



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0052574
(43) 공개일자 2017년05월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/385 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) A61K 47/10 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/385 (2013.01)
A61K 31/415 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7005140
(22) 출원일자(국제) 2015년07월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년02월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/042634
(87) 국제공개번호 WO 2016/019000
국제공개일자 2016년02월04일
(30) 우선권주장
62/030,487 2014년07월29일 미국(US)

(71) 출원인
오토노미, 인코포레이티드
미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 익제큐티브
드라이브 4796
로젠트블룸 엘피
미국, 텍사스 78258, 샌안토니오, 스위트 110, 스
튼 오크 파크웨이 19026
(72) 발명자
레벨 카를 피.
미국 90265 캘리포니아주 말리부 마리포사 데 오
로 23256
로젠트블룸 제프리 에스.
미국 78209 텍사스주 샌 안토니오 페니 레인 6
(74) 대리인
김진희, 김태홍

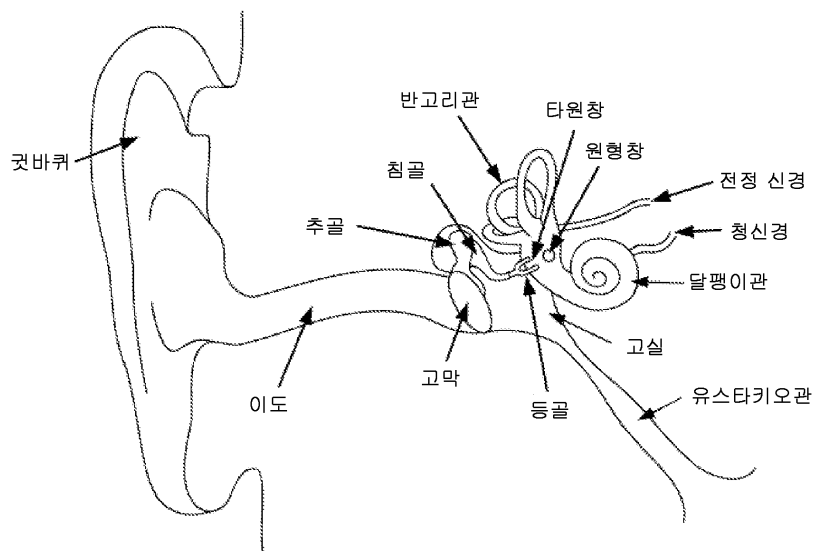
전체 청구항 수 : 총 64 항

(54) 발명의 명칭 이구분해의 치료를 위한 귀 제제

(57) 요약

본원에는 이구의 생성을 조절하기 위한 조성물, 제제, 방법, 장치 및 키트와, 이구분해의 치료, 및 이구분해 관
련 질환 또는 상태의 치료가 개시되어 있다. 이들 방법에서, 귀 조성물 및 제제는, 외이도로의 귀 조성물 및 제
제의 직접 적용을 통해, 이구분해 및/또는 이구분해 관련 질환을 앓는 개인에게 국소 투여된다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 31/55 (2013.01)

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 9/0046 (2013.01)

A61K 9/06 (2013.01)

Y10S 514/956 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

이구(cerumen)의 생성을 조절하기 위한 귀 약제; 및 귀 허용가능한 겔을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 귀 허용가능한 겔이 귀 허용가능한 수성 겔인 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 귀 허용가능한 겔이 외이 허용가능한 겔(auris external-acceptable gel)인 약제학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 외이 허용가능한 겔이 귀 허용가능한 열가역성 겔인 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 19℃ 내지 약 42℃의 겔화 온도를 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 15,000 cP 내지 약 1,000,000 cP의 겔보기 점도를 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 100,000 cP 내지 약 500,000 cP의 겔보기 점도를 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 250,000 cP 내지 약 500,000 cP의 겔보기 점도를 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 150 내지 약 500 mOsm/L의 실제 삼투압 몰농도(practical osmolarity)를 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 200 내지 약 400 mOsm/L의 실제 삼투압 몰농도를 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 250 내지 약 320 mOsm/L의 실제 삼투압 몰농도를 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 귀 약제가 약 30 시간의 평균 용출 시간을 갖는 것인 약제학적 조

성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 귀 약제가 3일 이상의 기간에 걸쳐 조성물로부터 방출되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 귀 약제가 4일 이상의 기간에 걸쳐 조성물로부터 방출되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 귀 약제가 5일 이상의 기간에 걸쳐 조성물로부터 방출되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 귀 약제가 7일 이상의 기간에 걸쳐 조성물로부터 방출되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 귀 약제가 14일 이상의 기간에 걸쳐 조성물로부터 방출되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 귀 약제가 중성 분자, 유리 산, 유리 염기, 염, 프로드러그, 또는 이의 조합의 형태인 약제학적 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 귀 약제가 다중미립자를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 귀 약제가 본질적으로 미세화된 입자의 형태인 약제학적 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 귀 약제가 미세화된 입자의 형태인 약제학적 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 pH가 약 5.5 내지 약 9.0인 약제학적 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 pH가 약 6.0 내지 약 8.5인 약제학적 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 pH가 약 7.0 내지 약 8.0인 약제학적 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 본질적으로 알콜 용매가 없는 것인 약제학적 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 본질적으로 글리콜 용매가 없는 것인 약제학적 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 귀 허용가능한 겔이 생체침식성인 약제학적 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 귀 약제가 콜린 에스테르 또는 카르바메이트, 식물 알칼로이드, 가역성 콜린에스테라아제 억제제, 아세틸콜린 방출 촉진제, 항아드레날린제, 교감 신경 흥분제, 또는 이의 조합인 약제학적 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 귀 약제가 콜린 에스테르 또는 카르바메이트, 바람직하게는 아세틸콜린 또는 카르바콜린 약제학적 조성물.

청구항 30

제28항에 있어서, 귀 약제가 식물 알칼로이드, 바람직하게는 필로카르핀인 약제학적 조성물.

청구항 31

제28항에 있어서, 귀 약제가 가역성 콜린에스테라아제 억제제, 바람직하게는 네오스티그민 또는 피소스티그민인 약제학적 조성물.

청구항 32

제28항에 있어서, 귀 약제가 아세틸콜린 방출 촉진제, 바람직하게는 드로페리돌, 레스페리돈, 또는 트라조돈인 약제학적 조성물.

청구항 33

제28항에 있어서, 귀 약제가 항아드레날린제, 바람직하게는 클로니딘, 프로프라놀롤, 아테놀롤, 또는 프라조신인 약제학적 조성물.

청구항 34

제28항에 있어서, 귀 약제가 교감 신경 흥분제, 바람직하게는 노르에피네프린, 또는 도파민인 약제학적 조성물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 0.1 중량% 내지 약 20 중량%의 귀 약제를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 36

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 1 중량% 내지 약 10 중량%의 귀 약제를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 37

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 5 중량% 내지 약 8 중량%의 귀 약제를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 하나 이상의 EAC 보호제를 더 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, EAC 보호제가 스쿠알렌, 라노스테롤, 및 콜레스테롤로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 40

제38항에 있어서, EAC 보호제가 하나 이상의 항미생물제인 억제학적 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서, 항미생물제가 항미생물 펩티드인 억제학적 조성물.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 이구분해(ceruminosis)의 치료에 사용되는 것인 억제학적 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, 이구분해가 질환 또는 상태와 관련되는 것인 억제학적 조성물.

청구항 44

제43항에 있어서, 질환 또는 상태가 귀 가려움증, 외이도염, 이통, 이명, 현기증, 귀 충만감, 청력 상실, 또는 이의 조합인 억제학적 조성물.

청구항 45

이구 생성을 조절하는 방법으로서, 이러한 조절을 필요로 하는 개인에게 이구 생성을 조절하는 임의 양의 귀 억제제; 및 귀 허용가능한 겔을 포함하는 억제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 46

이구분해를 치료하는 방법으로서, 이러한 치료를 필요로 하는 개인에게 이구 생성을 조절하는 임의 양의 귀 억제제; 및 귀 허용가능한 겔을 포함하는 억제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 이구분해가 질환 또는 상태와 관련되는 것인 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 질환 또는 상태가 귀 가려움증, 외이도염, 이통, 이명, 현기증, 귀 충만감, 청력 상실, 또는 이의 조합인 방법.

청구항 49

제45항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 외이도, 고막의 외측 표면 또는 이의 조합에 국소 투여되는 것인 방법.

청구항 50

제45항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 고막을 통해 투여되지 않는 것인 방법.

청구항 51

제45항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, EAC 보호제를 필요로 하는 개인에게 EAC 보호제를 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, EAC 보호제가 스쿠알렌, 라노스테롤, 및 콜레스테롤로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 53

제51항에 있어서, EAC 보호제가 하나 이상의 항미생물제인 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 항미생물제가 항미생물 펩티드인 방법.

청구항 55

제51항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, EAC 보호제가 귀 약제를 포함하는 약제학적 조성물 내에 혼입되는 것인 방법.

청구항 56

제51항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, EAC 보호제가 귀 약제를 포함하는 약제학적 조성물로부터 별도로 투여된 보조 조성물로 제제화되는 것인 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 보조 조성물이 귀 허용가능한 겔을 더 포함하는 것인 방법.

청구항 58

제56항 또는 제57항에 있어서, 보조 조성물이 외이도, 고막의 외측 표면 또는 이의 조합에 국소 투여되는 것인 방법.

청구항 59

제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 보조 조성물이 고막을 통해 투여되지 않는 것인 방법.

청구항 60

제45항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 따르는 것인 방법.

청구항 61

제45항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 중이 또는 내이로의 이구 생성을 조절하는 귀 약제의 지속 방출을 제공하지 않는 것인 방법.

청구항 62

제45항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 중이 또는 내이로의 이구 생성을 조절하는 귀 약제의 임의의 방출을 제공하지 않는 것인 방법.

청구항 63

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 중이 또는 내이로의 이구 생성을 조절하는 귀 약제의 지속 방출을 제공하지 않는 것인 약제학적 조성물.

청구항 64

제1항 내지 제44항 및 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 중이 또는 내이로의 이구 생성을 조절하는 귀 약제의 임의의 방출을 제공하지 않는 것인 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 이구분해의 치료를 위한 귀 제제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 외이도("EAC") 왁스 또는 귀지(earwax)로서도 공지된 이구(cerumen)는, 이도(ear canal)에서 분비되는 황색 납 질 물질이다. 이구는 피부를 청결하게 하고 윤활하게 하며 잠재적으로 해로운 유기체로부터 연약한 피부 부위를

보호한다.

발명의 내용

발명의 개요

- [0003] **발명의 개요**
- [0004] 본원에는 이구의 생성을 조절하기 위해 EAC에 국소 투여하기에 적당한 약제학적 조성물이 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 이구의 생성을 조절하기 위한 귀 약제; 및 귀 허용가능한 겔을 포함한다.
- [0005] 일부 실시양태에서, 귀 허용가능한 겔은 귀 허용가능한 수성 겔이다. 일부 실시양태에서, 귀 허용가능한 겔은 외이 허용가능한 겔(auris external-acceptable gel)이다.
- [0006] 일부 실시양태에서, 외이 허용가능한 겔은 귀 허용가능한 열가역성 겔이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 19℃ 내지 약 42℃의 겔화 온도를 갖는다.
- [0007] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 15,000 cP 내지 약 1,000,000 cP의 겔보기 점도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 100,000 cP 내지 약 500,000 cP의 겔보기 점도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 250,000 cP 내지 약 500,000 cP의 겔보기 점도를 갖는다.
- [0008] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 150 내지 약 500 mOsm/L의 실제 삼투압 몰농도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 200 내지 약 400 mOsm/L의 실제 삼투압 몰농도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 250 내지 약 320 mOsm/L의 실제 삼투압 몰농도를 갖는다.
- [0009] 일부 실시양태에서, 귀 약제는 약 30 시간의 평균 용출 시간을 갖는다.
- [0010] 일부 실시양태에서, 귀 약제는 적어도 3일의 기간에 걸쳐 조성물로부터 방출된다. 일부 실시양태에서, 귀 약제는 적어도 4일의 기간에 걸쳐 조성물로부터 방출된다. 일부 실시양태에서, 귀 약제는 적어도 5일의 기간에 걸쳐 조성물로부터 방출된다. 일부 실시양태에서, 귀 약제는 적어도 7일의 기간에 걸쳐 조성물로부터 방출된다. 일부 실시양태에서, 귀 약제는 적어도 14일의 기간에 걸쳐 조성물로부터 방출된다.
- [0011] 일부 실시양태에서, 귀 약제는 중성 분자, 유리 산, 유리 염기, 염, 프로드러그, 또는 이의 조합의 형태이다.
- [0012] 일부 실시양태에서, 귀 약제는 다중미립자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 귀 약제는 본질적으로 미세화된 입자의 형태이다. 일부 실시양태에서, 귀 약제는 미세화된 입자의 형태이다.
- [0013] 일부 실시양태에서, 조성물의 pH는 약 5.5 내지 약 9.0이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pH는 약 6.0 내지 약 8.5이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pH는 약 7.0 내지 약 8.0이다.
- [0014] 일부 실시양태에서, 조성물은 본질적으로 알콜 용매가 없다. 일부 실시양태에서, 조성물은 본질적으로 글리콜 용매가 없다.
- [0015] 일부 실시양태에서, 귀 허용가능한 겔은 생체침식성(bioerodable)이다.
- [0016] 일부 실시양태에서, 귀 약제는 콜린 에스테르 또는 카르바메이트, 식물 알칼로이드, 가역성 콜린에스테라아제 억제제, 아세틸콜린 방출 촉진제, 항아드레날린제(anti-adrenergic), 교감 신경 흥분제, 또는 이의 조합이다. 일부 실시양태에서, 귀 약제는 콜린 에스테르 또는 카르바메이트이며, 바람직하게는 아세틸콜린 또는 카르바콜이다. 일부 실시양태에서, 귀 약제는 식물 알칼로이드이며, 바람직하게는 필로카르핀이다. 일부 실시양태에서, 귀 약제는 가역성 콜린에스테라아제 억제제이며, 바람직하게는 네오스티그민 또는 피소스티그민이다. 일부 실시양태에서, 귀 약제는 아세틸콜린 방출 촉진제이며, 바람직하게는 드로페리돌, 레스페리돈, 또는 트라조돈이다. 일부 실시양태에서, 귀 약제는 항아드레날린제이며, 바람직하게는 클로니딘, 프로프라놀롤, 아테놀롤, 또는 프라조신이다. 일부 실시양태에서, 귀 약제는 교감 신경 흥분제, 바람직하게는 노르에피네프린, 또는 도파민이다.
- [0017] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 0.1 중량% 내지 약 20 중량%의 귀 약제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1 중량% 내지 약 10 중량%의 귀 약제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 5 중량% 내지 약 8 중량%의 귀 약제를 포함한다.
- [0018] 일부 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 EAC 보호제를 더 포함한다. 일부 실시양태에서, EAC 보호제는 스쿠알렌, 라노스테롤, 및 콜레스테롤로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, EAC 보호제는 하나 이상의 향미생물제이다. 일부 실시양태에서, 향미생물제는 향미생물 펩티드이다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 조성물은 이구분해의 치료에 사용된다. 일부 실시양태에서, 이구분해는 질환 또는 상태와

관련된다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 귀 가려움증, 외이도염, 이통(otitis), 이명, 현기증, 귀 충만감(ear fullness), 청력 상실(hearing loss), 또는 이의 조합이다.

[0020] 또한 이구 생성의 조절 방법 또는 이구분해의 치료 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 방법은 이구 생성을 조절하는 임의 양의 귀 제제; 및 귀 허용가능한 겔을 포함하는 약제학적 조성물을 그러한 조절을 필요로 하는 개인에게 투여하는 것을 포함한다.

[0021] 일부 실시양태에서, 이구분해는 질환 또는 상태와 관련된다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 귀 가려움증, 외이도염, 이통, 이명, 현기증, 귀 충만감, 청력 상실, 또는 이의 조합이다.

[0022] 일부 실시양태에서, 조성물은 외이도, 고막의 외측 표면 또는 이의 조합에 국소적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 고막을 통해 투여되지 않는다.

[0023] 일부 실시양태에서, 방법은 EAC 보호제를 필요로 하는 개인에게 EAC 보호제를 투여하는 것을 더 포함한다. 일부 실시양태에서, EAC 보호제는 스쿠알렌, 라노스테롤, 및 콜레스테롤로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, EAC 보호제는 하나 이상의 항미생물제이다. 일부 실시양태에서, 항미생물제는 항미생물 펩티드이다.

[0024] 일부 실시양태에서, EAC 보호제는 귀 약제를 포함하는 약제학적 조성물에 혼입된다.

[0025] 일부 실시양태에서, EAC 보호제는 귀 약제를 포함하는 약제학적 조성물과 개별적으로 투여되는 보조 조성물에 배합된다. 일부 실시양태에서, 보조 조성물은 귀 허용가능한 겔을 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 보조 조성물은 외이도, 고막의 외측 표면 또는 이의 조합에 국소적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 보조 조성물은 고막을 통해 투여되지 않는다.

[0026] 일부 실시양태에서, 개시된 방법에 사용된 약제학적 조성물은 상기에서 요약된 바와 같다.

[0027] 본원에서 개시된 약제학적 조성물 또는 방법의 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 중이(middle ear) 및/또는 내이(inner ear)로의 이구 생성을 조절하는 귀 약제의 지속 방출을 제공하지 않는다. 본원에서 개시된 약제학적 조성물 또는 방법의 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 중이 및/또는 내이로의 이구 생성을 조절하는 귀 약제의 임의의 방출을 제공하지 않는다.

[0028] 본원에 기술된 방법 및 조성물의 다른 특징 및 기술적 효과는 하기의 상세한 설명으로부터 명백하게 이해할 수 있을 것이다. 그러나 상세한 설명 및 특정 실시예는, 특정 실시 양태를 나타내지만, 단지 예로서만 주어진 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0029] 도 1은 비-지속 방출(non-sustained release) 및 지속 방출(sustained release) 제제의 비교를 도시한 것이다.

도 2는 귀의 해부학적 구조를 도시한 것이다.

도 3은 4가지 조성물로부터 활성제의 예측되는 조절가능한 방출을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 발명의 상세한 설명

[0031] 이구는 누적시 정상적인 청각 기능을 중단시키거나 또는 방해를 줄 수 있고, 심지어 환자에게 불편함 및 통증을 유발할 수 있는 정상 및 질환 이도(ear canal) 모두에 있는 삼출물이다. 가려움증, 통증, 충만감, 소음 및 심지어 청력 상실은 이구분해, 또는 이구 전색을 초래할 수 있다. 고막(ear drum)의 폐색은 귀지의 팽윤을 야기하는 이도로 진입한 물에 의해 매우 갑자기 일어날 수 있다. 이것은 수영하는 동안 머리를 물에 잠기게 하는 사람들의 경우에 자주 발생하며, 이명 및 심지어 현기증은 발생한 귀 압력으로 인한 결과인 것으로 알려져 있다. 이구 제거 방법은 관주, 관주 이외의 수동 제거, 이구의 연화를 위한 이구 가용화제 또는 이의 조합을 포함한다. 이들 방법은 때때로 고막 천공, 이도 열상, 귀의 감염, 또는 청력 상실과 같은 합병증을 초래한다.

[0032] 본 발명은 EAC로의 약물 전달의 과제를 인식하고 있다. 특정 실시 양태에서, 이구의 생성을 조절하기 위한 조성물, 제제, 방법, 용도, 키트 및 전달 장치가 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 이구의 생성을 증가시키기 위한 조성물, 제제, 방법, 용도, 키트 및 전달 장치가 본원에 개시된다. 특정 실시 양태에서, 이구의 축적 또는 형성을 방지 또는 감소시키기 위한 조성물, 제제, 방법, 용도, 키트, 및 전달 장치가 본원에 개시된다. 특정 실시 양태에서, 이구의 축적 또는 형성을 제거하기 위한 조성물, 제제, 방법, 용도, 키트, 및 전달 장치가 본원에

개시된다. 특정 실시양태에서, 이구분해과 같은 이구 관련 질환 또는 상태를 치료하기 위한 조성물, 제제, 방법, 용도, 키트, 및 전달 장치가 본원에 개시된다. 특정 실시양태에서, 이구분해 관련 질환 또는 상태를 치료하기 위한 조성물, 제제, 방법, 용도, 키트, 및 전달 장치가 본원에 개시된다.

[0033] 또한, 이구의 생성 조절을 위해 및 이구분해 치료 및 이구분해 관련 질환의 치료를 위한 제어 방출형 (controlled release) 귀 조성물 및 제제가 본원에 개시된다. 본원에서 기술된 제제는 외이도 환경으로의 활성제의 일정된, 지속된, 연장된, 또는 지연된 방출 속도를 제공하며, 따라서 이구 생성, 이구분해 및 이구분해 관련 질환의 치료에서 약물 노출의 임의의 변동성을 방지한다.

[0034] 또한 엄격한 멸균 요건으로 멸균되고 외이도에 투여하기에 적당한 귀 제제가 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 귀에 적합한 조성물은 발열물질 및/또는 미생물이 실질적으로 없다.

[0035] pH, 삼투압 물농도, 이온 균형, 멸균성, 내독소 및/또는 발열물질 레벨을 위한 특정 기준을 충족시키는 귀 제제가 본원에 제공된다. 본원에서 기술된 귀 조성물은 EAC의 미세 환경과 양립할 수 있고 인간에게 투여하기에 적당하다.

[0036] 비제한적인 예로, 귀에 투여하기 위한 약제를 제형화할 때 하기의 통상적으로 사용되는 용매의 사용이 제한, 감소 또는 제거되어야 한다: 알콜, 프로필렌 글리콜, 및 시클로헥산. 그러므로, 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 조성물 또는 제제는 알콜, 프로필렌 글리콜, 및 시클로헥산이 없거나 또는 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 조성물 또는 제제는 각각의 알콜, 프로필렌 글리콜, 및 시클로헥산을 약 50 ppm 미만 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 조성물 또는 제제는 각각의 알콜, 프로필렌 글리콜, 및 시클로헥산을 약 25 ppm 미만 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 조성물 또는 제제는 각각의 알콜, 프로필렌 글리콜, 및 시클로헥산을 약 20 ppm 미만 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 조성물 또는 제제는 각각의 알콜, 프로필렌 글리콜, 및 시클로헥산을 약 10 ppm 미만 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 조성물 또는 제제는 각각의 알콜, 프로필렌 글리콜, 및 시클로헥산을 약 5 ppm 미만 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 조성물 또는 제제는 각각의 알콜, 프로필렌 글리콜, 및 시클로헥산을 약 1 ppm 미만 포함한다.

[0037] 또한, 귀 조제는 귀독성이 있는 것으로 알려진 몇몇 잠재적으로 통상적인 오염물질을 특히 저농도로 필요로 한다. 다른 투약 형태는, 이들 화합물에 기인할 수 있는 오염을 제한하려고 시도하지만, 귀 조제가 요구하는 엄격한 예방 조치는 필요하지 않다. 예를 들어, 하기 오염물질은 귀 조제에서 없거나 또는 거의 없어야 한다: 비소, 납, 수은, 및 주석. 그러므로, 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 조성물 또는 제제는 비소, 납, 수은, 및 주석이 없거나 또는 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 조성물 또는 제제는 각각의 비소, 납, 수은, 및 주석을 약 50 ppm 미만 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 조성물 또는 제제는 각각의 비소, 납, 수은, 및 주석을 약 25 ppm 미만 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 조성물 또는 제제는 각각의 비소, 납, 수은, 및 주석을 약 20 ppm 미만 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 조성물 또는 제제는 각각의 비소, 납, 수은, 및 주석을 약 10 ppm 미만 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 조성물 또는 제제는 각각의 비소, 납, 수은, 및 주석을 약 5 ppm 미만 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 조성물 또는 제제는 각각의 비소, 납, 수은, 및 주석을 약 1 ppm 미만 포함한다.

[0038] 특정 정의

[0039] 본원에서 사용된 바와 같이, 단수형은 문맥상 명확하게 달리 지시하지 않는 한, 복수 지시 대상을 포함한다. 이 출원에서, 단수의 사용은 달리 구체적으로 언급하지 않는 한 복수를 포함한다. 본원에서 사용된 바의, "또는"의 사용은 달리 언급하지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 또한, 용어 "포함하는" 뿐만 아니라 다른 형태(예컨대 "포함한다" 및 "포함된")의 사용은 제한되지 않는다.

[0040] 본원에서 사용된 바와 같이, 범위 및 양은 특정 값 또는 범위를 "약"으로 표현 할 수 있다. 약은 또한 정확한 양을 포함한다. 그러므로 "약 40 mg"은 "약 40 mg" 및 또한 "40 mg"을 의미한다. 일반적으로, 용어 "약"은 실험 오차 내에 있을 것으로 예상되는 양을 포함한다.

[0041] 본원에서 사용된 바의 제제, 조성물 또는 성분에 관한 용어 "귀 허용가능한(auris-acceptable)"은 치료되는 대상의 EAC에 지속적인 해로운 효과가 없는 것을 포함한다. 본원에서 사용된 바의 "귀 약제학적으로 허용가능한(auris-pharmaceutically acceptable)"은 EAC와 관련하여 화합물의 생물학적 활성 또는 성질을 배제하지 않고, EAC에 대한 독성이 상대적으로 또는 감소된 물질, 예컨대 캐리어 또는 희석제를 의미한다, 즉, 물질은 바람직하

지 않은 생물학적 효과를 야기함이 없이 또는 그것이 함유된 조성물의 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호 작용함이 없이 개인에게 투여된다.

[0042] 본원에서 사용된 바와 같이, 특정 화합물 또는 약제학적 조성물의 투여에 의한 특정 귀 질환, 장애 또는 상태의 증상의 개선 또는 완화는 화합물 또는 조성물의 투여에 기인하거나 또는 관련된 영구적인 또는 일시적인 지속 또는 일과성에 상관없는 중증도의 감소, 발병 지연, 진행의 둔화 또는 지속 기간의 단축을 의미한다.

[0043] "혈장 농도"는 대상의 혈액의 혈장 성분 중 본원에서 제공된 화합물의 농도를 의미한다.

[0044] "캐리어 물질"은 귀 약제와 양립할 수 있으며, 귀 허용가능한 약제학적 제제의 방출 프로파일 성질이 있는 부형제이다. 이러한 캐리어 물질은 예컨대, 결합제, 현탁제, 분해제, 충전제, 계면활성제, 가용화제, 안정제, 활제, 습윤제, 희석제, 등을 포함한다. "귀에 약제학적으로 적합한 캐리어 물질(Auris-pharmaceutically compatible carrier materials)"은, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화 규소, 글리세로인산 칼슘, 락트산 칼슘, 말토덱스트린, 글리세린, 규산 마그네슘, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 카제이나트륨, 대두 레시틴, 타우로콜린산, 포스파티딜콜린, 염화나트륨, 인산삼칼슘, 인산이칼슘, 셀룰로오스 및 셀룰로오스 콘주게이트, 슈가 나트륨 스테아로일 락틸레이트, 카라기난, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 예비젤라틴화 전분, 등을 포함한다.

[0045] 용어 "희석제"는 EAC와 양립할 수 있으며 전달 전에 귀 약제를 희석하기 위하여 사용된 화학 화합물을 의미한다.

[0046] "분산제" 및/또는 "점도 조절제"는 액체 매질을 통해 귀 약제의 확산 및 균일성을 제어하는 물질이다. 확산 촉진제/분산제의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 친수성 중합체, 전해질, 트윈(Tween)[®] 60 또는 80, PEG, 폴리비닐피롤리돈(PVP; 플라스돈(Plasdone)[®]으로서 상업적으로 알려짐), 및 탄수화물계 분산제, 예를 들어, 히드록시프로필 셀룰로오스(예컨대, HPC, HPC-SL, 및 HPC-L), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(예컨대, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, 및 HPMC K100M), 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 스테아레이트(HPMCAS), 비결정성 셀룰로오스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 트리에탄올아민, 폴리비닐알콜(PVA), 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 에틸렌 옥사이드 및 포름알데히드와의 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 중합체(틸록사폴로서도 또한 알려져있음), 폴록사머(예컨대, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 3블록 공중합체); 및 폴록사민(예컨대, 폴록사민 908[®]로서도 또한 알려져 있는 테트로닉 908[®], 이것은 프로필렌 옥사이드 및 에틸렌 옥사이드를 에틸렌디아민에 순차적으로 첨가하여 유도된 4 관능성 블록 공중합체이다 (BASF Corporation, Parsippany, N.J.)), 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S-630), 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜은 약 300 내지 약 6000, 또는 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400의 분자량을 갖는다, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리소르베이트-80, 알긴산 나트륨, 검, 예컨대, 트라가칸트 검 및 아카시아 검, 구아검, 크산탄 검을 포함하는 크산탄, 슈가, 셀룰로오스 화합물, 예컨대, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리소르베이트-80, 알긴산 나트륨, 폴리에톡시화 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡시화 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈, 카보머, 폴리비닐알콜(PVA), 알기네이트, 키토산 및 이의 조합을 포함한다. 셀룰로오스 또는 트리에틸 셀룰로오스와 같은 가소제는 또한 분산제로서 사용된다. 본원에 개시된 귀 약제의 리포솜 분산액 및 자기 유화 분산액에 유용한 분산제는 디미리스토일 포스파티딜 콜린, 계란으로부터의 천연 포스파티딜 콜린, 계란으로부터의 천연 포스파티딜 글리세롤, 콜레스테롤 및 이소프로필 미리스테이트이다.

[0047] "약물 흡수" 또는 "흡수"는 단지 예로서 EAC인, 투여의 국소 부위로부터 귀 약제의 이동 과정을 의미한다. 본원에 사용된 바의 용어 "병용 투여" 등은 단일 환자에게 귀 약제의 투여를 포함하는 것을 의미하며, 귀 약제가 동일하거나 상이한 투여 경로 또는 동일하거나 상이한 시간으로 투여되는 치료 요법을 포함하도록 의도된다.

[0048] 본원에서 사용된 바의 용어 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 치료될 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화 시키는 것으로 예상되는 충분한 양의 귀 약제가 투여되는 것을 의미한다. 예를 들어, 본원에서 개시된 귀 약제의 투여 결과는 이구분해의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 경감이다. 예를 들어, 치료적 사용을 위한 "유효량"은 과도한 부작용 없이 질환 증상의 감소 또는 개선을 제공하기 위해 요구되는 본원에서 개시된 제제를 포함하는 귀 약제의 양이다. 용어 "치료학적 유효량"은 예를 들어, 예방적 유효량을 포함한다. 본원에 개시된 하나 이상의 귀 약제 조성물의 조절제의 "유효량"은 과도하게 유해한 부작용 없이 원하는 약리학

적 효과 또는 치료적 개선을 달성하기 위해 효과적인 양이다. 일부 실시 양태에서, "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 투여된 화합물의 대사의 변화, 대상의 연령, 체중, 일반적인 상태, 치료될 상태, 치료될 상태의 중증도, 및 처방하는 의사의 판단에 따라 변화될 수 있으므로 대상마다 달라질 수 있는 것으로 이해된다. 연장 방출 투약 형식에서 "유효량"은 약동학적 및 약력학적 고려를 근거로 한 즉시 방출형 투약 형식에서 "유효량"과 상이할 수 있음도 또한 이해된다.

- [0049] 용어 "증진(enhance)" 또는 "증진하는(enhancing)"은 귀 약제의 원하는 효과의 효능 또는 지속 시간의 증가 또는 연장, 또는 치료제의 투여로 인한 유해한 동반증상의 감소를 의미한다. 따라서, 본원에 개시된 귀 약제(예를 들어, 시르투인 조절제)의 효과를 증진시키는 것과 관련하여, 용어 "증진하는"은 효능 또는 지속 시간 중 어느 하나에서 본원에 개시된 귀 약제와 조합하여 사용된 다른 치료제의 효과를 증가 또는 연장시키는 능력을 의미한다. 본원에서 사용된 바의 "증진하는 유효량"은 원하는 시스템에서 표적 귀 구조의 또 다른 치료제 또는 귀 약제의 효과를 증진시키기에 충분한 귀 약제 또는 다른 치료제의 양을 의미한다. 환자에게 사용될 때, 이 사용에 효과적인 양은 질환, 장애 또는 상태의 중증도 및 경과, 이전의 치료, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응 및 치료 의사의 판단에 의존할 것이다.
- [0050] 용어 "억제하는(inhibiting)"은 치료를 필요로 하는 환자에서의 상태의 진전, 예를 들어, 또는 상태의 진행을 예방, 지연 또는 역전시키는 것을 포함한다.
- [0051] "균형 장애(Balance disorder)"는 대상이 불안정 감, 또는 운동 감각을 갖도록 유발하는 장애, 질병 또는 상태를 의미한다. 이 정의에는 어지럼증, 현기증, 평형장애 및 전실신(pre-syncope)이 포함된다. 균형 장애로 분류되는 질환은, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 청력 상실, 어지럼증, 현기증, 이명 및 유사한 상태를 포함한다.
- [0052] 용어 "키트" 및 "제조품"은 동의어로 사용된다.
- [0053] "약력학"은 EAC의 원하는 부위에 약물의 농도와 관련하여 관찰된 생물학적 반응을 결정하는 인자를 의미한다.
- [0054] "약동학"은 EAC의 원하는 부위에 약물의 적절한 농도의 달성 및 유지를 결정하는 인자를 의미한다.
- [0055] 예방적 적용에서, 본원에서 기술된 귀 약제를 함유하는 조성물은 특정 질환, 장애 또는 상태, 예를 들어, 이구 분해에 걸리기 쉽거나 또는 그렇지 않으면 위험이 있는 환자, 또는 단지 예로서, 청력 상실, 어지럼증, 현기증, 및 이명을 포함하는 이구분해의 특징으로 알려진 질환 또는 증상을 앓는 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방적 유효량 또는 용량"으로 정의된다. 이 용도에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 의존한다.
- [0056] 용어 "실질적으로 낮은 분해 산물"은 5 중량% 미만의 활성제가 활성제의 분해 산물임을 의미한다. 추가의 실시 양태에서, 용어는 3 중량% 미만의 활성제가 활성제의 분해 산물임을 의미한다. 여전히 추가의 실시양태에서, 용어는 2 중량% 미만의 활성제가 활성제의 분해 산물임을 의미한다. 추가의 실시양태에서, 용어는 1 중량% 미만의 활성제가 활성제의 분해 산물임을 의미한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 제제 내에 존재하는 임의의 개별 불순물(예를 들어, 금속 불순물, 활성제 및/또는 부형제 등의 분해 산물)은 활성제의 5 중량% 미만, 2 중량% 미만, 또는 1 중량% 미만이다. 제제는 저장 동안 침전물을 함유하지 않거나 또는 제조 및 저장 후에 색상이 변하지 않는다.
- [0057] 본원에서 사용된 "본질적으로 미세화된 분말 형태"는 단지 예로서, 활성제의 70 중량% 초과가 활성제의 미세화된 입자의 형태임을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 용어는 활성제의 80 중량% 초과가 활성제의 미세화된 입자의 형태임을 의미한다. 여전히 추가의 실시양태에서, 용어는 활성제의 90 중량% 초과가 활성제의 미세화된 입자의 형태임을 의미한다. 용어 "미세화된"은 본원에 기술된 바와 같은 입자의 크기를 의미하고, 이의 제조 공정에 의해 입자를 제한하지 않는다. 다시 말해, "미세화된" 입자는 크기 감소를 통해 얻어진 입자와 크기 감소 없이 얻어진 입자를 모두 커버 하여야한다.
- [0058] 평균 잔류 시간(MRT)은 투약 후 활성제의 분자가 귀 조직에 잔류하는 평균 시간이다.
- [0059] "프로드러그"는 생체 내에서 모 약물로 전환되는 귀 약제를 의미한다. 특정 실시양태에서, 프로드러그는 하나 이상의 단계 또는 방법에 의해 생물학적, 약제학적 또는 치료학적 활성 형태의 화합물로 효소적으로 대사된다. 프로드러그를 생성하기 위해, 약제학적 활성 화합물은 활성 화합물이 생체 내 투여시 재생될 수 있도록 개질된다. 한 실시양태에서, 프로드러그는 약물의 대사 안정성 또는 수송 특성을 변경시키거나, 부작용 또는 독성을 차단하거나, 또는 약물의 다른 특징 또는 성질을 변경시키도록 고안된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물은 일부 실시양태에서 적당한 프로드러그로 유도된다.

- [0060] "가용화제"는 본원에서 개시된 귀 약제의 용해도를 조력하거나 또는 증가시키는 귀 허용가능한 화합물 예컨대 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 나트륨 라우릴 술페이트, 나트륨 도큐세이트, 비타민 E TPGS, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-히드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 시클로텍스트린, 에탄올, n-부탄올, 이소프로필 알콜, 콜레스테롤, 담즙염, 폴리에틸렌 글리콜 200-600, 글리코푸롤, 트랜스큐톨, 프로필렌 글리콜, 및 디메틸 이소소르바이드 등을 의미한다.
- [0061] "안정제"는 EAC의 환경과 양립할 수 있는 화합물 예컨대 항산화제, 완충제, 산, 보존제 등을 의미한다. 안정제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 (1) 주사기 또는 유리병을 포함하는, 용기 또는 전달 시스템과 부형제의 양립성을 개선하거나, (2) 조성물의 성분의 안정성을 개선하거나, 또는 (3) 제제 안정성을 개선할 약제를 포함한다.
- [0062] 본원에서 사용된 바의 "정상 상태(steady state)"는 EAC에 투여된 약물의 양이 표적화된 구조 내에서 안정한 또는 일정한 수준의 약물 노출을 초래하는 1회 투약 간격 내에서 제거된 약물의 양과 같을 때이다.
- [0063] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상"은 인간 또는 비인간을 포함하는 동물, 바람직하게는 포유동물을 의미하는 것으로 사용된다. 용어 환자 및 대상은 서로 교환적으로 사용될 수 있다.
- [0064] "계면활성제"는 귀 허용가능한 화합물, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트, 나트륨 도큐세이트, 트윈 60 또는 80, 트리아세틴, 비타민 E TPGS, 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트, 폴락소머, 담즙염, 글리세릴 모노스테아레이트, 등을 의미한다. 일부 다른 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 식물성 오일, 예컨대, 폴리옥시에틸렌(60) 수소화 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예컨대, 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 물리적 안정성을 증진시키거나 또는 다른 목적을 위해 포함된다.
- [0065] 본원에서 사용된 바의 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 상태, 예를 들어 이구분해, 증상을 경감, 완화 또는 개선, 추가의 증상 방지, 증상의 근본적인 대사 원인을 개선 또는 방지, 질환 또는 상태의 억제, 예컨대, 질환 또는 상태의 발생 정지, 질환 또는 상태의 제거, 질환 또는 상태의 퇴행을 야기, 질환 또는 상태에 의해 야기된 상태의 제거, 또는 예방적 및/또는 치료학적으로 질환 또는 상태의 증상을 정지시키는 것을 포함한다.
- [0066] 이구
- [0067] 이구, 또는 귀지는 외이도(EAC) 전체에서 발견되는 납질 분비물이다. 일반적으로, 이구는 습식 및 건식의 두 표현형으로 층을 이룬다. 습식 표현형은 허니-브라운 내지 다크-브라운 외관을 가지며 고농도의 지질 및 색소 과립을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 습식 이구는 약 50% 지질을 함유한다. 그것은 아프리카 및 유럽 인구에서 주로 발견된다. 건식 표현형은 회색 내지 백색 플레이크상 외관을 가지며 저 농도의 지질 및 색소 과립을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 건식 이구는 약 20% 지질을 함유한다. 그것은 아시아 및 미국 원주민 인구에서 주로 발견된다. 또한, 이들 두 타입의 이구는 유전적으로 구별되며, 염색체 16번 상의 ATP 결합 카세트 C11(ABCC11) 유전자 내에서 단일 유전자 변화가 유형을 결정한다. 특히, 습식 표현형에 대한 대립 유전자는 ABCC11의 코딩 영역의 538에서 G를 함유하는 반면, 건식 표현형에 대하여는 538에서 A가 존재한다.
- [0068] 이구는 건조로부터 민감한 이도 내벽을 매끄럽게 하고, 세균, 진균, 곤충 및 외부 입자로부터 귀를 보호한다. 실제로, 몇몇 연구에서, 귀 감염의 발생이 이구의 부재와 일관되게 관련되어있을 때, 이구의 항미생물성이 입증되었다. 일부 실시양태에서, 이구는 세균 및 진균에 대한 항미생물성을 나타낸다. 예시적인 세균은, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenza*), 황색 포도상 구균(*Staphylococcus aureus*), 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*), 및 대장균(*Escherichia coli*)을 포함한다. 예시적인 진균은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 아스페르길루스 니제르(*Aspergillus niger*), 및 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)를 포함한다.
- [0069] 이구는 40가지 이상의 상이한 물질로 이루어진 혼합물이다. 이구의 주성분은 케라틴이며, 약 60 중량%를 포함한다. 추가 성분은 피지 및 이도샘으로부터의 분비물, 외이도(EAC) 내의 털로부터의 과립 분비물, 벗겨진 상피 세포, 포화 및 불포화 장쇄 지방산, 알콜, 스쿠알렌, 라노스테롤, 및 콜레스테롤을 포함한다. EAC는 귓바퀴(이개(auricle) 또는 머리쪽에 보이는 외부 귀의 육질 부분), 이도(외이도) 및 고막(erar drum)으로서도 또한 알려진 고막의 바깥쪽 부분(도 2)을 포함한다. 이구는 EAC 전체에서 발견된다.

- [0070] 피지샘 및 이도샘(또는 변형된 아포크린샘)은 EAC에 위치한 2개의 외분비샘이다. 피지샘은 피부에 위치한 외분비샘이다. 이들은 피부 및 털을 윤활하게 하고 방수시키기 위하여 사용되는, 점성 오일 또는 납질 분비물인 피지를 분비한다. 모공에 연결된 피지샘 및 독립적으로 존재하는 피지샘인 두가지 유형의 피지샘이 있다. 피지샘이 모공에 연결되었을 때, 침착된 피지는 모발 기저부로 분비되고 그 후 모발 축을 통해 피부 표면으로 운반된다.
- [0071] 피지샘은 선천 면역에 참여하고, 전- 및 항-염증 기능에 참여하는 것으로 알려져있다. 피지샘의 생성물인 피지는 항미생물성도 발휘하는 것으로 나타났다. 피지는 트리글리세라이드, 왁스 에스테르, 스쿠알렌, 콜레스테롤 에스테르, 콜레스테롤, 및 지방산 예컨대 사피엔산을 포함한다. 피지는 또한 시험관 내에서 광범위한 범위의 그람 양성균에 대하여 항균 활성을 나타내는 유리 지방산(FFA)도 또한 함유한다. 또한 지방산 예컨대 모노엔 지방산(예컨대 올레산 및 팔미톨레산)도 또한 항균 활성을 발휘하는 것으로 나타났다. 실제로, 팔미톨리에이트의 투여는 야생형 C57BL/6 및 돌연변이체 플레이크(flake) 마우스에서 세균 병변의 크기를 감소시키는 것으로 나타났다. 별개의 연구에서, 올레산 및 팔미톨레산은 황색 포도상구균(*S. aureus*) 및 화농 연쇄상구균(*S. pyogenes*)에 대하여 억제성을 나타내었다. 지방산 이외에, 피지샘도 또한 항미생물 펩티드(AMPs) 예컨대 hBD-1, hBD-2, 및 hBD-3를 포함하는 인간 β -데펜신류(hBDs), 및 LL-37, 카텔리시딘 항미생물 펩티드 18(hCAP-18)의 37-아미노산 길이의 C-말단 부위를 방출하며, 이것은 또한 이구 내에서 항미생물성에 기여한다.
- [0072] 이도샘 또는 병형된 아포크린 땀샘은 외이도 내에서 피하에 위치한 특수한 땀분비샘(sudoriferous glands)이다. 이도샘은 나선 관상샘(coiled tubular shaped glands)을 형성하는 세포의 내부 분비층 및 세포의 외부 근육상피층을 포함한다. 샘은 더 큰 관으로 배출되며, 그 후 관은 외이도에 있는 보호 모로 유출된다. 이도샘은 피지보다 비교적 점성이 적은 분비물을 분비한다.
- [0073] 비정상적인 이구는 생산 및 제거 메카니즘의 불균형이 있을 때 발생한다. 이구의 축적은 심각한 건강 합병증으로 불편감을 초래할 수 있다.
- [0074] 특정 실시양태에서, 이구의 생성을 조절하기 위한 조성물, 제제, 방법, 용도, 키트, 및 전달 장치가 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 이구의 생성을 증가시키기 위한 조성물, 제제, 방법, 용도, 키트, 및 전달 장치가 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 이구의 축적 또는 형성을 방지하기 위한 조성물, 제제, 방법, 용도, 키트, 및 전달 장치가 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 이구의 축적 또는 형성을 제거하기 위한 조성물, 제제, 방법, 용도, 키트, 및 전달 장치가 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 이구분해과 같은 이구 관련 질환 또는 상태를 치료하기 위한 조성물, 제제, 방법, 용도, 키트, 및 전달 장치가 본원에서 개시된다.
- [0075] **이구분해(Ceruminosis)**
- [0076] 이구분해 또는 이구 전색은 귀지가 EAC를 쉼개 모양으로 막을 때 및/또는 이어드럼 상에 전색될 때 발생한다. 이구분해는 10명의 어린이 중 약 1명, 20명의 성인 중 한 명, 및 노인 및 발달 지연 인구의 3분의 1 초과로 발생한다. 약 1,200만 명의 사람들이 미국에서 매년 의료 케어를 찾고 있다. 일부 실시양태에서, 이구의 전색은 EAC의 완전한 막힘이다. 일부 실시양태에서, 이구의 전색은 EAC의 부분적인 막힘이다.
- [0077] 이구분해의 발생은 EAC 내의, 정상 돌출 예컨대 혼합된 이구를 초래하는 보청기, 또는 면봉 또는 이구를 혼합하는 기타 귀 세정 장치의 사용에 의한 이구의 축적에 기인할 수 있다. 이구분해과 관련된 질환 또는 상태는 귀 가려움증, 이통, 이명, 현기증, 귀 충만감, 및 청력 상실을 포함한다.
- [0078] 이구분해를 위한 치료는 관주, 관주 이외의 수기 제거, 이구 연화를 위한 이구 가용화제, 또는 이의 조합을 포함한다. 관주는 귀 주사에 의한 물 또는 식염수의 사용을 포함한다. 관주 이외의 수기 제거는 큐렛, 프로브, 후크, 집게, 또는 흡입의 사용을 포함한다. 각질 가용화제는 수성, 유성 및 비-수성, 비-유성 기재 약제를 포함한다. 이구 가용화제는 수성, 유성, 및 비-수성, 비-유성 기재 약제를 포함한다. 예를 들어, 수성 이구 가용화제는 아세트산, CERUMENEX®(트리에탄올아민 폴리펩티드 올레에이트 축합물), COLACE®(도쿠세이트 나트륨), MOLCER®(도쿠세이트 나트륨), WAXSOL1®(도쿠세이트 나트륨, 2-펜옥시에탄올 내의 혼합 파라벤), XERUMENEX®(트리에탄올아민 폴리펩티드 올레에이트-축합물, 프로필렌 글리콜, 및 클로르부톨), 과산화수소, 중탄산 나트륨, 및 멸균 식염수를 포함한다. 유성 이구 가용화제는 아몬드 오일, 아라키스 오일, 올리브 오일, 미네랄 오일/유동 페트롤라툼 조합, CLEANEARS®(미네랄 오일, 스쿠알렌 및 스피어민트 오일의 조성물), CERUMOL®(아라키스 오일, 테레빈 오일, 클로르부톨, 및 파라디클로로벤젠의 조합), CIOCTYL-MEDO®(디옥틸 나트륨 술포숙시네이트, 옥수수 오일), 및 EAREX®(아르치스(archis) 오일, 아몬드 오일, 및 정류된 캠퍼 오일)을 포함한다. 비수성, 비유성 이구 가용화제는 AUDAX®(콜린 살리실레이트, 글리세린), DEBROX®(카르바미드 퍼옥시드), AURO®

(카르바미드 퍼옥시드 및 무수 글리세린의 조성물) 및 EXTEROL®(카르바미드 퍼옥시드 및 무수 글리세롤)을 포함한다.

[0079] 때때로, 이구분해의 치료는 중대한 합병증을 초래한다. 예를 들어, 합병증 예컨대 고막 천공, 이도 열상, 귀의 감염, 또는 청력 상실은 1000 귀 관주에서 약 1%의 비율로 발생한다. 추가의 합병증은 외이도염, 통증, 어지럼증 및 실신 또는 기절을 포함한다. 본 발명은 이구 제거와 관련된 합병증을 감소 또는 개선하는 귀 조성물 및 치료 방법에 대한 필요성을 인식한다.

[0080] 특정 실시양태에서, 상당한 양의 귀 약제 및 귀 허용가능한 수성 겔을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개인에게 투여하는 것을 포함하는 이구분해를 치료하기 위한 조성물, 제제, 방법, 용도, 키트, 및 전달 장치가 본원에서 개시된다. 또한, 특정 실시양태에서, 상당한 양의 귀 약제 및 귀 허용가능한 수성 겔을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개인에게 투여하는 것을 포함하는 이구분해 관련 질환 또는 상태의 치료를 위한 조성물, 제제, 방법, 용도, 키트, 및 전달 장치가 본원에서 개시된다.

[0081] *이구분해 관련 질환 또는 상태*

[0082] 이구분해와 관련된 질환 또는 상태는 귀 가려움증, 외이도염, 이통, 이명, 현기증, 귀 충만감, 및 청력 상실을 포함한다. 이구의 생성을 조절하고 이에 의해 본원에서 기술된 질환 또는 상태를 경감하는 조성물 및 방법이 본원에서 개시된다.

[0083] *귀 가려움증(Ear Pruritus)*

[0084] 귀 가려움증, 또는 가려운 이도는 환부를 긁고자 하는 욕구 또는 반사를 야기하는 간지럼 또는 자극이다. 일부 경우, 발적, 종창, 동통 및 플레이킹은 환부에서 전개될 수 있다. 귀 가려움증은 다양한 약제에 의해 야기된다. 일부 실시양태에서, 귀 가려움증은 귀 내의 일차 미생물 감염 또는 그 후 이도로 퍼진 신체로부터의 이차 감염으로 인하여 발생한다. 일부 실시양태에서, 습진 또는 건선과 같은 피부 상태는 이도 내의 피부 자극을 유발한다. 또한, 외부 자극물 예컨대 헤어스프레이, 샴푸, 샴푸젤, 또는 알레르겐 예컨대 먼지, 애완동물, 및 꽃가루는 귀 가려움증을 유발할 수 있다. 일부 실시양태에서, 귀 가려움증은 외이도염과 같은 더 심각한 합병증에 대한 조기 증상으로서 작용한다.

[0085] *외이도염(Otitis Externa)*

[0086] 외이도염은 외이도의 염증이다. 이것은 이통(귀 통증 또는 불쾌감) 및 이루(외이도 내에 또는 외이도로부터 나오는 분비물)를 수반한다. 또한, 염증이 외이도를 폐쇄하기에 충분한 종창을 유도한다면, 이충만감 및 청력 상실도 또한 발생할 수 있다. 외이도염은 만성 외이도염 및 급성 외이도염(AOE)의 두 타입으로 분류된다. AOE는 주로 세균 또는 진균 감염으로 인한 것이다. 그러나 이것은 또한 비감염성 전신 또는 국소 피부 처리 예컨대 아토피 피부염, 건선, 지루 피부염, 여드름, 및 홍반 루프스와 관련될 수 있다. 일부 실시양태에서, 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*) 및 황색 포도상 구균(*Staphylococcus aureus*)은 감염의 주요 세균 원인으로 공지되어 있고 한편 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*) 및 아스페르길루스(*Aspergillus*) 속은 진균 대조물이다. 일반적으로 건조제 및/또는 항생제를 함유하는 국소 용액은 경증의 경우에 처방된다. 그러나 심한 경우에는 코데인 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)와 같은 전신 진통제가 필요할 수 있다.

[0087] *이통(Otalgia)*

[0088] 귀앓이(earache) 또는 귀 통증(ear pain)으로도 알려진 이통은 일차 이통 및 연관 이통의 두 타입으로 분류된다. 일차 이통은 귀 내부로부터 유래하는 귀 통증이다. 연관 이통은 귀 외부로부터 유래하는 귀 통증이다. 연관 이통의 병인은 복잡할 수 있지만, 몇 가지 공지된 주범은 치아 질환, 부비동염, 목 장애, 편도선염, 인두염과 미주 및 혀인두신경으로부터의 감각 기관을 포함한다. 일부 경우, 연관 이통은 두경부 악성 종양과 관련된다.

[0089] *귀 충만감(Ear Fullness)*

[0090] 귀 충만감 또는 이 충만감(aural fullness)은 귀가 막히거나, 채워지거나, 혼잡해지는 느낌으로 기술된다. 이통과 유사하게, 귀 충만감의 병인은 다수의 근본적인 원인과 함께 다양하다. 일반적으로, 귀 충만감은 또한 이명, 이통, 및 청각 장애를 수반할 수 있다.

[0091] *청력 상실(Hearing Loss)*

[0092] 청력 상실은 부분 또는 전체적인 청각 장애이다. 청력 상실은 전도성 청력 상실, 감각 신경성 청력 상실, 및 혼

청력 상실의 세 타입으로 분류될 수 있다. 전도성 청력 상실은 소리가 외이도를 통해 고막 또는 이어드럼으로 효율적으로 전도되지 않을 때 발생한다. 일부 실시양태에서, 전도성 청력 상실은 소리 레벨의 감소 또는 희미한 소리를 듣는 능력의 감소를 포함한다. 치료는 교정 의학 또는 수술 절차를 포함한다. 감각 신경성 청각 손실은 달팽이관(내이)에 손상이 있거나 또는 달팽이관에서 뇌로 가는 신경 경로에 손상이 있을 때 발생한다. 이러한 타입의 청력 상실은 일반적으로 영구적 청력 상실을 초래한다. 혼성 청력 상실은 전도성 청력 상실 및 감각 신경성 청력 상실의 조합으로 손상은 외이 및 내이 부위 양쪽을 따라 발생한다.

[0093] 청력 상실의 정도 또는 중증도는 정상, 경미, 경증, 중등도, 중등도의 중증, 중증 내지 최중증 범위의 7그룹으로 분류된다. 또한, 청력 상실은 빈도를 근거로 계층화될 수 있다. 예를 들어, 고음에서만 영향을 주는 청력 상실은 고주파 청력 상실이라고 불리는 반면, 저음에서 영향을 주는 청력 상실은 저주파 청력 상실이라고 불리운다. 일부 경우에, 청력 상실은 고주파수 및 저주파수 모두에 영향을 준다.

[0094] 청력 상실은 종종 추가적인 원인 및 증상 예컨대 이구분해, 외이도염, 이통, 이명 및 현기증을 수반한다. 일부 실시양태에서, 이구분해는 40-45 dB로 청력을 감소시킬 수 있음이 밝혀졌다. 이러한 손상, 특히 노년 인구에서 이러한 손상은 소통 및 심지어 신체적 부동성을 유발할 수 있다.

[0095] *이명(Tinnitus)*

[0096] 이명은 임의의 외부 자극의 부재시에 소리의 인식으로 정의된다. 이것은 한쪽 귀 또는 양쪽 귀에서 연속적으로 또는 산발적으로 발생할 수 있으며, 가장 종종 울림 소리로서 기술된다. 이것은 다른 질환에 대한 진단증상으로 가장 자주 사용된다. 이명에는 두가지 타입이 있다: 객관적 및 주관적. 전자는 모든 사람이 들을 수 있는 신체에서 생성된 소리이다. 후자는 병든 개인에게만 들을 수 있다. 연구에 따르면 5000만 명이 넘는 미국인이 이명의 일부 형태를 경험하는 것으로 추정한다. 5000만 명 중 약 1200만 명이 중증 이명을 경험한다.

[0097] 이명에 대한 여러 치료법이 있다. IV로 투여되는 리도카인은 환자의 약 60-80 %에서 이명과 관련된 소음을 감소시키거나 제거한다. 노르트립틸린, 설트랄린 및 파록세틴과 같은 선택적 신경전달 물질 재흡수 억제제는 또한 이명에 대한 효능을 입증하였다. 벤조디아제핀도 또한 이명을 치료하기 위해 처방된다.

[0098] *현기증(Vertigo)*

[0099] 현기증은 신체가 정지되어있는 동안 회전 또는 흔들리는 느낌으로 기술된다. 현기증에는 두 타입이 있다. 주관적인 현기증은 신체의 움직임에 대한 잘못된 감각이다. 객관적인 현기증은 사람의 주변이 움직이고 있다는 지각이다. 구역, 구토, 및 균형 유지의 어려움이 종종 수반된다. 일부 실시양태에서, 외이도염은 현기증을 유발할 수 있다.

[0100] **약제학적 제제**

[0101] 이구의 생성을 조절하는 조성물 또는 제제가 본원에서 제공된다. 본원에서 개시된 외분비샘의 기능 또는 활성을 조절하는 조성물 또는 제제가 또한 본원에서 제공된다. 또한 이구분해를 개선 또는 감소시키는 조성물 또는 제제가 본원에서 제공된다. 게다가, 귀 가려움증, 외이도염, 이통, 이명, 현기증, 귀 충만감, 및 청력 상실을 포함하는 이구분해 관련 장애를 개선 또는 감소시키는 조성물 또는 제제가 본원에서 제공된다.

[0102] 이구, 이구분해 및 이구분해 관련 장애는 본원에서 개시된 약제학적 제제에 반응하는 원인 및 증상을 나타낸다. 본원에서 개시되지 않았지만 이구 및 이구분해 관련 장애의 개선 또는 근절을 위해 유용한 귀 약제가 제시된 실시양태의 범위 내에서 명시적으로 포함되고 의도된다.

[0103] 일부 실시양태에서, 귀 약제는 콜린 에스테르 또는 카르바메이트, 식물 알칼로이드, 가역성 콜린에스테라아제 억제제, 아세틸콜린 방출 촉진제, 항아드레날린제, 교감 신경 흥분제, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 귀 약제는 콜린 에스테르 또는 카르바메이트, 식물 알칼로이드, 가역성 콜린에스테라아제 억제제, 아세틸콜린 방출 촉진제, 항아드레날린제, 교감 신경 흥분제, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 귀 약제는 콜린 에스테르 또는 카르바메이트이며 바람직하게는 아세틸콜린 또는 카르바콜이다. 일부 실시양태에서, 귀 약제는 식물 알칼로이드이며, 바람직하게는 필로카르핀이다. 일부 실시양태에서, 귀 약제는 가역성 콜린에스테라아제 억제제이며, 바람직하게는 네오스티그민 또는 피소스티그민이다. 일부 실시양태에서, 귀 약제는 아세틸콜린 방출 촉진제이며, 바람직하게는 드로페리돌, 레스페리돈, 또는 트라조돈이다. 일부 실시양태에서, 귀 약제는 항아드레날린제이며, 바람직하게는 클로니딘, 프로프라놀롤, 아테놀롤, 또는 프라조신이다. 일부 실시양태에서, 귀 약제는 교감 신경 흥분제이며, 바람직하게는 노르에피네프린, 또는 도파민이다.

[0104] 일부 실시양태에서, 예컨대 간 처리 후 형성된 독성 대사 산물, 특정 기관, 조직 또는 시스템에서의 약물의 독

성으로 인하여, 효능을 달성하기 위해 필요한 높은 레벨로 인하여, 전신 경로를 통해 방출될 수 없기 때문에 또는 불량한 pK 특성으로 인하여, 다른 기관계에서 전신 또는 국소 적용 동안 독성, 유해 또는 효과가 없는 것으로 이미 입증된 약제학적 제제는 본원의 일부 실시양태에서 유용하다. 따라서, 제한되거나 또는 전신이 아닌 방출, 전신 독성, 불량한 pK 특성 또는 이의 조합을 갖는 약제학적 제제는 본원에서 개시된 실시 양태의 범위 내에서 고려된다.

[0105] 본원에서 개시된 귀 약제를 포함하는 제제는 치료가 필요한 귀 구조를 임의로 직접 표적화한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 제제를 포함하는 귀 약제의 적용은 외이도, 고막의 외측 표면 또는 이의 조합에 적용된다. 이러한 실시양태는 또한 임의로 약물 전달 장치를 포함하며, 이 약물 전달 장치는 주사기 및/또는 니들, 펌프, 점적기, 원 위치 형성 하이드로 겔 물질, 또는 이의 임의의 조합의 사용을 통해 개시된 제제를 전달한다.

[0106] 임의로, 제어 방출형 귀 제제는 특정 치료제 또는 부형제, 희석제 또는 캐리어의 사용으로 인해 발생할 수 있는 잠재적인 독성 효과를 상쇄시키기 위하여 귀보호제, 예컨대 항산화제, 알파 리포산, 칼리쿰, 포스포마이신 또는 철 킬레이터를 포함한다.

EAC 보호제

[0108] *외분비샘 분비제(Exocrine Gland Secreted Agents)*

[0109] 외분비샘 분비물 및 외분비샘 분비제는 본원에 개시된 제제와 함께 사용하기 위한 것으로 고려된다. 따라서, 일부 실시양태는 천연 이구 조성물을 모방 및/또는 항균 특성을 발휘하는 분비제의 사용을 포함한다.

[0110] 외분비샘은 세가지 범주, 온분비샘(holocrine glands), 부분분비(또는 에크린)샘, 및 아포크린샘으로 분류된다. 온분비샘은 각각의 세포의 세포질에 이들의 분비물을 축적하고 전체 세포를 도관으로 방출한다. 피지샘은 온분비샘의 한 예이다. 아포크린샘은 땀샘으로, 예를 들어 이도샘이 있다.

[0111] 피지는 피지샘으로부터 분비되는 생성물이다. 일부 실시양태에서, 피지는 트리글리세라이드, 왁스 에스테르, 스쿠알렌, 콜레스테롤 에스테르, 콜레스테롤, 및 지방산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 피지는 스쿠알렌, 라노스테롤 및 콜레스테롤을 포함한다. 피지의 부분으로서 분비된 스쿠알렌은 라노스테롤 및 콜레스테롤을 포함하는 모든 동물 스테로이드에 대한 전구체 역할을 한다. 스쿠알렌은 콜레스테롤 및 기타 이소프레노이드의 생산을 담당하는 메발로네이트 경로를 통해 생성된다. HMG-CoA(또는 3-히드록시-3-메틸글루타릴-코엔자임 A) 환원 효소는 메발로네이트 경로의 속도 조절 효소이다.

[0112] 일부 실시양태에서, 외분비샘 분비제는 하나 이상의 트리글리세라이드, 왁스 에스테르, 스쿠알렌, 콜레스테롤 에스테르, 콜레스테롤, 및 지방산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 외분비샘 분비제는 하나 이상의 스쿠알렌, 라노스테롤 및 콜레스테롤을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이구 성분은 외분비샘 분비제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이구는 하나 이상의 트리글리세라이드, 왁스 에스테르, 스쿠알렌, 콜레스테롤 에스테르, 콜레스테롤, 및 지방산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이구는 하나 이상의 스쿠알렌, 라노스테롤 및 콜레스테롤을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 조성물은 추가의 활성제를 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가의 활성제는 하나 이상의 트리글리세라이드, 왁스 에스테르, 스쿠알렌, 콜레스테롤 에스테르, 콜레스테롤, 및 지방산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가의 활성제는 하나 이상의 스쿠알렌, 라노스테롤 및 콜레스테롤을 포함한다. 일부 실시양태에서, 귀 조성물은 하나 이상의 트리글리세라이드, 왁스 에스테르, 스쿠알렌, 콜레스테롤 에스테르, 콜레스테롤, 및 지방산을 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 귀 조성물은 하나 이상의 스쿠알렌, 라노스테롤 및 콜레스테롤을 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 귀 조성물은 스쿠알렌, 라노스테롤 및 콜레스테롤을 더 포함한다.

[0113] 일부 실시양태에서, 스쿠알렌의 중량 백분율은 약 1% 내지 약 20%이다. 일부 실시양태에서, 스쿠알렌의 중량 백분율은 약 2% 내지 약 15%이다. 일부 실시양태에서, 스쿠알렌의 중량 백분율은 약 3% 내지 약 10%이다. 일부 실시양태에서, 스쿠알렌의 중량 백분율은 약 5% 내지 약 8%이다. 일부 실시양태에서, 스쿠알렌의 중량 백분율은 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 또는 약 20%이다.

[0114] 일부 실시양태에서, 라노스테롤의 중량 백분율은 약 1% 내지 약 20%이다. 일부 실시양태에서, 라노스테롤의 중량 백분율은 약 2% 내지 약 15%이다. 일부 실시양태에서, 라노스테롤의 중량 백분율은 약 3% 내지 약 10%이다. 일부 실시양태에서, 라노스테롤의 중량 백분율은 약 5% 내지 약 8%이다. 일부 실시양태에서, 라노스테롤의 중량 백분율은 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%,

약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 또는 약 20%이다.

[0115] 일부 실시양태에서, 콜레스테롤의 중량 백분율은 약 1% 내지 약 20%이다. 일부 실시양태에서, 콜레스테롤의 중량 백분율은 약 2% 내지 약 15%이다. 일부 실시양태에서, 콜레스테롤의 중량 백분율은 약 3% 내지 약 10%이다. 일부 실시양태에서, 콜레스테롤의 중량 백분율은 약 5% 내지 약 8%이다. 일부 실시양태에서, 콜레스테롤의 중량 백분율은 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 또는 약 20%이다.

[0116] **항미생물제(Antimicrobial Agents)**

[0117] 일부 실시양태에서, 이구는 항미생물 특성을 발휘하는 약제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이들 약제는 지질, 단백질, 및 항미생물 펩티드(AMPs)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 지질은 지방산, 콜레스테롤, 왁스, 스테롤, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 트리글리세라이드, 및 인지질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 지방산은 유리 지방산(FFAs) 및 불포화 지방산 에컨대 올레산 및 팔미톨레산을 포함한다. 일부 실시양태에서, AMPs는 hBD-1, hBD-2, hBD-3, 및 LL-37을 포함한다.

[0118] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 조성물은 항미생물제를 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 항미생물제는 하나 이상의 FFAs, 올레산, 팔미톨레산, 및 AMPs를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항미생물제는 하나 이상의 FFAs, 올레산, 팔미톨레산, hBD-1, hBD-2, hBD-3, 및 LL-37을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 조성물은 하나 이상의 FFAs, 올레산, 팔미톨레산, 및 AMPs를 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 조성물은 하나 이상의 FFAs, 올레산, 팔미톨레산, hBD-1, hBD-2, hBD-3, 및 LL-37을 더 포함한다.

[0119] 일부 실시양태에서, 항미생물제의 중량 백분율은 약 1% 내지 약 20%이다. 일부 실시양태에서, 항미생물제의 중량 백분율은 약 2% 내지 약 15%이다. 일부 실시양태에서, 항미생물제의 중량 백분율은 약 3% 내지 약 10%이다. 일부 실시양태에서, 항미생물제의 중량 백분율은 약 5% 내지 약 8%이다. 일부 실시양태에서, 항미생물제의 중량 백분율은 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 또는 약 20%이다.

[0120] **병용 요법(Combination Therapy)**

[0121] **코르티코스테로이드**

[0122] 본원에 개시된 귀 제제와 조합하여 사용하기 위해 고려되는 것은 자가 면역 질환 및/또는 염증성 장애의 결과로서 효과 또는 증상을 감소 또는 개선시키는 코르티코스테로이드 약제이다. 이러한 스테로이드는 프레드니솔론, 텍사메타손, 베클로메타손, 21-아세톡시프레그네놀론, 알클로메타손, 알게스톤, 암시노나이드, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소니드, 클로로프레드니손, 클로베타솔, 클로베타손, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코르티코스테론, 코르티손, 코르티바졸, 데플라자코르트, 데소나이드, 데스옥시메타손, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이 트, 디폴로라손, 디플루코르톨론, 디플루프레드네이트, 에녹솔론, 플루아자코르트, 플루클로로나이드, 플루메타손, 플루니솔리드, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노나이드, 플루코르틴 부틸, 플루오코르톨론, 플루오로메 톨론, 플루페톨론 아세테이트, 플루프레드니덴 아세테이트, 플루프레드니솔론, 플루란드레놀리드, 플루티카손 프로피오네이트, 포르모코르탈, 할시노나이드, 할로베타솔 프로피오네이트, 할로메타손, 할로프레돈 아세테이트, 히드로코르타메이트, 히드로코르티손, 로테프레드놀 에타보네이트, 마지프레돈, 메드리손, 메프레 드니손, 메틸프레드니솔론, 모메타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드니카르베이트, 프레드니솔론, 프레드니솔 론 25-디에틸아미노-아세테이트, 프레드니솔론 인산나트륨, 프레드니손, 프레드니발, 프레드닐리덴, 리벡솔론, 텍소코르톨, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토나이드, 트리암시놀론 베네토나이드, 트리암시놀론 헥사아세토 나이드 및 이의 조합을 포함한다.

[0123] **항구토제/중추신경계 약제**

[0124] 항구토제는 본원에서 개시된 귀 약제 제제와 임의로 조합하여 사용된다. 항구토제는 항정신병제, 바르비투레이 트, 벤조디아제핀 및 페노티아진을 비롯한 항히스타민제 및 중추 신경계를 포함한다. 기타 항구토제는 도라세트 론, 그라니세트론, 온단세트론, 트로피세트론, 팔로노세트론, 및 이의 조합을 포함하는 세로토닌 수용체 길항제; 돔페리돈, 프로페리돌, 할로페리돌, 클로르프로마진, 프로메타진, 프로클로르페라진 및 이의 조합을 포 함하는 도파민 길항제; 스코폴라민을 포함한 항콜린작용제; 및 텍사메타손을 포함하는 스테로이드; 트리메토헤 나민, 에메트룰, 프로포폴, 무시물, 및 이의 조합을 포함한다.

[0125] 임의로, 중추신경계 약제 및 바르비투레이트는 귀 장애를 수반하는 구역 및 구토 증상의 치료에 유용하다. 사용

될 때, 적절한 바르비투레이트 및/또는 중추신경계 약제가 귀 독성을 비롯한 가능한 부작용 없이 특정 증상을 경감 또는 개선하기 위해 선택된다. 더욱이, 전술한 바와 같이, EAC에 대한 약물의 표적화는 이들 약물의 전신 투여에 의해 야기되는 가능한 부작용 및 독성을 감소시킨다. 중추신경계 억제제로 작용하는 바르비투레이트는 알로바르비탈, 알페날, 아모바르비탈, 아프로바르비탈, 바르넥사클론, 바르비탈, 브랄로바르비탈, 부타바르비탈, 부탈비탈, 부탈릴로날, 부토바르비탈, 코르발롤, 크로틸바르비탈, 시클로바르비탈, 시클로팔, 에탈로바르비탈, 페바르바메이트, 헵타바르비탈, 헥세탈, 헥소바르비탈, 메타르비탈, 메토헥시탈, 메틸페노바르비탈, 나르코바르비탈, 네알바르비탈, 펜토바르비탈, 페노바르비탈, 프리미돈, 프로바르비탈, 프로팔릴로날, 프록시바르비탈, 레포살, 세코바르비탈, 시그모달, 나트륨 티오펜탈, 탈부탈, 티알바르비탈, 티아밀랄, 티오바르비탈, 티오부타바르비탈, 투이날, 발로판, 빈바르비탈, 비닐비탈, 및 이의 조합을 포함한다.

[0126] 본원에서 개시된 귀 약제 제제와 임의로 조합하여 사용되는 기타 중추 신경계 약제는 벤조디아제핀 또는 페노티아진을 포함한다. 유용한 벤조디아제핀은, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 디아제팜, 로라제팜, 옥사제팜, 프라제팜, 알프라졸람, 브로마제팜, 클로르디아제폭시드, 클로나제팜, 클로라제페이트, 브로티졸람, 에스타졸람, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 로프라졸람, 로르메타제팜, 미다졸람, 니메타제팜, 니트라제팜, 테르나제팜, 트리아졸람, 및 이의 조합을 포함한다. 페노티아진의 예는 프로클로르페라진, 클로르프로마진, 프로마진, 트리플루프로마진, 레보프로마진, 메토티메프라마진, 메소리다진, 티로리다진, 플루페나진, 페르페나진, 플루펜티솔, 트리플루오로페라진, 및 이의 조합을 포함한다.

[0127] 항히스타민제, 또는 히스타민 길항제는 히스타민의 방출 또는 작용을 억제하는 작용을 한다. H1 수용체를 표적으로 하는 항히스타민제는 귀 장애와 관련된 구역 및 구토 증상 증상의 경감 또는 감소에 유용합니다. 이러한 항히스타민제는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 메클리진, 디펜히드라민, 로라타딘 및 쿠테티아핀을 포함한다. 기타 항히스타민제는 메피라민, 피페록산, 안타졸린, 카르비녹사민, 독실아민, 클레마스틴, 디멘히드리네이트, 페니라민, 클로르페나민, 클로르페니라민, 텍스클로르페니라민, 브롬페니라민, 트리프롤리딘, 사이클리진, 클로르사이클리진, 하이드록시진, 프로메타진, 알리마마진, 트리메프라진, 시프로헵타딘, 아자타딘, 케토티펜, 옥사토미드 및 이의 조합을 포함한다.

[0128] **활성제의 농도**

[0129] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 조성물의 중량으로, 활성 성분, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 약 0.01% 내지 약 90%, 약 0.01% 내지 약 80%, 약 0.1% 내지 약 70%, 약 0.1% 내지 약 60%, 약 0.1% 내지 약 50%, 약 0.1% 내지 약 40%, 약 0.1% 내지 약 30%, 약 0.1% 내지 약 20%, 약 0.1% 내지 약 10%, 또는 약 0.1% 내지 약 5%로 활성 약제학적 성분의 농도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 조성물의 중량으로, 활성 성분, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 약 1% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 40%, 또는 약 10% 내지 약 30%로 활성 약제학적 약제의 농도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 70 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 60 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 50 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 40 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 30 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 25 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 20 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 19 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 18 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 17 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 16 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 15 중량% of 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 14 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약

13 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 12 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 11 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 10 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 9 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 8 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 7 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 6 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 5 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 4 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 3 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 2.5 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 2 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 1.5 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 1 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 0.5 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 중량으로 약 0.1 중량%의 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 제제의 부피로 활성제, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염을 약 0.1 내지 약 70 mg/mL, 약 0.5 mg/mL 내지 약 70 mg/mL, 약 0.5 mg/mL 내지 약 50 mg/mL, 약 0.5 mg/mL 내지 약 20 mg/mL, 약 1 mg 내지 약 70 mg/mL, 약 1 mg 내지 약 50 mg/mL, 약 1 mg/mL 및 약 20 mg/mL, 약 1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 또는 약 1 mg/mL 내지 약 5 mg/mL로 활성 약제학적 성분, 또는 약제학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이의 염의 농도를 갖는다.

[0130] 일반적인 멸균 방법

[0131] 본원에서 개시된 이구의 생성을 조절하는, 및/또는 외분비샘의 기능 또는 활성을 조절하는 귀 조성물이 본원에서 제공된다. 또한 이구분해 및 이구분해 관련 장애를 개선 또는 감소시키는 귀 조성물이 본원에서 제공된다. 또한 본원에서 개시된 귀 조성물의 투여를 포함하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 멸균된다. 인간에게 사용하기 위한 본원에서 개시된 약제학적 조성물의 멸균 수단 및 방법이 본원에서 개시된 실시양태에 포함된다. 목표는 감염 원인 미생물이 비교적 없는 안전한 약제학적 제품을 제공하는 것이다. 미국 식품 의약국(U.S. Food and Drug Administration)은 <http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fn1.htm>에서 다운로드할 수 있는 출판물 "Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing"에서 규제 지침을 제공하였으며, 이것은 본원에서 그 전체가 참고로 통합된다.

[0132] 본원에서 사용된 바의, 멸균은 제품 또는 포장에 존재하는 미생물을 파괴 또는 제거하기 위해 사용되는 공정을 의미한다. 대상물 및 조성물의 멸균에 이용할 수 있는 임의의 적당한 방법이 사용된다. 미생물의 불활화를 위한 가능한 방법은, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 극한의 열, 치명적인 화학 물질 또는 감마 방사선의 적용을 포함한다. 일부 실시양태는 제제를 열 멸균, 화학 멸균, 방사선 멸균 또는 여과 멸균으로부터 선택된 멸균 방법으로 처리하는 것을 포함하는 귀 치료 제제의 제조 방법이다. 사용되는 방법은 멸균될 장치 또는 조성물의 속성에 크게 의존한다. 여러 가지 멸균 방법에 대한 자세한 설명은 문헌 『Chapter 40 of Remington: The Science and Practice of Pharmacy published by Lippincott, Williams & Wilkins』에 제공되며, 이 주제와 관련하여 참고로 통합된다.

[0133] 열에 의한 멸균(*Sterilization by Heat*)

[0134] 극한 열의 적용에 의한 멸균을 위해 많은 방법이 이용 가능하다. 한 방법은 포화 증기 오토클레이브의 사용을

통해서이다. 이 방법에서는 121℃ 이상의 온도에서 포화 증기를 멸균될 대상물과 접촉시키도록 허용한다. 열의 전달은 멸균될 대상물의 경우, 미생물에 직접적으로 또는 멸균될 수용액의 벌크를 가열함으로써 미생물에 간접적으로 전달된다. 이 방법은 멸균 과정에서 가요성, 안전성 및 경제성을 허용하므로 광범위하게 시행된다.

[0135] 건식 가열 멸균은 고온에서 미생물을 사멸시키고 발열 물질 제거를 수행하기 위해 사용되는 방법이다. 이 공정은 멸균 공정을 위해 적어도 130-180℃의 온도로, 및 발열 물질 제거 공정을 위해 적어도 230-250℃의 온도로 HEPA-여과된 미생물 없는 공기를 가열하기에 적당한 장치에서 발생한다. 농축 또는 분말 제제를 재구성하기 위한 물도 또한 오토클레이브에 의해 멸균된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 건식 가열에 의해, 예컨대, 130-140℃의 내부 분말 온도에서 약 7-11 시간 동안, 또는 150-180℃의 내부 온도에서 1-2 시간 동안 가열함에 의해 살균되는 미세화된 귀 약제(예컨대, 미세화된 리노피르딘 분말)를 포함한다.

[0136] 화학 멸균(Chemical Sterilization)

[0137] 화학 멸균 방법은 열 멸균의 극한을 건디지 못하는 제품의 대안이다. 이 방법에서, 산화에틸렌, 이산화 염소, 포름 알데히드 또는 오존과 같은 살균 특성을 갖는 다양한 기체 및 증기가 항 세포 사멸제로서 사용된다. 예를 들어, 에틸렌옥시드의 살균 활성은 반응성 알킬화제로서 작용하는 그의 능력으로부터 발생한다. 따라서, 멸균 공정은 에틸렌옥시드 증기가 멸균될 제품과 직접 접촉하도록 만들 것이 요구된다.

[0138] 방사선 멸균(Radiation Sterilization)

[0139] 방사선 멸균의 하나의 이점은 열 분해 또는 다른 손상 없이 많은 타입의 제품을 멸균하는 능력이다. 통상적으로 사용되는 방사선은 베타 방사선 또는 ⁶⁰Co원으로부터의 감마 방사선이다. 감마 방사선의 침투 능력은 용액, 조성물 및 이중 혼합물을 비롯한 많은 제품 타입의 멸균에 사용할 수 있도록 한다. 조사의 살균 효과는 감마 방사선과 생물학적 거대 분자의 상호 작용으로부터 발생한다. 이 상호 작용은 하전된 종과 자유 라디칼을 생성한다. 제배열 및 가교 결합 공정과 같은 후속 화학 반응은 이들 생물학적 거대 분자에 대한 정상적인 기능의 상실을 초래한다. 본원에서 기술된 제제는 또한 베타 조사를 사용하여 임의로 멸균된다.

[0140] 여과(Filtration)

[0141] 여과 멸균은 용액으로부터 미생물을 제거하지만 파괴하지 않는 데 사용되는 방법이다. 멤브레인 필터는 열 민감성 용액을 여과하기 위하여 사용된다. 이러한 필터는 혼합 셀룰로오스 에스테르(MCE), 폴리비닐리덴 플루오라이드(PVF; PVDF라고도 알려져 있음) 또는 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE)의 얇고 강력하며 균일한 중합체이며 0.1 내지 0.22μm 범위의 기공 크기를 갖는다. 다양한 특성의 용액은 상이한 필터 멤브레인을 사용하여 임의로 여과된다. 예를 들어, PVF 및 PTFE 멤브레인은 유기 용매의 여과에 매우 적당한 반면, 수용액은 PVF 또는 MCE 멤브레인을 통해 여과된다. 필터 장치는 주사기에 부착된 단일 사용 시점의 디스포저블 필터에서 제조 공장에서 사용하기 위한 상업용 스케일 필터에 이르는 다양한 스케일 범위에서 사용할 수 있다. 멤브레인 필터는 오토클레이브 또는 화학 멸균에 의해 멸균된다. 멤브레인 여과 시스템의 검증은 표준화된 프로토콜(Microbiological Evaluation of Filters for Sterilizing Liquids, Vol 4, No. 3. Washington, D.C: Health Industry Manufacturers Association, 1981)에 따라 수행되며 기지량(ca. 10^{71} cm^2)의 브레분디모나스 디미누타(Brevundimonas diminuta)(ATCC 19146)와 같은 매우 작은 미생물로 멤브레인 필터를 챌린징하는 것을 포함한다.

[0142] 약제학적 조성물은 임의로 멤브레인 필터를 통과함에 의해 멸균된다. 나노 입자(미국 특허 제6,139,870호) 또는 다중층 소포(Richard et al., International Journal of Pharmaceutics(2006), 312(1-2):144-50)를 포함하는 제제는, 이들의 조직화된 구조를 파괴함이 없이 0.22μm 필터를 통해 여과함으로써 멸균할 수 있다.

[0143] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 방법은 여과 멸균 수단에 의해 제제(또는 이의 성분)를 멸균하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서 귀 허용가능한 귀 약제는 입자 제제가 여과 멸균에 적당한 입자를 포함한다. 추가의 실시양태에서 상기 입자 제제는 300 nm 미만의 크기, 200 nm 미만의 크기, 100 nm 미만의 크기의 입자를 포함한다. 또 다른 실시양태에서 귀 허용가능한 제제는 입자의 무균성이 전구체 성분 용액의 멸균 여과에 의해 확보된 입자 제제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서 귀 허용가능한 제제는 입자 제제의 무균성이 저온 멸균 여과에 의해 확보된 입자 제제를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 저온 멸균 여과는 0 내지 30℃, 0 내지 20℃, 0 내지 10℃, 10 내지 20℃, 또는 20 내지 30℃의 온도에서 수행된다.

[0144] 또 다른 실시양태는 하기 단계를 포함하는 귀 허용가능한 입자 제제의 제조 방법이다: 멸균 필터를 통해 저온에서 입자 제제를 함유하는 수용액을 여과하는 단계; 멸균 용액을 동결건조하는 단계; 및 투여 전에 멸균수로 입

자 제제를 재구성(reconstituting)하는 단계. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 미세화된 활성 약제학적 성분을 함유하는 단일 바이알 제제 내에 현탁액으로서 제조된다. 단일 바이알 제제는 멸균 미세화된 활성 성분(예컨대, 콜린 에스테르 또는 카르바메이트, 식물 알칼로이드, 가역성 콜린에스테라아제 억제제, 아세틸콜린 방출 촉진제, 항아드레날린제, 교감 신경 흥분제)과 멸균 폴록사머 용액을 무균 혼합하고 제제를 멸균 약제 용기로 전송함으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 현탁액으로서 본원에 기술된 제제를 함유하는 단일 바이알은 분배 및/또는 투여 전에 재현탁된다.

[0145] 구체적 실시양태에서, 여과 및/또는 충전 절차는 연동 펌프를 사용하여 합리적인 시간 내에 여과를 허용하기 위해 본원에서 기술된 제제의 겔 온도(Tgel)보다 약 5°C 낮으며 100cP의 이온값 보다 낮은 점도에서 수행된다.

[0146] 또 다른 실시양태에서 귀 허용가능한 귀 제제는 나노입자 제제가 여과 멸균에 적당한 나노입자 제제를 포함한다. 추가의 실시양태에서 나노입자 제제는 300 nm 미만의 크기, 200 nm 미만의 크기, 또는 100 nm 미만의 크기의 나노입자를 포함한다. 또 다른 실시양태에서 귀 허용가능한 제제는 겔 제제의 무균성이 저온 멸균 여과에 의해 확보되는 열가역성 겔 제제를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 저온 멸균 여과는 0 내지 30°C, 또는 0 내지 20°C, 또는 0 내지 10°C, 또는 10 내지 20°C, 또는 20 내지 30°C의 온도에서 발생한다. 또 다른 실시양태는 하기를 포함하는 귀 허용가능한 열가역성 겔 제제의 제조 방법이다: 멸균 필터를 통해 저온에서 열가역성 겔 성분을 함유하는 수용액을 여과하는 단계; 멸균 용액을 동결건조하는 단계; 및 투여 전에 멸균 수로 열가역성 겔 제제를 재구성하는 단계.

[0147] 특정 실시양태에서, 활성 성분을 적당한 비히클(예컨대 완충제)에 용해하고 개별적으로 멸균(예컨대 열 처리, 여과, 감마 방사선에 의해)한다. 일부 경우에, 활성 성분은 건조한 상태에서 개별적으로 멸균한다. 일부 경우에, 활성 성분은 현탁액 또는 콜로이드 현탁액으로서 멸균된다. 잔류하는 부형제(예컨대, 귀 약제에 존재하는 유체 겔 성분)는 적당한 방법(예컨대 부형제의 냉각된 혼합물의 여과 및/또는 조사)에 의해 개별 단계에서 멸균하고; 개별적으로 멸균된 두 용액은 그 후 무균 적으로 혼합하여 최종 귀 제제를 제공한다. 일부 경우에, 최종 무균 혼합은 본원에서 기술된 제제의 투여 직전에 수행된다.

[0148] 일부 경우에, 통상적으로 사용된 멸균 방법(예컨대, 열 처리(예컨대, 오토클레이브 내에서), 감마선 조사, 여과)은 제제 내의 고분자 성분(예컨대, 열경화성, 또는 겔화) 및/또는 활성제의 비가역 분해를 유도한다. 일부 경우에, 멤브레인(예컨대, 0.2 μM 멤브레인)을 통한 여과에 의한 귀 약제의 멸균은 제제가 여과 공정 중에 겔화되는 요변성 중합체를 포함하는 경우에는 가능하지 않다.

[0149] 따라서, 멸균 공정 동안 고분자 성분(예컨대, 열경화성 및/또는 겔화 성분) 및/또는 활성제의 분해를 방지하는 귀 약제의 멸균 방법이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 활성제(예컨대, 본원에서 기술된 임의의 치료적 귀 약제)의 분해는 완충제 성분을 위한 특정 pH 범위 및 제제 내에서 겔화제의 특정 비율의 사용을 통해 감소 또는 제거된다. 일부 실시양태에서, 적절한 겔화제 및/또는 열경화성 중합체의 선택은 여과에 의한 본원에서 기술된 제제의 멸균을 허용한다. 일부 실시양태에서, 제제를 위한 특정 pH 범위와의 조합으로 적절한 열경화성 중합체 및 적절한 공중합체(예컨대, 겔화제)의 사용은 실질적으로 치료제 또는 고분자 부형제의 분해 없이 기술된 제제의 고온 멸균을 허용한다. 본원에서 제공된 멸균 방법의 장점은, 특정 경우에, 제제는 멸균 단계 동안 활성제 및/또는 부형제 및/또는 고분자 성분의 손실 없이 오토클레이브 처리를 통한 종말 멸균이 수행되고 미생물 및/또는 발열 물질이 실질적으로 제거된다는 것이다.

[0150] 미생물(Microorganisms)

[0151] 본원에서 개시된 이구의 생성을 조절하는, 및/또는 외분비샘의 기능 또는 활성을 조절하는 귀 허용가능한 조성물이 본원에서 제공된다. 또한 이구분해 및 이구분해 관련 장애를 개선 또는 감소시키는 귀 조성물이 본원에서 제공된다. 또한 본원에서 개시된 귀 조성물의 투여를 포함하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 실질적으로 미생물이 없다. 허용가능한 바이오버든 또는 무균성 레벨은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 미국 약전(United States Pharmacopeia) 챕터 <1111> 이하 참조를 비롯하여 치료학적으로 허용가능한 조성물을 정의하는 적용 가능한 표준을 근거로한다. 예를 들어, 허용가능한 무균성(예컨대, 바이오버든) 레벨은 제제 1 그램 당 약 10 콜로니 형성 단위(cfu), 제제 1 그램 당 약 50 cfu, 제제 1 그램 당 약 100 cfu, 제제 1 그램 당 약 500 cfu 또는 제제 1 그램 당 약 1000 cfu를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제제를 위한 허용가능한 바이오버든 레벨 또는 무균성은 10 cfu/mL 미만, 50 cfu/mL 미만, 500 cfu/mL 미만 또는 1000 cfu/mL 미만의 미생물 약제를 포함한다. 게다가, 허용가능한 바이오버든 레벨 또는 무균성은 지정된 부적절한 미생물 약제의 배제를 포함한다. 예로서, 지정된 부적절한 미생물 약제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 대장균(*E. coli*), 살모넬라 에스피. (*Salmonella sp.*), 녹농균(*P. aeruginosa*) 및/또는 기타 특정 미생물 약제를 포함한다.

- [0152] 귀 허용가능한 귀 제제의 무균성은 미국 약전 첵터 <61>, <62> 및 <71>에 따라 무균성 보증 프로그램을 통해 확인된다. 무균성 보증 품질 조절, 품질 보증 및 검증 공정의 핵심 구성 요소는 무균성 시험이다. 무균성 시험은, 단지 예로서, 두 가지 방법으로 수행된다. 첫 번째는 시험될 조성물의 샘플을 성장 배지에 첨가하고 21일까지의 기간 동안 배양하는 직접 접종이다. 성장 배지의 탁도는 오염을 나타낸다. 이 방법의 단점은 감도를 감소시키는 벌크 물질의 작은 샘플링 크기 및 육안 관찰에 기초한 미생물 성장 검출을 포함한다. 대안적인 방법은 멤브레인 여과 무균성 시험이다. 이 방법에서, 생성물의 체적은 작은 멤브레인 여과지를 통과한다. 그 후 여과지를 미생물의 성장을 촉진하기 위한 배지에 넣는다. 이 방법은 전체 벌크 제품을 샘플링할 때 더 큰 감도의 장점을 갖는다. 시판의 밀리포어 스테리테스트(Millipore Steritest) 무균성 시험 시스템은 멤브레인 여과 무균성 시험에 의한 측정에 임의로 사용된다. 크림 또는 연고의 여과 시험을 위하여 스테리테스트 필터 시스템 No. TLHVSL210이 사용된다. 에멀션 또는 점성 생성물의 여과 시험을 위해 스테리테스트 필터 시스템 No. TLAREM210 또는 TDAREM210이 사용된다. 사전 충전된 주사기의 여과 시험을 위해 스테리테스트 필터 시스템 No. TTHASY210이 사용된다. 에어로졸 또는 발포체로서 분배된 재료의 여과 테스트를 위해 스테리테스트 필터 시스템 No. TTHVA210이 사용된다. 앰플 또는 바이알 중의 가용성 분말의 여과 시험을 위해 스테리테스트 필터 시스템 No. TTHADA210 또는 TTHADV210이 사용된다.
- [0153] *E. coli* 및 *살모넬라*에 대한 시험은 30-35℃에서 24-72 시간 동안 배양된 락토오스 브로스의 사용, MacConkey 및/또는 EMB 한천에서 18-24 시간 동안 배양, 및/또는 라파포트(Rappaport) 배지의 사용을 포함한다. 녹농균(*P. aeruginosa*)의 검출을 위한 시험은 NAC 한천의 사용을 포함한다. 미국 약전 첵터 <62>는 지정된 부적절한 미생물에 대한 시험 절차를 더 열거한다.
- [0154] 특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제어 방출형 제제는 제제 1 그램당 약 60 미만의 콜로니 형성 단위(CFU), 약 50 미만의 콜로니 형성 단위, 약 40 미만의 콜로니 형성 단위, 또는 약 30 미만의 콜로니 형성 단위의 미생물 약제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기재된 귀 약제는 EAC와 등장성으로 배합된다.
- [0155] **내독소(Endotoxins)**
- [0156] 본원에서 개시된 이구의 생성을 조절하는, 및/또는 외분비샘의 기능 또는 활성을 조절하는 귀 조성물이 본원에서 제공된다. 또한 이구분해 및 이구분해 관련 장애를 개선 또는 감소시키는 귀 조성물이 본원에서 제공된다. 또한 본원에서 개시된 귀 조성물의 투여를 포함하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 실질적으로 내독소가 없다. 멸균 공정의 또 다른 측면은 미생물의 살생으로부터 부산물을 제거하는 것이다(이하 "생성물"). 발열 물질 제거 공정은 샘플로부터 발열 물질을 제거하는 것이다. 발열물질은 면역 반응을 유도하는 내독소 또는 외독소이다. 내독소의 예로는 그람 음성균의 세포벽에서 발견되는 리포폴리사카라이드(LPS) 분자가 있다. 오토클레이브 처리 또는 에틸렌옥시드로 처리하는 것과 같은 멸균 절차가 세균을 살생하는 한편, LPS 잔류물은 패혈성 쇼크와 같은 전염증성 면역 반응을 유도한다. 내독소의 분자 크기가 광범위하게 변할 수 있기 때문에, 내독소의 존재는 "내독소 단위(endotoxin units)"(EU)로 표현된다. 1 EU는 *E. coli* LPS의 100 피코그램과 동일하다. 인간은 5 EU/kg 체중 정도로 적은 반응을 나타낼 수 있다. 바이오버든(예컨대, 미생물 한계) 및/또는 무균성(예컨대, 내독소 레벨)은 당업계에서 인정되는 임의의 단위로 표현된다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 귀 조성물은 통상적으로 허용가능한 내독소 레벨(예컨대, 5 EU/kg 대상의 체중)과 비교할 때 더 낮은 내독소 레벨(예컨대, < 4 EU/kg 대상의 체중)을 함유한다. 일부 실시양태에서, 귀 허용가능한 귀 제제는 약 5 미만 EU/kg 대상의 체중을 갖는다. 다른 실시양태에서, 귀 허용가능한 귀 제제는 약 4 미만 EU/kg 대상의 체중을 갖는다. 추가의 실시양태에서 귀 허용가능한 귀 제제는 약 3 미만 EU/kg 대상의 체중을 갖는다. 추가의 실시양태에서 귀 허용가능한 귀 제제는 약 2 미만 EU/kg 대상의 체중을 갖는다.
- [0157] 일부 실시양태에서, 귀 허용가능한 귀 제제는 약 5 미만 EU/kg의 제제를 갖는다. 다른 실시양태에서, 귀 허용가능한 귀 제제는 약 4 미만 EU/kg의 제제를 갖는다. 추가의 실시양태에서 귀 허용가능한 귀 제제는 약 3 미만 EU/kg의 제제를 갖는다. 일부 실시양태에서, 귀 허용가능한 귀 제제는 약 5 미만 EU/kg 생성물을 갖는다. 다른 실시양태에서, 귀 허용가능한 귀 제제는 약 1 미만 EU/kg 생성물을 갖는다. 추가의 실시양태에서 귀 허용가능한 귀 제제는 약 0.2 미만 EU/kg 생성물을 갖는다. 일부 실시양태에서, 귀 허용가능한 귀 제제는 약 5 미만 EU/g의 단위 또는 생성물을 갖는다. 다른 실시양태에서, 귀 허용가능한 귀 제제는 약 4 미만 EU/g의 단위 또는 생성물을 갖는다. 추가의 실시양태에서 귀 허용가능한 귀 제제는 약 3 미만 EU/g의 단위 또는 생성물을 갖는다. 일부 실시양태에서, 귀 허용가능한 귀 제제는 약 5 미만 EU/mg의 단위 또는 생성물을 갖는다. 다른 실시양태에서, 귀 허용가능한 귀 제제는 약 4 미만 EU/mg의 단위 또는 생성물을 갖는다. 추가의 실시양태에서 귀 허용가능한 귀 제제는 약 3 미만 EU/mg의 단위 또는 생성물을 갖는다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 귀 조성물은 약 1 내지 약 5 EU/mL의 제제를 함유한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 귀 조성물은 약 2 내지 약 5 EU/mL의

제제, 약 3 내지 약 5 EU/mL의 제제, 또는 약 4 내지 약 5 EU/mL의 제제를 함유한다.

- [0158] 특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 귀 조성물은 종래의 허용가능한 내독소 레벨(예컨대, 0.5 EU/mL의 제제)과 비교할 때 더 낮은 내독소 레벨(예컨대 < 0.5 EU/mL의 제제)을 함유한다. 일부 실시양태에서, 귀 허용가능한 귀 제제 또는 장치는 약 0.5 미만 EU/mL의 제제를 갖는다. 다른 실시양태에서, 귀 허용가능한 귀 제제는 약 0.4 미만 EU/mL의 제제를 갖는다. 추가의 실시양태에서 귀 허용가능한 귀 제제는 약 0.2 미만 EU/mL의 제제를 갖는다.
- [0159] 발열 물질 검출은, 단지 예로써, 여러 방법에 의해 수행된다. 무균성에 대한 적당한 시험은 미국 약전(USP) <71> 무균성 시험(23rd edition, 1995)에 기술된 시험을 포함한다. 토끼 발열물질 시험 및 리필루스 아메바세포 용해물(Limulus ameobocyte lysate) 시험은 미국 약전 챕터 <85> 및 <151>에서 모두 지정되어 있다(USP23/NF 18, Biological Tests, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 1995). 대안적인 발열 물질 분석은 단핵구 활성화-사이토카인 분석에 기초하여 개발되었다. 품질 제어 적용에 적당한 균일 세포주가 개발되어 왔으며 토끼 발열물질 시험 및 리필루스 아메바세포 용해물 시험을 통과한 샘플에서 발열성을 검출하는 능력이 입증되었다(Taktak et al, J. Pharm. Pharmacol.(1990), 43:578-82). 추가의 실시양태에서, 귀 허용가능한 귀 치료 약제 제제는 발열물질제거가 수행된다. 추가의 실시양태에서, 귀 허용가능한 귀 치료 약제 제제의 제조 방법은 발열성에 대한 제제의 시험을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 실질적으로 발열물질이 없다.
- [0160] **pH 및 실제 삼투압 물농도(pH and Practical Osmolarity)**
- [0161] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 조성물은 외이도(EAC)와 양립할 수 있는 이온 균형을 제공하도록 배합된다.
- [0162] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 외이도(EAC)의 이온 균형을 교란시키지 않기 위하여 배합된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 조성물은 EAC와 동일하거나 실질적으로 동일한 이온균형을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 조성물은 이구분해 관련 상태와 같은 합병증을 초래할 수 있는 EAC의 이온 균형을 교란시키지 않는다.
- [0163] 본원에서 사용된 바와 같이, "실제 삼투압 물농도/삼투압 물농도" 또는 "전달가능한 삼투압 물농도/삼투압 물농도"는 삼투압 물농도/활성제와 겔화 및/또는 증점화제를 제외한 모든 부형제(예컨대, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 카르복시메틸셀룰로오스 등)의 삼투압 물농도를 측정함에 의해 결정되는 바의 삼투압 물농도/조성물의 삼투압 물농도를 의미한다. 본원에서 개시된 조성물의 실제 삼투압 물농도는 적당한 방법, 예컨대, 문헌 『Viegas et. al., Int. J. Pharm., 1998, 160, 157-162』에서 기술된 바의 빙점 강하법에 의해 측정된다. 일부 경우에, 본원에 개시된 조성물의 실제 삼투압 물농도는 고온에서 조성물의 삼투압 물농도의 결정을 허용하는 증기압 삼투압 측정법(예를 들어, 증기압 강하법)에 의해 측정된다. 일부 경우에, 증기압 강하법은 겔화제가 겔 형태인 고온에서 겔화제(예컨대, 열가역성 중합체)를 포함하는 조성물의 삼투압 물농도를 결정하도록 허용한다.
- [0164] 일부 실시양태에서, 작용의 표적 부위(예컨대, EAC)에서 삼투압 물농도는 본원에서 기술된 조성물의 전달된 삼투압 물농도와 대략 동일하다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 약 150 mOsm/L 내지 약 500 mOsm/L, 약 250 mOsm/L 내지 약 500 mOsm/L, 약 250 mOsm/L 내지 약 350 mOsm/L, 약 280 mOsm/L 내지 약 370 mOsm/L 또는 약 250 mOsm/L 내지 약 320 mOsm/L의 전달가능한 삼투압 물농도를 갖는다.
- [0165] 본원에서 개시된 귀 조성물의 실제 삼투압 물농도는 약 100 mOsm/kg 내지 약 1000 mOsm/kg, 약 200 mOsm/kg 내지 약 800 mOsm/kg, 약 250 mOsm/kg 내지 약 500 mOsm/kg, 또는 약 250 mOsm/kg 내지 약 320 mOsm/kg 내지 약 350 mOsm/kg 또는 약 280 mOsm/kg 내지 약 320 mOsm/kg이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 약 100 mOsm/L 내지 약 1000 mOsm/L, 약 200 mOsm/L 내지 약 800 mOsm/L, 약 250 mOsm/L 내지 약 500 mOsm/L, 약 250 mOsm/L 내지 약 350 mOsm/L, 약 250 mOsm/L 내지 약 320 mOsm/L, 또는 약 280 mOsm/L 내지 약 320 mOsm/L의 실제 삼투압 물농도를 갖는다.
- [0166] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물의 pH는 EAC-적합한 약 5.5 내지 9.0의 pH 범위로(예컨대, 완충제의 사용에 의해)조정된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물의 pH는 약 5.5 내지 약 8.5, 약 6 내지 약 8.5, 약 6.5 내지 약 8.0, 약 6.5 내지 약 8.0, 또는 약 7.0 내지 약 8.0의 EAC-적합한 범위로 조정된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물의 pH는 약 7.0 - 7.6 범위의 EAC-적당한 pH 범위로 조정된다.
- [0167] 일부 실시양태에서, 유용한 제제는 또한 하나 이상의 pH 조정제 또는 완충제를 포함한다. 적당한 pH 조정제 또는 완충제는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만 아세트이트, 비카르보네이트, 염화암모늄, 시트레이트, 포스페

이트, 약제학적으로 허용가능한 이의 염 및 이의 조합 또는 혼합물을 포함한다.

- [0168] 한 실시양태에서, 하나 이상의 완충제가 본 발명의 제제에서 이용될 때, 이들은 예컨대, 약제학적으로 허용가능한 비히클과 결합되며, 최종 제제 내에, 예컨대 약 0.1% 내지 약 20%, 약 0.5% 내지 약 10% 범위의 양으로 존재한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 겔 제제 내에 포함된 완충제의 양은 겔 제제의 pH가 신체의 자연적인 완충 시스템을 방해하지 않도록 하는 양이다.
- [0169] 한 실시양태에서, 희석제는 더 안정한 환경을 제공할 수 있기 때문에 화합물을 안정화하기 위하여 또한 사용된다. (pH 조절 또는 유지도 또한 제공할 수 있는) 완충 용액 내에 용해된 염은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 인산염 완충 식염수를 포함하는 당해 기술 분야에서 희석제로서 이용된다.
- [0170] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 겔 제제는 약제학적 제제(예컨대, 귀 약제) 또는 겔을 포함하는 중합체의 분해 없이 겔 제제의 멸균(예컨대, 여과 또는 무균 혼합 또는 열 처리 및/또는 오토클레이브 처리(예컨대, 종말 멸균)에 의해)을 허용하는 pH를 갖는다. 멸균 동안 귀 약제 및/또는 겔 중합체의 가수 분해 및/또는 분해를 감소시키기 위하여, 완충제 pH는 멸균 공정(예컨대, 고온 오토클레이브 처리) 동안 7-8 범위로 제제의 pH를 유지시키도록 고안된다.
- [0171] 특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 겔 제제는 약제학적 제제(예컨대, 귀 약제) 또는 겔을 포함하는 중합체의 분해 없이 겔 제제의 종말 멸균(예컨대, 열 처리 및/또는 오토클레이브 처리에 의해)을 허용하는 pH를 갖는다. 예를 들어, 오토클레이브 처리 동안 귀 약제 및/또는 겔 중합체의 가수 분해 및/또는 분해를 감소시키기 위해, 완충제 pH는 고온에서 7-8 범위로 제제의 pH를 유지시키도록 고안된다. 적절한 완충제는 제제 내에 사용된 귀 약제에 따라 사용된다. 일부 경우에, TRIS의 pK_a 가 대략 $-0.03/^\circ\text{C}$ 로 온도가 상승함에 따라 감소하고, PBS의 pK_a 가 대략 $0.003/^\circ\text{C}$ 로 온도가 상승함에 따라 증가하므로, $250^\circ\text{F}(121^\circ\text{C})$ 에서 오토클레이브 처리는 TRIS 완충액에서 상당한 하향 pH 이동(즉, 보다 산성)을 초래하는 반면 PBS 완충액에서 상대적으로 매우 적은 상향 pH 이동을 초래하며, 따라서 PBS에서 보다 TRIS에서 귀 약제의 가수 분해 및/또는 분해가 매우 증가한다. 귀 약제의 분해는 본원에 기술된 바와 같은 완충제 및 고분자 첨가제(예 : CMC)의 적절한 조합의 사용에 의해 감소된다.
- [0172] 일부 실시양태에서, 약 5.0 내지 약 9.0, 약 5.5 내지 약 8.5, 약 6 내지 약 8.5, 약 6.5 내지 약 8.0, 약 6.5 내지 약 8.0, 약 7.0 내지 약 8.0, 약 7.0 내지 약 7.8, 약 7.0 내지 약 7.6, 약 7.2 내지 7.6, 또는 약 7.2 내지 약 7.4의 제제의 pH가 본원에서 기술된 귀 제제의 멸균(예컨대, 여과 또는 무균 혼합 또는 열 처리 및/또는 오토클레이브 처리(예컨대, 종말 멸균))을 위해 적당하다. 특정 실시양태에서 약 6.0, 약 6.5, 약 7.0, 약 7.1, 약 7.2, 약 7.3, 약 7.4, 약 7.5, 또는 약 7.6의 제제의 pH가 본원에서 기술된 임의의 조성물의 멸균(예컨대, 여과 또는 무균 혼합 또는 열 처리 및/또는 오토클레이브 처리(예컨대, 종말 멸균))을 위해 적당하다.
- [0173] 일부 실시양태에서, 제제는 본 원에서 기술된 바의 pH를 가지며, 증점화제(예컨대, 점도 증진제) 예컨대, 비제한적인 예로, 본원에서 기술된 셀룰로오스 기재 증점화제를 포함한다. 일부 경우에, 본원에서 기술된 바의 추가의 이차 중합체(예컨대, 증점화제) 및 pH 제제는, 귀 약제 및/또는 귀 제제 내의 중합체 성분의 실질적인 분해 없이 본원에서 기술된 제제의 멸균을 허용한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 바의 pH를 갖는 제제 내의 열가역적 폴록사머 대 증점화제의 비는 약 40:1, 약 35:1, 약 30:1, 약 25:1, 약 20:1, 약 15:1 약 10:1, 또는 약 5:1이다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 지속 및/또는 연장 방출 제제는 약 40:1, 약 35:1, 약 30:1, 약 25:1, 약 20:1, 약 15:1, 약 10:1 또는 약 5:1의 비로 폴록사머 407(플루로닉 F127) 및 카르복시메틸셀룰로오스(CMC)의 조합을 포함한다.
- [0174] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 약제학적 제제는 적어도 약 1일, 적어도 약 2일, 적어도 약 3일, 적어도 약 4일, 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 5주, 적어도 약 6주, 적어도 약 7주, 적어도 약 8주, 적어도 약 1달, 적어도 약 2달, 적어도 약 3달, 적어도 약 4달, 적어도 약 5달, 또는 적어도 약 6달의 임의의 기간에 걸쳐 pH에 관련하여 안정하다. 다른 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 적어도 약 1주의 기간에 걸쳐 pH에 관련하여 안정하다. 또한 적어도 약 1달의 기간에 걸쳐 pH에 관련하여 안정한 제제가 본원에 기술된다.
- [0175] **등장제(Tonicity Agent)**
- [0176] 일부 실시양태에서, 등장제는 약 100 mOsm/kg 내지 약 1000 mOsm/kg, 약 200 mOsm/kg 내지 약 800 mOsm/kg, 약 250 mOsm/kg 내지 약 500 mOsm/kg, 또는 약 250 mOsm/kg 내지 약 350 mOsm/kg 또는 약 280 mOsm/kg 내지 약 320 mOsm/kg의 귀제제의 실제 삼투압 물농도를 제공하도록 하는 양으로 본원에서 기술된 제제에 첨가한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 약 100 mOsm/L 내지 약 1000 mOsm/L, 약 200 mOsm/L 내지 약 800

mOsm/L, 약 250 mOsm/L 내지 약 500 mOsm/L, 약 250 mOsm/L 내지 약 350 mOsm/L, 약 280 mOsm/L 내지 약 320 mOsm/L 또는 약 250 mOsm/L 내지 약 320 mOsm/L의 실제 삼투압 물농도를 갖는다.

[0177] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제의 전달 가능한 삼투압 물농도는 표적화된 귀 구조와 등장성인 것으로 고안된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 귀 조성물은 약 250 내지 약 320 mOsm/L; 및 바람직하게는 약 270 내지 약 320 mOsm/L 작용의 표적 부위에 삼투압 물농도를 전달하도록 배합된다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 귀 조성물은 약 250 내지 약 320 mOsm/kg H₂O 작용의 표적 부위에 삼투압 물농도; 또는 약 270 내지 약 320 mOsm/kg H₂O의 삼투압 물농도를 전달하도록 배합된다. 구체적인 실시양태에서, 전달 가능한 삼투압 물농도/제제의 삼투압 물농도(즉, 삼투압 물농도/겔화 또는 증점화제(예컨대, 열가역성 겔 중합체)의 부재 시 제제의 삼투압 물농도)는, 예를 들어, 적절한 염 농도(예컨대, 칼륨 또는 나트륨 염의 농도)의 사용 또는 표적 부위에 전달시 적합한 제제가 되도록 하는 등장제의 사용에 의해 조정된다. 열가역성 겔 중합체를 포함하는 제제의 삼투압 물농도는 중합체의 단량체 단위와 변화하는 양의 물의 결합으로 인해 신뢰할 수 없는 측정이다. 제제의 실제 삼투압 물농도(즉, 겔화 또는 증점화제(예컨대 열가역성 겔 중합체)의 부재하에 삼투압 물농도)는 신뢰할 수 있는 측정이며, 임의의 적당한 방법(예컨대, 빙점 강하법, 증기 강하법)에 의해 측정된다. 일부 경우에, 본원에서 기술된 제제는 환경에 대하여 최소 교란을 야기하고 투여시 포유류에게 최소 불편감(예컨대, 현기증)을 야기하는 전달 가능한 삼투압 물농도(예컨대, 표적 부위(예컨대, EAC)에서)를 제공한다.

[0178] 일부 실시양태에서, 적당한 등장제는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만 임의의 약제학적으로 허용가능한 수가, 염 또는 이의 임의의 조합 또는 혼합물, 예컨대, 이것으로 제한되는 것은 아니지만 텍스트로오스 글리세린, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 및 기타 전해질을 포함한다.

[0179] 유용한 귀 조성물은 허용가능한 범위로 조성물의 삼투압 물농도가 되도록 하기 위해 필요한 양으로 하나 이상의 염을 포함한다. 이러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 비카르보네이트, 술페이트, 티오술페이트 또는 비술파이트 음이온을 갖는 것을 포함하며; 적당한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 나트륨 티오술페이트, 나트륨 비술파이트 및 암모늄 술페이트를 포함한다.

[0180] 입자 크기

[0181] 크기 감소는 표면적 증가 및/또는 제제의 용해 성질 조절을 위해 사용된다. 이는 또한 본원에서 기술된 임의의 제제에 대하여 일정한 평균 입자 크기 분포(PSD)(예컨대, 마이크로미터 크기의 입자, 나노 미터 크기의 입자 등)를 유지시키기 위하여 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 임의의 제제는 다중미립자, 즉 복수의 입자 크기(예를 들어, 미세화된 입자, 나노 크기의 입자, 비-크기(non sized)의 입자, 콜로이드 입자)를 포함한다; 즉, 제제는 다중미립자 제제이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제는 하나 이상의 다중미립자(예컨대, 미세화된) 치료제를 포함한다. 미세화는 고체 물질의 입자의 평균 직경을 감소시키는 공정이다. 미세화된 입자는 직경이 약 마이크로미터 크기 내지 직경이 약 나노미터 크기이다. 일부 실시양태에서, 미세화된 고체 내에서 입자의 평균 직경은 약 0.5 μm 내지 약 500 μm 이다. 일부 실시양태에서, 미세화된 고체 내에서 입자의 평균 직경은 약 1 μm 내지 약 200 μm 이다. 일부 실시양태에서, 미세화된 고체 내에서 입자의 평균 직경은 약 2 μm 내지 약 100 μm 이다. 일부 실시양태에서, 미세화된 고체 내에서 입자의 평균 직경은 약 3 μm 내지 약 50 μm 이다. 일부 실시양태에서, 미립자의 미세화된 고체는 약 5 미크론 미만, 약 20 미크론 미만 및/또는 약 100 미크론 미만의 입자 크기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 귀 약제의 미립자(예컨대, 미세화된 입자)의 사용은 비-다중미립자(예컨대, 비-미세화된) 귀 약제를 포함하는 제제와 비교하여 본원에서 기술된 임의의 제제로부터 연장 및/또는 지속 방출을 허용한다. 일부 경우에, 다중미립자(예컨대 미세화된) 귀 약제를 함유하는 제제는 임의의 플러징 또는 막힘이 없이 27G 니들에 맞춘 1mL 주사기로부터 분출된다.

[0182] 입자 크기 감소 기술은, 예로서, 그라인딩, 밀링(예컨대, 공기 마찰 밀링(제트 밀링), 볼 밀링), 코아세르베이션, 복합 코아세르베이션, 고압 균질화, 분무 건조 및/또는 초임계 유체 결정화를 포함한다. 일부 경우에, 입자는 (예컨대, 해머 밀, 볼 밀 및/또는 핀 밀에 의한) 기계적 충격에 의해 크기가 결정된다. 일부 경우에, 입자는 (예컨대, 나선 제트 밀, 루프 제트 밀, 및/또는 유동층 제트 밀에 의한) 유체 에너지를 통해 크기가 결정된다. 일부 실시양태에서 본원에서 기술된 제제는 결정질 입자 및/또는 등방성 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 무정형 입자 및/또는 이방성 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 치료제가 유리 염기, 또는 염, 또는 치료제의 프로드러그, 또는 임의의 이의 조합인 치료제 입자를 포함한다.

[0183] 특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 귀에 적합한 제제는 하나 이상의 미세화된 약제학적 제제(예컨대,

귀 약제)를 포함한다. 이러한 실시양태의 일부에서, 미세화된 약제학적 제제는 미세화된 입자를 포함한다. 이러한 실시양태의 일부에서, 미세화된 약제학적 제제는 임의의 코팅 또는 캡슐화 없이 약제학적 약제 자체의 미세화된 입자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 약제학적 조성물은 미세화된 분말로서 귀 약제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 약제학적 조성물은 미세화된 귀 약제 분말 형태의 귀 약제를 포함한다.

[0184] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 다중미립자 및/또는 미세화된 귀 약제는 귀 허용가능한 겔 매트릭스에 의해 귀 구조(예컨대, EAC)로 전달된다.

[0185] 조절가능한 방출 특성(Tunable Release Characteristics)

[0186] 본원에서 기술된 임의의 제제 또는 조성물로부터 활성제의 방출은 원하는 방출 특성으로 임의로 조정 가능하다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 겔화 성분을 포함하는 용액이다. 이러한 실시양태의 일부에서, 조성물은 약 1일 내지 약 14일, 약 1일 내지 약 12일, 약 2일 내지 약 10일, 또는 약 3일 내지 약 8일 활성제의 방출을 제공한다.

[0187] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 겔화제(예컨대, 폴록사머 407)를 포함하며 약 1일 내지 약 3일의 기간에 걸쳐 활성제의 방출을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 겔화제(예컨대, 폴록사머 407)를 포함하며 약 1일 내지 약 5일의 기간에 걸쳐 활성제의 방출을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 겔화제(예컨대, 폴록사머 407)를 포함하며 약 1일 내지 약 7일의 기간에 걸쳐 활성제의 방출을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 겔화제(예컨대, 폴록사머 407)를 포함하며 약 2일 내지 약 7일의 기간에 걸쳐 활성제의 방출을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 겔화제(예컨대, 폴록사머 407)를 포함하며 약 3일 내지 약 7일의 기간에 걸쳐 활성제의 방출을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 겔화제(예컨대, 폴록사머 407)를 포함하며 약 1일 내지 약 10일의 기간에 걸쳐 활성제의 방출을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 겔화제(예컨대, 폴록사머 407)를 포함하며 약 3일 내지 약 10일의 기간에 걸쳐 활성제의 방출을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 겔화제(예컨대, 폴록사머 407)를 포함하며 약 1일 내지 약 14일의 기간에 걸쳐 활성제의 방출을 제공한다.

[0188] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 미세화된 귀 약제와의 조합으로 겔화제(예컨대, 폴록사머 407)를 포함하며 장기간에 걸쳐 연장된 지속 방출을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 약 10-25%의 겔화제(예컨대, 폴록사머 407) 및 미세화된 귀 약제를 포함하며, 약 1주 내지 약 10주의 기간에 걸쳐 연장된 지속 방출을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 약 12-21%의 겔화제(예컨대, 폴록사머 407) 및 미세화된 귀 약제를 포함하며, 약 1주 내지 약 6주의 기간에 걸쳐 연장된 지속 방출을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 약 14-17%의 겔화제(예컨대, 폴록사머 407) 및 미세화된 귀 약제를 포함하며, 약 1주 내지 약 3주의 기간에 걸쳐 연장된 지속 방출을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 약 15-18%의 겔화제(예컨대, 폴록사머 407) 및 미세화된 귀 약제를 포함하며, 약 1주 내지 약 3주의 기간에 걸쳐 연장된 지속 방출을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 약 18-21%의 겔화제(예컨대, 폴록사머 407) 및 미세화된 귀 약제를 포함하며, 약 3주 내지 약 6주의 기간에 걸쳐 연장된 지속 방출을 제공한다.

[0189] 따라서, 조성물 내의 겔화제의 양, 및 귀 약제의 입자 크기는 조성물로부터 귀 약제의 원하는 방출 프로파일로 조정가능하다.

[0190] 본원에서 기술된 바와 같이, 미세화된 귀 약제를 포함하는 조성물은 비-미세화된 귀 약제를 포함하는 조성물과 비교하여 더 장기간에 걸쳐 연장 방출을 제공한다. 일부 경우에, 미세화된 귀 약제는 느린 분해를 통해 활성제의 정상 공급(예컨대, $\pm 20\%$)을 제공하며 활성제에 대한 저장소(depot)로서 작용하고; 이러한 저장소 효과는 귀 내에서 귀 약제의 잔류시간을 증가시킨다. 특정 실시양태에서, 조성물 내에서 겔화제의 양과의 조합으로 활성제(예컨대, 미세화된 활성제)의 적절한 입자 크기의 선택은 시간, 일, 주 또는 달의 기간에 걸쳐 활성제의 방출을 위해 허용하는 조정가능한 연장 방출 특성을 제공한다.

[0191] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제의 점도는 귀 상용성 겔로부터 적당한 방출 속도를 제공하도록 고안된다. 일부 실시양태에서, 증점화제(예컨대, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체와 같은 겔화 성분)의 농도는 조정 가능한 평균 용출 시간(MDT)을 허용한다. MDT는 본원에서 기술된 조성물로부터 활성제의 방출 속도에 반비례한다. 실험적으로, 방출된 귀 약제는 Korsmeyer-Peppas 방정식에 임의로 맞추어진다.

$$\frac{Q}{Q_a} = kt^n + b$$

[0192]

[0193]

식 중, Q는 시간 t에서 방출된 귀 약제의 양이고, Q_a는 귀 약제의 총 방출량이며, k는 n 차수의 방출 상수이고, n은 용해 메카니즘에 관련된 무 차원 수이며, b는 축 절편이고, n = 1은 침식 제어 메카니즘을 특징으로하는 초기 버스트 방출 메카니즘을 특징으로 한다. 평균 용출 시간(MDT)은 약물 분자가 방출 전 매트릭스에 머무르는 상이한 시간의 합을 분자의 총 수로 나눈 값이며 임의로 하기에 의해 계산된다.

[0194]

$$MDT = \frac{nk^{-1/n}}{n+1}$$

[0195]

예를 들어, 조성물의 평균 용출 시간(MDT)과 겔 화제(예컨대, 폴록사머)의 농도 사이의 선형 관계는, 귀 약제가 확산을 통하지 않고 중합체 겔(예컨대, 폴록사머)의 침식으로 인해 방출된다는 것을 나타낸다. 또 다른 예에서, 비선형 관계는 확산 및/또는 중합체 겔 분해의 조합을 통한 귀 약제의 방출을 나타낸다. 또 다른 예에서, 조성물의 더 신속한 겔 제거 시간 코스(더 신속한 활성제의 방출)는 더 낮은 평균 용출 시간(MDT)을 나타낸다. 조성물 중의 겔화 성분 및/또는 활성제의 농도는 MDT에 대한 적당한 파라미터를 결정하기 위해 시험된다. 일부 실시양태에서, 주사 부피는 전 임상 및 임상 연구를 위한 적당한 파라미터를 결정하기 위해 또한 시험된다. 활성제의 겔 강도 및 농도는 조성물로부터 귀 약제의 방출 동력학에 영향을 미친다. 낮은 폴록사머 농도에서, 제거 속도는 가속화된다(MDT가 더 낮다). 조성물 내에서 귀 약제 농도의 증가는 귀 내에서 귀 약제의 잔류 시간 및/또는 MDT를 연장한다.

[0196]

일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물로부터 폴록사머에 대한 MDT는 적어도 6시간이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물로부터 폴록사머에 대한 MDT는 적어도 10 시간이다.

[0197]

일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물로부터 활성제에 대한 MDT는 약 30 시간 내지 약 48 시간이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물로부터 활성제에 대한 MDT는 약 30 시간 내지 약 96 시간이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물로부터 활성제에 대한 MDT는 약 30 시간 내지 약 1 주이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물에 대한 MDT는 약 1 주 내지 약 6 주이다.

[0198]

일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물 내의 활성제에 대한 평균 잔류 시간(MRT)은 약 20 시간 내지 약 48 시간이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물로부터의 활성제에 대한 MRT는 약 20 시간 내지 약 96 시간이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물로부터의 활성제에 대한 MRT는 약 20 시간 내지 약 1 주이다.

[0199]

일부 실시양태에서, 활성제에 대한 MRT는 약 20 시간이다. 일부 실시양태에서, 활성제에 대한 MRT는 약 30 시간이다. 일부 실시양태에서, 활성제에 대한 MRT는 약 40 시간이다. 일부 실시양태에서, 활성제에 대한 MRT는 약 50 시간이다. 일부 실시양태에서, 활성제에 대한 MRT는 약 60 시간이다. 일부 실시양태에서, 활성제에 대한 MRT는 약 70 시간이다. 일부 실시양태에서, 활성제에 대한 MRT는 약 80 시간이다. 일부 실시양태에서, 활성제에 대한 MRT는 약 90 시간이다. 일부 실시양태에서, 활성제에 대한 MRT는 약 1주이다. 일부 실시양태에서, 활성제에 대한 MRT는 약 90 시간이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물에 대한 MRT는 약 1주 내지 약 6주이다. 일부 실시양태에서, 활성제에 대한 MRT는 약 1주이다. 일부 실시양태에서, 활성제에 대한 MRT는 약 2 주이다. 일부 실시양태에서, 활성제에 대한 MRT는 약 3주이다. 일부 실시양태에서, 활성제에 대한 MRT는 약 4주이다. 일부 실시양태에서, 활성제에 대한 MRT는 약 5주이다. 일부 실시양태에서, 활성제에 대한 MRT는 약 6주이다. 귀 약제의 반감기 및 귀 약제의 평균 잔류 시간은 본원에서 기술된 절차를 사용하여 EAC 내의 귀 약제의 농도를 측정하여 각 제제에 대하여 결정된다.

[0200]

특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제어 방출형 귀 제제는 귀 약제의 노출을 증가시키고 제어 방출형 귀 제제가 아닌 제제와 비교할 때 약 30 %, 약 40 %, 약 50 %, 약 60 %, 약 70%, 약 80% 또는 약 90%로 EAC 내의 곡선 아래 면적(AUC)을 증가시킨다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제어 방출형 귀 제제는 귀 약제의 노출을 증가시키고 제어 방출형 귀 제제가 아닌 제제와 비교할 때 약 40%, 약 30%, 약 20%, 또는 약 10%로 EAC 내의 C_{max}를 감소시킨다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제어 방출형 귀 제제는 제어 방출형 귀 제제가 아닌 제제와 비교할 때 C_{min}에 대한 C_{max}의 비를 변경(예컨대 감소)시킨다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제어 방출형 귀 제제는 귀 약제의 노출을 증가시키고 제어 방출형 귀 제제가 아닌 제제와

비교할 때 귀 약제의 농도가 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 로 C_{min} 보다 높은 기간을 증가시킨다. 특정 경우에, 본원에서 기술된 제어 방출형 제제는 C_{max} 까지 시간을 지연한다. 특정 경우에, 약물의 제어된 정상 방출은 약물 농도가 C_{min} 초과로 유지될 시간을 연장시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 귀 조성물은 귀 내에 약물의 잔류 시간을 연장시키고 안정한 약물 노출 프로파일을 제공한다. 일부 경우에, 조성물 내의 활성제 농도의 증가는 클리어런스 공정을 포화시키고 보다 신속하고 안정한 정상 상태에 도달하게 한다.

[0201] 특정 경우에, 일단 약물의 약물 노출(예컨대, EAC)이 정상 상태에 도달하면, EAC 내에서의 약물 농도는 연장된 시간의 기간(예컨대, 적어도 1일, 적어도 2 일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 1주, 적어도 3주, 적어도 6주, 또는 적어도 2 달) 동안 치료 용량 또는 그 부근에서 유지된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제어 방출형 제제로부터 방출된 활성제의 정상 상태 농도는 제어 방출형 제제가 아닌 제제로부터 방출된 활성제의 약 5 내지 약 20배의 정상 상태 농도이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 제어 방출형 제제로부터 방출된 활성제의 정상 상태 농도는 제어 방출형 제제가 아닌 제제로부터 방출된 활성제의 약 20 내지 약 50배의 정상 상태 농도이다. 도 3은 4개의 조성물로부터 활성제의 예측된 조정 가능한 방출을 도시한다.

[0202] 약제학적 제제

[0203] 하나 이상의 귀 약제 및 약제학적으로 허용가능한 희석제(들), 부형제(들), 또는 캐리어(들)을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 다른 의약 또는 약제학적 제제, 캐리어, 보조제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 약제학적 조성물은 또한 다른 치료물질을 함유한다.

[0204] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 EAC에 적용될 때 겔의 시각화를 향상시키는 데 도움이 되는 염료를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 귀 허용가능한 조성물과 양립할 수 있는 염료는 에반스 블루(예컨대, 귀 제제의 총 중량의 0.5%), 메틸렌 블루(예컨대, 귀 제제의 총 중량의 1%), 이소솔판 블루(예컨대, 귀 제제의 총 중량의 1%), 트립판 블루(예컨대, 귀 제제의 총 중량의 0.15%), 및/또는 인도시아닌 그린(예컨대, 25mg/바이알)을 포함한다. 다른 일반 염료, 예컨대, FD&C 레드 40, FD&C 레드 3, FD&C 옐로우 5, FD&C 옐로우 6, FD&C 블루 1, FD&C 블루 2, FD&C 그린 3, 형광 염료(예컨대, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 알렉사 플루오르(Alexa Fluors), 다이라이트 플루오르(DyLight Fluors)) 및/또는 MRI, CAT 스캔, PET 스캔 등과 같은 비침습적 이미징 기술과 결합하여 가시화할 수 있는 염료를 포함한다. 가돌리늄계 MRI 염료, 요오드계 염료, 바륨계 염료 등도 또한 본원에서 기술된 임의의 귀 제제와 함께 사용하기 위해 고려된다. 본원에서 기술된 임의의 제제 또는 조성물과 양립성인 다른 염료는 Sigma-Aldrich 카탈로그에서 염료(이것은 이러한 개시에 대한 참고로 본원에 포함됨)하에 나열되어있다.

[0205] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 귀 허용가능한 제어 방출형 귀 제제에서, 귀 약제는 겔 매트릭스 내에 제공되며, 또한 본원에서 "귀 허용가능한 겔 제제," "외이-허용가능한 겔 제제," "귀 겔 제제" 또는 이의 변형물로 언급된다. 겔 제제의 모든 성분은 표적화된 귀 구조와 양립하여야 한다. 또한, 겔 제제는 표적화된 귀 구조 내의 원하는 부위에 귀 약제의 제어 방출을 제공하고; 일부 실시양태에서, 겔 제제는 또한 원하는 표적 부위로 귀 약제의 전달을 위해 즉각적인 또는 급속 방출 성분을 갖는다. 다른 실시양태에서, 겔 제제는 귀 약제의 전달을 위한 지속 방출 성분을 갖는다. 일부 실시양태에서, 겔 제제는 다중미립자(예컨대, 미세화된) 귀 약제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 귀 겔 제제는 생분해성이다. 일부 실시양태에서, 귀 겔 제제는 생체 침식성이다.

[0206] 일부 실시양태에서, 귀 겔 제제는 약 500 내지 1,000,000 센티푸아즈, 약 750 내지 1,000,000 센티푸아즈; 약 1000 내지 1,000,000 센티푸아즈; 약 1000 내지 400,000 센티푸아즈; 약 2000 내지 100,000 센티푸아즈; 약 3000 내지 50,000 센티푸아즈; 약 4000 내지 25,000 센티푸아즈; 약 5000 내지 20,000 센티푸아즈; 또는 약 6000 내지 15,000 센티푸아즈의 점도를 제공하기에 충분한 점도 증진제를 함유한다. 일부 실시양태에서, 귀 겔 제제는 약 50,0000 내지 1,000,000 센티푸아즈의 점도를 제공하기에 충분한 점도 증진제를 함유한다.

[0207] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 체온에서 저점도 조성물이다. 일부 실시양태에서, 저점도 조성물은 약 1% 내지 약 10%의 점도 증진제(예컨대, 겔화 성분 예컨대 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체)를 함유한다. 일부 실시양태에서, 저점도 조성물은 약 2% 내지 약 10%의 점도 증진제(예컨대, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체와 같은 겔화 성분)를 함유한다. 일부 실시양태에서, 저점도 조성물은 약 5% 내지 약 10%의 점도 증진제(예컨대, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체와 같은 겔화 성분)를 함유한다. 일부 실

시양태에서, 저점도 조성물은 실질적으로 점도 증진제(예컨대, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체와 같은 겔화 성분)가 없다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 저점도 귀 약제 조성물은 약 100 cP 내지 약 10,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 저점도 귀 약제 조성물은 약 500 cP 내지 약 10,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 저점도 귀 약제 조성물은 약 1000 cP 내지 약 10,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다.

[0208] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물은 체온에서 고점도 조성물이다. 일부 실시양태에서, 고점도 조성물은 약 10% 내지 약 25%의 점도 증진제(예컨대, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체와 같은 겔화 성분)를 함유한다. 일부 실시양태에서, 고점도 조성물은 약 14% 내지 약 22%의 점도 증진제(예컨대, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체와 같은 겔화 성분)를 함유한다. 일부 실시양태에서, 고점도 조성물은 약 15% 내지 약 21%의 점도 증진제(예컨대, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체와 같은 겔화 성분)를 함유한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 고점도 귀 약제 조성물은 약 100,000 cP 내지 약 1,000,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 고점도 귀 약제 조성물은 약 150,000 cP 내지 약 500,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 고점도 귀 약제 조성물은 약 250,000 cP 내지 약 500,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다. 이러한 실시양태의 일부에서, 고점도 조성물은 실온에서 액체이고 실온과 체온(예컨대, 약 42℃ 이하로 심한 열이 있는 개인 포함) 사이의 온도에서 겔이다. 일부 실시양태에서, 귀 약제 고점도 조성물은 본원에서 기술된 귀 질환 또는 상태의 치료를 위한 단일 요법으로서 투여된다.

[0209] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 귀 약제학적 제제는 귀 허용가능한 히드로겔을 더 제공하며; 여전히 추가의 실시양태에서, 귀 약제학적 제제는 귀 허용가능한 원위치 형성 히드로겔 물질을 제공한다. 일부 실시양태에서, 귀 약제학적 제제는 귀 허용가능한 용매 방출 겔을 제공한다. 일부 실시양태에서, 귀 약제학적 제제는 화학 방사선 경화성 겔을 제공한다. 추가의 실시 양태는 실온 이하에서 겔을 제조할 때, 제제는 유체이지만, 고막의 외측 표면을 포함하는 EAC 표적 부위에 또는 그 근처에 겔을 적용할 때, 귀 약제학적 제제는 겔 유사 물질로 강화 또는 경화되도록 귀 약제학적 제제 내에 열 가역성 겔을 포함한다.

[0210] 일부 실시양태에서, 귀의 겔 제제는 주사기 및 니들을 통해 고막의 외측 표면에 또는 그 근처에 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 귀의 겔 제제는 주사기를 통해 고막의 외측 표면에 또는 그 근처에 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 귀의 겔 제제는 점적기를 통해 고막의 외측 표면에 또는 그 근처에 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 귀의 겔 제제는 외이도 상에 투여된다. 일부 실시양태에서, 제제는 고막의 외측 표면에 또는 그 근처에, 외이도에, 또는 이의 조합에 제제를 전달할 수 있는 펌프 장치 또는 또 다른 장치를 통해 투여된다.

[0211] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 약제학적 조성물은 액체 매트릭스(예컨대, 주사, 또는 점이제를 위한 액체 조성물) 내에 다중미립자 귀 약제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 약제학적 조성물은 고체 매트릭스 내에 다중미립자 귀 약제를 포함한다.

[0212] 제어 방출형 제제

[0213] 일반적으로, 제어 방출형 약물 제제는 신체 내의 방출 부위 및 방출 시간에 관한 약물의 방출을 제어한다. 본원에서 논의된 바와 같이, 제어 방출은 즉각 방출, 지연 방출, 지속 방출, 연장 방출, 조절 방출, 박동성 방출 및 바이모달 방출을 의미한다. 많은 이점이 제어 방출에 의해 제공된다. 첫째, 약제학적 제제의 제어 방출은 더 적은 투약 빈도를 허용하며 따라서 반복적인 치료를 최소화한다. 둘째로, 제어 방출형 치료는 더 효율적인 약물 이용을 초래하고, 더 적은 화합물이 잔류물로서 잔류한다. 셋째, 제어 방출은 질환 부위에 전달 장치 또는 제제를 배치함으로써 국소화된 약물 전달의 가능성을 제공한다. 여전히 더, 제어 방출은 단일 용량 단위에 의해 각기 고유한 방출 프로파일을 갖는 2 이상의 상이한 약물을 투여 및 방출하거나 또는 상이한 속도 또는 상이한 지속 시간으로 동일한 약물을 방출 하는 기회를 제공한다.

[0214] 따라서, 본원에 개시된 실시양태의 한 양상은 이구의 생성을 조절하고 이구분해 및 이구분해 관련 질환의 치료를 위해 귀 허용가능한 제어 방출형 조성물을 제공한다. 본원에 개시된 조성물 및/또는 제제 및/또는 장치의 제어 방출형 양상은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 EAC에 사용하기 위한 허용가능한 부형제, 제제 또는 물질을 포함하는 다양한 제제를 통해 부여된다. 단지 예로서, 이러한 부형제, 제제 또는 물질은 귀 허용가능한 중합체, 귀 허용가능한 점도 증진제, 귀 허용가능한 겔, 귀 허용가능한 히드로겔, 귀 허용가능한 원위치 형성 히드로겔 물질, 귀 허용가능한 화학 방사선 경화성 겔, 귀 허용가능한 용매 방출 겔, 귀 허용가능한 나노캡슐 또는 나노스피어, 귀 허용가능한 열가역성 겔, 또는 이의 조합을 포함한다.

[0215] 귀 허용가능한 겔

- [0216] 때때로 젤리로 지칭되는 겔은 다양한 방식으로 정의되어 있다. 예를 들어, 미국 약전은 액체에 의해 상호 침투된 작은 무기 입자 또는 큰 유기 분자로 구성된 현탁액으로 구성된 반고체 시스템으로서 겔을 정의한다. 겔은 단상 또는 2 상 시스템을 포함한다. 단상 겔은 분산된 거대 분자와 액체 사이에 명백한 경계가 존재하지 않는 이러한 방식으로 액체 전체를 통해 균일하게 분포된 유기 거대 분자로 구성된다. 일부 단상 겔은 합성 거대 분자(예컨대, 카보머) 또는 천연 겔(예컨대, 트라가칸트)으로부터 제조된다. 일부 실시양태에서, 단상 겔은 일반적으로 수성이지만, 알콜 및 오일을 사용하여 또한 제조될 것이다. 2 상 겔은 작은 별개 입자의 네트워크로 구성된다.
- [0217] 겔은 또한 소수성 또는 친수성으로 분류될 수 있다. 특정 실시양태에서, 소수성 겔의 베이스는 폴리에틸렌과 액체 파라핀 또는 콜로이드성 실리카와의 겔화된 지방 오일, 또는 알루미늄 또는 아연 비누로 구성된다. 대조적으로, 소수성 겔의 베이스는 일반적으로 적당한 겔화제(예컨대, 트라가칸트, 전분, 셀룰로오스 유도체, 카르복시비닐중합체 및 마그네슘-알루미늄 실리케이트)로 겔화된 물, 글리세롤 또는 프로필렌 글리콜로 일반적으로 구성된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물의 레올로지는 가성 플라스틱, 플라스틱, 요변성, 또는 팽창성이다.
- [0218] 한 실시양태에서 본원에서 기술된 증진된 점도의 귀 허용가능한 제제는 실온에서 액체가 아니다. 특정 실시양태에서, 증진된 점도 제제는 실온과 체온(약 42℃ 이하의 심한 열이 있는 개인 포함) 사이의 상 전이를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 상 전이는 체온보다 1℃ 낮은 온도, 체온보다 2℃ 낮은 온도, 체온보다 3℃ 낮은 온도, 체온보다 4℃ 낮은 온도, 체온보다 6℃ 낮은 온도, 체온보다 8℃ 낮은 온도, 또는 체온보다 10℃ 낮은 온도에서 발생한다. 일부 실시양태에서, 상 전이는 체온보다 약 15℃ 낮은 온도, 체온보다 약 20℃ 낮은 온도 또는 체온보다 약 25℃ 낮은 온도에서 발생한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제의 겔화 온도(Tgel)는 약 20℃, 약 25℃, 또는 약 30℃이다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제의 겔화 온도(Tgel)는 약 35℃, 또는 약 40℃이다. 체온의 정의 내에 건강한 사람, 또는 열(최대 ~42℃)이 있는 사람을 포함하는 건강하지 않은 사람의 체온이 포함된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 약제학적 조성물은 대략 실온에서 액체이며, 실온 또는 대략 실온에서 투여된다.
- [0219] 폴리옥시프로필렌 및 폴리옥시에틸렌으로 구성된 중합체는 수용액에 혼입될 때 열가역성 겔을 형성한다. 이들 중합체는 체온에 가까운 온도에서 액체 상태에서 겔 상태로 변화할 수 있으므로, 표적이 되는 귀 구조(들)에 적용되는 유용한 제제를 허용한다. 액체 상태-겔 상태 상 전이는 용액 중의 중합체 농도 및 성분에 의존한다.
- [0220] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제 내의 열가역성 중합체의 양은 제제의 총 중량의 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35% 또는 약 40%이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제 내의 열가역성 중합체의 양은 제제의 총 중량의 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24% 또는 약 25%이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제 내의 열가역성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제의 총 중량의 약 7.5%이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제 내의 열가역성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제의 총 중량의 약 10%이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제 내의 열가역성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제의 총 중량의 약 11%이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제 내의 열가역성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제의 총 중량의 약 12%이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제 내의 열가역성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제의 총 중량의 약 13%이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제 내의 열가역성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제의 총 중량의 약 14%이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제 내의 열가역성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제의 총 중량의 약 15%이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제 내의 열가역성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제의 총 중량의 약 16%이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제 내의 열가역성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제의 총 중량의 약 17%이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제 내의 열가역성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제의 총 중량의 약 18%이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제 내의 열가역성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제의 총 중량의 약 19%이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제 내의 열가역성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제의 총 중량의 약 20%이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제 내의 열가역성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제의 총 중량의 약 21%이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제 내의 열가역성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제의 총 중량의 약 23%이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제 내의 열가역성 중합체(예컨대, 폴록사머 407)의 양은 제제의 총 중량의 약 25%이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제 내의 증점화제(예컨대, 겔화제)의 양은 제제의 총 중량의 약

1%, 약 5%, 약 10%, 또는 약 15%이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 임의의 제제 내의 증점화제(예컨대, 겔화제)의 양은 제제의 총 중량의 약 0.5%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 또는 약 5%이다.

[0221] 대안적인 실시양태에서, 썬모겔은 PEG-PLGA-PEG 트리블록 공중합체(Jeong et al, Nature(1997), 388:860-2; Jeong et al, J. Control. Release(2000), 63:155-63; Jeong et al, Adv. Drug Delivery Rev.(2002), 54:37-51)이다. 중합체는 약 5% w/w 내지 약 40% w/w의 농도에 걸쳐 졸-겔 거동을 나타낸다. 원하는 성질에 따라, PLGA 공중합체 내의 락티드/글리콜리드 몰비는 약 1:1 내지 약 20:1 범위이다. 생성된 공중합체는 물에 가용성이고 실온에서 자유 유동 액체를 형성하지만, 체온에서 히드로 겔을 형성한다. 시판의 PEG-PLGA-PEG 트리블록 공중합체는 Boehringer Ingelheim 사에 의해 제조된 RESOMER RGP t50106이다. 이 물질은 50:50 폴리(DL-락티드-코-글리콜리드)의 PLGA 공중합체로 구성되며 10% w/w의 PEG이고 분자량은 약 6000을 갖는다.

[0222] 추가적인 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 AtriGel®(Atrix Laboratories, Inc.에 의해 제공됨) 및/또는 예컨대, 미국 특허 제5,324,519호; 제4,938,763호; 제5,702,716호; 제5,744,153호; 및 제5,990,194호에 개시된 것들을 포함하며; 여기에서 적당한 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 열가소성 중합체로서 개시된 것이다. 적당한 생분해성 열가소성 폴리에스테르의 예는 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 폴리카프로락톤, 이의 공중합체, 이의 3원 공중합체, 및 임의의 이의 조합을 포함한다. 일부 이러한 실시양태에서, 적당한 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 이의 공중합체, 이의 3원 공중합체, 또는 이의 조합이다. 한 실시양태에서, 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 카르복시 말단기를 갖는 50/50 폴리(DL-락티드-코-글리콜리드)이며; 조성물의 약 30 중량% 내지 약 40 중량%로 존재하고; 약 23,000 내지 약 45,000의 평균 분자량을 갖는다. 대안적으로, 또 다른 실시양태에서, 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 카르복시 말단기가 없는 75/25 폴리(DL-락티드-코-글리콜리드)이며; 조성물의 약 40 중량% 내지 약 50 중량%로 존재하고; 및 약 15,000 내지 약 24,000의 평균 분자량을 갖는다. 추가의 또는 대안적인 실시양태에서, 폴리(DL-락티드-코-글리콜리드)의 말단기는 중합화 방법에 따라 히드록실, 카르복실, 또는 에스테르이다. 락트산 또는 글리콜산의 중축합은 말단 히드록실 및 카르복실기가 있는 중합체를 제공한다. 물, 락트산 또는 글리콜산과의 시클릭 락티드 또는 글리콜리드 단량체의 개환 중합은 동일한 말단기를 갖는 중합체를 제공한다. 그러나 메탄올, 에탄올, 또는 1-도데칸올과 같은 1가 알콜과 시클릭 단량체의 개환은 하나의 히드록실기 및 하나의 에스테르 말단기를 갖는 중합체를 제공한다. 1,6-헥산디올 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 디올과 시클릭 단량체의 개환 중합은 오로지 히드록실 말단기를 갖는 중합체를 제공한다.

[0223] 열 가역성 겔의 중합체 시스템은 감소된 온도에서 보다 완전하게 용해되기 때문에, 가용화 방법은 감소된 온도에서 사용되는 물의 양에 필요한 양의 중합체를 첨가하는 것을 포함한다. 일반적으로, 셰이킹으로 중합체를 습윤시킨 후, 혼합물을 캠퍼링하고 중합체를 용해시키기 위해 약 0-10°C에서 저온 챔버 또는 항온 용기 내에 둔다. 혼합물을 교반 또는 셰이킹하여 열 가역성 겔 중합체를 보다 신속하게 용해시킨다. 귀 약제 및 다양한 첨가제 예컨대 완충제, 염, 및 보존제를 이어서 첨가 및 용해시킨다. 일부 경우에 귀 약제 및/또는 기타 약제학적 활성제는 물에 불용성인 경우 현탁된다. pH는 적절한 완충제의 첨가에 의해 조절된다.

[0224] 한 실시양태에서, 첨가된 점도 증진제의 사용을 필요로하지 않는, 귀 허용가능한 약제학적 겔 제제가 있다. 이러한 겔 제제는 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 완충제를 포함한다. 한 양상에서, 귀 약제 및 약제학적으로 허용가능한 완충제를 포함하는 겔 제제가 있다. 또 다른 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 캐리어는 겔화제이다.

[0225] 다른 실시양태에서, 유용한 귀 약제의 귀 허용가능한 약제학적 제제도 또한 EAC에 적당한 pH를 제공하기 위하여 하나 이상의 pH 조정제 또는 완충제를 포함한다. 적당한 pH 조정제 또는 완충제는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만 아세트레이트, 비카르보네이트, 염화암모늄, 시트레이트, 포스페이트, 약제학적으로 허용가능한 이의 염 및 조합 또는 이의 혼합물을 포함한다. 이러한 pH 조정제 및 완충제는 조성물의 pH를 약 5 내지 약 9의 pH로 유지하기 위하여 필요한 양으로 포함되며, 한 실시양태에서 pH는 약 6.5 내지 약 7.5이며, 여전히 또 다른 실시양태에서 pH는 약 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5이다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 완충제가 본 발명의 제제에 이용될 때, 이들은 예컨대, 약제학적으로 허용가능한 비히클과 함께 결합되며, 최종 제제 내에 예컨대, 약 0.1 % 내지 약 20%, 약 0.5 % 내지 약 10 % 범위의 양으로 존재한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 겔 제제 내에 포함된 완충제의 양은 겔 제제의 pH가 EAC의 자연 완충 시스템을 방해하지 않도록 하는 양이다. 일부 실시양태에서, 약 10 μ M 내지 약 200 mM 농도의 완충제가 겔 제제 내에 존재한다. 특정 실시양태에서, 약 5 mM 내지 약 200 mM 농도의 완충제가 존재한다. 특정 실시양태에서, 약 20 mM 내지 약 100 mM 농도의 완충제가 존재한다. 한 실시양태에서 약간 산성 pH에서 아세트레이트 또는 시트레이트와 같은 완충제가

있다. 한 실시양태에서 완충제는 약 4.5 내지 약 6.5의 pH를 갖는 아세트산나트륨 완충제이다. 한 실시양태에서 완충제는 약 5.0 내지 약 8.0, 또는 약 5.5 내지 약 7.0의 pH를 갖는 시트르산나트륨 완충제이다.

[0226] 대안적인 실시양태에서, 사용된 완충제는 약간 염기성 pH에서 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 비카르보네이트, 카르보네이트 또는 포스페이트이다. 한 실시양태에서, 완충제는 약 6.5 내지 약 8.5, 또는 약 7.0 내지 약 8.0의 pH를 갖는 중탄산 나트륨 완충제이다. 또 다른 실시양태에서 완충제는 pH 약 6.0 내지 약 9.0을 갖는 제2인산나트륨 완충제이다.

[0227] 또한 귀 약제 및 점도 증진제를 포함하는 제어 방출형 제제가 본원에 기술된다. 적당한 점도-증진제는 단지 예로서, 겔화제 및 현탁제를 포함한다. 한 실시양태에서, 증진된 점도 제제는 완충제를 포함하지 않는다. 다른 실시양태에서, 증진된 점도 제제는 약제학적으로 허용가능한 완충제를 포함한다. 필요한 경우 염화나트륨 또는 다른 등장제가 등장성을 조정하기 위하여 임의로 사용된다.

[0228] 단지 예로서, 귀 허용가능한 점도 약제는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 카르복시메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 알콜, 나트륨 콘드로이틴 술페이트, 나트륨 하이알루로네이트를 포함한다. 표적 귀 구조와 양립할 수 있는 기타 점도 증진제는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 아카시아(아라비아 검), 한천, 알루미눔 규산 마그네슘, 알긴산 나트륨, 스테아르산 나트륨, 블래더랙(bladderwrack), 벤토나이트, 카보머, 카라기난, 카보폴, 크산탄, 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스(MCC), 세라토니아, 키틴, 카르복시메틸화 키틴산, 콘드루스, 텍스트로오스, 퍼셀라란, 젤라틴, 가티검, 구아검, 핵토티트, 락토오스, 슈크로스, 말토덱스트린, 만니톨, 소르비톨, 꿀, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 스테르쿨리아검, 크산탄검, 트라가칸트검, 에틸 셀룰로오스, 에틸히드록시에틸 셀룰로오스, 에틸메틸 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시에틸메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 폴리(히드록시에틸 메타크릴레이트), 옥시폴리젤라틴, 펙틴, 폴리젤라틴, 포비돈, 프로필렌 카르보네이트, 메틸 비닐 에테르/말레산 무수물 공중합체(PVM/MA), 폴리(메톡시에틸 메타크릴레이트), 폴리(메톡시에톡시에틸 메타크릴레이트), 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸-셀룰로오스(HPMC), 나트륨 카르복시메틸-셀룰로오스(CMC), 이산화규소, 폴리비닐피롤리돈(PVP: 포비돈), 스피렌다(Splenda)®(텍스트로오스, 말토덱스트린 및 슈크랄로스) 또는 이의 조합을 포함한다. 특정 실시양태에서, 점도-증진 부형제는 MCC 및 CMC의 조합이다. 또 다른 실시양태에서, 점도-증진제는 카르복시메틸화된 키틴산, 또는 키틴과 알기네이트의 조합이다. 본원에서 개시된 귀 약제와 키틴 및 알기네이트의 조합은 제어 방출형 제제로서 작용하여 제제로부터 귀 약제의 확산을 제한한다. 더욱이, 카르복시메틸화된 키틴산 및 알기네이트의 조합은 EAC의 피부를 통해 귀 약제의 침투성을 증가시키는데 도움을 주기 위해 임의로 사용된다.

[0229] 일부 실시양태에서 약 0.1 mM 및 약 100 mM의 귀 약제, 약제학적으로 허용가능한 점도 약제, 및 주사용 수를 포함하는 증진된 점도 제제가 있으며, 물 중 점도 약제의 농도는 약 100 내지 약 100,000 cP의 최종 점도를 갖는 증진된 점도 제제를 제공하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 겔의 점도는 약 100 내지 약 50,000 cP, 약 100 cP 내지 약 1,000 cP, 약 500 cP 내지 약 1500 cP, 약 1000 cP 내지 약 3000 cP, 약 2000 cP 내지 약 8,000 cP, 약 4,000 cP 내지 약 50,000 cP, 약 10,000 cP 내지 약 500,000 cP, 약 15,000 cP 내지 약 1,000,000 cP 범위이다. 다른 실시양태에서, 훨씬 더 점성인 매질이 요구될 때, 생체적합성 겔은 귀 약제의 중량으로 적어도 약 35%, 적어도 약 45%, 적어도 약 55%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 또는 심지어 적어도 약 80% 등을 포함한다. 고도로 농축된 샘플에서, 생체적합성의 증진된 점도 제제는 귀 약제의 중량으로 적어도 약 25%, 적어도 약 35%, 적어도 약 45%, 적어도 약 55%, 적어도 약 65%, 적어도 약 75%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 95% 이상을 포함한다.

[0230] 일부 실시양태에서, 본원에서 제시된 겔 제제의 점도는 기술된 임의의 수단에 의해 측정된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, LVDV-II+CP 콘 플레이트 점도계 및 콘 스피들 CPE-40을 사용하여 본원에서 기술된 겔 제제의 점도를 계산한다. 다른 실시양태에서, 브룩필드(스핀들 및 컵) 점도계를 사용하여 본원에서 기술된 겔 제제의 점도를 계산한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 언급된 점도 범위는 실온에서 측정된다. 다른 실시양태에서, 본원에서 언급된 점도 범위는 체온(예컨대, 건강한 인간의 평균 체온)에서 측정된다.

[0231] 한 실시양태에서, 약제학적으로 허용가능한 증진된 점도의 귀 허용가능한 제제는 하나 이상의 귀 약제 및 하나 이상의 겔화제를 포함한다. 겔 제제의 제조에 사용하기 위한 적당한 겔화제는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 셀룰로오스, 셀룰로오스 유도체, 셀룰로오스 에테르(예컨대, 카르복시메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스), 구아검, 크산탄 검, 로커스트 빈 검, 알기네이트(예컨대, 알긴산), 실리카이트, 전분, 트라가칸

트, 카르복시비닐 중합체, 카라기난, 파라핀, 펩티콜라툼 및 이의 임의의 조합 또는 혼합물을 포함한다. 일부 다른 실시양태에서, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(Methocel®)는 겔화제로서 이용된다. 특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 점도 증진제는 또한 본원에서 제시된 겔 제제를 위한 겔화제로서 이용된다.

[0232] 일부 실시양태에서, 다른 겔 제제는 사용된 특정 귀 약제, 다른 약제학적 제제 또는 부형제/첨가제에 따라 유용하며, 따라서 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 간주된다. 예를 들어, 기타 시판의 글리세린계 겔, 글리세린 유도 화합물, 공액 또는 가교 겔, 매트릭스, 히드로겔 및 중합체뿐만 아니라 젤라틴 및 이의 유도체, 알기네이트, 및 알기네이트계 겔, 및 심지어 다양한 천연 및 합성 히드로겔 및 히드로겔 유도 화합물은 모두 본원에서 기술된 귀 약제에서 유용할 것으로 기대된다. 일부 실시양태에서, 귀 허용가능한 겔은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 알기네이트 히드로겔 SAF®-겔(ConvaTec, Princeton, N.J.), 듀어덤® 히드로액티브 겔(ConvaTec), 누-겔®(Johnson & Johnson Medical, Arlington, Tex.); 카라신®(V) 아세만난 히드로겔(Carrington Laboratories, Inc., Irving, Tex.); 글리세린 겔 엘타® 히드로겔(Swiss-American Products, Inc., Dallas, Tex.) 및 K-Y® 멸균(Johnson & Johnson)을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 생분해성 생체적합성 겔도 또한 본원에서 개시 및 기술된 귀 허용가능한 제제 내에 존재하는 화합물을 나타낸다.

[0233] 포유동물에 투여하기 위해, 및 인간 투여를 위한 배합된 조성물을 위해 개발된 일부 제제에서, 귀 허용가능한 겔은 실질적으로 모든 중량의 조성물을 포함한다. 다른 실시양태에서, 귀 허용가능한 겔은 약 98 중량% 또는 약 99 중량% 만큼의 조성물을 중량으로 포함한다. 이것은 실질적으로 비-유체 또는 실질적으로 점성인 제제가 필요할 때 바람직하다. 추가의 실시양태에서, 약간 덜 점성인, 또는 약간 더 유체인 귀 허용가능한 약제학적 겔 제제가 필요할 때, 제제의 생체적합성 겔 부분은 적어도 약 50 중량%, 적어도 약 60 중량%, 적어도 약 70 중량%, 또는 심지어 적어도 약 80 중량% 또는 90 중량%의 화합물을 포함한다. 이들 범위 내의 모든 중간 정수는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 고려되며, 일부 대안적인 실시양태에서, 심지어 더 유체(및 결과적으로 덜 점성)인 귀 허용가능한 겔 조성물은 예를 들어 혼합물의 겔 또는 매트릭스 성분이 약 50 중량% 이하, 약 40 중량% 이하, 약 30 중량% 이하, 또는 심지어 약 15 중량% 또는 약 20 중량% 이하의 조성물을 포함하도록 배합된다.

[0234] 귀 허용가능한 현탁제

[0235] 한 실시양태에서, 하나 이상의 귀 약제는 약제학적으로 허용가능한 증진된 점도 제제에 포함되며, 여기에서 제제는 하나 이상의 현탁제를 더 포함하며, 현탁제는 제제에 제어된 방출 특성을 부여하는 것을 보조한다. 일부 실시양태에서, 현탁제는 또한 귀 허용가능한 제제 및 조성물의 점도를 증가시키는 역할을 한다.

[0236] 현탁제는 단지 예로서, 화합물 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(SG30), 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(하이프로멜로오스), 히드록시메틸셀룰로오스 아세테이트 스테아레이트, 폴리소르베이트-80, 히드록시에틸셀룰로오스, 알긴산 나트륨, 검, 예컨대, 트라가칸트 검 및 아카시아 검, 구아검, 크산탄 검을 비롯한, 크산탄, 슈가, 셀룰로오스 화합물, 예컨대, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 폴리소르베이트-80, 알긴산 나트륨, 폴리에톡시화 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡시화 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유용한 수성 현탁액은 또한 현탁제로서 하나 이상의 중합체를 함유한다. 유용한 중합체는 셀룰로오스 중합체와 같은 수용성 중합체 예컨대, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 및 가교 카르복실 함유 중합체와 같은 수불용성 중합체를 포함한다.

[0237] 한 실시양태에서, 본 발명은 히드록시에틸 셀룰로오스 겔 내에 치료학적 유효량의 귀 약제를 포함하는 귀 허용가능한 겔 조성물을 제공한다. 히드록시에틸 셀룰로오스(HEC)는 물에서 재구성되는 건조 분말 또는 원하는 점도 (일반적으로 약 200 cps 내지 약 30,000 cps, 약 0.2 내지 약 10% HEC에 해당함)를 제공하는 완충제 수용액으로서 수득된다. 한 실시양태에서 HEC의 농도는 약 1% 내지 약 15%, 약 1% 내지 약 2%, 또는 약 1.5% 내지 약 2%이다.

[0238] 다른 실시양태에서, 겔 제제 및 점도 증진된 제제를 포함하는 귀 허용가능한 제제는 부형제, 다른 의약 또는 약제학적 제제, 캐리어, 애주버트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제, 염, 가용화제, 소포제, 향산화제, 분산제, 습윤제, 계면활성제, 및 이의 조합을 더 포함한다.

[0239] 귀 허용가능한 화학 방사선 경화성 겔

[0240] 다른 실시양태에서, 겔은 화학 방사선 경화성 겔로서, 표적 귀 구조에 또는 그 근처에 투여 후에, 화학 방사선 (또는 UV 광, 가시광 또는 적외광을 포함하는 광)을 사용하여 원하는 겔 성질이 형성되도록 한다. 단지 예로서,

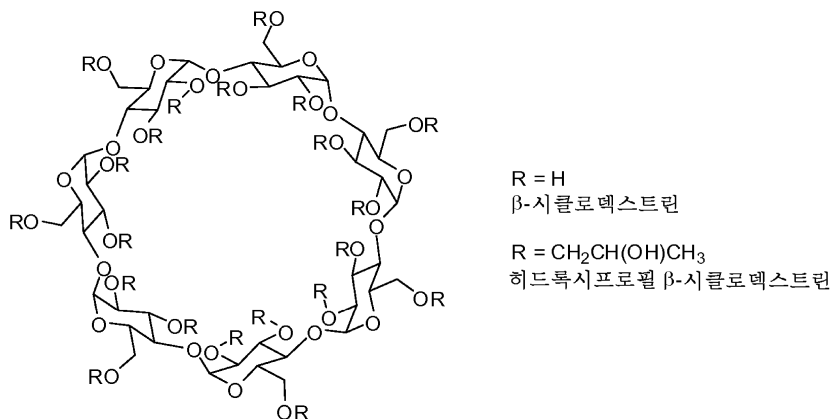
광섬유는 원하는 겔 성질을 형성하도록 화학 방사선을 제공하기 위하여 사용된다. 일부 실시양태에서, 광섬유 및 겔 투여 장치는 단일 유닛을 형성한다. 다른 실시양태에서, 광섬유 및 겔 투여 장치는 개별적으로 제공된다.

[0241] 귀 허용가능한 용매 방출 겔

[0242] 일부 실시양태에서, 겔은 표적화된 귀 구조에 또는 그 근처에 투여 후에 원하는 겔 성질이 형성되도록, 즉 주입된 겔 제제 내의 용매가 겔 밖으로 확산함에 따라, 원하는 겔 성질을 갖는 겔이 형성되도록 하는 용매 방출 겔이다. 예를 들어, 수크로오스 아세테이트 이소부티레이트, 약제학적으로 허용가능한 용매, 하나 이상의 첨가제, 및 귀 약제를 포함하는 제제는 EAC 내에 투여된다: 주입된 제제의 밖으로 용매의 확산은 원하는 겔 성질을 갖는 저장소를 제공한다. 예를 들어, 수용성 용매의 사용은 용매가 주입된 제제로부터 밖으로 급속히 확산 될 때 고 점도의 저장소를 제공한다. 한편, 소수성 용매 (예컨대, 벤질 벤조에이트)의 사용은 덜 점성의 저장소를 제공한다. 귀 허용가능한 용매 방출 겔 제제의 한 예는 DURECT Corporation에서 판매하는 SABER™ 전달 시스템이다.

[0243] 귀 허용가능한 시클로덱스트린 및 기타 안정화 제제

[0244] 특정 실시양태에서, 귀 허용가능한 제제는 대안적으로 시클로덱스트린을 포함한다. 시클로덱스트린은 각기 α -시클로덱스트린, β -시클로덱스트린, 또는 γ -시클로덱스트린으로서 언급되는 6, 7, 또는 8 글루코피라노오스 단위를 함유하는 시클릭 올리고사카라이드이다. 시클로덱스트린은 수용성을 증진시키는 친수성 외부와 캐비티를 형성하는 소수성 내부를 갖는다. 수성 환경에서, 다른 분자의 소수성 부분은 종종 시클로덱스트린의 소수성 캐비티로 들어가서 포접 화합물을 형성한다. 추가적으로, 시클로덱스트린은 또한 소수성 캐비티 내부에 존재하지 않는 분자와 다른 타입의 비 결합 상호 작용을 할 수 있다. 시클로덱스트린은 각각의 글루코피라노오스 단위에 대하여 3개의 유리 히드록실기, 또는 α -시클로덱스트린 상의 18 히드록실기, β -시클로덱스트린 상의 21 히드록실기, 및 γ -시클로덱스트린 상의 24 히드록실기를 갖는다. 이들 히드록실기 중 하나 이상은 히드록시프로필 에테르, 술포네이트 및 술포알킬에테르를 비롯한 매우 다양한 시클로덱스트린 유도체를 형성하기 위해 임의의 다수의 시약과 반응할 수 있다. 하기에 나타낸 것은 β -시클로덱스트린 및 히드록시프로필- β -시클로덱스트린 (HP β CD)의 구조이다.



[0245]

[0246] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 약제학적 조성물 내의 시클로덱스트린의 사용은 약물의 용해도를 향상시킨다. 포접 화합물은 많은 경우 증진된 용해도에 관여한다; 그러나 시클로덱스트린과 불용성 화합물 간의 다른 상호 작용은 또한 용해도를 향상시킨다. 히드록시프로필- β -시클로덱스트린(HP β CD)은 발열물질 없는 제품으로서 시판된다. 이것은 비흡습성 백색 분말로 물에 쉽게 용해된다. HP β CD는 열적으로 안정하고 중성 pH에서 분해되지 않는다. 그러므로 시클로덱스트린은 조성물 또는 제제 내의 치료제의 용해도를 향상시킨다. 따라서, 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은 본원에서 기술된 제제 내에서 귀 허용가능한 귀 약제의 용해도를 향상시키기 위해 포함된다. 다른 실시양태에서, 시클로덱스트린은 또한 본원에서 기술된 제제 내에서 제어 방출형 부형제로서 작용한다.

[0247] 단지 예로서, 사용을 위한 시클로덱스트린 유도체는 α -시클로덱스트린, β -시클로덱스트린, γ -시클로덱스트린, 히드록시에틸 β -시클로덱스트린, 히드록시프로필 γ -시클로덱스트린, 술포에이트화된 β -시클로덱스트린, 술포에이트화된 α -시클로덱스트린, 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린을 포함한다.

[0248] 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용된 시클로덱스트린의 농도는 생리화학적 성질, 약동학적 성질, 부작용 또는 유해 사례, 제제 고려 사항, 또는 치료학적 활성제, 또는 이의 염 또는 프로드러그, 또는 조성물 내의 다른 부형제의 성질과 연관된 다른 인자에 따라 변한다. 그러므로 특정 상황에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법에

따라 사용된 시클로텍스트린의 농도 또는 양은 필요에 따라 변할 것이다. 사용되는 경우, 본원에서 기술된 임의의 제제 내의 귀 약제의 용해도 및/또는 제어 방출형 부형제로서의 기능을 증가시키기 위해 필요한 시클로텍스트린의 양은 본원에서 기술된 원리, 실시예 및 교시를 사용하여 선택된다.

[0249] 본원에서 개시된 귀 허용가능한 제제에 유용한 다른 안정제는, 예를 들어, 지방산, 지방 알콜, 알콜, 장쇄 지방산 에스테르, 장쇄 에테르, 지방산의 친수성 유도체, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 알콜, 탄화수소, 소수성 중합체, 수분 흡수성 중합체, 및 이의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안정제의 아미드 유사체가 또한 사용된다. 추가의 실시양태에서, 선택된 안정제는 제제(예컨대, 올레산, 왁스)의 소수성을 변화시키거나, 또는 제제(예컨대, 에탄올) 내의 다양한 성분의 혼합, 제제(예컨대, PVP 또는 폴리비닐 피롤리돈) 내의 수분 레벨 제어, 상(실온보다 위의 융점을 갖는 물질 예컨대 장쇄 지방산, 알콜, 에스테르, 에테르, 아미드 등, 또는 이의 혼합물; 왁스)의 이동성 제어를 개선한다. 또 다른 실시양태에서 이들 안정제의 일부는 용매/조용매(예컨대, 에탄올)로서 사용된다. 다른 실시양태에서, 안정제는 충분한 양으로 존재하여 귀 약제의 분해를 억제한다. 이러한 안정제의 예는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만: (a) 약 0.5% 내지 약 2% w/v 글리세롤, (b) 약 0.1% 내지 약 1% w/v 메티오닌, (c) 약 0.1% 내지 약 2% w/v 모노티오글리세롤, (d) 약 1 mM 내지 약 10 mM EDTA, (e) 약 0.01% 내지 약 2% w/v 아스코르브산, (f) 0.003% 내지 약 0.02% w/v 폴리소르베이트 80, (g) 0.001% 내지 약 0.05% w/v 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 텍스트란 술페이트, (k) 시클로텍스트린, (l) 펜토산 폴리술페이트 및 기타 헤파리노이드, (m) 2가 양이온 예컨대 마그네슘 및 아연; 또는 (n) 이의 조합을 포함한다.

[0250] 추가적으로 유용한 귀 약제의 귀 허용가능한 제제는 단백질 응집 속도를 감소시킴으로써 귀 약제 제제의 안정성을 증진시키기 위한 하나 이상의 항응집 첨가제를 포함한다. 선택된 항응집 첨가제는 귀 약제, 예를 들어 귀 약제 항체가 노출된 상태의 성질에 의존한다. 항체가 노출된다. 예를 들어, 교반 및 열적 스트레스가 수행되는 특정 제제는 동결 건조 및 재구성이 수행되는 제제보다 상이한 항응집 첨가제를 필요로 한다. 유용한 항응집 첨가제는 단지 예로서, 우레아, 구아니디늄 클로라이드, 단순 아미노산 예컨대 글리신 또는 아르기닌, 슈가, 폴리알콜, 폴리소르베이트, 중합체 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 및 텍스트란, 알킬 사카라이드, 예컨대 알킬 글리코사이드, 및 계면활성제를 포함한다.

[0251] 다른 유용한 제제는 필요에 따라 화학 안정성을 증진시키기 위해 하나 이상의 귀 허용가능한 항산화제를 임의로 포함한다. 적당한 항산화제는 단지 예로서, 아스코르브산, 메티오닌, 나트륨 티오술페이트 및 나트륨 메타비술파이트를 포함한다. 한 실시양태에서, 항산화제는 금속 킬레이트제, 티올 함유 화합물 및 다른 일반적인 안정제로부터 선택된다.

[0252] 또 다른 유용한 조성물은 물리적 안정성을 증진시키기 위해 또는 다른 목적을 위해 하나 이상의 귀 허용가능한 계면활성제를 포함한다. 적당한 비이온성 계면 활성제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 식물성 오일, 예컨대, 폴리옥시에틸렌(60) 수소화 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예컨대, 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다.

[0253] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 귀 허용가능한 약제학적 제제는 적어도 약 1일, 적어도 약 2일, 적어도 약 3일, 적어도 약 4일, 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 5주, 적어도 약 6주, 적어도 약 7주, 적어도 약 8주, 적어도 약 3달, 적어도 약 4달, 적어도 약 5달, 또는 적어도 약 6개월의 기간에 걸쳐 화합물 분해에 대하여 안정하다. 다른 실시양태에서, 본원에서 기술된 제제는 적어도 약 1주의 기간에 걸쳐 화합물 분해에 대하여 안정하다. 적어도 약 1달의 기간에 걸쳐 화합물 분해에 대하여 안정한 제제가 또한 본원에 기술된다.

[0254] 다른 실시양태에서, 추가의 계면활성제(보조 계면활성제) 및/또는 완충제는 계면 활성제 및/또는 완충제가 안정성을 위한 최적 pH에서 제품을 유지하도록 본원에서 앞서 기술된 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 비히클과 결합된다. 적당한 보조 계면활성제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만: a) 천연 및 합성 친유성제, 예컨대, 인지질, 콜레스테롤, 및 콜레스테롤 지방산 에스테르 및 이의 유도체; b) 하기를 포함하는 비이온성 계면활성제, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 지방 알콜 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르(Spans), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(예컨대, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레이트(트윈 80), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노스테아레이트(트윈 60), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트(트윈 20) 및 다른 트윈, 소르비탄 에스테르, 글리세롤 에스테르, 예컨대, Myrj 및 글리세롤 트리아세테이트(트리아세틴), 폴리에틸렌 글리콜, 세틸 알콜, 세토스테아릴 알콜, 스테아릴 알콜, 폴리소르베이트 80, 폴록사머, 폴록사민, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체(예컨대, 크레모포어® RH40, 크렘포어 A25, 크렘포어 A20, 크레모포어® EL) 및 기타 크

레모포어, 술포숙시네이트, 알킬 술페이트(SLS); PEG 글리세릴 지방산 에스테르 예컨대 PEG-8 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(라브라솔(Labrasol)), PEG-4 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(라브라팍 히드로(Labrafac Hydro)WL 1219), PEG-32 글리세릴 라우레이트(겔루시르(Gelucire) 444/14), PEG-6 글리세릴 모노올레이트(라브라필(Labrafil) M 1944 CS), PEG-6 글리세릴 리놀리레이트(라브라필 M 2125 CS); 프로필렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르, 예컨대 프로필렌 글리콜 라우레이트, 프로필렌 글리콜 카프릴레이트/카프레이트; Brij[®] 700, 아스코르빌-6-팔미테이트, 스테아릴아민, 나트륨 라우릴 술페이트, 폴리옥시에틸렌글리세롤 트리이리시놀리에이트, 및 이의 임의의 조합 또는 혼합물; c) 하기를 포함하는 음이온 계면활성제, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 나트륨 술포숙시네이트, 디옥틸, 알긴산 나트륨, 알킬 폴리옥시에틸렌 술페이트, 나트륨 라우릴 술페이트, 트리에탄올아민 스테아레이트, 포타슘 라우레이트, 담즙염, 및 이의 임의의 조합 또는 혼합물; 및 d) 양이온성 계면활성제 예컨대 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 및 라우릴디메틸벤질-암모늄클로라이드를 포함한다.

[0255] 추가의 실시양태에서, 하나 이상의 보조 계면활성제는 본 발명의 귀 허용가능한 제제에 이용될 때, 이들은, 예컨대, 약제학적으로 허용가능한 비히클과 결합되며, 최종 제제에 예컨대, 약 0.1% 내지 약 20%, 약 0.5% 내지 약 10% 범위의 양으로 존재한다.

[0256] 한 실시양태에서, 계면활성제는 0 내지 20의 HLB 값을 갖는다. 추가의 실시양태에서 계면활성제는 0 내지 3, 4 내지 6, 7 내지 9, 8 내지 18, 13 내지 15, 10 내지 18의 HLB 값을 갖는다.

[0257] 한 실시양태에서, 희석제는 더 안정한 환경을 제공하기 때문에 귀 약제 또는 다른 약제학적 화합물을 안정화시키기 위해서도 또한 사용된다. 완충 용액(pH 조절 또는 유지도 또한 제공할 수 있는)에 용해된 염은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 인산염 완충 식염수 용액을 비롯한 희석제로써 이용된다. 다른 실시양태에서, 겔 제제는 EAC와 등장성이다. 등장성 제제는 등장제의 첨가에 의해 제공된다. 적당한 등장제는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만 임의의 약제학적으로 허용가능한 슈가, 염 또는 이의 임의의 조합 또는 혼합물, 예컨대, 이것으로 제한되는 것은 아니지만 텍스트로오스 및 염화나트륨을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 등장제는 약 100 mOsm/kg 내지 약 500 mOsm/kg의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 등장제는 약 200 mOsm/kg 내지 약 400 mOsm/kg, 약 280 mOsm/kg 내지 약 320 mOsm/kg의 양으로 존재한다. 등장제의 양은 본원에서 기술된 바의 약제학적 제제의 표적 구조에 의존할 것이다.

[0258] 유용한 등장성 조성물은 또한 EAC에 적용하기 위한 허용가능한 범위로 조성물의 삼투압 몰농도가 되도록 하기 위해 필요한 양으로 하나 이상의 염을 포함한다. 이러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 비카르보네이트, 술페이트, 티오술페이트 또는 비술파이트 음이온을 갖는 것을 포함하며; 적당한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 나트륨 티오술페이트, 나트륨 비술파이트 및 암모늄 술페이트를 포함한다.

[0259] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 허용가능한 겔 제제는 대안적으로 또는 추가적으로 미생물 성장을 방지하기 위한 보존제를 함유한다. 본원에서 기술된 증진된 점도 제제에 사용하기 위한 적당한 귀 허용가능한 보존제는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만 벤조산, 붕산, p-히드록시벤조에이트, 알콜, 사차 화합물, 안정화된 이산화염소, 수은제, 예컨대 메르켄 및 티오메르살, 상술한 것의 혼합물 등을 포함한다.

[0260] 추가의 실시양태에서, 보존제는 단지 예로서, 본원에서 제시된 귀 허용가능한 제제 내에서, 귀 약제이다. 한 실시양태에서, 제제는 보존제 예컨대 단지 예로서, 메틸 파라벤, 나트륨 비술파이트, 나트륨 티오술페이트, 아스코르베이트, 클로로부탄올, 티메로살, 파라벤, 벤질 알콜, 페닐에탄올 등을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 메틸 파라벤은 약 0.05% 내지 약 1.0%, 약 0.1% 내지 약 0.2%의 농도로 있다. 추가의 실시양태에서, 겔은 물, 메틸파라벤, 히드록시에틸셀룰로오스 및 시트르산 나트륨을 혼합하여 제조한다. 추가의 실시양태에서, 겔은 물, 메틸파라벤, 히드록시에틸셀룰로오스 및 아세트산나트륨을 혼합하여 제조한다. 추가의 실시양태에서, 혼합물은 약 20분 동안 120℃에서 오토클레이브 처리에 의해 멸균하고, 본원에서 개시된 적절한 양의 귀 약제와 혼합하기 전에 pH, 메틸파라벤 농도 및 점도에 관하여 시험한다.

[0261] 약물 전달 비히클 내에서 사용된 적당한 귀 허용가능한 수용성 보존제는 나트륨 비술파이트, 나트륨 티오술페이트, 아스코르베이트, 클로로부탄올, 티메로살, 파라벤, 벤질알콜, 부틸화된 히드록시톨루엔(BHT), 페닐에탄올 등을 포함한다. 이들 약제는, 일반적으로, 약 0.001% 내지 약 5 중량%의 양으로 또는, 약 0.01 내지 약 2 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 귀에 적합한 제제는 보존제가 없다.

[0262] **부형제**

- [0263] 일부 실시양태에서, 겔 제제 및 점도 증진된 제제를 비롯한 귀 허용가능한 제제는, 부형제, 기타 의약 또는 약제학적 제제, 캐리어, 에주번트, 예컨대 보존, 안정화, 습윤 또는 유화제, 용액 촉진제, 염, 가용화제, 향산화제, 분산제, 습윤제, 계면활성제, 및 이의 조합을 더 포함한다.
- [0264] 본원에서 기술된 귀 허용가능한 제제에 사용하기 위한 적당한 캐리어는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 표적화된 귀 구조의 생리학적 환경과 양립할 수 있는 임의의 약제학적으로 허용가능한 용매를 포함한다. 다른 실시양태에서, 염기는 약제학적으로 허용가능한 계면활성제와 용매의 조합이다.
- [0265] 일부 실시양태에서, 다른 부형제는, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 디에탄올아민 세틸 술페이트, 이소스테아레이트, 폴리에톡실화 피마자유, 노녹실 10, 옥톡시놀 9, 나트륨 라우릴 술페이트, 소르비탄 에스테르(소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 세스퀴올레에이트, 소르비탄 트리올레에이트, 소르비탄 트리스테아레이트, 소르비탄 라우레이트, 소르비탄 올레에이트, 소르비탄 팔미테이트, 소르비탄 스테아레이트, 소르비탄 디올레에이트, 소르비탄 세스퀴-이소스테아레이트, 소르비탄 세스퀴스테아레이트, 소르비탄 트리-이소스테아레이트), 레시틴 약제학적으로 허용가능한 이의 염 및 이의 조합 또는 혼합물을 포함한다.
- [0266] 다른 실시양태에서, 캐리어는 폴리소르베이트이다. 폴리소르베이트는 소르비탄 에스테르의 비이온성 계면활성제이다. 본 발명에서 유용한 폴리소르베이트는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80(트윈 80) 및 이의 임의의 조합 또는 혼합물을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 폴리소르베이트 80은 약제학적으로 허용가능한 캐리어로서 이용된다.
- [0267] 한 실시양태에서, 약제학적 전달 비히클의 제조에서 이용되는 수용성 글리세린계 귀 허용가능한 증진된 점도 제제는 적어도 약 0.1%의 수용성 글리세린 화합물 또는 그 이상을 함유하는 하나 이상의 귀 약제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 귀 약제의 백분율은 전체 약제학적 제제의 중량 또는 부피로 약 1% 내지 약 95%, 약 5% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 60% 또는 그 이상으로 변한다. 일부 실시양태에서, 각각의 치료학적으로 유용한 귀 약제 제제 내에서 화합물(들)의 양은 적당한 복용량이 임의의 주어진 단위 용량의 화합물에서 얻어지도록 하는 방식으로 제조된다. 용해도, 생체이용률, 생물학적 반감기, 투여 경로, 제품 저장 수명, 뿐만 아니라 기타 약리학적 고려사항과 같은 요인이 본원에서 고려된다.
- [0268] 원한다면, 귀 허용가능한 약제학적 겔도 또한 공-용매, 보존제, 보조 용매, 이온 강도 및 삼투압 물농도 조절제 및 완충제 이외의 다른 부형제를 함유한다. 적당한 귀 허용가능한 수용성 완충제는 알칼리 또는 알칼리 토금속 카르보네이트, 포스페이트, 비카르보네이트, 시트레이트, 보레이트, 아세테이트, 숙시네이트 등, 예컨대 나트륨 포스페이트, 시트레이트, 보레이트, 아세테이트, 비카르보네이트, 카르보네이트 및 트로메타민(TRIS)이다. 이들 약제는 시스템의 pH를 7.4 ± 0.2 및 바람직하게는 7.4로 유지하기에 충분한 양으로 존재한다. 이와 같이, 완충제는 전체 조성물의 중량 기준으로 5% 정도이다.
- [0269] 보조 용매가 귀 약제의 용해도를 증진시키기 위해 사용되지만, 일부 귀 약제 또는 다른 약제학적 화합물은 불용성이다. 이들은 종종 적당한 현탁제 또는 점도 증진제의 도움으로 중합체 비히클 내에서 현탁된다.
- [0270] 더욱이, 일부 약제학적 부형제, 희석제 또는 캐리어는 잠재적으로 귀독성이다. 예를 들어, 일반적인 방부제인 벤즈알코늄 클로라이드는 귀 독성이 있으므로 귀에 도입한다면 잠재적으로 해로울 수 있다. 제어 방출형 귀 약제 제제를 제형화 할 때, 제제로부터 잠재적인 귀 독성 성분을 줄이거나 제거하기 위해, 또는 이러한 부형제, 희석제 또는 캐리어의 양을 감소시키기 위해 적절한 부형제, 희석제 또는 캐리어를 회피하거나 또는 결합시키는 것이 권고된다. 임의로, 제어 방출형 귀 약제 제제는 특정 치료제 또는 부형제, 희석제 또는 캐리어의 사용으로 인해 유발될 수 있는 잠재적인 귀 독성 효과를 중화하기 위한 귀독성 방어제, 예컨대 향산화제, 알파 리포산, 칼리쿰, 포스포마이신 또는 철 킬레이터를 포함한다.
- [0271] **치료 모드**
- [0272] **투약 방법 및 스케줄**
- [0273] EAC로 전달된 약물은 일반적으로 주사에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 전달 시스템은 본원에서 개시된 귀 조성물 또는 제제를 고막 표면 또는 외이도로 주입 가능한 주사기 및 니들 장치이다. 일부 실시양태에서, 주사기 상의 니들은 18 게이지 니들보다 더 넓다. 또 다른 실시양태에서, 니들 게이지는 18 게이지 내지 31 게이지이다. 추가의 실시양태에서, 니들 게이지는 25 게이지 내지 30 게이지이다. 귀 약제 조성물 또는 제제의 두께 또는 점도에 따라, 주사기 또는 피하 주사용 니들의 게이지 레벨은 이에 따라 변화될 수 있다. 또 다른 실시양

태에서, 충분한 니들 게이지를 유지하면서 니들 막힘의 가능성을 감소시키기 위해 니들의 벽 두께를 감소시킴으로써 (일반적으로 얇은 벽 또는 여분의 얇은 벽 니들로 언급 됨) 니들의 내부 직경은 증가 될 수 있다.

[0274] 일부 실시양태에서, 니들은 겔 제제의 즉시 전달을 위해 사용되는 니들이다. 니들은 일회용 니들 또는 디스포저블 니들 일 수 있다. 일부 실시 양태에서, 주사기가 프레스-피트(press-fit)(Luer) 또는 트위스트-온(twist-on)(Luer-lock) 피팅을 갖는 주사기는 본원에서 개시된 바의 약제학적으로 허용가능한 겔 기재 귀 약제 함유 조성물의 전달을 위해 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 주사기는 피하 주사기이다. 또 다른 실시양태에서, 주사기는 플라스틱 또는 유리로 제조된다. 여전히 또 다른 실시양태에서, 피하 주사기는 일회용 주사기이다. 추가의 실시양태에서, 유리 주사기는 멸균될 수 있다. 여전히 추가의 실시양태에서, 멸균은 오토클레이브를 통해 발생한다. 또 다른 실시 양태에서, 주사기는 사용 전에 겔 제제가 저장되는 원통형 주사기 본체를 포함한다. 다른 실시양태에서, 주사기는 원통형 주사기 본체를 포함하며, 본원에 개시된 바와 같은 귀 약제의 약제학적으로 허용가능한 겔 기재 조성물은 편리하게 적당한 약제학적으로 허용가능한 완충제와의 혼합을 허용하도록 사용 전에 저장된다. 다른 실시양태에서, 주사기는 그 안에 함유된 귀 약제 또는 다른 약제학적 화합물을 안정화시키거나 그렇지 않으면 안정적으로 저장하기 위해 다른 부형제, 안정제, 현탁제, 희석제 또는 이의 조합을 함유할 수 있다.

[0275] 일부 실시양태에서, 주사기는 원통형 주사기 본체를 포함하며, 본체는 각각의 구획이 귀 허용가능한 귀 약제 겔 제제의 하나 이상의 성분을 저장할 수 있도록 구획된다. 추가의 실시양태에서, 구획된 본체를 갖는 주사기는 EAC로 주사하기 전에 성분의 혼합을 허용한다. 다른 실시양태에서, 전달 시스템은 다수의 주사기를 포함하며, 다수의 주사기의 각각의 주사기는 겔 제제의 하나 이상의 성분을 함유하여 각각의 성분이 주사 전에 미리 혼합되거나 주사 이후에 혼합되도록 한다. 추가의 실시양태에서, 본원에서 개시된 주사기는 하나 이상의 저장조를 포함하며, 하나 이상의 저장소는 귀 약제, 또는 약제학적으로 허용가능한 완충제, 또는 점도 증진제, 예컨대 겔 화제 또는 이의 조합을 포함한다. 시판의 주사 장치는 주사기 배럴, 니들이 있는 니들 조립체, 플런저 로드와 있는 플런저 및 유지 플랜지가 있는 즉시 사용 가능한 플라스틱 주사기와 같은 가장 간단한 형태로 임의로 사용된다.

[0276] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 허용가능한 조성물 또는 제제는 니들의 사용 없이 고막의 표면상에 또는 외이도에 전달 또는 주사된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 귀 허용가능한 조성물 또는 제제는 주사기를 사용하여 고막의 표면상에 또는 외이도에 전달 또는 주입된다. 일부 실시 양태에서, 본원에 개시된 귀 허용가능한 조성물 또는 제제는 점적기, 또는 개시된 귀 허용가능한 조성물을 표적화된 영역으로 전달할 수 있는 임의의 전달 장치를 사용하여 고막 표면 상에 또는 외이도에 전달되거나 또는 주입된다.

[0277] 본원에 기술된 귀 약제 화합물(들)을 함유하는 귀 허용가능한 조성물 또는 제제는 예방 및/또는 치료적 처리를 위해 투여된다. 치료적 적용에서, 귀 약제 조성물은 질환, 장애 또는 상태의 증상을 치료하거나 적어도 부분적으로 억제하기에 충분한 양으로 상태 또는 장애를 이미 앓고 있는 환자에게 투여된다. 이러한 사용에 효과적인 양은 질환, 장애 또는 상태의 중증도 및 경과, 이전의 치료, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료의사의 판단에 의존할 것이다.

[0278] 투여 빈도

[0279] 일부 실시 양태에서, 본원에 개시된 조성물은 이를 필요로 하는 개인에게 한번 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 이를 필요로 하는 개인에게 1회 초과로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물의 제1 투여 후에 본원에 개시된 조성물을 제2 투여한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물의 제1 투여 후에 본원에 개시된 조성물이 제2 및 제3 투여된다. 본원에 개시된 조성물의 제1 투여 후에 본원에 개시된 조성물이 제2, 제3, 및 제4 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물의 제1 투여 후에 본원에 개시된 조성물이 제2, 제3, 제4, 및 제5 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물의 제 1 투여 후에 약물 휴일이 뒤 따른다.

[0280] 조성물이 이를 필요로 하는 개인에게 투여되는 횟수는 의료 전문가의 재량, 장애, 장애의 중증도 및 제제에 대한 개인의 반응에 의존한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 경미한 급성 상태가 있는 이를 필요로 하는 개인에게 한번 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 중증도 또는 중증 급성 상태가 있는 이를 필요로 하는 개인에게 1회 초과로 투여된다. 환자의 상태가 호전되지 않는 경우, 환자의 질환 또는 상태의 증상을 개선 또는 그렇지않으면 조절하거나 또는 제한하기 위해 의사의 재량에 따라 귀 약제의 투여가 환자의 삶의 전체 지속 기간을 포함하여 만성적으로, 즉 장기간 동안 투여될 수 있다.

- [0281] 환자의 상태가 호전되지 않는 경우, 환자의 질환 또는 상태의 증상을 개선 또는 그렇지않으면 조절하거나 또는 제한하기 위해 의사의 재량에 따라 귀 약제 화합물의 투여가 환자의 삶의 전체 지속 기간을 포함하여 만성적으로, 즉 장기간 동안 투여될 수 있다.
- [0282] 환자의 상태가 개선되는 경우에, 의사의 재량에 따라 귀 약제 화합물의 투여가 연속적으로 제공될 수 있다; 대안적으로, 투여되는 약물의 용량이 일시적으로 감소되거나 또는 특정 기간 동안 일시적으로 중단될 수 있다 (즉, "약물 휴일"). 약물 휴일의 기간은 단지 예로서, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일, 및 365일을 비롯하여 2일 내지 1년으로 다양하다. 약물 휴일 동안 용량 감소는 단지 예로서, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 및 100%를 비롯하여 10%-100%일 수 있다.
- [0283] 일단 환자의 귀 상태의 개선이 발생하면, 필요한 경우, 귀 약제 용량을 유지하여 투여한다. 후속적으로, 복용량 또는 투여 빈도, 또는 양자는 증상의 기능으로서, 개선된 질환, 장애 또는 상태가 유지되는 레벨로 임의로 감소시킨다. 특정 실시 양태에서, 환자는 임의의 증상의 재발을 근거로 장기간에 걸쳐 간헐적인 치료가 필요하다.
- [0284] 이러한 양에 해당할 귀 약제의 양은, 예컨대, 투여될 특정 귀 약제, 투여 경로, 치료되는 상태, 치료되는 표적 면적, 및 치료되는 대상 또는 숙주를 비롯하여 그 경우를 둘러싼 특정 상황에 따라 특정 화합물, 질환 상태 및 그의 중증도와 같은 인자에 따라 변화할 것이다. 그러나, 일반적으로, 성인 인간 치료를 위해 사용되는 용량은 투여 당 0.02-50 mg, 바람직하게는 투여 당 1-15 mg의 범위일 것이다. 원하는 용량은 단일 용량으로 또는 동시에 (또는 단시간에 걸쳐) 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할 용량으로 제시된다.
- [0285] 일부 실시 양태에서, 초기 투여는 특정 귀 약제이고, 후속 투여는 상이한 제제 또는 귀 약제이다.
- [0286] **제어 방출형 제제의 약동학**
- [0287] 한 실시양태에서, 본원에서 개시된 제제는 조성물로부터 귀 약제의 즉시 방출, 또는 1분 이내, 또는 5분 이내, 또는 10분 이내, 또는 15분 이내, 또는 30분 이내, 또는 60분 이내 또는 90분 이내로 추가적으로 제공된다. 다른 실시양태에서, 하나 이상의 귀 약제의 치료학적 유효량은 조성물로부터 즉시, 또는 1분 이내, 또는 5분 이내, 또는 10분 이내, 또는 15분 이내, 또는 30분 이내, 또는 60분 이내 또는 90분 이내로 방출된다. 특정 실시양태에서 조성물은 하나 이상의 귀 약제의 즉시 방출을 제공하는 귀에 약제학적으로 허용가능한 겔 제제를 포함한다. 제제의 추가적인 실시양태는 또한 본원에서 포함된 제제의 점도를 증진시키는 약제를 포함할 수 있다.
- [0288] 기타 또는 추가의 실시양태에서, 제제는 하나 이상의 귀 약제의 연장 방출 제제를 제공한다. 특정 실시양태에서, 제제로부터 하나 이상의 귀 약제의 확산은 5분, 또는 15분, 또는 30분, 또는 1시간, 또는 4시간, 또는 6시간, 또는 12시간, 또는 18시간, 또는 1일, 또는 2일, 또는 3일, 또는 4일, 또는 5일, 또는 6일, 또는 7일, 또는 10일, 또는 12일, 또는 14일, 또는 18일, 또는 21일, 또는 25일, 또는 30일, 또는 45일, 또는 2개월 또는 3개월 또는 4개월 또는 5개월 또는 6개월 또는 9개월 또는 1년 초과와 시간 동안 발생한다. 다른 실시양태에서, 하나 이상의 귀 약제의 치료학적 유효량은 5분, 또는 15분, 또는 30분, 또는 1시간, 또는 4시간, 또는 6시간, 또는 12시간, 또는 18시간, 또는 1일, 또는 2일, 또는 3일, 또는 4일, 또는 5일, 또는 6일, 또는 7일, 또는 10일, 또는 12일, 또는 14일, 또는 18일, 또는 21일, 또는 25일, 또는 30일, 또는 45일, 또는 2개월 또는 3개월 또는 4개월 또는 5개월 또는 6개월 또는 9개월 또는 1년을 초과하는 시간동안 제제로부터 방출한다.
- [0289] 다른 실시양태에서, 제제는 귀 약제의 즉시 방출형 및 연장 방출형 제제 양자로 제공된다. 여전히 다른 실시양태에서, 제제는 0.25:1 비율, 또는 0.5:1 비율, 또는 1:1 비율, 또는 1:2 비율, 또는 1:3 또는 1:4 비율, 또는 1:5 비율, 또는 1:7 비율, 또는 1:10 비율, 또는 1:15 비율, 또는 1:20 비율의 즉시 방출형 및 연장 방출형 제제를 함유한다. 추가의 실시양태에서 제제는 제1 귀 약제의 즉시 방출 및 제2 귀 약제 또는 다른 치료제의 연장 방출을 제공한다. 여전히 다른 실시양태에서, 제제는 하나 이상의 귀 약제, 및 하나 이상의 치료제의 즉시 방출형 및 연장 방출형 제제를 제공한다. 일부 실시양태에서, 제제는 0.25:1 비율, 또는 0.5:1 비율, 또는 1:1 비율, 또는 1:2 비율, 또는 1:3 또는 1:4 비율, 또는 1:5 비율, 또는 1:7 비율, 또는 1:10 비율, 또는 1:15 비율, 또는 1:20 비율의 각기 제1 귀 약제 및 제2 치료제의 즉시 방출형 및 연장 방출형 제제를 제공한다.
- [0290] 특정 실시양태에서, 제제는 본질적으로 전신 노출이 없는 치료 부위(예컨대 EAC)에 치료학적 유효량의 하나 이상의 귀 약제를 제공한다. 추가의 실시 양태에서, 제제는 본질적으로 검출 가능한 전신 노출이 없는 치료 부위에 치료학적 유효량의 하나 이상의 귀 약제를 제공한다. 다른 실시양태에서, 제제는 검출 가능한 전신 노출이 거의 없거나 전혀 없는 치료 부위에 치료학적 유효량의 하나 이상의 귀 약제를 제공한다.

- [0291] 즉시 방출형(immediate release), 지연 방출형(delayed release) 및/또는 연장 방출형(extended release) 귀 약제 조성물 또는 제제의 조합은 다른 약제학적 제제뿐만 아니라, 본원에서 개시된 부형제, 희석제, 안정제, 등장제 및 기타 성분과 결합될 수 있다. 이와 같이, 사용된 귀 약제, 원하는 두께 또는 점도, 또는 선택된 전달 방식에 따라, 본원에서 개시된 실시양태의 대안적인 양상은 이에 따라 즉시 방출형, 지연 방출형 및/또는 연장 방출형 실시양태와 결합된다.
- [0292] 특정 실시양태에서, 본원에서 기술된 귀 약제 제제의 약동학은 시험 동물(예를 들어, 기니피그 또는 친칠라를 포함)의 EAC에 또는 고막의 표면상에 또는 그 근처에 제제를 주입함으로써 결정된다. 정해진 시간(예컨대, 1주일에 걸친 제제의 약동학 시험을 위해 6시간, 12시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 및 7일)에서, 시험 동물을 안락사시키고 귀 또는 다른 기관에서 귀 약제의 레벨을 측정한다. 또한, 귀 약제의 전신 레벨은 시험 동물로부터 혈액 샘플을 회수함으로써 측정된다. 제제가 청력을 저해하는지 여부를 결정하기 위해 시험 동물의 청력을 임의로 시험한다.
- [0293] **키트/제품**
- [0294] 본 발명은 또한 포유 동물에서 이구의 생성을 조절하고 이구분해 및 이구분해 관련 질환의 치료를 위한 키트를 제공한다. 이러한 키트는 일반적으로 본원에서 개시된 하나 이상의 귀 약제 제어 방출형 조성물 및 키트를 사용하기 위한 설명서를 포함할 것이다. 본 발명은 또한 이구분해를 갖고 있거나, 갖는 것으로 의심되는, 또는 발병의 위험이 있는 인간과 같은 포유동물에서 질환, 기능 장애 또는 장애의 증상을 치료, 완화, 감소 또는 개선시키기 위한 의학의 제조에서 하나 이상의 귀 약제 제어 방출형 조성물의 용도를 고려한다.
- [0295] 일부 실시양태에서, 키트는 바이알, 튜브 등과 같은 하나 이상의 용기를 수용하도록 구획된 용기, 캐리어, 또는 패키지를 포함하며, 각각의 용기(들)은 본원에서 기술된 방법에서 사용된 개별 엘리먼트 중 하나를 포함한다. 적당한 용기는 예를 들어, 병, 바이알, 주사기 및 시험관을 포함한다. 다른 실시양태에서, 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 물질로부터 형성된다.
- [0296] 본원에 제공된 제품은 포장 물질을 함유한다. 제약품 포장에 사용하기 위한 포장물질도 또한 본원에서 제시되어 있다. 예를 들어 미국 특허 제5,323,907호, 제5,052,558호 및 제5,033,252호 참조. 제약품 포장물질의 예로는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 블리스터 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 팩, 바이알, 용기, 주사기, 병 및 선택된 제제 및 의도된 투여 및 치료 모드에 적당한 임의의 포장 물질이 포함된다. 본원에서 제공된 광범위한 귀 약제 제제 조성물은 EAC에 귀 약제의 제어 방출형 투여에 의해 이룰 수 있는 임의의 질환, 장애 또는 상태를 위한 다양한 치료제로서 고려된다.
- [0297] 일부 실시양태에서, 키트는 본원에서 기술된 제제의 사용을 위해 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 각기 하나 이상의 다양한 물질 (예컨대 임의로 농축된 형태의 시약 및/또는 장치)이 있는 하나 이상의 추가의 용기를 포함한다. 이러한 물질의 비 제한적인 예는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 완충제, 희석제, 필터, 니들, 주사기; 캐리어, 포장재, 용기, 바이알 및/또는 내용물 목록 및/또는 사용 설명서가 있는 튜브 라벨 및 사용 설명서가 있는 포장 삽입물을 포함한다. 한 세트의 설명서가 임의로 포함된다. 추가의 실시양태에서, 라벨은 용기 상에 있거나 이와 연관되어 있다. 여전히 추가의 실시양태에서, 라벨은 라벨을 형성하는 문자, 숫자 또는 다른 문자가 용기 자체에 부착, 성형 또는 에칭될 때, 라벨은 용기 상에 있으며; 라벨이 예컨대 포장 삽입물과 같이 용기를 또한 보유하는 리셉터클 또는 캐리어 내에 존재할 때 용기와 연관된다. 다른 실시양태에서, 내용물이 특정 치료 용도로 사용되어야 함을 나타내기 위해 라벨이 사용된다. 여전히 또 다른 실시양태에서, 라벨은 또한 본원에서 기술된 방법에서와 같이 내용물의 사용을 위한 지시를 나타낸다.
- [0298] 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물은 본원에서 제공된 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 투약 형태를 함유하는 팩 또는 디스펜서 장치에 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 팩은 예를 들어 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 함유한다. 추가의 실시 양태에서, 팩 또는 디스펜서 장치는 투여를 위한 설명서를 수반한다. 여전히 추가의 실시양태에서, 팩 또는 디스펜서는 또한 의학품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 용기와 관련된 공지문을 수반하며, 이 공지문은 인간 또는 수의과 투여를 위한 약물 형태의 기관에 의한 승인을 반영한다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 공지문은, 예를 들어, 처방 약물이나 승인된 제품 삽입에 대하여 미국 식품의약국(FDA)에 의해 승인된 라벨이다. 여전히 또 다른 실시양태에서, 적합한 약제학적 캐리어 중에서 배합된 본원에서 제공된 화합물을 함유하는 조성물도 또한 제조하고, 적절한 용기에 넣고, 지시된 상태의 치료를 위해 라벨링한다.
- [0299] **실시예**

[0300] 실시예 1

[0301] 열가역성 겔 귀 약제의 제조를 위한 예시적인 조성물을 표 1-12에 기술한다.

[0302] [표 1]

열가역성 겔 콜린 에스테르 또는 카르바메이트 제제

성분	1000 mL 용액에 대한 양 (g)	1000 mL 수용액 중의 농도
콜린 에스테르 또는 카르바메이트 (예컨대 아세틸콜린 또는 카르바콜)	1-200	0.1-20(중량%)
완충제(예컨대 트로메타민)	3-10	0.3-1(중량%)
pH 조절제(예컨대 HCl)	-	pH=5.5-9.0을 위한 충분량
폴록사머 407	100-250	10-25(중량%)
삼투압 물 농도 개질제(예컨대 NaCl)	-	충분량 150-500 mOsm/L

[0303]

[0304] [표 2]

추가적인 활성제를 함유하는 열가역성 겔 콜린 에스테르 또는 카르바메이트 제제

성분	1000 mL 용액에 대한 양 (g)	1000 mL 수용액 중의 농도
콜린 에스테르 또는 카르바메이트 (예컨대 아세틸콜린 또는 카르바콜)	1-200	0.1-20(중량%)
스쿠알렌	10-200	1-20(중량%)
라노스테롤	10-200	1-20(중량%)

[0305]

성분	1000 mL 용액에 대한 양 (g)	1000 mL 수용액 중의 농도
콜레스테롤	10-200	1-20(중량%)
완충제(예컨대 트로메타민)	3-10	0.3-1(중량%)
pH 조절제(예컨대 HCl)	-	pH=5.5-9.0을 위한 충분량
폴록사머 407	100-250	10-25(중량%)
삼투압 물 농도 개질제(예컨대 NaCl)	-	충분량 150-500 mOsm/L

[0306]

[0307] [표 3]

열가역성 겔 식물 알칼로이드 제제

성분	1000 mL 용액에 대한 양 (g)	1000 mL 수용액 중의 농도
식물 알칼로이드(예컨대 필로카르핀)	1-200	0.1-20(중량%)
완충제(예컨대 트로메타민)	3-10	0.3-1(중량%)
pH 조절제(예컨대 HCl)	-	pH=5.5-9.0을 위한 충분량
폴록사머 407	100-250	10-25(중량%)
삼투압 물 농도 개질제(예컨대 NaCl)	-	충분량 150-500 mOsm/L

[0308]

[0309] [표 4]

추가적인 활성제를 함유하는 열가역성 겔 식물 알칼로이드 제제

성분	1000 mL 용액에 대한 양 (g)	1000 mL 수용액 중의 농도
식물 알칼로이드(예컨대 펠로카르핀)	1-200	0.1-20(중량%)
스쿠알렌	10-200	1-20 (중량%)
라노스테롤	10-200	1-20 (중량%)
콜레스테롤	10-200	1-20 (중량%)
완충제(예컨대 트로메타민)	3-10	0.3-1(중량%)
pH 조절제(예컨대 HCl)	-	pH=5.5-9.0을 위한 충분량
폴록사머 407	100-250	10-25(중량%)
삼투압 물 농도 개질제(예컨대 NaCl)	-	충분량 150-500 mOsm/L

[0310]

[0311] [표 5]

열가역성 겔 가역성 콜린에스테라아제 억제제 제제

성분	1000 mL 용액에 대한 양 (g)	1000 mL 수용액 중의 농도
가역성 콜린에스테라아제 억제제 (예컨대 네오스티그민 또는 피소스티그민)	1-200	0.1-20(중량%)
완충제(예컨대 트로메타민)	3-10	0.3-1(중량%)
pH 조절제(예컨대 HCl)	-	pH=5.5-9.0을 위한 충분량
폴록사머 407	100-250	10-25(중량%)
삼투압 물 농도 개질제(예컨대 NaCl)	-	충분량 150-500 mOsm/L

[0312]

[0313] [표 6]

추가적인 활성제를 함유하는 열가역성 겔 가역성 콜린에스테라아제 억제제 제제

성분	1000 mL 용액에 대한 양 (g)	1000 mL 수용액 중의 농도
가역성 콜린에스테라아제 억제제 (예컨대 네오스티그민 또는 피소스티그민)	1-200	0.1-20 (중량%)
스쿠알렌	10-200	1-20 (중량%)
라노스테롤	10-200	1-20 (중량%)
콜레스테롤	10-200	1-20 (중량%)
완충제(예컨대 트로메타민)	3-10	0.3-1(중량%)
pH 조절제(예컨대 HCl)	-	pH=5.5-9.0을 위한 충분량
폴록사머 407	100-250	10-25(중량%)
삼투압 물 농도 개질제(예컨대 NaCl)	-	충분량 150-500 mOsm/L

[0314]

[0315] [표 7]

열가역성 겔 아세틸콜린 방출 촉진제 제제

성분	1000 mL 용액에 대한 양 (g)	1000 mL 수용액 중의 농도
아세틸콜린 방출 촉진제 (예컨대 드로페리돌, 레스페리돈, 또는 트라조돈)	1-200	0.1-20(중량%)
완충제(예컨대 트로메타민)	3-10	0.3-1(중량%)
pH 조절제(예컨대 HCl)	-	pH=5.5-9.0을 위한 충분량
폴록사머 407	100-250	10-25(중량%)
삼투압 물 농도 조절제(예컨대 NaCl)	-	충분량 150-500 mOsm/L

[0316]

[0317] [표 8]

추가적인 활성제를 함유하는 열가역성 겔 아세틸콜린 방출 촉진제 제제

성분	1000 mL 용액에 대한 양 (g)	1000 mL 수용액 중의 농도
아세틸콜린 방출 촉진제 (예컨대 드로페리돌, 레스페리돈, 또는 트라조돈)	1-200	0.1-20(중량%)
스쿠알렌	10-200	1-20(중량%)
라노스테롤	10-200	1-20(중량%)
콜레스테롤	10-200	1-20(중량%)
완충제(예컨대 트로메타민)	3-10	0.3-1(중량%)
pH 조절제(예컨대 HCl)	-	pH=5.5-9.0을 위한 충분량
폴록사머 407	100-250	10-25(중량%)
삼투압 물 농도 조절제(예컨대 NaCl)	-	충분량 150-500 mOsm/L

[0318]

[0319] [표 9]

열가역성 겔 항아드레날린 제제

성분	1000 mL 용액에 대한 양 (g)	1000 mL 수용액 중의 농도
항아드레날린제 (예컨대 클로니딘, 프로프라놀롤, 아테놀롤, 또는 프라조신)	1-200	0.1-20(중량%)
완충제(예컨대 트로메타민)	3-10	0.3-1(중량%)
pH 조절제(예컨대 HCl)	-	pH=5.5-9.0을 위한 충분량
폴록사머 407	100-250	10-25(중량%)
삼투압 물 농도 조절제(예컨대 NaCl)	-	충분량 150-500 mOsm/L

[0320]

[0321] [표 10]

추가적인 활성제를 함유하는 열가역성 겔 항아드레날린 제제

성분	1000 mL 용액에 대한 양 (g)	1000 mL 수용액 중의 농도
항아드레날린제 (예컨대 클로니딘, 프로프라놀롤, 아테놀롤, 또는 프라조신)	1-200	0.1-20(중량%)
스쿠알렌	10-200	1-20(중량%)
라노스테롤	10-200	1-20(중량%)

[0322]

성분	1000 mL 용액에 대한 양 (g)	1000 mL 수용액 중의 농도
콜레스테롤	10-200	1-20(중량%)
완충제(예컨대 트로메타민)	3-10	0.3-1(중량%)
pH 조절제(예컨대 HCl)	-	pH=5.5-9.0을 위한 충분량
플록사머 407	100-250	10-25(중량%)
삼투압 물 농도 개질제(예컨대 NaCl)	-	충분량 150-500 mOsm/L

[0323]

[0324] [표 11]

열가역성 겔 교감 신경 흥분 제제

성분	1000 mL 용액에 대한 양 (g)	1000 mL 수용액 중의 농도
교감 신경 흥분제 (예컨대 노르에피네프린 또는 도파민)	1-200	0.1-20(중량%)
완충제(예컨대 트로메타민)	3-10	0.3-1(중량%)
pH 조절제(예컨대 HCl)	-	pH=5.5-9.0을 위한 충분량
플록사머 407	100-250	10-25(중량%)
삼투압 물 농도 개질제(예컨대 NaCl)	-	충분량 150-500 mOsm/L

[0325]

[0326] [표 12]

추가적인 활성제를 함유하는 열가역성 겔 교감 신경 흥분 제제

성분	1000 mL 용액에 대한 양 (g)	1000 mL 수용액 중의 농도
교감 신경 흥분제 (예컨대 노르에피네프린 또는 도파민)	1-200	0.1-20(중량%)
스쿠알렌	10-200	1-20(중량%)
라노스테롤	10-200	1-20(중량%)
콜레스테롤	10-200	1-20(중량%)
완충제(예컨대 트로메타민)	3-10	0.3-1(중량%)
pH 조절제(예컨대 HCl)	-	pH=5.5-9.0을 위한 충분량
폴록사머 407	100-250	10-25(중량%)
삼투압 몰 농도 조절제(예컨대 NaCl)	-	충분량 150-500 mOsm/L

[0327]

[0328] 실시예 2 - 콜린 에스테르 또는 카르바메이트를 함유하는 열가역성 겔 제제의 제조

성분	양(mg/g 제제)
콜린 에스테르 또는 카르바메이트	60.0
NaCl	100.0
폴록사머 407	160.0
TRIS HCl 완충제(0.1 M)	680.0

[0329]

[0330] 6.0%의 콜린 에스테르 또는 카르바메이트(예컨대 아세틸콜린 또는 카르바콜)를 함유하는 겔 제제의 10-g 배치를 5.00 g의 TRIS HCl 완충제(0.1 M) 내에서 1.60 g의 폴록사머 407(BASF Corp.)을 현탁하여 제조하고 성분은 4℃에서 밤새 교반하여 혼합하여 완전히 용해되도록 한다. 콜린 에스테르 또는 카르바메이트(예컨대 아세틸콜린 또는 카르바콜)(600.0 mg), NaCl(1 g) 및 추가의 TRIS HCl 완충제(0.1 M)(1.80 g)를 첨가하고 완전한 용해가 관측될 때까지 더 교반한다. 혼합물은 사용할 때까지 실온 아래로 유지한다.

[0331] 콜린 에스테르 또는 카르바메이트를 함유하는 열가역성 겔 제제의 제조

성분	양(mg/g 제제)
콜린 에스테르 또는 카르바메이트	60.0
스쿠알렌	60.0
라노스테롤	60.0
콜레스테롤	60.0
NaCl	100.0
폴록사머 407	160.0
TRIS HCl 완충제(0.1 M)	500.0

[0332]

[0333] 6.0%의 콜린 에스테르 또는 카르바메이트(예컨대 아세틸콜린 또는 카르바콜)를 함유하는 겔 제제의 10-g 배치를 4.00 g의 TRIS HCl 완충제(0.1 M) 내에서 1.60 g의 폴록사머 407(BASF Corp.)을 현탁하여 제조하고 성분은 4℃에서 밤새 교반하여 혼합하여 완전히 용해되도록 한다. 콜린 에스테르 또는 카르바메이트(예컨대 아세틸콜린 또는 카르바콜)(600.0 mg), 스쿠알렌(600.0 mg), 라노스테롤(600.0 mg), 콜레스테롤(600.0 mg), NaCl(1 g) 및 추가의 TRIS HCl 완충제(0.1 M)(1.80 g)를 첨가하고 완전한 용해가 관측될 때까지 더 교반한다. 혼합물은 사용할

때까지 실온 아래로 유지한다.

[0334] **실시예 3 - 식물 알칼로이드를 함유하는 열가역성 겔 제제의 제조**

성분	양(mg/g 제제)
식물 알칼로이드	60.0
NaCl	100.0
폴록사머 407	160.0
TRIS HCl 완충제(0.1 M)	680.0

[0335]

[0336] 6.0%의 식물 알칼로이드(예컨대 필로카르핀)를 함유하는 겔 제제의 10-g 배치를 5.00 g의 TRIS HCl 완충제(0.1 M) 내에서 1.60 g의 폴록사머 407(BASF Corp.)을 현탁하여 제조하고 성분은 4℃에서 밤새 교반하에 혼합하여 완전히 용해되도록 한다. 식물 알칼로이드(예컨대 필로카르핀)(600.0 mg), NaCl(1 g) 및 추가의 TRIS HCl 완충제(0.1 M)(1.80 g)를 첨가하고 완전한 용해가 관측될 때까지 더 교반한다. 혼합물은 사용할 때까지 실온 아래로 유지한다.

[0337] **식물 알칼로이드를 함유하는 열가역성 겔 제제의 제조**

성분	양(mg/g 제제)
식물 알칼로이드	60.0
스쿠알렌	60.0
라노스테롤	60.0
콜레스테롤	60.0
NaCl	100.0
폴록사머 407	160.0
TRIS HCl 완충제(0.1 M)	500.0

[0338]

[0339] 6.0%의 식물 알칼로이드(예컨대 필로카르핀)를 함유하는 겔 제제의 10-g 배치를 4.00 g의 TRIS HCl 완충제(0.1 M) 내에서 1.60 g의 폴록사머 407(BASF Corp.)을 현탁하여 제조하고 성분은 4℃에서 밤새 교반하에 혼합하여 완전히 용해되도록 한다. 식물 알칼로이드(예컨대 필로카르핀)(600.0 mg), 스쿠알렌(600.0 mg), 라노스테롤(600.0 mg), 콜레스테롤(600.0 mg), NaCl(1 g) 및 추가의 TRIS HCl 완충제(0.1 M)(1.80 g)를 첨가하고 완전한 용해가 관측될 때까지 더 교반한다. 혼합물은 사용할 때까지 실온 아래로 유지한다.

[0340] **실시예 4 - 콜린에스테라아제 억제제를 함유하는 열가역성 겔 제제의 제조**

성분	양(mg/g 제제)
가역성 콜린에스테라아제 억제제	60.0
NaCl	100.0
폴록사머 407	160.0
TRIS HCl 완충제(0.1 M)	680.0

[0341]

[0342] 6.0%의 가역성 콜린에스테라아제 억제제(예컨대 네오스티그민 또는 피소스티그민)를 함유하는 겔 제제의 10-g 배치를 5.00 g의 TRIS HCl 완충제(0.1 M) 내에서 1.60 g의 폴록사머 407(BASF Corp.)을 현탁하여 제조하고 성분은 4℃에서 밤새 교반하에 혼합하여 완전히 용해되도록 한다. 가역성 콜린에스테라아제 억제제(예컨대 네오스티그민 또는 피소스티그민)(600.0 mg), NaCl(1 g) 및 추가의 TRIS HCl 완충제(0.1 M)(1.80 g)를 첨가하고 완전한 용해가 관측될 때까지 더 교반한다. 혼합물은 사용할 때까지 실온 아래로 유지한다.

[0343] 콜린에스테라아제 억제제를 함유하는 열가역성 겔 제제의 제조

성분	양(mg/g 제제)
가역성 콜린에스테라아제 억제제	60.0
스쿠알렌	60.0
라노스테롤	60.0
콜레스테롤	60.0
NaCl	100.0
폴록사머 407	160.0
TRIS HCl 완충제(0.1 M)	500.0

[0344]

[0345] 6.0%의 가역성 콜린에스테라아제 억제제(예컨대 네오스티그민 또는 피소스티그민)를 함유하는 겔 제제의 10-g 배치를 4.00 g의 TRIS HCl 완충제(0.1 M) 내에서 1.60 g의 폴록사머 407(BASF Corp.)을 현탁하여 제조하고 성분은 4℃에서 밤새 교반하에 혼합하여 완전히 용해되도록 한다. 가역성 콜린에스테라아제 억제제(예컨대 네오스티그민 또는 피소스티그민)(600.0 mg), 스쿠알렌(600.0 mg), 라노스테롤(600.0 mg), 콜레스테롤(600.0 mg), NaCl(1 g) 및 추가의 TRIS HCl 완충제(0.1 M)(100mg)를 첨가하고 완전한 용해가 관측될 때까지 더 교반한다. 혼합물은 사용할 때까지 실온 아래로 유지한다.

[0346] 실시예 5 - 아세틸콜린 방출 촉진제를 함유하는 열가역성 겔 제제의 제조

성분	양(mg/g 제제)
아세틸콜린 방출 촉진제	60.0
NaCl	100.0
폴록사머 407	160.0
TRIS HCl 완충제(0.1 M)	680.0

[0347]

[0348] 6.0%의 아세틸콜린 방출 촉진제(예컨대 드로페리돌, 레스페리돈, 또는 트라조돈)를 함유하는 겔 제제의 10-g 배치를 5.00 g의 TRIS HCl 완충제(0.1 M) 내에서 1.60 g의 폴록사머 407(BASF Corp.)을 현탁하여 제조하고 성분은 4℃에서 밤새 교반하에 혼합하여 완전히 용해되도록 한다. 아세틸콜린 방출 촉진제(예컨대 드로페리돌, 레스페리돈, 또는 트라조돈)(600.0 mg), NaCl(1 g) 및 추가의 TRIS HCl 완충제(0.1 M)(1.80 g)를 첨가하고 완전한 용해가 관측될 때까지 더 교반한다. 혼합물은 사용할 때까지 실온 아래로 유지한다.

[0349] 아세틸콜린 방출 촉진제를 함유하는 열가역성 겔 제제의 제조

성분	양(mg/g 제제)
아세틸콜린 방출 촉진제	60.0
스쿠알렌	60.0
라노스테롤	60.0
콜레스테롤	60.0
NaCl	100.0
폴록사머 407	160.0
TRIS HCl 완충제(0.1 M)	500.0

[0350]

[0351] 6.0%의 아세틸콜린 방출 촉진제(예컨대 드로페리돌, 레스페리돈, 또는 트라조돈)를 함유하는 겔 제제의 10-g 배

치를 4.00 g의 TRIS HCl 완충제(0.1 M) 내에서 1.60 g의 폴록사머 407(BASF Corp.)을 현탁하여 제조하고 성분은 4℃에서 밤새 교반하에 혼합하여 완전히 용해되도록 한다. 아세틸콜린 방출 촉진제(예컨대 드로페리돌, 레스페리돈, 또는 트라조돈)(600.0 mg), 스쿠알렌(600.0 mg), 라노스테롤(600.0 mg), 콜레스테롤(600.0 mg), NaCl(1 g) 및 추가의 TRIS HCl 완충제(0.1 M)(100mg)를 첨가하고 완전한 용해가 관측될 때까지 더 교반한다. 혼합물은 사용할 때까지 실온 아래로 유지한다.

[0352] 실시예 6 - 항아드레날린제를 함유하는 열가역성 겔 제제의 제

성분	양(mg/g 제제)
항아드레날린제	60.0
NaCl	100.0
폴록사머 407	160.0
TRIS HCl 완충제(0.1 M)	680.0

[0353]

[0354] 6.0%의 항아드레날린제(예컨대 클로니딘, 프로프라놀롤, 아테놀롤, 또는 프라조신)를 함유하는 겔 제제의 10-g 배치를 5.00 g의 TRIS HCl 완충제(0.1 M) 내에서 1.60 g의 폴록사머 407(BASF Corp.)을 현탁하여 제조하고 성분은 4℃에서 밤새 교반하에 혼합하여 완전히 용해되도록 한다. 항아드레날린제(예컨대 클로니딘, 프로프라놀롤, 아테놀롤, 또는 프라조신)(600.0 mg), NaCl(1 g) 및 추가의 TRIS HCl 완충제(0.1 M)(1.80 g)를 첨가하고 완전한 용해가 관측될 때까지 더 교반한다. 혼합물은 사용할 때까지 실온 아래로 유지한다.

[0355] 항아드레날린제를 함유하는 열가역성 겔 제제의 제조

성분	양(mg/g 제제)
항아드레날린제	60.0
스쿠알렌	60.0
라노스테롤	60.0
콜레스테롤	60.0
NaCl	100.0
폴록사머 407	160.0
TRIS HCl 완충제(0.1 M)	500.0

[0356]

[0357] 6.0%의 항아드레날린제(예컨대 클로니딘, 프로프라놀롤, 아테놀롤, 또는 프라조신)를 함유하는 겔 제제의 10-g 배치를 4.00 g의 TRIS HCl 완충제(0.1 M) 내에서 1.60 g의 폴록사머 407(BASF Corp.)을 현탁하여 제조하고 성분은 4℃에서 밤새 교반하에 혼합하여 완전히 용해되도록 한다. 항아드레날린제(예컨대 클로니딘, 프로프라놀롤, 아테놀롤, 또는 프라조신)(600.0 mg), 스쿠알렌(600.0 mg), 라노스테롤(600.0 mg), 콜레스테롤(600.0 mg), NaCl(1 g) 및 추가의 TRIS HCl 완충제(0.1 M)(100mg)를 첨가하고 완전한 용해가 관측될 때까지 더 교반한다. 혼합물은 사용할 때까지 실온 아래로 유지한다.

[0358] 실시예 7 - 교감 신경 흥분제를 함유하는 열가역성 겔 제제의 제조

성분	양(mg/g 제제)
교감 신경 흥분제	60.0
NaCl	100.0
폴록사머 407	160.0
TRIS HCl 완충제(0.1 M)	680.0

[0359]

[0360]

6.0%의 교감 신경 흥분제(예컨대 노르에피네프린 또는 도파민)를 함유하는 겔 제제의 10-g 배치를 5.00 g의 TRIS HCl 완충제(0.1 M) 내에서 1.60 g의 폴록사머 407(BASF Corp.)을 현탁하여 제조하고 성분은 4℃에서 밤새 교반하에 혼합하여 완전히 용해되도록 한다. 교감 신경 흥분제(예컨대 노르에피네프린 또는 도파민)(600.0 mg), NaCl(1 g) 및 추가의 TRIS HCl 완충제(0.1 M)(1.80 g)를 첨가하고 완전한 용해가 관측될 때까지 더 교반한다. 혼합물은 사용할 때까지 실온 아래로 유지한다.

[0361]

교감 신경 흥분제를 함유하는 열가역성 겔 제제의 제조

성분	양(mg/g 제제)
교감 신경 흥분제	60.0
스쿠알렌	60.0
라노스테롤	60.0
콜레스테롤	60.0
NaCl	100.0
폴록사머 407	160.0
TRIS HCl 완충제(0.1 M)	500.0

[0362]

[0363]

6.0%의 교감 신경 흥분제(예컨대 노르에피네프린 또는 도파민)를 함유하는 겔 제제의 10-g 배치를 4.00 g의 TRIS HCl 완충제(0.1 M) 내에서 1.60 g의 폴록사머 407(BASF Corp.)을 현탁하여 제조하고 성분은 4℃에서 밤새 교반하에 혼합하여 완전히 용해되도록 한다. 교감 신경 흥분제(예컨대 노르에피네프린 또는 도파민)(600.0 mg), 스쿠알렌(600.0 mg), 라노스테롤(600.0 mg), 콜레스테롤(600.0 mg), NaCl(1 g) 및 추가의 TRIS HCl 완충제(0.1 M)(100mg)를 첨가하고 완전한 용해가 관측될 때까지 더 교반한다. 혼합물은 사용할 때까지 실온 아래로 유지한다.

[0364]

실시예 8 - 미세화된 콜린 에스테르 또는 카르바메이트 분말 및 미세화된 텍사메타손 분말을 포함하는 열가역성 겔 조성물의 제조

성분	양(mg/g 제제)
콜린 에스테르 또는 카르바메이트	15.0
텍사메타손	15.0
BHT	0.002
폴록사머 407	160.0
PBS 완충제(0.1 M)	9.0

[0365]

[0366]

2.0% 미세화된 콜린 에스테르 또는 카르바메이트(예컨대 아세틸콜린 또는 카르바콜) 및 미세화된 텍사메타손을 함유하는 겔 제제의 10-g 배치를 제조한다. 미세화된 콜린 에스테르 또는 카르바메이트(예컨대 아세틸콜린 또는

카르바콜), 미세화된 텍사메타손, 13.8 mg의 제2인산나트륨 이수화물 USP(Fisher Scientific.) + 3.1 mg의 제1인산나트륨 이수화물 USP(Fisher Scientific.) + 74 mg의 염화나트륨 USP(Fisher Scientific.)을 8.2 g의 멸균 여과된 탈이온수로 용해하고 pH는 1 M NaOH를 사용하여 7.4로 조정한다. 완충제 용액을 냉각하고 1.6 g의 폴록사머 407(BASF Corp. 대략 100 ppm의 BHT 함유)는 혼합하면서 냉각된 PBS 용액에 살포한다. 모든 폴록사머가 용해될 때까지 용액을 혼합한다. 폴록사머를 33mm PVDF 0.22 μ m 멸균 주사기 필터(Millipore Corp.)를 사용하여 멸균 여과하고 무균 환경에서 2mL 멸균 유리 바이알(Wheaton)에 전달하고, 바이알을 멸균된 부틸 고무 스톱퍼(Kimble)로 밀폐하고 13 mm Al 썰(Kimble)로 권축 밀봉한다. 20 mg의 미세화된 콜린 에스테르 또는 카르바메이트(예컨대 아세틸콜린 또는 카르바콜) 및 텍사메타손을 별개의 깨끗한 탈파이로젠화된 바이알에 넣고, 바이알을 멸균 부틸 고무 스톱퍼(Kimble)로 밀폐하고 13 mm Al 썰(Kimble)로 권축 밀봉하며, 바이알을 140℃에서 7시간 동안 건식 가열 멸균(Fisher Scientific Isotemp oven)한다. 본원에서 기술된 실험을 위한 투여 전에, 1 mL의 차가운 폴록사머 용액을 1 mL 멸균 주사기(Becton Dickinson)에 부착된 21G 니들(Becton Dickinson)을 사용하여 20 mg의 멸균 미세화된 콜린 에스테르 또는 카르바메이트(예컨대 아세틸콜린 또는 카르바콜) 및 텍사메타손을 함유하는 바이알에 전달하고, 현탁액을 진탕으로 잘 혼합하여 현탁액의 균질성을 확보한다. 현탁액을 그 후 21G 주사기로 회수하고 니들은 투여용 27G 니들로 전환시킨다.

[0367] 미세화된 콜린 에스테르 또는 카르바메이트 분말, 미세화된 텍사메타손 분말, 및 추가적인 활성제 분말을 포함하는 열가역성 겔 조성물의 제조

성분	양(mg/g 제제)
콜린 에스테르 또는 카르바메이트	15.0
텍사메타손	15.0
스쿠알렌	60.0
라노스테롤	60.0
콜레스테롤	60.0
BHT	0.002
폴록사머 407	160.0
PBS 완충제(0.1 M)	9.0

[0368]

[0369] 2.0% 미세화된 콜린 에스테르 또는 카르바메이트(예컨대 아세틸콜린 또는 카르바콜), 미세화된 텍사메타손, 미세화된 스쿠알렌, 미세화된 라노스테롤, 미세화된 콜레스테롤을 함유하는 겔 제제의 10-g 배치를 제조한다. 미세화된 콜린 에스테르 또는 카르바메이트(예컨대 아세틸콜린 또는 카르바콜), 미세화된 텍사메타손, 미세화된 스쿠알렌, 미세화된 라노스테롤, 미세화된 콜레스테롤, 13.8 mg의 제2인산나트륨 이수화물 USP(Fisher Scientific.) + 3.1 mg의 제1인산나트륨 이수화물 USP(Fisher Scientific.) + 74 mg의 염화나트륨 USP(Fisher Scientific.)을 8.2 g의 멸균 여과된 탈이온수로 용해하고 pH는 1 M NaOH를 사용하여 7.4로 조정한다. 완충제 용액을 냉각하고 1.6 g의 폴록사머 407(BASF Corp. 대략 100 ppm의 BHT 함유)은 혼합하면서 냉각된 PBS 용액에 살포한다. 모든 폴록사머가 용해될 때까지 용액을 혼합한다. 폴록사머는 33mm PVDF 0.22 μ m 멸균 주사기 필터(Millipore Corp.)를 사용하여 멸균 여과하고 무균 환경에서 2mL 멸균 유리 바이알(Wheaton)에 전달하고, 바이알을 멸균된 부틸 고무 스톱퍼(Kimble)로 밀폐하고 13 mm Al 썰(Kimble)로 권축 밀봉한다. 20 mg의 미세화된 콜린 에스테르 또는 카르바메이트(예컨대 아세틸콜린 또는 카르바콜), 텍사메타손, 스쿠알렌, 라노스테롤, 및 콜레스테롤을 별개의 깨끗한 탈파이로젠화된 바이알에 넣고, 바이알을 멸균 부틸 고무 스톱퍼(Kimble)로 밀폐하며 13 mm Al 썰(Kimble)로 권축 밀봉하고, 바이알을 140℃에서 7시간 동안 건식 가열 멸균(Fisher Scientific Isotemp oven)한다. 본원에서 기술된 실험을 위한 투여 전에, 1 mL의 차가운 폴록사머 용액을 1 mL 멸균 주사기(Becton Dickinson)에 부착된 21G 니들(Becton Dickinson)을 사용하여 20 mg의 멸균 미세화된 콜린 에스테르 또는 카르바메이트(예컨대 아세틸콜린 또는 카르바콜), 텍사메타손, 스쿠알렌, 라노스테롤, 및 콜레스테롤을 함유하는 바이알에 전달하고, 현탁액을 진탕으로 잘 혼합하여 현탁액의 균질성을 확보한다. 현탁액을 그 후 21G 주사기로 회수하고 니들은 투여용 27G 니들로 전환시킨다.

[0370] 실시예 17 - PBS 완충제 내의 오토클레이브 처리된 16% 폴록사머 407/2% 귀 약제의 분해 생성물에 대한 pH 효과

- [0371] 16% 폴록사머 407/2% 귀 약제의 저장 용액은 351.4 mg의 염화나트륨(Fisher Scientific), 302.1 mg의 무수 제2인산나트륨 (Fisher Scientific), 122.1 mg of 무수 제1인산나트륨(Fisher Scientific) 및 적절한 양의 귀 약제를 79.3 g의 멸균 여과된 탈이온수로 용해하여 제조한다. 용액을 빙냉 수조에서 냉각시키고 그 후, 혼합하면서 16.05 g의 폴록사머 407을 냉각 용액에 살포한다. 혼합물은 폴록사머가 완전히 용해될 때까지 더 혼합한다. 이 용액에 대한 pH를 측정한다.
- [0372] pH 5.3의 PBS 내의 16% 폴록사머 407/2% 귀 약제. 상기 용액의 분취량(대략 30 mL)을 취하고 1M HCl을 첨가하여 pH를 5.3으로 조정한다.
- [0373] pH 8.0의 PBS 내의 16% 폴록사머 407/2% 귀 약제. 상기 저장 용액의 분취량(대략 30 mL)을 취하고 1M HCl을 첨가하여 pH를 8.0으로 조정한다.
- [0374] PBS 완충제(pH 7.3)는 805.5 mg의 염화나트륨(Fisher Scientific), 606 mg의 무수 제2인산나트륨(Fisher Scientific), 247 mg의 무수 제1인산나트륨(Fisher Scientific)을 용해하고, 그후 멸균 여과된 탈이온수로 200g이 되도록 하는 충분량으로 용해하여 제조한다.
- [0375] PBS pH 7.3 내에 있는 귀 약제의 2% 용액을 PBS 완충제 내의 적절한 양의 귀 약제 및 PBS 완충제로 10 g이 되도록 하는 충분량으로 용해하여 제조한다.
- [0376] 1 mL 샘플을 3 mL 스크류 캡 유리 바이알(고무 라이닝 있음)에 개별적으로 넣고 단단히 밀폐한다. 바이알을 Market Forge-sterilmatic 오토클레이브(설정, 느린 액체)에 넣고 250°F에서 15 분 동안 멸균한다. 오토클레이브 처리 후 샘플을 실온으로 냉각시키고 그 후 냉장고에 넣었다. 냉각 상태에서 바이알을 혼합하여 샘플을 균질화한다.
- [0377] 외관(예컨대, 변색 및/또는 침전)을 관찰 및 기록한다. HPLC 분석을 총 15 분 동안의 실행에 대하여 (0.05 % TFA를 함유하는 물-아세토니트릴 혼합물)의 30-80 아세토니트릴 구배(1-10 분)를 사용한 Luna C18(2) 3 μ m, 100 Å, 250x4.6mm 컬럼이 장착된 Agilent 1200을 사용하여 수행한다. 샘플을 30 μ L의 샘플을 취하여 희석하고 1:1 아세토니트릴 물 혼합물 1.5mL로 용해한다. 오토클레이브 처리된 샘플 내에서 귀 약제의 순도를 기록한다.
- [0378] 상기 절차에 따라 제조된 귀 약제 및/또는 EAC 보호제를 포함하는 제제를 오토클레이브 처리 단계 동안 분해시 pH의 효과를 결정하는 상기 절차를 사용하여 시험한다.
- [0379] **실시예 18 - 가열 멸균(오토클레이브 처리)후 폴록사머 407을 함유하는 제제에 대한 분해 산물에서 완충제 타입의 효과.**
- [0380] TRIS 완충제(pH 7.3)는 377.8 mg의 염화나트륨(Fisher Scientific), 및 602.9 mg의 트로메타민(Sigma Chemical Co.)을 용해하고, 그후 멸균 여과된 탈이온수로 100g이 되도록 하는 충분량으로 용해하여 제조하며, pH는 1M HCl로 7.4가 되도록 조절한다.
- [0381] **TRIS 완충제 내의 25% 폴록사머 407 용액을 함유하는 저장 용액:**
- [0382] TRIS 완충제 45g을 칭량하고, 빙냉조에서 냉각한 후, 15g의 폴록사머 407(Spectrum Chemicals)을 혼합하면서 완충액에 살포한다. 혼합물을 모든 폴록사머가 완전히 용해될 때까지 더 혼합한다.
- [0383] 일련의 제제를 상기 저장 용액으로 제조한다. 적절한 양의 귀 약제(또는 이의 염 또는 프로드러그) 및/또는 미세화된/코팅된/리포좀 입자로서 귀 약제(또는 이의 염 또는 프로드러그)를 모두 실험을 위하여 사용한다.
- [0384] **PBS 완충제 내의 25% 폴록사머 407 용액을 함유하는 저장 용액 (pH 7.3):**
- [0385] 상기에서 기술된 PBS 완충제를 사용한다. 704mg의 염화나트륨(Fisher Scientific), 601.2 mg의 무수 제2인산나트륨(Fisher Scientific), 242.7 mg의 무수 제1인산나트륨(Fisher Scientific)을 140.4 g의 멸균 여과된 탈이온수로 용해한다. 용액을 빙냉 수조에서 냉각시키고 그 후, 혼합하면서 50 g의 폴록사머 407을 냉각 용액에 살포한다. 혼합물을 폴록사머가 완전히 용해될 때까지 더 혼합한다.
- [0386] 일련의 제제를 상기 저장 용액으로 제조한다. 적절한 양의 귀 약제(또는 이의 염 또는 프로드러그) 및/또는 미세화된/코팅된/리포좀 입자로서 귀 약제(또는 이의 염 또는 프로드러그)를 모두 실험을 위하여 사용한다.
- [0387] 표 13 및 표 14에 상술한 절차를 사용하여 제조된 샘플을 열거한다. 적절한 양의 귀 약제를 각각의 샘플에 첨가하여 샘플 내에서 2 % 귀 약제의 최종 농도를 제공한다.

[0388] [표 13]

TRIS 완충제를 함유하는 샘플의 제조

샘플	pH	25% 저장 용액(g)	TRIS 완충제(g)
20%P407/2% 귀 약제/TRIS	7.45	8.01	1.82
18%P407/2% 귀 약제/TRIS	7.45	7.22	2.61
16%P407/2% 귀 약제/TRIS	7.45	6.47	3.42
18%P407/2% 귀 약제/TRIS	7.4	7.18	2.64
4% 귀 약제/TRIS	7.5	-	9.7
2% 귀 약제/TRIS	7.43	-	5
1% 귀 약제/TRIS	7.35	-	5

[0389]

샘플	pH	25% 저장 용액(g)	TRIS 완충제(g)
2% 귀 약제/TRIS (현탁액)	7.4	-	4.9

[0390]

[0391] [표 14]

PBS 완충제(pH 7.3)를 함유하는 샘플의 제조

샘플	PBS(g) 중의 25% 저장 용액	PBS 완충제(g)
20%P407/2% 귀 약제/PBS	8.03	1.82
18%P407/2% 귀 약제/PBS	7.1	2.63
16%P407/2% 귀 약제/PBS	6.45	3.44
18%P407/2% 귀 약제/PBS	-	2.63
2% 귀 약제/PBS	-	4.9

[0392]

1

[0393]

1 mL 샘플을 3 mL 스크류 캡 유리 바이알(고무 라이닝 있음)에 개별적으로 넣고 단단히 밀폐한다. 바이알을 Market Forge-sterilmatic 오토클레이브(설정, 느린 액체)에 넣고 250°F에서 25 분 동안 멸균한다. 오토클레이브 처리 후 샘플을 실온으로 냉각하도록 방치한다. 바이알을 냉장고에 넣고 냉각하면서 혼합하여 혼합물을 균질화한다.

[0394]

HPLC 분석을 총 15 분 동안의 실행에 대하여 (0.05 % TFA를 함유하는 물-아세트니트릴 혼합물)의 30-80 아세트니트릴 구배(1-10 분)를 사용한 Luna C18(2) 3 μ m, 100 Å, 250x4.6mm 컬럼이 장착된 Agilent 1200을 사용하여 수행한다. 샘플을 30 μ L의 샘플을 취하여 희석하고 1:1 아세트니트릴 물 혼합물 1.5mL로 용해한다. 오토클레이브 처리된 샘플 내에서 귀 약제의 순도를 기록한다. TRIS 및 PBS 완충제 중의 제제의 안정성을 비교한다.

[0395]

점도 측정을 워터 재킷 온도 제어 유닛(온도가 1.6°C/분으로 15-34°C 상승됨)이 장착된 0.08 rpm(0.31 s⁻¹의 전단 속도)에서 회전된 CPE-51 스펀들을 갖는 브룩필드 점도계 RVDV-II + P를 사용하여 수행한다. Tgel을 졸-겔 전이로 인해 점도 증가가 발생하는 곡선의 변곡점으로 정의한다. 오토클레이브 처리 후에도 변화가 나타나지 않는 제제만 분석한다.

[0396]

본원에서 기술된 절차에 따라 제조된 귀 약제 및/또는 EAC 보호제를 포함하는 제제를, 분해 산물 상에 이차 중

합체의 첨가 및 가열 멸균(오토클레이브 처리) 후 2% 활성제 및 17% 폴록사머 407을 함유하는 제제의 점도 효과를 결정하기 위하여 상기 절차를 사용하여 시험한다. 미세화된 귀 약제를 함유하는 제제의 안정성을 미세화되지 않은 귀 약제 제제 대응물과 비교한다.

[0397] 실시예 19 - 방출 프로파일의 시험관 내 비교

[0398] 용해를 스냅웰(snapwell)(0.4 μm 의 기공 크기를 갖는 6.5 mm 직경의 폴리카르보네이트 멤브레인)에서 37°C에서 수행하고, 본원에 기술된 겔 제제 0.2 mL를 스냅 웰에 넣고 경화되도록 방치한 후, 0.5 mL 완충제를 저장조에 넣고 70 rpm의 레이블린 케도 진탕기(Labline orbit shaker)를 사용하여 진탕한다. 샘플을 매시간 (0.1 mL를 회수하고 가온된 완충제로 대체한다) 채취한다. 샘플을 외부 교정 표준 곡선에 대해 245nm UV에 의해 귀 약제 농도에 대하여 분석한다. 플루로닉 농도를 코발트 티오시아네이트 방법을 사용하여 624 nm에서 분석한다. % P407의 함수로서의 평균 용출 시간(MDT)의 상대적인 순위를 결정한다. 제제 평균 용출 시간(MDT)과 P407 농도 사이의 선형 관계는 귀 약제가 중합체 겔(폴록사머)의 침식으로 인해 방출되고 확산을 통해 방출되지 않음을 나타낸다. 비선형 관계는 확산 및/또는 중합체 겔 분해의 조합을 통한 귀 약제의 방출을 나타낸다.

[0399] 대안적으로, Li Xin-Yu 논문 [Acta Pharmaceutica Sinica 2008,43(2):208-203]에 기술된 방법을 사용하여 샘플을 분석하고, % P407의 함수로서 평균 용출 시간 (MDT)의 순위를 결정한다.

[0400] 본원에 기술된 절차에 따라 제조된 귀 약제 및/또는 EAC 보호제를 포함하는 제제를 귀 약제의 방출 프로파일을 결정하기 위한 상기 절차를 사용하여 시험한다.

[0401] 실시예 20 - 멸균 여과를 위한 온도 범위 결정

[0402] 저온에서의 점도는 막힘의 가능성을 감소시키기 위해 멸균 여과가 발생하는데 필요한 온도 범위를 안내하는 것을 돕기 위해 측정한다.

[0403] 점도 측정을 위한 재킷 온도 제어 유닛(온도가 1.6 °C/분으로 10-25°C 상승됨)이 장착된, 1, 5 및 10 rpm (7.5, 37.5 및 75s⁻¹의 전단 속도)에서 회전된 CPE-40 스펀들을 갖는 브룩필드 점도계 RVDV-II+P를 사용하여 수행한다.

[0404] 16 % 플루로닉 P407의 Tgel은 귀 약제의 농도 증가의 함수로서 결정한다. 16% 플루로닉 제제에 대한 Tgel의 증가는 하기에 의해 추정한다 :

[0405] $\Delta T_{gel} = 0.93[\% \text{ 귀 약제}]$

[0406] 본원에서 기술된 절차에 따라 제조된 귀 약제 및/또는 EAC 보호제를 포함하는 제제는 멸균 여과를 위한 온도 범위를 결정하는 상기 절차를 사용하여 시험한다. Tgel 상에서 증가된 양의 귀 약제의 첨가 효과 및 제제의 겔보 기 점도를 기록한다.

[0407] 실시예 21 - 제조 조건의 결정

[0408] [표 17]

제조/여과 조건에서 잠재적인 제제의 점도.

샘플	겔보 기 점도 ^a (cP)		온도 @ 100cP
	Tgel 보다 5°C 낮음	20°C	
플라세보	52 cP @ 17°C	120 cP	19°C
16%P407/2% 귀 약제	90 cP @ 18°C	147 cP	18.5°C
16%P407/6% 귀 약제	142 cP @ 22°C	105 cP	19.7°C

^a 37.5 s⁻¹의 전단 속도에서 측정된 점도

[0409]

[0410] 제조/여과 조건을 평가하기 위해 16% P407 플라세보의 8리터 배치를 제조한다. 3 갤론 SS 압력 용기 내에 6.4 리터의 탈이온수를 넣고 밤새 냉장고에서 냉각하도록 방치하여 플라세보를 제조한다. 다음날 아침 탱크를 꺼내고(수온 5°C, RT 18°C) 48g의 염화나트륨, 29.6g의 제2인산나트륨 탈수물 및 10g의 제1인산나트륨 일수화물을 첨가하고 오버헤드 믹서(IKA RW20 @ 1720 rpm)로 용해한다. 30분 후에, 완충제가 용해되면(용액 온도 8°C, RT

18℃), 1.36kg의 폴록사머 407을 완충제 용액에 15 분 간격으로 천천히 살포하고(용액 온도 12℃, RT 18℃), 그 후 속도를 2430rpm으로 증가시킨다. 추가적인 1시간의 혼합 후, 혼합 속도를 1062 rpm으로 감소시킨다(완전 용해).

[0411] 방의 온도를 용액의 온도가 19℃ 미만으로 보유하도록 25℃ 미만으로 유지한다. 용기를 냉각/냉장할 필요없이 제조 시작 후 최대 3시간 19℃ 미만으로 용액의 온도를 유지한다.

[0412] 17.3 cm²의 표면적을 갖는 3개의 상이한 사르토스케일(Sartorius Stedim) 필터를 20 psi 및 14℃의 용액에서 평가한다.

[0413] 1) 사르트포어 2, 0.2 μm 5445307HS-FF(PES), 16mL/분의 유량

[0414] 2) 사르트브란 P, 0.2 μm 5235307HS-FF(셀룰로오스 에스테르), 12mL/분의 유량

[0415] 3) 사르트포어 2 XLI, 0.2 μm 5445307IS-FF(PES), 15mL/분의 유량

[0416] 사르트포어 2 필터 5441307H4-SS를 사용하고, 16 psi의 압력에서 0.015 m²의 표면적을 갖는 0.45, 0.2 μm 사르트포어 2 150 멸균 캡슐(Sartorius Stedim)을 사용하여 용액 온도에서 여과를 수행한다. 유량의 변화 없이, 16psi에서 대략 100 mL/분에서, 한편 온도는 6.5-14℃ 범위로 유지하면서 유량을 측정한다. 용액의 압력 감소 및 용액의 온도 증가는 용액의 점도 증가로 인한 유량의 감소를 유발한다. 이 공정동안 용액의 변색이 모니터링된다.

[0417] [표 18]

16 psi의 압력에서 사르트포어 2, 0.2 μm 필터를 사용하여 6.5-14℃의 용액 온도 범위에서 16% 폴록사머 407 플라세보에 대한 예상 여과 시간.

필터	크기 (m ²)	추정 유량 (mL/분)	8L 여과 시간 (추정)
사르트포어2, 크기 4	0.015	100 mL/분	80분
사르트포어2, 크기 7	0.05	330 mL/분	24분
사르트포어2, 크기 8	0.1	670 mL/분	12분

[0418] 여과 평가 전에 점도, Tgel 및 UV/Vis 흡수를 확인한다. 플루로닉 UV/Vis 스펙트럼을 에볼루션 160 UV/Vis (Thermo Scientific)에 의해 취득한다. 250-300nm 범위의 피이크는 원료(폴록사머)에 존재하는 BHT 안정제에 기인한다. 표 19는 여과 전후의 상기 용액의 물리 화학적 성질을 열거한다.

[0420] [표 19]

여과 전후의 16% 폴록사머 407 플라세보 용액의 물리 화학적 성질

샘플	Tgel (°C)	점도 ^a @ 19°C (cP)	흡수 @ 274 nm
여과 전	22	100	0.3181
여과 후	22	100	0.3081

^a 37.5 s⁻¹의 전단 속도에서 측정된 점도

[0422] 상기 공정은 16% P407 제제의 제조에 적용 가능하며 실내 조건의 온도 분석을 포함한다. 바람직하게는, 19℃의 최대 온도는 제조 과정에서 용기의 냉각 비용을 감소시킨다. 일부 경우에, 자켓이 달린 용기는 용액의 온도를 더 제어하기 위해 사용되어 제조 관련 문제점을 완화한다.

[0423] **실시예 22 - 오토클레이브 처리된 미세화된 샘플로부터 귀 약제의 시험관 내 방출**

[0424] TRIS 완충제 내의 16% 폴록사머 407/1.5% 귀 약제: 250.8 mg의 염화나트륨(Fisher Scientific), 및 302.4mg의 트로메타민(Sigma Chemical Co.)을 39.3g의 멸균 여과된 탈이온수 내에서 용해하고, pH는 1M HCl를 사용하여 7.4로 조정한다. 4.9 g의 상기 용액을 사용하고 적절한 양의 미세화된 귀 약제를 잘 현탁 및 분산시킨다. 2 mL의 제제를 2 mL 유리 바이알(Wheaton serum glass vial)에 옮기고 13 mm 부틸 스티렌(kimble Stoppers)으로 밀봉하고 13 mm 알루미늄 씰을 사용하여 크립프 처리한다. 바이알을 Market Forge-sterilmatic

오토클레이브(설정, 느린 액체)에 넣고 250°F에서 25분 동안 멸균한다. 오토클레이브 처리 후 샘플을 실온으로 냉각하도록 방치한다. 바이알을 냉장고에 넣고 냉각하면서 혼합하여 샘플을 균질화한다. 오토클레이브 처리 후 샘플 변색 또는 침전을 기록한다.

[0425] 용해를 스냅웰(0.4 μm 의 기공 크기를 갖는 6.5 mm 직경의 폴리카르보네이트 멤브레인)에서 37°C에서 수행하고, 0.2 mL의 겔을 스냅 웰에 넣고 경화되도록 방치한 후, 0.5 mL PBS 완충제를 저장조에 넣고 70 rpm에서 레이블린 웨도 진탕기를 사용하여 진탕한다. 샘플을 매시간[0.1 mL를 회수하고 귀 약제의 용해도를 증진시키기 위하여 2% PEG-40 수소화 피마자유(BASF)를 함유하는 가온된 PBS 완충제로 대체한다] 채취한다. 샘플을 외부 교정 표준 곡선에 대해 245nm UV에 의해 귀 약제 농도에 대하여 분석한다. 이 방출 속도를 본원에서 개시된 다른 제제와 비교한다. MDT 시간을 각각의 샘플에 대하여 계산한다.

[0426] 16% 폴록사머 시스템 내의 귀 약제의 안정화를 에펜도르프 원심분리기(5424)를 사용하여 15,000 rpm에서 10분 동안 시료를 원심 분리한 후 상청액 내의 귀 약제의 농도를 측정하여 평가한다. 상청액 중의 귀 약제의 농도를 외부 교정 표준 곡선에 대하여 245nm에서 UV로 측정한다.

[0427] 본원에서 기술된 절차에 따라 제조된, 귀 약제 및/또는 EAC 보호제를 포함하는 제제를 각각의 제제로부터 귀 약제의 방출 속도를 결정하기 위해 상기 절차를 사용하여 시험한다.

[0428] 실시예 23 - 방출 동역학에서 폴록사머 농도 및 귀 약제 농도의 효과

[0429] 다양한 농도의 겔 화제 및 미세화된 귀 약제를 포함하는 일련의 조성물을 상기 기술된 절차를 사용하여 제조한다. 표 20에서의 각각의 조성물에 대한 평균 용출 시간(MDT)을 상기 기술된 절차를 사용하여 구한다.

[0430] [표 20]

폴록사머/귀 약제 조성물의 제조

샘플	pH
15.5%P407/1.5% 귀 약제 /PBS	7.4
16%P407/1.5% 귀 약제/PBS	7.4
17%P407/1.5% 귀 약제/PBS	7.4
15.5%P407/4.5% 귀 약제/PBS	7.4
16%P407/4.5% 귀 약제/PBS	7.4
17%P407/4.5% 귀 약제/PBS	7.4

[0431]

[0432] 조성물로부터의 귀 약제의 방출 동역학에 대한 겔 강도 및 귀 약제 농도의 효과를 폴록사머에 대한 MDT의 측정, 및 귀 약제 대한 MDT의 측정으로 결정한다.

[0433] 각 조성물의 겔보기 점도를 상기 기술된 바와 같이 측정한다. 상기 기술된 조성물 내에서 약 15.5%의 열가역성 중합체 겔 농도는 약 270,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다. 상기 기술된 조성물 내에서 약 16%의 열가역성 중합체 겔 농도는 약 360,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다. 상기 기술된 조성물 내에서 약 16%의 열가역성 중합체 겔 농도는 약 480,000 cP의 겔보기 점도를 제공한다.

[0434] 상기 기술된 절차에 따라 제조된 귀 약제 및/또는 EAC 보호제를 포함하는 조성물을 상기 절차를 사용하여 시험하여 각 조성물로부터 귀 약제의 방출 속도를 결정한다.

[0435] 실시예 24 - 기니 피그 에서 귀 약제 제제의 생체 내 시험

[0436] 기니피그(찰스 리버, 체중 200-300g의 암컷)의 코호트에 0 내지 50% 귀 약제를 함유하는 본원에서 기술된 상이한 P407 귀 약제 제제 50 μL 를 주사한다. 각각의 제제에 대한 겔 제거 시간 코스를 결정한다. 제제의 더 신속한 겔 제거 시간 코스는 더 낮은 평균 잔류 시간(MRT)을 나타낸다. 따라서 주사 부피 및 제제 내의 귀 약제의 농도를 전임상 및 임상 연구를 위한 최적의 파라미터를 구하기 위하여 시험한다.

[0437] 실시예 25 - 생체 내 연장 방출 동역학

[0438] 21마리 기니피그(찰스 리버, 체중 200-300g의 암컷)의 코호트에 제제의 중량으로 0.1% 내지 35%의 귀 약제를 함

유하며 280mOsm/kg에서 완충된 50 μ L 16 % P407 제제를 주사한다. 동물을 1일에 투약한다. 제제에 대한 방출 프로파일을 EAC의 분석에 기초하여 구한다.

[0439] **실시예 26 - 이구분해 환자에서 귀 약제의 임상 시도**

[0440] **연구 목적**

[0441] 본 연구의 주요 목적은 이구분해 증상을 앓는 환자에서의 증상을 개선시키기 위해 플라세보와 비교하여 본원에서 개시된 귀 약제의 안전성 및 효능을 평가하는 것이다.

[0442] **방법**

[0443] **연구 설계**

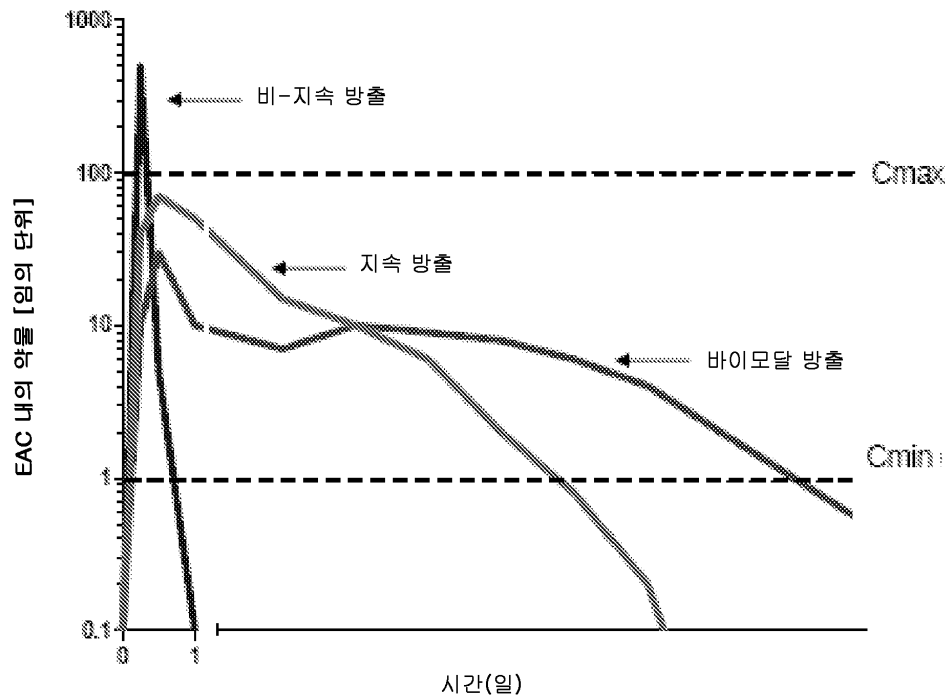
[0444] 이것은 이구분해 증상의 치료에서 플라세보와 본원에서 개시된 귀 제제(100 mg 및 200 mg)를 비교하는 단계 3, 다중심, 이중 맹검, 무작위, 플라세보 대조, 3 아암 연구일 것이다. 대략 150명의 대상이 연구에 등록할 것이고, 후원자가 준비한 무작위 배정 순서를 근거로 3 치료 그룹 중 1 그룹(1:1)으로 무작위 배정할 것이다. 각각의 그룹은 200 mg의 제어 방출형 귀 제제, 400 mg의 제어 방출형 귀 제제, 또는 제어 방출형 플라세보 제제를 수취할 것이다.

[0445] 1 주간의 베이스라인 단계 후에, 각 그룹의 환자는 16주의 이중 치료 기간 (8 주 치료 후 8 주 유지 기간)으로 무작위 배정될 것이다. 1차 효능은 베이스라인 측정과 비교하여 치료 후 어지럼증, 청력 상실, 이명, 및 이통의 발생을 비롯한 이구분해 증상의 빈도와 세기의 백분율 변화로서 측정할 것이다. 또한, 표준 검사 절차를 사용하여 EAC의 육안 검사가 각각의 측정을 수반한다.

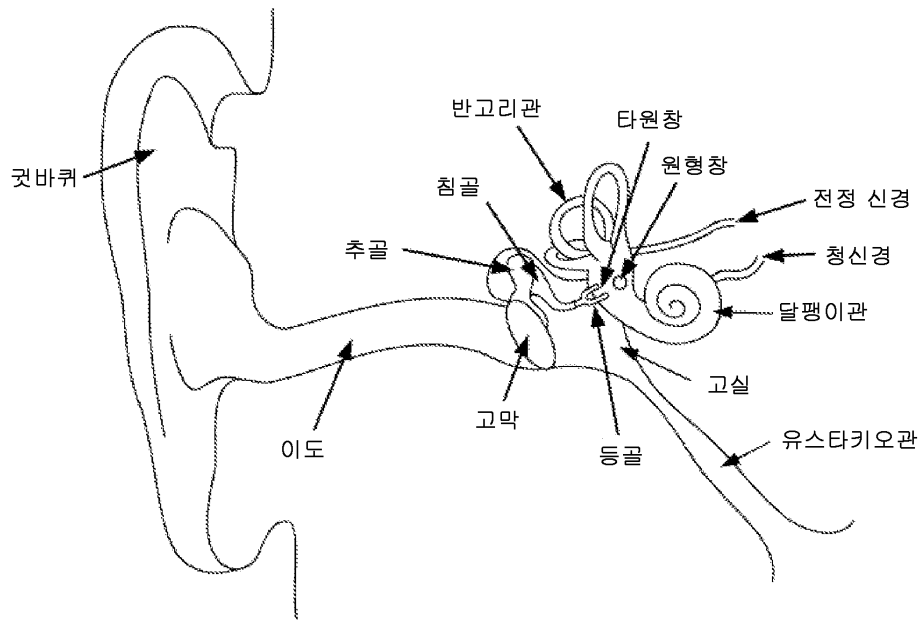
[0446] 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에서 나타내고 기술하였지만, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공되는 것이다. 본원에서 기술된 실시양태에 대한 다양한 대안은 본 발명의 실시예 임의로 사용된다. 이하의 청구 범위는 본 발명의 범위를 정의하고, 이들 청구항의 범위 내에 있는 방법 및 구조와 이의 균등물은 이에 의해 커버되는 것으로 의도된다.

도면

도면1



도면2



도면3

