



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0142404
(43) 공개일자 2019년12월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/728 (2006.01) A61K 38/48 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 19/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/728 (2013.01)
A61K 38/4893 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7035755
- (22) 출원일자(국제) 2018년05월21일
심사청구일자 2019년12월03일
- (85) 번역문제출일자 2019년12월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/KR2018/005758
- (87) 국제공개번호 WO 2018/216974
국제공개일자 2018년11월29일
- (30) 우선권주장
62/510,455 2017년05월24일 미국(US)

- (71) 출원인
주식회사 에이티지씨
서울특별시 강남구 자곡로7길 4, 3층,4층(자곡동)
- (72) 발명자
장성수
서울특별시 송파구 올림픽로 35가길 9, 101동
2003호
이학섭
경기도 성남시 분당구 동판교로 91, 415동 801호
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
이명진

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **보틀리눔 독소 및 히알루론산을 포함하는 족부통증 질환 치료용 약학적 조성물 및 이를 이용한 족부통증 질환 치료방법**

(57) 요약

본 발명은 보틀리눔 독소 및 히알루론산을 포함하는 족부통증 질환 치료용 약학적 조성물 및 이를 이용한 족부통증 질환 치료방법 등에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 본 발명의 조성물은 족저근막염, 족부근막염, 아킬레스 힘줄 손상, 편평발, 당뇨병 및 통풍 등으로부터 야기된 통증 등 족부통증 질환의 염증 억제 효과를 통하여, 항염증 및 항통증 작용에 대하여 동시에 상승 작용을 나타낼 수 있는 바, 본 발명에 따른 조성물은 족부통증 질환의 치료 또는 개선 효과를 나타내는 족부 피하내 액상 주사제로 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/08 (2013.01)
A61P 19/06 (2018.01)
A61P 29/00 (2018.01)
A61P 3/10 (2018.01)

(72) 발명자

안용식

서울특별시 종로구 지봉로 24-12, 401호

김중효

서울특별시 강서구 양천로 30길 123-9, 101동 151
2호

신승진

경기도 성남시 수정구 남문로 90번길 21, 301호

명세서

청구범위

청구항 1

히알루론산 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및 보툴리눔 독소를 포함하는 족부통증 질환 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어, 상기 보툴리눔 독소는 보툴리눔 독소 타입 A, B, C, D, E, F 및 G로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 보툴리눔 독소는 약 0.01 내지 250 유닛(units;U)을 포함하는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 보툴리눔 독소는 약 0.01 내지 20 유닛(U)을 포함하는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 보툴리눔 독소는 독소 단백질 또는 복합체 단백질인 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 히알루론산의 분자량은 1,000 kDa 이하인 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서, 상기 히알루론산은 0.5 내지 5 중량%로 포함되는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 히알루론산은 0.5 내지 1 중량%로 포함되는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 9

제 1항에 있어서, 상기 족부통증은 족저근막염, 족부근막염, 당뇨병, 및 통풍으로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 것으로부터 야기되는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 10

히알루론산 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및 보툴리눔 독소를 포함하는 족부 통증 질환 치료용 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 족부통증 치료방법.

청구항 11

제 10항에 있어서, 상기 투여는 족부부위에 피하내 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제 10항에 있어서, 상기 보툴리눔 독소는 0.01 내지 250 유닛(units;U)을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 13

제 10항에 있어서, 상기 보툴리눔 독소의 타입은 A, B, C, D, E, F, 및 G로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 14

제 10항에 있어서, 상기 보툴리눔 독소는 0.01 내지 20 유닛(U)을 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 15

제 10항에 있어서, 상기 보툴리눔 독소는 독소 단백질 또는 복합체 단백질인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 16

제 10항에 있어서, 상기 히알루론산의 분자량은 1,000 kDa 이하인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 17

제 10항에 있어서, 상기 히알루론산은 0.5 내지 5 중량%로 포함되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 18

제 10항에 있어서, 상기 히알루론산은 0.5 내지 1 중량%로 포함되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 19

제 10항에 있어서, 상기 족부통증은 족저근막염, 족부근막염, 당뇨병, 및 통풍으로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 것으로부터 야기되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 20

히알루론산 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및 보툴리눔 독소를 포함하는 족부통증 질환 치료용 약학적 조성물의, 족부통증 치료제 제조 용도.

청구항 21

제 20항에 있어서, 상기 치료제는 액상인 것을 특징으로 하는 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 보툴리눔 독소 및 히알루론산을 포함하는 족부통증 질환 치료용 약학적 조성물 및 이를 이용한 족부통증 질환 치료방법 등에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 보툴리눔 독소는 그람 양성 혐기성 박테리아인 클로스트리디움 보툴리눔(*Clostridium botulinum*)에서 만들어내는 신경독소이다. 보툴리눔 독소는 8가지 신경 독소로 분류되며, 이중 7종(A, B, C, D, E, F, G)은 신경의 마비를 유발할 수 있다. 그 중 천연 생물학적 작용제로 알려진 가장 치명적인 보툴리눔 독소는 A형으로 독소 단백질의 크기는 150 kDa으로 구성되어 있으며 독소 단백질 외에 비독소 단백질이 결합되어 복합체를 이루고 복합체의 크기로는 신경 독소의 종류에 따라 최대 900 kDa까지 생성된다.

[0003] 보툴리눔 독소는 근육의 일시적인 마비를 일으키는 효과가 있으며 기전으로는 운동신경 말단(말초신경의 콜린성 말단에 결합하여 신경세포 내로 들어감)의 신경-근 접합부에서 아세틸콜린의 분비를 억제함으로써 국소적인 근육 마비를 일으킨다. 보툴리눔 독소는 근육의 국소적 마비에 의한 만성 근막통, 요통, 근육 경직, 긴장성 두통 등 통증 억제 효과가 있으며 이는 아세틸콜린을 억제함으로써 신경신호전달을 차단하여 통증을 억제한다.

[0004] 보툴리눔 독소는 1989년 미국 FDA로부터 허가를 받아 사시 및 미간 주름을 개선할 목적으로 사용되고 있다. 치료용으로는 사시, 얼굴 떨림, 눈꺼풀 경련, 근육 강직 등에 이용되고 있고, 미용 목적으로는 주름 제거, 사각턱 시술 등에 사용되고 있다.

[0005] 근육 및 피부 조직에 주사된 보툴리눔 독소의 지속 시간은 3 ~ 6 개월 이내이며, 주사 효과는 3일 이내에 시작되고 최고 효과는 1 ~ 2주 사이에 나타난다. 보툴리눔 독소에 의해 신경-근 접합부에서 아세틸콜린의 분비를 억제하여 신호전달이 차단 되면 새로운 신경 가지가 만들어져 보툴리눔 독소에 의한 신경 마비 효과를 경감시키며

로 정기적으로 투여가 필요하다.

- [0006] 보툴리눔 독소는 두통, 안검하수, 연하곤란, 구강건조 등의 부작용이 나타날 수 있으나 보툴리눔 독소에 의한 직접적인 사망 사고가 없고, 적절한 용량으로 사용하면 안전성에 문제가 없는 것으로 알려져 있다. 다만, 임신 부나 수유부의 경우에는 적용에 제한이 있다.
- [0007] 족부통증은 족부의 특정 부위에 염증이 생기고 통증이 동반하는 질병으로 족저근막염, 족부근막염, 당뇨병성 족부 신경 통증 및 통풍에 인한 족부통증 질환 등이 있다.
- [0008] 그 중 대표적인 질환으로 족저근막염은 발바닥에 있는 족저근막이라고 하는 조직에 염증이 생겨 통증을 야기하는 질환이다. 족저근막은 발바닥에 넓게 퍼져있는 단단한 섬유조직으로 다섯개의 발가락 밑에서 시작하여 하나의 힘줄로 모인 뒤 뒤꿈치 뼈 전내측 부위에 부착하고 서 있을 때나 걸을 때 발의 아치를 유지하는 중요한 역할을 하는데 족저근막이 손상되면 염증 및 통증을 유발할 수 있다. 따라서, 그 원인은 족저근막이 종골에 부착되는 부위에 스트레스에 의한 자극으로 인해 염증이 발생하게 되며 간혹 주위의 신경에 대한 자극으로 통증이 발생한다. 대부분의 경우 초음파 검사는 족저근막염의 진단에 많이 이용되고 있으며, 족저근막이 종골에 붙는 부위를 관찰하여 얼마나 두꺼워져 있는지 알 수 있다. 또한, 염증이 있는 경우는 족저근막의 저반사와 함께 두꺼운 근막을 발견 할 수 있다.
- [0009] 족저근막염의 치료 목적은 통증의 경감, 운동성의 유지와 장애를 최소화 하는 것이다. 그에 대한 치료 방법은 비약물적(운동량 및 방법 조절, 스트레칭 운동, 근력 강화 운동, 보조기 착용과 신발 조절) 치료와 약물(비스테로이드성 소염 진통제, 스테로이드 주사, 체외 충격파 치료 및 수술적 치료) 치료가 있다. 족저근막에 의한 염증 및 통증은 일상 생활에 많은 제한을 초래하는 질환이기에 약물을 장기간 복용 시 간독성, 신부전 및 소화기 장애, 위장관계 출혈 등의 부작용이 있어 약물에 의존한 개선 효과 보다 부작용이 없는 치료 방법이 절실하다.
- [0010] 족저근막염의 염증 및 통증을 완화하기 위하여 보툴리눔 독소를 단독 투여하여 염증 감소로 통증이 완화되었다는 보고가 있다. 또한 보툴리눔 독소로 족저근막염 치료시 스테로이드 제제 보다 효과가 개선된 임상 연구가 있다. 또한 히알루론산을 염증의 주요 사이토카인인 IL-1 beta를 억제하여 항염효과를 보인 보고가 있다.
- [0011] 족저근막염 초기는 비약물적 치료로 증상 완화가 가능하지만 염증 및 통증을 동반하는 만성질환은 약물 치료 및 발바닥 피하내 주사 요법으로 치료를 해야 한다. 현재까지 보툴리눔 독소와 히알루론산의 혼합 조성물을 이용한 족저근막염, 족부근막염, 당뇨병성 족부 신경통증 및 통풍에 인한 통증 등 족부통증 질환의 예방 및 치료 의약품으로 허가 및 출시된 제품이 없기에 족부통증 질환의 통증 경감 및 기능성 유지를 위해 보툴리눔 독소와 히알루론산을 혼합한 발바닥 피하내 주사용 제제가 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0012] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로서, 본 발명자들은 만성 족저근막염에 의한 염증 및 통증을 경감시키고, 기능성을 유지시킬 수 있는 주사용 제제를 찾고자 노력한 결과, 본 발명의 보툴리눔 독소 및 히알루론산 복합제에 족저근막염에 의한 염증 및 통증 완화 효과가 있다는 것을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.
- [0013] 이에, 본 발명의 목적은 히알루론산 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및 보툴리눔 독소를 포함하는 족부통증 질환 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0014] 본 발명의 다른 목적은, 상기 조성물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 족부 통증 질환 치료용 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 족부통증 치료방법을 제공하는 것이다.
- [0015] 본 발명의 또 다른 목적은, 상기 족부통증 질환 치료용 약학적 조성물의 족부통증 치료제 제조 용도를 제공하는 것이다.
- [0016] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해 될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

- [0017] 상기와 같은 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 히알루론산 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및

보툴리눔 독소를 포함하는 족부통증 질환 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

- [0018] 본 발명의 일 구현예로, 상기 보툴리눔 독소는 A, B, C, D, E, F, 또는 G 타입일 수 있으나, 바람직하게는 타입 A일 수 있다.
- [0019] 본 발명의 다른 구현예로, 상기 보툴리눔 독소는 0.01 내지 250 유닛(units;U)을 포함할 수 있으나 바람직하게는 0.01 내지 20 유닛(units;U)을 포함할 수 있다.
- [0020] 본 발명의 다른 구현예로, 상기 보툴리눔 독소는 독소 단백질 또는 복합체 단백질 일 수 있다.
- [0021] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 히알루론산의 분자량은 1,000 KDa 이하일 수 있다.
- [0022] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 히알루론산은 0.5 내지 5 중량%로 포함될 수 있으나, 바람직하게는 0.5 내지 1 중량%로 포함 될 수 있다.
- [0023] 본 발명의 또 다른 구현예로, 상기 족부통증은 족저근막염, 족부근막염, 당뇨병, 및 통풍으로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 것으로부터 야기되는 것일 수 있다. 또한 본 발명은 상기 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 족부통증 질환의 치료방법을 제공한다.
- [0024] 본 발명의 일 구현예로, 상기 투여는 족부 부위에 피하내 투여하는 것일 수 있다.
- [0025] 본 발명의 다른 구현예로, 상기 보툴리눔 독소는 A, B, C, D, E, F, 또는 G 타입일 수 있으나, 바람직하게는 타입 A일 수 있다.
- [0026] 또한 본 발명은 족부통증 질환 치료제 제조를 위한 상기 조성물의 용도를 제공한다.
- [0027] 본 발명의 일 구현예로, 상기 치료제는 액상일 수 있다.

발명의 효과

- [0028] 본 발명은 보툴리눔 독소 및 히알루론산을 포함하는 족부통증 질환의 치료용 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 본 발명의 조성물은 족저근막염, 족부근막염, 아킬레스 힘줄 손상, 편평발, 당뇨병, 및 통풍 등에 의한 족부통증 질환의 염증 억제 효과를 통하여, 항염증 및 항통증 작용에 대하여 동시에 상승 작용을 나타낼 수 있는 바, 본 발명에 따른 조성물은 족부통증 질환의 치료 또는 개선 효과를 나타내는 발바닥 피하내 액상 주사제로 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

- [0029] 도 1은 Von Frey test를 통하여 본 발명 조성물의 통증 감소 정도를 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0030] **발명의 실시를 위한 최선의 형태**
- [0031] 본 발명자들은 본 발명의 보툴리눔 독소 및 히알루론산 복합체제가 족부통증 질환의 염증 및 통증을 경감시키고, 기능성을 유지시킬 수 있음을 구체적으로 확인하고, 이에 기초하여 본 발명을 완성하였다.
- [0032] 이하 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0033] 본 발명은 보툴리눔 독소 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 및 히알루론산 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 족부통증 질환의 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0034] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 액상일 수 있으며, 바람직하게는 주사제형으로 제제화할 수 있다. 또한, 상기 조성물은 족부통증 치료를 위해 족부부위에 피하내 투여될 수 있으며, 족저근막염의 치료를 위해서는 발바닥 피하내 주사로 투여하는 것이 바람직하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0035] 본 발명에서 사용되는 용어, "보툴리눔 독소"는 세균에 의해 생산되거나 또는 제조합 기법에 의해 생산될 수 있으나, 임의의 공지된 종류의 보툴리눔 독소, 및 조작된 변이체 또는 융합 단백질을 포함한, 뒤이어 발견될 수 있는 종류의 보툴리눔 독소를 의미한다. 보툴리눔 독소 8가지 신경 독소로 구분되며, 보툴리눔 독소 혈청형(serotype)인 A, B, C, D, E, F, 및 G의 7종은 신경 마비를 유발할 수 있다. 이 단백질은 복합체를 포함하는 단백질과 포함하지 않는 단백질로 나뉘며, 순수한 독소 단백질의 분자량은 150 KDa이고 복합체의 형성 유무에 따라 300 KDa, 500 KDa, 및 900 KDa으로 다양하게 단백질이 생성된다.

- [0036] 본 발명의 조성물에서 사용되는 보툴리눔 독소는 대안적으로 보툴리눔 독소 유도체, 즉, 보툴리눔 독소 활성을 가지나 천연 또는 제조합의 원형 보툴리눔 독소에 비해 하나 이상의 화학적 변형 또는 기능적 변형을 포함하는 화합물일 수 있다. 예를 들면, 보툴리눔 독소는 변형된 신경독소(예를 들면, 원형의, 또는 제조합에 의해 생성된 신경독소, 그의 유도체 또는 단편에 비해, 하나 이상의 아미노산 결실, 변형 또는 치환을 갖는 신경독소)일 수 있다. 예를 들면, 보툴리눔 독소는 그의 특성을 강화하거나 또는 그의 바람직하지 않은 부작용을 감소시키거나, 여전히 바람직한 보툴리눔 독소 활성을 보유하는 방식으로 변형된 보툴리눔 독소일 수 있다. 대안적으로, 보툴리눔 독소는 제조합 또는 합성 화학 기법을 이용하여 제조된 독소일 수 있다(예를 들면, 상이한 보툴리눔 독소 혈청형의 서브유닛 또는 도메인으로부터 제조된, 제조합 펩티드, 융합 단백질, 또는 하이브리드 신경독소(예를 들면, 미국특허 제6,444,209호 참조)). 보툴리눔 독소는 또한 필요한 보툴리눔 독소 활성을 갖는 것으로 입증된 전체 분자의 일부분일 수 있고, 그와 같은 경우에, 그 자체로 또는 조합 또는 컨주게이트(conjugate) 분자, 예를 들면, 융합 단백질의 일부로서 이용될 수 있다. 또한, 보툴리눔 독소는 그 자체로 무독성일 수 있는 보툴리눔 독소의 전구체, 예를 들면, 단백질 가수분해에 의한 분해시 독성이 될 수 있는 무독성 징크 프로테아제(zink protease)의 형태일 수 있다.
- [0037] 본 발명에서 사용되는 "히알루론산"은 아미노산과 우론산으로 이루어지는 복잡한 다당류의 하나로, 저분자량(500 ~ 1,000 KDa)을 가지는 것을 특징으로 하여, 이는 인체내 존재하는 히알루론산과 동일한 크기의 분자량이므로 생물학적으로 안전할 뿐 아니라 피하내 주사 시 활액의 염증 수치 감소와 유동학적인 회복에 있어 고분자량 히알루론산 보다 효과적이다. 반면, 고분자량 히알루론산(2,300 KDa 이상)은 점탄성이 높아 투여 횟수를 줄일 수 있다는 장점이 있다.
- [0038] 본 발명에서 사용되는 "히알루론산의 약학적으로 허용되는 염" 및 "보툴리눔 독소의 약학적으로 허용되는 염"은 일반적으로 동물, 특히 사람에게 사용되는 것으로 인식되는 염을 의미하는 것으로, 이에 염기 첨가 염을 생성시키는데 사용되는 염으로서, 예를 들어 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 또는 알루미늄염과 같은 무기염, 또는 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌 디아민, 데탄올아민, 디에탄올아민, 아르기닌, 리신, 히스티딘 또는 피페라진과 같은 유기염; 또는 산 첨가 염으로서, 예를 들어 아세트산염, 시트르산염, 락트산염, 말론산염, 말레산염, 타르타르산염, 푸마르산염, 벤조산 염, 아스파라진산염, 글루탐산염, 숙신산염, 올레산염, 트리플루오로아세트산염, 옥살산염, 파모산염 또는 글루 콘산염과 같은 유기염, 또는 염화물, 황산염, 붕산염 또는 탄산염과 같은 무기염 등이 포함되며, 이에 한정되는 것은 아니다. 약학적으로 허용 가능하다는 전제하에, 염의 특성은 중요한 요소가 아니다. 본 발명의 조성물의 히알루론산의 약학적으로 허용가능한 염은 당해 기술분야에 잘 알려진 통상적인 방법에 의해 얻을 수 있다.
- [0039] 본 발명의 약학적 조성물은 유효성분 이외에 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 이때, 약제학적으로 허용되는 담체는 제제 시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세 결정성셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필 히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0040] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/ 위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명에 다른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0041] 본 발명의 치료 대상이 되는 질병인 "족저근막염"은 발뒤꿈치에서 발가락까지 연결된 근막에 반복적인 스트레스에 의하여 염증이 생겨 발을 땅에 디딜때 심한 통증이 발생하는 질환을 총칭하는 것으로서, 족부근막염에 의한 통증, 아킬레스 힘줄 손상에 의한 통증 편평발에 의한 통증, 당뇨병성 족부 신경통증 및 통풍에 의한 통증 등의 족부통증 질환을 포함할 수 있으나, 이에 제한 되는 것은 아니다.
- [0042] 한편, 본 발명의 다른 양태로서, 상기 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 족저근막염의 치료방법을 제공한다.

- [0043] 본 발명에서, "개체"란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐(mouse), 쥐(rat), 개, 고양이, 말 및 소 등의 포유류를 의미한다.
- [0044] 본 발명에 적용되는 "국부 투여(local administration)"는 약제의 생물학적 효과를 필요로 하는 동물 신체 상의 또는 체내의 부위 또는 그 부근에 약물을 직접 투여하는 것을 의미한다. 국부 투여는 정맥투여 또는 경구투여와 같은 전신적 경로의 투여는 배제한다. 국소 투여(topical administration)는 약제학적 제제를 사람의 발바닥 피하내 투여하는, 국부 투여의 한 형태로 포함된다. 상기 투여는 보툴리눔 독소의 유효성분 및 히알루론산의 성분을 혼합한 형태의 조성물을 발바닥 피하내 주사로 투여될 수 있는 것이 바람직하며, 치료는 3개월당 1 ~ 2회 반복 투여로 충분하다.
- [0045] 본 발명에 따른 조성물의 유효성분 투여 용량은 환자의 연령, 통증 정도, 발병시기 등의 다양한 요인에 따라 달라진다. 보툴리눔 독소 A 타입을 기준으로 유효성분은 약 0.01 내지 약 250 유닛(U), 바람직하게는 약 0.01 내지 100 유닛(U), 보다 바람직하게는 0.01 내지 50 유닛(U), 보다 더 바람직하게는 0.01 내지 20 유닛(U)의 상기 보툴리눔 독소를 투여하는 것일 수 있다. 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여 경로 및 시간에 따라 당업자에 의해 적절하게 선택 될 수 있다.
- [0046] 본 발명에 따른 히알루론산의 성분으로 약 0.5 내지 약 5 중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 3 중량%, 보다 더 바람직하게는 약 0.5 내지 1 중량%로 투여하는 것일 수 있다.
- [0047] 상기 투여는 보툴리눔 독소의 유효성분과 히알루론산의 성분을 혼합한 약학적 조성물로 발바닥 피하내 주사하게 되며 치료는 3개월당 1 ~ 2회 반복 투여로 충분하다.
- [0048] 상기 방법에 있어, 히알루론산은 발바닥 피하내에서 윤활작용 및 완충작용을 하여 통증을 완화해주며 염증을 치료하는 역할과 보툴리눔 독소는 아세틸콜린을 억제하여 통증의 신경신호전달을 차단함으로써 통증을 감소시켜 기능성을 원활하게 할 수 있을 것이다. 본 발명의 조성물을 사용함으로써 경구용 약물 복용을 줄일 수 있으므로, 결과적으로 경구약에 대한 인체 부작용을 줄일 수 있을 것이다.
- [0049] 상기 방법에 있어, 보툴리눔 독소와 히알루론산은 상기 약학적 조성물의 혼합물 형태로 발바닥 피하내 투여되는 것일 수 있다.
- [0050] 본 발명에 따른 조성물은 족부통증 치료제 제조의 용도로 이용될 수 있으며, 이때 치료제는 바람직하게는 액상일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 액상 주사제일 수 있다.
- [0051] **발명의 실시를 위한 형태**
- [0052] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.
- [0053] **실시예 1. 실험 준비 및 실험 방법**
- [0054] **1-1. 실험 물질 제조**
- [0055] 히알루론산(HA)을 10 mg/ml의 농도가 되도록 50 mM 인산나트륨 완충제(Sodium phosphate buffer;pH6.8)에 용해하였다. 투여 당일 동물의 무게를 측정 후 시험군의 평균무게를 기준으로 상기 조제된 히알루론산에 보툴리눔 독소 A형 복합체의 최종 투여량이 1.5 U/kg과 3.0 U/kg이 되도록 보툴리눔 독소 A형 복합체(BoNT/A)를 각각 넣어 준 뒤 30분간 교반하여 혼합하였다.
- [0056] **1-2. 동물 모델**
- [0057] 본 실험의 동물 모델은 SD(Sprague-Dawley)종 흰쥐의 오른쪽 후지 발바닥에 피하경로로 완전프로인트항원보강제(Complete Freund's Adjuvant;FCA)를 100 μ l(1 mg/mL)투여하여 모델을 유발하였다. 군 구성은 모델을 유발하지 않은 무처치군(Naive Sharm), 모델을 유발한 후 50mM 인산나트륨 완충제(Sodium phosphate buffer;pH6.8)를 50 μ l 투여한 음성 대조군(Negative Control), 모델을 유발한 후 HA+BoNT/A 50 μ l(HA 1 % 0.5 mg, BoNT/A 0.454 유닛(동물무게 300 g 기준))을 단회 투여한 시험군(HA 1 % + BoNT/A 1.5 U/kg), HA+BoNT/A 50 μ l(HA 1 % 0.5 mg, BoNT/A 0.909 유닛(동물무게 300g 기준))을 단회 투여한 시험군(HA 1 % + BoNT/A 3.0 U/kg), HA+BoNT/A 50 μ l(HA 1 % 0.5 mg, BoNT/A 0.454 유닛(동물무게 300 g 기준))을 일주일간격 2회 투여한 시험군(HA 1 % + BoNT/A 1.5 U/kg), 총 5군으로 하고 무처치군 5마리, 음성 대조군 및 시험군은 각각 10마리씩 오른쪽 후지 발바닥에 피하 투여 하였다.

[0058] 시험 물질의 발바닥 피하 투여에 앞서, 완전프로인트항원보강제(FCA)를 투여한 다음날에 모델 유발 확인 및 유발 정도를 평가하기 위하여 Paw withdrawal threshold(PWT) test를 이용하여 3회씩 측정하였으며 측정된 값을 이용하여 군 분리를 수행하였다. 군 분리 후 염증을 일으킨 오른쪽 후지 발바닥에 약 50 μ l 씩 투여하여 21일간 관찰하였으며 시험군에 한하여 완전프로인트항원보강제(FCA) 투여 후 7일차에 PWT test한 다음 2차 투여를 실시 하였다.

[0059] **1-3. Paw withdrawal threshold (PWT) test**

[0060] FCA 유발 모델을 이용한 실시예의 족저근막염 치료 효력을 확인하기 위하여 통증을 측정하는 파라미터인 PWT test를 수행하였다.

[0061] PWT test는 Dynamic plantar aesthesiometer (UGO BASILE 37450, Italy)를 이용하여 Von Frey filament를 통해 물리적 자극을 주어 동통억제 효과를 측정하였다. 아크릴 케이스 한 칸에 한 마리씩 넣고 랫드(rat)가 새로운 환경에 적응할 수 있도록 15분간 방치하였다. 환경 적응 후 측각계(aesthesiometer)를 0 ~ 50 g, 0 ~ 20 s 로 셋팅하고 자극기(Stimulator) 자극에 의한 이질통 측정방법은 0 g에서부터 50 g 강도까지 환측 발 바닥 부위에 자극하여 발의 철회반응의 hindpaw withdraw threshold (실험체가 자극기를 피한 순간의 힘: gram)를 5분간격으로 3회 측정하였다. PWT test는 FCA 투여 후 1일차, 2일차, 7일차, 14일차 및 21일차에 측정하였다.

[0062] **실시예 2. FCA로 유발된 족부부위 통각과민 모델에서 보툴리눔 독소 및 히알루론산 복합제제의 족부부위 통증억제 효과 확인**

[0063] FCA는 후지 발바닥 부위에 피하경로로 투여 하였을 때 염증반응을 일으켜 통증을 유발하는 물질로, FCA로 유발된 동물모델을 통증 연구 및 효능 평가에 널리 사용되고 있으며 특히, 족저근막에 염증을 일으켜 족저근막염 등 족부통증 질환의 효능 평가에 적합하다. 이에 FCA 유발모델을 이용한 HA+BoNT/A의 족부통증 치료 효과를 확인하기 위하여, 통증을 측정하는 파라미터인 Von Frey test를 상기 실시예 1의 방법으로 실험하였다.

[0064] **2-1 Von Frey test**

[0065] FCA 투여 후 모델 유발확인 및 정도를 평가하기 위하여 상기 실시예 1-3의 방법으로 Von Frey test를 수행하였으며, 이때 그래프상의 수치가 높을수록 통증 감소 효과를 나타낸다.

[0066] 도 1의 데이터는 평균(mean)±표준편차(sd)로 나타냈으며, 통계분석은 SPSS 일원배치 분산분석(One-way ANOVA analysis)과 사후분석(post hoc analysis)으로는 최소유의차(LSD)가 사용되었다. 그 결과, 도 1에 나타낸 바와 같이, 투여 0일차에서 시험군(HA+BoNT/A 군), 음성대조군(FCA 유발군) 모두 양성대조군(Sharm 군)과 유의적인 차이를 확인할 수 있어 모델이 유발되었음을 알 수 있었으며 통증 평가 평균 수치를 동일하게 하여 군분리를 하였다. 또한, 투여 후 7, 14 및 21일차의 Von Frey test 결과, 모델을 유발한 후 HA+BoNT/A 50 μ l(HA 1% 0.5 mg, BoNT/A 0.909 유닛(동물무게 300g 기준))을 단회 투여한 시험군(HA 1% + BoNT/A 3.0 U/kg)과 모델을 유발한 후 50mM 인산나트륨 완충제(Sodium phosphate buffer;pH6.8)를 50 μ l 투여한 음성 대조군(Negative Control)을 비교시, 통계학적으로 유의하게 통증 측정 수치가 감소하는 경향을 나타냈으며 통계학적으로 유의하지는 않지만 통증 측정 평균 수치가 HA+BoNT/A의 농도에 따라 올라가는 경향을 보였다.

[0067] 상기 결과를 토대로 후지 발바닥에 피하 투여시 HA+BoNT/A 군이 통증을 억제하는 효과를 확인하였다.

[0068] 따라서, 보툴리눔 독소 및 히알루론산을 동시에 사용하는 경우, 항통증 작용에 대하여 효과가 나타나는 바, 족부 부위의 통증 개선에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대 된다.

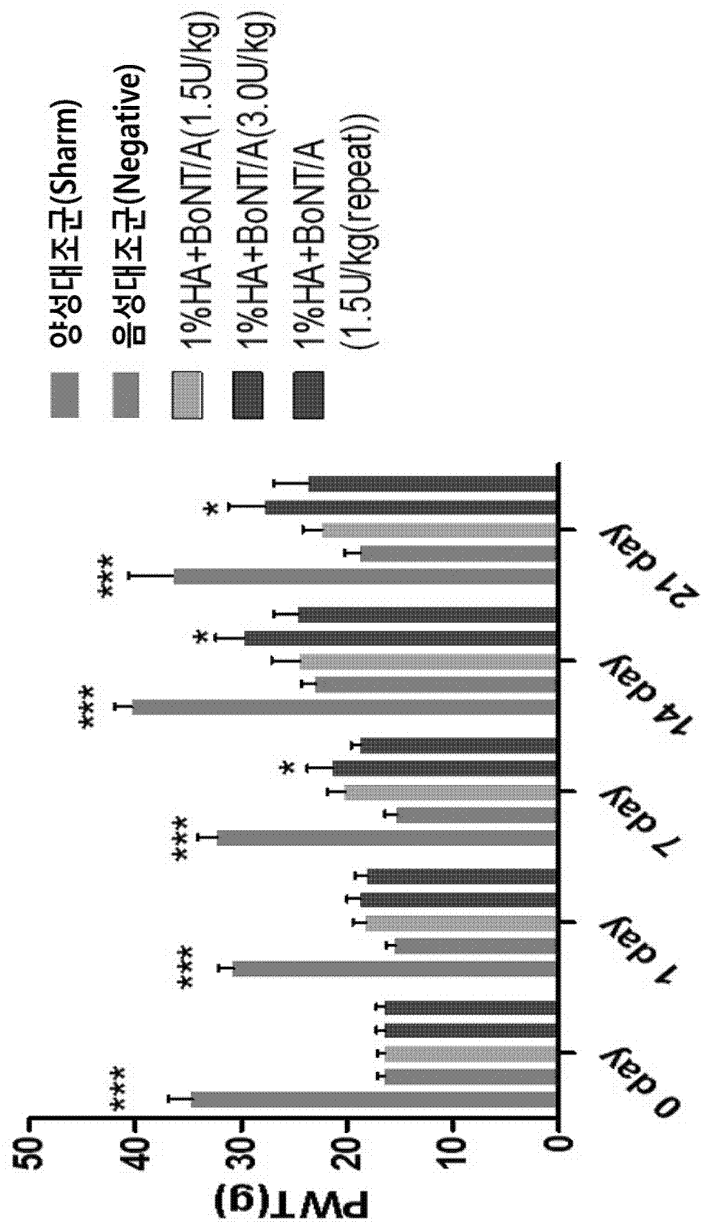
[0069] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예 들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

산업상 이용가능성

[0070] 본 발명은 보툴리눔 독소 및 히알루론산을 포함하는 족부통증 질환의 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 조성물은 족저근막염, 족부근막염, 아킬레스 힘줄 손상, 편평발, 당뇨병, 및 통풍 등에 의한 족부통증 질환의 치료 또는 개선 효과를 나타내는 발바닥 피하내 액상 주사제로 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

도면

도면1



* 음성 대조군(Negative control) vs. 다른 그룹(Other groups), *: p<0.05, ***: p<0.001