



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2019년03월04일  
 (11) 등록번호 10-1953742  
 (24) 등록일자 2019년02월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 38/18* (2006.01) *A61K 38/17* (2006.01)  
*A61K 49/00* (2006.01) *A61K 8/64* (2006.01)  
*A61Q 7/00* (2006.01) *C07K 14/435* (2006.01)  
*C07K 14/475* (2006.01) *C07K 16/18* (2006.01)  
*C07K 16/22* (2006.01) *C07K 16/24* (2006.01)  
*C07K 16/28* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 38/18* (2013.01)  
*A61K 49/0004* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7014347(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2011년02월23일  
 심사청구일자 2018년05월21일
- (85) 번역문제출일자 2018년05월21일
- (65) 공개번호 10-2018-0056814
- (43) 공개일자 2018년05월29일
- (62) 원출원 특허 10-2012-7024615  
 원출원일자(국제) 2011년02월23일  
 심사청구일자 2016년02월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/AU2011/000194
- (87) 국제공개번호 WO 2011/103624  
 국제공개일자 2011년09월01일
- (30) 우선권주장  
 2010900771 2010년02월24일 오스트레일리아(AU)
- (56) 선행기술조사문헌  
 US20030202960 A1
- (73) 특허권자  
 어드밴젠텔 인터내셔널 피티와이 리미티드  
 호주, 뉴사우스웨일스 2000, 시드니, 킹 스트리트  
 40, 레벨 6
- (72) 발명자  
 사쿠마, 사다토시  
 일본, 235-0045, 가나가와 요코하마 이소고-구 요  
 코다이 3-29-18  
 하라츠, 마리아  
 호주, 2000, 뉴사우스웨일스, 시드니, 클레런스  
 스트리트 37/181  
 존스, 대런  
 호주, 2107, 뉴사우스웨일스, 아발론 비치, 아발  
 론 퍼레이드 150
- (74) 대리인  
 특허법인태백

전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 김영수

(54) 발명의 명칭 **모발 손상 치료 또는 예방 방법 또는 모발 성장 촉진용 방법**

**(57) 요약**

본 발명은 모발 손상 치료 또는 예방 방법 또는 모발 성장 촉진용 방법에 관한 것으로서, 탈모가 진행되어 고동 받거나 탈모가 진행되는 경향을 가진 인간과 같은 포유류에 있어서, 모발 손상 또는 모발의 가늘어짐을 치료 및 예방하고, 모발 성장을 촉진하기 위한 기술분야에 관한 것이다. 본 발명은 모발 손상에 대해 예민하거나 모발 손

(뒷면에 계속)

**대표도** - 도12



상으로 고통받는 환자에 있어서, 모발 성장 또는 모발 성장의 시작을 향상시키기 위한 것이다. 또한 본 발명자들은 효과적인 국소의 단백질-기반 제제를 개발하고자 하였는데, 이는 일반적으로 외용제제는 진피에 제공된다는 장애물에도 불구하고, 피부에 쉽게 적용할 수 있고 효력을 미칠 수 있는 제제에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

- A61K 49/0008* (2013.01)
  - A61K 8/64* (2013.01)
  - A61Q 7/00* (2019.01)
  - C07K 14/435* (2013.01)
  - C07K 16/18* (2013.01)
  - C07K 16/22* (2013.01)
  - C07K 16/24* (2013.01)
  - C07K 16/28* (2013.01)
  - A61K 2800/59* (2013.01)
-

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

모발 손상 치료 또는 예방, 또는 모발 성장 촉진 또는 모발 성장 향상에 효과적인 상당량의 미드카인 패밀리 단백질(midkine family protein) 및 국소 전달체, 첨가물 또는 진정제를 포함하며, 상기 미드카인 패밀리 단백질은 미드카인 및 플레이오토로핀(pleiotrophin)으로 이루어진 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 모발 손상 예방 또는 치료용 국소 제제.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서, 상기 제제는 모발 손상에 예민하거나 모발 손상 위험이 있는 환자의 진피 또는 피부에 투여하기 위해 제형화된 것을 특징으로 하는 국소 제제.

**청구항 3**

제 1 항에 있어서, 상기 제제는 모발 손상으로부터 고통받는 환자의 진피 또는 피부에 투여하기 위해 제형화된 것을 특징으로 하는 국소 제제.

**청구항 4**

제 1 항에 있어서, 상기 제제는 탈모의 치료 또는 예방용인 것을 특징으로 하는 국소 제제.

**청구항 5**

제 4 항에 있어서, 상기 탈모는 급성 형태의 탈모인 것을 특징으로 하는 국소 제제.

**청구항 6**

제 4 항에 있어서, 상기 제제는 세포 독성제 또는 세포 분열 억제제로 치료받고 있는 환자 또는 지정된 세포 독성제 또는 세포 분열 억제제로 치료받을 환자에 있어서 탈모의 치료 또는 예방용인 것을 특징으로 하는 국소 제제.

**청구항 7**

제 4 항에 있어서, 상기 탈모는 안드로겐성 탈모인 것을 특징으로 하는 국소 제제.

**청구항 8**

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미드카인 패밀리 단백질은 플레이오토로핀인 것을 특징으로 하는 국소 제제.

**청구항 9**

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미드카인 패밀리 단백질은 미드카인인 것을 특징으로 하는 국소 제제.

**청구항 10**

모발 손상 치료 또는 예방, 또는 모발 성장 촉진 또는 모발 성장 향상에 효과적인 상당량의 미드카인 패밀리 단백질(midkine family protein) 및 국소 전달체, 첨가물 또는 진정제를 포함하며, 상기 미드카인 패밀리 단백질은 미드카인 및 플레이오토로핀(pleiotrophin)으로 이루어진 군에서 선택된 것을 특징으로 하는, 모발 손상으로부터 고통받는 환자에서 모발 성장 또는 발모 촉진 또는 향상용 국소 제제.

**청구항 11**

제 10 항에 있어서, 상기 제제는 모발 손상으로부터 고통받는 환자의 진피 또는 피부에 투여하기 위해 제형화된

것을 특징으로 하는 국소 제제.

**청구항 12**

제 10 항에 있어서, 상기 제제는 탈모의 치료용인 것을 특징으로 하는 국소 제제.

**청구항 13**

제 12 항에 있어서, 상기 탈모는 급성 형태의 탈모인 것을 특징으로 하는 국소 제제.

**청구항 14**

제 12 항에 있어서, 상기 탈모로부터 고통받는 환자는 세포 독성제 또는 세포 분열 억제제로 치료받고 있는 환자 또는 지정된 세포 독성제 또는 세포 분열 억제제로 치료받을 환자인 것을 특징으로 하는 국소 제제.

**청구항 15**

제 12 항에 있어서, 상기 탈모는 안드로겐성 탈모인 것을 특징으로 하는 국소 제제.

**청구항 16**

제 10 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미드카인 패밀리 단백질은 플레이오토로핀인 것을 특징으로 하는 국소 제제.

**청구항 17**

제 10 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미드카인 패밀리 단백질은 미드카인인 것을 특징으로 하는 국소 제제.

**청구항 18**

화학치료(chemotherapy)로 인한 모발 손상 예방 또는 감소에 효과적인 상당량의 미드카인 패밀리 단백질(midkine family protein) 및 국소 전달체, 첨가물 또는 진정제가 포함하며, 상기 미드카인 패밀리 단백질은 미드카인 및 플레이오토로핀(pleiotrophin)으로 이루어진 군에서 선택된 것을 특징으로 하는, 화학치료를 받고 있거나 지정된 화학치료를 받을 환자의 모발 손상 감소용 국소 제제.

**청구항 19**

제 18 항에 있어서, 상기 제제는 화학치료를 받은 환자에게 국소투여를 위해 제제화된 것을 특징으로 하는 국소 제제.

**청구항 20**

제 18 항에 있어서, 상기 제제는 화학치료 시작 전에 지정된 화학치료를 받을 환자에게 국소 투여를 위해 제제화된 것을 특징으로 하는 국소 제제.

**청구항 21**

제 18 항에 있어서, 상기 제제는 화학치료 시작 전 및 후에 지정된 화학치료를 받을 환자에게 국소 투여를 위해 제제화된 것을 특징으로 하는 국소 제제.

**청구항 22**

제 18 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미드카인 패밀리 단백질은 플레이오토로핀인 것을 특징으로 하는 국소 제제.

**청구항 23**

제 18 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미드카인 패밀리 단백질은 미드카인인 것을 특징으로 하는 국소 제제.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 탈모가 진행되어 고통받거나 탈모가 진행되는 경향을 가진 인간과 같은 포유류에 있어서, 모발 손상 또는 모발의 가늘어짐을 치료 및 예방하고, 모발 성장을 촉진하기 위한 기술분야에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 모발 및 모발 성장

[0003] 모발은 우리의 신체 이미지에 필수적이고, 자부심(self-esteem) 및 자신감(self-confidence)에 있어서 엄청난 영향을 미칠 수 있다. 비-인간 포유류 중의 모발(hair)은 흔히 "털(fur)" 이라고 언급된다. 별도로 특별히 언급되지 않는다면, 또는 문맥이 달리 요구하지 않는다면, 본 명세서에 사용되는 "모발(hair)" 이라는 용어는 "털(fur)"을 포함한다. 또한 문맥이 달리 요구하지 않는다면, "모발(hair)" 이라는 용어는 눈썹, 눈꺼풀 가장자리, 겨드랑이 및 콧구멍 안쪽을 포함하는 포유류 신체의 어느 부분에 있는 모발도 포함한다. 따라서, 모발은 머리칼, 눈썹, 속눈썹, 솜털 또는 다른 신체 모발을 포함할 수 있다.

[0004] 각각의 모발은 두 개의 구조로 이루어진다: 모간(shaft) 및 모낭(follicle). 모간(hair shaft)의 주성분은 케라틴이다. 모간은 세 층의 케라틴을 포함하는데, 안쪽층, 즉 수질(medulla)은 존재하지 않을 수도 있다. 중간층, 즉 피질(cortex)은 모간의 대부분을 구성한다. 바깥층, 즉 큐티클(cuticle)은 겹쳐진 구조로서 뽀뽀하게 쌓여진 비늘의 형태를 형성한다. 색소 세포는 모발 자체에 특징적인 색깔을 나타내는 피질 및 수질을 통하여 분포한다. 모낭은 여러 층을 포함한다. 모낭의 하부에는 유두(papilla)라고 불리는 돌기가 있는데, 이는 모세혈관들 또는 작은 혈관들을 포함하며, 세포들에 영양을 공급한다. 모발의 살아있는 부분은 모구(bulb)라고 불리는 유두(papilla)를 둘러싼 부위로서, 오직 모세혈관들에 의해 영양을 공급받는 부분이다. 모구(bulb)에 있는 세포들은 매 23 내지 72시간 마다 분열하는데, 이는 신체의 다른 어떤 세포들보다 빠르다. 모낭은 내모근초(inner root sheath) 및 외모근초(outer root sheath)에 의해 둘러싸여 있다. 이들 두 개의 근초(sheath)는 자라나는 모간을 보호하고 틀을 잡아준다. 내모근초는 모간을 따라가다, 피지(sebum)를 생산하는 피지선(sebaceous gland)의 시작부 아래 또는 가끔씩은 아포크린 한선(apocrine scent gland)에서 끝난다. 외모근초는 피지선까지 내내 계속된다. 털세움근(erector pili muscle)은 피지선 아래에서 외모근초 주위의 섬유층까지 붙어있다. 이 근육이 수축하면, 모발은 서게 된다.

[0005] 인간 피부는 두 가지 형태의 모발로 이루어진다: 솜털(vellus hair) 및 종말털(terminal hair). 솜털은 짧고, 가늘고, "복숭아 솜털(peach fuzz)" 같은 신체 모발이다. 이는 양성 모두의 인간 신체 대부분에서 자라는 매우 부드럽고, 일반적으로 옅은 색을 띄고, 짧은 모발이다. 일반적으로 솜털은 길이가 2 cm 보다 작고, 솜털이 자라기 시작하는 모낭은 피지선까지 연결되지 않는다. 솜털을 보기 어렵게 하는 종말털을 적게 가지고 있는 여성 및 어린이에게서 가장 쉽게 관찰된다. 또한 이는 초기-청소년(pre-adolescents) 및 남성-패턴 대머리를 나타내는 남성에게서 나타난다. 종말 또는 "안드로겐" 모발은 성장된 모발인데, 이는 일반적으로 솜털보다 더 길고, 더 거칠고, 더 두껍고, 더 진한 색을 띤다. 또한, 종말털에서의 성장 단계는 일반적으로 더 긴 성장기(anagen phase) 때문에 솜털에서보다 더욱 분명하다. 종말털은 피지선과 연관되어 있다. 사춘기에는 몇몇 솜털이 종말털 내에서 성장할 수도 있다. 남성-패턴 대머리와 같은 다른 조건하에서, 종말털은 솜털 같은 상태로 되돌아갈 수도 있다.

[0006] 모발 성장에는 세 가지 연속적인 단계가 있다: 퇴행기(catagen), 휴식기(telogen) 및 성장기(anagen). 성장기(anagen)는 모발의 뿌리에 있는 세포들이 빠르게 분열하는 동안 일어나는 모발의 활발한 성장 단계이다. 성장기 모발은 피하지방에 깊이 고정되고, 쉽게 빠지지 않는다. 새로운 모발이 형성되면, 이는 곤봉상모(club hair)를 모낭 위로 밀어내고, 이는 결국 빠지게 된다. 이 단계 동안, 모발은 매 28일 마다 약 1 cm 씩 자란다. 성장 활성 단계에 있는 두피 모발은 2-6년 동안 머무른다. 특정 길이 이상 모발이 자라는데 어려움을 가진 사람들은 짧은 성장기를 가질 것이고, 반면에 빨리 더 길게 모발이 자랄 수 있는 능력을 가진 사람들은 더 긴 성장기를 가질 것이다. 인간에 있어서, 팔, 다리, 속눈썹 및 눈썹에 있는 모발은 일반적으로 머리 또는 두피 모발에 비해 짧은 성장기를 가진다. 퇴행기(catagen)는 인간에서 약 2-3주 정도 지속되는 과도기적 단계인데, 그 동안 성장은 멈추고, 곤봉상모("club" hair)를 형성한다. 휴식기(telogen)는 두피를 위하여는 약 100일 동안 지속되고, 다른 신체 모발을 위하여는 더 오래 지속되는 휴식 단계이다. 휴식기 동안, 모낭은 휴식을 취하고 곤봉상모(club hair)가 형성되는데, 성장기에 있는 모발과 비교하여, 휴식기에 있는 모발은 더욱 피부 상부에 위치하고,

쉽게 빠질 수 있다. 휴식기 모발의 뿌리는 뚜렷하게 단단하고, 딱딱하고, 건조하며, 하얀 물질로 이루어져 있다. 휴식기 모발의 빠짐은 정상적이며, 휴식기에는 매일 75 개 이상의 모발이 인간 두피로부터 빠진다. 대략 같은 수의 모낭이 매일 성장기에 들어감으로써, 빠진 모발은 대체된다. 정상적인 두피는 언제나 대략 80% 내지 90%의 모낭이 성장기에 있고, 약 1% 내지 3%가 퇴행기, 즉 퇴화를 겪고, 약 5% 내지 10%가 휴식기에 있다.

[0007] 모발 손상 및/또는 모발 성장 감소 조건

[0008] 모발 손상 또는 모발 가늘어짐에는 빠진 모발을 대체하는 능력이 감소되는 결과를 가져오거나, 빠진 모발이 대체되지 않고 빠짐이 증가하는 결과를 가져오는 어떠한 조건이라도 포함되는데, 예를 들면, 잘 끊어지는 모발 성장, 가는 모발 성장, 짧은 모발 성장, 드문드문 난 모발 성장, 탈모 또는 모발 탈색이 있다. 일례로, 모발 주기는 가속화되는 모발 손상에 이르는 것을 조절할 수 없게 되는데, 이는 일시적이거나 영구적일 수 있다. 본 명세서에서 사용된 "탈모(alopecia)"라는 용어는 별도로 특별히 언급되지 않는다면, 또는 문맥이 달리 요구하지 않는다면, 모발 손상을 언급하기 위해서 사용되고 있다.

[0009] 탈모는 다양한 원인들을 갖는다. 유전적인 안드로겐성 탈모는 탈모의 가장 흔한 형태이다: 이는 모발 볼륨감의 감소를 나타내거나, 또는 심지어 대머리가 되고, 남성의 약 70% 이상이 영향을 받는다. 급성 탈모는 화학치료, 스트레스, 극심한 영양실조, 철분 결핍, 호르몬 장애, AIDS 또는 급격한 조사(irradiation)와 연관될 수 있다. 자가 면역 기원(세포 매개 기작)인 것처럼 보이는 원형탈모(alopecia areata)는 신체의 하나 또는 그 이상에 있는 서로 다른 크기의 "탈모반(patches)"에 특징이 있다. 전두탈모(alopecia totalis)는 전체 두피로 확장되는 원형탈모의 한 형태를 언급하고, 전신탈모(alopecia universalis)는 전체 신체로 확장되는 원형탈모의 한 형태를 언급하고 있다. 기계적으로, 탈모의 모든 형태에 있어서, 모발 손상은 모낭이 성장기에 진입하는데 늦거나 실패하거나, 또는 모간의 형성이 감소하는 것과 같이 성장기에 모낭을 유지하는데 실패하는 것처럼 환원 능력이 늦어지거나 완전히 없어지는 것과 직접적으로 연관되어 있다. 모발은 성장기에 충분한 성장을 이루기 전이라도 퇴행기로 들어갈 수도 있는데, 이렇게 되면 짧고 가는 상태를 유지하게 된다(즉, "모발 가늘어짐"). 화학치료제, 방사선치료제 및 다른 의학제제는 치료의 부작용으로서 모낭의 괴사 또는 세포자살(apoptosis)을 유도할 수도 있고, 또한 성장기에 모낭이 진입하는 것을 막을 수도 있다. 일례로, 알킬화 제제, 예를 들어, 테모졸로마이드(temozolomide), 부설판(busulfan), 이포사마이드(ifosamide), 멜파란 하이드로클로라이드(melphalan hydrochloride), 카머스틴(carmustine), 로머스틴(lomustine) 또는 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 및 항대사물질, 예를 들어, 5-플루오로우라실(5-fluorouracil), 카페시타빈(capecitabine), 겐시타빈(gemcitabine), 플록스우리딘(floxuridine), 데시타빈(decitabine), 머캅토프린(mercaptopurine), 페메트렉스드 디소듐(pemetrexed disodium), 메토티렉세이트(methotrexate) 또는 다카르바진(dacarbazine), 및 천연물, 예를 들어, 빈크리스틴(vincristine), 빈블라스틴(vinblastine), 비노렐빈 타르트레이트(vinorelbine tartrate), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 익사베필론(ixabepilone), 다우노루비신(daunorubicin), 에피루비신(epirubicin), 독소루비신(doxorubicin), 이다루비신(idarubicin), 미톡산트론(mitoxantrone), 미토마이신(mitomycin), 닥티노마이신(dactinomycin), 이리노테칸(irinotecan), 토폠테칸(topotecan), 에토포사이드(etoposide), 테니포사이드(teniposide), 에토포사이드 포스페이트(etoposide phosphate) 또는 블레오마이신 설페이트(bleomycin sulfate), 및 생물학제제, 예를 들어, 필그라스티움(filgrastim), 페그필그라스티움(pegfilgrastim), 베바시주맙(bevacizumab), 사르그라마스티움(sargramostim) 또는 파니투무맙(panitumumab), 및 호르몬 또는 호르몬 관련 제제, 예를 들어, 메게스트롤 아세테이트(megestrol acetate), 플루옥시메스테론(flouxymesterone), 루프롤라이드(leuprolide), 옥트레오타이드 아세테이트(octreotide acetate), 타모시펜 시트레이트(tamoxifen citrate) 또는 플럭시메스테론(fluxymesterone), 및 다른 치료 제제, 예를 들어, 소라페닙(sorafenib), 엘로티닙(erlotinib), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 텍스라족산(dexrazoxane), 아나그렐라이드(anagrelide), 이소트리티노인(isotretinoin), 벅사로틴(bexarotene), 보리노스타트(vorinostat), 아드리아마이신(adriamycin), 사이토산(Cytoxan), 택솔(taxol), 류코보린(leucovorin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 및 앞서 언급한 제제들의 조합은 일시적 또는 영구적인 탈모를 유도하는 것으로 알려져 있다.

[0010] 앞서 언급한 인자들 중 어느 것에 의해서라도 야기되는 탈모는 많은 환자들에게 낮은 자부심 및 걱정거리의 원인이 된다. 암에 대한 화학치료 또는 방사선 치료를 겪는 동안, 탈모는 치료의 다른 부정적인 부작용, 예를 들어, 메스꺼움, 피부 발진 등과 함께 불편함을 일으킨다. 화학치료를 받은 환자들을 포함해서 많은 탈모 환자들은 머리가 벗겨지거나 가늘어진 부분을 가리기 위해서 가발, 부분 가발, 스카프, 모자 또는 터번을 사용하게 된다. 모발 손상으로부터 오는 고통은 다른 사람들과 다르게 보이므로 다른 사람에 의해 조롱거리가 되어 종종 곤란함과 두려움을 경험하게 한다. 일부는 속눈썹 및/또는 눈썹이 없는 것을 가리기 위한 시도로서, 큰 사이즈의

안경을 쓰기도 한다. 일부 환자들에게 탈모는 우울증을 유발하기도 한다.

[0011] 탈모의 동물 모델

[0012] 인간에게 있어서 유용한 탈모 모델은 여러 가지가 있는데, 이는 탈모에 대한 약효 및 다른 모발 성장 촉진 치료를 시험하는데 사용하기 위하여 본 기술 분야에서 알려져 있다.

[0013] 예를 들면, 짧은 꼬리 원숭이(stumptailed macaque)는 인간의 안드로겐성 탈모와 많은 부분에 있어서 유사한 유전적인 대머리 특성을 가지고 있는데, 이는 주기 진행을(휴식기에서 재성장기 및 재성장기에서 늦은 성장기) 및 모낭 크기의 전반적인 변화를 포함하는 모낭의 주기 변화율에 대한 형태적 평가를 하는데 사용된다. 또한, 이들 영양류는 화합물의 약효에 대한 상당히 좋은 예측자인데, 예를 들면, 안드로겐성 탈모에 있어 미녹시딜(minoxidil)의 약효를 시험하기 위해 사용되었다. 미녹시딜 국소 치료의 중단은 휴식하는 모낭 부분에 있어 모낭수직절편(folliculograms)의 증가와 함께, 모발이 벗겨지는 과정이 재발되는 결과를 가져왔다. 이러한 치료의 포기는 미녹시딜을 다시 재적용하는 경우에 있어서, 명백하게 모발 재성장에 있어서는 아무런 영향이 없었다. 상기 치료는 재성장기에 있어서 첫번째 처리 단계와 유사한 결과를 나타냈다. 4년 동안 미녹시딜의 계속적인 국소 치료는 동물에 있어서 전신 또는 국소 부분에 대해 부작용을 나타내지 않았다(Brigham *et al*, *Clin. Dermatol* 6, 177-187 (1998); Sundberg *et al*, *Exp. Mol. Pathol.* 67, 1 18-130 (1999)). 상기 문헌은 전문에 걸친 참고 문헌으로서 상기 내용을 일부 인용한다.

[0014] 총괄하여, 마우스 모델에 대한 연구로부터 얻은 사실들은 원형탈모가 자가면역질환이라는 것을 뒷받침하고, 저절로 발생하거나 유도된 원형탈모가 여러 설치류 모델에 확인되었다. 예를 들면, 던디 시험용 탈모 쥐(Dundee Experimental Bald Rat; DEBR)는 최초의 설치류 모델로서, 발전된 형태의 저절로 발생하는 원형탈모를 입증하였고, 원형 탈모 민감성 유전자 위치에 대한 후보군을 확인하기 위해서 사용되었다(Michie *et al*, *Br J Dermatol*, 125, 94- 100, 1991 , 참고문헌으로 일부인용). 가장 널리 밝혀지고 쉽게 접근가능한 원형탈모 모델은 C3H/HeJ 마우스 모델이다(Sundberg *et al.*, *J Invest Dermatol.*, 102, 847-56, 1994, 참고문헌으로 일부인용). 나이 든 C3H/HeJ 마우스(3-5 개월 연령이나 더 나이 든 암컷 및 6개월 이상 연령의 수컷)가 인간 원형탈모의 병리조직학적 및 면역조직학적 특징으로 발전했다. 탈모는 널리 퍼지면서 발전하거나, 꽤 나이 든 동물의 등부위 표면에 원형으로 발전한다. 조직학적으로, 비반흔성 탈모(non-scarring alopecia)에 있어서, 주로 세포독성 또는 세포 분열 억제 (CD8+) 및 보조 (CD4+) T-세포로 구성된 단핵세포에 의해 둘러싸인 성장기 모낭에서 제한적으로 변화가 일어나고, 이는 모낭 및 모간의 장애와 관련되어 있다. 연관된 C3H/HeJ 마우스의 계통 추적을 통해, 비반흔성 탈모는 어린 연령의 암컷에서 우세한, 유전되고 복잡한 다유전성 질환일 수도 있다는 것을 알아냈다. 원형탈모를 가진 C3H/HeJ 마우스는 현재의 원형탈모 치료 효과에 대한 연구, 밝혀진 원형탈모에 있어서 새로운 치료 형태의 유효성 및 안정성 프로파일에 대한 연구 및 질환의 시작을 방지하기 위하여 원형탈모의 발생에 대한 다양한 인자들의 영향을 평가하는데 사용될 수 있다.

[0015] 또한, Paus *et al*, *Am. J. Pathol.* 144, 719-734 (1994)에는 급성 탈모에 대한 설치류 모델에 대해 언급하고 있는데, 이는 전문에 걸친 참고문헌으로서 상기 내용을 일부 인용한다. 상기 모델에서, 탈모는 C57 BL/6 마우스에 사이클로포스파미드(cyclophosphamide)를 단일 복강 내 주입에 의해 유도되었다. 털이 빠진 C57 BL/6 마우스에서, 모낭은 성장기와 동시성(synchronized)을 가진다. 털이 빠진 후 9일 째에, 모든 모낭은 성장기 VI 모낭으로 성숙되고, 피부는 회색에서 검은색을 띤 모간에 의한 특징을 보인다. 조직학적으로, 거시적으로, 그리고 기능적으로 털빠짐 유도된 성장기 VI 모낭은 자연적으로 발생된 성장기 모낭과 구분이 되지 않는다. 털이 빠진 후 약 16일 째 쯤, 털이 빠진 동물들에서 모낭 퇴행이 모간의 손상 없이 일어나고, 피부색은 검은색에서 분홍색으로 변하는데, 이는 퇴행기가 유도되고 멜라닌 형성이 중단된다는 것을 나타낸다. 퇴행기 모낭의 발전은 피부색이 검은색에서 옅은 회색으로 변화함에 따라 거시적으로 확인되고, 처음에는 목 부분, 그 후에는 옆구리 및 꼬리 부분에 나타나는 큰 물결무늬가 생긴다. 털이 빠진 후 20일 째에, 모든 모낭은 다시 휴식기에 들어가는데, 피부색이 회색에서 분홍색으로 변화되는 특징을 나타낸다. 털이 빠진 후 9일 째에 C57 BL/6 마우스에 사이클로포스파미드(cyclophosphamide)를 투여하면, 동물들에서는 농도 의존적으로 급성 탈모에 대한 빠르고 재생가능한 가시적 신호를 보이는데, 여기에는 털의 현저한 손상 및 12-14일에 나타나는 회색 피부에 이르는 탈색의 특징을 나타내는, 정상보다 이른 성장기의 종결을 포함한다. 이와 같이, 목 부분의 모낭은 일반적으로 사이클로포스파미드 처리 후 3-5일이면 퇴행기에 들어간다. 또한, 동물들의 등에 있는 모간은 12-14일 정도에는 문지르면 쉽게 제거되고, 15일 정도에는 등 표면의 60% 정도에서 탈모를 나타낸다. 색깔 변화 및 사이클로포스파미드에 의해 유도된 탈모는 성장기 VI 모낭에서 성장기 및 퇴행기의 영양 부족 형태가 유도됨을 나타낸다. 또한, 사이클로포스파미드-처리 동물에 있어서, 모낭은 분홍색 피부를 증거로, 빠르게 휴식기로 진행되고, 모낭의 손상으로 인해 털의 손상이 빠르게 진행된다. 휴식기는 다음의 사이클로포스파미드 처리로 짧아지고, 정상 휴식기 모낭은 다음

모발 주기로 진입하므로, 동물들은 새로운 모간을 16-20일에 발생시키는데, 즉 처리 후 약 7-10일 내에 발생된다. 새롭고 정상적으로 색소를 내는 모간을 생산할 시간이 없는, 영양이 부족한 성장기 모낭의 존재로 인해, 이러한 새로운 모간은 종종 탈색된다. 후에, 색소가 있는 모간이 발생한다.

[0016] 모발 손실 및/또는 모발 성장 감소 조건에 대한 치료

[0017] 탈모에 대한 현재 치료제는 국소치료제인 미녹시딜(minoxidil) 및 그 유도체를 포함하는데, 예를 들면, 미국특허번호 4,139,619 및 4,596,812, 유럽특허번호 EP-0353123, EP-0356271, EP-0408442, EP-0522964, EP-0420707, EP-0459890 및 EP-0519819, 스피로노락톤(spironolactone), 시프로테론 아세테이트(cyproterone acetate), 플루타미드(flutamide), 피나스테라이드(finasteride), 프로게스테론(progesterone) 또는 에스트로겐(estrogen)이 포함된다. 피나스테라이드(finasteride) 및 미녹시딜(minoxidil)과 같은 항-안드로겐 제제는 안드로겐성 탈모를 치료하는 것으로 알려져 있다. 이러한 치료는 광범위하게 적용되지 않는다. 예를 들면, 화학치료제로 치료하는 동안에는 상기 치료제는 모발 손상을 막지 못할 수도 있다. 반면, 상기 화합물은 원하지 않는 부작용을 일으킬 수도 있다. 예를 들어, 미녹시딜은 잠재적인 혈관확장제이다. 또한, 효과적인 결과를 얻기 위해서, 환자들은 상기 화합물을 자주 투여할 것을 요구받을 수도 있다. 예를 들면, 미녹시딜 국소 치료의 중단은 휴식하는 모낭 부분에 있어 모낭수직절편(folliculograms)의 증가와 함께, 일반적으로 모발이 벗겨지는 과정이 재발되는 결과를 가져오므로, 미녹시딜은 매우 순간적인 효과를 제공한다. 또한 미녹시딜은 2% 농도로 매일 2번씩 투여하도록 권장된다. 피나스테라이드(finasteride)는 경구 투여로 미녹시딜에 비해 개선되었고, 이용가능한 최상의 치료제로 여겨지는데도 불구하고, 모발이 벗겨진 남성 환자의 약 35% 이상이 상기 약물에 거의 반응하지 않는 것으로 나타났다. 또한 피나스테라이드는 몇몇 사용자에게 심각한 부작용을 일으킬 수도 있는데, 상기 약물의 사용 후에 많은 남성 사용자에게서 발기 부진, 무기력, 성욕 감퇴 또는 여성유방증(gynecomestica)이 나타나는 것으로 보고된다. 상기 부작용으로 고통받는 남성에게 있어서, 피나스테라이드를 중단한 후에도 부작용이 사라지지 않을 수도 있다.

[0018] 또한, 예를 들면, 트라보프로스트(travoprost) 및 보프로스토(voprostol) 같은 다양한 프로스타글란딘(prostaglandin) 유도체가 안드로겐성 탈모 치료에 있어서 사용되었다고 개시되어 있고, 이들 역시 잦은 투여가 요구되는데, 예를 들면 적어도 매일 투여해야 한다. 한편 트라보프로스트의 1회 투여량은 미국특허공보 20100190853에 기재되어 있다. 또한 프로스타글란딘 유도체는 화학치료와 관련된 탈모의 치료에도 사용된다고 알려져 있는데, 예를 들어 미국특허공보 20110002286에 기재되어 있다. 프로스타글란딘 유도체는 여러 좋지 않은 부작용을 나타낼 수 있는데, 예를 들면, 염증 매개 근육 수축, 칼슘 이동, 호르몬 조절 및 세포 성장 조절 등이 있다.

[0019] 미드카인(Midkine) 패밀리의 단백질

[0020] 미드카인(Midkine; MK)은 레티노산(retinoic acid)과 함께 배아 종양 세포(embryonic tumor cells; EC)의 분화 유도 과정에서 일시적으로 발현되는 유전자 산물로서 최초로 발견된 성장/분화 인자이다. MK는 넓은 범위의 불리하거나 유익한 생물학적 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. MK의 발현은 인간 암세포에서 증가되는데, 이는 식도암, 갑상선암, 방광암, 대장암, 위암, 췌장암, 흉부암, 간암, 폐암, 유방암, 신경세포종(neuroblastoma), 교모세포종(glioblastoma), 자궁암, 난소암 및 윌름스 종양(Wilms' tumor)을 포함하고, 이는 암세포의 생존 및 전이를 촉진하고 신혈관형성(neovascularization)을 촉진한다고 여겨진다. 또한, MK는 대식세포(macrophages) 및 호중성 백혈구(neutrophil)와 같은 염증 세포의 전이를 촉진하는 것으로 알려져 있는데, 이는 염증반응을 유발한다. 또한 MK는 자궁내막증(endometriosis) 진행 중에 배양된 자궁내막 세포의 증식을 촉진한다고 알려져 있다. 따라서, MK 억제제, 예를 들어, 항체, 앵타머(aptamer) 또는 MK 단백질이나 RNA를 표적화하는 RNAi가 관절염(arthritis), 자가면역질환, 류마티스 관절염, 골관절염(osteoarthritis), 다발성 경화증, 수술 후 유착, 염증성 대장염, 건선, 루푸스, 천식, 호중성 백혈구 기능 이상 및 자궁내막증과 같은 넓은 범위의 염증 질환의 치료에 사용된다고 개시되어 있다.

[0021] 또한, MK의 유익한 효과들도 알려져 있는데, 상기 MK는 허혈성 질환에 있어서 혈관 손상 및 초기 사구체신염(nephritis) 후에 뒤따르는 초기 내막 형성을 촉진하고, 류마티스 환자에 있어서 수술 후 유착을 감소시키는데 관련되어 있다. 따라서, MK 단백질은 뇌일혈(cerebral ischemia), 허혈성 심질환(cardiac ischemia), 혈관재건술(vascular reconstruction surgery) 이후 협착, 심장 관상동맥 폐색 질환, 뇌졸중, 신장 혈관 폐색 질환, 말초 혈관 폐색 질환 및 동맥경화증에 사용된다고 개시되어 있다.

[0022] 플레이오토로핀(Pleiotrophin; PTN 또는 HB-GAM)은 MK와 아미노산 서열 수준에서 약 50% 동일성을 갖는 미드카인 패밀리의 단백질이다. MK 및 PTN 모두 높은 함량의 시스테인 및 염기성 잔기로 구성된다. 10개의 시스테인 잔



기 모두 MK 및 PTN에서 보존되어 있고, 구조적으로 둘 다 N-도메인 및 C-도메인으로 나뉘어져 있다. NMR 분석 결과, 이들 두 개의 분자들은 매우 유사한 3차원 구조를 가진다. 각각의 도메인은 세 개의 β-시트로 구성되는데, 이는 유연성 링커 부위에 연결되어 있다. 콘드로이틴 설페이트(chondroitin sulfate) 및 헤파린에 결합하는데 중요하다고 여겨지는 K79, R81 및 K102는 두 개의 단백질 사이에 보존되어 있다. 또한, MK 및 PTN은 3차원 구조를 공유하는데, 상기 이러한 염기성 잔기는 단백질 표면 근처에 존재한다. 따라서, PTN은 MK와 같이 이전에 의학적 지식에 대해 개시되어 있다.

[0023] 만약 공개된 어떤 선행기술이라도 본 명세서에 대해 언급되었다면, 그러한 참고문헌은 호주 또는 어디에서나 흔한 일반적인 지식 또는 배경기술의 일부라고 인정되지는 않는다고 이해되어야 한다.

**선행기술문헌**

**특허문헌**

[0024] (특허문헌 0001) 미국특허번호 4,139,619

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0025] 본 발명은 모발 손상 치료 또는 예방 및/또는 모발 성장 촉진 및/또는 모발 성장 향상에 효과적인 상당량의 미드카인 패밀리 단백질(midkine family protein) 및 국소 전달체, 첨가물 또는 진정제를 포함하는 국소 제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0026] 또한, 본 발명은 모발 손상 예방 및/또는 모발 성장 촉진 및/또는 모발 성장 향상에 효과적인 상당량의 미드카인 패밀리 단백질(midkine family protein) 및 국소 전달체, 첨가물 또는 진정제가 포함된 제제를 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 모발 손상 치료 또는 예방 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0027] 또한, 본 발명은 모발 손상 예방 및/또는 모발 성장 촉진 및/또는 모발 성장 향상에 효과적인 상당량의 미드카인 패밀리 단백질(midkine family protein) 및 국소 전달체, 첨가물 또는 진정제가 포함된 제제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는 모발 손상으로부터 고통받는 환자에서 모발 성장 또는 발모를 촉진하거나 향상시키는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0028] 또한, 본 발명은 화학치료로 인한 모발 손상 예방 또는 감소에 충분한 시간 및 조건 하에서 상당량의 미드카인 패밀리 단백질(midkine family protein) 및 국소 전달체, 첨가물 또는 진정제가 포함된 제제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는 화학치료를 받고 있거나 지정된 화학치료를 받을 환자에서 모발 손상을 감소시키는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

**과제의 해결 수단**

[0029] 본 발명에 있어서, 본 발명자들은 단백질-기반의 제제, 예를 들면, 환자에게 국소 투여하기 위한 제제를 개발하고자 하였는데, 이는 모발 손상에 대해 예민하거나 모발 손상으로 고통받는 환자에 있어서, 모발 성장 또는 모발 성장의 시작을 향상시키기 위한 것이다. 또한 본 발명자들은 효과적인 국소의 단백질-기반 제제를 개발하고자 하였는데, 이는 일반적으로 외용제제는 진피에 제공된다는 장애물에도 불구하고, 피부에 쉽게 적용할 수 있고 효력을 미칠 수 있는 제제에 관한 것이다.

[0030] 본 발명자들은 기본적으로 모발 손상으로 고통받는 나이 든 마우스, 예를 들어, 모발이 벗겨진 부위 또는 탈모 부위가 형성된 마우스로 이루어진, 모발 손상에 대한 동물 모델을 개발하였다. 본 발명자들은 동물 모델에 미드카인(midkine) 또는 플레이오토로핀(pleiotrophin) 단백질의 국소 적용이 모발이 벗겨진 부위 또는 탈모 부위에서 모발 성장 또는 모발 성장의 재개를 유도한다는 것을 알아냈다. 이러한 동물 모델에 있어서, 미드카인(midkine) 또는 플레이오토로핀(pleiotrophin)의 국소 제제는 비경구 제제보다 모발 성장 촉진 효과에 있어서 우수하다는 것이 밝혀졌다.

[0031] 또한, 본 명세서에서 제공되는 결과에 따르면, 미녹시딜(minoxidil)과는 상반되게, 미드카인(midkine) 및 플레이오토로핀(pleiotrophin)은 성장기의 모낭과 같도록 모발을 깎은 건강한 동물에서는 모발 성장을 눈에 띄게 촉진하는데 실패했고, 탈모에 대한 아무런 치료 징후를 나타내지 않았다. 이는 미드카인(midkine) 및 플레이오토

로핀(pleiotrophin)이 진피 돌기(papillae)의 혈관이완(vasodilatory) 효과를 보이지 않는 미녹시딜(minoxidil) 보다 더 특이적인 기작에 의해 작용할 수도 있다는 것을 나타낸다. 이렇게, 미드카인 패밀리 단백질에 의해 촉진되는 털 재생장은 성장기를 확장시키거나, 그렇지 않으면 다음 모발 주기의 정상 휴식기 모낭으로 재진입시키기 위한 모낭의 미드카인 항-세포자살(apoptotic) 효과로부터 발생할 수도 있다.

[0032] 본 발명으로 이어지는 이전의 연구에서는 화학치료-유도된 탈모(chemotherapy-induced alopecia; CIA) 동물 모델을 사용하였는데, 이는 Paus et al, Am. J. Pathol. 144, 719-734 (1994)에 언급되어 있고, 상기 문헌은 전문에 있어서 본 명세서를 일부 인용한다. 본 출원인은 모든 동물들의 모발을 깎고 왁스칠하여 임의의 추출 시험을 수행하였고, 5개 그룹의 동물들에게는 미드카인 단백질 국소 제제를 사이클로포스파미드(cyclophosphamide) i/p 주입 전 7일 동안 그리고 주입 후 19일 동안 매일 투여하였고, 다른 2개 그룹의 동물들에게는 미드카인 단백질 국소 제제를 사이클로포스파미드(cyclophosphamide) i/p 주입 후 19일 동안 매일 투여하였다. 대조군 마우스는 식염수로 위약 시험을 하였다. 본 명세서에 제시한 결과는 화학치료 전 또는 화학치료 전후에 미드카인 패밀리 단백질, 예를 들면, MK 및/또는 PTN의 국소 투여가 심각한 털 손상을 크게 감소시키는 것으로 나타났다. 즉, 이는 화학치료제의 투여 후 모든 시점에서 모발 성장을 촉진하였다. 또한, 미드카인 패밀리 단백질의 처리는 사이클로포스파미드(cyclophosphamide)로 처리한 후, 성장기에 있어서 모낭의 비율을 더 많이 유지하였는데, 이는 위약 시험한 그룹보다 미드카인 패밀리 단백질을 처리시 검은색 또는 어두운 회색 피부를 가진 동물이 더 많아진다는 사실로 입증된다. 이는 성장기 모낭에서 항-세포자멸 효과가 일어난다는 것을 나타낸다. 이러한 유익한 효과들은 모낭이 아직 회복되지 않았을 때, 화학치료 후 즉각적으로 검출가능하고, 화학치료 후 모낭 회복 후기에는 중단된다. 또한 본 명세서에 제시한 결과는 미드카인 패밀리 단백질, 예를 들면, MK 및/또는 PTN의 국소 투여가 화학치료 후 적어도 모낭의 회복을 향상시킨다는 사실을 나타내는데, 이는 위약 시험을 받은 개체와 비교해서 탈모의 발생 정도가 감소된다는 것으로 입증된다. 따라서, 화학치료 후, 미드카인 단백질로 매일 국소 처리한 동물은 처리를 하지 않은 동물보다 전체적으로 모발 손상이 적고, 화학치료 전후에 미드카인 단백질로 처리한 동물에 있어서는 모발 손상 감소 정도가 거의 비슷한 효과를 나타낸다. 또한, 화학치료 전 또는 후에 미드카인 치료를 받은 개체는 모낭 회복기 동안 높은 모발 성장율을 나타내는데, 이는 미드카인 처리 후, 성장기를 확장시키거나, 그렇지 않으면 다음 모발 주기의 정상 휴식기 모낭으로 재진입시키기 위한 모낭의 미드카인 항-세포자살(apoptotic) 효과를 나타낸다.

[0033] 본 명세서에 언급된 모발 손상된 나이 든 마우스 모델에 대한 방법은 안드로겐성 탈모에 대한 짧은 꼬리 원숭이(stump-tailed macaque) 21-23 모델 및/또는 구진성 무모증(papular atrichia)의 털이 없는(hr/hr) 모델을 포함하는 인간의 탈모에 대한 다른 동물 모델에서 시험하도록 적용가능하다고 이해된다.

[0034] 따라서, 본 명세서에 제공된 결과는 모발 성장을 촉진 및/또는 모발 손상을 감소 및/또는 모발 가늘어짐을 감소 및/또는 모발 손상을 예방 및/또는 모발 가늘어짐을 예방 및/또는 모발 손상을 지연 및/또는 모발 가늘어짐을 지연시키는 데 있어서, 예를 들면, 나이 든 환자들, 안드로겐성 탈모 또는 급성 탈모와 같은 탈모로부터 고통받는 환자들에게 적용하기 위한, 미드카인 패밀리 단백질을 포함하는 조성물의 용도를 뒷받침한다. 전형적으로, 탈모의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명의 효과적인 조성물은 국소 투여를 위하여 제제화되었으나, 일반적으로 화학치료제와 같이 비경구적으로 투여되는 급성 탈모에 대한 세포 독성제(cytotoxic agent) 또는 세포 분열 억제제(cytostatic agent)와 함께 동시 투여하기 위한 비경구적 제제로 이용할 수도 있다.

[0035] 따라서, 본 발명의 일 실시예에서는 모발 손상 예방 및/또는 모발 성장 촉진 및/또는 모발 성장 향상에 효과적인, 미드카인, 플레이오토로핀(pleiotrophin) 또는 미드카인이나 플레이오토로핀의 변형물이나 유도체와 같은 상당량의 미드카인 패밀리 단백질을 포함하는 제제, 예를 들면, 국소 제제 및 국소 전달체, 첨가물 또는 진정제(emollient)를 제공한다. "국소 제제"란 포유동물의 진피에 외부적으로 적용할 수 있거나, 진피에 적용하는 제제를 의미한다. 예를 들면, 상기 제제는 발전된 남성-패턴 대머리로부터 고통받거나 위험이 있는 환자와 같이, 모발 손상에 민감하거나 모발 손상의 위험이 있는 남성 환자의 진피 또는 피부에 투여하는데 유용할 수도 있다. 다른 실시예에서는, 본 발명의 제제는 질병 또는 모발 손상과 관련된 조건, 예를 들면, 탈모, 특히 급성 탈모나 안드로겐성 탈모로부터 고통받는 환자의 진피 또는 피부에 투여하는데 유용하다.

[0036] 일 실시예에서는, 국소 제제는 모발 손상 치료나 예방 및/또는 모발 성장 촉진 및/또는 모발 성장 향상에 효과가 있는 상당량의 미드카인 패밀리 단백질 및 국소 전달체, 첨가물 또는 진정제를 포함한다. 바람직하게는, 모발 손상에 민감하거나 모발 손상의 위험이 있는 환자의 진피 또는 피부에 투여하거나, 모발 손상으로 고통받는 환자의 진피 또는 피부에 투여하기 위한 제제이다. 상기 국소 제제는 탈모, 예를 들면, 탈모의 급성 형태 또는 안드로겐성 탈모의 치료 또는 예방에 적합한 것임을 확인할 수 있다. 예를 들면, 상기 제제는 세포 독성제 또는 세포 분열 억제제로 치료받거나, 지정된 세포 독성제 또는 세포 분열 억제제로 치료받을 환자에 있어서 탈

모의 치료 또는 예방에 사용될 수도 있다. 상기 미드카인 패밀리 단백질은 미드카인, 플레이오토로핀, 미드카인-유사 단백질 또는 절단된 미드카인 단백질일 수도 있다.

[0037] 본 발명은 모발 성장을 향상시키기 위한, 치료적으로 유효량의 미드카인 패밀리 단백질, 예를 들면, 유효량의 미드카인 단백질 또는 플레이오토로핀 단백질 또는 생물학적으로-활성화된 변형물을 포함하는 개선된 국소 제제들을 제공한다. 본 발명의 국소 제제들은 안드로겐성 탈모, 급성 탈모, 원형탈모, 전두탈모 및 전신탈모를 포함한 탈모 예방 또는 치료에 특히 유용하다. 바람직하게는, 본 발명의 국소 제제들은 안드로겐성 탈모의 치료를 위한 것이다. 더 바람직하게는, 본 발명의 국소 제제들은 모발 손상을 야기하는 세포 독성 또는 세포 분열 억제 화합물, 특히 HIV-1로 감염된 환자에게 투여하는 것과 같이, 화학치료제, 방사선치료제 또는 항바이러스 화합물로 치료받은 환자에 있어서, 급성 탈모 치료를 위한 것이다. 또한, 바람직하게는, 본 발명의 국소 제제들은 모발 손상을 야기하는 세포 독성 또는 세포 분열 억제 화합물, 특히 HIV-1로 감염된 환자에게 투여하는 것과 같이, 화학치료제, 방사선치료제 또는 항바이러스 화합물로 치료받은 환자에 있어서, 급성 탈모의 예방을 위한 것이다.

[0038] 본 발명의 국소 제제들은 안드로겐성 탈모 또는 남성 패턴 대머리로부터 고통받거나 발전할 소인을 가진 환자들 및/또는 모발 손상을 야기하는 세포 독성이나 세포 분열 억제 화합물로 치료를 겪게 되거나 그러한 치료를 겪고 있는 환자들에 있어서, 모발 성장 촉진을 위해 유용하다고 이해된다.

[0039] 또한, 본 발명의 국소 제제들은 다양한 형태의 치료제 또는 전달체와 양립할 수 있다고 이해되는데, 이는 조합하거나, 연속적으로 또는 동시에 또는 부수적으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 미드카인 패밀리 단백질을 포함하는 국소 제제는 동일 조건의 치료를 위한 2차 화합물을 더 포함하거나, 상기 2차 화합물들을 동시에 투여할 수도 있다. 상기 상황에 있어서, 미드카인 패밀리 단백질의 약효는 2차 화합물의 반응에 의해 추가된다. 예를 들면, 미드카인 패밀리 단백질은 세스트라디올(cestradiol) 및/또는 옥산드롤론(oxandrolone) 및/또는 미녹시딜 및/또는 피나스테라이드(finasteride) 또는 테스토스테론(testosterone)을 디하이드로테스토스테론(dihydrotestosterone)으로 전환하는 것을 막는 제제와 동시에 투여된다. 대신에 또는 추가로, 본 발명의 국소 제제는 모발 손상을 야기하는 세포 독성 또는 세포 분열 억제 화합물과 동시에 투여되는데, 예를 들면, 화학치료 또는 방사선치료 또는 HIV-1 감염이나 AIDS와 같은 상황에 대한 치료를 겪고 있는 환자의 경우, 미드카인 패밀리 단백질의 약효는 세포 독성 또는 세포 분열 억제 화합물의 모발 손상 효과에 대응한다.

[0040] 본 발명의 다른 실시예는 약제의 제조에 있어서 미드카인 패밀리 단백질의 용도를 제공하는데, 예를 들면, 탈모로부터 고통받거나 탈모가 발전될 성향을 가진 환자에 있어서, 모발 손상을 예방 및/또는 치료하기 위한 국소 약제의 제조에 관한 것이다. 약제는 발전된 남성-패턴 대머리로 고통받고 있거나 위협에 있는 환자와 같은, 모발 손상에 민감하거나 모발 손상으로부터 고통받는 집단에 투여될 수도 있다. 예를 들면, 상기 환자는 탈모에 대한 가시적인 증상이 없을 수도 있지만, 환자에게 탈모 성향을 갖게 하는 유전적 조건으로부터 고통받을 수도 있고, 또한, 상기 환자는 탈모를 유도하는 세포독성 또는 세포 분열 억제제 또는 항바이러스 화합물로 치료할 예정에 있을 수도 있다. 다른 실시예에서, 상기 국소 약제는 모발 손상과 관련된 질병 또는 조건, 예를 들면, 탈모로부터 고통받는 환자의 진피 또는 피부에 투여하기에 유용하다. 예를 들면, 상기 환자는 미리 탈모를 가지고 있을 수도 있고, 탈모를 유도하는 세포독성 또는 세포 분열 억제제 또는 항바이러스 화합물로 치료를 받고 있을 수도 있는데, 이는 탈모의 가시적인 증상이 있든 없든 미드카인 패밀리 단백질 치료가 시작되기 전에 발생한 것이다. 상기 미드카인 패밀리 단백질은 특히 화학치료를 받고 있는 환자에 있어서, 급성 탈모의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 유용하고, 상기 약제는 국소 또는 비경구 경로를 통한 투여를 위하여 제제화될 수 있지만, 국소 제제가 바람직하다.

[0041] "국소 약제"는 포유류의 진피에 적용하기 위한 국소 전달체, 첨가물 또는 진정제와 함께 제제화된 활성제제, 즉 미드카인, 플레이오토로핀 또는 미드카인이나 플레이오토로핀의 변형물이나 유도체 같은 미드카인 패밀리 단백질을 의미한다.

[0042] 특히, 바람직한 일실시예에서, 미드카인 패밀리 단백질의 용도는 탈모, 예를 들면, 인간 또는 다른 포유류 환자에 있어서 탈모 또는 안드로겐성 탈모의 급성 형태에 대한 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조이다. 상기 환자는 세포 독성제 또는 세포 분열 억제제로 치료받거나, 지정된 세포 독성제 또는 세포 분열 억제제로 치료받을 인간 또는 포유류 환자일 수 있다. 상기 약제는 국소 적용을 위한 제제될 수도 있다. 미드카인 패밀리 단백질은 미드카인, 플레이오토로핀, 미드카인-유사 단백질 또는 절단된 미드카인 단백질일 수도 있다.

[0043] 본 발명의 다른 실시예는 모발 손상의 치료 또는 예방 방법을 제공하는데, 상기 방법은 필요에 의해서 환자, 예를 들면, 탈모로부터 고통받거나 탈모로 발전될 성향을 가진 환자에게 제제, 예를 들면, 미드카인, 플레이오토

로핀 또는 미드카인이나 플레이오토로핀의 변형물이나 유도체와 같은 상당량의 미드카인 패밀리 단백질 및 국소 전달체, 첨가물 또는 진정제를 포함하는 국소 제제를 투여하는 것을 포함하는데, 이는 환자에게 있어서 모발 손상 예방 및/또는 모발 성장 촉진 및/또는 모발 성장 향상에 효과적이다. 상기 환자는 일반적으로 인간과 같은 포유류일 수 있다. 예를 들면, 본 발명에 따른 방법은 남성 패틴 대머리와 같은 모발 손상에 민감하거나 위험이 있는 남성 환자의 치료를 위하여 유용하다. 상기 환자는 탈모에 대한 가시적인 증상이 없을 수도 있지만, 환자에게 탈모 성향을 갖게 하는 유전적 조건으로부터 고통받을 수도 있고, 또한, 상기 환자는 탈모를 유도하는 세포독성 또는 세포 분열 억제제 또는 항바이러스 화합물로 치료할 예정이거나 치료 중에 있을 수도 있다. 다른 실시예에서, 본 발명에 따른 방법은 모발 손상과 관련된 질병 또는 조건, 예를 들면, 탈모로부터 고통받는 환자의 치료에 유용하다. 상기 환자들은 미리 탈모를 가지고 있을 수도 있고, 또는 탈모를 유도하는 세포독성 또는 세포 분열 억제제 또는 항바이러스 화합물로 치료를 받고 있을 수도 있는데, 상기 탈모의 증상은 발전된 것이다. 정해진 화학치료를 받거나 화학치료를 받을 환자의 치료법 및 예방법은 진보적인 방법을 분명히 포함한다.

[0044] 본 발명의 다른 실시예는 탈모를 유도하는 세포독성 또는 세포 분열 억제제 또는 항바이러스 화합물과 함께 치료하는 동안이나 치료 후에, 모발 성장 또는 발모를 촉진하거나 향상시키는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 필요에 의해서 환자에게 제제, 예를 들면, 미드카인, 플레이오토로핀 또는 미드카인이나 플레이오토로핀의 변형물이나 유도체와 같은 상당량의 미드카인 패밀리 단백질 및 국소 전달체, 첨가물 또는 진정제를 포함하는 국소 제제를 투여하는 것을 포함하는데, 이는 환자에게 있어서 모발 손상 예방 및/또는 모발 성장 촉진 및/또는 모발 성장 향상에 효과적이다.

[0045] 다른 실시예에서, 본 발명은 모발 손상에 대한 치료 또는 예방 방법을 제공하는데, 상기 방법은 필요에 의해서 환자, 예를 들면, 탈모의 급성 형태 또는 안드로겐성 탈모와 같은 탈모로부터 고통받거나 탈모로 발전되는데 민감한 환자에게, 상당량의 미드카인 패밀리 단백질 및 전달체, 첨가물 또는 진정제를 포함하는 제제를 투여하는 것을 포함하는데, 이는 환자에게 있어서 모발 손상 예방 및/또는 모발 성장 촉진 및/또는 모발 성장 향상에 효과적이다. 바람직하게는, 상기 제제는 국소 제제이고, 상기 방법은 모발이 손상된 환자 피부의 환부 또는 모발이 손상될 것 같은 피부에 상기 국소 제제를 투여하는 것을 포함한다. 상기 제제는 환자에 있어서 모발 손상 감소 및/또는 모발 성장 효과에 충분한 시간 및 조건 하에서 탈모로부터 고통받는 환자에게 투여될 수 있다. 대신에 또는 추가로, 상기 제제는 환자의 모낭의 세포자살(apoptosis)을 예방하거나 감소시키기에 충분한 시간 및 조건 하에서 탈모로부터 고통받는 환자에게 투여될 수 있다. 대신에 또는 추가로, 상기 제제는 환자 모낭의 성장을 확장시키기에 충분한 시간 및 조건 하에서 탈모로부터 고통받는 환자에게 투여될 수 있다. 대신에 또는 추가로, 상기 제제는 다음 모발 주기로 환자 모낭의 정상 휴식기 진입을 촉진시키거나 향상시키기에 충분한 시간 및 조건 하에서 탈모로부터 고통받는 환자에게 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 방법은 세포 독성제 또는 세포 분열 억제제로 치료를 받는 중이거나 지정된 세포 독성제 또는 세포 분열 억제제로 치료를 받을 환자에게 특히 유용하다. 바람직한 실시예에서, 미드카인 패밀리 단백질은 미드카인, 플레이오토로핀, 미드카인 유사 단백질 또는 절단된 미드카인 단백질일 수 있다.

[0046] 다른 실시예에서, 본 발명은 모발 손상으로 고통받는 환자에 있어서 모발 성장 또는 발모를 촉진하거나 향상시키는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 환자에게 상당량의 미드카인 패밀리 단백질 및 국소 전달체, 첨가물 또는 진정제를 포함하는 국소 제제를 투여하는 것을 포함하는데, 이는 환자의 모발 손상 예방 및/또는 모발 성장 촉진 및/또는 모발 성장 향상에 효과적이다. 바람직하게, 상기 미드카인 패밀리 단백질은 미드카인 또는 플레이오토로핀이다.

[0047] 다른 실시예에서, 본 발명은 화학치료를 받거나, 지정된 화학치료를 받을 환자에 있어서 모발 손상을 감소시키는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 환자에게 화학치료로 인한 모발 손상을 예방하고 감소시키기에 충분한 시간 및 조건 하에서 상당량의 미드카인 패밀리 단백질 및 국소 전달체, 첨가물 또는 진정제를 포함하는 제제를 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게, 상기 방법은 화학치료를 받았거나 지정된 화학치료를 받을 환자에게 화학치료의 시작 전에 국소적으로 제제를 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시예에서, 상기 방법은 지정된 화학치료를 받을 환자에게 화학치료 전 또는 후에 국소적으로 제제를 투여하는 것을 포함한다. 본 명세서의 실시예에서 상기 미드카인 패밀리 단백질은 미드카인 일 수 있다.

[0048] 본 발명의 다른 실시예는 모발 손상으로 고통받는, 예를 들면, 모발이 벗겨진 부분 또는 탈모 부분 형태에 있어서 나이 든 마우스가 필수적으로 구성된 모발 손상에 대한 동물 모델을 제공한다. 본 발명은 모발 손상을 예방 및/또는 모발 성장을 촉진 및/또는 모발 성장을 향상시키는 물질의 새로운 치료용 및 예방용 조성물을 선별하기 위한 동물 모델의 용도에까지 분명히 확장되는데, 상기 선별은 동물에 시험용 화합물을 투여하고, 모발 성장 및

/또는 모발 손상 감소를 측정하는 것도 포함되고, 상기에서 감소된 모발 손상 및/또는 증가된 모발 성장 및/또는 모발 성장의 시작이란, 동물에서 시험용 화합물을 투여하지 않은 경우와 시험용 화합물을 투여한 경우를 비교하여 모발 손상을 예방 및/또는 모발 성장을 촉진 및/또는 모발 성장을 향상시키는 시험용 화합물이 있는 경우를 의미한다. 상기 선별 방법에 대한 일 실시예에서, 시험용 화합물의 활성은 미드카인 패밀리 단백질의 활성과 비교되고, 미드카인 패밀리 단백질에 비해 경쟁력 있거나 향상된 활성을 가진 시험용 화합물은 확인 및/또는 분리 및/또는 본 명세서의 어느 실시예에 따른 방법으로 국소 투여를 위하여 정제화된다.

[0049] 다른 실시예에서, 본 발명은 모발 손상을 예방 및/또는 모발 성장을 촉진 및/또는 모발 성장을 향상시키는 화합물을 확인하거나 분리하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 마우스에 시험용 화합물을 투여하는 것을 포함하고, 상기 마우스는 1년령 이상 나이 들고, 모발 손상으로 고통받고, 미드카인 단백질을 코딩하는 유전자의 하나의 대립형질 및 상기 유전자의 다른 기능적 대립형질에 녹아웃(knockout)을 가진다. 그 다음, 마우스에서 모발 성장 및/또는 모발 손상의 감소를 확인하는 방법을 제공하는데, 상기에서 감소된 모발 손상 및/또는 증가된 모발 성장 및/또는 모발 성장의 시작이란, 마우스에서 시험용 화합물을 투여하지 않은 경우와 시험용 화합물을 투여한 경우를 비교하여 모발 손상을 예방 및/또는 모발 성장을 촉진 및/또는 모발 성장을 향상시키는 시험용 화합물이 있는 경우를 의미한다.

[0050] 정의

[0051] 본 명세서는 PatentIn Version 3.6을 이용하여 작성된 염기서열 및 아미노산 서열 정보를 포함하고, 이는 청구항 뒤에 기재하였다. 각각의 염기서열은 서열 확인에 있어서, 서열 목록에 있는 <210> 다음의 번호 표시를 통하여 확인된다(예를 들면, <210>1, <210>2, <210>3 등). 서열(DNA, 단백질(PRT) 등)의 길이와 형태, 및 각 염기서열에 대한 균주 기원은 번호 확인 필드 <211>, <212> 및 <213>에 제공되는 정보를 통해 각각 표시하였다. 명세서에서 언급한 염기서열은 서열 확인 뒤에 오는 "SEQ ID NO:"라는 용어로 규정된다(예를 들어, SEQ ID NO: 1은 서열목록에서 <400>1로 표시되는 서열을 말한다).

[0052] 본 명세서에서 사용된 용어 "~로부터 유래된"은 비록 필연적으로 직접 그 기원으로부터 얻어진 것은 아닐지라도 어느 특정한 기원으로부터 얻어진 것을 나타낸다.

[0053] 문맥이 달리 요구하지 않는다면, 본 명세서를 통하여 사용된 "포함하다(comprise)"라는 단어나 "포함하다(comprises)" 또는 "포함하는(comprising)"과 같은 변형은 정해진 단계 또는 요소 또는 수(integer) 또는 단계나 요소나 수의 그룹을 포함하지만, 어느 다른 단계 또는 요소 또는 수(integer) 또는 요소나 수의 그룹은 제외되지 않는다는 것을 의미하는 것으로 이해된다.

[0054] "모발(hair)"이란 용어는 인간을 포함한 포유류의 신체에 있는 어떤 모발이나 털을 의미하고, 예를 들어 머리카락, 눈썹, 속눈썹, 콧수염, 턱수염, 가슴털, 등털, 팔털, 다리털, 생식기털, 콧털 또는 컷털을 포함한다.

[0055] 본 명세서에 사용된 "치료하다(treat)" 또는 "치료하는(treating)" 또는 "치료(treatment)"라는 용어는 사전병력에 대한 치료용 처치 또는 예방법을 포함하는데, 상기의 목적은 모발 가늘어짐, 모발 손상 또는 탈모를 예방하고, 개선하고, 감소시키거나 늦추는 것이다. 모발 성장 또는 모발 가늘어짐의 치료는 탈모에서와 같이 가늘어진 모발의 정상화 및/또는 모발의 길이 및 두께의 증가를 말한다. 치료가 필요한 포유류는 이미 상기 조건을 가졌을 수도 있거나, 상기 조건을 가지기 쉽거나, 상기 조건을 가질 수 있어 예방하기 위한 것이다. 바람직하게, 상기 치료는 성장기를 확장시키기 위한 모낭에서의 항-세포자살 효과 또는 대신에, 다음 모발 주기로 모낭의 정상 휴식기 재진입과 관련되어 있다.

[0056] "예방하는(preventing)", "예방(prevention)", "예방의(preventative)" 또는 "예방을 위한(prophylactic)"은 현상 유지 또는 이상(abnormality) 또는 증상을 포함하는 조건, 질병, 장애 또는 표현형의 발생을 막거나 방어하거나 보호하는 것을 말한다. 예방이 필요한 포유류는 상기 조건으로 발전하기 쉬울 수 있다.

[0057] "개선하다(ameliorate)" 또는 "개선(amelioration)"이란 용어는 이상(abnormality) 또는 증상을 포함하는 조건, 질병, 장애 또는 표현형을 감소시키거나 제거하는 것을 말한다.

[0058] "치료적으로 유효량"이란 용어는 포유류에서 모발 가늘어짐, 모발 손상 또는 탈모를 치료하거나 예방하는데 이익이 되는 수준으로 모발 가늘어짐, 모발 손상 또는 탈모를 감소시킬 가능성이 있는 상당량의 미드카인 패밀리 단백질을 말한다. 치료적으로 유효량은 모발 가늘어짐, 모발 손상 또는 탈모와 관련하여, 경험적이고 일상적인 방법으로 결정된다

[0059] 별도로 특별히 언급되지 않는다면, 또는 문맥이 달리 요구하지 않는다면, 본 명세서 전체에 걸쳐, 단일 단계,

조성물, 단계의 그룹이나 조성물의 그룹과 관련하여 상기 단계들, 조성물들, 단계들의 그룹 또는 조성물들의 그룹의 하나 또는 다수(즉, 하나 또는 그 이상)를 포함한다.

[0060] 별도로 특별히 언급되지 않는다면, 본 명세서에 언급된 각각의 실시예는 필요한 부분만 약간 수정하여(*mutatis mutandis*) 각각 그리고 모든 다른 실시예에 적용된다.

[0061] 문맥이 달리 요구하지 않는다면, 본 명세서에 언급된 각각의 정의 또는 명확한 용어는 필요한 부분만 약간 수정하여(*mutatis mutandis*) 각각 그리고 모든 다른 실시예에 적용된다.

[0062] 본 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 명세서에 언급된 발명이 특별히 기재된 것 외에 변형 및 개량되더라도 허용 가능하다고 인식될 수 있다. 본 발명은 상기 모든 변형 및 개량을 포함하는 것으로 이해된다. 또한, 본 발명은 본 명세서에서 언급되고 기재된 모든 단계들, 특성들, 조성물들, 화합물들을 개별적으로 또는 선별하여 포함하고, 어느 하나 그리고 모든 조합, 또는 어느 둘이나 그 이상의 상기 단계 및 특성들을 포함한다.

**발명의 효과**

[0063] 본 발명에 있어서, 본 발명자들은 단백질-기반의 제제, 예를 들면, 환자에게 국소 투여하기 위한 제제를 개발하고자 하였는데, 이는 모발 손상에 대해 예민하거나 모발 손상으로 고통받는 환자에 있어서, 모발 성장 또는 모발 성장의 시작을 향상시키기 위한 것이다. 또한 본 발명자들은 효과적인 국소의 단백질-기반 제제를 개발하고자 하였는데, 이는 일반적으로 외용제제는 진피에 제공된다는 장애물에도 불구하고, 피부에 쉽게 적용할 수 있고 효력을 미칠 수 있는 제제에 관한 것이다.

**도면의 간단한 설명**

[0064] 도 1은 40% 글리세롤에 녹인 미드카인(midkine; MK)(1ug/ml) 또는 40% 글리세롤에 녹인 10ul의 플레이오토로핀(pleiotrophin; PTN)(1ug/ml)을 포함하는 국소제제를 1.5년령의 탈모가 일어난 Black 6 MK 이형접합체(heterozygous) 녹아웃(knockout) (+/-) 마우스의 다른 탈모 부위에 15일 동안 주 3회 투여하여 모발 성장 촉진 효과를 보여주는 사진을 나타낸다. 도면에서, 같은 열의 각 동물에 있어서, 각 열의 원들은 MK (목 부위 근처의 원) 및 PTN (꼬리 근처의 원) 진피 패치들의 자리를 나타낸다. 패널 A는 치료를 시작한 날의 동물을 보여준다. 패널 B-L은 치료 시작 후, 각각 1, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 18, 20, 22 및 25일째 마우스를 보여준다. 동물 모델에 있어서, MK 또는 PTN의 국소 제제로 치료한 동물들은 의미있는 털 재성장을 보여주고, 털 재성장은 PTN 보다 MK를 사용하는 것이 더 빨리 일어난다는 것을 보여준다. 치료를 중단한 15일 후에(패널 H), MK는 25일째까지 유의한 효과가 진행중이었다. 동물들은 치료 후 전체 등 부위의 털 조건이 개선되는 것으로 보이지만, 털 재성장은 치료 부위에서 전부 일어나지는 않는다.

도 2는 1.5년령의 나이 든 Black 6 MK 이형접합체(heterozygous) 녹아웃(knockout) (+/-) 마우스의 다른 탈모 부위에 15일 동안, MK (1ug/ml) 또는 50ul PTN (1ug/ml)를 포함하는 비경구 제제, 즉 피하주사한 후에, 도 1의 설명에 기재한 국소 제제로 10일 동안 더 치료한 효과를 보여주는 사진을 나타낸다. 도면에서, 같은 열의 각 동물에 있어서, 각 열의 원들은 MK (목 부위 근처의 원) 및 PTN (꼬리 근처의 원)의 피하주사 및 진피 패치들의 자리를 나타낸다. 패널 A는 치료를 시작한 날의 동물을 보여준다. 패널 B-L은 치료 시작 후, 각각 1, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 18, 20, 22 및 25일째 마우스를 보여준다. 패널 H는 주 3회 국소 치료를 시작한 날의 동물을 보여준다. MK 또는 PTN의 피하주사로 치료된 동물들은 1일 후에 털 재성장에 대해 육안으로 보이는 징후가 나타나지 않는다. 하지만, 국소 치료 시작 후 10일째에는 MK 또는 PTN 투여가 동물 모델에서 털 성장을 촉진했다(패널 L). 동물들은 치료 후 전체 등 부위의 털 조건이 개선되는 것으로 보이지만, 털 재성장은 치료 부위에서 전부 일어나지는 않는다.

도 3은 1.5년령의 나이 든 Black 6 MK 이형접합체(heterozygous) 녹아웃(knockout) (+/-) 마우스의 탈모 부위에 10% 글리세롤에 녹인 100ul MK (2ug/ml)를 주 5회 외부적으로 적용시 모발 성장 촉진 효과를 보여주는 사진을 나타낸다. 패널 A는 치료를 시작한 날의 동물을 보여준다. 패널 B-F는 치료 시작 후, 각각 7, 14, 21, 28 및 35일째 마우스를 보여준다. 35일의 실험 기간 동안 꾸준히 진행되는 털 재성장을 보여주는데, 약 21-28일 후에 털 재성장이 꽤 의미 있다(패널 C 및 D).

도 4는 1.5년령의 나이 든 Black 6 MK 이형접합체(heterozygous) 녹아웃(knockout) (+/-) 마우스의 탈모 부위에 10% 글리세롤에 녹인 100ul PTN (2ug/ml)를 주 5회 외부적으로 적용시 모발 성장 촉진 효과를 보여주는 사진을 나타낸다. 패널 A는 치료를 시작한 날의 동물을 보여준다. 패널 B-F는 치료 시작 후, 각각 7, 14, 21, 28 및 35일째 마우스를 보여준다. 35일의 실험 기간 동안 꾸준히 진행되는 털 재성장을 보여주는데, 약 21-28일 후에

털 재생장이 꽤 의미 있다(패널 C 및 D).

도 5는 도 3 및 4의 실험에 대한 양성 대조군으로서 나이 든 Black 6 MK 이형접합체(heterozygous) 녹아웃(knockout) (+/-) 마우스의 탈모 부위에 10% 글리세롤에 녹인 100ul 미녹시딜(RiUP®, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.)을 외부적으로 적용시 모발 성장 촉진 효과를 보여주는 사진을 나타낸다. 패널 A는 치료를 시작한 날의 동물을 보여준다. 패널 B-F는 치료 시작 후, 각각 7, 14, 21, 28 및 35일째 마우스를 보여준다. 미녹시딜로 치료한 35일 후에 털을 재생장시키는데 실패한 피부가 상당히 많기 때문에, 미녹시딜로 치료는 MK 또는 PTN으로 치료한 후 관찰된 것보다 덜 효과적임을 보여준다.

도 6은 도 8 및 9의 실험에 대한 음성 대조군으로서 9주령의 나이 든 수컷 C3H/HeJ 마우스의 털을 깎은 부위에 10%(v/v) 글리세롤/포스페이트 완충된 식염수(PBS) 100ul을 외부적으로 적용시 모발 재생장을 보여주는 사진을 나타낸다. 패널 A는 치료를 시작한 날의 동물을 보여준다. 패널 B-D는 치료 시작 후, 각각 7, 14 및 21일째 마우스를 보여준다. 단지 약 21일째에 늦은 털 재생장 결과를 육안으로 명백하게 나타낸다.

도 7은 도 8 및 9의 실험에 대한 양성 대조군으로서 9주령의 나이 든 수컷 C3H/HeJ 마우스의 털을 깎은 부위에 100ul의 미녹시딜(RiUP®, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.)을 외부적으로 적용시 모발 재생장을 보여주는 사진을 나타낸다. 패널 A는 치료를 시작한 날의 동물을 보여준다. 패널 B-D는 치료 시작 후, 각각 7, 14 및 21일째 마우스를 보여준다. 단지 약 21일째에 늦은 털 재생장 결과를 육안으로 명백하게 나타내는데, 이는 진피 돌기에서 미녹시딜의 혈관 확장 효과와 일관성이 있다.

도 8은 9주령의 나이 든 수컷 C3H/HeJ 마우스의 털을 깎은 부위에 10% 글리세롤/PBS에 녹인 100ul MK (2ug/ml)를 외부적으로 적용시 모발 재생장을 보여주는 사진을 나타낸다. 패널 A는 치료를 시작한 날의 동물을 보여준다. 패널 B-D는 치료 시작 후, 각각 7, 14 및 21일째 마우스를 보여준다. 단지 약 21일째에 늦은 털 재생장 결과를 육안으로 명백하게 나타내는데, 이는 동물들에 있어서 미녹시딜에 비해 MK에 대한 다른 방식의 반응이라는 것을 나타내고, 이는 탈모의 드러나는 증상 없이 그저 성장기와 동시성을 가진다는 것을 나타낸다.

도 9는 9주령의 나이 든 수컷 C3H/HeJ 마우스의 털을 깎은 부위에 10% 글리세롤/PBS에 녹인 100ul PTN (2ug/ml)를 외부적으로 적용시 모발 재생장을 보여주는 사진을 나타낸다. 패널 A는 치료를 시작한 날의 동물을 보여준다. 패널 B-D는 치료 시작 후, 각각 7, 14 및 21일째 마우스를 보여준다. 단지 약 21일째에 늦은 털 재생장 결과를 육안으로 명백하게 나타내는데, 이는 동물들에 있어서 미녹시딜에 비해 MK에 대한 다른 방식의 반응이라는 것을 나타내고, 이는 탈모의 드러나는 증상 없이 그저 성장기와 동시성을 가진다는 것을 나타낸다.

도 10은 사이클로포스파미드(cyclophosphamide)-유도된 탈모에 대한 쥐과 모델에서 털을 깎고 확실하고 성장기와 동일화된 후 1일째와 150mg/kg 사이클로포스파미드(cyclophosphamide; CYP) 주입 9일째, 시간(일)에 따른 발전된 탈모 백분율을 보여주는 사진을 나타낸다. 탈모 백분율은 적용된 진피 패치들이 측정일에 나타내는 털 손상 피부 부위의 백분율로 측정되었다. 원은 매일 식염수로 위약실험, 즉 미드카인 단백질 제외하고 CYP를 투여한 동물에서의 탈모를 보여준다. 채워진 사각형(MK 2-29)은 5ug의 미드카인 단백질을 2일째에서 실험이 끝난 29일째까지 매일 국소적으로 투여한 동물에서의 탈모 백분율을 보여준다. 채워진 삼각형(MK-10-29)은 5ug의 미드카인 단백질을 10일째에서 실험이 끝난 29일째까지 매일 각각 투여한 동물에서의 탈모 백분율을 보여준다. CYP 투여 전 및/또는 후에 미드카인 단백질이 CYP-유도된 털 손상을 감소시킨다는 결과를 나타내는데, 이는 CYP 처리 중단 후의 털 성장을 측정함에 따라, 미드카인이 모낭 회복율을 증가시킨다는 것을 나타낸다. 이러한 조건 하에서, 위약 대조군 동물들과 미드카인을 투여한 동물들 사이의 최대 차이는 12-14일에 검출되었다.

도 11은 도 10에 나타난 결과의 13일째 탈모 백분율의 그래프를 나타낸다. 탈모 백분율은 적용된 진피 패치들이 측정일에 나타내는 털 손상 피부 부위의 백분율로 측정되었다. 오픈 막대 (PBS)는 매일 식염수로 위약실험, 즉 미드카인 단백질 제외하고 CYP를 투여한 동물에서 42%의 탈모를 보여준다. 빗금친 막대(MK 2-29)는 5ug의 미드카인 단백질을 2일째에서 실험이 끝난 29일째까지 매일 국소적으로 투여한 동물에서는 오직 20%의 탈모만을 보인다. 줄чер진 막대(MK- 10-29)는 5ug의 미드카인 단백질을 10일째에서 실험이 끝난 29일째까지 매일 각각 투여한 동물에서는 오직 26%의 탈모를 보인다. CYP 투여 전 및/또는 후에 미드카인 단백질이 CYP-유도된 털 손상을 감소시킨다는 결과를 나타내는데, 이는 CYP 처리 중단 후의 털 성장을 측정함에 따라, 미드카인이 모낭 회복율을 증가시킨다는 것을 나타낸다.

도 12는 15마리 마우스의 등 피부를 보여주는 사진을 나타내는데, 각각 포스페이트 완충된 식염수로 위약실험, 즉 미드카인 단백질 제외한 국소 제제로서 매일 투여군(PBS로 분류한 5마리 마우스 그룹), 또는 단일 사이클로포스파미드(cyclophosphamide; CYP) 주입 전 및/또는 후에 5ug 미드카인 단백질을 국소 제제로서 매일 투여군

(MK 2-29로 분류한 5마리 마우스 그룹), 또는 단일 150 mg/kg 사이클로포스파미드(cyclophosphamide; CYP) 주입한 후 5ug 미드카인 단백질을 국소 제제로서 매일 투여군(MK 10-29로 분류한 5마리 마우스 그룹)으로 나누었다. 동물들은 모발 재생장/탈모 및 피부 색소에 대한 징후가 관찰되었다. PBS로 처리한 마우스는 특히 목 부위에 있어서 광범위한 털 손상 및 회색이나 분홍색 피부를 나타냈는데, 이는 퇴행기(회색) 또는 휴식기(분홍색)에 있는 모낭의 우위성(predominance)과 일관성이 있다. CYP 처리 전 및 후에 미드카인 단백질로 처리한 마우스(MK2-29)는 PBS로 처리한 그룹과 비교하여 털 손상 부위가 감소된 것으로 나타났고, 피부는 균일하게 검은색 또는 어두운 회색이었는데, 이는 성장기(검은색) 및 퇴행기의 작은 부분에 있는 모낭의 우위성과 일관성이 있다. 상기 그룹에서는 분홍색 피부는 거의 눈에 띄지 않았는데, 이는 휴식기에 있는 모낭 부분이 꽤 감소된 것을 나타낸다. 유사하게는, 단지 CYP 처리 후에만 미드카인 단백질로 처리된 마우스(MK 10-29)는 PBS로 처리한 그룹과 비교하여 털 손상 부위가 감소된 것으로 나타났고, 화학치료 전후에 미드카인 단백질을 처리한 동물에서와 육안상 명백히 유사하게 나타났다. 단지 화학치료 후에만 미드카인 단백질을 투여한 마우스의 피부는 균일하게 어두운 회색이었는데, 이는 성장기 및 퇴행기에 있는 모낭의 우위성과 일관성이 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0065] 이하, 본 발명을 구체적으로 설명한다.
- [0066] 미드카인 패밀리 단백질
- [0067] 미드카인은 13 kDa 단백질인데, 이는 레티노산(retinoic acid)에 기인한 폐암 세포 분화의 초기 단계에서 유도되어 발현되는 유전자 산물로서 발견되었다. 플레이오토로핀은 신경돌기 확장 능력을 가진 헤파린-결합 단백질로서 갓 태어난 쥐의 뇌에서 발견되었다.
- [0068] 본 명세서에 사용된 "미드카인 패밀리 단백질"은 미드카인 또는 그 기능적 부분과 유사한 아미노산 서열을 나타내고, 미드카인과 같은 기능 또는 유사한 기능을 나타내는 단백질이다. 미드카인 패밀리 단백질은 미드카인 패밀리 단백질의 기능적 변형물을 포함한다.
- [0069] 단백질이 미드카인과 같거나 유사한 기능을 한다면, 심지어 미드카인과 낮은 동일성을 가진 단백질도 미드카인 패밀리 단백질일 수 있다. 미드카인 패밀리 단백질의 예로는 미드카인(예를 들면, 서열번호 1), 미드카인 유사 단백질(예를 들면, 서열번호 3(WO 2004/052928)), 절단된 미드카인 단백질 또는 플레이오토로핀(예를 들면, 서열번호 2)일 수 있다. 미드카인 패밀리 단백질은 미드카인의 기능적 변형물, 미드카인-유사 단백질, 절단된 미드카인 단백질 또는 플레이오토로핀을 포함하는 미드카인 패밀리 단백질의 기능적 변형물일 수도 있다. 기능적 변형물은 비-변형 단백질과 비교하여 하나 또는 그 이상의 아미노산의 치환, 삭제 또는 부가에 의해 변형될 수 있다. 미드카인 패밀리 단백질의 기능적 변형물은 미드카인의 기능을 나타낼 것이다.
- [0070] 일 실시예에 의하면, 미드카인 패밀리 단백질은 미드카인이다. 다른 실시예에 의하면 미드카인 패밀리 단백질은 플레이오토로핀이다.
- [0071] 미드카인의 기능은 세포 증식 향상, 세포자살 억제, 헤파린과 결합, 세포 전이 향상 또는 세포 분화 유도 기능을 할 수 있다. 일 실시예에 의하면, MK의 기능은 세포자살을 억제하는 것이다.
- [0072] 본 명세서에 사용된 "기능적 변형물" 및 "변형물"은 미드카인의 기능을 나타내는 천연단백질 변형물 또는 인공적으로 변형된 단백질 변형물을 포함한다.
- [0073] 본 명세서에 사용된 "변형된" 또는 "변형"은 아미노산 잔기의 치환, 부가 및/또는 삭제를 포함한다.
- [0074] 미드카인 패밀리 단백질은 야생형 미드카인 패밀리 단백질(예를 들면, 서열번호 1 내지 3 중 어느 하나)의 부분(바람직하게는, 연속적인 부분)에 있어 길이나 기능적 부분에서 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 동일성을 가지는 아미노산 서열을 가질 수도 있다.
- [0075] 미드카인 패밀리 단백질은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 이거나, 심지어 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50개의 변형물, 예를 들면 미드카인 기능을 유지하거나 향상시키기 위해 선택된 위치의 변형을 포함한다.
- [0076] 특별히 기재된 미드카인 패밀리 단백질 서열은 달라질 수 있는데, 이는 미드카인 패밀리 단백질의 기능을 강하게 손상시키지 않는 범위의 아미노산 각각의 치환, 삭제 및/또는 부가이다.
- [0077] 또한, 미드카인 패밀리 단백질 또는 이의 기능적 변형물은 다른 펩타이드들 또는 폴리펩타이드들 또는 글리코실 그룹, 지질, 포스페이트, 아세틸 그룹이나 유사체와 같은 화학 그룹에 연결될 수 있는데, 이는 미드카인의 기능



에 강하게 부정적인 영향을 주지 않는다. 따라서 변형된 미드카인 패밀리 단백질은 융합구조체일 수 있다. 예를 들면, 미드카인 패밀리 단백질은 미드카인 패밀리 단백질의 모낭 세포로의 진입을 촉진시키기 위해서 이미 알려진 단백질의 전좌 도메인을 포함하는 펩티드 부분에 융합될 수도 있다. 추가로, 자연적으로 발생하는 아미노산들, 비자연적으로 발생하는 아미노산들 또는 변형된 아미노산들 또한 본 발명의 범위로 고려된다. 실제로, 본 명세서에서 사용된 "아미노산"은 자연적으로 발생하는 아미노산들, 비자연적으로 발생하는 아미노산들과 아미노산 유도체, 및 각각의 D 또는 L 입체이성질체를 말한다.

- [0078] 천연 아미노산은 알라닌(alanine; A), 아르기닌(arginine; R), 아스파라기닌(asparagine; N), 아스파틱산(aspartic acid; D), 시스테인(cysteine; C), 글루타민(glutamine; Q), 글루탐산(glutamic acid; E), 글리신(glycine; G), 히스티딘(histidine; H), 이소류신(isoleucine; I), 류신(leucine; L), 리신(lysine; K), 메티오닌(methionine; M), 페닐알라닌(phenylalanine; F), 프롤린(proline; P),세린(serine; S), 트레오닌(threonine; T), 트립토판(tryptophan; W), 티로신(tyrosine; Y), 발린(valine; V), 하이드로프롤린(hydroxyproline; O 및/또는 Hyp), 이소디티로신(isodityrosine; IDT) 및 디-이소디티로신(di-isodityrosine; di-IDT)을 포함한다. 하이드로프롤린(Hydroxyproline), 이소디티로신(isodityrosine) 및 디-이소디티로신(di-isodityrosine)은 번역 후에 형성된다. 몇몇 실시예에 의하면, 천연 아미노산들, 특히 20개의 유전적으로 코딩된 아미노산들이 사용되었다.
- [0079] 치환은 보존적인 아미노산 치환일 수 있는데, 치환된 아미노산은 참고 서열에 있어 연관된 아미노산과 유사한 구조 또는 화학적 성질을 갖는다. 그렇지 않으면, 치환은 비-보존적 아미노산 치환일 수도 있다.
- [0080] 실시예의 방법에 의하면, 보존적인 아미노산 치환은 하나의 지방족 또는 소수성 아미노산, 예를 들면, 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신의 치환; 하나의 하이드록실기-포함 아미노산, 예를 들면, 세린 및 트레오닌의 치환; 하나의 산성 잔기, 예를 들면, 글루탐산 또는 아스파틱산의 치환; 하나의 아미드-포함 잔기, 예를 들면, 아스파라긴 및 글루타민의 대체; 하나의 방향족 잔기, 예를 들면, 페닐알라닌 및 티로신의 대체; 하나의 염기성 잔기, 예를 들면, 리신, 아르기닌 및 히스티딘의 대체; 및 하나의 작은 아미노산, 예를 들면, 알라닌, 세린, 트레오닌, 메티오닌 및 글리신의 대체를 포함한다.
- [0081] 기능적 변형물은 미드카인 패밀리 단백질이 아미노산 결사슬, 아미노산 분자비대칭성(chirality) 및/또는 펩티드 백본(peptide backbone)의 수준에서 화학적으로 변형되므로서 얻을 수도 있다. 이러한 변형들은 유사하거나 개선된 치료 특성을 가지는 단백질을 제공하는 경향이 있다.
- [0082] 증가된 효능, 연장되는 활성, 분리의 용이성 및/또는 증가된 반감기를 제공하는 변형들은 본 기술분야에서 숙련된 기술자들에게는 알려져 있다.
- [0083] 미드카인 패밀리 단백질의 기능적 변형물은 단백질의 서열을 변형하고 나서 결과적인 단백질이 미드카인과 유사하게 기능할 수 있는 능력, 예를 들면, 세포 증식 향상, 세포자살 억제, 세포 분화 유도 능력 또는 세포 분화 유도 능력이 있는지 측정함으로써 확인될 수도 있다.
- [0084] 미드카인 패밀리 단백질은 본 기술분야에서 숙련된 기술자에게는 잘 알려진 재조합 DNA 돌연변이 기술에 대한 합성 화학에 의해 만들어질 수 있다. 예를 들면, 미드카인은 JP-A-H09-95454의 실시예에 개시된 방법에 따라 생산될 수도 있다.
- [0085] 제제
- [0086] 미드카인 패밀리 단백질은 제약, 준 의약품(quasi-drug) 또는 화장품 분야에서 사용되는 어떤 형태로든 제제화될 수도 있는데, 바람직하게는 국소 투여가 적합하다. 예를 들면, 조성물은 모발 성장 산물, 모발 또는 두피 화장품(예를 들면, 샴푸, 모발 컨디셔너, 두피 로션, 두피 크림, 모발 토닉 등), 피부 관리 용품(예를 들면, 로션, 크림, 얼굴 크림, 얼굴 로션, 유액, 팩, 액체 얼굴 세척제, 비누 등), 바디 관리 용품(예를 들면, 바디 크림, 바디 로션, 비누, 액체 세척제, 목욕 첨가제 등), UV 차단제(예를 들면, 선블록, 선스크린 로션, 태닝 오일 등) 또는 화장품(예를 들면, 아이라이너, 아이브로우 펜슬, 크림, 로션 등)일 수 있다.
- [0087] 편리하게도, 미드카인 패밀리 단백질은 비경구 투여를 위해 제제화될 수 있는데, 예를 들면, 정맥주사와 같이 하나 또는 그 이상의 화학치료제와 함께 제제화될 수 있다.
- [0088] 첨가제는 일반적으로 용해도 및/또는 생착력을 개선시키는 제형을 포함할 수 있다. 적합한 첨가제는 용매, 보조 용매, 유화제(emulsifiers), 가소제(plasticizers), 계면활성제(surfactants), 농축제(thickener), pH 개선제, 진정제(emollients), 항산화제 및 킬레이트제(chelating agent), 습윤제 및 흡수제를 포함한다. 또한, 제제는

하나 또는 그 이상의 첨가제, 예를 들면, 염료, 색소, 광택제, 탈취제 및 소취제(odor masker)를 포함한다.

- [0089] 희석제 또는 충전제는 고형 제제의 대부분을 증가시키는데, 이는 압축된 정제(tablet) 또는 구슬 및 작은 알갱이(granules)의 형태의 실질적인 크기로 제공되기 때문이다. 적절한 희석제로는 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트(dicalcium phosphate dihydrate), 칼슘 설페이트(calcium sulfate), 락토스(lactose), 수크로스(sucrose), 만니톨(mannitol), 소르비톨(sorbitol), 셀룰로스(cellulose), 마이크로크리스탈린 셀룰로스(microcrystalline cellulose), 카오린(kaolin), 소듐 클로라이드(sodium chloride), 건조 스타치(dry starch), 가수분해 스타치(hydrolyzed starches), 전젤라틴화된 스타치(pegelatinized starch), 실리콘 디옥사이드(silicone dioxide), 티타늄 옥사이드(titanium oxide), 마그네슘 알루미늄 실리케이트(magnesium aluminum silicate) 및 분말 당분(powdered sugar)이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0090] 또한, 제제는 하나 또는 그 이상의 분산제(dispersant), 예를 들면, 포스페이트-완충된 식염수(phosphate-buffered saline; PBS), 식염수(saline), 글루코즈(glucose), 소듐 라우릴 설페이트(sodium lauryl sulfate; SLS), 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone; PVP), 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol; PEG) 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스(hydroxypropylmethylcellulose; HPMC)를 포함할 수도 있다.
- [0091] 또한, 제제는 고형 제제에 결합 특성을 부여하는 하나 또는 그 이상의 결합제(binders)를 포함하고, 정제, 구슬 또는 작은 알갱이는 투여 형태의 형성 후에도 온전하게 유지된다. 적절한 결합 물질은 스타치(starch), 전젤라틴화된 스타치(pegelatinized starch), 젤라틴(gelatin), 당분(sugars)(수크로스(sucrose), 글루코즈(glucose), 덱스트로스(dextrose), 락토스(lactose) 및 소르비톨(sorbitol) 포함), 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 왁스(waxes), 아카시아, 트래거캔스(tragacanth), 소듐 알지네이트(sodium alginate), 셀룰로스(cellulose)와 같은 천연 및 합성 고무를 포함하는데, 여기에는 하이드록시프로필메틸셀룰로스(hydroxypropylmethylcellulose; "HPMC"), 마이크로크리스탈린 셀룰로스(microcrystalline cellulose; "MCC"), 하이드록시프로필셀룰로스(hydroxypropylcellulose), 에틸셀룰로스(ethylcellulose) 및 비검(veegum)이 포함되고, 아크릴릭산(acrylic acid) 및 메타크릴릭산 공중합체(methacrylic acid copolymers), 메타크릴릭산 공중합체, 메틸 메타크릴릭산 공중합체(methyl methacrylate copolymers), 아미노알킬 메타크릴릭산 공중합체(aminoalkyl methacrylate copolymers), 폴리아크릴릭산(polyacrylic acid)/폴리메타크릴릭산(polymethacrylic acid) 및 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone; PVP)와 같은 합성 중합체가 포함할 수도 있지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0092] 또한, 제제는 정제(tablet)와 같은 고형 제제의 제조 또는 소화를 촉진시키기 위하여 하나 또는 그 이상의 윤활유를 포함한다. 적절한 윤활유의 예로는 마그네슘 스테아레이트(magnesium stearate), 칼슘 스테아레이트(calcium stearate), 스테아릭산(stearic acid), 글리세롤 베헤네이트(glycerol behenate), 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 탈크(talc) 및 미네랄 오일이 포함될 수도 있지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0093] 또한, 제제는 투여 후에 고형 제제의 분해를 촉진시키기 위하여, 하나 또는 그 이상의 붕괴제(disintegrants)를 포함하고, 일반적으로 스타치(starch), 소듐 스타치 글리콜레이트(sodium starch glycolate), 소듐 카복시메틸 스타치(sodium carboxymethyl starch), 소듐 카복시메틸셀룰로스(sodium carboxymethylcellulose), 하이드록시프로필 셀룰로스(hydroxypropyl cellulose), 전젤라틴화된 스타치(pegelatinized starch), 점토(clays), 셀룰로스(cellulose), 알기닌(alginine), 고무(gums) 또는 교차-결합 PVP와 같은 교차 결합된 중합체(cross linked polymers)를 포함할 수도 있지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0094] 또한, 제제는 산화 또는 세균 반응과 같은 약제의 분해 반응을 억제시키거나 지연시키기 위해서, 하나 또는 그 이상의 안정제 및/또는 보존제(예를 들면, E216, E218 및 클로로부탄올 헤미하이드레이트(chlorobutanol hemihydrate))를 포함할 수도 있다.
- [0095] 또한, 제제는 하나 또는 그 이상의 계면활성제를 포함할 수 있다. 계면활성제는 음이온성, 양이온성, 양쪽성(amphoteric) 또는 비이온성 표면 활성 제제일 수 있다. 적절한 음이온성 계면활성제는 카복실레이트(carboxylate), 설포네이트(sulfonate) 및 설페이트 이온들(sulfate ions)이 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 음이온성 계면활성제의 예로는 소듐 도데실벤젠 설포네이트(sodium dodecylbenzene sulfonate)와 같은 긴 사슬 알킬 설포네이트(alkyl sulfonates) 및 알킬 아릴 설포네이트(alkyl aryl sulfonates)의 소듐(sodium), 포타슘(potassium), 암모늄(ammonium); 소듐 도데실벤젠 설포네이트(sodium dodecylbenzene sulfonate)와 같은 디알킬 소듐 설포씨시네이트(dialkyl sodium sulfosuccinates); 소듐 비스-(2-에틸티옥실)-설포씨시네이트(sodium bis-(2-ethylthioxy)-sulfosuccinate) 같은 디알킬 소듐 설포씨시네이트(dialkyl sodium sulfosuccinates); 및 소듐 라우릴 설페이트(sodium lauryl sulfate) 같은 알킬 설페이트(alkyl sulfates)를

포함한다. 양이온성 계면활성제는 벤즈알코니움 클로라이드(benzalkonium chloride), 벤즈에토니움 클로라이드(benzethonium chloride), 세트리모니움 브로마이드(cetrimonium bromide), 스테아릴 디메틸벤질 암모늄 클로라이드(stearyl dimethylbenzyl ammonium chloride), 폴리옥시에틸렌(polyoxyethylene) 및 코코넛 아민(coconut amine)과 같은 4가 암모늄 화합물들(quaternary ammonium compounds)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 비이온성 계면활성제의 예로는 에틸렌 글리콜 모노스테아레이트(ethylene glycol monostearate), 프로필렌 글리콜 미리스테이트(propylene glycol myristate), 글리세릴 모노스테아레이트(glyceryl monostearate), 글리세릴 스테아레이트(glyceryl stearate), 폴리글리세릴-4-올레이트(polyglyceryl-4-oleate), 소르비탄 아실레이트(sorbitan acylate), 수크로스 아실레이트(sucrose acylate), PEG-150 라우레이트(laurate), PEG-00 모노라우레이트(monolaurate), 폴리옥시에틸렌 모노라우레이트(polyoxyethylene monolaurate), 폴리소르베이트(polysorbates), 폴리옥시에틸렌 옥틸페닐에테르(polyoxyethylene octylphenylether), PEG-1000 세틸 에테르(cetyl ether), 폴리옥시에틸렌 트리데실 에테르(polyoxyethylene tridecyl ether), 폴리프로필렌 글리콜 부틸 에테르(polypropylene glycol butyl ether), 스테아로일 모노이소프로판올아미드(stearoyl monoisopropanolamide) 및 폴리옥시에틸렌 하이드로게네이티드 탈로우 아마이드(polyoxyethylene hydrogenated tallow amide)를 포함한다. 양쪽성 계면활성제의 예로는 소듐 N-도데실-β-알라닌(sodium N-dodecyl-β-alanine), 소듐 N-라우릴-β-이미노디프로피오네이트(sodium N-lauryl-β-iminodipropionate), 미리스토암포아세테이트(myristoamphoacetate), 라우릴 베타인(lauryl betaine) 및 라우릴 설포베타인(lauryl sulfobetaine)을 포함한다.

[0096] 또한, 원한다면, 고형제제, 예를 들면, 정제, 구슬, 작은 알갱이 또는 입자는 습윤제 또는 유화제, 염료 또는 pH 완충제와 같은 상당량의 비독성 보조 물질을 함유할 수 있다.

[0097] 약학 제제는 단위 용량 당 미리 측정된 양의 활성 제제, 즉 미드카인 패밀리 단백질 또는 그의 파생물이나 유도체를 포함하는 단위 용량 형태로 나타낼 수도 있다. 활성 제제의 농도는 제제가 예방 또는 치료인지, 투여 경로, 선택된 경로로 투여되는 화합물의 반감기, 나이, 몸무게 및 환자의 상태, 예를 들면, 심각한 음주 문제의 치료상태에 따라서 달라질 수 있다. 단위 용량의 예로는 미드카인 패밀리 단백질 또는 그 파생물이나 유도체를 약 1ug 에서 10ug, 또는 0.01mg 에서 1000mg, 또는 0.1mg 에서 250mg으로 포함할 수 있다. 다른 예로는, 미드카인 패밀리 단백질 또는 그 파생물이나 유도체는 약학 조성물의 총 무게에 기초하여 활성 제제의 농도를 적어도 약 1% (w/w) 또는 적어도 약 5% (w/w) 또는 적어도 약 10% (w/w) 또는 적어도 약 25% (w/w)로 제제화될 수 있다.

[0098] 약학 제제를 제조하기 위해서, 하나 또는 그 이상의 미드카인 패밀리 단백질들은 약학적으로 허용가능한 담체나 첨가제로 혼합되는데, 예를 들면, 생리학적으로 허용가능한 담체, 첨가제 또는 안정제인데, 그 예로는 감압 동결 건조한 분말, 슬러리, 액상 용액 또는 현탁액의 형태이다.(Hardman, et al. (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y.; Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y.; Avis, et al. (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and otkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.).

[0099] 제제에 있어서 탈모 치료를 위한 미드카인 패밀리 단백질의 양은 나이, 성별 및 치료되는 포유류의 상태와 같은 다양한 척도에 따라서 달라질 수 있다. 예를 들면, 미드카인 패밀리 단백질은 약제의 총 중량 대비 0.001 에서 50% (w/w), 0.001 에서 10% (w/w), 0.001 에서 5% (w/w) 또는 0.001 에서 1%의 최종 농도로 생산하기 위해 제제화될 수 있다. 액상 제제에 있어서 미드카인 패밀리 단백질의 농도는 예를 들면, 0.0001 μg/ml 에서 2 mg/ml, 0.001 μg/ml 에서 1 mg/ml, 0.01 μg/ml 에서 500 ng/ml, 0.1 μg/ml 에서 100 μg/ml, 0.1 μg/ml 에서 50 μg/ml, 0.1 μg/ml 에서 10 μg/ml 또는 1 g/ml 에서 2 μg/ml 일 수 있다.

[0100] 미드카인 패밀리 단백질 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 제제는 같은 조건의 치료를 위한 하나 또는 부속의 치료제를 더 포함할 수 있는데, 상기 부속의 치료제는 미드카인 패밀리 단백질(들)과 동일 경로로 투여하는 것이 적절하다. 예를 들면, 미드카인 패밀리 단백질은 국소투여를 위해서 세스트라디올(cestradiol) 및/또는 옥산드로론(oxandrolone) 및/또는 미녹시딜과 함께 제제화될 수 있다. 상기 부속의 치료제는 일반적으로 알려진 지정된 수준의 농도에 따라 제제화된다. 숙련된 기술자는 상기 조성물이 환자에게 향상된 치료 이익을 제공할 수 있고, 그 효과에 있어 더 많은 추가적인 첨가물을 포함할 수도 있다는 것을 인식할

것이다.

- [0101] 약학적 화합물 제제는 선택된 투여 경로(예를 들면, 용액, 에멀전, 캡슐)에 따라 달라질 것이다. 용액 또는 에멀전에 대해서는 적절한 담체가 포함되는데, 예를 들면, 식염수 및 완충 배지를 포함하는 수용성- 또는 알코올/수용성 용액, 에멀전 또는 현탁액일 수 있다. 비경구투여 수단은 예를 들어, 소듐 클로라이드(sodium chloride) 용액, 링거 텍스트로스(Ringer's dextrose), 텍스트로스(dextrose) 및 소듐 클로라이드(sodium chloride), 젓산화된 링거 또는 고정화 오일(lactated Ringer's or fixed oils)을 포함할 수 있다. 정맥주입 수단은 다양한 첨가제, 보존제 또는 유체(fluid), 영양분 또는 전해질 보충제 및 유사체를 포함할 수 있다.(Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Co., Pa., 1985). 흡수를 위해서 제제는 투여를 위한 적절한 용기(예를 들면, 분무기(atomizer 또는 nebulizer) 또는 가압 분무 용기)에 용해시키고 담을 수 있다.
- [0102] 약학 제제는 어느 적절한 경로를 통한 투여로 조정될 수 있는데, 예를 들면 경구 투여(구강 또는 혀 포함), 국소 투여(구강, 혀 또는 경피 포함) 또는 비경구 투여(피하, 근육, 정맥 또는 피내 포함) 일 수 있다. 상기 제제는 약학 분야에서 알려진 어느 방법에 의해 제조될 수 있는데, 예를 들면 전달체(들), 희석제(들) 또는 첨가제(들)로 관련 활성 성분을 제공해줄 수 있다.
- [0103] 예를 들면, 미드카인 패밀리 단백질은 국소 투여용으로 제제화된다. 국소 조성물은 제약학적 형태를 포함하는데, 이는 미드카인 패밀리 단백질(들)이 외부적으로 치료될 피부 표면에 직접 접촉에 의해 적용된다. 상기 목적을 위하여 종래 제약학적 형태는 연고제, 도포제, 크림제, 삼푸, 로션, 페이스트제(pastes), 젤리제(jellies), 스프레이제, 에어로졸제 및 유사체를 포함하고, 치료될 신체 부분에 따라서 패치들 또는 포화 드레싱들(impregnated dressings)이 적용될 수도 있다. "연고제"라는 용어는 기름지고, 수용성이고, 에멀전 형태를 가진 제제(크림제 포함)를 포괄하는데, 예를 들면, 페트로라툼(petrolatum), 라놀린(lanolin), 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycols)과 그 혼합물일 수 있다.
- [0104] 눈꺼풀 또는 눈썹에 대한 국소적 용도에 대해서는, 활성 미드카인 패밀리 단백질(들)은 제약학적으로 허용가능한 완충액 및 염을 첨가하여 생리학적으로 허용가능한 오스몰농도(osmolarity)를 나타내는 수용성 알코올 용액제, 크림제, 연고제 또는 오일제로 제형화될 수 있다. 상기 제제는 용기에 따라서 벤즈알코늄 클로라이드(benzalkonium chloride), 클로르헥시딘(chlorhexidine), 클로로부탄올(chlorobutanol), 파라하이드록시벤조산(parahydroxybenzoic acids)과 니트레이트(nitrate), 클로라이드(chloride), 아세테이트(acetate) 및 보레이트(borate)와 같은 페닐수은염(phenylmercuric salts)이 포함된 방부제, 또는 항산화제와 EDTA, 소르비톨, 붕산(boric acid) 등과 같은 첨가물을 포함할 수도 있고 포함하지 않을 수도 있다. 더구나, 특히 수용성 용액은 다당류, 예를 들면, 메틸셀룰로오스(methylcellulose), 뮤코다당류(mucopolysaccharides), 예를 들면, 히알루론산(hyaluronic acid) 및 콘드로이틴 설페이트(chondroitin sulfate), 또는 폴리알코올, 예를 들면, 폴리비닐알코올과 같이 점성이 증가된 제제를 포함할 수도 있다. 또한, 다양한 서방형 젤들(slow releasing gels) 및 매트릭스들은 수용성 및 불수용성의 시각적 삽입체, 예를 들면, 생체 내(in-situ) 젤을 형성하는 물질에 기초하여 적용될 수 있다. 사용된 활성 제제 및 미드카인 패밀리 단백질(들)에 따라서, 다양한 양의 약물 및 다른 투여량 요법이 적용될 수 있다.
- [0105] 피부 및 두피에 대한 국소적 용도에 대해서는, 미드카인 패밀리 단백질(들)은 활성 성분의 전달체로서 연고제, 크림제, 도포제 또는 패치들을 이용하여 유리하게 제제화될 수 있다. 또한, 상기 제제들은 용기 및 용도에 따라 방부제를 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 상기 방부제는 상기에 언급한 것들을 포함하고, 메틸-, 프로필- 또는 부틸-파라하이드로벤조산(parahydroxybenzoic acid), 베타인(betain), 클로르헥시딘(chlorhexidine), 벤즈알코늄 클로라이드(benzalkonium chloride) 및 유사체를 포함한다. 또한 서방형(slow release) 전달을 위한 다양한 매트릭스들이 사용될 수 있다.
- [0106] 다른 실시예에서는, 하나 또는 그 이상의 미드카인 패밀리 단백질을 포함하는 제제는 비경구 투여용, 예를 들면, 피하 또는 정맥 주사로 적용된다. 상기 제제는 수용성 및 비수용성 멸균 주입 용액을 포함하는데, 이는 항산화제 뿐만 아니라 제제를 대상 수여자의 혈액과 등삼투압(isotonic)적으로 만드는 완충액, 세균 발육 저지제(bacteriostats) 및 용질을 포함할 수 있고, 현탁제 및 증점제(thickening agents)를 함유하는 수용성 및 비수용성 멸균 현탁액을 포함할 수 있다. 제제들은 일회용(unit-dose) 또는 다회용(multi-dose) 용기, 예를 들면 봉인된 앰플 및 약병에 적용할 수 있고, 단지 사용 전 즉시, 멸균 용액 전달체, 예를 들면, 주사용 물의 추가만이 요구되는 동결건조 상태로 저장할 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 작은 알갱이 및 정제로부터 제조될 수 있다. 하나의 실시예에 의하면, 하나 또는 그 이상의 미드카인 패밀리 단백질은 비경구 투여를

위한 정맥 주사용 지질 에멀전 또는 계면활성제 마이셀(micelle) 또는 고분자 마이셀(polymeric micelle)로 제제화된다(Jones et al, Eur. J. Pharmaceutics Biopharmaceutics 48, 101-111, 1999; Torchilin J. Clin, release 73, 137-172, 2001).

[0107] 지효성(Sustained release) 주사 제제는 약 1 $\mu$ m 에서 150 $\mu$ m 사이의 평균 지름, 예를 들면, 5 $\mu$ m 에서 25 $\mu$ m 사이의 지름을 가진 제약학적 제제 및 매트릭스 물질을 포함하는 다공성 극미립자(microparticle)에 하나 또는 그 이상의 미드카인 패밀리 단백질의 캡슐화를 통해 생산된다. 하나의 실시예에서, 상기 다공성 극미립자(microparticles)는 약 5% 에서 90% 사이의 평균 다공성을 갖는다. 다른 실시예에서, 다공성 극미립자는 인지질(phospholipid)과 같은 하나 또는 그 이상의 계면활성제를 더 포함한다. 상기 극미립자는 약학적으로 허용가능한 주사용 수용성 또는 비수용성 수단으로 확산될 수 있다. 상기 제제를 위한 적절한 매트릭스 물질은 생체에 적합한 합성 중합체, 지질, 소수성 분자 또는 이들의 조합물을 포함한다. 예를 들면, 상기 합성 중합체는 예를 들면, 폴리(젯산)(poly(lactic acid)), 폴리(글리콜산)(poly(glycolic acid)) 및 폴리(젯산-코-글리콜산)(poly(lactic acid-co-glycolic acid))과 같은 폴리(하이드록시산)(poly(hydroxy acids)), 폴리(락티드)(poly(lactide)), 폴리(글리콜리드)(poly(glycolide)), 폴리(락티드-코-글리콜리드)(poly(lactide-co-glycolide)), 폴리아나하이드리드(polyanhydrides), 폴리오쏘에스테르(polyorthoesters), 폴리아미드(polyamides), 폴리카보네이트(polycarbonates), 폴리에틸렌(polyethylene) 및 폴리프로필렌(polypropylene)과 같은 폴리알킬렌(polyalkylenes), 폴리(에틸렌 글리콜)(poly(ethylene glycol)) 같은 폴리알킬렌 글리콜(polyalkylene glycols), 폴리(에틸렌 옥사이드)(poly(ethylene oxide)) 같은 폴리알킬렌 옥사이드(polyalkylene oxides), 폴리(에틸렌 테레프탈레이트)(poly(ethylene terephthalate)) 같은 폴리알킬렌 테레프탈레이트(polyalkylene terephthalates), 폴리비닐 알코올(polyvinyl alcohols), 폴리비닐 에테르(polyvinyl ethers), 폴리비닐 에스테르(polyvinyl esters), 폴리(비닐 클로라이드)(poly(vinyl chloride)) 같은 폴리비닐 할라이드(polyvinyl halides), 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone), 폴리실옥산(polysiloxanes), 폴리(비닐 알코올)(poly(vinyl alcohols)), 폴리(비닐 아세테이트)(poly(vinyl acetate)), 폴리스틸렌(polystyrene), 폴리우레탄(polyurethanes) 및 공중합체(co-polymers), 상기에서 파생된 알킬 셀룰로스(alkyl cellulose), 하이드록시알킬 셀룰로스(hydroxyalkyl celluloses), 셀룰로스 에테르(cellulose ethers), 셀룰로스 에스테르(cellulose esters), 니트로 셀룰로스(nitro celluloses), 메틸 셀룰로스(methyl cellulose), 에틸 셀룰로스(ethyl cellulose), 하이드록시프로필 셀룰로스(hydroxypropyl cellulose), 하이드록시-프로필 메틸 셀룰로스(hydroxy-propyl methyl cellulose), 하이드록시부틸 메틸 셀룰로스(hydroxybutyl methyl cellulose), 셀룰로스 아세테이트(cellulose acetate), 셀룰로스 프로피오네이트(cellulose propionate), 셀룰로스 아세테이트 부틸레이트(cellulose acetate butyrate), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(cellulose acetate phthalate), 카복실에틸 셀룰로스(carboxylethyl cellulose), 셀룰로스 트리아세테이트(cellulose triacetate), 및 셀룰로스 설페이트 소듐 염(cellulose sulphate sodium salt) (본 명세서에는 공통적으로 "합성 셀룰로스"라고 언급)과 같은 셀룰로스(celluloses), 아크릴산(acrylic acid), 메타아크릴산(methacrylic acid) 중합체 또는 공중합체 또는 에스테르들을 포함하는 유도체, 폴리(메틸 메타아크릴레이트)(poly(methyl methacrylate)), 폴리(에틸 메타아크릴레이트)(poly(ethyl methacrylate)), 폴리(부틸메타아크릴레이트)(poly(butylmethacrylate)), 폴리(이소부틸 메타아크릴레이트)(poly(isobutyl methacrylate)), 폴리(헥실메타아크릴레이트)(poly(hexylmethacrylate)), 폴리(이소데실 메타아크릴레이트)(poly(isodecyl methacrylate)), 폴리(라우릴 메타아크릴레이트)(poly(lauryl methacrylate)), 폴리(페닐 메타아크릴레이트)(poly(phenyl methacrylate)), 폴리(메틸 아크릴레이트)(poly(methyl acrylate)), 폴리(이소프로필 아크릴레이트)(poly(isopropyl acrylate)), 폴리(이소부틸 아크릴레이트)(poly(isobutyl acrylate)), 및 폴리(옥타데실 아크릴레이트)(poly(octadecyl acrylate))(본 명세서에는 공통적으로 "폴리아크릴산"이라고 언급), 폴리(부티르산)(poly(butyric acid)), 폴리(발레르산)(poly(valeric acid)), 및 폴리(락티드-코-카프로락톤)(poly(lactide-co-caprolactone)), 공중합체, 유도체 및 상기 혼합물로 이루어진 그룹에서 선택된 하나의 중합체를 포함할 수 있다. 바람직한 실시예에서는, 상기 합성 중합체는 폴리(젯산)(poly(lactic acid)), 폴리(글리콜산)(poly(glycolic acid)), 폴리(젯산-코-글리콜산)(poly(lactic-co-glycolic acid)) 또는 폴리(락티드-코-글리콜리드)(poly(lactide-co-glycolide))를 포함한다.

[0108] 다른 실시예에서는, 약학 제제는 경구 투여용, 예를 들면, 캡슐, 소프트 젤(soft gels) 또는 정제; 분말 또는 작은 알갱이, 수용성 또는 비수용성 액체에 있어서 용액이나 현탁액, 먹을 수 있는 거품이나 크림(whips), 또는 수중 유적형 액체 에멀전(oil-in-water liquid emulsions)이나 유중 수적형 액체 에멀전(water-in-oil liquid emulsions)으로 적용된다. 경구 제제에는 유효량의 미드카인 패밀리 단백질 및 적어도 하나의 카보하이드레이트 알코올(carbohydrate alcohol) 및 수용액 결합제를 함유하는 입자내(intragranular) 상태를 포함한다. 약학 제

제는 주로 락토오스가 없는 제제일 수도 있다. 상기 제제를 위한 바람직한 카보하이드레이트 알코올(carbohydrate alcohol)은 만니톨(mannitol), 말티톨(maltitol), 소르비톨(sorbitol), 락티톨(lactitol), 에리트리톨(erythritol) 및 자일리톨(xylitol)로 이루어진 그룹에서 선택된다. 바람직하게는, 카보하이드레이트 알코올(carbohydrate alcohol)은 약 15%에서 약 90%의 농도로 적용된다. 바람직한 수용성 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스(hydroxypropyl cellulose), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(hydroxypropyl methylcellulose), 카복시메틸 셀룰로스 소듐(carboxymethyl cellulose sodium), 폴리비닐 피롤리돈(polyvinyl pyrrolidones), 스타치(starches), 젤라틴(gelatins) 및 그 유사체로 이루어진 그룹에서 선택된다. 결합제는 일반적으로 약 1%에서 약 15%의 중량부 범위 내에서 적용된다. 또한, 입자내(intragranular) 상태는 하나 또는 그 이상의 희석제, 예를 들면, 마이크로크리스탈린 셀룰로스(microcrystalline cellulose), 분말 셀룰로스(powdered cellulose), 칼슘 포스페이트-디베이직(calcium phosphate-dibasic), 칼슘 설페이트(calcium sulfate), 덱스트레이트(dextrates), 덱스트린(dextrins), 알긴산(alginates) 및 덱스트로스 첨가물(dextrose excipients)로 이루어진 그룹에서 선택된 희석제를 포함할 수 있다. 또한 상기 희석제는 약 15% 내지 약 90% 중량부 범위 내에서 적용된다. 또한, 입자내(intragranular) 상태는 하나 또는 그 이상의 붕괴제(disintegrants), 예를 들면, 5-저치환된 하이드록시프로필 셀룰로스(a low 5 substituted hydroxypropyl cellulose), 카르복시메틸 셀룰로스(carboxymethyl cellulose), 칼슘 카르복시메틸셀룰로스(calcium carboxymethylcellulose), 소듐 카르복시메틸셀룰로스(sodium carboxymethyl cellulose), 소듐 스타치 글리콜레이트(sodium starch glycollate), 크로스포비돈(crospovidone), 크로스카르멜로스 소듐(croscarmellose sodium), 스타치(starch), 크리스탈린 셀룰로스(crystalline cellulose), 하이드록시프로필 스타치(hydroxypropyl starch), 및 부분적 선젤라틴화된 스타치(partially pregelatinized starch)로 이루어진 그룹에서 선택된 붕괴제를 포함한다. 일반적으로 붕괴제는 약 5% 내지 약 20% 중량부 범위 내에서 적용된다. 또한 상기 제제는 하나 또는 그 이상의 윤활유, 예를 들면, 포함할 수 있다. 탈크(talc), 마그네슘 스테아레이트(magnesium stearate), 스테아릭산(stearic acid), 수소화합된 식물성 기름(hydrogenated vegetable oils), 글리세릴 베헤네이트(glyceryl behenate), 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycols) 및 그 유도체, 소듐 라우릴 설페이트(sodium lauryl sulphate) 및 소듐 스테아릴 푸마레이트(sodium stearyl fumarate)로 이루어진 그룹에서 선택된 윤활유를 포함한다. 일반적으로 윤활유는 약 0.5%에서 약 5% 중량부 범위 내에서 적용된다. 상기 제제는 정제, 캡슐제, 소프트 젤, 예를 들면, 건조 혼합, 입자내(intragranular) 상태를 얻기 위한 수용성 결합제로 건조 혼합물의 습식 조립화(wet granulating), 및 제제를 제공하기 위한 결과적인 입자내 상태의 추가 제제화를 하기 위한 미드카인 패밀리 단백질 및 적어도 하나의 카르보하이드레이트 알코올 혼합물을 포함하는 공정에 의해 제조된다. 전형적으로 정제 또는 캡슐제가 적절한 투여량, 예를 들면 0.001mg 내지 1000mg을 함유하기 위하여 제조된다.

[0109] 대신에, 경구 투여를 위한 액체 또는 반-고체 약학적 제제, 예를 들면, 하나 또는 그 이상의 미드카인 패밀리 단백질을 포함하는 하드 젤 또는 소프트 젤 캡슐로 제조될 수도 있다. 제제는 1차 전달체 성분 및 추가적인 2차 전달체 성분을 포함할 수도 있는데, 상기 전달체는 독립적으로 하나 또는 그 이상의 라우로일 마크로젤 글리세리드(lauroyl macrogel glycerides), 카프릴로카프로일 마크로젤 글리세리드(caprylocaproyl macrogel glycerides), 스테로일 마크로젤 글리세리드(stearoyl macrogel glycerides), 리노레오일 마크로젤 글리세리드(linoleoyl macrogel glycerides), 올레오일 마크로젤 글리세리드(oleoyl macrogel glycerides), 폴리알킬렌 글리콜(polyalkylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 폴리프로필렌 글리콜(polypropylene glycol), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체(polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer), 지방성 알코올(fatty alcohol), 폴리옥시에틸렌 지방성 알코올 에테르(polyoxyethylene fatty alcohol ether), 지방산(fatty acid), 폴리에톡시화 지방산 에스테르(polyethoxylated fatty acid ester), 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르(propylene glycol fatty acid ester), 지방성 에스테르(fatty ester), 지방산 글리세리드(glycerides of fatty acid), 폴리옥시에틸렌-글리세롤 지방성 에스테르(polyoxyethylene-glycerol fatty ester), 폴리옥시프로필렌-글리세롤 지방성 에스테르(polyoxypropylene-glycerol fatty ester), 폴리글리콜화된 글리세리드(polyglycolized glycerides), 폴리글리세롤 지방산 에스테르(polyglycerol fatty acid ester), 소르비탄 에스테르(sorbitan ester), 폴리에톡시화된 소르비탄 에스테르(polyethoxylated sorbitan ester), 폴리에톡시화된 콜레스테롤(polyethoxylated cholesterol), 폴리에톡시화된 피마자유(polyethoxylated castor oil), 폴리에톡시화된 스테롤(polyethoxylated sterol), 레시틴(lecithin), 글리세롤(glycerol), 소르빈산(sorbic acid), 소르비톨(sorbitol) 또는 폴리에톡시화된 식물성 기름(polyethoxylated vegetable oil)을 포함한다.

[0110] 또한, 상기 제제는 하나 또는 그 이상의 금속성 알킬 설페이트(metallic alkyl sulfate), 4가 암모늄 화합물(quaternary ammonium compounds), 지방산염(salts of fatty acids), 설포숙시네이트(sulfosuccinates), 타우레이트(taurates), 아미노산(amino acids), 라우로일 마크로젤 글리세리드(lauroyl macrogel glycerides), 카

프틸로카프로일 마크로졸 글리세리드(caprylocaproyl macrogol glycerides), 스테로일 마크로졸 글리세리드(stearoyl macrogol glycerides), 리노레오일 마크로졸 글리세리드(linoleoyl macrogol glycerides), 올레오일 마크로졸 글리세리드(oleoyl macrogol glycerides), 폴리알켄 글리콜(polyalkylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 폴리프로필렌 글리콜(polypropylene glycol), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체(polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer), 폴리옥시에틸렌 지방성 알코올 에테르(polyoxyethylene fatty alcohol ether), 지방산(fatty acid), 폴리에톡시화된 지방산 에스테르(polyethoxylated fatty acid ester), 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르(propylene glycol fatty acid ester), 폴리옥시에틸렌-글리세롤 지방성 에스테르(polyoxyethylene-glycerol fatty ester), 폴리글리콜화 글리세리드(polyglycolized glycerides), 폴리글리세롤 지방산 에스테르(polyglycerol fatty acid ester), 소르비탄 에스테르(sorbitan ester), 폴리에톡시화된 소르비탄 에스테르(polyethoxylated sorbitan ester), 폴리에톡시화된 콜레스테롤(polyethoxylated cholesterol), 폴리에톡시화된 피마자유(polyethoxylated castor oil), 폴리에톡시화된 스테롤(polyethoxylated sterol), 레시틴(lecithin) 또는 폴리에톡시화된 식물성 기름(polyethoxylated vegetable oil)을 포함하는 에멀전화/수용성화 성분을 포함한다.

[0111] 또한, 상기 제제는 항-결정화/수용성화 성분을 포함하는데, 적용시 일반적으로 하나 또는 그 이상의 금속성 알킬 설페이트(metallic alkyl sulfate), 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone), 라우로일 마크로졸 글리세리드(lauroyl macrogol glycerides), 카프릴로카프로일 마크로졸 글리세리드(caprylocaproyl macrogol glycerides), 스테로일 마크로졸 글리세리드(stearoyl macrogol glycerides), 리노레오일 마크로졸 글리세리드(linoleoyl macrogol glycerides), 올레오일 마크로졸 글리세리드(oleoyl macrogol glycerides), 폴리알킬렌 글리콜(polyalkylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 폴리프로필렌 글리콜(polypropylene glycol), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체(polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymer), 지방성 알코올(fatty alcohol), 폴리옥시에틸렌 지방성 알코올 에테르(polyoxyethylene fatty alcohol ether), 지방산(fatty acid), 폴리에톡시화된 지방산 에스테르(polyethoxylated fatty acid ester), 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르(propylene glycol fatty acid ester), 지방성 에스테르(fatty ester), 지방산 글리세리드(glycerides of fatty acid), 폴리옥시에틸렌-글리세롤 지방성 에스테르(polyoxyethylene-glycerol fatty ester), 폴리글리콜화된 글리세리드(polyglycolized glycerides), 폴리글리세롤 지방산 에스테르(polyglycerol fatty acid ester), 소르비탄 에스테르(sorbitan ester), 폴리에톡시화된 소르비탄 에스테르(polyethoxylated sorbitan ester), 폴리에톡시화된 콜레스테롤(polyethoxylated cholesterol), 폴리에톡시화된 피마자유(polyethoxylated castor oil), 폴리에톡시화된 스테롤(polyethoxylated sterol), 레시틴(lecithin), 또는 폴리에톡시화된 식물성 기름(polyethoxylated vegetable oil)을 포함한다.

[0112] 미드카인 패밀리 단백질은 소수성 중합체, 바람직하게는 생흡착성(bioadhesive) 중합체와 함께 제제화될 수도 있고, 추가적으로 마이크로입자(microparticle) 또는 나노입자(nanoparticle)를 통해 캡슐화되거나 확산시킬 수도 있다. 생흡착성 중합체는 위장관 벽에 제제의 흡착을 통해 위장관 잔류(gastrointestinal retention)를 개선시킨다. 적절한 생흡착성 중합체는 폴리젓산(polylactic acid), 폴리스티렌(polystyrene), 폴리(비스 카르복시 페녹시 프로판-코-세바식 안하이드리드) (20:80) 폴리(CCP:SA) (poly(bis carboxy phenoxy propane-co-sebacic anhydride)) (20:80) 폴리(CCP:SA)(poly (CCP:SA)), 알지네이트(alginate)(바로 제조됨); 및 폴리(푸마릭 안하이드리드-코-세바식 안하이드리드) (20:80) 폴리(FA:SA)(poly (FA:SA)) (poly(fumaric anhydride-co-sebacic anhydride) (20:80) (poly (FA:SA)), 타입 A (수단 레드 염료 포함) 및 B (비염색)를 포함한다. 다른 고-흡착 중합체는 p(FA:SA) (50:50) 및 비수용성 폴리아크릴레이트(polyacrylates) 및 폴리아크릴아미드(polyacrylamides)를 포함한다. 바람직한 생흡착성 중합체는 전형적으로 비수용성인 소수성이지만, 흡착을 촉진시키는 상당량의 카르복실 그룹의 노출 표면을 포함하는데, 예를 들면, 비수용성 폴리아크릴레이트(non-water-soluble polyacrylates) 및 폴리메타크릴레이트(polymethacrylates); 폴리락티드(poly lactide) 및 폴리글리콜리드(polyglycolide)와 같은 하이드록실산의 중합체(polymers of hydroxy acids); 폴리안하이드리드(polyanhydrides); 폴리오쏘에스테르(polyorthoesters); 상기 중합체들을 포함하는 혼합물; 및 상기 중합체들의 단량체를 포함하는 공중합체를 포함한다. 바람직한 생중합체는 생체부식성(bioerodable)인데, 바람직한 분자량은 1,000 내지 15,000 kDa 범위이고, 가장 바람직하게는 2,000 내지 5,000 Da이다. 폴리안하이드리드(Polyanhydrides), 예를 들면, 폴리아디픽 안하이드리드(polyadipic anhydride; "p(AA)"), 폴리푸마릭 안하이드리드(polyfumaric anhydride), 폴리세바식 안하이드리드(polysebacic anhydride), 폴리말레익 안하이드리드(polymaleic anhydride), 폴리말릭 안하이드리드(polymalic anhydride), 폴리프탈릭 안하이드리드(polyphthalic anhydride), 폴리이소프탈릭 안하이드리드(polyisophthalic anhydride), 폴리아스파틱 안하이드리드(polyaspartic anhydride), 폴리테레프탈릭 안하이드리드(polyterephthalic anhydride), 폴리이소프탈릭

안하이드리드(polyisophthalic anhydride), 폴리 카르복시페녹시프로판 안하이드리드(poly carboxyphenoxypropane anhydride) 및 다양한 물비의 다른 폴리안하이드리드(polyanhydrides)를 가진 공중합체가 특히 바람직하다. 또한 친수성 중합체 및 생흡착 소수성 중합체의 혼합물이 적용될 수 있다. 적절한 친수성 중합체는 하이드록시프로필메틸셀룰로스(hydroxypropylmethylcellulose), 하이드록시프로필셀룰로스(hydroxypropylcellulose), 카르복시메틸셀룰로스(carboxymethylcellulose), 폴리비닐알코올(polyvinylalcohols), 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidones) 및 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol s)을 포함한다. 다른 점액흡착성 중합체는 DOPA-말레익 안하이드리드 공중합체(DOPA-maleic anhydride copolymer), 이소프탈릭 안하이드리드 중합체(isophthalic anhydride polymer), DOPA-메타크릴레이트 중합체(DOPA-methacrylate polymers), DOPA-셀룰로스 기반 중합체(DOPA-cellulosic based polymers), 및 DOPA-아크릴산 중합체(DOPA-acrylic acid polymers)를 포함한다.

[0113] 대신에, 미드카인 패밀리의 단백질은 중합체의 경구 투여용으로 입자 크기를 줄이고 용해성을 증가시키기 위해 중합체로 캡슐화 또는 분자적으로 확산시킬 수도 있다. 상기 중합체는 폴리(젯산)(poly(lactic acid)) 또는 P(LA)와 같은 폴리에스테르, 폴리카프릴락톤(polycaprylactone), 폴리락티드-코글리콜리드(poly lactide-coglycolide) 또는 P(LGA), 폴리 하이드록시부티레이트(poly hydroxybutyrate), 폴리 β-말산(poly β-malic acid); 폴리(아디픽)안하이드리드(poly(adipic)anhydride) 또는 P(AA)와 같은 폴리안하이드리드(polyanhydrides), 폴리(푸마릭-코-세바식)안하이드리드(poly(fumaric-co-sebacic)anhydride) 또는 P(FA:SA), 폴리(세바식)안하이드리드(poly(sebacic)anhydride) 또는 P(SA); 에틸셀룰로스(ethylcellulose), 셀룰로스 아세테이트(cellulose acetate), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(cellulose acetate phthalate) 등과 같은 셀룰로스성 중합체(cellulosic polymers); 유드라짓(Eudragit) RS 100, RL 100, E 100 PO, L1 00-55, L1 00, SI 00 (Rohm America에 의해 배포) 같은 아크릴레이트(acrylate) 및 메타아크릴레이트(methacrylate) 중합체 또는 제약학적 목적으로 캡슐화에 흔히 사용되고 본 기술분야에서 숙련된 기술자에게 알려진 다른 중합체를 포함할 수도 있다. 또한, 적절하게는 폴리이미드(polyimides)와 같은 소수성 중합체이다. 어느 정도의 친수성 특징을 제공하기에 충분한 혼합 또는 공중합체화는 물질의 친수성을 개선하는데 유용할 수 있다. 예를 들면, 약 5%에서 약 20%의 단량체는 친수성 단량체일 수 있다. 하이드록시프로필셀룰로스(hydroxylpropylcellulose; HPC), 하이드록시프로필메틸셀룰로스(hydroxypropylmethylcellulose; HPMC), 카르복시메틸셀룰로스(carboxymethylcellulose; CMC)와 같은 친수성 중합체는 상기 목적을 위하여 흔히 사용된다.

[0114] 경구 제제는 "속방성(immediate release)" 제제일 수 있는데, 예를 들면, 미드카인 패밀리의 단백질의 적어도 85%(wt/wt)가 60분 내에 생체 내로 투여된다. 대신에, 상기 제제는 "방출제어형(controlled release)" 제제일 수 있는데, 이는 속방성 제제보다 더 천천히 약물이 투여되는데, 즉, 약물의 적어도 85%(wt/wt)가 생체 내로 투여되는데 60분보다 더 오래 걸린다. 투여에 걸리는 시간을 연장시키기 위해, 중합체에 대한 활성 제제의 비율은 증가될 수 있다. 증가된 관련 약물 농도는 중합체 매트릭스 내의 효과적인 화합물 도메인 크기가 증가되는 효과를 가져서 용해를 늦추는 것으로 여겨진다. 소수성 중합체의 특정 형태를 포함하는 중합체 매트릭스의 경우, 중합체는 점액흡착성(mucoadhesive) 물질로서 작용할 것이고, 위장관 벽에서 활성 화합물의 잔류 시간을 증가시킬 것이다. 중합체 매트릭스의 점액흡착 성질을 갖춘 증가된 약물 용해율은 활성 화합물의 흡수를 증가시키고, 식이기간 및 단식기간에 나타나는 화합물에 대한 차이를 감소시킨다.

[0115] 상기에 언급한 조성물은 일반적으로 화장품에 사용되는 성분, 예를 들면, 오일, 세제, UV 흡수제, 알코올, 킬레이트 제제, pH 개선제, 방부제, 농축제, 색소, 향료 및 피부 영양제 첨가물을 더 포함할 수도 있다. 특히, 상기 조성물은 피부 화장품의 활성 성분을 포함할 수도 있는데, 이는 징크 옥사이드 마이크로입자(zinc oxide microparticles), 티타늄 옥사이드(titanium oxide), 파솔(Parsol) MCX 및 파솔(Parsol) 1789와 같은 UV 흡수제, 아스코르빈산(ascorbic acid) 같은 비타민들, 히알루로네이트 소듐(hyaluronate sodium), 페트로라툼(petrolatum), 글리세린(glycerin) 및 우레아(urea) 같은 보습 제제, 호르몬 제제, 코지산(kojic acid), 아르부틴(arbutin), 태반(placenta) 추출물 및 루시놀(rucinol)과 같은 피부 미백 제제(skin-lightening agents), 스테로이드 약물, 아라치도네이트 중간체(arachidonate metabolite) 및 히스타민(histamine) (예를 들면, 인도메타신(indometacin) 및 이부프로펜(ibuprofen)) 같은 화학적 매개체 생산 또는 유출 억제제, 대항물질(antagonist) 수용체와 같은 항염 약물, 항-안드로젠성 제제, 비타민 A 산과 같은 피지 분비 억제제(sebum secretion suppressing agents), 로얄 젤리 추출물, 및 로얄 젤리산, 토코페롤 니코티네이트(tocopherol nicotinate), 알프로스타딜(alprostadil), 이소슈프린 하이드로클로라이드(isoxsuprine hydrochloride) 및 톨라졸린 하이드로클로라이드(tolazoline hydrochloride) 같은 말초 혈관 확장제(peripheral blood-vessel dilators), 말초 혈관 확장 활성을 가진 카본 디옥사이드(carbon dioxide), 미녹시딜(minoxidil), 카프로늄 클로라이드(carpronium chloride), 캡시킴 텅크제(capsicum tincture), 비타민 E 변형물(vitamin E variants),



은행나무 추출물(ginkgo extract), 및 스베르티아 야포니카 추출물(Swertia japonica extract) 같은 혈액 순환 촉진 제제, 펜타데칸산 글리세리드(pentadecanoic acid glyceride) 및 니코틴산 아미드(nicotinic acid amide) 와 같은 세포 촉진제(cellular stimulants), 히노키티올(hinokitiol), L-멘톨(L-menthol) 및 이소프로필메틸페놀(isopropylmethylphenol) 같은 항균제(antimicrobials), 글리실리진산(glycyrrhizic acid) 및 변형물 또는 염, 및 세라마이드(ceramide) 및 세라마이드 유도체를 포함한다.

[0116] 투여량 및 투여빈도

[0117] 미드카인 패밀리 단백질 또는 약제의 투여량 및 투여빈도는 상황에 따라 적절하게 개량될 수도 있다.

[0118] 일반적으로, 상기 미드카인 패밀리 단백질(들)을 포함하는 미드카인 패밀리 단백질 또는 약제는 어느 빈도로도 사용될 수 있다. 전형적으로, 미드카인 패밀리 단백질(들)은 국소적으로 치료될 신체 부분, 예를 들면, 눈꺼풀, 눈썹, 피부 또는 두피에 지속적인 치료를 위해 반복적으로 적용된다. 일반적으로 바람직한 투여법은 적어도 약 1달의 치료기간 동안 매일, 매주, 주2회 또는 주3회와 같이 규칙적인 투여를 포함하는데, 보다 바람직하게는 적어도 3달, 가장 바람직하게는 적어도 6달의 치료기간을 포함한다. 예를 들면, 미드카인 패밀리 단백질 또는 약제는 주 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7회 사용될 수도 있는데, 이는 미드카인 패밀리 단백질 또는 약제가 적용되는 날에 한 번 투여할 수 있다. 적용일에 있어서, 미드카인 패밀리 단백질 또는 약제는 일 1, 2, 3, 4 또는 5회 적용할 수 있다. 하나의 실시예에서, 미드카인 패밀리 단백질 또는 약제는 포유류에 일 1회, 및 주 3회 또는 5회 적용된다.

[0119] 전형적으로, 미드카인 패밀리 단백질을 포함하는 국소 제제는 0.001 내지 1,000  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$ , 0.005 내지 500  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$ , 0.01 내지 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$ , 0.05 내지 50  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$  또는 0.1 내지 10  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$ 로 적용될 수 있다. 전형적으로, 두피에 국소적으로 적용되기 위한 투여량은 미드카인 패밀리 단백질(들) 및 제제화에 따라서 1일당 약 0.1ng 내지 약 100mg의 범위 내이고, 더 바람직하게는 1일당 약 1ng 내지 약 10mg이고, 가장 바람직하게는 1일당 약 10ng 내지 약 1mg이다.

[0120] 전형적으로, 눈꺼풀 치료를 위한 미드카인 패밀리 단백질(들)의 1일 투여량은 눈꺼풀 당 약 0.1ng 내지 약 100mg 일 수 있다.

[0121] 미드카인 패밀리 단백질은 활성 성분으로서 단독으로 적용될 수 있거나, 다른 활성 성분과 함께 적용될 수 있다. 유사하게는, 약제는 활성 성분을 추가로 미드카인 패밀리 단백질을 더 포함될 수 있다. 미드카인 패밀리 단백질과 다른 상기 활성 성분은 세포 촉진제(cellular stimulants), 혈액 순환 촉진제, 항-안드로겐성 약물, 피지 분비 억제제, 면역억제제(immunosuppressants), 항히스타민제(antihistamine agents), 항균제(antimicrobials), 국소 촉진제(focal stimulants), 진정제(emollients), 항염제(antiphlogistics) 또는 저-분자량 항-세포자살제(low-molecular anti-apoptotic agents) 일 수 있는데, 이에 제한되지는 않는다. 특히적으로 상기 다른 활성 성분은 적어도 하나의 판토텐산(pantothenic acid) 또는 그 변형물, 태반(placenta) 추출물, 감광제(photosensitizers), 인삼추출물(ginseng extract), 바이오틴(biotin), 모노니트로 구아야콜(mononitro guaiacol), 카프로늄 클로라이드(carpronium chloride) 또는 그 수화물, 비타민 E (vitamin E) 또는 그 변형물, 스베르티아 야포니카 추출물(Swertia japonica extract), 캡시컴 텡크제(capsicum tincture), 세파란친(cepharanthine), 니코틴산(nicotinic acid) 또는 그 변형물, 에스트라디올(estradiol), 에티닐레스트라디올(ethynylestradiol), 란딕산(randic acid), 미녹시딜(minoxidil) 또는 그 유도체/변형물, 5 $\alpha$ -리덕타제 억제제(5 $\alpha$ -reductase inhibitor), 12-테트라데카노일포르볼-13-아세이트(12-tetradecanoylphorbol-13-acetate), 황정(Polygonatum rhizome), 옹카리아(Uncaria), 영경귀(Silybum marianum), 헤나(henna) 및 감초(Glycyrrhiza) 같은 허브 약제(herbal medicine), 에스트라디올 벤조에이트(estradiol benzoate), 디펜하이드라민(diphenhydramine), 레소르신(resorcin), 히노키티올(hinokitiol), 1-멘톨(1-menthol), 살리실산(salicylic acid), 마디풀(Polygonum) 뿌리 추출물, 죽절인삼(Panax japonicus rhizome) 추출물, 판테놀(panthenol), 셀레늄 디설파이드(selenium disulfide), 피리독신 하이드로클로라이드(pyridoxine hydrochloride), 디피리티온 징크(dipyrrithione zinc), 피리티온 징크(pyrrithione zinc), 설퍼(sulfur), 피록톤 올라민(piroctone olamine), 피리티온 징크(pyrrithione zinc), 설퍼(sulfur), 글리시레틴산 스테아릴(glycyrrhetic acid stearyl), 글리실리진산 디포타슘(glycyrrhizinate dipotassium), 알란토인(allantoin), 디알킬모노아민 변형물(dialkylmonoamine variants), 들깨(Perilla frutescens) 추출물, 복령(Poria sclerotium) 추출물,  $\beta$ -글리시레틴산( $\beta$ -glycyrrhetic acid), 미코나졸 니트레이트(miconazole nitrate), 벤조산(benzoic acid), 소듐 살리실레이트(sodium salicylate), 피토스테롤(phytosterol), 포도주 효모(wine yeast) 추출물, 타카날(takanal), 에티닐 에스트라디올(ethinyl estradiol), 이소프로필메틸페놀

(isopropylmethylphenol), 세파란틴 바이오틴(cepharanthine biotin), D-판토텔닐 알코올(D-pantothenyl alcohol), 작약(Paeonia) 추출물, 피나무(Tilia) 추출물, 회화나무(Sophora) 추출물, 고삼(Sophora flavescens) 추출물, 생강(Zingiber Officinale, Ginger) 뿌리 추출물, 6-벤질아미노프린(6-benzylaminoprine), 펜타데카노익 글리세리드(pentadecanoic glyceride), t-플라바논(t-flavanone), 수국(sweet Hydrangea) 잎 추출물, 아데노신(adenosine) 및 판토텔닐에틸에테르(pantothenylethylether)일 수 있다.

[0122] 하나의 실시예에서, 미드카인 패밀리 단백질을 포함하는 제제는 동일 조건의 치료에 대하여 부속 치료제와 함께 연속적으로 또는 동시에 투여되는데, 예를 들면, 세스트라디올(cestradiol) 및/또는 옥산드롤론(oxandrolone) 및/또는 미녹시딜(minoxidil) 및/또는 피나스테라이드(finasteride) 또는 테스토스테론에서 디하이드로테스테론으로 전환을 막는 제제이다. 상기 부속 치료제는 상기 제제에 대해서 표준 치료 용법에 따라 동시 투여된다. 숙련된 기술자는 상기 치료 용법이 환자에게 향상된 치료적 이익을 제공한다는 것과, 상기 효과에 대해 첨가물을 더 첨가할 수도 있다는 것을 인지할 것이다.

[0123]

[0124] 대신에, 또는 추가로, 미드카인 패밀리 단백질을 포함하는 제제는 모발 손상을 야기하는 세포 독성 또는 세포 분열 억제 화합물과 함께 연속적으로 또는 동시에 투여되는데, 예를 들면, 화학치료 또는 방사선 치료 또는 HIV-1 감염이나 AIDS에 대한 치료를 받고 있는 환자의 경우이다. 상기 상황에서, 미드카인 패밀리 단백질의 약효는 세포 독성 또는 세포 분열 억제 화합물의 모발 손상 효과에 대응한다. 상기 세포독성 또는 세포 분열 억제 화합물은 제제에 대한 표준 치료 용법에 따라 일반적으로 투여된다. 편리하게는, 미드카인 패밀리 단백질 및 세포독성/세포분열억제제는 동일 경로를 통해, 예를 들면, 비경구적으로 투여된다.

[0125] 환자들

[0126] 본 발명의 조성물은 인간 및 다른 포유류의 의학적 치료를 위해 적합한데, 이는 개와 고양이 같은 반려 동물, 말과 같은 가축 동물, 고양이과(felids), 개과(canids), 소과(bovids), 유제류(ungulates)와 영장류(primates) 같은 동물원 동물 또는 설치류(rodents), 토끼목(lagomorphs) 및 영장류(primates)와 같은 실험 동물의 치료를 포함한다. 특히, 상기 조성물은 어떤 형태라도 탈모로 고통받는 어느 포유류의 치료에도 적합한데, 특히, 인간, 영장류, 개, 고양이 또는 말에 적합하다.

[0127] 치료 환자는 모발 가늘어짐, 모발 손상 또는 탈모로 고통받고 있을 수도 있고, 모발 가늘어짐, 모발 손상 또는 탈모로 고통받고 있지 않을 수도 있으나(즉, 질병을 발견할 수 없음), 모발 가늘어짐, 모발 손상 또는 탈모로 진행될 수 있다.

[0128] 미드카인 패밀리 단백질 또는 미드카인 패밀리 단백질을 포함하는 약제는 세포독성제 또는 세포 분열 억제제로 인한 모발 가늘어짐, 모발 손상 또는 탈모를 치료하는데 사용될 수 있다. 세포독성제 또는 세포 분열 억제제는 내생적(endogenous) 일 수 있는데, 예를 들면 스트레스에 대한 반응으로 유발될 수 있다. 또한 외인성(exogenous) 일 수도 있는데, 예를 들면, 암의 치료를 위한 화학치료 동안 투여될 수 있다.

[0129] 특히, 본 발명은 본 명세서에 언급한 세포 독성 또는 세포 분열 억제 화합물로 치료를 받고 있거나 지정된 상기 치료를 받을 예정인 환자의 탈모 치료 및 예방에 적합하다. 본 명세서의 예시로는, 환자는 세포 독성 또는 세포 분열 억제 화합물로 치료를 시작하기 전에 적용될 수도 있고, 상기 치료를 시작하기 전 및 후에 적용될 수도 있다. 또한, 본 발명은 세포 독성 또는 세포 분열 억제 화합물로 치료를 시작한 후에 미드카인 패밀리 단백질로 치료하는 것도 제공한다.

[0130] 예를 들면, 환자는 본 명세서에 언급된 조성물을 각 눈꺼풀의 피부-속눈썹 경계에 있는 미세한 라인에 적용할 수 있고, 두피에 크립으로서 여러 주 동안 하루에 한 번 적용할 수도 있는데, 예를 들면, 화학치료 용법(예를 들면, 독소루비신(doxorubicin), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide) 및 파클리탁셀(paclitaxel), 또는 5-플루오로우라실(5-fluorouracil), 류코보린(leucovorin) 및 옥살리플라틴(oxaliplatin)의 시작 전에 2주 또는 3주 동안 적용할 수 있다. 환자는 조성물을 화학치료 용법의 중단하는 동안 및 그 후에도 계속 적용할 수도 있다. 일반적으로, 환자는 보통의 화학치료로 인한 전체적인 모발 손상을 경험하지는 않고, 화학치료 중단시 더 빠르게 회복될 수도 있다. 화학치료의 완료 후 몇 주 동안, 환자는 상기 조성물을 적용하는 것을 멈출 수도 있다. 만약 모발이 이 단계에서 손상된다면, 치료는 다시 시작된다.

[0131] 본 발명은 하기에 실시예와 관련하여 자세히 기재하였지만, 그에 제한되는 것으로 해석되지는 않는다.

- [0132] <실시예>
- [0133] 실시예 1
- [0134] 재조합 미드카인 생산 방법
- [0135] 인간 MK 오픈 리딩 프레임(open reading frame)(뉴클레오티드 위치 1 -432; 서열번호 4)을 포함하는 cDNA 단편은 효모 발현 벡터 pPIC9 (Invitrogen)에 삽입되었다. 상기 재조합 플라스미드는 효모(*Pichia pastoris* GS115; Research Corporation Technologies)로 감염시켰고, 희망 클론들은 히스티딘과 G418로 선별되었다.
- [0136] 효모에 의해 배양 배지로 분비된 인간 MK 단백질은 아래의 순서대로 다음의 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 분리되었다.
- [0137] 1. SP 스팀라인스(SP Steamlines) (Pharmacia; 20 mM pH 5.5 아세테이트 완충액으로 흡착하고 씻어내고, NaCl을 함유하는 20 mM pH 3.5 아세테이트 완충액으로 용출);
- [0138] 2. 황산화 셀룰로파인(Sulfated Cellulofine) (Seikagaku Kogyo, Japan; 10 mM pH 7.2 포스페이트 완충액으로 흡착, 0.7 M NaCl 함유 완충액으로 씻어내고, 2.0 M NaCl 함유 완충액으로 용출);
- [0139] 3. 슈퍼덱스(Superdex) 75 pg (Pharmacia; 식염수로 쥬 여과);
- [0140] 4. 폴리 설포에틸 A(Poly Sulfoethyl A) (Poly LC Co.; 0.6 M NaCl 함유 20 mM 완충액으로 흡착, 0.88 M NaCl 함유 완충액으로 씻어냄, 2 M NaCl 함유 완충액으로 용출); 및
- [0141] 5. 슈퍼덱스(Superdex) 75 pg (Pharmacia; 식염수로 쥬 여과).
- [0142] 미드카인 제조는 식염수로 투석된다. 분리된 MK 단백질의 활성은 배아 신경(embryonic neurons)의 생존을 촉진하는 MK 활성 지수를 사용하여 검출되었다.
- [0143] 실시예 2
- [0144] 미드카인(midkine; MK) 및 플레이오토로핀(pleiotrophin; PTN)의 외부 적용에 대한 모발 성장 효과
- [0145] 40% 글리세로포스페이트 완충된 식염수(PBS)(v/v)에 녹인 1ug/ml의 MK 또는 PTN이 제조되었다. 10ul의 MK 또는 PTN 용액은 나이든 Black 6 마우스(1.5년령, MK 이형접합체(heterozygous) 녹아웃(knockout) (+/-)의 탈모 부위에 주 3회 직접 적용되었다. 적용 시작 후, 25일 동안 MK 및 PTN 각각이 모발 성장 효과를 갖는지 관찰되었다. 도 1은 관찰 결과를 보여준다. 도 1 및 그의 상세한 설명으로부터 명확히 이해되는데, MK 또는 PTN의 적용은 나이든 마우스의 탈모 부위에 있어서 모발 성장을 촉진시킨다. 이러한 실시예에서, MK 및 PTN의 모발 성장 효과가 이미 15일째 확인되었기 때문에, MK 및 PTN의 적용은 15일째 중단하였다. 15일째로부터 25일째까지, 비록 MK 및 PTN의 적용을 중단하였지만, 모발량은 증가하였다(도 1). 이러한 결과는 MK 및 PTN의 모발 성장 효과가 그 적용을 중단한 후에도 일정시간 동안 지속된다는 것을 보여준다.
- [0146] 실시예 3
- [0147] MK 및 PTN의 피하 주사에 대한 모발 성장 효과
- [0148] PBS에 녹인 1ug/ml의 MK 또는 PTN이 제조되었다. 50ul의 MK 또는 PTN 용액은 나이든 Black 6 마우스(1.5년령, MK 이형접합체(heterozygous) 녹아웃(knockout) (-/-)) 피하로 주입되었다. MK 및 PTN의 피하 주사는 이 동물 모델에서 상기 조건하에서는 15일째 모발 성장 효과를 나타내지 않았다(도 2). 피하 주사 후 15일째 실시예 2와 같이 MK 또는 PTN의 외부 적용으로 변화시키고 난 후, MK 또는 PTN의 모발 성장 효과가 25일째 관찰되었다(도 2).
- [0149] 실시예 4
- [0150] MK의 정맥 주사에 대한 모발 성장 효과
- [0151] PBS에 녹인 1ug/ml의 MK 또는 PTN이 제조되었다. 100ul의 MK 용액은 나이든 Black 6 마우스(1.5년령, MK 이형접합체(heterozygous) 녹아웃(knockout) (-/-)) 정맥으로 주입되었다. MK의 정맥주사는 이 동물 모델에서 상기 조건하에서는 모발 성장 효과를 나타내지 않았다(결과는 나타내지 않음).
- [0152] 실시예 5
- [0153] MK 및 PTN의 외부 적용에 대한 모발 성장 효과

- [0154] 10% 글리세롤/PBS(v/v)에 녹인 2ug/ml의 MK 또는 PTN이 제조되었다. 100ul의 MK 또는 PTN 용액은 나이트 Black 6 마우스(1.5년령, MK 이형접합체(heterozygous) 녹아웃(knockout) (+/-)의 탈모 부위에 주 5회 직접 적용되었다. 적용 시작 후, 35일 동안 MK 및 PTN 각각이 모발 성장 효과를 갖는지 관찰되었다. 도 3 및 4는 관찰 결과를 보여준다. 미녹시딜(1 % w/v; RiUP®, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.)은 양성 대조군으로 사용되었다(도 5). 도 3 및 4 및 그의 상세한 설명으로부터 명확히 이해되는데, 상기 조건하에서 MK 및 PTN의 적용은 나이트 마우스의 탈모 부위에 있어서 모발 성장 효과를 보여준다.
- [0155] 실시예 6
- [0156] MK 및 PTN의 외부 적용에 대한 모발 성장 효과는 미녹시딜의 효과와 상이하다.
- [0157] 10% 글리세롤/PBS(v/v)에 녹인 2ug/ml의 MK 또는 PTN이 제조되었다. 100ul의 MK 또는 PTN 용액은 C3H/HeJ 마우스(수컷, 9주령)의 털을 깎은 부위에 직접 적용되었다. 10% 글리세롤/PBS(v/v) 및 미녹시딜(1 % w/v; RiUP®, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.)은 각각 음성 및 양성 대조군으로서 사용되었다(도 6 및 도 7). 적용 시작 후, 21일 동안 MK 및 PTN 각각이 성장기에 모발 성장 향상을 보이는지 관찰되었다. 도 8 및 9는 관찰 결과를 보여준다. 미녹시딜(RiUP®)의 적용은 모발 성장의 향상을 보여준다(도 7). 반대로, MK 및 PTN은 그러한 향상이 보이지 않는다(도 8 및 9). 결과는 동물에서 MK에 대한 반응 방식은 미녹시딜과 다르다는 것을 나타내는데, 이는 탈모 증상의 발현 없이 단지 성장기로 동기화되는 것으로 나타난다.
- [0158] 실시예 7
- [0159] 급성 탈모에 대한 MK 외부 적용의 효과
- [0160] 동물 윤리
- [0161] 모든 방법은 호주, 멜버른의 로얄 멜버른 공과대학(Royal Melbourne Institute of Technology; RMIT) 동물 실험 및 윤리위원회(AEEC Project # 1042)의 승인을 받았다.
- [0162] 동물들
- [0163] 본 발명에서는 총 35마리의 마우스가 사용되었다.
- [0164] 무병원균 암컷 C57B1/6J 마우스는 동물 자원 센터(Animal Resource Centre, Canning Vale, Western Australia, Australia)에서 얻었다. 동물들은 RDDT 동물 시설(201.01) 내의 단독 공간에서 종래의 표준 청결 사육 조건하에서 사육되었는데, 22 ± 2°C 및 상대 습도 30-70%의 목적 수치 및 광암주기를 12시간으로 유지하였다. 동물들은 방사선 조사된 랫트 및 마우스 사료(Specialty Feeds, Glen Forrest, Western Australia, Australia)를 먹었고, 임의로 그 지방의 물(municipal town water)을 공급하였다. 깨끗한 물은 적어도 주 2회 공급하였다. 식이, 수면 및 물에 대한 주기적인 실험은 연구 결과에 개입되는 어떤 오염물질이 있는지 확인하기 위해서 수행하였다.
- [0165] 동물들은 연구 그룹에 있어서 임의로 선택되었고, 우리당 2-3마리의 그룹으로 사육되었고, 수령 후 적어도 2일의 격리 기간을 두었다. 동물들은 어깨뼈 사이의 마이크로칩 전파 발사 장치(transponder)를 피하 주사 이식하여 확인하였다. 각 우리 안에 있는 동물들의 2차 확인은 영구적인 마커로 꼬리 표지를 하여 확인하였다. 우리에게 같이 있는 마우스에 의해서 털이 뽑힌 마우스 피부에 대한 과도한 털손질이 나타난다면, 마우스는 치료 시작 전에 개별적으로 사육되었다.
- [0166] 치료 시작시, 마우스는 5주령 내지 7주령 사이로 나이들었고, 몸무게에 있어서는 평균 몸무게의 20% 이상 차이 나지 않았다.
- [0167] 급성 탈모의 유도
- [0168] 급성 탈모는 Paus *et al*, *Am. J. Pathol.* 144, 719-734 (1994)에 기재된 방법에 따라 유도되었는데, 즉, C57 BL/6 마우스로 사이클로포스파미드의 단일 복강내 주입에 의한 유도 방법이다. 본 발명은 아래 표에 나타낸 바와 같이, 각 5마리 마우스씩 7개의 실험 그룹으로 나눈 35마리 암컷 C57B1/6J 마우스를 포함한다.

**표 1**

그룹	사이클로포스파미드		미드카인 처리		동물 수
	mg/kg	실험일	ug/mL	실험일	
1	0	9	0	2-29	5

2	50	9	0	2-29	5
3	50	9	10	2-29	5
4	50	9	10	10-29	5
5	150	9	0	2-29	5
6	150	9	10	2-29	5
7	150	9	10	10-29	5

[0170] 다음의 프로토콜이 적용된다.

[0171] 실험 1일째: 마우스는 케타민(ketamine)(50 mg/kg), 실라진(xylazine)(5 mg/kg) 및 아세프로마진(acepromazine)(0.8 mg/kg)의 조합으로 복강 주사를 통해 마취하였다. 털은 마우스의 등에 대략 2 x 4 cm의 시험 부위가 전기 가위(electric clipper)로 면도함으로써 제거되었다. 부위를 깨끗하게 하기 위해서 피부는 따뜻한 물로 행렸고, 가볍게 두드려 건조시켰다. 남은 털은 상업적 모발 제거 왁스 스트립(strip)을 사용하여 제거하였다.

[0172] 실험 2-9일째: 그룹 1, 2, 3, 5 및 6의 마우스에는 0.5 mL의 부피로 실험 부위에 진피 적용을 통해 최종 농도 5ug 미드카인/마우스/일로 투여하거나, 대조군 포스페이트 완충 식염수(PBS) 용액을 투여하였다. 그룹 4 및 7의 마우스에는 0.5 mL의 부피로 실험 부위에 진피 적용을 통해 대조군 포스페이트 완충 식염수(PBS) 용액을 투여하였다.

[0173] 실험 9일째: 모든 그룹의 마우스에는 복강 주사를 통해 10mL/Kg의 투여량으로 용제(물) 또는 사이클로포스파미드(cyclophosphamide)로 처리되었다.

[0174] 실험 10-29일째: 그룹 4 및 7의 마우스에는 0.5 mL의 부피로 실험 부위에 진피 적용을 통해 최종 농도 5ug 미드카인/마우스/일로 투여하였다. 그룹 1, 2, 3, 5 및 6의 마우스에는 0.5 mL의 부피로 실험 부위에 진피 적용을 통해 최종 농도 5ug 미드카인/마우스/일로 투여하거나, 대조군 포스페이트 완충 식염수(PBS) 용액을 투여하였다. 또한, 2-9일째 대조군 용액을 처리한 그룹 1, 2, 3, 5 및 6의 마우스에는 10-29일째 대조군 용액을 처리하였다. 2-9일째 미드카인 용액을 처리한 그룹 1, 2, 3, 5 및 6의 마우스에는 10-29일째 미드카인 용액을 처리하였다.

[0175] 실험 30일째: 고농도의 카본 디옥사이드(carbon dioxide)의 노출을 통해 마우스는 희생되었다. 표적 부위의 피부 부분은 육안 및 미세 실험을 위하여 수집하였고, 10% 중성 완충 포르말린에 보존하였다.

[0176] 마우스는 독성에 대한 임상적 징후 관찰을 위해 실험 1-29일 동안 매일 관측되었다. 이러한 관찰은 다음의 어떤 변화에 대한 평가도 포함될 것이다.

[0177] - 피부 및 털(거칠기(roughness), 털세움(piloerection), 털손질(grooming)의 부족, 털 손상);

[0178] - 눈 및 점액 막(분비물(discharge), 혼탁(cloudiness), 눈 주위 상처);

[0179] - 호흡(respiratory), 혈액순환(circulatory), 자율(autonomic) 또는 중추 신경 시스템(central nervous system) 기능;

[0180] - 몸운동 활성(somatomotor activity) 및 행동 패턴(비정상적 자세, 걸음걸이 및 어떤 비정상적 활동);

[0181] - 어떤 떨림, 경련, 타액 분비, 설사, 무기력, 과도산 수면 또는 코마상태.

[0182] *피부/털 관찰*

[0183] 실험 9-29일까지 계속, 마우스는 탈모의 징후(털 손상) 및 피부 색소의 변화가 매일 관찰되었다. 털 손상의 정도는 탈모(털 손상)에 대한 표적 부위의 백분율로 결정되었고, 피부 색소는 검은색, 회색 또는 분홍색으로 점수화하였다. 탈모 및 피부 색소 변화에 대한 그룹간 영향 정도는 대조군 및 시험군을 비교하여 일원분산분석(One-Way Analysis of Variance tests)을 통해 측정하였다(GraphPad Prism 5.0 for Windows, GraphPad Software, San Diego California USA).

[0184] 또한, 털 손상/재생장의 범위는 주 2회 사진으로 기록하였다. 사진 찍는 과정을 손쉽게 하기 위해서, 마우스는 케타민(ketamine) (50 mg/kg), 실라진(xylazine) (5 mg/kg), 아세프로마진(acepromazine) (0.8 mg/kg) 마취약을 사용하여 차분하게 만들었다.

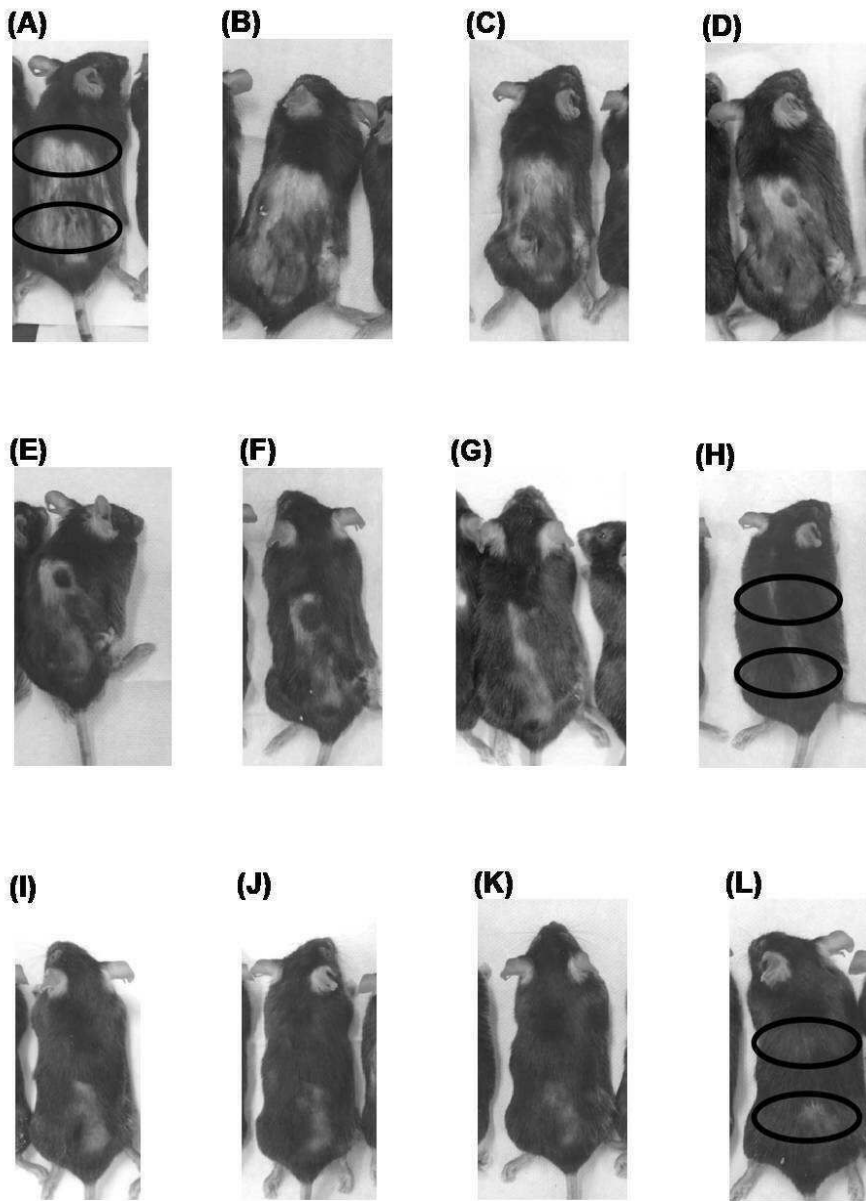
- [0185] 종결 방법
- [0186] 병리조직학적 평가를 위해서, 피부 샘플은 각 동물의 표적 부위로부터 수집되었고, 10% 중성 완충 포르말린에 보존되었다.
- [0187] 도 11에서의 결과는 사이클로포스파미드(cyclophosphamide) 전 및/또는 후에 투여시, 미드카인 단백질이 사이클로포스파미드(cyclophosphamide)-유도된 털 손상을 감소시킨다는 것과, 사이클로포스파미드(cyclophosphamide) 처리 중단 후에 털 성장 측정에 의해 미드카인이 모낭 회복율을 증가시킨다는 것을 나타낸다. 도 12에서의 결과는 PBS로 처리한 마우스가 특히, 목 부위에서 광범위한 털 손상 및 회색 또는 분홍 피부색을 보이는데, 이는 퇴행기(회색) 또는 휴식기(분홍)에 있는 모낭의 우위(predominance)와 일관되게 나타난다. CYP 처리 전 및 후에 미드카인 단백질로 처리된 마우스(MK2-29)는 PBS 처리된 그룹에 비해 털 손상 부위가 감소된 것을 보여주고, 피부색은 성장기(검은색)에 있는 모낭의 우세와 퇴행기에 있는 낮은 비율과 관련하여, 일정하게 검은색 또는 진한 회색이었다. 이 그룹에서는 거의 분홍색 피부는 거의 눈에 띄지 않는데, 이는 휴식기에 있는 모낭의 비율이 꽤 감소되었다는 것을 나타낸다. 유사하게, 오직 CYP 처리 후에만 미드카인 단백질로 처리한 마우스(MK10-29)는 PBS를 처리한 그룹에 비해 털 손상 부위가 감소된 것을 보여줬고, 육안상으로 화학치료 전 및 후에 미드카인 단백질을 처리한 동물과 유사하게 나타났다. 오직 화학치료 후에 미드카인 단백질을 처리한 마우스 피부는 일정하게 진한 회색이었는데, 이는 성장기 또는 퇴행기에 있는 모낭의 우위와 일관된다.

**서열목록 자유텍스트**

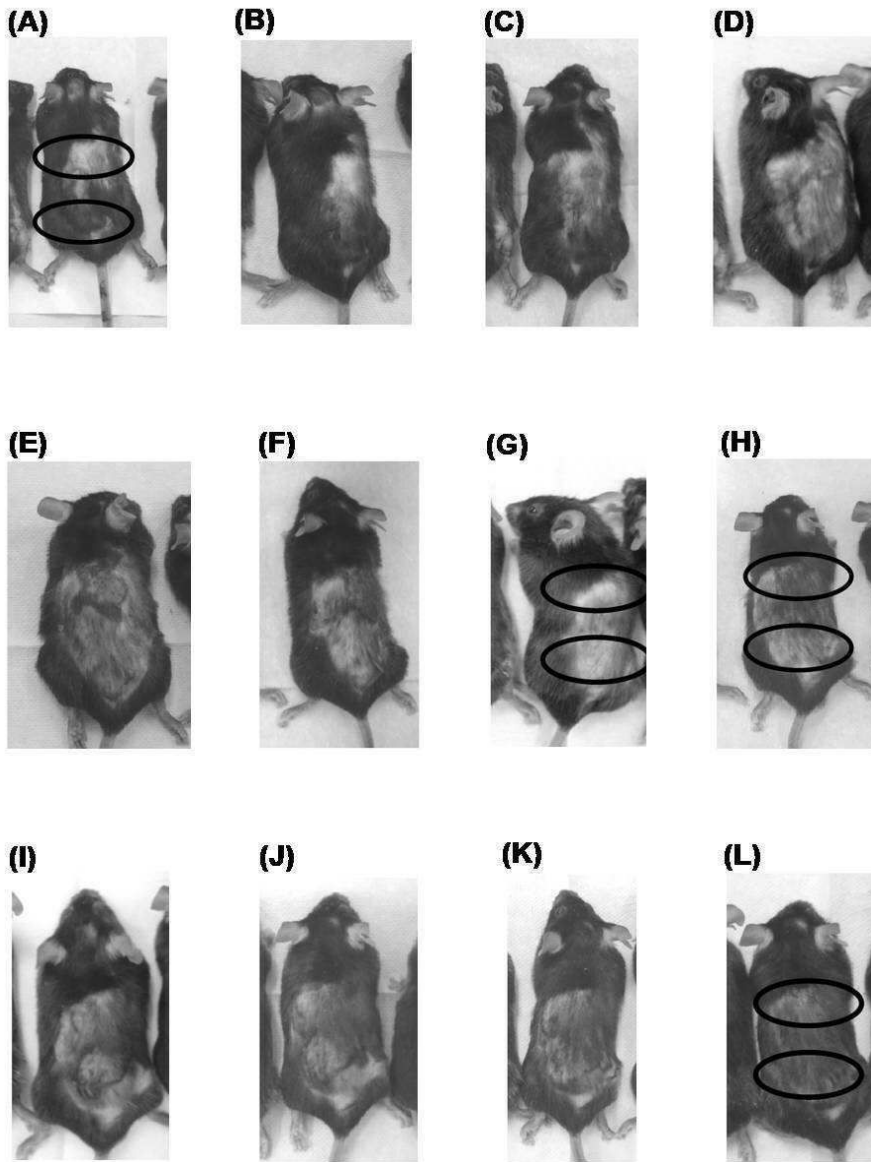
- [0189] 서열번호 1은 인간 미드카인의 아미노산 서열(Accession identifiers gi|4505135 and ref|NP\_002382.1)을 제공한다.
- 서열번호 2는 인간 플레이오토핀의 아미노산 서열(Accession identifiers gi|4506281 and ref|NP\_002816.1)을 제공한다.
- 서열번호 3은 WO 2004/052928의 서열번호 4와 관련된 인간 미드카인-유사 단백질의 아미노산 서열을 제공한다.
- 서열번호 4는 인간 미드카인 mRNA의 염기서열(Accession identifiers gi|182650 and gb|M69148.1)을 제공한다.

도면

도면1



도면2





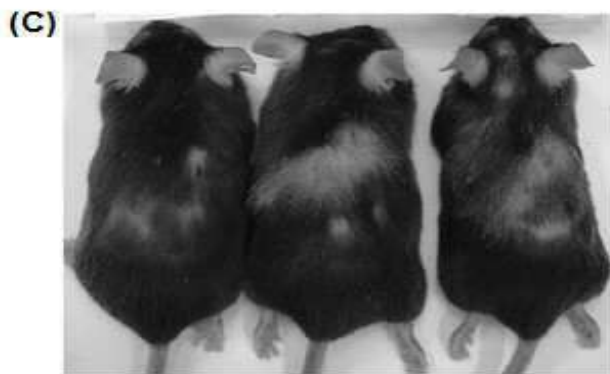
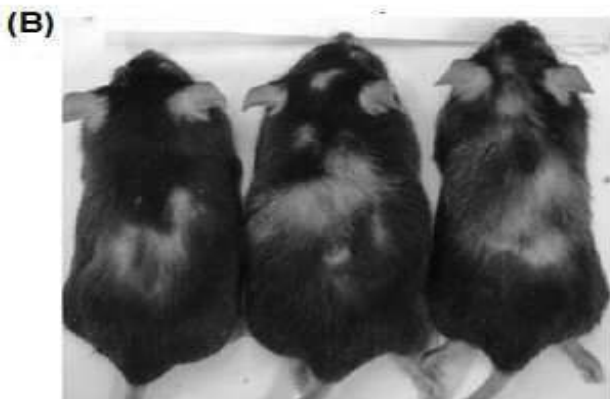
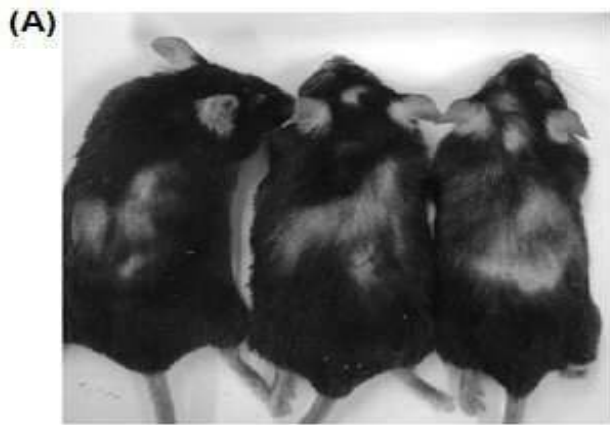
도면3a



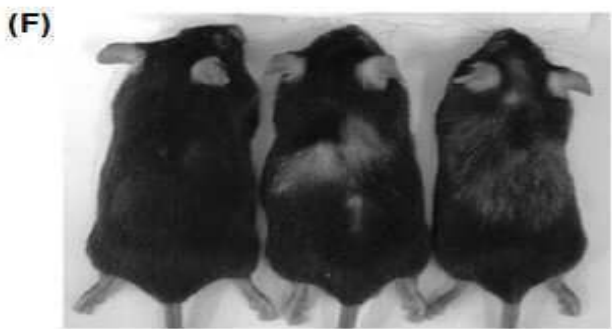
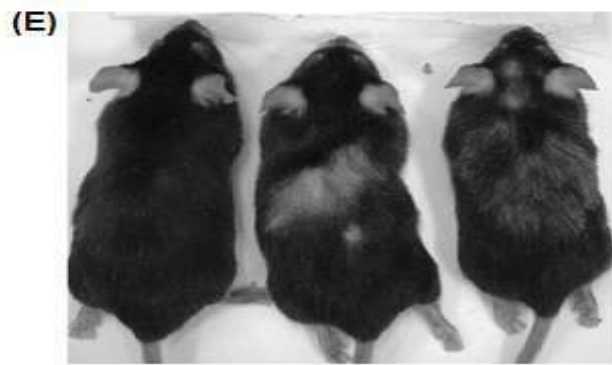
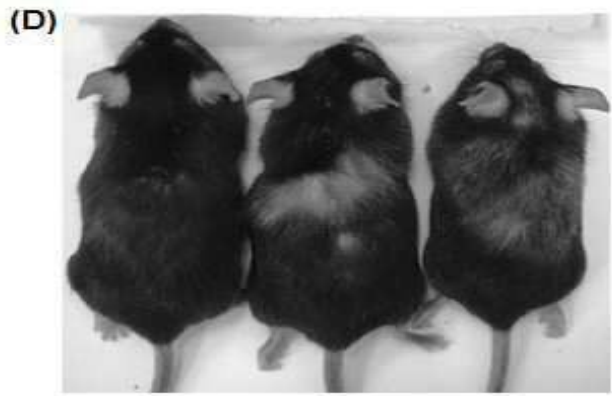
도면3b



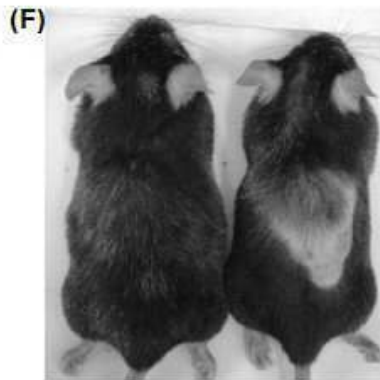
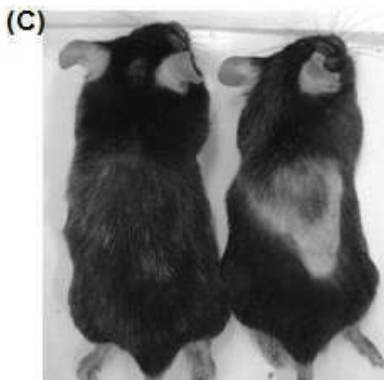
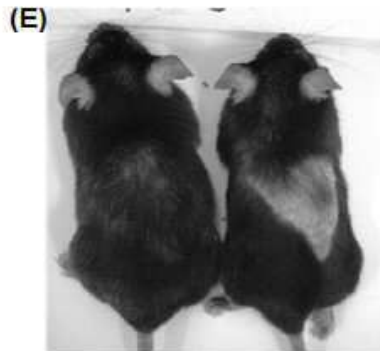
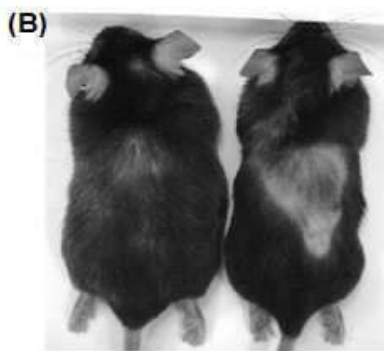
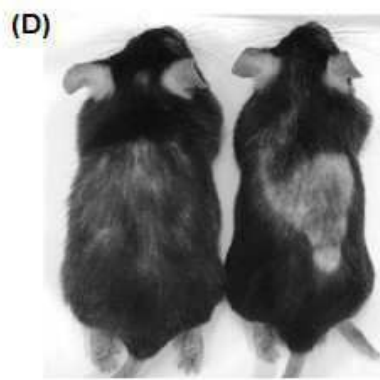
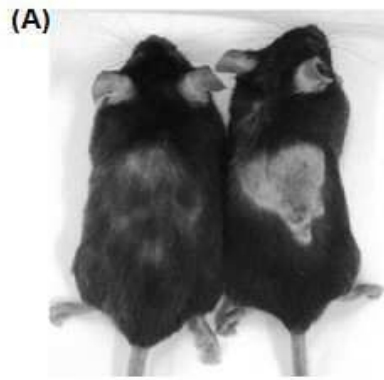
도면4a



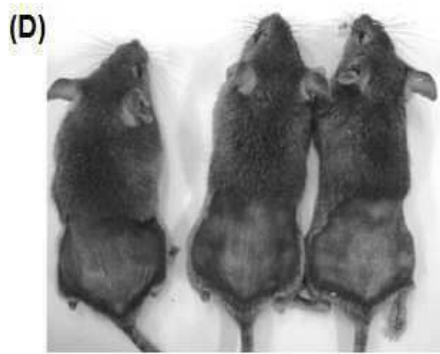
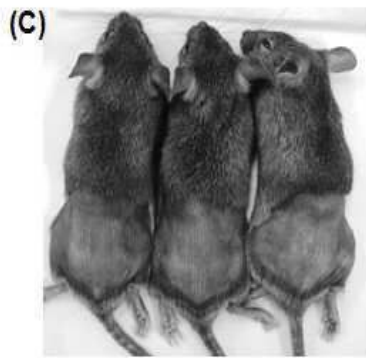
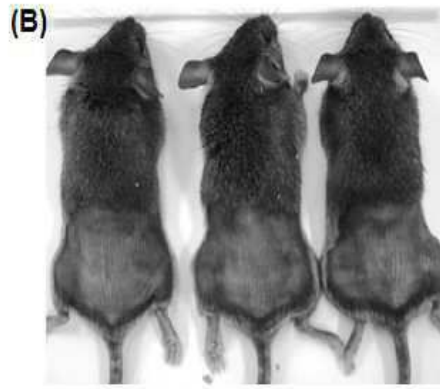
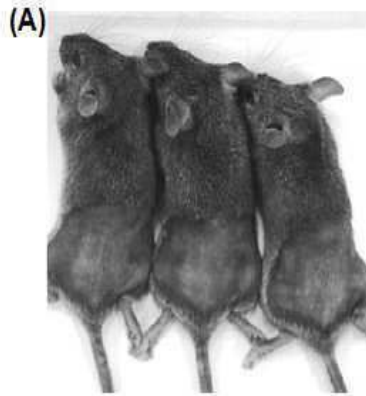
도면4b



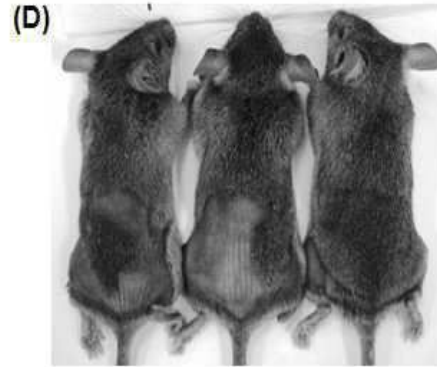
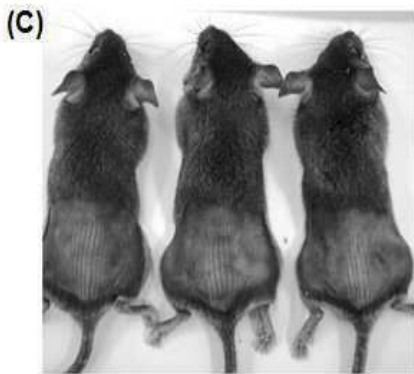
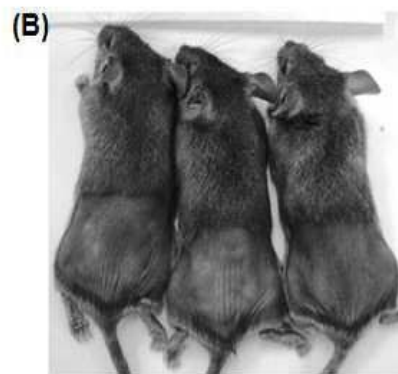
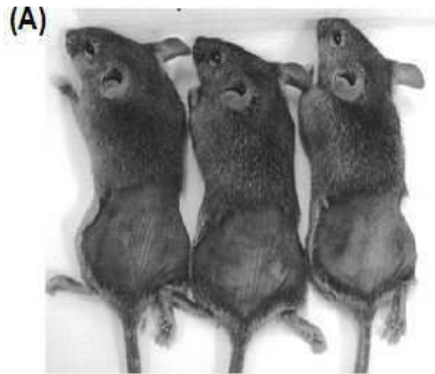
도면5



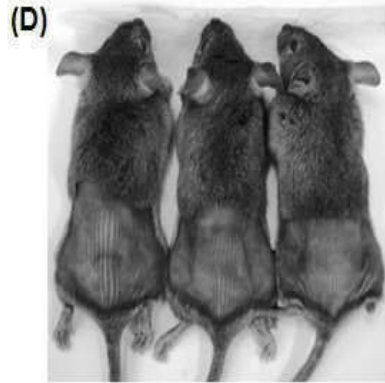
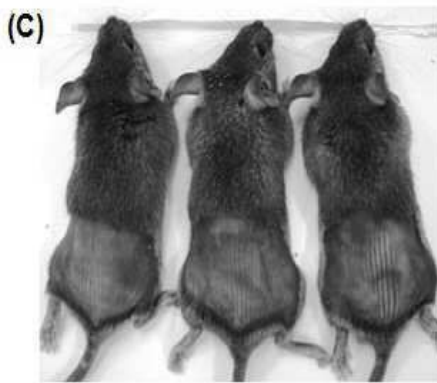
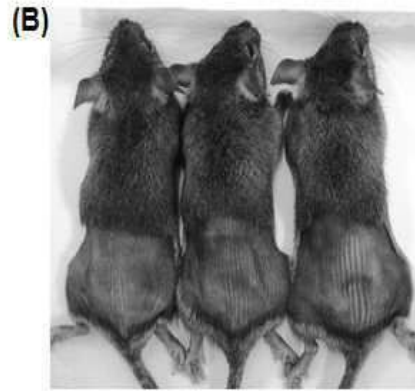
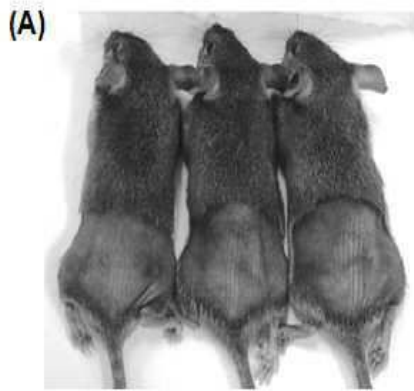
도면6



도면7



도면8

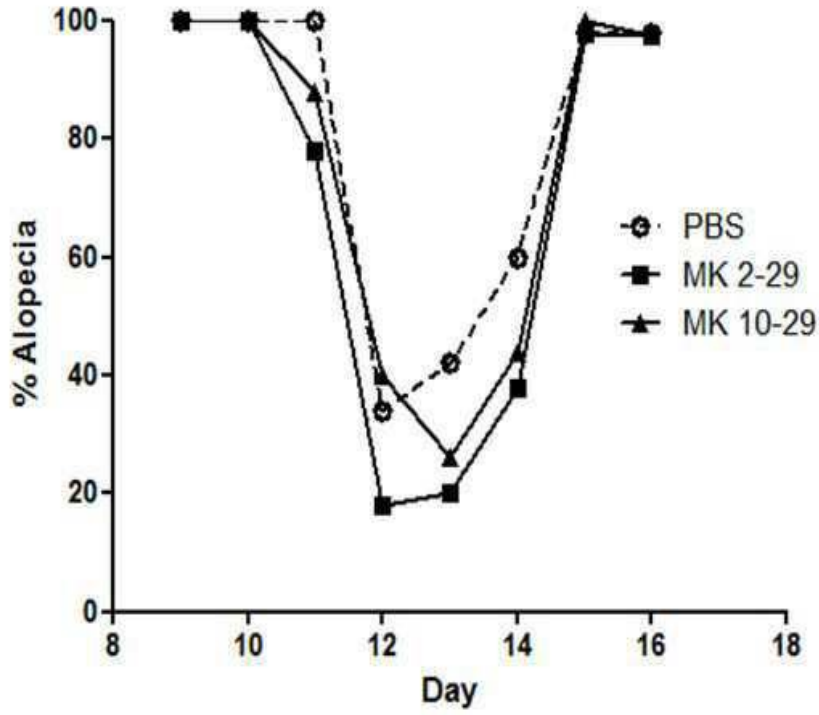




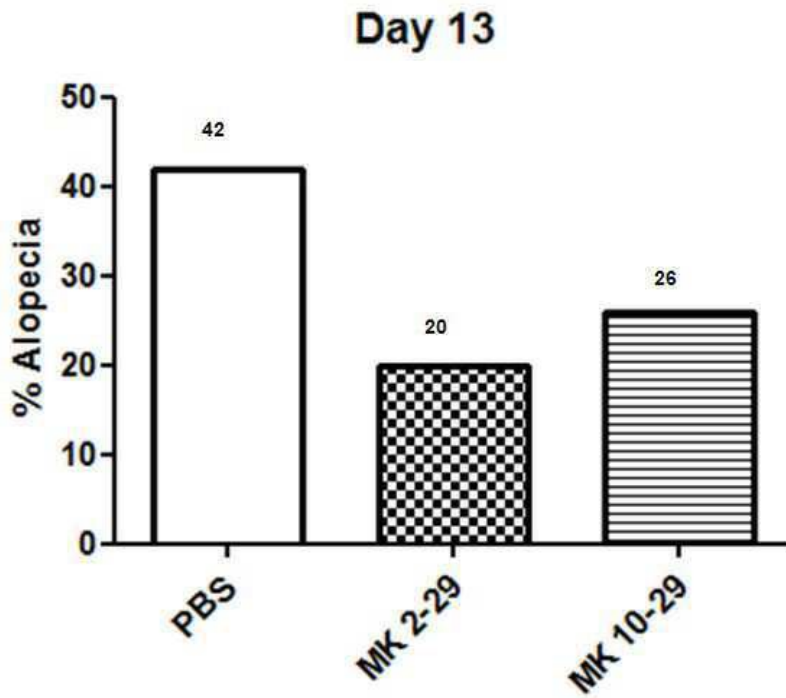
도면9



도면10



도면11



도면12



서열목록

- <110> ADVANGEN INTERNATIONAL PTY LTD
- <120> Method of treatment or prevention of hair loss or for the enhancement of hair growth
- <130> IP-2018-0001
- <150> AU 2010900771
- <151> 2010-02-24
- <160> 4

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 143

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Gln His Arg Gly Phe Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ala Leu Leu Ala

1 5 10 15

Leu Thr Ser Ala Val Ala Lys Lys Lys Asp Lys Val Lys Lys Gly Gly

20 25 30

Pro Gly Ser Glu Cys Ala Glu Trp Ala Trp Gly Pro Cys Thr Pro Ser

35 40 45

Ser Lys Asp Cys Gly Val Gly Phe Arg Glu Gly Thr Cys Gly Ala Gln

50 55 60

Thr Gln Arg Ile Arg Cys Arg Val Pro Cys Asn Trp Lys Lys Glu Phe

65 70 75 80

Gly Ala Asp Cys Lys Tyr Lys Phe Glu Asn Trp Gly Ala Cys Asp Gly

85 90 95

Gly Thr Gly Thr Lys Val Arg Gln Gly Thr Leu Lys Lys Ala Arg Tyr

100 105 110

Asn Ala Gln Cys Gln Glu Thr Ile Arg Val Thr Lys Pro Cys Thr Pro

115 120 125

Lys Thr Lys Ala Lys Ala Lys Ala Lys Lys Gly Lys Gly Lys Asp

130 135 140

<210> 2

<211> 168

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Gln Ala Gln Gln Tyr Gln Gln Gln Arg Arg Lys Phe Ala Ala Ala

1 5 10 15

Phe Leu Ala Phe Ile Phe Ile Leu Ala Ala Val Asp Thr Ala Glu Ala

20                      25                      30  
 Gly Lys Lys Glu Lys Pro Glu Lys Lys Val Lys Lys Ser Asp Cys Gly  
                     35                      40                      45  
 Glu Trp Gln Trp Ser Val Cys Val Pro Thr Ser Gly Asp Cys Gly Leu  
                     50                      55                      60  
 Gly Thr Arg Glu Gly Thr Arg Thr Gly Ala Glu Cys Lys Gln Thr Met  
                     65                      70                      75                      80  
 Lys Thr Gln Arg Cys Lys Ile Pro Cys Asn Trp Lys Lys Gln Phe Gly

                    85                      90                      95  
 Ala Glu Cys Lys Tyr Gln Phe Gln Ala Trp Gly Glu Cys Asp Leu Asn  
                     100                      105                      110  
 Thr Ala Leu Lys Thr Arg Thr Gly Ser Leu Lys Arg Ala Leu His Asn  
                     115                      120                      125  
 Ala Glu Cys Gln Lys Thr Val Thr Ile Ser Lys Pro Cys Gly Lys Leu  
                     130                      135                      140  
 Thr Lys Pro Lys Pro Gln Ala Glu Ser Lys Lys Lys Lys Lys Glu Gly  
                     145                      150                      155                      160

Lys Lys Gln Glu Lys Met Leu Asp  
                     165

<210> 3  
 <211> 156  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 3

Met Gln His Arg Gly Phe Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ala Leu Leu Ala  
                     1                      5                      10                      15  
 Leu Thr Ser Ala Val Ala Lys Lys Lys Asp Lys Val Lys Lys Gly Gly  
                     20                      25                      30  
 Pro Gly Ser Glu Cys Ala Glu Trp Ala Trp Gly Pro Cys Thr Pro Ser  
                     35                      40                      45  
  
 Ser Lys Asp Cys Gly Val Gly Phe Arg Glu Gly Thr Cys Gly Ala Gln  
                     50                      55                      60

Thr Gln Arg Ile Arg Cys Arg Val Pro Cys Asn Trp Lys Lys Glu Phe  
 65                      70                      75                      80  
 Gly Ala Asp Cys Lys Tyr Lys Phe Glu Asn Trp Gly Ala Cys Asp Gly  
                                 85                      90                      95  
 Gly Thr Gly Thr Lys Val Arg Gln Gly Thr Leu Lys Lys Ala Arg Tyr  
                         100                      105                      110  
 Asn Ala Gln Cys Gln Glu Thr Ile Arg Val Thr Lys Pro Cys Thr Pro

                        115                      120                      125  
 Lys Thr Lys Ala Lys Ala Lys Gly Gln Arg Lys Glu Lys Gly Val Gly  
                 130                      135                      140  
 Leu Ser Arg Gly Ala Ala Pro Pro Pro Pro Arg Leu  
 145                      150                      155

- <210> 4
- <211> 562
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens
- <400> 4

```

atgcagcacc gaggttct cctcctcacc ctctcgcgcc tgctggcgct cacctccgcg                60
gtcgcaaaaa agaaagataa ggtgaagaag ggcggcccgg ggagcgagtg cgctgagtgg                120
gcctgggggc cctgcacccc cagcagcaag gattgcggcg tgggtttccg cgagggcacc                180

tgcggggccc agaccagcg catccggtgc agggtgcctt gcaactggaa gaaggagttt                240
ggagccgact gcaagtacaa gtttgagaac tggggtgcgt gtgatggggg cacaggcacc                300
aaagtccgcc aaggcacctt gaagaaggcg cgctacaatg ctcagtgcca ggagaccatc                360
cgcgtacca agcctgcac cccaagacc aaagcaaagg ccaaagcaa gaaaggaag                    420
ggaaaggact agacccaag cctggatgcc aaggagcccc tgggtgcaca tggggcctgg                480
cccacgccct ccctctccca ggcccagat gtgaccacc agtgccttct gctgctcgt                    540
tagctttaat caatcatgcc cc                                                                                        562
    
```