



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0038828
(43) 공개일자 2025년03월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 38/48 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01) A61K 47/20 (2017.01)
A61K 47/26 (2017.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 38/4893 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2025-7007508(분할)

(22) 출원일자(국제) 2017년09월13일
심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2024-7004403
원출원일자(국제) 2017년09월13일
심사청구일자 2024년03월06일

(85) 번역문제출일자 2025년03월06일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/051369

(87) 국제공개번호 WO 2018/053004
국제공개일자 2018년03월22일

(30) 우선권주장
62/394,009 2016년09월13일 미국(US)

(71) 출원인
알레간 인코포레이티드
미국 일리노이 (우편번호 60064) 노스 시카고 노스 와우케간 로드 1

(72) 발명자
아비아드, 모리스
미국 92804 캘리포니아주 애너하임 올린다 레인 3130

다니, 바스
미국 92130 캘리포니아주 샌 디에고 테라자 마르 마벨로사 4660

살라에브, 에브게니
미국 92629 캘리포니아주 다나 포인트 브릿지 햄프턴 드라이브 33776

(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **안정화된 비단백질 클로스트리듐 독소 조성물**

(57) 요약

클로스트리듐 독소(Clostridial toxin) 활성 성분을 안정화시키는 약제학적 조성물이 기재되어 있다. 상기 조성물은 액체 또는 고체 조성물일 수 있으며, 계면활성제 및 항산화제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 조성물은 폴록사머 및 폴리소르베이트로부터 선택되는 계면활성제; 메티오닌, N-아세틸 시스테인, 에틸렌다이아민테트라아세트산 및 이들의 조합으로부터 선택되는 항산화제; 및 임의로, 예를 들어 트레할로스 및 수크로스로부터 선택되는 등장화제 및/또는 라이오프로텍터(lyoprotector)를 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/183 (2013.01)

A61K 47/20 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/19 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

인간을 치료하기 위한 방법.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 클로스트리듐 독소(clostridial toxin) 활성 성분 및 하나 이상의 비단백질 부형제를 포함하는 고체 및 액체 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 약제학적 조성물은 적어도 하나의 활성 성분(예컨대, 클로스트리듐 독소) 뿐만 아니라, 예를 들어, 하나 이상의 부형제, 완충제, 담체, 안정제, 보존제 및/또는 증량제를 함유하며, 환자에 투여하여 원하는 진단 결과 또는 치료 효과를 얻기에 적합한 제제이다. 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 진단, 치료 및/또는 연구에 유용하다.

[0003] 저장 안정성 및 취급 용이성을 위해, 약제학적 조성물은 환자에게 투여하기 전에 염수 또는 물과 같은 적절한 유체를 사용하여 재구성할 수 있는 동결건조(즉, 냉동건조) 또는 진공건조된 분말로 제형화될 수 있다. 대안적으로, 약제학적 조성물은 수용액 또는 현탁액으로 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물은 단백질 활성 성분을 포함할 수 있다. 불행하게도, 단백질 활성 성분은 안정화(즉, 생물학적 활성의 손실이 최소화되는 상태로 유지)시키기 매우 어려울 수 있으므로, 사용 전에 약제학적 조성물의 제형화, 재구성(필요에 따라) 및 보관 시에 단백질의 손실 및/또는 단백질 활성의 손실을 가져올 수 있다. 단백질 활성 성분의 표면 흡착, 물리적 불안정성, 예를 들어 변성 또는 응집, 또는 화학적 불안정성, 예를 들어 가교결합, 탈아미드, 이성질화, 산화, 산성중 또는 염기성 중의 형성, 메일라드 반응(Maillard reaction), 및 단편화로 인해 안정성 문제가 발생할 수 있다. 이러한 불안정성을 방지하기 위해, 다양한 단백질 베이스의 부형제, 예컨대 알부민 및 젤라틴이 약제학적 조성물에 존재하는 단백질 활성 성분을 안정화시키는데 사용되어 왔다.

[0004] 불행하게도, 이들의 알려진 안정화 효과에도 불구하고, 약제학적 조성물에서 단백질 부형제, 예컨대 알부민 또는 젤라틴의 사용에 있어서 상당한 결점이 존재한다. 예를 들어, 알부민 및 젤라틴은 고가이며, 입수하기가 점점 더 어려워진다. 게다가, 혈액 제제 또는 동물 유래 제제, 예컨대 알부민 및 젤라틴은 환자에게 투여될 때, 환자에게 혈액 유래 병원체 또는 감염체가 투여될 잠재적 위험에 처해질 수 있다. 따라서, 약제학적 조성물 중의 동물 유래 단백질 부형제의 존재가 약제학적 조성물로의 감염성 요소의 부주의한 혼입을 가져올 수 있는 가능성이 있는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 인간 혈청 알부민의 사용으로, 프리온이 약제학적 조성물로 옮겨질 수 있는 것으로 보고되어 있다. 따라서, 약제학적 조성물에 존재하는 단백질 활성 성분을 안정화시키는데 사용될 수 있는, 예를 들어 안정제, 항동결제(cryo-protectant) 및 동결건조보호제(lyo-protectant)와 같은 적절한 비단백질 부형제를 찾는 것이 바람직하다.

[0005] 클로스트리듐 독소의 고유한 특성으로 인해, 클로스트리듐 독소 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물에 대한 적합한 비단백질 부형제의 선택을 더욱 제한하고 방해한다. 예를 들어, 클로스트리듐 독소는 평균 분자량이 약 150 kDa인 큰 단백질이며, 또한 비독소 관련 단백질과 복합체를 형성하여, 크기가 약 300 내지 900 kDa로 증가된다. 클로스트리듐 독소 복합체의 크기 때문에, 더 작고 덜 복잡한 단백질보다 훨씬 더 부서지기 쉽고 불안정하게 되므로, 클로스트리듐 독소 안정성을 유지해야 하는 경우 제형화 및 취급상의 어려움이 더 심각해진다. 따라서, 예를 들어 안정제, 항동결제 및 동결건조보호제와 같은 비단백질 부형제의 사용 시, 독소를 변성시키지 않거나, 단편화시키지 않거나, 아니면 불활성화시키지 않거나, 독소 복합체에 존재하는 비독소 관련 단백질의 해리를 일으키지 않는 방식으로 클로스트리듐 독소 활성 성분과 상호작용할 수 있어야 한다.

[0006] 클로스트리듐 독소 활성 성분과 관련된 또 하나의 문제점은 제제 과정의 모든 단계에서 필요한 매우 우수한 안전성, 정밀도 및 정확도이다. 따라서, 비단백질 부형제는 그 자체가 이미 매우 엄격한 요건을 악화시키지 않도록 독성이 아니어야 하며 취급도 곤란하지 않아야 한다.

[0007] 클로스트리듐 독소 활성 성분과 관련된 또 다른 어려움은 약제학적 조성물에 사용되는 믿기 어려운 정도의 아주 적은 양의 클로스트리듐 독소이다. 일반적으로 효소와 마찬가지로, 클로스트리듐 독소의 생물학적 활성은 적어도 부분적으로 이의 3차원 입체 구조에 의존한다. 따라서, 클로스트리듐 독소는 열, 다양한 화학물질, 표면 연신 및 표면 건조에 의해 해독된다. 게다가, 기지의 배양, 발효 및 정제 방법에 의해 얻어진 클로스트리듐 독소 복합체를 훨씬 더 낮은 농도로 희석시켜 약제학적 조성물에 사용하게 되면, 독소의 급속한 불활성화를 일으키는 것으로 알려져 있다. 약제학적 조성물에 사용되는 클로스트리듐 독소 활성 성분은 극소량이기 때문에, 이러한 활성 성분이, 예를 들어, 약제학적 조성물이 재구성되는 실험용 글래스 제품, 용기 또는 바이알의 표면에, 그리고 약제학적 조성물을 주입하기 위해 사용되는 주사기의 내면에 매우 흡착되기 쉽다. 이러한 클로스트리듐 독소 활성 성분의 표면으로의 흡착은 활성 성분의 손실 및 잔류 클로스트리듐 독소 활성 성분의 변성으로 이어질 수 있는데, 이들 두 가지 모두 약제학적 조성물에 존재하는 활성 성분의 총 활성을 감소시킨다. 따라서, 예를 들어 안정제, 항동결제 및 동결건조보호제와 같은 비단백질 부형제의 용도는 표면에 클로스트리듐 독소 활성 성분의 흡착을 방지하기 위한 표면 차단제로서 작용할 수 있어야 한다.

[0008] 클로스트리듐 독소 활성 성분과 관련된 또 다른 문제점은 복합체 형성과 관련된 pH 민감성이다. 예를 들어, 900-kDa BoNT/A 복합체는 pH 3.5 내지 6.8의 묽은 수용액에 용해하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 약 7보다 큰 pH에서, 비독성 관련 단백질은 150-kDa 신경독소로부터 해리되어, 특히 pH가 pH 8.0보다 높아짐에 따라 독성이 소실된다. 문헌[Edward J. Schantz et al, pp. 44-45, *Preparation and characterization of botulinum toxin type A for human treatment*, in Jankovic, J., et al., *Therapy with Botulinum Toxin* (Marcel Dekker, Inc., 1994)]을 참조한다. 비독성 관련 단백질은 독성이 좌우되는 2차 및 3차 구조를 보존하거나 안정화시키는 것으로 여겨지기 때문에, 이러한 단백질의 해리는 더욱 불안정한 클로스트리듐 독소 활성 성분을 초래한다. 따라서, 클로스트리듐 독소 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물을 제제화하는데 유용한 비단백질 부형제는 클로스트리듐 독소 활성 성분의 활성을 유지하는데 필요한 pH 레벨의 범위 내에서 작용할 수 있어야 한다.

[0009] 따라서, 클로스트리듐 독소 활성 성분(예컨대, 보툴리눔 독소)이 비단백질 부형제에 의해 안정화되는 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물이 필요하다. 본 발명은 고체 또는 액체 약제학적 조성물에 존재하는 클로스트리듐 독소 활성 성분을 안정화시키는 기능을 하는 하나 이상의 비단백질 부형제를 함유하는 고체 및 액체 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물에 관한 것이다.

발명의 내용

[0010] 한 측면에서, 클로스트리듐 독소 활성 성분, 등장화제, 계면활성제 및 항산화제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 보툴리눔 독소를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 트레할로스를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 염화나트륨을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 조성물은 폴록사머 및/또는 폴리소르베이트를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 조성물은 폴록사머 188 및/또는 폴리소르베이트 20를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항산화제는 L-메티오닌, N-아세틸-시스테인(NAC), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 에틸렌디아민테트라아세트산나트륨염(EDTA), EDTA 유사체, 에틸렌 글리콜-비스(2-아미노에틸에테르)-N, N, N', N'-테트라아세트산(EGTA), EGTA 유사체, 다이에틸렌트라이아민펜타아세트산(DTPA), DTPA 유사체, 아스코르브산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 항산화제는 메티오닌이다. 일부 실시 형태에서, 항산화제는 NAC이다. 일부 실시 형태에서, 항산화제는 NAC 및 EDTA이다. 일부 실시 형태에서, 상기 조성물은 추가로 완충제를 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 완충제에는 히스티딘 완충제가 포함된다. 일부 실시 형태에서, 상기 조성물은 pH가 5 내지 7이다. 일부 실시 형태에서, 상기 조성물은 액상 제제이다. 일부 실시 형태에서, 상기 조성물은 고형 제제이다.

[0011] 한 측면에서, 본 발명은 클로스트리듐 독소 활성 성분, 트레할로스, 폴록사머 188 또는 폴리소르베이트 20, 및 L-메티오닌 또는 N-아세틸-시스테인(NAC)을 포함하는 액체 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 액체 약제학적 조성물은 보툴리눔 독소를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 액체 약제학적 조성물은 추가로 EDTA 또는 EDTA 유사체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 액체 약제학적 조성물은 히스티딘 완충제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 액체 약제학적 조성물의 pH는 5 내지 7의 범위이다. 일부 실시 형태에서, L-메티오닌의 상대 중량은 약 0.1% 내지 약 0.3%의 범위이다. 일부 실시 형태에서, NAC의 상대 중량은 약 0.1% 내지 약 0.5%의 범위이다. 일부 실시 형태에서, EDTA의 상대 중량은 약 0.01% 내지 약 0.05%의 범위이다. 일부 실시 형태에서, 트레할로스의 상대 중량은 약 1.0 내지 약 10%의 범위이다. 일부 실시 형태에서, 폴록사머 188의 상대 중량은 약 2% 내지 약 5%의 범위이다. 일부 실시 형태에서, 폴리소르베이트 20의 상대 중량은 약 0.02% 내

지 약 0.06%의 범위이다.

[0012] 다른 측면에서, 본 발명은 보툴리눔 독소, 트레할로스, 폴록사머 188 또는 폴리소르베이트 20, NAC, 및 EDTA 또는 EDTA 유사체를 포함하는 고체 약제학적 조성물을 제공한다. 다른 실시 형태에서, 고체 약제학적 조성물은 보툴리눔 독소, 트레할로스, 폴록사머 188 및 NAC를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 고체 약제학적 조성물은 보툴리눔 독소, 트레할로스, 폴록사머 188 및 L-메티오닌을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고체 약제학적 조성물은 추가로 히스티딘 완충제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, L-메티오닌의 상대 중량은 약 0.1% 내지 약 0.3%의 범위이다. 일부 실시 형태에서, NAC의 상대 중량은 약 0.01% 내지 약 0.05%의 범위이다. 일부 실시 형태에서, EDTA의 상대 중량은 약 0.01% 내지 약 0.05%의 범위이다. 일부 실시 형태에서, 트레할로스의 상대 중량은 약 1.0 내지 약 10%의 범위이다. 일부 실시 형태에서, 폴록사머 188의 상대 중량은 약 0.5% 내지 약 5%의 범위이다. 일부 실시 형태에서, 폴리소르베이트 20의 상대 중량은 약 0.02% 내지 약 0.06%의 범위이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 특정한 본 발명의 조성물은 클로스트리듐 독소 활성 성분, 이당류, 계면활성제 및 항산화제를 포함하는 안정한 액체 또는 고체 약제학적 조성물을 제공한다. 특정한 본 발명의 액체 조성물에서, 이당류는 선택적이다.

[0014] 특정한 실시 형태는 또한 본 발명의 측면에 따라 제공된 조성물을 사용하여, 예를 들어, 우울증(예를 들어, 주요우울장애), 두통(예를 들어, 편두통, 긴장성 두통 등), 통증, 심방세동, 다한증, 근육 경직, 경부 디스토니아, 안검경련, 과민성 방광(예를 들어, 신경인성 배뇨근 과활동성 및 특발성 과민성 방광), 방광통(예를 들어, 간질성 방광염, 방광통 증후군), 피부 상태(예를 들어, 주름, 잔주름, 과도한 피지 생성, 여드름, 빨간코), 불규칙성 등을 비롯한 각종 질환, 장애 및 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 실시 형태는 예를 들어, 근육내, 피내, 피하 등과 같은 주사, 점적주입, 정맥내, 경피, 및 국소를 비롯한 다양한 투여 방법을 포함할 수 있다.

[0015] 정의

[0016] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 이하에서 설명되는 단어 또는 용어는 하기 정의를 갖는다:

[0017] 관사("a" 및 "an")는 본 명세서에서 관사의 문법적 대상의 하나 또는 둘 이상(즉, 하나 이상)을 지칭하는데 사용된다. 예로서, "하나의 요소"는 하나의 요소 또는 둘 이상의 요소를 의미한다.

[0018] 본 명세서에 사용되는 "약" 또는 "대략"은 당업자에 의해 결정된 특정 값의 허용 오차 범위 이내임을 의미하며, 이는 어떻게 그 값이 측정 또는 결정되는지(즉, 측정 시스템의 한계)에 부분적으로 좌우될 것이다. 예를 들어, "약"은 당업계에서 관행에 따라, 1 또는 2 이상의 표준 편차 이내임을 의미할 수 있다. 특정 값이 본 출원 및 청구범위에 기재되어 있는 경우, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "약"은 특정 값의 허용 오차 범위 이내임을 의미한다.

[0019] "투여" 또는 "투여하는"은 대상 또는 약제학적 조성물을 투여받은 대상에게 약제학적 조성물을 제공하는(즉, 투여하는) 단계를 의미한다. 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 다양한 방법에 의해 국소적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 근육내, 피내, 피하 투여, 경막내 투여, 복강내 투여, 국소(경피), 점적주입 및 이식(예를 들어, 폴리머 임플란트 또는 미니 삼투압 펌프(miniosmotic pump)와 같은 서방성 장치의 이식)은 모두 적절한 투여 경로일 수 있다.

[0020] "경감시키는"은 통증, 두통, 또는 상태 또는 장애의 어떤 증상 또는 원인의 발생을 감소시키는 것을 의미한다. 따라서, '경감시키는'은 약간의 감소, 상당한 감소, 거의 완전한 감소 및 완전한 감소를 포함한다.

[0021] "동물성 단백질 비함유"는 혈액 유래, 혈액 풀링(blood pooled) 및 다른 동물 유래 생성물 또는 화합물이 없음을 의미한다. "동물"은 포유류(예를 들어, 인간), 조류, 파충류, 어류, 곤충, 거미 또는 다른 동물종을 의미한다. "동물"은 박테리아와 같은 미생물을 배제한다. 따라서, 동물성 단백질 비함유 약제학적 조성물은 보툴리눔 신경독소를 포함할 수 있다. 예를 들어, "동물성 단백질 비함유" 약제학적 조성물은 혈청 유래 알부민, 젤라틴 및 다른 동물 유래 단백질, 예컨대 면역글로불린을 실질적으로 함유하지 않거나 기본적으로 함유하지 않거나, 전혀 함유하지 않는 약제학적 조성물을 의미한다. 동물성 단백질 비함유 약제학적 조성물의 예는 보툴리눔 독소(활성 성분으로서) 및 안정제 또는 부형제로서의 적절한 다당류를 포함하거나 이들로 구성되는 약제학적 조성물이다.

[0022] "항산화제"는 활성 성분을 산소와의 반응으로부터 보호하는 임의의 화합물을 말한다. 항산화제는 크게 세 가지

카테고리로 분류될 수 있다: (i) 특정 활성 성분보다 더 쉽게 산소와 반응하여 산소를 제거할 수 있는 희생 (sacrificial) 항산화제, 예를 들어 아스코르브산 및 아황산염; (ii) 산소 소비에 의한 라디칼 연쇄의 전파 시에 공격을 받는 수소 원자와의 약한 결합으로 인해 안정한 라디칼을 형성하는 분자인 연쇄정지제(chain terminator), 예를 들어, 메티오닌, NAC, 글루타티온, 리포산, 부틸화 하이드록시톨루엔 (BHT) 및 시스테인, (iii) 금속과 복합체를 형성하여 전이금속의 촉매 활성을 감소시키는 킬레이트제, 예를 들어 EDTA, EGTA 및 DTPA, 및 이들의 유사체.

[0023] "생물학적 활성"은 생명체에 대한 약물의 유익한 효과 또는 역효과를 말한다. 약물이 복합 화학물질 혼합물인 경우, 이러한 활성은 물질의 활성 성분에 의해 발휘되지만, 다른 구성성분에 의해 변성될 수 있다. 생물학적 활성은 생체 내 LD₅₀ 또는 ED₅₀ 분석에 의해, 또는 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제20100203559호 및 미국 특허 출원 공개 제20100233802호에 기재된 것과 같은 세포 배이스 효력 분석(CBPA)과 같은 시험관내 분석을 통해 효력 또는 독성으로서 평가될 수 있다. 본 발명의 조성물의 활성은 임의의 적절한 분석을 이용하여 측정될 수 있으며, CBPA에 의해 측정된 활성에 한정되지 않는다. 실시예에 기재된 효력은 또한 LD₅₀를 사용하여 측정된 효력을 포함한다.

[0024] "보툴리눔 독소"는 클로스트리듐 보툴리눔(*Clostridium botulinum*)에 의해 생성되는 신경독소뿐만 아니라, 비-클로스트리듐 종에 의해 재조합적으로 제조된 보툴리눔 독소 (또는 그의 경쇄 또는 중쇄)를 의미한다. 본 명세서에 사용되는 어구 "보툴리눔 독소"는 A형, B형, C형, D형, E형, F형 및 G형 보툴리눔 독소 혈청형, 및 이들의 아형 및 이들의 임의의 다른 유형의 아형, 또는, 각각의 경우에, 전술된 것들 중 임의의 것의 임의의 제조작된 단백질, 유사체, 유도체, 상동체, 부분, 하위 부분, 변이체, 또는 버전을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 "보툴리눔 독소"는 또한 "변형된 보툴리눔 독소"를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 추가의 "보툴리눔 독소"는 또한 보툴리눔 독소 복합체(예를 들어, 300, 600 및 900 kDa 복합체)뿐만 아니라, 복합 단백질과 회합되지 않은 보툴리눔 독소의 신경독 성분(150 kDa)을 포함한다.

[0025] "클로스트리듐 독소"는 전체 세포 메커니즘을 실행할 수 있는 클로스트리듐 독소 균주에 의해 생성되는 임의의 독소를 지칭하는데, 이로써 클로스트리듐 독소는 세포를 중독시키고, 저친화성 또는 고친화성 클로스트리듐 독소 수용체에 대한 클로스트리듐 독소의 결합, 독소/수용체 복합체의 내재화, 세포질 내로의 클로스트리듐 독소 경쇄의 전위 및 클로스트리듐 독소 기질의 효소적 변형을 포함한다. 클로스트리듐 독소의 비제한적인 예로는 보툴리눔 독소, 예컨대 BoNT/A, BoNT/B, BoNT/C₁, BoNT/D, BoNT/E, BoNT/F, BoNT/G, 파상풍 독소(TeNT), 바라티(Baratii) 독소(BaNT) 및 부티리쿰 독소(BuNT)를 포함한다. 신경독소가 아닌 BoNT/C₂ 세포독소 및 BoNT/C₃ 세포독소는 용어 "클로스트리듐 독소"로부터 제외된다. 본 명세서에 개시된 클로스트리듐 독소는 자연발생 클로스트리듐 독소 변이체, 예를 들어, 클로스트리듐 독소 아이소폼 및 클로스트리듐 독소 아형; 비자연발생 클로스트리듐 독소 변이체, 예를 들어 보존적 클로스트리듐 독소 변이체, 비보존적 클로스트리듐 독소 변이체, 클로스트리듐 독소 키메라 변이체 및 이의 활성 클로스트리듐 독소 단편, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본 명세서에 개시된 클로스트리듐 독소는 또한 클로스트리듐 독소 복합체를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "클로스트리듐 독소 복합체"는 클로스트리듐 독소 및 비독소 관련 단백질(NAP)을 포함하는 복합체, 예를 들어 보툴리눔 독소 복합체, 파상풍 독소 복합체, 브라티 독소 복합체 및 부티리쿰 독소 복합체를 지칭한다. 클로스트리듐 독소 복합체의 비제한적인 예로는 클로스트리듐 보툴리눔에 의해 생성된 것들, 예를 들어 900-kDa BoNT/A 복합체, 500-kDa BoNT/A 복합체, 300-kDa BoNT/A 복합체, 500-kDa BoNT/B 복합체, 500-kDa BoNT/C₁ 복합체, 500-kDa BoNT/D 복합체, 300-kDa BoNT/D 복합체, 300-kDa BoNT/E 복합체 및 300-kDa BoNT/F 복합체를 포함한다.

[0026] "클로스트리듐 독소 활성 성분"은 대상 또는 환자에게 투여 시 또는 투여 후에 효과를 발휘하는 클로스트리듐 독소의 임의의 부분을 함유하는 분자를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "클로스트리듐 독소 활성 성분"은 약 150-kDa 클로스트리듐 독소 및 총칭하여 비독소 관련 단백질(NAP)이라고 하는 다른 단백질을 포함하는 클로스트리듐 독소 복합체, 약 150-kDa 클로스트리듐 독소 단독, 또는 변형 클로스트리듐 독소, 예를 들어 재표적화된 클로스트리듐 독소를 포함한다.

[0027] "변형"은 미용적, 신체적 또는 기능적 불규칙성, 결합, 이상, 불완전성, 기형, 저하 또는 왜곡을 의미한다.

[0028] 생물학적으로 활성인 성분에 적용될 때, "유효량"은 일반적으로 대상에서 원하는 변화를 가져오기에 충분한 성분의 양을 의미한다. 예를 들어, 원하는 효과가 자가면역질환 증상의 감소인 경우, 성분의 유효량은 상당한 독성을 가져오지 않고서, 자가면역질환 증상을 적어도 실질적으로 감소시키는 양이다.

- [0029] 클로스트리듐 독소 조성물에 첨가되는 부형제 또는 부형제들의 특정 조합의 양과 관련하여 사용될 때 "유효량"은 클로스트리듐 독소 활성 성분의 원하는 초기 회복 효력을 달성하는데 필요한 각각의 부형제의 양을 지칭한다. 이러한 실시 형태의 측면에서, 부형제 또는 부형제들의 조합의 유효량은 예를 들어, 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 100% 이상의 초기 회복 효력을 가져온다. 이러한 실시 형태의 다른 측면에서, 클로스트리듐 독소 활성 성분의 치료적 유효 농도는 예를 들어, 10% 이하, 20% 이하, 30% 이하, 40% 이하, 50% 이하, 60% 이하, 70% 이하, 80% 이하, 90% 이하 또는 100% 이하로 치료되는 질병과 관련된 증상을 감소시킨다.
- [0030] "중쇄"는 보툴리눔 신경독소의 중쇄를 의미한다. 이는 분자량이 약 100 kDa이며, H 쇠 또는 H로서 지칭될 수 있다.
- [0031] H_C는 H 쇠의 카르복실 말단 세그먼트와 대략 동등한 보툴리눔 신경독소의 H 쇠로부터 유래된 단편(약 50 kDa), 또는 온전한(intact) H 쇠의 그 단편에 상응하는 부분을 의미한다. 이는 면역원성이고, 고 친화도, 운동 뉴런에 대한 시냅스전 결합에 관여하는 천연 또는 야생형 보툴리눔 신경독소의 부분을 함유하는 것으로 여겨진다.
- [0032] H_N은 H 쇠의 아미노 말단 세그먼트와 대략 동등한 보툴리눔 신경독소의 H 쇠로부터 유래된 단편(약 50 kDa), 또는 온전한 H 쇠의 그 단편에 상응하는 부분을 의미한다. 이는 세포내 엔도솜막에 걸친 L 쇠의 전좌에 관여하는 천연 또는 야생형 보툴리눔 신경독소의 일부를 함유하는 것으로 여겨진다.
- [0033] "경쇄"는 클로스트리듐 신경독소의 경쇄를 의미한다. 이는 분자량이 약 50 kDa이며, L 쇠, L 또는 보툴리눔 신경독소의 단백질 분해 도메인(아미노산 서열)으로 지칭될 수 있다.
- [0034] LH_N 또는 L-H_N은 L 쇠를 포함하는 클로스트리듐 신경독소로부터 유래된 단편, 또는 H_N 도메인에 결합된 이의 기능적 단편을 의미한다. 이는 H_e 도메인을 제거하거나 변형시키기 위해 단백질 분해에 의해 온전한 클로스트리듐 신경독소로부터 얻어질 수 있다.
- [0035] "임플란트"는 방출 제어(예를 들어, 펄스식(pulsatile) 또는 연속식) 조성물 또는 약물 전달 시스템을 의미한다. 임플란트는 예를 들어, 인체에 주입, 삽입 또는 이식될 수 있다.
- [0036] "액체 조성물", "액체 약제학적 조성물" 또는 "액상 제제"는 임상의가 필요에 따라 즉시 사용할 수 있도록, 장기간 동안 완충제와 같은 액체 약제학적 부형제에 저장할 수 있는 약물 또는 생물학적 활성 성분의 약제학적 활성 제제를 지칭한다. 액체 약제학적 조성물은 동결건조 과정없이 제조된다.
- [0037] "국부 투여"는 예를 들어, 근육내 또는 피내 또는 피하 주사 또는 국소 투여를 통해, 약제의 생물학적 효과가 요구되는 동물 신체 상 또는 내의 부위에 또는 그 부근에 약제를 직접 투여하는 것을 의미한다. 국부 투여는 전신 투여 경로, 예컨대 정맥내 또는 경구 투여를 제외한다. 국소 투여는 약제가 환자의 피부에 적용되는 국부 투여의 한 유형이다.
- [0038] "라이오프로텍터((lyoprotector)" 또는 "동결건조보호제"는 동결건조 과정 동안 클로스트리듐 독소 활성 성분을 보호하기 위해 동결건조 제제에 포함되는 물질을 의미한다. 라이오프로텍터는 예를 들어, 폴리하이드록시 화합물, 예컨대 당류(단당류, 이당류 및 다당류), 폴리알코올, 및 이들의 유도체를 포함한다. 본 명세서에 개시된 동결건조된 제제와 함께 사용될 수 있는 예시적인 라이오프로텍터는 수크로스, 트레할로스, 만니톨, 소르비톨, 글루코스, 라피노스, 말토스, 글리세롤, 락토스, 프룩토스, 갈락토스 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0039] "동결건조 조성물", "동결건조 약제학적 조성물", "동결건조 제제" 또는 "고체 조성물"은 동결건조, 냉동건조 또는 진공건조 과정을 거친 클로스트리듐 독소 활성 성분을 함유하는 제제를 지칭하며, 환자에게 투여하기 전에, 예를 들어 식염수 또는 물과 같은 재구성 비히클로 재구성될 수 있다. 동결건조 조성물은 냉동건조 조성물 또는 진공건조 조성물일 수 있다.
- [0040] "변형된 보툴리눔 독소"는 천연 보툴리눔 독소와 비교하여, 적어도 하나의 아미노산이 결실되거나, 변형되거나, 치환된 보툴리눔 독소를 의미한다. 게다가, 변형된 보툴리눔 독소는 재조합적으로 생성된 신경독소, 또는 재조합적으로 제조된 신경독소의 유도체 또는 단편일 수 있다. 변형된 보툴리눔 독소는 보툴리눔 독소 수용체에 결합하는 능력, 또는 뉴런으로부터의 신경전달물질 방출을 억제하는 능력과 같은 천연 보툴리눔 독소의 적어도 하나의 생물학적 활성을 보유한다. 변형된 보툴리눔 독소의 일례로는 하나의 보툴리눔 독소 혈청형(예를 들어, 혈청형 A)으로부터의 경쇄 및 다른 보툴리눔 독소 혈청형(예를 들어, 혈청형 B)으로부터의 중쇄를 갖는 보툴리눔 독소이다. 변형된 보툴리눔 독소의 다른 예는 물질 P와 같은 신경전달물질에 결합된 보툴리눔 독소이다.

- [0041] "돌연변이"는 자연발생 단백질 또는 핵산 서열의 구조적 변형을 의미한다. 예를 들어, 핵산 돌연변이의 경우, 돌연변이는 DNA 서열의 하나 이상의 뉴클레오티드의 결실, 첨가 또는 치환일 수 있다. 단백질 서열 돌연변이의 경우, 돌연변이는 단백질 서열의 하나 이상의 아미노산의 결실, 첨가 또는 치환일 수 있다. 예를 들어, 단백질 서열을 포함하는 특정 아미노산은 다른 아미노산, 예를 들어 아미노산 알라닌, 아스파라긴, 시스테인, 아스파르트산, 글루탐산, 페닐알라닌, 글리신, 히스티딘, 아이소류신, 라이신, 류신, 메티오닌, 프롤린, 글루타민, 아르기닌, 세린, 트레오닌, 발린, 트립토판, 타이로신 또는 임의의 다른 천연 또는 비자연발생 아미노산 또는 화학적으로 변형된 아미노산을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산으로 치환될 수 있다. 단백질 서열에 대한 돌연변이는 전사될 때 생성된 mRNA가 번역되어, 돌연변이된 단백질을 생성하는 DNA 서열에 대한 돌연변이의 결과일 수 있다. 단백질 서열에 대한 돌연변이는 또한 원하는 돌연변이를 포함하는 펩티드 서열을 원하는 단백질 서열에 융합시킴으로써 생성될 수 있다.
- [0042] "환자"는 의료 또는 수의 의료를 받는 인간 또는 비인간 대상을 의미한다.
- [0043] 따라서, 본 명세서에 개시된 조성물은 예를 들어, 포유동물 등과 같은 임의의 동물을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0044] "말초에 투여하는" 또는 "말초 투여"는 피하, 피내, 경피 또는 피하 투여를 의미하나, 근육내 투여는 제외한다. "말초"는 피하 위치를 의미하며, 내장 부위는 제외한다.
- [0045] "약제학적 조성물"은 의약품 유효성분(active pharmaceutical ingredient), 예를 들어, 보툴리눔 독소와 같은 클로스트리듐 독소 활성 성분, 및 예를 들어, 안정제 또는 부형제 등과 같은 적어도 하나의 추가 성분을 포함하는 조성물을 의미한다. 따라서, 약제학적 조성물은 인간 환자와 같은 대상에 대한 진단 또는 치료적 투여에 적합한 제제이다. 약제학적 조성물은 예를 들어, 동결건조 또는 진공건조 조건에서, 동결건조 또는 진공건조 약제학적 조성물의 재구성 후에 형성된 용액일 수 있거나, 재구성을 필요로 하지 않는 용액 또는 고체일 수 있다.
- [0046] "약리학적으로 허용가능한 부형제"는 "약리학적 부형제" 또는 "부형제"와 동의어이며, 포유동물에게 투여될 때 실질적으로 장기간 또는 영구적으로 악영향을 미치지 않고, 안정제, 증량제, 항동결제, 동결건조보호제, 첨가제, 비히클, 담체, 희석제 또는 보조제와 같은 화합물을 포함하는 임의의 부형제를 지칭한다. 부형제는 일반적으로 활성 성분과 혼합되거나, 활성 성분을 희석시키거나 봉입시키며, 고형제, 반고형제 또는 액상제일 수 있다. 또한 클로스트리듐 독소 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 조성물 내로의 활성 성분의 처리를 용이하게 하는 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있음이 고려된다. 임의의 약리학적으로 허용가능한 부형제가 클로스트리듐 독소 활성 성분과 불상용성이 아닌 한, 약제학적으로 허용가능한 조성물에서의 이의 사용이 고려된다. 약리학적으로 허용가능한 부형제의 비제한적인 예는 예를 들어, 각각 전체적으로 본 명세서에 참조로 포함되는 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Howard C. Ansel et al., eds., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 7th ed. 1999)]; 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20th ed. 2000)]; 문헌[Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Joel G. Hardman et al., eds., McGraw-Hill Professional, 10th ed. 2001)]; 및 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C. Rowe et al, APhA Publications, 4th edition 2003)]에서 찾을 수 있다.
- [0047] 약제학적 조성물의 구성 성분은 단일 조성물(즉, 임의의 필요한 재구성 유체를 제외한 모든 구성 성분은 약제학적 조성물의 초기 배합 시에 존재함)에 또는 2성분계, 예를 들어, 약제학적 조성물의 초기 배합에 존재하지 않는 성분을 함유할 수 있는 예를 들어, 재구성 비히클로 재구성된 진공건조된 조성물로서 포함될 수 있다. 2성분계는 장기 보관 저장을 위해 2성분계의 제1 성분과 충분한 상용성이 없는 성분의 혼입을 허용하는 것을 포함한 몇 가지 이점을 제공할 수 있다. 예를 들어, 재구성 비히클은 사용 기간 동안, 예를 들어 1주간의 냉장 보관 동안 미생물 증식에 대한 충분한 보호를 제공하지만, 독소를 분해시킬 수도 있는 2년간의 냉동 보관 기간 동안 존재하지 않는 방부제를 포함할 수 있다. 보툴리눔 독소 또는 다른 성분과 장기간 동안 상용성이 아닐 수 있는 다른 성분들이 이와 같이 혼입될 수 있으며, 즉, 대략 사용 시점에 제2 비히클(예를 들어, 재구성 비히클)에 첨가된다. 약제학적 조성물은 또한 보존제, 예컨대 벤질 알코올, 벤조산, 페놀, 파라벤 및 소르브산을 포함할 수 있다. 약제학적 조성물은 예를 들어, 부형제, 예컨대 계면활성제; 분산제; 불활성 희석제; 과립화제 및 봉해제; 결합제; 윤활제; 보존제; 생리적으로 분해가능한 조성물, 예컨대 젤라틴; 수성 비히클 및 용매; 유성 비히클 및 용매; 현탁화제; 분산제 또는 습윤제; 유화제, 점화제(demulcent); 완충제; 염; 증점제; 충전제; 향산화제; 안정제; 및 약제학적으로 허용가능한 폴리머 또는 소수성 재료 및 당업계에 공지되고, 예를 들어 본

명세서에 참조로 포함된 문헌[Genaro, ed., 1985, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa.]에 기재되어 있는 기타 성분을 포함할 수 있다.

- [0048] "다당류"는 2종 이상의 단당류 분자 단량체의 중합체를 의미한다. 단량체는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0049] "안정제"("stabilizing agent", "stabilization agent" 또는 "stabilizer")는 약제학적 조성물의 효력이 비안정화된 조성물에 비해 증가되도록 클로스트리듐 독소 활성 성분을 안정화시키도록 작용하는 물질을 의미한다.
- [0050] "안정제"는 부형제를 포함할 수 있으며, 단백질 및 비단백질 분자를 포함할 수 있다.
- [0051] "계면활성제"는 천연 또는 합성 양친매성 화합물을 말한다. 계면활성제는 비이온성, 썬비터 이온성 또는 이온성일 수 있다. 계면활성제의 비제한적인 예에는 폴록사머, 폴리소르베이트 및 이들의 조합이 포함된다.
- [0052] "치료 제제"는 예를 들어, 말초 근육의 과다활동(즉, 경직)을 특징으로 하는 장애 또는 질환과 같은, 장애 또는 질환을 치료하여, 완화시키기 위해 사용될 수 있는 제제를 의미한다.
- [0053] 본 명세서에 사용되는 "TEM"은 "표적화된 엑소사이토시스 모듈레이터(Targeted Exocytosis Modulator)" 또는 "재표적화된 엔도솨티다아제"와 동의어이다. 일반적으로, TEM은 클로스트리듐 독소 경쇄로부터의 효소 도메인, 클로스트리듐 독소 중쇄로부터의 전좌 도메인 및 표적화 도메인을 포함한다. TEM의 표적화 도메인은 자연발생 클로스트리듐 독소에 의해 이용되는 천연 클로스트리듐 독소 수용체 이외의 수용체에 분자를 표적화하는 세포 표적화 능력의 변화를 제공한다. 이러한 재표적화 능력은 클로스트리듐 독소의 천연 결합 도메인을 비클로스트리듐 독소 수용체에 대한 결합 활성을 갖는 표적화 도메인으로 치환함으로써 달성된다. 비클로스트리듐 독소 수용체에 결합하지만, TEM은 세포질 내로의 TEM/수용체 복합체의 내재화, 소포막 및 이삭 분자에서의 포어의 형성, 세포질 내로의 효소 도메인의 전좌, 및 표적 세포의 SNARE 복합체의 성분에 단백질 분해 작용을 가하는 것을 비롯한 중독 과정의 모든 다른 단계를 거친다.
- [0054] "등장화제" 또는 "등장제"는 등장성을 제공하기 위해 동결건조 또는 액상 제제에 포함되는 저분자량 부형제를 의미한다. 예를 들어, 트레할로스 또는 수크로스과 같은 이당류, 소르비톨 또는 만니톨과 같은 폴리알코올, 글루코스와 같은 단당류, 및 염화나트륨과 같은 염이 등장화제로서 작용할 수 있다.
- [0055] "국소 투여"는 신경독소의 전신 투여를 배제한다. 다시 말하면, 그리고 통상적인 치료적 경피 방법과는 달리, 보툴리눔 독소의 국소 투여에 의해, 상당한 양, 예컨대 대부분의 신경독소가 환자의 순환계에 들어가지 않게 된다.
- [0056] "치료하는"은 예를 들어, 주름, 경직, 우울증, 통증(예를 들어, 두통), 방광 과활동 등과 같은 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 일시적으로 또는 영구적으로 완화(또는 제거)하는 것을 의미한다.
- [0057] 본 명세서에 사용되는 용어 "단위" 또는 "U"는 LD₅₀ 용량 또는 세포 기반 효력 검정(CBPA)에 의해 결정된 용량을 말한다. LD₅₀ 용량은 클로스트리듐 독소, 클로스트리듐 독소 복합체 또는 변형된 클로스트리듐 독소를 주입시킨 마우스의 50%를 사멸시킨 클로스트리듐 독소 활성 성분, 클로스트리듐 독소 복합체 또는 변형된 클로스트리듐 독소의 양으로서 정의된다. CBPA 용량은 미국 특허 제8,618,261호에 기재된 바와 같이 결정되며, 이의 분석 상세사항은 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0058] "변이체"는 야생형 보툴리눔 독소에 대한 적어도 하나의 아미노산의 치환, 변형, 첨가 또는 결실에 의해 변형된 야생형 보툴리눔 독소 혈청형 A, B, C, D, E, F 또는 G와 같은 클로스트리듐 신경독소를 의미하며, 표적 세포에 의해 인식되고, 표적 세포에 의해 내재화되고, 표적 세포의 SNARE(SNAP(가용성 NSF 부착 단백질) 수용체) 단백질질을 촉매적으로 절단한다.
- [0059] 변이체 신경독소 성분의 예는 치환, 변형, 결실 및/또는 첨가된 하나 이상의 아미노산을 갖는 보툴리눔 독소의 변이체 경쇄를 포함할 수 있다. 이러한 변이체 경쇄는 엑소사이토시스, 예를 들어 신경전달물질 소포의 방출을 방지하는 동일하거나 더 우수한 능력을 가질 수 있다. 또한, 변이체의 생물학적 효과는 모(parent) 화학물질과 비교하여 감소될 수 있다. 예를 들어, 아미노산 서열이 제거된 보툴리눔 독소 A형의 변이체 경쇄는 모(또는 천연) 보툴리눔 독소 A형 경쇄보다 더 짧은 생물학적 지속성을 가질 수 있다.
- [0060] 한 측면에서, 조성물은 당 또는 폴리알코올을 포함하지 않는다. 당은 다음 섹션에서 정의된다. 본 명세서에 사용되는 용어 "폴리알코올"은 "당 알코올", "다가 알코올" 및 "폴리올"과 동의어이며, 예를 들어 만노스로부터의 만니톨, 자일로스로부터의 자일리톨 및 락토스로부터의 락티톨과 같은, 알데히드기(CHO) 대신에 알코올기(CH₂OH)를 갖는 당 유도체를 말한다. 폴리올의 비제한적인 예는 글리콜, 글리세롤, 아라비톨, 에리트리톨, 자

일리톨, 말티톨, 소르비톨(글루시톨), 만니톨, 이노시톨, 락티톨, 갈락티톨(이디톨), 아이소말트를 포함한다. 당류 부형제의 다른 비제한적인 예는 예를 들어, 각각 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함되는 문헌[Ansel, 상기 참조, (1999)]; 문헌[Gennaro, 상기 참조, (2000)]; 문헌[Hardman, 상기 참조, (2001)]; 및 문헌[Rowe, 상기 참조, (2003)]에서 찾을 수 있다.

[0061] 약제학적 조성물

[0062] 본 발명의 특정한 실시 형태는 클로스트리듐 독소 활성 성분, 예컨대 보툴리눔 독소, 이당류, 계면활성제 및 항산화제를 포함하는(또는 이들로 이루어지거나, 기본적으로 이들로 이루어지는) 약제학적 조성물을 포함한다.

[0063] 본 발명의 약제학적 조성물의 측면은 부분적으로 클로스트리듐 독소 활성 성분을 제공한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "클로스트리듐 독소 활성 성분"은 예를 들어, 클로스트리듐 독소 복합체, 클로스트리듐 독소, 변형된 클로스트리듐 독소 또는 재표적화된 클로스트리듐 독소와 같은 클로스트리듐 독소 활성 성분의 치료적 유효 농도를 지칭한다. 보툴리눔 독소는 본 발명에 사용하기에 특히 바람직한 클로스트리듐 독소 활성 성분이다. 본 명세서에 사용되는 용어 "치료적 유효 농도"는 "치료적 유효량", "유효량", "유효 용량" 및 "치료적 유효 용량"과 동의어이며, 원하는 치료 효과를 달성하는데 필요한 클로스트리듐 독소 활성 성분, 가장 바람직하게는 보툴리눔 독소의 최소 용량을 지칭하며, 치료되는 질병과 관련된 증상을 감소시키기에 충분한 용량을 포함한다. 이러한 실시 형태의 측면에서, 클로스트리듐 독소 활성 성분, 가장 바람직하게는 보툴리눔 독소의 치료적 유효 농도는 예를 들어, 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 100% 이상으로 치료되는 질병과 관련된 증상을 감소시킨다. 이러한 실시 형태의 다른 측면에서, 클로스트리듐 독소 활성 성분, 가장 바람직하게는 보툴리눔 독소의 치료적 유효 농도는 예를 들어, 10% 이하, 20% 이하, 30% 이하, 40% 이하, 50% 이하, 60% 이하, 70% 이하, 80% 이하, 90% 이하 또는 100% 이하로 치료되는 질병과 관련된 증상을 감소시킨다.

[0064] 임의의 양의 클로스트리듐 독소 활성 성분, 가장 바람직하게는 보툴리눔 독소가 본 명세서에 개시된 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물을 제제화하는데 첨가될 수 있지만, 단, 클로스트리듐 독소 활성 성분의 치료적 유효량은 회수가능함을 고려한다. 이러한 실시 형태의 측면에서, 제제에 첨가되는 클로스트리듐 독소 활성 성분, 가장 바람직하게는 보툴리눔 독소의 양은 0.1 U/ml 이상, 1.0 U/ml 이상, 10 U/ml 이상, 50 U/ml 이상, 100 U/ml 이상, 200 U/ml 이상 또는 1000 U/ml 이상이다. 이러한 실시 형태의 다른 측면에서, 제제에 첨가되는 클로스트리듐 독소 활성 성분, 가장 바람직하게는 보툴리눔 독소의 양은 0.1 U/ml 이하, 1.0 U/ml 이하, 10 U/ml 이하, 50 U/ml 이하, 100 U/ml 이하, 200 U/ml 이하 또는 1000 U/ml 이하이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 측면에서, 제제에 첨가되는 클로스트리듐 독소 활성 성분, 가장 바람직하게는 보툴리눔 독소의 양은 약 0.1 U/ml 내지 약 1000 U/ml, 또는 약 1.0 U/ml 내지 약 1000 U/ml이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 측면에서, 제제에 첨가되는 클로스트리듐 독소 활성 성분, 가장 바람직하게는 보툴리눔 독소의 양은 약 0.001 U/ml 내지 약 100 U/ml, 약 0.01 U/ml 내지 약 100 U/ml, 약 0.1 U/ml 내지 약 100 U/ml, 또는 약 1.0 U/ml 내지 약 100 U/ml이다.

[0065] 이러한 실시 형태의 다른 측면에서, 제제에 첨가되는 클로스트리듐 독소 활성 성분, 가장 바람직하게는 보툴리눔 독소의 양은 1.0 pg 이상, 10 pg 이상, 100 pg 이상, 1.0 ng 이상, 10 ng 이상, 100 ng 이상, 1.0 μg 이상, 10 μg 이상, 100 μg 이상 또는 1.0 mg 이상이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 측면에서, 제제에 첨가되는 클로스트리듐 독소 활성 성분, 가장 바람직하게는 보툴리눔 독소의 양은 1.0 pg 이하, 10 pg 이하, 100 pg 이하, 1.0 ng 이하, 10 ng 이하, 100 ng 이하, 1.0 μg 이하, 10 μg 이하, 100 μg 이하 또는 1.0 mg 이하이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 측면에서, 제제에 첨가되는 클로스트리듐 독소 활성 성분, 가장 바람직하게는 보툴리눔 독소의 양은 약 1.0 pg 내지 약 10 μg, 약 10 pg 내지 약 10 μg, 약 100 pg 내지 약 10 μg, 약 1.0 ng 내지 약 10 μg, 약 10 ng 내지 약 10 μg, 또는 약 100 ng 내지 약 10 μg이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 측면에서, 제제에 첨가되는 클로스트리듐 독소 활성 성분, 가장 바람직하게는 보툴리눔 독소의 양은 약 1.0 pg 내지 약 1.0 μg, 약 10 pg 내지 약 1.0 μg, 약 100 pg 내지 약 1.0 μg, 약 1.0 ng 내지 약 1.0 μg, 약 10 ng 내지 약 1.0 μg, 또는 약 100 ng 내지 약 1.0 μg이다. 이러한 실시 형태의 추가의 측면에서, 제제에 첨가되는 클로스트리듐 독소 활성 성분, 가장 바람직하게는 보툴리눔 독소의 양은 약 1.0 pg 내지 약 5.0 μg, 약 10 pg 내지 약 5.0 μg, 약 100 pg 내지 약 5.0 μg, 약 1.0 ng 내지 약 5.0 μg, 약 10 ng 내지 약 5.0 μg, 또는 약 100 ng 내지 약 5.0 μg이다. 이러한 실시 형태의 추가의 측면에서, 제제에 첨가되는 클로스트리듐 독소 활성 성분, 가장 바람직하게는 보툴리눔 독소의 양은 약 1.0 pg 내지 약 10 μg, 약 10 pg 내지 약 10 μg, 약 100 pg 내지 약 10 μg, 약 1.0 ng 내지 약 10 μg, 약 10 ng 내지 약 10 μg, 또는 약 100 ng 내지 약 10 μg이다.

[0066] 이러한 실시 형태의 측면에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 BoNT/A, BoNT/B, BoNT/C₁, BoNT/D,

BoNT/E, BoNT/F, BoNT/G, BoNT 모자이크, 예컨대 BoNT/DC, BoNT/CD 및 BoNT/FA, TeNT, BaNT, 또는 BuNT를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 클로스트리듐 독소 활성 성분으로서의 클로스트리듐 독소 변이체를 포함한다. 이러한 실시 형태의 측면에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 자연 발생 클로스트리듐 독소 변이체 또는 비자연 발생 클로스트리듐 독소 변이체를 포함한다. 이러한 실시 형태의 다른 측면에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 BoNT/A 변이체, BoNT/B 변이체, BoNT/C₁ 변이체, BoNT/D 변이체, BoNT/E 변이체, BoNT/F 변이체, BoNT/G 변이체, TeNT 변이체, BaNT 변이체 또는 BuNT 변이체를 포함하며, 상기 변이체는 자연 발생 변이체 또는 비자연 발생 변이체이다.

[0067] 본 발명의 약제학적 조성물의 측면은 부분적으로, 클로스트리듐 독소 활성 성분으로서의 클로스트리듐 독소 복합체를 제공한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "클로스트리듐 독소 복합체"는 클로스트리듐 독소 및 관련 NAP를 포함하는 복합체, 예를 들어 보툴리눔 독소 복합체, 파상풍 독소 복합체, 브라티 독소 복합체 및 부티리쿰 독소 복합체를 지칭한다. 클로스트리듐 독소 복합체의 비제한적인 예로는 클로스트리듐 보툴리눔에 의해 생성된 것들, 예를 들어 900-kDa BoNT/A 복합체, 500-kDa BoNT/A 복합체, 300-kDa BoNT/A 복합체, 500-kDa BoNT/B 복합체, 500-kDa BoNT/C₁ 복합체, 500-kDa BoNT/D 복합체, 300-kDa BoNT/D 복합체, 300-kDa BoNT/E 복합체 및 300-kDa BoNT/F 복합체를 포함한다. 클로스트리듐 독소 복합체는 각각 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함되는 문헌[Schantz, 상기 참조, (1992)]; 문헌[Hui Xiang et al., *Animal Product Free System and Process for Purifying a Botulinum Toxin*], 미국 특허 제7,354,740호에 기재된 방법을 사용하여 정제될 수 있다. 클로스트리듐 독소 복합체는 예를 들어, 리스트 바이올로지컬 래보러토리즈, 인코포레이티드(List Biological Laboratories, Inc.; 미국 캘리포니아주 캠벨 소재), 더 센터 포 어플라이드 마이크로바이올로지 앤 리서치(the Centre for Applied Microbiology and Research; 영국 포턴 다운 소재), 와코(Wako; 일본 오사카 소재) 및 시그마 케미컬즈(Sigma Chemicals; 미국 미주리주 세인트루이스 소재)로부터 입수할 수 있다.

[0068] 본 발명의 약제학적 조성물의 측면은 부분적으로, 비단백질 부형제를 제공한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "비단백질 부형제"는 15개 이상의 아미노산을 포함하는 폴리펩티드가 아닌 임의의 부형제를 지칭한다. 임의의 비단백질 부형제가 본 명세서에 개시된 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물을 제제화하는데 유용하지만, 단, 클로스트리듐 독소 활성 성분, 가장 바람직하게는 보툴리눔 독소의 치료적 유효량이 이러한 비단백질 부형제를 사용하여 회수되는 것이 고려된다.

[0069] 본 발명의 약제학적 조성물의 측면은 부분적으로, 당류를 제공한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "당류"는 1 내지 10개의 단당류 단위, 예를 들어 단당류, 이당류, 삼당류, 및 4 내지 10개의 단당류 단위를 포함하는 올리고당을 포함하는 화합물을 지칭한다. 임의의 당류가 본 명세서에 개시된 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물을 제제화하는데 유용하지만, 단, 클로스트리듐 독소 활성 성분, 가장 바람직하게는 보툴리눔 독소의 치료적 유효량이 이러한 당류를 사용하여 회수되는 것이 고려된다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어 동결건조 조성물에서, 당류는 라이오프로텍터로서 기능할 수 있다. 일부 다른 실시 형태에서, 예를 들어 동결건조 제제 또는 액상 제제에서, 당류는 등장화제로서 기능할 수 있다. 단당류는 알도스, 다이알도스, 알도케토스, 케토스 및 다이케토스뿐만 아니라, 환형 형태, 데옥시당 및 아미노당을 포함한, 3개 이상의 탄소 원자를 갖는 폴리하이드록시 알데히드 또는 폴리하이드록시 케톤 및 이들의 유도체이지만, 단, 모 단당류는 (잠재적인) 카르보닐기를 갖는다. 단당류는 글리세르알데히드 및 다이하이드록시아세톤과 같은 트라이오스; 에리트로스, 에리트리톨로스 및 트레오스와 같은 테트로스; 아라비노스, 릭소스, 리보스, 리불로스, 자일로스, 자일롤로스 및 같은 펜토스; 알로스, 알트로스, 프룩토스, 푸코스, 갈락토스, 글루코스, 굴로스, 이도스, 만노스, 사이코스, 람노스, 소르보스, 타가토스, 탈로스 및 트레할로스와 같은 헥소스; 세도헵톨로스 및 만노헵톨로스 및 같은 헵토스; 옥톨로스 및 2-케토-3-데옥시-만노-옥토네이트와 같은 옥토스; 시알로스와 같은 노노스; 및 데코스를 포함한다. 올리고당은 적어도 2개의 단당류 단위가 글리코시드 결합에 의해 결합되는 화합물이다. 단위의 수에 따라, 이들은 이당류, 삼당류, 사당류, 오당류, 육당류, 칠당류, 팔당류, 구당류, 십당류 등으로 불리운다. 올리고당은 비분지형, 분지형 또는 환형일 수 있다. 일반적인 이당류는 수크로스, 락토스, 말토스, 트레할로스, 셀로비오스, 겐티오비오스, 코지비오스, 라미나리비오스, 만노비오스, 멜리비오스, 니케로스, 루티노스 및 자일로비오스를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일반적인 삼당류는 라피노스, 아카보스, 말토트라이오스, 및 멜레지토스를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 당류 부형제의 특정 용도의 다른 비제한적인 예는 예를 들어, 각각 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함되는 문헌[Ansel, 상기 참조, (1999)]; 문헌[Gennaro, 상기 참조, (2000)]; 문헌[Hardman, 상기 참조, (2001)]; 및 문헌[Rowe, 상기 참조, (2003)]에서 찾을 수 있다.

[0070] 일 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성은 당류를 포함한다. 이러한 실시 형태의 측면에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 단당류를 포함한다. 이러한 실시 형태의 다른 측면에서, 클로스트리듐 독소

약제학적 조성물은 이당류, 삼당류, 사당류, 오당류, 육당류, 칠당류, 팔당류, 구당류 또는 십당류를 포함한다. 이러한 실시 형태의 또 다른 측면에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 2 내지 10개의 단당류 단위를 포함하는 올리고당을 포함한다. 트레할로스 및 수크로스가 본 발명에 사용하기에 특히 바람직한 당류이다.

[0071] 임의의 양의 당류, 바람직하게는 트레할로스 또는 수크로스가 본 명세서에 개시된 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물을 제제화하는데 유용하지만, 단, 클로스트리듐 독소 활성 성분, 가장 바람직하게는 보툴리눔 독소의 치료적 유효량이 이러한 당류의 양을 사용하여 회수되는 것이 고려된다. 이러한 실시 형태의 측면에서, 제제에 첨가되는 당류, 바람직하게는 트레할로스 또는 수크로스의 양은 약 0.1% (w/w), 약 0.5% (w/w), 약 1.0% (w/w), 약 1.5% (w/w), 약 2.0% (w/w), 약 2.5% (w/w), 약 3.0% (w/w), 약 3.5% (w/w), 약 4.0% (w/w), 약 4.5% (w/w), 약 5.0% (w/w), 약 5.5% (w/w), 약 6.0% (w/w), 약 6.5% (w/w), 약 7.0% (w/w), 약 7.5% (w/w), 약 8.0% (w/w), 약 8.5% (w/w), 약 9.0% (w/w), 약 9.5% (w/w), 약 10% (w/w), 약 15% (w/w), 약 20% (w/w), 약 25% (w/w), 약 30% (w/w) 또는 약 35% (w/w)이다. 이러한 실시 형태의 다른 측면에서, 제제에 첨가되는 당류, 바람직하게는 트레할로스 또는 수크로스의 양은 0.1% (w/w) 이상, 0.5% (w/w) 이상, 1.0% (w/w) 이상, 1.5% (w/w) 이상, 2.0% (w/w) 이상, 2.5% (w/w) 이상, 3.0% (w/w) 이상, 3.5% (w/w) 이상, 4.0% (w/w) 이상, 4.5% (w/w) 이상, 5.0% (w/w) 이상, 5.5% (w/w) 이상, 6.0% (w/w) 이상, 6.5% (w/w) 이상, 7.0% (w/w) 이상, 7.5% (w/w) 이상, 8.0% (w/w) 이상, 8.5% (w/w) 이상, 9.0% (w/w) 이상, 9.5% (w/w) 이상, 10% (w/w) 이상, 15% (w/w) 이상, 20% (w/w) 이상, 25% (w/w) 이상, 30% (w/w) 이상 또는 35% (w/w) 이상이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 측면에서, 제제에 첨가되는 당류, 바람직하게는 트레할로스 또는 수크로스의 양은 0.1% (w/w) 이하, 0.5% (w/w) 이하, 1.0% (w/w) 이하, 1.5% (w/w) 이하, 2.0% (w/w) 이하, 2.5% (w/w) 이하, 3.0% (w/w) 이하, 3.5% (w/w) 이하, 4.0% (w/w) 이하, 4.5% (w/w) 이하, 5.0% (w/w) 이하, 5.5% (w/w) 이하, 6.0% (w/w) 이하, 6.5% (w/w) 이하, 7.0% (w/w) 이하, 7.5% (w/w) 이하, 8.0% (w/w) 이하, 8.5% (w/w) 이하, 9.0% (w/w) 이하, 9.5% (w/w) 이하, 10% (w/w) 이하, 15% (w/w) 이하, 20% (w/w) 이하, 25% (w/w) 이하, 30% (w/w) 이하 또는 35% (w/w) 이하이다.

[0072] 일 실시 형태에서, 본 발명의 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 이당류, 바람직하게는 트레할로스 또는 수크로스를 포함한다. 일반적인 이당류는 수크로스, 락토스, 말토스, 트레할로스, 셀로비오스, 겐티오비오스, 코지비오스, 라미나리비오스, 만노비오스, 멜리비오스, 니게로스, 루티노스 및 자일로비오스를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 이러한 실시 형태의 측면에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 수크로스를 포함한다. 하나의 구체적인 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 트레할로스를 포함한다. 이러한 실시 형태의 측면에서, 제제에 첨가되는 이당류, 바람직하게는 트레할로스 또는 수크로스의 양은 약 0.1% (w/w), 약 0.5% (w/w), 약 1.0% (w/w), 약 1.5% (w/w), 약 2.0% (w/w), 약 2.5% (w/w), 약 3.0% (w/w), 약 3.5% (w/w), 약 4.0% (w/w), 약 4.5% (w/w), 약 5.0% (w/w), 약 5.5% (w/w), 약 6.0% (w/w), 약 6.5% (w/w), 약 7.0% (w/w), 약 7.5% (w/w), 약 8.0% (w/w), 약 8.5% (w/w), 약 9.0% (w/w), 약 9.5% (w/w), 약 10% (w/w), 약 15% (w/w), 약 20% (w/w), 약 25% (w/w), 약 30% (w/w) 또는 약 35% (w/w)이다.

[0073] 본 발명의 약제학적 조성물의 측면은 부분적으로, 계면활성제를 제공한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "계면활성제"는 천연 또는 합성 양친매성 화합물을 말한다. 계면활성제는 비이온성, 쯔비터 이온성 또는 이온성일 수 있다. 임의의 계면활성제가 본 명세서에 개시된 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물을 제제화하는데 유용하지만, 단, 클로스트리듐 독소 활성 성분, 가장 바람직하게는 보툴리눔 독소의 치료적 유효량이 이러한 계면활성제의 양을 사용하여 회수되는 것이 고려된다. 계면활성제의 비제한적인 예는 폴리소르베이트 20 (트윈(TWEEN)[®] 20), 폴리소르베이트 40 (트윈[®] 40), 폴리소르베이트 60 (트윈[®] 60), 폴리소르베이트 61 (트윈[®] 61), 폴리소르베이트 65 (트윈[®] 65), 폴리소르베이트 80 (트윈[®] 80) 및 폴리소르베이트 81 (트윈[®] 81)과 같은 폴리소르베이트; 폴록사머(Poloxamer) 124 (플루로닉(PLURONIC)[®] L44), 폴록사머 181 (플루로닉[®] L61), 폴록사머 182 (플루로닉[®] L62), 폴록사머 184 (플루로닉[®] L64), 폴록사머 188 (플루로닉[®] F68), 폴록사머 237 (플루로닉[®] F87), 폴록사머 338 (플루로닉[®] L108), 폴록사머 407 (플루로닉[®] F127)와 같은 폴록사머 (폴리에틸렌-폴리프로필렌 공중합체); BRIJ[®] 30 및 BRIJ[®] 35와 같은 폴리옥시에틸렌글리콜 도데실 에테르; 2-도데록시에탄올 (루브롤(LUBROL)[®]-PX); 폴리옥시에틸렌 옥틸페닐 에테르 (트리톤(TRITON)[®] X-100); 도데실황산나트륨 (SDS); 솔루톨(solutol) HS15; 3-[(3-콜라미도프로필)다이메틸암모니오]-1-프로판설포네이트 (CHAPS); 3-[(3-콜라미도프로필)다이메틸암모니오]-2-하이드록시-1-프로판설포네이트 (CHAPSO); 수크로스 모노라우레이트; 및 콜산나트륨을 포함한다. 계면활성제 부형제의 다른 비제한적인 예는 예를 들어, 각각 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함되

는 문헌[Ansel, 상기 참조, (1999)]; 문헌[Gennaro, 상기 참조, (2000)]; 문헌[Hardman, 상기 참조, (2001)]; 및 문헌[Rowe, 상기 참조, (2003)]에서 찾을 수 있다. 폴록사머 188은 본 발명의 특히 바람직한 계면활성제이다.

[0074] 따라서, 일 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소 억제학적 조성물은 계면활성제, 바람직하게는 폴록사머 188을 포함한다. 이러한 실시 형태의 측면에서, 클로스트리듐 독소 억제학적 조성물은 폴리소르베이트, 폴록사머, 폴리옥시에틸렌글리콜 도데실 에테르, 2-도데코시에탄올, 폴리옥시에틸렌 옥틸페닐 에테르, 도데실황산나트륨, 3-[(3-콜라미도프로필)다이메틸암모니오]-1-프로판설포네이트, 3-[(3-콜라미도프로필) 다이메틸암모니오]-2-하이드록시-1-프로판설포네이트, 수크로스 모노라우레이트; 또는 콜산나트륨을 포함한다.

[0075] 임의의 양의 계면활성제, 바람직하게는 폴록사머 188이 본 명세서에 개시된 클로스트리듐 독소 억제학적 조성물을 제제화하는데 유용하지만, 단, 클로스트리듐 독소 활성 성분, 가장 바람직하게는 보툴리눔 독소의 치료적 유효량이 이러한 계면활성제의 양을 사용하여 회수되는 것이 고려된다. 이러한 실시 형태의 측면에서, 제제에 첨가되는 계면활성제, 바람직하게는 폴록사머 188의 양은 약 0.01% (w/w), 약 0.02% (w/w), 약 0.03% (w/w), 약 0.04% (w/w), 약 0.05% (w/w), 약 0.06% (w/w), 약 0.07% (w/w), 약 0.08% (w/w), 약 0.09% (w/w), 약 0.1% (w/w), 약 0.5% (w/w), 약 1.0% (w/w), 약 1.5% (w/w), 약 2.0% (w/w), 약 2.5% (w/w), 약 3.0% (w/w), 약 3.5% (w/w), 약 4.0% (w/w), 약 4.5% (w/w), 약 5.0% (w/w), 약 5.5% (w/w), 약 6.0% (w/w), 약 6.5% (w/w), 약 7.0% (w/w), 약 7.5% (w/w), 약 8.0% (w/w), 약 8.5% (w/w), 약 9.0% (w/w), 약 9.5% (w/w), 약 10% (w/w), 약 15% (w/w), 약 20% (w/w), 약 25% (w/w), 약 30% (w/w) 또는 약 35% (w/w)이다. 이러한 실시 형태의 다른 측면에서, 제제에 첨가되는 계면활성제, 바람직하게는 폴록사머 188의 양은 0.01% (w/w) 이상, 0.02% (w/w) 이상, 0.03% (w/w) 이상, 0.04% (w/w) 이상, 0.05% (w/w) 이상, 0.06% (w/w) 이상, 0.07% (w/w) 이상, 0.08% (w/w) 이상, 0.09% (w/w) 이상, 0.1% (w/w) 이상, 0.5% (w/w) 이상, 1.0% (w/w) 이상, 1.5% (w/w) 이상, 2.0% (w/w) 이상, 2.5% (w/w) 이상, 3.0% (w/w) 이상, 3.5% (w/w) 이상, 4.0% (w/w) 이상, 4.5% (w/w) 이상, 5.0% (w/w) 이상, 5.5% (w/w) 이상, 6.0% (w/w) 이상, 6.5% (w/w) 이상, 7.0% (w/w) 이상, 7.5% (w/w) 이상, 8.0% (w/w) 이상, 8.5% (w/w) 이상, 9.0% (w/w) 이상, 9.5% (w/w) 이상, 10% (w/w) 이상, 15% (w/w) 이상, 20% (w/w) 이상, 25% (w/w) 이상, 30% (w/w) 이상 또는 35% (w/w) 이상이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 측면에서, 제제에 첨가되는 계면활성제, 바람직하게는 폴록사머 188의 양은 0.01% (w/w) 이하, 0.02% (w/w) 이하, 0.03% (w/w) 이하, 0.04% (w/w) 이하, 0.05% (w/w) 이하, 0.06% (w/w) 이하, 0.07% (w/w) 이하, 0.08% (w/w) 이하, 0.09% (w/w) 이하, 0.1% (w/w) 이하, 0.5% (w/w) 이하, 1.0% (w/w) 이하, 1.5% (w/w) 이하, 2.0% (w/w) 이하, 2.5% (w/w) 이하, 3.0% (w/w) 이하, 3.5% (w/w) 이하, 4.0% (w/w) 이하, 4.5% (w/w) 이하, 5.0% (w/w) 이하, 5.5% (w/w) 이하, 6.0% (w/w) 이하, 6.5% (w/w) 이하, 7.0% (w/w) 이하, 7.5% (w/w) 이하, 8.0% (w/w) 이하, 8.5% (w/w) 이하, 9.0% (w/w) 이하, 9.5% (w/w) 이하, 10% (w/w) 이하, 15% (w/w) 이하, 20% (w/w) 이하, 25% (w/w) 이하, 30% (w/w) 이하 또는 35% (w/w) 이하이다.

[0076] 일부 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소 억제학적 조성물은 폴록사머, 바람직하게는 폴록사머 188을 포함한다. 본 발명의 억제학적 조성물과 함께 사용될 수 있는 폴록사머는 폴록사머 124 (플루로닉® L44), 폴록사머 181 (플루로닉® L61), 폴록사머 182 (플루로닉® L62), 폴록사머 184 (플루로닉® L64), 폴록사머 188 (플루로닉® F68), 폴록사머 237 (플루로닉® F87), 폴록사머 338 (플루로닉® LI 08), 폴록사머 407 (플루로닉® F 127)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 폴록사머 188이 더욱 유리할 수 있다.

[0077] 일부 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소 억제학적 조성물은 폴리소르베이트를 포함한다. 본 발명의 억제학적 조성물과 함께 사용될 수 있는 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20 (트윈® 20), 폴리소르베이트 40 (트윈® 40), 폴리소르베이트 60 (트윈® 60), 폴리소르베이트 61 (트윈® 61), 폴리소르베이트 65 (트윈® 65), 폴리소르베이트 80 (트윈® 80) 및 폴리소르베이트 81 (트윈® 81)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 폴리소르베이트 20은 일부 다른 폴리소르베이트보다 더 유리할 수 있다.

[0078] 본 발명의 억제학적 조성물의 측면은 부분적으로, 적어도 항산화제를 제공한다. 항산화제의 비제한적인 예는 메티오닌, 시스테인, N-아세틸-시스테인 (NAC), 메타중아황산나트륨, 티오황산나트륨, 부틸화 하이드록시톨루엔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 비타민 E 및 트롤록스(Trolox) C를 포함한 유사체; 킬레이트제, 예컨대 EDTA(에틸렌다이아민테트라아세트산나트륨염), EGTA(에틸렌 글리콜-비스(2-아미노에틸에테르)-N,N,N',N'-테트라아세트산), DTPA(다이에틸렌트라이아민펜타아세트산), 이들의 유사체 또는 유도체, 및 이들의 조합을 포함한다. 메티오닌 및 NAC가 본 발명에 사용하기에 특히 바람직한 항산화제이다. NAC는 특히 바람직

하계는 본 발명의 특정 제제에서 EDTA와 함께 사용된다. 본 발명의 다른 특정 동결건조 제제에서, NAC가 사용되는 유일한 항산화제이다. 본 발명의 또 다른 특정 제제에서, 메티오닌이 사용되는 유일한 항산화제이다. 이들 실시 형태의 측면에서, 제제에 첨가되는 항산화제, 바람직하게는 메티오닌 또는 NAC의 양은 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.10% (w/w)의 범위이다. NAC와 함께 사용되는 경우에, EDTA는 바람직하게는 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.10% (w/w)의 양으로 첨가된다.

[0079] 또한, 본 명세서에 개시된 클로스트리듐 독소 억제학적 조성물이 임의로, 완충제, 보존제, 등장성 조절제 (tonicity adjuster), 염, 항산화제, 삼투압 조절제, 유화제, 감미제 또는 향미제 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다른 억제학적으로 허용가능한 성분(또는 억제학적 성분)을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는 것으로 고려된다. 얻어진 제제가 억제학적으로 허용되는 한, pH를 조절하기 위한 다양한 완충제 및 수단을 사용하여, 본 명세서에 개시된 억제학적 조성물을 제조할 수 있다. 이러한 완충제는 아세트산염 완충제, 붕산염 완충제, 시트르산염 완충제, 인산염 완충제, 중성 완충 식염수, 및 인산염 완충 식염수를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 히스티딘은 특히 바람직한 완충제이다. 산 또는 염기가 필요에 따라 억제학적 조성물의 pH를 조절하는데 사용될 수 있는 것으로 이해된다. 임의의 완충된 pH 레벨이 클로스트리듐 독소 억제학적 조성물을 제제화하는데 유용할 수 있지만, 단, 클로스트리듐 독소 활성 성분, 바람직하게는 보툴리눔 독소의 치료적 유효량이 이러한 유효 pH 레벨을 사용하여 회수되는 것이 고려된다. 이러한 실시 형태의 한 측면에서, 유효 pH 레벨은 약 pH 5.0 이상, 약 pH 5.5 이상, 약 pH 6.0 이상, 약 pH 6.5 이상, 약 pH 7.0 이상 또는 약 pH 7.5 이상이다. 이러한 실시 형태의 다른 측면에서, 유효 pH 레벨은 약 pH 5.0 이하, 약 pH 5.5 이하, 약 pH 6.0 이하, 약 pH 6.5 이하, 약 pH 7.0 이하 또는 약 pH 7.5 이하이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 측면에서, 유효 pH 레벨은 약 pH 5.0 내지 약 pH 8.0이고, 유효 pH 레벨은 약 pH 5.0 내지 약 pH 7.0이며, 유효 pH 레벨은 약 pH 5.0 내지 약 pH 6.0, 약 pH 5.5 내지 약 pH 8.0이고, 유효 pH 레벨은 약 pH 5.5 내지 약 pH 7.0이며, 유효 pH 레벨은 약 pH 5.5 내지 약 pH 5.0, 약 pH 5.5 내지 약 pH 7.5이고, 유효 pH 레벨은 약 pH 5.5 내지 약 pH 6.5이다. 5.5 내지 6.0의 유효 pH가 특히 바람직하다.

[0080] 본 명세서에 개시된 억제학적 조성물은 재구성 또는 주입 시에 pH가 약 5 내지 8일 수 있다. 특정 실시 형태에서, 상기 조성물은 pH가 8 미만, 예를 들어 7.9, 7.8, 7.7, 7.6, 7.5, 7.4, 7.3, 7.2, 7.1, 7.0, 6.9, 6.8, 6.7, 6.6, 6.5, 6.4, 6.3, 6.2, 6.1, 6.0, 5.9, 5.8, 5.7, 5.6, 5.5, 5.4, 5.3, 5.2, 5.1 등일 것이다. 일부 실시 형태에서, pH는 5 내지 7의 범위이다. 5.5 내지 6.5의 pH가 바람직하고, 5.5 내지 6.0의 pH가 특히 바람직하다.

[0081] 임의의 농도의 완충제가 클로스트리듐 독소 억제학적 조성물을 제제화하는데 유용할 수 있지만, 단, 클로스트리듐 독소 활성 성분, 가장 바람직하게는 보툴리눔 독소의 치료적 유효량이 완충제, 바람직하게는 히스티딘의 이러한 유효 농도를 사용하여 회수되는 것이 고려된다. 이러한 실시 형태의 측면에서, 완충제, 바람직하게는 히스티딘의 유효 농도는 0.1 mM 이상, 0.2 mM 이상, 0.3 mM 이상, 0.4 mM 이상, 0.5 mM 이상, 0.6 mM 이상, 0.7 mM 이상, 0.8 mM 이상 또는 0.9 mM 이상이다. 이러한 실시 형태의 다른 측면에서, 완충제, 바람직하게는 히스티딘의 유효 농도는 1.0 mM 이상, 2.0 mM 이상, 3.0 mM 이상, 4.0 mM 이상, 5.0 mM 이상, 6.0 mM 이상, 7.0 mM 이상, 8.0 mM 이상 또는 9.0 mM 이상이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 측면에서, 완충제, 바람직하게는 히스티딘의 유효 농도는 10 mM 이상, 20 mM 이상, 30 mM 이상, 40 mM 이상, 50 mM 이상, 60 mM 이상, 70 mM 이상, 80 mM 이상 또는 90 mM 이상이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 측면에서, 완충제, 바람직하게는 히스티딘의 유효 농도는 100 mM 이상, 200 mM 이상, 300 mM 이상, 400 mM 이상, 500 mM 이상, 600 mM 이상, 700 mM 이상, 800 mM 이상 또는 900 mM 이상이다. 이러한 실시 형태의 추가의 측면에서, 완충제, 바람직하게는 히스티딘의 유효 농도는 0.1 mM 이하, 0.2 mM 이하, 0.3 mM 이하, 0.4 mM 이하, 0.5 mM 이하, 0.6 mM 이하, 0.7 mM 이하, 0.8 mM 이하 또는 0.9 mM 이하이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 측면에서, 완충제, 바람직하게는 히스티딘의 유효 농도는 1.0 mM 이하, 2.0 mM 이하, 3.0 mM 이하, 4.0 mM 이하, 5.0 mM 이하, 6.0 mM 이하, 7.0 mM 이하, 8.0 mM 이하 또는 9.0 mM 이하이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 측면에서, 완충제, 바람직하게는 히스티딘의 유효 농도는 10 mM 이하, 20 mM 이하, 30 mM 이하, 40 mM 이하, 50 mM 이하, 60 mM 이하, 70 mM 이하, 80 mM 이하 또는 90 mM 이하이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 측면에서, 완충제, 바람직하게는 히스티딘의 유효 농도는 약 0.1 mM 내지 약 900 mM, 0.1 mM 내지 약 500 mM, 0.1 mM 내지 약 100 mM, 0.1 mM 내지 약 90 mM, 0.1 mM 내지 약 50 mM, 1.0 mM 내지 약 900 mM, 1.0 mM 내지 약 500 mM, 1.0 mM 내지 약 100 mM, 1.0 mM 내지 약 90 mM, 또는 1.0 mM 내지 약 50 mM이다. 완충제, 가장 바람직하게는 히스티딘의 농도는 바람직하게는 20 mM이

다.

- [0082] 본 발명의 실시 형태는 다수의 보툴리눔 독소 혈청형, 예컨대 보툴리눔 독소 혈청형 A, B, C₁ D, E, F, G 및 모자이크로 이루어진 군으로부터 선택되는 보툴리눔 독소 혈청형을 포함하는 조성물로 실시될 수 있다. 특정 실시 형태에서, 정제된 보툴리눔 독소가 사용될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 변형된 보툴리눔 독소가 사용될 수 있다.
- [0083] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 클로스트리듐 독소 억제학적 조성물은 환자에게 투여하기 전에, 식염수 또는 물과 같은 적절한 유체로 재구성될 수 있는 동결건조(즉, 냉동건조) 또는 진공건조 분말로서 제형화될 수 있다. 본 발명의 다른 실시 형태에서, 억제학적 조성물은 수용액 또는 현탁액으로서 제형화될 수 있다.
- [0084] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 고체 클로스트리듐 독소 억제학적 조성물은 보툴리눔 독소, 등장화제, 폴록사머 및/또는 폴리소르베이트 및 항산화제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소 억제학적 조성물은 보툴리눔 독소를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소 억제학적 조성물은 트레할로스를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소 억제학적 조성물은 폴록사머 188 또는 폴리소르베이트 20을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 조성물은 EDTA, EGTA, DTPA 또는 이들의 유사체를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 상기 조성물은 메티오닌 및/또는 NAC를 포함한다. 이러한 다른 실시 형태의 측면에서, 상기 조성물은 추가로 EDTA, EGTA, DTPA 또는 이들의 유사체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 조성물은 추가로 완충제를 포함한다. 일 실시 형태에서, 상기 조성물은 히스티딘 완충제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 트레할로스, 폴록사머 및 메티오닌의 상대 중량은 각각, 하기 범위 내에 있다: 1 내지 10%; 0.5 내지 5%; 및 0.1 내지 0.3%. 일부 실시 형태에서, 트레할로스, 폴리소르베이트 및 메티오닌의 상대 중량은 각각, 하기 범위 내에 있다: 1 내지 10%; 0.02% 내지 0.06%; 및 0.1 내지 0.3%. 일부 실시 형태에서, EDTA 또는 EDTA 유사체의 상대 중량은 약 0.01 내지 0.10%이다. 일부 실시 형태에서, NAC의 상대 중량은 0.01 내지 0.5%의 범위이다.
- [0085] 이러한 실시 형태의 측면에서, 클로스트리듐 독소 억제학적 조성물은 고체(즉, 동결건조 또는 진공건조) 조성물로서 제형화된다. 일부 실시 형태에서, 고체 클로스트리듐 억제학적 조성물은 라이오프로텍터를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 바람직한 라이오프로텍터는 수크로스, 트레할로스, 만니톨, 소르비톨 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고체 억제학적 조성물은 NAC를 0.01 내지 0.05%의 상대 중량으로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 억제학적 조성물은 추가로 EDTA, EGTA, DTPA 또는 이들의 유사체를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 고체 억제학적 조성물은 메티오닌 및 EDTA 또는 EDTA 유사체를 포함한다.
- [0086] 이러한 실시 형태의 다른 측면에서, 클로스트리듐 독소 억제학적 조성물은 액체로서 제형화된다. 일부 실시 형태에서, 액체 억제학적 조성물은 NAC를 0.1 내지 0.5%의 상대 중량으로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 액체 억제학적 조성물은 NAC와, EDTA, EGTA, DTPA 또는 이들의 유사체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 액체 억제학적 조성물은 히스티딘 완충제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 액체 억제학적 조성물은 pH가 5 내지 7이다.
- [0087] 본 발명은,
- [0088] (i) 보툴리눔 독소;
- [0089] (ii) 폴록사머 188; 및
- [0090] (iii) 메티오닌 또는 N-아세틸-시스테인을 포함하는 억제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0091] 본 발명에서 폴록사머 188과 메티오닌 또는 N-아세틸-시스테인의 조합은 이러한 특정 계면활성제와 이들 항산화제 중 어느 하나의 조합에 의해 야기된 조성물의 안정성에 대한 상승 효과 때문에 바람직하다.
- [0092] 상기 조성물은 추가로 트레할로스 또는 수크로스를 포함할 수 있다. 트레할로스가 고체 조성물의 경우에 수크로스보다 바람직하다.
- [0093] 또한, 상기 조성물은 임의로 NaCl도 포함할 수 있다. NaCl은 특히 바람직하게는 보툴리눔 독소, 트레할로스 또는 수크로스, 폴록사머 188 및 메티오닌을 포함하는 조성물에 포함될 수 있으며, 특히 바람직하게는 보툴리눔 독소, 트레할로스 또는 수크로스, 폴록사머 188 및 메티오닌을 포함하는 액체 조성물에 포함된다. 일부 동결건조 제제에서, NaCl은 재구성 비히클(reconstitution vehicle)에서 등장화제로서 작용할 수 있다.
- [0094] NaCl 이외에 또는 그 대신에, 상기 조성물은 임의로 EDTA, EGTA, DTPA 또는 이들의 유사체를 포함할 수 있다. EDTA는 보툴리눔 독소, 트레할로스 또는 수크로스, 폴록사머 188 및 메티오닌을 포함하는 조성물에 포함될 수 있으며, 바람직하게는 보툴리눔 독소, 트레할로스 또는 수크로스, 폴록사머 188 및 메티오닌을 포함하는 액체

조성물에 포함된다.

[0095] EDTA, EGTA, DTPA 또는 이들의 유사체는 또한 보툴리눔 독소, 트레할로스 또는 수크로스, 폴록사머 188 및 NAC를 포함하는 조성물에 포함될 수 있으며; 특히 바람직하게는 보툴리눔 독소, 트레할로스 또는 수크로스, 폴록사머 188 및 NAC를 포함하는 액체 조성물에 포함된다. EDTA와 NAC의 조합은 본 발명의 조성물에 대해 상승적 안정화 효과를 갖기 때문에 특히 바람직하다.

[0096] 트레할로스 또는 수크로스, 폴록사머 188, 메티오닌, 및 NaCl(존재하는 경우), 및 EDTA(존재하는 경우)의 상대 중량(% w/w)은 바람직하게는 하기 범위 이내이다:

트레할로스 또는 수크로스	1 내지 10
폴록사머 188	0.5 내지 5
메티오닌	0.1 내지 0.3
NaCl	0.1 내지 10
EDTA	0.01 내지 0.1.

[0097]

[0098] 이러한 조성물은 액상 및 고형 제제일 수 있다. 상기 조성물이 고체 조성물인 경우, 당류가 트레할로스인 것이 바람직하다.

[0099] 또한, 이들 조성물은 바람직하게는 완충제를 포함한다. 본 발명의 조성물에서, 완충제는 바람직하게는 히스티딘이고, 상기 조성물이 액체 조성물인 경우 히스티딘의 농도는 바람직하게는 20 mM이다. 이들 조성물에서, pH는 바람직하게는 5 내지 7의 범위이고, pH는 더욱 바람직하게는 5.5 내지 6.5의 범위이며, pH는 가장 바람직하게는 5.5 내지 6의 범위이다. 한편, 상기 조성물이 고체인 경우, 히스티딘은 바람직하게는 0.1 내지 0.5 (% w/w)의 상대 중량, 더욱 바람직하게는 0.3 내지 0.4% (w/w)의 상대 중량으로 포함된다.

[0100] 더욱 바람직하게는, 트레할로스, 폴록사머 188 및 메티오닌의 상대 중량 (% w/w)은 다음과 같다:

a) 트레할로스	7 내지 9
폴록사머 188	3.5 내지 4.5
메티오닌	0.15 내지 0.25;
바람직하게는,	
트레할로스	8
폴록사머 188	4
메티오닌	0.2.

[0101]

[0102] 본 발명에서, 상기 a)로 표시된 조성물은 바람직하게는 동결건조된 고체 조성물일 수 있다. 이러한 조성물은 또한 바람직하게는 완충제를 포함하며, 완충제는 바람직하게는 히스티딘이고, 히스티딘은 바람직하게는 0.1 내지 0.5 (% w/w)의 상대 중량으로, 더욱 바람직하게는 0.3 내지 0.4% (w/w)의 상대 중량으로 고체 조성물에 포함된다. 히스티딘은 순수 물질, 히스티딘의 산성염(예를 들어, 히스티딘 HCl), 히스티딘의 산성염의 수화물, 또는 상술한 것들 중 임의의 것의 혼합물로 존재할 수 있다. 바람직한 실시 형태에서, 히스티딘 염기는 2.26 mg/mL (또는 0.23% w/w)의 양의 히스티딘 염산염과 함께 1.43 mg/mL (또는 0.14% w/w)의 양으로 존재할 수 있다. 그러면, 히스티딘 종의 총 농도(조합된 히스티딘 농도)는 0.37% w/w이다. 일 실시 형태에서, 고체 조성물은 환자에게 투여하기 전에 NaCl을 포함하는 재구성 비히클로 재구성된다.

[0103] 이러한 고체 조성물은 가장 바람직하게는 하기 조성 중 어느 하나를 갖는다:

[0104] [표 A]

원료 (성분)	농도, w/w	바이알 당 양	기능
보툴리눔 독소 A형	1200 U/mL	200U	제제 원료
트레할로스	80 mg/mL	16 mg	동결건조보호제
P188	40 mg/mL	8 mg	계면활성제
L-메티오닌	2 mg/mL	0.4 mg	항산화제
L-히스티딘	1.430 mg/mL	0.286 mg	완충제
L-히스티딘 HCl, 일수화물	2.263 mg/mL	0.453 mg	완충제
물	적량 조절	적량 조절	용매, 냉동건조에 의해 제거됨

[0105]

[0106] 본 발명의 일 실시 형태에서, 상기 조성물은 하나 이상의 보툴리눔 독소, 트레할로스, 폴록사머 188, 메티오닌 및 완충제로 이루어진 고체 조성물이며, 여기서 이들 성분은 바람직하게는 상기에 명시된 양으로 존재한다. 일 실시 형태에서, 고체 조성물은 환자에게 투여하기 전에 NaCl을 포함하는 재구성 비히클로 재구성된다. 일 실시

형태에서, NaCl은 재구성 비히클 중에 0.9% (w/w)의 양으로 존재할 수 있다.

[0107] 본 발명에서, 상기 a)로 표시된 조성물은 또한 액체 조성물일 수 있다. 이 경우에, 상기 조성물은 바람직하게는 완충제를 포함하며, 완충제는 바람직하게는 히스티딘이다. 히스티딘의 농도는 바람직하게는 20 mM이고, pH는 바람직하게는 5 내지 7의 범위, 더욱 바람직하게는 5.5 내지 6.5의 범위이며, pH는 더욱 더 바람직하게는 5.5 내지 6의 범위이고, 가장 바람직하게는 6이다.

[0108] 본 발명의 일 실시 형태에서, 상기 조성물은 하나 이상의 보툴리눔 독소, 트레할로스, 폴록사머 188, 메티오닌 및 완충제로 이루어진 액체 조성물이며, 여기서 이들 성분은 바람직하게는 상기에 명시된 양으로 존재한다.

[0109] 또한 더욱 바람직하게는, 트레할로스, 폴록사머 188 및 메티오닌의 상대 중량 (% w/w)은 다음과 같다:

b)	트레할로스	7 내지 9
	폴록사머 188	0.5 내지 0.7
	메티오닌	0.15 내지 0.25;
	바람직하게는,	
	트레할로스	8
	폴록사머 188	0.6
	메티오닌	0.2.

[0110] 본 발명에서, 상기 b)로 표시된 조성물은 바람직하게는 액체 조성물이다. 이 경우에, 상기 조성물은 바람직하게는 완충제를 포함하며, 완충제는 바람직하게는 히스티딘이다. 히스티딘의 농도는 바람직하게는 20 mM이고, pH는 바람직하게는 5 내지 7의 범위이며, pH는 더욱 바람직하게는 5.5 내지 6.5의 범위이고, pH는 더욱 더 바람직하게는 5.5 내지 6의 범위이며, 가장 바람직하게는 5.5이다.

[0112] 본 발명의 일 실시 형태에서, 상기 조성물은 하나 이상의 보툴리눔 독소, 트레할로스, 폴록사머 188, 메티오닌 및 완충제로 이루어진 액체 조성물이며, 여기서 이들 성분은 바람직하게는 상기에 명시된 양으로 존재한다.

[0113] 또한 더욱 바람직하게는, 트레할로스, 폴록사머 188, 메티오닌 및 NaCl의 상대 중량 (% w/w)은 다음과 같다:

c)	트레할로스	1 내지 3
	폴록사머 188	3.5 내지 4.5
	메티오닌	0.15 내지 0.25
	NaCl	0.4 내지 0.8;
	바람직하게는,	
	트레할로스	2
	폴록사머 188	4
	메티오닌	0.2
	NaCl	0.6.

[0114] 본 발명에서, 상기 c)로 표시된 조성물은 바람직하게는 액체 조성물이다. 이 경우에, 상기 조성물은 바람직하게는 완충제를 포함하며, 완충제는 바람직하게는 히스티딘이다. 히스티딘의 농도는 바람직하게는 20 mM이고, pH는 바람직하게는 5 내지 7의 범위이며, pH는 더욱 바람직하게는 5.5 내지 6.5의 범위이고, pH는 더욱 더 바람직하게는 5.5 내지 6의 범위이며, 가장 바람직하게는 5.5이다.

[0115] 본 발명의 일 실시 형태에서, 상기 조성물은 하나 이상의 보툴리눔 독소, 트레할로스, 폴록사머 188, 메티오닌, NaCl 및 완충제로 이루어진 액체 조성물이며, 여기서 이들 성분은 바람직하게는 상기에 명시된 양으로 존재한다.

[0116] 또한 더욱 바람직하게는, 트레할로스, 폴록사머 188, 메티오닌 및 EDTA의 상대 중량 (% w/w)은 다음과 같다:

d)	트레할로스	7 내지 9
	폴록사머 188	3.5 내지 4.5
	메티오닌	0.15 내지 0.25
	EDTA	0.01 내지 0.05;
	바람직하게는,	
	트레할로스	8
	폴록사머 188	4
	메티오닌	0.2
	EDTA	0.03.

[0117] 본 발명에서, 상기 d)로 표시된 조성물은 바람직하게는 액체 조성물이다. 이 경우에, 상기 조성물은 바람직하게는 완충제를 포함하며, 완충제는 바람직하게는 히스티딘이다. 히스티딘의 농도는 바람직하게는 20 mM이고, pH는 바람직하게는 5 내지 7의 범위이며, pH는 더욱 바람직하게는 5.5 내지 6.5의 범위이고, pH는 더욱 더 바람

직하계는 5.5 내지 6의 범위이며, 가장 바람직하계는 6이다.

[0120] 본 발명의 일 실시 형태에서, 상기 조성물은 하나 이상의 보툴리눔 독소, 트레할로스, 폴록사머 188, 메티오닌, EDTA 및 완충제로 이루어진 액체 조성물이며, 여기서 이들 성분은 바람직하계는 상기에 명시된 양으로 존재한다.

[0121] 트레할로스 또는 수크로스, 폴록사머 188, N-아세틸-시스테인 및 EDTA(존재하는 경우)의 상대 중량(% w/w)은 바람직하계는 하기 범위 이내이다:

[0122]	트레할로스 또는 수크로스	1 내지 10
	폴록사머 188	0.5 내지 5
	N-아세틸-시스테인	0.01 내지 0.5, 및
	EDTA	0.01 내지 0.1.

[0123] 이러한 조성물은 액상 및 고형 제제일 수 있으며, 바람직하계는 액체 조성물이다. 상기 조성물이 고체 조성물인 경우, 당류가 트레할로스인 것이 바람직하다.

[0124] 또한, 이들 조성물은 바람직하계는 완충제를 포함한다. 본 발명의 조성물에서, 완충제는 바람직하계는 히스티딘이고, 상기 조성물이 액체 조성물인 경우 히스티딘의 농도는 바람직하계는 20 mM이다. 이들 조성물에서, pH는 바람직하계는 5 내지 7의 범위이고, pH는 더욱 바람직하계는 5.5 내지 6.5의 범위이며, pH는 가장 바람직하계는 5.5 내지 6의 범위이다. 한편, 상기 조성물이 고체인 경우, 히스티딘은 바람직하계는 0.1 내지 0.5 (% w/w)의 상대 중량, 더욱 바람직하계는 0.3 내지 0.4% (w/w)의 상대 중량으로 포함된다.

[0125] 더욱 바람직하계는, 트레할로스, 폴록사머 188, N-아세틸-시스테인 및 EDTA의 상대 중량 (% w/w)은 다음과 같다:

	트레할로스	7 내지 9
	폴록사머 188	3.5 내지 4.5
	N-아세틸-시스테인	0.1 내지 0.3, 및
	EDTA	0.01 내지 0.05;
[0126]	바람직하계는,	
	트레할로스	8
	폴록사머 188	4
	N-아세틸-시스테인	0.2, 및
	EDTA	0.03.

[0127] 본 발명에서, 이러한 조성물은 바람직하계는 액체 조성물이다. 이 경우에, 상기 조성물은 바람직하계는 완충제를 포함하며, 완충제는 바람직하계는 히스티딘이다. 히스티딘의 농도는 바람직하계는 20 mM이고, pH는 바람직하계는 5 내지 7의 범위이며, pH는 더욱 바람직하계는 5.5 내지 6.5의 범위이고, pH는 더욱 더 바람직하계는 5.5 내지 6의 범위이며, 가장 바람직하계는 6이다.

[0128] 본 발명의 일 실시 형태에서, 상기 조성물은 하나 이상의 보툴리눔 독소, 트레할로스, 폴록사머 188, N-아세틸-시스테인, EDTA 및 완충제로 이루어진 액체 조성물이며, 여기서 이들 성분은 바람직하계는 상기에 명시된 양으로 존재한다.

[0129] 상술한 바와 같이, EDTA는 본 발명의 N-아세틸-시스테인 함유 조성물의 임의 성분이다. 이러한 EDTA 비함유 조성물에서, 트레할로스, 폴록사머 188 및 N-아세틸-시스테인의 상대 중량 (% w/w)은 다음과 같을 수 있다:

	트레할로스	7 내지 9
	폴록사머 188	3.5 내지 4.5
	N-아세틸-시스테인	0.1 내지 0.3;
[0130]	바람직하계는,	
	트레할로스	8
	폴록사머 188	4
	N-아세틸-시스테인	0.2.

[0131] 대안적으로, EDTA 비함유 조성물 중의 성분들의 상대 중량 (% w/w)은 다음과 같다:

트레할로스	1 내지 3
폴록사머 188	3.5 내지 4.5
N-아세틸-시스테인	0.01 내지 0.05;
바람직하게는,	
트레할로스	2
폴록사머 188	4
N-아세틸-시스테인	0.03.

[0132]

[0133] 본 발명에서, 이러한 EDTA 비함유 조성물은 바람직하게는 고체 조성물이며, 바람직하게는 동결건조된다. 이러한 조성물은 또한 바람직하게는 완충제를 포함하며, 완충제는 바람직하게는 히스티딘이고, 히스티딘은 바람직하게는 0.1 내지 0.5 (% w/w)의 상대 중량으로, 더욱 바람직하게는 0.3 내지 0.4% (w/w)의 상대 중량으로 고체 조성물에 포함된다. 히스티딘은 순수 물질, 히스티딘의 산성염, 히스티딘의 산성염의 수화물, 또는 상술한 것들 중 임의의 것의 혼합물로 존재할 수 있다. 바람직한 실시 형태에서, 히스티딘 염기는 2.26 mg/mL (또는 0.23% w/w)의 양의 히스티딘 염산염과 함께 1.43 mg/mL (또는 0.14% w/w)의 양으로 존재할 수 있다. 그러면, 히스티딘 중의 총 농도(조합된 히스티딘 농도)는 0.37% w/w이다.

[0134] 본 발명의 일 실시 형태에서, 상기 조성물은 하나 이상의 보툴리눔 독소, 트레할로스, 폴록사머 188, N-아세틸-시스테인 및 완충제로 이루어진 고체 조성물이며, 여기서 이들 성분은 바람직하게는 상기에 명시된 양으로 존재한다.

[0135] 경우에 따라서는, 본 발명의 조성물은 당류 또는 폴리알코올을 포함하지 않는다. 결과적으로, 상기 조성물은 보툴리눔 독소, 폴록사머 188, 및 메티오닌 또는 N-아세틸-시스테인을 포함하지만, 당류 또는 폴리알코올을 포함하지 않는다. 상기 조성물이 N-아세틸-시스테인을 포함하는 경우, 추가로 EDTA도 함유하는 것이 바람직하다.

[0136] 이러한 조성물에서, 폴록사머 188 및 메티오닌의 상대 중량 (% w/w)은 바람직하게는 하기 범위 이내이다:

폴록사머 188	0.5 내지 5
메티오닌	0.1 내지 0.3.

[0137]

[0138] 한편, 폴록사머 188, 및 N-아세틸-시스테인 및 EDTA의 상대 중량 (% w/w)은 바람직하게는 하기 범위 이내이다:

폴록사머 188	0.5 내지 5
N-아세틸-시스테인	0.01 내지 0.5
EDTA	0.01 내지 0.1.

[0139]

[0140] 이러한 조성물은 바람직하게는 액상 제제이다.

[0141] 더욱 바람직하게는, 폴록사머 188 및 메티오닌의 상대 중량 (% w/w)은 다음과 같다:

폴록사머 188	3.5 내지 4.5
메티오닌	0.15 내지 0.25;
바람직하게는,	
폴록사머 188	4
메티오닌	0.2.

[0142]

[0143] 상술한 바와 같이, 이러한 조성물은 바람직하게는 액체 조성물이다. 이 경우에, 상기 조성물은 바람직하게는 완충제를 포함하며, 완충제는 바람직하게는 히스티딘이다. 히스티딘의 농도는 바람직하게는 20 mM이고, pH는 바람직하게는 5 내지 7의 범위이며, pH는 더욱 바람직하게는 5.5 내지 6.5의 범위이고, pH는 더욱 더 바람직하게는 5.5 내지 6의 범위이며, 가장 바람직하게는 6이다. 이들 조성물은 또한 NaCl을 포함할 수 있다. NaCl은 0.5 내지 1.5% (w/w), 더욱 바람직하게는 0.9% (w/w)의 상대 중량으로 포함될 수 있다.

[0144] 본 발명의 일 실시 형태에서, 상기 조성물은 하나 이상의 보툴리눔 독소, 폴록사머 188, 메티오닌 및 완충제, 및 임의로 NaCl로 이루어진 액체 조성물이며, 여기서 이들 성분은 바람직하게는 상기에 명시된 양으로 존재한다.

[0145] 또한, 폴록사머 188 및 N-아세틸-시스테인의 상대 중량 (% , w/w)은 다음과 같은 것이 바람직하다:

폴록사머 188	3.5 내지 4.5
N-아세틸-시스테인	0.1 내지 0.3, 및 임의로
EDTA	0.01 내지 0.05;
바람직하게는,	
폴록사머 188	4
N-아세틸-시스테인	0.2, 및 임의로
EDTA	0.03.

[0146]

[0147] 이러한 조성물은 바람직하게는 액체 조성물이다. 이 경우에, 상기 조성물은 바람직하게는 완충제를 포함하며, 완충제는 바람직하게는 히스티딘이다. 히스티딘의 농도는 바람직하게는 20 mM이고, pH는 바람직하게는 5 내지 7의 범위이며, pH는 더욱 바람직하게는 5.5 내지 6.5의 범위이고, pH는 더욱 더 바람직하게는 5.5 내지 6의 범위이며, 가장 바람직하게는 6이다. 이들 조성물은 또한 NaCl을 포함할 수 있다. NaCl은 0.5 내지 1.5% (w/w), 더욱 바람직하게는 0.9% (w/w)의 상대 중량으로 포함될 수 있다.

[0148]

본 발명의 일 실시 형태에서, 상기 조성물은 하나 이상의 보툴리눔 독소, 폴록사머 188, N-아세틸-시스테인, 완충제, 및 임의로 EDTA, 및 임의로 NaCl로 이루어진 액체 조성물이며, 여기서 이들 성분은 바람직하게는 상기에 명시된 양으로 존재한다.

[0149]

다른 실시 형태에서, 상술한 당류 또는 폴리알코올을 포함하지 않는 조성물은 폴록사머-188 대신에, 트윈-20을 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 0.01 내지 0.1% (w/w), 더욱 바람직하게는 0.02 내지 0.06% (w/w), 가장 바람직하게는 0.04% (w/w)의 양의 트윈-20을 포함할 수 있다.

[0150]

본 발명의 다른 바람직한 측면에서, 수크로스, 폴록사머 188 및 메티오닌의 상대 중량 (% , w/w)은 다음과 같다:

a) 수크로스	7 내지 9
폴록사머 188	3.5 내지 4.5
메티오닌	0.15 내지 0.25;
바람직하게는,	
수크로스	8
폴록사머 188	4
메티오닌	0.2.

[0151]

[0152] 본 발명에서, 상기 a')로 표시된 조성물은 바람직하게는 동결건조된 고체 조성물일 수 있다. 이러한 조성물은 또한 바람직하게는 완충제를 포함하며, 완충제는 바람직하게는 히스티딘이고, 히스티딘은 바람직하게는 0.1 내지 0.5 (% w/w)의 상대 중량으로, 더욱 바람직하게는 0.3 내지 0.4% (w/w)의 상대 중량으로 고체 조성물에 포함된다. 히스티딘은 순수 물질, 히스티딘의 산성염(예를 들어, 히스티딘 HCl), 히스티딘의 산성염의 수화물, 또는 상술한 것들 중 임의의 것의 혼합물로 존재할 수 있다. 바람직한 실시 형태에서, 히스티딘 염기는 2.26 mg/mL (또는 0.23% w/w)의 양의 히스티딘 염산염과 함께 1.43 mg/mL (또는 0.14% w/w)의 양으로 존재할 수 있다. 그러면, 히스티딘 종의 총 농도(조합된 히스티딘 농도)는 0.37% w/w이다.

[0153]

이러한 고체 조성물은 가장 바람직하게는 하기 조성 중 어느 하나를 갖는다:

[0154]

[표 B]

원료 (성분)	농도, w/w	바이알 당 양	기능
보툴리눔 독소 A형	1200 U/mL	200U	제제 원료
수크로스	80 mg/mL	16 mg	동결건조보호제
P188	40 mg/mL	8 mg	계면활성제
L-메티오닌	2 mg/mL	0.4 mg	항산화제
L-히스티딘	1.430 mg/mL	0.286 mg	완충제
L-히스티딘 HCl, 일수화물	2.263 mg/mL	0.453 mg	완충제
물	적량 조절	적량 조절	용매, 냉동건조에 의해 제거됨

[0155]

[0156] 본 발명의 일 실시 형태에서, 상기 조성물은 하나 이상의 보툴리눔 독소, 수크로스, 폴록사머 188, 메티오닌 및 완충제로 이루어진 고체 조성물이며, 여기서 이들 성분은 바람직하게는 상기에 명시된 양으로 존재한다. 일 실시 형태에서, 고체 조성물은 환자에게 투여하기 전에 NaCl을 포함하는 재구성 비히클로 재구성된다. 일 실시 형태에서, NaCl은 재구성 비히클 중에 0.9% (w/w)의 양으로 존재할 수 있다.

[0157]

본 발명에서, 상기 a')로 표시된 조성물은 또한 액체 조성물일 수 있다. 이 경우에, 상기 조성물은 바람직하게는 완충제를 포함하며, 완충제는 바람직하게는 히스티딘이다. 히스티딘의 농도는 바람직하게는 20 mM이고, pH

는 바람직하게는 5 내지 7의 범위이며, pH는 더욱 바람직하게는 5.5 내지 6.5의 범위이고, pH는 더욱 더 바람직하게는 5.5 내지 6의 범위이며, 가장 바람직하게는 6이다.

[0158] 본 발명의 일 실시 형태에서, 상기 조성물은 하나 이상의 보툴리눔 독소, 수크로스, 폴록사머 188, 메티오닌 및 완충제로 이루어진 액체 조성물이며, 여기서 이들 성분은 바람직하게는 상기에 명시된 양으로 존재한다.

[0159] 또한 더욱 바람직하게는, 수크로스, 폴록사머 188 및 메티오닌의 상대 중량 (% w/w)은 다음과 같다:

b)	수크로스	7 내지 9
	폴록사머 188	0.5 내지 0.7
	메티오닌	0.15 내지 0.25;
바람직하게는,		
	수크로스	8
	폴록사머 188	0.6
	메티오닌	0.2.

[0160]

[0161] 본 발명에서, 상기 b')로 표시된 조성물은 바람직하게는 액체 조성물이다. 이 경우에, 상기 조성물은 바람직하게는 완충제를 포함하며, 완충제는 바람직하게는 히스티딘이다. 히스티딘의 농도는 바람직하게는 20 mM이고, pH는 바람직하게는 5 내지 7의 범위이며, pH는 더욱 바람직하게는 5.5 내지 6.5의 범위이고, pH는 더욱 더 바람직하게는 5.5 내지 6의 범위이며, 가장 바람직하게는 5.5이다.

[0162] 본 발명의 일 실시 형태에서, 상기 조성물은 하나 이상의 보툴리눔 독소, 수크로스, 폴록사머 188, 메티오닌 및 완충제로 이루어진 액체 조성물이며, 여기서 이들 성분은 바람직하게는 상기에 명시된 양으로 존재한다.

[0163] 또한 더욱 바람직하게는, 수크로스, 폴록사머 188, 메티오닌 및 NaCl의 상대 중량 (% w/w)은 다음과 같다:

c)	수크로스	1 내지 3
	폴록사머 188	3.5 내지 4.5
	메티오닌	0.15 내지 0.25
	NaCl	0.4 내지 0.8;
바람직하게는,		
	수크로스	2
	폴록사머 188	4
	메티오닌	0.2
	NaCl	0.6.

[0164]

[0165] 본 발명에서, 상기 c')로 표시된 조성물은 바람직하게는 액체 조성물이다. 이 경우에, 상기 조성물은 바람직하게는 완충제를 포함하며, 완충제는 바람직하게는 히스티딘이다. 히스티딘의 농도는 바람직하게는 20 mM이고, pH는 바람직하게는 5 내지 7의 범위이며, pH는 더욱 바람직하게는 5.5 내지 6.5의 범위이고, pH는 더욱 더 바람직하게는 5.5 내지 6의 범위이며, 가장 바람직하게는 5.5이다.

[0166] 본 발명의 일 실시 형태에서, 상기 조성물은 하나 이상의 보툴리눔 독소, 수크로스, 폴록사머 188, 메티오닌, NaCl 및 완충제로 이루어진 액체 조성물이며, 여기서 이들 성분은 바람직하게는 상기에 명시된 양으로 존재한다.

[0167] 또한 더욱 바람직하게는, 수크로스, 폴록사머 188, 메티오닌 및 EDTA의 상대 중량 (% w/w)은 다음과 같다:

d)	수크로스	7 내지 9
	폴록사머 188	3.5 내지 4.5
	메티오닌	0.15 내지 0.25
	EDTA	0.01 내지 0.05;
바람직하게는,		
	수크로스	8
	폴록사머 188	4
	메티오닌	0.2
	EDTA	0.03.

[0168]

[0169] 본 발명에서, 상기 d')로 표시된 조성물은 바람직하게는 액체 조성물이다. 이 경우에, 상기 조성물은 바람직하게는 완충제를 포함하며, 완충제는 바람직하게는 히스티딘이다. 히스티딘의 농도는 바람직하게는 20 mM이고, pH는 바람직하게는 5 내지 7의 범위이며, pH는 더욱 바람직하게는 5.5 내지 6.5의 범위이고, pH는 더욱 더 바람직하게는 5.5 내지 6의 범위이며, 가장 바람직하게는 6이다.

[0170] 본 발명의 일 실시 형태에서, 상기 조성물은 하나 이상의 보툴리눔 독소, 수크로스, 폴록사머 188, 메티오닌,

EDTA 및 완충제로 이루어진 액체 조성물이며, 여기서 이들 성분은 바람직하게는 상기에 명시된 양으로 존재한다.

[0171] 다른 바람직한 실시 형태에서, 수크로스, 폴록사머 188, N-아세틸-시스테인 및 EDTA의 상대 중량 (% w/w)은 다음과 같다:

수크로스	7 내지 9
폴록사머 188	3.5 내지 4.5
N-아세틸-시스테인	0.1 내지 0.3, 및
EDTA	0.01 내지 0.05;
바람직하게는,	
수크로스	8
폴록사머 188	4
N-아세틸-시스테인	0.2, 및
EDTA	0.03.

[0172] 본 발명에서, 이러한 조성물은 바람직하게는 액체 조성물이다. 이 경우에, 상기 조성물은 바람직하게는 완충제를 포함하며, 완충제는 바람직하게는 히스티딘이다. 히스티딘의 농도는 바람직하게는 20 mM이고, pH는 바람직하게는 5 내지 7의 범위이며, pH는 더욱 바람직하게는 5.5 내지 6.5의 범위이고, pH는 더욱 더 바람직하게는 5.5 내지 6의 범위이며, 가장 바람직하게는 6이다.

[0174] 본 발명의 일 실시 형태에서, 상기 조성물은 하나 이상의 보툴리눔 독소, 수크로스, 폴록사머 188, N-아세틸-시스테인, EDTA 및 완충제로 이루어진 액체 조성물이며, 여기서 이들 성분은 바람직하게는 상기에 명시된 양으로 존재한다.

[0175] 상술한 바와 같이, EDTA는 본 발명의 N-아세틸-시스테인 함유 조성물의 임의 성분이다. 이러한 EDTA 비함유 조성물에서, 수크로스, 폴록사머 188 및 N-아세틸-시스테인의 상대 중량 (% w/w)은 다음과 같을 수 있다:

수크로스	7 내지 9
폴록사머 188	3.5 내지 4.5
N-아세틸-시스테인	0.1 내지 0.3;
바람직하게는,	
수크로스	8
폴록사머 188	4
N-아세틸-시스테인	0.2.

[0176] 대안적으로, EDTA 비함유 조성물 중의 성분들의 상대 중량 (% w/w)은 다음과 같다:

수크로스	1 내지 3
폴록사머 188	3.5 내지 4.5
N-아세틸-시스테인	0.01 내지 0.05;
바람직하게는,	
수크로스	2
폴록사머 188	4
N-아세틸-시스테인	0.03.

[0177] 본 발명에서, 이러한 EDTA 비함유 조성물은 바람직하게는 고체 조성물이며, 바람직하게는 동결건조된다. 이러한 조성물은 또한 바람직하게는 완충제를 포함하며, 완충제는 바람직하게는 히스티딘이고, 히스티딘은 바람직하게는 0.1 내지 0.5 (% w/w)의 상대 중량으로, 더욱 바람직하게는 0.3 내지 0.4% (w/w)의 상대 중량으로 고체 조성물에 포함된다. 히스티딘은 순수 물질, 히스티딘의 산성염, 히스티딘의 산성염의 수화물, 또는 상술한 것들 중 임의의 것의 혼합물로 존재할 수 있다. 바람직한 실시 형태에서, 히스티딘 염기는 2.26 mg/mL (또는 0.23% w/w)의 양의 히스티딘 염산염과 함께 1.43 mg/mL (또는 0.14% w/w)의 양으로 존재할 수 있다. 그러면, 히스티딘 중의 총 농도(조합된 히스티딘 농도)는 0.37% w/w이다.

[0180] 본 발명의 일 실시 형태에서, 상기 조성물은 하나 이상의 보툴리눔 독소, 수크로스, 폴록사머 188, N-아세틸-시스테인 및 완충제로 이루어진 고체 조성물이며, 여기서 이들 성분은 바람직하게는 상기에 명시된 양으로 존재한다.

[0181] 본 발명의 조성물은 액체 조성물일 수 있으며, 이 경우 상기 조성물은 바람직하게는 완충제를 포함한다. 이러한 완충제는 바람직하게는 히스티딘이고, 히스티딘의 농도는 바람직하게는 20 mM이다. pH는 바람직하게는 5 내지 7의 범위이고, pH는 더욱 바람직하게는 5.5 내지 6.5의 범위이며, 가장 바람직하게는 5.5 내지 6의 범위이다.

- [0182] 본 발명의 조성물은 또한 고체 조성물일 수 있으며, 바람직하게는 동결건조된다. 상기 조성물은 추가로 완충제를 포함할 수 있으며, 완충제는 바람직하게는 히스티딘이고, 히스티딘은 바람직하게는 0.1 내지 0.5 (% w/w)의 상대 중량으로, 더욱 바람직하게는 0.3 내지 0.4% (w/w)의 상대 중량으로 포함된다.
- [0183] 본 발명의 조성물은 동물 유래 단백질을 포함하지 않는 것이 특히 바람직하다.
- [0184] 보툴리눔 독소, 폴록사머 188, 및 메티오닌 또는 N-아세틸-시스테인을 포함하는 상술한 조성물 중 어느 것도 또한 에틸렌다이아민테트라아세트산나트륨염(EDTA) 또는 EDTA 유사체를 추가로 포함할 수 있다. 이들 조성물 중 EDTA의 상대 중량 (% w/w)은 약 0.01 내지 0.10의 범위일 수 있다.
- [0185] 본 발명에서, 용어 "항산화제"는 활성 성분을 산소와의 반응으로부터 보호하는 화합물을 말한다. 항산화제는 크게 세 가지 카테고리로 분류될 수 있다:
- [0186] (i) 특정 활성 성분보다 더 쉽게 산소와 반응하여 산소를 제거할 수 있는 희생 항산화제. 본 발명에서, 이러한 타입의 항산화제는 바람직하게는 아스코르브산임;
- [0187] (ii) 자유 라디칼 및 퍼옥사이드와 반응하여 라디칼 연쇄의 전파를 방지하는 연쇄정지제. 본 발명에서, 메티오닌, 시스테인, N-아세틸-시스테인 및 BHT는 바람직한 연쇄정지제임; 및
- [0188] (iii) 금속과 복합체를 형성하여 전이금속의 촉매 활성을 감소시키는 킬레이트제. 본 발명에서, EDTA, EGTA 및 DTPA는 바람직한 킬레이트제임.
- [0189] 하기 조성물은 이전 단락에서 논의된 일반적인 타입 또는 특정 타입의 항산화제를 참조하여 본 발명을 정의한다. 이들 조성물은 모두 임의로 완충제를 포함할 수 있다. 하기 액체 조성물에서, 완충제는 바람직하게는 히스티딘이고, 히스티딘의 농도는 바람직하게는 20 mM이며, pH는 바람직하게는 5 내지 7의 범위이고, pH는 더욱 더 바람직하게는 5.5 내지 6.5의 범위이며, pH는 가장 바람직하게는 5.5 내지 6의 범위이다. 하기 고체 조성물에서, 완충제는 바람직하게는 히스티딘이고, 히스티딘은 바람직하게는 0.1 내지 0.5 (% w/w)의 상대 중량으로 포함되며, 더욱 바람직하게는 0.3 내지 0.4% (w/w)의 상대 중량으로 포함된다. 또한, 하기 조성물은 모두 NaCl을 포함할 수 있다.
- [0190] 본 발명은 또한,
- [0191] (i) 클로스트리듐 독소;
- [0192] (ii) 폴록사머;
- [0193] (iii) 킬레이트제; 및
- [0194] (iv) 희생 항산화제를 포함하는 액체 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0195] 이러한 액체 약제학적 조성물의 바람직한 실시 형태에서, 킬레이트제는 EDTA, EGTA 또는 DTPA이고, 희생 항산화제는 아스코르브산이다. 이러한 조성물에서, 클로스트리듐 독소는 바람직하게는 보툴리눔 독소이고, 폴록사머는 바람직하게는 폴록사머-188이다.
- [0196] 본 발명은 또한,
- [0197] (i) 클로스트리듐 독소;
- [0198] (ii) 폴록사머;
- [0199] (iii) 킬레이트제; 및/또는
- [0200] (iv) 연쇄정지제를 포함하는 액체 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0201] 이러한 액체 약제학적 조성물의 바람직한 실시 형태에서, 킬레이트제는 EDTA이고, 연쇄정지제는 N-아세틸-시스테인이다. 다른 바람직한 실시 형태에서, 킬레이트제는 EDTA이고, 연쇄정지제는 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT)이다. 다른 바람직한 실시 형태에서, 킬레이트제는 EDTA이고, 연쇄정지제는 메티오닌이다. 이러한 액체 약제학적 조성물의 다른 바람직한 실시 형태에서, 킬레이트제는 DTPA이고, 연쇄정지제는 N-아세틸-시스테인이다. 다른 바람직한 실시 형태에서, 킬레이트제는 DTPA이고, 연쇄정지제는 BHT이다. 다른 바람직한 실시 형태에서, 킬레이트제는 DTPA이고, 연쇄정지제는 메티오닌이다. 이러한 액체 약제학적 조성물의 다른 바람직한 실시 형태에서, 킬레이트제는 EGTA이고, 연쇄정지제는 N-아세틸-시스테인이다. 다른 바람직한 실시 형태에서, 킬레이트제는 EGTA이고, 연쇄정지제는 BHT이다. 다른 바람직한 실시 형태에서, 킬레이트제는 EGTA이고, 연쇄정지제는

메티오닌이다. 다른 바람직한 실시 형태에서, 액체 조성물은 킬레이트제를 포함하지 않고, 연쇄정지제를 포함하며; 연쇄정지제는 NAC이다. 이들 모든 액체 조성물에서, 클로스트리듐 독소는 바람직하게는 보툴리눔 독소이고, 폴록사머는 바람직하게는 폴록사머-188이다.

- [0202] 본 발명은 또한,
- [0203] (i) 클로스트리듐 독소;
- [0204] (ii) 폴록사머; 및
- [0205] (iii) 메티오닌을 포함하는 액체 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0206] 이러한 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소는 바람직하게는 보툴리눔 독소이고, 폴록사머는 바람직하게는 폴록사머-188이다. 이러한 조성물에서, 폴록사머-188 및 메티오닌은 바람직하게는 당류 또는 폴리알코올을 포함하지 않는 조성물에 대하여 상기에 명시된 양으로 존재한다.
- [0207] 본 발명은 또한,
- [0208] (i) 클로스트리듐 독소;
- [0209] (ii) 트레할로스, 수크로스, 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 및 이들의 조합으로부터 선택되는 등장화제;
- [0210] (iii) 폴록사머; 및
- [0211] (iv) 메티오닌을 포함하는 액체 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0212] 이러한 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소는 바람직하게는 보툴리눔 독소이고, 폴록사머는 바람직하게는 폴록사머-188이다. 이러한 조성물에서, 폴록사머-188 및 메티오닌은 바람직하게는 당류 또는 폴리알코올을 포함하는 조성물에 대하여 상기에 명시된 양으로 존재한다.
- [0213] 본 발명은 또한 바람직하게는,
- [0214] (i) 클로스트리듐 독소;
- [0215] (ii) 트레할로스, 수크로스, 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 및 이들의 조합으로부터 선택되는 등장화제;
- [0216] (iii) 폴록사머, 폴리소르베이트 및 이들의 조합으로부터 선택되는 계면활성제;
- [0217] (iv) 킬레이트제; 및
- [0218] (v) 희생 항산화제를 포함하는 액체 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0219] 이러한 특정 실시 형태에서, 킬레이트제는 바람직하게는 EDTA, EGTA 또는 DTPA이고, 희생 항산화제는 바람직하게는 아스코르브산이다. 클로스트리듐 독소는 바람직하게는 보툴리눔 독소이고, 폴록사머는 바람직하게는 폴록사머-188이며, 폴리소르베이트는 바람직하게는 폴리소르베이트-20 또는 80이다.
- [0220] 본 발명은 또한 바람직하게는,
- [0221] (i) 클로스트리듐 독소;
- [0222] (ii) 트레할로스, 수크로스, 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 및 이들의 조합으로부터 선택되는 등장화제;
- [0223] (iii) 폴록사머, 폴리소르베이트 및 이들의 조합으로부터 선택되는 계면활성제;
- [0224] (iv) 킬레이트제; 및
- [0225] (v) 연쇄정지제를 포함하는 액체 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0226] 이러한 특정 실시 형태에서, 킬레이트제는 바람직하게는 EDTA, EGTA 또는 DTPA이고, 연쇄정지제는 바람직하게는 NAC이다. 클로스트리듐 독소는 바람직하게는 보툴리눔 독소이고, 폴록사머는 바람직하게는 폴록사머-188이며, 폴리소르베이트는 바람직하게는 폴리소르베이트-20 또는 80이다.
- [0227] 본 발명은 또한 바람직하게는,

- [0228] (i) 클로스트리듐 독소;
- [0229] (ii) 트레할로스, 수크로스, NaCl 및 이들의 조합으로부터 선택되는 등장화제;
- [0230] (iii) 폴록사머, 폴리소르베이트 및 이들의 조합으로부터 선택되는 계면활성제;
- [0231] (iv) 킬레이트제; 및
- [0232] (v) 연쇄정지제를 포함하는 액체 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0233] 이러한 특정 실시 형태에서, 킬레이트제는 바람직하게는 EDTA, EGTA 또는 DTPA이고, 연쇄정지제는 바람직하게는 NAC이다. 클로스트리듐 독소는 바람직하게는 보툴리눔 독소이고, 폴록사머는 바람직하게는 폴록사머-188이며, 폴리소르베이트는 바람직하게는 폴리소르베이트-20 또는 80이다.
- [0234] 본 발명은 또한,
- [0235] (i) 클로스트리듐 독소;
- [0236] (ii) 트레할로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 및 이들의 조합으로부터 선택되는 동결건조보호제;
- [0237] (iii) 폴록사머, 폴리소르베이트 및 이들의 조합으로부터 선택되는 계면활성제;
- [0238] (iv) 킬레이트제; 및
- [0239] (v) 희생 항산화제를 포함하는 동결건조 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0240] 이러한 특정 실시 형태에서, 킬레이트제는 바람직하게는 EDTA, EGTA 또는 DTPA이고, 희생 항산화제는 바람직하게는 아스코르브산이다. 클로스트리듐 독소는 바람직하게는 보툴리눔 독소이고, 폴록사머는 바람직하게는 폴록사머-188이며, 폴리소르베이트는 바람직하게는 폴리소르베이트-20 또는 80이다. 특정 실시 형태에서, 동결건조 조성물은 트레할로스, 수크로스, 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 및 이들의 조합으로부터 선택되는 등장화제로 재구성된다. 적어도 하나의 실시 형태에서, 동결건조 조성물은 환자에게 투여하기 전에 NaCl을 포함하는 재구성 비히클로 재구성된다. 적어도 하나의 실시 형태에서, NaCl은 재구성 비히클 중에 0.9% (w/w)의 양으로 존재한다.
- [0241] 본 발명은 또한,
- [0242] (i) 클로스트리듐 독소;
- [0243] (ii) 트레할로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 및 이들의 조합으로부터 선택되는 동결건조보호제;
- [0244] (iii) 폴록사머, 폴리소르베이트 및 이들의 조합으로부터 선택되는 계면활성제;
- [0245] (iv) 킬레이트제; 및
- [0246] (v) 연쇄정지제를 포함하는 동결건조 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0247] 이러한 특정 실시 형태에서, 킬레이트제는 바람직하게는 EDTA, EGTA 또는 DTPA이고, 연쇄정지제는 바람직하게는 NAC이다. 클로스트리듐 독소는 바람직하게는 보툴리눔 독소이고, 폴록사머는 바람직하게는 폴록사머-188이며, 폴리소르베이트는 바람직하게는 폴리소르베이트-20 또는 80이다. 특정 실시 형태에서, 동결건조 조성물은 트레할로스, 수크로스, 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 및 이들의 조합으로부터 선택되는 등장화제로 재구성된다. 적어도 하나의 실시 형태에서, 동결건조 조성물은 환자에게 투여하기 전에 NaCl을 포함하는 재구성 비히클로 재구성된다. 적어도 하나의 실시 형태에서, NaCl은 재구성 비히클 중에 0.9% (w/w)의 양으로 존재한다.
- [0248] 본 발명은 또한,
- [0249] (i) 클로스트리듐 독소;
- [0250] (ii) 트레할로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 및 이들의 조합으로부터 선택되는 동결건조보호제;
- [0251] (iii) 폴록사머, 폴리소르베이트 및 이들의 조합으로부터 선택되는 계면활성제; 및
- [0252] (iv) 연쇄정지제를 포함하는 동결건조 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0253] 이러한 특정 실시 형태에서, 연쇄정지제는 바람직하게는 NAC 또는 메티오닌이다. 클로스트리듐 독소는 바람직하게는 보툴리눔 독소이고, 폴록사머는 바람직하게는 폴록사머-188이며, 폴리소르베이트는 바람직하게는 폴리소

르베이트-20 또는 80이다. 특정 실시 형태에서, 동결건조 조성물은 트레할로스, 수크로스, 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 및 이들의 조합으로부터 선택되는 등장화제로 재구성된다. 적어도 하나의 실시 형태에서, 동결건조 조성물은 환자에게 투여하기 전에 NaCl을 포함하는 재구성 비히클로 재구성된다. 적어도 하나의 실시 형태에서, NaCl은 재구성 비히클 중에 0.9% (w/w)의 양으로 존재한다.

- [0254] 본 발명은 또한,
- [0255] (i) 클로스트리듐 독소;
- [0256] (ii) 트레할로스, 수크로스, 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 또는 이들의 조합;
- [0257] (iii) 폴록사머, 폴리소르베이트 및 이들의 조합으로부터 선택되는 계면활성제;
- [0258] (iv) 킬레이트제; 및
- [0259] (v) 연쇄정지제를 포함하는 동결건조 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0260] 이러한 특정 실시 형태에서, 킬레이트제는 바람직하게는 EDTA, EGTA 또는 DTPA이고, 연쇄정지제는 바람직하게는 NAC이다. 클로스트리듐 독소는 바람직하게는 보툴리눔 독소이고, 폴록사머는 바람직하게는 폴록사머-188이며, 폴리소르베이트는 바람직하게는 폴리소르베이트-20 또는 80이다. 특정 실시 형태에서, 동결건조 조성물은 트레할로스, 수크로스, 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 및 이들의 조합으로부터 선택되는 등장화제로 재구성된다. 적어도 하나의 실시 형태에서, 동결건조 조성물은 환자에게 투여하기 전에 NaCl을 포함하는 재구성 비히클로 재구성된다. 적어도 하나의 실시 형태에서, NaCl은 재구성 비히클 중에 0.9% (w/w)의 양으로 존재한다.
- [0261] 본 발명은 또한,
- [0262] (i) 클로스트리듐 독소;
- [0263] (ii) 트레할로스, 수크로스, 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 또는 이들의 조합;
- [0264] (iii) 폴록사머;
- [0265] (iv) 킬레이트제; 및
- [0266] (v) 희생 항산화제를 포함하는 동결건조 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0267] 이러한 특정 실시 형태에서, 킬레이트제는 바람직하게는 EDTA, EGTA 또는 DTPA이고, 희생 항산화제는 바람직하게는 아스코르브산이다. 클로스트리듐 독소는 바람직하게는 보툴리눔 독소이고, 폴록사머는 바람직하게는 폴록사머-188이다. 특정 실시 형태에서, 동결건조 조성물은 트레할로스, 수크로스, 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 및 이들의 조합으로부터 선택되는 등장화제로 재구성된다. 적어도 하나의 실시 형태에서, 동결건조 조성물은 환자에게 투여하기 전에 NaCl을 포함하는 재구성 비히클로 재구성된다. 적어도 하나의 실시 형태에서, NaCl은 재구성 비히클 중에 0.9% (w/w)의 양으로 존재한다.
- [0268] 본 발명은 또한,
- [0269] (i) 클로스트리듐 독소;
- [0270] (ii) 트레할로스, 수크로스, 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 또는 이들의 조합;
- [0271] (iii) 폴록사머;
- [0272] (iv) 킬레이트제; 및
- [0273] (v) 연쇄정지제를 포함하는 동결건조 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0274] 바람직한 실시 형태에서, 킬레이트제는 EDTA이고, 연쇄정지제는 N-아세틸-시스테인이다. 클로스트리듐 독소는 바람직하게는 보툴리눔 독소이고, 폴록사머는 바람직하게는 폴록사머-188이다. 특정 실시 형태에서, 동결건조 조성물은 트레할로스, 수크로스, 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 및 이들의 조합으로부터 선택되는 등장화제로 재구성된다. 적어도 하나의 실시 형태에서, 동결건조 조성물은 환자에게 투여하기 전에 NaCl을 포함하는 재구성 비히클로 재구성된다. 적어도 하나의 실시 형태에서, NaCl은 재구성 비히클 중에 0.9% (w/w)의 양으로 존재한다.
- [0275] 본 발명은 또한,

- [0276] (i) 클로스트리듐 독소;
- [0277] (ii) 트레할로스, 수크로스, 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 또는 이들의 조합;
- [0278] (iii) 폴록사머; 및
- [0279] (iv) 연쇄정지제를 포함하는 동결건조 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0280] 바람직한 실시 형태에서, 연쇄정지제는 N-아세틸-시스테인이다. 클로스트리듐 독소는 바람직하게는 보툴리눔 독소이고, 폴록사머는 바람직하게는 폴록사머-188이다. 특정 실시 형태에서, 동결건조 조성물은 트레할로스, 수크로스, 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 및 이들의 조합으로부터 선택되는 등장화제로 재구성된다. 적어도 하나의 실시 형태에서, 동결건조 조성물은 환자에게 투여하기 전에 NaCl을 포함하는 재구성 비히클로 재구성된다. 적어도 하나의 실시 형태에서, NaCl은 재구성 비히클 중에 0.9% (w/w)의 양으로 존재한다.
- [0281] 본 발명은 또한,
- [0282] (i) 클로스트리듐 독소;
- [0283] (ii) 트레할로스, 수크로스, 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 또는 이들의 조합;
- [0284] (iii) 폴록사머; 및
- [0285] (iv) 메티오닌을 포함하는 동결건조 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0286] 바람직한 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소는 바람직하게는 보툴리눔 독소이고, 폴록사머는 바람직하게는 폴록사머-188이다. 특정 실시 형태에서, 동결건조 조성물은 트레할로스, 수크로스, 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 및 이들의 조합으로부터 선택되는 등장화제로 재구성된다. 적어도 하나의 실시 형태에서, 동결건조 조성물은 환자에게 투여하기 전에 NaCl을 포함하는 재구성 비히클로 재구성된다. 적어도 하나의 실시 형태에서, NaCl은 재구성 비히클 중에 0.9% (w/w)의 양으로 존재한다.
- [0287] 본 발명은 또한,
- [0288] (i) 클로스트리듐 독소;
- [0289] (ii) 트레할로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 및 이들의 조합으로부터 선택되는 라이오프로텍터;
- [0290] (iii) 폴록사머, 폴리소르베이트 및 이들의 조합으로부터 선택되는 계면활성제; 및
- [0291] (iv) 킬레이트제, 연쇄정지제 및 희생 항산화제의 리스트로부터 선택되는 2종 이상의 항산화제를 포함하는 동결건조 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0292] 본 발명의 이러한 측면에서, 클로스트리듐 독소는 바람직하게는 보툴리눔 독소이고, 폴록사머는 바람직하게는 폴록사머-188이며, 폴리소르베이트는 바람직하게는 폴리소르베이트-20 또는 80이다. 킬레이트제는 바람직하게는 EDTA, EGTA 또는 DTPA이고, 희생 항산화제는 바람직하게는 아스코르브산이며, 연쇄정지제는 바람직하게는 메티오닌, 시스테인, NAC 또는 BHT이다. 결과적으로, 2종의 항산화제는 바람직하게는 아스코르브산과 메티오닌, 시스테인, NAC 또는 BHT의 조합을 포함한다. 2종의 항산화제는 또한 바람직하게는 아스코르브산과 EDTA, EGTA 또는 DTPA의 조합을 포함한다. 2종의 항산화제는 또한 바람직하게는 EDTA와 메티오닌, 시스테인, NAC 또는 BHT의 조합을 포함한다. 2종의 항산화제는 또한 바람직하게는 DTPA와 메티오닌, 시스테인, NAC 또는 BHT의 조합을 포함한다. 2종의 항산화제는 또한 바람직하게는 EGTA와 메티오닌, 시스테인, NAC 또는 BHT의 조합을 포함한다. 특정 실시 형태에서, 동결건조 조성물은 트레할로스, 수크로스, 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 및 이들의 조합으로부터 선택되는 등장화제로 재구성된다. 적어도 하나의 실시 형태에서, 동결건조 조성물은 환자에게 투여하기 전에 NaCl을 포함하는 재구성 비히클로 재구성된다. 적어도 하나의 실시 형태에서, NaCl은 재구성 비히클 중에 0.9% (w/w)의 양으로 존재한다.
- [0293] 본 발명은 또한,
- [0294] (i) 클로스트리듐 독소;
- [0295] (ii) 트레할로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨 또는 글루코스;
- [0296] (iii) 폴록사머;
- [0297] (iv) 킬레이트제; 및

- [0298] (v) 연쇄정지제를 포함하는 동결건조 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0299] 바람직한 실시 형태에서, 킬레이트제는 EDTA이고, 연쇄정지제는 N-아세틸-시스테인 또는 메티오닌이다. 클로스트리듐 독소는 바람직하게는 보툴리눔 독소이고, 폴록사머는 바람직하게는 폴록사머-188이다.
- [0300] 본 발명은 또한,
- [0301] (i) 클로스트리듐 독소;
- [0302] (ii) 트레할로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨 또는 글루코스;
- [0303] (iii) 폴록사머; 및
- [0304] (v) 연쇄정지제를 포함하는 동결건조 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0305] 바람직한 실시 형태에서, 연쇄정지제는 N-아세틸-시스테인 또는 메티오닌이다. 클로스트리듐 독소는 바람직하게는 보툴리눔 독소이고, 폴록사머는 바람직하게는 폴록사머-188이다.
- [0306] 본 발명은 또한,
- [0307] (i) 클로스트리듐 독소;
- [0308] (ii) 트레할로스, 수크로스, 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 글루코스 및 이들의 조합으로부터 선택되는 등장화제;
- [0309] (iii) 폴록사머, 폴리소르베이트 및 이들의 조합으로부터 선택되는 계면활성제; 및
- [0310] (iv) 킬레이트제, 연쇄정지제 및 희생 항산화제의 리스트로부터 선택되는 2종 이상의 항산화제를 포함하는 액체 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0311] 본 발명의 이러한 측면에서, 클로스트리듐 독소는 바람직하게는 보툴리눔 독소이고, 폴록사머는 바람직하게는 폴록사머-188이며, 폴리소르베이트는 바람직하게는 폴리소르베이트-20 또는 80이다. 킬레이트제는 바람직하게는 EDTA, EGTA 또는 DTPA이고, 희생 항산화제는 바람직하게는 아스코르브산이며, 연쇄정지제는 바람직하게는 메티오닌, 시스테인, NAC 또는 BHT이다. 결과적으로, 2종의 항산화제는 바람직하게는 아스코르브산과 메티오닌, 시스테인, NAC 또는 BHT의 조합을 포함한다. 2종의 항산화제는 또한 바람직하게는 아스코르브산과 EDTA, EGTA 또는 DTPA의 조합을 포함한다. 2종의 항산화제는 또한 바람직하게는 EDTA와 메티오닌, 시스테인, NAC 또는 BHT의 조합을 포함한다. 2종의 항산화제는 또한 바람직하게는 DTPA와 메티오닌, 시스테인, NAC 또는 BHT의 조합을 포함한다. 2종의 항산화제는 또한 바람직하게는 EGTA와 메티오닌, 시스테인, NAC 또는 BHT의 조합을 포함한다.
- [0312] 치료 방법
- [0313] 실시 형태에서, 본 발명은 질환, 장애, 상태 등의 치료를 필요로 하는 대상에게 본 발명의 약제학적 제제를 환자 기능을 개선시키기에 충분한 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 질환, 장애, 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시 형태에서, 상기 질환은 예를 들어, 근육 및 신경 조절에 영향을 미치는 질환, 예를 들어, 과민성 방광 등과 같은 신경근성 질환이다. 바람직한 방법에서, 본 발명의 조성물은 심부정맥의 치료에 사용된다. 특정 실시 형태는 예를 들어, 두통, 요통, 근육통 등의 치료와 같은 통증 치료에 관한 것이다. 특정 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 예를 들어, 우울증, 불안 등을 비롯한 심리적 장애의 치료를 포함한다. 바람직한 방법에서, 본 발명의 조성물은 우울증의 치료에 사용된다.
- [0314] 상기 조성물이 우울증의 치료에 사용되는 경우, 바람직하게는 단발성 에피소드 또는 재발성인 중등도 내지 중증의 주요우울장애(MDD)를 앓는 성인을 치료하는데 사용되며, 이러한 진단은 2000년에 출판된 문헌[Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Text Edition (DSM-IV-TR)]에 기반을 둔다. 본 발명의 조성물 중 어느 것이나 사용될 수 있지만, 표 A에 기재된 동결건조된 보툴리눔 독소 A형 제제가 사용되며, 이는 투여용 용액으로 제제화되는 것이 바람직하다.

[0315] [표 A]

원료(성분)	농도, w/w	바이알 당 양	기능
보툴리눔 독소 A형	1200 U/mL	200U	제제 원료
트레할로스	80 mg/mL	16 mg	동결건조보호제
P188	40 mg/mL	8 mg	계면활성제
L-메티오닌	2 mg/mL	0.4 mg	항산화제
L-히스티딘	1.430 mg/mL	0.286 mg	완충제
L-히스티딘 HCl, 일수화물	2.263 mg/mL	0.453 mg	완충제
물	적량 조절	적량 조절	용매, 냉동건조에 의해 제거됨

[0316]

[0317] 일 실시 형태에서, 상기 조성물은 환자에게 투여하기 전에 NaCl을 포함하는 재구성 비히클로 재구성된다. 일 실시 형태에서, NaCl은 재구성 비히클 중 0.9% (w/w)의 양으로 존재할 수 있다.

[0318] 상기 조성물은 바람직하게는 단회 치료 세션으로 투여된다. 투여량은 바람직하게는 총 용량이 30 단위 또는 50 단위이다. 이러한 투여량은 바람직하게는 이마의 미간 부위, 바람직하게는 비근근 및 추미근으로 6개의(30 단위 용량의 경우) 또는 8개의(50 단위 용량의 경우) 주사 부위에 분할 주입으로 투여된다. 이러한 치료는 3 내지 6개월 간격으로 반복될 수 있다. 이러한 방법의 사용에 대한 한 가지 이점은 이러한 조성물로 치료된 환자가 클리닉 몽고메리-아스버그 우울증 평가척도(Montgomery-Asberg Depression Rating scale)의 개선을 나타낸다는 것이다. 추가로, 이들 환자는 또한 개선된 클리닉 CGI-S 스코어(임상적 전반적 인상 변화 척도(Clinical Global Impression of Change score)) 및 클리닉 HAM-D17 총 스코어(해밀턴 우울증 평가척도(Hamilton Rating Scale for Depression))를 나타내었다.

[0319] 본 발명의 조성물 및 방법은 예를 들어, 이완불능증, 항문열창, 아니스무스(anismus), 안검경련, 뇌성마비, 경부 디스토니아, 경추성 두통, 편측안면경련, 발한이상습진, 연하곤란, 발성장애, 식도운동장애, 식도윤상근(esophageal muscular ring), 내사시(유아), 안검형성, 안면근과동증, 보행장애(특발성 발가락 보행), 전신성 디스토니아, 편측안면경련, 과긴장성 얼굴 주름선(hyperfunctional facial lines)(미간, 이마, 눈가 잔주름, 입꼬리 처짐), 다한증, 실금(특발성 또는 신경성), 약물 남용 두통, 편두통, 간대상 근경련, 근육량 또는 근육 활동 저하(예를 들어, 교근 등을 포함함), 근막통증 증후군, 폐색성 요로 증상, 분할체, 체장염, 파킨슨병(Parkinson's disease), 치골직장근 증후군, 외과적 흉터 긴장의 감소, 타액 분비과다, 타액선류, 여섯 번째 신경 마비, 경직, 언어/발성 장애, 사시, 수술 보조(안과), 지연성 이상운동증, 악관절 장애, 긴장성 두통, 흉곽 출구 증후군, 염전 디스토니아, 사경, 투렛 증후군(Tourette's syndrome), 진전, 편타성 손상으로 인해 발생된 경부통(whiplash-associated neck pain), 통증, 가려움, 염증, 알러지, 암 및 양성 종양, 열병, 비만, 바이러스 및 세균 감염증, 고혈압, 심부정맥, 혈관연축, 아테롬성 동맥경화증, 내피과형성, 정맥혈전증, 정맥류, 아프 타성 구내염, 과다침분비, 악관절 증후군, 다한증, 액취증, 여드름, 빨간코, 과다색소침착, 비후성 반흔, 켈로이드, 굳은살과 티눈, 피부 주름형성, 과도한 피지 생성, 건선, 피부염, 알러지성 비염, 코막힘, 후비루, 재채기, 귀지, 장액성 및 화농성 중이염, 편도 및 아데노이드 비대, 이명, 현기증, 어지러움, 원소리, 기침, 수면무호흡, 코골이, 녹내장, 결막염, 포도막염, 사시, 그레이브스병(Grave's disease), 다모증, 탈모, 천식, 기관지염, 폐기종, 점액 생성, 흉막염, 응고장애, 골수증식성 질환, 호산구, 호중구, 대식세포 및 림프구를 침범하는 질환, 면역 관용 및 이식, 자가면역질환, 연하곤란, 위산 역류, 열공 헤르니아, 위염 및 위산과다증, 설사 및 변비, 치질, 요실금, 전립선 비대증, 발기 부전, 지속발기증 및 페이로니병(Peyronie's disease), 부고환염, 피임, 월경통, 조산 예방, 자궁내막증 및 자궁근종, 관절염, 골관절염, 류머티즘, 활액낭염, 건염, 건초염, 섬유근통, 발작성 질환, 경직, 두통, 및 신경통의 치료, 증상 경감 및/또는 예방에 유용할 수 있다. 바람직한 방법에서, 본 발명의 조성물은 심부정맥의 치료에 사용된다.

[0320] 상기 조성물이 심부정맥의 치료에 사용되는 경우, 환자는 전형적으로 심장 수술을 받고 있다. 치료에 사용되는 제제는 본 발명의 조성물 중 어느 하나일 수 있다. 그러나, 상기 제제는 바람직하게는 표 A에 기재된 동결건조 제제에 기초하며, 투여용 용액으로 흡수된다.

[0321] [표 A]

원료 (성분)	농도, w/w	바이알 당 양	기능
보툴리눔 독소 A 형	1200 U/mL	200U	제제 원료
트레할로스	80 mg/mL	16 mg	동결건조보호제
P188	40 mg/mL	8 mg	계면활성제
L-메티오닌	2 mg/mL	0.4 mg	항산화제
L-히스티딘	1.430 mg/mL	0.286 mg	완충제
L-히스티딘 HCl, 일수화물	2.263 mg/mL	0.453 mg	완충제
물	적량 조절	적량 조절	용매, 냉동건조에 의해 제거됨

[0322]

[0323] 일 실시 형태에서, 상기 조성물은 환자에게 투여하기 전에 NaCl을 포함하는 재구성 비히클로 재구성된다. 일 실시 형태에서, NaCl은 재구성 비히클 중 0.9% (w/w)의 양으로 존재할 수 있다.

[0324] 상기 조성물의 투여 방법은 심장의 주요 심외막 지방 패드에 1회 주사하는 것이다. 사용된 투여량은 심외막 지방 패드 당 25 U(총 용량 125 U) 또는 심외막 지방 패드 당 50 U(총 용량 250 U)이다. 이러한 방법의 사용에 대한 한 가지 이점은 4주째까지 ECG로 측정된 바, 심방세동(AF)의 발병률을 줄일 수 있다는 것이다. 다른 이점은 다음을 포함한다: 입원 기간 단축; 중환자실(ICU) 재실 일수 단축; 환자의 재입원율 감소; 항응고제 요법 사용 감소; 및 절제, 심박조율기 이식, 전기적 또는 약리학적 제세동과 같은, 수술후 심방세동(POAF)에 대한 중재 시술의 필요성 감소.

[0325] 특정 실시 형태에서, 환자에 대하여 임의의 90일 기간에 걸쳐 투여되는 보툴리눔 독소는 최대 360U로 한정된다.

[0326] 신경 / 근육 질환의 치료

[0327] 일 실시 형태에서, 신경근 질환은 다한증이다. 다한증을 앓고 있는 대상은 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제제의 치료 시마다, 겨드랑이에 약 59U, 겨드랑이에 약 58U, 겨드랑이에 약 57U, 겨드랑이에 약 56U, 겨드랑이에 약 55U, 겨드랑이에 약 54U, 겨드랑이에 약 53U, 겨드랑이에 약 52U, 겨드랑이에 약 51U, 겨드랑이에 약 50U, 겨드랑이에 약 49U, 겨드랑이에 약 48U, 겨드랑이에 약 47U, 겨드랑이에 약 46U, 겨드랑이에 약 45U, 겨드랑이에 약 44U, 겨드랑이에 약 43U, 겨드랑이에 약 42U, 겨드랑이에 약 41U, 겨드랑이에 약 40U, 겨드랑이에 약 39U, 겨드랑이에 약 38U, 겨드랑이에 약 37U, 또는 겨드랑이에 약 36U 또는 그 이하로 투여받는다. 일 실시 형태에서, 총 50U가 약 1 내지 2cm 간격으로 10 내지 15개의 부위에 피내 주사된다.

[0328] 일 실시 형태에서, 신경근 질환은 편측안면경련이다. 편측안면경련을 앓고 있는 대상은 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제제의 치료 시마다, 약 1.5 내지 15U를 투여받는다. 추가의 예에서, 치료 시마다, 대상, 즉, 편측안면경련을 앓고 있는 환자에게 약 1.5 내지 3U, 1.5 내지 5U, 1.5 내지 7U, 1.5 내지 10U, 1.5 내지 12U, 1.5 내지 15U, 5 내지 10U, 5 내지 15U, 또는 10 내지 15U로 투여된다. 또 다른 추가의 예에서, 치료 시마다, 대상, 즉, 편측안면경련을 앓고 있는 환자에게 약 1.5U, 약 2U, 약 2.5U, 약 3U, 약 3.5U, 약 4U, 약 4.5U, 약 5U, 약 5.5U, 약 6U, 약 6.5U, 약 7U, 약 7.5U, 약 8U, 약 8.5U, 약 9U, 약 9.5U, 약 10U, 약 10.5U, 약 11U, 약 11.5U, 약 12U, 약 12.5U, 약 13U, 약 13.5U, 약 14U, 약 14.5U 또는 약 15U로 투여된다. 치료 당 15 U보다 큰 투여량이 치료 반응을 얻기 위해 편측안면경련을 앓고 있는 환자에게 투여될 수도 있다. 치료 세션은 복합 치료를 포함할 수 있다.

[0329] 일 실시 형태에서, 신경근 질환은 경부 디스토니아이다. 경부 디스토니아를 앓고 있는 대상은 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제제의 치료 시마다, 약 15 내지 300U를 투여받는다. 추가의 예에서, 치료 시마다, 대상, 즉, 경부 디스토니아를 앓고 있는 환자에게 약 35 내지 250U, 65 내지 200U, 85 내지 175U, 105 내지 160U, 또는 125 내지 145U로 투여된다. 일 실시 형태에서, 흉쇄유돌근에 대한 투여량은 100 U 이하로 제한된다. 치료 당 300 U보다 큰 투여량이 치료 반응을 얻기 위해 경부 디스토니아를 앓고 있는 환자에게 투여될 수도 있다. 치료 세션은 복합 치료를 포함할 수 있다.

[0330] 일 실시 형태에서, 신경근 질환은 안검경련이다. 안검경련을 앓고 있는 대상은 예를 들어, 상안검의 내외측 검관전부 안윤근 및 하안검의 외측 검관전부 안윤근에 주입된 본 발명의 약제학적 제제 약 1.25 내지 2.5U를 투여받는다. 추가의 예에서, 대상은 주사 부위 당 약 1.5U, 약 1.6U, 약 1.7U, 약 1.8U, 약 1.9U, 약 2.0U, 약 2.1U, 약 2.2U, 약 2.3U, 약 2.4U, 약 2.5U, 또는 그 이상을 투여받는다. 치료 세션은 복합 치료를 포함할 수 있다.

[0331] 일 실시 형태에서, 신경근 질환은 사시이다. 사시를 앓고 있는 대상은 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제제의

주사 부위마다, 약 1.25 내지 2.5U를 투여받는다. 추가의 예에서, 대상은 치료 반응을 얻기 위해 주사 부위 당 약 1.5U, 약 1.6U, 약 1.7U, 약 1.8U, 약 1.9U, 약 2.0U, 약 2.1U, 약 2.2U, 약 2.3U, 약 2.4U, 약 2.5U 또는 그 이상을 투여받는다. 실시 형태에서, 작은 편차의 치료를 위해 보다 낮은 용량이 사용된다. 실시 형태에서, 20 프리즘 직경 이하의 수평 사시 및 수직 활근은 주사 부위 당 1.25 내지 2.5U로 치료될 수 있다. 치료 세션은 복합 치료를 포함할 수 있다.

[0332] 일 실시 형태에서, 신경근 질환은 근육 경직이다. 근육 경직을 앓고 있는 대상은 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제제의 치료 시마다, 약 20 내지 200U를 투여받는다. 추가의 예에서, 치료 시마다, 대상, 즉, 근육 경직을 앓고 있는 환자에게 약 20 내지 30U, 20 내지 40U, 20 내지 60U, 20 내지 80U, 20 내지 100U, 20 내지 125U, 20 내지 150U, 또는 20 내지 175U로 투여된다. 또 다른 추가의 예에서, 치료 시마다, 대상, 즉, 근육 경직을 앓고 있는 환자에게 약 20U, 약 25U, 약 30U, 약 35U, 약 40U, 약 45U, 약 50U, 약 55U, 약 60U, 약 65U, 약 70U, 약 75U, 약 80U, 약 85U, 약 90U, 약 95U, 약 100U, 약 105U, 약 110U, 약 115U, 약 120U, 약 125U, 약 130U, 약 135U, 약 140U, 약 145U, 약 150U, 약 155U, 약 160U, 약 165U, 약 170U, 약 175U, 약 180U, 약 185U, 약 190U, 약 195U 또는 약 200U로 투여된다. 일 실시 형태에서, 상완이두근은 4개의 주사 부위로 나누어 100U 내지 200U로 주사될 수 있다. 일 실시 형태에서, 요측수근굴근은 1개의 주사 부위에서 12.5U 내지 50U로 주사될 수 있다. 일 실시 형태에서, 척측수근굴근은 1개의 주사 부위에서 12.5U 내지 50U로 주사될 수 있다. 일 실시 형태에서, 심지굴근은 1개의 주사 부위에서 30U 내지 50U로 주사될 수 있다. 일 실시 형태에서, 천지굴근은 1개의 주사 부위에서 30U 내지 50U로 주사될 수 있다. 치료 당 200U보다 큰 투여량이 치료 반응을 얻기 위해 근육 경직을 앓고 있는 환자에게 투여될 수도 있다. 치료 세션은 복합 치료를 포함할 수 있다.

[0333] 통증 치료

[0334] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 통증의 치료를 필요로 하는 대상에게 본 발명의 약제학적 제제를 통증을 경감시키기에 충분한 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 통증을 치료하는 방법을 제공한다. 다른 실시 형태에서, 환자는 근막통증, 편두통의 통증, 긴장성 두통의 통증, 신경병증성 통증, 안면통, 요통, 부비동염에 의한 두통 (sinus-headache pain), 악관절 질환과 관련된 통증, 경직 또는 경부 디스토니아와 관련된 통증, 수술후의 환부통 또는 신경통을 앓고 있다. 치료 세션은 복합 치료를 포함할 수 있다.

[0335] 일 실시 형태에서, 환자는 안면통을 앓고 있다. 안면통을 앓고 있는 대상은 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제제의 치료 시마다, 약 4 내지 40U를 투여받는다. 추가의 예에서, 치료 시마다, 대상, 즉, 안면통을 앓고 있는 환자에게 약 4 내지 10U, 4 내지 15U, 4 내지 20U, 4 내지 25U, 4 내지 30U, 4 내지 35U, 7 내지 15U, 7 내지 20U, 7 내지 25U, 7 내지 30U, 7 내지 35U, 또는 7 내지 40U로 투여된다. 또 다른 추가의 예에서, 치료 시마다, 대상, 즉, 안면통을 앓고 있는 환자에게 약 4U, 약 5U, 약 7.5U, 약 10U, 약 12.5U, 약 15U, 약 17.5U, 약 20.0U, 약 22.5U, 약 25.0U, 약 27.5U, 약 30.0U, 약 32.5U, 약 35U, 약 37.5U 또는 약 40U로 투여된다. 치료 당 40U보다 큰 투여량이 치료 반응을 얻기 위해 안면통을 앓고 있는 환자에게 투여될 수도 있다. 치료 세션은 복합 치료를 포함할 수 있다.

[0336] 일 실시 형태에서, 환자는 근막통증을 앓고 있다. 근막통증을 앓고 있는 대상은 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제제의 치료 시마다, 약 5 내지 100U를 투여받는다. 추가의 예에서, 치료 시마다, 대상, 즉, 근막통증을 앓고 있는 환자에게 약 5 내지 10U, 5 내지 20U, 5 내지 30U, 5 내지 40U, 5 내지 50U, 5 내지 60U, 5 내지 70U, 5 내지 80U, 5 내지 90U, 10 내지 20U, 10 내지 30U, 10 내지 50U, 10 내지 60U, 10 내지 70U, 10 내지 80U, 10 내지 90U, 또는 10 내지 100U로 투여된다. 추가의 예에서, 치료 시마다, 대상, 즉, 근막통증을 앓고 있는 환자에게 약 5U, 약 10U, 약 15U, 약 20U, 약 25U, 약 30U, 약 35U, 약 40U, 약 45U, 약 50U, 약 55U, 약 60U, 약 65U, 약 70U, 약 75U, 약 80U, 약 85U, 약 90U, 약 95U 또는 약 100U로 투여된다. 치료 당 100U보다 큰 투여량이 치료 반응을 얻기 위해 근막통증을 앓고 있는 환자에게 투여될 수도 있다. 치료 세션은 복합 치료를 포함할 수 있다.

[0337] 일 실시 형태에서, 환자는 요통을 앓고 있다. 요통을 앓고 있는 대상은 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제제의 치료 시마다, 약 15 내지 150U를 투여받는다. 추가의 예에서, 치료 시마다, 대상, 즉, 요통을 앓고 있는 환자에게 약 15 내지 30U, 15 내지 50U, 15 내지 75U, 15 내지 100U, 15 내지 125U, 15 내지 150U, 20 내지 100U, 20 내지 150U, 또는 100 내지 150U로 투여된다. 또 다른 추가의 예에서, 치료 시마다, 대상, 즉, 요통을 앓고 있는 환자에게 약 15U, 약 20U, 약 25U, 약 30U, 약 35U, 약 40U, 약 45U, 약 50U, 약 55U, 약 60U, 약 65U, 약 70U, 약 75U, 약 80U, 약 85U, 약 90U, 약 95U, 약 100U, 약 105U, 약 110U, 약 115U, 약 120U, 약 125U, 약 130U, 약 135U, 약 140U, 약 145U 또는 약 150U로 투여된다. 치료 당 150U보다 큰 투여량이 치료 반응을

얻기 위해 요통을 앓고 있는 환자에게 투여될 수도 있다. 치료 세션은 복합 치료를 포함할 수 있다.

[0338] 일 실시 형태에서, 환자가 편두통의 통증을 앓고 있는데, 예를 들어 환자가 한 달에 4시간 이상 15일 이상 편두통을 앓고 있다. 편두통의 통증을 앓고 있는 대상은 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제제의 치료 시마다, 약 0.5 내지 200U를 투여받는다. 추가의 예에서, 치료 시마다, 대상, 즉, 편두통의 통증을 앓고 있는 환자에게 약 5 내지 190U, 15 내지 180U, 25 내지 170U, 35 내지 160U, 45 내지 150U, 55 내지 140U, 65 내지 130U, 75 내지 120U, 85 내지 110U, 또는 95 내지 105U로 투여된다. 치료 세션은 복합 치료를 포함할 수 있다.

[0339] 예를 들어, 치료 부위 당 약 0.5U, 약 1.0U, 약 1.5U, 약 2.0U, 약 2.5U, 약 3.0U, 약 3.5U, 약 4.0U, 약 4.5U, 약 5.0U, 약 5.5U, 약 6.0U, 약 6.5U, 약 7.0U, 약 7.5U, 약 8.0U, 약 8.5U, 약 9.0U, 약 9.5U, 약 10.0U, 약 12U, 약 15U, 약 17U, 약 20U, 약 22U, 약 25U, 약 27U, 약 30U, 약 32U, 약 35U, 약 37U, 약 40U, 약 42U, 약 45U, 약 47U 또는 약 50U가 편두통의 통증을 앓고 있는 환자에게 투여된다. 환자는 다수의 부위, 예를 들어, 2개의 부위, 3개의 부위, 4개의 부위, 5개의 부위, 6개의 부위, 7개의 부위, 8개의 부위, 9개의 부위, 10개의 부위, 11개의 부위, 12개의 부위, 13개의 부위, 14개의 부위, 15개의 부위, 16개의 부위, 17개의 부위, 18개의 부위, 19개의 부위, 20개의 부위, 21개의 부위, 22개의 부위, 23개의 부위, 24개의 부위, 25개의 부위, 26개의 부위, 27개의 부위, 28개의 부위, 29개의 부위, 30개의 부위, 31개의 부위, 32개의 부위 또는 그 이상의 부위 등에서 치료될 수 있다. 일 실시 형태에서, 편두통을 앓고 있는 환자는 추미근(각 5U의 2회 주사), 비근근(5U의 1회 주사), 전두근(각 5U의 4회 주사), 측두근(각 5U의 8회 주사), 후두근(각 5U의 6회 주사), 경부척추주위근(각 5U의 4회 주사) 및 승모근(각 5U의 6회 주사)을 통해 0.1 mL 주입 당 5U로 31회 주사된다. 정중선에서 주사할 수 있는 비근근을 제외하고, 모든 근육은 특정 실시 형태에서, 주사 부위의 절반을 두경부의 좌측으로, 주사 부위의 절반을 두경부의 우측으로 하여 양측으로 주사될 수 있다. 치료 당 200U보다 큰 투여량이 치료 반응을 얻기 위해 편두통의 통증을 앓고 있는 환자에게 투여될 수도 있다. 치료 세션은 복합 치료를 포함할 수 있다.

[0340] 일 실시 형태에서, 환자는 부비동염에 의한 두통을 앓고 있다. 부비동염에 의한 두통을 앓고 있는 대상은 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제제의 치료 시마다, 약 4 내지 40U를 투여받는다. 추가의 예에서, 치료 시마다, 대상, 즉, 부비동염에 의한 두통을 앓고 있는 환자에게 약 4 내지 10U, 4 내지 15U, 4 내지 20U, 4 내지 25U, 4 내지 30U, 4 내지 35U, 7 내지 15U, 7 내지 20U, 7 내지 25U, 7 내지 30U, 7 내지 35U, 또는 7 내지 40U로 투여된다. 또 다른 추가의 예에서, 치료 시마다, 대상, 즉, 부비동염에 의한 두통을 앓고 있는 환자에게 약 4U, 약 5U, 약 7.5U, 약 10U, 약 12.5U, 약 15U, 약 17.5U, 약 20.0U, 약 22.5U, 약 25.0U, 약 27.5U, 약 30.0U, 약 32.5U, 약 35U, 약 37.5U 또는 약 40U로 투여된다. 치료 당 40U보다 큰 투여량이 치료 반응을 얻기 위해 부비동염에 의한 두통을 앓고 있는 환자에게 투여될 수도 있다. 치료 세션은 복합 치료를 포함할 수 있다.

[0341] 일 실시 형태에서, 환자는 긴장성 두통의 통증을 앓고 있다. 긴장성 두통의 통증을 앓고 있는 대상은 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제제의 치료 시마다, 약 5 내지 50U를 투여받는다. 추가의 예에서, 치료 시마다, 대상, 즉, 긴장성 두통의 통증을 앓고 있는 환자에게 약 5 내지 10U, 5 내지 15U, 5 내지 20U, 5 내지 25U, 5 내지 30U, 5 내지 35U, 5 내지 40U, 5 내지 45U, 10 내지 20U, 10 내지 25U, 10 내지 30U, 10 내지 35U, 10 내지 40U, 또는 10 내지 45U로 투여된다. 또 다른 추가의 예에서, 치료 시마다, 대상, 즉, 긴장성 두통의 통증을 앓고 있는 환자에게 약 5U, 약 10U, 약 20U, 약 25U, 약 30U, 약 35U, 약 40U, 약 45U 또는 약 50U로 투여된다. 일 실시 형태에서, 긴장성 두통을 앓고 있는 환자는 추미근(각 5U의 2회 주사), 비근근(5U의 1회 주사), 전두근(각 5U의 4회 주사), 측두근(각 5U의 8회 주사), 후두근(각 5U의 6회 주사), 경부척추주위근(각 5U의 4회 주사) 및 승모근(각 5U의 6회 주사)을 통해 0.1 mL 주입 당 5U로 31회 주사된다. 정중선에서 주사할 수 있는 비근근을 제외하고, 모든 근육은 특정 실시 형태에서, 주사 부위의 절반을 두경부의 좌측으로, 주사 부위의 절반을 두경부의 우측으로 하여 양측으로 주사될 수 있다. 치료 당 200U보다 큰 투여량이 치료 반응을 얻기 위해 긴장성 두통의 통증을 앓고 있는 환자에게 투여될 수도 있다. 치료 세션은 복합 치료를 포함할 수 있다.

[0342] 일 실시 형태에서, 환자는 부비동염에 의한 두통, 또는 급성 또는 재발성 만성 부비동염과 관련된 안면통을 앓고 있다. 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제제는 코 점막 또는 부비동을 덮고 있는 피하 조직에 투여될 수 있으며, 이때 제제의 투여는 급성 또는 재발성 만성 부비동염과 관련된 안면통 및/또는 두통을 완화시킨다. 추가의 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물 중 어느 것이나 코 점막 또는 부비동을 덮고 있는 피하 조직, 예컨대 사골; 상악골; 유양 돌기; 전두골; 및 접형골로 이루어진 균으로부터 선택되는 하나 이상의 부비동에 걸쳐 투여될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 부비동을 덮고 있는 피하 조직은 이마; 광대뼈; 관자놀이뼈; 후이개부; 및 입술로 이루어진 균으로부터 선택되는 하나 이상의 부위 내에 위치한다. 실시 형태에서, 부비동염에 의한 두통, 또는 급성 또는 재발성 만성 부비동염과 관련된 안면통을 치료하기 위해, 각 5U의 다수회 주사에 의해 투

여된다.

[0343] 다른 실시 형태에서, 부비동염에 의한 두통, 또는 급성 또는 재발성 만성 부비동염과 관련된 안면통을 앓고 있는 환자는 본 발명의 약제학적 제제 중 어느 하나를 환자의 환부에 투여함으로써 치료된다. 추가의 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 제제는 부비동을 자극하는 삼차신경의 돌기에 투여된다.

[0344] 부비동염에 의한 두통, 또는 급성 또는 재발성 만성 부비동염과 관련된 안면통을 앓고 있는 환자는 종종 비염, 부비동 과다분비 및/또는 화농성 콧물을 포함한 증상을 나타낸다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 제제로 치료된 환자는 부비동 과다분비 및 화농성 콧물의 증상을 나타낸다.

[0345] 본 발명의 실시 형태는 또한 부비동염에 의한 두통, 또는 급성 또는 재발성 만성 부비동염과 관련된 안면통을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 대상은 신경통을 앓고 있다. 특정 실시 형태에서, 상기 신경통은 삼차신경통이다. 다른 실시 형태에서, 상기 신경통은 감각 신경에 대한 압축력과 관련되거나; 내재신경 손상, 탈수초성 질환 또는 유전성 질환과 관련되거나; 대사이상과 관련되거나; 중추신경계 혈관 질환과 관련되거나; 외상과 관련된다. 본 발명의 다른 실시 형태에서, 통증은 발치 또는 치아의 재구성과 관련된다.

[0346] 비뇨기계 장애의 치료

[0347] 일 실시 형태에서, 본 발명은 또한 예를 들어, 신경학적 질환(NOAB) 또는 특발성 OAB(IOAB)로 인한 것과 같은 과민성 방광(OAB)을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제제는 방광 또는 그 부근, 예를 들어 배뇨근에 투여될 수 있으며, 여기서 제제의 투여는 과민성 방광과 관련된 절박성 요실금을 완화시킨다. 특정 실시 형태에서, 투여량은 예를 들어, 200U 이상 또는 그 이하 동일 수 있다. 예를 들어, 투여량은 치료 시마다, 약 15U, 약 20U, 약 25U, 약 30U, 약 35U, 약 40U, 약 45U, 약 50U, 약 55U, 약 60U, 약 65U, 약 70U, 약 75U, 약 80U, 약 85U, 약 90U, 약 95U, 약 100U, 약 105U, 약 110U, 약 115U, 약 120U, 약 125U, 약 130U, 약 135U, 약 140U, 약 145U, 약 150U, 약 160U, 약 170U, 약 180U, 약 190U, 약 200U, 약 210U, 약 220, 약 230U, 약 240U 또는 그 이상 동일 수 있다. 환자는 다수의 부위, 예를 들어, 2개의 부위, 3개의 부위, 4개의 부위, 5개의 부위, 6개의 부위, 7개의 부위, 8개의 부위, 9개의 부위, 10개의 부위, 11개의 부위, 12개의 부위, 13개의 부위, 14개의 부위, 15개의 부위, 16개의 부위, 17개의 부위, 18개의 부위, 19개의 부위, 20개의 부위, 21개의 부위, 22개의 부위, 23개의 부위, 24개의 부위, 25개의 부위, 26개의 부위, 27개의 부위, 28개의 부위, 29개의 부위, 30개의 부위, 31개의 부위, 32개의 부위, 33개의 부위, 34개의 부위, 35개의 부위, 36개의 부위, 37개의 부위, 38개의 부위 또는 그 이상의 부위 등에서 주사될 수 있다. 일 실시 형태에서, OAB를 앓고 있는 환자는 배뇨근에 주사할 때마다 30개의 부위에 1 mL(약 6.7U)씩 주사하여 치료된다.

[0348] 일 실시 형태에서, 본 발명은 또한 신경학적 질환으로 인한 것과 같은 신경인성 배뇨근 과활동성(NDO)을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제제는 방광 또는 그 부근, 예를 들어 배뇨근에 투여될 수 있으며, 여기서 제제의 투여는 과민성 방광과 관련된 절박성 요실금을 완화시킨다. 특정 실시 형태에서, 투여량은 예를 들어, 200U 이상 또는 그 이하 동일 수 있다. 예를 들어, 투여량은 치료 시마다, 약 15U, 약 20U, 약 25U, 약 30U, 약 35U, 약 40U, 약 45U, 약 50U, 약 55U, 약 60U, 약 65U, 약 70U, 약 75U, 약 80U, 약 85U, 약 90U, 약 95U, 약 100U, 약 105U, 약 110U, 약 115U, 약 120U, 약 125U, 약 130U, 약 135U, 약 140U, 약 145U, 약 150U, 약 160U, 약 170U, 약 180U, 약 190U, 약 200U, 약 210U, 약 220, 약 230U, 약 240U 또는 그 이상 동일 수 있다. 환자는 다수의 부위, 예를 들어, 2개의 부위, 3개의 부위, 4개의 부위, 5개의 부위, 6개의 부위, 7개의 부위, 8개의 부위, 9개의 부위, 10개의 부위, 11개의 부위, 12개의 부위, 13개의 부위, 14개의 부위, 15개의 부위, 16개의 부위, 17개의 부위, 18개의 부위, 19개의 부위, 20개의 부위, 21개의 부위, 22개의 부위, 23개의 부위, 24개의 부위, 25개의 부위, 26개의 부위, 27개의 부위, 28개의 부위, 29개의 부위, 30개의 부위, 31개의 부위, 32개의 부위 또는 그 이상의 부위 등에서 주사될 수 있다. 일 실시 형태에서, NDO를 앓고 있는 환자는 배뇨근에 주사할 때마다 30개의 부위에 1 mL(약 6.7U)씩 주사하여 치료된다.

[0349] 미용상의 특징부의 치료

[0350] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 연조직 특징부(soft-tissue feature)의 미용상 변형을 필요로 하는 대상에게 적어도 하나의 본 발명의 약제학적 제제를 상기 특징부를 변형시키기에 충분한 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 연조직 특징부를 미용상 변형시키는 방법을 제공한다. 추가의 실시 형태에서, 약제학적 제제는 단일 병소 또는 다중 병소에서 경피적 또는 경점막 주사를 통해 투여된다.

[0351] 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 제제는 대상의 얼굴 또는 목에 투여된다. 추가의 실시 형태에서, 본 발명

의 약제학적 제제는 주름을 감소시키기에 충분한 양으로 대상에게 투여된다. 예를 들어, 제제는 눈썹 사이와 콧등의 세로 주름살을 감소시키기에 충분한 양으로 대상의 눈썹 사이에 투여될 수 있다. 약제학적 제제는 또한 눈가의 주름살을 감소시키기에 충분한 양으로 대상의 한쪽 또는 양쪽 눈 근처에 투여될 수 있다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 조성물은 피부를 매끄럽게 하기 위해 국소 주입될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 제제는 또한 이마의 가로 주름살을 감소시키기에 충분한 양으로 대상의 이마에 투여될 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시 형태에서, 약제학적 제제는 목의 근육띠(muscle band)를 감소시키기에 충분한 양으로 대상의 목에 투여된다. 일 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 근육을 이완시키고/시키거나 교근량을 감소시키도록 교근에 적용된다.

[0352] 추가의 실시 형태에서, 환자는 얼굴 주름으로 괴로워하고 있다. 얼굴 주름으로 괴로워하고 있는 대상은 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제제의 치료 시마다, 약 1 내지 100U를 투여받을 수 있다. 추가의 예에서, 치료 시마다, 대상, 즉, 염증성 질환을 앓고 있는 환자에게 약 1 내지 10U, 1 내지 20U, 1 내지 30U, 1 내지 40U, 1 내지 50U, 1 내지 60U, 1 내지 70U, 1 내지 80U, 1 내지 90U, 5 내지 20U, 5 내지 30U, 5 내지 40U, 5 내지 50U, 5 내지 60U, 5 내지 70U, 5 내지 80U, 5 내지 90U, 또는 5 내지 100U로 투여된다. 또 다른 추가의 예에서, 치료 시마다, 환자에게 약 1U, 약 10U, 약 20U, 약 30U, 약 40U, 약 50U, 약 60U, 약 70U, 약 80U, 약 90U 또는 약 100U로 투여된다. 치료 당 100U보다 큰 투여량이 치료 반응을 얻기 위해 염증 또는 염증성 질환을 앓고 있는 환자에게 투여될 수도 있다.

[0353] 염증 치료

[0354] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 염증의 치료를 필요로 하는 대상에게 본 발명의 약제학적 제제를 염증을 경감시키기에 충분한 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 염증을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 제제는 근력저하를 일으키고 앓고서 환자에게 투여된다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 제제는 염증성 질환을 앓고 있는 환자에게 투여된다. 특정 실시 형태에서, 염증성 질환은 신경성 염증이다. 다른 실시 형태에서, 대상은 류머티스성 관절염 또는 위장 염증성 질환을 앓고 있다.

[0355] 추가의 실시 형태에서, 환자는 염증성 질환을 앓고 있다. 염증성 질환을 앓고 있는 대상은 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제제의 치료 시마다, 약 1 내지 100U를 투여받는다. 추가의 예에서, 치료 시마다, 대상, 즉, 염증성 질환을 앓고 있는 환자에게 약 1 내지 10U, 1 내지 20U, 1 내지 30U, 1 내지 40U, 1 내지 50U, 1 내지 60U, 1 내지 70U, 1 내지 80U, 1 내지 90U, 5 내지 20U, 5 내지 30U, 5 내지 40U, 5 내지 50U, 5 내지 60U, 5 내지 70U, 5 내지 80U, 5 내지 90U, 또는 5 내지 100U로 투여된다. 또 다른 추가의 예에서, 치료 시마다, 환자에게 약 1U, 약 10U, 약 20U, 약 30U, 약 40U, 약 50U, 약 60U, 약 70U, 약 80U, 약 90U 또는 약 100U로 투여된다. 치료 당 100U보다 큰 투여량이 치료 반응을 얻기 위해 염증 또는 염증성 질환을 앓고 있는 환자에게 투여될 수도 있다.

[0356] 피부 상태의 치료

[0357] 피부 질환을 치료하기 위한 본 발명의 범위 내의 방법은 환자의 피부 질환의 위치, 예를 들어 환자의 얼굴, 손 또는 발에 보툴리눔 신경독소의 국소 투여 단계를 가질 수 있다. 신경독소는 환자 체중 kg 당 약 10^{-3} 단위와 환자 체중 kg 당 약 35 단위 사이의 양으로 국소 투여될 수 있다. 예를 들어, 신경독소는 환자 체중 kg 당 약 10^{-2} U와 환자 체중 kg 당 약 25 U 사이의 양으로 국소 투여된다. 추가의 예에서, 신경독소는 약 10^{-1} U/kg 내지 약 15 U/kg의 양으로 투여된다. 본 발명의 범위 내의 한 방법에서, 신경독소는 약 1 U/kg 내지 약 10 U/kg의 양으로 국소 투여된다. 임상 환경에서, 피부 질환을 효과적으로 치료하기 위해, 보툴리눔 독소 A형 또는 B형과 같은 신경독소 1U 내지 3000U를 국소 적용 또는 피하 투여에 의해 피부 질환의 위치에 투여하는 것이 유리할 수 있다.

[0358] 보툴리눔 독소의 투여는 피부의 다수의 부위에서 행해질 수 있으며, 여기서 인접한 주사 부위는 약 0.1 내지 10 cm, 또는 약 0.5 내지 약 5 cm, 예를 들어 약 1.5 내지 약 3 cm로 분리되어 있다. 상기 독소는 보툴리눔 독소 A, B, C, D, E, F 또는 G 중 어느 하나일 수 있다. 투여된 양은 제조사의 사양서, 독소의 종류 및 투여 방법에 따라, 0.1 내지 1000U, 약 1 내지 약 40, 또는 약 5 내지 약 10U로 다양할 수 있다. 원하는 변화의 유지를 위한 이들 투여의 반복 시간 범위는 주사 위치, 조절될 상태 및 환자의 상태에 따라 크게 다르다. 따라서, 반복 시간은 약 1주 내지 약 50주로 다양할 수 있지만, 통상적인 범위는 약 4 내지 약 25주, 또는 심지어 약 12주 내지 약 16주이다.

[0359] 투여, 예를 들어 주사 간의 거리는 약 1 mm 내지 약 10 cm, 적절하게는 약 5 mm 내지 약 5 cm, 보다 통상적으로

는 약 1 cm 내지 약 3 cm로 다양할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 보툴리눔 독소 A는 약 0.5 내지 약 10 cm의 간격으로 약 0.1 내지 약 10U의 피내 주사에 의해 적절하게 투여될 수 있다.

[0360] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 피부 질환의 치료를 필요로 하는 대상에게 본 발명의 약제학적 제제를 피지선 또는 점액 분비를 감소시키기 위해 충분한 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 피부 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 추가의 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 제제는 근력저하를 일으키고 앉고서 환자에게 투여된다. 특정 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 제제는 눈꺼풀 또는 결막의 하나 이상의 부위에 주입된다. 다른 실시 형태에서, 본 발명의 제제는 체표면에 투여된다.

[0361] 다른 실시 형태에서, 약제학적 제제는 포도상구균, 연쇄상구균 및 모락셀라속을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 피부 세균 또는 진균 증식을 감소시키기 위해 충분한 양으로 투여된다. 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제제는 피부 감염을 감소시키기 위해, 눈꺼풀, 두피, 발, 사타구니 및 겨드랑이로 이루어진 군으로부터 선택되는 부위에 투여된다.

[0362] 실시예

[0363] 하기 실시예는 본 발명의 실시 형태 및 측면을 예시하며, 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0364] 실시예 1

[0365] 종래기술의 제제와 비교한 예시적인 고체 클로스트리듐 약제학적 조성물의 활성 및 안정성

[0366] 하기 표 1 내지 표 3에 기재된 바와 같이 보툴리눔 독소 A형의 적절한 분취량을 여러가지 비히클 용액과 혼합하여 보툴리눔 독소의 벌크 용액을 제조하였다. 용액을 유리 바이알에 채우고, 통상적인 냉동건조 조건을 사용하여 동결건조시켰다. 동결건조 제제의 효력을 생리식염수로 동결건조물을 재구성한 후에 세포 기반 효력 검정(CBPA)에 의해 시험하였다. 냉동건조 후 및 표시된 온도에서의 보관 후의 효력 회복 결과를 표에 제시하고, 목표 효력에 대하여 정규화하였다. 본 발명의 측면에 따라 제조된 고체 조성물의 효력을 표 1 내지 표 3에 나타난 3종의 비교 제제와 비교하였다.

[0367] [표 1.1]

동결건조 제제

제제	부형제, % w/w						완충제	정규화된 효력, 25°C에서 보관		
	Treh	트윈* 20	P 188	NaCl	Met	NAC		T0	3 개월	6 개월
비교 제제 1	3	0.04		0.9	0.2	-	물	80.6%	86.4%	80.8%
비교 제제 2	2	-	4	-	-	-	20 mM 히스티딘, pH 5.5	81.5%	68.6%	68.0%
제제 1	2	-	4	-	-	0.03	20 mM 히스티딘, pH 5.5	98.6%	91.9%	86.9%

Treh = 트레할로스; P 188 = 폴록사머 P 188; Met = L-메티오닌; NAC = N-아세틸-L-시스테인.

[0368]

[0369] [표 1.2]

동결건조 제제

제제	부형제, % w/w						완충제	정규화된 효력, 40°C에서 보관		
	Treh	트윈* 20	P188	NaCl	Met	NAC		1 개월	3 개월	6 개월
비교 제제 1	3	0.04		0.9	0.2		물	74.8%	70.3%	24.0%
비교 제제 2	2		4				20 mM 히스티딘, pH 5.5	64.8%	57.8%	46.8%
제제 1	2		4			0.03	20 mM 히스티딘, pH 5.5	86.5%	77.9%	62.3%

Treh = 트레할로스; P 188 = 폴록사머 P 188; Met = L-메티오닌; NAC = N-아세틸-L-시스테인.

[0370]

[0371] [표 2]

동결건조 제제

제제	부형제, % w/w							완충제	정규화된 효력 (표적의 %)		
	Treh	Sucr	트윈* 20	P188	NaCl	Met	NAC		T0	1 개월 -20°C	1 개월 40°C
비교 제제 2	2			4				20 mM 히스티딘, pH 5.5	87.15%	88.95%	76.32%
비교 제제 3	3	0.04			0.9	0.2		물	84.06%	85.18%	72.86%
제제 2	2			4		0.2		20 mM 히스티딘, pH 6.0	98.60%	120.85%	91.17%
제제 3	8		0.04				0.03	20 mM 히스티딘, pH 6.0	105.2%	110.05%	96.89%

Treh = 트레할로스; Sucr = 수크로스; P188 = 폴록사머 P 188; Met = L-메티오닌; NAC = N-아세틸-L-시스테인.

[0372]

[0373] [표 3]

동결건조 제제											
제제	부형제, % w/w							정규화된 효력, 25°C에서 보관			
	Treh	Sucr	트윈* 20	P188	NaCl	Met	NAC	완충제	T0	3개월	7.5개월
비교 제제 2	2			4				20 mM 히스티딘, pH 5.5	87.15%	78.0%	78.0%
제제 2	2			4		0.2		20 mM 히스티딘, pH 6.0	98.6%	97.0%	98.0%
제제 4	8			0.6		0.2		20 mM 히스티딘, pH 6.0	86.48%	83.0%	84.0%

P-188 = 폴록사머 P-188; Met = L-메티오닌.

[0374]

[0375] 실시예 2

[0376] 항산화제의 존재 또는 부재 하에서의 액체 클로스트리듐 약제학적 조성물의 활성

[0377] 표 4에 기재된 바와 같이 보툴리눔 독소 A형의 적절한 분취량을 3개의 상이한 비히클 용액과 혼합하여 벌크 제제 용액을 제조하였다. 모든 세 가지 제제는 8% w/w 트레할로스, 4% w/w P188 및 pH 6.0의 20 mM 히스티딘 완충제를 함유하였다. 표적 효력은 100 단위/mL이었다. 제제 10은 항산화제를 함유하지 않았다. 제제 11 및 12는 각각, NAC 및 메티오닌을 함유하였다. 벌크 용액을 2 mL 유리 바이알(1.25 mL 충전)에 채우고, 고무 마개 및 알루미늄 셀로 밀봉하였다. 제제의 효력을 충전(시간 0, t0) 및 네 가지 온도(-70, 5, 25 및 40°C)에서 1개월간 보관 후에 세포 기반 효력 검정(CBPA)에 의해 시험하였다. 효력 시험 결과가 표 4에 주어지 있다. 간단히 말하면, 메티오닌 함유 제제(#12)는 40°C를 포함하여 모든 네 가지 온도에서 1개월 보관 후에 효력을 보유한 반면에, 항산화제를 함유하지 않는 제제는 25°C에서 약 17% 효력을 상실하고, 40°C에서 본질적으로 모든 활성을 상실하였다(즉, 완전 불활성화). 시험된 제2 항산화제인 N-아세틸-L-시스테인은 항산화제 비함유 제제와 비교하여 효력의 상실을 가속화하여, N-아세틸-L-시스테인이 이러한 제제에서 산화촉진제로 작용하였음을 입증한다. NAC를 포함하는 액체 조성물은 25°C에서 1개월간 보관 후에 50% 이상의 효력을 상실하고, 40°C에서 1개월간 보관 후에 본질적으로 모든 활성을 상실하였다(즉, 독소의 완전 불활성화). 대조적으로, 표 1에 나타난 바와 같이, NAC를 포함하는 동결건조 조성물은 25°C에서 3개월간 보관 후에 효력을 7%((98.6%-91.9%)/98.6%) 상실하고, 40°C에서 1개월간 보관 후에 효력을 12%((98.6%-86.5%)/98.6%) 상실하였다. 이는 NAC가 동결건조 조성물에서 안정제로서 작용할 수 있음을 입증한다.

[0378] [표 4]

액상 제제		효력, U/mL				
제제 번호*	항산화제	T0	1개월 -70°C	1개월 5°C	1개월 25°C	1개월 40°C
제제 10	없음	128	135	135	106	0.225
제제 11	N-아세틸-L-시스테인, 0.2% w/w	128	133	129	61	0.2
제제 12	L-메티오닌, 0.2% w/w	133	146	146	145	138

*각각의 제제는 히스티딘 완충제 중에 동일한 양의 보툴리눔 독소, 8 w/w% 트레할로스 및 4 w/w% 폴록사머 P188을 함유하였다.

[0379]

[0380] 실시예 3

[0381] 예시적인 항산화제가 예시적인 액상 제제의 안정성에 미치는 영향

[0382] 표 5에 기재된 바와 같이 보툴리눔 독소 A형의 적절한 분취량을 상이한 항산화제와 혼합하여 벌크 제제 용액을 제조하였다. 모든 제제는 8% w/w 트레할로스, 4% w/w P188, pH 6.0의 20 mM 히스티딘 완충제 및 열거된 하나 이상의 항산화제를 함유하였다. 표적 효력은 100 U/mL이었다. 벌크 용액을 2 mL 유리 바이알(1.25 mL 충전)에 채우고, 고무 마개 및 알루미늄 셀로 밀봉하였다. 제제의 효력을 충전(시간 0, t0), 및 40°C에서 2주간 및 1개월간 보관 후에 세포 기반 효력 검정(CBPA)에 의해 시험하였다. 효력 시험 결과가 표 5에 주어지 있다. NAC 및 EDTA 나트륨염을 포함하는 액체 조성물(제제 26)은 NAC, EDTA 나트륨염 및 트립토판을 포함하는 조성물(제제 27)과 같이, 40°C에서 2주간 및 1개월간 보관 후에 완전 효력을 유지하였다. 대조적으로, 표 5에 나타난 바와 같이, NAC를 포함하지만 EDTA를 포함하지 않는 액체 조성물(제제 25)은 40°C에서 2주간 보관 후에 본질적으로 모든 효력을 상실하였다. 이는 항산화제 - 킬레이트제 (예를 들어, EDTA, EGTA 또는 DTPA) 및/또는 연쇄징지제 항산화제(예를 들어, 메티오닌, 시스테인, NAC 및 BHT)의 조합이 보툴리눔 독소에 안정화 효과를 제공함을 입증한다.

[0383] [표 5]

액상 제제

제제 번호 ¹	항산화제 ²							효력 U/mL		
	NAC%	Met%	TRP%	GSH%	NaSul%	PrpGal%	EDTA%	T0	2 주 40°C	1 개월 40°C
제제 20		0.2						126	129	130
제제 21			0.2					127	13.71	NT ³
제제 22				0.2				123	3.76	NT
제제 23					0.2			23.7	0.161	NT
제제 24						0.2		0.164	0.150	NT
제제 25	0.2		0.2					133	0.253	NT
제제 26	0.2						0.03	129	127	127
제제 27	0.2		0.2				0.03	129	125	122
제제 28			0.2	0.2				126	2.45	NT

¹ 각각의 제제는 20 mM 히스티딘 완충제, pH 6.0 중의 100 U/mL 보툴리눔 독소, 8 w/w% 트레할로스 및 4 w/w% 폴록사머 P188, 및 특정 항산화제를 함유하였다.

² NAC = N-아세틸-L-시스테인; Met = L-메티오닌; TRP = L-트립토판; GSH = L-글루타티온; NaSul = 아황산나트륨; PrpGal = 갈산프로필; EDTA = 에틸렌다이아민테트라아세트산, 나트륨염.

³ NT=시험되지 않음

[0384]

[0385] 실시예 4

[0386] 계면활성제의 선택이 예시적인 액체 조성물의 안정성에 미치는 영향

[0387] 표 6에 기재된 바와 같이 보툴리눔 독소 A형의 적절한 분취량을 폴록사머 또는 폴리소르베이트와 혼합하여 벌크 제제 용액을 제조하였다. 모든 제제는 열거된 바와 같이, pH 6.0의 20 mM 히스티딘 완충제 중의 8% w/w 트레할로스, 0.2% w/w 메티오닌 및 4% w/w P188 또는 0.04% w/w 트윈-20을 함유하였다. 표적 효력은 100 U/mL이었다. 벌크 용액을 2 mL 유리 바이알(1.25 mL 충전)에 채우고, 고무 마개 및 알루미늄 셀로 밀봉하였다. 제제의 효력을 충전 후에 세포 기반 효력 검정(CBPA)에 의해 시험하여, 초기 효력을 제공하였다. 40°C에서 1개월간 보관 후에, 효력을 다시 측정하였다. 효력 시험 결과가 표 6에 주어지 있다. 표 6의 결과로부터 명백한 바와 같이, 폴록사머를 포함하는 액상 제제는 폴리소르베이트를 포함하는 상응하는 제제에 비해, 40°C에서 1개월간 보관 후에 개선된 안정성을 제공하였다.

[0388] [표 6]

액상 제제

제제 번호	Tre	Tw-20	P188	Met	완충제	보관 시간(개월)	보관 온도	CBPA (U/mL) 초기	CBPA (U/mL) 1 개월
29	8	0	4	0.2	20 mM His, pH 6.0	1	40°C	133	138
30	8	0.04	0	0.2	20 mM His, pH 6.0	1	40°C	114	9

Tre = 트레할로스; P-188 = 폴록사머-188; Tw-20 = 트윈-20; Met = L-메티오닌; His = L-히스티딘.

CBPA는 U/ml로 나타낸 잔류 활성을 제공한다.

[0389]

[0390] 실시예 5

[0391] 등장화제의 부재가 예시적인 액체 조성물의 안정성에 미치는 영향

[0392] 표 7 및 표 8에 기재된 바와 같이 보툴리눔 독소 A형의 적절한 분취량을 상이한 성분과 혼합하여 벌크 제제 용액을 제조하였다. 함유된 성분의 양은 0% 또는 8% w/w 트레할로스, 0% 또는 0.2% w/w 메티오닌, 0% 또는 4% w/w P188이고, 모두 pH 6.0의 20 mM 히스티딘 완충제에서 제제화하였다. 표적 효력은 100, 150 또는 200 U/mL 이었다. 벌크 용액을 2 mL 유리 바이알(1.25 mL 충전)에 채우고, 고무 마개 및 알루미늄 셀로 밀봉하였다. 제제의 효력을 충전 후에 세포 기반 효력 검정(CBPA)에 의해 시험하여, 초기 효력을 제공하였다. -70°C 및 40°C에서 1개월간 보관 후에, 효력을 다시 측정하였다. 효력 시험 결과가 표 7 및 표 8에 주어지 있다. 이들 표의 결과로부터 명백한 바와 같이, 폴록사머를 포함하고 등장화제를 포함하지 않는 액상 제제는 -70°C 및 40°C에서 1개월간 보관 후에 탁월한 안정성을 제공한다. 이는 제제 40에 대한 하기 표 10의 결과에 의해 지지된다. 한편, 폴리소르베이트를 포함하고 등장화제를 포함하지 않는 액상 제제는 -70°C에서 1개월간 보관 후에 약간의 안정성을 제공한다.

[0393] [표 7]

액상 제제

제제 번호	제제 조성 (% w/v)				CBPA, U/mL	CBPA, U/mL	CBPA, U/mL	CBPA, U/mL
	트레할로스	P188	Met	완충제	표적	초기 (U/ml)	1 개월, -70°C	1 개월, 40°C
31	8	4	0	20 mM His, pH 6.0	100	128	135	0.225
32			0.2	20 mM His, pH 6.0	150	52	13	0
33	8		0.2	20 mM His, pH 6.0	150	131	145	30
34		4	0.2	20 mM His, pH 6.0	100	128	142	103
35	8	4	0.2	20 mM His, pH 6.0	100	126		130

[0394]

[0395] [표 8]

액상 제제

제제 번호	Tre	Sucr	Tw- 20	P188	Met	완충제	표적 효력 (U/mL)	CBPA (U/ml) -70°C	CBPA (U/ml) 40°C
36	0	0	0.04	0	0.2	20 mM His, pH 6.0	100	25	1
37	0	0	0	4	0.2	20 mM His, pH 6.0	100	105	72

Sucr = 수크로스; Tre = 트레할로스; P-188 = 폴록사머-188; Tw-20 = 트윈-20; Met = L-메티오닌; His = L-히스티딘.

초기 = U/ml로 나타낸 초기 활성

1개월 후의 결과는 U/ml로 나타낸 잔류 활성이다.

[0396]

[0397] 실시예 6

[0398] 각종 액체 조성물의 안정성

[0399] 표 9에 기재된 바와 같이 보툴리눔 독소 A형의 적절한 분취량을 상이한 안정제 및 계면활성제를 함유하는 비히클 용액과 혼합하여 벌크 제제 용액을 제조하였다. 모든 제제는 8% 또는 0% w/w 트레할로스 또는 수크로스, 4% w/w P188 또는 0.04% w/w PS-20, 임의로 pH 6.0의 20 mM 히스티딘 완충제, 0.2% w/w 메티오닌, 및 임의로 0.9% w/w NaCl을 함유하였다. 표적 효력은 100 U/mL이었다. 벌크 용액을 2 mL 유리 바이알(1.25 mL 충전)에 채우고, 고무 마개 및 알루미늄 셀로 밀봉하였다. 제제의 효력을 충전(시간 0, t0), 및 5°C에서 보관 후에 세포 기반 효력 측정(CBPA)에 의해 시험하였다. 효력 시험 결과가 표 10에 주어져 있다.

[0400] [표 9]

액상 제제

제제 번호	표적 효력 U/mL	Tre%	Suc%	NaCl%	P-188%	PS-20%	Met%	완충제
38	100		8		4		0.2	20 mM His, pH 6.0
39	100		8		4		0.2	물
40	100			0.9	4		0.2	20 mM His, pH 6.0
41	100	8				0.04	0.2	20 mM His, pH 6.0

Suc = 수크로스; Tre = 트레할로스; P-188 = 폴록사머-188; Ps-20 = 트윈-20; Met = L-메티오닌; His = L-히스티딘.

[0401]

[0402] [표 10]

액상 제제

제제 번호	보관 온도	0 개월	5.5 개월	7.5 개월	12 개월
38	5°C	117	88	NT	94
39	5°C	114	NT	108	91
40	5°C	94	NT	80	62
41	5°C	114	NT	117	91

결과는 U/ml로 나타낸 잔류 활성이다.

[0403]

[0404] 실시예 7

[0405] 당류의 선택이 예시적인 동결건조 제제의 안정성에 미치는 영향

[0406] 표 11에 기재된 바와 같이 보툴리눔 독소 A형의 적절한 분취량을 여러가지 비히클 용액과 혼합하여 보툴리눔 독소의 벌크 용액을 제조하였다. 함유된 성분의 양은 0% 또는 8% w/w 트레할로스 또는 수크로스, 0.2% w/w 메티오닌, 0% 또는 4% w/w P188, 0% 또는 0.04% w/w 트윈 20이고, 모두 pH 6.0의 20 mM 히스티딘 완충제에서 제제화하였다. 표적 효력은 200 U/mL이었다. 이들 양은 하기 표 11에 나타나 있다. 용액을 유리 바이알에 채우고, 통상적인 냉동건조 조건을 사용하여 동결건조시켰다. 동결건조 제제의 효력을 -70°C 또는 40°C에서 2

주간 보관 후에 동결건조 조성물의 재구성 후에 세포 기반 효력 검정(CBPA)에 의해 시험하였다. 효력 회복 결과가 표 12에 주어지 있다. 제제 번호 42와 제제 번호 44, 제제 번호 43과 제제 번호 45를 비교함으로써, 당류의 종류가 이들 동결건조 제제에 미치는 영향을 추론할 수 있다. -20°C 및 40°C에서 2주간 보관 후 제제 42 및 제제 44에서의 보툴리눔 독소의 효력은 수크로스를 포함하는 동결건조 조성물과 비교하여, 트레할로스를 포함하는 동결건조 조성물에서 더 높은 효력 회복이 달성되었음을 나타낸다.

[0407] [표 11]

동결건조 제제

제제 번호	Tre	Sucr	Tw-20	P188	Met	완충제	표적 효력 (U/바이알)
42	8	0	0	4	0.2	20 mM His, pH 6.0	200
43	8	0	0.04	0	0.2	20 mM His, pH 6.0	200
44	0	8	0	4	0.2	20 mM His, pH 6.0	200
45	0	8	0.04	0	0.2	20 mM His, pH 6.0	200

Tre = 트레할로스; Sucr = 수크로스; Tw-20 = 트윈-20; P-188 = 폴록사머-188; Met = L-메티오닌; His = L-히스티딘.

[0408]

[0409] [표 12]

동결건조 제제

제제 번호	-20°C, 2 주	40°C, 2 주
42	166	162
43	147	137
44	149	134
45	150	142

[0410]

[0411] 실시예 8

[0412] 계면활성제의 선택이 예시적인 동결건조 조성물의 안정성에 미치는 영향

[0413] 표 11 및 표 12의 결과는 또한 계면활성제의 선택이 특정 동결건조 조성물의 안정성에 미치는 영향을 입증한다. 제제 번호 42와 제제 번호 43, 제제 번호 44와 제제 번호 45를 비교함으로써, 계면활성제의 종류가 이들 동결건조 제제에 미치는 영향을 추론할 수 있다. -20°C 및 40°C에서 2주간 보관 후 제제 43 및 제제 45에서의 보툴리눔 독소의 효력은 폴리스orbey트 계면활성제를 포함하는 동결건조 조성물과 비교하여, 폴록사머 계면활성제를 포함하는 동결건조 조성물에서 더 높은 효력 회복이 달성되었음을 나타낸다.

[0414] 실시예 9

[0415] 예시적인 조성물을 사용한 우울증의 치료

[0416] 58세의 대학 교수가 우울증의 증상을 나타낸다. 그녀의 의사는 DSM-IV-TR 기준에 기초하여, 재발성인 중등도 내지 중증의 주요우울장애(MDD)로 진단한다. 의사는 단회 치료 세션에서 생리식염수로 재구성된 표 A에 나타난 조성물을 사용하여 제조된 보툴리눔 독소 용액을 비근근 및 추미근에 근육 주사로 투여한다. 총 30 단위를 6개의 주사 부위에 투여한다. 비근근 및 추미근을 마비시킨다. 추후에 몽고메리-아스버그 우울증 평가척도를 사용하여, 치료에 의해 우울증이 완화된 것으로 확인한다. 클리닉 CGI-S 스코어(임상적 전반적 인상 변화 척도) 및 클리닉 HAM-D17 총 스코어(해밀턴 우울증 평가척도)를 비롯한 추가의 효능 측정에 의해, 이를 추가로 확인한다. 치료를 3개월 후에 반복한다.

[0417] 실시예 10

[0418] 예시적인 조성물을 사용한 우울증의 치료

[0419] 21세의 학생이 우울증의 증상을 나타낸다. 그의 의사는 DSM-IV-TR 기준에 기초하여, 단발성 에피소드인 중등도 내지 중증의 주요우울장애(MDD)로 진단한다. 의사는 단회 치료 세션에서 생리식염수로 재구성된 표 A에 나타난 조성물을 사용하여 제조된 보툴리눔 독소 용액을 비근근 및 추미근에 근육 주사로 투여한다. 총 50 단위를 8개의 주사 부위에 투여한다. 비근근 및 추미근을 마비시킨다. 추후에 몽고메리-아스버그 우울증 평가척도를 사용하여, 치료에 의해 우울증이 완화된 것으로 확인한다. 클리닉 CGI-S 스코어(임상적 전반적 인상 변화 척도) 및 클리닉 HAM-D17 총 스코어(해밀턴 우울증 평가척도)를 비롯한 추가의 효능 측정에 의해, 이를 추가로 확인한다. 치료를 6개월 후에 반복한다.

[0420] 실시예 11

- [0421] 예시적인 조성물을 사용한 심부정맥의 치료
- [0422] 심장 수술을 받은 41세의 교사가 심부정맥의 증상을 나타낸다. 외과외과가 생리식염수로 재구성된 표 A에 나타난 조성물을 사용하여 제조된 보틀리늄 독소 용액을 환자의 심장의 주요 심외막 지방 패드에 투여한다. 심외막 지방 패드 당 50 U를 투여하되, 총 250 U 이하를 투여한다. 환자에게 주사 후 4주간 ECG가 이어진다. 심방세동의 발병률이 감소된다. 또한, 이 환자의 경우에 다음과 같은 개선점이 주목된다: 입원 기간 단축, 중환자실 재실 일수 단축, 항응고제 요법 사용 감소, 및 절제, 심박조율기 이식, 전기적 또는 약리학적 제세동과 같은, 수술 후 심방세동(POAF)에 대한 중재시술의 필요성 감소.
- [0423] 실시예 12
- [0424] 예시적인 조성물을 사용한 심부정맥의 치료
- [0425] 심장 수술을 받은 66세의 연금 수급자가 심부정맥의 증상을 나타낸다. 외과외과가 생리식염수로 재구성된 표 A에 나타난 조성물을 사용하여 제조된 보틀리늄 독소 용액을 환자의 심장의 주요 심외막 지방 패드에 투여한다. 심외막 지방 패드 당 25 U를 투여하되, 총 125 U 이하를 투여한다. 환자에게 주사 후 4주간 ECG가 이어진다. 심방세동의 발병률이 감소된다. 또한, 이 환자의 경우에 다음과 같은 개선점이 주목된다: 입원 기간 단축, 중환자실 재실 일수 단축, 항응고제 요법 사용 감소, 및 절제, 심박조율기 이식, 전기적 또는 약리학적 제세동과 같은, 수술 후 심방세동(POAF)에 대한 중재시술의 필요성 감소.
- [0426] 본 발명의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않고서, 당업자에 의해 많은 변경 및 변형이 이루어질 수 있다. 따라서, 기재된 실시 형태들은 단지 예를 위하여 제시되어 있고, 이러한 실시 형태들은 하기 청구범위의 범주를 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다는 것이 이해되어야 한다. 따라서, 하기의 청구범위는 문자 그대로 언급된 요소들의 조합뿐만 아니라, 실질적으로 동일한 결과를 얻기 위하여 실질적으로 동일한 방식으로 실질적으로 동일한 기능을 수행하기 위한 모든 등가의 요소들을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, 청구범위는 전술된 것들, 개념적으로 등가인 것들, 및 본 발명의 아이디어를 도입한 것들을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0427] 본 발명은 또한 하기 세트의 항목을 포함한다:
- [0428] 1. (i) 클로스트리듐 독소 활성 성분;
- [0429] (ii) 등장화제 및/또는 라이오프로텍터;
- [0430] (iii) 폴록사머 및/또는 폴리소르베이트; 및
- [0431] (iv) 항산화제를 포함하는 약제학적 조성물.
- [0432] 2. 보틀리늄 독소를 포함하는, 항목 1에 따른 조성물.
- [0433] 3. 트레할로스를 포함하는, 항목 1 또는 항목 2에 따른 조성물.
- [0434] 4. 폴록사머 188 및/또는 폴리소르베이트 20을 포함하는, 항목 1 내지 항목 3 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0435] 5. 메티오닌 및 N-아세틸-시스테인 중 하나 이상을 포함하는, 항목 1 내지 항목 4 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0436] 6. 보틀리늄 독소, 트레할로스, 폴록사머 188 또는 폴리소르베이트 20 중 하나, 및 메티오닌 또는 N-아세틸-시스테인 중 하나를 포함하는, 항목 1 내지 항목 5 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0437] 7. 보틀리늄 독소, 트레할로스, 폴록사머 188 및 메티오닌을 포함하는, 항목 1 내지 항목 6 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0438] 8. 트레할로스, 폴록사머 188 및 메티오닌의 상대 중량 (% w/w)이 하기 범위 이내인, 항목 7에 따른 조성물:
- | | |
|----------|------------|
| 트레할로스 | 1 내지 10 |
| 폴록사머 188 | 0.5 내지 5 |
| 메티오닌 | 0.1 내지 0.3 |
- [0439]
- [0440] 9. 보틀리늄 독소, 트레할로스, 폴록사머 188 및 메티오닌을 포함하는, 항목 1 내지 항목 6 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0441] 10. 트레할로스, 폴록사머 188 및 메티오닌의 상대 중량 (% w/w)이 하기 범위 이내인, 항목 9에 따른 조성물:

트레할로스	1 내지 10
폴리소르베이트 20	0.02 내지 0.06
메티오닌	0.1 내지 0.3

[0442]

[0443] 11. 보툴리눔 독소, 트레할로스, 폴록사머 188 및 N-아세틸-시스테인을 포함하는, 항목 1 내지 항목 6 중 어느 하나에 따른 조성물.

[0444] 12. 트레할로스, 폴록사머 188 및 N-아세틸-시스테인의 상대 중량 (% w/w)이 하기 범위 이내인, 항목 11에 따른 조성물:

트레할로스	1 내지 10
폴록사머 188	0.5 내지 5
N-아세틸-시스테인	0.01 내지 0.5

[0445]

[0446] 13. 보툴리눔 독소, 트레할로스, 폴리소르베이트 20 및 N-아세틸-시스테인을 포함하는, 항목 1 내지 항목 6 중 어느 하나에 따른 조성물.

[0447] 14. 트레할로스, 폴리소르베이트 20 및 N-아세틸-시스테인의 상대 중량 (% w/w)이 하기 범위 이내인, 항목 13에 따른 조성물:

트레할로스	1 내지 10
폴리소르베이트 20	0.02 내지 0.06
N-아세틸-시스테인	0.01 내지 0.5

[0448]

[0449] 15. 히스티딘을 포함하는, 항목 1 내지 항목 14 중 어느 하나에 따른 조성물.

[0450] 16. 동물 유래 단백질을 포함하지 않는, 항목 1 내지 항목 15 중 어느 하나에 따른 조성물.

[0451] 17. 에틸렌디아민테트라아세트산나트륨염(EDTA) 또는 EDTA 유사체를 포함하는, 항목 1 내지 항목 4 중 어느 하나에 따른 조성물.

[0452] 18. 에틸렌디아민테트라아세트산나트륨염(EDTA) 또는 EDTA 유사체를 추가로 포함하는, 항목 5 및 항목 6 중 어느 하나에 따른 조성물.

[0453] 19. 에틸렌디아민테트라아세트산나트륨염(EDTA) 또는 EDTA 유사체를 추가로 포함하는, 항목 11 내지 항목 14 중 어느 하나에 따른 조성물.

[0454] 20. EDTA의 상대 중량 (% w/w)이 약 0.01 내지 0.10의 범위인, 항목 1 내지 항목 19 중 어느 하나에 따른 조성물.

[0455] 21. 고형 제제인, 항목 1 내지 항목 20 중 어느 하나에 따른 조성물.

[0456] 22. 고형 제제이고, N-아세틸-시스테인의 상대 중량 (% w/w)이 0.01 내지 0.05인, 항목 12, 항목 14, 항목 19 및 항목 20 중 어느 하나에 따른 조성물.

[0457] 23. 액상 제제이고, pH가 5 내지 7인, 항목 1 내지 항목 20 중 어느 하나에 따른 조성물.

[0458] 24. 액상 제제이고, pH가 5 내지 7이며, N-아세틸-시스테인의 상대 중량이 0.1 내지 0.5인, 항목 11 내지 항목 14, 항목 19 및 항목 20 중 어느 하나에 따른 조성물.

[0459] 본 발명은 또한 하기 세트의 실시 형태를 포함한다.

[0460] 1. (i) 클로스트리듐 독소 활성 성분;

[0461] (ii) 등장화제 및/또는 라이오프로텍터;

[0462] (iii) 폴록사머 및/또는 폴리소르베이트; 및

[0463] (iv) 항산화제를 포함하는 약제학적 조성물.

[0464] 2. 보툴리눔 독소를 포함하는, 실시 형태 1에 따른 조성물.

[0465] 3. 트레할로스 또는 수크로스를 포함하는, 실시 형태 1 또는 실시 형태 2에 따른 조성물.

[0466] 4. 폴록사머 188 및/또는 폴리소르베이트 20을 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 3 중 어느 하나에 따른

조성물.

- [0467] 5. 메티오닌 및 N-아세틸-시스테인 중 하나 이상을 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 4 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0468] 6. 보툴리눔 독소, 트레할로스 또는 수크로스, 폴록사머 188 또는 폴리소르베이트 20 중 하나, 및 메티오닌 또는 N-아세틸-시스테인 중 하나를 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 5 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0469] 7. 보툴리눔 독소, 트레할로스 또는 수크로스, 폴록사머 188, 및 메티오닌을 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 6 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0470] 8. 트레할로스 또는 수크로스, 폴록사머 188, 및 메티오닌의 상대 중량 (% w/w)이 하기 범위 이내인, 실시 형태 7에 따른 조성물:
- | | |
|---------------|-------------|
| 트레할로스 또는 수크로스 | 1 내지 10 |
| 폴록사머 188 | 0.5 내지 5 |
| 메티오닌 | 0.1 내지 0.3. |
- [0471]
- [0472] 9. 트레할로스 또는 수크로스, 폴록사머 188, 및 메티오닌의 상대 중량 (% w/w)이 다음과 같은, 실시 형태 8에 따른 조성물:
- | | | |
|---------|---------------|---------------|
| a) | 트레할로스 또는 수크로스 | 7 내지 9 |
| | 폴록사머 188 | 3.5 내지 4.5 |
| | 메티오닌 | 0.15 내지 0.25; |
| 바람직하게는, | 트레할로스 또는 수크로스 | 8 |
| | 폴록사머 188 | 4 |
| | 메티오닌 | 0.2; |
| b) | 트레할로스 또는 수크로스 | 7 내지 9 |
| | 폴록사머 188 | 0.5 내지 0.7 |
| | 메티오닌 | 0.15 내지 0.25; |
| 바람직하게는, | 트레할로스 또는 수크로스 | 8 |
| | 폴록사머 188 | 0.6 |
| | 메티오닌 | 0.2; |
| c) | 트레할로스 또는 수크로스 | 1 내지 3 |
| | 폴록사머 188 | 3.5 내지 4.5 |
| | 메티오닌 | 0.15 내지 0.25 |
| | NaCl | 0.4 내지 0.8; |
| 바람직하게는, | 트레할로스 또는 수크로스 | 2 |
| | 폴록사머 188 | 4 |
| | 메티오닌 | 0.2 |
| | NaCl | 0.6; 또는 |
| d) | 트레할로스 또는 수크로스 | 7 내지 9 |
| | 폴록사머 188 | 3.5 내지 4.5 |
| | 메티오닌 | 0.15 내지 0.25 |
| | EDTA | 0.01 내지 0.05; |
| 바람직하게는, | 트레할로스 또는 수크로스 | 8 |
| | 폴록사머 188 | 4 |
| | 메티오닌 | 0.2 |
| | EDTA | 0.03. |
- [0473]
- [0474] 10. 액체 조성물이고, 바람직하게는 완충제를 포함하는, 실시 형태 7 내지 실시 형태 9 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0475] 11. 완충제가 히스티딘이고, 히스티딘의 농도가 바람직하게는 20 mM이며, pH가 바람직하게는 5 내지 7의 범위이고, pH가 더욱 바람직하게는 5.5 내지 6.5의 범위이며, pH가 가장 바람직하게는 5.5 내지 6의 범위인, 실시 형태 10에 따른 조성물.
- [0476] 12. 트레할로스 또는 수크로스, 폴록사머 188, 메티오닌, 완충제, 및 임의로 NaCl, 및 임의로 EDTA로 이루어지고, 완충제가 바람직하게는 히스티딘이며, pH가 바람직하게는 5 내지 7의 범위이고, pH가 더욱 바람직하게는 5.5 내지 6.5의 범위이며, pH가 가장 바람직하게는 5.5 내지 6의 범위인, 실시 형태 10에 따른 조성물.
- [0477] 13. 고체 조성물이고, 바람직하게는 동결건조되는, 실시 형태 7 내지 실시 형태 9 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0478] 14. 완충제를 추가로 포함하며, 완충제가 바람직하게는 히스티딘이고, 히스티딘이 바람직하게는 0.1 내지 0.5 (% w/w)의 상대 중량으로, 더욱 바람직하게는 0.3 내지 0.4% (w/w)의 상대 중량으로 포함되는, 실시 형태 13에

따른 조성물.

- [0479] 15. 트레할로스 또는 수크로스, 폴록사머 188, 메티오닌, 완충제, 및 임의로 NaCl, 및 임의로 EDTA로 이루어진, 실시 형태 13 또는 실시 형태 14에 따른 조성물.
- [0480] 16. 보툴리눔 독소, 트레할로스 또는 수크로스, 폴리소르베이트 20, 및 메티오닌을 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 6 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0481] 17. 트레할로스 또는 수크로스, 폴리소르베이트 20, 및 메티오닌의 상대 중량 (% w/w)이 하기 범위 이내인, 실시 형태 16에 따른 조성물:
- | | |
|---------------|--------------|
| 트레할로스 또는 수크로스 | 1 내지 10 |
| 폴리소르베이트 20 | 0.02 내지 0.06 |
| 메티오닌 | 0.1 내지 0.3 |
- [0482]
- [0483] 18. 보툴리눔 독소, 트레할로스 또는 수크로스, 폴록사머 188, 및 N-아세틸-시스테인을 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 6 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0484] 19. 트레할로스 또는 수크로스, 폴록사머 188, 및 N-아세틸-시스테인의 상대 중량 (% w/w)이 하기 범위 이내인, 실시 형태 18에 따른 조성물:
- | | |
|---------------|--------------------|
| 트레할로스 또는 수크로스 | 1 내지 10 |
| 폴록사머 188 | 0.5 내지 5 |
| N-아세틸-시스테인 | 0.01 내지 0.5, 및 임의로 |
| EDTA | 0.01 내지 0.1. |
- [0485]
- [0486] 20. 트레할로스 또는 수크로스, 폴록사머 188, N-아세틸-시스테인, 및 EDTA의 상대 중량 (% w/w)이 다음과 같은, 실시 형태 19에 따른 조성물:
- | | |
|--------------------------|-------------------|
| 트레할로스 또는 수크로스 | 7 내지 9 |
| 폴록사머 188 | 3.5 내지 4.5 |
| N-아세틸-시스테인 | 0.1 내지 0.3, 및 임의로 |
| EDTA | 0.01 내지 0.05; |
| 바람직하게는,
트레할로스 또는 수크로스 | 8 |
| 폴록사머 188 | 4 |
| N-아세틸-시스테인 | 0.2, 및 임의로 |
| EDTA | 0.03. |
- [0487]
- [0488] 21. 트레할로스 또는 수크로스, 폴록사머 188, 및 N-아세틸-시스테인의 상대 중량 (% w/w)이 다음과 같은, 실시 형태 19에 따른 조성물:
- | | |
|--------------------------|---------------|
| 트레할로스 또는 수크로스 | 1 내지 3 |
| 폴록사머 188 | 3.5 내지 4.5 |
| N-아세틸-시스테인 | 0.01 내지 0.05; |
| 바람직하게는,
트레할로스 또는 수크로스 | 2 |
| 폴록사머 188 | 4 |
| N-아세틸-시스테인 | 0.03. |
- [0489]
- [0490] 22. 고체 조성물이고, 바람직하게는 동결건조되는, 실시 형태 18 내지 실시 형태 21 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0491] 23. 완충제를 추가로 포함하며, 완충제가 바람직하게는 히스티딘이고, 히스티딘이 바람직하게는 0.1 내지 0.5 (% w/w)의 상대 중량으로, 더욱 바람직하게는 0.3 내지 0.4% (w/w)의 상대 중량으로 포함되는, 실시 형태 22에 따른 조성물.
- [0492] 24. 트레할로스 또는 수크로스, 폴록사머 188, N-아세틸-시스테인, 및 완충제로 이루어진, 실시 형태 22 또는 실시 형태 23에 따른 조성물.
- [0493] 25. 액체 조성물이고, 바람직하게는 완충제를 포함하는, 실시 형태 18 내지 실시 형태 20 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0494] 26. 완충제가 히스티딘이고, 히스티딘의 농도가 바람직하게는 20 mM이며, pH가 바람직하게는 5 내지 7의 범위에

고, pH가 가장 바람직하게는 6인, 실시 형태 25에 따른 조성물.

- [0495] 27. 트레할로스 또는 수크로스, 폴록사머 188, N-아세틸-시스테인, 완충제, 및 임의로 EDTA로 이루어지고, 완충제가 바람직하게는 히스티딘이며, pH가 바람직하게는 5 내지 7의 범위이고, pH가 가장 바람직하게는 6인, 실시 형태 25에 따른 조성물.
- [0496] 28. 보툴리눔 독소, 트레할로스 또는 수크로스, 폴리소르베이트 20, 및 N-아세틸-시스테인을 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 6 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0497] 29. 트레할로스 또는 수크로스, 폴리소르베이트 20, 및 N-아세틸-시스테인의 상대 중량 (% , w/w)이 하기 범위 이내인, 실시 형태 28에 따른 조성물:
- | | |
|---------------|--------------|
| 트레할로스 또는 수크로스 | 1 내지 10 |
| 폴리소르베이트 20 | 0.02 내지 0.06 |
| N-아세틸-시스테인 | 0.01 내지 0.5. |
- [0498]
- [0499] 30. (i) 클로스트리듐 독소 활성 성분;
- [0500] (ii) 폴록사머 및/또는 폴리소르베이트; 및
- [0501] (iii) 항산화제를 포함하며,
- [0502] 당류 또는 폴리알코올이 존재하지 않는 약제학적 조성물.
- [0503] 31. 보툴리눔 독소를 포함하는, 실시 형태 30에 따른 조성물.
- [0504] 32. 폴록사머 188 및/또는 폴리소르베이트 20을 포함하는, 실시 형태 30 또는 실시 형태 31에 따른 조성물.
- [0505] 33. 메티오닌 및 N-아세틸-시스테인 중 하나 이상을 포함하는, 실시 형태 30 내지 실시 형태 32 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0506] 34. 보툴리눔 독소, 폴록사머 188 또는 폴리소르베이트 20 중 하나, 및 메티오닌 또는 N-아세틸-시스테인 중 하나를 포함하는, 실시 형태 30 내지 실시 형태 33 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0507] 35. 보툴리눔 독소, 폴록사머 188, 및 메티오닌을 포함하는, 실시 형태 30 내지 실시 형태 34 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0508] 36. 폴록사머 188 및 메티오닌의 상대 중량 (% , w/w)이 하기 범위 이내인, 실시 형태 35에 따른 조성물:
- | | |
|----------|-------------|
| 폴록사머 188 | 0.5 내지 5 |
| 메티오닌 | 0.1 내지 0.3. |
- [0509]
- [0510] 37. 폴록사머 188 및 메티오닌의 상대 중량 (% , w/w)이 다음과 같은, 실시 형태 36에 따른 조성물:
- | | |
|----------|---------------|
| 폴록사머 188 | 3.5 내지 4.5 |
| 메티오닌 | 0.15 내지 0.25; |
- 바람직하게는,
- | | |
|----------|------|
| 폴록사머 188 | 4 |
| 메티오닌 | 0.2. |
- [0511]
- [0512] 38. 액체 조성물이고, 바람직하게는 완충제를 포함하는, 실시 형태 35 내지 실시 형태 37 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0513] 39. 완충제가 히스티딘이고, 히스티딘의 농도가 바람직하게는 20 mM이며, pH가 바람직하게는 5 내지 7의 범위이고, pH가 가장 바람직하게는 6인, 실시 형태 38에 따른 조성물.
- [0514] 40. 폴록사머 188, 메티오닌 및 완충제로 이루어지고, 완충제가 바람직하게는 히스티딘이며, pH가 바람직하게는 5 내지 7의 범위이고, pH가 가장 바람직하게는 6인, 실시 형태 38에 따른 조성물.
- [0515] 41. 히스티딘을 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 10, 실시 형태 12 내지 실시 형태 25, 실시 형태 27 내지 실시 형태 38, 또는 실시 형태 40 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0516] 42. 동물 유래 단백질을 포함하지 않는, 어느 하나의 이전의 청구항에 따른 조성물.
- [0517] 43. 에틸렌다이아민테트라아세트산나트륨염(EDTA) 또는 EDTA 유사체를 포함하는, 어느 하나의 이전의 청구항에

따른 조성물.

- [0518] 44. EDTA의 상대 중량 (% , w/w)이 약 0.01 내지 0.10의 범위인, 실시 형태 43에 따른 조성물.
- [0519] 45. 고형 제제인, 실시 형태 1 내지 실시 형태 9, 실시 형태 16 내지 실시 형태 21, 실시 형태 28, 실시 형태 29, 및 실시 형태 41 내지 실시 형태 44 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0520] 46. 고형 제제이고, N-아세틸-시스테인의 상대 중량 (% , w/w)이 0.01 내지 0.05인, 실시 형태 19, 실시 형태 29, 실시 형태 43 또는 실시 형태 44 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0521] 47. 액상 제제이고, pH가 5 내지 7인, 실시 형태 1 내지 실시 형태 12, 실시 형태 16 내지 실시 형태 21, 및 실시 형태 25 내지 실시 형태 44 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0522] 48. 액상 제제이고, pH가 5 내지 7이며, N-아세틸-시스테인의 상대 중량이 0.1 내지 0.5인, 실시 형태 18, 실시 형태 19, 실시 형태 28, 실시 형태 29, 실시 형태 43 및 실시 형태 44 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [0523] 49. 질환, 장애 및 상태의 치료, 그 증상의 경감 및/또는 예방을 필요로 하는 대상에게 전술한 실시 형태 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 질환, 장애 및 상태의 치료, 그 증상의 경감 및/또는 예방 방법.
- [0524] 50. 상기 질환, 장애 및 상태가 신경근 질환, 통증, 심리적 장애, 비뇨기계 장애, 염증 및 피부 질환으로부터 선택되는, 실시 형태 49의 방법.
- [0525] 51. 상기 장애가 우울증인, 실시 형태 49의 방법.
- [0526] 52. 상기 장애가 심부정맥인, 실시 형태 49의 방법.
- [0527] 53. 미용 치료를 필요로 하는 대상에게 실시 형태 1 내지 실시 형태 48 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 미용 치료 방법.