



등록특허 10-2444230



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년09월19일  
(11) 등록번호 10-2444230  
(24) 등록일자 2022년09월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 9/00* (2006.01) *A61K 38/48* (2006.01)  
*A61K 47/18* (2017.01) *A61K 47/20* (2017.01)  
*A61K 47/22* (2017.01) *A61K 47/26* (2017.01)  
*A61K 47/34* (2017.01) *A61K 9/08* (2006.01)  
*A61K 9/19* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 9/0019* (2013.01)  
*A61K 38/4893* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7010226
- (22) 출원일자(국제) 2017년09월13일  
심사청구일자 2020년09월11일
- (85) 번역문제출일자 2019년04월10일
- (65) 공개번호 10-2019-0053214
- (43) 공개일자 2019년05월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/051394
- (87) 국제공개번호 WO 2018/053021  
국제공개일자 2018년03월22일
- (30) 우선권주장  
62/394,009 2016년09월13일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
KR1020110106346 A\*  
KR1020120112248 A\*  
KR1020140041460 A\*  
US20140120077 A1  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 최홍석

(54) 발명의 명칭 안정화된 비단백질 클로스트리듐 독소 조성물

**(57) 요 약**

클로스트리듐 독소(Clostridial toxin) 활성 성분을 안정화시키는 약제학적 조성물이 기재된다. 본 조성물은 액체 또는 고체 조성물일 수 있으며, 계면활성제 및 산화방지제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 조성물은 폴록사미 및 폴리소르베이트로부터 선택되는 계면활성제; 메티오닌, N-아세틸 시스테인, 에틸렌다이아민테트라아세트산 및 이들의 조합으로부터 선택되는 산화방지제; 및 예를 들어 트레할로스 및 수크로스로부터 선택되는 장성제(tonicity agent) 및/또는 동결건조 보호제(lyoprotector)를 포함한다.

(52) CPC특허분류

*A61K 47/183* (2013.01)

*A61K 47/20* (2013.01)

*A61K 47/22* (2013.01)

*A61K 47/26* (2013.01)

*A61K 47/34* (2013.01)

*A61K 9/08* (2013.01)

*A61K 9/19* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

(i) 클로스트리듐 보툴리눔 독소 활성 성분;  
(ii) 수성 담체;  
(iii) 폴록사머 계면활성제; 및  
(iv) 0.1 내지 0.3 중량%의 양의 메티오닌을 포함하며;  
피하 또는 근육내 주사에 적합하고; 40°C에서 적어도 1개월 동안 안정하며,  
단백질 부형제가 없는, 액체 약제학적 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 트레할로스를 추가로 포함하는, 액체 약제학적 조성물.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 트레할로스가 1 내지 15 중량%의 양으로 존재하는 것인, 액체 약제학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 폴록사머가 폴록사머 P188인, 액체 약제학적 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 폴록사머가 0.5 내지 8 중량%의 양으로 존재하는 것인, 액체 약제학적 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 메티오닌이 0.2 중량%의 양으로 존재하는 것인, 액체 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 트레할로스 및 폴록사머 P188을 포함하는, 액체 약제학적 조성물.

#### 청구항 8

(i) 클로스트리듐 보툴리눔 독소 활성 성분;  
(ii) 1-15 중량%의 양의 트레할로스;  
(iii) 0.5-8 중량%의 양의 폴록사머; 및  
(iv) 0.1-0.3 중량%의 양의 메티오닌을 포함하며;  
피하 또는 근육내 주사에 적합하고; 40°C에서 적어도 1개월 동안 안정하며,  
단백질 부형제가 없는, 액체 약제학적 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 메티오닌이 0.2 중량%의 양으로 존재하는 것인, 액체 약제학적 조성물.

#### 청구항 10

제8항에 있어서, 폴록사머가 2-6 중량%의 양으로 존재하는 것인, 액체 약제학적 조성물.

#### 청구항 11

제8항에 있어서, 트레할로스가 5-12 중량%의 양으로 존재하는 것인, 액체 약제학적 조성물.

#### 청구항 12

클로스트리듐 보툴리눔 독소 활성 성분,  
0.6-4 중량%의 양의 폴록사머 P188,  
2-8 중량%의 양의 트레할로스,  
0.1-0.3 중량%의 양의 메티오닌, 및  
20 mM 히스티딘 완충제를 포함하며,  
단백질 부형제가 없는, 액체 약제학적 조성물.

#### 청구항 13

제12항에 있어서,  
8 중량%의 양의 트레할로스,  
4 중량%의 양의 폴록사머 P188,  
0.2 중량%의 양의 메티오닌, 및  
pH 6.0의 20 mM 히스티딘 완충제를 포함하는,  
액체 약제학적 조성물.

#### 청구항 14

제12항에 있어서,  
2 중량%의 양의 트레할로스,  
4 중량%의 양의 폴록사머 P188,  
0.6 중량%의 양의 염화나트륨,  
0.2 중량%의 양의 메티오닌, 및  
pH 6.0의 20 mM 히스티딘 완충제를 포함하는,  
액체 약제학적 조성물.

#### 청구항 15

제12항에 있어서,  
8 중량%의 양의 트레할로스,  
4 중량%의 양의 폴록사머 P188,  
0.2 중량%의 양의 메티오닌,  
0.03 중량%의 양의 EDTA, 및  
pH 6.0의 20 mM 히스티딘 완충제를 포함하는,  
액체 약제학적 조성물.

#### 청구항 16

삭제

#### 청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

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

### 배경 기술

[0002] 약제학적 조성물은, 적어도 하나의 활성 성분(예컨대, 클로스트리듐 독소)뿐만 아니라, 예를 들어 하나 이상의 부형제, 완충제, 담체, 안정화제, 방부제 및/또는 벌킹제(bulking agent)를 함유하고 원하는 진단 결과 또는 치료 효과를 달성하기 위해 환자에게 투여하기에 적합한 제형이다. 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 진단적 유용성, 치료적 유용성 및/또는 연구 유용성을 갖는다.

[0003] 저장 안정성 및 취급 편의성을 위하여, 약제학적 조성물은 동결건조된(즉, 냉동 건조된) 또는 진공 건조된 분말로서 제형화될 수 있으며, 이는 환자에게 투여하기 전에 적합한 유체, 예컨대 식염수 또는 물로 재구성될 수 있다. 대안적으로, 약제학적 조성물은 수용액 또는 수성 혼탁액으로서 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물은 단백질성 활성 성분을 함유할 수 있다. 불행하게도, 단백질 활성 성분은 안정화하기가(즉, 생물학적 활성의 손실이 최소화되는 상태로 유지되거나) 매우 어려울 수 있으며, 그럼으로써 사용 전의 약제학적 조성물의 제형화, 재구성(필요한 경우) 및 저장 동안의 단백질의 손실 및/또는 단백질 활성의 손실이 초래된다. 안정성 문제는 단백질 활성 성분의 표면 흡착, 물리적 불안정성, 예컨대 변성 또는 응집, 또는 화학적 불안정성, 예컨대 가교 결합, 탈아미드화, 이성질화, 산화, 산성 또는 염기성 종의 형성, 마이아르(Maillard) 반응, 및 단편화로 인해 일어날 수 있다. 그러한 불안정성을 방지하기 위하여, 다양한 단백질-기반 부형제, 예컨대 알부민 및 젤라틴이 약제학적 조성물에 존재하는 단백질 활성 성분을 안정화시키는 데 사용되어 왔다.

[0004] 불행하게도, 이들의 알려진 안정화 효과에도 불구하고, 약제학적 조성물에서의 단백질 부형제, 예컨대 알부민 또는 젤라틴의 사용에 상당한 결점이 존재한다. 예를 들어, 알부민 및 젤라틴은 고가이며 입수하기가 점점 더 어렵다. 더욱이, 알부민 및 젤라틴과 같은 혈액 산물 또는 동물 유래 산물은 환자에게 투여될 때, 환자가 혈액 매개성 병원체 또는 감염성 인자를 받아들이게 될 잠재적 위험에 처해지게 할 수 있다. 따라서, 약제학적 조성물 중의 동물-유래 단백질 부형제의 존재가 약제학적 조성물 내로의 감염성 요소의 우연한 도입을 초래할 수 있

는 가능성이 존재한다는 것이 알려져 있다. 예를 들어, 인간 혈청 일부분의 사용은 프리온을 약제학적 조성물 내로 전달할 수 있는 것으로 보고되어 있다. 따라서, 약제학적 조성물에 존재하는 단백질 활성 성분을 안정화시키는 데 사용될 수 있는 비단백질 부형제, 예컨대 안정화제, 동결보호제(cryo-protectant) 및 동결건조 보호제(lyo-protectant)와 같은 적합한 비단백질 부형제를 찾는 것이 바람직하다.

[0005]

클로스트리듐 독소의 특성은 클로스트리듐 독소 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물에 적합한 비단백질 부형제의 선택을 추가로 제한하고 방해한다. 예를 들어, 클로스트리듐 독소는 평균 분자량이 대략 150 kDa인 큰 단백질이며, 크기를 대략 300 내지 900 kDa로 증가시키는 비독소 관련 단백질과 추가로 복합체화된다. 클로스트리듐 독소 복합체의 크기는 더 작고 덜 복잡한 단백질보다 그것을 훨씬 더 부서지기 쉽게 하고 불안정하게 하여, 클로스트리듐 독소 안정성이 유지되어야 하는 경우 제형화 및 취급에 있어서의 어려움을 악화시킨다. 따라서, 예를 들어 안정화제, 동결보호제 및 동결건조 보호제와 같은 비단백질 부형제의 사용은 독소를 변성시키거나, 단편화하거나 또는 달리 불활성화시키지 않거나 또는 독소 복합체에 존재하는 비독소 관련 단백질의 해리를 야기하는 방식으로 클로스트리듐 독소 활성 성분과 상호작용할 수 있어야 한다.

[0006]

클로스트리듐 독소 활성 성분과 관련된 다른 문제는 제형화 공정의 모든 단계에서 필요한 이례적인 안전성, 정밀도, 및 정확도이다. 따라서, 비단백질 부형제는, 이미 극도로 엄격한 요건을 악화시키지 않도록, 그 자체가 독성이어서는 안 되거나 취급상 어려움이 없어야 한다.

[0007]

클로스트리듐 독소 활성 성분과 연관된 또 다른 어려움은 매우 낮은 양의 클로스트리듐 독소가 약제학적 조성물에 사용된다는 것이다. 일반적으로 효소와 마찬가지로, 클로스트리듐 독소의 생물학적 활성은, 적어도 부분적으로, 그들의 3차원 입체구조에 의존적이다. 따라서, 클로스트리듐 독소는 열, 다양한 화학물질, 표면 신장, 및 표면 견조에 의해 해독된다. 추가적으로, 공지된 배양, 발효 및 정제 방법에 의해 얻어진 클로스트리듐 독소 복합체를 약제학적 조성물에 사용되는 훨씬 더 낮은 농도로 희석시키면 독소의 급속한 불활성화를 초래하는 것으로 알려져 있다. 약제학적 조성물에 사용되는 매우 낮은 양의 클로스트리듐 독소 활성 성분은, 이러한 활성 성분을, 예를 들어 실험실 유리제품, 용기의 표면에, 약제학적 조성물이 재구성되는 바이알에, 그리고 약제학적 조성물을 주입하는 데 사용되는 주사기의 내부 표면에 대한 흡착에 매우 취약하게 만든다. 표면에 대한 클로스트리듐 독소 활성 성분의 그러한 흡착은 활성 성분의 손실 및 나머지 클로스트리듐 독소 활성 성분의 변성으로 이어질 수 있으며, 이를 둘 모두는 약제학적 조성물에 존재하는 활성 성분의 총 활성을 감소시킨다. 따라서, 예를 들어 안정화제, 동결보호제 및 동결건조 보호제와 같은 비단백질 부형제의 사용은 표면에 대한 클로스트리듐 독소 활성 성분의 흡착을 방지하기 위한 표면 차단제로서 작용할 수 있어야 한다.

[0008]

클로스트리듐 독소 활성 성분과 연관된 또 다른 문제는 복잡한 형성과 관련된 pH-민감성이다. 예를 들어, 900 kDa BoNT/A 복합체는 pH 3.5 내지 6.8의 물은 수용액 중에 가용성인 것으로 알려져 있다. 그러나, 약 7 초과의 pH에서, 비독성 관련 단백질은 150 kDa 신경독소로부터 해리되어, 독성의 손실을 초래하는데, 이는 특히 pH가 pH 8.0을 초과하여 상승함에 따라 그러하다. 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 데 도움이 되는 것으로 여겨지기 때문에, 이를 단백질의 해리는 더욱 불안정한 클로스트리듐 독소 활성 성분을 초래한다. 따라서, 클로스트리듐 독소 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물을 제형화하는 데 유용한 비단백질 부형제는 클로스트리듐 독소 활성 성분의 활성을 유지하는 데 필요한 pH 수준의 한계 내에서 작동할 수 있어야 한다.

[0009]

따라서, 필요한 것은 클로스트리듐 독소 활성 성분(예컨대, 보툴리눔 독소)이 비단백질 부형제에 의해 안정화된 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물이다. 본 발명은 고체 및 액체 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물에 관한 것으로, 상기 고체 또는 액체 약제학적 조성물에는 클로스트리듐 독소 활성 성분을 안정화시키도록 기능하는 하나 이상의 비단백질 부형제가 존재한다.

### 발명의 내용

[0010]

일 태양에서, 클로스트리듐 독소 활성 성분, 장성제(tonicity agent), 계면활성제 및 산화방지제를 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, 조성물은 폴록사미 및/또는 폴리소르베이트를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 폴록사미 188 및/또는 폴리소르베이트 20을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산화방지제는 L-메티오닌, N-아세틸-시스테인, 및/또는 에틸렌 다이아민 테트라아세트산 나트륨 염(EDTA) 또는 EDTA 유사체를

포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 완충제는 히스티딘 완충제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 pH가 5 내지 7이다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 액체 제형이다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 고체 제형이다.

[0011] 일부 태양에서, 본 발명은 클로스트리듐 독소 유도체, 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 EDTA 또는 EDTA 유사체를 추가로 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% 내지 약 0.06%의 범위이다.

[0012] 다른 태양에서, 본 발명은 보툴리눔 독소, 트레할로스, 폴록사머 188 또는 폴리소르베이트 20, NAC 및 EDTA 또는 EDTA 유사체를 포함하는 고체 약제학적 조성물을 제공한다. 대안적인 실시 형태에서, 고체 약제학적 조성물은 보툴리눔 독소, 트레할로스, 폴록사머 188 및 L-메티오닌을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 고체 약제학적 조성물은 히스티딘 완충제를 추가로 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] 본 발명의 소정 조성물은 클로스트리듐 독소 유도체, 이당류, 계면활성제 및 산화방지제를 포함하는 안정한 액체 또는 고체 약제학적 조성물을 제공한다.

[0014] 소정 실시 형태는 또한 본 발명의 태양에 따라 제공된 조성물을 사용하여, 예를 들어 우울증, 두통(예컨대, 편두통, 긴장성 두통 등), 통증, 다한증, 근육 경직, 경부 근긴장이상증, 안검연축, 과활동성 방광(신경원성 배뇨 근과활동성, 및 특발성 과활동성 방광), 피부 질환(예를 들어, 주름, 울퉁불퉁함, 험몰 등을 포함함)을 비롯한 다양한 질병, 장애, 및 질환의 치료 방법을 제공한다. 실시 형태는, 예를 들어 주사(예컨대, 근육내, 피내, 피하 등), 점적주입(instillation), 정맥내, 경피, 및 국소 투여를 비롯한 다양한 투여 기법을 포함할 수 있다.

### **정의**

[0016] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 하기에 기재된 단어 또는 용어는 하기의 정의를 갖는다:

[0017] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "약" 또는 "대략"은 당업자에 의해 결정된 바와 같은 특정 값이 허용되는 오차 범위 내에 있음을 의미하며, 이는 어떻게 그 값이 측정 또는 결정되는지(즉, 측정 시스템의 제한사항)에 부분적으로 좌우될 것이다. 예를 들어, "약"은 당업계에서 관행에 따라, 1 또는 1 초과 표준 편차 이내임을 의미할 수 있다. 특정 값이 본 출원 및 청구범위에 기재되어 있는 경우, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "약"은 특정 값에 대한 허용 오차 범위 이내임을 의미한다.

[0018] "투여" 또는 "투여하기 위하여"는 약제학적 조성물을 대상체에게 제공하거나(즉, 투여하거나), 또는 대안적으로 대상체가 약제학적 조성물을 제공받는 단계를 의미한다. 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 다양한 방법에 의해 국부 투여될 수 있다. 예를 들어, 근육내, 진피내, 피하 투여, 경막내 투여, 복막내 투여, 국소(경피), 점적주입, 및 이식(예를 들어, 종합체 이식물 또는 미니삼투압(miniosmotic) 펌프와 같은 저속-방출 장치의 이식)은 모두 적절한 투여 경로일 수 있다.

[0019] "경감시키는"은 통증의 발생, 두통의 발생, 또는 임의의 증상의 발생 또는 질환 또는 장애의 원인의 발생의 감소를 의미한다. 따라서, '경감시키는'은 약간의 감소, 상당한 감소, 완전에 가까운 감소, 및 완전한 감소를 포함한다.

[0020] "동물 단백질 무함유"는 혈액 유래, 혈액 풀링(blood pooled) 및 다른 동물 유래 산물 또는 화합물의 부재를 의미한다. "동물"은 포유류(예컨대, 인간), 조류, 파충류, 어류, 곤충, 거미 또는 다른 동물종을 의미한다. "동

물"은 미생물, 예컨대 세균은 배제한다. 따라서, 동물 단백질 무함유 약제학적 조성물은 보툴리눔 신경독소를 포함할 수 있다. 예를 들어, "동물 단백질 무함유" 약제학적 조성물은 혈청 유래 알부민, 젤라틴 및 다른 동물 유래 단백질, 예컨대 면역글로불린이 실질적으로 없거나 본질적으로 없거나 또는 완전히 없는 약제학적 조성물을 의미한다. 동물 단백질 무함유 약제학적 조성물의 예는 (활성 성분으로서의) 보툴리눔 독소 및 안정화제 또는 부형제로서의 적합한 다당류를 포함하거나 이로 이루어진 약제학적 조성물이다.

[0021] "생물학적 활성"은 생물체에 대한 약물의 유익한 또는 유해한 효과를 기술한다. 약물이 복합 화학 혼합물인 경우, 이러한 활성은 물질의 활성 성분에 의해 발휘되지만, 다른 성분들에 의해 변형될 수 있다. 생물학적 활성은 생체내(*in vivo*) LD<sub>50</sub> 또는 ED<sub>50</sub> 검정에 의해, 또는 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제20100203559호 및 미국 특허 출원 공개 제20100233802호에 기재된 바와 같은 세포-기반 효력(potency) 검정과 같은 시험판내(*in vitro*) 검정을 통해 효력으로서 또는 독성으로서 평가될 수 있다.

[0022] "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 바와 같이, 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 재조작된 단백질, 유사체, 유도체, 상동체, 부분, 하위-부분, 변이체, 또는 버전을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "보툴리눔 독소"는 또한 "변형된 보툴리눔 독소"를 포함한다. 추가로 또한, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "보툴리눔 독소"는 보툴리눔 독소 복합체(예를 들어, 300, 600 및 900 kDa 복합체)뿐만 아니라, 복합 단백질과 회합되지 않은 보툴리눔 독소의 신경독성 성분(150 kDa)을 포함한다.

[0023] "클로스트리듐 독소"는 전체 세포 기전을 실행할 수 있는 클로스트리듐 독소 균주에 의해 생성되는 임의의 독소를 지칭하는데, 상기 세포 기전에 의해 클로스트리듐 독소는 세포를 중독시키고, 상기 세포 기전은, 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 예에는 보툴리눔 독소, 예컨대 BoNT/A, BoNT/B, BoNT/C<sub>1</sub>, BoNT/D, BoNT/E, BoNT/F, BoNT/G, 테타누스 독소(Tetanus toxin, TeNT), 바라티이 독소(Baratii toxin, BaNT), 및 부티리쿰 독소(Butyricum toxin, BuNT)가 포함된다. 신경독소가 아닌 BoNT/C<sub>2</sub> 세포독소 및 BoNT/C<sub>3</sub> 세포독소는 용어 "클로스트리듐 독소"로부터 배제된다. 본 명세서에 개시된 클로스트리듐 독소는, 제한 없이, 천연 발생 클로스트리듐 독소 변이체, 예컨대 클로스트리듐 독소 아이소형(isoform) 및 클로스트리듐 독소 아형(subtype); 천연 비발생 클로스트리듐 독소 변이체, 예컨대 보존성 클로스트리듐 독소 변이체, 비보존성 클로스트리듐 독소 변이체, 클로스트리듐 독소 키메라 변이체 및 이들의 활성 클로스트리듐 독소 단편, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 본 명세서에 개시된 클로스트리듐 독소는 또한 클로스트리듐 독소 복합체를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "클로스트리듐 독소 복합체"는 클로스트리듐 독소 및 비독소 관련 단백질(NAP)을 포함하는 복합체, 예컨대 보툴리눔 독소 복합체, 테타누스 독소 복합체, 바라티이 독소 복합체, 및 부티리쿰 독소 복합체를 지칭한다. 클로스트리듐 독소 복합체의 비제한적인 예에는 클로스트리듐 보툴리눔에 의해 생성된 것들, 예컨대 900 kDa BoNT/A 복합체, 500 kDa BoNT/A 복합체, 300 kDa BoNT/A 복합체, 500 kDa BoNT/B 복합체, 500 kDa BoNT/C<sub>1</sub> 복합체, 500 kDa BoNT/D 복합체, 300 kDa BoNT/D 복합체, 300 kDa BoNT/E 복합체, 및 300 kDa BoNT/F 복합체가 포함된다.

[0024] "클로스트리듐 독소 활성 성분"은 대상체 또는 환자에게 투여 시에 또는 투여 후에 효과를 발휘하는 클로스트리듐 독소의 임의의 부분을 함유하는 분자를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "클로스트리듐 독소 활성 성분"은 대략 150 kDa 클로스트리듐 독소 및 비독소 관련 단백질(NAP)로 총칭되는 다른 단백질을 포함하는 클로스트리듐 독소 복합체, 대략 150 kDa 클로스트리듐 독소 단독, 또는 변형된 클로스트리듐 독소, 예컨대 재표적화된 클로스트리듐 독소를 포함한다.

[0025] "변형성"은 미용적, 물리적 또는 기능적 불규칙성, 결함, 비정상, 불완전성, 기형, 함몰, 또는 왜곡을 의미한다.

[0026] 생물학적으로 활성인 성분에 적용될 때, "유효량"은 대상체에서 원하는 변화를 달성하기에 대체로 충분한 성분의 양을 의미한다. 예를 들어, 원하는 효과가 자가면역 장애 증상의 감소인 경우, 성분의 유효량은, 상당한 독성을 가져오지 않고서, 자가면역 장애 증상의 적어도 실질적인 감소를 야기하는 양이다.

[0027] 클로스트리듐 독소 조성물에 첨가되는 부형제 또는 부형제들의 특정 배합물의 양과 관련하여 사용될 때, "유효

"량"은 클로스트리듐 독소 활성 성분의 원하는 초기 회복 효력(initial recovered potency)을 달성하는 데 필요한 각각의 부형제의 양을 지칭한다. 이러한 실시 형태의 태양에서, 부형제 또는 부형제들의 배합물의 유효량은, 예를 들어 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 100%의 초기 회복 효력을 가져온다. 이러한 실시 형태의 다른 태양에서, 클로스트리듐 독소 활성 성분의 치료적 유효 농도는, 치료되는 질환(aliment)과 관련된 증상을, 예를 들어 최대 10%, 최대 20%, 최대 30%, 최대 40%, 최대 50%, 최대 60%, 최대 70%, 최대 80%, 최대 90% 또는 최대 100%만큼 감소시킨다.

- [0028] "중쇄"는 보툴리눔 신경독소의 중쇄를 의미한다. 이것은 약 100 kDa의 분자량을 가지며, H 사슬 또는 H로서 지칭될 수 있다.
- [0029]  $H_c$ 는 보툴리눔 신경독소의 H 사슬의 카르복실 말단 세그먼트와 대략 동등한, 상기 H 사슬로부터 유래된 단편(약 50 kDa), 또는 온전한 H 사슬 내의 그 단편에 상응하는 부분을 의미한다. 이것은 면역원성이고, 운동 신경에 대한 고친화성 시냅스전 결합에 관여하는 천연 또는 야생형 보툴리눔 신경독소의 부분을 함유하는 것으로 여겨진다.
- [0030]  $H_N$ 은 보툴리눔 신경독소의 H 사슬의 아미노 말단 세그먼트와 대략 동등한, 상기 H 사슬로부터 유래된 단편(약 50 kDa), 또는 온전한 H 사슬 내의 그 단편에 상응하는 부분을 의미한다. 이것은 세포내 엔도솜 막을 가로지르는 L 사슬의 전위에 관여하는 천연 또는 야생형 보툴리눔 신경독소의 부분을 함유하는 것으로 여겨진다.
- [0031] "경쇄"는 클로스트리듐 신경독소의 경쇄를 의미한다. 이것은 약 50 kDa의 분자량을 가지며, L 사슬, L로서, 또는 보툴리눔 신경독소의 단백질 분해 도메인(아미노산 서열)으로 지칭될 수 있다.
- [0032]  $LH_N$  또는  $L-H_N$ 은  $H_N$  도메인에 결합된, L 사슬 또는 이의 기능적 단편을 함유하는 클로스트리듐 신경독소로부터 유래된 단편을 의미한다.  $H_c$  도메인을 제거하거나 변형시키도록 하기 위하여, 이것은 단백질 가수분해에 의해 온전한 클로스트리듐 신경독소로부터 얻어질 수 있다.
- [0033] "이식물"은 제어 방출(예를 들어, 펄스식(pulsatile) 또는 연속식) 조성물 또는 약물 전달 시스템을 의미한다. 이식물은, 예를 들어, 인체 내로 주사, 삽입 또는 이식될 수 있다.
- [0034] "국부 투여"는, 예를 들어 근육내 또는 진피내 또는 진피하 주사 또는 국소 투여를 통해, 의약품의 생물학적 효과가 요구되는 동물 신체 상 또는 내의 부위에 또는 그 부근에 의약품을 직접 투여하는 것을 의미한다. 국부 투여는 전신 투여 경로, 예컨대 정맥내 또는 경구 투여를 제외한다. 국소 투여는 국부 투여의 한 유형으로서, 여기서는 약제학적 작용제가 환자의 피부에 적용된다.
- [0035] "변형된 보툴리눔 독소"는 천연 보툴리눔 독소와 대비하여 아미노산 중 적어도 하나가 결실, 변형, 또는 대체된 보툴리눔 독소를 의미한다. 추가적으로, 변형된 보툴리눔 독소는 재조합적으로 생성된 신경독소, 또는 재조합적으로 제조된 신경독소의 유도체 또는 단편일 수 있다. 변형된 보툴리눔 독소는 천연 보툴리눔 독소의 적어도 하나의 생물학적 활성, 예컨대 보툴리눔 독소 수용체에 결합하는 능력, 또는 뉴런으로부터의 신경전달물질 방출을 억제하는 능력을 보유한다. 변형된 보툴리눔 독소의 한 예는 보툴리눔 독소 혈청형(예컨대, 혈청형 A)으로부터의 경쇄, 및 상이한 보툴리눔 독소 혈청형(예컨대, 혈청형 B)으로부터의 중쇄를 갖는 보툴리눔 독소이다. 변형된 보툴리눔 독소의 다른 예는 신경전달물질, 예컨대 물질 P에 결합된 보툴리눔 독소이다.
- [0036] "돌연변이"는 천연 발생 단백질 또는 핵산 서열의 구조적 변형을 의미한다. 예를 들어, 핵산 돌연변이의 경우, 돌연변이는 DNA 서열 내의 하나 이상의 뉴클레오티드의 결실, 부가 또는 치환일 수 있다. 단백질 서열 돌연변이의 경우, 돌연변이는 단백질 서열 내의 하나 이상의 아미노산의 결실, 부가 또는 치환일 수 있다. 예를 들어, 단백질 서열을 포함하는 특정 아미노산이 다른 아미노산, 예를 들어 아미노산 알라닌, 아스파르긴, 시스테인, 아스파르트산, 글루탐산, 페닐알라닌, 글리신, 히스티딘, 아이소류신, 라이신, 류신, 메티오닌, 프롤린, 글루타민, 아르기닌, 세린, 트레오닌, 발린, 트립토판, 티로신 또는 임의의 다른 천연 또는 천연 비발생 아미노산 또는 화학적으로 변형된 아미노산을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산으로 치환될 수 있다. 단백질 서열에 대한 돌연변이는 DNA 서열에 대한 돌연변이의 결과일 수 있으며, 이때 DNA 서열은 전사될 때, 그리고 생성된 mRNA가 전사될 때, 돌연변이된 단백질 서열을 생성한다. 단백질 서열에 대한 돌연변이는 또한, 원하는 돌연변이를 함유하는 웨티드 서열을 원하는 단백질 서열에 융합시킴으로써 생성될 수 있다.
- [0037] "환자"는 의학적 또는 수의학적 케어를 제공받고 있는 인간 또는 비인간 대상체를 의미한다. 따라서, 본 명세

서에 개시된 바와 같은 조성물은 임의의 동물, 예컨대 포유류 등을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0038] "말초 투여하는" 또는 "말초 투여"는 진피하, 진피내, 경피, 또는 피하 투여를 의미하지만, 근육내 투여는 배제한다. "말초"는 진피하 위치를 의미하고, 내장 부위는 배제한다.

[0039] "약제학적 조성물"은 활성 약제학적 성분, 예컨대 클로스트리듐 독소 활성 성분, 예컨대 보툴리눔 독소, 및 적어도 하나의 추가 성분, 예컨대 안정화제 또는 부형제 등을 포함하는 조성물을 의미한다. 따라서, 약제학적 조성물은 대상체, 예컨대 인간 환자에 대한 진단적 또는 치료적 투여에 적합한 제형이다. 약제학적 조성물은, 예를 들어 동결건조 또는 진공 건조된 상태로 존재할 수 있거나, 동결건조 또는 진공 건조된 약제학적 조성물의 재구성 후에 형성된 용액일 수 있거나, 또는 재구성을 필요로 하지 않는 용액 또는 고체로서 존재할 수 있다.

[0040] "약리학적으로 허용되는 부형제"는 "약리학적 부형제" 또는 "부형제"와 동의어이며, 포유동물에게 투여될 때 장기간 또는 영구적으로 해로운 효과를 실질적으로 갖지 않으며, 예를 들어 안정화제, 벌깅제, 동결보호제, 동결건조 보호제, 첨가제, 비히클, 담체, 희석제, 또는 보조제와 같은 화합물을 포함한다. 부형제는 일반적으로 활성 성분과 혼합되거나, 활성 성분을 희석시키거나 봉입할 수 있게 하며, 고체, 반고체 또는 액체 작용제일 수 있다. 클로스트리듐 독소 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 조성물로의 활성 성분의 가공을 용이하게 하는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있음이 또한 고려된다. 임의의 약리학적으로 허용되는 부형제가 클로스트리듐 독소 활성 성분과 불상용성이 아닌 한, 약제학적으로 허용되는 조성물에서의 이의 사용이 고려된다. 약리학적으로 허용되는 부형제의 비제한적인 예는, 예를 들어 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Howard C. Ansel et al., eds., Lippincott Williams Wilkins Publishers, 7<sup>th</sup> ed. 1999)]; 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams Wilkins, 20<sup>th</sup> ed. 2000)]; 문헌[Goodman Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Joel G. Hardman et al., eds., McGraw-Hill Professional, 10<sup>th</sup> ed. 2001)]; 및 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C. Rowe et al., APhA Publications, 4<sup>th</sup> edition 2003)]에서 찾아볼 수 있으며, 이들 문헌 각각은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0041] 약제학적 조성물의 구성 성분은 단일 조성물(즉, 임의의 필요한 재구성 유체를 제외한, 모든 구성 성분이 약제학적 조성물의 초기 배합 시에 존재함) 형태로 포함될 수 있거나, 또는 2-성분 시스템, 예를 들어 재구성 비히클로 재구성되는 진공-건조된 조성물로서 포함될 수 있는데, 이때 재구성 비히클은, 예를 들어 약제학적 조성물의 초기 배합 시에 존재하지 않는 성분을 함유할 수 있다. 2-성분 시스템은 2-성분 시스템의 제1 성분과 장기보관 저장에 있어서 충분히 상용적이지 못한 성분의 혼입을 가능하게 하는 것을 비롯한 몇몇 이익을 제공할 수 있다. 예를 들어, 재구성 비히클은 방부제를 포함할 수 있는데, 방부제는 사용 기간 동안, 예를 들어 1주의 냉장 저장 동안 미생물 성장에 대한 충분한 보호를 제공하지만, 2년간의 냉동기 저장 기간 동안에는 존재하지 않는데, 이 시간 동안에는 그것이 독소를 분해시킬 수 있다. 장기간 동안 보툴리눔 독소 또는 다른 성분과 상용성이 아닐 수 있는 다른 성분이 이러한 방식으로 혼입될 수 있으며; 즉, 대량적인 사용 시점에서 제2 비히클 중에(예를 들어, 재구성 비히클 중에) 첨가될 수 있다. 약제학적 조성물은 또한 방부제, 예컨대 벤질 알코올, 벤조산, 폐놀, 파라벤 및 소르브산을 포함할 수 있다. 약제학적 조성물은, 예를 들어, 부형제, 예컨대 표면 활성제; 분산제; 불활성 희석제; 과립화 및 봉해제; 결합제 윤활제; 방부제; 생리적으로 분해 가능한 조성물, 예컨대 젤라틴; 수성 비히클 및 용매; 유성 비히클 및 용매; 혼탁화제; 분산 또는 습윤제; 유화제, 점활제; 완충제; 염; 증점제; 충전제; 산화방지제; 안정화제; 및 당업계에 알려져 있고, 예를 들어 본 명세서에 참고로 포함된 문헌[Genaro, ed., 1985, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa.]에 기재된 약제학적으로 허용되는 중합체성 또는 소수성 물질 및 기타 성분을 포함할 수 있다.

[0042] "장성제"는 등장성을 제공하기 위하여 제형 내에 포함되는 저분자량 부형제를 의미한다. 이당류, 예컨대 트레할로스 또는 수크로스, 폴리알코올, 예컨대 소르비톨 또는 만니톨, 단당류, 예컨대 글루코스, 및 염, 예컨대 염화나트륨이 장성제로서의 역할을 할 수 있다.

[0043] "다당류"는 2개 초과의 당류 분자 단량체들의 중합체를 의미한다. 단량체는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0044] "안정화 작용제", "안정화제" 또는 "안정제"는 안정화되지 않은 조성물에 의해 약제학적 조성물의 효력이 증가되도록 클로스트리듐 독소 활성 성분을 안정화시키도록 작용하는 물질을 의미한다.

[0045] "안정화제"는 부형제를 포함할 수 있으며, 단백질 및 비단백질 분자를 포함할 수 있다.

[0046] "치료적 제형"은 장애 또는 질병, 예컨대 말초 근육의 과항진(즉, 경직)을 특징으로 하는 장애 또는 질병을 치

료하고, 그럼으로써 이를 경감시키는 데 사용될 수 있는 제형을 의미한다.

[0047] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "TEM"은 "표적화된 세포외유출 조절인자(Targeted Exocytosis Modulator)" 또는 "재표적화된 엔도펩티다제"와 동의어이다. 일반적으로, TEM은 클로스트리듐 독소 경쇄로부터의 효소 도메인, 클로스트리듐 독소 중쇄로부터의 전위 도메인, 및 표적화 도메인을 포함한다. TEM의 표적화 도메인은 분자가 천연 발생 클로스트리듐 독소에 의해 이용되는 천연 클로스트리듐 독소 수용체 이외의 수용체를 표적으로 하는 변경된 세포 표적화 능력을 제공한다. 이러한 재표적화된 능력은 클로스트리듐 독소의 천연-발생 결합 도메인을 비-클로스트리듐 독소 수용체에 대해 결합 활성을 갖는 표적화 도메인으로 대체함으로써 달성된다. 비-클로스트리듐 독소 수용체에 결합하지만, TEM은 세포질 내로의 TEM/수용체 복합체의 내재화, 소포막 및 이사슬(di-chain) 분자 내에의 기공 형성, 세포질 내로의 효소 도메인의 전위, 및 표적 세포의 SNARE 복합체의 성분에 대한 단백질 분해 효과의 발휘를 비롯한 중독 과정의 나머지 모든 단계를 거친다.

[0048] "국소 투여"는 신경독소의 전신 투여를 배제한다. 다시 말하면, 그리고 통상적인 치료적 경피 방법과는 달리, 보툴리눔 독소의 국소 투여는 상당량의, 예컨대 대부분의 신경독소가 환자의 순환계 내로 지나가게 하지 않는다.

[0049] "치료하는"은, 예를 들어 주름, 경직, 우울증, 통증(예컨대, 두통), 방광 과활동성 등과 같은 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 일시적으로 또는 영구적으로 경감시키는 것(또는 제거하는 것)을 의미한다.

[0050] "변이체"는 야생형 보툴리눔 독소와 대비하여 적어도 하나의 아미노산의 대체, 변형, 부가 또는 결실에 의해 변형된, 야생형 보툴리눔 독소 혈청형 A, B, C, D, E, F 또는 G와 같은 클로스트리듐 신경독소를 의미하며, 이는 표적 세포에 의해 인식되고, 표적 세포에 의해 내재화되고, 표적 세포 내의 SNARE(SNAP(가용성 NSF 부착 단백질) 수용체) 단백질을 촉매적으로 절단한다.

[0051] 변이체 신경독소 성분의 예는 하나 이상의 아미노산이 치환, 변형, 결실 및/또는 부가된 보툴리눔 독소의 변이체 경쇄를 포함할 수 있다. 이러한 변이체 경쇄는 세포외유출, 예를 들어 신경전달물질 소포의 방출을 방지하는 능력이 동일하거나 더 우수할 수 있다. 추가적으로, 변이체의 생물학적 효과는 모 화학적 실체(parent chemical entity)와 대비하여 감소될 수 있다. 예를 들어, 아미노산 서열이 제거된 보툴리눔 독소 A형의 변이체 경쇄는 모(또는 천연) 보툴리눔 독소 A형의 경쇄보다 더 짧은 생물학적 지속성을 가질 수 있다.

#### 약제학적 조성물

[0053] 본 발명의 소정 실시 형태는 클로스트리듐 독소 활성 성분, 예컨대 보툴리눔 독소, 이당류, 계면활성제 및 산화방지제를 포함하는(또는 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어진) 약제학적 조성물을 포함한다.

[0054] 본 발명의 약제학적 조성물의 태양은 부분적으로 클로스트리듐 독소 활성 성분을 제공한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "클로스트리듐 독소 활성 성분"은 치료적 유효 농도의 클로스트리듐 독소 활성 성분, 예컨대 클로스트리듐 독소 복합체, 클로스트리듐 독소, 변형된 클로스트리듐 독소, 또는 재표적화된 클로스트리듐 독소를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효 농도"는 "치료적 유효량", "유효량", "유효 용량", 및 "치료적 유효 용량"과 동의어이며, 원하는 치료적 효과를 달성하는 데 필요한 클로스트리듐 독소 활성 성분의 최소한의 용량을 지칭하고, 치료되는 질환과 관련된 증상을 감소시키기에 충분한 용량을 포함한다. 이러한 실시 형태의 태양에서, 클로스트리듐 독소 활성 성분의 치료적 유효 농도는, 치료되는 질환과 관련된 증상을, 예를 들어 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 100%만큼 감소시킨다. 이러한 실시 형태의 다른 태양에서, 클로스트리듐 독소 활성 성분의 치료적 유효 농도는, 치료되는 질환과 관련된 증상을, 예를 들어 최대 10%, 최대 20%, 최대 30%, 최대 40%, 최대 50%, 최대 60%, 최대 70%, 최대 80%, 최대 90% 또는 최대 100%만큼 감소시킨다.

[0055] 임의의 양의 클로스트리듐 독소 활성 성분이 본 명세서에 개시된 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물을 제형화하는 데 첨가될 수 있는 것으로 고려되는데, 단, 이는 클로스트리듐 독소 활성 성분의 치료적 유효량이 회복가능하다는 조건에서이다. 이러한 실시 형태의 태양에서, 제형에 첨가되는 클로스트리듐 독소 활성 성분의 양은 적어도 0.1 U/ml, 적어도 1.0 U/ml, 적어도 10 U/ml, 적어도 50 U/ml, 적어도 100 U/ml, 적어도 200 U/ml, 또는 적어도 1000 U/ml이다. 이러한 실시 형태의 태양에서, 제형에 첨가되는 클로스트리듐 독소 활성 성분의 양은 최대 0.1 U/ml, 최대 1.0 U/ml, 최대 10 U/ml, 최대 50 U/ml, 최대 100 U/ml, 최대 200 U/ml, 또는 최대 1000 U/ml이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 태양에서, 제형에 첨가되는 클로스트리듐 독소 활성 성분의 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 태양에서, 제형에 첨가되는 클로스트리듐 독소 활성 성분의 양은 약 0.001 U/ml 내지 약 100 U/ml, 약 0.01 U/ml 내

지 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. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "단위" 또는 "U"는 LD<sub>50</sub> 용량을 지칭하는데, 이는, 클로스트리듐 독소, 클로스트리듐 독소 복합체 또는 변형된 클로스트리듐 독소를 주사한 마우스의 50%를 사멸시키는 클로스트리듐 독소, 클로스트리듐 독소 복합체 또는 변형된 클로스트리듐 독소의 양으로서 정의된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 언급된 항목, 수치, 백분율, 또는 기간의 값을 수식할 때의 용어 "약"은 언급된 항목, 백분율, 파라미터, 또는 기간의 값의 ± 10%의 범위를 지칭한다.

[0056] 이러한 실시 형태의 다른 태양에서, 제형에 첨가되는 클로스트리듐 독소 활성 성분의 양은 적어도 1.0 pg, 적어도 10 pg, 적어도 100 pg, 적어도 1.0 ng, 적어도 10 ng, 적어도 100 ng, 적어도 1.0 µg, 적어도 10 µg, 적어도 100 µg, 또는 적어도 1.0 mg이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 태양에서, 제형에 첨가되는 클로스트리듐 독소 활성 성분의 양은 최대 1.0 pg, 최대 10 pg, 최대 100 pg, 최대 1.0 ng, 최대 10 ng, 최대 100 ng, 최대 1.0 µg, 최대 10 µg, 최대 100 µg, 또는 최대 1.0 mg이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 태양에서, 제형에 첨가되는 클로스트리듐 독소 활성 성분의 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 태양에서, 제형에 첨가되는 클로스트리듐 독소 활성 성분의 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 태양에서, 제형에 첨가되는 클로스트리듐 독소 활성 성분의 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 태양에서, 제형에 첨가되는 클로스트리듐 독소 활성 성분의 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.

[0057] 이러한 실시 형태의 태양에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 BoNT/A, BoNT/B, BoNT/C<sub>1</sub>, BoNT/D, BoNT/E, BoNT/F, BoNT/G, TeNT, BaNT, 또는 BuNT를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 클로스트리듐 독소 활성 성분으로서 클로스트리듐 독소 변이체를 포함한다. 이러한 실시 형태의 태양에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 천연 발생 클로스트리듐 독소 변이체 또는 천연 비발생 클로스트리듐 독소 변이체를 포함한다. 이러한 실시 형태의 다른 태양에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 BoNT/A 변이체, BoNT/B 변이체, BoNT/C<sub>1</sub> 변이체, BoNT/D 변이체, BoNT/E 변이체, BoNT/F 변이체, BoNT/G 변이체, TeNT 변이체, BaNT 변이체, 또는 BuNT 변이체를 포함하며, 상기 변이체는 천연 발생 변이체 또는 천연 비발생 변이체 중 어느 하나이다.

[0058] 본 발명의 약제학적 조성물의 태양은 부분적으로 클로스트리듐 독소 활성 성분으로서 클로스트리듐 독소 복합체를 제공한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "클로스트리듐 독소 복합체"는 클로스트리듐 독소 및 관련 NAP를 포함하는 복합체, 예컨대 보툴리눔 독소 복합체, 테타누스 독소 복합체, 바라티이 독소 복합체, 및 부티리쿰 독소 복합체를 지칭한다. 클로스트리듐 독소 복합체의 비제한적인 예에는 클로스트리듐 보툴리눔에 의해 생성된 것들, 예컨대 900 kDa BoNT/A 복합체, 500 kDa BoNT/A 복합체, 300 kDa BoNT/A 복합체, 500 kDa BoNT/B 복합체, 500 kDa BoNT/C<sub>1</sub> 복합체, 500 kDa BoNT/D 복합체, 300 kDa BoNT/D 복합체, 300 kDa BoNT/E 복합체, 및 300 kDa BoNT/F 복합체가 포함된다. 클로스트리듐 독소 복합체는 문헌[Schantz, 상기 참조, (1992)]; 문헌[Hui Xiang et al., *Animal Product Free System and Process for Purifying a Botulinum Toxin*, 미국 특허 제7,354,740호]에 기재된 방법을 사용하여 정제될 수 있으며, 이를 문헌 각각은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다. 클로스트리듐 독소 복합체는, 예를 들어 List Biological Laboratories, Inc. (미국 캘리포니아주 캠벨 소재), CAMR(Centre for Applied Microbiology and Research, 영국 포턴 다운 소재), Wako(일본 오사카 소재), 및 Sigma Chemicals(미국 미주리주 세인트 루이스 소재)로부터 입수될 수 있다.

[0059] 본 발명의 약제학적 조성물의 태양은 부분적으로 비단백질 부형제를 제공한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "비단백질 부형제"는 적어도 15개의 아미노산을 포함하는 폴리펩티드가 아닌 임의의 부형제를 지칭한다. 임의의 비단백질 부형제가 본 명세서에 개시된 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물을 제형화하는 데 유용한 것으로 고려되는데, 단, 이는 클로스트리듐 독소 활성 성분의 치료적 유효량이 이러한 비단백질 부형제를 사용하여 회복된다는 조건에서이다.

[0060] 본 발명의 약제학적 조성물의 태양은 부분적으로 당(sugar)을 제공한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "당"은 1 내지 10개의 단당류 단위, 예를 들어 단당류, 이당류, 삼당류, 및 4 내지 10개의 단당류 단위를 포함한다.

함하는 올리고당을 포함하는 화합물을 지칭한다. 임의의 당이 본 명세서에 개시된 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물을 제형화하는 데 유용한 것으로 고려되는데, 단, 이는 클로스트리듐 독소 활성 성분의 치료적 유효량이 이러한 당을 사용하여 회복된다는 조건에서이다. 단당류는 3개 이상의 탄소 원자를 갖는 폴리하이드록시 알데하이드 또는 폴리하이드록시 케톤이며, 이에는 알도스, 다이알도스, 알도케토스, 케토스 및 다이케토스뿐만 아니라, 환형 형태, 데옥시 당 및 아미노 당, 및 이들의 유도체를 포함하되, 단 이는, 모 단당류가 (잠재적인) 카르보닐 기를 갖는다는 조건에서이다. 단당류는 트라이오스, 예컨대 글리세르알데하이드 및 다이하이드록시아세톤; 테트로스, 예컨대 에리트로스, 에리트롤로스 및 트레오스; 웬토스, 예컨대 아라비노스, 릭소스, 리보스, 리불로스, 자일로스, 자일룰로스; 헥소스, 예컨대 알로스, 알트로스, 프룩토스, 푸코스, 갈락토스, 글루코스, 굴로스, 이도스, 만노스, 사이코스, 람노스, 소르보스, 타가토스, 탈로스 및 트레할로스; 햅토스, 예컨대 세도헵톨로스 및 만노헵톨로스; 옥토스, 예컨대 옥톨로스 및 2-케토-3-데옥시-만노-옥토네이트; 노노스, 예컨대 시알로스; 및 데코스를 포함한다. 올리고당은 적어도 2개의 단당류 단위가 글리코시드 결합에 의해 연결된 화합물이다. 단위의 개수에 따라, 이들은 이당류, 삼당류, 사당류, 오당류, 육당류, 칠당류, 팔당류, 구당류, 십당류 등으로 불린다. 올리고당은 비분지형, 분지형 또는 환형일 수 있다. 일반적인 이당류는, 제한 없이, 수크로스, 락토스, 말토스, 트레할로스, 셀로비오스, 젠티오비오스, 코지비오스, 라미나리비오스, 만노비오스, 멜리비오스, 니게로스, 루티노스, 및 자일로비오스를 포함한다. 일반적인 삼당류는, 제한 없이, 라피노스, 아카르보스, 말토트리오스, 및 멜레지토스를 포함한다. 당 부형제의 특정 용도의 다른 비제한적인 예는, 예를 들어 문헌[Ansel, 상기 참조, (1999)]; 문헌[Gennaro, 상기 참조, (2000)]; 문헌[Hardman, 상기 참조, (2001)]; 및 문헌[Rowe, 상기 참조, (2003)]에서 찾아볼 수 있으며, 이를 문헌 각각은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0061]

일 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 당을 포함한다. 이러한 실시 형태의 태양에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 단당류를 포함한다. 이러한 실시 형태의 다른 태양에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 이당류, 삼당류, 사당류, 오당류, 육당류, 칠당류, 팔당류, 구당류, 또는 십당류를 포함한다. 이러한 실시 형태의 또 다른 태양에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 2 내지 10개의 단당류 단위를 포함하는 올리고당을 포함한다.

[0062]

임의의 양의 당이 본 명세서에 개시된 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물을 제형화하는 데 유용한 것으로 고려되는데, 단, 이는 클로스트리듐 독소 활성 성분의 치료적 유효량이 이러한 당의 양을 사용하여 회복된다는 조건에서이다. 이러한 실시 형태의 태양에서, 제형에 첨가되는 당의 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 태양에서, 제형에 첨가되는 당의 양은 적어도 0.1% (w/w), 적어도 0.5% (w/w), 적어도 1.0% (w/w), 적어도 1.5% (w/w), 적어도 2.0% (w/w), 적어도 2.5% (w/w), 적어도 3.0% (w/w), 적어도 3.5% (w/w), 적어도 4.0% (w/w), 적어도 4.5% (w/w), 적어도 5.0% (w/w), 적어도 5.5% (w/w), 적어도 6.0% (w/w), 적어도 6.5% (w/w), 적어도 7.0% (w/w), 적어도 7.5% (w/w), 적어도 8.0% (w/w), 적어도 8.5% (w/w), 적어도 9.0% (w/w), 적어도 9.5% (w/w), 적어도 10% (w/w), 적어도 15% (w/w), 적어도 20% (w/w), 적어도 25% (w/w), 적어도 30% (w/w), 또는 적어도 35% (w/w)이다. 이러한 실시 형태의 다른 태양에서, 제형에 첨가되는 당의 양은 최대 0.1% (w/w), 최대 0.5% (w/w), 최대 1.0% (w/w), 최대 1.5% (w/w), 최대 2.0% (w/w), 최대 2.5% (w/w), 최대 3.0% (w/w), 최대 3.5% (w/w), 최대 4.0% (w/w), 최대 4.5% (w/w), 최대 5.0% (w/w), 최대 5.5% (w/w), 최대 6.0% (w/w), 최대 6.5% (w/w), 최대 7.0% (w/w), 최대 7.5% (w/w), 최대 8.0% (w/w), 최대 8.5% (w/w), 최대 9.0% (w/w), 최대 9.5% (w/w), 최대 10% (w/w), 최대 15% (w/w), 최대 20% (w/w), 최대 25% (w/w), 최대 30% (w/w), 또는 최대 35% (w/w)이다.

[0063]

일 실시 형태에서, 본 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 이당류를 포함한다. 일반적인 이당류는, 제한 없이, 수크로스, 락토스, 말토스, 트레할로스, 셀로비오스, 젠티오비오스, 코지비오스, 라미나리비오스, 만노비오스, 멜리비오스, 니게로스, 루티노스, 및 자일로비오스를 포함한다. 이러한 실시 형태의 태양에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 수크로스를 포함한다. 구체적인 일 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 트레할로스를 포함한다. 이러한 실시 형태의 태양에서, 제형에 첨가되는 이당류의 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.

[0064]

본 발명의 약제학적 조성물의 태양은 부분적으로 계면활성제를 제공한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "계면활성제"는 천연 또는 합성 양친매성 화합물을 지칭한다. 계면활성제는 비이온성, 쯔비터이온성, 또는 이온성일 수 있다. 임의의 계면활성제가 본 명세서에 개시된 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물을 제형화하는데 유용한 것으로 고려되는데, 단, 이는 클로스트리듐 독소 활성 성분의 치료적 유효량이 이러한 계면활성제의 양을 사용하여 회복된다는 조건에서이다. 계면활성제의 비제한적인 예에는 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 20(TWEEN<sup>®</sup> 20), 폴리소르베이트 40(TWEEN<sup>®</sup> 40), 폴리소르베이트 60(TWEEN<sup>®</sup> 60), 폴리소르베이트 61(TWEEN<sup>®</sup> 61), 폴리소르베이트 65(TWEEN<sup>®</sup> 65), 폴리소르베이트 80(TWEEN<sup>®</sup> 80), 및 폴리소르베이트 81(TWEEN<sup>®</sup> 81); 폴록사마(폴리에틸렌-폴리프로필렌 공중합체), 예컨대 폴록사마 124(PLURONIC<sup>®</sup> L44), 폴록사마 181(PLURONIC<sup>®</sup> L61), 폴록사마 182(PLURONIC<sup>®</sup> L62), 폴록사마 184(PLURONIC<sup>®</sup> L64), 폴록사마 188(PLURONIC<sup>®</sup> F68), 폴록사마 237(PLURONIC<sup>®</sup> F87), 폴록사마 338(PLURONIC<sup>®</sup> L108), 폴록사마 407(PLURONIC<sup>®</sup> F127); 폴리옥시에틸렌글리콜 도데실 에테르, 예컨대 BRIJ<sup>®</sup> 30, 및 BRIJ<sup>®</sup> 35; 2-도데콕시에탄올(LUBROL<sup>®</sup>-PX); 폴리 옥시 에틸렌 옥틸 페닐 에테르(TRITON<sup>®</sup> X-100); 소듐 도데실 살레이트(SDS); 솔루톨(solutol) HS15; 3-[(3-콜라미도프로필)다이메틸암모니오]-1-프로판설포네이트(CHAPS); 3-[(3-콜라미도프로필)다이메틸암모니오]-2-하이드록시-1-프로판설포네이트(CHAPSO); 수크로스 모노라우레이트; 및 소듐 콜레이트가 포함된다. 계면활성제 부형제의 다른 비제한적인 예는, 예를 들어 문헌[Ansel, 상기 참조, (1999)]; 문헌[Gennaro, 상기 참조, (2000)]; 문헌[Hardman, 상기 참조, (2001)]; 및 문헌[Rowe, 상기 참조, (2003)]에서 찾아볼 수 있으며, 이들 문헌 각각은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0065]

따라서, 일 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 계면활성제를 포함한다. 이러한 실시 형태의 태양에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 폴리소르베이트, 폴록사마, 폴리옥시에틸렌글리콜 도데실 에테르, 2-도데콕시에탄올, 폴리옥시에틸렌 옥틸 페닐 에테르, 소듐 도데실 살레이트, 3-[(3-콜라미도프로필)다이메틸암모니오]-1-프로판설포네이트, 3-[(3-콜라미도프로필)다이메틸암모니오]-2-하이드록시-1-프로판설포네이트, 수크로스 모노라우레이트; 또는 소듐 콜레이트를 포함한다.

[0066]

임의의 양의 계면활성제가 본 명세서에 개시된 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물을 제형화하는 데 유용한 것으로 고려되는데, 단, 이는 클로스트리듐 독소 활성 성분의 치료적 유효량이 이러한 계면활성제의 양을 사용하여 회복된다는 조건에서이다. 이러한 실시 형태의 태양에서, 제형에 첨가되는 계면활성제의 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 태양에서, 제형에 첨가되는 계면활성제의 양은 적어도 0.01% (w/w), 적어도 0.02% (w/w), 적어도 0.03% (w/w), 적어도 0.04% (w/w), 적어도 0.05% (w/w), 적어도 0.06% (w/w), 적어도 0.07% (w/w), 적어도 0.08% (w/w), 적어도 0.09% (w/w), 적어도 0.1% (w/w), 적어도 0.5% (w/w), 적어도 1.0% (w/w), 적어도 1.5% (w/w), 적어도 2.0% (w/w), 적어도 2.5% (w/w), 적어도 3.0% (w/w), 적어도 3.5% (w/w), 적어도 4.0% (w/w), 적어도 4.5% (w/w), 적어도 5.0% (w/w), 적어도 5.5% (w/w), 적어도 6.0% (w/w), 적어도 6.5% (w/w), 적어도 7.0% (w/w), 적어도 7.5% (w/w), 적어도 8.0% (w/w), 적어도 8.5% (w/w), 적어도 9.0% (w/w), 적어도 9.5% (w/w), 적어도 10% (w/w), 적어도 15% (w/w), 적어도 20% (w/w), 적어도 25% (w/w), 적어도 30% (w/w), 또는 적어도 35% (w/w)이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 태양에서, 제형에 첨가되는 계면활성제의 양은 최대 0.01% (w/w), 최대 0.02% (w/w), 최대 0.03% (w/w), 최대 0.04% (w/w), 최대 0.05% (w/w), 최대 0.06% (w/w), 최대 0.07% (w/w), 최대 0.08% (w/w), 최대 0.09% (w/w), 최대 0.1% (w/w), 최대 0.5% (w/w), 최대 1.0% (w/w), 최대 1.5% (w/w), 최대 2.0% (w/w), 최대 2.5% (w/w), 최대 3.0% (w/w), 최대 3.5% (w/w), 최대 4.0% (w/w), 최대 4.5% (w/w), 최대 5.0% (w/w), 최대 5.5% (w/w), 최대 6.0% (w/w), 최대 6.5% (w/w), 최대 7.0% (w/w), 최대 7.5% (w/w), 최대 8.0% (w/w), 최대 8.5% (w/w), 최대 9.0% (w/w), 최대 9.5% (w/w), 최대 10% (w/w), 최대 15% (w/w), 최대 20% (w/w), 최대 25% (w/w), 최대 30% (w/w), 또는 최대 35% (w/w)이다.

[0067]

일부 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 폴록사마를 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물

과 함께 사용될 수 있는 폴록사머는 폴록사머 124(PLURONIC<sup>®</sup> L44), 폴록사머 181(PLURONIC<sup>®</sup> L61), 폴록사머 182(PLURONIC<sup>®</sup> L62), 폴록사머 184(PLURONIC<sup>®</sup> L64), 폴록사머 188(PLURONIC<sup>®</sup> F68), 폴록사머 237(PLURONIC<sup>®</sup> F87), 폴록사머 338(PLURONIC<sup>®</sup> L108), 폴록사머 407(PLURONIC<sup>®</sup> F127)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 폴록사머 188이 더 유리할 수 있다.

[0068] 일부 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 폴리소르베이트를 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물과 함께 사용될 수 있는 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20(TWEEN<sup>®</sup> 20), 폴리소르베이트 40(TWEEN<sup>®</sup> 40), 폴리소르베이트 60(TWEEN<sup>®</sup> 60), 폴리소르베이트 61(TWEEN<sup>®</sup> 61), 폴리소르베이트 65(TWEEN<sup>®</sup> 65), 폴리소르베이트 80(TWEEN<sup>®</sup> 80), 및 폴리소르베이트 81(TWEEN<sup>®</sup> 81)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 폴리소르베이트 20은 일부 다른 폴리소르베이트보다 더 유리할 수 있다.

[0069] 본 발명의 약제학적 조성물의 태양은 부분적으로 적어도 산화방지제를 제공한다. 산화방지제의 비제한적인 예에는, 제한 없이, 메티오닌, 시스테인, N-아세틸-시스테인(NAC), 소듐 메타바이설파이트, 소듐 티오설페이트, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시 톨루엔, 비타민 E 및 유사체(트롤록스(Trolox) C를 포함함); 퀼레이트제, 예컨대 EDTA(에틸렌 디아민 테트라아세트산 나트륨 염), DPTA(다이에틸렌트라이아민펜타아세트산) 또는 DPTA-비스아미드, 칼슘 DTP A, 및 CaNaDPTA-비스아미드; 또는 이들의 조합이 포함된다. 이러한 실시 형태의 태양에서, 제형에 첨가되는 산화방지제의 양은 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.10% (w/w)의 범위이다.

[0070] 본 명세서에 개시된 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 선택적으로, 제한 없이, 다른 약제학적으로 허용되는 성분(또는 약제학적 성분)을 포함할 수 있는 것으로 추가로 고려되는데, 이러한 다른 약제학적으로 허용되는 성분에는, 제한 없이, 완충제, 방부제, 장성 조정제, 염, 산화방지제, 삼투압 조정제, 유화제, 감미제 또는 향미제 등이 포함된다. pH를 조정하기 위한 다양한 완충제 및 수단이 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 제조하는 데 사용될 수 있되, 단 이는, 생성된 제제가 약제학적으로 허용된다는 조건에서이다. 그러한 완충제는, 제한 없이, 아세트산염 완충제, 봉산염 완충제, 시트르산염 완충제, 인산염 완충제, 중성 완충 식염수, 및 인산염 완충 식염수를 포함한다. 산 또는 염기가 필요에 따라 약제학적 조성물의 pH를 조정하는 데 사용될 수 있는 것으로 이해된다. 임의의 완충된 pH 수준이 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물을 제형화하는 데 유용할 수 있는 것으로 고려되는데, 단, 이는 클로스트리듐 독소 활성 성분의 치료적 유효량이 이러한 유효 pH 수준을 사용하여 회복된다는 조건에서이다. 이러한 실시 형태의 일 태양에서, 유효 pH 수준은 적어도 약 pH 5.0, 적어도 약 pH 5.5, 적어도 약 pH 6.0, 적어도 약 pH 6.5, 적어도 약 pH 7.0 또는 적어도 약 pH 7.5이다. 이러한 실시 형태의 다른 태양에서, 유효 pH 수준은 최대 약 pH 5.0, 최대 약 pH 5.5, 최대 약 pH 6.0, 최대 약 pH 6.5, 최대 약 pH 7.0 또는 최대 약 pH 7.5이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 태양에서, 유효 pH 수준은 약 pH 5.0 내지 약 pH 8.0이며, 유효 pH 수준은 약 pH 5.0 내지 약 pH 7.0이며, 유효 pH 수준은 약 pH 5.0 내지 약 pH 6.0이며, 약 pH 5.5 내지 약 pH 8.0이며, 유효 pH 수준은 약 pH 5.5 내지 약 pH 7.0이며, 유효 pH 수준은 약 pH 5.5 내지 약 pH 5.0이며, 약 pH 5.5 내지 약 pH 7.5이며, 유효 pH 수준은 약 pH 5.5 내지 약 pH 6.5이다.

[0071] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 재구성 시에 또는 주사 시에 pH가 약 5 내지 8일 수 있다. 소정 실시 형태에서, 조성물은 pH가 8 미만, 예컨대 7.9, 또는 7.8, 또는 7.7, 또는 7.6, 또는 7.5, 또는 7.4, 또는 7.3, 또는 7.2, 또는 7.1, 또는 7.0, 또는 6.9, 또는 6.8, 또는 6.7, 또는 6.6, 또는 6.5, 또는 6.4, 또는 6.3, 또는 6.2, 또는 6.1, 또는 6.0, 또는 5.9, 또는 5.8, 또는 5.7, 또는 5.6, 또는 5.5, 또는 5.4, 또는 5.3, 또는 5.2, 또는 5.1 등일 것이다. 일부 실시 형태에서, pH는 5 내지 7의 범위이다.

[0072] 임의의 농도의 완충제가 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물을 제형화하는 데 유용할 수 있는 것으로 고려되는데, 단, 이는 클로스트리듐 독소 활성 성분의 치료적 유효량이 이러한 유효 농도의 완충제를 사용하여 회복된다는 조건에서이다. 이러한 실시 형태의 태양에서, 완충제의 유효 농도는 적어도 0.1 mM, 적어도 0.2 mM, 적어도 0.3 mM, 적어도 0.4 mM, 적어도 0.5 mM, 적어도 0.6 mM, 적어도 0.7 mM, 적어도 0.8 mM, 또는 적어도 0.9 mM이다. 이러한 실시 형태의 다른 태양에서, 완충제의 유효 농도는 적어도 1.0 mM, 적어도 2.0 mM, 적어도 3.0 mM, 적어도 4.0 mM, 적어도 5.0 mM, 적어도 6.0 mM, 적어도 7.0 mM, 적어도 8.0 mM, 또는 적어도 9.0 mM이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 태양에서, 완충제의 유효 농도는 적어도 10 mM, 적어도 20 mM, 적어도 30 mM, 적어도 40 mM, 적어도 50 mM, 적어도 60 mM, 적어도 70 mM, 적어도 80 mM, 또는 적어도 90 mM이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 태양에서, 완충제의 유효 농도는 적어도 100 mM, 적어도 200 mM, 적어도 300 mM, 적어도 400 mM, 적어도 500 mM, 적어도 600 mM, 적어도 700 mM, 적어도 800 mM, 또는 적어도 900 mM이다. 이러한 실시 형태의 추가의 태양에서, 완충제의 유효 농도는 최대 0.1 mM, 최대 0.2 mM, 최대 0.3 mM, 최대 0.4 mM, 최대 0.5 mM,

최대 0.6 mM, 최대 0.7 mM, 최대 0.8 mM, 또는 최대 0.9 mM이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 태양에서, 완충제의 유효 농도는 최대 1.0 mM, 최대 2.0 mM, 최대 3.0 mM, 최대 4.0 mM, 최대 5.0 mM, 최대 6.0 mM, 최대 7.0 mM, 최대 8.0 mM, 또는 최대 9.0 mM이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 태양에서, 완충제의 유효 농도는 최대 10 mM, 최대 20 mM, 최대 30 mM, 최대 40 mM, 최대 50 mM, 최대 60 mM, 최대 70 mM, 최대 80 mM, 또는 최대 90 mM이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 태양에서, 완충제의 유효 농도는 최대 100 mM, 최대 200 mM, 최대 300 mM, 최대 400 mM, 최대 500 mM, 최대 600 mM, 최대 700 mM, 최대 800 mM, 또는 최대 900 mM이다. 이러한 실시 형태의 또 다른 추가의 태양에서, 완충제의 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.

[0073] 본 발명의 실시 형태는 보툴리눔 독소 혈청형 A, B, C<sub>1</sub>, D, E, F 및 G로 이루어진 군으로부터 선택되는 보툴리눔 독소 혈청형과 같은 복수의 보툴리눔 독소 혈청형을 포함하는 조성물로 실시될 수 있다. 소정 실시 형태에서, 정제된 보툴리눔 독소가 사용될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 변형된 보툴리눔 독소가 사용될 수 있다.

[0074] 일부 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 동결건조된(즉, 냉동 건조된) 또는 진공 건조된 분말로서 제형화될 수 있으며, 이는 환자에게 투여하기 전에 적합한 유체, 예컨대 식염수 또는 물로 재구성될 수 있다. 대안적인 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 수용액 또는 수성 혼탁액으로서 제형화될 수 있다.

[0075] 일부 실시 형태에서, 고체 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 보툴리눔 독소, 장성제, 폴록사며 및/또는 폴리소르베이트 및 산화방지제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 보툴리눔 독소를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 트레할로스를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 폴록사며 188 또는 폴리소르베이트 20을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 EDTA 또는 EDTA 유사체를 포함한다. 대안적인 실시 형태에서, 조성물은 메티오닌 및/또는 NAC를 포함한다. 이들 대안적인 실시 형태의 태양에서, 조성물은 EDTA 또는 EDTA 유사체를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 히스티딘 완충제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 트레할로스, 폴록사며 및 메티오닌의 상대 중량은 각각 하기 범위 이내에 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 이내에 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.

[0076] 이들 실시 형태의 태양에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 고체(즉, 동결건조 또는 진공 건조된) 조성물로서 제형화된다. 일부 실시 형태에서, 고체 약제학적 조성물은 0.01 내지 0.05%의 상대 중량으로 NAC를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 EDTA 또는 EDTA 유사체를 추가로 포함한다. 대안적인 실시 형태에서, 고체 약제학적 조성물은 메티오닌 및 EDTA 또는 EDTA 유사체를 포함한다.

[0077] 이들 실시 형태의 대안적인 태양에서, 클로스트리듐 독소 약제학적 조성물은 액체로서 제형화된다. 일부 실시 형태에서, 액체 약제학적 조성물은 0.1 내지 0.5%의 상대 중량으로 NAC를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 액체 약제학적 조성물은 NAC 및 EDTA 또는 EDTA 유사체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 액체 약제학적 조성물은 히스티딘 완충제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 액체 약제학적 조성물은 pH가 5 내지 7이다.

#### 치료 방법

[0079] 실시 형태에서, 본 발명은 질병, 장애, 질환 등을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 개선된 환자 기능을 야기하기에 충분한 양으로 본 발명의 약제학적 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 소정 실시 형태에서, 질병은 신경근 성질의 질병, 예컨대 근육 및 이의 신경 제어에 영향을 미치는 질병, 예컨대 과활동성 방광 등이다. 소정 실시 형태는 통증의 치료, 예컨대 두통 또는 요통 또는 근육통 등의 치료에 관한 것이다. 소정 실시 형태에서, 본 발명의 방법은, 예를 들어 우울증, 불안 등을 비롯한 심리적 장애의 치료를 포함한다.

[0080] 본 발명의 조성물 및 방법은, 예를 들어 이완불능증, 항문 열창, 항문연축증, 안검연축, 뇌성 마비, 경부 근긴장이상증, 경부인성 두통, 편측 안면 연축, 한포진, 연하곤란, 발성장애, 식도 운동장애, 식도근류, 내사시(영아), 아이리프트(eyelift), 안면 근파동증, 보행 장애(특발성 까치발 보행), 전신 근긴장이상증, 편측 안면 연축, 과기능성 안면 주름(미간, 이마, 까마귀발(crows' feet), 입의 하향각), 다한증, 요실금(특발성 또는 신경원성), 약물 과용 두통, 편두통, 근간대경련, 근육량 또는 근육 활동 감소(예를 들어 교근 등을 수반함), 근막

통증 증후군, 폐색성 배뇨 증상, 분할 체장 체장염, 파킨슨병, 치골직장근 증후군, 수술 흉터 장력의 감소, 타액 과다분비, 타액류, 6번 신경 마비, 경직, 음성 장애, 사시, 수술 보조물(안과용), 지연성 운동장애, 턱관절 장애, 긴장성 두통, 흉곽 출구 증후군, 염전성 근긴장이상증, 사경, 투렛 증후군, 진전, 편타성 손상-관련 경부 통증, 통증, 가려움, 염증, 알레르기, 암 및 양성 종양, 열, 비만, 바이러스 및 세균 감염성 질병, 고혈압, 심부정맥, 혈관연축, 동맥경화증, 내피 과형성, 정맥 혈전증, 정맥류성 정맥, 아프타성 구내염, 과다침분비, 턱관절 증후군, 다한증, 땀악취증, 여드름, 장미증, 과다색소침착, 비대성 흉터, 켈로이드, 굳은살 및 티눈(calluses and corns), 피부 주름 형성, 과도한 피지 생성, 건선, 피부염, 알레르기성 비염, 코막힘, 후비루, 재채기, 귀지, 장액성 및 화농성 종이염, 편도 및 인두편도 비대, 이명, 현기증, 어지러움, 쉰소리, 기침, 수면 무호흡증, 코골이, 녹내장, 결막염, 포도막염, 사시, 그레이브스병, 과도한 모발 성장, 모발 손실, 천식, 기관지염, 폐기종, 점액 생성, 흉막염, 응고 장애, 골수증식성 장애, 호산구, 호중구, 대식세포 및 림프구를 수반하는 장애, 면역 관용 및 이식, 자가면역 장애, 연하곤란, 위산 역류, 열공 탈장, 위염 및 위산과다증, 설사 및 변비, 치질, 요실금, 전립선 비대, 발기 기능이상, 지속발기증 및 페이로니병, 부고환염, 피임, 생리통, 조산 예방, 자궁내막증 및 섬유증, 관절염, 골관절염, 류마티스, 활액낭염, 건염, 건초염, 섬유근통, 발작 장애, 경직, 두통, 및 신경통의 치료, 증상의 감소, 및/또는 예방에 유용할 수 있다.

[0081] 소정 실시 형태에서, 환자는 임의의 90일 기간에 걸쳐 투여된 최대 360 U의 보툴리눔 독소로 제한된다.

#### 신경/근육 질환의 치료

[0083] 일 실시 형태에서, 신경근 질병은 다한증이다. 다한증을 앓고 있는 대상체는 본 발명의 약제학적 제형을 치료당, 예를 들어 겨드랑이당 약 59 U, 또는 겨드랑이당 약 58 U, 또는 겨드랑이당 약 57 U, 또는 겨드랑이당 약 56 U, 또는 겨드랑이당 약 55 U, 또는 겨드랑이당 약 54 U, 또는 겨드랑이당 약 53 U, 또는 겨드랑이당 약 52 U, 또는 겨드랑이당 약 51 U, 또는 겨드랑이당 약 50 U, 또는 겨드랑이당 약 49 U, 또는 겨드랑이당 약 48 U, 또는 겨드랑이당 약 47 U, 또는 겨드랑이당 약 46 U, 또는 겨드랑이당 약 45 U, 또는 겨드랑이당 약 44 U, 또는 겨드랑이당 약 43 U, 또는 겨드랑이당 약 42 U, 또는 겨드랑이당 약 41 U, 또는 겨드랑이당 약 40 U, 또는 겨드랑이당 약 39 U, 또는 겨드랑이당 약 38 U, 또는 겨드랑이당 약 37 U, 또는 겨드랑이당 약 36 U, 또는 그 이하로 제공받는다. 일 실시 형태에서, 총 50 U가 대략 1 내지 2 cm 떨어져 있는 10 내지 15곳의 부위 내로 진피내주사된다.

[0084] 일 실시 형태에서, 신경근 질병은 편측 안면 연축이다. 편측 안면 연축을 앓고 있는 대상체는, 예를 들어 본 발명의 약제학적 제형을 치료당 약 1.5 내지 15 U로 제공받는다. 추가의 예에서, 대상체는 치료당 약 1.5 내지 3 U, 1.5 내지 5 U, 1.5 내지 7 U, 1.5 내지 10 U, 1.5 내지 12 U, 1.5 내지 15 U, 5 내지 10 U, 5 내지 15 U, 또는 10 내지 15 U를 제공받는데, 이것은 편측 안면 연축을 가진 환자에게 투여되는 것이다. 또 다른 추가의 예에서, 대상체는 치료당 약 1.5 U, 약 2 U, 약 2.5 U, 약 3 U, 약 3.5 U, 약 4 U, 약 4.5U 약 5 U, 약 5.5 U, 약 6 U, 약 6.5 U, 약 7 U, 약 7.5 U, 약 8 U, 약 8.5 U, 약 9 U, 약 9.5 U, 약 10 U, 약 10.5 U, 약 11 U, 약 11.5 U, 약 12 U, 약 12.5 U, 약 13 U, 약 13.5 U, 약 14 U, 약 14.5 U, 또는 약 15 U를 제공받는데, 이것은 편측 안면 연축을 가진 환자에게 투여되는 것이다. 치료당 15 U 초과의 투여량이 또한 치료적 반응을 달성하기 위해 편측 안면 연축을 가진 환자에게 투여될 수 있다. 치료 세션은 다수의 치료를 포함할 수 있다.

[0085] 일 실시 형태에서, 신경근 질병은 경부 근긴장이상증이다. 경부 근긴장이상증을 앓고 있는 대상체는, 예를 들어 본 발명의 약제학적 제형을 치료당 약 15 내지 300 U로 제공받는다. 추가의 예에서, 대상체는 약 35 내지 250 U, 65 내지 200 U, 85 내지 175 U, 105 내지 160 U, 또는 125 내지 145 U를 제공받는데, 이것은 경부 근긴장이상증증을 가진 환자에게 투여되는 것이다. 일 실시 형태에서, 흉쇄유돌근에 대한 투여량은 100 U 이하로 제한된다. 치료당 300 U 초과의 투여량이 또한 치료적 반응을 달성하기 위해 경부 근긴장이상증을 가진 환자에게 투여될 수 있다. 치료 세션은 다수의 치료를 포함할 수 있다.

[0086] 일 실시 형태에서, 신경근 질병은 안검연축이다. 안검연축을 앓고 있는 대상체는, 예를 들어, 약 1.25 내지 2.5 U의 본 발명의 약제학적 제형을 상안검의 내측 및 외측 안검 안륜근 내로 그리고 하안검의 외측 안검 안륜근 내로 주사하여 제공받는다. 추가의 예에서, 대상체는 주사 부위당 약 1.5 U, 약 1.6 U, 약 1.7 U, 약 1.8 U, 약 1.9 U, 약 2.0 U, 약 2.1 U, 약 2.2 U, 약 2.3 U, 약 2.4 U, 약 2.5 U, 또는 그 이상을 제공받는다. 치료 세션은 다수의 치료를 포함할 수 있다.

[0087] 일 실시 형태에서, 신경근 질병은 사시이다. 사시를 앓고 있는 대상체는, 예를 들어 본 발명의 약제학적 제형을 치료당 약 1.25 내지 2.5 U로 제공받는다. 추가의 예에서, 대상체는 치료적 반응을 달성하기 위해 주사 부위당 약 1.5 U, 약 1.6 U, 약 1.7 U, 약 1.8 U, 약 1.9 U, 약 2.0 U, 약 2.1 U, 약 2.2 U, 약 2.3 U, 약 2.4

U, 약 2.5 U, 또는 그 이상을 제공받는다. 실시 형태에서, 작은 편차의 치료를 위해 더 낮은 용량이 사용된다. 실시 형태에서, 20 미만의 프리즘 직경의 수평 사시 및 수직근은 주사 부위당 1.25 내지 2.5 U로 치료될 수 있다. 치료 세션은 다수의 치료를 포함할 수 있다.

[0088] 일 실시 형태에서, 신경근 질병은 근육 경직이다. 근육 경직을 앓고 있는 대상체는, 예를 들어 본 발명의 약제학적 제형을 치료당 약 20 내지 200 U로 제공받는다. 추가의 예에서, 대상체는 치료당 약 20 내지 30 U, 20 내지 40 U, 20 내지 60 U, 20 내지 80 U, 20 내지 100 U, 20 내지 125 U, 20 내지 150 U, 또는 20 내지 175 U를 제공받는데, 이것은 근육 경직을 가진 환자에게 투여되는 것이다. 또 다른 추가의 예에서, 대상체는 치료당 약 20 U, 약 25 U, 약 30 U, 약 35 U, 약 40 U, 약 45 U, 약 50 U, 약 55 U, 약 60 U, 약 65 U, 약 70 U, 약 75 U, 약 80 U, 약 85 U, 약 90 U, 약 95 U, 약 100 U, 약 105 U, 약 110 U, 약 115 U, 약 120 U, 약 125 U, 약 130 U, 약 135 U, 약 140 U, 약 145 U, 약 150 U, 약 155 U, 약 160 U, 약 165 U, 약 170 U, 약 175 U, 약 180 U, 약 185 U, 약 190 U, 약 195 U, 또는 약 200 U를 제공받는데, 이것은 근육 경직을 가진 환자에게 투여되는 것이다. 일 실시 형태에서, 상완이두근에는 100 U 내지 200 U가 4곳의 주사 부위로 나누어서 주사될 수 있다. 일 실시 형태에서, 요측수근굴근에는 12.5 U 내지 50 U가 한 곳의 주사 부위에 주사될 수 있다. 일 실시 형태에서, 첨지굴근에는 30 U 내지 50 U가 한 곳의 주사 부위에 주사될 수 있다. 일 실시 형태에서, 천지굴근에는 30 U 내지 50 U가 단일 주사 부위에 주사될 수 있다. 치료당 200 U 초과의 투여량이 또한 치료적 반응을 달성하기 위해 근육 경직을 가진 환자에게 투여될 수 있다. 치료 세션은 다수의 치료를 포함할 수 있다.

#### 통증의 치료

[0089] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 통증을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 통증을 감소시키기에 충분한 양으로 본 발명의 약제학적 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시 형태에서, 환자는 근막 통증, 편두통, 긴장성 두통, 신경병증성 통증, 안면 통증, 요통, 부비동 두통, 턱관절 질병과 관련된 통증, 경직 또는 경부 근긴장이상증과 관련된 통증, 수술후 창상 통증, 또는 신경통을 앓고 있다. 치료 세션은 다수의 치료를 포함할 수 있다.

[0090] 일 실시 형태에서, 환자는 안면 통증을 앓고 있다. 안면 통증을 앓고 있는 대상체는, 예를 들어 본 발명의 약제학적 제형을 치료당 약 4 내지 40 U로 제공받는다. 추가의 예에서, 대상체는 치료당 약 4 내지 10 U, 4 내지 15 U, 4 내지 20 U, 4 내지 25 U, 4 내지 30 U, 4 내지 35 U, 7 내지 15 U, 7 내지 20 U, 7 내지 25 U, 7 내지 30 U, 7 내지 35 U, 또는 7 내지 40 U를 제공받는데, 이것은 안면 통증을 앓고 있는 환자에게 투여되는 것이다. 또 다른 추가의 예에서, 대상체는 치료당 약 4 U, 약 5 U, 약 7.5 U, 약 10 U, 약 12.5 U, 약 15 U, 약 17.5 U, 약 20.0 U, 약 22.5 U, 약 25.0 U, 약 27.5 U, 약 30.0 U, 약 32.5 U, 약 35 U, 약 37.5 U, 또는 약 40 U를 제공받는데, 이것은 안면 통증을 가진 환자에게 투여되는 것이다. 치료당 40 U 초과의 투여량이 또한 치료적 반응을 달성하기 위해 안면 통증을 가진 환자에게 투여될 수 있다. 치료 세션은 다수의 치료를 포함할 수 있다.

[0091] 일 실시 형태에서, 환자는 근막 통증을 앓고 있다. 근막 통증을 앓고 있는 대상체는, 예를 들어 본 발명의 약제학적 제형을 치료당 약 5 내지 100 U로 제공받는다. 추가의 예에서, 대상체는 치료당 약 5 내지 10 U, 5 내지 20 U, 5 내지 30 U, 5 내지 40 U, 5 내지 50 U, 5 내지 60 U, 5 내지 70 U, 5 내지 80 U, 5 내지 90 U, 10 내지 20 U, 10 내지 30 U, 10 내지 50 U, 또는 10 내지 60 U, 또는 10 내지 70 U, 또는 10 내지 80 U, 10 내지 90 U, 또는 10 내지 100 U를 제공받는데, 이것은 근막 통증을 앓고 있는 환자에게 투여되는 것이다. 추가의 예에서, 대상체는 치료당 약 5 U, 약 10 U, 약 15 U, 약 20 U, 약 25 U, 약 30 U, 약 35 U, 약 40 U, 약 45 U, 약 50 U, 약 55 U, 약 60 U, 약 65 U, 약 70 U, 약 75 U, 약 80 U, 약 85 U, 약 90 U, 약 95 U, 또는 약 100 U를 제공받는데, 이것은 근막 통증을 가진 환자에게 투여되는 것이다. 치료당 100 U 초과의 투여량이 또한 치료적 반응을 달성하기 위해 근막 통증을 가진 환자에게 투여될 수 있다. 치료 세션은 다수의 치료를 포함할 수 있다.

[0092] 일 실시 형태에서, 대상체는 요통을 앓고 있다. 요통을 앓고 있는 대상체는, 예를 들어 본 발명의 약제학적 제형을 치료당 약 15 내지 150 U로 제공받는다. 추가의 예에서, 대상체는 치료당 약 15 내지 30 U, 15 내지 50 U, 15 내지 75 U, 15 내지 100 U, 15 내지 125 U, 15 내지 150 U, 20 내지 100 U, 20 내지 150 U, 또는 100 내지 150 U를 제공받는데, 이것은 요통을 가진 환자에게 투여되는 것이다. 또 다른 추가의 예에서, 대상체는 치료당 약 15 U, 약 20 U, 약 25 U, 약 30 U, 약 35 U, 약 40 U, 약 45 U, 약 50 U, 약 55 U, 약 60 U, 약 65 U, 약 70 U, 약 75 U, 약 80 U, 약 85 U, 약 90 U, 약 95 U, 약 100 U, 약 105 U, 약 110 U, 약 115 U, 약 120 U,

약 125 U, 약 130 U, 약 135 U, 약 140 U, 약 145 U, 또는 약 150 U를 제공받는데, 이것은 요통을 가진 환자에게 투여되는 것이다. 치료당 150 U 초과의 투여량이 또한 치료적 반응을 달성하기 위해 요통을 가진 환자에게 투여될 수 있다. 치료 세션은 다수의 치료를 포함할 수 있다.

[0094] 일 실시 형태에서, 환자는 편두통을 앓고 있는데, 이에는 환자가 1개월당 4시간 이상씩 15일 이상 편두통을 앓고 있는 경우가 포함된다. 편두통을 앓고 있는 대상체는, 예를 들어 본 발명의 약제학적 제형을 치료당 약 0.5 내지 200 U로 제공받는다. 추가의 예에서, 대상체는 치료당 약 5 내지 190 U, 15 내지 180 U, 25 내지 170 U, 35 내지 160 U, 45 내지 150 U, 55 내지 140 U, 65 내지 130 U, 75 내지 120 U, 85 내지 110 U, 또는 95 내지 105 U를 제공받는데, 이것은 편두통을 앓고 있는 환자에게 투여되는 것이다. 치료 세션은 다수의 치료를 포함할 수 있다.

[0095] 예를 들어, 치료 부위당 약 0.5 U, 약 1.0 U, 약 1.5 U, 약 2.0 U, 약 2.5 U, 약 3.0 U, 약 3.5 U, 약 4.0 U, 약 4.5 U, 약 5.0 U, 약 5.5 U, 약 6.0 U, 약 6.5 U, 약 7.0 U, 약 7.5 U, 약 8.0 U, 약 8.5 U, 약 9.0 U, 약 9.5 U, 약 10.0 U, 약 12 U, 약 15 U, 약 17 U, 약 20 U, 약 22 U, 약 25 U, 약 27 U, 약 30 U, 약 32 U, 약 35 U, 약 37 U, 약 40 U, 약 42 U, 약 45 U, 약 47 U, 또는 약 50 U가 편두통을 가진 환자에게 투여된다. 환자는 다수의 부위, 예컨대 2곳의 부위, 3곳의 부위, 4곳의 부위, 5곳의 부위, 6곳의 부위, 7곳의 부위, 8곳의 부위, 9곳의 부위, 10곳의 부위, 11곳의 부위, 12곳의 부위, 13곳의 부위, 14곳의 부위, 15곳의 부위, 16곳의 부위, 17곳의 부위, 18곳의 부위, 19곳의 부위, 20곳의 부위, 21곳의 부위, 22곳의 부위, 23곳의 부위, 24곳의 부위, 25곳의 부위, 26곳의 부위, 27곳의 부위, 28곳의 부위, 29곳의 부위, 30곳의 부위, 31곳의 부위, 32곳의 부위, 또는 그 이상의 부위 등에서 치료될 수 있다. 일 실시 형태에서, 편두통을 앓고 있는 환자는 추미근(매회마다 5 U씩 2회 주사), 비근근(5 U를 1회 주사), 전두근(매회마다 5 U씩 4회 주사), 관자근(매회마다 5 U씩 8회 주사), 후두근(매회마다 5 U씩 6회 주사), 경부 척추 측방근(매회마다 5 U씩 4회 주사), 및 승모근(매회마다 5 U씩 6회 주사)에 걸쳐 0.1 mL 주사당 5 U씩 31회 주사된다. 정중선에서 주사될 수 있는 비근근을 제외하고, 모든 근육은, 소정 실시 형태에서, 주사 부위의 절반에 대해서는 두경부의 좌측에 그리고 절반에 대해서는 두경부의 우측에 양측으로 주사될 수 있다. 치료당 200 U 초과의 투여량이 또한 치료적 반응을 달성하기 위해 편두통을 가진 환자에게 투여될 수 있다. 치료 세션은 다수의 치료를 포함할 수 있다.

[0096] 일 실시 형태에서, 환자는 부비동 두통을 앓고 있다. 편두통을 앓고 있는 대상체는, 예를 들어 본 발명의 약제학적 제형을 치료당 약 4 내지 40 U로 제공받는다. 추가의 예에서, 대상체는 치료당 약 4 내지 10 U, 4 내지 15 U, 4 내지 20 U, 4 내지 25 U, 4 내지 30 U, 4 내지 35 U, 7 내지 15 U, 7 내지 20 U, 7 내지 25 U, 7 내지 30 U, 7 내지 35 U, 또는 7 내지 40 U를 제공받는데, 이것은 부비동 두통을 앓고 있는 환자에게 투여되는 것이다. 또 다른 추가의 예에서, 대상체는 치료당 약 4 U, 약 5 U, 약 7.5 U, 약 10 U, 약 12.5 U, 약 15 U, 약 17.5 U, 약 20.0 U, 약 22.5 U, 약 25.0 U, 약 27.5 U, 약 30.0 U, 약 32.5 U, 약 35 U, 약 37.5 U, 또는 약 40 U를 제공받는데, 이것은 부비동 두통을 가진 환자에게 투여되는 것이다. 치료당 40 U 초과의 투여량이 또한 치료적 반응을 달성하기 위해 부비동 두통을 가진 환자에게 투여될 수 있다. 치료 세션은 다수의 치료를 포함할 수 있다.

[0097] 일 실시 형태에서, 환자는 긴장성 두통을 앓고 있다. 긴장성 두통을 앓고 있는 대상체는, 예를 들어 본 발명의 약제학적 제형을 치료당 약 5 내지 50 U로 제공받는다. 추가의 예에서, 대상체는 치료당 약 5 내지 10 U, 5 내지 15 U, 5 내지 20 U, 5 내지 25 U, 5 내지 30 U, 5 내지 35 U, 5 내지 40 U, 5 내지 45 U, 10 내지 20 U, 10 내지 25 U, 10 내지 30 U, 10 내지 35 U, 10 내지 40 U, 또는 10 내지 45 U를 제공받는데, 이것은 긴장성 두통을 가진 환자에게 투여되는 것이다. 또 다른 추가의 예에서, 대상체는 치료당 약 5 U, 약 10 U, 약 20 U, 약 25 U, 약 30 U, 약 35 U, 약 40 U, 또는 약 50 U를 제공받으며, 이들은 긴장성 두통을 가진 환자에게 투여되는 것이다. 일 실시 형태에서, 긴장성 두통을 앓고 있는 환자는 추미근(매회마다 5 U씩 2회 주사), 비근근(5 U를 1회 주사), 전두근(매회마다 5 U씩 4회 주사), 관자근(매회마다 5 U씩 8회 주사), 후두근(매회마다 5 U씩 6회 주사), 경부 척추 측방근(매회마다 5 U씩 4회 주사), 및 승모근(매회마다 5 U씩 6회 주사)에 걸쳐 0.1 mL 주사당 5 U씩 31회 주사된다. 정중선에서 주사될 수 있는 비근근을 제외하고, 모든 근육은, 소정 실시 형태에서, 주사 부위의 절반에 대해서는 두경부의 좌측에 그리고 절반에 대해서는 두경부의 우측에 양측으로 주사될 수 있다. 치료당 200 U 초과의 투여량이 또한 치료적 반응을 달성하기 위해 긴장성 두통을 가진 환자에게 투여될 수 있다. 치료 세션은 다수의 치료를 포함할 수 있다.

[0098] 일 실시 형태에서, 환자는 급성 또는 재발성 만성 부비동염과 관련된 부비동 두통 또는 안면 통증을 앓고 있다. 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제형은 비강 점막에 또는 부비동 위에 놓인 피하 구조물에 투여될 수 있으며, 제형의 투여는 급성 또는 재발성 만성 부비동염과 관련된 두통 및/또는 안면 통증을 감소시킨다. 추가의 실시

형태에서, 본 발명의 임의의 약제학적 제형은 비강 점막에 또는 부비동 위에 놓인 피하 구조물에, 예컨대, 사골동; 상악동; 유양돌기동; 전두동; 및 접형동으로 이루어진 군으로부터 선택되는 부비동들 중 하나 이상 위에 투여될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 부비동 위에 놓인 피하 구조물은 이마; 광대; 관자; 이후부; 및 입술로 이루어진 군으로부터 선택되는 영역들 중 하나 이상의 영역 내에 놓여 있다. 실시 형태에서, 매회마다 5 U씩의 다회 주사가 급성 또는 재발성 만성 부비동염과 관련된 부비동 두통 또는 안면 통증을 치료하기 위해 투여된다.

[0099] 다른 실시 형태에서, 급성 또는 재발성 만성 부비동염과 관련된 부비동 두통 또는 안면 통증을 앓고 있는 환자는 본 발명의 임의의 약제학적 제형을 환자의 이환된 영역에 투여함으로써 치료된다. 추가의 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 제형은 부비동을 신경지배하는 삼차 신경의 돌기에 투여된다.

[0100] 급성 또는 재발성 만성 부비동염과 관련된 부비동 두통 또는 안면 통증을 앓고 있는 환자는 종종 비염, 부비동 과다분비 및/또는 화농성 비루를 비롯한 증상을 나타낸다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 제형으로 치료되는 환자는 부비동 과다분비 및 화농성 비루의 증상을 나타낸다.

[0101] 본 발명의 실시 형태는 또한 급성 또는 재발성 만성 부비동염과 관련된 부비동 두통 또는 안면 통증을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법에서 대상체는 신경통을 앓고 있다. 소정 실시 형태에서, 신경통은 삼차 신경통이다. 다른 실시 형태에서, 신경통은 감각 신경 상에의 압축력과 관련되거나; 내인성 신경 손상, 탈수초성 질병, 또는 유전자적 장애와 관련되거나; 대사 장애와 관련되거나; 중추 신경성 혈관 질병과 관련되거나; 또는 외상과 관련된다. 본 발명의 다른 실시 형태에서, 통증은 발치 또는 치아 재건과 관련된다.

#### 비뇨기계 장애의 치료

[0103] 일 실시 형태에서, 본 발명은 또한 과활동성 방광(OAB)을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 과활동성 방광은, 예를 들어 신경학적 질환 OAB(NOAB) 또는 특발성 OAB(IOAB)에 기인한 것과 같은 것이다. 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제형은 방광 또는 그 부근에, 예를 들어 배뇨근에 투여될 수 있으며, 제형의 투여는 과활동성 방광과 관련된 절박성 요실금을 감소시킨다. 소정 실시 형태에서, 투여량은, 예를 들어 200 U, 또는 그 이상, 또는 그 이하 등일 수 있다. 예를 들어, 투여량은 치료당 약 15 U, 약 20 U, 약 25 U, 약 30 U, 약 35 U, 약 40 U, 약 45 U, 약 50 U, 약 55 U, 약 60 U, 약 65 U, 약 70 U, 약 75 U, 약 80 U, 약 85 U, 약 90 U, 약 95 U, 약 100 U, 약 105 U, 약 110 U, 약 115 U, 약 120 U, 약 125 U, 약 130 U, 약 135 U, 약 140 U, 약 145 U, 약 150 U, 약 160 U, 약 170 U, 약 180 U, 약 190 U, 약 200 U, 약 210 U, 약 220, 약 230 U, 약 240 U, 또는 그 이상 등일 수 있다. 환자는 다수의 부위, 예컨대 2곳의 부위, 3곳의 부위, 4곳의 부위, 5곳의 부위, 6곳의 부위, 7곳의 부위, 8곳의 부위, 9곳의 부위, 10곳의 부위, 11곳의 부위, 12곳의 부위, 13곳의 부위, 14곳의 부위, 15곳의 부위, 16곳의 부위, 17곳의 부위, 18곳의 부위, 19곳의 부위, 20곳의 부위, 21곳의 부위, 22곳의 부위, 23곳의 부위, 24곳의 부위, 25곳의 부위, 26곳의 부위, 27곳의 부위, 28곳의 부위, 29곳의 부위, 30곳의 부위, 31곳의 부위, 32곳의 부위, 33곳의 부위, 34곳의 부위, 35곳의 부위, 36곳의 부위, 37곳의 부위, 38곳의 부위, 또는 그 이상의 부위 등에서 주사될 수 있다. 일 실시 형태에서, OAB를 앓고 있는 환자는 배뇨근 내로의 주사당 대략 6.7 U의 30 mL의 주사로 치료된다.

[0104] 일 실시 형태에서, 본 발명은 또한 신경학적 질환에 기인한 것과 같은 신경원성 배뇨근 과활동성(NDG)을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제형은 방광 또는 그 부근에, 예를 들어 배뇨근에 투여될 수 있으며, 제형의 투여는 과활동성 방광과 관련된 절박성 요실금을 감소시킨다. 소정 실시 형태에서, 투여량은, 예를 들어 200 U, 또는 그 이상, 또는 그 이하 등일 수 있다. 예를 들어, 투여량은 치료당 약 15 U, 약 20 U, 약 25 U, 약 30 U, 약 35 U, 약 40 U, 약 45 U, 약 50 U, 약 55 U, 약 60 U, 약 65 U, 약 70 U, 약 75 U, 약 80 U, 약 85 U, 약 90 U, 약 95 U, 약 100 U, 약 105 U, 약 110 U, 약 115 U, 약 120 U, 약 125 U, 약 130 U, 약 135 U, 약 140 U, 약 145 U, 약 150 U, 약 160 U, 약 170 U, 약 180 U, 약 190 U, 약 200 U, 약 210 U, 약 220, 약 230 U, 약 240 U, 또는 그 이상 등일 수 있다. 환자는 다수의 부위, 예컨대 2곳의 부위, 3곳의 부위, 4곳의 부위, 5곳의 부위, 6곳의 부위, 7곳의 부위, 8곳의 부위, 9곳의 부위, 10곳의 부위, 11곳의 부위, 12곳의 부위, 13곳의 부위, 14곳의 부위, 15곳의 부위, 16곳의 부위, 17곳의 부위, 18곳의 부위, 19곳의 부위, 20곳의 부위, 21곳의 부위, 22곳의 부위, 23곳의 부위, 24곳의 부위, 25곳의 부위, 26곳의 부위, 27곳의 부위, 28곳의 부위, 29곳의 부위, 30곳의 부위, 31곳의 부위, 32곳의 부위, 33곳의 부위, 34곳의 부위, 35곳의 부위, 36곳의 부위, 37곳의 부위, 38곳의 부위, 또는 그 이상의 부위 등에서 주사될 수 있다. 일 실시 형태에서, NOD를 앓고 있는 환자는 배뇨근 내로의 주사당 대략 6.7 U의 30 mL의 주사로 치료된다.

#### 미용 특징부(cosmetic feature)의 치료

[0106] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 연조직 특징부를 미용상 변형시키는 방법을 제공하며, 본 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 상기 특징부를 변형시키기에 충분한 양으로 적어도 하나의 본 발명의 약제학적 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 추가의 실시 형태에서, 약제학적 제형은 단일 병소 또는 다수의 병소에서 경피 또는 경점막 주사를 통해 투여된다.

[0107] 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 제형은 대상체의 얼굴 또는 목에 투여된다. 추가의 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 제형은 주름을 감소시키기에 충분한 양으로 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 제형은 눈썹과 콧대 사이의 수직 주름을 감소시키기에 충분한 양으로 대상체의 눈썹 사이에 투여될 수 있다. 약제학적 제형은 또한 눈가의 주름을 감소시키기에 충분한 양으로 대상체의 한쪽 또는 양쪽 눈 근처에 투여될 수 있다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 조성물은 매끄러운 피부에 국부 주사될 수 있다. 다른 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 제형은 또한 대상체의 이마에 있는 수평 주름을 감소시키기에 충분한 양으로 상기 이마에 투여될 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시 형태에서, 약제학적 제형은 목 내의 근육대를 감소시키기에 충분한 양으로 대상체의 목에 투여된다. 일 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 교근을 이완시키고/시키거나 교근 덩어리(mass)를 감소시키기 위하여 교근에 적용된다.

[0108] 추가의 실시 형태에서, 환자는 안면 주름으로 고민하고 있다. 안면 주름으로 고민하고 있는 대상체는, 예를 들어 본 발명의 약제학적 제형을 치료당 약 1 내지 100 U로 제공받을 수 있다. 추가의 예에서, 대상체는 치료당 약 1 내지 10 U, 1 내지 20 U, 1 내지 30 U, 1 내지 40 U, 1 내지 50 U, 1 내지 60 U, 1 내지 70 U, 1 내지 80 U, 1 내지 90 U, 5 내지 20 U, 5 내지 30 U, 5 내지 40 U, 5 내지 50 U, 5 내지 60 U, 5 내지 70 U, 5 내지 80 U, 5 내지 90 U, 또는 5 내지 100 U를 제공받는데, 이것은 염증성 장애를 가진 환자에게 투여되는 것이다. 또 다른 추가의 예에서, 대상체는 치료당 약 1 U, 약 10 U, 약 20 U, 약 30 U, 약 40 U, 약 50 U, 약 60 U, 약 70 U, 약 80 U, 약 90 U, 또는 약 100 U를 제공받는데, 이것은 환자에게 투여되는 것이다. 치료당 100 U 초과의 투여량이 또한 치료적 반응을 달성하기 위해 염증 또는 염증성 장애를 앓고 있는 환자에게 투여될 수 있다.

#### 염증의 치료

[0110] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 염증을 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 염증을 감소시키기에 충분한 양으로 본 발명의 약제학적 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 소정 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 제형은 근육 약화를 야기하지 않고서 환자에게 투여된다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 제형은 염증성 질환을 가진 환자에게 투여된다. 소정 실시 형태에서, 염증성 질환은 신경원성 염증이다. 다른 실시 형태에서, 대상체는 류마티스성 관절염 또는 위장 염증성 질병을 앓고 있다.

[0111] 추가의 실시 형태에서, 환자는 염증성 장애를 앓고 있다. 염증성 장애를 앓고 있는 대상체는, 예를 들어 본 발명의 약제학적 제형을 치료당 약 1 내지 100 U로 제공받는다. 추가의 예에서, 대상체는 치료당 약 1 내지 10 U, 1 내지 20 U, 1 내지 30 U, 1 내지 40 U, 1 내지 50 U, 1 내지 60 U, 1 내지 70 U, 1 내지 80 U, 1 내지 90 U, 5 내지 20 U, 5 내지 30 U, 5 내지 40 U, 5 내지 50 U, 5 내지 60 U, 5 내지 70 U, 5 내지 80 U, 5 내지 90 U, 또는 5 내지 100 U를 제공받는데, 이것은 염증성 장애를 가진 환자에게 투여되는 것이다. 또 다른 추가의 예에서, 대상체는 치료당 약 1 U, 약 10 U, 약 20 U, 약 30 U, 약 40 U, 약 50 U, 약 60 U, 약 70 U, 약 80 U, 약 90 U, 또는 약 100 U를 제공받는데, 이것은 환자에게 투여되는 것이다. 치료당 100 U 초과의 투여량이 또한 치료적 반응을 달성하기 위해 염증 또는 염증성 장애를 앓고 있는 환자에게 투여될 수 있다.

#### 피부 질환의 치료

[0113] 본 발명의 범주 내의 피부 장애의 치료 방법은 환자의 피부 장애의 위치에, 예컨대 환자의 얼굴, 손 또는 발에 보툴리눔 신경독소를 국부 투여하는 단계를 가질 수 있다. 신경독소는 약  $10^{-3}$  단위/kg 환자 체중 내지 약 35 단위/kg 환자 체중의 양으로 국부 투여될 수 있다. 예를 들어, 신경독소는 약  $10^{-2}$  U/kg 내지 약 25 U/kg 환자 체중의 양으로 국부 투여된다. 추가의 예에서, 신경독소는 약  $10^{-1}$  U/kg 내지 약 15 U/kg의 양으로 투여된다. 본 발명의 범주 내의 한 가지 방법에서, 신경독소는 약 1 U/kg 내지 약 10 U/kg의 양으로 국부 투여된다. 임상 환경에서는, 피부 장애를 효과적으로 치료하기 위하여, 국소 적용에 의해 또는 진피하 투여에 의해, 1 U 내지 3000 U의 신경독소, 예컨대 보툴리눔 독소 A형 또는 B형을 피부 장애 위치에 투여하는 것이 유리할 수 있다.

[0114] 보툴리눔 독소의 투여는 피부 내의 다수의 부위에서 수행될 수 있으며, 인접한 주사 부위들은 약 0.1 내지 10 cm, 또는 약 0.5 내지 약 5 cm만큼, 예를 들어 약 1.5 내지 약 3 cm만큼 떨어져 있다. 독소는 보툴리눔 독소 A, B, C, D, E, F 또는 G 중 임의의 것일 수 있다. 투여되는 양은 제조자의 사양, 독소의 부류 및 투여 방식에

따라 0.1 내지 1000 U, 또는 약 1 내지 약 40, 또는 약 5 내지 약 10 U로 변동될 수 있다. 원하는 변화의 유지에 대한 이들 투여에 대한 반복 시간 범위는 주사 위치, 조정하고자 하는 질환 및 환자의 상태에 따라 상당히 변동된다. 따라서, 반복 시간은 약 1주 내지 약 50주로 변동될 수 있지만, 일반적인 범위는 약 4 내지 약 25주, 또는 심지어 약 12주 내지 약 16주이다.

[0115] 투여, 예를 들어 주사 사이의 간격은 약 1 mm 내지 약 10 cm, 적합하게는 약 5 mm 내지 약 5 cm, 그리고 더 통상적으로는 약 1 cm 내지 약 3 cm로 변동될 수 있다. 따라서, 예를 들어 보툴리눔 A는 약 0.5 내지 약 10 cm의 간격으로 약 0.1 내지 약 10 U의 진피내 주사에 의해 적합하게 투여될 수 있다.

[0116] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 피부성 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 본 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 피지 또는 점액 분비를 감소시키기에 충분한 양으로 본 발명의 약제학적 제형을 투여하는 단계를 포함한다. 추가의 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 제형은 근육 약화를 야기하지 않고서 환자에게 투여된다. 소정 실시 형태에서, 본 발명의 약제학적 제형은 눈꺼풀 또는 결막의 하나 이상의 부위 내로 주사된다. 다른 실시 형태에서, 본 발명의 제형은 신체 표면에 투여된다.

[0117] 다른 실시 형태에서, 약제학적 제형은 스타필로코쿠스(Staphylococcus); 스트렙토코쿠스(Streptococcus) 및 모락셀라(Moraxella)를 포함하지만 이로 한정되지 않는 피부 세균 또는 진균 성장을 감소시키기에 충분한 양으로 투여된다. 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제형은 피부 감염을 감소시키기 위해 눈꺼풀; 두피; 발; 서예부; 및 겨드랑이로 이루어진 군으로부터 선택되는 영역에 투여된다.

#### [0118] 실시예

[0119] 하기 실시예는 본 발명의 실시 형태 및 태양을 예시하며, 본 발명의 범주를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0120] 실시예 1: 종래 기술의 제형과 대비한 예시적인 고체 클로스트리듐 약제학적 조성물의 활성 및 안정성.

[0121] 적절한 분취량의 보툴리눔 독소 A형을 하기 표 1 내지 표 3에 기재된 바와 같은 몇몇 비히를 용액과 혼합함으로써 보툴리눔 독소의 빌크 용액을 제조하였다. 용액을 유리 바이알 내에 채우고, 통상적인 냉동-건조 조건을 사용하여 동결건조시켰다. 동결건조된 제형의 효력을, 동결건조물을 식염수로 재구성한 후 세포 기반 효력 검정(CBPA)에 의해 시험하였다. 냉동-건조 후에의 그리고 지시된 온도에서의 저장 후에의 효력 회복 결과가 표에 제공되어 있으며, 목표 효력(제형에 첨가된 기지량의 독소)에 대해 정규화된다. 본 발명의 태양에 따라 제조된 고체 조성물의 효력을 표 1 내지 표 3에 나타낸 바와 같은 종래 기술의 제형과 대비하였다.

#### [0122] [표 1.1]

동결건조된 제형

| 제형    | 부형제, % w/w |           |      |      |     |      | 완충제                       | 정규화된 효력,<br>25 °C에서의 저장 |       |       |
|-------|------------|-----------|------|------|-----|------|---------------------------|-------------------------|-------|-------|
|       | Treh       | TWEEN® 20 | P188 | NaCl | Met | NAC  |                           | T0                      | 3 개월  | 6 개월  |
| 비교예 1 | 3          | 0.04      |      | 0.9  | 0.2 | -    | 물                         | 80.6%                   | 86.4% | 80.8% |
| 비교예 2 | 2          | -         | 4    | -    | -   | -    | 20 mM<br>히스티딘<br>(pH 5.5) | 81.5%                   | 68.6% | 68.0% |
| 제형 1  | 2          | -         | 4    | -    | -   | 0.03 | 20 mM<br>히스티딘<br>(pH 5.5) | 98.6%                   | 91.9% | 86.9% |

[0123] Treh = 트레할로스; P 188 = 폴록사미 P 188; Met = L-메티오닌; NAC = N-아세틸-L-시스테인.

[0124]

[표 1.2]

동결건조된 제형

| 제형    | 부형제, % w/w |           |      |      |     |      | 완충제                       | 정규화된 효력,<br>45 °C에서의 저장 |       |       |
|-------|------------|-----------|------|------|-----|------|---------------------------|-------------------------|-------|-------|
|       | Treh       | TWEEN® 20 | P188 | NaCl | Met | NAC  |                           | 1 개월                    | 3 개월  | 6 개월  |
| 비교예 1 | 3          | 0.04      |      | 0.9  | 0.2 |      | 물                         | 74.8%                   | 70.3% | 24.0% |
| 비교예 2 | 2          |           | 4    |      |     |      | 20 mM<br>히스티딘<br>(pH 5.5) | 64.8%                   | 57.8% | 46.8% |
| 제형 1  | 2          |           | 4    |      |     | 0.03 | 20 mM<br>히스티딘<br>(pH 5.5) | 86.5%                   | 77.9% | 62.3% |

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

[0125]

[0126]

[표 2]

동결건조된 제형

| 제형    | 부형제, % w/w |      |           |      |      |     |      | 완충제                       | 정규화된 효력(목표의 %) |              |             |
|-------|------------|------|-----------|------|------|-----|------|---------------------------|----------------|--------------|-------------|
|       | Treh       | Sucr | TWEEN® 20 | P188 | NaCl | Met | NAC  |                           | T0             | 1 개월, -20 °C | 1 개월, 40 °C |
| 비교예 2 | 2          |      |           | 4    |      |     |      | 20 mM<br>히스티딘<br>(pH 5.5) | 87.15%         | 88.95%       | 76.32%      |
| 비교예 3 |            | 3    | 0.04      |      | 0.9  | 0.2 |      | 물                         | 84.06%         | 85.18%       | 72.68%      |
| 제형 2  | 2          |      |           | 4    |      | 0.2 |      | 20 mM<br>히스티딘<br>(pH 6.0) | 98.60%         | 120.85%      | 91.17%      |
| 제형 3  | 8          |      | 0.04      |      |      |     | 0.03 | 20 mM<br>히스티딘<br>(pH 6.0) | 105.2%         | 110.05%      | 96.89%      |

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

[0127]

[0128]

[표 3]

동결건조된 제형

| 제형    | 부형제, % w/w |      |           |      |      |     |     | 완충제                       | 정규화된 효력, 25 °C에서의 저장 |       |        |
|-------|------------|------|-----------|------|------|-----|-----|---------------------------|----------------------|-------|--------|
|       | Treh       | Sucr | TWEEN® 20 | P188 | NaCl | Met | NAC |                           | T0                   | 3 개월  | 7.5 개월 |
| 비교예 2 | 2          |      |           | 4    |      |     |     | 20 mM<br>히스티딘<br>(pH 5.5) | 87.1%                | 78.0% | 78.0%  |
| 제형 2  | 2          |      |           | 4    |      | 0.2 |     | 20 mM<br>히스티딘<br>(pH 6.0) | 98.6%                | 97.0% | 98.0%  |
| 제형 4  | 8          |      |           | 0.6  |      | 0.2 |     | 20 mM<br>히스티딘<br>(pH 6.0) | 86.5%                | 83.0% | 84.0%  |

P-188 = 폴록사미 P-188; Met = L-메티오닌.

[0129]

실시예 2: 산화방지제의 존재 또는 부재 하에서의 액체 클로스트리듐 약제학적 조성물의 활성

[0130]

적절한 분취량의 BoNT/A 약물 물질(DS)을 표 4에 나타낸 바와 같은 3개의 상이한 비히클 용액과 혼합함으로써 별크 약물 생성물 용액을 제조하였다. 3가지 제형 모두는 8% w/w 트레할로스, 4% w/w P 188 및 20 mM 히스티딘 완충제(pH 6.0)를 함유하였다. 제형 10은 산화방지제를 함유하지 않았다. 제형 11 및 제형 12는 각각 NAC 및 메티오닌을 함유하였다. 별크 용액을 2 mL 유리 바이알(1.25 mL 충전) 내에 채우고, 고무 마개 및 알루미늄 셀로 밀봉하였다. 충전 후에(시간 0, t0) 그리고 4개의 온도(-70, 5, 25, 및 40°C)에서 1개월 동안 저장 후에 세포 기반 효력 검정(CBPA)에 의해 제형의 효력을 시험하였다. 효력 시험 결과가 표 4에 제공되어 있다. 간략하게 말하면, 메티오닌-함유 제형(#12)은 40°C를 비롯한 4개의 온도 모두에서 1개월 저장 후에 그의 효력을 보유한 반면, 산화방지제를 함유하지 않은 제형은 25°C에서 대략 15% 효력을 상실하고, 40°C에서는 본질적으로 모든 활성(즉, 완전한 불활성화)을 상실하였다. 시험되는 제2 산화방지제인 N-아세틸-L-시스테인은 산화방지-무함유 제형과 대비하여 효력의 상실을 가속시켰는데, 이는 L-아세틸-L-시스테인이 이 제형에서 산화촉진제로서 작용하였음을 입증한다.

[0132]

[표 4]

## 액체 제형

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

\* 각각의 제형은 히스티딘 완충제 중에 동일한 양의 보툴리눔 독소, 8% w/w 트레할로스, 및 4% w/w 폴록사마 P188 을 함유하였다.

[0133]

[0134]

실시예 3: 예시적인 액체 제형의 안정성에 대한 예시적인 산화방지제의 영향.

[0135]

적절한 분취량의 BoNT/A 약물 물질(DS)을 표 5에 나타낸 바와 같은 상이한 산화방지제와 혼합함으로써 벌크 약물 생성물 용액을 제조하였다. 모든 제형은 8% w/w 트레할로스, 4% w/w P 188, 20 mM 히스티딘 완충제(pH 6.0) 및 열거된 바와 같은 하나 이상의 산화방지제를 함유하였다. 표적 효력은 100 U/mL였다. 벌크 용액을 2 mL 유리 바이알(1.25 mL 충전) 내에 채우고, 고무 마개 및 알루미늄 셀로 밀봉하였다. 충전 후에(시간 0, t0) 그리고 40°C에서 1주 및 1개월 동안 저장 후에 세포 기반 효력 검정(CBPA)에 의해 제형의 효력을 시험하였다. 효력 시험 결과가 표 5에 제공되어 있다.

[0136]

[표 5]

## 액체 제형

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

<sup>1</sup> 각각의 제형은 20 mM 히스티딘 완충제(pH 6.0) 중에의 100 U/mL 보툴리눔 독소, 8% w/w 트레할로스, 및 4% w/w 폴록사마 P188 과, 명시된 산화방지제를 함유하였다.

<sup>2</sup>NAC = N-아세틸-L-시스테인; Met = L-메티오닌; TRP = L-트립토관; GSH = L-글루타티온; NaSul = 아황산나트륨; PrpGal = 프로필 갈레이트; EDTA = 에틸렌 다이아민 테트라아세트산, 나트륨 염.

<sup>3</sup>NT = 시험되지 않음

[0137]

[0138]

본 발명의 사상 및 범주로부터 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 취해져서는 안 된다는 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 읽혀져야 한다. 따라서, 청구범위는 전술된 것들, 개념적으로 등가인 것들, 및 본 발명의 아이디어를 도입한 것들을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.