



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년05월17일  
(11) 등록번호 10-1621726  
(24) 등록일자 2016년05월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/4402 (2006.01) A61K 9/12 (2006.01)  
A61P 1/08 (2006.01) A61P 27/16 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2010-7029075  
(22) 출원일자(국제) 2009년05월27일  
심사청구일자 2014년05월22일  
(85) 번역문제출일자 2010년12월24일  
(65) 공개번호 10-2011-0022624  
(43) 공개일자 2011년03월07일  
(86) 국제출원번호 PCT/AU2009/000664  
(87) 국제공개번호 WO 2009/143572  
국제공개일자 2009년12월03일  
(30) 우선권주장  
2008902659 2008년05월27일 오스트레일리아(AU)
- (56) 선행기술조사문헌  
JP06219947 A\*  
Acta oto-laryngologica. Vol.128(5),  
pp.520-524\*  
US20030017114 A1  
W02002094240 A1  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
더 유니버시티 오브 멜버른  
오스트레일리아, 빅토리아 3010
- (72) 발명자  
앤더슨 콜린 러셀  
오스트레일리아 3070 빅토리아 노스코트 섬너 애  
비뉴 23  
프란츠 버크하드  
오스트레일리아 3004 빅토리아 멜버른 세인트 킬  
다 로드 368 아파트먼트 2801
- (74) 대리인  
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 12 항

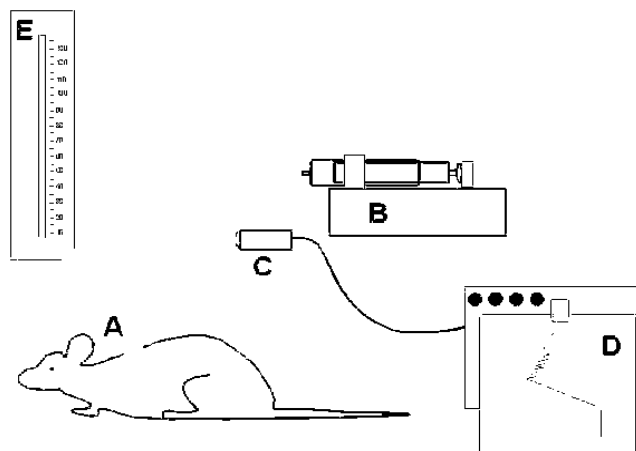
심사관 : 박재우

(54) 발명의 명칭 유스타키오관 기능장애 치료용 국소 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 메니에르 질환, 현기증, 중이염(삼출성 중이염(OME), 급성 중이염(AOM) 및 항공 중이염(AM) 포함됨)과 같은 유스타키오관 기능장애 뿐만 아니라 ET 기능장애가 특징적인 다른 장애에 대해 포유류를 의학적으로 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

삭제

#### 청구항 2

삭제

#### 청구항 3

삭제

#### 청구항 4

삭제

#### 청구항 5

삭제

#### 청구항 6

삭제

#### 청구항 7

삭제

#### 청구항 8

삭제

#### 청구항 9

삭제

#### 청구항 10

삭제

#### 청구항 11

삭제

#### 청구항 12

유스타키오관 기능장애 치료용 국소 약학적 조성물로서, 베타히스틴을 포함하며, 코 점막 비인두를 통한 투여용인, 국소 약학적 조성물.

#### 청구항 13

유스타키오관 기능장애 치료용 국소 약학적 조성물로서, 베타히스틴을 포함하며, 점비제 또는 정량식 코 스프레이 형태이며, 코 점막 비인두를 통한 투여용인, 국소 약학적 조성물.

#### 청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 베타히스틴이 염 형태인 것을 특징으로 하는, 국소 약학적 조성물.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 상기 베타히스틴이 디하이드로클로르산 염 형태인 것을 특징으로 하는, 국소 약학적 조성물.

#### 청구항 16

제12항 또는 제13항에 있어서, 한가지 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는, 국소 약학적 조성물.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 상기 베타히스틴(유리 염기 형태로 계산)/담체의 농도는 0.1 mg/mL 내지 50 mg/mL인 것을 특징으로 하는, 국소 약학적 조성물.

#### 청구항 18

제17항에 있어서, 상기 농도는 최대 10 mg/mL인 것을 특징으로 하는, 국소 약학적 조성물.

#### 청구항 19

제12항 또는 제13항에 있어서, 약학적 활성 제제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 국소 약학적 조성물.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, 상기 약학적 활성 제제는 점액 분해제 또는 충혈 완화제인 것을 특징으로 하는, 국소 약학적 조성물.

#### 청구항 21

삭제

#### 청구항 22

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 유스타키오관 기능장애가 중이염(OM)인 것을 특징으로 하는, 국소 약학적 조성물.

#### 청구항 23

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 유스타키오관 기능장애가 삼출성 중이염(OME)인 것을 특징으로 하는, 국소 약학적 조성물.

#### 청구항 24

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 유스타키오관 기능장애가 급성 중이염(AOM) 또는 항공 중이염(AM)인 것을 특징으로 하는, 국소 약학적 조성물.

#### 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

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 포유류(인간 포함)를 의학적으로 치료하는 방법, 특히 유스타키오관 기능장애가 있는 포유류를 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 유스타키오관 기능장애를 치료하기 위한 약제의 제조에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 유스타키오관('ET')은 '이관'이라고도 하며, 중이관과 코/인후(비인후)의 후부를 연결하고 있다. ET는 1/3이 뼈로 이루어져 있고 나머지는 연골로 구성되어 있는 관이다. 인간의 경우, ET는 평상시에는 접히는 벽으로 닫혀 있지만, 개방되어 중이와 외부 환경의 압력이 같아지도록 일부 공기를 유입시킬 수 있다. 이러한 방식의 개방은 삼키는 행위, 하품 또는 저작 행위에 의해 이루어질 수 있다. 압력 평형화를 자발적으로 조절하지 못하거나 또는 자발적으로 수행하지 못하는 경우(예, 항공기 비행시, 수중 운행시 또는 특정 질환 상태로 인함), ET 기능장애라고도 하는 폐색 현상이 발생한다.

[0003] 또한, ET는 중이로부터 점액이나 체액을 배수시킨다. 유효한 배수로로서의 ET의 작용 능력은 압력 불균형에 의해 차단되었을 때, 없어진다. 이러한 특성이 차단되면 알레르기 반응이나 상기도 감염이 발생할 수 있다. 가장 일반적인 ET 차단 증상은 이통인데, 어린이의 경우에는, ET가 짧고, 더욱 수평인 편이어서, 체액 배수가 더욱 어려워므로, 이통이 더 빈번하게 발생한다. 또한, 차단의 심각도에 따라, ET 차단과 관련된 다양한 수준의 청각 손상이 있을 수 있다. 또한, 유스타키오관 기능이 선천적으로 약한 어린이도 있다. 이러한 점들은 일반적인 현상일 수 있다.

[0004] 유스타키오관 기능장애가 일차적인 기저 병리학적 기작이 되어, 잠재적인 치료학적 증상으로 발병하는, 질환들이 다수 있다. 치료학적 증상의 가장 일반적인 그룹은 중이의 염증인 중이염(OM)이다.

[0005] OM에는 다양한 요인들이 있으며, 용어와 정의가 보편적으로 합의된 사항은 아니지만, 하기 내용으로 설명할 수 있다:

[0006] 급성 중이염(AOM)은 갑자기 발병하며 국소(귀앓이) 및/또는 전신(열과 구토)적으로 나타날 수 있는 신호와 증상이 단기간 지속되는 점이 특징적이다. 감염 초기 단계에서는, AOM에 삼출(중이내 체액)이 수반되지 않을 수 있

다. 그러나, 삼출은 AOM의 결과이다. 일반적으로 삼출이 치유되기 전에 증상이 완화된다.

[0007] 삼출성 중이염(OME)(또한, 장액성 중이염, 분비성 중이염 또는 일반명 "아교귀"라고도 함)은, 유스타키오관 차단으로 인해 중이에 음압(negative pressure)네거티브 압력이 형성되고 중이 점막으로부터 체액 삼출물이 누출될 때 발생한다. 삼출물은 장액, 점액 또는 고름(또는 이들의 조합)일 수 있다. OME는 AOM 다음에 발생되거나, 또는 AOM을 거치지 않고 발생할 수 있다. OME는 대개 오래 지속되며(아급성 또는 만성), 무증상인 경우도 흔하다.

[0008] OME는 일반적으로 고막(또는 고막(tympanic membrane))에 소형 관(환기관이라함)을 삽입하여 치료하는데, 이는 중이에 축적된 체액 모두가 배수되게 하며 또한 중이내 압력을 지속적으로 평형화한다. 그러나, 공교롭게도, 이러한 방식으로 환기관을 삽입하는 방법에는 침습적인 외과적 개입이 필요하다. 또한, 환기관을 이용한 ET 개방 역시 공기 쿠션 소실로 인해 ET를 통해 외부로부터 감염 위험성을 증가시킨다.

[0009] 비행중이거나 또는 저비중 챔버 이용시와 같이, 주위 압력이 높아지면 항공성 중이염(AM)(또한 압력 장애 또는 "귀 막힘"이라고도 함)이 발생한다. 중이와 대기에서 형성되는 압력의 차이가 고막을 긴장시켜 불편함과 통증을 발생시킨다. 다른 증상으로는 약간의 청력 감소, 귀의 충만감(sensation of fullness) 및 현기증을 들 수 있다.

[0010] OM은 전세계적으로 중요한 보건 문제이다. 이 질환은, 미국과, 대부분의 선진국 및 개발도상국에서, 어린이가 의료적 관리를 가장 많이 받는 질환이다. 통계 자료에 따르면, 미국에서만도 1990년도에 OM으로 인한 내과 진찰 건수가 2,450만 건이었는데, 이는 1980년대에 보고된 수준을 >200% 웃도는 수치이다. 전체 어린이들 중 83%가 3살까지 급성 OM(AOM)에 1번 이상 걸리며, 40% 이상이 3살까지 3번 이상 AOM에 걸리는 것으로 추산되고 있다. 더 이상 사망으로 이어지는 경우는 매우 드물지만, OM의 질병률은 상당한 편이다. 삼출성 중이염(OME)은 어린시절 후천적으로 청력이 감소되는 가장 일반적인 요인인데, 이 질환의 조기 발견으로 인해 행동, 교육 및 언어 발달이 지연된다.

[0011] ET 기능장애와 관련된 증상의 요인과 중증도에 따라 상기 언급한 외과적 해결책 외에도, 의사는 소염제, 항히스타민제 또는 스테로이드를 처방할 수도 있다. 소염제와 항히스타민제는 점막 부기를 가라앉히는 것으로 생각되지만, 소염제나 항히스타민제가 유스타키오관의 기능을 촉진시킨다는 과학적 증거는 없다. 스테로이드는 심각한 부작용을 발생시킬 수 있다는 점에서 문제가 있다.

[0012] 본 발명은 ET 장애나 기능장애와 관련된 증상들을 일부 또는 모두 유익하게 감소시키는 유효한 ET 기능장애 치료제의 제공에 관한 것이다.

### 발명의 내용

[0013] 일 측면에서, 본 발명은 유효량의 베타히스틴을 환자에게 국소 투여하는 단계를 포함하는 유스타키오관 기능장애(예, 중이염)의 치료 방법에 관한 것이다.

[0014] 다른 측면에서, 본 발명은 유스타키오관 기능장애를 치료하기 위한 베타히스틴을 포함하는 국소 조성물을 제공한다.

[0015] 또다른 측면에서, 본 발명은 유스타키오관 기능장애를 치료하기 위한 약제 제조에 있어서의 베타히스틴의 용도를 제공하며, 약제는 필요로 하는 개체의 유스타키오관에 국소 적용된다.

[0016] 또다른 측면에서, 본 발명은 유스타키오관 기능장애를 치료하기 위한 국소 조성물의 형태로 약제를 제조하는데 있어서의 베타히스틴의 용도를 제공한다.

[0017] 또다른 측면에서, 본 발명은 유스타키오관 기능장애를 치료하기 위한 점비제 또는 정량식 점비제 형태의 베타히스틴을 포함하는 국소 조성물을 제공한다.

### 도면의 간단한 설명

[0018] 도 1: 래트 모델에서 유스타키오관의 기능을 모니터링하기 위해 사용할 수 있는 실험 프로토콜을 예시한 것임

도 2: 마취한 래트에서 유스타키오관 기능을 압력 기록으로 나타낸 것임

도 3: 유스타키오관 안에 적용한 베타히스틴 diHCl(5  $\mu$ l; Vasomotal)의 중이 압력 평형화에 대한 평균 효과를 나타낸 그래프임(n=5, 우측 귀: 붓기 vs 시도 횟수(C1-S6)에 대한 압력 변화율%).

**도 4:** 비인두 안에 적용한 베타히스틴 diHCl(5  $\mu$ l; Vasomotal)의 중이 압력 평형화에 대한 평균 효과를 나타낸 그래프임(n=5, 우측 귀: 붓기 vs 시도 횟수(C1-S6)에 대한 압력 변화율%).

**도 5:** 전신 적용한 베타히스틴 diHCl의 중이 압력 평형화에 대한 평균 효과를 나타낸 그래프임(n=5, 우측 귀: 붓기 vs 시도 횟수(C1-S9)에 대한 압력 변화율%).

**도 6:** 비인두 안에 적용한 10  $\mu$ l 4 mg/ml 베타히스틴 diHCl의 중이 압력 평형화에 대한 평균 효과를 나타낸 그래프임(n=4, 우측 귀: 대조군에 대해 보정한 반응 vs 시간(분)).

**도 7:** 10  $\mu$ l 2 mg/ml 베타히스틴 diHCl의 평균 효과를 나타낸 그래프임(n=3, +/- SEM; 시간(분) 대비 대조군을 기준으로 보정한 반응).

**도 8:** 비인두 안에 적용한 하나의 동물에서의 10  $\mu$ l 8 mg/ml 베타히스틴 diHCl(— $\blacktriangle$ —) 및 하나의 동물에서의 염수(— $\blacklozenge$ —)의 평균 효과를 나타낸 그래프임(베타히스틴/염수를 투여한 후 시간(분) 경과에 대한 대조군에 대한 %).

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 베타히스틴은 메니에르 질환 치료시 전신용으로 사용되고 있다. 이 약제는 상품명 SERC<sup>®</sup> (Solvay Pharma Inc)의 8 mg, 16 mg 및 24 mg 정제로 구입할 수 있다. 메니에르 질환은 우발적인 현기증, 귀 울림(이명), 귀 충만감 또는 압감, 청력 감소, 구역질 및 구토와 같은 증상이 특징인 평형 장애이다. 메니에르 질환의 치료에서 베타히스틴의 실제 작용 기작 (또는 주작용 위치)는 불명확한 상황이다. 히스타민계 약물에서 보고되고 있는 다중 효과들이 가정되고 있다. 그러나, 일반적으로, 혈관계에 대한 이의 작용은 내이에 유익한 산화를 발생시키는 것으로 받아들여지고 있다. 말초 장기에서 지나치게 자극된 진정 시스템의 억제와 중추 신경 기작 약화도 가능한 치료 효과로서 간주된다.

[0020] 베타히스틴은 히스타민과 비슷한 작용을 하는 것으로 생각되지만, 본 발명에서 수행된 실험들에서는, ET에 대한 작용은 히스타민과는 다른 것으로 시사되었다. 이는, 히스타민을 투여한 인간에서 ET 기능 약화가 관찰된 보고와는 대조적이다(Walker SB, Shapiro GG, Bierman CW, Morgan MS, Marshall SG, Furukawa CT, Pierson WE. Induction of Eustachian tube dysfunction with histamine nasal provocation. J Allergy Clin Immunol 76: 158-162, 1985; Skoner DP, Doyle WJ, Fireman P. Eustachian tube obstruction (ETO) after histamine nasal provocation - a double-blind dose-response study. J Allergy Clin Immunol 79: 27-31, 1987; Downs BW, Buthorn HF 3<sup>rd</sup>, Prazma J, Rose AS, Stamat JC, Pillsbury HC 3<sup>rd</sup>. Otolaryngol Head Neck Surg 124: 414-420, 2001). 보다 구체적으로, 본 발명은 ET에 국소 투여하였을 때 베타히스틴이 포유류에서 ET 기능을 효과적으로 향상시킨다는 사실을 토대로 한다.

[0021] 본원에서, 용어 "유스타키오관 기능장애" 또는 "유스타키오관 장애"는 유스타키오관의 기능 저하를 의미한다. 기능 저하는 바로 개체에서 중이와 외부 환경 간의 압력 평형화의 불능을 의미한다. 장기간의 ET 기능 저하는 중이 공간내 점액이나 체액의 축적을 유도할 수 있다. 지속적인 산소 흡착은 중이 압력을 더욱 높이게 된다. ET 기능장애는 박테리아 감염(예, 감기) 또는 바이러스 감염(예, 인플루엔자)과 같은 질환의 결과로서 발생할 수도 있다. 또한, 오염원과 그외 알레르기원도 ET 기능장애에 원인이 될 수 있다. 또한, ET 통로 주변의 과도한 지방 침착도 ET를 좁게 하므로, 비만인 사람에서 ET가 폐쇄될 가능성을 더욱 높이기 때문에, 비만 역시 개체의 ET 기능장애의 소인이 될 수 있다. 또한, 비행기 여행이나 수중 운행시와 같이, 갑작스럽거나 지속적인 압력 변화가 있을 때에도, ET 기능장애가 발생할 수 있다. 코의 폴립, 구개열 또는 두개골계 종양 등의 다른 증상들도 흔히 ET 기능장애 특징을 나타낸다. 또한, 본 발명은 중이염(AOM, OME 및 AM 포함됨) 또는 ET 기능장애가 특징적인 다른 장애의 치료에 있어, 본 발명의 용도를 포함한다.

[0022] 일 구현예에서, 본 발명은 구체적으로 OM, 특히 삼출성 중이염(OME)의 치료에 국소 적용되는 베타히스틴의 용도를 포함한다.

[0023] OME는 성인과 어린이 모두에서 발생할 수 있지만, 청력 손상을 발생시킬 수 있으며 학습 장애와 언어 발달 문제로 이어질 수 있기 때문에, 어린이에게 특히 문제가 된다. 이러한 구현예로서, 본 발명은 어린이에 대한 OME의 치료에 관한 것이다.

[0024] 또한, 본원에서, 용어 "국소", "국소 적용" 등은 신체 표면에 약제나 조성물을 적용하는 행위이다. 본 발명에

서, 신체 표면은 코 점막 비인두 및 유스타키오관의 개구부이다. 본 발명에 사용하기 위한 국소 약제 또는 조성물은 연고, 크림, 젤, 점적제, 페이스트, 산제 및 스프레이 투약 형태로 제공된다. 본 발명에서, 국소 조성물 또는 약제의 투여 부위는 바람직하게는 경비이다.

[0025] 이론에 구속되고자 하는 것은 아니나, 베타히스틴에 의해 ET에 발휘되는 효과와 관련하여, 베타히스틴이 히스타민에 비해 ET의 다양한 범위의 수용체에 작용하는 것으로 시사된다. 베타히스틴은 강력한 H3 수용체 길항제이며 상대적으로 약한(히스타민보다는 훨씬 약한) H1 작용제이다. H3 수용체는 신경 조직, 특히 신경 말단에만 분포되어 있으며, 이곳에서 수용체가 활성화되면 신경전달인자가 방출되는 것을 저해한다. 이는 부교감, 교감 및 통각 말단에 해당되며, 이들 모두 ET 벽에 존재하고 있어, ET 개방을 촉진시키는 선 분비 변화를 통해 ET 기능에 잠재적으로 영향을 미칠 수 있다.

[0026] 베타히스틴의 국소 적용의 한가지 이점은, 작용이 필요한 부위에 투여한다는 점이다. 이와 관련하여, 이론에 구속되고자 하는 것은 아니나, ET에 접촉시키는 베타히스틴의 국소 적용이 표면 긴장을 변형시키고 ET 개방 기능을 강화시키는 것으로 생각된다.

[0027] 다른 이점으로, 국소 투여는 전신 투여 보다 투여량을 훨씬 더 낮추어야 하기 때문에, 부작용이 거의 발생하지 않을 수 있다는 점이다.

[0028] 메니에르 환자를 대상으로 수행한 연구에서, 베타히스틴의 경구 투여가 위 전도(gastric upset), 구역질, 두통, 다양한 유형의 피부 발진, 두드러기 및 가려움과 같은 불쾌한 부작용을 야기할 수 있는 것으로 알려져 있다. 본 발명에 따른 베타히스틴의 국소 투여를 통해, 부작용을 전부는 아니더라도 방지하거나 적어도 최소화시킬 수 있다.

[0029] 본원에서, "치료하는" 또는 "치료"는 예방학적 또는 방어적 조치 뿐만 아니라 치료학적 조치도 포함하는 것으로 이해된다.

[0030] 본 발명은 ET 기능장애를 치료하기 위한 베타히스틴의 국소 투여에 관한 것이다. 본원에서, "베타히스틴"은 유리 염기 형태, 염 형태(유리 염기를 약학적으로 허용가능한 무기산 또는 유기산과 반응시켜 제조함) 또는 프로드럭 형태의, 화합물 N-메틸-2-피리딘에탄아민(동의어 2-[2-(메틸아미노)에틸]피리딘 및 [2-(2-피리딜)에틸]메틸아민)을 포함한다. 염 형태로는 하이드로클로라이드(디하이드로클로라이드 포함), 하이드로브로마이드, 메탄설포네이트, 톨루엔설포네이트, 푸마레이트, 말레이트, 아세테이트, 락테이트, 말로네이트, 시트레이트, 아스코르베이트, 타르트레이트 및 프로피오네이트 염이 있다.

[0031] 투여되는 베타히스틴 또는 본 발명의 국소 조성물을 제조하기 위해 사용되는 베타히스틴은, 액체 형태, 비정질 형태, 결정 형태 및/또는 용매화물 형태(예, 수화물)일 수 있으며, 모든 형태들은 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 의도된다. 용어 "용매화물"은 용질(본 발명에서는 본 발명의 화합물)과 용매에 의해 제조되는 다양한 화학량론적 복합체이다. 이러한 용매화물은 용질의 생물학적 활성을 간섭하지 않아야 한다. 용매는, 예로 물, 에탄올 또는 아세트산일 수 있다. 용매화 방법은 당해 기술 분야에 일반적으로 공지되어 있다.

[0032] 베타히스틴은 또한 유도체화된 "프로드럭" 형태로 투여할 수 있다. 용어 "프로드럭"은 가장 넓은 의미로 사용되며, 생체내에서 베타히스틴으로 변환되는 유도체를 포함한다. 이러한 유도체들은 당해 기술 분야의 당업자라면 쉽게 만들 수 있으며, 예를 들어, 고리 질소 원자를 N-산화물로 변환시키거나, 또는 유기 아미노기를 아미드로 변환시키는 방법을 포함한다. 전술한 바와 같이 언급되는 베타히스틴의 프로드럭인 모든 베타히스틴 유도체가 본 발명의 범위와 사상에 포함된다.

[0033] 따라서, 본 발명은, 가능하다면, 베타히스틴의, 유리 염기 형태, 염 형태 또는 약학적으로 허용가능한 유도체, 예컨대 용매화물 및/또는 프로드럭을 포함한다.

[0034] 베타히스틴은 치료 유효량으로 개체에게 투여된다. 본원에서, 치료 유효량은 원하는 효과를 적어도 부분적으로 달성하거나, 또는 ET 기능장애와 관련된 한가지 이상의 증상의 발병을 지연하거나, 진행을 저해하거나, 또는 발병 또는 진행을 정지시키거나 회복시키는 것을 포함하는 것으로 의도된다.

[0035] 본원에서, 용어 "유효량"은 바람직한 투약 요법으로 투여하였을 때 원하는 치료 활성을 제공하는 베타히스틴의 양이다. 투약은 수분, 수시간, 수일, 수주, 수개월 또는 수년의 간격으로 또는 이러한 기간들 중 한가지 시간 동안 계속적으로 실시할 수 있다. 적합한 투여량은 1회 투여당 체중 1 kg 당 약 0.1 ng 내지 체중 1 kg 당 1 g의 범위일 수 있다. 투여량은 1회 투여당 체중 1 kg 당 1 mg 내지 1 g의 범위일 수 있으며, 예컨대 1회 투여당 체중 1 kg 당 1 mg 내지 1 g이다. 일 구현예에서, 투여량은 1회 투여당 체중 1 kg 당 1 mg 내지 500 mg의 범



위일 수 있다. 다른 구현예로, 투여량은 1회 투여당 체중 1 kg 당 1 mg 내지 250 mg의 범위일 수 있다. 또 다른 구현예로, 투여량은 1회 투여당 체중 1 kg 당 1 mg 내지 100 mg의 범위일 수 있으며, 예컨대 1회 투여당 체중 1 kg 당 최대 50 mg일 수 있다.

- [0036] 일 구현예에서, 베타히스틴의 유효량은 0.1 mg/mL 내지 100 mg/mL (베타히스틴(유리 염기로 계산)/비인두 안에 적용되는 담체)일 수 있다.
- [0037] 다른 구현예에서, 베타히스틴(유리 염기로 계산)/담체의 유효량은 0.1 - 50 mg/mL, 예컨대, 0.5 - 10 mg/mL, 0.5 - 30 mg/mL, 0.5 - 20 mg/mL, 0.5 - 15 mg/mL 또는 0.5 - 10 mg/mL일 수 있다.
- [0038] 다른 구현예에서, 베타히스틴의 유효량은 최대 10 mg/mL (베타히스틴(유리 염기로 계산)/비인두 안에 적용되는 담체)일 수 있으며, 예컨대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9 mg/mL일 수 있다.
- [0039] 적합한 투여량과 투약 요법은 주치의가 결정할 수 있으며, 치료중인 특정 상태, 증상의 심각도 및 개체의 일반 연령, 건강 및 체중에 따라 결정될 수 있다. 바람직한 단위 투약 조성물은, 활성 성분의, 상기에서 기술된 바와 같이, 매일 투여 또는 단위, 매일 서브-투여(sub-dose), 또는 적절한 분액을 포함하는 조성물이다.
- [0040] 본 발명에 따른 베타히스틴은 1회 투여 또는 연속 투여로 투여할 수 있다. 활성 성분을 단독으로 투여할 수 있지만, 조성물로서, 특히 국소 조성물로서 제공되는 것이 바람직하다. 이러한 국소 조성물의 제형은 당해 기술 분야의 당업자에게 잘 알려져 있다. 조성물은 임의의 적합한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함할 수 있다. 이들은 모든 통상적인 용매, 분산 매질, 필터, 고체 담체, 코팅제, 향진균제, 항세균제, 진피 침투제, 계면활성제, 등장제 및 흡수제 등을 포함한다.
- [0041] 또한, 본 발명의 국소 조성물은 다른 보충 생리활성제를 포함할 수 있는 것으로 이해될 것이다. 이러한 것으로는 점액용해제 또는 충혈 완화제, 예컨대 아세틸시스테인(Acetylcysteine), 브롬헥신(Bromhexine), 카보시스테인(Carbocysteine), 에프라지논(Eprazinone), 메스나(Mesna), 암록솔(Sobrerol), 포브레롤(Amroxol), 도미오돌(Domiodol), 레토스테인(Letosteine), 스테프로닌(Stepronin), 티오프로닌(Tioproponin), 도르나제 알파(Dornase alfa), 넬테넥신(Neltenexine), 에르도스테인(Erdosteine), 슈도에페드린(pseudoephedrine), 페닐에프린(phenylephrine), 페닐프로판올아민(phenylpropanolamine) 및 옥시메타졸린(oxymetazoline)을 포함할 수 있다.
- [0042] ET에 국소 투여하기 적합한 조성물은, 베타히스틴을, 임의의 적합한 담체 또는 베이스 중에, 용해 또는 현탁된 다른 활성 제제와 함께 또는 상기 제제 첨가없이 포함할 수 있으며, 로션, 점적제, 젤, 크림, 페이스트, 연고 등의 형태일 수 있다. 적합한 담체로는 에탄올, 미네랄 오일, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌, 유화 왁스, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알코올 및 물을 포함한다.
- [0043] 연고 및 크림은, 예컨대 적합한 증점제 및/또는 젤제를 첨가하여 수성 또는 오일 베이스와 함께 제형화할 수 있다. 로션은 수성 또는 오일 베이스와 함께 제형화할 수 있으며, 일반적으로 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 현탁제, 증점제 또는 착색제를 포함할 것이다.
- [0044] 용액제 또는 현탁제를 통상적인 방식으로, 예컨대 점적기, 파이펫 또는 스프레이를 이용하여 비강에 직접 적용할 수 있다. 제형은 단위 투약 형태 또는 다회 투약 형태로 제공할 수 있다. 점적기나 파이펫의 경우, 이는 적절한 미리 결정된 용량의 용액 또는 현탁액을 투여하여 환자에서 달성할 수 있다.
- [0045] 스프레이의 경우, 이는, 예컨대 정량식의 분무 스프레이 펌프를 이용하여 달성할 수 있다. 베타히스틴의 코 전달과 체류를 개선시키기 위해, 베타히스틴을 사이클로덱스트린으로 캡슐화하거나, 또는 코 점막에서의 전달과 체류를 강화시킬 것으로 예상되는 다른 제제와 함께 제형화할 수 있다.
- [0046] 또한, 코 투여는, 베타히스틴이 클로로플루오로카본(CFC), 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄 또는 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적절한 기체로 가압시킨 팩에 제공되는 에어로졸 제형을 사용하여 달성할 수 있다. 에어로졸은 또한 렉시틴과 같은 계면활성제를 통상적으로 포함할 수 있다. 베타히스틴의 투여량은 정량 밸브를 구비하여 조절할 수 있다.
- [0047] 다른 구현예로, 베타히스틴을 포함하는 국소 조성물은 건조 분말 형태, 예컨대 락토스, 스타치, 스타치 유도체, 예컨대 하이드록시프로피리메틸 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)와 같은 적절한 분말 베이스 중의 화합물의 분말 믹스의 형태로 제공할 수 있다. 편리하게는, 분말 담체는 비강에서 젤을 형성하게 될 것이다. 분말 조성물은 단위 투약 형태, 예컨대 젤라틴 캡슐이나 카트리지, 또는 분말을 흡입기를 사용하여 투여할 수 있는 불리



스터 팩으로 제공할 수 있다.

[0048] 비강내 제형 등의 호흡관에 투여하기 위한 제형의 경우, 화합물은 일반적으로 작은 입자 크기, 예컨대 5 내지 10  $\mu\text{m}$  미만의 크기일 수 있다. 이러한 입자 크기는 당해 기술 분야에 공지된 방식으로, 예컨대 미립화에 의해 만들 수 있다.

[0049] 적절하다면, 활성 성분의 지속적인 방출을 제공하도록 고안된 제형을 사용할 수 있다.

[0050] 본 발명의 국소 조성물은, 특히 전술한 활성 성분 외에도, 대상 조성물의 타입에 대한 당해 기술 분야에서 통상적인 다른 제제를 포함할 수 있으며, 예컨대 경구 투여에 적합한 제제로는 결합제, 감미제, 증점제, 향료, 완충제, 붕해제, 코팅제, 보존제, 윤활제 및/또는 시간 지연제와 같은 추가적인 제제를 포함할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 적합한 감미제로는 슈크로스, 락토스, 글루코스, 아스파르탐 또는 사카린이 있다. 완충 시스템을 통상적으로 사용하여 원하는 범위의 pH 값을 만드며, 카르복시산 완충액, 예컨대 아세트레이트, 시트레이트, 락테이트 및 숙시네이트를 포함한다. 적합한 붕해제로는 옥수수 전분, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 잔탄검, 벤토나이드, 알긴산 또는 아가를 포함한다. 적합한 향료로는 페퍼민트 오일, 윈터그린 오일, 체리향, 오렌지향 또는 라스베리향을 포함한다. 적합한 코팅제로는 아크릴산 및/또는 메타크릴산의 폴리머 또는 코폴리머 및/또는 그것의 에스테르, 왁스, 지방 알코올, 제인, 셀락 또는 글루탄이 있다. 적합한 보존제로는 소듐 벤조에이트, BHT, 비타민 E, 알파-토코페롤, 아스코르브산, 메틸 파파라벤, 프로필 파파라벤 또는 소듐 바이설페이트가 있다. 적합한 윤활제로는 마그네슘 스테아레이트, 스테르산, 소듐 올레이트, 소듐 클로라이드 또는 탈크가 있다. 적합한 시간 지연제로는 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 있다.

[0051] 이제 본 발명의 모든 구현예들을 하기 실시예를 참조하여 설명할 것이나, 하기 실시예들은 단지 설명하기 위한 것일 뿐 상기에 기술된 포괄적인 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

## [0052] 실시예들

## [0053] 방법

[0054] 동물 실험은 250-450 g의 스프래그 다우리 암컷 및 수컷 성체를 대상으로 수행하였다. 최대 5마리의 동물을 각 실험 섹션에 사용하였다. 실험 조건은 도 1에 나타낸다. 도 1에서, 소형 관을 마취한 래트(A)의 고실 용기(tympanic bulla)에 접합시킨다. 이 관을 시린지 펌프(B), 압력 변환기(C) 및 데이터 기록기(D)에 연결하고, 마노미터(E)에 연결한다. 시린지 펌프를 사용하여 중이 내부 압력을 증가시킨다. 유스타키오관을 상인두 신경(superior laryngeal nerve)을 전기적으로 자극하고 연하 반사를 강제 실시시켜, 잠시 열리게 한다. 마취한 래트에서의 유스타키오관 기능을 기록한 압력 기록의 예는 도 2에 나타낸다. 이로부터, 용기내(intra-bulla) 압력이 대기(Amb)에서 약 130 mg 수압으로 증가되었다는 것을 알 수 있다. 포인트1에서 포인트2까지, 상인두 신경을 자극하여, 연하 반응 10번을 유도하였고, 각 반응에서 유스타키오관이 일시적으로 열려, 중이내 압력의 부분 평형화가 이루어진다. 전체 압력 강하는 유스타키오관을 통한 압력 평형화 효과의 측정치이다.

[0055] 각 실험은 수동 조작(passive run)에 의해 진행된 능동 유스타키오관 기능 테스트 시리즈로 구성된다. 수동 조작에서, 압력을 유스타키오관이 자발적으로 열릴 때까지 계속적인 기류(30 ml/분)에 의해 용기에서 증가시켰다. 공기가 계속 흘러, 내이 압력이 유스타키오관이 닫힐 때까지 낮아졌다. 계속적인 기류로 인해, 중이 압력을 유스타키오관이 2차로 열릴 때까지 다시 형성시킬 수 있다. 이로써 유스타키오관의 수동적인 개방과 폐쇄를 측정할 수 있다. 능동적인 조작은 3번의 선행되는 대조군 조작(C1-C3)과 다음의 3번의 조작으로 구성되며, 인터벤션 S1-S6의 효과를 측정한다. 각 능동적인 조작 개시시의, 용기내 압력은 유스타키오관의 수동적인 개방 압력의 75%로 높았다. 이때, 용기로의 공기 흐름을 정지시켰다. 중이 압력의 능동적인 조절을 위해, 상인두 신경을 이극식 후크 전극에 노출시켜 전기적으로 자극하였다(1-3V, 10Hz, 500msec). 이 자극은 연하 반응을 초래하는데, 이는 유스타키오관의 일시적인 개방에 의해 달성되며, 단계적으로 중이 압력이 감소된다. 각각의 능동적인 조작에서, 10번의 연속적인 연하가 기록되었다.

[0056] 각 능동적인 조작 전에, 1회 볼루스(총 40 mg)로 적용되는 8 mg/ml 에탄올 용액 중의 베타히스틴 디하이드로클로라이드 5 ml(Solvay Pharma S.A.; Vasomotal)을 용기(bulla)에 주입한 다음, 유스타키오관을 통해 배수시켜(5마리 동물, 도 4) 비인두(5마리 동물, 도 3)에 적용하거나, 또는 10 ml를 복막내 주사하였다(동물 5마리, 도 5). 동물 5마리에 정상적인 염수 5 ml를 비인두에 적용하는 식으로 처리하였고, 5마리에는 5 ml 정상 염수를 용기에 주사하였다. 후자를 대조군으로 사용하였다. 동물 5마리 각각에서, 원 데이터를 실험 조작 전의 마지막 대조군 조작 결과에 대해 보정하였고, 아크사인 전환하였다. 각 측정에 대한 대조군 및 실험 결과들은 unpaired t-test를 이용하여 비교하였고, p 값은 0.05였다.

[0057]

## 결과

[0058]

도 3은 유스타키오관을 통한 압력 평형화 효능에 대한 베타히스틴(비인두 안에 적용됨)의 효과를 나타낸 것이다. 각 실험(C1-S6, 4분 간격)에서, 건강한 마취한 래트에 중이 압력을 증가시킨 후, 연하 작용 동안의 압력 강하를 모니터링하였다. 3번의 대조군 측정(C1-3) 후, 베타히스틴 diHCl을 비인두에 적용하였다. 비인두에 베타히스틴이 존재하면, 압력 평형화 효과가 평균 31%로 증가되었다. 모든 수치는 대조군 측정치 C3에 대해 보정하였다. 에러 막대 = 표준 편차.

[0059]

도 4는 도 3과 동일한 과정이지만, 이때 베타히스틴은 고실 용기 안에 적용하고 유스타키오관을 통해 배수시켰을 때의 결과이다. 즉, 베타히스틴의 존재가 유스타키오관의 압력 평형화 효과를 약 30%로 증가시켰다.

[0060]

도 5는 5마리의 동물에서 베타히스틴 duHCl(Vasomotal)을 전신 주사한 실험의 결과를 나타낸 것이다. 투여량은 총 16  $\mu$ l로 누적적으로(1, 5 및 10  $\mu$ l) 제공하였다. 그래프에서는 ET 기능에 유의한 효과가 없는 것으로 나타났다(주의: 각 데이터 포인트는 4분 간격임).

[0061]

도 6은 2 mg/mL 베타히스틴 diHCl 10  $\mu$ l에서의 동물 3마리에 대한 반응/시간 연구의 평균 결과를 나타낸 그래프이다. 처음 3번의 결과는 대조군이며, 베타히스틴을 처음에 비인두에 18분과 24분 사이에 첨가하였다.

[0062]

도 7은 4 mg/mL 베타히스틴 diHCl 10  $\mu$ l에서의 동물 3마리에 대한 반응/시간 연구의 평균 결과를 나타낸 그래프이다. 처음 3번의 결과는 대조군이며, 베타히스틴을 처음에 비인두에 18분과 24분 사이에 첨가하였다.

[0063]

도 8은 비인두에 8 mg/mL으로 10  $\mu$ l을 투여한 동물 1마리와 동일 부피의 염수만 투여한 동물 1마리에 대한 반응/시간 연구의 평균 결과를 나타낸 그래프이다. 각 경우에서, 처음 3번의 결과는 대조군이며, 베타히스틴/염수를 처음에 비인두에 18분과 24분 사이에 첨가하였다.

[0064]

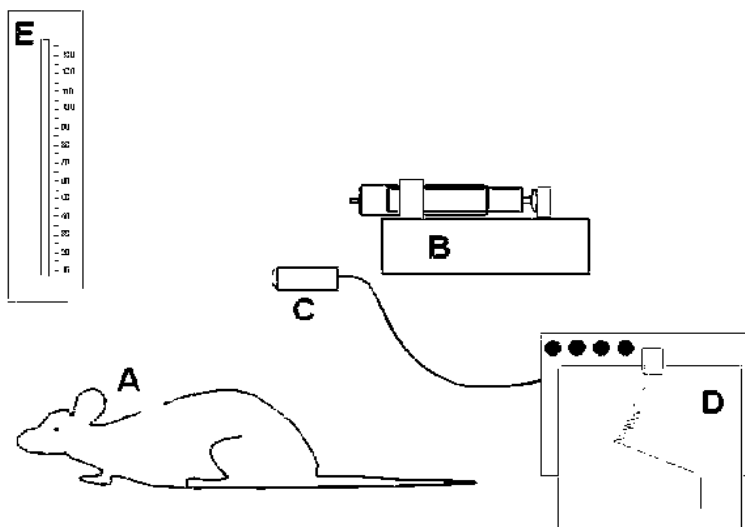
본 명세서에서 모든 이전의 공개물(또는 이로부터 파생된 정보)에 대한 내용, 또는 공지된 모든 내용은, 이전의 공개물(또는 이로부터 파생된 정보) 또는 공지된 내용이 본 명세서와 관련있는 분야에서 일반 상식의 일부분을 형성함을, 승인 또는 용인하거나 또는 모든 암시 형태로서 인가되지 않으며 인가되어서도 안된다.

[0065]

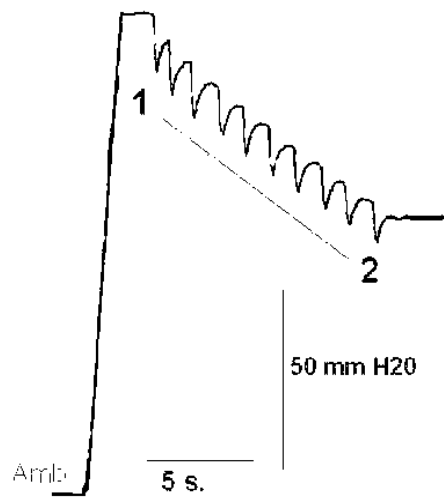
본 명세서와 하기 청구항들에서, 다르게 언급된 경우를 제외하고는, "포함한다" 및 "포함한다"와 "포함하는"과 같은 변형어는 언급된 정수, 단계 또는 정수와 단계의 그룹을 포함하는 것을 내포하는 것으로 이해되며, 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹을 배제하는 것은 아닌 것으로 이해될 것이다.

## 도면

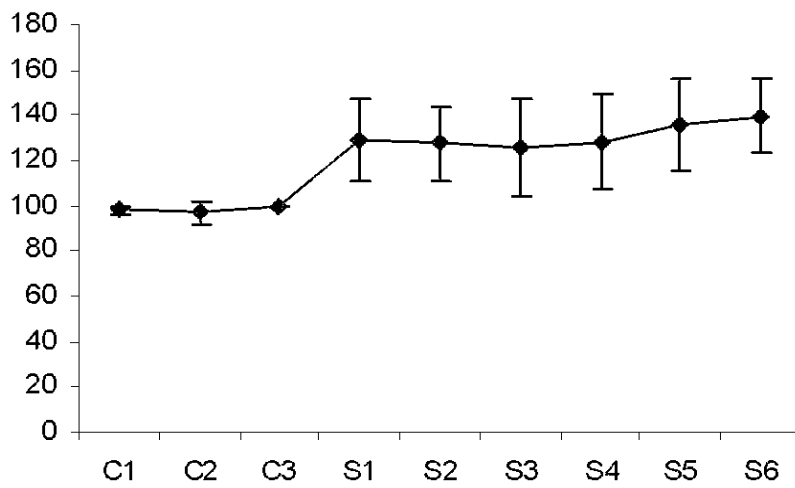
### 도면1



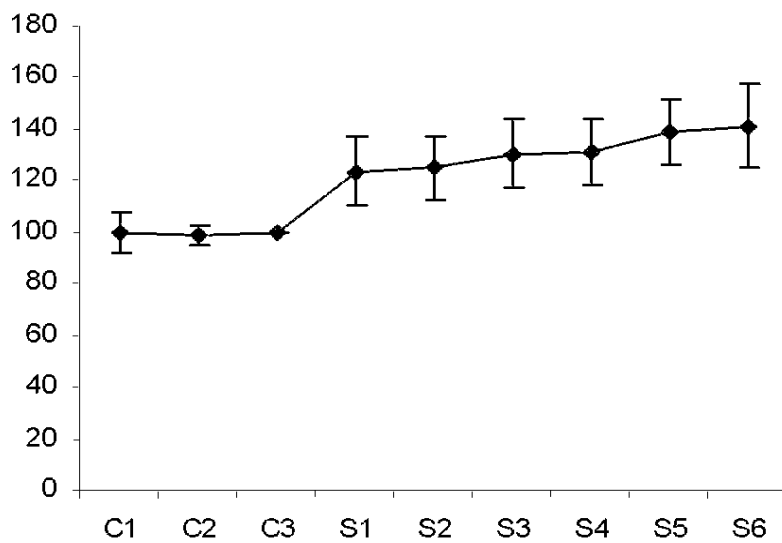
도면2



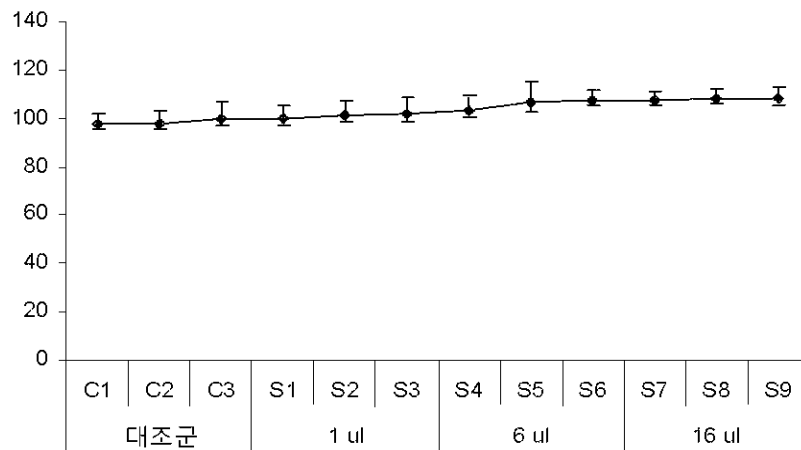
도면3



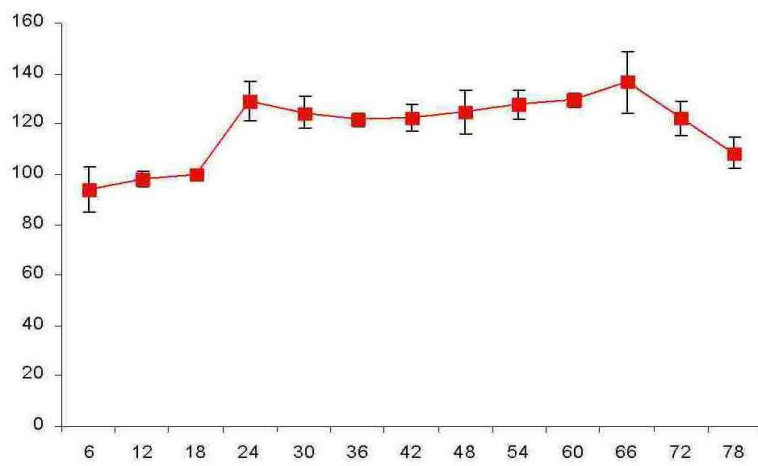
도면4



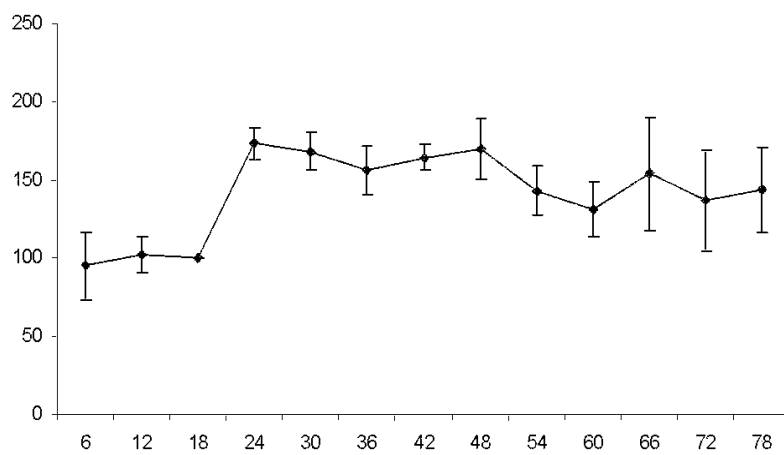
도면5



도면6



도면7



도면8

