논의된 다양한 제형 특징이 본 명세서에 기재된 항생제, 예를 들어 베시플록사신을 포함하는 제형에 적용가능함에 유의한다.

[0101] 병용물

[0102] 일부 실시 형태에서, 제형은 둘 이상의 항생제를 포함한다. 예를 들어, 제형은 둘 이상의 상이한 항여드름제를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제형은 8-클로로 플루오로퀴놀론을 단독으로 또는 또 다른 항여드름제와 병용하여 포함한다. 예시적인 8-클로로 플루오로퀴놀론은 베시플록사신, 시타플록사신, 및 클리나플록사신을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제형은 베시플록사신을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제형은 베시플록사신 및 아다팔렌을 포함한다.

[0103] 제한 없이, 둘 이상의 항생제는 동일한 형태 또는 상이한 형태일 수 있다. 예를 들어, 제1 및 제2 항생제는 독립적으로 API를 위해 미분화되거나, 현탁되거나, 또는 가용화될 수 있다. 따라서, 일부 실시 형태에서, 제1 항생제 및 제2 항생제 둘 모두는 미분화된다. 일부 실시 형태에서, 제1 항생제는 미분화되고, 제2 항생제는 가용화된다. 일부 실시 형태에서, 제1 항생제는 미분화되고, 제2 항생제는 제형 중에 현탁된다. 일부 실시 형태에서, 제1 항생제는 가용화되고, 제2 항생제는 미분화된다. 일부 실시 형태에서, 제1 항생제 및 제2 항생제 둘 모두는 가용화된다. 일부 실시 형태에서, 제1 항생제는 가용화되고, 제2 항생제는 현탁된다. 일부 실시 형태에서, 제1 항생제는 현탁되고, 제2 항생제는 미분화된다. 일부 실시 형태에서, 제1 항생제는 현탁되고, 제2 항생제는 가용화된다. 일부 실시 형태에서, 제1 항생제 및 제2 항생제 둘 모두는 현탁된다.

[0104] 일부 실시 형태에서, 제형은 베시플록사신 및 아다팔렌을 포함하며, 여기서 베시플록사신은 가용화되고, 아다팔

렌은 현탁된다. 일부 다른 실시 형태에서, 제형은 베시플록사신 및 아다팔렌을 포함하며, 여기서 베시플록사신 및 아다팔렌 둘 모두는 가용화된다. 베시플록사신 및 아다팔렌 둘 모두를 포함하는 예시적인 제형이 실시예 18, 실시예 23 내지 실시예 27 및 실시예 31과 표 18 내지 표 23 및 표 27에 기술되어 있다.

- [0105] 하기에 더 상세히 논의된 다양한 제형 특징이 본 명세서에 기재된 둘 이상의 항생제를 포함하는 제형에 적용가능함에 유의한다.
- [0106] DART, 비-DART, 및 병용물 API에 적용가능한 특징
- [0107] 더욱이, <http://thescienceofacne.com/antibiotic-susceptibility-of-propionibacterium-acnes/>에 명시된 바와 같이, '여드름 치료의 두 번째 주요 제한은 항생제가 체내에서 상이한 조직들 전체에 걸쳐 균일하게 분포되지 않는다는 것이다. 많은 항생제는 모낭 및/또는 피지선에 효과적으로 축적되지 않으며, 이에 따라 여드름의 원인이 되는 세균에 효과적으로 도달하지 않는다. 설령 세균이 시험관 기반 시험에서 특정 항생제에 대해 고도로 감수성이라 하더라도, 그러한 항생제가 감염 부위에 대해 충분한 농도에 있게 되지 않는다면, 효과적인 치료가 되지 않을 것이다. 결과적으로, 여드름 치료에 사용되는 경구 항생제 및 국소 항생제의 유효성에 큰 차이가 있을 수 있다.' 이는 피부의 모든 세균성 질병에까지 확장된다. 특유의 최적의 국소 제형을 개발할 필요성이 있으며, 나중에 기재되어 있다.
- [0108] 피부, 예를 들어 미세균열, 땀 또는 분비물 구멍, 및 모낭은 특정 크기의 약물 담체를 위한 저장소로서 작용할 수 있다. 활성제, 예를 들어 항진균 및 항세균 제형의 효능은 누두 전달(*infundibular delivery*)을 사용하여 향상될 수 있다. 약물 담체가 피지-충전된 모낭 상으로의 활성제의 전달을 향상시키고, 이는 또한 친유성 미생물 세포벽/세포막에 대한 그러한 약물 담체의 융합능력(*fusogenicity*)을 나타낼 수 있다. 이는 피부 상에 약물 담체를 체류시킨 후, 약물 담체로부터의 DART 또는 항세균제의 느리고 연속된 방출을 가능하게 한다. 예시적인 약물 담체는 미세입자, 나노입자, 소포, 리포솜, 에멀전, 소구체, 및 용액을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0109] API(예를 들어, DART 및/또는 다른 항세균제)에 더하여, 약물 담체는 하나 이상의 추가 성분을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 약물 담체는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 균으로부터 선택된 화합물을 추가로 포함할 수 있다. API, 예를 들어 DART 또는 다른 항세균제는 약물 담체의 코어 내에 존재할 수 있고, 추가 성분은 코어 위로 코팅 층을 형성할 수 있다. 제한 없이, 코팅은 기능성 또는 비기능성 코팅일 수 있다. 기능성 코팅은 원하는 활성 그 자체를 갖거나, API의 활성을 증가시키거나, 또는 작용 부위에서의 향상된 표적화 또는 체류와 같은, 약물 담체에 대해 하나 이상의 바람직한 특성을 부여하는 코팅을 의미한다.
- [0110] 일부 실시 형태에서, DART 및/또는 다른 항세균제는 입자로서 형성될 수 있다. API(예를 들어, DART 및/또는 다른 항세균제)에 더하여, 입자는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 균으로부터 선택되는 화합물을 추가로 포함할 수 있다. API, 예를 들어 DART 또는 다른 항세균제는 입자의 코어 내에 존재할 수 있고, 추가 성분은 코어 위로 코팅 층을 형성할 수 있다.
- [0111] 일부 실시 형태에서, 입자는 그의 표면 상에 표면 개질제를 포함한다. 일반적으로, 표면 개질제는 대상이 되는 입자의 표면을 (예를 들어, 코팅에 의해) 변화시키고, 이에 따라 전체 입자를 특정 표면(들)에 접촉시키는 데 도움이 될 수 있는 분자이다. 일반적으로, 표면 개질은 화학 결합 변경 또는 임의의 화학 결합의 생성을 수반하지 않는다. 표면 개질제는 입자와 단지 물리적으로 회합된다.
- [0112] 표면 개질제는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 균으로부터 선택될 수 있다. 표면 개질제는 입자 표면 상에 코팅 층을 형성할 수 있다. 제한 없이, 입자는 표면 개질제에 의해 부분적으로 또는 완전히 코팅될 수 있다.
- [0113] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 약물 담체 및 제형은 활성제, 즉 DART 및/또는 항세균제 이외의 활성제를 추가로 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "활성제"는 특정 원하는 활성을 갖는 화합물 또는 조성물을 의미한다. 예를 들어, 활성제는 치료적 화합물일 수 있다. 제한 없이, 활성제는 유기 또는 무기 소분자, 사카린, 울리고당, 다당, 펩티드; 단백질, 펩티드 유사체 및 유도체, 펩티드 모방체(*peptidomimetic*), 핵산, 핵산 유사체 및 유도체, 항체, 항체의 항원 결합 단편, 지질, 생물학적 물질로부터 유래된 추출물, 천연 발생 또는 합성 조성물, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 균으로부터 선택될 수 있다.
- [0114] 일부 실시 형태에서, 활성제는 항진균제, 항세균제, 항미생물제, 항여드름제, 항산화제, 청량제, 진정제(*soothing agent*), 상처 치유제, 항염증제, 침투 향상제, 투과 향상제, 항산화제, 노화방지제, 주름살 방지제,

피부 화이트닝제 또는 피부 미백제, 자외(UV)광 흡수제 또는 자외광 차단제, 피부 색소침착제거제, 재생제, 흉터 치유제, 염료 또는 착색제, 탈취제, 방향제, 각질용해제, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 활성제는 각질용해제일 수 있다.

[0115] 일부 실시 형태에서, 활성제는 항염증제이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "항염증제"는 염증 또는 염증 관련 질병 또는 장애를 치료하는 데 사용될 수 있는 화합물(그의 유사체, 유도체, 전구약물 및 약제학적 염을 포함함)을 지칭한다. 예시적인 항염증제는 알려진 스테로이드성 항염증 약물 및 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID)을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 예시적인 스테로이드성 항염증제는 다음을 포함하지만 이로 한정되지 않는다: 21-아세톡시프레그네놀론, 알클로메타손, 알게스톤, 암시노니드, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소니드, 클로로프레드니손, 클로베타솔, 클로베타손, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코르티코스테론, 코르티손, 코르티바졸, 데플라자코르트, 데소니드, 데속시메타손, 텍사메타손, 디플로라손, 디플루코르톨론, 디플루프레드네이트, 에녹솔론, 플루아자코르트, 플루클로로니드, 플루메타손, 플루니솔리드, 플루오시놀론 아세트오니드, 플루오시노니드, 플루오코르틴 부틸, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루페톨론 아세테이트, 플루프레드니덴 아세테이트, 플루프레드니솔론, 플루란드레놀리드, 플루티카손 프로피오네이트, 포르모코르탈, 할시노니드, 할로베타솔 프로피오네이트, 할로메타손, 할로프레돈 아세테이트, 하이드로코르타메이트, 하이드로코르티손, 로테프레드놀 에바보네이트, 마지프레돈, 메드리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 모메타손 푸르케이트, 파라메토손, 프레드니카르베이트, 프레드니솔론, 프레드니솔론 25-디에틸아미노-아세테이트, 프레드니솔론 소듐 포스페이트, 프레드니손, 프레드니발, 프레드닐리덴, 리멕솔론, 텍소코르톨, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세트오니드, 트리암시놀론 베네토니드, 트리암시놀론 헥사세토니드, 이들의 유도체 및 이들의 혼합물. 예시적인 비스테로이드성 항염증제는 COX 억제제(COX-1 또는 COX 비특이적 억제제) 및 선택적 COX-2 억제제를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 예시적인 COX 억제제는 살리실산 유도체, 예컨대 아스피린, 소듐 살리실레이트, 콜린 마그네슘 트리살리실레이트, 살리실레이트, 디플루니살, 설파살라진 및 올살라진; 파라-아미노페놀 유도체, 예컨대 아세트아미노펜; 인돌 및 인덴 아세트산, 예컨대 인도메타신 및 설린당; 헤테로아릴 아세트산, 예컨대 톨메틴, 디코페낙 및 케토로락; 아릴프로피온산, 예컨대 이부프로펜, 나프록센, 플루르비프로펜, 케토프로펜, 페노프로펜 및 옥사프로진; 안트라닐산(페나메이트), 예컨대 메페남산 및 멜록시감; 에놀산, 예컨대 옥시감(피록시감, 멜록시감); 알카논, 예컨대 나부메톤; 이들의 유도체 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 예시적인 COX-2 억제제는 디아릴-치환된 푸라논, 예컨대 레페콕시브; 디아릴-치환된 피라졸, 예컨대 셀레콕시브; 인돌 아세트산, 예컨대 에토돌락 및 설폰아닐리드, 예컨대 니메실리드; 이들의 유도체 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0116] 일부 실시 형태에서, 활성제는 노화방지제이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "노화방지제"는 노화의 징후, 예컨대 주름살, 잔주름, 및 광손상의 다른 표시를 억제 또는 감소시키는 화합물 또는 조성물을 의미한다. 노화방지제의 예에는 하기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 플라보노이드, 예컨대 퀘르세틴, 헤스페리딘, 케르시트린, 루틴, 탄게리틴, 및 에피카테킨; CoQ10; 무기 선스크린, 예컨대 이산화티타늄 및 산화아연; 유기 선스크린, 예컨대 옥틸-메틸 신나메이트 및 이들의 유도체; 레티노이드; 비타민, 예컨대 비타민 E, 비타민 A, 비타민 C(아스코르브산), 비타민 B, 및 이들의 유도체, 예컨대 비타민 E 아세테이트, 비타민 C 팔미테이트 등; 항산화제, 예컨대 알파 하이드록시산(예: 글리콜산, 시트르산, 락트산, 말산, 만델산, 아스코르브산, 알파-하이드록시부티르산, 알파- 하이드록시이소부티르산, 알파-하이드록시이소카프로산, 아트로락트산, 알파- 하이드록시이소발레르산, 에틸 피루베이트, 갈락투론산, 글루코헵톤산, 글루코헵토노 1,4-락톤, 글루콘산, 글루코노락톤, 글루쿠론산, 글루쿠로노락톤, 글리콜산, 이소프로필 피루베이트, 메틸 피루베이트, 점액산, 피루브산, 당산(saccharic acid), 당산 1,4-락톤, 타르타르산, 및 타르트론산); 베타 하이드록시산(예: 베타-하이드록시부티르산, 베타-페닐-락트산, 베타-페닐피루브산); 식물 추출물, 예컨대 녹차, 대두, 밀크 티슬(milk thistle), 조류, 알로에, 안젤리카, 광귤(bitter orange), 커피, 황련, 그레이프프루트, 복령(hoelen), 인동, 염주(Job's tears), 자근, 멀베리(mulberry), 작약, 칩, 쌀, 홍화, 및 이들의 혼합물.

[0117] 일부 실시 형태에서, 활성제는 자외(UV)광 흡수제 또는 자외광 차단제이다. 자외광 흡수제는, 예를 들어 다음을 포함한다: 벤조산 시스템의 자외광 흡수제, 예컨대 파라-아미노벤조산(이하, PABA로 약기됨), PABA 모노글리세린 에스테르, N,N-디프로폭시 PABA 에틸 에스테르, N,N-디에톡시 PABA 에틸 에스테르, N,N-디메틸 PABA 에틸 에스테르, N,N-디메틸 PABA 부틸 에스테르, 및 N,N-디메틸 PABA 메틸 에스테르 등; 안트라닐산 시스템의 자외광 흡수제, 예컨대 호모멘틸-N-아세틸 안트라닐레이트 등; 살리실산 시스템의 자외광 흡수제, 예컨대 아밀 살리실레이트, 멘틸 살리실레이트, 호모멘틸 살리실레이트, 옥틸 살리실레이트, 페닐 살리실레이트, 벤질 살리실레이트, p-이소프로판올 페닐 살리실레이트 등; 신남산 시스템의 자외광 흡수제, 예컨대 옥틸 신나메이트, 에틸-4-이소프로필 신나메이트, 메틸-2,5-디이소프로필 신나메이트, 에틸-2,4-디이소프로필 신나메이트, 메틸-2,4-디

이소프로필 신나메이트, 프로필-p-메톡시 신나메이트, 이소프로필-p-메톡시 신나메이트, 이소아밀-p-메톡시 신나메이트, 옥틸-p-메톡시 신나메이트(2-에틸헥실-p-메톡시 신나메이트), 2-에톡시에틸-p-메톡시 신나메이트, 사이클로헥실-p-메톡시 신나메이트, 에틸- $\alpha$ -시아노- $\beta$ -페닐 신나메이트, 2-에틸헥실- $\alpha$ -시아노- $\beta$ -페닐 신나메이트, 글리세릴 모노-2-에틸헥사노일-디과라-메톡시 신나메이트, 메틸-비스(트리메틸실록산)실릴이소헥틸 트리메톡시 신나메이트 등; 3-(4'-메틸벤질리덴)-d,l-카피; 3-벤질리덴-d,l-카피; 우로칸산, 우로칸산 에틸 에스테르; 2-페닐-5-메틸벤족사졸; 2,2'-하이드록시-5-메틸페닐벤조트리아졸; 2-(2'-하이드록시-5'-t-옥틸페닐)벤조트리아졸; 2-(2'-하이드록시-5'-메틸페닐벤조트리아졸); 디벤잘라딘; 디아니소일메탄, 4-메톡시-4'-t-부틸디벤조일메탄; 5-(3,3-디메틸-2-노르보르닐리덴)-3-헨탄-2-온; 디모르폴리노피리다지논; 및 이들의 조합. 자외광 산란제는, 예를 들어 분말, 예컨대 산화티타늄, 미립자 산화티타늄, 산화아연, 미립자 산화아연, 산화제2철, 미립자 산화제2철, 산화제2세륨 등을 포함한다.

[0118] 일부 실시 형태에서, 활성제는 주름살 방지제, 예를 들어 피부과용 주름살 방지제이다. 주름살 방지제는 제한 없이, 플라보노이드, 예컨대 퀘르세틴, 헤스페리딘, 퀘르시트린, 루틴, 탄게리틴, 및 에피카테킨; CoQ10; 비타민 C; 하이드록시산, 예컨대 C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub> 알파-하이드록시산(예: 글리콜산, 락트산, 2-하이드록시 부탄산, 말산, 시트르산, 타르타르산, 알파-하이드록시에탄산, 하이드록시카프릴산 등); 베타 하이드록시산(예: 살리실산) 및 폴리하이드록시산(예: 글루코노락톤 (G4)); 이들 산의 혼합물을 포함한다. 또한, 주름살 방지제는 레티노산 및 감마-리놀렌산을 포함한다.

[0119] 일부 실시 형태에서, 활성제는 피부 화이트닝제 또는 피부 미백제이다. 피부 화이트닝제 및 피부 미백제는 과산화수소, 과산화아연, 과산화나트륨, 하이드로퀴논, 4-이소프로필카테콜, 하이드로퀴논 모노벤질 에테르, 코직산(kojic acid); 락트산; 아스코르빌산 및 유도체, 예컨대 마그네슘 아스코르빌 포스페이트; 아르부틴; 및 감초를 포함한다. 선리스 태닝 활성제(sunless tanning active)는 디하이드록시아세톤(DHA); 글리세릴 알데하이드; 티로신 및 티로신 유도체, 예컨대 말릴티로신, 티로신 글루코시네이트, 및 에틸 티로신; 포스포-DOPA, 인돌 및 유도체; 및 이들의 혼합물을 포함한다. 다른 피부 화이트닝제는 당 아민(sugar amine), 예컨대 글루코사민, N-아세틸 글루코사민, 글루코사민 설페이트, 만노사민, N-아세틸 만노사민, 갈락토사민, N-아세틸 갈락토사민, 이들의 이성체(예를 들어, 입체이성체), 및 이들의 염(예를 들어, HCl 염); 및 N-아실 아미노산 화합물, 예컨대 N-아실 페닐알라닌, N-아실 티로신, 이들의 이성체(이들의 D 및 L 이성체를 포함함), 염, 유도체, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 적합한 N-아실 아미노산의 일례는 N-운데실레노일-L-페닐알라닌이다.

[0120] 일부 실시 형태에서, 활성제는 피부 색소침착제거제이다. 적합한 색소침착제거제의 예에는 다음이 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 대두 추출물; 대두 이소플라본; 레티노이드, 예컨대 레티놀; 코직산; 코직 디팔미테이트; 하이드로퀴논; 아르부틴; 트라넥사민산; 비타민, 예컨대 니아신 및 비타민 C; 아젤라산; 리놀렌산 및 리놀레산; 플라세르티아; 리코라이스; 및 추출물, 예컨대 카모마일 및 녹차; 및 이들의 염 및 전구약물.

[0121] 일부 실시 형태에서, 활성제는 항산화제이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "항산화제"는 다른 분자의 산화를 감소, 감소, 억제, 또는 방지할 수 있는 임의의 분자를 지칭한다. 항산화제의 예에는 친수성 항산화제, 친유성 항산화제, 및 이들의 혼합물이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 친수성 항산화제의 비제한적인 예에는 킬레이트화제(예를 들어, 금속 킬레이트화제), 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 시트레이트, 에틸렌 글리콜 테트라아세트산(EGTA), 1,2-비스(o-아미노페녹시)에탄-N,N,N',N'-테트라아세트산(BAPTA), 디에틸렌 트리아민 펜타아세트산(DTPA), 2,3-디메르캅토-1-프로판설포산(DMPS), 디메르캅토석신산(DMSA),  $\alpha$ -리포산, 살리실알데하이드 이소니코티노일 하이드라존(SIH), 헥실 티오에틸아민 하이드로클로라이드(HTA), 데스페리옥사민, 이들의 염, 및 이들의 혼합물이 포함된다. 추가의 친수성 항산화제는 아스코르브산(비타민 C), 시스테인, 글루타티온, 디하이드로리포산, 2-메르캅토에탄 설포산, 2-메르캅토벤즈이미다졸 설포산, 6-하이드록시-2,5,7,8-테트라메틸크로만-2-카르복실산, 메타아황산나트륨, 이들의 염, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 친유성 항산화제의 비제한적인 예에는 비타민 E 이성체, 예컨대  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, 및  $\delta$ -토코페롤 및  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, 및  $\delta$ -토코트리엔올; 폴리페놀, 예컨대 2-tert-부틸-4-메틸 페놀, 2-tert-부틸-5-메틸 페놀, 및 2-tert-부틸-6-메틸 페놀; 부틸화 하이드록시아니솔(BHA)(예를 들어, 2-tert-부틸-4-하이드록시아니솔 및 3-tert-부틸-4-하이드록시아니솔); 부틸하이드록시톨루엔(BHT); tert-부틸하이드로퀴논(TBHQ); 아스코르빌 팔미테이트; n-프로필 갈레이트; 이들의 염; 및 이들의 혼합물이 포함된다. 당업자는 항산화제가 1차 항산화제, 2차 항산화제, 또는 작용 이전에 기초한 금속 킬레이트화제로서 분류될 수 있음을 이해할 것이다. 1차 항산화제는 흔히 산화 경로의 공급원인 자유 라디칼을 킨칭하며, 한편 2차 항산화제는 경로의 반응 중간체인 과산화물을 분해함으로써 가능하다. 금속 킬레이트화제는 자유 라디칼 발생을 촉진시키는 미량 금속을 봉쇄함으로써 가능하다. 일부 실시 형태에서, 항산화제는 레스베라톨이다.

- [0122] 일부 실시 형태에서, 활성제는 상처 치유제이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "상처 치유제"는 수일, 수 주, 또는 수 개월에 걸쳐 자연적인 상처 치유 과정을 촉진시키기에 효과적인 활성제를 의미한다. 예시적인 상처 치유제는 단백질성 성장 인자, 혈관 내피 성장 인자, 항증식제, 항미생물제, 및 항염증제를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0123] 일부 실시 형태에서, 활성제는 진정제이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "진정제"는, 예를 들어 소양감을 진정시킴으로써 피부 및/또는 두피의 불편함을 감소시키는 데 도움이 되는 분자를 의미한다. 예시적인 진정제는 알로에, 아보카도 오일, 녹차 추출물, 홉 추출물, 카모마일 추출물, 콜로이드성 오토밀, 칼라민, 오이 추출물, 소듐 팔메이트, 소듐 팜 커벨레이트, 부티로스페르뎀 파르키이(*Butyrospermum parkii*) (즉, 시어 버터), 멘테 피페리타(*Menthe piperita*) (즉, 페퍼민트) 잎 오일, 세리신, 피리독신(비타민 B6의 형태), 레티닐 팔미테이트 및/또는 비타민 A의 다른 형태, 토코페릴 아세테이트 및/또는 비타민 E의 다른 형태, 라우릴 라우레이트, 히알루론산, 알로에 바르바덴시스(*Aloe barbadensis*) 잎즙 분말, 에우테르페 올레라케아(*Euterpe oleracea*) (즉, 아사이 베리) 열매 추출물, 리보플라빈(즉, 비타민 B2), 티아민 HCl 및/또는 비타민 B1의 다른 형태, 및/ 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0124] 일부 실시 형태에서, 활성제는 청량제이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "청량제"는 적용 시에 청량감을 제공하는 분자를 지칭한다. 일부 예시적인 청량제는 다음을 포함하지만 이로 한정되지 않는다: WS-3; WS-23; 멘톨; 3-치환된-P-멘탄; N-치환된-P-멘탄-3-카르복사미드; 이소플레골; 3-(1-메톡시)프로판-1,2-디올; 3-(1-메톡시)-2-메틸프로판-1,2-디올; p-멘탄-2,3-디올; p-멘탄-3,8-디올; 6-이소프로필-9-메틸-1,4-디옥사스피로[4,5]데칸-2-메탄올; 멘틸 석시네이트 및 그의 알칼리 토금속 염; 트리메틸사이클로hex산올; N-에틸-2-이소프로필-5-메틸사이클로hex산카르복사미드; 일본 민트 오일; 페퍼민트 오일; 멘톤; 멘톤 글리세롤 케탈; 멘틸 락테이트; 3-(1-메톡시)에탄-1-올; 3-(1-메톡시)프로판-1-올; 3-(1-메톡시)부탄-1-올; 1-멘틸아세트산 N-에틸아미드; 1-멘틸-4-하이드록시펜타노에이트; 1-멘틸-3-하이드록시부티레이트; N,2,3-트리메틸-2-(1-메틸에틸)-부탄아미드; n-에틸-t-2-c-6 노나디엔아미드; N,N-디메틸 멘틸 석신아미드; 멘틸 피롤리돈 카르복실레이트 등.
- [0125] 일부 실시 형태에서, 활성제는 착색제이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "착색제"는 원하는 색을 생성하는 데 사용될 수 있는 임의의 물질을 의미한다. 일반적으로, 그러한 착색제는 미국에서는 적절한 정부 기관 및/또는 법령, 예컨대 미국 식품의약품국(Food and Drug Administration, FDA)/미연방 식품 의약품 및 화장품법(Federal Food Drug and Cosmetic Act, FD&C) 또는 유럽 연합의 유사 기관에 따라 사람의 식용을 위해 승인되어 있다. 예를 들어, 착색제는 식품-등급 염료(dye) 또는 레이크(lake)일 수 있다. "염료"는 수용성 화합물이며, 이는 분말, 과립, 액체 또는 다른 특수 목적 형태로서 이용가능하다. "레이크"는 염료의 수불용성 형태이다. 예시적인 착색제는 FD&C 청색 1호(브릴리언트 블루), FD&C 청색 2호(인디고틴), FD&C 녹색 3호(페스트 그린), FD&C 적색 3호(에리트로신), FD&C 적색 40호(알루라 레드), FD&C 황색 5호(타르트라진), FD&C 황색 6호(선셋 옐로우), 아나토(annatto) 추출물, 안토시아니스, 아로니아/레드프루트, 비트즙(beet juice), 비트 분말, 베타-카로텐, 베타-아포-8-카로테날, 블랙 커런트, 번트 슈거(burnt sugar), 칸탁산틴, 카라멜, 카르보 메디시날리스(carbo medicinalis), 카르민, 카르민/베타-카로텐, 카르민 블루, 카르민산, 당근, 당근 오일, 클로로필, 클로로필린, 코치닐 추출물, 구리-클로로필, 구리-클로로필린, 쿠르쿠민, 쿠르쿠민/Cu-클로로필린, 엘더베리, 포도, 포도껍질 추출물, 히비스커스, 루테인, 혼합 카로테노이드, 파프리카, 파프리카 추출물, 파프리카 올레오레신, 리보플라빈, 사프란, 시금치, 썬기플, 이산화티타늄, 강황, 및 이들의 조합을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 본 발명에 따른 바람직한 착색제는 FD&C 청색 1호(브릴리언트 블루), FD&C 청색 2호(인디고틴), FD&C 녹색 3호(페스트 그린), FD&C 적색 3호(에리트로신), FD&C 적색 40호(알루라 레드), FD&C 황색 5호(타르트라진), FD&C 황색 6호(선셋 옐로우), 및 이들의 임의의 조합이다.
- [0126] 일부 실시 형태에서, 활성제는 방향제이다. 예시적인 방향제는 다음을 포함하지만 이로 한정되지 않는다: 2,4-디메틸-3-사이클로hex센-1-카르브알데하이드; 이소사이클로시트랄; 멘톤; 이소멘톤; ROMASCONE® (메틸 2,2-디메틸-6-메틸렌-1-사이클로hex산카르복실레이트); 네논; 테르피네올; 디하이드로테르피네올; 테르페닐 아세테이트; 디하이드로테르페닐 아세테이트; 디펜텐; 유칼립투스; 핵실레이트; 로즈 산화물; PERYCOROLLE® ((S)-1,8-p-멘타디엔-7-올); 1-p-멘텐-4-올; (1RS,3RS,4SR)-3-p-멘탈린 아세테이트; (1R,2S,4R)-4,6,6-트리메틸-바이사이클로[3,1,1]헵탄-2-올; DOREMOX® (테트라하이드로-4-메틸-2-페닐-2H-피란); 사이클로hex실 아세테이트; 사이클라놀 아세테이트; 프록탈레이트(1,4-사이클로hex산 디에틸디카르복실레이트); KOUMALACTONE® ((3ARS,6SR,7ASR)-퍼하이드로-3,6-디메틸-벤조[B]푸란-2-온); 나탁톤((6R)-퍼하이드로-3,6-디메틸-벤조[B]푸란-2-온); 2,4,6-트리메틸-4-페닐-1,3-디옥산; 2,4,6-트리메틸-3-사이클로hex센-1-카르브알데하이드; (E)-3-메틸-5-(2,2,3-트리메틸-3-사이클로펜텐-1-일)-4-펜텐-2-올; (1'R,E)-2-에틸-4-(2',2',3'-트리메틸-3'-사이클로펜텐-1'-일)-2-부텐-1-올;

POLYSANTOL® ((1'R,E)-3,3-디메틸-5-(2',2',3'-트리메틸-3'-사이클로펜텐-1'-일)-4-펜텐-2-올); 플레우라몬; PARADISON® (메틸-(1R)-시스-3-옥소-2-펜텐-1-사이클로펜탄 아세테이트); 벨로우톤(2,2,5-트리메틸-5-펜텐-1-사이클로펜타논); NIRVANOL® (3,3-디메틸-5-(2,2,3-트리메틸-3-사이클로펜텐-1-일)-4-펜텐-2-올); 3-메틸-5-(2,2,3-트리메틸-3-사이클로펜텐-1-일)-2-펜탄올; 다마스콘; NEOBUTENONE® (1-(5,5-디메틸-1-사이클로헥센-1-일)-4-펜텐-1-온); 넥타락톤((1'R)-2-[2-(4'-메틸-3'-사이클로헥센-1'-일)프로필]사이클로펜타논); 알파-이오논; 베타-이오논; 다마스세논; DYNASCONE® (1-(5,5-디메틸-1-사이클로헥센-1-일)-4-펜텐-1-온 및 1-(3,3-디메틸-1-사이클로헥센-1-일)-4-펜텐-1-온의 혼합물); DORINONE® 베타 (1-(2,6,6-트리메틸-1-사이클로헥센-1-일)-2-부텐-1-온); ROMANDOLIDE® ((1S,1'R)-[1-(3',3'-디메틸-1'-사이클로헥실)에톡시카르보닐]메틸 프로파노에이트); 2-tert-부틸-1-사이클로헥실 아세테이트; LIMBANOL® (1-(2,2,3,6-테트라메틸-사이클로헥실)-3-헥산올); 트랜스-1-(2,2,6-트리메틸-1-사이클로헥실)-3-헥산올; (E)-3-메틸-4-(2,6,6-트리메틸-2-사이클로헥센-1-일)-3-부텐-2-온; 테르페닐 이소부티레이트; LORYSIA® (4-(1,1-디메틸에틸)-1-사이클로헥실 아세테이트); 8-메톡시-1-p-멘텐; HELVETOLIDE® ((1S,1'R)-2-[1-(3',3'-디메틸-1'-사이클로헥실) 에톡시]-2-메틸프로필 프로파노에이트); 파라 tert-부틸사이클로헥사논; 멘텐티올; 1-메틸-4-(4-메틸-3-펜텐일)-3-사이클로헥센-1-카르브알데하이드; 알릴 사이클로헥실프로피오네이트; 사이클로헥실 살리실레이트; 메틸 세트릴 케톤; 베르딜레이트; 베티베롤; 베티베론; 1-(옥타하이드로-2,3,8,8-테트라메틸-2-나프탈레닐)-1-에타논; (5RS,9RS,10SR)-2,6,9,10-테트라메틸-1-옥사스피로[4.5]데카-3,6-디엔 및 (5RS,9SR,10RS) 이성체; 6-에틸-2,10,10-트리메틸-1-옥사스피로[4.5]데카-3,6-디엔; 1,2,3,5,6,7-헥사하이드로-1,1,2,3,3-펜타메틸-4-인데논; HIVERNAL® (3-(3,3-디메틸-5-인다닐)프로파날 및 3-(1,1-디메틸-5-인다닐)프로파날의 혼합물); Rhubofix® (3',4-디메틸-트리사이클로[6.2.1.0(2,7)]운데크-4-엔-9-스피로-2'-옥시란); 9/10-에틸디엔-3-옥사트리사이클로[6.2.1.0(2,7)]운데칸; POLYWOOD® (퍼하이드로-5,5,8A-트리메틸-2-나프탈레닐 아세테이트); 옥탈리놀; CETALOX® (도데카하이드로-3a,6,6,9a-테트라메틸-나프토[2,1-b]푸란); 트리사이클로[5.2.1.0(2,6)]데크-3-엔-8-일 아세테이트 및 트리사이클로[5.2.1.0(2,6)]데크-4-엔-8-일 아세테이트뿐만 아니라, 트리사이클로[5.2.1.0(2,6)]데크-3-엔-8-일 프로파노에이트 및 트리사이클로[5.2.1.0(2,6)]데크-4-엔-8-일 프로파노에이트; 캄퍼; 보르네올; 이소보르닐 아세테이트; 8-이소프로필-6-메틸-바이사이클로[2.2.2]옥트-5-엔-2-카르브알데하이드; 캄포피넨; 세트람버(cedramber)(8-메톡시-2,6,6,8-테트라메틸-트리사이클로[5.3.1.0(1,5)]운데칸); 세트렌; 세트레놀; 세트롤; FLOREX® (9-에틸리덴-3-옥사트리사이클로[6.2.1.0(2,7)]운데칸-4-온 및 10-에틸리덴-3-옥사트리사이클로[6.2.1.0(2,7)]운데칸-4-온의 혼합물); 3-메톡시-7,7-디메틸-10-메틸렌-바이사이클로[4.3.1]데칸; CEDROXYDE® (트리메틸-13-옥사바이사이클로-[10.1.0]-트리데카-4,8-디엔); Ambrettolide LG ((E)-9-헥사데센-16-올라이드); HABANOLIDE® (펜타데세놀라이드); 무스세논(3-메틸-(4/5)-사이클로펜타데세논); 무스콘; EXALTOLIDE® (펜타데카놀라이드); EXALTONE® (사이클로펜타데카논); (1-에톡시에톡시)사이클로도데칸; 아스트로톤; LILIAL®; 리시놀 등.

[0127] 일부 실시 형태에서, 활성제는 항진균제이다. 예시적인 항진균제는 본 명세서의 어딘가에 기재되어 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "진균" 또는 "진균들"은 클로로필이 없는 다양한 유형의 포자-보유 유기체를 포함한다. 예에는 효모, 흰곰팡이, 곰팡이, 녹균, 및 버섯이 포함된다. 진균의 예에는 아스페르길루스 푸미가테스(*Aspergillus fumigates*), 아스페르길루스 플라부스(*Aspergillus flavus*), 아스페르길루스 니둘란스(*Aspergillus nidulans*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 칸디다 글라브라타(*Candida glabrata*), 칸디다 구일리에르몽디이(*Candida guilliermondii*), 칸디다 크루세이(*Candida krusei*), 칸디다 루시타니아이(*Candida lusitaniae*), 칸디다 파라프실로시스(*Candida parapsilosis*), 칸디다 트로피칼리스(*Candida tropicalis*), 크립토크쿠스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 이사트첸키아 오리엔탈리스(*Issatchenkia orientalis*), 콕시디오이데스(*Coccidioides*), 파라콕시디오이데스(*Paracoccidioides*), 히스토플라스마(*Histoplasma*), 블라스토마이세스(*Blastomyces*), 트리코피톤 루브룸(*Trichophyton rubrum*), 및 네우로스포라 크라사(*Neurospora crassa*)가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 진균은 말라세지아 속(genus *Malassezia*) (예를 들어, *M. 푸르푸르(M. furfur)*, *M. 파키테르마티스(M. pachydermatis)*, *M. 글로보사(M. globosa)*, *M. 레스트릭타(M. restricta)*, *M. 슬로오피아이(M. slooffiae)*, *M. 심포디알리스(M. sympodialis)*, *M. 나나(M. nana)*, *M. 야마토엔시스(M. yamatoensis)*, *M. 데르마티스(M. dermatis)*, 및 *M. 옵투세(M. obtuse)*)이다. 일 실시 형태에서, 진균은 트리코피톤 루브룸이다.

[0128] 일부 실시 형태에서, 활성제는 항세균제이다. 예시적인 항세균제는 본 명세서의 어딘가에 기재되어 있다.

[0129] 일부 실시 형태에서, 활성제는 흉터형성 방지제(anti-scarring agent)이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이,

"흉터형성 방지제"는 섬유증 또는 흉터형성을 억제하는 임의의 작용제를 지칭한다. 유용한 흉터형성 방지제는 섬유증 과정의 하나 이상의 양상을 억제할 수 있다. 예를 들어, 소정 실시 형태에서, 흉터형성 방지제는 염증; 세포 내에서의 콜라겐 생성, 또는 세포로부터의 콜라겐 방출을 억제하고/하거나; 항감염제 또는 항진균제이다. 일부 실시 형태에서, 흉터형성 방지제는 (-)-아르코티게닌, 6으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 청구항 1 또는 청구항 2의 장치에서, 흉터형성 방지제는 다음으로부터 선택된다: 혈관생성 억제제, 5-HT 억제제, 베타 1 인테그린 길항제, 베타 튜블린 억제제, 리세드로네이트 및 그의 유사체 또는 유도체로부터 선택되는 비스포스포네이트 화합물, C형 감염에서의 효소 생성의 차단제, 골 광화(bone mineralization) 촉진제, 브루톤(Bruton) 티로신 키나제 억제제, 칼시뉴린 억제제, 칼슘 채널 차단제, CaM 키나제 II 억제제, 카스파제 3 억제제, 카텡신 B 억제제, 카텡신 K 억제제, 카텡신 L 억제제, CB1/CB2 수용체 효능제(agonist), CC 케모카인 수용체 길항제, CD40 길항제, 세포 주기 억제제, 세포 주기 억제제, 케모카인 수용체 길항제, 키마제 억제제, 혈병형성 인자 (clotting factor), 콜라게나제 길항제, 큐얼(cual) 인테그린 억제제, CXCR 길항제, 고리 GMP 효능제, 사이클린 의존성 키나제 억제제, 사이클로옥시게나제 1 억제제, D2 도파민 수용체 길항제, DHFR 억제제, 이노제, DNA 알킬화제, DNA 메틸화 억제제, DNA 메틸화 촉진제, DNA 메틸화 촉진제, DNA 합성 억제제, DNA 토포이소머라제 억제제, 도파민 길항제, 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, 파르넥실 트랜스퍼라제 억제제, 피브리노겐 길항제, G 단백질 효능제, 글리코실화 억제제, 열 충격 단백질 90 길항제, 히스타민 수용체 길항제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, JAK2 억제제, JAK3 효소 억제제, JNK 억제제, 키나제 억제제, 키네신 길항제, 류코트리엔 억제제 및 길항제, 라이실 하이드롤라제 억제제, MAP 키나제 억제제, 기질 메탈로프로테이나제 억제제, 미세소관 억제제, 미세소관 억제제, 무스카린성 수용체 억제제, 뉴로키닌 길항제, 산화질소(nitric oxide) 효능제, 산화질소 신타제(synthase) 억제제, NO 신타제 억제제, 노르에피네프린 재흡수 억제제, NSAID제, p38 MAP 키나제 억제제, 팔미토일-단백질 티오에스테라제 억제제, PDGF 수용체 키나제 억제제, 펩티딜 글리신 알파-하이드록실화(alpha-hydroxylating) 모노옥시게나제 억제제, 펩티달-프롤릴 시스/트랜스 이소머라제 억제제, 펩티달-프롤릴 시스/트랜스 이소머라제 억제제, 피옥시슘 증식제-활성화 수용체(PPAR) 효능제, 살충제, 포스포타제 억제제, 포스포디에스테라제 억제제, PKC 억제제, PKC 억제제, 혈소관 활성화 인자 길항제, 혈소관 응집 억제제, 다형핵 호중구 억제제, 프롤릴 하이드록실라제 억제제, 프로스타글란딘 억제제, 단백질 합성 억제제, 단백질 티로신 키나제 억제제, 푸린수용체 P2X 길항제, 피루베이트 데하이드로게나제 활성화제, Raf 키나제 억제제, RAR/RXT 길항제, 환원제, 레티노산 수용체 길항제, 레티노산 수용체 길항제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제, 세린 프로테아제 억제제, 세로토닌 수용체 억제제, 셰다제(sheddase) 억제제, 나트륨 채널 억제제, 스테로이드, 스테로이드, 스트로멜리신 억제제, 초산화물 음이온 발생제, TACE 억제제, 텔로머라제 억제제, TGF 베타 억제제, 트롬복산 A2 수용체 억제제, TNF- 알파 길항제, 톨(Toll) 수용체 억제제, 트립타제 억제제, 튜블린 길항제, 중앙 피사 인자 길항제, 티로신 키나제 억제제, VEGF 억제제, 비타민 D 수용체 효능제, 암피실린 나트륨 염, 아세틸콜린에스테라제 억제제, 액틴 중합 및 안정화 촉진제, 아데닐레이트 사이클라제 효능제, ALK-5 수용체 길항제, 알파 아드레날린성 수용체 길항제, 안드로겐 억제제, 마취 화합물, 안지오텐신 II 수용체 효능제, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 항생제: 아피게닌, 항응고제, 항구토제, 항염증 화합물, 항대사제 및 항종양제, 항미생물제, 항미생물제, 항종양제, 항산화제, 항증식제, 항정신병 화합물, 항경련제, 항혈전제, 항바이러스제, 아포토시스 활성화제, 아포토시스 활성화제, 아포토시스 길항제, 아로마타제 억제제, AXOR12 효능제, 엘라스타제 억제제, eIF-2a 억제제, 신장 인자-1 알파 억제제, 내피 성장 인자 길항제, 내피 성장 인자 수용체 키나제 억제제, 내독소 길항제, 에포틸론 및 튜블린 결합제, 에스트로겐 효능제, 에스트로겐 수용체 길항제, FGF 억제제, FGF 수용체 키나제 억제제, FLT-3 키나제 억제제, FXR 길항제, HMGCoA 리덕타제 억제제, HMGCoA 리덕타제 억제제, ICAM 억제제, IL, IL-2 억제제, 면역억제제, III형 수용체 티로신 키나제의 억제제, 이노신 모노포스페이트 억제제, 인터류킨 길항제, 세포내 칼슘 플럭스 억제제, 세포내 칼슘 플럭스 억제제, 세포내 칼슘 인플럭스 억제제, 효소 메티오닌 아미노펩티다제 타입 2의 비가역적 억제제, 이소자임 선택적 델타 단백질 키나제 C 억제제, MCP-CCR2 억제제, MEK1/MEK 2 억제제, MIF 억제제, mTOR 억제제, mTOR 키나제 억제제, NF 카파 B 억제제, 오르니틴 데카르복실라제 억제제, S-아데노실-L-호모시스테인 하이드롤라제 억제제, SDF-1 길항제, SRC 억제제, Syk 키나제 억제제, α-글루코시다제 억제제, 인테그린 길항제, 및 다음으로부터 선택되는 면역조절제: Bay 11-7085, 및 IRAK 길항제, ICE, 이다죽산 하이드로클로라이드, 단백질 키나제 B 억제제, 단백질 키나제 C 자극제, 푸린 뉴클레오시드 유사체, 푸로마이신, ErbB1 및 ErbB2의 가역적 억제제, 리보뉴클레오시드 삼인산 리덕타제 억제제, 이들의 임의의 조합. 일부 실시 형태에서, 흉터형성 방지제는 ZD-6474, AP-23573, 신타도틴, S-0885, 아플리딘, 익사베필론, IDN-5390, SB-2723005, ABT-518, 콤브레타스타틴, 아네코르타브 아세테이트, SB-715992, 템시롤리무스, 아달리무마브, 에루실포스포콜린, 알파스타틴, 에타네르셉트, 후미케이드, 게피티니브, 이소트레티노인, 라디시콜, 클로베타솔 프로피오네이트, 호모하링토닌, 트리코스타틴 A, 브레펠딘 A, 탐시가르긴, 둘라스타틴, 세리바스타틴, 자스플라키놀라이드, 허비마이신 A, 피르페니돈,

비노렐빈, 17-DMAG, 타크롤리무스, 로테프레드놀 에타보네이트, 주글론, 프레드니솔론, 푸로마이신, 3-BAABE, 클라드리빈, 만노세-6-포스페이트, 5- 아자시티딘, Ly333531(루복시스타우린), 및 심바스타틴으로부터 선택될 수 있다.

[0130] 일부 실시 형태에서, 활성제는 피부 재생제이다. 일부 피부 재생제는 흉터형성 방지제로서 작용할 수 있다.

[0131] 일부 실시 형태에서, 약물 담체는 추가 항여드름제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 추가 항여드름제는 아세 트레틴, 아다팔렌(들), 알리트레티노인, 알파- 또는 베타-하이드록시산, 항생제, 항미생물 펩티드, 항미생물제, 아젤라산, 벤조일 퍼옥사이드, 백사로텐, 담즙염, 바이오필름 억제제, 클린다마이신, 에리트로마이신, 에트레티 네이트, 글리콜산, 이소트레티노인, 각질용해제, 락트산, 리포산, N-아세틸시스테인, 천연 항여드름제, 옥토피 록스, 페녹시에탄올, 페녹시프로판올, 피루브산, 레조르시놀, 레티노산, 레티노이드(들), 살리실산, 피지진정제, 소듐 설파세타미드, 스피로놀락톤, 황, 황-함유 D- 또는 L-아미노산, 타자로텐, 차나무 오일, 트레 티노인, 트리클로산, 우레아, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0132] 본 명세서에 개시된 약물 담체는 임의의 양의 API(예를 들어, DART 또는 다른 작용제)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 약물 담체는 약 0.01% 내지 약 99% (w/w)의 API를 포함할 수 있다. 예를 들어, 입자는 약 0.01% 내지 약 20% (w/w)의 API를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, API는 약물 담체의 총 중량의 1 % (w/w) 초과, 5% (w/w) 초과, 10% (w/w) 초과, 15% (w/w) 초과, 20% (w/w) 초과, 25% (w/w) 초과, 30% (w/w) 초과, 35% (w/w) 초과, 40% (w/w) 초과, 45% (w/w) 초과, 50% (w/w) 초과, 55% (w/w) 초과, 60% (w/w) 초과, 65% (w/w) 초과, 70% (w/w) 초과, 75% (w/w) 초과, 80% (w/w) 초과, 85% (w/w) 초과, 90% (w/w) 초과, 또는 95% (w/w) 초과를 구성한다. 일부 실시 형태에서, 약물 담체 내의 API의 함량은 약 75% 내지 약 97% (w/w)의 범위일 수 있다. 일부 다른 실시 형태에서, 약물 담체 내의 API의 함량은 약 3% 내지 약 25% (w/w)의 범위일 수 있다.

[0133] 본 명세서에 개시된 약물 담체 또는 제형에 사용하기 위한 지질은 지방산, 지방 알코올, 당지질(예를 들어, 모 노글리세라이드, 디글리세라이드, 및 트리글리세라이드), 인지질, 당인지질, 스펅고지질, 스테롤 지질, 프레놀 지질, 사카로지질, 폴리키프타이드, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 지질은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다: 1,3-프로판디올 디카프릴레이트/디카프레이트; 10-운데센산; 1-도트리아콘타놀; 1-헵타코사놀; 1-노나코사놀; 2-에틸 헥산올; 안드로스탄; 아라키드산; 아라키돈산; 아라키딜 알코올; 베헨산; 베헤닐 알코올; Capmul MCM C10; 카프르산; 카 프릭 알코올; 카프릴 알코올; 카프릴산; 포화 지방 알코올 C12-C18의 카프릴산/카프르산 에스테르; 카프릴산/카 프르산 트리글리세라이드; 카프릴산/카프르산 트리글리세라이드; 세라미드 포스포틸콜린(스핑고미엘린, SPH); 세라미드 포스포틸에탄올아민(스핑고미엘린, Cer-PE); 세라미드 포스포틸글리세롤; 세로플라스트산; 세로트산; 세로트산; 세틸 알코올; 세테아릴 알코올; 세테쓰(Ceteth)-10; 세틸 알코올; 콜란; 콜레스탄; 콜레스테롤; 시스 -11-에이코센산; 시스-11-옥타데센산; 시스-13-도코센산; 클루티틸 알코올; 조효소 Q10(CoQ10); 디호모- $\gamma$ -리놀 렌산; 도코사헥사엔산; 달걀 레시틴; 에이코사펜타엔산; 에이코센산; 엘라이드산; 엘라이도리놀레닐 알코올; 엘 라이도리놀레일 알코올; 엘라이딜 알코올; 에루스산; 에루실 알코올; 에스트란; 에틸렌 글리콜 디스테아레이트 (EGDS); 게드산; 게딜 알코올; 글리세롤 디스테아레이트(타입 I) EP(Precirol ATO 5); 글리세롤 트리카프릴레이 트/카프레이트; 글리세롤 트리카르필레이트/카프레이트(CAPTEX® 355 EP/NF); 글리세릴 모노카프릴레이트 (Capmul MCM C8 EP); 글리세릴 트리아세테이트; 글리세릴 트리카프릴레이트; 글리세릴 트리카프릴레이트/카프레 이트/라우레이트; 글리세릴 트리카프릴레이트/트리카프레이트; 글리세릴 트리팔미테이트(트리팔미틴); 헤나트리 아콘틸산; 헤네이코실 알코올; 헤네이코실산; 헵타코실산; 헵타데칸산; 헵타데실 알코올; 헥사트리아콘틸산; 이 소스테아르산; 이소스테아릴 알코올; 락세로산; 라우루산; 라우릴 알코올; 리그노세르산; 리그노세릴 알코올; 리노엘라이드산; 리놀레산; 리놀레닐 알코올; 리놀레일 알코올; 마르가르산; 미드(mead); 멜리스산; 멜리실 알 코올; 몬탄산; 몬타닐 알코올; 미리실 알코올; 미리스탄; 미리스톨레산; 미리스틸 알코올; 네오데칸산; 네오 헵탄산; 네오노난산; 네르본산; 노나코실산; 노나데실 알코올; 노나데실산; 노나데실산; 올레산; 올레일 알코올; 팔미트산; 팔미톨레산; 팔미톨레일 알코올; 펠라르곤산; 펠라르고닉 알코올; 펜타코실산; 펜타데실 알 코올; 펜타데실산; 포스파티드산(포스파티데이트, PA); 포스파티딜콜린(레시틴, PC); 포스파티딜에탄올아민(세 팔린, PE); 포스파티딜이노시톨(PI); 포스파티딜이노시톨 비스포스페이트(PIP2); 포스파티딜이노시톨 포스페이 트(PIP); 포스파티딜이노시톨 트리포스페이트(PIP3); 포스파티딜세린(PS); 폴리글리세릴-6-디스테아레이트; 프 레그난; 프로필렌 글리콜 디카프레이트; 프로필렌 글리콜 디카프릴로카프레이트; 프로필렌 글리콜 디카프릴로카 프레이트; 프실산; 레시놀레산; 레시놀레일 알코올; 사피엔산; 대두 레시틴; 스테아르산; 스테아리돈산; 스테아 릴 알코올; 트리코실산; 트리데실 알코올; 트리데실산; 트리올레인; 운데실 알코올; 운데실렌산; 운데실산; 박 센산;  $\alpha$ -리놀렌산;  $\gamma$ -리놀렌산; 10-운데센산, 아다팔렌, 아라키드산, 아라키돈산, 베헨산, 부티르산, 카프르

산, 카프릴산, 세로트산, 시스-11-에이코센산, 시스-11-옥타데센산, 시스-13-도코센산, 도코사헥사엔산, 에이코사헥타엔산, 엘라이드산, 에루스산, 헤네이코실산, 헵타코실산, 헵타데칸산, 이소스테아르산, 라우르산, 리그노세르산, 리노엘라이드산, 리놀레산, 몬탄산, 미리스트산, 미리스톨레산, 네오데칸산, 네오헵탄산, 네오노난산, 노나데실산, 올레산, 팔미트산, 팔미톨레산, 펠라르곤산, 펜타코실산, 펜타데실산, 레시놀레산(예를 들어, 아연 레시놀레에이트), 사피엔산, 스테아르산, 트리코실산, 트리데실산, 운데실렌산, 운데실산, 박센산, 발레르산,  $\alpha$ -리놀렌산, 또는  $\gamma$ -리놀렌산의 지방산 염; 파라핀; 및 이들의 임의의 조합. 일부 실시 형태에서, 지질은 11개 이하의 탄소를 포함하는 지방산일 수 있다. 예를 들어, 지방산은 6, 7, 8, 9, 10, 또는 11개의 탄소를 포함할 수 있다.

[0134] 이론에 의해 구애되고자 함이 없이, 항세균 활성, 예를 들어 항여드름 활성을 증강시키고 상기 약물 담체를 포함하는 조성물에서의 안정성을 제공하기 위하여 지방산 염이 또한 입자에 사용될 수 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 일부 실시 형태에서, 지질은 지방산 염이다. 제한 없이, 지방산 염은 아연, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 구리, 칼슘, 마그네슘, 스트론튬, 망간, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 약물 담체는 임의의 양의 지질 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 약물 담체는 약 0.01% 내지 약 99% (w/w)의 지질 성분을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 지질 성분은 약물 담체의 총 중량의 0.1% (w/w) 초과, 0.5% (w/w) 초과, 1% (w/w) 초과, 2% (w/w) 초과, 3% (w/w) 초과, 4% (w/w) 초과, 5% (w/w) 초과, 6% (w/w) 초과, 7% (w/w) 초과, 8% (w/w) 초과, 9% (w/w) 초과, 10% (w/w) 초과, 11% (w/w) 초과, 12% (w/w) 초과, 13% (w/w) 초과, 14% (w/w) 초과, 15% (w/w) 초과, 16% (w/w) 초과, 17% (w/w) 초과, 18% (w/w) 초과, 19% (w/w) 초과, 20% (w/w) 초과, 25% (w/w) 초과, 30% (w/w) 초과, 35% (w/w) 초과, 40% (w/w) 초과, 45% (w/w) 초과, 또는 50% (w/w) 초과를 구성한다. 전형적으로, 약물 담체 내의 지질 성분의 함량은 약 2 내지 25% (w/w)의 범위이다.

[0135] 코팅 층의 활성제(예를 들어, DART 또는 다른 항세균제) 대 총 지질 성분의 비는 임의의 원하는 비율일 수 있다. 예를 들어, 활성제 대 총 지질 성분의 비는 약 100:1 내지 약 1:100의 범위일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 활성제 대 총 지질 성분의 비는 약 75:1 내지 약 1:75, 약 50:1 내지 약 1:50, 약 25:1 내지 약 1:25, 약 20:1 내지 약 1:20, 약 15:1 내지 약 1:15, 약 5:1 내지 약 1:5, 또는 약 25:1 내지 약 1:5의 범위일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 활성제 대 총 지질 성분의 비는 약 30:1, 약 25:1, 약 20:1, 약 15:1, 약 10:1, 약 5:1, 또는 약 1:1이다. 이 비는 중량, 질량, 또는 몰 기준일 수 있다.

[0136] 코팅 층의 두께는 나노미터 내지 밀리미터의 범위일 수 있다. 예를 들어, 코팅 층 두께는 약 1 nm 내지 약 5000 nm, 약 5 nm 내지 약 2500 nm, 약 10 nm 내지 약 2000 nm, 약 50 nm 내지 약 1500 nm, 약 20 nm 내지 약 1000 nm, 약 1 nm 내지 약 1000 nm, 약 1 nm 내지 약 500 nm, 약 1 nm 내지 약 250 nm, 약 1 nm 내지 약 200 nm, 약 1 nm 내지 약 150 nm, 약 1 nm 내지 약 100 nm, 약 2 nm 내지 약 50 nm, 또는 약 5 nm 내지 약 25 nm의 범위일 수 있다.

[0137] 일부 실시 형태에서, 약물 담체는 둘 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 그 이상)의 지질을 포함할 수 있으며, 즉 담체는 제1 지질 및 제2 지질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 코팅 층은 제1 지질과 상이한 제2 지질을 포함할 수 있다.

[0138] 본 명세서에 개시된 약물 담체 또는 제형에 사용하기 위한 예시적인 단백질은 다음을 포함할 수 있지만 이로 한정되지 않는다: 액틴, 알부민, 아마란스 단백질, 암모늄 가수분해된 동물성 단백질, 동물성 단백질, 보리 단백질, 브라질 너트 단백질, 카세인, 콜라겐, 가수분해된 콜라겐 단백질, 콘키올린 단백질, 옥수수 단백질, 면실 단백질, 엘라스틴, 액텐신, 피브로인, 피브로넥틴, 어류 단백질, 대구과(Gadidae) 단백질, 젤라틴, 글루테인, 당 단백질, 헤이즐넛 단백질, 헤모글로빈, 대마 종자 단백질, 꿀 단백질, 가수분해된 액틴, 가수분해된 아마란스 단백질, 꿀 단백질, 가수분해된 액틴, 가수분해된 아마란스 단백질, 가수분해된 동물성 단백질, 가수분해된 보리 단백질, 가수분해된 브라질 너트 단백질, 가수분해된 콘키올린 단백질, 가수분해된 옥수수 단백질, 가수분해된 면실 단백질, 가수분해된 엘라스틴, 가수분해된 액텐신, 가수분해된 피브로인, 가수분해된 피브로넥틴, 가수분해된 어류 단백질, 가수분해된 대구과 단백질, 가수분해된 대구과 단백질, 가수분해된 젤라틴, 가수분해된 모발 케라틴, 가수분해된 헤이즐넛, 가수분해된 헤이즐넛 단백질, 가수분해된 헤모글로빈, 가수분해된 대마 종자 단백질, 가수분해된 꿀 단백질, 가수분해된 케라틴, 가수분해된 루핀 단백질, 가수분해된 큰단풍나무 단백질, 가수분해된 우유 단백질, 가수분해된 오트 단백질, 가수분해된 완두콩 단백질, 가수분해된 감자 단백질, 가수분해된 레티쿨린, 가수분해된 로얄 젤리 단백질, 가수분해된 세리신, 가수분해된 혈청 단백질, 가수분해된 참깨 단백질, 가수분해된 대두 단백질, 가수분해된 두유 단백질, 가수분해된 척수 단백질, 가수분해된 해면질, 가수분해된 스위트 아몬드 단백질, 가수분해된 식물성 단백질, 가수분해된 밀 글루텐, 가수분해된 밀 단백질, 가수분

해된 유청 단백질, 가수분해된 효모 단백질, 가수분해된 요거트 단백질, 가수분해된 제인(Zein), 인테그린, 호호바 단백질 HP, 가수분해된 케라틴, 루핀 단백질, 큰단풍나무 단백질, MEA□가수분해된 콜라겐, MEA□가수분해된 실크, 우유 단백질, 미오신, 오토 단백질, 완두콩 단백질, 폴리라이신, 감자 단백질, 레티쿨린, 라이스 쿼트(Rice Quat), 로얄 젤리 단백질, 세리신, 혈청 단백질, 참깨 단백질, 실크 분말, 나트륨 가수분해된 카세인, 대두 단백질, 대두 쌀(Soy Rice) 펩티드, 두유 단백질, 척수 단백질, 해면질, 스위트 아몬드 단백질, 식물성 단백질, 밀 글루텐, 유청 단백질, 효모 단백질, 요거트 단백질, 제인, 및 아연 가수분해된 콜라겐.

[0139] 일부 실시 형태에서, 단백질은 알부민이다. 알부민은 천연 발생 알부민, 알부민 관련 단백질 또는 이들의 변이체, 예컨대 천연 또는 조작된(engineered) 변이체일 수 있다. 변이체는 다형(polymorphism), 단편, 예컨대 도메인 및 하위도메인, 단편 및/또는 융합 단백질을 포함한다. 알부민은 임의의 공급원으로부터 얻어진 알부민 단백질의 서열을 포함할 수 있다. 다수의 단백질이 알부민 패밀리 내에 존재하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 알부민은 다음의 혈청 알부민 중 하나로부터 유래된 알부민의 서열을 포함할 수 있으며: 아프리카발톱개구리(African clawed frog)(예를 들어, 스위스프로트(Swissprot) 기탁 번호 P08759-1 참조), 소(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 P02769-1 참조), 고양이(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 P49064-1 참조), 닭(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 P19121-1 참조), 닭 오브알부민(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 P01012-1 참조), 코브라 ALB(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 Q91134-1 참조), 개(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 P49822-1 참조), 당나귀(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 QXSL4-1 참조), 유럽 물개구리(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 Q9YGH6-1 참조), 주혈흡충(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 AAL08579 및 Q95VB7-1 참조), 몽골리안 게르빌(*Mongolian gerbil*)(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 035090-1 및 JC5838 참조), 염소(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 B3VHM9-1 참조 및 Sigma사로부터 제품 번호 A2514 또는 A4164로 입수가능함), 기니아 피그(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 Q6WDN9-1 참조), 햄스터(문헌[DeMarco et al. (2007). *International Journal for Parasitology* 37(11): 1201-1208] 참조), 말(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 P35747-1 참조), 인간(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 P02768-1 참조), 호주 페어(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 P83517 참조), 마카크(붉은털원숭이)(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 Q28522- 참조), 마우스(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 P07724-1 참조), 북미 황소개구리(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 P21847-1 참조), 돼지(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 P08835-1 참조), 비둘기(예를 들어, 문헌[Khan et al, 2002, 1112. *J. Biol. Macromol*, 30(3-4), 171-8]에 의해 정의된 바와 같음), 토끼(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 P490 65-1 참조), 래트(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 P02770-1 참조), 도롱뇽(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 Q8UW05-1 참조), 연어 ALB1(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 P21848-1 참조), 연어 ALB2(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 Q03156-1 참조), 바다 칠성장어(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 Q91274-1 및 042279-1 참조), 양(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 P14639-1 참조), 수마트란 오랑구탄(*Sumatran orangutan*)(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 Q5NVH5-1 참조), 큰도마뱀(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 Q8JIA9-1 참조), 칠면조 오브알부민(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 073860-1 참조), 서부발톱개구리(예를 들어, 스위스프로트 기탁 번호 Q6D.I95-1 참조), 본 명세서에 정의된 바와 같은 이들의 변이체 및 단편을 포함한다. 알부민의 많은 천연 발생 돌연변이 형태가 알려져 있다. 문헌[Peters, (1996, *All About Albumin: Biochemistry, Genetics and Medical Applications*, Academic Press, Inc., San Diego, California, p.170-181)]에 많이 기재되어 있으며, 이의 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다. 용어 알부민은 또한 상기에 정의된 바와 같은 하나 이상의 알부민에 대해 고유한 결합 부위와 유사한 하나 이상의 결합 부위를 갖는 알부민 변이체, 예컨대 유전자 조작된 형태, 돌연변이된 형태, 및 단편 등을 포함한다. 본 발명과 관련하여 유사한 결합 부위는 하나 및 동일한 리간드 구조에 결합하는 데 있어서 서로 경쟁할 있는 구조가 고려된다. 일 실시 형태에서, 알부민은 소혈청 알부민, 달걀 알부민, 가수분해된 락트알부민, 또는 락트알부민이며, 이들의 변이체 및 단편이 포함된다. 일 실시 형태에서, 단백질은 달걀 알부민이다.

[0140] 단백질은 약물 담체의 약 0.01% 내지 약 99% (w/w)를 구성할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 단백질 성분은 약물 담체의 총 중량의 0.1% (w/w) 초과, 0.5% (w/w) 초과, 1% (w/w) 초과, 2% (w/w) 초과, 3% (w/w) 초과, 4% (w/w) 초과, 5% (w/w) 초과, 6% (w/w) 초과, 7% (w/w) 초과, 8% (w/w) 초과, 9% (w/w) 초과, 10% (w/w) 초과, 11% (w/w) 초과, 12% (w/w) 초과, 13% (w/w) 초과, 14% (w/w) 초과, 15% (w/w) 초과, 16% (w/w) 초과, 17% (w/w) 초과, 18% (w/w) 초과, 19% (w/w) 초과, 20% (w/w) 초과, 25% (w/w) 초과, 30% (w/w) 초과, 35% (w/w) 초과, 40% (w/w) 초과, 45% (w/w) 초과, 또는 50% (w/w) 초과를 구성한다. 전형적으로, 약물 담체 내의 단백질 성분의 함량은 약 1 내지 25% (w/w), 약 0.1 내지 10% (w/w), 약 0.5 내지 5% (w/w), 또는 약 1 내지 1.5% (w/w)의 범위이다.

[0141] 활성제(예를 들어, DART 또는 다른 항체)에 대 단백질 성분의 비는 임의의 원하는 비율 수 있다. 예를 들어,

활성제 대 단백질 성분의 비는 약 100:1 내지 약 1:100의 범위일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 활성제 대 단백질의 비는 약 100:1 내지 약 1:1, 약 90:1 내지 약 10:1, 약 85:1 내지 약 15:1, 약 80:1 내지 약 25:1, 또는 75:1 내지 약 50:1의 범위일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 활성제 대 단백질 성분의 비는 약 75:1이다. 이 비는 중량, 질량, 또는 몰 기준일 수 있다.

[0142] 일반적으로, 임의의 양이온성 분자가 본 명세서에 개시된 약물 담체 또는 제형에 사용될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "양이온성 분자"는 순(net) 양전하를 띠고 있는 분자를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 양이온성 분자는 폴리아민이다. 예시적인 양이온성 분자는 다음을 포함하지만 이로 한정되지 않는다: 푸트레신(부탄-1,4-디아민), 카다베린(펜탄-1,5-디아민), 스퍼미딘, 스퍼민, 시클렌(1,4,7,10-테트라아자사이클로데칸), 시클람(1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸), 선형 폴리에틸렌이민(폴리(이미노에틸렌)), 노르스퍼미딘, p-페닐렌디아민(1,4-디아미노벤젠), 디에틸렌트리아민(N-(2-아미노에틸)-1,2-에탄디아민), 서모스퍼민, 트리스(2-아미노에틸)아민, 헥사메틸렌디아민, 베타-라이신(3,6-디아미노헥산산), m-페닐렌디아민(1,3-디아미노벤젠), 디아미노프로판 (1,2-디아미노프로판), 에틸렌디아민 디하이드로요오다이드, 및 폴리아민 D 400(폴리옥시알킬렌아민 D 400).

[0143] 양이온성 분자는 약물 담체의 약 0.01% 내지 약 99% (w/w)를 구성할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 양이온성 분자는 약물 담체의 총 중량의 0.1% (w/w) 초과, 0.5% (w/w) 초과, 1% (w/w) 초과, 2% (w/w) 초과, 3% (w/w) 초과, 4% (w/w) 초과, 5% (w/w) 초과, 6% (w/w) 초과, 7% (w/w) 초과, 8% (w/w) 초과, 9% (w/w) 초과, 10% (w/w) 초과, 11% (w/w) 초과, 12% (w/w) 초과, 13% (w/w) 초과, 14% (w/w) 초과, 15% (w/w) 초과, 16% (w/w) 초과, 17% (w/w) 초과, 18% (w/w) 초과, 19% (w/w) 초과, 20% (w/w) 초과, 25% (w/w) 초과, 30% (w/w) 초과, 35% (w/w) 초과, 40% (w/w) 초과, 45% (w/w) 초과, 또는 50% (w/w) 초과를 구성한다. 전형적으로, 약물 담체 내의 양이온성 분자의 함량은 약 1 내지 25% (w/w), 약 0.1 내지 10% (w/w), 약 0.5 내지 5% (w/w), 또는 약 1 내지 1.5% (w/w)의 범위이다.

[0144] 활성제(예를 들어, DART 또는 다른 항세균제) 대 단백질 성분의 비는 임의의 원하는 비일 수 있다. 예를 들어, 활성제 대 단백질 성분의 비는 약 100:1 내지 약 1:100의 범위일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 활성제 대 단백질의 비는 약 100:1 내지 약 1:1, 약 90:1 내지 약 10:1, 약 85:1 내지 약 15:1, 약 80:1 내지 약 25:1, 또는 75:1 내지 약 50:1의 범위일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 활성제 대 단백질 성분의 비는 약 75:1이다. 이 비는 중량, 질량, 또는 몰 기준일 수 있다.

[0145] 일반적으로, 임의의 탄수화물 분자가 본 명세서에 개시된 약물 담체 또는 제형에 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 탄수화물은 다당이다. 예시적인 다당은 셀룰로스 유도체, 예컨대 하이드록시에틸-셀룰로스, 하이드록시 프로필-메틸-셀룰로스 및 카르복시메틸-셀룰로스; 글리코사미노글리칸, 예컨대 히알루론산, 콘드로이틴 설페이트, 키틴 및 키토산; 전분 유도체, 예컨대 전분/하이드록시에틸 전분; 아가로스; 및 알기네이트 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 탄수화물은 키토산 및 그의 유도체, 알기네이트 및 그의 유도체, 풀루란, 그의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0146] 탄수화물은 약물 담체의 약 0.01% 내지 약 99% (w/w)를 구성할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 탄수화물은 약물 담체의 총 중량의 0.1% (w/w) 초과, 0.5% (w/w) 초과, 1% (w/w) 초과, 2% (w/w) 초과, 3% (w/w) 초과, 4% (w/w) 초과, 5% (w/w) 초과, 6% (w/w) 초과, 7% (w/w) 초과, 8% (w/w) 초과, 9% (w/w) 초과, 10% (w/w) 초과, 11% (w/w) 초과, 12% (w/w) 초과, 13% (w/w) 초과, 14% (w/w) 초과, 15% (w/w) 초과, 16% (w/w) 초과, 17% (w/w) 초과, 18% (w/w) 초과, 19% (w/w) 초과, 20% (w/w) 초과, 25% (w/w) 초과, 30% (w/w) 초과, 35% (w/w) 초과, 40% (w/w) 초과, 45% (w/w) 초과, 또는 50% (w/w) 초과를 구성한다. 전형적으로, 약물 담체 내의 탄수화물의 함량은 약 1 내지 25% (w/w), 약 0.1 내지 10% (w/w), 약 0.5 내지 5% (w/w), 또는 약 1 내지 1.5% (w/w)의 범위이다.

[0147] 활성제(예를 들어, DART 또는 다른 항세균제) 대 탄수화물의 비는 임의의 원하는 비일 수 있다. 예를 들어, 활성제 대 탄수화물의 비는 약 100:1 내지 약 1:100의 범위일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 활성제 대 탄수화물의 비는 약 100:1 내지 약 1:1, 약 90:1 내지 약 10:1, 약 85:1 내지 약 15:1, 약 80:1 내지 약 25:1, 또는 75:1 내지 약 50:1의 범위일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 활성제 대 탄수화물의 비는 약 75:1이다. 이 비는 중량, 질량, 또는 몰 기준일 수 있다.

[0148] 일부 실시 형태에서, 약물 담체는 부형제를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 부형제는 습윤제이다. 제한 없이, 습윤제는 알킬 설페이트, 예를 들어 소듐 라우릴 설페이트, 소듐 스테아릴 설페이트, 소듐 올레일 설페이트 및 소듐 세틸 설페이트, 알킬 아릴 설포네이트, 예를 들어 소듐 도데실벤젠 설포네이트 및 디알킬 소듐

설포석시네이트, 예를 들어 소듐 비스-(2-에틸헥실)설포석시네이트로부터 선택될 수 있으며, 가장 바람직하게는 소듐 라우릴 설페이트이다. 약제학적으로 허용되는 습윤제의 추가의 예에는 벤제토늄 클로라이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 도쿠세이트 소듐, 폴록사머, 폴리소르베이트 및 소르비탄 에스테르가 포함된다.

[0149] 일부 실시 형태에서, 부형제는 안정제, 예를 들어 표면 안정제이다. 적합한 표면 안정제는 바람직하게는 알려진 유기 및 무기 약제학적 부형제로부터 선택될 수 있다. 그러한 부형제는 고 및 저 친수성 친유성 균형(HLB)을 갖는 다양한 중합체, 저분자량 올리고머, 천연 생성물, 및 계면활성제를 포함한다. 바람직한 표면 안정제는 비이온성 및 이온성 계면활성제를 포함한다. 둘 이상의 표면 안정제가 조합하여 사용될 수 있다. 표면 안정제의 대표적인 예에는 다음이 포함된다: 소듐 도쿠세이트, 세틸 피리디늄 클로라이드, 젤라틴, 카세인, 레시틴(포스파티드), 텍스트란, 글리세롤, 아카시아 검, 콜레스테롤, 트래거캔스, 스테아르산, 벤잘코늄 클로라이드, 갈슘 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 세토스테아릴 알코올, 세토마크로콜 유화 왁스, 소르비탄 에스테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르(예를 들어, 마크로콜 에테르, 예컨대 세토마크로콜 1000), 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(예를 들어, 구매가능한 Tween®, 예컨대 Tween 20® 및 Tween 80® (ICI Specialty Chemicals사)); 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, Carbowax 3350® 및 1450®, 및 Carbopol 934® (Union Carbide사)), 도데실 트리메틸 암모늄 브로마이드, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 콜로이드성 이산화규소, 포스페이트, 소듐 도데실설페이트, 카르복시메틸셀룰로스 갈슘, 하이드록시프로필 셀룰로스(예를 들어, HPC, HPC-SL, 및 HPC-L), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스 프탈레이트, 비결정질 셀룰로스, 규산알루미늄마그네슘, 트리에탄올아민, 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 에틸렌 옥사이드 및 포름알데하이드를 갖는 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 중합체(틸록사폴, 수퍼리온, 및 트리톤으로도 알려짐), 폴록사머(예를 들어, Pluronic F68® 및 F108®, 이들은 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체임); 폴록사민(예를 들어, Tetronic 908® (Poloxamine 908®로도 알려져 있으며, 이는 프로필렌 옥사이드 및 에틸렌 옥사이드의 에틸렌디아민에 대한 순차적 부가로부터 유도된 사작용성 블록 공중합체임, 미국 뉴저지주 파시페나 소재의 BASF Wyandotte Corporation사)); 하전된 인지질, 예컨대 디미리스토일 포스파티딜 글리세롤, 디옥틸설포석시네이트(DOSS); Tetronic 1508® (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation사), 소듐 설포석신산의 디알킬에스테르(예를 들어, Aerosol OT® (이는 소듐 설포석신산의 디옥틸 에스테르임, American Cyanamid사)); Duponol P® (이는 소듐 라우릴 설페이트임, DuPont사); Triton X-200® (이는 알킬아릴 폴리에테르 설포네이트임, Rohm and Haas사); Crodestas F-1 10® (이는 수크로스 스테아레이트 및 수크로스 디스테아레이트의 혼합물임, Croda Inc.사); p-이소노닐페녹시폴리-(글리시들) (Olin-10G® 또는 계면활성제 10-G®로도 알려짐, 미국 코네티컷주 샘포드 소재의 Olin Chemicals사); Crodestas SL- 40® (Croda, Inc.사); 데카노일-N-메틸글루카미드; n-데실 β-D-글루코피라노사이드; n-데실 β-D-말토피라노사이드; n-도데실 β-D-글루코피라노사이드; n-도데실 β-D-말토사이드; 헵타노일-N-메틸글루카미드; n-헵틸-β-D-글루코피라노사이드; n-헵틸 β-D-티오글루코사이드; n-헥실 β-D-글루코피라노사이드; 노나노일-N-메틸글루카미드; n-노일 β-D-글루코피라노사이드; 옥타노일-N-메틸글루카미드; n-옥틸-β-D-글루코피라노사이드; 옥틸 β-D-티오글루코피라노사이드 등. 이들 표면 안정제의 대부분은 알려진 약제학적 부형제이고 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients, published jointly by the American Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986)]에 상세히 기재되어 있으며, 이의 내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다. 일 실시 형태에서, 부형제는 소듐 도쿠세이트이다.

[0150] 일반적으로, 약물 담체는 평균 직경이 약 5 nm 내지 약 20,000 nm이다. 일부 실시 형태에서, 약물 담체는 평균 직경이 약 5 nm 내지 약 5,000 nm이다. 일부 실시 형태에서, 약물 담체는 평균 직경이 약 50 nm 내지 약 2500 nm이다. 일부 실시 형태에서, 약물 담체는 평균 직경이 약 100 nm 내지 약 2000 nm이다. 일부 실시 형태에서, 약물 담체는 평균 직경이 약 150 nm 내지 약 1700 nm이다. 일부 실시 형태에서, 약물 담체는 평균 직경이 약 200 nm 내지 약 1500 nm이다. 일부 실시 형태에서, 약물 담체는 평균 직경이 약 260 nm이다. 일 실시 형태에서, 약물 담체는 평균 직경이 약 30 nm 내지 약 150 nm이다. 일부 실시 형태에서, 약물 담체는 평균 직경이 약 100 nm 내지 약 1000 nm, 약 200 nm 내지 약 800 nm, 약 200 nm 내지 약 700 nm, 또는 약 300 nm 내지 약 700 nm이다.

[0151] 일반적으로, 본 명세서에 개시된 약물 담체는 임의의 형상 또는 형태, 예를 들어 구형, 봉형, 타원형, 원통형, 캡슐형 또는 원판형을 가질 수 있다.

[0152] 일부 실시 형태에서, 약물 담체는 미세-크기로 지정될 수 있고 약 1 μm 내지 약 1000 μm의 크기를 가질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 약물 담체는 나노-크기로 지정될 수 있고 약 0.1 nm 내지 약 1000 nm의 크기를 가질

수 있다. 일부 실시 형태에서, 약물 담체는 미세입자 또는 나노입자이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "미세입자"는 입자 크기가 약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 1000  $\mu\text{m}$ 인 입자를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "나노입자"는 입자 크기가 약 0.1 nm 내지 약 1000 nm인 입자를 지칭한다.

[0153] 입자는 통상적으로, 지시된 "크기"의 주위에서 크기들의 분포를 나타냄이 당업자에 의해 이해될 것이다. 달리 기재되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "약물 담체 크기" 및 "입자 크기"는 약물 담체 또는 입자의 크기 분포의 모드, 즉 크기 분포에서 가장 빈번하게 발생하는 값을 지칭한다. 약물 담체 또는 입자 크기를 측정하기 위한 방법은 당업자에게 알려져 있으며, 예를 들어 동적 광산란(예컨대, 광상관 분광법 (photocorrelation spectroscopy), 레이저 회절, 소각 레이저 광산란(low-angle laser light scattering, LALLS), 및 중간각 레이저 광산란(medium-angle laser light scattering, MALLS)), 광 차폐 방법(light obscuration method)(예컨대, 쿨터(Coulter) 분석 방법), 또는 다른 기법(예컨대, 레올로지(rheology), 및 광 또는 전자 현미경법)에 의해서이다.

[0154] 일부 실시 형태에서, 약물 담체는 실질적으로 구형일 수 있다. "실질적으로 구형"이 의미하는 것은 약물 담체 단면의 최장 대 최단 직각 축들의 길이의 비가 약 1.5 이하라는 것이다. 실질적으로 구형은 대칭성을 필요로 하지 않는다. 또한, 약물 담체는 약물 담체의 전체 크기와 비교할 때 규모가 작은 선 또는 만입부 또는 돌출부와 같은 표면 텍스처화(surface texturing)를 가질 수 있고, 여전히 실질적으로 구형일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 약물 담체의 최장 축과 최단 축 사이의 길이의 비는 약 1.5 이하, 약 1.45 이하, 약 1.4 이하, 약 1.35 이하, 약 1.30 이하, 약 1.25 이하, 약 1.20 이하, 약 1.15 이하, 약 1.1 이하이다. 이론에 의해 구어되고자 함이 없이, 실질적으로 구형인 약물 담체에서 표면 접촉이 최소화되는데, 이는 저장 시에 약물 담체들의 바람직하지 않은 응집을 최소화한다. 많은 결정 또는 플레이크는 평평한 표면을 가져서 큰 표면 접촉 면적을 가능하게 할 수 있는데, 여기서 이온성 또는 비이온성 상호작용에 의해 응집이 일어날 수 있다. 구체는 훨씬 더 작은 면적에 걸쳐 접촉을 허용한다.

[0155] 일부 실시 형태에서, 약물 담체는 실질적으로 동일한 입자 크기를 갖는다. 상대적으로 큰 약물 담체 및 상대적으로 작은 약물 담체 둘 모두가 존재하는 폭넓은 크기 분포를 갖는 약물 담체는 더 작은 약물 담체가 약물 담체들 사이의 갭 내에 충전될 수 있게 하여, 그럼으로써 새로운 접촉 표면을 생성시키게 된다. 폭넓은 크기 분포는 응집 결합을 위한 많은 접촉 기회를 만듦으로써 더 큰 구체를 생성하게 될 수 있다. 본 명세서에 기재된 약물 담체는 좁은 크기 분포 내에 있으며, 그럼으로써 접촉 응집에 대한 기회를 최소화한다. "좁은 크기 분포"가 의미하는 것은 작은 구형 입자의 90번째 백분위수의 부피 직경 대 10번째 백분위수의 부피 직경의 비가 5 이하인 입자 크기 분포이다. 일부 실시 형태에서, 작은 구형 입자의 90번째 백분위수의 부피 직경 대 10번째 백분위수의 부피 직경은 4.5 이하, 4 이하, 3.5 이하, 3 이하, 2.5 이하, 2 이하, 1.5 이하, 1.45 이하, 1.40 이하, 1.35 이하, 1.3 이하, 1.25 이하, 1.20 이하, 1.15 이하, 또는 1.1 이하이다.

[0156] 기하 표준 편차(GSD)가 또한 좁은 크기 분포를 나타내는 데 사용될 수 있다. GSD 계산은 15.9% 및 84.1%의 백분율 미만의 누적에서의 유효 컷오프 직경(effective cutoff diameter, ECD)을 결정하는 것을 수반하였다. GSD는 84.17% 미만의 ECD의 대 15.9% 미만의 ECD의 비의 제곱근과 동일하다. GSD는  $GSD < 2.5$ 일 때 좁은 크기 분포를 갖는다. 일부 실시 형태에서, GSD는 2 미만, 1.75 미만, 또는 1.5 미만이다. 일 실시 형태에서, GSD는 1.8 미만이다.

[0157] 한편, 코팅된 입자의 관점에서 약물 담체를 논의하고 있는데, 활성제 및 하나 이상의 추가 성분들과 함께 제형화될 수 있는 적어도 8가지 유형의 약물 담체가 있다. 상이한 유형의 약물 담체는 다음과 같을 수 있다: ((1) 활성제에 의해 형성된 코어를 포함하고 여기에 추가 성분이 흡수되거나, 또는 추가 성분이 약물 담체 코어 상에 하나 이상의 코팅 층을 형성하는 약물 담체; (2) 활성제 및 추가 성분의 대체로 균질한 혼합물을 포함하는 약물 담체; (3) 활성제 및 추가 성분의 대체로 균질한 혼합물을 포함하는 코어를 포함하고, 추가 성분이 약물 담체 코어 상에 하나 이상의 코팅 층을 형성하는 약물 담체; (4) 추가 성분에 의해 형성된 코어를 포함하고 활성제가 약물 담체 코어 상에 하나 이상의 코팅 층을 형성하는 약물 담체; (5) 활성제 및 추가 성분의 대체로 균질한 혼합물을 포함하는 코어를 포함하고 활성제가 약물 담체 코어 위로 하나 이상의 코팅을 형성하는 약물 담체; (6) 활성제 및 추가 성분 이외 재료의 코어를 포함하고 활성제 및 추가 성분의 혼합물이 약물 담체 코어 상에 하나 이상의 코팅 층을 형성하는 약물 담체; (7) 활성제 및 추가 성분의 대체로 균질한 혼합물을 포함하는 코어를 포함하고 활성제 또는 추가 성분 이외의 재료가 약물 담체 코어 상에 하나 이상의 코팅 층을 형성하는 약물 담체; (8) 활성제를 포함하는 리포솜; (9) 에멀전, 예를 들어 유/수/유(oil/water/oil) 또는 수/유/수(water/oil/water) 에멀전; (10) 미셀; (11) 소구체; (12) 현탁액; (13) 분산물; (14) 소포; (15) 응집체; 및 (16) (1) 내지 (15)의 약물 담체들 중 임의의 것을 포함하고 활성제 또는 추가 성분 이외의 재료의 하나 이상의

층을 추가로 포함하는 약물 담체. (16)의 약물 담체에서, 추가의 층은 최외층이거나, 코어 상의 첫 번째 층이거나, (1) 내지 (15)에 기재된 층들 사이에 배치되어 있거나, 이들의 임의의 조합일 수 있다. 제한 없이, 코팅 층은 상기에 나타난 것들 이외의 성분들을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기에 나타난 코팅 성분은 다른 분자 또는 조성물과 혼합된 코팅 층을 형성할 수 있다. 이는 특정된 성분이 그 자체만으로 코팅 층을 형성할 수 없을 수 있는 경우에 유용할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 입자는 활성제를 포함하는 코어를 포함하고 추가 성분이 코어 상에 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 이상)의 코팅 층을 형성한다.

[0158] 일부 실시 형태에서, 약물 담체는 리포솜의 형태일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 리포솜은 수성 내부를 에워싸는 지질-함유 막을 갖는 구조이다. 리포솜은 하나 이상의 지질 막을 가질 수 있다. 올리고라벨라의 큰 소포 및 멀티라벨라 소포는 통상 동심원인 다수의 막 층을 갖는다. 비동심원인 수 개의 막을 갖는 리포솜, 즉 더 큰 소포 내에 들어 있는 수 개의 더 작은 소포는 다포성(multivesicular) 소포로 불린다.

[0159] 리포솜은 하나 이상의 추가 지질 및/또는 다른 성분, 예컨대 스테롤, 예를 들어 콜레스테롤을 추가로 포함할 수 있다. 추가 지질은 다양한 목적을 위하여, 예컨대 지질 산화를 방지하기 위하여, 이중층을 안정화하기 위하여, 형성 동안 응집을 감소시키기 위하여, 또는 리간드를 리포솜 표면 상에 부착시키기 위하여 리포솜 조성물 내에 포함될 수 있다. 다수의 추가 지질 및/또는 다른 성분 중 임의의 것이 존재할 수 있으며, 이에 양친매성, 중성, 양이온성, 음이온성 지질, 및 프로그램 가능 융합 지질이 포함된다. 그러한 지질 및/또는 성분은 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 지질에 더하여, 리포솜은 본 명세서에 기재된 첨가제들 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0160] 리포솜 조성물은 당업계에 알려진 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 4,235,871; 4,737,323; 4,897,355 및 5,171,678; 국제 특허 출원 공개 WO 96/14057 및 WO 96/37194; 문헌[Felgner, P. L. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA (1987) 8:7413-7417], 문헌[Bangham, *et al. M. Mol. Biol.* (1965) 23:238], 문헌[Olson, *et al. Biochim. Biophys. Acta* (1979) 557:9], 문헌[Szoka, *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* (1978) 75: 4194], 문헌[Mayhew, *et al. Biochim. Biophys. Acta* (1984) 775:169], 문헌[Kim, *et al. Biochim. Biophys. Acta* (1983) 728:339], 및 문헌[Fukunaga, *et al. Endocrinol.* (1984) 115:757]을 참조한다.

[0161] 일부 실시 형태에서, 약물 담체는 미셀일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "미셀"은 특정 유형의 분자 집합체로서, 여기서는 양친매성 분자가 구형 구조로 배열되어서, 분자 상의 모든 소수성 부분은 내측을 향하게 되고, 친수성 부분은 주위 수성 상(aqueous phase)과 접촉한 상태에 있게 된다. 역배열.

[0162] 일부 실시 형태에서, 약물 담체는 에멀전일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "에멀전"은 한 액체가 다른 한 액체 중에 소적(droplet) 형태로 분산된 불균질 시스템이다. 종종 에멀전은 서로 친밀하게 혼합되고 분산된 2개의 불혼화성 액체 상을 포함하는 2상 시스템이다. 에멀전의 상들 중 어느 것인가 하나는 반고체 또는 고체일 수 있는데, 이는 에멀전-스타일 연고 베이스 및 크림의 경우와 같다. 활성제는 수성 상 또는 유성 상 중 어느 것인가 하나의 상 중에 용액으로서 존재하거나, 또는 그 자체가 별개의 상으로서 존재할 수 있다.

[0163] 일부 실시 형태에서, 약물 담체는 마이크로에멀전으로서 제형화될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "마이크로에멀전"은 광학적으로 등방성이고 열역학적으로 안정한 단일 액체 용액인 물, 오일 및 양친매성 물질의 시스템을 지칭한다. 마이크로에멀전은 또한 표면-활성 분자의 계면 필름에 의해 안정화되는 2개의 불혼화성 액체의 열역학적으로 안정하고 등방적으로 투명한 분산물을 포함한다.

[0164] 피부, 경구 및 비경구 경로를 통한 에멀전 제형의 적용 및 그의 제조 방법은 문헌에 검토되어 있으며, 예를 들어 문헌[Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199]; 문헌[Rosoff, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245]; 및 문헌[Block, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335]을 참조하며, 이들의 내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0165] 약물 담체는 당업계에 잘 알려진 방법 및 기기를 사용하여 제작될 수 있다. 예를 들어, 약물 담체는 미세침전(microprecipitation), 캡슐화(encapsulation), 탈응집(deaggregation), 탈응집 및 캡슐화의 혼성, 균질화, 탈응집 및 고온 균질화의 혼성, 또는 이들의 임의의 조합을 사용하여 제조될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 입자의 제조 공정은 원하는 크기의 입자를 선택하는 단계를 포함한다.

- [0166] DART, 비-DART, 및 병용물 API에 적용가능한 제형 특징
- [0167] 본 발명은 DART를 포함하는 조성물 또는 제형을 제공한다. 본 발명은 또한 API로서 항세균제를 포함하는 조성물 또는 제형을 제공하며, 여기서 항세균제는 DART 분자가 아니다. 일부 실시 형태에서, 제형은 둘 이상의 상이한 API를 포함하는데, 예를 들어 2개의 상이한 DART, DART가 아닌 2개의 상이한 항세균제, 또는 DART 분자 및 DART가 아닌 항세균제이다. 일부 실시 형태에서, DART 또는 항세균제는 API를 위한 약물 담체로서 제형화된다. 제한 없이, 제형 또는 조성물은 당업계에 알려진 임의의 적절한 경로에 의한 투여를 위해 제형화될 수 있으며, 이러한 투여 경로에는 국소 경로(협측 및 설하 경로를 포함함) 및 경구 또는 비경구 경로 - 정맥내, 근육내, 피하, 경피, 기도(에어로졸), 폐, 비강, 및 직장 투여가 포함됨 - 가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 예시적인 투여 방식은 국소, 주사, 주입, 점적, 흡입, 또는 섭취를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. "주사"는 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 뇌실내, 관절낭내, 안와내, 심근내, 진피내, 복막내, 림프절내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 뇌내, 척수, 및 낭내 주사 및 주입을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제형은 경구 투여형, 주사형, 에어로졸 또는 흡입제의 형태일 수 있다.
- [0168] 일부 실시 형태에서, 제형은 API로서 둘 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5개 또는 그 이상)의 상이한 항세균제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 제형은 API로서 2개의 상이한 항여드름제를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제형은 API로서 8-클로로 베시플록사신 및 또 다른 항여드름제를 포함한다. 일 실시 형태에서, 제형은 API로서 베시플록사신 및 아다팔렌을 포함한다.
- [0169] 본 명세서에 개시된 제형은 몇몇 유형의 화장용으로 허용되는 국소 비히클을 포함할 수 있는데, 이에겐 용액, 콜로이드성 현탁액, 분산물, 에멀전(마이크로에멀전, 나노에멀전, 다중 및 비수성 에멀전), 하이드로겔, 및 소포(리포솜, 니오솜(niosome), 노바솜(novasome))가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 화장용으로 허용되는 국소 비히클의 성분 및 제형화 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 미국 특허 번호 6,797,697 및 미국 특허 출원 공개 번호 2005/0142094 및 번호 2005/0008604, 국제 특허 출원 공개 번호 2006/029818 및 번호 2000/062743에 기재되어 있으며, 이들 모두의 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다. 당업자는 이들 다양한 제품 형태를 생성하기 위한 다양한 방법을 이해할 것이다.
- [0170] 일부 실시 형태에서, 제형은 크림, 오일, 로션, 세럼, 젤, 선스크린, 네일 바니시, 연고, 폼, 스프레이, 에어로졸, 분말, 스틱, 용액, 현탁액, 분산물, 페이스트, 필, 및 함침 천(예를 들어, "와이프" 또는 티슈)의 형태일 수 있다. 일반적으로, 조성물은 유효량의 활성제를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량"은 원하는 개선을 달성하는 데 필요한 활성제를 함유하는 제형의 그러한 양이다. 일부 실시 형태에서, 제형은 국소 제형이다.
- [0171] 일부 실시 형태에서, 제형은 로션, 크림, 젤, 에멀젼, 오일, 세럼, 분말, 스프레이, 연고, 용액, 현탁액, 분산물, 페이스트, 폼, 필, 필름, 마스크, 패치, 스틱, 롤러, 클렌징 리퀴드 워시, 클렌징 솔리드 바, 페이스트, 폼, 분말, 면도 크림, 함침 천(예를 들어, "와이프" 또는 티슈) 등으로 이루어진 군으로부터 선택된 형태일 수 있다.
- [0172] 일부 실시 형태에서, 제형은 항세균 제형이다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 피부 케어 조성물의 형태의 항세균 조성물이다. 본 명세서에 정의된 바와 같이, 용어 "피부 케어 조성물"은 피부의 상태에 이득을 주거나, 그를 개선하거나, 그를 향상시키거나, 또는 감염성 또는 이환된 질환을 앓고 있는 피부를 치료하는, 피부에 국소 적용되는 물질을 지칭한다. 그러한 피부 케어 조성물은 베이스, 예컨대 비누 베이스, 화장품 베이스, 약제 베이스, 크림 베이스, 연화제 베이스, 및 이들의 조합뿐만 아니라 당업계에 알려진 다른 베이스도 포함한다.
- [0173] 제한 없이, 제형은 임의의 원하는 양의 API를 포함할 수 있다. 예를 들어, 제형은 약 0.01% 내지 약 99% (w/w 또는 w/v)의 API를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제형은 약 0.1% 내지 약 75% (w/w 또는 w/v), 약 1% 내지 약 50% (w/w 또는 w/v), 약 1.5% 내지 약 40% (w/w 또는 w/v)의 API를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제형은 약 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 5%, 7.5%, 10%, 12.5%, 15%, 17.5%, 20%, 22.5%, 또는 25% (w/w 또는 w/v)의 API를 포함할 수 있다.
- [0174] 일부 실시 형태에서, 제형은 API에 더하여 하나 이상의 아연 화합물을 포함할 수 있다. 이론에 의해 구애되고 자 함이 없이, 아연 화합물은 피지 분비의 억제 및 여드름 염증의 감소를 도울 수 있다. 예시적인 아연 화합물은 아연 아세테이트, 아연 메티오닌, 아연 피콜리돈 카르복실산, 황화아연, 아연 글루코네이트, 아연 피콜리네이트, 황산아연, 아연 시트레이트 등을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 제한 없이, 제형은 임의의 원하는

양의 아연 화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제형은 약 0.01% 내지 약 99% (w/w 또는 w/v)의 아연 화합물을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제형은 약 0.1% 내지 약 75% (w/w 또는 w/v), 약 1% 내지 약 50% (w/w 또는 w/v), 약 1.5% 내지 약 40% (w/w 또는 w/v), 약 2% 내지 약 25% (w/w 또는 w/v), 또는 약 2.5% 내지 약 25% (w/w 또는 w/v)의 아연 화합물을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제형은 약 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 5%, 7.5%, 10%, 12.5%, 15%, 17.5%, 20%, 22.5%, 또는 25% (w/w 또는 w/v)의 아연 화합물을 포함할 수 있다.

[0175] 일부 실시 형태에서, 제형은 하나 이상의 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 제한 없이, 부형제는 유화제, 보존제, 계면활성제, 오일, 지질, 왁스, 안정제, 레올로지 조절제(rheology modifier) 또는 증점제(겔화제), 연화제, 보습제, 컨디셔닝제, 방향제/향료, 증강제, 보존제, 불투명화제, 향산화제, 청량제, 필름 형성제, 연마제, 박피제, 착색제, pH 조절제, 용매, 비히클, 침투 향상제, 투과 향상제, 펄화제(pearlizing agent), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 제형 내의 부형제의 양은 약 5% 내지 99.99% (w/w 또는 w/v)의 범위일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제형은 하나 이상의 GRAS 성분을 포함한다.

[0176] 일반적으로, 제형의 의도된 용도의 pH는 대체로 약 pH 2 내지 약 pH 10, 약 pH 3 내지 약 pH 9, 약 pH 4 내지 약 pH 8, 또는 약 pH 5.0 내지 약 pH 7.5 또는 약 pH 5 내지 약 6.5의 범위일 것이다. 사용될 수 있는 적합한 pH 조절제는 유기 또는 무기 산 및 염기 중 하나 이상을 포함하며, 이에는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄, 인산염 완충제, 시트르산, 아세트산, 푸마르산, 염산, 말산, 질산, 인산, 프로피온산, 황산, 타르타르산, 트리에틸 아민 등이 포함된다.

[0177] 전형적으로, 피부 케어 조성물을 위한 화장용으로 허용되는 매체는 물 및 다른 용매를 포함하는데, 이때 다른 용매는 미네랄 오일 및 지방 알코올을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 화장용으로 허용되는 매체는 조성물의 약 10 중량% 내지 약 99.99 중량%, 바람직하게는 조성물의 약 50 중량% 내지 약 99 중량%이고, 다른 첨가제의 부재 하에서 조성물의 균형을 형성할 수 있다.

[0178] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "화장용으로 허용되는 매체"는 피부를 치료하는 데 사용되는 제품을 제형화하기 위해 당업자에 의해 사용되는 하나 이상의 성분을 함유하고 피부, 모발 및/또는 손발톱을 치료하는 데 사용되는 제형을 지칭한다. 화장용으로 허용되는 매체는 임의의 적합한 형태, 즉 액체, 크림, 에멀전, 겔, 증점 로션 또는 분말일 수 있고, 전형적으로 물을 함유할 것이고, 화장용으로 허용되는 용매 및/또는 하나 이상의 계면활성제를 함유할 수 있다.

[0179] 제형은 하나 이상의 종래의 기능성 화장용 또는 피부과용 첨가제 또는 애드주반트(adjutant)를 포함할 수 있는데, 단 이들은 최종 제품에 요구되는 저자극성(mildness), 성능 또는 미적 특성을 방해하지 않아야 한다. CTFA(Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association, 미국화장품협회; 지금은 개인케어제품협의회(Personal Care Products Council)로 알려짐)의 국제화장품원료집(문헌[*International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook*, Eleventh Edition (2006)]), 및 문헌[*McCutcheon's Functional Materials*, North America and Internationals Editions, MC Publishing Co. (2007)]은 피부 케어 조성물에 일반적으로 사용되는 매우 다양한 화장품 및 의약품 성분을 기재하며, 이들은 본 발명의 조성물에 사용하기에 적합하다. 본 발명의 조성물은 넓은 범위의 이들 추가의 선택적 성분을 함유할 수 있다. 첨가된 성분의 총 농도는 통상 총 조성물의 약 20 중량% 미만, 바람직하게는 약 5 중량% 미만, 그리고 가장 바람직하게는 약 3 중량% 미만이다. 그러한 성분은 계면활성제, 연화제, 보습제, 안정제, 필름-형성 물질, 방향제, 착색제, 킬레이트화제, 보존제, 향산화제, pH 조절제, 향미생물제, 방수제, 건조감 조절제(dry feel modifier), 비타민, 식물 추출물, 하이드록시산(예컨대, 알파-하이드록시산 및 베타-하이드록시산), 및 선리스 태닝제를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0180] 제형은 다음의 기초적인 화장품 원료 중 하나 이상을 포함할 수 있는데, 이에는 탄화수소, 에스테르, 지방 알코올, 지방산, 유화제, 습윤제, 점도 개질제, 및 실리코네 물질이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 제형은 넓은 범위의 이들 기초적인 성분을 함유할 수 있다. 첨가된 성분의 총 농도는 통상 총 제형의 50 중량% 미만, 바람직하게는 20 중량% 미만, 그리고 가장 바람직하게는 10 중량% 미만이다. 당업자는 원하는 제품 형태를 달성하기 위하여 이들 기초적인 성분을 사용하기 위한 다양한 농도 및 조합을 이해할 것이다.

[0181] 사용될 수 있는 적합한 지질은 탄화수소, 지방 알코올, 지방산, 글리세라이드 또는 지방산과 C<sub>1</sub>-C<sub>36</sub> 알칸올의 에스테르 중 하나 이상을 포함한다. 탄화수소는 파라핀 또는 석유 젤리를 포함할 수 있다. 지방 알코올은 데칸올, 도데칸올, 테트라데칸올, 헥사데칸올 또는 옥타데칸올을 포함할 수 있다. 지방산은 C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub> 알칸산, 예컨대 헥산산, 옥탄산, 데칸산, 도데칸산, 테트라데칸산, 헥사데칸산, 옥타데칸산, 불포화 지방산, 예컨대 올레산 및

리놀레산을 포함할 수 있다. 글리세라이드는 올리브유, 피마자유, 참깨유, 카프릴산/카프르산 트리글리세라이드 또는 팔미트산 및/또는 스테아르산과의 글리세롤 모노-, 디- 및 트리-에스테르를 포함할 수 있다. 지방산의 에스테르는 C<sub>1</sub>-C<sub>36</sub> 알칸올, 예컨대 밀납, 카르나우바 왁스, 세틸 팔미테이트, 라놀린, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 스테아레이트, 올레산 데실 에스테르, 에틸 올레레이트 및 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 알칸산 에스테르 등을 포함할 수 있다.

- [0182] 적합한 탄화수소는 미네랄 오일, 이소헥사데칸, 스쿠알란, 수소화 폴리이소부텐, 바셀린, 파라핀, 미세결정질 왁스, 및 폴리에틸렌을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 오일은 아몬드유, 아프리카트 종자유, 보리지유, 카놀라유, 코코넛유, 옥수수유, 면실유, 어유, 호호바콩유, 라드유, 아마인유, 마카다미아 너트 보일유 (boiled macadamia nut oil), 미네랄 오일, 올리브유, 땅콩유, 홍화유, 참깨유, 대두유, 스쿠알란, 해바라기씨유, 트리카프릴린(1,2,3 트리옥타노일 글리세롤), 및 배아유 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 사용되는 오일의 바람직한 양은 조성물의 약 5 내지 약 25% w/w의 범위, 그리고 더 바람직하게는 약 5% 내지 약 20% w/w의 범위이다.
- [0183] 사용될 수 있는 적합한 에스테르는 이소프로필 팔미테이트, 옥틸 스테아레이트, 카프릴산/카프르산 트리글리세라이드, 식물 왁스(카넬릴라(Canelilla), 카라나우바(Caranauba)), 식물유(천연 글리세라이드) 및 식물성 오일(호호바)을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0184] 사용될 수 있는 적합한 지방 알코올은 미리스틸, 세틸, 스테아릴, 이소스테아릴, 및 베헤닐을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0185] 사용될 수 있는 적합한 유화제는 음이온성 (TEA/K 스테아레이트(트리에탄올아민/포타슘 스테아레이트), 소듐 라우릴 스테아레이트, 소듐 세테아릴 설페이트, 및 밀랍/붕사), 비이온성 (글리세롤 디-스테아레이트, PEG (폴리에틸렌글리콜)-100 스테아레이트, 폴리소르베이트 20, 스테아레스 2 및 스테아레스 20), 및 양이온성 (디스테아릴디메틸암모늄 클로라이드, 베헤날코늄 클로라이드 및 스테아피륨 클로라이드), 중합체성 (아크릴레이트/C10-30 알킬 아크릴레이트 가교중합체, 폴리아크릴아미드, 폴리쿼터늄-37, 프로필렌 글리콜, 디카프릴레이트/디카프레이트 및 PPG-1 트리데세쓰-6), 및 실리콘계 물질 (알킬 개질된 디메티콘 코폴리올), 및 폴리글리세릴 에스테르, 및 에톡실화 디-지방 에스테르를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 추가의 적합한 유화제/계면활성제는 이온성 폴리소르베이트 계면활성제, Tween® 20, Tween® 40, Tween® 60, Tween® 80, 노닐페놀 폴리에틸렌 글리콜 에테르, (알킬페놀-하이드록시폴리옥시에틸렌), 폴리(옥시-1,2-에탄디일), 알파-(4-노닐페놀)-오메가-하이드록시-, 분지형(즉, Tergitol® NP-40 계면활성제), 노닐페놀 폴리에틸렌 글리콜 에테르 혼합물(즉, Tergitol® NP-70 (70% AQ) 계면활성제), 페녹시폴리에톡시에탄올 및 그의 중합체, 예컨대 Triton®, Poloxamer®, Span®, Tyloxapol®, 상이한 등급의 Brij, 소듐 도데실 설페이트 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 사용되는 유화제/계면활성제의 바람직한 양은 조성물의 약 0.1% 내지 약 10% w/w의 범위이다.
- [0186] 사용하기 위한 예시적인 습윤제는 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 부틸렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 헥실렌 글리콜, 아세트아미드 MEA(아세틸에탄올아민), 꿀, 및 소듐 PCA(소듐-2-피롤리돈 카르복실레이트), 소르비톨, 트리아세틴 등을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0187] 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 점도 개질제는 잔탄 검, 규산알루미늄마그네슘, 셀룰로스 검, 및 수소화 피마자유를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0188] 사용될 수 있는 적합한 증점제는 셀룰로스 중합체, 카르보머 중합체, 카르보머 유도체, 셀룰로스 유도체, 폴리비닐 알코올, 폴록사머, 다당 등 중 하나 이상을 포함한다.
- [0189] 사용될 수 있는 적합한 연화제는 카프릴산/카프르산 트리글리세라이드, 피마자유, 세테아레스-20, 세테아레스-30, 세테아릴 알코올, 세테쓰 20, 세토스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 세틸 스테아릴 알코올, 코코아 버터, 디이소프로필 아디페이트, 글리세린, 글리세릴 모노올레레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 라놀린, 라놀린 알코올, 수소화 라놀린, 액체 파라핀, 리놀레산, 미네랄 오일, 올레산, 백색 바셀린, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 글리콜 지방 알코올 에테르, 폴리옥시프로필렌 15-스테아릴 에테르, 프로필렌 글리콜 스테아레이트, 스쿠알란, 스테아레스-2 또는 -100, 스테아르산, 스테아릴 알코올, 우레아 등 중 하나 이상을 포함한다.
- [0190] 사용될 수 있는 적합한 보존제는 페녹시에탄올, 파라벤(예컨대, 메틸파라벤 및 프로필파라벤), 프로필렌 글리콜, 소르베이트, 우레아 유도체(예컨대, 디아졸린디닐 우레아) 등 중 하나 이상을 포함한다.

- [0191] 사용될 수 있는 적합한 킬레이트화제는 디소듐 EDTA, 에데테이트 트리소듐, 에데테이트 테트라소듐, 디에틸렌아민 펜타아세테이트 등 중 하나 이상을 포함한다.
- [0192] 일부 실시 형태에서, 제형은 알코올, 예컨대 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알코올, 디올 및 트리올, 글리세롤, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 옥탄올 등 중 하나 이상을 포함한다.
- [0193] 일부 실시 형태에서, 제형은 하나 이상의 투과 향상제를 포함한다. 예시적인 투과 향상제는 음이온성 계면활성제, 예컨대 소듐 라우릴 설페이트 및 소듐 라우레이트; 양이온성 계면활성제, 예컨대 세틸피리듐 클로라이드; 비이온성 계면활성제, 예컨대 폴록사머, Brij, Span, Myrj, 및 Tween; 담즙염; 소듐 글리코데옥시콜레이트; 소듐 글리코콜레이트, 소듐 타우로데옥시콜레이트, 소듐 타우로콜레이트, Azone®; 지방산, 예컨대 올레산 및 카프릴산; 사이클로텍스트린, 예컨대 α-, β-, γ- 사이클로텍스트린, 메틸화 β-사이클로텍스트린; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA, 소듐 시트레이트 및 폴리아크릴레이트; 중합체, 예컨대 키토산, 트리메틸 키토산 및 양이온성 아미노산, 예컨대 폴리-L-아르기닌 및 L-라이신을 포함한다. Brij는 다수의 공급업체로부터 구매가능한 비이온성 폴리옥시에틸렌의 패밀리에 대한 상표명이다. Span은 다수의 공급업체로부터 구매가능한, 소르비탄 트리올레이트(Span 85) 및 소르비탄 트리스테아레이트(Span 65) 등과 같은 소르비탄 계면활성제의 패밀리에 대한 상표명이다. Myrj는 다수의 공급업체로부터 구매가능한, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트(Myrj 49) 등과 같은 폴리에톡실화 지방산의 패밀리에 대한 상표명이다. Tween은 다수의 공급업체로부터 구매가능한, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리올레이트(Tween 85) 및 폴리소르베이트 80(Tween 80)과 같은 폴리옥시에틸렌 소르비탄 또는 폴리소르베이트 계면활성제 패밀리에 대한 상표명이다. Azone은 1-도데실헥사하이드로-2h-아제핀-2-온에 대한 상표명이다.
- [0194] 일부 실시 형태에서, 제형은 하나 이상의 침투 향상제를 포함한다. 예시적인 침투 향상제는 지방산, 담즙염, 킬레이트화제, 계면활성제, 및 비-계면활성제를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 예시적인 침투 향상제는 디메틸 설펝사이드; 이소프로필 미리스테이트; 데실, 운데실 또는 도데실 알코올; 프로필렌 글리콜; 폴리에틸렌 글리콜; C9, C10, C11, C12 또는 C12-15 지방 알코올; Azone; 알킬 피롤리돈; 디에톡시 글리콜(Transcutol); 레시틴 등을 포함한다. 계면활성제는 또한 침투 향상제로서 사용될 수 있다.
- [0195] 본 명세서에 개시된 제형은 개인 케어 제품에서의 사용을 위해 알려진 하나 이상의 선택적 성분들을 추가로 포함할 수 있되, 단 선택적 성분들은 본 명세서에 기재된 본질적인 성분들과 물리적 및 화학적으로 양립가능하거나, 또는 달리 제품 안정성, 미관 또는 성능을 과도하게 손상시키지 않는다. 그러한 선택적 성분들의 개별적인 농도는 조성물의 약 0.001 중량% 내지 약 10 중량%의 범위일 수 있다.
- [0196] 조성물에 사용하기 위한 선택적 성분들의 비제한적인 예에는 침착 보조제(deposition aid), 양이온성 중합체, 비이온성 중합체, 분산된 입자, 컨디셔닝제(실리콘 및 유기 컨디셔닝 오일), 습윤제, 현탁화제, 추가의 항비듬 활성제, 점도 개질제, 염료, 비휘발성 용매 또는 희석제(수용성 및 수불용성), 진주광택 보조제, 추가의 계면활성제 또는 비이온성 공계면활성제, 이살충제(pediculocide), pH 조정제, 향료, 보존제, 킬레이트화제, 단백질, 피부 활성제, 선스크린, UV 흡수제, 비타민, 향산화제, 보존제, 충전제, 계면활성제, UVA 및/또는 UVB 선스크린, 방향제, 증점제, 습윤제, 음이온성 중합체, 비이온성 중합체, 양쪽성 중합체, 점도/거품 안정제, 불투명화제/ 필화제, 봉쇄제, 안정제, 습윤제, 정전기 방지제, 동결방지제, 완충제, 염료, 및 안료가 포함된다. 이들 애쥬번트는 화장품 분야에 잘 알려져 있으며, 많은 간행물에 기재되어 있는데, 예를 들어 문헌[*Harry's Book of Cosmetology*, 8th edition, Martin Rieger, ed., Chemical Publishing, New York (2000)]을 참조한다.
- [0197] 본 명세서에 개시된 조성물은 또한 침착 보조제를 포함할 수 있다. 침착 보조제는 조성 성분들의 침착을 효과적으로 향상시키기 위해 포함된다. 침착 보조제는 모발, 두피, 또는 피부 상에의 조성 성분들의 침착을 향상시키는 임의의 물질을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 침착 보조제는 양이온성 중합체이다. 조성물 중 침착 보조제의 농도는 성분들의 침착을 효과적으로 향상시키기 위해 충분해야 하고, 전형적으로 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 5 중량%, 바람직하게는 약 0.075 중량% 내지 약 2.5 중량%, 더 바람직하게는 약 0.1 중량% 내지 약 1.0 중량%의 범위이다.
- [0198] 본 명세서에 개시된 조성물은 양이온성 중합체를 포함할 수 있다. 조성물 중 양이온성 중합체의 농도는 전형적으로 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 3 중량%, 바람직하게는 약 0.075 중량% 내지 약 2.0 중량%, 더 바람직하게는 약 0.1 중량% 내지 약 1.0 중량%의 범위이다. 바람직한 양이온성 중합체는 양이온 전하 밀도가 적어도 약 0.9 meq/gm, 바람직하게는 적어도 약 1.2 meq/gm, 더 바람직하게는 적어도 약 1.5 meq/gm, 그러나 또한 바람직

하계는 약 7 meq/gm 미만, 더 바람직하게는 약 5 meq/gm 미만일 것이다. 그러한 적합한 양이온성 중합체의 평균 분자량은 일반적으로 약 10,000 내지 1천백만, 바람직하게는 약 50,000 내지 약 5백만, 더 바람직하게는 약 100,000 내지 약 3백만일 것이다.

[0199] 조성물에 사용하기에 적합한 양이온성 중합체는 양이온성 질소 함유 모이어티, 예컨대 4차 암모늄 또는 양이온성 양성자화 아미노 모이어티를 함유한다. 양이온성 양성자화 아민은 조성물의 선택된 pH 및 특정 화학종에 따라 1차, 2차, 또는 3차 아민(바람직하게는 2차 또는 3차)일 수 있다. 임의의 음이온성 반대이온이 양이온성 중합체와의 회합에 사용될 수 있는데, 단 이는, 이러한 중합체가 물 중에, 조성물 중에, 또는 조성물의 코아세르베이트 상(coacervate phase) 중에 가용성인 상태로 남아 있는 한에 있어서, 그리고 반대이온이 조성물의 본질적인 성분들과 물리적으로 및 화학적으로 양립가능하거나, 또는 달리 제품 성능, 안정성 또는 미관을 과도하게 손상시키지 않는 한에 있어서이다. 그러한 반대이온의 비제한적인 예에는 할라이드(예를 들어, 클로라이드, 플루오라이드, 브로마이드, 요오다이드), 설페이트 및 메틸설페이트가 포함된다. 양이온성 중합체의 비제한적인 예는 CTFA 화장품원료사전(문헌[Cosmetic Ingredient Dictionary, 3rd edition, edited by Estrin, Crosley, and Haynes, (The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association, Inc., Washington, D.C. (1982))]에 기재되어 있다.

[0200] 적합한 양이온성 중합체의 비제한적인 예에는 양이온성 양성자화 아민 또는 4차 암모늄 작용기를 갖는 비닐 단량체와 수용성 스페이서 단량체, 예컨대 아크릴아미드, 메타크릴아미드, 알킬 및 디알킬 아크릴아미드, 알킬 및 디알킬 메타크릴아미드, 알킬 아크릴레이트, 알킬 메타크릴레이트, 비닐 카프로락톤 또는 비닐 피롤리돈의 공중합체가 포함된다.

[0201] 본 발명의 조성물의 양이온성 중합체 내에 포함시키기에 적합한 양이온성 양성자화 아미노 및 4차 암모늄 단량체는 디알킬아미노알킬 아크릴레이트, 디알킬아미노알킬 메타크릴레이트, 모노알킬아미노알킬 아크릴레이트, 모노알킬아미노알킬 메타크릴레이트, 트리알킬 메타크릴옥시알킬 암모늄 염, 트리알킬 아크릴옥시알킬 암모늄 염, 디알릴 4차 암모늄 염으로 치환된 비닐 화합물, 및 사이클릭 양이온성 질소-함유 고리, 예컨대 피리디늄, 이미다졸륨, 및 4차화 피롤리돈을 갖는 비닐 4차 암모늄 단량체, 예를 들어 알킬 비닐 이미다졸륨, 알킬 비닐 피리디늄, 알킬 비닐 피롤리돈 염을 포함한다.

[0202] 조성물에 사용하기에 적합한 다른 양이온성 중합체는 1-비닐-2-피롤리돈 및 1-비닐-3-메틸이미다졸륨 염(예를 들어, 염화물 염)의 공중합체(미국화장품협회 "CTFA"에 의해 산업계에서 폴리쿼터늄-16으로 지칭됨); 1-비닐-2-피롤리돈 및 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트의 공중합체(CTFA에 의해 산업계에서 폴리쿼터늄-11로 지칭됨); 양이온성 디알릴 4차 암모늄 함유 중합체(예를 들어, 디메틸디알릴암모늄 클로라이드 단독중합체, 아크릴아미드 및 디메틸디알릴암모늄 클로라이드의 공중합체(CTFA에 의해 산업계에서 각각 폴리쿼터늄 6 및 폴리쿼터늄 7로 지칭됨)를 포함함); 아크릴산의 양쪽성 공중합체(아크릴산 및 디메틸디알릴암모늄 클로라이드의 공중합체(CTFA에서 산업계에서 폴리쿼터늄 22로 지칭됨), 아크릴산과 디메틸디알릴암모늄 클로라이드 및 아크릴아미드의 삼원 공중합체(CTFA에 의해 산업계에서 폴리쿼터늄 39로 지칭됨), 및 아크릴산과 메타크릴아미노프로필 트리메틸암모늄 클로라이드 및 메틸아크릴레이트의 삼원공중합체(CTFA에 의해 산업계에서 폴리쿼터늄 47로 지칭됨)를 포함함)를 포함한다.

[0203] 조성물에 사용하기에 적합한 다른 양이온성 중합체는 다당 중합체, 예컨대 양이온성 셀룰로스 유도체 및 양이온성 전분 유도체를 포함한다. 바람직한 양이온성 셀룰로스 중합체는 산업계(CTFA)에서 폴리쿼터늄 10으로 지칭되고, Amerchol Corp.사(미국 뉴저지주 에디슨 소재)로부터 그들의 Polymer LR, JR, 및 KG 시리즈의 중합체로 입수가 가능한, 트리메틸 암모늄 치환된 에폭사이드와 반응된 하이드록시에틸 셀룰로스의 염이다. 다른 적합한 유형의 양이온성 셀룰로스는 산업계(CTFA)에서 폴리쿼터늄 24로 지칭되는, 라우릴 디메틸 암모늄-치환된 에폭사이드와 반응된 하이드록시에틸 셀룰로스의 중합체성 4차 암모늄 염을 포함한다. 이들 물질은 Amerchol Corp.사로부터 상표명 Polymer LM-200으로 입수가 가능하다.

[0204] 다른 적합한 양이온성 중합체는 양이온성 구아 검 및 그의 유도체, 예컨대 구아 하이드록시프로필트리모늄 클로라이드를 포함하며, 이의 구체적인 예에는 Rhone-Poulenc Incorporated사로부터 구매가능한 Jaguar 시리즈 및 Hercules, Inc.사의 Aqualon Division으로부터 구매가능한 N-Hance 시리즈가 포함된다. 다른 적합한 양이온성 중합체는 4차 질소-함유 셀룰로스 에테르를 포함하며, 이의 일부 예가 미국 특허 번호 3,962,418에 기재되어 있다. 다른 적합한 양이온성 중합체는 에테르화 셀룰로스, 구아 및 전분의 공중합체를 포함하며, 이의 일부 예가 미국 특허 번호 3,958,581에 기재되어 있다. 사용될 때, 본 발명에서의 양이온성 중합체는 앞서 기재된 음이온성, 양쪽성 및/또는 쯔비터이온성 세제성(detersive) 계면활성제 성분 및 양이온성 중합체에 의해 형성된 조성

물 내의 복합 코아세르베이트 상 중에 가용성이거나, 또는 조성물 중에 가용성이다. 양이온성 중합체의 복합 코아세르베이트는 또한 조성물 내의 다른 하전된 물질과 함께 형성될 수 있다.

[0205] 분자량이 약 1000 초과인 폴리알킬렌 글리콜이 본 발명에 유용하다. 본 발명에 유용한 폴리알킬렌 글리콜 중합체는 PEG-2M(Polyox WSR® N-10(이는 Union Carbide사로부터 입수가능함)으로도 알려져 있으며, PEG-2,000으로도 알려져 있음); PEG-5M(Polyox WSR® N-35 및 Polyox WSR® N-80(Union Carbide사로부터 입수가능함)으로도 알려져 있음); PEG-5,000 및 폴리알킬렌 글리콜 300,000으로도 알려져 있음); PEG-7M(Polyox WSR® N-750(Union Carbide사로부터 입수가능함)으로도 알려져 있음); PEG-9M(Polyox WSR® N-3333(Union Carbide사로부터 입수가능함)으로도 알려져 있음); 및 PEG-14 M(Polyox WSR® N-3000(Union Carbide사로부터 입수가능함)으로도 알려져 있음)이다.

[0206] 본 조성물은 또한 분산된 입자를 포함할 수 있다. 본 조성물은 적어도 0.025 중량%의 분산된 입자, 더 바람직하게는 적어도 0.05 중량%, 보다 더 바람직하게는 적어도 0.1 중량%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 0.25 중량%, 그리고 훨씬 더 바람직하게는 적어도 0.5 중량%의 분산된 입자를 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 약 20 중량% 이하의 분산된 입자, 더 바람직하게는 약 10 중량% 이하, 보다 더 바람직하게는 5 중량% 이하, 더욱 더 바람직하게는 3 중량% 이하, 그리고 훨씬 더 바람직하게는 2 중량% 이하의 분산된 입자를 혼입시키는 것이 바람직할 수 있다.

[0207] 컨디셔닝제는 피부에 특정 컨디셔닝 효과를 제공하기 위해 사용되는 임의의 물질을 포함한다. 본 발명의 조성물에 유용한 컨디셔닝제는 전형적으로 유화된 액체 입자를 형성하는 수불용성, 수분산성, 비휘발성 액체를 포함하거나, 또는 음이온성 세제성 계면활성제 성분(전술됨) 중에 계면활성제 미셀에 의해 가용화된다. 조성물에 사용하기에 적합한 컨디셔닝제는 실리콘(예를 들어, 실리콘 오일, 양이온성 실리콘, 실리콘 검, 고굴절률 실리콘, 및 실리콘 수지), 유기 컨디셔닝 오일(예를 들어, 탄화수소 오일, 폴리올레핀, 및 지방 에스테르) 또는 이들의 조합으로서 일반적으로 특성화된 컨디셔닝제, 또는 달리 본 명세서에서의 수성 계면활성제 매트릭스 중에 액체의 분산된 입자를 형성하는 컨디셔닝제이다.

[0208] 조성물의 컨디셔닝제는 불용성 실리콘 컨디셔닝제일 수 있다. 실리콘 컨디셔닝제 입자는 휘발성 실리콘, 비휘발성 실리콘, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 비휘발성 실리콘 컨디셔닝제가 바람직하다. 휘발성 실리콘이 존재하는 경우, 이는 전형적으로 구매가능한 형태의 비휘발성 실리콘 재료 성분, 예컨대 실리콘 검 및 수지에 대한 용매 또는 담체로서의 그의 용도에 따를 것이다. 실리콘 컨디셔닝제 입자는 실리콘 유체 컨디셔닝제를 포함할 수 있고, 또한 실리콘 유체 침착 효율을 개선하거나 모발의 윤기(glossiness)를 향상시키기 위해 다른 성분들, 예컨대 실리콘 수지를 포함할 수 있다.

[0209] 실리콘 컨디셔닝제의 농도는 전형적으로 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%, 바람직하게는 약 0.1 중량% 내지 약 8 중량%, 더 바람직하게는 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%, 더 바람직하게는 약 0.2 중량% 내지 약 3 중량%의 범위이다. 적합한 실리콘 컨디셔닝제, 및 실리콘을 위한 선택적인 현탁화제의 비제한적인 예가 미국 제 발행 특허 번호 34,584, 미국 특허 번호 5,104,646, 및 미국 특허 번호 5,106,609에 기재되어 있다. 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 실리콘 컨디셔닝제는 바람직하게는 25°C에서 측정했을 때의 점도가 약 20 내지 약 2,000,000 센티스토크("csk"), 더 바람직하게는 약 1,000 내지 약 1,800,000 csk, 더욱 더 바람직하게는 약 50,000 내지 약 1,500,000 csk, 더 바람직하게는 약 100,000 내지 약 1,500,000 csk이다.

[0210] 분산된 실리콘 컨디셔닝제 입자는 전형적으로 부피 평균 입자 직경이 약 0.01 μm 내지 약 50 μm의 범위이다. 모발에 대한 작은 입자 적용의 경우, 부피 평균 입자 직경은 전형적으로 약 0.01 μm 내지 약 41 μm, 바람직하게는 약 0.01 μm 내지 약 2 μm, 더 바람직하게는 약 0.01 μm 내지 약 0.51 μm의 범위이다. 모발에 대한 더 큰 입자 적용의 경우, 부피 평균 입자 직경은 전형적으로 약 5 μm 내지 약 125 μm, 바람직하게는 약 10 μm 내지 약 90 μm, 더 바람직하게는 약 15 μm 내지 약 70 μm, 더 바람직하게는 약 20 μm 내지 약 50 μm의 범위이다.

[0211] 실리콘의 제조뿐만 아니라, 실리콘 유체, 검, 및 수지를 논의하는 섹션을 포함한 실리콘에 대한 참고 자료가 문헌[*Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, vol. 15, 2d ed., pp 204-308, John Wiley & Sons, Inc. (1989)]에 나와 있다.

[0212] 실리콘 유체는 실리콘 오일을 포함하는데, 이는 25°C에서 측정했을 때의 점도가 1,000,000 csk 미만, 바람직하게는 약 5 csk 내지 약 1,000,000 csk, 더 바람직하게는 약 100 csk 내지 약 600,000 csk인 유동성 실리콘 물질이다. 본 발명의 조성물에 사용하기에 적합한 실리콘 오일은 폴리알킬 실록산, 폴리아릴 실록산, 폴리알킬아릴 실록산, 폴리에테르 실록산 공중합체, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 모발 컨디셔닝 특성을 갖는 다른 불용

성 비휘발성 실리콘 유체가 또한 사용될 수 있다.

- [0213] 조성물에 사용하기에 적합한 다른 실리콘 유체는 불용성 실리콘 검이다. 이러한 검은 25℃에서 측정했을 때의 점도가 1,000,000 csk 이상인 폴리오가노실록산 물질이다. 실리콘 검은 미국 특허 번호 4,152,416; 문헌[No11 and Walter, *Chemistry and Technology of Silicones*, New York: Academic Press (1968)]에; 그리고 일반 전기 실리콘 고무 제품 데이터 시트(General Electric Silicone Rubber Product Data Sheet) SE 30, SE 33, SE 54 및 SE 76에 기재되어 있다. 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 실리콘 검의 구체적인 비제한적인 예에는 폴리디메틸실록산, (폴리디메틸실록산) (메틸비닐실록산) 공중합체, 폴리디메틸실록산 (디페닐 실록산)(메틸비닐실록산) 공중합체 및 이들의 혼합물이 포함된다.
- [0214] 본 발명의 조성물에 사용하기에 적합한 다른 비휘발성 불용성 실리콘 유체 컨디셔닝제는 "고굴절률 실리콘"으로 알려진 것으로서, 이는 적어도 약 1.46, 바람직하게는 적어도 약 1.48, 더 바람직하게는 적어도 약 1.52, 더 바람직하게는 적어도 약 1.55의 굴절률을 갖는다. 폴리실록산 유체의 굴절률은 일반적으로 약 1.70 미만, 전형적으로 약 1.60 미만일 것이다. 이와 관련하여, 폴리실록산 "유체"는 오일뿐만 아니라 검도 포함한다.
- [0215] 본 발명의 조성물에 사용하기에 적합한 실리콘 유체는 미국 특허 번호 2,826,551, 미국 특허 번호 3,964,500, 미국 특허 번호 4,364,837, 영국 특허 번호 849,433, 및 문헌[*Silicon Compounds*, Petrarch Systems, Inc. (1984)]에 개시되어 있다.
- [0216] 실리콘 수지가 본 발명의 조성물의 실리콘 컨디셔닝제 내에 포함될 수 있다. 이러한 수지는 고도로 가교결합된 중합체성 실록산 시스템이다. 가교결합은 실리콘 수지의 제조 동안 일작용성 또는 이작용성, 또는 둘 모두의 실란과 함께 삼작용성 및 사작용성 실란의 도입을 통해 도입된다.
- [0217] 실리콘 물질 및 실리콘 수지는 특히, 당업자에게 알려진 약칭 명명법 체계에 따라 편리하게 "MDTQ" 명명법으로 확인될 수 있다. 이 체계 하에서, 실리콘은 실리콘을 구성하는 다양한 실록산 단량체 단위의 존재에 따라 기재된다. 간략하게 말하면, 기호 M은 일작용성 단위 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiO<sub>0.5</sub>를 나타내고; D는 이작용성 단위 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SiO를 나타내고; T는 삼작용성 단위 (CH<sub>3</sub>)SiO<sub>1.5</sub>를 나타내고; Q는 사작용성 단위 SiO<sub>2</sub>를 나타낸다. 단위 기호의 프라임(예를 들어, M', D', T, 및 Q')은 메틸 이외의 치환체를 나타내고, 각각의 경우에 구체적으로 정의되어야 한다.
- [0218] 본 발명의 조성물에 사용하기에 바람직한 실리콘 수지는 MQ, MT, MTQ, MDT 및 MDTQ 수지를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 메틸이 바람직한 실리콘 치환체이다. 특히 바람직한 실리콘 수지는 MQ 수지이며, 여기서 M:Q 비는 약 0.5:1.0 내지 약 1.5:1.0이고, 실리콘 수지의 평균 분자량은 약 1000 내지 약 10,000이다.
- [0219] 본 발명의 조성물의 컨디셔닝 성분은 또한, 컨디셔닝제로서 적어도 하나의 유기 컨디셔닝 오일을 단독으로 또는 다른 컨디셔닝제, 예컨대 실리콘(전술됨)과 조합하여, 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 3 중량%, 바람직하게는 약 0.08 중량% 내지 약 1.5 중량%, 더 바람직하게는 약 0.1 중량% 내지 약 1 중량%로 포함할 수 있다.
- [0220] 본 발명의 조성물에 컨디셔닝제로서 사용하기에 적합한 유기 컨디셔닝 오일은 적어도 약 10개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소 오일, 예컨대 사이클릭 탄화수소, 직쇄 지방족 탄화수소(포화 또는 불포화), 및 분지쇄 지방족 탄화수소(포화 또는 불포화) - 이들의 중합체 및 혼합물을 포함함 - 를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 직쇄 탄화수소 오일은 바람직하게는 약 C 내지 약 C19이다. 분지쇄 탄화수소 오일(탄화수소 중합체를 포함함)은 전형적으로 19개 초과 탄소 원자를 함유할 것이다.
- [0221] 이러한 탄화수소 오일의 구체적인 비제한적인 예에는 파라핀유, 미네랄 오일, 포화 및 불포화 도데칸, 포화 및 불포화 트리데칸, 포화 및 불포화 테트라데칸, 포화 및 불포화 펜타데칸, 포화 및 불포화 헥사데칸, 폴리부텐 폴리부텐, 폴리데센, 이들의 혼합물이 포함된다. 이러한 화합물뿐만 아니라 더 긴 사슬 길이의 탄화수소의 분지쇄 이성체도 또한 사용될 수 있는데, 이들의 예에는 고분지형, 포화 또는 불포화, 알칸, 예컨대 퍼메틸(permethyl)-치환된 이성체, 예를 들어 헥사데칸 및 에이코산의 퍼메틸-치환된 이성체, 예컨대 2, 2, 4, 4, 6, 6, 8, 8-디메틸-10-메틸운데칸 및 2, 2, 4, 4, 6, 6-디메틸-8-메틸노난이 포함되며, 이들은 Permethyl Corporation사로부터 입수가 가능하다. 탄화수소 중합체, 예컨대 폴리부텐 및 폴리데센이 바람직하다. 바람직한 탄화수소 중합체는 폴리부텐, 예컨대 이소부틸렌 및 부텐의 공중합체이다. 이러한 유형의 구매가능한 물질은 Amoco Chemical Corporation사로부터의 L-14 폴리부텐이다.
- [0222] 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 유기 컨디셔닝 오일은 또한 액체 폴리올레핀, 더 바람직하게는 액체 폴리- $\alpha$ -올레핀, 더 바람직하게는 수소화 액체 폴리- $\alpha$ -올레핀을 포함할 수 있다. 본 발명에 사용하기 위한 폴리올레핀은 C4 내지 약 C14 올레핀계 단량체, 바람직하게는 약 C6 내지 약 C12 올레핀계 단량체의 중합에 의해 제조된

다.

- [0223] 본 발명에서의 폴리올레핀 액체를 제조하는 데 사용하기 위한 올레핀계 단량체의 비제한적인 예에는 에틸렌, 프로필렌, 1-부텐, 1-펜텐, 1-헥센, 1-옥텐, 1-데센, 1-도데센, 1-테트라데센, 분지쇄 이성체, 예컨대 4-메틸-1-펜텐, 및 이들의 혼합물이 포함된다. 또한, 올레핀 함유 리파이너리 공급원료 또는 유출물이 폴리올레핀 액체를 제조하기에 적합하다. 바람직한 수소화  $\alpha$ -올레핀 단량체는 1-헥센 내지 1-헥사데센, 1-옥텐 내지 1-테트라데센, 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0224] 본 발명의 조성물에 컨디셔닝제로 사용하기에 적합한 다른 유기 컨디셔닝 오일은 적어도 10개의 탄소 원자를 갖는 지방 에스테르를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 이들 지방 에스테르는 지방산 또는 알코올로부터 유도된 하이드로카르빌 사슬을 갖는 에스테르(예를 들어, 모노-에스테르, 다가 알코올 에스테르, 및 디- 및 트리-카르복실산 에스테르)를 포함한다. 본 발명에서의 지방 에스테르의 하이드로카르빌 라디칼은 거기에 공유 결합된 다른 양립가능한 작용기, 예컨대 아마이드 및 알콕시 모이어티(예를 들어, 에톡시 또는 에테르 결합 등)를 포함하거나 가질 수 있다.
- [0225] 바람직한 지방 에스테르의 구체적인 예에는 이소프로필 이소스테아레이트, 헥실 라우레이트, 이소헥실 라우레이트, 이소헥실 팔미테이트, 이소프로필 팔미테이트, 데실 올레에이트, 이소데실 올레에이트, 헥사데실 스테아레이트, 데실 스테아레이트, 디헥실데실 아디페이트, 라우릴 락테이트, 미리스틸 락테이트, 세틸 락테이트, 올레일 스테아레이트, 올레일 올레에이트, 올레일 미리스테이트, 라우릴 아세테이트, 세틸 프로피오네이트, 및 올레일 아디페이트가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.
- [0226] 본 발명의 조성물에 사용하기에 적합한 다른 지방 에스테르는 일반 화학식 R'COOR의 모노-카르복실산 에스테르이며, 여기서 R' 및 R은 알킬 또는 알케닐 라디칼이고, R' 및 R 내의 탄소 원자들의 합은 적어도 10, 바람직하게는 적어도 22이다.
- [0227] 본 발명의 조성물에 사용하기에 적합한 또 다른 지방 에스테르는 카르복실산의 디- 및 트리-알킬 및 알케닐 에스테르, 예컨대 C4 내지 C8 디카르복실산의 에스테르(예를 들어, C1 내지 C22 에스테르, 바람직하게는 C1내지 C6의 석신산, 글루타르산, 및 아디프산의 에스테르)이다. 카르복실산의 디- 및 트리-알킬 및 알케닐 에스테르의 구체적인 비제한적인 예에는 이소세틸 스테아로일 스테아레이트, 디이소프로필 아디페이트, 및 트리스테아릴 시트레이트가 포함된다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 추가의 향여드름 및/향염증 특성을 갖는 라우르산 및 석신산 중 적어도 하나의 에스테르를 포함한다.
- [0228] 본 발명의 조성물에 사용하기에 적합한 다른 지방 에스테르는 다가 알코올 에스테르로서 알려진 것들이다. 그러한 다가 알코올 에스테르는 알킬렌 글리콜 에스테르, 예컨대 에틸렌 글리콜 모노 및 디-지방산 에스테르, 디에틸렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르, 폴리프로필렌 글리콜 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.
- [0229] 본 발명의 조성물에 사용하기에 적합한 또 다른 지방 에스테르는 글리세라이드이며, 이에는 모노-, 디-, 및 트리-글리세라이드, 바람직하게는 디- 및 트리-글리세라이드, 더 바람직하게는 트리글리세라이드가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 본 명세서에 기재된 조성물에 사용하기 위하여, 글리세라이드는 바람직하게는 글리세롤과 장쇄 카르복실산, 예컨대 C10 내지 C22 카르복실산의 모노-, 디-, 및 트리-에스테르이다. 다양한 이들 유형의 물질은 식물성 및 동물성 지방 및 오일, 예컨대 피마자유, 홍화유, 면실유, 옥수수유, 올리브유, 대구 간유, 아몬드유, 아보카도유, 팜유, 참깨유, 라놀린유 및 대두유로부터 취득될 수 있다. 합성 오일은 트리올레인 및 트리스테아린 글리세릴 디라우레이트를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0230] 본 발명의 조성물에 사용하기에 적합한 다른 지방 에스테르는 수불용성 합성 지방 에스테르이다.
- [0231] 본 발명의 조성물에 사용하기에 적합한 합성 지방 에스테르의 구체적인 비제한적인 예에는 P-43 (트리메틸올프로판의 C8-C10 트리에스테르), MCP-684 (3,3-디에탄올-1,5 펜타디올의 테트라에스테르), MCP 121 (아디프산의 C8-C10 디에스테르)이 포함되며, 이들 모두는 Mobil Chemical Company사로부터 입수가 가능하다.
- [0232] 또한, Procter & Gamble Company사에 의해 미국 특허 번호 5,674,478, 및 5,750,122에 기재된 컨디셔닝제가 본 발명에서의 조성물에 사용하기에 적합하다. 또한, 미국 특허 번호 4,529,586(Claïrol), 미국 특허 번호

4,507,280(Clairol), 미국 특허 번호 4,663,158(Clairol), 미국 특허 번호 4,197,865(L'Oreal), 미국 특허 번호 4,217,914(L'Oreal), 미국 특허 번호 4,381,919(L'Oreal), 및 미국 특허 번호 4,422,853(L'Oreal)에 기재된 컨디셔닝제가 본 발 발명에 사용하기에 적합하다.

- [0233] 조성물은 습윤제를 함유할 수 있다. 습윤제는 다가 알코올, 수용성 알콕실화 비이온성 중합체, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 본 발명에 사용될 때, 습윤제는 바람직하게는 조성물의 중량 기준으로 약 0.1% 내지 약 20%, 더 바람직하게는 약 0.5% 내지 약 5%의 수준으로 사용된다.
- [0234] 본 발명에 유용한 다가 알코올은 글리세린, 소르비톨, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 헥실렌 글리콜, 에톡실화 글루코스, 1,2-헥산 디올, 헥산트리올, 디프로필렌 글리콜, 에리트리톨, 트레할로스, 디글리세린, 자일리톨, 말티톨, 말토스, 글루코스, 프룩토스, 소듐 콘드로이틴 설페이트, 소듐 히알루로네이트, 소듐 아테노신 포스페이트, 소듐 락테이트, 피롤리돈 카르보네이트, 글루코사민, 사이클로덱스트린, 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0235] 본 발명에 유용한 수용성 알콕실화 비이온성 중합체는 분자량이 최대 약 1000인 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜, 예컨대 CTFA 명칭 PEG-200, PEG-400, PEG-600, PEG-1000을 갖는 것들, 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0236] 본 발명의 조성물은 조성물 중에 분산된 형태로 수불용성 물질을 현탁시키기에 또는 조성물의 점도를 개질하기에 효과적인 농도로 현탁화제를 추가로 포함할 수 있다. 그러한 농도는 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%, 바람직하게는 약 0.3 중량% 내지 약 5.0 중량%의 범위이다.
- [0237] 적합한 현탁화제는 아실 유도체, 장쇄 아민 옥사이드, 또는 이들의 조합으로 분류될 수 있는 결정질 현탁화제를 포함한다. 이들 현탁화제는 미국 특허 번호 4,741,855에 기재되어 있다.
- [0238] 조성물은 또한 비타민 및 아미노산, 예컨대 수용성 비타민, 예컨대 비타민 B1, B2, B6, B12, C, 판토텐산, 판토텐 에틸 에테르, 판테놀, 비오틴, 및 이들의 유도체, 수용성 아미노산, 예컨대 아스파라긴, 알라닌, 트립토판, 글루탐산 및 이들의 염, 수불용성 비타민, 예컨대 비타민 A, D, E, 및 이들의 유도체, 수불용성 아미노산, 예컨대 티로신, 트립타민, 및 이들의 염을 함유할 수 있다.
- [0239] 본 명세서에 개시된 제형은 또한 안료 물질, 예컨대 니트로소, 모노아조, 디아조, 카로테노이드, 트리페닐 메탄, 트리아릴 메탄, 잔텐, 퀴놀린, 옥사진, 아진, 안트라퀴논, 인디고이드, 티온인디고이드, 퀴나크리돈, 프탈로시아닌, 식물성 물질(botanical), 및 천연색 포함 수용성 염료 성분을 함유할 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 킬레이트화제를 함유할 수 있다.
- [0240] 일 실시 형태에서, 제형은 보습제 크림/겔 베이스이다. 예를 들어, 제형은 적어도 하나의 보습제를 포함한다. 일반적으로, 제형은 사용 시에 보습 효과를 부여하기 위하여 약 0.01% (중량 기준) 내지 약 50% (중량 기준)의 보습제를 포함할 수 있다. 건조함(dryness)은 당업계에서 알려진 향여드름 국소 제품의 주요 관심사 중 하나임에 유의한다. 예시적인 보습제는 다음을 포함하지만 이로 한정되지 않는다: N-아세틸 에탄올아민, 알로에 베라 겔, 아르기닌 PCA, 키토산 PCA, 구리 PCA, 옥수수 글리세라이드, 디메틸 이미다졸리딘, 프룩토스, 글루카민, 글루코스, 글루코스 글루타메이트, 글루쿠론산, 글루탐산, 글리세레스-7, 글리세레스-12, 글리세레스-20, 글리세레스-26, 글리세린, 꿀, 수소화 꿀, 수소화 전분 가수분해물, 가수분해된 옥수수 전분, 락타미드 MEA, 락트산, 락토스 라이신 PCA, 만니톨, 메틸 글루세쓰-10, 메틸 글루세쓰-20, PCA, PEG-2 락타미드, PEG-10 프로필렌 글리콜, 폴리아미노산, 다당, 폴리아미노 당 축합물, 포타슘 PCA, 프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 시트레이트, 사카라이드 하이드롤레이트(saccharide hydrolysate), 사카라이드 이소머레이트(saccharide isomerate), 소듐 아스파르테이트, 소듐 락테이트, 소듐 PCA, 소르비톨, TEA-락테이트, TEA-PCA, 우레아, 자일리톨, 판테놀, 바셀린, 미네랄 오일, 라놀린, 라놀린 알코올, 토크페롤, 토크페롤의 에스테르, 알킬 폴리디메틸 실록산, 식물유, 수소화 식물유, 지방산 에스테르, 밀납, 가수분해된 케라틴, 하이드록시에틸 우레아, 카르복실산 아미드, 뮤코다당, 및 4차화 질소 보습제. 4차 질소 보습제의 예에는 하이드록시프로필 비스-하이드록시에틸디모늄 클로라이드(Colonial Chemicals, Inc.사로부터 COLA™ 모이스트(Moist) 200으로서 입수가능함), 미국 특허 번호 6,869,977에 기재된 보습제(이의 내용은 본 명세서에 참고로 포함됨), 미국 특허 번호 6,475,965 및 6,265,364에 기재된 콜린 염(이들 둘 모두의 내용은 본 명세서에 참고로 포함됨), 카르니틴, 및 이들의 조합이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 보습제는 원하는 수준의 보습을 제공하는 데 필요한 임의의 원하는 양으로 제형 내에 존재할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 보습제는 0 내지 약 5의 양으로 존재할 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 4차 질소 보습제는 약 0.1 내지 약 1 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 실시 형태에서, 보습제는 약 1 중량%로 존재한다.

[0241] 일부 실시 형태에서, 제형은 글리콜산, 락트산, 황, 살리실산, 및 레조르시놀 중 적어도 하나를 포함한다.

[0242] 일부 예시적인 제형이 표 2 내지 표 5에 기재되어 있다.

**표 2**

[0243]

일부 예시적인 크림 제형.					
상 (phase)	성분	A	B	C	제조 방법
A	API	0.2%	2%	5%	1) 상 A의 모든 성분들을 혼합하고 70 내지 80°C에서 가열하였다. 2) 상 B의 모든 성분들을 혼합하고 교반하여 균일한 용액을 수득하였으며, 이어서 상 B를 또한 연속 교반하면서 70 내지 80°C로 가열하였다. 3) 상 A를 70 내지 80°C에서 연속 교반하면서 상 B 내로 첨가하였다. 4) 상 C의 성분들을 연속 교반하면서 40°C의 예비형성된 크림 내로 첨가하였다. 5) 마지막으로, 상 D를 첨가하여 원하는 pH를 얻었다.
	세토스테아릴 알코올	10.0%		10.0%	
	세틸 알코올	-	10.0%	-	
	스테아릴 알코올	-	5.0%	-	
	마크로콜 세토스테아릴 에테르 2	5.0%	-	5.0%	
	Span 20	-	1.0%	-	
	Apifil	5.0%	-	-	
B	Pemulen TR 1	-	0.5%	0.5%	
	마크로콜 세토스테아릴 에테르 20	5.0%		5.0%	
	Tween 20	-	5.0%	-	
	글리세롤	5.0%	10.0%	5.0%	
	물	100이 되도록 하는 적당량	100이 되도록 하는 적당량	100이 되도록 하는 적당량	
C	보존제	0.1%	0.1%	0.1%	
D	시트르산 / NaOH	pH가 되도록 하는 적당량	pH가 되도록 하는 적당량	pH가 되도록 하는 적당량	

**표 3**

[0244]

일부 예시적인 에멀젼 제형.					
상	성분	A	B	C	제조 방법

A	API	0.1%	1%	10%	1) 상 A의 모든 성분들을 혼합하고 70 내지 80℃에서 가열하였다. 2) 상 B의 모든 성분들을 혼합하고 교반하여 균일한 용액을 수득하였으며, 이어서 상 B를 또한 연속 교반하면서 70 내지 80℃로 가열하였다. 3) 상 A를 70 내지 80℃에서 연속 교반하면서 상 B 내로 첨가하였다. 4) 상 C의 성분들을 연속 교반하면서 40℃의 예비형성된 에멀전 내로 첨가하였다. 5) 마지막으로, 상 D를 첨가하여 원하는 pH를 얻었다.
	올리브유	5.0%	-	-	
	피마자유	5.0%	-	-	
	스테아릴 알코올	-	2.0%	2.0%	
	올레일 알코올	-	2.0%	2.0%	
	액체 파라핀	-	6.0%	6.0%	
	Span 20	2.0%	-	-	
B	스테아레스 2	-	2.0%	2.0%	
	Tween 20	8.0%	-	-	
	스테아레스 20	-	2.0%	2.0%	
	Carbopol	1.0%	1.0%	-	
	Pemulen	-	-	0.5%	
	프로필렌 글리콜	5.0%	5.0%	5.0%	
C	물	100%가 되도록 하는 적당량	100%가 되도록 하는 적당량	100%가 되도록 하는 적당량	
C	보존제	0.1%	0.1%	0.1%	
D	시트르산 / NaOH	pH가 되도록 하는 적당량	pH가 되도록 하는 적당량	pH가 되도록 하는 적당량	

표 4

[0245]

일부 예시적인 겔 제형.					
상	성분	A	B	C	제조 방법
A	API	0.01%	0.5%	2%	1) 상 A의 성분들을 혼합하여 약물을 가용화하였다.
	에탄올	10.0%	5.0%	5.0%	
B	Tween 20	2.0%	-	2.0%	2) 상 B의 모든 성분들을 혼합하고 교반하여 균일한 용액을 수득하였다. 3) 상 A를 연속 교반하면서 상 B 내로 첨가하였다. 4) 상 C의 성분들을 연속 교반하면서 예비형성된 에멀전 내로 첨가하였다. 5) 마지막으로, 상 D를 첨가하여 원하는 pH를 얻었다.
	스테아레스 20	-	2.0%	-	
	Carbopol	1.0%	-	1.0%	
	Pemulen	-	0.5%	-	
	프로필렌 글리콜	10.0%	20.0%	15.0%	
	물	100%가 되도록 하는 적당량	100%가 되도록 하는 적당량	100%가 되도록 하는 적당량	
C	보존제	0.1%	0.1%	0.1%	
D	시트르산 / NaOH / TEA	pH가 되도록 하는 적당량	pH가 되도록 하는 적당량	pH가 되도록 하는 적당량	

표 5

[0246]

일부 예시적인 로션 제형.					
상	성분	A	B	C	제조 방법

A	API	0.02%	1.5%	3%	1) 상 A의 모든 성분들을 혼합하고 70 내지 80°C에서 가열하였다.
	액체 파라핀	5.0%	10.0%	15.0%	
	올리브유	1.0%	1.0%	1.0%	
	글리세릴 스테아레이트	2.0%	1.0%	-	
B	Tween 20	2.0%	5.0%	10.0%	2) 상 B의 모든 성분들을 혼합하고 교반하여 균일한 용액을 수득하였으며, 이어서 상 B를 또한 연속 교반하면서 70 내지 80°C로 가열하였다.
	Pemulen	-	0.5%	-	
	Ultrez 21	1.0%	-	2.0%	
	에탄올	5.0%	5.0%	5.0%	
	프로필렌 글리콜	10.0%	10.0%	10.0%	
	물	100%가 되도록 하는 적당량	100%가 되도록 하는 적당량	100%가 되도록 하는 적당량	
C	보존제	0.1%	0.1%	0.1%	3) 상 A를 70 내지 80°C에서 연속 교반하면서 상 B 내로 첨가하였다.
D	시트르산 / NaOH / TEA	pH가 되도록 하는 적당량	pH가 되도록 하는 적당량	pH가 되도록 하는 적당량	4) 상 C의 성분들을 연속 교반하면서 40°C의 예비형성된 로션 내로 첨가하였다. 5) 마지막으로, 상 D를 첨가하여 원하는 pH를 얻었다.

[0247] 이론에 의해 구해되고자 함이 없이, 본 명세서에 개시된 제형은 당업계에서 알려진 제형과 비교하여 피부 상의 농도 대 시간 도표에서 곡선 아래 면적에 있어서 적어도 1.2X 증가를 제공할 수 있다. 또한, 제형은 항생제의 직접 적용과 비교하여 적어도 20% 더 많이 P. 아크네스를 사멸할 수 있다.

[0248] 본 명세서에 개시된 제형은 제형상의 기술적 진보(크기 최적화, 표면 개질, 및 제형 혁신)를 제공하여, 표적 부위(피지선)에 대한 침투 및 전달을 향상시킴으로써 특이성 및 효능을 개선하거나; 제류를 개선하여 지속 효과를 나타내거나; 또는 바이오필름 외피형성된(enveloped) 세균 내로 용이하게 진입된다.

[0249] 본 발명은 대상체에서 적어도 하나의 세균성 감염 질환을 치료 또는 예방하기 위한 본 명세서에 개시된 DART 및 제형의 용도를 추가로 제공한다. 본 방법은 일반적으로 본 명세서에 개시된 DART 또는 제형의 투여를 필요로 하는 대상체에게 본 명세서에 개시된 DART 또는 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 대상체에서 여드름 질환을 치료하기 위한 것이다.

[0250] 용어 "여드름"은 모피지 모낭(pilosebaceous follicle) 및/또는 피부선(skin gland)의 염증성 질병을 포함하고, 일반적으로 구진, 농포, 낭종, 결절, 면포, 다른 흠(blemish) 또는 피부 병변을 특징으로 한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "여드름"은 모든 알려진 유형의 여드름을 포함한다. 본 발명의 조성물로 치료될 수 있는 여드름의 일부 유형은, 예를 들어 심상성 여드름, 면포성 여드름, 구진성 여드름, 월경전 여드름, 사춘기전 여드름, 독물성 여드름, 화장품 여드름, 포마드 여드름, 세제성 여드름, 칠판성 여드름, 그람 음성 여드름, 수염 가성모낭염(pseudofolliculitis barbae), 모낭염, 주위 피부염, 화농성 한선염, 낭종성 여드름, 위축성 여드름, 브로마이드 여드름, 염소 여드름, 멍친 여드름, 세제성 여드름, 유행성 여드름(epidemic acne), 하계 여드름, 전격성 여드름, 할로젠 여드름, 경결성 여드름, 요오드 여드름, 켈로이드성 여드름, 기계적 여드름, 구진성 여드름, 포마드 여드름, 월경전 여드름, 농포성 여드름, 괴혈병성 좌창 여드름, 선병성 여드름, 두드러기성 여드름, 두창모양 여드름, 독물성 여드름, 프로피온산 여드름, 칠판성 여드름, 그람 음성 여드름, 스테로이드성 여드름, 결정낭성 여드름 및 장미 여드름이다.

[0251] 이론에 의해 구해되고자 함이 없이, 베시플록사신의 미분화가 그의 생물활성에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어, 미분화는 베시플록사신의 생물활성 또는 원하는 부위에서의 그의 체류를 향상시킬 수 있다. 또한, 미분화는 또한 제형 내에서의 베시플록사신의 안정성 및 양에 영향을 줄 수 있다. 더욱이, 미분화는 또한 미분화된 베시플록사신을 포함하는 제형의 특성을 최적화하는 것을 가능하게 할 수 있다.

[0252] 본 명세서에 개시된 다양한 태양의 실시 형태가 또한 번호매긴 단락 중 하나 이상에 의해 기재될 수 있다:

[0253] 1. 항여드름제 및 적어도 하나의 담체 또는 부형제를 포함하는 제형으로서, 항여드름제는 항여드름제 및 적어도 하나의 추가 화합물을 포함하는 약물 담체의 형태이며, 상기 추가 화합물은 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제형.

[0254] 2. 약물 담체는 코팅되거나 코팅되지 않은, 제1항의 제형.

[0255] 3. 약물 담체는 약 5 nm 내지 약 20 μm의 크기를 갖는, 단락 1 또는 단락 2의 제형.

- [0256] 4. 약물 담체는 약 5 nm 내지 약 5  $\mu$ m의 크기를 갖는, 단락 1 또는 단락 3의 제형.
- [0257] 5. 약물 담체의 표면 상에 표면 개질제를 추가로 포함하는, 단락들 중 어느 한 단락의 제형.
- [0258] 6. 표면 개질제는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단락 1 내지 단락 5 중 어느 한 단락의 제형.
- [0259] 7. 담체 또는 부형제는 유화제, 보존제, 계면활성제, 오일, 지질, 왁스, 안정제, 레올로지 조절제 또는 증점제 (겔화제), 연화제, 보습제, 컨디셔닝제, 방향제/향료, 증강제, 보존제, 불투명화제, 항산화제, 청량제, 필름 형성제, 연마제, 박피제, 착색제, pH 조절제, 용매, 비히클, 침투 향상제, 필화제, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단락 1 내지 단락 6 중 어느 한 단락의 제형.
- [0260] 8. 약물 담체의 표면에는 표면 개질제가 실질적으로 없는, 단락 1 내지 단락 4 중 어느 한 단락의 제형.
- [0261] 9. 약 0.1% 내지 약 50% (w/w 또는 w/v)의 담체 또는 부형제를 포함하는, 단락 1 내지 단락 8 중 어느 한 단락의 제형.
- [0262] 10. 제형은 국소, 경구 또는 비경구 투여를 위해 제형화되는, 단락 1 내지 단락 9 중 어느 한 단락의 제형.
- [0263] 11. 제형은 경구 투여형, 주사용, 에어로졸 또는 흡입제, 로션, 크림, 젤, 에멀젼, 오일, 세럼, 분말, 스프레이, 연고, 용액, 현탁액, 분산물, 페이스트, 폼, 필, 필름, 마스크, 패치, 스틱, 롤러, 함침 천(예를 들어, "와이프" 또는 티슈), 또는 이들의 임의의 조합인, 단락 1 내지 단락 10 중 어느 한 단락의 제형.
- [0264] 12. 제2 항여드름제를 추가로 포함하는, 단락 1 내지 단락 11 중 어느 한 단락의 제형.
- [0265] 13. 제2 항여드름제는 8-클로로 플루오로퀴놀론, 아세트레틴, 아다팔렌(들), 알리트레티노인, 알파- 또는 베타-하이드록시산, 항생제, 항미생물 펩티드, 항미생물제, 아젤라산, 벤조일 퍼옥사이드, 백사로텐, 담즙염, 바이오필름 억제제, 클린다마이신, 에리트로마이신, 에트레티네이트, 글리콜산, 이소트레티노인, 각질용해제, 락트산, 리포산, N-아세틸시스테인, 천연 항여드름제, 옥토포록스, 페녹시에탄올, 페녹시프로판올, 피루브산, 레조르시놀, 레티노산, 레티노이드(들), 살리실산, 피지진정제(sebostat), 소듐 설과세타미드, 스피로놀락톤, 황, 황-함유 D- 또는 L-아미노산, 타자로텐, 차나무 오일, 트레티노인, 트리클로산, 우레아, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단락 1 내지 단락 12 중 어느 한 단락의 제형.
- [0266] 14. 제형은 8-클로로 플루오로퀴놀론을 단독으로 또는 또 다른 항여드름제와 병용하여 포함하는, 단락 1 내지 단락 13 중 어느 한 단락의 제형.
- [0267] 15. 제형은 베시플록사신 및 아다팔렌을 포함하는, 단락 1 내지 단락 14 중 어느 한 단락의 제형.
- [0268] 16. 제형은 8-클로로플루오로퀴놀론 및 항염증제를 포함하는, 단락 1 내지 단락 14 중 어느 한 단락의 제형.
- [0269] 17. 제형은 8-클로로플루오로퀴놀론 및 레티노산 또는 레티노이드를 포함하는, 단락 1 내지 단락 14 중 어느 한 단락의 제형.
- [0270] 18. 제2 항여드름제는 제2 항여드름제 및 적어도 하나의 추가 화합물을 포함하는 약물 담체의 형태이며, 상기 추가 화합물은 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단락 1 내지 단락 17 중 어느 한 단락의 제형.
- [0271] 19. 제2 항여드름제 약물 담체는 약 5 nm 내지 약 50  $\mu$ m의 크기를 갖는, 단락 1 내지 단락 18 중 어느 한 단락의 제형.
- [0272] 20. 제2 항여드름제 약물 담체는 약 100 nm 내지 약 25  $\mu$ m의 크기를 갖는, 단락 1 내지 단락 19 중 어느 한 단락의 제형.
- [0273] 21. 제2 항여드름제 약물 담체는 그의 표면 상에 표면 개질제를 포함하는, 단락 1 내지 단락 20 중 어느 한 단락의 제형.
- [0274] 22. 제2 항여드름제 약물 담체의 표면 개질제는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단락 1 내지 단락 21 중 어느 한 단락의 제형.
- [0275] 23. 제2 항여드름제 약물 담체의 표면에는 표면 개질제가 실질적으로 없는, 단락 1 내지 단락 20 중 어느 한 단락의 제형.

락의 제형.

- [0276] 24. 추가 활성제를 추가로 포함하는, 단락 1 내지 단락 23 중 어느 한 단락의 제형.
- [0277] 25. 추가 활성제는 항염증제, 침투 향상제, 항산화제, 노화방지제, 주름살 방지제, 피부 화이트닝제 또는 피부 미백제, 자외(UV)광 흡수제 또는 자외광 산란제, 피부 색소침착제거제, 피부 재생제, 흉터 치유제, 또는 이들의 임의의 조합인, 단락 1 내지 단락 24 중 어느 한 단락의 제형.
- [0278] 26. 추가 활성제는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 포함하는 약물 담체의 형태인, 단락 1 내지 단락 25 중 어느 한 단락의 제형.
- [0279] 27. 추가 활성제 약물 담체는 약 5 nm 내지 약 100  $\mu\text{m}$ 의 크기를 갖는, 단락 1 내지 단락 26 중 어느 한 단락의 제형.
- [0280] 28. 추가 활성제 약물 담체는 약 100 nm 내지 약 25  $\mu\text{m}$ 의 크기를 갖는, 단락 1 내지 단락 27 중 어느 한 단락의 제형.
- [0281] 29. 추가 활성제 약물 담체는 그의 표면 상에 표면 개질제를 포함하는, 단락 1 내지 단락 28 중 어느 한 단락의 제형.
- [0282] 30. 추가 활성제 약물 담체의 표면 개질제는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단락 1 내지 단락 29 중 어느 한 단락의 제형.
- [0283] 31. 추가 활성제 약물 담체의 표면에는 표면 개질제가 실질적으로 없는, 단락 1 내지 단락 30 중 어느 한 단락의 제형.
- [0284] 32. 제형은 아연 화합물을 추가로 포함하는, 단락 1 내지 단락 31 중 어느 한 단락의 제형.
- [0285] 33. 항세균제 및 적어도 하나의 담체 또는 부형제를 포함하는 제형으로서,
- [0286] 항세균제는 항세균제 및 적어도 하나의 추가 화합물을 포함하는 약물 담체의 형태이며, 상기 추가 화합물은 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제형.
- [0287] 34. 약물 담체는 약 5 nm 내지 약 100  $\mu\text{m}$ 의 크기를 갖는, 단락 33의 제형.
- [0288] 35. 약물 담체는 약 100 nm 내지 약 25  $\mu\text{m}$ 의 크기를 갖는, 단락 33 또는 단락 34의 제형.
- [0289] 36. 약물 담체의 표면 상에 표면 개질제를 추가로 포함하는, 단락 33 내지 단락 35 중 어느 한 단락의 제형.
- [0290] 37. 표면 개질제는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단락 33 내지 단락 36 중 어느 한 단락의 제형.
- [0291] 38. 약물 담체의 표면에는 표면 개질제가 실질적으로 없는, 단락 33 내지 단락 37 중 어느 한 단락의 제형.
- [0292] 39. 담체 또는 부형제는 유화제, 보존제, 계면활성제, 오일, 지질, 왁스, 안정제, 레올로지 조절제 또는 증점제(겔화제), 연화제, 보습제, 컨디셔닝제, 방향제/향료, 증강제, 보존제, 불투명화제, 항산화제, 청량제, 필름 형성제, 연마제, 박피제, 착색제, pH 조절제, 용매, 비히클, 침투 향상제, 필화제, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단락 33 내지 단락 38 중 어느 한 단락의 제형.
- [0293] 40. 약 5% 내지 약 99% (w/w 또는 w/v)의 담체 또는 부형제를 포함하는, 단락 33 내지 단락 39 중 어느 한 단락의 제형.
- [0294] 41. 제형은 국소, 경구 또는 비경구 투여를 위해 제형화되는, 단락 33 내지 단락 40 중 어느 한 단락의 제형.
- [0295] 42. 제형은 경구 투여형, 주사용, 에어로졸 또는 흡입제, 로션, 크림, 겔, 에멀젼, 오일, 세럼, 분말, 스프레이, 연고, 용액, 현탁액, 분산물, 페이스트, 폼, 필, 필름, 마스크, 패치, 스틱, 롤러, 함침 천(예를 들어, "와이프" 또는 티슈), 또는 이들의 임의의 조합인, 단락 33 내지 단락 41 중 어느 한 단락의 제형.
- [0296] 43. 제2 항세균제를 추가로 포함하는, 단락 33 내지 단락 42 중 어느 한 단락의 제형.

- [0297] 44. 제2 항세균제는 약물 담체의 형태인, 단락 33 내지 단락 43 중 어느 한 단락의 제형.
- [0298] 45. 제2 항세균제 약물 담체는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 균으로부터 선택되는 화합물을 추가로 포함하는, 단락 33 내지 단락 44 중 어느 한 단락의 제형.
- [0299] 46. 제2 항세균제 약물 담체는 약 5 nm 내지 약 100  $\mu\text{m}$ 의 크기를 갖는, 단락 33 내지 단락 45 중 어느 한 단락의 제형.
- [0300] 47. 제2 항세균제 약물 담체는 약 100 nm 내지 약 25  $\mu\text{m}$ 의 크기를 갖는, 단락 33 내지 단락 46 중 어느 한 단락의 제형.
- [0301] 48. 제2 항세균제 약물 담체는 그의 표면 상에 표면 개질제를 포함하는, 단락 33 내지 단락 47 중 어느 한 단락의 제형.
- [0302] 49. 제2 항세균제 약물 담체의 표면 개질제는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 균으로부터 선택되는, 단락 33 내지 단락 48 중 어느 한 단락의 제형.
- [0303] 50. 제2 항세균제 약물 담체의 표면에는 표면 개질제가 실질적으로 없는, 단락 33 내지 단락 47 중 어느 한 단락의 제형.
- [0304] 51. 추가 활성제를 추가로 포함하는, 단락 33 내지 단락 50 중 어느 한 단락의 제형.
- [0305] 52. 추가 활성제는 항염증제, 침투 향상제, 투과 향상제, 항산화제, 노화방지제, 주름살 방지제, 피부 화이트닝제 또는 피부 미백제, 자외(UV)광 흡수제 또는 자외광 차단제, 피부 색소침착제거제, 피부 재생제, 흉터 치유제, 또는 이들의 임의의 조합인, 단락 33 내지 단락 51 중 어느 한 단락의 제형.
- [0306] 53. 추가 활성제는 약물 담체의 형태인, 단락 33 내지 단락 52 중 어느 한 단락의 제형.
- [0307] 54. 추가 활성제 약물 담체는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 균으로부터 선택되는 화합물을 추가로 포함하는, 단락 33 내지 단락 53 중 어느 한 단락의 제형.
- [0308] 55. 추가 활성제 약물 담체는 약 5 nm 내지 약 100  $\mu\text{m}$ 의 크기를 갖는, 단락 33 내지 단락 54 중 어느 한 단락의 제형.
- [0309] 56. 추가 활성제 약물 담체는 약 100 nm 내지 약 25  $\mu\text{m}$ 의 크기를 갖는, 단락 33 내지 단락 55 중 어느 한 단락의 제형.
- [0310] 57. 추가 활성제 약물 담체는 그의 표면 상에 표면 개질제를 포함하는, 단락 33 내지 단락 56 중 어느 한 단락의 제형.
- [0311] 58. 추가 활성제 약물 담체의 표면 개질제는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 균으로부터 선택되는, 단락 33 내지 단락 57 중 어느 한 단락의 제형.
- [0312] 59. 추가 활성제 약물 담체의 표면에는 표면 개질제가 실질적으로 없는, 단락 33 내지 단락 56 중 어느 한 단락의 제형.
- [0313] 60. 제형은 아연 화합물을 추가로 포함하는, 단락 33 내지 단락 59 중 어느 한 단락의 제형.
- [0314] 61. 제형은 보습제를 포함하는, 단락 33 내지 단락 60 중 어느 한 단락의 제형.
- [0315] 62. 2개의 별개의 항세균 작용 기전을 갖는 이중 작용 합리적 치료제(DART) 분자.
- [0316] 63.  $\beta$ -락탐 고리 및 퀴놀론 핵, 또는 퀴놀론 핵 및 니트로-헤테로사이클, 또는  $\beta$ -락탐 고리 및 니트로헤테로사이클을 갖는 DART 분자.
- [0317] 64. 분자는 DNA 자이라제 또는 토포이소머라제 IV 및 펩티도글리칸의 트랜스펩티다제-매개 가교결합을 억제하는, 단락 62의 분자.
- [0318] 65. 분자는 이소프레닐 피로포스페이트 및 펩티도글리칸의 트랜스펩티다제-매개 가교결합을 억제하는, 단락 62

또는 단락 63의 분자.

- [0319] 66. 분자는 이소프레닐 피로포스페이트 및 토포이소머라제 IV의 DNA 자이라제를 억제하는, 단락 62 내지 단락 64 중 어느 한 단락의 분자.
- [0320] 67. 분자는 엽산 합성 및 토포이소머라제 IV의 DNA 자이라제를 억제하는, 단락 62 내지 단락 65 중 어느 한 단락의 분자.
- [0321] 68. 분자는 엽산 합성 및 펩티도글리칸의 트랜스펩티다제-매개 가교결합을 억제하는, 단락 62 내지 단락 66 중 어느 한 단락의 분자.
- [0322] 69. DNA 자이라제 또는 토포이소머라제 IV 및 세균 내의 30S 하위단위를 억제하는, 단락 62 내지 단락 67 중 어느 한 단락의 분자.
- [0323] 70. 분자는 DNA 자이라제 또는 토포이소머라제 IV 및 세균 내의 50S 하위단위를 억제하는, 단락 62 내지 단락 68 중 어느 한 단락의 분자.
- [0324] 71. 분자는 펩티도글리칸의 트랜스펩티다제-매개 가교결합 및 세균 내의 30S 또는 50S 하위단위를 억제하는, 단락 62 내지 단락 69 중 어느 한 단락의 분자.
- [0325] 72. 분자는 엽산 합성 및 세균 내의 30S 또는 50S 하위단위를 억제하는, 단락 62 내지 단락 70 중 어느 한 단락의 분자.
- [0326] 73. 분자는 이소프레닐 피로포스페이트 및 세균 내의 30S 또는 50S 하위단위를 억제하는, 단락 62 내지 단락 71 중 어느 한 단락의 분자.
- [0327] 74. 2개의 별개의 항여드름 작용 기전을 갖는 이중 작용 합리적 치료제(DART) 분자.
- [0328] 75. 분자는 적어도 2개의 상이한 표적을 조절하는, 단락 73의 분자.
- [0329] 76. 제1 기전은 항세균 작용이고, 제2 작용 기전은 각질세포 증식 및 분화의 억제인, 단락 73 또는 단락 74의 분자.
- [0330] 77. 제1 기전은 항세균 작용이고, 제2 작용 기전은 항염증인, 단락 73 내지 단락 75 중 어느 한 단락의 분자.
- [0331] 78. 2개의 화학적 도메인을 포함하며, 각각의 상기 화학적 도메인은 표적 세포 내의 별개의 활성 부위에 결합하며, 상기 화학적 도메인들은 제3 도메인을 통해 함께 결합되어 있는, 이중 작용 합리적 치료제(DART) 분자.
- [0332] 79. 제3 도메인은 링커인, 단락 77의 분자.
- [0333] 80. 제3 도메인은 절단가능한 링커인, 단락 77 또는 단락 78의 분자.
- [0334] 81. 제3 도메인은 절단 불가능한 링커인, 단락 77 또는 단락 78의 분자.
- [0335] 82. 상기 제3 도메인은 11-하이드록시운데센산; 1,10-데칸디올; 1,3-프로판디올; 1,5-펜탄디올; 10-하이드록시데센산; 석신산; 락트산; 3-하이드록시프로피온산; 또는 이들의 임의의 조합인, 단락 77 내지 단락 80 중 어느 한 단락의 분자.
- [0336] 83. 제3 도메인은 2개의 화학적 도메인 중 적어도 하나의 활성을 증가시키는, 단락 77 내지 단락 81 중 어느 한 단락의 분자.
- [0337] 84. 제3 도메인은 항세균 또는 항염증 활성을 갖는, 단락 77 내지 단락 82 중 어느 한 단락의 분자.
- [0338] 85. 분자는 약물 담체의 형태인, 단락 62 내지 단락 83 중 어느 한 단락의 분자.
- [0339] 86. 약물 담체는 약 5  $\mu\text{m}$  내지 약 100  $\mu\text{m}$ 의 크기를 갖는, 단락 62 내지 단락 84 중 어느 한 단락의 분자.
- [0340] 87. 약물 담체는 약 100 nm 내지 약 25  $\mu\text{m}$ 의 크기를 갖는, 단락 62 내지 단락 85 중 어느 한 단락의 분자.
- [0341] 88. 약물 담체는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 추가로 포함하는, 단락 62 내지 단락 86 중 어느 한 단락의 분자.
- [0342] 89. 약물 담체는 추가 활성제를 추가로 포함하는, 단락 62 내지 단락 87 중 어느 한 단락의 분자.

- [0343] 90. 추가 활성제는 항염증제, 각질용해제, 침투 향상제, 항산화제, 노화방지제, 주름살 방지제, 피부 화이트닝제 또는 피부 미백제, 자외(UV)광 흡수제 또는 자외광 산란제, 피부 색소침착제거제, 피부 재생제, 흉터치유제, 또는 이들의 임의의 조합인, 단락 88의 분자.
- [0344] 91. 약물 담체의 표면에는 표면 개질제가 실질적으로 없는, 단락 62 내지 단락 89 중 어느 한 단락의 분자.
- [0345] 92. 약물 담체는 추가 항여드름제를 추가로 포함하는, 단락 62 내지 단락 90 중 어느 한 단락의 분자.
- [0346] 93. 제2 항여드름제는 아세트레틴, 아다팔렌(들), 알리트레티노인, 알파- 또는 베타-하이드록시산, 항생제, 항미생물 펩티드, 항미생물제, 아젤라산, 벤조일 퍼옥사이드, 벡사로텐, 담즙염, 바이오필름 억제제, 클린다마이신, 에리트로마이신, 에트레티네이트, 글리콜산, 이소트레티노인, 각질용해제, 락트산, 리포산, N-아세틸시스테인, 천연 항여드름제, 옥토피록스, 페녹시에탄올, 페녹시프로판올, 피루브산, 레조르시놀, 레티노산, 레티노이드(들), 살리실산, 피지진정제, 소듐 설파세타미드, 스피로놀락톤, 황, 황-함유 D- 또는 L-아미노산, 타자로텐, 차나무 오일, 트레티노인, 트리클로산, 우레아, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단락 62 내지 단락 91 중 어느 한 단락의 분자.
- [0347] 94. 약물 담체는 그의 표면 상에 표면 개질제를 추가로 포함하는, 단락 62 내지 단락 92 중 어느 한 단락의 분자.
- [0348] 95. 표면 개질제는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물인, 단락 62 내지 단락 93 중 어느 한 단락의 분자.
- [0349] 96. 단락 62 내지 단락 94 중 어느 한 단락의 이중 작용 합리적 치료제 분자 및 적어도 하나의 담체 또는 부형제를 포함하는 제형.
- [0350] 97. 담체 또는 부형제는 유화제, 보존제, 계면활성제, 오일, 지질, 왁스, 안정제, 레올로지 조절제 또는 증점제(겔화제), 연화제, 보습제, 컨디셔닝제, 방향제/향료, 증강제, 보존제, 불투명화제, 항산화제, 청량제, 필름형성제, 연마제, 박피제, 착색제, pH 조절제, 용매, 비히클, 침투 향상제, 투과 향상제, 필화제, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단락 95의 제형.
- [0351] 98. 약 5% 내지 약 99% (w/w 또는 w/v)의 담체 또는 부형제를 포함하는, 단락 95 또는 단락 96의 제형.
- [0352] 99. 제형은 국소, 경구 또는 비경구 투여를 위해 제형화되는, 단락 95 내지 단락 97 중 어느 한 단락의 제형.
- [0353] 100. 제형은 경구 투여형, 주사용, 에어로졸 또는 흡입제, 로션, 크림, 겔, 에멀젼, 오일, 세럼, 분말, 스프레이, 연고, 용액, 현탁액, 분산물, 페이스트, 폼, 필, 필름, 마스크, 패치, 스틱, 롤러, 함침 천(예를 들어, "와이프" 또는 티슈), 또는 이들의 임의의 조합인, 단락 95 내지 단락 98 중 어느 한 단락의 제형.
- [0354] 101. 제2 항여드름제를 추가로 포함하는, 단락 95 내지 단락 99 중 어느 한 단락의 제형.
- [0355] 102. 제2 항여드름제는 아세트레틴, 아다팔렌(들), 알리트레티노인, 알파- 또는 베타-하이드록시산, 항생제, 항미생물 펩티드, 항미생물제, 아젤라산, 벤조일 퍼옥사이드, 벡사로텐, 담즙염, 바이오필름 억제제, 클린다마이신, 에리트로마이신, 에트레티네이트, 글리콜산, 이소트레티노인, 각질용해제, 락트산, 리포산, N-아세틸시스테인, 천연 항여드름제, 옥토피록스, 페녹시에탄올, 페녹시프로판올, 피루브산, 레조르시놀, 레티노산, 레티노이드(들), 살리실산, 피지진정제, 소듐 설파세타미드, 스피로놀락톤, 황, 황-함유 D- 또는 L-아미노산, 타자로텐, 차나무 오일, 트레티노인, 트리클로산, 우레아, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단락 95 내지 단락 100 중 어느 한 단락의 제형.
- [0356] 103. 제2 항여드름제는 약물 담체의 형태인, 단락 95 내지 단락 101 중 어느 한 단락의 제형.
- [0357] 104. 제2 항여드름제 약물 담체는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 추가로 포함하는, 단락 95 내지 단락 102 중 어느 한 단락의 제형.
- [0358] 105. 제2 항여드름제 약물 담체는 약 5 nm 내지 약 100 μm의 크기를 갖는, 단락 95 내지 단락 103 중 어느 한 단락의 제형.
- [0359] 106. 제2 항여드름제 약물 담체는 약 100 nm 내지 약 25 μm의 크기를 갖는, 단락 94 내지 단락 103 중 어느 한 단락의 제형.

- [0360] 107. 제2 항여드름제 약물 담체는 그의 표면 상에 표면 개질제를 포함하는, 단락 95 내지 단락 105 중 어느 한 단락의 제형.
- [0361] 108. 제2 항여드름제 약물 담체의 표면 개질제는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단락 95 내지 단락 106 중 어느 한 단락의 제형.
- [0362] 109. 제2 항여드름제의 표면에는 표면 개질제가 실질적으로 없는, 단락 95 내지 단락 105 중 어느 한 단락의 제형.
- [0363] 110. 추가 활성제를 추가로 포함하는, 단락 95 내지 단락 108 중 어느 한 단락의 제형.
- [0364] 111. 추가 활성제는 항염증제, 칩투 향상제, 항산화제, 노화방지제, 주름살 방지제, 피부 화이트닝제 또는 피부 미백제, 자외(UV)광 흡수제 또는 자외광 산란제, 피부 색소침착제거제, 피부 재생제, 흉터 치유제, 또는 이들의 임의의 조합인, 단락 95 내지 단락 109 중 어느 한 단락의 제형.
- [0365] 112. 추가 활성제는 약물 담체의 형태인, 단락 95 내지 단락 110 중 어느 한 단락의 제형.
- [0366] 113. 추가 활성제 약물 담체는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 추가로 포함하는, 단락 95 내지 단락 111 중 어느 한 단락의 제형.
- [0367] 114. 추가 활성제 약물 담체는 약 5 nm 내지 약 100  $\mu\text{m}$ 의 크기를 갖는, 단락 95 내지 단락 112 중 어느 한 단락의 제형.
- [0368] 115. 추가 활성제 약물 담체는 약 100 nm 내지 약 25  $\mu\text{m}$ 의 크기를 갖는, 단락 95 내지 단락 113 중 어느 한 단락의 제형.
- [0369] 116. 추가 활성제 약물 담체는 그의 표면 상에 표면 개질제를 포함하는, 단락 95 내지 단락 114 중 어느 한 단락의 제형.
- [0370] 117. 추가 활성제 약물 담체의 표면 개질제는 지질, 오일, 중합체, 펩티드, 단백질, 탄수화물, 당지질, 인지질, 지질단백질, 양이온성 분자, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단락 95 내지 단락 115 중 어느 한 단락의 제형.
- [0371] 118. 추가 활성제 약물 담체의 표면에는 표면 개질제가 실질적으로 없는, 단락 95 내지 단락 114 중 어느 한 단락의 제형.
- [0372] 119. 제형은 아연 화합물을 추가로 포함하는, 단락 95 내지 단락 117 중 어느 한 단락의 제형.
- [0373] 120. 단락 1 내지 단락 61 및 단락 95 내지 단락 118 중 어느 한 단락의 제형의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 여드름 질환을 치료하는 방법.
- [0374] 121. 여드름 질환은 항생제-감수성 세균 균주에 의해 야기되는, 단락 119의 방법.
- [0375] 122. 여드름 질환은 항생제-저항성 세균에 의해 야기되는, 단락 119 또는 단락 120의 방법.
- [0376] 123. 여드름 질환은 클린다마이신-, 테트라시클린-, 독시시클린-, 또는 에리트로마이신-저항성 프로피오니박테리움 아크네스에 의해 야기되는, 단락 119 내지 단락 121 중 어느 한 단락의 방법.
- [0377] 124. 여드름 질환은 클린다마이신-, 테트라시클린-, 독시시클린-, 또는 에리트로마이신-내성 프로피오니박테리움 아크네스에 의해 야기되는, 단락 119 내지 단락 122 중 어느 한 단락의 방법.
- [0378] 125. 단락 1 내지 단락 61 및 단락 95 내지 단락 118 중 어느 한 단락의 제형의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 세균성 감염을 치료하는 방법.
- [0379] 126. 감염은, 어떠한 세균, 고세균, 원생동물, 및 진균 중에서도 특히, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 병원체에 의해 야기되는, 단락 124의 방법: 바르토벨라 헨셀라이, 보렐리아 부르그도르페리, 캄필로박터 제주니, 캄필로박터 페투스, 클라미디아 트라코마티스, 클라미디아 뉴모니아이, 클라미디아 프시타키, 심카니아 네게벤시스, 에스케리키아 콜리(예를 들어, O157:H7 및 K88), 예를리키아 카페엔시스, 클로스트리디움 보툴리눔, 클로스트리디움 페르프링겐스, 클로스트리디움 테타니, 엔테로코쿠스 파이칼리스, 하이모필리우스 인플루엔자이, 하이모필리우스 두크레이이, 콕시디오이데스 이미티스, 보르데텔라 페르투스, 콕시엘라 부르네티

이, 우레아플라스마 우레아리티쿰, 미코플라스마 게니탈리움, 트리코마티스 바기날리스, 헬리코박터 필로리, 헬리코박터 헤파티쿠스, 레기오넬라 뉴모필라, 미코박테리움 투베르쿨로시스, 미코박테리움 보비스, 미코박테리움 아프리카눔, 미코박테리움 레프라이, 미코박테리움 아시아티쿰, 미코박테리움 아비움, 미코박테리움 켈라툼, 미코박테리움 켈로나이, 미코박테리움 포르투이툼, 미코박테리움 게나벤세, 미코박테리움 하이모필룸, 미코박테리움 인트라켈라라레, 미코박테리움 칸사시이, 미코박테리움 말모인세, 미코박테리움 마리눔, 미코박테리움 스크로폴라케움, 미코박테리움 시미아이, 미코박테리움 스줄가이, 미코박테리움 울케란스, 미코박테리움 크세노피, 코리네박테리움 디프테리아이, 로도콕쿠스 에퀴, 리케치아 아이스클리만나이, 리케치아 아프리카이, 리케치아 코노리이, 아르카노박테리움 하이몰리티쿰, 바실루스 안트라키스, 바실루스 케레우스, 리스테리아 모노시토게네스, 예르시니아 페스티스, 예르시니아 엔테로콜리티카, 시겔라 디센테리아이, 네이스세리아 메닝기티데스, 네이스세리아 고노로이아이, 스트렙토콕쿠스 보비스, 스트렙토콕쿠스 헤몰리티쿠스, 스트렙토콕쿠스 무탄스, 스트렙토콕쿠스 피오게네스, 스트렙토콕쿠스 뉴모니아이, 스타필로콕쿠스 아우레우스, 스타필로콕쿠스 에피테르미디스, 스타필로콕쿠스 뉴모니아이, 스타필로콕쿠스 사프로피티쿠스, 비브리오 콜레라이, 비브리오 파라하이몰리티쿠스, 살모넬라 티피, 살모넬라 파라티피, 살모넬라 엔테리티디스, 트레포네마 팔리둠, 칸디다, 크립토콕쿠스, 크립토스포리디움, 기아르디아 람블리아, 미크로스포리디아, 플라즈모디움 비박스, 뉴모시스티스 카리나이, 톡소플라스마 곤디이, 트리코피톤 멘타그로피테스, 엔테로시토준 비에네우시, 시클로스포라 카에타넨시스, 엔세팔리토준 헬렘, 엔세팔리토준 쿠니쿨리.

- [0380] 127. 감염은 항생제-저항성 세균 균주에 의한 것인, 단락 124 또는 단락 125의 방법.
- [0381] 128. 감염은 항생제-감수성 세균 균주에 의한 것인, 단락 124 또는 단락 125의 방법.
- [0382] 129. 제형은 단회 투여 또는 복수회 투여로 상기 대상체에게 1회 또는 매일 투여되는, 단락 124 내지 단락 127 중 어느 한 단락의 방법.
- [0383] 일부 선택된 정의
- [0384] 편의상, 본 명세서에서, 상세한 설명, 실시예 및 첨부된 청구범위에 사용된 소정의 용어를 여기에 모아둔다. 달리 나타내지 않는 한, 또는 문맥으로부터 암시되지 않는 한, 다음의 용어 및 어구는 하기에 제공되는 의미를 포함한다. 달리 명시적으로 나타내지 않는 한, 또는 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 다음의 용어 및 어구는 그러한 용어 또는 어구가 그것이 속한 기술분야에서 얻어졌다는 의미를 배제하지 않는다. 정의는 특정 실시 형태를 기술하는 데 도움이 되도록 제공되고, 청구된 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는데, 본 발명의 범주는 단지 청구범위에 의해서만 제한되기 때문이다. 또한, 문맥에 의해 달리 필요로 하지 않는 한, 단수형 용어는 복수의 대상을 포함할 것이며, 복수형 용어는 단수형을 포함할 것이다.
- [0385] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자에게 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 임의의 알려진 방법, 장치, 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있기는 하지만, 이와 관련하여 방법, 장치, 및 재료가 본 명세서에 기재된다.
- [0386] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "본 명세서"는 본 개시내용의 전체를 의미하고, 그렇기 때문에 본 개시내용의 특정 섹션 또는 하위섹션으로 제한되는 것으로 의미되지 않는다.
- [0387] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "포함하는" 또는 "포함한다"는 본 발명에 본질적인 조성물, 방법, 및 그의 각각의 성분(들)과 관련하여, 본질적이든 그렇지 않든 간에 지정되지 않은 요소들의 포함에 대해 여전히 개방된 상태일 때 사용된다.
- [0388] 단수형 용어("a", "an", 및 "the")는 문맥이 달리 명백히 나타내지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 유사하게, 단어 "또는"은 문맥이 달리 명백히 나타내지 않는 한 "및"을 포함하고자 한다.
- [0389] 작업 실시예에 있는 경우를 제외하거나, 또는 달리 나타내지 않는 경우, 본 발명에 사용되는 성분 또는 반응 조건의 양을 표현하는 모든 수는 모든 경우에 용어 "약"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 용어 "약"은 백분율과 함께 사용될 때 언급되고 있는 값의  $\pm 5\%$ ,  $\pm 4\%$ ,  $\pm 3\%$ ,  $\pm 2.5\%$ ,  $\pm 2\%$ ,  $\pm 1.5\%$ ,  $\pm 1\%$ , 또는  $\pm 0.5\%$ 를 의미할 수 있다.
- [0390] 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 등가인 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있기는 하지만, 적합한 방법 및 재료가 하기에 기재된다. 용어 "포함한다"는 "함유한다"를 의미한다. 약어 "예컨대 (e.g.)"는 라틴어(exempli gratia)로부터 유래되고, 본 명세서에서 비제한적인 예를 나타내는 데 사용된다. 따라서, 약어 "예컨대"는 용어 "예를 들어"와 동의어이다.

[0391] 용어 "저하시키다", "감소된", "감소", 또는 "억제하다"는 모두 본 명세서에서 일반적으로 통계학적으로 유의한 양만큼의 감소를 의미하기 위하여 사용된다. 그러나, 오해를 피하기 위하여, "감소된", "감소" 또는 "저하시키다" 또는 "억제하다"는 기준 수준과 대비하여 적어도 10%만큼의 감소, 예를 들어 적어도 약 20%, 또는 적어도 약 30%, 또는 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90% 또는 최대 100%에 이르기까지의 감소(예를 들어, 기준 샘플과 대비하여 부재인 수준)만큼의 감소, 또는 기준 수준과 대비하여 10 내지 100%의 임의의 감소를 의미한다.

[0392] 용어 "증가된", "증가시키다" 또는 "향상시키다" 또는 "활성화하다"는 모두 본 명세서에서 일반적으로 통계학적으로 유의한 양만큼의 증가를 의미하기 위하여 사용되며; 오해를 피하기 위하여, 용어 "증가된", "증가시키다" 또는 "향상시키다" 또는 "활성화하다"는 기준 수준과 대비하여 적어도 10%의 증가, 예를 들어 기준 수준과 대비하여 적어도 약 20%, 또는 적어도 약 30%, 또는 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90% 또는 최대 100%에 이르기까지의 증가 또는 10 내지 100%의 임의의 증가, 또는 기준 수준과 대비하여 적어도 약 2배, 또는 적어도 약 3배, 또는 적어도 약 4배, 또는 적어도 약 5배 또는 적어도 약 10배의 증가, 또는 2배 내지 10배 또는 그 이상의 임의의 증가를 의미한다.

[0393] 용어 "통계학적으로 유의한" 또는 "유의하게"는 통계학적 유의성을 지칭하고, 일반적으로 적어도 2 표준 편차 (2SD)가 기준 수준으로부터 떨어져 있음을 의미한다. 이 용어는 차이가 있다는 통계학적 증거를 나타낸다. 이는 귀무 가설(null hypothesis)이 실제로 진실일 때 귀무 가설을 거부하도록 결정할 확률로서 정의된다.

[0394] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "소구체"는 구형 또는 준구형 구체(globe), 볼(ball) 또는 2상 현탁액 또는 에멀전에서의 형태와 같은 물질의 다른 형상화된 입자를 지칭한다. 또한, 용어 "소구체"의 의미에는 고체 재료의 미분된 입자가 포함된다.

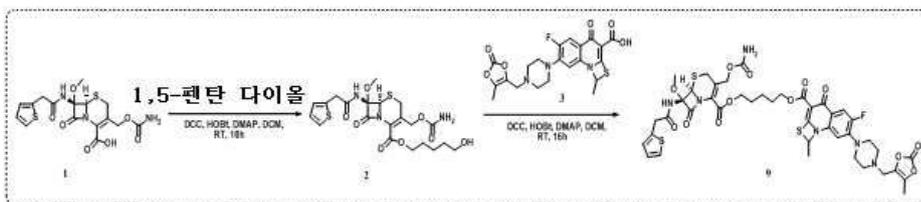
[0395] 본 발명은 다음 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이는 제한적인 것으로 해석되어서는 안 된다. 실시예는 단지 예시적이며, 어떠한 방식으로든 본 명세서에 기재된 태양들 중 어느 것도 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 다음의 실시예는 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하지 않는다.

[0396] **실시예**

[0397] **실시예 1.** P. 아르네스 균주에 대한 항생제의 스크리닝은 클린다마이신-감수성 및 -무반응성 균주 둘 모두에서 반응이 예측 불가능함을 보여준다.

[0398] 실시예 2 내지 실시예 15 및 표 6 내지 표 15는 일부 예시적인 DART 분자, 이들의 합성, 제형 및 용도를 기재한다.

[0399] **실시예 2: (표 1a로부터의) DART 분자 9의 합성**



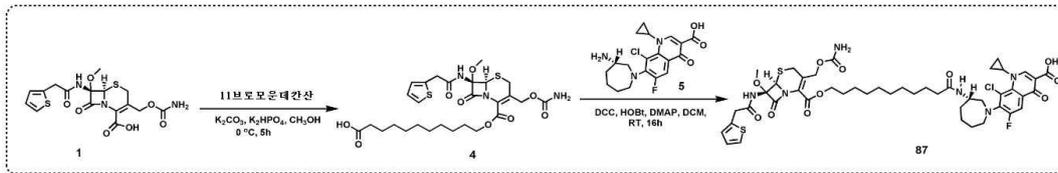
[0400]

[0401] 단계 1. 2의 합성: 디클로로메탄(10 ml) 및 디메틸포름아미드(1 ml)의 혼합물 중 1(1 g, 2.33 mmol)의 용액에 빙랭 조건에서 N,N-디사이클로헥실카르보디이미드(0.627 g, 3.041 mmol)에 이어서 N-하이드록시벤조트리아졸(0.316 g, 2.33 mmol)을 서서히 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하여 탁한 현탁액을 수득하였다. 이 탁한 용액에, 펜탄디올(0.85 ml, 8.18 mmol)을 첨가한 후, 4-디메틸아미노피리딘(0.284 g, 2.33 mmol)을 첨가하였다. 최종 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 백색 침전물을 여과하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 여과액을 염수 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시켜 조 덩어리(crude mass)를 수득하였다. 조 생성물을 1% 메탄올/디클로로메탄으로 용리하면서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 순수한 화합물(2) (0.9 g, 80% 수율)을 수득하였다.

[0402] 단계 2. DART 9의 합성: 디클로로메탄(10 ml) 및 디메틸포름아미드(1 ml)의 혼합물 중 3(0.72 g, 1.55 mmol)의 용액에 실온에서 디사이클로헥실카르보디이미드(0.415 g, 2.05 mmol)에 이어서 N-하이드록시벤조트리아졸(0.209 g, 1.55 mmol)을 첨가하여 탁한 현탁액을 수득하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 화합물(2) (0.79 g, 1.55 mmol)을 이 탁한 용액에 첨가한 후, 4-디메틸아미노피리딘(0.189 g, 1.55 mmol)을 첨가

하였다. 최종 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 여과액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수 용액으로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 50 내지 60% 단리 수율로 최종 생성물(9)을 수득하였다.

[0403] 실시예 2: (표 1a로부터의) DART 분자 87의 합성



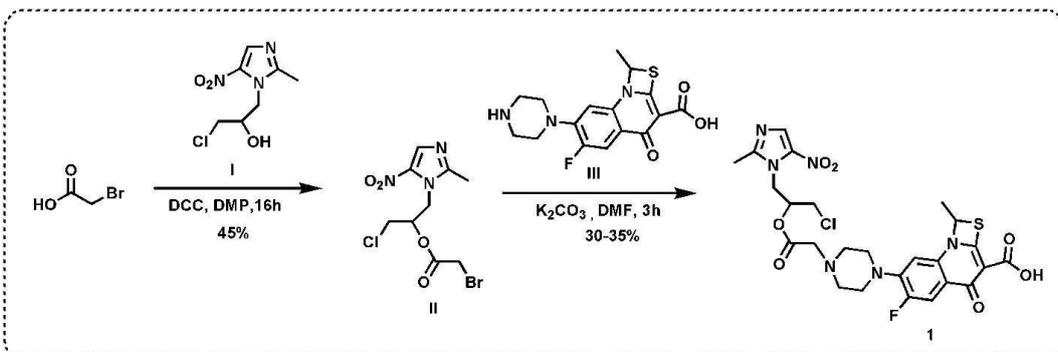
[0404]

[0405] 단계 1. 4의 합성: 메탄올(0.1 ml)과 예비혼합된 11-브로모운데칸산(1.33 g, 5.04 mmol)을 0 내지 5°C에서 N,N-디메틸아세트아미드(15 ml) 중 1(1 g, 2.52 mmol), 탄산칼륨(0.243 g, 1.764 mmol), 및 인산수소이칼륨(0.175 g, 1 mmol)의 교반 혼합물 내로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 5시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(50 ml)로 추출하였다. 최종 용액을 3% 중탄산나트륨 수용액(10 ml)에 이어서 염수 용액(10 ml)으로 세척하였다. 유기 용매를 증발시켜 조 덩어리를 수득하고 마지막으로 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 화합물을 1 내지 3% 메탄올/디클로로메탄으로 용리하여 순수한 화합물(4)(1.2 g, 82% 수율)을 수득하였다.

[0406] 단계-2: DART 87의 합성: 디클로로메탄(10 ml) 및 1 ml 디메틸포름아미드 중 화합물(4) (1 g, 1.72 mmol)의 용액에 실온에서 디사이클로헥실카르보다이미드(0.461 g, 2.23 mmol)에 이어서 N-하이드록시벤조트리아졸(0.232 g, 1.72 mmol)을 첨가하여 탁한 현탁액을 수득하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 탁한 용액에 5(0.67 g, 1.72 mmol)를 첨가한 후, DMAP(0.210 g, 1.72 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 염수 용액으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고 증발시켜 조 덩어리를 수득하였다. 마지막으로, 조 물질을 용리제로서 2 내지 5% 메탄올/디클로로메탄을 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 60 내지 65% 단리 수율로 순수한 화합물(87)을 수득하였다.

[0407] 실시예 3: (표 1b로부터의) DART 분자 90의 합성

[0408] 다음 반응도식에 따라 브로모-아세트산 1-클로로메틸-2-(2-메틸-5-니트로-이미다졸-1-일)-에틸 에스테르(II)를 합성하였다.



[0409]

[0410] 주: 반응도식에서의 화합물(1)은 표 1b로부터의 화합물 90에 상응한다.

[0411] 디클로로메탄(10 ml) 중 1-클로로-3-(2-메틸-5-니트로-이미다졸-1-일)-프로판-2-올(I) (0.79 g, 3.6 mmol)의 교반 용액에 실온에서 디사이클로헥실카르보다이미드(DCC) (0.9 g, 4.31 mmol)에 이어서 브로모아세트산(0.5 g, 3.6 mmol) 및 DMAP(0.44 g, 3.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 제거하고, 유기 층을 증발시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 최종 화합물을 1 내지 2% 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하였다. 화합물을 추가의 특성화 없이 다음 단계에 사용하였다.

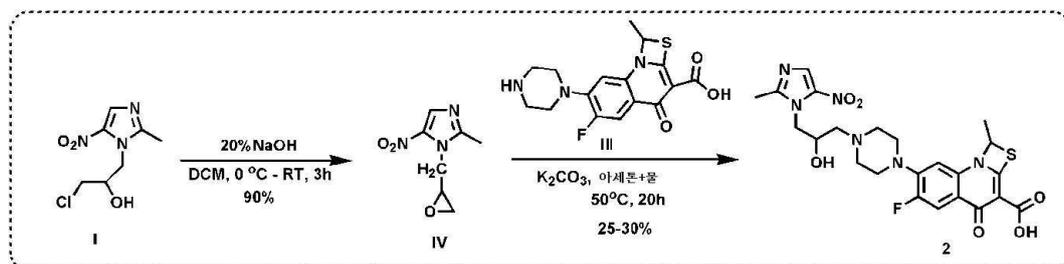
[0412] 7-{4-[1-클로로메틸-2-(2-메틸-5-니트로-이미다졸-1-일)-에톡시카르보닐메틸]-피페라진-1-일}-6-플루오로-1-메틸-4-옥소-4H-2-티아-8b-아자-사이클로부타[a]나프탈렌-3-카르복실산(1)의 합성: 디메틸포름아미드(10 ml) 중 6-플루오로-1-메틸-4-옥소-7-피페라진-1-일-4H-2-티아-8b-아자-사이클로부타[a]나프탈렌-3-카르복실산(III) (0.071 g, 0.2 mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨(0.04 g, 0.3 mmol)을 첨가한 후, 화합물(II) (0.1 g, 0.3 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석시키고,

물로 2회 세척하고, 마지막으로 황산나트륨으로 건조시켜 조 덩어리를 수득하였다. 조 물질을 3 내지 5% 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하면서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 30% 단리 수율로 순수한 화합물 (1), 즉 표 1로부터의 화합물 90을 수득하였다.

[0413]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm: 2.19 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.57 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.7 (4H, m, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 3.1-3.3 (2H, s,  $\text{COCH}_2$ ), 3.32 (4H, m, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 3.77-3.90(2H, ddd,  $J_1 = 3.6$  Hz,  $J_2 = 12.4$  Hz,  $J_3 = 35.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 4.40-4.56 (1H, dd,  $J_1 = 9.6$  Hz,  $J_2 = 14$  Hz CHN), 4.76 (1H, d,  $J = 14$  Hz, CHN), 5.44 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$  CHOCO), 6.0-6.11 (1H, q,  $J_1 = 6$  Hz,  $J_2 = 12.4$  Hz, CHSN),, 6.4 (1H, d,  $J_1 = 6.8$  Hz Ar-H), 7.8 (1H, d,  $J = 14$  Hz, Ar-H), 8.04 (1H, s, Ar-H). ESI-MS (m/z): 609 (M+H)<sup>+</sup>.

[0414] 실시예 4: 표 1b로부터의 DART 분자 91의 합성

[0415] 다음 반응도식에 따라 2-메틸-5-니트로-1-옥시라닐메틸-1H-이미다졸(IV)을 합성하였다.



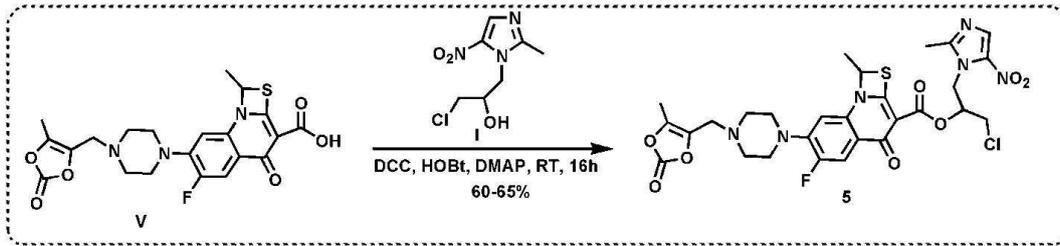
[0416]

[0417] 주: 반응도식에서의 화합물(2)은 표 1b로부터의 화합물 91에 상응한다.

[0418] 디클로로메탄(8 ml) 중 1-클로로-3-(2-메틸-5-니트로-이미다졸-1-일)-프로판-2-올(I) (0.5 g, 2.27 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 20% 수산화나트륨(4 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 3 시간 후에, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 2회 추출하고, 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 마지막으로 황산나트륨으로 건조시켜 90% 단리 수율로 순수한 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.517 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.52 (1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.88 (1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.38 (1H, m, CH), 4.17-4.23 (1H, dd,  $J_1 = 6\text{Hz}$ ,  $J_2 = 15.2\text{Hz}$   $\text{CH}_2$ ), 4.85-4.89 (1H, , d,  $J = 14.8$   $\text{CH}_2$ ).

[0419] 6-플루오로-7-(4-[2-하이드록시-3-(2-메틸-5-니트로-이미다졸-1-일)-프로필]-피페라진-1-일)-1-메틸-4-옥소-4H-2-티아-8b-아자-사이클로부타[a]나프탈렌-3-카르복실산(2)의 합성: 아세톤(15 ml) 중 6-플루오로-1-메틸-4-옥소-7-피페라진-1-일-4H-2-티아-8b-아자-사이클로부타[a]나프탈렌-3-카르복실산(III) (0.2 g, 0.57 mmol)의 교반 용액에, 물(5 ml) 중에 용해된 탄산칼륨(0.11 g, 0.19 mmol)을 첨가한 후, 에폭시 오르니다졸(II) (0.15 g, 0.82 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 20시간 동안 가열하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 증발시키고 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고 증발시켜 조 덩어리를 수득하였다. 조 덩어리를 10 내지 12% 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리함으로써 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 25 내지 30% 단리 수율로 순수한 화합물(2), 즉 표 1로부터의 화합물 91을 수득하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm: 2.12 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.46 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.58-2.60 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.66 (4H, m, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 3.2 (4H, m, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 3.9-4.1 (2H, m, 2 x  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.63 (1H, d,  $J = 14$  Hz, CHOH), 5.15 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz -OH), 6.39 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz, CHSN) 6.93 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz, Ar-H), 7.79 (1H, d,  $J = 14$  Hz, Ar-H), 8.04 (1H, s, Ar-H). ESI-MS (m/z): 532.95(M+H).

[0420] 실시예 5: 표 1b로부터의 DART 분자 94의 합성



[0421]

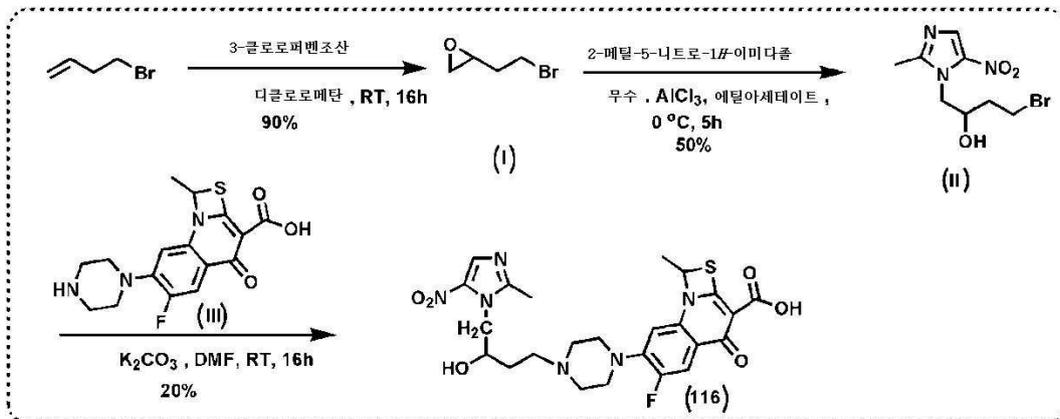
[0422] 주: 반응도식에서의 화합물(5)은 표 1b로부터의 화합물 94에 상응한다.

[0423]

6-플루오로-1-메틸-7-[4-(5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일메틸)-피페라진-1-일]-4-옥소-4H-2-티아-8b-아자-사이클로부타[a]나프탈렌-3-카르복실산 1-클로로메틸-2-(2-메틸-5-니트로-이미다졸-1-일)-에틸 에스테르(5)의 합성: DMF(20 ml) 중 6-플루오로-1-메틸-7-[4-(5-메틸-2-옥소-[1,3]디옥솔-4-일메틸)-피페라진-1-일]-4-옥소-4H-2-티아-8b-아자-사이클로부타[a]나프탈렌-3-카르복실산(V) (0.5 g, 1.08 mmol)의 교반 용액에 실온에서 DCC(0.3 g, 1.41 mmol) 및 HOBT(0.146 g, 1.083 mmol)를 첨가한 후, 1-클로로-3-(2-메틸-5-니트로-이미다졸-1-일)-프로판-2-올(I) (0.285 g, 1.3 mmol) 및 DMAP(0.13 g, 1.08 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 제거하고, 유기 층을 증발시켜 조 덩어리를 수득하였다. 마지막으로, 그것을 2 내지 4% 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하면서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 60% 단리 수율로 순수한 화합물(5), 즉 표 1로부터의 화합물 94를 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 2.03 (3H, d, *J*=5.6Hz, CH<sub>3</sub>), 2.12 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.5 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.62 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.22 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.95-4.06 (2H, m, CH<sub>2</sub>Cl), 4.49-4.52 (1H, t, *J* = 10 Hz, CHN) 4.77 (1H, d, *J* = 13.2Hz, CHN),, 5.63(1H, d, *J* = 4.4Hz, CHOCO), 6.15 (1H, m, CHSN), 6.78 (1H, d, *J* = 7.2, Ar-H), 7.68 (1H, d, *J* = 14, Ar-H), 7.9 (1H, s, Ar-H).

[0424]

실시예 6: 표 1b로부터의 DART 분자 116의 합성



[0425]

[0426]

4-브로모-1,2-에폭시부탄(I)의 합성: 10 ml 디클로로메탄 중 3-클로로페벤조산(55 내지 75% 순도, 1.60 g, 9.25 mmol)의 용액을 20 ml 디클로로메탄 중 4-브로모-1-부텐(0.5 g, 3.7 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하여 3-클로로페벤조산을 침전시켰다. 마지막으로, 반응 혼합물을 진공 하에서 증발 건조시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 먼저 4% 이티온산나트륨으로 세척하고, 이어서 포화 중탄산나트륨 및 물로 세척하였다. 마지막으로, 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시키고, 진공 하에서 건조시켜 90% 단리 수율로 최종 화합물(I)을 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) 2.58 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>) 2.82 (, 1H, m, OCH<sub>3</sub>), 3.09 (m, 1H, CH) 3.55 (t, *J* = 6.4, 2H, CH<sub>2</sub>-Br).

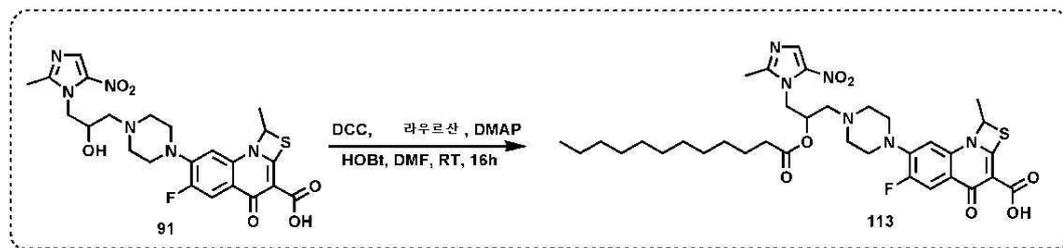
[0427]

4-브로모-1-(2-메틸-5-니트로-이미다졸-1-일)-부탄-2-올(II)의 합성: 건조 에틸 아세테이트 중 2-메틸-5-니트로-1H-이미다졸(0.8 g, 6.3 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 무수 염화알루미늄(1.67 g, 12.5 mmol)을 첨가하고 15분 동안 교반되게 하여 2-메틸-5-니트로-1H-이미다졸을 용해시켰다. 그 후에, 4-브로모-1,2-에폭시부탄(I) (1.9 g, 12.5 mmol)을 반응 혼합물 내로 적가하고, 반응을 0°C에서 5시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 냉

수 내로 서서히 첨가하고, 진한 HCl을 첨가함으로써 pH를 1로 조정하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 중탄산나트륨에 이어서 물로 세척하였다. 제1 분리로부터 수득된 수성 층을 암모니아수를 사용하여 pH 7.4로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고 진공 중에서 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 2 내지 3% 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하면서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 50% 단리 수율로 순수한 화합물(II)을 수득하였다. ESI-MS (m/z): 277(M)<sup>+</sup>.

[0428] 6-플루오로-7-{4-[3-하이드록시-4-(2-메틸-5-니트로-이미다졸-1-일)-부틸]-피페라진-1-일}-1-메틸-4-옥소-4H-2-티아-8b-아자-사이클로부타[a]나프탈렌-3-카르복실산(116)의 합성: DMF(30 ml) 중 6-플루오로-1-메틸-4-옥소-7-피페라진-1-일-4H-2-티아-8b-아자-사이클로부타[a]나프탈렌-3-카르복실산(III) (3 g, 8.6 mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨(1.20 g, 8.6 mmol)을 첨가한 후, 화합물(II) (2 g, 7.2 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 2회 세척하고, 마지막으로 황산나트륨으로 건조시켜 조 덩어리를 수득하였다. 조 물질을 3 내지 5% 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하면서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 20% 단리 수율로 순수한 화합물(116)을 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1.61-1.68 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.12 (3H, d, J = 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.46 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.57 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.2 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.8-4.1 (2H, m, 2 x' CH<sub>2</sub>N), 4.44(1H, m, CHOH), 5.2 (1H, bs, CHOH), 6.4 (1H, q, J<sub>1</sub> = 5.6Hz, J<sub>2</sub> = 11.6Hz, CHSN) 6.91 (1H, d, J = 7, Ar-H), 7.78 (1H, d, J = 13.6 Hz, Ar-H), 8.04 (1H, s, Ar-H). ESI-MS (m/z): 547.08(M+H)<sup>+</sup>.

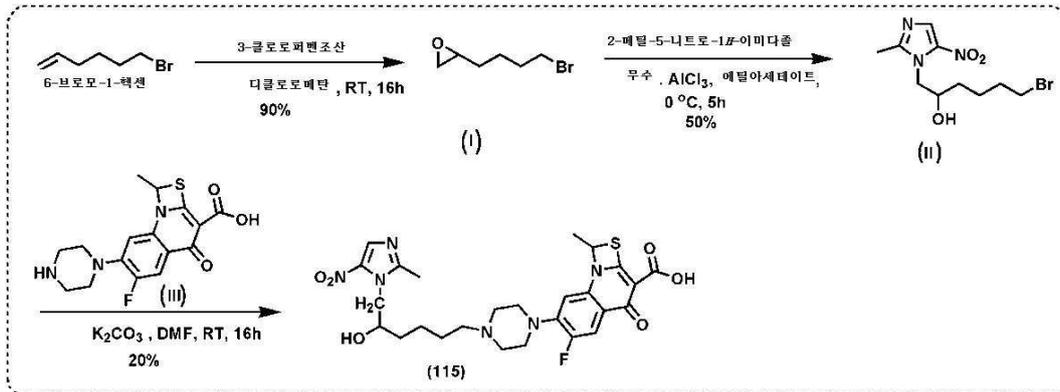
[0429] 실시예 7: 표 1b로부터의 DART 분자 113의 합성



[0430] 7-{4-[2-도데카노일옥시-3-(2-메틸-5-니트로-이미다졸-1-일)-프로필]-피페라진-1-일}-6-플루오로-1-메틸-4-옥소-4H-2-티아-8b-아자-사이클로부타[a]나프탈렌-3-카르복실산(113)의 합성:

[0432] 디메틸포름아미드(15 ml) 중 91(0.5 g, 0.94 mmol)의 용액에 빙랭 조건에서 N,N-디사이클로헥실카르보디이미드 (0.29 g, 1.41 mmol)에 이어서 N-하이드록시벤조트리아졸(0.13 g, 0.94 mmol)을 서서히 첨가하고, 실온에서 10 분 동안 교반하여 탁한 현탁액을 수득하였다. 이 탁한 용액에, 라우르산(0.28 g, 1.5 mmol)을 첨가한 후, 4-디메틸아미노피리딘(0.115 g, 0.94 mmol)을 첨가하였다. 최종 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 백색 침전물을 여과하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 여과액을 물 및 염수 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시켜 조 덩어리를 수득하였다. 조 생성물을 2 내지 3% 메탄올/디클로로메탄으로 용리하면서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 35% 단리 수율로 순수한 화합물(113)을 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.86(3H, t, J = 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.05-1.38(18H, m, -CH<sub>2</sub>), 1.48-1.70(4H, m, -CH<sub>2</sub>), 1.90-1.93(2H, d, J = 11.6Hz, CH<sub>3</sub>), 2.16-2.22 (3H, m, CH<sub>3</sub>), 2.53 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.58-2.69 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 2.69-2.87 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.2-3.4 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>), 4.1-4.25 (2H, m, 2 x CH<sub>2</sub>N), 5.0 (1H, s, CHOH), 6.09(1H, d, J = 5.2 Hz, CHSN), 6.41 (1H, d, J = 6.8 Hz Ar-H), 7.92 (1H, d, J = 14.8 Hz, Ar-H), 8.04 (1H, s, Ar-H). ESI-MS (m/z): 715.2(M+H)

[0433] 실시예 8: 표 1b로부터의 DART 분자 115의 합성



[0434]

[0435] 2-(4-브로모부틸)-옥시란(I)의 합성: 20 ml 디클로로메탄 중 3-클로로퍼벤조산(55 내지 75% 순도, 4.54 g, 18.39 mmol)의 용액을 20 ml 디클로로메탄 중 6-브로모-1-헥센(2 g, 12.26 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하여 3-클로로벤조산을 침전시켰다. 마지막으로, 반응 혼합물을 진공 하에서 증발 건조시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 먼저 4% 이티온산나트륨으로 세척하고, 이어서 포화 중탄산나트륨 및 물로 세척하였다. 마지막으로, 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시키고, 진공 하에서 건조시켜 90% 단리 수율로 최종 화합물(I)을 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.48-1.6(6H, m, CH<sub>2</sub>) 2.47 (1H, d, J = 2.4, OCH) 2.75 (t, J = 4, 1H, OCH<sub>b</sub>), 2.91 (bs, 1H, OCHa) 3.41 (t, J = 6.4, 2H, CH<sub>2</sub>-Br)

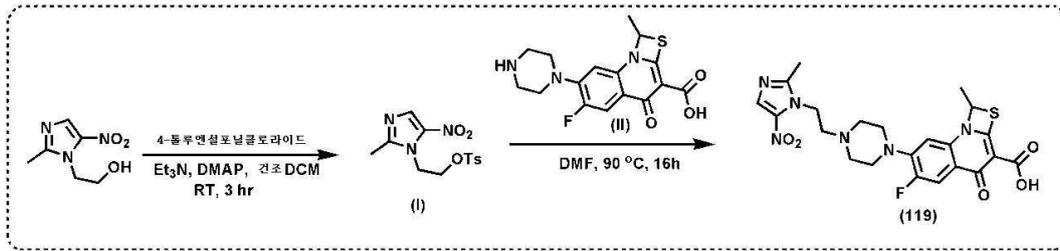
[0436]

[0436] 6-브로모-1-(2-메틸-5-니트로-이미다졸-1-일)-헥산-2-올(II)의 합성: 건조 에틸 아세테이트 중 2-메틸-5-니트로-1H-이미다졸(0.7 g, 5.5 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 무수 염화알루미늄(1.46 g, 11 mmol)을 첨가하고 15분 동안 교반되게 하여 2-메틸-5-니트로-1H-이미다졸을 용해시켰다. 그 후에, 6-브로모-1,2-에폭시헥산(I) (1.96 g, 11.02 mmol)을 반응 혼합물 내로 적가하고, 반응을 0℃에서 5시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 냉수 내로 서서히 첨가하고, 진한 HCl을 첨가함으로써 pH를 1로 조정하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 중탄산나트륨에 이어서 물로 세척하였다. 제1 분리로부터 수득된 수성 층을 암모니아수를 사용하여 pH 7.4로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고 진공 중에서 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 물질을 2 내지 3% 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하면서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 50% 단리 수율로 순수한 화합물(II)을 수득하였다. ESI-MS (m/z): 305.95(M<sup>+</sup>H)

[0437]

[0437] 6-플루오로-7-{4-[5-하이드록시-6-(2-메틸-5-니트로-이미다졸-1-일)-헥실]-피페라진-1-일}-1-메틸-4-옥소-4H-2-티아-8β-아자-사이클로부타[a]나프탈렌-3-카르복실산(115)의 합성: 디메틸포름아미드(30 ml) 중 6-플루오로-1-메틸-4-옥소-7-피페라진-1-일-4H-2-티아-8β-아자-사이클로부타[a]나프탈렌-3-카르복실산(III) (1.10 g, 3.16 mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨(0.43 g, 3.16 mmol)을 첨가한 후, 화합물(II) (0.85 g, 2.63 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 2 회 세척하고, 마지막으로 황산나트륨으로 건조시켜 조 덩어리를 수득하였다. 조 물질을 3 내지 5% 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하면서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 20% 단리 수율로 순수한 화합물(115)을 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1.61-1.68(6H, m, CH<sub>2</sub>), 2.1 (3H, d, J = 6 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.44 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.54 (4H, m, 2 xCH<sub>2</sub>), 3.2 (4H, m, 2 xCH<sub>2</sub>), 3.9-4.1 (2H, m, 2 x CH<sub>2</sub>N), 4.38(1H, d, J = 14, CHOH), 5.2 (1H, d, J = 4.4, OH), 6.38 (1H, d, J = 5.6Hz, CHSN) 6.9 (1H, d, J = 6.8, Ar-H), 7.78 (1H, d, J = 14 Hz, Ar-H), 8.02 (1H, s, Ar-H). ESI-MS (m/z): 575(M<sup>+</sup>H)

[0438] 실시예 9: 표 1b로부터의 DART 분자 119의 합성



[0439]

[0440]

**2-(2-메틸-5-니트로-1H-이미다졸-1-일) 에틸 4-메틸벤젠설포네이트(I)의 합성:** 디클로로메탄(50 ml) 중 (2-메틸-5-니트로-이미다졸-1-일)-에탄올(4 g, 16.86 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 트리에틸아민(7.3 ml), 4-톨루엔설포닐클로라이드(6.42 g, 33.72 mmol)에 이어서 4-디메틸아미노피리딘(0.2 g, 1.68 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 물, 5% HCl, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 물로 세척하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 증발시켜 조 덩어리를 수득하였다. 조 물질을 2 내지 3% 메탄올/디클로로메탄으로 용리함으로써 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 90% 단리 수율로 순수한 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.45 (3H, s, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.51(3H, s, -CH<sub>3</sub>), 4.37(2H, d, J = 4.8Hz, CH<sub>2</sub>), 4.54(2H, d, J = 4.8Hz, CH<sub>2</sub>), 7.29(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.60(2H, d, J = 8.4Hz, ArH), 7.81(1H, s, ArH).

[0441]

**6-플루오로-1-메틸-7-{4-[2-(2-메틸-5-니트로-이미다졸-1-일)-에틸]-피페라진-1-일}-4-옥소-4H-2-티아-8b-아자-사이클로부타[a]나프탈렌-3-카르복실산(119)의 합성:** 디메틸포름아미드(100 ml) 중 6-플루오로-1-메틸-4-옥소-7-피페라진-1-일-4H-2-티아-8β-아자-사이클로부타[a]나프탈렌-3-카르복실산(II) (5.16 g, 14.76 mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨(2.03 g, 14.76 mmol)을 첨가한 후, 화합물(I) (2 g, 7.2 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물로 2회 세척하고, 마지막으로 황산나트륨으로 건조시켜 조 덩어리를 수득하였다. 조 물질을 4 내지 5% 메탄올/디클로로메탄 혼합물로 용리하면서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 20% 단리 수율로 순수한 화합물(119)을 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.12 (3H, d, J = 6.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.52 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.64 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>), 2.72(2H, t, J = 6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.11-3.18 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>), 4.43-4.49 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 5.8-5.9 (1H, q, J<sub>1</sub> = 6.4Hz, J<sub>2</sub> = 12.8Hz, CHSN), 6.3 (1H, d, J = 6.8Hz, Ar-H), 7.92 (1H, s, Ar-H), 7.95 (1H, s, Ar-H). ESI-MS (m/z): 503 (M+H)

[0442]

**실시예 10: 클린다마이신 감수성 및 저항성 P. 아크네스의 항미생물 감수성**

[0443]

다양한 항생제에 대한 P. 아크네스 균주의 항미생물 감수성을 다음과 같이 마이크로 브로쓰 희석 방법(micro broth dilution method)에 의해 결정하였다.

[0444]

**방법:** P. 아크네스(MTCC 1951 및 CCARM 9010)를 혐기성 조건 하에서 37°C에서 48시간 동안 브레인 하트 인퓨전 한천(Brain Heart Infusion Agar, BHIA) 중에서 배양하였다. MIC 시험을 위하여, BHI 브로쓰(100 μl)를 모든 96웰 내로 첨가하고, 상이한 농도의 세팔로틴, 세폭시틴, 프롤리플록사신, 나디플록사신, 록시트로마이신, 클린다마이신 및 베시플록사신을 함유하는 100 μl의 브로쓰를 각각의 행(1A 내지 1H)의 첫 번째 웰에 첨가하고, 최대 10개의 웰(96웰 플레이트의 1열 내지 10열)에 대해 연속(이중) 희석을 수행하였다. 세균 접종물을 위하여, P. 아크네스 배양물 탁도를 0.5 McFarland 표준물(대략 1.5 x 10<sup>8</sup>)에 맞추어 조정하고, (무균 BHI 브로쓰로 100 배) 추가로 희석하였다. 희석된 P. 아크네스 현탁액(100 μl)을 무균성 대조군(sterility control) 웰들(96웰 플레이트의 12열)을 제외한 각각의 웰에 첨가하였다. 접종된 플레이트를 혐기성 조건 하에서 37°C에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, Alamar Blue 염료를 첨가함으로써 MIC를 결정하였다.

[0445]

**결과:** 클린다마이신에 대해 감수성인 P. 아크네스 균주에 대한 MIC 결과는 균주가 모든 항생제에 대해 감수성임을 나타내었다(도 1a). 흥미롭게도, 클린다마이신-저항성 균주는 또한 마크로라이드인 록시트로마이신에도 저항성이었다(도 1b).

[0446]

**실시예 11: 클린다마이신-감수성(MTCC 1951) 및 클린다마이신-무반응성(CCARM 9010) P. 아크네스 균주 및 실험**

**실 S. 아우레우스 균주 들 모두에서의 화합물 90, 91, 94, 113, 115 및 116에 대한 최소 억제 농도(MIC) 및 용량 반응 곡선의 결정**

- [0447] **재료:** 브레인 하트 인퓨전 브로쓰, P. 아크네스 균주(MTCC 1951 및 CCARM 9010), S. 아우레우스 MTCC 6908, 96 웰 플레이트, 오토클레이브, 인큐베이터, 혐기성 가스 팩을 갖는 혐기성 박스, 플레이트 판독기(595 nm), Alamar Blue.
- [0448] **방법:** P. 아크네스를 혐기성 조건 하에서 37°C에서 48시간 동안 브레인 하트 인퓨전 한천(BHIA) 중에서 배양하였다. MIC 시험을 위하여, BHI 브로쓰(100 µl)를 모든 96웰 내로 첨가하고, 약물을 함유하는 100 µl의 브로쓰를 첫 번째 웰(1A 내지 1H)에 첨가하고, 최대 10개의 웰(96웰 플레이트의 1열 내지 10열)에 대해 연속(이중) 희석을 수행하였다. 세균 접종물을 위하여, P. 아크네스 배양물 탁도를 0.5 McFarland 표준물(대략 1.5 x 10<sup>8</sup> 개 세포/ml)에 맞추어 조정하고 (무균 BHI 브로쓰로 100배) 추가로 희석하였다. 희석된 P. 아크네스 현탁액 (100 µl)을 무균성 대조군 웰들(96웰 플레이트의 12열)을 제외한 각각의 웰에 첨가하였다.
- [0449] 플레이트를, P. 아크네스에 대해서는 혐기성 조건 하에서 37°C에서 48시간 동안, 그리고 S. 아우레우스에 대해서는 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 광학 밀도를 위하여 595 nm에서 Bio-Rad 플레이트 판독기 하에서 판독하여 용량-반응 곡선을 생성하였다. Alamar Blue 염료의 첨가에 의해, 시험 화합물의 MIC를 기록하였다.
- [0450] **결과:** 표 6 및 도 1c 및 도 1d는 감수성 및 저항성 P. 아크네스 균주 들 모두에서의 상이한 화합물들의 MIC 및 용량-반응 곡선을 나타내었다. 결과는 화합물 91이 모든 다른 화합물과 대비하여 두 세균 균주 모두(클린다마이신-감수성 및 -저항성 P. 아크네스)에 대해 더 낮은 MIC 값 및 더 신속한 세균 사멸 프로파일을 나타내었음을 보여주었다. 대조적으로, 화합물 115 및 116 - 이들은 91과 단지 약간 상이함 - 은 화합물 91에 의해 획득된 MIC 값과 대비하여 두 P. 아크네스 균주 모두에 대해 2배 초과 MIC 값을 나타내었다. 유사하게, 화합물 113 및 94는 P. 아크네스에 대해 거의 어떠한 활성도 나타내지 않았는데, 이는 화합물의 더 우수한 활성에 대한 유리 카르보닐 및 카르복실산 기의 중요성 및 참여를 나타낼 수 있는 것이었다. 흥미롭게도, 화합물 90은 클린다마이신-감수성 P. 아크네스에서는 불활성인 것으로 확인되었지만, 클린다마이신-무반응성 P. 아크네스 균주에서는 유망한 활성을 보여주었는데, 이는 도 1c 및 도 1d의 용량-반응 곡선에서 관찰된 바와 같다.
- [0451] S. 아우레우스 균주의 존재 하에서, 모든 화합물 90, 91, 115 및 116은 유사한 활성을 갖지만, 화합물 113은 표적 단백질에 결합하는 동안 수반된 입체 구속을 기인될 수 있는 최소한의 활성을 보여주었다(표 6).
- [0452] **결론:** 화합물 91은 강력한 항여드름제이고, 클린다마이신-감수성 둘 모두의 치료에 대한 효능 있는 약물이다. 또한, 클린다마이신-저항성 P. 아크네스 균주에서, 이는 최고의 활성을 보여주었는데, 이러한 활성은 감수성 균주에서보다 더 우수하다. 동일한 것이 또한 용량 반응 곡선에도 반영되어 있다(도 1c 및 도 1d). 두 균주 모두에서, 매우 낮은 농도에서, 모든 P. 아크네스 세균을 사멸하였는데, 이는 그것이 항생제 무반응성의 모든 기전을 극복함을, 즉 내성(도입부에 기재됨)뿐만 아니라 저항성의 근거가 되는 기전을 극복할 수 있음을 나타낸다. 이는 화합물 91의 구조가 독특하고, 이러한 구조는 감수성 및 저항성 P. 아크네스 균주 둘 모두에 대해 모든 다른 화합물과 비교하여 더 높은 생물-효능(bio-efficacy)을 나타냄을 시사한다. 구조적으로-관련된 분자들에 대한 결과에서의 폭넓은 변동성은 또한 단지 구조적 유사성으로 인해 효능을 예측하는 것이 가능하지 않다는 사실을 강조한다. 유사하게, P. 아크네스와 대비하여 S. 아우레우스에 대하여 화합물 91에 대한 더 높은 MIC 값은 특정 세균 균주에 대한 화합물 91의 특이성을 입증하고, 세균종에서 관찰된 결과가 또 다른 병원성(disease-causing) 세균에는 적용되지 않음을 입증한다.
- [0453] **(표 1a 및 표 1b로부터의) 화합물 90, 91, 94, 113, 115 및 116의 순도 및 생물-활성**
- [0454] 상기 언급된 모든 DART 분자들의 순도를 HPLC에 의해 평가하였으며, 이들의 생물-활성을 P. 아크네스 감수성 및 저항성 균주 및 S. 아우레우스 감수성 균주 둘 모두에서 평가하였다. 결과가 표 6에 나타나 있다.

**표 6**

[0455]

클린다마이신 감수성 및 저항성 P. 아크네스 균주 및 실험실 S. 아우레우스 균주 둘 모두에 대한 화합물의 HPLC 순도 및 MIC 값.			
분자	MIC		
	감수성 P. 아크네스(1951) 균주 (µg/ml)	저항성 P. 아크네스(9010) 균주 (µg/ml)	감수성 S. 아우레우스(6908) 균주 (µg/ml)

90	1.7	0.9	1.0
91	0.2	0.1	1.5
94	3.0	3.0	2.8
113	8.2	8.0	>8.2
115	0.4	0.8	1.6
116	0.4	0.8	1.64

[0456] 실시예 12: E. 콜리 DNA 자이라제에 의한 화합물 90, 91, 94, 113, 115 및 116에 대한 DNA 자이라제 활성 검정.

[0457] 재료: DNA 자이라제 검정 키트(Topogen Inc.사), 프로테이나제 K, 클로로포름, 이소아밀 알코올, 상이한 시험 화합물, 아가로스 겔 전기영동 시스템

[0458] 방법: 제조업체의 프로토콜에 따라 완화된 pHOT1 E. 콜리 플라스미드 DNA와 함께 DNA 자이라제 검정 키트(Topogen Inc.사)를 사용하여 DNA 초나선꼬임 활성을 검정하였다. 표준 반응 혼합물(20 µl)은 35 mM Tris-HCl(pH 7.5), 24 mM KCl, 4 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM 디티오트레이톨, 1.8 mM 스피리딘, 1 mM ATP, 6.5% 글리세롤, 0.1 mg/ml 소혈청 알부민(BSA), 10 µg/ml의 완화된 pHOT1 플라스미드 DNA 및 1 U의 DNA 자이라제를 함유하였다. 반응 혼합물을 상이한 농도의 선택된 화합물/플루오로퀴놀론의 존재 하에서 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 1/5 부피의 로딩 염료(loading dye)(4 µl)에 이어서 프로테이나제 K(50 µg/ml)를 첨가함으로써 반응을 종료하고, 다시 37°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 20 µl 클로로포름/이소아밀 알코올(24:1)을 각각의 튜브에 첨가하고 짧게 와동시켰다. 이후에, 청색 수성 상을 분리하고, 1% 아가로스 겔 전기영동에 의해 분석하였다. 겔을 30분 동안 에티뮴 브로마이드에 의해 염색하고, 15분 동안 물로 탈염(destain)하였다. 이어서, 겔을 트랜스-일루미네이터(trans-illuminator)에서 시각화하고 사진을 촬영하였다.

[0459] 결과: 화합물은 DNA 자이라제의 초나선꼬임 활성을 억제한다: 최상의 MIC 값을 갖는 화합물 91을 DNA 자이라제 활성에 대한 효과를 그의 평가하기 위하여 첫 번째로 선택하였다. 초나선 밴드(super-coiled band)의 세기를 (0.25 µM 내지 5 µM 범위의) 5개의 상이한 농도에서 관찰하였다(도 2a). 비처리 대조군(100%)과 대비하여 화합물 91의 존재 하에서 초나선 밴드의 감소(화합물 91의 0.25 µM에서의 거의 약 54.3% 내지 5 µM의 존재 하에서의 약 2%)가 있었다(도 2b).

[0460] 또한, 모든 화합물 90, 91, 94, 113, 115 및 116을 2개의 농도 1 µM 및 2.5 µM에서 시험하여 DNA 자이라제 활성에 대한 그들의 효과를 확인하였다. 도 3a는 모든 화합물이 DNA 자이라제의 초나선꼬임 활성을 억제할 수 있었음을 보여주었다. 그러나, 화합물 91 및 116은 다른 화합물들과 대비하여 이러한 점에서 고도로 강력한데, 이는 화합물 91과 화합물 116 사이의 사소한 구조적 차이가 자이라제 결합 친화력에 그다지 영향을 주지 않음을 보여준다. 그러나, 용량 반응 곡선에서 관찰된 바와 같이 화합물 116보다 더 높은 화합물 91의 세균 사멸 효능(도 1c 및 도 1d)은 화합물 91이 다른 것들과 대비하여 특유의 활성 방식을 가질 수 있음을 입증하였다.

[0461] 화합물 91은 알려진 플루오로퀴놀론인 나디플록사신과 비교하였을 때, 전자는 시험된 두 농도 모두에서 나디플록사신보다 DNA 자이라제에 의한 DNA 초나선꼬임의 더 우수한 억제 효능을 보여주었다(도 3b).

[0462] 결론: DNA 자이라제 활성 검정으로부터 얻어진 결과는 화합물 91이 DNA 자이라제와 결합하고 그의 작용을 억제하는 데 가장 강력함을 시사한다. 따라서, 세균 성장의 억제 기전은 DNA 자이라제 기능을 방해하고, 이로써 중요한 세포 기능을 방지하고 궁극적으로 세포사에 이르게 함으로써 이루어진다. 이 화합물은 알려진 플루오로퀴놀론인 나디플록사신과 대비하여 더 우수한 항세균 효능 및 결합 친화력을 보여준다. 이들 결과는 MIC 데이터 및 용량 반응 곡선으로부터 얻어진 결과와 일치한다.

[0463] 실시예 13: 다른 알려진 플루오로퀴놀론과 대비하여 화합물 91의 돌연변이 방지 농도(Mutant Prevention Concentration, MPC)

[0464] 재료: 브레인 하트 인퓨전 브로쓰, P. 아크네스 MTCC 1951, 페트리 플레이트(Petri plate), 오토클레이브, 인큐베이터, 혐기성 가스 팩을 갖는 혐기성 박스.

[0465] 방법: P. 아크네스를 혐기성 조건 하에서 37°C에서 48시간 동안 브레인 하트 인퓨전 한천(BHIA) 중에서 배양하였다. 48시간의 P. 아크네스 배양물이 담긴 3개 또는 4개의 페트리 플레이트를 멸균 인산염 완충 식염수, PBS(pH 7.2) 중에 현탁시키고, 600 nm에서 광학 밀도 1(10<sup>9</sup> 개 세포/ml)에 맞추어 탁도를 조정하였다. 50 ml의

이 배양 현탁액을 4000 rpm으로 40분 동안 원심분리하였다. 상청액을 폐기하고, 펠릿을 250  $\mu$ l의 멸균 PBS 중에 재현탁시켰다. 50  $\mu$ l의 이들 세포 현탁액( $10^{10}$ 개 세포)을 (약 MIC 범위의) 다양한 농도의 항생제가 담긴 플레이트 위로 퍼발랐다. 플레이트를 37°C에서 48시간 동안 인큐베이션하고, 성장을 가능하게 하지 않는 약물의 최저 농도를 그의 MPC로서 취하였다. 얇은 필름이 더 높은 항생제 농도 플레이트에서 관찰된 경우에는, 얇은 필름을 약물 무함유 플레이트 상에서 추가로 계대배양하였다. 이어서, 약물 무함유 플레이트 상에서 얻어진 성장물을 (얇은 필름이 단리되는 농도로) 약물이 담긴 플레이트 상에서 계대배양하였다. 인큐베이션 기간의 종료 시에 이들 플레이트에서 성장이 관찰되지 않은 경우에는, 동일한 농도가 상기 화합물에 대한 MPC인 것으로 확인되었다.

[0466] **결과:** 표 7은 P. 아크네스에 대한 화합물 91 및 이와 함께 다른 알려진 플루오로퀴놀론 및 클린다마이신의 MPC의 값 및 MPC와 MIC의 비를 나타내었다. MPC/MIC 비는, P. 아크네스에 대한 저항성의 발생을 방지하는 데 있어서 화합물 91이 알려진 항여드름 항생제인 나디플록사신, 신세대 플루오로퀴놀론, 울리플록사신보다 거의 3배 더 활성이고, 클린다마이신에 대해서는 2배 더 활성임을 나타낸다. MPC/MIC 비는 베시플록사신과 화합물 91이 유사한 것으로 확인된다. 이로써, 베시플록사신 및 화합물 91 둘 모두 P. 아크네스를 치료 및 예방하기에 효과적인 분자이고 병원체에 대한 저항성 발생을 방지하기에 이상적인 것으로 결론지어진다.

[0467] **결론:** 전형적으로 대략  $10^4$  내지  $10^5$  cfu/ml의 접종물 크기를 사용하는 MIC 시험과 달리, MPC의 계산은 큰 접종물(대략  $10^9$  내지  $10^{10}$  cfu/ml)을 필요로 한다. 이러한 큰 접종물은 감수성 세균 집단 내에서의 1 단계 저항성 돌연변이체(first-step resistant mutant)의 존재를 보장하도록 선택된다. 더욱이, 화합물 91에 대한 MPC/MIC는 단지 1.5이지만, 한편 이는 나디플록사신에 대해서는 거의 8이다. 항생제 분자의 MIC와 MPC 사이의 창(window)이 더 좁을수록, 생체내 상황에서의 돌연변이체의 선택적 성장의 가능성이 더 적어진다. 이는 표적화된 미생물에서의 저항성의 발생을 방지하는 데 있어서 화합물 91이 다른 알려진 항여드름제보다 더 효과적일 수 있음을 내포한다.

**표 7**

[0468]

화합물 91의 돌연변이 방지 농도(MPC) 및 MPC/MIC의 비 및 알려진 플루오로퀴놀론 및 린코사미드와의 비교			
분자	MIC ( $\mu$ g/ml)	MPC ( $\mu$ g/ml)	MPC/MIC
클린다마이신	0.02	0.13	6.5
화합물 91	0.2	0.3 내지 0.6	1.5 내지 3
베시플록사신	0.5	2	4
울리플록사신	0.13	1.2	9.2
나디플록사신	0.13	1.2	9.2

[0469] **실시예 14: 다른 시판 제형과 비교하여 화합물 91을 갖는 국소 겔 제형의 억제 구역(ZOI)**

[0470] **재료:** 브레인 하트 인퓨전 브로쓰, S. 아우레우스 MTCC 6908, P. 아크네스 균주(MTCC 1951 및 CCARM 9010), 96 웰 플레이트, 오토클레이브, 인큐베이터, 혐기성 가스 팩을 갖는 혐기성 박스, 플레이트 판독기(595 nm), Alamar Blue.

[0471] **방법:** ZOI 시험을 위하여, 100  $\mu$ l의 세균 현탁액(0.5 McFarland 표준물과 동등함)을 BHA 플레이트 상에 퍼발랐다. 시험 샘플(제형)을 용해도에 기초하여 물/용매 중에 용해시켰다. 멸균 원판(6 mm)에 (다양한 농도의 화합물을 갖는) 10  $\mu$ l의 시험 샘플을 로딩하고, 이것을 세균 배양물이 담긴 플레이트 상에 놓았다. 플레이트를, P. 아크네스에 대해서는 혐기성 조건 하에서 37°C에서 48시간 동안, 그리고 S. 아우레우스에 대해서는 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션한 후, 그들의 ZOI 측정을 행하였다.

[0472] **결과:** 상이한 시험 샘플들의 ZOI(cm 단위로 측정됨)가 P. 아크네스 1951(감수성, 표 8), P. 아크네스 9010(저항성, 표 9) 및 S. 아우레우스(감수성, 표 10)에 대해 나타나 있다. 화합물 91을 갖는 제형은 두 세균 균주 모두에 대해 세균 사멸 프로파일을 보여주었는데, 이는 화합물 91이 제형 내에 존재하는 다른 부형제의 존재 하에서 그의 활성을 보유함을 나타낸다. 흥미롭게도, ZOI 데이터는, 특히 낮은 약물 농도(1 내지 2  $\mu$ g)에서, 감수성 P. 아크네스와 대비하여 저항성 P. 아크네스에 의한 신속한 세균 사멸을 보여주었는데, 이는 도 1c 및 도 1d에서 보여지는 바와 같은 용량 반응 곡선뿐만 아니라 DNA-자이라제 검정(도 2a 및 도 3a)에 의해서도 지지되어 있

다. 화합물 91은 또한 S. 아우레우스 균주의 경우에 효과가 있고, ZOI 결과는 표 6에서 보여지는 바와 같은 MIC 값을 지지한다.

[0473] **결론:** 화합물 91을 갖는 제형은 소정의 그람-양성 세균 균주에 대해 활성을 갖는다. 클린다마이신-감수성 및 클린다마이신-무반응성 균주 둘 모두의 P. 아크네스의 경우에, 제형은 화합물 91을 갖는 경우 활성이 유지되고, 바람직하게는 클린다마이신-무반응성 P. 아크네스에 더 효능이 있는데, 이는 약물 특이적 생물-활성 사실을 지지한다.

[0474] [표 8] 내지 [표 10] 클린다마이신-감수성 P. 아크네스 1951(A), 클린다마이신-무반응성 P. 아크네스 9010(B) 및 실험실 S. 아우레우스 균주(B)에 대한 비교에서 화합물 91을 갖는 국소 겔 제형의 억제 구역(ZOI).

[0475] [표 8]

샘플	ZOI (cm) P. 아크네스 1951 (감수성)			
	1 µg	2 µg	4 µg	8 µg
제형 A (화합물 91)	0.95	1.40	2.30	2.75
제형 E (플라세보)	0	0	0	0

[0476]

[0477] [표 9]

샘플	ZOI (cm) P. 아크네스 9010 (클린다마이신-저항성)			
	1 µg	2 µg	4 µg	8 µg
제형 A (화합물 91)	1.60	1.85	2.15	2.45
제형 E (플라세보)	0	0	0	0

[0478]

[0479] [표 10]

샘플	ZOI (cm) S. 아우레우스 6908			
	1 µg	2 µg	4 µg	8 µg
제형 A (화합물 91)	0	0.80	1.10	1.20
제형 E (플라세보)	0	0	0	0

[0480]

[0481] **실시예 15: P. 아크네스에 의해 자극된 THP-1 세포에서의 화합물 91의 항염증 잠재력의 결정**

[0482] 화합물 91이 더 낮은 MIC 및 효과적인 자이라제 결합에 이어서 더 신속한 세균 사멸 프로파일을 나타내었기 때문에, 여기서 본 발명자들은 항염증 검정을 시험하기 위하여 화합물 91을 선택하였다. P. 아크네스(ATCC 6919)로 자극된 THP-1 세포에서의 화합물 91의 항염증 활성을 연구하였다.

[0483] **방법:** 염증을 위한 자극제의 제조: P. 아크네스 배양 현탁액을 PBS 중에서 제조하고, Densimat를 사용하여 세포 밀도를 측정함으로써 현탁액 중의 세포수를 대략  $5 \times 10^8$  CFU/ml로 조정하였다. 이어서, 세균 현탁액을 80°C에서 30분 동안 가열 사멸하고, 추가 사용 시까지 -80°C에서 저장하였다.

[0484] **THP-1 세포에서의 염증성 반응을 연구하기 위한 ELISA:** 세포를 96웰 포맷( $2 \times 10^5$ 개 THP-1 세포/웰)에 10% FBS를 함유하는 배지 중에 시딩하였다(seeded). 3 McFarland와 등가인 가열-사멸된 P. 아크네스를 사용하여 세포를 자극하여 염증성 사이토카인을 유도하였다. 대조군 웰 내의 세포는 PBS로 처리하였다. P. 아크네스에 의한 유도 후 1시간째에, 시험 작용제를 시험하기에 적절한 농도로 (화합물 91은 25 µg/ml로) 유도된 세포에 첨가하였다. 플레이트를 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 24시간 후에, 플레이트를 원심분리하여 세포를 펠릿화하고, 상청액을 수집하였다. 이렇게 얻어진 세포 배양 상청액을 제조업체의 사용설명서에 따라 개별 사이토카인들에 대해 R&D Systems 키트를 사용하여 ELISA에 의해 사이토카인(IL-1α, IL-1β, IL-6 및 IL-8)의 수준에 대해 분석하였다.

[0485] **결과: 화합물 91은 P. 아크네스-유도 THP-1 세포에서 IL-6의 감소를 통한 항염증 작용을 나타낸다:** 가열 살균된 P. 아크네스를 사용하여 유도된 THP-1 세포를 25 µg/ml의 화합물 91로 처리하고, 이후에 배양 상청액 중에서 IL-1α, IL-1β, IL-6 및 IL-8의 수준을 분석하였다. 시험된 농도에서, 화합물 91은 P. 아크네스-유도 IL-6 수준에 있어서 상당한 감소(거의 60%)를 야기하였다(도 4a 및 표 11). 양성 대조군으로서 사용되는 알려진 항염

증제인 텍사메타손은 IL-6 수준에 있어서 거의 100% 감소를 보여주었다. THP-1 세포는 25 µg/ml의 화합물 91로 처리될 때 90% 생존력을 보여주었다(데이터는 도시되지 않음). 화합물 91은 P. 아크네스-유도 THP-1 세포에서 IL-8 수준에 대해 효과를 나타내지 않았다(도 4b). 도 5a 및 도 5b에 나타난 결과는 화합물 91이 P. 아크네스-유도 IL-1α 및 IL-1β 수준에 대해 작은 효과를 나타내었음을 보여준다(표 11에 나타난 바와 같이 대략 20 내지 25% 감소). 이들 결과는 화합물 91이 P. 아크네스-유도 염증에 특이적인 시나리오에서 효과적인 항염증제임을 시사한다.

[0486] **결론:** DNA 자이라제 활성 검정(무세포 시스템) 및 THP-1 세포에서의 항염증 검정으로부터 얻어진 결과는 화합물 91이 이중 작용 방식을 가짐을 나타낸다. 항세균 효과의 기전 중 하나는 니트로헤테로사이클 모이어티로부터의 DNA 손상의 유도에 더하여 세균 DNA 자이라제를 표적으로 함으로써 매개되며, 한편 그의 항염증 특성은 포유류 세포에서 염증 매개체에 대한 그의 작용으로부터 명백하다. 여드름과 관련하여, 이러한 이중 작용 방식은 세균 집단을 감소시키는 데뿐만 아니라 병변 부위에서 염증을 저하시키고 그럼으로써 더 신속한 치유 및 더 우수한 환자 순응성을 제공하는 데에도 도움이 될 수 있다.

[0487] [표 11] P. 아크네스-유도 세포로부터의 100% 사이토카인 형성을 고려하여 THP-1 세포에서 P. 아크네스-유도 상이한 사이토카인 IL-1α, IL-1β, IL-6 및 IL-8 방출에 있어서 화합물 91에 의한 백분을 감소.

사이토카인	텍사메타손 (25 µg/ml)	화합물 91 (25 µg/ml)
IL-1β	64.73%	20.49%
IL-1α	53.83%	27.51%
IL-6	99.54%	56.76%
IL-8	58.78%	14.65%

[0488]

[0489] **실시예 16: 효과적인 DART 분자 91을 갖는 국소 제형**

[0490] 효과적인 DART 화합물 91에 의해 크림 및 겔 제형 둘 모두를 제조하였으며, 여기서 활성제의 농도는 전형적으로 약 0.5 중량% 내지 약 3 중량% 또는 대안적으로 0.5 중량% 내지 2 중량% 또는 가장 바람직하게는 1.0 중량% 내지 1.5 중량%의 범위이다. 제형은 전형적으로 pH 4.0 내지 8.0 범위의 pH로 또는 바람직하게는 pH 4.0 내지 6.5로 또는 가장 바람직하게는 pH 5.0 내지 6.0으로 유지하였다. 활성제의 농도는 P. 아크네스, S. 아우레우스 또는 S. 에피데르미스 또는 다른 관련 혐기성 그람 양성 세균에 의해 야기된 표적화된 조직에서 피부 감염뿐만 아니라 염증을 감소시키거나, 치료하거나, 또는 예방하기에 충분하다.

[0491] 상이한 용매, 예컨대 디메틸 이소소르바이드, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, PEG 400, 프로필렌 글리콜, 벤질 알코올, 및 pH 4.0 아세트산염 완충액 중에서 완전히 또는 부분적으로 화합물 91의 용해도 프로파일에 기초하여, 개선된 약동학/약력학 프로파일, 높은 피부 침투 특성 및 더 우수한 약물 침착 특성을 얻기 위해 3개의 상이한 제형 전략을 채택하였다. 이들은 숙주 면역 반응, 예컨대 염증이 있어서의 더 신속한 감소와 함께 세균 집단에 있어서의 더 신속한 감소를 가져올 것이다. 신속한 작용 개시를 갖는 그러한 효과적인 제형은 최종적으로 요법의 지속시간 및 용량의 감소를 가능하게 하며, 이에 따라 더 우수한 환자 순응성을 보장할 것이다. 이들 제형은 P. 아크네스(감수성 및 저항성 균주)에 의해 야기된 감염을 치료하는 데 제한되지 않고 상이한 패밀리의 그람 양성 혐기성 세균, 예컨대 스태필로코쿠스 종(*Staphylococcus sp.*), 스트렙토코쿠스 종 및 기타 세균(감수성 및 저항성 균주)에 의해 야기된 다른 피부 세균성 감염 또는 피부 및 피부 구조 감염 또는 농가진 또는 아토피성 피부염 또는 주사(rosacea)도 치료할 것이다. 더 중요한 것은 이 제형은 저항성 세균에 대해 우수한 효과를 나타내고 저항성의 임의의 추가의 발생을 방지할 것이라는 것이다.

[0492] **조성물 실시예 1:** pH 5.0 내지 5.5의, 겔화제로서 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC)를 사용하여 겔 제형 중에 부분적으로 현탁된 API(화합물 91)를 갖는 국소 제형. (표 12)

[0493] [표 12]

	성분	기능	조성 (% w/w)
상 A	화합물 91	활성제	1.0
	디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	용매	10.0
	폴리에틸렌 글리콜 400	습윤제	5.0
	프로필렌 글리콜	습윤제	5.0
상 B	하이드록시에틸 셀룰로스	레올로지 조절제	1.7
	정제수	비히클	100이 되도록 하는 적당량
상 C	벤질 알코올	보존제	1.0
상 D	시트르산	pH 조절제	적당량

[0494]

[0495] 제조 방법:

[0496] 1. 하이드록시에틸 셀룰로스를 교반 속도를 100 내지 150 rpm으로 유지함으로써 측정된 부피의 물 중으로 일부씩 첨가하였다. 혼합물을 80 내지 100 rpm으로 1시간 동안 팽윤되게 하였다. (상 B)

[0497] 2. 별도의 베셀 내에서, 폴리에틸렌 글리콜 400, 프로필렌 글리콜, 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 함께 혼합하고, 화합물 91을 400 rpm으로 약 40 내지 45분 동안 일부씩 혼합물 내로 첨가하여 균일한 분산물을 수득하였다. (상 A)

[0498] 3. 약물 분산물(상 A)을 상 B 내로 서서히 옮기고, 약 50 내지 100 rpm으로 약 30분 동안 교반되게 하여 균질한 혼합물을 형성하였다.

[0499] 4. 마지막으로, 벤질 알코올을 최종 혼합물 내로 첨가하고, 50 내지 100 rpm으로 추가 30분 동안 혼합하여 백색을 띠는 누르스름한 색의 겔 제형을 수득하였다.

[0500] 5. 마지막으로, 겔의 pH를 시트르산 용액을 사용하여 5.0 내지 5.5로 유지하였다.

[0501] **조성물 실시예 2:** pH 5.0 내지 5.5의, 겔화제로서 Carbopol 980을 사용하여 겔 제형 중에 부분적으로 현탁된 API(화합물 91)를 갖는 국소 제형. (표 13)

[0502] [표 13]

	성분	기능	조성 (% w/w)
상 A	화합물 91	활성제	1.0
	디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	용매	10.0
	폴리에틸렌 글리콜 400	습윤제	5.0
	프로필렌 글리콜	습윤제	5.0
상 B	Carbopol 980	레올로지 조절제	0.6
	정제수	비히클	100이 되도록 하는 적당량
	트리에탄올아민	pH 조절제	적당량
상 C	벤질 알코올	보존제	1.0

[0503]

[0504]

**제조 방법:**

[0505]

1. 겔화제인 Carbopol 980을 100 내지 150 rpm으로 교반하면서 측정된 부피의 물에 일부씩 첨가하였다.

[0506]

2. 물 중에서의 Carbopol 980의 팽윤을 가능하게 하기 위하여 트리에탄올아민 용액을 첨가함으로써 겔 혼합물의 pH를 5.5로 조정하였다. (상 B).

[0507]

3. 별도의 베셀 내에서, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 함께 혼합하고, 화합물 91을 교반하면서 400 rpm으로 약 40 내지 45분 동안 일부씩 혼합물 내로 첨가하여 균일한 분산물을 수득하였다. (상 A)

[0508]

4. 이 약물 분산물(상 A)을 50 내지 100 rpm의 교반 속도로 약 30분 동안 상 B 내로 서서히 첨가하였다.

[0509]

5. 마지막으로, 벤질 알코올을 최종 혼합물 내로 첨가하고, 50 내지 100 rpm으로 추가 30분 동안 교반되게 하여 백색을 띤 누르스름한 색의 겔 제형을 수득하였다.

[0510]

6. 겔의 제조 후에, pH를 측정하고, 최종 pH를 5.0 내지 5.5로 유지하였다.

[0511]

**조성물 실시예 3:** pH 5.0 내지 5.5의, 항산화제로서의 프로필 갈레이트 및 완충제/킬레이트화제로서의 EDTA를 사용하여 겔 제형 중에 부분적으로 현탁된 API(화합물 91)를 갖는 국소 제형. (표 14)

[0512]

[표 14]

	성분	기능	조성 (% w/w)
상 A	화합물 91	활성제	1.0
	디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르	용매	10.0
	폴리에틸렌 글리콜 400	습윤제	5.0
	프로필렌 글리콜	습윤제	5.0
상 B	하이드록시에틸 셀룰로스	레올로지 조절제	1.7
	정제수	비히클	100이 되도록 하는 적당량
상 C	에틸렌디아민테트라아세트산 2수화물	킬레이트화제/완충제	0.10
	벤질 알코올	보존제	1.0
	프로필 갈레이트	항산화제	1.0
상 D	시트르산 용액	pH 조절제	적당량

[0513]

[0514]

**제조 방법:**

[0515]

1. 하이드록시에틸 셀룰로스를 교반 속도를 100 내지 150 rpm으로 유지함으로써 측정된 부피의 물 중으로 일부씩 첨가하고, 80 내지 100 rpm으로 1시간 동안 팽윤되게 하였다. (상 B)

[0516]

2. 별도의 베셀 내에서, 폴리에틸렌 글리콜 400, 프로필렌 글리콜, 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 함께 혼합하고, 화합물 91을 교반하면서 400 rpm으로 약 40 내지 45분 동안 일부씩 혼합물 내로 첨가하여 균일한 분산물을 수득하였다. (상 A)

[0517]

3. 약물 분산물(상 A)을 상 B 내로 첨가하고, 약 50 내지 100 rpm으로 약 30분 동안 교반되게 하였다.

[0518]

4. 마지막으로, 에틸렌디아민테트라아세트산 2수화물, 벤질 알코올 및 프로필 갈레이트를 최종 혼합물에 첨가하고, 50 내지 100 rpm으로 30분 동안 교반하여 백색을 띤 누르스름한 색의 겔 제형을 수득하였다.

[0519]

5. 제조된 겔을 시트르산 용액을 사용하여 pH 5.0 내지 5.5로 유지하였다.

[0520]

**조성물 실시예 4:** pH 5.0 내지 5.5의, 겔화제로서 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC)를 사용하여 겔 제형 중에 완전

히 현탁된 API(화합물 91)를 갖는 국소 제형. (표 15)

[0521] [표 15]

	성분	기능	조성 (% w/w)
상 A	화합물 91	활성제	1.0
	글리세롤	습윤제	10.0
	정제수	비히클	10.0
상 B	하이드록시에틸 셀룰로스	레올로지 조절제	1.7
	정제수	비히클	100이 되도록 하는 적당량
상 C	아황산나트륨	보존제	1.0
상 D	시트르산	pH 조절제	적당량

[0522]

[0523] **제조 방법:**

[0524] 1. 하이드록시에틸 셀룰로스를 교반 속도를 100 내지 150 rpm으로 유지함으로써 측정된 부피의 물 중으로 일부씩 첨가하였다. 혼합물을 80 내지 100 rpm으로 1시간 동안 팽윤되게 하였다. (상 B)

[0525] 2. 별도의 베셀 내에서, 글리세롤의 수용액을 제조하고, 화합물 91을 400 rpm으로 약 40 내지 45분 동안 일부씩 혼합물 내로 첨가하여 균일한 분산물을 수득하였다. (상 A)

[0526] 3. 약물 분산물(상 A)을 상 B 내로 서서히 옮기고, 약 50 내지 100 rpm으로 약 30분 동안 교반되게 하여 균질한 혼합물을 형성하였다.

[0527] 4. 마지막으로, 프로필 파라벤을 최종 혼합물 내로 첨가하고, 50 내지 100 rpm으로 추가 30분 동안 혼합하여 백색을 띠는 누르스름한 색의 겔 제형을 수득하였다.

[0528] 5. 마지막으로, 시트르산 용액을 사용하여 겔의 pH를 5.0 내지 5.5로 유지하였다.

[0529] **조성물 실시예 5:** pH 5.0 내지 5.5의, 크림 제형 중에 부분적으로 현탁된 API(화합물 91)를 갖는 국소 제형(표 16)

[0530] [표 16]

	성분	기능	조성 (% w/w)
상 A	화합물 <b>91</b>	활성제	1.00
	사이클로펜타실록산	연화제 및 습윤제	3.00
	세토스테아릴 알코올	연화제	2.50
	PEG-2 스테아릴 에테르	유화제	2.00
	PEG-21 스테아릴 에테르	유화제	2.00
	디메틸이소소르바이드	가용화제	5.00
상 B	하이드록시에틸 셀룰로스	레올로지 조절제	1.7
	정제수	비히클	100이 되도록 하는 적당량
상 C	에틸렌디아민테트라아세트산 2수화물	킬레이트화제	0.10
	벤질 알코올	보존제	1.00
상 D	시트르산 (물 중 20% w/w 용액)	pH 조절제	적당량

[0531]

[0532] **제조 방법:**

[0533] 1. 하이드록시에틸 셀룰로스를 교반 속도를 500 rpm으로 유지함으로써 측정된 부피의 물 증으로 일부씩 첨가하고 50 내지 55℃에서 가열하였다. (상 B)

[0534] 2. 별도의 베셀 내에서, PEG-2 스테아릴 에테르, PEG-21 스테아릴 에테르 및 세토스테아릴 알코올을 50 내지 55℃에서 가열하였다. 사이클로펜타실록산 및 디메틸이소소르바이드를 400 rpm으로 교반하면서 혼합물 내로 첨가하였다. 화합물 **91**을 50℃에서 400 rpm으로 약 5 내지 10분 동안 일부씩 최종 혼합물 내로 첨가하여 균일한 분산물을 수득하였다. (상 A)

[0535] 3. 약물 분산물(상 A)을 상 B 내로 서서히 첨가하고, 온도가 40℃에 도달할 때까지 약 300 내지 400 rpm으로 약 20 내지 30분 동안 교반되게 하였다.

[0536] 4. 마지막으로, 에틸렌디아민테트라아세트산 2수화물 및 벤질 알코올을 최종 혼합물에 첨가하고, 400 rpm으로 약 30분 동안 교반하여 백색을 띠는 누르스름한 색의 크림 제형을 수득하였다.

[0537] 5. 마지막으로, 크림 제형의 pH를 시트르산 용액을 사용하여 5.0 내지 5.5로 조정한다.

[0538] **조성물 실시예 6:** pH 5.0 내지 5.5의, 크림 제형 중에 부분적으로 현탁된 API(화합물 **91**)를 갖는 국소 제형(표 17)

[0539] [표 17]

	성분	기능	조성 (% w/w)
상 A	화합물 91	활성제	1.00
	사이클로헥타실록산	연화제 및 습윤제	3.00
	세토스테아릴 알코올	연화제	2.50
	PEG-20 소르비탄 모노라우레이트	유화제	2.00
	소르비탄 모노라우레이트	유화제	2.00
	디메틸이소소르바이드	가용화제	5.00
상 B	Carbopol 980	레올로지 조절제	0.6
	정제수	비히클	100이 되도록 하는 적당량
	트리에탄올아민	pH 조절제	적당량
상 C	벤질 알코올	보존제	1.00

[0540]

[0541] **제조 방법:**

[0542]

1. 겔화제인 Carbopol 980을 100 내지 150 rpm으로 교반하면서 측정된 부피의 물에 일부씩 첨가하였다.

[0543]

2. 물 중에서의 Carbopol 980의 팽윤을 가능하게 하기 위하여 트리에탄올아민 용액을 사용하여 겔 혼합물의 pH를 5.5로 조정하고 50 내지 55°C에서 가열하였다. (상 B).

[0544]

3. 별도의 베셀 내에, PEG-20 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 세토스테아릴 알코올, 사이클로헥타실록산 및 디메틸이소소르바이드를 첨가하고, 400 내지 500 rpm으로 교반을 유지함으로써 50 내지 55°C에서 가열하였다. 이 최종 혼합물에 화합물 91을 50°C에서 400 rpm으로 약 5 내지 10분 동안 일부씩 첨가하여 균일한 분산물을 수득하였다. (상 A)

[0545]

4. 약물 분산물(상 A)을 교반 속도 400 rpm을 유지함으로써 50 내지 55°C에서 상 B 내로 서서히 옮기고, 20 내지 30분 이내에 40°C로 냉각시켰다.

[0546]

5. 마지막으로, 벤질 알코올을 최종 혼합물에 첨가하고, 실온으로 냉각되게 하여, 최종적으로 백색을 띤 누르스름한 색의 크림 제형을 수득하였다.

[0547]

**실시예 17: 마이크로-브로쓰 희석 방법을 사용함으로써 P. 아크네스 균주에 대한 상이한 화합물 및 그들의 제형의 최소 억제 농도(MIC)의 결정**

[0548]

**재료:** 브레인 하트 인퓨전 브로쓰, P. 아크네스 균주(MTCC 및 CCARM), 96웰 플레이트, 오토클레이브, 인큐베이터, 혐기성 가스 팩을 갖는 혐기성 박스, 플레이트 관독기(600 nm), Alamar Blue.

[0549]

**방법:** P. 아크네스(MTCC 3297, MTCC 1951 및 CCARM 9010)를 혐기성 조건 하에서 37°C에서 48 내지 72시간 동안 브레인 하트 인퓨전(BHI) 브로쓰 중에서 배양한다. 시험 화합물/제형을 초기에 적합한 용매로 희석시키고, BHI 브로쓰로 추가로 희석시켜 필요한 농도를 얻는다. (연속 희석에 의해 제조된) 상이한 농도의 샘플(100 µl)을 96웰 플레이트에 첨가한다. 웰에, 100 µl의 P. 아크네스 BHI 브로쓰 배양물을 첨가한다[배양물 탁도를 0.5 McFarland 표준물(대략 1.5x10<sup>8</sup>)에 맞추어 조정하고, 무균 BHI 브로쓰로 100배 추가로 희석시킴]. 게다가, P. 아크네스 BHI 브로쓰 배양물 및 플레인(plain) BHI 브로쓰를 각각 100 µl 사용하여 각각 성장 대조군 및 무균성 대조군을 생성한다.

[0550]

플레이트를 혐기성 조건 하에서 37°C에서 48 내지 72시간 동안 인큐베이션한다. 플레이트를 광학 밀도를 위하여 595 nm에서 Bio-Rad 플레이트 관독기 하에서 관독하여 용량-반응 곡선을 생성한다. Alamar Blue 염료의 점

가에 의해, 시험 화합물의 MIC를 기록한다.

[0551] 실시예 18 내지 실시예 22 및 표 18 내지 표 223은 단독 작용형(stand-alone) API(예를 들어, 베시플록사신)를 단독으로 또는 아다팔렌과 병용하여 포함하는 일부 예시적인 신규 제형을 기재한다.

[0552] **실시예 18: 미분화된 베시플록사신 입자 분산물(D1)**

[0553] **제조:** 베시플록사신을 계면활성제 용액(폴록사머 407의 2% 수용액) 중에 분산시킨다. 생성된 현탁액을 약 800 bar에서 고압 균질화기에 통과시킨다. 산출된 분산물을 비커에 수집하고 10회 재순환시켜 대략적으로 크기 지정된 입자의 분산물(입자 크기 범위 2 μm 내지 8 μm)을 수득한다. 크기 분포는 MasterSizer(Malvern Instruments사)에 의해 결정되고, 평균 입자 크기는 4.1 μm[Dv (10) - 0.8 μm, Dv (90) - 8.9 μm]인 것으로 확인된다.

[0554] **실시예 19: 베시플록사신 단독, 및 아다팔렌과의 그의 병용물로 로딩된 겔 및/크림 제형의 제조**

[0555] 베시플록사신을 함유하는 겔 및/크림 제형을 표 18에 나타난 조성에 따라 제형화한다. 이들 겔 제형은 pH 가 5 내지 5.5이고 점도가 약 5000 mPa.s인 황백색을 띤 누르스름한 색 외관을 가진다. 이들 제형은 3개의 상이한 형태, (1) 미분화된 현탁된 베시플록사신 HCl(표 18, GL1, GL2), (2) 완전히 가용화된 베시플록사신 HCl(표 18, GL4) 및 (3) 크기 지정 없이 크림 제형 중에 현탁된 베시플록사신 입자(CM1)에서, 1% w/w와 등가인 베시플록사신으로 이루어진다. 단독 작용형 베시플록사신 제형에 더하여, 베시플록사신은 아다팔렌(0.1%)과 병용하여(표 18, GL1), 여드름을 앓고 있는 환자에서 항여드름 및 각질용해 활성 둘 모두를 제공한다.

[0556] [표 18] 조성물 GL1, GL2, GL3, GL4 및 CM1에 대한 겔 및/크림 제형

일련 번호	성분	조성 (%)				
		GL1	GL2	GL3	GL4	CM1
1	물	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량
2	Carbopol 940	1	1	1		
3	Carbopol 980 NF	0	0	0	0.8	0.6
4	하이드록시 프로필 셀룰로스-H	0	0	0	1	0
5	알란토인	0.2	0.2	0.2	0	0
6	베시플록사신 HCl (베시플록사신과 등가임)	1 (D1)	1 (D1)	0	1	1
7	아다팔렌	0.1	0	0	0	0
8	트리에탄올아민	1	1	1	0	0
9	수산화나트륨	0	0	0	0.15	0.3
10	글리세롤	5	5	5	0	5
11	프로필렌 글리콜	5	5	5	0	0
12	PEG 400	5	5	5	0	0
13	폴록사머 407	0.2	0.2	0.2	0	0
14	소듐 라우릴 설페이트	0	0	0	1.6	0
15	Tween 80	0	0	0	8	0
16	Tween 20	0	0	0	4	0
17	디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	0	0	0	15	0
18	세틸 알코올	0	0	0	0	2
19	경질 액체 파라핀	0	0	0	0	5
20	사이클로헥타실록산	0	0	0	0	5
21	스테아레스 2	0	0	0	0	2
22	스테아레스 21	0	0	0	0	2
23	BHT	0	0	0	0	0.1
24	디소듐 EDTA	0.1	0.1	0.1	0.05	0
25	페녹시에탄올	0.5	0.5	0.5	0.6	0.5

[0557] **제조 방법:**

[0559] (1) 알란토인을 50℃로 가열하여 완전히 용해시키고 실온으로 냉각시킨다.

[0560] (2) Carbopol을 상기 혼합물에 첨가하고 1 내지 2시간 동안 팽윤되게 한다.

[0561] (3) 미분화된 베시플록사신 및 아다팔렌 분말의 분산물을 팽윤된 Carbopol 혼합물에 첨가하고 400 rpm으로 30분

동안 교반되게 한다.

[0562] (4) 이어서, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, PEG 400, 폴록사머 407을 첨가한 후, 물 중에 가용화된 디소듐 EDTA를 첨가하고, 이어서 폐녹시에탄올을 상기 교반 중인 혼합물에 첨가한다. 모든 성분들의 첨가 후에, 혼합물을 30분 동안 교반되게 한다.

[0563] (5) 상기 혼합물을 트리에탄올아민으로 중화시키고 800 rpm으로 2 내지 3시간 동안 교반되게 한다.

[0564] **실시예 20: 베시플록사신 HCl로 로딩된 크림 제형(CM1)의 제조**

[0565] 현탁된 베시플록사신 입자를 함유하는 크림 제형을 표 18에 나타낸 조성에 따라 제형화한다. 이 겔 제형은 pH가 5 내지 5.5이고 점도가 약 3060 mPa.s인 황백색을 띤 누르스름한 색 외관을 가진다.

[0566] **절차:**

[0567] 1. 파트 A: 주 베셀 내에서 글리세린 및 탈이온수 중에 베시플록사신을 분산시키고 70°C로 가열한다.

[0568] 2. 파트 B: 별도의 베셀 내에서 세틸 알코올, 경질 액체 파라핀, 사이클로펜타실록산, 스테아레스 2, 및 스테아레스 21 중에서 70°C로 가열한다.

[0569] 3. 70°C에서 연속 혼합하면서 파트 B를 파트 A 내로 첨가하고, 15분 동안 혼합되게 한다. 배치(batch)를 혼합하면서 45°C로 냉각시킨다.

[0570] 4. 파트 C: Carbopol을 2시간 동안 물 중에서 별도로 팽윤시킨다.

[0571] 5. 파트 C를 파트 A/B 내로 첨가하고, 20분 동안 잘 혼합한다.

[0572] **실시예 21: 사내(In-House) 베시플록사신 겔(1%) 및 아다팔렌(0.1%)과의 그의 병용물의 최소 억제 농도**

[0573] **방법:** 시험 겔(표 18, GL1 및 GL2)의 최소 억제 농도를 P. 아크네스 MTCC 1951(클린다마이신에 대해 감수성인 균주)에 대해 마이크로 브로쓰 희석 방법에 의해 결정한다. BHI 브로쓰 및 BHI 한천 배지를 제조업체의 사용설명서에 따라 제조하고 121°C에서 15분 동안 오토클레이빙하였다. P. 아크네스 배양물을 혐기성 조건 하에서 37°C에서 48시간 동안 브레인 하트 인퓨전 한천(BHIA) 중에서 성장시킨다. MIC 결정 시험을 위하여, 겔을 용매 중에 용해시키고, BHI 브로쓰로 추가로 희석시킨다. 이어서, 상이한 레인들(레인 1 내지 레인 6)에서 0.06, 0.13, 0.25, 0.5, 1 및 2 µg/ml의 최종 농도를 얻도록 상이한 농도로 약물을 함유하는 BHI 브로쓰 100 µl로 96웰 플레이트를 충전시킨다. 96웰 플레이트의 나머지 레인들은 성장 대조군 및 무균성 대조군으로서 사용된다. 마지막으로, P. 아크네스 배양 현탁물(대략 1.5x10<sup>6</sup>)을 무균성 대조군 웰을 제외한 모든 웰 내에 첨가하고, 플레이트를 혐기성 조건 하에서 37°C에서 48 내지 72시간 동안 인큐베이션한다. 72시간의 종료 시에, Alamar Blue 용액(20 µl)을 웰 내로 첨가하고, 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션한다. 플레이트를 세균 억제에 대해 시각화하고, 시험 샘플의 MIC 값을 결정한다. 베시플록사신 단독, 아다팔렌과의 베시플록사신 병용물 및 이들의 플라세보를 함유하는 겔 제형을 MIC 결정에 대해 분석하고, 그 결과가 도 6에 나타나 있다.

[0574] **결과:** 최소 억제 농도(MIC) 검정은 두 제형 모두(GL1 및 GL2)에서의 베시플록사신의 MIC 값이 0.13 µg/ml 내지 0.25 µg/ml의 범위에서 유사한 것으로 확인되었음을 보여주었다(도 6).

[0575] **실시예 22: P. 아크네스에 대한 베시플록사신 단독, 아다팔렌을 함유하는 그의 병용물을 함유하는 겔의 (억제 구역을 사용한) 용량 반응 곡선**

[0576] 억제 구역(ZOI) 검정을 실행하기 위하여 한천 웰-확산 방법을 사용한다. 연구 중인 미생물의 성장을 억제하기 위한, 베시플록사신 단독 및 아다팔렌과의 그의 병용물로 이루어진 제형(표1, GL1 및 GL2)의 효력을 평가하기 위해 ZOI를 사용한다. 상이한 API 농도에서 결정된 ZOI 값은 상이한 제형들의 효능 비교를 위한 용량-반응 곡선(DRC)을 도출하는 데 사용될 수 있다.

[0577] **방법:** 원하는 CFU 카운트를 얻기에 적절한 조건 하에서 브레인 하트 인퓨전(BHI) 브로쓰 중에서 배양된(37°C, 48시간) P. 아크네스를 사용하여 플레이트를 접종한다. TSA 플레이트에 0.5 McFarland와 동등한 세균 현탁액 100 µl를 퍼바른다. 멸균 디스크(6 mm)에 (0.12, 0.25, 0.5 및 1 µg/ml의 상이한 베시플록사신 농도와 등가인) 다양한 농도의 겔 제형 및/또는 대조군(각각 100 µl)을 로딩하고, 이어서 퍼발려진 플레이트 위에 디스크를 놓았다. 이후에, 처리된 플레이트를 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션한다. 24시간 후에 판독치를 얻고, 억제 구역 연구를 사용하여 항여드름 활성에 대한 2개의 상이한 API의 병용물의 효과를 측정한다.

- [0578] **결과:** ZOI 검정 결과는 두 제형 모두가 그들의 억제 구역으로부터 명백한 바와 같이 유사한 항여드름 활성을 갖는다는 것을 보여주었다. 겔 제형에서의 아다팔렌 존재는 제형에 존재하는 베시플록사신의 항여드름 활성에 영향을 주지 않는다(도 7).
- [0579] **실시예 23: P. 아크네스에 대한 베시플록사신 단독, 아다팔렌을 함유하는 그의 병용물을 함유하는 겔의 시간 사멸 동력학 평가**
- [0580] 베시플록사신 겔(표 18, GL2) 대 아다팔렌과의 그의 병용물 겔(표 18, GL1)을 사용한 항여드름제의 시험관내 시간-사멸 동력학에 의한 활성 비교를 보여주었다. 시간-사멸 검정은 단독으로의 또는 병용물로의 항미생물제의 효능을 평가하기 위해 사용된다.
- [0581] **방법:** P. 아크네스를  $1.3 \times 10^8$  개 세포/ml의 접종 농도로 브레인 하트 인퓨전 브로쓰(BHI 브로쓰) 중에 현탁시킨다. 새로 성장하고 있는(3 내지 7일된) 플레이트로부터 세포를 취하였으며, 세포 현탁액을 와동시켜 가능한 한 많은 세포 덩어리를 제거한다. 이어서, 배지를 반응 혼합물 중 적절한 농도의 겔 제형(1  $\mu\text{g/ml}$  및 10  $\mu\text{g/ml}$ 의 API와 등가임)으로 보충한다. 배양물을 혐기성 조건에서 37°C에서 2시간, 8시간 및 24시간 동안 튜브 회전기 상에서 인큐베이션한다. 매 시점마다 종료 시에, P. 아크네스 배양물의 분취물(50  $\mu\text{l}$ )을 배지로 연속으로 희석시키고, 브레인 하트 인퓨전 한천 플레이트 상에서 플레이팅한다. 플레이트를 CO<sub>2</sub> 인큐베이터 내에서 37°C에서 3일 동안 인큐베이션한다. 생존 콜로니를 카운팅하고 CFU/ml로 변환시킨다. 베시플록사신 겔 단독 및 아다팔렌과의 그의 병용물(농도)을 사용한 시간 사멸 연구의 결과가 도 8에 도표로 나타나 있다.
- [0582] **결과:** 시간 사멸 검정 결과는 두 제형 모두 P. 아크네스에 대해 유사한 사멸 동력학을 가짐을 보여주었다. 겔 제형 내의 아다팔렌의 존재는 제형 내에 존재하는 베시플록사신의 살세균 활성에 영향을 주는 것으로 보이지 않았다. 두 제형 모두 또한 1  $\mu\text{g/ml}$  및 10  $\mu\text{g/ml}$ 의 2개의 상이한 농도에서 농도 의존성 사멸 동력학을 갖는다(도 8). P. 아크네스의 사멸은 플라세보 겔에 대해서는 관찰되지 않았는데, 이는 플라세보 겔은 어떠한 항세균 활성도 부여하고 있지 않음을 나타낸다.
- [0583] **실시예 24: 클린다마이신-저항성 P. 아크네스에 대한 베시플록사신을 함유하는 겔의 생체내 시간 사멸 동력학**
- [0584] 베시플록사신 겔 대 플라세보 겔을 사용한 항여드름제의 생체내 시간-사멸 검정에서의 활성 비교를 마우스 모델에서 수행하였다. 이 검정을 사용하여, 살아있는 동물을 감염시키는 병원체를 사멸하는 항미생물제를 함유하는 제형의 효능을 결정한다.
- [0585] **방법:** 클린다마이신-저항성 P. 아크네스 세포를, 세포가 성장의 후기 대수기에 도달할 때까지, 브레인 하트 인퓨전 브로쓰(BHI 브로쓰) 중에서 성장시켰다. 세포를 2회 세척하고,  $2 \times 10^7$  개 세포/ml의 최종 접종 농도로 BHI 브로쓰 중에 재현탁시켰다. 세포 현탁액을 와동시키고 30G 니들에 통과시켜 가능한 한 많은 세포 덩어리를 제거하였다. 해밀턴 주사기를 이용하여 10  $\mu\text{l}$ 의 P. 아크네스 배양물을 마취된 생후 8 내지 10주된 마우스의 우측 귀(후방 표면) 내로 주사하였다(피내 주사). 30분 후에, 대략 15 mg의 1% 베시플록사신 또는 플라세보 겔 제형을 마우스의 우측 귀(후방 표면) 상에 적용하고, 스펙츨러를 이용하여 적절하게 펴발랐다. 24시간 후에, 마우스를 희생시키고 귀를 수거하고(0시간 대조군 마우스 귀를 P. 아크네스를 주사한 날과 동일한 날에 취하였음), 미소원심분리 튜브 내에 넣었다. 1 ml의 BHI 브로쓰를 각각의 튜브 내에 첨가하고, 이어서 기계식 균질화기에 의해 귀를 균질화하였다. 각각의 관으로부터의 50  $\mu\text{l}$ 의 귀 균질화물을 연속 희석 후에 (0.5  $\mu\text{g/ml}$ 의 압포테리신-B를 함유하는) BHA 플레이트 상에 놓았다. P. 아크네스 배양물의 분취물(50  $\mu\text{l}$ )을 배지로 연속으로 희석시키고, 브레인 하트 인퓨전 한천 플레이트 상에서 플레이팅하였다. 플레이트를 CO<sub>2</sub> 인큐베이터 내에서 37°C에서 3일 동안 인큐베이션하였다. 생존 콜로니를 카운팅하고 CFU/ml로 변환시켰다. 베시플록사신 겔 대 플라세보 겔을 사용한 생체내 시간 사멸 연구의 결과를 도 9에 도표로 나타내었다.
- [0586] **결과:** 생체내 시간 사멸 검정 결과는 베시플록사신 겔 제형이 최초 24시간 이내에 클린다마이신-저항성 P. 아크네스의 접종물의 거의 1.5 log CFU (약 95%)를 제거하는 능력을 갖는다는 것을 보여주었다. 심지어 플라세보 처리에 의해서도 약간의 명목상의 사멸이 관찰되었는데, 이는 대체로 숙주의 면역 적격성(immuno competency)에 기인될 수 있었다. 이는 시험관내에서만 아니라 동물 감염 모델에서도 본 발명자들의 국소 제형이 매우 효과적이고 충분한 양으로 감염 부위에 침투하고 클린다마이신-저항성 감염을 제거할 수 있다는 본 발명자들의 주장의 정당성을 추가로 입증하였다.
- [0587] **실시예 25: 베시플록사신 하이드로클로라이드, 클리나플록사신 또는 시타플록사신 단독 및 아다팔렌과의 병용물**

**로 로딩된 스프레이 제형의 제조**

[0588] 베시플록사신 하이드로클로라이드, 클리나플록사신, 시타플록사신 및 아다팔렌 및 살리실산과의 병용물을 함유하는 스프레이 제형을 표 19에 나타난 조성에 따라 제형화한다. 이들 제형은 pH가 4.7 내지 5.5이다. 제형들은 상이한 제형에서 1% w/w와 등가인 활성제(베시플록사신 하이드로클로라이드, 클리나플록사신 및 시타플록사신)로 이루어진다(표 19, S5, S3 및 S2). 단독 작용형 제형에 더하여, 항미생물제를 각질용해제, 예컨대 아다팔렌(0.1%)과 병용하여, 여드름을 앓고 있는 환자에서 항여드름 및 각질용해 활성 둘 모두를 제공한다(표 19, S1, S4 및 S6).

**[0589] 제조 방법:**

[0590] (1) 물을 주 혼합 베셀에 첨가한 후, 혼합하면서 수산화나트륨 용액, PEG 1450, 메틸 글루세쓰-20 및 글리세린을 순서대로 첨가한다.

[0591] (2) 별도의 베셀 내에서, 베시플록사신 하이드로클로라이드, 클리나플록사신 또는 시타플록사신을 이소프로필알코올, 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 및 에탄올 혼합물 내에 첨가하고 혼합한다. 이 베셀의 모든 내용물을 주 베셀에 첨가하고 혼합한다.

[0592] (3) 아다팔렌을 N-메틸 2-피롤리돈 중에 용해시키고, 주 혼합 베셀에 첨가하고, 혼합한다.

[0593] (4) 살리실산, 페녹시에탄올, 및 수산화나트륨을 첨가하여 pH를 5.0으로 조정한다.

[0594] (5) 방향제를 교반 중인 혼합물에 첨가하고, 균질한 혼합이 될 때까지 연속적으로 교반한다.

[0595] [표 19]조성물 S1, S2, S3, S4, S5 및 S6에 대한 스프레이 제형

일련 번호	성분	조성 (%)					
		S1	S2	S3	S4	S5	S6
1	물	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량
2	수산화나트륨 (18% aq.)	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량
3	PEG 1450	2	2	2	2	2	2
4	메틸 글루세쓰-20	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
5	글리세린	1	1.5	2	1	1	1.5
6	베시플록사신	1	0	0	0	1	1
7	클리나플록사신	0	0	1	0	0	0
8	시타플록사신	0	1	0	1	0	0
9	아다팔렌	0.1	0	0	0.1	0	0
10	이소프로필알코올	20	20	20	20	20	0
11	디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	1	1	1	1	1	1
12	프로필렌 글리콜	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
13	에틸알코올	0	0	0	0	0	20
14	N-메틸 2-피롤리돈	3	0	0	3	0	0
15	살리실산	0	0	0	0	0	2
16	수산화나트륨	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량
17	페녹시에탄올	1	1	1	1	1	1
18	방향제	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	적당량

[0596]

**[0597] 실시예 26: 베시플록사신 하이드로클로라이드, 클리나플록사신 또는 시타플록사신 단독 및 아다팔렌과의 병용물로 로딩된 페이스 워시 제형의 제조**

[0598] 베시플록사신, 클리나플록사신, 또는 시타플록사신 및 아다팔렌 또는 살리실산과의 병용물을 함유하는 페이스 워시 제형을 표 20에 나타난 조성에 따라 제형화한다. 이들 페이스 워시 제형은 pH가 4.7 내지 6이고, 점도가 약 1500 내지 5000 mPa.s이다. 제형들은 상이한 제형에서 1% w/w와 등가인 활성제(베시플록사신 하이드로클로라이드, 클리나플록사신 또는 시타플록사신)로 이루어진다(표 20, FW5, FW3 및 FW2). 단독 작용형 제형에 더하여, 항미생물제를 각질용해제, 예컨대 아다팔렌(0.1%)과 병용하여, 여드름을 앓고 있는 환자에서 항여드름 및 각질용해 활성 둘 모두를 제공한다(표 20, FW1, FW4 및 FW6).

**[0599] 제조 방법:**

[0600] (1) 주 혼합 베셀 내에서, 물을 첨가한다. 이어서, Carbopol 아쿠아 SF-1을 저속(70 내지 80 rpm)의 혼합 속도로 서서히 첨가한다.

[0601] (2) 동일한 베셀 내에서, 소듐 C14-16 올레핀 설페이트(40%) 및 소듐 라우릴 에테르 설페이트(28.6%)를 교반

하면서 첨가한다.

- [0602] (3) 혼합물을 수산화나트륨으로 중화시켜, pH를 6.5 내지 7.0으로 조정한다. 혼합 속도를 약간 증가시켜 균일한 혼합을 보장한다.
- [0603] (5) 이어서, 코카미도프로필베타인을 연속 교반하면서 상기 혼합물에 첨가한 후, 디소듐 EDTA 및 글리세린을 서서히 첨가한다.
- [0604] (6) 베시플록사신 하이드로클로라이드, 클리나플록사신, 또는 시타플록사신 및 아다팔렌을 상기 교반 중인 주 베셀에 첨가한다.
- [0605] (7) 아다팔렌을 N-메틸 2-피롤리돈 중에 용해시키고, 주 혼합 베셀에 첨가하고, 혼합한다.
- [0606] (8) 이어서, 살리실산, 프로필렌 글리콜 및 PEG-7 글리세릴코코에이트를 연속 교반 중인 주 베셀에 첨가한다.
- [0607] (8) 마지막으로, 시트르산을 첨가함으로써 pH를 5.5로 조정한다.
- [0608] [표 20] 조성물 FW1, FW2, FW3, FW4, FW5 및 FW6에 대한 페이스 워시

일련 번호	성분	조성 (%)					
		FW1	FW2	FW3	FW4	FW5	FW6
1	물	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량
2	Carbopol 아쿠아 SF-1	6	6	6	6	6	6
3	소듐 C14-16 올레핀 설포네이트	35	35	35	35	35	35
4	소듐 라우릴 에테르 설페이트	2	2	2	2	2	2
5	수산화나트륨 (18% aq.)	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량
6	코카미도프로필베타인 (30%)	10	5	10	10	5	7
7	디소듐 EDTA	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
8	글리세린	5	5	5	5	5	3
9	베시플록사신	1	0	0	0	1	1
10	클리나플록사신	0	0	1	1	0	0
11	시타플록사신	0	1	0	0	0	0
12	아다팔렌	0.1	0	0	0.1	0	0
13	N-메틸 2-피롤리돈	3	0	0	3	0	0
14	살리실산	0	0	0	0	0	1
15	프로필렌 글리콜	0	0	0	0	0	4
16	PEG-7 글리세릴코코에이트	1	1	1	1	1	1
17	시트르산 (50%)	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량

- [0609]
- [0610] **실시예 27: 베시플록사신 하이드로클로라이드, 클리나플록사신 또는 시타플록사신 단독 및 아다팔렌과의 병용물로 로딩된 소프 바의 제조**
- [0611] **제조 방법:** 베시플록사신, 클리나플록사신 또는 시타플록사신을 함유하는 소프 바를 표 21에 나타낸 조성에 따라 제형화한다. 소프 바는 1% w/w와 등가인 베시플록사신 하이드로클로라이드(표 21, SB5), 1% w/w와 등가인 클리나플록사신(표 21, SB3), 1% w/w와 등가인 시타플록사신(표 21, SB2)으로 이루어진다. 단독 작용형 베시플록사신 제형에 더하여, 베시플록사신은 아다팔렌(0.1%)(표 21, SB1) 및 살리실산(표 21, SB6)과 병용하여, 여드름을 앓고 있는 환자에게 항미생물 및 각질용해 활성 둘 모두를 제공한다. 유사하게, 또 다른 제형은 아다팔렌과의 병용물로의 클리나플록사신(표 21, SB4)을 함유한다.
- [0612] **제조 방법:**
- [0613] (1) 소듐 팔미테이트를 혼합기 내에서 나머지 성분들과 블렌딩한다.
- [0614] (2) 덩어리를 롤 밀(roll mill) 및 플로더(plodder)에 통과시킨 후, 35°C 내지 40°C의 온도에서 빌릿화(billeting) 및 스템핑을 한다.

[0615] [표 21] 조성물 SB1, SB2, SB3, SB4, 및 SB6에 대한 소프 바

일련 번호	성분	조성 (%)					
		SB1	SB2	SB3	SB4	SB5	SB6
1	소듐 팔미테이트	94.2	94.2	94.2	94.2	94.2	94.2
2	소듐 라우릴 에테르 설페이트	2	2	2	2	2	2
3	폴리쿼터늄-39	1	1	1	1	1	1
4	메틸 글루세쓰-20	1	1	1	1	1	1
5	이산화티타늄	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0
6	베시플록사신	1	0	0	0	1	1
7	클리나플록사신	0	0	1	1	0	0
8	시타플록사신	0	1	0	0	0	0
9	아다팔렌	0.1	0	0	0.1	0	0
10	살리실산	0	0	0	0	0	0.1
11	올레일 올레이트	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
12	BHT (부틸화 하이드록시톨루엔)	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01

[0616]

[0617] 실시예 28: 베시플록사신 하이드로클로라이드, 클리나플록사신 또는 시타플록사신 단독 및 아다팔렌과의 병용물을 함유하는 바디 위시의 제조

[0618]

**제조 방법:** 베시플록사신, 클리나플록사신, 또는 시타플록사신 및 아다팔렌 또는 살리실산을 함유하는 바디 위시 제형을 표 22에 나타난 조성에 따라 제형화한다. 바디 위시 제형은 1% w/w와 등가인 베시플록사신(표 22, BW5), 1% w/w와 등가인 시타플록사신(표 22, BW2), 및 1% w/w와 등가인 클리나플록사신(표 22, BW3)으로 이루어진다. 단독 작용형 베시플록사신 제형에 더하여, 베시플록사신은 아다팔렌(0.1%) 및 살리실산(2%)과 병용하여(표 22, BW1, BW6), 여드름 환자에서 항여드름 및 각질용해 활성 둘 모두를 제공한다. 유사하게, 또 다른 제형은 아다팔렌과의 병용물로서의 클리나플록사신(표 22, BW4)을 함유한다.

[0619]

[표 22] 조성물 BW1, BW2, BW3, BW4, BW5 및 BW6에 대한 바디 위시

일련 번호	성분	조성 (%)					
		BW1	BW2	BW3	BW4	BW5	BW6
1	물	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량
2	디소듐 EDTA	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
3	Carbopol 아쿠아 SF-1	1	1	1	1	1	1
4	암모늄 라우릴 설페이트 (30%)	30	30	30	30	30	30
5	프로필렌 글리콜	5	5	5	5	5	5
6	베시플록사신	1	0	0	0	1	1
7	클리나플록사신	0	0	1	1	0	0
8	시타플록사신	0	1	0	0	0	0
9	아다팔렌	0.1	0	0	0.1	0	0.1
10	N-메틸 2-피롤리돈	3	0	0	3	0	3
11	에탄올	4	4	4	4	4	4
12	프로필 파라벤	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
13	메틸 글루세쓰-10	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
14	디소듐 라우레스 설페이트 (39%)	2	2	2	2	2	2
15	방향제	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
16	트리에탄올아민	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량

[0620]

**제조 방법:**

[0621]

(1) 주 혼합 베셀 내에서, 디소듐 EDTA를 물 중에 용해시킨다.

[0622]

(2) Carbopol 아쿠아 SF-1을 주 베셀에 첨가한다.

[0623]

(3) 이어서, 이를 10분 동안 교반한 후, 암모늄 라우릴 설페이트를 첨가한다.

[0624]

(4) 이어서, 프로필렌 글리콜, 베시플록사신 하이드로클로라이드, 클리나플록사신, 또는 시타플록사신을 연속 교반하면서 상기 혼합물에 첨가한다.

[0625]

(5) 아다팔렌을 N-메틸 2-피롤리돈 중에 용해시키고, 주 혼합 베셀에 첨가한 후, 이를 혼합한다.

[0626]

(6) 교반하면서, 나머지 성분들을 상기 혼합물에 첨가한다.

[0627]

(7) 마지막으로, 트리에탄올아민으로 중화를 행하고, pH를 5.5 내지 6.0으로 조정한다.

[0628]

[0629] 실시예 29: 베시플록사신 하이드로클로라이드, 클리나플록사신 또는 시타플록사신 단독 및 아다팔렌과의 병용물로 로딩된 로션 제형의 제조

[0630] 베시플록사신을 함유하는 로션 제형을 표 23에 나타낸 조성에 따라 제형화한다. 이들 로션은 pH가 4.7 내지 5.5이고, 점도가 약 2500 내지 6000 mPa.s이다. 로션은 1% w/w와 등가인 베시플록사신(표 23, L5), 1% w/w와 등가인 시타플록사신(표 3, L2), 및 1% w/w와 등가인 클리나플록사신(표 23, L3)으로 이루어진다. 단독 작용형 제형에 더하여, 베시플록사신은 아다팔렌(0.1%)(표 23, L1) 또는 살리실산(표 23, L6)과 병용하여, 여드름을 앓고 있는 환자에서 항여드름 및 각질용해 활성 둘 모두를 제공한다. 유사하게, 또 다른 제형은 아다팔렌과의 병용물로의 클리나플록사신(표 23, L4)을 함유한다.

[0631] [표 23] 조성물 L1, L2, L3, L4 및 L5에 대한 로션 제형

일련 번호	성분	조성 (%)					
		L1	L2	L3	L4	L5	L6
1	물	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량
2	디소듐 EDTA	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
3	Carbopol 아쿠아 SF-1	1	1	1	1	1	1
4	바셀린	1	1	1	1	1	1
5	사이클로메티콘	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
6	소르비탄 스테아레이트	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
7	폴리소르베이트 60	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
8	메틸 글루세즈-20	1	1	1	1	1	1
9	세틸 알코올	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
10	토코페릴 아세테이트	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
11	베시플록사신	1	0	0	0	1	1
12	클리나플록사신	0	0	1	1	0	0
13	시타플록사신	0	1	0	0	0	0
14	아다팔렌	0.1	0	0	0.1	0	0
15	N-메틸 2-피롤리돈	3	0	0	3	0	0
16	살리실산	0	0	0	0	0	1
17	프로필렌 글리콜	2	2	2	2	2	2
18	글리세린	8	8	8	8	8	8
19	에탄올	2	2	2	2	2	2
20	페녹시에탄올	1	1	1	1	1	1
21	수산화나트륨	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량

[0632]

[0633] 제조 방법:

[0634] (1) 주 혼합 베셀 내에서, 디소듐 EDTA를 물 중에 용해시킨다. 그것이 완전히 용해될 때, 혼합 속도를 100 rpm으로 설정한다.

[0635] (2) 이어서, Carbopol 아쿠아 SF-1을 물 중에 서서히 분산시키고, 완전 혼합이 될 때까지 교반을 계속한다.

[0636] (3) 혼합물을 70°C로 가열한다.

[0637] (4) 별도의 비커에서 용융 바셀린, 사이클로메티콘, 폴리소르베이트 60, 소르비탄 스테아레이트, 세틸 알코올을 상기 혼합물에 첨가한다. 200 rpm으로 교반 속도를 유지한다.

[0638] (5) 혼합물을 200 rpm으로 일정하게 교반하면서 35 내지 40° 에서 냉각되게 한다.

[0639] (6) 상기 혼합물이 35 내지 40°C에 도달한 후에, 이것에 토코페릴 아세테이트를 첨가한다.

[0640] (7) 베시플록사신 하이드로클로라이드, 클리나플록사신 또는 시타플록사신을 물 중에 분산시켜 상기 혼합물에 첨가한다.

[0641] (8) 아다팔렌을 N-메틸 2-피롤리돈 중에 용해시키고, 주 혼합 베셀에 첨가한 후, 이를 250 rpm으로 혼합한다.

[0642] (9) 에탄올, 프로필렌 글리콜 및 글리세롤 중에 살리실산을 용해시키고, 그것을 주 혼합 베셀에 첨가한다.

[0643] (10) 250 rpm으로 일정하게 교반하면서 상기 혼합물에 페녹시에탄올을 첨가한다.

[0644] (11) 전체 혼합물을 수산화나트륨으로 중화시키고, 30분 동안 혼합한다.

[0645] 실시예 28 및 표 24는 가용화된 API(예를 들어, 베시플록사신 하이드로클로라이드)를 포함하는 일부 예시적인 제형을 기재한다.

[0646] **실시예 30: 베시플록사신 하이드로클로라이드의 가용화를 위해 사용된 접근**

[0647] 계면활성제는 계면 장력을 감소시킴으로써 소수성 물질을 가용화하는 것으로 알려져 있다. 계면활성제에 더하여, 공용매 또는 공계면활성제가 또한, 습윤 특성을 증가시키거나 소수성 분자의 계면 장력을 감소시킴으로써 수난용성 화합물을 가용화하는 데 도움이 된다. 본 특허에서는, 전달 비히클 중의 계면활성제, 예컨대 소듐 라우릴 설페이트, Tween 80, Tween 20 및 Span 80, 및 공용매/공계면활성제를 사용하여 베시플록사신을 가용화하였다. 소듐 라우릴 설페이트의 존재는 베시플록사신 하이드로클로라이드의 수용해도를 크게 향상시켰으며, 국소 제형(표 24, SC1, SC2 및 SC5)의 제조에 사용되었다. 공용매, 예컨대 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르는 크림 제형(표 24, SC3 및 SC4)의 제조에 사용되었다.

[0648] [표 24] 완전히 가용화된 베시플록사신 크림 제형

일련 번호	성분	조성 (1% w/w)				
		SC1	SC2	SC3	SC4	SC5
1	베시플록사신 하이드로클로라이드	1.09	1.09	1.09	1.09	1.09
2	소듐 라우릴 설페이트	2	2	2	2	5
3	세틸 알코올	2	0	0	0	5
4	Tween 80	0	3	0	3	0
5	Tween 20	0	1.5	0	0	0
6	스테아릴 알코올	3	0	0	0	0
7	프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트	0	0	3	0	0
8	PEG-8 카프릭카프릴레이트 글리세라이드	0	0	5	0	0
9	프로필렌 글리콜	0	0	0	0	1
10	디에틸렌 글리콜 모노-에틸 에테르	0	0	0	15	0
11	스테아레스-21	2	3	3	0	2
12	사이클로펜타실록산	4	0	4	3	8
13	페녹시 에탄올	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
14	수산화나트륨 (물 중 10%)	1	1	1	1	2
15	카르보머 단독중합체 타입 C	0.20	0.80	0.15	0.8	0
16	Carbopol Ultrez 10	0	0	0	0	0.3
17	물	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량

[0649] 실시예 31 및 실시예 32와 표 25 및 표 26은 현탁된 API를 포함하는 일부 예시적인 제형을 기재한다.

[0651] **실시예 31: 약물의 최소한의 가용화-재침전을 갖는 현탁된 약물 로딩 겔 제형의 제조**

[0652] 종래 방법을 통한 약물-로딩(현탁된 형태) 겔의 제조는 광범위 pH 조건에 대한 약물의 노출로 통상 이어지는데, 이는 일부 경우에 약물의 가용화, 그리고 이어서 재침전을 초래할 수 있다. 이러한 가용화-재침전 현상은 대부분의 경우에 원래 입자 크기, 불순물 프로파일 또는 결정 패턴, 또는 기타의 변화로 이어진다. 일례로서, 베시플록사신.HCl(이는 pH 의존성 용해도를 나타냄)은 이러한 가용화-재침전 현상을 나타내는데, 여기서 약 4.5 이하의 pH는 가변적으로 그리고 상당한 정도로 약물을 가용화시킨다. 이어서, 가용화된 베시플록사신은 (제형 제조 동안) pH의 증가 시에 재침전되는데, 이는 하나 이상의 원치 않는 변화를 가져올 수 있다.

[0653] 이러한 문제를 피하기 위하여, 상이한 현탁된 약물-로딩 제형을 제조하기 위한 변형된 접근을 사용하였다. 표 25 및 하기의 제조 방법은 무시할 만한 또는 최소한의 약물 가용화-재침전을 갖는 겔 조성 및 제조를 상세히 기재한다. 이들 겔 제형은 황백색 외관을 가지며, pH는 5.0 내지 6.0이고, 점도계(RheolabQC, C-LTD 80/QC, Anton Paar사)에 의해 측정된 대략적인 점도는 약 3000 내지 약 5500 mPa.s이다. 제형은 감수성 및 저항성 여드름 질환에 대해 사용된다.

[0654] [표 25] 조성물 GL5, GL6, GL7에 대한 베시플록사신.HCl 현탁된 겔 제형

화학명	조성 (% w/w)		
	GL5	GL6	GL7
베시플록사신.HCl (베시플록사신과 등가임)	1	1.5	2
알란토인	0.2	0.2	0.2
카르보머 단독중합체 타입 C	0.85	0.85	0.85
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	5	5	0
에데테이트 디소듐 2 수화물	0.1	0.1	0.1
글리세린	5	5	5
페녹시에탄올	0.7	0.7	0.7
폴리에틸렌 글리콜 400	5	5	5
소듐 히알루로네이트	0.4	0.4	0.4
수산화나트륨 용액*	pH 를 조정하도록 하는 적당량	pH 를 조정하도록 하는 적당량	pH 를 조정하도록 하는 적당량
정제수	적당량	적당량	적당량

[0655]

[0656] 상 A: 정제수, 에데테이트 디소듐 2수화물, 알란토인, 카르보머 단독중합체 타입 C

[0657] 상 B: 정제수, 소듐 히알루로네이트

[0658] 상 C: 페녹시에탄올, 수산화나트륨 용액

[0659] 상 D: 글리세린, 베시플록사신.HCl (베시플록사신과 등가임), 정제수, 수산화나트륨 용액

[0660] 상 E: 폴리에틸렌 글리콜 400, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르,

[0661] 상 F: 수산화나트륨 용액

[0662] **제조 방법:**

[0663] 1) 주 혼합 베셀 내에서, 에데테이트 디소듐 및 알란토인을 물 중에 용해시켰다. 이어서, 카르보머 단독중합체 타입 C 및 히알루로네이트 소듐을 첨가하고, 200 rpm으로 60분 동안 팽윤되게 하였다. 이어서, 페녹시에탄올을 카르보머 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 수산화나트륨 용액을 사용하여 혼합물의 pH를 6.0으로 올렸다.

[0664] 2) 별도의 베셀 내에서, 글리세린 및 베시플록사신.HCl을 300 rpm으로 10분 동안 연속 혼합하면서 분산시켰다.

[0665] 3) 묽은 수산화나트륨 용액을 별도의 베셀에 적가하여 pH를 5.5로 조정하였다.

[0666] 4) 상기 혼합물의 내용물을 200 rpm으로 2시간 동안 교반하면서 주 혼합 베셀에 첨가하였다.

[0667] 5) 마지막으로, 폴리에틸렌 글리콜 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 주 혼합 베셀에 첨가하고, 추가 20분 동안 혼합하였다.

[0668] 6) 백색을 띤 담황색 겔을 수득하였다.

[0669] **실시예 32: 약물의 재침전을 피함에 의한 현탁된 약물 로딩 크림 제형의 제조**

[0670] 유사하게, 표 25에 나타난 조성에 따라, 최소한의 가용화-재침전을 갖는, 현탁된 베시플록사신을 함유하는 크림 제형을 제조하였다. 이들 크림 제형은 황백색 외관을 가지며, pH는 5.0 내지 6.0이고, (점도계(RheolabQC, C-LTD 80/QC, Anton Paar사)에 의해 측정된) 대략적인 점도는 약 3000 내지 약 4000 mPa.s이다. 이어서, 여드름의 감수성 및 저항성 균주에 대해 제형을 시험하였다.

[0671] [표 26] 조성물 CM2, CM3 및 CM4에 대한 베시플록사신.HCl 현탁된 크림 제형

성분	조성 (% w/w)		
	CM2	CM3	CM4
베시플록사신.HCl (베시플록사신과 등가임)	1	1.5	2
부틸화 하이드록시톨루엔	0.1	0.1	0.1
Carbopol 980 (2%)	30	35	40
세틸 알코올	1	1	1
사이클로펜타실록산	5	5	5
글리세린	5	5	5
경질 액체 파라핀	3	3	3
페녹시에탄올	0.5	0.5	0.5
수산화나트륨 용액	2	2	2
Span 80	1	0	1
스테아레스 2	2	2	1
스테아레스 21	2	2	1
스테아릴 알코올	1	1	1
정제수	100이 되도록 하는 적당량	100이 되도록 하는 적당량	100이 되도록 하는 적당량

[0672]

[0673] 상 A: 사이클로메티콘, Span 80, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 경질 액체 파라핀, 스테아레스 2, 스테아레스 21

[0674] 상 B: 글리세린, 베시플록사신.HCl (베시플록사신과 등가임), 정제수, 수산화나트륨 용액

[0675] 상 C: 부틸화 하이드록시톨루엔, 페녹시에탄올, Carbopol 980 (2%)

[0676] **제조 방법:**

[0677] 1. 주 혼합 베셀 내에서, 베시플록사신을 300 rpm으로 10분 동안 연속 혼합하면서 글리세롤 및 물 중에 분산시켰다.

[0678] 2. 묽은 수산화나트륨 용액을 주 혼합 베셀에 적가하여 pH를 약 5.5로 조정하고 70°C로 가열하였다.

[0679] 3. 별도의 베셀 내에서, 사이클로메티콘, Span 80, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 경질 액체 파라핀, 스테아레스 2 및 스테아레스 21을 함께 70°C로 가열하였다.

[0680] 4. 오일 상(oil phase)의 가열된 혼합물을 70°C, 200 rpm으로 연속 혼합하면서 주 혼합 베셀에 첨가하고 15분 동안 혼합되게 하였다.

[0681] 5. 주 혼합 베셀의 내용물을 혼합하면서 45°C로 공기-냉각되게 하였다.

[0682] 6. Carbopol을 2시간 동안 물 중에서 팽윤되게 하고, 수산화나트륨 용액을 사용하여 그의 pH를 약 5.5 내지 6.0으로 조정하였으며, 이어서 이를 주 혼합 베셀에 첨가하고 혼합하였다.

[0683] 7. 나머지 성분들인 부틸화 하이드록시톨루엔 및 페녹시에탄올을 주 혼합 베셀에 첨가하고, 20분 동안 혼합하였다.

[0684] 8. 필요하다면, 수산화나트륨을 사용하여 크림의 pH를 약 5.5 내지 6.0으로 조정하였다.

[0685] **실시예 33: 활성제들(가용성 항미생물제 및 현탁된 각질용해제)의 병용물을 함유하는 제형의 제조**

[0686] 가용성 베시플록사신.HCl 및 현탁된 아다팔렌의 병용물을 함유하는 겔 제형을 표 27에 나타난 조성에 따라 제조하였다. 이들 겔 제형은 담황색 외관을 가지며, pH는 약 4.5이고, (점도계(RheolabQC, C-LTD 80/QC, Anton Paar사)에 의해 측정된) 점도는 3000 내지 5000 mPa.s의 범위이다. 1 내지 2% w/w와 등가인 가용성 베시플록사신 및 0.1% w/w와 등가인 부분적으로 또는 완전히 현탁된 아다팔렌을 함유하는 제형을 제조하여 감수성 및 저항성 여드름으로부터 이환된 환자에서 항여드름, 각질용해 및 항염증 효과를 제공하였다.

[0687] [표 27] 조성물 SL1, SL2 및 SL3에 대한 (가용성) 베시플록사신.HCl 및 (현탁된) 아다팔렌 함유 겔 제형

성분	조성 (% w/w)		
	SL1	SL2	SL3
베시플록사신.HCl (베시플록사신과 등가임)	1	1.5	2
아다팔렌	0.1	0.1	0.1
알란토인	0.2	0.2	0.2
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	11	20	23.5
에테레이트 디소듐 2 수화물	0.1	0.1	0.1
글리세린	5	5	5
히알루로네이트 소듐	0.3	0	0.3
하이드록시 에틸셀룰로스	0.9	1.2	0.9
페녹시에탄올	0.7	0.7	0.7
플록사머	0.2	0.2	0.2
폴리에틸렌 글리콜 400	6	7	7
정제수	100 이 되도록 하는 적당량	100 이 되도록 하는 적당량	100 이 되도록 하는 적당량

[0688]

[0689] 상 A: 정제수, 알란토인, 에테레이트 디소듐 2수화물, 하이드록시 에틸셀룰로스

[0690] 상 B: 정제수, 히알루로네이트 소듐

[0691] 상 C: 정제수, 글리세린, 베시플록사신.HCl (베시플록사신과 등가임), 아다팔렌, 플록사머

[0692] 폴리에틸렌 글리콜 400, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 페녹시에탄올.

[0693] **제조 방법:**

[0694] 1. 주 혼합 베셀 내에서, 에테레이트 디소듐 2수화물 및 알란토인을 400 rpm으로 약 10분 동안 물 중에 용해시켰다.

[0695] 2. 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC)를 매우 고속(약 400 내지 500 rpm)으로 주 혼합 베셀에 일부씩 첨가하였다.

[0696] 3. HEC를 약 100 내지 150 rpm으로 교반하면서 1시간 동안 팽윤되게 하였다.

[0697] 4. 별도의 베셀 내에서, 히알루로네이트 소듐을 첨가하고 15 내지 30분 동안 팽윤되게 한 후, 이어서 주 혼합 베셀에 첨가하였다.

[0698] 5. 별도의 베셀 내에서, 글리세린 및 베시플록사신.HCl을 물 중에 분산시키고, 유리봉으로 혼합하였다. 이어서, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 및 폴리에틸렌 글리콜 400을 베시플록사신 분산물에 첨가하고 혼합하였다. 이 분산물을 주 혼합 베셀에 첨가하고, 약 100 내지 150 rpm으로 약 5분 동안 교반되게 하였다.

[0699] 6. 이어서, 페녹시에탄올을 주 혼합 베셀에 첨가하고, 어떠한 중합체 덩어리도 완전히 사라지고 투명한 겔이 수득될 때까지 100 내지 150 rpm으로 혼합하였다.

[0700] 7. 아다팔렌을 플록사머의 수용액 중에 분산시키고 주 혼합 베셀에 첨가하였으며, 그 결과 가용성 베시플록사신 및 현탁된 아다팔렌을 함유하는 백색을 띤 담황색의 불투명한 겔이 생성되었다.

[0701] 실시예 34 및 표 28은 증점화 중합체가 본질적으로 없는 일부 예시적인 제형을 기재한다.

[0702] **실시예 34: 점도 개질제로서 중합체를 사용하지 않고서 현탁된 약물 로딩 크립 제형의 제조**

[0703] 간행된 문헌에 따르면, 카르보머와 플루오로퀴놀론 사이에 어떤 종류의 물리적 및/또는 화학적 상호작용이 있을 수 있다. 이러한 이유로, 제품 수명 동안의 어떠한 양립불가능 문제도 피하기 위해 카르보머 또는 카르보머- 유사 중합체 없이 제형을 제조할 필요성이 있을 수 있다. 이를 위하여, 카르보머 또는 어떠한 다른 중합체도 사용하지 않는 대안적인 크립 제형을 제조하였다. 크립 제형 조성 및 절차가 표 28에 제공되어 있다.

[0704] [표 28] 조성물 CM5에 대한 베시플록사신.HCl 현탁된 크림 제형

성분	조성 (% w/w)
베시플록사신	1
부틸화하이드록시 톨루엔	0.1
세틸 알코올	2
사이클로펜타실록산	5
글리세린	5
미네랄 오일	3
페녹시에탄올	0.7
폴리옥실 2 스테아릴 에테르	2
폴리옥실 21 스테아릴 에테르	2
스테아릴 알코올	2
수산화나트륨	pH > 5.5 가 되도록 하는 적당량
정제수	100.0 이 되도록 하는 적당량

[0705]

[0706] 상 A: 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 미네랄 오일, 사이클로펜타실록산, 폴리옥실 2 스테아릴 에테르, 폴리옥실 21 스테아릴 에테르

[0707] 상 B: 글리세린, 베시플록사신,

[0708] 상 C: 수산화나트륨, 정제수

[0709] 상 D: 부틸화하이드록시 톨루엔, 페녹시에탄올

[0710] 상 E: 수산화나트륨

[0711] **제조 방법**

[0712] 1) 상 B: 글리세롤 및 API를 주 혼합 베셀 내에서 함께 혼합하였다.

[0713] 2) 상 C: 수산화나트륨 및 물을 함께 혼합하고, 주 혼합 베셀 내의 상 B 내로 서서히 첨가하고, 내용물을 60 내지 65°C로 가열하였다.

[0714] 3) 상 A:

[0715] 부형제들을 함께 혼합하고 60 내지 65°C에서 가열한 후, 약 600 rpm으로 연속 오버헤드 교반을 행하면서 주 혼합 베셀에 첨가하였다.

[0716] 4) 이어서, 주 혼합 베셀의 내용물을 약 40°C로 냉각되게 한다.

[0717] 5) 이 혼합물에, 상 D의 내용물을 첨가하고 15분 동안 혼합하였다.

[0718] 6) 마지막으로, 제형의 pH를 상 E를 사용하여 5.5 내지 6.0으로 조정하였다.

[0719] 실시예 35 및 표 29 내지 표 32는 상이한 중합체 또는 비중합체 점도 개질제 또는 겔화제를 포함하는 일부 예시적인 제형을 기재한다.

[0720] **실시예 35: 가용화된 베시플록사신.HCl을 함유하는 제형의 점도 조절을 위한 상이한 중합체들의 사용**

[0721] 제조하고자 하는 겔 제형의 목적은 활성 약물은 가용성 형태로 남아 있으면서 허용가능한 점도를 갖는 것이었다. 이는 약물 가용화 또는 가용화된 약물의 안정화에 필요한 pH가 국소 제품에 대한 통상의 범위인 약 5.0 내지 약 7.0 밖에 있을 때 어려워진다. 예를 들어, 베시플록사신.HCl은, 물론 부형제의 적절한 선택으로, pH가 5.0 미만으로, 예를 들어 범위 4.0 내지 4.5에 있도록 조정될 때, 용액 상태로 된다. 이러한 pH 범위에서는, 많은 중합체가 (겔 감각 파라미터(gel sensorial parameter)에 영향을 주지 않고서) 겔 제형에 허용가능한 점도를 제공할 수 있는 것으로 확인되지 않았다.

[0722] 상이한 중합체들(및 이들의 상이한 등급), 예컨대 카르보머, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메

틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 소듐 히알루로네이트, 및 기타 중합체를 사용하여 허용가능한 점도를 갖는 겔을 제조하였으며, 여기서 활성 약물은 가용화된 상태일 것이 요구되었다.

[0723] 가용성 베시플록사신.HCl을 함유하는 겔 제형을 표 25에 제공된 조성 및 절차에 따라 카르보머를 사용하여 제조하도록 시도하였다. 약물은 pH 4.5에서 가용화될 수 있기는 하지만, 필요한 양으로 사용된 카르보머는 허용가능한 점도를 제형에 부여할 수 없었다. 생성된 제형은 (점도계(RheolabQC, C-LTD 80/QC, Anton Paar사)에 의해 측정된) 점도가 약 1000 내지 1800 mPa.s이었다.

[0724] [표 29] 조성물 SL4에 대한 카르보머를 사용하여 제조된 베시플록사신.HCl 가용화된 겔 제형

상	성분	조성 (% w/w)
A	글리세린	5.0
	베시플록사신.HCl (베시플록사신과 등가임)	1
B	정제수	100.0이 되도록 하는 적당량
	카르보머 단독중합체 타입 C	0.9
	알란토인	0.2
	에테데이트 디소듐 2 수화물(EDTA)	0.1
	페녹시에탄올	0.7
	소듐 히알루로네이트	0.4
C	폴리에틸렌 글리콜 400	6
	디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	11

[0725]

[0726] **제조 방법:**

- [0727] 1) 상 A: 글리세롤 및 베시플록사신을 별도의 베셀 내에서 함께 혼합하였다.
- [0728] 2) 상 B: 주 혼합 베셀 내에서, 알란토인 및 EDTA를 200 rpm으로 교반하면서 물 중에 가용화하고, 이어서 카르보머를 그 위에 서서히 뿌리고 45분 동안 팽윤되게 하였다.
- [0729] 3) 소듐 히알루로네이트를 상기 혼합물 내로 뿌리고, 15분 동안 팽윤되게 한 후, 페녹시에탄올을 첨가하고 혼합하였다.
- [0730] 5) 상 A를 200 rpm으로 연속 교반하면서 주 혼합 베셀 내로 옮기고, 30분 동안 혼합하였다.
- [0731] 6) 폴리에틸렌 글리콜 400 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 주 혼합 베셀에 첨가하고, 150 rpm으로 15분 동안 혼합하였다.

[0732] 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스는 경구 및 국소 약제학적 제형에 널리 사용되고, 적절한 점도 범위를 제공할 수 있는 다수의 상이한 등급으로 입수가능하다. 가용화된 베시플록사신을 함유하는 제형을 점도 개질제로서 하이드록시프로필 셀룰로스 또는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스를 사용하여 제조하였다(표 30). 두 중합체 모두를 사용하여 (점도계(RheolabQC, C-LTD 80/QC, Anton Paar사)에 의해 측정된) 약 3000 mPa.s의 허용가능한 점도가 관찰되긴 하였지만, 감각은 허용 불가능하였다.

[0733] [표 30] 조성물 SL5 및 SL6에 대한 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스를 사용하여 제조된 베시플록사신.HCl 가용화된 겔 제형

상	성분	조성 (% w/w)	
		SL5	SL6
A	글리세린	5.0	5.0
	베시플록사신.HCl	1.09	1.09
B	정제수	100.0 이 되도록 하는 적당량	100.0 이 되도록 하는 적당량
	하이드록시프로필 셀룰로스	1.5	0
	하이드록시프로필 메틸 셀룰로스	0	1
	알란토인	0.2	0.2
	에테데이트 디소듐 2 수화물(EDTA)	0.1	0.1
	폐녹시에탄올	0.7	0.7
	소듐 히알루로네이트	0.4	0.4
C	폴리에틸렌 글리콜 400	6	6
	디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	11	11

[0734]

[0735] **제조 방법:**

- [0736] 1) 상 A: 글리세린 및 베시플록사신 하이드로클로라이드를 별도의 베셀 내에서 함께 혼합하였다.
- [0737] 2) 상 B: 주 혼합 베셀 내에서, 알란토인 및 에테데이트 디소듐 2 수화물을 200 rpm으로 교반하면서 물 중에 가용화하고, 이어서 하이드록시프로필 셀룰로스 또는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스를 그 위에 서서히 뿌리고 45분 동안 팽윤되게 하였다.
- [0738] 3) 소듐 히알루로네이트를 상기 혼합물 내로 뿌리고, 15분 동안 팽윤되게 한 후, 폐녹시에탄올을 첨가하였다.
- [0739] 5) 상 A를 200 rpm으로 연속 교반하면서 주 혼합 베셀 내로 서서히 첨가하고, 30분 동안 혼합하였다.
- [0740] 6) 폴리에틸렌 글리콜 400 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 주 혼합 베셀에 첨가하고, 150 rpm으로 15분 동안 혼합하였다.

[0741] 하이드록시에틸 셀룰로스는 경구 및 국소 약제학적 제형에서 널리 사용되는 또 다른 부형제이고, 다수의 상이한 점도 등급으로 입수가 가능하다. 가용화된 베시플록사신.HCl을 함유하는 제형을 점도 개질제로서 하이드록시에틸 셀룰로스를 사용하여 제조하였다(표 31). 이 중합체를 사용하여, 제조된 겔은 허용가능한 점도 및 가용성 약물과 같은 다른 파라미터와 함께, 약 4.5의 pH에서 우수한 감각을 나타낼 수 있었다.

[0742] [표 31] 조성물 SL7, SL8 및 SL9에 대한 하이드록시에틸 셀룰로스를 사용하여 제조된 베시플록사신.HCl 가용화된 겔 제형

성분	조성 (% w/w)		
	SL7	SL8	SL9
베시플록사신.HCl	1.09	1.09	1.09
알란토인	0.2	0.2	0.2
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	11	13	11
에테데이트 디소듐 2 수화물(EDTA)	0.1	0.1	0.1
글리세린	5	5	5
하이드록시 에틸 셀룰로스	0.9	1	1.1
폐녹시에탄올	0.7	0.7	0.7
폴리에틸렌 글리콜 400	6	7	6
소듐 히알루로네이트	0.3	0.3	0.3
정제수	100 이 되도록 하는 적당량	100 이 되도록 하는 적당량	100 이 되도록 하는 적당량

[0743]

[0744] 상 A: 정제수, 알란토인, 에테데이트 디소듐 2 수화물(EDTA), 하이드록시 에틸 셀룰로스

- [0745] 상 B: 정제수, 소듐 히알루로네이트
- [0746] 상 C: 정제수, 글리세린, 베시플록사신.HCl, 폴리에틸렌 글리콜 400, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 페녹시에탄올
- [0747] **제조 방법**
- [0748] 1) 주 혼합 베셀 내에서, EDTA 및 알란토인을 400 rpm으로 10분 동안 물 중에 용해시켰다.
- [0749] 2) 이어서, 하이드록시 에틸 셀룰로스를 매우 고속(약 400 내지 500 rpm)으로 주 혼합 베셀에 뿌리고, 100 내지 150 rpm으로 1시간 동안 팽윤되게 하였다.
- [0750] 3) 별도의 베셀 내에서, 소듐 히알루로네이트를 취하고, 15 내지 30분 동안 물로 팽윤되게 하였다. 이어서, 주 혼합 베셀에 첨가하였다.
- [0751] 4) 또 다른 베셀 내에서, 글리세린 및 베시플록사신 HCl을 물 중에 분산시키고, 유리봉으로 혼합하였다. 이 분산물에, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 및 폴리에틸렌 글리콜 400을 첨가하고 혼합하였다.
- [0752] 5) 상기 분산물을 주 혼합 베셀에 첨가하고, 100 내지 150 rpm으로 5분 동안 교반되게 하였다.
- [0753] 6) 마지막으로, 페녹시에탄올을 주 혼합 베셀에 첨가하고, 만약 있다면 중합체 덩어리가 사라지고 투명한 겔이 수득될 때까지 100 내지 150 rpm으로 혼합하였다.
- [0754] **실시예 36: 하이드록시에틸 셀룰로스를 함유하는 제형의 점도에 대한 효과를 관찰하기 위한, 상이한 농도의 현탁된 베시플록사신.HCl로 로딩된 겔 제형의 제조**
- [0755] 상이한 농도의 베시플록사신 하이드로클로라이드를 함유하는 겔 제형을 표 32에 나타난 구성에 따라 증점제로서 하이드록시에틸 셀룰로스를 사용하여 제형화하였다.
- [0756] [표 32] 조성물 GL09, GL10, GL11, GL12 및 GL13에 대한 하이드록시에틸 셀룰로스를 사용한 상이한 농도의 현탁된 베시플록사신.HCl을 갖는 겔 제형

화학명	조성 (% w/w)				
	GL09	GL10	GL11	GL12	GL13
베시플록사신.HCl (베시플록사신과 등가임)	0	1	2	4	8
알란토인	0.2	0	0	0.2	0.2
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	5	5	5	5	5
에테데이트 디소듐 2수화물(EDTA)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
글리세린	5	5	5	5	5
하이드록시 에틸 셀룰로스	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
페녹시에탄올	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
폴리에틸렌 글리콜 400	5	5	5	5	5
소듐 히알루로네이트	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
수산화나트륨 용액	pH 5.5가 되도록 하는 적당량				
정제수	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량

- [0757]
- [0758] 상 A: 정제수, 에테데이트 디소듐 2수화물(EDTA), 알란토인, 하이드록시 에틸 셀룰로스
- [0759] 상 B: 정제수, 소듐 히알루로네이트
- [0760] 상 C: 페녹시에탄올, 수산화나트륨 용액
- [0761] 상 D: 글리세린, 베시플록사신.HCl (베시플록사신과 등가임), 정제수, 수산화나트륨 용액
- [0762] 상 E: 폴리에틸렌 글리콜 400, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르
- [0763] 상 F: 수산화나트륨 용액

[0764] **제조 방법:**

- [0765] 1) 주 혼합 베셀 내에서, 에테레이트 디소듐 및 알란토인을 물 중에 용해시켰다. 이어서, 오버헤드 교반기를 사용하여 100 rpm으로 교반하면서 주 혼합 베셀에 하이드록시에틸 셀룰로스를 일부씩 첨가하였다. 겔화제를 100 rpm으로 30분 동안 팽윤되게 하여 적절한 수화를 얻었다.
- [0766] 2) 수화된 히알루로네이트 소듐을 주 혼합 베셀에 첨가하고 혼합하였다. 이어서, 페녹시에탄올을 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 수산화나트륨 용액을 사용하여 혼합물의 pH를 6.0으로 올렸다.
- [0767] 3) 별도의 베셀 내에서, 글리세린 및 베시플록사신.HCl을 300 rpm으로 10분 동안 연속 혼합하면서 분산시켰다.
- [0768] 4) 묽은 수산화나트륨 용액을 별도의 베셀에 적가하여 pH를 5.5로 조정하였다.
- [0769] 5) 상기 혼합물의 내용물을 200 rpm으로 2시간 동안 교반하면서 주 혼합 베셀에 첨가하였다.
- [0770] 6) 마지막으로, 폴리에틸렌 글리콜 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 주 혼합 베셀에 첨가하고, 추가 20분 동안 혼합하였다.
- [0771] 7) 백색을 띤 담황색 겔을 수득하였다.

[0772] **결과:** 하이드록시에틸 셀룰로스 기반 겔에서는 점도 강하가 관찰되지 않았다. 베시플록사신.HCl 농도가 최대 4% w/w (베시플록사신과 등가임)인 겔은 허용가능한 점조성(consistency) 및 감각 특성을 갖는 것으로 확인되었다. 겔 조성물의 점도의 결과가 표 33에 제공되어 있다.

[0773] [표 33] 상이한 농도의 베시플록사신.HCl의 겔 조성물의 점도

일련 번호	조성물	베시플록사신.HCl (베시플록사신과 등가임) (% w/w)	점도 (mPa.s)
1	GL09	0	3842
2	GL10	1	4028
3	GL11	2	4198
4	GL12	4	3842
5	GL13	8	4827

[0774]

[0775] **실시예 37. 카르보머를 함유하는 제형의 점도에 대한 효과를 관찰하기 위한, 상이한 농도의 현탁된 베시플록사신.HCl로 로딩된 겔 제형의 제조**

[0776] 상이한 농도의 베시플록사신 하이드로클로라이드를 함유하는 겔 제형을 표 34에 나타낸 구성에 따라 제형화하였다. 점도에 대한 베시플록사신.HCl의 농도의 효과를 관찰하기 위하여 이들 제형을 카르보머로 제형화하였다.

[0777] [표 34] 조성물 GL14, GL15, GL16 및 GL17에 대한 카르보머를 사용한 상이한 농도의 현탁된 베시플록사신.HCl을 갖는 겔 제형

화학명	조성 (% w/w)			
	GL14	GL15	GL16	GL17
베시플록사신.HCl (베시플록사신과 등가임)	0	1	1.5	10
알란토인	0.2	0	0.2	0.2
카르보머 단독중합체 타입 C	0.85	0.85	0.85	0.85
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	5	5	5	5
에테데이트 디소듐 2수화물(EDTA)	0.1	0.1	0.1	0.1
글리세린	5	5	5	5
페녹시에탄올	0.7	0.7	0.7	0.7
폴리에틸렌 글리콜 400	5	5	5	5
소듐 히알루로네이트	0.4	0.4	0.4	0.4
수산화나트륨 용액	pH 5.5 가 되도록 하는 적당량			
정제수	적당량	적당량	적당량	적당량

[0778]

[0779]

[0780]

[0781]

[0782]

[0783]

[0784]

[0785]

[0786]

[0787]

[0788]

[0789]

[0790]

[0791]

[0792]

상 A: 정제수, 에테데이트 디소듐 2수화물(EDTA), 알란토인, 카르보머 단독중합체 타입 C

상 B: 정제수, 소듐 히알루로네이트

상 C: 페녹시에탄올, 수산화나트륨 용액

상 D: 글리세린, 베시플록사신.HCl (베시플록사신과 등가임), 정제수, 수산화나트륨 용액

상 E: 폴리에틸렌 글리콜 400, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르

상 F: 수산화나트륨 용액

**제조 방법:**

1) 주 혼합 베셀 내에서, 에테데이트 디소듐 및 알란토인을 물 중에 용해시켰다. 이어서, 카르보머 단독중합체 타입 C 및 히알루로네이트 소듐을 첨가하고, 200 rpm으로 60분 동안 팽윤되게 하였다. 이어서, 페녹시에탄올을 카르보머 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 수산화나트륨 용액을 사용하여 혼합물의 pH를 6.0으로 올렸다.

2) 별도의 베셀 내에서, 글리세린 및 베시플록사신.HCl을 300 rpm으로 10분 동안 연속 혼합하면서 분산시켰다.

3) 묽은 수산화나트륨 용액을 별도의 베셀에 적가하여 pH를 5.5로 조정하였다.

4) 상기 혼합물의 내용물을 200 rpm으로 2시간 동안 교반하면서 주 혼합 베셀에 첨가하였다.

5) 마지막으로, 폴리에틸렌 글리콜 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 주 혼합 베셀에 첨가하고, 추가 20분 동안 혼합하였다.

6) 백색을 띤 담황색 겔을 수득하였다.

**결과:** 겔에 대한 베시플록사신.HCl의 첨가는 농도 의존성 방식으로 점도 강하를 가져왔지만, 약 3000 mPa.s의 최소 점도가 허용가능한 것으로 여겨질 수 있다. 그러나, 3000 mPa.s 미만의 점도는 (튜브로부터의) 바람직한 유동 특성 및 (환자에 의한) 피부 상에의 적용에 있어서 허용 불가능할 것이다. 겔 조성물의 점도의 결과가 표 35에 제공되어 있다.

[0793] [표 35] 상이한 농도의 베시플록사신.HCl을 갖는 겔 조성물의 점도

일련 번호	조성물	베시플록사신.HCl (% w/w) (베시플록사신(% w/w)과 등가임)	점도* (mPa.s)
1	GL14	0	5833
2	GL15	1	4322
3	GL16	1	3582
4	GL17	10	1310

[0794] \* 점도계(RheolabQC, C-LTD 80/QC, Anton Paar 사)에 의해 측정됨

[0795] 실시예 38: 현탁된 나디플록사신, 프롤리플록사신, 울리플록사신, 베시플록사신.HCl 및 아다팔렌과의 병용물을 함유하는 겔 제형의 제조; 증점제로서 하이드록시에틸 셀룰로스를 사용하여 제조됨

[0796] 현탁된 나디플록사신, 프롤리플록사신, 울리플록사신 및 베시플록사신을 함유하는 겔 제형을 표 36에 나타난 조성에 따라 단독으로 그리고 아다팔렌과의 이들의 병용물로 제형화하였다. 이들 제형은 pH가 5.5 내지 6이고, 점도가 약 4000 내지 6000 mPa.s였다.

[0797] [표 36] 나디플록사신, 프롤리플록사신, 울리플록사신으로 그리고 아다팔렌과의 병용물로 로딩된 겔 제형(조성물 GA1, GA2, GA3, GA4 및 GA5)

화학명	조성 (% w/w)				
	GA1	GA2	GA3	GA4	GA5
아다팔렌	0	0	0	0.1	0.1
베시플록사신.HCl (베시플록사신과 등가임)	0	0	0	0	1
나디플록사신	1	0	0	0	0
프롤리플록사신	0	1	0	1	0
울리플록사신	0	0	1	0	0
알란토인	0	0.2	0.2	0.2	0.2
시트르산 용액	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	5	5	5	5	5
에테이트 디소듐 2수화물	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
글리세린	5	5	5	5	5
히알루로네이트 소듐	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
하이드록시 에틸 셀룰로스	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
페녹시에탄올	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
플록사머 407	0	0	0	0.2	0.2
폴리에틸렌 글리콜 400	5	5	5	5	5
수산화나트륨 용액	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량
정제수	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량

[0798] 상 A: 정제수, 에테이트 디소듐 2수화물, 알란토인, 하이드록시 에틸 셀룰로스

[0800] 상 B: 정제수, 히알루로네이트 소듐

[0801] 상 C: 글리세린, 베시플록사신.HCl (베시플록사신과 등가임), 나디플록사신, 프롤리플록사신, 울리플록사신, 정제수, 수산화나트륨 용액

[0802] 상 D: 정제수, 플록사머 407, 아다팔렌

[0803] 상 E: 폴리에틸렌 글리콜 400, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르

[0804] 상 F: 페녹시에탄올

[0805] 상 G: 시트르산 용액, 수산화나트륨 용액

[0806] 제조 방법:

- [0807] 겔을 제조하기 위한 단계적 절차가 하기에 언급되어 있다.
- [0808] 1) 주 혼합 베셀 내에서, 에테데이트 디소듐 및 알란토인을 물 중에 용해시켰다. 이어서, 하이드록시에틸 셀룰로스 및 히알루로네이트 소듐을 첨가하고, 100 rpm으로 60분 동안 팽윤되게 하였다.
- [0809] 2) 이어서, 페녹시에탄올을 상기 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 수산화나트륨 용액을 사용하여 혼합물의 pH를 6.0으로 올렸다.
- [0810] 3) 별도의 베셀 내에서, 글리세린 및 베시플록사신.HCl을 300 rpm으로 10분 동안 연속 혼합하면서 분산시켰다.
- [0811] 4) 묽은 수산화나트륨 용액을 별도의 베셀에 적가하여 pH를 5.5로 조정하였다.
- [0812] 5) 상기 혼합물의 내용물을 200 rpm으로 2시간 동안 교반하면서 주 혼합 베셀에 첨가하였다.
- [0813] 6) 별도의 베셀 내에서, 아다팔렌을 폴록사머 407의 수용액 중에 분산시켰다. 이 아다팔렌 분산물을 주 혼합 베셀에 옮겼다.
- [0814] 7) 마지막으로, 폴리에틸렌 글리콜 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 주 혼합 베셀에 첨가하고, 추가 20분 동안 혼합하였다.
- [0815] 8) 백색을 띤 담황색 겔을 수득하였다.
- [0816] **실시예 39: 현탁된 베시플록사신.HCl과 아다팔렌의 병용물을 함유하는 겔 제형의 제조; 레올로지 조절제로서 카르보머를 사용하여 제조됨**
- [0817] 표 37에 나타낸 구성에 따라, 아다팔렌과의 병용물로의 현탁된 베시플록사신을 함유하는 겔 제형을 제조하였다. 이 제형은 pH가 5.5 내지 6이고,  $25\text{ s}^{-1}$ 의 전단율에서 점도가 약 4063 mPa.s였다.
- [0818] [표 37] 구성물 GL19에 대한 아다팔렌과의 병용물로의 현탁된 베시플록사신.HCl로 로딩된 겔 제형

화학명	조성 (% w/w)
	GL19
베시플록사신.HCl (베시플록사신과 등가임)	1
아다팔렌	0.1
알란토인	0.2
카르보머 단독중합체 타입 C	0.85
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	5
에테데이트 디소듐 2수화물	0.1
글리세린	5
히알루로네이트 소듐	0.4
페녹시에탄올	0.7
폴록사머 407	0.2
폴리에틸렌 글리콜 400	5
수산화나트륨 용액	적당량
정제수	100이 되도록 하는 적당량

- [0819]
- [0820] 상 A: 정제수, 에테데이트 디소듐 2수화물, 알란토인, 카르보머 단독중합체 타입 C
- [0821] 상 B: 정제수, 히알루로네이트 소듐
- [0822] 상 C: 수산화나트륨 용액
- [0823] 상 D: 글리세린, 베시플록사신.HCl (베시플록사신과 등가임), 정제수, 수산화나트륨 용액
- [0824] 상 E: 정제수, 폴록사머 407, 아다팔렌
- [0825] 상 F: 폴리에틸렌 글리콜 400, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르

[0826] 상 G: 폐녹시에탄올

[0827] 상 H: 수산화나트륨 용액

[0828] **제조 방법:**

[0829] 1) 주 혼합 베셀 내에서, 에테데이트 디소듐 및 알란토인을 물 중에 용해시켰다. 이어서, 카르보머 및 히알루로네이트 소듐을 첨가하고, 100 rpm으로 120분 동안 팽윤되게 하였다.

[0830] 2) 이어서, 폐녹시에탄올을 상기 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 수산화나트륨 용액을 사용하여 혼합물의 pH를 6.0으로 올렸다.

[0831] 3) 별도의 베셀 내에서, 글리세린 및 베시플록사신.HCl을 300 rpm으로 10분 동안 연속 혼합하면서 분산시켰다.

[0832] 4) 묽은 수산화나트륨 용액을 별도의 베셀에 적가하여 pH를 5.5로 조정하였다.

[0833] 5) 상기 혼합물의 내용물을 200 rpm으로 2시간 동안 교반하면서 주 혼합 베셀에 첨가하였다.

[0834] 6) 별도의 베셀 내에서, 아다팔렌을 폴록사머 407의 수용액 중에 분산시켰다. 이 아다팔렌 분산물을 주 혼합 베셀에 옮겼다.

[0835] 7) 마지막으로, 폴리에틸렌 글리콜 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 주 혼합 베셀에 첨가하고, 추가 20분 동안 혼합하였다.

[0836] 8) 백색을 띤 담황색 겔을 수득하였다.

[0837] **실시예 40:** 베시플록사신 하이드로클로라이드를 함유하는 겔 제형

[0838] 베시플록사신 하이드로클로라이드를 함유하는 겔 제형을 표 38에 나타낸 조성에 따라 겔화제로서 카르보머를 사용하여 제조하였다. 허용가능한 점도(3500 내지 15000 m.Pa.s) 및 pH 범위(5.5 내지 6.0)를 갖는 겔 제형을 수득하였다.

[0839] [표 38]

화학명	조성 (% w/w)	
	GL20	GL21
베시플록사신.HCl(베시플록사신과 등가입)	1	2
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	5	0
에테데이트 디소듐 2수화물(EDTA)	0.1	0.05
알란토인	0.2	0.5
글리세린	5	5
Carbopol 980	0	1.2
Carbopol 940	1.0	0
프로필렌 글리콜	0	8
폴록사머 407	0	0.2
폐녹시에탄올	0.7	0
폴리에틸렌 글리콜 400	5	5
메틸 파라벤	0	0.3
프로필 파라벤	0	0.03
트리에탄올아민	적당량	적당량
정제수	적당량	적당량

[0840]

[0841] **제조 방법:**

[0842] 1) 주 혼합 베셀 내에서, 에테데이트 디소듐, 알란토인 및 폴록사머를 물 중에 용해시킨 후, 오버헤드 교반기를 사용하여 200 rpm으로 교반하면서 카르보머를 첨가하였다. 겔화제를 200 rpm으로 2시간 동안 팽윤되게 하였다.

[0843] 2) 폐녹시에탄올 또는 파라벤을 상기 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 트리에탄올아민 용액을 사용하여 혼합물의 pH를 5.5 내지 6.0으로 올렸다.

[0844] 3) 별도의 베셀 내에서, 글리세린 및 베시플록사신.HCl을 500 rpm으로 20분 동안 연속 혼합하면서 분산시켰다. 묽은 트리에탄올아민 용액을 적가하여 pH를 5.5 내지 6.0으로 조정하였다.

- [0845] 4) 상기 혼합물의 내용물을 200 rpm으로 2시간 동안 교반하면서 주 혼합 베셀에 첨가하였다.
- [0846] 5) 마지막으로, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 200 rpm의 교반 속도로 추가 20분 동안 주 혼합 베셀에 첨가하였다.
- [0847] 6) 필요하다면, 이 혼합물에 대한 pH를 트리에탄올아민을 사용하여 추가로 5.5 내지 6.0으로 조정하였으며, 혼합물을 2시간 동안 교반하여 백색을 띤 담황색 겔을 수득한다.

[0848] **실시예 41: 겔화제로서 하이드록시에틸 셀룰로스 및 소듐 히알루로네이트를 갖는 베시플록사신 하이드로클로라이드를 함유하는 겔 제형**

[0849] 베시플록사신 하이드로클로라이드를 함유하는 겔 제형을 표 39에 나타낸 조성에 따라 겔화제로서 하이드록시에틸 셀룰로스 및 소듐 히알루로네이트를 사용하여 제조하였다. 허용가능한 점도(3500 내지 15000 m.Pa.s) 및 pH 범위(5.5 내지 7.0)를 갖는 겔 제형을 수득하였다.

[0850] [표 39]

화학명	조성 (% w/w)				
	GL22	GL23	GL24	GL25	GL26
베시플록사신.HCl (베시플록사신과 등가임)	1	4	2	1	2
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	5	5	5	5	5
에데테이트 디소듐 2 수화물(EDTA)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
글리세린	5	5	5	5	5
하이드록시에틸 셀룰로스	0.9	1.2	1.5	1.75	1.5
페녹시에탄올	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
폴리에틸렌 글리콜 400	5	5	5	5	5
소듐 히알루로네이트	0.4	0.2	0.2	0	0
수산화나트륨 용액	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량
정제수	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량

- [0851]
- [0852] **제조 방법:**
- [0853] 1) 주 혼합 베셀 내에서, 에데테이트 디소듐을 물 중에 용해시킨 후, 오버헤드 교반기를 사용하여 200 rpm으로 교반하면서 하이드록시에틸 셀룰로스(HFC)를 첨가하였다. HEC를 200 rpm으로 2시간 동안 팽윤되게 하였다.
- [0854] 2) 별도의 베셀 내에서, 소듐 히알루로네이트를 1시간 동안 교반 하에서 물 중에서 팽윤되게 하였다. 두 증점제 모두의 팽윤의 완료 후에, 팽윤된 소듐 히알루로네이트를 주 혼합 베셀에 첨가하였다.
- [0855] 3) 페녹시에탄올 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 상기 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 수산화나트륨 용액을 사용하여 혼합물의 pH를 5.5 내지 6.0으로 올렸다.
- [0856] 4) 별도의 베셀 내에서, 글리세린 및 베시플록사신.HCl을 500 rpm으로 20분 동안 연속 혼합하면서 분산시켰다. 묽은 수산화나트륨 용액을 적가하여 pH를 5.5 내지 6.0으로 조정하였다.
- [0857] 5) 상기 혼합물의 내용물을 200 rpm으로 2시간 동안 교반하면서 주 혼합 베셀에 첨가하였다.
- [0858] 6) 마지막으로, 폴리에틸렌 글리콜을 200 rpm의 교반 속도로 추가 20분 동안 주 혼합 베셀에 첨가하였다.
- [0859] 7) 필요하다면, 이 혼합물에 대한 pH를 수산화나트륨 용액을 사용하여 추가로 5.5 내지 7.0으로 조정하였으며, 혼합물을 2시간 동안 교반하여 백색을 띤 담황색 겔을 수득한다.
- [0860] **실시예 42: 겔화제로서 카르보머, 하이드록시에틸 셀룰로스 및 소듐 히알루로네이트의 상이한 조합을 갖는 베시플록사신 하이드로클로라이드를 함유하는 겔 제형**
- [0861] 베시플록사신 하이드로클로라이드를 함유하는 겔 제형을 표 40에 나타낸 조성에 따라 겔화제로서 카르보머, 하이드록시에틸 셀룰로스 및 소듐 히알루로네이트의 상이한 조합을 사용하여 제조하였다. 허용가능한 점도(3500 내지 15000 m.Pa.s) 및 pH 범위(5.5 내지 7.0)를 갖는 겔 제형을 수득하였다.

[0862] [표 40]

화학명	조성 (% w/w)				
	GL27	GL28	GL29	GL30	GL31
베시플록사신.HCl (베시플록사신과 등가임)	1	1	2	4	1
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	5	5	5	5	5
에테데이트 디소듐 2 수화물(EDTA)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
글리세린	5	5	5	5	5
하이드록시에틸 셀룰로스	1.5	1.5	0.5	1.0	0.8
카르보머	0.7	0.3	1.2	0.4	0.8
페녹시에탄올	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
폴리에틸렌 글리콜 400	5	5	5	5	5
소듐 히알루로네이트	1.0	0.2	0	0.2	0.4
수산화나트륨 용액	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량
정제수	적당량	적당량	적당량	적당량	적당량

[0863]

[0864] **제조 방법:**

[0865] 1) 주 혼합 베셀 내에서, 에테데이트 디소듐을 물 중에 용해시킨 후, 오버헤드 교반기를 사용하여 200 rpm으로 교반하면서 카르보머 및/또는 하이드록시에틸 셀룰로스(HFC)를 첨가하였다. 카르보머 및 HEC를 200 rpm으로 2 시간 동안 팽윤되게 하였다.

[0866] 2) 별도의 베셀 내에서, 소듐 히알루로네이트를 1시간 동안 교반 하에서 물 중에서 팽윤되게 하였다. 두 증점제 모두의 팽윤의 완료 후에, 팽윤된 소듐 히알루로네이트를 주 혼합 베셀에 첨가하였다.

[0867] 3) 페녹시에탄올 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 상기 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 수산화나트륨 용액을 사용하여 혼합물의 pH를 5.5 내지 6.0으로 올렸다.

[0868] 4) 별도의 베셀 내에서, 글리세린 및 베시플록사신.HCl을 500 rpm으로 20분 동안 연속 혼합하면서 분산시켰다. 묽은 수산화나트륨 용액을 적가하여 pH를 5.5 내지 6.0으로 조정하였다.

[0869] 5) 상기 혼합물의 내용물을 200 rpm으로 2시간 동안 교반하면서 주 혼합 베셀에 첨가하였다.

[0870] 6) 마지막으로, 폴리에틸렌 글리콜을 200 rpm의 교반 속도로 추가 20분 동안 주 혼합 베셀에 첨가하였다.

[0871] 7) 필요하다면, 이 혼합물에 대한 pH를 수산화나트륨 용액을 사용하여 추가로 5.5 내지 7.0으로 조정하였으며, 혼합물을 2시간 동안 교반하여 백색을 띠는 담황색 겔을 수득한다.

[0872] **실시예 43: 카르보머를 사용하여 제조된 베시플록사신.HCl 현탁된 겔(GL15)의 안정성 연구**

[0873] 베시플록사신.HCl 현탁된 겔을 라미네이팅된 튜브들 내에 패킹하고, 가속된 조건(40°C ± 2°C, 75% RH ± 5%) 하에 안정성 연구를 위하여 두었다. 이들 겔을 초기 시간(T<sub>0</sub>), 2주째(T<sub>2w</sub>) 및 1개월째(T<sub>1m</sub>)에 물리적 외관, pH, 점도, 함유율(assay) 및 함량 균일성에 대해 평가하였다.

[0874] **결과:** 결과는 겔이 시험된 시간의 지속시간 하에서 안정하다는 것을 시사한다. 결과는 하기 표 41에 언급되어 있다.

[0875] [표 41] 가속된 안정성 조건에 놓여진 베시플록사신.HCl 겔(GL15)의 안정성 샘플의 평가

시험	상세사항	안정성 연구의 기간		
		초기 (T <sub>0</sub> )	2 주째 (T <sub>2w</sub> )	1 개월째 (T <sub>1m</sub> )
설명	백색을 띤 담황색의 균질한 겔	균일한 점조성을 갖는 백색 겔	균일한 점조성을 갖는 백색 겔	균일한 점조성을 갖는 백색 겔
pH	5.0 - 6.0	5.5 - 6.0	5.5 - 6.0	5.5 - 6.0
25°C, 20rpm 에서의 점도*	2500-5000 mPa.s	4322 mPa.s	4212 mPa.s	4069 mPa.s
함유율	0.95% - 1.05%	1.01%	0.987%	0.983%
함량 균일성	95% - 105%	100.95% -100.44%	98.00%- 99.00%	98.00%- 99.00%
페녹시에탄올 함량	0.63% - 0.77%	0.71%	0.68%	0.69%

\* 점도계(RheolabQC, C-LTD 80/QC, Anton Paar 사)에 의해 측정됨

[0876]

[0877] **실시예 44: 하이드록시에틸 셀룰로스를 사용하여 제조된 베시플록사신.HCl 현탁된 겔(GL10)의 안정성 연구**

[0878] 베시플록사신.HCl 현탁된 겔을 라미네이팅된 튜브들 내에 패키징하고, 가속된 조건(40°C ± 2°C, 75% RH ± 5%) 하에 안정성 연구를 위하여 두었다. 이들 겔을 초기 시간(T<sub>0</sub>), 2주째(T<sub>2w</sub>) 및 1개월째(T<sub>1m</sub>)에 물리적 외관, pH, 점도, 검정 및 함량 균일성에 대해 평가하였다.

[0879] **결과:** 결과는 겔이 시험된 시간의 지속시간 하에서 안정하다는 것을 시사한다. 결과는 하기 표 42에 언급되어 있다.

[0880] [표 42] 가속된 안정성 조건에 놓여진 베시플록사신.HCl 겔(GL10)의 안정성 샘플의 평가

시험	상세사항	안정성 연구의 기간		
		초기 (T <sub>0</sub> )	2 주째 (T <sub>2w</sub> )	1 개월째 (T <sub>1m</sub> )
설명	백색을 띤 담황색의 균질한 겔	균일한 점조성을 갖는 백색 겔	균일한 점조성을 갖는 백색 겔	균일한 점조성을 갖는 백색 겔
pH	5.0 - 6.0	5.5 - 6.0	5.5 - 6.0	5.5 - 6.0
25°C, 20 rpm 에서의 점도*	2500 - 5000 mPa.s	4028 mPa.s	3674 mPa.s	3638 mPa.s
함유율	0.95% - 1.05%	1.05%	1.04%	1.02%
페녹시에탄올 함량	0.63% - 0.77%	0.73%	0.73%	0.69%

\* 점도계(RheolabQC, C-LTD 80/QC, Anton Paar 사)에 의해 측정됨

[0881]

[0882] **실시예 45: 카르보머를 사용하여 제조된 베시플록사신.HCl 현탁된 크림(CM02)의 안정성 연구**

[0883] 베시플록사신.HCl 현탁된 크림을 라미네이팅된 튜브들 내에 패키징하고, 가속된 조건(40°C ± 2°C, 75% RH ± 5%) 하에 안정성 연구를 위하여 두었다. 이들 크림을 초기 시간(T<sub>0</sub>) 및 1개월째(T<sub>1m</sub>)에 물리적 외관, pH, 점도, 함유율 및 함량 균일성에 대해 평가하였다.

[0884] **결과:** 결과는 겔이 시험된 시간의 지속시간 하에서 안정하다는 것을 시사한다. 결과는 하기 표 43에 언급되어 있다.

[0885] [표 43] 가속된 안정성 조건에 놓여진 베시플록사신.HCl 크림(CM02)의 안정성 샘플의 평가

시험	상세사항	안정성 연구의 기간	
		초기 (T <sub>0</sub> )	1개월째 (T <sub>1m</sub> )
설명	백색을 띤 담황색의 균질한 크림	백색 균질한 크림	백색 균질한 크림
pH	5.0 - 6.0	5.5 - 6.0	5.5 - 6.0
25°C, 20 rpm 에서의 점도*	2500 - 5000 mPa.s	3084 mPa.s	2499 mPa.s
함유율	0.95% - 1.05%	1.01%	0.987%
페녹시에탄올 함량	0.63% - 0.77%	0.76%	0.70%

\* 점도계(RheolabQC, C-LTD 80/QC, Anton Paar 사)에 의해 측정됨

[0886]

**실시예 46: 중합체 사용 없이 제조된 베시플록사신.HCl 현탁된 크림(CM05)의 안정성 연구**

[0887]

[0888] 베시플록사신.HCl 현탁된 크림을 라미네이팅된 튜브들 내에 패키징하고, 가속된 조건(40°C ± 2°C, 75% RH ± 5%) 하에 안정성 연구를 위하여 두었다. 이들 크림을 초기 시간(T<sub>0</sub>) 및 1개월째(T<sub>1m</sub>)에 물리적 외관, pH, 점도, 함유율 및 함량 균일성에 대해 평가하였다.

[0889] **결과:** 결과는 겔이 시험된 시간의 지속시간 하에서 안정하다는 것을 시사한다. 결과는 하기 표 44에 언급되어 있다.

[0890] [표 44] 가속된 안정성 조건에 놓여진 베시플록사신.HCl 크림(CM05)의 안정성 샘플의 평가

시험	상세사항	안정성 연구의 기간	
		초기 (T <sub>0</sub> )	1개월째 (T <sub>1m</sub> )
설명	백색을 띤 담황색의 균질한 크림	백색 균질한 크림	백색 균질한 크림
pH	5.0 - 6.0	5.5 - 6.0	5 - 5.5
25°C, 20 rpm 에서의 점도*	1500 - 3500 mPa.s	1936 mPa.s	1908 mPa.s
함유율	0.95% - 1.05%	0.97%	0.967%
보존제 함량 (페녹시에탄올)	0.63% - 0.77%	0.75%	0.70%

\* 점도계(RheolabQC, C-LTD 80/QC, Anton Paar 사)에 의해 측정됨

[0891]

**실시예 47: 하이드록시에틸 셀룰로스를 사용하여 제조된 베시플록사신.HCl 가용성 겔(SL7)의 안정성 연구**

[0892]

[0893] 베시플록사신.HCl 현탁된 크림을 라미네이팅된 튜브들 내에 패키징하고, 가속된 조건(40°C ± 2°C, 75% RH ± 5%) 하에 안정성 연구를 위하여 두었다. 이들 크림을 초기 시간(T<sub>0</sub>) 및 1개월째(T<sub>1m</sub>)에 물리적 외관, pH, 점도, 함유율 및 함량 균일성에 대해 평가하였다.

[0894] **결과:** 결과는 겔이 시험된 시간의 지속시간 하에서 안정하다는 것을 시사한다. 결과는 하기 표 45에 언급되어 있다.

[0895] [표 45] 가속된 안정성 조건에 놓여진 베시플록사신.HCl 가용성 겔(SL7)의 안정성 샘플의 평가

시험	상제사항	안정성 연구의 기간		
		초기 (T <sub>0</sub> )	2 주제 (T <sub>2w</sub> )	1 개월제 (T <sub>1m</sub> )
설명	담황색의 투명 겔	담황색의 투명 겔	담황색의 투명 겔	담황색의 투명 겔
pH	4.0 - 5.0	4.5 - 5.0	4.5 - 5.0	4.5
25°C, 20 rpm 에서의 점도*	2500 - 5000 mPa.s	3045 mPa.s	2661 mPa.s	2700 mPa.s
함유율	0.95% - 1.05%	0.99%	1.00%	0.99%
폐녹시에탄올 함량	0.63% - 0.77%	0.71%	0.73%	0.71%

\* 점도계(RheolabQC, C-LTD 80/QC, Anton Paar 사)에 의해 측정됨

[0896]

[0897] **실시예 48: 시간 사멸 실험에 의한 베시플록사신(API)의 항생제-무반응성 P. 아크네스에 대한 항세균 효능의 결정.**

[0898] **절차:** P. 아크네스(CCARM 9010) 수성 현탁액(0.5 McFarland 표준물과 등가임)을 2000 rpm으로 20분 동안 원심 분리하고, 펠릿을 브레인 하트 인퓨전(BHI) 브로쓰 중에 재현탁하였다. 생성된 P. 아크네스 현탁액을 37°C에서 혐기성 박스 내에서 하룻밤(16시간) 인큐베이션을 위하여 유지하였다. 베시플록사신.HCl의 스톡 용액(1 mg/ml)을 디메틸 설펝사이드(DMSO) 중에서 제조하였으며, 이것을 BHI 브로쓰로 추가로 희석시켜 베시플록사신.HCl의 작업 스톡(25 µg/ml)을 달성하였다. 이어서, (16시간 인큐베이션 후에) 900 µl의 P. 아크네스 0.5 McFarland 표준 배양물을 100 µl의 베시플록사신.HCl 작업 스톡 용액(25 µg/ml)에 첨가함으로써 반응 혼합물을 제조하였으며, 반응 혼합물 중 최종 베시플록사신.HCl 농도는 2.5 µg/ml였다. 반응 혼합물(1 ml)을 다음과 같은 2개의 세트로 혐기성 박스 내에서 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션하였다: (1) 2.5 µg/ml 베시플록사신.HCl과 함께 P. 아크네스를 갖는 튜브 및 2) 베시플록사신.HCl을 함유하지 않는 브로쓰 대조군. 미리 결정된 시점(1시간, 6시간, 및 24시간)에서, 세포를 수집하고, 브레인 하트 인퓨전 한천 플레이트 내에서 연속 희석 후에 2회 반복하여 플레이팅하였다. 플레이트를 혐기성 박스 내에서 3일 동안 37°C에서 성장되게 하였다. 인큐베이션 후에, 플레이트를 카운팅하여 콜로니 형성 단위(CFU)를 결정하고 로그 감소를 계산하였다. 유사한 실험 셋-업에서, DMSO 대신에 물을 용매로서 사용하고 시간 사멸 동력학에 대한 용매의 효과를 또한 연구하였다.

[0899] **결과:** 베시플록사신.HCl 샘플(물 및 DMSO 중 1 mg/ml 스톡으로서 제조됨)은 모든 시험된 시점에서 P. 아크네스(CCARM 9010)에 대해 유사한 시간 사멸 동력학을 보여주었다(표 46 및 도 12).

[0900] [표 46] 1시간, 6시간, 및 24시간에서 2.5 µg/ml의 농도에서 연구된, P. 아크네스에 대한 베시플록사신.HCl의 시간 사멸 동력학.

시간 (h)	상이한 처리군에 대한 P. 아크네스의 Log10 값		
	물 중 베시플록사신.HCl (2.5 µg/ml)	DMSO 중 베시플록사신.HCl (2.5 µg/ml)	브로쓰 대조군
0	7.0 ± 0.02	7.0 ± 0.02	7.0 ± 0.02
1	6.7 ± 0.03	6.7 ± 0.03	7.2 ± 0.09
6	6.0 ± 0.02	6.0 ± 0.05	7.4 ± 0.07
24	5.2 ± 0.02	5.2 ± 0.02	8.4 ± 0.0

[0901]

[0902] **실시예 49: 여드름 환자로부터 단리된 P. 아크네스(임상 단리물)의 항미생물 감수성**

[0903] 다양한 항생제에 대한 P. 아크네스 단리물의 항미생물 감수성을 다음과 같이 마이크로 브로쓰 희석 방법에 의해 결정하였다.

[0904] **절차:** P. 아크네스를 혐기성 조건 하에서 37°C에서 48시간 동안 브레인 하트 인퓨전 한천(BHIA) 중에서 배양하였다. MIC 시험을 위하여, BHI 브로쓰(100 µl)를 모든 96웰 내로 첨가하고, 약물을 함유하는 100 µl의 브로쓰를 첫 번째 웰(1A 내지 1H)에 첨가하고, 최대 10개의 웰(96웰 플레이트의 1열 내지 10열)에 대해 연속(이중) 희석을 수행하였다. 세균 접종물을 위하여, P. 아크네스 배양물 탁도를 0.5 McFarland 표준(대략 1.5 x 10<sup>8</sup>)으로 조정하고 (평균 BHI 브로쓰로 100배) 추가로 희석하였다. 희석된 P. 아크네스 현탁액(100 µl)을 무균성 대

조건 웰들(96웰 플레이트의 12열)을 제외한 각각의 웰에 첨가하였다. 접종된 플레이트를 혐기성 조건 하에서 37℃에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, Alamar Blue 염료를 첨가함으로써 MIC를 결정하였다.

[0905] **결과:** 클린다마이신 및 에리트로마이신에 대해 감수성인 P. 아크네스 임상 단리물에 대한 MIC 결과는 모든 균주 (클린다마이신 및 에리트로마이신 감수성)가 클린다마이신, 에리트로마이신, 미노시클린 및 베시플록사신에 대해 감수성임을 나타낸다(표 47). 흥미롭게도, 클린다마이신 및 에리트로마이신에 대한 감수성에 있어서의 광범위한 변동이 클린다마이신-무반응성 P. 아크네스 임상 단리물에서 관찰되었다. 모든 항생제-무반응성 임상 단리물은 베시플록사신에 대해 감수성인 것으로 확인되었다(표 48).

[0906] [표 47] 클린다마이신, 에리트로마이신, 미노시클린 및 베시플록사신에 대한 P. 아크네스 임상 단리물 (클린다마이신 및 에리트로마이신에 대해 감수성임) 항미생물 감수성

P. 아크네스 균주 번호	활성제 MIC			
	클린다마이신 ( $\{\{\{\text{마이크로}}\}\}\text{g/ml}$ )	에리트로마이신 ( $\{\{\{\text{마이크로}}\}\}\text{g/ml}$ )	미노시클린 ( $\{\{\{\text{마이크로}}\}\}\text{g/ml}$ )	베시플록사신 ( $\{\{\{\text{마이크로}}\}\}\text{g/ml}$ )
V2-9	<0.03	<0.03	0.06	0.25
V2-10	<0.03	<0.03	0.06	0.25
V3-9	<0.03	<0.03	0.06	0.25
V3-10	<0.03	<0.03	0.06	0.25
V4-6	<0.03	<0.03	0.06	0.25
V4-8	<0.03	<0.03	0.06	0.25
V4-13	<0.03	<0.03	0.06	0.25
V5-2	<0.03	<0.03	0.06	0.5
V5-5	<0.03	<0.03	0.06	0.5
V5-7	<0.03	<0.03	0.06	0.5
V6-5	<0.03	<0.03	0.06	0.5
V6-6	<0.03	<0.03	0.06	0.5
V6-7	<0.03	<0.03	0.06	0.5
V7-3	<0.03	<0.03	0.06	0.5
V7-4	<0.03	<0.03	0.06	0.5
V7-14	<0.03	<0.03	0.06	0.5
V9-6E	<0.13	<0.09	-	0.5
V12-2E	<0.13	<0.09	-	0.25
V13-3E	<0.13	<0.09	-	0.5
V14-2E	<0.13	<0.09	-	0.5
V15B-1E	<0.13	0.19	-	0.25
V17-3E	<0.13	0.78	-	0.5
V18-4E	<0.13	0.19	-	0.25
V19-2E	<0.13	<0.09	-	0.25
V20-5E	<0.13	<0.09	-	0.25

[0907]

[0908] [표 48] 클린다마이신, 에리트로마이신, 테트라시클린 및 베시플록사신에 대한 P. 아크네스 임상 단리물 (클린다마이신 저항성) 항미생물 감수성

P. 아크네스 균주 번호	활성제 MIC			
	클린다마이신 ({{마이크로}}g/ml)	에리트로마이신 ({{마이크로}}g/ml)	테트라시클린 ({{마이크로}}g/ml)	베시플록사신 ({{마이크로}}g/ml)
V21A-1	1 - 8	50 - 200	0.25	0.25
V21A-2	8 - 64	50 - 200	0.25	0.25
V21A-3	8 - 32	100 - 200	0.25	0.25
V21A-4	16 - 64	100 - 200	0.5	0.25
V21A-5	1	100 - 200	0.25	0.25
V21A-6	1 - 2	100 - 200	0.5	0.25
V21A-7	0.5 - 2	100 - 200	0.25	0.13
V21A-8	1 - 2	100 - 200	0.25	0.25
V21A-9	16 - 32	100 - 200	0.25	0.25
V21A-10	16 - 64	100 - 200	0.25	0.25
V21B-1	64	>200	1	0.5
V21B-2	16 - 64	>200	0.25	0.25
V21B-3	64	>200	0.25	0.25
V21B-4	32 - 64	200	0.25	0.25
V21B-5	1 - 4	>200	0.5	0.5
V21B-6	16 - 64	>200	0.5	0.25
V21B-7	16 - 64	>200	0.5	0.25
V21B-8	16 - 64	>200	0.5	0.25
V3-1	0.5	>150	0.3	0.5
V3-2	0.5	150	0.5	0.5
V3-3	0.5	>150	0.3	0.5

[0909]

[0910]

**결론:** 표 45 및 표 46에 나타난 MIC 결과는 지원자 V3 및 V21로부터 단리된 P. 아크네스가 클린다마이신 및 에리트로마이신에 대해서는 저항성을 나타내었지만, 베시플록사신에 대해서는 감수성을 나타내었음을 나타낸다.

[0911]

**실시예 50: 베시플록사신의 상이한 겔 및 크림 제형의 비교 생체내 약동학 프로파일.**

[0912]

국소 향미생물 제형의 약동학(PK) 프로파일은 2가지 관점에서 중요하다. 첫째, 이는 제형이 연장된 시간 동안 피부의 관련 층에서 병원체를 사멸하기 위한 향미생물제의 MIC 수준 농도를 초과하여 전달될 수 있는지의 여부를 결정한다. 둘째, PK 연구는 전신 순환 내로의 활성제의 침투가 허용가능한 한계를 가로질렀는지의 여부를 결정한다. 피부 층 내의 더 우수한 체류 및 혈액 중으로의 낮은 침투를 갖는 제형이 이상적인 것이다.

[0913]

**방법:** 생후 8 내지 10주된 스프라그 돌리 래트(Sprague Dawley rat)를 그들의 체중에 따라 3개의 집단으로 무작위 배정하였다. 완전 현탁된 1% 베시플록사신 겔(VLN-F19/BSF/GL/068), 완전 가용성 1% 베시플록사신 겔(VLN-F21/BSF/GL/001A) 및 완전 현탁된 1% 베시플록사신 겔(VLN-F20/BSF/CR/004)을 비교 목적으로 사용하였다. 동물(시점당 4 마리/제형)을 50 mg/25 cm<sup>2</sup>의 단위 피부 용량으로 시험 제형의 국소 적용으로 처리하였다(적용 하루 전에 동물의 배측 옆구리에서 5x5 cm 영역으로부터의 모발을 클립으로 고정하였다). 적용 후에 2분 동안 건조되게 하였다. 이어서, 적용 영역을 비흡수성 외과용 테이프(Tegaderm™)로 덮었다. 투여 전(0 h), 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 및 24시간째에 후안와 정맥혈관총(retro-orbital plexus)으로부터 혈액을 수집하였다. 매 시점마다의 종료 시에, 동물을 안락사시키고, Tegaderm™을 제거하고 수집하였다. 이어서, 처리된 영역을 물-침지 탈지면으로 온화하게 닦아서 상부 층 또는 각질층으로부터 효율적으로 약물을 추출하였다. 마지막으로, 피부의 적용된 영역을 절제하였다. 확립된 추출 절차에 따라, 베시플록사신을 피부 샘플로부터 추출하였다. 피부 및 혈장 샘플을 각각의 매트릭스 중 농도를 알기 위하여 LC-MS/MS로 분석하였으며, 얻어진 데이터를 사용하여 Cmax, Tmax, t1/2, AUC를 계산하였다. 베시플록사신 겔의 상이한 제형들을 사용한 PK 연구의 결과들도 13에 도표로 나타내었다.

[0914]

**결과:** 비교 PK 데이터는 완전 현탁된 베시플록사신 겔 제형 및 완전 가용성인 베시플록사신 겔 제형 둘 모두 24시간의 적용 후에도 피부에서 베시플록사신을 MIC 농도를 초과하여 전달하고 유지하는 능력을 가짐을 보여주었다. 이들의 Cmax 값은 P. 아크네스에 대한 베시플록사신의 돌연변이 방지 농도(MPC)와 동일하다. 완전 가용성인 것이 완전 현탁된 것보다 피부에서 더 높은 체류 프로파일을 나타내었기는 하지만, 그러나 이들 모두는 (검출 한계 미만으로의) 혈장 내로의 낮은 침투를 나타내었다. 이들 데이터는 모든 3개의 제형이 본질적으로 지속 방출을 가짐을 시사한다. 따라서, 본 발명에서 개발된 특유의 제형 방식은 숙주 안전성에 위험을 주지 않고서 충분한 양으로 감염 부위에 침투할 수 있었다.

[0915] 실시예 51: P. 아크네스 MTCC 1951(감수성 균주)에 대한 베시플록사신.HCl 제형의 생물학적 평가(최소 억제 농도, 억제 구역 검정 및 시간 사멸 검정)

[0916] 베시플록사신 제형의 항세균 활성을 다양한 항미생물 감수성 방법에 의해 P. 아크네스 MTCC 1951에 대해 시험하였다. 다음의 샘플을 분석하였다:

[0917] [표 49] P. 아크네스 MTCC 1951에 대해 시험된 베시플록사신.HCl 제형

일련 번호	제형 세부사항	코드	베시플록사신.HCl 함량 (% w/w)
1	베시플록사신.HCl 현탁된 크림 (1% w/w)	CR/029C	1.05
2	베시플록사신.HCl 가용성 크림 (1% w/w)	CR/003	1.17
3	베시플록사신.HCl 현탁된 겔 (1% w/w)	GL/020	1.12

[0918]

[0919] 절차 - P. 아크네스를 혐기성 조건 하에서 37°C에서 48시간 동안 브레인 하트 인퓨전 한천(BHIA) 중에서 배양하였다. 1) **최소 억제 농도(MIC):** MIC 시험을 위하여, BHI 브로쓰(100 µl)를 모든 96웰 내로 첨가하고, 약물을 함유하는 100 µl의 브로쓰를 첫 번째 웰(1A 내지 1H)에 첨가하였다. 최대 10개의 웰(96웰 플레이트의 1열 내지 10열)에 대해 연속(이중) 희석을 수행하였다.

[0920]

세균 접종물을 위하여, P. 아크네스 배양물 탁도를 0.5 McFarland 표준물(대략  $1.5 \times 10^8$ )을 사용하여 조정하고, 무균 BHI 브로쓰로 100배 추가로 희석하였다. 희석된 P. 아크네스 현탁액(100 µl)을 무균성 대조군 웰들(96웰 플레이트의 12열)을 제외한 각각의 웰에 첨가하였다. 접종된 플레이트를 혐기성 조건 하에서 37°C에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, Alamar Blue 염료를 첨가함으로써 MIC를 결정하였다. 2) **억제 구역(ZOI):** ZOI 시험을 위하여, BHA 플레이트에 100 µl의 P. 아크네스 현탁액(0.5 McFarland 표준물과 동등함)을 퍼발랐다. 시험 샘플(약물/제형)을 용해도에 기초하여 물/용매 중에 용해시켰다. 멸균 원판(6 mm)에 (다양한 농도의 약물을 갖는) 10 µl의 시험 샘플을 로딩하고, 이것을 P. 아크네스 배양물이 담긴 플레이트 위에 놓았다. 이어서, 플레이트를 37°C에서 48시간 동안 인큐베이션한 후, 이들의 ZOI 측정을 실시하였다. 3) **시간 사멸 동력학(TK):** TK 시험을 위하여, P. 아크네스(CCARM 9010) 수성 현탁액(0.5 McFarland 표준물과 동등함)을 2000 rpm으로 20분 동안 원심분리하고, 펠릿을 브레인 하트 인퓨전(BHI) 브로쓰 중에 재현탁하였다. 생성된 P. 아크네스 현탁액을 37°C에서 혐기성 박스 내에서 하룻밤(16시간) 인큐베이션을 위하여 유지하였다. 베시플록사신.HCl의 스톱 용액(1 mg/ml)을 디메틸 설펜사이드(DMSO) 중에서 제조하였으며, 이것을 BHI 브로쓰로 추가로 희석시켜 베시플록사신.HCl의 작업 스톱(25 µg/ml)을 수득하였다. 이어서, (16시간 인큐베이션 후에) 900 µl의 P. 아크네스 0.5 McFarland 표준물과 동등한 배양물 및 100 µl의 베시플록사신.HCl 작업 스톱 용액(25 µg/ml)을 첨가함으로써 반응 혼합물을 제조하여, 반응 혼합물 중 최종 베시플록사신.HCl 농도를 2.5 µg/ml로 얻었다. 반응 혼합물(1 ml)을 다음으로 혐기성 박스 내에서 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션하였다: (1) P. 아크네스 및 2.5 µg/ml 베시플록사신.HCl을 갖는 튜브 및 2) 베시플록사신.HCl을 함유하지 않는 브로쓰 대조군. 미리 결정된 시점(0시간, 2시간, 및 24시간)에서, 세포를 수집하고, 브레인 하트 인퓨전 한천 플레이트 내에서 연속 희석 후에 2회 반복하여 플레이트링하였다. 플레이트를 혐기성 박스 내에서 3일 동안 37°C에서 성장되게 하였다. 인큐베이션 후에, 플레이트를 카운팅하여 콜로니 형성 단위(CFU)를 결정하고 로그 감소를 계산하였다.

[0921]

**결과:** 농도-효능-시간 곡선(표 49 및 표 50, 도 10)은 베시플록사신.HCl 겔 및 크림 제형(표 49)이 P. 아크네스에 대해 상이한 항세균 활성을 가질 수 있음을 나타내는데, 이는 제형이 활성제의 최종 항여드름 효능을 조절할 수 있음을 시사한다. 시험된 다양한 베시플록사신 제형의 경우, MIC 값은 P. 아크네스 MTCC 1951에 대해 0.13 내지 0.25 µg/ml의 범위였다(표 50). 억제 구역 검정 결과는 모든 베시플록사신 제형(크림 및 겔)이 P. 아크네스 MTCC 1951에 대해 항세균 활성을 가짐을 나타낸다. 3개의 상이한 시험된 제형 중에서, ZOI는 GL/020에 대해 더 우수한 것으로 확인되었다(표 51). 시간 사멸 동력학 결과는 모든 3개의 제형(GL/020, CR/003, CR/029 C)이 모든 시점에서 P. 아크네스 MTCC 1951에 대해 유사한 활성을 보여주었음을 나타낸다. 게다가, 모든 3개의 제형에서 1 µg/ml 내지 10 µg/ml의 베시플록사신.HCl 농도에서 사멸 동력학에 있어서의 용량 의존성 차이가 관찰되었다. (표 52 및 도 10)

[0922] [표 50] 최소 억제 농도 (MIC)

웰 번호	CR/29C	CR/003	GL/20
1	4	4	4
2	2	2	2
3	1	1	1
4	0.5	0.5	0.5
5	0.25	0.25	0.25
6	0.13	0.125	0.13
7	0.1	0.1	0.1
8	0.03	0.03	0.03
9	0.02	0.02	0.02
10	0.01	0.01	0.01
11	GC	GC	GC
12	SC	SC	SC
MIC µg/ml	0.13	0.25	0.13

[0923]

[0924] [표 51] P. 아크네스에 대한 베시플록사신.HCl 겔 및 크림 제형의 억제 구역(ZOI)

농도 µg/ml	CR/029C (ZOI cm)			CR/003 (ZOI cm)			GL/20 (ZOI cm)		
	반복 실시-1	반복 실시-2	평균	반복 실시-1	반복 실시-2	평균	반복 실시-1	반복 실시-2	평균
0.12	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.25	0	0	0	0	0	0	0.8	1	0.9
0.5	0.8	0.8	0.8	1	0.8	0.9	1.1	1.4	1.3
1	1.6	1.4	1.5	1.6	1.7	1.65	1.9	2.1	2

[0925]

[0926] [표 52] 베시플록사신.HCl 겔 및 크림 제형의 P. 아크네스 MTCC 1951에 대한 시간 사멸 동력학(TK)

시간 (h)	GL/020		CR/003		CR/029C		브로쓰 대조군
	1 µg/ml	10 µg/ml	1 µg/ml	10 µg/ml	1 µg/ml	10 µg/ml	
	0	7.94	7.94	7.94	7.94	7.94	
2	7.73	7.48	7.75	7.48	7.76	7.48	7.99
8	7.40	6.82	7.44	7.01	7.43	6.98	8.34
24	6.84	5.44	6.86	5.40	6.83	5.39	8.81
	SD						
0	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
2	0.03	0.01	0.02	0.01	0.03	0.03	0.04
8	0.04	0.03	0.01	0.03	0.05	0.02	0.06
24	0.02	0.08	0.03	0.04	0.02	0.06	0.05

[0927]

[0928] 실시예 52: S. 아우레우스 MTCC 6908 및 P. 아크네스 MTCC 1951에 대한 베시플록사신.HCl(API 및 제형)의 생물학적 평가(최소 억제 농도, 억제 구역 검정 및 시간 사멸 검정)

[0929] S. 아우레우스 MTCC 6908에 대한 베시플록사신 API 및 베시플록사신 함유 제형의 항세균 활성을 결정하였다. 다음의 샘플을 이 연구에 사용하였다.

[0930] [표 53] S. 아우레우스 MTCC 6908에 대한 항세균 활성을 결정하기 위한 예시적인 제형

일련 번호	샘플	내용물
1	BZM-1	비개질된 베시플록사신
2	BZM-2	스테아르산 코팅된 비개질된 BSF
3	BZM-3	스테아르산 코팅된 개질된 BSF
4	BZM-4	스테아르산 코팅된 개질된 BSF
5	BZM-5	스테아르산 코팅된 개질된 BSF
6	BZM-6	플라세보 겔
7	BSD-6	SA 코팅된 BSF NP
8	BSD-7	SA 코팅된 BSF NP
9	BSD-8	SA 코팅된 BSF NP
10	BSD-9	비개질된 BSF
11	BSD-10	스테아르산 코팅된 비개질된 BSF
12	BGB-1	비개질된 베시플록사신
13	BGB-2	스테아르산 코팅된 개질된 BSF
14	BGB-3	스테아르산 코팅된 개질된 BSF
15	BGB-4	스테아르산 코팅된 개질된 BSF
16	BGB-5	코팅되지 않은 개질된 BSF
17	BGB-6	라우르산 코팅된 개질된 BSF
18	BSD-1	LA 코팅된 BSF NP
19	BSD-2	LA 코팅된 BSF NP
20	BSD-3	코팅되지 않은 BSF NP
21	BSD-4	코팅되지 않은 BSF NP
22	BSD-5	코팅되지 않은 BSF NP

[0931]

[0932] [표 54] S. 아우레우스 MTCC 6908에 대한 항세균 활성을 결정하기 위한 예시적인 제형

샘플 코드	내용물
BTK-1	비개질된 베시플록사신
BTK-2	스테아르산 코팅된 비개질된 베시플록사신
BTK-3	스테아르산 코팅된 개질된 베시플록사신
BTK-4	스테아르산 코팅된 개질된 베시플록사신
BTK-5	스테아르산 코팅된 개질된 베시플록사신
BTK-6	플라세보 겔

[0933]

[0934]

절차: (1) **최소 억제 농도 (MIC):** S. 아우레우스 MTCC 6908을 37°C에서 24시간 동안 트립톤 대두 한천(TSA) 중에서 성장시켰다. 96웰 플레이트 내에서, 100 μl의 트립톤 대두 브로쓰(TSB)를 모든 웰 내에 첨가하고, 이어서 약물을 함유하는 100 μl의 브로쓰를 첫 번째 웰(1A 내지 1H)에 첨가하였다. 최대 10개의 웰(96웰 플레이트의 1열 내지 10열)에 대해 연속(이중) 희석을 수행하였다. S. 아우레우스 MTCC 6908 배양물 탁도를 0.5 McFarland 표준물(대략 1.5 x 10<sup>8</sup>)에 맞추어 조정하고, 무균 TSA 브로쓰로 100배 추가로 희석하였다. S. 아우레우스 MTCC 6908 현탁액(100 μl)을 무균성 대조군을 제외한 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, Alamar Blue 염료를 첨가함으로써 MIC를 결정하였다. (2) **억제 구역(ZOI):** S. 아우레우스 MTCC 6908을 37°C에서 24시간 동안 트립톤 대두 한천(TSA) 중에서 성장시켰다. BHA 플레이트에 0.5 McFarland 표준물과 동등한 세균 현탁액 100 μl를 퍼바른다. 시험 샘플(약물/제형)을 용해도에 기초하여 물/용매 중에 용해시켰다. 멸균 원판(6 mm)에 (다양한 농도의 약물을 갖는) 10 μl의 시험 샘플을 로딩하고, 이것을 퍼발라진 플레이트 위에 놓았다. 플레이트를 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션한 후, ZOI 측정을 실시하였다. (3) **시간 사멸 검증:** 0.5 McFarland 표준물과 동등한 S. 아우레우스 배양물을 멸균수 중에서 제조하였다. 베시플록사신 겔을 트립톤 대두 브로쓰(TSB) 중에 희석하여 25 μg/ml의 최종 농도를 얻었다. 이어서, 900 μl의 0.5 McFarland 표준물과 동등한 S. 아우레우스 배양물 및 100 μl의 희석된 베시플록사신 겔을 혼합하여 2.5 μg/ml의 최종 베시플록사신 농도를 얻었다. 총 반응 혼합물(1 ml)을 튜브 회전기 내에서 37°C에서 인큐베이션하였다. 2 및 6시간의 노출 후에, 세균 현탁액을 트립톤 대두 한천 플레이트 상에 놓고 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션하였다.

[0935]

결과가 표 55 및 표 56과 도 11에 나타나 있다. 표 55에 나타낸 바와 같이, MIC 결과는 모든 제형(BZM1 내지

BZM5 및 BGB1 내지 BGB6)이 플라세보 겔(BZM 6)을 제외하고 MIC가 유사하였음을 보여준다. 또한, 라우르산 코팅된 BSF(BSD1 내지 BSD5) 및 비개질된 BSF(BSD-9) API는 MIC 검정에서 유사한 효능을 나타내었지만, 스테아르산 코팅된 API(BSD6 내지 BSD10)는 더 적은 항생균 효능을 가졌다.

[0936] 표 56에 나타난 바와 같이, 억제 구역(ZOI) 결과는 모든 제형(BZM1 내지 BZM5)이 플라세보 겔(BZM 6)을 제외하고 유사한 MIC를 가졌음을 나타낸다. 비개질된 베시플록사신 또는 스테아르산(SA) 코팅된 베시플록사신 API 기반 겔 사이에 차이가 없었다. 그러나, 스테아르산 코팅된 API(BSD-6, BSD-7, BSD-8 및 BSD-10) 분산물은 비개질된 BSF API(BSD 9) 분산물에 대해 더 적거나 전무한 항생균 효능을 보여주었다.

[0937] 표 57 및 도 11에 나타난 바와 같이, 시간 사멸 결과는 비개질된 BSF 또는 개질된 BSF를 함유하는 제형이 유사한 항생균 사멸 효능을 가짐을 나타낸다. 플라세보 및 성장 대조군은 바람직하지 않은 억제 성장 패턴을 나타내지 않았다.

[0938] [표 55] MIC 결과

일련 번호	샘플	MIC µg/ml	제형
1	BZM-1	0.13	
2	BZM-2	0.13	
3	BZM-3	0.13	
4	BZM-4	0.13	
5	BZM-5	0.13	
6	BZM-6	>2	
7	BGB-1	0.13	
8	BGB-2	0.13	
9	BGB-3	0.13	
10	BGB-4	0.13	
11	BGB-5	0.13	
12	BGB-6	0.13	
13	BSD-1	0.25	API 분산물
14	BSD-2	0.25	
15	BSD-3	0.5	
16	BSD-4	0.5	
17	BSD-5	0.25	
18	BSD-6	>2	
19	BSD-7	>2	
20	BSD-8	>2	
21	BSD-9	0.3	
22	BSD-10	>2	

[0939]

[0940] [표 56] 억제 구역

일련 번호	샘플	베시플록사신 1 µg ZOI (mm)			베시플록사신 2 µg ZOI (mm)			베시플록사신 4 µg ZOI (mm)			베시플록사신 8 µg ZOI (mm)		
		반복 실시-1	반복 실시-2	평균									
1	BZM-1	21	20	20.5	23	23	23	24	24	24	28	27	27.5
2	BZM-2	19	20	19.5	22	23	22.5	25	24	24.5	27	27	27
3	BZM-3	20	21	20.5	23	23	23	25	25	25	26	26	26
4	BZM-4	21	19	20	23	21	22	24	24	24	24	25	24.5
5	BZM-5	19	19	19	21	22	21.5	21	22	21.5	25	24	24.5
6	BZM-6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	BSD-6	-	-	-	-	-	-	8	8	8	11	12	11.5
8	BSD-7	-	-	-	7	7	7	12	11	11.5	16	16	16
9	BSD-8	-	-	-	6	-	6	13	10	11.5	17	16	16.5
10	BSD-9	19	19	19	22	20	21	24	24	24	27	26	26.5
11	BSD-10	-	-	-	-	-	-	10	8	9	14	13	13.5

[0941]

[0942] [표 57] 시간 사멸

일련 번호	샘플 코드	초기 (Log10)	2 시간 (Log10)	로그 변화	2 시간 (Log10)	로그 변화
1	성장 대조군	6.06	6.06	0.00	8.00	1.94
2	BTK-1	6.06	4.91	-1.15	3.73	-2.33
3	BTK-2	6.06	4.9	-1.16	3.71	-2.35
4	BTK-3	6.06	4.89	-1.17	3.70	-2.36
5	BTK-4	6.06	4.9	-1.16	3.72	-2.34
6	BTK-5	6.06	4.89	-1.17	3.73	-2.33
7	BTK-6	6.06	6.08	0.01	8.00	1.94

[0943]

[0944] 실시예 53. P. 아크네스의 상이한 균주들[MTCC 1951(감수성 균주), CCARM 9010(저항성 균주)]에 대한 베시플록사신.HCl 로딩된 제형(가용성 베시플록사신.HCl 겔, 현탁된 베시플록사신.HCl 겔 및 현탁된 베시플록사신.HCl 크림)에 대한 최소 억제 농도의 결정

[0945] 2개의 P. 아크네스 균주[MTCC 1951(감수성 균주), CCARM 9010(저항성 균주)]에 대한 베시플록사신.HCl을 함유하는 겔 및 크림 제형의 최소 억제 농도를 결정하였다. 다음의 샘플을 이 연구에 사용하였다.

[0946] [표 58] P. 아크네스[MTCC 1951(감수성 균주), CCARM 9010(저항성 균주)]에 대한 최소 억제 농도 (MIC)를 결정하기 위한 예시적인 제형

일련 번호	제형 코드	코드 세부사항	제형 세부사항
1	SL7	VLN-F21/BSF/GL/001A	베시플록사신.HCl 가용화된 겔
2	GL15	VLN-F21/BSF/GL/002A	하이드록시에틸 셀룰로스를 갖는 베시플록사신.HCl 현탁된 겔
3	GL10	VLN-F19/BSF/GL/051A	카르보머 단독중합체 타입 C를 갖는 베시플록사신.HCl 현탁된 겔
4	CM02	VLN-F20/BSF/CR/003A	단독중합체 타입 C를 갖는 베시플록사신.HCl 크림
5	CM05	VLN-F20/BSF/CR/004A	단독중합체 타입 C를 갖지 않는 베시플록사신.HCl 크림

[0947]

[0948] **최소 억제 농도(MIC)에 대한 절차:** P. 아크네스를 혐기성 조건 하에서 37°C에서 48시간 동안 브레인 하트 인퓨전 한천(BHIA) 중에서 배양하였다. MIC 시험을 위하여, BHI 브로쓰(100 µl)를 모든 96웰 내로 첨가하고, 약물을 함유하는 100 µl의 브로쓰를 첫 번째 웰(1A 내지 1H)에 첨가하고, 최대 10개의 웰(96웰 플레이트의 1열 내지 10열)에 대해 연속(이중) 희석을 수행하였다. 세균 접종물을 위하여, P. 아크네스 배양물 탁도를 0.5 McFarland 표준물(대략 1.5 x 10<sup>8</sup>)에 맞추어 조정하고, (무균 BHI 브로쓰로 100배) 추가로 희석하였다. 희석된 P. 아크네스 현탁액(100 µl)을 무균성 대조군 웰들(96웰 플레이트의 12열)을 제외한 각각의 웰에 첨가하였다. 접종된 플레이트를 혐기성 조건 하에서 37°C에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, Alamar Blue 염료를 첨가함으로써 MIC를 결정하였다.

[0949] **결과:** 모든 베시플록사신 제형은 유사한 MIC 값(0.13 내지 0.25 µg/ml)을 나타내었다. 결과가 표 59에 나타나 있다.

[0950] [표 59] P. 아크네스[MTCC 1951(감수성 균주), CCARM 9010(저항성 균주)]에 대한 겔 및 크림 제형의 MIC의 결과

일련 번호	제형 코드	코드 세부사항	상이한 P. 아크네스 균주들에 대한 MIC 결과 (µg/ml)	
			P. 아크네스 MTCC 1951	P. 아크네스 CCARM 9010
1	SL7	VLN-F21/BSF/GL/001A	0.13	0.13
2	GL15	VLN-F21/BSF/GL/002A	0.13	0.13
3	GL10	VLN-F19/BSF/GL/051A	0.13	0.25
4	CM02	VLN-F20/BSF/CR/003A	0.13	0.13
5	CM05	VLN-F20/BSF/CR/004A	0.13	0.13

[0951]

[0952] 실시예 54: P. 아크네스[MTCC 1951(감수성 균주), CCARM 9010(클린다마이신-무반응성 균주)]에 대한 베시플록사신.HCl/아다팔렌/병용물로 로딩된 겔 제형의 최소 억제 농도(MIC)의 결정

[0953] P. 아크네스[MTCC 1951(감수성 균주), CCARM 9010(저항성 균주)]에 대한 베시플록사신.HCl 또는 아다팔렌 또는 이들의 병용물을 함유하는 겔 제형의 최소 억제 농도를 결정하였다. 다음의 샘플을 이 연구에 사용하였다.

[0954] [표 60] P. 아크네스[MTCC 1951(감수성 균주), CCARM 9010(저항성 균주)]에 대한 최소 억제 농도 (MIC)를 결정하기 위한 예시적인 제형

일련 번호	제형 코드	코드 세부사항	내용물
1	GL18	VLN-F19/BSF-ADP/GL/002	하이드록시에틸 셀룰로스를 갖는 베시플록사신.HCl(현탁됨) 및 아다팔렌(현탁됨) 겔
2	GL19	VLN-F19/BSF-ADP/GL/003	단독중합체 타입 C를 갖는 베시플록사신.HCl(현탁됨) 및 아다팔렌(현탁됨) 겔
3	SS01	VLN-F17/BSF-ADP/GL/001	하이드록시에틸 셀룰로스를 갖는 베시플록사신.HCl(가용성) 및 아다팔렌(현탁됨)
4	SL7	VLN-F21/BSF/GL/001A	베시플록사신.HCl 가용화된 겔
5	AD01	VLN-F19/ADP/GL/001	현탁된 아다팔렌을 함유하는 겔

[0955]

[0956] **최소 억제 농도(MIC)에 대한 절차:** P. 아크네스를 혐기성 조건 하에서 37°C에서 48시간 동안 브레인 하트 인퓨전 한천(BHIA) 중에서 배양하였다. MIC 시험을 위하여, BHI 브로쓰(100 µl)를 모든 96웰 내로 첨가하고, 약물을 함유하는 100 µl의 브로쓰를 첫 번째 웰(1A 내지 1H)에 첨가하고, 최대 10개의 웰(96웰 플레이트의 1열 내지 10열)에 대해 연속(이중) 희석을 수행하였다. 세균 접종물을 위하여, P. 아크네스 배양물 탁도를 0.5 McFarland 표준물(대략 1.5 x 10<sup>8</sup>)에 맞추어 조정하고, (무균 BHI 브로쓰로 100배) 추가로 희석하였다. 희석된 P. 아크네스 현탁액(100 µl)을 무균성 대조군 웰들(96웰 플레이트의 12열)을 제외한 각각의 웰에 첨가하였다. 접종된 플레이트를 혐기성 조건 하에서 37°C에서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, Alamar Blue 염료를 첨가함으로써 MIC를 결정하였다.

[0957] **결과:** 아다팔렌을 단독으로 함유하는 겔을 제외한 모든 제형은 P. 아크네스[MTCC 1951(감수성 균주), CCARM 9010(저항성 균주)]에 대해 유사한 MIC(0.13 µg/ml)를 보여주었다. 결과가 표 61에 나타나 있다.

[0958] [표 61] P. 아크네스[MTCC 1951(감수성 균주), CCARM 9010(저항성 균주)]에 대한 겔 제형의 MIC의 결과

일련 번호	제형 코드	코드 세부사항	상이한 P. 아크네스 균주들에 대한 MIC 결과 (µg/ml)	
			P. 아크네스 MTCC 1951	P. 아크네스 CCARM 9010
1	GL18	VLN-F19/BSF-ADP/GL/002	0.13	0.13
2	GL19	VLN-F19/BSF-ADP/GL/003	0.13	0.13
3	SS01	VLN-F17/BSF-ADP/GL/001	0.13	0.13
4	SL7	VLN-F21/BSF/GL/001A	0.13	0.13
5	AD01	VLN-F19/ADP/GL/001	>4	>4

[0959]

[0960] 실시예 55: S. 아우레우스 MTCC 6908에 대한 베시플록사신.HCl로 로딩된 겔 및 크림 제형의 최소 억제 농도(MIC)의 결정

[0961] S. 아우레우스 MTCC 6908에 대한 베시플록사신.HCl을 함유하는 겔 및 크림 제형의 최소 억제 농도를 결정하였다. 이 연구에 사용된 샘플은 표 58에 언급된 것과 동일하였다.

[0962] **최소 억제 농도(MIC)에 대한 절차:** S. 아우레우스를 혐기성 조건 하에서 37°C에서 24시간 동안 브레인 하트 인퓨전 한천(BHIA) 중에서 배양하였다. MIC 시험을 위하여, BHI 브로쓰(100 µl)를 모든 96웰 내로 첨가하고, 약물을 함유하는 100 µl의 브로쓰를 첫 번째 웰(1A 내지 1H)에 첨가하고, 최대 10개의 웰(96웰 플레이트의 1열 내지 10열)에 대해 연속(이중) 희석을 수행하였다. 세균 접종물을 위하여, S. 아우레우스 배양물 탁도를 0.5 McFarland 표준물(대략  $1.5 \times 10^8$ )에 맞추어 조정하고, (무균 BHI 브로쓰로 100배) 추가로 희석하였다. 희석된 S. 아우레우스 현탁액(100 µl)을 무균성 대조군 웰들(96웰 플레이트의 12열)을 제외한 각각의 웰에 첨가하였다. 접종된 플레이트를 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, Alamar Blue 염료를 첨가함으로써 MIC를 결정하였다.

[0963] **결과:** 모든 제형은 S. 아우레우스 MTCC 6908에 대하여 유사한 MIC(0.25 µg/ml)를 나타내었다. 결과가 표 62에 나타나 있다.

[0964] [표 62] S. 아우레우스 MTCC 6908에 대한 겔 및 크림 제형의 MIC의 결과

일련 번호	제형 코드	코드 세부사항	S. 아우레우스 MTCC 6908 에 대한 MIC 값 (µg/ml)
1	SL7	VLN-F21/BSF/GL/001A	0.25
2	GL15	VLN-F21/BSF/GL/002A	0.25
3	GL10	VLN-F19/BSF/GL/051A	0.25
4	CM02	VLN-F20/BSF/CR/003A	0.25
5	CM05	VLN-F20/BSF/CR/004A	0.25

[0965]

[0966] 실시예 56: S. 아우레우스 MTCC 6908에 대한 베시플록사신.HCl / 아다팔렌 / 양쪽 병용물로 로딩된 겔 제형의 최소 억제 농도(MIC)의 결정

[0967] S. 아우레우스 MTCC 6908에 대한 베시플록사신.HCl 또는 아다팔렌 또는 이들의 병용물을 함유하는 겔 제형의 최소 억제 농도를 결정하였다. 이 연구에 사용된 샘플은 표 60에 제공된 것과 동일하였다.

[0968] **최소 억제 농도(MIC)에 대한 절차**

[0969] S. 아우레우스를 혐기성 조건 하에서 37°C에서 24시간 동안 브레인 하트 인퓨전 한천(BHIA) 중에서 배양하였다. MIC 시험을 위하여, BHI 브로쓰(100 µl)를 모든 96웰 내로 첨가하고, 약물을 함유하는 100 µl의 브로쓰를 첫 번째 웰(1A 내지 1H)에 첨가하고, 최대 10개의 웰(96웰 플레이트의 1열 내지 10열)에 대해 연속(이중) 희석을 수행하였다. 세균 접종물을 위하여, S. 아우레우스 배양물 탁도를 0.5 McFarland 표준물(대략  $1.5 \times 10^8$ )에 맞추어 조정하고, (무균 BHI 브로쓰로 100배) 추가로 희석하였다. 희석된 S. 아우레우스 현탁액(100 µl)을 무균

성 대조군 웰들(96웰 플레이트의 12열)을 제외한 각각의 웰에 첨가하였다. 접종된 플레이트를 37℃에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, Alamar Blue 염료를 첨가함으로써 MIC를 결정하였다.

[0970] **결과:** 아다팔렌을 단독으로 함유하는 겔을 제외한 모든 제형은 S. 아우레우스 MTCC 6908에 대하여 유사한 MIC(0.25 µg/ml)를 나타내었다. 결과가 표 63에 나타나 있다.

[0971] [표 63] S. 아우레우스 MTCC 6908에 대한 겔 제형의 MIC의 결과

일련 번호	제형 코드	코드 세부사항	S. 아우레우스 MTCC 6908 에 대한 MIC 값 (µg/ml)
1	GL18	VLN-F19/BSF-ADP/GL/002	0.25
2	GL19	VLN-F19/BSF-ADP/GL/003	0.25
3	SS01	VLN-F17/BSF-ADP/GL/001	0.25
4	SL7	VLN-F21/BSF/GL/001A	0.25
5	AD01	VLN-F19/ADP/GL/001	>4

[0972]

[0973] **실시예 57: 스타필로코쿠스 아우레우스 MTCC 6908에 대한 베시플록사신.HCl 로딩된 겔 및 크림 제형의 시험관내 시간-사멸 동력학 연구**

[0974] S. 아우레우스 MTCC 6908에 대한 베시플록사신.HCl을 함유하는 겔 및 크림 제형의 시험관내 시간 사멸 동력학 연구를 수행하였다. 다음의 샘플을 이 연구에 사용하였다.

[0975] [표 64] S. 아우레우스 MTCC 6908에 대한 시험관내 시간-사멸 동력학 연구를 위한 예시적인 제형 (겔 및 크림)

일련 번호	제형 코드	코드 세부사항	내용물
1	SL7	VLN-F21/BSF/GL/001A	베시플록사신.HCl 가용화된 겔
2	GL15	VLN-F21/BSF/GL/002A	하이드록시 에틸 셀룰로스를 갖는 베시플록사신.HCl 현탁된 겔
3	GL10	VLN-F19/BSF/GL/051A	카르보머 단독중합체 타입 C를 갖는 베시플록사신.HCl 현탁된 겔
4	CM02	VLN-F20/BSF/CR/003A	카르보머 단독중합체 타입 C를 갖는 베시플록사신.HCl 크림
5	CM05	VLN-F20/BSF/CR/004A	카르보머 단독중합체 타입 C를 갖지 않는 베시플록사신.HCl 크림
6	PP01	VLN-F19/BSF/GL/070-P	플라세보 겔
7	PP02	VLN-F20/BSF/CR/004-P	플라세보 크림

[0976]

[0977] **시험관내 시간-사멸 검정에 대한 절차:** 베시플록사신 제형을 물 중에 희석시켜 1 mg/ml 스톡을 제조하고 BHI 브로쓰 중에 추가로 희석시켜 100 µg/ml의 최종 농도를 만들었다. 0.5 McFarland 표준물과 동등한 S. 아우레우스 MTCC 6908 배양물(900 µl) 및 100 µl의 희석된 베시플록사신(100 µg/ml)을 혼합하여 반응 혼합물 중에 10 µg/ml의 최종 베시플록사신 농도를 얻었다. 총 반응 혼합물(1 ml)을 인큐베이터 내에서 37℃에서 인큐베이션 하였다. 인큐베이션 후 1, 3, 및 6시간째에, 브레인 하트 인퓨전 한천 플레이트 내에서 연속 희석 후에 세포를 플레이팅하였다. 2개의 판독치를 갖는 하나의 튜브를 각각의 샘플에 대해 취하였다. 세포를 인큐베이터 내에서 16 내지 24시간 동안 37℃에서 성장되게 하였다.

[0978] **결과:** 플라세보를 제외한 모든 베시플록사신 제형은 S. 아우레우스 MTCC 6908에 대해 유사한 항세균 효능을 나타내었다(6시간째에 대략 2 로그 감소). 결과가 표 65에 나타나 있다.

[0979] [표 65] S. 아우레우스 MTCC 6908에 대한 겔 및 크립 제형의 시험관내 시간-사멸 검정의 결과

Log10 결과 (베시플록사신 제형)								
시간 (h)	SL7	GL15	GL10	CM02	CM05	PP01	PP02	브로츠 대조군
	GL/001A	GL/002A	GL/051A	CR/003A	CR/004A	GL/070-P	CR/004-P	
0	7.42	7.42	7.42	7.42	7.42	7.42	7.42	7.42
1	6.54	6.56	6.50	6.54	6.53	7.57	7.58	7.61
3	5.78	5.80	5.77	5.88	5.91	8.02	8.07	8.10
6	5.52	5.52	5.53	5.51	5.54	8.97	8.98	9.00
SD								
0	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11
1	0.04	0.08	0.04	0.06	0.07	0.04	0.02	0.01
3	0.05	0.06	0.04	0.04	0.04	0.03	0.04	0.02
6	0.01	0.03	0.02	0.02	0.04	0.02	0.03	0.00

[0980]

[0981] 실시예 58: 스타필로코쿠스 아우레우스 MTCC 6908에 대한 베시플록사신.HCl / 아다팔렌 / 양쪽 병용물로 로딩된 겔 제형의 시험관내 시간-사멸 동력학 연구

[0982] S. 아우레우스 MTCC 6908에 대한 베시플록사신.HCl 또는 아다팔렌 또는 양쪽 병용물을 함유하는 겔 제형의 시간-사멸 동력학 연구를 수행하였다. 다음의 샘플을 이 연구에 사용하였다.

[0983] [표 66] S. 아우레우스 MTCC 6908에 대한 항세균 활성을 결정하기 위한 예시적인 제형

일련 번호	제형 코드	코드 세부사항	내용물
1	GL18	VLN-F19/BSF-ADP/GL/002	카르보머 단독중합체 타입 C를 갖는 베시플록사신.HCl 및 아다팔렌 겔
2	GL19	VLN-F19/BSF-ADP/GL/003	하이드록실 에틸 셀룰로스를 갖는 베시플록사신.HCl 및 아다팔렌 겔
3	SS01	VLN-F17/BSF-ADP/GL/001	하이드록실 에틸 셀룰로스를 갖는 베시플록사신.HCl(가용화됨) 및 아다팔렌 겔
4	SL7	VLN-F21/BSF/GL/001A	베시플록사신.HCl 가용화된 겔
5	AD01	VLN-F19/ADP/GL/001	아다팔렌을 함유하는 겔
6	PP01	VLN-F19/BSF/GL/070-P	플라세보 겔

[0984]

[0985] 시험관내 시간-사멸 검정에 대한 절차: 베시플록사신 제형을 물 중에 희석시켜 1 mg/ml 스톡을 제조하고 BHI 브로츠 중에 추가로 희석시켜 100 µg/ml의 최종 농도를 만들었다. 0.5 McFarland 표준물과 동등한 S. 아우레우스 MTCC 6908 배양물(900 µl) 및 100 µl의 희석된 베시플록사신(100 µg/ml)을 혼합하여 반응 혼합물 중에 10 µg/ml의 최종 베시플록사신 농도를 얻었다. 총 반응 혼합물(1 ml)을 인큐베이터 내에서 37°C에서 인큐베이션 하였다. 인큐베이션 후 1, 3, 및 6시간째에, 브레인 하트 인퓨전 한천 플레이트 내에서 연속 희석 후에 세포를 플레이팅하였다. 2개의 판독치를 갖는 하나의 튜브를 각각의 샘플에 대해 취하였다. 세포를 인큐베이터 내에서 16 내지 24시간 동안 37°C에서 성장되게 하였다.

[0986] 결과: 플라세보를 제외한 모든 베시플록사신-아다팔렌 제형은 S. 아우레우스 MTCC 6908에 대해 유사한 항세균 효능을 나타내었다(6시간째에 대략 2 로그 감소). 결과가 표 67에 나타나 있다.

[0987] [표 67] S. 아우레우스 MTCC 6908에 대한 겔 제형의 시험관내 시간-사멸 검정의 결과

Log10 값 (베시플록사신 제형 및 아다팔렌과의 그의 병용물)							
시간 (hr)	GL18	GL19	SS01	SL7	AD01	PP01	브로츠 대조군
	GL/002	GL/003	GL/001	GL/001A	ADP/GL 001	GL/070-P	
0	7.53	7.53	7.53	7.53	7.53	7.53	7.53
1	6.25	6.34	6.31	6.34	7.57	7.54	7.59
3	5.81	5.80	5.76	5.76	8.16	8.20	8.24
6	5.48	5.47	5.49	5.49	8.84	8.91	8.92
SD							
0	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
1	0.02	0.01	0.07	0.07	0.02	0.01	0.02
3	0.01	0.02	0.02	0.05	0.02	0.00	0.02
6	0.02	0.05	0.05	0.03	0.04	0.01	0.03

[0988]

[0989] 실시예 59: P. 아크네스 CCARM 9010에 대한 베시플록사신.HCl 로딩된 겔 및 크립 제형의 시험관내 시간-사멸 동

**력학 연구**

[0990] P. 아크네스 CCARM 9010에 대한 베시플록사신.HCl을 함유하는 겔 제형의 시험관내 시간 사멸 동력학 연구를 수행하였다. 이 연구에 사용된 샘플은 표 64에 언급된 것과 동일하였다.

[0991] **시험관내 시간-사멸 검정에 대한 절차:** 0.5 McFarland 표준물과 동등한 P. 아크네스(CCARM 9010) 배양물을 멸균 수 중에서 제조하였다. 제조된 배양물을 2000 rpm으로 20분 동안 원심분리하고, 이어서 상청액을 제거하고, 유사한 양의 브레인 하트 인퓨전(BHI) 브로쓰를 첨가하였다. BHI 브로쓰 중 P. 아크네스 배양물을 37°C에서 혐기성 박스 내에서 하룻밤(16시간) 인큐베이션을 위하여 유지하였다. 베시플록사신 분말을 물 및 DMSO 중에 희석시켜 1 mg/ml 스탁을 제조하고, 이어서 둘 모두를 BHI 브로쓰 중에 추가로 희석시켜 100 µg/ml의 최종 농도를 만들었다. 900 µl의 P. 아크네스 0.5 McFarland 배양물(16시간 인큐베이션 후) 및 100 µl의 희석된 베시플록사신(100 µg/ml)을 혼합하여 반응 혼합물 중에 10 µg/ml의 최종 베시플록사신 농도를 얻었다. 총 반응 혼합물(1 ml)을 혐기성 박스 내에서 37°C에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후 2, 8, 및 24시간째에, 브레인 하트 인퓨전 한천 플레이트 내에서 연속 희석 후에 세포를 플레이팅하였다. 세포를 혐기성 박스 내에서 3일 동안 37°C에서 성장되게 하였다.

[0992] **결과:** 플라세보를 제외한 모든 베시플록사신 제형은 P. 아크네스 CCARM 9010에 대해 유사한 항세균 효능을 나타내었다(24시간째에 대략 2 로그 감소). 결과가 표 68에 나타나 있다.

[0993] [표 68] P. 아크네스 CCARM 9010에 대한 겔 및 크림 제형의 시험관내 시간-사멸 검정의 결과

Log10 결과 (베시플록사신 제형)								
시간 (hr)	SL7	GL15	GL10	CM02	CM05	PP01	PP02	브로쓰 대조군
	GL/001A	GL/002A	GL/051A	CR/003A	CR/004A	GL/070-P	CR/004-P	
0	8.28	8.28	8.28	8.28	8.28	8.28	8.28	8.28
2	7.64	7.61	7.61	7.62	7.62	8.27	8.29	8.30
8	6.92	6.84	6.87	6.88	6.95	8.66	8.68	8.69
24	6.02	6.07	6.09	6.12	6.13	9.13	9.15	9.19
SD								
0	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
2	0.01	0.01	0.03	0.01	0.03	0.02	0.02	0.00
8	0.03	0.01	0.02	0.04	0.04	0.01	0.03	0.02
24	0.06	0.07	0.06	0.04	0.08	0.02	0.01	0.02

[0994]

[0995] **실시예 60:** P. 아크네스 MTCC 1951에 대한 베시플록사신.HCl 로딩된 겔 및 크림 제형의 시험관내 시간-사멸 동력학 연구

[0996] P. 아크네스 MTCC 1951에 대한 베시플록사신.HCl 또는 아다팔렌 또는 양쪽 병용물을 함유하는 겔 및 크림 제형의 시험관내 시간 사멸 동력학 연구를 수행하였다. 이 연구에 사용된 샘플은 표 64에 기재된 것과 동일하였다.

[0997] **결과:** 플라세보를 제외한 모든 베시플록사신 제형은 P. 아크네스 MTCC 1951에 대해 유사한 항세균 효능을 나타내었다(24시간째에 대략 2 로그 감소). 결과가 표 69에 나타나 있다.

[0998] [표 69] P. 아크네스 MTCC 1951에 대한 겔 및 크림 제형의 시간-사멸 검정의 결과

Log10 결과 (베시플록사신 제형)								
시간 (hr)	SL7	GL15	GL10	CM02	CM05	PP01	PP02	브로쓰 대조군
	GL/001A	GL/002A	GL/051A	CR/003A	CR/004A	GL/070-P	CR/004-P	
0	8.19	8.19	8.19	8.19	8.19	8.19	8.19	8.19
2	7.47	7.45	7.42	7.47	7.46	8.20	8.22	8.26
8	6.94	6.94	6.98	7.00	6.97	8.64	8.64	8.65
24	6.00	5.97	6.04	6.04	6.09	9.20	9.17	9.30
SD								
0	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
2	0.03	0.01	0.05	0.03	0.03	0.08	0.02	0.00
8	0.04	0.08	0.06	0.03	0.01	0.06	0.01	0.00
24	0.09	0.15	0.03	0.01	0.04	0.08	0.08	0.00

[0999]

[1000] **실시예 61:** P. 아크네스(ATCC 6919)에 의해 자극된 THP-1 세포에서의 베시플록사신.HCl, 아다팔렌의 항염증 잠재력의 결정

[1001] P. 아크네스(ATCC 6919)로 자극된 THP-1 세포에서의 베시플록사신.HCl 및 아다팔렌의 항염증 활성을 연구하였다.

[1002] **절차:**

[1003] 염증을 위한 자극제의 제조: P. 아크네스 배양 현탁액을 PBS 중에서 제조하고, Densimat를 사용하여 세포 밀도를 측정함으로써 현탁액 중의 세포수를 대략  $5 \times 10^8$  CFU/ml로 조정하였다. 이어서, 세균 현탁액을 80°C에서 30분 동안 가열 사멸하고, 추가 사용 시까지 -80°C에서 저장하였다.

[1004] **THP-1 세포에서의 염증성 반응을 연구하기 위한 ELISA:** 세포를 96웰 포맷( $2 \times 10^5$ 개 THP-1 세포/웰)에 10% FBS를 함유하는 배지 중에 시딩하였다. 3 McFarland와 등가인 가열-사멸된 P. 아크네스를 사용하여 세포를 자극하여 염증성 사이토카인을 유도하였다. 대조군 웰 내의 세포는 PBS로 처리하였다. P. 아크네스에 의한 유도 후 1시간째에, 시험 작용제를 적절한 농도로 (베시플록사신은 10 및 30  $\mu\text{g/ml}$ 로; 아다팔렌은 0.04 및 0.4  $\mu\text{g/ml}$ 로) 유도된 세포에 첨가하였다. 플레이트를 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 24시간 후에, 플레이트를 원심분리하여 세포를 펠릿화하고, 상청액을 수집하였다. 이렇게 얻어진 세포 배양 상청액을 제조업체의 사용설명서에 따라 개별 사이토카인들에 대해 R&D Systems 키트를 사용하여 ELISA에 의해 사이토카인 수준(IL-6 및 IL-8)에 대해 분석하였다.

[1005] **결과**

[1006] **베시플록사신은 P. 아크네스-유도 THP-1 세포로부터의 IL-6 분비를 억제한다:** P. 아크네스에 대한 베시플록사신의 항염증 효과를 연구하기 위하여, THP-1 세포를 가열-사멸된 P. 아크네스에 노출시킨 후, 10 또는 30  $\mu\text{g/ml}$ 의 베시플록사신.HCl로 처리하였다. 이어서, 배양 상청액을 비색 ELISA를 사용하여 IL-6 또는 IL-8의 수준에 대해 시험하였다. 도 14a에 제시된 데이터는 베시플록사신.HCl이 P. 아크네스에 의해 유도된 IL-6 수준에 있어서 유의한 용량-의존성 감소를 야기함을 명백히 보여준다. 그러나, 이는 IL-8 수준에 대해서는 유사한 효과를 보여주지 않는다(도 14b). 시험된 조건 각각에 대한 세포 생존력은 비처리 세포(데이터는 나타내지 않음) 대비 80%를 초과하였다. 양성 대조군으로서 사용되는 알려진 항염증제인 텍사메타손은 IL-6 수준에 있어서 거의 100% 감소를 보여주었다.

[1007] **아다팔렌과 베시플록사신의 병용물은 P. 아크네스-유도 THP-1 세포에 의한 IL-6 분비에 대해 부가적 억제 효과를 보여준다:** THP-1 세포에 의한 사이토카인 분비에 대한 아다팔렌과 베시플록사신.HCl의 병용물의 효과를 연구하였다. 이 목적을 위하여, THP-1 세포를 죽은 P. 아크네스로 유도하고, 베시플록사신 단독(10  $\mu\text{g/ml}$ ), 아다팔렌 단독(0.04  $\mu\text{g/ml}$  또는 0.4  $\mu\text{g/ml}$ ) 또는 상기 언급된 농도의 베시플록사신.HCl 및 아다팔렌 병용물로 처리하였다. 도 15a에 나타난 결과는, 시험된 농도에서 베시플록사신.HCl 및 아다팔렌 둘 모두 P. 아크네스-유도 IL-6의 수준을 감소시킴으로써 개별 항염증 효과를 부여함을 보여준다. 또한, 본 발명자들은 베시플록사신.HCl 및 아다팔렌 둘 모두가 존재할 때 그들의 개별 효과와 대비하여 IL-6 감소에 대한 부가적 효과를 관찰한다. 10  $\mu\text{g/ml}$ 의 베시플록사신.HCl 단독은 비처리 대조군과 대비하여 IL-6 수준에 있어서 대략 40% 감소를 야기한다. 0.04 및 0.4  $\mu\text{g/ml}$  아다팔렌과 병용되는 경우, IL-6 감소는 각각 최대 70% 및 80%에 이른다. 그러나, 이들 효과는 P. 아크네스-유도 IL-8 수준에 대해서는 관찰되지 않았다(도 15b).

[1008] 결과가 표 70 및 표 71과 도 14 및 도 15에 제시되어 있다.

[1009] [표 70] 도 14에 나타난 바와 같은, THP-1 세포에서 P. 아크네스 유도 사이토카인(IL-6, IL-8) 방출에 대한 베시플록사신.HCl의 효과의 결과

일련 번호	조건	사이토카인의 발현			
		IL-6 (pg/ml)		IL-8 (pg/ml)	
		평균	SD	평균	SD
1	세포 단독	3.06	1.39	81.64	53.41
2	세포 + P. 아크네스	468.21	34.12	2621.6	230.38
3	세포 + P. 아크네스 + 베시플록사신.HCl (10 $\mu\text{g/ml}$ )	282.45	13.76	2484.8	169.74
4	세포 + P. 아크네스 + 베시플록사신.HCl (30 $\mu\text{g/ml}$ )	124.58	19.2	2301.6	133.50
5	세포 + P. 아크네스 + 텍사메타손 (0.4 $\mu\text{g/ml}$ )	2.15	0.52	1080.8	19.29
6	세포 + P. 아크네스 + 비히클 (0.1%)	461.85	80.51	2447.0	183.10

[1010] **추론:** 약물 처리 후 P. 아크네스-유도 IL-6 수준에 있어서 유의한 감소가 있었다. 그러나, IL-8 수준에 있어서는 감소가 없었다.

[1012] [표 71] 도 15에 나타난 바와 같은, THP-1 세포에서 P. 아크네스 유도 사이토카인(IL-6, IL-8) 방출에 대한 베시플록사신.HCl 및/또는 아다팔렌의 효과의 결과

일련 번호	조건	사이토카인의 발현			
		IL-6 (pg/ml)		IL-8 (pg/ml)	
		평균	SD	평균	SD
1	세포 단독	3.06	1.39	81.64	53.41
2	세포 + P. 아크네스	468.21	34.12	2621.64	230.38
3	세포 + P. 아크네스 + 베시플록사신.HCl (10 µg/ml)	282.45	13.76	2484.76	169.74
4	세포 + P. 아크네스 + 아다팔렌 (0.04 µg/ml)	308.82	45.54	2536.76	241.24
5	세포 + P. 아크네스 + 아다팔렌 (0.4 µg/ml)	162.76	8.45	2579.87	197.32
6	세포 + P. 아크네스 + 베시플록사신.HCl (10 µg/ml) + 아다팔렌 (0.04 µg/ml)	136.70	13.06	2789.20	74.49
7	세포 + P. 아크네스 + 베시플록사신 (10 µg/ml) + 아다팔렌 (0.4 µg/ml)	72.45	13.21	2478.09	65.87
8	세포 + P. 아크네스 + 텍사메타손 (0.4 µg/ml)	2.15	0.52	1080.76	19.29
9	세포 + P. 아크네스 + 비히클 (0.1%)	461.85	80.51	2446.98	183.10

[1013]

[1014] **추론:**

[1015] 베시플록사신.HCl은 THP-1 세포에서 P. 아크네스 유도 IL-6 수준을 감소시킴으로써 그의 항염증 작용을 나타낸다.

[1016] 베시플록사신.HCl과 함께 아다팔렌의 첨가는 IL-6 수준의 감소의 정도를 증가시키고, 베시플록사신 단독과 대비하여 향상된 항염증 효과를 제공한다.

[1017] 상세한 설명 및 실시예에서 확인되는 모든 특허 및 다른 간행물은 모든 목적을 위하여 명백히 본 명세서에 참고로 포함된다. 이들 간행물은 오로지 본 출원의 출원일에 앞서 그들의 개시 목적으로만 제공된다. 이에 관하여, 어느 것도 본 발명자들이 선행 발명에 의해 또는 어떠한 다른 이유로 그러한 개시보다 선행되지 않음을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 이들 문헌의 날짜 또는 이들의 내용에 관한 표현에 관한 모든 진술은 본 출원인이 입수가능한 정보에 기초하고, 이들 문헌의 날짜 또는 내용의 정확함에 관해 어떠한 것도 인정하지 않는다.

[1018] 바람직한 실시 형태가 본 명세서에 상세히 설명되고 기재되어 있기는 하지만, 본 발명의 사상으로부터 벗어나지 않고서 다양한 변형, 추가, 치환 등이 이루어질 수 있으며, 이에 따라 이들은 하기의 청구범위에 정의된 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 여겨짐이 관련 분야의 숙련자에게 명백할 것이다. 또한, 이미 지시되어 있지 않은 한에 있어서, 본 명세서에 기재되고 예시된 다양한 실시 형태들 중 어느 것도 본 명세서에 개시된 다른 실시 형태들 중 임의의 것에서 보여준 특징을 포함하도록 추가로 변경될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다. 본 발명의 사상 및 범주로부터 벗어나지 않고서 상기의 개시내용에 기초하여 변형 및 변경이 가능함에 유의한다.

[1019] **참고문헌**

[1020] ● Jeremy et al (2003). Journal of Investigative Dermatology;121: 20-27;

[1021] ● Thibout et al (2014). Journal of Investigative Dermatology;134: 307-310;

[1022] ● Taglietti et al (2008) Skin Therapy Letter. 2008;13(5): 6-8;

[1023] ● Regoes et al. (2004) Antimicrob Agents Chemother;48(10): 3670-6;

[1024] ● Miller et al. (2004) Science;305 (5690): 1629-31;

[1025] ● Keren et al. (2004) J. Bacteriol;186: 8172-8180;

[1026] ● Schulzen et al. (2001), Nature 413: 814-821;

[1027] ● Beitru et al. (2003) Antimicrob Agents Chemother.; 47(3): 1112-1114;

[1028] ● Cambau et al. (2009). Antimicrob. Chemother.63 (3): 443-450;

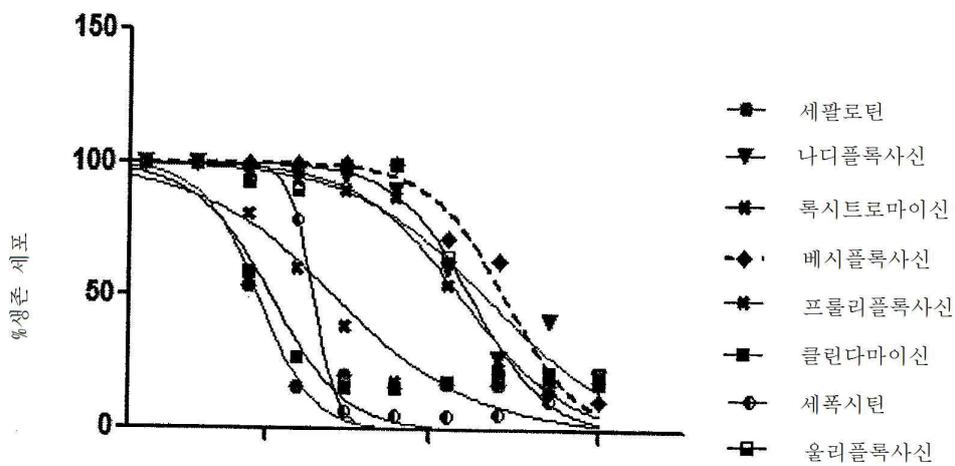
[1029] ● Kim et al. (2002) Journal of immunology; 169(3): 1535-41;

[1030] ● Liu et al.(2005) Journal of Immunology; 174(5): 2467-2470;

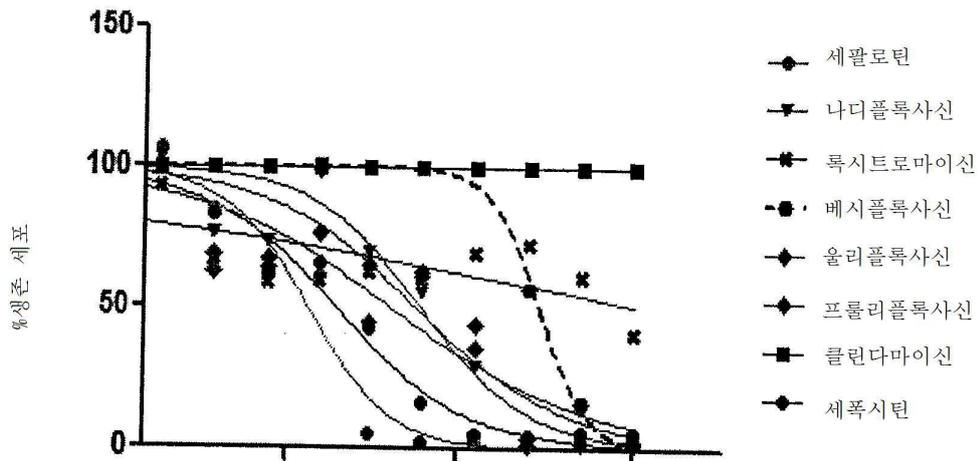
- [1031] ● Nagy et al. (2006) Microbes Infect; 8(8): 2195-205;
- [1032] ● Lee et al. (2010) Arch Dermatol Res; 302(10): 745-56;
- [1033] ● Mouser et al. (2003) J Invest Dermatol; 121(5): 1226-8;
- [1034] ● Zasloff et al. (2002) Nature; 415: 389-395;
- [1035] ● Epand et al. (1999) Biochim Biophys Acta; 1462: 11-28;
- [1036] ● Kabara et al. (1972) Antimicrobn Agents Chemother; 2(1): 23-28; and
- [1037] ● De Lucca et al. (2000) Rev. Iberoam. Micol; 17: 116-120

도면

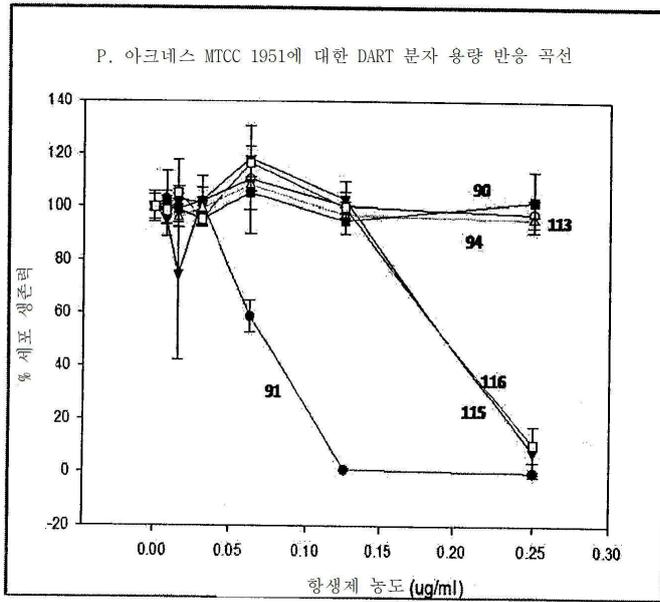
도면1a



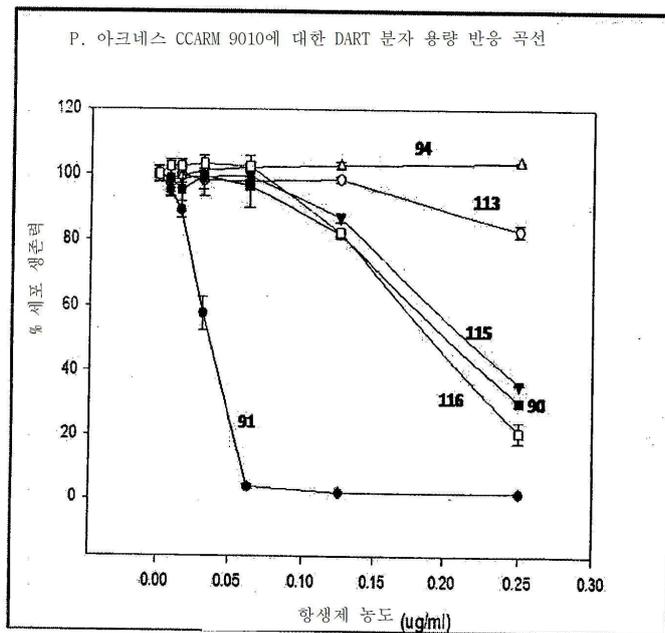
도면1b



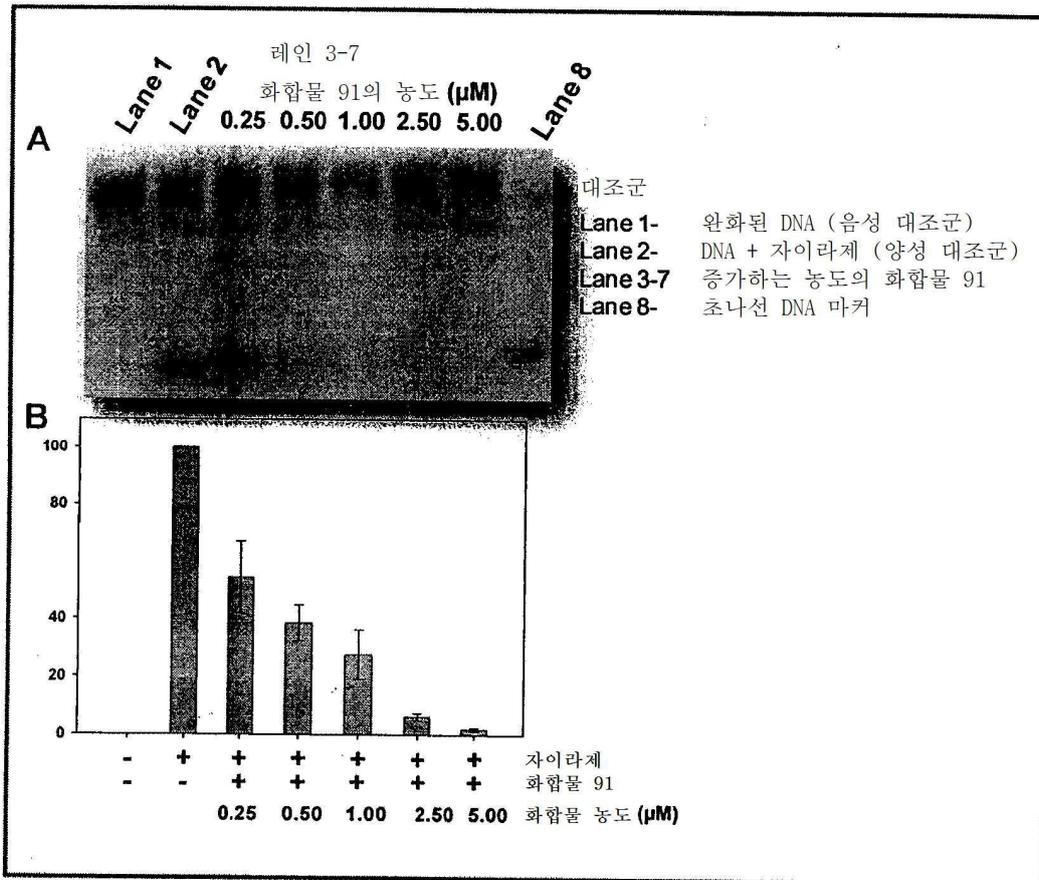
도면1c



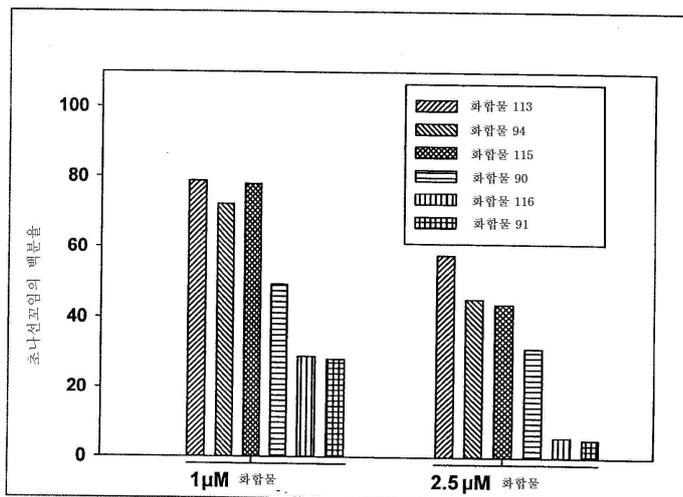
도면1d



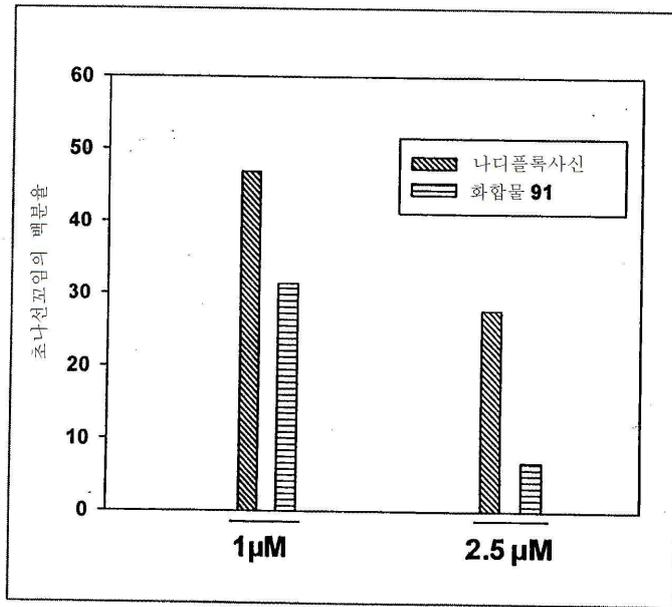
도면2



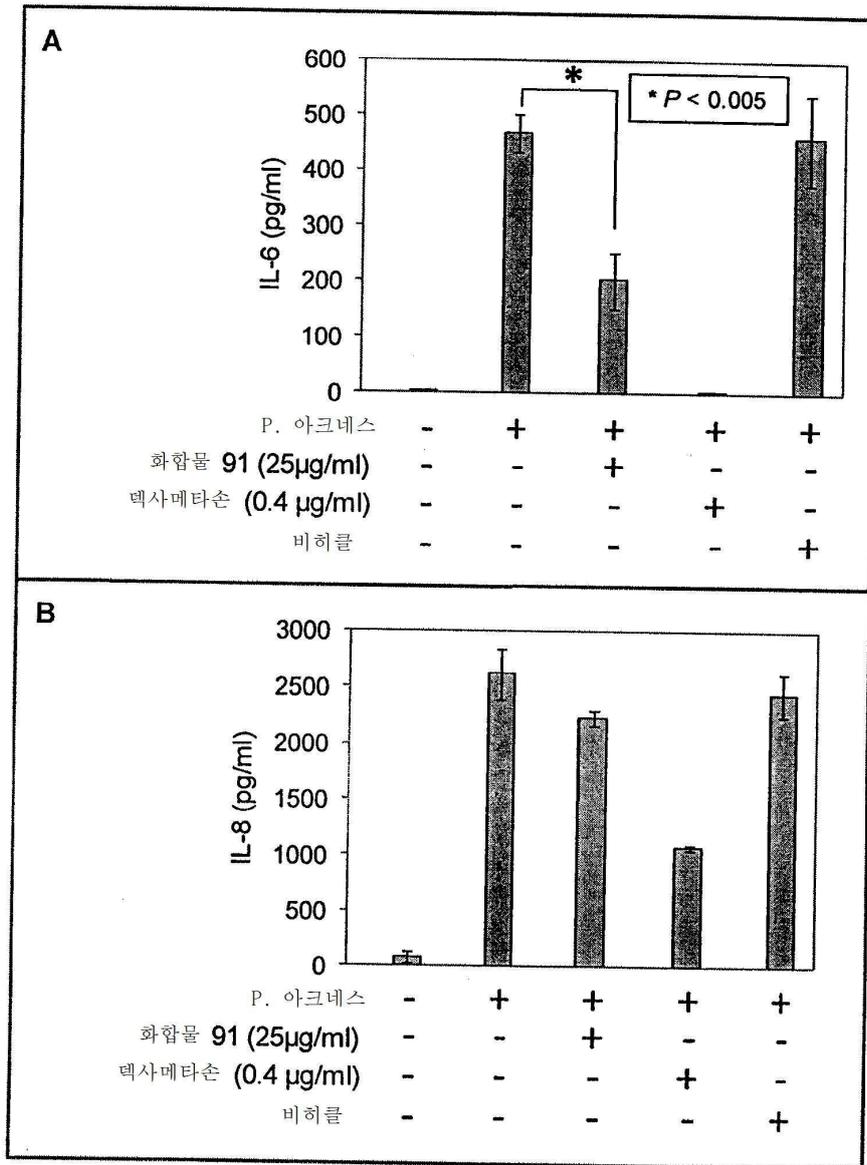
도면3a



도면3b

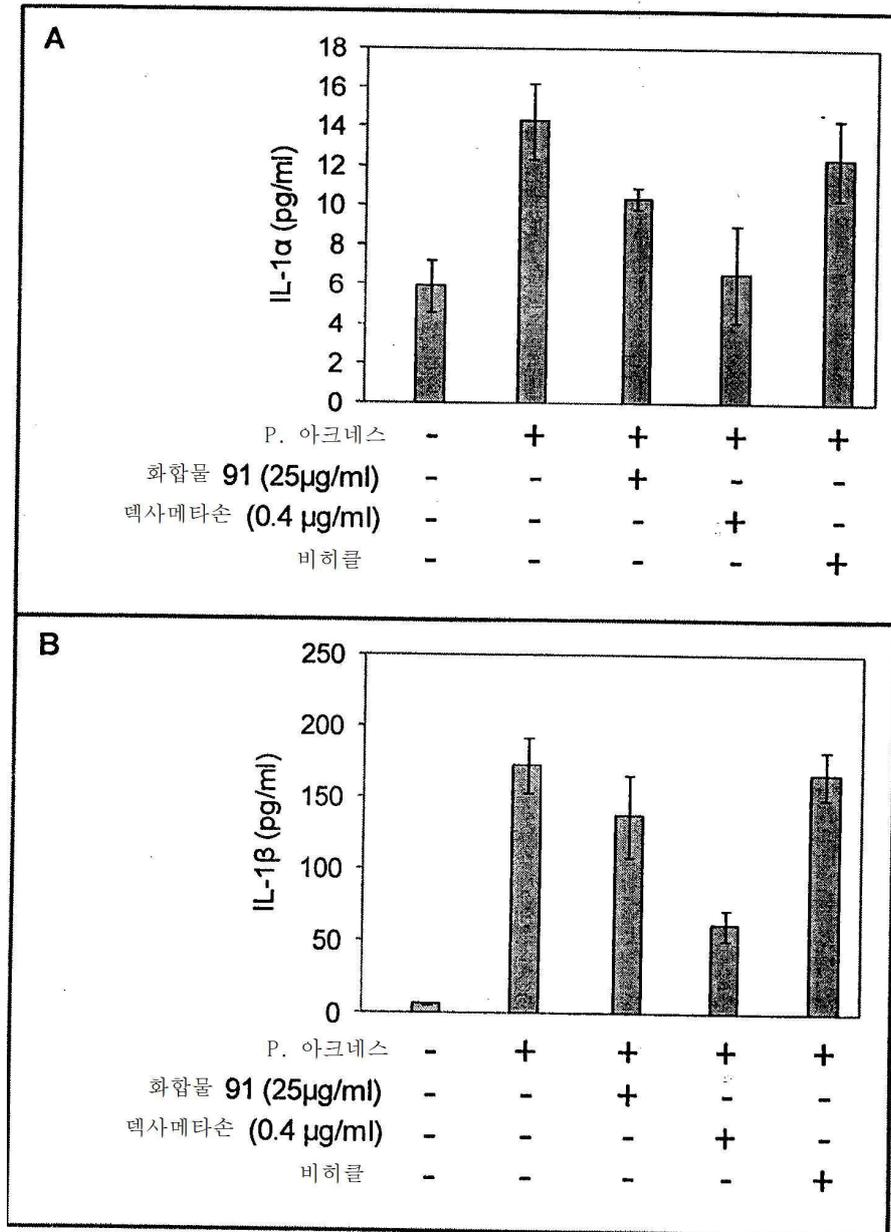


도면4



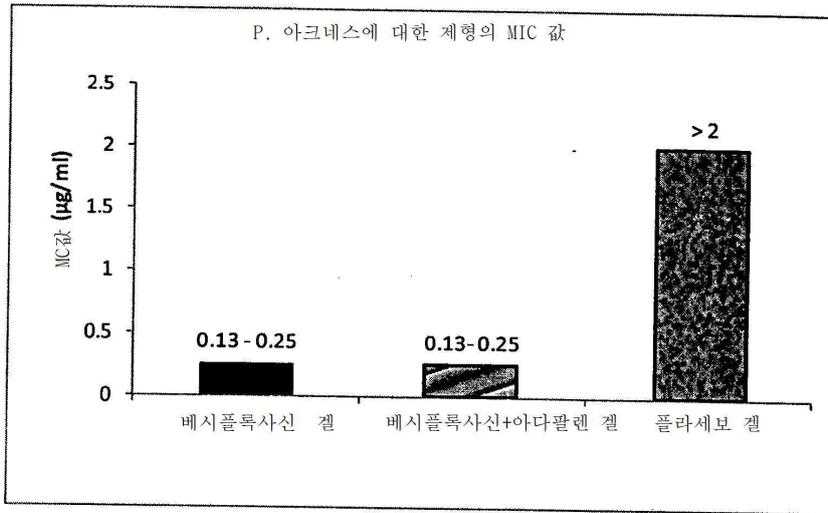
평균  $\pm$  SD로서 표현된 데이터, n=3

도면5

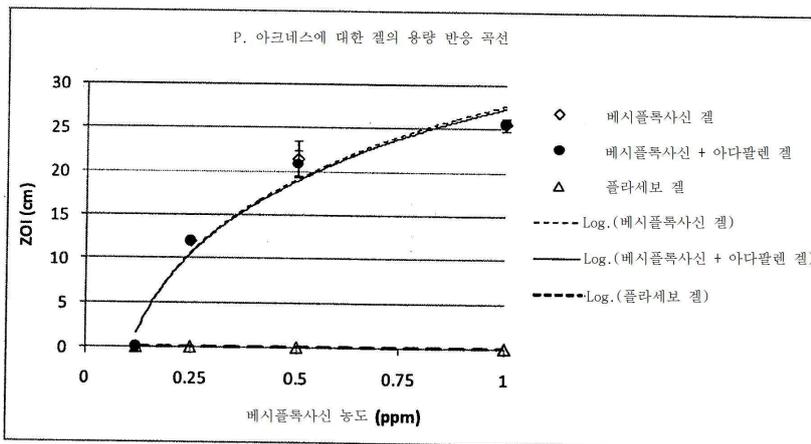


평균  $\pm$  SD로서 표현된 데이터, n=3.

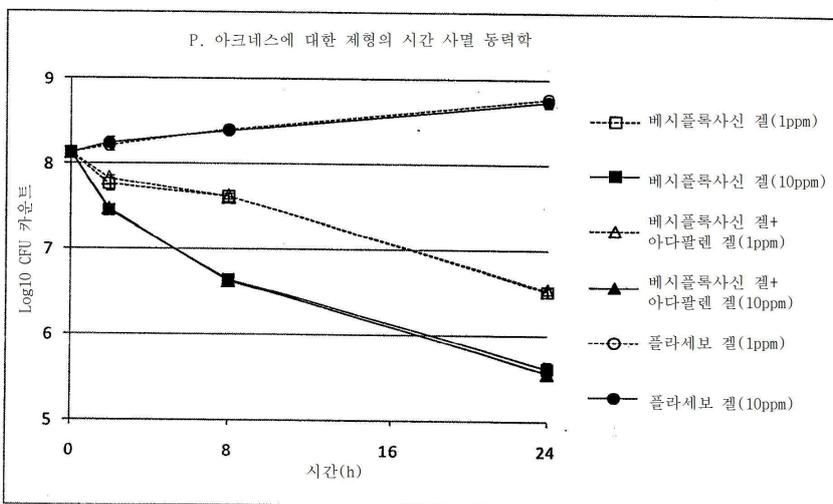
도면6



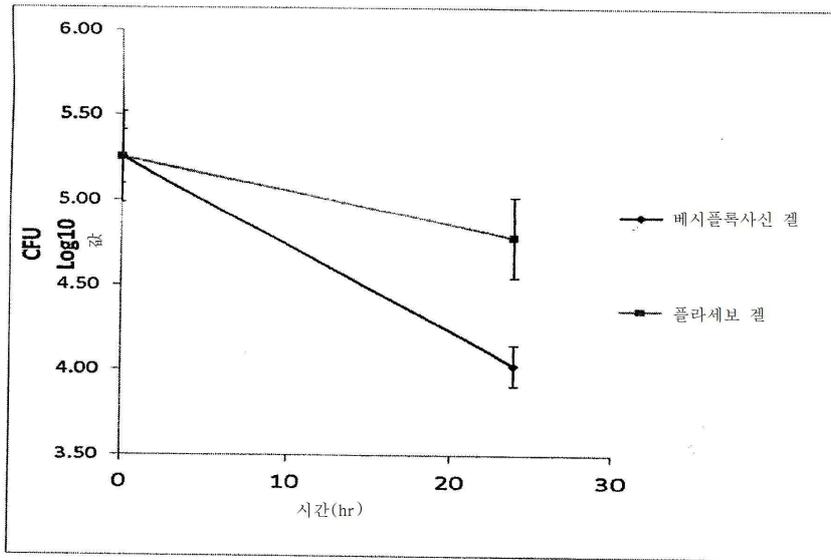
도면7



도면8

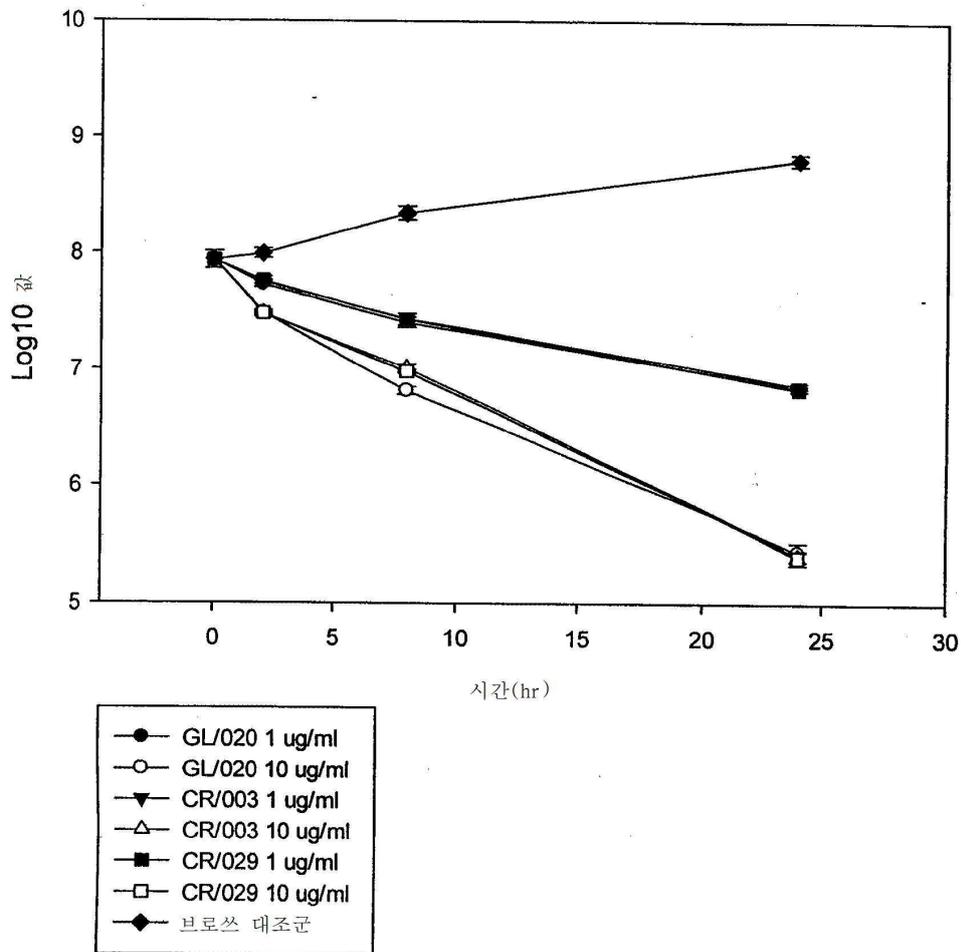


도면9



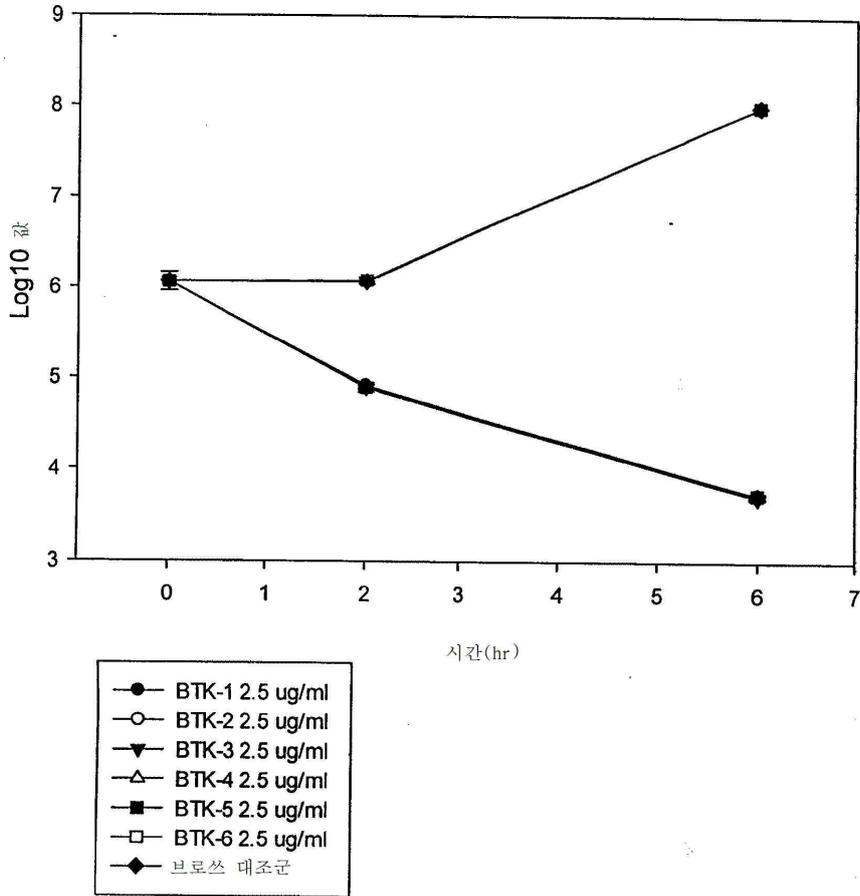
도면10

P. 아크네스 MTCC 1951에 대한 베시플록사신 제형의 시간 사멸값

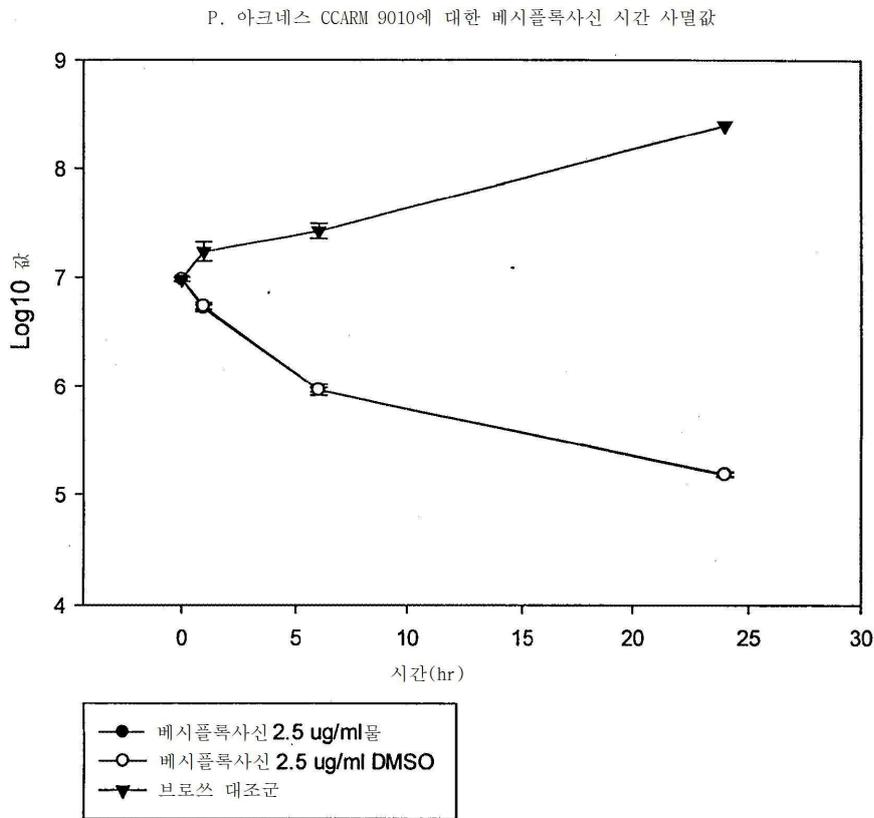


도면11

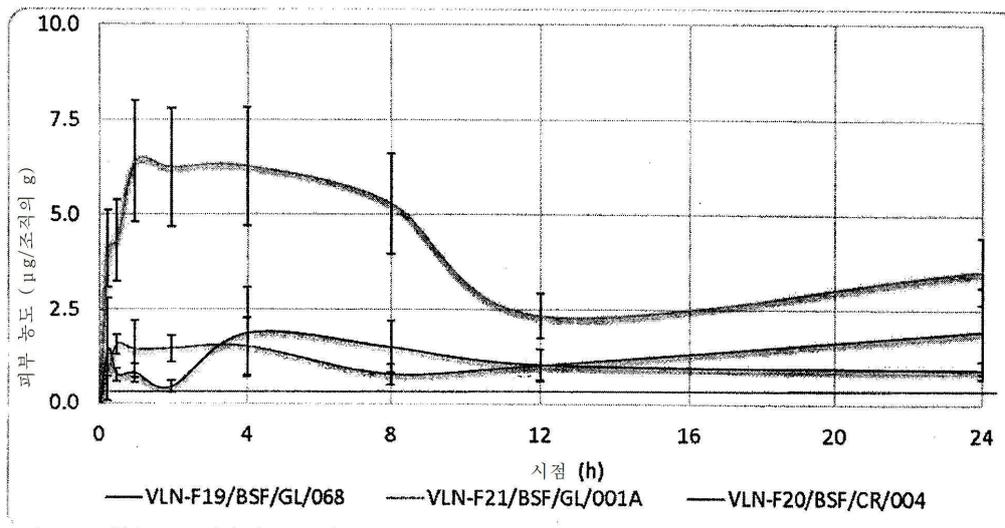
S. 아우레우스 MTCC 6908에 대한 베시플록사신 시간 사멸



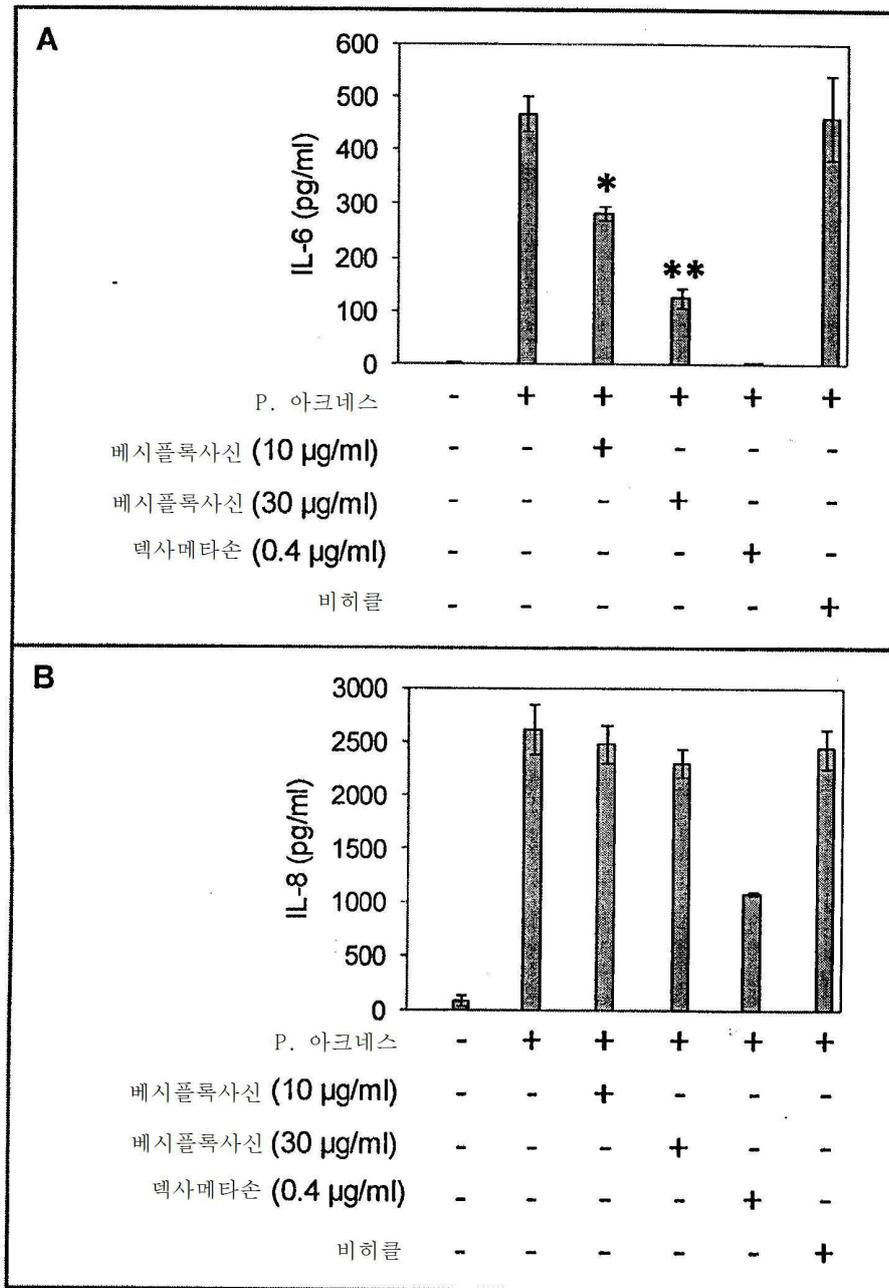
도면12



도면13

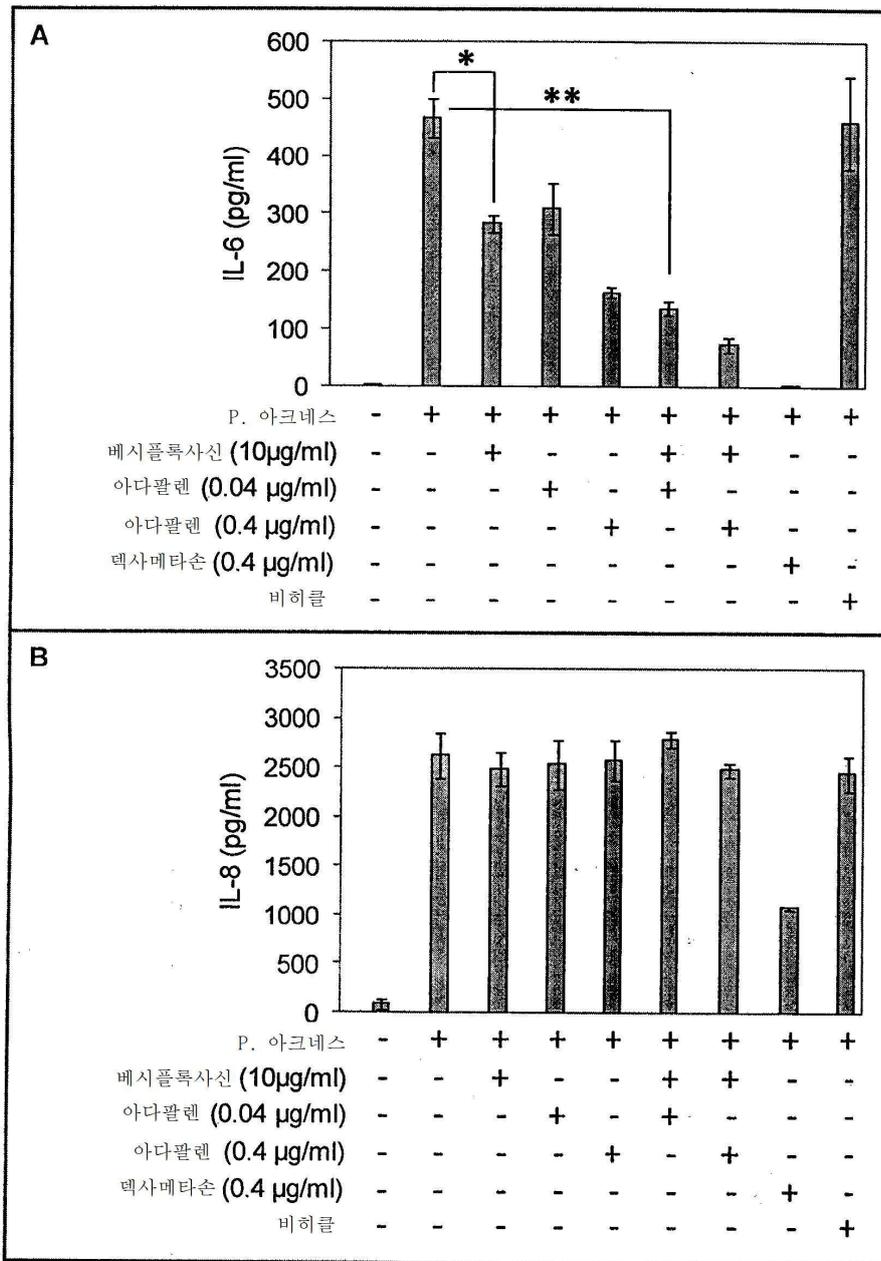


도면14



평균 ± SD로서 표현된 데이터, n=3

도면15



평균 ± SD로서 표현된 데이터, n=3