

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0054055 (43) 공개일자 2014년05월08일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A61K 38/48</i> (2006.01) <i>A61P 15/00</i> (2006.01) <i>A61P 13/00</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2014-7003752 (22) 출원일자(국제) 2012년07월13일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2014년02월13일 (86) 국제출원번호 PCT/US2012/046720 (87) 국제공개번호 WO 2013/010100 국제공개일자 2013년01월17일 (30) 우선권주장 61/507,686 2011년07월14일 미국(US)		(71) 출원인 알러간, 인코포레이티드 미합중국92612 캘리포니아앨바인두폰트드라이브2525 (72) 발명자 브린, 미첼, 에프. 미합중국 캘리포니아주 92660, 뉴포트 비치, 산 안토니오 30 (74) 대리인 최경준

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **성행위와 관련된 실금의 치료방법**

### (57) 요약

본 발명은 성행위와 관련된 실금의 치료를 위한 조성물 및 방법을 제공한다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

성행위와 관련된 실금을 치료하는 방법으로서, 치료가 필요한 환자의 방광에 치료적 유효량의 보툴리눔 독소를 투여하는 단계를 포함함으로써, 상기 성행위와 관련된 실금을 치료하는 것인, 성행위와 관련된 실금의 치료방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 보툴리눔 독소는 A, B, C, D, E 및 G형으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 성행위와 관련된 실금의 치료방법.

### 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 보툴리눔 독소는 A형 또는 B형인 것인, 성행위와 관련된 실금의 치료방법.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 성행위와 관련된 실금은 전립선 장애에 대한 수술적 절차 후 생긴 것인, 성행위와 관련된 실금의 치료방법.

### 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 수술적 절차는 근치적 전립선 절제술, 복강경 근치적 전립선 절제술, 전립선의 요도경유 절제술, 경요도적 마이크로파 치료, 경요도적 침 소작술 및 냉동수술로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 성행위와 관련된 실금의 치료방법.

### 청구항 6

수술 후 성행위와 관련된 실금을 예방하는 방법으로서, 환자의 방광에 치료적 유효량의 보툴리눔 독소를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 보툴리눔 독소는 상기 실금의 개시 전 투여되는 것인, 수술 후 성행위와 관련된 실금의 예방방법.

### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 환자는 수술 전, 수술 동안, 수술 후 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 시간에 상기 보툴리눔 독소가 투여되는 것인, 수술 후 성행위와 관련된 실금의 예방방법.

### 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 환자는 수술 전 상기 보툴리눔 독소가 투여되는 것인, 수술 후 성행위와 관련된 실금의 예방방법.

### 청구항 9

제7항에 있어서, 상기 환자는 수술 동안 상기 보툴리눔 독소가 투여되는 것인, 수술 후 성행위와 관련된 실금의 예방방법.

### 청구항 10

제8항에 있어서, 상기 환자는 수술 후 보툴리눔 독소가 더 투여되는 것인, 수술 후 성행위와 관련된 실금의 예방방법.

### 청구항 11

이전에 배뇨 이상으로 진단된 환자에서 성행위와 관련된 실금을 치료하는 방법으로서, 치료가 필요한 환자에게 치료적 유효량의 보툴리눔 독소를 투여하는 단계를 포함함으로써, 상기 성행위와 관련된 실금을 치료하는 것인, 성행위와 관련된 실금의 치료방법.

## 청구항 12

제11항에 있어서, 상기 보툴리눔 독소는 A, B, C, D, E 및 G형으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 성행위와 관련된 실금의 치료방법.

## 청구항 13

성행위와 관련된 실금을 치료하는 방법으로서,

- a) 치료가 필요한 환자의 방광에 치료적 유효량의 보툴리눔 독소를 투여하는 단계; 및
  - b) 치료가 필요한 환자의 방광에 치료적 유효량의 항콜린성 약물을 투여하는 단계를 포함함으로써,
- 상기 성행위와 관련된 실금을 치료하는 것인, 성행위와 관련된 실금의 치료방법.

## 청구항 14

제13항에 있어서, 상기 보툴리눔 독소는 A, B, C, D, E 및 G형으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 성행위와 관련된 실금의 치료방법.

## 청구항 15

제14항에 있어서, 상기 보툴리눔 독소는 A형 또는 B형인 것인, 성행위와 관련된 실금의 치료방법.

## 명세서

### 기술분야

#### [0001] 관련 출원과의 상호참조

[0002] 본 특허출원은 미국 특허법(35 U.S.C. § 119(e))에 의하여 2011년 7월 14일 출원된 미국 가특허 출원 제 61/507,686호에 대해 우선권을 주장하며, 이 기초출원은 본 명세서에 전문이 참조로서 포함된다.

#### [0003] 본 발명의 기술분야

[0004] 본 발명은 보툴리눔 독소 및 다른 치료를 사용하여 실금을 치료하는 방법에 관한 것이다.

### 배경기술

[0005] 성행위와 관련된 실금은 오르가슴-관련 실금 및 클라이막투리아(climacturia)를 포함하는 몇몇 형태를 포함하며, 성감대를 따라, 예를 들어 삽입 시 육체적 관계 동안 또는 절정 시, 상이한 지점에서의 실금과 연루될 수 있다. 질환은 과민성 방광(overactive bladder: OAB) 및 신경성 배뇨근 과활동성(neurogenic detrusor overactivity: NDO)을 포함하는 장애와 관련될 수 있고, 의학 문헌에서 주목이 증가되었다. 추가적으로, 이는 환자(남성과 여성 둘 다)와 그의 상대방 간의 성적 만족감에 상당히 영향을 미칠 수 있다. 일부 남성 환자는 근치적 전립선 절제술(radical prostatectomy: RP; 전립선의 제거) 또는 근접치료와 같은 전립선 수술 후 성행위와 관련된 실금이 발생된다.

[0006] 전립선 암은 미국 남성에서 두 번째로 흔하게 진단되는 암이며, 새로운 암 사건의 대략 33%를 차지하고, 남성에서 암-관련 사망의 세 번째로 중요한 원인이다. 몇몇 수술-관련 합병증은 RP와 관련되며, 요실금 및 성 기능장애를 포함한다. 성 기능장애의 특성 및 정도는 RP 후 광범위하게 다를 수 있으며, 발기부전, 성욕 상실, 오르가슴 변화(무오르가슴증, 감소된 오르가슴 강도, 오르가슴 장애 및 오르가슴-관련 실금) 및 감소된 성적 만족감을 포함한다. Abouassaly와 공동연구자(Abouassaly R, Lane B, Lakin M, Klein E, Gill I. Ejaculatory incontinence after radical prostatectomy: a review of 26 cases. Program and abstracts of the Sexual Medicine Society of North America Fall Meeting; November 17-20, 2005; New York, NY. Abstract 1)는 근치적 전립선 절제술을 받은 후 클라이막투리아가 있는 남성에서 그들의 발견점을 보고하였다. 평가받은 대략 220명의 환자 중에서, 26명의 남성이 오르가슴 시 거의 소변 누출만을 경험하였다. 환자의 평균 연령은 62세였다. 환자는 오르가슴 시 대략 3 내지 120ml의 소변 누출(환자 본인이 보고)을 경험하였다. 상기 저자는 사정 실금의 발생이 일상적인 전립선절제술 후 평가의 부분으로서 고려될 만큼 충분히 높다는 것을 느꼈다. 42명 남성의 2006년 연구에서, RP 2년 후, 68%는 클라이막테리아의 경험을 보고하였다. 48%는 그것이 그들을 상당히 신경쓰

이게 한다고 느꼈다. 475명 환자의 2007년 연구에서, 20%는 근치적 골반 수술 후 성행위와 관련된 실금을 보고하였다. 남성은 수술 후 처음 12개월에 그 이후보다 성행위와 관련된 실금을 경험할 가능성이 더 높았다. 성행위와 관련된 실금을 처리하는 흔한 방법은 성교 전 방광을 비우는 것 및 성교 동안 콘돔을 착용하는 것을 포함한다. 따라서, 개선된 치료 방법이 요구된다.

[0007] 남성은 또한 RP 후 스트레스성 실금의 형태를 나타낼 수 있되, 실금은 육체적 관계 동안 생길 수 있고, 절정 내내 지속될 수 있다.

[0008] 여성에서, 성행위와 관련된 실금은 과민성 방광(OAB), 또는 신경성 배뇨근 과활동성(NDO)과 관계된 배뇨근 과활동성과 관련될 수 있으며 - 일 연구는 오르가슴이 비역제성 배뇨근 수축을 만들 수 있다는 것을 발견하였다. 이는 또한 OAB(Cartwright, 2007) 또는 다른 요역동학적 이상이 없을 때 여성 사정과 관련되었다. 추가적으로, 일부 연구자는 성행위와 관련된 실금이 스트레스 또는 괄약근 실금과 관련될 수 있다는 것을 추측한다. 이 실금은 남성의 경우와 같이 삽입 전 내지 절정 후 임의의 시점에 일어날 수 있다.

[0009] 성교 실금(coital Incontinence: CI)은 삽입 또는 오르가슴 동안 일어나고, 성적 상대방에 의해 또는 자위에 의해 일어날 수 있는 소변 누출이다. 이는 골반 저근 장애를 지니는 성적으로 활발한 여성의 10% 내지 24%에서 일어나는 것으로 보고되었으며, 그렇지만 CI는 여전히 불충분하게 보고되는 문제가 있을 수 있는데, 성적 또는 소변 기능장애는 환자 또는 의사의 부끄러움 때문에 종종 또는 용이하게 논의되지 않을 수 있기 때문이다. 불행하게도, CI는 삶의 질(Quality of Life: QoL) 및 성생활에 방해가 되는 영향을 미칠 수 있다. 여성은 거의 그것을 자발적으로 언급하지 않으며, 3%의 여성만이 CI를 포함하는 성적 장애를 스스로 보고하였고; 직접적인 질문이 있다고 해도, 20% 만이 그것을 인정할 것이다. CI로부터 QoL에 대한 영향은 상당하다. CI를 지니는 성적으로 활발한 여성은 그것이 없는 여성보다 더 나쁜 QoL을 보고하였다.

[0010] 성교 실금은 소변 누출이 일어날 때를 기준으로 2가지의 하위유형으로 분류된다: 삽입에 의한 실금 및 오르가슴에 의한 실금. 각각은 상이한 병리생리학적 원인을 가진다. CI를 지니는 79명의 환자의 본래의 계열에서, 2/3는 삽입에 의한 CI를 경험한 반면, 1/3은 오르가슴에 의한 실금을 경험하였다. 요류 역동학(uro-dynamic) 검사 후, 삽입에 의한 CI는 스트레스성 요실금과 강한 상관관계가 있는 반면, 오르가슴으로부터의 CI는 배뇨근 과활동성과 강한 상관관계가 있다. 132명 여성의 더 크고 더 최근의 계열은 대다수의 여성인 63%가 삽입에 의한 CI를 경험한 반면, 37%는 오르가슴으로부터 경험한다는 것을 확인한다.

[0011] 보툴리눔 독소 A형은 사람에 대해 알려진 가장 치명적인 천연 생물학적 작용제(agent)이다. 약 50 피코그램의 보툴리눔 독소 A형(상표명 보톡스(BOTOX(등록상표))) 하에 캘리포니아주의 어바인시에 소재한 알레간 인코포레이티드(Allergan, Inc.)로부터 입수가능)은 마우스에서의 LD<sub>50</sub>이다. 보툴리눔 독소의 일 단위(U)는 각각 18 내지 20그램의 무게가 나가는 암컷 스위스 웹스터 마우스 내로 복강내 주사 시 LD<sub>50</sub>으로서 정의된다. 7종의 면역학적으로 별개의 보툴리눔 신경독소가 특성규명되었으며, 이들은 각각 보툴리눔 신경독소 혈청형 A, B, C<sub>1</sub>, D, E, F 및 G인데, 이들 각각은 유형-특이적 항체에 의한 중화에 의해 구별된다. 상이한 혈청형의 보툴리눔 독소는 그것이 영향을 미치는 동물 종 및 그것이 유발하는 마비의 중증도 및 지속기간에 따라 다르다. 보툴리눔 독소는 콜린성 운동 뉴런에 대해 높은 친화도로 분명하게 결합되며, 뉴런으로 전위되고, 아세틸콜린의 방출을 차단한다.

[0012] 보툴리눔 독소는 과활동성 골격근을 특징으로 하는 신경근육 장애의 치료를 위한 임상적 설정에서 사용되었다. 보툴리눔 독소 A형은 안검경련증, 사시, 안면경련, 경부 근긴장이상 및 편두통 치료용으로 미식품 의약국(U.S. Food and Drug Administration)에 의해 승인되었다. 보툴리눔 독소 B형은 또한 경부 근긴장이상의 치료용으로 FDA에 의해 승인되었다. 주변 근육내 보툴리눔 독소 A형의 임상적 효과는 보통 주사 1주일 내에 알 수 있다. 보툴리눔 독소 A형의 1회 근육내 주사로부터 증상 경감의 전형적인 지속기간은 평균 약 3개월이다.

[0013] 보툴리눔 독소 A형은 다음과 같은 임상적 설정에서 사용되는 것으로 보고되었다:

[0014] 경부 근긴장 이상을 치료하기 위한 근육내 주사(다수 근육) 당 약 75 내지 125U의 보톡스(등록상표);

[0015] 미간주름(이마살 주름)을 치료하기 위해 근육내 주사 당 5 내지 10U의 보톡스(등록상표)(눈살근에 근육내로 5U 주사 및 각각의 추미근에 근육내로 10U 주사);

[0016] 치골직장근 근육의 괄약근내 주사에 의해 변비를 치료하기 위한 약 30 내지 80U의 보톡스(등록상표);

[0017] 상부 눈꺼풀의 측면 검관앞 및 하부 눈꺼풀의 측면 검관앞 안륜근을 주사함으로써 안검경련증을 치료하기 위해 근육당 약 1 내지 5U의 근육내로 주사한 보톡스(등록상표).

- [0018] 사시를 치료하기 위해, 안외근은 약 1 내지 5U의 보톡스(등록상표)로 근육내로 주사되었지만, 주사되는 양은 주사되는 근육의 크기와 원하는 근육 마취의 정도(즉, 원하는 시도보정(diopter correction)의 양)를 둘 다 기반으로 하여 다름.
- [0019] 5가지의 상이한 상지 굴근에 보톡스(등록상표)의 근육내 주사에 의한 뇌졸중 후 상지 경직을 치료하는 것은 다음과 같다:
- [0020] (a) 심지굴근: 7.5U 내지 30U
- [0021] (b) 천지굴근: 7.5U 내지 30U
- [0022] (c) 척측수근굴근: 10U 내지 40U
- [0023] (d) 요측수근굴근: 15U 내지 60U
- [0024] (e) 상완이두근: 50U 내지 200U.
- [0025] 각각 5개의 표시 근육은 동일한 치료 기간에 주사되었고, 따라서 환자는 각 치료 기간에 근육내 주사에 의해 90U 내지 360U의 상지굴근 보톡스(등록상표)를 투여받는다.
- [0026] 편두통을 치료하기 위해, 보톡스(등록상표)의 두개주변(미간, 전두근 및 측두근 내로 대칭적으로) 주사는 25U 주사 후 3개월의 기간에 걸쳐 편두통 빈도, 최대 중증도, 관련된 구토 및 급성 의약 사용에 의해 측정된 바와 같은 비히클에 비해, 예방적 치료로서 상당한 이점을 나타내었다.
- [0027] 추가적으로, 근육내 보툴리눔 독소는, 결과가 인상적이지 않은 것으로 보고되었지만, 파킨슨병을 지니는 환자에서 떨림의 치료에 사용되었다. 문헌[Marjama-Jyons, J., *et al.*, Tremor-Predominant Parkinson's Disease, *Drugs & Aging* 16(4); 273-278:2000].
- [0028] 말초 위치에서 약리학적 작용을 갖는 것에 추가로, 보툴리눔 독소는 또한 중추신경계에서 억제적 효과를 가질 수 있다. 문헌[Weigand *et al.*, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1976; 292, 161-165 및 Habermann, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1974; 281, 47-56]에 의한 작업은 보툴리눔 독소가 역행성 수송에 의해 척추 영역까지 올라갈 수 있다는 것을 나타내었다. 이와 같이, 말초 위치에, 예를 들어 근육내로 주사된 보툴리눔 독소는 척수까지 역행성 수송될 수 있다.
- [0029] 보툴리눔 독소는 비루, 다한증 및 자율 신경계에 의해 매개되는 다른 장애(미국특허 제5,766,605호), 긴장성 두통, (미국특허 제6,458,365호), 편두통(미국특허 제5,714,468호), 수술 후 통증 및 장기통각(미국특허 제6,464,986호), 척수내 독소 투여에 의한 통증 치료(미국특허 제6,113,915호), 파킨슨병 및 운동 장애 요소에 의한 다른 질병(미국특허 제6,306,403호), 모발 성장 및 모발 정제(미국특허 제6,299,893), 건선 및 피부염(미국특허 제5,670,484호), 손상된 근육(미국특허 제6,423,319호), 다양한 암(미국특허 제6,139,845호), 체장 장애(미국특허 제6,143,306호), 평활근 장애(미국특허 제5,437,291호), 상부 및 하부 식도, 유문 및 항문 괄약근 내로 보툴리눔 독소의 주사를 포함), 전립선 장애(미국특허 제6,365,164호), 염증, 관절염 및 통풍(미국특허 제6,063,768호), 소아 뇌성마비(미국특허 제6,395,277호), 내이 장애(미국특허 제6,265,379호), 갑상선 장애(미국특허 제6,358,513호), 부갑상선 장애(미국특허 제6,328,977호)의 치료를 위해 제안되었다. 추가적으로, 제어된 방출 독소 이식물이 공지되어 있다(예를 들어, 미국특허 제6,306,423호 및 제6,312,708호 참조).
- [0030] 아드레날린성 신경은 교감신경계에 대한 신경전달물질로서 노르에피네프린을 방출한다. 교감 신경계는 강력한 근육 활성화, 스트레스, 및 응급상황에 대해 신체를 활성화하고 준비한다. 아드레날린성 약물은 노르에피네프린의 작용을 모방함으로써 직접적으로 또는 노르에피네프린의 방출을 자극함으로써 간접적으로 아드레날린성 신경을 자극한다. 아드레날린성 작용제는 에피네프린(아드레날린)과 유사하거나 또는 동일한 효과를 갖는 약물 또는 다른 물질이다. 따라서, 이는 교감신경흥분제의 종류이다. 대안적으로, 이는 에피네프린 또는 유사한 물질, 예컨대 생물학적 작용제(구체적으로는, 아드레날린성 수용체)인 것을 지칭할 수 있다.
- [0031] 아드레날린성 작용물질(agonist)은 아드레날린성 수용체로부터의 반응을 자극한다. 아드레날린성 수용체의 5가지 범주는:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  및  $\beta_3$ 이고, 작용물질은 이들 수용체 간에 특이성이 다르며, 각각 분류될 수 있다. 그러나, 아드레날린 호전성(agonism)의 다른 메커니즘이 있다. 에피네프린 및 노르에피네프린은 내인성이며, 광범위하다. 더 선택적인 작용물질은 약리학에서 더 유용하다.
- [0032] 아드레날린성 수용체에 영향을 미칠 수 있는 매우 다수의 약물이 이용가능하다. 각각의 약물은 그것에 독특한

약리학적 효과를 제공하는 그 자체의 수용체 특이성을 가진다. 다른 약물은 그것의 작용을 연장시키는 아드레날린성 카테콜아민의 흡수 및 저장 메커니즘에 영향을 미친다. 아드레날린 수용체와 함께 작용하고, 아드레날린 수용체를 활성화시키는 작용제는 알파- 및 베타-아드레날린성 작용물질을 포함한다. 에피네프린 및 노르에피네프린과 같은 내인성 화학물질에서 신경전달을 증가시키는 작용제는 암페타민, 코카인, 메틸렌다이옥시메트암페타민(MDMA), 티라민, 니코틴, 카페인 및 메틸페니데이트를 포함한다. 이들 방식 둘 다의 양태를 나타내는 작용제는 에페드린 및슈도에페드린을 포함한다.

[0033] 성행위와 관련된 실금에 대한 적절한 치료는 현재 부족하며, 따라서 장기 지속적인, 최소 침습법의 치료가 바람직하다.

### 발명의 내용

[0034] 본 발명의 실시형태는 보툴리눔 독소를 사용하여 성행위와 관련된 요실금을 포함하는, 실금의 치료 방법을 포함한다. 실시형태에서, 실금 치료는, 예를 들어 OAB 또는 NDO 등과 같은 배뇨근 과활동성을 갖는 클라이막투리아를 지니는 여성의 치료를 포함할 수 있다. 실시형태에서, OAB 또는 NDO는 상태-의존적이며, 즉, 예를 들어 삼입 또는 오르가슴 등에서만 존재할 수 있다. 실시형태에서, 실금 치료는 스트레스성 실금을 또한 갖는 클라이막투리아를 지니는 여성의 치료를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 실금 치료는 방광 또는 배출구 장애를 보이지 않는 클라이막투리아를 지니는 여성의 치료를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 실금 치료는 방광 또는 배출구 장애를 보이지 않는 남성의 치료를 포함할 수 있다. 실시형태에서, 실금은 오르가슴 전, 오르가슴 동안 또는 오르가슴 후 생길 수 있다. 실시형태에서, 실금은 삼입 전, 삼입 동안 또는 삼입 후 생길 수 있다. 실시형태에서, 보툴리눔 독소는, 예를 들어 방광 등에 투여된다. 실시형태에서, 독소는, 예를 들어 주사를 통해 또는 경피로 또는 점적주사 등을 통해 투여된다.

[0035] 실시형태는 치료가 필요한 환자에게 치료적 유효량의 보툴리눔 독소를 투여하는 단계를 포함함으로써, 성행위와 관련된 실금을 치료하는, 성행위와 관련된 수술 후 실금의 치료방법을 포함한다. 실시형태에서, 성행위와 관련된 실금은, 예를 들어 전립선 장애에 대한 것과 같은 수술적 절차 후 생긴다. 실시형태에서, 수술적 절차는 근치적 전립선 절제술, 복강경 근치적 전립선 절제술, 전립선의 요도경유절제술, 경요도적 마이크로파 치료, 경요도적 침 소작술 및 냉동수술로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시형태에서, 보툴리눔 독소는, 예를 들어 전립선, 방광 또는 이들의 조합 등에 투여된다. 실시형태에서, 독소는, 예를 들어 주사를 통해 또는 경피로 또는 방광 내로와 같은 점적주사 등을 통해 투여된다. 실시형태에서, 실금은 오르가슴 전, 오르가슴 동안 또는 오르가슴 후 생길 수 있다. 실시형태에서, 실금은 삼입 전, 삼입 동안 또는 삼입 후 생길 수 있다.

[0036] 실시형태는 치료가 필요한 환자에게 치료적 유효량의 보툴리눔 독소를 투여하는 단계를 포함함으로써, 성행위와 관련된 실금을 예방하는, 성행위와 관련된 수술 후 실금의 예방방법을 포함한다. 실시형태에서, 성행위와 관련된 실금은, 예를 들어 전립선 장애와 같은 수술적 절차 후 일어난다. 실시형태에서, 수술적 절차는 근치적 전립선 절제술, 복강경 근치적 전립선 절제술, 전립선의 요도경유절제술, 경요도적 마이크로파 치료, 경요도적 침 소작술, 및 냉동수술로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시형태에서, 보툴리눔 독소는, 예를 들어 전립선, 방광 또는 이들의 조합 등에 투여된다. 실시형태에서, 독소는, 예를 들어 주사를 통해 또는 경피로 또는 방광 내로와 같은 점적주사 등을 통해 투여된다. 실시형태에서, 환자는 수술 전, 수술 동안, 수술 후 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 시간에 보툴리눔 독소가 투여된다. 실시형태에서, 실금은 오르가슴 전, 오르가슴 동안 또는 오르가슴 후 생길 수 있다. 실시형태에서, 실금은 삼입 전, 삼입 동안 또는 삼입 후 생길 수 있다.

[0037] 본 발명의 실시형태에서, 보툴리눔 독소는 A, B, C, D, E 및 G형으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0038] 본 발명의 실시형태는, 예를 들어 방광 또는 요도 괄약근과 같은 괄약근의 긴장에 대해 효과를 갖는 약물과 조합으로 보툴리눔 독소를 사용하여 성행위와 관련된 요실금을 포함하는 실금을 치료하는 방법을 포함한다. 실시형태에서, 실금 치료는, 예를 들어 OAB 또는 NDO 등과 같은 배뇨근 과활동성을 또한 갖는 클라이막투리아를 지니는 여성의 치료를 포함할 수 있다. 실시형태에서, OAB 또는 NDO는 상태-의존적이며, 즉, 예를 들어 삼입 또는 오르가슴 등에서만 존재할 수 있다. 실시형태에서, 실금 치료는 스트레스성 실금을 또한 갖는 클라이막투리아를 지니는 여성의 치료를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 실금 치료는 방광 또는 배출구 장애를 보이지 않는 클라이막투리아를 지니는 여성의 치료를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 실금 치료는 방광 또는 배출구 장애를 보이지 않는 남성의 치료를 포함할 수 있다. 실시형태에서, 실금은 오르가슴 전, 오르가슴 동안 또는 오르가슴 후 생길 수 있다. 실시형태에서, 실금은 삼입 전, 삼입 동안 또는 삼입 후 생길 수 있다. 실시형태에서, 괄약근의 긴장에 대한 효과를 갖는 약물과 조합된 보툴리눔 독소는, 예를 들어 방광 등에 투여된다. 실시형태에

서, 독소는, 예를 들어 주사를 통해 또는 경피로 또는 점적주사 등을 통해 투여된다.

[0039] 본 발명의 실시형태는, 방광 또는 요도 괄약근과 같은 괄약근의 긴장에 대해 효과를 갖는 약물을 사용하여 성행위와 관련된 요실금을 포함하는 실금을 치료하는 방법을 포함한다. 실시형태에서, 실금 치료는, 예를 들어 OAB 또는 NDO 등과 같은 배뇨근 과활동성을 또한 갖는 클라이막투리아를 지니는 여성의 치료를 포함할 수 있다. 실시형태에서, OAB 또는 NDO는 상태-의존적이며, 즉, 예를 들어 삽입 또는 오르가슴 등에서만 존재할 수 있다. 실시형태에서, 실금 치료는 스트레스성 실금을 또한 갖는 클라이막투리아를 지니는 여성의 치료를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 실금 치료는 방광 또는 배출구 장애를 보이지 않는 남성의 치료를 포함할 수 있다. 실시형태에서, 실금은 오르가슴 전, 오르가슴 동안 또는 오르가슴 후 생길 수 있다. 실시형태에서, 실금은 삽입 전, 삽입 동안 또는 삽입 후 생길 수 있다. 실시형태에서, 괄약근의 긴장에 대한 효과를 갖는 약물과 조합된 보툴리눔 독소는, 예를 들어 방광 등에 투여된다. 실시형태에서, 독소는, 예를 들어 주사를 통해 또는 경피로 또는 점적주사 등을 통해 투여된다.

[0040] 실시형태에서, 괄약근의 긴장에 대해 효과를 갖는 약물은, 예를 들어 항콜린제 또는 아드레날린성, 예컨대 알파- 또는 베타-아드레날린성 작용물질 또는 암페타민, 코카인, 메틸렌다이옥시메트암페타민(MDMA), 티라민, 니코틴, 카페인 및 메틸페니데이트일 수 있다. 실시형태에서, 방광 또는 괄약근의 긴장에 대해 효과를 갖는 약물은 위장관내 평활근을 이완시키거나 또는 방광 괄약근의 수축을 증가시키는 임의의 약물일 수 있다. 예를 들어, 슈다페드(SUDAFED)(등록상표)는 활성성분 슈도에페드린을 함유하며, 오스트레일리아, 뉴질랜드, 캐나다, 아일랜드, 남아프리카, 영국 및 미국에서 시판을 위해 맥네일 래버러토리즈(McNeil Laboratories)(존슨 앤 존슨(Johnson & Johnson)의 분류)에 의해 제조된 처방전 없이 살 수 있는(over the counter: OTC) 충혈 제거제의 패밀리를 지칭한다. 약물은 항콜린성 효과를 나타내며, 따라서 본 발명의 실시형태에서 사용에 적합하다. 본 발명의 실시형태에서 사용에 적합한 다른 항콜린제는 옥시부티닌(디트로판), 톨테로딘(데트롤), 다리페나신(에나블렉스), 페소테로딘(토비아즈), 솔리페나신(베시케이) 및 트로스피움(생크쥬라)를 포함한다.

[0041] 본 발명의 실시형태에서 사용될 수 있는 다른 약물은 이미프라민 및 둘록세틴을 포함한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 본 발명은 이 필요를 충족시키며, 성행위와 관련된 실금의 치료를 위한 개선된 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 해당 방법은 적어도 하나의 해부학적 부위에 신경독소(예를 들어, 보툴리눔 독소 A형 및/또는 다른 유형)를 국소적으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 투여되는 신경독소의 용량은 약 1U 내지 약 500U의 보툴리눔 독소 A형과 동일하다. 특정 실시형태에서, 투여 방법은, 전신성, 예를 들어 정맥내, 또는 국소로, 예를 들어 전립선 또는 방광 또는 이의 조합에 주사를 통해, 이식물에 의해, 국부 제형으로, 점적주사 등을 통하는 것일 수 있다.

[0043] 일 양태에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자의 조직 표면에 또는 치료가 필요한 환자의 조직 내에서 보툴리눔 독소 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 예를 들어 OAB 또는 NDO 등과 같은 배뇨근 과활동성을 갖는 환자에서 성행위와 관련된 실금을 치료하는 방법을 포함한다. 특정 실시형태에서, 예를 들어 보툴리눔 독소 조성물은 인지질 미셀, 및/또는 하나 이상의 1차 안정제 및/또는 하나 이상의 피부 침투 향상제에서 캡슐화된 보툴리눔 독소를 포함한다. 예에서, 50U 또는 75U, 또는 100U, 또는 150U, 또는 200U, 또는 300U, 또는 400U의 보툴리눔 독소 A형은 성행위와 관련된 실금에 걸린 환자의 방광 내로 서서히 주입되되, 환자는 또한 배뇨근 과활동성에 걸려 있다. 대안의 실시형태에서, 50U, 또는 75U, 또는 100U, 또는 150U, 또는 200U, 또는 300U, 또는 400U의 보툴리눔 독소 A형은 성행위와 관련된 실금에 걸린 환자의 방광 내로 주사되되, 환자는 또한 배뇨근 과활동성에 걸려있다.

[0044] 일 양태에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자의 조직 표면에 또는 치료가 필요한 환자의 조직 내에서 보툴리눔 독소 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 예를 들어 RP 후와 같은 수술 후 성행위와 관련된 실금을 치료하는 방법을 포함한다. 특정 실시형태에서, 예를 들어 보툴리눔 독소 조성물은 인지질 미셀, 및/또는 하나 이상의 1차 안정제 및/또는 하나 이상의 피부 침투 향상제에서 캡슐화된 보툴리눔 독소를 포함한다. 특정 실시형태에서, 예를 들어, 이러한 치료는, 예를 들어 주사, 국부 투여 등을 통해 전립선에 대한 보툴리눔 독소의 투여를 포함할 수 있다.

[0045] 일 양태에서, 본 발명은 치료가 필요한 환자의 조직 표면에 또는 치료가 필요한 환자의 조직 내에서 보툴리눔 독소 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 예를 들어 RP 후와 같은 수술 후 성행위와 관련된 실금을 예방하는 방법을 포함한다. 특정 실시형태에서, 예를 들어, 보툴리눔 독소 조성물은 인지질 미셀, 및/또는 하나

이상의 1차 안정제 및/또는 하나 이상의 피부 침투 향상제에서 캡슐화된 보툴리눔 독소를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 예를 들어, 이러한 치료는, 예를 들어 주사, 국부 투여 등을 통해 전립선에 대한 보툴리눔 독소의 투여를 포함할 수 있다.

- [0046] 정의
- [0047] 다음의 정의가 본 명세서에 적용된다.
- [0048] "약"은 취득한 값의 플러스 또는 마이너스 10%를 의미한다.
- [0049] "완화하는"은 성행위와 관련된 실금과 관한 증상 발생의 감소 또는 예방을 의미한다. 따라서, 완화하는은 성행위와 관련된 실금과 관한 증상의 일부 감소, 유의한 감소, 거의 전체의 감소 및 전체의 감소를 포함한다. 완화하는 효과는 환자에 대해 보툴리눔 독소의 투여 후 1 내지 7일 동안 임상적으로 나타나지 않을 수 있다.
- [0050] "보툴리눔 독소"는 순수한 독소(즉, 약 150kDa 중량 분자) 또는 복합체(즉, 신경독소 분자 및 하나 이상의 관련된 비독성 분자를 포함하는 약 300 내지 약 900kDa 중량 복합체) 중 하나로서의 보툴리눔 신경독소를 의미하고, 세포독성 보툴리눔 독소 C2 및 C3과 같은 신경독소가 아닌 보툴리눔 독소를 제외하지만, 재조합적으로 만들어진 혼성체, 변형 및 키메라 보툴리눔 독소를 포함한다.
- [0051] "방광 또는 괄약근의 긴장도에 효과를 갖는 약물"은 방광 또는 요도 괄약근과 같은 괄약근의 근육 긴장도에 영향을 미칠 수 있는 임의의 약물, 화합물 또는 분자를 의미한다.
- [0052] 신경독소에 적용되는 "유효량"은 일반적으로 피험체에서 원하는 변화를 초래하기에 충분한 신경독소의 양을 의미한다. 일부 실시형태에서, 신경독소는 약 0.01 U/kg 내지 약 35 U/kg의 양으로 투여될 수 있고, 질환의 증상은 약 1개월 내지 약 27개월 동안, 예를 들어 약 1개월 내지 약 6개월 동안 실질적으로 완화될 수 있다.
- [0053] "개선된 환자 기능"은 통증 감소, 침상에서 소비하는 시간의 감소, 보행 증가, 절정 시 배뇨의 감소, 보행의 증가, 건강한 자세, 더 다양화된 생활양식 및/또는 정상 근긴장에 의해 가능하게 되는 치유와 같은 인자에 의해 측정된 개선을 의미한다. 개선된 환자 기능은 개선된 삶의 질(QoL)과 동의어이다. QoL은, 예를 들어 공지된 SF-12 또는 SF-36 보건 조사 스코어링 절차를 사용하여 평가될 수 있다. SF-36은 환자의 생리적 및 정신적 건강상태를 생리적 기능, 생리적 문제에 기인하는 역할 제한, 사회적 기능, 신체 통증, 일반적 정신 건강, 감정 문제에 기인하는 역할 제한, 활력 및 일반적 건강 인식의 8가지 영역에서 평가한다. 얻어진 스코어는 다양한 일반적 집단과 환자 집단에 대해 이용가능한 공개된 값과 비교될 수 있다.
- [0054] "실금"은 소변으로 제한되지 않는 체액의 의도하지 않은 방출을 의미한다.
- [0055] "성행위와 관련된 실금"은 성행위 동안 소변으로 제한되지 않는 체액의 의도하지 않은 방출을 의미한다.
- [0056] "국소적으로 투여하는" 또는 "국소 투여"는 예를 들어, 주사, 점적주사, 이식물에 의하는 것과 같이 위치에 직접 투여, 또는, 예를 들어 마이크로에멀전 크림 또는 국소 조성물과 같은 국소 적용을 의미한다. 국부 투여는 전신 투여 경로, 예컨대 정맥내 또는 경구 투여를 제외한다.
- [0057] "성행위"는 전회, 삽입, 육체적 관계, 구강 성교 등을 포함하는 성교에 관한 임의의 활동을 의미한다.
- [0058] "치료하는"은 일시적으로 또는 영구적으로 실금과 같은 클라이막투리아와 관련된 적어도 하나의 증상을 완화시키는 것(또는 제거하는 것)을 의미한다.
- [0059] "배뇨 이상"은 OAB, NDO, 스트레스성 실금, 괄약근 실금 등과 같은 비교계 효과를 야기하는 임의의 질환을 의미한다.
- [0060] 본 발명에 의해 고려되는 약제학적 조성물은 국부 및 국소 작용에 적합한 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0061] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 사용되는 용어 "국부"는 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물의 사용에 관한 것이며, 적합한 약제학적 담체에 혼입된다. 따라서, 이러한 국부 조성물은 조성물이 치료되는 피부 표면과 직접 접촉함으로써 외부로 적용되는 해당 약제학적 형태를 포함한다. 이 목적을 위한 통상적인 약제학적 형태는 연고, 도찰제, 크림, 샴푸, 로션, 페이스트, 젤리, 스프레이, 에어로졸 등을 포함하며, 치료되는 신체의 부분에 따라서 패치 또는 함침된 드레싱에 적용될 수 있다. 용어 "연고"는 유성, 수용성 및 에멀전 유형 베이스, 예를 들어 페트롤륨, 라놀린, 폴리에틸렌 글라이콜뿐만 아니라 이들의 혼합물을 갖는 제형(크림 포함)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "국부"는 점적주사에 적합한 조성물의 사용, 유체가 체강 또는 신체의 통로 내로 도입되며, 배출 또는 회수되기 전 구체적 시간 길이 동안 남아있도록 하는 절차에

관한 것이다. 영역의 조직을 용액에, 온기 또는 냉기에, 또는 용액 내 약물 또는 물질에 노출시키는 것이 수행된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 점적주사 전 가온되거나 또는 냉각될 수 있다.

[0062] 조성물은 지속된 시간 기간 동안 정기적 또는 비정기적 간격으로 1회 또는 반복적으로 적용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 치료되는 신체의 부분에 국부적으로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 조성물은, 예를 들어 정맥내와 같이 전신으로 투여될 수 있다.

[0063] 국부 사용을 위해, 조성물은 약리학적으로 허용가능한 완충제 및 염의 첨가에 의해 생리학적으로 허용가능한 삼투압을 나타내는 수용액, 크림, 연고 또는 오일로 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 디스펜서에 따라서, 보존제, 예컨대 염화벤즈알코늄, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 파라하이드록시벤조산 및 페닐수은 염, 예컨대 질산염, 클로라이드, 아세테이트 및 보레이트 또는 항산화제뿐만 아니라 첨가제 유사 EDTA, 솔비톨, 붕산 등을 첨가제로서 함유할 수 있거나 또는 함유하지 않을 수도 있다. 더 나아가, 특히 수용액은 점성 증가제, 예컨대 다당류, 예를 들어 메틸셀룰로오스, 뮤코다당, 예를 들어 히알루론산 및 콘드로이틴황산 또는 폴리알코올, 예를 들어 폴리비닐알코올을 함유할 수 있다. 다양한 서방성 겔 및 매트릭스뿐만 아니라, 예를 들어 물질 형성 인시츄 겔에 기재한 가용성 및 불용성 안구 삽입물이 또한 사용될 수 있다. 사용되는 실제 제형 및 화합물에 따라서, 다양한 양의 약물 및 상이한 용량 요법이 사용될 수 있다.

[0064] 본 발명의 신경독소는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 실시형태에서, 보툴리눔 독소는 주사에 의해 투여된다. 이러한 주사는 임의의 영향받은 영역에 투여될 수 있다. 예를 들어, 신경독소는, 예를 들어 1회 또는 단계적 투약으로 100U, 또는 1회 또는 단계적 투약으로 200U, 또는 1회 또는 단계적 투약으로 300U, 또는 1회 또는 단계적 투약으로 400U 등으로 전립선 내로 요도경으로 주사될 수 있다. 특정 실시형태에서, 신경독소는 3주마다 또는 4주마다 또는 5주마다 또는 치료적 효과가 달성될 때까지 더 짧거나 또는 더 긴 간격 등으로 또는 약 2500U까지, 또는 약 3000U까지 또는 약 3500U까지 이상 등으로 주사된다.

[0065] 본 발명에 따른 사용을 위한 보툴리눔 독소는 동결건조되거나, 진공 압력 하에 용기 내에서 진공 건조된 형태로 또는 안정한 액체로서 저장될 수 있다. 동결건조 전, 보툴리눔 독소는 약제학적으로 허용가능한 부형제, 안정제 및/또는 담체, 예컨대 알부민과 조합될 수 있다. 동결건조된 물질은 환자에게 투여되는 보툴리눔 독소를 함유하는 용액 또는 조성물을 만들기 위해 식염수 또는 물에 의해 재구성될 수 있다.

[0066] 예시적인, 상업적으로 입수가능한 보툴리눔 독소 함유 조성물은 당업계에 공지된 바와 같이, 보톡스(등록상표)(인간 혈청 알부민 및 염화나트륨과의 보툴리눔 독소 A형 신경독소 복합체)(캘리포니아주 어바인에 소재한 알레간알레간이티드로부터 입수가능, 사용 전 0.9% 염화나트륨과 함께 재구성되는 동결건조 분말로서 100단위 바이알 내), 본 명세서의 각 예에서 제시되는 바와 같은 보톡스(등록상표)의 약 3배 내지 약 4배로 사용될 수 있는 디스포트(DYSFORT)(등록상표)(사용 전 0.9% 염화나트륨과 함께 재구성되는 분말로서, 미국 버크셔에 소재한 입센 리미티드로부터 입수가능한 제형으로 인간 혈청 알부민 및 락토스와 클로스트리듐 보툴리눔 A형 독소 혈구응집소 복합체) 및 본 명세서의 각 예에서 제시된 바와 같은 보톡스(등록상표)의 양이 약 30 내지 약 50배로 사용될 수 있는 마이오블록(MYOBLLOC)(등록상표)(보툴리눔 독소 B형, 인간 혈청 알부민, 숙신산 나트륨 및 약 pH 5.6에서 염화나트륨을 포함하는 주사가 가능한 용액, 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코에 소재한 솔스티스 뉴로사이언스 인코포레이티드(Solstice Neurosciences, Inc.))을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 제오민(XEOMIN)(등록상표)(독일 포츠담에 소재한 멀츠 파마슈티칼스(Merz Pharmaceuticals)로부터 입수가능한 150kDa 보툴리눔 독소 A형 제형)은 본 명세서의 각 예에서 제시된 바와 같은 보톡스(등록상표)의 양의 약 1 내지 2배로 사용될 수 있는 다른 유용한 신경독소이다.

[0067] 추가적인 실시형태에서, 특히 처리기간 당, 약 10U 이상 내지 약 400U 이하의 보톡스(등록상표); 약 30U 이상 내지 약 1600U 이하의 디스포트(등록상표), 및; 약 250U 이상 내지 약 20000U 이하의 마이오블록(등록상표)이 부위마다 투여된다.

[0068] 또한 추가 실시형태에서, 특히 처리기간 당, 약 20U 이상 내지 약 300U 이하의 보톡스(등록상표); 약 60U 이상 내지 약 1200U 이하의 디스포트(등록상표), 및; 약 1000U 이상 내지 약 15000U 이하의 마이오블록(등록상표)이 부위마다 투여된다.

[0069] 조성물은 신경전달을 억제하기 위한 활성 성분으로서, 예를 들어 A형과 같은 보툴리눔 독소의 단일 유형만을 함유할 수 있지만, 다른 치료적 조성물은 2 이상의 보툴리눔 독소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 환자에게 투여되는 조성물은 보툴리눔 독소 A형 및 보툴리눔 독소 B형을 포함할 수 있다. 2가지 상이한 신경독소를 함유하는 단일 조성물을 투여하는 단계는, 단일 신경독소가 환자에게 투여되는 한편, 여전히 원하는 치료적 효과를 달성한

다면, 각각의 신경독소의 유효 농도가 더 낮아지게 할 수 있다. 환자에게 투여되는 조성물은 또한, 예를 들어 단백질 수용체 또는 이온 채널 조절제 등과 같은 다른 약제학적으로 활성인 성분을 신경독소 또는 신경독소들과 조합하여 함유할 수 있다.

[0070] 특정 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 클로스트리듐 독소의 자연적으로 생기는 결합 도메인을 관심 대상의 세포에 존재하는 비클로스트리듐 독소 수용체에 대해 선택적 결합 활성을 나타내는 표적화 도메인으로 대체함으로써 유래되는 분자인, 재표적화된 엔도펩티다제를 포함할 수 있다. 결합 도메인에 대한 이러한 변형은 표적 세포상에 존재하는 비클로스트리듐 독소 수용체에 선택적으로 결합할 수 있는 분자를 야기한다. 재표적화된 엔도펩티다제는 표적 수용체에 결합되고, 세포질 내로 전위되며, 관심 대상의 뉴런 또는 비뉴런 표적 세포의 SNARE 복합체에 대한 그것의 단백질 분해 효과를 발휘할 수 있다. 본 발명의 특정 실시형태에서, 조성물은 재표적화된 엔도펩티다제를 포함할 수 있다.

[0071] 재표적화된 엔도펩티다제는 대개 운동 유래인 조건을 포함하는 감각 구심성 효과를 감소시킨다. 예를 들어, Foster 등의 미국특허 제7,658,933호(발명의 명칭: Non-Cytotoxic Protein Conjugates); Foster 등의 미국특허 제7,659,092호(발명의 명칭: Fusion Proteins); 및 Foster 등의 미국 출원 제12/303,078호(발명의 명칭: Treatment of Pain)를 참조로 하며, 이들은 모두 전문이 참조로서 포함된다. 추가로, 엔도펩티다제는 다수의 의학적 조건과 관련된 통증을 조절할 수 있다.

[0072] 본 발명의 특정 실시형태는 재표적화된 엔도펩티다제 및 보툴리눔 독소의 조합을 이용할 수 있다. 보툴리눔 독소와 엔도펩티다제의 조합은 활성 작용제의 용량 감소(부작용의 감소와 관련됨)뿐만 아니라 가능한 상승 효과를 허용한다. 비마비성 효과 및 가능한 예방적 효과는 특히 질환에서 초기에 사용될 때 추가적인 이점을 제공할 수 있다. 조합 치료에서 보툴리눔 독소 대 재표적화된 엔도펩티다제의 물 비는 1:1 비; 1:2 비; 1:5 비; 1:10 비; 1:20 비; 1:50 비; 1:100 비; 1:200 비; 1:500 비; 1:1000 비; 1:2,000 비; 1:5,000 비; 또는 1:10,000 비 등일 수 있다. 특정 실시형태에서, 조합 치료에서 보툴리눔 독소 대 재표적화된 엔도펩티다제의 물 비는, 예를 들어 1:1 비; 2:1 비; 5:1 비; 10:1 비; 20:1 비; 50:1 비; 100:1 비; 200:1 비; 500:1 비; 1000:1 비; 2000:1 비; 5000:1 비; 10,000:1 비 등일 수 있다.

[0073] 본 발명의 특정 실시형태는 투여를 위해 이식물을 이용한다. 본 명세서에 개시된 방법을 실행하는데 유용한 이식물은 안정화된 보툴리눔 독소(예컨대, 비재구성 보톡스(등록상표))를 염화 메틸렌 중에 용해시킨 적합한 중합체의 용액에 혼합시킴으로써 제조될 수 있다. 용액은 실온에서 제조될 수 있다. 그 다음에 용액은 페트리 접시에 전달될 수 있고, 염화메틸렌을 진공 데시케이터 내에서 증발시켰다. 원하는 이식물 크기에 따라서, 혼합된 신경독소 및 재표적화된 엔도펩티다제의 양 때문에, 건조된 신경독소-혼입 이식물의 적합한 양은 5초 동안 약 8000 p.s.i.에서 또는 17초 동안 3000 p.s.i.에서 주형 내에서 압축되어 신경독소를 캡슐화하는 이식물 디스크를 형성한다. 예를 들어, 문헌[Fung L. K. et al., Pharmacokinetics of Interstitial Delivery of Carmustine 4-Hydroperoxycyclophosphamide and Paclitaxel From a Biodegradable Polymer Implant in the Monkey Brain, Cancer Research 58:672-684:1998] 참조. 본 발명의 실시형태는 또한 분말 형태로 보툴리눔 독소를 이용할 수 있고 있거나 무바늘 주사 시스템 등을 통해 투여될 수 있다.

[0074] 특정 실시형태에서, 조성물의 투여는, 예를 들어 근치적 전립선 절제술, 복강경 근치적 전립선 절제술, 전립선의 요도경유절제술, 경요도적 마이크로파 치료, 경요도적 침 소작술, 냉동수술 등과 같은 수술적 절차를 따르거나, 수행하거나 또는 진행할 수 있다.

[0075] 추가적으로, 일부 실시형태에서, 의사는 질환/장애를 지니는 환자를 치료할 때 전형적으로 행하는 바와 같이 질환 중증도의 평가에 따라 각 경우에 투약량을 변경할 수 있다. 추가로, 일부 실시형태에서, 치료는 질환의 중증도 및 환자의 전반적인 건강상태에 따라서 적어도 1회의 추가적인 시간, 일부 경우에 여러 번 반복되어야 할 수 있다. 예를 들어, 환자가 보툴리눔 독소의 전체 투여에 생리적으로 적합한 것으로 여겨지지 않거나 또는 전체 투여가 임의의 이유로 요망되지 않는다면, 여러 번의 경우로 더 적은 용량이 효능이 있는 것으로 판명될 수 있다.

[0076] 물론, 의료 당업자는 최적의 임상적 결과를 달성하기 위한 적절한 용량 및 투여 빈도(들)를 결정할 수 있다. 즉, 의료분야의 당업자는 장애를 효과적으로 치료하기 위한 적절한 시간(들)에 독소, 예를 들어 보툴리눔 독소 A형의 적절한 양을 투여할 수 있다. 투여되는 신경독소의 용량은 눈 장애의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 의존한다. 본 발명에 따라 사용되는 독소의 용량은 본 명세서에 기재되는 본 발명에 따라 사용되는 보톡스(등록상표)의 용량과 동일할 수 있다. 본 발명의 다양한 방법에서, 약 0.01U/kg(환자 체중의 킬로그램 당 보툴리눔 독소의 U) 내지 약 15U/kg의 보톡스(등록상표), 예를 들어 보툴리눔 독소 A형이 투여될 수 있다. 일부 실시형태

에서, 약 0.1U/kg 내지 약 20U/kg의 보톡스(등록상표)가 투여될 수 있다. 약 0.1U/kg 내지 약 30U/kg의 보톡스(등록상표)의 사용은 현재 개시된 발명에 따라 실행되는 방법의 범주 내에 있다. 일 실시형태에서, 약 0.1 U/kg 내지 약 150 U/kg 보툴리눔 독소, 예를 들어 A형이 투여될 수 있다.

[0077] 유의하게는, 본 발명의 범주 내의 방법은 개선된 환자 기능을 제공할 수 있다.

[0078] 보툴리눔 독소 조성물은, 예를 들어 환부 당 10 내지 1000U 용량의 보툴리눔 독소, 또는 환부 당 20 내지 800U 용량의 보툴리눔 독소, 또는 환부 당 50 내지 500U 용량의 보툴리눔 독소 또는 환부 당 100 내지 400U 용량의 보툴리눔 독소, 또는 환부 당 200 내지 300U 용량의 보툴리눔 독소 등으로 투여될 수 있다.

[0079] 일부 실시형태에서, 환부는 다수의 독소 투여 부위를 포함할 수 있다.

[0080] 조성물에 포함을 위한 적합한 활성 성분은 보툴리눔 독소 A형, B형, C형, D형, E형, F형, 및 G형을 포함한다. 다른 활성 성분은, 안드로겐, 안드로스테나디올 및 안드로이속사졸(동화작용 장애에 대해), 테스토스테론(성선 기능저하증, 근위축증, 남성 발기부전, 여성 폐경후 증상), 데하이드로테스토스테론(성선기능저하증, 근위축증), 데하이드로에피안드로스테론(근위축증, 지방감소, 체력); 에스트로겐(폐경후 증상, 출산 제어), 17 베타에스트라다이올, 에스트라다이올-3,17-디아세테이트, 에스트라다이올-3-아세테이트, 에스트라다이올-17-아세테이트, 에스트라다이올-3, 17-발레레이트, 에스트라다이올-3-발레레이트, 에스트라다이올-17-발레레이트, 에티닐 에스트라다이올, 에스트론; 프로게스테론(자궁내막증 예방, 자궁내막암 예방, 습관성 유산 제어, 발정 억제 또는 동시 발생, 모발 촉진), 프로게스테론(프레그-4-엔-3,20-다이온), 노르에핀드론, 노르게스트라이온, 노르게스타다이에논, 노르게스트렐, 노르게스티메이트, 프로게스토겐산, 다이하이드로프로게스테롤, 노마게스테롤을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 테스토스테론 호르몬은 그것의 보통의 형태 중 어떤 것, 예컨대 아세테이트, 프로피오네이트, 17-베타-사이클로펜탄프로피오네이트, 에난타네이트, 아이소뷰티레이트, 운데코네이트 등으로 사용될 수 있다. 유사하게는, 에스트라다이올은 추가적으로, 예를 들어 피발레이트, 프로피오네이트, 사이피오네이트, 벤조에이트 및 다른 에스테르와 같은 공지되거나 또는 새로 발생된 형태 중 어떤 것으로 사용될 수 있다.

[0081] 특정 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 치유를 촉진하는 작용제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 혈관 확장제, 예컨대 나이트로글라이세린 및 글라이세린 모노나이트레이트는 인지질 미셀에 캡슐화된 다음, 콜라겐 및/또는 엘라스틴과 로션 또는 크림 제형으로 조합되며, 피부에 적용될 수 있다. 설명에 의해 제한되지 않고, 조성물 내 혈관확장제의 제형은, 예를 들어 피부 패치를 통한 투여와 비교하여 침투율을 향상시키는 것으로 생각된다. 과산화수소 및/또는 퍼플루오르카본의 포함은 산소화 및 치유를 추가로 향상시킬 수 있다.

[0082] 조성물은 동일 조성물 내에 단일 활성 성분 또는 다수의 활성 성분을 함유할 수 있다. 활성 성분의 다양한 조합이 조성물 내 포함을 위해 고려된다.

[0083] 피부 또는 점막에 의한 활성 성분의 흡수를 촉진하는 피부 또는 점막 침투 향상제가 또한 조성물에 포함될 수 있다. 피부 또는 점막 침투 향상제의 예는, 단쇄 알코올, 장쇄 알코올 또는 폴리알코올, 아민 및 아마이드, 예컨대 유레아, 아미노산 또는 이들의 에스테르, 아마이드, 아존(AZONE)(등록상표), 아존(등록상표)의 유도체, 피롤리돈 또는 피롤리돈의 유도체; 터펜 및 터펜의 유도체; 지방산 및 이들의 에스테르; 거대고리 화합물; 계면활성제; 또는 설폭사이드, 예컨대 데실메틸설폭사이드를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 리포솜, 트랜스퍼솜, 레시틴 베시클, 에토솜, 물 계면활성제, 예컨대 음이온성, 양이온성 및 비이온성 계면활성제, 폴리올 및 에센셜 오일은 또한 피부 또는 점막 침투 향상제로서 기능할 수 있다.

[0084] 본 발명의 실시형태는, 예를 들어 인지질 미셀과 같은 미셀을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 인지질 미셀은, 예를 들어 스펅고신 및 세레브로사이드 등을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 1차 안정제는, 예를 들어 엘라스틴 및 콜라겐 등을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 피부 침투 향상제는, 예를 들어 d-리모넨, 알란토인, 폴브산, 몰약, 하이드로퀴논 글라이콜, 퀴리야 사포나리아(quillaja saponaria: QTS), 아칸토피럼 스쿠알로섬(acanthophyllum squarrusom: ATS)을 단일로 또는 조합물 등으로 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0085] 실시형태에서, 보툴리눔 독소 조성물은:

[0086] 대략 1 내지 40% w/w 콜라겐;

[0087] 대략 1 내지 40% w/w 엘라스틴;

- [0088] 대략 0.1 내지 15% w/w 스펅고신 인지질; 및
- [0089] 대략 0.1 내지 15% w/w 세레브로사이드 인지질을 포함한다.
- [0090] 조성물은 또한 국부 투여를 위한 방식으로 사용될 수 있으며, 이에 의해 조성물은 피부를 침투하고, 경피로 기저 근육을 제거한다.
- [0091] 조성물은 경피층을 통해 활성 성분의 침투를 향상시키는 d-리모넨을 포함할 수 있다. 리모넨은 0.30%에서 효과적인 피부 침투 향상제가 되는 것으로 발견되었고, 보툴리눔 독소 A형의 피부 침투를 대략 4배 향상시켰다.
- [0092] 퀴리야 사포나리아(QTS) 및 아칸토피럼 스쿠알로섬(ATS) 전체 사포닌은 조성물 내에 또한 포함될 수 있는 2종의 천연 피부 침투 향상제이다. 그것들은 피부 침투 향상제로서 보통의 활성을 보여준다.
- [0093] 알란토인은 또한 조성물 내에 포함될 수 있다. 알란토인은 피부 보호제 및 경증이 중성 피부 침투 향상제로서 작용한다.
- [0094] 엘도파크(Eldopaque) 또는 하이드로퀴논 글라이콜은 또한 피부 침투 향상제로서 포함될 수 있다.
- [0095] 특정 실시형태에서, 엘라트신, 및 스펅고신과 세레브로사이드의 혼합물과 조합물로 조성물 내 콜라겐의 사용은 변성 또는 발효 또는 해독 없이 복합체의 완전함을 유지한다. 따라서, 보툴리눔 독소는 안정화될 수 있고, 안정화된 독소는 보툴리눔 독소의 근육내 주사에 의해 얻어지는 것과 유사한 결과를 달성하기 위해 경피로 성공적으로 전달될 수 있다.
- [0096] 국부 투여에 적합한 다른 방식, 예컨대 크림, 로션, 스프레이, 마스크, 젤 등으로 조성물을 제형화하기 위해 추가적인 성분이 포함될 수 있다. 크림 또는 용액으로서 제형화된다면, 조성물이 투여 영역에 방울로 떨어지지 않도록 하기 위해서 조성물은 충분히 농축된 양으로 활성 성분을 함유하여야 한다.
- [0097] 국부 적용을 위해 안정화된 보툴리눔 독소 조성물의 제조를 위한 바람직한 방법은 다음과 같다. 간단하게는, 동일한 양의 콜라겐과 엘라스틴이 식염수 중에서 가용화된다. 별개의 플라스크에서, 동일한 양의 스펅고신 및 세레브로사이드가 알코올 중에 용해된다. 그 다음에 알코올은 제거된다. 보툴리눔 독소 A는 식염수 중에 용해된 다음, 플라스크에 첨가되며, 플라스크는 교반되어 보툴리눔 독소 단백질을 인지질 미셀 코팅으로 코팅한다. 그 다음에 이 용액은 콜라겐과 엘라스틴의 용액에 첨가된다. 이 방법은 다른 유형의 보툴리눔 독소를 함유하는 조성물을 제조하는데 사용될 수 있다.
- [0098] 조성물은 또한 피부에 접촉적으로 고정되는 패치로 제공될 수 있으며, 따라서 활성 성분, 예컨대 보툴리눔 독소는 피부를 통해 패치로부터 통과될 수 있다.
- [0099] 본 명세서에 기재된 임의의 특징 또는 조합은 본 발명의 범주 내에 포함되며, 단, 임의의 이러한 조합에 포함된 특징은 내용, 즉 본 명세서 및 당업자의 지식으로부터 명백한 바와 같이 서로 불일치되지 않는다.
- [0100] 보툴리눔 독소 A형은 12개월까지 동안 효능을 가질 수 있고(European J. Neurology 6 (Supp 4): S111-S1150:1999), 일부 환경에서 27개월만큼 길게 효능을 가질 수 있다는 것이(The Laryngoscope 109:1344-1346:1999) 알려져 있다. 그러나, 보툴리눔 A형의 근육내 주사의 보통의 지속기간은 전형적으로 약 3 내지 4개월이다.
- [0101] **실시예**
- [0102] 실시예 1
- [0103] 62세 남성이 근치적 전립선 절제술 절차 후 성행위와 관련된 실금을 호소한다. 철저한 검사에 기반하여, 그의 의사는 방광벽에 보툴리눔 A형 주사의 과정을 추천한다.
- [0104] 환자는 방광벽에 30회 주사로 분할된 200U의 보툴리눔 A형이 주사된다. 주사를 투여받고 7일 이내에, 환자는 실금 증상의 제거를 보고한다.
- [0105] 실시예 2
- [0106] 41세 남성이 절정 시 배뇨 실금을 호소한다. 철저한 검사에 기반하여, 그의 의사는 방광벽에 보툴리눔 A형 투여를 추천한다.
- [0107] 용액으로 방광을 채움으로써 환자의 방광에 1000U의 보툴리눔 A형을 함유하는 용액을 서서히 주입하고, 용액이 10분 동안 방광 내에 남아있게 한 다음, 용액을 배출시킨다. 보툴리눔 투여를 받고 7일 이내에, 환자는 실금 증

상의 제거를 보고한다.

[0108] 실시예 3

[0109] 44세 남성이 비뇨 생식기 수술 후 삽입 시 요실금을 호소한다. 철저한 검사에 기반하여, 그의 의사는 전립선에 일련의 보툴리눔 A형 주사를 추천한다.

[0110] 환자의 전립선에 3주 동안 7일 간격으로 100U의 보툴리눔으로 주사한다. 주사 과정 후, 환자의 실금 증상은 감소된다. 구체적으로, 절정 시 만들어진 소변의 부피가 감소된다.

[0111] 실시예 4

[0112] 24세 여성이 삽입 시 실금을 호소한다. 그녀는 이전에 배뇨근 과활동성으로 진단되었다. 철저한 검사에 기반하여, 그녀의 의사는 방광에 일련의 보툴리눔 A형 주사를 추천한다.

[0113] 환자는 방광벽에 30회 주사로 분할된 400U의 보툴리눔 B형이 주사된다. 보툴리눔 투여를 받고 7일 이내에, 환자는 그녀의 실금 증상의 제거를 보고한다.

[0114] 실시예 5

[0115] 61세 여성이 절정 시 실금을 호소한다. 그녀는 어떤 배뇨 이상으로 진단된 적이 없었다. 철저한 검사에 기반하여, 그녀의 의사는 방광벽에 보툴리눔 A형 투여를 추천한다.

[0116] 용액으로 방광을 채움으로써 환자의 방광에 1000U의 보툴리눔 A형을 함유하는 용액을 서서히 주입하고, 용액이 10분 동안 방광 내에 남아있게 한 다음, 용액을 배출시킨다. 보툴리눔 투여를 받고 7일 이내에, 환자는 실금 증상의 제거를 보고한다.

[0117] 실시예 6

[0118] 29세 남성이 전립선 암에 대한 근접치료 후 성행위와 관련된 요실금을 호소한다. 철저한 검사에 기반하여, 그의 의사는 방광벽에 보툴리눔 A형 주사 과정을 추천한다.

[0119] 환자는 방광벽에 30회 주사로 분할된 200U의 보툴리눔 A형이 주사된다. 보툴리눔 투여를 받고 7일 이내에, 환자는 그녀의 실금 증상의 제거를 보고한다.

[0120] 실시예 7

[0121] 55세 남성이 전립선 암에 대한 방사선 치료 후 성행위와 관련된 요실금을 호소한다. 철저한 검사에 기반하여, 그의 의사는 방광벽에 보툴리눔 A형 주사 과정을 추천한다.

[0122] 환자는 방광벽에 30회 주사로 분할된 200U의 보툴리눔 A형이 주사된다. 보툴리눔 투여를 받고 7일 이내에, 환자는 그녀의 실금 증상의 제거를 보고한다.

[0123] 실시예 8

[0124] 39세 남성이 전립선 암에 대한 근접치료 후 성행위와 관련된 요실금을 호소한다. 철저한 검사에 기반하여, 그의 의사는 슈다페드(등록상표)의 치료를 추천한다.

[0125] 환자는 매일 2개 정제의 슈다페드(등록상표)를 섭취한다. 치료를 시작하고 7일 이내에, 환자는 실금 증상의 제거를 보고한다.

[0126] 실시예 9

[0127] 55세 남성이 전립선 암에 대한 방사선 치료 후 성행위와 관련된 요실금을 호소한다. 철저한 검사에 기반하여, 그의 의사는 슈다페드(등록상표)와 조합하여 방광벽에 보툴리눔 A형 주사 과정을 추천한다.

[0128] 환자는 방광벽에 30회 주사로 분할된 200U의 보툴리눔 A형이 주사된다. 추가로, 환자는 매일 2개 정제의 슈다페드(등록상표)를 섭취한다. 주사 투여 7일 이내에, 환자는 실금 증상의 제거를 보고한다.

[0129] 실시예 10

[0130] 55세 여성이 절정 시 실금을 호소한다. 그녀는 어떤 배뇨 이상으로 진단된 적이 없었다. 철저한 검사에 기반하여, 그녀의 의사는 방광벽에 보툴리눔 A형 투여를 추천한다. 철저한 검사에 기반하여, 그녀의 의사는 슈다페드(등록상표) 요법과 조합으로 방광벽에 보툴리눔 A형 주사 과정을 추천한다.

- [0131] 환자는 방광벽에 30회 주사로 분할된 200U의 보툴리눔 A형이 주사된다. 추가로, 환자는 매일 2개 정제의 슈다페드(등록상표)를 섭취한다. 주사 투여 7일 이내에, 환자는 실금 증상의 제거를 보고한다.
- [0132] 용액으로 방광을 채움으로써 환자의 방광에 1000U의 보툴리눔 A형을 함유하는 용액을 서서히 주입하고, 용액이 10분 동안 방광 내에 남아있게 한 다음, 용액을 배출시킨다. 보툴리눔 투여를 받고 7일 이내에, 환자는 실금 증상의 제거를 보고한다.
- [0133] 본 발명은 다양한 구체적 실시예 및 실시형태에 대해 기재되었지만, 본 발명이 그것으로 제한되지 않고, 그것이 다음의 특허청구범위의 범주에 의해 다양하게 실행될 수 있다는 것이 이해되어야 한다.