(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0126894
(43) 공개일자 2019년11월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 8/66 (2006.01) *A61K 38/48* (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01) *A61Q 19/08* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 8/66 (2013.01)
A61K 38/4893 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7030538
(22) 출원일자(국제) 2018년03월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년10월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/023709
(87) 국제공개번호 WO 2018/175688
국제공개일자 2018년09월27일
(30) 우선권주장
62/474,744 2017년03월22일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
본티, 인크.
미국 92660 캘리포니아주 뉴포트 비치 버치 스트리트 4921 스위트 120
(72) 발명자
아부샤크라, 사우산
미국 92660 캘리포니아주 뉴포트 비치 버치 스트리트 4921 스위트 120 본티, 인크. 내
아마드, 와즈디에
미국 92660 캘리포니아주 뉴포트 비치 버치 스트리트 4921 스위트 120 본티, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

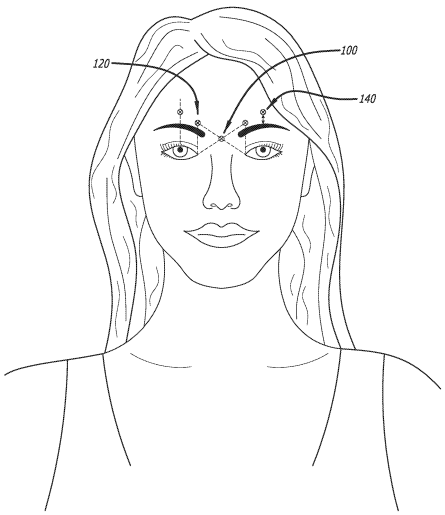
전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 **치료법에서 사용하기 위한 보툴리눔 신경독소**

(57) 요 약

본원에서 개시되는 것은 치료 시술에서 사용하기 위한 조성물 및 방법이다. 미용 치료 및/또는 흉터형성의 예방 또는 감소에 "속성-작용" 보툴리눔 독소를 사용한다. "속성-작용"은 예를 들면 보툴리눔 신경독소 유형 A에 의해 산출되는 것에 비해 더 빠르게 환자에서 효과를 산출하는 보툴리눔 독소를 지칭한다. "속성-작용" 보툴리눔 독소는 예를 들면 유형 E이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61Q 19/00 (2013.01)
A61Q 19/08 (2013.01)
C12Y 304/24069 (2013.01)
A61K 2800/91 (2013.01)
(72) 발명자
하산, 파우아드
미국 92660 캘리포니아주 뉴포트 비치 버치 스트리트 4921 스위트 120 본티, 인크. 내
자르페, 마이클
미국 92660 캘리포니아주 뉴포트 비치 버치 스트리트 4921 스위트 120 본티, 인크. 내

(30) 우선권주장
62/474,749 2017년03월22일 미국(US)
62/508,215 2017년05월18일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

약 4 내지 40 피코그램/kg을 포함하는 치료 유효량의 속성-작용 신경독소를 환자의 치료가 요구되는 영역에 투여하는 것을 포함하는, 미용 치료의 수행 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 속성-작용 신경독소가 보툴리눔 신경독소 혈청형 E를 포함하는 것인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 치료 유효량이 약 0.1 내지 2.8 나노그램 (ng)의 양을 포함하는 것인 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 치료 유효량이 약 0.1 내지 10 ng의 양을 포함하는 것인 방법.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 투여가 주사를 포함하는 것인 방법.

청구항 6

제2항에 있어서, 환자에의 중간-작용 신경독소의 투여를 추가로 포함하는 방법.

청구항 7

제2항에 있어서, 환자에의 장기-작용 신경독소의 투여를 추가로 포함하는 방법.

청구항 8

약 4 내지 40 피코그램/kg을 포함하는 치료 유효량의 속성-작용 신경독소를 환자의 이전에 미용 치료에 적용된 적이 있는 영역 부근에 투여하는 것을 포함하는, 이전 미용 치료의 수정 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 속성-작용 신경독소가 보툴리눔 신경독소 혈청형 E를 포함하는 것인 방법.

청구항 10

(삭제)

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 치료 유효량이 약 8 내지 20 피코그램/kg의 양을 포함하는 것인 방법.

청구항 12

제9항에 있어서, 상기 투여가 주사를 포함하는 것인 방법.

청구항 13

제9항에 있어서, 환자에의 중간-작용 신경독소의 투여를 추가로 포함하는 방법.

청구항 14

제9항에 있어서, 환자에의 장기-작용 신경독소의 투여를 추가로 포함하는 방법.

청구항 15

환자에의 치료 유효량의 신경독소의 투여 방법이며, 상기 신경독소 투약량은 나노그램 (ng)으로 표현되는 것인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 신경독소가 보툴리눔 신경독소 혈청형 E를 포함하는 것인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 치료 유효량이 약 2 내지 20 ng의 양을 포함하는 것인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 치료 유효량이 약 8 내지 20 ng의 양을 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제16항에 있어서, 상기 투여가 주사를 포함하는 것인 방법.

청구항 20

제16항에 있어서, 환자에의 중간-작용 신경독소의 투여를 추가로 포함하는 방법.

청구항 21

제16항에 있어서, 환자에의 장기-작용 신경독소의 투여를 추가로 포함하는 방법.

청구항 22

10 ng 이하의 속성-작용 신경독소를 환자의 이전에 신경독소 치료에 적용된 적이 있는 영역 부근에 투여하는 것을 포함하는, 이전 신경독소 치료의 수정 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 속성-작용 신경독소가 보툴리눔 신경독소 혈청형 E를 포함하는 것인 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 치료 유효량이 약 2 내지 20 ng의 양을 포함하는 것인 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 치료 유효량이 약 8 내지 20 ng의 양을 포함하는 것인 방법.

청구항 26

제23항에 있어서, 상기 투여가 주사를 포함하는 것인 방법.

청구항 27

제23항에 있어서, 환자에의 중간-작용 신경독소의 투여를 추가로 포함하는 방법.

청구항 28

제23항에 있어서, 환자에의 장기-작용 신경독소의 투여를 추가로 포함하는 방법.

청구항 29

약 4 내지 40 피코그램/kg을 포함하는 치료 유효량의 단기-작용 신경독소를 환자의 상처 부근에 투여하는 것을 포함하는, 흉터형성의 최소화 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 단기-작용 신경독소가 보툴리눔 신경독소 혈청형 E를 포함하는 것인 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 치료 유효량이 약 10^{-3} U/kg 내지 약 35 U/kg의 양을 포함하는 것인 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 치료 유효량이 약 1 U/kg 내지 약 25 U/kg의 양을 포함하는 것인 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 치료 유효량이 약 5 U/kg 내지 약 15 U/kg의 양을 포함하는 것인 방법.

청구항 34

제30항에 있어서, 상기 치료 유효량이 약 0.2 나노그램 내지 약 2 나노그램의 양을 포함하는 것인 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 치료 유효량이 약 0.5 나노그램 내지 약 1 나노그램의 양을 포함하는 것인 방법.

청구항 36

제30항에 있어서, 상기 투여가 주사를 포함하는 것인 방법.

청구항 37

제30항에 있어서, 환자에의 중간-작용 신경독소의 투여를 추가로 포함하는 방법.

청구항 38

제30항에 있어서, 환자에의 장기-작용 신경독소의 투여를 추가로 포함하는 방법.

청구항 39

제30항에 있어서, 상기 상처가 수술 절개를 포함하는 것인 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 수술 절개가 미용 수술 시술의 결과인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 명세서는 치료법에서의 신경독소의 사용에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 미용 또는 성형 수술에는 신체의 구조를 강화하고 재형성시켜 외관 및 자신감을 향상시키는 수술 및 비수술 시술들이 포함된다. 이러한 시술들은 점점 더 인기가 높아지고 있다.

발명의 내용

[0003] 본원에서 개시되는 것은 미용 치료에서 사용하기 위한 조성물 및 방법이다. 예를 들면, 개시되는 실시양태들은 예컨대 미간 주름을 치료하기 위한 "속성-작용(fast-acting)" 보툴리눔(botulinum) 독소의 사용을 포함한다.

[0004] 본원에서 개시되는 것은 흉터형성을 최소화하는 데에 사용하기 위한 조성물 및 방법이다. 예를 들면, 개시되는 실시양태들은 상처 부근의 근육 긴장을 감소시킴으로써 흉터형성을 예방하거나 감소시키기 위한 "속성-작용" 보

툴리눔 독소의 사용을 포함한다.

[0005] 실시양태에서는, 피부 절개부 또는 열상 부근에서의 근육 활성이 감소됨으로써, 흉터 형성을 감소시키거나 예방한다.

[0006] 실시양태에서, 개시되는 방법은 추가적인 미용 시술을 포함한다. 예를 들면, 개시되는 실시양태는 예컨대 피부 필러(filler) 주사, 아이 리프트(eye lift), 코성형술 등과의 조합으로써의 속성-작용 보툴리눔 신경독소의 투여를 포함한다.

[0007] 실시양태에서, 보툴리눔 독소는 "속성-회복(fast-recovery)" 독소이다.

[0008] 실시양태에서, "속성-작용" 보툴리눔 독소는 "속성-회복" 독소이기도 하다.

[0009] 실시양태에서, 미용 치료는 최초 투여 후의 보충적인 보툴리눔 투여를 포함할 수 있다.

[0010] 실시양태에서, 개시되는 방법은 예를 들면 저속-작용(slower-acting) 신경독소와의 조합으로써의 속성-작용 보툴리눔 신경독소의 투여를 포함한다.

[0011] 실시양태에서, 개시되는 방법은 예를 들면 저속-회복(slower-recovery) 신경독소와의 조합으로써의 속성-회복 보툴리눔 신경독소의 투여를 포함한다.

[0012] 실시양태에서, 신경독소 투약량은 단백질 양으로 표현된다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 미용 수술 시술에서 사용되는 주사 부위를 도시한다.

도 2는 미간 주름 치료 연구의 일차적인 효능을 나타낸다.

도 3은 미간 주름 치료 연구의 이차적인 효능을 나타낸다.

도 4는 수술-후 통증의 래트 모델에서의 개시되는 유형 E 보툴리눔 조성물 단일 국소 투여의 효과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 본원에서 개시되는 실시양태들은 국소적 근육 활성을 감소시킴으로써, 미용상 불완전하거나 불규칙한 외관, 예를 들면 안면 주름을 감소시킬 수 있다. 실시양태에서, 미용상의 요철은 미간 주름, 이마 주름, "콧등" 주름, 미소 요철, 턱 요철, 광경근 밴드, "광대" 주름, 입술 주름, 눈가 주름, 눈썹 요철, 이들의 조합 등을 포함할 수 있다.

[0015] 실시양태는 광선 각화증, 지루성 각화증, 기저세포 암종, 편평 세포 암종, 및 기타 병변 또는 피하 낭종의 치료와 같은 피부학적인 수술 시술을 포함하는 방법을 포함한다.

[0016] 개시되는 실시양태들을 실시하는 데에 유용한 투여 부위는 눈썹 주름근 및 눈살근을 포함한 미간 복합체; 안륜근; 안륜근의 상외측 섬유; 전두근; 비근; 상순비익거근; 구륜근; 교근; 구각하제근; 및 광경근을 포함할 수 있다. 미간 주름 치료에 유용한 대표적인 주사 부위들을 도 1에 나타내었다.

[0017] 실시양태는 조대 주름의 치료를 포함한다.

[0018] 개시되는 실시양태는 예를 들면 피부 장애, 예컨대 여드름 등의 치료를 포함할 수 있다. 개시되는 실시양태는 염증성 피부 질환의 치료를 포함할 수 있다. 예를 들면, 개시되는 실시양태는 건선, 습진 등의 치료를 포함할 수 있다.

[0019] 본원에서 개시되는 실시양태들은 국소적인 근육 활성을 감소시킴으로써, 흉터, 예를 들면 수술에 기인하는 흉터의 발생을 감소시킬 수 있다. 실시양태에서, 상기 수술은 미용 수술, 예를 들면 코성형술, 아이 리프트, "터미" 턱 등을 포함할 수 있다. 실시양태에서, 수술은 기타 유형의 의료 시술, 예를 들면 충수 제거, 기관 이식 등을 포함할 수 있다. 실시양태에서, 방법은 개시되는 조성물을 상처 부근에 투여하는 것을 포함한다.

[0020] 본원에서 개시되는 실시양태는 국소적인 근육 활성을 감소시킴으로써, 흉터, 예를 들면 외상에 기인하는 흉터의 발생을 감소시킬 수 있다. 예를 들면, 외상성 손상 후, 개시되는 실시양태는 개시되는 조성물을 외상, 예를 들면 열상 또는 절단부 부근에 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0021] 개시되는 실시양태를 실시하는 데에 유용한 투여 부위는 근육 활성이 감소되어야 하는 어떠한 영역도 포함할 수

있다. 예를 들어, 안면 미용상 수술 시술과의 조합으로써 사용되는 경우, 개시되는 실시양태는 눈썹 주름근 및 눈살근을 포함한 미간 복합체; 안륜근; 안륜근의 상외측 섬유; 전두근; 비근; 상순비익거근; 구륜근; 교근; 구각하제근; 및 광경근에의 투여를 포함할 수 있다.

[0022] 다른 수술 시술과의 조합으로써 사용될 경우, 개시되는 실시양태는 예를 들면 팔, 다리, 몸통 등의 근육에의 투여를 포함할 수 있다.

[0023] 개시되는 실시양태는 절개부 부근에서의 근육 긴장을 감소시키기 위한 시술 전의 수술 부위 준비 방법을 포함할 수 있다.

[0024] 개시되는 실시양태는 예를 들면 엘라스틴, 콜라겐 등의 생성을 촉진할 수 있다. 개시되는 실시양태는 피부 탄성의 증가 방법을 포함할 수 있다.

[0025] 실시양태에서, 본원에서 개시되는 조성물은 속성-작용 보툴리눔 독소, 예를 들면 유형 E를 포함할 수 있다.

[0026] 실시양태에서, 본원에서 개시되는 조성물은 속성-회복 보툴리눔 독소, 예를 들면 유형 E를 포함할 수 있다.

[0027] 실시양태에서, 본원에서 개시되는 조성물은 속성-작용성의 속성-회복 보툴리눔 독소, 예를 들면 유형 E를 포함할 수 있다.

[0028] 정의:

[0029] "투여" 또는 "투여하는 것"은 제약 조성물 또는 활성 성분을 대상체에게 제공하는 (즉 투여하는) 단계를 의미한다. 본원에서 개시되는 제약 조성물은 수많은 적절한 경로를 통하여 투여될 수 있으나, 개시되는 방법에서 기술되는 바와 같이, 조성물은 예를 들면 근육내 투여 경로, 예컨대 주사 또는 이식물의 사용에 의해 국소적으로 투여된다.

[0030] "보툴리눔 독소" 또는 "보툴리눔 신경독소"는 *클로스트리듐 보툴리눔(Clostridium botulinum)*으로부터 유래하는 야생형 신경독소는 물론, 변형, 재조합, 혼성 및 키메라 보툴리눔 독소들을 의미한다. 재조합 보툴리눔 독소는 비-*클로스트리듐* 종에 의해 재조합으로 제조된 그의 경쇄 및/또는 중쇄를 보유할 수 있다. 본원에서 사용될 때, "보툴리눔 독소"는 보툴리눔 독소 혈청형 A, B, C, D, E, F, G 및 H를 포괄한다. 본원에서 사용될 때, "보툴리눔 독소"는 또한 보툴리눔 독소 복합체 (즉 300, 600 및 900 kDa 복합체)는 물론 순수 보툴리눔 독소 (즉 약 150 kDa인 신경독소 분자) 모두를 포괄하는 바, 모두 본 발명의 실시에 유용하다. "정제된 보툴리눔 독소"는 배양 또는 발효 공정으로부터 그것이 수득될 때 보툴리눔 독소에 동반될 수 있는 다른 단백질 및 불순물로부터 단리되거나 실질적으로 단리된 순수 보툴리눔 독소 또는 보툴리눔 독소 복합체를 의미한다. 예컨대, 정제된 보툴리눔 독소에서는 적어도 95 %, 더욱 바람직하게는 적어도 99 %의 비-보툴리눔 독소 단백질 및 불순물이 제거될 수 있다.

[0031] "생체적합성"은 이식물의 이식 부위에 유의성이 없는 염증 반응이 존재한다는 것을 의미한다.

[0032] "*클로스트리듐* 신경독소"는 *클로스트리듐 보툴리눔, 클로스트리듐 부티리쿰(Clostridium butyricum)* 또는 *클로스트리듐 베라티(Clostridium beratti)*와 같은 *클로스트리듐* 박테리움으로부터 생성되거나 그로부터 유래하는 신경독소는 물론, 비-*클로스트리듐* 종에 의해 재조합으로 제조되는 *클로스트리듐* 신경독소를 의미한다.

[0033] "완전히 없는" ("구성" 용어)은 사용되는 기기 또는 과정의 검출 범위 내에서는 물질을 검출할 수 없거나 그의 존재를 확인할 수 없다는 것을 의미한다.

[0034] "본질적으로 없는"은 사용되는 기기 또는 과정의 검출 범위 내에서는 미량의 물질만을 검출할 수 있다는 것을 의미한다.

[0035] 본원에서 사용될 때의 "속성-작용"은 예를 들면 보툴리눔 신경독소 유형 A에 의해 산출되는 것에 비해 더 빠르게 환자에서 효과를 산출하는 보툴리눔 독소를 지칭한다. 예를 들면, 속성-작용 보툴리눔 독소의 효과는 36시간 이내에 가시화될 수 있다.

[0036] 본원에서 사용될 때의 "속성-회복"은 예를 들면 보툴리눔 신경독소 유형 A에 의해 산출되는 것에 비해 더 빠르게 환자에서 그의 효과가 감소되는 보툴리눔 독소를 지칭한다. 예를 들면, 속성-회복 보툴리눔 독소의 효과는 예컨대 120시간, 150시간, 300시간, 350시간, 400시간, 500시간, 600시간, 700시간, 800시간 등 이내에 감소될 수 있다. 보툴리눔 독소 유형 A는 12개월까지 동안 효능을 가질 수 있는 것으로 알려져 있다. 그러나, 보툴리눔 신경독소 유형 A 근육내 주사의 일반적인 기간은 통상적으로는 약 3 내지 4개월이다.

[0037] 본원에서 사용될 때의 "중간-작용"은 속성-작용 독소에 비해 더 느리게 효과를 산출하는 보툴리눔 독소를 지칭한다.

[0038] "신경독소"는 뉴런 세포 표면 수용체에 대하여 특이적 친화성을 가지는 생물학적으로 활성인 분자를 의미한다. 신경독소에는 순수한 독소, 및 1종 이상의 비-독소인 독소 연관 단백질과 복합체화된 것 둘 다로서의 *클로스트리듐* 독소가 포함된다.

[0039] "환자"는 의료 또는 수의 관리를 제공받는 인간 또는 비-인간 대상체를 의미한다.

[0040] "제약 조성물"은 활성 성분이 보툴리눔 독소일 수 있는 제제를 의미한다. "제제"라는 용어는 보툴리눔 신경독소 활성 성분 이외에 적어도 1종의 추가적인 성분 (예를 들면 비제한적으로 알부민 [예컨대 인간 혈청 알부민 또는 재조합 인간 알부민] 및/또는 소듐 클로라이드와 같은 것)이 제약 조성물 중에 존재한다는 것을 의미한다. 따라서, 제약 조성물은 인간 환자와 같은 대상체에의 진단, 치료 또는 미용상 투여에 적합한 제제이다. 제약 조성물은 하기로 존재할 수 있다: 동결건조되거나 진공 건조된 상태, 예를 들면 식염수 또는 물을 사용한 동결건조되거나 진공 건조된 제약 조성물의 재구성 후 형성되는 용액, 또는 재구성을 필요로 하지 않는 용액. 언급시, 제약 조성물은 액체 또는 고체일 수 있다. 제약 조성물에는 동물-단백질이 없을 수 있다.

[0041] "실질적으로 없는"은 물질의 중량 백분율이 평가되는 배양 배지, 발효 배지, 제약 조성물 또는 기타 재료의 1 중량% 미만인 수준으로 존재한다는 것을 의미한다.

[0042] 본원에서 사용될 때의 "보충 투여"는 최초 신경독소 투여에 후속하는 보툴리눔 투여를 지칭한다.

[0043] "치료용 제제"는 말초 근육의 활성을 특징으로 하는 장애 또는 질환과 같은 장애 또는 질환 및/또는 그와 연관되어 있는 증상을 치료함으로써 그것을 경감하는 데에 사용될 수 있는 제제를 의미한다.

[0044] "치료 유효량"은 유의성 있는 부정적이거나 불리한 부작용을 야기하지 않으면서 질환, 장애 또는 이상을 치료하는 데에 요구되는 작용제 (예컨대 보툴리눔 독소 또는 보툴리눔 독소를 포함하는 제약 조성물과 같은 것)의 수준, 양 또는 농도를 의미한다.

[0045] "치료하다", "치료하는 것" 또는 "치료"는 예컨대 상처를 입거나 손상된 조직의 치유에 의해, 또는 기존의 것이거나 인지된 질환, 장애 또는 이상을 변경시키거나, 변화시키거나, 강화하거나, 개선하거나, 개량하거나 및/또는 미화하는 것에 의해 원하는 치료 또는 미용상의 결과를 달성하도록 하는, 질환, 장애 또는 이상의 경감 또는 감소 (일부 감소, 상당한 감소, 거의 완전한 감소 및 완전한 감소 포함), 해결 또는 예방 (일시적이거나 영구적인 것)을 의미한다.

[0046] "유닛(Unit)" 또는 "U"는 시중에서 구입가능한 보툴리눔 신경독소 유형 A의 유닛과 동등한 신경근 차단 효과를 가지도록 표준화된 활성 BoNT의 양을 의미한다.

[0047] 신경독소 조성물

[0048] 본원에서 개시되는 실시양태들은 신경독소 조성물, 예를 들면 속성-작용 신경독소 조성물, 예컨대 보툴리눔 유형 E 조성물을 포함한다. 이와 같은 신경독소는 임의의 제약상 허용되는 형태인 어떠한 제약상 허용되는 제제로도 제제화될 수 있다. 상기 신경독소는 또한 임의의 제조자에 의해 공급되는 어떠한 제약상 허용되는 형태로도 사용될 수 있다.

[0049] 본원에서 개시되는 실시양태들은 신경독소 조성물, 예를 들면 속성-회복 신경독소를 포함한다. 이와 같은 신경독소는 임의의 제약상 허용되는 형태인 어떠한 제약상 허용되는 제제로도 제제화될 수 있다. 상기 신경독소는 또한 임의의 제조자에 의해 공급되는 어떠한 제약상 허용되는 형태로도 사용될 수 있다.

[0050] 본원에서 개시되는 실시양태들은 다수의 신경독소들을 포함할 수 있다. 예를 들어, 실시양태에서, 개시되는 조성물은 두 가지 유형의 신경독소, 예를 들면 두 가지 유형의 보툴리눔 신경독소, 예컨대 속성-작용 및 저속-작용 신경독소, 예를 들면 유형 E 및 유형 A를 포함할 수 있다. 실시양태에서, 개시되는 조성물은 보툴리눔 신경독소의 단편, 예를 들면 50 kDa 경쇄 (LC)를 포함할 수 있다.

[0051] 상기 신경독소는 *클로스트리듐* 박테리움에 의해, 예컨대 *클로스트리듐 보툴리눔, 클로스트리듐 부티리쿰* 또는 *클로스트리듐 베라티 박테리움*에 의해 제조될 수 있다. 또한, 신경독소는 변형된 신경독소; 즉 자연 또는 야생형 신경독소와 비교하였을 때 그의 아미노산들 중 적어도 하나가 결실, 변형 또는 치환된 신경독소일 수 있다. 또한, 신경독소는 재조합으로 생성된 신경독소, 또는 그의 유도체 또는 단편일 수 있다.

[0052] 실시양태에서, 개시되는 유형 E 조성물은 유형 A와 비교하여 40 %의 아미노산 상동성을 가지는데, 이들은 디술피드 결합에 의해 연결된 100 kDa 중쇄 (HC) 및 50 kDa 경쇄 (LC)의 2개 사슬로 구성되는 동일한 기본 도메인 구조를 공유한다 (문헌 [Whelan 1992]). 상기 HC는 수용체 결합 도메인 및 전위 도메인을 함유하는 반면, LC는 시냅토좀-연관 단백질 (SNAP) 효소 활성을 보유한다. 상기 도메인 구조는 모든 보툴리눔 신경독소 혈청형들에 의해 공유되는 동일한 구조이다.

[0053] 개시되는 실시양태에서, 신경독소는 단위 투약 형태로 제제화되는데; 예를 들면 그것은 바이알 중 멸균 용액으로서, 또는 주사용 식염수와 같은 적합한 비히클과 재구성하기 위한 동결건조 분말이 들어있는 바이알 또는 사세(sachet)로서 제공될 수 있다.

[0054] 실시양태에서, 보툴리눔 독소는 식염수, 그리고 독소를 안정화하고 비-특이적 흡착을 통한 손실을 최소화하는 저온살균된 인간 혈청 알부민을 함유하는 용액 중에 제제화된다. 상기 용액은 멸균여과되고 (0.2 μ 필터), 개별 바이알에 충전된 다음, 진공-건조됨으로써 멸균 동결건조 분말을 제공할 수 있다. 사용시, 분말은 멸균된 비-보존 정상 식염수 (주사용의 소듐 클로라이드 0.9 %)의 첨가에 의해 재구성될 수 있다.

[0055] 실시양태에서, 보툴리눔 유형 E는 pH 6.0에서 0.03 M 소듐 포스페이트, 0.12 M 소듐 클로라이드 및 1 mg/mL 인간 혈청 알부민 (HSA) 중 20 ng/mL의 5-mL 바이알 공칭 농도를 가지는 주사용 멸균 용액 중으로 공급된다.

[0056] 실시양태에서, 보툴리눔 유형 E는 pH 6.0에서 0.03 M 소듐 포스페이트, 0.12 M 소듐 클로라이드 및 1 mg/mL HSA 중 10 ng/mL의 5-mL 바이알 공칭 농도를 가지는 주사용 멸균 용액 중으로 공급된다.

[0057] 실시양태에서, 보툴리눔 유형 E는 pH 6.0에서 0.03 M 소듐 포스페이트, 0.12 M 소듐 클로라이드 및 1 mg/mL HSA 중 5 ng/mL의 5-mL 바이알 공칭 농도를 가지는 주사용 멸균 용액 중으로 공급된다.

[0058] 실시양태에서, 보툴리눔 유형 E는 pH 6.0에서 0.03 M 소듐 포스페이트, 0.12 M 소듐 클로라이드 및 1 mg/mL HSA 중 1 ng/mL의 5-mL 바이알 공칭 농도를 가지는 주사용 멸균 용액 중으로 공급된다.

[0059] 조성물이 보툴리눔 유형 E와 같은 단일 유형의 신경독소만을 함유할 수도 있지만, 개시되는 조성물은 강화된 장애 치료 효과를 제공할 수 있는 2종 이상 유형의 신경독소를 포함할 수 있다. 예를 들면, 환자에게 투여되는 조성물은 보툴리눔 유형 A 및 E를 포함할 수 있다. 2종의 서로 다른 신경독소를 함유하는 단일 조성물을 투여하는 것은 원하는 치료 효과를 여전히 달성하면서도 단일 신경독소가 환자에게 투여되는 경우에 비해 각 신경독소의 유효 농도가 더 낮게 되는 것을 가능하게 할 수 있다. 환자에게 투여되는 조성물은 또한 신경독소 또는 신경독소들과의 조합으로써 단백질 수용체 또는 이온 채널 조절인자와 같은 다른 제약상 활성인 성분을 함유할 수 있다. 이러한 조절인자는 여러 뉴런들 사이의 신경전달의 감소에 기여할 수 있다. 예를 들면, 조성물은 $GABA_A$ 수용체에 의해 매개되는 억제 효과를 강화하는 감마 아미노부티르산 (GABA) 유형 A 수용체 조절인자를 함유할 수 있다. $GABA_A$ 수용체는 세포 멤브레인을 횡단하는 전류 흐름을 효과적으로 단락시키는 것(shunting)에 의해 뉴런 활성을 억제한다. $GABA_A$ 수용체 조절인자는 $GABA_A$ 수용체의 억제 효과를 강화함으로써 뉴런으로부터의 전기 또는 화학적 신호 전달을 감소시킬 수 있다. $GABA_A$ 수용체 조절인자의 예에는 벤조디아제핀, 예컨대 디아제팜, 옥사크세팜, 로라제팜, 프라제팜, 알프라졸람, 할라제아팜, 클로르디아즈에폭시드 및 클로르아제페이트가 포함된다. 조성물은 또한 글루타메이트 수용체에 의해 매개되는 흥분 효과를 감소시키는 글루타메이트 수용체 조절인자를 함유할 수 있다. 글루타메이트 수용체 조절인자의 예에는 AMPA, NMDA 및/또는 카이네이트 유형의 글루타메이트 수용체를 통한 전류 흐름을 억제하는 작용제들이 포함된다. 조성물은 또한 항정신병제, 노르에피네프린 수용체 및/또는 세로토닌 수용체와 같은 도파민 수용체들을 조절하는 작용제를 포함할 수 있다. 조성물은 또한 전압 개폐식 칼슘 채널, 칼륨 채널 및/또는 소듐 채널을 통한 이온 흐름에 영향을 주는 작용제를 포함할 수 있다. 예컨대, 개시되는 실시양태에서 사용되는 조성물은 신경전달을 감소시킬 수 있는 이온 채널 수용체 조절인자에 더하여, 보툴리눔 독소와 같은 1종 이상의 신경독소를 포함할 수 있다.

[0060] 사용 방법

[0061] 본원에서 개시되는 방법은 환자에의 속성-작용 신경독소의 투여를 포함할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 상기 신경독소는 보툴리눔 유형 E이다.

[0062] 본원에서 개시되는 방법은 환자에의 속성-회복 신경독소의 투여를 포함할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 상기 신경독소는 보툴리눔 유형 E이다.

[0063] 본원에서 개시되는 조성물을 투여하기 전에, 치료 부위의 해부구조가 신중하게 고려된다. 예를 들면, 실시양태

에서, 치료 목표는 알려져 있는 경우 최고의 신경근 연접부 농도를 가지는 영역에 주사하는 것이다. 예를 들어, 근육내 투여의 경우, 근육에 주사하기 전에, 해당 움직임 범위에 걸쳐 근육을 위치시키고 바늘 단부의 결과적인 움직임을 관찰하는 것에 의해 근육에서의 바늘의 위치가 확인될 수 있다. 환자의 연령, 주사될 부위의 수 및 구체적인 환자의 요구에 따라, 일반 마취, 국소 마취 및 진정이 사용된다. 원하는 결과를 달성하기 위하여, 하나를 초과하는 주사 및/또는 주사 부위가 필요할 수도 있다. 또한, 주사될 근육에 따라, 일부 주사는 근전도검사기에 의해 안내되는 미세 중공 테플론(TEFLON)®-코팅 바늘의 사용을 필요로 할 수 있다.

[0064] 개시되는 조성물의 투여는 예를 들면 하기 골격근들, 예컨대 후두전두근, 비근, 구륜근, 구각하제근, 광경근, 흉골설골근, 전방거근, 복직근, 외복사근, 대퇴근막긴장근, 상완요골근, 장골근, 대요근, 치골근, 장수내전근, 봉공근, 박근, 외측광근, 대퇴직근, 중간광근, 대퇴사두근의 힘줄, 슬개골, 비복근, 가자미근, 경골, 장비골근, 전경골, 무릎 인대, 장경대, 소지구근, 무지구근, 자쪽손목굽힘근, 표재지굴근, 장수장근, 노쪽손목굽힘근, 상완요골근, 원형회내근, 상완근, 상완이두근, 상완삼두근, 대흉근, 삼각근, 승모근, 흉쇄유돌근, 교근, 안륜근, 관자근, 두개표근 건막, 대원근, 지신근, 자쪽손목폄근, 주근, 장무지외전근, 족척근, 종골 건, 가자미근, 대내전근, 대둔근, 중둔근, 광배근, 극내근(intraspinatus) 및 이들의 조합 등 중 1종 이상에의, 또는 그 부근에의 주사를 포함할 수 있다.

[0065] 개시되는 조성물의 투여는 예를 들면 하기 신경들, 예컨대 액와 신경, 횡경막 신경, 척수 신경절, 척수, 교감 신경절 사슬, 음부 신경, 총수장측지 신경, 척골 신경, 척골 신경의 심지, 좌골 신경, 종아리 신경, 경골 신경, 두렁 신경, 골간 신경, 표재 종아리 신경, 중간 발등 피부 신경, 내측 족척 신경, 내측 발등 피부 신경, 깊은 종아리 신경, 경골 신경의 근지, 두렁 신경의 슬개골간 분지, 온종아리 신경, 대퇴 신경의 근지, 대퇴 신경의 전방 피부 분지, 좌골 신경의 근지, 대퇴 신경, 서혜부, 종사, 장골하복, 폐쇄근, 척골, 요골, 폐쇄근, 요골, 늑골하, 늑간, 늑간의 후방 분지, 늑간의 내측 피부 분지, 무스큘라니어스(musculaneous), 삼각근, 미주, 인두얼기, 쇄골상, 안면, 이개측두, 이들의 조합 등 중 1종 이상에의, 또는 그 부근에의 주사를 포함할 수 있다.

[0066] 개시되는 조성물의 투여에 적합한 평활근은 혈관의 벽, 위의 벽, 요관, 장, 대동맥 (혈관 중간막 층), 눈의 홍채, 전립선, 위장관로, 기도, 소동맥, 세동맥, 생식관로 (양쪽 성별), 정맥, 신장의 사구체 (혈관사이 세포로 지칭됨), 방광, 자궁, 피부의 입모근, 섬모체근, 조임근, 기관, 담관 등 중 어느 것을 포함할 수 있다.

[0067] 개시되는 방법하에서의 주사의 빈도 및 양은 치료되는 구체적인 영역의 특성 및 위치를 기준으로 결정될 수 있다. 그러나, 어떤 경우에는, 최적의 결과를 달성하기 위하여 반복 또는 보충 주사가 요구될 수 있다. 구체적인 각 경우에 있어서의 주사의 빈도 및 양은 관련 기술분야 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.

[0068] 실시양태에서, 속성 작용 신경독소의 투여는 수술 시술 전에 수행된다. 실시양태에서, 투여는 예를 들면 시술 전 36시간 이내, 시술 전 24시간 이내, 시술 전 22시간 이내, 시술 전 20시간 이내, 시술 전 18시간 이내, 시술 전 16시간 이내, 시술 전 14시간 이내, 시술 전 12시간 이내, 시술 전 11시간 이내, 시술 전 10시간 이내, 시술 전 9시간 이내, 시술 전 8시간 이내, 시술 전 7시간 이내, 시술 전 6시간 이내, 시술 전 5시간 이내, 시술 전 4시간 이내, 시술 전 3시간 이내, 시술 전 2시간 이내, 시술 전 60분 이내, 시술 전 50분 이내, 시술 전 40분 이내, 시술 전 30분 이내, 시술 전 20분 이내, 시술 전 10분 이내, 시술 전 5분 이내, 시술 전 2분 이내 등에 수행된다.

[0069] 실시양태에서, 속성 작용 신경독소의 투여는 수술 시술 전에 수행된다. 실시양태에서, 투여는 예를 들면 시술 전 36시간 이상, 시술 전 24시간 이상, 시술 전 22시간 이상, 시술 전 20시간 이상, 시술 전 18시간 이상, 시술 전 16시간 이상, 시술 전 14시간 이상, 시술 전 12시간 이상, 시술 전 11시간 이상, 시술 전 10시간 이상, 시술 전 9시간 이상, 시술 전 8시간 이상, 시술 전 7시간 이상, 시술 전 6시간 이상, 시술 전 5시간 이상, 시술 전 4시간 이상, 시술 전 3시간 이상, 시술 전 2시간 이상, 시술 전 60분 이상, 시술 전 50분 이상, 시술 전 40분 이상, 시술 전 30분 이상, 시술 전 20분 이상, 시술 전 10분 이상, 시술 전 5분 이상, 시술 전 2분 이상 등에 수행된다.

[0070] 실시양태에서, 속성 작용 신경독소의 투여는 수술 시술과 동시에 수행된다.

[0071] 실시양태에서, 속성 작용 신경독소의 투여는 수술 시술 후에 수행된다. 예를 들면, 투여는 시술 후 1분 이내, 시술 후 2분 이내, 시술 후 3분 이내, 시술 후 4분 이내, 시술 후 5분 이내, 시술 후 6분 이내, 시술 후 7분 이내, 시술 후 8분 이내, 시술 후 9분 이내, 시술 후 10분 이내, 시술 후 20분 이내, 시술 후 30분 이내, 시술 후 40분 이내, 시술 후 50분 이내, 시술 후 60분 이내, 시술 후 90분 이내, 시술 후 2시간 이내, 시술 후 3시간 이내, 시술 후 4시간 이내, 시술 후 5시간 이내, 시술 후 6시간 이내, 시술 후 7시간 이내, 시술 후 8시간 이내,

시술 후 9시간 이내, 시술 후 10시간 이내, 시술 후 11시간 이내, 시술 후 12시간 이내 등에 수행될 수 있다.

[0072] 본원에서 개시되는 방법은 최초 투여 후의 환자에의 속성-작용 신경독소 보충 투여를 포함할 수 있다. 보충 투여를 포함하는 실시양태는 추가로 선행 신경독소 투여의 결과에 대한 의사 또는 환자 평가를 포함할 수 있다. 그와 같은 평가는 예를 들면, 사진, 스캐닝 등의 사용을 포함할 수 있다.

[0073] 실시양태에서, 최초 신경독소 투여의 결과 평가는 예를 들면 최초 투여 6시간, 최초 투여 8시간, 최초 투여 10시간, 최초 투여 12시간, 최초 투여 14시간, 최초 투여 16시간, 최초 투여 18시간, 최초 투여 24시간, 최초 투여 30시간, 최초 투여 36시간, 최초 투여 42시간, 최초 투여 48시간, 최초 투여 54시간, 최초 투여 60시간, 최초 투여 66시간, 최초 투여 72시간, 최초 투여 78시간, 최초 투여 84시간, 최초 투여 90시간, 최초 투여 96시간, 최초 투여 102시간, 최초 투여 108시간, 최초 투여 114시간, 최초 투여 120시간, 최초 투여 1주, 최초 투여 2주, 최초 투여 3주, 최초 투여 4주, 최초 투여 5주, 최초 투여 6주, 최초 투여 7주, 최초 투여 8주, 최초 투여 9주, 최초 투여 10주, 최초 투여 11주, 최초 투여 12주 등 이내에 수행될 수 있다.

[0074] 보충 투여를 포함하는 실시양태에서, 보충 투여분의 투여는 예를 들면 평가 6시간, 평가 8시간, 평가 10시간, 평가 12시간, 평가 14시간, 평가 16시간, 평가 18시간, 평가 24시간, 평가 30시간, 평가 36시간, 평가 42시간, 평가 48시간, 평가 54시간, 평가 60시간, 평가 66시간, 평가 72시간, 평가 78시간, 평가 84시간, 평가 90시간, 평가 96시간, 평가 102시간, 평가 108시간, 평가 114시간, 평가 120시간, 평가 1주, 평가 2주, 평가 3주, 평가 4주, 평가 5주, 평가 6주, 평가 7주, 평가 8주, 평가 9주, 평가 10주, 평가 11주, 평가 12주 등 이내에 수행될 수 있다.

[0075] 예를 들어 실시양태에서, 보충 투여는 예를 들면 최초 투여 6시간, 최초 투여 8시간, 최초 투여 10시간, 최초 투여 12시간, 최초 투여 14시간, 최초 투여 16시간, 최초 투여 18시간, 최초 투여 24시간, 최초 투여 30시간, 최초 투여 36시간, 최초 투여 42시간, 최초 투여 48시간, 최초 투여 54시간, 최초 투여 60시간, 최초 투여 66시간, 최초 투여 72시간, 최초 투여 78시간, 최초 투여 84시간, 최초 투여 90시간, 최초 투여 96시간, 최초 투여 102시간, 최초 투여 108시간, 최초 투여 114시간, 최초 투여 120시간, 최초 투여 1주, 최초 투여 2주, 최초 투여 3주, 최초 투여 4주, 최초 투여 5주, 최초 투여 6주, 최초 투여 7주, 최초 투여 8주, 최초 투여 9주, 최초 투여 10주, 최초 투여 11주, 최초 투여 12주 등 이내에 수행될 수 있다.

[0076] 본원에서 개시되는 방법은 (예를 들면 속성-작용 신경독소를 사용하여) 속성-발현(rapid-onset) 효과를 제공할 수 있다. 예를 들면, 개시되는 실시양태는 예컨대 투여 후 30분, 투여 후 45분, 투여 후 60분, 투여 후 75분, 투여 후 90분, 투여 후 2시간, 투여 후 3시간, 투여 후 4시간, 투여 후 5시간, 투여 후 6시간, 투여 후 7시간, 투여 후 8시간, 투여 후 9시간, 투여 후 10시간, 투여 후 11시간, 투여 후 12시간, 투여 후 13시간, 투여 후 14시간, 투여 후 15시간, 투여 후 16시간, 투여 후 17시간, 투여 후 18시간, 투여 후 19시간, 투여 후 20시간, 투여 후 21시간, 투여 후 22시간, 투여 후 23시간, 투여 후 24시간, 투여 후 30시간, 투여 후 36시간, 투여 후 42시간, 투여 후 48시간, 투여 후 3일, 투여 후 4일, 투여 후 5일, 투여 후 6일, 투여 후 7일, 투여 후 8일, 투여 후 9일, 투여 후 10일, 투여 후 11일, 투여 후 12일 등 이내에 가시적인 미용 효과를 제공할 수 있다.

[0077] 본원에서 개시되는 방법은 (예를 들면 속성-회복 신경독소를 사용하여) 더 짧은 처방(direction)의 효과를 제공할 수 있다. 예를 들면, 개시되는 실시양태는 예컨대 투여 후 3일, 투여 후 4일, 투여 후 5일, 투여 후 6일, 투여 후 7일, 투여 후 8일, 투여 후 9일, 투여 후 10일, 투여 후 11일, 투여 후 12일, 투여 후 13일, 투여 후 14일, 투여 후 15일, 투여 후 16일, 투여 후 17일, 투여 후 18일, 투여 후 19일, 투여 후 20일, 투여 후 21일, 투여 후 22일, 투여 후 23일, 투여 후 24일, 투여 후 25일, 투여 후 26일, 투여 후 27일, 투여 후 28일, 투여 후 29일, 투여 후 30일, 투여 후 45일, 투여 후 60일, 투여 후 75일, 투여 후 90일, 투여 후 105일 등 이내에 진정되는 가시적 미용 효과를 제공할 수 있다.

[0078] 부작용이 보툴리눔 주사와 연관될 수 있다. 개시되는 실시양태는 통상적인 신경독소 치료에 비해 더 적은 부작용 또는 더 짧은 기간의 부작용을 초래하는 신경독소 치료를 제공할 수 있다.

[0079] 예를 들면, 개시되는 실시양태는 더 적은 (또는 기간이 더 짧은) 복시 또는 시력 불선명, 눈꺼풀 마비 (대상체가 계속 눈꺼풀을 들어올려 개방할 수 없음), 안면 근육 운동의 상실, 쉰소리, 방광 조절력의 상실, 호흡곤란, 연하의 어려움, 언어 장애, 사망 등의 사례를 초래할 수 있다.

[0080] 본 발명의 방법은 보통 노화, 환경 노출, 체중 감량, 분만, 손상, 수술 또는 이들의 조합의 결과인 미용상 요철의 치료에 특히 적합하다. 노화 및 환경 노출은 종종 피부의 다양한 위치에서 주름을 야기한다. 반면, 체중 감량 및 분만은 종종 피부의 다양한 위치, 특히 복부, 하체 영역 및 다리에서 신장 흔적(stretch mark)을 야기

한다. 손상 및 수술은 종종 손상 및 수술 영역에 흉터를 초래한다. 개시되는 방법에 의한 치료에 적합한 구체적인 외형 결함에는 미간 주름, 이마 주름, 주름, 눈가 주름, 광대 주름, 신장 흔적, 상처, 사고, 교상, 수술 등이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명에 따른 치료에 특히 적합한 것은 눈, 뺨, 코, 입술, 이마 및 목과 같은 영역의 외형 결함이다.

[0081] 또한, 개시되는 실시양태는 더욱 확실한 기간을 가지는 미용상의 결과를 환자에게 제공할 수 있다. 예를 들어, 더 길게 작용하는 신경독소에서 효과 기간의 20 % 가변성은 유효 기간에 있어서의 1개월의 차이로 이어질 수 있다. 개시되는 속성-회복 신경독소를 사용하면, 이와 같은 20 %의 가변성은 유효 기간의 훨씬 덜 급격한 차이를 산출한다.

[0082] 속성-작용 신경독소의 보충 투여는 앞선 미용상 신경독소 투여를 효과적으로 수정하거나 강화할 수 있다. 예를 들어, 본원에서 개시되는 방법은 앞선 투여로부터의 비균일한 미용상의 결과를 바로잡거나, 앞선 투여의 미용 효과를 증가시키거나, 또는 비 속성-작용 신경독소를 사용하여 달성되는 것과 비교하였을 때 결과의 발현을 촉진하기 위한 보충 투여를 포함할 수 있다.

[0083] 개시되는 속성-작용 신경독소 조성물은 바늘 또는 무바늘 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은 개체에게 조성물을 피하 주사하는 것을 포함한다. 예를 들면, 투여는 약 30 게이지 이하의 바늘을 통하여 조성물을 주사하는 것을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 방법은 보툴리눔 독소 유형 E를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0084] 조성물의 주사는 주사기, 카테터, 바늘 및 기타 주사 수단에 의해 수행될 수 있다. 주사는 비제한적으로 안면, 목, 몸통, 팔, 손, 다리 및 발을 포함하여 치료를 필요로 하는 포유동물 신체의 어떠한 영역에도 수행될 수 있다. 주사는 표피, 진피, 지방, 근육 또는 피하 층과 같은 특정 영역의 임의 위치에 대한 것일 수 있다.

[0085] 개시되는 방법하에서의 주사의 빈도 및 양은 치료되는 구체적인 미용상 요철의 특성 및 위치를 기준으로 결정될 수 있다. 그러나, 어떤 경우에는, 최적의 결과를 달성하기 위하여 반복 주사가 요구될 수 있다. 구체적인 각 경우에 있어서의 주사의 빈도 및 양은 관련 기술분야 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.

[0086] 투여 경로 및 투약량의 예가 제공되기는 하지만, 적절한 투여 경로 및 투약량은 일반적으로 주치의에 의해 건별 기준으로 결정된다. 그와 같은 결정은 관련 기술분야 통상의 기술자에게는 일상적인 것이다. 예를 들면, 개시되는 본 발명에 따른 *클로스트리듐* 신경독소의 투여를 위한 경로 및 투약량은 선택된 신경독소의 용해도 특징은 물론 치료되는 미용상 이상의 강도 및 범위와 같은 기준을 바탕으로 선택될 수 있다.

[0087] 속성-작용 신경독소는 약 10^{-3} U/kg 내지 약 35 U/kg 체중의 양으로 투여될 수 있다. 실시양태에서, 신경독소는 약 10^{-2} U/kg 내지 약 25 U/kg의 양으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 신경독소는 약 10^{-1} U/kg 내지 약 15 U/kg의 양으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 신경독소는 약 1 U/kg 내지 약 10 U/kg의 양으로 투여된다. 많은 사례에서, 약 1 유닛 내지 약 500 유닛의 보툴리눔 유형 E와 같은 신경독소의 투여가 효과적인 치료적 경감을 제공한다. 일 실시양태에서는 약 5 유닛 내지 약 200 유닛의 보툴리눔 유형 E와 같은 신경독소가 사용될 수 있으며, 또 다른 실시양태에서는 약 10 유닛 내지 약 100 유닛의 보툴리눔 유형 E와 같은 신경독소가 근육과 같은 표적 조직에 국소적으로 투여될 수 있다.

[0088] 실시양태에서, 투여는 신경독소 약 4 유닛, 또는 신경독소 약 5 유닛, 또는 신경독소 약 6 유닛, 또는 신경독소 약 7 유닛, 또는 신경독소 약 8 유닛, 또는 신경독소 약 10 유닛, 또는 신경독소 약 15 유닛, 또는 신경독소 약 20 유닛, 또는 신경독소 약 30 유닛, 또는 신경독소 약 40 유닛, 또는 신경독소 약 50 유닛, 또는 신경독소 약 60 유닛, 또는 신경독소 약 70 유닛, 또는 신경독소 약 80 유닛, 또는 신경독소 약 90 유닛, 또는 신경독소 약 100 유닛, 또는 신경독소 약 110 유닛, 또는 신경독소 약 120 유닛, 또는 신경독소 약 130 유닛, 또는 신경독소 약 140 유닛, 또는 신경독소 약 150 유닛, 또는 신경독소 약 160 유닛, 또는 신경독소 약 170 유닛, 또는 신경독소 약 180 유닛, 또는 신경독소 약 190 유닛, 또는 신경독소 약 200 유닛, 또는 신경독소 약 210 유닛, 또는 신경독소 약 220 유닛, 또는 신경독소 약 230 유닛, 또는 신경독소 약 240 유닛, 또는 신경독소 약 250 유닛, 또는 신경독소 약 260 유닛, 또는 신경독소 약 270 유닛, 또는 신경독소 약 280 유닛, 또는 신경독소 약 290 유닛, 또는 신경독소 약 290 유닛, 또는 신경독소 약 300 유닛, 또는 신경독소 약 310 유닛, 또는 신경독소 약 320 유닛, 또는 신경독소 약 330 유닛, 또는 신경독소 약 340 유닛, 또는 신경독소 약 350 유닛, 또는 신경독소 약 360 유닛, 또는 신경독소 약 370 유닛, 또는 신경독소 약 380 유닛, 또는 신경독소 약 390 유닛, 또는 신경독소 약 400 유닛, 또는 신경독소 약 410 유닛, 또는 신경독소 약 420 유닛, 또는 신경독소 약 430 유닛, 또는 신경독소 약 440 유닛, 또는 신경독소 약 450 유닛, 또는 신경독소 약 460 유닛, 또는 신경독소 약 470 유닛,

또는 신경독소 약 480 유닛, 또는 신경독소 약 490 유닛, 또는 신경독소 약 500 유닛 등의 투여량을 포함할 수 있다.

[0089] 실시양태에서, 투여는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 4 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 5 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 6 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 7 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 8 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 10 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 15 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 20 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 30 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 40 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 50 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 60 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 70 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 80 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 90 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 100 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 110 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 120 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 130 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 140 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 150 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 160 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 170 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 180 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 190 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 200 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 210 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 220 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 230 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 240 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 250 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 260 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 270 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 280 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 290 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 290 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 300 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 310 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 320 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 330 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 340 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 350 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 360 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 370 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 380 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 390 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 400 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 410 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 420 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 430 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 440 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 450 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 460 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 470 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 480 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 490 유닛, 또는 보툴리눔 유형 E 신경독소 약 500 유닛 등의 투여량을 포함할 수 있다.

[0090] 본원에서 개시되는 것은 신경독소 투약량을 표현하고 신경독소 투약량을 전달하기 위한 방법이다. 실시양태에서, 투약량은 단백질 양, 예를 들면 나노그램 (ng)으로 표현된다. 실시양태에서, 신경독소는 보툴리눔 독소를 포함할 수 있다.

[0091] 본원에서 개시되는 방법은 환자에의 신경독소, 예를 들면 속성-작용 신경독소의 투여를 포함할 수 있으며, 여기서 신경독소의 투약량은 단백질 양, 예를 들면 투여 당 단백질 양으로 표현된다. 실시양태에서, 상기 속성-작용 신경독소는 보툴리눔 독소, 예를 들면 보툴리눔 유형 E이다.

[0092] 실시양태에서, 신경독소의 투여량은 단백질 양 또는 농도로 표현된다. 예를 들어, 실시양태에서, 신경독소는 약 .2 ng 내지 20 ng의 양으로 투여될 수 있다. 실시양태에서, 신경독소는 약 .3 ng 내지 19 ng, 약 .4 ng 내지 18 ng, 약 .5 ng 내지 17 ng, 약 .6 ng 내지 16 ng, 약 .7 ng 내지 15 ng, 약 .8 ng 내지 14 ng, 약 .9 ng 내지 13 ng, 약 1.0 ng 내지 12 ng, 약 1.5 ng 내지 11 ng, 약 2 ng 내지 10 ng, 약 5 ng 내지 7 ng 등의 양으로 근육과 같은 표적 조직에 투여된다.

[0093] 실시양태에서, 투여는 5 내지 7 ng, 7 내지 9 ng, 9 내지 11 ng, 11 내지 13 ng, 13 내지 15 ng, 15 내지 17 ng, 17 내지 19 ng 등의 총 투여량을 포함할 수 있다.

[0094] 실시양태에서, 투여는 5 ng 이하, 6 ng 이하, 7 ng 이하, 8 ng 이하, 9 ng 이하, 10 ng 이하, 11 ng 이하, 12 ng 이하, 13 ng 이하, 14 ng 이하, 15 ng 이하, 16 ng 이하, 17 ng 이하, 18 ng 이하, 19 ng 이하, 20 ng 이하 등의 총 투여량을 포함할 수 있다.

[0095] 실시양태에서, 투여는 5 ng 이상, 6 ng 이상, 7 ng 이상, 8 ng 이상, 9 ng 이상, 10 ng 이상, 11 ng 이상, 12 ng 이상, 13 ng 이상, 14 ng 이상, 15 ng 이상, 16 ng 이상, 17 ng 이상, 18 ng 이상, 19 ng 이상, 20 ng 이상 등의 총 투여량을 포함할 수 있다.

[0096] 실시양태에서, 투여는 대략 신경독소 0.1 ng, 신경독소 0.2 ng, 신경독소 0.3 ng, 신경독소 0.4 ng, 신경독소 0.5 ng, 신경독소 0.6 ng, 신경독소 0.7 ng, 신경독소 0.8 ng, 신경독소 0.9 ng, 신경독소 1.0 ng, 신경독소

1.1 ng, 신경독소 1.2 ng, 신경독소 1.3 ng, 신경독소 1.4 ng, 신경독소 1.5 ng, 신경독소 1.6 ng, 신경독소 1.7 ng, 신경독소 1.8 ng, 신경독소 1.9 ng, 신경독소 2.0 ng, 신경독소 2.1 ng, 신경독소 2.2 ng, 신경독소 2.3 ng, 신경독소 2.4 ng, 신경독소 2.5 ng, 신경독소 2.6 ng, 신경독소 2.7 ng, 신경독소 2.8 ng, 신경독소 2.9 ng, 신경독소 3.0 ng, 신경독소 3.1 ng, 신경독소 3.2 ng, 신경독소 3.3 ng, 신경독소 3.4 ng, 신경독소 3.5 ng, 신경독소 3.6 ng, 신경독소 3.7 ng, 신경독소 3.8 ng, 신경독소 3.9 ng, 신경독소 4.0 ng, 신경독소 4.1 ng, 신경독소 4.2 ng, 신경독소 4.3 ng, 신경독소 4.4 ng, 신경독소 4.5 ng, 신경독소 5 ng, 신경독소 6 ng, 신경독소 7 ng, 신경독소 8 ng, 신경독소 9 ng, 신경독소 10 ng, 신경독소 11 ng, 신경독소 12 ng, 신경독소 13 ng, 신경독소 14 ng, 신경독소 15 ng, 신경독소 16 ng, 신경독소 17 ng, 신경독소 18 ng, 신경독소 19 ng, 신경독소 20 ng 등의 총 투여량을 포함할 수 있다.

[0097] 실시양태에서, 투여는 예를 들면 대략 보툴리눔 유형 E 신경독소 0.1 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 0.2 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 0.3 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 0.4 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 0.5 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 0.6 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 0.7 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 0.8 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 0.9 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 1.0 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 1.1 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 1.2 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 1.3 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 1.4 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 1.5 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 1.6 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 1.7 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 1.8 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 1.9 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 2.0 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 2.1 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 2.2 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 2.3 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 2.4 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 2.5 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 2.6 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 2.7 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 2.8 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 2.9 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 3.0 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 3.1 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 3.2 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 3.3 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 3.4 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 3.5 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 3.6 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 3.7 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 3.8 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 3.9 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 4.0 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 4.1 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 4.2 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 4.3 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 4.4 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 4.5 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 5 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 6 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 7 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 8 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 9 ng, 보툴리눔 유형 E 신경독소 10 ng 등의 주사 당 투여량을 포함할 수 있다.

[0098] 그러나 궁극적으로, 투여되는 독소의 양 및 그의 투여 빈도 둘 다는 치료를 담당하는 의사의 재량하에 있게 되며, 독소에 의해 야기되는 안전성 문제 및 효과에 준하게 된다.

[0099] 본원에서 기술되는 실시양태에서는, 특정 시간 기간에 걸쳐 예정된 속도로 생체 내에 신경독소를 전달하기 위하여 조절 방출 시스템이 사용될 수 있다. 일반적으로, 방출 속도는 시스템의 설계에 의해 결정되는데, pH와 같은 환경적 조건과는 크게 관계가 없을 수 있다. 수년의 기간에 걸쳐 약물을 전달할 수 있는 조절 방출 시스템이 알려져 있다. 반대로, 지속 방출 시스템은 통상적으로 24시간 이하 이내에 약물을 전달하며, 환경적 인자들이 방출 속도에 영향을 줄 수 있다. 예컨대, 이식된 조절 방출 시스템 ("이식물")으로부터의 신경독소의 방출 속도는 캐리어 이식물 재료 및 약물 자체의 물리화학적 특성의 함수이다. 통상적으로, 이식물은 숙주 반응을 적게 도출하거나 도출하지 않는 불활성 재료로 구성된다.

[0100] 조절 방출 시스템은 캐리어에 도입되는 신경독소로 구성될 수 있다. 상기 캐리어는 중합체 또는 바이오-세라믹 (bio-ceramic) 재료일 수 있다. 조절 방출 시스템은 환자 신체의 선택된 위치에 주사, 삽입 또는 이식되어 장기간 동안 거기에 체류할 수 있는데, 그 동안 원하는 치료 효능을 제공하는 방식 및 농도로 이식물에 의해 신경독소가 방출된다.

[0101] 중합체 재료는 확산, 화학 반응 또는 용매 활성화는 물론, 자기, 초음파 또는 온도 변화 인자들에 의한 영향으로 인하여 신경독소를 방출할 수 있다. 확산은 저장소 또는 매트릭스로부터의 것일 수 있다. 화학적 조절은 중합체 분해 또는 중합체로부터의 약물의 절단으로 인한 것일 수 있다. 용매 활성화는 중합체의 팽창 또는 삼투 효과와 연관될 수 있다.

[0102] 이식물은 메틸렌 클로라이드에 용해된 적합한 중합체의 용액에 원하는 양의 안정화된 신경독소를 혼합하는 것에 의해 제조될 수 있다. 용액은 실온에서 제조될 수 있다. 다음에, 페트리 접시(Petri dish)로 용액이 전달된 후, 진공 건조기에서 메틸렌 클로라이드가 증발될 수 있다. 원하는 이식물 크기 및 그에 따른 도입 신경독소의 양에 따라, 적합한 양의 건조된 신경독소 도입 이식물이 몰드에서 약 8000 p.s.i.로 5초 동안 또는 3000 p.s.i.로 17초 동안 압축됨으로써 신경독소를 봉입하고 있는 이식물 디스크가 형성된다.

[0103] 바람직하게는, 사용되는 이식물 재료는 실질적으로 비-독성, 비-발암성 및 비-면역원성이다. 적합한 이식물 재료에는 폴리(2-히드록시 에틸 메타크릴레이트) (p-HEMA), 폴리(N-비닐 피롤리돈) (p-NVP)+, 폴리(비닐 알콜) (PVA), 폴리(아크릴산) (PM), 폴리디메틸 실록산 (PDMS), 에틸렌-비닐 아세테이트(EVAc) 공중합체, 폴리비닐피롤리돈/메틸아크릴레이트 공중합체, 폴리메틸메타크릴레이트 (PMMA), 폴리(락트산) (PLA), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리무수물, 폴리(오르소 에스테르), 콜라겐 및 셀룰로스계 유도체 및 바이오세라믹, 예컨대 히드록시아파타이트 (HPA), 트리칼슘 포스페이트 (TCP) 및 알리미노칼슘 포스페이트 (ALCAP)와 같은 중합체들이 포함된다. 락트산, 글리콜산 및 콜라겐은 생분해성 이식물을 제조하는 데에 사용될 수 있다.

[0104] 이식물 재료는 생분해성 또는 생체침식성일 수 있다. 생체침식성 이식물의 장점은 그것이 환자로부터 제거될 필요가 없다는 것이다. 생체침식성 이식물은 생체활성 물질의 멤브레인 또는 매트릭스 방출 중 어느 하나에 기초할 수 있다. PLA-PGA로부터 제조되는 생분해성 미세구체가 피하 또는 근육내 투여용으로 알려져 있다.

[0105] 개시되는 실시양태를 실시하기 위한 키트도 본 개시내용에 의해 포괄된다. 상기 키트는 30 게이지 이하의 바늘 및 상응하는 주사기를 포함할 수 있다. 키트는 또한 *클로스트리듐* 신경독소 조성물, 예컨대 보툴리눔 유형 E 독소 조성물을 포함한다. 신경독소 조성물은 주사기 내로 제공될 수도 있다. 조성물은 바늘을 통하여 주사가능하다. 키트는 주사기 및 바늘의 크기, 및 거기에 들어 있는 주사가능 조성물의 부피에 따라, 그리고 다시 그 키트가 치료하도록 설계되는 구체적인 미용상의 결함에 따라 다양한 형태로 설계된다.

[0106] **[실시예]**

[0107] 하기의 비-제한적인 실시예들은 오로지 예시 목적으로 제공되는 것으로써, 대표적인 실시양태들의 더 완전한 이해를 용이하게 하기 위한 것이다. 이와 같은 실시예들이 본 명세서에서 기술되는 실시양태들 중 어느 것을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0108] 실시예 1

[0109] 미간 주름 (GL)을 치료하기 위한 보툴리눔 독소 유형 E의 사용

[0110] 본 인간-1차(first-in-human) 무작위화 이중-맹검 위약-대조 상승 투여량 코호트 연구에는, 42명의 대상체가 등록하여, EB-001 (본원에서 개시되는 보툴리눔 유형 E 조성물) (N = 35) 또는 위약 (N = 7)을 투여하였다. 효능 일차 결과는 최대 찌푸림시 GL 중증도에 있어서의 2-등급의 조사자-평가 (IR-2) 개선이 있는 대상체의 비율이었다. 안전성 평가에는 유해 사례 (AE), 실험실 시험 및 진찰이 포함되었다. IR-2 응답은 제3 코호트 (EB-001)에서부터 관찰되었으며, 더 높은 투여량에서는 증가된 비율이 관찰되었다. 임상 효과의 발현은 24시간 이내였으며, 최고 투여량의 경우 기간이 14 내지 30일 범위였다. AE 발생률은 낮았는데, 가장 흔한 것은 경증 내지 중등도의 두통이었다. 심각한 AE 또는 안검하수는 없었으며, 기타 안전성 평가에 있어서 임상적으로 유의성 있는 변화는 없었다.

[0111] GL에 있어서의 이와 같은 임상 연구에서, EB-001은 바람직한 안전성 및 허용성, 그리고 최고 투여량에서 80 %의 응답률을 가지는 투여량 의존성 효능을 나타내었다. EB-001 최대 임상 효과는 24시간 이내에 나타나 14 내지 30일로 지속되었다. 이와 같이 차별화된 EB-001 프로파일은 효과의 빠른 발현 및 짧은 기간이 바람직한 미용 및 치료 적용분야를 위한 그의 개발을 뒷받침한다.

[0112] 아세틸콜린의 시냅스-전 방출을 억제하는 보툴리눔 신경독소는 자연에서 가장 강력한 분자에 속한다. 근육에 주사될 경우, 보툴리눔 신경독소는 신경근 전달을 억제하여 투여량-의존성인 국소적 근육 이완을 야기한다. 혈청형 A 및 B를 포함한 정제된 보툴리눔 신경독소는 주사가능한 약물로 개발되어 있으며, 다양한 신경근 이상을 치료하는 데에 광범위하게 사용되고 있다. 보툴리눔 신경독소 혈청형 E는 오늘날까지 임상 용도로 개발되어 있지 않은 신규한 혈청형이다. 보툴리눔 독소 유형 E는 모든 보툴리눔 신경독소 중 가장 빠른 발현 및 가장 짧은 작용 기간을 가지고 있다. 유형 E는 디술피드 결합에 의해 연결된 100 kDa 중쇄 및 50 kDa 경쇄의 2개 단백질 사슬로 구성되는 유형 A와 유사한 도메인 구조를 가진다. 2 유형 E는 유형 A와 같이, 그러나 상이한 절단 부위에서 동일한 시냅스전 소포 단백질 (시냅토좀 연관 단백질 25)을 절단하는 것에 의해 신경근 전달을 억제한다. 운동 축삭상 2개의 결합 부위가 보툴리눔 신경독소에 의한 신경 세포의 고친화성 인식을 매개한다. 결합은 먼저 세포 표면 강글리오시드에 의해, 그리고 다음에 특이적 단백질 수용체에 의해 매개된다. 이러한 수용체는 운동 축삭 말단의 신경근 연접부에서 발견된다. 보툴리눔 독소 유형 A 및 E는 모두 특이적 수용체 시냅스 소포 단백질 2에 결합하는 것으로 나타나 있는데, 이들 2종의 혈청형만이 이와 같은 수용체를 공유한다. 이는 GL이 있는 대상체에서의 보툴리눔 독소 유형 E 상승 투여량의 안전성 및 효능을 평가하는 첫 번째 임상 연구였다.

[0113] 본 연구는 EB-001의 안전성 및 효능에 대한 인간-1차 평가로써, 중등도 내지 중증 GL의 치료에 초점이 맞추어져 있다. EB-001은 주사용 액체로 제제화된 보툴리눔 독소 유형 E의 특허받은 정제 형태이다 (본티, 인크.(Bonti, Inc.), 미국 캘리포니아 뉴포트 비치). 본 연구는 2개의 전문 임상 센터 (스티브 요엘린(Steve Yoelin), MD 의학 협회(Medical Associates), 미국 캘리포니아 뉴포트 비치; 피부학 임상 연구 센터(Center for Dermatology Clinical Research), 미국 캘리포니아 프레몬트)에서 수행된 무작위화 이중-맹검 위약-대조 상승-투여량 코호트 연구였다. 본 연구는 의학연구윤리심의위원회(Institutional Review Board) (애스파이어 의학연구윤리심의위원회(Aspire Institutional Review Board), 미국 캘리포니아 산티이)에 의해 승인되었으며, 헬싱키 선언에 의해 정립된 지침에 따라 수행되었다. 모든 대상체로부터 그들의 참여 전에 서면 동의서를 제출받았다.

[0114] 18 내지 60세 연령인 총 42명의 건강한 독소-미접촉(toxin-naive) 남성 및 여성 대상체들을 연구에 등록하였다. 각 대상체의 참여는 대략 6주 동안 지속되었다. 주 포함 기준은 하기였다: 최대 찌푸림시 중등도 내지 중증 등급의 양측 대칭 GL의 존재, 안경의 사용 없이 (콘택트 렌즈 사용 허용) 해당 안면 주름을 정확하게 평가하기에 충분한 시력, 및 연구 요건에 순응하는 능력. 주 배제 기준은 하기였다: 임의의 조절되지 않는 전신성 질환 또는 기타 의학적 이상, 보툴리눔 신경독소에의 노출에 의해 대상체를 증가된 위험성에 빠뜨릴 수 있는 임의의 의학적 이상 (진단된 중증 근무력증, 이튼-램버트 증후군, 근육위축 가쪽 경화증, 또는 신경근 기능을 방해하는 임의의 다른 이상 포함), 현재 또는 이전의 보툴리눔 신경독소 치료, 보툴리눔 신경독소에 대한 알려져 있는 면역화 또는 과민성, 연구 3 내지 12개월 이내의 사전-특정된 피부과 시술 (비-절제 박피, 안면 미용 시술, 국소/경구 레티노이드 요법 등), 및 이전의 눈주위 수술 또는 치료. 여성은 그가 임신하였거나, 수유중이거나, 임신 계획이 있는 경우 등록하지 않았다. 분만 가능성이 있는 여성 파트너(들)가 있는 남성은 그들이 투여 후 3개월 동안 이중 피임법을 사용하는 것에 동의한 경우에만 등록하였다.

[0115] 선별시에는, 대상체 인구통계(demographics), 의료 이력, 그리고 이전 및 동시적인 약제사용을 기록하고, 알콜/약물 선별을 수행하였다. 치료 전에 기준선에서, 그리고 연구 종료시까지 매 후속 방문시에 표준화된 안면 사진촬영을 수행하였으나, 사진을 효능 평가에 사용하지는 않았다.

[0116] 7개의 코호트 (코호트 당 6명의 대상체)를 등록하고, 5:1 비로 상승 투여량의 EB-001 또는 위약을 투여하였다. 전임상 안전성 및 독성 연구 (미공표 데이터)로부터의 관찰된 부작용 없음 수준을 기준으로 이와 같은 인간-1차 연구에서의 최대 권장 개시 투여량 (10-배의 안전성 계수를 가짐)을 정하였다. 이로부터, 기본 투여량 (코호트 1)을 계산하고 효능-미만인 것으로 결정하고, 코호트 2 내지 7에게는 각각 기본 투여량의 3, 9, 12, 16, 21 및 28배를 투여하였다. 이는 EB-001의 효능-미만 내지 최대-효능 투여량을 대표하였다. 총 투여량을 5개 주사 부위에 동일 부피로 (눈살근, 좌측 및 우측 내측 주름근, 그리고 좌측 및 우측 외측 주름근에 부위 당 0.1 mL) 표준 방식으로 전달하였다 (도 1 참조). 외측 주름근으로의 주사 간격은 대략 안와상 능선 위 1 cm이었다. EB-001은 5-mL 바이알 중 멸균 주사 용액으로 공급하였다. 위약은 EB-001 없이 동일한 바이알 중으로 공급하였다.

[0117] 각 대상체는 선별 (-30 내지 -1일차), 기준선/주사 (0일차), 1, 2, 7, 14 및 30일차 (연구 종료), 그리고 42일차 (최종 안전성 추적)시의 방문을 완료하였다.

[0118] 안전성은 유해 사례 (AE), 실험실 시험, 심전도 (ECG), 진찰, 활력 징후 (맥박수, 호흡수 및 혈압), 소변 임신 검사 (분만 가능성이 있는 여성 대상), 및 보툴리눔 신경독소의 잠재적인 확산에 대하여 평가하기 위한 집중 신경학 조사에 의해 평가하였다. 치료-긴급 AE (TEAE)는 연구 치료에의 노출 후 중증도가 시작되거나 악화된 임의의 AE로 정의하였다. AE 및 TEAE는 문헌 [Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, version 19.0)]을 사용하여 시스템 기관 클래스(system organ class) 및 선호되는 용어(preferred term)로 요약하였다. 중증의 AE (SAE, 또는 의학적 중증도의 조절 기준을 충족하는 AE) 및 AE로 인한 중단도 평가하였다. AE의 중증도는 경증, 중등도, 중증 또는 생명 위협으로 기록하였다. 각 투여 코호트의 등록 전에, 안전성 데이터 검토 위원회를 소집하여 이전 코호트(들)로부터의 모든 안전성 데이터를 분석하였다.

[0119] 선별, 기준선, 그리고 1, 2, 7, 14 및 30일차에, 안면 주름 척도 (FWS)를 사용하여 최대 찌푸림시 및 휴식시에 대상체의 GL을 평가하였다. 평가는 조사자 및 대상체에 의해 완료하였다. FWS는 안면 주름 중증도의 평가에 사용되는 광범위하게 승인되어 있는 수단이다. 본 연구에서, GL의 중증도를 표시하는 4-점 척도는 하기와 같았다: 0 = 없음, 1 = 경증, 2 = 중등도, 3 = 중증. 대상체는 그가 조사자의 FWS 평가 (IR-2)를 기준으로 적어도 2-등급 개선 (감소)을 달성한 경우에 치료 응답자로 간주하였다. 일차적인 효능 변수는 임의의 기준선 후 방문 내지 30일차에서의 최대 찌푸림시 IR-2 응답자의 비율이었다. 중요한 추가적인 효능 종료점은 1, 2, 7, 14 또는 30일차에 없음 또는 경증의 조사자-평가 FWS 등급을 달성하는 응답자의 비율이었다 (방문 분석).

[0120] 안전성 및 효능 군집의 2개 분석 군집을 사전-특정하였다. 모든 분석용으로 위약을 투여받는 대상체들을 풀링

하였다(pooled). 안전성 군집은 연구 치료를 투여받고 이후 적어도 1회의 안전성 평가를 받은 모든 대상체를 포함하였다. 모든 TEAE 및 SAE를 치료 군으로 요약하였다. 조사자는 실험실 시험, ECG, 진찰, 활력 징후, 소변 임신 검사 및 집중 신경학 조사를 포함한 모든 안전성 파라미터들을 재검토하고, 임상 의의를 평가하였다. 효능 군집은 연구 치료 적어도 1회 투여분을 투여받고 적어도 1회의 기준선 후 효능 평가를 받은 모든 무작위화된 대상체로 규정되는 변형된 치료-의향(intent-to-treat) (mITT) 군집이었다. 인구통계 및 기준선 특징의 분석은 mITT 군집에서 수행하였다. 의료 이력은 안전성 군집을 기준으로 하였으며, MedDRA를 사용하여 코드화하였으며, 시스템 기관 클래스 및 선호되는 용어로 요약하였다. 이전 및 동시적인 약제사용은 안전성 군집을 기준으로 하였으며, 세계 보건 기구 해부 치료 화학 분류 지표(World Health Organization Anatomical Therapeutic Chemical classification index)를 사용하여 코드화하고, 약물 클래스 및 치료 군으로 요약하였다. 효능 분석은 mITT 군집을 사용하여 수행하였다. FWS 등급은 빈도 계수 및 응답률 (%)을 사용하여 치료 및 연구 일수로 요약하였다. 피셔의 정확성 검정(Fisher's exact test)을 사용하여 0.05의 유의성 수준으로 각 EB-001 코호트 대 위약 (풀링)에서의 IR-2 응답자의 비율을 비교하는 분석을 수행하였다.

[0121] 연구를 위하여 선별된 59명의 대상체들 중, 43명을 7개 코호트들 중 하나에 등록하였다. 1명의 대상체는 치료를 받지 않았으며, 그에 따라 42명의 대상체가 mITT 및 안전성 군집에 포함되었다 (EB-001 치료 35명 및 위약 치료 7명). 41명의 대상체가 연구를 완료하였으며, 1명의 대상체는 추적에 실패하였다. mITT 군집의 인구통계 및 기준선 특징을 표 1에 나타내었다. EB-001 (풀링) 대 위약 (풀링) 군 대상체들의 평균 (범위) 연령은 각각 47.9 (22 내지 60)세 및 50.4 (32 내지 57)세이었다. 대상체 대부분은 여성이며 (EB-001 = 91.4 %; 위약 = 85.7 %) 백인 (양쪽 군에서 71.4 %)이었다. 최대 찌푸림시의 기준선 평균 (표준 편차 [SD]) 조사자-평가 GL은 EB-001 및 위약 군에서 각각 2.6 (0.50) 및 2.9 (0.38)이었다. EB-001 및 위약 군은 실질적인 군 간 차이 없이 충분히 유사하였다.

[0122] 30일차까지의 모든 기준선후 방문에서 최대 찌푸림시의 GL 중증도에 대하여 IR-2 응답을 달성하는 mITT 군집 중 대상체의 비율을 도 2에 투여량 코호트로 나타내었다. 코호트 3에서는, 40 %의 대상체가 IR-2 응답자였다. 이와 같은 응답자 비율은 모든 더 높은 투여량 코호트에서 동일하거나 더 커서, 코호트 6 및 7은 80 %의 IR-2 응답자를 나타내었다. 코호트 6 및 7은 위약 대비 유의성 있게 더 큰 IR-2 응답자 백분율을 나타내었다 (P = 0.046). 도 3은 30일차까지의 모든 기준선 후 방문에서 최대 찌푸림시 GL 없음 또는 경증 GL의 조사자-평가 FWS 등급을 가지는 각 코호트 중 대상체의 비율을 요약하고 있다. 코호트 2 내지 7 (양단 포함)은 위약 대비 더 큰 응답자 백분율을 나타내었는데, 코호트 3 이상에서는 60 % 내지 100 %의 비율이 달성되었다. 코호트 3 내지 7에서, 대부분의 없음 또는 경증 응답은 1, 2 및/또는 7일차에 관찰되었다. 1명의 응답자 (20 %)가 코호트 3, 5, 6 및 7에서 14일차에, 그리고 코호트 3 및 5에서 30일차에 관찰되었다. 안전성 결과는 이와 같은 군집에서 IM 주사로 투여된 EB-001의 모든 평가 투여량의 안정성을 뒷받침하고 있다. 어떠한 대상체에서도 신경학 조사, ECG, 진찰 또는 실험실 시험에서의 기준선으로부터의 임상적으로 유의성 있는 변화는 관찰되지 않았다.

[0123] EB-001로 치료된 5명의 대상체가 TEAE를 보고하였으며, 위약 군에는 없었다. SAE는 보고되지 않았고, TEAE가 연구의 중단으로 이어지지도 않았다. 모든 TEAE는 중증도에 있어서 경증이거나 중등도였다. 인두통 및 인플루엔자 유사 증상 사례는 치료와는 관계가 없는 것으로 생각되었다. 3명의 대상체가 두통의 TEAE를 보고하였는데, 그 중 1명은 치료와 관련된 것으로 생각되었다. 두통 발생률에 있어서의 투여량-관련 증가는 없었다. 독소의 확산과 관련되었을 수 있는 안검하수 또는 기타 TEAE 사례는 없었다.

[0124] 우리가 아는 한, 이것이 임의의 미용 또는 치료 용도에서의 보툴리눔 독소 유형 E 생성물의 첫 번째 조절 임상 시험이다. IM으로 투여되는 보툴리눔 독소 유형 E의 신규 정제 형태인 EB-001의 본 인간-1차 연구는 EB-001의 안전성, 허용성 및 효능 투여량-범위를 평가한다는 그의 목적을 충족하였다. EB-001의 더 고도 투여 코호트에서 더 큰 치료 응답자 비율을 가짐으로써, 투여량 응답이 관찰되었다. IR-2 응답은 코호트 3부터 관찰되었으며, 더 높은 투여량 코호트에서 증가됨으로써, EB-001의 효능 투여량 범위가 코호트 4 내지 7에서 사용된 투여량일 수 있다는 것을 암시하고 있다. 코호트 6 및 7은 승인되어 있는 보툴리눔 독소 유형 A 생성물과 유사한 응답률인 80 %의 IR-2 응답자를 나타내었다. FWS 없음 또는 경증 FWS 등급을 달성하는 대상체는 코호트 2부터 관찰되었다. 효과의 발현 면에서, 투여 후 24시간만큼 이르게 치료 응답이 관찰되었는데, 이는 보툴리눔 독소 유형 E가 유형 A에 비해 더 빠른 발현을 나타낸다는 것을 암시하는 이전의 보고들을 뒷받침한다.

[0125] 없음 또는 경증 등급을 가지는 응답자의 비율로 정의되는 효과 기간과 관련하여, 1명의 대상체에서 대부분의 더 높은 5개 투여량 코호트에서 14일차까지, 그리고 1명의 대상체에서 더 높은 5개 투여량 코호트 중 2개에서 30일차까지 효과가 관찰되었다. EB-001의 모든 투여량이 국소 주사 부위 반응이 없는 우수한 허용성을 나타내었다.

SAE 또는 중증 TEAE는 보고되지 않았으며, TEAE로 인한 중단도 보고되지 않았다. 가장 흔한 TEAE인 두통은 중증도에 있어서 경증 또는 중등도이었으며, 다른 치료 관련 AE는 없었다. 모든 투여 수준에서 안검하수 사례는 없었으며, 잠재적으로 독소의 확산과 관련된 사례도 없었다. 이에 따라, 본 연구에서, 임상 안전성 및 허용성 프로파일은 바람직한 것으로 보인다. EB-001의 효능 및 안전성 프로파일은 유망한 것으로써, GL의 치료 및 기타 안면 미용 용도에 있어서의 독자적인 치료 선택사항으로서의 EB-001의 가능성을 뒷받침한다. 빠른 발현은 예상치 못한 사회적 또는 직업상 행사 전의 빠른 안면 주름 치료를 탐색하는 개체의 충족되지 않은 요구를 충족할 수 있다. 제한된 효과 기간은 보툴리눔 신경독소 치료의 사용을 처음으로 고려하고 있으며 더 긴 기간의 참여는 하고 싶어 하지 않을 수 있는 개체에게 도움이 될 수 있다. EB-001 치료는 그들이 보툴리눔 독소 유형 A 생성물의 효과 기간 12-주에 비해 더 짧은 효과 기간에 걸쳐 미용 효과를 평가하는 것을 가능하게 한다. GL이 있는 대상체에서의 본 최초 임상 연구에서, EB-001은 모든 코호트에서 바람직한 안전성 및 허용성을 나타내었다. 7개 코호트 중 5개가 위약에 비해 수치상 더 높은 응답률을 나타냄으로써, GL 중증도 감소에 있어서의 EB-001의 효능을 뒷받침하고 있다. 2개의 최고 투여량은 승인된 보툴리눔 독소 유형 A 생성물과 유사한 80 %의 응답률을 제공하였다. 알려져 있는 유형 A 생성물의 시간 추이와 달리, EB-001의 임상 효과는 24시간 이내에 나타나며 (발현되며), 14-30일로 지속된다 (기간). 이와 같이 차별화된 임상 프로파일은 빠른 발현 및 짧은 효과 기간이 바람직한 안면 미용 및 핵심 치료상의 용도를 위한 EB-001의 향후 개발을 뒷받침한다.

표 S-1 투여량 점증 체계

코호트[1]	총 EB-001 투여량 (ng)[2]	눈살근에서의 투여량 (ng)	내측 주름근에서의 투여량 (ng)	외측 주름근에서의 투여량 (ng)
1	0.1	EB-001 (0.02)	우측 및 좌측 주름근에 EB-001 (각각 0.02)	우측 및 좌측 주름근에 EB-001 (각각 0.02)
2	0.3	EB-001 (0.06)	우측 및 좌측 주름근에 EB-001 (각각 0.06)	우측 및 좌측 주름근에 EB-001 (각각 0.06)
3	0.9	EB-001 (0.18)	우측 및 좌측 주름근에 EB-001 (각각 0.18)	우측 및 좌측 주름근에 EB-001 (각각 0.18)
4	1.2	EB-001 (0.24)	우측 및 좌측 주름근에 EB-001 (각각 0.24)	우측 및 좌측 주름근에 EB-001 (각각 0.24)
5	1.6	EB-001 (0.32)	우측 및 좌측 주름근에 EB-001 (각각 0.32)	우측 및 좌측 주름근에 EB-001 (각각 0.32)
6	2.1	EB-001 (0.42)	우측 및 좌측 주름근에 EB-001 (각각 0.42)	우측 및 좌측 주름근에 EB-001 (각각 0.42)
7	2.8	EB-001 (0.56)	우측 및 좌측 주름근에 EB-001 (각각 0.56)	우측 및 좌측 주름근에 EB-001 (각각 0.56)

[0126]

[0127] 실시예 2

[0128] 눈가 주름을 치료하기 위한 보툴리눔 독소 유형 E의 사용

[0129] 태양광 노출의 세월에 기인하는 눈가 주름이 있는 57세령의 남성이 그의 의사로부터 치료를 모색한다. 의사는 환자의 눈 양측에 피하로 주사되는 본원에서 개시되는 바와 같은 조성물을 추천한다. 각 주사 부위에 약 3 유닛의 유형 E 보툴리눔 독소가 투여되는데, 눈의 양측에 수회의 주사가 이루어진다. 눈가 주름은 치료 후 약 2일 이내에 사라지며, 2개월 동안 감소된 채로 유지된다.

[0130] 실시예 3

[0131] 눈썹 리프트를 위한 보툴리눔 독소 유형 E의 사용

[0132] 60세령의 여성이 그녀의 눈썹뼈 아래로 연장되는 눈썹을 나타낸다. 의사는 각 눈 위에 피하로 주사되는 본원에서 개시되는 바와 같은 조성물을 추천한다. 각 주사 부위에 약 10 유닛의 유형 E 보툴리눔 독소가 투여되는데, 눈의 양측에 수회의 주사가 이루어진다. 눈썹의 늘어짐은 약 2일 이내에 감소되며, 투여 후 3개월 동안 실질적으로 경감된다.

[0133] 실시예 4

[0134] 유방 확대를 위한 보툴리눔 독소 유형 E의 사용

[0135] 30세령의 여성이 유방 확대 수술을 결정한다. 시술 4시간 전에, 수술 절개가 이루어지게 될 곳 부근에 보툴리눔 독소 유형 E가 투여된다. 상기 투여는 절개 영역에서의 근육 긴장을 감소시킴으로써, 최소한의 흉터형성을

초래한다. 시술 2주 후, 보충 투여분이 투여된다.

[0136] 실시예 5

[0137] 유방 재구성 위한 보툴리눔 독소 유형 E의 사용

[0138] 30세령의 여성이 유방 재구성 수술을 결정한다. 시술 14시간 전에, 수술 절개가 이루어지게 될 곳 부근에 보툴리눔 독소 유형 E가 투여된다. 상기 투여는 절개 영역에서의 근육 긴장을 감소시킴으로써, 최소한의 흉터형성을 초래한다. 시술 2주 후, 보충 투여분이 투여된다.

[0139] 실시예 6

[0140] 외음부절개술을 치료하기 위한 보툴리눔 독소 유형 E의 사용

[0141] 44세령 여성이 외음부절개술을 받는다. 시술 직후, 수술 영역을 둘러싸고 있는 조직에 4 ng의 유형 E 보툴리눔 독소가 투여된다. 20시간 이내에, 상처 주변의 근육 및 신경 활성이 크게 감소된다.

[0142] 실시예 7

[0143] 스포츠 탈장을 치료하기 위한 보툴리눔 독소 유형 E의 사용

[0144] 28세령 남성이 스포츠 탈장으로 고통받는다. 그의 의사는 탈장 모두를 둘러싸고 있는 조직에 4 ng의 유형 E 보툴리눔 독소를 투여한다. 10시간 이내에, 손상 주변의 근육 및 신경 활성이 크게 감소된다.

[0145] 실시예 8

[0146] 어깨 분리를 치료하기 위한 보툴리눔 독소 유형 E의 사용

[0147] 48세령 남성이 어깨 분리로 고통받는다. 그의 의사는 탈장 모두를 둘러싸고 있는 조직에 4 ng의 유형 E 보툴리눔 독소를 투여한다. 16시간 이내에, 손상 주변의 근육 및 신경 활성이 크게 감소된다.

[0148] 실시예 9

[0149] Torn ACL을 치료하기 위한 보툴리눔 독소 유형 E의 사용

[0150] 23세령 여성이 torn ACL로 고통받는다. 손상 6시간 후, 그녀의 의사는 파열된 인대를 둘러싸고 있는 근육에 7 ng의 유형 E 보툴리눔 독소를 투여한다. 30시간 이내에, 상처 주변의 근육 및 신경 활성이 크게 감소된다.

[0151] 마지막으로, 본 명세서의 측면들이 구체적인 실시양태를 참조하여 조명되기는 하였지만, 관련 기술분야 통상의 기술자라면, 개시된 이러한 실시양태들이 오로지 본원에서 개시되는 주제의 원리를 예시하는 것임을 잘 알고 있을 것이라는 것이 이해되어야 한다. 이에 따라, 개시되는 주제가 어떠한 방식으로도 본원에서 기술되는 특정 방법론, 프로토콜 및/또는 시약 등으로 제한되지는 않는다는 것이 이해되어야 한다. 마찬가지로, 본 명세서의 기술사상에서 벗어나지 않고도 본원의 교시에 따라 개시되는 주제에 대한 다양한 변형 또는 변화, 또는 그의 대안적인 구성들이 이루어질 수 있다. 마지막으로, 본원에서 사용되는 용어는 오로지 구체적인 실시양태들을 기술할 목적의 것으로써, 청구범위에 의해서만 정의되는 본 개시내용의 영역을 제한하고자 하는 것이 아니다. 따라서, 본 개시내용의 실시양태들이 나타내고 기술한 바와 같이 정밀하게 그것으로 제한되는 것은 아니다.

[0152] 본원에서는, 본원에서 기술되는 방법 및 장치를 수행하는 데에 있어서 본 발명자들이 알게 된 최적의 양식을 포함하여, 소정의 실시양태들을 기술하였다. 당연히, 전기한 상세한 설명을 해석하게 되면, 그러한 기술된 실시양태들의 변이들이 관련 기술분야 통상의 기술자에게 떠오르게 될 것이다. 이에 따라, 적용가능한 법에 의해 허용되는 바와 같이, 본 개시내용은 본원에 첨부된 청구범위에서 언급되는 주제의 모든 변형 및 등가물들을 포괄한다. 또한, 본원에서 달리 표시되거나 아니면 문맥상 분명하게 부정되지 않는 한, 모든 가능한 그의 변이에서의 상기한 실시양태들의 어떠한 조합도 본 개시내용에 의해 포괄된다.

[0153] 본 개시내용의 대안적인 실시양태, 요소 또는 단계들의 그룹화가 제한으로 해석되어서는 안 된다. 각 그룹 구성원은 개별적으로, 또는 본원에서 개시되는 다른 그룹 구성원과의 임의 조합으로써 언급 및 청구될 수 있다. 하나 이상의 그룹 구성원이 편의성 및/또는 특허성을 이유로 군에 포함되거나 그로부터 삭제될 수 있을 것으로 예상된다. 임의의 그와 같은 포함 또는 삭제가 발생할 때, 본 명세서는 변형된 바와 같은 그룹을 함유하며 그에 따라 첨부된 청구범위에서 사용되는 모든 마르쿠쉬 그룹(Markush group)의 기재된 기술내용을 충족하는 것으로 간주된다.

[0154] 달리 표시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 특징, 항목, 양, 파라미터, 특성, 기간 등을 표현

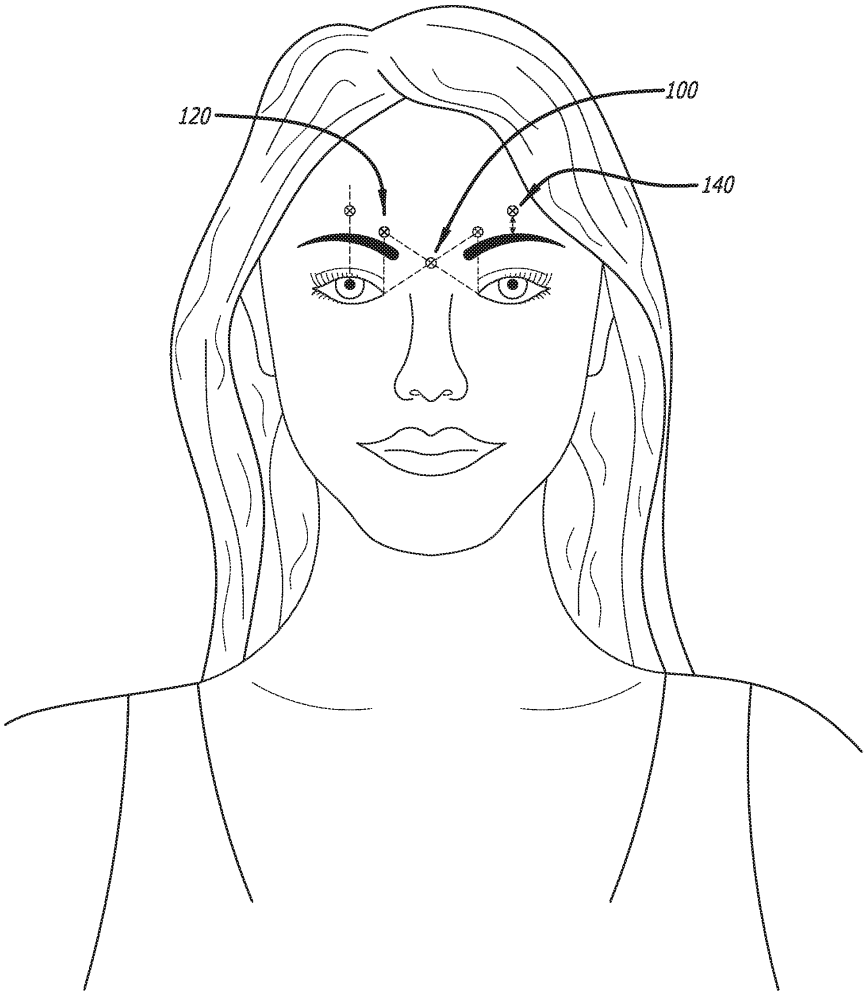
하는 모든 숫자는 모든 경우 "약"이라는 용어에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 본원에서 사용될 때, "약"이라는 용어는 그와 같이 한정되는 특징, 항목, 양, 파라미터, 특성 또는 기간이 언급된 특징, 항목, 양, 파라미터, 특성 또는 기간 값의 위 및 아래로 플러스 또는 마이너스 10 %의 범위를 포괄한다는 것을 의미한다. 이에 따라, 달리 표시되지 않는 한, 명세서 및 첨부된 청구범위에서 제시되는 숫자 파라미터들은 가변적일 수 있는 개략치이다. 적어도, 청구범위 영역의 등가물에 대한 원칙의 적용을 제한하고자 하는 것은 아니나, 각 숫자 표시는 적어도 기록된 유효 숫자의 수에 비추어, 그리고 일반적인 반올림 기술을 적용하는 것에 의해 해석되어야 한다. 넓은 개시 범위를 제시하는 숫자 범위 및 값들이 개략적이기는 하지만, 구체적인 예에서 제시되는 숫자 범위 및 값들은 가능한 한 정밀하게 기록되어 있다. 그러나, 어떠한 숫자 범위 또는 값도 본질적으로 그의 각 시험 측정시 발견되는 표준 편차로부터 필연적으로 기인하는 소정의 오차를 함유하고 있다. 본원에서의 숫자 값 범위의 언급은 단순히 범위 내에 속하는 각 별도 숫자 값을 개별적으로 지칭하는 것의 단축 방법으로 사용하고자 하는 것이다. 본원에서 달리 표시되지 않는 한, 숫자 범위의 각 개별 값은 그것이 본원에서 개별적으로 언급된 것처럼 본 명세서에 개재된다.

[0155] 본원에서 달리 표시되거나 문맥상 분명하게 부정되지 않는 한, 개시내용을 기술하는 문맥 (특히 하기 청구범위의 문맥)에서 사용되는 단수 용어 및 유사 지시물들은 단수 및 복수 모두를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에서 달리 표시되거나 아니면 문맥상 분명하게 부정되지 않는 한, 본원에서 기술되는 모든 방법은 어떠한 적합한 순서로도 수행될 수 있다. 본원에서 제공되는 임의의 모든 예 또는 예시적인 언어 (예를 들면 "예컨대")의 사용은 단순히 개시내용을 더 잘 부각하고자 하는 것으로써, 달리 청구되는 범주에 제한을 두는 것은 아니다. 본 명세서의 언어가 본원에서 개시되는 실시양태의 실시에 필수적인 임의의 비-청구 요소를 표시하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

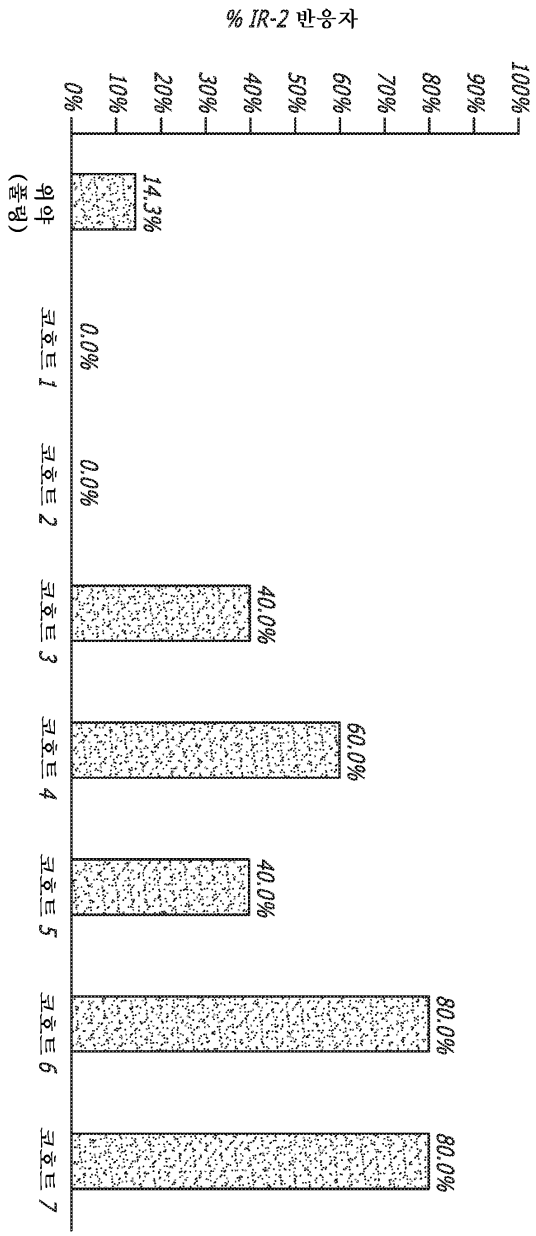
[0156] 본원에서 개시된 구체적인 실시양태들은 ~로 구성되는 또는 본질적으로 ~로 구성되는 이라는 언어를 사용하여 요소들이 추가로 제한될 수 있다. 청구범위에서 사용될 때, 출원된 것인지 보정시 추가된 것인지에 관계없이, "~로 구성되는"이라는 전이 용어는 청구범위에서 상술되지 않는 임의의 요소, 단계 또는 성분을 배제한다. 전이 용어 "본질적으로 ~로 구성되는"은 구체적인 물질 또는 단계, 그리고 기본적인 신규 특징(들)에는 실질적으로 영향을 주지 않는 것들로 청구범위의 영역을 제한한다. 그렇게 청구되는 본 개시내용의 실시양태들은 본원에서 본질적으로 또는 명시적으로 기술되어 구현된다.

도면

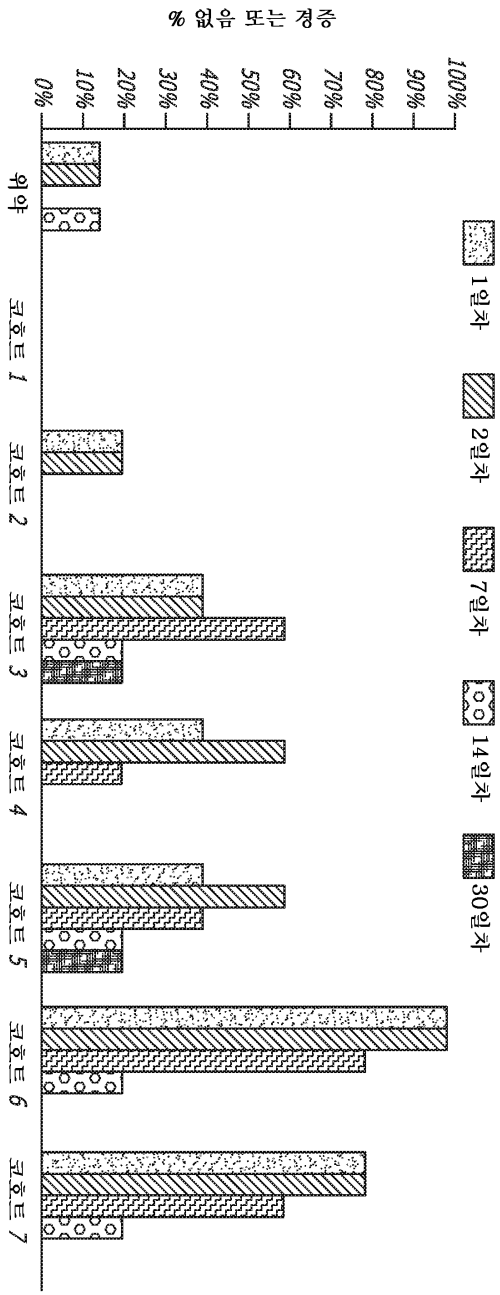
도면1



도면2


% IR-2 반응자
0%
10%
20%
30%
40%
50%
60%
70%
80%
90%
100%
위약 (풀빙)
14.3%
코호트 1
0.0%
코호트 2
0.0%
코호트 3
40.0%
코호트 4
60.0%
코호트 5
40.0%
코호트 6
80.0%
코호트 7
80.0%

도면3


% 없음 또는 경증
0%
10%
20%
30%
40%
50%
60%
70%
80%
90%
100%
위약
코호트 1
코호트 2
코호트 3
코호트 4
코호트 5
코호트 6
코호트 7
1일차
2일차
7일차
14일차
30일차

도면4

