



- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/50 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 9/146 (2013.01)  
A61K 31/4418 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7028454
- (22) 출원일자(국제) 2014년03월11일  
심사청구일자 2016년11월24일
- (85) 번역문제출일자 2015년10월12일
- (65) 공개번호 10-2015-0136084
- (43) 공개일자 2015년12월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/023748
- (87) 국제공개번호 WO 2014/164904  
국제공개일자 2014년10월09일
- (30) 우선권주장  
13/793,767 2013년03월11일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
WO2012138854 A1\*
- \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
에취 세라피틱스, 인코포레이티드  
미국 뉴저지 버클리 하이츠 코넬 드라이브 200 (우: 07922)
- (72) 발명자  
맥도날드, 알., 로호  
캐나다 엠4더블유2에이8 온타리오 토론토 휘트니 애비뉴 20
- (74) 대리인  
특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 30 항

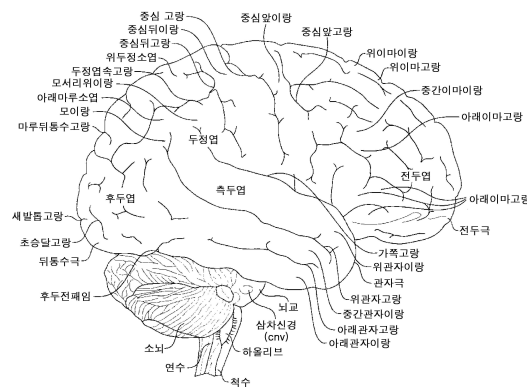
심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 동맥류 지주막하 출혈의 합병증 치료를 위한 조성물 및 그의 용도

(57) 요약

상기 기술된 발명은 유동성 지속 방출 미립자 조성물을 사용하여 뇌 손상과 연관된 적어도 하나의 지연된 합병증의 징후 또는 증상을 감소시키는, 포유동물에서 뇌 손상에 의해 야기되는 중단의 위험성 지주막하 공간에서의 뇌 동맥 중단을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

## 대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 31/4422* (2013.01)  
*A61K 47/34* (2013.01)  
*A61K 47/36* (2013.01)  
*A61K 9/0002* (2013.01)  
*A61K 9/0085* (2013.01)  
*A61K 9/145* (2013.01)  
*A61K 9/5015* (2013.01)  
*A61K 9/5031* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

인간 대상체에서 뇌의 지주막하 공간에 혈액을 축적시키는 뇌 부상의 지연된 합병증의 치료에 사용하기 위한 미세미립자 약학 조성물로서,

상기 뇌 부상은 감소된 뇌 관류에 의해 매개되며,

(i) 마이크로입자 크기의 균일한 분포의 복수의 입자, 및 치료량의 치료제를 포함하고, 각각의 마이크로입자는 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드) (PLGA)를 포함하는 생분해성 매트릭스를 포함하며, 상기 치료제는 칼슘 채널 길항제인, 마이크로입자 서스펜션; 및

(ii) 서스펜션의 점도를 증가시키는 제제를 포함하는 약제학적 담체로서, 상기 제제는 하이알루론산 또는 하이알루론산 염인 약제학적 담체를 포함하고,

상기 미세미립자 약학 조성물은,

(a) 각 입자 전체에 걸친 상기 치료제의 분산;

(b) 치료제의 40%(wt/wt) 내지 100%(wt/wt)의 약물 적재;

(c) 미세미립자 조성물의 하기 방출 특성:

(1) 6 일 내지 14 일 이내에 치료제의 50%-100%의 방출;

(2) 방출시, 혈장에서의 상기 치료제의 농도 (PLASMA- $C_{av}$ )가 30-40 ng/mL 미만임;

(3) 방출시, 뇌척수액 (CSF)에서의 치료제의 농도 (CSF- $C_{av}$ )가 적어도 5 ng/mL 내지 5000 ng/mL임;

(4) 장시간에 걸쳐 조성물로부터 치료제의 점차적 방출;

(d) 20 °C에서의 상기 미세미립자 약학 조성물의 점도로서, (i) 낭내 투여용으로 제형화될 때, 100 센티푸아즈 (cP) 내지 1,000 cP이거나; (ii) 뇌실내 투여용으로 제형화될 때 또는 (iii) 척추강내 투여용으로 제형화될 때, 0.5 cP 내지 50 cP인 점도;

(e) 지주막하 공간의 적어도 하나의 뇌동맥 주변을 흐르도록 하는 분산물로서의 유동성; 및

(f) 국소 치료 효과를 특징으로 하며,

미세미립자 서스펜션이 지주막하 공간에 치료제를 효과적으로 방출하여 원치 않는 부작용을 유도하는 양이 체순환에 들어가지 않고 지주막하 공간에서 적어도 하나의 동맥과 접촉하도록,

뇌동맥의 중단에 대한 위험시 뇌동맥에 가장 근접한 뇌조에서 상기 지주막하 공간으로의 낭내로;

뇌실내로; 또는

척추강내로;

국소적으로 투여하기 위하여 상기 미세미립자 조성물이 제형화되고,

치료량은 뇌 관류를 개선시키기에 효과적이고, 혈관조영 혈관연축, 복수의 혈관색전의 형성, 피질 확산 허혈, 또는 이들의 조합을 포함하는 지연된 뇌 허혈 (DCI)을 포함하는 지연된 합병증을 치료하는 데에 효과적이며,

상기 칼슘 채널 길항제는 암로디핀, 아라니디핀, 아젤니디핀, 바미디핀, 베니디핀, 시날디핀, 에포니디핀, 펠로디핀, 이스라디핀, 라시디핀, 레밀디핀, 레르카니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 마니디핀, 프라니디핀, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 서스펜션의 점도를 증가시키는 제제는 0 중량% 초과 내지 5 중량% 이하의 하이알루론산 또는 하이알루론산 염을 포함하는, 미세미립자 약학 조성물.

## 청구항 2

제1항에 있어서, (a) 각각의 마이크로입자는 40  $\mu\text{m}$  내지 100  $\mu\text{m}$ 의 입자 크기를 갖거나;  
(b) 평균 입도 분포가 70  $\mu\text{m}$ 이거나;  
(c) 각각의 미립자는 상기 치료제의 적어도 65% (wt/wt)로 로딩되는,  
미세미립자 약학 조성물.

## 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 칼슘 채널 길항제는 니모디핀인 미세미립자 약학 조성물.

## 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 하이알루론산 염은 히알루로네이트 나트륨염을 포함하고, 상기 하이알루론산은 500 kDa의 평균 분자량을 갖는 미세미립자 약학 조성물.

## 청구항 5

삭제

## 청구항 6

제1항에 있어서, (a) 낭내로 투여시 상기 치료제의 최대 내성 용량은 40 mg 내지 1,000 mg이거나;  
(b) 뇌실내로 투여시 상기 치료제의 최대 내성 용량은 40 mg 내지 1,000 mg이거나;  
(c) 척추강내로 투여시 상기 치료제의 최대 내성 용량은 40 mg 내지 1,000 mg인 미세미립자 약학 조성물.

## 청구항 7

제1항에 있어서, (a) 상기 조성물은 측면 뇌실, 제 3 뇌실, 제 4 뇌실, 또는 이들의 조합에서 뇌실내로 투여하기 위하여 제형화되거나;  
(b) 상기 조성물은 경동맥조, 시각교차수조, 실비안 수조, 대뇌간조, 우회조, 각조, 각간조, 전교조, 측면수질 수조, 대수조, 또는 이들의 조합에서 낭내로 투여하기 위하여 제형화되거나;  
(c) 상기 뇌동맥은 전측 뇌동맥, 중뇌동맥, 내부 목동맥, 뇌저 뇌동맥, 척추 뇌동맥, 또는 이들의 조합인 미세미립자 약학 조성물.

## 청구항 8

삭제

## 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 락타이드 대 글라이콜라이드의 몰비(molar ratio)는 65:35 또는 50:50인 미세미립자 약학 조성물.

## 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 약제학적 담체는 (i) 매트릭스 또는 (ii) 나노입자를 포함하는 미세미립자 약학 조성물.

## 청구항 11

제10항에 있어서, 상기 치료제는 상기 나노입자 전체에 걸쳐 분산되거나, 상기 나노입자에 흡착되거나, 코팅에 의해 둘러싸인 상기 나노입자의 중심에 있거나, 또는 이의 조합인 미세미립자 약학 조성물.

## 청구항 12

제1항에 있어서, 상기 약제학적 담체는 (a) 지속 방출형 담체; (b) 국지화된 방출 담체; (c) 데포 방출 담체; (d) 지연 방출 담체; (e) 장기 방출 담체; (f) 2상(biphasic) 방출 담체 또는 (g) 연장 방출 담체인 미세미립자



약학 조성물.

### 청구항 13

제1항에 있어서, 상기 약제학적 담체는 수성 채널을 포함하는 미세미립자 약학 조성물.

### 청구항 14

제1항에 있어서, (a) 혈장에서의 상기 치료제의 농도 (PLASMA- $C_{av}$ )는 투여 이후 적어도 4 일 동안 0.200 ng/ml/1일 내지 30 mg/ml/1일이거나;

(b) 혈장에서의 상기 치료제의 농도 (PLASMA- $C_{av}$ )는 투여 이후 적어도 14 일 동안 5 ng/ml/1일 미만인 미세미립자 약학 조성물.

### 청구항 15

제1항에 있어서, 뇌척수액 (CSF) 에서의 상기 치료제의 농도 (CSF- $C_{av}$ )는 투여 이후 적어도 14 일 동안 5 ng/ml/1일 내지 30 mg/ml/1일인 미세미립자 약학 조성물.

### 청구항 16

제1항에 있어서, 상기 치료제의 치료량은 (a) 뇌동맥의 중단에 대한 위험시 뇌동맥의 혈관조영 직경을 감소시켜 적어도 하나의 뇌동맥의 혈관조영 직경에서의 백분율 변화가 기준선과 비교하여 50% 미만이도록 하는데 효과적이거나;

(b) 지주막하 출혈 (SAH)의 증상 개시의 14 일 이내 지연된 뇌 허혈 (DCI)의 발생을 감소시키는데 효과적이거나;

(c) 지주막하 출혈 (SAH)의 증상 개시의 30 일 이내 CT 상에서의 지연된 뇌 경색의 발생을 감소시키는데 효과적이거나;

(d) 지연된 뇌 허혈의 발생을 감소시키는데 효과적이거나;

(e) 구조 요법에 대한 필요성을 감소시키는데 효과적인 미세미립자 약학 조성물.

### 청구항 17

제16항에 있어서, 상기 지연된 뇌 허혈의 발생은 적어도 2 시간 동안 지속되는 변형된 글래스고우 코마 (glassgow coma) 스코어에서 적어도 2점의 감소 또는 단축된 국립 보건원 뇌졸중 척도 (Stroke Scale)에서 적어도 2점의 증가로서 평가될 수 있는 미세미립자 약학 조성물.

### 청구항 18

뇌의 지주막하 공간에 혈액을 축적시키는 뇌 부상의 지연된 합병증을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 미세미립자 약학 조성물로서,

상기 뇌 부상은 감소된 뇌 관류에 의해 매개되며,

상기 미세미립자 조성물은:

(i) 마이크로입자 크기의 균일한 분포의 복수의 입자, 및 치료량의 치료제를 포함하고, 각각의 마이크로입자는 폴리(D,L-락타이드-코-글라이콜라이드) (PLGA)를 포함하는 생분해성 매트릭스를 포함하며, 상기 치료제는 칼슘 채널 길항제인 마이크로입자 서스펜션; 및

(ii) 상기 서스펜션의 점도를 증가시키는 제제를 포함하는 약제학적 담체로서, 상기 제제는 하이알루론산 또는 하이알루론산 염인 약제학적 담체를 포함하고,

상기 미세미립자 약학 조성물은,

(a) 각 입자 전체에 걸친 상기 치료제의 분산;

(b) 치료제의 40% (wt/wt) 내지 100% (wt/wt)의 약물 적재;

(c) 미세미립자 조성물의 하기 방출 특성:

- (1) 6 일 내지 14 일 이내에 치료제의 50%-100%의 방출;
- (2) 방출시, 혈장에서의 상기 치료제의 농도 (PLASMA- $C_{av}$ )가 30-40 ng/mL 미만임; 및
- (3) 방출시, 뇌척수액 (CSF)에서의 치료제의 농도 (CSF- $C_{av}$ )가 적어도 5 ng/mL 내지 5000 ng/mL임;
- (4) 장시간에 걸쳐 조성물로부터 치료제의 점차적 방출;

(d) 20 °C에서의 상기 미세미립자 약학 조성물의 점도로서, (i) 낭내 투여용으로 제형화될 때, 100 센티푸아즈 (cP) 내지 1,000 cP이거나; (ii) 뇌실내 투여용으로 제형화될 때 또는 (iii) 척추강내 투여용으로 제형화될 때, 0.5 cP 내지 50 cP인 점도;

(e) 지주막하 공간의 적어도 하나의 뇌동맥 주변을 흐르도록 하는 분산물로서의 유동성; 및

(f) 원치 않는 부작용을 야기하는 양으로 체순환에 돌입함 없이 상기 지연된 합병증의 징후 또는 증상을 감소시키는데 효과적인 국소 치료 효과를 특징으로 하며,

치료 효과는 관류를 개선시키기에 효과적이고 혈관조영 혈관연축, 복수의 혈관색전의 형성, 피질 확산 허혈, 또는 이들의 조합을 포함하는 지연된 뇌 허혈 (DCI)을 포함하는 지연된 합병증을 치료하는 데에 효과적이며,

상기 칼슘 채널 길항제는 암로디핀, 아라니디핀, 아젤니디핀, 바미디핀, 베니디핀, 시날디핀, 에포니디핀, 펠로디핀, 이스라디핀, 라시디핀, 레밀디핀, 레르카니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 마니디핀, 프라니디핀, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 서스펜션의 점도를 증가시키는 제제는 0 중량% 초과 내지 5 중량% 이하의 하이알루론산 또는 하이알루론산 염을 포함하는,

미세미립자 약학 조성물.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, (a) 각각의 마이크로입자는 40  $\mu\text{m}$  내지 100  $\mu\text{m}$ 의 입자 크기를 갖거나;

(b) 평균 입도 분포가 70  $\mu\text{m}$ 이거나;

(c) 각각의 마이크로입자는 상기 치료제의 적어도 65% (wt/wt)로 로딩되는,

미세미립자 약학 조성물.

#### 청구항 20

제18항에 있어서, 상기 칼슘 채널 길항제는 니모디핀인 미세미립자 약학 조성물.

#### 청구항 21

제18항에 있어서, 상기 하이알루론산 염은 히알루로네이트 나트륨염을 포함하고, 상기 하이알루론산은 500 kDa의 평균 분자량을 갖는 미세미립자 약학 조성물.

#### 청구항 22

삭제

#### 청구항 23

제18항에 있어서, (a) 낭내로 투여시 상기 치료제의 최대 내성 용량은 40 mg 내지 1,000 mg이거나;

(b) 뇌실내로 투여시 상기 치료제의 최대 내성 용량은 40 mg 내지 1,000 mg이거나;

(c) 척추강내로 투여시 상기 치료제의 최대 내성 용량은 40 mg 내지 1,000 mg인 미세미립자 약학 조성물.

#### 청구항 24

제18항에 있어서, (a) 상기 투여 부위는 측면 뇌실, 제 3 뇌실, 제 4 뇌실, 또는 이들의 조합이거나;

(b) 상기 투여 부위는 경동맥조, 시각교차수조, 실비안 수조, 대뇌간조, 우회조, 각조, 각간조, 전교조, 측면수질수조, 대수조, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 뇌조이거나;

(c) 상기 뇌동맥은 전측 뇌동맥, 중뇌동맥, 내부 목동맥, 뇌저 뇌동맥, 척추 뇌동맥, 또는 이들의 조합인 미세미립자 약학 조성물.

#### 청구항 25

삭제

#### 청구항 26

제18항에 있어서, 상기 락타이드 대 글라이콜라이드의 몰비(molar ratio)는 65:35 또는 50:50인 미세미립자 약학 조성물.

#### 청구항 27

제18항에 있어서, 상기 약제학적 담체는 (i) 매트릭스 또는 (ii) 나노입자를 포함하는 미세미립자 약학 조성물.

#### 청구항 28

제27항에 있어서, 상기 치료제는 상기 나노입자 전체에 걸쳐 분산되거나, 상기 나노입자에 흡착되거나, 코팅에 의해 둘러싸인 상기 나노입자의 중심에 있거나, 또는 이의 조합인 미세미립자 약학 조성물.

#### 청구항 29

제18항에 있어서, 상기 약제학적 담체는 (a) 지속 방출형 담체; (b) 국지화된 방출 담체; (c) 데포 방출 담체; (d) 지연 방출 담체; (e) 장기 방출 담체; (f) 2상(biphasic) 방출 담체 또는 (g) 연장 방출 담체인 미세미립자 약학 조성물.

#### 청구항 30

제18항에 있어서, 상기 약제학적 담체는 수성 채널을 포함하는 미세미립자 약학 조성물.

#### 청구항 31

제18항에 있어서, (a) 혈장에서의 상기 치료제의 농도 ( $PLASMA-C_{av}$ )는 투여 이후 적어도 4 일 동안 0.200 ng/ml/1일 내지 30 mg/ml/1일이거나;

(b) 혈장에서의 상기 치료제의 농도 ( $PLASMA-C_{av}$ )는 투여 이후 적어도 14 일 동안 5 ng/ml/1일 미만인 미세미립자 약학 조성물.

#### 청구항 32

제18항에 있어서, 뇌척수액 (CSF)에서의 상기 치료제의 농도 ( $CSF-C_{av}$ )는 투여 이후 적어도 14 일 동안 5 ng/ml/1일 내지 30 mg/ml/1일인 미세미립자 약학 조성물.

#### 청구항 33

제18항에 있어서, 상기 치료제의 치료량은 (a) 뇌동맥의 중단에 대한 위험시 뇌동맥의 혈관조영 직경을 감소시켜 적어도 하나의 뇌동맥의 혈관조영 직경에서의 백분율 변화가 기준선과 비교하여 50% 미만이도록 하는데 효과적이거나;

(b) 지주막하 출혈 (SAH)의 증상 개시의 14 일 이내 지연된 뇌 허혈 (DCI)의 발생을 감소시키는데 효과적이거나;

(c) 지주막하 출혈 (SAH)의 증상 개시의 30 일 이내 CT 상에서의 지연된 뇌 경색의 발생을 감소시키는데 효과적이거나;

(d) 지연된 뇌 허혈의 발생을 감소시키는데 효과적이거나;

(e) 구조 요법에 대한 필요성을 감소시키는데 효과적인 미세미립자 약학 조성물.

#### 청구항 34

제33항에 있어서, 상기 지연된 뇌 허혈의 발생은 적어도 2 시간 동안 지속되는 변형된 글래스고우 코마 스코어에서 적어도 2점의 감소 또는 단축된 국립 보건원 뇌졸중 척도에서 적어도 2점의 증가로서 평가될 수 있는 미세미립자 약학 조성물.

#### 청구항 35

삭제

#### 청구항 36

삭제

#### 청구항 37

삭제

#### 청구항 38

삭제

#### 청구항 39

삭제

#### 청구항 40

삭제

#### 청구항 41

삭제

#### 청구항 42

삭제

#### 청구항 43

삭제

#### 청구항 44

삭제

#### 청구항 45

삭제

#### 청구항 46

삭제

#### 청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 관련 출원들에 대한 교차 참조

[0002] 본원은 2013년 3월 11일자 출원된 미국정규특허출원 제13/793,767의 우선권을 주장하며, 그의 전체 개시내용은 본원에서 참고로 편입된다.

[0003] 발명의 배경

[0004] 본 발명은 질환, 장애, 증상, 또는 부상으로부터 초래되는 지주막하 출혈 (SAH)의 부정적인 결과의 발생 정도 또는 중증도를 예방 또는 감소시키기 위한, 뇌 동맥으로 국소적으로 전달되는 치료제의 시스템에 관한 것이다.

[0005] 1. 중추신경계

[0006] 중추신경계는 양측성이며, 본질적으로, 7 개의 주요 부분: 척수, 연수, 뇌교, 소뇌, 중뇌, 간뇌, 및 대뇌반구를 가지는 대칭 구조이다. 도 1은 문헌 [Stedman's Medical Dictionary, 27<sup>th</sup> Edition, plate 7 at A7 (2000)]의 인간 뇌의 측면도를 나타낸다.

[0007] 중추신경계의 가장 꼬리 부분인 척수는 간 및 팔다리의 피부, 관절 및 근육으로부터 감각 정보를 수신 및 치료 하고, 팔다리 및 간의 동작을 제어한다. 중추신경계는 자궁경부, 흉부, 요추 및 천골부로 세분된다. 척수는, 수 질, 뇌교, 및 중뇌로 이루어진 뇌간으로 부리모양으로 이어져 있다. 뇌간은 머리의 피부 및 근육으로부터 감각 정보를 수신하며, 머리 근육의 운동 제어를 제공한다. 뇌간은 또한 척수로부터 뇌로, 뇌로부터 척수로 정보를 전달하고, 망상 형성을 통해 각성 및 인식 수준을 조절한다. 뇌간은 몇 개의 세포체 더미인 뇌신경 핵을 포함한 다. 이들 중 일부는 머리의 피부 및 근육으로부터 정보를 수신하며, 다른 일부는 얼굴, 목 및 눈의 근육으로의

운동 산출량을 제어한다. 또 다른 일부는 특수 감각인 청력, 밸런스 및 맛에 대한 정보에 대해 구체화된다 (Kandel, E. et al., Principles of Neural Science, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000).

[0008] 척수의 부리쪽에 바로 위치하는 연수는 생명 유지 관련 자율신경 기능, 예컨대 소화, 숨쉬기 및 심박수 제어를 담당하는 몇 개의 중심부를 포함한다 (Kandel, E. et al., Principles of Neural Science, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000).

[0009] 수질의 부리쪽에 위치하는 뇌교는 동작에 대한 정보를 대뇌반구로부터 소뇌로 전달한다 (Kandel, E. et al., Principles of Neural Science, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000).

[0010] 소뇌는 뇌교의 뒤쪽에 위치하며, 뇌각으로 불리우는 몇 개의 주요 섬유로 연결되어 있다. 소뇌는 동작의 힘 및 범위를 조절하며, 운동 기능의 학습에 관여한다. 소뇌는 또한 학습 및 인지에 기여한다 (Kandel, E. et al., Principles of Neural Science, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000).

[0011] 뇌교의 부리쪽에 위치하는 중뇌는, 눈의 동작 및 시각 및 청각 반사의 조정을 포함하는 많은 감각 및 운동 기능을 제어한다 (Kandel, E. et al., Principles of Neural Science, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000).

[0012] 간뇌는 중뇌의 부리쪽에 위치하며, 2 개의 구조를 포함한다. 그 중 하나인 시상선 중추신경계의 나머지에서 대뇌겉질에 도달하는 대부분의 정보를 치료하며, 운동 제어, 자율신경 기능 및 인지를 포함하는 기타 기능에 관여한다. 나머지 하나인 시상하부는 자율신경, 내분비, 및 내장 기능을 조절한다 (Kandel, E. et al., Principles of Neural Science, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000).

[0013] 대뇌반구는 주름이 많은 외층, 대뇌겉질, 및 깊은 위치의 회백질 구조 - 기저핵, (운동 성능 조절에 참여); 해마, (학습 및 기억 보관 측면에 관여); 및 편도핵, (감정 상태의 자율신경 및 내분비 반응 조정)으로 이루어져 있다 (Kandel, E. et al., Principles of Neural Science, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000).

[0014] 대뇌겉질은 4 개의 엽인 전두엽, 전두엽, 측두엽 및 후두엽으로 분할된다. 대뇌반구의 표면은 틈새 및 구 (sulci)로 알려진 많은 홈 또는 고랑을 포함한다. 이들 홈 사이에 위치하는 뇌 부분은 이른바 콘볼루션 또는 뇌 회이다. 측면 뇌 틈새 (실비우스 열구)는 전두엽과 측두부를 분리시킨다. 중심 고랑 (볼란트 고랑)은 전두엽과 정면 (frontal)을 분리시킨다 (Kandel, E. et al., Principles of Neural Science, 4<sup>th</sup> Ed., p. 8, 2000).

#### [0015] 1.1. 뇌수막, 척수 및 그것의 공간

[0016] 뇌 및 척수를 밀폐 및 보호하는 3 개의 뚜렷이 다른 결합 조직 막인 수막은 (외부에서 내부층 순으로) 경막, 지주막, 및 유막으로 명명된다. 도 2는 인간 뇌의 예증적인 시상 도면을 나타낸다 (J. G. Chusid, Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology, 18<sup>th</sup> Ed., p. 46, 1982). 수막은 3 개의 공간 또는 잠재적 공간인 경막 외 잠재적 공간, 경막하 잠재적 공간 및 지주막하 공간에 연관된다. 도 3은 뇌를 덮고 있는 3 개의 수막성 층 및 지주막 및 유막의 외부 세포성 층 사이의 지주막하 공간 (SAS)의 단면의 모습이다. (Haines, D.E., Anatomical Record 230: 3-21, 1991). 도 4는 척수 주위의 수막 및 그것의 공간을 도시하는 도면이다. (Kulkarni, N. V., "Clinical anatomy for students: problem solving approach," Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., New Delhi, p. 348-349 (2006)).

[0017] 경막의 공간은 척수 내의 생리적 공간으로서; 뇌에 일반적으로 존재하지는 않으나, 두개골 및 경막 사이에 혈액의 축적 (경막 외부 출혈 또는 경막외 혈종)을 초래하는 동맥 출혈에 대한 반응으로 생성될 수 있다. (Schuenke, M. et al., "Thieme Atlas of Anatomy: Head and Neuroanatomy," Georg Thieme Verlag, Germany, p. 191 (2007); Stedman's Medical Dictionary, Lippincott, Williams & Wilkins, 27<sup>th</sup> Ed. (2000)). 척수에서, 경막의 공간은 경막 및 척추관의 내벽 (lining) 사이의 공간을 의미한다. 척추 경막의 공간은 느슨한 그물코모양 조직, 내부 척추 정맥 층, 척수 신경의 뿌리, 동맥 영역의 척추 분지, 척수 신경의 반복 뇌막 분지 및 반유동 지방을 포함한다. 수술 과정에 연관된 통증 관리의 경우, 공간을 관통하는 척수 신경을 마비시키기 위한 마취제는 통상적으로 경막의 공간에 투여된다. (Kulkarni, N. V., "Clinical anatomy for students: problem solving approach," Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., New Delhi, p. 348-349 (2006)).

[0018] 경막하 공간은 경막으로부터 지주막으로 연장되는 잠재적 공간을 의미한다. 이것은 경막의 수막성 층과 거미막의 상부 층 사이의 경막하 공간을 인공적으로 개방하는 연결정맥으로부터 혈액의 분출 (경막하 혈종 또는 경막



하 출혈) 결과 생성될 수 있다. (Schuenke, M. et al., "Thieme Atlas of Anatomy: Head and Neuroanatomy," Georg Thieme Verlag, Germany, p. 191 (2007); Stedman's Medical Dictionary, Lippincott, Williams & Wilkins, 27<sup>th</sup> Ed. (2000)).

[0019] 지주막하 공간 (SAS) 또는 지주막하 공동은 지주막과 유막 사이에 위치하는 보통의 생리적 공간을 의미한다. 이것은 뇌척수액 (CSF)으로 충전되어 있으며, 혈관이 관통한다. (섹션 1.1.3. "지주막하 공동" 및 "지주막하 시스템"에 참조). 지주막하 공간으로의 자발적인 출혈 (지주막하 출혈)은, 또한 트라우마에 의해 발생할 수 있으나, 보통은 공맥류에서의 동맥 출혈의 결과이다. (섹션 3 "지주막하 출혈" 참조). 척수 내의 지주막하 공간은, 그 이상으로 확장되는 척수의 하단부까지 그 크기가 균일하다. (Kulkarni, N. V., "Clinical anatomy for students: problem solving approach," Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., New Delhi, p. 348-349 (2006)).

#### [0020] 1.1.1. 경막

[0021] 경막은 두개골의 공동을 자유롭게 소통되는 일련의 구획으로 나누는 4 개의 프로세스를 내부로 전송하고, 뇌의 다른 부분에 대한 보호를 제공한다. 경막은 뇌 및 척수를 덮는 조밀한 섬유질 구조이다. 이것은 내부 수막성 및 외부 골막 또는 골내막 층을 갖는다. 뇌의 경막 층은, 이들이 분리되어, 정맥 부비강에 공간을 제공하고, 내부 층이 뇌 부분 사이에 격벽을 형성하는 곳을 제외하고, 일반적으로 융합되어 있다. 외층은 두개 골의 내면에 단단히 부착되어 있으며, 혈관 및 섬유질 확대를 골 자체로 전송한다. 대후두공의 변연 (두개강에서 척추 공동으로 통로를 형성하는, 두개골 기저부의 넓은 개구부) 주위에서, 외층은 골에 밀착되고, 척추 경막으로 연속된다.

[0022] 두개 경막은 분리되어 정맥 혈액의 통과를 위한 부비강을 형성하거나 뇌 부분 간 중격을 형성하는 일부 상황을 제외하고는 밀접하게 함께 연결되는 두 층: 내층(수막성 층) 및 외층(골내막 층)으로 열공 공간 및 혈관에 의해 불완전하게 분리된 납작해진 판층에 마련되는 섬유아세포, 풍부한 세포외 콜라겐 및 소수의 탄성 섬유로 구성된다. 경막의 외표면은 거칠고 피브릴화되며(섬유로 이루어짐), 골의 내면에 밀접하게 부착하며, 상기 부착은 두개 봉합선(두개골의 골 또는 두개골 간 고정된 관절) 반대편에 가장 두드러진다. 골내막 층은 두개 골에 대한 내부 골막이며 그 공급을 위한 혈관을 함유한다. 수막성 층은 경막 경계 세포로 불리는 독특한 신장된, 납작해진 섬유아세포 층이 그것의 내면에 라이닝된다. 상기 층에는 콜라겐이 없으며, 세포는 세포 접합에 의해 연결되지 않는다. 이들은 자주 비결정성 비섬유상 물질로 충전된 세포외 공간에 의해 분리된다. 수막성 층은 두 라멜라: 치밀한 라멜라 및 느슨한 라멜라를 추가로 포함한다; 전자는 일반적으로 조밀한 섬유질 조직을 함유하고 혈관이 거의 없지만, 후자는 일부 혈관을 함유한다.

[0023] 두개골의 공동 내로 돌출하는 두개 경막의 돌기는 막의 내층(또는 수막성 층)의 반복에 의해 형성된다. 이들 돌기는 하기를 포함한다: (1) 대뇌검, (2) 소뇌천막, (3) 소뇌검, 및 (4) 안격막.

[0024] 대뇌검은 대뇌반구 간 세로 틈새로 수직 하강하는 겹상-유사 형태의 단단한, 아치형 돌기이다. 이는 계관(사골의 삼각형 정중선 돌기)에서 사골(두개골 및 코뿌리 기부의 골)에 부착된 전면은 좁고; 소뇌천막(소뇌 상면을 덮는 경막의 아치형 폴드)의 상면과 연결되는 후면은 넓다. 그것의 상부 변연은 볼록하고 내부 후두 융기부만큼 뒤로 멀리 떨어진 중간 선에서 두개골의 내면에 부착된다; 이는 상시상 부비강을 포함한다. 그것의 하부 변연은 유리되고 오목하며, 하시상 부비강을 함유한다.

[0025] 소뇌천막은 중간이 상승되고 둘레쪽으로는 아래쪽으로 기운 아치형 판이다. 이는 소뇌의 상면을 덮으며, 뇌의 후두엽을 지지한다. 그것의 전측 경계는 유리되고 오목하며, 상승하는 감각 및 자율신경 섬유 및 다른 섬유로뿐만 아니라 뇌 뇌각(정중선의 각 면 상에서 중뇌의 배쪽면에 걸쳐 세로로 통과하는 엄청난 다발의 피질원심성 신경 섬유)의 전파를 위한 큰 계란형 개구(절흔 천막)를 제한한다. 소뇌천막은 그것의 볼록 경계에 의해 후두 골의 내면 상 황 융기에 뒤로 부착되며, 여기서 황 부비강을 로딩한다; 그리고 전면에서는 어느 쪽이든 측두골의 추체부 우각에 부착하여 상추체 정맥동을 로딩한다. 측두골의 추체부 정점에서, 유리 및 부착된 경계가 만나고 서로 교차되어 계속 앞으로 나아가 각각 전측 및 후측 침대 돌기로 고정된다. 대뇌검의 후측 경계는 그것의 상면의 중간 선으로 부착된다. 직선형 부비강은 대뇌검 및 소뇌천막의 접합부에 배치된다.

[0026] 소뇌검은 두 소뇌 반구를 분리하는 경막의 작은 삼각형 돌기이다. 그것의 기부는 천막의 하부 및 후부 위로 부착되며; 그것의 후측 변연은 후두 골의 내면 상 수직 능선의 하부 분할부로 부착된다. 내려오면서, 때때로 더 작은 두 폴드로 나뉘고, 이는 대후두공의 측면 상에서 소실된다.

[0027] 안격막은 작은 원형 수평 폴드이며, 이는 터어키안(중간 두개와에 놓이고 이를 2등분으로 나누는 두개골의 접합 골 상면 상의 안장상 돌기)에서 지붕이 되고 뇌하수체샘(뇌하수체)을 거의 완전히 덮는다; 가변 크기의 중심 구

멍이 누두(뇌하수체샘을 뇌의 기부로 연결하는 시상하부의 깔때기-형상 확장부)로 전달된다.

[0028] 경막의 동맥은 많다. 전측 및 후측 사골 동맥의 그리고 내부 목동맥의 뇌막 분지, 및 중간 수막성 동맥으로부터의 분지가 전측 두개와의 경막을 공급한다. 내부 상악 동맥의 중간 및 부속 수막성 동맥; 파소공을 통해 두개골로 들어가는 상행 인두 동맥으로부터의 분지; 내부 목동맥으로부터의 분지, 및 눈물 동맥으로부터의 반복되는 분지가 중간 두개와의 경막을 공급한다. 하나는 경정맥공을 통해, 그리고 또 하나는 유돌공을 통해 두개골로 들어가는 후두 동맥으로부터의 수막성 분지; 척추동맥으로부터의 후측 수막성 동맥; 상행 인두 동맥으로부터 경정맥공 및 설하신경관을 통해 두개골로 들어가는 간혈성 수막성 분지; 및 중간 수막성 동맥으로부터의 분지가 후측 두개와의 경막을 공급한다.

[0029] 두개 경막으로부터 혈액을 돌려보내는 정맥은 판간 정맥과 혼합하거나 다양한 부비강에서 끝난다. 많은 수막성 정맥이 부비강 내로 직접적으로 개방되지는 않지만 정맥 열공으로 불리는 일련의 팽대를 통해 간접적으로 개방된다. 이들은 상시상 부비강의 한 쪽에서, 특히 그것의 중간 부분 근처에서 나타나며, 종종 지주막 과립화에 의해 함입된다; 이들은 횡 및 직선형 부비강 근처에도 존재한다. 이들은 기저를 이루는 뇌 정맥, 그리고 또한 판간 및 도출 정맥과 소통한다.

[0030] 두개 경막의 신경은 삼차, 설인두, 미주, 제2 및 제3 척수, 접구개, 귀, 및 상경부 신경절로부터 유도되는 필라멘트이며, 비수초화 및 수초화 감각 및 자율신경 섬유를 공급한다.

### [0031] 1.1.2. 지주막

[0032] 중간 수막성 층인 지주막은 유막 및 경막 간에 놓인 정교한 무혈관 막이다. 이는 경막하 공간에 의해 위에 놓인 경막으로부터 그리고 뇌척수액을 함유하는 지주막하 공간에 의해 아래에 놓인 유막으로부터 분리된다.

[0033] 지주막은 작은 직육면체 중피의 외부 세포층으로 구성된다. 뇌척수액이 충전되고 잔기둥 및 콜라겐 원섬유와 섬유아세포 유사 세포로 구성된 막이 횡단하는 가변 두께의 공간이 있다. 내부층 및 잔기둥은 어느 정도 작은 유형의 직육면체 중피에 의해 덮이며, 이는 제 자리에서 포식 유형으로 납작해지고 유막 세포를 갖는 내부 심층 상에 배합된다. 지주막은 삼차, 얼굴 및 부속 뇌신경의 운동 뿌리로부터 유래되는 신경 총을 추가로 함유한다.

[0034] 지주막의 두개 부분(지주막 대뇌)은 뇌를 느슨하게 피복하며, 세로 틈새 및 몇 개의 다른 더 큰 대뇌고랑 및 틈새를 제외하고는 이랑(뇌 표면에서 상승된 폴드 또는 상승부) 간 대뇌고랑(뇌 표면의 오목부 또는 틈새) 내로 틈새 내로 들어가지 않는다. 뇌의 상면 상에서, 지주막은 얇고 투명하며; 기부에서는 더 두껍다. 이는 뇌의 중심 부분쪽에서는 약간 불투명하며, 여기서 뇌교 및 뇌 간에 상당한 공간을 남겨 두기 위해 뇌교 전면에서 두 측 두엽 사이를 가로질러 연장된다.

[0035] 지주막은 두개 및 척수 신경을 둘러싸며, 두개골로부터 그것의 배출 포인트까지 멀리 느슨한 덮개에 이들을 로딩한다.

### [0036] 1.1.3. 지주막하 공동

[0037] 유막 및 지주막의 외부 세포층 간 공간인 지주막하 공동 또는 지주막하 공간은 정교한 결합 조직의 잔기둥으로 구성되며 뇌척수액이 함유되는 채널과 상호소통하는 조직에 의해 점유된다. 상기 공동은 뇌 반구 표면 상에서는 작다; 각각의 뇌 이랑의 정상부에서, 유막 및 지주막은 밀접히 접촉하지만, 유막이 대뇌고랑 내로 들어가는 반면 지주막이 이들을 이랑 간에 이들을 통해 가교하므로, 지주막하 잔기둥 조직이 발견되는 이랑 간 대뇌고랑에 삼각형 공간이 남는다. 뇌 기부의 특정 부분에서, 지주막은 넓은 간격을 두고 유막에서 분리되며, 이는 서로 자유롭게 소통하여 지주막하 소공으로 명명된다; 이들 소공 내에서는 지주막하 조직이 덜 풍부하다.

### [0038] 지주막하 소공(거미막하 소공)

[0039] 소뇌연수조(대수조)는 시상 섹션 상에서 삼각형이며, 연수 및 소뇌 반구의 하면 간 공간에 걸쳐 가교하는 지주막으로부터 생성된다; 이는 대후두궁 수준에서 척수의 지주막하 공동과 연속된다.

[0040] 교내수조는 뇌교의 배쪽 측면 상의 상당한 공간이다. 이는 뇌바닥 동맥을 함유하며, 척수의 지주막하 공동 및 소뇌연수조와 더불어 뇌교에 대해 연속적으로 꼬리쪽이고; 뇌교의 전면에서, 각간조와 연속된다.

[0041] 각간조(뇌저 수조) 또는 기저 수조는 지주막이 2개의 측두엽 사이를 가로질러 연장되는 넓은 공동이다. 그것은 뇌 뇌각 및 각간와에 포함된 구조를 둘러싸고, 윌리스의 동맥 환의 일부를 포함한다. 정면에서, 각간조는 시신경 교차를 가로질러 전방으로 연장되어, 시각교차 수조를 형성하고, 뇌량의 상면 위로 더 연장된다. 지주막은 하나의 대뇌반구로부터 대뇌경의 유리 경계 바로 아래의 다른 것으로 가로질러 신장되고, 따라서 전측 뇌 동맥

이 포함되는 공간을 남긴다. 대내외측오목수조는 측면 틈새를 가로질러 가교되는 지주막에 의해 측두엽의 전방에 형성된다. 이러한 공동은 중뇌동맥을 포함한다. 대뇌대정맥수조는 뇌량의 대상구조와 소뇌의 상표면 사이의 간격을 점유하며; 그것은 제3 뇌실의 맥락 조직의 층 사이에 연장되고 큰 뇌 정맥을 포함한다.

[0042] 지주막하 공동은 3 개구들에 의해 뇌의 일반적인 뇌실 공동과 연통하며; 하나의 마젠디 소공은 제 4 뇌실의 루프의 아래 부분에서의 중간 선에 있으며; 기타 두개(루쉬카 소공)는 설인두 신경의 상부 루트 뒤의, 그러한 뇌실의 측면 요홈의 사지에 있다.

[0043] 지주막 용모는 경막의 수막성 층을 통해 돌출하는 연-지주막의 촘촘한 연장이고 얇은 제한 막을 갖는다. 경막 정맥 부비강을 관통하고 뇌척수액의 전달을 정맥 시스템에 수행하는 수많은 지주막 용모로 구성되는 연-지주막의 촘촘한 연장은 지주막 과립화로 칭해진다.

[0044] 지주막 용모는 거미막에 의한 경막의 침습을 나타내며, 이로써 지주막 중피 세포는 큰 경막 부비강의 혈관 내피 바로 아래에 놓여 있다. 각각의 용모는 하기 부분들로 구성된다: (1) 내부에 좁은 척추경을 통해 일반적인 지주막하 조직의 메시워크와 연속적인, 지주막하 조직의 코어가 있으며, 이에 의해 용모는 지주막에 부착되고; (2) 이러한 조직의 주변에 지주막하 조직을 제한하고 둘러싸는 거미막의 층이 있고; (3) 이것 외부에 골소강의 얇은 벽이 있으며, 이는 잠재적 경막하 공간에 대응하고 그것과 연속적인 잠재적 공간에 의해 지주막으로부터 분리되고; (4) 용모가 시상 부비강으로 돌출하면, 그것은 부비강의 크게 얇은 벽에 의해 커버될 것이며, 이는 내피로만 구성될 수 있다. 지주막하 공동으로 주사된 유체는 이들 용모에 이르게 될 것이다. 그러한 유체는 용모로부터 그것이 돌출하는 정맥 부비강으로 전달된다.

#### [0045] 1.1.4. 유막

[0046] 유막은 뇌 및 척수의 표면에 적용되는 얇은 결합 조직 막이다. 뇌에 공급하는 혈관은 유막을 통해 뇌로 이동한다. 유막은 마젠디 소공 및 두개의 루쉬카 소공에서 뇌질피막과 연속적이며, 그들이 신경계에 들어오거나 나감에 따라 모든 혈관에 의해 천공되고, 따라서 불완전한 막으로 간주된다. 말초혈관 공간에서, 유막은 분명하게 공간의 외표면의 중피 라이닝으로 들어가며; 외부로부터의 가변 거리에서, 이들 세포는 인식가능하지 않게 되고, 분명하게 결핍되고, 신경교 요소로 대체된다. 말초혈관 공간의 내벽은 마찬가지로 이들 혈관 채널의 지주막 외피로부터의 혈관을 반영하여, 어떤 거리에 대해 중피 세포에 의해 덮이는 것으로 보이는데, 이는 그들이 지주막하 공간을 횡단하기 때문이다.

[0047] 두개 유막(유막 뇌수; 뇌의 유막)은 뇌의 전체 표면을 덮고, 뇌 이랑과 소뇌 엽층 사이에 들어가고, 제3 뇌실의 맥락 조직, 및 측면 및 제 3 뇌실의 맥락막망을 형성하기 위해 합입된다. 그것이 제 4 뇌실의 루프 위로 통과함에 따라, 그것은 제 4 뇌실의 맥락 조직 및 맥락막망을 형성한다. 소뇌 상에서 막은 더 섬세하며; 그것의 깊은 표면으로부터의 혈관은 더 짧고, 피질에 대한 그것의 관계는 그렇게 밀접하지 않다.

[0048] 유막은 뇌신경에 대한 덮개를 형성한다.

#### [0049] 2. 뇌의 순환

[0050] 도 5, 도 6, 도 7 및 도 8은 뇌의 혈관의 도식적 실례를 도시한다. 각각의 대뇌반구는 내부 목동맥에 의해 공급되며, 이는 턱의 각도 아래의 공통의 목동맥으로부터 발생하고, 경동맥 소공을 통해 두개골로 들어가고, 해면상 부비강을 횡단하고, 경질(안과 동맥을 냄)을 관통하고 전측 및 중뇌 동맥으로 분할한다. 전측 뇌동맥의 큰 표면 분지는 아래 전두엽의 피질 및 백질, 정면 및 전두엽의 내측 표면 및 전측 뇌량에 공급한다. 더 작은 관통 분지는 변연계의 구조, 미상의 머리, 및 내부 캡슐의 전측 팔다리를 포함하는, 더 깊은 대뇌 및 간뇌에 공급한다. 중뇌동맥의 큰 표면 분지는 전두엽, 두정엽, 측두엽 및 후두엽, 및 섬을 포함하는, 대부분의 피질 및 반구의 볼록면의 백질에 공급한다. 더 작은 관통 분지는 깊은 백질 및 간뇌 구조 예컨대 내부 캡슐의 후측 팔다리, 경막, 외부 담창구, 및 미상의 몸체에 공급한다. 내부 목동맥이 해면상 부비강으로부터 출현한 후에, 그것은 또한 전측 맥락막 동맥을 내며, 이는 전측 해마 및 꼬리의 수준에서, 내부 캡슐의 후측 팔다리에 공급한다. 각각의 척추동맥은 빗장밑 동맥으로부터 출현하고, 대후두공을 통해 두개골로 들어가고, 전척수 동맥 및 후측 아래 소뇌 동맥을 낸다. 척추 동맥은 뇌바닥 동맥을 형성하기 위해 뇌교 및 수질의 접합에서 결합하며, 이는 뇌교의 수준에서, 전측 아래 소뇌 동맥 및 내부 청각 동맥, 및 중뇌에서, 상소뇌 동맥을 낸다. 그 다음, 뇌바닥 동맥은 2개의 후측 뇌 동맥으로 분할한다. 후측 뇌 동맥의 큰 표면 분지는 아래 측두엽 및 내측 후두엽 및 후측 뇌량에 공급하며; 이들 동맥의 더 작은 관통 분지는 시상 및 시상하부 핵을 포함하는, 간뇌 구조뿐만 아니라 중뇌의 일부에 공급한다(Principles of Neural Sciences, 2d Ed., Eric R. Kandel and James H. Schwartz, Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York, pp. 854-56 (1985)를 참고).

- [0051] 혈관(문합) 사이의 상호 연결은 그것의 혈관 공급의 일부가 절충될 때 뇌를 보호한다. 윌리스의 환에서, 2개의 전측 뇌 동맥은 전측 교통 동맥에 의해 연결되고 후측 뇌 동맥은 후측 교통 동맥에 의해 내부 경동맥 동맥에 연결된다. 기타 중요한 문합은 안와를 통한 안과 동맥과 외부 목동맥의 분지 사이의 관련성, 및 중간, 전측, 및 후측 뇌 동맥의 분지 사이의 뇌 표면에서의 관련성을 포함한다(Principles of Neural Sciences, 2d Ed., Eric R. Kandel and James H. Schwartz, Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York, pp. 854~856 (1985)).
- [0052] 뇌의 기저에서 윌리스의 환은 주요한 동맥 문합 뇌간이다. 혈액은 주로 척추 및 내부 경동맥 동맥을 통해 그것에 도달하며(도 5 참고); 문합은 대뇌반구 상의 윌리스의 환의 동맥 분지 사이 및 다양한 소공을 통해 두개골을 관통하는 두개의 동맥을 통해 발생한다.
- [0053] 윌리스의 환은 내부 경동맥, 뇌바닥, 전측 뇌, 전측 교통, 후측 뇌, 및 후측 교통 동맥 사이의 문합에 의해 형성된다. 내부 목동맥은 전측 뇌 및 중뇌 동맥에서 종료된다. 그것의 종료 근처에서, 내부 목동맥은 후측 교통 동맥을 야기하며, 이는 꼬리 모양으로 후측 뇌동맥과 결합한다. 전측 뇌 동맥은 전측 교통 동맥을 통해 연결된다.
- [0054] **2.1. 뇌 동맥**
- [0055] 대뇌겉질로의 혈액 공급은 주로 전측 뇌, 중뇌, 및 후측 뇌 동맥의 피질 분지를 통해서이며, 이는 유막 내의 피질에 도달한다. 도 6은 대뇌겉질의 동맥 공급의 예증적인 도면을 도시하며, 여기서 1은 안와전두 동맥이고; 2는 프리롤란도 동맥이고; 3은 롤란도 동맥이고; 4는 전측 벽쪽 동맥이고; 5는 후측 벽쪽 동맥이고; 6은 안각 동맥이고; 7은 후측 측두 동맥이고; 8은 전측 측두 동맥이고; 9는 안와 동맥이고; 10은 전두극 동맥이고; 11은 뇌돌보주위 동맥이고; 12는 후측 내부 정면 동맥이고; 13은 뇌량주위 동맥이다(Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology, 18<sup>th</sup> Ed., p. 50, 1982).
- [0056] 각각의 대뇌반구의 측면 표면은 주로 중뇌동맥에 의해 공급된다. 대뇌반구의 내측 및 아래 표면은 전측 뇌 및 후측 뇌 동맥에 의해 공급된다.
- [0057] 중뇌동맥, 즉 내부 목동맥의 말단 분지는 측면 뇌 틈새로 들어가고 인접한 전두엽, 측두엽, 두정엽 및 후두엽에 공급하는 피질 분지로 분할한다. 작은 관통 동맥, 즉 렌즈핵선조체 동맥은 내부 캡슐 및 인접한 구조에 공급하기 위해 중뇌동맥의 기저부로부터 발생한다.
- [0058] 전측 뇌동맥은 내측으로 그것의 기원으로부터 내부 목동맥으로부터 세로 뇌 틈새로 뇌량의 슬(genu)로 내측으로 연장되며, 여기서 그것은 후측으로 뇌량에 가깝게 향한다. 그것은 분지를 내측 전두엽 및 두정엽 및 이들 엽의 내측 표면을 따라 인접한 피질에 제공한다.
- [0059] 후측 뇌 동맥(posterior cerebral artery)은 그의 두측 말단(rostral end)에서 통상 중뇌(midbrain)의 수준에서 뇌바닥 동맥(basilar artery)으로부터 발생하며, 대뇌각(cerebral peduncle) 주위에서 후방으로 휘며, 분지가 측두엽(temporal lobe)의 중앙 및 아래 표면 및 중앙 후두엽(medial occipital lobe)으로 가게 한다. 분지는 시상하부 및 후측 시상(posterior thalamus)으로의 관통 분지(perforating branch) 및 새발톱고랑동맥분지(calcarine artery)를 포함한다.
- [0060] 뇌바닥 동맥은 척추동맥의 접합에 의해 형성된다. 이는 짧은 정중엽(paramedian) 분지, 짧은 원주(circumferential) 분지 및 긴 원주 분지를 통하여 상위 뇌간(upper brain stem)에 공급한다.
- [0061] 중뇌는 뇌바닥 동맥, 후측 뇌 동맥 및 상소뇌 동맥(superior cerebellar artery)에 의해 공급된다. 뇌교(pons)는 뇌바닥 동맥, 전측 소뇌 동맥(anterior cerebellar artery), 열등한 소뇌 동맥(inferior cerebellar artery) 및 상소뇌 동맥에 의해 공급된다. 연수는 척추동맥, 전척수동맥, 후척수동맥, 후측 열등한 소뇌 동맥 및 뇌바닥 동맥에 의해 공급된다. 소뇌는 소뇌 동맥(상소뇌 동맥, 전측 열등한 소뇌 동맥 및 후측 열등한 소뇌 동맥)에 의해 공급된다.
- [0062] 제 3 및 측면(lateral) 뇌실의 맥락막망(choroid plexuses)는 내부 경동맥(internal carotid artery) 및 후측 뇌 동맥(posterior cerebral artery)의 분지에 의해 공급된다. 제 4 뇌실의 맥락막망는 뒤아래소뇌 동맥(posterior inferior cerebellar artery)에 의해 공급된다.
- [0063] 뇌로부터의 정맥 배출(venous drainage)는 대개 경막(dura)의 거친 구조 내에 놓인 혈관 채널, 경막 부비강(dural sinus) 내로 이루어진다. 경막 부비강은 판막을 함유하지 않으며, 대부분의 부분에서 삼각형 형상이다. 상세로 부비강(superior longitudinal sinus)은 대뇌검(falx cerebri) 내에 있다.



- [0064] 인간의 뇌는 전체 체중의 단지 약 2%만 구성하나, 이는 심장 산출량의 약 15%를 수용하며, 이의 산소 소비는 신체 전체의 산소 소비의 약 20%이다. 상기 값은 단위 뇌 중량 당 상응하게 높은 혈류 속도에 의해 상쇄되는 뇌의 높은 대사율 및 산소 요구를 나타낸다. 뇌순환은 내부 경동맥(internal carotid artery) 및 척주동맥에 의해 공급된다. 뇌로의 전체 혈류는 약 750 내지 1000 ml/분이며, 이러한 양 중 약 350 ml는 각각의 내부 경동맥을 통해 유동하고, 약 100 내지 200 ml는 척추 기저 시스템을 통해 유동한다. 정맥 배출은 내부 경정맥(internal jugular vein) 및 척주정맥에 의해 배출된다.
- [0065] 본원에서 사용되는 용어 "뇌졸중(stroke)" 또는 "뇌혈관 사고(cerebrovascular accident)"는 혈관과 관련된 질병으로부터 발생하는 보통 국소적이고 급성인 신경적 증상 및 징후를 나타낸다. 뇌졸중은 폐쇄성(혈관의 폐쇄로 인한) 또는 출혈성(혈관으로부터의 출혈로 인한)이다. 본원에서 사용되는 용어 "허혈"은 혈관의 비정상적 협소화(협착증)에 대해 원위에서의 감소된 관류 압력이 저항 혈관의 자가조절성 확장에 의해 상쇄되지 않는 경우에 발생하는 혈액 공급 및 산소의 결핍을 나타낸다. 허혈이 충분히 중증이고 연장되는 경우, 뉴런 및 다른 세포 구성요소가 사멸하며, 이러한 상태는 "경색(infarction)"으로 언급된다.
- [0066] 출혈은 뇌 표면(실질외(extraparenchymal)), 예를 들어, 윌리스환(circle of Willis)에서 선천성 동맥류의 파열로부터 발생하여, 지주막하 출혈(subarachnoid hemorrhage)(SAH)을 야기시킬 수 있다. 출혈은 또한 실질내, 예를 들어, 오래 지속된 고혈압에 의해 손상된 혈관의 파열로부터 발생할 수 있으며, 이는 대뇌반구 내, 뇌간 내, 또는 소뇌 내에서 혈병(뇌내 혈종)을 야기시킬 수 있다. 출혈은 허혈 또는 경색을 수반할 수 있다. 뇌내 혈종의 종괴 효과(mass effect)는 인접한 뇌 조직의 혈액 공급을 손상시킬 수 있거나, SAH는 대뇌 표면 혈관의 반응성 혈관연축(vasospasm)을 야기시켜, 추가의 허혈성 뇌 손상을 발생시킬 수 있다. 경색 조직은 또한 이차로 출혈성이 될 수 있다. 동맥류는 종종 뇌로 파열되어 뇌내 혈종을 야기시킬 수 있고, 뇌실로 파열되어 뇌실내 출혈을 야기시킬 수 있다.
- [0067] 대부분의 폐쇄성 뇌졸중은 죽상경화증 및 혈전증으로 인한 것이고, 대부분의 출혈성 뇌졸중은 고혈압 또는 동맥류와 관련되어 있으나, 상기 두 유형 중 어느 유형의 뇌졸중도 심장병, 외상, 감염, 신생물, 혈액 질환, 혈관 기형(vascular malformation), 면역학적 장애, 및 외인성 독소를 포함하는 많은 원인으로부터 임의의 연령에서 발생할 수 있다.
- [0068] **2.2. 혈관수축 및 혈관확장**
- [0069] 본원에서 사용되는 용어 "혈관수축(vasoconstriction)"은 혈관의 근육벽의 수축으로부터 발생하는 혈관의 협소화를 나타낸다. 혈관이 수축하는 경우, 혈액의 유동은 제한되거나 느려진다. 본원에서 사용되는 용어 "혈관수축제(vasoconstrictor)", "혈압상승제(vasopressor)" 또는 "승압제(pressor)"는 혈관수축을 야기시키는 인자를 나타낸다. 혈관수축은 보통 혈압의 증가를 발생시키고, 가볍거나 중증의 혈관수축일 수 있다. 혈관수축은 질병, 약물, 또는 심리학적 조건으로부터 발생할 수 있다. 혈관수축을 야기시키는 약물은 카테콜아민, 항히스타민, 충혈제거제, 메틸페니데이트, 기침 및 감기 배합제, 슈도에페드린(pseudoephedrine), 및 카페인을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0070] 혈관확장제는 혈관 내의 평활근을 이완시켜 혈관을 확장시키는 약물 또는 화합물이다. 동맥 혈관(주로 소동맥)의 확장은 혈압의 감소를 초래한다. 평활근의 이완은 세포내 칼슘 이온 농도 및 미오신 경쇄(myosin light chain)(MLC)의 인산화에 주로 좌우되는 수축에 대한 자극의 제거에 의존한다. 따라서, 혈관확장은 주로 미오신 경쇄 포스파타제의 자극 및 칼슘 공동수송체(symporter) 및 역수송체(antiporter)(세포내 구획 외부로 칼슘 이온을 펌핑함)의 유도를 포함하는, 1) 세포내 칼슘 농도의 저하, 또는 2) MLC의 탈인산화에 의해 작용한다. 교환체(exchanger)를 통한 평활근의 근세포질그물(sarcoplasmic reticulum)로의 이온의 재흡수 및 형질막을 가로지르는 이온의 배출이 또한 혈관확장을 달성하는데 도움이 된다. 상기 효과를 달성하기 위한 특정 메커니즘은 혈관확장제마다 다양하며, 내인성 및 외인성으로 그룹화될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "내인성(endogenous)"은 내부로부터의 진행 또는 내부로부터 유래된 진행, 또는 외부적으로 야기되는 것이 아닌 유기체 내부의 환경으로부터 발생하는 진행을 나타낸다. 본원에서 사용되는 용어 "외인성(exogenous)"은 외부로부터 발생하거나, 외부적으로 유래되거나, 유기체 내의 환경으로부터 발생하는 것이 아니라 외부적으로 야기되는 것을 나타낸다.
- [0071] 혈관확장은 평균 동맥압 및 심장 산출량과 총 말초 내성(total peripheral resistance)(TPR) 사이의 관계에 직접적으로 영향을 미친다. 심장 산출량은 심장박동수(박동/분)과 일회 박출량(심장수축기 동안 배출된 혈액의 부피)을 곱함으로써 계산될 수 있다. TPR은 혈관의 길이, 혈액의 점도(적혈구용적률에 의해 결정됨), 및 혈관의

직경을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 여러 요인에 좌우된다. 혈관 직경은 저항을 결정하는데 있어서 가장 중요한 변수이다. 심장 산출량 또는 TPR에서의 증가는 평균 동맥압의 상승을 야기시킨다. 혈관확장제는 큰동맥 및 보다 작은 세동맥의 혈관중간막 층 내의 평활근 세포의 이완을 통해 TPR 및 혈압을 감소시키는 작용을 한다.

[0072] 혈관확장은 온혈동물의 주위 환경이 고온인 경우 온혈 동물의 표면 혈관에서 발생하며, 이러한 과정은 가열된 혈액의 유동을 동물의 피부로 전환시키며, 열은 대기로 보다 용이하게 방출될 수 있다. 혈관수축은 반대의 생리학 과정이다. 혈관확장 및 혈관수축은 내피세포에 의해 생성되는 국소 주변분비 작용제(paracrine agent)(예를 들어, 브라디키닌(bradykinin), 아데노신), 뿐만 아니라 유기체의 자율 신경계 및 부신에 의해 자연적으로 조절되며, 상기 자율 신경계 및 부신 둘 모두는 카테콜아민, 예를 들어, 노르에피네프린 및 에피네프린을 각각 분비한다.

[0073] 혈관확장제는 고혈압과 같은 질환을 치료하는데 사용되며, 여기서 환자는 비정상적으로 높은 혈압 뿐만 아니라 협심증 및 울혈성 심부전을 가지며, 낮은 혈압을 유지시키는 것은 환자의 다른 심장 문제를 발생시킬 위험을 감소시킨다.

#### [0074] 뇌실

[0075] 뇌척수액(cerebrospinal fluid)을 함유하는 뇌 내의 실(chamber)인 뇌실은 2개의 측면 뇌실, 1개의 제 3 뇌실, 및 1개의 제 4 뇌실을 포함한다. 측면 뇌실은 대뇌반구(cerebral hemisphere)에 존재한다. 이들은 몬뢰 소공(foramen of Monroe)을 통해 뇌의 2개의 간뇌 구조 사이에 위치한 제 3 뇌실로 배출한다. 제 3 뇌실은 중간뇌수도관(aqueduct of Sylvius)에 의해 제 4 뇌실로 유도된다. 제 4 뇌실은 뇌간과 소뇌 사이의 후두와(posterior fossa)에 존재한다. 뇌척수액은 루시카 소공(foramenae of Luschka) 및 마젠디 소공(foramenae of Magendie)을 통해 제 4 뇌실에서 기저수조로 배출된다. 이후, 뇌척수액은 지주막하 수조를 통해 스며나오고, 지주막 용모를 통해 정맥 시스템으로 배출된다.

[0076] 도 9는 뇌의 뇌실 시스템의 도면이다. 상기 시스템은 뇌 내의 일련의 공동(뇌실)이며, 이는 척수의 지주막하공간과 중심관 둘 모두와 연속하여 존재한다. 우측 및 좌측 측면 뇌실, 및 중간선의 제 3 뇌실 및 제 4 뇌실의 4개의 뇌실이 존재한다. 2개의 측면뇌실은 대뇌 내에 위치되고, 각각 뇌실간 몬뢰 소공을 통해 제 3 뇌실에 연결된다. 제 3 뇌실은 간뇌에 위치되고, 대뇌 중간뇌수도관에 의해 제 4 뇌실에 연결된다. 제 4 뇌실은 후뇌에 위치되고, 이는 적어도 발생학적으로 척수의 중심관과 연속하여 존재한다. 정중구멍(median aperture) 또는 마젠디 소공, 및 루시카의 좌측 및 우측 측면 구멍(소공)의 3개의 공이 지주막하 공간에 제 4 뇌실을 연결시킨다.

#### [0077] 2.4. 뇌에서의 CSF 흐름

[0078] 도 10은 뇌실로부터 지주막하 공간까지의 CSF 흐름의 예시도를 나타낸다. 뇌척수액(CSF)은 뇌실 시스템, 뇌의 지주막하 공간 및 척수의 중심관을 차지하는 맑은 체액이다. CSF는 뇌실 시스템 전체에서 발견되는 맥락막망의 변형된 뇌실막 세포에 의해 생산된다; 이는 또한 아마도 뇌의 세포 외 공간으로부터 혈관과 뇌실 벽 주위에 형성된다. CSF는 측면 뇌실로부터 뇌실 소공을 통해 제 3 뇌실로 흐른다. CSF는 이어서 뇌 수관을 통해 제 4 뇌실로 흐른다. CSF는 중앙 개구 및 왼쪽과 오른쪽 측면 개구를 통해 지주막하 공간에서 흐른다. 마지막으로, CSF는 지주막 과립화 및 지주막 용모를 통해 경막 정맥 부비강으로 재흡수된다. 지주막 과립화는 용모 더미로 구성되어 있다. 용모는 경뇌막을 통해 상시상 정맥동 및 다른 정맥 구조의 내강으로의 거미막의 가시적인 탈장이다. 과립화는 지주막하 공간으로부터 정맥혈 내로 CSF의 단방향 흐름을 허용하는 밸브로서 작용하는 것으로 보인다. CSF의 모든 성분은 소분자, 단백질, 미생물 및 적혈구를 포함하는 유체를 갖는다.

[0079] CSF는 약 0.3 내지 0.37 ml/분 또는 20 ml/시간 또는 500 ml/일의 속도로 생산된다. CSF 공간의 용적은 약 150 ml이고 CSF는 3.7회/1일 순환한다.

[0080] 맥락막망은 CSF의 화학적 안정성을 유지하기 위해 모세혈관 여과 및 상피 분비 기전을 사용한다. 맥락막망을 통과한 모세혈관은 혈장 용질을 자유롭게 투과하지만, 배리어는 담체-매개 능동 수송을 담당하는 맥락막망을 구성하는 상피 세포의 수준으로 존재한다. CSF 및 뇌의 세포액은 정상 상태이고 혈당 및 CSF는 정상적인 생리 조건 하에서 삼투 평형에 있다.

#### [0081] 2.5. 혈액-뇌 장벽

[0082] 혈액-뇌 장벽(BBB)은 뇌에 혈액 매개 물질의 침입을 방지하고 뉴런이 효과적으로 기능하도록 안정된 환경을 유지한다. 이는 뇌 미세혈관 내피 세포의 특화된 특성, BBB의 주요 해부 위치, 이의 세포간 접합 및 이러한 세포를 일반 모세혈관과 다르게 만드는 소포 수송의 상대적 결핍의 결과이다. 혈액-뇌 장벽 혈관의 내피 세포는 또

한 유창을 갖지 않는다; 대신 이들은 혈관 벽에 걸쳐 확산을 차단하는 복잡한 배열의 단단한 접합부에 의해 상호 연결되어 있다.

[0083] **3. 지주막하 출혈**

[0084] 용어 "지주막하 출혈"(또한 "SAH"라 함)은 지주막하 공간 내로의 출혈을 지칭한다. SAH는 일반적으로 뇌동맥류로부터 자발적으로 발생하거나 또는 외상으로부터 발생할 수 있다. 뇌동맥류는 뇌 동맥의 벽이 약해서 동맥의 외접 팽창을 초래함으로써 혈관 벽을 외측으로 확장시킨다. 뇌동맥류는 윌리스(Willis)의 원 및 이의 분지에 위치하는 경향이 있다. SAH가 뇌동맥류, 즉 동맥류 SAH("aSAH")의 파열에 의해 발생하는 경우, 지주막하 공간에서 출혈이 보이고, 덜 일반적으로는 뇌실내 및 뇌내 공간에 출혈이 보인다. SAH로 인한 출혈은 뇌 손상, 뇌 변화, 줄어든 뇌 관류 및 수두증을 발생시킬 수 있다. 증상은 빠른 개시(때로는 "벼락 두통"이라 한다)를 보이는 강렬한 두통, 구토 및 변형된 의식 수준을 포함한다. 진단은 보통 전산화 단층 촬영(CT 스캔)으로 이루어지거나 가amm은 요추 천자에 의해 이루어진다. 도 11a는 SAH 이후의 예후에 대한 흐름도를 나타내고, 도 11b는 SAH 후 지연된 합병증에 관여하는 것으로 제안된 경로의 흐름도를 나타낸다.

[0085] SAH는 응급 상황이고 초기 단계에서 인식하고 치료하는 경우에도 사망 또는 심각한 장애로 이어질 수 있다. 모든 SAH 사례의 약 35%는 치명적이고, 병원에 도착하기 전에 사망하는 환자는 10 내지 15%에 이른다. SAH는 뇌졸중의 한 형태로 간주되며 모든 뇌졸중의 1% 내지 7% 원인이다. 동맥류 SAH는 자발적인 SAH의 모든 사례의 평균 약 85%를 차지한다. SAH의 대부분의 사례는 작은 동맥류 출혈에 기인하지만, 더 큰 동맥류(비교적 희귀함)는 파열 가능성이 더 높다. 자발적인 SAH 사례의 15%에서 제 1 혈관조영에서 동맥류는 검출되지 않는다. 혈액이 프레폰틴, 각간와 및 인접한 지주막하 수조의 영역으로 제한되는 비-동맥류 중뇌주위 출혈은 동맥류가 검출되지 않은 SAH의 67%를 야기한다. 사례의 나머지 33%는 동맥 맥관염 손상, 혈관에 영향을 주는 기타 장애, 척수 혈관 장애, 다양한 종양 출혈 및 수많은 기타 원인에 기인한다. 대부분의 외상성 SAH는 두개골 골절 또는 뇌내 좌상 근처에서 발생한다.

[0086] 미국에서, 파열 뇌동맥류로부터 SAH의 발생 빈도는 10,000명당 1명 건으로 추정되며, 매년 대략 34,000건의 새로운 SAH 사례가 발생한다. 이들 파열 동맥류는 약 35%가 30일 사망률을 갖는다. 환자의 약 15%는 병원에 도착하기 전에 사망하고 추가로 20%는 출혈 후 30일 이내에 사망한다. (문헌[Nieuwkamp DJ et al., "Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid hemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis," Lancet Neurol., 8:635-642 (2009)]). 생존자의 약 30%는 중등도 내지 심각한 장애를 갖게 된다. 이환율은 생존하는 사람들에서 실질적이며 75%가 영구적인 신경학적 또는 신경인지 손상으로 고통받는다. (문헌[Al-Khindi T. et al., "Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage," Stroke, 41:e519-e536, (2010)]). 따라서, 모든 환자의 약 20%만이 생존하고 동맥류 SAH 후 3 내지 6개월 쯤 이전 생활을 다시 재개한다. 동맥류 SAH의 부하는 높은 영구적인 장애 가능성 및 상대적으로 젊은 감염된 사람들 때문에 허혈성 뇌졸중에 비해 과도하게 높다(aSAH의 경우 51세 대비 허혈성 뇌졸중의 경우 75세). (문헌[Taylor, T. N. et al., "Lifetime cost of stroke in the United States," Stroke, 27:1459-1466 (1996)]). 도 12는 SAH의 7개의 인구 기반 연구에서 SAH의 추세 결과를 보여주며, 20년 동안 사망률 50% 감소를 나타낸다.

[0087] SAH 발생의 체계적인 검토는 SAH의 전반적인 발생 빈도가 연간 10만 명당 평균 9.1명인 것으로 나타났다. 일본과 핀란드의 연구는 완전히 이해할 수 없는 이유로 이들 국가에서 높은 비율을 보여준다(각각 10만 명당 22.7명 및 10만 명당 19.7명). 중남미는, 대조적으로, 평균 10만 명당 4.2명의 비율을 갖는다. SAH 위험이 있는 사람들 그룹은 일반적으로 뇌졸중에 걸린 그룹보다 젊지만, 여전히 나이에 따라 위험은 증가한다. 젊은 사람들은 중년기 사람들보다 SAH에 걸릴 가능성이 훨씬 낮다(위험 비율 0.1 또는 10%). 위험은 연령에 따라 계속 증가하고 45 내지 55세에서보다 노인(85세 이상)이 60% 더 높다. SAH 위험은 55세 이상의 여성이 25% 더 높으며, 아마도 폐경기로 인한 호르몬 변화 때문일 것이다. (문헌[de Rooij, N. K. et al., "Incidence of subarachnoid hemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends," Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 2007, 78(12): 1365-1372]; [Feigin, V. L. et al., "Risk factors for subarachnoid hemorrhage an updated systematic review of epidemiological studies," Stroke, 2005, 36(12): 2773-2780])).

[0088] **SAH의 증상**

[0089] SAH의 고전적인 증상은 벼락 두통(초 단위에서 분 단위로 전개되는 "지금까지 최악" 또는 "머리에 폭발"이라고 말하는 두통)이지만, 이는 모든 SAH 환자의 약 1/3만이 증상이 있다. 이 증상으로 치료를 받아야 하는 환자의

약 10%가 기저 SAH를 가지고 있다. 환자는 또한 구토를 일으킬 수 있으며 14명 중 1명은 발작을 일으킬 수 있다. 혼란, 감소된 수준의 의식 또는 혼수 상태일 수 있는 목 경직성 및 수막증의 다른 징후가 나타날 수 있다. 안구내 출혈이 머리(두개내 압력) 내부의 압력 상승에 대한 응답으로 발생할 수 있다. 유리체하(유리체 막이 눈의 유리체를 감싼다) 및 유리체 출혈이 안저검사 시 보일 수 있다. 이는 터슨(Terson) 증후군(사례의 3 내지 13%로 발생)으로 알려져 있으며 더 심한 SAH에서 더 일반적이다. 벼락 두통 환자에서, 상기 증상 중 어느 것도 출혈을 확인하거나 배제하는 데 도움이 되지 않지만, 출혈이 기타 원인과 달리 파열 동맥류의 결과인 경우 발작이 더 일반적이다. 안구 운동 신경 이상(아래쪽 및 바깥쪽으로의 부자연스러운 안구 운동, 눈꺼풀을 동일한 측면으로 들어올릴 수는 없지만 동공 반사는 정상)은 후방 통신 동맥 근처에 발생하는 동맥류로부터 출혈을 나타낼 수 있다. 동공의 분리 팽창도 증가된 두개내 압력으로 인해 뇌 탈장을 일으킬 수 있다.

[0090] 몸은 출혈의 결과로 아드레날린 및 유사한 호르몬을 다량 배출하며, 이는 혈압을 급격히 증가시키게 한다. 심장이 실질적으로 압박되고, 신경 인성 폐부종, 기절 심근, 심장 부정맥, 심전도 변화(때로는 "뇌" T 파의 거대한 반전을 가짐), 타코즈보(tsako tsubo) 심근증 및 심장 마비(3%)가 출혈 개시 후 빠르게 발생할 수 있다.

[0091] SAH는 두부 외상을 입은 사람에서 발생할 수 있다. 증상은 두통, 감소된 수준의 의식 또는 반신불전마비를 포함할 수 있다. SAH는 특히 낮은 글래스고우 코마 척도(Glasgow Coma Scale) 수준과 연관되어 있는 경우에 두부 외상의 심각한 합병증으로 간주된다.

#### [0092] SAH의 진단

[0093] SAH가 의심되는 인간의 평가에 있어서, 초기 단계는 병력을 제공받고, 물리적 시험을 실시하는 단계이다. 벼락 두통(thunderclap headache)으로 병원에 내원하는 환자 중 10-25%만이 SAH 환자이므로, 기타 가능한 원인으로는 보통 동시에, 예컨대 수막염, 편두통, 및 뇌 정맥 부비강 혈전증이 고려된다. 통상의 SAH의 2 배인 뇌내 출혈이 가끔 SAH로 오진된다.

[0094] SAH는 임상 배경만으로 진단될 수 없다. 일반적으로, 출혈을 확증 또는 배제하기 위해서는, 뇌의 의료 이미지화 [고강도수성 (특히 출혈 개시 후 1일째에, >95%로 정확히 확인됨)을 가지는 전산화단층촬영법 (CT) 스캔이 필요하다. 자기 공명 영상 (MRI)은 CT 스캔과 비교하여, 며칠 후 더욱 민감할 수 있다. CT 또는 MRI 스캔이 정상인 인간에서, 바늘에 의해 요추 낭 (lumbar sac)으로부터 뇌척수액 (CSF)을 제거하는 요추 천자는, CT가 정상적인 것으로 확인된 그룹 중 3%에서 출혈의 증거를 제시하고; 따라서, 이미지가 부정적인 경우, 요추 천자가 의무적인 것으로 간주된다. CSF 샘플은 원심분리된 유체의 황색 외관인 황색조에 대해 또는 분광광도법을 이용하여, CSF의 헤모글로빈의 파손 생성물인 빌리루빈에 대해 검사한다.

[0095] SAH 확인 후, 그것의 원인을 결정할 필요가 있다. 동맥류를 확인하기 위해, 일반적으로 CT 혈관조영술 ("CTA") (CT 스캔에서 라디오콘트라스트 (radiocontrast)에 의한 혈관의 시각화)이 제1 단계이나 (더욱 침습적인 카테터 혈관조영술 (뇌 동맥으로 진전된 카테터를 통한 라디오콘트라스트의 주입)이 금 표준 검사 (gold standard test)일지라도), 합병증의 위험이 더욱 높다. 동시에 동맥류와 같은 출혈 공급원의 제거를 계획하는 경우, 후자가 유용하다.

#### [0096] SAH의 분류

[0097] SAH에서 이용가능한 여러 등급의 척도 (grading scale)는 그 결과가 나온 환자의 특성에 소급 적용시킴으로써 유도되었다.

[0098] 글래스고우 코마 척도 (GCS)는 외상후 무의식의 임상 평가에서 흔히 사용된다; 3 가지 성분: 외부 자극에 대한 눈 (E), 구술 (verbal, V) 및 운동 (M) 반응을 포괄하는 15 점으로 평가된다. (Teasdale G. et al., "Assessment of coma and impaired consciousness," Lancet, 2(7872): 81084 (1974); Teasdale, G. et al., "Assessment and prognosis of coma after head injury," Acta Neurochir., 34: 45-55 (1976)). 표 1은 글래스고우 코마 척도의 카테고리를 나타낸다.



[0099]

표 1. 글래스고우 코마 척도의 카테고리화

성분	평가 포인트
E - 눈 개안 (Eye Opening)	C. 평가 불가능
	4. 자발적
	3. 언어 능력
	2. 통증
	1. 없음
V- 구술 반응	T. 평가 불가능
	5. 배향 전환
	4. 언어 능력 혼란
	3. 부적절한 단어
	2. 불가해한 음성
	1. 없음
M - 운동 반응	6. 단순 명령어에 순응
	5. 통증 국제화
	4. 집기 (Withdraws) (정상적인 구부리기)
	3. 정형 구부리기 (Stereotyped flexion)
	2. 정형 확대 (Stereotyped extension)
	1. 없음

[0100]

[0101]

글래스고우 결과 척도 (GOS) 및 그것의 확장된 형태 (eGOS)는 환자 상태의 기능적 결과를 측정하는 세계적 척도이다. 확장된 글래스고우 결과 척도에서, 글래스고우 결과 척도의 5 개의 카테고리는 8 개의 카테고리로 확장된다. (Jennett, B. and Bond, M., "심각한 뇌 손상 후 결과의 평가", Lancet, 1: 480-484 (1975); Teasdale, G.M. et al., "Analyzing outcome of treatment of severe head injury: A review and update on advancing the use of the Glasgow Outcome Scale," Journal of Neurotrauma, 15: 587-597 (1998); Wilson, J. T. L. et al., "Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the Extended Glasgow Outcome Scale," Journal of Neurotrauma, 15(8): 573-585 (1997); Wilson, J. T. et al., "Observer variation in the assessment of outcome in traumatic brain injury: experience from a multicenter, international randomized clinical trial," Neurosurgery, 61(1): 123-128 (2007)). 표 2 및 3은 각각 글래스고우 결과 척도 (GOS) 및 확장된 글래스고우 결과 척도 (eGOS)에서 사용되는 범주화 도식을 나타낸다.

[0102]

표 2. 글래스고우 결과 척도의 카테고리화

점수	카테고리	기호
1	사망	D
2	식물인간 상태	VS
3	환경과 상호작용 불가능; 무반응성	SD-
4	심각한 장애	MD
5	명령어에 순응 가능/ 독립적 생활 불가능	GR
	중간 정도의 장애	
	독립적 생활 가능; 직업 또는 학교 복귀 불가능	
	양호한 회복	
	학교 복귀 가능	

[0103]

[0104]

표 3. 확장된 글래스고우 결과 척도의 카테고리화

점수	카테고리	기호
1	사망	D
2	식물인간 상태	VS
3	낮은 심각한 장애	SD-
4	높은 심각한 장애	SD+
5	낮은 중간 정도의 장애	MD-
6	높은 중간 정도의 장애	MD+
7	낮은 양호한 회복	GR-
8	높은 양호한 회복	GR+

[0105]

[0106]

중증도의 척도는 1968년에 Hunt 및 Hess에 의해 기재되었고 ("Hunt and Hess scale"), 환자의 임상 병태를 카테고리화한다. 피셔 등급 (Fisher Grade)는 CT 스캔 상의 SAH의 외관을 분류한다. 피셔 척도 (Fisher scale)는, 뇌실내 출혈을 수반하고, SAH 크기의 추가적 위험을 반영하는 것으로서, Claassen 및 협력자에 의해 변형된 것이다 ("Claassen scale"). 신경 외과의 세계 연맹 분류 (World Federation of Neurological Surgeons classification)는 증상의 게이지 중증도에 대한 초점 신경 결손 및 GCS를 사용한다. 포괄적인 분류 도식은 결과 및 게이지 요법을 예측하기 위해, Ogilvy 및 Carter에 의해 제안되었다. Ogilvy 시스템은 각각의 5 개의 인

자의 존재 또는 부재에 대해 1 포인트를 할당하는 것으로서, 5 등급을 갖는다: (1) 50 세 초과 연령; (2) 4 또는 5의 Hunt 및 Hess 등급; (3) 3 또는 4의 피셔 척도; (4) 10 mm 초과 동맥류 크기; 및 (5) 25 mm 또는 그 이상의 후측 순환 동맥류.

[0107] 뇌졸중 평가에서 자주 사용되는 Barthel 인덱스는, 음식 섭취, 목욕하기, 몸단장 하기, 의복 착용, 장과 방광 조절, 휠체어 관리 및 계단 오르내리기를 포함한 일상 생활 활동 (ADL)에서 환자의 독립성을 측정하는 객관적인 기능적 척도이다. (Granger C.V. et al., "Measurement of outcome of care for stroke patients," Stroke, 6:34-41 (1975)). Montreal 인지 평가 (MoCA) 검사는 경도 인지 기능 이상의 스크리닝 도구이다. (Nasreddine Z.S. et al., "The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A brief screening tool for mild cognitive impairment," J. Am. Geriatr. Soc., 53: 695-699 (2005)). 변형된 Rankin 척도는 7-포인트 척도 (0은 최고 점수이고, 6은 최하의 점수임)로서, 일상적 기능에 대한 간단한 질문에 대한 환자의 답변 또는 보호자 (care-giver)의 답변을 토대로 환자의 병태를 평가하는 것이다. (van Swieten, J. C. et al., "Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients," Stroke 19:604-607 (1988)). 미국 국립 보건원 뇌졸중 척도 (NIHSS)는, 뇌졸중, 예컨대 허혈성 뇌졸중 또는 DCI 이후, 신경 결손의 중증도를 평가하기 위해 사용되는 15-항목 신경 시험 뇌졸중 척도이다. 이것은 의식, 언어, 무시 (neglect), 시야 손실, 안구의 동작, 운동 강도, 운동실조증, 말더듬증 및 감각 손실의 수준을 평가한다.

[0108] SAH의 예측

[0109] 초기 이환율 및 사망률

[0110] SAH의 사망률은 30% 내지 40%이다. 초기에 입원하여, 치료가 이루어지고, 합병증이 있는 환자 중, 적어도 25%는 그 생활방식에서 유의미한 제한을 가지며, 20% 미만은 어떠한 잔류 증상도 없다. 혼수상태가 아닌 마이너 SAH (minor SAH)의 진단의 지연 (또는 편두통 또는 일부 다른 덜 심각한 병의 갑작스러운 두통의 오판)은 좋지 못한 결과로 이어진다. 좋지 못한 결과의 위험 인자는 고령, 신경 등급, 초기 CT 스캔의 많은 혈액 및 더 큰 동맥류, 후측 순환에서 동맥류의 위치, 수축 고혈압, 및 고혈압, 간 질환, 심장마비의 이전의 진단 또는 이전의 SAH를 포함한다. 또한, 입원 기간 동안, 입원 8일째에, 혈관경련, 뇌내 혈종의 발달 또는 뇌실내 출혈 (뇌뇌실로의 출혈), 및 발열을 초래하는 지연된 허혈의 발생은 예측을 악화시킨다.

[0111] 혈관조영 혈관경련은 1970년대의 경우, 환자의 최대 35%에서 동맥류 SAH 후 사망을 초래하고, 현재는 환자의 10% 미만에서 동맥류 SAH 후 사망을 초래하는 것으로 제안되었다. 그러나, 결과 전체는 여전히 좋지 못하며, 현 구제 요법, 예컨대 혈류역학 요법, 혈관내 밸룬 또는 약리적 혈관성형술은 실질적인 이환율과 연관되며, 고비용의 노동집약적이다. (Clyde BL et al., "The relationship of blood velocity as measured by transcranial doppler ultrasonography to cerebral blood flow as determined by stable xenon computed tomographic studies after aneurysmal subarachnoid hemorrhage," Neurosurgery, 38:896-904 (1996)). 동맥류 SAH 환자 중, DCI와 거의 동일한 증상의 혈관경련의 증분적 비용은 미국에서 2010년에 \$39,971이었다. (Chou CH et al., "Costs of vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage," Neurosurgery, 67:345-352 (2010)).

[0112] 완벽한 카테터 혈관조영술에 의해 동맥류가 나타나지 않은 SAH는 "혈관촬영도-음성 SAH (angiogram-negative SAH)"로 언급될 수 있다. 이것은 동맥류의 SAH 보다 더 나은 예측을 수반한다; 그러나, 이것은 여전히 허혈, 재출혈 및 수두증의 위험과 연관된다. 중뇌주위 SAH (뇌의 중간뇌 주변의 출혈)는 하위그룹의 혈관촬영도-음성 SAH이다. 이것은 재출혈 또는 지연된 허혈의 비율이 아주 낮으며, 이러한 하위유형의 예측은 더 낮다.

[0113] 장기간 결과

[0114] 증상, 예컨대 피로, 기분 방해, 우울증, 직무 기능이상 및 관련 신경인지 증상은 SAH를 겪고 있는 인간에서 공통적이다. 심지어, 양호한 신경 회복이 이루어진 인간에서도, 불안, 우울증, 외상후 스트레스 장애 및 인지 손상은 공통된다. 60% 이상이 빈번한 두통을 호소한다. 동맥류 SAH는 호르몬 조절 및 생산에서 중추적 역할을 하는 뇌의 2 개의 영역인 시상하부 및 뇌하수체샘의 손상을 초래할 수 있다. 연구는, 이전에 SAH를 겪은 인간 중 적어도 25%가 시상하부-뇌하수체 호르몬, 예컨대 성장 호르몬, 프롤락틴 또는 갑상선-자극 호르몬 중 하나 이상의 결핍으로 진행될 수 있다.

[0115] 4. SAH의 2차 합병증

[0116] SAH를 겪고 있는 환자는 2차 합병증의 위험에 놓여 있다. 이들 합병증 중 동맥류 재-출혈, 혈관조영 뇌 혈관경련 및 지연된 뇌 허혈 (DCI)이 가장 현저하다. (Macdonald RL et al., "Preventing vasospasm improves

outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: rationale and design of CONSCIOUS-2 and CONSCIOUS-3 trials," Neurocrit. Care, 13:416-424 (2010); Macdonald RL et al., "Factors associated with the development of vasospasm after planned surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage," J. Neurosurg. 99:644-652 (2003)).

#### [0117] 4.1. 지연된 뇌 허혈 (DCI)

[0118] aSAH 환자 중 30%에서, 지연된 뇌 허혈이 발생하며, 이들 환자 중 절반에서, 사망 또는 영구적 장애가 초래된다. (Dorsch NWC, and King MT, "A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part 1: Incidence and effects," Journal of Clinical Neuroscience, 1:19-26 (1994)). DCI의 위험은 쉽게 예상되지 않는다; 가장 중요한 인자는 승인 두개 전산화단층촬영법 (admission cranial computed tomography, CT)에서 보여지는 SAH의 용적이다. (Harrod CG et al., "Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review," Neurosurgery, 56:633-654 (2005); Reilly C et al., "Clot volume and clearance rate as independent predictors of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage," J. Neurosurg. 101:255-261 (2004)).

[0119] DCI는 초점 신경 손상 (예컨대 반신부전마비, 언어상실증, 행위상실증, 반맹, 또는 무시)의 초래와 연관된, 허혈로 인한 지연된 신경 악화 형태 및/또는 글래스고우 코마 척도의 질환 (총 점수 또는 그 개별 성분 중 하나 [눈, 측부 운동, 구술])이다. (Frontera JA et al., "Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition" Stroke, 40:1963-1968 (2009); Kassell NF et al., "The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results," J. Neurosurg., 73:18-36 (1990); Vergouwen MD et al., "Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update," Stroke, 41:e47-e52 (2010)). 이것은 적어도 한 시간 동안 지속되거나 또는 지속되지 않을 수 있고, 동맥류 폐색 직후에는 분명하지 않으며, 뇌의 임상 평가, CT 또는 MRI 스캐닝 및 적절한 실험실 연구 방법에 의한 기타 원인에 기인할 수 없다. 지연된 뇌 경색의 DCI 및 발달은 SAH 후 좋지 못한 결과의 가장 중요한 원인 중 하나이다.

[0120] 뇌 경색이 DCI의 결과일 수 있고; DCI로 인한 경색은 뇌의 동맥혈 또는 정맥혈 공급의 기능부전으로부터 초래된 뇌 세포사 영역의 존재로서 정의된다. 이것은 SAH 후 6 주 이내의 뇌의 CT 또는 MRI 스캔 또는 사망 전 6 주 이내에 이루어지거나 또는 부검시 이루어진 CT 또는 MRI 스캔에서 검출되고, 초기 동맥류 폐색 후 24 및 48 시간의 CT 또는 MRI 스캔에는 존재하지 않으며, 기타 원인, 예컨대 수술 클리핑 (clipping) 또는 혈관내 치료에 의해 기인하지 않는다. 뇌실 카테터 또는 실질내 혈종으로부터 생성된 CT 이미지 상의 저밀도는 일반적으로 DCI의 뇌 경색의 증거로서 간주되지 않는다.

[0121] 혈관조영 혈관경련은 DCI의 원인이 되는 하나의 과정이다. DCI의 원인이 될 수 있는 기타 과정은 피질 확산 허혈 및 혈관색전의 형성이다. SAH의 동물 모델에서, DCI를 야기할 수 있는 신규 기전으로서 기재된 피질 확산 허혈이 SAH 및 혈관조영 혈관경련이 있는 인간에서 검출되었다.

#### [0122] 4.2. 혈관경련

[0123] DCI는 보통 혈관조영 뇌 혈관경련과 연관된다. 용어 "혈관조영 뇌 혈관경련"은 지주막하 공간으로의 출혈 후, 뇌의 기저 (즉, 뇌 동맥)에서 큰 커패시턴스 동맥의 협소화를 의미하며, 말단 뇌 영역의 관류가 감소되고, CT 혈관조영술 [CTA], MR 혈관조영술 [MRA] 또는 카테터 혈관조영술 [CA]에 의해 검출될 수 있다. 이것은 SAH 후 초점 허혈의 가장 공통의 원인이고; SAH-관련된 장애 및 사망의 최대 23%의 이유가 되는 바, SAH 환자의 결과에 부정적인 영향을 준다. 모든 유형의 허혈성 뇌졸중 중, 혈관조영 혈관경련은, 어느 정도 예방가능하고, 치료가 가능하다는 점에서 독특하다 (참조: Macdonald, R.L. and Weir. B. In Cerebral Vasospasm. Academic Press, Burlington, MA, USA (2001))

[0124] 일반적으로, 뇌 동맥의 혈관조영 혈관경련은 SAH 3 일 후 시작되고, 그후 최대 7 내지 8 일 동안 이어지며, 14 일째에 해소된다. (Weir B. et al., "Time course of vasospasm in man," J. Neurosurg., 48:173-178 (1978)). SAH 환자 중 약 67%에서 혈관경련이 발생하고, 33%에서 DCI가 발생하며, 15%의 SAH 환자가 사망하거나 또는 DCI에 의해 영구적 장애를 얻는다.

[0125] 혈관조영 혈관경련은 SAH의 결과이나, 또한, 지주막하 공간에 혈액을 축적시키는 임의의 병태 후 발생할 수 있다. 혈관경련은 뇌 혈류의 감소 및 뇌 혈관 내성의 증가를 초래한다. 이론에 의한 제한없이, 혈관경련은 일반적

으로, 외상성 두부 외상, 동맥류 지주막하 출혈 및 SAH의 다른 원인을 포함한 다른 구조적 부상 및 죽상동맥경화증으로부터 초래되는 것과 같이, 혈관의 국소 부상에 의해 야기된다고 믿어진다. 뇌 혈관경련은, 동맥류 파열 또는 외상성 두부 외상 후 공통적으로 발생하는 CSF의 혈액의 존재에 의해 또한 유발될 수 있는 자연 발생 혈관 수축이다. 뇌 혈관경련은 궁극적으로 뇌 허혈 및 경색의 형태에서, 혈액 공급이 방해됨에 따라, 뇌 세포 손상이 초래될 수 있다. 혈관경련 증상의 잠재적 징후는 처음 며칠 후 생존한 환자에서만 발생한다.

[0126] 혈관경련의 발생정도는 SAH의 발생정도 보다 작다 (SAH 환자 중 단지 일부에서만 혈관경련이 발생하기 때문). 혈관경련의 발생정도는 주어진 병원이 받은 환자의 유형 및 혈관경련이 진단된 방법에 따라 다르다.

[0127] 비적정 용어 "혈관경련"은 보통, 상기에서 정의된 바와 같이, 뇌혈관조형술적으로 측정되는 동맥 협소화에 대해 사용된다. "임상 혈관경련"은 대부분 종종 지연된 뇌 허혈 (DCI)과 동의어로 사용된다. 또 하나의 방식, 예를 들면, 증가된 중뇌동맥 경도계 도플러 속도에 기초한 혈관경련에서 사용될 때, 이와 같이 명시되어야 한다 (Vergouwen, M. D. et al., "Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group," Stroke 41:2391-2395 (2010)).

[0128] 일정 정도의 혈관조영 협소화는 SAH 후 4 내지 12 일에 혈관조영술을 받은 환자의 적어도 3분의 2에서 발생할 것이다. 혈관조영 혈관경련으로부터 신경적 악화가 발생한 환자의 수는, 환자의 모니터링에 있어서의 성실도 (diligence) 및 예방의 효능에 따라 다르나, 약 3분의 1로 추정된다. 입원한 SAH 환자 중, 약 5 %가 혈관경련에 의해 사망한다. 중간 등급의 후-SAHA 환자 (post-SAHA patient)와 비교시, 매우 양호한 병태의 후-SAHA 환자는, 소용적의 SAH를 가지므로, 혈관경련이 발생할 가능성이 적고, 매우 좋지 못한 병태의 후-SAHA 환자는 초기 에피소드에 의해 조기 사망할 가능성이 크다. 출혈 에피소드 부근에서 수행되는 컴퓨터 단층촬영 (CT) 스캔에서 시각화될 수 있는 광범위하고 두꺼운 지주막하 혈병의 존재는 주요한 예후 인자이다. 혈병에 대한 노출의 지속시간을 감소시키는 인자에 의해, 혈관경련 및 결과적으로 DCI의 가능성은 줄어든다. 반대로, 혈관경련 및 DCI의 발생정도는, 혈병에 대한 동맥의 노출을 연장시키고, 가능한 대로 기타 기전에 의해 허혈을 야기하는 항섬유소용해 약물의 이용에 의해 증가된다. 좋지 못한 승인 임상 등급은, 짐작컨대 둘 모두 더 큰 용적의 SAH를 시사하기 때문에, DCI에 연관된다. 연령, 고혈압, 또는 성별 및 DCI 사이의 확실한 관계는 확립되지 않았다. 흡연자는 혈관경련 및 DCI가 쉽게 발생할 가능성이 있다. 혈관경련의 발달에 관련없는 인자는 계절, 지형, 콘트라스트 물질, 및 당뇨병을 포함한다.

[0129] 혈관경련이 발생한 환자는 그렇지 않은 환자 보다 더욱 좋지 않다. 파열된 동맥류의 신경수술 클리핑 또는 혈관 내 코일링이 초기에 수행된 경우 (첫째날로부터 며칠 내), 치료가 지연된 경우 보다, 그 결과가 더 나은 경향이 있다. 혈관경련의 피크 기간 동안, 수술이 우선적으로 수행된 경우, 결과는 일반적으로 좋지 않다. 혈관경련은 초기 수술 또는 코일링으로부터 초래되지 않으며; 초기 수술 또는 코일링은, 혈관경련이 발생하는 더욱 격한 치료를 가능하게 한다. 두꺼운 혈병이 존재하는 경우, 때때로, 혈병의 주의 깊은 제거 시도가 이루어진다. 수술 후 잔류 혈병의 양은 DCI의 예후 인자이다. 개방 수술은 환자를 수축 압력, 정맥 희생 (venous sacrifice), 일시적 클리핑 허혈, 및 동맥 부상에 노출시킨다. 연구는, 수술 후 뇌 혈류, 산소의 뇌 영역 대사율 및 산소 추출 비율이 감소한다는 것을 시사한다. 혈관경련 및 DCI는, 혈관내 코일링과 비교시, 파열된 동맥류의 신경수술 클리핑을 받은 환자에서 더욱 공통적일 수 있다.

[0130] 독립적인 변수, 예컨대 승인 신경 등급, 고령, 및 엄청난 두개내 또는 뇌실내 출혈은 혈관경련 외의 결과와 매우 밀접하게 관련된다. 혈관경련이 등급별 과정이기 때문에, 단지 극단적인 경우만이 경색에서 전신 저혈압, 심장 기능이상, 무산소증, 및 두개내 고혈압의 부재로 귀결될 것으로 기대된다. 기존의 고혈압 및 고령은 또한 허혈에 대한 뇌의 취약성에 강하게 영향을 미친다. 치명적인 사례에서, 혈관경련과 경색 사이의 병인적 관계는 논쟁의 여지가 없다.

[0131] 혈관경련이 수술 또는 약리적으로 혈병을 제거함으로써 감소될 수 있다는 증거가 존재한다. 또한, DCI가 칼슘 길항제뿐만 아니라 약리적으로 유도된 고혈압 및 과혈량증에 의해 줄어든 수 있다는 것을 시사하는 데이터도 있다. 혈관경련은 또한 약리학적 혈관성형술에 의해 일시적으로 또는 기계적으로 제거될 수 있다.

#### [0132] 혈관경련의 발생정도

[0133] 혈관조영 혈관경련의 발생정도는 SAH 후의 시간 간격에 의존적이다. 피크 발생정도는 SAH 후 6-8 일째에 발생한다 (범위, 3-12 일). SAH 후 시간 부가시, 혈관경련의 유형에 영향을 주는 기타 주요한 인자는 지주막하 혈액의 용적, 밀도, 일시적 잔존율 및 분포이다.



- [0134] **혈관경련의 예후 인자**
- [0135] 혈관조영 혈관경련의 예후 인자는 하기를 포함한다: CT 스캔 상의 지주막하 혈액의 양; 고혈압; 해부 및 전신 인자; 임상 등급; 및 환자가 항섬유소용해를 받았는지 여부.
- [0136] **혈관경련의 진단**
- [0137] 혈관조영 혈관경련의 진단은 혈관 이미지화 연구의 비교에 따른다. 지연된 뇌 허혈 (DCI)의 진단은 주로 임상에 의한다. 혈관조영 혈관경련은 무증상일 수 있다; 그러나, 뇌 혈류가 허혈성 역치 이하인 경우, 증상이 분명해지고, 이것이 이른바 DCI이다. 증상은 전형적으로 아급성으로 진행되고, 변동적일 수 있다. 증상은 과잉의 졸림, 무기력, 혼미, 반신부전마비 또는 편마비, 무의지, 언어 방해, 시각적 분야 결손, 시선 손상, 및 뇌신경 마비를 포함할 수 있다. 일부 증상이 국지화된다 할지라도, 이들은 임의의 특이적 병리 과정으로 진단되지 않고; 따라서 대안적 진단, 예컨대 재출혈, 수두증, 및 발작은 방사선 사진, 임상 및 실험실 평가에 의해 즉시 제외되어야 한다. 뇌 혈관조영술은 뇌 동맥의 시각화 및 연구를 위한 금 표준이며; 경두개 도플러 초음파검사법이 또한 이용된다.
- [0138] 혈관조영 혈관경련의 병리생리학은 혈관 내피 및 평활근 세포 내의 구조적 변화 및 생화학적 변경을 포함할 수 있다. 지주막하 공간의 혈액의 존재는 이들 변화를 개시시킨다. 또한, 저혈량증 및 손상된 뇌 자가조절 기능은 동시에 뇌 관류에 의해 방해될 수 있고, 혈관조영 혈관경련으로 인해 DCI의 원인이 될 수 있다. 이들 과정의 누적 효과는 뇌 혈류의 심각한 감소로 이어져서, 경색에 이르는 뇌 허혈을 초래할 수 있다. 추가로, 심각한 수축 기간은, 혈관활성 물질의 계속된 존재 없이, 협소화를 초래할 수 있는 뇌 동맥 벽의 형태 변화를 야기할 수 있다. 그후, 발병 동맥에 의해 공급된 뇌 영역은 허혈 (혈액 공급의 제한을 의미함)이 발생한다.
- [0139] **기타 합병증**
- [0140] 수두증 (뇌실의 팽창 및 상승된 두개내 압력을 초래하는 CSF의 과도한 축적을 특징으로 하는 병태)은 단- 및 장기간 둘 모두에서, SAH가 합병될 수 있고, CT 스캐닝에서 검출될 수 있다. 의식 수준이 저하된 경우, 가끔, (예를 들면, 뇌실 드레인 또는 셉트에 의한) 과잉 유체의 수술에 의한 배출이 필요하다.
- [0141] 폐렴 및 심장 대상부전뿐만 아니라 혈압 및 전해질 방해의 변동이 입원한 SAH 환자 중 약 50%에서 발생하고, 예측이 악화될 수 있다. 그들은 증상에 따라 관리된다.
- [0142] 모든 SAH 사례의 약 1/10에서 발작이 일어난다.
- [0143] **5. 전압-관문 이온 채널**
- [0144] 전압-관문 이온 채널은 막통과 전압의 변화에 대한 반응의 개폐에 의해, 선택된 무기 이온의 세포막 통과를 가능하게 하는 내재성 막 단백질 종류이다. (Sands, Z. et al., "Voltage-gated ion channels," Current Biology, 15(2): R44-R47 (2005)). 이들 유형의 이온 채널은 뉴런에서 특히 중요하나, 다양한 유형의 세포에서 공통적이다. 이들은 전압 변화를 촉발시키는 반응에서 신속한 조정 탈분극을 가능하게 하므로, 흥분 뉴런 및 근육 조직에서 중요한 역할을 한다. 엑손을 따라 배치되며, 시냅스에서, 전압-관문 이온 채널은 전기적 신호를 방향성 전파시킨다.
- [0145] **구조**
- [0146] 전압 개폐 칼륨, 나트륨 및 칼슘 이온 채널은 유사한 전체 구조를 가지는 것으로 생각된다. (Sands, Z. et al., "Voltage-gated ion channels," Current Biology, 15(2): R44-R47 (2005)). 전압-관문 이온 채널은 일반적으로, 이온이 전기화학적 구배로 이동할 수 있는 중심 기공 (pore)이 존재하도록 배열된 몇 개의 서브유닛으로 이루어진다. 유사한 크기의 충전 이온이 또한 얼마간 그들을 통해 이동될 수 있다 할지라도, 상기 채널은 매우 이온-특이적인 경향이 있다.
- [0147] **기전**
- [0148] 상응하는 원형질막에서 그 구조가 온전한 것으로 가정하는, 칼륨 채널에 대한 결정 구조적 연구는, 막에 대해 잠재적 차이가 도입되는 경우, 연관된 전자기장이 칼륨 채널에서 형태적 변화를 유도한다는 것을 시사한다. 형태적 변화는, 채널 또는 공동이 개방되어, 그것의 전기화학적 구배로 막을 관통하여 이루어지는 이온의 유입 또는 유출이 충분히 가능하도록, 채널 단백질의 형상을 왜곡시킨다. 이것은 차후에 세포막의 탈분극을 위해 충분한 전류를 발생시킨다.

- [0149] 전압 개폐 나트륨 채널 및 칼슘 채널은 4개의 상동 도메인을 가지는 단일 폴리펩타이드로 이루어진다. 각 도메인은 알파 나선에 걸친 6개의 막을 포함한다. 전압 감지 나선, S4는, 세포 밖의 고 양전하가 나선을 밀어내도록 다중 양전하를 가지며, 이온이 채널을 통해 유동할 수 있는 형태적 변화를 유도한다. 칼륨 채널은 유사한 방식으로 기능하나, 단 각각 하나의 도메인을 포함하는 4 개의 개별 폴리펩타이드 사슬로 이루어진다. 이들 채널의 전압-민감성 단백질 도메인 ("전압 센서")은 일반적으로, 서열이 보존된 것으로 보이는, 그 형상으로 인해 "패들"로 알려진 S3b 및 S4 나선으로 이루어진 영역을 포함한다.
- [0150] **5.1. 전압-의존적 칼슘 채널**
- [0151] 전압-의존적 칼슘 채널 (VDCC)은, 막 전위 변화에 대한 반응에서 세포로의 칼슘 유입을 조절하는 전압-관문 이온 채널 그룹이다. (Van Petegem F. et al., Biochemical Society Transactions, 34(5): 887-893 (2006)). 전압-의존적 칼슘 채널은 흥분 세포 (예를 들면, 근육, 신경교 세포, 뉴런, 등)에서 발견된다. 생리적 또는 휴지 막 전위에서, VDCC는 보통 폐쇄된다. 이들은 탈분극된 막 전위에서 활성화 (즉, 개방)된다. 특정한 VDCC의 활성화는 세포로의  $Ca^{2+}$  유입을 가능하게 하고; 세포형에 따라, 근수축, 뉴런의 흥분, 유전자 발현의 상향조절 또는 호르몬 또는 신경전달물질의 방출이 유발된다. (Catterall W. A. et al., "International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels," Pharmacol. Rev., 57(4): 411-25 (2005); Yamakage M. et al, "Calcium channels--basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels--a review," Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002)).
- [0152] 전압-의존적 칼슘 채널은 여러 개의 상이한 서브유닛:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2\delta$ ,  $\beta_{1-4}$ , 및  $\gamma$ 의 복합체로서 형성된다.  $\alpha$  서브유닛은 이온 전도성 기공을 형성하고, 연관된 서브유닛은 개폐 (gating)의 조절을 포함한 여러 기능을 갖는다. (Dolphin A. C. "A short history of voltage-gated calcium channels," Br. J. Pharmacol., 147 (Suppl 1): S56-62 (2006)).
- [0153]  **$\alpha_1$  서브유닛**
- [0154]  $\alpha_1$  서브유닛 기공 (약 190 kDa의 분자량)은 VDCC에서의 채널 기능에 필요한 일차 서브유닛이며, 각각 6 개의 막통과 -나선을 포함하는 특징적인 4 개의 상동 I-IV 도메인으로 구성된다.  $\alpha$  서브유닛은 전압-감지 기계 및 약물/독소-결합 부위를 포함하는  $Ca^{2+}$  선택적 기공을 형성한다. 10 개의  $\alpha$  서브유닛이 인간에서 확인되었다. (Dolphin A. C. "A short history of voltage-gated calcium channels," Br. J. Pharmacol., 147 (Suppl 1): S56-62 (2006)).
- [0155]  **$\alpha_2\delta$  서브유닛**
- [0156]  $\alpha_2\delta$  유전자는 2 개의 서브유닛,  $\alpha_2$  및  $\delta$ 를 인코딩한다. 이들은 디설파이드 결합을 통해 서로 연결되며, 170 kDa의 조합 분자량을 가진다.  $\alpha_2$ 는  $\alpha_1$  서브유닛과 가장 잘 상호작용하는 세포외의 당화된 서브유닛이다.  $\delta$  서브유닛은, 원형질막에서 상기 단백질을 앵커링하는 짧은 세포내 부분을 가지는 단일 막통과 영역이다. 4 개의  $\alpha_2\delta$  유전자: CACNA2D1 (CACNA2D1), (CACNA2D2), (CACNA2D3), 및 (CACNA2D4)가 존재한다.  $\alpha_2\delta$ 의 공-발현은  $\alpha_1$  서브유닛의 발현 수준을 향상시키고, 전류 진폭, 더 빠른 활성화 및 불활성화 동역학 및 불활성화의 전압 의존도의 과분극 이동의 증가를 야기한다. 이들 효과 중 일부는 베타 서브유닛의 부재 하에 관측되고, 반면에, 다른 사례에서는, 베타의 공-발현이 필요하다.  $\alpha_2\delta$ -1 및  $\alpha_2\delta$ -2 서브유닛은, 또한 만성적 신경병성 통증 치료에 있어서의 용도가 발견된 적어도 2 개의 항경련제 약물, 가바펜틴 및 프레가발린의 결합 부위이다. (Dolphin A. C. "A short history of voltage-gated calcium channels," Br. J. Pharmacol., 147 (Suppl 1): S56-62 (2006))
- [0157]  **$\beta$  서브유닛**
- [0158] 세포내  $\beta$  서브유닛 (55 kDa)은 구아닐레이트 키나아제 (GK) 도메인 및 SH3 (src 상동성 3) 도메인을 포함하는 세포내 막-연관된 구아닐레이트 키나아제 (MAGUK)-유사 단백질이다.  $\beta$  서브유닛의 구아닐레이트 키나아제 도메인은 알파 서브유닛 I-II 세포질 루프에 결합하고, HVGCC 활성을 조절한다.  $\beta$  서브유닛의 4 개의 공지 동형체: CACNB1, CACNB2, CACNB3, 및 CACNB4가 존재한다. (Dolphin A. C. "A short history of voltage-gated calcium channels," Br. J. Pharmacol., 147 (Suppl 1): S56-62 (2006)).

[0159] 이론에 의한 제한없이, 세포질  $\beta$  서브유닛이, 최종  $\alpha$  서브유닛 형태의 안정화,  $\alpha$  서브유닛에서 내형질 망 체류 신호를 차폐하는 그의 능력에 의한 세포막으로의 전달에 있어서, 주요 역할을 갖는다는 것이 상정된다.  $\beta$  서브유닛의 결합시 감추어지는  $\alpha$  서브유닛의 I-II 루프에, 내형질 체류 제동 (endoplasmic retention brake)이 포함된다. 따라서,  $\beta$  서브유닛은 처음에, 세포막에서 발현되는  $\alpha$  서브유닛의 양을 제어함으로써, 전류 밀도를 조절하는 기능을 한다.

[0160] 이러한 잠재적 추적 역할 외에,  $\beta$  서브유닛은, 더 낮은 탈분극에서 더 많은 전류가 흐르도록,  $\alpha$  서브유닛 기공의 활성화 및 불활성화 동력학 및 불활성화의 전압 의존도의 과분극을 조절하는 추가의 중요 기능을 가진다.  $\beta$  서브유닛은 채널의 전기생리적 특성의 중요한 조절물질로서 작용한다.  $\beta$  서브유닛의 GK 도메인 영역 (알파 상호작용 도메인 결합 포켓)과 도메인 I 및 II (알파 상호작용 도메인, AIDBP) 사이의  $\alpha 1$  서브유닛 세포내 링커의 고도로 보존된 18-아미노산 영역 사이의 상호작용은  $\beta$  서브유닛에 의한 조절 효과의 원인이 된다. 또한,  $\beta$  서브유닛의 SH3 도메인은 채널 기능에 추가의 조절 효과를 제공하며, 이는  $\beta$  서브유닛이  $\alpha 1$  서브유닛 기공에 의한 다중 조절 상호작용을 가질 수 있다는 것을 시사한다.  $\alpha$  상호작용 도메인 서열은 내형질 망 체류 신호를 포함하는 것으로 보이지 않는다; 이것은 I-II  $\alpha 1$  서브유닛 링커의 기타 영역에 위치할 수 있다.

## [0161] $\gamma$ 서브유닛

[0162]  $\gamma 1$  서브유닛은 골격 근육 VDCC 복합체와 연관된 것으로 알려져 있으나, 그 증거는 칼슘 채널의 기타 하위유형에 있어서, 불확정적이다.  $\gamma 1$  서브유닛 당단백질 (33 kDa)은 4 개의 막통과 신장 나선으로 이루어져 있다.  $\gamma 1$  서브유닛은 추적에 영향을 주지 않으며, 대개, 채널 복합체의 조절에 필요하지 않다. 그러나,  $\gamma 2$ ,  $\gamma 3$ ,  $\gamma 4$  및  $\gamma 8$ 은, CNS에서 빠른 시냅스 전달을 매개하는 글루타메이트의 비-NMDA-유형 이온요구성 막통과 수용체인 -아미노-3-하이드록시-S-메틸-4-이속사졸프로피온산 (AMPA) 글루타메이트 수용체와 또한 연관된다. NMDA-유형 수용체는, NMDA (N-메틸-D-아스파르테이트)가 특이적으로 결합하는 수용체이다. 감마 서브유닛의 8 개의 유전자:  $\gamma 1$  (CACNG1),  $\gamma 2$  (CACNG2),  $\gamma 3$  (CACNG3),  $\gamma 4$  (CACNG4), (CACNG5), (CACNG6), (CACNG7) 및 (CACNG8)이 존재한다. (Chu P. J. et al., "Calcium channel gamma subunits provide insights into the evolution of this gene family," Gene, 280 (1-2): 37-48 (2002)).

[0163] 전압 의존적 칼슘 채널은 구조 및 형태가 매우 다양하다. 칼슘 채널은 그것의 약리적 및 전기생리적 특성에 따라 L-, N-, P/Q, T- 및 R-형으로 분류된다. 이들 채널의 하위유형은 뚜렷이 다른 생리적 기능을 가진다. 각 채널의  $\alpha 1$  서브유닛 서열은 분자 클로닝에 의해 분류된다.  $\alpha 1$  서브유닛은 개별 채널에서 활성을 유도하는 특이적 역할을 가진다. 그럼에도 불구하고, 이들 채널의 하위유형의 선택적 길항제는 각 활성에 관여하는 특이적 채널의 정의에 필요하다. 신경 N-형 채널은  $\omega$ -코노톡신 GVIA 의해 차단된다; R 형 채널은 기타 길항제 및 독소에 내성이 있으며, SNX-482에 의해 차단되고, 뇌의 프로세스에 관여 할 수 있다; 밀접하게 관련된 P/Q-형 채널은 공동-아가톡신에 의해 차단된다. 디하이드로피리딘-민감성 L-형 채널은 골격, 평활근 및 심장 근육의 흥분-수축 결합 및 내분비 세포에서 호르몬 분비의 원인이 되고, 또한 페닐알킬아민 및 벤조티아제핀에 의해 길항된다.

## [0164] 5.2. 전압-의존적 칼슘 채널의 유형

### [0165] L-형 칼슘 채널

[0166] L-형 전압 개폐 칼슘 채널은, 평활근 세포가 탈분극되는 경우, 개방된다. 이러한 탈분극은, 그것의 G 단백질-커플링된 수용체 (GPCR)의 작용제-결합 또는 자율신경계 자극에 의한 세포의 스트레칭에 의해 유발될 수 있다. L-형 칼슘 채널의 개방은, 그후 칼모둘린과 결합하는 세포의  $Ca^{2+}$ 의 유입의 원인이 된다. 활성화된 칼모둘린 분자는, 두꺼운 필라멘트에서 미오신을 인산화시키는 미오신 경쇄 키나아제 (MLCK)를 활성화시킨다. 인산화된 미오신은 슬라이딩 필라멘트 기전을 통해 액틴의 얇은 필라멘트, 및 평활근 섬유 (즉, 세포)와 가교를 형성할 수 있다. (Yamakage M. et al., "Calcium channels--basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels--a review," Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002)).

[0167] L-형 칼슘 채널은 또한 가로무늬근 세포, 예컨대, 골격 및 심근섬유의 t-소관에 농축되어 있다. 평활근에서와 같이, L-형 칼슘 채널은, 이들 세포가 탈분극되는 경우, 개방된다. 골격 근육에서, L-형 칼슘 채널 및 칼슘-방출 채널 (리아노딘 수용체, 또는 RYR)이 근소포체 (SR)에 위치한 칼슘-방출 채널에 의해, 기계적으로 서로에 대해 개폐되기 때문에, L-형 칼슘 채널의 개방은 RYR의 개방의 원인이 된다. 심장 근육에서, L-형 칼슘 채널의 개방은 칼슘의 세포로의 유입을 허용한다. 칼슘은 SR에서 칼슘 방출 채널 (RYR)에 결합하여, 이들을 개방시킨다 ("칼슘-유도 칼슘 방출" 또는 "CICR"로서 언급됨).  $Ca^{2+}$ 는 SR로부터 방출되고, RYR의 개방 방법과 무관하게, 기계적-개폐 또는 CICR을 통해 액틴 필라멘트의 트로포닌 C에 결합할 수 있다. 그후, 근육은 슬라이딩 필라멘트

기전을 통해 수축하여, 근절 (sarcomere)의 단축 및 근육 수축을 야기한다.

[0168] **R-형 전압 의존적 칼슘 채널**

[0169] R-형 전압 의존적 칼슘 채널 (VDCC)은 칼슘 흐름 조절에 관여한다. R-형 VDCC는 SAH 이후 관측되는 뇌 혈류의 감소에서 중요한 역할을 수행한다. 이론에 의한 제한없이, 직경이 작은 뇌 동맥 내에 위치할 수 있는 R-형 전압-의존적  $Ca^{2+}$  채널은, 세포내 자유 칼슘 이온의 농도가 혈관 평활근의 수축 상태를 결정하므로, 전역적 및 국부적 뇌 혈류를 조절할 수 있다. (Yamakage M. et al, "Calcium channels--basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels--a review," Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002)).

[0170] R-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제는, 주요 약리적 효과가 R-형 전압 개폐 칼슘 채널을 통한 칼슘의 세포로의 유입을 방지하거나 또는 느려지게하는 것인 칼슘 유입 차단 약물이다. 이 유전자  $Ca_v2.3$ 은, 뉴런에서 발현되는 R-형 전압-의존적 칼슘 채널의 주요한 기공-형성 단위를 인코딩한다.

[0171] **N-형 칼슘 채널**

[0172] N-형 ("신경-유형 (Neural-Type)"의 'N') 칼슘 채널은 주로 시냅스전 말단에서 발견되며, 신경전달물질 방출에 관여한다. 활동 전위에 의한 강한 탈분극은 이들 채널의 개방의 원인이 되고,  $Ca^{2+}$ 의 유입을 가능하게 하여, 세포 융합 및 보관된 신경전달물질의 방출을 개시시킨다. N-형 채널은  $\omega$ -코노톡신에 의해 차단된다. (Yamakage M. et al, "Calcium channels--basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels--a review," Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002)).

[0173] **P/Q-형 칼슘 채널**

[0174] P-형 (소뇌 푸르키네 세포 (cerebellar Purkinje cell)의 'P') 칼슘 채널은 다양한 유형의 뉴런의 뉴런 통합 및 시냅스전 말단에서의 신경전달물질 방출에 있어서, N-형 칼슘 채널과 유사한 역할을 수행한다. 이들은 심장의 전기적 전도 시스템의 푸르키네 섬유에서 발견된다 (Winds, R., et al., J. Physiol. (Lond.) 305: 171-95 (1980); Llinds, R. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86 (5): 1689-93 (1989)). Q-형 칼슘 채널 길항제는 소뇌 과립 세포에 존재하는 것으로 보인다. 이들은 높은 활성화 역치 및 상대적으로 느린 동력학을 가진다. (Yamakage M. et al, "Calcium channels--basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels--a review," Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002)).

[0175] **T-형 칼슘 채널**

[0176] T-형 (전이 (transient)의 'T') 칼슘 채널 길항제는 낮은 전압에 의해 활성화된다. 이들 대부분은 종종, 골세포 및, 심장박동기 활성을 가지는 뉴런 및 세포에서 발견된다. 미베프라딜은 기타 유형의 VDCC에 비해 T-형에 대해 일정한 선택성을 나타낸다. (Yamakage M. et al, "Calcium channels--basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels--a review," Can. J. Anaesth., 49(2): 151-64 (2002)).

[0177] **5.3. 칼슘 채널의 길항제 및 억제제**

[0178] 칼슘 채널 길항제는 심장의 근육, 혈관의 평활근 또는 뉴런 세포와 같은 신체의 많은 자극성 세포에 대해 영향을 미치는 일종의 약물 및 천연 물질이다. 많은 칼슘 채널 길항제의 주요 작용은 L-타입 칼슘 채널 봉쇄를 통해 혈압을 감소시키는 것이다 (Survase, S. et al., "Actions of calcium channel blockers on vascular proteoglycan synthesis: relationship to atherosclerosis", Vasc. Health Risk Manag., 1(3): 199-208 (2005)).

[0179] 칼슘 채널 길항제는 심장 및 혈관의 근육세포에서 전압-의존적 칼슘 채널 (VDCCs)에 작용한다. 칼슘 채널을 차단함으로써, 이들은 자극되었을 때 세포에서 칼슘 수준의 큰 증가를 방지하며, 다음에 더 적은 근육수축을 유도한다. 심장에서, 각 박동을 위해 이용가능한 칼슘의 감소는 심장 수축성을 초래한다. 혈관에서, 칼슘의 감소는 혈관 평활근을 더 적게 수축하며, 따라서 혈관 직경의 증가를 초래한다. 그 결과로 생긴 혈관확장은 총 말초 내성을 감소시키는 반면, 심장 수축성의감소는 심장 산출량을 감소시킨다. 혈압은 부분적으로 심장 산출량 및 말초 내성에 의해 결정되기 때문에, 혈압은 떨어진다.

[0180] 칼슘 채널 길항제는 교감성 신경계로부터 입력하기 위해 심장의 반응성을 감소시키지 않는다. 혈압 조절은 교감



성 신경계 (압수용체 반사를 통해)에 의해 수행되기 때문에, 칼슘 채널 길항제는 혈압을  $\beta$ -차단제보다 더욱 효과적으로 유지시킨다. 그러나, 칼슘 채널 길항제는 혈압의 감소를 초래하기 때문에, 압수용체 굴절은 흔히 교감성 활성의 증가를 개시하여 심박수 및 수축성 증가를 유도한다. 또한 혈압의 감소는 혈관 평활근에서 VDCC의 길항작용의 직접적인 영향을 반영하여, 혈관확장을 유도한다.  $\beta$ -차단제는 이들 효과를 최소화하기 위해 칼슘 채널 길항제와 결합될 수 있다.

[0181] 칼슘 채널 길항제는 화학적 부류의 길항제에 의존하는 효과인 심근수축의 힘을 감소시킬 수 있다. 이것은 칼슘 채널 길항제의 "음성 변전도작용"으로 알려져 있다 (Bryant, B. et al., "Pharmacology for health professionals", 3rd Ed., Elsevier Australia (2010)). 대부분의 칼슘 채널 길항제는 음성 변전도 작용 때문에 심근병증을 가진 개인에서 치료의 바람직한 선택이 아니다. (Lehne, R., "Pharmacology for nursing care," 7<sup>th</sup> Ed., St. Louis, Missouri, Saunders Elsevier., p. 505 (2010)).

[0182] 일부 칼슘 채널 길항제는 이들이 심장의 활동전위의 안정기 중에 칼슘 채널 길항제에 의해 심장 내의 전기적 활성의 전도를 느리게 한다는 점에서 음성 변전도 효과를 나타낸다. 이러한 효과는 "음성 변전도 효과"로 알려져 있다. 일부 칼슘 채널 길항제는 또한 심박수의 저하 원인이 될 수 있으며 또한 심장 차단 원인이 될 수 있다 (이것은 칼슘 채널 길항제의 "음성 변전도 효과"로 알려져 있다). 칼슘 채널 길항제의 음성 변전도 효과는 심방 세동 또는 플러터를 가진 개인에서 흔히 사용되는 부류의 심박수를 만들게 한다. (참조, 예를 들면, Murphy C. E. et al., "칼슘 채널 차단제 및 심장 수술", J. Card. Surg., 2(2): 299-325 (1987)).

[0183] L, N, 및 P/Q-타입의 칼슘 채널용 길항제는 채널 하위유형을 구별하는데 사용된다. R-타입 칼슘 채널 하위유형의 경우, 예를 들면,  $\omega$ -아가톡신 IIIA는 비록 그의 선택성이 매우 낮다고 하더라도 차단활성을 나타낸다. 이 펩타이드는 L, N, 및 P/Q 하위유형을 포함하는 모든 고전압-활성화된 채널에 결합한다 (J. Biol. Chem., 275, 21309 (2000)). 추정 R-타입 (또는 클래스  $\alpha$  IE) 선택적 차단제, 즉 SNX-482, 타란툴라 *Hysteroecrates gigas*로부터 독소는 3개의 디설파이드 연결(1-4, 2-5 및 3-6 배열)을 갖는 41개 아미노산 잔기 펩타이드이다 (Biochemistry, 37, 15353 (1998), Peptides 1998, 748 (1999)). 이 펩타이드는 40 nM 농도에서 끝나는 신경회하수체 신경에서 클래스 E 칼슘 채널 (IC<sub>50</sub>=15 nM 내지 30 nM) 및 R-타입 칼슘 전류를 차단한다. R-타입(클래스 E) 칼슘 채널 차단 활성은 크게 선택적이며; K<sup>+</sup> 및 Na<sup>+</sup> 전류, 및 L, P/Q 및 T-타입 칼슘 전류. N-형 칼슘 전류에 대한 효과는 관찰되지 않는다. N-타입 칼슘 전류는 300 nM 내지 500 nM에서 단지 약하게 30-50% 차단된다. 국부적으로, SNX-482에 대한 R-타입 전류의 상이한 감도가 관찰되며, R-타입 전류에 대한 현저한 효과는 뉴런 세포체, 망막신경절 세포 및 해마 피라미드 세포의 제조에서 발생하지 않는다. SNX-482를 사용하면, 뚜렷이 다른 약리적 특성을 가진 세 개의  $\alpha$ E-칼슘 서브유닛은 소뇌 R-타입 칼슘 채널에서 인식된다 (J. Neurosci., 20, 171 (2000)). 유사하게, 옥시토신의 분비는 바소프레신을 제외하고 신경하수체 말단에서 R-타입 칼슘 전류에 의해 조절된다 (J. Neurosci., 19, 9235 (1999)).

[0184] 디하이드로피리딘 칼슘 채널 길항제는 흔히 전신 혈관 내성 및 동맥압을 감소시키는데 사용되지만, 협심증을 치료하는 데는 사용되지 않는다 (만성적 안정한 협심증 뿐만 아니라 혈관경축 협심증을 치료하기 위한 징후를 갖는 암로디핀을 제외함). 이것은 혈관확장 및 저혈압이 반사성 빈맥을 유도할 수 있기 때문이다. 이러한 칼슘 채널 길항제 부류는 접미사 "-디핀"으로 쉽게 확인된다.

[0185] 페닐알킬아민 칼슘 채널 길항제는 심근에 상대적으로 선택적이다. 이들은 심근 산소 요구량 및 가역 관상동맥 혈관경련을 감소시킨다. 이들은 디하이드로피리딘에 비하여 최소 혈관확장 효과를 갖는다. 이들의 작용은 세포 내 작용이다.

[0186] 벤조티아제핀 칼슘 채널 길항제는 혈관 칼슘 채널을 위한 이들의 선택성에서 페닐알킬아민과 디하이드로피리딘 사이의 중간 부류이다. 벤조티아제핀은 심장 강하제 및 혈관확장제 작용으로 인하여 디하이드로피리딘에 의해 야기된 동일한 수준의 반사성 심장 자극을 생성하지 않고 동맥압을 감소시킬 수 있다.

[0187] L-타입 VDCC 억제제는 칼슘 진입 차단 약물이며, 이의 주요 약리적 효과는 L-타입 칼슘 채널 억제제를 통해 세포내로 칼슘의 진입을 방지하거나 느리게 하는 것이다. 이러한 L-타입 칼슘 채널 억제제의 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 디하이드로피리딘 L-타입 길항제 예컨대 니솔디핀, AHF (예컨대 4aR,9aS)-(+)-4a-아미노-1,2,3,4,4a,9a-헥사하이드로-4a14-플루오렌, HC1), 이소라디핀 (예컨대 4-(4-벤조푸라잔일)-1,4-디하이드로-2,6-디메틸-3,5-피리딘디카복실산 메틸 1-메틸에틸 에스테르), 칼시셉틴 (예컨대 (*Dendroaspis polylepis ploylepis*)로부터 단리됨, H-Arg-Ile-Cys-Tyr-Ile-His-Lys-Ala-Ser-Leu-Pro-Arg-Ala-Thr-Lys-Thr-Cys-Val-Glu-Asn-Thr-Cys-Tyr-Lys-Met-Phe-Ile-Arg-Thr-Gln-Arg-Glu-Tyr-Ile-Ser-Glu-Arg-Gly-Cys-Gly-Cys-Pro-Thr-

Ala-Met-Trp-Pro-Tyr-Gln-Thr-Glu-Cys-Cys-Lys-Gly-Asp-Arg-Cys-Asn-Lys-OH [서열목록번호: 1], 칼시클루딘 (예컨대 *Dendroaspis angusticeps* (이스턴 그린 맘바)로부터 분리됨), (H-Trp-Gln-Pro-Pro-Trp-Tyr-Cys-Lys-Glu-Pro-Val-Arg-Ile-Gly-Ser-Cys-Lys-Lys-Gln-Phe-Ser-Ser-Phe-Tyr-Phe-Lys-Trp-Thr-Ala-Lys-Lys-Cys-Leu-Pro-Phe-Leu-Phe-Ser-Gly-Cys-Gly-Gly-Asn-Ala-Asn-Arg-Phe-Gln-Thr-Ile-Gly-Glu-Cys-Arg-Lys-Lys-Cys-Leu-Gly-Lys-OH [서열목록번호: 2], 실니디핀 (예컨대 또한 FRP-8653, 디하이드로피리딘-타입 억제제), 딜란티젬 (예컨대 (2S,3S)-(+)-시스-3-아세톡시-5-(2-디메틸아미노에틸)-2,3-디하이드로-2-(4-메톡시페닐)-1,5-벤조티아제핀-4(5H)-온 하이드로클로라이드), 딜티아젬 (예컨대 벤조티아제핀-4(5H)-온, 3-(아세틸옥시)-5-[2-(디메틸아미노)에틸]-2,3-디하이드로-2-(4-메톡시페닐)-(+)-시스-모노하이드로클로라이드), 펠로디핀 (예컨대 4-(2,3-디클로로페닐)-1,4-디하이드로-2,6-디메틸-3,5-피리딘카복실산 에틸메틸 에스테르), FS-2 (예컨대 *Dendroaspis polylepis polylepis* 독액으로부터 분리됨), FTX-3.3 (예컨대 *Agelenopsis aperta*로부터 분리됨), 네오마이신 설페이트 (예컨대

[0188]  $C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot 3H_2SO_4$ ), 니카르디핀 (예컨대 1,4-디하이드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐메틸)-2-[메틸(페닐메틸아미노)]-3,5-피리딘카복실산 에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 또한 YC-93, 니페디핀 (예컨대 1,4-디하이드로-2,6-디메틸-4-(2-니트로페닐)-3,5-피리딘카복실산 디메틸 에스테르), 니모디핀 (예컨대 4-디하이드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)-3,5-피리딘카복실산 2-메톡시에틸 1-메틸에틸 에스테르) 또는 (이소프로필 2-메톡시에틸 1,4-디하이드로-2,6-디메틸-4-(m-니트로페닐)-3,5-피리딘카복실레이트), 니트렌디핀 (예컨대 1,4-디하이드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)-3,5-피리딘카복실산 에틸 메틸 에스테르), S-페타신 (예컨대 (3S,4aR,5R,6R)-[2,3,4,4a,5,6,7,8-옥타하이드로-3-(2-프로페닐)-4a,5-디메틸-2-o-xo-6-나프틸]Z-3'-메틸티오-1'-프로페노에이트), 플로레틴 (예컨대 2',4',6'-트리하이드록시-3-(4-하이드록시페닐)프로피오페논, 또한 3-(4-하이드록시페닐)-1-(2,4,6-트리하이드록시페닐)-1-프로판, 또한 b-(4-하이드록시페닐)-2,4,6-트리하이드록시프로피오페논), 프로토티 (예컨대  $C_{20}H_{19}NO_5Cl$ ), SKF-96365 (예컨대 1-[b-[3-(4-메톡시페닐)프로폭시]-4-메톡시페닐]-1H-이미다졸, HC1), 테트란딘 (예컨대 6,6',7,12-테트라메톡시-2,2'-디메틸베르바민), (+/-)-메톡시베라파밀 또는 (+)-베라파밀 (예컨대 54N-(3,4-디메톡시페닐에틸)메틸아미노-2-(3,4-디메톡시페닐)-2-이소-프로필발레로니트릴 하이드로클로라이드), 및 (R)-(+)-Bay K8644 (예컨대 R-(+)-1,4-디하이드로-2,6-디메틸-5-니트로-442-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리딘카복실산 메틸 에스테르). 전술된 예는 L-형 전압 개폐 칼슘 채널에 특이적일 수 있거나 또는 더 넓은 범위의 전압-개폐된 칼슘 채널, 예를 들면 N, P/Q, R, 및 T-형을 억제할 수 있다.

## [0189] 6. 엔도텔린

[0190] 엔도텔린은 혈압 및 혈관긴장을 증가시키는 내피에서 주로 생체내 생산되는 작은 혈관 수축성 펩타이드 (21 아미노산)이며 또한 혈관 항상성에서 중요한 역할을 한다. 이러한 패밀리의 펩타이드는 엔도텔린-1 (ET-1), 엔도텔린-2 (ET-2) 및 엔도텔린-3 (ET-3)을 포함한다. ET-1은 주로 혈관 내피 세포에 의해 분비된다. 우세한 ET-1 동형체는 맥관구조에서 발견되며 또한 가장 강력한 혈관수축신경이다. ET-1도 또한 근육수축성, 화학주성 및 미토겐성 특성을 갖는다. 이것은 교감성 신경계를 자극하며 또한 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS), 바소프레신 및 심방나트륨 이노 펩타이드에 대한 그의 효과를 통하여 염 및 물 항상성에 영향을 미친다. 엔도텔린은 가장 강력한 혈관수축신경중에서 알려져 있으며 또한 심장, 일반적인 순환 및 뇌를 포함하는 몇 개의 기관계의 혈관질환에 연루되어 있다.

[0191] 2개의 중요한 엔도텔린 수용체 유형에는 즉 ETA 및 ETB가 있다. ETA 및 ETB는 뚜렷이 다른 약리적 특성을 갖는다. ETA-수용체 친화성은 ET-3보다 ET-1에 대해 훨씬 더 높다. ETA-수용체는 혈관 평활근 세포에서 발견되지만, 내피 세포에서는 발견되지 않는다. ETA에 엔도텔린의 결합은 혈관수축 및 나트륨의 체류를 증가시키며, 이는 혈압 증가를 유도한다. ETB 수용체는 주로 혈관의 내부를 라이닝하는 내피 세포상에 위치한다. 수축을 매개하는 평활근 세포에 대한 ETB 수용체가 존재할 수 있다. ETB 수용체에 결합하는 엔도텔린은 나트륨 이노를 증가시키고 산화질소를 방출함으로써 감소한다 ET-1 및 ET-3는 ETB-수용체를 동등하게 활성화하며, 결국 NO 및 프로스타글란딘의 생산을 통해 혈관확장을 유도한다. 엔도텔린-1 (ET-1)은 또한 ETA-수용체 자극을 통해 혈관 평활근 수축을 초래하고 ETB-수용체를 통해 내피 세포에서 산화질소 (NO) 생산을 유도하는 것으로 입증되었다. 일부 ETB-수용체는 혈관 평활근에 위치하며, 여기서 이들은 혈관수축을 매개한다. 수많은 엔도텔린 수용체는 다양한 인자에 의해 조절된다. 안지오텐신 II 및 포르볼 에스테르는 엔도텔린 수용체를 하향 조절하는 반면, 허혈 및 사이클로스포린은 엔도텔린 수용체의 수를 증가시킨다. (Aapitov, A. V. et al., "Role of endothelin in cardiovascular disease," *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 3(1): 1-15 (2002)에서 검토

됨).

[0192] 수많은 펩타이드 및 비펩타이드 ET 길항제가 연구되었다. ETA-수용체 길항제는, 비제한적으로, A-127722 (비-펩타이드), ABT-627 (비-펩타이드), BMS 182874 (비-펩타이드), BQ-123 (펩타이드), BQ-153 (펩타이드), BQ-162 (펩타이드), BQ-485 (펩타이드), BQ-518 (펩타이드), BQ-610 (펩타이드), EMD-122946 (비-펩타이드), FR 139317 (펩타이드), IPI-725 (펩타이드), L-744453 (비-펩타이드), LU 127043 (비-펩타이드), LU 135252 (비-펩타이드), PABSA (비-펩타이드), PD 147953 (펩타이드), PD 151242 (펩타이드), PD 155080 (non-펩타이드), PD 156707 (비-펩타이드), RO 611790 (비-펩타이드), SB-247083 (비-펩타이드), 클라조센탄 (비-펩타이드), 아트라센탄 (비-펩타이드), 시탁스센탄 나트륨 (비-펩타이드), TA-0201 (비-펩타이드), TBC 11251 (비-펩타이드), TTA-386 (펩타이드), WS-7338B (펩타이드), ZD-1611 (비-펩타이드), 및 아스피린 (비-펩타이드)를 포함할 수 있다. ETA/B-수용체 길항제는, 비제한적으로, A-182086 (비-펩타이드), CGS 27830 (비-펩타이드), CP 170687 (비-펩타이드), J-104132 (비-펩타이드), L-751281 (비-펩타이드), L-754142 (비-펩타이드), LU 224332 (비-펩타이드), LU 302872 (비-펩타이드), PD 142893 (펩타이드), PD 145065 (펩타이드), PD 160672 (비-펩타이드), RO-470203 (보센탄, 비-펩타이드), RO 462005 (비-펩타이드), RO 470203 (비-펩타이드), SB 209670 (비-펩타이드), SB 217242 (비-펩타이드), 및 TAK-044 (펩타이드)를 포함할 수 있다. ETB-수용체 길항제는, 비제한적으로, A-192621 (비-펩타이드), A-308165 (비-펩타이드), BQ-788 (펩타이드), BQ-017 (펩타이드), IRL 1038 (펩타이드), IRL 2500 (펩타이드), PD-161721 (비-펩타이드), RES 701-1 (펩타이드) 및 RO 468443 (펩타이드)를 포함할 수 있다. (Aapitov, A. V. et al., "Role of endothelin in cardiovascular disease," Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System, 3(1): 1-15 (2002)).

[0193] ET-1은 처음에는 212 아미노산 펩타이드 (프리-프로엔도텔린-1)로 번역된다. 분비성 서열의 제거 후에 프로엔도텔린-1로 더욱 전환된다. 다음에 프로엔도텔린-1은 푸린에 의해 절단되어 생물학적으로-불활성 전구체 큰 엔도텔린-1을 생성한다. 성숙한 ET-1은 몇 개의 엔도텔린-전환효소 (ECEs)의 하나에 의해 큰 엔도텔린-1의 절단시 형성된다. 두개의 스플라이스 변이체 ECE-1이 있다. 이들은 ECE-1a 및 ECE-1b이다. 각각은 기능적으로 뚜렷이 다른 역할 및 조직 분포를 갖는다. ECE-1a는 엔도텔린-생산 세포의 Golgi 네트워크에서 발현되며 큰 엔도텔린-1을 절단하여 ET-1을 형성한다. ECE-1b는 원형질막에서 국지화되며 세포의 큰 엔도텔린-1을 절단한다. ECE-1a 및 ECE-1b는 둘 다 메탈로프로테아제 억제제 포스포르아미돈에 의해 억제된다. ECEs는 또한 평활근 세포 내의  $\alpha$ -악틴 필라멘트상에 위치한다. 포스포르아미돈에 의한 ECE 억제는 큰 엔도텔린-1에 혈관수축을 완전히 차단한다. ECE 억제제는, 비제한적으로, B-90063 (비-펩타이드), CGS 26393 (비-펩타이드), CGS 26303 (비-펩타이드), CGS 35066 (비-펩타이드), 포스포르아미돈 (펩타이드), PP-36 (펩타이드), SM-19712 (비-펩타이드), 및 TMC-66 (비-펩타이드). (Aapitov, A. V. et al., "Role of endothelin in cardiovascular disease", Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System, 3(1): 1-15 (2002)).

[0194] 건강한 개체에서, 혈관수축과 혈관확장 사이의 미묘한 밸런스는 한편으로는 엔도텔린 및 다른 혈관수축신경에 의해 유지되며 다른 한편으로는 산화질소, 프로스타사이클린 및 다른 혈관확장제에 의해 유지된다. 엔도텔린 길항제는 국소 또는 전신 혈관수축 및 세포 증식, 예컨대 필수적 고혈압, 폐 고혈압, 만성적 심부전, 만성적 신부전, 및 SAH와 관련된 심장, 혈관 및 신장 질환의 치료에서 역할을 할 수 있다.

## [0195] 7. 일시적 수용체 잠재적 채널

[0196] 일시적 수용체 잠재적 (TRP) 채널 패밀리는 칼슘 채널 그룹의 멤버이다. 이들 채널은 일시적 수용체 잠재적 단백질 및 그의 동족체, 바닐로이드 수용체 하위유형 I, 신축-억제가능한 비-선택적 양이온 채널, 후각, 기계민감성 채널, 인슐린-유사 성장 인자 I-조절된 칼슘 채널, 및 비타민 D-반응성 정점, 상피 칼슘 채널 (ECaC)을 포함한다. (참고, 예를 들면, Montell C. et al., "Molecular characterization of the *Drosophila* trp locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction, Neuron, 2(4):1313-1323 (1989); Caterina et al., "The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway", Nature, 389 (6653): 816-824 (1997); Suzuki et al., "Cloning of a stretch-inhibitable nonselective cation channel", J. Biol. Chem. 274: 6330-6335 (1999); Kiselyov et al., "Functional interaction between InsP3 receptors and store-operated Htrp3 channels", Nature 396 (6710): 478-482 (1998); Hoenderop et al., "Molecular identification of the apical  $\text{Ca}^{2+}$  channel in 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-responsive epithelia", J. Biol. Chem. 274(13): 8375-8378 (1999); 및 Chen et al., "Polycystin-L is a calcium-regulated cation channel permeable to calcium ions", Nature, 401(6751): 383-386 (1999)). 이들 분자의 각각은 길이 적어도 700개의 아미노산이며, 특정의 보존된 구조적 특징을 공유한다. 이들 구조적 특징중에서 6개의 막통과 도메인이 우세하며, 추가의 소수성 루프는 제5 및 제6 막통과 도메인 사이에 존재한다. 이 루프는

막 삽입시 형성된 채널의 코어의 활성화에 필요하다. TRP 채널 단백질은 또한 하나 이상의 안키린 도메인을 포함하며 또한 자주 N-말단에서 프롤린-풍부 영역을 나타낸다.

[0197] 아미노산 상동성에 기반하여, TRP 슈퍼패밀리는 서브-패밀리로 더욱 세분화될 수 있다. 포유동물에서, 이들을 TRPC(표준적), TRPV(바닐로이드), TRPM (멜라스타닌), TRPP (폴리시스틴), TRPML (무코리핀), 및 TRPA (안키린)그룹을 포함한다. TRPC(표준적) 서브-패밀리는 7개의 TRP 채널 (TRPC1-7)을 포함하며; TRPM (멜라스타닌) 서브패밀리는 8개의 상이한 채널 (TRPM1-8)을 포함하며; TRPV (바닐로이드) 서브패밀리는 6개의 멤버 (TRPV1-6)를 포함하며; TRPA (안키린) 서브패밀리는 하나의 멤버 (TRPA1)를 포함하며 또한 TRPP (폴리시스틴) 및 TRPML (무코리핀) 서브패밀리는 각각 3개의 포유동물 멤버를 포함한다. 또한, 청력 보조 감각 뉴런에서 발견된 TRPN (비-기계감작적)는 드로소필라 및 제브라피쉬에서 확인되었다. (Nilius, B. et al., "Transient receptor potential cation channels in disease", *Physiol. Rev.* 87: 165-217 (2007)).

[0198] 일시적 수용체 잠재적 (TRP) 양이온 채널은 혈관 평활근에 존재하며 또한 막 신축 등의 자극에 대한 평활근 탈분극성 반응에 관여한다. 우리딘 삼인산 (UTP)은 내부 정류를 나타내는 양이온 전류를 활성화함으로써 막 탈분극 및 혈관 평활근의 수축을 일으키며, 빠르게 탈감작화되지 않으며, 또한 가돌리늄 이온( $Gd^{3+}$ )에 의해 차단된다. 표준적 일시적 수용체 잠재적 (TRPC) 단백질은 다양한 포유동물 조직에서  $Ca^{2+}$  투과성, 비-선택적 양이온 채널을 형성한다. 이러한 패밀리 채널의 한 멤버 즉 TRPC6의 억제제는 배양된 토끼 문맥 근세포에서 알파-아데노수용체-활성화된 양이온 전류를 방지하는 것으로 보고되었다. 그러나, 뇌 혈관 평활근에서 TRPC6 채널의 억제는 UTP-유도된 막 탈분극 및 혈관수축을 약화시키지 않는다. 그에 반해서, TRPC3는 TRPC6과 달리 P2Y 수용체의 UTP 활성화 이후에 쥐의 뇌동맥에서 관찰되는 바와 같이 작용제 유도된 탈분극을 매개하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 혈관 평활근에서 TRPC3 채널은 내성-크기의 뇌 동맥에서 혈관수축에 기여하는 작용제-유도된 탈분극을 매개한다.

[0199] TRP1 채널 패밀리는 신호 및 감각 형질도입 경로의 배열을 매개하는 큰 그룹의 채널을 포함한다. 포유동물 TRP 서브패밀리의 단백질은 포스포리파제 C (PLC)-커플링된 수용체에 대한 반응에서 활성화되는 것으로 보이는 양이온 채널을 코딩하는 적어도 7개 유전자의 생성물이다. 추정 이온 채널 서브유닛 TRPC3, TRPC6, 및 TRPC7는 포유동물 TRPC 채널의 패밀리의 구조적으로 관련된 서브그룹을 포함한다. 이들 단백질에 의해 형성된 이온 채널은 포스포리파제 C (PLC)의 활성화된 하류인 것으로 보인다. TRPC6 및 TRPC7의 PLC-의존적 활성화는 디아실글리세롤을 포함하는 것으로 나타났으며 또한 G 단백질 또는 이노시톨 1,4,5-삼인산 (IP3)과 독립적이다.

[0200] TRPC 채널은 세포 유형 중에서 널리 발현되며 또한 수용체-매개된  $Ca^{2+}$  신호전달에서 중요한 역할을 할 수 있다. TRPC3 채널은 PLC-커플링된 수용체에 대한 반응에서 활성화된  $Ca^{2+}$  전도성 채널인 것으로 알려져 있다. TRPC3 채널은 세포내 이노시톨 1,4,5-트리스포스페이트 수용체 (InsP3Rs)와 직접 상호작용하는 것으로 나타났으며, 즉, 채널 활성화는 InsP3Rs에 커플링을 통하여 매개된다.

[0201] 동맥혈액을 증가시키고, 혈관수축을 억제하거나 또는 혈관확장을 유도하는데 유용한 제제는 TRP 채널을 억제하는 제제이다. 이들 억제제는 TRP 채널 길항제인 화합물을 포함한다. 그와 같은 억제제는 활성 억제제 또는 TRP 채널 활성 억제제로 언급된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "활성 억제제"는 TRP 채널의 활성을 간섭하거나 이를 방지하는 제제이다. 활성 억제제는 작용제 예컨대 UTP를 결합하는 TRP의 능력을 간섭할 수 있다. 활성 억제제는 TRP 채널 상에 활성화 결합부위와 상호작용을 위한 TRP 채널의 천연 발생 활성제와 경쟁하는 제제이다. 대안적으로, 활성 억제제는 활성화 결합 부위로부터 구별되는 부위에서 TRP 채널에 결합할 수 있지만, 그렇게 하는 경우, 예를 들면, TRP 채널에서 형태적 변화를 초래하며, 이것은 활성화 결합 부위에 형질도입되며, 그렇게 함으로써 천연 활성제의 결합을 저지한다. 대안적으로, 활성 억제제는 TRP 채널 성분 업스트림 또는 다운스트림을 간섭할 수 있지만, 이것은 TRP 채널의 활성을 방해한다. 이런 후자 유형의 활성 억제제는 기능적 길항제로 언급된다. 활성억제제인 TRP 채널 억제제의 비-제한적인 예는 가돌리늄 클로라이드, 란탄 클로라이드, SKF 96365 및 LOE-908이다.

## [0202] 8. 자격있는 대상체의 선택을 위한 퇴행 분석

[0203] DCI 및 뇌 경색은 좋지 못한 결과와 연관되어 있다. 7788 환자를 포함한 SAH환자에서 약제학적 예방적 전략의 효능을 분석하고 또한 결과로서 뇌 경색 및 임상 결과를 갖는 21개의 랜덤화된, 이중맹검, 위약 대조된 시험의 체계적인 검토 및 메타 분석이 수행되었다. (Asano T et al., "동맥류 지주막하 출혈 후 지연된 허혈성 신경적 결손에 대한 하이드록실 라디칼 스캐빈저의 효과: 다중중심, 위약 대조된 이중맹검 시험의 결과", *J. Neurosurg.*, 84:792-803 (1996); Chou SH et al., "동맥류 지주막하 출혈에서 심바스타틴의 랜덤화된, 이중맹검, 위약 대조된 예비실험", *Stroke*, 39:2891-2893 (2008); Fisher CM et al., "파열된 출혈성 동맥류를 갖는



혈관경련— 임상 징후", *Neurosurgery*, 1:245-248 (1977); Gomis P et al., "동맥류 지주막하 출혈에서 고-용량 메틸프레드니솔론의 이중맹검, 위약 대조된, 예비실험", *J. Neurosurg.*, 112:681-688 (2010); Haley EC, Jr. et al., "동맥류 지주막하 출혈을 갖는 환자에서 티릴라자드 에실레이트의 랜덤화된, 이중맹검, 비히클-조절된 실험": 북 아메리카에서 협력 연구", *J. Neurosurg.*, 86:467-474 (1997); Haley EC, Jr. et al., "동맥류 지주막하 출혈에서 고-용량 정맥내 니카르디핀의 랜덤화된 조절된 실험. 동맥류 공동연구 보고서", *J. Neurosurg.*, 78:537-547 (1993); Hop JW et al., "지주막하 출혈에서 수술후 아스피린의 랜덤화된 예비실험", *신경학*, 54:872-878 (2000); Kassell NF et al., "동맥류 지주막하 출혈을 갖는 환자에서 티릴라자드 에실레이트의 이중맹검, 비히클-조절된 실험, 유럽, 호주 및 뉴질랜드에서 공동연구", *J. Neurosurg.*, 84:221-228 (1996); Lanzino G, and Kassell NF, "동맥류 지주막하 출혈을 갖는 여성에서 고-용량 티릴라자드 에실레이트의 랜덤화된, 비히클-조절된 연구. Part II. 북아메리카에서 공동연구", *J. Neurosurg.*, 90:1018-1024 (1999); Lanzino G et al., "동맥류 지주막하 출혈을 갖는 여성에서 고-용량 티릴라자드 에실레이트의 랜덤화된, 비히클-조절된 연구. Part I. 유럽, 호주, 뉴질랜드 및 남 아프리카에서 공동연구", *J. Neurosurg.*, 90:1011-1017 (1999); Macdonald RL et al., "지주막하 출혈 (의식있는-1) 후 발생하는 신경적 허혈 및 경색을 치료하기 위한 클라조센탄: 랜덤화된, 이중맹검, 위약 대조된 상 2 용량-발견 실험", *뇌졸중*, 39:3015-3021 (2008); Ohman J, and Heiskanen O, "동맥류 지주막하 출혈 및 수술 후 환자의 결과에 대한 니모디핀의 효과", *J. Neurosurg.* 69:683-686 (1988); Pickard JD et al., "지주막하 출혈 후 뇌 경색 및 결과에 대한 경구 니모디핀의 효과: 영국 동맥류 니모디핀 실험", *BMJ*, 298:636-642 (1989); Saito I et al., "동맥류 지주막하 출혈 후 지연된 신경적 결손을 가진 환자에서 항산화제, 엽셀렌의 효과", *신경외과*, 42:269-277 (1998); Shaw MD, et al. "지주막하 출혈의 치료에서 엔도텔린, 수용체 길항제 TAK-044의 효과 및 안정성: 영국(UK)/네덜란드/에이레(Eire) TAK-044 지주막하 출혈 연구그룹을 대신하여 운영위원회의 보고서", *J. Neurosurg.*, 93:992-997 (2000); Springborg JB et al., "동맥류 지주막하 출혈을 갖는 환자에서 에리트로포이에틴: 이중맹검 랜덤화 임상시험", *Acta Neurochir. (Wien)* 149:1089-1101 (2007); Tseng MY, et al., "동맥류 지주막하 출혈 후 나이, 패혈증 및 스타틴에 의한 급성 에리트로포이에틴 요법의 신경보호 및 조절 효과", Presented at the XIV World Congress of Neurological Surgery of the World Federation of Neurosurgical Societies, Boston, MA, August 30-September 4, 2009 (Abstract); van den Bergh WM et al., "동맥류 지주막하 출혈에서 아세틸살리실산의 랜덤화된 조절된 실험: MASH 연구", *뇌졸중* 37:2326-2330 (2006); Westermaier T et al., "동맥류 지주막하 출혈의 치료를 위한 예방적 정맥내 마그네슘 설페이트: 랜덤화된, 위약 대조된, 임상실험", *Crit. Care Med.* 38:1284-1290 (2010); Etminan, N. et al., "동맥류 지주막하 출혈을 갖는 환자에서 혈관경련, 지연된 뇌 허혈, 및 임상 결과에 대한 약제학적 치료의 효과: 체계적인 검토 및 메타-분석", *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 31:1443-1451 (2011)).

[0204] 효과 크기는 상응하는 95% 신뢰도 간격 (CI)과 (풀링된) 리스크 비 추정으로 표현된다. 민감성 분석은 바이어스의 낮은 리스크로 연구를 위해 수행하고 또한 SAH 후 3개월에 결과를 보고한 연구를 위해 수행하였다. 바이어스의 리스크는 "부작위 배정" 및 "블라인딩"으로 평가하였다 (Day, S. et al., "Blinding in clinical trials", *BMJ*, 321: 504 (2000)). 선택 바이어스를 회피하기 위하여, 각 환자를 위한 치료 배정은 환자가 변경할 수 없게 들어갔을 때 비로소 나타나는 것이 랜덤화된 조절된 실험이다. 이러한 종류의 맹검은 "무작위 배정"(allocation concealment)으로 언급된다. 조절된 실험에서 용어 "맹검" 및 특히 "이중맹검"은 통상 연구 참여자들, 이들의 관리와 연루된 자들 및 그 지식에 의해 영향을 받지 않도록 할당된 치료를 모르는 임상 데이터를 수집 및 분석하는 자들을 유지하는 것을 의미한다.

[0205] 약제학적 치료는 뇌 경색 (상대적 리스크("RR") 0.83; 95% CI 0.74-0.94 범위) 및 양호하지 않은 기능적 결과 (상대적 리스크 ("RR") 0.91; 95% CI 0.85-0.98 범위)의 발생정도를 감소시켰다. (Vergouwen, M. D. et al., "뇌경색의 낮은 발생정도는 동맥류 지주막하 출혈 후 개선된 기능적 결과와 상관관계가 있다", *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 31:1545-1553 (2011)). 따라서, 경색, DCI의 진단의 주성분과 결과 사이에 상관관계가 있다. 사용된 대부분의 약물의 작용 기전은 혈관조영 혈관경련을 반전시키거나 또는 뇌를 보호하는 것이기 때문에, 이들 데이터는 뇌 경색과 기능적 결과 사이의 관계가 인과관계를 내포한다는 것을 제안한다.

[0206] 로지스틱 퇴행 분석은 1991년과 1997년 사이에 3,567명 환자에 대한 무작위 임상시험 데이터로 수행하여 WFNS, 지주막하 응고 두께, DCI 및 임상 결과에 대해 평가한 입원 신경학적 등급 사이의 관계 및 상호작용을 평가하였다. (Haley EC, Jr. et al., "A randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in North America," *J. Neurosurg.*, 86:467-474, (1997); Kassell NF et al., "Randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in

Europe, Australia, and New Zealand," J. Neurosurg., 84:221-228 (1996); Lanzino G, and Kassell NF, "Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part II. A cooperative study in North America," J. Neurosurg., 90:1018-1024 (1999)).

[0207] 임상 결과는 종속적 변수이며 글라스고우 결과 척도 (GOS)에 대한 SAH 3개월 후 평가하였다. (Jennett B, 및 Bond M, "심각한 뇌 손상 후 결과의 평가". A practical scale. Lancet 1:480-484, 1975). 평가된 독립적 변수는 신경수술 외과의사의 세계연합(WFNS) 등급, 연령 및 지주막하 클롯 두께, 결과와 관련된 것으로 평가된 인자를 포함한다. (Rosengart AJ, et al. "동맥류 지주막하 출혈을 갖는 환자에서 결과의 예후예측인자", 뇌졸중 38:2315-2321 (2007)). 유사한 중요성이 있는 입원에 나타난 기타 변수는 뇌실내 출혈, 뇌내 출혈 및 고혈압 이력이었다. 다변성 로지스틱 회귀는 이론적으로 좋지 못한 결과와 독립적으로 연관된 변수를 선택한다. 따라서, 지주막하 응고 용적 및 WFNS 등급이 중요하다. DCI가 종속적 변수인 경우, 유의미하게 연관된 변수는 연령이며, 이것은 다시 40 내지 59세 환자중에서 피크 발생정도와 역전된 U-형상화된 관계를 보여준다. (Macdonald RL et al., "동맥류 지주막하 출혈의 계획된 수술 치료 후에 혈관경련의 발달과 연관된 인자", J. Neurosurg. 99:644-652 (2003)). 기타 유의미한 변수는 고혈압의 병력, WFNS 등급, 지주막하 클롯 두께, 동맥류 크기 및 뇌실내 출혈이었다. 따라서, 신경적 등급 및 지주막하 응고 두께는 DCI의 차후의 발달을 예측한다.

[0208] 동맥류 수술의 타이밍에 대한 국제 공동연구는 유럽, 북 아메리카, 호주, 일본 및 남아프리카에 걸쳐 68개국 센터로부터 데이터를 수집하였다. (Kassell NF et al., "동맥류 수술의 타이밍에 대한 국제공동연구. Part 1: 전체 관리 결과", J. Neurosurg., 73:18-36 (1990)). 3521명의 환자들이 SAH의 3일 이내에 등록하였다. 입원 환자의 75%는 입원에서 정상 대화를 하는 것으로 정의되는 양호한 신경적 등급을 가졌다. 로지스틱 회귀 분석은 입원 CT 스캔상의 클롯 두께에 의해 평가한 바와 같은 SAH의 정도가 DCI 및 경색의 발달을 위한 독립 위험인자 이라는 것을 보여주었다. 이 연구는 정상 CT 스캔을 가진 환자가 DCI를 발달하는 낮은 위험을 가졌으며, 이 위험은 CT상의 혈액량이 증가함에 따라 점진적으로 증가하였고, 두꺼운 초점 액을 가진 환자는 최고 위험에 있다는 것을 밝혀냈다. 이 연구는 또한 DCI의 발달이 입원시 초점 운동 징후, 뇌신경 마비, 언어 결함, 손상된 반응성, 목덜미 경직성 또는 두통의 중증도의 존재에 의해 예상할 수 없었다는 것을 보여주었다. 이 연구 결과를 바탕으로, DCI에 대한 CT의 예측력은 임상 신경적 시험의 것을 초과한다.

[0209] Hijdra, et al.는 DCI, 재출혈 및 결과에 대한 임상 및 방사선학적 특징들의 예측값을 평가하기 위해 전향적으로 연구된, SAH의 72시간 내에 입원된 176명 환자에게 대해 보고하였다. (Hijdra A et al., "동맥류 지주막하 출혈 후 지연된 뇌 허혈, 재출혈, 및 결과의 예측", 뇌졸중 19:1250-1256 (1988)). 기준선에서, 환자의 49%는 Hunt 및 Hess 등급 1-2였으며, 51%는 Hunt 및 Hess 3-5이었다. Hunt 및 Hess 1-2는 WFNS 등급 1과 거의 동일하였으며, Hunt 및 Hess 3-5는 WFNS 등급 2-5와 동일하였다. 입원시 Hunt 및 Hess 등급 1-2를 가진 환자의 24%는 DCI를 발달하였으며 이들의 51%는 죽었거나 또는 식물인간 상태였거나 또는 3개월에 심각한 장애 (나쁘거나 불유익한 GOS)를 가졌다. 단계적인 로지스틱 회귀분석은 사망, 식물인간 상태 또는 심각한 장애가 파열(p=0.0001) 및 입원 글라스고우 코마 스코어 (GCS, p=0.0030)의 72 시간 이내에 CT 스캔 상의 지주막하 혈액의 양에 의해 가장 잘 예측되었다는 것을 보여주었다. CT상의 혈액은 GCS보다 더 강한 예측변수였다. 분석은 또한 CT 상의 SAH의 양이 DCI의 가장 중요한 예측변수였으며, 다음에 뇌실내 출혈의 양이었으며 또한 이들 두가지 인자의 예측력은 환자의 초기 신경적 증상을 고려하여 더 개선할 수 없었다는 것을 보여주었다.

[0210] Ohman, et al.은 어떠한 방사선학적 및 임상 인자가 DCI의 결과로서 뇌경색이 발달을 예측하는지를 조사하기 위하여 동맥류 SAH를 갖는 265명의 양호한 등급 환자를 장래에 관하여 연구하였다. (Ohman J et al., "동맥류 지주막하 출혈 및 수술 후 양호한 등급 환자에서 뇌경색 인자: 전망 연구", J. Neurosurg. 74:14-20 (1991)). 이들 중에서, 104명의 환자를 랜덤화하여 니모디핀을 받았으며, 109명은 위약을 받았으며 52명은 치료를 받지 않았다. 위약을 받았거나 치료를 받지 않은 161명 환자는 함께 분석하였다. 입원시 환자의 31%는 Hunt 및 Hess 등급 1이었으며, 44%는 등급 2이었으며, 또한 25%는 등급 3이었다. 기준선 CT는 환자의 21%가 CT상의 혈액량이 없거나 작았으며, 18%는 박층의 혈액을 가졌으며, 42%는 두꺼운 층의 혈액을 가졌고, 18%는 심각한 출혈을 가졌다는 것을 보여주었다. 환자들은 1-3년 후-출혈을 수반하였으며 그 시간에 CT 스캔을 수행하여 경색의 존재 또는 부존재를 평가하였으며 GOS는 동시에 평가하였다. 로지스틱 회귀분석은 중요성 면에서 다음 인자가 경색을 강하게 예측하였다: 입원시 CT상에 심각한 출혈, 고혈압 병력 및 입원시 CT상의 기저 수조에서 두꺼운 층의 혈액. 수술후 안지오그램은 213명의 환자에서 수행하였다. 78명의 환자는 보통 또는 심각한 혈관경련을 가졌으며 이들의 65%는 후속 조치 CT 스캔상에 경색을 가졌다. 입원시 임상 등급은 뇌경색에 유의미한 효과를 미치지 않았다. 등급 3의 환자들이 더욱 경색을 갖는 분명한 추세가 있었지만, 신경적 등급 사이의 차이는 유의성에 도달하지

않았다.

[0211] Woertgen 및 동료들은 임상 규모와 CT조사결과를 비교하여 DCI를 예측할 목적으로 1995과 2000 사이의 동맥류 SAH ("aSAH")를 갖는 292명 환자를 연구하였다. (Woertgen C et al., "동맥류 SAH 후 허혈을 예측하기 위해 Claassen 및 Fisher CT 분류 척도의 비교", Zentralbl Neurochir 64:104-108 (2003)). DCI는 CT 상의 새로운 뇌경색으로 정의되었다. CT 상에 뇌경색을 갖는 입원 Hunt 및 Hess 등급, Fisher 등급 39 및 Claassen 등급 23 상의 상관관계를 분석하였다. GOS를 기반으로 3 개월에서 결과를 분석하였으며, 비호의적인 결과는 사망, 식물 인간상태 또는 심각한 장애로 정의하고 호의적인 결과는 중간 정도의 장애 또는 양호한 회복으로 정의하였다. 경색에 대한 오즈비(하나의 등급에서 경색을 발전하는 오즈 대 대조군 그룹에서 경색을 발전하는 오즈의 비를 의미함)은 등급 척도의 각 레벨에서 계산하였다. 대조군 그룹은 경색의 최저 위험을 갖는 등급 즉 Hunt 및 Hess 등급 0이었다. 3개월에 결과에 대한 경색의 충격 면에서, 환자(183/292)의 63%는 호의적인 결과를 가졌으며 37%는 비호의적인 결과를 가졌다. 호의적인 결과를 가지 환자 중에서, 단지 9%는 CT상에 경색을 가졌으며, 반면 비 호의적인 결과를 가지 환자 중에서, 62%는 CT상에 경색을 가졌다( $p < 0.0001$ ). 이러한 데이터에 따르면, 임상 등급 및 클릿 두께는 독립적으로 경색의 위험과 관련되어 있으며, 경색은 좋지 못한 결과와 연관되어 있다.

[0212] 동맥류 수술의 타이밍에 대한 공동 연구로부터 데이터를 분석하여 생존 및 회복정도를 예측하기 위한 다양한 신경적 징후 및 CT 파라미터의 예후 값을 평가하였다. (Adams HP, Jr. et al., "동맥류 지주막하 출혈 후 결과를 예측하는데 있어서 전산화단층촬영법의 유용성: 동맥류 공동연구의 예비 보고서", 신경학 35:1263-1267 (1985)). 기준선 CT는 정상이거나 또는 SAH, 뇌실내 출혈, 뇌내 출혈, 경막하 혈액, 수두증, 부종, 동맥류 또는 경색을 갖는 것으로 등급화하였다. SAH가 존재하는 경우, 클릿 두께는 확산, 국부적 두꺼움 또는 국부적 얇음으로 등급화하였다. 결과는 GOS를 사용하여 6개월에 맹검 평가자에 의해 평가하였다. 각 파라미터의 예후 값은 개별적으로 평가하였다. 다음에 로지스틱 회귀분석을 사용하여 CT 인자가 입원시 의식수준에 상관없이 결과를 예측했는지 여부를 결정하였다. 1778명 환자는 평가 자격이 있었다. 44명 환자는 CT가 규정된 시간 프레임 내에서 행하지 않았기 때문에 제외시켰다. 잔여 1734명 환자를 평가하였다. CT상에 혈액을 가진 환자 중에서 사망률은 이들을 갖지 않는 것들에 비하여 더 높았다 (5% 대 27%). 사망률은 확산 또는 국부적 두꺼운 혈액을 가진 환자에서 국부적 두꺼운 혈액을 가진 환자에 비하여 더 높았다 (각각 33% 대 32% 대 10%). 사망률은 혈액을 갖지 않은 환자보다 국부적 얇은 혈액을 가진 환자에서 더 높았다(10% 대 6%). CT상에 혈액이 없는 124명의 비상대기 환자중에서, 사망률은 6개월에 2.4%였으며 양호한 회복은 93%였다. CT상에 혈액을 가진 684명의 비상대기 환자중에서 사망률은 12%였으며 양호한 회복은 73%였다.

[0213] 결론적으로, CT 스캔 상의 클릿 두께 의해 반 정량적으로 측정되는 바와 같이 SAH의 중증도는 DCI 및 경색을 발달하기 위한 위험의 가장 중요한 예측변수이다. DCI는 좋지 못한 결과에 대대 문서로 잘 기록된 위험 인자이기 때문에, 프리젠테이션에서 임상등급 단독으로는 DCI 및 좋지 못한 결과에 대한 위험을 적절하게 예측할 수 없으며 또한 초기 출혈의 용적은 치료할 환자에 대한 판단을 할 때 고려되어야 한다는 것이 수반된다.

## [0214] 9. 뇌에서 표적부위로 약물 전달

[0215] 혈액 뇌 장벽 (BBB)을 구성하는 뇌 모세혈관 내피벽(BBB)의 제한된 투과도는 뇌 내의 표적 부위에 약물 전달 방법의 발단에 대한 도전을 갖는다. 이러한 도전은 BBB를 우회하고 작용 부위 부근의 뇌내로 약물을 국소적으로 투여함으로써 극복될 수 있다. 대안적으로, 약물은 척추의 지주막하 공간으로 투여할 수 있으며, 즉 척추(척추강내) 약물 투여가 가능하며, 이러한 약물은 뇌척수액 (CSF)을 통하여 척추내의 전단부위로부터 뇌 내의 작용부위로 운반된다. 그러나, 그와 같은 국지화된 두개내 또는 척추 투여는 침습적이며 CNS 감염의 위험과 관련이 있으며, 이것은 더 많은 주사를 주어야 하는 경우 또는 카테터가 주사를 반복하기 위하여 제자리에 두어야 하는 경우 증가한다. 더욱이, 뇌척수액(CSF)내로 직접 전달된 대부분의 약물은 빠르게 제거되며, 이것은 매우 짧은 반감기를 나타내며, 따라서 표적 작용부위에서 치료 수준을 유지하기 위하여 빈번한 침습적 투여를 필요로 한다. 이것은 중추신경계(CNS)에 국지화된 약물 전달의 실제적인 적용가능성을 제한한다.

[0216] 이러한 단점을 해결하기 위하여, BBB를 회피하기 위한 전략들이 개발되었다. 이들은 예를 들면, BBB의 삼투 파손, 약물을 CSF로 전달하는 주입 펌프, 표면 코팅된 나노입자의 정맥내 주사, BBB를 통해 수용체-매개된 세포의 배출을 행하는 담체에 약물의 결합, 조직 또는 세포의 이식, 및 유전자 요법을 포함한다 (Tamargo, R. J. et al., "중추 신경계로 약물 전달", Neurosurg., Quarterly 2: 259-279 (1992)에서 검토됨). 담체는 약물 수준, 위치, 장수 및 항원성에 영향을 미칠 수 있다. (Langer, R., "약물 전달의 새로운 방법", Science, 249: 1527-1533 (1990); 및 Langer, R., "약물 전달 및 치료", Nature, 392 (Supp.): 5-10 (1998)). 예를 들면, 약물은 생체분포, 약동학, 용해도, 또는 항원성 등의 특성을 선택적으로 변화시키기 위해 화학적으로 변형될 수



있다. 예를 들면, 약물은 예를 들면 약물을 더욱 친유성으로 만들거나 또는 특이적 수송 메커니즘을 갖는 분자에 결합시킴으로써 정상적으로 불투과성 장벽을 교차할 수 있는 제제에 복합될 수 있다. (Bodor, N 및 Simpkins, Science 221 65 (1983); Kumagai et al, J Biol Chem. 262, 15214 (1987), Jacob et al, J Med. Chem. 33, 733 (1990)).

[0217] **9.1. 제어된 방출 폴리머 약물 전달 시스템**

[0218] 미리 결정된 방법으로 함유 약물의 방출속도는 표적화된 뇌전달에 실제적인 한계를 극복할 수 있다. 약물은 생분해성 연결을 통해 가용성 거대분자, 예컨대 단백질, 다당류, 또는 합성 폴리머에 부착될 수 있다. 예를 들면, 동물에서 항종양제 예컨대 N-(2-하이드록시프로필) 메타크릴아미드 공중합체에 결합된 독소루비신은 독성 감소를 초래하는 완전히 변경된 약동학을 나타냈다. 혈장에서 약물의 반감기 및 종양에서 약물 수준은 증가한 반면 주변에서 농도는 감소하였다. (Kopecek 및 Duncan, J 제어 방출 6, 315 (1987)). 폴리머, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)은 그의 수명을 연장하거나 또는 그의 면역원성을 변경하기 위해 약물에 부착할 수 있다. 약물 장수 및 면역원성은 또한 당화 패턴을 조작하고 변경하는 단백질을 포함하는 생물학적 접근법에 의해 영향을 받을 수 있다.

[0219] 제어 방출 시스템은 뇌에서 표적부위에 국지화된 전달 뿐만 아니라 척수에서 부위에 국지화된 전달을 위해 개발되었다.(Fournier, E. et al., "이식가능 합성 폴리머 약물 담체의 생체적합성: 뇌 양립가능성에 대한 초점", 생체적합물질, 24(19): 331-3331 (2003); Lagarce, F. et al., "척추 약물 전달을 위한 지속 방출 제형", J. Drug Del. Sci. Tech., 14(5): 331-343 (2004)에서 검토됨).

[0220] 제어 방출 시스템은 확실한 기간 동안 예정된 속도로 약물을 전달한다. (Langer, R., "약물전달의 새로운 방법", Science, 249: 1527-1533 (1990); and Langer, R., "약물 전달 및 표적화", Nature, 392 (Supp.): 5-10 (1998)). 일반적으로, 방출 속도는 시스템의 디자인에 의해 결정되며, pH 등의 환경적 조건과 거의 독립적이다. 이들 시스템은 또한 장기간 (일 또는 년) 동안 약물을 전달할 수 있다. 제어 방출 시스템은 종래의 약물 요법보다 이점을 제공한다. 예를 들면, 표준 투여 형태의 섭취 또는 주사 후, 약물의 혈액 수준은 증가하여, 피크가 된 다음 감소한다. 각각의 약물은 독성인 것 이상의 치료 범위 및 비효과적인 것 이하의 치료범위를 갖기 때문에, 약물 수준을 변동시키면 비유효성 및 독성의 기간 변화를 초래할 수 있다. 제어 방출 제제는 단일투여에 의해 원하는 치료범위로 약물을 유지시킨다. 제어 방출 시스템의 다른 잠재적 이점은 하기를 포함한다: (i) 특정한 신체 구획으로 약물의 국지화된 전달, 그렇게 함으로써 전신 의약품 수준의 저하; (ii) 신체에 의해 빠르게 파괴되는 약물치료의 보존; (iii) 후속조치 필요성 감소; (iv) 증가된 안락; 및 (v) 개선된 수용상태. (Langer, R., "약물 전달의 새로운 방법", Science, 249: at 1528).

[0221] 최적 제어는 약물이 폴리머 물질 또는 펌프에 투입되는 경우에 제공된다. 폴리머 물질은 일반적으로 하기 기전으로 약물을 방출한다: (i) 확산; (ii) 화학적 반응, 또는 (iii) 용매 활성화. 가장 흔한 방출기전은 확산이다. 이 접근법에서, 약물은 체내에 주입 또는 이식될 수 있는 고정 폴리머 내부에 물리적으로 포획된다. 다음에 약물은 폴리머 시스템에서 그의 초기 위치로부터 폴리머 외부 표면으로 이동한 다음 신체로 이동한다. 여기에는 두 가지 유형의 확산-조절된 시스템이 있다: 약물 코어가 폴리머 필름에 의해 둘러싸인 저장기, 이는 거의 일정한 방출속도를 생성함, 및 약물이 폴리머 시스템을 통하여 균일하게 분배된 매트릭스. 약물은 또한 화학적 기전, 예컨대 폴리머의 분해 또는 폴리머 골격으로부터 약물의 절단. 용매에 대한 노출은 또한 약물 방출을 활성화할 수 있으며, 예를 들면, 약물은 폴리머 사슬에 의해 잠겨질 수 있으며, 환경적인 유체에 노출시, 외부 폴리머 영역은 팽창하기 시작하여, 약물을 외부로 이동시키거나, 또는 물은 삼투압의 결과로서 약물 폴리머 시스템을 침투하여, 코어가 형성하고 약물 방출을 야기할 수 있다. 이러한 용매-조절된 시스템은 pH와 독립적인 방출속도를 가진다. 일부 폴리머 시스템은 필요에 따라 더 많은 약물을 활성화하기 위해 외부로 활성화된다. 폴리머 시스템으로부터 방출속도는 폴리머 물질의 성질(예를 들면, 확산-조절된 시스템을 위한 결정도 또는 포어 구조; 결합의 불안정성, 또는 화학적으로 조절된 시스템을 위한 모노머의 소수성) 및 시스템의 디자인 (예를 들면, 두께 및 형상)에 의해 제어될 수 있다. (Langer, R., "약물 전달의 새로운 방법", Science, 249: at 1529).

[0222] 폴리에스테르 예컨대 락트산-글라이콜산 공중합체는 벌크(균질) 침식을 나타내며, 이는 매트릭스 내부에 유의미한 분해를 초래한다. 방출보다 제어를 최대화하기 위하여, 시스템을 그의 표면으로부터만 분해하는 것이 바람직하다. 표면-침식 시스템의 경우, 약물 방출 속도는 폴리머 침식 속도에 비례하며, 이것은 투약량의 덩펄 가능성을 제거하고, 안전성을 향상시키며, 방출속도는 장치 설계를 촉진하면서 시스템 두께 및 총 약물 함량의 변화에 의해 제어할 수 있다. 표면 침식을 달성하려면 폴리머 매트릭스 표면에 대한 방출속도가 매트릭스 벌크노로 물 침투의 속도보다 빨라야 할 필요가 있다. 이론적으로, 폴리머는 소수성이어야 하지만, 모노머를 연결하는 물-불



안정한(water-labile) 연결을 가져야 한다. 예를 들면, 무수물 연결의 불안정성 때문에 폴리무수물은 유망한 부류의 폴리머일 것이 제한된다. 폴리무수물 내에 모노머 비를 변화시킴으로써, 1주일 내지 수년 지속하는 표면 침식성 폴리머는 뇌에 국소적으로 니트로소우레아를 전달하기 위하여 설계되고, 합성되고 사용되었다. ((Langer, R. "약물 전달의 새로운 방법", Science, 249: at 1531 citing. Rosen et al, Biomaterials 4, 131 (1983); Leong et al, J. Biomed. Mater. Res. 19, 941 (1985); Domb et al, Macromolecules 22, 3200 (1989); Leong et al, J. Biomed. Mater. Res. 20, 51 (1986), Brem et al, Selective Cancer Ther. 5, 55 (1989); Tamargo et al, J. Biomed. Mater. Res. 23, 253 (1989)).

[0223] 몇 개의 상이한 표면-침식성 폴리오르토에스테르 시스템이 합성되었다. 첨가물은 폴리머 매트릭스 내측에 위치하고, 이것은 나머지 매트릭스보다 상이한 속도로 표면을 분해하는 원인이 된다. 이러한 분해 패턴은 이들 폴리머가 pH에 따라 매우 상이한 속도로 침식하기 때문에, 발생할 수 있으며 또한 첨가물은 표면의 것과 상이한 pH에서 매트릭스 용적을 유지한다. 첨가물의 유형 및 양을 변화시킴으로써, 방출 속도는 조절될 수 있다. ((Langer, R., "약물 전달의 새로운 방법", Science, 249: at 1531 citing. Heller, et al, in Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems, M. Chasin and R. Langer, Eds (Dekker, New York, 1990), pp. 121-161)).

[0224] CNS로 전달에 대해 기술된 제어 방출 약물 전달 시스템에서 사용되는 폴리머 물질은 폴리( $\alpha$ -하이드록시산), 아크릴, 폴리무수물 및 다른 폴리머, 예컨대 폴리카프로락톤, 에틸셀룰로오스, 폴리스티렌 등을 포함한다. 뇌 및 척수에 전달하기에 적합한 광범위한 전달 시스템이 개발되었다. 이들은 하기를 포함한다: 거시적 이식물, 마이크로캡슐, 겔 및 나노겔, 마이크로입자/마이크로구형체, 나노입자, 및 복합 하이드로겔 시스템. 상이한 유형의 시스템은 약물 방출, 예컨대 물 침투, 약물 용해, 및 매트릭스의 분해 및 약물 확산에 연루된 상이한 물리적 및 화학적 공정에 영향을 미침으로써 약물의 약동학 및 약동학적 프로파일에서 차이를 나타낸다. (Reviewed in Siepmann, J. et al., "뇌에 국부적 조절된 약물 전달: 근본적인 질량 수송 메카니즘의 수학적 모델링", International Journal of Pharmaceutics, 314: 101-119 (2006)).

## [0225] 10. 최근 치료 선택

### [0226] 10.1. SAH의 치료

[0227] SAH의 관리는 환자를 안정화시키기 위한 일반적 조치, 출혈공급원을 제거함으로써 재출혈을 방지하기 위한 특이적 조치, 혈관경련의 예방, 및 합병증의 예방 및 치료를 포함한다.

#### [0228] 일반적인 조치

[0229] 제1 우선은 환자를 안정화시키는 것이다. 우울해진 수준의 의식을 가진 환자들은 삽관하고 기계적으로 환기할 필요가 있을 수 있다. 혈압, 맥박, 호흡수 및 글래스고우 코마 척도는 자주 모니터링된다. 일단 진단이 확인되면, 특히 이러한 환자의 15%가 입원 후 제1시간에 추가 에피소드(재출혈)를 갖는다는 것을 고려하면, 집중적인 치료 단위의 입원이 바람직할 수 있다. 영양은 조기 우선이며, 경구 또는 경비위관 공급은 비경구 경로보다 바람직하다. 통각상실증(통증 제어)는 양호한 혈압 조절을 허용하기 위하여 중요하지만 지나치게 진정하는 환자에 대하여 벨런스를 유지해야 하며, 이것은 정신상태에 영향을 미치며, 따라서 의식수준을 모니터링하는 능력을 간접한다. 심장맥 혈전증은 압축 스톱킹, 종아리의 간헐적 압축공기 압축, 약리학적 제제, 또는 조합으로 예방된다.

#### [0230] 출혈의 예방

[0231] 우울해진 수준의 의식 또는 초점 신경적 증상과 연관된 대뇌내 혈종을 가진 환자는 출혈 동맥류의 혈액 및 폐색 긴급한 수술 제거를 위한 후보가 될 수 있다. 카테터 또는 튜브는 수두증을 치료하기 위해 뇌실에 삽입될 수 있다. 나머지는 안정화되고 나중에 경구 카테터 혈관조영 또는 CT 혈관조영을 행한다. 24 시간 후에, 재출혈 위험은 차후의 4주보다 약 20% 잔류하며, 이것은 개입이 이 위험을 줄이는 것을 도모해야 한다.

[0232] 재출혈은 예측하기 어렵지만 어느 때라도 발생할 수 있고, 좋지 않은 예측을 운반한다. 따라서 재출혈을 예방하기 위한 개입은 가능한 조기에 수행된다. 뇌동맥류가 혈관조영술로 확인되면, 두 가지 조치가 동일한 동맥류: 신경수술 클리핑 및 혈관내 코일링으로부터 추가의 출혈의 위험을 감소시키는데 이용할 수 있다. 클리핑은 동맥류를 위치시킨 다음, 동맥류의 목에 걸쳐 클립 또는 클립들을 위치시키기 위해 개두술(두개공의 개구)을 필요로 한다. 코일링은 큰 혈관을 통해 수행되며, 카테터는 서혜부의 경구 동맥내로 삽입되고, 뇌를 공급하는 대동맥 내지 동맥(2개의 경동맥 동맥 및 2개의 척추 동맥)을 통하여 진행된다. 동맥류가 위치한 경우, 금속성 코일이 배치되며 이것은 동맥류 및 폐색에서 혈전의 형성을 유도한다. 치료가 수행되는 여부에 대한 결정은 전형적

으로 흔히 신경외과의사 및 신경방사선과의을 포함하는 다영역 팀에 의해 이루어진다.

[0233] 중뇌동맥 및 그것의 관련된 혈관의 동맥류는 도달하기 힘들며 혈관내 코일링에 대한 덜 최적의 입체배치이며 또한 클리핑에 잘 받아들이는 반면, 뇌바닥 동맥 및 후측 동맥의 것들은 수술로 도달하기 어렵고 혈관내 관리에 더욱 접근가능한 경향이 있다. 코일링의 주요한 결점은 동맥류가 재발할 수 있는 가능성이며, 이 위험은 수술 접근법에서 더 낮다. 코일링을 행한 환자들은 여러 해 동안 혈관조영술을 수반하거나 또는 동맥류의 재발을 보장하기 위한 다른 조치들이 조기에 확인된다.

## [0234] 10.2. 동맥류 SAH에 대한 현재 치료 선택

[0235] 초기 신경수술 동맥류 클리핑 또는 혈관내 코일링, 니모디핀 및 개선된 집중적인 치료를 포함하는 동맥류 SAH를 가진 환자의 관리에서의 변화는 동맥류 SAH로 인한 전체 사망률의 감소, 및 동맥류 SAH 후 사망 및 장애에 혈관조영 혈관경련 및 DCI의 기여에서의 감소를 설명하는 것으로 믿어진다. (Lovelock CE et al., "Antithrombotic Drug Use, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage. A Systematic Review of Published and Unpublished Studies", Stroke, 41(6): 1222-1228 (2010)).

[0236] Rhoney et al.은 동맥류 SAH의 관리에서 현재 이용가능한 치료 고려사항들에 대한 검토를 나타낸다.(Rhoney, D. H. et al., "Current and future treatment considerations in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage", J. Pharm. Pract., 23(5): 408-424 (2010)). 치료는 통상 3가지 카테고리로 나뉜다: 지지적 요법, 합병증의 예방 및 합병증의 치료. 초기 지지적 요법은 동맥류 출혈의 진단시, 비제한적으로, 정상 두개내 압력 등을 유지하기 위하여 적절한 산소첨가, 혈압변동의 예방, 등장성 또는 고정성 IV 유체를 보장하는 것으로 포함한다. 재출혈은 동맥류가 항-섬유소용해 제제, 예컨대 트라넥삼산 또는 아미노카프론산에 의한 치료와 함께 혈관내 코일링 또는 신경수술 클리핑에 의해 고정된다. 의료 합병증, 예컨대 스트레스 관련된 점막 손상 예방은 스트레스 궤양화의 위험에 있는 환자에서 양성자 펌프 억제제 또는 히스타민 2형 차단제와 함께 사용된다. 정맥 트롬보-색전증(VTE) 예방은 기계적 장치를 통하여 또는 화학적으로는 항응고제, 예컨대 헤파린 또는 에녹사파린과 함께 수행된다. 글리세믹 조절은 80-140 mg/dL의 혈청 글루코오스 범위를 유지하기 위해 사용된다.

[0237] 니카르디핀은 두개내 압력의 유지보다는 뇌 맥관구조에 대한 더욱 정확한 효과를 갖는 짧은 작용성 디하이드로 피리딘 칼슘 채널 길항제이다. 니카르디핀은 1 내지 5분의 개시작용 및 최대 3시간의 지속시간을 갖는다. 지주막하 출혈과 관련된 높은 혈압은 대안적으로 알파/베타 아드레날린 길항제, 예컨대 라베탈롤로 치료할 수 있다. 클레비디핀은 5 내지 15분 이내에 효과의 빠른 개시로 혈압을 낮출 수 있는 대안적인 디하이드로피리딘 칼슘 채널 길항제이다. 에스몰롤은 급성 신경적 병을 가진 환자에서 고혈압의 치료와 함께 사용될 수 있는 혈압강하제이다. 뇌 산소첨가에 대한 혈압강하제의 효과는 또 하나의 고려 인자이다.

## [0238] 10.3. SAH와 연관된 2차 합병증의 치료

[0239] 혈관조영 혈관경련 및 DCI를 예방하거나 감소시키기 위한 최근의 치료는 2차 뇌 손상, 칼슘 채널 길항제의 사용, 혈류역학 관리 및 혈관내 요법을 방지하거나 최소화하기 위한 조치로 이루어진다. 요법은 흔히 환자에게 예방적으로 개시되며 또한 하기를 포함한다: (단계 1에서) 정상혈액량 유지, 혈압관리 및 경구로-투여된 L-형 전압 개폐 칼슘 채널 길항제를 포함하는 혈류역학 안정화; 및 (단계 2에서) 추가로 혈류역학 조작 또는 혈관경축 동맥 내에 혈관확장제의 주입 또는 이들을 풍선으로 팽창시킴. 그러나, 상기 언급된 치료들은 비싸고, 시간 소모적이고 단지 부분적으로 효과가 있다.

[0240] 35년 이상 동안, 의사들은 혈관조영 혈관경련 및 DCI를 포함하는 SAH의 부정적인 결과의 발생빈도를 방지하거나 감소시키려고 시도하였고, 현재 재재의 부작용과 효능의 결여 때문에 제한된 효과를 가졌다. 현재 지연된 뇌 허혈 (DCI)로 또한 알려진 혈관경련의 예방 또는 지연된 허혈성 신경 결손의 감소를 위한 FDA 승인된 제제는 없다. 혈관경련을 방지하지 위한 최근의 방법은 효능의 결핍 또는 안정성 문제, 주로 저혈압 및 뇌 부종 때문에 실패하였다. 현재, 단지 FDA-승인된 이용가능한 제제는 니모디핀이며, 이것은 SAH 환자에서 개선된 결과를 갖지만 임상적으로-사용된 용량에서 혈관조영 혈관경련에 대한 최소의 효과를 갖는다.

[0241] 전압-의존적 칼슘 채널 길항제는 혈관경련을 어느 정도 예방하고 반전시키는데 효과적일 수 있다. 그러나, 선행 기술 치료는 용량을 너무 낮게 투여하여 최대 약리학적 효과를 발휘할 수 없다. 엔도텔린-수용체 길항제도 또한 혈관조영 혈관경련을 어느 정도 예방하고 반전시키는데 효과적일 수 있다. 그러나 혈관조영 혈관경련의 이러한 반전 또는 예방은 혈관조영 혈관경련에서 감소에 의해 예상되는 바와 같이 결과에서 두드러진 개선으로 번역되지 않는다. 이론으로 제한되지 않지만, 전압-의존적 칼슘 채널 길항제의 전신적 전달은 혈관조영 혈관경련, 예컨대, 예를 들면, 전신 저혈압 및 폐부종을 수반한 폐 혈관확장에 대한 유익한 효과를 완화시키는 부작용을 일

으킬 수 있고, 이것은 더 높은 전신 용량의 투여를 예방한다. 또한 폐에서 혈관의 팽창은 폐 부종 및 폐 손상을 일으킬 수 있다. 이론으로 제한되지 않지만, 전압-의존적 칼슘 채널 길항제의 전신적 전달은 피질 확산 허혈 및 혈관색전을 포함하는 DCI에 기여하는 SAH의 다른 효과를 제한할 수 있다.

[0242] **DCI의 치료**

[0243] 동맥류 SAH 후 발달하는 DCI의 치료는 후동맥류 SAH 최대 3주 동안 북아메리카 및 유럽에서 경구 또는 정맥내 니모디핀을 포함한다. 뇌혈류에 부정적으로 작용하거나 뇌대사를 증가시키는 인자들을 피하고 혈압을 올림으로써 뇌혈류를 최적화하는 것을 지향하는 의료 관리는 중요한 것으로 믿어진다. 만약, 이들 조치에도 불구하고, 환자는 DCI로부터 악화된다면, 유도된 고혈압, 뇌 밸룬 혈관성형술, 또는 칼슘 채널 길항제의 국소투여 또는 기타 혈관확장제를 포함하는 구제 요법이 강구된다.

[0244] **혈관경련의 치료**

[0245] 니모디핀, 즉 경구 칼슘 채널 길항제는 좋지 못한 결과의 기회를 줄이기 위한 임상시험에서 나타났다. 그러나 이것은 혈관조영술에서 검출된 혈관조영 혈관경련의 양을 유의미하게 감소시킬 수 없다. 기타 칼슘 채널 길항제 및 마그네슘 설페이트가 연구되었지만, 현재 권고되지 않고 있다. 니모디핀이 정맥내로 제공되는 경우 이점을 증명하는 증거가 없지만, 수행된 연구들은 소수의 환자를 포함한다. 외상성 SAH에서, 경구 니모디핀의 효능은 문제로 남아있다.

[0246] 경구 또는 정맥내 투여를 위해 임상적으로 사용된 용량으로 투여된 경우, 니모디핀은 환자의 최대 50%에서 용량-제한 저혈압과 연관된다. (Radhakrishnan D, and Menon DK, "Haemodynamic effects of intravenous nimodipine following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: implications for monitoring", *Anaesthesia*, 52:489-491 (1997)). 혈장 농도는 저혈압과 연관된 것을 초과하였지만, CSF 농도는 치료적 농도 이하이다. (Allen G. S. et al., "Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage," *N. Engl. J. Med.* 308:619-624 (1983)). 저혈압은 뇌 관류 압력을 낮추고 DCI를 악화시킬 수 있기 때문에 동맥류 SAH를 가진 환자에 유해하다. (Dankbaar JW et al., "Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review", *Crit. Care*, 14:R23 (2010); Darby J. M. et al., "Acute cerebral blood flow response to dopamine-induced hypertension after subarachnoid hemorrhage", *J. Neurosurg.*, 80:857-864 (1994)).

[0247] 니모디핀이 신경보호 효과를 가질 수 있다고 제안하는 일부 증거가 있지만, 확정적이지 않다. 예를 들면, Aslan et al.은 심각한 외상성 뇌 손상을 가진 환자에 니모디핀의 정맥내 투여가 유의미하게 더 높은 뇌 관류 압력 (CPP), 더 높은 경 정맥 산소 포화, 및 글래스고우 코마 척도에 대한 더 높은 스코어를 초래하였지만, 치료그룹 대 대조군 그룹에서 더 낮은 두개내 압력, 경정맥 락테이트 및 글루코오스 수준을 초래한다는 것을 발견하였다. 그러나, 이 연구는 글래스고우 코마 척도  $\leq 8$ 을 가진 심각한 머리 외상을 가진 환자, 및 필요한 수술 개입이 이 연구로부터 제외된 외상성 또는 만성적 폐 병리학 또는 뇌 병변을 가진 환자로 제한되었다. (Aslan, A. et al., "Nimodipine can improve cerebral metabolism and outcome in patients with severe head trauma", *Pharmacol. Res.*, 59(2): 120-124 (2008)). Zhao et al.은 (1) 대수조 SAH 래트 모델에서 니모디핀의 정맥내 투여는 SAH의 결과로 유의미하게 국소적 뇌 혈류를 회복할 수 있다는 것을 보고하였으며, (2) SAH의 결과로 억제된 주요 뇌 동맥의 수반되는 니모디핀-유도된 혈관조영 팽창을 보고하였으며, 및 (3) 좋지 못한 신경등급과 상관관계를 갖는 SAH의 결과로 파열된 혈액 뇌 장벽의 완전성이 니모디핀 투여와 함께 회복될 수 있다는 것을 입증하였다. (Zhao, W. J. et al., "Nimodipine attenuation of early brain dysfunctions is partially related to its inverting acute vasospasm in a cisterna magna subarachnoid hemorrhage (SAH) model in rats", *Int. J. Neurosci.*, PMID: 22694164 (2012)). 니모디핀은 또한 토끼 연구에서 해마 뉴런의 흥분성을 증가시키는 것으로 보고되었다. (Disterhot. J. F. et al., "Nimodipine facilitates learning and increases excitability of hippocampal neurons in aging rabbits", *Drugs in Development*, 2: 395-403; discussion, p. 405, (1993)).

[0248] Dreier et al.은 피질 확산 충혈로 랫드에서 헤모글로빈으로 촉발된 SAH 후 피질 확산 허혈을 반전시킬 수 있지만, SAH 후 국부적 경색에 관한 연구로부터 결론을 유도할 수 없었으며, 이것은 다른 병원체 캐스케이드를 포함할 가능성이 있다는 것을 인정하였다. (Dreier, J. P. et al., "Ischemia triggered by red blood cell products in the subarachnoid space is inhibited by nimodipine administration or moderate volume expansion/hemodilution in rats", *Neurosurgery*, 51(6): 1457-1465 (2002)).

- [0249] 이전에 "삼중 H" 요법으로 언급된 혈류역학 조작은 흔히 혈관경련을 치료하기 위해 사용된다. 이것은 고혈압의 상태(높은 혈압), 순환혈액량 증가(순환에서 과잉의 유체) 및 혈액희석(혈액의 약한 희석)을 달성하기 위하여 정맥내 유체 및 혈관수축신경 약물의 사용을 필요로 한다. 유도된 고혈압은 이런 접근법의 사용 증거가 불확정적이더라도 이런 치료의 가장 중요한 성분인 것으로 사료되며, 충분히 큰 랜덤화된 조절된 시험은 그의 이점을 입증하기 위해 시행되지 않았다.
- [0250] 증상 혈관경련 또는 DCI가 의료 치료에 내성이 있는 경우, 혈관조영술은 혈관조영 혈관경련의 부위를 확인하고 또한 동맥(약리적 혈관성형술)내에 직접적으로 혈관확장제 약물(혈관벽을 이완시키는 약물)을 투여하기 위하여 시도될 수 있으며, 또한 기계적 혈관성형술(밸룬을 가진 제한 영역을 개방)이 수행될 수 있다.
- [0251] 동맥류 SAH를 가진 환자에서 재조합 조직 플라스미노겐 활성화제(r-t-PA)에 의한 지주막하 혈전의 제거는 혈관조영 혈관경련 및 DCI를 감소시키지만 치료된 소수의 환자 및 랜덤화된 맹검 시험의 결여로 인하여 비확정적인 결과를 보고하였다. (Amin-Hanjani, S. et al., "Does intracisternal thrombolysis prevent vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? A meta-analysis", *Neurosurgery*, 54(2): 326-334; discussion 334-335 (2004); Kramer AH, Fletcher JJ: Locally-administered intrathecal thrombolytics following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care* 14: 489-499 (2011)). 하이드록시메틸글루타릴 조효소 A 환원효소 억제제(스타틴), 예컨대 심바스타틴, 프라바스타틴 등은 또한 이들의 다면적 효과 때문에 동맥류 SAH 후에 뇌 혈관경련의 예방을 위한 일부 기관에서 일상적인 실시가 되었다. 실험적인 모델에서, 스타틴은 증가된 내피 산화질소(NO) 합성효소 생산, 접착 분자의 억제에 의한 항-염증성 효과, 유리 라디칼 소거, 및 혈소판 응집의 억제와 연관된다. (McGirt, M.J. et al., "Simvastatin increases endothelial nitric oxide synthase and ameliorates cerebral vasospasm resulting from subarachnoid hemorrhage", *Stroke*, 33(12): 2950-2956 (2002); McGirt, M.J. et al., "Systemic administration of simvastatin after the onset of experimental subarachnoid hemorrhage attenuates cerebral vasospasm", *Neurosurgery*, 58(5): 945-951; discussion 945-951 (2006)).
- [0252] 평활근 완화 및 혈관 팽창을 유도하는 NMDA 수용체 길항제 및 칼슘 채널 차단제로 작용하는 마그네슘은 뇌 혈관경련의 예방을 위해 조사되었다. (Macdonald, R.L. et al., "Magnesium and experimental vasospasm", *J. Neurosurg.*, 100(1): 106-110 (2004)). 저마그네슘혈은 동맥류 SAH 후에 흔하며, 혈관경련의 좋지 못한 결과 및 발달과 연관된다. (van den Bergh, W.M. et al., "Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial", *Stroke*, 36(5): 1011-1015 (2005)). 1204명 환자를 포함한 랜덤화된 조절된 임상시험은 정맥내 마그네슘 설페이트가 SAH를 가진 환자에서 결과를 개선하였다는 것을 발견하지 못했다 (Dorhout Mees, S. M. et al., "Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial", *Lancet* 380:44-49 (2012)). SAH에서 마그네슘의 7개 주요 랜덤화된 시험의 메타-분석은 혈청 마그네슘 농도를 정상 이상으로 올리기 위해 정맥내 마그네슘의 일상적인 투여가 권고되지 않는다는 것을 확인하였다.
- [0253] 클라조센탄, 즉 선택적 엔도텔린(ET) 수용체 길항제는 CONSCIOUS(의식있는) 시험에서 조사대상이었다. CONSCIOUS-1(의식있는-1) 연구에서, 클라조센탄은 뇌졸중 후 혈관 경련의 발생정도를 유의미하게 감소시켰다. (Macdonald, R. L. et al., "Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial", *Stroke*, 39(11): 3015-3021 (2008). 의식있는-2는 클라조센탄 (5 mg/h, n=768) 또는 위약(n=389)에 최대 14 일 동안 수술 클리핑하여 고정된 SAH를 가진 환자에게 할당된 랜덤화된, 이중맹검, 위약대조된, 상 3 연구였다. 일차 복합 종료점 (주 6)은 모든 원인 사망률, 혈관경련-관련된 새로운 뇌 경색, 혈관경련으로 인한 지연된 허혈성 신경적 결핍 및 혈관경련을 위한 구조 요법을 포함하였다. 모든 치료된 데이터세트에서, 일차 종료점은 클라조센탄으로 치료한 환자 764명중에 161명 (21%) 및 위약으로 치료한 383명의 환자중에서 97명 (25%) (상대 위험 감소 17%, 95% CI -4 내지 33; p=0.10)에서 충족되었다. 좋지 못한 기능적 결과(GOSE 스코어  $\leq 4$ )는 224명의 (29%) 클라조센탄-치료된 환자 및 95명의 (25%) 위약-치료된 환자 (-18%, -45 내지 4; p=0.10)에서 발생하였다. 폐 합병증, 빈혈, 및 저혈압은 클라조센탄과 더욱 공통적이었다. 사망률 (12 주)은 2개의 그룹에서 6%이었다. 5 mg/h에서 클라조센탄은 사망률 및 혈관경련-관련된 이환율 또는 기능적 결과에 유의미한 효과가 없었다. (Macdonald, R. L. et al., "Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2)", *Lancet Neurol.* 10:618-625 (2011). CONSCIOUS-3(의식있는-3)은 혈관내 코일링에 의해 고정되고 to  $\leq 14$  일 정맥내 클라조센탄 (5 또는 15 mg/h)



또는 위약으로 랜덤화된 SAH를 가진 환자에서 이중맹검, 위약 대조된, 무작위 상 III 시험이었다. (Macdonald, R. L. et al., "Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling", Stroke 43:1463-1469 (2012)). 일차 복합 종료점은 CONSCIOUS-2(의식있는-2)와 동일하였다. CONSCIOUS-3(의식있는-3)은 CONSCIOUS-2(의식있는-2)의 완료 후 미성숙하게 중단시켰다; 계획된 환자 (38%)의 577/1500 명이 등록하였으며 571명이 치료되었다 (위약, n=189; 클라조센탄 5 mg/h, n=194; 클라조센탄 15 mg/h, n=188). 일차 종료점은 클라조센탄 5 mg/h로 치료된 47/194 환자 (24%) (오드비[OR], 0.786; 95% CI, 0.479-1.289; P=0.340), 클라조센탄 15 mg/h로 치료된 28/188 환자 (15%) (OR, 0.474; 95% CI, 0.275-0.818; P=0.007)에 비하여, 50/189의 위약-치료된 환자 (27%)에서 발생하였다. 좋지 못한 결과 (확장된 글라스고우 결과 척도 스코어  $\leq 4$ )는 위약을 가진 환자의 24%, 클라조센탄 5 mg/h를 가진 환자의 25% (OR, 0.918; 95% CI, 0.546-1.544; P=0.748), 및 클라조센탄 15 mg/h를 가진 환자의 28%(OR, 1.337; 95% CI, 0.802-2.227; P=0.266)에서 발생하였다. 폐 합병증, 빈혈, 및 저혈압은 위약을 받은 환자보다 클라조센탄을 받은 환자에서 더욱 흔하였다. 클라조센탄 15 mg/h는 후 동맥류 SAH 혈관경련-관련된 이환율/모든-원인 사망률을 유의미하게 감소시켰다. 그러나 용량 개선된 결과(확장된 글라스고우 결과 척도)는 아니었다. 클라조센탄은 현재 SAH 환자를 위해 사용이 승인되지 않고 있다.

[0254] aSAH, 예컨대 DCI 및 혈관조영 혈관수축 후 2차 합병증의 발생정도를 예방하거나 감소시키기 위한 최근 요법은 위험하며, 단지 미미하게 유효하며, 비싸고 시간-소모적이다. 따라서, 구조 요법에 대한 필요성을 감소시키고 기능적 결과를 개선시키기 위한 큰 충족되지 않은 안전하고 효과적인 치료가 있다. 종래의 요법은 SAH 후 뇌 혈관경련을 치료하는데 초점을 두었으며, 축적된 증거는 SAH로부터 유도된 추가의 합병증이 있으며, 이것은 SAH 치료 후 예측을 개선하기 위하여 치료 간섭을 표적으로 할 필요가 있다는 것을 제안한다. 기재된 발명은 이러한 접근법을 제공한다.

[0255] **요약**

[0256] 일 측면에 따라, 기재된 발명은 인간 대상체에서 지주막하 출혈 (SAH)로 인한 중단의 위험에 있는 적어도 하나의 뇌동맥을 치료하는 방법으로서, a) (i) 균일한 크기 분포의 복수의 입자, 및 치료량의 적어도 하나의 제1 치료제를 포함하는 마이크로입자 제형, 여기서 상기 제1 치료제는 각 입자 전체에 걸쳐 분산되며, 입자상에 또는 코팅에 의해 둘러싸여진 코어에서 흡수됨; 및 (ii) 약제학적 담체를 포함하는 유동성 지속 방출 미립자 조성물을 제공하고; b) 유동성 지속 방출 미립자 조성물을 국소적으로, 주사장치를 통해, 낭내로는 중단 위험이 있는 뇌동맥에 가장 밀접한 수조에서 지주막하 공간 내로, 약제학적 조성물이 뇌척추 흐름에 의해 운반되도록 뇌실내로; 또는 척추강내로는 약제학적 조성물이 뇌척추 흐름에 의해 운반되도록 척추 지주막하 공간 내로, 투여하고; 그리하여 원치않는 부작용을 일으키기에 충분한 양으로 체순환에 들어가는 제1 치료제 없이, 지주막하 출혈로 인한 중단 위험에 있는 지주막하 공간의 적어도 하나의 동맥을 접촉시킴을 포함하고, 여기서 뇌동맥의 중단이 적어도 하나의 지연된 합병증과 연관되고, 여기서 상기 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 방출 특성은 하기와 같고: (1) 제1 치료제의 약 50%-100%는 6일 내지 14일 이내에 방출되고; (2) 방출시, 혈장 (PLASMA- $C_{av}$ )중에 제1 치료제의 농도는 약 30-40 ng/mL 미만이고; 및 (3) 방출시, 뇌척수액 (CSF) (CSF- $C_{av}$ )중에 제1 치료제의 농도는 적어도 약 5 ng/mL 내지 약 5000 ng/mL인 치료방법을 제공한다.

[0257] 일 구현예에 따르면, 뇌동맥의 중단과 연관된 지연된 합병증은 혈관조영 혈관경련, 복수의 혈관색전, 피질 확산 허혈, 또는 지연된 뇌 허혈 (DCI) 중의 적어도 하나이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌동맥은 전측 뇌동맥, 중뇌동맥, 내부 목동맥, 뇌저 뇌동맥, 척추 뇌동맥, 또는 이들의 조합이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 각각의 마이크로입자는 약 40 mm 내지 약 100 mm의 입자크기를 갖는다. 또 하나의 구현예에 따르면, 평균 크기 분포 약 70 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 각각의 마이크로입자는 적어도 65% (wt/wt)의 적어도 하나의 제1 치료제로 로딩되며, 여기서 상기 제1 치료제는 칼슘 채널 길항제, 엔도텔린 길항제, 일시적 수용체 잠재적 (TRP) 단백질 길항제, 또는 이들의 조합이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 칼슘 채널 길항제는 L-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제, R-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제, N-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제, P/Q-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제, T-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제, 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 또 하나의 구현예에 따르면, L-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제는 아로디핀, 아라니디핀, 아젤니디핀, 바미디핀, 베니디핀, 시날디핀, 에포니디핀, 펠로디핀, 이스라디핀, 라시디핀, 레밀디핀, 레르카니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 마니디핀, 프라니디핀, 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 디하이드로피리딘이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 디하이드로피리딘은 니모디핀이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적 담체는 0 % 내지 5 중량 %의 하이알루론산 또는 그것의 유도체를 포함하고, 여기서 상기 하이알루론산은 약 500 kDa의 평균 분자량을 갖는다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주사 장치는 바

늘, 캐놀라, 카테터, 또는 이들의 조합이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 20℃에서 유동성 약제학적 조성물의 점도는, 낭내로 투여된 경우, 약 100 cP 내지 약 1,000 cp이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 20℃에서 유동성 약제학적 조성물의 점도는, 뇌실내로 투여된 경우, 약 0.5 cP 내지 약 50 cp이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 20℃에서 유동성 약제학적 조성물의 점도는, 척추 지주막하 공간내에 척추강내로 투여된 경우, 약 0.5 cP 내지 약 50 cp이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 적어도 하나의 제1 치료제의 최대 내성 용량은 낭내로 투여된 경우 40 mg 내지 약 1,000 mg이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 적어도 하나의 제1 치료제의 최대 내성 용량은 40 mg 내지 약 1,000 mg이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 적어도 하나의 제1 치료제의 최대 내성 용량은 척추강내로 투여된 경우 40 mg 내지 약 1,000 mg이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 측면 뇌실, 제3 뇌실, 제4 뇌실, 또는 이들의 조합이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조(cistern)는 경동맥조, 시각교차 수조, 실비안 수조, 반구간 수조, 주위 시스템, 대퇴수조, 각간조, 전교조, 측면 수질 수조, 대수조, 또는 이들의 조합이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 미립 제형은 펠트입자, 피코입자, 마이크로입자, 또는 나노입자를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 마이크로입자의 각 입자는 마이크로입자이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 각각의 마이크로입자는 매트릭스를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 매트릭스는 생분해성 폴리머를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 생분해성 폴리머는 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드) (PLGA) 폴리머이며, 여기서 상기 락타이드 대 글라이콜라이드 비는 65:35 또는 50:50이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 매트릭스를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 나노입자를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 치료제는 나노입자 전체에 걸쳐 분산되며, 코팅에 의해 둘러싸이는 나노입자의 코어에서 나노입자대로 흡착되거나 또는 이들의 조합이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 느린 방출 담체이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 국지화된 방출 담체이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 데포 방출 담체이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 지연 방출 담체이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 장기 방출 담체이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 수성 채널을 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 2상 방출 담체이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 연장 방출 담체이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 혈장 (PLASMA-Cav)내 제1 치료제의 농도는 투여 후 적어도 4일 동안 0.200 ng/ml/1일 내지 30 mg/ml/1일이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 혈장 (PLASMA-Cav)에서 제1 치료제의 농도는 투여 후 적어도 14일 동안 5 ng/ml/1일 미만이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌척수액 (CSF) (CSF-Cav)에서 제1 치료제의 농도는 투여 후 적어도 14일 동안 5 ng/ml/1일 내지 30 mg/ml/1일이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제1 치료제의 치료량은 적어도 하나의 뇌동맥의 혈관조영 직경에서 퍼센트 변화가 기준선과 비교하여 50% 미만이도록 중단 위험에 있는 뇌동맥의 혈관조영 직경을 감소시키는데 효과적이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제1 치료제의 치료량은 지주막하 출혈 (SAH)의 증상 개시 14일 이내에 지연된 뇌 허혈 (DCI)의 발생을 감소시키는데 효과적이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제1 치료제의 치료량은 지주막하 출혈 (SAH)의 증상 개시의 30일 이내에 CT 상의 지연된 뇌 경색의 발생을 감소시키는데 효과적이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제1 치료제의 치료량은 지연된 뇌 허혈의 발생을 감소시키는데 효과적이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 지연된 뇌 허혈의 발생은 변형된 글래스고우 코마 스코어에서 적어도 2 포인트의 감소 또는 적어도 2시간 동안 지속하는 단축된 미국 국립 보건원 뇌졸중 척도에서 적어도 2 포인트의 증가로서 평가할 수 있다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제1 치료제의 치료량은 구조요법에 대한 필요성을 감소시키는데 효과적이다.

## 도면의 간단한 설명

[0258] 도 1은 인간 뇌의 예증적인 측면도를 나타낸다 (Stedman's Medical Dictionary, 27<sup>th</sup> Edition, plate 7 at A7 (2000)).

도 2는 인간 뇌의 예증적인 시상도를 나타낸다 (Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology, 18<sup>th</sup> Ed., p. 46 (1982)).

도 3은 두개골 (상부)의 내표면에서 뇌(하부)의 외표면까지 온전한 수막의 예증적인 단면도를 나타낸다. 콜라겐은 골막 및 수막성 경막 (큰 도트, 명시되지 않은 원섬유의 방향)에서 및 지주막하 공간 (SAS)에서, 보통 섬유주 세포의 폴드에서 존재한다. 경막 경계 세포 층은 세포외 콜라겐, 몇개의 세포 접합, 확장된 세포외 공간 (단기저막 제외), 및 경막의 외부의 것과 구별되는 섬유아세포를 갖지 않는다. 지주막 배리어 세포층은 본질적으로 세포외 공간, 수많은 세포 접합, 더욱 통통하게 보이는 세포, 및 SAS를 향하여 그의 표면에 비교적 연속적 기저막을 갖지 않는다. 지주막으로부터 경막까지 세포층의 지속성(개재 공간 없음), 지주막 비주의 특징적인

외관, 및 pia의 관계 (Haines DE: On the question of subdural space. Anat Rec 230:3-21, 1991).

도 4는 척수를 둘러싸는 수막 및 그의 공간을 도시하는 개략도이다 (Kulkarni, N. V., "Clinical anatomy for students: problem solving approach", Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., New Delhi, p. 348-349 (2006)). 수막은 3개의 공간: 경막의 공간, 경막하 공간 및 지주막하 공간과 연관된다.

도 5는 뇌의 Willis 및 주요한 동맥의 순환의 예증적인 도시이다 (Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology, 18<sup>th</sup> Ed., p. 48 (1982)).

도 6은 대뇌겉질의 동맥전달의 예증적인 도시를 나타낸다. 1: 안와전두 동맥; 2: 프리롤란도 동맥; 3: 롤란도 동맥; 4: 전측 벽쪽 동맥; 5: 후측 벽쪽 동맥; 6: 안각 동맥; 7: 후측 일시적 동맥; 8: 전측 일시적 동맥; 9: 안와 동맥; 10: 전두극 동맥; 11: 뇌들보주위 동맥; 12: 후측 내부 정면 동맥; 13: 뇌량주위 동맥. (Correlative Neuroanatomy & Functional Neurology, 18<sup>th</sup> Ed., p. 50 (1982)).

도 7은 뇌 동맥의 예증적인 도시를 나타낸다.

도 8는 뇌 동맥의 예증적인 도시를 나타낸다. (from Netter FH. The CIBA Collection of Medical Illustrations: Volumes 1, Nervous System. Vol. 1. Part I. CIBA: USA. 1986. pp. 256).

도 9는 뇌실의 예증적인 도시를 나타낸다 (page 192, Ross LM, Lamperti ED, Taub E (eds), Schuenke M, Schulte E, Schumacher U. Thieme Atlas of Anatomy. Georg Thieme Verlag: Stuttgart. 2006).

도 10은 뇌실에서 지주막하 공간까지 CSF 흐름의 예증적인 도면을 나타낸다 (page 194, Ross LM, Lamperti ED, Taub E (eds), Schuenke M, Schulte E, Schumacher U. Thieme Atlas of Anatomy. Georg Thieme Verlag: Stuttgart. 2006).

도 11A는 SAH 후 예측을 위한 간단한 흐름 선도를 나타낸다.

도 11B는 SAH 후 지연된 합병증에 관여하는 것으로 제안된 경로의 흐름 선도를 나타낸다.

도 12는 SAH의 7개 집단-기반 연구에서 지주막하 출혈의 결과에서 시간 추세를 나타내며, 이것은 20년 이상 사망률 50% 감소를 나타낸다.

도 13은 본 발명에 따른 미립자 니모디핀 제형의 스캐닝 전자 현미경사진 (SEM) 이미지를 나타낸다.

도 14는 경시적으로 중량 %로 표현된 예시적인 미립자 니모디핀 제형의 시험관내 누적 방출을 나타낸다.

도 15는 뇌실내 카테터를 통해 뇌실로, 칼슘 채널 길항제, 엔도텔린 수용체 길항제, TRP 단백질 길항제, 또는 이들의 조합을 함유하는 본 발명의 미립자 조성물의 적용의 예시적인 도면을 나타낸다 (Figure from McComb JG: Techniques of CSF diversion. In: Scott RM (ed). Hydrocephalus. Vol. 3. Williams & Wilkins: Baltimore. 1990. page 48, pp. 128).

도 16은 뇌실에서 지주막하 공간의 동맥까지 CSF 흐름에 의해 운반되는 입자내에 또는 입자 상에, 칼슘 채널 길항제, 엔도텔린 수용체 길항제, TRP 단백질 길항제, 또는 이들의 조합을 포함하는 본 발명의 미립자 조성물을 도식적으로 나타낸다. (Pollay M: Cerebrospinal fluid. In: Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL (eds). The Practice of Neurosurgery. Vol. 1. Williams & Wilkins: Baltimore. 1996. page 36, pp. 1381).

도 17은 저용량 (10 mg) 니모디핀 제형, 고용량 (30 mg) 제형, 및 위약에 의한 치료 (지주막하 공간의 대수조내로 투여) 후 기준선으로부터 평균 뇌마타 동맥 직경의 퍼센트(%) 변화를 나타낸다. (전임상 연구 1)

도 18은 위약, 저용량 (10 mg)의 마이크로입자 니모디핀 제형, 또는 고용량 (30 mg)의 마이크로입자 니모디핀 제형에 의한 치료 (지주막하 공간의 대수조내로 투여) 후 SAH에 적용된 개의 평균 행동 스코어의 플롯을 나타낸다. (전임상 연구 1)

도 19는 위약, 저용량 (10 mg) 마이크로입자 니모디핀 제형 또는 고용량 (30 mg) 마이크로입자 니모디핀 제형에 의한 치료 (지주막하 공간의 대수조내로 투여) 후 SAH에 적용된 개의 경시적 혈청 약물 농도 (ng/mL)의 플롯을 나타낸다. (전임상 연구 1)

도 20은 개 모델 실험에서 사용된 부분적 면들을 나타낸다.

도 21은 위약 (A)로 치료되었을 때 및 저용량 마이크로입자 니모디핀 제형 (B)로 치료되었을 때 SAH에 적용된

개의 조직병리를 나타낸다.

도 22는 위약 마이크로입자 조성물의 낭내 투여(위약,  $n = 8$ ), 위약 마이크로입자 조성물의 낭내 투여, 이어서 경구 니모디핀 (경구 니모디핀,  $n = 8$ ), 낭내 투여 of 40 mg 니모디핀 마이크로입자 (40 mg 낭내,  $n=8$ ), 100 mg 니모디핀 마이크로입자의 낭내 투여(100 mg 낭내,  $n=8$ ) 또는 100 mg 니모디핀 마이크로입자의 뇌실내 투여 (100 mg 뇌실내,  $n = 8$ )에 의해 치료된 개에서 SAH 후 8일 및 15일 뇌바닥 동맥의 혈관조영 직경에서 퍼센트 변화를 나타내는 막대 그래프이다. 변이의 분석은 낭내 또는 뇌실내 니모디핀 마이크로입자로 치료된 개에서 SAH 후 8일 및 15일 유의미하게 적은 혈관조영 혈관경련을 나타냈다 ( $P < 0.05$ , 값은 평균  $\pm$  평균의 표준 오차이다).

도 23은 SAH로 적용되고 또한 위약 마이크로입자 조성물 (위약,  $n = 8$ ), 경구 니모디핀 플러스 위약 마이크로입자 조성물 (경구 니모디핀,  $n = 8$ ), 40 mg 낭내 니모디핀 마이크로입자 (40 mg 낭내,  $n = 8$ ), 100 mg 낭내 니모디핀 마이크로입자 (100 mg 낭내,  $n = 8$ ) 또는 100 mg 뇌실내 니모디핀 마이크로입자 (100 mg 뇌실내,  $n = 8$ )로 치료된 개의 평균 행동 스코어의 플롯을 나타낸다. 값은 평균  $\pm$  평균의 표준 오차이다(측정마다  $n = 8$ ).

도 24는 경구 니모디핀 (21 일 동안 투여 [504 시간]), 40 mg 낭내 니모디핀 마이크로입자 (40 mg 낭내), 100 mg 낭내 니모디핀 마이크로입자 (100 mg 낭내) 또는 100 mg 뇌실내 니모디핀 마이크로입자 (100 mg 뇌실내)로 치료된 개의 4 그룹에서 니모디핀의 혈장농도 (ng/ml)의 플롯을 나타낸다. (값은 평균  $\pm$  평균의 표준 오차이다 (측정마다  $n = 8$ )).

도 25는 경구 니모디핀, 40 mg 낭내 니모디핀 마이크로입자 (40 mg 낭내), 100 mg 낭내 니모디핀 마이크로입자 (100 mg 낭내) 또는 100 mg 뇌실내 니모디핀 마이크로입자 (100 mg 뇌실내)로 치료된 개의 4 그룹에서 대수조로부터 얻은 뇌척수액 (CSF)에서 니모디핀의 농도 플롯을 나타낸다. 값은 평균  $\pm$  평균의 표준 오차이다(측정마다  $n = 8$ ).

도 26은 니모디핀 기준품의 피하 주사, 20 mg/kg 저용량 니모디핀 마이크로입자 제형 (#00447-098) 및 200 mg/kg 고용량 니모디핀 마이크로입자 제형 (#00447-098, #00447-102, #00447-104, #00447-108, #00447-110, #00447-116)으로 치료된 래트에서 경시적으로 혈장에서 니모디핀의 농도 (ng/ml)의 플롯을 나타낸다. 값은 평균  $\pm$  평균의 표준 오차이다(측정마다  $n = 8$ ).

도 27은 3 그룹의 인간 환자: 40 mg 니모디핀 마이크로입자 제형으로 낭내로 (IC) 치료된 1 환자(환자 1: 40 mg IC); 100 mg 니모디핀 마이크로입자 제형 (Avg. 100 mg IC)로 낭내로 (IC) 치료된 5 환자; 및 100 mg 니모디핀 마이크로입자 제형 (Avg. 100 mg IVC)로 뇌실내로 (IVC)로 치료된 3 환자의 혈장에서 니모디핀의 농도(ng/ml)의 플롯을 나타낸다.(값은 평균  $\pm$  평균의 표준 오차이다(측정마다  $n = 3-4$ )).

도 28은 낭내 또는 뇌실내 투여 후 니모디핀 마이크로입자 제형의 약동학의 플롯을 나타낸다. 어두운 원형은 40 mg 니모디핀 마이크로입자 제형으로 치료된 1명의 환자를 나타내며, 엷은 원형은 100 mg 니모디핀 마이크로입자 제형으로 치료된 1명의 환자를 나타내고, 역전된 삼각형은 200 mg 니모디핀 마이크로입자 제형으로 치료된 1명의 환자를 나타내고, 삼각형은 400 mg 니모디핀 마이크로입자 제형으로 치료된 1명의 환자를 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0259]

#### 용어집

[0260]

용어 "활성"은 본원에서 사용된 바와 같이 의도된 치료 효과에 관여되는 본 발명의 조성물의 요소, 성분 또는 구성요소를 나타낸다.

[0261]

용어 "급성 치사 용량" 또는 "LD50"은 본원에서 사용된 바와 같이 투여되는 경우 대상체의 50%를 죽이는 약물의 양을 나타낸다.

[0262]

용어 "부가적 효과"는 본원에서 사용된 바와 같이 단독으로 주어진 각 제제의 효과의 합과 같은 두 화합물질의 조합된 효과를 나타낸다.

[0263]

용어 "투여하다"는 본원에서 사용된 바와 같이 제공하거나 적용하는 것을 의미한다. 용어 "투여하는"에는 본원에서 사용된 바와 같이 생체내 투여뿐만 아니라 생체의 조직으로의 직접 투여가 포함된다. 일반적으로, 조성물은 바라는 대로 종래의 약제학적으로 허용가능한 비독성 담체, 아췌반트, 및 비히클을 함유하는 용량 단위 제형으로 경구로, 구강으로, 비경구로, 국소로, 흡입으로 또는 취입으로(즉, 입을 통해 또는 코를 통해) 전신 투여되거나, 직장투여되거나, 또는 예컨대 비제한적으로 주사, 이식, 그래프팅, 국소 적용 수단에 의해, 또는



비경구로 국소 투여될 수 있다.

- [0264] 용어 "이상 반응"(AE)은 본원에서 사용된 바와 같이 환자에서 의료 제품의 사용과 연관된 환자의 기준선 상태에서부터의 임의의 바람직하지 않은 변화를 나타낸다. 바람직하지 않은 변화는 비제한적으로 연구 약물 등과 관련된 것으로 간주되건 간주되지 않건 연구 경과 동안 발생하는 비정상 실험실 수치, 증상 또는 질환을 포함하는 임의의 바람직하지 않거나 의도되지 않은 징후를 나타낸다. 용어 "치료로 출현하는 AE"는 본원에서 사용된 바와 같이 연구 약물과 관련된 것으로 간주되건 간주되지 않건, 연구 약물의 사용과 일시적으로 연관된 임의의 AE를 나타낸다.
- [0265] 예시적인 이상 반응에는 비제한적으로 연구 약물과 관련된 것으로 간주되건 간주되지 않건 연구 경과 동안 발생하는 비정상 실험실 수치, 증상 또는 질환; 기존 질환의 악화; 기존의 간헐적 질환 또는 의학적 상태의 빈도 또는 세기 증가; 연구 개시 전에 존재했을 수 있더라도 연구 약물 투여 후 검출되거나 진단된 질환 또는 의학적 상태; 연구 개시 후 악화된 기준선에 존재하는 연속적 지속 질환 또는 증상; 생명 위협 질환의 급성 치료에서의 효능 부재; 조사자가 연구 의무 절차에 관련된 것으로 간주하는 사례; 비정상 평가, 예를 들면 연구 경과 동안 기준선에 존재하지 않는 임상적으로 유의미한 수치를 나타내거나 악화된 경우의 심전계 수치; 연구 경과 동안 기준선에 존재하지 않는 임상적으로 유의미한 수치를 나타내거나 악화된 경우, 또는 연구 약물의 용량 감소, 중단 또는 영구적 중단으로 이어진 실험실 평가 비정상을 포함하는 임의의 바람직하지 않고 의도되지 않은 징후가 포함된다. 이상 반응은 하기를 포함하지 않는다: 의료 또는 수술 절차, 예를 들면 수술, 내시경술, 발치, 수혈; 악화되지 않은 기존 질환 또는 의학적 상태; 또는 이상 변화가 일어나지 않은 상황, 예를 들면 미용 성형 수술을 위한 입원.
- [0266] 이상 반응은 조사자에 의해 연구 약물에 대한 합리적인 인과관계 가능성이 존재하는지 여부에 대해 평가되고 관련되거나 관련되지 않은 것으로 보고된다. 용어 "연구 약물에 관련된 이상 약물 반응"은 연구 약물의 사용에 대해 합리적인 인과관계 가능성을 갖는 것으로 나타나는 임의의 이상 반응(심각한 이상 반응 포함)에 적용될 수 있다. 용어 "연구 약물에 관련되지 않은 이상 약물 반응"은 연구 약물의 사용과 합리적인 관계를 갖는 것으로 나타나지 않는 임의의 이상 반응(심각한 이상 반응 포함)에 적용된다.
- [0267] 임상적 이상 반응의 세기는 하기 3-포인트 척도 상에 등급화된다: 약함, 보통, 심각함. 이상 반응의 세기가 연구 약물 투여 동안 악화되는 경우, 가장 악화된 세기만 보고된다. 이상 반응의 세기가 경감되는 경우, 중증도 변경은 필요하지 않다. 약한 이상 반응은 대상체에서 인지 가능하지만, 일상 활동에 영향을 미치지 않는 것이며 보통 개입이 필요하지 않다. 보통 이상 반응은 대상체를 불편하게 만들 수 있는 것이며, 일상 활동의 수행에 영향을 미칠 수 있고, 개입이 필요할 수 있다. 심각한 이상 반응은 인지 가능한 불편을 야기할 수 있는 것이며, 보통 일상 활동을 방해하고, 대상체가 연구를 지속할 수 없게 할 수 있는 결과이며, 보통 그에 대한 치료 또는 개입이 필요하다.
- [0268] 용어 "작용제"는 본원에서 사용된 바와 같이 전체 또는 부분 약리 반응을 유도하기 위해 수용체를 활성화할 수 있는 화학적 물질을 나타낸다. 수용체는 내인성 또는 외인성 작용제 및 길항제에 의해 활성화되거나 불활성화되어 생물학적 반응을 자극하거나 저해할 수 있다. 생리적 작용제는 동일한 신체 반응을 생성하지만 동일한 수용체에 결합하지 않는 물질이다. 특정한 수용체에 대한 내인성 작용제는 수용체에 결합하고 이를 활성화하는 신체에 의해 천연 생산된 화합물이다. 수퍼작용제는 표적 수용체에 대해 내인성 작용제보다 더 큰 최대 반응을 생성할 수 있어서 효율이 100%보다 큰 화합물이다. 이는 필연적으로 내인성 작용제보다 강한 것을 의미하지는 않으며, 오히려 수용체 결합 후 세포 내부에서 생성될 수 있는 최대 가능 반응의 비교이다. 전체 작용제는 수용체에 결합하고 이를 활성화하여 그 수용체에서 전체 효능을 나타낸다. 부분 작용제도 주어진 수용체에 결합하고 이를 활성화하지만, 전체 작용제에 비해 수용체에서 부분 효능만을 갖는다. 역작용제는 그 수용체에 대해 작용제와 동일한 수용체 결합 부위에 결합하고 수용체의 항시적 활성을 역전시키는 제제이다. 역작용제는 수용체 작용제의 반대의 약리 효과를 행사한다. 비가역적 작용제는 수용체가 영구적으로 활성화되는 방식으로 수용체에 영구적으로 결합하는 유형의 작용제이다. 수용체에 대한 비가역적 작용제의 결합이 비가역적으로 여겨지는 반면, 이는 수용체에 대한 작용제의 연합이 가역적이라는 점에서 단순 작용제와 구별된다. 이는 화합물이 짧은 작용제 활성 분출을 일으킨 다음 수용체의 탈감작 및 내재화를 일으키도록 하며, 장기간 치료로 길항제와 더 유사한 효과를 생성한다. 선택적 작용제는 하나의 특정 유형의 수용체에 특이적이다.
- [0269] 용어들 "문합" 및 "문합들"은 상호교환적으로 사용되어 혈관 간의 상호연결을 나타낸다. 이들 상호연결은 그것의 혈관 공급의 일부가 손상되는 경우 뇌를 보호한다. 윌리스 환에서, 두 전측 뇌 동맥은 전측 교통 동맥에 의해 연결되고 후측 뇌 동맥은 후측 교통 동맥에 의해 내부 경동맥 동맥으로 연결된다. 기타 중요한 문합에는 안

와를 통한 외부 목동맥 분지 및 안과 동맥 간 연결, 및 중간, 전측, 및 후측 뇌 동맥의 분지 간 뇌 표면에서의 연결이 포함된다(Principles of Neural Sciences, 2d Ed., Eric R. Kandel and James H. Schwartz, Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York, pp. 854-56 (1985)).

- [0270] 용어 "협심증"은 본원에서 사용된 바와 같이 종종 어깨에서 팔로 방사되는 중증의 수축성 가슴 통증을 나타낸다.
- [0271] 용어 "혈관조영 혈관경련"은 본원에서 사용된 바와 같이 비제한적으로 전산화 단층촬영, 자기 공명 또는 카테터 혈관조영술을 포함하는 혈관조영 검사에서 검출될 수 있는 혈관 크기의 감소를 나타내며, SAH 후 환자의 대략 67%에서 일어난다. 다른 한편으로, 용어 "임상적 혈관경련"은 본원에서 사용된 바와 같이 뇌 실질로의 감소된 혈류와 연관된 감소된 의식 수준 및 혼란 증후군을 나타내며, 환자의 대략 30%에서 일어나고, 현재는 DCI로 정의된다.
- [0272] 용어 "길항제"는 본원에서 사용된 바와 같이 또 하나의 물질의 효과를 방해하는 물질을 나타낸다. 기능적 또는 생리적 길항작용은 두 물질이 동일한 생리 기능 상에서 반대 효과를 생성하는 경우 일어난다. 화학적 길항작용 또는 불활성화는 그것의 효과를 중화시키는 두 물질 간 반응이다. 기질성 길항작용은 더 적은 제제가 표적으로 도달하거나 지속이 감소되도록 하는 물질 성향(그것의 흡수, 생체내 변화, 분포, 또는 배출)의 변경이다. 물질에 대한 수용체에서의 길항작용은 동일한 부위에 대해 경쟁하는 적절한 길항제를 이용한 길항제의 효과 봉쇄를 수반한다.
- [0273] 용어 "항-염증제"는 본원에서 사용된 바와 같이 염증에 연관된 증상을 방지하거나 감소시키는 제제를 나타낸다.
- [0274] 용어 "항-응고제"는 본원에서 사용된 바와 같이 혈액 응괴의 형성을 방지하는 제제를 나타낸다.
- [0275] 용어 "항-섬유소용해제"는 본원에서 사용된 바와 같이 섬유소 응괴의 용해를 방지하기 위해 사용되는 제제를 나타낸다.
- [0276] 용어 "운동실조증"은 본원에서 사용된 바와 같이 자발적인 동작 동안 근육 활동을 조율하는데 대한 무능을 나타낸다.
- [0277] 용어 "생체적합성"은 본원에서 사용된 바와 같이 생체 조직에 임상적으로 관련된 조직 자극, 부상, 독성 반응, 또는 면역학적 반응을 일으키지 않는 것을 나타낸다.
- [0278] 용어 "생분해성"은 본원에서 사용된 바와 같이 단순한 화학 절차에 의해, 신체 효소의 작용에 의해, 또는 기타 유사한 생물학적 활성 기전에 의해 경시적으로 능동 또는 수동 분해될 물질을 나타낸다.
- [0279] 용어 "혈관"은 본원에서 사용된 바와 같이 구조, 예를 들면 혈액을 운반하거나 함유하는 튜브 또는 관을 나타낸다. 예시적인 혈관에는 비제한적으로 동맥, 세동맥, 모세혈관, 정맥, 및 세정맥이 포함된다.
- [0280] 용어 "담체"는 본원에서 사용된 바와 같이 유기체에 상당한 자극을 유도하지 않고 기재된 발명의 조성물의 활성 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 없애지 않는 물질을 나타낸다. 담체는 이들을 치료받는 포유동물에 대한 투여에 적합하게 만들기 충분히 고순도이고 충분히 저독성이어야 한다. 담체는 불활성일 수 있거나, 약제학적 이점, 미용적 이점 또는 둘 다를 보유할 수 있다. 용어들 "부형제", "담체", 또는 "비히클"은 상호교환적으로 사용되어 본원에 기재된 약제학적으로 허용가능한 조성물의 제형 및 투여에 적합한 담체 물질을 나타낸다. 본원에서 유용한 담체 및 비히클에는 비독성이고 기타 성분과 상호작용하지 않는 당해기술에 공지된 임의의 이러한 물질이 포함된다.
- [0281] 도 1에 나타난 바와 같이, 용어 "뇌동맥" 또는 그것의 수많은 문법적 형태는 다른 것들 중에서 전측 교통 동맥, 중뇌 동맥, 내부 목동맥, 전측 뇌동맥, 안과 동맥, 전측 맥락막 동맥, 후측 교통 동맥, 뇌바닥 동맥, 및 척추 동맥을 나타낸다.
- [0282] 용어 "뇌 혈관경련"은 본원에서 사용된 바와 같이 종종 이환 혈관에서 원위인 영역에서 줄어드는 관류와 연관되는 SAH 후 뇌 기부에서 큰 용량 동맥 편협화의 지연된 발생을 나타낸다. 뇌 혈관경련은 동맥류 파열 후 임의 시점에 일어날 수 있지만, 가장 통상적으로는 출혈 7일 후에 피크를 이루고 혈액이 신체에 의해 흡수된 경우 종종 14일 내에 해소된다.
- [0283] 용어 "합병증"은 본원에서 사용된 바와 같이 질환으로부터 또는 독립적인 원인으로부터 일어날 수 있지만, 그의 필수 부분이 아닌 장애 동안의 병리적 절차 또는 사례를 나타낸다. 지연된 합병증은 유발 효과의 일정 시점 후에 일어나는 것이다. SAH와 연관된 합병증에는 비제한적으로 혈관조영 혈관경련, 혈관색전, 및 피질 확산 허혈

이 포함된다.

- [0284] 용어 "조성물"은 본원에서 사용된 바와 같이 2 이상의 물질로 형성된 물질을 나타낸다.
- [0285] 용어 "상태"는 본원에서 사용된 바와 같이 다양한 건강 상태를 나타내며, 임의의 기저를 이루는 기전, 장애, 또는 부상에 의해 야기된 장애 또는 질환을 포함하려는 것이다.
- [0286] 용어 "접촉" 및 그것의 모든 문법적 형태는 본원에서 사용된 바와 같이 터치하거나 인접하거나 국소 부근인 상황 또는 상태를 나타낸다.
- [0287] 용어 "제어 방출"은 본원에서 사용된 바와 같이 제형으로부터의 약물 방출 방식 및 프로파일이 조절되는 임의의 약물-함유 제형을 나타낸다. 이는 즉시 뿐만 아니라 즉시 방출되지 않는 제형을 나타내며, 즉시 방출되지 않는 제형은 비제한적으로 지속 방출 및 지연 방출 제형을 포함한다.
- [0288] 용어 "피질 확산 탈분극" 또는 "CSD"는 본원에서 사용된 바와 같이 세포막을 통한 수동적 양이온 유입이 ATP-의존적 나트륨 및 칼슘 펌프 활성을 초과하는 경우 발화되는 뇌에서의 거의 완벽한 뉴런 탈분극 및 뉴런 팽윤 과정을 나타낸다. 양이온 유입에는 물 유입 및 세포의 공간의 약 70% 수축이 뒤따른다. 정상적인 이온 항상성이 나트륨 및 칼슘 펌프 활성의 추가 동원을 통해 복원되지 않는 경우, 세포 팽윤이 유지된다-이 질차는 연장된 세포 내 칼슘 채널 및 미토콘드리아 탈분극을 통해 세포사로 이어질 수 있으므로 "세포독성 부종"으로 명명된다. CSD는 건강한 조직에서 내성 혈관의 팽창을 유도한다; 따라서 뉴런 탈분극상 동안 영역의 뇌 혈류 증가한다 (Dreier, J.P. et al., Brain 132: 1866-81 (2009)).
- [0289] 용어 "피질 확산 허혈" 또는 "CSI" 또는 "역 혈류역학 반응"은 뉴런 탈분극상에 커플링된 중증 미세혈관 경련을 나타낸다. 생성되는 확산 관류 결핍은 뉴런 탈분극[세포의 직류(DC) 전위의 연장된 음성 이동으로 반영됨] 및 세포내 나트륨 및 칼슘 채널을 연장한다. 저관류는 뉴런의 에너지 수요 및 공급 간 미스매치를 일으키기 충분히 크다(Id.).
- [0290] 용어 "지연된 뇌 허혈" 또는 "DCI"는 본원에서 사용된 바와 같이 초점 신경 손상 (예컨대 반신부전마비, 언어상실증, 행위상실증, 반맹, 또는 무시)의 발생, 또는 글래스고우 코마 척도(총 점수 또는 그것의 개별 성분 중 하나[눈, 어느 한 쪽의 운동, 구두] 상)에서의 감소를 나타낸다. 이는 적어도 한 시간 동안 지속될 수도 지속되지 않을 수도 있고, 동맥류 폐색 직후가 뚜렷하지 않으며, 임상 평가, 뇌의 CT 또는 자기 공명 영상(MRI) 스캐닝, 및 적절한 실험실 연구 수단에 의해 다른 원인의 결과로 볼 수 없다. 혈관조영 뇌 혈관경련은 방사선학적 평가(CT 혈관조영술[CTA], MR 혈관조영술[MRA] MRA 또는 카테터 혈관조영술[CA])의 설명이며, DCI의 원인일 수 있다.
- [0291] 용어 "지연 방출"은 그것의 종래 의미로 본원에서 사용되어 제형의 투여 및 이로부터의 약물 방출 간 시간 지연이 있는 약물 제형을 나타낸다. "지연 방출"은 장시간에 걸쳐 약물의 점차적 방출이 관여될 수도 관여되지 않을 수도 있고, 이에 따라 "지속 방출"일 수도, 아닐 수도 있다.
- [0292] 용어 "확산된 약리학적 효과"는 본원에서 사용된 바와 같이 공간 또는 표면에 걸쳐 널리 확산되거나 분산되거나 산란되는 약리학적 효과를 나타낸다.
- [0293] 용어 "질환" 또는 "장애"는 본원에서 사용된 바와 같이 건강 손상 또는 비정상 기능 상태를 나타낸다.
- [0294] 용어 "분산"은 본원에서 사용된 바와 같이 하나의 상이 제2상 또는 연속상 중 입자 또는 액적으로 분배되는 2상 시스템을 나타낸다. 이들 시스템에서, 분산상은 자주 불연속상 또는 내부상으로 나타내며, 연속상은 외부상 또는 분산 매질로 불린다. 예를 들면, 거친 분산물 중 입자 크기는 0.5 $\mu$ m이다. 콜로이드 분산물 중, 분산된 입자의 크기는 대략 1nm 내지 0.5 $\mu$ m 범위이다. 분자 분산물은 분산상이 개별 분자로 구성되는 분산물이다; 분자가 콜로이드 크기 미만인 경우, 그 결과는 실제 용액이다.
- [0295] 용어 "배치된"은 본원에서 사용된 바와 같이 특정한 방식으로 배치되거나 마련되거나 분배된 것을 나타낸다.
- [0296] 용어 "약물"은 본원에서 사용된 바와 같이 질환의 방지, 진단, 완화, 치료, 또는 치유에서 사용된 음식 이외의 치료제 또는 임의의 물질을 나타낸다.
- [0297] 용어 "효과적인 양"은 원하는 생물학적 효과를 구현하기 위해 필요하거나 충분한 양을 나타낸다.
- [0298] 용어 "에멀전"은 본원에서 사용된 바와 같이 두 불혼화성 액체 담체를 조합하여 제조되는 2-상 시스템을 나타내며, 이들 중 하나는 다른 것에 걸쳐 균일하게 분산되며 최대 콜로이드 입자와 같거나 더 큰 직경을 갖는 소구체

로 구성된다. 소구체 크기가 결정적이며, 시스템이 최대 안정성에 도달하도록 해야 한다. 보통, 제3 물질, 유화제가 도입되지 않는 한 2상의 분리가 일어날 것이다. 따라서, 기본 에멀전은 활성 성분뿐만 아니라 두 불혼화성 액체 담체 및 유화제의 적어도 3 성분을 함유한다. 대부분의 에멀전은 수성상을 비-수성상 내로(또는 그 반대로) 도입한다. 그러나, 기본적으로 비수성인, 예를 들면 비-수성 불혼화성 시스템 글리세린 및 올리브 오일의 음이온성 및 양이온성 계면활성제인 에멀전을 제조할 수 있다.

- [0299] 용어 "유동성"은 본원에서 사용된 바와 같이 상대적 위치의 연속적 변화에 의해 스트림 내에서 이동할 수 있거나 내에 있는 것과 같은 것을 나타낸다.
- [0300] 용어 "제형"은 본원에서 사용된 바와 같이 제형, 처방 또는 절차에 따라 제조되는 혼합물을 나타낸다.
- [0301] 용어 "육아종성 염증"은 본원에서 사용된 바와 같이 다중유핵의 거대세포 및 결합 조직을 포함하거나 포함하지 않는 규칙적 상피모양 대식세포의 우세를 특징으로 하는 염증 반응을 나타낸다.
- [0302] 용어 "지혈제"는 본원에서 사용된 바와 같이 혈관 내 혈액 흐름을 정지시키는 제제를 나타낸다.
- [0303] 용어 "히스타민 2형 차단제"는 본원에서 사용된 바와 같이 히스타민 2 수용체를 차단함으로써 위에서 벽측 세포상 히스타민의 작용을 차단하여 이들 세포에 의한 산의 생산을 감소시키는 제제를 나타낸다.
- [0304] 용어 "수두증"은 본원에서 사용된 바와 같이 상승된 두개내 압력을 갖거나 갖지 않는, 뇌실의 팽창을 일으키는 과도한 뇌척수액(CSF)의 축적으로 표시되는 상태를 나타낸다.
- [0305] 용어 "하이드로겔"은 본원에서 사용된 바와 같이 젤라틴성 또는 젤리-유사 물질을 생성하기 위해 필요한 수성 성분을 함유하는 고체, 반고체, 슈도플라스틱, 또는 플라스틱 구조를 생성하는 물질을 나타낸다.
- [0306] 용어 "과민증 반응"은 본원에서 사용된 바와 같이 외래 제제에 대한 신체의 과장된 반응을 나타낸다. 과민증 반응은 지연되거나 즉각적일 수 있다. 지연된 과민증 반응은 초기 유발접종에 사용된 것과 동일한 항원으로서의 유발접종 후 약 24-48시간에 피크를 이루며 면역 개인에서 일어나는 세포 매개된 반응이다. T-헬퍼 I 림프구(Th-I)와 MHC 클래스 II 양성 항원 제시 세포의 상호작용이 지연된 과민증 반응을 개시한다. 상기 상호작용은 그 부위에서 T-헬퍼 1 림프구 및 대식세포가 사이토카인을 분비하도록 유도한다. 즉각적인 과민증 반응은 군사 항원에 대한 감작화된 개인의 노출 후 수 분 내에 항체에 의해 매개되는 과장된 면역 반응이다.
- [0307] 용어 "고혈압"은 본원에서 사용된 바와 같이 높은 전신 혈압, 전신 혈압의 심혈관 손상 또는 기타 이상 결과를 유도할 수 있는 수준으로의 일시적 또는 지속된 상승을 나타낸다.
- [0308] 용어 "저혈압"은 본원에서 사용된 바와 같이 정상 미만의 전신 동맥 혈압; 또는 임의 종류의 감소된 압력 또는 긴장을 나타낸다.
- [0309] 용어 "이식"은 본원에서 사용된 바와 같이 조직 또는 공간 내에서 사전 결정된 위치 내로의 물질, 조성물, 또는 디바이스의 그래프팅, 임베딩 또는 삽입을 나타낸다.
- [0310] 용어 "침침물"은 본원에서 사용된 바와 같이 그것의 다양한 문법적 형태로 전체를 통해 주입되거나 침투되도록 하거나; 간극을 물질로 충전하는 것을 나타낸다.
- [0311] 어구 "부근에"는 본원에서 사용된 바와 같이 비제한적으로 뇌 손상에 의해 야기된 것을 포함하는 중단 위험 혈관에서 10mm 미만, 9.9mm 미만, 9.8mm 미만, 9.7mm 미만, 9.6mm 미만, 9.5mm 미만, 9.4mm 미만, 9.3mm 미만, 9.2mm 미만, 9.1mm 미만, 9.0mm 미만, 8.9mm 미만, 8.8mm 미만, 8.7mm 미만, 8.6mm 미만, 8.5mm 미만, 8.4mm 미만, 8.3mm 미만, 8.2mm 미만, 8.1mm 미만, 8.0mm 미만, 7.9mm 미만, 7.8mm 미만, 7.7mm 미만, 7.6mm 미만, 7.5mm 미만, 7.4mm 미만, 7.3mm 미만, 7.2mm 미만, 7.1mm 미만, 7.0mm 미만, 6.9mm 미만, 6.8mm 미만, 6.7mm 미만, 6.6mm 미만, 6.5mm 미만, 6.4mm 미만, 6.3mm 미만, 6.2mm 미만, 6.1mm 미만, 6.0mm 미만, 5.9mm 미만, 5.8mm 미만, 5.7mm 미만, 5.6mm 미만, 5.5mm 미만, 5.4mm 미만, 5.3mm 미만, 5.2mm 미만, 5.1mm 미만, 5.0mm 미만, 4.9mm 미만, 4.8mm 미만, 4.7mm 미만, 4.6mm 미만, 4.5mm 미만, 4.4mm 미만, 4.3mm 미만, 4.2mm 미만, 4.1mm 미만, 4.0mm 미만, 3.9mm 미만, 3.8mm 미만, 3.7mm 미만, 3.6mm 미만, 3.5mm 미만, 3.4mm 미만, 3.3mm 미만, 3.2mm 미만, 3.1mm 미만, 3.0mm 미만, 2.9mm 미만, 2.8mm 미만, 2.7mm 미만, 2.6mm 미만, 2.5mm 미만, 2.4mm 미만, 2.3mm 미만, 2.2mm 미만, 2.1mm 미만, 2.0mm 미만, 1.9mm 미만, 1.8mm 미만, 1.7mm 미만, 1.6mm 미만, 1.5mm 미만, 1.4mm 미만, 1.3mm 미만, 1.2mm 미만, 1.1mm 미만, 1.0mm 미만, 0.9mm 미만, 0.8mm 미만, 0.7mm 미만, 0.6mm 미만, 0.5mm 미만, 0.4mm 미만, 0.3mm 미만, 0.2mm 미만, 0.1mm 미만, 0.09mm 미만, 0.08mm 미만, 0.07mm 미만, 0.06mm 미만, 0.05mm 미만, 0.04mm 미만, 0.03mm 미만, 0.02mm 미만, 0.01mm 미만,



0.009mm 미만, 0.008mm 미만, 0.007mm 미만, 0.006mm 미만, 0.005mm 미만, 0.004mm 미만, 0.003mm 미만, 0.002mm 미만, 0.001mm 미만 이내의 지주막하 공간에 있음을 나타낸다.

- [0312] 용어 "경색"은 본원에서 사용된 바와 같이 색전, 혈전, 기계적 요인, 또는 거시적 괴사 영역을 생성하는 압력으로 인한 동맥 또는 정맥 혈액 공급의 갑작스러운 부족을 나타낸다. 용어 "뇌 경색"은 본원에서 사용된 바와 같이 뇌의 대뇌 영역에 대한 순환 및/또는 산소 전달의 일시적 또는 영구적 손실에 이어지는 뇌 조직의 손실을 나타낸다. 용어 "경색"은 본원에서 사용된 바와 같이 동맥 또는 정맥 혈액 공급의 갑작스러운 부족으로 생성되는 괴사 영역을 나타낸다.
- [0313] 용어 "염증"은 본원에서 사용된 바와 같이 혈관화된 조직이 부상에 반응하는 생리적 절차를 나타낸다. 예를 들면, 본원에 참고로 도입된 [FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY, 4<sup>th</sup> Ed., William E. Paul, ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia (1999) at 1051-1053]을 참고하라. 염증성 절차 동안, 해독 및 치유에 관여된 세포는 염증성 매개체에 의해 손상 부위로 가동화된다. 염증은 종종 염증 부위에서 백혈구, 특히 중성구(다형핵 세포)의 강력한 침윤을 특징으로 한다. 이들 세포는 혈관벽 또는 손상되지 않은 조직에서 독성 물질을 방출하여 조직 손상을 촉진한다. 전통적으로, 염증은 급성 및 만성 반응으로 구분되었다.
- [0314] 용어 "주사"는 본원에서 사용된 바와 같이 힘에 의한 체내 피하 조직, 또는 근육 조직, 정맥, 동맥, 또는 기타 관 또는 공동 내로의 도입을 나타낸다.
- [0315] 용어 "부상"은 본원에서 사용된 바와 같이 외부 제제 또는 힘에 의해 야기되는 신체의 구조 또는 기능에 대한 손상 또는 위해를 나타내며, 이는 물리적이거나 화학적일 수 있다.
- [0316] 용어 "중단" 및 그것의 다양한 문법적 형태는 본원에서 사용된 바와 같이 화학적, 기계적, 및/또는 물리적 효과에 의해 유도된 혈관의 팽창 또는 수축에 의해 야기된 혈관을 통한 혈류 지속성의 변경을 나타낸다.
- [0317] 용어 "낭내 투여", "낭내 부위", 및 "낭내 투여 부위"는 상호교환적으로 사용되어 물질, 예를 들면 약물 제형의 뇌의 지주막하 수조 내로의 투여를 나타낸다.
- [0318] 용어 "뇌실내 투여", "뇌실내 부위" 및 "뇌실내 투여 부위"는 상호교환적으로 사용되어 물질, 예를 들면 약물 제형의 뇌실내로의 투여를 나타낸다.
- [0319] 용어 "척추강내 투여", "척추강내 부위", 또는 "척추강내 투여 부위"는 상호교환적으로 사용되어 물질, 예를 들면 약물 제형의 척수 지주막하 공간 내로의 투여를 나타낸다.
- [0320] 용어 "허혈"은 본원에서 사용된 바와 같이 혈관의 비정상적인 협소화(협착증)에 대해 원위의 감소된 관류 압력이 내성 혈관의 자가 조절 팽창에 의해 보상되지 않는 경우 일어나는 혈액 공급 및 산소의 부족을 나타낸다.
- [0321] 용어 "단리된 분자"는 본원에서 사용된 바와 같이 실질적으로 순수하고, 그것의 의도된 용도에 대해 실제적이고 적절한 정도로 자연 또는 생체내 시스템에서 대개 확인되는 기타 물질이 없는 분자를 나타낸다.
- [0322] 용어 "체내", "공백 용적", "절제 포켓", "함몰", "주사 부위", "침착 부위" 또는 "이식 부위" 또는 "전달 부위"는 본원에서 사용된 바와 같이 비제한적으로 신체의 모든 조직을 포함하려는 것이며, 이들의 비제한적 예로서 질환 또는 병리에 대한 임상 평가, 치료 또는 생리적 반응 작용에 의해 형성된 주사, 수술 절개, 종양 또는 조직 제거, 조직 손상, 농양 형성, 또는 임의의 다른 유사한 공동, 공간, 또는 포켓으로부터 내부에 형성된 공간을 나타낼 수 있다.
- [0323] 용어 "친유성제"는 본원에서 사용된 바와 같이 지질을 용해하거나, 용해되거나, 흡수할 수 있는 제제를 나타낸다.
- [0324] 어구 "국지화된 투여"는 본원에서 사용된 바와 같이 체내 특정한 위치에서의 치료제의 투여를 나타낸다.
- [0325] 어구 "국지화된 약리학적 효과"는 본원에서 사용된 바와 같이 특정 위치에 제한된, 즉 특정 위치, 장소, 영역 또는 부위 부근의 약리학적 효과를 나타낸다. 어구 "주로 국지화된 약리학적 효과"는 본원에서 사용된 바와 같이 적어도 1 내지 3 자릿수만큼 특정 위치에 제한된 약물의 약리학적 효과를 나타내며, 이는 전신 투여에 비해 국지화된 투여에 의해 달성된다.
- [0326] 용어 "장기간" 방출은 본원에서 사용된 바와 같이 적어도 7일, 잠재적으로 최대 약 30 내지 약 60일 동안 치료 수준의 활성 성분 전달을 나타낸다. 용어, 예컨대 "지속성", "지속 방출" 또는 "제어 방출"은 일반적으로, 예를 들면 대상체에 대한 생체활성제의 장기적인 또는 연장 방출 또는 생체이용률을 달성하기 위해 당해기술에서 사



용된 제형, 투여 형태, 디바이스 또는 기타 유형의 기술을 설명하기 위해 이용된다; 이는 일반적인 체순환 또는 대상체로 또는 (비제한적으로) 세포, 조직, 기관, 관절, 영역 등을 포함하는 대상체에서의 국소 작용 부위로 생체활성제의 장기적인 또는 연장 방출 또는 생체이용률을 제공하는 기술을 나타낼 수 있다. 더욱이, 이들 용어는 제형 또는 투여 형태로부터 생체활성제의 방출을 지연하거나 연장시키기 위해 사용된 기술을 나타낼 수도 있고, 대상체에 대한 생체활성제의 생체이용률 또는 약동학 또는 작용 지속시간을 지연하거나 연장시키기 위해 사용된 기술을 나타낼 수도 있고, 또는 제형에 의해 유발된 약동학적 효과를 지연하거나 연장시키기 위해 사용된 기술을 나타낼 수 있다. "지속성 제형", "지속 방출 제형" 또는 "제어 방출 제형"(등)은 대상체로 생체활성제의 지속 방출을 제공하기 위해 사용된 약제학적 제형, 투여 형태, 또는 기타 기술이다.

[0327] 일반적으로, 지속성 또는 지속 방출 제형은 하나의 방식 또는 다른 방식으로 생체적합성 폴리머가 편입되거나 이와 연합되는 생체활성제 또는 생체활성제들(예를 들면, 항체 또는 핵산, 스테로이드, 또는 니모디핀)을 포함한다. 전형적으로 지속성 제형의 제조에 사용되는 폴리머에는 비제한적으로 생분해성 폴리머(예컨대 폴리에스테르 폴리(락타이드), 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드), 폴리(카프로락톤), 폴리(하이드록시부티레이트) 등) 및 비-분해성 폴리머(예컨대 에틸렌비닐 아세테이트(EVA), 실리콘 폴리머 등)가 포함된다. 제제가 폴리머 또는 폴리머 매트릭스를 통해 균질하게 블렌딩될 수도 있고 또는 제제가 폴리머 또는 폴리머 매트릭스를 통해 불균질하게(또는 불연속적으로 또는 이종성으로) 분배될 수도 있다(마이크로캡슐, 나노캡슐, 코팅된 또는 캡슐화된 임플란트 등의 경우에서와 같이 폴리머-풍부 코팅 또는 폴리머 벽 형성 물질에 의해 둘러싸인 생체활성제-로딩 코어의 경우에서와 같이). 투여 형태는 입자, 필름, 섬유, 필라멘트, 시트, 스레드, 원통형 임플란트, 비대칭으로-형상화된 임플란트, 또는 섬유질 메시(예컨대 직포 또는 부직포 물질; 펠트; 거즈, 스펀지 등)의 물리적 형태일 수 있다. 입자 형태인 경우, 제형은 일반적으로 마이크로입자, 나노입자, 마이크로구형체, 나노구형체, 마이크로캡슐 또는 나노캡슐, 및 입자, 그리고 이들의 조합의 형태일 수 있다. 이와 같이, 본 발명의 지속성(또는 지속 방출) 제형에는 당해기술에 기재되거나 사용되거나 실시된 임의의 다양한 유형 또는 디자인이 포함될 수 있다.

[0328] 생체활성제를 함유하는 지속성 제형은 체순환으로 이들 제제를 전달하기 위해 사용될 수도 있고 또는 투여 부위 근처에 위치한 세포, 조직, 기관, 골 등으로의 국소적 또는 부위-특이적인 전달을 달성하기 위해 사용될 수도 있다. 게다가, 제형은 생체활성제의 전신 전달 및/또는 생체활성제의 국소 전달을 달성하기 위해 사용될 수 있다. 제형은 주사로(예를 들면, 바늘, 주사기, 투관침, 캐놀라 등을 통해) 또는 이식에 의해 전달될 수 있다. 전달은 척추강내, 심장내, 뼈내(골수), 정위-유도된 전달, 주입 전달, CNS 전달, 정위 투여된 전달, 정형외과 전달(예를 들면, 관절로, 골 내, 골 결합 내로의 전달 등), 심혈관 전달, 안구 간, 안구 내, 및 안구 주위(초자체 내 및 공막 및 안구 뒤 및 힘줄-하 전달 등 포함) 전달, 및 임의의 여러 기타 부위, 위치, 기관, 조직 등으로의 임의 전달을 포함하는 특정 위치로의 전달(예컨대 국소 전달)에 부가하여 비제한적으로, 정맥내, 동맥내, 근육 내, 복강내, 피하, 진피내, 주입 및 카테터내 전달(등)을 포함하는 의료, 임상, 수술 목적으로 통상적으로 사용된 임의의 다양한 투여 경로를 통해 수행될 수 있다.

[0329] 용어 "최대 내성 용량"은 본원에서 사용된 바와 같이 독성 연구의 맥락에서 허용될 수 없는 독성을 생성하지 않는 약물의 최고 용량을 나타낸다.

[0330] 용어 "수막염"은 본원에서 사용된 바와 같이 뇌 및 척수의 수막 염증을 나타낸다.

[0331] 용어 "마이크로입자 조성물"은 본원에서 사용된 바와 같이 마이크로입자 제형 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 나타내며, 여기서 마이크로입자 제형은 치료제 및 복수의 마이크로입자를 포함한다.

[0332] 용어 "미세혈전색전"(또는 복수의 "미세혈전색전들")은 본원에서 사용된 바와 같이 혈관 폐색 또는 폐쇄를 야기하는 작은 혈액 응괴의 단편을 나타낸다.

[0333] 용어 "조정한다"는 본원에서 사용된 바와 같이 특정 척도 또는 비율에 대해 조절하거나 변경하거나 개조하거나 또는 보정하는 것을 의미한다.

[0334] 용어 "근육 이완제"는 본원에서 사용된 바와 같이 근긴장성을 감소시키거나 골격 근육 마비를 일으키는 체제를 나타낸다.

[0335] 용어 "심근경색증"은 거시적 괴사 영역을 생성하는 색전, 혈전, 기계적 요인 또는 압력으로 인한 심장으로의 동맥 또는 정맥 혈액 공급의 갑작스러운 부족을 나타낸다.

[0336] 용어 "지연된 합병증의 개시"는 본원에서 사용된 바와 같이 지연된 합병증과 연관된 증상의 개시 또는 시작을

나타낸다.

- [0337] 용어 "비경구"는 본원에서 사용된 바와 같이, 예를 들면 피하로(즉, 피부 아래로의 주사), 근육내로(즉, 근육내로의 주사); 정맥내로(즉, 정맥내로의 주사), 척추강내로(즉, 척추의 지주막하 공간 내로의 주사), 낭내로, 뇌실내로를 포함하는 위장관 외부 주사에 의한(즉, 주사에 의한 투여) 또는 주입 기술에 의한 체내 도입을 나타낸다. 비경구로 투여된 조성물은 바늘, 예를 들면 수술 바늘을 이용하여 전달된다. 용어 "수술 바늘"은 본원에서 사용된 바와 같이 선택된 해부 구조 내로 유체(즉 흐를 수 있는) 조성물의 전달을 위해 채택된 임의의 바늘을 나타낸다. 주사가 가능 제제, 예컨대 멸균된 주사가 가능 수성 또는 지질성 서스펜션은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 이용하여 공지된 당해기술에 따라 제형화될 수 있다.
- [0338] 용어 "부전마비"는 본원에서 사용된 바와 같이 부분 또는 불완전한 마비를 나타낸다.
- [0339] 용어 "입자"는 본원에서 사용된 바와 같이, 본원에 기재된 바와 같이 전체적으로 또는 부분적으로 적어도 하나의 치료제를 함유할 수 있는 극도로 작은 구성요소, 예를 들면, 페모입자( $10^{-15}$  m), 피코입자( $10^{-12}$ ), 나노입자( $10^{-9}$  m), 마이크로입자( $10^{-6}$  m), 밀리입자( $10^{-3}$  m)를 나타낸다. 입자는 코팅에 의해 둘러싸인 코어에 치료제(들)를 함유할 수 있다. 치료제(들)는 또한 입자를 통해 분산될 수 있다. 치료제(들)는 또한 입자 내로 흡착될 수 있다. 입자는 0차 방출, 1차 방출, 2차 방출, 지연 방출, 지속 방출, 즉시 방출 등 그리고 임의의 이들의 조합을 포함하는 임의의 차수의 방출 역학의 것일 수 있다. 입자에는 치료제(들)에 부가하여, 비제한적으로 침식가능, 침식불가능, 생분해성, 또는 비-생분해성 물질 또는 이들의 조합을 포함하는 조제 및 의약 분야에서 일상적으로 사용되는 임의의 물질이 포함될 수 있다. 입자는 용액 또는 반고체 상태로 전압 개폐 칼슘 채널 길항제를 함유하는 마이크로캡슐일 수 있다. 입자는 사실상 임의의 형상의 것일 수 있다.
- [0340] 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 본원에서 사용된 바와 같이 인간 또는 기타 척추동물에 대한 투여에 적합한 1 이상의 양립가능한 고체 또는 액체 충전제, 희석제 또는 캡슐화 물질을 나타낸다. 약제학적 조성물의 성분은 또한 실질적으로 원하는 약제학적 효율을 손상시킬 상호작용이 없도록 하는 방식으로 혼합될 수 있다.
- [0341] 본원에서 사용된 용어 "약제학적 조성물"은 표적 상태 또는 질환을 방지하거나, 세기를 줄이거나, 치유하거나 또는 달리 치료하기 위해 이용되는 조성물을 나타낸다.
- [0342] 용어 "약리학적 효과"는 본원에서 사용된 바와 같이 활성제에 대한 노출 결과 또는 영향을 나타낸다.
- [0343] 용어 "양성 말단 날숨압" 또는 "PEEP"은 본원에서 사용된 바와 같이 날숨 말기에 경폐 압력의 상승을 나타낸다.
- [0344] 용어 "예측"은 본원에서 사용된 바와 같이 의료 지식에 기반한 질환 또는 장애의 기대되는 미래의 원인 및 결과를 나타낸다.
- [0345] 용어 "양성자 펌프 억제제"는 본원에서 사용된 바와 같이 산 관련 증상의 완화로 이어지는 위산 분비를 억제하는 화합물을 나타낸다(McDonagh, E.M. et al., "From pharmacogenomic knowledge acquisition to clinical applications: the PharmGKB as a clinical pharmacogenomic biomarker resource," Biomarkers in Medicine (2011) Dec; 5(6):795-806).
- [0346] 용어 "박동성 방출"은 본원에서 사용된 바와 같이 약물 분출이 1 이상의 예정된 시간 간격으로 방출되는 임의의 약물-함유 제형을 나타낸다.
- [0347] 용어 "방출" 및 그것의 다양한 문법적 형태는 하기 절차의 조합에 의한 활성 약물 성분의 용해 및 용해되거나 가용화된 종의 확산을 나타낸다: (1) 매트릭스의 수화, (2) 용액의 매트릭스 내로의 확산; (3) 약물의 용해; 및 (4) 매트릭스 밖으로의 용해된 약물의 확산.
- [0348] 용어 "감소한다" 또는 "감소하는"은 본원에서 사용된 바와 같이 장애가 발생할 위험이 있는 개인에서 장애의 정도, 세기, 범위, 크기, 양, 밀도, 수 또는 발생의 축소, 감소, 감쇠, 제한 또는 약화를 나타낸다.
- [0349] 용어 "심각한 이상 반응"은 본원에서 사용된 바와 같이 하나 이상의 하기 환자 결과를 갖거나, 합리적인 의료 판단에 기반하여 하기 환자 결과 중 하나를 방지하기 위한 의료 또는 수술 개입이 필요한 이상 반응을 나타낸다: 사망, 생명 위협 경험, 환자 입원, 기존 입원의 연장, 지속적인 또는 상당한 장애 또는 무능; 선천성 기형 또는 선천적 결함. 용어 "생명 위협 경험"은 사례 시 대상체/환자에 사망 위험이 있는 사례를 나타낸다. 더 중증인 경우, 가설적으로 사망을 야기할 수 있는 사례를 나타내지 않는다. 즉시 사망에 이르거나 생명을 위협하지 않거나 입원을 필요로 하지 않을 수 있는 중요한 의료 사례는 적절한 의료 판단에 기반하여 이것이 환자를 위험하게 할 수 있고 상기 정의에 열거된 결과 중 하나를 방지하기 위해 의료 또는 수술 개입이 필요할 수

있는 경우 심각한 이상 반응으로 간주될 수 있다. 용어 "환자 입원"은 본원에서 사용된 바와 같이 이상 반응으로 인한 병원 유닛 및/또는 응급실에서의 밤샘 체류를 나타낸다. 용어 "기존 입원의 연장"은 본원에서 사용된 바와 같이 최초 환자 입원에 부가하여 이상 반응으로 인한 병원 유닛 및/또는 응급실에서의 적어도 하루의 밤샘 체류를 나타낸다. 상기 주어진 심각성 정의를 충족하지 않고 입원을 야기하지 않는 사례에 대한 응급 또는 외래 환자 기준 치료는 심각한 이상 반응으로 간주되지 않고 이상 반응으로만 보고된다. 하기 입원 이유는 이상 반응 또는 심각한 이상 반응으로 간주되지 않는다: 미용 성형 수술, 사회적 및/또는 편의적 이유를 위한 입원; 악화되지 않은 기존의 질환 또는 의학적 상태의 표준 모니터링, 예를 들면 안정형 협심증 환자에서의 관상동맥 혈관 조영술을 위한 입원; 악화되지 않은 기존의 질환 또는 의학적 상태의 선택적 치료.

[0350] 용어 "스타틴"은 본원에서 사용된 바와 같이 효소 3-하이드록시-3-메틸글루타릴-조효소(HMG-CoA) 환원효소를 저해하는 콜레스테롤-저하제를 나타낸다.

[0351] 용어 "아급성 염증"은 본원에서 사용된 바와 같이 중성구, 림프구, 때로는 대식세포 및/또는 형질 세포의 혼합물을 특징으로 하는 초기 염증 절차에 이어져서 전형적으로 보이는 조직 반응을 나타낸다.

[0352] 용어 "지주막하 출혈" 또는 "SAH"는 혈액이 거미막 아래에 수집되는 상태를 나타내기 위해 본원에서 사용된다. 지주막하 공간으로 불리는 상기 영역은 보통 뇌척수액을 함유한다. 지주막하 공간 내의 혈액 축적은 뇌졸중, 발작, 및 다른 합병증으로 이어질 수 있다. 추가로, SAH는 뇌에서 영구적 뇌 손상 및 여러 유해한 생화학적 사례를 야기할 수 있다. SAH의 원인에는 뇌 동맥류, 혈관 기형, 트라우마로부터의 출혈 및 일차 뇌내 출혈로부터 지주막하 공간 내로의 연장이 포함된다. SAH 증상에는, 예를 들면 갑작스러운 중증 두통, 메스꺼움 및/또는 구토, 수막성 자극 증상(예를 들면, 경부 경직, 하부 요통, 양측성 다리 통증), 광선 공포증 및 시각적 변화, 및/또는 의식 상실이 포함된다. SAH는 종종 두부 부상 또는 동맥류로 공지된 혈관 결함에 대해 2차적이다. 일부 예에서, SAH는 결국 허혈성 뇌졸중 또는 DCI로 이어질 수 있는 혈관조영 혈관경련을 유도할 수 있다. SAH의 공통의 표시는 CSF 중 혈액의 존재이다. SAH를 갖는 대상체는 여러 증상에 의해 확인될 수 있다. 예를 들면, SAH를 갖는 대상체는 지주막하 공간에서 혈액을 제시할 것이다. SAH를 갖는 대상체는 또한 평균 동맥압에 근사하는 두개내 압력에 의해, 뇌 관류 압력의 강하에 의해, 또는 갑작스러운 일시적 의식 상실에 의해(때때로 고통스러운 두통이 선행됨) 확인될 수 있다. 약 절반 사례에서, 대상체는 물리적 운동에 연관될 수 있는 중증 두통을 나타낸다. SAH와 연관된 기타 증상에는 메스꺼움, 구토, 기억 상실, 일시적 또는 지속적 의식 상실, 반신부전마비 및 언어 상실증이 포함된다. SAH를 갖는 대상체는 또한 이들의 CSF 중 크레아틴 키나아제-BB 동종효소 활성의 존재에 의해 확인될 수 있다. 상기 효소는 뇌에서 농축되지만 보통 CSF에는 존재하지 않는다. 따라서, CSF 중 그것의 존재는 뇌로부터 지주막하 공간 내로의 "누출"을 시사한다. CSF 중 크레아틴-키나아제 BB 동종효소 활성의 검정은 본원에 참고로 편입된 Coplin 등에 의해 기재되어 있다(Coplin et al 1999 Arch Neurol 56, 1348-1352). 추가로, 척수 천자 또는 요추 천자는 SAH를 강력히 시사하는 CSF 중 혈액 존재 여부를 나타내기 위해 사용될 수 있다. 두개 CT 스캔 또는 MRI도 지주막하 영역에서 혈액을 확인하기 위해 사용될 수 있다. 혈관조영술도 출혈이 발생했는지 여부뿐만 아니라 출혈의 위치를 결정하기 위해 사용될 수 있다. SAH는 통상적으로 두개내 소낭 동맥류의 파열로 또는 뇌내 동정맥 시스템 기형으로 생긴다. 따라서, SAH를 가질 위험이 있는 대상체에는 소낭 동맥류를 갖는 대상체뿐만 아니라 동정맥 시스템 기형을 갖는 대상체가 포함된다. 소낭 동맥류의 일반적 부위는 전측 교통 동맥, 후측 교통 동맥, 중뇌동맥, 내부 목동맥, 뇌바닥 동맥 상부 및 뇌바닥 동맥과 상소뇌 또는 전측 하소뇌 동맥의 접합부이다. 소낭 동맥류가 있는 대상체는 일상적인 의료 이미징화 기술, 예컨대 CT 및 MRI를 통해 확인될 수 있다. 소낭 또는 뇌 동맥류는 버섯-유사 또는 베리-유사 형상(때때로 "경부 원개" 형상으로 불림)을 형성한다. SAH가 동맥류에 의해 야기되는 경우, "동맥류 SAH"(aSAH)로 불린다.

[0353] 용어 "대상체" 또는 "개인" 또는 "환자"는 상호교환적으로 사용되어 인간을 포함하는 포유동물 기원 동물 종의 구성원을 나타낸다.

[0354] 어구 "뇌 혈관경련을 갖는 대상체"는 본원에서 사용된 바와 같이 뇌 혈관경련 증상을 갖거나 이로 진단되고 및/또는 혈관조영 혈관경련의 진단 마커를 나타내는 대상을 나타낸다. "뇌 혈관경련의 위험이 있는 대상체"는 뇌 혈관경련의 발생에 대해 1 이상 소인성 인자를 갖는 대상이다. 소인성 인자에는 비제한적으로 SAH의 존재가 포함된다. 최근 SAH를 경험한 대상체는 최근 SAH를 갖지 않은 대상체에 비해 뇌 혈관경련 발생 위험이 유의미하게 더 높다. MR 혈관조영술, CT 혈관조영술 및 카테터 혈관조영술은 뇌 혈관경련을 진단하기 위해 사용될 수 있다. 혈관조영술은 혈류 및/또는 동맥을 보기 위해 조영제가 혈류 내로 도입되는 기술이다. 조영제는 혈류 및/또는 동맥이 때때로 카테터 혈관조영술을 위한 정규 MR 스캔, CT 스캔 또는 방사선 필름에서 약하게만 나타나기 때문에 필요하다. 적절한 조영제는 사용되는 이미징화 기술에 따라 변할 것이다. 예를 들면, 가돌리늄은 MR 스캔에서 사용되는 조영제로서 통상적으로 사용된다. 기타 MR에 적절한 조영제는 당해기술에 공지되어 있다. 진단 마

커에는 비제한적으로 CSF 중 혈액의 존재, 최근 SAH 이력 및/또는 SAH 또는 TBI 후 1 내지 14일에 카테터, 전산화 단층촬영 또는 자기 공명 혈관조영 상에서 관측된 뇌 동맥 내강 직경의 감소가 포함된다. CSF 중 혈액의 존재는 CT 스캔을 이용해서 검출될 수 있다. 그러나 혈액의 양이 CT에 의해 검출되기에는 너무 적은 일부 예에서는 요추 천자가 담보된다.

[0355] 어구 "지연된 뇌 허혈을 갖는 대상체" 또는 "DCI"는 본원에서 사용된 바와 같이 DCI와 연관된 진단 마커를 나타내는 대상체를 나타낸다. 진단 마커에는 비제한적으로 CSF 중 혈액의 존재 및/또는 최근 SAH 이력 및/또는 신경적 악화가 비제한적으로 발작, 수두증, 증가된 두개내 압력, 감염, 두개내 출혈 또는 기타 전신성 요인을 포함하는 진단될 수 있는 또 다른 원인에 기인하지 않는 경우 SAH 후 1 내지 14일에 신경적 악화의 발생이 포함된다. DCI-연관된 증상에는 비제한적으로 신체 한쪽의 마비, 단어를 발성하거나 구어 또는 문어를 이해하는데 대한 무능 및 공간 분석을 필요로 하는 업무를 수행하는데 대한 무능이 포함된다. 그와 같은 증상은 수 일에 걸쳐 발생할 수도 있고, 이들의 출현이 변동될 수도 있고, 또는 갑작스럽게 나타날 수도 있다.

[0356] 어구 "미세혈전색전을 갖는 대상체"는 본원에서 사용된 바와 같이 미세혈전색전에 연관된 진단 마커를 나타내는 대상체를 나타낸다. 그와 같은 진단 마커에는 비제한적으로 CSF 중 혈액의 존재 및/또는 최근 SAH 이력 및/또는 신경적 악화가 비제한적으로 발작, 수두증, 증가된 두개내 압력, 감염, 두개내 출혈 또는 기타 전신성 요인, 및 큰 용량 뇌 동맥의 경두개 도플러 초음파 상에서 검출되는 색전성 신호를 포함하는 진단될 수 있는 또 다른 원인에 기인하지 않는 경우 SAH 후 1 내지 14일에 신경적 악화의 발생이 포함된다. 미세혈전색전-연관 증상에는 비제한적으로 신체 한쪽의 마비, 단어를 발성하거나 구어 또는 문어를 이해하는데 대한 무능 및 공간 분석을 필요로 하는 업무를 수행하는데 대한 무능이 포함된다. 그와 같은 증상은 수 일에 걸쳐 발생할 수도 있고, 이들의 출현이 변동될 수도 있고, 또는 갑작스럽게 나타날 수도 있다.

[0357] 어구 "피질 확산 허혈을 갖는 대상체"는 본원에서 사용된 바와 같이 피질 확산 허혈과 연관된 진단 마커를 나타내는 대상체를 나타낸다. 그와 같은 진단 마커에는 비제한적으로 CSF 중 혈액의 존재 및/또는 최근 SAH 이력 및/또는 신경적 악화가 비제한적으로 발작, 수두증, 증가된 두개내 압력, 감염, 두개내 출혈 또는 기타 전신성 요인, 및 피질뇌파검사에 의해 검출된 혈관수축을 갖는 탈분극 진행과의 검출을 포함하는 진단될 수 있는 또 다른 원인에 기인하지 않는 경우, SAH 후 1 내지 14일에 신경적 악화의 발생이 포함된다. 피질 확산 허혈-연관 증상에는 비제한적으로 신체 한쪽의 마비, 단어를 발성하거나 구어 또는 문어를 이해하는데 대한 무능 및 공간 분석을 필요로 하는 업무를 수행하는데 대한 무능이 포함된다. 그와 같은 증상은 수 일에 걸쳐 발생할 수도 있고, 이들의 출현이 변동될 수도 있고, 또는 갑작스럽게 나타날 수도 있다.

[0358] 용어 "DCI, 미세혈전색전, 피질 확산 허혈, 또는 혈관조영 혈관경련의 위험이 있는 대상체"는 본원에서 사용된 바와 같이 이들 상태의 발생에 대해 1 이상의 소인성 인자를 갖는 대상체를 나타낸다. 소인성 인자에는 비제한적으로 SAH의 존재가 포함된다. 최근 SAH를 경험한 대상체는 최근 SAH를 갖지 않은 대상체에 비해 혈관조영 혈관경련 및 DCI의 발생 위험이 유의미하게 더 높다. MR 혈관조영술, CT 혈관조영술 및 카테터 혈관조영술이 DCI, 미세혈전색전, 피질 확산 허혈 또는 혈관조영 혈관경련의 적어도 하나를 진단하기 위해 사용될 수 있다. 혈관조영술은 혈류 및/또는 동맥을 보기 위해 조영제가 혈류 내로 도입되는 기술이다. 조영제는 혈류 및/또는 동맥이 때때로 카테터 혈관조영술을 위한 정규 MR 스캔, CT 스캔 또는 방사선 필름에서 약하게만 분명하기 때문에 필요하다. 적절한 조영제는 사용된 이미지화 기술에 따라 변할 것이다. 예를 들면, 가돌리늄은 MR 스캔에서 사용되는 조영제로서 통상적으로 사용된다. 기타 MR의 적절한 조영제는 당해기술에 공지되어 있다.

[0359] 용어 "전달에 적합한"은 본원에서 사용된 바와 같이 지주막하 공간에만 적당하거나, 이를 위해 적절하거나, 이를 위해 설계되거나, 방출에 적절한 것을 나타낸다.

[0360] 용어 "실질적으로 순수한"은 본원에서 사용된 바와 같이 생체 시스템에서 또는 합성 동안 연관될 수 있는 물질로부터 실질적으로 분리된 치료제 상태를 나타낸다. 일부 구현예에 따르면, 실질적으로 순수한 치료제는 적어도 70% 순수, 적어도 75% 순수, 적어도 80% 순수, 적어도 85% 순수, 적어도 90% 순수, 적어도 95% 순수, 적어도 96% 순수, 적어도 97% 순수, 적어도 98% 순수, 또는 적어도 99% 순수하다.

[0361] 용어 "지속 방출"(또한 "연장 방출"로 불림)은 본원에서 그것의 종래 의미로 사용되어 장시간에 걸친 약물의 점차적 방출을 제공하고, 필연적인 것은 아니지만 바람직하게는 연장된 기간에 걸쳐 실질적으로 일정한 혈액 약물 수준을 야기하는 약물 제형을 나타낸다. 대안적으로, 비경구로 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클 중 약물을 용해시키거나 현탁하여 달성된다. 지속 방출 생분해성 폴리머의 비제한적인 예에는 폴리에스테르, 폴리에스테르 폴리에틸렌 글리콜 공중합체, 폴리아미노-유도된 생고분자, 폴리무수물, 폴리오르토에스테르, 폴리포스파젠, 수크로오스 아세테이트 이소부티레이트(SAIB), 광중합성 생고분자, 단백질 폴리머, 콜라겐, 다당류,



키토산, 및 알기네이트가 포함된다.

- [0362] 용어 "증후군"은 본원에서 사용된 바와 같이 일부 질환 또는 상태를 시사하는 증상 패턴을 나타낸다.
- [0363] 용어 "상승작용 효과"는 본원에서 사용된 바와 같이 두 화학물질의 조합된 효과를 나타내며, 이는 단독으로 주어진 각 제제의 효과의 합보다 크다.
- [0364] 어구 "전신 투여"는 본원에서 사용된 바와 같이 전신 상에 약리학적 효과를 갖는 치료제의 투여를 나타낸다. 전신 투여에는 위장관을 통한 장 투여(예를 들면 경구) 및 위장관 외부 비경구 투여(예를 들면 정맥내, 근육내 등)가 포함된다.
- [0365] 용어 하나 이상의 치료제의 "치료량", "치료 유효량" 또는 "유효량"은 치료의 의도된 이점을 제공하기 충분한 양이다. 본원에 제공된 교시와 조합되어, 다양한 활성 화합물 중에서 선택하고 인자, 예컨대 효력, 상대 생체이용률, 환자 체중, 이상 부작용의 중증도 및 바람직한 투여 방식을 청량함으로써 실질적인 독성을 유도하지 않지만 특정 대상체를 치료하기 효과적인 예방적 또는 치료적 처치 방식이 계획될 수 있다. 이용될 수 있는 치료제의 치료 유효량은 일반적으로 0.1mg/체중kg 및 약 50mg/체중kg 범위이다. 임의의 특정 적용을 위한 치료 유효량은 치료받는 질환 또는 상태, 투여되는 특정 치료제, 대상체의 크기, 또는 질환 또는 상태의 중증도와 같은 인자에 따라 변할 수 있다. 당해분야의 숙련가는 과도한 실험과정을 필요로 하지 않고 특정 억제제 및/또는 기타 치료제의 유효량을 실험적으로 결정할 수 있다. 일반적으로 최대 용량, 즉 일부 의료 판단에 따라 최고 안전한 용량이 사용되는 것이 바람직하다. 그러나 용량 수준은 부상 유형, 연령, 체중, 성별, 환자의 의학적 상태, 상태의 중증도, 투여 경로 및 이용된 특정 치료제를 포함하는 다양한 인자에 근거한다. 따라서 투여 방식은 널리 변할 수 있지만 일상적으로 표준 방법을 이용하여 외과의사에 의해 결정될 수 있다. "용량" 및 "용량"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0366] 용어 "치료제"는 본원에서 사용된 바와 같이 치료 효과를 제공하는 약물, 분자, 핵산, 단백질, 조성물 또는 기타 물질을 나타낸다. 용어 "치료제" 및 "활성제"는 상호교환적으로 사용된다. 용어 "제1 치료제"에는 본원에서 사용된 바와 같이 칼슘 채널 길항제, 엔도텔린 길항제, 또는 일시적 수용체 전위(TRP) 단백질 길항제가 포함된다. 용어 "제2 치료제"에는 본원에서 사용된 바와 같이 지혈제, 양성자 펌프 억제제, 히스타민 2형 차단제, 항응고제, 혈관확장제, 스타틴, 항-염증제, 근육 이완제 등이 포함될 수 있다.
- [0367] 용어 "치료적 성분"은 본원에서 사용된 바와 같이 집단 백분율에 있어서 특정한 질환 징후를 제거하거나 감소시키거나 방지하는 치료적으로 효과적인 용량(즉, 투여 용량 및 빈도)을 나타낸다. 통상적으로 사용된 치료적 성분의 예는 집단의 50%에서 특정한 질환 징후에 대해 치료적으로 효과적인 특정한 용량에서의 용량을 나타내는 ED<sub>50</sub>이다.
- [0368] 용어 "치료 효과"는 본원에서 사용된 바와 같이 치료 결과를 나타내며, 그 결과는 바람직하고 유익한 것으로 판단된다. 치료 효과에는 직접적으로 또는 간접적으로, 질환 징후의 정지, 감소, 또는 제거가 포함될 수 있다. 치료 효과에는 또한 직접적으로 또는 간접적으로 질환 징후의 진행 정지, 감소 또는 제거가 포함될 수 있다.
- [0369] 용어 "혈소판감소증"은 본원에서 사용된 바와 같이 혈액 중 순환하는 혈소판의 수가 혈소판의 정상 범위 미만인 상태를 나타낸다.
- [0370] 용어 "국소"는 적용 지점에서 또는 바로 아래에서의 조성물 투여를 나타낸다. 어구 "국소로 적용하는"은 상피 표면을 포함하는 1 이상의 표면(들) 상으로의 적용을 나타낸다. 경피 투여와는 대조적으로, 국소 투여는 일반적으로 전신 효과보다는 국소 효과를 제공한다.
- [0371] 용어 "일시적 수용체 전위(TRP) 단백질 길항제"는 본원에서 사용된 바와 같이 기타 칼슘 채널 길항제와 구조적으로 구별되고 수용체-매개된 칼슘 유입으로 인해 세포에서 세포내 칼슘 증가를 차단하거나 길항하는 단백질을 나타낸다. 일시적 수용체 전위(TRP) 단백질 길항제에는 비제한적으로 SK&F 96365(1-(베타-[3-(4-메톡시-페닐)프로폭시]-4-메톡시페닐)-1H-이미다졸 하이드로클로라이드) 및 LOE 908(RS)-(3,4-디하이드로-6,7-디메톡시이소퀴놀린-1-감마 1)-2-페닐-N,N-디트(dit)2-(2,3,4-트리메톡시페니프에틸)아세트아미드)가 포함된다.
- [0372] 용어 "치료하다" 또는 "치료하는"에는 질환, 상태 또는 장애 진행의 폐지, 실질적 저해, 완화 또는 역전, 상태의 임상적 또는 미적 증상의 실질적 완화, 질환, 상태, 또는 장애의 임상적 또는 미적 증상 출현의 실질적 방지, 및 유해하거나 귀찮은 증상으로부터의 보호가 포함된다. 치료는 추가로 하기 중 하나 이상의 달성을 나타낸다: (a) 장애의 중증도 감소; (b) 치료받는 장애(들)의 특징 증상의 발생 제한; (c) 치료받는 장애(들)의 특징 증상의 악화 제한; (d) 이전에 장애(들)를 가졌던 환자에서 장애(들)의 재발 제한; 및 (e) 장애(들)에 대해



이전에 무증상이었던 환자에서 증상의 재발 제한.

- [0373] 용어 "혈관수축"은 본원에서 사용된 바와 같이 혈관의 근육 벽 수축으로 야기되는 혈관의 협소화를 나타낸다. 혈관이 수축하는 경우, 혈액 흐름이 제한되거나 느려진다. 용어 "혈관수축제", "혈관승압제" 또는 "승압제"는 본원에서 사용된 바와 같이 혈관수축을 야기하는 요인 또는 제제를 나타낸다.
- [0374] 혈관수축과 반대되는 용어 "혈관확장"은 본원에서 사용된 바와 같이 혈관의 확장을 나타낸다. 용어 "혈관확장제"는 본원에서 사용된 바와 같이 혈관확장을 야기하는 요인 또는 제제를 나타낸다. 혈관확장제의 예에는, 예를 들면 칼슘 채널 길항제, 엔도텔린 수용체 길항제, TRP 단백질 길항제 등이 포함된다.
- [0375] 용어 "혈관경련"은 본원에서 사용된 바와 같이 혈류 감소를 야기하는 동맥 벽 내에서 평활근 수축으로 야기되는 뇌동맥의 내부 직경 감소를 나타내지만, 일반적으로 전신 혈관 내성은 증가하지 않는다. 혈관경련은 줄어든 뇌 혈류 및 증가된 뇌 혈관 내성을 야기한다. 이론에 의해 제한되지 않고, 일반적으로 혈관경련은 혈관에 대한 국소 부상, 예컨대 외상성 두부 외상, 동맥류 SAH 및 SAH의 다른 원인으로 생기는 부상에 의해 야기되는 것으로 여겨진다. 뇌 혈관경련은 또한 CSF 중 혈액의 존재에 의해 유발될 수 있는 자연 발생 혈관수축이며, 동맥류 파열 후 또는 외상성 두부 부상에 이어 공통으로 발생한다. 뇌 혈관경련은 궁극적으로 방해된 혈액 공급으로 인해 뇌 허혈 및 경색 형태의 뇌 세포 손상으로 이어질 수 있다. 용어 "뇌 혈관경련"은 본원에서 사용된 바와 같이, 종종 이환 혈관의 원위 영역에서 줄어든 관류와 연관된 SAH 후 뇌 기부에서의 큰 용량 동맥 협소화의 지연된 발생을 추가로 나타낸다. 뇌 혈관경련은 동맥류 파열 후 임의 시점에 일어날 수 있지만, 가장 통상적으로는 출혈 후 7일째에 피크를 이루며 종종 혈액이 신체에 의해 흡수된 경우 14일 내에 해소된다. 혈관조영 혈관경련은 SAH의 결과이며, 또한 지주막하 공간 내 혈액이 침적되는 임의 상태 후 일어날 수 있다. 더 구체적으로, 용어 "혈관조영 뇌 혈관경련"은 지주막하 공간 내로의 출혈 후 뇌 기부(즉, 뇌 동맥)에서의 큰 용량 동맥의 협소화를 나타내며, 원위 뇌 영역의 감소된 관류로 이어진다.
- [0376] 용어 "뇌실염"은 본원에서 사용된 바와 같이 뇌실의 염증을 나타낸다.
- [0377] 용어 "뇌실두개 비"는 본원에서 사용된 바와 같이 뇌실의 평균 크기의 비를 나타내며, 여기서 뇌실 폭은 몬뢰 소공 수준에서 측정되고, 동일한 수준에서 두개골의 폭과 비교된다.
- [0378] 용어 "점도"는 본원에서 사용된 바와 같이 유체가 흐르도록 유도하는 경향이 있는 힘에 저항하는 유체 특성을 나타낸다. 점도는 흐르는데 대한 유체 내성의 척도이다. 유체 층이 서로 미끄러지려는 경우 발휘되는 분자간 마찰에 의해 내성이 야기된다. 점도는 두 유형: 역학(또는 절대) 점도 및 동점도일 수 있다. 절대 점도 또는 절대 점도의 계수는 내부 내성의 척도이다. 역학(또는 절대) 점도는 유체에 의해 단위 거리 떨어져 유지되는 경우 단위 속도에서 서로에 대해 하나의 수평면을 이동시키기 위해 필요한 단위 면적 당 접선력이다. 역학 점도는 보통 푸아즈( $P$ ) 또는 센티푸아즈( $cP$ )로 표시되며, 여기서  $1\text{푸아즈} = 1\text{g}/\text{cm}^2$ , 및  $1cP = 0.01P$ 이다. 동점도는 절대 또는 역학 점도 대 밀도의 비이다. 동점도는 보통 스톡( $St$ ) 또는 센티스톡( $cSt$ )으로 표시되며, 여기서  $1\text{St} = 10^{-4}\text{m}^2/\text{s}$ 이고  $1\text{cSt} = 0.01St$ 이다.
- [0379] **해부학적 용어**
- [0380] 전형적으로 머리 및 입을 가진 하나의 말단 및 종종 항문과 꼬리를 갖는 반대 말단을 갖는 동물에 대해 언급하는 경우, 머리 말단은 두개 말단으로 불리는 반면, 꼬리 말단은 꼬리쪽 말단으로 불린다. 머리 자체 내에서, 부리쪽은 코 말단쪽 방향을 나타내며, 꼬리쪽은 꼬리 방향을 나타내기 위해 사용된다. 보통 중력 당김에서 멀리 상향 배향되는 동물 신체 표면 또는 측면이 등쪽이다; 반대편, 전형적으로 전체 다리로 걷거나 헤엄치거나 나는 경우 땅에 가장 가까운 쪽이 배쪽이다. 팔다리 또는 기타 수족 상에서, 본체에 더 가까운 지점이 "근위"이다; 더 먼 쪽이 "원위"이다. 동물 해부학에서는 3 기본 참조면이 사용된다. "시상" 면은 신체를 좌측부 및 우측부로 나눈다. "정중시상"면은 정중선에 있다, 즉 정중선 구조, 예컨대 척추를 통해 통과할 것이며, 모든 다른 시상면이 이에 평행하다. "관상"면은 신체를 등쪽부 및 배쪽부로 나눈다. "횡"면은 신체를 두개부 및 꼬리부로 나눈다. 인간에 대해 언급되는 경우, 신체 및 그것의 일부는 항상 신체가 위로 서있다는 가정을 이용해서 설명된다. 머리 말단에 더 가까운 신체부는 "상부"(동물에서 두개에 상응함)인 반면 반대쪽으로 먼 것은 "하부"(동물에서 꼬리쪽에 상응함)를 나타낸다. 신체 전면 근처의 물체는 "전측"(동물의 배쪽에 상응함)을 나타내는 반면; 신체 뒤쪽에 가까운 것들은 "후측"(동물에서 등쪽에 상응함)을 나타낸다. 횡, 측, 또는 수평면은 땅에 평행한 X-Y면이며, 이는 상부/머리를 하부/다리와 분리한다. 전면 또는 관상 면은 땅에 수직인 Y-Z면이며, 이는 전측을 후측과 분리한다. 시상면은 땅 및 관상면에 수직인 X-Z면이며, 이는 좌측을 우측과 분리한다. 정중시상

면은 정확히 신체 중간에 있는 특정 시상면이다.

- [0381] 정중선 근처 구조는 내측으로 불리며, 동물의 옆구리 근처의 구조는 측면으로 불린다. 따라서, 내측 구조는 정중시상면에 더 가깝고, 측면 구조는 정중시상면에서 더 멀다. 신체 정중선에서의 구조는 중앙이다. 예를 들면, 인간 대상체의 코 끝은 중앙선에 있다.
- [0382] 동측은 동일한 쪽 상에 있음을 의미하며, 반대측은 다른 쪽 상에 있음을 의미하고, 양측성은 양쪽 상에 있음을 의미한다. 신체 중심에 가까운 구조는 근위 또는 중심인 반면, 더 먼 것은 원위 또는 말초이다. 예를 들면, 손은 팔의 원위 말단에 있는 반면 어깨는 근위 말단에 있다.
- [0383] **I. 치료 방법**
- [0384] 일 측면에 따라, 본 발명은 인간 대상체에서 뇌 부상으로 인한 중단 위험이 있는 적어도 하나의 뇌동맥을 치료하는 방법에 있어서:
- [0385] a) 하기를 포함하는 유동성 지속 방출 미립자 조성물을 제공하는 단계:
- [0386] (i) 균일한 크기 분포의 복수의 입자, 및 치료량의 적어도 하나의 제1 치료제를 포함하는 미립 제형으로, 여기서 상기 제1 치료제는 각 입자를 통해 분산되고 입자 상에 또는 코팅에 의해 둘러싸인 코어 내에 흡착됨; 및
- [0387] (ii) 약제학적 담체; 및
- [0388] b) 원치않는 부작용을 유도하는 양의 제1 치료제가 체순환에 들어가지 않고, 뇌 부상으로 인한 중단 위험이 있는 지주막하 공간의 적어도 하나의 동맥과 접촉하기 위해 주사 장치를 통해 국소로 유동성 지속 방출 미립자 조성물을 투여하는 단계를 포함하며,
- [0389] 여기서 뇌동맥의 중단은 뇌 손상의 적어도 하나의 지연된 합병증과 연관되는 방법을 제공한다.
- [0390] 일 구현예에 따르면, 미립자 제형은 마이크로입자를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 미립자 제형은 나노입자를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 미립자 제형은 밀리입자, 펠도입자, 또는 피코입자를 포함한다.
- [0391] 일부 구현예에 따르면, 지연된 합병증은 혈관조영 혈관경련, 미세혈전색전, 피질 확산 허혈, 지연된 뇌 허혈(DCI), 또는 이들의 조합이다. 일 구현예에 따르면, 지연된 합병증은 혈관조영 혈관경련이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 지연된 합병증은 복수의 미세혈전색전이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 지연된 합병증은 피질 확산 허혈이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 지연된 합병증은 지연된 뇌 허혈(DCI)이다.
- [0392] 일부 구현예에 따르면, 뇌 손상은 기저를 이루는 상태의 결과이다. 예시적인 기저를 이루는 상태에는 비제한적으로 동맥류, 갑작스러운 외상성 두부 외상, 지주막하 출혈(SAH), 또는 이들의 조합이 포함된다. 일 구현예에 따르면, 기저를 이루는 상태는 동맥류이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 기저를 이루는 상태는 외상성 두부 외상이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 기저를 이루는 상태는 지주막하 출혈(SAH)이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 기저를 이루는 상태는 동맥류, 갑작스러운 외상성 두부 외상, 및 지주막하 출혈(SAH)의 조합이다.
- [0393] 일부 구현예에 따르면, 뇌동맥은 전측 뇌동맥, 중뇌 동맥, 내부 목동맥, 뇌바닥 동맥, 척추 동맥, 또는 이들의 조합이다. 일 구현예에 따르면, 뇌동맥은 전측 뇌동맥이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌동맥은 중뇌 동맥이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌동맥은 내부 목동맥이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌동맥은 뇌바닥 동맥이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌동맥은 척추동맥이다.
- [0394] **선택적 구조 요법 단계**
- [0395] 일부 구현예에 따르면, 방법은 하기를 투여하는 것을 포함하는 구조 요법 단계를 추가로 포함한다: (a) 혈관승압제, (b) 혈관확장제, (c) 풍선 혈관성형술, 또는 이들의 조합.
- [0396] 일 구현예에 따르면, 방법은 혈관승압제를 투여하는 것을 포함하는 구조 요법 단계를 추가로 포함한다. 일 구현예에 따르면, 혈관승압제는 정맥내 주사에 의해 투여된다. 일 구현예에 따르면, 구조 요법 단계는 유체 요법을 포함하거나 포함하지 않고, 정맥내로 투여된 혈관승압제의 개시 또는 증가 용량을 포함한다. 구조 요법에서 사용하기 위한 예시적인 혈관승압제에는 비제한적으로, 도파민, 도부타민, 페닐에프린, 에피네프린, 노르에피네프린 등이 포함될 수 있다.
- [0397] 또 하나의 구현예에 따르면, 방법은 혈관확장제를 투여하는 것을 포함하는 구조 요법 단계를 추가로 포함한다. 일 구현예에 따르면, 혈관확장제는 동맥내 주입에 의해 투여된다. 일 구현예에 따르면, 구조 요법 단계는 유체 요법을 포함하거나 포함하지 않고, 동맥내 주입에 의해 투여된 혈관확장제의 개시 또는 증가 용량을 포함한다.

구조 요법에서 이용하기 위한 예시적인 혈관확장제 약물에는 비제한적으로, 니카르디핀, 니모디핀, 베라파밀, 파파베린 등이 포함될 수 있다.

[0398] **유동성 지속 방출 미립자 조성물의 특성**

[0399] 본 발명에 따른 유동성 약제학적 조성물의 점도는 점도계를 이용해서 측정될 수 있다. 일 구현예에 따르면, 20℃에서 유동성 약제학적 조성물의 점도는 낭내로, 척추강내로 또는 뇌실내로 투여되는 경우 약 0.1cP 내지 약 0.5cP이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 20℃에서 유동성 약제학적 조성물의 점도는 척추강내로 투여되는 경우 약 0.5cP 내지 약 50cP이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 20℃에서 유동성 약제학적 조성물의 점도는 낭내로 투여되는 경우 약 0.5cP 내지 약 50cP이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 20℃에서 유동성 약제학적 조성물의 점도는 뇌실내로 투여되는 경우 약 0.5cP 내지 약 50cP이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 20℃에서 유동성 약제학적 조성물의 점도는 낭내로, 척추강내로 또는 뇌실내로 투여되는 경우 약 50cP 내지 약 100cP이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 20℃에서 유동성 약제학적 조성물의 점도는 낭내로 투여되는 경우 약 50cP 내지 약 100cP이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 20℃에서 유동성 약제학적 조성물의 점도는 척추강내로 투여되는 경우 약 50cP 내지 약 100cP이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 20℃에서 유동성 약제학적 조성물의 점도는 뇌실내로 투여되는 경우 약 50cP 내지 약 100cP이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 20℃에서 유동성 약제학적 조성물의 점도는 낭내로, 척추강내로 또는 뇌실내로 투여되는 경우 약 100cP 내지 약 1,000cP이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 20℃에서 유동성 약제학적 조성물의 점도는 낭내로 투여되는 경우 약 100cP 내지 약 1,000cP이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 20℃에서 유동성 약제학적 조성물의 점도는 척추강내로 투여되는 경우 약 100cP 내지 약 1,000cP이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 20℃에서 유동성 약제학적 조성물의 점도는 뇌실내로 투여되는 경우 약 100cP 내지 약 1,000cP이다.

[0400] 또 하나의 구현예에 따르면, 본 조성물은 중단 위험이 있는 뇌동맥에 가장 가까운 수조의 지주막하 공간 내에 주사를 통해 투여되며, 여기서 20℃에서 유동성 약제학적 조성물의 점도는 약 100cP 내지 약 1,000cP이다. 일부 상기 구현예에 따르면, 20℃에서 유동성 약제학적 조성물의 점도는 적어도 약 100cP, 적어도 약 150cP, 적어도 약 200cP, 적어도 약 250cP, 적어도 약 300cP, 적어도 약 350cP, 적어도 약 400cP, 적어도 약 450cP, 적어도 약 500cP, 적어도 약 550cP, 적어도 약 600cP, 적어도 약 650cP, 적어도 약 700cP, 적어도 약 750cP, 적어도 약 800cP, 적어도 약 850cP, 적어도 약 900cP, 적어도 약 950cP, 또는 적어도 약 1000cP이다.

[0401] 또 하나의 구현예에 따르면, 본 조성물은 약제학적 조성물이 중단 위험이 있는 지주막하 공간의 적어도 하나의 동맥과 접촉하기 위해 뇌척추 흐름에 의해 운반되도록 뇌실내로 투여되며, 여기서 20℃에서 유동성 약제학적 조성물의 점도는 약 0.5cP 내지 약 50cP이다. 일부 상기 구현예에 따르면, 20℃에서 유동성 약제학적 조성물의 점도는 적어도 약 0.5cP, 적어도 약 1cP, 적어도 약 5cP, 적어도 약 10cP, 적어도 약 20cP, 적어도 약 30cP, 적어도 약 40cP, 적어도 약 50cP, 적어도 약 60cP, 적어도 약 70cP, 적어도 약 80cP, 적어도 약 90cP, 또는 적어도 약 100cP이다.

[0402] 또 하나의 구현예에 따르면, 본 조성물은 약제학적 조성물이 중단 위험이 있는 지주막하 공간의 적어도 하나의 동맥과 접촉하기 위해 뇌척추 흐름에 의해 운반되도록 척수의 지주막하 공간내로 척추강내로 투여되며, 여기서 20℃에서 유동성 약제학적 조성물의 점도는 약 0.5cP 내지 약 50cP이다. 일부 상기 구현예에 따르면, 20℃에서 유동성 약제학적 조성물의 점도는 적어도 약 0.5cP, 적어도 약 1cP, 적어도 약 5cP, 적어도 약 10cP, 적어도 약 15cP, 적어도 약 20cP, 적어도 약 25cP, 적어도 약 30cP, 적어도 약 35cP, 적어도 약 40cP, 적어도 약 45cP, 또는 적어도 약 50cP이다.

[0403] 일부 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 pH는 pH 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 또는 7.6이다.

[0404] 일부 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 오스몰농도는 약 250mOsm/kg, 약 258mOsm/kg, 약 275mOsm/kg, 약 300mOsm/kg, 약 325mOsm/kg, 약 350mOsm/kg, 약 375mOsm/kg, 또는 약 381mOsm/kg이다.

[0405] 일부 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 중단 위험이 있는 지주막하 공간의 적어도 하나의 동맥과 접촉하기 위해 주사 장치를 통해 전달 시, 적어도 하나의 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다. 일부 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 중단 위험이 있는 지주막하 공간의 적어도 하나의 동맥과 접촉하기 위해 주사 장치를 통해 전달 시, 1일 내지 30일 내에 제1 치료제의 약 50-100%를 지속 방출할 수 있다. 일부 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 중단 위험이 있는 지주막하 공간의 적어도 하나의 동맥과 접촉하기 위해 주사 장치를 통해 전달 시, 6일 내지 14일 내에 제1 치료제의 약 50-100%를 지속 방

출할 수 있다.

[0406] 일부 구현예에 따르면, 조성물은 중단 위험이 있는 지주막하 공간의 적어도 하나의 동맥과 접촉하기 위해 주사 장치를 통해 전달 시, 방출 시 혈장 중 제1 치료제 농도가 약 0.200ng/ml 내지 약 200g/ml의 범위가 되도록 적어도 하나의 제1 치료제를 지속 방출할 수 있다. 일부 이러한 구현예에 따르면, 혈장 중 제1 치료제의 농도는 4일 동안 투여 후 6시간마다 측정된다. 일부 이러한 구현예에 따르면, 혈장 중 제1 치료제의 농도는 4일 동안 투여 후 6시간마다, 그 다음에는 퇴원 시까지 매일 측정된다. 일부 이러한 구현예에 따르면, 혈장 중 제1 치료제의 농도는 4일 동안 투여 후 6시간마다, 이후 14일 동안 매일 측정된다. 일부 이러한 구현예에 따르면, 혈장 중 제1 치료제의 농도는 4일 동안 투여 후 6시간마다, 그 다음 14일 동안 퇴원 시까지 매일 측정되며, 6주 후에 추적조사한다.

[0407] 일부 구현예에 따르면, 조성물은 중단 위험이 있는 지주막하 공간의 적어도 하나의 동맥과 접촉하기 위해 주사 장치를 통해 전달 시, 방출 시 혈장 중 제1 치료제의 농도가 약 30-40 ng/mL 미만인 되도록 제1 치료제를 지속 방출할 수 있다. 일 구현예에 따르면, 방출 시 혈장 중 제1 치료제의 평균 농도(PLASMA-C<sub>av</sub>)는 약 30-40 ng/mL 미만이다. 일 구현예에 따르면, 투여 후 혈류 중 약물의 총량인 약물 투여 후 시간에 대한 약물의 혈장 농도 그라프 하 면적(AUC)은 24시간째의 제1 치료제(PLASMA-AUC<sub>24</sub>)에 대해 약 960 ng/mL 시간 미만이다.

[0408] 일부 구현예에 따르면, 조성물은 중단 위험이 있는 지주막하 공간의 적어도 하나의 동맥과 접촉하기 위해 주사 장치를 통해 전달 시, 방출 시 뇌척수액(CSF) 중 제1 치료제의 농도(CSF-C<sub>av</sub>)가 5ng/mL 내지 약 5000mg/mL 범위가 되도록 제1 치료제를 지속 방출할 수 있다. 일부 이러한 구현예에 따르면, 조성물은 중단 위험이 있는 지주막하 공간의 적어도 하나의 동맥과 접촉하기 위해 주사 장치를 통해 전달 시, 방출 시 뇌척수액(CSF) 중 제1 치료제의 농도(CSF-C<sub>av</sub>)가 약 5ng/mL, 약 10ng/mL, 약 15ng/mL, 약 20ng/mL, 약 25ng/mL, 약 30ng/mL, 약 35ng/mL, 약 40ng/mL, 약 45ng/mL, 약 50ng/mL, 약 55ng/mL, 약 60ng/mL, 약 65ng/mL, 약 70ng/mL, 약 75ng/mL, 약 80ng/mL, 약 85ng/mL, 약 90ng/mL, 약 95ng/mL, 약 100ng/mL, 약 200ng/mL, 약 300ng/mL, 약 400ng/mL, 약 500ng/mL, 약 600ng/mL, 약 700ng/mL, 약 800ng/mL, 약 900ng/mL, 약 1μg/mL, 약 5μg/mL, 약 10μg/mL, 약 15μg/mL, 약 20μg/mL, 약 25μg/mL, 약 30μg/mL, 약 35μg/mL, 약 40μg/mL, 약 45μg/mL, 약 50μg/mL, 약 55μg/mL, 약 60μg/mL, 약 65μg/mL, 약 70μg/mL, 약 75μg/mL, 약 80μg/mL, 약 85μg/mL, 약 90μg/mL, 약 95μg/mL, 약 100μg/mL, 약 200μg/mL, 약 300μg/mL, 약 400μg/mL, 약 500μg/mL, 약 600μg/mL, 약 700μg/mL, 약 800μg/mL, 약 900μg/mL, 약 1mg/mL, 약 5mg/mL, 약 10mg/mL, 약 15mg/mL, 약 20mg/mL, 약 25mg/mL, 약 30mg/mL, 약 35mg/mL, 약 40mg/mL, 약 45mg/mL, 약 50mg/mL, 약 55mg/mL, 약 60mg/mL, 약 65mg/mL, 약 70mg/mL, 약 75mg/mL, 약 80mg/mL, 약 85mg/mL, 약 90mg/mL, 약 95mg/mL, 약 100mg/mL, 약 200mg/mL, 약 300mg/mL, 약 400mg/mL, 약 500mg/mL, 약 600mg/mL, 약 700mg/mL, 약 800mg/mL, 약 900mg/mL, 약 1000mg/mL, 약 1100mg/mL, 약 1200mg/mL, 약 1300mg/mL, 약 1400mg/mL, 약 1500mg/mL, 약 1600mg/mL, 약 1700mg/mL, 약 1800mg/mL, 약 1900mg/mL, 약 2000mg/mL, 약 2100mg/mL, 약 2200mg/mL, 약 2300mg/mL, 약 2400mg/mL, 약 2500mg/mL, 약 2600mg/mL, 약 2700mg/mL, 약 2800mg/mL, 약 2900mg/mL, 약 3000mg/mL, 약 33100mg/mL, 약 200mg/mL, 약 3300mg/mL, 약 3400mg/mL, 약 3500mg/mL, 약 3600mg/mL, 약 3700mg/mL, 약 3800mg/mL, 약 3900mg/mL, 약 4000mg/mL, 약 4100mg/mL, 약 4200mg/mL, 약 4300mg/mL, 약 4400mg/mL, 약 4500mg/mL, 약 4600mg/mL, 약 4700mg/mL, 약 4800mg/mL, 약 4900mg/mL, 또는 약 5000mg/mL가 되도록 제1 치료제를 지속 방출할 수 있다.

[0409] 일부 구현예에 따르면, 주사 장치는 뇌실 카테터이다. 일부 이러한 구현예에 따르면, 뇌척수액(CSF) 중 제1 치료제의 농도는 카테터가 제거될 때까지 매일 측정된다. 일부 구현예에 따르면, CSF 중 제1 치료제의 농도는 14일까지 측정된다. 일 구현예에 따르면, 뇌척수액(CSF) 중 제1 치료제의 평균 농도(CSF-C<sub>av</sub>)는 적어도 약 5ng/mL, 적어도 약 50ng/mL, 적어도 약 500ng/mL; 또는 적어도 약 5000ng/mL이다. 일 구현예에 따르면, 약물 투여 후 시간에 대한 약물의 CSF 농도 그라프 하 면적(AUC<sub>CSF</sub>)은 14일째에 제1 치료제(CSF-AUC<sub>14</sub>)에 있어서 적어도 약 1,000ng/mL 일, 적어도 약 5,000ng/mL 일, 적어도 약 15,000ng/mL 일, 적어도 약 10,000ng/mL 일이다.

[0410] 일 구현예에 따르면, 주사 장치는 척추관 내로 삽입된 카테터이다. 하나의 이러한 구현예에 따르면, 뇌척수액(CSF) 중 제1 치료제의 농도는 카테터가 제거될 때까지 매일 측정된다. 하나의 이러한 구현예에 따르면, CSF 중 제1 치료제의 농도는 14일까지 측정된다. 일 구현예에 따르면, 뇌척수액(CSF) 중 제1 치료제의 평균 농도(CSF-C<sub>av</sub>)는 적어도 약 5ng/mL, 적어도 약 50ng/mL, 적어도 약 500ng/mL; 또는 적어도 약 5000ng/mL이다. 일 구현예에 따르면, 약물 투여 후 시간에 대한 약물의 CSF 농도 그라프 하 면적(AUC<sub>CSF</sub>)은 14일째에 제1 치료제(CSF-



AUC<sub>14</sub>)에 대해 적어도 약 1,000ng/mL 일, 적어도 약 5,000ng/mL 일, 적어도 15,000ng/mL 일, 적어도 약 10,000ng/mL 일이다.

[0411] 일부 이러한 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 1일 내지 30일 범위의 반감기( $t_{1/2}$ )내에 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다. 일 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 1일의 반감기 내에 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 2일의 반감기 내에 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 3일의 반감기 내에 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 4일의 반감기 내에 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 5일의 반감기 내에 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 6일의 반감기 내에 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 7일의 반감기 내에 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 8일의 반감기 내에 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 9일의 반감기 내에 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 10일의 반감기 내에 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 12일의 반감기 내에 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 14일의 반감기 내에 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 16일의 반감기 내에 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 18일의 반감기 내에 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 20일의 반감기 내에 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 22일의 반감기 내에 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 24일의 반감기 내에 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 26일의 반감기 내에 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 28일의 반감기 내에 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 30일의 반감기 내에 제1 치료제의 치료량을 지속 방출할 수 있다.

[0412] 일 구현예에 따르면, 지주막하 공간에서 뇌동맥과 접촉하는 제1 치료제의 치료량의 지속 방출은 원하는 양의 시간에 걸쳐 주로 국지화된 약리학적 효과를 생성할 수 있다. 일 구현예에 따르면, 지주막하 공간에서 뇌동맥과 접촉하는 제1 치료제의 치료량의 방출은 1일 동안 주로 국지화된 약리학적 효과를 생성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 지주막하 공간에서 뇌동맥과 접촉하는 제1 치료제의 치료량의 방출은 2일 동안 주로 국지화된 약리학적 효과를 생성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 지주막하 공간에서 뇌동맥과 접촉하는 제1 치료제의 치료량의 방출은 3일 동안 주로 국지화된 약리학적 효과를 생성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 지주막하 공간에서 뇌동맥과 접촉하는 제1 치료제의 치료량의 방출은 4일 동안 주로 국지화된 약리학적 효과를 생성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 지주막하 공간에서 뇌동맥과 접촉하는 제1 치료제의 치료량의 방출은 5일 동안 주로 국지화된 약리학적 효과를 생성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 지주막하 공간에서 뇌동맥과 접촉하는 제1 치료제의 치료량의 방출은 6일 동안 주로 국지화된 약리학적 효과를 생성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 지주막하 공간에서 뇌동맥과 접촉하는 제1 치료제의 치료량의 방출은 7일 동안 주로 국지화된 약리학적 효과를 생성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 지주막하 공간에서 뇌동맥과 접촉하는 제1 치료제의 치료량의 방출은 8일 동안 주로 국지화된 약리학적 효과를 생성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 지주막하 공간에서 뇌동맥과 접촉하는 제1 치료제의 치료량의 방출은 15일 동안 주로 국지화된 약리학적 효과를 생성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 지주막하 공간에서 뇌동맥과 접촉하는 제1 치료제의 치료량의 방출은 30일 동안 주로 국지화된 약리학적 효과를 생성한다.

[0413] 일부 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단 위험이 있는 지주막하 공간에서 뇌동맥과 접촉하여 방출 시, 뇌 손상에 의해 야기된 뇌동맥 중단과 연관된 지연된 합병증의 발생정도 또는 중증도의 방지 또는 감소에 효과적이며, 여기서 상기 지연된 합병증은 혈관조영 혈관경련, 복수의 미세혈전색전, 피질 확산 허혈, 지연된 뇌 허혈(DCI), 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 이러한 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단 위험이 있는 지주막하 공간에서 뇌동맥과 접촉하여 방출 시, 뇌 손상의 적어도 7일, 14일, 또는 28일 내에 뇌 손상에 의해 야기된 뇌동맥 중단과 연관된 지연된 합



병증의 발생정도 또는 중증도의 방지 또는 감소에 효과적이다. 일부 이러한 구현예에 따르면, 뇌 손상은 기저를 이루는 상태의 결과이다. 예시적인 기저를 이루는 상태에는 비제한적으로 동맥류, 갑작스러운 외상성 두부 손상, 지주막하 출혈(SAH), 또는 이들의 조합이 포함된다. 일 구현예에 따르면, 기저를 이루는 상태는 동맥류이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 기저를 이루는 상태는 외상성 두부 손상이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 기저를 이루는 상태는 지주막하 출혈(SAH)이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 기저를 이루는 상태는 동맥류, 갑작스러운 외상성 두부 손상, 및 지주막하 출혈(SAH)의 조합이다.

## 혈관조영 혈관경련의 감소

일 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 뇌동맥과 접촉하는 방출에 따라, 혈관조영 혈관경련의 발생 정도 또는 중증도를 방지하거나 감소시키는데 효과적이다.

일부 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 뇌동맥과 접촉하는 제 1 치료제의 치료량의 방출에 따라, 적어도 하나의 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련을 감소시키는데 효과적이다. 일부 구현예에 따르면, 적어도 하나의 뇌동맥의 혈관조영 직경 내의 퍼센트 변화는 미처리된 대조군과 비교하여 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50%이다. 일부 구현예에 따르면, 뇌동맥은 전측 뇌동맥, 중뇌동맥, 내부 목동맥, 뇌바닥 동맥, 척추동맥, 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일 구현예에 따르면, 뇌동맥은 전측 뇌동맥이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌동맥은 중뇌동맥이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌동맥은 내부 목동맥이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌동맥은 뇌바닥 동맥이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌동맥은 척추 뇌동맥이다.

일 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 일 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련을 감소시키는데 효과적이다.

일 구현예에 따르면, 지주막하 공간 내의 뇌동맥과 접촉하는 제 1 치료제의 치료량은 주로 국지화된 약리학적 효과를 생성할 수 있다. 일부 구현예에 따르면, 제 1 치료제는 뇌척수액(CSF) 내의 혈액과 결합할 수 있는 친유성제이다.

일부 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥의 내부 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이며, 여기서 상기 적어도 하나의 뇌동맥은 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 10 mm, 적어도 9.9 mm, 적어도 9.8 mm, 적어도 9.7 mm, 적어도 9.6 mm, 적어도 9.5 mm, 적어도 9.4 mm, 적어도 9.3 mm, 적어도 9.2 mm, 적어도 9.1 mm, 적어도 9.0 mm, 적어도 8.9 mm, 적어도 8.8 mm, 적어도 8.7 mm, 적어도 8.6 mm, 적어도 8.5 mm, 적어도 8.4 mm, 적어도 8.3 mm, 적어도 8.2 mm, 적어도 8.1 mm, 적어도 8.0 mm, 적어도 7.9 mm, 적어도 7.8 mm, 적어도 7.7 mm, 적어도 7.6 mm, 적어도 7.5 mm, 적어도 7.4 mm, 적어도 7.3 mm, 적어도 7.2 mm, 적어도 7.1 mm, 적어도 7.0 mm, 적어도 6.9 mm, 적어도 6.8 mm, 적어도 6.7 mm, 적어도 6.6 mm, 적어도 6.5 mm, 적어도 6.4 mm, 적어도 6.3 mm, 적어도 6.2 mm, 적어도 6.1 mm, 적어도 6.0 mm, 적어도 5.9 mm, 적어도 5.8 mm, 적어도 5.7 mm, 적어도 5.6 mm, 적어도 5.5 mm, 적어도 5.4 mm, 적어도 5.3 mm, 적어도 5.2 mm, 적어도 5.1 mm, 적어도 5.0 mm 이다.

일 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 10 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 9.9 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 9.8 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 9.7 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 9.6 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주

[illegible]

약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 6.9 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 6.8 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 6.7 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 6.6 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 6.5 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 6.4 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 6.3 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 6.2 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 6.1 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 6.0 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 5.9 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 5.8 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 5.7 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 5.6 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 5.5 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 5.4 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 5.3 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 5.2 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 5.1 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주로 국지화된 약리학적 효과는 지주막하 공간 내의 방출의 부위로부터 적어도 5.0 mm인 뇌동맥의 혈관조영 직경이 미처리된 대조군과 비교하여 증가되도록 혈관조영 혈관경련의 감소이다.

[0421] **복수의 혈관색전의 감소**

[0422] 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥 부근에서의 제 1 치료제의 방출에 따라, 복수의 혈관색전의 발생정도 또는 중증도를 방지하거나 감소시키는데 효과적이다. 일부 구현예에 따르면, 본 조성물의 치료량은 하기 증상 중 적어도 하나에 대한 발생이 지주막하 출혈(SAH)의 적어도 7 일, 14 일, 또는 28 일 내에 감소되도록 혈관색전의 발생의 발생정도 또는 중증도를 방지하거나 감소시키는데 효과적이다: 신경적 악화, 발작, 또는 이들의 조합. 신경적 악화는 예를 들면 글래스고우 코마 척도(GCS), 국립보건원 뇌졸중척도(NIHSS), 또는 이들의 조합에 관한 적어도 2 포인트의 감소만큼 평가될 수 있다.

[0423] **피질 확산 허혈의 감소**

[0424] 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내

의 적어도 하나의 뇌동맥에서의 제 1 치료제의 방출에 따라, 피질 확산 허혈의 발생정도 또는 중증도를 방지하거나 감소시키는데 효과적이다.

[0425] 일부 구현예에 따르면, 본 조성물의 치료량은 하기 증상 중 적어도 하나에 대한 발생이 지주막하 출혈(SAH)의 적어도 7 일, 14 일, 또는 28 일 내에 감소되도록 피질 확산 허혈의 발생정도 또는 중증도를 방지하거나 감소시키는데 효과적이다: 뇌척수액(CSF) 내의 혈액의 존재, 신경적 악화, 발작, 또는 이들의 조합. 신경적 악화는 예를 들면 글래스고우 코마 척도(GCS), 미국 국립 보건원 뇌졸중척도(NIHSS), 또는 이들의 조합에 관한 적어도 2 포인트의 감소만큼 평가될 수 있다.

[0426] **지연된 뇌 허혈(DCI)의 감소**

[0427] 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥 부근에서의 제 1 치료제의 방출에 따라, 지연된 뇌 허혈(DCI)의 발생정도 또는 중증도를 방지하거나 감소시키는데 효과적이다.

[0428] 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥 부근에서의 제 1 치료제의 방출에 따라, 지주막하 출혈(SAH)의 7 일, 15 일, 또는 30 일 내에 전산화단층촬영법(CT) 스캔으로 지연된 뇌 경색의 발생을 감소시키는데 효과적이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥 부근에서의 제 1 치료제의 방출에 따라, 변형된 글래스고우 코마 척도에 관한 적어도 2 포인트의 감소 또는 적어도 2 시간 동안 지속되는 단축된 미국 국립 보건원 뇌졸중척도에 관한 적어도 2 포인트의 증가로 평가 가능한 지연된 뇌 허혈의 발생을 감소시키는데 효과적이다.

[0429] **이상 반응의 발생의 감소**

[0430] 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥 부근에서의 제 1 치료제의 방출에 따라, 지주막하 출혈(SAH)의 적어도 7 일, 14 일, 또는 30 일 내에, 이상 반응의 발생을 감소시키는데 효과적이다. 일부 그와 같은 구현예에 따르면, 이상 반응은 저혈압, 새로운 뇌 경색의 발생, 발작, 뇌 경색, 증가된 두개내 압력, 과민증 반응, 마비 장폐색증, 상승된 간 효소, 혈소판감소증, 심장 리듬 방해, 협심증, 심근경색증, 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0431] 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥 부근에서의 제 1 치료제의 방출에 따라, 15 분 동안 평균 동맥압 <60 mm Hg로 정의된, 저혈압의 발생을 감소시키는데 효과적이다.

[0432] 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥 부근에서의 제 1 치료제의 방출에 따라, 지주막하 출혈(SAH)의 적어도 7 일, 14 일, 또는 30 일 내에 새로운 뇌 경색의 발생을 감소시키는데 효과적이다.

[0433] 또 하나의 구현예에 따르면, 상승된 간 효소는 혈청 또는 혈장 내의 효소(들)의 수준의 측정에 의해 검출될 수 있다. 이상 반응의 발생을 위해 측정될 수 있는 예시적인 간 효소는 비제한적으로, 트랜스amina아제(ALT), 아스파르테이트 아미노기전달효소(AST) 등을 포함한다.

[0434] **심각한 이상 반응의 발생의 감소**

[0435] 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥 부근에서의 제 1 치료제의 방출에 따라, 연구 약물 투여 후에 최대 28 일 심각한 이상 반응의 발생을 감소시키는데 효과적이다.

[0436] **뇌 대사의 회복**

[0437] 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥 부근에서의 제 1 치료제의 방출에 따라, 미처리된 대조군과 비교되는 바와 같이, 경정맥구 산소 포화, 락테이트, 피루베이트 및 글루타메이트의 뇌내 마이크로투석 측정, 뇌 조직 산소, 또는 이들의 조합에 의해 측정되는 바와 같이, 뇌 대사를 회복하는데 효과적이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥 부근에서의 제 1 치료제의 방출에 따라, 혈액 뇌 장벽의 완전성을 회복하는데 효과적이다.



[0438] **구조 요법에 대한 요구의 감소**

[0439] 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥 부근에서의 제 1 치료제의 방출에 따라, 구조 요법에 대한 요구를 감소시키는데 효과적이다.

[0440] 일부 구현예에 따르면, 구조 요법은 (a) 승압제, (b) 혈관확장제, (c) 밸룬 혈관성형술, 또는 이들의 조합을 추가로 투여하는 것을 포함한다.

[0441] **임상 결과에 관한 효과**

[0442] 일부 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥 부근에서의 제 1 치료제의 방출에 따라, 기대되거나 위약 미립자 조성물로 치료되는 환자에서의 결과와 비교되는 글라스고우 결과 스코어(GOS), 확장된 GOS, 변형된 랜킨 규모(mRS), 또는 기타 임상 결과 측정기준(몬트리올 인지 평가, 신경인지 평가)으로 측정되는 바와 같이, 결과를 개선하는데 효과적이다. 일 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥 부근에서의 제 1 치료제의 방출에 따라, 위약 미립자 조성물로 치료되는 환자에서의 결과와 비교되는 바와 같은 적어도 2 포인트만큼 글라스고우 결과 스코어(GOS)에 관한 결과를 개선하는데 효과적이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥 부근에서의 제 1 치료제의 방출에 따라, 위약 미립자 조성물로 치료되는 환자에서의 결과와 비교되는 바와 같은 적어도 2 포인트만큼 확장된 글라스고우 결과 스코어에 관한 결과를 개선하는데 효과적이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥 부근에서의 제 1 치료제의 방출에 따라, 위약 미립자 조성물로 치료되는 환자에서의 결과와 비교되는 바와 같은 적어도 2 포인트만큼 변형된 랜킨 규모(mRS)에 관한 결과를 개선하는데 효과적이다.

[0443] 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥 부근에서의 제 1 치료제의 방출에 따라, 지주막하 출혈(SAH) 후에 90 일 동안 좋지 못한 결과의 발생을 감소시키는데 효과적이다. 일부 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥 부근에서의 제 1 치료제의 방출에 따라, 기대되거나 위약 미립자 조성물로 치료되는 환자에서의 결과와 비교되는 글라스고우 결과 스코어(GOS), 확장된 GOS, 변형된 랜킨 규모(mRS), 또는 기타 임상 결과 측정기준(몬트리올 인지 평가, 신경인지 평가)으로 측정되는 바와 같이, 좋지 못한 결과의 발생을 감소시키는데 효과적이다. 일 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥 부근에서의 제 1 치료제의 방출에 따라, 위약 마이크로입자 조성물로 치료되는 환자에서의 결과와 비교되는 적어도 2 포인트만큼 글라스고우 결과 스코어(GOS)에 관한 좋지 못한 결과의 발생을 감소시키는데 효과적이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥 부근에서의 제 1 치료제의 방출에 따라, 위약 미립자 조성물로 치료되는 환자에서의 결과와 비교되는 적어도 2 포인트만큼 확장된 글라스고우 결과 스코어에 관한 좋지 못한 결과의 발생을 감소시키는데 효과적이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물의 치료량은 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥 부근에서의 제 1 치료제의 방출에 따라, 위약 미립자 조성물로 치료되는 환자에서의 결과와 비교되는 적어도 2 포인트만큼 변형된 랜킨 규모(mRS)에 관한 좋지 못한 결과의 발생을 감소시키는데 효과적이다.

[0444] **투여 단계**

[0445] 일 구현예에 따르면, 본 조성물은 중단의 위험에 처한 뇌동맥에 가장 가까운 수조 내의 지주막하 공간으로 주사로 통해 투여된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 본 조성물은 약제학적 조성물이 중단의 위험에 처한 지주막하 공간의 적어도 하나의 동맥과 접촉하기 위해 CSF 흐름에 의해 운반되도록 뇌실내로 투여된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 본 조성물은 약제학적 조성물이 중단의 위험에 처한 지주막하 공간의 적어도 하나의 동맥과 접촉하기 위해 CSF 흐름에 의해 운반되도록 척추강내로 투여된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 본 조성물은 약제학적 조성물이 중단의 위험에 처한 지주막하 공간의 적어도 하나의 동맥과 접촉하기 위해 CSF 흐름에 의해 운반되도록 척추 지주막하 공간으로 척추강내로 투여된다.

[0446] 일부 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 주사 장치를 사용하여 비경구로 투여된다. 일부 그와 같은 구현예에 따르면, 주사 장치는 바늘, 캐놀라, 카테터, 또는 이들의 조합이다.



- [0447] 일부 구현예에 따르면, 투여는 카테터 또는 도뇨를 통한 전달에 의한 것이다. 용어 "도뇨"는 유동성 지속 방출 미립자 조성물이 뇌의 원하는 영역에 접근할 수 있는 최소 침입 과정을 언급하며, 이는 더 적은 위험의 합병증 및 더 짧은 회복을 의미할 수 있다. 일부 구현예에 따르면, 카테터는 실리콘 카테터이다. 일부 구현예에 따르면, 카테터는 소프트 카테터이다. 일부 구현예에 따르면, 카테터는 가요성 카테터이다. 일부 구현예에 따르면, 카테터는 플라이어를 카테터이다.
- [0448] 일부 구현예에 따르면, 중추신경계(CNS) 내의 전달 부위는 낭내 부위, 뇌실내 부위, 척추강내 부위, 또는 이들의 조합으로 구성되는 그룹으로부터 선택된 부위이다.
- [0449] 또 하나의 구현예에 따르면, 중추신경계(CNS) 내의 전달 부위는 뇌실내 부위이다. 일 구현예에 따르면, 뇌실내 부위는 적어도 하나의 제 1 치료제를 포함하는 유동성 지속 방출 미립자 조성물이 뇌 손상으로 인한 중단의 위험에 처한 적어도 하나의 뇌동맥과 접촉하기 위해 지주막하 공간으로 CSF 순환에 의해 운반되도록 뇌실로 향한다. 일부 구현예에 따르면, 뇌실은 측면 뇌실, 제 3 뇌실, 제 4 뇌실, 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일 구현예에 따르면, 뇌실은 측면 뇌실이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 제 3 뇌실이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 제 4 뇌실이다.
- [0450] 또 하나의 구현예에 따르면, 적어도 하나의 제 1 치료제를 포함하는 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 제 1 치료제가 원치않는 부작용을 야기하는 양으로 체순환에 진입하는 것 없이 본 조성물이 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 뇌동맥과 접촉하고 그것 주위에 흐르게 하기 위해 CSF 순환에 의해 운반되도록 뇌실에 국소로 주사 장치를 통해 비경구로 투여된다.
- [0451] 일부 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 0.001 mm 내지 적어도 10 cm이다. 일 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 0.001 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 0.005 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 0.01 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 0.05 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 0.1 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 0.5 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 1.0 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 1.5 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 2.0 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 2.5 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 3.0 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 3.5 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 4.0 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 4.5 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 5.0 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 5.5 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 6.0 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 6.5 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 7.0 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 7.5 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 8.0 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 8.5 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은

뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 9.0 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 9.5 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 1 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 1.5 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 2.0 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 2.5 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 3.0 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 3.5 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 4.0 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 4.5 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 5.0 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 5.5 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 6.0 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 6.5 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 7.0 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 7.5 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 8.0 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 8.5 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 9.0 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 9.5 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌실은 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 10 cm이다.

[0452] 뇌실은 당해분야에 공지되고 다양한 신경수술 교과서에 기재된 바와 같이 캐놀라 삽입되고 카테터 삽입될 수 있다. 이것은 뇌실 카테터 또는 드레인 또는 뇌실조루의 삽입으로 칭해진다. 일부 구현예에 따르면, 변화하는 크기의 구멍은 절개된 뇌를 커버하는 두개골 및 외부 경막에서 드릴링될 수 있다. 유막은 절개되고 카테터(일반적으로 실리콘 엘라스토머 또는 일부 다른 생체적합성, 비흡수성 화합물로 제조된 중공 튜브)는 뇌를 통해 선택의 뇌실로 삽입된다. 이것은 보통 측면 뇌실이지만 임의의 뇌실은 카테터 삽입될 수 있다. 카테터는 머리 내부의 압력을 감시하거나, CSF를 빼내거나 물질을 CSF로 투여하기 위해 사용될 수 있다. 도 15는 뇌실내 카테터를 통해 뇌실로, 칼슘 채널 길항제, 엔도텔린 수용체 길항제, TRP 단백질 길항제, 또는 이들의 조합을 함유하는 기재된 발명의 미립자 조성물의 적용의 예시적인 도면을 도시한다(Figure from McComb JG: Techniques of CSF diversion. In: Scott RM(ed). Hydrocephalus. Vol. 3. Williams & Wilkins: Baltimore. 1990. page 48, pp. 128). 도 16은 뇌실로부터 지주막하 공간의 동맥으로의 CSF 흐름에 의해 운반되는 마이크로입자 내에 또는 상에, 칼슘 채널 길항제, 엔도텔린 수용체 길항제, TRP 단백질 길항제, 또는 이들의 조합을 포함하는 기재된 발명의 미립자 조성물을 도시하는 도식도이다(Pollay M: Cerebrospinal fluid. In: Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL(eds). The Practice of Neurosurgery. Vol. 1. Williams & Wilkins: Baltimore. 1996. page 36, pp. 1381).

[0453] 일 구현예에 따르면, 미립 제형으로부터의 제 1 치료제의 방출은 지주막하 공간의 CSF에서 발생한다. CSF의 순환은 종종 지주막하 공간 내의 혈전의 존재로 인해 SAH 후에 느려진다. 따라서, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 혈전에서 포획될 수 있으며, 그렇게 함으로써 인접한 동맥 및 뇌에 대한 약리적 효과가 달성되는 미립 제형으로부터의 약리적 제제(들)의 국제화된 방출을 용이하게 한다.

[0454] 일 구현예에 따르면, 적어도 하나의 제 1 치료제를 포함하는 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 조성물이 카테터의 단부에서 국소로 뇌실까지 나오도록 카테터를 뇌실로 삽입하고 유동성 지속 방출 미립자 조성물을 카테터

를 통해 주사함으로써 전달될 수 있다.

- [0455] 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 단일 볼러스 주사로 투여된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 주사는 사전 결정된 기간 후에 반복된다. 일부 그와 같은 구현예에 따르면, 사전 결정된 기간은 범위가 1 분 이상에서 10 일 이상에 이른다. 예를 들면, 환자의 감시는 환자가 여전히 뇌동맥의 중단의 증거를 가진 것을 나타내면 반복 주사가 주어질 수 있다.
- [0456] 일 구현예에 따르면, 중추신경계(CNS) 내의 전달 부위는 낭내 부위이다. 일 구현예에 따르면, 낭내 부위는 제 1 치료제가 원치않는 부작용을 야기하는 양으로 체순환에 진입하는 것 없이 적어도 하나의 제 1 치료제를 포함하는 조성물이 뇌 손상으로 인한 중단의 위험에 처한 적어도 하나의 뇌동맥 주위에 흐르도록 뇌 손상으로 인한 중단의 위험에 처한 적어도 하나의 뇌동맥에 가장 가까운 뇌 수조이다.
- [0457] 일부 구현예에 따르면, 뇌 수조는 대수조, 경동맥조, 시각교차 수조, 실비안(Sylvian) 수조, 대뇌간조, 우회조, 각조, 각간조, 전교조, 및 측면 수질 수조 중 적어도 하나이다. 일 구현예에 따르면, 뇌 수조는 대수조이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 경동맥조이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 시각교차 수조이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 중뇌 수조이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 대뇌간조이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 우회조이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 각조이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 각간조이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 전교조이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 측면 수질 수조이다.
- [0458] 또 하나의 구현예에 따르면, 적어도 하나의 제 1 치료제를 포함하는 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 뇌 손상으로 인한 중단의 위험에 처한 적어도 하나의 대동맥에 가장 가까운 뇌 수조로 카테터를 삽입함으로써 전달될 수 있다.
- [0459] 일부 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 0.001 mm 내지 적어도 10 cm이다. 일 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 0.001 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 0.005 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 0.01 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 0.05 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 0.1 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 0.5 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 1.0 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 1.5 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 2.0 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 2.5 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 3.0 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 3.5 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 4.0 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 4.5 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 5.0 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 5.5 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 6.0 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 6.5 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 7.0 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 7.5 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손



상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 8.0 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 8.5 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 9.0 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 9.5 mm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 뇌 수조는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 1 cm이다.

[0460] 또 하나의 구현예에 따르면, 중추신경계(CNS) 내의 전달 부위는 척추강내 부위이다. 일 구현예에 따르면, 척추강내 부위는 제 1 치료제가 원치않는 부작용을 야기하는 양으로 체순환에 진입하는 것 없이 적어도 하나의 제 1 치료제를 포함하는 유동성 지속 방출 미립자 조성물이 뇌 손상으로 인한 중단의 위험에 처한 적어도 하나의 뇌동맥과 접촉하기 위해 척추관의 CSF로부터 뇌의 지주막하 공간 내의 CSF로 유동할 수 있도록 척추관의 지주막하 공간을 향한다.

[0461] 또 하나의 구현예에 따르면, 척추강내 부위는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 뇌의 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 1.5 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 척추강내 부위는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 뇌의 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 2.0 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 척추강내 부위는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 뇌의 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 2.5 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 척추강내 부위는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 뇌의 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 3.0 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 척추강내 부위는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 뇌의 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 3.5 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 척추강내 부위는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 뇌의 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 4.0 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 척추강내 부위는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 뇌의 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 4.5 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 척추강내 부위는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 뇌의 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 5.0 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 척추강내 부위는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 뇌의 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 5.5 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 척추강내 부위는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 뇌의 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 6.0 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 척추강내 부위는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 뇌의 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 6.5 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 척추강내 부위는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 뇌의 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 7.0 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 척추강내 부위는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 뇌의 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 7.5 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 척추강내 부위는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 뇌의 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 8.0 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 척추강내 부위는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 뇌의 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 8.5 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 척추강내 부위는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 뇌의 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 9.0 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 척추강내 부위는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 뇌의 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 9.5 cm이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 척추강내 부위는 뇌 손상에 의해 야기된 중단의 위험에 처한 뇌의 지주막하 공간 내의 적어도 하나의 뇌동맥으로부터 적어도 10 cm이다.

[0462] 제 1 치료제

[0463] 일부 구현예에 따르면, 제 1 치료제는 칼슘 채널 길항제, 엔도텔린 길항제, 일시적 수용체 잠재적(TRP) 단백질 길항제, 또는 이들의 조합이다.

[0464] 일 구현예에 따르면, 제 1 치료제는 칼슘 채널 길항제이다. 일부 구현예에 따르면, 칼슘 채널 길항제는 L-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제, R-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제, N-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제, P/Q-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제, T-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제, 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일 구현예에 따르면, 칼슘 채널 길항제는 L-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 칼슘 채널 길항제는 R-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 칼슘 채널 길항제는 N-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 칼슘 채널 길항제는

P/Q-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 칼슘 채널 길항제는 T-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제이다.

[0465] 예를 들면, L-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제는 비제한적으로 하기를 포함한다: 디하이드로피리딘 L-타입 길항제 예컨대 니모디핀, 니솔디핀, 니카르디핀 및 니페디핀, AHF(예컨대 4aR,9aS)-(+)4a-아미노-1,2,3,4,4a,9a-헥사하이드로-4aH-플루오렌, HC1), 이스라디핀(예컨대 4-(4-벤조푸라자닐)-1,4-디하이드로-2,6-다이메틸-3,5-피리딘디카복실산 메틸 1-메틸에틸 에스테르), 칼시셉타인/칼시셉틴(예컨대 (헨드로아스피스 폴리레피스 폴리레피스)으로부터 단리됨), H-Arg-Ile-Cys-Tyr-Ile-His-Lys-Ala-Ser-Leu-Pro-Arg-Ala-Thr-Lys-Thr-Cys-Val-Glu-Asn-Thr-Cys-Tyr-Lys-Met-Phe-Ile-Arg-Thr-Gln-Arg-Glu-Tyr-Ile-Ser-Glu-Arg-Gly-Cys-Gly-Cys-Pro-Thr-Ala-Met-Trp-Pro-Tyr-Gln-Thr-Glu-Cys-Cys-Lys-Gly-Asp-Arg-Cys-Asn-Lys-OH(서열목록번호 1), 카르시크루진(예컨대 헨드로아스피스 안구스티셉스(*angusticeps*)(이스턴 그린 맘바)으로부터 단리됨), (H-Trp-Gln-Pro-Pro-Trp-Tyr-Cys-Lys-Glu-Pro-Val-Arg-Ile-Gly-Ser-Cys-Lys-Lys-Gln-Phe-Ser-Ser-Phe-Tyr-Phe-Lys-Trp-Thr-Ala-Lys-Lys-Cys-Leu-Pro-Phe-Leu-Phe-Ser-Gly-Cys-Gly-Gly-Asn-Ala-Asn-Arg-Phe-Gln-Thr-Ile-Gly-Glu-Cys-Arg-Lys-Lys-Cys-Leu-Gly-Lys-OH(서열목록번호 2), 실니디핀(예컨대 또한 FRP-8653, 디하이드로피리딘-타입 억제제), 디란티팜(예컨대(2S,3S)-(+)-시스-3-아세톡시-5-(2-디메틸아미노에틸)-2,3-디하이드로-2-(4-메톡시페닐)-1,5-벤조티아제핀-4(5H)-온 하이드로클로라이드), 딜티아젠펜(예컨대 벤조티아제핀-4(5H)-온, 3-(아세틸옥시)-5-[2-(디메틸아미노)에틸]-2,3-디하이드로-2-(4-메톡시페닐)-, (+)-시스-, 모노하이드로클로라이드), 펠로디핀(예컨대 4-(2,3-디클로로페닐)-1,4-디하이드로-2,6-디메틸-3,5-피리딘디카복실산 에틸 메틸 에스테르), FS-2(예컨대 헨드로아스피스 폴리레피스 폴리레피스 베놈으로부터 단리됨), FTX-3.3(예컨대 아제레눔시스 아페르타로부터 단리됨), 네오마이신 설페이트(예컨대  $C_{23}H_{46}N_6O_{13} \cdot 3H_2SO_4$ ), 니카르디핀(예컨대 1,4-디하이드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐메틸)-2-[메틸(페닐메틸아미노)-3,5-피리딘디카복실산 에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 또한 YC-93, 니페디핀(예컨대 1,4-디하이드로-2,6-디메틸-4-(2-니트로페닐)-3,5-피리딘디카복실산 디메틸 에스테르), 니모디핀(예컨대 4-디하이드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)-3,5-피리딘디카복실산 2-메톡시에틸 1-메틸에틸 에스테르) 또는(이소프로필 2-메톡시에틸 1,4-디하이드로-2,6-디메틸-4-(m-니트로페닐)-3,5-피리딘디카복실레이트), 니트렌디핀(예컨대 1,4-디하이드로-2,6-디메틸-4-(3-니트로페닐)-3,5-피리딘디카복실산 에틸 메틸 에스테르), S-페타신(예컨대(3 S,4aR,5R,6R)-[2,3,4,4a,5,6,7,8-옥타하이드로-3-(2-프로페닐)-4a,5-디메틸-2-oxo-6-나프틸]Z-3'-메틸티오-1'-프로페노에이트), 플로레틴(예컨대 2',4',6'-트리하이드록시-3-(4-하이드록시페닐)프로피오페논, 또한 3-(4-하이드록시페닐)-1-(2,4,6-트리하이드록시페닐)-1-프로판, 또한 b-(4-하이드록시페닐)-2,4,6-트리하이드록시프로피오페논), 프로토펜(예컨대  $C_{20}H_{19}NO_5Cl$ ), SKF-96365(예컨대 1-[b-[3-(4-메톡시페닐)프로폭시]-4-메톡시페네틸]-1H-이미다졸, HC1), 테트란딘(예컨대 6,6',7,12-테트라메톡시-2,2'-디메틸버바만), (+/-)-메톡시베라파밀 또는(+)-베라파밀(예컨대 54N-(3,4-디메톡시페닐에틸)메틸아미노]-2-(3,4-디메톡시페닐)-2-이소-프로필발레로니트릴 하이드로클로라이드), 및(R)-(+)-베이 K8644(예컨대 R-(+)-1,4-디하이드로-2,6-디메틸-5-니트로-442-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리딘디카복실산 메틸 에스테르). 전술된 예는 L-형 전압 개폐 칼슘 채널에 특정될 수 있거나 더 넓은 범위의 전압-개폐된 칼슘 채널, 예를 들면 N, P/Q, R, 및 T-타입을 억제할 수 있다.

[0466] 일부 구현예에 따르면, L-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제는 디하이드로피리딘이다. 예시적인 디하이드로피리딘은 비제한적으로, 암로디핀, 아라니디핀, 아젤니디핀, 바미디핀, 베니디핀, 시날디핀, 에포니디핀, 펠로디핀, 이스라디핀, 라시디핀, 레밀디핀, 레르카니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 마니디핀, 프라니디핀 등을 포함한다. 일 구현예에 따르면, 디하이드로피리딘은 니모디핀이다. 일 구현예에 따르면, 니모디핀은 제형화된 본원에 기재된 바와 같이 제형화될 때 7-10 일의 반감기, 및 적절한 지질 용해도를 갖는다.

[0467] 일부 구현예에 따르면, L-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제는 페닐알킬아민이다. 예시적인 페닐알킬아민은 비제한적으로, 갈로파밀, 베라파밀 등을 포함한다. 일부 구현예에 따르면, L-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제는 1-4 벤조티아제핀이다. 일 구현예에 따르면, 1-4 벤조티아제핀은 딜티아젠펜이다. 일 구현예에 따르면, L-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제는 베프리딜이다. 또 하나의 구현예에 따르면, L-형 전압 의존적 칼슘 채널 억제제는 니모디핀이다.

[0468] 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제는 엔도텔린 길항제이다. 예시적인 엔도텔린 길항제는 비제한적으로, A-127722, ABT-627, BMS 182874, BQ-123, BQ-153, BQ-162, BQ-485, BQ-518, BQ-610, EMD-122946, FR 139317, IPI-725, L-744453, LU 127043, LU 135252, PABSA, PD 147953, PD 151242, PD 155080, PD 156707, RO 611790, SB-247083, 클라조센탄, 아트라센탄, 시탁스센탄 나트륨, TA-0201, TBC 11251, TTA-386, WS-7338B, ZD-1611,



아스피린, A-182086, CGS 27830, CP 170687, J-104132, L-751281, L-754142, LU 224332, LU 302872, PD 142893, PD 145065, PD 160672, RO-470203, 보센탄, RO 462005, RO 470203, SB 209670, SB 217242, TAK-044, A-192621, A-308165, BQ-788, BQ-017, IRL 1038, IRL 2500, PD-161721, RES 701-1, RO 468443 등을 포함한다.

[0469] 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제는 일시적 수용체 잠재적(TRP) 단백질 길항제이다. 예시적인 일시적 수용체 잠재적(TRP) 단백질 길항제는 비제한적으로, 가돌리늄 클로라이드, 란탄 클로라이드, SKF 96365(1-(베타-[3-(4-메톡시-페닐)프로폭시]-4-메톡시페닐)-1H-이미다졸 하이드로클로라이드), 및 LOE 908((RS)-(3,4-디하이드로-6,7-디메톡시이소퀴놀린-1-감마 1)-2-페닐-N, N-디-[2-(2,3,4-트리메톡시페닐)에틸]아세트아미드)를 포함한다.

[0470] 일부 구현예에 따르면, 제 1 치료제는 단리된 분자이다. 일부 구현예에 따르면, 제 1 치료제는 실질적으로 순수하다.

[0471] 일부 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 0.000001 mg/ml의 미립 제형 내지 약 1,000 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 일 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 0.000001 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 0.00001 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 0.0001 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 0.001 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 0.01 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 0.1 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 1 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 적어도 하나의 제 1 치료제의 치료량은 약 10 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 20 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 30 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 40 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 50 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 60 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 70 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 80 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 90 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 100 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 150 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 200 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 250 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 300 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 350 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 400 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 450 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 500 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 550 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 600 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 650 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 700 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 750 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 800 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 850 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 900 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 950 mg/ml의 미립 제형을 구성한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 약 1,000 mg/ml의 미립 제형을 구성한다.

[0472] 일부 구현예에 따르면, 제 1 치료제의 치료량은 적어도 약 40 mg, 적어도 약 50 mg, 적어도 약 60 mg, 적어도 약 70 mg, 적어도 약 80 mg, 적어도 약 90 mg, 적어도 약 100 mg, 적어도 약 120 mg, 적어도 약 140 mg, 적어도 약 160 mg, 적어도 약 180 mg, 적어도 약 200 mg, 적어도 약 220 mg, 적어도 약 240 mg, 적어도 약 260 mg, 적어도 약 280 mg, 적어도 약 300 mg, 적어도 약 320 mg, 적어도 약 340 mg, 적어도 약 360 mg, 적어도 약 380 mg, 적어도 약 400 mg, 적어도 약 420 mg, 적어도 약 440 mg, 적어도 약 460 mg, 적어도 약 480 mg, 적어도 약 500 mg, 적어도 약 520 mg, 적어도 약 540 mg, 적어도 약 560 mg, 적어도 약 580 mg, 적어도 약 600 mg, 적어도 약 620 mg, 적어도 약 640 mg, 적어도 약 660 mg, 적어도 약 680 mg, 적어도 약 700 mg, 적어도 약 720 mg, 적어도 약 740 mg, 적어도 약 760 mg, 적어도 약 780 mg, 적어도 약 800 mg, 적어도 약 820 mg, 적어도 약 840



- [illegible]





[0496] 임의의 병용 요법

[0497] 일 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미세미립자 조성물은 추가로, 제 2 치료제를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 제 2 치료제는 0.000001 mg/kg 체중 내지 약 10 g/kg 체중의 양이다.

[0498] 또 하나의 구현예에 따르면, 제 2 치료제는 혈관확장제이다. 예시적인 혈관확장제는 비제한적으로, 칼슘 채널 길항제, 엔도텔린 수용체 길항제, TRP 단백질 길항제, 마그네슘 염, 산화질소 공여체(예컨대 디에틸렌트리아민(ETA)-NO 및 나트륨 니트라이트), 파수틸, 혈관활성 펩타이드(예컨대 칼시토닌 유전자 관련 펩타이드(CGRP), 뉴로펩타이드 Y), 파파베린, 밀리논 등을 포함한다. 일 구현예에 따르면, 혈관확장제는 마그네슘 염이다. 일 구현예에 따르면, 마그네슘 염은 마그네슘 설페이트이다.

[0499] 또 하나의 구현예에 따르면, 제 2 치료제는 스타틴이다. 예시적인 스타틴은 비제한적으로, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴 등을 포함한다.

[0500] 또 하나의 구현예에 따르면, 제 2 치료제는 항-염증제이다. 예시적인 항-염증제는 비제한적으로, 이부프로펜 등을 포함한다.

[0501] 미립 제형

[0502] 일 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 복수의 입자를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 적어도 하나의 제 1 치료제를 포함하는 복수의 입자를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 추가로, 제 2 치료제를 포함하는 복수의 입자를 포함한다.

[0503] 일 구현예에 따르면, 미립 제형은 균일한 크기 분포의 복수의 밀립입자, 및 적어도 하나의 제 1 치료제의 치료량을 포함하며, 여기서 상기 제 1 치료제는 각각의 밀립입자 도처에 분산되거나, 밀립입자 위로, 또는 코팅에 둘러싸인 코어 내에 흡착된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 미립 제형은 균일한 크기 분포의 복수의 마이크로입자, 및 적어도 하나의 제 1 치료제의 치료량을 포함하며, 여기서 상기 제 1 치료제는 각각의 마이크로입자 도처에 분산되거나, 마이크로입자 위로, 또는 코팅에 의해 둘러싸인 코어 내에 흡착된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 미립 제형은 균일한 크기 분포의 복수의 나노입자, 및 적어도 하나의 제 1 치료제의 치료량을 포함하며, 여기서 상기 제 1 치료제는 각각의 나노입자 도처에 분산되거나, 나노입자 위로, 또는 코팅에 의해 둘러싸인 코어 내에 흡착된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 미립 제형은 균일한 크기 분포의 복수의 피코입자, 및 적어도 하나의 제 1 치료제의 치료량을 포함하며, 여기서 상기 제 1 치료제는 각각의 피코입자 도처에 분산되거나, 피코입자 위로, 또는 코팅에 의해 둘러싸인 코어 내에 흡착된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 미립 제형은 균일한 크기 분포의 복수의 펩토입자, 및 적어도 하나의 제 1 치료제의 치료량을 포함하며, 여기서 상기 제 1 치료제는 각각의 펩토입자 도처에 분산되거나, 펩토입자 위로, 또는 코팅에 의해 둘러싸인 코어 내에 흡착된다.

[0504] 일부 구현예에 따르면, 제 1 치료제는 마이크로입자의 형태로 제공된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 치료제는 마이크로입자 상에 또는 내에 배치된다. 일 구현예에 따르면, 제 1 치료제는 각각의 마이크로입자 도처에 분산된다. 일부 구현예에 따르면, 제 1 치료제는 각각의 마이크로입자의 표면 상에 함침된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 1 치료제는 코팅에 의해 둘러싸인 마이크로입자의 코어 내에 함유된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 치료제는 각각의 마이크로입자로 흡착된다.

[0505] 일부 구현예에 따르면, 제 2 치료제는 마이크로입자의 형태로 제공된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 2 치료제는 마이크로입자 상에 또는 내에 배치된다. 일 구현예에 따르면, 제 2 치료제는 각각의 마이크로입자 도처에 분산된다. 일부 구현예에 따르면, 제 2 치료제는 각각의 마이크로입자의 표면 상에 함침된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 2 치료제는 코팅에 의해 둘러싸인 마이크로입자의 코어 내에 함유된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 제 2 치료제는 각각의 마이크로입자로 흡착된다.

[0506] 일부 구현예에 따르면, 마이크로입자는 영차 방출, 1차 방출, 2차 방출, 지연 방출, 지속 방출, 즉시 방출, 및 이들의 조합을 포함하는, 임의의 차수 방출 동력학에 대한 것일 수 있다. 마이크로입자는 치료제(들)에 부가하여, 비제한적으로, 침식가능, 비침식가능, 생분해성, 또는 비생분해성 물질 또는 이들의 조합을 포함하는, 조절 및 의약의 당해분야에서 일상적으로 사용되는 그들 물질 중 어느 것을 포함할 수 있다.

[0507] 일부 구현예에 따르면, 마이크로입자는 용액 또는 반-고체 상태로 치료제를 함유하는 마이크로캡슐이다. 일부 구현예에 따르면, 마이크로입자는 치료제를 전체적으로 또는 부분적으로 함유한다. 일부 구현예에 따르면, 마이크로입자는 사실상 임의의 형상일 수 있다.

[0508] 일부 구현예에 따르면, 각각의 마이크로입자는 적어도 40중량 % 내지 적어도 100중량의 치료제로 로딩된다. 일



구현예에 따르면, 각각의 마이크로입자는 적어도 40중량 %의 치료제로 로딩된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 각각의 마이크로입자는 적어도 45중량 %의 치료제로 로딩된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 각각의 마이크로입자는 적어도 50중량 %의 치료제로 로딩된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 각각의 마이크로입자는 적어도 55중량 %의 치료제로 로딩된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 각각의 마이크로입자는 적어도 60중량 %의 치료제로 로딩된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 각각의 마이크로입자는 적어도 63중량 %의 치료제로 로딩된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 각각의 마이크로입자는 적어도 65중량 %의 치료제로 로딩된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 각각의 마이크로입자는 적어도 70중량 %의 치료제로 로딩된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 각각의 마이크로입자는 적어도 75중량 %의 치료제로 로딩된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 각각의 마이크로입자는 적어도 80중량 %의 치료제로 로딩된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 각각의 마이크로입자는 적어도 85중량 %의 치료제로 로딩된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 각각의 마이크로입자는 적어도 90중량 %의 치료제로 로딩된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 각각의 마이크로입자는 적어도 95중량 %의 치료제로 로딩된다. 또 하나의 구현예에 따르면, 각각의 마이크로입자는 적어도 100중량 %의 치료제로 로딩된다.

[0509] 일부 그와 같은 구현예에 따르면, 마이크로입자는 균일한 크기 분포이다. 일부 구현예에 따르면, 마이크로입자 크기의 균일한 분포는 마이크로입자를 포함하는 균일한 에멀전을 형성하기 위해 균질화 공정에 의해 달성된다. 일부 그와 같은 구현예에 따르면, 각각의 마이크로입자는 매트릭스를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 매트릭스는 적어도 하나의 치료제를 포함한다.

[0510] 일부 구현예에 따르면, 마이크로입자 제형은 입자 크기에 있어서 약 40 내지 약 100  $\mu\text{m}$ 의 마이크로입자의 균일한 분포를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 입자 크기는 적어도 약 40  $\mu\text{m}$ 이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 입자 크기는 적어도 약 45  $\mu\text{m}$ 이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 입자 크기는 적어도 약 50  $\mu\text{m}$ 이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 입자 크기는 적어도 약 55  $\mu\text{m}$ 이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 입자 크기는 적어도 약 60  $\mu\text{m}$ 이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 입자 크기는 적어도 약 65  $\mu\text{m}$ 이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 입자 크기는 적어도 약 70  $\mu\text{m}$ 이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 입자 크기는 적어도 약 75  $\mu\text{m}$ 이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 입자 크기는 적어도 약 80  $\mu\text{m}$ 이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 입자 크기는 적어도 약 85  $\mu\text{m}$ 이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 입자 크기는 적어도 약 90  $\mu\text{m}$ 이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 입자 크기는 적어도 약 95  $\mu\text{m}$ 이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 입자 크기는 적어도 약 100  $\mu\text{m}$ 이다.

[0511] 또 하나의 구현예에 따르면, 치료제는 적어도 하나의 스트링으로 제공될 수 있다. 스트링은 코팅에 의해 둘러싸인 코어에 치료제를 함유할 수 있거나, 치료제는 스트링 도처에 분산될 수 있거나, 치료제는 스트링으로 흡수될 수 있다. 스트링은 영차 방출, 1차 방출, 2 차 방출, 지연 방출, 지속 방출, 즉시 방출, 등, 및 임의의 이들의 조합을 포함하는, 임의의 차수 방출 동력학에 대한 것일 수 있다. 스트링은 치료제(들)에 부가하여, 비제한적으로, 침식가능, 비침식가능, 생분해성, 또는 비생분해성 물질 또는 이들의 조합을 포함하는 조제실 및 의약의 당해분야에서 일상적으로 사용되는 그들 물질 중 어느 것을 포함할 수 있다.

[0512] 또 하나의 구현예에 따르면, 치료제는 적어도 하나의 시트로 제공될 수 있다. 시트는 코팅에 의해 둘러싸인 코어에 제 1 치료제 및 추가의 치료제를 함유할 수 있거나, 제 1 치료제 및 추가의 치료제는 시트 도처에 분산될 수 있거나, 제 1 치료제는 시트로 흡수될 수 있다. 시트는 영차 방출, 1차 방출, 2 차 방출, 지연 방출, 지속 방출, 즉시 방출 등, 및 임의의 이들의 조합을 포함하는, 임의의 차수 방출 동력학에 대한 것일 수 있다. 시트는 제 1 치료제 및 추가의 치료제에 부가하여, 비제한적으로, 침식가능, 비침식가능, 생분해성, 또는 비생분해성 물질 또는 이들의 조합을 포함하는, 조제실 및 의약의 당해분야에 일상적으로 사용되는 그들 물질 중 어느 것을 포함할 수 있다.

[0513] 일부 구현예에 따르면, 미립 제형은 마이크로입자의 서스펜션을 포함한다. 일 구현예에 따르면, 미립 제형은 마이크로입자의 분말 서스펜션을 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 미립 제형은 현탁화제, 안정제 및 분산제 중 적어도 하나를 더 포함한다. 일부 그와 같은 구현예에 따르면, 미립 제형은 분산으로 제공된다. 일부 그와 같은 구현예에 따르면, 미립 제형은 서스펜션으로 제공된다. 일부 그와 같은 구현예에 따르면, 미립 제형은 용액으로 제공된다. 일부 그와 같은 구현예에 따르면, 미립 제형은 에멀전으로 제공된다.

[0514] 일부 구현예에 따르면, 미립 제형은 수용성 형태로 치료제의 수용을 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 미립 제형은 적어도 하나의 제 1 치료제의 오일성 서스펜션을 포함한다. 적어도 하나의 제 1 치료제의 오일성 서스펜션은 적합한 친유성 용매를 사용하여 제제될 수 있다. 예시적인 친유성 용매 또는 비히클은 비제한적으로, 지방 오일 예컨대 참깨 오일, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 미립 제형은 치료제의 수성 서스펜션을 포함한다. 수성 주사 서스펜션은 서스펜션의 점

도를 증가시키는 물질, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨, 하이알루론산, 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 임의로, 서스펜션은 또한 고농축 용액의 제제를 허용하기 위해 화합물의 용해도를 증가시키는 적합한 안정제 또는 제제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 치료제는 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들면, 멸균된 발열성물질 제거 물과 구성을 위해 분말 형태일 수 있다. 일부 구현예에 따르면, 미립 제형은 마이크로입자를 분산상으로, 및 비히클을 분산매로 한 상태에서, 분산물을 형성하기 위해 비히클에 분산된다.

[0515] 미립 제형은 예를 들면 마이크로캡슐화된 투여 형태, 및 적절하다면, 현미경적 금 입자 위로 엔코클레이딩되고, 코팅되고, 리포솜에 함유되는 1 이상 부형제와 함께, 조직으로의 이식을 위하거나, 또는 조직에 문질러질 대상 위로 건조된 펠렛을 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "미세캡슐화"은 매우 작은 액적 또는 입자가 비제한적으로, 네파페일, 펠렛, 결정, 응집괴, 마이크로구형체, 또는 나노입자를 포함하는 고체 구조를 생성하기 위해 생체적합성, 생분해성, 폴리머 또는 비-폴리머 물질의 연속적 필름으로 둘러싸이거나 코팅되는 공정을 언급한다. 미립 제형은 활성 화합물의 오래 계속된 방출을 갖는 과립, 비드, 분말, 정제, 코팅된 정제, (마이크로)캡슐, 좌약, 시럽, 에멀전, 서스펜션, 크림, 액적 또는 제제품의 형태일 수 있으며, 제제 부형제 및 첨가물 및/또는 보조물 예컨대 붕해제, 결합제, 코팅제, 팽윤 제제, 윤활제, 또는 가용화제는 관례상 상기에 기재된 바와 같이 사용된다. 미립 제형은 다양한 약물 전달 시스템에서의 사용에 적합하다. 약물 전달을 위한 방법의 간단한 검토에 대해, Langer(1990) Science 249, 1527-1533을 참고하며, 이는 본원에 참고로 편입된다.

#### [0516] 입자 폴리머 매트릭스

[0517] 일 구현예에 따르면, 입자는 매트릭스를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 치료제는 천연 발생 생고분자 매트릭스, 합성 폴리머 매트릭스, 또는 이들의 조합 내에 또는 상에 함침된다. 일 구현예에 따르면, 미립자 조성물은 폴리머 매트릭스를 포함하며, 여기서 상기 치료제는 폴리머 매트릭스에 함침된다. 일 구현예에 따르면, 폴리머는 느린 방출 화합물이다. 일 구현예에 따르면, 폴리머는 생분해성 폴리머이다. 일 구현예에 따르면, 폴리머는 폴리(D, L-락타이드-코-글라이콜라이드)이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 폴리머는 폴리(오르토에스테르)이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 폴리머는 폴리(무수물)이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 폴리머는 폴리락타이드-폴리글라이콜라이드이다.

[0518] 비-생분해성 및 생분해성 폴리머 물질 둘 모두는 치료제를 전달하는 입자의 제조에 사용될 수 있다. 그와 같은 폴리머는 천연 또는 합성 폴리머일 수 있다. 폴리머는 방출이 요구되는 기간에 기초하여 선택된다. 특정한 관심의 생체접착 폴리머는 비제한적으로, Sawhney et al in Macromolecules (1993) 26, 581-587에 의해 기재된 바와 같은 생체봉괴성 하이드로겔을 포함하며, 그것의 교시는 본원에 편입된다. 예시적인 생체봉괴성 하이드로겔은 비제한적으로, 폴리하이알루론산, 카세인, 젤라틴, 글루틴, 폴리무수물, 폴리아크릴산, 알기네이트, 키토산, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 및 폴리(옥타데실 아크릴레이트)를 포함한다. 일 구현예에 따르면, 생체접착 폴리머는 하이알루론산이다. 일부 그와 같은 구현예에 따르면, 생체접착 폴리머는 약 2.3 % 미만의 하이알루론산을 포함한다.

[0519] 또 하나의 구현예에 따르면, 폴리머는 미립 제형의 수성 용해도를 증대시킨다. 적합한 폴리머의 예는 비제한적으로, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리-(d-글루탐산), 폴리-(l-글루탐산), 폴리-(d-아스파르트산), 폴리-(l-아스파르트산) 및 그것의 공중합체를 포함한다. 약 5,000 내지 약 100,000 사이의 분자량, 약 20,000과 약 80,000 사이의 분자량, 및 약 30,000과 약 60,000 사이의 분자량을 갖는 폴리글루탐산이 또한 사용될 수 있다. 폴리머는 본원에 참고로 편입된 미국 특허 제5,977,163호에 의해 본질적으로 기재된 바와 같은 프로토콜을 사용하여 본 발명의 에포틸론의 1 이상 하이드록실에 에스테르 연결을 통해 접합된다. 특정한 콘주게이션 부위는 본 발명의 21-하이드록시-유도체의 경우에 하이드록실 오프 탄소-21을 포함한다. 기타 콘주게이션 부위는 비제한적으로, 하이드록실 오프 탄소 3 및/또는 하이드록실 오프 탄소 7을 포함한다.

[0520] 일부 구현예에 따르면, 치료제는 폴리글라이콜라이드(PGA) 매트릭스 내에 또는 상에 함침된다. PGA는 봉합사에서 사용될 개발된 선형 지방족 폴리에스테르이다. 연구는 트리메틸렌 카보네이트, 폴리락타산(PLA), 및 폴리 카프로락톤으로 형성된 PGA 공중합체를 보고했다. 이들 공중합체의 일부는 지속된 약물 방출을 위해 마이크로입자로 제형화될 수 있다.

[0521] 일부 구현예에 따르면, 치료제는 폴리에스테르-폴리에틸렌 글리콜 매트릭스 내에 또는 상에 함침된다. 폴리에스테르-폴리에틸렌 글리콜 화합물은 합성될 수 있으며; 이들은 유현하고 약물 전달을 위해 사용될 수 있다.

- [0522] 일부 구현예에 따르면, 치료제는 폴리(아미노)-유도된 생고분자 매트릭스 내에 또는 상에 함침된다. 폴리(아미노)-유도된 생고분자는 비제한적으로, 지방족 디아민(참고, 예를 들면, 미국 특허 제5,399,665호)으로서 락트산 및 라이신을 함유하는 것, 및 티로신-유도된 폴리카보네이트 및 폴리아크릴레이트를 포함할 수 있다. 폴리카보네이트의 변형은 에스테르(에틸-옥틸)의 알킬 사슬의 길이를 변경할 수 있는 반면, 폴리아크릴레이트의 변형은 이산(예를 들면, 숙신-세바식)의 알킬 사슬의 길이를 변경하는 것을 더 포함할 수 있으며, 이는 폴리머 특성에 큰 순열의 폴리머 및 큰 가요성을 허용한다.
- [0523] 일부 구현예에 따르면, 치료제는 폴리무수물 매트릭스 내에 또는 상에 함침된다. 폴리무수물은 용융 중합에 의한 2개의 이산 분자의 탈수에 의해 제제된다(참고, 예를 들면, 미국 특허 제4,757,128호). 이들 폴리머는 (벌크 침식에 의해 분해되는 폴리에스테르와 비교된 바와 같이) 표면 침식에 의해 분해된다. 약물의 방출은 선택된 모노머의 친수성에 의해 조절될 수 있다.
- [0524] 일부 구현예에 따르면, 치료제는 광중합성 생고분자 매트릭스 내에 또는 상에 함침된다. 광중합성 생고분자는 비제한적으로, 락트산/폴리에틸렌 글리콜/아크릴레이트 공중합체를 포함한다.
- [0525] 일부 구현예에 따르면, 치료제는 하이드로겔 매트릭스 내에 또는 상에 함침된다. 용어 "하이드로겔"은 젤라틴성 또는 젤리-유사 질량을 생성하기 위해 필요한 수성 성분을 함유하는 고체, 반고체, 유사플라스틱 또는 플라스틱 구조를 야기하는 물질을 언급한다. 하이드로겔은 친수성 폴리머, 아크릴산, 아크릴아미드 및 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트(HEMA)를 포함하는, 다양한 폴리머를 포함한다.
- [0526] 일부 구현예에 따르면, 치료제는 천연 발생 생고분자 매트릭스 내에 또는 상에 함침된다. 천연 발생 생고분자는 비제한적으로, 단백질 폴리머, 콜라겐, 다당류, 및 광중합성 화합물을 포함한다.
- [0527] 일부 구현예에 따르면, 치료제는 단백질 폴리머 매트릭스 내에 또는 상에 함침된다. 단백질 폴리머는 자가-조립 단백질 폴리머 예컨대, 예를 들면, 실크 피브로인, 엘라스틴, 콜라겐, 및 이들의 조합으로부터 합성되었다.
- [0528] 일부 구현예에 따르면, 치료제는 천연 발생 다당류 매트릭스 내에 또는 상에 함침된다. 천연 발생 다당류는 비제한적으로, 키틴 및 그것의 유도체, 하이알루론산, 텍스트란 및 셀룰로오스 물질(일반적으로 변형 없이 생분해될 수 없음), 및 수크로오스 아세테이트 이소부티레이트(SAIB)를 포함한다.
- [0529] 일부 구현예에 따르면, 치료제는 키틴 매트릭스 내에 또는 상에 함침된다. 키틴은 주로 2-아세트아미도-2-데옥시-D-글루코오스 그룹으로 구성되고 그것이 외골격의 주요한 성분인 효모, 진균 및 해양 무척추동물(새우, 피각질)에서 발견된다. 키틴은 수용성이 아니고 탈아세틸레이트화된 키틴, 키토산만이 산성 용액(예컨대, 예를 들면, 아세트산)에 가용성이다. 연구는 물 가용성, 매우 고분자량(2 백만 달톤보다 더 큼), 점탄성, 비독성, 생체적합성이고 퍼옥사이드, 글루타르알데하이드, 글리옥살 및 다른 알데하이드 및 카르보디아미드와 가교결합하여, 겔을 형성할 수 있는 키틴 유도체를 보고했다.
- [0530] 일부 구현예에 따르면, 치료제는 하이알루론산(HA) 매트릭스 내에 또는 상에 함침된다. 하이알루론산(HA)은 교대 글루쿠로닉(glucuronic) 및 글루코사미닉(glucosaminidic) 결합으로 구성되고 그것이 단리되고 정제되는 포유동물 유리체망막, 눈의 세포외 매트릭스, 활막 유체, 땀줄 및 수탉 벚에서 발견되는데, 또한 발효 공정 에 의해 생산될 수 있다.
- [0531] **미세캡슐화 공정**
- [0532] 미세캡슐화 방법 및 생성물; 에멀전-기반 마이크로입자의 생산 방법; 에멀전-기반 마이크로입자 및 그의 생산 방법; 조정가능 추출 속도를 갖는 용매 추출 미세캡슐화; 용매 및 염을 갖는 미세캡슐화 방법; 마이크로입자를 제조하는 연속적 이중 에멀전 방법; 마이크로입자 특성을 조정하는 건조 방법, 폴리머 혼합물의 제어 방출 시스템; 상이한 비-반복 단위를 갖는 폴리머를 포함하는 폴리머 혼합물 및 그 제조 및 사용 방법; 및 마이크로입자를 제조하는 에멀전 기반 방법 및 그와의 사용을 위한 워크헤드 어셈블리의 예는 비제한적으로, 미국 특허 제 5,407,609호(명칭 Microencapsulation Process and Products Thereof), 미국 출원 공보 제US 2007-0190154 A1호(명칭 Method for the production of emulsion-based microparticles), 미국 출원 공보 제US 2007-0207211 A1호(명칭 Emulsion-based microparticles and methods for the production thereof), 미국 출원 공보 제US 2010-0063179 A1호(명칭 Solvent Extraction Microencapsulation With Tunable Extraction Rates), 미국 출원 공보 제US 2010-0291027 A1호(명칭 Hyaluronic Acid (HA) Injection Vehicle), 미국 출원 공보 제US 2010-0069602 A1호(명칭 Microencapsulation Process With Solvent And Salt), 미국 출원 번호 제US 2009-0162407 A1호(명칭 Process For Preparing Microparticles Having A Low Residual Solvent Volume); 미국 출원 공보

제US 2010-0189763 A1호(명칭 Controlled Release Systems From Polymer Blends); 미국 출원 공보 제US 2010-0216948 A1호(명칭 Polymer Mixtures Comprising Polymers Having Different Non-Repeating Units And Methods For Making And Using Same); 미국 출원 공보 제US 2007-0092574 A1호(명칭 "Controlled release compositions"); 미국 출원 제12/692,029호(명칭 "Drying Methods for Tuning Microparticle Properties"); 미국 출원 공보 제US 2011-0204533 A1호(명칭 "Emulsion Based Process for Preparing Microparticles and Workhead for Use with Same"); 및 미국 출원 공보 제US 2011-0236497 A1호(명칭 Composition and Methods for Improved Retention of a Pharmaceutical Composition at a Local Administration Site")에 개시되고 기재된다. 각각의 이들 특허들 및 특허 출원 공보의 내용은 그 전체가 참고로 본원에 편입된다.

- [0533] 일부 구현예에 따르면, 마이크로입자 기술을 사용하는 활성 치료제(들)의 전달은 제 1 치료제 및 추가의 치료제를 캡슐화하는 생체흡수성, 폴리머 입자를 수반한다.
- [0534] 마이크로입자 크기의 균일한 분포를 함유하는 미립 제형은 예를 들면 미국 특허 제5,407,609호에 기재된 바와 같은 에멀전 기반 공정에 의해 제제될 수 있으며, 그것의 전체 내용은 본원에 참고로 편입된다.
- [0535] 일 구현예에 따르면, 입자로 캡슐화된 생리활성제를 제조하는 방법은 하기를 포함한다: (a) 생리활성제의 실질적으로 순수한 형태를 제공하는 단계; (b) 생리활성제의 실질적으로 순수한 결정성을 폴리머 용액에 첨가하며, 그렇게 함으로써 생리활성제 및 폴리머 용액의 혼합물을 생성하는 단계; (c) 분산상을 형성하기 위해 혼합물을 균질화하는 단계; (d) 분산상을 연속식 공정 매체를 갖는 연속상과 혼합하며, 그렇게 함으로써 생리활성제를 포함하는 에멀전을 형성하는 단계; (e) 실질적으로 순수한 생리활성제를 포함하는 입자를 형성하고 추출하는 단계; 및 (f) 입자를 건조하는 단계.
- [0536] 폴리머 용액은 분산상으로 오일/물 에멀전을 형성하는 유기 용매에 폴리머를 포함하는 경우에, 분산상을 연속상과 혼합하는 단계는 이중 에멀전(즉, 물/오일/물 에멀전)을 야기한다는 점이 이해되고 본원에서 고려된다. 폴리머 용액은 수성 용매 예컨대 물에 폴리머를 포함하는 경우에, 단일 에멀전만이 분산상을 연속상과 혼합하면 형성된다.
- [0537] 일 구현예에 따르면, 연속식 공정 매체는 폴리머 용액에 사용된 용매로 포화된 생리활성제 및 계면활성제를 포함한다.
- [0538] 또 하나의 구현예에 따르면, 상기 언급된 공정의 폴리머 용액은 폴리머 및 용매를 포함한다. 개시된 폴리머는 일 측면에서 폴리락타이드, 폴리락타이드-코-글라이콜라이드, 폴리(오르토에스테르), 및 폴리(무수물)를 포함한다는 점이 이해되고 본원에서 고려된다. 일부 구현예에 따르면, 폴리락타이드-코-글라이콜라이드는 85:15, 75:25, 65:35, 또는 50:50 비의 락타이드 대 글라이콜라이드일 수 있다. 추가 측면에서, 폴리머는 8515 DLG 6A, 8515 DLG 5A, 8515 DLG 4.5E, 88515 DLG 5E, 515 DLG 7A, 7525 DLG 7A, 7525 DLG 7E, 7525 DLG 5E, 6535DLG 5E, 6353 DLG 2E, 6535 DLG 4A, 5050DLG 4A, 5050 DLG2A, 및 2000 MW DLPL을 포함한다. 또 하나의 측면에서, 용매는 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄을 포함할 수 있다.
- [0539] 또 하나의 측면에 따라, 본원에 개시된 공정은 10 내지 48 시간 기간 동안 입자를 건조하는 단계를 포함한다.
- [0540] **약제학적 담체**
- [0541] 일부 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 (ii) 약제학적 담체를 포함한다. 일부 그와 같은 구현예에 따르면, 복수의 입자 및 치료제(들)의 치료량을 포함하는 미립 제형은 유동성 지속 방출 미립자 조성물을 형성하기 위해 약제학적 담체와 조합된다.
- [0542] 일 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 고형 담체 또는 부형제이다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 겔상 담체 또는 부형제이다. 담체 또는 부형제의 예는 비제한적으로, 탄산칼슘, 칼슘 포스페이트, 다양한 모노머 및 폴리머 당류(비제한적으로 하이드록시알루민산을 포함함), 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 및 폴리머를 포함한다. 예시적인 담체는 또한 포스페이트 완충된 염수(PBS) 내의 염수 비히클, 예를 들면 하이드록실 프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC)를 포함할 수 있다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 완충 용액이다. 예시적인 완충 용액은 비제한적으로, 포스페이트 완충된 염수(PBS) 용액을 포함할 수 있다.
- [0543] 본 발명에서의 사용을 위한 적합한 주사 비히클은 미국 특허 제6,495,164호, 미국 특허 출원 공보 제2010/0303900호, 미국 특허 출원 공보 제2010/0330184호, 및 미국 특허 출원 공보 제2010/0291027호에서 발견될 수 있으며, 그것의 전체 개시내용은 본원에 참고로 편입된다. 본 발명에서의 사용에 적합한 예시적인 주사



비히클은 비제한적으로, 물, 염수(포스페이트 완충된 염수(PBS) 내의 염화나트륨 용액, 하이드록실 프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC)), 및 하이알루론산 및 하이알루론산 유도체, 또는 이들의 조합을 포함한다. 예시적인 하이알루론산 유도체는 비제한적으로, 염, 에스테르, 아마이드, 및 락타이드 유도체를 포함할 수 있다. 본 발명에서의 사용에 적합한 예시적인 하이알루론산 유도체는 미국 특허 제5,527,893호, 미국 특허 제5,017,229호, 및 미국 특허 제4,937,270호에 제공되며, 그것의 전체 개시내용은 본원에 참고로 편입된다. 일 구현예에 따르면, 주사 비히클은 적합한 계면활성제와 조합될 수 있다. 예시적인 계면활성제는 비제한적으로, 폴리(비닐 알코올), 카복시메틸 셀룰로오스, 젤라틴, 폴리(비닐 피롤리돈), 트윈 80, 트윈 20, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0544] 일 구현예에 따르면, 약제학적 담체는 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 하이알루론산 또는 그것의 하이알루론산 유도체는 범위가 약 5 KDa 내지 약 20,000 KDa 사이인 평균 분자량을 갖는다. 일부 구현예에 따르면, 하이알루론산 또는 그것의 하이알루론산 유도체는 약 5 KDa, 10 KDa, 20 KDa, 30 KDa, 40 KDa, 50 KDa, 60 KDa, 70 KDa, 80 KDa, 90 KDa, 100 KDa, 200 KDa, 300 KDa, 400 KDa, 500 KDa, 600 KDa, 700 KDa, 800 KDa, 900 KDa, 1,000 KDa, 2,000 KDa, 3,000 KDa, 4,000 KDa, 5,000 KDa, 6,000 KDa, 7,000 KDa, 8,000 KDa, 9,000 KDa, 10,000 KDa, 11,000 KDa, 12,000 KDa, 13,000 KDa, 14,000 KDa, 15,000 KDa, 16,000 KDa, 17,000 KDa, 18,000 KDa, 19,000 KDa, 또는 20,000 KDa의 평균 분자량을 갖는다. 일 구현예에 따르면, 하이알루론산 또는 그것의 하이알루론산 유도체는 약 500 KDa의 평균 분자량을 갖는다.

[0545] 일부 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 점착성을 조성물에 부여한다. 일 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 하이알루론산을 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 0 % 내지 5 중량 % 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 일 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 0.01 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 0.05 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 0.1 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 0.2 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 0.3 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 0.4 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 0.5 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 0.6 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 0.7 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 0.8 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 0.9 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 1.0 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 1.1 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 1.2 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 1.3 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 1.4 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 1.5 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 1.6 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 1.7 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 1.8 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 1.9 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 2.0 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 2.1 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 2.2 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 2.3 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 2.4 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 2.5 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다.



다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 2.6 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 2.7 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 2.8 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 2.9 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 3.0 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 3.5 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 4.0 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 4.5 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다. 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 5.0 중량 % 미만 하이알루론산 또는 하이알루론산 유도체를 포함한다.

[0546] 일부 구현예에 따르면, 하이알루론산 또는 그것의 하이알루론산 유도체의 pH는 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 또는 7.6이다.

[0547] 일부 구현예에 따르면, 하이알루론산 또는 그것의 하이알루론산 유도체의 오스몰농도는 약 250 mOsm/kg, 약 258 mOsm/kg, 약 275 mOsm/kg, 약 300 mOsm/kg, 약 325 mOsm/kg, 약 350 mOsm/kg, 약 375 mOsm/kg, 또는 약 381 mOsm/kg이다.

[0548] 예시적인 하이알루론산 유도체는 비제한적으로, 염, 에스테르, 아마이드, 및 락타이드 유도체를 포함할 수 있다. 본 발명에서의 사용에 적합한 예시적인 하이알루론산 유도체는 미국 특허 제5,527,893호, 미국 특허 제5,017,229호, 및 미국 특허 제4,937,270호에 제공되며, 그 전체 개시내용은 본원에 참고로 편입된다. 일 구현예에 따르면, 주사 비히클은 적합한 계면활성제와 조합될 수 있다. 예시적인 계면활성제는 비제한적으로, 폴리(비닐 알코올), 카복시메틸 셀룰로오스, 젤라틴, 폴리(비닐 피롤리돈), 트윈 80, 트윈 20, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0549] 하이알루론산(하이알루로네이트 나트륨 염, "HA")은 세포외 매트릭스에서 발견되는 천연 발생 글리코사미노글리칸이고 너의 세포외 공간의 풍부한 성분이다. (Laurent TC et al., "The structure and function of hyaluronan: An overview," Immunol. Cell. Biol., (1996) 74:A1-A7). 그것은 그것이 기타 기능 중에서, 윤활제의 기능을 하는 것으로 생각되는 활막 관절에서 통상 발견된다. 통상의 CSF는 또한 HA를 함유한다. 그것은  $\beta$  (1-3) 및  $\beta$  (1-4) 글리코사이드 연결에 의해 각각 연결된 D-글루쿠론산 및 N-아세틸-D-글루코사민의 반복된 비황산화 디사카라이드 유닛으로 구성된다. HA는 분해의 속도를 변경하기 위해 가변 분자량으로 조립되고 동결건조되거나 에테르화될 수 있다. 대부분의 인간 생성물에 사용된 HA 유도체는 박테리아의 발효에 의해 합성되어, 조류 공급원으로부터의 천연적으로 유도된 HA와 연관된 오염물질로 인한 독성, 면역학적 반응 및 알러지를 갖는 문제를 극복한다. HA는 골관절염(Orthovisc®, Nuflexxa®, Hyalgan® 및 다른)으로부터의 통증을 치료하기 위해 관절로의 주사를 위해, 안과 수술(Healon®, Viscoat®, Biolon®) 동안에 눈으로의 주사를 위해, 경막외 주사 필름(세프라필름®)으로서 그리고 이비인후과학(Merogel®)에서의 사용을 위해 제형화된다. 나트륨 하이알루로네이트는 초자체내, 관절내 및 근육내를 포함하는 몇 개의 비경구 경로를 통한 투여를 위해 FDA의 불활성 성분 리스트에 열거된다.

[0550] 일 구현예에 따르면, 기재된 발명의 니모디핀 미립 제형은 0.1% 폴리소르베이트 20을 갖는 PBS에서  $a < 2.3$  w/w% 박테리아-유도된 나트륨 하이알루로네이트 용액과 혼합될 수 있다. 일부 구현예에 따르면, pH는 6.8, 또는 6.9, 또는 7.0, 또는 7.1, 또는 7.2, 또는 7.3, 또는 7.4, 또는 7.5, 또는 7.6이다. 일부 구현예에 따르면, 오스몰농도는 약 250 mOsm/kg, 또는 약 258 mOsm/kg, 또는 약 275 mOsm/kg, 또는 약 300 mOsm/kg, 또는 약 325 mOsm/kg, 또는 약 350 mOsm/kg, 또는 약 375 mOsm/kg, 또는 약 381 mOsm/kg이다. 나트륨 하이알루로네이트의 평균 분자량은 대략 500 kDa이다. 2.3 w/w% 용액이 사용을 위해 승인된다. 관절로의 1% HA의 주사 용적은 전형적으로 2 ml이다. 본 발명의 니모디핀 미립 제형의 최대 용적(6 ml 총)은 유사한 양의 HA를 함유한다.

[0551] HA의 생체적합성 및 비-면역원성은 그것의 상대적으로 단순한 구조에 기인했으며, 이는 모든 포유동물, 및 혈액 성분과의 그것의 좋지 못한 상호작용에 걸쳐 보존된다. (Amarnath LP et al., "In vitro hemocompatibility testing of UV-modified hyaluronan hydrogels," Biomaterials, 27:1416-1424 (2006)). HA는 효소의 3 유형에 의해 포유동물에서 분해된다: 히알루로나제(hyaluronase),  $\beta$ -D-글루쿠로니다제, 및  $\beta$ -N-아세틸-헥소사미니다아제. 일반적으로, 히알루로나제는 다당류를 올리고당으로 환원시키기 위해 고분자량 종에 작용한다.  $\beta$ -D-글루쿠로니다제, 및  $\beta$ -N-아세틸-헥소사미니다아제는 결국 비환원 말단 당류를 제거함으로써 올리고당을

분해한다. (Chen WY, and Abatangelo G, “Functions of hyaluronan in wound repair,” Wound Repair Regen., 7:79-89 (1999); Leach JB et al., “Development of photocrosslinkable hyaluronic acid-polyethylene glycol-peptide composite hydrogels for soft tissue engineering,” J. Biomed. Mater. Res. A, 70:74-82 (2004)).

[0552] 하이알루로네이트는 비-돌연변이유발, 비-세포독성, 및 비-시경독성인 것으로 밝혀졌다. 켄슨 등은 HA가 말초 신경 치유를 위한 도관으로 사용될 때 세포독성이 없었다는 것을 발견했다. (Jansen K et al., “A hyaluronan-based nerve guide: in vitro cytotoxicity, subcutaneous tissue reactions, and degradation in the rat,” Biomaterials, 25:483-489 (2004)). Orthovisc®(고분자량 하이알루로네이트)에 대한 생성물 정보는 HA가 자매 염색분체 교환 검정, 염색체 비정상 검정, 및 에임스 살모넬라/포유동물 마이크로솜 돌연변이원성 검정을 포함하는 몇 개의 검정에서 돌연변이유발이 아니라는 것을 나타낸다. (Orthovisc®, High Molecular Weight Hyaluronan, Package insert, Anika Therapeutics, Inc., Distributed by DePuy Mitek, a Johnson and Johnson Company). HA의 만성적 투여는 치료 주기 당 용량 최대 1.43 mg/kg에서의 랫트 및 토끼에서 재생산 독성을 야기하지 않았다.

[0553] 하이알루론산은 항-염증성 및 정균 효과를 갖는 것으로 보고되었다. (Burns JW et al., “Preclinical evaluation of Septrafilm bioresorbable membrane,” Eur. J. Surg. Suppl., 40-48 (1997)). 10마리 토끼의 경막외 공간으로 0.2 ml/kg의 HA(10 mg/ml, 분자량 1100 kDa, pH 6.3-8.3)의 주사는 임의의 임상적으로 검출 가능한 비정상 또는 신경독성을 생성하지 않았다. (Lim YJ et al., “The neurotoxicity of epidural hyaluronic acid in rabbits: a light and electron microscopic examination,” Anesth. Analg., 97:1716-1720 (2003)).

[0554] 일부 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 비제한적으로, 지속 방출 겔로서 임의로, 겔, 서방 고체 또는 반고체 화합물을 포함한다. 일부 그와 같은 구현예에서, 적어도 하나의 제 1 치료제는 약제학적으로 허용가능한 담체에 포매된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 제 1 치료제는 약제학적으로 허용가능한 담체 상에 코팅된다. 코팅은 임의의 원하는 물질, 바람직하게는 폴리머 또는 상이한 폴리머의 혼합물일 수 있다. 임의로, 폴리머는 활성 성분의 원하는 방출 패턴을 획득하기 위해 활성 성분으로 매트릭스를 형성하도록 과립화 단계 동안에 이용될 수 있다. 겔, 서방 고체 또는 반고체 화합물은 원하는 기간 동안 활성제를 방출할 수 있다. 겔, 서방 고체 또는 반고체 화합물은 비제한적으로, 혈관, 예컨대 뇌동맥 부근을 포함하는, 인간 뇌의 실질 내의 조직에 이식될 수 있다.

[0555] 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 서방 고체 화합물을 포함한다. 하나의 그와 같은 구현예에 따르면, 적어도 하나의 제 1 치료제는 서방 고체 화합물에 포매되거나 서방 고체 화합물 상에 코팅된다. 다른 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 적어도 하나의 제 1 치료제를 함유하는 서방 마이크로입자를 포함한다.

[0556] 또 하나의 구현예에 따르면, 약제학적으로 허용가능한 담체는 겔 화합물, 예컨대 생분해성 하이드로겔이다.

#### [0557] 추가의 성분

[0558] 일부 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 추가로, 계면활성제를 포함한다. 예시적인 계면활성제는 비제한적으로, 폴리(비닐 알코올), 카복시메틸 셀룰로오스, 젤라틴, 폴리(비닐 피롤리돈), 트윈 80, 트윈 20, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0559] 일부 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 추가로, 보존제를 포함한다. 일부 그러한 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 단위 투여 형태로 제공된다. 예시적인 단위 투여 형태는 비제한적으로, 앰플 또는 다중-용량 용기를 포함한다.

[0560] 비경구 투여를 위한 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 의도된 수령체의 혈액 또는 CSF와 등장의 제형을 제공하는, 항산화제, 버퍼, 정균제 및 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균된 주사 용액; 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는, 수성 및 비-수성 멸균된 서스펜션을 포함한다.

[0561] 일부 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 국부 주사, 비경구 주사, 이식, 또는 이들의 조합을 위해 제형화된다. 일부 그러한 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 멸균된 주사가능 용액 또는 분산으로의 재구성을 위해 약제학적으로 허용가능한 멸균된 수성 또는 비수용액, 분산물, 서스펜션, 에멀전 또는 멸균된 분말의 형태이다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 비제한적으로, 물, 에탄올, 디클로로메탄, 아세트니트릴, 에틸 아세테이트, 폴리올(프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 등), 적합한 이들의 혼합물, 식물성 오일(예컨대 올리브 오일) 및 주사가능 유기 에스테르 예컨대 에

틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유체성은 예를 들면 코팅 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산물의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 서스펜션은 예를 들면 에톡실레이트화된 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천, 트라가칸쓰, 및 이들의 혼합물로서, 현탁화제를 더 함유할 수 있다.

[0562] 일부 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 주사가능 데포 형태로 제형화된다. 주사가능 데포 형태는 생분해성 폴리머에서 치료제의 마이크로캡슐화된 매트릭스를 형성함으로써 이루어진다. 약물 대 폴리머의 비율 및 이용된 특정한 폴리머의 성질에 따라, 약물 방출의 속도는 조절될 수 있다. 그와 같은 길게 작용하는 제형은 적합한 폴리머 또는 소수성 물질(예를 들면 허용가능한 오일 내의 에멀전으로서의) 또는 이온교환수지, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들면 난용성 염으로서 제형화될 수 있다. 생분해성 폴리머의 예는 비제한적으로, 폴리락타이드-폴리글라이콜라이드, 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)를 포함한다. 데포 주사가능 제형은 또한 신체 조직과 양립가능한 리포솜 또는 마이크로에멀전에 약물을 포획함으로써 준비된다.

[0563] 일부 구현예에 따르면, 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 추가로 아췌반트를 포함한다. 예시적인 아췌반트는 비제한적으로, 보존제 제제, 습윤제, 유화제, 및 분산제를 포함한다. 미생물의 작용의 예방은 다양한 항균 및 항진균제, 예를 들면 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등에 의해 보장될 수 있다. 등장제, 예를 들면 당, 염화나트륨 등이 또한 포함될 수 있다. 주사가능 약제학적 형태의 장기적인 흡수는 흡수를 지연하는 제제, 예를 들면 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용에 의해 야기될 수 있다.

[0564] 유동성 지속 방출 미립자 조성물은 예를 들면 말단 감마 조사, 박테리아-고정 필터를 통한 여과에 의해 또는 사용 직전에 멸균수 또는 기타 멸균된 주사가능 매체에서 용해되거나 분산될 수 있는 멸균된 고형 조성물의 형태로 살균제를 결합함으로써 멸균될 수 있다. 주사가능 제제, 예를 들면 멸균된 주사가능 수성 또는 지질생산성 서스펜션은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균된 주사가능 제제는 또한 비독성 비경구로 허용가능한 희석제 또는 용매에서의 멸균된 주사가능 용액, 서스펜션 또는 에멀전 예컨대 1,3-부탄디올, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴 등에서의 용액일 수 있다. 이용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장의 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균된, 고정유는 종래에 이용되거나 용매 또는 분산매로서이다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 순한 고정유가 이용될 수 있다. 또한, 지방산 예컨대 올레산은 주사제의 제제에 사용된다.

[0565] 예시적인 완충제는 하기를 포함한다: 아세트산 및 염(1-2% w/v); 시트르산 및 염(1-3% w/v); 붕산 및 염(0.5-2.5% w/v); 및 인산 및 염(0.8-2% w/v). 예시적인 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드(0.003-0.03% w/v); 클로로부탄올(0.3-0.9% w/v); 파라벤(0.01-0.25% w/v) 및 티메로산(0.004-0.02% w/v)을 포함한다.

[0566] 본원에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 하나의("a", "an") 및 상기 ("the")는 맥락이 명확히 다르게 지시하지 않으면 복수의 지시대상을 포함한다. 예를 들면, "폴리펩타이드"에 대한 참조는 1 이상 폴리펩타이드를 의미한다.

[0567] 값의 범위가 제공되는 경우, 그러한 범위의 상한과 하한 사이의 맥락이 명확히 다르게 지시하지 않으면 하한의 단위의 1/10까지의 각각의 개재 값 및 그러한 언급된 범위 내의 임의의 다른 언급된 또는 개재 값이 포함된다는 점이 이해된다. 언급된 범위에서 임의의 특이적으로 제외된 제한에 종속되는, 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있는 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한이 또한 본 발명 내에 포함된다. 언급된 범위가 제한 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우, 그들의 포함된 제한의 둘 모두 중 어느 하나를 배제하는 범위가 또한 본 발명에 포함된다.

[0568] 달리 정의되지 않으면, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어들은 본 발명이 속하는 당해분야 숙련가에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 또한 본 발명의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질은 이제 기재된다. 본원에서 언급된 모든 공보는 공보가 인용된 것과 관련하여 방법 및/또는 물질을 개시하고 설명하기 위해 참고로 편입된다.

[0569] 본원에서 논의된 공보들은 본원의 출원일 전에 그것의 개시내용에 대해 단독으로 제공된다. 본원에서는 본 발명이 선행 발명에 의해 그러한 공보보다 앞설 자격이 없음을 시인하는 것을 해석되지 않아야 한다. 게다가, 제공된 공보의 날짜는 독립적으로 확인될 필요가 있을 수 있는 실제 공보 날짜와 상이할 수 있다.

[0570] 실시예

[0571] 하기 실시예는 당업자에게 본 발명을 제조하고 이용하는 방법의 완전한 개시 및 기재를 제공하기 위해 제시되며, 발명자들이 이들의 발명으로 간주하는 것의 범위를 제한하거나, 하기 실험이 수행된 전부이거나 유일한 실험인 것을 나타내는 것을 의도하지 않는다. 사용된 수(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위해 노력하였으나, 일부 실험 오차 및 편차가 감수되어야 한다. 달리 지정하지 않는 한, 부(part)는 중량 부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이고, 온도는 섭씨 온도이고, 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다.

[0572] 실시예 1. 예시적인 니모디핀 마이크로입자 제형

[0573] 균일한 마이크로입자 크기 분포를 함유하는 마이크로입자 니모디핀 제형을, 니모디핀의 존재 하에서 폴리머 용액(예를 들면, 50-50 글라이콜라이드-락타이드 블렌드)과 용매를 배합함으로써 제조하고, 버퍼에서 현탁시켰다. 계면활성제 함유 수용액에 혼합물을 첨가하여서 에멀전을 형성하고, 용매를 추출하여서 유동성 마이크로입자 니모디핀 제형을 제조하였다.

[0574] 50-50 글라이콜라이드-락타이드(PLGA) 블렌드를 포함하는 각각의 마이크로입자를 통해 분산된 니모디핀은, 65%의 초기 약물 적재, 즉 65% 니모디핀 및 35% 폴리머를 가졌다. 예시적인 니모디핀 마이크로입자 제형은 63.2 중량%의 니모디핀 및 36.8 중량%의 PLGA를 포함한다.

[0575] 평균(mean) 입자 직경은 40  $\mu\text{m}$  내지 100  $\mu\text{m}$ 의 범위인 약 70  $\mu\text{m}$ 이었다. 도 13은 본 발명에 따른 마이크로입자 니모디핀 제형의 스캐닝 전자 현미경사진(scanning electron micrograph)(SEM) 이미지를 제시한다.

[0576] 실시예 2. 시험관내 방출 동력학 분석

[0577] 시험관내 방출 프로파일을 측정하기 위하여, 마이크로입자 니모디핀 제형의 샘플을, 특정 시점(14일 동안 1시간, 2시간, 6시간, 24시간 및 그 다음 날마다)에서 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 니모디핀 함량에 대해 분석하였다. 시험관내 방출 특성은, 니모디핀 PLGA 마이크로입자 10 mg을 20 ml PBS/나트륨 도데실 설페이트와 혼합함으로써 평가하였다. 상청액 유체(10 ml)을 명시된 시간에 제거하고 검정하였다. 매번, 제거된 상청액 유체를 동등 용적의 완충 용액으로 대체하였다. 검정은 썩크 조건(sink condition)에 대한 조절 요건을 충족하도록 최적화하였다. 예시적인 마이크로입자 제형은 시험관내 6 내지 14일의 시간 프레임 내에 니모디핀 약 50% 내지 100%를 시험관내 방출할 수 있다. 도 14는 과다 시간(over time)의 중량%로서 표기된 예시적인 마이크로입자 니모디핀 제형의 시험관내 누적 방출을 제시한다.

[0578] 실시예 3. 마이크로입자 니모디핀 제형의 국소 전달

[0579] 마이크로입자 니모디핀 제형을 약제학적 담체 또는 주사 비히클과 조합하여서 기재된 발명의 유동성 약제학적 조성물을 형성하였다. 위약 제형은, 니모디핀 없이 생성된 마이크로입자를 비히클과 더불어 함유하였다. 예를 들면, 비히클(예를 들면 물, 염수(PBS 중의 하이드록실 프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), 나트륨 하이알루로네이트, 등)은 마이크로입자 니모디핀 제형과 혼합하여서 유동성 서스펜션을 형성시킬 수 있다.

[0580] 마이크로입자 니모디핀 제형을 10 mL 주사기(멸균된, 라텍스-부재) 내에 충전하고, 폴리프로리엔 캡(polypropylene cap)으로 폐쇄하였다. 그 다음, 주사기/캡을 라미네이트된 호일 파우치 내에 포장하여서 빛으로부터 보호하였다.

[0581] 실시예 4. 전임상 연구 1 - 지주막하 출혈(subarachnoid hemorrhage)(SAH) 모델에서의 뇌 혈관경련에 대한 니모디핀 제형의 효과

[0582] 물질 및 방법

[0583] 제형은, 지속 방출을 위한 PLGA 마이크로입자에 캡슐화된 니모디핀을 포함하였다. 예시적인 니모디핀 마이크로입자 제형에 사용된 부형제는, 산 말단 그룹과의 락타이드 및 글라이콜라이드의 동등한 비율로 PLGA로서도 또한 지칭되는 폴리(DL-락타이드-코-글라이콜라이드)이었다. PLGA는, 장기적인 방출/침적(release/depot) 유형 제형을 위한 제어 방출제(controlled release agent)로서 사용된 비독성이고 잘-내성화되고 생체적합성이며 생분해성인 폴리머이다. 초기 약물 적재는 65%이며, 즉 65% 니모디핀 및 35% 폴리머이었다. 평균 입자 직경은 40  $\mu\text{m}$  내지 100  $\mu\text{m}$  범위에 속하는 약 70  $\mu\text{m}$ 이었다.

[0584] 처치 그룹

[0585] 15 내지 17 kg으로 칭량되는 6마리 잡종개(mongrel dog)에게, 마이크로입자 위약 제형(n = 2) 또는 마이크로입



자 니모디핀 제형(10 mg [n = 2] 또는 30 mg [n = 2], 표 4)을 수용하도록 무작위로 할당하였다.

표 4. 처치 그룹 배정

표 4. 그룹 배정 (연구 1)		
그룹 수	처치	수컷 동물의 수
1	마이크로입자 위약 제형(위약)	2
2	10 mg 의 마이크로입자 니모디핀 제형(저용량)	2
3	30 mg 의 마이크로입자 니모디핀 제형(고용량)	2

## 투여

도 15는, 뇌실내 카테터를 통한 뇌실로의 칼슘 채널 길항제, 엔도텔린 수용체 길항제, 또는 TRP 단백질 길항제, 또는 이들의 조합을 함유하는, 기재된 본 발명의 미립자 조성물의 적용의 예시적 도면을 나타낸다(McComb JG: Techniques of CSF diversion. In: Scott RM(ed). Hydrocephalus. Vol. 3. Williams & Wilkins: Baltimore. 1990. page 48, pp. 128로부터의 도면). 도 16은, 뇌실로부터 지주막하 공간의 동맥으로의 CSF 유동에 의해 운반되는 마이크로입자 내 또는 마이크로입자 상의 칼슘 채널 길항제, 엔도텔린 수용체 길항제, 또는 TRP 단백질 길항제, 또는 이들의 조합을 포함하는, 기재된 본 발명의 미립자 조성물을 도식하는 개략도를 나타낸다(Pollay M: Cerebrospinal fluid. In: Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL(eds). The Practice of Neurosurgery. Vol. 1. Williams & Wilkins: Baltimore. 1996. page 36, pp. 1381).

마이크로입자 위약 및 마이크로입자 니모디핀 제형을 약제학적 담체와 조합하여서 투여 전 기재된 발명의 유동성 약제학적 조성물을 형성하였다. 각 처치 그룹에 대하여, 염수 주사 비히클(예를 들면, PBS 중의 하이드록실 프로필 메틸 셀룰로오스(hydroxyl propyl methyl cellulose)(HPMC))을 투여 전 미세미립자 제형들과 혼합하였다. 마이크로입자 위약 제형은 니모디핀 없이 생성된 마이크로입자, 뿐만 아니라 염수 비히클을 함유하였다. 마이크로입자 니모디핀 제형은 니모디핀으로 생성된 마이크로입자를 저용량 또는 고용량으로, 뿐만 아니라 염수 비히클을 함유하였다. 각 유동성 약제학적 조성물을, 대수조(cisterna magna)(소뇌의 꼬리 표면과 연수의 등쪽 표면 사이의 확장된 지주막하 공간) 내로 주사를 통해 1일자로 수술 동안 각 처치 그룹에 1회 투여하였다. 처치된 그룹의 투여 수준은 0.25 mL(마이크로입자 위약 제형), 0.17 mL 또는 0.18 mL(저용량에서의 마이크로입자 니모디핀 제형), 또는 0.46 mL(고용량에서의 마이크로입자 니모디핀 제형)의 고정 용량 용적에서 10 mg 또는 30 mg이었다. 제공된 주사기에, 저용량에서의 마이크로입자 니모디핀 제형 및 고용량에서의 마이크로입자 니모디핀 제형 16 및 40 mg으로 각각 적재하고; 이는 전달 시스템에서 불용 용적을 채우는 데 필요한 오버필(overflow)에 해당한다. 물질을 재구성/주사 절차마다 투여함에 따라, 전달된 용량은 대략 10 mg 및 30 mg이었다. 대조군 그룹은, 처치된 그룹과 동일한 방식으로, 대조군 물품(마이크로입자 위약 제형)을 수용하였다.

재구성/주사를 위해, 희석제를 포함하는 주사기를, 연결기(connector)를 통해, 마이크로입자 니모디핀 제형을 포함하는 주사기에 부착하였다. 플런저(plunger)를 마이크로입자 제형 내에 비히클을 유인하도록 순환시킨다. 그 다음, 생성되는 약제학적 조성물을 좌측 주사기 내에 밀어넣으며, 이는 연결기로부터 단절되어 있다. 전달을 위해, 본 조성물은 수술 바늘을 통해 주사 가능하거나, 또는 임의의 적절한 크기의 캐놀라 또는 카테터로 정합될 수 있거나, 또는 이를 통해 주사될 수 있다.

## 수술 과정

1일째에, 개들을 칭량하고, 아세프로마진 0.1 mg/kg으로 피하로 진정시켰다. 그 다음, 이들에게 아트로핀 0.05 mg/kg을 피하로 및 프로포폴 6 mg/kg을 정맥 내로 투여한 후, 이들에게 공기 및 이소플루란 1-3%에 대해 항온처리 및 환기시켰다. 기준선 혈액을 수집하고, 혈압, 온도, 심박수, 산소 포화, 및 동맥 혈액 가스(예컨대, CO<sub>2</sub> 압력(pCO<sub>2</sub>))을 수술 과정 전반에 걸쳐 모니터링하였다.

하나의 척추동맥(예컨대, 우측 대퇴골 동맥) 내에 삽입된 5F 카테터를 통해 뇌 혈관조영술을 수행하였다. 0.035 인치 가이드와이어(guidewire)를 갖는 카테터를, 하나의 척추동맥의 근위 부분 내로의 투시 안내(fluoroscopic

guidance) 하에서 전진하였다. 전후상 혈관조영(anteroposterior angiogram)을 8 ml의 방사선불투과성 염료(디아트리조에이트 메글루민 미국 약전(diatrizoate meglumine United States Pharmacopeia), 60%)의 주사에 의해 수득하였다. 비디오 이미지를, 매 혈관조영마다 동일한 노출 인자 및 배율을 사용하여 포착하였다(General Electric OEC 9800 fluoroscopy unit, Waukesha, WI). 매 혈관조영마다 내부 배율 표준이 포함되었다.

[0595] 혈관조영술 후, 동물을 엎드리게 하고, 대수조를 18 게이지 3.5 인치 척추 바늘로 피부를 통하게 천공하였다. 0.3 mL/kg CSF의 표적화된 용적을 동시에 배수하도록 허용하였으며, 그 후 0.5 mL/kg의 신선한 자가조직 동맥의 비-헤파린첨가된(fresh, autologous, arterial, non-heparinized) 혈액을 대퇴골 카테터로부터 빼내고, 대수조 내에 대략 5 mL/분의 속도로 주사하였다. 혈액량의 대략 절반을 주사한 후, 위약 또는 니모디핀 제형을 대략 5 mL/분의 속도로 투여하였다. 마이크로입자 위약 또는 마이크로입자 니모디핀 제형(저용량 및 고용량)의 투여 완료에 따라, 잔여 혈액을 주사하였다. 주사 후 즉시 바늘을 빼냈다. 동물에 대하여, 냉 혈액 주사 동안 머리를 30° 아래로 기울였으며, 주사 완료 후 15 분 동안 그 위치를 유지하였다. 그 다음, 동물을 바로 눕게 하고, 대퇴골 카테터를 제거하고, 대퇴골 동맥을 결찰하였다. 절개부를 표준 방식으로 폐쇄하였다.

[0596] 3일째에, 개들을 일반적인 마취 하에서 배치하고, 냉 혈액 주사를 반복하였다. 8 및 15일째에, 동물들을 마취시키고, 대수조(cistern magna)로부터 CSF의 혈관조영술 및 제거를 반복하였다. 15일자에 혈관조영술 후, 동물은 마취로부터 회복되지 않았다. 이들은 마취 하에서 안락사하고, PBS 및 이어서 중성 완충된 포르말린으로 살포하고, 뇌에 대하여 상기에서 기재된 바와 같이 조직학적 분석을 가하였다.

#### [0597] 생리적 관찰

[0598] 매 시간에서 개들의 그룹 내에서 또는 경시적으로 그룹들 사이에서, 생리적 파라미터들에서의 유의미한 차이가 없었다. 표 5는 0일, 7일 및 14일자에 대한 그룹에 의한 생리적 파라미터를 요약한다.

[0599] 표 5: 0일, 7일 및 14일자에 대한 그룹에 의한 개들에 대한 생리적 파라미터

파라미터	위약 (n = 2)			니모디핀 10 mg (n = 2)			니모디핀 30 mg (n = 2)		
	0 일	7 일	14 일	0 일	7 일	14 일	0 일	7 일	14 일
중량 (kg)	17.8 ± 0.8	17.8 ± 0.3	17.8 ± 1.3	16.8 ± 0.3	17.0 ± 1.0	15.5 ± 1.0	16.0 ± 0.5	16.5 ± 0	16.8 ± 0.3
심박수	117 ± 1	124 ± 1	130 ± 4	107 ± 7	123 ± 18	107 ± 13	105 ± 2	102 ± 4	109 ± 5
PCO <sub>2</sub> (mm Hg)	53.8 ± 0.4	55.5 ± 0.0	73.5 ± 0.0	58.2 ± 0.4	60.6 ± 1.0	66.0 ± 1.0	47.4 ± 0.1	43.0 ± 0.0	52.7 ± 1.3
O <sub>2</sub> 포화	97 ± 1	99 ± 1	97 ± 1	97 ± 1	98 ± 2	98 ± 2	95 ± 1	97 ± 2	97 ± 2

[0600]

#### [0601] 혈관조영 혈관경련

[0602] 1, 8 및 15일자에 뇌바닥 동맥의 직경을 비교함으로써 혈관조영 혈관경련을 평가하였다. 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 예정된 위치에서 을 사용하여 디지털 혈관조영술로부터 뇌바닥 동맥의 직경을 측정하였다(Adobe Photoshop CS4 with image processing tool kit, Adobe Systems, San Jose, CA).

[0603] 전측, 중간 및 후측 뇌 동맥 구역의 영역들을 포함하는, 개 뇌의 관상 섹션 위의 대뇌겉질에 대한 5개의 고정된 대칭 영역에 대해 피브리노겐 염색의 정량화를 수행하였다. 각 고정된 영역으로부터의 하나의 이미지(총 10개에 대한 각 반구로부터의 5개)를 사진촬영하고, 섹션에서의 모든 미소혈전(microthrombi)을 카운팅하였다. 입체적 원리들을 사용하여 맹검 연구자(blinded researcher)에 의해 모든 카운팅을 실시하였다. 동물 그룹에 대해 눈가림되는(blind) 4명의 검토자들에 의해 혈관조영 데이터를 독립적으로 분석하였다. 그 다음, 각 동물에 대한 5개의 평균 내강 직경들을 평균화하여서 각 시점에서 각 동물에 대한 평균 내강 직경을 수득하였다. 하기 식(1)을 사용하여 8 및 15일자에 대한 각 동물에 대해 개별적인 퍼센트 혈관경련을 결정하였다:

$$\frac{\left[ \text{후속 (8일 또는 15일) 평균 루멘 직경} \right] - \left[ \text{기준선(1일) 평균 루멘 직경} \right]}{\text{기준선 평균 루멘 직경}} \times 100 \quad (1)$$

[0604]

[0605]

통계적 분석을 위하여, 2배를 초과하는 지에 대하여, 경시적으로 그룹 내에서 또는 변량분석(analysis of variance)(ANOVA)에 의해 값들을 비교하기 위하여, 쌍으로 된 t-시험을 사용하였다(Sigmaplot, Chicago, IL). 홈-시닥 시험(Holm-Sidak test)에 의해 포스트-훅 페어와이스(Post-hoc pairwise) 비교를 실시하였다. 그룹 사이의 값들을 비교하기 위하여, 쌍으로 되지 않은 t-시험을 사용하였다. t-시험에서, 정상 시험 불합격한 지에 대하여 만-휘트니 랭크 썸 시험(the Mann-Whitney Rank Sum test)을 사용하였다.  $P < 0.05$ 는 유의미한 것으로서 간주하였다. 모든 데이터는 평균의  $\pm$  표준 오차를 의미한다.

[0606]

8일 및 15일에 대한 평균 혈관연축 퍼센트를 또한 각 그룹에 대해 결정하였다. 도 17은 저용량(10 mg) 니모디핀 제형, 고용량(30 mg) 제형, 및 위약을 이용한 지주막하 공간의 대수조에서의 처치 후의 기준선으로부터의 평균 뇌바닥 동맥 직경에서의 변화 퍼센트(%)를 제시한다. 하기 표 6에는 혈관연축 퍼센트에 대한 평균, 표준오차, 중간 및 표준편차가 요약되어 있다.

[0607]

표 6. 혈관조영의 검토로부터의 퍼센트 혈관경련 데이터의 요약(전임상 연구 1)

	위약 8 일	저용량 8 일	고용량 8 일	위약 15 일	저용량 15 일	고용량 15 일
평균	-24	-9.9	1.2	-17.3	-24	0.6
표준 오차	2.5	1.6	6.0	5.7	1.8	2.1
중앙	-25.0	-10.6	-3.2	-13.8	-25.6	-1.2
표준 편차	5.1	3.1	12.0	11.5	3.6	4.2

[0608]

[0609]

8일에서, 평균 뇌바닥 동맥 직경은 기준선과 비교시 대조군 동물에서 24% 감소하였다. 저용량 니모디핀 마이크로입자로 처치된 동물은 기준선과 비교시 뇌바닥 동맥 직경에서 -9.9%의 평균 감소를 가졌다. 고용량의 니모디핀 마이크로입자로 처치된 동물은 기준선과 비교시 1.2%의 평균 뇌바닥 동맥 직경 증가를 가졌다.

[0610]

15일에서, 대조군 동물(위약-처치)에 대한 평균 뇌바닥 동맥 직경 감소는 기준선과 비교시 -17.3%였다. 저용량의 니모디핀 마이크로입자로 처치된 동물은 기준선과 비교시 뇌바닥 동맥 직경에서 -24%의 평균 감소를 가졌다. 고용량의 니모디핀 마이크로입자로 처치된 동물은 기준선과 비교시 0.7%의 평균 뇌바닥 동맥 직경 증가를 가졌다. 연구된 동물의 적은 수로 인해 통계 분석은 수행하지 않았다.

[0611]

본 실시예는, (1) 8일에서, 뇌바닥 동맥의 협소화가 대조군에서 가장 높았고, 그 다음으로 저용량 그룹이었고, 고용량 그룹에서 가장 낮았으며; (2) 15일에서, 뇌바닥 동맥의 협소화가 대조군에서 가장 높았고, 그 다음으로 저용량 그룹이었고, 고용량 그룹에서 가장 낮은 것을 나타낸다. 연구에서의 동물의 적은 수로 인해, 15일에서의 저용량 그룹에서의 뇌바닥 동맥의 변화는 예상된 통계적 변이성 내였다.

[0612]

연구 절차와 관련된 것으로 간주된 임상적 발견은 감소된 활동 및 식욕부진의 관찰로 제한되었다. 감소된 활동은 연구 첫번째 주 동안 6마리의 동물 모두에서 인지되었고, 두번째 주 동안 위약 처치된 동물 1마리 및 저용량 니모디핀 미립자 처치된 동물 1마리에서 인지되었다. 식욕부진은 첫번째 주 동안 6마리 동물 중 5마리, 및 두번째 주 동안 6마리 동물 중 4마리에서 인지되었다. 상기 발견은 모든 용량 그룹으로부터의 동물에서 존재하였고, 따라서 연구 절차와 관련된 것으로 간주되었다.

[0613]

#### 행동 관찰

[0614]

문헌 [Zhou, C. et al., "Role of p53 and apoptosis in cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage," J. Cereb. Blood Flow Metab. 25:572-582(2005)]에서 기재된 바와 같이, 개들에서의 SAH에 대한 약물 처치 및 SAH의 효과를 결정하기 위하여 6-지점 척도에 대하여 행동을 평가하였다. 이환율,

사망률, 부상, 및 사료 및 물의 이용가능성에 대한 관찰을 모든 동물에 대해 1일 2회 수행하였다. 체중을 측정하고, 무작위화 전에 및 연구 동안 매주 기록하였다. 스태프 수의사 예비테스트에 의해 모든 동물에 대하여 완벽한 물리적 시험을 수행하였다.

[0615] 연구에서 등록된 각 동물에 대한 1일 기준으로 스태프 수의사에 의해 행동 관찰을 수행하였다. 식욕(apetite), 활동성 및 신경적 결핍의 행동 카테고리에 관한 행동을 표 7 내지 9에 따라 행동 스코어로서 제시하였다.

[0616] 표 7은 식욕에 대해 제시된 행동 스코어를 제공한다.

[0617] 표 7. 식욕에 대한 행동 스코어

식욕	
스코어 관찰	
2	마무리된 식사
1	비마무리된 남겨진 식사
0	부족하게 섭식

[0618]

[0619] 표 8은 활동성에 대한 행동 스코어를 제공한다.

[0620] 표 8. 활동성에 대한 행동 스코어

활동성	
스코어 관찰	
2	활동적임, 짖음(barking) 또는 서있음(standing)
1	누워있음(Lying down), 몇몇 자극에 서있고 걸음
0	거의 항상 누워있음

[0621]

[0622] 표 9는 신경적 결손에 대한 행동 스코어를 제공한다. 스코어된 신경적 결손은 운동실조증 또는 부전마비로 인해 보행에 대한 능력이었다.

[0623] 표 9. 신경적 결손에 대한 행동 스코어

신경적 결손	
스코어 관찰	
2	결손 없음
1	운동실조증 또는 부전마비로 인해 걸을 수 없음
0	운동실조증 또는 부전마비로 인해 걸거나 서있기 불가능함

[0624]

[0625] 도 18은, 위약, 저용량(10 mg)의 마이크로입자 니모디핀 제형, 또는 고용량(30 mg)의 마이크로입자 니모디핀 제형으로 처치되는, SAH에 가해진 개들의 평균화된 행동 스코어의 플롯을 제시한다.

[0626] 식욕 또는 활동성에서의 일관적인 또는 현저한 변화가 없고, 신경적 기능에서의 변화가 없었다.

[0627] 연구 절차, 또는 위약 또는 니모디핀 마이크로입자를 사용하는 처치 중 어느 것도, 체중에서의 실질적인 변화와 연관되어 있지 않았다. 니모디핀 마이크로입자 용량과 위약 사이의 혈액학 파라미터에서의 분명한 차이가 존재하지 않았다.

[0628] 혈청 분석



- [0629] 니모디핀 농도를, 미국 약전(United States Pharmacopeia) 액체 크로마토그래피 질량 분광분석법/질량 분광분석법(LC-MS/MS) 방법을 사용하여 혈청에서 측정하였다. (USP Monograph, Nimodipine, USP 30-NF 25, First Supplement, p. 1535, Published February 2007). 사용된 표준들은, 참조 표준(메탄올에서 용해시키고 보정 표준들로서 사용되는 다양한 농도까지 희석된 50 mg/mL 비-미분화된 니모디핀) 및 작업 내부 표준(WIS)(메탄올에서 용해된 400 ng/mL 니트렌디핀)이었다. LC-MS/MS 검정 방법은, 페노메넥스 루나(Phenomenex, Luna) C18 칼럼 (3  $\mu$ M, 100 Å, 2 x 50 mm)으로 정합된 시마즈(Shimadzu) LC-20AD HPLC 시스템 및 어플라이드 바이오시스템(Applied Biosystems)/MDS SCIEX API 4000 LC-MS/MS 시스템을 사용하여 0.200 내지 200 ng/mL 범위의 니모디핀 농도에서 K<sub>2</sub>EDTA로 잡종개 혈장에서의 니모디핀의 분석을 위해 개발하였다. 정량화의 상한(upper limit of quantitation)(ULOQ)을 초과하는 농도를 갖는 샘플을 보정 곡선의 범위 내에서 희석하고, 가공한 후, 분석하였다. HPLC를 위해, 0.1% 포름산(v/v)을 이동상 A로서 사용하고, 메탄올/포름산(1000:1, v/v)을 이동상 B로서 사용하고, 메탄올/NH<sub>4</sub>OH(500:25 v/v)를 세척물(wash) 1로서 사용하고, 메탄올/H<sub>2</sub>O(350:150, v/v)를 세척물 2로서 사용하였다. MS/MS를 위해, 니모디핀에 대한 전구체 대 생성물 이온에 대한 질량/전하(mass/charge)(m/z) 비율은 각각 419 내지 343이며, 니트렌디핀에 대해서는 각각 361 내지 315이었다.
- [0630] 간단히 말해서, 각 혈장 샘플(K<sub>2</sub> EDTA를 갖는 잡종개 혈장), 표준 또는 블랭크(메탄올)를 2% 암모니아(v/v) 중의 고체상 추출 플레이트에 이동시키고, 모든 디스크가 건조하게 보일 때까지, 최소 진공 또는 양압에서 메틸 tert-부틸 에테르(MTBE)로 가공하였다. 그 다음, 용리물(eluate)을 N<sub>2</sub>의 스트림 하에서 약 35 ° C까지 가열하였다. 건조된 잔류물을 메탄올/물(350:150 v/v)로 재구성하고, 96-웰 자동시료주입기 플레이트(plater)에 이동시키고, LC-MS/MS에 의해 분석하였다. 각 진행의 보정 곡선은, 보정 표준에 대한 보정 표준 대 내부 표준의 피크 면적 비를 사용하는, 최소 자승 분석에 의해 분석물의 농도에 대한 피크 반응 비로부터 결정하였다. 분석물의 농도는 보정 곡선을 사용하고 가변 니모디핀 농도에 대해 풀이하여 계산하였다.
- [0631] 니모디핀에 대한 혈청 샘플의 분석에서는, 3일자에 더욱 높은 농도를 나타내며, 15일자에는 여전히 검출가능한 수준 니모디핀을 나타냈다. 표 10은, 위약, 저용량(10 mg) 마이크로입자 니모디핀 제형 또는 고용량(30 mg) 마이크로입자 니모디핀 제형으로 처리되는 경우, SAH가 가해진 개들에서의 혈청 약물 농도(ng/mL)를 열거하고 있다. 도 19는, 위약, 저용량(10 mg) 마이크로입자 니모디핀 제형 또는 고용량(30 mg) 마이크로입자 니모디핀 제형으로 처리되는 경우, SAH가 가해진 개들에서의 혈청 약물 농도(ng/mL)의 플롯을 제시한다.
- [0632] 니모디핀의 혈청 농도는 고-용량 니모디핀 마이크로입자로 처리된 동물에서 더욱 높았다. 니모디핀은 위약 동물에서 임의의 시점에서 미검출되었다.
- [0633] 표 10. 혈청 약물 농도(ng/mL)

표 10: 혈청 약물 농도 (ng/mL) (연구 1)					
그룹		1 일 0h	3 일 0h	8 일 0h	15 일 0h
위약	평균	0	0	0	0
	SD	NA	NA	NA	NA
제형 저용량	평균	0	1.51	1.5	0.559
	SD	NA	0.184	0.148	0.257
제형 고용량	평균	0	3.18	2.4	1.19
	SD	NA	0.856	0.834	0.219
정량화의 하한 <0.200 ng/mL					
정량화의 상한 >200 ng/mL					
매 측정마다 N = 2					

[0634]

[0635] 뇌척수액(CSF) 분석

- [0636] 니모디핀 농도는 미국 약전 액체 크로마토그래피 질량 분광분석법/질량 분광분석법(LC-MS/MS) 방법을 사용하여 CSF에서 측정하였다. (USP Monograph, Nimodipine, USP 30-NF 25, First Supplement, p. 1535, Published February 2007). 사용된 표준은, 참조 표준(메탄올 중에 용해되며 보정 표준으로서 사용되는 다양한 농도까지 희석되는 50 mg/mL 미분화되지 않은 니모디핀), 및 작업 내부 표준(WIS)(메탄올 중에 용해된 400 ng/mL 니모디핀-d7)이었다. LC-MS/MS 검정 방법은, 페노메넥스 루나(Phenomenex, Luna) C18 칼럼(3  $\mu$ M, 100 Å, 2 x 50 mm)으로 정합된 시마즈(Shimadzu) LC-20AD HPLC 시스템 및 어플라이드 바이오시스템(Applied Biosystems)/MDS SCIEX API 4000 LC-MS/MS 시스템을 사용하여 0.500 내지 500 ng/mL 범위의 니모디핀 농도에서 K<sub>2</sub>EDTA로 잡종개 CSF에서의 니모디핀의 분석을 위해 개발하였다. 정량화의 상한(ULOQ)을 초과하는 농도를 갖는 샘플을 보정 곡선의 범위 내에서 희석하고, 가공한 후, 분석하였다. HPLC를 위해, 0.1% 포름산(v/v)을 이동상 A로서 사용하고, 메탄올/포름산(1000:1, v/v)을 이동상 B로서 사용하고, 메탄올/NH<sub>4</sub>OH(500:25 v/v)를 세척물 1로서 사용하고, 메탄올/H<sub>2</sub>O(350:150, v/v)를 세척물 2로서 사용하였다. MS/MS를 위해, 니모디핀에 대한 전구체 대 생성물 이온에 대한 질량/전하(mass/charge)(m/z) 비율은 각각 419 내지 343이며, 니트렌디핀-d7에 대해서는 각각 426.1 내지 350이었다.
- [0637] 간단히 말해서, 1.5% 옥틸-b-글루코피라노사이드(OG) 중의 각 CSF 샘플, 표준 또는 블랭크(메탄올)를 2% 암모니아(v/v) 중의 고체상 추출 플레이트에 이동시키고, 모든 디스크가 건조하게 보일 때까지, 최소 진공 또는 양압에서 메틸 tert-부틸 에테르(MTBE)로 가공하였다. 그 다음, 용리물을 N<sub>2</sub>의 스트림 하에서 약 35 ° C까지 가열하였다. 건조된 잔류물을 메탄올/물(350:150 v/v)로 재구성하고, 96-웰 자동시료주입기 플레이트에 이동시키고, LC-MS/MS에 의해 분석하였다. 각 진행의 보정 곡선은 최소 자승 분석에 의해 분석물의 농도에 대한 피크 반응 비로부터 결정하였으며; 보정 표준에 대한 보정 표준 대 내부 표준의 피크 면적 비를 사용하였다. 분석물의 농도는 보정 곡선을 사용하고 가변 니모디핀 농도에 대해 풀이하여 계산하였다.
- [0638] 3일 및 8일자 CSF 샘플 중의 지속된 고농도의 니모디핀은, 저용량의 니모디핀 마이크로입자의 투여 후에 밝혀졌으며, 더욱 낮은 농도가 15일자에 나타난다. 표 11은, 위약, 저용량(10 mg) 마이크로입자 니모디핀 제형 또는 고용량(30 mg) 마이크로입자 니모디핀 제형으로 처리되는 경우, SAH에 가해진 개들로부터 CSF에서의 약물 농도 (ng/mL)를 열거하고 있다.
- [0639] CSF 니모디핀 농도는 저용량 및 고용량의 니모디핀 마이크로입자의 투여로 혈청 농도보다 유의미하게 높았으며, 검출가능한 농도도 여전히 15일자에 나타났다. 고용량 3일자 샘플 중 하나는 정량화의 제한을 초과하고(>500 ng/mL), 추가의 샘플의 부족으로 인해 다시 시험 불가능하였다. 적은 샘플 수 때문에, 통계적 유의도가 결정될 수 없었다. 니모디핀은 위약 동물에서 어떠한 시점에서도 미검출되었다.

[0640] 표 11. 각 처치 그룹에 대한 CSF 니모디핀 농도(ng/mL)

표 11: CSF 니모디핀 농도 (ng/mL) (연구 1)					
그룹		1 일 0h	3 일 0h	8 일 0h	15 일 0h
위약	평균	0	0	0	0
	SD	NA	NA	NA	NA
저용량	평균	0	380	379	156
	SD	NA	151	NA	132
고용량	평균	0	5.78*	126	63.6
	SD	NA	NA	168	88.2
정량화의 하한 <0.500 ng/mL					
정량화의 상한 >500 ng/mL					
* 고용량 제형의 2 개의 샘플 중 하나는 정량화의 제한을 초과하였으며, 추가의 시험에 대해 충분한 샘플로 남지 않았다.					
매 측정마다 N = 2					

[0641]

[0642] 현미경적 분석

[0643]

모든 동물은 평균 혈압에서 2 L 병행 PBS로 좌뇌실을 통한 관류에 의해 안락사시켰다. 뇌를 제거하고, 관상면에서 12 5 mm 섹션으로 슬라이싱하였다. 개에 대하여, 뇌간도 또한 측면에서 절단하였다. 도 20은 갯과 모델 실험에서 사용된 단면들을 제시한다. 전측 뇌(ACA), 중뇌(MCA), 후측 뇌 및 뇌바다 동맥 영역으로부터의 뇌의 섹션을, 10% 완충된 포르말린 중에 배치한 후, 일상적인 조직학을 위해 가공하였다. 조직학적 섹션을 절개하고, 헤마톡실린 및 에오신으로 염색하였으며, 맹검 조사자에 의해 광학 현미경 하에서 관찰하였다.

[0644]

도 21은, 위약으로 처리되는 경우(A) 및 저용량 마이크로입자 니모디핀 제형으로 처리되는 경우(B), SAH에 가해진 개들의 조직병리를 제시한다. 조직 현미경적 조사결과에는, 저-용량 마이크로입자 니모디핀 제형 그룹으로부터의 동물 둘다 및 고-용량 마이크로입자 니모디핀 제형 그룹으로부터의 2마리 동물들 중 하나에서, 뇌교 및/또는 수질의 지주막하 공간 내에 최소 내지 보통의 육아종 염증으로 이루어졌다. 염증은, 외래 물질을 삼킨 거대세포의 응집물을 특징으로 하였다. 최소 아급성 염증 또는 림프구 말초혈관 침윤물(infiltrate)은 그룹 중에서 몇몇 동물에게서 주지되었다. 후자 발견에서는 육아종 염증과 근접하게 연관되어 있었다.

[0645]

최소 내지 보통의 변성은, 위약 그룹으로부터의 2마리 동물 중 하나 및 저-용량 니모디핀 마이크로입자 그룹으로부터의 동물 둘다에서 주지되었다. 변성은 뇌교 및/또는 수질의 배쪽 부분에서 나타나며, 공간 출혈, 증식하는 작은 혈관, 및 증가된 수의 아교세포/성상세포로 부분적으로 충전된 공간을 공동화시키는 것을 특징으로 하였다. 포말성 공포화된(vacuolated) 세포가 가끔 나타났다. 축색돌기 팽윤/변성은 인접한 뇌 조직에서 나타났다. 이 발견은 주사 절차와 관련되는 것으로 간주되며, 주사된 조성물의 효과는 아니었다.

[0646]

수막성 출혈 및/또는 섬유증식(fibroplasia)은, 조사된 동물 대부분에서 주지되었으며, 검시 및/또는 주사 절차와 크게 관련되었다.

[0647]

현미경적 연구에서는, 모든 처치 그룹에서, 즉, 위약, 저용량(10 mg) 마이크로입자 니모디핀 제형 및 고용량(30 mg) 마이크로입자 니모디핀 제형에서, 지주막하 공간 내의 최소 내지 보통의 육아종 염증, 최소 내지 보통의 변성 및 수막성 출혈 및/또는 섬유증식을 나타냈다.

[0648]

실시예 5. 전임상 연구 2: 개에서 니모디핀 제형의 약동학 및 효능

[0649]

약동학 및 효능을 검정하기 위해 제 2 전임상 연구를 개에서 착수하였다.

[0650] 처치 그룹

[0651] 표 12에서 제시된 바와 같이, 5개의 그룹 중 하나에 총 40마리 잡종개를 무작위로 할당하였다.

[0652] 표 12. 처치 그룹 배정

표 12. 그룹 배정		
그룹 수	처치	동물의 수
1	위약: 마이크로입자 위약 제형	4 마리 수컷 + 4 마리 암컷
2	활동성 대조군: 마이크로입자 위약 제형 그 다음 경구 니모디핀 (0.86 mg/kg 용량)	4 마리 수컷 + 4 마리 암컷
3	낭내 40 mg: 40 mg의 마이크로입자 니모디핀 제형의 낭내 투여	4 마리 수컷 + 4 마리 암컷
4	낭내 100 mg: 100 mg 마이크로입자 니모디핀 제형의 낭내 투여	4 마리 수컷 + 4 마리 암컷
5	뇌실내 100 mg: 100 mg의 마이크로입자 니모디핀 제형의 뇌실내 투여	4 마리 수컷 + 4 마리 암컷

[0653]

[0654] 제형

[0655] 위약 마이크로입자는 니모디핀이 없는 PLGA 마이크로입자이다. 균일한 크기 분포의 마이크로입자를 함유하는 미세입자 니모디핀 제형의 시험 제형은, 폴리머 용액(예를 들면, 50-50 글라이콜라이드-락타이드 블렌드)을 니모디핀의 존재 하에서 용매와 조합함으로써 제조하였으며, 버퍼(6.7 mmol/l 포스페이트-완충된 염수 중의 0.24% 나트륨 하이알루로네이트 + 0.1% Tween 20)에서 현탁시켰다. 혼합물을 계면활성제 함유 수용액에 첨가하여서 에멀전을 형성하고, 용매를 추출하여서 유동성 미세입자 니모디핀 제형을 생성시켰다. 63% 니모디핀(wt %) 및 1.3 % 물에 대한 입자 크기 분포는 66  $\mu\text{m}$ (평균(mean)), 95  $\mu\text{m}$ (95<sup>th</sup> 백분위수(percentile)) 및 39  $\mu\text{m}$ (10<sup>th</sup> 백분위수)이었다. 초기 약물 적재는 65% 니모디핀이었다(중량/용적). 균일한 크기 분포의 마이크로입자를 함유하는 위약 미세입자 제형을, 폴리머 용액(예를 들면, 50-50 글라이콜라이드-락타이드 블렌드)을 니모디핀의 부재 하에서 용매와 조합함으로써 제조하였다.

[0656] 경구 니모디핀의 용량은, 몸체 표면적에 기초하여 용량을 전환시키는 경우 인간에게서 매 4시간 마다 30 mg이거나, 또는 체중에 기초하여 용량을 전환시키는 경우 매 4시간 마다 60 mg이었다. (Reagan-Shaw S et al., "Dose translation from animal to human studies revisited," FASEB J.,(2008) 22:659-661). 이 용량은 이것이 개에서 줄어드는 혈압과 이미 연관되어 있는 용량이기 때문에 선택된다. (Zabramski J et al., "Chronic cerebral vasospasm: effect of calcium antagonists," Neurosurgery,(1986) 18:129-135). 위약 제형을 수용한 제 2 그룹은, 경구 니모디핀과 비교함에 따라 시험 마이크로입자 니모디핀 제형의 효능을 결정하기 위하여 경구 니모디핀으로 처치하였다.

[0657] 일부 구현예에 따르면, 낭내 투여를 위해, 마이크로입자 제형을 약제학적으로 허용가능한 담체와 혼합한다.

[0658] 투여

[0659] 1일째에, 모든 개는 기준선 평가, 그 다음 혈관조영술 및 대수조 내로의 자가조직 혈액, 0.5 ml/g의 주사를 거쳤다. 혈액 주사 후, 마이크로입자 니모디핀 제형(100 mg)을, 카테터(14 게이지 내지 18 게이지)를 통해 뇌실내에 주사기에 의해 처치 그룹 5에 투여하였다. 마이크로입자 위약 조성물을 지주막하 공간의 대수조 내에 주사함으로써 처치 그룹 1(위약), 처치 그룹 2(경구 니모디핀), 처치 그룹 3 및 4(40 mg 및 100 mg 마이크로입자 니모디핀 제형)에 비히클(예를 들면 하이알루론산)과 함께 투여하였다. 1일자 마이크로입자 위약 조성물의 투여 후, 처치 그룹 2(경구 니모디핀)은 21일까지 경구 니모디핀 캡슐(0.86mg/kg)을 6회/1일 수용하였다. 전달 시스템에서 불용 용적을 채우는 데 필요한 오버필을 고려하여 주사기에 적재하였다. 경구 대조군 및 위약 그룹은 처치된 그룹과 동일한 방식으로 대조군 물품을 수용하였다. 경구 니모디핀의 용량은, 몸체 표면적에 기초하여 용량을 전환시키는 경우 인간에게서 매 4시간 마다 30 mg이거나, 또는 체중에 기초하여 용량을 전환시키는 경우



인간에게서 매 4시간 마다 60 mg이었다(Reagan-Shaw, S. et al., "Dose translation from animal to human studies revisited," FASEB J., 22: 659-661(2008)). 이 용량은 이것이 개에서 줄어드는 혈압과 이미 연관되어 있는 용량이기 때문에 선택된다(Zabramski, J. et al., "Chronic cerebral vasospasm: effect of calcium antagonists," Neurosurgery, 18: 129-135(1986)).

[0660] 재구성/주사를 위해, 희석제를 포함하는 주사기를, 연결기를 통해, 마이크로입자 니모디핀 제형을 포함하는 주사기에 부착하였다. 처치 그룹 1 및 2의 경우, 즉 낭내 투여를 위해, 플런저를 마이크로입자 제형 내에 비히클을 유인하도록 순환시킨다. 그 다음, 생성되는 약제학적 조성물을 좌측 주사기 내에 밀어넣으며, 이는 연결기로부터 단절되어 있다. 전달을 위해, 조성물은 수술 바늘을 통해 주사 가능하거나, 또는 수술 바늘은 임의의 적절한 크기의 캐놀라 또는 카테터로 정합될 수 있거나, 또는 이를 통해 주사될 수 있다.

[0661] 동물을 옆드리게 매달고, 주사 완료 후 15분 동안 아래로 머리를 30° 경사지게 하였다. 동물을 깨우고, 다시 그들의 케이지로 되돌려 보냈다. 3일자, 동물에 대하여 대수조 내로의 반복적인 혈액 주사(0.5 ml/kg)를 거쳤다.

## [0662] 종료점

[0663] 8일 및 15일자, 동물들을 마취시키고, 혈관조영술, 대수조로부터 CSF의 제거 및 혈장의 수거를 반복하였다. 다른 종료점들은 매일 혈압 측정, 행동 평가, 및 뇌 및 척수 병리학을 포함하였다. 동물을 28 또는 49일째에 마취하에서 안락사하고, PBS 및 이어서 중성 완충된 포르말린으로 살포하고, 뇌에 조직학적 분석을 가하였다.

## [0664] 혈관조영 혈관경련

[0665] 혈관조영 측정을 위하여, 반복된 측정 분석(혼합된 모델)을 수행하였다. 모델은, 처치의 효과, 시간, 및 처치와 시간의 상호작용에 대해 시험하였다(Littell, R. C. et al., "SAS System for Mixed Models. Cary(NC): SAS Institute Inc." (1996)).

[0666] 유의미한 ( $P > 0.05$ ) 처치\*시간 상호작용이 존재하지 않았다면, 처치 및 시간 주된 효과들을 평가하였다. 처치 효과가 유의미하다면( $P < 0.05$ ), 터키 조정(Tukey's adjustment)과 함께 처치의 쌍별 비교(pair-wise comparison)를 수행하였다. 시간 효과가 유의미하다면( $P < 0.05$ ), 터키 조정(Tukey's adjustment)과 함께 처치의 쌍별 비교(pair-wise comparison)를 수행하였다. 처치 및 시간 효과 둘다가 유의미하지 않았다면( $P > 0.05$ ), 결과는 유의미하지 않은 것으로 간주되었으며, 변수에 대하여 더 이상의 분석을 수행하지 않았다.

[0667] 상호작용 유의미하다면( $P < 0.05$ ), 처치의 쌍별 비교를 매회 수행하였다. 더욱이, 각 처치에 대한 시간의 쌍별 비교를 수행하였다. 다중 비교를 위해 터키 방법(Tukey's method)을 사용하여 조정하였다. 이들 단순한 효과 쌍별 비교는 '시간에 의한 처치(treatment by time)' 상호작용으로부터 획득하였다. 모든 쌍별 비교는 0.05 및 0.01 유의성에서 기록한다.

[0668] 정상 분포된 데이터를 위해, 쌍별(pairwise) 비교는 다중 비교를 위한 홈-시닥 방법(Holm-Sidak method)에 의해 실시하였다. 개별적인 퍼센트 혈관경련을, 8일 및 15일자에 각 동물에 대해 수학적 1을 사용하여 결정하였다:

$$\frac{\left[ \text{후측 (8일 또는 15일) 평균 루멘 직경} \right] - \left[ \text{기준선(1일) 평균 루멘 직경} \right]}{\text{기준선 평균 루멘 직경}} \times 100 \quad (1)$$

[0669]

[0670] 1일자에 대한 직경과 비교된 8일 및 15일자에 대한 평균 퍼센트 혈관경련을 또한 각 그룹에 대해 결정하였다. 도 22는, 위약 마이크로입자 조성물(위약,  $n = 8$ ), 경구 니모디핀 플러스 위약 마이크로입자 조성물(경구 니모디핀,  $n = 8$ ), 40 mg 낭내 니모디핀 마이크로입자(40 mg 낭내,  $n = 8$ ), 100 mg 낭내 니모디핀 마이크로입자(100 mg 낭내,  $n=8$ ) 또는 100 mg 뇌실내 니모디핀 마이크로입자(100 mg 뇌실내,  $n = 8$ )로 처리된 개에서, SAH 후 8일 및 15일자 뇌바닥 동맥의 혈관조영 직경에서의 퍼센트 변화를 나타내는 막대 그래프이다. 변이의 분석에서는, 뇌실내 니모디핀 마이크로입자로 처리된 개에서, SAH 후 8일 및 15일자 유의적으로 덜 혈관조영 혈관경련을 나타냈다( $P < 0.05$ , 값은 평균  $\pm$  평균의 표준 오차이다).

[0671] 혈관조영술은 맹검 검정자(blinded assessor)에 의해 측정하고, 변이의 반복된 측정 분석에 의해 분석하였다(ANOVA). 모델은 처치의 효과, 시간, 및 처치와 시간의 상호작용에 대해 시험하였다. 경구 니모디핀 또는 위약을 수용한 것과 비교하여, 유의미하게 덜한 혈관조영 혈관경련이, 40 또는 100 mg 낭내 또는 100 mg 뇌실내 니모디핀 마이크로입자로 처리된 그룹에서 존재하였다( $P < 0.05$ , 도 22). 15일자, 경구 니모디핀 및 위약 그룹과

비교하여, 유의미하게 덜한 혈관경련이, 40 mg 낭내 니모디핀 마이크로입자 및 100 mg 뇌실내 니모디핀 마이크로입자로 처리된 그룹에서 존재하였다( $P < 0.05$ ). 따라서, 이들 데이터에서는, (1) 낭내 또는 뇌실내 지속 방출 니모디핀 마이크로입자가 혈관조영 혈관경련을 감소시키고, (2) 40 mg 또는 100 mg 니모디핀을 함유하는 낭내 니모디핀 마이크로입자 또는 100 mg 니모디핀을 함유하는 뇌실내 니모디핀 마이크로입자와 연관된 독성이 존재하지 않는 것을 제시하고 있다. 낭내 전달의 경우보다 뇌실내 전달 후의 혈관조영 혈관경련에 대한 효과가 더 많아지는 추세가 존재하였다.

[0672] **행동 관찰**

[0673] 행동은, 문헌 [Zhou, C. et al., "Role of p53 and apoptosis in cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage," J. Cereb. Blood Flow Metab. 25:572-582(2005)]에 기재된 바와 같이, 개에서 SAH의 효과 및 SAH에 대한 약물 처치를 결정하는 데 사용된 6-지점 척도에 대해 평가하였다. 이환율, 사망률, 부상, 및 먹이 및 물의 이용가능성에 관한 관찰을 모든 동물에 대해 매일 2회 수행하였다. 연구 도중 무작위화 전에 매주 체중을 측정 및 기록하였다. 완벽한 물리적 시험을 날마다 모든 동물에 대해 수행하였다.

[0674] 연구에 대해 등록된 각 동물에 대해 매일 행동 관찰을 수행하였다. 각 동물의 행동을 매일 조사하였다. 식욕, 활동성 및 신경적 결함의 행동 카테고리에 관한 행동은, 실시예 1에서 상기 표 7 내지 9에 따라 행동 스코어를 제시하였다.

[0675] 도 23은, 위약 마이크로입자 조성물(위약,  $n = 8$ ), 경구 니모디핀 플러스 위약 마이크로입자 조성물(경구 니모디핀,  $n = 8$ ), 40 mg 낭내 니모디핀 마이크로입자(40 mg 낭내,  $n=8$ ), 100 mg 낭내 니모디핀 마이크로입자(100 mg 낭내,  $n=8$ ) 또는 100 mg 뇌실내 니모디핀 마이크로입자(100 mg 뇌실내,  $n = 8$ )로 처리되고 SAH에 가해진 개의 평균화된 행동 스코어의 플롯을 나타낸다. 값은 평균  $\pm$  평균의 표준 오차이다(측정 마다  $n = 8$ ).

[0676] SAH 후 임의의 시간에서 그룹 사이의 행동에서의 유의미한 차이가 없었다(도 23, ANOVA).

[0677] **혈장 및 뇌척수액(CSF) 분석**

[0678] 도 24는, 경구 니모디핀(21일[504 시간] 동안 투여), 40 mg 낭내 니모디핀 마이크로입자(40 mg 낭내), 100 mg 낭내 니모디핀 마이크로입자(100 mg 낭내) 또는 100 mg 뇌실내 니모디핀 마이크로입자(100 mg 뇌실내)로 처리된 4개 그룹에서 니모디핀(ng/ml)의 혈장 농도의 플롯을 나타낸다. 이 결과에서는, 낭내 또는 뇌실내 니모디핀 마이크로입자 주사 후의 니모디핀에 대한 전신 노출이 존재하는 것으로 나타난다(값은 평균  $\pm$  평균의 표준 오차이다(측정 마다  $n = 8$ )).

[0679] 도 25는, 경구 니모디핀, 40 mg 낭내 니모디핀 마이크로입자(40 mg 낭내), 100 mg 낭내 니모디핀 마이크로입자(100 mg 낭내) 또는 100 mg 뇌실내 니모디핀 마이크로입자(100 mg 뇌실내)로 처리된 4개의 그룹에서 대수조로부터 수득된 CSF에서의 니모디핀의 뇌척수액(CSF) 농도의 플롯을 나타낸다. 값은 평균  $\pm$  평균의 표준 오차이다(측정 마다  $n = 8$ ). 도 25는, 본 발명의 니모디핀 마이크로입자 제형의 투여 후 3일 내지 4일자 CSF에서의 피크 니모디핀 농도를 나타낸다.

[0680] 니모디핀의 혈장 및 CSF 농도는, 낭내 및 뇌실내 니모디핀 마이크로입자로 처리된 그룹에 대한 혈장에서의 것보다 CSF에서 더 높은 농도로 니모디핀의 지속 방출을 입증하였다. CSF 니모디핀 농도는 SAH 후 최대 15일까지 동안 치료 범위에서 높게 유지되는 반면, CSF 니모디핀 농도는 경구 니모디핀이 투여되는 경우 낮거나 또는 검출 불가능하였다(도 24 및 25).

[0681] **조직학적 관찰**

[0682] 도 20은 개 실험에서 사용된 평면 단면도를 나타낸다. 표 13은 SAH 하에 있고 위약 마이크로입자(위약), 경구 니모디핀 플러스 위약 마이크로입자(경구 니모디핀), 또는 100 mg의 뇌실내 니모디핀 마이크로입자로 처리하고 28일 또는 49일째에 안락사시킨 개의 거시적 관찰을 요약한 것이다. 동물들을 사망 여부 또는 계획되지 않은 시간(DOS)에서의 안락사 여부 또는 계획된 검시(SNC)의 시행 여부에 따라 그룹화하였다.

[0683] 표 13: 거시적 관찰의 요약

조직 관찰	안락사 날짜 (28 일/ 49 일)	중증도	위약				경구				뇌실내 니모디핀			
			수컷		암컷		수컷		암컷		수컷		암컷	
			DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC
동물의 #			0	4	0	4	0	4	0	4	0	4	1	3
모든 조직 - 정상 한계치 내	28 일		0	2	0	3	0	2	0	2	0	2	0	1
	49 일		0	0	0	0	0	2	0	2	0	2	0	2
뇌														
-변색, 적색	28 일	중간	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	49 일		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-병소, 적색	28 일	중간	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	49 일		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-결절	28 일	존재	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	49 일		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[0684]

[0685]

표 14는 SAH 하에 있고 위약 마이크로입자(위약), 경구 니모디핀 플러스 위약 마이크로입자(경구 니모디핀), 또는 100 mg의 뇌실내 니모디핀 마이크로입자로 처리하고 28일 또는 49일 차에 안락사시킨 개의 현미경적 관찰을 요약한 것이다. 동물들을 사망 여부 또는 계획되지 않은 시간(DOS)에서의 안락사 여부 또는 계획된 검시(SNC)의 시행 여부에 따라 그룹화하였다.

[0686]

표 14: 현미경적 관찰의 요약

조직 관찰	안락사 날짜(28 일/49 일)	내 레이 징	위약				경구				뇌실내 니모디핀			
			수컷		암컷		수컷		암컷		수컷		암컷	
			DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC
동물의 #			0	4	0	4	0	4	0	3	0	4	1	3
뇌														
- 크로머탈러 시스, 중심, 뉴런	28d	최소	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-변성	28d	최소	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	28d	중간	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-변성, 축색돌기/수 초	28d	최소	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	28d	중간	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-섬유증식	28d	최소	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	28d	중간	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
-육아조직	28d	최소	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	28d	중간	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-출혈	28d	최소	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

[0687]



조직 관찰	인관사 날짜(28 일/49 일)	내 역 중 요	위약				경구				뇌실내 니모디핀			
			수 컷		암 컷		수 컷		암 컷		수 컷		암 컷	
			DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	28d	중 간	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	28d	중 간 정 도	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-침윤, 림프모양, 말초혈관	28d	최 소	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-염증, 육아종	28d	최 소	0	3	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0
	49d		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	28d	중 간	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-염증, 수막성	28d	최 소	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-염증, 아급성/ 만성적	28d	최 소	0	1	0	1	0	0	0	2	0	1	0	1
	49d		0	0	0	0	0	2	0	1	0	2	0	1
	28d	중 간	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-대식세포, 유색소	28d	최 소	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	1	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	28d	중 간	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 미네랄화,	28d	최 소	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[0688]

조직 관찰	인관사 날짜(28 일/49 일)	내 케 케	위약				경구				뇌실내 니모디핀			
			수		암		수		암		수		암	
			DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC
병소														
- 신생혈관형 성	28d	최소	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-정상치 이내	28d		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
척수, 자궁경부														
-변성, 축색돌기/수 초	28d	최소	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-섬유증식	28d	최소	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	28d	중간	0	3	0	1	0	1	0	2	0	2	1	1
	49d		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	28d	중간 정도	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-출혈	28d	최소	0	1	0	1	0	2	0	1	0	1	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-염증, 육아종	28d	최소	0	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	28d	중간 정도	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-염증,	28d	최소	0	2	0	1	0	1	0	1	0	2	0	1

[0689]

조직 관찰	안락사 날짜(28 일/49 일)	내 역	위약				경구				뇌실내 니모디핀			
			척수		염		척수		염		척수		염	
			DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC
아급성/ 만성적	49d		0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	0
	28d	중간	0	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-대식세포, 유 색소	28d	최소	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-정상치 이내	28d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
척수, 요추														
-섬유증식	28d	최소	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-출혈	28d	최소	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-미네랄화	28d	최소	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-정상치 이내	28d		0	3	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
척수, 흉부														
-섬유증식	28d	최소	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-출혈	28d	최소	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
-염증, 육아종	28d	최소	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-염증, 아급성/	28d	최소	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[0690]

조직 관찰	안락사 날짜(28 일/49 일)	뇌 조직	위약				경구				뇌실내 니모디핀			
			상		하		상		하		상		하	
			DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC	DOS	SNC
만성적														
-대식세포, 유 색소	28d	최소	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-정상치 이내	28d		0	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	49d		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

#### 실시예 6. 니모디핀 마이크로입자 제형의 독성 연구

연구에 사용된 니모디핀 마이크로입자 제형의 모든 성분은 미국 식품의약품 안전청(FDA) 및 유럽 의약품 기구에 의해 전신 사용이 승인되었다.

#### 니모디핀 독성

니모디핀의 처리가 두개내 압력의 증가와 연관은 없지만, 이러한 경우에 또는 뇌 조직의 수분 함량이 상승하는 경우에 근접 모니터링이 권고된다. 저혈압(수축 혈압이 100 mmHg보다 낮은 경우) 환자에서 주의가 필요하다. 간 기능이 심각하게 손상된 환자에서, 저혈압이 지속되면, 용량의 감소가 필요할 수 있고 치료 중단을 고려해야 한다. 경구 또는 정맥내 니모디핀(Nimotop®)의 부작용은 혈압 감소, 두통 및 부종을 포함한다. 간 효소의 일시적인 상승은 정맥 투여시 발생하며, 보통 치료가 완료되면 다시 정상으로 돌아올 수 있다. 혈소판 감소증 및 장폐색증도 보고되어 있다. (문헌[Nimotop®, package insert, Updated February 2003, Bayer AG, Germany; Nimotop®, package insert, 1996, Bayer, USA]).

의료 과학 국제기구 협의회(CIOMS) 그룹 III 카테고리의 빈도(위약-대조 시험: N = 703 니모디핀, 위약 N = 692, 비-대조 연구: 니모디핀 N = 2496, 위약 N = 692 상태)에 의해 분류된 동맥류 SAH의 치료를 위해 경구 또는 정맥 투여시 니모디핀의 공개 임상 시험에서 보고된 부작용은 혈소판 감소증, 급성 과민 반응, 알레르기 반응, 발진, 비특이적 뇌혈관 증상, 두통, 비특이적 부정맥, 빈맥, 서맥, 비-특이적 심혈관 증상, 저혈압, 혈관확장, 메스꺼움, 장폐색증, 경도 내지 중증도 간 반응 및 간 효소의 가역적 상승이 포함되었다. (문헌[Allen, G. S. et al., "Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage," N. Engl. J. Med., 308: 619-624 (1983)]; [Jan, M. et al., "Therapeutic trial of intravenous nimodipine in patients with established cerebral vasospasm after rupture of intracranial aneurysms," Neurosurgery, 23: 154-157 (1988)]; [Mee, E. et al., "Controlled study of nimodipine in aneurysm patients treated early after subarachnoid hemorrhage," Neurosurgery, 22:484-491 (1988)]; [Neil-Dwyer, G. et al., "Early intervention with nimodipine in subarachnoid haemorrhage," Eur. Heart J., 8 Suppl K: 41-47 (1987)]; [Ohman, J. et al., "Effect of nimodipine on the outcome of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery," J. Neurosurg. 69: 683-686 (1988)]; [Petruck, K. C. et al., "Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial," J. Neurosurg., 68: 505-517 (1988)]; [Philippon, J. et al., "Prevention of vasospasm in subarachnoid haemorrhage. A controlled study with nimodipine," Acta Neurochir., 82: 110-114 (1986)]; [Pickard, J. D. et al., "Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial," BMJ 298: 636-642 (1989)]).

협심증 또는 협심증 이력을 가진 환자의 이러한 증상 빈도의 증가는 특히 치료를 시작하거나 용량을 증가시키는 경우에 보고되었다. 발작의 빈도, 지속기간 및 정도의 증가가 있을 수 있다. 심근경색도 보고되어 있다. 치료에



대한 인과 관계는 니모디핀을 투여하는 특성의 주어진 기저 질환에 있는 것은 아니지만 이를 배제할 수는 없다.

[0698] 전임상 데이터는 단회 용량 및 다중 용량 후 독성, 유전독성, 발암성 및 남녀 생식능력에 대한 기존 연구 데이터에 기초하면 인간에 대해 특별한 위험은 밝혀지지 않았다. (문헌[Nimotop®, 2007 package insert, Bayer USA; Scriabine, A. et al., "Nimodipine. New Drugs Annual," Cardiovascular Drugs 3:197-218 (1985)]).

[0699] 급성 LD<sub>50</sub> 값이 보고되었다(표 15). (문헌[Scriabine A et al., "Nimodipine," New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs 3:197-218 (1985)]). 경구에 비해 정맥내로 주어진 경우에 독성이 더 높은 것은 칼슘 채널을 길항하는 디하이드로피리딘에서 전형적이다. 마우스 및 랫트에 비해 토끼 및 개의 높은 정맥내 독성도 또한 이러한 부류의 약물에서 전형적이다. 토닉-간대성 발작은 치사량에서 사망에 선행해서 온다. 니모디핀은 0, 10, 30 또는 100 mg/kg/1일에서 위관영양법에 의해 랫트에 3개월 동안 경구 투여하였다. 부작용은 없었다. 개에서, 니모디핀은 3마리 수컷과 3마리 암컷 개에 대해 13주 동안 0, 1, 3 또는 10 mg/kg/일로 경구 투여하였다. 최고 용량은 체중 증가 속도를 감소시키고, 식욕을 감소시키고, 타액을 생성하고 진정시키고, 적혈구 용적률, 헤모글로빈 및 적혈구 수를 감소시켰다. 심박수는 니모디핀 개시 1시간 후 증가하지만 13주가 끝나는 시점에서 유의하게 감소하였다. 이는 심전도의 긴 PQ 간격과 연관되어 있었다.

[0700] 표 15. 니모디핀의 급성 독성

표 15: 니모디핀의 급성 독성				
종	성별	투여 경로	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	95% 신뢰도 간격
마우스	수컷	경구	3562	2746-4417
마우스	수컷	정맥내	33	28-38
랫트	수컷	경구	6599	5118-10033
랫트	수컷	정맥내	16	14-18
토끼	암컷	경구	5000	
토끼	암컷	정맥내	2.5	
개	수컷 및 암컷	경구	1000-2000	
개	수컷 및 암컷	정맥내	4	

[0701]

[0702] 니모디핀을 2년 동안 음식에 0, 50, 300 또는 1800 ppm으로 랫에 제공하였다. 최고 용량은 성장 속도를 둔화시키고 음식 섭취량을 감소시키고 물 섭취량을 증가시켰다. 유일한 조직병리학적 변화는 최고 용량에서 관찰되었고 수구대의 비대를 가져오고 부신의 중량을 증가시켰다. (문헌[Scriabine A et al., "Nimodipine," New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs 3:197-218 (1985)]).

[0703] 개(4마리의 수컷과 4마리의 암컷)에서, 니모디핀을 52주 동안 0, 1, 2.5 및 5.25 mg/kg/일로 투여했다. 심박수는 연구의 끝에서 최고 용량을 받은 동물에서 감소되었고, 이는 절대적인 그리고 상대적인 심장 중량의 약간의 증가와 관련이 있었다. 최고 용량을 받은 2마리의 동물에서, 심전도상 ST 분절의 하강이 여러 번 관찰되었지만, 조직병리학은 심근 병변을 보이지 않았다. (문헌[Scriabine A et al., "Nimodipine," New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs 3:197-218 (1985)]).

[0704] 니모디핀의 일부 장기적인 효과가 있지만, 이는 빠르게 대사된다. 현재의 적응증은 약물의 단일 투여를 포함한다.

[0705] 폴리(락틱 글리콜)산(PLGA) 독성

[0706] PLGA 역시 동물에서 독성이 없거나 최소한의 독성을 갖는다.

[0707] PLGA 마이크로입자의 생분해는 주로 입자의 수분 흡수 및 에스테르 결합의 가수분해에 따라 달라지며, 이의 속도는 중합체의 물리적 및 화학적 특성에 의해 결정된다. (Anderson JM, "Perspectives on the in vivo responses of biodegradable polymers," in Hollinger JO (ed): Biomedical Applications of Synthetic Polymers. New York: CRC Press, pp 223-233 (1995)); [Fournier E et al., "Biocompatibility of

implantable synthetic polymeric drug carriers: focus on brain biocompatibility," *Biomaterials*, 24:3311-3331 (2003)]; [Gopferich A, "Mechanisms of polymer degradation and erosion," *Biomaterials*, 17:103-114 (1996)]; [Shive MS et al., "Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 28:5-24 (1997)]. 세포성 및 효소적 기전은 그 역할이 비교적 작다. (문헌[Devereux DF, and O'Connell SM, "Biomaterials used in hernia repair, abdominal wall replacement, and the intestinal sling procedure," in Greco RS (ed): *Implantation Biology. The Host Response to Biomedical Devices*. Boca Raton, FL: CRC Press, pp 229-314 (1994)]; [Holland SJ et al., "Polymers for biodegradable medical devices. 1. The potential of polyesters as controlled macromolecular release systems," *Journal of Controlled Release*, 4:155-180 (1986)]; [Lewis DH, "Controlled release of bioactive agents from lactide/glycolide polymers," in Chasin M, Langer R (eds): *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems*. New York, NY: Marcel Dekker, pp 1-41 (1990)]). PLGA 생체내 분해 속도는 사슬 길이 및 락타이드 대 글라이콜라이드 비율과 역 비례한다. 소정의 분자량의 중합체의 경우, 중합체의 말단에 카복실기를 가진 PLGA는 에스테르 말단을 가진 것에 비해 더 빨리 분해된다. 최종적인 분해 생성물은 모노머, 락트산 및 글리콜산이다. (문헌[Holland SJ et al., "Polymers for biodegradable medical devices. 1. The potential of polyesters as controlled macromolecular release systems. *Journal of Controlled Release*, 4:155-180 (1986)]). 실험적인 증거는 마이크로입자 분해가 또한 식균 작용에 의해 촉진되지만 식균 작용의 분해 정도는 입자의 크기 및 중합체의 화학에 의존한다. (문헌[Tabata Y, and Ikada Y, "Drug delivery systems for antitumor activation of macrophages," *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 7:121-148 (1990)]; [Vischer GE et al., "Effect of particle size on the in vitro and in vivo degradation rates of poly(DL-lactide-co-glycolide) microcapsules," *J. Biomed. Mater. Res.*, 22:733-746 (1988)]). 10  $\mu\text{m}$ 를 초과하는 입자는 쉽게 식세포 작용을 받는다. (문헌[Lemperle G et al., "Migration studies and histology of injectable microspheres of different sizes in mice," *Plast. Reconstr. Surg.*, 113:1380-1390 (2004)]). 본 발명의 니모디핀 마이크로입자는 직경이 40 내지 100  $\mu\text{m}$ 의 범위이고 평균 직경이 70  $\mu\text{m}$ 이기 때문에, 이들은 식세포 작용을 받을 가능성이 없다.

[0708] 마이크로입자의 전형적인 임상 용량의 저하로 인한 L-락테이트, D-락테이트, D,L-락테이트 및 글리콜레이트의 양은 인간과 동물에서 독성학적 영향을 일으키는 양보다 훨씬 적다.

[0709] PLGA 마이크로입자로 인한 전신 효과는 실험실 동물 조사 및 안전성 연구에서 발견되지 않았다. (문헌[Fournier E et al., "Biocompatibility of implantable synthetic polymeric drug carriers: focus on brain biocompatibility," *Biomaterials*, 24:3311-3331 (2003)]).

[0710] 사용 방식에 따라, PLGA 중합체의 연구는 이들이 완전히 생분해성이며 어떠한 명백한 항원 또는 면역원성을 갖고 있지 않음을 나타내었다.

#### [0711] 뇌의 PLGA 독성

[0712] PLGA 펠렛 및 마이크로입자는 보고된 독성 없이 지주막하 공간과 뇌에 이식되었다. (문헌[Camarata PJ et al., "Sustained release of nerve growth factor from biodegradable polymer microspheres," *Neurosurgery*, 30:313-319 (1992); Fournier E et al., "Biocompatibility of implantable synthetic polymeric drug carriers: focus on brain biocompatibility," *Biomaterials*, 24:3311-3331 (2003); Shive MS, and Anderson JM, "Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 28:5-24 (1997)]).

#### [0713] 예비 안전성 데이터 - 랫에서의 PLGA와 니모디핀의 조합

[0714] 경정맥 캐놀라의 44마리 수컷의 실험적으로 미접촉된 대략 9주령의 위스타(Wistar) 랫트를 피하 공간에 주사한 본 발명의 니모디핀 PLGA 마이크로입자의 다양한 제형으로부터 니모디핀의 방출을 연구하는 데 사용하였다. 랫트를 별도의 처리 군으로 나누었다: 하나는 니모디핀 참조 용액으로 처리하기 위한 대조군 그룹(대조군) 및 본 발명에 따른 예시적인 니모디핀 제형(마이크로입자 시험군)으로 처리하기 위한 몇 개의 시험군으로 나누었다. 니모디핀 참조 용액 또는 예시적인 니모디핀 마이크로입자 제형은 약 20 mg/kg 또는 200 mg/kg의 투여 수준으로 각각의 동물의 왼쪽 뒷다리 조직의 피부와 하부층 사이의 단일 피하(볼러스) 주사를 통해 처리군에 투여하였다. 시험 물질은 0.15 또는 0.70 ml의 주사 비히클 용적으로 재구성하고, 재구성한 각각의 바이알의 전량을 즉시 수집하고 각각의 동물에게 개별적으로 투여하였다. 혈액 샘플을 마이크로입자 제형-주사된 그룹의 코호트 당 2 또는 3마리의 동물의 2개의 교번 코호트에서 수집하였다. 주사 바로 전에 수집한 다음 투여 1, 12, 24시간 후에

수집하고, 4, 8, 11 및 15일째 수집하였다. 최종 혈액 샘플 수집 간격 후에, 생존한 동물을 이산화탄소 흡입을 통해 안락사시켰다. 안락사는 자궁경부 탈구 및 마취에 의해 확인하였다.

[0715] 마이크로입자 제형으로부터 명백한 독성은 없었다. 사지 기능 장애의 양성 소견은 앞다리/오른쪽이 주사 20분 내에 대조군 및 마이크로입자 시험군 각각의 하나의 동물에 대해 기록되었다. 이 소견은 일시적이었고, 여러 그룹에 걸쳐 나타났고, 용량 의존적이지 않은 것으로 보인다. 이는 니모디핀 또는 마이크로입자와 관련이 없는 것으로 보인다. 두 동물(니모디핀 참조 그룹 및 20 mg/kg 저용량 동물)은 10일 및 14일에 죽은 채로 발견되었고, 하나의 동물(200 mg/kg 투여 동물)은 8일째 채혈하는 중에 죽었다. 모든 3마리 동물을 거시적 사후평가를 위한 검시에 제출하였다. 혈액 수집 중 사망 동물에서는 어떤 조사 결과도 없었다. 다른 2마리는 비특이적 병리학적 변화가 있었다.

[0716] 니모디핀 혈장 농도를 시간에 걸쳐 분석하고 모든 니모디핀 마이크로입자 제형뿐만 아니라 니모디핀 참조에 대해서도 시간 경과에 따른 니모디핀의 지속 방출을 보였다. 도 26은 니모디핀 참조 그룹에서만 아니라 20 mg/kg 저용량 동물 그룹 및 200 mg/kg 고용량 동물 그룹에서도 경시적으로 혈장(ng/ml)에서 니모디핀의 지속 방출을 나타낸다.

[0717] **히알루론산 또는 히알루로네이트 나트륨염**

[0718] 마이크로입자 니모디핀 제형을 약제학적 담체 또는 주사 비히클과 조합하여 본 발명의 유동성 약학 조성물을 형성하였다. 사용된 약제학적 담체 또는 주사 비히클은 0.1% 폴리소르베이트 20과 함께 PBS 중의 약 2.3% w/w의 박테리아-유도된 나트륨 하이알루로네이트를 포함한다. 주사 비히클의 pH는 6.8 내지 7.6이고, 오스몰 농도는 258 mOsm/kg 내지 381 mOsm/kg이다. 뇌실내 또는 척추강내 투여의 경우, 나트륨 히알루로네이트의 평균 분자량은 약 500 kDa이며 주사 비히클의 점도는 약 500 포이즈 미만이다. 낭내 투여의 경우, 나트륨 히알루로네이트의 평균 분자량은 약 1,000 kDa 내지 2,000 kDa이고, 주사 비히클의 점도는 약 10,00 포이즈 이상이다. 마이크로입자 니모디핀 제형과 조합할 때, 수득한 유동성 약제학적 조성물의 점도는 뇌실내 또는 척추강내 투여의 경우는 약 500 포이즈 미만이고, 낭내 투여의 경우는 약 1,000 포이즈 이상이다.

[0719] **실시예 7. 신경 수술 클리핑 또는 혈관내 코일링을 받은 동맥류 지주막하 출혈(aSAH) 환자에서 니모디핀 마이크로입자 제형의 안전성과 내성을 평가하기 위한 단계 1/2a 용량-단계적 확대 실험**

[0720] **실험 목적**

[0721] 단계 I 조사자-개시된 연구의 1차 목적은 aSAH 환자에서 니모디핀 마이크로입자 제형의 안전성과 내성을 결정하는 것이다.

[0722] 2차 목적은 하기와 같다:

[0723] - 니모디핀의 혈장 및 뇌척수액(CSF) 농도 측정;

[0724] - 하기를 기반으로 한 마이크로입자 니모디핀 제형의 안전성과 내성 평가:

[0725] . 저혈압(평균 동맥 혈압 < 14일 이후까지 약물 투여 후 15분 동안 60 mmHg);

[0726] . aSAH-최대 90일 후 사망 및 사망 원인;

[0727] . 약물 투여 실험 28일 이내에 특정 관심의 이상 반응 발생(즉, 수두증, 수막염, 벤트리컬리티스, 상승된 간 효소[알라닌 아미노기전달효소 또는 알칼리성 포스파타제 > 정상인 상한치의 2배 증가], 신장 부상[혈청 크레아티닌 > 기준선 2배 증가])

[0728] . 14일 동안 또는 방출될 때까지 수축 혈압, 심장확장 혈압 및 심박수 기준선으로부터의 평균 일일 변화

[0729] - 하기에 미치는 마이크로입자 니모디핀 제형의 효과 측정:

[0730] . 동맥류 치료 절차 후 CT 24시간 이내에 존재하지 않은 SAH 후 CT 28-42(4 내지 6주)에 존재하는 경색의 수 및 용적으로 측정된 카테터 혈관조영술 또는 동맥류 치료에 의하지 않고 기준선 이미징화에 존재하지 않는 SAH 30일 이내 전산화단층촬영법(CT)에 대해 지연된 뇌 경색;

[0731] . 다른 의료 또는 외과적 원인(예를 들어, 수두증, 발작 등)은 제외된 환자에서 지연된 뇌 허혈(DCI);

[0732] . 유도된 고혈압으로 정의된 구조 요법;

- [0733] - 하기로 측정되는, aSAH 3개월(83 내지 97일) 후 임상 결과에 대한 마이크로입자 니모디핀 제형의 효과 측정:
- [0734] . 바르텔(Barthel) 지수
- [0735] . 변형된 랭킨(Rankin) 규모 (mRS)
- [0736] . 확장된 글래스고우 결과 척도(GOS)
- [0737] . 인지 상태의 전화 인터뷰(TICS)
- [0738] . 몬트리올(Montreal) 인지 평가(MoCA).
- [0739] **단계 I 실험에 대한 적격 대상체 선정**
- [0740] 용량당 3명 총 15명을 실험에 등록하고 선택된 용량에서 추가 환자를 등록하였다. 적격 대상체는 다음과 같은 임상 기준("포함 기준")을 모두 충족한다:
- [0741] - (1) 18 내지 75세의 남성 또는 여성;
- [0742] - (2) 세계신경외과학회(WFNS) 등급 2 내지 4.
- [0743] - (3) 혈관 조영술(카테터 또는 CTA)에 의해 확인되고 신경수술 클리핑 또는 혈관내 코일링에 의해 처리된 파열된 소낭 동맥류.
- [0744] - (4) 허용 CT 스캔에 대한 SAH 확산(두 반구에 존재하는 혈전) 두껍거나 (> 4 mm) 또는 얇거나 또는 국소적으로 두껍다.
- [0745] - (5) aSAH 48시간 이내에 마이크로입자 니모디핀 제형 수용 가능.
- [0746] - (6) 체중 > 45 kg.
- [0747] - (7) 이력 변형된 랭킨 규모(mRS) 0 또는 1.
- [0748] - (8) 소생 후 혈류역학적으로 안정함(수축 혈압 > 100 mmHg).
- [0749] - (9) 환자 또는 대리 또는 법정 대리인의 서면 동의.
- [0750] 다음의 기준 중 어느 하나를 만족하는 대상체는 실험에서 배제된다("배제 기준"):
- [0751] - (1) 소낭 동맥류가 아닌 다른 원인(예컨대, 방추형 또는 감염성 동맥류의 파열 또는 트라우마)으로 인한 SAH.
- [0752] - (2) 세계신경외과학회(WFNS) SAH 등급 1.
- [0753] - (3) 입원 기간 동안 4시간 초과로 진정제 환자에서 두개내 압력 > 30 mm H<sub>2</sub>O 증가.
- [0754] - (4) SAH 부재 하에 또는 단지 국소적으로 얇은 SAH의 뇌실내 또는 뇌내 출혈.
- [0755] - (6) 신경외과 클리핑 절차 또는 혈관내 코일링 전 혈관조영 혈관경련.
- [0756] - (7) 신경외과 클리핑 중 주요 합병증 예컨대 대규모 수술중 출혈, 뇌부종, 동맥 폐색 또는 파열된 동맥류 클리핑 또는 코일링 불가.
- [0757] - (8) 실험 약물 투여 전 혈류역학적으로 불안정(예컨대, 6L 초과로 콜로이드 또는 결정성 유체 소생 필요).
- [0758] - (9) SAH 후 심폐 소생술 필요.
- [0759] - (10) 심사시 양성 소변 임신 테스트의 여성.
- [0760] - (11) 최근 6개월 이내에 병력 및/또는 비대상성 심부전 입원에 대한 실제 소견(뉴욕 심장 협회[NYHA] 클래스 III 및 IV 또는 입원이 필요한 심장 마비).
- [0761] - (12) 최근 3개월 이내의 급성 심근경색증 입원 또는 진단.
- [0762] - (13) 허용시 급성 심근경색증 또는 불안정한 협심증의 증상 또는 심전계(ECG) 징후.
- [0763] - (14) 2 또는 3도 심장 블록과 양립가능하거나 혈류역학적 불안정과 관련된 심장 부정맥의 ECG 증거 및/또는 의사 소견.

- [0764] - (15) 좌뇌실 박출률 40% 미만인 공개 처리 전 수행된 심초음파.
- [0765] - (16) 조사자의 의견에서 니모디핀 마이크로입자 제형의 안정성 평가에 영향을 미치는 심각하거나 불안정한 수반되는 상태 또는 질환(예를 들면, 공지된 유의미한 신경 결손, 암, 혈액 또는 관상동맥 질환) 또는 만성 질환(예를 들면, 정신 장애).
- [0766] - (17) 조사 생성물을 받았거나 또는 무작위화 전 28일 이내에 또 하나의 임상시험에 참여하였거나 또는 이미 본 실험에 참여한 환자.
- [0767] - (18)  $\beta$  차단제/길항제를 복용한 환자.
- [0768] - (19) 혈장 크레아티닌  $\geq 2.5$  mg/dl(221  $\mu$ mol/l) 및/또는 총 빌리루빈  $> 3$  mg/dl(51.3  $\mu$ mol/l)으로 정의된 신장 및/또는 간 질환, 및/또는 간경병증의 공지된 진단 또는 임상적 의심.
- [0769] - (20) SAH 또는 니모디핀에 대한 공지의 과민증 또는 폴리-D,L-락타이드 코글라이콜라이드 또는 하이알루론산에 대한 과민증 이전에 칼슘 채널 길항제 또는 다른 디하이드로피리딘 칼슘 채널 길항제를 이미 복용한 환자.
- [0770] - (21) 리팜핀, 시메티딘, 페나이토인, 카바마제핀, 페도바르비탈, 플루옥세틴,  $\beta$  차단제/길항제, 신장독성 물질, 세팔로스포린, 할로페리돌, 지도부딘(AZT) 또는 노르트립틸린을 복용한 환자.
- [0771] 소아 환자는 동맥류 SAH 환자의 약 1%를 포함하고 니모디핀의 소아 환자 사용에 대한 제한된 지식 때문에 소아 환자는 제외된다. (문헌[Proust F et al., "Pediatric cerebral aneurysms," J. Neurosurg., 94:733-739 (2001)]). WFNS 등급 5 환자는 높은 사망률을 고려하여 제외된다. 전반적으로, 166 WFNS 등급 4 및 5 환자의 70%가 하나의 시리즈에서 사망했다. (문헌[Wilby MJ et al., "Cost-effective outcome for treating poor-grade subarachnoid hemorrhage," Stroke 34:2508-2511 (2003)]). 83 헌트(Hunt)와 헤스(Hess) 등급 5 환자의 60%는 이미 치료에 적합하지 않은 것으로 판단된 환자의 불특정 다수를 제외한 다른 시리즈에서 사망했다. 사망은 보통 SAH의 3일 이내 SAH 후 5일 이내의 중간 범위에 있었다. (문헌[Le RP et al., "Predicting outcome in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage: a retrospective review of 159 aggressively managed cases," J. Neurosurg. 85:39-49, (1996)]). 등급 5 환자의 포함은 연구에 필요한 데이터 수집을 허용하지 않았고 안전성의 평가에 손상을 주었다.
- [0772] 허용 카테터 혈관조영술(CA) 또는 컴퓨터 단층혈관조영술(CTA)에 대한 혈관조영 혈관경련을 갖는 환자는 제 2 SAH와 관련이 없는 경색에 의한 연구 결과와 혼동 해석을 방지하기 위해 제외된다. 파열 동맥류의 신경외과 클리핑 또는 혈관 내 코일링 동안 주요 합병증이 있는 환자가 또한 본 발명의 니모디핀 마이크로입자 제형과 관련이 없는 이상 반응뿐만 아니라 SAH 또는 본 발명의 니모디핀 마이크로입자 제형과 관련이 없는 경색 등의 다른 합병증을 일으킬 수 있기 때문에 제외된다.
- [0773] 허용 CT 스캔시 국소적으로 두껍거나, 얇은 확산이거나 또는 두꺼운 확산인 SAH 환자는 포함시키고 국소적으로 얇거나 SAH를 보이지 않는 환자는 배제시켜 혈관조영 혈관경련 및 DCI 위험이 큰 환자를 치료하는 것을 목표로 한다.
- [0774] 동맥류 SAH 후 지연된 뇌 허혈(DCI)의 개시 전에 니모디핀 농도를 최대화하기 위해 48시간의 시한을 선택하였다. DCI의 개시는 일반적으로 동맥류 SAH 후 3일 이상이다. (문헌[Vergouwen MD et al., "Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group," Stroke 41:2391-2395 (2010)]). 개에서 전임상 연구의 약동학적 데이터는 니모디핀 마이크로입자 제형의 투여 후 CSF 3일에서 니모디핀 농도 피크를 나타내었다(데이터는 상기 실시예 5 및 도 25에 도시되어 있다). 따라서, 인간에서 유사한 약동학적 프로파일을 감안하여, aSAH 48시간 후 본 발명의 니모디핀 마이크로입자 제형의 투여는 SAH 5일 후, 즉 혈관 경련이 시작하여 DCI의 개시 피크 일 전에, 니모디핀의 높은 농도와 관련된다. (문헌[Weir B et al., "Time course of vasospasm in man," J Neurosurg 48:173-178 (1978)]).
- [0775] 혈류역학적 안정성 및 후속 불안정할 수 있는 심폐 소생, 심부전, 최근 심근경색증, 급성 심근경색증, 심장 손상, 비정상적인 ECG, 낮은 박출률 같은 인자의 유무는 저혈압의 위험을 최소화하기 위해 필요하다. 이는 저혈압의 위험이 증가될 것으로 판단되는 환자를 제외함으로써 달성된다. 저혈압의 발생률이 여러 시험에서 보고되어 있지만 동맥류 SAH 환자에서 혈압의 일반적인 경향은 잘 설명되어 있지 않다. (문헌[Haley ECJ et al., "A randomized trial of two doses of nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study," J. Neurosurg. 80:788-796 (1994)]; [Macdonald RL et al., "Clazosentan to



overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial," Stroke 39:3015-3021 (2008)). 저혈압 위험이 있는 환자가 또한 저혈압 및 저혈압에 선행할 수 있는 심장 마비가 DCI 및 나쁜 결과에 대해 위험 요인인 실험에서 배제되었다. 예를 들어, 국립 보건원(National Institutes of Health) 지원의 지주막하 출혈의 알부민(ALISAH) 실험으로 인해 심장 마비로 폐 합병증과 저혈압으로 발전할 수 있는 위험 환자를 제외했다. (문헌[Suarez JI, and Martin RH, "Treatment of subarachnoid hemorrhage with human albumin: ALISAH study. rationale and design," Neurocrit. Care 13(2): 263-277 (2010)]).

[0776] 이 연구에서, 최근 6개월 전 이력을 가진 환자 및/또는 대상성 심부전의 입원에 대한 의사 소견 환자(NYHA 클래스 III 및 IV 또는 입원이 필요한 심부전)는 제외된다. (문헌[Hunt SA et al., "ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America," Circulation 104:2996-3007 (2001)]). 기타 배제 기준은 최근 3개월 이내에 급성 심근경색을 나타내는 입원 또는 진단, 허용시 급성 심근경색을 나타내는 증상 또는 심전도 징후, 좌뇌실 박출물  $\leq 40\%$ 로 밝혀진 치료 전에 수행된 혈류학적 불안정과 심 초음파와 관련된 심장 부정맥 또는 제 2 또는 제 3 도 심장 블록과 양립가능한 심전도 증거 및/또는 의사 소견을 포함한다. (문헌[Suarez JI, and Martin RH, "Treatment of subarachnoid hemorrhage with human albumin: ALISAH study. rationale and design," Neurocrit. Care 13(2): 263-277 (2010)]).

[0777] 간 효소 예컨대 사이토크롬 P450을 포함하는 리팜핀, 시메티딘, 페나이토인, 카바마제핀, 페노바르비탈, 플루옥세틴,  $\beta$  차단제/길항제, 신장독성 물질, 세팔로스포린, 할로페리돌, 지도부딘(AZT) 또는 노르트립틸린, 또는 기타 약물을 복용하는 환자는 니모디핀의 혈장 농도를 최대화하기 위해 대상체에서 제외된다. 이러한 약물은 니모디핀의 신진 대사를 증가시킬 수 있다. 니모디핀 마이크로입자 제형의 두개내 전달 후 CSF 농도에 영향을 미칠 가능성은 없지만, 이는 혈장 농도를 감소시키고 약력학적 데이터에 영향을 미칠 수 있다.

#### [0778] 효능 종료점

[0779] 일 구현예에 따르면, 연구의 1차 안전성 종료점은 니모디핀 마이크로입자 투여 후 발전하고 투여 14일 이내에 발생하는 15분 동안 평균 동맥압  $< 60$  mmHg로서 정의되는 저혈압의 발생을 포함한다. 저혈압 비율은 다른 임상 시험에 투입된 환자 코호트의 약 4%이다. (문헌[Macdonald RL et al., "Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial," Stroke 39:3015-3021 (2008)]).

[0780] 신경학적 악화는 2차 결과이고 진정제 또는 수면제의 사용에 의해 설명되지 않는 2-포인트 이상으로 전처리 평가에서 글래스고우 코마 규모의 감소에 의해 정의되고 2시간 지속되거나 2시간 동안 국립 보건원 NIH 뇌졸중 척도(NIHSS)에서 2-포인트 이상 하락한다. 조사자는 신경학적 악화와 적절한 것으로 간주되는 다른 시험의 각 에피소드를 평가하기 위해 머리 CT 스캔을 할 것이다. 신경학적 악화는 등록 후 전체 입원시 확인된다. 대상체는 니모디핀 마이크로입자 제형의 투여의 결과로서 신경학적 열화가 발생할 것으로 예상되지 않는다. 다른 종료점은 다양한 신경학적 합병증, 실험실 값 및 3개월 기능적 결과의 발생 빈도일 것이다. 증상 개시 14일 이내에 재출혈, 수두증, 발작 및 지연된 뇌 허혈의 발생 빈도가 결정된다. 혈관조영술 혈관경련은 조사자에 따라 정의된다. 재출혈은 CT 스캔에서 발생하는 처리된 동맥류에 인접한 급성 새로운 SAH 또는 두개내 출혈로 정의된다.

[0781] 뇌실 확장에 의해 주어진 수두증은 SAH 환자 20 내지 28%에서 볼 수 있다. 수두증의 발생은 뇌실내 및 지주막하 혈액의 존재와 관련되며 그 존재는 특히 치료하지 않고 방치하는 경우 사망률을 증가시킨다. 사망률 증가는 뇌경색의 존재 및 혈관내 용적 감소와 관련될 수 있다. 수두증의 최근 치료는 외부 뇌실 카테터의 삽입으로 이루어진다.

[0782] 실험의 2차 종료점은 다음을 포함한다:

[0783] (1) 니모디핀 농도 측정을 위해 니모디핀 마이크로입자의 주사 후 매일 수집된 혈장 중의 니모디핀 농도(니모디핀 마이크로입자의 투여 후 처음 24시간 동안 6시간마다 전혈 4 ml; 이어서 말초 정맥 또는 동맥 카테터에서 매일 4 ml) 및 CSF(매일 5 ml).

[0784] (2) SAH 30일 이내에 어떤 원인으로 인한 사망 발생.

- [0785] (3) 약물 투여 실험 28일 이내에 특정 관심의 이상 반응 발생(즉, 수두증, 수막염, 벤트리컬리티스, 저혈압, 상승된 간 효소[알라닌 아미노기전달효소 또는 알칼리성 포스파타제 > 정상인 상한치의 2배 증가], 신장 부상[혈청 크레아티닌 > 기준선 2배 증가]).
- [0786] (4) 14일 동안 또는 방출까지 수축 혈압, 심장확장 혈압 및 심박수 기준선으로부터의 평균 일일 변화. 기준선은 동맥류 클리핑 또는 코일링을 위한 마취의 유도전에 수행된 3회 측정의 평균이다.
- [0787] (5) 탐색적 효능 종료점. 이는 다음과 같다:
- [0788] (a) 신경외과 클리핑 또는 혈관내 코일링 후 24 내지 48시간 CT 상 존재하지 않는 SAH 후 CT 28 내지 42일(4 내지 6주)에 존재하는 경색 수 및 용적으로 측정된, 기준선 이미징화에 존재하지 않고 카테터 혈관조영술(CA) 또는 동맥류의 신경외과 클리핑 또는 혈관내 코일링에 의하지 않은, SAH 30일 이내 CT 상 지연된 뇌 경색.
- [0789] (b) 다른 의료 또는 외과적 원인(예를 들면, 수두증, 발작 등)은 제외된 환자의 지연된 뇌 허혈(DCI). DCI는, 신경 척도를, 적어도 2시간 동안 지속되는, 변형된 글라스고우 코마 척도(GCS)에서 적어도 2 포인트 감소 또는 단축된 미국 국립 보건원 뇌졸중 척도(NIHSS)에서 적어도 2 포인트 증가로 평가할 수 있는 환자 및 신경 척도를 조사자-개시된 구조 요법으로 평가할 수 없는 환자에서 정의된다. DCI가 의심될 때마다 CT 스캔 및 카테터 또는 CT 혈관조영술(CTA)을 수행해야 한다.
- [0790] (c) 유도된 고혈압(정맥내 승압제 예컨대 도파민, 도부타민, 페닐에프린, 에피네프린, 노르에피네프린), 혈관확장제 약물(니카르디핀, 베라파밀)의 초선택적 동맥내 주사 또는 DCI에 대해 수행된 밸룬 혈관성형술을 포함한 구조 요법.
- [0791] (6) 바르텔 지수(문헌[Loewen S.C. et al., "Predictors of stroke outcome using objective measurement scales," Stroke, 21: 78-81 (1990)]), 변형된 랭킨 척도(mRS)(문헌[Rankin, J. "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis," Scott Med. J. 2(5):200-215 (1957)]), 확장된 글라스고우 결과 척도(eGOS)(문헌[Sander, A. (2002) "The Extended Glasgow Outcome Scale," The Center for Outcome Measurement in Brain Injury, accessible at the tbims.org/combi/gose website]), 인지 상태에 대한 전화 인터뷰(TICS) 및 몬트리올 인지 평가(MoCA)(문헌[Ziad, S. et al., "The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment," Journal of American Geriatrics Society, 53(4): 695-699 (2005)])에 의해 측정된, SAH 후 약 12주(74 내지 104일)째 평가된 임상 결과.
- [0792] (7) 뇌실두개 비율로서 측정되는 수두증. 수두증의 존재는 뇌실 폭을 표 16에 주어진 값에 대해 몬뢰(Monroe) 소공의 수준으로 측정한 뇌실두개 비율(VCR)의 증가로서 확인된다.

[0793] 표 16. 뇌실두개 비율(VCR)에 대한 수두증 지침

연령(년)	비율(VCR)
< 30	> 0.16
< 50	> 0.18
< 60	> 0.19
< 80	> 0.21

[0794]

[0795] 시험 설계

[0796] 본원은 개방-표지 연구에 관한 것이다. 모든 환자는 예시적인 니모디핀 마이크로입자 제형의 일부 용량을 받을 것이다. 언블라인딩(unblinding)은 필요하지 않다.

[0797] 각 환자는 개두술 및 과열된 동맥류의 클리핑(clipping) 또는 혈관내 코일링(coiling)을 받을 것이다. 배제 기준으로서 자격이 있는 수술 과정에서의 사건이 없는 경우, 자격있는 환자는 SAH의 48 시간 이내 예시적인 니모디핀 마이크로입자 제형의 증가된 용량으로 치료되고, 개두술 부위를 통해 기저 뇌조로의 하나의 낭내 주사로 투여되거나, 또는 뇌실내로 투여될 것이다. 안전성 데이터는 SAH 이후 30 일까지 또는 니모디핀 마이크로입자 제형의 투여로부터 최대 적어도 28 일까지 수집될 것이다. 환자의 집단 (용량 당 n=3)은 표 17에 나타난 바와 같이, 종래의 3 + 3 용량-단계적 확대 설계에서의 니모디핀 미세미립자 제형의 증가한 용량으로 치료될 것이다. (Le Tourneau et al., "Dose escalation methods in Phase I cancer clinical trials," J. Natl. Cancer Inst., 101: 708-720 (2009)) 상기 3 + 3 용량 단계적 확대 설계는 용량 단계적 확대의 연속적 재평가 방법

(CRM)에서 필요한 파라미터들을 추산하기 위한 필요 없이 상대적으로 소수의 환자를 사용하여 최대 내성 용량의 추산을 가능하게 할 것이다. (Iasonos A et al., "A comprehensive comparison of the continual reassessment method to the standard 3 + 3 dose escalation scheme in Phase I dose-finding studies," Clin Trials 5:465-477 (2008)).

표 17. 니모디핀 미세미립자 제형에 대한 용량 단계적 확대 일정

집단	N	니모디핀 미세미립자 제형	
		복용량	용적
1	3	200 mg	1.54 ml
2	3	400 mg	3.08 ml
3	3	600 mg	4.62 ml

#### 평가 과정

모니터링되는 주목받는 일차 이상 반응은 저혈압일 것이다.

일 구현예에 따르면, 저혈압은 평균 동맥압이 15 분 초과 동안 60 mm Hg 미만인 경우 발생한다. 이상 관심 (adverse interest)은 연구 진행자에 의해 사례-보고 형태로 기록될 것이다. 추가의 환자는 최대 15 명의 환자 에 대한 최대 내성 용량으로 시작될 것이다.

0 일은 동맥류 파열 및 수반하는 aSAH의 날이다.

적격성 기준 및 본 연구를 위한 환자의 선택에 대한 선별 기간에 이어, 니모디핀 마이크로입자 제형이 신경수술 클리핑에 의한 파열된 동맥류의 치료 과정에서 또는 동맥류의 혈관내 코일링 이후 aSAH의 48 시간 이내에 투여 된다.

임상적, 방사선학적, 약력학적 및 안전성 정보에 대한 일일 데이터 수집은 aSAH 이후 14일 동안 지속한다. 환자가 14 일보다 조기에 집으로 보내지는 경우, 데이터 수집은 외래환자에 대해 얻어질 수 있는 이 성분들로 제한 될 것이다. 추적 기간은 환자의 의료 차트의 회고적 검토를 통해 aSAH 이후 28-42 및 74-94 일에서의 방문을 포함한다.

방문 및 평가 일정은 표 18에 제공된다. 모든 연구 평가는 의료, 간호, 또는 전문가 기술 직원을 포함하는 자격 있는 직원 일원에 의해 이루어진다. 조사자 또는 지정된 의사는 이 정보의 접수일에 실험실 보고, 이상 반응, 및 기타 안전성 데이터를 검토할 것이다.

하기 데이터가 임상적 데이터베이스로 편입된다:

(a) 특정 미계획된 실험실 파라미터 (예를 들면, 전해질, 생화학, 혈액학, 응고, 간 기능 시험, 동맥 혈액 가스, 미생물학적 배양).

(b) 특정 시험 (예를 들면, 뇌파검사, 가슴 X-선, 경두개 도플러, 관류 CT)의 결과.

(c) 미계획된 생명 유지 관련 징후 평가 (즉, SBP, DBP, 심박수, 두개내 압력 [ICP]), 체온.

(d) 구조 약물치료에 대한 투여의 용량 및 기간, 구조 요법의 결과, 혈류역학 구조 요법 동안의 혈압 (BP)에 대한 영향, 중심 정맥관의 존재 또는 부재.

(e) 변형된 글래스고우 코마 척도 (mGCS) 및 단축된 NIH 뇌졸중 척도 (NIHSS) 스코어.

(f) 병원에 도착시 임상 상태, 기준선 인구통계 및 약물치료.

추가 정보가 표 18에 제공된다.

[0815] 표 18. 연구 과정

	연구 기간		
과정	선별 (SAH 로부터 48 시간 미만)	치료 (SAH 이후 14 일까지)	4 주 및 12 주에서의 후속조치
사전 동의	X		
임신 검사	X		
기준선 인구통계, 신장, 체중, 병력, 세계 신경 외과 학회 (WFNS) 등급	X		
복용량 지정	X		
심전도 (ECG)	X		
수반되는 약물치료	X	X (매일)	
혈장 & 뇌척수액 (CSF)의		X	X (4 주에서의 혈장)

[0816]

과정	연구 기간		
	선별 (SAH 로부터 48 시간 미만)	치료 (SAH 이후 14 일까지)	4 주 및 12 주에서의 후속조치
약력학적 (PK) 분석			
혈액학, 혈액 가스, 흡입산소분압 (FiO <sub>2</sub> ), 산소포화도 (SpO <sub>2</sub> ) 및 생화학	X	X (매일)	
체액 평형	X	X	
관류 뇌전산화 단층촬영 (PCT), 혈관조영 (전산화 단층 혈관조영 (CTA), 카테터 혈관조영)	X	X <sup>A</sup> (7-11 일 및 DCI 의 의심시)	
신경 악화, 구조 요법		X	
생명유지관련 징후(혈압 (BP), 심박수, 체온) <sup>B</sup> , 중심정맥압 (CVP), 관찰되는 경우 두개내 압력 (ICP)	X	X (매 6 시간)	X
CT 스캔	X	X	X

[0817]



과정	연구 기간		
	선별 (SAH로부터 48 시간 미만)	치료 (SAH 이후 14 일까지)	4 주 및 12 주에서의 후속조치
변형된 GCS, 단축된 NIHSS	X	X	
Barthel, 확장된 GOS, mRS, TICS, MoCA			X
<p><sup>A</sup> CTA/PCT 는 신경수술 클리핑 또는 혈관내 코일링 이후 12-24 시간, 및 SAH-후 7-11 일에 수행된다. CT 스캔 및 CTA/PCT 또는 카테터 혈관조영은 또한 신경 악화 시 수행된다 (aSAH-후 최대 4 주). 혈관조영은 DCI 를 시사하는 임상 징후 (원인불명의 열병, 원인불명의 높은 백혈구 수치, 착란, 가면상태) 또는 뇌 경색의 의심시 수행된다 (aSAH-후 최대 4 주). CTA 또는 MRA 가 수행되고 결과가 결정적이지 못하거나 좋지 않은 상태인 경우, 그 다음 카테터 혈관조영이 수행된다. 연속적인 진정제를 요구하거나 aSAH-후 7 일 동안 계속 의식불명인 환자는 aSAH-후 <math>9 \pm 2</math> 일에 혈관조영을 받아야 한다. 환자가 4 주 이전에 사망하는 경우, 수행된 최종 CT 스캔 (CT 소견과 무관함)은 보관된다.</p>			
<p><sup>B</sup> 수축기 BP (SBP) 및 이완기 BP (DBP)는 커프 (혈압계) 또는 동맥관을 사용하여, 똑바로 누운 자세에서 측정된다. 상기 측정 방법은 모든 측정에 대해 일관되게 사용된다. 입원 BP 가 또한 측정된다. 마이크로입자 니모디핀 제형의 주사 이전 30 분 이내에, 마취 기록으로부터 얻을 수 있는 바와 같이, SBP 및 DBP 및 심박수가 측정된다. 혈류역학 구조 요법이 최대 4 주의 임의 시점에서 개시되는 경우, 그 다음 생명유지관련 징후, 중심정맥압 (CVP), 및 ICP (측정된 경우)가 구조 요법의 기간 동안 사례 보고 형태 (CRF)로 매 6 시간 기록된다.</p>			

[0818]

[0819]

주목되는 일차 이상 반응은 저혈압이고 이는 니모디핀의 주요 공지된, 공통 부작용이기 때문이다. 임상 실험에서 주지된 기타 부작용은 증가된 두개내 압력, 과민증 반응, 마비성 장폐색증, 상승된 간 효소, 혈소판감소증, 심장 박동 장애, 협심증 및 심근경색증을 포함할 수 있다. 니모디핀 마이크로입자 제형의 기타 성분의 전신 투여와 관련된 공지된, 공통 부작용은 존재하지 않는다. 관절로의 HA의 주사는 통증, 홍반 및 부종과 관련된다. HA는 눈으로 주입되어 안구내 저혈압을 방지하고, 이것은 전신 저혈압을 야기하는 것으로 의도되지 않는다. 두개내 노출(Intracranial exposure)은 이론적으로 수두증, 수막염 및 뇌실염을 야기할 수 있어서 이들은 잘 찾아질 것이다. 니모디핀 마이크로입자 제형의 지주막하 또는 뇌실내 투여 이후 니모디핀에 대한 일부 전신 노출이 있으나 혈장 농도는 저혈압을 피하기 위해 30 - 40 ng/ml 미만이어야 한다. 조사자는 모든 기타 이상 반응 (AE)를 보고할 것이다. 연구 약물 투여의 28 일 이내의 특정 관심의 AE (즉, 수두증, 수막염, 뇌실염, 저혈압, 상

승된 간 효소, 신부전)가 수집될 것이다. (Laursen J et al., 'Nimodipine treatment of subarachnoid hemorrhage,' Clinical Neurology & Neurosurgery 90:329-337 (1988)).

[0820] 관리는 저혈압, 저산소증 및 뇌 혈류에 부정적인 영향을 주는 다른 인자의 회피, 적절한 적혈구용적율, 정상혈액량을 유지하는 것, 만니톨, 20%, 0.25 g/kg의 정맥내 볼러스로 증가된 두개내 압력 (ICP)을 조절하는 것, 정상체온의 유지, 항생제의 적절한 사용, 정맥 혈전색전증에 대한 기계적 및 약리적 예방, 20 mm Hg 미만의 ICP 및 50 내지 70 mm Hg의 뇌 관류 압력의 유지, 가능한 경우 초기 장관 영양법의 시행, 일상적인 항-발작 예방 없음, 코르티코스테로이드 없음 및 증가된 ICP를 감소시키고 뇌 관류 압력을 유지하는 것이 요구되지 않는 경우에서의 지속적 진정제의 주입 없음을 포함한다. 기타 관리는 간 효소 예컨대 사이토크롬 P450을 유도하는 약물, 및 기타 약물 (리팜핀, 시메티딘, 페나이트인, 카바마제핀, 페노바르비탈, 플루옥세틴,  $\beta$  차단제/길항제, 신장 독성 물질, 세팔로스포린, 할로페리돌, 지도부딘 (AZT) 또는 노르트립틸린)을 투여하지 않는 것을 포함한다. 조사가 항-발작 예방이 나타나는 것으로 믿는 경우, 정맥내 또는 경구 레비티라세탐이 투여되고 이는 이것이 사이토크롬 P450 시스템을 유도하지 않고 공지된 약물-약물 상호작용을 가지지 않기 때문이다.

[0821] 비제한적으로 일상적인 항-발작 예방 및 코르티코스테로이드 예방을 포함하는, 수반되는 약물치료는 추천되지 않는다. 혈관조영 혈관연축 및/또는 DCI의 예방을 위한 마그네슘, 혈전용해제 및 항섬유소용해제, 예를 들면 트라넥사민산, 및 다른 임상시험 약물의 임의 방법의 투여, 정맥내 투여에 의한 니모디핀, 니카르디핀, 또는 기타 디하이드로피리딘을 포함하는 수반되는 약물치료가 금지된다.

[0822] 니모디핀의 수반되는 경구 또는 정맥내 투여는 혈장 니모디핀 농도의 혼재를 회피할 수 없게 한다. 혈관조영 혈관연축 및/또는 DCI가 상기 연구 과정에서 진단되는 경우, 그 부위는 혈류역학 요법, 동맥내 혈관확장제, 및/또는 혈관내 풍선확장술을 포함하는, 혈관조영 혈관연축 및/또는 DCI에 대한 그의 표준 치료를 개시할 수 있을 것이다.

#### [0823] 실시예 8. 인간 환자에서의 약력학 및 약동학

[0824] 니모디핀의 혈장 및 뇌척추 (CSF) 농도는 약력학적 (PK) 및 약동학적 (PD) 분석을 위해 측정될 것이다.

[0825] 혈장 니모디핀 농도를 측정하기 위한 혈장은 투여 이후 24 시간 동안 매 6 시간 마다, 그 다음 14 일 동안 또는 병원에서 퇴원시까지 주사 이후 매일, 그리고 그 다음 18-20 일 시점, 및 4 주 후속조치시 수집될 것이다. 혈장은 6 주의 후속조치 방문시 수집될 것이다. 약 4 mL의 혈액을 K<sub>2</sub>EDTA를 포함하는 튜브에서 직접적인 정맥천자 또는 연구 약물 주입에 대한 팔 반대-측면(arm contra-lateral)에서의 전주 정맥에 배치된 카테터를 통해 수집될 것이다. CSF는 카테터가 제거될 때까지 또는 14 일까지 뇌실 카테터로 환자에서의 일일 니모디핀 농도의 측정을 위해 획득될 것이다.

[0826] 혈장에서의 니모디핀의 농도는 인증된 액체 크로마토그래피 (LC-MS/MS) 검정을 사용하여 결정될 것이다. 니모디핀에 대한 분석 범위는 혈장에 대해 0.200 ng/mL (정량화의 하한) 내지 200 ng/mL (정량화의 상한)이다. CSF에서의 니모디핀의 농도는 인증된 액체 크로마토그래피 (LC-MS/MS) 검정을 사용하여 결정될 것이다. 니모디핀에 대한 분석 범위는 5.00 ng/mL (정량화의 하한) 내지 5,000 ng/mL (정량화의 상한)이다. 농도는 보정 곡선으로부터 보간법에 의해 계산될 것이다. 품질 대조군 샘플은 연구 전반을 통해 분석될 것이고; 그것의 측정 농도는 분석의 시험-간 및 전체 정확도 및 정확성을 결정하기 위해 사용될 것이다.

[0827] 약동학적 평가는 약력학적 데이터를 사용하여 노출과 안전성 및/또는 혈압 (일차 안전성 종료점)에 대한 니모디핀 노출의 영향을 포함하는 효능의 측정과의 관계, 기타 심각한 이상 반응, 기타 2차 종료점, 특정 관심의 이상 반응 (즉, 수두증, 수막염, 뇌실염, 저혈압, 상승된 간 효소 [알라닌 아미노기전달효소 또는 알칼리성 포스파타제에서의 증가 > 정상인의 2 배 상한치], 및 신장 부상 [혈장 크레아티닌에서의 증가 > 2 배 기준선]의 발생의 개연성을 평가할 것이다.

[0828] 노출은 하기 파라미터에 기초하여 결정될 것이다: 니모디핀 평균 농도 ( $C_{av}$ ), 14 일까지의 연구 약물 투여로부터의 곡선하 면적 ( $AUC_{end}$ ), 완전한 치료 기간에 걸친 무한대로의 연구 약물 투여로부터의 곡선하 면적 ( $AUC_{inf}$ ), 및 각 치료일에서의 24 시간에 걸친  $C_{av}$  및 AUC, 적절한 경우, 이용가능하고, 혈장 및 CSF 값에 기초하여 수행된 평가에 의존함.

[0829] 약력학적 분석은 상업적으로 이용가능한 소프트웨어를 사용하는 혼합된 효과 집단 PK 모델링을 사용한다.

[0830] PK 평가는, 필수적으로 이에 제한되지 않지만, 연구 약물 투여로부터의 14 일 ( $AUC_{end}$ )까지 그리고 최종 측정

(AUC<sub>inf</sub>)까지의 C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, AUC, 혈장으로부터의 분명한 약물의 총 체내 청소율(total body clearance), 적절한 경우 혈장 및 CSF에서의 반감기 및 평균 체류 시간을 포함한다. 사용된 모델은 4 개의 기본 요소를 이용한다:

(1) 이는 시간의 함수로서 니모디핀의 혈장 농도를 예상하는, 구조적 PK 모델 요소, 또는 니모디핀에 대한 노출의 함수, 및 기준선 특성으로서 임상 반응을 예상하는, 구조적 PK/PD 모델 요소. 단정적 효능(categorical efficacy) 및 안전성 종료점 (존재 또는 부재)은 이항식 분포를 따르고 로지스틱 회귀분석에 의해 분석될 것이다. 정상 분포를 따르는, 연속적 안전성 종료점 (BP)는 니모디핀 농도 및 공변량의 적절한 선형, 대수 선형, 또는 Fill 함수를 사용하여 분석될 것이다. 모델링 분석은 PK 및 PK/PD 관계에 대한 공변량의 영향을 분석할 것이다. 이는 전체 연구 데이터세트의 탐색적 분석에 의해 결정될 것이다.

(2) 고정된 효과 (인구통계적 특성, PK 또는 PK/PD 모델 집단 파라미터에 대한 수반되는 약물치료의 영향을 기술하는, 공변량 모델 요소.

(3) (고정된 효과에 대한 수정 후) PK 또는 PK/PD 파라미터에서의 개인-간 변이를 기술하는, 대상체-간 변이 성분.

(4) 측정된 PK 또는 PK/PD 변수에서의 오류의 기저를 이루는 분포를 기술하는, 잔류 오류 모델 요소.

분석은 각 용량 그룹으로의 환자에 대해 실시된다.

#### 실시예 9: 개별적인 치료적 접근법 (ITA) 하에서의 동정적 사용

독일의 Heinrich Heine University 병원에서의 의사로부터의 요구에 대응하여, 세계 신경 외과 학회 (WFNS) 등급 2-4 및 피서 등급 3 또는 4 (만성의 다량 SAH(diffuse thick SAH)) 지주막하 출혈을 갖는 11 명의 환자를 개별적인 치료적 접근법 (ITA) 하에서의 동정적 사용에 대한 사례별, 개별적인 기초 하에 비공인된 니모디핀 제형을 제공하였다. 환자의 나이는 22-65세 범위였다 (표 19). 3 명의 남성 및 8 명의 여성이 있었다. 기준선 세계 신경 외과 학회 (WFNS) 등급은 2 내지 4 범위였다. 기준선 출혈 용적은 피서 등급 3 또는 4이고, 이는 다량의 만성 혈전(thick diffuse clot)에 상응한다. 5 명의 환자는 뇌실내 경로에 의해 니모디핀 마이크로입자 제형을 받았고 그리고 6명은 낭내 경로에 의하였다. 열한명 (11) 환자 중 열명 (10)은 그것의 동맥류 파열의 96 시간 이내 니모디핀 마이크로입자 제형을 받았다. 대부분의 환자는 니모디핀 마이크로입자 제형의 100 mg의 용량을 받았고 (n = 8), 그리고 1 명의 환자 각각은 40 mg, 200 mg 및 400 mg을 받았다. 환자는 본 발명의 니모디핀 마이크로입자 제형의 투여시 임의의 추가적인 경구 또는 정맥내 니모디핀을 받지 않았다.

**표 19:** 동정적 사용을 위한 사례별, 개별적인 기초 하에 비공인된 니모디핀 제형을 받은 환자의 환자 특성 및 일차 결과.

환자 번호	사례 #	나이 (Y)	성별	WFNS 스코어	동맥류 위치	동맥류 복구	복용량	경로	90 일 글래스고 결과 스코어 <sup>e</sup>
1293	1	54	M	4	Acom	클립	40 mg	낭내	양호한 회복
1891	2	62	F	4	Pcom	클립	100 mg	낭내	양호한 회복
3417	3	44	F	4	MCA	클립	100 mg	낭내	양호한 회복
9812	4	62	F	3	MCA	클립	100 mg	낭내	양호한 회복
8745	5	65	M	4	Acom	클립	100 mg	낭내	양호한 회복
3629	6	27	F	4	Pcom	클립	100 mg	뇌실내	양호한 회복
4527	7	59	F	4	Acom	코일	100 mg	뇌실내	양호한 회복
2430	8	37	F	4	Acom	클립	100 mg	뇌실내	사망
6659	9	49	F	2	MCA	클립	100 mg	낭내	양호한 회복
7601	10	22	M	4	PICA	코일	200 mg	뇌실내	양호한 회복
4356	11	44	F	2	Acom	클립	400 mg	뇌실내	중간 정도의 장애

\* WFNS; 세계 신경 외과 학회; Acom; 전측 교통 동맥, MCA; 중뇌동맥, Pcom; 후측 교통 동맥, PICA; 후하소뇌동맥.

[0841] 개별 환자 설명

[0842] **환자 1:** 환자 1293은 WFNS 등급 4 임상 상태 및 파열된 전측 교통 동맥 동맥류에 대해 부수하는 SAH를 나타내는 54-세 남성이었다. CT 스캔은 만성적, 다량 SAH를 나타내었다. 동맥류는 SAH 이후 1 일째 신경수술 클리핑에 의해 회복되었다. 40 mg 니모디핀 마이크로입자 제형의 단일 용량을 수술시 기저 뇌조로 주사하였다. 그는 1 일 동안 정맥내 니모디핀을 받았고, 니모디핀 마이크로입자 제형을 투여한 이후 이는 중지되었다. 그는 삽관되고 SAH 이후 13 일 동안 진정되었다. 그는 열병이 발생되었고 SAH 이후 5 일째 시작하여 항생제로 치료되었다. 결과 없이 해소된 열병에 대해 어떠한 공급원도 발견되지 않았다. 뇌실 카테터 측정에 의한 증가된 두개내 압력이 없었고 전신 저혈압의 사건도 없었다. SAH 이후 7 일째 수행된 카테터 혈관조영은 니모디핀 마이크로입자 제형이 배치된 위치에서의 기준선 혈관조영보다 동일하거나 더 큰 전측 뇌 동맥 직경을 나타내었다. DCI에 대한 진단 기준을 충족하지 않았던 신경 악화와 연관된 말단 전측 및 중뇌 동맥 혈관조영 혈관연축이 있었고 환자는 유효한 구조 요법으로 고려되지 않는, 유도된 고혈압으로 치료되었다. 4-6 주에서의 CT 스캔은 수술과 연관되는 것으로 여겨지는, 휴브너(Huebner)의 되돌이 동맥의 부분에서 저밀도를 나타내었다. 그는 수두증에 대한 뇌실복강간 셉트(ventriculoperitoneal shunt)가 요두되었다. 상기 환자는 90 일에 GOS 상에서 양호한 회복으로서 분류되었다.

[0843] **환자 2:** 환자 1892는 WFNS 등급 4 임상 상태 및 CT 스캔 상의 만성적 다량 SAH를 나타내는 이전에 건강했던 62-세 여성이었다. 상기 환자는 최초 2 일 동안 정맥내 니모디핀을 받았다. 파열된 후측 교통 동맥 동맥류는 SAH 이후 다음날 절단되고 100 mg 낭내 니모디핀 마이크로입자 제형이 투여되었다. 상기 환자는 SAH 이후 2 일째 관상 기관이 제거되었고 그녀는 열병, 증가된 두개내 압력, 저혈압, 또는 기타 이상 반응이 발생되지 않았다. 카테터 혈관조영을 SAH 이후 7 일째 수행하였고 혈관조영 혈관연축의 어떠한 증거도 나타내지 않았다. DCI의 어떠한 증거도 없었다. SAH 이후 4-6 주에 실시한 CT 스캔은 이전의 뇌실 카테터의 구간에 따른 양측성 정면 뇌연화증, 및 수술적 리트랙션(surgical retraction)에 부수하는 우측 기저 전두엽(basal right frontal lobe)에서의 뇌연화증을 나타내었다. 이들은 경색증은 아니었고 니모디핀 마이크로입자 제형과 무관하였다. 상기 환자는 90 일에 GOS 상에서 양호한 회복으로서 분류되었다.

[0844] **환자 3:** 환자 3417은 파열된 좌측 중뇌동맥 동맥류로부터의 CT 스캔 상의 좌측 뇌내 출혈과 함께 만성적 다량 SAH 및 WFNS 등급 4 임상 상태를 나타내는, 고혈압의 이력을 가진 44-세 여성이었다. 그녀는 정맥내 니모디핀을 받지 않았다. 동맥류는 SAH 이후 1 일째 절단되고 100 mg 니모디핀 마이크로입자 제형은 수술시 투여되었다. 그녀는 SAH 이후 9 일 동안 삽관되었다. SAH 이후 4 일째의 카테터 혈관조영술은 혈관조영 혈관연축을 나타내지 않았다. DCI의 증거는 없었다. 증가된 두개내 압력이 뇌내 출혈 부근의 부종으로 인하여 발생되었고 감압 두개절제술은 SAH 이후 4 일째 수행되었다. 그녀는 또한 환기와 관련되고 후유증 없이 해소된 SAH 이후 6 일째에서 공기가슴증이 발생되었다. SAH 이후 6 주째의 CT 스캔은 불명의 병인의 안쪽 좌측 전두엽에서의 작은 저밀도, 좌측 중뇌동맥 동맥류 및 감압 두개절제술을 나타내었다. 상기 환자는 90 일에 GOS 상에서 양호한 회복으로서 분류되었다.

[0845] **환자 4:** 환자 9812는 WFNS 등급 3 임상 상태 및 CT 스캔 상의 만성적 다량 SAH를 나타내는, 고혈압 및 흡연의 과거 병력을 가진 62-세 여성이었다. 파열된 우측 중뇌동맥 동맥류가 있었다. 정맥내 니모디핀이 투여되지 않았다. 동맥류는 SAH 당일에 절단되었고 100 mg 니모디핀 마이크로입자 제형이 뇌조로 투여되었다. 그녀는 SAH 이후 3 일째 관상 기관이 제거되었다. 20 mm Hg 초과 다수의 기록된 두개내 압력 측정이 있었다. 이들 모두는 치료 (뇌실 카테터 개방)에 대응된 것이고 합병증을 초래하지 않았다. SAH 이후 4 주째의 CT 스캔은 실비안 열구에서의 다량 SAH 이후 통상적으로 보여지는 변화와 일치하는 우측 실비안열 주변부 뇌(perisylvian brain)에서 저밀도를 나타내었다. 혈관조영 혈관연축 또는 DCI의 증거는 없었다. 그녀는 수두증에 대한 뇌실복강간 셉팅이 요구되었고 90 일에 GOS 상에서 양호한 회복으로서 분류되었다.

[0846] **환자 5:** 환자 8745는 WFNS 등급 4 임상 상태 및 파열된 전측 교통 동맥 동맥류로부터의 만성적 다량 SAH를 나타내는, 이전에 건강했던 65-세 남성이었다. 정맥내 니모디핀이 투여되지 않았다. 그는 SAH의 당일에 동맥류 클리핑 그 다음 100 mg 니모디핀 마이크로입자 제형의 낭내 투여를 받았다. 그는 SAH 이후 5 일째 관상 기관이 제거되었다. SAH 이후 10 일째 20 mm Hg 초과 기록된 두개내 압력이 없었다. 두개내 압력 변화들은 후유증 없이 해소되었다. SAH 이후 6 일째 카테터 혈관조영은 혈관조영 혈관연축 및 발생된 DCI를 나타내지 않았다. CT는 SAH 이후 4 주째 실시되었고 뇌실 카테터 구간에 따라 뇌연화증을 나타내었고 기타 저밀도는 나타나지 않았다. 그는 90 일에 GOS 상에서 양호한 회복을 이루었다.

[0847] **환자 6:** 환자 3629는 뇌실내 니모디핀 마이크로입자 제형으로 치료되는 첫 번째 환자였다. 이는 WFNS 등급 4 임



상 상태 및 파열된 후측 교통 동맥 동맥류에 부수되는 만성적 다량 SAH를 나타내는, 흡연의 이력을 가진 27-세 여성이었다. 동맥류는 SAH의 동일 일자에 절단되고 100 mg 니모디핀 마이크로입자 제형은 다음날 뇌실내로 투여되었다. 정맥내 니모디핀은 투여하지 않았다. 그녀는 SAH 이후 2 일째 관상 기관이 제거되었다. 합병증 없는 치료 (뇌실 카테터의 개방)에 대응하는 SAH 이후 2 및 6 일째 일시적으로 증가된 두개내 압력의 사건이 있었다. 혈관조영 혈관연축의 증거는 없었으며 DCI가 검출되지 않았다. 그녀는 DCI에 대한 진단 기준의 부재 하에 SAH 이후 10 일째 혼미한 상태였다. 이는 임상 악화에는 달하지 않았음에도 불구하고 유도된 고혈압의 개시를 초래하였다. 따라서, 이는 유효한 구조 요법으로 분류되지 않을 것이다. SAH 이후 4 주째의 CT 스캔은 저밀도를 나타내지 않았다. 결과는 90 일에 GOS 상에서 양호한 회복이었다.

[0848]

**환자 7:** 제 2 뇌실내 치료 환자 (4527)은 WFNS 4, CT 스캔 상의 만성적 다량 SAH 및 파열된 전측 교통 동맥 동맥류로 인정된, 59-세의 이전에 건강했던 여성이었다. 정맥내 니모디핀은 SAH 이후 첫 번째 날 동안 투여되었다. 파열된 동맥류는 SAH 이후 다음날에 혈관내 코일링에 의해 회복되었고, 그 이후 100 mg 뇌실내 니모디핀 마이크로입자 제형이 SAH 이후 1 일째 투여되었다. 정맥내 니모디핀은 SAH 이후 첫 번째 날 동안 투여되었다. 전측 및 중뇌동맥 영역에서의 보통 내지 심각한 말단 혈관조영 혈관연축이 SAH 이후 5 일째 카테터 혈관조영술에서 나타났다. 동맥내 니모디핀이 SAH 이후 5 및 11 일째 투여되었다. 이는 임상 변화 또는 DCI에 연관되지 않은 혈관조영 혈관연축에 대해 주어진 것이고, 따라서 유효한 구조 요법으로서 인정되지 않았다. 그녀는 SAH 이후 10 일째 관상 기관이 제거되었다. 증가된 두개내 압력의 사건은 SAH 이후 2, 3, 9, 11 및 15 일에 기록되었고, 이 모두는 일시적이었고 치료에 대응된 것이었다. 후유증 없이 해열제로 치료된 SAH 이후 11 내지 13 일째 간헐적 열병이 있었다. SAH 이후 4 주째의 CT는 뇌실 카테터 구간에 따라 뇌연화증을 나타내었고 기타 저밀도는 나타나지 않았다. 그녀는 수두종에 대한 뇌실복강간 셉트가 요구되었다. 결과는 90 일에 GOS 상에서 양호한 회복이었다.

[0849]

**환자 8:** 환자 2430은 WFNS 4 임상 상태 및 파열된 전측 교통 동맥 동맥류로 인한 CT 스캔 상의 만성적 다량 SAH를 나타내는 이전에 건강했던 37세 여성이었다. 부가적으로 그녀는 후측 교통 및 중뇌 동맥에 위치한, 2 개의 추가적인 파열된 동맥류를 가졌다. 그녀는 SAH 이후 2 일째 좌측 개두술 및 전측 교통 및 후측 교통 동맥 동맥류의 클리핑을 받았다. 뇌실내 니모디핀 마이크로입자 제형, 100 mg이 입원 이후 3 일째 주어졌다. 정맥내 니모디핀이 입원 이후 첫 번째 날에 투여되었다. 입원 이전 날에 SAH의 가능한 이력이 있었다. 입원 이후 1 일째 실시한 카테터 혈관조영술은 인덱스 이벤트(index event)에 선행된 조기 SAH를 시사하는 경도 내지 중간 정도 혈관조영 혈관연축을 나타내었다. 카테터 혈관조영술은 입원 이후 5 일째 반복되었고 심각한 말단 전측 뇌동맥 혈관연축 및 우측 전측 뇌동맥의 일부 혈관연축을 나타내었다. DCI가 주목되었고 환자는 5, 6 및 7 일에 동맥내 니모디핀 주입으로서 유효한 구조 요법을 받았다. 증가된 두개내 압력은 4 및 6 일에 기록되었다. 감압 두개절제술은 CT 스캔 상의 뇌 이동 증가로 인하여 11 일에 수행되었다. 12 일에서의 CT 스캔은 좌측 감압 두개절제술, 좌측 전측 및 중뇌동맥 부분에서의 저밀도, 좌우 자리 이동 및 뇌 팽윤을 나타내었다. 상기 환자는 혈관조영 혈관연축 및 DCI에 부수되는 뇌 팽윤 및 다중 뇌 경색으로 인해 입원 이후 12 일째 사망하였다. 주치의의 의견에서, 상기 사망은 니모디핀 마이크로입자 제형과 관련이 없었다.

[0850]

**환자 9:** 환자 6659는 WFNS 등급 2 및 파열된 좌측 중뇌동맥 동맥류로 인한 CT 스캔 상의 만성적 다량 SAH를 나타내는 이전에 건강했던 49-세 여성이었다. 동맥류는 SAH 이후 1 일째 클리핑에 의해 회복되었고 100 mg 뇌내 니모디핀 마이크로입자 제형이 그 시점에 투여되었다. 정맥내 니모디핀이 니모디핀 마이크로입자 제형 이전에 SAH 이후 최초 2 일 동안 주어졌다. 그녀는 14 일 동안 삼관 상태로 유지되었다. 열병은 SAH 이후 6, 7 및 9 내지 14 일에 발생되었고 확인된 원인이 없고 후유증 없이 해소되었다. SAH 이후 7 일째의 증가된 두개내 압력의 하나의 일시적 사건. SAH 이후 7 일째의 카테터 혈관조영술은 혈관조영 혈관연축을 나타내지 않았다. DCI 또는 구조 요법은 없었다. 결과는 90 일에 GOS 상에서 양호한 회복이었다.

[0851]

**환자 10:** 환자 7601은 WFNS 등급 4 임상 상태 및 파열된 후하소뇌동맥 동맥류로 인한 CT 스캔 상의 만성적 다량 SAH를 나타내는 담배 흡연의 이력을 가진 이전에 건강했던 22-세 남성이었다. 동맥류는 혈관내 코일링에 의해 회복되었다. 정맥내 니모디핀이 SAH 이후 2 일 동안 투여되었고 그 다음 200 mg의 니모디핀 마이크로입자 제형이 뇌실내로 주사되는 경우 중지시켰다. 상기 환자는 SAH 이후 1 일째 시작하고 항생제 요법 이후 후유증 없이 해소된 폐렴으로 인해 SAH 이후 최초 10 일째 열병을 가졌다. 폐렴의 이상 반응은 니모디핀 마이크로입자 제형과 무관한 것으로 고려되었다. 상기 환자는 14 일 초과 동안 삼관 상태로 유지되었다. 증가된 두개내 압력은 1 일 및 14 일에 기록되었다. 문서로 기록된 혈관조영 혈관연축 또는 DCI는 없었다. 결과는 90 일에 GOS 상에서 양호한 회복이었다.

[0852]

**환자 11:** 환자 4356은 WFNS 등급 2를 나타내나 입원 직후 수두종으로 인해 등급 4로 악화된 44-세 여성이었다.



그녀는 CT 스캔 상의 만성적 다량 SAH와 함께 파열된 전측 교통 동맥 동맥류를 가졌다. 그녀는 정맥내 니모디핀을 받지 않았다. 동맥류는 SAH 이후 다음 날에 신경수술 클리핑에 의해 회복되었고 400 mg 니모디핀 마이크로입자 제형은 SAH 이후 2 일에 뇌실내로 주사되었다. 7 일째 카테터 혈관조영은 혈관조영 혈관연축을 나타내지 않았다. 상기 환자는 SAH 이후 10 일째 악화되었고 동맥류로부터의 재출혈을 가지는 것이 발견되었다. 동맥류는 재검사되었고 더 많은 클립(clip)이 재출혈된 동맥류의 잔류 부분을 막기 위해 적용되었다. 그녀는 증가된 두개내 압력의 일부의 일시적인 사건이 발생되었고 SAH 이후 25 일까지 삽관되었다. 재출혈에도 불구하고, 그녀는 혈관조영 혈관연축, DCI 또는 뇌 경색이 전혀 발생되지 않았다. SAH 이후 6 주째의 CT 스캔은 재출혈에 부수되는 우측 전두골 기저 뇌연화증을 나타내었다. 그녀는 뇌실복강간 셉트가 요구되었고 SAH 이후 90 일에 중간 정도의 장애로서 분류되었다.

[0853] 안전성

[0854] 이상 반응은 니모디핀 마이크로입자 제형과 관련된 것으로 고려되지 않았다 (표 20). 어떤 환자도 저혈압의 사건이 발생되지 않았다 (평균 혈압 < 60 mm Hg로 정의됨).

[0855] 표 20: 동정적 사용에 대한 사례별, 개별적 기초 하에 비공인된 니모디핀 제형을 받는 환자에 대한 환자 임상 결과 요약.

환자 ID	사례 #	니모디핀 마이크로입자 제형	혈관조영 혈관연축	자연된 뇌 허혈	구조 요법	증가된 두개내 압력	전신 저혈압	열병	감압 두개절제술	사망
1293	1	40 mg 낭내	유	무	무	무	무	유	무	무
1891	2	100 mg 낭내	무	무	무	무	무	무	무	무
3417	3	100 mg 낭내	무	무	무	유	무	무	유	무
9812	4	100 mg 낭내	무	무	무	유	무	무	무	무
8745	5	100 mg 낭내	무	무	무	유	무	무	무	무
3629	6	100 mg 뇌실내	무	무	무	유	무	무	무	무
4527	7	100 mg 뇌실내	유	무	무	유	무	유	무	무
2430	8	100 mg 뇌실내	유	유	유	유	무	무	유	유
6659	9	100 mg 낭내	무	무	무	유	무	유	무	무
7601	10	200 mg 뇌실내	무	무	무	유	무	유	무	무
4356	11	400 mg 뇌실내	무	무	무	유	무	무	무	무

[0856]

[0857] 증가된 두개내 압력의 일시적 사건 (압력 > 20 mm Hg로 정의됨)은 11 명 중 9 명 (82%) 환자에서 발생하였다. SAH를 가진 환자에서의 증가된 두개내 압력은, 예를 들면, WFNS 등급 4의 환자에서 공통적이고, 아주 흔한 것이다 (Voldby B, Enevoldsen EM: Intracranial pressure changes following aneurysm rupture. Part 1: clinical and angiographic correlations. J Neurosurg 56:186-196, 1982). 또한, 심장 카테터가 이것이 제거될 수 있거나 제거될 수 없는지 여부를 평가하기 위해 폐쇄되는 경우 상기 모든 사건이 발생되었다. 압력이 일시적으로 증가하였고, 드레인 그 다음 개방되었고 두개내 압력은 20 mm Hg 미만으로 떨어졌다. 뇌내 출혈을 갖는 한 환자에 있어서, 감압이 요구되었고, 이는 SAH 및 출혈의 공지된 후유증이다 (Dorfer C, Frick A, Knosp E, Gruber A: Decompressive hemicraniectomy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. World Neurosurg 74:465-471, 2010). aSAH를 가진 환자에게 공통적인 열병은 니모디핀 마이크로입자 제형으로 치료받는 4 명의 환자 (40%)에게서 발생하였다. 모든 열병은 후유증 없이 해소되었다. 한 환자가 사망하였다 (환자 8). 평가는 상기 사망이 니모디핀 마이크로입자 제형과 관련 없다는 것이었다. 임상 과정은 aSAH를 가지고 의료 주의력이 초기에 시도되지 않았던 환자의 것과 일치되었다. 그녀는 재출혈되었고 수일 후 병원에 방문하였다. 이는 입원 이후 1 일째 혈관조영 혈관연축의 발생을 설명하고, 이 시점에서 aSAH로 인한 혈관조영 혈관연축은 흔치 않은 것이다 (Baldwin ME, Macdonald RL, Huo D, Novakovic RL, Goldenberg FD, Frank JI, et al: Early vasospasm on admission angiography in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a predictor for in-hospital complications and poor outcome. Stroke 35:2506-2511, 2004; Weir B, Grace M, Hansen J,

Rothberg C: Time course of vasospasm in man. J Neurosurg 48:173-178, 1978). 급성 혈관연축은 aSAH를 초기에 나타내는 환자의 최대 10%에게서 보고되었고, 논의 중인 환자들에게서의 선행의 미인지된 SAH의 반영일 수 있다. 이 환자는 그 다음 심각한 혈관조영 혈관연축, 지연된 뇌 허혈 (DCI), 뇌 경색 및 뇌 팽윤이 발생하였다.

[0858] **약동학**

[0859] 니모디핀의 일일 혈장 농도는 도 28에 표시되어 있다. 6 명의 환자는 니모디핀 마이크로입자 제형의 투여 전에 정맥내 니모디핀으로 치료되었다. 2 명의 환자는 그의 입원 동안 동맥내 니모디핀을 받았고, 한명은 신경적 징후 또는 증상의 부재 하에 혈관조영 혈관연축에 대한 것이고 한명은 DCI에 대한 것이다. 이는 정맥내 또는 동맥내 니모디핀을 받지 않은 이들 환자와 비교할 때 임의 시점에서 산발적인 더 높은 혈장 농도를 야기하였다. 나타난 데이터는 상기 환자가 전신 니모디핀을 받은 경우 얻어진 수치를 제외한다. 전체, 니모디핀의 혈장 농도는 SAH 이후 저혈압을 야기하는 것으로 알려진 것 미만으로 유지되었다 (Porchet F, Chiolo R, de Tribolet N: Hypotensive effect of nimodipine during treatment for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir 137:62-69, 1995; Ramsch KD, Graefe KH, Scherling D, Sommer J, Ziegler R: Pharmacokinetics and metabolism of calcium-blocking agents nifedipine, nitrendipine, and nimodipine. Am J Nephrol 6 Suppl 1:73-80, 1986). 뇌척수액 샘플을 수집하였고, 그러나, 분석 방법은 추가의 전개 및 검증을 요구하였고 따라서 보고가능한 결과는 이 시점에서 이용가능하지 않다.

[0860] **임상 결과**

[0861] aSAH 이후 결과는 대개 출혈 이후 3 개월에 글래스고 결과 스코어(Glasgow Outcome Score) (GOS) 상에서 분류된다. 등급은 5 카테고리서 서열화된다 - 양호한 회복, 중간 정도의 장애, 심각한 장애, 식물인간 상태 또는 사망. 결과는 대개 호전된 것 (회복 및 중간 정도의 장애) 또는 호전되지 않은 것 (심각한 장애, 식물인간 상태 또는 사망)으로 분류된다. 본원에서 치료된 11 명의 환자는 10 개의 사례에서 호전된 결과 및 1 개의 사례에서 호전되지 않은 결과를 가졌다.

[0862] DCI는 임의의 다른 진단된 의료적 또는 신경적 원인 없이 글래스고우 코마 스코어(Glasgow coma score)에서 2-점 감소 또는 국립 보건원 뇌졸중 스코어(National Institutes of Health Stroke Score)에서의 2-점 증가로서 정의된다 (Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al: Preventing vasospasm improves outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: rationale and design of CONSCIOUS-2 and CONSCIOUS-3 trials. Neurocrit Care 13:416-424, 2010; Vergouwen MD, Vermeulen M, van GJ, Rinkel GJ, Wijdevicks EF, Muizelaar JP, et al: Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. Stroke 41:2391-2395, 2010). DCI가 발생하는 경우, 환자는 구조 요법 (유도된 고혈압, 풍선 또는 약리학적 혈관성형술)로 치료될 수 있다. 일부 경우에서, 그러나, 구조 요법은 DCI에 기인한 것이 아닌 신경 악화 또는 유효한 것으로 고려되지 않은, 신경적 징후 또는 증상의 부재 하에서의 혈관조영 혈관연축에 대해 투여된다 (Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al: Preventing vasospasm improves outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: rationale and design of CONSCIOUS-2 and CONSCIOUS-3 trials. Neurocrit Care 13:416-424, 2010). 신경학상으로 평가될 수 있는 환자에 있어서, 유효한 구조 요법은 혈관조영 혈관연축의 존재 시, DCI의 상기 정의를 일반적으로 충족시키는 신경적 악화를 치료하기 위해 주어진 요법으로서 정의되고 있다. 혈관조영 혈관연축은 뇌 혈류를 감소시키기에 충분할 정도로 심각한 것이어야 한다. 경두개 도플러 초음파(Transcranial Doppler) 또는 CT 관류 이상(CT perfusion abnormality) 단독은 CT 관류가 보다 더 인정되는 것으로 되고 있지만, 선행 연구에서 유효한 구조 요법을 실증하기에 적합한 것으로 고려되고 있지 않다. 마취되거나 신경학적으로 평가될 수 없는 환자에 있어서, 유효한 구조 요법은 CT 관류 상의 감소된 뇌 관류의 증거 (증가된 평균 통과 시간)과 관련된 혈관조영 혈관연축인 것으로 고려된다. 이들 조건 하에서의 유효한 구조 요법은 정맥내 승압제, 동맥내 혈관확장제의 투여 또는 풍선 혈관성형술이다.

[0863] 5 명의 환자는 뇌실내 니모디핀 마이크로입자 제형으로 치료되었고; 이들 중 3 명은 100 mg 니모디핀 마이크로입자 제형으로 치료되었다. 3 명의 환자 중 2 명은 이들의 동맥류 파열의 96 시간 이내 니모디핀 마이크로입자 제형을 받았고 이 둘은 aSAH 이후 90 일에 글래스고 결과 스코어 (GOS) 상에서 호전된 결과를 가졌다. 한 환자는 혈관조영 혈관연축이 발생하여 동맥내 니모디핀으로 치료되었고 한명은 혈관조영 혈관연축의 증거 없이 SAH 이후 10 일에 잠시 혼미한 상태였다. 이 후자의 환자는 유도된 고혈압으로 치료되었다. 어떠한 환자도 DCI의 표준 정의를 충족시키지 않았고 누구도 DCI의 증상 또는 징후를 실증하지 못하였다. 따라서, 사용된 구조 요법은

이것이 DCI에 대해 주어진 것이 아니었기 때문에 구조 요법으로서 유효한 것으로 고려될 수 없었다 (Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al: Preventing vasospasm improves outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: rationale and design of CONSCIOUS-2 and CONSCIOUS-3 trials. *Neurocrit Care* 13:416-424, 2010). aSAH 이후 수일째 100 mg 뇌실내 니모디핀 마이크로입자 제형을 받은 제 3 환자는 니모디핀 마이크로입자 제형과 무관한 원인으로 사망하였다 (환자 8). 한 환자는 200 mg으로 치료되었고 혈관조영 혈관연축 또는 DCI가 발생되지 않았고 90 일에 양호하게 회복되었다. 한 환자는 400 mg 뇌실내 니모디핀 마이크로입자 제형으로 치료되었고 혈관조영 혈관연축 또는 DCI가 발생되지 않았고 90 일에 중간 정도의 장애를 가졌다.

[0864] 6 명의 환자는 낭내 니모디핀 마이크로입자 제형으로 치료되었고; 한 환자는 40 mg 낭내 니모디핀 마이크로입자 제형으로 치료되었다. 그는 유도된 고혈압으로 치료되는 말초 혈관조영 혈관연축이 발생했다. 그는 DCI에 대한 기준을 충족시키지 못했기 때문에 이는 유효한 구조 요법으로 인정될 수 없었다. 상기 환자는 90 일에 양호하게 회복되었다. 이의 동맥류 파열 이후 96 시간 미만으로 100 mg의 용량으로 니모디핀 마이크로입자 제형의 낭내 투여로 치료된 5 명의 환자 중, 어느 누구도 혈관조영 혈관연축, DCI 또는 지연된 뇌 경색이 발생되지 않았다. 결과는 모든 환자에서 90 일에 GOS 상에서 양호한 회복이었다.

# [0865] 결과

[0866] aSAH 이후 90 일에서 호전된 결과 (GOS 상에서의 양호한 회복 또는 중간 정도의 장애)가 동맥류 파열의 96 시간 이내에 니모디핀 마이크로입자 제형을 받은 10 명의 환자 중 10 명에게서 달성되었다. 어떠한 환자도 DCI를 겪지 않았다. 어떠한 환자도 저혈압을 겪지 않았다. 만성의 다량 SAH 및 WFNS 등급 2 내지 4를 갖는 유사한 환자의 기타 연구와 비교하여, 양호한 회복 또는 중간 정도의 장애가 사례의 48%에서 예상될 것이다 (Rosengart AJ, Huo JD, Tolentino J, Novakovic RL, Frank JI, Goldenberg FD, et al: Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs. *J Neurosurg* 107:253-260, 2007; Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL: Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 38:2315-2321, 2007). 추가적인 분석은 경향 점수 매칭법(propensity score matching)을 사용하는 다른 연구에서의 표준 치료 또는 경구 니모디핀으로 치료된 403 명의 환자에 대해 니모디핀 마이크로입자 제형으로 치료된 환자를 비교하였다. 다중 방법은 니모디핀 마이크로입자 제형으로 치료된 환자가 90 일에 GOS 상에서 유의미하게 더 나은 결과를 가졌다는 유사한 유의미한 결과를 나타냈다 (GOS 상에서의 평균 개선: 1.3, 부트스트랩(bootstrap) 95% 신뢰도 간격 0.5 - 2,  $P < 0.05$ ).

[0867] aSAH 이후 수일째 치료된 한 환자 (환자 8)은 니모디핀 마이크로입자 제형과 무관하고, 이 사건이 SAH의 공지된 합병증이기 때문에, 질환의 자연 경과를 나타내는 것으로 믿어지는 심각한 혈관조영 혈관연축, DCI, 경색 및 뇌 팽윤이 부수되어 사망하였다. 7 집단-기저 연구의 메타-분석은 동맥류 SAH로부터의 사망률이 2006년에 약 35%인 것을 밝혀내었다 (Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, Al-Shahi SR, Sudlow CL, Sorimachi T, et al: Antithrombotic Drug Use, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage. A Systematic Review of Published and Unpublished Studies. *Stroke* 2010). 이 메타-분석은 병원에 도달하기 이전에 사망한 환자를 포함한다. 본 발명자는 Heinrich Heine University에서 수행된 2 개의 연구로부터의 데이터를 가진다. Etminan 등은 니모디핀 마이크로입자 제형으로 치료된 환자로서 동일한 병원에 입원된 동맥류 SAH를 가진 51 명의 환자의 결과를 보고하였다. 심각한 장애, 식물인간 또는 사망으로 분류된, 좋지 못한 결과는 18 명 (35%)에게서 발생했다 (Etminan N, Buchholz BA, Dreier R, Bruckner P, Torner JC, Steiger HJ, et al: Cerebral Aneurysms: Formation, Progression, and Developmental Chronology. *Transl Stroke Res* 2013). Etminan 등은 28 명의 환자의 제 2 집단을 기술하였고, 이중 한명 (4%)이 사망하였다. 동일한 센터에서 연구되고 2005년 5월 내지 2006년 8월 사이에 이루어진 40 명의 환자의 또 다른 시리즈에서, 7 명 (18%)이 사망했다 (Hanggi D, Liersch J, Turowski B, Yong M, Steiger HJ: The effect of lumboventricular lavage and simultaneous low-frequency head-motion therapy after severe subarachnoid hemorrhage: results of a single center prospective Phase II trial. *J Neurosurg* 108:1192-1199, 2008). 이 ITA는 더 높은 사망률을 가지는 10 WFNS 등급의 5 명의 환자를 포함한다.

[0868] aSAH의 96 시간 이내 치료된 환자의 그룹에서, 임상적 DCI가 수반되지 않은 혈관조영 혈관연축이 2 명의 환자에서 감지되었다 (한 환자는 40 mg 낭내로 치료되고 한명은 100 mg 뇌실내로 치료됨). 100 mg 용량의 니모디핀 마이크로입자 제형은 안전하였고 96 시간 이내 치료된 모든 환자에서 호전된 결과를 야기하지만, 100 mg 초과 용량이 혈관조영 혈관연축의 발생을 추가로 감소시키고 최적의 효능을 제공할 수 있는 것이 가능할

것이다.

[0869] 예기치 못한 또는 니모디핀 마이크로입자 제형-관련된 이상 반응이 없었고 안전성 우려가 이 ITA 동안 증가하지 않았다. 어떠한 전신 저혈압도 치료된 환자 중 누구에게서도 보고되지 않았고 니모디핀의 혈장 농도는 저혈압을 야기하는 것으로 보고된 농도 미만이었다. (Laursen J, Jensen F, Mikkelsen E, Jakobsen P: Nimodipine treatment of subarachnoid hemorrhage. *Clinical Neurology & Neurosurgery* 90:329-337, 1988; Porchet F, Chiolerio R, de Tribolet N: Hypotensive effect of nimodipine during treatment for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir* 137:62-69, 1995; Ramsch KD, Graefe KH, Scherling D, Sommer J, Ziegler R: Pharmacokinetics and metabolism of calcium-blocking agents nifedipine, nitrendipine, and nimodipine. *Am J Nephrol* 6 Suppl 1:73-80, 1986). 몇몇 연구는 혈압을 니모디핀 혈장 농도와 상호 연관시킨다. 6 명의 환자의 한 보고에서, 저혈압은 혈장 니모디핀 농도가 대략 45 ng/ml 초과이지 않는 한 발생되지 않았다 (Laursen J, Jensen F, Mikkelsen E, Jakobsen P: Nimodipine treatment of subarachnoid hemorrhage. *Clinical Neurology & Neurosurgery* 90:329-337, 1988).

[0870] WFNS 등급 4를 가진 환자에게 사실상 흔한 SAH 환자에게서의 공통점인, 증가된 두개내 압력은 이들 환자에게 공통된 것이었고, 이는 10 명의 환자 중 8 명에게 발생된다 (Voldby B, Enevoldsen EM: Intracranial pressure changes following aneurysm rupture. Part 1: clinical and angiographic correlations. *J Neurosurg* 56:186-196, 1982). 이들이 제거의 후보로 고려되는 경우 폐쇄된 이의 뇌실 카테터를 가지는 26 명의 환자의 시리즈에서, 드레인 은 8 명 (31%)에게서 재개방되어야 했다 (Klopfenstein JD, Kim LJ, Feiz-Erfan I, Hott JS, Goslar P, Zabramski JM, et al: Comparison of rapid and gradual weaning from external ventricular drainage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized trial. *J Neurosurg* 100:225-229, 2004). 감압 두개절제술은 이 시리즈에서 10 명의 환자 중 2 명에게서 요구되었고, 이는 유사한 집단에서 보고된 7%의 비율과 근사한 것이다 (Dorfer C, Frick A, Knosp E, Gruber A: Decompressive hemicraniectomy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 74:465-471, 2010; Otani N, Takasato Y, Masaoka H, Hayakawa T, Yoshino Y, Yatsushige H, et al: Surgical outcome following decompressive craniectomy for poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients with associated massive intracerebral or Sylvian hematomas. *Cerebrovasc Dis* 26:612-617, 2008). 니모디핀 마이크로입자 제형이 뇌 팽윤에 기여하지 않았다는 확실성을 아는 것은 불가능한 한편, 이 집단에서의 감압 두개절제술에 대한 필요성은 익히-공지된 것이고 예방적 감압 두개절제술은 일부 경우에서 동맥류의 클리핑의 시점에서 실시될 정도로 빈번한 것이다 (Dorfer C, Frick A, Knosp E, Gruber A: Decompressive hemicraniectomy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 74:465-471, 2010).

[0871] 열병은 이 시리즈에서 환자의 40%에게서 보고되었고, 이는 기타 시리즈에서 보고된 비율보다 여전히 작은 것이다. 한 연구에서의 254 명 환자 중, 72%가 열병 (38.3 섭씨 온도 초과)을 가졌다 (Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Pavlicova M, Huddleston D, Kreiter KT, et al: Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Neurology* 68:1013-1019, 2007).

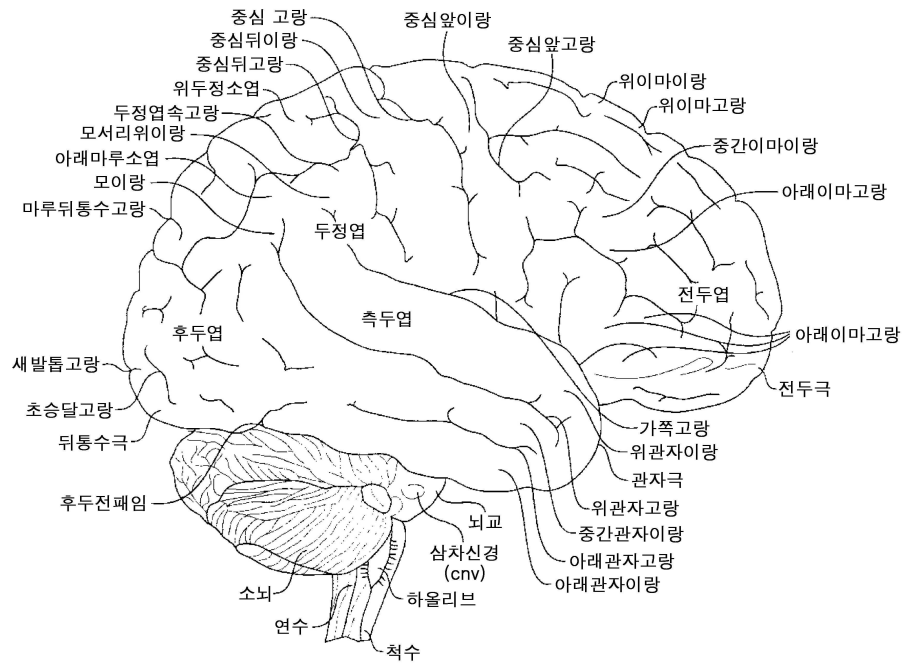
[0872] 요약하면, 니모디핀 마이크로입자 제형의 투여는 안전하고 이 환자의 소집단에서 잘 용인되었다. 이들 ITA 하에 치료된 환자의 임상 결과는 호전된 것이었고 다른 SAH 환자들과의 경향 점수 매칭법은 이 결과가 이 집단에서 예상했던 것보다 유의미하게 더 나았다는 것을 제시하였다. 소수의 환자가 사용된 상이한 용량 및 경로로 치료되고, 대조군의 부족은 관련 효능을 도출하는 임의의 실질적인 결론을 내리지 못하게 하나, 이 예비적인 데이터는 부위-특이적이고, 지속-방출형이고, 표적 전달의 니모디핀 마이크로입자 제형이 aSAH가 후속되는 환자에 대해 잠재적인 유의미한 신규한 치료제인 것을 제시한다. 이 결과에 기초하여, aSAH 환자에서 니모디핀 마이크로입자 제형의 더 폭넓고 더 많은 최종적인 시험이 실현가능하고 실증된다. 향후 연구는 니모디핀 마이크로입자 제형의 최적 용량 및 치료 잠재성을 추가로 정의하기 위해 100 mg 이상의 용량을 평가할 것이다.

[0873] **동등물**

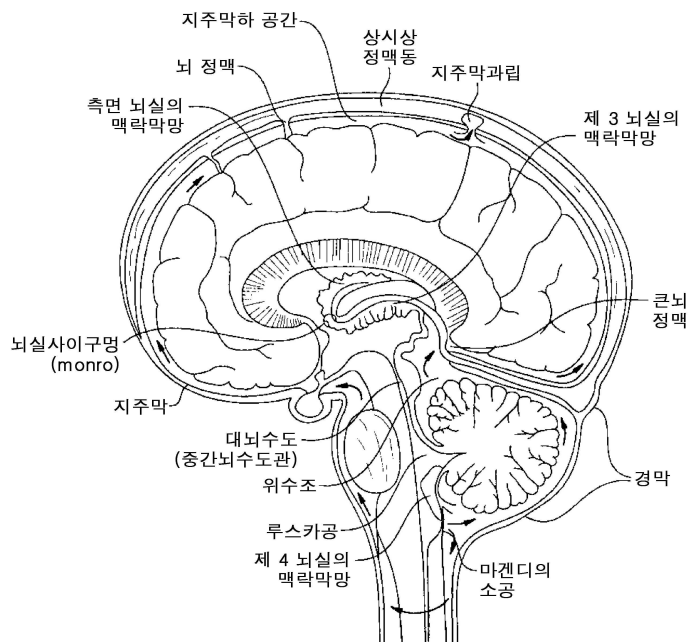
[0874] 본 발명은 이의 특정 구현예를 참조하여 기재되었으나, 다양한 변화가 이루어질 수 있고 동등물이 본 발명의 실제 사상 및 범위를 벗어나지 않고 치환될 수 있음은 당업자에게 이해될 수 있는 것이다. 부가적으로, 특정 상황, 물질, 성분의 조성, 공정, 공정 단계 또는 단계들을 본 발명의 객관적인 사상 및 범위에 적용하기 위해 많은 변형이 이루어질 수 있다. 이러한 모든 변화는 본원에 첨부된 특허청구범위의 범위 내인 것으로 의도된다.

도면

도면1

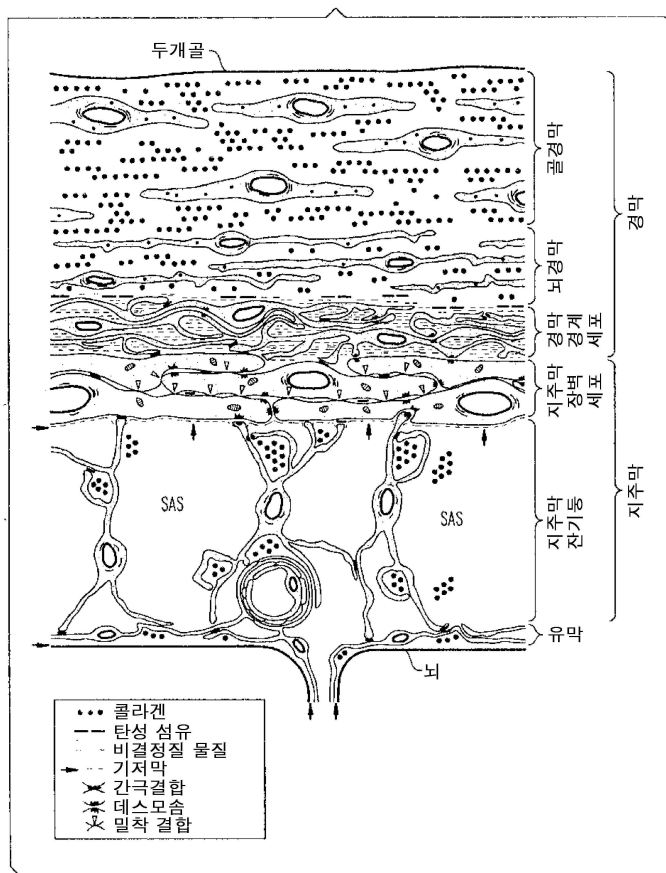


도면2

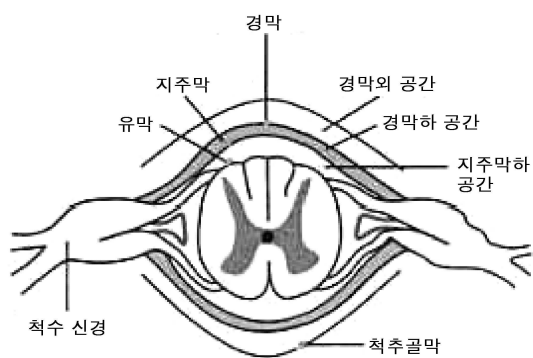




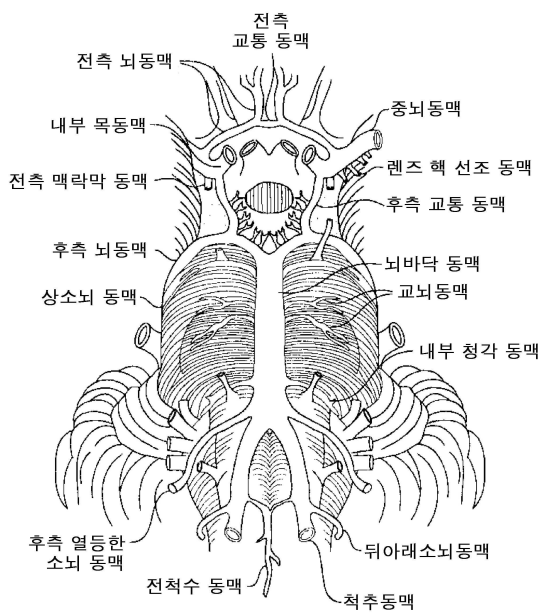
도면3



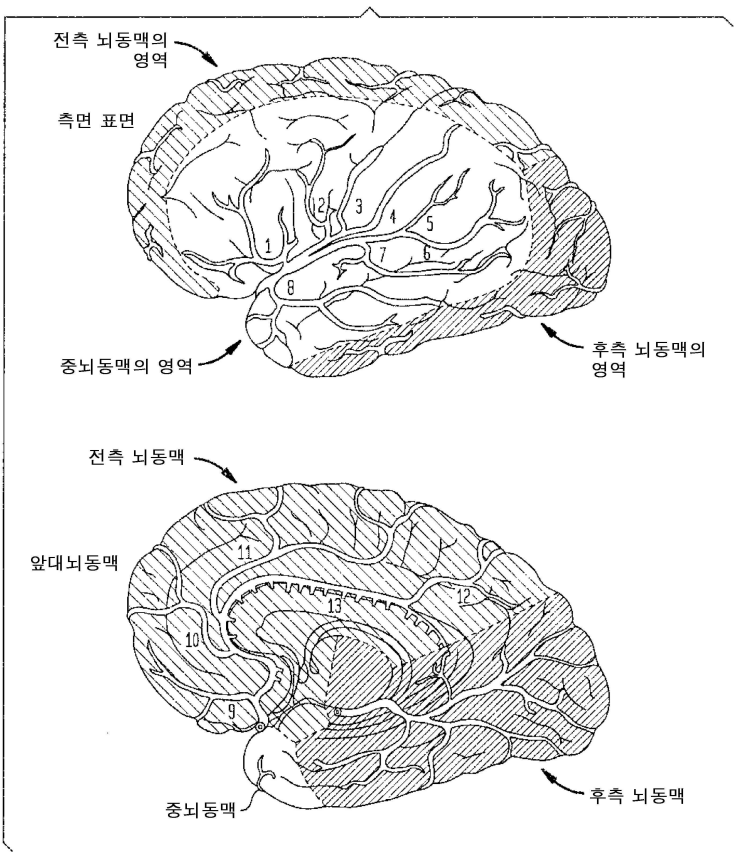
도면4



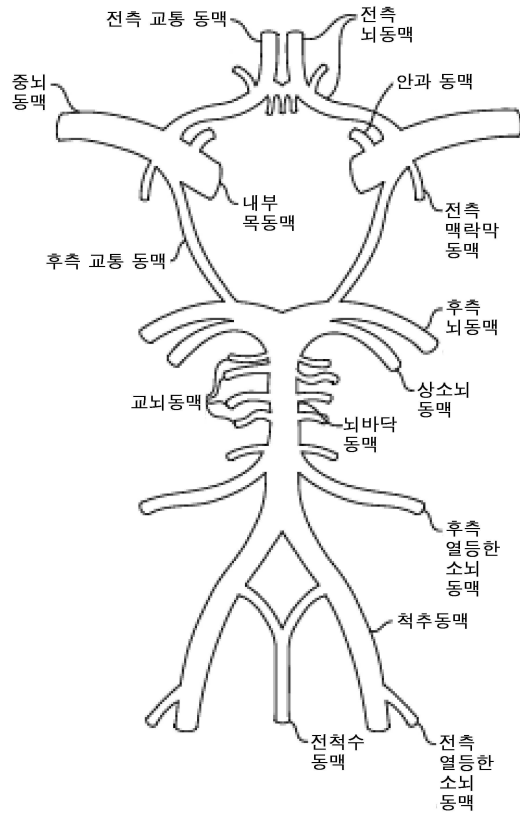
도면5



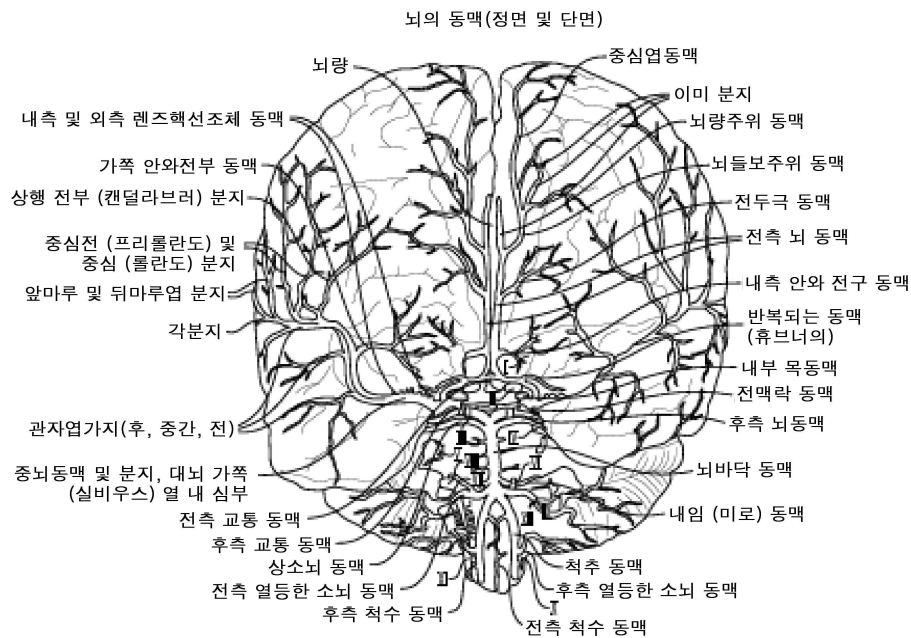
도면6



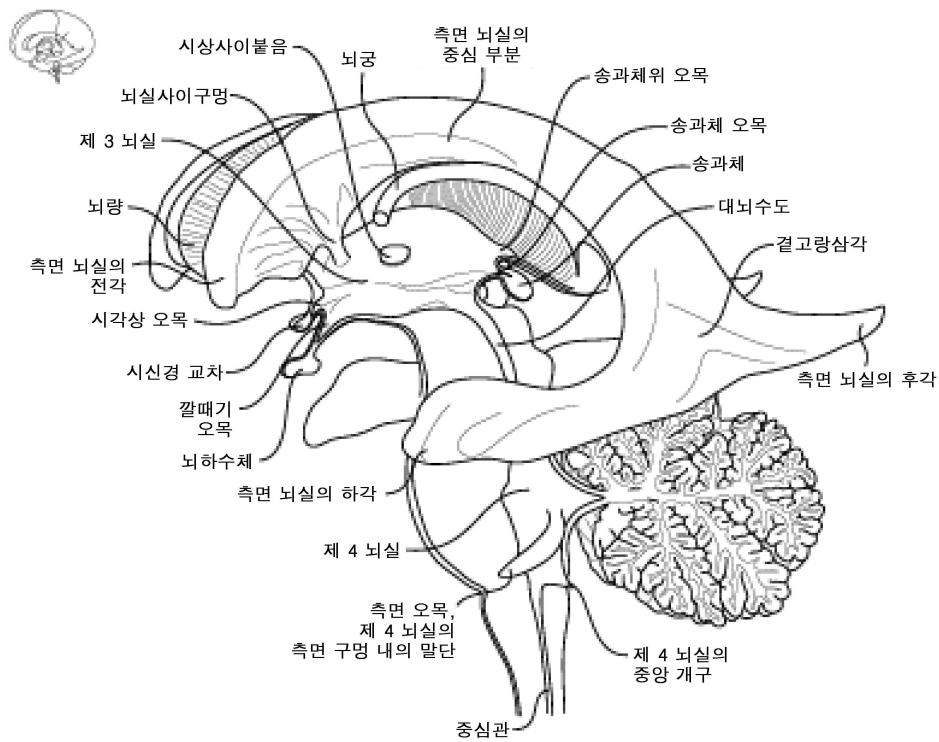
도면7



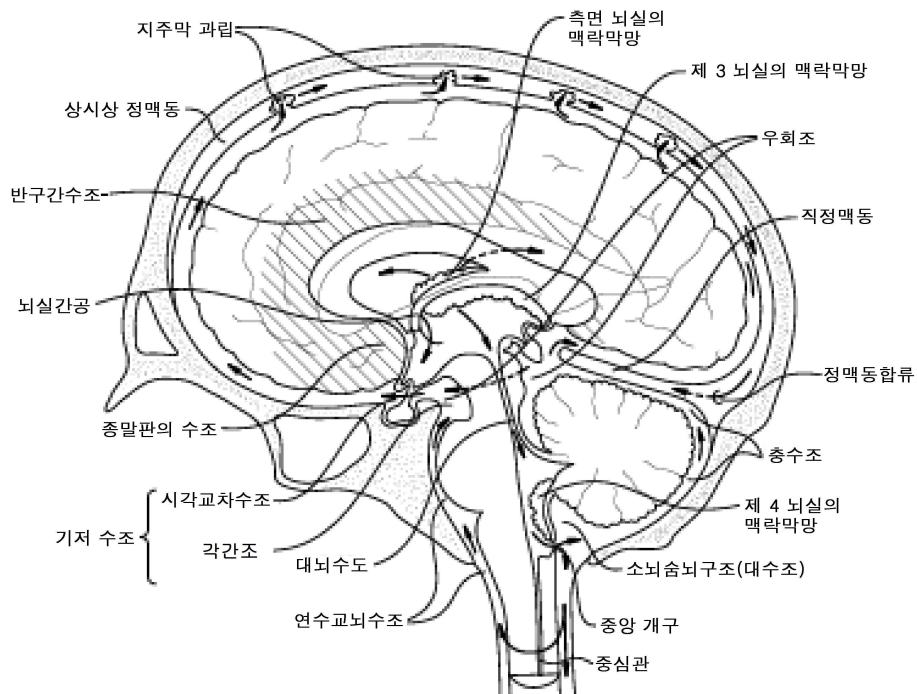
도면8



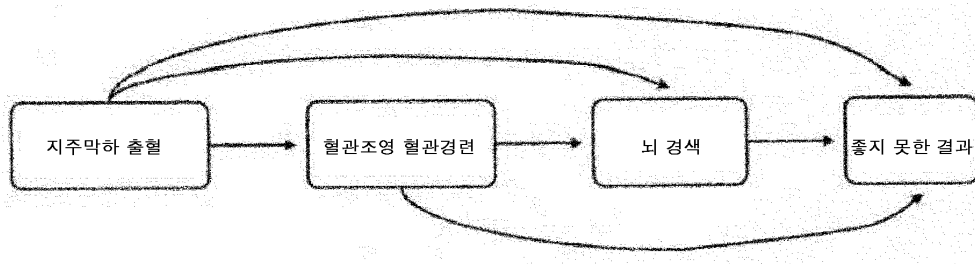
도면9



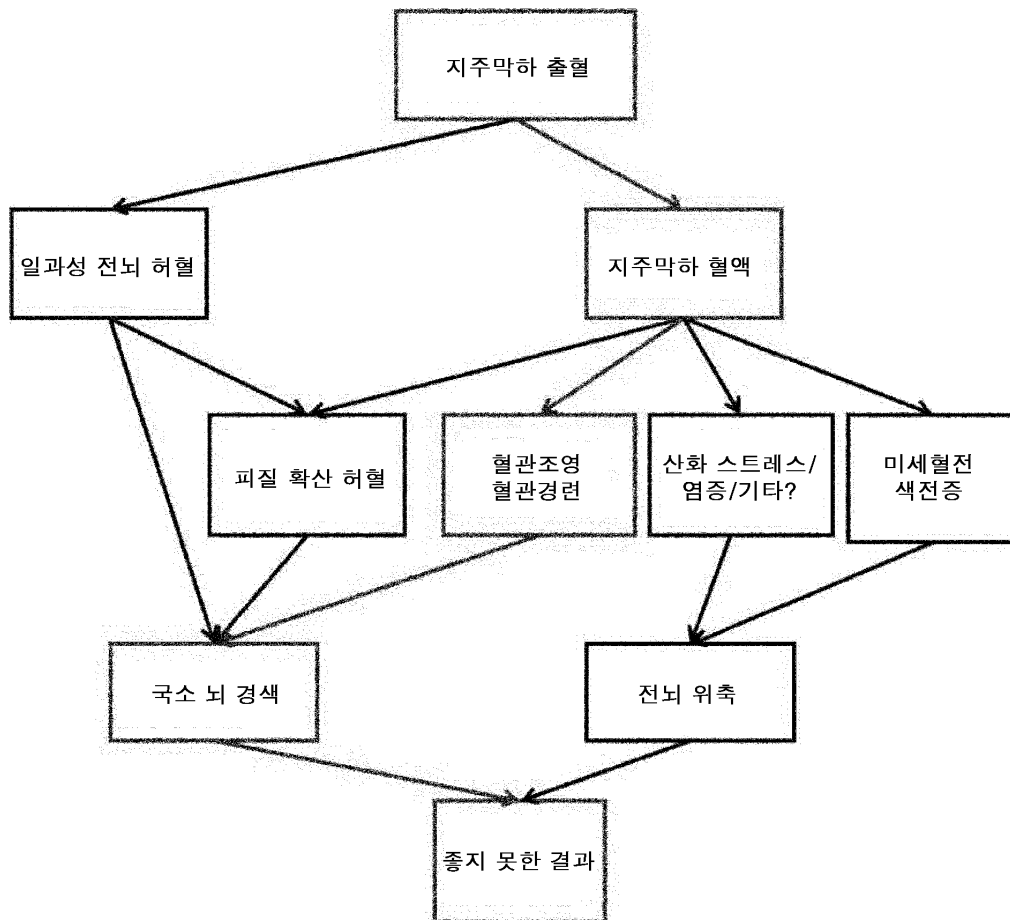
도면10



도면11a

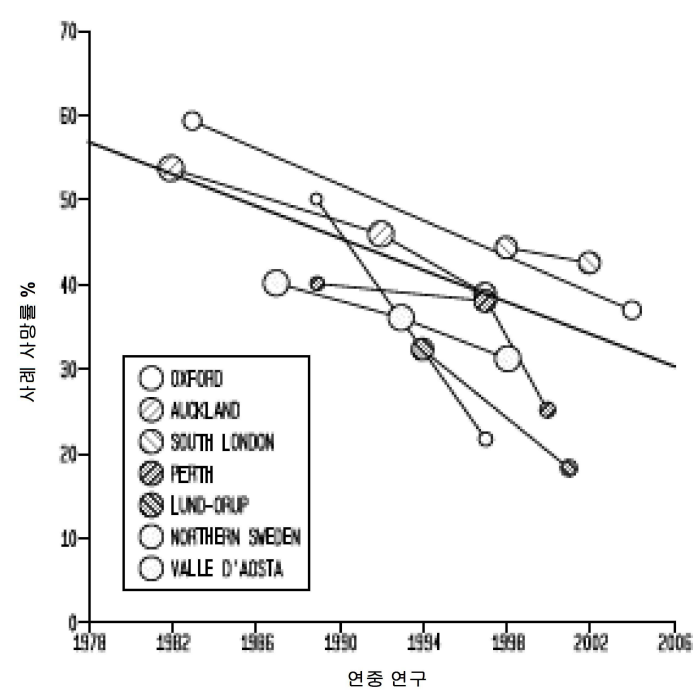


도면11b

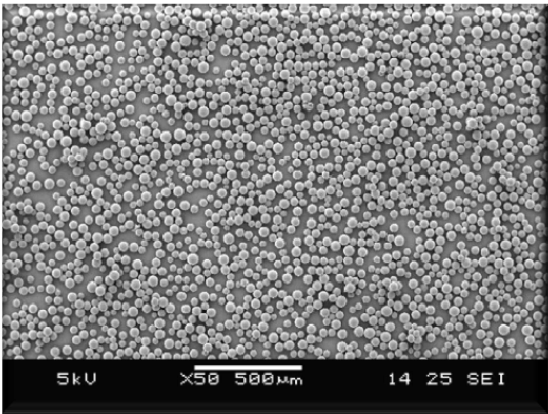




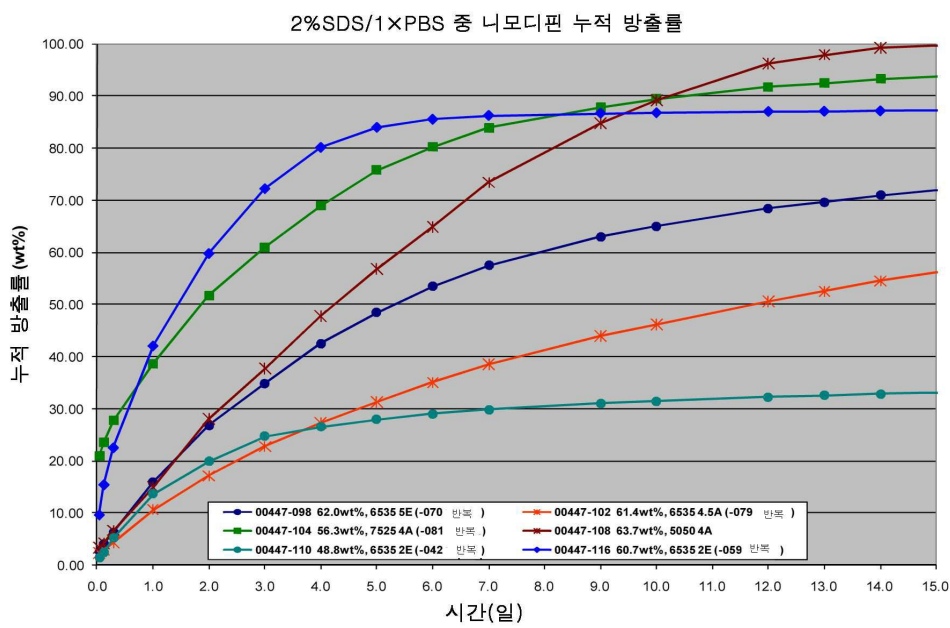
도면12



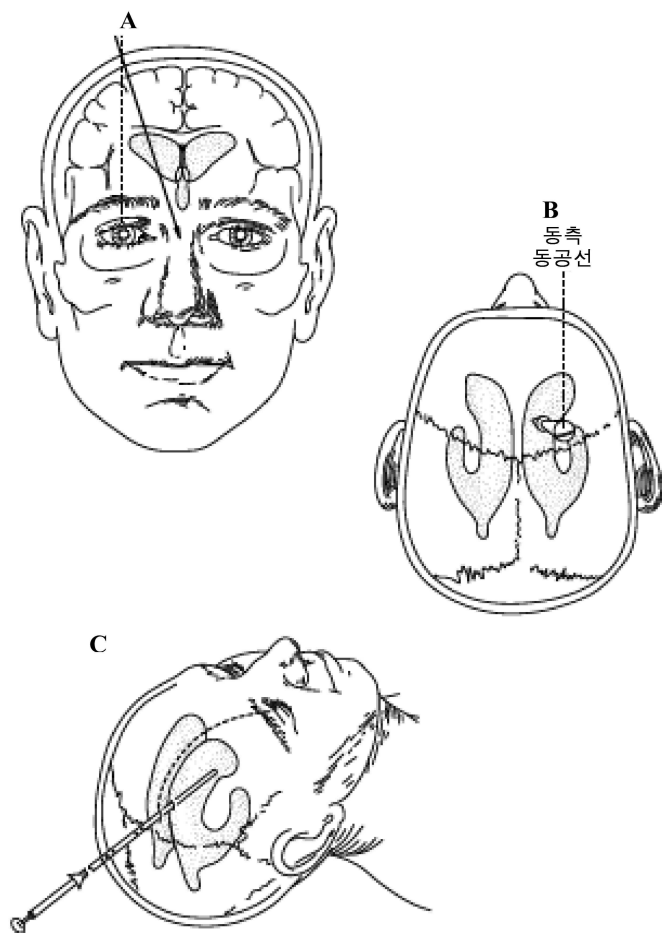
도면13



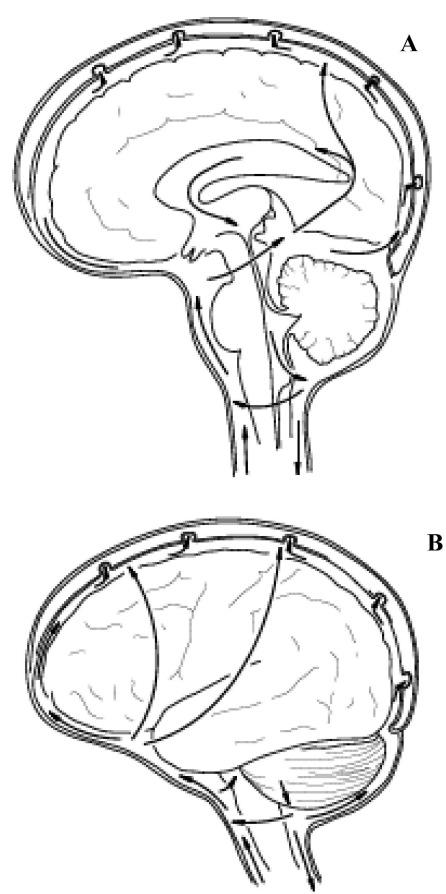
도면14



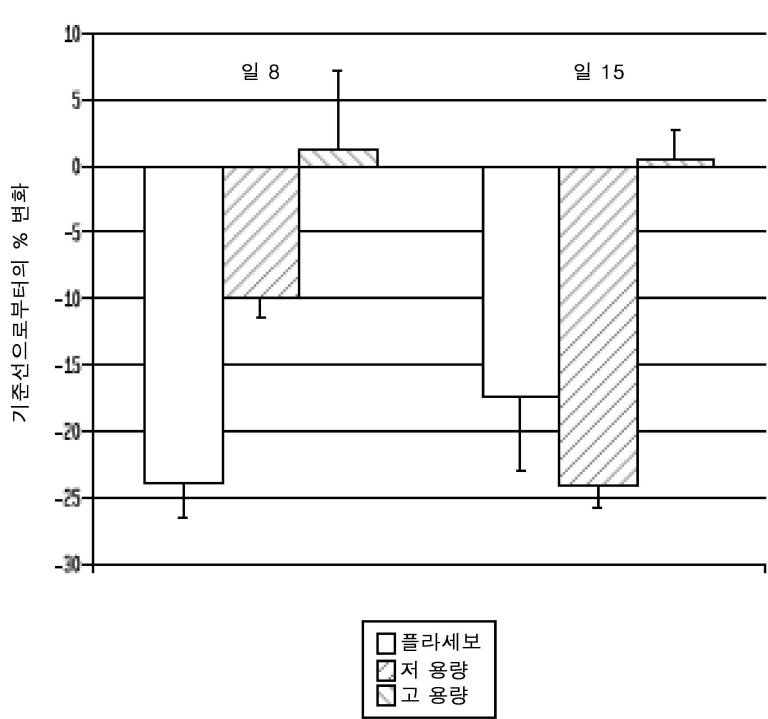
도면15



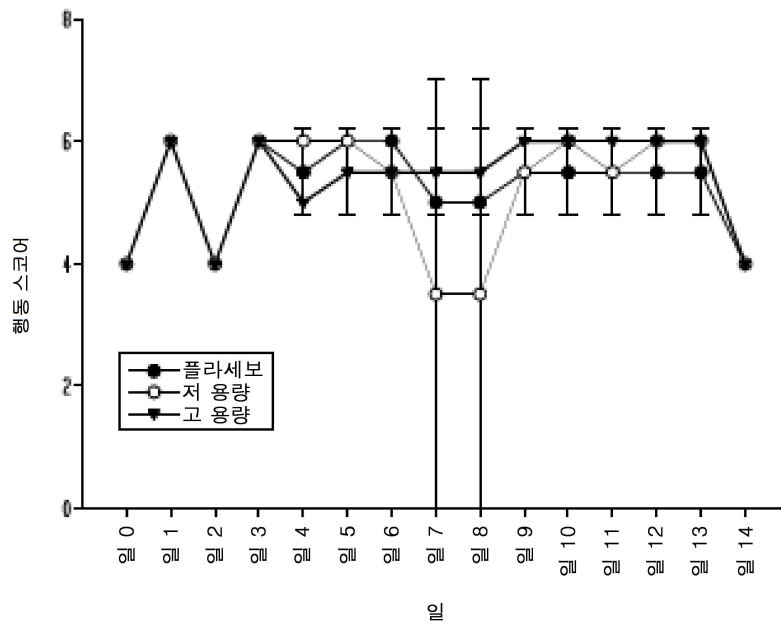
도면16



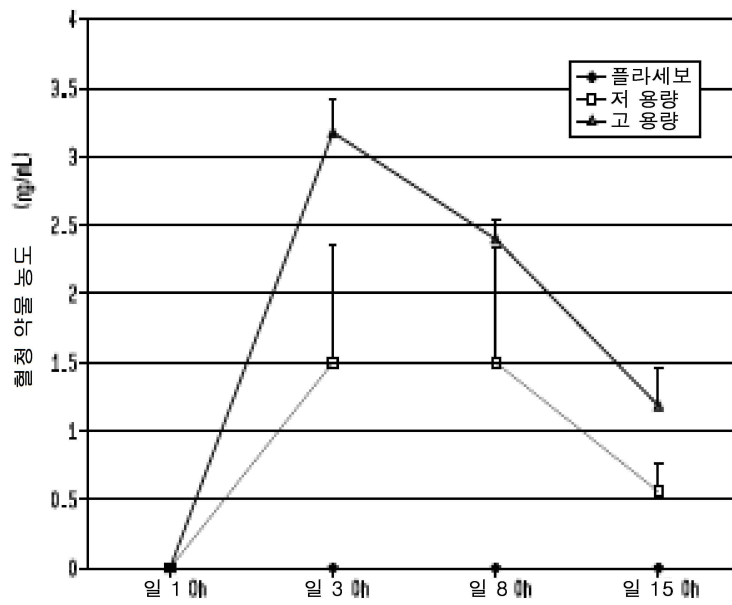
도면17



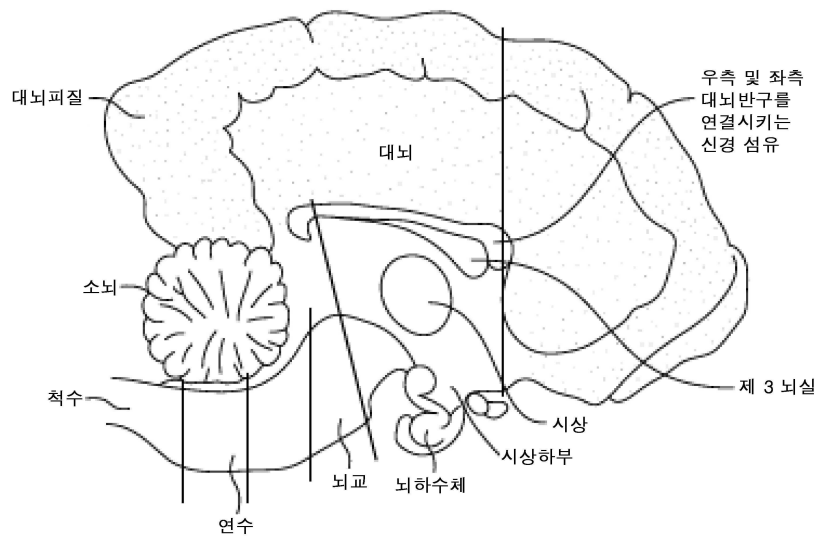
도면18



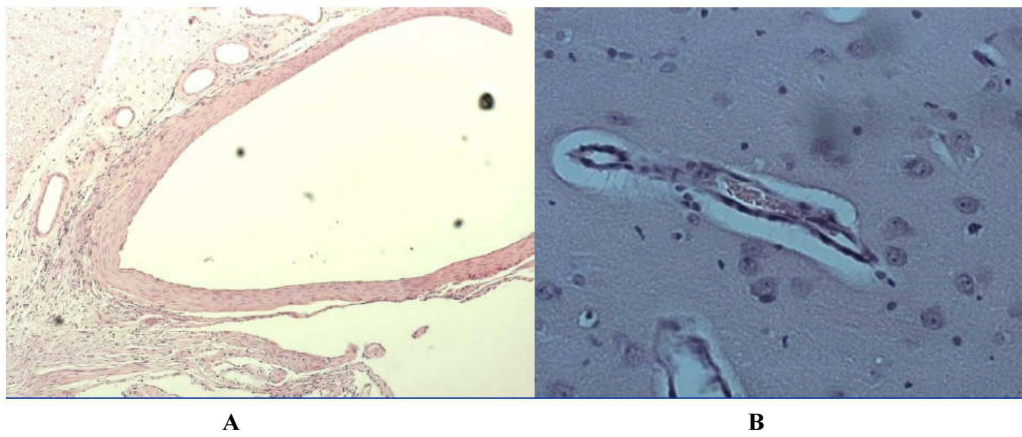
도면19



도면20

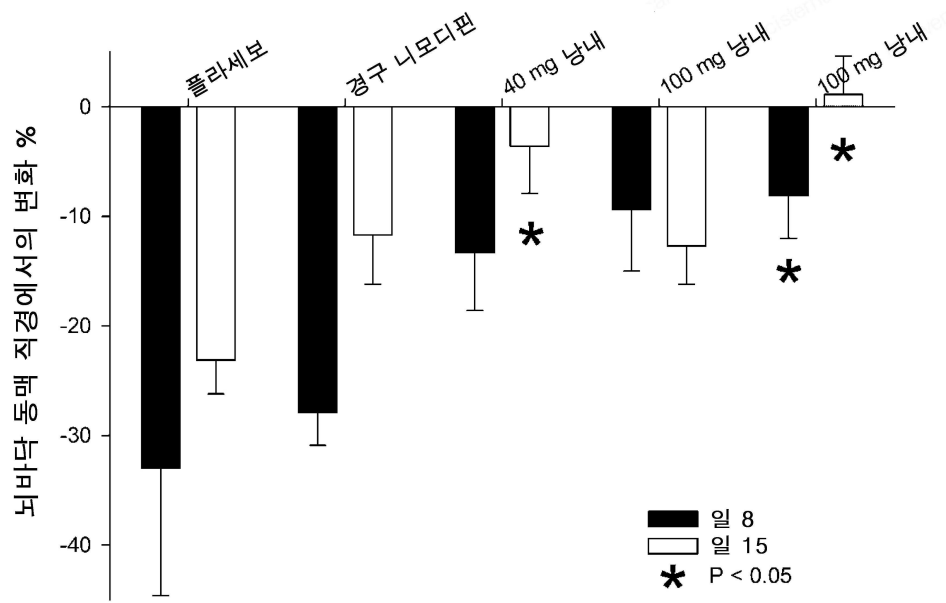


도면21

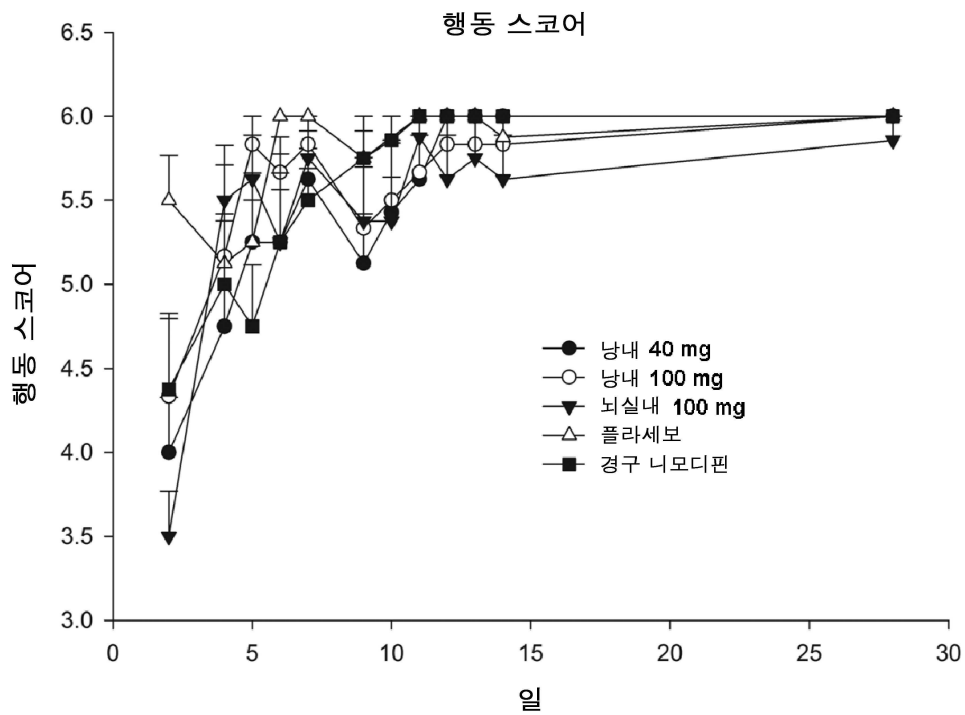




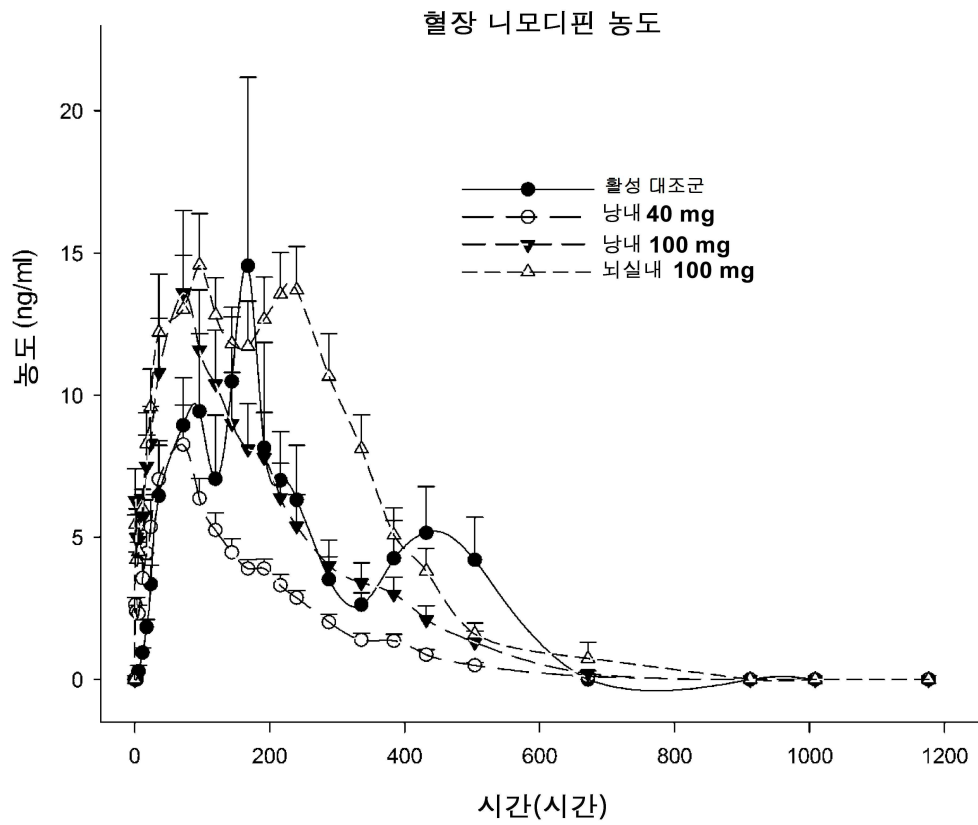
도면22



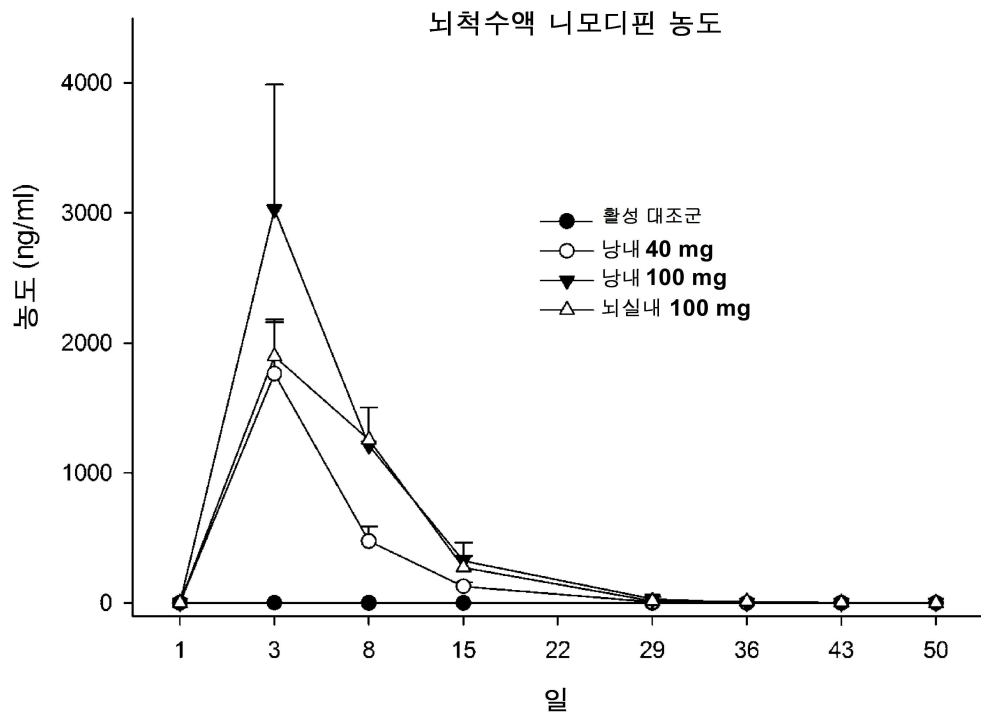
도면23



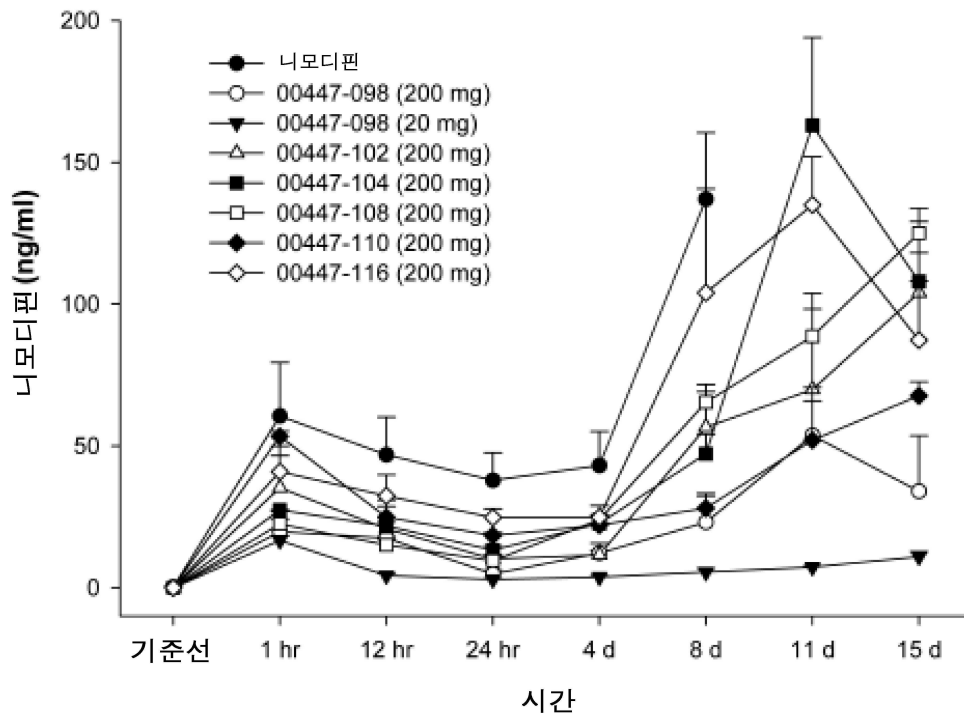
도면24



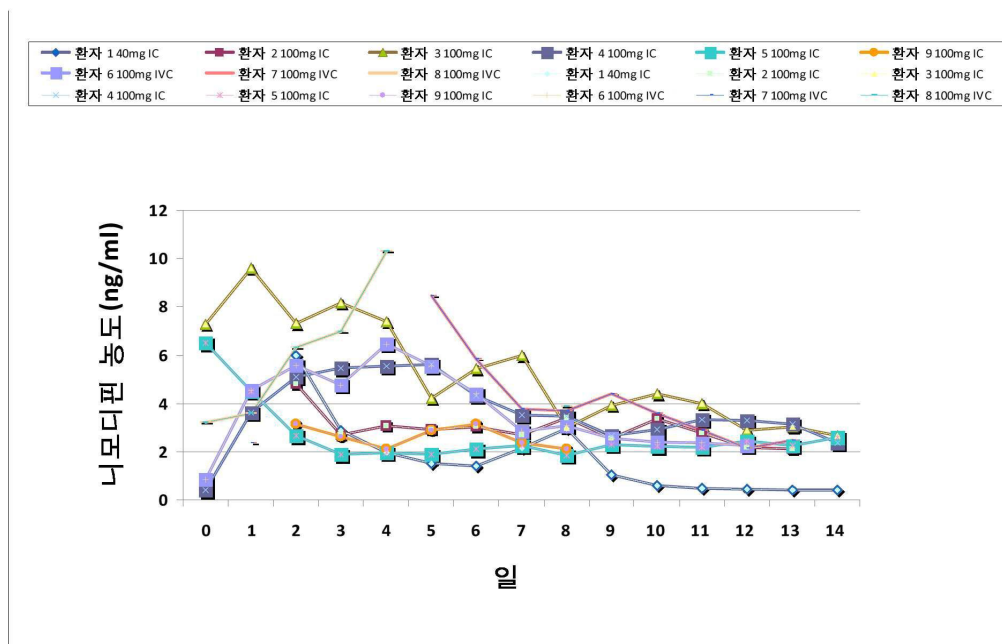
도면25



도면26



도면27



도면28

