



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년07월01일

(11) 등록번호 10-2826997

(24) 등록일자 2025년06월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/06 (2006.01) **A61K 31/4458** (2006.01)
A61K 31/496 (2024.01) **A61K 31/616** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) **A61K 47/10** (2017.01)
A61K 47/20 (2017.01) **A61K 47/26** (2017.01)
A61K 47/34 (2017.01) **A61K 9/00** (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 9/06 (2013.01)
A61K 31/4458 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7006108

(22) 출원일자(국제) 2016년08월05일
심사청구일자 2021년08월02일

(85) 번역문제출일자 2018년03월02일

(65) 공개번호 10-2018-0030416

(43) 공개일자 2018년03월22일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/045908

(87) 국제공개번호 WO 2017/024282
국제공개일자 2017년02월09일

(30) 우선권주장
62/201,199 2015년08월05일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌
Biomaterials, 34(4), 2013.1., pp.1281-1288*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
칠드런'즈 메디컬 센터 코포레이션
미국 매사추세츠 보스턴 새턴 스트리트 55 (우편
번호:02115)
메사추세츠 인스티튜트 오브 테크놀로지
미국 02139 매사추세츠 캠프리지 메사추세츠 애브
뉴 77

(72) 발명자
코헨, 다니엘, 에스.
미국 02461 메사추세츠주 뉴턴 윌라드 스트리트
119
양, 룡
미국 02139 메사추세츠주 캠프릿지 유닛 1 마켓
스트리트 47
린, 릴리, 윤
미국 78732 텍사스주 오스틴 마제스틱 오크스 드
라이브 12917

(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 김강필

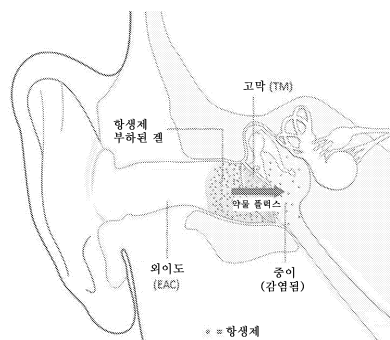
(54) 발명의 명칭 약물 전달을 위한 침투 증강제를 수반한 조성물

(57) 요약

본 발명은 장벽을 가로질러 치료제를 전달하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 이러한 조성물은 치료제 (예를 들어, 항미생물제, 항생제, 또는 마취제), 장벽을 가로지르는 치료제의 플럭스를 증가시키는 침투 증강제, 및 매트릭스 형성제를 포함한다. 매트릭스 형성제는 약물 전달에 사용하기 위한 적합한 겔화 온도 및 레올로지 특성

(뒷면에 계속)

대표도



에서 겔을 형성하고, 일부 경우에 이러한 겔화 온도와 레올로지 특성은 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물의 것으로부터 상당히 변화되지 않는다. 본 발명은 또한, 매트릭스 형성제 및 그의 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은 중이염의 치료에 특히 유용하다. 치료 방법, 전달 방법, 및 본원에 기재된 조성물에 대한 키트가 또한 제공된다.

[대표도]

도 7A

(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2024.01)

A61K 31/616 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 47/20 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 47/34 (2013.01)

A61K 9/0046 (2013.01)

A61P 31/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 각각의 항생제가 β -락타마제 억제제이거나 290 g/mol 내지 749 g/mol의 분자량을 갖는 항생제인, 항생제 또는 항생제의 조합물;

(b) 리모넨, 시멘, 피넨, 캄포르, 멘톨, 캄펜, 펠란드렌, 사비넨, 테르피넨, 보르네올, 시네올, 제라니올, 리날롤, 피페리톤, 테르피네올, 에우제놀, 에우제놀 아세테이트, 사프롤, 벤질 벤조에이트, 후물렌, 베타-카리오필렌, 유칼립톨, 헥산산, 옥탄산, 데칸산, 운데칸산, 도데칸산, 트리데칸산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 콜산, 에틸 운데카노에이트, 메틸 라우레이트, 메틸 미리스테이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 팔미틸 팔미테이트, 디에틸 세바케이트, 글리세틸 모노라우레이트, 글리세틸 모노올레에이트, 및 에틸피페라진 카르복실레이트; 및 232 g/mol 내지 1310 g/mol의 분자량을 갖는 침투 증강제로부터 선택되는, 장벽을 가로지르는 항생제 또는 항생제의 조합물의 플럭스를 증가시키는 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물; 및

(c) 중합체를 포함하는 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물

을 포함하는 조성물이며,

여기서:

상기 조성물은 상 전이 온도 위의 온도에서 겔을 형성하고;

상 전이 온도는 37°C 미만이며;

하기 조건 (i), (ii), 및 (iii) 중 적어도 하나가 충족되고:

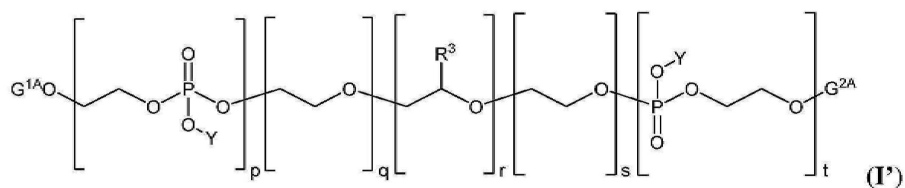
(i) 조성물의 상 전이 온도가 참조 조성물의 상 전이 온도 + 5°C 미만임;

(ii) 조성물의 저장 탄성률이 37°C의 온도에서 참조 조성물의 저장 탄성률의 15% 초과이거나, 또는 500 Pa 초과 (이 중 더 작은 것)임; 및

(iii) 조성물의 손실 탄성률이 37°C의 온도에서 참조 조성물의 손실 탄성률의 15% 내지 150%임;

상기 참조 조성물은 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물의 부재 하의 조성물이며;

여기서 상기 중합체가 다음 화학식 (I')을 갖는 것인, 조성물.



(상기 식에서:

각각의 경우의 Y는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 부틸이고;

각각의 경우의 R^3 은 메틸이고;

각각의 G^{1A} 및 G^{2A} 는 수소이고;

각각의 p, q, r, s, 및 t는 독립적으로, 1 내지 200 (양 끝값 포함)의 정수임)

청구항 2

제1항에 있어서,

하기 조건 (i), (ii), 및 (iii) 중 적어도 하나가 충족되는 조성물:

(i) 조성물의 상 전이 온도가 참조 조성물의 상 전이 온도 + 5℃ 미만임;

(ii) 조성물의 저장 탄성률이 37℃의 온도에서 참조 조성물의 저장 탄성률의 15% 초과임; 및

(iii) 조성물의 손실 탄성률이 37℃의 온도에서 참조 조성물의 손실 탄성률의 80% 내지 120%임.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 저장 탄성률이 37℃의 온도에서 참조 조성물의 저장 탄성률의 50%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 초과이거나; 또는

상기 조성물의 상 전이 온도가 하기 중 하나 이상을 충족하는 것인, 조성물: (1) 상기 상 전이 온도가 참조 조성물의 상 전이 온도 미만임, 및 (2) 상기 상 전이 온도가 10℃ 위임.

청구항 4

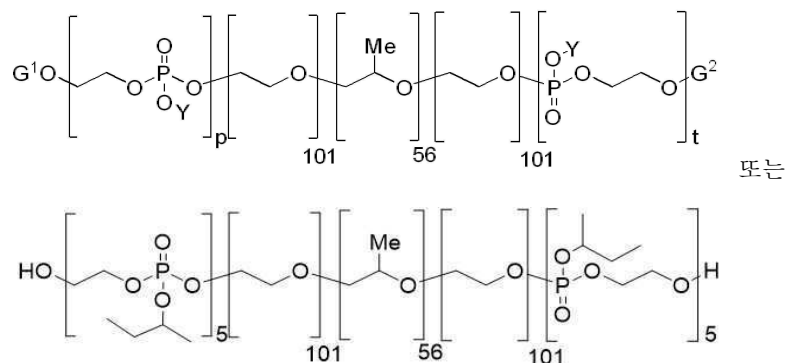
제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물의 상 전이 온도가 20℃ 위 또는 30℃ 위인 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 적어도 0.5% wt/vol, 적어도 1% wt/vol, 적어도 2% wt/vol, 적어도 3% wt/vol, 적어도 4% wt/vol, 적어도 5% wt/vol, 적어도 6% wt/vol, 적어도 7% wt/vol, 또는 적어도 8% wt/vol의 침투 증강제를 포함하는 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 중합체가 다음 화학식을 갖는 것인 조성물.

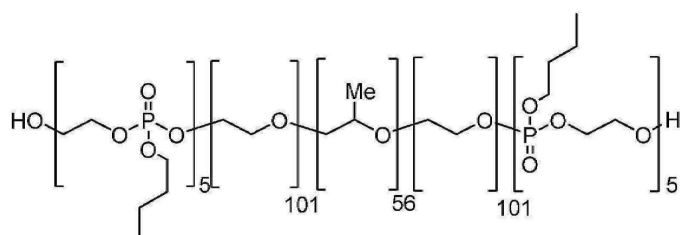


(상기 식에서:

각각의 G^1 및 G^2 는 수소임)

청구항 7

제6항에 있어서, 중합체가 다음 화학식:



을 갖는 것인 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 침투 증강제가 소듐 도데실 술페이트, 암모늄 라우릴 술페이트, 소듐 라우릴 술페이트, 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 코카미도프로필 베타인, 세틸 알콜, 올레일 알콜, 옥틸 글루코시드, 데실 말토시드, 소듐 옥틸 술페이트, 소듐 데실 술페이트, 소듐 테트라데실 술페이트, 소듐 헵타데실 술페이트, 소듐 에이코실 술페이트, 니코틴 술페이트, 소듐 타우로콜산 술페이트, 소듐 트리데실 포스페이트, 데실디메틸 암모니오 프로판 술포네이트, 캄베타인 올레일, 미리스틸디메틸 암모니오 프로판 술포네이트, 도데실 피리디늄 클로라이드, 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤질디메틸 도데실 암모늄 클로라이드, 벤질디메틸 미리스틸 암모늄 클로라이드, 벤질디메틸 스테아릴 암모늄 클로라이드, 옥틸트리메틸암모늄 브로마이드, 도데실트리메틸암모늄 브로마이드, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 리모넨, 시멘, 피넨, 캄포르, 멘톨, 캄펜, 펠란드렌, 사비넨, 테르피넨, 보르네올, 시네올, 제라니올, 리날룰, 피페리톤, 테르피네올, 에우제놀, 에우제놀 아세테이트, 사프롤, 벤질 벤조에이트, 후물렌, 베타-카리오필렌, 유칼립톨, 헥산산, 옥탄산, 데칸산, 운데칸산, 도데칸산, 트리데칸산, 미리스탄산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 콜산, 에틸 운데카노에이트, 메틸 라우레이트, 메틸 미리스테이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 팔미틸 팔미테이트, 디에틸 세바케이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노올레에이트, 또는 에틸피페라진 카르복실레이트, 소듐 라우로일 사르코시네이트, 소르비탄 모노올레에이트, 옥톡시놀-9, 1-벤질-4-(2-((1,1-비페닐)-4-일옥시)에틸)피페라진, 부피바카인, 테트라카인, 프로카인, 프로파라카인, 프로폭시카인, 디메토카인, 시클로메티카인, 클로로프로카인, 리도카인, 레보 부피바카인, 로피바카인, 디부카인, 아르티카인, 카르티카인, 에티도카인, 메피바카인, 피페로카인, 또는 트리메카인인 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 침투 증강제가 리모넨이고, 조성물이 1.5 내지 3 중량%의 리모넨을 포함하거나, 또는 침투 증강제가 소듐 도데실 술페이트, 리모넨, 및 부피바카인의 조합물인 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 항생제 또는 항생제의 조합물이 시프로플록사신, 세푸록심, 세파드록실, 세파졸린, 세팔로틴, 세팔렉신, 세파클로르, 세파만돌, 세폭시틴, 세프프로질, 세푸록심, 세픽심, 세프디니르, 세프디토렌, 세포페라존, 세포탁심, 세프포독심, 세프타지딤, 세프티부텐, 세프티죽심, 세프트리악손, 세페팜, 세프트로비플, 에녹사신, 가티플록사신, 레보플록사신, 로메플록사신, 목시플록사신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 트로바플록사신, 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 에리트로마이신, 스펙티노마이신, 아목시실린, 암피실린, 아즐로실린, 카르베니실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 메즐로실린, 메티실린, 나프실린, 옥사실린, 페니실린, 피페라실린, 티카르실린, 술폰살라진, 및 트리메토프림으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 11

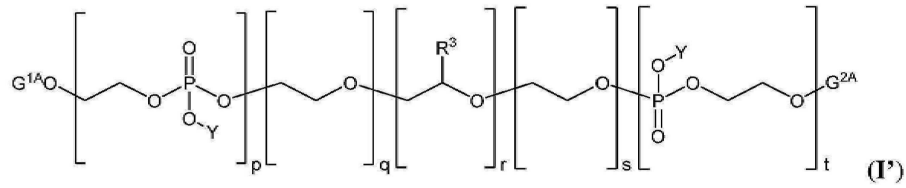
제1항 또는 제2항에 있어서,

- (i) 마취제 또는 부피바카인;
- (ii) 항염증제 또는 텍사메타손;
- (iii) β -락타마제 억제제; 및
- (iv) 스테로이드

로부터 선택되는 부가의 치료제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 12

다음 화학식 (I')의 중합체를 포함하는 매트릭스 형성제.



(상기 식에서:

각각의 경우의 Y는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 부틸이고;

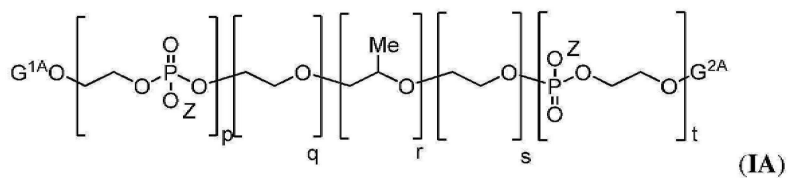
각각의 경우의 R³은 메틸이고;

각각의 G^{1A} 및 G^{2A}는 수소이고;

각각의 p, q, r, s, 및 t는 독립적으로, 1 내지 200 (양 끝값 포함)의 정수임)

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 중합체가 다음 화학식 (IA)을 갖는 것이고,



(상기 식에서:

각각의 경우의 Z는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 부틸이고;

각각의 G^{1A} 및 G^{2A}는 수소이고;

각각의 p, q, r, s, 및 t는 독립적으로, 1 내지 200의 정수임);

상기 매트릭스 형성제는 상 전이 온도 위의 온도에서 겔을 형성하고;

상 전이 온도는 37℃ 미만이며;

하기 조건 (i), (ii), 및 (iii) 중 적어도 하나가 충족되고:

(i) 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물을 포함하는 조성물의 상 전이 온도가 참조 조성물의 상 전이 온도 + 5℃ 미만임;

(ii) 조성물의 저장 탄성률이 37℃의 온도에서 참조 조성물의 저장 탄성률의 15% 초과임; 및

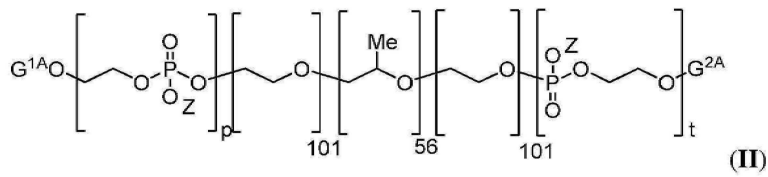
(iii) 조성물의 손실 탄성률이 37℃의 온도에서 참조 조성물의 손실 탄성률의 80% 내지 120%임;

상기 참조 조성물은 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물의 부재 하의 조성물인,

매트릭스 형성제.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 중합체가 다음 화학식 (II)을 갖는 것인 매트릭스 형성제.



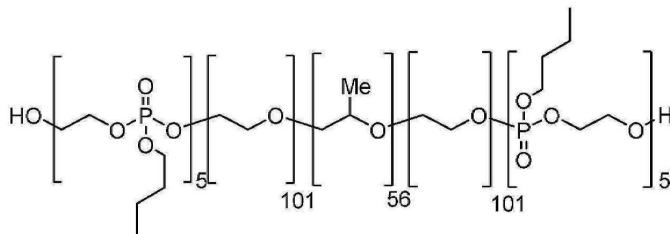
(상기 식에서:

각각의 경우의 Z는 치환된 또는 비치환된 부틸이고;

각각의 p 및 t는 독립적으로, 1 내지 200 (양 끝값 포함)의 정수임)

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 중합체가 다음 화학식을 갖는 것인 매트릭스 형성제:



청구항 16

제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제를 추가로 포함하는 매트릭스 형성제.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서,

- (A) 감염성 질환;
 - (B) 침투 증강제가 고막을 가로지르는 항생제의 플럭스를 증가시키는 것인, 귀 질환; 및
 - (C) 침투 증강제가 장벽을 가로지르는 항생제의 플럭스를 증가시키는 것인, 귀 질환
- 으로부터 선택되는 질환의 치료에 사용하기 위한 조성물.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서, 0℃ 내지 37℃의 상 전이 온도에서 겔을 형성하는 조성물.

청구항 19

용기, 제1항 또는 제2항의 조성물, 및 이러한 조성물을 귀 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하기 위한 설명서를 포함하는, 귀 질환을 치료하기 위한 키트.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

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

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2015년 8월 5일에 출원된 미국 가출원, U.S.S.N. 62/201,199를 우선권 주장하며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 미국에서 연간 1천2백만 명 내지 1천6백만 명의 의사 방문은 중이염 (OM)에 기인한 것이고, 이는 가장 흔하게 치료되는 소아기 질환이다 [1]. 급성 OM (AOM)은 5세 이내에 90%의 유병률을 보이며 [2], 2세까지는 미국 전역의 어린이 중 90 내지 95%에 적어도 1건의 확인된 중이 삼출이 있다 [3]. 어린이를 위해 작성된 모든 처방전의 25%는 급성 중이염의 치료를 위한 것이다. 이러한 질환의 재발 또한 두드러지며, 미국 내의 모든 어린이의 1/3이 7세까지 6회 이상의 AOM 증상 발현을 나타낸다 [4]. 더욱이, 역학적 연구에 따르면 어린이, 특히 유아의 재발성 OM 유병률은 증가 추세에 있다 [5]. 다른 선진국 아동의 OM 발생률은 미국의 경우와 유사하다. 개발도상국에서, OM은 영구적인 청력 후유증을 빈번하게 초래하는 만성 화농성 중이염의 발병으로 인해, 그리고 전 세계적으로 2만 5천 명 초과 사망자를 야기시키는 것으로 추정되는 두개내 합병증으로 인해, 소아기 사망률의 중요한 원인으로 남아 있다 [6].

[0004] 급성 OM은 미국 어린이들에게 항미생물제 처방의 가장 흔한 이유이며, 질환의 유병률이 높고 빈번한 재발로 인해, 병원성 박테리아 중에 항생제 내성이 지속적으로 증가하는 데에 부분적으로 책임이 있는 것으로 여겨진다. 지난 10년 동안 어린이에게서의 항미생물제 사용을 대략 25% 정도 감소시킨 성공에도 불구하고, 항미생물제 내성 증가는 계속되었다.

[0005] 현재 귀 감염의 치료법은 5 내지 10일에 걸쳐 다수의 용량 투여가 필요한 치료인 전신 경구 항생제, 및 항생제에 대한 전신 노출로 이루어진다. OM의 많은 다인성 병인학과 연계하여 항생제 내성이 증가하는 것은 OM의 진단 및 치료에 있어서 어려움을 초래한다. 더욱이, 현재의 치료법은 위장 부작용으로 인한 환자 순응도 문제, 감염 부위에서의 약물의 유효한 농도 결여 및 기회감염성 감염에 대한 잠재성을 포함한 수많은 단점을 나타낸다. 감염의 급성 징후가 진정된 후에도, 일반적으로 72시간 이내에, 감염의 근본 원인이 치료의 나머지 기간 동안 지속될 수 있으며 그 이후에도 심지어 2개월까지 지속될 수 있다. 따라서, 감염의 재발을 방지하는 데에는 의사의 처방을 준수하는 것이 중요하다.

[0006] OM의 치료를 위해 중이에 직접적으로 활성 치료제를 국소적, 지속적으로 전달하는 것이, 전신 노출 및 그에 따른 부작용을 최소화하면서도, 전신 투여보다 중이 내의 약물 농도가 훨씬 더 높아지게 할 수 있었다. 그러나, 고막 (TM)은 단지 10개의 세포-층 두께이지만, 가장 작고 중간 정도의 소수성인 분자를 제외하고는 모두에 대해 거의 불침투성인 장벽을 제시한다. 가장 얇은 층의 피부임에도 불구하고, 이는 여전히 경고막(trans-tympanic membrane) 확산에 대한 장벽이다. 따라서, 중이 감염을 직접적으로 치료하는 것은 문제가 있다. 중이 감염과 같은 귀 질환의 현재 치료법의 단점은 비-침습적이고 직접적으로 작용하는 새로운 치료법의 필요성을 암시한다.

발명의 내용

[0007] 본원에는 고막 (TM)을 가로지르는 지속적인 약물 플럭스를 이용하여 비-침습적 경고막 중이염 (OM) 치료를 목적으로 하는 조성물 및 방법이 제공된다 (예를 들어, 도 1 참조). 경피 전달을 위해 통상적으로 이용되고 있는 화학적 침투 증강제 (CPE)가 이러한 경고막 플럭스를 가능하게 할 수 있다. 특정 실시양태에서, 최적화된 제형의 단일 적용은 중이에 국한하여 고 농도의 항생제를 제공할 수 있어, 경구 요법의 단점 없이 박테리아성 중이염의 근절을 초래한다. 이러한 제형은 또한, 고막을 가로 질러 약물 전달할 필요가 있는 귀의 다른 질환의 치료에 유용할 수 있다.

[0008] 전형적인 OM 치료법은 10일 과정의 광범위한 스펙트럼 경구 항생제로 이루어진다. 이러한 높은 유병률과 재발의 질환에 대항한 전신 항생제의 광범위한 사용은 비인두 내의 병원성 박테리아에서 나타난 항생제 내성의 지속적인 증가에 대해 부분적으로 책임이 있는 것으로 여겨진다. 대부분의 경우, 폐렴, 피부, 연조직 및 위장 감염과 같은 항생제 내성 감염은 장기간 및/또는 고가의 치료를 필요로 하고, 입원 기간이 연장되며, 부가의 의사 방문 및 의료 사용이 필요하고, 항생제로 용이하게 치료 가능한 감염과 비교해서 더 큰 장애 및 사망을 초래한다. 다수 용량 요법을 준수하는 것은 세계의 일부 지역에서는 어려울 수도 있다. 순응도 및 항생제 내성은 재발성 OM의 장기간 예방에 있어서 더 많은 문제가 될 수도 있다. 효과적인 지속적 국소 요법은 순응도의 문제를 해결해줄 수 있고, 약물 내성 및 만성 화농성 중이염의 발생에 영향을 줄 수 있으며, 고막 절개관 배치 (재발성 OM에서 중이 유출을 증강시키기 위해 TM 내에 체내이식된 장치)의 필요성을 감소시킬 수 있었다 [8].

[0009] TM은 그의 외층이 외이도의 피부와 연속적인 층화 편평 각질화 상피인 3층 막이다. 가장 안쪽 층은 단순한 입방 모양의 점막 상피이다. 이들 상피 사이에는 섬유 탄성 결합 조직 및 이와 연관된 혈관과 신경의 층이 있다. 인간 TM은 단지 약 100 μm 두께이지만, 6 내지 10개 세포층 외부 상피가, 케라틴 및 지질이 풍부한 각질층으로 인해 가장 작은 친유성 분자를 제외한 모든 것에 대항하여 뚫을 수 없는 장벽을 형성한다 [11].

[0010] 국소화되고 지속적인 약물 전달이 표적 조직에 직접적으로 적용되면, 전신 적용에 비해 몇 가지 이점이 있으며,

이는 유해한 전신 효과가 더 적어지고, 약물 사용량이 감소하며, 잠재적으로 더 우수한 치료 성과 및 비용 감소를 포함한다. TM의 불침투성은 국소 요법의 개발에 대한 핵심 과제이다.

[0011] 화학적 침투 증강제 (CPE)는 경피 약물 전달에서 작은 분자 플럭스를 안전하게 증가시키는 데 사용된다. 몇 가지 FDA에서 인간에게 사용하도록 승인되었다. 이들 작용제는 종종, 친수성 헤드 및 소수성 꼬리를 갖는 양친매성 유기 분자의 이중 군을 포함하는 계면활성제이다. 몇 가지 부류의 계면활성제가 연구되어 왔다. 계면활성제는 가소제로서 작용하는 수용성 작용제의 제거 및 계면에서의 흡착에 의해 지질을 가역적으로 변형시킨다. 양이온성 계면활성제는 음이온성 계면활성제보다 침투 플럭스에서 더 큰 증가를 가져다주는 것으로 공지되어 있으며, 이는 결국, 비이온성 계면활성제보다 더 많은 침투성을 증가시킨다. 광범위한 비-계면활성제 화학적 증강제 (예를 들어, 테르펜)가 또한, 각화 세포 내의 단백질 및 각화 세포 간의 단백질의 변성 및/또는 증가된 지질 이중층 유동성을 초래하는 지질의 변형 또는 파괴를 포함한 작용 기전과 함께 사용되어 왔다.

[0012] 본원에 제공된 조성물에서, 치료제 및 침투 증강제는 매트릭스 형성제와 조합하여, 적합한 조건하에 히드로겔을 형성하는 조성물을 형성한다. 이러한 조건은 투여 동안 (예를 들어, 외이도 내에서) 체온에 노출되거나, 또는 조성물의 두 성분 또는 매트릭스 형성제의 혼합 후에 체온에 노출되는 것을 포함할 수 있다. 매트릭스 형성제는 투여 후 겔을 형성하는 화합물 또는 화합물의 혼합물이다. 상기 조성물은 일반적으로, 주위 조건에서 액체이지만, 일단 대상체에게 투여되면, 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물이 히드로겔로의 상 전이를 유발시킨다. 히드로겔은 약물 및 다른 작은 분자의 부하를 허용하는 고도의 다공성 구조를 가지며, 겔로부터의 후속 약물 용출은 장기간에 걸쳐 둘러싸인 조직에서 높은 국소 농도를 창출시킨다. 특정 실시양태에서, 약물은 액체 조성물에 부하된다. 히드로겔은 그것이 적용되는 표면의 형상에 따라 부착될 수 있고 생체 적합성인 경향이 있다.

[0013] 본원에 제공된 조성물의 경우, 침투 증강제를 매트릭스 형성제 및 치료제와 조합하면, 치료제의 개선된 플럭스를 수반하고; 또한 침투 증강제의 부재 하의 조성물에 의해 형성된 히드로겔과 비교해서 상기와 같이 생성된 히드로겔의 개선되거나 또는 상당히 손상되지 않은 특성을 수반한 조성물이 제공된다. 예를 들어, 침투 증강제를 수반한 조성물의 상 전이 온도는 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물보다 더 낮을 수 있거나, 또는 심지어 더 높은 경우에도, 이는 생물학적 표면에 대한 노출시 히드로겔의 형성에 대한 유용한 범위 내에 여전히 속할 수 있다 (예를 들어, 약 0°C 내지 약 37°C의 상 전이 온도). 또 다른 예로서, 침투 증강제를 수반한 조성물의 저장 탄성률 및/또는 손실 탄성률은 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물에 대해서와 대략 동일할 수 있거나 (예를 들어, 약 20% 이내), 또는 침투 증강제를 수반한 조성물의 저장 탄성률은 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물보다 더 높을 수 있다. 또 다른 예로서, 침투 증강제를 수반한 조성물의 저장 탄성률 및/또는 손실 탄성률은 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물에 대해서와 대략 동일할 수 있거나 (예를 들어, 약 20% 이내 또는 3 kPa 중 더 큰 것), 또는 침투 증강제를 수반한 조성물의 저장 탄성률은 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물보다 더 높을 수 있다. 본원에 제공된 조성물의 경우, 침투 증강제를 매트릭스 형성제 및 치료제와 조합하면, 치료제의 개선된 플럭스를 수반하고; 연장된 약물 방출, 시간 경과에 따른 고막에 대한 조성물의 점착, 분해 또는 그의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 부가의 개선된 특성; 또한 침투 증강제의 부재 하의 조성물에 의해 형성된 히드로겔과 비교해서 상기와 같이 생성된 히드로겔의 개선되거나 또는 상당히 손상되지 않은 특성을 수반한 조성물이 제공된다.

[0014] 한 측면에서, 본원에는

[0015] (a) 치료제 또는 치료제의 조합물;

[0016] (b) 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물 (여기서, 이러한 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물은 장벽을 가로지르는 치료제 또는 치료제의 조합물의 플럭스를 증가시킨다); 및

[0017] (c) 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물 (여기서, 이러한 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물은 중합체를 포함한다)

[0018] 을 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서:

[0019] 상기 조성물은 상 전이 온도 위의 온도에서 겔을 형성하고;

[0020] 상 전이 온도는 약 37°C 미만이며;

[0021] 하기 조건 (i), (ii), 및 (iii) 중 적어도 하나가 충족되고:

- [0022] (i) 조성물의 상 전이 온도가 참조 조성물의 상 전이 온도 + 약 5℃ 미만임;
- [0023] (ii) 조성물의 저장 탄성률이 약 37℃의 온도에서 참조 조성물의 저장 탄성률의 약 15% 초과임; 및
- [0024] (iii) 조성물의 손실 탄성률은 약 37℃의 온도에서 참조 조성물의 손실 탄성률의 약 80% 내지 약 120%임;
- [0025] 여기서, 상기 참조 조성물은 (b) 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물의 부재 하의 조성물이다.
- [0026] 한 측면에서, 본원에는
- [0027] (a) 치료제 또는 치료제의 조합물;
- [0028] (b) 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물 (여기서, 이러한 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물은 장벽을 가로지르는 치료제 또는 치료제의 조합물의 플럭스를 증가시킨다); 및
- [0029] (c) 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물 (여기서, 이러한 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물은 중합체를 포함한다)
- [0030] 을 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서:
- [0031] 상기 조성물은 상 전이 온도 위의 온도에서 겔을 형성하고;
- [0032] 상 전이 온도는 약 37℃ 미만이며;
- [0033] 하기 조건 (i), (ii), 및 (iii) 중 적어도 하나가 충족되고:
- [0034] (i) 조성물의 상 전이 온도가 참조 조성물의 상 전이 온도 + 약 5℃ 미만임;
- [0035] (ii) 조성물의 저장 탄성률이 약 37℃의 온도에서 참조 조성물의 저장 탄성률의 약 15% 초과이거나, 또는 약 500 Pa 초과 (이 중 더 작은 것)임; 및
- [0036] (iii) 조성물의 손실 탄성률이 약 37℃의 온도에서 참조 조성물의 손실 탄성률의 약 15% 내지 약 150%임;
- [0037] 여기서, 상기 참조 조성물은 (b) 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물의 부재 하의 조성물이다.
- [0038] 특정 실시양태에서, 조건 (i), 즉 조성물의 상 전이 온도가 참조 조성물의 상 전이 온도 + 약 5℃ 미만인 조건이 충족된다. 특정 실시양태에서, 조건 (ii), 즉 조성물의 저장 탄성률이 참조 조성물의 저장 탄성률의 약 15% 초과인 조건이 충족된다. 특정 실시양태에서, 조건 (ii), 즉 조성물의 저장 탄성률이 참조 조성물의 저장 탄성률의 약 15% 초과이거나, 또는 약 500 Pa 초과 (이 중 더 작은 것)인 조건이 충족된다. 특정 실시양태에서, 조건 (ii), 즉 조성물의 저장 탄성률이 참조 조성물의 저장 탄성률의 약 15% 초과이거나, 또는 약 1000 Pa 초과 (이 중 더 작은 것)인 조건이 충족된다. 특정 실시양태에서, 조건 (iii), 즉 조성물의 손실 탄성률이 참조 조성물의 손실 탄성률의 약 80% 내지 약 120%인 조건이 충족된다. 특정 실시양태에서, 조건 (iii), 즉 조성물의 손실 탄성률이 참조 조성물의 손실 탄성률의 약 15% 내지 약 150%인 조건이 충족된다. 특정 실시양태에서, 조건 (i)과 (ii) 둘 다가 충족된다. 특정 실시양태에서, 조건 (ii)과 (iii) 둘 다가 충족된다. 특정 실시양태에서, 조건 (i)과 (iii) 둘 다가 충족된다. 특정 실시양태에서, 조건 (i), (ii), 및 (iii) 각각이 충족된다.
- [0039] 특정 실시양태에서, 중합체는 생분해성이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 공중합체이다. 특정 실시양태에서, 공중합체는 생분해성이거나 또는 생분해성 단량체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 공중합체는 블록 공중합체이다. 특정 실시양태에서 공중합체는 소수성 단량체의 적어도 1개의 블록을 포함한다. 특정 실시양태에서, 공중합체는 소수성 단량체의 적어도 1개의 블록, 및 비-소수성 단량체의 적어도 1개의 블록을 포함한다.
- [0040] 특정 실시양태에서, 공중합체는 비닐계 중합체 (예를 들어, PE, PVC, PVDC, PS), 폴리아크릴레이트 (예를 들어, 폴리아크릴산, 폴리메타크릴산), 폴리에테르 (예를 들어, PEO, PPO, POM), 플루오로 중합체 (예를 들어, PTFE), 폴리실록산 (예를 들어, PDMS), 폴리사카라이드 (예를 들어, 셀룰로스, 덱스트란, 히알루론산, 키토산), 폴리에스테르 (예를 들어, PET, 폴리히드록시알카노에이트 (예를 들어, PHB)), 폴리아미드 (예를 들어, 폴리(락트산), 폴리(글리콜산)), 폴리포스포에스테르, 폴리우레탄, 또는 폴리카르보네이트, 또는 그의 조합물의 공중합체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 공중합체는 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드, 폴록사머, 폴록사머 407, 폴록사머 188, 폴록사민, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 에틸(히드록시에틸) 셀룰로스, 크실로글루칸, 셀룰로스, 아세테이트 프탈레이트, 라텍스, 폴리(아크릴산), N-이소프로필아크릴아미드 기반 시스템, 히알루론산, 키토산, 덱스트란, 또는 젤란 검, 또는 그의 유도체, 또는 그의 조합물의 공중합체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 공중합체는 폴록사머를 포함한다. 일부 실시양태에서, 공중합체는 폴록사머 407을 포함한다.

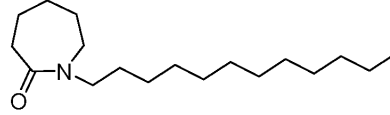
특정 실시양태에서, 공중합체는 포스포에스테르 단량체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 공중합체는 폴록사머 및 포스포에스테르 단량체를 포함한다.

- [0041] 특정 실시양태에서, 상기 조성물은 고도의 소수성을 갖는다. 특정 실시양태에서, 조성물은 광학적으로 투명하다.
- [0042] 특정 실시양태에서, 조성물의 상 전이 온도는 대상체의 체온이거나 또는 그 아래이다. 특정 실시양태에서, 조성물의 상 전이 온도는 약 10℃ 내지 약 40℃이다. 특정 실시양태에서, 조성물의 상 전이 온도는 약 20℃ 내지 약 40℃이다. 특정 실시양태에서, 조성물의 상 전이 온도는 침투 증강제를 수반하지 않은 동일한 조성물의 상 전이 온도 + 약 5℃ 미만이다.
- [0043] 특정 실시양태에서, 조성물은 특정 질환을 치료하는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 조성물은 감염성 질환을 치료하는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 조성물은 귀 질환 (예를 들어, 장벽은 고막이다)을 치료하는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 조성물은 중이염을 치료하는 데 유용하다.
- [0044] 또 다른 측면에서, 본원에는
- [0045] (a) 치료제 또는 치료제의 조합물;
- [0046] (b) 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물 (여기서, 이러한 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물은 장벽을 가로지르는 치료제 또는 치료제의 조합물의 플럭스를 증가시킨다); 및
- [0047] (c) 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물 (여기서, 이러한 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물은 포스포에스테르 단량체를 포함하는 공중합체를 포함한다)
- [0048] 을 포함하는, 감염성 질환 또는 귀 질환을 치료하기 위한 조성물이 제공된다.
- [0049] 상기 치료제는 항생제, 마취제, 항염증제, 진통제, 항섬유화제, 항경화제, 또는 항응고제일 수 있다. 특정 실시양태에서, 치료제는 시프로플록사신, 세푸록심, 세파록실, 세파졸린, 세팔로틴, 세팔렉신, 세파클로르, 세파만돌, 세폭시틴, 세프프로질, 세푸록심, 세픽심, 세프디니르, 세프티도렌, 세포페라존, 세포탁심, 세프포독심, 세프타지딤, 세프티부텐, 세프티죽심, 세프트리악손, 세페팜, 세프트비프롤, 에녹사신, 가티플록사신, 레보플록사신, 로메플록사신, 목시플록사신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 트로바플록사신, 바시트라신, 콜리스틴, 폴리믹신 B, 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 디리트로마이신, 에리트로마이신, 록시트로마이신, 트롤레안도마이신, 텔리트로마이신, 스펙티노마이신, 아목시실린, 암피실린, 아줄로실린, 카르베니실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 메즐로실린, 메티실린, 나프실린, 옥사실린, 페니실린, 피페라실린, 티카르실린, 마페니드, 술파세타미드, 술파메티졸, 술파살라진, 술파속사졸, 트리메토프림, 및 트리메토프림-술파메톡사졸로 이루어진 군으로부터 선택된 항생제이다. 일부 실시양태에서, 항생제는 시프로플록사신이다. 일부 실시양태에서, 항생제는 아목시실린, 아지트로마이신, 세푸록심, 세프트리악손, 또는 트리메토프림이다. 일부 실시양태에서, 항생제는 레보플록사신이다.
- [0050] 침투 증강제는 계면활성제, 테르펜, 아미노 아마이드, 아미노 에스테르, 아지드 함유 화합물, 알콜, 또는 마취제일 수 있다. 침투 증강제는 계면활성제, 테르펜, 아미노 아마이드, 아미노 에스테르, 아지드 함유 화합물, 알콜, 피롤리돈, 술파시드, 지방산, 또는 마취제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 계면활성제 (예를 들어, 양이온성 계면활성제, 음이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제)이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 테르펜이다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 계면활성제 침투 증강제 및 테르펜 침투 증강제를 포함한다.
- [0051] 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 소듐 도데실 황페이트, 암모늄 라우릴 황페이트, 소듐 라우릴 황페이트, 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 코카미도프로필 베타인, 세틸 알콜, 올레일 알콜, 옥틸 글루코시드, 데실 말토시드, 소듐 옥틸 황페이트, 소듐 데실 황페이트, 소듐 테트라데실 황페이트, 소듐 헵타데실 황페이트, 소듐 에이코실 황페이트, 니코틴 황페이트, 소듐 타우로콜산 황페이트, 디메틸 술파시드, 소듐 트리데실 포스페이트; 데실디메틸 암모니오 프로판 술파네이트, 캄베타인 올레일, 미리스틸디메틸 암모니오 프로판 술파네이트; 벤질 피리디늄 클로라이드, 도데실 피리디늄 클로라이드, 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤질디메틸 도데실 암모늄 클로라이드, 벤질디메틸 도데실 암모늄 클로라이드, 벤질디메틸 미리스틸 암모늄 클로라이드, 벤질디메틸 스테아릴 암모늄 클로라이드, 옥틸트리메틸암모늄 브로마이드, 도데실트리메틸암모늄 브로마이드, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 또는 폴리소르베이트 80이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 소듐 옥틸 황페이트, 소듐 도데실 황페이트, 옥틸 트리메틸암모늄 브로

마이드, 도데실 트리메틸암모늄 브로마이드, 폴리소르베이트 20, 또는 폴리소르베이트 80이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 소듐 도데실 술페이트이다.

[0052] 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 소듐 라우로일 사르코시네이트, 소르비탄 모노올레에이트, 옥톡시놀-9, 디에틸 세바케이트, 소듐 폴리아크릴레이트 (2500000 분자량 (MW)), 또는 옥틸도데카놀이다.

[0053] 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 아존-유사 화합물이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 다음 화학식의



아존 (예를 들어, 라우로카프람)과 유사한 화합물이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 피페라진을 함유하는 화합물이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 1-벤질-4-(2-((1,1-비페닐)-4-일옥시)에틸)피페라진이다.

[0054] 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 테르펜 (예를 들어, 리모넨)이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 리모넨, 시멘, 피넨, 캄포르, 멘톨, 캄펜, 펠란드렌, 사비넨, 테르피넨, 보르네올, 시네올, 제라니올, 리날룰, 피페리톤, 테르피네올, 에우제놀, 에우제놀 아세테이트, 사프롤, 벤질 벤조에이트, 후물렌, 베타-카리오필렌, 유칼립톨, 헥산산, 옥탄산, 데칸산, 운데칸산, 도데칸산, 트리데칸산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 콜산; 에틸 운데카노에이트, 메틸 라우레이트, 메틸 미리스테이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 팔미틸 팔미테이트, 디에틸 세바케이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노올레에이트, 또는 에틸피페라진 카르복실레이트이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 리모넨이다.

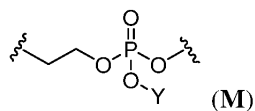
[0055] 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 부피바카인, 테트라카인, 프로카인, 프로파라카인, 프로폭시카인, 디메토카인, 시클로메티카인, 클로로프로카인, 벤조카인, 리도카인, 프틸로카인, 레보부피바카인, 로피바카인, 디부카인, 아르티카인, 카르티카인, 에티도카인, 메피바카인, 피페로카인, 또는 트리메카인이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 부피바카인이다.

[0056] 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 계면활성제와 테르펜의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 계면활성제, 테르펜, 및 마취제의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 소듐 옥틸 술페이트, 소듐 도데실 술페이트, 옥틸 트리메틸암모늄 브로마이드, 도데실 트리메틸암모늄 브로마이드, 폴리소르베이트 20, 및 폴리소르베이트 80으로부터 선택된 계면활성제와 테르펜의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 소듐 옥틸 술페이트, 소듐 도데실 술페이트, 옥틸 트리메틸암모늄 브로마이드, 도데실 트리메틸암모늄 브로마이드, 폴리소르베이트 20, 및 폴리소르베이트 80으로부터 선택된 계면활성제와 리모넨의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 소듐 도데실 술페이트, 리모넨, 또는 부피바카인, 또는 그의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 소듐 도데실 술페이트와 리모넨의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 소듐 도데실 술페이트, 리모넨, 및 부피바카인의 조합물이다.

[0057] 상기 조성물은 또한, 항염증제 (예를 들어, 텍사메타손), 마취제 (예를 들어, 부피바카인), 또는 β -락타마제 억제제를 포함한 부가의 치료제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료제 또는 부가의 치료제가 침투 증강제로서 작용하기도 한다. 일부 실시양태에서, 아미노 아마이드 (예를 들어, 부피바카인) 또는 아미노 에스테르 (예를 들어, 테트라카인) 국소 마취제가 침투 증강제와 치료제 둘 다로서 작용한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 침투 증강제와 치료제 둘 다로서 작용하는 아미노 아마이드 (예를 들어, 부피바카인) 또는 아미노 에스테르 (예를 들어, 테트라카인) 국소 마취제를 포함하고, 부가의 치료제를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 침투 증강제와 치료제 둘 다로서 작용하는 부피바카인을 포함하고, 부가의 치료제를 포함하지 않는다.

[0058] 특정 실시양태에서, 상기 치료제는 조성물의 약 0.01% 내지 약 10%를 차지한다. 특정 실시양태에서, 조성물 중의 침투 증강제의 중량%는 약 0.1% 내지 약 1%, 약 1% 내지 약 3%, 또는 약 3% 내지 약 10%이다. 특정 실시양태에서, 조성물 중의 매트릭스 형성제의 중량%는 약 1% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 또는 약 40% 내지 약 50%이다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에서의 조성물 %는 조성물의 용적당 성분의 중량을 지칭한다.

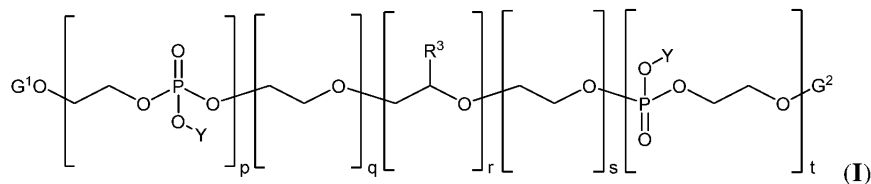
[0059] 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 다음 화학식 (M)의 단량체를 포함한다:



[0060]

[0061]

특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 다음 화학식 (I)의 블록 공중합체이다:



[0062]

[0063]

화학식 (M) 및 (I)에 대하여:

[0064]

각각의 경우의 Y는 독립적으로, $-R^1$ 또는 $-L^2R^2$ 이고;

[0065]

각각의 경우의 R^1 은 독립적으로, 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0066]

각각의 경우의 L^2 는 독립적으로, 결합, 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로알키닐렌이고;

[0067]

각각의 경우의 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-OR^b$, $-N(R^b)_2$, 또는 산소 보호기이며;

[0068]

각각의 경우의 R^3 은 독립적으로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^b$, 또는 $-N(R^b)_2$ 이고;

[0069]

각각의 경우의 R^b 는 독립적으로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, 산소 보호기, 또는 질소 보호기이거나, 또는 2개의 R^b 가, 이들에 부착된 질소와 함께, 임의로 치환된 헤테로시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하며;

[0070]

각각의 G^1 및 G^2 는 독립적으로, 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 포스페이트, 또는 산소 보호기이고;

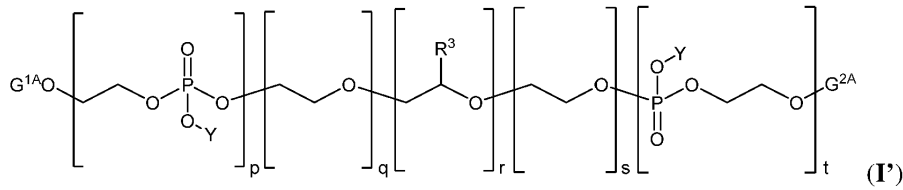
[0071]

각각의 p, q, r, s, 및 t는 독립적으로, 0 내지 200 (양 끝값 포함)의 정수이며, 여기서 p와 t의 합은 적어도 1이며, q, r, 및 s의 합은 적어도 1이다.

[0072]

특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 그의 말단 히드록실 기에 의해 폴리포스포에스테르 (PPE) 블록과 연결된 폴록사머 407 (P407), 또는 유사한 유사체를 포함하는 블록 공중합체를 포함한다 (도 7 참조). 소수성 PPE 측쇄는 히드로겔 탄성률을 증가시킬 수 있거나, 계내에서 히드로겔의 부식을 저하시킬 수 있거나, 겔화 동안 미셀 패키징을 증강시킬 수 있거나, 겔화 온도를 감소시킬 수 있거나, 또는 그 조합일 수 있다. 조성물의 열 반응성 및 생체 접착 특성은 측쇄 (예를 들어, 알킬 측쇄, 아크릴 측쇄)의 선택에 의해 조정될 수 있다.

[0073] 또 다른 측면에서, 본원에는 다음 화학식 (I')의 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물이 제공된다:



[0074]

[0075] 상기 식에서,

[0076] 각각의 경우의 Y는 독립적으로, $-\text{R}^1$ 또는 $-\text{L}^2\text{R}^2$ 이고;

[0077] 각각의 경우의 R^1 은 독립적으로, 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0078] 각각의 경우의 L^2 는 독립적으로, 결합, 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로알키닐렌이고;

[0079] 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-\text{OR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, 또는 산소 보호기이며;

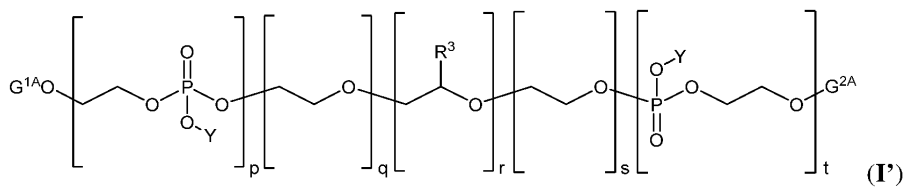
[0080] 각각의 경우의 R^{3A} 는 독립적으로, 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-\text{OR}^b$, 또는 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 이고;

[0081] 각각의 경우의 R^b 는 독립적으로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, 산소 보호기, 또는 질소 보호기이거나, 또는 2개의 R^b 가, 이들에 부착된 질소와 함께, 임의로 치환된 헤테로시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하며;

[0082] 각각의 G^{1A} 및 G^{2A} 는 독립적으로, 수소, 할로젠, 임의로 치환된 아민, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 포스페이트, 또는 산소 보호기이고;

[0083] 각각의 p, q, r, s, 및 t는 독립적으로, 0 내지 200 (양 끝값 포함)의 정수이며, 여기서 p와 t의 합은 적어도 1이며, q, r, 및 s의 합은 적어도 1이다.

[0084] 또 다른 측면에서, 본원에는 다음 화학식 (I')의 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물을 포함하는 조성물이 제공된다:



[0085]

[0086] 또 다른 측면에서, 본원에는 본원에 기재된 바와 같은 치료제, 침투 증강제, 및 매트릭스 형성제를 포함하는 조성물을, 감염성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 감염성 질환의 치료 방법이 제공된다.

[0087] 또 다른 측면에서, 본원에는 본원에 기재된 바와 같은 치료제, 침투 증강제, 및 매트릭스 형성제를 포함하는 조성물을, 귀 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 귀 질환의 치료 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 상기 조성물은 외이도 또는 고막 내로 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 질환은 중이염이다. 특정 실시양태에서, 상기 질환은 귀 감염이다. 특정 실시양태에서, 상기 질환은 박테리아성 감염 [예를

들어, 에이치. 인플루엔자에 (*H. influenzae*), 에스. 뉴모니아에 (*S. pneumoniae*), 또는 엠. 카타랄리스 (*M. catarrhalis*) 감염]이다.

[0088] 또 다른 측면에서, 본원에는 본원에 기재된 조성물을, 바이오필름의 근절을 필요로 하는 대상체에게 투여하거나, 또는 상기 조성물을 바이오필름과 접촉시키는 것을 포함하는, 바이오필름의 근절 방법이 제공된다.

[0089] 또 다른 측면에서, 본원에는 본원에 기재된 조성물을, 바이오필름의 형성 억제를 필요로 하는 대상체에게 투여하거나, 또는 상기 조성물을 특정 표면과 접촉시키는 것을 포함하는, 바이오필름의 형성을 억제하는 방법이 제공된다.

[0090] 부가 측면에서, 본원에는 본원에 기재된 조성물을 대상체의 외이도 내로 투여하는 것을 포함하는 (여기서, 상기 조성물은 고막의 표면과 접촉한다), 상기 조성물의 전달 방법이 제공된다. 조성물은 점안기, 주사기, 이중 배럴 주사기 또는 카테터 (예를 들어, 혈관 카테터)로 투여될 수 있다.

[0091] 부가 측면에서, 본원에는 용기, 본원에 기재된 조성물, 및 이러한 조성물을, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트가 제공된다. 이러한 키트는 상기 조성물을 대상체에게 투여하기 위한 장치, 예컨대 점적기, 주사기, 카테터, 이중 배럴 주사기, 또는 그의 조합을 추가로 포함할 수 있다.

[0092] 본 개시내용의 조성물, 조성물 성분 (예를 들어, 매트릭스 형성제, 치료제, 및 침투 증강제), 방법, 키트, 및 용도는 또한, 다음 문헌에 기재된 임의의 특징을 포함할 수 있다 [Khoo et al., *Biomaterials*. (2013) 34, 1281-8; 미국 특허 번호 8,822,410; 2009년 5월 19일에 출원된 미국 특허 출원 번호 12/993,358; 2007년 4월 12일에 출원된 미국 특허 출원 번호 11/734,537; 2009년 5월 19일에 출원된 WIPO 특허 출원 번호 PCT/US2009/003084; 및 2007년 4월 12일에 출원된 WIPO 특허 출원 번호 PCT/US2007/009121; 이들 각각이 본원에 참조로 포함된다].

[0093] 본 발명의 특정 실시양태의 세부 사항은 후술되는 바와 같이, 특정 실시양태에 대한 상세한 설명에 제시된다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 이점은 정의, 실시예, 도면 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0094] 본 명세서의 일부를 구성하는 첨부 도면은 본 발명의 몇 가지 실시양태를 예시하고 설명과 함께 본 발명의 원리를 설명하는 역할을 한다.

도 1. 경고막 항생제 전달에 대한 도식.

도 2A-2D. 고막 (TM), 즉 (2A) 정상의 처리되지 않은 TM; (2B) 중이염을 동반한 TM; (2C) 시프로플록사신을 함유하는 겔을 수반한 TM; (2D) 시프로플록사신 및 침투 증강제를 함유하는 겔을 수반한 TM의 영상. 스페이스 바 = 20 μm .

도 3. 침투 증강제를 함유하는 겔로부터의 증강된 TM 플럭스를 도시한 그래프. (P407는 폴록사머 407이고, Cipro는 시프로플록사신이며, 3CPE는 1% 소듐 도데실 술페이트, 0.5% 부피바카인, 2% 리모넨을 지칭한다).

도 4. 화학적 침투 증강제를 함유하는 18% 폴록사머 407 (P407)의 적용 후 청각 뇌간 반응 (ABR) 역치 이동을 도시한 그래프. 수평선은 변화가 없음을 의미한다.

도 5. 18% P407; 및 1% 소듐 도데실술페이트, 2% 리모넨, 및 0.5% 부피바카인 (3CPE)을 수반한 18% P407의 저장 및 손실 탄성률에 대한 선형 진동 전단 레올로지(rheology) 측정 (100 rads^{-1} , 1% 스트레인, 1°C min^{-1}).

도 6. CPE A의 농도에 대항한 CPE B의 농도를 나타내고, CPE 간의 상승 작용 및 길항 작용에 대한 조건을 표시하는 아이소볼로그래프.

도 7A-7C. (7A) 폴록사머-폴리포스포에스테르 블록 공중합체의 합성. (7B) 소수성을 조정하기 위한 예시적인 포스포에스테르 펜던트 기. (7C) 생체 접착성을 증강시키기 위한 예시적인 포스포에스테르 기.

도 8. 가교결합가능한 히알루론산 (HA) 유도체. 상부: HA 알데히드 유도체. 하부: HA 히드라지드 유도체.

도 9. 폴록사머 407-폴리(부톡시)포스포에스테르인 P407-PBP, 및 출발 물질 P407에 대한 FTIR. 부톡시포스포에스테르 단량체의 부가를 표시하는 부가의 스트레치가 표시된다.

도 10. 18% P407-PBP 단독 (중합체); 1% 소듐 도데실 술페이트 (SDS)를 수반하거나, 2% 리모넨 (LIM)을 수반하

거나, 0.5% 부피바카인 (Bup)을 수반하거나, 또는 1% 소듐 도데실술포에이트, 2% 리모넨, 및 0.5% 부피바카인 (3CPE)을 수반한 18% P407-PBP의 저장 및 손실 탄성률에 대한 선형 진동 전단 레올로지 측정 (100 rads^{-1} , 1% 스트레인, 1°C min^{-1}).

도 11. n-부틸 기 및 5의 DP를 수반한 P407-PBP. 도 11(A) n-부틸 측기를 수반한 P407-폴리부틸포스포에스테르의 화학적 구조; 및 P407 및 P407-PBP의 FTIR 스펙트럼. 도 11(B) s-부틸 측기를 수반한 P407-폴리부틸포스포에스테르의 화학적 구조; 및 상응하는 FTIR 스펙트럼.

도 12(A). 펜타블록 공중합체 P407-PBP의 핵 자기 공명 (NMR). 도 12(B). 온도의 함수로서, P407 유도체의 18% 수용액의 저장 및 손실 전단 탄성률에 대한 n- 또는 s-부틸포스포에스테르 및 중합도의 효과. 시험된 중합체는 다음을 포함한다: n- 또는 s-부틸 기, 및 2.5 또는 5의 중합도 (DP)를 수반한 P407-PBP. 데이터는 평균 $\pm$ SD ($n = 4$)이다.

도 13. 18%[P407]의 수용액의 겔화. 온도의 함수로서, 도 13(A), CPE를 수반하지 않은 18%[P407]의 수용액의 겔화; 도 13(B), 3CPE-18%[P407]; 도 13(C) 18%[P407-PBP], 및 도 13(D), 3CPE-18%[P407-PBP]. 주: 3CPE = 2% 리모넨, 1% SDS, 및 0.5% 부피바카인. 데이터는 평균 $\pm$ SD ($n = 4$)이다.

도 14. 승온 (23°C)에서 폴리포스포에스테르 말단기의 소수성 상호 작용에 의해 촉진된, P407-PBP 수용액의 겔화의 도식.

도 15. 제형 레올로지에 대한 개별 CPE 및 중합체 농도의 효과. 도 15(A) 겔화 온도에 대한 개별 CPE의 효과. 도 15(B) 37°C 에서 Cip-18%[P407-PBP] 용액의 저장 및 손실 전단 탄성률에 대한 개별 CPE의 효과. 도 15(C) 겔화 온도에 대한 P407-PBP 농도의 효과. 모든 제형은 3CPE를 함유한다. 도 15(D) 37°C 에서 저장 및 손실 전단 탄성률에 대한 P407-PBP 농도의 효과 (도 15(B)에서의 점선으로부터). 데이터는 평균 $\pm$ SD ($n = 4$)이다.

도 16. 수용 챔버 내로 TM을 가로지르는 시프로플록사신의 생체외 전달. 히드로겔 제형 Cip-3CPE-18%[P407-PBP]은 높은 교차-TM 약물 플럭스를 가능하게 한다. 데이터는 평균 $\pm$ SD ($n = 4$)이다.

도 17. 정상 및 병든 어린이 귀에서의 Cip-3CPE-12%[P407-PBP]의 대표적인 현미경 사진. 도 17(A) Cip-3CPE-12%[P407-PBP]를 수반하지 않거나 또는 Cip-3CPE-12%[P407-PBP]로의 처리 후, 건강한 TM 및 OM 7일 후의 TM에서 TM 횡단면의 헤마톡실린 및 에오신 (H&E)-염색된 부분. 스케일 바는 $12 \mu\text{m}$ 를 나타낸다. 도 17(B) Cip-3CPE-12%[P407-PBP]를 수반하지 않거나 또는 Cip-3CPE-12%[P407-PBP]로의 처리 후, OM 7일 후의 움보-말레우스 (umbo-malleus) 영역의 H&E-염색된 횡단면. 스케일 바는 $20 \mu\text{m}$ 를 나타낸다.

도 18. Cip-3CPE-12%[P407-PBP]에 대한 생체내 효능, 약동학, 청력 감수성에 대한 영향, 및 조직에 대한 효과. 도 18(A) 투여 전 (제0일), 및 Cip-3CPE-12%[P407-PBP] ($n = 10$), Cip-3CPE-18%[P407] ($n = 5$), 1% 시프로플록사신 점액제 ($n = 8$) 투여 후, 또는 처리 없음 ($n = 10$) 후, OM을 동반한 동물의 백분율 (그들의 중이 유체 흡인물 중에서의 0이 아닌 cfu 값으로서 정의됨). 제0일은 치료제의 투여 직전의 상태를 반영한다. $*p = 0.0065$ [피셔(Fisher)의 직접 확률 시험에 의함]. 도 18(B) Cip ($n = 4$), Cip-3CPE-18%[P407] ($n = 5$), Cip-3CPE-12%[P407-PBP] ($n = 10$)로 처리되거나 또는 처리 없는 ($n = 10$) NTHi로부터의 OM을 동반한 동물로부터의 중이 유체로부터의 박테리아 집락 형성 단위 (cfu)의 시간 과정. 데이터는 평균 $\pm$ SD이다. (Log10 cfu는 본 예시의 목적을 위하여 마이너스 무한 대신 0으로 설정된다). 도 18(C) 도 18(A)에서와 동일한 동물의 중이 유체 내에서의 시간 경과에 따른 시프로플록사신의 농도. 흑색 점선은 NTHi에 대한 MIC를 표시한다. 삽입된 도면은 0 내지 $10 \mu\text{g/mL}$ 의 확대된 약물 농도 범위이다. 데이터는 평균 $\pm$ SD이다. 도 18(D) 음향 클릭 및 다양한 주파수의 짧은 (8 ms) 톤 버스트에 반응하는 ABR 역치 상의 이동. 여기의 모든 데이터는 처리 이전의 한계 중앙값을 공제한 것이다. 그래프 전반에 걸친 라인은 처리 이전의 값의 사분위간 범위 ($n = 8$)를 표시한다. $200 \mu\text{L}$ 의 Cip-3CPE-12%[P407-PBP] 제형의 적용 후의 측정치는 흑색 내에 있다 ($n = 8$): 흑색 박스와 그 안의 라인은 각각 사분위간 범위와 중앙값을 각각 표시한다. 작은 흑색 사각형은 평균을 표시하고, X자는 그 범위를 표시한다.

도 19. 무한 싱크 조건 하에 37°C 에서 Cip로부터 및 Cip-18%[P407], Cip-3CPE-18%[P407], Cip-18%[P407-PBP], 및 Cip-3CPE-18%[P407-PBP]로부터의 시프로플록사신의 누적 방출. 2 mg 시프로플록사신이 시간 0에서 각각의 겔 및 용액에 함유되었다. 데이터는 평균 $\pm$ SD ($n = 4$)이다.

도 20. 12%[P407-PBP] 및 Cip-3CPE-12%[P407-PBP]의 세포독성. 도 20(A) 1일 또는 3일 동안 12%[P407-PBP] 및 Cip-3CPE-12%[P407-PBP]와 함께 인큐베이션한 후, 인간 섬유모세포 (hFB), PC12 세포, 및 각화 세포의 생존율

(MTS 검정에 의해 결정됨). 데이터는 평균 $\pm$ SD ($n = 4$)이다. 도 20(B) 1일 또는 3일 동안 12%[P407-PBP] 또는 Cip-3CPE-12%[P407-PBP]와 함께 인큐베이션한 후, 상이한 검정에 의해 도 20(A)에서의 데이터를 확장하기 위해 수행된, hFB의 생/사(live/dead) 검정. GFP 패널 내의 백색은 살아있는 세포를 표시하고, TRITC 패널 내의 백색은 죽은 세포를 표시한다. 도 20(C) 도 20(B)에서 살아있는 세포와 죽은 세포를 계수하고, % 세포 생존 = 살아있는 세포/(살아있는 세포 + 죽은 세포)을 계산함으로써, hFB 세포 생존율을 획득하였다. 세포 계수는 이미지J(ImageJ)를 이용하여 수행하였다. 데이터는 평균 $\pm$ SD ($n = 4$)이다. 모든 영상에 대하여, 대응 샘플 t-시험을 적용하였다.

도 21(A). 개별 CPE의 침투 증강 효과. 모든 곡선은 시간 경과에 따라 TM을 가로질러 침투된 시프로플록사신의 누적량을 나타낸다. 모든 용액은 12% P407-PBP, 1% 시프로플록사신, 및 1% CPE를 이용하여 만들었으며, 단 'CPE 없음' 군은 CPE를 함유하지 않는다. 도 21(B). CPE의 조합물의 침투 증강 효과. 모든 곡선은 시간 경과에 따라 TM을 가로질러 침투된 시프로플록사신의 누적량을 나타낸다. 모든 용액은 12% P407-PBP, 1% 시프로플록사신을 이용하여 만들었다. 특히, 스테아릴 메타크릴레이트 (SM) 및 SDS 및 부피바카인 (BUP) = 1.5% SM (용해도 한계), 1% SDS, 0.5% BUP; BP 및 SDS 및 BUP = 1.5% BP (용해도 한계), 1% SDS, 0.5% BUP; LIM 및 SDS 및 BUP = 2% LIM, 1% SDS, 0.5% BUP.

도 22(A). SDS, LIM 및 BUP의 용량 반응 곡선. 48시간 후 TM을 가로질러 침투되는 시프로플록사신의 누적량은 제형 중의 CPE의 농도에 따라 증가된다. 모든 제형은 12% P407-PBP, 4% 시프로플록사신, 및 개별 CPE의 상응하는 농도 (x-축)를 이용하여 제조하였다. 유색 도트는 2개의 CPE가 부가될 때의 침투를 명확히 보여준다. 예를 들어, SDS 플롯 내의 표지 "BUP" 옆에 있는 도트는 2% SDS 대신 1% BUP + 1% SDS를 제형에 부가할 때의 침투를 나타낸다. 도 22(B). 시프로플록사신 제형과 비교한 레보플록사신 제형의 경고막 침투. 레보플록사신 유리 약물 용액 = 1.5% 레보플록사신 수용액; Levo, P407-PBP+3CPEs = 1.5% 레보플록사신, 12% P407-PBP, 1% SDS, 2% LIM, 0.5% BUP; Cipro, P407-PBP+3CPEs = 1% 시프로플록사신, 12% P407-PBP, 1% SDS, 2% LIM, 0.5% BUP; Cipro 유리 약물 용액 = 1% 시프로플록사신 수용액. 도 22(C). 시간 경과에 따른 TM을 가로지르는 시프로플록사신 (왼쪽) 및 텍사메타손 (오른쪽)의 침투. 4% Cip-0.1% Dex = 4% 시프로플록사신 및 0.1% 텍사메타손 수용액; 4%Cip-0.1%Dex-3CPE = 4% 시프로플록사신, 0.1% 텍사메타손, 1% SDS, 2% LIM, 0.5% BUP; 4%Cip-0.1%Dex-3CPE-18%[P407]= 4% 시프로플록사신, 0.1% 텍사메타손, 1% SDS, 2% LIM, 0.5% BUP, 18% P407.

도 23(A). 시프로플록사신-3CPE 또는 시프로플록사신-3CPE-12%[P407-PBP] 중 하나를 수반한 4% 시프로플록사신 제형에 대한, 시간 경과에 따른 감염된 귀의 백분율 상의 변화를 보여주는, 스트렙토코쿠스 뉴모니아에 (*Streptococcus pneumoniae*) (SP) 치유율. 도 23(B). 다양한 농도의 시프로플록사신-3CPE-12%[P407-PBP] 및 1% 시프로플록사신-3CPE에 대한 시간 경과에 따른 중이 유체 (MEF) 시프로플록사신 농도. 도 23(C). 다양한 농도의 시프로플록사신-3CPE-12%[P407-PBP] 및 4% 시프로플록사신-18%[P407]에 대한 18% 플록사머 407 (P407)의 제형에 대한 생체의 침투 데이터.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0095] 본원에는 장벽을 통하여 대상체에게 치료제를 투여하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 이러한 조성물은 대상체의 귀에 치료제를 투여하기 위한 것이고, 상기 장벽은 고막이다. 상기 조성물 및 방법은 치료제를 대상체의 중이 및/또는 내이에 효율적으로 전달하는 것을 제공한다. 한 측면에서, 조성물은 침투 증강제, 치료제, 및 매트릭스 형성제의 조합물을 포함한다. 침투 증강제는 이러한 침투 증강제가 결합된 조성물에 대한 플럭스와 비교해서, 장벽 (예를 들어, 고막)을 가로질러 치료제의 플럭스를 증가시켜 준다. 다양한 측면에서, 조성물은 고막을 가로질러 치료제를 국소적으로 지속적 전달하기 위한 단일 적용 조성물이다. 다양한 측면에서, 조성물은 고막을 가로질러 치료제를 국소적으로 지속적 전달하기 위한 다수 적용 조성물이다. 본 발명의 조성물 및 방법은 중이에 대한 항생제의 지속적 방출 및 전달을 제공함으로써 중이염을 치료하는 데 특히 유용하다.
- [0096] 한 측면에서, 본원에는
- [0097] (a) 치료제 또는 치료제의 조합물;
- [0098] (b) 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물 (여기서, 이러한 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물은 장벽을 가로지르는 치료제 또는 치료제의 조합물의 플럭스를 증가시킨다); 및
- [0099] (c) 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물 (여기서, 이러한 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의

조합물은 중합체를 포함한다)

- [0100] 을 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서:
- [0101] 상기 조성물은 상 전이 온도 위의 온도에서 겔을 형성하고;
- [0102] 상 전이 온도는 약 37℃ 미만이며;
- [0103] 하기 조건 (i), (ii), 및 (iii) 중 적어도 하나가 충족되고:
- [0104] (i) 조성물의 상 전이 온도가 참조 조성물의 상 전이 온도 + 약 5℃ 미만임;
- [0105] (ii) 조성물의 저장 탄성률이 약 37℃의 온도에서 참조 조성물의 저장 탄성률의 약 15% 초과임; 및
- [0106] (iii) 조성물의 손실 탄성률은 약 37℃의 온도에서 참조 조성물의 손실 탄성률의 약 80% 내지 약 120%임;
- [0107] 여기서, 상기 참조 조성물은 (b) 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물의 부재 하의 조성물이다.
- [0108] 또 다른 측면에서, 본원에는
- [0109] (a) 치료제 또는 치료제의 조합물;
- [0110] (b) 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물 (여기서, 이러한 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물은 장벽을 가로지르는 치료제 또는 치료제의 조합물의 플럭스를 증가시킨다); 및
- [0111] (c) 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물 (여기서, 이러한 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물은 중합체를 포함한다)
- [0112] 을 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서:
- [0113] 상기 조성물은 상 전이 온도 위의 온도에서 겔을 형성하고;
- [0114] 상 전이 온도는 약 37℃ 미만이며;
- [0115] 하기 조건 (i), (ii), 및 (iii) 중 적어도 하나가 충족되고:
- [0116] (i) 조성물의 상 전이 온도가 참조 조성물의 상 전이 온도 + 약 5℃ 미만임;
- [0117] (ii) 조성물의 저장 탄성률이 약 37℃의 온도에서 참조 조성물의 저장 탄성률의 약 15% 초과이거나, 또는 약 500 Pa 초과 (이 중 더 작은 것)임; 및
- [0118] (iii) 조성물의 손실 탄성률이 약 37℃의 온도에서 참조 조성물의 손실 탄성률의 약 15% 내지 약 150%임;
- [0119] 여기서, 상기 참조 조성물은 (b) 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물의 부재 하의 조성물이다.
- [0120] 특정 실시양태에서, 조건 (i), 즉 조성물의 상 전이 온도가 참조 조성물의 상 전이 온도 + 약 5℃ 미만인 조건이 충족된다. 특정 실시양태에서, 조건 (ii), 즉 조성물의 저장 탄성률이 참조 조성물의 저장 탄성률의 약 15% 초과인 조건이 충족된다. 특정 실시양태에서, 조건 (ii), 즉 조성물의 저장 탄성률이 참조 조성물의 저장 탄성률의 약 15% 초과이거나, 또는 500 Pa (이 중 더 작은 것)인 조건이 충족된다. 특정 실시양태에서, 조건 (ii), 즉 조성물의 저장 탄성률이 참조 조성물의 저장 탄성률의 약 15% 초과이거나, 또는 약 1000 Pa 초과 (이 중 더 작은 것)인 조건이 충족된다. 특정 실시양태에서, 조건 (iii), 즉 조성물의 손실 탄성률이 참조 조성물의 손실 탄성률의 약 80% 내지 약 120%인 조건이 충족된다. 특정 실시양태에서, 조건 (iii), 즉 조성물의 손실 탄성률이 참조 조성물의 손실 탄성률의 약 15% 내지 약 150%인 조건이 충족된다. 특정 실시양태에서, 조건 (i)과 (ii) 둘 다 충족된다. 특정 실시양태에서, 조건 (ii)과 (iii) 둘 다 충족된다. 특정 실시양태에서, 조건 (i)과 (iii) 둘 다 충족된다. 특정 실시양태에서, 각각의 조건 (i), (ii), 및 (iii)이 충족된다.
- [0121] 특정 실시양태에서, 치료제는 단일 치료제이다. 특정 실시양태에서, 치료제는 2개 이상의 치료제 (예를 들어, 2개, 3개, 4개)의 조합물이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 단일 치료제이다. 특정 실시양태에서, 치료제는 2개 이상의 치료제 (예를 들어, 2개, 3개, 4개)의 조합물이다. 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 단일 매트릭스 형성제이다. 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 2개 이상의 매트릭스 형성제 (예를 들어, 2개, 3개, 4개)의 조합물이다. 특정 실시양태에서, 치료제 또는 침투 증강제는 치료제와 침투 증강제 둘 다로서 작용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 치료제는 치료제와 침투 증강제 둘 다로서 작용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 치료제와 침투 증강제 둘 다로서 작용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 국소 마취제는 치료제와 침투 증강제 둘 다로서 작용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 아미노 아미드 또는 아미노 에스테르

국소 마취제는 치료제와 침투 증강제 둘 다로서 작용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 아미노 아미드 또는 아미노 에스테르 국소 마취제는 치료제와 침투 증강제 둘 다로서 작용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 아미노 에스테르 국소 마취제는 치료제와 침투 증강제 둘 다로서 작용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 부피바카인은 치료제와 침투 증강제 둘 다로서 작용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 테트라카인은 치료제와 침투 증강제 둘 다로서 작용할 수 있다.

[0122] 특정 실시양태에서, 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물은 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)과 비교해서 장벽을 가로지르는 치료제의 플럭스를 증가시키는 데 유효한 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물은 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)과 비교해서 장벽을 가로지르는 치료제의 플럭스를 적어도 약 1.05배, 적어도 약 1.10배, 적어도 약 1.2배, 적어도 약 1.3배, 적어도 약 1.4배, 적어도 약 1.5배, 적어도 약 1.6배, 적어도 약 1.7배, 적어도 약 1.8배, 또는 적어도 약 1.9배 정도 증가시키는 데 유효한 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물은 참조 조성물과 비교해서 장벽을 가로지르는 치료제의 플럭스를 적어도 약 2배, 적어도 약 2.5배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 10배, 적어도 약 25배, 적어도 약 50배, 적어도 약 100배, 적어도 약 250배, 적어도 약 500배, 또는 적어도 약 1000배 정도 증가시키는 데 유효한 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물은 참조 조성물과 비교해서 장벽을 가로지르는 치료제의 플럭스를 약 1.5배 내지 약 100배 정도 증가시키는 데 유효한 양으로 존재한다.

[0123] 특정 실시양태에서, 상기 중합체는 공중합체이다. 일부 실시양태에서, 중합체는 생분해성이다. 특정 실시양태에서, 공중합체는 블록 공중합체이다. 특정 실시양태에서 공중합체는 소수성 단량체의 적어도 1개의 블록을 포함한다. 특정 실시양태에서, 공중합체는 생분해성이거나, 또는 적어도 1개의 생분해성 블록을 함유한다.

[0124] 본원에 사용된 바와 같은 "소수성"은 물에서는 용해되지 않는 경향이 있고 지방 용해성인 중합체를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은 "고도의 소수성"은 낮은 수 용해도를 갖고 고도의 지방 용해도를 갖는 중합체를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 소수성 중합체는 소수성 측쇄를 포함한다. 일부 실시양태에서, 고도의 소수성을 갖는 중합체는 소수성 측쇄를 포함한다. 소수성 측쇄는 탄화수소 라디칼, 예컨대 알킬 (예를 들어, 메틸), 알케닐, 알킬닐, 카르보시클릴 및 아릴을 포함하는 측쇄를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 소수성 모이어티(moiety)는 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알킬닐, 헤테로시클릴, 및 헤테로아릴로부터 선택된 기를 포함할 수도 있으며, 여기서 헤테로 원자 함유 기는 탄화수소 기와 실질적으로 유사하다 (예를 들어, 1개 또는 2개의 탄소만이 헤테로 원자로 대체된다). 소수성 측쇄는 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 아미노 이소부티르산, 알로이소류신, 티로신, 및 트립토판을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 소수성 아미노산의 측쇄의 유도체와 동일하거나 또는 이러한 측쇄의 유도체인 기를 함유할 수 있다. 비-소수성 또는 친수성 중합체는 물에서 용해되는 경향이 있는 중합체이다.

[0125] 특정 실시양태에서, 중합체 또는 공중합체는 비닐계 중합체 (예를 들어, PE, PVC, PVDC, PS), 폴리아크릴레이트 (예를 들어, 폴리아크릴산, 폴리메타크릴산), 폴리에테르 (예를 들어, PEO, PPO, POM), 플루오로 중합체 (예를 들어, PTFE), 폴리실록산 (예를 들어, PDMS), 폴리사카라이드 (예를 들어, 셀룰로스, 텍스트란, 히알루론산, 키토산), 폴리에스테르 (예를 들어, PET, 폴리히드록시알카노에이트 (예를 들어, PHB)), 폴리아미드 (예를 들어, 폴리(락트산), 폴리(글리콜산)), 폴리포스포에스테르, 폴리우레탄, 또는 폴리카르보네이트, 또는 그의 조합물의 공중합체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 공중합체는 자연 중합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 공중합체는 폴리사카라이드, 프로테오글리칸, 글리코사미노글리칸, 콜라겐, 피브린, 젤라틴, 또는 그의 유도체, 또는 그의 조합물의 공중합체를 포함한다.

[0126] 상기 중합체 또는 공중합체에 적합한 예시적인 중합체 유형은 다음을 포함하지만, 그에 제한되지 않는다: 폴리에테르 (예를 들어, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드, 폴리에틸렌 옥사이드-폴리프로필렌 옥사이드 공중합체), 폴록사머, 폴록사민, 셀룰로스 및 헤미셀룰로스 (예를 들어, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 에틸(히드록시에틸) 셀룰로스, 크실로글루칸), 아세테이트, 프탈레이트, 라텍스, 폴리아크릴레이트 (예를 들어, 폴리아크릴산), N-알킬아크릴아미드 (예를 들어, 폴리(N-이소프로필아크릴아미드)), 히알루론산, 키토산, 텍스트란 및 젤란 검, 및 그의 유도체. 일부 실시양태에서, 상기 중합체 또는 공중합체는 폴리에틸렌 옥사이드 또는 폴리프로필렌 옥사이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 공중합체는 폴리에틸렌/폴리프로필렌 공중합체 또는 폴리에틸렌/폴리프로필렌 블록 공중합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 공중합체는 폴록사머를 포함한다. 일부 실시양태에서, 공중합체는 폴록사머 407, 폴록사머 188, 폴록살렌, 폴록사머 124, 폴록사머 237, 또는 폴록사머 338을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공중합체는 폴록사머 407을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 중합체 또는 공중합체는 포스포에스테르 단량체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 공중합체는 폴록사머 및 포스포

에스테르 단량체를 포함한다.

- [0127] 상기 중합체 또는 공중합체에 적합한 부가의 예시적인 중합체는 지방족 폴리에스테르, 예컨대 폴리(락트산), 폴리(글리콜산) 및 폴리(락트산-공-글리콜산); 폴리(트리메틸렌 카르보네이트); 폴리디옥산온 및 공중합체; 폴리(부틸렌 숙시네이트) [예컨대, 폴리부틸렌 숙시네이트/아디페이트 공중합체; BIONOLLE®로서 판매됨; 쇼와 하이폴리머 캄파니 리미티드(Showa Highpolymer Co. Ltd.)] 및 폴리(부틸렌 아디페이트); 폴리무수물, 예컨대 폴리(아디프산 무수물) 및 폴리(세박산-공-1,3-비스(p-카르복시페녹시) 카르복시페녹시) 프로판; 폴리(오르토 에스테르); 폴리(에스테르 아마이드), 예컨대 1,4-부탄디올, 아디프산, 및 1,6-아미노헥산산에 근거한 중합체 [BAK1095; 바이엘 아게 (Bayer AG; 독일 레버쿠젠)]; 폴리(에스테르 우레탄); 폴리(에스테르 무수물); 폴리(에스테르 카르보네이트), 예컨대 티로신-폴리(알킬렌 옥시드)-유래된 폴리(에테르 카르보네이트); 폴리포스파젠, 폴리아릴레이트, 예컨대 티로신 유래 폴리아크릴레이트; 폴리(에테르 에스테르), 예컨대 폴리(부틸렌 테레프탈레이트)-폴리(에틸렌 글리콜) 공중합체 [폴리아티브에오(PolyActive®)], 폴리(ϵ -카프롤락톤)-폴리(에틸렌 글리콜) 블록 공중합체 및 폴리(에틸렌 옥시드)-폴리(히드록시 부티레이트) 블록 공중합체; 폴리프로필푸메레이트; 폴리아세탈; 폴리에테르; 생분해성 폴리스시아노아크릴레이트; 생분해성 폴리우레탄; 폴리포스포에스테르; 폴리(아미드-엔아민); 폴리아미드; 폴리(아미노산); 폴리카프롤락톤; 및 폴리히드록시알카노에이트를 포함한다.
- [0128] 특정 실시양태에서, 상기 중합체 또는 공중합체는 폴리(락트산) (PLA), 폴리(글리콜산) (PGA), PLA와 PGA의 공중합체 [예를 들어, 폴리(락티드-공-글리콜리드) (PLG)], 폴리(카프롤락톤) (PCL), 폴리(락티드-공-카프롤락톤) (PLC), 또는 폴리(글리콜리드-공-카프롤락톤) (PGC)를 포함한다.
- [0129] 특정 실시양태에서, 공중합체는 화학식 A-B-A의 블록 공중합체이며, 여기서 B는 소수성 블록이고, 각각의 A는 비-소수성 블록이다. 특정 실시양태에서, 공중합체는 화학식 C-A-B-A-C의 블록 공중합체이며, 여기서 각각의 B 또는 C는 소수성 블록이고, A는 비-소수성 블록이다. 중합체 A-B-A 및 C-A-B-A-C는 또한, 말단 블록 A 또는 C에 부착된 말단 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, B와 C는 상이한 중합체이고, 특정 실시양태에서, B와 C는 동일한 중합체이다. 특정 실시양태에서, 각각의 블록 A는 1 내지 400개 단량체의 중합체이다. 특정 실시양태에서, 블록 A는 20 내지 200개 단량체의 중합체이다. 특정 실시양태에서 각각의 블록 B는 1 내지 400개 단량체의 중합체이다. 특정 실시양태에서, 블록 B는 20 내지 200개 단량체의 중합체이다. 특정 실시양태에서 각각의 블록 C는 1 내지 400개 단량체의 중합체이다. 특정 실시양태에서, 블록 C는 20 내지 200개 단량체의 중합체이다. 특정 실시양태에서, 각각의 블록 A는 단일 유형의 단량체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 각각의 블록 A는 2가지 이상 유형의 단량체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 각각의 블록 B는 단일 유형의 단량체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 각각의 블록 B는 2가지 이상 유형의 단량체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 각각의 블록 C는 단일 유형의 단량체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 각각의 블록 C는 2가지 이상 유형의 단량체를 포함한다.
- [0130] 특정 실시양태에서, 중합체 A는 친수성 폴리에테르 (예를 들어, 폴리에틸렌 옥시드)이다. 특정 실시양태에서, 중합체 A는 친수성 폴리에스테르 (예를 들어, 폴리글리콜산)이다. 특정 실시양태에서, 중합체 B는 소수성 폴리에테르 (예를 들어, 폴리프로필렌 옥시드)이다. 특정 실시양태에서, 중합체 B는 소수성 폴리에스테르 (예를 들어, 폴리락트산)이다. 특정 실시양태에서, 중합체 B는 소수성 폴리에테르 (예를 들어, 폴리프로필렌 옥시드)이다. 특정 실시양태에서, 중합체 B는 소수성 폴리에스테르 (예를 들어, 폴리락트산)이다. 특정 실시양태에서, 중합체 C는 폴리포스포에스테르이다.
- [0131] 상기 조성물은 상 전이 온도 위로 가온시키기 이전에 액체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상 전이 온도는 대상체의 체온 (예를 들어, 약 37℃)이거나 또는 그 아래이다. 따라서, 조성물은 대상체에게 투여될 때, 예를 들어, 조성물이 생물학적 표면과 접촉될 때 겔을 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상 전이 온도는 약 0℃ 내지 약 37℃, 약 10℃ 내지 약 37℃, 약 15℃ 내지 약 37℃, 약 20℃ 내지 약 37℃, 약 25℃ 내지 약 37℃, 약 30℃ 내지 약 37℃, 약 30℃ 내지 약 35℃, 또는 약 35℃ 내지 약 40℃이다. 일부 실시양태에서, 상 전이 온도는 약 20℃ 내지 약 37℃이다. 일부 실시양태에서, 상 전이 온도는 약 0℃ 내지 약 60℃, 약 10℃ 내지 약 50℃, 약 20℃ 내지 약 40℃, 또는 약 25℃ 내지 약 35℃이다. 일부 실시양태에서, 상 전이 온도는 약 20℃ 내지 25℃, 약 25℃ 내지 약 30℃, 약 30℃ 내지 약 35℃, 또는 약 35℃ 내지 약 40℃이다. 일부 실시양태에서, 상 전이 온도는 약 10℃ 내지 약 50℃이다. 일부 실시양태에서, 상 전이 온도는 약 20℃ 내지 약 40℃이다. 일부 실시양태에서, 상 전이 온도는 약 15℃ 내지 약 40℃이다.
- [0132] 매트릭스 형성제를 포함하는 임의의 조성물에 대하여, 이러한 조성물의 상 전이 온도는 첨가제가 조성물에 부가되는 경우에 변할 수 있다. 첨가제를 수반하지 않은 참조 조성물과 비교해서 첨가제를 수반하는 조성물의 상

전이 온도는 조성물과 첨가제의 특징에 따라서 더 높거나, 더 낮거나, 또는 동일할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 참조 조성물은 특정의 명시된 성분 (예를 들어, 침투 증강제)을 제외하고는, 그와 비교되는 조성물과 동일한 성분을 함유하는 조성물을 지칭한다. 달리 언급되지 않는 한, 침투 증강제를 포함하는 경우 또는 침투 증강제를 배제한 경우로부터의 % 중량/용적 상의 차이는 용매 (예를 들어, 물)의 % 중량/용적 상의 변화에 의해 이루어진다. 특정 실시양태에서, 참조 조성물은 치료제 및 매트릭스 형성제를 포함하지만, 침투 증강제는 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 참조 조성물은 매트릭스 형성제를 포함하지만, 치료제 또는 침투 증강제는 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 참조 조성물은 침투 증강제 및 매트릭스 형성제를 포함하지만, 치료제는 포함하지 않는다.

[0133] 특정 실시양태에서, 조성물의 상 전이 온도는 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)의 상 전이 온도보다 높다. 특정 실시양태에서, 조성물의 상 전이 온도는 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)의 상 전이 온도 + 약 5°C, 4°C, 약 3°C, 약 2°C, 또는 약 1°C보다 낮다. 특정 실시양태에서, 조성물의 상 전이 온도는 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)의 상 전이 온도 + 약 5°C보다 낮다. 특정 실시양태에서, 조성물의 상 전이 온도는 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)의 상 전이 온도 + 약 37°C보다 낮다. 특정 실시양태에서, 조성물의 상 전이 온도는 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)의 상 전이 온도 + 약 30°C, 약 20°C, 또는 약 10°C보다 낮다. 특정 실시양태에서, 조성물의 상 전이 온도는 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)의 상 전이 온도보다 낮다.

[0134] 특정 실시양태에서, 조성물의 상 전이 온도는 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)의 상 전이 온도 + 약 5°C, + 약 2°C, 또는 + 약 1°C보다 낮고, 약 0°C, 약 10°C, 약 15°C, 약 20°C, 약 25°C, 또는 약 30°C보다 높다. 특정 실시양태에서, 조성물의 상 전이 온도는 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)의 상 전이 온도 + 약 5°C보다 낮고, 약 20°C보다 높다.

[0135] 비-제한성 예로서 다음 조성물을 고려한다. (i) 1% 시프로플록사신 및 (ii) 18% 폴록사머 407/폴리부틸포스포에스테르 공중합체를 포함하는 조성물 "A"의 상 전이 온도는 약 33°C이다. "A"의 성분 및 (iii) 1% 소듐 도데실 술페이트를 포함하는 상응하는 조성물 "B"의 경우, 상 전이 온도는 약 31°C로 낮아진다. "A"의 성분 및 (iii) 0.5% 부피마카인을 포함하는 상응하는 조성물 "C"의 경우, 상 전이 온도는 약 33°C로 유지된다. 조성물 "B"와 "C"는 둘 다, 침투 증강제를 수반한 조성물의 상 전이 온도가 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물의 상 전이 온도보다 낮거나, 또는 약간 더 높은 (예를 들어, < 5°C) 기준을 충족시킬 것이다.

[0136] 특정 실시양태에서, 조성물은 상 전이 온도 위의 온도 및 약 60°C 아래, 약 50°C 아래, 또는 약 40°C 아래의 온도에서 겔이다. 특정 실시양태에서, 조성물은 상 전이 온도 위의 온도 및 약 50°C 아래의 온도에서 겔이다. 특정 실시양태에서, 조성물은 약 0°C 내지 약 60°C, 약 10°C 내지 약 50°C, 약 20°C 내지 약 40°C, 또는 약 25°C 내지 약 35°C의 온도에서 겔이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 20°C 내지 25°C, 약 25°C 내지 약 30°C, 약 30°C 내지 약 35°C, 또는 약 35°C 내지 약 40°C의 온도에서 겔이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 10°C 내지 약 50°C의 온도에서 겔이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 20°C 내지 약 40°C의 온도에서 겔이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 15°C 내지 약 40°C의 온도에서 겔이다.

[0137] 매트릭스 형성제를 포함하는 임의의 조성물에 대하여, 이러한 조성물의 저장 탄성률 및 손실 탄성률은 첨가제를 조성물에 부가하는 경우에 변할 수 있다. 첨가제를 수반하는 조성물의 저장 탄성률은 첨가제를 수반하지 않은 동일한 조성물과 비교해서, 조성물과 첨가제의 특징에 따라서 더 높거나, 더 낮거나, 또는 동일할 수 있다. 첨가제를 수반하는 조성물의 손실 탄성률은 첨가제를 수반하지 않은 참조 조성물과 비교해서, 조성물과 첨가제의 특징에 따라서 더 높거나, 더 낮거나, 또는 동일할 수 있다. 특정 실시양태에서, 참조 조성물은 치료제 및 매트릭스 형성제를 포함하지만, 침투 증강제는 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 참조 조성물은 매트릭스 형성제를 포함하지만, 치료제 또는 침투 증강제는 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 참조 조성물은 침투 증강제 및 매트릭스 형성제를 포함하지만, 치료제는 포함하지 않는다.

[0138] 특정 실시양태에서, 조건 (ii), 즉 조성물의 저장 탄성률이 참조 조성물의 저장 탄성률의 약 15% 초과이거나, 또는 약 500 Pa 초과 (이 중 더 작은 것)인 조건이 충족된다. 특정 실시양태에서, 조건 (ii), 즉 조성물의 저장 탄성률이 참조 조성물의 저장 탄성률의 약 15% 초과이거나, 또는 약 1000 Pa 초과 (이 중 더 작은 것)인 조건이 충족된다. 특정 실시양태에서, 조성물의 저장 탄성률은 소정의 온도에서 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)의 저장 탄성률의 약 15% 초과, 약 30% 초과, 약 50% 초과, 약 60% 초과, 약 70% 초과, 약 80% 초과, 약 90%, 또는 약 100% 초과이다. 특정 실시양태에서, 조성물의 저장 탄성률은 소정의

온도에서 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)의 저장 탄성률의 약 15% 초과이다. 특정 실시양태에서, 조성물의 저장 탄성률은 소정의 온도에서 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)의 저장 탄성률의 약 30% 초과이다. 특정 실시양태에서, 조성물의 저장 탄성률은 소정의 온도에서 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)의 저장 탄성률의 약 50% 초과이다. 특정 실시양태에서, 조성물의 저장 탄성률은 소정의 온도에서 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)의 저장 탄성률의 약 70% 초과이다. 특정 실시양태에서, 조성물의 저장 탄성률은 소정의 온도에서 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)의 저장 탄성률의 약 80% 또는 약 90% 초과이다. 특정 실시양태에서, 조성물의 저장 탄성률은 소정의 온도에서 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)의 저장 탄성률의 약 100% 초과이다. 특정 실시양태에서, 조성물의 저장 탄성률은 소정의 온도에서 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)의 저장 탄성률의 약 110% 초과, 약 120% 초과, 약 130% 초과, 약 140% 초과, 약 150% 초과, 약 175% 초과, 또는 약 200% 초과이다. 특정 실시양태에서, 조성물의 저장 탄성률은 소정의 온도에서 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)의 저장 탄성률의 약 200% 미만, 약 500% 미만, 또는 약 1000% 미만이다. 특정 실시양태에서, 소정의 온도는 약 37℃이다. 특정 실시양태에서, 소정의 온도는 상 전이 온도 내지 약 37℃의 온도이다.

[0139] 특정 실시양태에서, 조성물의 손실 탄성률은 소정의 온도에서 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)의 손실 탄성률의 약 200% 미만, 약 150% 미만, 약 125% 미만, 약 110% 미만, 또는 약 100% 미만이다. 특정 실시양태에서, 조성물의 손실 탄성률은 소정의 온도에서 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)의 손실 탄성률의 약 50% 초과, 약 75% 초과, 또는 약 90% 초과이다. 특정 실시양태에서, 조성물의 손실 탄성률은 소정의 온도에서 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)의 손실 탄성률의 약 50% 내지 약 150%, 약 70% 내지 약 130%, 약 80% 내지 약 120%, 또는 약 90% 내지 약 110%이다. 특정 실시양태에서, 조성물의 손실 탄성률은 소정의 온도에서 참조 조성물 (예를 들어, 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물)의 손실 탄성률의 약 80% 내지 약 120%이다. 특정 실시양태에서, 조건 (iii), 즉 조성물의 손실 탄성률은 약 37℃의 온도에서 참조 조성물의 손실 탄성률의 약 15% 내지 약 150%이다. 특정 실시양태에서, 소정의 온도는 약 37℃이다. 특정 실시양태에서, 소정의 온도는 상 전이 온도 내지 약 37℃의 온도이다.

[0140] 특정 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 0.1% 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 0.5% 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 1% 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 2% 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 3% 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 4% 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 5% 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 또는 적어도 약 10% 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 조성물 용적당 적어도 약 0.5 중량% (wt/vol) 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 1% wt/vol 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 2% wt/vol 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 3% wt/vol 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 4% wt/vol 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 5% 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 6% wt/vol 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 7% wt/vol 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 8% wt/vol 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 약 0.1% 내지 약 1% 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 약 0.5% 내지 약 3% 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 약 0.5% 내지 약 10% 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 약 2% 내지 약 10% 침투 증강제를 포함한다.

[0141] 특정 실시양태에서, 조성물은 상 전이 온도 이상의 온도의 표면에 적용된다. 일부 실시양태에서, 상기 표면은 생물학적 표면이다. 특정 실시양태에서, 표면은 피부이다. 특정 실시양태에서, 표면은 대상체의 외이도 내의 표면이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 고막이다. 특정 실시양태에서, 표면은 대상체의 기도 (예를 들어, 비강 또는 협강) 내의 표면이다. 특정 실시양태에서, 표면은 대상체의 구강 내의 표면 (예를 들어, 치아 또는 잇몸의 표면)이다. 조성물은, 예를 들어, 피내 또는 피부간 전달에 의해 또는 외과적 수술 동안 내부 신체 표면에 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 표면은 피내 표면이다. 특정 실시양태에서, 표면은 기관 (예를 들어, 심장, 폐, 비장, 췌장, 신장, 간, 위, 장, 방광)의 표면이다. 특정 실시양태에서, 표면은 결합 조직이다. 특정 실시양태에서, 표면은 근육 조직 (예를 들어, 평활근, 골격근, 심근)이다. 특정 실시양태에서, 표면은 신경 조직 (예를 들어, 뇌, 척수)이다. 특정 실시양태에서, 표면은 상피 조직이다. 특정 실시양태에서, 표면은 소화관 (예를 들어, 결장, 직장)의 표면이다. 특정 실시양태에서, 표면은 상피 조직이다. 특정 실시양태에서,

표면은 생식 기관 (예를 들어, 질, 자궁 경관)의 표면이다. 특정 실시양태에서, 표면은 뼈이다. 특정 실시양태에서, 표면은 혈관 조직이다. 특정 실시양태에서, 표면은 상처 바닥이다. 특정 실시양태에서, 표면은 바이오필름이다. 특정 실시양태에서, 표면은 모발 또는 털이다. 특정 실시양태에서, 표면은 의료용 임플란트의 표면이다.

[0142] 일반적으로, 침투 증강제를 추가하는 경우에는, 상 전이 온도, 저장 탄성률, 또는 손실 탄성률 상의 작은 변화 또는 변화가 없는 것이 바람직하다. 작은 변화는 5°C 미만의 상 전이 온도 변화, 또는 10% 미만의 탄성률 변화로 간주된다. 상 전이 온도 상의 변화에 대해서는, 침투 증강제를 수반한 조성물에 대한 더 낮은 상 전이 온도가 바람직하다. 더 낮은 상 전이 온도로 이동되는 것이 '왼쪽 이동' 또는 'L-이동'으로서 지칭될 수 있으며, 이는 '오른쪽 이동' 또는 'R-이동'과 반대된다. 저장 탄성률 상의 변화에 대해서는, 침투 증강제를 수반한 조성물에 대한 더 높은 저장 탄성률이 바람직하다. 손실 탄성률 상의 변화에 대해서는, 침투 증강제를 수반한 조성물에 대한 더 낮은 손실 탄성률이 바람직하다.

[0143] 특정 실시양태에서, 조성물의 상 전이 온도는 참조 조성물의 상 전이 온도의 약 5°C 이내, 약 3°C 이내, 또는 약 1°C 이내이며, 여기서 조성물은 침투 증강제 P1을 포함하고, 참조 조성물은 침투 증강제 P1을 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 조성물의 저장 탄성률은 참조 조성물의 저장 탄성률의 약 10% 이내, 약 5% 이내, 또는 약 2% 이내이며, 여기서 조성물은 침투 증강제 P1을 포함하고, 참조 조성물은 침투 증강제 P1을 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 조성물의 손실 탄성률은 참조 조성물의 손실 탄성률의 약 10% 이내, 약 5% 이내, 또는 약 2% 이내이며, 여기서 조성물은 침투 증강제 P1을 포함하고, 참조 조성물은 침투 증강제 P1을 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 조성물의 상 전이 온도는 참조 조성물의 상 전이 온도의 약 5°C 이내, 약 3°C 이내, 또는 약 1°C 이내이고, 조성물의 저장 탄성률은 참조 조성물의 저장 탄성률의 약 10% 이내, 약 5% 이내, 또는 약 2% 이내이며, 여기서 조성물은 침투 증강제 P1을 포함하고, 참조 조성물은 침투 증강제 P1을 포함하지 않는다.

[0144] 특정 실시양태에서, 침투 증강제 P1은 계면활성제 (음이온성, 양이온성, 비이온성, 양성 이온성), 테르펜, 마취제, 아미노 아미드, 아미노 에스테르, 아지드 함유 화합물, 또는 알콜이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제 P1은 계면활성제 (음이온성, 양이온성, 비이온성, 양성 이온성), 테르펜, 마취제, 아미노 아미드, 아미노 에스테르, 아지드 함유 화합물, 피롤리돈, 술폰사이드, 지방산, 또는 알콜이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제 P1은 계면활성제 (예를 들어, 소듐 도데실 황페이트, 암모늄 라우릴 황페이트, 소듐 라우릴 황페이트, 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 코카미도프로필 베타인, 세틸 알콜, 올레일 알콜, 옥틸 글루코사이드, 데실 말토사이드, 소듐 옥틸 황페이트, 소듐 데실 황페이트, 소듐 테트라데실 황페이트, 소듐 헵타데실 황페이트, 소듐 에이코실 황페이트, 니코틴 황페이트, 소듐 타우로콜산 황페이트, 디메틸 황포사이드, 소듐 트리데실 포스페이트; 데실디메틸 암모니오 프로판 황포네이트, 캄베타인 올레일, 미리스틸 디메틸 암모니오 프로판 황포네이트; 벤질 피리디늄 클로라이드, 도데실 피리디늄 클로라이드, 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤질디메틸 도데실 암모늄 클로라이드, 벤질디메틸 도데실 암모늄 클로라이드, 벤질디메틸 미리스틸 암모늄 클로라이드, 벤질디메틸 스테아릴 암모늄 클로라이드, 옥틸트리메틸암모늄 브로마이드, 도데실트리메틸암모늄 브로마이드, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80)이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제 P1은 테르펜 (예를 들어, 리모넨, 시멘, 피넨, 캄포르, 멘톨, 캄펜, 펠란드렌, 사비넨, 테르피넨, 보르네올, 시네올, 제라니올, 리날룰, 피페리톤, 테르피네올, 에우제놀, 에우제놀 아세테이트, 사프롤, 벤질 벤조에이트, 후물렌, 베타-카리오필렌, 유칼립톨, 핵산산, 옥탄산, 데칸산, 운데칸산, 도데칸산, 트리데칸산, 미리스탄, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 콜산; 에틸 운데카노에이트, 메틸 라우레이트, 메틸 미리스테이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 팔미틸 팔미테이트, 디에틸 세바케이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노올레에이트, 에틸피페라진 카르복실레이트)이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제 P1은 테르펜이다. 특정 실시양태에서, 조성물은 0.5 내지 6.0 중량% 테르펜을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 1.5 내지 3.0 중량% 테르펜을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 1.5 내지 2.0 중량% 테르펜을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 2.0 중량% 테르펜을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 1.5 내지 3.0 중량% 리모넨을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 1.5 내지 2.0 중량% 리모넨을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 2.0 중량% 리모넨을 포함한다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제 P1은 마취제 (예를 들어, 부피바카인, 테트라카인, 프로카인, 프로파라카인, 프로포시카인, 디메토카인, 시클로메타카인, 클로로프로카인, 벤조카인, 리도카인, 프릴로카인, 레보부피바카인, 로피바카인, 디부카인, 아르티카인, 카르티카인, 에티도카인, 메피바카인, 피페로카인, 트리메카인)이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제 P1은 부피바카인이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제 P1은 소듐 도데실 황페이트이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제 P1은 리모넨이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제 P1은 계면활성제, 테르펜, 및 마취

제 중 적어도 2개의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제 P1은 부피바카인, 소듐 도데실 술페이트, 및 리모넨의 조합물이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제 P1은 소듐 라우로일 사르코시네이트, 소르비탄 모노올레에이트, 옥톡시놀-9, 디에틸 세바케이트, 소듐 폴리아크릴레이트 (2500000 MW), 또는 옥틸도데카놀이다.

[0145]

특정 실시양태에서, 조성물의 상 전이 온도는 참조 조성물의 상 전이 온도 미만이며, 여기서 조성물은 침투 증강제 P2를 포함하고, 참조 조성물은 침투 증강제 P2를 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 조성물의 저장 탄성률은 참조 조성물의 저장 탄성률의 약 10% 이내, 약 5% 이내, 또는 약 2% 이내이며, 여기서 조성물은 침투 증강제 P2를 포함하고, 참조 조성물은 침투 증강제 P2를 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 조성물의 저장 탄성률은 참조 조성물의 저장 탄성률의 약 100% 이내, 약 10% 이내, 약 5% 이내, 또는 약 2% 이내이며, 여기서 조성물은 침투 증강제 P2를 포함하고, 참조 조성물은 침투 증강제 P2를 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 조성물의 손실 탄성률은 참조 조성물의 손실 탄성률의 약 10% 이내, 약 5% 이내, 또는 약 2% 이내이며, 여기서 조성물은 침투 증강제 P2를 포함하고, 참조 조성물은 침투 증강제 P2를 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 조성물의 상 전이 온도는 참조 조성물의 상 전이 온도 미만이고, 조성물의 저장 탄성률은 참조 조성물의 저장 탄성률의 약 10% 이내, 약 5% 이내, 또는 약 2% 이내이며, 여기서 조성물은 침투 증강제 P2를 포함하고, 참조 조성물은 침투 증강제 P2를 포함하지 않는다.

[0146]

특정 실시양태에서, 침투 증강제 P2는 계면활성제 (음이온성, 양이온성, 비이온성, 양성 이온성), 테르펜, 마취제, 아미노 아미드, 아미노 에스테르, 아지드 함유 화합물, 또는 알콜이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제 P2는 계면활성제 (음이온성, 양이온성, 비이온성, 양성 이온성), 테르펜, 마취제, 아미노 아미드, 아미노 에스테르, 아지드 함유 화합물, 피롤리돈, 술폰시드, 지방산, 또는 알콜이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제 P2는 계면활성제 (예를 들어, 소듐 도데실 술페이트, 암모늄 라우릴 술페이트, 소듐 라우릴 술페이트, 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 코카미도프로필 베타인, 세틸 알콜, 올레일 알콜, 옥틸 글루코시드, 데실 말토시드, 소듐 옥틸 술페이트, 소듐 데실 술페이트, 소듐 테트라데실 술페이트, 소듐 헵타데실 술페이트, 소듐 에이코실 술페이트, 니코틴 술페이트, 소듐 타우로콜산 술페이트, 디메틸 술폰시드, 소듐 트리데실 포스페이트; 데실디메틸 암모니오 프로판 술포네이트, 캄베타인 올레일, 미리스틸 디메틸 암모니오 프로판 술포네이트; 벤질 피리디늄 클로라이드, 도데실 피리디늄 클로라이드, 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤질디메틸 도데실 암모늄 클로라이드, 벤질디메틸 도데실 암모늄 클로라이드, 벤질디메틸 미리스틸 암모늄 클로라이드, 벤질디메틸 스테아릴 암모늄 클로라이드, 옥틸트리메틸암모늄 브로마이드, 도데실트리메틸암모늄 브로마이드, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80)이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제 P2는 테르펜 (예를 들어, 리모넨, 시멘, 피넨, 캄포르, 멘톨, 캄펜, 펠란드렌, 사비넨, 테르피넨, 보르네올, 시네올, 제라니올, 리날룰, 피페리톤, 테르피네올, 에우제놀, 에우제놀 아세테이트, 사프롤, 벤질 벤조에이트, 후물렌, 베타-카리오필렌, 유칼립톨, 헥산산, 옥탄산, 데칸산, 운데칸산, 도데칸산, 트리데칸산, 미리스탄산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 콜산; 에틸 운데카노에이트, 메틸 라우레이트, 메틸 미리스테이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 팔미틸 팔미테이트, 디에틸 세바케이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노올레에이트, 에틸피페라진 카르복실레이트)이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제 P2는 테르펜이다. 특정 실시양태에서, 조성물은 0.5 내지 6.0 중량% 테르펜을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 1.5 내지 3.0 중량% 테르펜을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 1.5 내지 2.0 중량% 테르펜을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 2.0 중량% 테르펜을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 1.5 내지 3.0 중량% 리모넨을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 1.5 내지 2.0 중량% 리모넨을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 2.0 중량% 리모넨을 포함한다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제 P2는 마취제 (예를 들어, 부피바카인, 테트라카인, 프로카인, 프로파라카인, 프로포시카인, 디메토카인, 시클로메티카인, 클로로프로카인, 벤조카인, 리도카인, 프릴로카인, 레보부피바카인, 로피바카인, 디부카인, 아르티카인, 카르티카인, 에티도카인, 메피바카인, 피페로카인, 트리메카인)이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제 P2는 부피바카인이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제 P2는 소듐 도데실 술페이트이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제 P2는 리모넨이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제 P2는 계면활성제, 테르펜, 및 마취제 중 적어도 2개의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제 P2는 부피바카인, 소듐 도데실 술페이트, 및 리모넨의 조합물이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제 P2는 소듐 라우로일 사르코시네이트, 소르비탄 모노올레에이트, 옥톡시놀-9, 디에틸 세바케이트, 소듐 폴리아크릴레이트 (2500000 MW), 또는 옥틸도데카놀이다.

[0147]

특정 실시양태에서, 조성물의 상 전이 온도는 참조 조성물의 상 전이 온도 미만이며, 여기서 조성물은 침투 증강제 P3을 포함하고, 참조 조성물은 침투 증강제 P3을 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 조성물의 저장 탄성률은 참조 조성물의 저장 탄성률 초과이며, 여기서 조성물은 침투 증강제 P3을 포함하고, 참조 조성물은 침투 증강제 P3을 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 조성물의 손실 탄성률은 참조 조성물의 손실 탄성률 초과이

며, 여기서 조성물은 침투 증강제 P3을 포함하고, 참조 조성물은 침투 증강제 P3을 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 조성물의 상 전이 온도는 참조 조성물의 상 전이 온도 미만이고, 조성물의 저장 탄성률은 참조 조성물의 저장 탄성률 초과이며, 여기서 조성물은 침투 증강제 P3을 포함하고, 참조 조성물은 침투 증강제 P3을 포함하지 않는다.

[0148] 특정 실시양태에서, 침투 증강제 P3은 계면활성제 (음이온성, 양이온성, 비이온성, 양성 이온성), 테르펜, 마취제, 아미노 아미드, 아미노 에스테르, 아지드 함유 화합물, 또는 알콜이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제 P3은 계면활성제 (음이온성, 양이온성, 비이온성, 양성 이온성), 테르펜, 마취제, 아미노 아미드, 아미노 에스테르, 아지드 함유 화합물, 피롤리돈, 술폭시드, 지방산, 또는 알콜이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제 P3은 계면활성제 (예를 들어, 소듐 도데실 술페이트, 암모늄 라우릴 술페이트, 소듐 라우릴 술페이트, 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 코카미도프로필 베타인, 세틸 알콜, 올레일 알콜, 옥틸 글루코시드, 데실 말토시드, 소듐 옥틸 술페이트, 소듐 데실 술페이트, 소듐 테트라데실 술페이트, 소듐 헵타데실 술페이트, 소듐 에이코실 술페이트, 니코틴 술페이트, 소듐 타우로콜산 술페이트, 디메틸 술폭시드, 소듐 트리데실 포스페이트; 데실디메틸 암모니오 프로판 술포네이트, 캄베타인 올레일, 미리스틸 디메틸 암모니오 프로판 술포네이트; 벤질 피리디늄 클로라이드, 도데실 피리디늄 클로라이드, 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤질디메틸 도데실 암모늄 클로라이드, 벤질디메틸 도데실 암모늄 클로라이드, 벤질디메틸 미리스틸 암모늄 클로라이드, 벤질디메틸 스테아릴 암모늄 클로라이드, 옥틸트리메틸암모늄 브로마이드, 도데실트리메틸암모늄 브로마이드, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80)이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제 P3은 테르펜 (예를 들어, 리모넨, 시멘, 피넨, 캄포르, 멘톨, 캄펜, 펠란드렌, 사비넨, 테르피넨, 보르네올, 시네올, 제라니올, 리날룰, 피페리톤, 테르피네올, 에우제놀, 에우제놀 아세테이트, 사프롤, 벤질 벤조에이트, 후물렌, 베타-카리오필렌, 유칼립투스, 핵산산, 옥탄산, 데칸산, 운데칸산, 도데칸산, 트리데칸산, 미리스탄산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 콜산; 에틸 운데카노에이트, 메틸 라우레이트, 메틸 미리스테이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 팔미틸 팔미테이트, 디에틸 세바케이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노올레에이트, 에틸피페라진 카르복실레이트)이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제 P3은 테르펜이다. 특정 실시양태에서, 조성물은 0.5 내지 6.0 중량% 테르펜을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 1.5 내지 3.0 중량% 테르펜을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 1.5 내지 2.0 중량% 테르펜을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 2.0 중량% 테르펜을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 1.5 내지 3.0 중량% 리모넨을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 1.5 내지 2.0 중량% 리모넨을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 2.0 중량% 리모넨을 포함한다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제 P3은 마취제 (예를 들어, 부피바카인, 테트라카인, 프로카인, 프로파라카인, 프로폭시카인, 디메토카인, 시클로메타카인, 클로로프로카인, 벤조카인, 리도카인, 프틸로카인, 레보부피바카인, 로피바카인, 디부카인, 아르티카인, 카르티카인, 에티도카인, 메피바카인, 피페로카인, 트리메카인)이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제 P3은 부피바카인이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제 P3은 소듐 도데실 술페이트이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제 P3은 리모넨이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제 P3은 계면활성제, 테르펜, 및 마취제 중 적어도 2개의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제 P3은 부피바카인, 소듐 도데실 술페이트, 및 리모넨의 조합물이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제 P3은 소듐 라우로일 사르코시네이트, 소르비탄 모노올레에이트, 옥톡시놀-9, 디에틸 세바케이트, 소듐 폴리아크릴레이트 (2500000 MW), 또는 옥틸도데카놀이다.

[0149] 특정 실시양태에서, 조성물은 질환을 치료하는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 조성물은 감염성 질환을 치료하는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 조성물은 귀 질환 (예를 들어, 장벽은 고막이다)을 치료하는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 조성물은 중이염을 치료하는 데 유용하다.

[0150] 기재된 바와 같이, 조성물의 겔화 온도 (상 전이 온도)는 조성물의 적합성 (예를 들어, 고막으로의 지속적인 전달을 허용하는지 여부)을 결정하는 하나의 인자이다. 저장 탄성률이 손실 탄성률을 초과하는 온도가 겔화 온도로 간주된다. 본원에서의 조성물은 37°C보다 낮거나 또는 높은 겔화 온도를 가질 수 있지만, 체온에 대한 조성물, 특히 매트릭스 형성제의 노출시 투여 직후에 겔화를 가속화시키기 위해서는 37°C보다 낮은 것이 바람직하다.

[0151] 졸-겔 전이의 시기는 투여의 용이성에 영향을 미칠 것이다. 일반적으로, 더 신속한 계내 전이가 대상체 (예를 들어, 치료에 순응하길 거부하는 어린이)에 대한 투여에 유용하다. 특정 실시양태에서, 조성물은 투여 (예를 들어, 외이도 내로의 투여) 약 5 s, 약 10 s, 약 20 s, 약 30 s, 약 1분, 약 5분, 또는 약 10분 이내에 겔 상태로 된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 투여 후 약 1 s 내지 약 20 s의 범위 내에 겔 상태로 된다.

[0152] 특정 실시양태에서, 조성물은 투여 이전에 저온 저장된다 (예를 들어, 약 5°C에서 냉장됨). 저온 저장은 투여

전 또는 취급 동안에 겔화되는 것을 방지하기 위해 실온 아래의 겔화 온도를 갖는 조성물에 유용할 수 있다.

한 측면에서, 본원에는

(a) 치료제 또는 치료제의 조합물;

(b) 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물 (여기서, 이러한 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물은 장벽을 가로지르는 치료제 또는 치료제의 조합물의 플럭스를 증가시킨다); 및

(c) 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물 (여기서, 이러한 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물은 소수성 단량체 (예를 들어, 포스포에스테르 단량체)를 함유하는 블록 공중합체를 포함한다)

을 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서:

상기 조성물은 상 전이 온도 위의 온도에서 겔을 형성하고;

상 전이 온도는 약 37°C 미만이며;

하기 조건 (i), (ii), 및 (iii) 중 적어도 하나가 충족되고:

(i) 조성물의 상 전이 온도가 참조 조성물의 상 전이 온도 + 약 5°C 미만임;

(ii) 조성물의 저장 탄성률이 약 37°C의 온도에서 참조 조성물의 저장 탄성률의 약 70% 초과임; 및

(iii) 조성물의 손실 탄성률이 약 37°C의 온도에서 참조 조성물의 손실 탄성률의 약 80% 내지 약 120%임;

여기서, 상기 참조 조성물은 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물의 부재 하의 조성물이다.

한 측면에서, 본원에는

(a) 치료제 또는 치료제의 조합물;

(b) 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물 (여기서, 이러한 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물은 장벽을 가로지르는 치료제 또는 치료제의 조합물의 플럭스를 증가시킨다); 및

(c) 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물 (여기서, 이러한 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물은 소수성 단량체 (예를 들어, 포스포에스테르 단량체)를 함유하는 블록 공중합체를 포함한다)

을 포함하는 조성물이 제공되며, 여기서:

상기 조성물은 상 전이 온도 위의 온도에서 겔을 형성하고;

상 전이 온도는 약 37°C 미만이며;

하기 조건 (i), (ii), 및 (iii) 중 적어도 하나가 충족되고:

(i) 조성물의 상 전이 온도가 참조 조성물의 상 전이 온도 + 약 5°C 미만임;

(ii) 조성물의 저장 탄성률이 약 37°C의 온도에서 참조 조성물의 저장 탄성률의 약 15% 초과이거나, 또는 약 500 Pa 초과 (이 중 더 작은 것)임; 및

(iii) 조성물의 손실 탄성률이 약 37°C의 온도에서 참조 조성물의 손실 탄성률의 약 15% 내지 약 150%임;

여기서, 상기 참조 조성물은 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물의 부재 하의 조성물이다.

또 다른 측면에서, 본원에는

(a) 치료제 또는 치료제의 조합물;

(b) 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물 (여기서, 이러한 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물은 장벽을 가로지르는 치료제 또는 치료제의 조합물의 플럭스를 증가시킨다); 및

(c) 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물 (여기서, 이러한 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물은 포스포에스테르 단량체를 포함하는 공중합체를 포함한다)

을 포함하는, 감염성 질환을 치료하기 위한 조성물이 제공된다.

또 다른 측면에서, 본원에는

- [0183] (a) 치료제 또는 치료제의 조합물;
- [0184] (b) 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물 (여기서, 이러한 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물은 고막을 가로지르는 치료제 또는 치료제의 조합물의 플럭스를 증가시킨다); 및
- [0185] (c) 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물 (여기서, 이러한 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물은 포스포에스테르 단량체를 포함하는 공중합체를 포함한다)
- [0186] 을 포함하는, 귀 질환을 치료하기 위한 조성물이 제공된다.
- [0187] 또 다른 측면에서, 본원에는
- [0188] (a) 진단제 또는 진단제의 조합물;
- [0189] (b) 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물 (여기서, 이러한 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물은 고막을 가로지르는 치료제 또는 치료제의 조합물의 플럭스를 증가시킨다); 및
- [0190] (c) 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물 (여기서, 이러한 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물은 포스포에스테르 단량체를 포함하는 공중합체를 포함한다)
- [0191] 을 포함하는 조성물이 제공된다.
- [0192] 또 다른 측면에서, 본원에는
- [0193] (a) 치료제 또는 치료제의 조합물;
- [0194] (b) 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물 (여기서, 이러한 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물은 장벽을 가로지르는 치료제 또는 치료제의 조합물의 플럭스를 증가시킨다); 및
- [0195] (c) 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물 (여기서, 이러한 매트릭스 형성제는 가교결합가능한 관능기를 포함하는 폴리사카라이드 유도체를 포함한다)
- [0196] 을 포함하는, 감염성 질환을 치료하기 위한 조성물이 제공된다.
- [0197] 또 다른 측면에서, 본원에는
- [0198] (a) 치료제 또는 치료제의 조합물;
- [0199] (b) 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물 (여기서, 이러한 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물은 고막을 가로지르는 치료제 또는 치료제의 조합물의 플럭스를 증가시킨다); 및
- [0200] (c) 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물 (여기서, 이러한 매트릭스 형성제는 가교결합가능한 관능기를 포함하는 폴리사카라이드 유도체를 포함한다)
- [0201] 을 포함하는, 귀 질환을 치료하기 위한 조성물이 제공된다.
- [0202] 본원에 제공된 조성물은 전형적으로, 침투 증강제 (예를 들어, 계면활성제, 테르펜), 치료제 (예를 들어, 항생제), 및 매트릭스 형성제 (예를 들어, 폴록사머 유도체, 폴리포스포에스테르 함유 중합체, 폴리사카라이드 유도체)를 포함한다. 침투 증강제는 고막을 가로지르는 치료제의 플럭스를 증가시키기 위해 고막의 각질층을 변경시키는 작용제이다. 침투 증강제는 치료제가 중이 및/또는 내이 내로 전달되는 것을 촉진시켜 준다. 치료제는 귀에서의 치료 혜택을 갖는 작용제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 주위 조건에서 액체이지만, 일단 대상체에게 투여되면 겔 상태로 된다 (예를 들어, 더 점성으로 된다). 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 조성물의 2가지 성분을 혼합할 때 겔 상태로 된다. 일부 실시양태에서, 각각의 성분은 매트릭스 형성제 (예를 들어, 혼합시 가교 결합을 진행하는 2개의 폴리사카라이드 유도체)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 한 성분은 매트릭스 형성제를 포함하고, 제2 성분은 매트릭스 형성제와 혼합될 때 겔화를 유발시키는 활성화인자 또는 촉매를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 대상체의 청력을 실질적으로 방해하지 않는다.
- [0203] 매트릭스 형성제
- [0204] 매트릭스 형성제는 투여 후 겔을 형성하는 화합물 또는 화합물의 혼합물이다. 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 대상체의 외이도 내로의 투여 후 겔을 형성한다. 이러한 겔 조성물은 치료제와 침투 증강제를 함유하는 저장고로서 작용하여, 장벽 (예를 들어, 고막)을 가로질러 치료제를 지속적으로 방출시켜 줄 수 있다. 특정 실

시양태에서, 겔은 고막과 접촉한 채로 유지된다. 일부 실시양태에서, 겔은 0.5 내지 1시간, 1 내지 4시간, 1 내지 8시간, 1 내지 16시간, 또는 1 내지 24시간 동안 접촉을 유지한다. 일부 실시양태에서, 겔은 1일 내지 3일, 1 내지 7일, 또는 1 내지 14일 동안 접촉을 유지한다. 일부 실시양태에서, 겔은 0.5 내지 1시간, 1 내지 4시간, 1 내지 8시간, 1 내지 16시간, 또는 1 내지 24시간 동안 고막을 가로지르는 치료제의 플럭스를 허용해 준다. 일부 실시양태에서, 겔은 1일 내지 3일, 1 내지 7일, 또는 1 내지 14일 동안 접촉을 유지한다. 이러한 저장고는 치료제가 고막을 가로질러 중이 또는 내이에 전달되는 시간이 증가함에 따라 고막과의 접촉을 유지한다. 이러한 저장고는 침투 증강제 및 치료제에 대한 고막의 노출을 최대화시켜 주고, 중이 및 내이 내로의 치료제의 지속적인 플럭스를 촉진시켜 준다.

[0205] 다양한 실시양태에서, 조성물은 지속 방출형 제형이다. 다양한 측면에서, 침투 증강제 및/또는 치료제 중 하나의 지속적인 방출은 침투 증강제 또는 치료제 중 하나의 유효량을 고막, 중이 또는 내이의 표면에 전달하기 위한 일정한 비율일 수 있다. 다양한 실시양태에서, 지속적인 방출은 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 또는 약 7일에 걸쳐 치료제의 충분한 플럭스를 제공한다. 다양한 실시양태에서, 지속적인 방출은 약 7일 내지 약 10일의 범위에 걸쳐 치료제의 충분한 플럭스를 제공한다. 다양한 실시양태에서, 지속적인 방출은 약 7일 내지 약 14일의 범위에 걸쳐 일정한 비율일 수 있다. 다양한 실시양태에서, 지속적인 방출은 약 14일 내지 약 21일의 범위에 걸쳐 치료제의 충분한 플럭스를 제공한다. 다양한 실시양태에서, 지속적인 방출은 약 21일 내지 약 30일의 범위에 걸쳐 치료제의 충분한 플럭스를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같은, 충분한 플럭스는 치료제가 치료상 유효량 또는 예방상 유효량으로 중이 내에 존재하는 데 필요한 플럭스이다. 일부 실시양태에서, 충분한 플럭스는 감염성 미생물의 최소 억제 농도 이상의 농도로 항생제를 제공하는 데 충분하다. 일부 실시양태에서, 감염성 미생물은 에이치. 인플루엔자, 에스. 뉴모니아에, 또는 엠. 카타랄리스이다.

[0206] 다양한 측면에서, 지속적인 방출 프로파일은 매트릭스 형성제를 조성물에 부가함으로써 수득된다. 다양한 실시양태에서, 조성물은 매트릭스 형성제를 추가로 포함할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 상 변화, 용해도 상의 변화, 용매의 증발, 또는 매트릭스 형성제를 포함하는 성분의 혼합에 근거하여, 계내에서 점도 상의 변화를 진행할 수 있다. 이러한 매트릭스 형성제는 환자의 외이도 내로의 투여 후에 계내에서 겔 상태로 되어, 치료제와 침투 증강제를 함유하는 저장고를 형성함으로써, 치료제의 지속적인 방출을 허용해 준다. 이러한 저장고는 치료제가 고막 내로 침투되고 중이 또는 내이에 전달되는 시간이 증가함에 따라 고막과의 접촉을 유지한다. 이러한 저장고는 침투 증강제 및 치료제에 대한 고막의 노출을 최대화시켜 준다.

[0207] 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 히드로겔이거나, 또는 투여시 히드로겔을 형성한다. 매트릭스 형성제는 고분자전해질 복합체, 열 반응성 겔화제, 프리-중합체, 알지네이트, 비-가교 결합된 중합체, 및 단량체, 열 반응성 겔화제 (예를 들어, 폴록사머-폴리포스포에스테르 공중합체), 및 가교결합가능한 관능기를 수반한 중합체를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 제1 성분 및 제2 성분으로 분리되어, 혼합시 매트릭스 또는 겔을 형성한다. 일부 실시양태에서, 제1 매트릭스 형성제 성분은 제1 유형의 가교결합가능한 관능기를 포함하는 제1 중합체이고, 제2 매트릭스 형성제 성분은 제2 유형의 가교결합가능한 관능기를 포함하는 제2 중합체이며, 여기서 상기 두 가지 유형의 가교결합가능한 관능기는 제1 성분과 제2 성분의 혼합시 두 중합체 간에 가교 결합을 형성한다. 일부 실시양태에서, 제1 매트릭스 형성제 성분은 가교결합가능한 관능기를 수반한 중합체를 포함하고, 제2 매트릭스 형성제 성분은 활성화인자를 포함하며, 여기서 가교결합가능한 관능기는 제1 성분과 제2 성분의 혼합시 중합체 간에 가교 결합을 형성한다. 일부 실시양태에서, 활성화인자는 산, 염기, 또는 촉매이다.

[0208] 매트릭스 형성제는 생체 적합성 작용제를 추가로 포함할 수 있다. 매트릭스 형성제는 생분해성 작용제를 추가로 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서 매트릭스 형성제는 적용 3일 이내, 적용 7일 이내, 적용 10일 이내, 또는 적용 14일 이내에 환자의 신체로부터 분해 및 압출된다. 다양한 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 대상체의 외이도 내로 적용될 때 청력 역치에 대한 효과가 거의 없거나 전혀 없다. 다양한 측면에서, 매트릭스 형성제는 조성물의 약 0 내지 약 40%를 차지할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 조성물의 약 0 내지 약 10%를 차지할 수 있거나, 조성물의 약 10 내지 약 20%를 차지할 수 있거나, 조성물의 약 20 내지 약 30%를 차지할 수 있거나, 조성물의 약 30 내지 약 40%를 차지할 수 있거나, 또는 조성물의 약 40 내지 약 50%를 차지할 수 있다.

[0209] 중합체는 블록 공중합체일 수 있다. 블록 공중합체에 적합한 예시적인 중합체 유형은 다음을 포함하지만, 그에 제한되지 않는다: 폴리에틸렌 옥사이드/폴리프로필렌 옥사이드 기반 시스템, 폴록사머, 폴록사머 407, 폴록사머 188, 폴록사민, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 에틸(히드록시에틸) 셀룰로스, 크실로글루칸, 셀룰로스, 아세테이트 프탈레이트, 라텍스, 폴리(아크릴산), 열 반응성 폴리사카라이드 (셀룰로스 유도체,

키토산, 텍스트란 및 젤란 겜 포함). 일부 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 폴리에틸렌/폴리프로필렌 공중합체 또는 폴리에틸렌/폴리프로필렌 블록 공중합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 폴록사머를 포함한다. 일부 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 폴록사머 407, 폴록사머 188, 폴록살렌, 폴록사머 124, 폴록사머 237, 또는 폴록사머 338을 포함한다.

[0210] 예시적인 폴록사머는 다음을 포함하지만, 그에 제한되지 않는다: 폴록사머 407, 폴록사머 188, 폴록살렌, 폴록사머 124, 폴록사머 237, 또는 폴록사머 338, 플루로닉(Pluronic®) 10R5, 플루로닉® 17R2, 플루로닉® 17R4, 플루로닉® 25R2, 플루로닉® 25R4, 플루로닉® 31R1, 플루로닉® F 108 캐스트 솔리드 계면활성제, 플루로닉® F 108 NF, 플루로닉® F 108 패스틸(Pastille), 플루로닉® F 108NF 프릴(Prill) 폴록사머 338, 플루로닉® F 127 NF, 플루로닉® F 127 NF 500 BHT 프릴, 플루로닉® F 127 NF 프릴 폴록사머 407, 플루로닉® F 38, 플루로닉® F 38 패스틸, 플루로닉® F 68, 플루로닉® F 68 LF 패스틸, 플루로닉® F 68 NF, 플루로닉® F 68 NF 프릴 폴록사머 188, 플루로닉® F 68 패스틸, 플루로닉® F 77, 플루로닉® F 77 마이크로패스틸(Micropastille), 플루로닉® F 87, 플루로닉® F 87 NF, 플루로닉® F 87 NF 프릴 폴록사머 237, 플루로닉® F 88, 플루로닉® F 88 패스틸, 플루로닉® FT L 61, 플루로닉® L 10, 플루로닉® L 101, 플루로닉® L 121, 플루로닉® L 31, 플루로닉® L 35, 플루로닉® L 43, 플루로닉® L 61, 플루로닉® L 62, 플루로닉® L 62 LF, 플루로닉® L 62D, 플루로닉® L 64, 플루로닉® L 81, 플루로닉® L 92, 플루로닉® L44 NF INH 계면활성제 폴록사머 124, 플루로닉® N 3, 플루로닉® P 103, 플루로닉® P 104, 플루로닉® P 105, 플루로닉® P 123 계면활성제, 플루로닉® P 65, 플루로닉® P 84, 플루로닉® P 85, 신페로닉(Synperonic®) PE/F 108, 신페로닉® PE/P105, 신페로닉® PE/P84, 신페로닉®, 신페로닉® PE/L31, 신페로닉® PE/L61, 신페로닉® PE/L101, 신페로닉® PE/L121, 신페로닉® PE/L42, 신페로닉® PE/L62, 신페로닉® PE/L92, 신페로닉® PE/L44, 신페로닉® PE/L64, 신페로닉® PE/P84, 신페로닉® PE/P75, 신페로닉® PE/P103, 신페로닉® PE/F87, 신페로닉® PE/F127, 신페로닉® PE/F38, 신페로닉® PE/F68, 콜리포르(Kolliphor®) P 188, 콜리포르® P 407, 콜리포르® P 188 마이크로, 콜리포르® P 407 마이크로, 콜리포르® P237, 콜리포르® P 338, 콜리포르® EL, 콜리포르® HS 15, 콜리포르® PS 80, 콜리포르® PS 60, 콜리포르® RH 40, 콜리포르® TPG S, 콜리포르® CS L, 콜리포르® CS A, 콜리포르® CS S, 콜리포르® CS B, 콜리포르® CS 20, 및 콜리포르® CS 12. 일부 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 전술한 폴록사머, 그의 유도체, 또는 그의 블록 공중합체 중 임의의 것을 포함한다.

[0211] 본 발명의 다양한 실시양태에서, 고분자전해질 복합체는 키토산-콘드로이틴 술페이트 복합체, 젤라틴, 카르복시메틸셀룰로스, 글리코사미노글리칸 및 폴리(비닐 알콜)를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 다양한 측면에서, 키토산 대 콘드로이틴 술페이트의 상대적 비는 약 1:0.09 내지 약 1:1.4일 수 있다. 특정 실시양태에서, 고분자전해질 복합체는 키토산-콘드로이틴 술페이트 복합체이다.

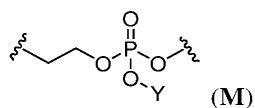
[0212] 특정 실시양태에서, 조성물 중의 매트릭스 형성제의 중량%는 약 1% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 또는 약 50% 내지 약 90%이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중의 매트릭스 형성제의 중량%는 1% 내지 약 10%이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중의 매트릭스 형성제의 중량%는 약 10% 내지 약 20%이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중의 매트릭스 형성제의 중량%는 20% 내지 약 30%이다.

[0213] 폴리포스포에스테르 단량체 또는 블록을 포함하는 중합체

[0214] 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 포스포에스테르 단량체를 수반하는 공중합체를 포함한다. 이러한 공중합체는 적어도 1개의 포스포에스테르 단량체 및 적어도 1개의 비-포스포에스테르 단량체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 공중합체는 폴리포스포에스테르 블록을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공중합체는 폴리포스포에스테르 블록 및 비-폴리포스포에스테르 블록을 포함한다. 일부 실시양태에서, 블록 공중합체는 폴리포스포에스테르 블록; 및 폴리에틸렌 옥시드, 폴리프로필렌 옥시드, 폴록사머, 폴록사머 407, 폴록사머 188, 폴록사민, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 에틸(히드록시에틸) 셀룰로스, 크실로글루칸, 아세테이트, 프탈레이트, 라텍스, 폴리(아크릴산), N-이소프로필아크릴아미드, 셀룰로스, 키토산, 텍스트란, 히알루론산, 및 그의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 블록을 포함한다. 일부 실시양태에서, 중합체는 열 반응성 폴리사카라이드(예를 들어, 셀룰로스 유도체, 키토산, 텍스트란 및 젤란 겜)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 블록 공중합체는 폴리포스포에스테르 블록을 포함하고, 폴리에틸렌/폴리프로필렌 공중합체 또는 폴리에틸렌/폴리프로필렌 블록 공중합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 블록 공중합체는 폴리포스포에스테르 블록을 포함하고, 폴록사머를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 고도의 소수성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 블록 공중합체는 고도의 소수성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 광학적으로 투명하다. 일부 실시양태에서,

블록 공중합체는 폴리포스포에스테르 블록을 포함하고, 폴록사머 407을 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 블록은 1 내지 200개의 단량체를 함유한다.

[0215] 특정 실시양태에서, 폴리포스포에스테르 공중합체 또는 폴리포스포에스테르 블록은 다음 화학식 (M)의 단량체를 포함한다:



[0216]

상기 식에서, 각각의 단량체에 대하여, Y는 독립적으로, $-R^1$ 또는 $-L^2R^2$ 이고, 여기서:

[0217]

각각의 경우의 R^1 은 독립적으로, 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0218]

각각의 경우의 L^2 는 독립적으로, 결합, 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로알키닐렌이며;

[0219]

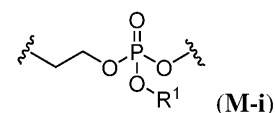
각각의 경우의 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-OR^b$, $-N(R^b)_2$, 또는 산소 보호기이고;

[0220]

각각의 경우의 R^b 는 독립적으로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, 산소 보호기, 또는 질소 보호기이거나, 또는 2개의 R^b 가, 이들에 부착된 질소와 함께, 임의로 치환된 헤테로시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0221]

특정 실시양태에서, 폴리포스포에스테르 공중합체 또는 폴리포스포에스테르 블록은 다음 화학식 (M-i)의 단량체를 포함한다:

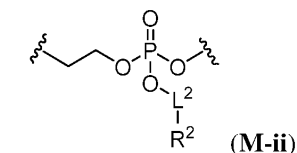


[0223]

상기 식에서 R^1 은 본원에 정의된 바와 같다.

[0224]

특정 실시양태에서, 폴리포스포에스테르 공중합체 또는 폴리포스포에스테르 블록은 다음 화학식 (M-ii)의 단량체를 포함한다:



[0226]

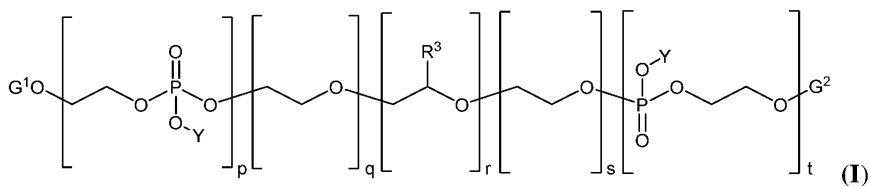
상기 식에서 L^2 및 R^2 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0227]

특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 화학식 (M-i)의 단량체를 포함하는 폴리포스포에스테르 블록, 및 화학식 (M-ii)의 단량체를 포함하는 폴리포스포에스테르 블록을 포함한다. 일부 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 화학식 (M-i)과 화학식 (M-ii) 둘 다의 단량체를 포함하는 폴리포스포에스테르 블록을 포함한다.

[0228]

[0229] 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 다음 화학식 (I)의 중합체이다:



[0230]

[0231] 상기 식에서:

[0232] 각각의 경우의 Y는 독립적으로, $-\text{R}^1$ 또는 $-\text{L}^2\text{R}^2$ 이고;

[0233] 각각의 경우의 R^1 은 독립적으로, 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0234] 각각의 경우의 L^2 는 독립적으로, 결합, 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로알키닐렌이고;

[0235] 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-\text{OR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, 또는 산소 보호기이며;

[0236] 각각의 경우의 R^3 은 독립적으로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-\text{OR}^b$, 또는 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 이고;

[0237] 각각의 경우의 R^b 는 독립적으로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, 산소 보호기, 또는 질소 보호기이거나, 또는 2개의 R^b 가, 이들에 부착된 질소와 함께, 임의로 치환된 헤테로시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하며;

[0238] 각각의 G^1 및 G^2 는 독립적으로, 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 포스페이트, 또는 산소 보호기이고;

[0239] 각각의 p, q, r, s, 및 t는 독립적으로, 0 내지 200 (양 끝값 포함)의 정수이며, 여기서 p와 t의 합은 적어도 1이며, q, r, 및 s의 합은 적어도 1이다.

[0240] 본원에 기재된 포스포에스테르 단량체 및 폴리포스포에스테르 블록은 기 Y를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 공중합체 내의 각각의 Y는 동일한 치환기이다. 특정 실시양태에서, 공중합체 내의 각각의 Y는 2개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 공중합체 내의 각각의 Y는 3개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 공중합체 내의 각각의 Y는 4개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 공중합체 내의 각각의 Y는 5개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 공중합체 내의 각각의 Y는 6개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 공중합체 내의 각각의 Y는 7개 이상의 특이적 치환기 중 하나이다. 일부 실시양태에서, Y는 $-\text{R}^1$ 이다. 일부 실시양태에서, Y는 $-\text{L}^2\text{R}^2$ 이다.

[0241] 특정 실시양태에서, p는 0이다. 특정 실시양태에서, p는 1 내지 100 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, p는 10 내지 100 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, p는 10 내지 50 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, p는 10 내지 25 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, p는 1 내지 10 (양 끝값 포함)의 정수이다.

[0242] 특정 실시양태에서, t는 0이다. 특정 실시양태에서, t는 1 내지 100 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, t는 10 내지 100 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, t는 10 내지 50 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, t는 10 내지 25 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, t는 1 내지 10 (양 끝값 포함)의 정수이다.

- [0243] 특정 실시양태에서, q 는 0이다. 특정 실시양태에서, q 는 1 내지 100 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, q 는 10 내지 100 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, q 는 10 내지 50 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, q 는 10 내지 25 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, q 는 1 내지 10 (양 끝값 포함)의 정수이다.
- [0244] 특정 실시양태에서, r 은 0이다. 특정 실시양태에서, r 은 1 내지 100 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, r 은 10 내지 100 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, r 은 10 내지 50 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, r 은 10 내지 25 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, r 은 1 내지 10 (양 끝값 포함)의 정수이다.
- [0245] 특정 실시양태에서, s 는 0이다. 특정 실시양태에서, s 는 1 내지 100의 정수이다. 일부 실시양태에서, s 는 10 내지 100 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, s 는 10 내지 50 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, s 는 10 내지 25 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, s 는 1 내지 10 (양 끝값 포함)의 정수이다. 특정 실시양태에서, q 와 s 둘 다는 0이다. 특정 실시양태에서, q 와 s 중 1개만이 0이다.
- [0246] G^1 및 G^2 는 중합체의 말단 기이다. 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이 G^1 및 G^2 는 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 포스페이트, 또는 산소 보호기이다. 일부 실시양태에서, G^1 과 G^2 는 동일하다. 일부 실시양태에서, G^1 과 G^2 는 둘 다 수소이다. 일부 실시양태에서, G^1 과 G^2 는 상이하다.
- [0247] 특정 실시양태에서, G^1 은 수소이다. 특정 실시양태에서, G^1 은 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, G^1 은 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, G^1 은 임의로 치환된 포스페이트 (예를 들어, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)(O-알킬)_2$, $-P(=O)(OH)(O-알킬)$, $-P(=O)(OH)(O-Y)$, $-P(=O)(O-알킬)(O-Y)$)이다. 특정 실시양태에서, G^1 은 산소 보호기 (예를 들어, 실릴, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, t -Bu, Bn, 알릴, 아세틸, 피발로일, 벤조일)이다. 특정 실시양태에서, G^1 은 수소이다. 특정 실시양태에서, G^1 은 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, G^1 은 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, G^1 은 임의로 치환된 포스페이트 (예를 들어, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)(O-알킬)_2$, $-P(=O)(OH)(O-알킬)$, $-P(=O)(OH)(O-Y)$, $-P(=O)(O-알킬)(O-Y)$)이다. 특정 실시양태에서, G^1 은 산소 보호기 (예를 들어, 실릴, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, t -Bu, Bn, 알릴, 아세틸, 피발로일, 벤조일)이다. 특정 실시양태에서, G^1 은 임의로 치환된 아릴, 예를 들어, 임의로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, G^1 은 비치환된 아릴, 예를 들어, 비치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, G^1 은 임의로 치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 9 내지 10원 바이시클릭 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, G^1 은 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 비치환된 9 내지 10원 바이시클릭 헤테로아릴이다.
- [0248] 특정 실시양태에서, G^2 는 수소이다. 특정 실시양태에서, G^2 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, G^2 는 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, G^2 는 임의로 치환된 포스페이트 (예를 들어, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)(O-알킬)_2$, $-P(=O)(OH)(O-알킬)$, $-P(=O)(OH)(O-Y)$, $-P(=O)(O-알킬)(O-Y)$)이다. 특정 실시양태에서, G^2 는 산소 보호기 (예를 들어, 실릴, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, t -Bu, Bn, 알릴, 아세틸, 피발로일, 벤조일)이다. 특정 실시양태에서, G^2 는 수소이다. 특정 실시양태에서, G^2 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, G^2 는 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, G^2 는 임의로 치환된 포스페이트 (예를 들어, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)(O-알킬)_2$, $-P(=O)(OH)(O-알킬)$, $-P(=O)(OH)(O-Y)$, $-P(=O)(O-알킬)(O-Y)$)이다. 특정 실시양태에서, G^2 는 산소 보호기 (예를 들어, 실릴, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, t -Bu, Bn, 알릴, 아세틸, 피발로일, 벤조일)이다. 특정 실시양태에서, G^2 는 임의로 치환된 아릴, 예를 들어, 임의로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, G^2 는 비치환된 아릴, 예를 들어, 비치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, G^2 는 임의로 치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 9 내지 10원 바

이시클릭 헥테로아릴이다. 특정 실시양태에서, G^2 는 비치환된 헥테로아릴, 예를 들어, 비치환된 5 내지 6원 헥테로아릴, 또는 비치환된 9 내지 10원 바이시클릭 헥테로아릴이다.

[0249] 일반적으로, PPE 소수성을 증가시키면 겔화 온도가 감소하고, 겔화 역학이 가속화된다. PE 단량체의 소수성은 펜던트 기 Y의 선택에 의해 조정될 수 있다 (예를 들어, 도 7 참조). 특정 실시양태에서, 소수성 도메인의 수가 더 많아지면, 중합체는 미셀 형성에 대한 CPE의 효과에 대한 저항성이 P407보다 더 커질 것이다. P407-PPE가 미셀 형성에 의해서 뿐만 아니라 가교 결합된 네트워크를 형성하는 소수성 PPE 도메인에 의해 겔을 형성할 수 있다는 사실 [46]은 또한, 유사한 효과를 가질 수 있고, 상 전이 행동을 조정하는 부가의 수단을 창출할 수 있다. 과도하게 소수성인 PPE 블록은 물에서 중합체 응집을 유도할 수 있으며, 이는 투여에 바람직하지 않을 수 있다는 것에 유의해야 한다.

[0250] P407의 생체 접착은 폴리(아크릴산) (PAA), 또는 다른 반응성 기의 접합에 의해 증강될 수 있다. 특정 실시양태에서, PE 단량체는 카르보닐 기 및/또는 아크릴레이트 기로 작용성화된다 (예를 들어, 도 7 참조). 특정 실시양태에서, 소수성 기를 수반한 PE 단량체와 생체 접착 기를 수반한 PE 단량체 둘 다가 매트릭스 형성제 내에 혼입된다. 일부 실시양태에서, 소수성 기와 생체 접착 기는 동일한 중합체 내에 혼입된다. 일부 실시양태에서, 소수성 기와 생체 접착 기는 별도의 중합체 내에 혼입된다.

[0251] R^1

[0252] 본원에 기재된 포스포에스테르 단량체 및 폴리포스포에스테르 블록은 R^1 을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^1 은 동일한 치환기이다. 특정 실시양태에서, 중합체 내의 각각의 R^1 은 2개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 중합체 내의 각각의 R^1 은 3개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 중합체 내의 각각의 R^1 은 4개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 중합체 내의 각각의 R^1 은 5개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 중합체 내의 각각의 R^1 은 6개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 중합체 내의 각각의 R^1 은 7개 이상의 특이적 치환기 중 하나이다.

[0253] 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이 각각의 경우의 R^1 은 독립적으로, 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 또는 임의로 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^1 은 독립적으로, 수소 또는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^1 은 독립적으로, 수소 또는 비치환된 알킬이다.

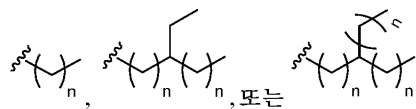
[0254] 특정 실시양태에서, R^1 은 수소이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 비-수소 기이다.

[0255] 특정 실시양태에서, R^1 은 임의로 치환된 알킬, 예를 들어, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-2} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-3} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-4} 알킬, 임의로 치환된 C_{4-5} 알킬, 또는 임의로 치환된 C_{5-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 비치환된 알킬, 예를 들어, 비치환된 C_{1-6} 알킬, 비치환된 C_{1-2} 알킬, 비치환된 C_{2-3} 알킬, 비치환된 C_{3-4} 알킬, 비치환된 C_{4-5} 알킬, 또는 비치환된 C_{5-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 비치환된 C_{1-20} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 비치환된 C_{1-12} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 에틸, 프로필, 또는 부틸이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 할로알킬, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CHCl_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CHCl_2$ 이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 퍼할로알킬, 예를 들어, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CCl_3$ 이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 히드록시알킬, 예를 들어, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OR^b$, $-CH_2CH_2OR^b$ 이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 아미노알킬, 예를 들어, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH_2N(R^b)_2$, $-CH_2CH_2N(R^b)_2$ 이다.

[0256] 특정 실시양태에서, R^1 은 임의로 치환된 알케닐, 예를 들어, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 비치환된 알케닐, 예를 들어, 비치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 비닐, 알

릴, 또는 프레닐이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 임의로 치환된 알킬닐, 예를 들어, 임의로 치환된 C_{2-6} 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 비치환된 알킬닐, 예를 들어, 비치환된 C_{2-6} 알킬닐이다.

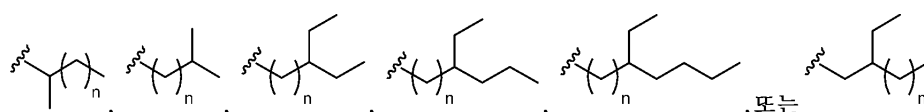
[0257] 특정 실시양태에서, R^1 은 비치환된, 비분지된 C_{1-20} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 비치환된, 분지된 C_{1-20} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 다음 화학식이다:



[0258]

[0259] 상기 식에서, 각각의 경우의 n 은 독립적으로, 0 내지 20 (양 끝값 포함)의 정수이다.

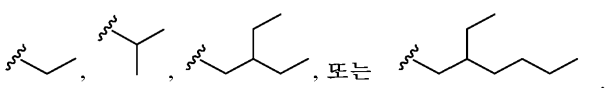
[0260] 특정 실시양태에서, R^1 은 다음 화학식이다:



[0261]

[0262] 상기 식에서, 각각의 경우의 n 은 독립적으로, 0 내지 20 (양 끝값 포함)의 정수이다.

[0263] 특정 실시양태에서, R^1 은 다음 화학식이다:



[0264]

[0265] 특정 실시양태에서, R^1 은 임의로 치환된 아릴, 예를 들어, 임의로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 비치환된 아릴, 예를 들어, 비치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 임의로 치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 9 내지 10원 바이시클릭 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 비치환된 9 내지 10원 바이시클릭 헤테로아릴이다.

[0266] L^2 및 R^2

[0267] 본원에 기재된 포스포에스테르 단량체 및 폴리포스포에스테르 블록은 $-L^2R^2$ 를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 공중합체 내의 각각의 $-L^2R^2$ 는 동일한 치환기이다. 특정 실시양태에서, 공중합체 내의 각각의 $-L^2R^2$ 는 2개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 공중합체 내의 각각의 $-L^2R^2$ 는 3개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 공중합체 내의 각각의 $-L^2R^2$ 는 4개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 공중합체 내의 각각의 $-L^2R^2$ 는 5개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 공중합체 내의 각각의 $-L^2R^2$ 는 6개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 공중합체 내의 각각의 $-L^2R^2$ 는 7개 이상의 특이적 치환기 중 하나이다.

[0268] 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 각각의 경우의 L^2 는 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 알킬닐렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로알킬닐렌이다. 특정 실시양태에서, 각각의 L^2 는 독립적으로, 임의로 치환된 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 각각의 L^2 는 독립적으로, 임의로 치환된 알킬렌이고, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, 각각의 L^2 는 독립적으로, 비치환된 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 각각의 L^2 는 독립적으로, 비치환된 알킬렌이고, 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환된 아실이다.

- [0269] 특정 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 알킬렌, 예를 들어, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬렌, 임의로 치환된 C_{1-2} 알킬렌, 임의로 치환된 C_{2-3} 알킬렌, 임의로 치환된 C_{3-4} 알킬렌, 임의로 치환된 C_{4-5} 알킬렌, 또는 임의로 치환된 C_{5-6} 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 비치환된 알킬렌, 예를 들어, 비치환된 C_{1-6} 알킬렌, 비치환된 C_{1-2} 알킬렌, 비치환된 C_{2-3} 알킬렌, 비치환된 C_{3-4} 알킬렌, 비치환된 C_{4-5} 알킬렌, 또는 비치환된 C_{5-6} 알킬렌이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 메틸렌이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 또는 헥실렌이다.
- [0270] 특정 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 알케닐렌, 예를 들어, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐렌이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 비치환된 알케닐렌, 예를 들어, 비치환된 C_{2-6} 알케닐렌이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 비닐렌, 알릴렌, 또는 프레닐렌이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 알키닐렌, 예를 들어, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐렌이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 비치환된 알키닐렌, 예를 들어, 비치환된 C_{2-6} 알키닐렌이다.
- [0271] 특정 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 예를 들어, 임의로 치환된 C_{1-6} 헤테로알킬렌이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 비치환된 헤테로알킬렌 (여기서, 헤테로알킬렌은 1개의 산소 원자를 함유한다)이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 비치환된 헤테로알킬렌 (여기서, 헤테로알킬렌은 1개의 질소 원자를 함유한다)이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 예를 들어, 임의로 치환된 C_{1-6} 헤테로알케닐렌이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 비치환된 헤테로알케닐렌 (여기서, 헤테로알케닐렌은 1개의 산소 원자를 함유한다)이다. 일부 실시양태에서, L^2 는 비치환된 헤테로알케닐렌 (여기서, 헤테로알케닐렌은 1개의 질소 원자를 함유한다)이다.
- [0272] 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이 각각의 경우의 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-OR^b$, $-N(R^b)_2$, 또는 산소 보호기이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환된 아실이고, 각각의 경우의 L^2 는 독립적으로, 임의로 치환된 알킬렌이다.
- [0273] 특정 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 카르보시클릴, 예를 들어, 임의로 치환된 C_{3-6} 카르보시클릴, 임의로 치환된 C_{3-4} 카르보시클릴, 임의로 치환된 C_{4-5} 카르보시클릴, 또는 임의로 치환된 C_{5-6} 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 비치환된 카르보시클릴, 예를 들어, 비치환된 C_{3-6} 카르보시클릴이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 헤테로시클릴, 예를 들어, 임의로 치환된 3 내지 6원 헤테로시클릴, 임의로 치환된 3 내지 4원 헤테로시클릴, 임의로 치환된 4 내지 5원 헤테로시클릴, 또는 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 비치환된 헤테로시클릴, 예를 들어, 비치환된 3 내지 6원 헤테로시클릴, 비치환된 3 내지 4원 헤테로시클릴, 비치환된 4 내지 5원 헤테로시클릴, 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로시클릴이다.
- [0274] 특정 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 아릴, 예를 들어, 임의로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 비치환된 아릴, 예를 들어, 비치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 9 내지 10원 바이시클릭 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 비치환된 9 내지 10원 바이시클릭 헤테로아릴이다.
- [0275] 특정 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 아실, 예를 들어, $-CHO$, $-CO_2H$, 또는 $-C(=O)NH_2$ 이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 카르보닐이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NH(R^b)$, 또는

$-C(=O)N(R^b)_2$ 이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-C(=O)R^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알킬, 예를 들어, $-C(=O)Me$ 이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-C(=O)R^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-C(=O)R^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-C(=O)OR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-C(=O)OR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-C(=O)OR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-C(=O)N(R^b)_2$ 이고, 적어도 하나의 R^b 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-C(=O)NHR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-C(=O)NHR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-C(=O)NHR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 임의로 치환된 비닐카르보닐 (예를 들어, $-C(=O)CH=CH_2$, $-C(=O)CMe=CH_2$)이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 산소 보호기 (예를 들어, 실릴, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, t-Bu, Bn, 알릴, 아세틸, 피발로일, 벤조일)이다.

[0276]

특정 실시양태에서, R^2 는 $-OR^b$, 예를 들어, $-OH$ 이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-OR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-OR^b$ 이고, R^b 는 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-OR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-OR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-OR^b$ 이고, R^b 는 비치환된 카르보시클릴, 비치환된 헤테로시클릴, 비치환된 아릴 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-OR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 아실이고, 예를 들어, R^2 는 $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)OR^b$, 또는 $-OC(=O)N(R^b)_2$ 이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-OR^b$ 이고, R^b 는 산소 보호기 (예를 들어, 실릴, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, t-Bu, Bn, 알릴, 아세틸, 피발로일, 벤조일)이다.

[0277]

특정 실시양태에서, R^2 는 $-N(R^b)_2$, 예를 들어, $-NH_2$, $-NHR^b$ 이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-NH(R^b)$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-N(R^b)_2$ 이고, 적어도 하나의 R^b 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-NH(R^b)$ 이고, R^b 는 비치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-N(R^b)_2$ 이고, 적어도 하나의 R^b 는 비치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-NHR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-NHR^b$ 이고, R^b 는 비치환된 카르보시클릴, 비치환된 헤테로시클릴, 비치환된 아릴, 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-NHR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 아실이며, 예를 들어, R^2 는 $-NHC(=O)R^b$, $-NHC(=O)OR^b$, 또는 $-NHC(=O)NHR^b$ 이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-N(R^b)_2$ 이고, 적어도 하나의 R^b 는 질소 보호기 (예를 들어, Bn, Boc, Cbz, Fmoc, 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 아세틸, Ts)이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-N(R^b)_2$ 이고, 두 R^b 가 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, R^2 는 $-N(R^b)_2$ 이고, 두 R^b 가 연결되어 비치환된 헤테로시클릭 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0278]

특정 실시양태에서, $-LR^2$ 는 다음 화학식이다:

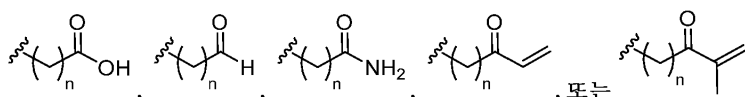


[0279]

[0280]

상기 식에서 n 은 0 내지 20 (양 끝값 포함)의 정수이다.

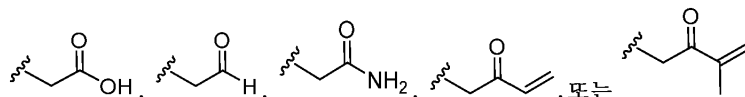
[0281] 특정 실시양태에서, $-L^2R^2$ 는 다음 화학식이다:



[0282]

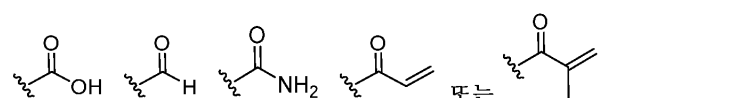
[0283] 상기 식에서 n 은 0 내지 20 (양 끝값 포함)의 정수이다.

[0284] 특정 실시양태에서, $-L^2R^2$ 는 다음 화학식이다:



[0285]

[0286] 특정 실시양태에서, $-L^2R^2$ 는 다음 화학식이다:



[0287]

[0288] R^3

[0289] 화학식 (I)의 중합체는 R^3 을 포함한다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^3 은 동일한 치환기이다. 특정 실시양태에서, 중합체 내의 각각의 R^3 은 2개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 중합체 내의 각각의 R^3 은 3개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 중합체 내의 각각의 R^3 은 4개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 중합체 내의 각각의 R^3 은 5개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 중합체 내의 각각의 R^3 은 6개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 중합체 내의 각각의 R^3 은 7개 이상의 특이적 치환기 중 하나이다.

[0290] 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이 각각의 경우의 R^3 은 독립적으로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-OR^b$, 또는 $-N(R^b)_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^3 은 독립적으로, 비치환된 알킬이다.

[0291] 특정 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 알킬, 예를 들어, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-2} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-3} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-4} 알킬, 임의로 치환된 C_{4-5} 알킬, 또는 임의로 치환된 C_{5-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 비치환된 알킬, 예를 들어, 비치환된 C_{1-6} 알킬, 비치환된 C_{1-2} 알킬, 비치환된 C_{2-3} 알킬, 비치환된 C_{3-4} 알킬, 비치환된 C_{4-5} 알킬, 또는 비치환된 C_{5-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 비치환된 C_{1-20} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 비치환된 C_{1-12} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 에틸, 프로필, 또는 부틸이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 할로알킬, 예를 들어, $-CHF_2$, $-CHCl_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CHCl_2$ 이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 퍼할로알킬, 예를 들어, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CCl_3$ 이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 히드록시알킬, 예를 들어, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OR^b$, $-CH_2CH_2OR^b$ 이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 아미노알킬, 예를 들어, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2CH_2NMe_2$, $-CH_2N(R^b)_2$, $-CH_2CH_2N(R^b)_2$ 이다.

[0292] 특정 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 알케닐, 예를 들어, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 비치환된 알케닐, 예를 들어, 비치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 비닐, 알

릴, 또는 프레닐이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 알킬닐, 예를 들어, 임의로 치환된 C_{2-6} 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 비치환된 알킬닐, 예를 들어, 비치환된 C_{2-6} 알킬닐이다.

[0293]

특정 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 아릴, 예를 들어, 임의로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 비치환된 아릴, 예를 들어, 비치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 9 내지 10원 바이시클릭 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 비치환된 9 내지 10원 바이시클릭 헤테로아릴이다.

[0294]

특정 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 아실, 예를 들어, $-CHO$, $-CO_2H$, 또는 $-C(=O)NH_2$ 이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 카르보닐이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NH(R^b)$, 또는 $-C(=O)N(R^b)_2$ 이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)R^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알킬, 예를 들어, $-C(=O)Me$ 이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)R^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)R^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)OR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)OR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)OR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)N(R^b)_2$ 이고, 적어도 하나의 R^b 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)NHR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)NHR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-C(=O)NHR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 임의로 치환된 비닐카르보닐 (예를 들어, $-C(=O)CH=CH_2$, $-C(=O)CMe=CH_2$)이다.

[0295]

특정 실시양태에서, R^3 은 $-OR^b$, 예를 들어, $-OH$ 이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-OR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-OR^b$ 이고, R^b 는 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-OR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-OR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-OR^b$ 이고, R^b 는 비치환된 카르보시클릴, 비치환된 헤테로시클릴, 비치환된 아릴 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-OR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 아실이며, 예를 들어, R^3 은 $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)OR^b$, 또는 $-OC(=O)N(R^b)_2$ 이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-OR^b$ 이고, R^b 는 산소 보호기 (예를 들어, 실릴, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, t-Bu, Bn, 알릴, 아세틸, 피발로일, 벤조일)이다.

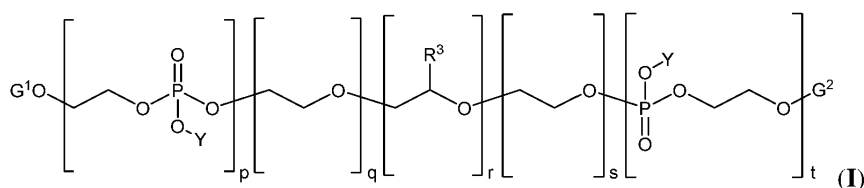
[0296]

특정 실시양태에서, R^3 은 $-N(R^b)_2$, 예를 들어, $-NH_2$, $-NHR^b$ 이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-NH(R^b)$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-N(R^b)_2$ 이고, 적어도 하나의 R^b 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-NH(R^b)$ 이고, R^b 는 비치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-N(R^b)_2$ 이고, 적어도 하나의 R^b 는 비치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-NHR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-NHR^b$ 이고, R^b 는 비치환된 카르보시클릴, 비치환된 헤테로시클릴, 비치환된 아릴, 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-NHR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 아실이며, 예를 들어, R^3 은 $-NHC(=O)R^b$, $-NHC(=O)OR^b$, 또는 $-NHC(=O)NHR^b$ 이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-N(R^b)_2$ 이고, 적어도 하나의 R^b 는

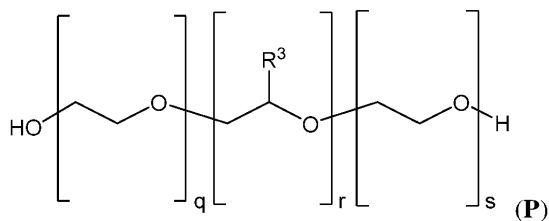
질소 보호기 (예를 들어, Bn, Boc, Cbz, Fmoc, 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 아세틸, Ts)이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-N(R^b)_2$ 이고, 두 R^b 가 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, R^3 은 $-N(R^b)_2$ 이고, 두 R^b 가 연결되어 비치환된 헤테로시클릭 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0297] **폴리포스포에스테르 블록 공중합체의 합성**

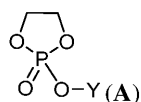
[0298] 본원에 기재된 블록 공중합체는 각각의 블록에 상응하는 단량체를 순차적으로 중합시킴으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 프로필렌 옥시드를 중합시킨 다음, 폴리프로필렌 옥시드의 말단 기에서 출발하여 에틸렌 옥시드를 중합시킨 다음, 폴리프로필렌 옥시드-폴리에틸렌 옥시드 중합체의 말단 기에서 출발하여 포스포에스테르 단량체를 중합시킨다. 특정 실시양태에서, 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌 블록을 포함하는 폴록사머를 포스포에스테르 단량체 전구체로 처리한다. 일부 실시양태에서, 이러한 전구체는 히드록시디옥사포스폴란 또는 디옥사포스폴란 에스테르이다. 특정 실시양태에서, 다음 화학식 (I)의 공중합체는 다음 화학식 (P)의 중합체를 화학식 (A)의 화합물 또는 화학식 (A)의 화합물의 혼합물과 접촉시킴으로써 제조된다:



[0299]



[0300]

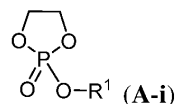


[0301]

[0302] 상기 식에서, p, q, r, s, t, G^1 , G^2 , 및 Y는 본원에 정의된 바와 같다.

[0303] 특정 실시양태에서, 화학식 (P)의 중합체를 화학식 (A)의 화합물과 접촉시키는 단계는 촉매의 존재하에 수행된다. 일부 실시양태에서, 이러한 촉매는 유기 촉매이다. 일부 실시양태에서, 촉매는 염기이다. 일부 실시양태에서, 촉매는 유기 염기이다. 일부 실시양태에서, 촉매는 비-친핵성 염기이다. 일부 실시양태에서, 촉매는 N,N-디이소프로필에틸아민 [DIPEA, 휘니그 염기], 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데-7-엔 (DBU), 2,6-디-tert-부틸피리딘, 또는 포스파젠 (예를 들어, BEMP, t-Bu-P4)이다. 일부 실시양태에서, 촉매는 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데-7-엔 (DBU)이다.

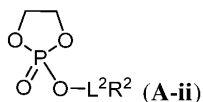
[0304] 일부 실시양태에서, 중합체는 다음 화학식 (A-i)의 화합물로 처리된다:



[0305]

[0306] 예를 들어, 상이한 R^1 을 수반한 화학식 (A-i)의 화합물의 혼합물을 사용할 수도 있거나, 또는 단일 화합물을 사용할 수 있다.

[0307] 일부 실시양태에서, 중합체는 다음 화학식 (A-ii)의 화합물로 처리된다:



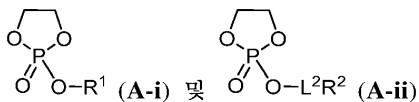
[0308]

[0309]

예를 들어, 상이한 R^1 을 수반한 화학식 (A-ii)의 화합물의 혼합물을 사용할 수도 있거나, 또는 단일 화합물을 사용할 수 있다.

[0310]

일부 실시양태에서, 중합체는 화학식 (A-i)의 화합물과 화학식 (A-ii)의 화합물의 혼합물로 처리된다:



[0311]

[0312]

예를 들어, 상이한 R^1 을 수반한 화학식 (A-i)의 화합물의 혼합물을 사용할 수도 있거나, 또는 단일 화합물을 사용할 수 있다. 예를 들어, 상이한 R^1 을 수반한 화학식 (A-ii)의 화합물의 혼합물을 사용할 수도 있거나, 또는 단일 화합물을 사용할 수 있다.

[0313]

특정 실시양태에서, 화학식 (A)의 제1 화합물 및 화학식 (A)의 제2 화합물을 화학식 (P)의 공중합체와 동시에 접촉시킨다. 예를 들어, 화학식 (A-i)의 화합물과 화학식 (A-ii)의 화합물을 동시에 부가하여, 무작위 단량체 분포를 갖는 폴리포스포에스테르 블록을 생성시킨다. 다른 실시양태에서, 화학식 (A)의 제1 화합물을 화학식 (P)의 공중합체와 접촉시킨 다음, 화학식 (A)의 제2 화합물을, 화학식 (P)의 화합물과 화학식 (A)의 제1 화합물의 접촉 생성물과 접촉시킨다. 예를 들어, 화학식 (A-i)의 화합물을 부가하여, 제1 단량체 (예를 들어, 화학식 (M-i)의 단량체)를 수반한 제1 폴리포스포에스테르 블록을 생성시킨 다음, 화학식 (A-ii)의 화합물을 부가하여, 제2 단량체 (예를 들어, 화학식 (M-ii)의 단량체)를 수반한 제2 폴리포스포에스테르 블록을 생성시킨다.

[0314]

이로써 생성되는 공중합체 내의 포스포에스테르 단량체의 수 (예를 들어, 변수 p 및 t)는 반응 조건, 반응 시간, 및 화학식 (A)의 화합물(들)의 등가물 대 화학식 (P)의 화합물(들)의 등가물의 수에 의해 결정될 것이다.

[0315]

특정 실시양태에서, 공중합체는 폴리포스포에스테르 블록의 부가 후에 추가로 변형될 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 기 Y는 중합 후에 변형된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 기 Y는 중합 후에 탈보호된다. 일부 실시양태에서, 기 G^1 또는 G^2 는 중합 후에 변형된다.

[0316]

칩투 증강제

[0317]

침투 증강제는 장벽 (예를 들어, 막, 세포층)을 가로질러 치료제의 플럭스를 증가시키는 임의의 작용제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 상기 장벽은 피부이다. 일부 실시양태에서, 장벽은 고막이다. 침투 증강제는 계면활성제 (음이온성, 양이온성, 비이온성, 양성 이온성), 테르펜, 아미노 아미드, 아미노 에스테르, 아지드 함유 화합물, 및 알콜을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 침투 증강제는 계면활성제 (음이온성, 양이온성, 비이온성, 양성 이온성), 테르펜, 아미노 아미드, 아미노 에스테르, 아지드 함유 화합물, 피롤리돈, 술폰시드, 지방산, 및 알콜을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 음이온성 계면활성제이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 양이온성 계면활성제이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 비이온성 계면활성제이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 양성 이온성 계면활성제이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 테르펜이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 아미노 아미드이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 아미노 에스테르이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 아지드 함유 화합물이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 피롤리돈이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 술폰시드이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 지방산이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 알콜이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 소듐 라우로일 사르코시네이트이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 소르비탄 모노올레이트이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 옥톡시놀-9이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 디에틸 세바케이트이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 소듐 폴리아크릴레이트 (250000 분자량 (MW))이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 옥틸도데카놀이다.

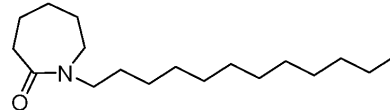
[0318]

계면활성제 침투 증강제는 소듐 도데실 황페이트, 암모늄 라우릴 황페이트, 소듐 라우레트 황페이트, 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 코카미도프로필 베타인, 세틸 알콜, 올레일 알콜, 옥틸 글루코시드, 데실 말토시드, 소듐 옥틸 황페이트, 소듐 데실 황페이트, 소듐 테트라데실 황

페이트, 소듐 헵타데실 술페이트, 소듐 에이코실 술페이트, 니코틴 술페이트, 소듐 타우로콜산 술페이트, 디메틸 술폭시드, 소듐 트리데실 포스페이트; 데실디메틸 암모니오 프로판 술포네이트, 캄베타인 올레일, 미리스틸 디메틸 암모니오 프로판 술포네이트; 벤질 피리디늄 클로라이드, 도데실 피리디늄 클로라이드, 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤질디메틸 도데실 암모늄 클로라이드, 벤질디메틸 도데실 암모늄 클로라이드, 벤질디메틸 미리스틸 암모늄 클로라이드, 벤질디메틸 스테아릴 암모늄 클로라이드, 옥틸트리메틸암모늄 브로마이드, 도데실트리메틸암모늄 브로마이드, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 및 벤즈알코늄 클로라이드를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 소듐 도데실 술페이트, 소듐 라우릴 술페이트, 또는 소듐 옥틸 술페이트이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 소듐 도데실 술페이트이다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 옥틸-트리메틸-암모늄 브로마이드 또는 도데실-트리메틸-암모늄 브로마이드이다. 일부 실시양태에서 침투 증강제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 또는 폴리소르베이트 80이다. 일부 실시양태에서 침투 증강제는 벤즈알코늄 클로라이드이다.

[0319] 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 소듐 라우로일 사르코시네이트, 소르비탄 모노올레에이트, 옥톡시놀-9, 디에틸 세바케이트, 소듐 폴리아크릴레이트 (2500000 분자량 (MW)), 또는 옥틸도데카놀이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 소듐 라우로일 사르코시네이트이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 소르비탄 모노올레에이트이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 옥톡시놀-9이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 디에틸 세바케이트이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 소듐 폴리아크릴레이트 (2500000 분자량 (MW))이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 옥틸도데카놀이다.

[0320] 다양한 실시양태에서, 침투 증강제는 아존-유사 화합물이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 다음 화학식의



아존 (예를 들어, 라우로카프람)과 유사한 화합물이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 1-벤질-4-(2-((1,1-비페닐)-4-일옥시)에틸)피페라진이다.

[0321] 다양한 실시양태에서, 침투 증강제는 지질이다. 특정 실시양태에서, 조성물에 사용된 지질은 포스포글리세라이드; 포스파티딜콜린; 디팔미토일 포스파티딜콜린 (DPPC); 디올레일포스파티딜 에탄올아민 (DOPE); 디올레일옥시프로필트리에틸암모늄 (DOTMA); 디올레오일포스파티딜콜린; 콜레스테롤; 콜레스테롤 에스테르; 디아실글리세롤; 디아실글리세롤숙시네이트; 디포스파티딜 글리세롤 (DPPG); 헥산데카놀; 지방 알콜, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 (PEG); 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르; 표면 활성 지방산, 예컨대 팔미트산 또는 올레산; 지방산; 지방산 아마이드; 소르비탄 트리올레에이트 [스판(Span) 85] 글리코콜레이트; 서르팍틴; 폴록사머; 소르비탄 지방산 에스테르, 예컨대 소르비탄 트리올레에이트; 레시틴; 리소레시틴; 포스파티딜세린; 포스파티딜이노시톨; 스펅고미엘린; 포스파티딜에탄올아민 (세팔린); 카르디올리핀; 포스파티드산; 세레브로시드; 디세틸포스페이트; 디팔미토일포스파티딜글리세롤; 스테아릴아민; 도데실아민; 헥사데실-아민; 아세틸 팔미테이트; 글리세롤 리시놀레에이트; 헥사데실 스테레이트; 이소프로필 미리스테이트; 킬록사폴; 폴리(에틸렌 글리콜)5000-포스파티딜에탄올아민; 및 인지질로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 조성물에 사용된 지질은 포스포글리세라이드; 포스파티딜콜린; 디팔미토일 포스파티딜콜린 (DPPC); 디올레일포스파티딜 에탄올아민 (DOPE); 디올레일옥시프로필트리에틸암모늄 (DOTMA); 디올레오일포스파티딜콜린; 콜레스테롤; 콜레스테롤 에스테르; 디아실글리세롤; 디아실글리세롤숙시네이트; 디포스파티딜 글리세롤 (DPPG); 헥산데카놀; 지방 알콜, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 (PEG); 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르; 표면 활성 지방산, 예컨대 팔미트산 또는 올레산; 지방산; 지방산 아마이드; 소르비탄 트리올레에이트 (스판 85) 글리코콜레이트; 서르팍틴; 폴록사머; 지방 에스테르 (예를 들어, 스테아릴 메타크릴레이트); 소르비탄 지방산 에스테르, 예컨대 소르비탄 트리올레에이트; 레시틴; 리소레시틴; 포스파티딜세린; 포스파티딜이노시톨; 스펅고미엘린; 포스파티딜에탄올아민 (세팔린); 카르디올리핀; 포스파티드산; 세레브로시드; 디세틸포스페이트; 디팔미토일포스파티딜글리세롤; 스테아릴아민; 도데실아민; 헥사데실-아민; 아세틸 팔미테이트; 글리세롤 리시놀레에이트; 헥사데실 스테레이트; 이소프로필 미리스테이트; 킬록사폴; 폴리(에틸렌 글리콜)5000-포스파티딜에탄올아민; 및 인지질로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 지방 에스테르이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 스테아릴 메타크릴레이트이다. 지질은 양전하를 띠거나, 음전하를 띠거나, 또는 중성일 수 있다. 특정 실시양태에서, 지질은 지질의 조합물이다. 본 발명의 조성물에 유용한 인지질은 음전하를 띠는 포스파티딜 이노시톨, 포스파티딜 세린, 포스파티딜 글리세롤, 포스파트산, 디포스파티딜 글리세롤, 폴리(에틸렌 글리콜)-포스파티딜 에탄올아민, 디미리스토일 포스파티딜 글리세롤, 디올레오일포스파티딜 글리세롤, 디라우릴로일포스파티딜 글리세롤, 디팔미토일포스파티딜 글리세롤, 디스테아릴로일포스파티딜 글리세롤, 디미리스토일 포스파트산, 디팔미토일 포스파트산, 디미리스

토일 포스파티딜 세린, 디팔미토일 포스파티딜 세린, 포스파티딜 세린, 및 그의 혼합물을 포함한다. 유용한 양성 이온성 인지질은 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 스펡고미엘린, 레시틴, 리소레시틴, 리소파티딜 에탄올아민, 세레브로시드, 디미리스토일포스파티딜 콜린, 디팔미토일포스파티딜 콜린, 디스테아릴로일포스파티딜 콜린, 디엘라이도일포스파티딜 콜린, 디올레오일포스파티딜 콜린, 디라우릴로일포스파티딜 콜린, 1-미리스토일-2-팔미토일 포스파티딜 콜린, 1-팔미토일-2-미리스토일 포스파티딜 콜린, 1-팔미토일-포스파티딜 콜린, 1-스테아로일-2-팔미토일 포스파티딜 콜린, 디미리스토일 포스파티딜 에탄올아민, 디팔미토일 포스파티딜 에탄올아민, 뇌 스펡고미엘린, 디팔미토일 스펡고미엘린, 디스테아로일 스펡고미엘린, 및 그의 혼합물을 포함한다. 양성 이온성 인지질은 이온화 가능한 기를 가진 임의의 인지질을 구성하며, 여기서 순전하는 0이다. 특정 실시양태에서, 지질은 포스파티딜 콜린이다.

[0322]

예시적인 계면활성제는 소듐 디옥틸 술포 숙시네이트, 소듐 도데실 술페이트, 코코아미도프로필 베타인, 및 소듐 라우레트 술페이트, 알킬 및 알킬 에테르 술페이트 (예를 들어, 소듐 코코넛 알킬 트리에틸렌 글리콜 에테르 술페이트; 리튬 탈로우 알킬 트리에틸렌 글리콜 에테르 술페이트; 소듐 탈로우 알킬 헥사옥시에틸렌 술페이트), 숙신아메이트, 술포숙신아메이트 (예를 들어, 디소듐 N-옥타데실-술포숙신아메이트, 테트라소듐 N-(1,2-디카복시에틸)-N-옥타데실술포숙신아메이트, 소듐 술포숙신산의 디아밀 에스테르, 소듐 술포숙신산의 디헥실 에스테르, 소듐 술포숙신산의 디옥틸 에스테르), 올레핀 술포네이트, 히드록시-알칸술포네이트, 베타-알킬옥시 알칸술포네이트 (예를 들어, 포타슘-β-메톡시데칸술포네이트, 소듐 2-메톡시트리데칸술포네이트, 포타슘 2-메톡시테트라데실술포네이트, 소듐 2-이소프로폭시헥사데실술포네이트, 리튬 2-t-부톡시테트라데실술포네이트, 소듐 β-메톡시옥타데실술포네이트, 암모늄 β-n-프로폭시-도데실술포네이트), 소듐 술포숙신산의 디옥틸 에스테르, 알킬 에톡실화 술페이트, 알킬 술페이트, 지방족 2급 및 3급 아민 (예를 들어, 소듐 3-도데실아미노프로피오네이트, N-알킬타우린, 스테아르아미도 프로필 디메틸 아민, 디에틸 아미노 에틸 스테아르아미드, 디메틸 스테아르아민, 디메틸 소이아민, 소이아민, 미리스틸 아민, 트리데실 아민, 에틸 스테아릴아민, N-탈로우프로판 디아민, 에톡실화 (5몰 E.O) 스테아릴아민, 디히드록시 에틸 스테아릴아민, 및 아라키딜베헤닐아민), 알킬 암포글리시네이트 (예를 들어, 코코암포글리시네이트, 라우로암포카르복시글리시네이트, 코코암포카르복시글리시네이트); 알킬 암포프로피오네이트 (예를 들어, 이소스테아로암포프로피오네이트, 코코암포카르복시프로피온산); 알킬 에톡실화 술페이트; 알킬 술페이트; 지방족 4급 암모늄 화합물 (예를 들어, 탈로우 프로판 디암모늄 디클로라이드, 디알킬디메틸암모늄 클로라이드, 디탈로우디메틸 암모늄 클로라이드, 디탈로우디메틸 암모늄 메틸 술페이트, 디헥사데실 디메틸 암모늄 클로라이드, 디(수소화 탈로우) 디메틸 암모늄 클로라이드, 디옥타데실 디메틸 암모늄 클로라이드, 디에이코실 디메틸 암모늄 클로라이드, 디도코실 디메틸 암모늄 클로라이드, 디(수소화 탈로우) 디메틸 암모늄 아세테이트, 디헥사데실 디메틸 암모늄 클로라이드, 디헥사데실 디메틸 암모늄 아세테이트, 디탈로우 디프로필 암모늄 포스페이트, 디탈로우 디메틸 암모늄 니트레이트, 및 디(코코넛알킬 벤질 암모늄 클로라이드); 지방족 포스포늄 화합물, 지방족 술포늄 화합물, 알킬 아미노 술포네이트, 알킬 베타인 (예를 들어, 코코 디메틸 카르복시메틸 베타인, 라우릴 디메틸 카르복시메틸 베타인, 라우릴 디메틸 알파카르복시에틸 베타인, 세틸 디메틸 카르복시메틸 베타인, 라우릴 비스-(2-히드록시에틸) 카르복시 메틸 베타인, 스테아릴 비스-(2-히드록시프로필) 카르복시메틸 베타인, 올레일 디메틸 감마-카르복시프로필 베타인, 라우릴 비스-(2-히드록시프로필) 알파-카르복시에틸 베타인), 술포 베타인 (예를 들어, 코코 디메틸 술포프로필 베타인, 스테아릴 디메틸 술포프로필 베타인, 라우릴 디메틸 술포에틸 베타인, 라우릴 비스(2-히드록시에틸) 술포프로필 베타인), 알킬 아미도 베타인, 4-[N,N-디(2-히드록시에틸)-N-옥타데실암모니오]-부탄-1-카르복실레이트; 5-[S-3-히드록시프로필-S-헥사데실술포니오]-3-히드록시-펜타닐-술페이트; 3-[P,P-디에틸-P-3,6,9-트리옥사테트라데속실포스포니오]-2-히드록시-프로판-1-포스페이트; 3-[N,N-디프로필-N-3-도데코시-2-히드록시프로필암모니오]-프로판-1-포스페이트; 3-(N,N-디메틸-N-헥사데실암모니오)프로판-1-술포네이트; 3-(N,N-디메틸-N-헥사데실암모니오)-2-히드록시-프로판-1-술포네이트; 4-[N,N-디-(2-히드록시-에틸)-N-(2-히드록시도데실)암모니오]-부탄-1-카르복실레이트; 3-[S-에틸-S-(3-도데코시-2-히드록시프로필)술포니오]-프로판-1-포스페이트; 3-[P,P-디메틸-P-도데실포스포니오]-프로판-1-포스페이트; 및 5-[N,N-디(3-히드록시프로필)-N-헥사데실암모니오]-2-히드록시펜탄-1-술페이트, 소듐 3-도데실아미노프로판 술포네이트; 알킬 암포술포네이트; 알킬 암포술포숙시네이트; 올레오암포프로필술포네이트, 및 코코암포프로필술포네이트; 폴리에틸렌 옥시드 축합물; 장쇄 3급 포스핀 옥시드; 장쇄 디알킬 술포시드; 실리콘 코폴리올 (예를 들어, 디메티콘 코폴리올), 스테아르아미드 디에탄올아미드 (DEA), 코카미드 모노에탄올아미드 (MEA), 글리세릴 모노올레에이트, 수크로스 스테아레이트, 세테트-2, 폴록사머 181, 수소화 탈로우 아미드 DEA, 폴리옥시에틸렌 4 소르비톨 밀랍 유도체 (ATLAS 6-1702), 폴리옥시에틸렌 2 세틸 에테르 (BRIJ 52), 폴리옥시에틸렌 2 스테아릴 에테르 (BRIJ 72), 폴리옥시에틸렌 2 올레일 에테르 (BRIJ 92), 폴리옥시에틸렌 2 올레일 에테르 (BRIJ 93), 소르비탄 모노팔미테이트 (스판 40), 소르비탄 모노스테아레

이트 (스판 60), 소르비탄 트리스테아레이트 (스판 65), 소르비탄 모노올레에이트, NF (스판 80) 소르비탄 트리올레에이트 (스판 85), 플루오린화 알킬 4급 암모늄 아이오다이드; 혼합된 모노- 및 비스-퍼플루오로알킬 포스페이트, 암모늄 염; 지방족 4급 메토술페이트와 복합체를 형성한, 혼합된 모노- 및 비스-플루오로알킬 포스페이트, 암모늄 염; 퍼플루오로알킬 술폰산, 암모늄 염; 혼합된 텔로머 포스페이트 디에탄올아민 염; 아민 퍼플루오로알킬 술포네이트; 암모늄 퍼플루오로알킬 술포네이트; 포타슘 퍼플루오로알킬 술포네이트; 포타슘 플루오린화 알킬 카르복실레이트; 암모늄 퍼플루오로알킬 술포네이트; 및 암모늄 퍼플루오로알킬 카르복실레이트; 소듐 디옥틸 술포숙시네이트; 마그네슘 디옥틸 술포숙시네이트; 암모늄 디옥틸 술포숙시네이트; 마그네슘 도데실 술포에이트; 암모늄 도데실 술포에이트; 코코아미도프로필 베타인 소듐 디노닐 술포 숙시네이트; 소듐 알파 올레핀 술포네이트; 소듐 라우레트 술포에이트; 마그네슘 라우레트 술포에이트; 암모늄 라우레트 술포에이트; 코코아미도프로필 베타인; 글리세릴 이소스테아레이트의 폴리에톡실화 글리콜 에테르; 글리세릴 모노올레에이트의 폴리에톡실화 글리콜 에테르; PEG-30 글리세릴 이소스테아레이트; 폴리옥시에틸렌 글리세롤 모노올레에이트; 폴리에틸렌 글리콜; PPG-18; PPG-10; 18 디메티콘; 1 디메티콘; 세틸 폴리에틸렌 글리콜; 글리세릴 모노스테아레이트; 라우레트-23; 및 PEG 75 라놀린을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 계면활성제는 실리콘 함유 화학적 화합물이다. 화장품 조성물에 유용한 예시적인 실리콘 기반 세제, 유화제, 또는 계면활성제는 디메티콘, 시클로헥타실록산, 시클로헥사실록산, PEG/디메티콘 공중합체, PPG/디메티콘 공중합체, 페닐트리메티콘, 알킬 실리콘, 아모디메티콘, 실리콘 쿼터늄-18, 및 디메티콘올을 포함한다.

[0323] 테르펜 침투 증강제는 리모넨, 시멘, 피넨, 캄포르, 멘톨, 캄펜, 펠란드렌, 사비넨, 테르피넨, 보르네올, 시네올, 제라니올, 리날룰, 피페리톤, 테르피네올, 에우제놀, 에우제놀 아세테이트, 사프롤, 벤질 벤조에이트, 후물렌, 베타-카리오필렌, 유칼립톨, 헥산산, 옥탄산, 데칸산, 운데칸산, 도데칸산, 트리데칸산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 콜산; 에틸 운데카노에이트, 메틸 라우레이트, 메틸 미리스테이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 팔미틸 팔미테이트, 디에틸 세바케이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노올레에이트, 및 에틸피페라진 카르복실레이트를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 임의의 테르펜 또는 테르페노이드 화합물이 본 발명의 조성물에서 침투 증강제로서 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 리모넨이다.

[0324] 알콜 침투 증강제는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 이소부틸 알콜, 및 tert-아밀 알콜을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 2개 이상의 히드록실 기 (예를 들어, 글리세롤)를 갖는 화합물이다. 예를 들어, 침투 증강제는 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 초과인 히드록실 기를 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 히드록실 함유 중합체이다.

[0325] 특정 실시양태에서, 아미노 아마이드 또는 아미노 에스테르 침투 증강제는 마취제이다. 아미노 아마이드 및 아미노 에스테르 침투 증강제는 부피바카인, 테트라카인, 프로카인, 프로파라카인, 프로폭시카인, 디메토카인, 시클로메티카인, 클로로프로카인, 벤조카인, 리도카인, 프틸로카인, 레보부피바카인, 로피바카인, 디부카인, 아르티카인, 카르티카인, 에티도카인, 메피바카인, 피페로카인, 및 트리메카인을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 부피바카인이다.

[0326] 특정 실시양태에서, 조성물은 침투 증강제의 조합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 이러한 조합물은 동일한 유형의 침투 증강제 (예를 들어, 둘 다 계면활성제, 둘 다 테르펜)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조합물은 상이한 유형의 침투 증강제 (예를 들어, 계면활성제와 테르펜)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조합물은 계면활성제와 테르펜을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조합물은 양이온성 계면활성제와 테르펜을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조합물은 음이온성 계면활성제와 테르펜을 포함한다. 특정 실시양태에서, 조합물은 비이온성 또는 양성 이온성 계면활성제와 테르펜을 포함한다.

[0327] 특정 실시양태에서, 조합물은 계면활성제와 아미노 아마이드 또는 아미노 에스테르를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조합물은 양이온성 계면활성제와 아미노 아마이드 또는 아미노 에스테르를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조합물은 음이온성 계면활성제와 아미노 아마이드 또는 아미노 에스테르를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조합물은 비이온성 또는 양성 이온성 계면활성제와 아미노 아마이드 또는 아미노 에스테르를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조합물은 테르펜과 아미노 아마이드 또는 아미노 에스테르를 포함한다. 일부 실시양태에서, 아미노 아마이드 또는 아미노 에스테르는 마취제이다. 일부 실시양태에서, 마취제는 부피바카인이다.

[0328] 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 군 (i) 내지 (iii) 중 2개 또는 3개로부터 선택된 화합물의 조합물이다:

[0329] (i) 다음으로부터 선택된 계면활성제: 소듐 도데실 술포에이트, 암모늄 라우릴 술포에이트, 소듐 라우레트 술포에이트, 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 코카미도프로필

베타인, 세틸 알콜, 올레일 알콜, 옥틸 글루코시드, 데실 말토시드, 소듐 옥틸 술페이트, 소듐 데실 술페이트, 소듐 테트라데실 술페이트, 소듐 헵타데실 술페이트, 소듐 에이코실 술페이트, 니코틴 술페이트, 소듐 타우로콜산 술페이트, 디메틸 술폭시드, 소듐 트리데실 포스페이트; 데실디메틸 암모니오 프로판 술포네이트, 캄베타인 올레일, 미리스틸디메틸 암모니오 프로판 술포네이트; 벤질 피리디늄 클로라이드, 도데실 피리디늄 클로라이드, 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤질디메틸 도데실 암모늄 클로라이드, 벤질디메틸 도데실 암모늄 클로라이드, 벤질 디메틸 미리스틸 암모늄 클로라이드, 벤질디메틸 스테아릴 암모늄 클로라이드, 옥틸트리메틸암모늄 브로마이드, 도데실트리메틸암모늄 브로마이드, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 및 벤즈알코늄 클로라이드;

[0330] (ii) 다음으로부터 선택된 테르펜: 리모넨, 시멘, 피넨, 캄포르, 멘톨, 캄펜, 펠란드렌, 사비넨, 테르피넨, 보르네올, 시네올, 제라니올, 리날룰, 피페리톤, 테르피네올, 에우제놀, 에우제놀 아세테이트, 사프롤, 벤질 벤조에이트, 후물렌, 베타-카리오필렌, 유칼립톨, 헥산산, 옥탄산, 데칸산, 운데칸산, 도데칸산, 트리데칸산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 콜산; 에틸 운데카노에이트, 메틸 라우레이트, 메틸 미리스테이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 팔미틸 팔미테이트, 디에틸 세바케이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노올레에이트, 또는 에틸피페라진 카르복실레이트; 및

[0331] (iii) 다음으로부터 선택된 마취제: 부피바카인, 테트라카인, 프로카인, 프로파라카인, 프로폭시카인, 디메토카인, 시클로메티카인, 클로로프로카인, 벤조카인, 리도카인, 프릴로카인, 레보부피바카인, 로피바카인, 디부카인, 아르티카인, 카르티카인, 에티도카인, 메피바카인, 피페로카인, 및 트리메카인.

[0332] 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 상기 열거된 군 (i) 내지 (iii) 중 적어도 2개로부터의 화합물의 조합물이고, 이는 계면활성제로서 소듐 옥틸 술페이트, 소듐 도데실 술페이트, 옥틸 트리메틸암모늄 브로마이드, 도데실 트리메틸암모늄 브로마이드, 폴리소르베이트 20, 또는 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 상기 열거된 군 (i) 내지 (iii) 중 적어도 2개로부터의 화합물의 조합물이고, 이는 계면활성제로서 소듐 도데실 술페이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 상기 열거된 군 (i) 내지 (iii) 중 적어도 2개로부터의 화합물의 조합물이고, 이는 계면활성제로서 리모넨을 포함한다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 상기 열거된 군 (i) 내지 (iii) 중 적어도 2개로부터의 화합물의 조합물이고, 이는 마취제로서 부피바카인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 상기 열거된 군 (i) 내지 (iii) 중 적어도 2개로부터의 화합물의 조합물이고, 이는 계면활성제로서 소듐 도데실 술페이트, 옥틸 트리메틸암모늄 브로마이드, 도데실 트리메틸암모늄 브로마이드, 폴리소르베이트 20, 또는 폴리소르베이트 80을 포함하고, 테르펜으로서 리모넨을 포함한다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 상기 열거된 군 (i) 내지 (iii) 중 적어도 2개로부터의 화합물의 조합물이고, 이는 계면활성제로서 소듐 도데실 술페이트를 포함하고, 테르펜으로서 리모넨을 포함한다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 상기 열거된 군 (i) 내지 (iii) 중 적어도 2개로부터의 화합물의 조합물이고, 이는 계면활성제로서 소듐 도데실 술페이트, 옥틸 트리메틸암모늄 브로마이드, 도데실 트리메틸암모늄 브로마이드, 폴리소르베이트 20, 또는 폴리소르베이트 80을 포함하고, 마취제로서 부피바카인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 상기 열거된 군 (i) 내지 (iii) 중 적어도 2개로부터의 화합물의 조합물이고, 이는 계면활성제로서 소듐 도데실 술페이트를 포함하고, 마취제로서 부피바카인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 상기 열거된 군 (i) 내지 (iii) 중 적어도 2개로부터의 화합물의 조합물이고, 이는 테르펜으로서 리모넨을 포함하고, 마취제로서 부피바카인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 상기 열거된 군 (i) 내지 (iii) 중 적어도 2개로부터의 화합물의 조합물이고, 이는 계면활성제로서 소듐 도데실 술페이트, 옥틸 트리메틸암모늄 브로마이드, 도데실 트리메틸암모늄 브로마이드, 폴리소르베이트 20, 또는 폴리소르베이트 80을 포함하고, 테르펜으로서 리모넨을 포함하며, 마취제로서 부피바카인을 포함한다. 일부 실시양태에서, 침투 증강제는 상기 열거된 군 (i) 내지 (iii) 중 적어도 2개로부터의 화합물의 조합물이고, 이는 계면활성제로서 소듐 도데실 술페이트를 포함하고, 테르펜으로서 리모넨을 포함하며, 마취제로서 부피바카인을 포함한다.

[0333] 특정 실시양태에서, 조성물 중의 침투 증강제의 중량%는 약 0.1% 내지 약 1%, 약 1% 내지 약 3%, 또는 약 3% 내지 약 10%이다. 특정 실시양태에서, 조성물 중의 침투 증강제의 중량%는 약 0.1% 내지 약 1%이다. 특정 실시양태에서, 조성물 중의 침투 증강제의 중량%는 약 1% 내지 약 3%이다. 특정 실시양태에서, 조성물 중의 침투 증강제의 중량%는 약 0.1% 내지 약 10%이다. 특정 실시양태에서, 조성물 중의 침투 증강제의 중량%는 0.1% 내지 약 1%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 또는 약 9% 내지 약 10%이다.

[0334] 일부 실시양태에서, 조성물 중의 소듐 도데실 술페이트의 중량%는 약 0.1% 내지 약 3%이다. 일부

실시양태에서, 조성물 중의 소듐 도데실 술페이트의 중량%는 약 1%이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중의 부피바카인의 중량%는 약 0.1 내지 약 3%이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중의 부피바카인의 중량%는 약 0.5%이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중의 리모넨의 중량%는 약 0.1% 내지 약 3%이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중의 리모넨의 중량%는 약 0.5%이다.

[0335] 치료제

[0336] 치료제는 임의의 귀 질환, 또는 귀 질환의 증상을 치료하기 위해 사용되는 임의의 작용제일 수 있다. 치료제는 항미생물제를 포함할 수 있다. 치료제는 항미생물제, 항생제, 마취제, 항염증제, 진통제, 항섬유화제, 항경화제, 및 항응고제를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 치료제는 항생제, 마취제, 항염증제, 진통제, 항섬유화제, 항경화제, 및 항응고제를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 치료제는 항미생물제이다. 특정 실시양태에서, 치료제는 항생제이다. 특정 실시양태에서, 치료제는 마취제이다. 특정 실시양태에서, 치료제는 항염증제이다. 특정 실시양태에서, 치료제는 진통제이다. 특정 실시양태에서, 치료제는 항섬유화제이다. 특정 실시양태에서, 치료제는 항경화제이다. 특정 실시양태에서, 치료제는 항응고제이다.

[0337] 다양한 측면에서, 치료제는 조성물의 약 0.01% 내지 약 10%를 차지할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 치료제는 조성물의 약 0.01% 내지 약 1%를 차지할 수 있거나, 조성물의 약 1% 내지 약 2%를 차지할 수 있거나, 조성물의 약 2% 내지 약 3%를 차지할 수 있거나, 조성물의 약 3% 내지 약 4%를 차지할 수 있거나, 조성물의 약 4% 내지 약 5%를 차지할 수 있거나, 조성물의 약 5% 내지 약 6%를 차지할 수 있거나, 조성물의 약 6% 내지 약 7%를 차지할 수 있거나, 조성물의 약 7% 내지 약 8%를 차지할 수 있거나, 조성물의 약 8% 내지 약 9%를 차지할 수 있거나, 또는 조성물의 약 9% 내지 약 10%를 차지할 수 있다.

[0338] 요구되는 정확한 양은 대상체의 중, 연령, 및 일반적 상태, 특별한 화합물, 그의 투여 방식, 그의 활성 방식, 치료되는 병태 등에 따라서 대상체마다 다양할 것이다. 본원에 기재된 조성물은 투여의 용이성과 투여량의 균일성을 위하여 투여 단위 형태로 제형화되는 것이 바람직하다. 그러나, 화합물 및 조성물의 총 1일 사용량은 건전한 의학적 판단 범위 내에서 주치의에 의해 결정될 것이라는 것을 이해할 것이다. 임의의 특별한 환자 또는 유기체에 대한 구체적인 치료상 유효 용량 수준은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 이용된 특이적 화합물의 활성; 이용된 특이적 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이 요법; 투여 시간, 투여 경로 및 이용된 특이적 화합물의 배설 속도; 치료 기간; 이용된 특이적 화합물과 조합하여 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의학 분야에서 널리 공지된 기타 요인을 포함한 각종 요인에 좌우될 것이다.

[0339] 특정 실시양태에서, 치료제는 항미생물제이다. 특정 실시양태에서, 치료제는 항생제이다. 임의의 항생제가 본 발명의 시스템에 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서 항생제는 인간 또는 다른 동물에게 사용하도록 승인되었다. 특정 실시양태에서 항생제는 미국 식품 의약국에 의해 사용하도록 승인되었다. 특정 실시양태에서, 항생제는 세팔로스포린, 퀴놀론, 폴리펩티드, 매크롤리드, 페니실린, 및 술폰아미드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 예시적인 항생제는 시프로플록사신, 세푸록심, 세파드록실, 세파졸린, 세팔로틴, 세팔렉신, 세파클로르, 세파만돌, 세프시틴, 세프프로질, 세푸록심, 세픽심, 세프티니르, 세프티도렌, 세포페라존, 세포탁심, 세프포독심, 세프타지딤, 세프티부텐, 세프티죽심, 세프트리악손, 세페팜, 세프트비프롤, 에녹사신, 가티플록사신, 레보플록사신, 로메플록사신, 목시플록사신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 트로바플록사신, 바시트라신, 콜리스틴, 폴리믹신 B, 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 디리트로마이신, 에리트로마이신, 록시트로마이신, 트롤레안도마이신, 텔리트로마이신, 스펙티노마이신, 아목시실린, 암피실린, 아즐로실린, 카르베니실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 메글로실린, 메티실린, 나프실린, 옥사실린, 페니실린, 피페라실린, 티카르실린, 마페니드, 술파세타미드, 술파메티졸, 술파살라진, 술파속사졸, 트리메토프림, 및 트리메토프림-술파메톡사졸을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

[0340] 특정 실시양태에서, 항생제는 퀴놀론이다. 특정 실시양태에서, 항생제는 카르바페넴이다. 특정 실시양태에서, 항생제는 아목시실린, 아지트로미신, 세푸록심, 세프트리악손, 트리메토프림, 레보플록사신, 목시플록사신, 메로페넴, 또는 시프로플록사신이다. 일부 실시양태에서, 항생제는 시프로플록사신이다. 일부 실시양태에서, 항생제는 시프로플록사신 및 그의 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 항생제는 시프로플록사신 히드로클로라이드이다. 일부 실시양태에서, 항생제는 레보플록사신이다.

[0341] 예시적인 항생제는 다음을 포함하지만, 그에 제한되지 않는다: 아바멕틴, 악티노마이신 (예를 들어, 악티노마이신 A, 악티노마이신 C, 악티노마이신 D, 아우란틴), 알라트로플록사신 메실레이트, 아미카신 술페이트, 아미노살리실산, 안트라사이클린 (예를 들어, 아클라루비신, 아드리아마이신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신), 안티마이신 (예를 들어, 안티마이신 A), 아베르멕틴, BAL 30072, 바시트라신, 블레오마이신, 세팔로스포린 (예

를 들어, 7-아미노세팔로스포란산, 7-아미노테아세톡시세팔로스포란산, 세파클로르, 세파드록실, 세파만돌, 세파졸린, 세페팜, 세픽심, 세프메녹심, 세프메타졸, 세포페라존, 세포탁심, 세포테탄, 세포티암, 세폭시틴, 세프피름, 세프포독심 프록세틸, 세프술로딘, 세프술로딘 소듐, 세프타지딤, 세프티죽심, 세프트리악손, 세푸록심, 세팔렉신, 세팔로리딘, 세팔로스포르인 C, 세팔로틴, 세팔로틴 소듐, 세파피린, 세프라딘), 시프로플록사신, 엔로플록사신, 클라리트로마이신, 클라불란산, 클린다마이신, 콜리신, 시클로스포린 (예를 들어 시클로스포린 A), 달포프리스틴/퀴누프리스틴, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, GSK 1322322, 제네티신, 젠타미신, 젠타미신 술페이트, 그라미시딘 (예를 들어 그라미시딘 A), 그레파플록사신 히드로클로라이드, 이베르멕틴, 카나마이신 (예를 들어 카나마이신 A), 라살로시드, 레우코마이신, 레보플록사신, 리네졸리드, 로메플록사신, 로바스타틴, MK 7655, 메로페넴, 메바스타틴, 미트라마이신, 미토마이신, 모노마이신, 나타마이신, 네오키르지노스타틴, 네오마이신 (예를 들어 네오마이신 술페이트), 니스타틴, 올리고마이신, 올리보마이신, 페플록사신, 페니실린 (예를 들어 6-아미노페니실란산, 아목시실린, 아목시실린-클라불란산, 암피실린, 암피실린 소듐, 아즐로실린, 카르베니실린, 세폭시틴, 세팔로리딘, 클록사실린, 디클록사실린, 메실리남, 메티실린, 메즐로실린, 나프실린, 옥사실린, 페니실린 G, 페니실린 G 포타슘, 페니실린 G 프로카인, 페니실린 G 소듐, 페니실린 V, 피페라실린, 피페라실린-타조박탐, 술박탐, 타조박탐, 티카르실린), 플레오마이신, 폴리믹신 (예를 들어, 콜리스틴, 폴리믹신 B), 피오신 (예를 들어 피오신 R), RPX 7009, 라파마이신, 리스토세틴, 살리노마이신, 스파르플록사신, 스펙티노마이신, 스피라마이신, 스트렙토그라민, 스트렙토바리신, 테디줄리드 포스페이트, 테이코플라닌, 텔리트로마이신, 테트라사이클린 (예를 들어 아크로마이신 V, 데메클로사이클린, 독시사이클린, 독시사이클린 1수화물, 미노사이클린, 옥시테트라사이클린, 옥시테트라사이클린 히드로클로라이드 테트라사이클린, 테트라사이클린 히드로클로라이드), 트리코스타틴 A, 트로바플록사신, 투니카마이신, 티로시딘, 발리노마이신, (-)-폴로르페니콜, 아세틸sulfoxidazone, 악티노닌, 아미카신 술페이트, 벤제토늄 클로라이드, 세트리미드, 켈레리트린, 클로르헥시딘 (예를 들어, 클로르헥시딘 글루코네이트), 클로르헥시딘 아세테이트, 클로르헥시딘 글루코네이트, 클로로탈로닐, 코-트리목사졸, 디클로로펜, 디데실디메틸암모늄 클로라이드, 디히드로스트렙토마이신, 에녹사신, 에탐부톨, 플레록사신, 프라줄리돈, 메틸이소티아졸리논, 모노라우린, 옥솔리산, 포비돈-아이오딘, 스피로케티시드 (예를 들어, 아르스펜아민, 네오아르스펜아민), 술파퀴녹살린, 티암페니콜, 티니다졸, 트리클로산, 트로바플록사신, 투베르쿨로스타틱 (예를 들어, 4-아미노살리실산, AZD 5847, 아미노살리실산, 에티온아미드), 비다라빈, 징크 피리티온, 및 지르코늄 포스페이트.

[0342]

특정 실시양태에서, 치료제는 감염 또는 감염성 질환을 치료하기 위하여 미국 식품 의약국 (FDA)에 의해 승인된 약물이다. 예시적인 FDA 승인된 작용제는 다음을 포함하지만, 그에 제한되지 않는다: 아비카즈(Avycaz) (세프타지딤-아비박탐), 크레셈바(Cresemba) (이사부코나조늄 술페이트), 에보타즈(Evotaz) (아타자나비르 및 코비시스타트), 프레즈코빅스(Prezcobix) (다루나비르 및 코비시스타트), 달반세(Dalvance) (달바반신), 하르보니(Harvoni) (레디파스비르 및 소포스부비르), 임파비도(Invivo) (밀테포신), 주블리아(Jublia) (에피나코나졸), 케리딘(Kerydin) (타바보롤), 메트로니다졸(Metronidazole), 오르박티브(Orbactiv) (오리타반신), 라피바(Rapivab) (페라미비르 주사제), 시벡스트로(Sivextro) (테디줄리드 포스페이트), 트리우멕(Triumeq) (아바카비르, 돌루테그라비르, 및 라미부딘), 비에키라 팩(Viekira Pak) (옵비타스비르, 파리티아프레비르, 리토나비르 및 다사부비르), 크토로(Xtoro) (피나플록사신), 제르박사(Zerbaxa) (세프톨로잔 + 타조박탐), 루주(Luzu) (롤리코나졸), 올리시오(Olysio) (시메프레비르), 시타빅(Sitavig) (아시클로비르), 소발디(Sovaldi) (소포스부비르), 압트락스(Abthrax) (락시바쿠맘), 아피니토르(Afinitor) (에베롤리무스), 시스타란(Cystaran) (시스테인 히드로클로라이드), 디미스타(Dymista) (아젤라스틴 히드로클로라이드 및 플루티카손 프로피오네이트), 풀리작(Fulyzaq) (크로켈레머), 제트레아(Jetrea) (오크리플라스민), 린제스(Linzess) (리나클로티드), 퀴나솔(Qnasl) (베클로메타손 디프로피오네이트) 비내 에어로졸, 시르투로(Sirturo) (베다퀼린), 스크리세(Sklice) (이베르멕틴), 스트리빌드(Stribild) (엘비테그라비르, 코비시스타트, 엠트리시타빈, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트), 투도르자 프레사이어(Tudorza Pressair) (아클리디늄 브로마이드 흡입 분말), 콤플레라(Complera) (엠트리시타빈/틸피비린/테노포비르 디소프록실 푸마레이트), 디피시드(Difidid) (피닥소미신), 에두란트(Edurant) (틸피비린), 에일레아(Eylea) (에플리베르셉트), 피라지르(Firazydr) (이카티반트), 그랄리세(Gralise) (가바펜틴), 인시벡(Incivek) (텔라프레비르), 빅트렐리스(Victrelis) (보세프레비르), 에그리프트(Egrifta) (테사모렐린), 테플라로(Teflaro) (세프타롤린 포사밀), 지막시드(Zymaxid) (가티플록사신), 베프레베(Bepreve) (베포타스틴 베실레이트), 비바티브(Vibativ) (텔라반신), 압티부스(Aptivus) (티프라나비르), 아스테프로(Astepro) (아젤라스틴 히드로클로라이드 비내 분무제), 인텔렌세(Intelence) (에트라비린), 파타나세(Patanase) (올로파타딘 히드로클로라이드), 비레아드(Viread) (테노포비르 디소프록실 푸마레이트), 이센트레스(Isentress) (랄테그라비르), 셀젠트리(Selzentry) (마라비록), 베라미스트(Veramyst) (플루티카손 프로에이

트), 크시잘(Xyzal) (레보세티리진 디히드로클로라이드), 에락시스(Eraxis) (아니둘라폰긴), 녹사필(Noxafil) (포사코나졸), 프레지스타(Prezista) (다루나비르), 티제카(Tyzeka) (텔비부딘), 베레젠(Veregen) (쿠네카테킨스), 바라클루드(Baraclude) (엔테카비르), 푸제온(Fuzeon) (엔푸비르티드), 렉시바(Lexiva) (포삼프레나비르 칼슘), 레야타즈(Reyataz) (아타자나비르 술페이트), 클라리넥스(Clarinex), 헵세라(Hepsera) (아데포비르 디피복실), 페가시스(Pegasys) (페그인터페론 알파-2a), 수스티마(Sustiva), 브펜드(Vfend) (보리코나졸), 젤노름(Zelnorm) (테가세로드 말레에이트), 아벨록스(Avelox) (목시플록사신 히드로클로라이드), 칸시다스(Cancidas), 인반즈(Invanz), 페그-인트론(Peg-Intron) (페그인터페론 알파-2b), 레벤텔(Rebetol) (리바비린), 스펙트라세프(Spectracef), 타비스트(Tavist) (클레마스틴 푸마레이트), 트윈릭스(Twinrix), 발시트(Valcyte) (발간시클로비르 HCl), 크시그리스(Xigris) (드로트레코진 알파), ABREVA (도코사놀), 세파졸린, 칼레트라(Kaletra), 라미실(Lamisil) (테르비나핀 히드로클로라이드), 로트리손(Lotrisone) (클로트리마졸/베타메타손 디프로피오네이트), 로트로넥스(Lotronex) (알로세트론 HCL), 트리지비르(Trizivir) (아바카비르 술페이트), 라미부딘, 지도부딘 AZT), 시네르시드(Synercid), 시나기스(Synagis), 비롭틱(Viroptic), 알다라(Aldara) (이미퀴모드), 박트로반(Bactroban), 세프틴(Ceftin) (세푸록심 약제), 콤비비르(Combivir), 콘딜록스(Condylox) (포코필록스), 팜비르(Famvir) (팜시클로비르), 플록신(Floxin), 포르토바세, INFERGEN (인터페론 알파콘-1), 인트론 A (인터페론 알파-2b, 재조합), 멘타스(Mentax) (부테나핀 HCl), 노르비르(Norvir) (리토나비르), 옴니세프(Omnicef), 레스크립토르(Rescriptor) (텔라비르딘 메실레이트), 탁솔(Taxol), 티멘틴(Timentin), 트로반(Trovan), VIRACEPT (넬피나비르 메실레이트), 제리트 (스타부딘), AK-Con-A (안과용 나파졸린), 알레그라(Allegra) (펙소페나딘 히드로클로라이드), 아스텔린(Astelin) 비내 분무제, 아트로벤트(Atrovent) (입라트로프 브로마이드), 아우그멘틴(Augmentin) (아목시실린/클라불라네이트), 크릭시반(Crixivan) (인디나비르 술페이트), 엘미론(Elmiron) (펜토산 폴리술페이트 소듐), 하브릭스(Havrix), 류킨(Leukine) (사르그라마스틴), 메렘(Merrem) (메로페넴), 나사코르트(Nasacort) AQ (트리암시놀론 아세토니드), 타비스트 (클레마스틴 푸마레이트), 반센나세(Vancenase) AQ, 비덱스(Videx) (디다노신), 비라문(Viramune) (네비라핀), 지트로막스(Zithromax) (아지트로마이신), 세덱스(Cedax) (세프티부텐), 클라리트로마이신 (비악신), 에피비르(Epivir) (라미부딘), 인비라세(Invirase) (사퀴나비르), 발트렉스(Valtrex) (발라시클로비르 HCl), 지르텍(Zyrtec) (세티리진 HCl), 아시클로비르, 페니실린 (페니실린 g 포타슘), 쿠비신(Cubicin) (답토마이신), 팩티브(Factive) (제미플록사신), 알벤자(Albenza) (알벤다졸), 알리니아(Alinia) (니타족사니드), 알타박스(Altabax) (레타파몰린), 아자시트(AzaSite) (아지트로마이신), 베시반스(Besivance) (베시플록사신; 안과용 현탁제), 비악신 XL (클라리트로마이신; 연장 방출형), 카이스턴(Cayston) (아즈트레오남), 클레오신(Cleocin) (클린다마이신 포스페이트), 도리박스(Doribax) (도리페넴), 디나박(Dynabac), 플라길(Flagyl) ER, 케텍(Ketek) (텔리트로마이신), 모사타그(Moxatag) (아목시실린), 라파문(Rapamune) (시롤리무스), 레스타시스(Restasis) (시클로스포린), 틴다막스(Tindamax) (티니다졸), 티가실(Tygacil) (티게시클린), 및 자이팍산(Xifaxan) (리팍시민).

[0343] 특정 실시양태에서, 치료제는 마취제이다. 임의의 마취제가 본 발명의 시스템에 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서 마취제는 인간 또는 다른 동물에게 사용하도록 승인되었다. 특정 실시양태에서 마취제는 미국 식품의약국에 의해 사용하도록 승인되었다. 예시적인 마취제는 부피바카인, 테트라카인, 프로카인, 프로파라카인, 프로포시카인, 디메토카인, 시클로메티카인, 클로로프로카인, 벤조카인, 리도카인, 프틸로카인, 레보부피바카인, 로피바카인, 디부카인, 아르티카인, 카르티카인, 에티도카인, 메피바카인, 피페로카인, 및 트리메카인을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 마취제는 부피바카인이다.

[0344] 특정 실시양태에서, 치료제는 항염증제이다. 항염증제는 비-스테로이드성 항염증제 또는 스테로이드성 항염증제일 수 있다. 특정 실시양태에서, 치료제는 스테로이드성 항염증제이다. 특정 실시양태에서, 치료제는 스테로이드이다. 예시적인 항염증제는 아세틸살리실산, 아목시프린, 베노틸레이트/베노틸레이트, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 디플루니살, 에텐자미드, 파이슬라민, 메틸 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 살리실 살리실레이트, 살리실아미드, 디클로페낙, 아세클로페낙, 아세메타신, 알클로페낙, 브로페낙, 에토돌락, 인도메타신, 나부메톤, 옥사메타신, 프로글루메타신, 술린다, 톨메틴, 이부프로펜, 알미노프로펜, 베낙사프로펜, 카르프로펜, 텍스이부프로펜, 텍스케토프로펜, 펜부텐, 페노프로펜, 플루녹사프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로삼, 인도프로펜, 케토프로펜, 케토롤락, 록소프로펜, 나프록센, 옥사프로진, 피르프로펜, 수프로펜, 티아프로펜산, 메페남산, 플루페남산, 메클로페남산, 톨페남산, 페닐부타존, 암피론, 아자프로파존, 클로페존, 케부존, 메타미졸, 모페부타존, 옥시펜부타존, 페나존, 페닐부타존, 숄핀피라존, 피록시캄, 드록시캄, 로르녹시캄, 멜록시캄, 테녹시캄, 히드로코르티손, 코르티손 아세테이트, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손, 트리암시놀론, 베클로메타손, 플루드로코르티손 아세테이트, 데옥시코르티코스테론 아세테이트, 및 알도스테론을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

- [0345] 다양한 실시양태에서, 다양한 침투 증강제와 치료제의 조합물이 상승적이면서 고양된 효능을 나타내는 것으로 관찰되었다. 다양한 측면에서, 이러한 조합물은 시프로플록사신과 리모넨을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 다양한 측면에서, 상기 조합물은 시프로플록사신과 소듐 도데실 술페이트를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 다양한 측면에서 상기 조합물은 소듐 도데실 술페이트, 리모넨, 부피바카인, 및 시프로플록사신을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 다양한 측면에서, 상기 조합물은 소듐 도데실 술페이트, 리모넨 및 시프로플록사신을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0346] 또 다른 측면에서, 본원에는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 중 적어도 하나, 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 특정 실시양태에서, 이러한 제약 조성물은 치료제의 조합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 조성물은 항생제와 부가의 치료제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 조성물은 항생제와 항염증제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 조성물은 항생제와 마취제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 조성물은 2가지 이상의 항생제를 포함한다.
- [0347] 특정 실시양태에서, 부가의 치료제는 항염증제 (예를 들어, 스테로이드)이다. 특정 실시양태에서, 제1 치료제는 항생제이고 부가의 치료제는 항염증제이다. 특정 실시양태에서, 제1 치료제는 항생제이고 부가의 치료제는 스테로이드이다. 스테로이드는 코르티솔, 히드로코르티손 아세테이트, 코르티손 아세테이트, 텍스코르톨 피발레이트, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 트리암시놀론 아세토니드, 트리암시놀론 알콜, 모메타손, 암시노니드, 부데소니드, 데소니드, 플루오시노니드, 플루오시놀론 아세토니드, 할시노니드, 베타메타손, 베타메타손 인산나트륨, 텍사메타손, 텍사메타손 인산나트륨, 플루오코르톨론, 히드로코르티손-17-발레레이트, 할로메타손, 알클로메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 프레드니카르베이트, 클로베타손-17-부티레이트, 클로베타손-17-프로피오네이트, 플루오코르톨론 카프로에이트, 플루오코르톨론 피발레이트, 플루프레드니텐 아세테이트, 히드로코르티손-17-부티레이트, 히드로코르티손-17-아세포네이트, 히드로코르티손-17-부테프레이트, 시클레소니드, 및 프레드니카르베이트를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 부가의 항염증제는 텍사메타손이다.
- [0348] 특정 실시양태에서, 부가의 치료제는 β -락타마제 억제제이다. 특정 실시양태에서, 제1 치료제는 항생제 (예를 들어, β -락탐)이고 부가의 치료제는 β -락타마제 억제제이다. β -락타마제 억제제는 아비박탐, 클라불란산, 타조박탐, 및 술박탐을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. β -락타마제 억제제는 β -락탐 항생제를 포함하는 조성물에 특히 유용할 수 있다. β -락타마제 억제제는 β -락탐 항생제의 효능을 증가시킬 수 있거나, 또는 β -락타마제 억제제를 함유하지 않은 조성물에 대해서보다 더 낮은 농도로 β -락탐 항생제가 조성물에 존재하도록 허용해줄 수 있다.
- [0349] 더욱이, 적절한 제약상 허용되는 담체를 이용하여 목적하는 투여량으로 제형화한 후, 제약 조성물은 인간 및 다른 동물에게 투여할 수 있다.
- [0350] 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀션, 마이크로에멀션, 용제, 현탁제, 시럽, 및 엘릭시르를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 활성 화합물 이외에도, 액상 투여 형태는 관련 기술분야에서 흔히 사용되고 있는 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유, 및 참깨유), 글리세롤, 테트라히드로프루피틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에도, 조성물은 또한, 아주반트, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁제, 및 방향제를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물은 가용화제, 예컨대 크레모포르, 알콜, 오일, 변형된 오일, 글리콜, 폴리소르베이트, 시클로텍스트린, 중합체, 및 그의 조합물을 포함한다.
- [0351] 본원에 기재된 조성물은 조합 요법에 이용될 수 있으며, 즉 상기 화합물 및 제약 조성물은 한 가지 이상의 다른 목적 치료제 또는 의료 절차와 동반하여, 그 이전에, 또는 그 후속으로 투여될 수 있는 것으로 또한 인지될 것이다. 조합 요법에 이용하기 위한 요법 (치료제 또는 절차)의 특별한 조합은 목적하는 치료제 및/또는 절차의 적합성 및 달성하고자 하는 목적하는 치료 효과를 고려해야 할 것이다. 이용된 요법이 동일한 장애에 대해 목적하는 효과를 달성할 수 있거나 (예를 들어, 본 발명의 화합물은 또 다른 항암제와 동반하여 투여될 수 있다), 또는 상이한 효과를 달성할 수 있는 것으로 (예를 들어, 임의의 부작용의 제어) 인지될 것이다.
- [0352] 특정 실시양태에서, 조성물은 진단제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 진단제는 X선 조영제이다. 일부 실시양태에서, 진단제는 방사성 동위원소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 진단제는 염료이다.

- [0353] 다른 첨가제
- [0354] 특정 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 부가의 첨가제를 포함한다. 예를 들어, 부가의 첨가제는 희석제, 결합제, 보존제, 완충제, 윤활제, 방향제, 소독제, 또는 오일일 수 있다.
- [0355] 예시적인 희석제는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산칼슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 인산수소칼슘, 인산나트륨 락토스, 수크로스, 셀룰로스, 미세 결정질 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 염화나트륨, 건조 전분, 옥수수 전분, 가루 설탕, 및 그의 혼합물을 포함한다.
- [0356] 예시적인 결합제는 전분 (예를 들어, 옥수수 전분 및 전분 페이스트), 젤라틴, 당 (예를 들어, 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 텍스트린, 당밀, 락토스, 락티톨, 만니톨 등), 자연 및 합성 검 (예를 들어, 아카시아, 소듐 알지네이트, 아일랜드 이끼 추출물, 팬워(panwar) 검, 가티(ghatti) 검, 과피 껍질의 점액, 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 미세 결정질 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 폴리(비닐-피롤리돈), 마그네슘 알루미늄 실리케이트 [비검 (Veegum®)], 및 낙엽송 아라보갈락탄), 알지네이트, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 무기 칼슘 염, 실리산, 폴리메타크릴레이트, 왁스, 물, 알콜, 및/또는 그의 혼합물을 포함한다.
- [0357] 예시적인 보존제는 항산화제, 킬레이트제, 항미생물 보존제, 항진균 보존제, 항원충 보존제, 알콜 보존제, 산성 보존제, 및 다른 보존제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 보존제는 항산화제이다. 다른 실시양태에서, 보존제는 킬레이트제이다. 특정 실시양태에서, 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드이다.
- [0358] 예시적인 항산화제는 알파 토크페롤, 아스코르브산, 아코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 포타슘 메타비술파이트, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 소듐 아스코르베이트, 중아황산나트륨, 소듐 메타비술파이트, 및 아황산나트륨을 포함한다.
- [0359] 예시적인 항진균 보존제는 부틸 파라벤, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 히드록시벤조산, 포타슘 벤조에이트, 포타슘 소르베이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 프로피오네이트, 및 소르브산을 포함한다.
- [0360] 예시적인 알콜 보존제는 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 페놀, 페놀계 화합물, 비스페놀, 클로로부탄올, 히드록시벤조에이트, 및 페닐에틸 알콜을 포함한다.
- [0361] 예시적인 산성 보존제는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로텐, 시트르산, 아세트산, 데히드로아세트산, 아스코르브산, 소르브산, 및 피트산을 포함한다.
- [0362] 다른 보존제는 토크페롤, 토크페롤 아세테이트, 테테록심 메실레이트, 세트리미드, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 에틸렌디아민, 소듐 라우릴 술페이트 (SLS), 소듐 라우릴 에테르 술페이트 (SLES), 중아황산나트륨, 소듐 메타비술파이트, 아황산칼륨, 포타슘 메타비술파이트, 글리단트(Glydant®) 플러스, 페노립(Phenonip®), 메틸파라벤, 게르말(Germall®) 115, 게르마벤(Germaben®) II, 네올론(Neolone®), 카톤(Kathon®), 및 에우크실(Euxyl®)을 포함한다.
- [0363] 예시적인 완충제는 시트레이트 완충제 용액, 아세테이트 완충제 용액, 인산염 완충제 용액, 염화암모늄, 탄산칼슘, 염화칼슘, 칼슘 시트레이트, 칼슘 글루비오네이트, 칼슘 글루세테이트, 칼슘 글루코네이트, D-글루콘산, 칼슘 글리세로포스페이트, 칼슘 락테이트, 프로판산, 칼슘 레볼리네이트, 펜탄산, 2염기성 인산칼슘, 인산, 3염기성 인산칼슘, 인산수산화칼슘, 포타슘 아세테이트, 염화칼륨, 포타슘 글루코네이트, 칼륨 혼합물, 2염기성 인산칼륨, 1염기성 인산칼륨, 인산칼륨 혼합물, 소듐 아세테이트, 중탄산나트륨, 염화나트륨, 소듐 시트레이트, 소듐 락테이트, 2염기성 인산나트륨, 1염기성 인산나트륨, 인산나트륨 혼합물, 트로메타민, 수산화마그네슘, 수산화알루미늄, 알진산, 주사용 증류수, 등장 식염수, 링거 용액, 에틸 알콜, 및 그의 혼합물을 포함한다.
- [0364] 예시적인 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산, 실리카, 탈크, 맥아, 글리세릴 베하네이트, 수소화 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 염화나트륨, 류신, 마그네슘 라우릴 술페이트, 소듐 라우릴 술페이트, 및 그의 혼합물을 포함한다.
- [0365] 예시적인 자연 오일은 아몬드, 살구 커널, 아보카도, 바바스, 베르가못, 블랙 커런트(black current) 종자, 보리지, 케이드, 카밀레, 카놀라, 캐러웨이, 카나 우바, 피마자, 계피, 코코아 버터, 코코넛, 대구 간, 커피, 옥수수, 면화씨, 예뮤, 유칼립투스, 달맞이꽃, 생선, 아마씨, 제라니올, 조롱박, 포도씨, 개암 나무 열매, 우슬초, 이소프로필 미리스테이트, 호호바, 쿠쿠이 너트, 라반딘, 라벤더, 레몬, 리 세아 큐베바, 마카다미아 너트, 아욱, 망고 종자, 메도우폼(meadowfoam) 종자, 밍크, 너트메그, 올리브, 오렌지, 오렌지 러피, 팜, 팜 커널, 복숭아 커널, 땅콩, 양귀비 종자, 호박 종자, 유채, 쌀겨, 로즈마리, 잇꽃, 백단향, 사스쿠아나, 사보리,

바다 갈매나무, 참깨, 시어 버터, 실리콘, 대두, 해바라기, 차 나무, 엉겅퀴, 동백, 베타베르, 호두, 및 밀 배아 오일을 포함한다. 예시적인 합성 오일은 부틸 스테아레이트, 카프릴산 트리글리세라이드, 카프르산 트리글리세라이드, 시클로메티콘, 디에틸 세바케이트, 디메티콘 360, 이소프로필 미리스테이트, 광유, 옥틸도데카놀, 올레일 알콜, 실리콘 오일, 및 그의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0366] 활성 성분 이외에도, 액상 투여 형태는 관련 기술분야에서 흔히 사용되고 있는 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (예를 들어, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유, 및 참깨유), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0367] 조성물은 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (예를 들어, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유, 및 참깨유), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0368] (예를 들어, 외이도에 대한) 투여에 적합한 제형은 액상 및/또는 반-액상 제제, 예컨대 바르는 약, 로션, 수중유, 및/또는 유중수 에멀션, 예컨대 크림, 연고, 및/또는 페이스트, 및/또는 용제 및/또는 현탁제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 국소적으로 투여 가능한 제형은, 예를 들어, 약 1% 내지 약 10% (w/w) 치료제를 포함할 수 있지만, 치료제의 농도는 용매 중에서의 활성 성분의 용해도 한계 만큼 높을 수 있다.

[0369] 폴리사카라이드 매트릭스 형성제

[0370] 또한 본원에는 폴리사카라이드 기반 매트릭스 형성제를 포함하는 조성물이 제공된다. 매트릭스 형성제는 제1 폴리사카라이드 유도체와 제2 폴리사카라이드 유도체를 가교 결합시킴으로써 히드로겔을 형성할 수 있으며, 여기서 제1 폴리사카라이드와 제2 폴리사카라이드는 상이하다. 예를 들어, 제1 폴리사카라이드는 제1 가교결합가능한 관능기를 포함하는 히알루론산 (HA) 유도체일 수 있고, 제2 폴리사카라이드는 제2 가교결합가능한 관능기를 포함하는 셀룰로스 유도체일 수 있다. 또 다른 예를 들자면, 제1 폴리사카라이드는 제1 가교결합가능한 관능기를 포함하는 HA 유도체이고, 제2 폴리사카라이드는 제2 가교결합가능한 관능기를 포함하는 텍스트란 유도체이다. 특정 실시양태에서, 제1 및 제2 가교결합가능한 관능기는 아민, 아미드, 알데히드, 에스테르, 케톤, 히드록실, 히드라진, 히드라지드, 말레이미드, 또는 술포히드릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 관능기는 아민이고, 제2 관능기는 알데히드이다. 일부 실시양태에서, 제1 관능기는 아민이고, 제2 관능기는 케톤이다. 일부 실시양태에서, 제1 관능기는 아민, 히드록실, 또는 술포히드릴이고, 제2 관능기는 에스테르이다. 일부 실시양태에서, 제1 관능기는 말레이미드이고, 제2 관능기는 술포히드릴이다. 일부 실시양태에서, 제1 관능기는 히드라진 또는 히드라지드이고, 제2 관능기는 알데히드 또는 케톤이다. 일부 실시양태에서, 제1 관능기는 히드라지드이고, 제2 관능기는 알데히드이다.

[0371] 히드로겔은 제1 폴리사카라이드 유도체와 제2 폴리사카라이드 유도체를 가교 결합시킴으로써 형성될 수 있으며, 여기서 제1 폴리사카라이드와 제2 폴리사카라이드는 동일하고, 제1 폴리사카라이드 유도체는 제1 가교결합가능한 관능기를 포함하며, 제2 폴리사카라이드 유도체는 제2 가교결합가능한 관능기를 포함하고, 제1 및 제2 가교결합가능한 관능기는 서로 가교 결합할 수 있다. 폴리사카라이드는, 예를 들어, 글리코사미노글리칸, HA, 셀룰로스, 텍스트란, 또는 어느 하나의 유도체일 수 있다.

[0372] 히알루로난 또는 히알루로네이트로서 지칭되기도 하는 HA는 N-아세틸-D 글루코사민 및 D-글루쿠론산으로 구성된 반복되는 디사카라이드 서브유닛을 함유하는 비분지된 폴리사카라이드이다 (문헌 [Laurent, T. C. (Ed)., *Chemistry, Biology and Medical Applications of Hyaluronan and Its Derivatives*, London: Portland Press, 1998] 참조). HA는 또한, 그의 염, 예를 들어, 소듐 히알루로네이트, 포타슘 히알루로네이트, 마그네슘 히알루로네이트, 칼슘 히알루로네이트 등 중 임의의 것을 지칭한다. 용어 "HA 유도체"는 천연 형태로부터 화학적으로 변형시킨 HA를 지칭한다.

[0373] 셀룰로스는 서로 연결된 β -D-글루코피라노스 단위의 선형 중합체이다 (Kamide, *Cellulose And Cellulose Derivatives: Molecular Characterization and Its Applications*, Elsevier, 2005). 용어 "셀룰로스 유도체"는 이러한 천연 형태로부터 화학적으로 변형시킨 셀룰로스를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 폴리사카라이드는 셀룰로스 유도체, 예컨대 메틸셀룰로스 (MC), 카르복시메틸셀룰로스 (CMC), 히드록시메틸셀룰로스 (HMC), 히드록시프로필셀룰로스 (HPC), 히드록시에틸 셀룰로스 (HEC), 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)이며, 여

기서 OH 기 중 1개 이상이 OR로 대체되고, R은 각종 모이어티 중 임의의 것을 나타낸다.

- [0374] 텍스트란은 복잡한 분지된 폴리사카라이드이다. 텍스트란은 직쇄를 형성하기 위해 α1→6 글리코시드 연쇄를 통하여 함께 연결된 많은 글루코스 모이어티를 포함한다. 분지는 전형적으로, α1→3 연쇄로부터 시작하지만, α1→2 또는 α1→4 연쇄로부터 시작될 수도 있다. 용어 "텍스트란 유도체"는 이러한 천연 형태로부터 화학적으로 변형시킨 텍스트란을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 폴리사카라이드는 텍스트란 유도체이며, 여기서 OH 기 중 1개 이상이 OR로 대체되고, R은 각종 모이어티 중 임의의 것을 나타낸다.
- [0375] 폴리사카라이드에 대한 변형은 새로운 관능기 (예를 들어, 아민, 아마이드, 알데히드, 에스테르, 케톤, 히드록시, 히드라진, 히드라지드, 말레이미드, 술폰히드릴 등)의 부가 또는 창출을 포함할 수 있으며, 이러한 경우에 폴리사카라이드는 "작용성화"되는 것으로 언급된다. 변형되는 당 서브유닛의 비율은 다양할 수 있고, 변형 정도는 겔화 시간, 반감기, 강성도 등과 같은 특성을 제어하기 위해 선택될 수 있다. 특정 변형은 천연 당 주쇄 구조를 유지하는 반면, 다른 변형은 당 고리의 적어도 일부를 개방시킨다. 일부 실시양태에서, 폴리사카라이드 유도체는 알데히드 함유 유도체이며, 여기서는 폴리사카라이드를 과아이오딘산염으로 처리하였다.
- [0376] 폴리사카라이드 유도체 중 임의의 것에서는, 폴리사카라이드 내의 당 모이어티의 일정 분율만이 변형되는 것으로 인지될 것이다. 변형 정도는 다양할 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 관련 당 모이어티 (예를 들어, HA의 경우에는 글루쿠론산 모이어티)의 5% 내지 99-100%가 변형된다. 특정 실시양태에서, 관련 당 모이어티의 10% 내지 75%가 변형된다. 변형 정도는 각종 방법에 의해 제어될 수 있다. 예를 들어, 반응이 진행하도록 허용되는 온도, pH 및 시간은 시약 (예를 들어, 카르보디이미드, 아마이드, 디히드라지드 등)의 농도와 같이 다양할 수 있다. 고도의 변형을 달성하기 위해, 과량의 변형제(들), 예를 들어, 디히드라지드 및/또는 카르보디이미드를 사용할 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서 10배 내지 100배 과량의 디히드라지드를, HA를 포함하는 용액에 부가하고/하거나 이어서, 2배 내지 100배 과량의 카르보디이미드 시약을 반응 혼합물에 부가한다. 특정 실시양태에서, 이들 파라미터에 대한 값은 비교적 고도의 변형이 달성되도록, 예를 들어, 관련 당 모이어티의 50% 내지 99-100%가 변형되도록 선택된다. 예를 들어, 관련 당 모이어티의 50% 내지 80%가 변형될 수 있다. 그러나, 변형도는 용액이 용이한 조작과 주사 가능성을 위해 너무 점성이 되기보다는 적당한 유체 상태를 유지하도록 충분히 낮게 유지된다. 특정 실시양태에서, 관련 당 모이어티의 10% 내지 30%, 또는 30% 내지 50%가 변형된다.
- [0377] 각종 폴리사카라이드 유도체가 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 폴리사카라이드 유도체 중 적어도 하나는 HA의 유도체이다. 특정 실시양태에서, 폴리사카라이드 유도체 둘 다가 HA의 유도체이다. 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 제1 및 제2 폴리사카라이드 유도체로 분리되어, 혼합시 매트릭스 또는 겔을 형성한다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리사카라이드 유도체는 제1 유형의 가교결합가능한 관능기를 포함하고, 제2 폴리사카라이드 유도체는 제2 유형의 가교결합가능한 관능기를 포함하며, 여기서 이들 두 가지 유형의 가교결합가능한 관능기는 혼합시 두 폴리사카라이드 유도체 간에 가교 결합을 형성한다. 폴리사카라이드 유도체는 조성물의 2개의 성분으로서 별도로 유지될 수 있으며, 이는 투여 동안, 예를 들어, 이중 배럴 주사기를 이용하여 외이도로 적용하는 동안에 혼합된다. 특정 실시양태에서, 폴리사카라이드는 인간에게 내생적인 효소에 의해 특이적으로 분해되지 않는 것이다.
- [0378] 특정 실시양태에서, 폴리사카라이드 유도체 중 적어도 하나는 셀룰로스의 유도체이다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 제1 폴리사카라이드 유도체는 HA의 유도체이고, 제2 폴리사카라이드 유도체는 셀룰로스의 유도체이다.
- [0379] 특정 실시양태에서, 폴리사카라이드 유도체 중 적어도 하나는 텍스트란의 유도체이다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 제1 폴리사카라이드 유도체는 HA의 유도체이고, 제2 폴리사카라이드 유도체는 텍스트란의 유도체이다.
- [0380] 제1 및 제2 폴리사카라이드 유도체는 서로 반응하여 제1 및 제2 폴리사카라이드 유도체를 서로 연결하는 공유 결합을 형성하는 제1 및 제2 관능기를 각각 포함한다. 따라서, 용액이 액체로서 적용되고 서로 접촉되며, 투여 직전 또는 투여시, 또는 투여 후 서로 접촉하여 임의로 함께 혼합된다. 충분한 수의 가교 결합이 형성되면, 액체로부터 반고체 또는 겔 유사 상태로의 전이가 유발된다.
- [0381] 특정 실시양태에서, 적어도 2가지 상이한 가교결합가능한 관능기를 포함하는 폴리사카라이드 유도체가 이용되며, 여기서 가교결합가능한 관능기는 서로 반응하여 생리적 조건하에 가교 결합을 형성한다. 가교결합가능한 관능기는 이들이 pH, 온도, 및/또는 염 농도의 생리적 조건에 노출될 때까지 실질적으로 서로 반응하지 않도록 선택될 수 있다. 따라서, 매트릭스 형성제는 2개의 구별 가능한 HA 유도체를 필요로 하지 않지만, 가교 결합될 수 있는 다수의 상이한 관능기를 포함하는 단일 종을 대신 이용할 수 있는 것으로 인지될 것이다.

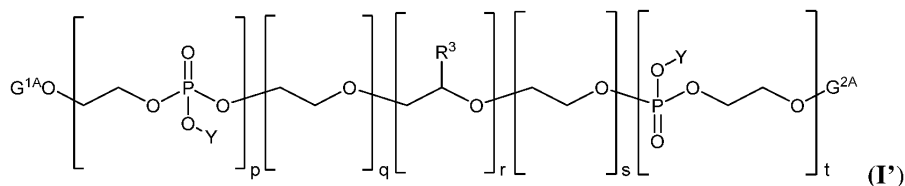
- [0382] 각종 상이한 폴리사카라이드 유도체 (예를 들어, HA 유도체)가 조성물에 사용된다. 특정 실시양태에서, 제1 및 제2 가교결합가능한 관능기는 용액과의 서로 접촉 후 일정 기간 내에 히드로겔 형성을 허용하기에 충분한 양 및 충분한 신속도로 반응된다. 특정 실시양태에서, 히드로겔은 용액과의 서로 접촉 후, 예를 들어, 투여 후, 1-3초 내지 5분, 1-3초 내지 3분, 1-3초 내지 60초, 1-3초 내지 30초, 또는 1-3초 내지 15초 이내에 형성된다. 전형적으로, 상기 용액은 체 내의 특정 부위 (예를 들어, 외이도)로의 투여 직전 또는 투여와 동반하여 함께 혼합된다. 예를 들어, 상기 용액은 다중 배럴 주사 장치, 예를 들어, 다중 배럴 주사기를 사용하여 투여할 수 있으며, 여기서 각각의 용액은 투여 이전에 별도의 저장소 또는 배럴 내에 함유되어 있다. 용액은 투여 과정 동안 및/또는 그 후에 서로 접촉될 수 있다. 바람직하게, 상기 유도체는 생리적 조건, 예를 들어, pH 6.0 내지 8.0의 수성 환경 하에 가교 결합된다.
- [0383] 각종 가교결합가능한 폴리사카라이드 유도체 및 그의 형성 방법이 이용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 폴리사카라이드 유도체는 별도의 가교 결합제를 필요로 하지 않으면서 서로 가교 결합되며, 예를 들어, 제1 및 제2 유도체는 서로 반응하여 공유 결합을 형성하는 관능기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리사카라이드 유도체는 서로 반응하여 무독성의 생체 적합성 생성물, 예를 들어, 물을 생성한다. 특정 실시양태에서, 폴리사카라이드 유도체 중 어느 것도 가교 결합제를 사용하여 변형시키지 않는다. 특정 실시양태에서, 폴리사카라이드 유도체는 빛을 필요로 하지 않으면서도 가교 결합된다.
- [0384] 상기 실시양태 중 임의의 것에서, 제1 및 제2 폴리사카라이드 유도체 상의 이용 가능한 관능기의 일정 분율만이 가교 결합되는 것으로 인지될 것이다. 가교 결합 밀도는, 예를 들어, 폴리사카라이드 유도체의 분자량을 적절하게 선택함으로써 제어될 수 있다. 예시적인 가교 결합 밀도는 약 1×10^6 내지 약 1×10^8 mol/cm³의 범위이다. 특정 실시양태에서, 가교 결합 밀도는 3 내지 50×10^7 mol/cm³의 범위이다.
- [0385] 상기 언급된 바와 같이 작용화된 폴리사카라이드 유도체는 상이한 관능기를 포함하는 유도체가 서로 반응하도록 허용함으로써 가교 결합될 수 있다. 예를 들어, (i) 알데히드를 포함하는 제1 폴리사카라이드 유도체는 아민을 포함하는 제2 폴리사카라이드 유도체와 반응할 수 있거나; (ii) 활성 에스테르, 예컨대 NHS 에스테르를 포함하는 제1 폴리사카라이드 유도체는 아민을 포함하는 제2 폴리사카라이드 유도체와 반응할 수 있거나; (iii) 히드라지드를 포함하는 제1 폴리사카라이드 유도체는 알데히드를 포함하는 제2 HA 유도체와 반응할 수 있다. 특히 관심있는 한 실시양태에서 제1 용액은 디히드라지드로 작용화된 폴리사카라이드 유도체를 함유하고, 제2 용액은 알데히드 기를 형성하도록 산화된 폴리사카라이드를 함유한다 (예를 들어, 도 8 참조).
- [0386] 특정 실시양태에서, 조성물은 용액 중의 폴리사카라이드 유도체를 포함하는 매트릭스 형성제를 포함하며, 여기서 폴리사카라이드 유도체의 농도는 5 mg/ml 초과, 예를 들어, 150 mg/ml 이하이다. 특정 실시양태에서, 폴리사카라이드 유도체의 농도는 10 mg/ml 초과이다. 다른 실시양태에서, 폴리사카라이드 유도체의 농도는 15 mg/ml 초과, 20 mg/ml 초과, 또는 25 mg/ml 초과이다. 본원에서, 25 mg/ml 초과의 폴리사카라이드 유도체는 "고 농도"로서 지칭된다. 용액은 용이하게 조작될 수 있도록, 예를 들어, 용이한 주사 가능성이 존재하도록 충분히 낮은 점도를 갖는 것이 바람직하다.
- [0387] 특정 실시양태에서, 겔을 형성하기 위한 계내 가교 결합에 적합한 폴리사카라이드 유도체 중 적어도 하나는 비-폴리사카라이드 중합체를 포함하는 특정 부분을 포함하며, 예를 들어, 폴리사카라이드 유도체는 하나 이상의 비-폴리사카라이드 중합체에 공유적으로 부착된 폴리사카라이드 또는 그의 유도체를 포함한다. 비-폴리사카라이드는 중합체가 당 단량체를 1 중량% 미만, 1 수% 미만, 또는 둘 다 함유하며, 예를 들어, 중합체가 당을 본질적으로 함유하지 않는다는 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, 비-폴리사카라이드 부분은 중합체의 1 중량% 내지 10 중량%-90 중량%를 차지하고/하거나 단량체의 1% 내지 10%-90%가 비-당 단량체이다. 부착은 폴리사카라이드쇄 내의 임의의 부분에서 일어날 수 있으며, 예를 들어, 상기 쇄의 말단에서 일어나거나 또는 내부에 위치한 당 모이어티 중 하나에서 일어나서 선형 또는 분지된 구조를 초래할 수 있다. 비-폴리사카라이드 중합체는 각종 중합체 중 임의의 것, 예를 들어, 폴리사카라이드 유도체에 공유적으로 부착될 때 히드로겔 전구체로서 작용할 수 있는 임의의 비-폴리사카라이드 중합체일 수 있다.
- [0388] 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 제1 및 제2 가교결합가능한 히드로겔 전구체를 포함하며, 여기서 이러한 히드로겔 전구체 중 하나는 폴리사카라이드 유도체, 예컨대 HA, 셀룰로스, 또는 텍스트란 유도체를 포함하거나 또는 이로 이루어지고, 다른 히드로겔 전구체는 비-폴리사카라이드 중합체 (즉, 중합체의 1 중량% 미만, 또는 단량체의 1% 미만이 당이다)를 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 히드로겔을 형성하기 위해 폴리사카라이드 유도체와 가교 결합될 수 있는 예시적인 비-폴리사카라이드 중합체는 폴리에테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜

(PEG) 또는 폴리프로필렌 글리콜 (PPG), 폴리에틸렌 옥사이드 (PEO), 폴리비닐 알콜 (PVA), 폴리비닐 피롤리돈 (PVP), 폴리펩티드, 예컨대 젤라틴, 키토산, 또는 폴리(1-글루탐산), 및 이들 중 임의의 것의 유도체, 또는 이들 중 임의의 것을 포함하는 접합체, 블렌드 또는 복합체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0389] 폴리사카라이드 유도체가 상세히 기재되긴 하지만, 또한 다른 실시양태에서, 히드로겔은 접착을 억제하는 히드로겔 중의 계내에서 2개의 비-폴리사카라이드 중합체를 가교 결합시킴으로써 형성된다. 이러한 비-폴리사카라이드 중합체 각각은 특정 관능기를 포함하며, 여기서 이러한 관능기는 서로 작용하여 공유 결합을 형성할 수 있다. 적합한 관능기는 폴리사카라이드 유도체의 가교 결합에 관하여 상기 언급된 것이다. 예시적인 비-폴리사카라이드 중합체는 가교 결합을 위해 적합한 관능기를 함유하거나 또는 이를 함유하도록 변형될 수 있는, 상기 언급된 것을 포함한다.

[0390] 매트릭스 형성제 (및 그의 조성물)

[0391] 한 측면에서, 본원에는 본원에 기재된 매트릭스 형성제가 제공된다. 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 중합체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 정전기 상호 작용을 통하여 겔 상태로 되는 중합체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 중합체의 레올로지 블렌드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 레올로지 중합체 블렌드는 2개의 상이한 중합체를 포함하며, 여기서 레올로지 중합체 블렌드의 점탄성 특성은 개별적으로 측정된 구성분 중합체보다 더 겔과 유사하다. 중합체는 블록 공중합체일 수 있다. 특정 실시양태에서, 중합체는 블록 공중합체가 아니다. 특정 실시양태에서, 중합체는 감열성 중합체이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 폴리(N-이소프로필아크릴아미드) (NIPAAm)이다. 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물은 폴리포스포에스테르에 의해 변형되지 않는다. 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물은 폴리포스포에스테르에 의해 변형된다. 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물은 다음 화학식의 중합체를 포함한다:



[0392]

상기 식에서,

[0393]

각각의 경우의 Y는 독립적으로, $-\text{R}^1$ 또는 $-\text{L}^2\text{R}^2$ 이고;

[0394]

각각의 경우의 R^1 은 독립적으로, 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0395]

각각의 경우의 L^2 는 독립적으로, 결합, 임의로 치환된 알킬렌, 임의로 치환된 알케닐렌, 임의로 치환된 알키닐렌, 임의로 치환된 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 헤테로알케닐렌, 또는 임의로 치환된 헤테로알키닐렌이고;

[0396]

각각의 경우의 R^2 는 독립적으로, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-\text{OR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, 또는 산소 보호기이며;

[0397]

각각의 경우의 $\text{R}^{3\text{A}}$ 는 독립적으로, 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-\text{OR}^b$, 또는 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 이고;

[0398]

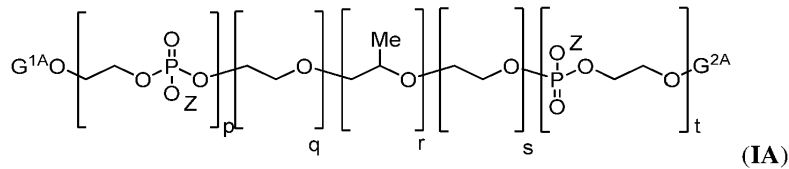
각각의 경우의 R^b 는 독립적으로, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, 산소 보호기, 또는 질소 보호기이거나, 또는 2개의 R^b 가, 이들에 부착된 질소와 함께, 임의로 치환된 헤테로시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하며;

[0399]

[0400] 각각의 G^{1A} 및 G^{2A} 는 독립적으로, 수소, 할로젠, 임의로 치환된 아민, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 포스페이트, 또는 산소 보호기이고;

[0401] 각각의 p, q, r, s, 및 t는 독립적으로, 0 내지 200 (양 끝값 포함)의 정수이며, 여기서 p와 t의 합은 적어도 1이며, q, r, 및 s의 합은 적어도 1이다.

[0402] 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물은 다음 화학식의 중합체를 포함한다:



[0403]

[0404] 상기 식에서:

[0405] 각각의 경우의 Z는 독립적으로, $-R^4$ 이고;

[0406] 각각의 경우의 R^4 는 독립적으로, 임의로 치환된 알킬이며;

[0407] 각각의 G^{1A} 및 G^{2A} 는 독립적으로, 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 포스페이트, 또는 산소 보호기이고;

[0408] 각각의 p, q, r, s, 및 t는 독립적으로, 0 내지 200 (양 끝값 포함)의 정수이며, 여기서 p와 t의 합은 적어도 1이며, q, r, 및 s의 합은 적어도 1이고;

[0409] 상기 조성물은 상 전이 온도 위의 온도에서 겔을 형성하고;

[0410] 상 전이 온도는 약 37°C 미만이며;

[0411] 하기 조건 (i), (ii), 및 (iii) 중 적어도 하나가 충족되고:

[0412] (i) 조성물의 상 전이 온도가 참조 조성물의 상 전이 온도 + 약 5°C 미만임;

[0413] (ii) 조성물의 저장 탄성률이 약 37°C의 온도에서 참조 조성물의 저장 탄성률의 약 15% 초과임; 및

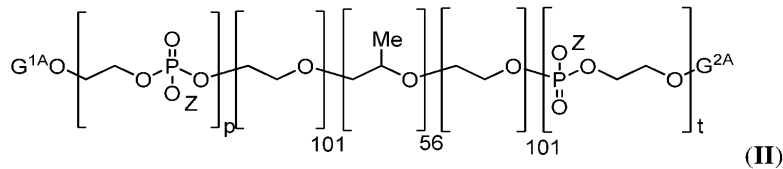
[0414] (iii) 조성물의 손실 탄성률이 약 37°C의 온도에서 참조 조성물의 손실 탄성률의 약 80% 내지 약 120%임;

[0415] 여기서, 상기 참조 조성물은 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물의 부재 하의 조성물이다.

[0416] 일부 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 폴록사머를 포함한다. 예시적인 폴록사머는 다음을 포함하지만, 그에 제한되지 않는다: 폴록사머 407, 폴록사머 188, 폴록살렌, 폴록사머 124, 폴록사머 237, 또는 폴록사머 338, 플루로닉® 10R5, 플루로닉® 17R2, 플루로닉® 17R4, 플루로닉® 25R2, 플루로닉® 25R4, 플루로닉® 31R1, 플루로닉® F 108 캐스트 솔리드 계면활성제, 플루로닉® F 108 NF, 플루로닉® F 108 패스틸, 플루로닉® F 108NF 프릴 폴록사머 338, 플루로닉® F 127 NF, 플루로닉® F 127 NF 500 BHT 프릴, 플루로닉® F 127 NF 프릴 폴록사머 407, 플루로닉® F 38, 플루로닉® F 38 패스틸, 플루로닉® F 68, 플루로닉® F 68 LF 패스틸, 플루로닉® F 68 NF, 플루로닉® F 68 NF 프릴 폴록사머 188, 플루로닉® F 68 패스틸, 플루로닉® F 77, 플루로닉® F 77 마이크로패스틸, 플루로닉® F 87, 플루로닉® F 87 NF, 플루로닉® F 87 NF 프릴 폴록사머 237, 플루로닉® F 88, 플루로닉® F 88 패스틸, 플루로닉® FT L 61, 플루로닉® L 10, 플루로닉® L 101, 플루로닉® L 121, 플루로닉® L 31, 플루로닉® L 35, 플루로닉® L 43, 플루로닉® L 61, 플루로닉® L 62, 플루로닉® L 62 LF, 플루로닉® L 62D, 플루로닉® L 64, 플루로닉® L 81, 플루로닉® L 92, 플루로닉® L44 NF INH 계면활성제 폴록사머 124, 플루로닉® N 3, 플루로닉® P 103, 플루로닉® P 104, 플루로닉® P 105, 플루로닉® P 123 계면활성제, 플루로닉® P 65, 플루로닉® P 84, 플루로닉® P 85, 신페로닉® PE/F 108, 신페로닉® PE/P105, 신페로닉® PE/P84, 신페로닉®, 신페로닉® PE/L31, 신페로닉® PE/L61, 신페로닉® PE/L101, 신페로닉® PE/L121, 신페로닉® PE/L42, 신페로닉® PE/L62, 신페로닉® PE/L92, 신페로닉® PE/L44, 신페로닉® PE/L64, 신페로닉® PE/P84, 신페로닉® PE/P75, 신페로닉® PE/P103, 신페로닉® PE/F87, 신페로닉® PE/F127, 신페로닉® PE/F38, 신페로닉® PE/F68, 콜리포르® P 188, 콜리포르® P 407, 콜리포르® P 188 마이크로, 콜리포르® P 407 마이크로, 콜리포르® P237, 콜리포르® P 338, 콜리포르® EL, 콜리포르® HS 15, 콜리포르® PS 80,

콜리포르® PS 60, 콜리포르® RH 40, 콜리포르® TPG S, 콜리포르® CS L, 콜리포르® CS A, 콜리포르® CS S, 콜리포르® CS B, 콜리포르® CS 20, 및 콜리포르® CS 12. 일부 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 전술한 폴록사머, 그의 유도체, 또는 그의 블록 공중합체 중 임의의 것을 포함한다.

[0417] 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 폴록사머 407, 폴록사머 188, 폴록살렌, 폴록사머 124, 폴록사머 237, 또는 폴록사머 338을 포함한다. 특정 실시양태에서, 블록 공중합체는 폴록사머 407을 포함한다. 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 포스포에스테르 단량체를 수반한 폴록사머를 포함한다. 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제는 포스포에스테르 단량체를 수반한 폴록사머 407을 포함한다. 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물은 다음 화학식의 중합체를 포함한다:



[0418]

상기 식에서:

[0419]

각각의 경우의 Z는 독립적으로, $-\text{R}^4$ 이고;

[0420]

각각의 경우의 R^4 는 독립적으로, 임의로 치환된 알킬이며;

[0421]

각각의 G^{1A} 및 G^{2A} 는 독립적으로, 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, 임의로 치환된 포스페이트, 또는 산소 보호기이고;

[0422]

각각의 p 및 t는 독립적으로, 0 내지 200 (양 끝값 포함)의 정수이며, 여기서 p와 t의 합은 적어도 1이고;

[0423]

상기 조성물은 상 전이 온도 위의 온도에서 겔을 형성하고;

[0424]

상 전이 온도는 약 37°C 미만이며;

[0425]

하기 조건 (i), (ii), 및 (iii) 중 적어도 하나가 충족되고;

[0426]

(i) 조성물의 상 전이 온도가 참조 조성물의 상 전이 온도 + 약 5°C 미만임;

[0427]

(ii) 조성물의 저장 탄성률이 약 37°C의 온도에서 참조 조성물의 저장 탄성률의 약 15% 초과임; 및

[0428]

(iii) 조성물의 손실 탄성률이 약 37°C의 온도에서 참조 조성물의 손실 탄성률의 약 80% 내지 약 120%임;

[0429]

여기서, 상기 참조 조성물은 침투 증강제 또는 침투 증강제의 조합물의 부재 하의 조성물이다.

[0430]

화학식 (I')의 중합체는 R^{3A} 를 포함한다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^{3A} 는 동일한 치환기이다. 특정 실시양태에서, 중합체 내의 각각의 R^{3A} 는 2개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 중합체 내의 각각의 R^{3A} 는 3개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 중합체 내의 각각의 R^{3A} 는 4개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 중합체 내의 각각의 R^{3A} 는 5개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 중합체 내의 각각의 R^{3A} 는 6개의 특이적 치환기 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 중합체 내의 각각의 R^{3A} 는 7개 이상의 특이적 치환기 중 하나이다.

[0431]

본원에 일반적으로 기재된 바와 같이 각각의 경우의 R^{3A} 는 독립적으로, 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아실, $-\text{OR}^b$, 또는 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 이다. 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 R^{3A} 는 독립적으로, 비치환된 알킬이다.

[0432]

특정 실시양태에서, R^{3A} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 임의로 치환된 알킬, 예를 들어, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-2} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-3} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-4} 알킬, 임의로 치환된 C_{4-5} 알킬, 또는 임의로 치환된 C_{5-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 비치환된 알킬, 예를 들어, 비치환된 C_{1-6}

[0433]

알킬, 비치환된 C_{1-2} 알킬, 비치환된 C_{2-3} 알킬, 비치환된 C_{3-4} 알킬, 비치환된 C_{4-5} 알킬, 또는 비치환된 C_{5-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 비치환된 C_{1-20} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 비치환된 C_{1-12} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 에틸, 프로필, 또는 부틸이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 할로알킬, 예를 들어, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 퍼할로알킬, 예를 들어, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 히드록시알킬, 예를 들어, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^b$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^b$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 아미노알킬, 예를 들어, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^b)_2$ 이다.

[0434]

특정 실시양태에서, R^{3A} 는 임의로 치환된 알케닐, 예를 들어, 임의로 치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 비치환된 알케닐, 예를 들어, 비치환된 C_{2-6} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 비닐, 알릴, 또는 프레닐이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 임의로 치환된 알키닐, 예를 들어, 임의로 치환된 C_{2-6} 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 비치환된 알키닐, 예를 들어, 비치환된 C_{2-6} 알키닐이다.

[0435]

특정 실시양태에서, R^{3A} 는 임의로 치환된 아릴, 예를 들어, 임의로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 비치환된 아릴, 예를 들어, 비치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 임의로 치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 9 내지 10원 바이시클릭 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 비치환된 9 내지 10원 바이시클릭 헤테로아릴이다.

[0436]

특정 실시양태에서, R^{3A} 는 임의로 치환된 아실, 예를 들어, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 임의로 치환된 카르보닐이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^b)$, 또는 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알킬, 예를 들어, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$ 이고, 적어도 하나의 R^b 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 임의로 치환된 비닐카르보닐 (예를 들어, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CMe}=\text{CH}_2$)이다.

[0437]

특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-\text{OR}^b$, 예를 들어, $-\text{OH}$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-\text{OR}^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-\text{OR}^b$ 이고, R^b 는 비치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-\text{OR}^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-\text{OR}^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-\text{OR}^b$ 이고, R^b 는 비치환된 카르보시클릴, 비치환된 헤테로시클릴, 비치환된 아릴 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-\text{OR}^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 아실이고, 예를 들어, R^{3A} 는 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, 또

는 $-OC(=O)N(R^b)_2$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-OR^b$ 이고, R^b 는 산소 보호기 (예를 들어, 실릴, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, t-Bu, Bn, 알릴, 아세틸, 피발로일, 벤조일)이다.

[0438]

특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-N(R^b)_2$, 예를 들어, $-NH_2$, $-NHR^b$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-NH(R^b)$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-N(R^b)_2$ 이고, 적어도 하나의 R^b 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-NH(R^b)$ 이고, R^b 는 비치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-N(R^b)_2$ 이고, 적어도 하나의 R^b 는 비치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-NHR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 카르보시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-NHR^b$ 이고, R^b 는 비치환된 카르보시클릴, 비치환된 헤테로시클릴, 비치환된 아릴, 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-NHR^b$ 이고, R^b 는 임의로 치환된 아실이며, 예를 들어, R^{3A} 는 $-NHC(=O)R^b$, $-NHC(=O)OR^b$, 또는 $-NHC(=O)NHR^b$ 이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-N(R^b)_2$ 이고, 적어도 하나의 R^b 는 질소 보호기 (예를 들어, Bn, Boc, Cbz, Fmoc, 트리플루오로아세틸, 트리페닐메틸, 아세틸, Ts)이다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-N(R^b)_2$ 이고, 두 R^b 가 연결되어 임의로 치환된 헤테로시클릭 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성한다. 특정 실시양태에서, R^{3A} 는 $-N(R^b)_2$ 이고, 두 R^b 가 연결되어 비치환된 헤테로시클릭 또는 비치환된 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0439]

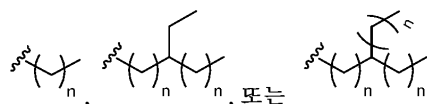
일부 실시양태에서, G^{1A} 와 G^{2A} 는 동일하다. 일부 실시양태에서, G^{1A} 와 G^{2A} 는 상이하다. 특정 실시양태에서, G^{1A} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, G^{1A} 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, G^{1A} 는 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, G^{1A} 는 임의로 치환된 포스페이트 (예를 들어, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)(O-알킬)_2$, $-P(=O)(OH)(O-알킬)$, $-P(=O)(OH)(O-Y)$, $-P(=O)(O-알킬)(O-Y)$)이다. 특정 실시양태에서, G^{1A} 는 산소 보호기 (예를 들어, 실릴, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, t-Bu, Bn, 알릴, 아세틸, 피발로일, 벤조일)이다. 특정 실시양태에서, G^{1A} 는 임의로 치환된 아릴, 예를 들어, 임의로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, G^{1A} 는 비치환된 아릴, 예를 들어, 비치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, G^{1A} 는 임의로 치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 9 내지 10원 바이시클릭 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, G^{1A} 는 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 비치환된 9 내지 10원 바이시클릭 헤테로아릴이다.

[0440]

특정 실시양태에서, G^{2A} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, G^{2A} 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, G^{2A} 는 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, G^{2A} 는 임의로 치환된 포스페이트 (예를 들어, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)(O-알킬)_2$, $-P(=O)(OH)(O-알킬)$, $-P(=O)(OH)(O-Y)$, $-P(=O)(O-알킬)(O-Y)$)이다. 특정 실시양태에서, G^{2A} 는 산소 보호기 (예를 들어, 실릴, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, t-Bu, Bn, 알릴, 아세틸, 피발로일, 벤조일)이다. 특정 실시양태에서, G^{2A} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, G^{2A} 는 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, G^{2A} 는 임의로 치환된 아실이다. 특정 실시양태에서, G^{2A} 는 임의로 치환된 포스페이트 (예를 들어, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)(O-알킬)_2$, $-P(=O)(OH)(O-알킬)$, $-P(=O)(OH)(O-Y)$, $-P(=O)(O-알킬)(O-Y)$)이다. 특정 실시양태에서, G^{2A} 는 산소 보호기 (예를 들어, 실릴, TBDPS, TBDMS, TIPS, TES, TMS, MOM, THP, t-Bu, Bn,

알릴, 아세틸, 피발로일, 벤조일)이다. 특정 실시양태에서, G^{2A} 는 임의로 치환된 아릴, 예를 들어, 임의로 치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, G^{2A} 는 비치환된 아릴, 예를 들어, 비치환된 페닐이다. 특정 실시양태에서, G^{2A} 는 임의로 치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 임의로 치환된 9 내지 10원 바이시클릭 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, G^{2A} 는 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴, 또는 비치환된 9 내지 10원 바이시클릭 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, G^{1A} 와 G^{2A} 는 둘 다 수소이다.

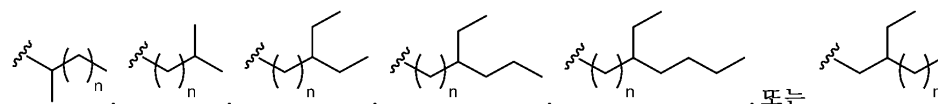
[0441] 특정 실시양태에서, 각각의 경우의 Z 는 독립적으로, $-R^4$ 이다. 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이 각각의 경우의 R^4 는 독립적으로, 임의로 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 임의로 치환된 알킬, 예를 들어, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 C_{1-2} 알킬, 임의로 치환된 C_{2-3} 알킬, 임의로 치환된 C_{3-4} 알킬, 임의로 치환된 C_{4-5} 알킬, 또는 임의로 치환된 C_{5-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 비치환된 알킬, 예를 들어, 비치환된 C_{1-6} 알킬, 비치환된 C_{1-2} 알킬, 비치환된 C_{2-3} 알킬, 비치환된 C_{3-4} 알킬, 비치환된 C_{4-5} 알킬, 또는 비치환된 C_{5-6} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 비치환된 C_{1-20} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 비치환된 C_{1-12} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 에틸, 프로필, 또는 부틸이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 에틸이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 프로필이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 부틸이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 n -부틸이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 s -부틸이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 다음 화학식이다:



[0442]

[0443] 상기 식에서 각각의 경우의 n 은 독립적으로, 0 내지 20 (양 끝값 포함)의 정수이다.

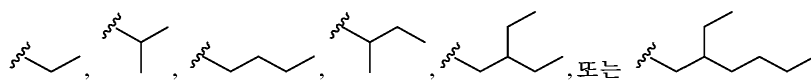
[0444] 특정 실시양태에서, R^4 는 다음 화학식이다:



[0445]

[0446] 상기 식에서 각각의 경우의 n 은 독립적으로, 0 내지 20 (양 끝값 포함)의 정수이다.

[0447] 특정 실시양태에서, R^4 는 다음 화학식이다: , 또는 . 특정 실시양태에서, R^4 는 다음 화학식이다:



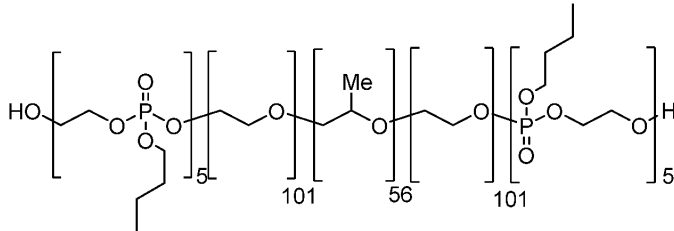
[0448]

특정 실시양태에서, R^4 는 다음 화학식이다: .

[0449] 특정 실시양태에서, p 는 0이다. 특정 실시양태에서, p 는 1 내지 100 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, p 는 10 내지 100 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, p 는 10 내지 50 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, p 는 1 내지 10 (양 끝값 포함)의 정수이다. 특정 실시양태에서, p 는 5이다.

[0450] 특정 실시양태에서, t 는 0이다. 특정 실시양태에서, t 는 1 내지 100 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, t 는 10 내지 100 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, t 는 10 내지 50 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, t 는 10 내지 25 (양 끝값 포함)의 정수이다. 일부 실시양태에서, t 는 1 내지 10 (양 끝값 포함)의 정수이다. 특정 실시양태에서, t 는 5이다. 특정 실시양태에서, p 는 5이고 t 는 5이다.

[0451] 특정 실시양태에서, 중합체는 다음 화학식이다:



[0452]

[0453] 특정 실시양태에서, 화학식 (I')의 중합체를 포함하는 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물이 조성물의 일부이다. 특정 실시양태에서, 화학식 (IA)의 중합체를 포함하는 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물이 조성물의 일부이다. 특정 실시양태에서, 화학식 (II)의 중합체를 포함하는 매트릭스 형성제 또는 매트릭스 형성제의 조합물이 조성물의 일부이다.

[0454] 치료 방법 및 용도

[0455] 본원에 기재된 조성물의 다양한 실시양태를 이용하는 방법은 일반적으로, 감염성 질환 또는 귀 질환의 치료 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 감염성 질환의 치료 방법에 사용된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 매트릭스 형성제는 감염성 질환의 치료 방법에 사용된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 귀 질환의 치료 방법에 사용된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 감염성 귀 질환의 치료 방법에 사용된다. 본원에 기재된 조성물의 다양한 실시양태를 이용하는 방법은 일반적으로, 감염성 질환의 치료 방법에 관한 것이다. 다양한 측면에서, 상기 조성물은 치료제 또는 진단제를 고막을 가로질러 전달하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 상기 조성물은 중이 및/또는 내이의 질환을 치료하는 데 특히 유용하다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 중이의 질환을 치료하는 방법에 사용된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 내이의 질환을 치료하는 방법에 사용된다.

[0456] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 이러한 대상체는 비-인간 동물이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 포유류이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 비-인간 포유류이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 사육용 동물, 예컨대 개, 고양이, 암소, 돼지, 말, 양, 또는 염소이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 애완용 동물, 예컨대 개 또는 고양이이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 가축 동물, 예컨대 암소, 돼지, 말, 양, 또는 염소이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 동물원 동물이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 연구용 동물, 예컨대 설치류 (예를 들어, 마우스, 랫트), 개, 돼지, 또는 비-인간 영장류이다.

[0457] 다양한 측면에서, 본원에 기재된 조성물은 귀 감염, 중이 내에서의 유접유종의 발생, 또는 귀경화증을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 귀 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 매트릭스 형성제는 귀 감염, 중이 내에서의 유접유종의 발생, 또는 귀경화증을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 귀 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 다양한 다른 측면에서, 본원에 기재된 조성물은 현기증, 메니에르병 (Meniere's disease), 유양 돌기염, 진주종(cholesteatoma), 미로염, 외림프루(perilymph fistula), 상관 결손 증후군, 이루(otorrhea), 귀앓이, 이명, 기압상해, 귀의 압, 자가 면역성 내이 질환 청신경 초종, 양성 발작성 체위성 현기증, 이성 대상 포진, 화농성 미로염, 진정 신경염, 고막 천공, 또는 고막염을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 다양한 다른 측면에서, 본원에 기재된 조성물은 현기증, 메니에르병, 유양 돌기염, 진주종, 미로염, 외림프루, 상관 결손 증후군, 이루, 귀앓이, 이명, 기압상해, 귀의 압, 자가 면역성 내이 질환 청신경 초종, 양성 발작성 체위성 현기증, 이성 대상 포진, 화농성 미로염, 진정 신경염, 고막 천공, 또는 고막염을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 중이염 (OM)을 치료하기 위해 사용된다. 본원에 개시된 방법에 의해 치료될 수 있는 상이한 형태의 OM은 유체의 존재 (삼출)에 의해 및/또는 염증의 지속 기간 또는 영속성에 의해 분화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 급성 중

이염, 만성 중이염, 또는 분비성 중이염이다. 삼출이 존재하는 경우, 이는 물-유사 (장액)에서 점성 및 점액-유사 (점액), 고름-유사 (화농성)까지 임의의 조도일 수 있고; 지속 기간은 급성, 아급성 또는 만성으로 분류된다. 삼출을 동반한 OM (OME)은 중이 유체 (MEF)를 수반한 염증을 표시하지만, 급성 감염의 어떤 징후도 존재하지 않는다. 삼출을 동반하거나 동반하지 않은 급성 OM (AOM)은 중이 내에서의 급성 감염과 연관된 징후 및 증상 (예를 들어, 귀앓이, 발열)의 신속한 발병을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은, 예를 들어, 스트렙토코쿠스 뉴모니아에, 해모필루스 인플루엔자에 (*Haemophilus influenzae*), 및 모락셀라 카타랄리스 (*Moraxella catarrhalis*)를 포함한 수많은 병원성 박테리아 중 임의의 것에 의한 감염과 연관된 중이염을 치료하기 위해 사용된다.

[0458] 감염성 질환은 박테리아성 감염일 수 있다. 특정 실시양태에서, 박테리아성 감염은 스트렙토코쿠스 (*Streptococcus*), 해모필루스 (*Haemophilus*), 또는 모락셀라 (*Moraxella*) 감염이다. 특정 실시양태에서, 박테리아성 감염은 스태필로코쿠스 (*Staphylococcus*), 에스케리키아 (*Escherichia*), 또는 바실루스 (*Bacillus*) 감염이다. 특정 실시양태에서, 박테리아성 감염은 에이치. 인플루엔자에 감염이다. 특정 실시양태에서, 박테리아성 감염은 에스. 뉴모니아에 감염이다. 특정 실시양태에서, 박테리아성 감염은 엠. 카타랄리스 감염이다. 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 귀 감염이다. 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 중이염이다.

[0459] 다양한 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 투여는 이러한 조성물을 대상체의 외이도 내로 적용하는 것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 상기 조성물을 대상체의 외이도 내로 적용하는 것은 조성물을 대상체의 외이도 내로 분무하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 투여는 이러한 조성물을 대상체의 내이 내로 적용하는 것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 투여는 이러한 조성물을 대상체의 중이 내로 적용하는 것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 투여는 이러한 조성물을 대상체의 내이, 부비강, 눈, 질, 또는 피부 내로 적용하는 것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 투여는 이러한 조성물을 대상체의 부비강 내로 적용하는 것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 투여는 이러한 조성물을 대상체의 눈 내로 적용하는 것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 투여는 이러한 조성물을 대상체의 질 내로 적용하는 것으로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 투여는 이러한 조성물을 대상체의 피부에 적용하는 것으로 이루어진다. 치료하기 위한 대상체는 치료를 필요로 하는 임의의 포유류일 수 있다. 다양한 측면에서, 조성물은 약 1일 내지 약 30일 동안 고막과 직접적으로 접촉된다. 다양한 측면에서, 조성물은 약 1일 내지 약 3일, 약 3일 내지 약 7일, 약 7일 내지 약 14일, 약 14일 내지 약 21일, 또는 약 21일 내지 약 30일 동안 고막과 접촉된다. 다양한 실시양태에서, 조성물은 고막과 접촉하여, 지속적인 방출 저장고를 형성한다. 다양한 측면에서, 조성물은 액상물로서 외이도 내로 적용되고, 조성물은 고막의 표면 상의 계내에서 젤 상태로 된다. 고막과 접촉될 때, 치료제는 고막을 침투하여 중이로 전달된다. 다양한 실시양태에서, 이와 같이 고막을 가로지르는 전달은 수일에 걸쳐 치료제를 지속적으로 방출시킨다. 조성물이 고막과 접촉될 수 있는 일수는 5일, 7일, 10일, 14일, 21일, 또는 30일일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 조성물은 1회 적용될 수 있거나, 또는 치료 과정 동안 반복적으로 적용될 수 있다. 다양한 측면에서, 조성물은 약 1일마다 내지 약 7일마다, 약 1일마다 내지 약 14일마다, 또는 약 1일마다 내지 약 30일마다 주기적으로 투여될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 조성물은 귀지의 압출과 유사한 자연 과정을 통하여 치료가 끝날 무렵 대상체로부터 자연적으로 압출된다. 특정 실시양태에서, 조성물은 자연적으로 분해될 수 있고, 그의 분해 생성물은 대상체에 의해 제거될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 투여는 매트릭스 형성제, 침투 증강제, 및 치료제를 외이도에 부가한 다음; 제2 치료제를 외이도에 부가하고; 이러한 외이도 상에서 매트릭스 형성제, 침투 증강제, 및 치료제를 혼합하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제2 치료제는 마취제이다. 특정 실시양태에서, 제2 치료제는 국소 마취제이다.

[0460] 다양한 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 투여는 매트릭스 형성제를 외이도에 부가하고; 침투 증강제를 외이도에 부가하고; 치료제를 외이도에 부가하고; 이러한 외이도 상에서 매트릭스 형성제, 침투 증강제, 및 치료제를 혼합하는 것을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 투여는 매트릭스 형성제를 외이도에 부가하고; 침투 증강제를 외이도에 부가하고; 치료제를 외이도에 부가하고; 부가의 치료제를 외이도에 부가하고; 이러한 외이도 상에서 매트릭스 형성제, 침투 증강제, 및 치료제를 혼합하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 치료제를 외이도에 부가하고 침투 증강제를 외이도에 부가하는 것은 치료제를 외이도 내로 분무하고 침투 증강제를 외이도 내로 분무하는 것을 포함한다.

[0461] 다양한 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 투여는 치료제를 외이도에 부가하고; 침투 증강제를 외이도에 부가하고; 매트릭스 형성제를 외이도에 부가하고; 이러한 외이도 상에서 매트릭스 형성제, 침투 증강제, 및 치료제를 혼합하는 것을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 투여는 치료제를 외이도에 부가하고; 부가

의 치료제를 외이도에 부가하고; 침투 증강제를 외이도에 부가하고; 매트릭스 형성제를 외이도에 부가하고; 이러한 외이도 상에서 매트릭스 형성제, 침투 증강제, 및 치료제를 혼합하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 치료제를 외이도에 부가하고 침투 증강제를 외이도에 부가하는 것은 치료제를 외이도 내로 분무하고 침투 증강제를 외이도 내로 분무하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 치료제는 항생제 또는 마취제이다. 특정 실시양태에서, 치료제는 항생제이다. 특정 실시양태에서, 치료제는 마취제이다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제는 부피바카인이다.

[0462] 다양한 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 투여는 하나 이상의 치료제, 하나 이상의 침투 증강제, 및 하나 이상의 매트릭스 형성제를 포함한 조성물을 외이도에 부가하고; 연속해서, 치료제가 없거나 또는 하나 이상의 치료제를 포함하고, 침투 증강제가 없거나 또는 하나 이상의 침투 증강제를 포함하며, 매트릭스 형성제가 없거나 또는 하나 이상의 매트릭스 형성제를 포함하는 조성물을 외이도에 부가하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 치료제의 후속 부가는 하나 이상의 치료제의 제1 부가에서와 동일한 치료제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 치료제의 후속 부가는 하나 이상의 치료제의 제1 부가에서와 상이한 치료제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제의 후속 부가는 침투 증강제의 제1 부가에서와 동일한 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 침투 증강제의 후속 부가는 침투 증강제의 제1 부가에서와 상이한 침투 증강제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제의 후속 부가는 매트릭스 형성제의 제1 부가에서와 동일한 매트릭스 형성제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 매트릭스 형성제의 후속 부가는 매트릭스 형성제의 제1 부가에서와 상이한 매트릭스 형성제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제1 조성물의 부가와 제2 조성물의 부가 사이의 시간 간격은 약 1분이다. 특정 실시양태에서, 제1 조성물의 부가와 제2 조성물의 부가 사이의 시간 간격은 1분 미만이다. 특정 실시양태에서, 제1 조성물의 부가와 제2 조성물의 부가 사이의 시간 간격은 1분 초과이다.

[0463] 용량은 감염 부위에 필요한 최소 억제 농도에 근거하여 결정된다. 특별한 이론에 얽매는 것은 아니지만, 다양한 측면에서 에이치. 인플루엔자 또는 에스. 뉴모니아에 중이 감염에 대한 최소 억제 농도는 시프로플록사신의 경우 약 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다. 다양한 측면에서, 전형적인 용량은 3 mL의 평균 중이 용적을 근거로 하여, 대략 12 μg 의 시프로플록사신을 필요로 할 것이다. 다양한 실시양태에서, 조성물은 12 μg 의 시프로플록사신을 중이에 전달하는 데 충분한 용량을 포함할 것이다. 다양한 측면에서, 조성물의 투여는 단일 적용을 포함한다. 다른 측면에서, 조성물의 투여는 다수의 적용을 포함한다. 예를 들어, 조성물은 2회, 3회, 4회, 또는 그 초과로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물은 목적하는 임상 성과가 달성될 때까지 반복적으로 투여된다. 예를 들어, 감염이 해소된다. 특정 실시양태에서, 조성물의 투여는 조성물의 제1 투여에 이어, 일정 기간 후 조성물의 제2 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물의 제1 투여와 조성물의 제2 투여 사이의 기간은 1주이다. 특정 실시양태에서, 조성물의 제1 투여와 조성물의 제2 투여 사이의 기간은 1주 초과이다. 특정 실시양태에서, 조성물의 제1 투여와 조성물의 제2 투여 사이의 기간은 1개월이다. 특정 실시양태에서, 조성물의 제1 투여와 조성물의 제2 투여 사이의 기간은 1개월 초과이다. 다양한 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 투여는 국소 마취제를 수반하지 않은 조성물을 외이도에 제1 투여한 다음; 국소 마취제를 수반하지 않은 조성물을 외이도에 제2 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 투여는 국소 마취제를 수반한 조성물을 외이도에 제1 투여한 다음; 국소 마취제를 수반하지 않은 조성물을 외이도에 제2 투여하는 것을 포함한다.

[0464] 다양한 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 투여는 국소 마취제를 수반하지 않은 조성물을 외이도에 제1 투여한 다음; 국소 마취제 이외의 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물을 외이도에 제2 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 투여는 국소 마취제를 수반한 조성물을 외이도에 제1 투여한 다음; 국소 마취제 이외의 침투 증강제를 수반하지 않은 조성물을 외이도에 제2 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제1 투여된 조성물과 제2 투여된 조성물은 동일하다. 특정 실시양태에서, 제1 투여된 조성물과 제2 투여된 조성물은 상이하다.

[0465] 본원에는 본 개시내용의 조성물을 대상체의 고막 표면에 전달하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 대상체는 귀 질환이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 중이염이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 사육용 동물, 예컨대 개, 고양이, 암소, 돼지, 말, 양, 또는 염소이다.

[0466] 특정 실시양태에서, 상기 전달 방법은 어플리케이션어(applicator)를 통하여 조성물을 외이도 내로 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 전달 방법은 조성물의 점적제를 외이도에 놓아두는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 점적제는 점적기 (예를 들어, 피펫, 점안기)로부터 전달된다. 일부 실시양태에서, 점적제는 주사기에 의해 전달된다. 이 주사기는 바늘, 강성 카테터, 또는 가요성 카테터에 부착될 수 있다.

[0467] 특정 실시양태에서, 상기 전달 방법은 카테터를 이용하여 조성물의 1회 용량을 외이도에 놓아두는 것을 포함한다.

다. 일부 실시양태에서 이러한 카테터는 주사기에 부착된다. 일부 실시양태에서, 카테터는 강성이다. 일부 실시양태에서 카테터는 가요성이다. 특정 실시양태에서, 상기 전달 방법은 바늘을 이용하여 조성물의 1회 용량을 외이도에 놓아두는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 바늘은 주사기에 부착된다. 일부 실시양태에서, 바늘은 무딘 팁을 갖고 있다.

[0468] 특정 실시양태에서, 상기 전달 방법은 이중 배럴 주사기를 이용하여 조성물의 1회 용량을 외이도에 놓아두는 것을 포함한다. 이러한 이중 배럴 주사기는 조성물의 2가지 성분의 혼합이 투여 동안 (예를 들어, 계내에서) 일어난 때까지 이들 2가지 성분을 유지하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이중 배럴 주사기는 단일 카테터 또는 바늘에 부착된다. 일부 실시양태에서, 이중 배럴 주사기의 각각의 배럴은 별도의 바늘 또는 카테터에 부착된다.

[0469] 특정 실시양태에서, 감염성 질환 또는 귀 질환을 치료하는 방법은 조성물을 투여하도록 지시하거나, 또는 조성물의 자가 투여를 위해 대상체에게 지시를 제공하는 것을 포함한다.

[0470] 또 다른 측면에서, 본원에는 본원에 기재된 조성물을, 바이오필름의 근절을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에게서 바이오필름을 근절시키는 방법이 제공된다. 또 다른 측면에서, 본원에는 본원에 기재된 조성물을 바이오필름과 접촉시키는 것을 포함하는, 바이오필름의 근절 방법이 제공된다.

[0471] 또 다른 측면에서, 본원에는 본원에 기재된 조성물을, 바이오필름의 형성 억제를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에게서 바이오필름의 형성을 억제하는 방법이 제공된다. 또 다른 측면에서, 본원에는 본원에 기재된 조성물을 특정 표면과 접촉시키는 것을 포함하는, 바이오필름의 형성을 억제하는 방법이 제공된다.

[0472] *키트*

[0473] 본원에는 본원에 기재된 조성물 중 임의의 것을 포함하는 키트가 제공되며, 이는 상기 조성물을 멸균 패키징하여 부가적으로 포함할 수 있다. 본원에는 본원에 기재된 조성물 또는 매트릭스 형성제 중 임의의 것을 포함하는 키트가 제공되며, 이는 상기 조성물 또는 매트릭스 형성제를 멸균 패키징하여 부가적으로 포함할 수 있다. 상기 키트는 2개-부분, 매트릭스 형성제에 대한 2개의 용기를 포함할 수 있다. 치료제는 매트릭스 형성제의 용기 중 하나 또는 둘 다 내에 포함될 수 있거나, 또는 치료제는 별도로 패키징될 수 있다. 침투 증강제는 매트릭스 형성제의 용기 중 하나 또는 둘 다 내에 포함될 수 있거나, 또는 침투 증강제는 별도로 패키징될 수 있다. 다양한 측면에서 상기 키트는 병(들), 및 각각의 병에 대한 점적기 또는 주사기를 포함할 수 있다.

[0474] 특정 실시양태에서, 키트는 하나 이상의 점적기 (예를 들어, 피펫, 점안기)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 키트는 하나 이상의 주사기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 주사기에는 상기 조성물, 또는 상기 조성물의 하나 이상의 성분이 미리 부하된다. 특정 실시양태에서, 키트는 하나 이상의 바늘 (예를 들어, 무딘 팁 바늘)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 키트는 하나 이상의 카테터 (예를 들어, 가요성 카테터)를 포함한다.

[0475] 특정 실시양태에서, 키트는 이중 배럴 주사기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중 배럴 주사기에는 상기 조성물의 2개 성분이 미리 부하된다. 일부 실시양태에서, 이중 배럴 주사기는 단일 카테터 또는 바늘에 부착된다. 일부 실시양태에서, 이중 배럴 주사기의 각각의 배럴은 별도의 바늘 또는 카테터에 부착된다.

[0476] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키트는 키트의 사용 설명서, 예컨대 키트를 본 개시내용의 방법에 사용하기 위한 설명서 (예를 들어, 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물을 대상체에게 투여하기 위한 설명서)를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 키트는 또한, 규제 기관, 예컨대 미국 식품 의약국 (FDA)에 의해 요구되는 바와 같은 정보를 포함할 수 있다.

[0477] *정의*

[0478] *화학 정의*

[0479] 특이적 관능기 및 화학 용어의 정의는 다음에 보다 상세히 기재된다. 화학적 요소는 문헌 [Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., inside cover]에 따라서 확인되고, 특이적 관능기는 일반적으로, 상기 문헌에 기재된 바와 같이 정의된다. 부가적으로, 유기 화학의 일반적인 원리뿐만 아니라 특이적 작용성 모이어티 및 반응성은 문헌 ([Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH

Publishers, Inc., New York, 1989; and Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987])에 기재되어 있다.

- [0480] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으므로, 다양한 입체이성체 형태, 예를 들어, 에난티오머 및/또는 부분 입체이성체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 개별 에난티오머, 부분 입체이성체 또는 기하 이성체의 형태일 수 있거나, 또는 라세미 혼합물 및 하나 이상의 입체이성체가 강화된 혼합물을 포함한, 입체이성체의 혼합물의 형태일 수 있다. 이성체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 분리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); and Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)] 참조). 본 발명은 부가적으로, 다른 이성체가 실질적으로 없는 개별 이성체로서의 화합물, 및 또 다른 한편으로, 다양한 이성체의 혼합물로서의 화합물을 포괄한다.
- [0481] 달리 언급하지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한, 하나 이상의 동위원소가 풍부한 원자의 존재에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중 수소에 의한 수소의 치환, ¹⁹F의 ¹⁸F로의 치환, 또는 ¹²C의 ¹³C 또는 ¹⁴C로의 치환을 제외하고는 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 개시내용의 범위 내에 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어, 생물학적 검정에서 분석 도구 또는 프로브로서 유용하다.
- [0482] 일정 범위의 값이 열거되면, 이는 이러한 범위 내의 각각의 값과 하위 범위를 포괄하는 것으로 의도된다. 예를 들어 "C₁₋₆ 알킬"은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, 및 C₅₋₆ 알킬을 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0483] 용어 "지방족"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 카르보시클릭 기를 지칭한다. 마찬가지로, 용어 "헤테로지방족"은 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 및 헤테로시클릭 기를 지칭한다.
- [0484] 용어 "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 포화 탄화수소 기의 라디칼 ("C₁₋₁₀ 알킬")을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₉ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₈ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₇ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₆ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₅ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₄ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₃ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₂ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₆ 알킬"). C₁₋₆ 알킬 기의 예는 메틸 (C₁), 에틸 (C₂), 프로필 (C₃) (예를 들어, n-프로필, 이소프로필), 부틸 (C₄) (예를 들어, n-부틸, tert-부틸, sec-부틸, 이소-부틸), 펜틸 (C₅) (예를 들어, n-펜틸, 3-펜타닐, 아밀, 네오펜틸, 3-메틸-2-부타닐, 3급 아밀), 및 헥실 (C₆) (예를 들어, n-헥실)을 포함한다. 알킬 기의 부가의 예는 n-헵틸 (C₇), n-옥틸 (C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 알킬 기는 독립적으로, 비치환되거나 ("비치환된 알킬") 또는 1개 이상의 치환기 (예를 들어, 할로젠, 예컨대 F)로 치환된다 ("치환된 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬 기는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬 (예컨대 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 예를 들어, -CH₃(Me), 비치환된 에틸 (Et), 비치환된 프로필 (Pr, 예를 들어, 비치환된 n-프로필 (n-Pr), 비치환된 이소프로필 (i-Pr)), 비치환된 부틸 (Bu, 예를 들어, 비치환된 n-부틸 (n-Bu), 비치환된 tert-부틸 (tert-Bu 또는 t-Bu), 비치환된 sec-부틸 (sec-Bu), 비치환된 이소부틸 (i-Bu))이다. 특정 실시양태에서, 알킬 기는 치환된 C₁₋₁₀ 알킬 (예컨대 치환된 C₁₋₆ 알킬, 예를 들어, -CF₃, Bn)이다.
- [0485] 용어 "할로알킬"은 치환된 알킬 기이며, 여기서 수소 원자 중 1개 이상이 할로젠, 예를 들어, 플루오로, 브로모, 클로로, 또는 아이오도에 의해 독립적으로 대체된다. 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지

8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₈ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₆ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₄ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₃ 할로알킬"). 일부 실시양태에서, 할로알킬 모이어티는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₂ 할로알킬"). 할로알킬 기의 예는 -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CCl₃, -CFC1₂, -CF₂Cl 등을 포함한다.

[0486]

용어 "헤테로알킬"은 모 쇠의 하나 이상의 말단 위치(들) 내에 (즉, 이러한 위치의 인접한 탄소 원자 사이에 삽입됨) 있고/있거나 상기 위치에 놓여 있는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로 원자 (예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로 원자)를 추가로 포함하는 알킬 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로 원자를 갖는 포화 기를 지칭한다 ("헤테로C₁₋₁₀ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 9개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로 원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₉ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 8개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로 원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₈ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 7개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로 원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₇ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1개 이상의 헤테로 원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₆ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 5개의 탄소 원자 및 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₅ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 4개의 탄소 원자 및 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₄ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 3개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₃ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 1 내지 2개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁₋₂ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로 원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₁ 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자 및 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C₂₋₆ 알킬"). 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 헤테로알킬 기는 독립적으로, 비치환되거나 ("비치환된 헤테로알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로알킬"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 비치환된 헤테로C₁₋₁₀ 알킬이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 치환된 헤테로C₁₋₁₀ 알킬이다.

[0487]

용어 "알케닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합 (예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의 이중 결합)을 갖는 직쇄 또는 분지된 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₉ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₈ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₇ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₆ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₅ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₄ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₃ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂ 알케닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부이거나 (예컨대, 2-부테닐 내) 또는 말단 (예컨대, 1-부테닐 내)일 수 있다. C₂₋₄ 알케닐 기의 예는 에테닐 (C₂), 1-프로페닐 (C₃), 2-프로페닐 (C₃), 1-부테닐 (C₄), 2-부테닐 (C₄), 부타디에닐 (C₄) 등을 포함한다. C₂₋₆ 알케닐 기의 예는 전술한 C₂₋₄ 알케닐 기뿐만 아니라 펜테닐 (C₅), 펜타디에닐 (C₅), 헥세닐 (C₆) 등을 포함한다. 알케닐의 부가의 예는 헵테닐 (C₇), 옥테닐 (C₈), 옥타트리에닐 (C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 알케닐 기는 독립적으로, 비치환되거나 ("비치환된 알케닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알케닐"). 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 비치환된 C₂₋₁₀ 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 치환된 C₂₋₁₀ 알케닐이다. 알케닐 기에서, 그에 대한 입체 화학이 명시되지 않은 C=C 이중 결합 (예를 들어, -CH=CHCH₃ 또는 )은 (E)- 또는 (Z)-이중 결합일 수 있다.

[0488] 용어 "헤테로알케닐"는 모 쇠의 하나 이상의 말단 위치(들) 내에 (즉, 이러한 위치의 인접한 탄소 원자 사이에 삽입됨) 있고/있거나 상기 위치에 놓여 있는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로 원자 (예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로 원자)를 추가로 포함하는 알케닐 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 10개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1개 이상의 헤테로 원자를 갖는 기를 지칭한다 ("헤테로 C_{2-10} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 9개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1개 이상의 헤테로 원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-9} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 8개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1개 이상의 헤테로 원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-8} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 7개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1개 이상의 헤테로 원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-7} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1개 이상의 헤테로 원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-6} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 5개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-5} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 4개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-4} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 3개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1개의 헤테로 원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-3} 알케닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 1개의 이중 결합, 및 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-6} 알케닐"). 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 헤테로알케닐 기는 독립적으로, 비치환되거나 ("비치환된 헤테로알케닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로알케닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 비치환된 헤테로 C_{2-10} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알케닐 기는 치환된 헤테로 C_{2-10} 알케닐이다.

[0489] 용어 "알킬닐"는 2 내지 10개의 탄소 원자 및 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합 (예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의 삼중 결합)을 갖는 직쇄 또는 분지된 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 (" C_{2-10} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-9} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-8} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-7} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-6} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-5} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-4} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-3} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_2 알킬닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부이거나 (예컨대, 2-부티닐 내) 또는 말단 (예컨대, 1-부티닐 내)일 수 있다. C_{2-4} 알킬닐 기의 예는 에틸닐 (C_2), 1-프로피닐 (C_3), 2-프로피닐 (C_3), 1-부티닐 (C_4), 2-부티닐 (C_4) 등을 제한 없이 포함한다. C_{2-6} 알킬닐 기의 예는 전술한 C_{2-4} 알킬닐 기뿐만 아니라 펜티닐 (C_5), 헥시닐 (C_6) 등을 포함한다. 알킬닐의 부가의 예는 헵티닐 (C_7), 옥티닐 (C_8) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 알킬닐 기는 독립적으로, 비치환되거나 ("비치환된 알킬닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알킬닐"). 특정 실시양태에서, 알킬닐 기는 비치환된 C_{2-10} 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, 알킬닐 기는 치환된 C_{2-10} 알킬닐이다.

[0490] 용어 "헤테로알킬닐"은 모 쇠의 하나 이상의 말단 위치(들) 내에 (즉, 이러한 위치의 인접한 탄소 원자 사이에 삽입됨) 있고/있거나 상기 위치에 놓여 있는 산소, 질소, 또는 황으로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로 원자 (예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로 원자)를 추가로 포함하는 알킬닐 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 10개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개 이상의 헤테로 원자를 갖는 기를 지칭한다 ("헤테로 C_{2-10} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 9개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개 이상의 헤테로 원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-9} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 8개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개 이상의 헤테로 원자를 갖는다 ("헤테로 C_{2-8} 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 7개의

탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개 이상의 헤테로 원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₇ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개 이상의 헤테로 원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₆ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 5개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₅ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 4개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₄ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 3개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개의 헤테로 원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₃ 알키닐"). 일부 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 모 쇠 내에 2 내지 6개의 탄소 원자, 적어도 1개의 삼중 결합, 및 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는다 ("헤테로C₂₋₆ 알키닐"). 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 헤테로알키닐 기는 독립적으로, 비치환되거나 ("비치환된 헤테로알키닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로알키닐"). 특정 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 비치환된 헤테로C₂₋₁₀ 알키닐이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알키닐 기는 치환된 헤테로C₂₋₁₀ 알키닐이다.

[0491] 용어 "카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭"은 비-방향족 고리 시스템 내에 3 내지 14개의 고리 탄소 원자 ("C₃₋₁₄ 카르보시클릴") 및 0개의 헤테로 원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₁₀ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₈ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 7개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₇ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₆ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 4 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₄₋₆ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₆ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₁₀ 카르보시클릴"). 예시적인 C₃₋₆ 카르보시클릴 기는 시클로프로필 (C₃), 시클로프로페닐 (C₃), 시클로부틸 (C₄), 시클로부테닐 (C₄), 시클로펜틸 (C₅), 시클로펜테닐 (C₅), 시클로헥실 (C₆), 시클로헥세닐 (C₆), 시클로헥사디에닐 (C₆) 등을 제한 없이 포함한다. 예시적인 C₃₋₈ 카르보시클릴 기는 전술한 C₃₋₆ 카르보시클릴 기뿐만 아니라 시클로헵틸 (C₇), 시클로헵테닐 (C₇), 시클로헵타디에닐 (C₇), 시클로헵타트리에닐 (C₇), 시클로옥틸 (C₈), 시클로옥테닐 (C₈), 비시클로[2.2.1]헵타닐 (C₇), 비시클로[2.2.2]옥타닐 (C₈) 등을 제한 없이 포함한다. 예시적인 C₃₋₁₀ 카르보시클릴 기는 전술한 C₃₋₈ 카르보시클릴 기뿐만 아니라 시클로노닐 (C₉), 시클로노네닐 (C₉), 시클로데실 (C₁₀), 시클로데세닐 (C₁₀), 옥타히드로-1H-인데닐 (C₉), 데카히드로나프탈레닐 (C₁₀), 스피로[4.5]데카닐 (C₁₀) 등을 제한 없이 포함한다. 전술한 예가 예시됨에 따라, 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 카르보시클릴") 또는 폴리시클릭 [예를 들어, 융합된, 브릿지된 또는 스피로 고리 시스템, 예컨대 바이시클릭 시스템을 함유하거나 ("바이시클릭 카르보시클릴") 또는 트리시클릭 시스템을 함유함 ("트리시클릭 카르보시클릴")] 중 하나이고, 포함될 수 있거나, 또는 1개 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다. "카르보시클릴"은 또한, 상기 정의된 바와 같은 카르보시클릴 고리가 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합되는 고리 시스템을 포함하며, 여기서 부착 점은 카르보시클릴 고리 상이고, 이러한 경우에 탄소의 수는 계속하여 카르보시클릭 고리 시스템 내의 탄소의 수를 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 카르보시클릴 기는 독립적으로, 비치환되거나 ("비치환된 카르보시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 카르보시클릴"). 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 비치환된 C₃₋₁₄ 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 치환된 C₃₋₁₄ 카르보시클릴이다.

[0492] 일부 실시양태에서, "카르보시클릴"은 3 내지 14개의 고리 탄소 원자를 갖는 모노시클릭, 포화 카르보시클릴 기이다 ("C₃₋₁₄ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₁₀ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₈ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₆ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 4 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₄₋₆ 시클로알킬"). 일부 실시양태에

서, 시클로알킬 기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₆ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₁₀ 시클로알킬"). C₅₋₆ 시클로알킬 기의 예는 시클로펜틸 (C₅) 및 시클로헥실 (C₆)을 포함한다. C₃₋₆ 시클로알킬 기의 예는 전술한 C₅₋₆ 시클로알킬 기뿐만 아니라 시클로프로필 (C₃) 및 시클로부틸 (C₄)을 포함한다. C₃₋₈ 시클로알킬 기의 예는 전술한 C₃₋₆ 시클로알킬 기뿐만 아니라 시클로헵틸 (C₇) 및 시클로옥틸 (C₈)을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 시클로알킬 기는 독립적으로, 비치환되거나 ("비치환된 시클로알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 시클로알킬"). 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 비치환된 C₃₋₁₄ 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 치환된 C₃₋₁₄ 시클로알킬이다.

[0493] 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로 원자를 갖는 3원 내지 14원의 비-방향족 고리 시스템의 라디칼을 지칭하며, 여기서 각각의 헤테로 원자는 독립적으로, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다 ("3 내지 14원 헤테로시클릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릴 기에서, 부착 점은 원자가가 허용됨에 따라, 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 헤테로시클릴") 또는 폴리시클릭 [예를 들어, 융합된, 브릿지된 또는 스피로 고리 시스템, 예컨대 바이시클릭 시스템 ("바이시클릭 헤테로시클릴") 또는 트리시클릭 시스템 ("트리시클릭 헤테로시클릴")]일 수 있고, 포화될 수 있거나 또는 1개 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있다. 헤테로시클릴 폴리시클릭 고리 시스템은 1개의 고리 또는 둘 다의 고리 에 1개 이상의 헤테로 원자를 포함할 수 있다. "헤테로시클릴"은 또한, 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 고리가 하나 이상의 카르보시클릴 기와 융합되는 (여기서, 부착 점은 카르보시클릴 고리 상이거나 또는 헤테로시클릴 고리 상이다) 고리 시스템; 또는 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 고리가 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합되는 (여기서, 부착 점은 헤테로시클릴 고리 상이다) 고리 시스템을 포함하고, 이러한 경우에 고리 구성원의 수는 계속하여 헤테로시클릴 고리 시스템 내의 고리 구성원의 수를 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 헤테로시클릴은 독립적으로, 비치환되거나 ("비치환된 헤테로시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로시클릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 비치환된 3 내지 14원 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 치환된 3 내지 14원 헤테로시클릴이다.

[0494] 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로 원자를 갖는 5 내지 10원 비-방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로 원자는 독립적으로, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다 ("5 내지 10원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로 원자를 갖는 5 내지 8원 비-방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로 원자는 독립적으로, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다 ("5 내지 8원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로 원자를 갖는 5 내지 6원 비-방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로 원자는 독립적으로, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다 ("5 내지 6원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 5 내지 6원 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로 원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5 내지 6원 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로 원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5 내지 6원 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로 원자를 갖는다.

[0495] 1개의 헤테로 원자를 함유하는 예시적인 3원 헤테로시클릴 기는 아지리디닐, 옥시라닐, 및 티이라닐을 제한 없이 포함한다. 1개의 헤테로 원자를 함유하는 예시적인 4원 헤테로시클릴 기는 아제티디닐, 옥세타닐, 및 티에타닐을 제한 없이 포함한다. 1개의 헤테로 원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로시클릴 기는 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 디히드로티오펜, 피롤리디닐, 디히드로피롤릴, 및 피롤릴-2,5-디온을 제한 없이 포함한다. 2개의 헤테로 원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로시클릴 기는 디옥솔라닐, 옥사티올라닐 및 디티올라닐을 제한 없이 포함한다. 3개의 헤테로 원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로시클릴 기는 트리아졸리닐, 옥사디아졸리닐, 및 티아디아졸리닐을 제한 없이 포함한다. 1개의 헤테로 원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로시클릴 기는 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피리디닐, 및 티아닐을 제한 없이 포함한다. 2개의 헤테로 원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로시클릴 기는 피페라지닐, 모르폴리닐, 디티아닐, 및 디옥사닐을 제한 없이 포함한다. 3개의 헤테로 원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로시클릴 기는 트리아지닐을 제한 없이 포함한다. 1개의 헤테로 원자를 함유하는 예시적인 7원 헤테로시클릴 기는 아제파닐, 옥세파닐 및 티에파닐을 제한 없이 포함한다. 1개의 헤테로 원자를 함유하는 예시적인 8원 헤테로시클릴 기는 아조카닐, 옥세카닐 및 티오카닐을 제한 없이 포함한다. 예시적인 바이시클릭 헤테로시클릴 기는 인돌리닐, 이소인돌리닐,

디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티에닐, 테트라히드로벤조티에닐, 테트라히드로벤조푸라닐, 테트라히드로인돌릴, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 데카히드로이소퀴놀리닐, 옥타히드로크로메닐, 옥타히드로이소크로메닐, 데카히드로나프티리디닐, 데카히드로-1,8-나프티리디닐, 옥타히드로피롤로[3,2-b]피롤, 인돌리닐, 프탈이미딜, 나프탈이미딜, 크로마닐, 크로메닐, 1H-벤조[e][1,4]디아제피닐, 1,4,5,7-테트라히드로피라노[3,4-b]피롤릴, 5,6-디히드로-4H-푸로[3,2-b]피롤릴, 6,7-디히드로-5H-푸로[3,2-b]피라닐, 5,7-디히드로-4H-티에노[2,3-c]피라닐, 2,3-디히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 2,3-디히드로푸로[2,3-b]피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로-1H-피롤로[2,3-b]피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로푸로[3,2-c]피리디닐, 4,5,6,7-테트라히드로티에노[3,2-b]피리디닐, 1,2,3,4-테트라히드로-1,6-나프티리디닐 등을 제한 없이 포함한다.

[0496]

용어 "아릴"은 방향족 고리 시스템 내에 제공된 6 내지 14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로 원자를 갖는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 바이시클릭 또는 트리시클릭) $4n+2$ 방향족 고리 시스템 (예를 들어, 시클릭 어레이에 공유된 6, 10, 또는 14개의 π 전자를 갖는다)의 라디칼을 지칭한다 ("C₆₋₁₄ 아릴"). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₆ 아릴"; 예를 들어, 페닐). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₀ 아릴"; 예를 들어, 나프틸, 예컨대 1-나프틸 및 2-나프틸). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₄ 아릴"; 예를 들어, 안트라실). "아릴"은 또한, 상기 정의된 바와 같은 아릴 고리가 하나 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합되는 고리 시스템을 포함하며, 여기서 부착 점 또는 라디칼은 아릴 고리 상이고, 이러한 경우에 탄소 원자의 수는 계속하여 아릴 고리 시스템 내의 탄소 원자의 수를 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 아릴 기는 독립적으로, 비치환되거나 ("비치환된 아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 아릴"). 특정 실시양태에서, 아릴 기는 비치환된 C₆₋₁₄ 아릴이다. 특정 실시양태에서, 아릴 기는 치환된 C₆₋₁₄ 아릴이다.

[0497]

"아르알킬"은 "알킬"의 서브세트이고, 아릴 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 부착 점은 알킬 모이 어터 상이다.

[0498]

용어 "헤테로아릴"은 방향족 고리 시스템 내에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 5 내지 14원 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 바이시클릭, 트리시클릭) $4n+2$ 방향족 고리 시스템 (예를 들어, 시클릭 어레이에 공유된 6, 10, 또는 14개의 π 전자를 갖는다)의 라디칼을 지칭하며, 여기서 각각의 헤테로 원자는 독립적으로, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다 ("5 내지 14원 헤테로아릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴 기에서, 부착 점은 원자가가 허용됨에 따라, 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 폴리시클릭 고리 시스템은 1개의 고리 또는 둘 다의 고리에 1개 이상의 헤테로 원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합되는 고리 시스템을 포함하며, 여기서 부착 점은 헤테로아릴 고리 상이고, 이러한 경우에 고리 구성원의 수는 계속하여 헤테로아릴 고리 시스템 내의 고리 구성원의 수를 지정한다. "헤테로아릴"은 또한, 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 아릴 기와 융합되는 고리 시스템을 포함하며, 여기서 부착 점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상이고, 이러한 경우에 고리 구성원의 수는 융합된 폴리시클릭 (아릴/헤테로아릴) 고리 시스템 내의 고리 구성원의 수를 지정한다. 1개의 고리가 헤테로 원자를 함유하지 않는 폴리시클릭 헤테로아릴 기 (예를 들어, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸릴 등)에서, 부착 점은 어느 하나의 고리, 즉 헤테로 원자를 보유하는 고리 (예를 들어, 2-인돌릴) 또는 헤테로 원자를 함유하지 않는 고리 (예를 들어, 5-인돌릴) 상일 수 있다.

[0499]

일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리 시스템 내에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로 원자를 갖는 5 내지 10원 방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로 원자는 독립적으로, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다 ("5 내지 10원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리 시스템 내에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로 원자를 갖는 5 내지 8원 방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로 원자는 독립적으로, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다 ("5 내지 8원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리 시스템 내에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로 원자를 갖는 5 내지 6원 방향족 고리 시스템이며, 여기서 각각의 헤테로 원자는 독립적으로, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다 ("5 내지 6원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 5 내지 6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로 원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5 내지 6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로 원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5 내지 6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로 원자를 갖는다. 달리 명시되지 않

는 한, 각각의 경우의 헤테로아릴 기는 독립적으로, 비치환되거나 ("비치환된 헤테로아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로아릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 비치환된 5 내지 14원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 치환된 5 내지 14원 헤테로아릴이다.

[0500] 1개의 헤테로 원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로아릴 기는 피롤릴, 푸라닐, 및 티오펜을 제한 없이 포함한다. 2개의 헤테로 원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로아릴 기는 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 및 이소티아졸릴을 제한 없이 포함한다. 3개의 헤테로 원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로아릴 기는 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 및 티아디아졸릴을 제한 없이 포함한다. 4개의 헤테로 원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로아릴 기는 테트라졸릴을 제한 없이 포함한다. 1개의 헤테로 원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로아릴 기는 피리디닐을 제한 없이 포함한다. 2개의 헤테로 원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로아릴 기는 피리다지닐, 피리미디닐, 및 피라지닐을 제한 없이 포함한다. 3개 또는 4개의 헤테로 원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로아릴 기는 트리아지닐 및 테트라지닐을 각각 제한 없이 포함한다. 1개의 헤테로 원자를 함유하는 예시적인 7원 헤테로아릴 기는 아제피닐, 옥세피닐, 및 티에피닐을 제한 없이 포함한다. 예시적인 5,6-바이시클릭 헤테로아릴 기는 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜, 이소벤조티오펜, 벤조푸라닐, 벤조이소푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 인돌리지닐, 및 푸리닐을 제한 없이 포함한다. 예시적인 6,6-바이시클릭 헤테로아릴 기는 나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 및 퀴나졸리닐을 제한 없이 포함한다. 예시적인 트리시클릭 헤테로아릴 기는 페난트리디닐, 디벤조푸라닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐 및 페나지닐을 제한 없이 포함한다.

[0501] "헤테로아랄킬"은 "알킬"의 서브세트이고, 헤테로아릴 기에 의해 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 부착 점은 알킬 모이어티 상이다.

[0502] 특정 기에 접미사 "-엔"을 붙이는 것은 이러한 기가 2가 모이어티라는 것을 표시하며, 예를 들어, 알킬렌은 알킬의 2가 모이어티이고, 알케닐렌은 알케닐의 2가 모이어티이며, 알킬닐렌은 알킬의 2가 모이어티이고, 헤테로알킬렌은 헤테로알킬의 2가 모이어티이며, 헤테로알케닐렌은 헤테로알케닐의 2가 모이어티이고, 헤테로알킬닐렌은 헤테로알킬의 2가 모이어티이고, 카르보시클릴렌은 카르보시클릴의 2가 모이어티이며, 헤테로시클릴렌은 헤테로시클릴의 2가 모이어티이고, 아릴렌은 아릴의 2가 모이어티이고, 헤테로아릴렌은 헤테로아릴의 2가 모이어티이다.

[0503] 달리 명확하게 제공되지 않는 한, 특정 기는 임의로 치환된다. 용어 "임의로 치환된"은 치환되거나 또는 비치환되는 것을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알킬닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 기는 임의로 치환된다. "임의로 치환된"은 치환되거나 또는 비치환될 수 있는 기 (예를 들어, "치환된" 또는 "비치환된" 알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 알케닐, "치환된" 또는 "비치환된" 알킬닐, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로알케닐, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로알킬닐, "치환된" 또는 "비치환된" 카르보시클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로시클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 아릴 또는 "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로아릴 기)를 지칭한다. 일반적으로, 용어 "치환된"은 특정 기 상에 존재하는 적어도 1개의 수소가 허용 가능한 치환기, 예를 들어 치환시 안정한 화합물, 예를 들어, 재배열, 환화, 제거, 또는 다른 반응에 의해서와 같은 변환을 자발적으로 진행하지 않는 화합물을 초래하는 치환기로 대체된다는 것을 의미한다. 달리 표시되지 않는 한, "치환된" 기는 이러한 기의 1개 이상의 치환 가능한 위치에 치환기를 가지며, 임의의 소정의 구조에서 2개 이상의 위치가 치환되는 경우, 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 또는 상이하다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환기로의 치환을 포함하는 것으로 고려되고, 안정한 화합물의 형성을 초래하는 본원에 기재된 치환기 중 임의의 것을 포함한다. 본 발명은 안정한 화합물에 도달하기 위해 임의의 및 모든 상기 조합을 고려한다. 본 발명의 목적상, 헤테로 원자, 예컨대 질소는 수소 치환기 및/또는 헤테로 원자의 원자를 충족시키고 안정한 모이어티의 형성을 초래하는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 치환기를 가질 수 있다. 본 발명은 본원에 기재된 예시적인 치환기에 의해 어떠한 방식으로든 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

[0504] 예시적인 탄소 원자 치환기는 할로젠, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃⁺X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa},

$-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-OP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3X^+$, $-P(OR^{cc})_3X^+$, $-P(R^{cc})_4$, $-P(OR^{cc})_4$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3X^+$, $-OP(OR^{cc})_2$, $-OP(OR^{cc})_3X^+$, $-OP(R^{cc})_4$, $-OP(OR^{cc})_4$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3 내지 14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5 내지 14원 헤테로아릴을 포함하지만, 이에 제한되지 않으며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고; X^- 는 반대 이온이거나; 또는

[0505] 탄소 원자 상의 2개의 제미날(geminal) 수소는 기 $=O$, $=S$, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$, 또는 $=NOR^{cc}$ 로 대체되고;

[0506] 각각의 경우의 R^{aa} 는 독립적으로, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3 내지 14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5 내지 14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{aa} 기는 결합하여, 3 내지 14원 헤테로시클릴 또는 5 내지 14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되며;

[0507] 각각의 경우의 R^{bb} 는 독립적으로, 수소, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3 내지 14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5 내지 14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{bb} 기는 결합하여 3 내지 14원 헤테로시클릴 또는 5 내지 14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고; X^- 는 반대이온이며;

[0508] 각각의 경우의 R^{cc} 는 독립적으로, 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3 내지 14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5 내지 14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 two R^{cc} 기는 결합하여 3 내지 14원 헤테로시클릴 또는 5 내지 14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되며;

[0509] 각각의 경우의 R^{dd} 는 독립적으로, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3X^+$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$,

$-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)(OR^{ee})_2$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3 내지 10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되거나, 또는 2개의 제미날 R^{dd} 치환기는 결합하여 =O 또는 =S를 형성할 수 있고; X^- 는 반대 이온이며;

[0510]

각각의 경우의 R^{ee} 는 독립적으로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 및 3 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고;

[0511]

각각의 경우의 R^{ff} 는 독립적으로, 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3 내지 10원 헤테로시클릴, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{ff} 기는 결합하여 3 내지 10원 헤테로시클릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고;

[0512]

각각의 경우의 R^{gg} 는 독립적으로, 할로젠, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-ON(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬) $_3X^-$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬) $_2X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ 알킬) X^- , $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$ 알킬)(C_{1-6} 알킬), $-N(OH)(C_{1-6}$ 알킬), $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ 알킬, $-SS(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-OCO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-N(C_{1-6}$ 알킬) $C(=O)(C_{1-6}$ 알킬), $-NHCO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=NH)(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(=NH)OC_{1-6}$ 알킬, $-C(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6}$ 알킬), $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHSO_2(C_{1-6}$ 알킬), $-SO_2N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-SO_2NH(C_{1-6}$ 알킬), $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2OC_{1-6}$ 알킬, $-OSO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SOC_{1-6}$ 알킬, $-Si(C_{1-6}$ 알킬) $_3$, $-OSi(C_{1-6}$ 알킬) $_3$, $-C(=S)N(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $C(=S)NH(C_{1-6}$ 알킬), $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6}$ 알킬), $-C(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-SC(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-P(=O)(OC_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-P(=O)(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OP(=O)(C_{1-6}$ 알킬) $_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}$ 알킬) $_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 퍼할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 헤테로 C_{1-6} 알킬, 헤테로 C_{2-6} 알케닐, 헤테로 C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, C_{6-10} 아릴, 3 내지 10원 헤테로시클릴, 5 내지 10원 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 제미날 R^{gg} 치환기는 결합하여 =O 또는 =S를 형성할 수 있으며; X^- 는 반대 이온이다.

[0513]

용어 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오린 (플루오로, -F), 염소 (클로로, -Cl), 브로민 (브로모, -Br), 또는 아이오딘 (아이오도, -I)을 지칭한다.

[0514]

용어 "히드록실" 또는 "히드록시"는 기 $-OH$ 를 지칭한다. 용어 "치환된 히드록실" 또는 "치환된 히드록실"은 확장하여, 모 분자에 직접적으로 부착된 산소 원자가 수소 이외의 기로 치환되는 히드록실 기를 지칭하고, 상기 기는 $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-OSi(R^{aa})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3X^-$, $-OP(OR^{cc})_2$, $-OP(OR^{cc})_3X^-$,

$-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, 및 $-OP(=O)(N(R^{bb}))_2$ 로부터 선택된 기를 포함하며, 여기서 X^- , R^{aa} , R^{bb} , 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0515] 용어 "아미노"는 기 $-NH_2$ 를 지칭한다. 용어 "치환된 아미노"는 확장해서, 일치환된 아미노, 이치환된 아미노, 또는 삼치환된 아미노를 지칭한다. 특정 실시양태에서, "치환된 아미노"는 일치환된 아미노 또는 이치환된 아미노 기이다.

[0516] 용어 "일치환된 아미노"는 모 분자에 직접적으로 부착된 질소 원자가 하나의 수소 및 수소 이외의 하나의 기로 치환되는 아미노 기를 지칭하고, 상기 기는 $-NH(R^{bb})$, $-NHC(=O)R^{aa}$, $-NHC(=O)R^{aa}$, $-NHC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NHSO_2R^{aa}$, $-NHP(=O)(OR^{cc})_2$, 및 $-NHP(=O)(N(R^{bb}))_2$ 로부터 선택된 기를 포함하며, 여기서 R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같고, 기 $-NH(R^{bb})$ 의 R^{bb} 는 수소가 아니다.

[0517] 용어 "이치환된 아미노"는 모 분자에 직접적으로 부착된 질소 원자가 수소 이외의 2개의 기로 치환되는 아미노 기를 지칭하고, 상기 기는 $-N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, 및 $-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb}))_2$ 로부터 선택된 기를 포함하며, 여기서 R^{aa} , R^{bb} 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같으며, 단 모 분자에 직접적으로 부착된 질소 원자는 수소로 치환되지 않는다.

[0518] 용어 "삼치환된 아미노"는 모 분자에 직접적으로 부착된 질소 원자가 3개의 기로 치환되는 아미노 기를 지칭하고, 상기 기는 $-N(R^{bb})_3$ 및 $-N(R^{bb})_3^+X^-$ 로부터 선택된 기를 포함하며, 여기서 R^{bb} 및 X^- 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0519] 용어 "아실"은 일반 화학식 $-C(=O)R^{X1}$, $-C(=O)OR^{X1}$, $-C(=O)-O-C(=O)R^{X1}$, $-C(=O)SR^{X1}$, $-C(=O)N(R^{X1})_2$, $-C(=S)R^{X1}$, $-C(=S)N(R^{X1})_2$, 및 $-C(=S)S(R^{X1})$, $-C(=NR^{X1})R^{X1}$, $-C(=NR^{X1})OR^{X1}$, $-C(=NR^{X1})SR^{X1}$, 및 $-C(=NR^{X1})N(R^{X1})_2$ 를 갖는 기를 지칭하며, 여기서 R^{X1} 은 수소; 할로젠; 치환된 또는 비치환된 히드록실; 치환된 또는 비치환된 티올; 치환된 또는 비치환된 아미노; 치환된 또는 비치환된 아실, 시클릭 또는 아시클릭, 치환된 또는 비치환된, 분지된 또는 비분지된 지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 치환된 또는 비치환된, 분지된 또는 비분지된 헤테로지방족; 시클릭 또는 아시클릭, 치환된 또는 비치환된, 분지된 또는 비분지된 알킬; 시클릭 또는 아시클릭, 치환된 또는 비치환된, 분지된 또는 비분지된 알케닐; 치환된 또는 비치환된 알킬닐; 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 모노- 또는 디-지방족아미노, 모노- 또는 디-헤테로지방족아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 모노- 또는 디-헤테로알킬아미노, 모노- 또는 디-아릴아미노, 또는 모노- 또는 디-헤테로아릴아미노이거나; 또는 2개의 R^{X1} 기는 함께 취하여 5 내지 6원 헤테로시클릭 고리를 형성한다. 예시적인 아실 기는 알데히드 ($-CHO$), 카르복실산 ($-CO_2H$), 케톤, 아실 할라이드, 에스테르, 아마이드, 이민, 카르보네이트, 카르바메이트, 및 우레아를 포함한다. 아실 치환기는 안정한 모이어티의 형성을 초래하는, 본원에 기재된 치환기 (예를 들어, 지방족, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 헤테로지방족, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 옥소, 이미노, 티오옥소, 시아노, 이소시아노, 아미노, 아지도, 니트로, 히드록실, 티올, 할로, 지방족아미노, 헤테로지방족아미노, 알킬아미노, 헤테로알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 알킬아릴, 아릴알킬, 지방족옥시, 헤테로지방족옥시, 알킬옥시, 헤테로알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 지방족티옥시, 헤테로지방족티옥시, 알킬티옥시, 헤테로알킬티옥시, 아릴티옥시, 헤테로아릴티옥시, 아실옥시 등; 이들 각각은 추가로 치환될 수 있거나 또는 추가로 치환되지 않을 수 있다) 중 임의의 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0520] 용어 "카르보닐"은 모 분자에 직접적으로 부착된 탄소가 sp^2 혼성화되고, 산소, 질소 또는 황 원자로 치환되는 기, 예를 들어, 케톤 ($-C(=O)R^{aa}$), 카르복실산 ($-CO_2H$), 알데히드 ($-CHO$), 에스테르 ($-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$), 아마이드 ($-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$), 및 이민 ($-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$),

$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 으로부터 선택된 기 (여기서, R^{aa} 및 R^{bb} 는 본원에 정의된 바와 같다)를 지칭한다.

[0521] 용어 "옥소"는 기 $=O$ 를 지칭하고, 용어 "티오옥소"는 기 $=S$ 를 지칭한다.

[0522] 질소 원자는 원자가가 허용됨에 따라 치환되거나 또는 비치환될 수 있고, 1급, 2급, 3급, 및 4급 질소 원자를 포함한다. 예시적인 질소 원자 치환기는 수소, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 퍼할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 헤테로 C_{1-10} 알킬, 헤테로 C_{2-10} 알케닐, 헤테로 C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3 내지 14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5 내지 14원 헤테로아릴을 포함하지만, 이에 제한되지 않거나, 또는 N 원자에 부착된 2개의 R^{cc} 기가 결합하여 3 내지 14원 헤테로시클릴 또는 5 내지 14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고, R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} 및 R^{dd} 는 상기 정의된 바와 같다.

[0523] 특정 실시양태에서, 산소 원자 상에 존재하는 치환기는 산소 보호기 (본원에서 "히드록실 보호기"로서 지칭되기도 함)이다. 산소 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, 및 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ (여기서, X^- , R^{aa} , R^{bb} , 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같다)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 산소 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 문헌 ([Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]; 본원에 참조로 포함됨)에 상세히 기재된 것을 포함한다.

[0524] 특정 실시양태에서, 산소 원자 상에 존재하는 치환기는 산소 보호기 (본원에서 "히드록실 보호기"로서 지칭되기도 함)이다. 산소 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, 및 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ (여기서, X^- , R^{aa} , R^{bb} , 및 R^{cc} 는 본원에 정의된 바와 같다)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 산소 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 문헌 ([Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]; 본원에 참조로 포함됨)에 상세히 기재된 것을 포함한다.

[0525] "반대 이온" 또는 "음이온성 반대 이온"은 전자 중립성을 유지하기 위하여 양전하를 띤 기와 연합된 음전하를 띤 기이다. 음이온성 반대 이온은 1가 (즉, 1개의 공식 음전하를 포함함)일 수 있다. 음이온성 반대 이온은 다가 (즉, 2개 이상의 공식 음전하를 포함함), 예컨대 2가 또는 3가일 수도 있다. 예시적인 반대 이온은 할라이드 이온 (예를 들어, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HCO_3^- , HSO_4^- , 술포네이트 이온 (예를 들어, 메탄술포네이트, 트리플루오로메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 벤젠술포네이트, 10-캄포르 술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 나프탈렌-1-술포산-5-술포네이트, 에탄-1-술포산-2-술포네이트 등), 카르복실레이트 이온 (예를 들어, 아세테이트, 프로파노에이트, 벤조에이트, 글리세레이트, 락테이트, 타르트레이트, 글리콜레이트, 글루코네이트 등), BF_4^- , PF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- , $B[3,5-(CF_3)_2C_6H_3]_4^-$, $B(C_6F_5)_4^-$, BPh_4^- , $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$, 및 카르보란 음이온 (예를 들어, $CB_{11}H_{12}^-$ 또는 $(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$)을 포함한다. 다가일 수 있는 예시적인 반대 이온은 CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $B_4O_7^{2-}$, SO_4^{2-} , $S_2O_3^{2-}$, 카르복실레이트 음이온 (예를 들어, 타르트레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 말레에이트, 말레이트, 말로네이트, 글루코네이트, 숙시네이트, 글루타레이트, 아디페이트, 피멜레이트, 수베레이트, 아젤레이트, 세바케이트, 살리실레이트, 프탈레이트, 아스파르테이트, 글루타메이트 등) 및 카르보

란을 포함한다.

[0526] 본원에 사용된 바와 같은, "적어도 한 가지 경우"란 표현의 사용은 1, 2, 3, 4가지 또는 그 초과와 경우를 지칭하지만, 또한 일정 범위, 예를 들어, 포괄적으로 1 내지 4가지, 1 내지 3가지, 1 내지 2가지, 2 내지 4가지, 2 내지 3가지, 또는 3 내지 4가지 경우를 포괄한다.

[0527] "비-수소 기"는 수소가 아닌 특별한 변수에 대해 정의되는 임의의 기를 지칭한다.

[0528] 용어 "폴리사카라이드"는 탄수화물 또는 모노사카라이드 단위, 또는 그의 유도체 (예를 들어, 가교결합가능한 관능기를 포함하도록 변형된 모노사카라이드)의 장쇄로 구성된 중합체를 지칭한다. 예시적인 폴리사카라이드는 글리칸, 글루칸, 전분, 글리코젠, 아라비녹실란, 셀룰로스, 헤미셀룰로스, 키틴, 펙틴, 텍스트란, 풀룰란, 크리솔라미나린, 쿠르들란, 라미나린, 렌티난, 리케닌, 플레우란, 자이모산, 글리코사미노글리칸, 텍스트란, 히알루론산, 키토산, 및 콘드로이틴을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 폴리사카라이드의 모노사카라이드 단량체는 전형적으로, 글리솔리드 연쇄에 의해 연결된다. 폴리사카라이드는 가수분해되어 올리고사카라이드, 디사카라이드, 및/또는 모노사카라이드를 형성할 수 있다. 용어 "탄수화물" 또는 "사카라이드"는 다가 알콜의 알데히드 또는 케톤 유도체를 지칭한다. 모노사카라이드는 이것이 더 작은 탄수화물이 되도록 가수분해될 수 없다는 점에서 가장 단순한 탄수화물이다. 대부분의 모노사카라이드는 일반 화학식 $C_yH_{2y}O_y$ (예를 들어, $C_6H_{12}O_6$ (헥소스, 예컨대 글루코스)) (여기서, y 는 3 이상의 정수이다)으로써 나타낼 수 있다. 상기 언급된 일반 화학식으로 나타내지 않는 특정의 다가 알콜이 또한, 모노사카라이드로 간주될 수 있다. 예를 들어, 테옥시리보스는 화학식 $C_5H_{10}O_4$ 이고 모노사카라이드이다. 모노사카라이드는 통상적으로, 5개 또는 6개의 탄소 원자로 이루어지고, 이는 펜토스 및 헥소스로서 각각 지칭된다. 모노사카라이드가 알데히드를 함유하는 경우, 이는 알도스로서 지칭되고; 케톤을 함유하는 경우에는, 케토스로서 지칭된다. 모노사카라이드는 또한, 알도스 또는 케토스 형태에 3개, 4개 또는 7개의 탄소 원자로 이루어질 수 있고, 이는 트리오스, 테트로스, 및 헵토스로서 각각 지칭된다. 글리세르알데히드 및 디히드록시아세톤이 알도트리오스 및 케토트리오스 당으로 각각 간주된다. 알도테트로스 당의 예는 에리트로스 및 트레오스를 포함하고; 케토테트로스 당은 에리트리톨로스를 포함한다. 알도헵토스 당은 리보스, 아라비노스, 크실로스, 및 리복스를 포함하고; 케토헵토스 당은 리불로스, 아라불로스, 크실룰로스, 및 릭술로스를 포함한다. 알도헥소스 당의 예는 글루코스 (예를 들어, 텍스트로스), 만노스, 갈락토스, 알로스, 알트로스, 탈로스, 굴로스, 및 이도스를 포함하고; 케토헥소스 당은 프럭토스, 프시코스, 소르보스, 및 타가토스를 포함한다. 케토헵토스 당은 세도헵톨로스를 포함한다. 히드록실 기 (-OH)를 보유하는 모노사카라이드의 각각의 탄소 원자 (첫 번째 탄소와 마지막 탄소는 제외된다)는 비대칭이므로, 이러한 탄소 원자는 2개의 가능한 입체 배치 (R 또는 S)를 수반한 입체 중심이 된다. 이러한 비대칭 때문에, 임의의 소정의 모노사카라이드 화학식에 대하여 수많은 이성체가 존재할 수 있다. 알도헥소스 D-글루코스는, 예를 들어, 화학식 $C_6H_{12}O_6$ 을 가지며, 그의 6개 탄소 원자 중 2개를 제외한 모두가 입체성이므로, D-글루코스는 16개 (즉, 2^4)의 가능한 입체이성체 중 하나가 된다. D 또는 L의 배정은 카르보닐 기로부터 가장 멀리 떨어진 비대칭 탄소의 배향에 따라서 이루어진다: 표준 피셔(Fischer) 프로젝션에서 히드록실 기가 오른쪽에 있으면 분자는 D 당이고, 그렇지 않으면 L 당이다. 직쇄 모노사카라이드의 알데히드 또는 케톤 기는 상이한 탄소 원자 상의 히드록실 기와 가역적으로 반응하여 헤미아세탈 또는 헤미케탈을 형성하므로, 두 탄소 원자 간에 산소 브릿지를 수반한 헤테로시클릭 고리가 형성될 것이다. 5개 및 6개의 원자를 갖는 고리는 푸라노스 및 피라노스 형태로 각각 지칭되며, 직쇄 형태와 평형 상태로 존재한다. 직쇄 형태에서 시클릭 형태로의 전환 동안, 아노머성 탄소라고 불리는 카르보닐 산소를 함유하는 탄소 원자는 두 가지 가능한 입체 배치를 갖는 입체 중심이 되는데: 이러한 산소 원자는 고리의 평면 위 또는 아래의 위치를 취할 수 있다. 이로써 생성되는 가능한 입체이성체 쌍이 아노머로 불린다. α 아노머에서, 아노머성 탄소 상의 -OH 치환기는 $-CH_2OH$ 측 분자로부터 고리의 반대 측 (트랜스)에 위치한다. $-CH_2OH$ 치환기와 아노머성 히드록실이 고리의 평면의 동일한 측 (시스) 상에 있는 또 다른 형태가 β 아노머로 불린다. 용어 탄수화물은 또한, 본원에 기재된 탄수화물의 다른 자연 또는 합성 입체이성체를 포함한다.

[0529] 이들 및 다른 예시적인 치환기가 상세한 설명, 실시예, 및 청구범위에 보다 상세히 기재된다. 본 발명은 치환기의 상기 예시적인 목록에 의해 어떠한 방식으로든 제한되지 않는다.

[0530] 다른 정의

[0531] 동물: 본원에 사용된 바와 같은 용어 동물은 인간뿐만 아니라 비-인간 동물 (예를 들어, 포유류, 조류, 파충류, 양서류, 및 어류 포함)을 지칭한다. 바람직하게, 비-인간 동물은 포유류 (예를 들어, 설치류, 마우스, 래트,

토끼, 원숭이, 개, 고양이, 영장류, 또는 돼지)이다. 비-인간 동물은 트랜스제닉 동물일 수 있다.

- [0532] **대략 또는 약:** 본원에 사용된 바와 같은, 수치와 관련하여 용어 "대략" 또는 "약"은 일반적으로, 달리 언급되지 않거나 또는 문맥상 달리 명백하지 않는 한 상기 수치의 어느 한 방향 (초과 또는 미만)으로 5%, 10%, 15%, 또는 20%의 범위 내에 속하는 수치를 포함하도록 취해진다 (이러한 수치가 가능한 값의 0% 미만이거나 또는 100% 초과인 경우는 제외된다).
- [0533] **생체 적합성:** 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "생체 적합성"은 세포에 대해 무독성인 물질을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 특정 물질을 생체내 세포에 부가하는 것이 생체 내에서 염증 및/또는 다른 유해 효과를 유도시키지 않는 경우에, 이러한 물질은 "생체 적합성"인 것으로 간주된다. 일부 실시양태에서, 특정 물질을 시험관내 또는 생체 내에서 세포에 부가하는 것이 약 50%, 약 45%, 약 40%, 약 35%, 약 30%, 약 25%, 약 20%, 약 15%, 약 10%, 약 5% 이하, 또는 약 5% 미만의 세포 사멸을 초래하는 경우에, 이러한 물질은 "생체 적합성"인 것으로 간주된다.
- [0534] **생분해성:** 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "생분해성"은 생리적 조건하에 분해되는 물질을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 생분해성 물질은 세포 기구에 의해 분해되는 물질이다. 일부 실시양태에서, 생분해성 물질은 화학적 공정에 의해 분해되는 물질이다.
- [0535] **광학적으로 투명한:** 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "광학적으로 투명한"은 것은 빛을 거의 또는 전혀 흡수하거나 반사하지 않고 빛을 통과시키는 물질을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 광학적으로 투명하다는 것은 빛을 전혀 흡수하거나 반사하지 않고 빛을 통과시키는 물질을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 광학적으로 투명하다는 것은 빛을 거의 흡수하거나 반사하지 않고 빛을 통과시키는 물질을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 광학적으로 투명한 물질은 실질적으로 청정하다. 일부 실시양태에서, 광학적으로 투명한 물질은 청정하다.
- [0536] **유효량:** 일반적으로, 활성 작용제의 "유효량"은 목적하는 생물학적 반응을 유발시키기에 충분한 양을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 유효량은 목적하는 생물학적 종말점, 상기 화합물의 약동학, 치료되는 질환, 투여 방식, 및 환자과 같은 요인에 따라서 다양할 수 있다. 감염을 치료하기 위해 사용된 화합물의 유효량은 감염에 대해 책임이 있는 유기체(들)를 사멸시키거나 또는 이의 성장을 방지하는 데 필요한 양이다.
- [0537] **시험관내:** 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "시험관내"는 유기체 (예를 들어, 동물, 식물, 및/또는 미생물) 내에서서가 아니라 인공적 환경, 예를 들어, 시험관 또는 반응 용기 내에서 일어나거나, 세포 배양물 내에서 일어나는 사건을 지칭한다.
- [0538] **생체내:** 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "생체내"는 유기체 (예를 들어, 동물, 식물, 및/또는 미생물) 내에서 일어나는 사건을 지칭한다.
- [0539] **앓고 있는:** 특정 질환, 장애, 및/또는 병태를 "앓고 있는" 개체는 이러한 질환, 장애, 및/또는 병태의 한 가지 이상의 증상이 있는 것으로 진단되었고/되었거나 이러한 증상을 나타낸다.
- [0540] **치료:** 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "치료"는 특별한 질환, 장애, 및/또는 병태의 한 가지 이상의 증상 또는 특징을 부분적 또는 완전히 경감시키고/시키거나, 완화시키고/시키거나, 구체하고/하거나, 그의 발병을 지연시키고/시키거나, 그의 진행을 억제하고/하거나, 그의 중증도를 감소시키고/시키거나 그의 발생률을 감소시키는 것을 지칭한다. 예를 들어, 미생물 감염의 "치료"는 이러한 미생물의 생존, 성장, 및/또는 확산을 억제하는 것을 지칭할 수 있다. 치료는 특정 질환, 장애, 및/또는 병태의 징후를 나타내지 않은 대상체에게 투여할 수 있고/있거나 특정 질환, 장애, 및/또는 병태와 연관된 병리학의 발생 위험을 감소시킬 목적으로 이러한 질환, 장애, 및/또는 병태의 초기 징후만을 나타내는 대상체에게 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료는 본 발명의 백신 나노 캐리어를 대상체에게 전달하는 것을 포함한다.
- [0541] **치료제:** "약물"로서 지칭되기도 하는 것은 특정 질환, 장애, 또는 대상체에게 해로운 것으로 임상적으로 인식된 다른 병태를 치료하기 위하여, 또는 예방 목적으로 대상체에게 투여되고, 상기 질환, 장애, 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위해 신체에 대한 임상적으로 중요한 효과를 나타내는 작용제를 지칭하기 위해 본원에 사용된다. 치료제는 문헌 ([United States Pharmacopeia (USP), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th Ed., McGraw Hill, 2001; Katzung, B. (ed.) *Basic and Clinical Pharmacology*, McGraw-Hill/Appleton & Lange; 8th edition (Sep. 21, 2000); *Physician's Desk Reference* (Thomson Publishing), and/or *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, 17th ed. (1999), or the 18th Ed. (2006) following its

publication, Mark H. Beers and Robert Berkow (Eds.), Merck Publishing Group])에 열거된 작용제, 또한 동물의 경우에는, 문헌 ([*The Merck Veterinary Manual*, 9th ed., Kahn, C. A. (Ed.), Merck Publishing Group, 2005])에 열거된 작용제를 제한 없이 포함한다.

[0542] **진단제:** 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "진단제"는 특정 질환, 장애, 또는 병태의 진단을 도와주기 위해 대상체에게 투여되는 작용제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 진단제는 병리학적 과정의 국제화를 규정하고/하거나 명확히 규명하기 위해 사용된다. 진단제는 X선 조영제, 방사성 동위원소, 및 염료를 포함한다.

[0543] **계면활성제:** 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "계면활성제"는 두 불혼화성 상 간의 계면, 예컨대 물과 유기 용매 간의 계면, 물/공기 계면, 또는 유기 용매/공기 계면에 우선적으로 흡수되는 임의의 작용제를 지칭한다. 계면활성제는 통상적으로, 친수성 모이어티와 소수성 모이어티를 보유한다. 계면활성제는 또한, 생물학적 막, 예를 들어, 고막을 가로지르는 치료제 또는 진단제의 플럭스를 증진시킬 수 있다.

[0544] **테르펜:** 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "테르펜"은, 예를 들어, 생합성적으로 유도되거나, 또는 이소프렌 (5개 탄소 단위)의 단위(들)로부터 유래되는 것으로 여겨지는 임의의 작용제를 지칭한다. 예를 들어, 테르펜의 이소프렌 단위는 함께 연결되어 선형쇄를 형성할 수 있거나 또는 이들은 고리를 형성하도록 배열될 수 있다. 전형적으로, 본원에 개시된 테르펜은 생물학적 막, 예를 들어, 고막을 가로지르는 치료제 또는 진단제의 플럭스를 증진시킨다. 테르펜은 자연적으로 유래되거나 또는 합성적으로 제조될 수 있다.

[0545] 용어 "조성물" 및 "제형"은 상호 교환적으로 사용된다.

[0546] 실시예

[0547] 본원에 기재된 본 발명이 보다 완전하게 이해될 수 있도록, 하기 실시예를 제시한다. 본 출원에 기재된 실시예는 본원에 제공된 화합물, 제약 조성물, 및 방법을 예시하기 위해 제공되고, 어떠한 방식으로든지 그의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0548] 물질 및 방법

[0549] **방법 및 설계:** 본 실험은 TM 침투성 및 OM 치유율에 대한 CPE의 혼입 및 중합체 매트릭스의 효과를 비교하였다. 생체의 실험을 위하여, 각각의 제형에 대하여 4의 샘플 크기를 선택하였으며, 이는 비-파라미터 프리드만 (Friedman) 시험 [버전 7.0, 엔쿼리 어드바이저, 스태티스티컬 솔루션 (nQuery Advisor, Statistical Solutions; 미국 매사추세츠주 소거스)]를 사용하여 전력 분석에 근거한 플럭스 상의 50% 차이를 검출하는 데 80%의 전력이 제공될 것이다. 8 내지 10의 샘플 크기는 생체내 실험을 위하여 사용되었으며, 이는 이전의 간행물 [Pelton et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 44, 654-657 (2000)]에 의해 뒷받침되었다. 양성 효능 결과와 음성 효능 결과 간의 비교는 피셔의 직접 확률 시험을 이용하여 평가하였다. 통계적 분석은 SAS 소프트웨어 [버전 9.2, SAS 인스티튜트 (SAS Institute; 미국 노스캐롤라이나주 캐리)]를 사용하여 시행하였다. 다중 비교를 위한 적절한 본페로니-시닥 (Bonferroni-Sidak) 조정을 수반한 양측 $p < 0.05$ 는 유형 I 오류를 제어하기 위해 통계상 유의적인 것으로 간주되었다. 생체의 실험 동안, 수거된 TM 상에서의 미생물 성장으로 인해 48시간 후에 데이터 수집이 중단된 반면; 생체내 실험 동안에는, OM이 없어졌거나 또는 동물에게 안락사를 필요로 하는 심각한 질병이 유발되었기 때문에 7일 후에 데이터 수집이 중단되었다. 생체내 실험은 맹검 실험이었다. 모든 실험은 무작위로 수행되었다.

[0550] **물질:** 2-클로로-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포란 (COP), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]온덱-7-엔 (DBU), n-부탄올, 디에틸 에테르, 아세트산, 무수 디클로로메탄, 무수 테트라히드로푸란은 시그마-알드리치 캄파니 (Sigma-Aldrich Company; 미국 미주리주 세인트 루이스)로부터 받은 것으로 사용하였다. 마이크로프릴된 폴리포르® P 407 (폴록사머 407)은 바스프 (BASF; 미국 뉴저지주 플로햄 파크)로부터 받은 것으로 사용하였다.

[0551] **동물 유지:** 체중이 500 내지 650 g인 건강한 성체 수컷 친칠라(chinchilla)는 라이슨 친칠라 목장 (Ryerson Chinchilla Ranch; 미국 오하이오주 플리머스)으로부터 구입하여 제도적 및 국가적으로 승인된 프로토콜에 따라서 관리하였다. 실험은 보스턴 어린이 병원, 보스턴 대학 메디칼 센터 및 매사추세츠 안과 및 이과 치료소 동물 사용 지침에 따라서 수행되었으며 각 기관의 동물 관리 및 사용 위원회의 승인을 받았다.

[0552] **히드로겔 형성:** 분말형 중합체를 수용액에 부가함으로써 P407-PBP 히드로겔 제형을 제조하였다. 다양한 P407-PBP 중량 백분율 (10% 내지 18%)의 겔은 냉장실에서 간단히 용해시켜 더 우수한 용해도를 허용하도록 함으로써 제조할 수 있다.

- [0553] **겔화 시간:** 신틸레이션 바이알 내의 히드로겔 제형을 연속적으로 교반하면서 (200 rpm) 37℃로 유지된 수조에 침지시켰다. 침지 후 교반 붓이 회전을 멈추는 데 걸린 시간을 겔화 시간으로서 기록하였다.
- [0554] **겔화 온도:** 겔화 온도는 선형 진동 전단 레올로지 측정 (100 rads^{-1} , 1% 스트레인, 1°C min^{-1})을 이용하여 정량화하였다. 겔화 온도는 저장 탄성률 (G')이 손실 탄성률 (G'')보다 더 커지게 되는 온도로서 간주하였다. 0℃에서부터 체온 위의 온도까지의 범위에 걸친 G' 및 G'' 의 변화를 기록하여 기계적 특성 상의 변화를 반영하였다.
- [0555] **시험관내 방출 연구:** 각각의 제형으로부터의 시프로플록사신의 방출은 확산 시스템을 이용하여 측정하였다. 트랜스웰(Transwell®) 막 삽입물 [$0.4 \mu\text{m}$ 공극 크기, 1.1 cm^2 면적; 코스타르 (Costar; 미국 매사추세츠주 케임브리지)] 및 24-웰 배양 플레이트를 공여체 및 수용체 챔버로서 각각 이용하였다. 200 μL 의 각각의 제형을 미리 가온된 필터 삽입물 상으로 직접 피펫팅하여 고형 히드로겔을 수득하였다. 형성된 겔을 수반한 필터 삽입물 (공여체 구획)을, 미리 가온된 인산염 완충 식염수 (PBS)로 충전된 웰 (수용체 구획)에 현탁시킨 다음, 상기 플레이트를 37℃ 오븐에서 인큐베이션하였다. 각각의 시점 (0.5, 1, 2, 6, 12, 24, 48 h)에, 1 mL 분취액의 PBS 수용 배지를 샘플링하고, 삽입물을 신선한 PBS를 수반한 새로운 웰 내로 순차적으로 이동시켰다. 분취액을 70:30 아세트니트릴/PBS에 현탁시켜 전체 약물 분해를 보장하였다. 샘플 분취액을 HPLC로 크로마토그래피함으로써 분석하여 시프로플록사신 농도를 결정하였다 ($\lambda = 275 \text{ nm}$). 시프로플록사신 측정 및 HPLC 조건에 관한 보다 세부 사항은 참고문헌 (8)에서 찾을 수 있다. 실험은 사중으로 수행되었다.
- [0556] **생체의 침투 실험:** 건강한 친칠라로부터 수거한 청각 수포를 이용하여 시프로플록사신의 횡단-TM 침투율을 결정하였다. 모든 제형을 37℃ 하에 유지된 상기 수포 내로 적용하였고, TM 상으로 침착시켰다. 적용된 용적은 200 μL 였고, 이는 2 mg 시프로플록사신으로 이어진다. 시프로플록사신이 TM을 가로질러 수용 챔버 내로 침투하는 것은 HPLC를 이용하여 정량화하였다. TM 수거, TM 전기적 저항 측정, 및 생체의 침투 실험의 입체 배치에 관한 상세한 정보는 참고문헌 (8)에서 찾을 수 있다.
- [0557] **세포독성 분석:** 미토콘드리아 대사 활성의 검정, 즉 테트라졸륨 화합물 [3-(4,5-디메틸-2-일)-5-(3-카르복시메톡시페닐)-2-(4-술포페닐)-2H-테트라졸륨, 내부 염; MTS] 및 전자 커플링 시약 (페나진 에토술포레이트; PES)을 이용하는 셀티터(CellTiter) 96® 수성 원 용액 세포 증식 검정 [프로메가 코퍼레이션(Promega Corp.)]을 이용하여 세포 생존 능력을 평가하였다. 배양 제1일 및 제3일에, 인간 진피 섬유모세포 (hFB), PC12, 및 정상 성인 일차 표피 각화 세포 (ATCC)를 37℃에서 120분 동안 셀티터 96® 수성 원 용액과 함께 인큐베이션하였다. 490 nm 하에서의 배양 배지의 흡광도를 96-웰 플레이트 판독기로 즉시 기록하였다. 490 nm 하의 흡광도로써 측정된 바와 같은 포르마잔 생성물 (테트라졸로부터 전환됨)의 양은 배양물 중의 세포 대사 활성과 직접적으로 비례한다. 24-웰 플레이트 상의 평편한 배양물을 대조군으로서 사용하였다. 각각의 군에 대하여, $n = 4$ 이다. 세포 생존 능력은 LIVE/DEAD® 생존 능력/세포독성 키트 [몰레큘라 프로브 (Molecular Probes); 인비트로젠 (Invitrogen)]를 이용하여 확증하였다. 세포를 37℃에서 30분 동안 1 μM 칼세인-AM 및 2 μM 에티뉼 단독이랑 체-1 (EthD-1)과 함께 인큐베이션하여 살아있는 세포와 죽은 세포 각각을 표시시켰다. 세포 생존 능력은 살아있는/(살아있는 + 죽은) $\times 100$ 으로서 계산하였다.
- [0558] **조직병리학:** 제형을 살아있는 건강한/OM 친칠라의 외이도에 투여하였다. 7일 후, 이들은 다른 곳에 기재된 바와 같이 (8) 안락사시켰다. 희생시킨 후, TM을 절제하고, 10% 중성 완충된 포르말린에 즉시 밤새 고정시킨 다음, 석회질을 제거하고, 파라핀에 포매시키며, 절개하며 (5 μm 두께), 표준 기술을 이용하여 보스턴 어린이 병원의 병리과 (서비스 수수료)에 의해 헤마톡실린 및 에오신으로 염색하였다. 염색된 모든 표본을 광 현미경 [올림푸스(Olympus) FSX-100] 하에 평가하였다.
- [0559] **청각 뇌간 반응 (ABR) 측정:** ABR 실험은 내쇼날 인스트루먼트 (National Instruments; 미국 텍사스주 오스틴) 소프트웨어 (랩 뷰) 및 하드웨어 주변에 구축된 맞춤형 자극 생성 및 측정 시스템으로 시행되었다. ABR에 관한 상세한 정보는 참고문헌 (8)에서 찾을 수 있다.
- [0560] **NTHi OM 모델 및 약동학:** 보스턴 대학 메디컬 센터에서 승인된 IACUC 프로토콜에 따라서 근육내 투여한 케타민과 크실라진의 혼합물을 이용한 진정 작용 진통제를 사용하여 모든 절차와 조작을 수행하였다. 박테리아 접종하기 24시간 전에 두부 정맥을 통해 기준선 혈장 샘플을 수득하였다. 중간 로그 기로 성장한 NTHi의 단리물을 HBSS에서 희석시키고, 100 μL 중의 대략 25 내지 75 cfu를 무균 조건하에 각각의 중이 수포 내로 직접 도입하였다. 청각 수포 내에서의 유체의 존재와 팽창하는 고막을 포함한 감염의 징후를 결정하기 위해 매일 고실측정법과 귀현미경법을 수행하였다. 홍반과 사진을 찍었다. 일단 이상이 확인되면, 이전에 보고된 바와 같이 48시간 내지 72시간 후에 중이 강에 접근하였다 (문헌 [Sabharwal et al., *Infect. Immun.* 77, 1121-1127 (2009)]

참조). 칼슘 알지네이트 면봉을 이용하여 중이의 직접 배양물을 수득하였고, 즉시 혈액 한천 플레이트 상으로 스트리킹하였다. 빈 투베르쿨린(tuberculin) 주사기에 연결된 22 게이지 혈관 카테터를 사용하여 중이 유체를 수득하였고, 10 내지 20 μL 의 중이 유체를 HBSS에서 1:10으로 희석시키며, 3개의 일련의 10배 희석액을 제조하였다. 각각의 희석액 100 마이크로리터를 혈액 한천 상으로 플레이팅하였다. 이러한 희석 시리즈를 사용하는 중이 유체 중의 살아있는 유기체의 검출 하한치는 100 cfu mL^{-1} 이었다. 중이 배양물이 멸균될 때까지 1 내지 2 일 간격으로 직접 및 간접 귀 검사를 수행하였다. 실험 기간 동안 전신 약물 수준을 결정하기 위해 일련의 혈장 샘플을 수득하였다.

[0561] 통계적 분석: 정상적으로 분포된 데이터는 평균과 표준 편차로 기재되었고, 비-대응표본 스튜던츠 t-시험에 의해 비교되었다. 그렇지 않은 경우, 데이터는 중앙값 $\pm$ 사분위수로서 제시되었다. 모든 데이터 분석은 오리진(Origin) 8 소프트웨어를 사용하여 수행하였다.

[0562] 방법 및 결과

[0563] 무손상 친칠라 TM의 단리.

[0564] 친칠라의 고막의 크기, 중이 구조 및 청각 범위는 인간의 것과 매우 유사하다. 고막(TM)을 가로지르는 플렉스를 연구하기 위한 재현 가능한 생체의 방법이 확립되었다. TM은 손상되지 않은 채 제거하였으며, 뼈 고막 고리는 여전히 부착되어 있다. 그의 완전성은 공여체 용액이 위에 있고 수용체 용액이 아래에 들어있는 12-웰 플레이트 내에 TM을 수평으로 놓아둔 설정에서 그의 전기 저항($RA \geq 18 \text{ k}\Omega \cdot \text{cm}^2$ 로써 표시됨)을 측정함으로써 평가하였다. TM을 변형시키거나 파괴시키는 통상적인 확산 세포 대신에 약물 플렉스를 측정하기 위해 동일한 설정이 사용되었다. TM보다 재현성이 떨어지는 피부 샘플은 동물의 사용을 최소화하기 위한 스크리닝 도구로서만 사용되었다.

[0565] 항생제의 경고막 전달.

[0566] 항생제의 경고막 전달을 위하여, 합성 플루오로퀴놀론 항생제인 시프로플록사신을 선택하였으며, 이는 비공식 해모필루스 인플루엔자(NTHi) 및 스트렙토코쿠스 뉴모니아에(SP)에 대한 그의 공지된 활성, 그의 낮은 분자량 및 중간 정도의 친유성 때문이다.

[0567] CPE는 무손상 TM을 가로지르는 약물 플렉스를 증강시킨다.

[0568] 소듐 도데실 술페이트(SDS; 음이온성 계면활성제), 및 리모넨(모노시클릭 테르펜)이, 경피 약물 전달에 있어서 그의 용도 및 그의 유리한 증강/자극 비율에 근거하여 화학적 침투 증강제(CPE)로서 선택되었다 [28]. 아미노 아미드 국소 마취제인 부피바카인을, OM 관련 귀앓이에 대한 그의 잠재적 임상 혜택을 알아보기 위해 일부 제형 내로 혼입하였으며, 이는 아미노-에스테르 마취제(예를 들어 테트라카인)가 CPE로서 작용하기 때문이다 [15]. CPE의 부재하에서는, 37°C에서 친칠라 TM을 가로지르는 시프로플록사신 침투가 12시간까지 검출 가능하지 않았다. 24시간에, (2 mg 총 시프로플록사신 중에서) 109 μg , 또는 출발 약물 부하의 5.5%가 TM을 침투하였으며; 48시간에는, 364 μg (18%)이 그렇게 하였다. 리모넨을 부가하면 약물 침투가 가속화되었고; 시프로플록사신은 1 내지 2시간 만에 상기 수용되는 완충제에서 검출되었다. 48시간에 시프로플록사신 전달에 있어서 2 내지 3배 농도 의존적 증가가 또한 달성되었다. 시프로플록사신 침투는 3가지 CPE 모두 (1% SDS, 0.5% 부피바카인, 및 2% 리모넨; 3CPE로 지칭됨)를 함께 사용함으로써 추가로 증강되었다.

[0569] TM에서의 히드로겔.

[0570] 히드로겔 성분인 폴록사머 407(P407)은 실험의 지속 기간 동안 TM에서 약물-CPE 조합물을 제자리에 유지시키는 역할을 수행하였다. 약물 부하된 18% P407 제형이, 37°C에서 친칠라 TM 상에 침착될 때 부드럽고 투명한 겔을 형성하였다. 히드로겔 매트릭스는 시프로플록사신의 경고막 전달을 느리게 하였다(도 3). 3CPE를 부가하면 플렉스가 증가되었기 때문에(그러나 여전히 겔이 없는 시프로플록사신 + CPE 수준에는 미치지 못함), 6시간 후에는 3 μg 의 시프로플록사신이 TM을 가로질렀고, 12시간 후에는 14 μg 이 TM을 가로질렀다(도 3). 이러한 증가는 모든 시점에서 관찰되었으며, 3CPE는 120시간 내에 TM을 가로지르는 시프로플록사신의 양을 거의 2배로 증가시켰다(812 μg 대 441 μg). 3CPE를 수반한 18% P407 중의 시프로플록사신의 제형이 다음에 표준 제형으로 지칭된다.

[0571] 생체 적합성.

[0572] 7일 동안 3CPE를 수반하지 않은 시프로플록사신-부하된 겔에 노출된 생체내 TM은 경미한 부종이 있었지만 염증

은 없었다 (도 2). 3CPE를 수반한 시프로플록사신-부하된 겔에 노출된 조직에서는 약간 더 두드러진 부종이 관찰되었지만, 조직 반응은 양성이었다. 반대로, 처리되지 않은 에이치. 인플루엔자에 감염 7일 후에 추출된 TM은 대략 5배 더 두꺼우며 현저한 호중구성 염증 반응을 보였다.

[0573] 청각 뇌간 반응 (ABR)의 측정.

[0574] 약물-CPE-히드로겔은 청력 역치에 영향을 주어서는 안되거나 또는 내이 신경 독성이 아니어야 한다. 겔-증강제 제형의 적용 후의 ABR 역치는 적용 전의 측정치와 유사하였다 (도 4).

[0575] OM의 킨칠라 모델.

[0576] 감염성 접종물은 상 수포(superior bullae)를 통해 중이에 위치하므로, TM 손상을 통한 감염에 대한 개방된 포털이 없으며, TM을 가로지르는 약물 플럭스는 접종 자체에 의해 영향을 받지 않을 것이다. 이러한 방식으로 에스. 뉴모니아에 (SP) 및 비공식 에이치. 인플루엔자에 (NTHi)로 처리된 동물의 100%에서 OM이 발생한다. NTHi의 단일 균주를 이용한 연구에서는, 표준 제형으로 처리된 동물의 대략 50% (처리되지 않은 동물의 경우의 20%와 비교됨)에서 OM이 해소되었다. 시프로플록사신은 혈액에서 검출 가능하지 않았다.

[0577] 비교적 낮은 치유율은 생체 내에서의 부적절한 약물 플럭스를 반영한 것으로 예상되며 다음 요인에 기인할 수 있다: 1) 부적절한 약물 부하 및/또는 CPE 부하. 2) 겔의 불량한 기계적 특성. 27°C에서, CPE를 혼입하면 P407 용액의 상 전이가 변화되었기 때문에 (도 5), 저장 탄성률이 손실 탄성률보다 더 커지지 않았으며, 즉 겔화가 일어나지 않았다. 겔화가 37°C에서 여전히 일어나긴 하였지만, 이들 데이터는 겔화가 기계적으로 강건하지 않았다는 것을 보여준다. 이러한 견해는 이경 검사에서 P407 기반 겔이 이도 내로 확산되었다는 발견과 일치하는데; 생체 접착력의 결여가 또 다른 가능한 기여 요인이다. 별도의 문제는 겔화에 약 20초가 소요됐다는 것이다. 이것은 마취된 동물에서는 적당하지만 활동적인 유아에서는 그렇지 않을 수 있다.

[0578] P407-PPE 중합체의 합성.

[0579] 소수성 단량체인 2-부톡시-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포란 (BP)을 2-클로로-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포란 (COP)과 부탄올의 축합 반응에 의해 제조한 다음, 진공 증류에 의해 정제하고, 양성자 및 인 NMR 분광법에 의해 분석하였다. 소수성 P407-PPE 중합체 (PBP-P407-PBP)를 -20°C에서 유기 촉매인 1,8-디아자비스시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU)의 존재하에 BP와 P407의 개환 중합 반응 (ROP)에 의해 합성하였다. 이러한 반응이 완료되면 (완전한 단량체 소모는 NMR 분광법에 의해 확증하였다), 디클로로메탄 (DCM) 중의 과량의 아세트산을 상기 반응 혼합물에 부가하여 반응물을 침전하였다. 이 생성물을 에테르 내로 침전시킴으로써 (3회) 정제하고, 진공 하에 건조시켜 백색 분말이 되도록 하였다. 양성자 및 인 NMR 분광법, 푸리에(Fourier) 변환 적외선 분광법 (FTIR), 및 겔 침투 크로마토그래피를 이용하여 중합체를 명확히 규명하고 그의 순도를 확증하였다. 생성물인 PBP-P407-PBP와 출발 물질인 P407의 FTIR 분광법을 도 9에서 비교한다. 공중합체의 분자량은 겔 침투 크로마토그래피에 의해 30.2 kDa로서 측정되었다.

[0580] P407-PPE 중합체의 합성.

[0581] n-부틸 측기 (도 11A) 또는 s-부틸 측기 (도 11B)를 수반한 펜타블록 공중합체 P407-폴리부틸포스포에스테르를 -20°C에서 유기 촉매인 1,8-디아자비스시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU)의 존재하에 개환 중합 반응 (ROP)을 통하여 합성하였다. 침전에 의해 정제한 후, 푸리에 변환 적외선 분광법 (FTIR, 도 11A-11B)은 1650 및 1050 cm^{-1} 근처에서 피크를 나타냈으며, 이는 폴리부틸포스포에스테르 (PBP) 모이머 내에서의 O=P-O 및 P-O 각각의 스트레치의 특징이다 (Lin- Vien et al., *The Handbook of Infrared and Raman Characteristic Frequencies of Organic Molecules* (Academic Press, New York) (1991)). 둘 다 ROP 생성물의 스펙트럼에는 존재하지만 반응물 P407에는 존재하지 않으며, 이는 PPE 블록의 성공적인 부가를 표시한다. 겔 침투 크로마토그래피 (GPC, 표 S1)에 의해 입증된 증가된 분자량은 P407이 n-부틸 PBP 또는 s-부틸 PBP 블록에 의해서는 화학적으로 변형되었지만, 물리적 혼합물에 의해서는 그렇지 않았다는 것을 표시하였다. 핵 자기 공명 (NMR)에 의해 측정된 수 평균 분자량 (M_n)은 화학식으로부터 계산된 것과 일치하였다 (표 S1). GPC에 의해 측정된 M_n 은 NMR을 이용하여 측정된 것보다 약 30% 더 높았는데; 그러한 불일치는 다음 문헌에서 충분히 입증되었다 (Wong et al., *ACS Macro Lett.* 1, 1266-1269 (2012)). 합성 도식에서, 실온 이하에서의 겔화를 피하고 히드로겔의 분해를 촉진시키기 위해 작은 중합도 (DP)를 목표로 하였다. PPE 블록의 실제 DP는 NMR을 사용하여 5로 결정되었다 (도 12A). 도 12A는 펜타블록 공중합체의 핵 자기 공명 (NMR)을 도시한 것이다. DP는 0.90 ppm (단량체 측쇄) 및 1.14 ppm (P407 백본)에서의 피크 면적의 비를 사용하여 계산하였다. 다음 중합체 목록에서 이탤릭체로 표시된 수소에

상응하는 피크에 대한 화학적 이동 (δ , ppm)이 아래에 제공된다. t/m/broad는 피크의 형상 (즉, 삼중선, 다중, 넓은)을 표시한다. CDCl_3 은 용매이다. n-부틸 기를 수반하는 P407-PBP의 경우: ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 0.90-0.96 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.14 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 1.36-1.46 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.62-1.72 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.36-3.42 (m, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 3.48-3.58 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 3.65 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.04-4.14 (m, 2H, $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.16-4.30 (broad, 4H, $\text{POCH}_2\text{CH}_2\text{O}$). s-부틸 기를 수반하는 P407-PBP의 경우: ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): δ 0.90-0.96 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 1.13 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 1.30-1.34 (b, 3H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 1.55-1.73 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 3.35-3.42 (m, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 3.48-3.58 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 3.65 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.11-4.19 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 4.19-4.35 (broad, 4H, $\text{POCH}_2\text{CH}_2\text{O}$). DP가 더 작으면, 예컨대 DP가 2.5이면, 겔화 온도가 높아지고 전단 강도가 불량해진다 (도 12B). n-부틸 기를 수반하고 DP가 5인 P407-PBP를 후속 연구에 사용하였으며, 이는 s-부틸 기를 이용하여 제조된 것보다 더 낮은 온도에서 겔화되고 더 큰 전단 계수를 나타냈기 때문이다 (도 12B).

[0582] <표 S1>

[0583] P407, 및 n- 또는 s-부틸 기를 수반한 펜타블록 공중합체 P407-PBP의 GPC 및 NMR에 의해 측정된 분자량 및 다분산 지수

	P407	P407-PBP n-부틸 DP=5	P407-PBP s-부틸 DP=5	P407-PBP s-부틸 DP=2.5
중량 평균 분자량, M_w (kDa)	18.0	23.7	23.5	21.2
수 평균 분자량, M_n (kDa)	15.1	19.1	18.6	17.3
NMR을 이용한 M_n 계산치 (kDa)	n.a.	13.9	13.9	13.4
다분산 지수, M_w/M_n	1.2	1.2	1.3	1.2

[0584]

[0585] P407-PPE 중합체의 겔 특성

[0586] 역 열적 겔화를 명확히 보여준 상업적으로 이용 가능한 P407의 18% 수용액 (즉, 18% [P407])은 이전에, CPE를 수반한 항생제 시프로플록사신을 TM에 전달하기 위한 비히클이었다 (8). 18%[P407]의 경우, 저장 탄성률 (G') 및 손실 탄성률 (G'') (100 rads^{-1} , 1% 스트레인, 1°C min^{-1} 에서 선형 진동 전단 레올로지에 의해 측정됨)은 실온에서 약 1 kPa였고; 이는 점성 액체로서 행동하였다. G' 와 G'' 는 27°C 위의 온도에서 급격한 증가를 명확하게 보였으며, 각각 약 6 kPa 및 4 kPa에서 안정 상태를 유지하였으며 (도 13A), 이는 고체와 유사한 행동을 명확히 보여준다. 그러나, 3CPE를 목적하는 농도로 P407 용액에 부가하는 경우 [이전에는, TM을 가로지르는 침투를 증강시키기 위해 사용되었다 (8)], 제형의 저장 및 손실 탄성률은 20 내지 40°C 의 온도 범위에 걸쳐 2 kPa 미만이었으며 (도 13B), 즉 물질은 3CPE의 존재하에서 겔을 형성하지 않았다.

[0587] P407-PBP는 변형되지 않은 P407보다 신속한 겔화 역학을 나타냈다. 졸-겔 전이는 Cip-3CPE-18%[P407-PBP]가 37°C 의 수조에 잠긴 상태에서 약 7초 후에 나타났지만, Cip-3CPE-18%[P407]는 48초 동안 용액으로서 남아있었다. Cip-18%[P407] 및 Cip-18%[P407-PBP] (3CPE의 부재하)는 동일한 겔화 역학을 명확하게 보여주었다.

[0588] P407-PBP의 겔화는 3CPE의 봉입에 의해 방해받지 않았다. 선형 진동 전단 레올로지 측정 (100 rads^{-1} , 1% 스트레인, 1°C min^{-1})은 Cip-18%[P407-PBP]의 저장 탄성률 (G') 및 손실 탄성률 (G'')이 실온에서 각각 약 0.3 및 1.0 kPa였다는 것을 표시하였다 (도 13C). G' 와 G'' 둘 다는 27 내지 38°C 의 온도 범위에서 점차적으로 증가하였고, 체온 근처에서 각각 7.8 및 5.0 kPa로 되었다. 졸-겔 전이 온도는 약 33°C 였다. 3CPE를 Cip-18%[P407-PBP]에 도입하면 그의 저장 탄성률이 2.5배 초과하여 증가되었다 (도 13D). G' 와 G'' 는 실온에서 거의 0에서 37°C 에서는 20 및 1.3 kPa로 각각 증가되었다. 중합체 용액은 20°C 의 졸-겔 전이 온도를 나타내었다. TEM에 의

해, 그러한 영상화 양식에 필요한 낮은 중합체 농도 (1%)에서 미셀이 관찰되었다.

[0589] 온도-의존성 기계적 특성에 대한 개별 CPE의 효과를 평가하기 위하여, 1% SDS, 2% 리모넨 또는 0.5% 부피바카인을 Cip-18%[P407-PBP]에 별도로 부가하였다 (도 15A 및 15B). 리모넨은 Cip-18%[P407-PBP]의 겔화 온도를 14 °C 정도 저하시켰고, G'를 10.5 kPa 정도 증가시켰으며 G''를 4.1 kPa 정도 감소시켰으므로, 이들은 Cip-3CPE-18%[P407-PBP]에 대한 것과 매우 유사하였으며 (도 13D 및 15B), 이는 CPE의 영향이 리모넨의 효과에 의해 지배되고 있음을 암시한다. SDS는 Cip-18%[P407-PBP]의 겔화 온도를 약 1.5 °C 정도 낮추었지만, G'와 G''의 안정기 값에는 영향을 미치지 않았다. 부피바카인은 Cip-18%[P407-PBP]의 기계적 특성과 겔화 온도에 최소한의 효과를 나타냈다. Cip-3CPE-18%[P407-PBP] 및 Cip-3CPE-15%[P407-PBP]를 주사하는 것은 어려운 과제였다. 예를 들어, Cip-3CPE-15%[P407-PBP]는 20 게이지 카테터를 통과하기가 어려우며, 생체 내에서 TM 상의 배치를 어렵게 만드는 점성의 액체가 아니라 겔로서 압출되었다. 따라서, 생체 내에서 작업하는 경우에는, Cip-3CPE-12%[P407-PBP]가 선택되었으며, 이는 그의 졸-겔 전이가 명료하였고 (체온에서 $G' > G''$; 도 15C 및 15D), 실온에서 20 게이지, 1.8 인치 카테터를 통해 압출된 후 겔화되지 않았기 때문이다.

[0590] 시험관내 약물 방출 및 생체의 약물 플럭스

[0591] 제형의 설계는 다음 2가지 성분을 수반하였다: TM을 가로지르는 약물 플럭스를 증가시킬 것으로 예상되는 CPE (8); 및 플럭스를 느리게 할 것으로 예상되지만, 감염의 제거에 필요한 기간 동안 치료를 연장시켜 줄 히드로겔. 시프로플록사신의 수송 속도에 대한 히드로겔 및 3CPE의 효과는 1) 벌크 히드로겔 매트릭스로부터의 시험관내 확산 (TM 표면 상에 존재하지 않을 수 있는 무한 싱크 조건임에도 불구하고)을 정량화하고; 2) TM을 가로지르는 생체의 침투를 정량화함으로써 연구되었다. 시험관내 방출 실험 결과, P407-PBP가 유리 약물 용액과 비교해서 약물 방출을 느리게 한 것으로 밝혀졌다 (도 19). 3CPE를 혼입하면, 약물 방출이 추가로 더 느려졌다. 그러나, Cip-3CPE-18%[P407-PBP]로부터의 시프로플록사신 방출 규모는 Cip-3CPE-18%[P407]로부터의 방출 규모보다 30% 더 컸다. TM을 가로지르는 약물 수송은 방법에 기재된 바와 같이, 건강한 친칠라로부터 절제된 청각 수포에서 생체의 연구하였다. 3CPE를 봉입하면, 1% 시프로플록사신 용액으로부터의 TM을 가로지르는 플럭스가 4배 초과하여 증강되었고, Cip-18%[P407-PBP]로부터의 TM을 가로지르는 플럭스는 10배 초과하여 증강되었다 (도 16). 반대로, 히드로겔이 존재하면 TM을 가로지르는 플럭스가 감소되는 경향이 있는데; 그러한 효과는 CPE를 혼입함으로써 극복될 수 있었다. 안정한 데포 시스템을 창출함으로써 TM을 가로지르는 약물 플럭스의 지속 기간을 연장시켜야 하는 히드로겔의 주요한 유용성을 입증하기 위해 생체의 모델을 사용할 수 없었으며, 이는 37 °C에서는 TM이 미생물 성장으로 인해 약 48시간 후에 분해되었기 때문이다.

[0592] 조직 독성은 CPE가 각질층을 파괴할 수 있기 때문에 잠재적으로 중요한 고려 사항이었다 (28). 3CPE의 특이적 조합을 선택하였으며, 이는 침투를 효과적으로 증강시키고 생체 내에서 무독성이기 때문이다 (문헌 8 [Simons et al., *Chemical penetration enhancers and in situ-forming reservoirs for trans-tympanic drug delivery: progress toward improved treatment of Otitis media*. (Massachusetts Institute of Technology) (2008)] 참조). 중합체 및 3CPE의 세포독성은 청각 시스템에서 대표적인 세포 유형인 3가지 세포주, 즉 인간 진피 섬유모세포 (hFB), PC12 세포 (신경독성을 시험하기 위해 자주 사용되고 있는 크롬친화세포종 세포주), 및 복부 피부로부터의 정상 성인 일차 표피 각화 세포에서 3-(4,5-디메틸-2-일)-5-(3-카르복시메톡시페닐)-2-(4-술포페닐)-2H-테트라졸륨, 내부 염 (MTS) 검정을 이용하여 평가하였다 (도 20A). LIVE/DEAD® 생존 능력/세포독성 키트를 hFB에서 확증적 검정으로서 사용하였다 (도 20B). 시험 제형을 다음 세포를 수반한, 0.4 μm의 공극 크기를 갖는 트랜스웰 시스템의 상부 챔버에 놓아두었다. P407-PBP 그 자체는 1일 후에 독성을 거의 나타내지 않았지만, 제3일에는 훨씬 더 많았다. 3CPE 및 시프로플록사신의 존재로 인해, 모든 세포 유형 및 시점에 대한 세포독성이 증가하였다. 그럼에도 불구하고, 생체 적합성은 생체 내에서 탁월하였는데: 200 μL Cip-3CPE-18%[P407-PBP]로 처리된 TM은 어떠한 처리에도 노출된 적이 없었던 건강한 TM과 조직학적으로 유사하였다 (도 17A). 겔은 적용 7일 후에 TM에 접착되었지만, 3주 이내에 완전히 분해되었다.

[0593] 생체내 중이염에서의 성능

[0594] *NTHi*로 인한 OM은 중이에 직접 접종한 후 친칠라에서 확립되었으며, 이어서 TM 상에 외이도를 통해 침착된 시험 물질 200 μL로 처리되었다. 1% 시프로플록사신 단독으로 처리된 동물 (n = 8)에서는, *NTHi*가 제1일 및 제3일에 25% 동물의 중이 유체에서 검출 가능하였지만, 제7일까지는 감염이 있는 동물의 62.5%에서 제거되었으며 (도 18A; 즉, TM을 통하지 않고 청각 수포의 등쪽 측면으로부터 흡인된 중이 유체에서 제로 cfu [집락 형성 단위]), 이는 용납할 수 없을 정도로 낮은 치유율이다 (31). Cip-3CPE-18%[P407]로 처리된 OM 동물 (n = 5)에서는 제거율이 60% 정도로 유사하게 낮았다. 반대로, 제형의 적용 후 24시간 이내에, Cip-3CPE-12%[P407-PBP]로 처리

된 10마리 동물 중 10마리에게서 OM이 제거되었다 (도 18A; 피서의 직접 확률 시험에 의한 $p = 0.0065$).

[0595] Cip-3CPE-12%[P407-PBP]로 처리된 동물에게서의 100% 치유율은 시간 과정에 따른 중이 내에서의 시프로플록사신 수준에 의해 설명될 수 있다 (도 18B). 시프로플록사신의 농도는 1일에 피크였다 (Cip-3CPE-12%[P407-PBP]로 처리된 동물에서는 $39.1 \mu\text{g mL}^{-1}$ 이고, 1% 시프로플록사신 용액으로 처리된 동물에서는 $4.2 \mu\text{g mL}^{-1}$ 이다). 제형을 투여한 지 3일 후에, 시프로플록사신은 Cip-3CPE-12%[P407-PBP]가 투여된 동물의 중이에서 여전히 과도한 치료 ($3.06 \mu\text{g mL}^{-1}$)였지만, 시프로플록사신 농도는 1% 시프로플록사신 용액으로 처리된 동물에서 0으로 떨어졌다. (시프로플록사신에 의한 *NTHi*의 최소 억제 농도 (MIC)는 0.1 내지 $0.5 \mu\text{g mL}^{-1}$ 이다 (문헌 [Perez-Vazquez, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 47, 3539-3541 (2003); Hirakata et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 53, 4225-4230 (2009)] 참조). 투여 7일 후, 시프로플록사신 농도는 Cip-3CPE-12%[P407-PBP]로 처리된 동물의 중이 유체에서 여전히 $1.2 \mu\text{g mL}^{-1}$ 였으며, 즉 청각 수포 내에서의 항생제의 농도는 그러한 군에서 7일 기간 내내 MIC 위였다. OM의 재발은 관찰되지 않았다.

[0596] TM이 작은 분자 (예컨대 CO_2 와 He)에 대해 비교적 불침투성이고 (12, 14, 34), 귀 국소적 항생제가 TM이 파손된 상황 (예를 들어, 고막 절개술 튜브를 이용함)에서 중이 질환에 대해서만 사용된다는 것을 고려해 볼때, 시프로플록사신 점적제가 OM에서 전혀 효과가 없었다는 사실은 놀라운 것이었다 (Wall et al., *Pediatr. Infect. Dis. J.* 28, 141-144 (2009)). OM에 있어서 이프로플록사신 점적제의 효과는, TM이 훨씬 더 두꺼워짐에도 불구하고 (도 17A) OM에서의 약물 플럭스에 대해 5 내지 31배 더 침투성이 되었다는 사실 (도 16)에 의해 설명될 수 있다.

[0597] 시프로플록사신의 전신성 분배

[0598] 시프로플록사신은 횡문동에서 수득된 혈액으로부터의 혈장 샘플에서는 검출 할 수 없었다 (표 S2). 그 위치가 청각 수포에 근접하다는 것을 고려해볼 때, 시프로플록사신의 부재는 항생제의 전신 노출이 발생하지 않았다는 것을 암시하였다.

[0599] 조직학적 평가

[0600] Cip-3CPE-12%[P407-PBP]을 이용한 단일 용량 처리는 *NTHi*에 의해 유발된 현저한 염증 반응을 역전시킬 수 있었고 박테리아 성장을 방지할 수 있었다 (도 17B). 제형을 투여한 지 7일 후, TM을 고막 고리 내에서 무손상으로 절제하고, 헤마톡실린 및 에오신 (H&E) 염색된 절편이 되도록 프로세싱하였다. 정상적인 친칠라 TM은 일관되게 10 내지 $20 \mu\text{m}$ 두께였다 (도 17A). 감염 7일 후에 추출된 TM은 대략 5배 더 두꺼워졌고 (도 17A), 염증 세포에 의한 확산 부종 및 조밀한 침윤을 수반한 급성 염증 반응을 나타내었다. 비교하면, 겔 제형으로 처리된 TM은 10 내지 $20 \mu\text{m}$ 의 두께를 갖는 건강한 TM과 구별할 수 없는 것으로 보였다 (도 17A). 조직 손상, 피사 또는 염증 세포는 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 Cip-3CPE-12%[P407-PBP]에 대한 양성 조직 반응을 예시해준다.

[0601] 청력에 대한 Cip-3CPE-12%[P407-PBP]의 효과

[0602] 청력 감수성에 대한 Cip-3CPE-12%[P407-PBP]의 효과를 청각 뇌간 반응 (ABR; 방법 참조; 도 18C)에 의해 평가하였다. $200 \mu\text{L}$ 의 겔을 TM 상에 놓아두면, 주파수 0.5 Hz 내지 16 kHz의 톤 버스트(tone burst) 및 클릭 수에 대한 ABR 역치의 16 내지 24 dB 양성 이동이 유발되었으며 (청력의 악화), 모든 주파수 전반에 걸쳐 평균 $18 \text{ dB} \pm 8 \text{ dB}$ 였다. 이러한 가벼운 청력 손실은 귀지의 효과와 거의 동등한 수준이다 (문헌 [Olusanya, et al., *Ann. Trop. Paediatr.* 23, 121-128 (2003); Akinpelu et al., *Int. J. Pediatr. Otorhi.* 78, 88-90 (2014)] 참조).

[0603] P407-PPE 중합체의 겔 특성

[0604] 시험하기 위한 조성물은 18% wt/vol P407-PBP 중합체를 1% wt/vol 시프로플록사신의 수용액 내로 혼합함으로써 제조하였다. 이 용액을 밤새 교반시키고, 다음 CPE를 부가하였다: (a) 1% wt/vol 소듐 도데실설페이트 (SDS); (b) 2% wt/vol 리모넨 (LIM); (c) 0.5% wt/vol 부피바카인 (Bup); 또는 (d) 1% wt/vol SDS, 2% wt/vol LIM, 및 0.5% wt/vol Bup (3CPE).

[0605] 졸-겔 전이 동안 기계적 특성 상의 변화는 선형 진동 전단 레올로지 측정 (100 rads^{-1} , 1% 스트레인, 1°C min^{-1})을 이용하여 정량화하였다. 도 5에 도시된 바와 같이, 18% P407 수용액의 저장 탄성률 (G') 및 손실 탄성률 (G'')은 실온에서 대략 0.1 kPa 이고, 둘 다는 25 내지 30°C 의 온도 범위에서 급격한 증가를 명확하게 보여준 다

음, 대략 6 kPa 및 4 kPa에서 각각 안정 상태를 유지한다. 27℃ 아래의 온도에서는, G' 및 G"가 하나의 표준 편차 내에 근접하게 있으며 (오차 막대로써 표시된 바와 같음), P407은 점성 액체로서 행동하는 반면, 28℃ 위의 온도에서는, G'가 G"보다 상당히 더 커지고, P407은 고체와 유사한 행동을 명확히 보여준다. CPE (3CPE)를 P407 용액에 봉입하면, 겔화 공정이 저하되고 전달 시스템이 비효과적으로 된다. 구체적으로, 상기 시스템의 저장 및 손실 탄성률은 20 내지 40℃의 전체 온도 범위에서 2 kPa 미만으로 유지된다. 교차점이 관찰되지 않는다. 전단 레올로지 결과는 이경 검사에서 P407 기반 겔이 이도 내로 확산되어, TM에 대한 불량한 접착성을 초래한다는 본 발명자들의 발견과 일치한다. 겔화 공정에는 약 20초가 소요되었다.

[0606] P407-PBP 조성물에 대한 레올로지 측정이 도 10에 도시된다. 18% P407-PBP에 대한 선형 진동 전단 레올로지 측정 (100 rads^{-1} , 1% 스트레인, 1°C min^{-1})은 P407-PBP (10 mg ml^{-1} 시프로플록사신을 함유함)의 저장 탄성률 (G') 및 손실 탄성률 (G")이 실온하에 각각 대략 0.1 및 0.2 kPa라는 것을 표시한다. G'와 G" 둘 다는 27 내지 38℃의 온도 범위 내에서 점차적으로 증가되고, 10 및 4 kPa에서 각각 안정 상태를 유지한다. 33℃ 아래의 온도에서는, G"는 G'보다 더 크고, 중합체 용액은 점성 액체로서 행동하는 반면, 33℃ 위의 온도에서는, G"가 G'보다 더 작으며, 이는 고체와 유사한 행동을 표시한다. 따라서 교차점 (33℃)이 졸-겔 전이 온도이다. 1 wt% SDS, 2 wt% 리모넨 및 0.5 wt% 부피바카인의 조성물을 수반하는 CPE를 도입하면, P407-PBP의 레올로지가 변한다. 온도를 증가시키면, G' 및 G"가 22℃에서 거의 0에서 10 및 5 kPa로 각각 증가되고, 20℃에서 교차점 (즉, 졸-겔 전이)을 나타낸다. G'는 온도에 따라 지속적으로 증가되며, 체온에서는 20 kPa에서 안정 상태를 유지하는 반면, G"는 22℃ 초과 온도에서 감소되기 시작하고, 체온에서는 1 kPa에서 안정 상태를 유지한다. 다양한 침투 증강제를 수반한 P407-PBP 조성물의 부가의 특성이 표 E1에 제시된다.

[0607] <표 E1>

[0608] 예시적인 P407-PBP 조성물의 레올로지 특성

CPE	상 전이 온도 (°C)	안정기 저장 탄성률 (kPa)	안정기 손실 탄성률 (kPa)
CPE 없음	33	9.7	4.9
0.5% 부피바카인	33	10.8	4.9
1% 소듐 도데실 술페이트	31	10.2	4.8
2% 리모넨	20	15.1	4.4
3CPE	20	19.1	5.3

[0609]

[0610] 제형의 최적화

[0611] 표준 제형은 1% SDS, 0.5% 부피바카인, 및 2% 리모넨을 수반한 18% P407 중의 시프로플록사신으로서 정의된다. 그러한 제형으로부터 출발하여, 다른 것은 겔화 및 기계적 특성, 및 친칠라 TM을 가로지르는 약물 플럭스에 관하여 최적화될 수 있다.

[0612] 예를 들어, 최적화된 제형은 12시간 이내에 적어도 최소 억제 농도 (MIC; 박테리아의 성장을 2 로그 단위 정도 억제하는 농도)의 수용체 챔버 내의 농도를 초래하는 약물 플럭스를 생성시켜야 한다. 시프로플록사신의 MIC는 비공식 에이치. 인플루엔자에 (NTHi)의 경우 < 0.1 내지 0.5이고, 에스. 뉴모니아에의 경우에는 0.5 내지 4 $\mu\text{g/mL}$ 이다 [31,32]. 최적화된 제형의 경우, 실온에서는 유체를 유지하면서도, 적용 후 10초에 겔화가 일어나야 하고, 10일 동안 매일 MIC를 달성시키는 약물 플럭스를 제공해야 한다. 생체 내에서 최적화된 제형은 처리 후 5일에 동물의 100%에서 감염을 근절시켜야 한다.

[0613] 최적화를 위하여 2개의 CPE (탄소 쇄 길이에 있어서 상이함)를 다음 3가지 주요한 부류 각각으로부터 분석할 수 있다: 음이온성, 양이온성, 및 비이온성 (표 1). 최적화 실험에 포함될 수 있는 다른 CPE는 다음과 같다: 테르펜 (예를 들어 리모넨), 벤즈알코늄 클로라이드 (CPE로서 작용하기도 하는, 점안제 및 비내 분무체에 사용되는

방부제 및 보존제), 및 부피바카인 (CPE로서 작용하기도 하는, 강력한 국소 마취제). 부피바카인은 또한, OM으로부터의 통증을 치료하기 위한 부가의 치료제로서 작용할 수 있다.

[0614] <표 E2>

[0615] 계면활성제 화학적 침투 증강제 (CPE)의 특성.

CPE	부류	M.W.	탄소쇄의 길이
소듐 옥틸 술페이트	음이온성	232	8
소듐 도데실 술페이트	음이온성	288	12
옥틸-트리메틸-암모늄 브로마이드	양이온성	252	8
도데실-트리메틸-암모늄 브로마이드	양이온성	308	12
트윈 20	비이온성	1228	12
트윈 80	비이온성	1310	17

[0616] 항생제는 임상 기준 (항미생물 스펙트럼, 현행 기준; 즉, 번역 가능성), 효력, 전달 비히클 내에서의 용해도, 37°C에서의 안정성 및 다른 물리 화학적 파라미터에 근거하여 선택될 수 있다. 디폴트 항생제는 시프로플록사신이며, 이는 (a) 이것이 작고 (331 Da), 중간 정도의 소수성이며 (로그 P = 0.28), 산성 pH 하의 수용액 중에서 비교적 고 농도로 용해될 수 있고 ($pK_a = 6.16$), 넓은 항박테리아 스펙트럼을 가지며, (b) 이것이 고막 절개관을 이용하여 어린이의 급성 이루를 치료하기 위해 현재 임상적으로 사용되기 때문이다.

[0618] 동물 실험을 최소화하기 위하여, 친칠라 TM은 사체 인간 피부 (HES)로의 초기 스크리닝에서 적절한 플렉스를 달성하는 CPE에 대해서만 사용될 수 있다. TM을 가로지르는 플렉스가 HES를 가로지르는 것보다 더 큰 것으로 예상되기 때문에, 스크린은 OM의 생체 내 모델에서 제형이 성공적으로 다운스트림될 가능성을 증가시킬 수도 있다. 인간 사체 피부와 친칠라 TM 샘플의 무손상은 전기 임피던스 측정에 의해 입증될 수 있다. HES는 프란츠(Franz) 확산 세포에서 시험될 수 있는데; 친칠라 TM은 12-웰 플레이트에 있다. 각각의 약물에 대하여, 플렉스는 제형에 용해될 수 있는 최대 농도로 측정되어야 한다. 약물 또는 CPE의 플렉스는 적합한 검출을 이용하여 HPLC에 의해 측정될 수 있다.

[0619] 단일 CPE

[0620] 각각의 CPE에 대하여, HES를 가로지르는 시프로플록사신 플렉스를 측정할 수 있으며, 이는 적절한 농도에 도달할 때까지 경피 적용시 효과가 있는 것으로 보이는 농도의 절반에서 시작하여 [26a] 동일한 증가분 (또는 그 배수)만큼 증가하는 농도 범위에서 플렉스를 측정한다. HES 시험에서 유망한 CPE에 대한 결과는 부가의 실험 이전에 친칠라 TM에서 확증할 수 있다. 실험은 시프로플록사신 이외의 상이한 치료제로 반복될 수 있다.

[0621] 상승적 CPE.

[0622] CPE 간의 상승 작용은 아이소볼로그래픽(isobolographic) 분석에 의해 공식적으로 입증될 수 있다 (도 6). 플렉스에 있어서 가장 큰 증가를 가져다 주는 2가지 단일 증강제의 경우, 플렉스 상의 최대 증가의 50%를 유발시키는 둘 다의 농도 (EC_{50})가 결정될 것이다. 둘 다가 동일한 부류의 증강제로부터인 경우, 또 다른 부류로부터의 다음 최상위 작용제도 시험될 것이며, 이는 상이한 기전에 의해 공통의 현상에 따라 작용하는 공정에서 상승 작용이 종종 발견되기 때문이다. 이어서 상승 작용 (뿐만 아니라 부가 효과 및 길항 작용)은 아이소볼로그래픽을 구축함으로써 입증될 수 있다 (도 6). EC_{50} 값은 스타타(Stata) 소프트웨어 [스타타 코퍼레이션 (Stata Corporation; 미국 텍사스주 칼리즈 스테이션)]를 사용하여 로짓 (로지스틱 회귀) 분석에 의해 결정될 수 있다.

[0623] 마취제 침투 증강제는 계면활성제 및 테르펜 침투 증강제에 대한 약물 플렉스의 증강을 부스팅할 수 있다. 예를 들어, 부피바카인은 SDS 및 리모넨의 약물 플렉스의 증강을 부스팅할 수 있다 (도 21 참조).

[0624] 항생제 플럭스

[0625] 시프로플록사신을 이용하는 생체내 연구를 초기에 수행할 수 있다. 그러나, 다른 항생제를 또한 연구하여, 약물 특성의 함수로서의 경고막 약물 확산을 평가할 수 있다. 중이염을 치료하기 위해 흔히 사용되고 있는 항생제를 연구할 수 있거나, 또는 경구 전달과 연관된 독성과 전신 분포가 문제가 되지 않는 경우에 OM을 치료하기 위해 사용될 수 있었던 항생제를 연구할 수 있다. 표적 유기체는 스트렙토코쿠스 뉴모니아에, 해모필루스 인플루엔자에, 및 모락셀라 카타랄리스를 포함한다. 성공적인 후보 약물에 관하여 평가하기 위한 기준은 용해도, 안정성, 물리 화학적 특성, 효력, 및 전신 독성을 포함한다. TM의 특성은 또한, 어떤 약물이 가장 잘 작동하는지에 영향을 미치는 것으로 예상된다. 시프로플록사신 다음의 후보는 그램 양성 적용 범위가 더 우수하거나, 효력이 더 크거나, 또는 단백질 결합이 적은 다른 퀴놀론 (예를 들어, 레보플록사신 및 목시플록사신), 또는 카르바페넴 (예를 들어, 메로페넴)과 같은 광범위한 스펙트럼 작용제를 포함한다. 내이 신경 독성이 현저한 약물 (예를 들어, 반코마이신)은 연구 대상에서 제외될 것이다.

[0626] 항생제 레보플록사신의 경우, 레보플록사신 제형 (1.5% 레보플록사신 수용액, 및 침투 증강제와 매트릭스 형성제를 수반한 1.5% 레보플록사신)의 경고막 침투가 도 22(B)에서 시프로플록사신 제형과 비교하여 제시된다.

[0627] 항생제의 패닐이 표 2에 열거되며, 이는 일정 범위의 물리 화학적 특성에 관하여 선택되었다. 부가의 치료제, 즉 (a) 항생제와 연계해서 임상적으로 사용되는 텍사메타손, 및 (b) β -락타마제 억제제, 예컨대 클라불라네이트 및 타조박탐의 플럭스가 또한, 항생제 후보와 조합하여 연구될 수 있다.

[0628] <표 E3>

[0629] **조성물의 치료제로서 사용하기 위한 항생제의 특성**

항생제	부류	M.W.	로그 P
아목시실린	페니실린	365	0.87
아지트로마이신	마크롤리드	749	4.02
세푸록심	제2 세대 세팔로스포린	424	-0.16
세프트리악손	제3 세대 세팔로스포린	555	-1.47
트리메토프림	디아미노피리미딘	290	0.91
시프로플록사신	퀴놀론	331	0.28

[0630]

[0631] 단일 항생제가 부적당한 플럭스를 제공하거나 또는 MIC를 달성하지 못한 경우에는, 조합하여 사용되는 1가지 초과 항생제를 또한 시험할 수 있다. 상승적인 약물 조합물은 소정의 총 약물 질량에 대한 항박테리아 효능 (피크 효과)의 증가된 플럭스를 허용할 수 있다. 상승 작용은 CPE에 대해서와 동일한 통계적 방법론으로 연구될 수 있다.

[0632] 부피바카인의 캡슐화

[0633] 부피바카인은 그것이 고체 (유리-염기) 형태를 갖는다는 점에서 다른 CPE와 상이하다. 이는 약물 전달 조성물로부터의 지속적인 방출에 의한 CPE-효과 (필요한 경우)의 지속 기간을 연장시키는 기회를 제공한다. 부피바카인을 방출하는 입자를 제형 내에 현탁시킬 수 있다. 부피바카인 수준이 중이 또는 내이에서 신경 독성 수준으로 상승하지 않는지를 검증하기 위한 실험이 필요할 수 있다.

[0634] 인간 피부를 가로지르는 약물 플럭스의 측정

[0635] 각질층이 있는 열 제거 표피 (HES)는 신선한 냉동, 전체 두께, 털이 없는 인간 복부 피부로부터 제조할 수 있다 [국립 질환 연구 교류 (National Disease Research Interchange; 미국 펜실베이니아주 필라델피아)] [38]. HES는 수직 (프란츠) 확산 세포 [페르메기어 (PermeGear; 미국 펜실베이니아주 베슬리햄)]의 오리피스 사이에 고정된

다. 고정된 시점에서, 샘플을 수용 챔버로부터 꺼내고 HPLC에 의해 분석한다.

[0636] 고막을 이용한 플릭스의 생체외 측정

[0637] 고막 고리 내의 TM과 외이도는 두개골로부터 일괄적으로 분리된다. 이러한 블록 (공여체 챔버로서 작용할 것이다)을 12-웰 플레이트 내에 놓아두고 37°C에서 15분 동안 미리 인큐베이션하였다. 200 μ L의 시험 용액을 공여체 챔버에 부가한다. 고정된 시점에, 수신 매체를 제거한다. 약물 농도를 역상 HPLC [1100 시리즈; 애질런트 테크놀로지 (Agilent Technologies; 미국 캘리포니아주 팔로 알토)]에 의해 정량화한다.

[0638] HES 및 TM의 무손상의 결정

[0639] 피부 및 TM 샘플의 무손상은 전기 임피던스 측정으로 평가할 수 있다 [39]. 각각 $< 35 \text{ k}\Omega\text{cm}^2$ 및 $< 18 \text{ k}\Omega\text{cm}^2$ 의 초기 저항 (전기 저항 * 노출 면적)을 가진 피부 샘플 및 TM은 손상된 것으로 간주된다.

[0640] 히드로겔 제형

[0641] 히드로겔은 중합체 분말을 수성 약물-CPE 용액에 부가함으로써 제조될 수 있다. 다양한 P407-PPE (공-폴록사머 407/폴리포스포에스테르) 중량 백분율 (5% 내지 20%)의 겔은 간단한 용해에 의해 제조된다. 계내에서 공유적으로 가교 결합하는 중합체 (1 내지 10 중량%)가 합성될 수 있고 [25], 항생제-CPE 용액에 용해될 수 있으며, 이중 배럴 주사기의 별도의 배럴로 전달될 수 있다.

[0642] P407-PPE 중합체의 합성의 예

[0643] 포스페이트 에스테르 전구체 (예를 들어, 화학식 (A)의 화합물)는 2-클로로-2-옥소-1,3,2-디옥사포스포란 (COP)과 알콜 [예를 들어, Y-OH (여기서, Y는 본원에 정의된다)]의 축합 반응에 의해 제조될 수 있고, 이어서 진공 증류에 의해 정제될 수 있으며, 양성자 및 인 NMR 분광법에 의해 분석될 수 있다. 소수성 P407-PPE 중합체 (PPE-P407-PPE)는 -20°C에서 유기 촉매인 1,8-디아자비시클로[5.4.0]온텍-7-엔 (DBU)의 존재하에 포스페이트 에스테르와 P407의 개환 중합 반응 (ROP)에 의해 합성할 수 있다. 이러한 반응이 완료되면 (완전한 단량체 소모는 NMR 분광법에 의해 확증하였다), 디클로로메탄 (DCM) 중의 과량의 아세트산을 상기 반응 혼합물에 부가하여 반응물을 토크할 수 있다. 이 생성물을 에테르 내로 침전시킴으로써 (3회) 정제하고, 진공 하에 건조시켜 백색 분말이 되도록 할 수 있다. 양성자 및 인 NMR 분광법, 푸리에 변환 적외선 분광법, 및 겔 침투 크로마토그래피를 이용하여 중합체를 명확히 규명하고 그의 순도를 확증한다.

[0644] 겔화 온도 및 시간, 겔 레올로지

[0645] 저장 및 손실 탄성률은 0°C에서 40°C까지의 온도 스위프 동안 1°C마다 측정할 수 있다. 저장 탄성률이 손실 탄성률을 초과하는 온도가 겔화 온도로 간주된다. 겔화 시간을 측정하기 위해, 신틸레이션 마이알 내의 제형을 교반 플레이트 위의 37°C 수조에 침지시킬 것이다. 교반 봉이 회전을 멈추는 데 걸리는 시간이 겔화 시간으로 표시된다.

[0646] 시험관내 방출 역학

[0647] 제형으로부터의 약물 및/또는 CPE의 방출은 저 분자량 컷-오프 (트랜스웰) 삽입물 중의 겔을, 아래에 PBS를 수반한 12-웰 플레이트에 놓아둠으로써 평가할 수 있다. 고정된 시점 (0.5, 1, 2, 6, 24, 48, 120 h)에, 수용 챔버로부터 PBS 샘플을 꺼내고 HPLC 또는 약물 및/또는 CPE 수준에 대한 다른 분석 기술에 의해 분석한다.

[0648] 세포독성 시험

[0649] 고막 및 외이의 주변 벽에서 발생하는 세포 유형에 대한 세포독성을 결정할 수 있다. 이들 세포 유형은 각화 세포, 섬유모세포 및 PC12 세포 (신경 독성을 연구하기 위해 종종 사용되는 크롬친화세포종 세포주)를 포함한다. 세포를 일정 농도 범위의 약물, CPE, 및 겔 성분에 노출시킨다. CPE의 경우, 초기 농도 상한치는 피부 독성에 대한 공개된 값에 의해 설정된다. 약물의 경우, 상한치는 시험될 제형 내에서의 용해도에 의해 설정된다. 세포독성은 세포독성 스크리닝을 위해 광범위하게 사용되는 MTT 검정을 이용하여, 시험되고 있는 성분 (들)에 대한 1 내지 10일 노출시 평가된다. 이는 또한, 세포 증식을 반영할 수 있기 때문에, 표준 생-사 검정이 확증적 시험으로서 사용될 것이다 [50].

[0650] 생체 적합성 시험

[0651] 80% 이상의 세포 생존을 나타내는 제형이 생체 내에서 시험될 것이다. 이소플루란:산소 마취 하에서, 200 μ L

의 시험 용액을 친칠라 TM 상으로 주입한다. 1일, 4일, 10일 및 30일 후에, 물질 잔류물 (및 TM에 대한 그의 접착), 염증, TM의 비대, 중이 삼출 및 조직 손상에 주의를 기울여, 동물을 TM 및 외이의 조직학적 분석 및 이경 검사를 위해 안락사시켰다. 이 시점을 통해 제형이 이도 내에서 얼마나 오랫동안 지속되는 지를 분석할 수 있을 것이다. TM 제거를 위한 절개가 진행될 것이지만, 외이와 중이는 일괄적으로 제거하고 후속 절편을 위해 탈회시킬 것이며, 표준 절차를 사용하여 헤마톡실린-에오신 염색된 절편이 되도록 프로세싱될 것이다. 내이 구조의 전자 현미경 검사는 또한, 내이 신경 독성을 평가하기 위해 수행될 수 있다.

[0652] *바이오필름*

[0653] 바이오필름 형성에 대한 제형 성분의 효과의 시험관내 연구는 생체 내 모델에서 수득될 관찰 내용에 대한 보조로서 수행될 수 있다. 형성된 바이오필름은 단독 및 조합되는, 제형의 모든 확산성 성분 (약물, CPE, 히드로겔 전구체)의 용량-반응 곡선에 상응하는 농도에 노출시킬 수 있으며, 형태 및 박테리아 집단 상의 변화에 관하여 평가할 수 있다. 시험관에서 바이오필름 형성을 방지하고 약화된 바이오필름을 파괴할 수 있는 상기 성분의 능력을 평가하기 위해 유사한 연구가 수행될 수 있다.

[0654] 박테리아 집락을 배지에 현탁시키고 OD₄₉₀을 0.65로 조정된 다음, 1:6으로 희석하고 중간 로그 기에 도달하기 위해 5% CO₂로 37°C에서 대략 3시간 동안 인큐베이션한다 [30]. 이어서, 상기 현탁액을, 배지를 사용하여 1:2500으로 희석하고, 200 μ L를 8-웰 챔버 슬라이드의 각각의 웰에 놓아두며 5% CO₂로 37°C에서 대략 16시간 동안 인큐베이션한다. 바람직한 바이오필름 두께가 달성될 때까지, 배지를 12시간마다 변화시키며, 바이오필름을 파괴하지 않도록 주의한다. 이어서, 샘플을 고정시키고, 생-사 검정으로 염색한다. 바이오필름 두께와 박테리아의 생존은 공촛점 현미경으로 정량화할 수 있으며, SEM 영상 및/또는 면역조직화학적 접근 방식으로 추가로 명확히 규명할 수 있다.

[0655] *생체내 친칠라 시험*

[0656] 생체 내에서 항박테리아 히드로겔의 효능을 결정하기 위하여, OM을 동반한 친칠라의 TM에 제형을 적용할 수 있다. 박테리아 시험감염 이전에, 정상적인 중이 및 TM 상태를 확증하기 위해 친칠라를 고실 측정법 및 귀현미경법으로 검사한다. 동물의 왼쪽 귀에 시험 조성물을 놓아둘 것이다. 오른쪽 귀는 대조군용으로 사용된다 (처리하지 않거나, CPE 만 놓아두거나, 겔 만 놓아둔다). 선택 실험에서는, 항생제 및 CPE의 플럭스 및 살균 효과를 추적하기 위해 중이 유체를 샘플링할 수 있다.

[0657] 상 수포를 통하여 중이 내로 25 내지 100 cfu를 직접 접종함으로써 동물을 시험감염시킬 것이다. 48 내지 96시간 후, 감염은 (a) 이경 검사법 및 고실 측정법, (b) 수포 뼈 내의 3 내지 5-mm 구멍 (케타민/크실라진 마취하에 만들어짐)을 통해 중이 유체의 배양에 의해 확증되는데; 결과가 밤새 다시 나타난다. 본 발명자들의 경험으로, 직접 접종 후 거의 모든 동물에게서 질환이 발생한다. 동물에게서 질환이 발생하지 않은 경우에는, 본 연구로부터 제외될 것이다. 일단 중이염의 존재가 확증되면, 케타민/크실라진 마취하에, 그들 쪽으로 누워있는 친칠라에게 히드로겔을 적용할 것이다.

[0658] 바이오필름을 평가하기 위해, 중이 점막을 가시화하고 [52], 동물로부터의 조직 샘플을 주사 전자 현미경 (SEM)으로 분석하여 바이오필름을 검출하고, 생-사 염색하여 그 내에 살아있는 박테리아를 검출할 것이다 [21]. 박테리아에 대한 면역조직 화학이 확증적 시험으로서 사용될 수 있다. 이러한 데이터는 바이오필름 형성에 대한 다양한 실험 군의 효과를 결정할 수 있게 해줄 것이다. OM에서의 바이오필름 형성에 대한 항생제가 없는 CPE의 효과도 연구할 수 있다.

[0659] 예방 연구를 위해, 어린이 내에서의 질환의 발병 기전을 모방하기 위해 설계된 실험적 중이염의 유도 전략이 사용될 수 있으며, 여기서는 집락 형성에 이어 음성 중이 압력을 초래하는 바이러스성 호흡기 감염이 관찰된다. 10⁷ 내지 10⁸ cfu의 박테리아를, 작은 게이지 혈관 카테터를 사용하여 친칠라의 비인두에 접종한다. 24시간 후, 비인두 집락 형성이 정량적 배양에 의해 확증된다 [29g,51]. 겔은 (TM과 접촉하여) 왼쪽 외이에 놓아둔다. 겔 적용 후 48시간에, 25 게이지 바늘을 중이 내에 놓아두고 (상 수포를 포함), 마취된 고실 측정법을 수행하여 중이강 내의 음성 중이 압력의 존재를 확인하는 동안 공기 500 μ L를 빼냄으로써 기압 상해를 도입한다. 이로써 수시간 동안 남아있는 음성 압력이 창출되고, 박테리아 귀 병원체가 유스타키오관을 중이강 안으로 올라가게 유도된다. OM의 발달에 관하여 동물을 매일 관찰하고, TM 상의 변화가 관찰되면 배양을 수행한다. (변화가 관찰되지 않으면, 기압 상해 후 3 내지 4일에 배양을 수행하여 배양 양성 질환의 부재를 확증한다).

[0660] 두 가지 패러다임 모두에서는, 이경 검사 관찰하에 부착된 혈관 카테터가 있는 주사기를 통해 TM 상으로 0.2 mL

의 시험 조성물 (약물 및 CPE를 수반한 히드로겔)을 적용한다. TM의 전체 표면을 코팅한다. 임상 검사는 상기와 같이 시행되고/되거나 약물 투여 후 1, 3, 5, 7일에 시행되어 질환을 모니터링한다. 이경 검사는 히드로겔과 TM의 접촉을 추적하는 데 사용될 것이다. 격일로, 중이 유체는 존재하는 경우, 무균 상태에서 초기 배양 확증 동안 만들어진 절개를 통해 삽입된 혈관 카테터를 통해 수집된다. 중이 유체의 부재하에서는, 500 μ L의 헵크스 용액과 혈관 카테터를 통한 흡인을 이용하여 세척을 수행할 것이다. 정량적 중이 유체 배양은 중이 유체를 10배 희석하고 37°C에서 16시간 동안 인큐베이션함으로써 수행된다.

[0661] 중이 내의 약물 수준은 (a) 모든 단백질이 침전될 때까지 중이 유체에 메탄올을 부가하고, (b) 임의의 침전된 단백질 및 세포 부스러기를 제거하기 위해 원심 분리하며, (c) HPLC로 분석함으로써 결정될 수 있다.

[0662] 전신 (혈장) 약물 농도를 측정하기 위해 처리를 개시한 후 지정된 간격으로 상 시상 부비강 펑크에 의해 2 mL 미만의 혈액을 수집할 수 있다. 생체 적합성 시험을 위하여 그들의 귀에 침착된 제형을 갖는 동물로부터 혈액 (≤ 2 mL)을 채취하거나, 또는 상 시상 부비강 펑크에 의해 OM 모델을 열음 위에 즉시 놓아두며, 혈장을 원심분리에 의해 분리하였다. 샘플을 -20°C 하에 저장하고, 연속해서 항생제 및/또는 CPE 농도를 측정할 것이다. 제 1일, 제4일 및 제10일 후의 수준은 처리 과정 전반에 걸쳐 가치에 대한 유용한 조사를 제공한다.

[0663] 청각 뇌 반응

[0664] 청력의 손상은 겔의 전도성 효과, 또는 중이 또는 내이에 대한 직접적인 독성에 의해 야기될 수 있었다. 인간의 궁극적 치료 시스템에 적용될 제형의 두께를 예측하는 것은 선험적으로 어렵다. 청각 뇌 반응 (ABR)의 측정 이전에, 친칠라의 이도를 완전히 채우는 100 μ m 내지 500 μ m의 두께 범위가 적용될 것이다. 가능한 내이 신경 독성 효과를 확인하기 위해, 겔을 제거한 후 (조도에 따라서 세정 및/또는 소파술에 의함) 시험을 반복할 것이다.

[0665] ABR 실험은 내쇼날 인스트루먼트 (미국 텍사스주 오스틴) 소프트웨어 (랩 뷰)와 GPIB 컨트롤러 및 ADC 보드를 포함한 하드웨어를 기반으로 구축된 맞춤형 시스템으로 시행될 것이다. 사용자 정의 랩뷰 프로그램은 자극을 계산하여 프로그램 가능한 자극 생성기 [휴렛 팩커드(Hewlett Packard) 33120A]에 다운로드한다. 그런 다음, 자극을 안티앨리어싱 필터(antialiasing filter) [크론하이트(KrohnHite) 3901]로 필터링하고 감쇠시킨다 [터커-데이비스 테크놀로지(Tucker-Davis Technologies)]. 자극 출력과 동시에, 2 ADC 채널은 증폭된 ABR 시그널과 동물 외이도 내의 밀폐된 마이크로폰의 출력을 샘플링한다.

[0666] 음향 자극은 반대 극성의 20 ms 톤 버스트 쌍일 것이다. 버스트의 주파수는 옥타브 단계에서 500 Hz에서 16 kHz로 증가될 것이다. 각각의 버스트는 2개의 버스트 사이에 40 ms의 사인 윈도우가 있을 것이다. 250개 쌍의 자극에 대한 ABR 반응은 각각의 자극 수준에서 평균화될 것이다. ABR 반응은 2개의 상이한 극성에 대한 평균 반응의 합으로부터 계산될 것이다. 자극 수준은 10 dB 단계로 다양할 것이다. 각각의 자극 주파수에서 역치의 시각적 판단은 맹목적인 방식으로 측정 후 결정될 것이다.

[0667] 감쇠된 자극은 케타민과 펜토바르비탈 (50 mg/kg)의 IP 투여로 마취시킨 성체 수컷 친칠라 (400 내지 600g)의 무손상 외이도 내에 배치된 보청기 이어폰을 통해 재생될 것이다. 이어폰 커플러는 소리 자극 수준을 모니터링하는 마이크로폰을 포함한다. 소리 감쇄 부스에서 수득된 ABR은 이득이 10,000이고 측정 대역폭이 100 Hz 내지 3 kHz인 차동 증폭기로 측정될 것이다. 측정된 귀 뒤에 있는 근육 내의 양전극으로부터 측정치를 수득할 것이고; 음전극은 두개골의 정점에 있고 접지 전극은 반대쪽 귀 뒤에 있을 것이다.

[0668] 참고문헌

[0669] 1. (a) Berman, S., Otitis media in children. N Engl J Med 1995, 332, 1560-5; (b) Fried, V. M.; Makuc, D. M.; Rooks, R. N. Ambulatory health care visits by children: principal diagnosis and place of visit.; 137; Washington, D.C.: Government Printing Office, 1998.: 1998.

[0670] 2. Teele, D. W.; Klein, J. O.; Rosner, B., Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. The Journal of infectious diseases 1989, 160 (1), 83-94.

[0671] 3. Casselbrant, M. L.; Mandel, E. M., Epidemiology. In Evidence-based otitis media, Rosenfeld, R. M.; Bluestone, C. D., Eds. Decker, Inc.: Hamilton, British Columbia, 1999; pp 117-137.

[0672] 4. Faden, H.; Duffy, L.; Boeve, M., Otitis media: back to basics. The Pediatric infectious disease

journal 1998, 17 (12), 1105-12; quiz 1112-3.

- [0673] 5. Lanphear, B. P.; Byrd, R. S.; Auinger, P.; Hall, C. B., Increasing prevalence of recurrent otitis media among children in the United States. *Pediatrics* 1997, 99 (3), E1.
- [0674] 6. Acuin, J. Otitis Media: Burden of Illness and Management Options; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2004.
- [0675] 7. (a) Bluestone, C. D.; Klein, J. O., Otitis media in infants and children. 4th ed.; BC Decker: Hamilton, Ontario, Canada, 2006; (b) Bluestone, C. D.; Klein, J. O., Otitis media in infants and children. BC Decker: Hamilton, ON, 2007.
- [0676] 8. Khoo, X.; Simons, E.; Chiang, H.; Hickey, J.; Sabharwal, V.; Pelton, S.; Rosowski, J.; Langer, R.; Kohane, D., Formulations for trans-tympanic antibiotic delivery. *Biomaterials* 2013, 34, 1281-8.
- [0677] 9. Paradise, J. L., Short-course antimicrobial treatment for acute otitis media: not best for infants and young children. *Jama* 1997, 278 (20), 1640-2.
- [0678] 10. Antibiotic / Antimicrobial Resistance. www.cdc.gov/drugresistance/.
- [0679] 11. Doyle, W. J.; Alper, C. M.; Seroky, J. T.; Karnavas, W. J., Exchange rates of gases across the tympanic membrane in rhesus monkeys. *Acta oto-laryngologica* 1998, 118 (4), 567-73.
- [0680] 12. Suzuki, K.; Baba, S., Antimicrobial ear drop medication therapy. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996, 525, 68-72.
- [0681] 13. Middleton, J. D., Mechanism of action of surfactants on water binding properties of isolated stratum corneum. *J Soc Cosmet Chem* 1969, 20, 399-403.
- [0682] 14. Kushla, G. P.; Zatz, J. L.; Mills, O. H., Jr.; Berger, R. S., Noninvasive assessment of anesthetic activity of topical lidocaine formulations. *J Pharm Sci* 1993, 82 (11), 1118-22.
- [0683] 15. Walker, R. B.; Smith, E. W., The role of percutaneous penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev* 1996, 18, 295-301.
- [0684] 16. (a) Jia, X.; Colombo, G.; Padera, R.; Langer, R.; Kohane, D. S., Prolongation of sciatic nerve blockade by in situ cross-linked hyaluronic acid. *Biomaterials* 2004, 25 (19), 4797-804; (b) Yeo, Y.; Bellas, E.; Highley, C. B.; Langer, R.; Kohane, D. S., Peritoneal adhesion prevention with an in situ cross-linkable hyaluronan gel containing tissue-type plasminogen activator in a rabbit repeated-injury model. *Biomaterials* 2007, 28, 3704-13; (c) Hoare, T.; Kohane, D. S., Hydrogels in drug delivery: progress and challenges. *Polymer* 2008, 49, 1993-2007.
- [0685] 17. Yeo, Y.; Kohane, D. S., Polymers in the prevention of peritoneal adhesions. *Eur J Pharm Biopharm* 2008, 68, 57-66.
- [0686] 18. (a) Hall-Stoodley, L.; Hu, F. Z.; Gieseke, A.; Nistico, L.; Nguyen, D.; Hayes, J.; Forbes, M.; Greenberg, D. P.; Dice, B.; Burrows, A.; Wackym, P. A.; Stoodley, P.; Post, J. C.; Ehrlich, G. D.; Kerschner, J. E., Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. *Jama* 2006, 296 (2), 202-11; (b) Post, J. C.; Hiller, N. L.; Nistico, L.; Stoodley, P.; Ehrlich, G. D., The role of biofilms in otolaryngologic infections: update 2007. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007, 15 (5), 347-51; (c) Liu, Y. C.; Post, J. C., Biofilms in pediatric respiratory and related infections. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009, 9 (6), 449-55.
- [0687] 19. Nistico, L.; Kreft, R.; Gieseke, A.; Coticchia, J. M.; Burrows, A.; Khampang, P.; Liu, Y.; Kerschner, J. E.; Post, J. C.; Lonergan, S.; Sampath, R.; Hu, F. Z.; Ehrlich, G. D.; Stoodley, P.; Hall-Stoodley, L., Adenoid reservoir for pathogenic biofilm bacteria. *J Clin Microbiol* 2011, 49 (4), 1411-20.
- [0688] 20. Hoa, M.; Syamal, M.; Sachdeva, L.; Berk, R.; Coticchia, J., Demonstration of nasopharyngeal and middle ear mucosal biofilms in an animal model of acute otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009,

118 (4), 292-8.

- [0689] 21. (a) Hoa, M.; Tomovic, S.; Nistico, L.; Hall-Stoodley, L.; Stoodley, P.; Sachdeva, L.; Berk, R.; Coticchia, J. M., Identification of adenoid biofilms with middle ear pathogens in otitis-prone children utilizing SEM and FISH. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009, 73 (9), 1242-8; (b) Lee, M. R.; Pawlowski, K. S.; Luong, A.; Furze, A. D.; Roland, P. S., Biofilm presence in humans with chronic suppurative otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009, 141 (5), 567-71; (c) Hoa, M.; Syamal, M.; Schaeffer, M. A.; Sachdeva, L.; Berk, R.; Coticchia, J., Biofilms and chronic otitis media: an initial exploration into the role of biofilms in the pathogenesis of chronic otitis media. *Am J Otolaryngol* 2010, 31 (4), 241-5.
- [0690] 22. Tapiainen, T.; Kujala, T.; Kaijalainen, T.; Ikaheimo, I.; Saukkoriipi, A.; Renko, M.; Salo, J.; Leinonen, M.; Uhari, M., Biofilm formation by *Streptococcus pneumoniae* isolates from paediatric patients. *Apmis* 2010, 118 (4), 255-60.
- [0691] 23. (a) Kohane, D. S.; Yieh, J.; Lu, N. T.; Langer, R.; Strichartz, G. R.; Berde, C. B., A re-examination of tetrodotoxin for prolonged duration local anesthesia. *Anesthesiology* 1998, 89 (1), 119-31; (b) Kohane, D. S.; Sankar, W. N.; Shubina, M.; Hu, D.; Rifai, N.; Berde, C. B., Sciatic nerve blockade in infant, adolescent, and adult rats: a comparison of ropivacaine with bupivacaine. *Anesthesiology* 1998, 89 (5), 1199-208; (c) Kohane, D. S.; Lu, N. T.; Gokgol-Kline, A. C.; Shubina, M.; Kuang, Y.; Hall, S.; Strichartz, G. R.; Berde, C. B., The local anesthetic properties and toxicity of saxitoxin homologues for rat sciatic nerve block in vivo. *Reg Anesth Pain Med* 2000, 25 (1), 52-9; (d) Kohane, D. S.; Lu, N. T.; Crosa, G. A.; Kuang, Y.; Berde, C. B., High concentrations of adrenergic antagonists prolong sciatic nerve blockade by tetrodotoxin. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001, 45 (7), 899-905; (e) Kohane, D. S.; Lu, N. T.; Cairns, B. E.; Berde, C. B., Effects of adrenergic agonists and antagonists on tetrodotoxin-induced nerve block. *Reg Anesth Pain Med* 2001, 26 (3), 239-45; (f) Padera, R.; Bellas, E.; Tse, J. Y.; Hao, D. D.; Kohane, D. S., Local myotoxicity from sustained release of bupivacaine from microparticles. *Anesthesiology* 2008, 108, 921-8.
- [0692] 24. Kohane, D. S.; Kuang, Y.; Lu, N. T.; Langer, R.; Strichartz, G. R.; Berde, C. B., Vanilloid receptor agonists potentiate the in vivo local anesthetic activity of percutaneously injected site 1 sodium channel blockers. *Anesthesiology* 1999, 90, 524-534.
- [0693] 25. (a) Ito, T.; Fraser, I. P.; Yeo, Y.; Highley, C. B.; Bellas, E.; Kohane, D. S., Anti-inflammatory function of an in-situ cross-linkable conjugate hydrogel of hyaluronic acid and dexamethasone. *Biomaterials* 2007, 28 (10), 1778-1786; (b) Hudson, S. P.; Langer, R.; Fink, G. R.; Kohane, D. S., Injectable in situ cross-linking hydrogels for local antifungal therapy. *Biomaterials* 2010, 31, 1444-52; (c) Yeo, Y.; Adil, M.; Bellas, E.; Astashkhina, A.; Chaudary, N.; Kohane, D. S., Prevention of peritoneal adhesions with an in situ cross-linkable hyaluronan hydrogel delivering budesonide. *J Control Release* 2007, 120, 178-85; (d) Hoare, T.; Bellas, E.; Zurakowski, D.; Kohane, D. S., Rheological blends for drug delivery. II: Prolongation of nerve blockade, biocompatibility, and in vitro-in vivo correlations. *J Biomed Mater Res A* 2010, 92, 586-95; (e) Hoare, T.; Zurakowski, D.; Langer, R.; Kohane, D. S., Rheological blends for drug delivery. I: Characterization in vitro. *J Biomed Mater Res A* 2010, 92, 575-85; (f) Chen, P. C.; Kohane, D. S.; Park, Y. J.; Bartlett, R. H.; Langer, R.; Yang, V. C., Injectable microparticle-gel system for prolonged and localized lidocaine release. II. In vivo anesthetic effects. *J Biomed Mater Res A* 2004, 70 (3), 459-66; (g) Chen, P. C.; Park, Y. J.; Chang, L. C.; Kohane, D. S.; Bartlett, R. H.; Langer, R.; Yang, V. C., Injectable microparticle-gel system for prolonged and localized lidocaine release. I. In vitro characterization. *J Biomed Mater Res A* 2004, 70 (3), 412-9; (h) Yeo, Y.; Bellas, E.; Firestone, W.; Langer, R.; Kohane, D. S., Complex coacervates for thermally sensitive controlled release of flavor compounds. *J Agric Food Chem* 2005, 53 (19), 7518-25; (i) Yeo, Y.; Burdick, J. A.; Highley, C. B.; Marini, R.; Langer, R.; Kohane, D. S., Peritoneal application of chitosan and UV-cross-linkable chitosan. *J Biomed Mater Res A* 2006, 78 (4), 668-75; (j) Yeo, Y.; Highley, C. B.; Bellas, E.; Ito, T.; Marini, R.; Langer, R.; Kohane, D. S., In situ cross-linkable hyaluronic acid hydrogels prevent post-operative abdominal

adhesions in a rabbit model. *Biomaterials* 2006, 27, 4698-4705; (k) Yeo, Y.; Ito, T.; Bellas, E.; Highley, C. B.; Marini, R.; Kohane, D. S., In situ cross-linkable hyaluronan hydrogels containing polymeric nanoparticles for preventing post-surgical adhesions. *Ann Surg* 2007, 245, 819-824; (l) Ito, T.; Yeo, Y.; Highley, C. B.; Bellas, E.; Benitez, C. A.; Kohane, D. S., The prevention of peritoneal adhesions by in-situ cross-linking hydrogels of hyaluronic acid and cellulose derivatives. *Biomaterials* 2007, 28 (6), 975-83; (m) Ito, T.; Yeo, Y.; Highley, C. B.; Bellas, E.; Kohane, D. S., Dextran-based in situ cross-linked injectable hydrogels to prevent peritoneal adhesions. *Biomaterials* 2007, 28, 3428-26; (n) Hoare, T.; Yeo, Y.; Bellas, E.; Bruggeman, J. P.; Kohane, D. S., Prevention of peritoneal adhesions using hyaluronic acid-hydroxypropylmethyl cellulose rheological blends *Acta biomaterialia* 2014, 10, 1187-93.

[0694] 26. (a) Simons, E. J.; Bellas, E.; Lawlor, M. W.; Kohane, D. S., Effect of chemical permeation enhancers on nerve blockade. *Mol Pharmaceutics* 2009, 6, 265-273; (b) Sagie, I.; Kohane, D. S., Prolonged sensory-selective nerve blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107, 3740-5.

[0695] 27. (a) Zumbuehl, A.; Ferreira, L.; Kuhn, D.; Asthashkina, A.; Long, L.; Yeo, Y.; Iaconis, T.; Ghannoum, M.; Fink, G. R.; Langer, R.; Kohane, D. S., Antifungal hydrogels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, 104, 12994-8; (b) Tsifansky, M. D.; Yeo, Y.; Evgenov, O. V.; Bellas, E.; Benjamin, J.; Kohane, D. S., Microparticles for inhalational delivery of antipseudomonal antibiotics. *AAPS Journal* 2008, 10, 254-60; (c) Ciolino, J. B.; Hoare, T. R.; Iwata, N. G.; Behlau, I.; Dohlman, C. H.; Langer, R.; Kohane, D. S., A drug-eluting contact lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009, 50, 3346-42; (d) Ciolino, J. B.; Hudson, S. P.; Mobbs, A. N.; Hoare, T. R.; Iwata, N.; Fink, G. R.; Kohane, D. S., A prototype antifungal contact lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011, 52 (9), 6286-91; (e) Malavia, N.; Zurakowski, D.; Schroeder, A.; Princiotto, A.; Laury, A.; Epstein-Barash, H.; Sodroski, J.; Langer, R.; Madani, N.; Kohane, D. S., Liposomes for HIV prophylaxis. *Biomaterials* 2011, 32 (33), 8663-8.

[0696] 28. Karande, P.; Jain, A.; Ergun, K.; Kispersky, V.; Mitragotri, S., Design principles of chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, 102 (13), 4688-93.

[0697] 29. (a) Karasic, R. B.; Trumpp, C. E.; Gnehm, H. E.; Rice, P. A.; Pelton, S. I., Modification of otitis media in chinchillas rechallenged with nontypable *Haemophilus influenzae* and serological response to outer membrane antigens. *The Journal of infectious diseases* 1985, 151 (2), 273-9; (b) Pelton, S. I.; Figueira, M.; Albut, R.; Stalker, D., Efficacy of linezolid in experimental otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44 (3), 654-7; (c) Babl, F. E.; Pelton, S. I.; Li, Z., Experimental acute otitis media due to nontypeable *Haemophilus influenzae*: comparison of high and low azithromycin doses with placebo. *Antimicrob Agents Chemother* 2002, 46 (7), 2194-9; (d) Bouchet, V.; Hood, D. W.; Li, J.; Brisson, J. R.; Randle, G. A.; Martin, A.; Li, Z.; Goldstein, R.; Schweda, E. K.; Pelton, S. I.; Richards, J. C.; Moxon, E. R., Host-derived sialic acid is incorporated into *Haemophilus influenzae* lipopolysaccharide and is a major virulence factor in experimental otitis media. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, 100 (15), 8898-903; (e) Sabharwal, V.; Figueira, M.; Pelton, S. I.; Pettigrew, M. M., Virulence of *Streptococcus pneumoniae* serotype 6C in experimental otitis media. *Microbes Infect* 2012, 14 (9), 712-8; (f) Sabharwal, V.; Stevenson, A.; Figueira, M.; Orthopoulos, G.; Trzcinski, K.; Pelton, S. I., Capsular switching as a strategy to increase pneumococcal virulence in experimental otitis media model. *Microbes Infect* 2014, 16 (4), 292-9; (g) Figueira, M.; Moschioni, M.; De Angelis, G.; Barocchi, M.; Sabharwal, V.; Massignani, V.; Pelton, S. I., Variation of pneumococcal Pilus-1 expression results in vaccine escape during Experimental Otitis Media [EOM]. *PLoS One* 2014, 9 (1), e83798.

[0698] 30. Jurcisek, J. A.; Dickson, A. C.; Bruggeman, M. E.; Bakaletz, L. O., In vitro biofilm formation in an 8-well chamber slide. *J Vis Exp* 2011, (47).

[0699] 31. (a) Perez-Vazquez, M.; Roman, F.; Aracil, B.; Canton, R.; Campos, J., In vitro activities of garenoxacin (BMS-284756) against *Haemophilus influenzae* isolates with different fluoroquinolone susceptibilities. *Antimicrob Agents Chemother* 2003, 47 (11), 3539-41; (b) Hirakata, Y.; Ohmori, K.;

Mikuriya, M.; Saika, T.; Matsuzaki, K.; Hasegawa, M.; Hatta, M.; Yamamoto, N.; Kunishima, H.; Yano, H.; Kitagawa, M.; Arai, K.; Kawakami, K.; Kobayashi, I.; Jones, R. N.; Kohno, S.; Yamaguchi, K.; Kaku, M., Antimicrobial activities of piperacillin-tazobactam against *Haemophilus influenzae* isolates, including beta-lactamase-negative ampicillin-resistant and beta-lactamase-positive amoxicillin-clavulanate-resistant isolates, and mutations in their quinolone resistance-determining regions. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53 (10), 4225-30.

- [0700] 32. (a) Kayser, F. H.; Novak, J., In vitro activity of ciprofloxacin against gram-positive bacteria. An overview. *Am J Med* 1987, 82 (4A), 33-9; (b) Patel, S. N.; McGeer, A.; Melano, R.; Tyrrell, G. J.; Green, K.; Pillai, D. R.; Low, D. E., Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55 (8), 3703-8.
- [0701] 33. Jacobs, M. R., How can we predict bacterial eradication? *Int J Infect Dis* 2003, 7 Suppl 1, S13-20.
- [0702] 34. Barnet, C. S.; Tse, J. Y.; Kohane, D. S., Site 1 sodium channel blockers prolong the duration of sciatic nerve blockade from tricyclic antidepressants. *Pain* 2004, 110 (1-2), 432-8.
- [0703] 35. Christodoulou, P.; Doxas, P. G.; Papadakis, C. E.; Prassopoulos, P.; Maris, T.; Helidonis, E. S., Transtympanic iontophoresis of gadopentetate dimeglumine: Preliminary results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, 129 (4), 408-13.
- [0704] 36. Bernards, C. M.; Hill, H. F., Physical and chemical properties of drug molecules governing their diffusion through the spinal meninges. *Anesthesiology* 1992, 77, 750-756.
- [0705] 37. (a) Kohane, D. S.; Lipp, M.; Kinney, R. C.; Anthony, D. C.; Louis, D. N.; Lotan, N.; Langer, R., Biocompatibility of lipid-protein-sugar particles containing bupivacaine in the epineurium. *J Biomed Mater Res* 2002, 59 (3), 450-9; (b) Kohane, D. S.; Lipp, M.; Kinney, R. C.; Lotan, N.; Langer, R., Sciatic nerve blockade with lipid-protein-sugar particles containing bupivacaine. *Pharm Res* 2000, 17 (10), 1243-9; (c) Kohane, D. S.; Smith, S. E.; Louis, D. N.; Colombo, G.; Ghoroghchian, P.; Hunfeld, N. G.; Berde, C. B.; Langer, R., Prolonged duration local anesthesia from tetrodotoxin-enhanced local anesthetic microspheres. *Pain* 2003, 104 (1-2), 415-21; (d) Colombo, G.; Langer, R.; Kohane, D. S., Effect of excipient composition on the biocompatibility of bupivacaine-containing microparticles at the sciatic nerve. *J Biomed Mater Res A* 2004, 68 (4), 651-9; (e) Colombo, G.; Padera, R.; Langer, R.; Kohane, D. S., Prolonged duration local anesthesia with lipid-protein-sugar particles containing bupivacaine and dexamethasone. *J Biomed Mater Res A* 2005, 75A (2), 458-464.
- [0706] 38. Pliquett, U.; Prausnitz, M., Electrical Impedance Spectroscopy for Rapid and Noninvasive Analysis of Skin Electroporation. In *Electrochemotherapy, Electrogenetherapy, and Transdermal Drug Delivery*, Jaroszeski, M.; Heller, R.; Gilbert, R., Eds. Humana Press: 2000; Vol. 37, pp 377-406.
- [0707] 39. Tang, H.; Mitragotri, S.; Blankschtein, D.; Langer, R., Theoretical description of transdermal transport of hydrophilic permeants: application to low-frequency sonophoresis. *J Pharm Sci* 2001, 90 (5), 545-68.
- [0708] 40. Kushner, J.; Blankschtein, D.; Langer, R., Experimental demonstration of the existence of highly permeable localized transport regions in low-frequency sonophoresis. *J Pharm Sci* 2004, 93 (11), 2733-45.
- [0709] 41. Hecht, E.; Mortensen, K.; Gradzielski, M.; Hoffmann, H., Interaction of ABA block copolymers with ionic surfactants: influence on micellization and gelation. *The Journal of Physical Chemistry* 1995, 99 (13), 4866-4874.
- [0710] 42. (a) Wetton, R. E.; Allen, G., The dynamic mechanical properties of some polyethers. *Polymer* 1966, 7 (7), 331-365; (b) Jones, D. S.; Bruschi, M. L.; de Freitas, O.; Gremiao, M. P. D.; Lara, E. H. G.; Andrews, G. P., Rheological, mechanical and mucoadhesive properties of thermoresponsive, bioadhesive binary mixtures composed of poloxamer 407 and carbopol 974P designed as platforms for implantable drug

delivery systems for use in the oral cavity. *International Journal of Pharmaceutics* 2009, 372 (1-2), 49-58.

- [0711] 43. Wan, A. C. A.; Mao, H.-Q.; Wang, S.; Phua, S. H.; Lee, G. P.; Pan, J.; Lu, S.; Wang, J.; Leong, K. W., Poly(phosphoester) ionomers as tissue-engineering scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 2004, 70B (1), 91-102.
- [0712] 44. Iwasaki, Y.; Wachiralarpphaithoon, C.; Akiyoshi, K., Novel Thermoresponsive Polymers Having Biodegradable Phosphoester Backbones. *Macromolecules* 2007, 40 (23), 8136-8138.
- [0713] 45. (a) Wen, J.; Mao, H.-Q.; Li, W.; Lin, K. Y.; Leong, K. W., Biodegradable polyphosphoester micelles for gene delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2004, 93 (8), 2142-2157; (b) Li, Q.; Wang, J.; Shahani, S.; Sun, D. D. N.; Sharma, B.; Elisseeff, J. H.; Leong, K. W., Biodegradable and photocrosslinkable polyphosphoester hydrogel. *Biomaterials* 2006, 27 (7), 1027-1034; (c) Zhao, Z.; Wang, J.; Mao, H.-Q.; Leong, K. W., Polyphosphoesters in drug and gene delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2003, 55 (4), 483-499.
- [0714] 46. McCormick, C. L.; Sumerlin, B. S.; Lokitz, B. S.; Stempka, J. E., RAFT-synthesized diblock and triblock copolymers: thermally-induced supramolecular assembly in aqueous media. *Soft Matter* 2008, 4 (9), 1760-1773.
- [0715] 47. Bromberg, L., Properties of Aqueous Solutions and Gels of Poly(ethylene oxide)-b-poly(propylene oxide)-b-poly(ethylene oxide)-g-poly(acrylic acid). *The Journal of Physical Chemistry B* 1998, 102 (52), 10736-10744.
- [0716] 48. (a) Dumortier, G.; Grossiord, J. L.; Agnely, F.; Chaumeil, J. C., A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharm Res* 2006, 23 (12), 2709-28; (b) Barreiro-Iglesias, R.; Bromberg, L.; Temchenko, M.; Hatton, T. A.; Alvarez-Lorenzo, C.; Concheiro, A., Pluronic-g-poly(acrylic acid) copolymers as novel excipients for site specific, sustained release tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2005, 26 (5), 374-385; (c) Cole, M. L.; Whateley, T. L., Interaction of Nonionic Block Copolymeric (Poloxamer) Surfactants with Poly (Acrylic Acid), Studied by Photon Correlation Spectroscopy. *Journal of Colloid and Interface Science* 1996, 180 (2), 421-427.
- [0717] 49. Kohane, D. S.; Plesnila, N.; Thomas, S. S.; Le, D.; Langer, R.; Moskowitz, M. A., Lipid-sugar particles for intracranial drug delivery: safety and biocompatibility. *Brain Res* 2002, 946 (2), 206-13.
- [0718] 50. Gabriel, D.; Monteiro, I. P.; Huang, D.; Langer, R.; Kohane, D. S., A photo-triggered layered surface coating producing reactive oxygen species. *Biomaterials* 2013, 34, 9763-9769.
- [0719] 51. Sabharwal, V.; Ram, S.; Figueira, M.; Park, I. H.; Pelton, S. I., Role of complement in host defense against pneumococcal otitis media. *Infect Immun* 2009, 77 (3), 1121-7.
- [0720] 52. Novotny, L. A.; Clements, J. D.; Bakaletz, L. O., Kinetic analysis and evaluation of the mechanisms involved in the resolution of experimental nontypeable *Haemophilus influenzae*-induced otitis media after transcutaneous immunization. *Vaccine* 2013, 31 (34), 3417-26.

[0721] **등가물 및 범위**

[0722] 청구범위에서 "단수 형태"는 문맥상 반대로 표시되지 않거나 또는 달리 명백히 표시되지 않는 한 하나 또는 둘 이상을 의미할 수 있다. 군의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명은 이러한 군 구성원 중 하나, 둘 이상, 또는 모두가 문맥상 반대로 표시되지 않거나 또는 달리 명백히 표시되지 않는 한 소정의 생성물 또는 공정에 존재하거나, 이에 이용되거나, 또는 달리 이와 관련이 있는 경우에 충족되는 것으로 간주된다. 본 발명은 상기 군의 정확히 하나의 구성원이 소정의 생성물 또는 공정에 존재하거나, 이에 이용되거나, 또는 달리 이와 관련되는 실시양태를 포함한다. 본 발명은 상기 군 구성원 중 둘 이상, 또는 모두가 소정의 생성물 또는 공정에 존재하거나, 이에 이용되거나, 또는 달리 이와 관련되는 실시양태를 포함한다.

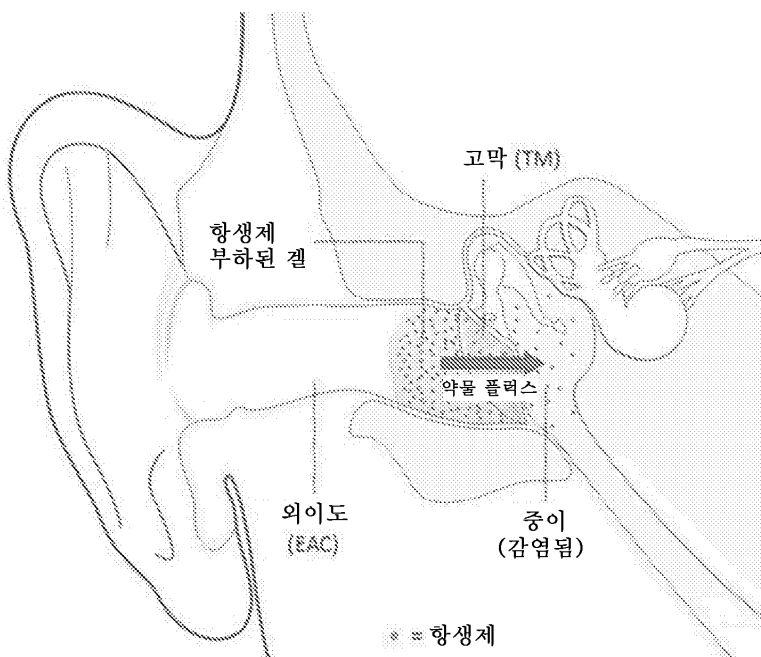
[0723] 더욱이, 본 발명은 열거된 청구항들 중 하나 이상으로부터 하나 이상의 제한, 요소, 조항 및 설명적인 용어가 또 다른 청구항 내로 도입되는 모든 변형, 조합 및 순열을 포괄한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 의존하는 임의의 청구항은 동일한 기본 청구항에 의존하는 임의의 다른 청구항에서 발견된 하나 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 요소가 목록, 예를 들어, 마쿠쉬(Markush) 군 포맷으로 제시되는 경우, 이러한 요소의 각각의 하위 군도 또한 개시되고, 임의의 요소(들)가 상기 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 측면이 특별한 요소 및/또는 특징을 포함하는 것으로 지칭되는 경우, 본 발명의 특정 실시양태 또는 본 발명의 측면은 그러한 요소 및/또는 특징으로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어지는 것으로 이해해야 한다. 단순화하기 위하여, 이들 실시양태는 본원에서 그런 말로 구체적으로 제시되지 않았다. 또한, 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방되도록 의도되며, 부가의 요소 또는 단계의 포함을 허용하는 것으로 인지된다. 범위가 제공되는 경우에는, 종말점이 포함된다. 더욱이, 달리 표시되지 않거나 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해 및 맥락으로부터 달리 명백하지 않는 한, 범위로서 표현되는 값은 본 발명의 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적 값 또는 하위 범위를, 문맥상 달리 명확하게 표시되지 않는 한 그러한 범위의 하한치 단위의 1/10까지로 추정할 수 있다.

[0724] 본 출원은 다양한 허여된 특허, 공개된 특허 출원, 저널 기사 및 다른 간행물을 지칭하며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다. 이와 같이 포함된 참고문헌 중 임의의 것과 본 명세서 간에 충돌이 있는 경우, 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 선행 기술 내에 속하는 본 발명의 임의의 특별한 실시양태는 청구항들 중 임의의 하나 이상으로부터 명시적으로 배제될 수 있다. 이러한 실시양태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 것으로 간주되기 때문에, 그 배제가 본원에 명시적으로 제시되지 않은 경우일지라도 배제될 수 있다. 본 발명의 임의의 특별한 실시양태는 선행 기술의 존재와 관계없이 어떠한 이유로든 임의의 청구항으로부터 배제될 수 있다.

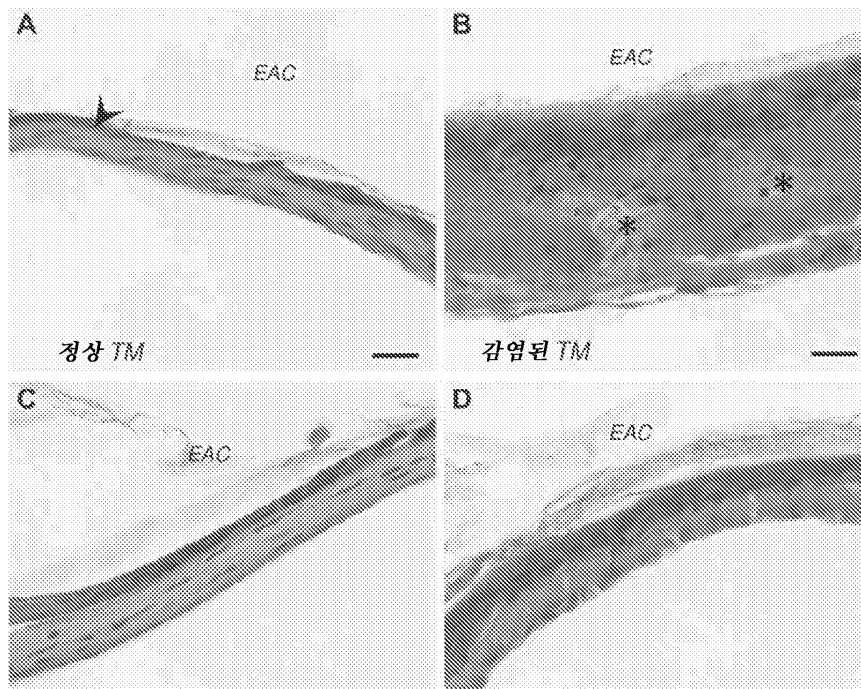
[0725] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 단지 일상적인 실험을 이용하여, 본원에 기재된 구체적인 실시양태에 대한 많은 등가 내용을 인식하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 실시양태의 범위는 상기 설명으로 제한되지 않고, 오히려 첨부된 청구범위에 제시된 바와 같다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 설명에 대한 다양한 변화 및 변형이, 다음 청구범위에 정의된 바와 같이, 본 발명의 요지 또는 범위로부터 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다.

도면

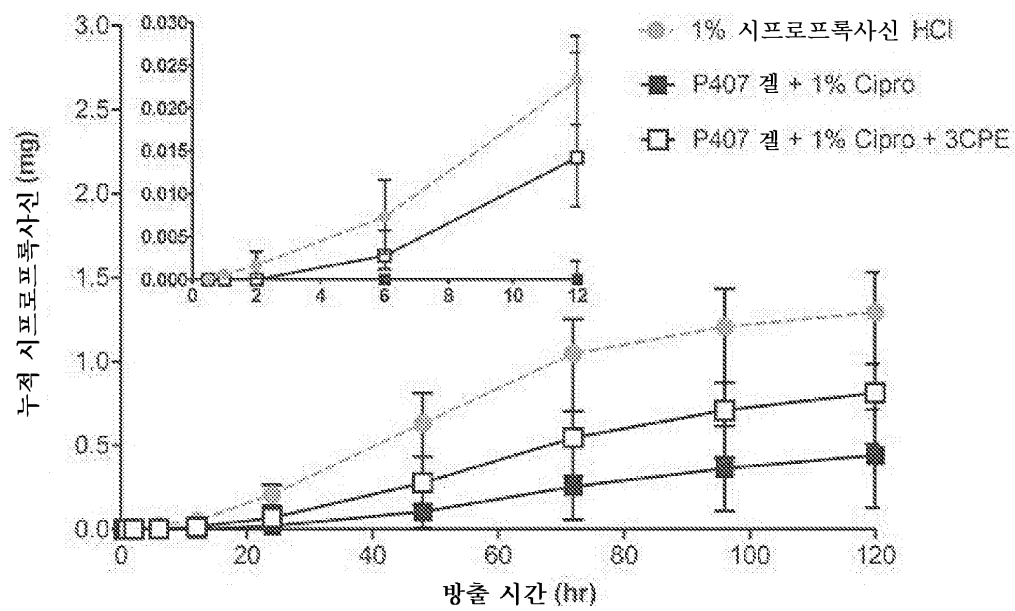
도면1



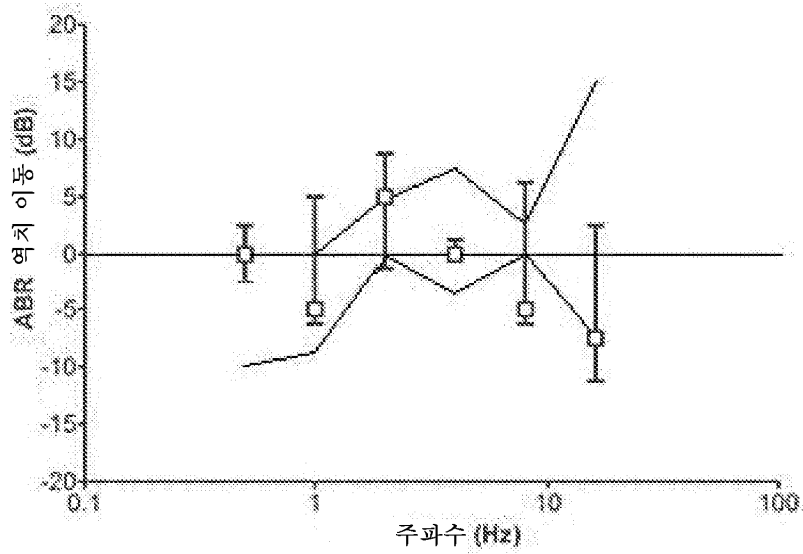
도면2



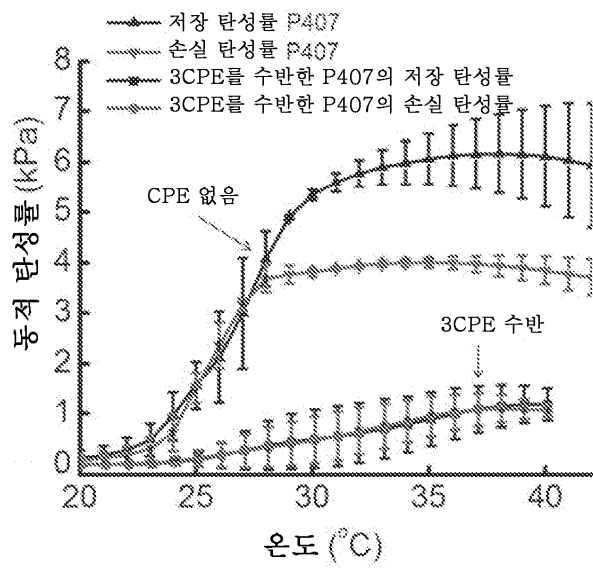
도면3



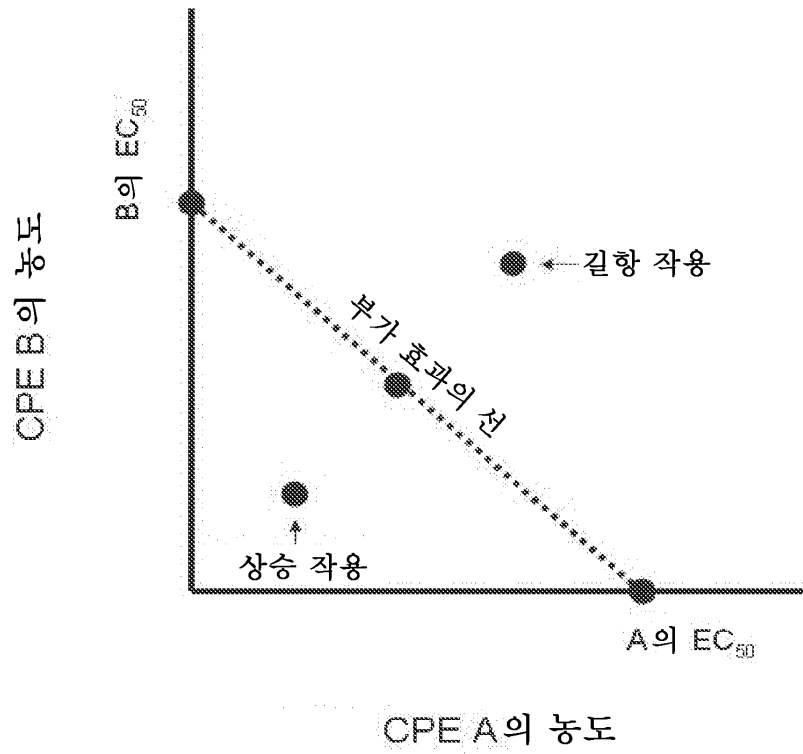
도면4



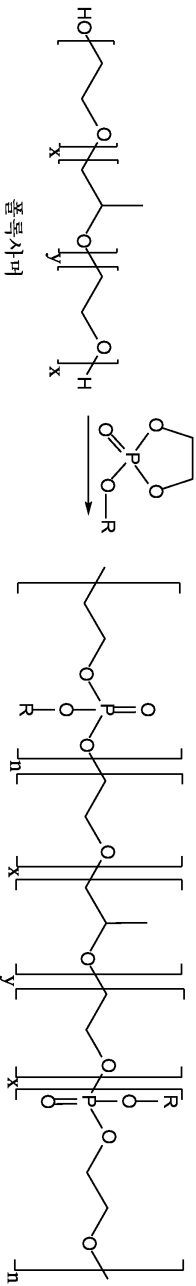
도면5



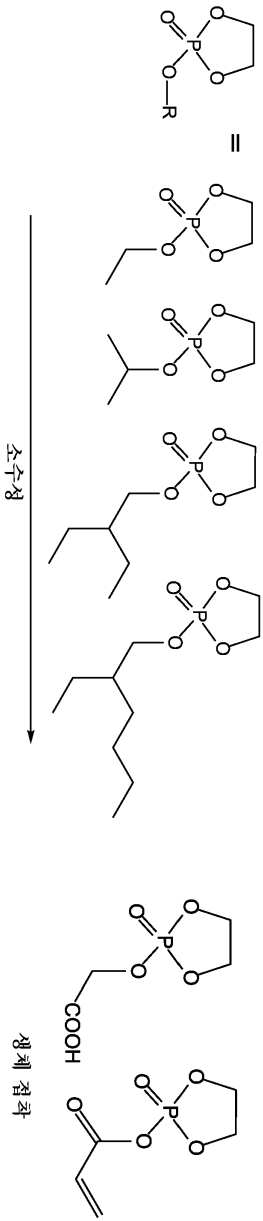
도면6



도면7



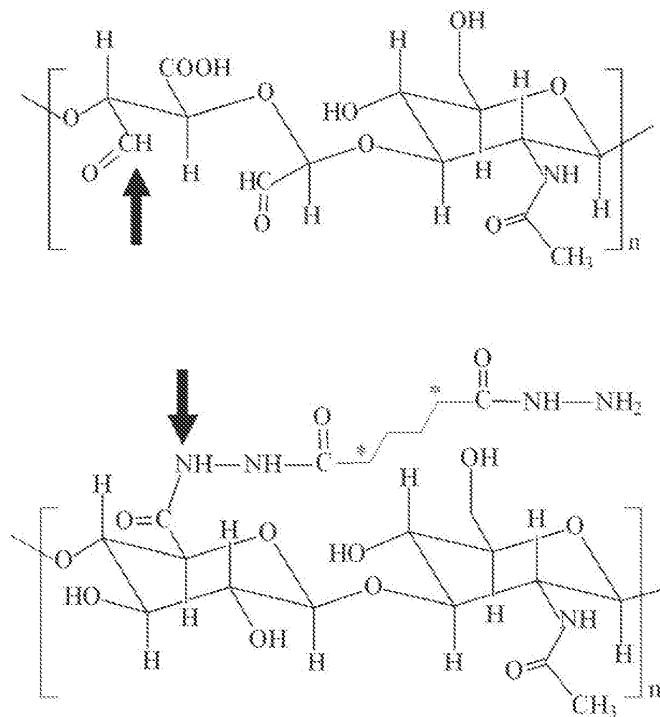
도 7A



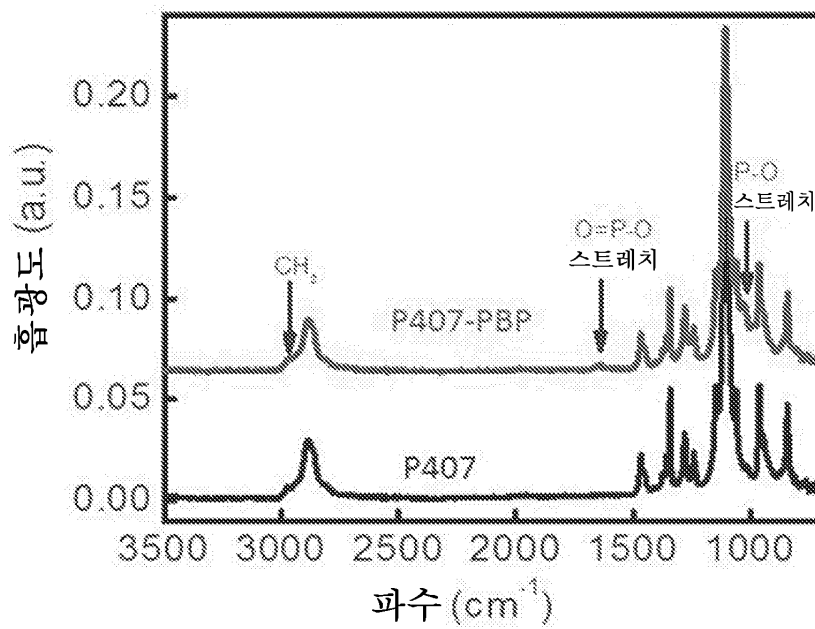
도 7B

도 7C

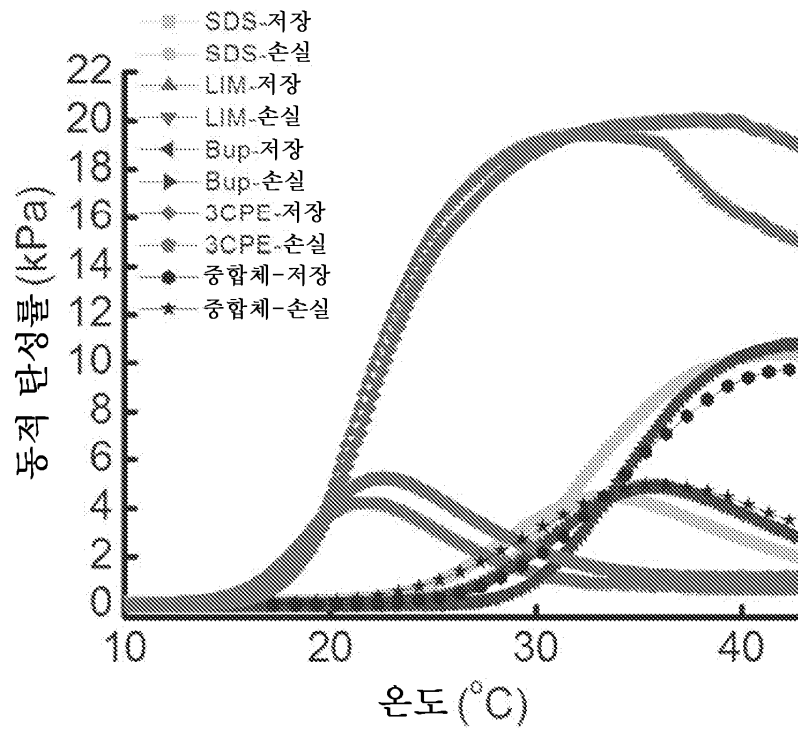
도면8



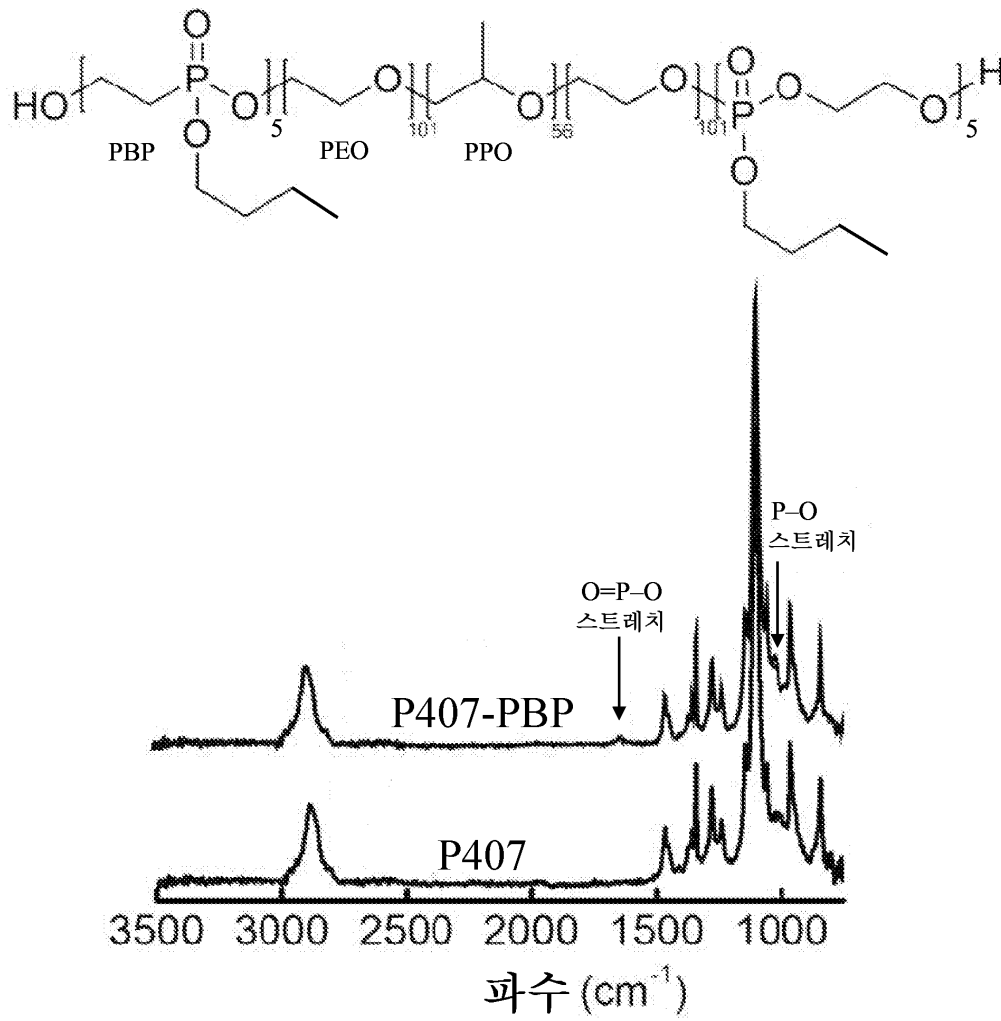
도면9



도면10

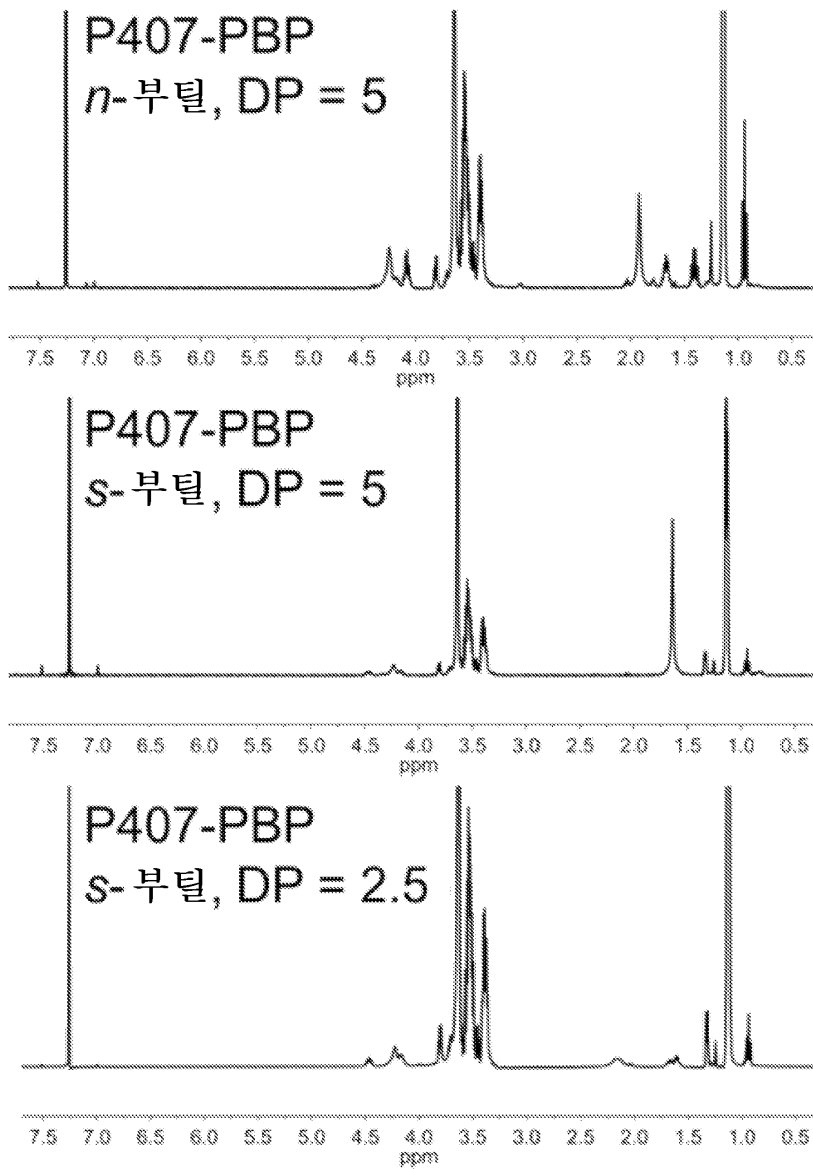


도면11i



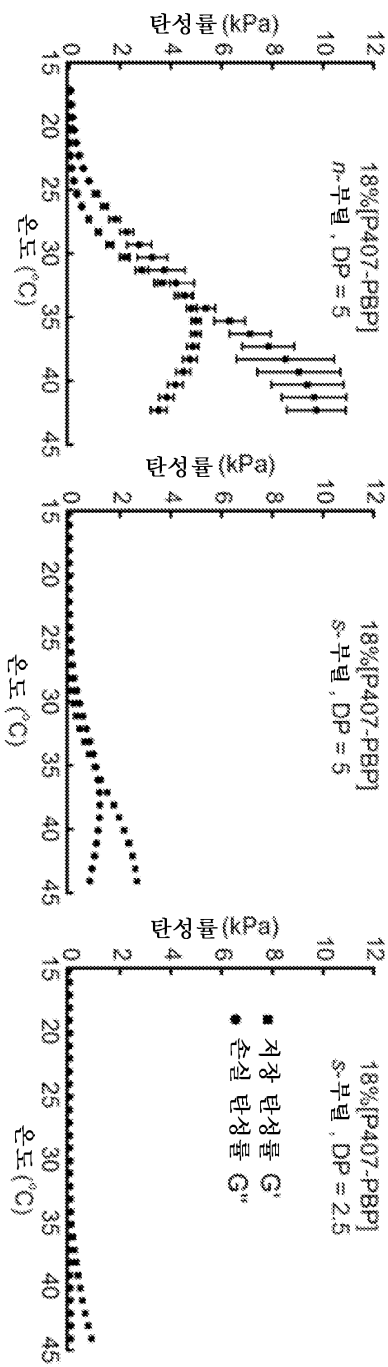
도 11A

도면12i



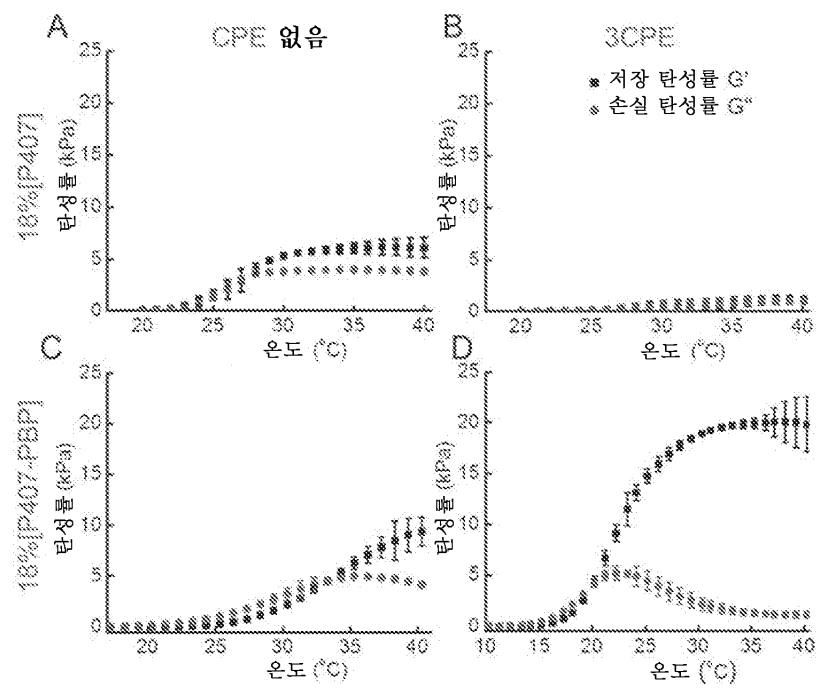
도 12A

도면12ii

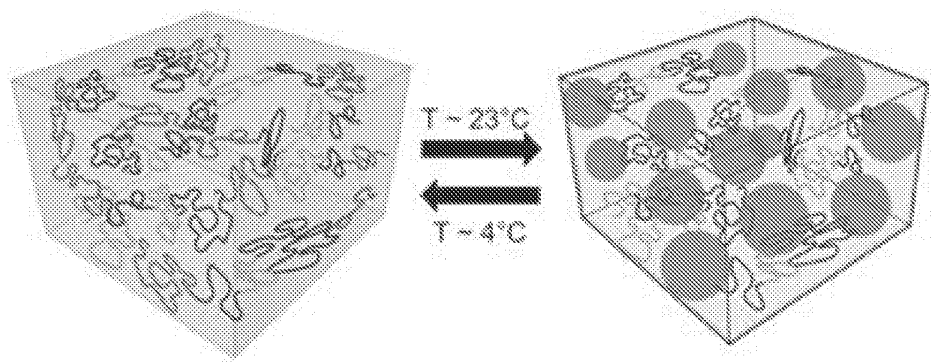


도 12B

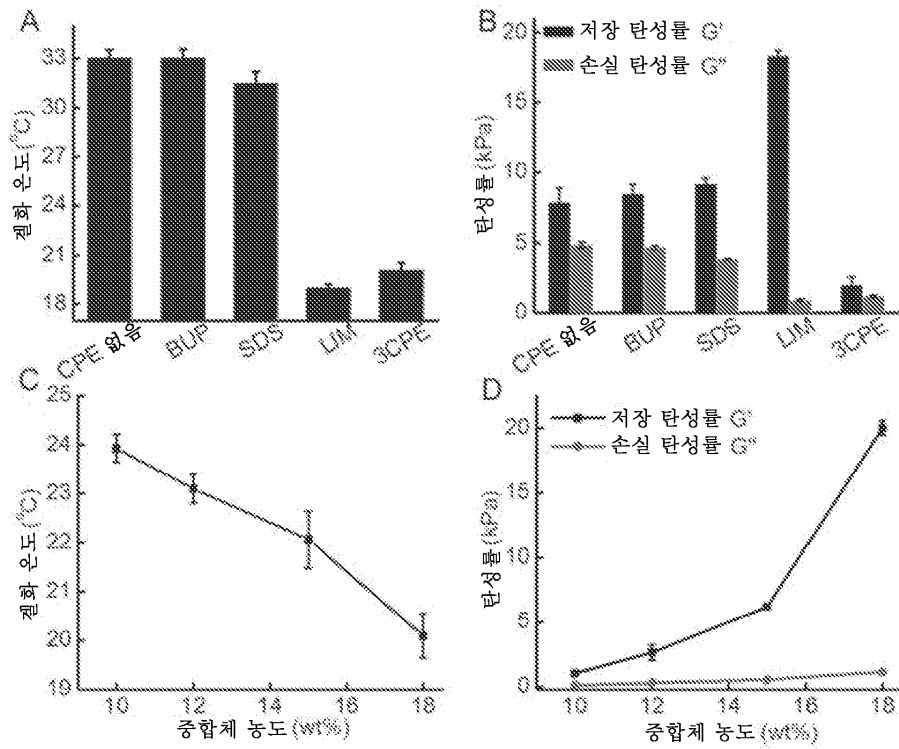
도면13



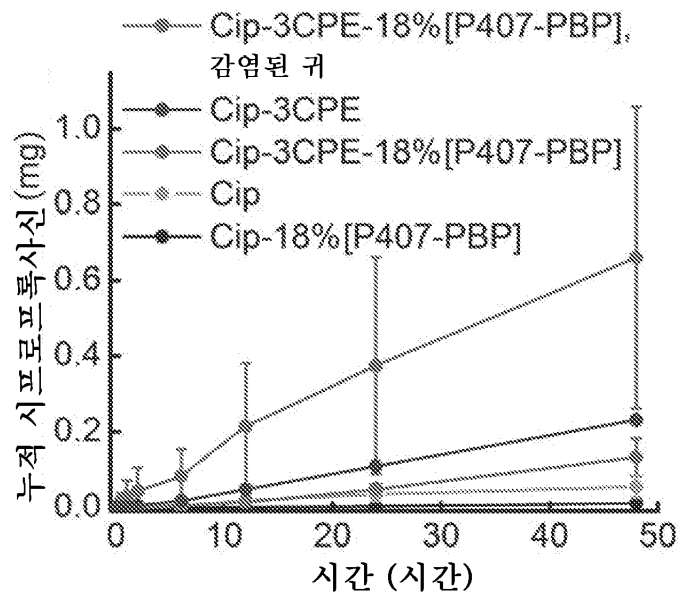
도면14



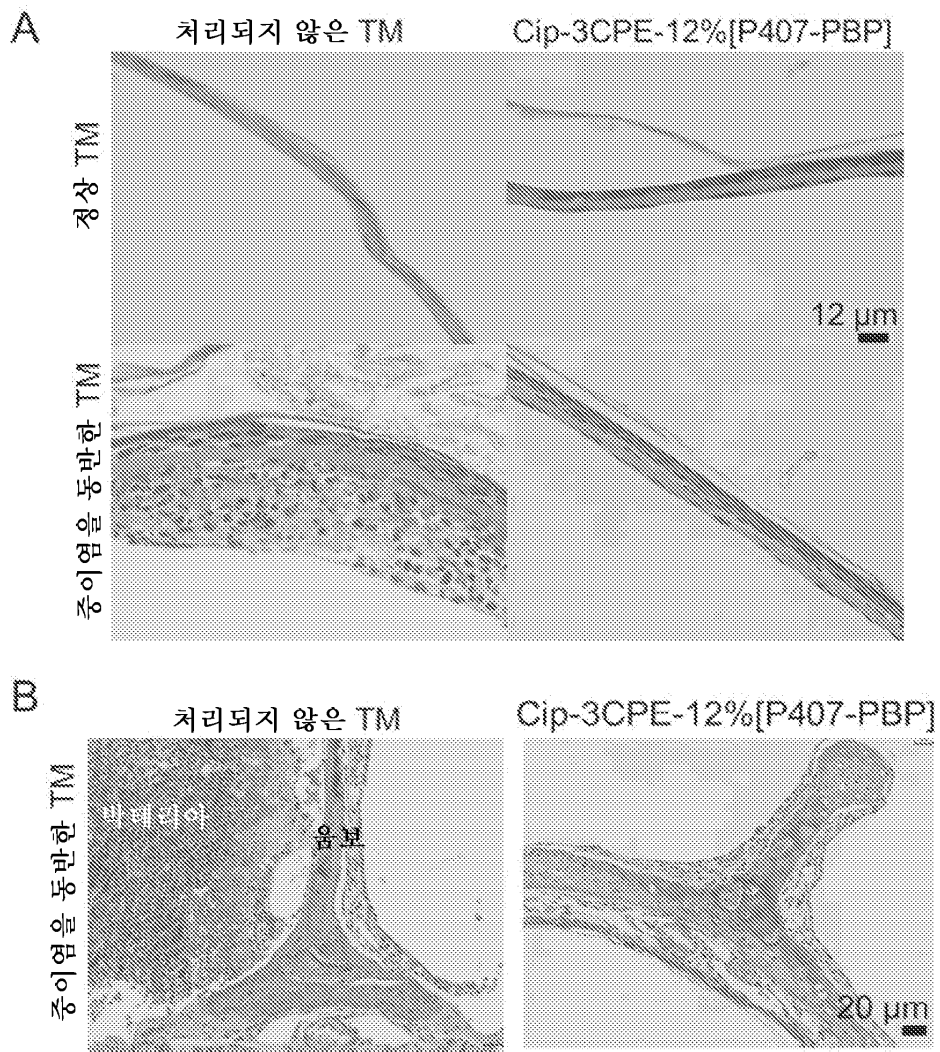
도면15



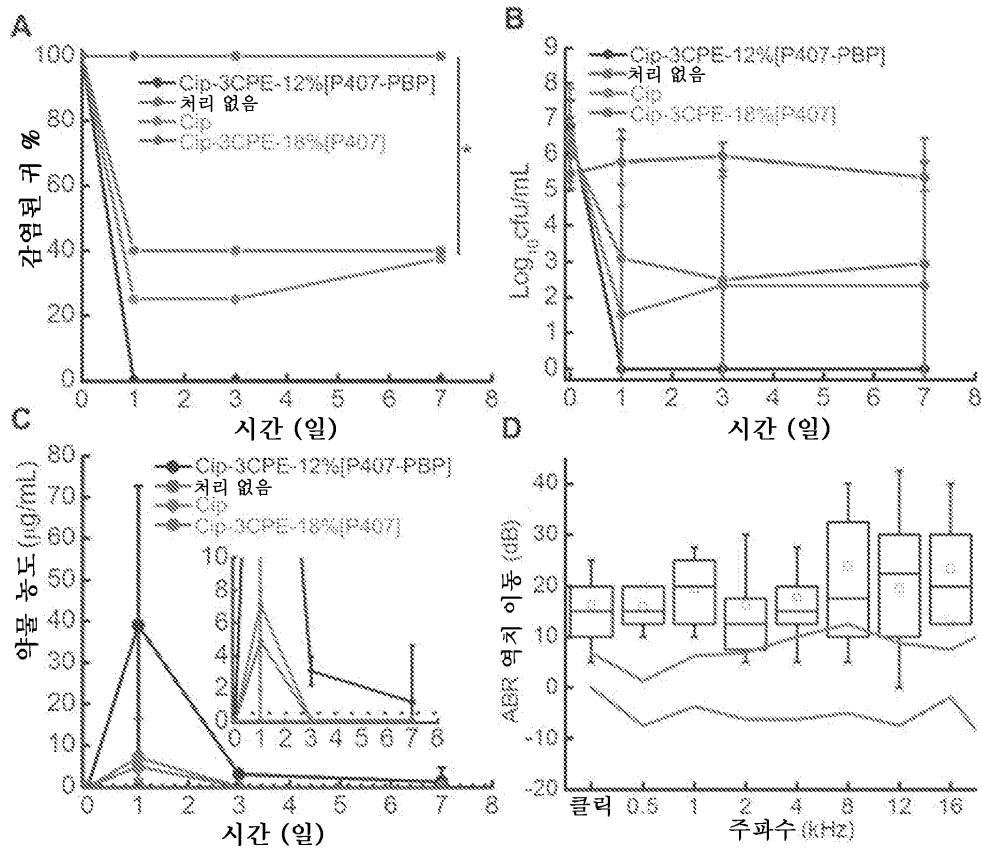
도면16



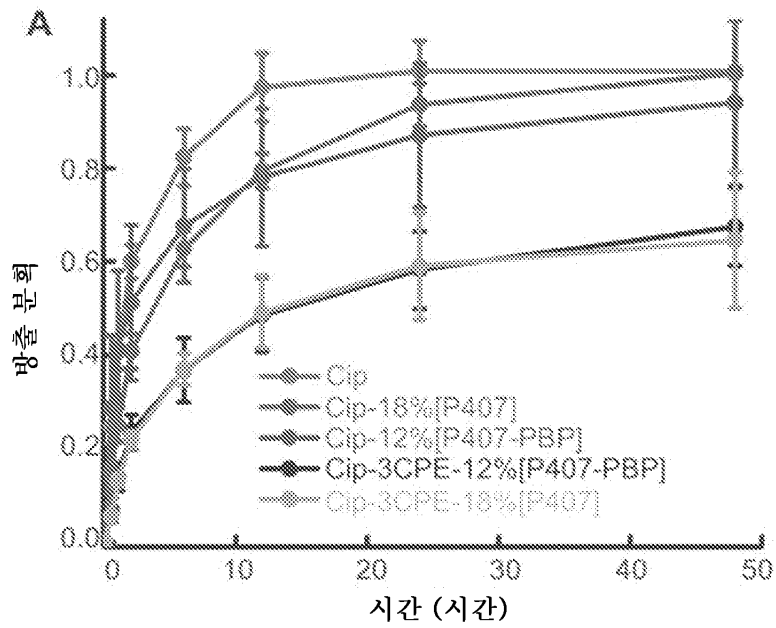
도면17



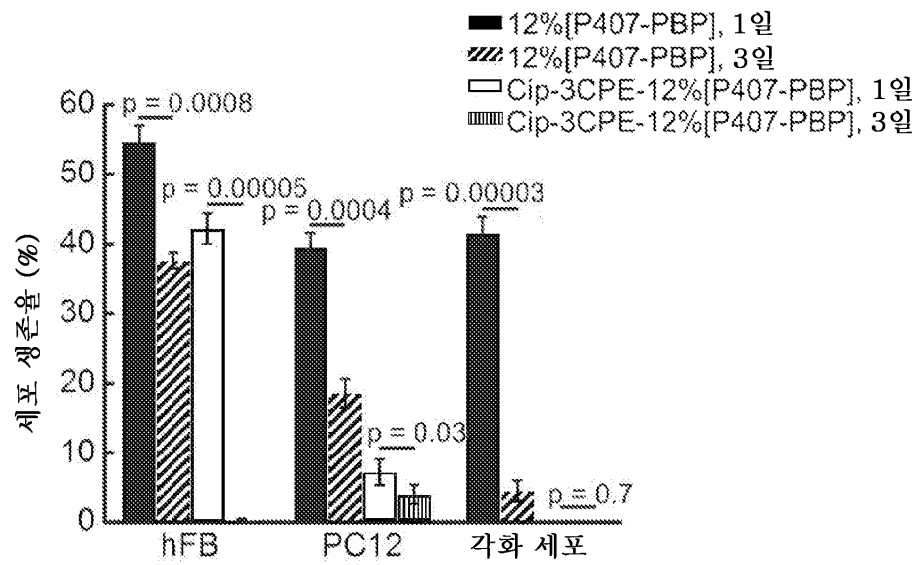
도면18



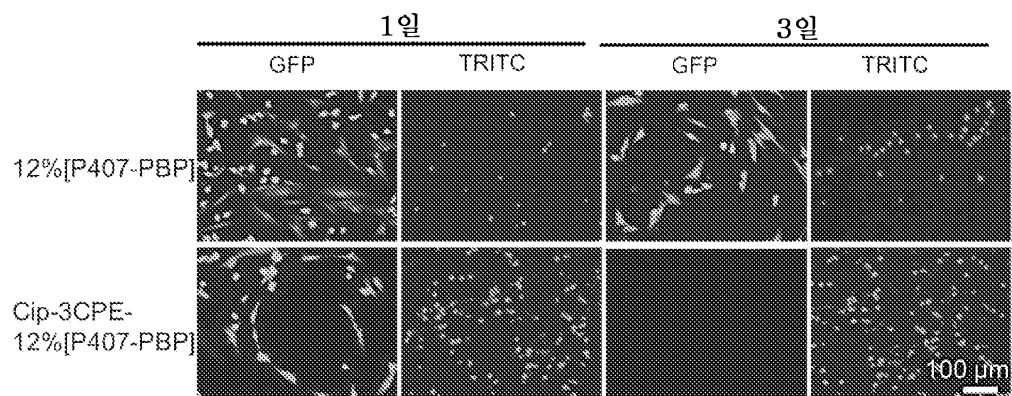
도면19



도면20i

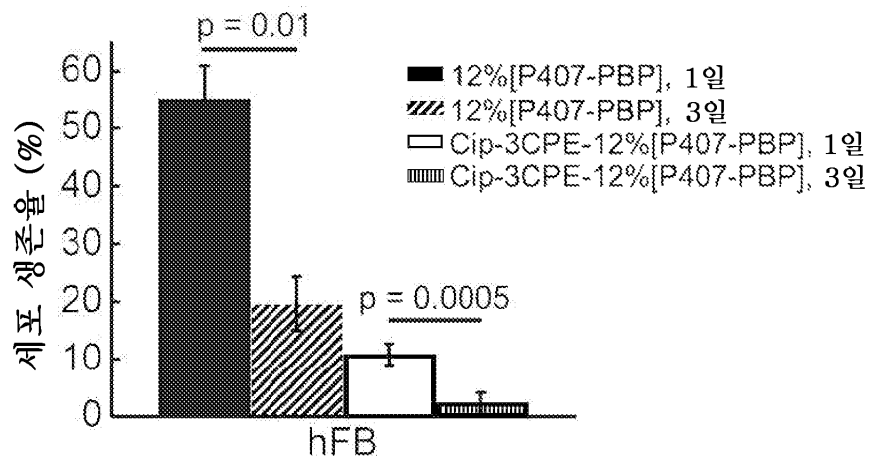


도 20A



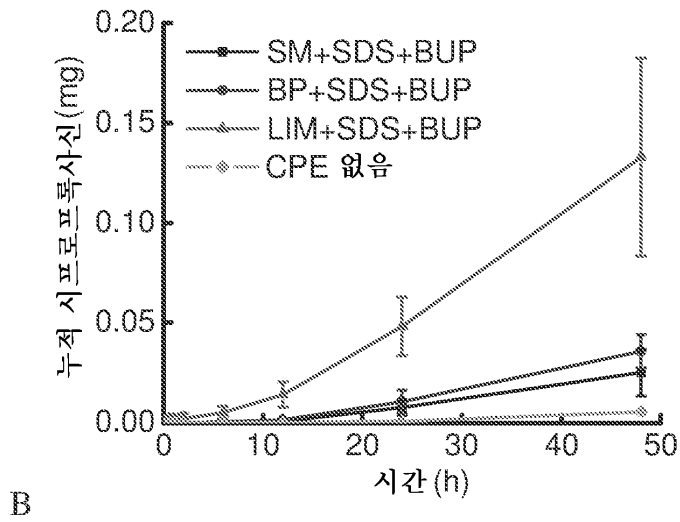
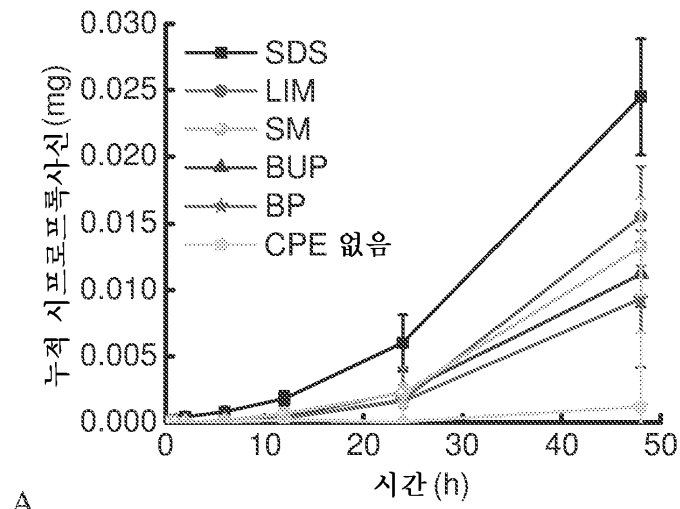
도 20B

도면20ii

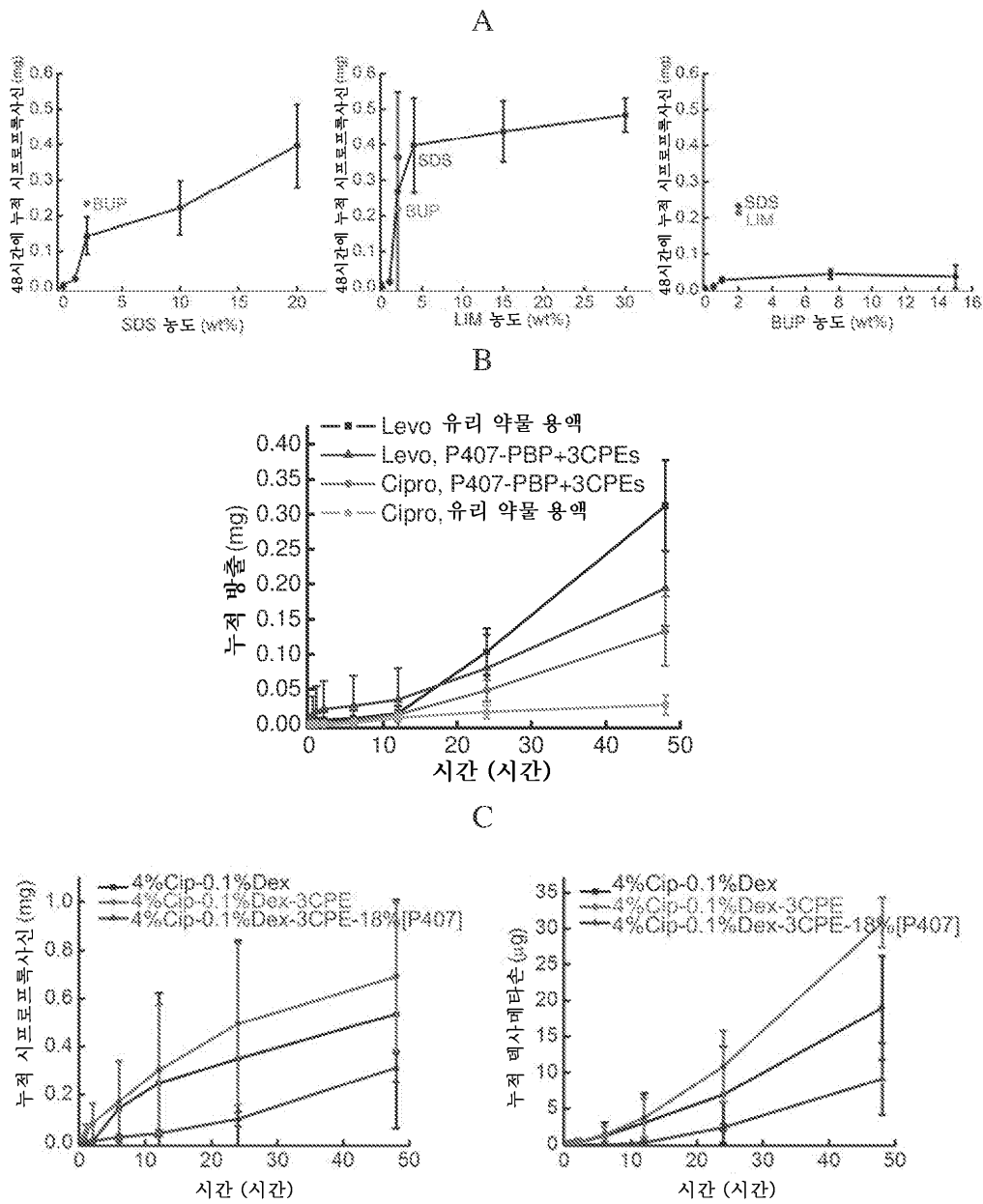


도 20C

도면21



도면22



도면23

