(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0029870
(43) 공개일자 2016년03월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/34 (2006.01) *A61K 47/30* (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) *A61K 9/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/34 (2013.01)
A61K 47/30 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7005563(분할)
(22) 출원일자(국제) 2009년04월21일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2013-7020483
원출원일자(국제) 2009년04월21일
심사청구일자 2014년03월03일
(85) 번역문제출일자 2016년02월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/041320
(87) 국제공개번호 WO 2009/132050
국제공개일자 2009년10월29일
(30) 우선권주장
61/046,543 2008년04월21일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
오토노미, 인코포레이티드
미국 (우편번호: 92121) 캘리포니아 샌디에고 스위트 100 낸시 리지 드라이브 6275
더 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아
미국 캘리포니아주 94607-5200 오크랜드 플로어 12 프랭클린 스트리트 1111
(72) 발명자
리히터 제이
미국 92067 캘리포니아주 란쵸 산타페 피.오.박스 676244
폴라스 베네딕트
미국 92107 캘리포니아주 샌디에고 나이아가라 애비뉴 4704
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

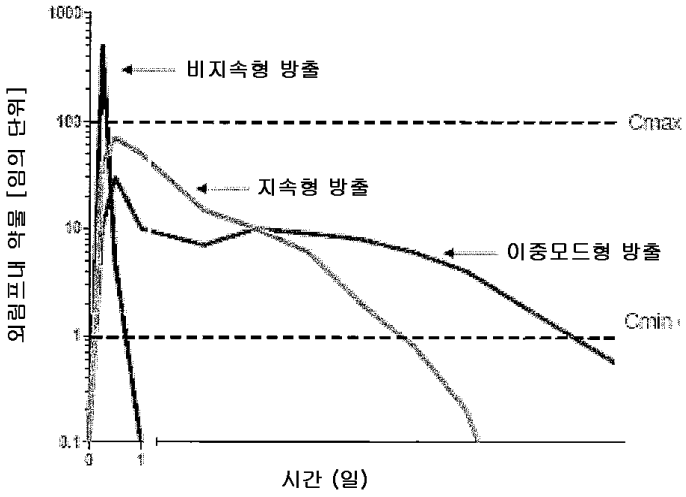
전체 청구항 수 : 총 52 항

(54) 발명의 명칭 **귀 질환 및 병태를 치료하기 위한 귀 조제물**

(57) 요 약

본 발명은 면역조절제 및 이압 조절제를 사용하여, 귀 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 개시한다. 이 방법에서, 귀 조성물 및 조제물은 중이 및/또는 내이 표적 영역 상에 면역조절제 및/또는 이압 조절제 조성물 및 조제물을 직접 적용하거나, 또는 중이 및/또는 내이 구조에 관류시켜, 귀 질환을 앓고 있는 개체에게 국소적으로 투여된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 47/38 (2013.01)
A61K 9/0046 (2013.01)
A61K 9/06 (2013.01)
A61K 9/14 (2013.01)

(72) 발명자
트래멀 앤드류 엠
미국 66062 캔사스주 올레이서 사우스 앨든 써클 12485
듀론 세르지오 지
미국 92103 캘리포니아주 샌디에고 닐 스트리트 1605
피우 파브리스
미국 92131 캘리포니아주 샌디에고 스톤데일 코트 11859
델러머리 루이스 에이
미국 92069 캘리포니아주 샌 마르코스 콰이어트 힐스 드라이브 829
이 퀴앙
미국 92129 캘리포니아주 샌디에고 매닉스 코트 7395
르벨 칼
미국 90265 캘리포니아주 말리부 마리포사 데 오로 스트리트 23256
스카이프 마이클 크리스토퍼
미국 94022 로스 알토스 마빈 애비뉴 60
해리스 제프리 피
미국 92037 캘리포니아주 라졸라 시에라 마 드라이브 7717

(30) 우선권주장
61/048,878 2008년04월29일 미국(US)
61/127,713 2008년05월14일 미국(US)
61/055,625 2008년05월23일 미국(US)
61/060,425 2008년06월10일 미국(US)
61/073,716 2008년06월18일 미국(US)
61/074,583 2008년06월20일 미국(US)
61/076,567 2008년06월27일 미국(US)
61/076,576 2008년06월27일 미국(US)
61/082,450 2008년07월21일 미국(US)
61/083,830 2008년07월25일 미국(US)
61/083,871 2008년07월25일 미국(US)
61/086,094 2008년08월04일 미국(US)
61/086,105 2008년08월04일 미국(US)
61/087,905 2008년08월11일 미국(US)
61/087,951 2008년08월11일 미국(US)
61/088,275 2008년08월12일 미국(US)
61/094,384 2008년09월04일 미국(US)
61/101,112 2008년09월29일 미국(US)
61/140,033 2008년12월22일 미국(US)
61/160,233 2009년03월13일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

면역조절제의 치료 유효량을 제공하도록 제제화된 귀 질환 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위한 약학 조제물로서, 상기 조제물은

약 0.2 중량%~약 6 중량%의 면역조절제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 프로드러그 또는 염;

약 16 중량%~약 21 중량%의 일반식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼중블록 공중합체;

약 6.0~약 7.6의 외림프에 적합한 pH를 제공하도록 완충된, 충분량(q.s.)의 멸균수; 및

면역조절제의 실질적으로 저분해 산물을 포함하고;

여기서, 약학 조제물은 약 250~320 mOsm/L의 외림프에 적합한 삼투몰농도, 조제물 1 g 당 약 50 콜로니 형성 단위(cfu) 보다 낮은 미생물제, 및 피험체 체중 1 kg 당 약 5 내독소 단위(EU) 보다 낮은 내독소를 갖는 것인 약학 조제물.

청구항 2

제1항에 있어서, 면역조절제는 조제물로부터 3일 이상의 기간 동안 방출되는 것인 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 약학 조제물은 귀에 허용되는 열가역성 겔인 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼중블록 공중합체는 생분해성인 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 점막부착제를 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 침투성 향상제를 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 증점제를 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, 염료를 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 바늘과 시린지, 펌프, 미세주사 장치, 윅(wick), 인시츄 형성 스폰지재(in situ forming spongy material) 또는 이의 조합에서 선택된 약물 전달 장치를 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 면역조절제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 전신 방출의 제한 또는 부재, 전신 독성, 불충분한 PK 특징, 또는 이의 조합인 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 면역조절제는 유리 염기, 염, 프로드러그 또는 이의 조합의 형태인 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 있어서, 면역조절제는 다중미립자를 포함하는 것인 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 면역조절제는 실질적으로 마이크론화된 입자 형태인 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 면역조절제는 항-TNF제, 칼시뉴린 억제제, IKK 억제제, 인터루킨 억제제, TNF-α 전환 효소(TACE) 억제제, 또는 toll-유사 수용체 억제제인 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 하나의 항에 있어서, 면역조절제, 또는 약학적으로 허용되는 염, 유리 염기, 프로드러그 또는 이의 조합을 즉시 방출형 제제로서 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 있어서, 추가의 치료제를 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 추가의 치료제는 Na/K ATPase 조절인자, 화학요법제, 콜라겐, 감마글로불린, 인터페론, 항미생물제, 항생제, 국소 작용 마취제, 혈소판 활성인자 길항제, 산화질소 합성효소 억제제, 항현훈제, 바소프레신 길항제, 항바이러스제, 항구토제 또는 이의 조합인 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물의 pH는 약 6.0~약 7.6인 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 하나의 항에 있어서, 일반식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼중블록 공중합체 대 증점제의 비율은 약 40:1~약 10:1인 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 증점제는 카르복시메틸 셀룰로스인 조성물.

청구항 21

제1항에 있어서, 귀 질환 또는 병태는 메니에르병, 돌발성 감각신경성 청력 상실, 소음성 청력 상실, 나이 관련 청력 상실, 자가면역성 귀 질환 또는 이명인 조성물.

청구항 22

약 0.2 중량%~약 6 중량%의 면역조절제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 프로드러그 또는 염;

약 16 중량%~약 21 중량%의 일반식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼중블록 공중합체;

약 6.0~약 7.6의 외림프에 적합한 pH를 제공하도록 완충된, 충분량(q.s.)의 멸균수; 및

면역조절제의 실질적으로 저분해 산물

을 포함하는 고실내 조성물을, 귀 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 귀 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서,

여기서, 약학 조제물은 약 250～320 mM의 외림프에 적합한 삼투몰농도, 조제물 1 g 당 약 50 콜로니 형성 단위(cfu) 보다 낮은 미생물제, 및 피험체 체중 1 kg 당 약 5 내독소 단위(EU) 보다 낮은 내독소를 갖는 것인, 치료 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 면역조절제는 항-TNF제, 칼시뉴린 억제제, IKK 억제제, 인터루킨 억제제, TNF-α 전환 효소(TACE) 억제제, 또는 toll-유사 수용체 억제제인 치료 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 면역조절제는 조성물로부터 3일 이상의 기간 동안 방출되는 것인 치료 방법.

청구항 25

제22항에 있어서, 조성물은 원형창을 가로질러 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 26

제22항에 있어서, 귀 질환 또는 병태는 메니에르병, 돌발성 감각신경성 청력 상실, 소음성 청력 상실, 나이 관련 청력 상실, 자가면역성 귀 질환 또는 이명인 치료 방법.

청구항 27

이압 조절제의 치료 유효량을 제공하도록 제제화된 귀 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한 약학 조제물로서, 상기 조제물은

약 0.2 중량%～약 6 중량%의 이압 조절제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 프로드러그 또는 염;

약 16 중량%～약 21 중량%의 일반식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼중블록 공중합체;

약 6.0～약 7.6의 외림프에 적합한 pH를 제공하도록 완충된, 충분량(q.s.)의 멸균수; 및

이압 조절제의 실질적으로 저분해 산물을 포함하고;

여기서, 약학 조제물은 약 250～320 mOsm/L의 외림프에 적합한 삼투몰농도, 조제물 1 g 당 약 50 콜로니 형성 단위(cfu) 보다 낮은 미생물제, 및 피험체 체중 1 kg 당 약 5 내독소 단위(EU) 보다 낮은 내독소를 갖는 것인 약학 조제물.

청구항 28

제27항에 있어서, 이압 조절제는 조제물로부터 3일 이상의 기간 동안 방출되는 것인 조성물.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 약학 조제물은 귀에 허용되는 열가역성 겔인 조성물.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 하나의 항에 있어서, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼중블록 공중합체는 생분해성인 조성물.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 하나의 항에 있어서, 점막부착제를 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 32

제27항 내지 제31항 중 어느 하나의 항에 있어서, 침투성 향상제를 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 33

제27항 내지 제32항 중 어느 하나의 항에 있어서, 증점제를 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 34

제27항 내지 제33항 중 어느 하나의 항에 있어서, 염료를 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 35

제27항 내지 제34항 중 어느 하나의 항에 있어서, 바늘과 시린지, 펌프, 미세주사 장치, 윅, 인시츄 형성 스폰지재 또는 이의 조합에서 선택된 약물 전달 장치를 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 36

제27항 내지 제35항 중 어느 하나의 항에 있어서, 이압 조절제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 전신 방출의 제한 또는 부재, 전신 독성, 불충분한 PK 특징, 또는 이의 조합인 조성물.

청구항 37

제27항 내지 제36항 중 어느 하나의 항에 있어서, 이압 조절제는 유리 염기, 염, 프로드러그, 또는 이의 조합의 형태인 조성물.

청구항 38

제27항 내지 제37항 중 어느 하나의 항에 있어서, 이압 조절제는 다중미립자를 포함하는 것인 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, 이압 조절제는 실질적으로 마이크론화된 입자 형태인 조성물.

청구항 40

제27항 내지 제39항 중 어느 하나의 항에 있어서, 이압 조절제는 아쿠아포린의 조절인자, 에스트로겐 관련 수용체 베타 조절인자, 갭 접합부 단백질 조절인자, NMDA 수용체 조절인자, 삼투성 이뇨제, 프로게스테론 수용체 조절인자, 프로스타글란딘 조절인자, 또는 바소프레신 수용체 조절인자인 조성물.

청구항 41

제27항 내지 제40항 중 어느 하나의 항에 있어서, 이압 조절제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을, 즉시 방출형 제제로서 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 42

제27항 내지 제41항 중 어느 하나의 항에 있어서, 추가의 치료제를 더 포함하는 것인 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, 추가의 치료제는 Na/K ATPase 조절인자, 화학요법제, 콜라겐, 감마글로불린, 인터페론, 항미생물제, 항생제, 국소 작용 마취제, 혈소판 활성인자 길항제, 산화질소 합성효소 억제제, 항현훈제, 바소프레신 길항제, 항바이러스제, 항구토제 또는 이의 조합인 조성물.

청구항 44

제27항 내지 제43항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물의 pH는 약 7.0~약 7.6인 조성물.

청구항 45

제27항 내지 제44항 중 어느 하나의 항에 있어서, 일반식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼중블록 공중합체 대 증점제의 비율은 약 40:1~약 10:1인 조성물.

청구항 46

제45항에 있어서, 증점제는 카르복시메틸 셀룰로스인 조성물.

청구항 47

제46항에 있어서, 귀 질환 또는 병태는 메니에르병, 돌발성 감각신경성 청력 상실, 소음성 청력 상실, 나이 관련 청력 상실, 자가면역성 귀 질환 또는 이명인 조성물.

청구항 48

약 0.2 중량%~약 6 중량%의 이압 조절제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 프로드러그 또는 염;

약 16 중량%~약 21 중량%의 일반식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼중블록 공중합체;

약 6.0~약 7.6의 외림프에 적합한 pH를 제공하도록 완충된, 충분량(q.s.)의 멸균수; 및

이압 조절제의 실질적으로 저분해 산물

을 포함하는 고실내 조성물을, 귀 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 귀 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서,

여기서, 약학 조제물은 약 250~320 mM의 외림프에 적합한 삼투몰농도, 조제물 1 g 당 약 50 콜로니 형성 단위(cfu) 보다 낮은 미생물제, 및 피험체 체중 1 kg 당 약 5 내독소 단위(EU) 보다 낮은 내독소를 갖는 것인, 치료 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 이압 조절제는 아쿠아포린의 조절인자, 에스트로겐 관련 수용체 베타 조절인자, 갭 접합부 단백질 조절인자, NMDA 수용체 조절인자, 삼투성 이뇨제, 프로게스테론 수용체 조절인자, 프로스타글란딘 조절인자, 또는 바소프레신 수용체 조절인자인 치료 방법.

청구항 50

제48항에 있어서, 이압 조절제는 조성물로부터 3일 이상의 기간 동안 방출되는 것인 치료 방법.

청구항 51

제48항에 있어서, 조성물은 원형창을 가로질러 투여되는 것인 치료 방법.

청구항 52

제48항에 있어서, 귀 질환 또는 병태는 메니에르병, 돌발성 감각신경성 청력 상실, 소음성 청력 상실, 나이 관련 청력 상실, 자가면역성 귀 질환 또는 이명인 치료 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] -관련출원-

[0002] 본 발명은 2008년 8월 11일에 출원된 미국 가출원 제 61/087,905호, 2008년 5월 23일에 출원된 미국 가출원 제 61/055,625호, 2008년 8월 4일 출원된 미국 가출원 제61/086,105호, 2008년 6월 18일에 출원된 미국 가출원 제 61/073,716호, 2008년 12월 22일 출원된 미국 가출원 제61/140,033호, 2008년 5월 14일 출원된 미국 가출원 제 61/127,713호, 2008년 9월 29일 출원된 미국 가출원 제61/101,112호, 2008년 9월 4일 출원된 미국 가출원 제 61/094,384호, 2008년 6월 20일 출원된 미국 가출원 제61/074,583호, 2008년 6월 10일 출원된 미국 가출원 제 61/060,425호, 2008년 4월 29일 출원된 미국 가출원 제61/048,878호, 2008년 4월 21일 출원된 미국 가출원 제 61/046,543호, 2008년 6월 27일 출원된 미국 가출원 제61/076,567호, 2008년 6월 27일 출원된 미국 가출원 제 61/076,576호, 2009년 3월 13일 출원된 미국 가출원 제61/160,233호, 2008년 8월 4일 출원된 미국 가출원 제 61/086,094호, 2008년 6월25일 출원된 미국 가출원 제61/083,830호, 2008년 7월 25일 출원된 미국 가출원 제 61/083,871호, 2008년 8월 11일 출원된 미국 가출원 제61/087,951호, 2008년 8월 12일 출원된 미국 가출원 제 61/088,275호의 혜택을 주장하며, 이들 모두의 개시 내용을 전체로 참조하여 본원에 포함시킨다.

[0003] 본 발명은 귀 질환 및 병태를 치료하기 위한 귀 조제물(formulation)에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 본 발명은, 바람직하게 약물의 전신 방출이 거의 없거나 또는 전혀 없이, 와우각과 전정 미로를 비롯한, 외이, 중이 및/또는 내이로의 약물 전달을 향상시킨 조제물을 기술한다.

발명의 내용

[0005] 본 발명에 기술한 귀 조제물 및 치료 방법은 종래 당분야에서 기술한 조제물 및 치료 방법에서 이전에 인식하지 못한 한계를 극복한 수많은 장점을 갖는다.

[0006] *무균성*

[0007] 내이의 환경은 격리된 환경이다. 내림프 및 외림프는 정지 유체이고 순환계와 인접하여 접촉되지 않는다. 혈액-내림프 장벽 및 혈액-외림프 장벽을 포함하는, 혈액-내이 미로-장벽(BLB; blood-labyrinth-barrier)은 내이 미로 공간(즉, 전정과 와우각 공간) 내 특수화된 상피 세포 사이의 치밀 이음부(tight junction)로 이루어진다. BLB의 존재로 인해 내이의 격리된 미세환경으로 활성제(예를 들어, 면역조절제, 이압 조절제, 항균제 등)를 전달하는 것이 제한된다. 귀의 유모 세포는 내림프액 또는 외림프액에 침액되고 유모 세포의 기능을 위해 칼륨 이온의 와우각 재순환이 중요하다. 내이가 감염되는 경우, 백혈구 및/또는 면역글로불린이 내림프 및/또는 외림프로 유입되고(예를 들어, 미생물 감염에 대한 반응으로) 이러한 백혈구 및/또는 면역글로불린의 유입으로 인해 내이 유체의 미세한 이온 조성이 전복된다. 일부 예에서, 내이 유체의 이온 조성 변화는 난청, 청각 구조의 골화 및/또는 균형감 상실을 초래한다. 일부 예에서는, 극소량의 발열원 및/또는 미생물이더라도 내이의 격리된 미세환경에서 감염과 그와 관련된 생리적 변화를 촉발시킬 수 있다.

[0008] 감염에 대한 내이의 감수성으로 인해, 귀 조제물은 종래 당분야에서 지금까지 인식하지 않았던 무균성 수준을 요구한다. 본원에서는 엄격한 멸균 요건으로 멸균하여 중이 및/또는 내이에 투여하기 적합한 귀 조제물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술한 귀 적합성 조성물은 발열원 및/또는 미생물이 실질적으로 없다.

[0009] *내이 환경과의 적합성*

[0010] 본원은 외림프 및/또는 내림프에 적합한 이온 균형성을 가지며 와우각 전위에 어떠한 변화도 일으키지 않는 귀 조제물을 기술한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 조제물의 삼투몰농도는 예를 들어, 적절한 염 농도(예를 들어, 나트륨 염 농도)를 사용하거나 또는 상기 조제물이 내림프-적합성 및/또는 외림프-적합성(즉, 내림프 및/또는 외림프와 등장성)이도록하는 등장성제를 사용하여 조정된다. 일부 예에서, 본원에 기술된 내림프-적합성 및/또는 외림프-적합성 조제물은 내이 환경에 대해 장애를 최소한으로 야기하고 투여시 포유동물(예를 들어, 인간)에게 불편함(예를 들어, 현훈증)을 최소로 일으킨다. 또한, 상기 조제물은 생분해성 및/또는 분산성, 및/또는 내이 환경에 무독성인 중합체를 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조제물은 보존재를 함유하지 않고 청각 구조에 장애(예를 들어, pH 또는 삼투몰농도 변화, 자극 등)를 최소로 일으킨다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조제물은 귀 구조에 무자극성 및/또는 무독성인 산화방지제를 포함한다.

[0011] *투약 빈도*

[0012] 귀 조제물에 대한 현행 치료 표준법은 1일 다수회 주사 투약 스케쥴을 포함하여, 수 일(예를 들어, 최대 2주) 동안 점적약 또는 주사(예를 들어, 고실내 주사)를 다수회 투여하는 것이 요구된다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 귀 조제물은 제어 방출형 조제물이고, 현행 치료 표준법과 비교하여 적은 투약 빈도로 투여된다. 일부 예에서, 귀 조제물이 고실내 주사를 통해 투여될 경우, 낮은 투여 빈도는 중이 및/또는 내이 질환, 질병 또는 병태 치료를 받고 있는 개체에서 다수회 고실내 주사로 인해 초래되는 불편함을 완화시킨다. 일부 예에서, 낮은 고실내 주사 투여 빈도는 고막의 영구 손상(예를 들어, 천공) 위험성을 감소시킨다. 본원에 기술된 조제물은 내이 환경으로 활성제를 일정하거나, 지속적이거나, 연장되거나, 지연되거나 또는 펄스식의 방출 속도로 제공하여 귀 질병 치료시 약물 노출에서 임의의 가변성을 피할 수 있다.

[0013] *치료 지수*

[0014] 본원에 기술된 귀 조제물은 이도, 또는 귀의 전정에 투여된다. 예를 들어, 전정 기관 및 와우각으로의 접근은 원형창막, 난원창/등골 족판, 환상 인대를 포함한 중이를 통해서, 그리고 미로 골낭/측두골을 통해서 일어나게 된다. 본원에 기술한 조제물의 귀 투여는 활성제의 전신 투여와 연관된 독성(예를 들어, 간독성, 심장독성, 위장 부작용, 신장 독성 등)을 피할 수 있다. 일부 예에서, 귀에서의 국지적 투여는 활성제가 활성제의 전신 축적 부재하에서 표적 장기(예를 들어, 내이)에 도달할 수 있게 한다. 일부 예에서, 귀에서의 국소 투여는 그렇지 않

으면 용량-제한 전신 독성을 가질 수 있는 활성제에 대해 보다 높은 치료 지수를 제공한다.

[0015] *유스타키오관으로의 배수 방지*

[0016] 일부 예에서, 액상 조제물의 단점은 이들이 유스타키오관으로 적하되는 경향이 있어 내이로부터 이러한 조제물이 빠르게 제거될 수 있다는 점이다. 본원은, 일부 구체예에서, 체온에서 겔 상태이고 장기간 동안 표적 귀 표면(예를 들어, 원형창)과 접촉된 상태로 존재하는 중합체를 포함하는 귀 조제물을 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 조제물은 이 조제물이 귀 점막 표면에 부착될 수 있도록 점막부착제를 더 포함한다. 일부 예에서, 본원에서 기술한 귀 조제물은 유스타키오관을 통한 활성제의 배수 또는 누수로 인한 치료적 혜택의 약화를 피할 수 있다.

[0017] *일부 구체예의 설명*

[0018] 따라서, 본원은, 일부 구체예에서, 원형창 막을 가로질러 와우각으로 면역조절제의 치료 유효량을 제공하도록 제제화된, 귀 질환 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위한 약학 조제물을 제공하며, 상기 조제물은

[0019] 약 0.2 중량%～약 6 중량%의 면역조절제, 이의 약학적으로 허용되는 프로드러그 또는 염;

[0020] 약 16 중량%～약 21 중량%의 일반식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼중블록 공중합체;

[0021] 외림프에 적합한 pH 약 6.0～약 7.6을 제공하도록 완충된, 충분량(q.s.)의 멸균수;

[0022] 및 면역조절제의 실질적으로 저분해 산물을 포함하고;

[0023] 여기서 상기 약학 조제물은 250～320 mOsm/L의 외림프에 적합한 삼투몰농도, 조제물 1 그람 당 약 50 cfu보다 낮은 미생물제, 및 피험체 체중 1 kg 당 약 5 내독소 단위(EU)를 갖는다.

[0024] 본원은, 일부 구체예에서, 원형창 막을 가로질러 와우각으로 면역조절제의 치료 유효량을 제공하도록 제제화된, 귀 질환 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위한 약학 조제물을 제공하며, 상기 조제물은

[0025] 약 0.1 mg/mL～약 70 mg/mL의 면역조절제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 프로드러그 또는 염;

[0026] 약 16 중량%～약 21 중량%의 일반식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼중블록 공중합체;

[0027] 외림프에 적합한 pH 약 6.0～약 7.6을 제공하도록 완충된, 충분량(q.s.)의 멸균수;

[0028] 및 면역조절제의 실질적으로 저분해 산물을 포함하고;

[0029] 여기서 상기 약학 조제물은 250～320 mOsm/L의 외림프에 적합한 삼투몰농도,

[0030] 조제물 1 그람 당 약 50 cfu보다 낮은 미생물제, 및 피험체 체중 1 kg 당 약 5 내독소 단위(EU)를 갖는다.

[0031] 일부 구체예에서, 면역조절제는 조제물로부터 3일 이상의 기간 동안 방출된다. 일부 구체예에서, 약학 조제물은 귀에 허용되는 열가역성 겔이다. 일부 구체예에서, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼중불록 공중합체는 생분해성이다. 일부 구체예에서, 조제물은 점막부착제를 더 포함한다. 일부 구체예에서, 조제물은 침투성 향상제를 더 포함한다. 일부 구체예에서, 조제물은 증점제를 더 포함한다. 일부 구체예에서, 조제물은 염료를 더 포함한다.

[0032] 추가 구체예에서, 본원은 바늘 및 시린지, 펌프, 미세주사 장치, 윅(wick), 인 시츄 형성 스폰지 물질 또는 이의 조합에서 선택된 약물 전달 장치를 더 포함한다.

[0033] 본원에 기술된 조제물의 일부 구체예에서, 면역조절제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 부재하거나 또는 제한된 전신 방출, 전신 독성, 불충분한 PK 특징, 또는 이의 조합을 갖는다. 일부 구체예에서, 면역조절제는 유리 염기, 염, 프로드러그, 또는 이의 조합의 형태로 존재한다. 일부 구체예에서, 면역조절제는 다중입자를 포함한다. 일부 구체예에서, 면역조절제는 본질적으로 마이크론화된 입자 형태로 존재한다.

[0034] 일부 구체예에서, 면역조절제는 항-TNF제, 칼시뉴린 억제제, IKK 억제제, 인터루킨 억제제, TNF-알파 전환 효소(TACE) 억제제, 또는 toll-유사 수용체 억제제이다.

[0035] 일부 구체예에서, 조제물은 면역조절제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 즉시 방출형 조제물로서 더 포함한다.

[0036] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조제물은 추가의 치료제를 더 포함한다. 일부 구체예에서, 추가의 치료제는 Na/K ATPase 조절인자, 화학요법제, 콜라겐, 감마-글로불린, 인터페론, 항미생물제, 항생제, 국소 작용 마취제,

혈소판 활성인자 길항제, 산화질소 합성효소 억제제, 항현훈제, 바소프레신 길항제, 항바이러스제, 항구토제, 또는 이의 조합이다.

[0037] 일부 구체예에서, 조성물의 pH는 약 6.0~약 7.6이다. 일부 구체예에서, 일반식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼중블록 공중합체 대 증점제의 비율은 약 40:1~약 10:1이다. 일부 구체예에서, 증점제는 카르복시메틸 셀룰로스이다.

[0038] 일부 구체예에서, 귀 질환 또는 병태는 메니에르병, 돌발성 감각신경성 청력 손실, 소음성 청력 손실, 나이 연관 청력 손실, 자가면역성 귀 질환 또는 이명이다.

[0039] 또한 본원은 귀 질환 또는 병태의 치료를 필요로하는 개체에게 고실내 조성물을 투여하는 것을 포함하는 귀 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 고실내 조성물은

[0040] 약 0.2 중량%~약 6 중량%의 면역조절제, 이의 약학적으로 허용되는 프로드러그 또는 염;

[0041] 약 16 중량%~약 21 중량%의 일반식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼중블록 공중합체;

[0042] 외림프에 적합한 pH 약 6.0~약 7.6을 제공하도록 완충된, 충분량(q.s.)의 멸균수;

[0043] 및 면역조절제의 실질적으로 저분해 산물을 포함하고;

[0044] 여기서 상기 약학 조제물은 250~320 mOsm/L의 외림프에 적합한 삼투몰농도, 조제물 1 그람 당 약 50 cfu보다 낮은 미생물제, 및 피험체 체중 1 kg 당 약 5 내독소 단위(EU)를 갖는다.

[0045] 상기 방법의 일부 구체예에서, 면역조절제는 항-TNF제, 칼시뉴린 억제제, IKK 억제제, 인터루킨 억제제, TNF-알파 전환 효소(TACE) 억제제, 또는 toll-유사 수용체 억제제이다. 상기 방법의 일부 구체예에서, 면역조절제는 조성물로부터 3일 이상의 기간 동안 방출된다. 상기 방법의 일부 구체예에서, 조성물은 원형창을 가로질러 투여된다. 상기 방법의 일부 구체예에서, 귀 질환 또는 병태는 메니에르병, 돌발성 감각신경성 청력 손실, 나이 연관 청력 손실, 소음성 청력 손실, 자가면역성 귀 질환 또는 이명이다.

[0046] 본원은 또한, 일부 구체예에서, 원형창 막을 가로질러 와우각으로 이압 조절제의 치료 유효량을 제공하도록 제제화된, 귀 질환 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위한 약학 조제물을 제공하고, 상기 조제물은

[0047] 약 0.2 중량%~약 6 중량%의 이압 조절제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 프로드러그 또는 염;

[0048] 약 16 중량%~약 21 중량%의 일반식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼중블록 공중합체;

[0049] 외림프에 적합한 pH 약 6.0~약 7.6을 제공하도록 완충된, 충분량(q.s.)의 멸균수;

[0050] 이압 조절제의 실질적으로 저 분해물을 포함하고,

[0051] 여기서 상기 약학 조제물은 250~320 mOsm/L의 외림프에 적합한 삼투몰농도, 조제물 1 그람 당 약 50 cfu보다 낮은 미생물제, 및 피험체 체중 1 kg 당 약 5 내독소 단위(EU)를 갖는다.

[0052] 본원은 또한, 일부 구체예에서, 원형창 막을 가로질러 와우각으로 이압 조절제의 치료 유효량을 제공하도록 제제화된, 귀 질환 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위한 약학 조제물을 제공하고, 상기 조제물은

[0053] 약 0.1 mg/mL~약 70 mg/mL의 이압 조절제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 프로드러그 또는 염;

[0054] 약 16 중량%~약 21 중량%의 일반식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼중블록 공중합체;

[0055] 외림프에 적합한 pH 약 6.0~약 7.6을 제공하도록 완충된, 충분량(q.s.)의 멸균수;

[0056] 및 이압 조절제의 실질적으로 저분해 산물을 포함하고,

[0057] 여기서 상기 약학 조제물은 250~320 mOsm/L의 외림프에 적합한 삼투몰농도, 조제물 1 그람 당 약 50 cfu보다 낮은 미생물제, 및 피험체 체중 1 kg 당 약 5 내독소 단위(EU)를 갖는다.

[0058] 일부 구체예에서, 면역조절제는 조제물로부터 3일 이상의 기간 동안 방출된다. 일부 구체예에서, 약학 조제물은 귀에 허용되는 열가역성 겔이다. 일부 구체예에서, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼중블록 공중합체는 생분해성이다. 일부 구체예에서, 상기 조제물은 원형창 막 점막부착제를 더 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 조제물은 원형창 막 침투성 향상제를 더 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 조제물은 증점제를 더 포함한다. 일부 구체예에서, 조제물은 염료를 더 포함한다.

[0059] 본원에 기술된 조제물의 일부 구체예에서, 상기 조제물은 바늘과 시린지, 펌프, 미세주사 장치, 윅, 인 시츄 형성 스폰지 물질 또는 이의 조합을 더 포함한다.

[0060] 일부 구체예에서, 이압 조절제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 부재하거나 또는 제한된 전신 방출, 전신 독성, 불충분한 PK 특징, 또는 이의 조합을 갖는다. 일부 구체예에서, 이압 조절제는 유리 염기, 염, 프로드러그, 또는 이의 조합의 형태로 투여된다. 일부 구체예에서, 이압 조절제는 다중입자를 포함한다. 일부 구체예에서, 이압 조절제는 본질적으로 마이크론화된 입자 형태로 존재한다.

[0061] 일부 구체예에서, 이압 조절제는 아쿠아포린의 조절인자, 에스트로겐 관련 수용체 베타 조절인자, 갭 연결부 단백질 조절인자, NMDA 수용체 조절인자, 삼투성 이뇨제, 프로게스테론 수용체 조절인자, 프로스타글란딘 조절인자, 또는 바소프레신 수용체 조절인자이다.

[0062] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조제물은 이압 조절제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 즉시 방출형 조제물로서 더 포함한다.

[0063] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조제물은 추가의 치료제를 더 포함한다. 일부 구체예에서, 추가의 치료제는 Na/K ATPase 조절인자, 화학요법제, 콜라겐, 감마-글로불린, 인터페론, 항미생물제, 항생제, 국소 작용 마취제, 혈소판 활성인자 길항제, 산화질소 합성효소 억제제, 항현훈제, 바소프레신 길항제, 항바이러스제, 항구토제 또는 이의 조합이다.

[0064] 일부 구체예에서, 조성물의 pH는 약 6.0~약 7.6이다. 일부 구체예에서, 일반식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼중불록 공중합체 대 증점제의 비율은 약 40:1~약 10:1이다. 일부 구체예에서, 증점제는 카르복시메틸 셀룰로스이다.

[0065] 일부 구체예에서, 귀 질환 또는 병태는 메니에르병, 돌발성 감각신경성 청력 손실, 나이 연관 청력 손실, 소음성 청력 손실, 자가면역성 귀 질환 또는 이명이다.

[0066] 또한 본원은 귀 질환 또는 병태의 치료를 필요로하는 개체에게 고실내 조성물을 투여하는 것을 포함하는 귀 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 고실내 조성물은

[0067] 약 0.2 중량%~약 6 중량%의 이압 조절제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 프로드러그 또는 염;

[0068] 약 16 중량%~약 21 중량%의 일반식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼중블록 공중합체;

[0069] 외림프에 적합한 pH 약 6.0~약 7.6을 제공하도록 완충된, 충분량(q.s.)의 멸균수;

[0070] 및 이압 조절제의 실질적으로 저분해 산물을 포함하고,

[0071] 여기서 상기 약학 조제물은 250~320 mOsm/L의 외림프에 적합한 삼투몰농도, 조제물 1 그람 당 약 50 cfu보다 낮은 미생물제, 및 피험체 체중 1 kg 당 약 5 내독소 단위(EU)를 갖는다.

[0072] 일부 구체예에서, 이압 조절제는 아쿠아포린의 조절인자, 에스트로겐 관련 수용체 베타 조절인자, 갭 연결부 단백질 조절인자, NMDA 수용체 조절인자, 삼투압 이뇨제, 프로게스테론 수용체 조절인자, 프로스타글란딘 조절인자, 또는 바소프레신 수용체 조절인자이다.

[0073] 상기 방법의 일부 구체예에서, 이압 조절제는 조성물로부터 3일 이상의 기간 동안 방출된다. 상기 방법의 일부 구체예에서, 조성물은 원형창을 가로질러 투여된다.

[0074] 상기 방법의 일부 구체예에서, 귀 질환 또는 병태는 메니에르병, 돌발성 감각신경성 청력 손실, 나이 연관 청력 손실, 소음성 청력 손실, 자가면역성 귀 질환 또는 이명이다.

[0075] 상기 언급된 임의의 구체예 중에서, 용어 "실질적으로 저분해 산물"은 활성제의 5 중량% 미만이 활성제의 분해 산물임을 의미한다. 추가 구체예에서, 상기 용어는 활성제의 3 중량% 미만이 활성제의 분해 산물임을 의미한다. 또 다른 구체예에서, 상기 용어는 활성제의 2 중량% 미만이 활성제의 분해 산물임을 의미한다. 추가 구체예에서, 상기 용어는 활성제의 1 중량% 미만이 활성제의 분해 산물임을 의미한다.

[0076] 본원에 기술된 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 장점은 이하 상세한 설명을 통해 분명해질 것이다. 그러나, 특정 구체예를 언급하는, 상세한 설명 및 특정 실시예는 예시로서만 제공되는 것임을 이해해야 한다.

도면의 간단한 설명

[0077] 본 발명의 신규 특징은 첨부된 청구항에서 상세하게 기재한다. 본 발명의 특징 및 장점에 대한 보다 나은 이해는 본 발명의 원리를 활용하는, 예시적인 구체예를 기재한 하기 상세한 설명, 및 첨부한 도면을 참조하여 달성된다.

도 1은 비지속 방출형 조제물과 지속 방출형 조제물을 비교한 도면이다.

도 2는 Blanos 정제된 CMC 수용액의 점도에 대한 농도 영향을 도시한 도면이다.

도 3은 Methocel 수용액의 점도에 대한 농도 영향을 도시한 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0078] 일부 예에서, 활성제의 전신 투여는 내이 구조에 영향을 주는 질환의 치료에는 효과가 없다. 예를 들어, 와우각의 관과 와우각은 순환계로부터 고립되어 내이의 표적 부위로 활성제의 전신 전달을 제한한다. 일부 예에서, 전신 약물 투여는 혈청 내 순환 수준이 더 높고, 표적 내이 장기 구조에서는 그 수준이 더 낮아서, 약물 농도에 가능성 있는 불균형을 일으킨다. 일정 예에서, 청각 구조물에 약물의 충분한, 치료 유효량을 전달하도록 이러한 불균형을 극복하기 위해서는 대량의 약물이 요구된다. 일부 예에서, 전신 약물 투여는 또한, 부차적인 전신 축적 가능성이 증가하고 그 결과 부작용이 증가한다.

[0079] 내이 질환 치료에 현재 이용가능한 치료법은 또한 부수적인 부작용 위험성을 수반한다. 예를 들어, 이용가능한 방법은 다수의 1일 약물 용량(예를 들어, 고실내 주사 또는 주입)을 필요로 한다. 일정 예에서, 다수의 1일 고실내 주사는 환자에 불편함과 비순응성을 일으킨다. 일정예에서, 이도에 투여되는 귀 점적액을 통하거나 또는 고실내 주사를 통한 내이로의 활성제 전달은 혈관-미로-장벽(BLB), 난원창 막 및/또는 원형창 막에 의해 존재하는 생물학적 장벽으로 인해 방해받는다. 일부 예에서, 귀 점적액 또는 고실내 주사를 통한 내이로의 활성제 전달은 내이 구조에 삼투압 불균형을 야기하거나, 감염증 또는 미생물이나 내독소 존재에 의한 다른 면역 장애를 유입시키거나, 또는 영구적인 구조 손상(예를 들어, 고막 천공 등)을 일으켜, 청력 상실 등이 초래될 수 있다.

[0080] 스테로이드류 예컨대 프레드니솔론 또는 덱사메타손 등을 사용한 임상 연구들은 와우각의 외림프에 스테로이드류를 장기 노출시켜 갖는 잇점을 보여주었는데, 이는 대상 스테로이드를 다수회 투약시 돌발성 난청이 개선되었던 임상 효능 개선으로 확인되었다.

[0081] 미국 공개 특허 출원 제2006/0063802호 및 제2005/0214338호는 내이에 국소 투여를 위한 아릴시클로알킬아민 NMDA 길항제를 포함하는 조성물을 개시하고 있다. 여기에는 제어 방출형 조제물, 삼투압이나 pH 요건, 또는 조성물에 대한 무균 요건 등에 대해 언급되어 있지 않다. WO 2007/038949는 내이 질병 치료에서의 아릴시클로알킬아민 NMDA 길항제를 포함하는 조성물을 개시하고 있다. 여기서도 조제물의 발열원성, 무균성 요건, 점도 수준 및/또는 제어 방출 특징에 대한 지침에 제공되어 있지 않다.

[0082] 문헌 [Fernandez et al. *Biomaterials*, 26: 3311-3318 (2005)]은 메니에르병과 같은 내이 질환 치료에 유용한 프레드니솔론 함유 조성물을 기술하고 있다. 상기 문헌 [Fernandez et al.]은 이에 기술된 조성물의 삼투압, 발열원성, pH 또는 무균성 수준에 대해 개시하고 있지 않다. 문헌 [Paulson et al. *The Laryngoscope*, 118: 706 (2008)]은 특히, 메니에르병과 같은 내이 질환 치료에 유용한 덱사메타손 함유 지속 방출형 조성물을 기술하고 있다. 상기 문헌 [Paulson et al.]도 역시 이에 기술된 조성물의 삼투압, 발열원성, pH 또는 무균성 요건에 대해 개시하고 있지 않다.

[0083] 문헌 [C. Gang et al., *J. Sichuan Univ*. 37:456-459 (2006)]은 덱사메타손 인산나트륨(DSP) 조제물을 기술하고 있다. 문헌 [Gang et al.]에 기술된 상기 조제물은 보존제와 부착제를 포함하고 DSP의 분해를 초래할 가능성이 있는 조건 하에서 멸균된다. 이 문헌에도 역시 이에 기술된 조성물에 대한 삼투압, 발열원성, pH 또는 무균성 요건과 관련된 개시내용은 존재하지 않는다.

[0084] 문헌 [Feng et al., *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 42:443-6(June 2007)] 및 [Feng et al., *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 87:2289-91(August 2007)]는 귀 구조에 무독성인 20% 및 25% 폴리옥사머 407 용액을 기술하고 있다. 이 문헌에도 본원에 기술된 활성제는 기술되어 있지 않고, 이에 기술된 용액에 대한 삼투압, 발열원성, pH 또는 무균성 요건과 관련된 개시내용은 존재하지 않는다. 문헌 [J. Daijie et al., *J. Clin. Otorhinolaryngol Head Neck Surg* (China) 22(7) (April 2008)], [P. Yikun et al., *J. Clin. Otorhinolaryngol Head Neck Surg* (China) 22(10) (May 2008)], 및 [S. Wandong et al., J. *Clin. Otorhinolaryngol Head Neck Surg* (China) 22(19) (October 2008)]은 고실내(고실내) 용액 주사제를 기술하고 있다. 그러나, 문헌 [Daijie et al, Yikun et al.] 및 [Wandong et al.]은 중합체를 주성분으로하는 임의의 귀

조제물, 또는 지속 방출형 조제물인 어떠한 귀 조제물도 개시하고 있지 않다. 이 문헌에도 역시 이에 기술된 조성물에 대한 삼투압, 발열원성, pH 또는 무균성 요건과 관련된 개시내용은 존재하지 않는다.

[0085] 치료제의 고실내 주사는 고막 뒤에서 중이 및/또는 내이로 치료제를 주사하는 기술이다. 이 기술의 초기 성공에도 불구하고(Schuknecht, Laryngoscope (1956) 66, 859-870), 여전히 일부 도전점들이 존재한다. 예를 들어, 내이로의 약물 흡수 부위인, 원형창 막으로의 접근이 용이하지 않을 수 있다.

[0086] 그러나, 고실내 주사는 현행 이용가능한 치료 계획에서 제기되지 않았던 몇몇 *인지되지 않은* 문제들, 예컨대 외림프와 내림프의 삼투압 및 pH 변화, 및 직접적이거나 간접적으로 내이 구조를 손상시키는 병원체 및 내독소의 유입 등을 야기시킨다. 당분야에서 이러한 문제들을 인지하지 못했던 이유 중 하나는 내이가 특수한 조제물 도전점을 가지고 있어, 승인된 고실내 조성물이 없었기 때문이다. 따라서, 신체의 다른 부분에 대해 개발된 조성물은 고실내 조성물과 관련성이 거의 없거나 없다.

[0087] 인간에게 투여하는데 적합한 귀 조제물에 대한 요건(예를 들어, 무균도, pH, 삼투압 등)에 관해 종래 당분야에는 어떠한 지침도 존재하지 않는다. 종들에 걸쳐 동물의 귀 사이에는 광범위한 해부학적 차이가 존재한다. 귀 구조에 있어 종간 편차의 결론은 때때로 내이 질환의 동물 모델은 임상 승인을 위해 개발중인 치료제를 시험하는 도구로서 신뢰할 수 없다는 것이다.

[0088] 본원에서는 pH, 삼투압, 이온 균형성, 무균성, 내독소 및/또는 발열원 수준에 대한 엄격한 기준을 만족하는 귀 조제물을 제공한다. 본원에서 기술하는 귀 조성물은 내이의 미세환경(예를 들어, 외림프)에 적합하고, 인간에 투여하기에 적절하다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조제물은 염로 및 투여된 조성물의 시각화 보조제를 포함하여 고실내 치료제의 전임상 및/또는 임상 개발 동안 침습성 시술(예를 들어, 외림프 제거 등)의 필요성이 제거된다.

[0089] 따라서, 본원은, 일부 구체예에서, 국지적으로 귀 표적 구조를 치료하고 이 표적 귀 구조에 귀 활성제의 장기 노출을 제공하는 제어 방출형 귀에 허용되는 조제물 및 조성물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 귀 조제물은 청각 구조물 및/또는 내림프 및 외림프에 적합한 엄격한 삼투압 및 pH 범위를 위해 설계된, 중합체를 주성분으로 하는 조제물을 제공한다. 일부 구체예에서, 본원에서 기술된 조제물은 3일 이상의 기간 동안 장기 방출성을 제공하고 엄격한 무균 요건을 충족하는 제어 방출형 조제물이다. 일부 예에서, 본원에 기술된 귀 조성물은 0.5 EU/mL의 전형적으로 허용되는 내독소 수준과 비교하여 보다 낮은 수준으로 내독소(예를 들어, < 0.5 EU/mL)를 함유한다. 일부 예에서, 본원에 기술된 귀 조제물은 조제물 1 g 당 낮은 수준의 콜로니 형성 단위(예를 들어, <50 CFUs)를 함유한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술한 귀 적합성 조성물은 발열원 및/또는 미생물이 실질적으로 없다. 일부 예에서, 본원에 기술된 귀 조제물은 내림프 및/또는 외림프의 이온 균형성이 보존되도록 제제화된다. 귀 조제물에 대한 내이 유체의 적합성 및 무균성과 관련된 엄격한 요건은 여기서 언급하지 않았다.

[0090] 본원에 기술된 조제물은 귀 구조(예를 들어, 외림프)와 상용적이고 이를 필요로 하는 인간에 장기 투여하는 동안 안전한 무균성 제어 방출형 귀 조제물이기 때문에 현재 이용가능한 치료제보다 장점을 갖는다. 일부 예에서, 활성제를 서서히 장기 방출함으로써, 본원에 기술된 조제물은 내이에 투여시 초기의 급작스러운 발출을 방지하는데, 즉, 조제물이 내림프 또는 외림프의 pH에 급격한 변화를 야기시키는 것을 방지하여, 그 결과 투여 시 균형감 및/또는 청력에 대한 영향력이 감소된다.

[0091] 일부 예에서, 본원에 기술된 조성물의 국소 투여는 활성제의 전신 투여로 인해 있을 수 있는 부작용을 예방한다. 일부 예에서, 본원에 기술된 국소적으로 적용되는 귀에 허용되는 조제물 및 조성물은 귀 구조물과 상용적이고, 직접적으로 원하는 귀 구조물, 예를 들어, 와우각 영역에 투여되거나, 또는 귀 구조물 부분과 직접 교시하는 구조, 예를 들어 와우각의 경우, 이에 제한되는 것은 아니나, 원형창 막, 와우각창릉(crista fenestrae cochlea) 또는 낭원창 막 등에 투여된다.

[0092] 일부 예에서, 본원에 기술된 제어 방출형 조제물의 장점은 이들이 조제물로부터 약물을 일정한 방출 속도로 제공하고 개체 또는 귀 질병을 앓고있는 환자의 내이에 귀 활성제를 일정한 장기 노출 공급원을 제공하여, 다른 치료 방법(예를 들어, 귀 점적액 및/또는 다수회의 고실내 주사 등)과 연관된 임의의 가변성을 감소시키거나 제거할 수 있다는 점이다.

[0093] 본원에 기술된 약물 조제물은 와우각 및 전정 미로를 포함하여, 중이 및/또는 내이에 활성 성분(들)의 장기 방출성을 제공한다. 추가 선택 사항에는 제어 방출형 성분과 조합된 즉시 또는 신속 방출형 성분이 포함된다.

[0094] **일부 정의**

[0095] 본원에서 사용되는, 조제물, 조성물 또는 성분과 관련된 용어 "귀에 허용되는(auris-acceptable)"은 치료하려는 피험체의 중이 및 내이에 대해 지속적으로 유해한 영향이 없음을 포함한다. 본원에서 사용하는 "귀-약학적으로 허용되는"은 중이 및 내이에 대한 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 제거하지 않고, 비교적 또는 중이 및 내이에 대한 독성이 감소된, 물질, 예컨대 담체 또는 희석제를 의미하는데, 다시 말해서, 이 물질은 원치않는 생물학적 효과를 일으키지 않거나 또는 조성물에 포함된 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않고 개체에 투여된다.

[0096] 본원에서 사용시, 특정 화합물 또는 약학 조성물의 투여를 통한 특정 귀 질환, 질병 또는 병태의 증상 개선 또는 감소는 화합물 또는 조성물의 투여와 관련되거나 또는 이로 인해서 영구적이거나 또는 일시적이거나, 지속적이거나 순간적이거나 무관하게, 임의의 중증도 감소, 발병 지연, 진행 완화, 또는 지속기간 감축 등을 의미한다.

[0097] 본원에서 사용하는, 용어 "면역조절제" 또는 "면역조절인자" 또는 "면역조절제" 또는 "면역-조절제"는 동의어로 사용된다.

[0098] 용어 "항-TNF제" 또는 "항종양괴사인자제" 또는 "TNF 조절인자" 또는 "TNF 조절제" 또는 "TNF-알파 조절인자" 또는 "항-TNF 알파제"는 동의어로 사용된다. 용어 "항-TNF제" 및 이의 동의어는 일반적으로 분자 표적; 여기서는 종양 괴사 인자 알파 또는 TNF-알파(TNF-α)에 결합하여 길항하는 물질, TNF-알파의 방출을 억제하는 물질, 또는 프로-TNF-알파 자극으로 인한 TNF-알파 유전자 발현을 방해하는 물질을 비롯하여 TNF-알파의 생물학적 효과 또는 프로-TNF-알파 자극의 생물학적 효과를 방해하는 물질을 의미한다. 또한 이에 제한되는 것은 아니고 TNF-알파 발현, 활성 또는 기능을 증가시키는 물질을 포함하여, 이에 제한되는 것은 아니나 TNF-알파 활성화 경로의 상류 표적을 비롯하여, TNF-알파 활성화의 일반 경로내 표적들을 조정해 TNF-알파의 생물학적 활성을 간접적으로 길항하는 물질도 포함한다.

[0099] 본원에서 사용하는 용어 "이압 조절제" 또는 "이압 조절인자"는 동의어로 사용되고 효능 정도를 한정하지 않는다. 이압 조절인자는 또한 바소소프레신 및 에스트로겐-관련 수용체 베타 단백질을 포함하는, 유체 항상성 단백질의 발현이나 전사후 과정을 조정하는 화합물을 포함한다. 추가적으로, 바소프레신 수용체 또는 에스트로겐-관련 수용체 베타 조절인자는 바소프레신 수용체 또는 에스트로겐-관련 수용체 베타 신호전달 또는 바소프레신 수용체 또는 에스트로겐-관련 수용체 베타 제어하의 하류 기능, 예컨대 아쿠아포린 기능에 영향을 주는 화합물을 포함한다. 바소프레신 수용체 또는 에스트로겐-관련 수용체 베타 조절제는 길항제, 억제제, 작동제, 부분 작동제 등을 포함하여, 바소프레신 수용체 또는 에스트로겐-관련 수용체 베타 기능을 증가 및/또는 감소시키는 화합물을 포함한다.

[0100] "청각 뉴런 및/또는 유모 세포의 조절인자" 및 "청감각 세포 조절제"는 동의어이다. 이들은 청각 뉴런 및/또는 유모 세포의 성장 및/또는 재생을 촉진하는 물질, 및 청각 뉴런 및/또는 유모 세포를 파괴하는 물질을 포함한다.

[0101] 본원에서 사용되는 용어 "항미생물제"는 미생물의 성장, 증식 또는 번식을 억제하거나, 또는 미생물을 사멸시키는 화합물을 의미한다. 적절한 "항미생물제"는 항박테리아제(박테리아에 대해 유효), 항바이러스제(바이러스에 대해 유효), 항진균제(진균류에 대해 유효), 항원충제(원생동물에 대해 유효), 및/또는 임의 부류의 미생물 기생충에 대한 항기생충제이다. "항미생물제"는 유독성 또는 세포분열억제성을 통한 기전을 비롯하여, 미생물에 대한 임의의 적합한 기전을 통해 작용하게 된다.

[0102] 어구 "항미생물성 소형 분자"는 귀 질병, 특히 병원성 미생물에 의해 유발된 귀 질병을 치료하는데 유효하고, 본원에 기술된 조제물에서 사용하기 적합한, 비교적 저분자량, 예를 들어, 1,000 보다 작은 분자량의 항미생물성 화합물을 의미한다. 적합한 "항미생물성 소형 분자"는 항박테리아성, 항바이러스성, 항진균성, 항원생동물성, 및 항기생충성 소형 분자를 포함한다.

[0103] "자유 라디칼 조절인자" 및 "자유 라디칼 조절제"는 동의어이다. 이들은 자유 라디칼, 특히 반응성 산소종의 생성 및/또는 이로 인한 손상을 조정하는 물질을 의미한다.

[0104] 본원에서 사용하는 용어 "이온 채널 조절제" 또는 "이온 채널의 조절인자" 또는 "이온 채널 조절인자"는 동의어로 사용되고 효능 정도를 한정하지 않는다. 이온 채널 조절인자는 또한 바소소프레신 및 에스트로겐-관련 수용체 베타 단백질을 포함하는, 유체 항상성 단백질의 발현이나 전사후 과정을 조정하는 화합물을 포함한다. 추가적으로, 바소프레신 수용체 또는 에스트로겐-관련 수용체 베타 조절인자는 바소프레신 수용체 또는 에스트로겐-관련 수용체 베타 신호전달 또는 바소프레신 수용체 또는 에스트로겐-관련 수용체 베타 제어하의 하류 기능, 예

컨대 아쿠아포린 기능에 영향을 주는 화합물을 포함한다. 바소프레신 수용체 또는 에스트로겐-관련 수용체 베타 조절제는 길항제, 억제제, 작동제, 부분 작동제 등을 포함하여, 바소프레신 수용체 또는 에스트로겐-관련 수용체 베타 기능을 증가 및/또는 감소시키는 화합물을 포함한다.

[0105] 본원에서 사용하는 용어 "귀 제제(귀 제제)" 또는 "귀 구조 조절제" 또는 "귀 치료제" 또는 "귀 활성제" 또는 "활성제"는 귀 질병, 예를 들어, 중이염, 이경화증, 귀의 자가면역 질환 및 귀암 치료에 유효하고, 본원에 기술된 조제물에 사용하기 적합한 화합물을 의미한다. "귀 제제" 또는 "귀 구조 조절제" 또는 "귀 치료제" 또는 "귀 활성제" 또는 "활성제"는 이에 제한되는 것은 아니고, 작동제, 부분 작동제, 길항제, 부분 길항제, 역작동제, 경쟁적 길항제, 중성 길항제, 오르쏘스테릭 길항제, 알로스테릭 길항제, 또는 귀 구조 조절 표적의 양성 알로스테릭 조절인자, 또는 이의 조합으로서 작용하는 화합물을 포함한다.

[0106] "균형 장애(balance disease)"는 피험체로 하여금 불균형감을 느끼게 하거나 또는 운동감을 갖게하는 장애, 질병 또는 병태를 의미한다. 이 정의에는 현기증, 현훈증, 평형실조 및 경실신이 포함된다. 균형 장애로 분류되는 질환은 이에 제한되는 것을 아니고, 람세이 헌트 증후군, 메니에르병, 상륙병, 양성 발작성 두위 현훈증 및 미로로염을 포함한다.

[0107] "CNS 조절인자" 및 "CNS 조절제"는 동의어이다. 이들은 CNS의 활성을 감소, 축소, 부분 억제, 완전 억제, 완화, 길항, 작동, 자극 또는 증가시키는 물질을 의미한다. 예를 들어, 이는 예를 들어, GABA 수용체의 감응성을 증가시켜, GABA의 활성을 증가시키거나, 또는 뉴런에서의 탈분극을 변경시킬 수 있다.

[0108] "국소 마취제"는 가역적인 감각 상실 및/또는 통각 상실을 일으키는 물질을 의미한다. 때때로, 이들 물질은 흥분성막(예를 들어, 뉴런)의 탈분극화 및 재분극화 속도를 감소시켜 기능한다. 비제한적인 예로서, 국소 마취제는 리도카인, 벤조카인, 프릴로카인 및 테트라카인을 포함한다.

[0109] "$GABA_A$ 수용체의 조절인자", "GABA 수용체의 조절인자", "$GABA_A$ 수용체 조절인자" 및 "GABA 수용체 조절인자"는 동의어이다. 이들은 예를 들어, GABA에 대한 GABA 수용체의 감응성을 증가시켜, GABA 신경전달물질의 활성을 조정하는 물질을 의미한다.

[0110] 본원에서 사용되는 용어 "세포독성제"는 귀 질병, 예를 들어, 귀의 자가면역 질환 및 귀 암의 치료에 유효한 세포독성(즉, 세포에 유독)을 가지며, 본원에 개시된 조제물에 사용하기 적합한 화합물을 의미한다.

[0111] 어구 "세포독성 소형 분자"는 귀 질병, 예를 들어, 귀의 자가면역 질환 및 귀 암의 치료에 유효하고, 본원에 개시된 조제물에서 사용하기 적합한, 비교적 저분자량, 예를 들어, 1,000 보다 작거나, 또는 600-700 보다 작거나, 또는 300~700 분자량인 세포독성 화합물을 의미한다. 적합한 "세포독성 소형 분자"는 메토트렉세이트, 시클로포스파미드, 및 탈리도미드를 비로소하여, 메토트렉세이트, 시클로포스파미드 및 탈리도미드의 대사물질, 염, 다형체, 프로드러그, 유사체 및 유도체를 포함한다. 일부 구체예에서, 바람직한 세포독성 소형 분자는 세포독성제의 약학적으로 활성있는 대사물질이다. 예를 들어, 시클로포스파미드의 경우, 바람직한 대사물질은 이에 제한되는 것은 아니고, 4-히드록시시클로포스파미드, 알도포스파미드, 포스포르아미드 및 이의 조합을 비롯한, 시클로포스파미드의 약학적으로 활성있는 대사물질이다.

[0112] "산화방지제"는 귀의 약학적으로 허용되는 산화방지제이고, 예를 들어, 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 아스코르브산나트륨, 아스코르브산, 메타이아황산나트륨 및 토코페롤을 포함한다. 일부 구체예에서, 산화방지제는 필요한 경우에 화학 안정성을 향상시킨다. 산화방지제는 또한 본원에 개시된 귀 제제와 조합되어 사용되는 물질을 포함하여, 일부 치료제의 내이신경독성 효과를 중화하는데도 사용된다.

[0113] "내이(귀 내부)"는 와우각 및 전정 미로, 및 와우각을 중이와 연결시키는 원형창을 포함한, 안쪽 귀를 의미한다.

[0114] "내이 생체이용률" 또는 "중이 생체이용률"은 연구하려는 동물 또는 인간의 각각 내이 또는 중이에서 이용될 수 있는 본원에 개시된 화합물의 투여된 용량의 비율을 의미한다.

[0115] "중이(귀 중간부)"는 고실강, 이소골 및 중이를 내이와 연결시키는 난원창을 포함한, 중간 귀를 의미한다.

[0116] "혈장 농도"는 피험체 혈액의 혈장 성분 중에서의 본원에서 제공하는 화합물의 농도를 의미한다.

[0117] "내이 생체이용률"은 연구하려는 동물 또는 인간의 내이에서 이용될 수 있는 본원에 개시된 화합물의 투여된 용량의 비율을 의미한다.

[0118] 본원에서 사용되는, 조제물, 조성물 또는 성분과 관련된 용어 "귀에 허용되는 침투성 향상제"는 장벽 저항성을

감소시키는 특성을 의미한다.

[0119] "담체 물질"은 귀 제제, 중이, 내이 및 귀에 허용되는 약학 조제물의 방출 프로파일 특성과 상용성인 부형제이다. 이러한 담체 물질은 예를 들어, 결합제, 현탁제, 붕해제, 충진제, 계면활성제, 가용화제, 안정화제, 윤활제, 습윤제, 희석제 등을 포함한다. "귀에 약학적으로 적합한 담체 물질"은 이에 제한되는 것은 아니고, 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 칼슘 글리세로포스페이트, 칼슘 락테이트, 말토덱스트린, 글리세린, 마그네슘 실리케이트, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 나트륨 카세이네이트, 대두 레시틴, 타우로콜산, 포스파티딜콜린, 염화나트륨, 인산삼칼슘, 인산이칼륨, 셀룰로스 및 셀룰로스 접합체, 당 나트륨 스테아로일 락틸레이트, 카라기난, 모노글리세리드, 디글리세리드, 전호화 전분 등을 포함한다.

[0120] 용어 "희석제"는 전달전에 귀 제제를 희석하는데 사용되고, 중이 및/또는 내이에 적합성을 갖는 화학적 화합물이다.

[0121] "분산제", 및/또는 "점도 조정제" 및/또는 "증점제"는 액체 매질을 통한 귀 제제의 균질성 및 확산성을 제어하는 물질이다. 확산 촉진제/분산제의 예는 이에 제한되는 것은 아니고, 친수성 중합체, 전해질, Tween® 60 또는 80, PEG, 폴리비닐피롤리돈(PVP; 상품명 Plasdone®, 및 탄화수소계 분산제 예컨대, 예를 들어, 히드록시프로필 셀룰로스(예를 들어, HPC, HPC-SL, 및 HPC-L), 히드록시프로필 메틸셀룰로스(예를 들어, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, 및 HPMC K100M), 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트 (HPMCAS), 비정질 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 트리에탄올아민, 폴리비닐 알콜(PVA), 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 산화에틸렌 및 포름알데히드와 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 중합체(타이록사폴이라고도 함, 폴록사머(예를 들어, 산화에틸렌과 산화프로필렌의 블록 공중합체인, Pluronics F68®, F88® 및 F108®; 및 폴록사민(예를 들어, Tetronic 908® 또한 Poloxamine 908®이라고 하며, 에틸렌디아민에 산화프로필렌 및 산화에틸렌의 순차적 부가로부터 유도된 4작용성 블록 공중합체임(BASF Corporaten, Parsippany, N.J.)), 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S-630), 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어, 분자량이 약 300～약 6000이거나, 약 3350～약 4000, 또는 약 7000～약 5400인 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리솔베이트-80, 나트륨 알기네이트, 예를 들어, 검 트라가칸트 및 검 아카시아, 구아르 검, 잔탄 검을 포함한 잔탄류, 당류, 셀루로스류, 예를 들어, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 폴리솔베이트-80, 나트륨 알기네이트, 폴리에톡시화된 솔비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화된 솔비탄 모노라우레이트, 포비돈, 카르보머, 폴리비닐 알콜(PVA), 알기네이트, 키토산 및 이의 조합을 포함한다. 가소제 예컨대 셀룰로서 또는 트리에틸 셀룰로스도 분산제로서 사용된다. 본원에 개시된 귀 제제의 리포솜 분산물 및 자기유화 분산물에 유용한 선택적 분산제는 디미리스토일 포스파티딜 콜린, 계란 유래 천연 포스파티딜 콜린, 계란 유래 천연 포스파티딜 글리세롤, 콜레스테롤 및 이소프로필 미리스테이트이다.

[0122] "약물 흡수" 또는 "흡수"는 귀 제제가 투여 국지 부위, 예를 들어, 내이의 원형창막에서, 장벽(이하에 기술된 바와 같이, 원형창막)을 가로질러 내이 또는 내이 구조물로 이동하는 과정을 의미한다. 본원에서 사용하는 용어 "공동투여"는 1명의 환자에게 귀 제제를 투여하는 것을 포함하고, 귀 제제들을 동일하거나 또는 상이한 투여 경로를 통해서 또는 동일 시점 또는 다른 시점에 투여하는 치료 계획을 포함시키고자 한다.

[0123] 본원에서 사용하는 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 치료하려는 질환 또는 병태의 1 이상의 증상을 어느 정도 경감시킬 것으로 예상되는 투여하려는 귀 제제의 충분량을 의미한다. 예를 들어, 본원에 개시된 귀 제제의 투여 결과는 AIED의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화이다. 예를 들어, 치료적 용도를 위한 "유효량"은 부적당한 부작용 없이 질환의 증상을 감소시키거나 완화시키는데 필요한 본원에 개시된 조제물을 비롯한, 귀 제제의 양이다. 용어 "치료 유효량"은 예를 들어, 예방적 유효량을 포함한다. 본원에 개시된 귀 제제 조성물의 "유효량"은 부적당한 부작용없이 원하는 약학적 효능 또는 치료적 개선을 획득하는데 유효한 양이다. 일부 구체예에서, "유효량" 또는 "치료 유효량"은 피험체에 따라서, 투여되는 화합물의 대사작용에서의 가변성에 의해, 피험체의 연령, 체중, 전반적인 상태, 치료하려는 병태, 치료하려는 병태의 중증도, 및 담당의의 판단에 따라 다양할 수 있음을 이해할 것이다. 또한 장기 방출형 투약 형태에서 "유효량"은 약동태학 및 약력학적 사항을 기초로 즉시 방출형 투약 형태에서의 "유효량"과는 다를 수 있음을 이해할 것이다.

[0124] 용어 "향상시키다" 또는 "향상시키는"은 귀 제제의 목적 효능의 역가나 지속 기간을 증가시키거나 연장시키거나, 또는 임의의 불리한 종합적 증상을 감소시키는 것을 의미한다. 예를 들어, 본원에 개시된 귀 제

제의 효능 향상과 관련하여, 용어 "향상시키는"은 본원에 개시된 귀 제제와 조합하여 사용되는 다른 치료제의 효능을, 지속기간이나 역가에 있어, 증가시키거나 또는 연장시키는 능력을 의미한다. 본원에서 사용되는 "향상-유효량"은 원하는 시스템에서 다른 치료제 또는 귀 제제의 효능을 향상시키는데 적절한 귀 제제 또는 다른 치료제의 양을 의미한다. 환자에 사용시, 이러한 용도를 위해 유효한 양은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 경과, 환자의 건강 상태 및 약물 반응도, 및 치료의사의 판단에 따라 좌우된다.

[0125] 용어 "침투성 향상제"는 장벽 저항성(예를 들어, 원형창막, BLB 등의 장벽 저항성)을 감소시키는 물질을 의미한다.

[0126] 용어 "억제하는"은 치료가 필요한 환자에서 병태의 진행, 또는 병태, 예를 들어 AIED의 발병을 예방, 완화, 또는 역전시키는 것을 포함한다.

[0127] 용어 "키트" 및 "제조 물품"은 동의어로 사용된다.

[0128] 용어 "조정하다"는 TNF-알파의 활성을 억제하거나, 또는 TNF-알파의 활성을 제한하는 것을 포함하여, 표적, 예를 들어, 본원에 개시된 TNF-알파제, TNF-알파의 활성, 또는 TNF-알파의 활성을 변경하는 다른 간접 또는 직접 표적과의 상호작용을 포함한다.

[0129] "약동력학"은 중이 및/또는 내이 내 목적 부위에서의 약물 농도와 관련하여 관찰되는 생물학적 반응을 결정하는 인자를 의미한다.

[0130] "약동태학"은 중이 및/또는 내이 내 목적 부위에 적절한 약물 농도의 도달 및 유지를 결정하는 인자를 의미한다.

[0131] 예방적 용도에서, 본원에 기술된 귀 제제를 함유하는 조성물은 특정 질환, 장애 또는 병태, 예를 들어 AIED에 감수성이거나 아니면 위험성이 있는 환자, 또는 예를 들어, 강직성 척추염, 전신 홍반성 루푸스(SLE), 쇠그렌 증후군, 코간 질환, 궤양성 대장염, 베게너 육아종증, 염증성 장질환, 류마티스성 관절염, 피부경화증 및 베체트병을 포함하여, AIED와 연관된 질환을 앓고있는 환자에게 투여된다. 이러한 양을 "예방적 유효량" 또는 예방적 유효 용량"이라고 정의한다. 이러한 용도에서, 정밀한 양은 역시 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 좌우된다.

[0132] "프로드러그"는 생체 내에서 모약물로 전환되는 귀 제제를 의미한다. 일부 구체예에서, 프로드러그는 1 이상의 단계 또는 과정에 의해 화합물의 생물학적, 약학적 또는 치료적 활성형으로 효소에 의해 대사된다. 프로드러그를 생성하기 위해, 활성 화합물이 생체 내 투여시에 재생되도록 약학적으로 활성이 있는 화합물을 변형시킨다. 일 구체예에서, 프로드러그는 약물의 물질대사 안정성 또는 수송 특징이 변경되도록, 부작용이나 독성을 차폐하도록, 또는 약물의 다른 특징 또는 특성이 변경되도록 설계된다. 본원에서 제공하는 화합물은, 일부 구체예에서, 적절한 프로드러그로 유도체화된다.

[0133] "가용화제"는 귀에 허용되는 화합물, 예컨대 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 도쿠세이트, 비타민 E TPGS, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-히드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 시클로덱스트린, 에탄올, n-부탄올, 이소프로필 알콜, 콜레스테롤, 담즙산 염, 폴리에틸렌 글리콜 200-600, 글리코푸롤, 트랜스cutol® 프로필렌 글리콜, 및 디메틸 이소소르비드 등을 의미한다.

[0134] "안정화제"는 중이 및/또는 내이의 환경에 적합한 임의의 산화방지제, 완충제, 산, 보존제 등의 화합물을 의미한다. 안정화제는 이에 제한되는 것은 아니고, (1) 시린지 또는 유리병을 포함한, 용기 또는 전달 시스템과 부형제의 상용성을 개선시키거나, (2) 조성물 성분의 안정성을 개선시키거나, 또는 (3) 조제물 안정성을 개선시키는 것 중 임의의 것을 수행하는 제제를 포함한다.

[0135] 본원에서 사용되는 "정상 상태"는 중이 및/또는 내이에 투여된 약물의 양이, 표적 구조물내에서 약물 노출 수준이 일정한 수준이되거나 또는 평탄역 수준이 되게하는 1 투약 간격 내에서 제거되는 약물의 양과 동일할 때를 의미한다.

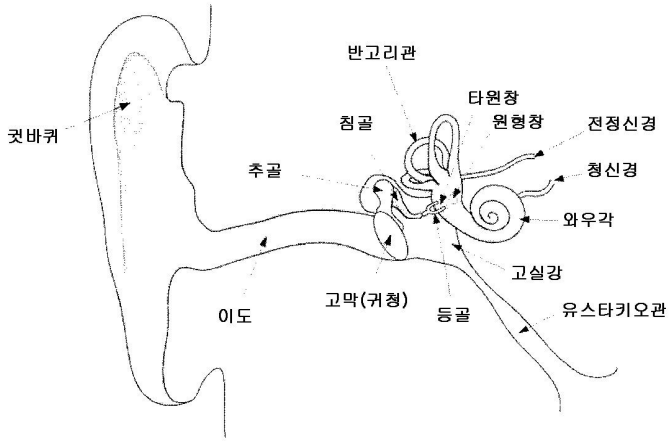
[0136] 본원에서 사용되는 용어 "피험체"는 동물, 바람직하게는, 인간 또는 비인간을 포함한, 포유동물을 의미한다. 용어 환자와 피험체는 상호교환적으로 사용된다.

[0137] "계면활성제"는 귀에 허용되는 화합물로서, 예컨대 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 도쿠세이트, Tween 60 또는 80, 트리아세틴, 비타민 E TPGS, 인지질, 레시틴, 포스파티딜 콜린(c8-c18), 포스파티딜에탄올아민(c8-c18), 포

스파티딜글리세롤(c8-c18), 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트, 폴락소머, 담즙산 염, 글리세릴 모노스테아레이트, 산화에틸렌과 산화프로필렌의 공중합체, 예를 들어, Pluronic®(BASF) 등의 화합물이다. 일부 다른 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 식물성 오일, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 (60) 수소화 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어 octoxynol 10, octoxynol 40을 포함한다. 일부 구체예에서, 계면활성제는 물리적 안정성을 향상시키기 위해서 또는 다른 목적을 위해 포함된다.

[0138] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 병태, 예를 들어 AIED, 증상을 완화, 경감 또는 개선시키는 것, 추가 증상을 예방하는 것, 증상의 근원적인 물질대사 원인을 개선 또는 예방하는 것, 질환 또는 병태를 억제하는 것, 예를 들어, 질환 또는 병태의 발병을 정지시키는 것, 질환 또는 병태를 경감시키는 것, 질환 또는 병태의 퇴화를 야기시키는 것, 질환 또는 병태로 인한 상태를 경감시키는 것, 또는 예방적으로 및/또는 치료적으로 질환 또는 병태의 증상을 제어 또는 중지시키는 것을 포함한다.

[0139] **귀의 해부구조**



[0140]

[0141] 귀는 소리를 탐지하는 감각 기관이면서 균형감 및 체위를 유지하는 기관으로의 역할을 한다. 귀는 대체로 3 부분; 외이, 중이 및 내이로 분류된다. 상기 도면에 도시한 바와 같이, 외이는 이 장기의 외부 부분이고 귓바퀴(이개), 이도(외이도) 및 귀청이라고도 알려진, 고막의 외향부로 구성된다. 귓바퀴는 머리 측면에서 볼 수 있는 살 부분으로서, 음파를 모아서 이를 이도로 보낸다. 따라서, 외이의 기능은, 부분적으로, 음파를 모아서 고막 및 중이로 보내는 것이다.

[0142] 중이는 고막 뒤에 있는 고실강이라 불리는, 공기가 충전된 공동이다. 귀청이라고도 알려진, 고막은 중이와 외이를 분리하는 얇은 막이다. 중이는 측두골 내에 위치하고, 이 공간 내에 3개의 이골(이소골), 즉 추골, 침골 및 등골을 포함한다. 이소골은 고실강 공간에 걸쳐 브릿지를 형성하는, 작은 인대를 통해 함께 연결된다. 한쪽 말단에서 고막에 부착된, 추골은 전방 끝에서 침골과 연결되어 있고, 이어서 등골에 연결되어 있다. 등골은 고실강 내에 위치하는 2 창 중 하나인, 난원창에 부착되어 있다. 환상 인대로 알려진, 섬유 조직층은 등골을 난원창에 연결시킨다. 외이로부터의 음파는 먼저 고막에 진동을 일으킨다. 상기 진동은 와우각을 거쳐 이소골 및 난원창으로 전달되어, 내이 내 유체에 이러한 움직임이 전송된다. 따라서, 이소골은 후속 프로세싱을 위해 소리가 변환되어 내이로 도입되는, 유체충전된 내이의 난원창과 고막 사이에 물리적 연결부를 제공하도록 배열되어 있다. 이소골, 고막 또는 난원창의 움직임 상실, 경직 또는 강직은 청력 상실, 예를 들어 이경화증, 또는 등골의 강직을 초래한다.

[0143] 고실강은 또한 유스타키오관을 통해 인후에 연결된다. 유스타키오관은 외부 공기와 중이강 사이의 압력을 균등하게 하는 능력을 제공한다. 내이 성분이지만 고실강 내에서도 접근가능한, 원형창은 내이의 와우각쪽으로 통한다. 원형창은 3층, 즉 외층 또는 점막층, 중간층 또는 섬유층, 및 와우각 유체와 직접 교신하는, 내막으로 구성된, 막으로 덮혀있다. 따라서, 원형창은 내막을 통해 내이와 직접 교신한다.

[0144] 난원창 및 원형창의 움직임은 상호연결되어 있어서, 즉 등골이 움직임을 고막에서 난원창으로 전달하여 내이 유체에 대하여 안쪽으로 이동하므로, 그에 따라 원형창은 와우각 유체로부터 밀려나고 멀어진다. 원형창의 이러한 움직임은 와우각 내 유체가 움직일 수 있게 하고, 결과적으로 이번에는 와우각 내부 유모 세포를 움직이게 하여, 청각 신호가 전달되도록 한다. 원형창의 경직 및 강직은 난청을 초래하는데 와우각 유체의 운동 능력 결

여때문이다. 최근의 연구들은 원형창 상에 기계적 변환기를 이식하는데 초점을 맞추고 있는데, 이는 난원창을 통한 정상적인 전도 경로를 우회하여 와우각실에 증폭된 정보를 제공한다.

[0145] 청각 신호 전달은 내이에서 일어난다. 유체 충진된 안쪽 귀, 또는 내이는 2개의 주요 성분, 즉 와우각 및 전정기관으로 구성된다.

[0146] 와우각은 청각과 관련된 내이 부분이다. 와우각은 달팽이를 닮은 형상으로 감겨있는 점감 튜브 유사 구조이다. 와우각의 내부는 3 영역으로 나뉘어 있고, 전정막과 기저막의 위치에 의해 더욱 한정된다. 전정막 위 부분은 전정 계단인데, 난원창으로부터 와우각의 정점까지 연장되어 있고 칼륨 함량은 낮고 나트륨 함량은 높은 수성 액체인 외림프액을 함유한다. 기저막은 고실 계단 영역을 한정하는데, 이는 와우각의 정점으로부터 원형창으로 연장되어 있으며, 역시 외림프를 함유한다. 기저막은 수천의 강직 섬유를 함유하고, 이는 원형창으로부터 와우각의 정점까지 점차적으로 증가된다. 기저막의 섬유는 소리에 의해 활성화시 진동된다. 전정 계단과 고실 계단 사이에 와우각관이 위치하며, 이의 말단은 와우각의 정점에서 밀폐 낭으로 되어 있다. 와우각관은 내림프액을 함유하는데, 이는 뇌척수액과 유사하고 칼륨 함량이 높다.

[0147] 청감각 기관인 코르티 기관은 기저막 상에 위치하고 위를 향해 와우각관으로 연장되어 있다. 코르티 기관은 유모 세포를 함유하는데, 이 유모 세포는 자유면으로부터 연장되어, 덮개막이라고 불리는 아교질 표면과 접촉하는 모발유사 돌출부를 갖는다. 유모 세포가 축색돌기를 갖지 않더라도, 이들은 전정와우 신경(뇌신경 VIII)의 와우각 가지를 형성하는 감각 신경 섬유로 둘러쌓여있다.

[0148] 기술한 바와 같이, 타원창이라고도 하는 난원창은 등골과 교신하여 고막으로부터 진동된 음파를 릴레이시킨다. 난원창으로 전달된 진동은 외림프 및 전정 계단/고실 계단을 통해 유체 충진된 와우각 내부 압력을 증가시키고, 이어서 원형창 상의 막이 반응하여 확장된다. 합동적인 난원창의 내향 압착/원형창의 외향 확장은 와우각내 압력 변화없이 와우각 내 유체가 움직일 수 있게 한다. 그러나, 진동이 전정 계단 내 외림프를 통해 이동하기 때문에, 이러한 진동은 전정막에서 상응하는 진동을 생성시킨다. 이렇게 상응하는 진동은 와우각관의 내림프를 통해 이동하여, 기저막으로 전달된다. 기저막이 진동하거나, 상하로 움직이면, 코르티 기관이 이를 따라 움직인다. 다음으로 코르티 기관 내 유모 세포 수용체가 덮개막에 대하여 움직여서, 덮개막에 물리적 변형을 일으킨다. 이러한 물리적 변형은 신경 충동을 개시하고, 이 신경 충동은 전정와우 신경을 통해 중추신경계로 이동하여, 수용된 음파가 물리적으로 신호로 전달되어 이후 중추신경계에 의해 프로세싱된다.

[0149] 내이는 부분적으로, 두개골의 측두골에 있는 복잡한 일련의 통로인, 골질 또는 골성 미로 내에 위치한다. 전정기관은 평형 기관이고 세반고리관 및 전정 기관으로 이루어진다. 세반고리관은 공간 내 3 직교면을 따라 머리의 움직임을 유체 움직임을 통해 탐지할 수 있고 이후 팽대부릉이라고 하는, 반고리관의 감각 기관에 의해 신호 프로세싱되도록 서로에 대해 배치된다. 팽대부릉은 유모 세포 및 지지 세포를 포함하고, 각두라고 하는 돔 형상 젤라틴성 덩어리에 의해 덮혀있다. 유모 세포의 털 부분은 각두에 파묻혀 있다. 반고리관은 동적 평형, 즉 회전 운동 또는 각운동의 평형을 탐지한다.

[0150] 머리를 빠르게 돌리면, 반고리관이 머리와 함께 움지이지만, 막질의 반고리관에 위치하는 내림프액은 정지상태로 남으려고 한다. 내림프액이 각두에 대해 밀려서, 한면으로 기울어진다. 각두가 기울어지기 때문에, 팽대부릉의 유모 세포의 일부 모발이 구부러지고, 감각 충동이 촉발된다. 각각의 반고리관이 다른 평면에 존재하므로, 각 반고리관의 상응하는 팽대부릉은 동일한 머리 움직임에 대해 다르게 반응한다. 이는 전정와우 신경의 전정 가지 상의 중추신경계에 전달되는 모자이크식 충동을 생성시킨다. 중추신경계는 이러한 정보를 해석하여 적절한 반응을 개시시켜 평형감을 유지한다. 중추신경계에서는, 균형감 및 평형감을 조정하는, 소뇌가 중요하다.

[0151] 전정은 내이의 중심부이고 정적 평형, 또는 중력에 대한 머리 위치를 확인하는 기계적감각수용체 보유 유모 세포를 포함한다. 정적 평형은 머리가 부동상태이거나 또는 직선으로 움직이는 경우에 중요한 역할을 한다. 전정 내 막질 미로는 2종의 낭-유사 구조, 즉 난원낭 및 구형낭으로 나뉜다. 이어서 각 구조는 정적 평형 유지를 책임지는, 평형반이라 불리는 소구조를 포함한다. 평형반은 감각 유모 세포로 구성되고, 이 세포는 평형반을 덮고 있는 젤라틴성 덩어리(각두와 유사)에 묻혀있다. 평형석이라고 하는, 탄산칼륨 과립이 상기 젤라틴층 표면에 삽입되어 있다.

[0152] 머리가 똑바른 상태에서, 상기 모발들은 평형반을 따라 수직이다. 머리가 기울어지면, 젤라틴성 덩어리와 평형석이 그에 따라 기울어지고, 평형반의 유모 세포 상의 모발 일부가 구부러진다. 이러한 구부러짐 작용은 중추신경계로의 신호 충동을 개시하고, 전정와우 신경의 전정 가지를 통해 이동하여, 이어 균형감을 유도하도록 적절한 근육에 운동 충동을 릴레이한다.

[0153] 약물 조제물은 우선, 와우각 및 전정 미로를 포함하는 중이 또는 내이에 위치시키는데, 한가지 선택법은 시린지/바늘 또는 펌프를 사용하여 조제물을 고막(귀청)을 가로질러 주사하는 것이다. 와우각 및 전정 미로 전달을 위한, 한가지 선택법은 활성 성분을 원형창 막을 가로질러 또는 와우각 미세관류로도 알려진 내이로의 직접 미세주사를 통해 전달하는 것이다.

[0154] **동물 모델 및 인간 임상 시도**

[0155] 현재, 인간 투여가 승인된 고실내 치료제는 존재하지 않는다. 일부 예에서, 내이 질환을 위한 적절한 동물 모델의 결핍은 인간에 사용하기 위한 고실내 치료제의 개발을 지체시켜왔다.

[0156] 일부 예에서, 본원에 기술된 조제물의 효능을 시험하기 위해 활용된 내이 질환의 동물 모델 사용은 인간에서 이러한 조제물의 효능을 정확하게 예측하지 못한다. 내이 질환의 설치류 모델(예를 들어, 기니 피그)은 중이 및 내이의 구성이 해부학적으로 다르기 때문에 인간에서 상대성장 스케일링에 적합하지 않다. 기니 피그의 중이(또는 공기집(bulla))는 모든 와우각을 포함하는 공동이며; 이 와우각은 공동에 존재하는 이의 정점인, 기저 회전부를 통해 공기집에 고정되어 있다. 대조적으로, 인간 와우각은 측두골에 파묻혀있어서 원형창을 통해서만 인간 와우각으로 접근할 수 있다. 일부 예에서, 약동태학적 견지에서, 공기집을 가득채우고/채우거나 고실의 전방 사분면을 향해서, 또는 보다 일반적으로는 원형창 적소로부터 떨어져 조제물을 주사하는 기니 피그에서의 실험은 와우각 정점을 통해 약물이 확산되기 때문에 높은 외림프 노출이 야기된다. 이러한 상황은 인간에서는 불가능한데 인간의 와우각은 측두골에 파묻혀있고 와우각으로의 유일한 접근은 원형창 또는 타원창/난원창을 통해서 및/또는 그 위에서 이루어지기 때문이다. 또한, 기니 피그의 이소골 쇄는 원형창에 인접해 있다. 일부 예에서, 기니 피그에서 원형창에 접해있는 이소골 쇄의 위치는 기니 피그를 이용한 실험에서 ABR 한계치에 악영향을 준다. 이와 달리, 인간의 귀는 해부학적으로 설치류의 귀와 다른데, 이소골 쇄 및/또는 등골이 해부학적으로 원형창으로부터 떨어져 위치한다. 일부 예에서, 인간 귀에 고실 내 주사되는 귀 조제물은 등골과 접촉하지 않고 ABR 한계치에 악영향을 주지 않는다. 따라서, 일부 예에서, 인간 임상 시도에서 효능의 예측변수로서 내이 질환 동물 모델의 신뢰도는 인간 귀와 동물 귀 간 해부학적 차이로 인해 제한적이다.

[0157] 일부 예에서, 내이 질환에 대한 기니 피그 동물 모델은 공기집에 뚫어진 홀, 즉 와우각 뼈를 둘러싼 공동을 통한 주사를 이용한다. 일부 예에서, 공기집 과정은 국소 염증 반응 및 공기집 강 내 유체의 빠른 축적을 야기하고, 이러한 상태가 수 일간 지속된다. 일부 예에서, 공기집 주사를 통해 확인된 공기집 내 유의한 양(전체 공기집 부피 중 약 1/3-1/2)의 유체 축적은, 조저물을 희석시키고 조제물(예를 들어, 겔 조제물)를 유스타키오관을 통해 배수되는 액체로 복귀시켜, 주사된 임의의 귀 조제물을 신속하게 부식시킨다. 예를 들어, 폴록사머를 포함하는 겔 조제물은 12-14% 보다 낮은 농도에서는 겔을 형성하지 않으나, 15% 보다 낮은 농도에서, 온도가 37℃ 보다 높을시 겔이 된다. 일부 예에서, 기니 피그 모델은 기니 피그의 공기집 구획으로부터 겔 제거를 가속시키기 때문에 인간 투여용 귀 제제의 효능을 시험하는데 그 활용도가 제한적이다. 예를 들어, 일부 예에서, 17% Pluronic F-127 겔 주사물은 2일 이내에 기니 피그의 공기집으로부터 제거된다.

[0158] 일부 예에서, 내이 질환에 대한 기니 피그 동물 모델은 고막을 통한 주사법을 활용한다. 일부 예에 있어, 기니 피그에서 고실내 주사는 평가한 어떠한 시점(10일 이하)에서도 유체 축적과 관련되지 않았다. 일부 예에서, 고실 경로를 통한 본원에 기술된 귀 조제물(예를 들어, 겔 조제물)의 주사는 최대 적어도 5일간 기니 피그의 내이에서 검출가능한 양의 조제물(예를 들어, 겔)이 존재할 수 있게 한다.

[0159] 일부 예에서, 고실내 주사를 활용한 동물 모델(예를 들어, 내이 질환에 대한 기니 피그 모델)은 고실 경로를 통해 주사될 수 있는 부피가 제한적이다. 기니 피그에서, 원형창 적소 및 막은 상후 사분면에서 고막과 바로 반대편에 위치하고 있다. 일부 예에서, 약 50 mL을 250-350 g 기니 피그의 상기 사분면에 주사할 수 있다. 일부 예에서, 대량(최대 70 mL)을 하후 사분면에 주사할 수 있지만, 대부분의 겔이 원형창을 향해 이동한다. 일부 예에서, 대량(100-120 mcl)을 전방 사분면에 주사하는 경우, 이의 실행은 공기집 강을 채우고 와우각의 정점부를 가로지르는 약물 전달을 촉진시킨다(설치류 와우각의 뼈구조가 가늘기 때문임). 일부 동물 모델에서, 임의의 이들 사분면에서의 대량 주사는 고실 천공과 외이도에 겔 존재를 야기한다. 일부 예에서, 주사되는 양은 청력 한계치(ABR로 측정함)에 영향을 준다. 예를 들어, 기니 피그 귀에서, 최대 50 mL의 고실내 주사는 청력 한계치에 어떠한 변화도 일으키지 않지만, 90 및 120 mL의 양은 1일 내에 ABR 한계치 변화를 일으킨다. 일부 예에서, 인간과 동물 귀 사이의 해부학적 차이 및 실험 결과의 가변성은 이후 인간 임상 시도에 사용하기 위한 동물 시험 데이타에 대해 낮은 예상값을 제공한다. 또한, 내이 질환 동물 모델에서 사용되는 침습성 시술은 임상 세팅에 적용가능하지 않다.

[0160] **귀 조제물의 시각화**

[0161] 본원은 염료(예를 들어, 트립판 블루 염료, 에반스 블루 염료 등) 또는 다른 추적자 화합물을 포함하는 귀 조제물을 제공한다. 일부 예에서, 본원에 기술된 귀 조제물에 귀-적합성 염료의 부가는 귀(설치류 귀 및/또는 인간 귀)에 투여된 임의 조제물의 시각화에 도움이 된다. 일부 구체예에서, 염료 또는 다른 추적자 화합물을 포함하는 귀 조성물은 내림프 및/또는 외림프에서의 약물 농도를 모니터링하기 위해 현재 동물 모델에서 사용되고 있는 침습성 시술에 대한 필요성을 없애준다.

[0162] 일부 예에서, 고실내 주사는 전문가가 필요하고 상기 조제물은 전달되는 약물의 효능을 극대화하기 위해 귀의 특정 부위에 전달될 것이 요구된다. 일부 예에서, 본원에 기술된 임의 조제물에 대한 시각화 기법은 약물이 적절한 위치에 적용되도록 투약 부위(예를 들어, 원형창)를 눈에 보이게 할 수 있다. 일부 예에서, 염료를 포함하는 조제물은 귀(예를 들어, 인간 귀)에 조제물 투여시 조제물의 시각화를 가능하게 하여, 약물이 목적 부위에 전달되는 것을 보장하고, 조제물의 부적당한 위치화로 인한 임의의 합병증을 피하게 한다. 염료 함유는 적용시 겔의 시각화를 향상시키는데 도움이 되고, 추가적인 개입없이 투여 후 겔의 위치를 시각적으로 검사하는 능력은, 동물 모델 및/또는 인간 시도에서 고실내 치료제를 시험하기 위해 현재 이용가능한 방법보다 진보됨을 의미한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 귀 조성물과 상용성인 염료는 에반스 블루(예를 들어, 귀 조제물 전체 중량의 0.5 중량%), 메틸렌 블루(예를 들어, 귀 조제물 전체 중량의 1 중량%), 이소설판 불루(예를 들어, 귀 조제물 전체 중량의 1 중량%), 트립판 블루(예를 들어, 귀 조제물 전체 중량의 0.15 중량%), 및/또는 인도시아닌 그린(예를 들어, 25 mg/바이알)을 포함한다. 다른 통상의 염료, 예를 들어, FD&C 레드 40, FD&C 레드 3, FD&C 옐로우 5, FD&C 옐로우 6, FD&C 블루 1, FD&C 블루 2, FD&C 그린 3, 형광 염료(예를 들어, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, Alexa Fluors, DyLight Fluors 등) 및/또는 비침습성 영상기법 예컨대 MRI, CAT 주사법, PET 주사법 등과 함께 시각화가능한 염료(예를 들어, 라돌리늄계 MRI 염료, 요오드계 염료, 바륨계 염료 등)도 본원에 기술한 임의의 귀 조제물에서 사용하는 것이 고려된다. 본원에 기술된 임의의 조제물과 상용성인 다른 염료는 Sigma-Aldrich 카탈로그의 염료 항목에 열거되어 있다(이 개시내용을 본원에 참조하여 포함시킴). 일부 구체예에서, 본원에 기술된 임의의 귀 조제물에서 염료의 농도는 본원에 기술된 임의 조제물의 전체 중량 및/또는 부피의 2% 보다 적거나, 1.5% 보다 적거나, 1% 보다 적거나, 0.5% 보다 적거나, 0.25% 보다 적거나, 0.1% 보다 적거나 또는 100 ppm 보다 적다.

[0163] 염료를 포함하는 이러한 귀-적합성 조제물의 일부 구체예에서, 염료를 포함하는 제어 방출형 귀 조제물을 귀에서 시각화하는 능력은 인간에 사용하기 적합한 고실내 귀 조제물의 개발에 적용할 수 있는 적절한 시험 방법에 대한 오래 지속된 필요성을 충족시켜 준다. 염료를 포함하는 이러한 귀-적합성 조제물의 일부 구체예에서, 염료를 포함하는 제어 방출형 귀 조제물을 시각화하는 능력은 본원에 기술된 임의의 귀 조제물을 인간 임상 시도에서 시험가능할 수 있게 한다.

[0164] **귀 질환**

[0165] 본원에 기술한 조제물은 현훈증, 이명, 청력 상실, 이경화증, 균형 장애, 및 메니에르병(내림프수종)을 포함하여, 와우각을 비롯한, 중이 및 내이와 연관된 질환 또는 병태의 치료 및/또는 예방에 적합하다.

[0166] 본원에 기술된 조제물은 이에 제한되는 것은 아니고, 청력 상실, 안진증, 현훈증, 이명, 염증, 팽화, 감염 및 울혈을 포함한 귀 장애 증상(예를 들어, 내이 장애)을 완화, 반전 및/또는 개선시킨다. 이러한 장애들은 다양한 원인, 예컨대 감염, 손상, 염증, 종양 및 약물이나 다른 화학제에 대한 역반응 등에 의할 수 있다.

[0167] *메니에르병*

[0168] 메니에르병은 3~24시간 동안 지속될 수 있고, 점차적으로 진정될 수 있는 현훈증, 오심 및 구토의 급작스러운 발병을 특징으로 한다. 진행성 청력 상실, 이명 및 귀의 압각이 시간 경과에 따라 상기 질환에 수반된다. 메니에르병의 원인은 내이 유체의 재흡수 감소나 생성 증가를 비롯하여, 내이 유체 항상성의 불균형과 관련이 있는 듯하다.

[0169] 메니에르병과 연관된 증상의 원인은 내이 유체의 재흡수 감소나 생성 증가를 비롯하여, 내이 유체 항상성의 불균형에 의한 것인 듯하다.

[0170] 메니에르병의 원인이 규명되지 않았지만, 일부 증거는 이 질환에 대한 바이러스 원인론을 시사한다. 구체적으로, 메니에르병을 앓는 환자에서 측두골의 조직병리학적 분석 결과 바이러스 신경절염이 밝혀졌다. 또한, 바이러스 DNA가 건강한 환자 보다 메니에르병 환자의 신경절에서 보다 높은 비율로 관찰되었다. 문헌

[Oliveira et al. *ORL* (2008) *70*: 42-51]을 참조한다. 이러한 연구들을 기초로, 항바이러스제 간시클로비르의 고실내 주사의 파일럿 실험을 수행하였고, 그 결과 메니에르병을 앓고있는 환자가 개선되었다. 문헌 [Guyot et al. *ORL* (2008) *70*: 21-27]을 참조한다. 따라서, 항바이러스제, 예를 들어, 간시클비르, 아시클로비르, 파모비르 및 발간시클로비르 등을 포함하는 본원에 개시된 제어 방출형 조제물을 메니에르병의 국소 치료를 위해 귀에 투여한다.

[0171] 내이에서 바소프레신(VP)-매개 아쿠아포린 2(AQP2)의 최근 연구는 내림프 생성을 유도하고, 그에 따라 전정 및 와우각 구조에서 압력이 증가하는 경우에서의 VP 역할을 제안하였다. 문헌 [Takeda et al. *Hearing Res.* (2006) 218:89-97]을 참조한다. VP 수준은 내림프수종(메니에르병) 경우에 상향조절되는 것으로 확인되었고, 기니 피그에서 VP의 만성 투여는 내림프수종을 유도하는 것으로 확인되었다. OPC-31260(V_2-R의 경쟁적 길항제)을 고실 계단에 주입하는 것을 포함하여, VP 길항제를 사용한 치료는 메니에르병 증상을 현저하게 감소시켰다. 문헌 [Takeda et al. *Hearing Res.* (2003) 182:9-18]을 참조한다. 다른 VP 길항제는 WAY-140288, CL-385004, 톨밥탄, 코티밥탄, SR 121463A 및 VPA 985를 포함한다. 문헌 [Sanghi et al. *Eur. Heart J.* (2005) 26:538-543; Palm et al. *Nephrol. Dial 트랜스plant* (1999) 14:2559-2562]을 참조한다.

[0172] 다른 연구들은 내림프 생성을 조절하고 그에 따라 전정/와우각 기관에서의 압력을 조절하는 에스트로겐-관련 수용체 베타/NR3B2(ERR/Nr3b2)가 역할을 제안하였다. 문헌 [Chen et al. *Dev. Cell.* (2007) 13:325-337]을 참조한다. 마우스의 넉아웃 실험은 내림프액 생성 조절에서 Nr3b2 유전자의 단백질 산물의 역할을 보여주었다. Nr3b2 발현은 각각 와우각 및 전정 기관의 내림프-분비 선조 변연 세포 및 전정 암(dark) 세포에 국재되어 있다. 또한, Nr3b2 유전자의 조건부 넉아웃은 난청을 야기하고 내리프액 부피를 감소시킨다. ERR/Nr3b2에 대한 길항제를 사용한 치료는 내림프액 부피 감소를 보조하여, 내이 구조 내 압력을 변화시킨다.

[0173] 다른 치료법은 즉각적인 증상을 다루고 재발을 방지하는 것을 목적으로 한다. 저염식과, 카페인, 알콜 및 담배를 피해야 한다고 주장되어 왔다. 일시적으로 현훈증을 경감시킬 수 있는 약물은 항히스타민제(메클리진(안티버터, 보닌, 드라마민, 드리미네이트) 및 기타 항히스타민제), 및 로라제팜 또는 디아제팜을 비롯한, 벤조디아제핀 및/또는 바르비투레이트를 포함한, 중추신경 제제를 포함한다. 증상 경감에 유용한 다른 약물의 예에는 스코폴라민을 포함한, 무스카린 길항제가 포함된다. 오심 및 구토는 페놀티아진제 프로클로르페라진(콤파진, 부카스템, 스테메틸 및 페노틸)을 포함한, 항정신병제를 함유하는 좌제에 의해 경감된다.

[0174] 현훈증 증상을 겸감시키기 위한 전정 기능 파괴를 포함하여, 메니에르병의 증상을 경감시키기 위해 외과적 시술도 사용되어 왔다. 이러한 시술은 내이의 유체압을 감소시키고/시키거나 내이 균형 기능을 파괴시키는 것을 목적으로 한다. 유체압을 완화시키는, 내림프 단락술은 전정 기능장애 증상을 경감시키기 위해 내이에 실시된다. 청력을 보전하면서 현훈증을 제어할 수 있도록, 전정 신경의 절단도 적용될 수 있다.

[0175] 심각한 메니에르병을 치료하기 위해 전정 기능을 파괴하는 다른 접근법은 전정계에 감각 유모 세포 기능을 파괴하는 제제를 고실내 적용하여, 내이 균형 기능을 제거하는 것이 있다. 아미노글리코시드 예컨대 젠타마이신 및 스트렙토마이신을 비롯하여, 다양한 항미생물제가 이러한 시술에 사용된다. 상기 제제들은 윅, 또는 외과 카테터가 있거나 없는 팀파노스토미 튜브, 작은 바늘을 사용하여 고막을 통해 주사된다. 장기간(예를 들어, 주사 간격 1달) 동안 보다 적은 제제를 투여하는 저용량법, 및 단기간(예를 들어, 매주) 동안 보다 많은 제제를 투여하는 고용량법을 포함하여, 다양한 투약 계획을 사용하여 항미생물제를 투여한다. 고용량법이 통상 보다 더 효과적이지만, 청력 손실을 야기할 수 있으므로, 보다 위험성이 있다.

[0176] 따라서, 본원에 개시된 조제물은 메니에르병 치료를 위해 전정 기관을 무능화시키기 위해, 항미생물제, 예를 들어 젠타마이신 및 스트렙토마이신을 투여하는데도 유용하다. 본원에 개시된 조제물을 사용하여 고막 내 활성제의 일정한 방출성을 유지시키고, 그에 따라 팀파노스토미 튜브의 주사 또는 다수회의 주사에 대한 필요성을 없앨 수 있다. 또한, 전정계에 국소적으로 활성제를 유지시킴으로써, 본원에 개시된 조제물은 청력 손실의 위험성을 감소시키면서 항미생물제를 보다 높은 용량으로 투여하는데 사용될 수 있다.

[0177] *메니에르 증후군*

[0178] 메니에르병과 유사한 증상을 보이는, 메니에르 증후군은 다른 질환, 예를 들어 갑상선 질환 또는 매독 감염에 의한 내이 염증 등의 진행에 부수적인 원인이 된다. 따라서, 메니에르 증후군은 내분비 이상, 전해질 불균형, 자가면역 기능이상, 약물치료, 감염(예를 들어, 기생충 감염) 또는 고지혈증을 포함하여, 정상적인 내림프의 생성 또는 재흡수를 방해하는 다양한 프로세스에 대한 2차 효과이다. 메니에르 증후군에 걸린 환자의 치료는 메니에르병과 유사하다.

[0179] *감각신경성 청력 상실*

[0180] 감각신경성 청력 상실은 전정와우 신경(뇌신경 VIII이라고도 함), 또는 내이의 감각 세포의 결함(선천적 및 후천적)으로 인한 청력 상실 유형이다. 내이 결함의 대부분은 귀 유모 세포의 결함이다.

[0181] 와우각의 무형성증, 염색체 결함, 및 선천적 진주종이 감각신경성 청력 상실을 일으킬 수 있는 선천적 결합의 예들이다. 비제한적인 예로서, 염증 질환(예를 들어, 화농성 미로염, 뇌수막염, 유행성 이하선염, 홍역, 바이러스성 매독 및 자가면역 질병 등), 메니에르병, 이독성 약물(예를 들어, 아미노글리코시드류, 루프 이뇨제, 항대사물질, 살리실레이트 및 시스플라틴), 신체적 외상, 노인성 난청, 및 음향 외상(90 dB를 넘는 소리에 장기간 노출시)은 모두 후천성 감각신경성 청력 상실을 일으킬 수 있다.

[0182] 감각신경성 청력 상실을 일으키는 결함이 청각 경로에서의 결함인 경우, 감각신경성 청력 손실을 중추성 청력 상실이라고 한다. 감각신경성 청력 상실을 일으키는 결함이 청각 경로에서의 결함인 경우, 감각신경성 청력 상실을 피질성 난청이라고 한다.

[0183] 일부 예에서, 감각신경성 청력 상실은 내이의 성분 또는 수반되는 신경 성분이 영향을 받고, 신경 또는 지각 신경 성분을 포함할 경우, 즉 노의 청각 신경로 또는 청각 신경이 영향받은 경우에 발생된다. 감각성 청력 상실은 유전적이거나, 또는 음향 외상(즉, 매우 큰 소음), 바이러스 감염, 약물 유도되거나 또는 메니에르병에 의해 야기된다. 신경성 청력 상실은 뇌종양, 감염, 또는 다양한 뇌 및 신경 장애, 예컨대 졸중에 의해 일어날 수 있다. 일부 유전성 질환, 예컨대 레프섬병(분지형 지방산의 결함성 축적)도 역시 청력 손실에 영향을 주는 신경성 질환을 일으킬 수 있다. 청각 신경로는 탈수초성 질환, 예를 들어 특발성 염증성 탈수초성 질환(다발성 경화증 포함), 횡단성 척추염, 데빅병, 진행성 다병소성 백질뇌증, 길랑-바레 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증 및 항-MAG 말초 신경병증에 의해 손상을 입는다.

[0184] 돌발성 난청, 또는 감각신경성 청력 상실의 발병은 5000 명당 약 1명으로 일어나고, 바이러스 또는 박테리아 감염, 예를 들어 유행성 이하선염, 홍역, 인플루엔자, 수두, 사이토메갈로바이러스, 매독 또는 전염성 단핵증, 또는 내이 장기의 물리적 손상에 의해 야기된다. 일부 예에서는, 원인을 확인할 수 있다. 이명 및 현훈증은 점차적으로 진정되는 돌발성 난청을 수반할 수 있다. 감각신경성 청력 상실을 치료하기 위해 경구 코르티코스테로이드가 종종 처방된다. 일부 경우는, 외과적 개입이 필요하다. 다른 치료법은 내이 이명 및 급성 감각신경성 청력 상실 치료를 위해 개발 중인 화합물, AM-101 및 AM-111을 포함한다. 문헌 [Auris Medical AG, Basel, Switzerland]을 참조한다.

[0185] *소음성 청력 상실*

[0186] 소음성 청력 상실(NIHL)은 지나치게 큰 소리 또는 장기간 지속되는 큰 소리에 노출시 야기된다. 청력 상실은 시끄러운 소음, 예컨대 시끄러운 음악, 중장비 또는 기계, 항공기 또는 포화 등에 장기 노출되어 발생될 수 있다. 85 데시벨 또는 그 이상의 소리에 장기간 또는 반복적으로 또는 충격적으로 노출되어 청력 상실이 야기된다. NIHL는 유모 세포 및/또는 청각 신경에 손상을 일으킨다. 유모 세포는 음향 에너지를 뇌를 이동하는 전기 에너지로 전환시키는 소형 감각 세포이다. 충격음은 영구적인 즉각적 청력 상실을 일으킬 수 있다. 이러한 유형의 청력 상실은 시간 경과에 따라 진정될 수 있는 이명-귀나 머리에서 울림, 윙윙거림 또는 굉음을 수반한다. 청력 상실 및 이명은 한쪽 또는 양쪽 귀에서 체험되고, 이명은 일생 동안 끊임없이 또는 때때로 지속될 수 있다. 흔히 청력 상실에 대한 영구 손상으로 진단받는다. 시끄러운 소음에 지속적인 노출은 또한 유모 세포의 구조를 손상시켜, 이 과정이 충격적 소음에서 보다 점진적으로 일어나긴 해도, 청력 상실 및 이명을 야기시킨다.

[0187] 일부 구체예에서, 귀보호제(이보호제)는 NIHL을 반전, 경감 또는 완화시킬 수 있다. NIHL을 치료하거나 예방하는 귀보호제의 예에는, 이에 제한되는 것은 아니고, D-메티오닌, L-메티오닌, 에티오닌, 히드록실 메티오닌, 메티오니놀, 아미포스틴, 메스타(나트륨 2-설파닐에탄설포네이트), D- 및 L-메티오닌의 혼합물, 노르메티오닌, 호모메티오닌, S-아데노실-L-메티오닌), 디에틸디티오카르바메이트, 엡셀렌(2-페닐-1,2-벤즈이소셀레나졸-3(2H)-온), 티오황산나트륨, AM-111(세포 투과성 JNK 억제제, (Laboratoires Auris SAS)), 루코보린, 루코보린 칼슘, 덱스라족산, 또는 이의 조합이 포함된다.

[0188] 현재 소음성 청력 상실 치료제가 존재하지 않지만, 알파 리포산을 이용한 치료법을 비롯하여, 산화방지 치료법과 인슐린-유사 성장 인자 1(IGF-1)를 포함하여, 몇몇 치료 계획이 실험적으로 개발중에 있다. 문헌 [Lee et al. *Otol. Neurotol.* (2007) 28:976-981]을 참조한다.

[0189] *이명*

[0190] 이명은 임의의 외부 자극 부재하에 소리를 감지하는 것으로 정의된다. 이명은 한쪽 또는 양쪽 귀에서, 연속적으로 또는 산발적으로 일어날 수 있고, 대부분은 울림 소리로서 설명된다. 이는 다른 질환에 대한 진단 증상으로 사용되곤 한다. 객관적 및 주관적 이명의 2 종류 이명이 있다. 전자는 다른 사람이 들을 수 있는 신체에서 생성된 소리이다. 후자는 영향받는 개체만 들을 수 있다. 연구들은 5천만명 이상의 미국인들이 일부 형태의 이명을 경험하는 것으로 추정하고 있다. 이들 5천만명 중, 약 12백만명이 중증 이명을 경험한다.

[0191] 일부 예에서, 이명은 귀 구조(예를 들어, 부동섬모) 손상, 1 이상의 분자 수용체의 기능장애, 및/또는 1 이상의 신경 경로의 기능장애로 인해 야기된다. 일부 예에서, 이명은 NMDA 수용체의 비정상적인 활성에 의해 야기된 세포흥분독성에 의한다. 일부 예에서, 이명은 α9 및/또는 α10 아세틸콜린 수용체의 기능장애에 의한다. 일부 예에서, 이명은 전정와우 신경에 대한 손상에 의한다. 일부 구체예에서, 신경전달물질 재흡수 감소(예를 들어, 세포외 신경전달물질 증가)는 이명 증상을 치료, 및/또는 완화시킨다. 일부 구체예에서, NK1 수용체의 길항작용은 이명 증상을 치료, 및/또는 완화시킨다. 일부 구체예에서, 신경전달물질 재흡수 감소 및 NK1 수용체의 길항작용은 이명 증상은 치료, 및/또는 완화시킨다.

[0192] 몇몇 이명 치료법이 존재한다. IV 투여되는, 리도카인은 환자의 약 60-80%에서 이명과 연관된 소음을 감소시키거나 또는 제거시킨다. 선택적인 신경전달물질 재흡수 억제제, 예컨대 노르트립틸린, 세르트랄린, 및 파록세틴이 또한 이명에 대한 효능이 검증되었다. 벤조디아제핀도 이명 치료에 처방된다.

[0193] *자가면역성 내이 질환*

[0194] 자가면역성 내이 질환(AIED)은 감각신경성 청력 상실의 몇몇 가역적 원인 중 하나이다. 성인과 아동 둘 모두에서 보이는 드문 질병으로서 내이의 청각 및 전정 기능의 양측성 장애를 포함한다. AIED의 원인은 내이 구조를 공격하는 면역 세포 및/또는 자가항체인 듯하지만, 다른 자가면역성 병태와 연관되어 있다. 많은 경우에서, AIED는 전신 자가면역 증상없이 일어나지만, 환자의 최대 1/3이 또한 전신 자가면역 질병, 예컨대 염증성 장질환, 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 전신 홍반성 루프스(SLE), 쇠그렌 증후군, 코간병, 궤양성 대장염, 베게너 육아종증 및 피부경화증을 앓고 있다. 베체트병, 다기관 질환도 일반적인 청각전정 문제를 갖는다. 와우각 및 전정 자가면역성의 원인으로서 음식 관련 알레르기에 대한 일부 증거가 존재하지만, 이 질환의 병인에서 이의 중요도에 대해서는 현재 일치점이 없다. AIED에 대한 분류 체계가 개발되었다(Harris and Keithley, (2002) Autoimmune inner ear 질환, in *Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. 91, 18-32).

[0195] 면역계는 정상적으로 침입 병원체 예를 들어, 박테리아 및 바이러스로부터 내이를 보호하는 핵심적인 역할을 수행한다. 그러나, AIED에서, 면역계 자체가 섬세한 내이 조직에 손상을 주기 시작한다. 내이가 외래 항원에 대한 국소 면역 반응을 완전하게 개시할 수 있다는 것은 잘 알려져 있는 바이다(Harris, *Otolaryngol. Head Neck Surg.* (1983) 91, 18-32). 외래 항원이 내이로 들어가면, 이는 우선 내림프낭 내부 및 주변에 존재하는 면역능력(immunocompetent) 세포에 의해 프로세싱된다. 외래 항원인 이들 면역능력 세포에 의해 프로세싱되면, 이들 세포는 내이의 면역 반응을 조정하는 다양한 사이토카인을 분비한다. 이러한 사이토카인 방출 결과 중 하나는 전신 순환계로부터 동원되는 염증 세포의 유입을 촉진시키는 것이다. 이들 전신 염증 세포는 나선 축 정맥 및 이의 지맥을 통하여 혈관외 삼출에 의해 와우각으로 들어가서 신체 다른 부분에서 일어나는 것과 같은 항원 흡수 및 탈조절에 참여하기 시작한다(Harris, *Acta Otolaryngol.* (1990) 110, 357-365). 인터루킨 1(IL-1)은 선천성(비특이적) 면역 반응을 조정하는데서 중요한 역할을 하고 휴면 T 헬퍼 세포 및 B 세포의 공지된 활성인자이다. T 헬퍼 세포는 IL-1에 의해 활성화되면, IL-2를 생성한다. IL-2 분비 결과 다능성 T-세포가 헬퍼, 세포독성 및 억제성 T-세포 아형으로 분화된다. IL-2는 또한 B 림프구의 활성화시에 T-헬퍼 세포를 보조하고 아미도 내이의 면역 반응을 면역조절하는데서 중추적인 역할을 수행한다. IL-2는 항원 공격 후 6시간 정도로 초기에 내이의 외림프 내에서 확인되며 항원 공격 후 18시간경에 피크 수준이 된다. IL-2의 외림프 수준은 이후 흩어지고, 항원 공격 후 120 시간 경에는 외림프 내에 더 이상 존재하지 않는다(Gloddek, *Acta Otolaryngol.* (1989) 108, 68-75).

[0196] IL-1β와 종양 괴사 인자-α(TNF-αLPH) 둘 모두는 면역 반응의 개시 및 증폭에서 핵심적인 역할을 하는 듯 하다. IL-1β는 예컨대 비특이적 반응에서 청각 외상 또는 외과적 외상 등의 외상 존재 시에 나선 인대의 섬유세포에 의해 발현된다. THF-α는 항원 존재 시에 내림프낭 내 함유된 내재 세포에 의해서 또는 침윤성 전신 세포에 의해 발현된다. THF-α는 동물 모델에서 후천성(특이적) 면역 반응의 일부로서 방출된다. 항원을 마우스의 내이에 주사하면, IL-1β 및 TNF-αLPH는 둘 모두가 발현되고 왕성한 면역 반응이 일어난다. 그러나, 내이에 대한 외상없이 뇌척수액을 통해 내이에 항원이 유입되는 경우에는, TNF-αLPH만이 발현되고 면역 반응은 최소한 일어난다(Satoh, *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* (2003), 4, 139-147). 중요한 것은, 고립된 와우각 외상도 역시

최소한의 면역 반응을 야기시킨다. 이러한 결과는 면역 반응의 비특이적 및 특이적 성분 둘 모두가 최대 반응을 얻도록 내이에서 공동으로 작용한다는 것을 시사한다.

[0197] 따라서, 와우각이 외상을 입고 항원이 주사되면(또는 자가면역성 질환의 경우, 환자가 내이 항원에 대해 지정된 면역 세포를 갖는 경우), 비특이적 및 특이적 면역 반응 둘 모두가 동시에 활성화될 수 있다. 이 결과 IL-1β를 비롯하여 THF-α가 동시발생적으로 생성되어 염증이 상당한 수준으로 증폭되어 내이에 실질적인 손상이 야기된다. 동물 모델에서의 후속 실험은 면역 매개 손상의 중요한 단계는 특이적 후천성 면역 반응이 손상을 일으키기에 충분한 염증을 초래할 수 있기 전에 비특이적 선천성 면역 반응에 의해 조건화되는 것을 필요로 한다는 것을 확인시켜 주었다(Hashimoto, *Au디올. Neurootol.* (2005), 10, 35-43). 그 결과, 특이적 면역 반응, 및 구체적으로 TNF-αLPH의 효과를 하향조절하거나 차단하는 제제는 특이적 및 비특이적 면역 반응이 동시에 활성화될때 보여지는 과도한 면역 반응을 방지할 수 있다(Satoh, *Laryngoscope* (2002), 112, 1627-1634).

[0198] 따라서, 자가면역성 귀 질환의 치료는 항-TNF제로 이루어질 수 있다. 항-TNF 약물인, 엔타너셉트(ENBREL®)를 사용한 실험은 자가면역성 내이 질환 치료를 위해 전도유망한 제제임을 판명하였다(Rahmen et al., *Otol. Neurol.* (2001) 22:619-624; Wang et al., *Otology & Neurotology* (2003) 24:52-57). 부가적으로, 항-TNF제, 인플릭시맙(REMICADE®) 및 아달리무맙(HUMIRA®)도 역시 자가면역성 내이 질환 치료에 유용할 수 있다. 실험 프로토콜은 주 당 2회 기준으로 주사로서 항-TNF제를 주입하는 것을 포함한다.

[0199] 또한, 예를 들어 프레드니손 또는 데카드론 등의 사용되어 오던 스테로이드류가 일부 성공적으로 실험되었다. 화학요법제, 예를 들어, 시톡산, 아자티아프린 또는 메토트렉세이트를 자가면역성 내이 질환 치료를 위해 장기간 사용하였다(Sismanis et al., *Laryngoscope* (1994) 104:932-934; Sismanis et al., *Otolaryngol* (1997) 116:146-152; Harris et al. *JAMA* (2003) 290:1875-1883). 혈장분리반출술도 일부 성공적으로 실험되었다(Luetje et al. *Am. J. Otol.* (1997) 18:572-576). 경구 콜라겐(Kim et al. *Ann. Otol. Rhinol. Larynogol.* (2001) 110: 646-654), 감마글루불린 주입 또는 다른 면역조절 약물(예를 들어, 베타-인터페론, 알파 인터페론 또는 코팍손)을 사용한 치료법도 자가면역성 내이 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0200] 일부 증거들은 바이러스 감염이 AIED를 야기하는 염증성 반응의 개시 인자임을 시사한다. 다양한 자가면역성 병태가 수많은 DNA 및 RNA 바이러스 감염에 의해 유도되거나 강화된다. 급성 또는 잠복성 바이러스 감염은 역시 동물 모델에서도 자가면역성 질환을 유도하거나 또는 강화시킨다. 유사한 항원성 결정부가 바이러스 및 숙주 성분에서 관찰되었다(Oldstone, M.B.A. *J. Autoimmun.* (1989) *2(suppl)*: 187-194). 또한, 혈청학적 실험에서는, 흔히 AIED와 연관된 전신 자가면역성 질환(코간병)으로 진단받은 적어도 한 환자에서 바이러스 감염을 확인하였다(Garcia-Berrocal, et al. *O.R.L.* (2008) *70*: 16-20).

[0201] 따라서, 일부 구체예에서, 본원에 개시된 제어 방출형 항미생물제 조성물 및 조제물을 AIED의 치료를 위해 투여한다. 구체적으로, 일정 구체예에서, 항바이러스 제제를 포함하는 본원에 개시된 조제물을 AIED의 치료를 위해 투여한다. 다른 구체예에서, 본원에 개시된 항미생물제 조제물은 스테로이드류, 세포독성제, 콜라겐, 감마글로불린 주입, 또는 다른 면역 조절 약물을 비롯하여, 동일 병태 또는 동일 병태의 증상을 치료하는데 유용한 다른 약학 제제와 함께 AIED를 치료하기 위해 투여된다. 스테로이드류는 예를 들어, 프레드니손 또는 데카드론을 포함한다. AIED를 치료하기 위한 세포독성제는 예를 들어, 메토트렉세이트, 시클로포스파미드, 및 탈리도미드를 포함한다. 혈장분리반출술을 경우에 따라 사용한다. 경구 콜라겐, 감마 글로불린 주입, 또는 다른 면역조절 약물(예를 들어, 베타-인터페론, 알파-인터페론 또는 코팍손)도 경우에 따라 본원에 개시된 항미생물제 조제물과 조합하여 사용된다. 추가의 약학 제제를 본원에 개시된 제어 방출형 조제물과 함께 경우에 따라 투여하거나, 또는 다른 투여 경로, 예를 들어 경구, 주사, 국소, 비내 또는 임의의 다른 적절한 수단을 통해 투여된다. 추가의 약학 제제는 경우에 따라 공동투여되거나, 또는 다른 시점에 투여된다.

[0202] *청신경 종양*

[0203] 청신경종, 청신경초종, 전정 신경집종 및 제8 신경 종양을 포함한, 청신경 종양은 신경 둘레를 싸고 있는 세포인, 슈반 세포에서 기원된 종양이다. 청신경 종양은 두개골에서 유래되는 모든 종양의 대략 7-8%를 차지하고, 흔히 환자에서 신경섬유종증 진단과 연관있다. 종양의 위치에 따라서, 일부 증상은 청력 상실, 이명, 현기증 및 균형감 상실을 포함한다. 다른 보다 심각한 증상은 종양이 보다 커지면서 발생될 수 있는데, 안면 또는 삼차 신경을 압박하여, 뇌와 입, 눈 또는 턱 사이의 연결부에 영향을 줄 수 있다. 보다 작은 종양은 미세수술법, 또는 분할 정위적 방사선치료법을 포함하는, 정위적 방사선수술법으로 제거된다. 악성 신경집종은 빈크리스틴, 아드리아마이신, 시클로포스파미드 및 이미다졸 카르복사미드를 포함한, 화학요법제로 치료된다.

[0204] *양성 돌발성 체위 현훈증*

[0205] 양성 돌발성 체위 현훈증은 난원낭으로부터 반고리관 중 하나, 대개는 후방 반고리관으로 자유롭게 부유하는 탄산칼륨 결정(이석)의 움직임에 의해 야기된다. 머리 움직임은 이석을 움직이게 하고 비정상적인 내림프 변위를 야기하고 결과적으로 현훈증을 느끼게 된다. 현훈증 에피소드는 일반적으로 약 1분간 지속되고 다른 청각 증상을 거의 수반하지 않는다.

[0206] *귀암*

[0207] 원인은 알려지지 않았지만, 귀 암은 주로 장기간 미치료된 이염과 관련있어서, 적어도 일부 경우에서는, 만성 염증과 암 발병간에 연관성을 시사한다. 귀 종양은 양성이거나 또는 악성일 수 있고, 이는 외이, 중이 또는 내이에 존재할 수 있다. 귀 암 증상은 이루, 귀앓이, 청력 상실, 안면 신경마비, 이명, 및 현훈증을 포함한다. 치료 선택권은 제한적이고, 수술, 방사선치료법, 화학치료법, 및 이의 조합을 포함한다. 또한, 안면 신경마비의 경우에는 코르티코스테로이드, 이염이 존재하는 경우는 항미생물제를 포함하여, 추가의 약학 제제를 사용하여 암과 연관된 증상 또는 병태를 치료한다.

[0208] 방사선요법 및 메토트렉세이트와 조합한 시클로포스파미드(CHOP 화학요법시)의 전신 투여(Merkus, P., et al. J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. (2000) 62:274-7), 및 외경동맥을 통한 메토트렉세이트의 관류(Mahindrakar, N. H. J. Laryngol. Otol. (1965) 79:921-5)를 포함하여, 통상의 세포독성제의 전신 투여를 사용하여 귀 암을 치료해 왔다. 그러나, 활성제의 전신 투여를 요하는 치료법은 상기 기술한 바와 동일한 단점을 겪는다. 즉, 귀에 필요한 치료 용량에 도달하기 위해 비교적 고용량의 제제가 요구되고, 그 결과 원치않는, 부작용이 증가한다. 따라서, 본원에 개시한 조성물 및 조제물 내 세포독성제의 국소 투여는 보다 낮은 유효량으로 귀 암을 치료할 수 있게 하고, 부작용의 발생 및/또는 중증도를 감소시킨다. 귀 암을 치료하기 위한, 세포독성제, 예를 들어 메토트렉세이트, 시클로포스파미드, 및 탈리도미드의 전신 투여시의 전형적인 부작용은, 빈혈증, 호중구감소증, 타박상, 구역질, 피부염, 간염, 폐섬유증, 기형발생, 말초 신경병증, 피로감, 변비, 심부 정맥혈전증, 폐부종, 폐확장부전, 흡인성 폐렴, 저혈압, 골수부전, 설사, 피부 및 손발톱의 암화, 탈모증, 모발 색상 및 촉감 변화, 무기력증, 출혈성 방광염, 암종, 구강 내염, 및 면역력 감소를 포함한다.

[0209] 일정 구체예에서, 세포독성제는 메토트렉세이트(Rheumatrex®, Amethopterin) 시클로포스파미드(사이톡산®, 및 탈리도미드(THALIDOMID®)이다. 모든 이 화합물들은 귀 암을 포함하여, 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 또한, 이들 모든 화합물은 항염증성을 가지며 AIED를 포함하여, 귀의 염증성 질병을 치료하기 위한 본원에 개시된 조제물 및 조성물에 사용될 수 있다.

[0210] 메토트렉세이트, 시클로포스파미드, 및 탈리도미드의 전신 투여가 현재 귀 질환, 예컨대 AIED를 비롯한, 염증성 귀 질환, AIED, 메니에르병, 및 베체트병과 귀 암을 치료하거나 또는 치료를 위해 연구되어지고 있지만, 이들 세포독성제는 심각한 부작용의 가능성이 없지 않다. 또한, 효능은 검증되었지만 안정성 고려면에서 승인되지 않은 세포독성제도 본원에 개시된 구체예에 포함시키는 것을 고려한다. 자가면역성 및/또는 염증성 질환을 비롯하여, 귀 암을 치료하기 위해 표적 귀 구조에 세포독성제를 국소 적용하는 것은 전신 치료에서 경험한 부작용을 줄이거나 또는 없앨 것으로 생각된다. 또한, 본원에서 고려하는 세포독성제를 사용한 국소 치료는 또한 예를 들어, 내이 및/또는 중이에서 활성제의 체류 증가, 내이의 생물학적 혈관 장벽의 존재, 또는 중이로의 충분한 전신 접근성 결여 덕분에 표적 질환의 효과적인 치료를 위해 필요한 제제의 양이 감소된다.

[0211] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조성물, 조제물, 및 방법에서 사용되는 세포독성제는 메토트렉세이트, 시클로포스파미드, 및 탈리도미드를 포함하여, 세포독성제의 대사물질, 염, 다형체, 프로드러그, 유사체, 및 유도체이다. 특히 바람직하게는, 적어도 부분적으로 모화합물의 세포독성 및 항염증성을 보유하는, 세포독성제, 예를 들어 메토트렉세이트, 시클로포스파미드, 및 탈리도미드의 대사물질, 염, 다형체, 프로드러그, 유사체, 및 유도체이다. 일정 구체예에서, 본원에 개시된 조제물 및 조성물에서 사용되는 탈리도미드의 유사체는 레날리도미(Revlimid®) 및 CC-4047(Actimid®)이다.

[0212] 시클로포스파미드는 전신 투여시에 생체 내 물질대사를 겪는 프로드러그이다. 산화된 대사물질 4-히드록시시클로포스파미드가 알도포스파미드와 평형하게 존재하고, 이 2 화합물은 활성제 포스포르아미드 머스타드의 수송 형태 및 아크롤레인의 분해 부산물로서 제공된다. 따라서, 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물 및 조성물에 도입시키기 위한 바람직한 시클로포스파미드 대사물질은 4-히드록시시클로포스파미드, 알도포스파미드, 포스포르아미드 머스타드, 및 이의 조합이다.

[0213] 특히 귀 암 치료를 위해, 본원에 개시된 조성물, 조제물 및 방법에 사용되는 다른 세포독성제은 임의의 통상적

인 화학치료제이고, 예를 들어, 하기 물질들을 포함한다: 아크리딘 카르복스아미드, 악티노마이신, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신, 아미녑테린, 암사크린, 안트라시클린, 안티네오플라스틱, 안티네오플라스톤, 5-아자시티딘, 아자티오프린, BL22, 벤다무스틴, 비리코다르, 블레오마이신, 보르테조밉, 브리오스타틴, 부설판, 칼리쿨린, 캄프토테신, 카페시타빈, 카르보플라틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 시타라빈, 다카르바진, 다사티닙, 다우노루비신, 데시타빈, 디클로로아세트산, 디스코데르몰리드, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에포틸론, 에리불린, 에스트라무스틴, 에토포시드, 엑사테칸, 엑시설린드, 페루기놀, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 포스페스트롤, 포테무스틴, 젬시타빈, 히드록시우레아, IT-101, 이다루비신, 이포스파미드, 이미퀴모드, 이리노테칸, 이로풀벤, 익사베필론, 라니퀴다르, 라파티닙, 레날리도미드, 로무스틴, 루르토테칸, 마포스파미드, 마소프로콜, 메클로레타민, 멜팔란, 머캅토푸린, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 넬라라빈, 닐로티닙, 오블리머센, 옥살리플라틴, PAC-1, 팍클리탁셀, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 피포프로만, 픽산트론, 플리카마이신, 프로카르바진, 프로테아솜 억제제(예를 들어, 보르테조밉), 랄티트렉세드, 레베카마이신, 루비테칸, SN-38, 살리노스포라미드 A, 사트라플라틴, 스트렙토조토신, 스와인소닌, 타리퀴다르, 탁산, 테가푸르-우라실, 테모졸로미드, 테스토락톤, 티오TEPA, 티오구아닌, 토포테칸, 트라벡테딘, 트레티노인, 트리플라틴 테트라니트레이트, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트록사시타빈, 우라실 머스타드, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 보리노스타트, 및 조수퀴다르.

[0214] *진주종*

[0215] 진주종은 중이에서 종종 발견되는 과증식성 낭종이다. 진주종은 선천성 또는 후천성으로 분류된다. 후천성 진주종은 귀청의 움츠러듦(원발성) 및/또는 귀청의 찢어짐(속발성)에 의한다.

[0216] 가장 일반적인 원발성 진주종은 이완부가 상고실로 움츠러들어서 야기된다. 이완부가 계속 움츠러들기 때문에, 상고실의 측벽이 서서히 침식된다. 이는 서서히 확장되는 상고실의 측벽에 결함을 일으킨다. 덜 흔한 유형의 원발성 후천성 진주종은 후방 중이로 움츠러드는 고막의 후방 사분면의 움츠러듦에 의한다. 고막이 움츠러들기 때문에, 편평 상피가 등골을 감싸고 고실동으로 움츠러든다. 속발성 진주종은 고막 손상(예를 들어, 중이염에 의한 천공; 외상; 또는 수술에 의한 손상 등)에 의한다.

[0217] 증식하는 진주종과 연관된 합병증은 파골세포의 손상, 및 일부 경우에서는 귀 상부를 뇌와 분리하는 얇은 뼈층의 퇴화를 포함한다. 파골세포 손상은 진주종의 팽창으로 인해 뼈에 지속적으로 압력을 가하여 야기된다. 부가적으로, 진주종 상피에 복수의 사이토카인(예를 들어, TNF-α, TGF-β, TGF-β2, I1-1, 및 IL-6)의 존재는 주변 뼈를 더욱 악화시킨다.

[0218] 진주종을 갖는 환자는 흔히 귓병, 청력 상실, 점액농성 분비물, 및/또는 현기증이 있다. 신체 검사로 진주종의 존재를 확인할 수 있다. 신체 검사시 확인할 수 있는 증상은 점액농성 및 육아 조직으로 채워진 이도, 및 이소골의 손상을 포함한다.

[0219] 진주종에 유효한 의학 치료법은 현재 없다. 진주종은 혈액 공급을 하지 않기 때문에, 전신 항생체로 치료할 수 없다. 항생제의 국소 투여는 대개 진주종 치료에 실패하였다.

[0220] *약물 유도성 내이 손상*

[0221] 일부 항생제, 이뇨제(예를 들어 에타크린산 및 푸로세미드), 아스피린, 아스피린-유사 물질(예를 들어, 살리실레이트) 및 퀴닌을 포함한, 약물 투여에 의한 손상이다. 내이 장기의 악화는, 영향을 주는 약물 및 이의 대사 물질의 제거율 감소를 야기하는 손상된 신장 기능에 의해 촉진된다. 상기 약물은 청력 및 평형감 둘 모두에 영향을 주지만, 청력에 보다 큰 정도로 영향을 주는 듯 하다.

[0222] 예를 들어, 네오마이신, 카나마이신, 아미카신은 균형감보다는 청력에 그 영향이 더 크다. 항생제 비오마이신, 젠타마이신 및 토브라마이신은 청력과 평형감 둘 모두에 영향을 준다. 기타 통상적으로 투여되는 항생제로서, 스트렙토마이신은 청력 상실보다는 현훈증을 유도하고, 댄디 증후군을 일으키는데, 여기서는 어둠에서 걷는 것이 어려워지고 각 단계에서 주변환경 이동감이 유도된다. 매우 고용량으로 아스피린을 섭취시에도 일시적인 청력 상실과 이명, 외부 소리부재시 소리가 인지되는 상태가 초래될 수 있다. 유사하게, 퀴닌, 에타크린산 및 푸로세미드는 일시적이거나 영구적인 청력 상실을 야기할 수 있다.

[0223] *흥분독성*

[0224] 흥분독성은 글루타메이트 및/또는 유사한 물질에 의한 귀 유모 세포 및/또는 뉴런의 사멸 또는 손상을 의미한다.

[0225] 글루타메이트는 중추신경계에 가장 풍부한 흥분성 신경전달물질이다. 프리시냅스 뉴런은 자극 시에 글루타메이트를 방출한다. 이 글루타메이트는 시냅스를 가로질러 흘러서, 포스트시냅스 뉴런 상에 존재하는 수용체에 결합하고, 이들 뉴런을 활성화시킨다. 글루타메이트 수용체는 NMDA, AMPA, 및 카이네이트 수용체를 포함한다. 글루타메이트 트랜스포터는 시냅스로부터 세포외 글루타메이트를 제거하는 기능을 한다. 일부 사건들(예를 들어, 허혈 또는 졸증)은 트랜스포터를 손상시킬 수 있다. 이는 결과적으로 시냅스에 과량의 글루타메이트 축적을 야기한다. 시냅스내 과량의 글루타메이트는 글루타메이트의 과활성화를 일으킨다.

[0226] AMPA 수용체는 글루타메이트 및 AMPA 둘 모두의 결합에 의해 활성화된다. AMPA 수용체의 일부 이소폼의 활성화는 뉴런의 원형질막에 존재하는 이온 채널을 개방시킨다. 채널이 열리면, Na^{+} 및 Ca^{2+} 이온이 뉴런으로 흘러들어가고 K^{+} 이온은 뉴런 밖으로 흘러나온다.

[0227] NMDA 수용체는 글루타메이트 및 NMDA 둘 모두의 결합에 의해 활성화된다. NMDA 수용체의 활성화는 뉴런의 원형질막에 존재하는 이온 채널을 개방시킨다. 그러나, 이들 채널은 Mg^{2+} 이온에 의해 차단된다. AMPA 수용체의 활성화는 이온 채널로부터 시냅스로 Mg^{2+} 이온을 방출시킨다. 이온 채널이 열리고, Mg^{2+} 이온이 이온 채널에서 배출되면, Na^{+} 및 Ca^{2+} 이온이 뉴런으로 흘러들어가고, K^{+} 이온은 뉴런 밖으로 흘러나온다.

[0228] 흥분독성은 NMDA 수용체 및 AMPA 수용체가 과량의 리간드, 예를 들어 비정상적인 양의 글루타메이트가 결합하여 과활성화될 때 일어난다. 이들 수용체의 과활성화는 이들 제어하에 이온 채널의 과도한 개방을 야기한다. 그 결과 비정상적으로 높은 수준의 Ca^{2+} 및 Na^{+}가 뉴런으로 유입된다. 이렇게 높은 수준의 Ca^{2+} 및 Na^{+}가 뉴런으로 유입되면 보다 빈번하게 뉴런이 발화되어, 세포 내에 자유 라디칼과 염증성 화합물이 급속하게 축적된다. 결국 자유 라디칼은 미토콘드리아를 손상시켜, 세포 에너지 저장소를 격감시킨다. 뿐만 아니라, 과도한 수준의 Ca^{2+} 및 Na^{+} 이온은 이에 제한되는 것은 아니고, 포스포리파제, 엔도뉴클레아제, 및 프로테아제를 포함하여, 과도한 수준의 효소를 활성화시킨다. 이들 효소의 과활성화는 감각 뉴런의 세포골격, 원형질막, 미토콘드리아, 및 DNA를 손상시킨다.

[0229] *내림프 수종*

[0230] 내림프 수종은 내이의 내림프계 내 유압 증가를 의미한다. 내림프와 외림프는 다수의 신경을 포함한 얇은 막에 의해 나뉘어 있다. 압력 변동은 상기 막과 그에 수용된 신경들을 응력을 가한다. 압력이 충분히 크면, 막에 붕괴가 일어날 수 있다. 그 결과 유체가 혼합되어 탈분극화 차단 및 일시적인 기능 상실이 초래될 수 있다. 전정신경 발화 속도 변화는 흔히 현훈증을 초래한다. 또한, 코르티 기관도 영향을 받을 수 있다. 기저막 및 내부와 외부 유모 세포의 만곡은 청력 상실 및/또는 이명을 초래할 수 있다.

[0231] 원인에는 물질대사 장애, 호르몬 불균형, 자가면역 질환, 및 바이러스, 박테리아 또는 진균 감염이 포함된다. 증상에는 청력 상실, 현훈증, 이명, 및 이충만감이 포함된다. 안진증도 존재할 수 있다. 치료에는 벤조디아제핀, 이뇨제(유체 압력 감소를 위함), 코르티코스테로이드, 및/또는 항박테리아제, 항바이러스제 또는 항진균제의 전신 투여가 포함된다.

[0232] *유전적 장애*

[0233] 슈라이베, 몬디니-미셸, 바르덴부르그, 미셸, 알렉산더의 귀 기형, 격리증, 제벨-랑쥬 닐슨 증후군, 레프섬 증후군 및 어셔 증후군을 포함한, 유전적 장애는 감각신경성 청력 상실을 갖는 환자의 약 20%에서 발견된다. 선천성 귀 기형은 막성 미로, 골성 미로, 또는 둘 모두의 발생 시 결함에 의한 듯 하다. 극심한 청력 상실 및 전정기능 이상과 함께, 유전적 기형은 또한 재발성 뇌수막염, 뇌척수액(CSF) 누수를 비롯한 외림프 누공의 발병을 포함한, 다른 기능장애와 연관이 있을 수 있다. 만성 감염의 치료가 유전적 장애 환자에서 필요하다.

[0234] *중이의 염증성 질병*

[0235] 예를 들어 급성 중이염(AOM), 삼출성 중이염(OME) 및 만성 중이염을 포함한, 중이염(OM)은 성인과 아동 둘 모두가 영향을 받는 병태이다. OM 감수성은 환경, 미생물 및 숙주 인자들을 포함하여, 다원적이고 복합적이다. 박테리아 감염이 OM 사례의 큰 비율을 차지하는데, 사례들 중 40%를 넘는 경우가 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus 폐렴e*) 감염에 의한다. 그러나, 바이러스와 다른 미생물제에 의한 원인도 OM 병태를 차지한다.

[0236] 원인 물질과 무관하게, 인터루킨 및 TNF를 포함한, 사이토카인 생성 증가가 OM에 걸린 개체의 중이 삼출물에서

관찰되었다. IL-1β, IL-6 및 TNF-αLPH는 바이러스 및 박테리아 감염 이후 급석 염증 반응을 촉진시키는 급성기 사이토카인이다. 유전학 연구는 AOM을 앓고 이후 팀파노스토미 튜브(tympanostomy tube) 설치를 필요로 하는 소아 환자에서 OM 감수성이 증가하는 것과 TNF-αLPH SNP(단일-뉴클레오티드 다형체)가 발생하는 것 사이의 상호관계를 증명하여 사이토카인과 OM 간 관련성을 뒷받침하였다(Patel et al. *Pediatrics* (2006) 118:2273-2279). 뉴모코커스 접종으로 유도된 OM의 동물 모델에서, TNF-αLPH 및 인터루킨 수준은 OM의 초기 발병기에 증가하는 것으로 밝혀졌는데, TNF-αLPH 수준은 접종 후 72시간 후에 꾸준하게 증가되었다. 또한, 높은 TNF-αLPH 수준은 복수의 팀파노스토미 튜브 설치 이력과 관련이 있었는데, 만성 OM 사례에서 TNF-αLPH의 역할을 의미하는 것이다. 마지막으로, TNF-αLPH 및 인터루킨의 직접 주사는 기니 피그 모델에서 중이 염증을 유도시키는 것으로 확인되었다. 이러한 실험들은 사이토카인이 중이에서 OM을 발병시키고 유지시키는데서 작용하는 역할을 시사하는 것이다.

[0237] OM은 바이러스, 박테리아 또는 둘 모두에 의해 유발될 수 있기 때문에, 정확인 원인을 확인하는 것이 대체로 어렵고 그에 따라 가장 적절한 치료법을 찾는 것도 어렵다. 중이의 OM 치료 선택법은 항생제, 예컨대 아목시실린, 클라부라네이트 산, 트리메토프림-설파메톡사졸, 세푸록심, 클라리트로마이신 및 아지트로마이신 및 다른 세팔로스포린, 마크롤리드, 페니실린 또는 설폰아미드를 사용한 치료를 포함한다. 수술적 중재술도 이용가능한데, 예를 들어, 외이와 중이 사이의 압력 균형을 유지하고 유체를 배수하기 위해 고막을 통해 환자의 중이로 팀파노스토미 튜브를 삽입하는 수술, 고막절개술을 포함한다. 벤조카인, 이부프로펜 및 아세트아미노펜을 포함한, 해열제 및 진통제를 또한 수반되는 발열 또는 동통 치료를 위해 처방할 수도 있다. 실험적인 지다당류(LPS)-유도된 OM 동물 모델에서 TNF-αLPH 억제제를 사용한 사전 치료는 OM의 발병을 억제하는 것으로 확인되었으며, 이는 OM 또는 OME 치료에서 이의 역할을 시사하는 것이다. 또한, 이러한 병태의 치료는 혈소판 활성화 인자 길항제, 산화질소 합성효소 억제제 및 히스타민 길항제를 포함한, 다른 염증 반응 매개인자와 조합한 TNF-αLPH 억제제의 사용을 포함한다.

[0238] 상기 기술한 바와 같이, 메토트렉세이트, 시클로포스파미드, 및 탈리도미드는 모두 AIED를 치료하기 위해 전신 투여되는 세포독성 소형 분자 제제이다. 따라서, 이 화합물들은 직접적인 항염증성 효능을 통해서, 특히 TNF 활성을 방해하여, OM을 포함한 중이의 염증성 질병을 치료하기 위한 본원에 개시된 조성물 및 조제물에 유용하다. 다른 구체예에서, OMF을 포함한, 중이의 염증성 질병을 치료하기 위한 모 세포독성제의 능력을 보유하는, 메토트렉세이트, 시클로포스파미드, 및 탈리도미드의 대사물질, 염, 다형체, 프로드러그, 유사체, 및 유도체는 OM을 포함한, 중이의 염증성 질병을 치료하기 위한 본원에 개시된 조제물에서 유용하다. 일정 구체예에서, 본원에 개시된 조성물 및 조제물에 도입시키기 위해 바람직한 시클로포스파미드의 바람직한 대사물질은 4-히드록시시클로포스파미드, 알도포스파미드, 포스포르아미드 머스타드, 또는 이의 조합을 포함한다.

[0239] 또한, 다른 귀 질병은 염증성 반응 측면을 가지거나 또는 메니에르병 및 비돌발성 청력 상실 또는 소음성 청력 상실을 포함한, 자가면역성 병태와 거의 관련이 없다. 이들 질병은 또한 본원에 개시된 세포독성제 조제물로부터 혜택을 받는 것으로 분명하게 생각되어지며, 따라서 본원에 개시된 구체예의 범주에 포함시킨다.

[0240] *외이의 염증성 질병*

[0241] 수영자 귀라고도 하는, 외이도염(OE)은 외이의 염증 및/또는 감염이다. OE는 흔히, 이도 피부의 손상 이후에 감염으로 정착된, 외부 귀의 박테리아에 의한다. OE를 야기하는 주된 박테리아 병원체는 슈노모나스 애루지노사(슈도*monas aeruginosa*) 및 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)이지만, 이 병태는 수많은 다른 그램 양성 및 그램 음성 박테리아 종의 존재와 관련된다. OE는 또한 때때로 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*) 및 아스퍼질러스(*Aspergillus*)를 포함한, 외부귀에서의 진균류 감염에 의해 야기된다. OE의 증상은 귀앓이, 팽화, 및 이루를 포함한다. 이 병태가 유의하게 진행하면, OE는 팽화 및 배출물로 인한 일시적인 전도성 청력 상실이 야기될 수 있다.

[0242] OE 치료는 이도로부터, 악화된 병원체를 제거하고 염증을 감소시키는 것을 포함하는데, 일반적으로 항미생물제, 예를 들어, 항박테리아제 및 항진균제와 항염증제, 예를 들어 스테로이드를 조합하여 투여하는 것을 수반한다. OE 치료를 위한 전형적인 항박테리아제에는 아미노글리코시드(예를 들어, 네오마이신, 젠타마이신, 및 토브라마이신), 폴리믹신(예를 들어, 폴리믹신 B), 플루오로퀴놀론(예를 들어, 오플록사신 및 시프로플록사신), 세팔로스포린(예를 들어, 세푸록심, 세플라코르, 세프프로질, 로라카르베프, 세펀디르, 세픽심, 세프포독심 프록세틸, 세피부텐, 및 세프트리아손), 페니실린(예를 들어, 아목시실린, 아목시실린-클라불라네이트, 및 페니실리나제-내성 페니실린), 및 이의 조합을 포함한다. OE 치료를 위한 전형적인 항진균제에는 클로트리마졸, 티메라솔, M-크레실 아세테이트, 톨나프테이트, 이트라코나졸, 및 이의 조합이 포함된다. 아세트산도 박테리아 및 진균 감염

을 치료하기 위해, 단독으로 그리고 다른 제제와 조합되어, 귀에 투여된다. 귀 점적액도 활성제의 투여를 위한 비히클로서 사용된다. 귀 팽화가 실질적으로 진행되고 귀 점적액이 이도를 유의하게 침투하지 못하는 경우, 윅(wick)을 이도에 삽입하여 치료 용액의 침투를 촉진시킬 수 있다. 또한, 경구 항생제는 얼굴과 목으로 확장된 광범위한 연조직 팽화의 경우에 투여된다. OE의 동통이 매우 심각하여 정상적인 활동, 예를 들어 수면을 방해받는 경우, 동통 완화제 예컨대 국소 진통제 또는 경구 마취제를 근원적인 염증 및 감염이 완화될 때까지 제공한다.

[0243] 주목할 것은, 일부 유형의 국소 귀 점적액, 예컨대 네오마이신을 함유하는 귀 점적액은 이도에 사용하기에 안전하고 효과적이지만, 중이에 자극적이고 심지어 귀에 유독할 수 있으므로, 고막이 온전한 것으로 확인되지 않으면 이러한 국소 조제약을 사용할 수 없다는 문제점이 상기된다. OE 치료를 위해 본원에 개시된 조제물을 사용하는 것은 고막이 온전하지 않은 경우에도, 중이에 손상을 줄 가능성이 있는 활성제를 사용가능하게 한다. 특히 본원에 개시된 제어 방출형 조제물은 개선된 체류 시간으로 외부 귀에 국소 적용할 수 있어서, 활성제가 이도 밖으로 나와 중이로 누수된다는 문제를 없애준다. 또한, 네오마이신 등의 이독성제를 사용할 경우 귀보호제를 부가할 수 있다.

[0244] 본원에 개시된 조성물, 특히 고도의 점성 및/또는 점막부착성 조제물을 사용한 중증 OE의 치료는 또한, 귀 윅의 장기간 사용에 대한 필요성을 없애준다. 구체적으로, 본원에 개시된 조성물은 조제물 기법 결과로서 이도에서 체류 시간이 증가되어, 외부 귀에서 장치의 존재를 유지시켜야 하는 필요성을 제거해 준다. 상기 조제물은 바늘이나 또는 귀 점적기를 사용하여 외부 귀에 적용할 수 있고, 활성제를 귀 윅의 보조없이 염증 부위에서 유지시킬 수 있다.

[0245] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 항미생물 조제물을 사용한 OE의 치료는 고막 긴장ㅂ주의 만성 염증으로 특징되는 특이 형태의 OE인, 과립성 고막염의 치료를 포함한다. 고막의 기저 섬유층 및 외부 상피층이 증식성 육아 조직으로 교체된다. 두드러진 증세는 역한 냄새의 이루이다. 프로테우스(*Proteus*) 및 슈도모나스(*Psuedomonas*) 종을 포함한, 다양한 박테리아 및 진균이 이러한 병태를 야기시킨다. 따라서, 항박테리아제 또는 항진균제를 포함하는 본원에 개시된 항미생물성 조제물은 과립성 고막염을 치료하는데 유용하다.

[0246] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 항미생물성 조제물을 사용한 OE의 치료는 만성 협착성 외이도염의 치료를 포함한다. 만성 협착성 외이도염은 특히 박테리아 또는 진균에 의해 초래된, 반복적인 감염을 특징으로 한다. 1차 증상은 이도 내 소양증, 이루, 및 만성 팽화이다. 항박테리아제 또는 항진균제를 포함하는 본원에 개시된 항미생물제 조제물은 만성 협착성 외이도염의 치료에 유용하다.

[0247] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 항미생물성 조제물을 사용한 OE 치료는 악성 또는 괴사성 외이염, 측두와 인접 뼈를 포함한 감염의 치료를 포함한다. 악성 외이염은 대체로 외이염의 합병증이다. 이는 주로 면역력이 손상된 개체, 특히 진성 당뇨병을 앓는 노인에서 발병된다. 악성 외이염은 흔히 박테리아 슈도모나스 에루지노사(*Pseudomonas aeruginosa*)에 의해 일어난다. 치료법은 대체로 가능한 경웅, 항박테리아 치료 및 동통 완화제와 함께, 면역억제의 보정을 포함한다. 따라서, 본원에 개시된 항미생물제 조제물은 악성 또는 괴사성 외애염의 치료에 유용하다.

[0248] 예를 들어, 급성 중이염(AOM), 만성 중이염, 삼출물이 있는 중이염(OME), 분비성 중이염, 및 만성 분비성 중이염을 포함하는 중이염(OM)은 성인과 소아 둘 모두가 앓는 병태이다. OM 감수성은 환경, 미생물 및 숙주 요인을 포함하여, 다인적이고 복합적이다. 박테리아 감염의 OM 사례의 큰 비율을 차지하는데, 사례들 중 40%가 넘는 경우가 스트렙토코커스 뉴모니아 감염에 의한 것이다. 그러나, 바이러스와 다른 미생물도 OM 병태의 원인이 될 수 있다.

[0249] OM은 바이러스, 박테리아 또는 둘 모두에 의해 야기될 수 있으므로, 대체로 정확한 원인을 확인하기가 어렵고 따라서 가장 적합한 치료법을 찾기도 어렵다. OM 치료 선택법에는 항생제, 예컨대 페니실린(예를 들어, 아목시실린 및 아목시실린-클라불라네이트), 클라부라네이트 산, 트리메토프림-설파메톡사졸, 세팔로스포린(예를 들어, 세푸록심, 세플라코르, 세프프로질, 로라카르베프, 세펀디르, 세픽심, 세프포독심 프록세틸, 세피부텐, 및세프트리아손), 마크롤리드 및 아잘리드(예를 들어, 에리쓰로마이신, 클라리트로마이신, 및아지트로마이신), 설폰아미드, 및 이의 조합이 포함된다. 외이와 중이간 압력 균형을 맞추고 유체를 배수하기 위해 고막을 통해 환자의 중이로 팀파노스토미 튜브를 삽입하는 수술, 고맥절개술을 포함하여, 수술적 중재술도 이용가능하다. 벤조카인, 이부프로펜 및 아세트아미노펜을 포함한 해열제 및 진통제를 수반되는 발열 또는 동통 효과를 치료하기 위해 처방할 수도 있다.

[0250] 원인 물질과 무관하게, 인터루킨 및 TNF를 포함한 사이토카인의 생성 증가가 OM을 앓고있는 개체의 중이 삼출물에서 관찰되었다. IL-1β, IL-6 및 TNF-αLPH는 바이러스 및 박테리아 감염 이후에 급성 감염 반응을 촉진시키는 급성기 사이토카인이다. 또한, 보다 높은 TNF-αLPH 수준이 다수의 팀파토스토미 튜브 설치 이력과 관련있었는데, 이는 만성 OM 사례에서 TNF-αLPH의 역할을 시사하는 것이다. 마지막으로, TNF-αLPH 및 인터루킨의 직접 주사는 기니 피그 모델에서 중이 염증을 유도하는 것으로 확인되었다. 이러한 연구들은 중이에서 OM의 발병 및 유지시 사이토카인이 수행하게 되는 역할을 뒷받침해주었다. 따라서, OM의 치료는 병원체를 제거하고 염증 증상을 치료하기 위해 항염증제와 함께 항미생물제를 사용하는 것을 포함한다. 이러한 치료에는 스테로이드류, TNF-αLPH 억제제, 혈소판 활성화 인자 길항제, 산화질소 합성효소 억제제, 히스타민 길항제, 및 이의 조합을 본원에 개시된 항미생물성 조제물과 함께 사용하는 것을 포함한다.

[0251] 유양돌기염은 귀 뒤쪽 측두골 부분인, 유양돌기의 감염이다. 대체로 미치료된 급성 중이염에 의해 일어난다. 유양돌기염은 급성 또는 만성이다. 증상은 동통, 팽화, 및 유양돌기 영역의 무름을 비롯하여 귀앓이, 홍반, 및 이루를 포함한다. 유양돌기염은 대체로 중이에서 유양돌기 폐포로 퍼진 박테리아에 의해 야기되고, 유양돌기 폐포에서 염증이 뼈 구조에 손상을 야기시킨다. 가장 일반적인 박테리아 병원체는 스트렙토코커스 뉴모니아, 스트렙토코커스 피로젠, 스타필로코커스 아우레우스, 및 그램 음성 바실러스 등이다. 따라서, 박테리아에 유효한 항박테리아제를 포함하는 본원에 개시된 항미생물제 조제물은 급성 유양돌기염 및 만성 유양돌기염을 포함한, 유양돌기염의 치료에 유용하다.

[0252] 수포성 고막염은 마이코플라스마(*Mycoplasma*) 박테리아를 포함하여, 다양한 박테리아 및 바이러스에 의해 야기되는, 고막의 감염이다. 이 감염은 고막과 근처 이도에 염증을 일으키고, 귀청에 수포를 형성시킨다. 수포성 고막염의 1차 증상은 동통인데, 진통제 투여를 통해 경감된다. 항박테리아제 및 항바이러스제를 포함하는 본원에 개시된 항미생물성 조제물은 수포성 고막염의 치료에 유용하다.

[0253] 유스타키오관 카타르, 또는 유스타키오관염은 유스타키오관의 염증과 팽화에 의해 발병되어, 카타르 증가를 야기한다. 따라서, 본원에 개시된 항미생물성 조제물은 유스타키오관염의 치료에 유용하다.

[0254] 미로염, 예를 들어, 장액성 미로염은 전정계를 수용하는 1 이상의 미로를 포함하는 내이의 염증이다. 1차 증상은 현훈증이지만, 이 병태는 또한 청력 상실, 이명, 및 안진증을 특징으로 한다. 미로염은 1 내지 6주간 지속되고 심각한 현훈증 및 구토증을 수반하는 급성이거나, 또는 수개월 또는 수년간 지속되는 만성일 수 있다. 미로염은 대체로 바이러스나 박테리아 감염에 의해 발병된다. 따라서, 항박테리아제 및 항바이러스제를 포함하는 본원에 개시된 항미생물성 조제물은 미로염의 치료에 유용하다.

[0255] 안면 신경염은 안면 신경이 영향을 받는, 말초 신경계의 염증인, 신경염의 한 형태이다. 이 병태의 주요 증상은 영향받은 신경에 얼얼함 및 작열감, 및 찌르는 듯한 동통 등이다. 심각한 사례에서는, 마비, 감각 상실, 및 근처 근육의 마비가 존재한다. 상기 병태는 대체로, 헤르페스 조스터 또는 헤르페스 심플렉스 바이러스 감염에 의해 발병되지만, 박테리아 감염, 예를 들어, 나병과도 관련이 있었다. 따라서, 항박테리아제 및 항바이러스제를 포함하는 본원에 개시된 항미생물성 조제물은 안면 신경염의 치료에 유용하다.

[0256] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 항미생물성 조제물은 또한 측두골 방사선성골괴사의 치료에 유용하다.

[0257] *동요병*

[0258] 운동병이라고도 알려진, 동요병은 시각적으로 인지되는 이동감과 전정계의 이동감 사이의 단절이 존재하는 병태이다. 현기증, 피로감, 및 구역질 등이 동요병의 가장 흔한 증상이다. 디멘히드리네이트, 신나리진, 및 메클리진은 모두 동요병의 전신 치료제이다. 부가적으로, 벤조디아제핀 및 항히스타민제가 동요병 치료에서의 효능이 검증되었다.

[0259] *미로염*

[0260] 미로염은 내이의 전정계를 포함하는 귀 미로의 염증이다. 원인은 박테리아, 바이러스, 및 진균 감염을 포함한다. 또한 두부 손상이나 알레르기에 의해 발병될 수도 있다. 미로염의 증상은 균형감 유지 장애, 현기증, 현훈증, 이명, 및 청력 상실을 포함한다. 회복에 1 내지 6주가 걸릴 수 있지만, 만성 증상은 수 년간 존재한다.

[0261] 몇몇 미로염 치료법이 존재한다. 항구토제로서 흔히 프로클로르페라진이 처방된다. 세로토닌-재흡수 억제제는 내이 내 새로운 신경 성장을 촉진시키는 것으로 확인되었다. 부가적으로, 병인이 박테리아 감염인 경우 항생제를 사용한 치료가 처방되고, 병태가 바이러스 감염에 의한 경우는 코르티코스테로이드 및 항바이러스제를 사용한 치료가 추천된다.

[0262] *상륙병(Mal de Debarquement)*

[0263] 상륙병은 일반적으로 예를 들어, 크루즈, 자동차 여행, 또는 항공기 탑승 등의 지속적인 운동 이벤트에 후속되어 일어나는 병태이다. 지속적인 운동감, 균형감 유지의 어려움, 피로감, 및 인지 장애를 특징으로 한다. 증상은 또한, 현기증, 두통, 청각과민, 및/또는 이명을 포함한다. 대체로 증상는 1개월 이상 동안 유지된다. 치료에는 벤조디아제핀, 이뇨제, 나트륨 채널 차단제, 및 삼환 항우울제를 포함한다.

[0264] *미세혈관 압박 증후군*

[0265] "혈관 압박" 또는 "신경혈관 압박"이라고도 하는, 미세혈관 압박 증후군(MCS)은 현훈증 및 이명을 특징으로 하는 장애이다. 혈관에 의한 뇌신경 VII의 자극에 의해 발병된다. fMCS를 갖는 피험체에서 발견되는 다른 증상은, 이에 제한되는 것은 아니고, 심각한 움직임 과민증, 및 "급속 회전(quick spins)"과 유사한 신경통을 포함한다. MCS는 카르바마제핀, TRILEPTAL® 및 바클로펜을 사용하여 치료된다. 수술적으로 치료할 수도 있다.

[0266] *와우전정 장애를 일으키는 다른 미생물 감염*

[0267] 다른 미생물 감염은 청력 상실을 포함한, 와우전정 장애를 일으키는 것으로 알려져 있다. 이러한 감염은 풍진, 사이토메갈로바이러스, 단핵구증, 바리셀라 조스터(수두), 폐렴, 보렐리아(*Borrelia*) 박테리아종(라임병), 및 일부 진균 감염을 포함한다. 따라서, 본원에 개시된 제어 방출형 항미생물제 조제물는 또한 귀에서의 이러한 감염의 국소 치료에 사용된다.

[0268] *자유 라디칼에 의한 귀 장애*

[0269] 자유라디칼은 짝없는 전자의 존재로 인해 생성된 반응성을 갖는, 고도로 반응성인 원자, 분자 또는 이온이다. 반응성 산소종("ROS")은 분자 산소의 연속적인 환원에 의해 형성된다. 흥미로운 반응성 산소종("ROS")의 예는 이에 제한되는 것은 아니고, 스퍼옥시드, 과산화수소, 및 히드록실 라디칼을 포함한다. ROS는 또한 시스플라틴, 및 아미노글리코시드의 사용으로 인해 생성될 수 있다. 또한, 청각 외상에 의해 야기되는 부동섬모에 대한 응력은 귀 유모 세포로 하여금 ROS를 생성시키게 한다.

[0270] ROS는 핵 DNA 및 미토콘트리아 DNA를 손상시켜 세포를 직접적으로 손상시킨다. 전자에 대한 손상은 청각 세포의 기능을 해치는 돌연변이 및/또는 아폽토시스를 초래할 수 있다. 후자에 대한 손상은 주로 에너지 생성을 감소시키고 ROS 생성을 증가시켜 이 두가지가 손상된 세포 기능 또는 아폽토시스를 야기시킬 수 있다. 또한, ROS는 지질에 포함된 다가탈포화 지방산을 산화시키고, 단백질에 포함된 아미노산을 산화시키고, 효소 활성에 필요한 보조인자를 산화시켜 세포를 손상시키거나 또는 사멸시킬 수 있다. 산화방지제는 ROS의 생성을 방지하거나, 또는 ROS가 세포를 손상시키기 전에 이를 스캐빈징하여 ROS에 의해 야기되는 손상을 완화시킬 수 있다.

[0271] ROS에 의한 미토콘드리아 손상은 대체로, 청력 상실, 특히 노화에 의한 청력 상실에서 보여진다. ATP 손실은 내이에서의 신경 기능 손실과 상호관련있다. 이는 또한 내이에 생리적 변화를 초래할 수 있다. 또한, 미토콘드리아 손상은 대체로 세포 분해와 내이 세포의 아폽토시스 속도를 가속시킨다. 내이 내 유체의 이온 평형을 유지하기 위해 요구되는 막대한 에너지 요구량으로 인해 혈관조의 세포가 물질대사적으로 가장 활성화된다. 따라서, 혈관조 세포가 미토콘드리아 손상으로 인해 가장 빈번하게 손상되거나 또는 사멸된다.

[0272] *이경화증*

[0273] 이경화증은 중이에서 뼈의 비정상적인 성장으로서, 귀 내부 구조체의 진동 전달을 방해하여, 청력 상실을 야기한다. 이경화증은 일반적으로, 이소골, 특히 난원창에서 와우각으로의 진입부에 위치하는 등골에 영향을 준다. 비정상적인 뼈 성장은 난원창 상에 등골을 고착시키고, 와우각으로의 음파 전달을 방해한다. 이경화증은 감각신경성 청력상실, 즉 손상된 신경 섬유 또는 청력 유모 세포, 또는 전도성 청력 상실을 일으킬 수 있다.

[0274] 이경화증의 치료는 등골절제술이라 불리는, 고착된 등골 뼈를 제거하기 위한 수술을 포함할 수 있다. 플루오라이드 치료도 사용할 수 있는데, 이는 청력 상실을 반전시키지는 않으나 이경화증의 진행을 늦출 수 있다.

[0275] *이독성(Ototoxicity)*

[0276] 이독성은 독소로 인한 청력 상실을 일컫는다. 이러한 청력 상실은 귀 유모 세포, 와우각, 및/또는 뇌신경 VII에 대한 외상에 의한다. 복수의 약물들이 이독성인 것으로 알려져 있다. 흔히 이독성은 용량 의존적이다. 이독성은 약물 회수시에 가역적이거나 또는 영구적일 수 있다.

[0277] 알려진 이독성 약물은 이에 제한되는 것은 아니고, 아미노글리코시드 부류의 항생제(예를 들어, 젠타마이신, 및

아미카신), 일부 마크롤리드 부류의 항생제(예를 들어, 에리쓰로마이신), 일부 글리코펩티드 부류의 항생제(예를 들어, 반코마이신), 살리실산, 니코틴, 일부 화학요법제(예를 들어, 악티노마이신, 블레오마이신, 시스플라틴, 카르보플라틴 및 빈크리스틴), 및 일부 루프 이뇨제 패밀리의 약물(예를 들어, 푸로세미드)을 포함한다.

[0278] 시스플라틴 및 아미노글리코시드 부류의 항생제는 반응성 산소종("ROS")의 생성을 유발시킨다. ROS는 DNA, 폴리펩티드, 및/또는 지질을 손상시켜 직접적으로 세포를 손상시킬 수 있다. 산화방지제가 이들의 형성이나 또는 이들이 세포를 손상시키기 전에 자유 라디칼을 스캐빈징하여 ROS의 손상을 방지한다. 시스플라틴 및 아미노글리코시드 부류의 항생제는 둘 모두가 내이의 혈관조 내 멜라닌에 결합하여 귀를 손상시키는 것으로 생각되어 진다.

[0279] 살리실산은 폴리펩티드 프레스틴의 기능을 억제하기 때문에 이독성으로 분류된다. 프레스틴은 외부 귀 유모세포의 원형질막을 가로지르는 클로라이드 및 카르보네이트의 교환을 제어하여 외부 귀 유모 세포의 이동성을 매개한다. 이는 외부 귀 유모 세포에서만 발견되고, 내부 귀 유모 세포에서는 발견되지 않는다. 따라서, 본원에서는 이에 제한되는 것은 아니고, 시스플라틴 치료, 아미노글리코시드 또는 살리실산 투여, 또는 다른 이독성제를 포함하는, 화학치료법의 이독성을 예방, 완화 또는 감소시키기 위해 산화방지제를 포함하는 제어 방출형 귀 조성물의 사용을 개시한다.

[0280] *체위 현훈증*

[0281] 달리 두위 현훈증이라고도 알려진, 체위 현훈증은 일정한 두위에 의해 촉발되는 돌발성의 강렬한 현기증을 특징으로 한다. 이 병태는 내이의 물리적 손상으로 야기된 반고리관 손상, 중이염, 귀 수술 또는 내이로의 동맥 차단에 의한다.

[0282] 체위 현훈증이 있는 환자에서 현훈증 시작은 일반적으로 환자가 한쪽 귀를 압박하거나 또는 위를 보기 위해 머리를 뒤로 기울일 때 일어난다. 현훈증은 안진증을 수반한다. 체위 현훈증의 중증 사례에서, 전정 신경은 영향받은 반고리관에서는 절단된다. 현훈증의 치료는 대개 메니에르병과 동일하고, 메클리진, 로라제팜, 프로클로르페라진 또는 스코폴라민을 포함한다. 구토가 심한 경우에 유체 및 전해질을 또한 정맥내 투여할 수 있다.

[0283] *노인성 난청(나이 관련 청력 상실)*

[0284] 노인성 난청(또는 노인성난청(Presbyacusis) 또는 나이 관련 청력 상실(ARHL))은 노화로 인한 진행성 양측 청력 상실이다. 대부분의 청력 상실은 높은 주파수(즉, 15 또는 16 Hz 이상)에서 야기되어 여성의 음성(남성 음성과는 대조적)을 듣는 것이 어렵고, 높은 피치의 소리(예컨대 "스(s)" 및 "쓰(th)")를 구별하지 못한다. 노인성 난청은 주변 소음을 걸러내는 것이 어렵다. 이 질병은 청력 보조기의 이식 및/또는 ROS 축적을 방지하는 약학 제제의 투여를 통해 가장 흔히 치료된다.

[0285] 이 질병은 내이, 중이 및/또는 VII 신경의 생리기능 변화에 의한다. 노인성 난청을 일으키는 내이 변화는 귀 유모세포 및/또는 부동섬모가 손실된 상피 위축, 신경 세포 위축, 혈관조 위축, 및 기저막의 비후화/강직화를 포함한다. 노인성 난청을 야기할 수 있는 부가적인 변화는 고막 및 이소골 내 결함 누적을 포함한다.

[0286] 노인성 난청을 야기하는 변화는 DNA 돌연변이 및 미토콘드리아 DNA 돌연변이 축적에 의해 일어날 수 있지만, 상기 변화들은 큰 소음에의 노출, 이독성제에의 노출, 감염, 및/또는 귀로의 혈류 감소에 의해 악화된다. 후자는 아테롬성 동맥경화증, 당뇨병, 고혈압, 및 흡연에 기인한다.

[0287] 노인성 난청, 또는 나이 관련 청력 상실은 정상적인 노화의 일부로서 일어나고, 내이의 나선 코르티 기관 내 수용체 세포의 퇴화에 의해 일어난다. 다른 원인은 또한 전정와우각 신경에서 수많은 신경 섬유의 감소를 비롯하여, 와우각 기저막의 탄력성 상실에 기인한다. 알파 리포산 등의 산화방지제를 사용한 치료를 포함한, 치료 계획들이 제안되었지만(Seidman et al. *Am. J. Otol.* (2000) 21:161-167), 노인성 난청이나 과도한 소음에 의한 영구 청력 손상을 치료하기 위해 알려진 치료법이 현재는 없다.

[0288] *람세이 헌트 증후군(헤르페스 조스터(Herpes Zoster) 감염)*

[0289] 람세이 헌트 증후군은 청신경이 헤르페스 조스터에 감염되어 야기된다. 이러한 감염은 중증 이동통, 청력 상실, 현훈증을 비롯하여, 신경이 제공되는 안면이나 목 피부나, 이도에서, 외이 상에 수포를 일으킨다. 안면 신경이 팽화에 의해 압박되는 경우 안면 근육이 마비될 수도 있다. 청력 상실은 일반적으로 수 일 내지 수 주간 지속되는 현훈증 증상을 동반하여, 일시적이거나 또는 영구적이다.

[0290] 람세이 헌트 증후군의 치료는 아시클로비르를 포함한, 항바이러스제의 투여를 포함한다. 다른 항바이러스제는 팜시클로비르 및 발라시클로비르를 포함한다. 항바이러스제와 코르티코스테로이드 치료제의 조합을 또한 헤르페

스 조스터 감염을 완화시키는데 적용할 수 있다. 진통제 또는 마취제를 동통 경감을 위해 투여할 수 있고, 디아젬팜 또는 다른 중추신경계 제제를 현훈증 억제를 위해 투여할 수 있다. 캡사이신, 리도카인 팻치 및 신경 차단을 또한 사용할 수 있다. 안면 마비를 경감시키기 위해 압박된 안면 신경에 대해 수술을 시술할 수도 있다.

[0291] *재발성 전정병증*

[0292] 재발성 전정병증은 피험체가 다수의 심각한 현훈증 에피소드를 겪는 병태이다. 현훈증 에피소드는 수분 내지 수시간 동안 지속될 수 있다. 메니에르병과 달리, 청력 상실을 수반하지 않는다. 일부 사례에서, 메니에르병 또는 양성 돌발성 체위 현훈증으로 발전될 수 있다. 치료는 메니에르병 치료와 유사하다.

[0293] *매독 감염*

[0294] 매독 감염도 성인의 돌발성 청력 상실을 비롯하여, 미국에서 신생아 100,000 당 대략 11.2 명에서 발생하는, 선천성 태아기 청력 상실을 초래한다. 매독은 스피로체트 트레포네마 팔리듐(Spirochete Treponema pallidum)에 의한 성병으로서, 이의 2기 및 3기는 막성 미로염에 의한 청각 및 전정 질병을 일으킬 수 있고, 2차적으로는 수막염을 포함할 수 있다.

[0295] 후천성 및 선천성 매독 둘 모두는 귀 질병을 야기할 수 있다. 매독에 의한 와우전정 질병 증상은 대개 다른 귀 질병, 예컨대 AIED 및 메니에르병 등과 유사하고, 이명, 난청, 현훈증, 불쾌감, 인후염, 두통, 및 피부 발진을 포함한다. 매독 감염은 성인의 돌발성 청력 상실을 비롯하여, 선천성 태아기 청력 상실을 야기하는데, 미국에서 신생아 100,000명 당 대략 11.2명이 걸린다.

[0296] 페니실린(예를 들어, 벤즈아틴 페니실린 G(BICILLIN LA®))을 포함하여, 항생제 및 스테로이드를 사용한 치료는 스피로체트 유기체를 제거하는데 효과적이다. 그러나, 트레포네마는 신체의 다른 부위에서 제거된 후에도 와우각과 전정 내림프에 잔존할 수 있다. 따라서, 페니실린을 사용한 장기 치료가 내림프액으로부터 스피로체트 유기물을 완전하게 제거하는 것을 보장한다.

[0297] 이매독(매독을 보이는 귀 증상)의 치료는 대체로 스테로이드(예를 들어, 프레드니실론) 및 항박테리아제(예를 들어, 벤즈아틴 페니실린 G(BICILLIN LA®), 페니실린 G 프로카인, 독시시클린, 테트라사이클린, 세프트리아손, 아지트로마이신)의 조합을 포함한다. 이러한 치료는 스피로체트 유기체의 제거에 효과적이다. 그러나, 신체의 다른 부위에서 제거한 후에도 트레포네마는 와우각과 전정 내림프에 잔존할 수 있다. 따라서, 내림프액에서 스피로체트 유기체를 완전하게 제거하기 위해서는 페니실린을 사용한 장기 치료를 요한다. 또한, 매독이 중증이거나 진행성인 경우에, 요산배설 촉진 약물, 예컨대 프로베네시드를 항박테리아제와 함께 투여하여 그 효능을 증가시킬 수 있다.

[0298] *측두골 골절*

[0299] 이도, 중이 및 내이의 일부를 포함하는 측두골은 두개골 강타 또는 다른 손상에 의해 골절된다. 귀의 출혈이나 군데군데 타박상이 측두골 골절 증상이고, 정확한 진단을 위해 컴퓨터 단층촬열(CT) 스캔을 실시할 수 있다. 측두골 골절은 귀청을 파열시켜, 안면 마비 및 감각신경성 청력 상실을 야기한다.

[0300] 발견된 측두골 골절의 치료는 수막염, 또는 뇌조직 감염을 예방하기 위한 항생제 치료법을 포함한다. 또한, 팽화 또는 감염으로 인한 안면 신경에 대한 임의의 후속 압력을 경감하기 위해 수술을 실시한다.

[0301] *악관절 질환*

[0302] 악관절 질환(TMD)과 내이 질병 간 관련성에 대한 일부 증거가 존재한다. 해부학적 연구는 삼차신경의 관여 가능성을 확인하였는데, 여기서 혈관계의 삼차신경 분포는 와우각과 전정 미로 기능을 제어하는 것으로 확인되었다(Vass et al. *Neuroscience* (1998) 84:559-567). 추가적으로, 기부 및 전하 소뇌 동맥을 통하여 와우각으로 돌출된 삼차신경 가서(Gasser) 신경절 안(ophthalmic)섬유의 돌출부는 물질대사 응력, 예를 들어, 극심한 소음에 대한 신속한 혈관확장 반응시 혈관 긴장도(vascular tone)에서 중요한 역할을 수행할 수 있다. 내이 질환 및 증상, 예컨대 돌발성 청력 상실, 현훈증 및 이명은, 예를 들어, TMD에 의해 생긴 만성 또는 심부 동통으로 유래된 중추성 흥분 효과에 의하거나 또는 편두통에서 유래하는, 삼차신경절에서의 비정상적 활성 존재로 인한 와우각 혈류의 감소로부터 유래될 수 있다.

[0303] 유사하게, 다른 연구자들은 삼차신경절이 또한 배쪽 와우각핵 및 상올리브 복합체에 신경분포되며, 이는 청각 피질로 이어지는 청각 경로를 방해할 수 있고 TMD 경우에 이 청각 피질에서는 눈 및 하악 삼차신경 말초 신경분포로부터 일정한 말초 체성 신호가 발생한다는 것을 발견하였다(Shore et al. *J. Comp. Neurology* (2000)

10:271-285). 중추신경계를 통한 이러한 체성감각과 청각계 상호작용은 귀, 코 또는 목구멍에 존재하는 질환이 없을 시에 귀 증상을 설명해줄 수 있다.

[0304] 따라서, TMD에서의 강력한 근육 수축은 신경 및 청각 및 평형 기능의 조절을 유도해 낼 수 있다. 예를 들어, 청각 및 전정 조절은 고장성 및 근경련에 의해 일어날 수 있고, 이어서 근육 트랩핑에 의해 내이 기능에 영향을 주는 신경 및 혈관을 자극한다. 영향받은 신경 또는 근육 수축의 완화는 청각 또는 전정 증상을 경감시키는 작용을 할 수 있다. 바르비투레이트 또는 디아제팜을 포함한 약물이 따라서 TMD 환자의 청각 또는 전정 기능장애를 완화시킬 수 있다.

[0305] *소낭 기능장애*

[0306] 난원낭은 전정 미로에서 발견되는 2 이석 중 하나이다. 이는 수평면을 따른 선가속 및 중력 둘 모두에 반응한다. 소낭 기능장애는 난원낭의 손상에 의해 일어난다. 대체로 피험체의 경사감 또는 불균형감을 특징으로 한다.

[0307] *현훈증*

[0308] 현훈증은 신체가 움직이지 않는 동안 회전하거나 또는 흔들리는 느낌으로 설명된다. 2 유형의 현훈증이 있다. 주간적 현훈증은 신체 움직임에 대한 거짓 감각이다. 객관적 현훈증은 그 주변이 움직인다는 지각이다. 이는 종종 구역질, 구조, 균형감 유지 곤란을 수반한다.

[0309] 임의의 한 이론에 얽매이고 싶지 않지만, 현훈증은 내림프내 과도한 액체 축적으로 인해 일어나는 것이라는 가설을 세웠다. 이러한 유체 불균형은 내의 세포에 대한 압력을 증가시켜서 운동감을 일으킨다. 가장 일반적인 현훈증 원인은 양성 돌발성 체위 현훈증, 또는 BPPV이다. 머리 손상, 또는 급작스러운 혈압 변화로 인해 일어날 수도 있다. 현훈증은 상도 파열 증후군(superior canal dehiscence syndrome)을 포함하여 몇몇 질환의 진단 증상이다.

[0310] *전정 신경세포염*

[0311] 전정 신경세포염, 또는 전정 신경병증은 말초 전정계의 급성, 지속성 기능장애이다. 전정 신경세포염은 전정 기관 중 하나 또는 둘 모두로부터의 구심 뉴런 입력 파괴로 인해 일어난다는 가설이 세워져 있다. 이러한 파괴원은 전정 신경 및/또는 미로의 급성 국소 허혈, 및 바이러스 감염을 포함한다. 전정 신경세포염은 돌발성 현훈증 발병을 특징으로 하는데, 이러한 현훈증은 현훈증의 단일 발병, 일련의 발병, 또는 수 주 동안 경감되는 지속적인 병태일 수 있다. 전형적으로 증상은, 일반적인 청각 증상은 없지만, 구역질, 구토, 및 사전 상기도 감염이 포함된다. 현훈증의 제1 발병은 일반적으로, 심각하며, 영향받은 면쪽으로 무의식적으로 눈을 깜박거리는 것을 특징으로 하는 병태인, 안진증을 초래할 수 있다. 일반적으로 청력 상실은 일어나지 않는다.

[0312] 일부 예에서, 전정 신경세포염은, 내이를 뇌에 연결시키는 신경인, 전정 신경의 염증에 의해 일어나며, 바이러스 감염에 의해서도 일어나는 듯하다. 전정 신경세포염의 진단은 일반적으로, 눈의 움직임을 전기적으로 기록하는 방법인, 전기 안진 기록계를 이용하여 안진증을 검사하는 것을 포함한다. 또한 다른 원인이 현훈증 증상에서 작용하는지 확인하기 위해 자기 공명 영상법을 수행할 수도 있다.

[0313] 전정 신경세포염의 치료는 전형적으로 병태의 증상, 주로 현훈증을, 이 병태가 그 자체로 없어질때까지, 경감시키는 것을 포함한다. 현훈증의 치료는 메니에르병의 치료와 동일하고, 메클리진, 로라제팜, 프로클로르페라진, 또는 스코폴라민을 포함할 수 있다. 구토가 심각하면 유체 및 전해질을 또한 정맥 투여할 수 있다. 이 병태가 충분히 초기에 탐지된 경우에는 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니실론을 또한 투여한다.

[0314] 항바이러스제를 포함하는 본원에 개시된 조성물을 전정 신경세포염을 치료하기 위해 투여할 수 있다. 또한, 이 조성물을 병태의 증상을 치료하는데 통상 사용되는 다른 제제, 예를 들어 항콜린제, 항히스타민제, 벤조디아제핀, 또는 스테로이드와 함께 투여한다. 현훈증의 치료는 메니에르병의 치료와 동일하고, 메클리진, 로라제팜, 프로클로르페라진 또는 스코폴라민을 포함한다. 구토가 심하면 유체 및 전해질을 정맥 투여할 수도 있다.

[0315] 전정 신경세포염을 진단할 때 가장 중요한 발견은 자발적이고, 단향성인, 수평 안진증이다. 이는 주로 구역질, 구토, 및 현훈증을 수반한다. 일반적으로 청력 상실이나 다른 청각 증상은 수반하지 않는다.

[0316] 전정 신경세포염에 대한 몇몇 치료법이 존재한다. H1-수용체 길항제, 예컨대 디멘히드리네이트, 디펜히드라민, 메클리진, 및 프로메타진은 전정 자극을 감소시키고 항콜린성 효과를 통해 미로 기능을 저하시킨다. 또한, 벤조디아제핀, 예컨대 디아제팜 및 로라제팜은 $GABA_A$ 수용체에 대한 이들의 효과덕에 전정 반응을 억제시키는데 사용

된다. 항콜린제, 예를 들어 스코폴라민도 처방된다. 이들은 전정 소뇌 경로에서의 전도를 억제하여 기능한다. 마지막으로, 전정 신경 및 관련 기관의 염증을 경감시키기 위해 코르티코스테로이드(즉, 프레드니손)를 처방한다.

[0317] **국소 귀 투여의 장점**

[0318] 전신 전달의 유해성 및 수반되는 부작용을 극복하기 위해, 본원에서는 중이 및/또는 내이 구조에 치료제를 국소 전달하기 위한 방법 및 조성물을 개시한다. 예를 들어, 전정 및 와우각 기관으로의 접근은 원형창막, 난원창/등골 족판, 환상 인대를 포함하는 중이를 통해서, 그리고 이낭(otic capsule)/측두골을 통해서 이루어진다.

[0319] 또한, 중이 및/또는 내이의 국소 치료는 불충분한 PK 프로파일, 불충분한 흡수성, 낮은 전신 방출성 및/또는 독성 문제를 갖는 제제를 포함하여, 이전에는 바람직하지 않았던 치료제를 사용하는 것이 가능해 진다. 내이에 존재하는 생물학적 혈관 장벽을 비롯하여, 귀 제제 조제물 및 조성물의 국소 표적화 때문에, 이전에 특징규명된 유독하거나 또는 비효율적인 귀 활성제(예를 들어, 면역조절제 예컨대 항-TNF 제제)를 사용한 치료 결과로서 부작용 위험성이 줄어들게 된다. 귀 제제의 비효율성 또는 부작용 때문에 담당의가 이전에는 거부했던 제제 및/또는 활성 제제의 사용을 본원에 기술한 구체예의 범주에 포함시키는 것을 고려한다.

[0320] 중이 또는 내이 구조를 특이적으로 표적화하여, 전신 치료에 의한 부작용 효과가 없어진다. 또한, 귀 질병 치료를 위해 제어 방출형 귀 제제 조제물(예를 들어, 면역조절제 또는 이압 조절제 조제물) 또는 조성물을 제공하여, 치료 가변성을 줄이거나 제거하면서, 귀 질병을 앓는 개체 또는 환자에게 귀 제제의 일정, 변동성 및/또는 장기간 공급원을 제공한다. 따라서, 본원에 개시된 일 구체예는 1 이상의 제제의 연속 방출을 보장하도록 변동적 또는 일정 속도로 1 이상의 치료제의 치료 유효량을 방출할 수 있는 조제물을 제공하는 것이다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 귀 활성제는 즉시 방출형 조제물 또는 조성물로서 투여된다. 다른 구체예에서, 귀 활성제는 제어 방출형 조제물로서 투여되고, 연속적으로 또는 펄스적으로 방출되거나, 또는 둘 모두의 별법으로 방출된다. 또 다른 구체예에서, 활성제 조제물은 즉시 방출형 및 제어 방출형 조제물로서 투여되고, 연속적으로 또는 펄스적 방식으로 방출되거나, 또는 이 둘의 별법으로 방출된다. 방출은 경우에 따라 환경 또는 생리적 조건, 예를 들어, 외부 이온 환경에 의존적이다(예를 들어, [Oros® release system, Johnson & Johnson]을 참조한다.

[0321] 또한, 본원에 개시된 귀 제제 조제물 및 조성물과 조합하여 추가의 중이 및/또는 내이 제제를 사용하는 것을 본원에 개시한 구체예에 포함시킨다. 이러한 제제를 사용할 경우, 이들 제제는 현훈증, 이명, 청력 상실, 균형 장애, 감염, 염증 반응 또는 이의 조합을 포함하여, 자가면역성 질병에 의한 청력 또는 평형감 상실 또는 기능장애를 치료하는데 도움이 된다. 따라서, 현훈증, 이명, 청력 상실, 균형 장애, 감염, 염증 반응 또는 이의 조합의 효과를 완화 또는 경감시키는 제제를 스테로이드, 항구토제, 국소 마취제, 코르티코스테로이드, 화학요법제, 예를 들어 사이톡산, 아자티아프린 또는 메토트렉세이트; 콜라겐, 감마글로불린, 인터페론, 코팍손, 중추신경계 제제, 항생제, 혈소판-활성화 인자 길항제, 산화질소 합성효소 억제제 및 이의 조합을 사용한 치료를 포함하는 본원에 기술한 귀 제제와 조합하여 사용하는 것을 또한 고려한다.

[0322] 또한, 본원에 포함된 귀-적합성 약학 조성물 또는 조제물은 또한 담체, 보조제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제, 삼투압 조절용 염, 및/또는 완충제를 포함한다. 이러한 담체, 보조제, 및 다른 부형제는 중이 및/또는 내이 환경에 적합성을 갖는다. 따라서, 표적 영역 또는 부위에 대한 최소한의 부작용으로, 본원에서 고려하는 귀 질병을 효과적으로 치료할 수 있도록 이독성이 없거나 이독성이 최소인 담체, 보조제 및 부형제를 특히 고려한다. 이독성을 방지하기 위해, 본원에 개시된 귀 약학 조성물 또는 조제물은 경우에 따라서, 이에 제한되는 것은 아니고, 고실강, 전정 골성 및 막성 미로, 와우각 골성 및 막성 미로 및 내이에 위치하는 다른 해부학적 또는 생리적 구조를 포함하여, 중이 및/또는 내이의 별개 영역들을 표적으로 한다.

[0323] **치료**

[0324] 본원은 임의의 귀 병태, 질환 또는 질병의 치료를 필요로 하는 개체 또는 환자에게 본원에 기술된 귀 조제물을 투여하는 것을 포함하는, 본원에 기술된 임의의 귀 병태, 질환 또는 질병(예를 들어, 중이 및/또는 내이 질병)을 치료하는데 적합한 귀 조성물을 제공한다. 본원에 기술된 조제물은 본원에 기술된 임의의 질환을 치료하는데 적합한다. 일부 예에서, 치료는 만성 재발성 질환의 장기 치료이다. 일부 예에서, 치료는 본원에 기술된 임의의 귀 질환 또는 질병을 치료하기 위한 본원에 기술된 귀 조제물의 예방적 투여이다. 일부 예에서, 예방적 투여는 질병을 갖는 것으로 의심되는 개체 또는 유전적으로 귀 질환이나 질병에 걸리기 쉬운 개체에서 질환 발병을 예방한다. 일부 예에서, 치료는 예방적 유지 요법이다. 일부 예에서, 예방적 유지 요법은 질환의 재발을

예방한다.

[0325] 일부 예에서, 이들의 귀 적합성 및 개선된 무균성 덕분에, 본원에 기술한 조제물은 장기 투여 동안 안전하다. 본원에 기술한 귀 조성물은 이동성이 매우 낮고 적어도 1 주, 2주, 3주 또는 1개월의 기간 동안 치료제를 꾸준하게 지속 방출한다.

[0326] 본원은 자가면역성 내이 질환(AIED), 메니에르병(내림프 수종), 소음성 청력 상실(NIHL), 감각신경성 청력 상실(SNL), 이명, 이경화증, 균형 장애, 현훈증 등을 포함하여, 와우각, 중이 및 내이를 포함한 귀와 연관된 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 제어 방출형 조성물 및 조제물을 제공한다.

[0327] 몇몇 귀 질환 또는 질병의 병인은 소음성 청력 상실 및 나이-관련 청력 상실을 포함한 진행성 청력 상실 증후군, 현기증, 구역질, 안진증, 현훈증, 이명, 염증, 팽화, 감염 및/또는 충혈로 이루어진다. 이들 질병은 수많은 원인, 예컨대 감염, 소음 노출, 손상, 염증, 종양 및/또는 약물이나 기타 화학제에 대한 역반응을 가질 수 있다. 청력 및/또는 평형 손상의 몇몇 원인은 염증 및/또는 자가면역성 질병 및/또는 사이토카인 매개 염증 반응이 원인이다.

[0328] 본원은 중이염을 포함하여, 중이의 염증 또는 감염을 치료하기 위한 제어 방출형 면역조절인자 조성물 및 조제물을 제공한다. 항TNF제를 포함하여, 소수의 치료제가 AIED 치료에 이용가능하지만, 경구, 정맥내 또는 근육내 경로를 통한 전신 경로가 이들 치료제의 전달을 위해 현재 사용된다.

[0329] 본원은 메니에르병, 내림프 수종, 소음성 청력 상실 및 나이 관련 청력 상실을 포함한 청력 상실, 현기증, 현훈증, 이명 및 유사 병태를 포함한, 내이의 유체 항상성 질병을 치료하기 위한 제어 방출형 이압 조절 조성물 및 조제물을 제공한다.

[0330] 일부 구체예에서, 본원에서 제공하는 조성물은 이명, 소음성 청력 상실 및 나이-관련 청력 상실을 포함한 진행성 청력 상실, 및 균형 장애를 치료하기 위한 CNS 조절 조성물 및 조제물이다. 균형 장애는 양성 발작성 두위 현훈증, 현기증, 내림프 수종, 동요병, 미로염, 상륙병, 메니에르병, 메니에르 증후군, 고막염, 중이염, 람세이 헌트 증후군, 재발성 전정병증, 이명, 현훈증, 미세혈관 압박 증후군, 소낭 기능장애, 및 전정 신경세포염을 포함한다. $GABA_A$ 수용체 조절인자 및 국소 마취제를 포함하여, 균형 장애를 치료하기 위해 소수의 치료제가 이용가능하다.

[0331] 일부 구체예에서, 본원에서 제공하는 조성물은 자가면역성 내이 질환(AIED)을 포함하여, 귀의 자가면역성 질환을 치료하기 위한 세포독성제 조성물 및 조제물을 제공한다. 본원은 또한, 중이염을 포함하여, 중이 질병을 치료하기 위한 제어 방출형 세포독성제 조성물을 제공한다. 본원에서 개시하는 조성물은 또한, 암, 특히 귀 암을 치료하는데 유용하다. 일부 세포독성제를 포함하여, AIE를 치료하는데 소수의 치료제가 이용가능하다. 세포독성제 메토트렉세이트 및 시클로포스파미드가 검사되었고 AIED의 전신 치료를 위해 사용된다. 또한, 현재 AIED 치료를 위해 투여되진 않지만, 탈리도미드가 AIED와 연관된 베체트병을 치료하는데 사용되어 왔다.

[0332] 일부 구체예에서, 본원에서 제공하는 조성물은 내이에서 파괴되거나, 발육저지되거나, 기능장애이거나, 손상되거나, 약하거나 또는 누락된 유모(hair)로 인해 야기된 청력 상실 또는 감퇴를 치료하거나 또는 완화시키기 위해 귀 감각 세포 조절인자를 포함한다. 또한, 본원은 이독성, 흥분독성, 감각신경성 청력 상실, 메니에르병/증후군, 내림프 수종, 미로염, 람세이 헌트 증후군, 전정 신경세포염 및 미세혈관 압박 증후군을 치료하기 위한 제어 방출형 귀 감각 세포 조절제 조성물 및 조제물을 개시한다.

[0333] 일부 구체예에서, 본원에서 제공하는 조성물은 외이도염, 중이염, 람세이 헌트 증후군, 이매독, AIED, 메니에르병, 및전정 신경세포염을 포함하는, 귀 질병을 치료하기 위한 항미생물제 조성물 및 조제물이다.

[0334] 일부 구체예에서, 본원에서 제공하는 조성물은 미토콘드리아의 기능장애 및/또는 자유 라디칼로 인한 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 예방, 완화, 반전 또는 경감시킨다.

[0335] 또한, 본원은 메니에르병, 내림프 수종, 소음성 청력 상실 및 나이-관련 청력 상실을 포함한 진행성 청력 상실, 현기증, 현훈증, 이명 및 유사 병태를 포함하여, 내이의 유체 항상성 질병을 치료하기 위한 제어 방출형 이온 채널 조절 조성물 및 조제물을 제공한다. 경구, 정맥내 또는 근육내 경로를 통한 전신 경로가 현재 이온 채널 조절 치료제를 전달하는데 사용된다.

[0336] **치료제**

[0337] 본원에서 기술한 조제물에서 사용되는 임의의 치료제에도 물구하고, 본원에 기술된 귀 조성물은 귀에 허용되는

pH 및 오스몰농도를 갖게된다. 본원에 기술된 임의의 조성물은 본원에 기술한 엄격한 무균성 요건을 충족하고 내림프 및/또는 외림프에 적합하다. 본원에 개시한 조제물과 함께 사용되는 약학 제제는 이에 제한되는 것은 아니고, 청력 상실, 안진증, 현훈증, 이명, 염증, 팽화, 감염 및 충혈을 포함하여, 내이 질병, 및 이에 수반되는 증상을 포함한, 귀 질병을 완화하거나 또는 경감시키는 제제를 포함한다. 귀 질병은 많은 원인, 예컨대 감염, 손상, 염증, 종양, 및 약물 또는 본원에 개시한 약학 제제에 반응하는 다른 화학제에 대한 역반응을 가지게 된다. 당분야의 숙련가는 귀 질병의 완화 또는 제거에 유용한 제제에 친숙하다. 따라서, 본원에 개시하지 않았지만 귀 질병을 완화하거나 제거하는데 유용한 제제를 본원의 구체예 범주에 분명하게 포함시키고자 한다. 일부 구체예에서, 귀 질병을 치료하기 위한 모 항미생물제의 능력을 보유하는 본원에 개시된 귀 제제의 약학적으로 활성있는 대사물질, 염, 다형체, 프로드러그, 유사체 및 유도체가 조제물에 유용하다.

[0338] 활성 성분 또는 귀 치료제는, 이에 제한되는 것은 아니고, 항염증제, 산화방지제, 신경보호제, 글루타메이트 조절인자, TNF-α 조절인자, 인터루킨 1β 조절인자, 레틴알데히드 조절인자, notch 조절인자, 감마-세크리타제 조절인자, 탈리도미드, 이온 및/또는 유체(예를 들어, 물) 항상성 조절인자, 바소프레신 억제제, 바소프레신-매개 AQP2(아쿠아포린 2)계의 억제제, 내이 전사 조절 네트워크의 전사 조절인자(예를 들어, 에스트로겐-관련 수용체 베타의 전사 조절인자), BDNF(뇌 유래 NF-3)를 포함하는 내이 유모 세포 성장 인자, 다른 치료 양식을 포함한다. 제제는 귀 표적의 작동제, 귀 표적의 부분 작동제, 귀 표적의 길항제, 귀 표적의 부분 길항제, 귀 표적의 역 작동제, 귀 표적의 경쟁성 길항제, 귀 표적의 중성 길항제, 귀 표적의 오르쏘스테릭 길항제, 귀 표적의 알로스테릭 길항제, 귀 표적의 양성 알로스테릭 조절인자, 또는 이의 조합를 포함한다.

[0339] 또한, 조제물은 활성 성분이 제한 방출되거나 또는 전신 방출되지 않도록 설계되었기 때문에, 전신 독성(예를 들어, 간 독성)을 야기하거나 또는 pK 특징이 불충분(예를 들어, 짧은 반감기)한 제제도 경우에 따라 사용된다. 따라서, 예를 들어 간 프로세싱 이후 형성된 독성 대사물질을 통해서, 특정 장기, 조직 또는 기관계에서의 약물 독성, 효능을 얻기 위해 필요한 고농도, 전신 경로를 통해 방출되지 않는 무능성 또는 불충분한 PK 특징 등을 통해서, 전신 적용 동안 유독하거나, 유해하거나 또는 비효율적인 것으로 이전에 알려진 약학 제제가 본원의 일부 구체예에서 유용하다. 본원에 개시된 조제물은 치료가 필요한 귀 구조를 직접 표적화하는 것으로 고려되는데, 예를 들어 고래되는 일 구체예는 원형창막 또는 내이의 와우각창릉 상ㅅ에 본원에 개시된 이압 조절 조제물을 직접 적용하여, 내이, 또는 내이 성분에 직접 접근하여 치료가능하게 한다. 다른 구체예에서, 본원에 개시된 이압 조절 조제물은 난원창에 직접 적용된다. 또 다른 구체예에서, 예를 들어 와우각 미세관류를 통해, 내에이 직접 미세주사에 의해 직접 접근할 수 있다. 이러한 구체예는 또한 경우에 따라 약물 전달 장치를 포함하는데, 여기서 약물 전달 장치는 바늘과 시린지, 펌프, 미세주사 장치, 인시츄 형성 스폰지재 또는 임의의 이의 조합을 사용하여 이압 조절 조제물을 전달한다.

[0340] 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 임의의 귀 제제 조제물의 적용은 고막을 피어싱하고 고실강 또는 청소골의 벽을 포함한, 병이 있는 중이 구조에 귀 제제 조제물을 직접 적용하여 중이를 표적으로 삼는다. 이렇게 하여, 본원에 기술된 귀 활성제 조제물은 표적 중이 구조에 한정되고, 예를 들어 유스타키오관이나 피어싱된 고막을 통한 누수 또는 확산을 통해 손실되지 않는다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 귀-적합성 조제물은 면봉, 주사 또는 귀 점적액을 포함한, 임의의 적절한 방식으로 외이에 전달된다. 또한, 다른 구체예에서, 본원에 기술된 귀 조제물은 바늘과 시린지, 펌프, 미세주사 장치, 인시츄 형성 스폰지재 또는 임의의 이의 조합을 적용하여 외이의 특정 영역에 표적화된다. 예를 들어, 외이도염의 치료 경우, 본원에 개시된 항미생물제 조제물을 이도에 직접 전달하는데, 여기서 이 조제물이 유지되어, 배출이나 누수를 통해 표적 귀로부터 활성제의 손실을 감소시킨다.

[0341] 일부 구체예에서, 이전에 거부된 제제들, 예를 들어 항미생물제를 본원에서는 사용할 수 있게 되었는데, 독성 및 유해한 부작용을 포함한 전신 효과를 우회하는 본 구체예의 표적화 성질때문이다. 예를 들어, 독성과 안정성 문제때문에 이전에 거부되었던 항-TNF제인 오네르셉트가 본원에 개시된 구체예의 일부에서 항-TNF제로서 유용하다. 또한, 예를 들어 용량 제한 독성을 갖는 약학 제제를, 이러한 약학 제제들에 대해 현재 승인된 용량과 비교하여, 보다 높은 용량을 투여하는 것을 본원에 기술된 구체예의 범주에 포함시키는 것을 고려한다.

[0342] 단독이거나 또는 조합하여, 일부 약학 제제들은 이독성이다. 예를 들어, 악티노마이신, 블레오마이신, 시스플라틴, 카르보플라틴 및 빈크리스틴을 포함한, 일부 화학요법제; 및 에리쓰로마이신, 젠타마이신, 스트렙토마이신, 디히드로스트렙토마이신, 토브라마이신, 네틸미신, 아미카신, 네오마이신, 카나마이신, 에티오마이신, 반코마이신, 메트로니디졸, 카프레오마이신을 포함한 항생제들은 약한 정도에서 높은 정도로 독성이 있고, 전정 및 와우각 구조에 차등적으로 영향을 줄 수 있다. 그러나, 일부 구체예에서, 산화방지제와 조합한, 이독성 약물, 예를 들어 시스플라틴의 조합물은 보호적이고 약물의 이독성 효과를 감소시킨다. 또한, 잠재적 이독성 약물의 국소

적용은 효능을 유지하는 보다 소량을 사용하거나, 또는 보다 짧은 기간 동안 표적량을 사용하여 전신 적용을 통해 일어날 수 있는 독성 효과를 줄인다. 따라서, 표적 귀 질병을 치료하기 위한 요법을 선택하는 당분야의 숙련가는 이독성 화합물을 피하거나 또는 조합하기 위한 지식, 또는 이독성 효과를 피하거나 줄이기 위한 치료 과정 또는 양을 다양화하기 위한 지식을 가진다.

[0343] 일정 예에서, 약학 부형제, 희석제 또는 담체는 잠재적으로 이독성이다. 예를 들어, 통상의 보존제인 염화벤즈알코늄은 이독성이므로 전정이나 와우각 구조에 유입될 경우에 유해할 수 있다. 제어 방출형 귀 조제물을 제제화시에, 조제물로부터 가능성있는 이독성 성분을 줄이거나 제거하기 위해, 또는 이러한 부형제, 희석제 또는 담체의 양을 줄이기 위해, 적절한 부형제, 희석제 또는 담체를 배합하거나 피할 것을 조언한다. 일부 예에서, 본원에 개시된 약학 제제, 부형제, 희석제, 담체, 또는 조제물 및 조성물의 이독성은 허용되는 동물 모델을 사용하여 확인할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Maritini, A., et al. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (1999) 884:85-98]을 참조한다. 경우에 따라, 제어 방출형 귀 조제물은 특정 치료제 또는 부형제, 희석제 또는 담체를 사용하여 발생할 수 있는 가능한 이독성 효과에 대응하기 위해, 귀보호제, 예컨대 산화방지제, 알파 리포산, 칼리컴, 포스포마이신 또는 철 킬레이터를 포함시킨다.

[0344] 다른 재이 제제와 조합하거나 또는 단독으로, 본원에 개시된 구체예에서 사용되는 다른 제제는 캐스파제, JNK 억제제(예를 들어, CEP/KT-7515, AS601245, SPC9766 및 SP600125)를 포함한 항아폽토시스제, 산화방지제, NSAID, 신경보호제, 글루타메이트 조절인자, 인터루킨 1 조절인자, 종양 괴사 인자-알파 전환 효소(TACE) 및 캐스파제를 포함한 인터루킨-1 길항제, 레틴알데히드 조절인자, notch 조절인자, 감마 세크리타제 조절인자, 탈리도미드, 내압 감소를 위한 라타노프로스트(Xalatan®) 및 이의 조합을 포함한다.

[0345] **면역조절제**

[0346] *항-TNF제*

[0347] AIED 또는 OM를 포함한, 자가면역성 질환 및/또는 염증성 질병으로 인한 증상 또는 영향을 경감시키거나 완화시키는 제제를 본원에 개시한 조제물에서 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 항-TNF제를 포함하여, TNF-αLPH의 효과를 차단하는 제제의 사용을 포함한다. 예를 들어, 항-TNF제는 단백질계 치료제, 예컨대 엔타네르셉트(ENBREL®), 인플릭시맙(REMICADE®), 아달리무맙(HUMIRA®) 및 골리무맙(CNTO 148), 및 소형 분자 치료제, 예컨대 TACE 억제제, IKK 억제제 또는 칼시뉴린 억제제 또는 이의 조합을 포함한다.

[0348] 인플릭시맙 및 아달리무맙은 항-TNF 단일클론 항체이고, 엔타네르셉트는 TNF 단백질에 특이적으로 결합하도록 설계된 융합 단백질이다. 이들 모두는 류마티스성 관절염 치료에 대한 사용을 현재 승인받았다. 골리무맙은 현재 류마티스성 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염에 대한 3기 임상 시도 중에 있고, TNF-αLPH의 가용성 형태 및 막 결합 형태 둘 모두를 표적으로 삼고 중성화시키는 완전하게 인가화된 항-TNF-알파 IgG1 단일클론 항체이다. 예를 들어, TNF에 대한 다른 길항제는 TNF 수용체(PEG화된 가용성 1형 TNF 수용체; Amgen); TNF 결합 인자(오네르셉트; Serono); TNF 항체(US 공개 특허 출원 제2005/0123541호; US 공개 특허 출원 제2004/0185047호); p55 TNF 수용체에 대한 단일 도메인 항체(US 공개 특허 출원 제 2008/00088713); 가용성 TNF 수용체(US 공개 특허 출원 제2007/0249538호); TNF에 결합하는 융합 폴리펩티드(US 공개 특허 출원 제2007/0128177호); 및 플라본 유도체(US 공개 특허 출원 제2006/0105967호)를 포함하고, 이들 모두는 이러한 개시내용을 참조하여 본원에 포함시킨다. 가용성 TNF p55 수용체 오네르셉트의 사용은 2005년에 중단되었다. 3기-III 임상 시도는 환자가 치명적인 패혈증을 진단받은 것으로 보고하였다. 위험 편익 분석을 이후 수행하였고, 그 결과 임상 시도가 중단되었다. 상기 기술한 바와 같이, 본원의 구체예는 부재하거나 또는 제한된 전신 방출, 전신 독성, 불충분한 PK 및 이의 조합이 이전에 확인된 항-TNF제의 사용을 특히 고려한다.

[0349] 엔타네르셉트, 인플릭시맙 및 아달리무맙은 현재 류마티스성 관절염에서의 사용이 승인된 전신 치료제이지만, 이들 항-TNF제는 심각한 부작용이 있다. 자가면역성 및/또는 염증성 질병의 치료를 위해 귀 표적 구조에 항-TNF제의 국소 적용은 전신 치료에서 겪었던 이들 부작용을 감소시키거나 제거한다는 것을 고려한다. 또한, 본원에서 고려하는 항-TNF제를 사용하는 국소 치료는, 예를 들어 내이 내 생물학적 혈관 장벽의 존재 또는 중이로의 충분한 전신 접근성 결여에 의해서, 표적 질병의 효과적 치료에 필요한 제제의 양을 감소시킨다.

[0350] 엔타네르셉트는 인간 IgG1의 Fc 부분에 연결된 인간 75 kDa(p75) 종양 괴사 인자 수용체(TNFR)의 세포외 리간드 결합 부분으로 이루어진 이량체 융합 단백질이다. 엔타네르셉트의 Fc 성분은 C_H2 도메인, C_H3 도메인 및 힌지 영역을 포함하지만, IgG1의 C_H1 도메인은 포함하지 않는다. 엔타네르셉트는 934 아미노산으로 이루어진 재조합 단백질이고, 명확한 분자량은 약 150 kDa이다. 엔타네르셉트는 종양 괴사 인자(TNF)에 특이적으로 결합하여, TNF

와 세포 표면 TNF 수용체의 상호작용을 억제하는 작용을 한다. 중증 감염 및 사망에 이르게 하는 패혈증을 포함하여, 엔타네르셉트의 심각한 부작용이 전신 투여시에 보고되었다. 엔타네르셉트의 정맥내 투여시 관찰된 다른 부작용은 폐결핵의 수축; 정신 상태 변화, 횡단성 척수염, 이신경염, 다발성 경화증 및 영구적 장애를 야기하는 발작을 포함한, 중추신경계 질병의 발병 또는 악화; 범혈구감소증, 치명적인 결과를 일으키는 재생불량성 빈혈증, 혈액질환, 지속적인 발열, 타박상, 출혈 및 창백, 호중구감소증 및 세포염을 포함한, 불리한 혈액학적 사건을 포함한다. 엔타네르셉트를 사용한 치료는 또한, 자가항체를 형성시켜서, 루프스 유사 증후군으로의 진행을 비롯하여, 악성 질병으로의 진행을 초래할 수 있다. 또한, 엔타네르셉트를 전신 치료받은 환자의 1/3 이상이 경증 내지 중간 정도의 홍반 및/또는 가려움증, 동통 및/또는 팽화를 포함한 주사 부위 반응을 경험하였다. 주사 부위 출혈 및 타박상이 또한 관찰된다. 엔타네르셉트의 전신 투여로 인한 다른 부작용은 두통, 구역질, 비염, 현기증, 인두염, 기침, 무력증, 복부 동통, 발진, 말초 부종, 호흡기 질병, 소화불량, 축농증, 구토, 구강 궤양, 탈모증 및 폐렴을 포함한다. 흔치 않은 부작용에는 심부전, 심근경색, 심근허혈, 고혈압, 저혈압, 심부정맥 혈전증, 혈전성 정맥염, 담낭염, 췌장염, 위장 출혈, 활액낭염, 다발성근염, 뇌허혈, 우울증, 호흡곤란, 폐색전, 및 류마티스성 관절염 환자의 막성 사구체신염이 포함된다. 바리셀라 감염, 위장염, 우울증/인격 장애, 피부 궤양, 식도염/위염, A군 스트렙토코커스 패혈 쇼크, I형 진성 당뇨병, 및 연조직 및 수술후 상처 감염도 소아 류마티스성 관절염 환자에서 관찰되었다.

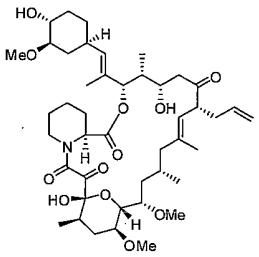
[0351] 인플릭시맙은 분자량이 대략 149 kDa인 키메라 인간-마우스 IgG1κ 단일클론 항체이다. 인플릭시맙은 TNFα에 특이적으로 결합하고 결합 상수는 10^{10} M^{-1}이다. 인플릭시맙은 연속 관류를 통해 배양된 재조합 세포주에 의해 생성된다. 인플릭시맙은 TNF의 세포 표면 수용체에 TNF가 결합하는 것을 억제하여 TNFα의 결합 활성을 중화시키는 작용을 한다. 치명적인 패혈증 및 중증 감염을 포함하여, 전신 정맥내 주입 또는 주사로 인한 심각한 부작용이 인플릭시맙 사용시에 보고되었다. 히스토플라스마병, 선회병, 폐포자충증 및 폐결핵의 사례도 관찰되었다.두드러기, 호흡곤란 및 저혈압을 포함한, 과민증이 인플릭시맙을 사용한 치료시 발생하였다. 주입 반응은 심폐 반응(주로 가슴 동통, 저혈압, 고혈압 또는 호흡곤란), 소양증 및 조합된 반응을 포함한다. 다른 과민성 증상은 발열, 발진, 두통, 인후염, 근육통, 다발성관절통, 손과 얼굴 부종 및/또는 연하곤란, 아낙필락시스, 경련, 홍반성 발진, 후두/인두 부종 및 중증 기관지경련을 포함한다. 신경학적 부작용은 이신경염, 발작 및 다발성 경화증을 포함한, 중추신경계 탈수초성 질병의 새로운 발병 또는 악화 및/또는 방사선촬영 증거를 포함한다. 또한 치료 후 루프스 유사 증후군을 연상시키는 증상을 포함하여, 자가항체 형성도 관찰되었다. 다른 중증 부작용은 악화되는 류마티스성 관절염, 류마티스성 결절, 복부 헤르니아, 무력증, 흉부 동통, 횡격막 헤르니아, 범혈구감소증, 비장 경색, 비장 비대증, 실신, 뇌 저산소증, 경련, 현기증, 뇌병증, 반측부전마비, 척추관 협착증, 상부 운동 뉴런 병변, 이구분해(ceruminosis), 내안구염, 및 다른 드물게 일어나는 부작용을 포함한다.

[0352] 아달리무맙은 인간 TNF에 특이적인 재조합 인간 IgG1 단일클론 항체이다. 아달리무맙은 파지 디스플레이법을 사용해 생성되었는데, 인간 유래 중쇄 및 경쇄 가변 영역 및 인간 IgG1:κ 불변 영역을 가지고, 분자량이 148 kDa이며 1330 아미노산으로 이루어진 항체이다. 아달리무맙은 TNF-αLPH에 특이적으로 결합하여, p55 및 p75 TNF 세포 표면 수용체 둘 모두와의 상호작용을 차단한다. 아달리무맙은 또한 보체 존재 시에 시험관 내에서 TNF 발현 세포를 용해시킨다. 아달리무맙은 림포톡신(TNF-β)에 결합하거나 불활성화시키지 않는다. 전신 투여로 인한 중증 부작용은 아달리무맙의 정맥내 투여 또는 주사시에 보고되었는데, 상부 호흡기 감염, 기관지염, 요로 감염, 폐렴, 패혈성 관절염, 보철 및 수술후감염, 단독(erysipelas) 세포염, 게실염, 신우신염, 폐결핵, 및 히스토플라스마, 아스퍼질러스 및 노카르디아에 의한 침윤성 기회 감염을 포함한, 치명적인 패혈증 및 중증 감염이 포함된다. 다른 중증 거부 반응은 혼란, 다발성 경화증, 지각이상, 경막 하혈, 및 미진을 포함한 신경학적 이벤트, 및 림프종 발병을 포함한 악성종의 발병을 포함한다. 자가항체의 형성도 관찰되었는데, 치료후 루프스 유사 증후군으로 의심되는 증상을 포함한다. 가장 일반적인 거부 반응은 주사 부위 반응으로서, 환자의 20%가 홍반 및/또는 가려움증, 출혈, 동통 및/또는 팽화가 진행된다. 아달리무맙이 전신 투여로 인한 다른 거부 반응은 임상 발적 반응, 발진 및 폐렴을 포함한다. 다른 거부 반응은 축농증, 독감 증후군, 구역질, 복부 동통, 과콜레스테롤혈증, 과지혈증, 혈뇨, 알칼리 포스파타제 수준 증가, 등 동통, 고혈압을 비롯하여, 동통, 골반 동통, 흉부 동통, 부정맥, 심방세동, 심혈관 질병, 충혈성 심부전, 관상 동맥 질병, 심장 마비, 고혈압성 뇌병증, 심근경색, 심계항진, 심막삼출, 심막염, 실신, 심박급속증, 혈관 질환 및 다른 질병을 포함한, 보다 드문 중증 거부 반응을 포함한다.

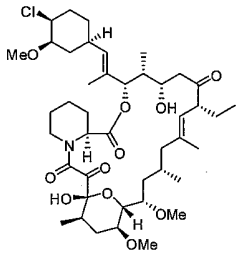
[0353] *칼*시뉴린 *억제제*

[0354] 칼시뉴린 억제제는 칼시뉴린 기능 억제를 통해 작용하는 구조적으로 다양한 소형 분자 면역조절인자의 한 그룹이다. 칼시뉴린은 칼슘 활성화된 단백질 포스파타제로서 세포질 NFAT의 탈인산화를 촉매한다. 탈인산화시, NFAT

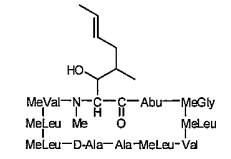
는 핵으로 이동하여 사이토카인, 예컨대 TNF-αLPH, IL-2, IL-3 및 IL-4의 전시에 관여하는 조절 복합체를 형성한다. 칼시뉴린 기능 억제는 탈인산화를 차단하여 이후 사이토카인 전사를 차단한다. 칼시뉴린 억제의 흔치않은 측면은 사이클로스포린, 타크롤리무스 및 피메크롤리무스가, 억제 특성을 실현하기 위해 이뮤노필린과의 복합체를 형성하는 것이 요구된다는 것이다(Schreiber et al, Immunol. To일 (1992), 13:136-42; Liu et al, Cell (1991), 66:807-15). 사이클로스포린의 경우, 이뮤노필리은 사이클로필린이고, 타크롤리무스 및 피메크롤리무스는 FK506-결합 단백질(FKBP)에 결합한다.



타크롤리무스



피메크롤리무스



$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ mol wt: 1202.61

사이클로스포린 A

[0355]

[0356] 사이클로스포린은 진균류 보베리아 니베아(*Beauveria nivea*)의 대사물질로서 생성되는 11-잔기 환형 펩티드이고 화학명은 시클로[[(E)-(2S,3R,4R)-3-히드록시-4-메틸-2-(메틸아미노)-6-옥테노일]-L-2-아미노부티릴-N-메틸글리실-N-메틸-L-류실-L-발릴-N-메틸-L-류실-L-알라닐-D-알라닐-N-메틸-L-류실-N-메틸-L-류실-N-메틸-L-발릴이다. 이는 전신 또는 국소 투여용 조제물에 제공된다. Sandimmune®은 3종의 상이한 조제물로 사이클로스포린을 제공하는데; 즉 연질 젤라틴 캡슐, 경구 액제 또는 주사용 조제물이다. Sandimmune®은 신장, 간 또는 심장 이식에서 장기 거부반응을 방지하는 것으로 알려져 있다. Neoral® 및 Gengraf®는 2종의 조제물로 사이클로스포린을 제공하는데; 연질 젤라틴 캡슐 및 경구 액제이다. 이들은 심각한 활성 류마티스 관절염 환자의 치료, 또는 중증 건선의 치료를 위해, 신장, 간 또는 심장 이식에서의 장기 거부반응을 방지한다고 알려져 있다. Sandimmune®와 비교하여, Neoral® 및 Gengraf®는 사이클로스포린의 높은 생체이용률을 제공한다. Restasis®는 안(ophthalmic) 에멀션 조제물로 사이클로스포린을 제공한다. 이는 건성 각결막염과 연관된 안염증으로 인해 눈물 생성이 감소된 환자에서 눈물 생성을 증가시키는 것으로 알려져 있다.

[0357] 타크롤리무스는 FK-506 또는 후지마이신이라고도 알려져 있는, 스트렙토마이세스 트수쿠바엔시스(*Streptomyces tsukubaensis*)가 생성하는 23원 마크롤리드 천연 산물이고 화학명은 [3S-[3R*[E(1S*,3S*,4S*)],4S*,5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*,19S*,26aR*]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-헥사데카히드로-5,19-디히드록시-3-[2-(4-히드록시-3-메톡시시클로헥실)-1-메틸에테닐]-14,16-디메톡시-4,10,12,18-테트라메틸-8-(2-프로페닐)-15,19-에폭시-3H-피리도[2,1-39c][1,4]옥사아자시클로트리코신-1,7,20,21(4H,23H)-테트론 모노하이드레이트이다. 이는 전신 또는 국소 투여에 적합한 조제물로 제공된다. 전신 투여를 위해, Prograf® 조제물은 경구 캡슐 또는 주사용 멸균액을 제공한다. Prograf®는 간, 신장 또는 심장 이식시 장기 거부반응을 방지한다고 명시하고 있다. 국소 투여를 위해, Protopic® 조제물은 중간 정도에서 심한 정도의 아토피 피부염을 치료하는 것이라고 명시하고 있다.

[0358] 피메크롤리무스는 타크롤리무스의 반합성 유사체이고 화학명은 (1R,9S,12S,13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R)-12-[(1E)-2-{(1R,3R,4S)-4-클로로-3-메톡시시클로헥실}-1-메틸비닐]-17-에틸-1,14-디히드록시-23,25-디메톡시-13,19,21,27-테트라메틸-11,28-디옥사-4-아자-트리시클로[22.3.1.04,9]옥타코스-18-엔-2,3,10,16-테트라온이다. 이는 국소 적용에 적합한 조제물로 제공되고 약한 정도 내지 중간 정도의 아토피 피부염 치료용이라고 명시되어 있다.

[0359] 연구들은 타크롤리무스 및 피메크롤리무스가 랑게한스 세포 또는 피부 연결 조직을 억제하지 않고 따라서 쿠르티코스테로이드와 달리 피부 위축증을 일으키지 않는다는 것을 확인시켜 주었다(Stuetz et al, Int. Arch. Allergy Immunol. (2006), 141:199-212; Queille-Roussel et al, Br. J. Dermatol. (2001), 144:507-13). 칼시뉴린의 중요성때문에, 칼시뉴린 억제제의 전신 투여는 상당한 부작용을 초래한다. 전신 부작용은 용량, 노출

수준 및 치료 기간과 관련있다. 장기간의 고 혈액 수준은 고혈압, 신독성, 정신 질환s, 과지혈증, 및 깊은 면역 억제를 일으킨다. 타크롤리무스 또는 피메크롤리무스의 국소 적용은 전신 노출이 있어도, 매우 적은 것을 확인되었고, 타크롤리무스는 국소 적용 후 생체이용률이 0.5 % 보다 낮은 것으로 확인되었다.

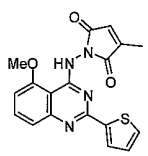
[0360] 일 구체예에서, 귀에 허용되는 제어 방출형 면역조절 조제물은 칼시뉴린 억제제를 포함한다. 다른 구체예에서, 귀에 허용되는 제어 방출형 면역조절 조제물은 사이클로스포린을 포함한다. 다른 구체예에서, 귀에 허용되는 제어 방출형 면역조절 조제물은 타크롤리무스를 포함한다. 다른 구체예에서, 귀에 허용되는 제어 방출형 면역조절 조제물은 피메크롤리무스를 포함한다. 다른 구체예에서, 귀에 허용되는 제어 방출형 면역조절 조제물은 전신 투여 시 독성을 유발하는 칼시뉴린 억제제를 포함한다.

[0361] 자가면역성 및/또는 염증성 질병을 치료하기 위해 경우에 따라 면역조절-α 제제와 조합하여 사용되는 다른 약학 제제는 사이톡산, 아자티아프린 또는 메토트렉세이트를 포함하여, 화학요법제, 국소 마취제, 코르티코스테로이드를 포함하는, 자가면역성 및 염증성 질병을 치료하는데 사용되는 다른 제제; 콜라겐, 감마글로불린, 인터페론, 코팍손, 또는 이의 조합을 사용하는 치료를 포함한다. 따라서, 자가면역성 귀 질병 치료에 개시된 면역조절 조성물 및 조제물과 조합하여 다른 약학 제제를 사용하는 것을 본원의 구체예의 범주에 포함시키는 것을 고려한다. 또한, 다른 약학 제제는 경우에 따라 구토, 현기증 및 전신 불쾌감을 포함하여, AIED 또는 다른 자가면역성 질병의 수반 증상을 치료하는데 사용된다.

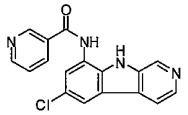
[0362] *IKK 억제제*

[0363] TNF-αLPH의 전사는 NF-κB의 전사에 의존적이다. 비자극 세포에서, NF-κB는 IκB로도 알려진 NF-κB의 단백질 억제제와의 단백질 복합체의 일부로서 세포질에 존재한다. NF-κB의 활성화는 IκB의 인산화 유도된 유비퀴틴화에 의존적이다. 폴리-유비퀴틴화되면, IκB는 26S 프로테아솜을 통해 신속하게 분해되고 자유로운 NF-κB가 핵으로 이동하여 프로-염증성 유전자 전사를 활성화시킨다. NF-κB를 방출시키는 인산화 사건은 IKK 키나제로 구성된 IκB 키나제(IKK) 복합체에 의해 매개된다. 일반적으로 IKK-α 및 IKK-β(Woronicz et al. Science (1997), 278:866; Zandi et al. Cell (1997), 91:243) 또는 IKK-1 및 IKK-2(Mercurio et al. Science (1997), 278:860)라고 하는, 2종의 IKK 효소가 발견되었다. IKK의 2 형태는 동종이량체로 존재할 수 있고 IKK-α/IKK-β 이종이량체로 존재할 수도 있다. IκB 키나제 복합체의 다른 성분은 IKK-γ 또는 NEMO(NF-κB-필수 조절인자)로 알려진 조절 단백질이다(Rothwarf et al. Nature (1998), 395:297). NEMO는 촉매 도메인을 포함하지 않기 때문에, 직접적인 키나제 활성을 갖는 것으로는 보이지 않고, 조절 기능을 제공하는 듯 하다. 현재 데이타들은 세포내에서 우세한 IKK 형태는 MEMO의 이량체 또는 삼량체와 연합된 IKK-α/IKK-β 이종이량체임을 시사한다(Rothwarf et al. Nature (1998) 395:297). 생화학적 및 분자생물학적 실험들은 NF-κB 활성화 그리고 염증 프로세스에 관여하는 유전자 패밀리의 상향조절을 일으키는 TNF-αLPH-유도된 IκB 인산화 및 분해에 대한 가장 그럴듯한 매개인자로서 IKK-α 및 IKK-β를 동정하였다(Woronicz et al. Science (1997); Karin, Oncogene (1999) 18:6867; Karin, J. Biol. Chem. (1999) 274:27339).

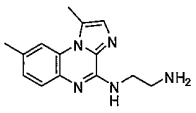
[0364] 많은 IKK-β 억제제가 동정되었다. SPC-839가 광범위하게 연구되었다. 이는 IKK-β를 62 nM의 IC_{50}으로 억제하며, 30 mg/kg에서 래트 관절염 모델의 발 부종을 감소시켰다. 카르볼린 PS-1145는 IKK 복합체를 150 nM의 IC_{50}으로 억제하며, LPS 공격받은 마우스에서 TNF-αLPH의 생성을 감소시킨다. 알로스테릭 억제제인, BMS-345541는 IKK-β를 0.3 μM의 IC_{50}로 억제한다. 마우스 콜라겐-유도된 관절염 모델에서, 30mg/kg 용량에서 질환의 중증도가 유의하게 감소되었다. IKK 억제제에 대한 과학적 리뷰가 공개되었고, 이의 개시내용을 참조하여 본원에 포함시킨다(Karin *et al.*,Nature Reviews Drug Discovery (2004), 3, 17-26).



SPC-839



PS-1145



BMS-345541

[0365]

[0366] 일 구체예에서, 귀에 허용되는 제어 방출형 면역조절 조제물은 IKK 억제제를 포함한다. 추가 구체예에서, 귀에 허용되는 제어 방출형 면역조절 조제물은 IKK-β 억제제를 포함한다. 다른 구체예에서, 귀에 허용되는 제어 방출형 면역조절 조제물은 전신 투여 시 독성을 유발하는 IKK 억제제를 포함한다. 추가 구체예에서, 귀에 허용되는 제어 방출형 면역조절 조제물은 경구 흡수되지 않는 IKK 억제제를 포함한다. 추가 구체예에서, 귀에 허용되는 제어 방출형 면역조절 조제물은 SPC-839, PS-1145, BMS-345541, 또는 SC-514에서 선택된 IKK 억제제를 포함

한다. 추가 구체예에서, 귀에 허용되는 제어 방출형 면역조절 조제물은 하기 공개 특허 군에 개시된 화합물에서 선택된 IKK 억제제를 포함한다: WO199901441, WO2001068648, WO2002060386, WO2002030353, WO2003029242, WO2003010163, WO2001058890, WO2002044153, WO2002024679, WO2002046171, WO2003076447, WO2001030774, WO2001000610, WO2003024936, WO2003024935, WO2002041843, WO200230423, WO2002094265, WO2002094322, WO2005113544 및 WO2006076318(이들 개시 내용은 본원에 참조하여 포함시킨다).

[0367] *인터루킨 억제제*

[0368] 인터루킨은 사이토카인의 한 부류이다. 일정 예에서, 이들은 병원체를 만난적이 있는 백혈구에서 분비되는 신호 전달 분자이다. 일정 예에서, 인터루킨의 분비는 추가 백혈구들을 활성화시켜 감염 부위로 동원시킨다. 일정 예에서, 감염 부위로 추가 백혈구의 동원은 염증을 일으킨다(림프를 포함하는 백혈구 증가로 인함) . IL-1α, IL-1β, IL-2, 및 IL-8은 중이 삼출물에서 발견된다. 일정 예에서, IL-1α 및 IL-1β가 또한 진주종의 상피에서 발견되었다.

[0369] I1-1은 IL-1α 및 IL-1β를 포함하는 인터루킨의 한 부류이다. IL-1은 마크로파지, B 세포, 단핵구, 및 수지상 세포(DC)가 생성한다. 이는 수용체 IL1R1/CD121a 및 IL1R2/CD121b에 결합한다. 그의 수용체에 IL-1의 결합은 세포 표면 부착 인자를 증가시킨다. 그 결과 백혈구가 감염 부위로 이동할 수 있게 된다.

[0370] IL-2는 TH-1 세포가 생성시키며, 수용체 CD25/IL2Ra, CD122IL2Rb, 및CD132/IL2Rg에 결합한다. I1-2 분비는 TH-1 세포에 항원이 결합하여 자극된다. 수용체에 IL-2의 결합은 기억 T 세포의 성장 및 분화를 촉진한다.

[0371] IL-8은 마크로파지, 림프구, 상피 세포, 및 내피 세포에 의해 만들어진다. 이는 CXCR1/IL8Ra 및 CXCR2/IL8Ra/CD128에 결합한다. IL-8의 분비는 감염 부위로 호중구 화학주성을 개시시킨다.

[0372] 일부 구체예에서, 그를 필요로 하는 피험체는 프로염증성 인터루킨의 억제제를 투여받는다. 일부 구체예에서, 프로염증성 인터루킨은 IL-1α, IL-1β, IL-2, 또는 IL-8이다. 일부 구체예에서, 프로염증성 인터루킨의 억제제는 WS-4(IL-8에 대한 항체); $[Ser\ IL\text{-}8]_{72}$; 또는 $[Ala\ IL\text{-}8]_{77}$(U.S. 특허 제5,451,399호를 참조하며, 이들 펩티드와 관련된 개시 내용을 참조하여 본원에 포함시킴); IL-1RA; SB 265610 (N-(2-브로모페닐)-N'-(7-시아노-1H-벤조트리아졸-4-일)우레아); SB 225002(N-(2-브로모페닐)-N'-(2-히드록시-4-니트로페닐)우레아); SB203580(4-(4-플루오로페닐)-2-(4-메틸설피닐 페닐)-5-(4-피리딜) 1H-이미다졸); SB272844(GlaxoSmithKline); SB517785(GlaxoSmithKline); SB656933(GlaxoSmithKline); Sch527123(2-히드록시-N,N-디메틸-3-{2-[[(R)-1-(5-메틸-퓨란-2-일)-프로필]아미노]-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노}-벤즈아미드); PD98059(2-(2-아미노-3-메톡시페닐)-4H-1-벤조피란-4-온); 레파릭신; N-[4-클로로-2-히드록시-3-(피페라진-1-설포닐)페닐]-N'-(2-클로로-3-플루오로페닐)우레아 p-톨루엔설포네이트(WO/2007/150016을 참조하며, 이 화합물과 관련된 개시내용을 참조하여 본원에 포함시킴); 시벨레스타트; bG31P (CXCL8((3-74))K11R/G31P); 바실릭시맙; 사이클로스포린 A; SDZ RAD(40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신); FR235222(Astellas Pharma); 다클리주맙; 아나킨라; AF12198(Ac-Phe-Glu-Trp-Thr-Pro-Gly-Trp-Tyr-Gln-L-아제티딘-2-카르보닐-Tyr-Ala-Leu-Pro-Leu-NH2); 또는 이의 조합 등이다.

[0373] *혈소판 활성화 인자 길항제*

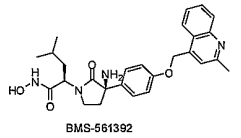
[0374] 혈소판 활성화 인자 길항제는 본원에 개시된 면역조절 조제물과 조합하여 사용되는 것이 고려된다. 혈소판 활성화 인자 길항제는 예를 들어, 카드수레논, 포막틴 G, 진세노시드, 아파판트(4-(2- 클로로페닐)-9-메틸-2[3(4-모르폴리닐)-3-프로판올-1-일[6H-티에노[3.2-f[[1.2.4]트리아졸로]4,3-1]]1.4]디아제핀), A-85783, BN-52063, BN-52021, BN-50730(테트라헤드라-4,7,8,10 메틸-1(클로로-1 페닐)-6(메톡시-4 페닐-카바모일)-9 피리도[4',3'-4,5] 티에노[3,2-f] 트리아졸로-1,2,4[4,3-a] 디아제핀-1,4), BN 50739, SM-12502, RP-55778, Ro 24-4736, SR27417A, CV-6209, WEB 2086, WEB 2170, 14-데옥시안드로그라폴리드, CL 184005, CV-3988, TCV-309, PMS-601, TCV-309 및 이의 조합을 포함한다.

[0375] *TNF-αLPH 전환 효소(TACE) 억제제*

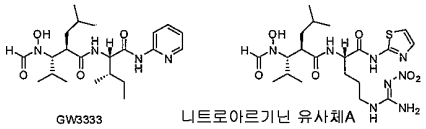
[0376] TNF-αLPH는 초기에 세포 표면 상에서, 26 kDa, 233-아미노산, 막 결합 전구체 단백질로 발현된다. 매트릭스 메탈로프로테아제 TNF-αLPH 전환 효소에 의한 막 결합 TNF-αLPH의 단백질가수분해 절단이 Ala-76과 Val-77 사이에서 일어나서, 가용성 삼량체로 존재하는 17 kDa의 성숙한 TNF-αLPH가 생성된다. 단백질가수분해 절단의 억제는 항염증성 요법에서의 단백질계 치료제 사용에 대안법을 제공한다. 그러나, 가능성있는 복잡한 문제 중 하나는 TACE가 TNF-αLPH 이외에도 다른 단백질의 프로세싱에 관여하는 것으로 알려져 있다는 점이다. 예를 들어, II기 임상 시도시에, 간에서 독성 효과 징후가 TACE 억제로 인해 발생되었다(Car et al, Society of

Toxicology, 46th Annual Meeting, Charlotte, North Carolina, March 25-29, 2007). 이러한 기전-기반 독성에 대한 가설은 TACE가 또한 다른 막 결합 단백질, 예컨대 TNFRI 및 TNFRII에 작용한다는 것이다.

[0377] 경구 투여 후 독성이 약물의 전신 투여에서는 문제가 되지만, 작용 부위에 국소 전달은 이러한 문제를 극복할 수 있다. 억제제 GW3333은 LPS-유도된 인간 PMBC 세포에서 TNF-αLPH 생성 억제에 대해 0.97 μM의 IC_{50} 및 40 nM의 TACEIC_{50}를 갖는다(Conway et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. (2001), 298:900). 니트로아르기닌 유사체 **A**는 LPS-유도된 MonoMac-6 세포에서 TNF-αLPH 생성에 대해 0.034 μM의 IC_{50} 및 4 nM의 IC_{50} TACE IC_{50}를 갖지만(Musso et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (2001), 11:2147), 경구 활성은 없다. TNF-αLPH 전환 효소 억제제에 대한 과학적 리뷰가 공개되었고, 이의 개시 내용을 참조하여 본원에 포함시킨다(Skotnicki *et al.*, Annual Reports in Medicinal Chemistry (2003), 38, 153-162).



BMS-561392



GW3333 니트로아르기닌 유사체A

[0378]

[0379] 따라서, 일 구체예에서, 귀에 허용되는 제어 방출형 항-TNF 조제물은 TACE 억제제를 포함한다. 다른 구체예에서, 귀에 허용되는 제어 방출형 항-TNF 조제물은 전신 투여시 독성을 유발하는 TACE 억제제를 포함한다. 추가 구체예에서, 귀에 허용되는 제어 방출형 항-TNF 조제물은 경구 흡수되지 않는 TACE 억제제를 포함한다. 다른 구체예에서, 귀에 허용되는 제어 방출형 항-TNF 조제물은 니트로아르기닌 유사체 A, GW3333, TMI-1, BMS-561392, DPC-3333, TMI-2, BMS-566394, TMI-005, 아프라타스타트, GW4459, W-3646, IK-682, GI-5402, GI-245402, BB-2983, DPC-A38088, DPH-067517, R-618, 또는 CH-138에서 선택된 TACE 억제제를 포함한다.

[0380] *toll-유사 수용체 억제제*

[0381] toll-유사 수용체(TLR)는 12 이상의 패턴 인식 세포-표면 및 세포내 수용체의 한 패밀리이다. 이 패밀리는 2 도메인, 즉 다수의 류신-풍부 반복부를 갖는 리간드-결합 도메인, 및 짧은 Toll/II-1 수용체 도메인의 존재로 정의되며; 후자의 도메인은 하류 신호전달 캐스캐이드의 개시를 제어한다. 일정 예에서, 수용체는 병원체 상에서 발견되는 구조적으로 보존된 분자(즉, "패턴")의 결합을 통해 활성화된다. 각 수용체는 병원체 상에서 발견되는 특정 보존 분자를 인식하고 결합한다(예를 들어, TLR2 - 리포펩티드; TLR3 - 바이러스 dsRNA; TLR4 - LPS; TLR5 - 플라젤린; TLR9 - CpG DNA). 일정 예에서, 병원체에 TLR의 결합은 TLR 신호전달 캐스캐이드를 개시시켜서 궁극적으로 다양한 사이토카인, 케모카인, 및 항원-특이적 및 비특이적 면역 반응의 활성화를 일으킨다. 일정 예에서, TLR2 및/또는 TLR4의 발현은 비유형(nontypeable) 헤모필러스 인플루엔자(*Hemophilus influenzae*)(NTHi)에 노출시 상향조절된다. NTHi에 의한 감염은 중이염의 통상적인 원인이다.

[0382] toll-유사 수용체는 선천적 면역계에서 핵심 역할을 하는 것으로 여겨지는 파기된(breached) 미생물에서 유래된 구조적으로 보존된 분자를 인식하는 단일 막-스패닝 비촉매성 수용체 부류에 속한다. 따라서 toll-유사 수용체는 병원체들이 광범위하게 공유하는 분자를 인식하지만, 숙주 분자를 구별할 수는 있다. 이들 수용체는 인터루킨-1 수용체와 수퍼패밀리를 형성하고, 통상 toll-유사 수용체 도메인을 갖는다. toll-유사 수용체 작동제, 예컨대 CQ-07001는 toll-유사 수용체 3 기능을 자극하여, 항염증성 및 조직 재생 활성을 촉발시킨다. 따라서, toll-유사 수용체 조절인자는 AIED를 포함한, 내이 질병과, 중이염을 포함한 중이 질병 둘 모두에 사용가능하다. 일부 구체예에서, toll-유사 수용체 조절인자는 toll-유사 수용체 길항제, 부분 작동제, 역 작동제, 중성 또는 경쟁성 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르쏘스테릭 길항제를 포함한다. 다른 toll-유사 수용체 조절인자는 이에 제한되는 것은 아니고, 폴리이노신산-폴리시티딜산[폴리(I:C)], 폴리AU, dsRNA 작동제를 포함한다른 핵산 분자(예컨대 AMPLIGEN®, Hemispherx, Inc., Rockville MD; 및 POLYADENUR® Ipsen)를 포함하고, 또한 본원에 개시된 구체예의 범주에 포함시키는 것을 고려한다.

[0383] 일부 구체예에서, TLR 억제제는 ST2 항체; sST2-Fc(기능성 마우스 가용성 ST2-인간 IgG1 Fc 융합 단백질; 문헌 [Biochemical and Biophysical Research Communications, 29 December 2006, vol. 351, no. 4, 940-946]을 참

조하고, sST2-Fc와 관련된 내용을 참조하여 본원에 포함시킴); CRX-526(Corixa); 지질 IV_A; RSLA (로도박터 스파에로이드(*Rhodobacter sphaeroides*) 지질 A); E5531((6-O-{2-데옥시-6-O-메틸-4-O-포스포노-3-O-[(R)-3-Z-도데크-5-엔도일옥시데클]-2-[3-옥소-테트라데카노일아미노]-β-O-포스포노-α-D-글루코피라노스 테트라나트륨 염); E5564(α-D-글루코피라노스,3-O-데실-2-데옥시-6-O-[2-데옥시-3-O-[(3R)-3-메톡시데실]-6-O-메틸-2-[[(11Z)-1-옥소-11-옥타데세닐]아미노]-4-O-포스포노-β-D-글루코피라노실]-2-[(1,3-디옥소테트라데실)아미노]-1-(인산이수소), 테트라나트륨 염); 화합물 4a (히드로신나모일-L-발릴 피롤리딘; 문헌 [PNAS, June 24, 2003, vol. 100, no. 13, 7971-7976]를 참조하며, 화합물 4a에 대한 내용을 참조하여 본원에 포함시킴); CPG 52364 (Coley Pharmaceutical Group); LY294002 (2-(4-모르폴리닐)-8-페닐-4H-1-벤조피란-4-온); PD98059(2-(2-아미노-3-메톡시페닐)-4H-1-벤조피란-4-온); 클로로퀸; 및 면역 조절성 올리고뉴클레오티드(IRO와 관련된 사항은 U.S. 공개 특허 출원 제2008/0089883호를 참조한다).

[0384] **자가면역 제제**

[0385] 자가면역성 내이 질환(AIED)를 포함한 자가면역성 질환으로 인한 증상 또는 영향을 경감 또는 완화시키는 제제를 본원에 개시된 조제물에 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 이에 제한되는 것은 아니고, 항-TNF제를 포함하여, TNF-αLPH의 효과를 차단하는 제제의 사용을 포함한다. 예를 들어, 일부 항-TNF제는 엔타네르셉트(ENBREL®), 인플릭시맙(REMICADE®) 및 아달리무맙(HUMIRA®), 또는 이의 조합을 포함한다. 자가면역성 질병을 치료하기 위한 다른 약학 제제는 사이톡산, 아자티아프린 또는 메토트렉세이트를 포함하여, 화학요법제; 콜라겐, 감마글로불린, 인터페론, 코팍손, 또는 이의 조합을 사용한 치료를 포함한다.

[0386] *IL-1 조절인자*

[0387] 인터루킨-1(IL-1)은 국소 및 전신 염증, 면역 조절 및 조혈작용의 조절에서 역할을 수행하는 다면발현성 사이토카인이다. IL-1 패밀리 구성원인, IL-1β는 종양 혈관생성을 포함하여, 혈관생성 프로세스에 관여한다. 또한, IL-1은 마크로파지, 섬유아세포, 활액세포 및 연골세포에서 염증성 아이코사노이드의 합성을 촉진하는 것으로 확인되었고, 관절염 모델에서 백혈구 활성화 및 조직 파괴의 원인인 것으로 여겨진다. 따라서, IL-1 활성 방해는 만성 염증성 질환, 예컨대 AIED 및 중이염에 대한 질환 변형 요법을 개발하는 한 접근법이다. 일부 구체예에서, IL-1 조절인자는 IL-1 길항제, 부분 작동제, 역 작동제, 중성 또는 경쟁성 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르쏘스테릭 길항제를 포함한다. 일부 구체예에서, IL-1 조절인자는 이에 제한되는 것은 아니고, IL-1 서브유닛 또는 이의 수용체를 특이적으로 인식하는 항체, 단백질, 펩티드, 핵산, 및 소형 분자 치료제를 포함한다. 일부 구체예에서, ILL-1 조절인자는 예를 들어, AF12198, IL-1 천연 길항제, IL-1 분자에 결합하는 불활성 수용체 단편, 및 안티센스 분자 또는 IL-1 사이토카인 단백질의 발현을 차단하는 인자를 포함한, IL-1 길항제이다. 일부 구체예에서, IL-1 길항제는 예를 들어, 아나킨라 (Kinaret®) 및 ACZ885(Canakinumab®)를 포함한, IL-1 항체이다. 일부 구체예에서, IL-1의 조절 인자는 사이토카인을 조절하는 항체 및/또는 IL-1의 방출 및/또는 발현에 영향을 주는 성장 인자이고, 예를 들어, 라니비주맙, 테피바주맙, 및 베바시주맙을 포함한다. 일부 구체예에서, IL-1 조절인자는 세포 표면 수용체에 결합하기 전에 IL-1에 부착하고 IL-1을 중성화시키는 IL-1 트랩이며, 이에 제한되는 것은 아니고, 릴로노셉트(Arcalyst®)를 포함한다.

[0388] *RNAi*

[0389] 일부 구체예에서, 표적(예를 들어, 1 이상의 칼시뉴린, IKK, TACE, TLR, 또는 사이토카인을 코딩하는 유전자)의 억제 또는 하향 조절을 원하는 경우, RNA 간섭을 활용한다. 일부 구체예에서, 표적을 억제하거나 하향 조절하는 제제는 siRNA 분자이다. 일정 예에서, siRNA 분자는 RNA 간섭(RNAi)에 의해 표적의 전사를 억제한다. 일부 구체예에서, 표적과 상보적인 서열을 갖는 이중 가닥 RNA(dsRNA) 분자를 생성시킨다(예를 들어, PCR에 의함). 일부 구체예에서, 표적에 상보적인 서열을 갖는 20-25 bp siRNA 분자를 생성시킨다. 일부 구체예에서, 20-25 bp siRNA 분자는 각 가닥의 3' 말단에 2-5 bp 오버행, 5' 포스페이트 말단 및 3' 히드록실 말단을 갖는다. 일부 구체예에서, 20-25 bp siRNA 분자는 블런트(blunt) 말단을 갖는다. RNA 서열 생성법은 문헌 [Molecular Cloning: A Laboratory Manual, second edition (Sambrook et al., 1989) 및 Molecular Cloning: A Laboratory Manual, third edition (Sambrook and Russel, 2001)(본원에서는 "Sambrook"이라고 함께 언급함); Current Protocols in Molecular Biology (F. M. Ausubel et al., eds., 1987, including supplements through 2001); Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry John Wiley & Sons, Inc., New York, 2000)]를 참조하며, 이러한 내용을 참조하여 본원에 포함시킨다.

[0390] 일부 구체예에서, dsRNA 또는 siRNA 분자를 제어 방출형의 귀에 허용되는 미세구 또는 미립자, 히드로겔, 리포솜, 화학 방사선 경화성 겔, 용매 방출 겔, 크세로겔, 페인트, 발포체, 인시츄 형성 스폰지재, 또는 열가역성

겔에 도입시킨다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구, 히드로겔, 리포솜, 페인트, 발포체, 인시츄 형성 스폰지재, 나노캡슐 또는 나노구 또는 열가역성 겔을 내이에 주사한다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구 또는 미립자, 화학 방사선 경화성 겔, 용매 방출 겔, 히드로겔, 리포솜, 또는 열가역성 겔을 원형창 막을 통해 주사한다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구, 히드로겔, 리포솜, 페인트, 발포체, 인시츄 형성 스폰지재, 화학 방사선 경화성 겔, 용매 방출 겔, 나노캡슐 또는 나노구 또는 열가역성 겔을 와우각, 코르티 기관, 전정 미로, 또는 이의 조합을 통해 주사한다.

[0391] 일정 예에서, dsRNA 또는 siRNA 분자의 투여 후에, 투여 부위의 세포(예를 들어, 와우각, 코르티 기관, 및/또는 전정 미로의 세포)가 dsRNA 또는 siRNA 분자에 의해 형질전환된다. 일정 예에서, 형질전환 후, dsRNA 분자는 약 20-25 bp의 복수의 단편으로 절단되어 siRNA 분자가 생성된다. 일정 예에서, 이러한 단편들은 각 가닥의 3' 말단에 약 2bp 오버행을 갖는다.

[0392] 일정 예에서, siRNA 분자는 RNA-유도된 침묵화 복합체(RISC)에 의해 2 가닥(가이드 가닥 및 안티가이드 가닥)으로 나뉜다. 일정 예에서, 가이드 가닥은 RISC의 촉매성 성분(즉, 아르고노트(argonaute))에 도입된다. 일정 예에서, 가이드 가닥은 상보적인 표적 mRNA 서열에 결합한다. 일정 예에서, RISC는 표적 mRNA를 절단시킨다. 일정 예에서, 표적 유전자의 발현이 하향조절된다.

[0393] 일부 구체예에서, 표적에 상보적인 서열을 벡터에 결찰시킨다. 일부 구체예에서, 상기 서열을 2 프로모터 사이에 위치시킨다. 일부 구체예에서, 프로모터는 반대 방향으로 배향된다. 일부 구체예에서, 벡터를 세포와 접촉시킨다. 일정 예에서, 세포를 상기 벡터로 형질전환시킨다. 일정 예에서, 형질전환후에, 서열의 센스 및 안티센스 가닥을 생성시킨다. 일정 예에서, 센스 및 안티센스 가닥을 혼성화시켜 dsRNA 분자를 형성시키며, 이는 siRNA 분자로 절단된다. 일정 예에서, 상기 가닥은 혼성화되어 siRNA 분자를 형성한다. 일부 구체예에서, 벡터는 플라스미드(예를 들어, pSUPER; pSUPER.neo; pSUPER.neo+gfp)이다.

[0394] 일부 구체예에서, 벡터를 제어 방출형 귀에 허용되는 미세구 또는 미립자, 히드로겔, 리포솜, 또는 열가역성 겔에 도입시킨다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구, 히드로겔, 리포솜, 페인트, 발포체, 인시츄 형성 스폰지재, 나노캡슐 또는 나노구 또는 열가역성 겔을 내이에 주사한다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구 또는 미립자, 히드로겔, 리포솜, 또는 열가역성 겔. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구, 히드로겔, 리포솜, 페인트, 발포체, 인시츄 형성 스폰지재, 나노캡슐 또는 나노구 또는 열가역성 겔을 와우각, 코르티 기관, 전정 미로, 또는 이의 조합에 주사한다.

[0395] **이압 조절제**

[0396] *아쿠아포린*

[0397] 귀의 질병을 치료하고/하거나 귀의 세포 및 구조를 조정하는 제제를 본원에 개시된 조제물에 사용하는 것을 고려한다. 일정 예에서, 아쿠아포린은 유체 항상성에 관여한다. 일정 예에서, AQP2 mRNA는 바소프레신으로 치료받은 래트에서 대조군 동물에서 관찰되는 수준보다 높게 상승한다. 일정 예에서, 아쿠아포린-1은 와우각 및 내림프낭에서 발현된다. 일정 예에서, 아쿠아포린-1은 나선 인대, 코르티 기관, 고실계단, 및 내림프낭에서 발현된다. 아쿠아포린-3은 혈관조, 나선 인대, 코르티 기관, 나선 신경절 및 내림프낭에서 발현된다. 일정 예에서, 아쿠아포린 2(AQP2) mRNA는 내림프 수종을 앓는 개체에서 정상 수준보다 상승된다.

[0398] 따라서, 일부 구체예는 아쿠아포린을 조정하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 아쿠아포린은 아쿠아포린 1, 아쿠아포린 2 및/또는 아쿠아포린 3이다. 일부 구체예에서, 아쿠아포린(예를 들어, 아쿠아포린 1, 아쿠아포린 2 또는 아쿠아포린 3)을 조정하는 제제는 아쿠아포린 길항제, 부분 작동제, 역 작동제, 중성 또는 경쟁성 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르쏘스테릭 길항제이다. 일부 구체예에서, 아쿠아포린 길항제, 부분 작동제, 역 작동제, 중성 또는 경쟁성 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르쏘스테릭 길항제는 이에 제한되는 것은 아니고, 물질 P; RU-486; 테트라에틸암모늄(TEA); 항-아쿠아포린 항체; 바소프레신 및/또는 바소프레신 수용체 길항제, 부분 작동제, 역 작동제, 중성 또는 경쟁성 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르쏘스테릭 길항제; 또는 이의 조합을 포함한다.

[0399] *에스트로겐-관련 수용체 베타 조절인자*

[0400] 에스트로겐-관련 수용체 베타(ERR-베타; Nr3b2라고도 함), 고아 핵 수용체는 내이의 내림프 생성 세포: 와우각의 선조 변연 세포 및 팽대부 및 난원낭의 전정 암세포에서 특이적으로 발현되고, 이의 발생을 제어한다(Chen et al. Dev. Cell. (2007) 13:325-337). Nr3b2 발현은 각각 내림프-분비 선조 변연 세포 및 와우각과 전정 기관의 전정 암세포에 국재된다. 넉아웃 마우스에서의 연구들은 이들 동물의 선조 변연 세포가 복수의 이온 채널

및 트랜스포터 유전자 발현에 실패하는 것을 밝혀냈는데, 내림프 생성 상피의 발생 및/또는 기능에서의 역할을 시사한다. 또한, Nr3b2 유전자의 조건부 넉아웃은 난청을 야기하고 내리프액 부피를 감소시킨다.

[0401] 다른 연구들은 내림프 생성을 조절하고 그에 따라 전정/와우각 기관에서의 압력을 조절하는 에스트로겐-관련 수용체 β/NR3B2(ERR/Nr3b2)의 역할을 제안하였다. ERR/Nr3b2에 대한 길항제를 사용한 치료는 내림프 부피를 줄이는데 도움이 될 수 있으며, 그에 따라 내이 구조 내 압력을 변경시킬 수 있다. 따라서, ERR/Nr3b2 발현, 단백질 생성 또는 단백질 기능을 길항하는 제제가 본원에 개시된 조제물과 함께 유용할 수 있다는 것을 고려한다.

[0402] *갭 접합부 단백질*

[0403] 귀의 질병을 치료하고/하거나 귀의 세포 및 구조를 조정하는 제제를 본원에 개시된 조제물에서 사용하는 것을 고려한다. 갭 접합부는 세포내 연결부이다. 일정 예에서, 갭 접합부는 2 세포의 세포질을 연결하다. 일정 예에서, 갭 접합부는 세포 사이의 이온 및 소형 분자(예를 들어 IP_3)의 이동을 촉진시킨다. 일정 예에서, 갭 접합부는 커넥신으로 형성된다(예를 들어, 6 커넥신이 커넥손을 형성하고 2 커넥손이 갭 접합부를 형성한다). 복수의 커넥신이 존재한다(예를 들어, Cx23, Cx25, Cx26, Cx29, Cx30, Cx30.2, Cx30.3, Cx31, Cx31.1, Cx31.9, Cx32, Cx33, Cx36, Cx37, Cx39, Cx40, Cx40.1, Cx43, Cx45, Cx46, Cx47, Cx50, Cx59, 및 Cx62). 일정 예에서, 이중에서 Cx26 및 Cx43은 나선연, 나선 인대, 혈관조, 코르티 기관의 세포에서 발현된다. 일정 예에서, 비증후군 난청은 커넥신(예를 들어 Cx26)을 코딩하는 유전자(예를 들어, GJB2)의 돌연변이와 연관이 있다. 일정 예에서, 감각신경성 청력 상실은 커넥신(예를 들어, Cx26)을 코딩하는 유전자의 돌연변이와 연관이 있다. 일정 예에서, Cx26 및 Cx43의 발현은 진주종에서 상향조절된다. 일정 예에서, Cx26의 발현은 청각 외상 이후에 상향조절된다. 일정 예에서, 갭 접합부는 내림프 내 K^+ 이온의 이동을 촉진시킨다.

[0404] 따라서, 본원에 개시된 일부 구체예는 갭 접합부 단백질을 조절하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 갭 접합부 단백질은 커넥신이다. 일부 구체예에서, 커넥신을 조정하는 제제는 커넥신 작동제, 부분 작동제, 및/또는 커넥신의 양성 알로스테릭 조절인자이다. 일부 구체예에서, 커넥신 작동제, 부분 작동제, 및/또는 양성알로스테릭 조절인자는 이에 제한되는 것은 아니고, 아스탁산틴; 로티캡티드; 아데노신; 코르티코트로핀-방출 호르몬; 또는 이의 조합을 포함한다.

[0405] *바소프레신 및 바소프레신 수용체*

[0406] 바소프레신(VP)은 순환 및 수분 항상성에서 중요한 부분을 수행하는 호르몬이다. 이 호르몬은 2종의 특정한 시상하부 핵 - 시상상핵 및 뇌실옆핵에 주로 존재하는 신경분비 세포에 의해 합성된다. 이들 뉴런은 바소프레신을 방출하는 뇌하수체 후엽(신경하수체)의 신경옆에서 종결되는 축색 돌기를 갖는다. 3종의 바소프레신 수용체 아형(VP1a, VP1b 및 VP2)은 모두 G-단백질 커플링된 수용체 패밀리에 속하고 다른 조직 분포도를 갖는다. VP1a 수용체는 주로 혈관 평활근, 간세포 및 혈액 혈소판에 존재한다. VP1b 수용체는 하수체 전엽에서 발견된다. VP2 수용체는 신장의 집합관에 존재하고 첨단세포 표면에서 아쿠아포린-2 채널의 존재를 조절한다. VP2 아형의 조정 효과는 항이뇨의 약리 효과를 측정하기 위한 소변 부피 및 전해질수준 변화를 용이하게 관찰가능하게 한다.

[0407] 바소프레신은 소변 부피 및 조성을 제어하여 전신 오스몰랄농도(osmolality)를 조절한다. 바소프레신은 혈장 장력 증가(매우 민감한 자극) 또는 혈장 부피 감소(덜 민감한 자극)에 반응하여 분비된다. 바소프레신은 주로, 신장의 집합관에서 VP 수용체에 결합하여 소변 부피를 조절한다. VP 수용체는 또한 설치류의 내이에도 존재하며, 아쿠아포린-2(AQP2), VP 매개 수분 채널 단백질도 발현된다(Kitano etal. Neuroreport (1997), 8:2289-92). 내이 유체의 수분 항상성이 VP-AQP2 시스템을 사용하여 조절된다는 것이 확인되었다(Takeda et al. Hear Res (2000), 140:1-6; Takeda et al. Hear Res. (2003), 182:9-18). 최근 연구는 면역조직화학법을 통해 인간 내림프낭 내 VP2 및 AQP2의 조직 발현을 검토하였고, 내림프낭의 상피층에 VP2 및 AQP2가 존재하지만 주변 연결 조직에서는 존재하지 않는 것으로 확인되었다(Taguchi etal, Laryngoscope (2007), 117:695-698). 기니 피그에서 바소프레신의 전신 투여 연구는 내림프 수종의 발병을 보여주었다(Takeda et al. Hear Res (2000), 140:1-6). 추가적으로, 그렇지 않으면 건강한, 아쿠아포린-4 넉아웃 마우스는 귀가 먹었다(Beitz et al., Cellular and Molecular Neurobiology (2003) 23(3):315-29). 이 결과는 신장에서와 유사한 방식으로 물과 용질을 수송하는 것인 내림프낭의 유체 항상성에서 역할을 할 수 있다는 것을 시사한다. 돌연변이체 인간 VP2 수용체 단백질(D136A)이 동정되었고, 항구적으로 활성화된 것으로 특징 규명되었다(모린 et al., FEBS Letters (1998) 441(3):470-5). VP2 수용체의 이러한 호르몬 독립적 활성화는 병태, 예컨대 메니에르병이 병인에서 역할을 할 수 있다.

[0408] 귀의 질병을 치료하고/하거나 귀의 세포(예를 들어, 귀 감각 세포) 및 구조를 조정하는 제제를 본원에 개시된

조제물과 사용하는 것을 고려한다. 일정 예에서, VP는 유체 항상성에 관여한다. 일정 예에서, VP는 내림프 및/또는 외림프 항상성에 관여한다. 일정 예에서, 내림프 부피 증가는 전정 및 와우각 구조의 압력을 증가시킨다. 일정 예에서, VP의 혈장 수준은 정상 수준 보다 내림프 수종 및/또는 메니에르병에서 더 상승하였다.

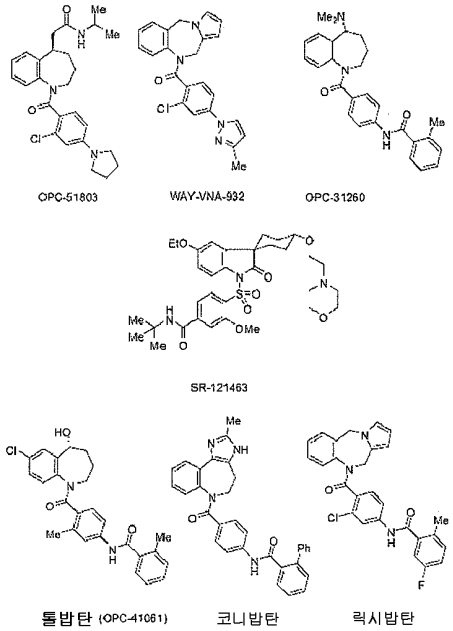
[0409] *바소프레신 수용체 조절인자*

[0410] 바소프레신 수용체 조절인자는 바소프레신 펩티드 호르몬에 대한 이들의 효능을 기초로 분화될 수 있다. 바소프레신 수용체 완전 작동제는 천연 펩티드의 모방체이다. 바소프레신 수용체 길항제는 천연 펩티드의 효능을 차닷한다. 부분 작동제는 천연 펩티드의 모방체로 작용하여 부분 반응을 유도하거나, 또는 천연 펩티드가 고농도로 존재시에, 부분 작동제는 수용체 선점에 대해 천연 펩티드와 경쟁하고, 천연 펩티드 단독에 비해 낮은 효능을 제공한다. 항구적 활성을 갖는 바소프레신 수용체의 경우, 역 작동제가 수용체의 활성을 반전시키기 위해 제공된다.

[0411] 따라서, 일부 구체예는 바소프레신 및/또는 바소프레신 수용체를 조정하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 바소프레신 및/또는 바소프레신 수용체를 조정하는 제제는 바소프레신 및/또는 바소프레신 수용체 길항제, 부분 작동제, 역 작동제, 중성 또는 경쟁성 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르쏘스테릭 길항제이다. 일부 구체예에서, 바소프레신 및/또는 바소프레신 수용체 길항제, 부분 작동제, 역 작동제, 중성 또는 경쟁성 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르쏘스테릭 길항제는 이에 제한되는 것은 아니고, 항-바소프레신 항체; 항-바소프레신 수용체 항체; 리튬; OPC-31260((±)-5-디메틸아미노-1-(4-[2-메틸벤조일아미노]벤조일)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-벤즈아제핀 히드로클로라이드); WAY-140288 (N-[4-[3-(디메틸아미노메틸)-10,11-디히드로-5H-피롤로[2,1-c][1,4]벤조디아제핀-10-일카르보닐]-2-메톡시페닐]비페닐-2-카르복스아미드); CL-385004 (5-플루오로-2-메틸-N-[5-(5H-피롤로[2,1-c][1,4]벤조디아제핀-10(11H)-일 카르보닐)-2-피리디닐]벤즈아미드); 렐코밥탄, 릭시밥탄(VPA-985); 톨밥탄; 코니밥탄; SR 121463A (1-(4-(N-tert-부틸카바모일)-2-메톡시벤젠설포닐)-5-에톡시-3-스피로-(4-(2-모르폴리노에톡시)시클로헥산)인돌-2-온 푸마레이트); SR-49059 ((2S)-1-[[(2R,3S)-5-클로로-3-(2-클로로페닐)-1-[(3,4-디메톡시페닐)설포닐]-2,3-디히드로-3-히드록시-1H-인돌- 2-일]카르보닐]-2-피롤리딘카르복스아미드), 릭시밥탄(VPA 985); AC-94544(ACADIA Pharmaceuticals Inc.); AC-88324(ACADIA Pharmaceuticals Inc.); AC-110484(ACADIA Pharmaceuticals Inc.); 또는 이의 조합을 포함한다.

[0412] 최근 연구는 내림프 생성을 조절하고, 그에 따라 전정 및 와우각 구조에 존재하는 압력을 매개하여 내이압을 조절하는데서 바소프레신의 역할을 시사하였다(Takeda et al. *Hearing Res.* (2006) 218:89-97). OPC-31260를 포함한, 바소프레신 길항제를 사용한 치료는 메니에르병 증상을 현저하게 감소시켰다. 따라서, 바소프레신 길항제를 본원에 개시한 조제물에 유용할 것으로 여겨진다. 바소프레신 길항제의 예는 이에 제한되는 것은 아니고, OPC-31260, WAY-140288, CL-385004, 톨밥탄, 코니밥탄, SR 121463A, VPA 985, 발륨(디아제팜), 벤조디아제핀 및 이의 조합을 포함한다. 바소프레신 길항제의 시험은 기니 피그 동물 모델에서 치료시 수종 검사 및 계측을 포함할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Chi et al. "The quantification of endolymphatic hydrops in an experimental animal model with guinea pigs", *J. Oto-Rhino-Larynol.* (2004) 66:56-61]를 참조한다.

[0413] VP2 수용체의 작동제가 알려져 있으며, OPC-51803 및 관련 유사체(Kondo et al., J. Med. Chem. (2000) 43:4388; Nakamura et al., Br. J. Pharmacol. (2000) 129(8):1700; Nakamure et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. (2000) 295(3):1005) 및 WAY-VNA-932(Caggiano, Drugs Gut (2002) 27(3):248)를 포함한다. VP2 수용체의 길항제는 릭시밥탄, 톨밥탄, 코니밥탄, SR-121463 및 OPC-31260를 포함한다(Martin et al., J. Am. Soc. Nephrol. (1999) 10(10):2165; Gross et al., Exp. Physiol. (2000) 85: Spec No 253S; Wong et al., Gastroent April 2000, vol 118, 4 Suppl. 2, Part 1); Norman et al., Drugs Fut. (2000), 25(11):1121; Inoue et al., Clin. Pharm. Therap. (1998) 63(5):561). 항구적으로 활성화된 D136A 돌연변이체 VP2 수용체에 대한 시험에서, SR-1211463 및 OPC-31260은 역 작동제로서 기능하였다(모린 et al., FEBS Letters (1998) 441(3):470-75).



[0414]

[0415] *NMDA 수용체 조절인자*

[0416] 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 조절하는 제제, 및 청력 질병, 예컨대 이명을 치료하거나 완화하기 위한 제제를 본원에 개시된 조제물에서 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 NMDA 수용체를 조정하는 제제의 사용을 포함한다.

[0417] 일정 예에서, 과량의 글루타메이트의 결합으로 인한 NMDA 글루타메이트 수용체의 과활성화는 이러한 제어 하에서 이온 채널의 과도한 개방을 야기한다. 일정 예에서, 이는 비정상적으로 높은 수준의 Ca^{2+} 및 Na^{+}가 뉴런으로 들어가게 한다. 일정 예에서, 뉴런으로의 Ca^{2+} 및 Na^{+} 유입은 이에 제한되는 것은 아니고, 포스포리파제, 엔도뉴클레아제 및 프로테아제를 포함한 다수의 효소를 활성화시킨다. 일정 예에서, 이들 효소의 과활성화는 이명, 및/또는 세포골격, 원형질막, 미토콘드리아, 및 뉴런의 DNA에 손상을 일으킨다. 일정 예에서, NMDA 수용체 조절인자 네라멕산은 이명 증상을 치료, 및/또는 완화시킨다.

[0418] 일부 구체예에서, NMDA 수용체를 조절하는 제제는 NMDA 수용체 길항제이다. 일부 구체예에서, NMDA 수용체를 조절하는 제제는 NMDA 수용체 길항제, 부분 작동제, 역 작동제, 중성 또는 경쟁성 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르쏘스테릭 길항제이다. 일부 구체예에서, NMDA 수용체를 길항하는 제제는, 이에 제한되는 것은 아니고, 1-아미노아다만탄, 덱스트로메토르판, 덱스트로르판, 이보가인, 케타민, 아산화질소, 펜시클리딘, 릴루졸, 틸레타민, 메만틴, 네라멕산, 디조실핀, 압티가넬, 레마시미드, 7-클로로키누레네이트, DCKA (5,7-디클로로키누렌산), 키누렌산, 1-아미노시클로프로판카르복실산(ACPC), AP7(2-아미노-7-포스포노헵탄산), APV(R-2-아미노-5-포스포노펜타노에이트), CPPene(3-[(R)-2-카르복시피페라진-4-일]-프로프-2-에닐-1-포스폰산); (+)-(1S, 2S)-1-(4-히드록시-페닐)-2-(4-히드록시-4-페닐피페리디노)-1-프로판올; (1S, 2S)-1-(4-히드록시-3-메톡시페닐)-2-(4-히드록시-4-페닐피페리디노)-1-프로판올; (3R,4S)-3-(4-(4-플루오로페닐)-4-히드록시피페리딘-1-일-)-크로만-4,7-디올; (1R*,2R*)-1-(4-히드록시-3-메틸페닐)-2-(4-(4-플루오로-페닐)-4-히드록시피페리딘-1-일)-프로판-1-올-메실레이트; 및/또는 이의 조합을 포함한다.

[0419] *ENaC 수용체 조절인자*

[0420] The 상피 나트륨 채널(ENaC, 나트륨 채널 비-뉴런성 1(SCNN1) 또는 아밀로라이드 감응성 나트륨 채널(ASSC))은 Li^{+}-이온, 양자 및 Na^{+}-이온에 투과성인 막결합 이온 채널이다. ENaC는 분극화된 상피 세포의 첨단막에 존재하고 경상피 Na^{+}-이온 수송에 관여한다. Na^{+}/K+-ATPase는 또한 Na^{+} 수송 및 이온 항상성에 관여한다.

[0421] ENaC는 Na+-이온의 재흡수를 통해서, 혈액, 상피 및 상피외 유체의 Na+-이온 및 K+-이온 항상성에서 역할을 수행한다. ENaC 활성의 조절인자는 이압을 조절하고, 예를 들어, 미네랄코르티코이드 알도스테론, 트리암테렌 및 아밀로리드를 포함한다.

[0422] *삼투성 이뇨제*

[0423] 이압을 조절하는 제제를 본원에 개시된 조성물에 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 삼투성 이뇨제를 포함한다. 삼투성 이뇨제는 2 공간 사이에 삼투 구배를 생성하는 물질이다. 일정 예에서, 삼투성 이뇨제는 내림프와 외림프 공간 사이에 삼투 구배를 생성시킨다. 일정 예에서, 내림프와 외림프 공간 사이의 삼투 구배는 내림프 공간에 대해 탈수 효과를 준다. 일정 예에서, 내림프 공간의 탈수는 이압을 낮춘다.

[0424] 따라서, 본원에 개시된 조성물 및 조제물의 일부 구체예에서, 이압 조절인자는 삼투성 이뇨제이다. 일부 구체예에서, 삼투성 이뇨제는 에리쓰리톨, 만니톨, 글루코스, 이소솔비드, 글리세롤; 우레아; 또는 이의 조합이다.

[0425] 일부 예에서, 본원에 개시된 이압 조절 조제물과 병용하여 이뇨제를 사용하는 것을 고려한다. 이뇨제는 내뇨율을 증가시키는 약물이다. 이러한 이뇨제는 include 트리암테렌, 아밀로리드, 벤드로플루메티아지드, 히드로클로로티아지드, 푸로세미드, 토르세미드, 부메타니드, 아세타졸라미드, 도르졸라미드 및 이의 조합을 포함한다.

[0426] *프로게스테론 수용체*

[0427] 귀의 질병(예를 들어, 염증)을 치료, 및/또는 귀의 세포 및 구조를 조절하는 귀 치료제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 프로게스테론은 스테로이드 호르몬이다. 일정 예에서, 프로게스테론은 프로게스테론 수용체에 대한 리간드이다. 일정 예에서, 프로게스테론은 뇌에서 발견된다. 일정 예에서, 프로게스테론은 시냅스 기능에 영향을 준다. 일정 예에서, 프로게스테론은 부분 또는 완전한 청력 상실과 관련있다. 일정 예에서, 프로게스테론 및 에스트로겐을 섭취하는 여성은 에스트로겐만을 섭취하는 여성보다 많이 청력 상실을 경험하였다(예를 들어, 약 10%～약 30%).

[0428] 따라서, 일부 구체예는 프로게스테론 및/또는 프로게스테론 수용체를 조절하하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 프로게스테론 및/또는 프로게스테론 수용체를 조절하는 제제는 프로게스테론 및/또는 프로게스테론 수용체 길항제, 부분 작동제, 역 작동제, 중성 또는 경쟁성 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르쏘스테릭 길항제이다. 다른 구체예에서, 프로게스테론 및/또는 프로게스테론 수용체를 조절하는 제제는, 이에 제한되는 것은 아니고, RU-486((11b,17 b)-11-[4-(디메틸아미노)페닐]-17-히드록시-17-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온); CDB-2914(17α-아세톡시-11β-[4-N,N-디메틸아미노페닐]-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온); CDB-4124(17α-아세톡시-21-메톡시-11β-[4-N,N-디메틸아미노페닐]-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온); CDB-4453(17α-아세톡시-21-메톡시-11β-[4-N-메틸아미노페닐]-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온); RTI 3021-022(Research Triangle Institute); ZK 230211(11-(4-아세틸페닐)-17-히드록시-17-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)에스트라-4,9-디엔-3-온); ORG 31710(11-(4-디메틸아미노페닐)-6-메틸-4',5'-디히드로(에스트라-4,9-디엔-17,2'-(3H)-퓨란)-3-온); ORG 33628(Organon); 오나프리스톤(ZK 98299); 아소프리스닐; 울리프리스탈; 항-프로게스테론 항체; 항-프로게스테론 수용체 항체; 또는 이의 조합을 포함한다.

[0429] *프로스타글란딘*

[0430] 프로스타글란딘은 지방산 유래 화합물 군의 구성원이고 아형에 따라서, 혈관 평활근 세포의 수축 또는 팽창 제어, 혈소판의 응집 또는 탈응집, 동통에 대한 척추 뉴런의 감작화, 안내압 증가 또는 감소, 염증 매개 조절, 칼슘 이동 조절, 호르몬 조절 제어 및 호르몬선 조절 제어를 포함한, 다양한 기능에 참여한다. 프로스타글란딘은 측분비(paracrine) 및 자가분비 기능을 가지며, 아이코사노이드 화합물의 아부류이다.

[0431] 프로스타글란딘 유사체, 예컨대 라타노프로스트, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 민프로스틴 F2 알파 및 빔토프로스트는, 섬유주에 대한 영향뿐만 아니라, 가능하게는 혈관확장 기전을 통해서, 포도막공막 유출(uveoscleral outflow)을 강화시켜서 녹내장 환자의 안내압을 낮추는 것으로 확인되었다. 각신경성 청력 상실 동물 모델에서, 소음 노출은 혈관수축 증가 및 혈류 감소를 수반하는, 와우각에서의 8-이소프로스타글란딘 F2α 생성을 유도한다. 8-이소프로스타글란딘 F2α의 특이적 길항제인, SQ29548을 사용한 치료는 와우각 혈류 및 혈관 전도에서의 소음유도 변화를 방지한다. 또한, 프로스타글란딘 유사체 JB004/A는 청력을 개선시키고, 메니에르 질병을 앓고 있는 환자에서 현훈증 및 이명 증상을 치료한다. 프로스타글란딘 F2α의 기능 억제는 또한 청력 및 현훈증을 개선시킬 뿐만 아니라, 메니에르병을 앓고있는 환자에서 이명을 감소시킨다. 마지막으로, 프로스타글란딘은 중이염과 관련된 만성 염증에 연루되어 있다.

[0432] 따라서, 본원에 개시된 일부 구체예는 메니에르병, 이명, 현훈증, 청력 상실 및 중이염을 포함한, 내이 및 중이 질병을 완화 또는 경감시키기 위해 라타노프로스트, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 민프로스틴 F2-알파, 빔토프로스트 및 SQ29548, 및 JB004/A(Synphora AB)를 포함한, 프로스타글란딘 조절인자의 사용을 포함한다.

[0433] *RNAi*

[0434] 일부 구체예에서, 표적(예를 들어, 유전자 ERR, 및 Nr3b2)의 억제 또는 하향 조절이 요구되는 경우, RNA 간섭이 활용된다. 일부 구체예에서, 표적을 억제 또는 하향조절하는 제제는 siRNA 분자이다. 일정 예에서, siRNA 분자는 본원에 개시된 바와 같다.

[0435] **세포독성제**

[0436] 일부 예에서, 면역조절인자 및/또는 이압 조절인자는 염증성 귀 장애를 치료하는데 유용하다.

[0437] 귀 질병, 예를 들어 귀의 염증성 질환 또는 귀의 암을 치료하는데 유용한 임의의 세포독성제는 본원에 개시된 조제물 및 방법에서 사용하기에 적합하다. 일정 구체예에서, 세포독성제는 항대사물질, 항엽산제, 알킬화제, DNA 인터컬레이터, 항-TNF제, 항혈관생성제, 항염증제, 및/또는 면역조절제이다. 일부 구체예에서, 세포독성제는 단백질, 펩티드, 항체, DNA, 카르보네이트, 무기 분자, 또는 유기 분자이다. 일정 구체예에서, 세포독성제는 세포독성 소형 분자이다. 대체로, 세포독성 소형 분자는 비교적 저분자량, 예를 들어, 분자량이 1,000 보다 낮거나, 또는 600-700 보다 낮거나, 또는 300-700이다. 일부 구체예에서, 세포독성 소형 분자는 항염증 특성을 갖게된다.

[0438] 일정 구체예에서, 세포독성제는 메토트렉세이트(Rheumatrex®, Amethopterin), 시클로포스파미드(사이톡산®), 및 탈리도미드(THALIDOMID®)이다.모든 화합물은 귀암을 포함하여, 암 치료에 유용할 수 있다. 또한, 모든 화합물은 항염증 특성을 가지며 AIED를 포함하여, 귀의 염증성 질병을 치료하기 위한 본원에 개시된 조제물 및 조성물에서 사용할 수 있다.

[0439] 메토트렉세이트, 시클로포스파미드, 및 탈리도미드의 전신 투여가 현재 귀 암을 비롯하여, AIED, 메니에르병, 및 베체트병을 포함한, 귀 질병 예컨대 염증성 귀 장애를 치료하거나, 또는 치료를 위해 검토되고 있지만, 세포독성제는 심각한 부작용 가능성이 있다. 또한, 효능은 검증되었지만 안정성 문제로 승인되지 않은 세포독성제를 본원에 개시된 구체예에서 고려된다. 귀의 암을 비롯하여, 자가면역성 및/또는 염증성 질병을 치료하기 위해 표적 귀 구조에 세포독성제를 국소 적용하는 것은 전신 치료시에 경험한 부작용을 감소시키거나 제거시키는 것으로 여겨진다. 또한, 본원에서 고려하는 세포독성제를 사용한 국소 치료는 또한 예를 들어 내이 및/또는 중이에서 활성제의 체류 증가, 내이에서 생물학적 혈관 장벽의 존재, 또는 중이로의 충분한 전신 접근성 결여 덕분에, 표적 질병의 유효한 치료에 필요한 제제의 양이 줄어든다.

[0440] 일부 구체예에서, 본원에 개시한 조성물, 조제물 및 방법에서 사용되는 세포독성제는 메토트렉세이트, 시클로포스파미드, 및 탈리도미드를 포함하여, 세포독성제의 대사물질, 염, 다형체, 프로드러그, 유사체, 및 유도체이다. 특히, 적어도 부분적으로 모 화합물의 세포독성 및 항염증 특성을 보유하는, 세포독성제, 메토트렉세이트, 시클로포스파미드, 및 탈리도미드의 대사물질, 염, 다형체, 프로드러그, 유사체, 및 유도체가 바람직하다. 일정 구체예에서, 본원에서 개시된 조제물 및 조성물에서 사용하는 탈리도미드의 유사체가 레날리도미드(Revlimid®) 및 CC-4047(Actimid®)이다.

[0441] 시클로포스파미드는 전신 투여시 생체 내에서 물질대사되는 프로드러그이다. 산화된 대사물질 4-히드록시시클로포스파미드는 알도포스파미드와 평형상태로 존재하고, 상기 2 화합물은 분해 부산물 아크롤레인 및 활성제 포스포르아미드 머스타드의 수송 형태로서 제공된다. 따라서, 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물 및 조성물에 도입하기 위해 바람직한 시클로포스파미드 대사물질은 4-히드록시시클로포스파미드, 알도포스파미드, 포스포르아미드 머스타드, 및 이의 조합이다.

[0442] 특히 귀의 암을 치료하기 위해, 본원에 개시된 조성물, 조제물 및 방법에서 사용되는 다른 세포독성제는 임의의 통상적인 화학치료제이고, 예를 들어 아크리딘 카르복스아미드, 악티노마이신, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신, 아미놉테린, 암사크린, 안트라시클린, 안티네오플라스틱, 안티네오플라스톤, 5-아자시티딘, 아자티오프린, BL22, 벤다무스틴, 비리코다르, 블레오마이신, 보르테조밉, 브리오스타틴, 부설판, 칼리쿨린, 캄프토테신, 카페시타빈, 카르보플라틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 시타라빈, 다카르바진, 다사티닙, 다우노루비신, 데시타빈, 디클로로아세트산, 디스코데르몰리드, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에포틸론, 에리불린, 에스트라무스틴, 에토포시드, 엑사테칸, 엑시설린드, 페루기놀, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 포스페스트롤, 포테무스틴, 젬시타빈, 히드록시우레아, IT-101, 이다루비신, 이포스파미드, 이미퀴모드, 이리노테칸, 이로풀벤, 익사베필론, 라니퀴다르, 라파티닙, 레날리도미드, 로무스틴, 루르토테칸, 마포스파미드, 마소프로콜, 메클로레타민, 멜팔란, 머캅토푸린, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 넬라라빈, 닐로티닙, 오블리머센, 옥살리플라틴, PAC-1, 팍클리탁셀, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 피포프로만, 픽산트론,

플리카마이신, 프로카르바진, 프로테아솜 억제제(예를 들어, 보르테조밉), 랄티트렉세드, 레베카마이신, 루비테칸, SN-38, 살리노스포라미드 A, 사트라플라틴, 스트렙토조토신, 스와인소닌, 타리퀴다르, 탁산, 테가푸르-우라실, 테모졸로미드, 테스토락톤, 티오TEPA, 티오구아닌, 토포테칸, 트라벡테딘, 트레티노인, 트리플라틴 테트라니트레이트, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트록사시타빈, 우라실 머스타드, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 보리노스타트, 및 조수퀴다르를 포함한다.

[0443] **귀 감각 세포 조절인자**

[0444] 일부 예에서, 면역조절인자 및/또는 이압 조절인자는 귀 감각 세포 및/또는 누런의 기능을 조절한다. 본원에 개시된 제조물에서 귀 유모세포 및/또는 뉴런의 퇴화를 조절하고, 귀 유모세포 및/또는 뉴런의 성장을 촉진하는 제제, 및 내이에서 파괴되거나, 발육저지되거나, 기능이상되거나, 손상되거나, 약하거나 소실된 유모로 인한 청력 상실 또는 감퇴를 치료 또는 완화하기 위한 제제를 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 뉴런 및 귀 유모 세포의 생존, 및/또는 뉴런 및 귀 유모 세포의 성장을 촉진하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 귀 유모 세포의 생존을 촉진하는 제제는 성장 인자이다. 일부 구체예에서, 성장 인자 조절인자는 성장 인자 조절인자 길항제, 부분 작동제, 역 작동제, 중성 또는 경쟁성 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르쏘스테릭 길항제이다.

[0445] *아미포스틴*

[0446] 뉴런 및/또는 귀의 유모 세포의 퇴화를 조절하는, 및 내이에서 파괴되거나, 발육저지되거나, 기능이상이거나, 손상되거나, 약하거나 또는 소실된 유모로 인한 청력 상실 또는 감퇴를 치료 또는 완화하기 위한 제제를 본원에 개시된 조제물에서 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 시스플라틴 유도된 이독성으로부터 뉴런 및 귀 유모 세포를 구조하는 제제를 사용하는 것을 포함한다.

[0447] 아미포스틴(WR-2721, 또는 ETHYOL®으로 알려짐)은 세포보호제이다. 일정 예에서, 이는 시스플라틴에 의해 야기된 뉴런 및 귀 유모 세포에 대한 손상을 예방하거나 또는 완화시킨다. 일정 예에서, 시스플라틴의 이독성 효과로부터 보호하거나 또는 완화시키는 40 mg/kg 또는 그 이상의 용량이 필요하다.

[0448] *항-세포간 부착 분자-1 항체*

[0449] 항-세포간 부착 분자(ICAM)에 대한 항체를 본원에 개시된 조제물에서 사용하는 것을 고려한다. 일부 예에서, ICAM은 소음 노출과 관련된 반응성 산소종의 캐스캐이드를 차단한다. 일부 예에서, 소음 노출과 관련된 반응성 산소종의 캐스캐이드 조절은 뉴런 및/또는 귀 유모 세포의 퇴화를 완화 또는 감소시킨다. 따라서, 일부 구체예는 ICAM에 대한 항체인 제제(예를 들어, 항-ICAM-1 Ab, 항-ICAM-2 Ab 등)의 사용을 포함한다.

[0450] *Atoh/Math1의 조절*

[0451] 뉴런 및/또는 귀 유모 세포의 성장 및/또는 재생을 촉진하는 제제를 본원에 개시된 조제물에 사용하는 것을 고려한다. Atoh1은 E-box에 결합하는 전사 인자이다. 일정 예에서, 이는 전정 및 청각계의 유모 세포의 발생 동안 발현된다. 일정 예에서, Atoh1 넉아웃 마우스는 귀 유모 세포를 발생시키지 않았다. 일정 예에서, Atoh1를 발현하는 아데노바이러스는 이독성 항생체를 치료한 기니 피그에서 귀 유모 세포의 성장 및/또는 재생을 자극하였다. 따라서, 일부 구체예는 Atoh1 유전자의 조절을 포함한다.

[0452] 일부 구체예에서, 피험체에게 인간 Atoh1 유전자를 보유하도록 조작된 벡터("Atoh1 벡터")를 투여한다. Atoh1 벡터 생성 기술에 대해, 미국 공개 특허 출원 제2004/02475750호를 참조하며, 이 개시내용을 참조하여 본원에 포함시킨다. 일부 구체예에서, Atoh1 벡터는 레트로바이러스이다. 일부 구체예에서, Atoh1 벡터는 레트로바이러스가 아니다(예를 들어, 상기 벡터는 아데노바이러스; 렌티바이러스; 또는 중합성 전달계 예컨대, Metafectene, Superfect®, Effectene® 또는 Mirus 트랜스IT임).

[0453] 일부 구체예에서, Atoh1 벡터는 제어 방출형 귀에 허용되는 미세구 또는 미립자, 히드로겔, 리포솜, 또는 열가역성 겔에 도입된다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구, 히드로겔, 리포솜, 페인트, 발포체, 인시츄 형성 스폰지재, 나노캡슐 또는 나노구 또는 열가역성 겔이 내이에 주사된다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구 또는 미립자, 히드로겔, 리포솜, 또는 열가역성 겔. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구, 히드로겔, 리포솜, 페인트, 발포체, 인시츄 형성 스폰지재, 나노캡슐 또는 나노구 또는 열가역성 겔은 와우각, 코르티 기관, 전정 미로, 또는 이의 조합에 주사된다.

[0454] 일정 예에서, Atoh1 벡터의 투여 후, Atoh1 벡터는 투여 부위에서 세포를 감염시킨다(예를 들어, 와우각, 코르티 기관, 및/또는 전정 미로의 세포). 일정 예에서, Atoh1 서열은 피험체의 게놈에 도입된다(예를 들어, Atoh1

벡터가 레트로바이러스일 경우). 일정 예에서, 이 요법은 주기적으로 재투여되는 것을 필요로 한다(예를 들어, Atoh1 벡터는 레트로바이러스가 아닌 경우). 일부 구체예에서, 상기 요법은 매년 재투여된다. 일부 구체예에서, 상기 요법은 반년마다 재투여된다. 일부 구체예에서, 상기 요법은 피험체의 청력 상실이 중간 정도(즉, 피험체가 41 db 내지 55 db 보다 낮은 주파수를 시종일관 들을 수 없는 경우) 내지 심한 정도(즉, 패험체가 90 dB 보다 낮은 주파수를 일관적으로 들을 수 없는 경우)일 때 재투여된다.

[0455] 일부 구체예에서, 피험체에게 Atoh1 폴리펩티드를 투여한다. 일부 구체예에서, Atoh1 폴리펩티드는 제어 방출형 귀에 허용되는 미세구 또는 미립자, 히드로겔, 리포솜, 또는 열가역성 겔에 도입된다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구, 히드로겔, 리포솜, 페인트, 발포체, 인시츄 형성 스폰지재, 나노캡슐 또는 나노구 또는 열가역성 겔에 도입된다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구 또는 미립자, 히드로겔, 리포솜, 또는 열가역성 겔. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구, 히드로겔, 리포솜, 페인트, 발포체, 인시츄 형성 스폰지재, 나노캡슐 또는 나노구 또는 열가역성 겔은 내이에 주사된다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구 또는 미립자, 히드로겔, 리포솜, 또는 열가역성 겔. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구, 히드로겔, 리포솜, 페인트, 발포체, 인시츄 형성 스폰지재, 나노캡슐 또는 나노구 또는 열가역성 겔은 와우각, 코르티 기관, 전정 미로, 또는 이의 조합에 주사된다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구 또는 미립자, 히드로겔, 리포솜, 또는 열가역성 겔. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구, 히드로겔, 리포솜, 페인트, 발포체, 인시츄 형성 스폰지재, 나노캡슐 또는 나노구 또는 열가역성 겔은 원형창 막과 접촉되도록 위치된다.

[0456] 일부 구체예에서, 피험체에게 Atoh1 유전자의 발현 또는 Atoh1 폴리펩티드의 활성을 조절하는 약학적으로 허용되는 제제를 투여한다. 일부 구체예에서, Atoh1 유전자의 발현 또는 Atoh1 폴리펩티드의 활성은 상향조절된다. 일부 구체예에서, Atoh1 유전자의 발현 또는 Atoh1 폴리펩티드의 활성은 하향조절된다.

[0457] 일정 예에서, Atoh1를 길항하거나 작동시키는 화합물이 동정되었다(예를 들어, 고처리량 스크리닝법을 사용하여). 일부 구체예에서, 리포터 유전자가 E-box 서열의 하류에 위치하도록 구성체를 제작하였다. 일부 구체예에서, 리포트 유전자는 루시퍼라제, CAT, GFP, β-락타마제 또는 β-갈락토시다제이다. 일정 예에서, Atoh1 폴리펩티드는 E-box 서열에 결합하고 리포터 유전자의 전사 및 발현을 개시한다. 일정 예에서, Atoh1의 작동제는 E-box 서열에 Atoh1이 결합하는 것을 보조하거나 또는 촉진시켜서, 사전결정된 기본 발현 수준보다 리포터 유전자의 전사 및 발현을 증가시킨다. 일정 예에서, Atoh1의 길항제는 E-box에 Atoh1의 결합을 차단시켜서, 사전결정된 기본 발현 수준보다 리포터 유전자의 전사 및 발현을 감소시킨다.

[0458] *BRN-3 조절인자*

[0459] 뉴런 및/또는 귀 유모 세포의 성장 및/또는 재생을 촉진하는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. BRN-3은 이에 제한되는 것은 아니고, BRN-3a, BRN-3b, 및 BRN-3c를 포함하는 전사 인자의 한 그룹이다. 일정 예에서, 이들은 유사분열후 유모 세포에서 발현된다. 일정 예에서, BRN-3c 넉아웃된 마우스의 유모 세포는 부동섬모를 발생시키지 않고/않거나 아폽토시스를 겪는다. 일정 예에서, BRN3 유전자는 내이 지지 세포가 내이 감각 세포로 분화되는 것을 조절한다. 따라서, 일부 구체예는 BRN3 유전자, 및/또는 폴리펩티드의 조절을 포함한다.

[0460] 일부 구체예에서, 피험체에게 인간 BRN-3 유전자를 보유하도록 조작된 벡터("BRN3 벡터")를 투여한다. 일부 구체예에서, BRN3 벡터는 레트로바이러스이다. 일부 구체예에서, BRN3 벡터는 레트로바이러스가 아니다(예를 들어, 아데노바이러스; 렌티바이러스; 또는 중합성 전달계, 예컨대 Metafectene®, Superfect®, Effectene® 또는 Mirus' 트랜스IT®임).

[0461] 일부 구체예에서, 피험체에게 청각 외상을 유도할 정도로 충분히 소란스러운 소리, 또는 이독성제(예를 들어, 아미노글리코시드 또는 시스플라틴)에 노출되기 전, 노출 동안 또는 노출 후에 BRN3 벡터를 투여한다.

[0462] 일부 구체예에서, BRN3 벡터는 제어 방출형 귀에 허용되는 미세구 또는 미립자, 히드로겔, 리포솜, 또는 열가역성 겔에 도입된다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구, 히드로겔, 리포솜, 페인트, 발포체, 인시츄 형성 스폰지재, 나노캡슐 또는 나노구 또는 열가역성 겔을 내이에 주사한다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구 또는 미립자, 히드로겔, 리포솜, 또는 열가역성 겔. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구, 히드로겔, 리포솜, 페인트, 발포체, 인시츄 형성 스폰지재, 나노캡슐 또는 나노구 또는 열가역성 겔을 와우각, 코르티 기관, 전정 미로, 또는 이의 조합에 주사한다.

[0463] 일정 예에서, BRN3 벡터를 투여한 후, BRN3 벡터는 투여 부위에서 세포를 감염시킨다(예를 들어, 와우각, 코르티 기관, 및/또는 전정 미로의 세포). 일정 예에서, BRN3 서열은 피험체의 게놈에 도입된다(예를 들어, BRN3 벡

터가 레트로바이러스인 경우). 일정 예에서, 이 요법은 주기적으로 재투여될 것이 요구된다(예를 들어, BRN3 벡터가 레트로바이러스가 아닌 경우).

[0464] 일부 구체예에서, 피험체에게 BRN3 폴리펩티드가 투여된다. 일부 구체예에서, BRN3 폴리펩티드는 제어 방출형 귀에 허용되는 미세구 또는 미립자, 히드로겔, 리포솜, 또는 열가역성 겔에 도입된다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구, 히드로겔, 리포솜, 페인트, 발포체, 인시츄 형성 스폰지재, 나노캡슐 또는 나노구 또는 열가역성 겔. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구 또는 미립자, 히드로겔, 리포솜, 또는 열가역성 겔. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구, 히드로겔, 리포솜, 페인트, 발포체, 인시츄 형성 스폰지재, 나노캡슐 또는 나노구 또는 열가역성 겔은 내이에 주사된다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구 또는 미립자, 히드로겔, 리포솜, 또는 열가역성 겔. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구, 히드로겔, 리포솜, 페인트, 발포체, 인시츄 형성 스폰지재, 나노캡슐 또는 나노구 또는 열가역성 겔 와우각, 코르티 기관, 전정 미로, 또는 이의 조합에 주사된다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구 또는 미립자, 히드로겔, 리포솜, 또는 열가역성 겔. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 미세구, 히드로겔, 리포솜, 페인트, 발포체, 인시츄 형성 스폰지재, 나노캡슐 또는 나노구 또는 열가역성 겔은 원형창 막과 접촉하도록 위치된다.

[0465] 일부 구체예에서, BRN3 유전자의 발현 또는 BRN3 폴리펩티드의 활성을 조절하는 약학적으로 허용되는 제제를 피험체에게 투여한다. 일부 구체예에서, BRN3 유전자의 발현 또는 BRN3 폴리펩티드의 활성은 상향조절된다. 일부 구체예에서, BRN3 유전자의 발현 또는 BRN3 폴리펩티드의 활성은 하향조절된다.

[0466] 일부 구체예에서, BRN3를 길항하거나 또는 작동시키는 화합물이 동정되었다(예를 들어, 고처리량 스크리닝을 사용하여). 일부 구체예에서, BRN3 결합 부위의 하류에 리포터 유전자가 위치되도록 구성체를 설계하였다. 일부 구체예에서, BRN3 결합 부위는 서열이 ATGAATTAAT(SBNR3)이다. 일부 구체예에서, 리포터 유전자는 루시퍼라제, CAT, GFP, β-락타마제 또는 β-갈락토시다제이다. 일정 예에서, BRN3 폴리펩티드는 SBNR3 서열에 결합하고, 리포터 유전자의 전사 및 발현을 개시한다. 일정 예에서, BRN3의 작동제는 SBNR3 서열에 BRN3의 결합을 돕거나 촉진시켜, 사전결정된 기본 발현 수준보다 리포터 유전자의 전사 및 발현을 증가시킨다. 일정 예에서, BRN3의 길항제는 SBNR3에 BRN3의 결합을 차단시켜, 사전결정된 기본 발현 수분보다 리포터 유전자의 전사 및 발현을 감소시킨다.

[0467] *카바메이트*

[0468] 뉴런 및/또는 귀의 유모 세포의 퇴화를 조절하는, 및 내이에서 파괴되거나, 발육저지되거나, 기능이상이거나, 손상되거나, 약하거나 또는 소실된 유모로 인해 야기된 청력 상실 또는 감퇴를 치료하거나 또는 완화시키는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 일정 예에서, 카바메이트 화합물은 글루타메이트 유도된 흥분독성으로부터 뉴런 및 귀 유모 세포를 보호한다. 따라서, 일부 구체예는 카바메이트 화합물의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 카바메이트 화합물은 2-페닐-1,2-에탄디올 모노카바메이트 및 디카바메이트, 이의 유도체, 및/또는 이의 조합이다.

[0469] *에스트로겐 수용체*

[0470] 일부 구체예에서, 귀 유모 세포의 생존을 촉진하는 제제는 에스트로겐 수용체 작동제이다. 일부 구체예에서, 에스트로겐 수용체 작동제는 부분 작동제 또는 역 작동제이다.

[0471] 일정 예에서, 에스트로겐 수용체 β(ERβ)는 외부 유모 세포, 내부 유모 세포, 나선 신경절 뉴런, 또는 이의 조합에 포함된다. 일정 구체예에서, ERα 및/또는 ERβ의 작동작용(agonism)은 청각 외상에 의한 청력 상실을 완화시킨다. 일정 구체예에서, ERα 및/또는 ERβ의 작동작용은 신경영양성(신경영양성제) 유전자의 발현 및/또는 신경영양성 폴리펩티드(예를 들어 BDNF)의 활성을 증가 및/또는 상향조절시킨다. 일정 구체예에서, ERα 및/또는 ERβ의 길항작용은 청각 외상으로 인한 청력 상실을 증가시킨다. 일정 구체예에서, ERα 및/또는 ERβ의 길항작용은 신경영양성 유전자의 발현 및/또는 신경영양성 폴리펩티드(예를 들어, BDNF)의 활성을 하향조절시킨다.

[0472] 일부 구체예에서, ERα 작동제는 PPT(4,4',4''-(4-프로필-[1H]-피라졸-1,3,5-트리일)트리스페놀); SKF-82958(6-클로로-7,8-디히드록시-3-알릴-1-페닐-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀); 에스트로겐; 에스트라디올; 이에 제한되는 것은 아니고, 17-β 에스트라디올을 포함한 에스트라디올 유도체, 에스트론, 에스트리올, 합성 에스트로겐 조성물 또는 이의 조합이다. 일부 구체예에서, ERβ 작동제는 ERβ-131, 파이토에스트로겐, MK 101(bioNovo); VG-1010(bioNovo); DPN(디아릴프로피올리트릴); ERB-041; WAY-202196; WAY-214156; 제니스테인; 에스트로겐; 에스트라디올; 17-β 에스트라디올을 포함한 에스트라디올 유도체, 에스트론, 에스트리올, 합성 에

스트로겐 조성물 또는 이의 조합이다. 다른 ERβ 작동제는 U.S. 특허 제7,279,499호, 및 [Parker et al., Bioorg. & Med. Chem. Ltrs. 16: 4652-4656 (2006)]에 개시된, 벤조피란 및 트리아졸로-테트라히드로플루오레논에서 선택된 것을 포함하며, 상기 문헌을 각각 그 내용에 대해 참조하여 본원에 포함시킨다. 일부 구체예에서, 신경영양성제(neurotroph)는 에스트로겐 수용체 β(ERβ) 작동제와 동시에, 그 이후에 또는 그 전에 투여된다. 일부 구체예에서, 신경영양성제는 BDNF, CNTF, GDNF, 뉴트로핀-3, 뉴트로핀-4, 및/또는 이의 조합이다.

[0473] *지방산*

[0474] 뉴런 및/또는 귀의 유모 세포의 퇴화를 경감, 예방, 역전 또는 완화시키는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 지방산의 사용을 포함한다. 일정 예에서, 청각 뉴런 및 전정와우각 신경을 둘러싼 막은 지방산을 포함한다. 일정 예에서, 오메가-3 지방산 결핍은 청각 자극에 대한 반응을 감소시킨다. 일정 예에서, 모체의 알피-리놀렌산(ALA) 결핍은 자손의 청각 결함을 야기한다. 일부 구체예에서, 지방산은 이에 제한되는 것은 아니고, 오메가-3 지방산, 오메가-6 지방산, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 구체예에서, 오메가-3 지방산은 α-리놀렌산, 스테아리돈산, 아이코사트리엔산, 아이코사테트라엔산, 아이코사펜타엔산, 도코사펜타엔산, 클루파노돈산, 도코사헥사엔산, 테트라코사펜타엔산, 테트라코사헥사엔산(니신산), 또는 이의 조합이다. 일부 구체예에서, 오메가-3 지방산은 α-리놀렌산, 도코사헥사엔산, 아이코사펜타엔산, 또는 이의 조합이다. 일부 구체예에서, 오메가-6 지방산은 리놀레산, 감마-리놀렌산, 아이코사디엔산, 디호모-감마-리놀렌산, 아라키돈산, 도코사디엔산, 아드렌산, 도코사펜타엔산, 칼렌드산, 또는 이의 조합 등이다.

[0475] *감마-세크리타제 억제제*

[0476] 뉴런 및/또는 귀의 유모 세포의 퇴화를 조절하는, 및 내이에서 파괴되거나, 발육저지되거나, 기능이상이거나, 손상되거나, 약하거나 또는 소실된 유모로 인해 야기된 청력 상실 또는 감퇴를 치료 또는 완화하는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 Notch1 신호전달을 억제하는 제제의 사용을 포함한다. Notch1는 세포 발생에 관여하는 경막 폴리펩티드이다. 일부 구체예에서, Notch1 신호전달을 억제하는 제제는 γ-세크리타제 억제제이다. 일정 예에서, β-세크리타제 억제제에 의한 Notch1 억제, 이후 이독성 제를 사용한 치료는 귀 유모 세포를 생성시킨다. 일부 구체예에서, β-세크리타제 억제제는 LY450139(히드록실 발레릴 모노벤조카프로락탐), L685458(1S-벤질-4R[1-[1-S-카바모일-2-펜에틸카바모일)-1S-3-메틸부틸카바모일]-2R-히드록시-5-페닐펜틸}카밤산 tert-부틸 에스테르); LY411575(N^2-[(2S)-2-(3,5-디플루오로페닐)-2-히드록시에타노일]-N^1[(7S)-5-메틸-6-옥소-6,7-디히드로-5H-디벤조[bid]아제핀-7일]-L-알라닌아미드), MK-0752 (Merck), 타렌플루르빌, 및/또는 BMS-299897(2-[(1R)-1-[[(4-클로로페닐) 설포닐](2,5-디플루오로페닐)아미노]에틸]-5-플루오로벤젠프로판산) 등이다.

[0477] *글루타메이트-수용체 조절인자*

[0478] 뉴런 및/또는 귀의 유모 세포의 퇴화를 조절하는, 및 내이에서 파괴되거나, 발육저지되거나, 기능이상이거나, 손상되거나, 약하거나 또는 소실된 유모로 인해 야기된 청력 상실 또는 감퇴를 치료 또는 완화하는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 글루타메이트 수용체를 조절하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 글루타메이트 수용체는 AMPA 수용체, NMDA 수용체, 및/또는 II 그룹 또는 III 그룹 mGlu 수용체이다.

[0479] 일부 구체예에서, AMPA 수용체를 조절하는 제제는 AMPA 수용체 길항제이다. 일부 구체예에서, AMPA 수용체를 길항하는 제제는 CNQX(6-시아노-7-니트로퀴녹살린-2,3-디온); NBQX(2,3-디히드록시-6-니트로-7-설파모일-벤조[f]퀴녹살린-2,3-디온); DNQX(6,7-디니트로퀴녹살린-2,3-디온); 키누렌산; 2,3-디히드록시-6-니트로-7-설파모일벤조-[f]퀴녹살린; 또는 이의 조합이다.

[0480] 일부 구체예에서, NMDA 수용체를 조절하는 제제는 NMDA 수용체 길항제이다. 일부 구체예에서, NMDA 수용체를 길항하는 제제는 1-아미노아다만탄, 덱스트로메토르판, 덱스트로르판, 이보가인, 케타민, 아산화질소, 펜시클리딘, 릴루졸, 틸레타민, 메만틴, 디조실핀, 압티가넬, 레마시미드, 7-클로로키누레네이트, DCKA(5,7-디클로로키누렌산), 키누렌산, 1-아미노시클로프로판카르복실산(ACPC), AP7(2-아미노-7-포스포노헵탄산), APV(R-2-아미노-5-포스포노펜타노에이트), CPPene(3-[(R)-2-카르복시피페라진-4-일]-프로프-2-에닐-1-포스폰산); (+)-(1S, 2S)-1-(4-히드록시-페닐)-2-(4-히드록시-4-페닐피페리디노)-1-프로판올; (1S, 2S)-1-(4-히드록시-3-메톡시페닐)-2-(4-히드록시-4-페닐피페리디노)-1-프로판올; (3R,4S)-3-(4-(4-플루오로페닐)-4-히드록시피페리딘-

1-일-)-크로만-4,7-디올; (1R*,2R*)-1-(4-히드록시-3-메틸페닐)-2-(4-(4-플루오로-페닐)-4-히드록시피페리딘-1-일)-프로판-1-올-메실레이트; 및/또는 이의 조합이다.

[0481] 일정 예에서, 과량의 글루타메이트 결합으로 인한 AMPA 및 NMDA 글루타메이트 수용체의 과활성화는 이러한 제어 하에서 이온 채널의 과도한 개방을 초래한다. 일정 예에서, 이는 비정상적으로 높은 수준의 Ca^{2+} 및 Na^{+}가 뉴런으로 유입되게 한다. 일정 예에서, 뉴런으로 Ca^{2+} 및 Na^{+}의 유입은 이에 제한되는 것은 아니고, 포스포리파제, 엔도뉴클레아제 및 프로테아제를 포함한, 복수의 효소를 활성화시킨다. 일정 예에서, 이들 효소의 과활성화는 세포골격, 원형질막, 미토콘드리아 및 뉴런의 DNA에 손상을 일으킨다. 또한, 일정 예에서, 복수의 프로아폽토시스 유전자 및 항아폽토시스 유전자의 전사가 Ca^{2+} 수준에 의해 제어된다.

[0482] AMPA 및 NMDA 수용체와 달리, mGlu 수용체는 직접적으로 이온 채널을 제어하지 않는다. 그러나, 일부 예에서, 이들은 간접적으로, 생화학적 캐스캐이드의 활성화를 통해 이온 채널의 개방을 제어한다. mGlu 수용체는 3 그룹으로 분류된다. 일정 예에서, II 그룹 및 III 그룹의 구성원은 cAMP 형성을 방지 또는 감소시켜 시냅스후 전위를 감소 또는 억제시킨다. 일정 예에서, 그 결과 신경전달물질, 특히 글루타메이트의 방출이 감소된다. GRM7은 III 그룹 수용체, mGlu7 수용체를 코딩하는 유전자이다. 일정 예에서, mGlu7의 작동작용은 글루타메이트의 시냅스 농도를 감소시킨다. 이는 글루타메이트 흥분독성을 경감시킨다.

[0483] 일부 구체예에서, 글루타메이트 수용체는 II 그룹 mGlu 수용체이다. 일부 구체예에서, II 그룹 mGlu 수용체를 조절하는 제제는 II 그룹 mGlu 수용체 작동제이다. 일부 구체예에서, II 그룹 mGlu 수용체 작동제는 LY389795((-)-2-티아-4-아미노비시클로-헥산-4,6-디카르복실레이트); LY379268((-)-2-옥사-4-아미노비시클로-헥산-4,6-디카르복실레이트); LY354740((+)-2-아미노비시클로-헥산-2,6디카르복실레이트); DCG-IV((2S,2'R,3'R)-2-(2',3'-디카르복시시클로프로필)글리신); 2R,4R-APDC(2R,4R-4-아미노피롤리딘-2,4-디카르복실레이트), (S)-3C4HPG((S)-3-카르복시-4-히드록시페닐글리신); (S)-4C3HPG((S)-4-카르복시-3-히드록시페닐글리신); L-CCG-I((2S,1'S,2'S)-2-(카르복시시클로프로필)글리신); 및/또는 이의 조합이다.

[0484] 일부 구체예에서, mGlu 수용체는 III 그룹 mGlu 수용체이다. 일부 구체예에서, III 그룹 mGlu 수용체는 mGlu7이다. 일부 구체예에서, III 그룹 mGlu 수용체를 조절하는 제제는 III 그룹 mGlu 수용체 작동제이다. 일부 구체예에서, III 그룹 mGlu 수용체 작동제는 ACPT-I((1S,3R,4S)-1-아미노시클로펜탄-1,3,4-트리카르복실산); L-AP4(L-(+)-2-아미노-4-포스포노부티르산); (S)-3,4-DCPG((S)-3,4-디카르복시페닐글리신); (RS)-3,4-DCPG((RS)-3,4-디카르복시페닐글리신); (RS)-4-포스포노페닐글리신((RS)PPG); AMN082(,N'-비스(di페닐메틸)-1,2-에탄디아민 디히드로클로라이드); DCG-IV((2S,2'R,3'R)-2-(2',3'-디카르복시시클로프로필)글리신); 및/또는 이의 조합이다. 일부 구체예에서, mGlu 수용체는 mGlu7이다. 일부 구체예에서, mGlu7의 작동제는 AMN082이다. 일부 구체예에서, mGlu 수용체 조절인자는 3,5-디메틸 피롤-2,4-디카르복실산 2-프로필 에스테르 4-(1,2,2-트리메틸-프로필) 에스테르 (3,5-디메틸 PPP); 3,3'-디플루오로벤즈알다진(DFB), 3,3'-디메톡시벤즈알다진 (DMeOB), 3,3'-디클로로벤즈알다진 (DCB) 및 문헌 [Mol. Pharmacol. 2003, 64, 731-740]에 개시된 $mGluR_5$의 다른 알로스테릭 조절인자; (E)-6-메틸-2-(페닐디아제닐)피리딘-3-올(SIB 1757); (E)-2-메틸-6-스티릴피리딘 (SIB 1893); 2-메틸-6-(페닐에티닐)피리딘(MPEP), 2-메틸-4-((6-메틸피리딘-2-일)에티닐)티아졸(MTEP); 7-(히드록시이미노)시클로프로파[b]크로멘-1-α-카르복실레이트 에틸 에스테르(CPCCOEt), N-시클로헥실-3-메틸벤조[d]티아졸로[3,2-a]이미다졸-2-카르복스아미드(YM-298198), 트리시클로[3.3.3.1]노나닐 퀴녹살린-2-카르복스아미드(NPS 2390); 6-메톡시-N-(4-메톡시페닐)퀴나졸린-4-아민 (LY 456239); WO2004/058754 및 WO2005/009987에 개시된 mGluR1 길항제; 2-(4-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-2-일티오)에탄올; 3-(5-(피리딘-2-일)-2H-테트라졸-2-일)벤조니트릴, 2-(2-메톡시-4-(4-(피리딘-2-일)옥사졸-2-일)페닐)아세토니트릴; 2-(4-(벤조[d]옥사졸-2-일)-2-메톡시페닐)아세토니트릴; 6-(3-메톡시-4-(피리딘-2-일)페닐)이미다조[2,1-b]티아졸; (S)-(4-플루오로페닐)(3-(3-(4-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-일)메타논 (ADX47273) 및/또는 이의 조합이다.

[0485] 일부 구체예에서, 글루타메이트 수용체 조절인자는 누트로픽제(nootropic agent)이다. 글루타메이트 수용체를 활성화시켜 뉴런 신호전달을 조절하는 누트로픽제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 일부 예에서, 누트로픽제는 청력 상실(예를 들어, NIHL) 또는 이명을 치료하거나 또는 완화시킨다. 따라서, 일부 구체예는 NIHL 또는 이명을 치료하기 위해, 이에 제한되는 것은 아니고, 피라세탐, 옥시라세탐, 아니라세탐, 프라미라세탐, 페닐피라세탐(Carphedon), 에티라세탐, 레베티라세탐, 네피라세탐, 니코라세탐, 롤지라세탐, 네브라세탐, 파소라세탐, 콜루라세탐, 디미라세탐, 브리바라세탐, 셀레트라세탐, 및/또는 폴리프람을 포함한 누트로픽제

의 사용을 포함한다.

[0486] *성장 인자*

[0487] 뉴런 및/또는 귀의 유모 세포의 퇴화를 조절하고, 뉴런 및/또는 유모 세포의 성장 및 생존을 촉진하는 제제, 및 내이에서 파괴되거나, 발육저지되거나, 기능이상이거나, 손상되거나, 약하거나 또는 소실된 유모로 인해 야기된 청력 상실 또는 감퇴를 치료 또는 완화하기 위한 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 뉴런 및 귀 유모 세포의 생존, 및/또는 뉴런 및 귀 유모 세포의 성장을 촉진하는 제제의 사용을 포함한ㄷ. 일부 구체예에서, 귀 유모 세포의 생존을 촉진하는 제제는 성장 인자이다. 일부 구체예에서, 성장 인자는 신경영양성제(neurotroph)이다. 일정 예에서, 신경영양성제는 아폽토시스 개시로부터 세포를 예방하고/하거나, 손상된 뉴런 및 귀 유모 세포를 복구하고/하거나 전구체 세포의 분화를 유도하는 성장인자이다. 일부 구체예에서, 신경영양성제는 뇌유래 신경영양성 인자(BDNF), 섬모 신경영양성 인자(CNTF), 아교세포주 유래 신경영양성 인자(GDNF), 뉴트로핀-3, 뉴트로핀-4, 및/또는 이의 조합이다. 일부 구체예에서, 성장 인자는 섬유아세포 성장 인자(FGF), 인슐린 유사 성장 인자(IGF), 상피 성장 인자(EGF), 혈소판 유래 성장 인자(PGF) 및/또는 이의 작동제이다. 일부 구체예에서, 성장 인자는 섬유아세포 성장 인자(FGF) 수용체, 인슐린 유사 성장 인자(IGF) 수용체, 상피 성장 인자(EGF) 수용체, 및/또는 혈소판 유래 성장 인자의 작동제이다. 일부 구체예에서, 성장 인자는 간세포 성장 인자이다.

[0488] 일부 구체예에서, 성장 인자는 상피 성장 인자(EGF)이다. 일부 구체예에서, EGF는 헤레굴린(HRG)이다. 일정 예에서, HRG는 소낭 감각 상피의 증식을 자극한다. 일정 예에서, HRG-결합 수용체는 전정 및 청각 감각 상피에서 발견된다.

[0489] 일부 구체예에서, 성장 인자는 인슐린 유사 성장 인자(IGF)이다. 일부 구체예에서, IGF는 IGF-1이다. 일부 구체예에서, IGF-1은 메카세르민이다. 일정 예에서, IGF-1은 아미노글리코시드에 노출로 인해 유발된 손상을 약독화시킨다. 일정 예에서, IGF-1은 와우각 신경절 세포의 분화 및/또는 성숙화를 자극한다.

[0490] 일부 구체예에서, FGF 수용체 작동제는 FGF-2이다. 일부 구체예에서, IGF 수용체 작동제는 IGF-1이다. FGF 및 IGF 수용체는 둘 모두 난원낭 상피에 포함된 세포에서 발견된다.

[0491] 일부 구체예에서, 성장 인자는 간세포 성장 인자(HGF)이다. 일부 예에서, HGF는 소음 유도된 손상으로부터 와우각 유모 세포를 보호하고 소음-노출-야기된 ABR 역치 이동을 감소시킨다.

[0492] 에리쓰로포이어틴(EPO), 과립구-콜로니 자극 인자(G-CSF), 과립구-마크로파지 콜로니 자극 인자(GM-CSF), 성장 분화 인자-9(GDF9), 인슐린 유사 성장 인자(IGF), 마이오스타틴(GDF-8), 혈소판 유래 성장 인자(PDGF), 트롬보포이어틴(TPO), 형질전환 성장 인자 알파(TGF-α), 형질전환 성장 인자 베타(TGF-β), 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 또는 이의 조합을 포함한 성장 인자를 본원에 기술한 귀 조제물에 사용하는 것을 또한 고려한다.

[0493] *신경영양성제*

[0494] 일부 구체예에서, 성장 인자는 신경영양성제이다. 일정 예에서, 신경영양성제는 아폽토시스 개시로부터 세포를 방지하고/하거나 손상된 뉴런 및 귀 유모 세포를 복구하고/하거나 전구체 세포의 분화를 유도하는 성장인자이다. 일부 구체예에서, 신경영양성제는 뇌 유래 신경영양성 인자(BDNF), 섬모 신경영양성 인자(CNTF), 아교세포주 유래 신경영양성 인자(GDNF), 뉴트로핀-3, 뉴트로핀-4, 및/또는 이의 조합이다.

[0495] 일부 구체예에서, 신경영양성제는 BDNF이다. 일정 예에서, BDNF는 손상된 세포를 복구하고, ROS의 생성을 억제하고, 아폽토시스의 유도를 억제하여 현존하는 뉴런(예를 들어, 나선 신경절 뉴런), 및 귀 유모 세포의 생존을 촉진하는 신경영양성제이다. 일정 구체예에서는, 또한 뉴런 및 귀 유모 세포의 전구세포 분화를 촉진한다. 또한, 일정 구체예에서는, 퇴화으로부터 뇌신경 VII을 보호한다. 일부 구체예에서, BDNF는 섬유아세포 성장 인자와 함께 투여된다.

[0496] 일부 구체예에서, 신경영양성제는 뉴트로핀-3이다. 일정 구체예에서, 뉴트로핀-3은 현존하는 뉴런 및 귀 유모 세포의 생존을 촉진하고, 뉴런 및 귀 유모 세포 전구세포의 분화를 촉진한다. 또한, 일정 구체예에서는, 퇴화으로부터 VII 신경을 보호한다.

[0497] 일부 구체예에서, 신경영양성제는 CNTF이다. 일정 구체예에서, CNTF는 신경염의 성장 및 신경전달물질의 합성을 촉진한다. 일부 구체예에서, CNTF는 BDNF와 함께 투여된다.

[0498] 일부 구체예에서, 신경영양성제는 GDNF이다. 일정 구체예에서, GDNF 발현은 이독성제를 사용한 치료에 의해 증

가된다. 또한, 일정 구체예에서, 외생성 GDNF를 처리한 세포는 미처리 세포보다 외상 후 생존률이 더 높았다.

[0499] *면역계 세포*

[0500] 뉴런 및/또는 귀의 유모 세포의 퇴화를 조절하는 제제, 및 내이에서 파괴되거나, 발육저지되거나, 기능이상이거나, 손상되거나, 약하거나 또는 소실된 유모로 인해 야기된 청력 상실 또는 감퇴를 치료 또는 완화시키기 위한 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 귀 유모 세포와 뉴런의 복구에 관여하는 세포의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 귀 유모 세포 및 뉴런의 복구에 관여하는 세포는 마크로파지, 소교세포, 및/또는 소교세포-유사 세포이다. 일정 예에서, 마크로파지 및 소교세포의 농도는 이독성제로 치료한 손상된 세포에서 증가된다. 일정 예에서, 소교세포-유사 세포는 이독성 항생제 네오마이신 치료 후 코르티 기관 유래의 노폐물을 제거하고 유모 세포의 구조 복구에 관여한다.

[0501] *이독성제*

[0502] 뉴런 및/또는 귀 유모 세포를 파괴하는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 뉴런 및/또는 귀 유모 세포를 치명적으로 손상시키고/시키거나 아폽토시스를 유도하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 뉴런 및/또는 귀 유모 세포를 치명적으로 손상시키고/시키거나 아폽토시스를 유도하는 제제는 아미노글리코시드 항생제(예를 들어, 젠타마이신, 및 아미카신), 마크롤리드 항생제(예를 들어, 에리쓰로마이신), 글리코펩티드 항생제(예를 들어, 반코마이신), 루프 이뇨제(예를 들어, 푸로세미드) 살리실산, 및 니코틴이다.

[0503] *망막아세포종 단백질 조절*

[0504] 뉴런 및/또는 귀의 유모 세포의 퇴화를 조절하고, 뉴런 및/또는 귀 유모 세포의 성장을 촉진하는 제제, 및 내이에서 파괴되거나, 발육저지되거나, 기능이상이거나, 손상되거나, 약하거나 또는 소실된 유모로 인해 야기된 청력 상실 또는 감퇴를 치료 또는 완화하는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 또한, 뉴런 및/또는 귀 유모 세포를 파괴하는 제제가 본원에서 고려된다. 따라서, 일부 구체예는 망막아세포종 단백질(pRB)을 조절하는 제제의 사용을 포함한다. pRB는 포켓 단백질 패밀리의 구성원이다. 이는 RB1 유전자에 의해 코딩된다. 일정 예에서, 이 단백질은 전사 인자 중 E2f 패밀리에 결합하여 불활성화시킴으로써 G1기에서 S기로의 전이를 억제한다. 일정 예에서는, 또한 유모 세포의 분화 및 생존을 조절한다. 일정 예에서, pRB 넉아웃 마우스는 유모 세포의 증식 증가를 검증해 주었다.

[0505] 일부 구체예에서, 1 이상의 pRB를 조절하는 제제는 pRB의 작동제이다. 일부 구체예에서, 1 이상의 pRB를 조절하는 제제는 pRB의 길항제이다. 일정 예에서, pRB를 길항하거나 또는 작동시키는 화합물이 동정되었다(예를 들어, 고처리량 스크린을 사용함). 일부 구체예에서, 리포터 유전자가 E2F 결합 서열의 하류에 위치하도록 구성체를 설계하였다. 일부 구체예에서, 결합 서열은 TTTCGCGC이다. 일부 구체예에서, 리포터 유전자는 루시퍼라제, CAT, GFP, β-락타마제 또는 β-갈락토시다제이다. 일정 예에서, E2f는 상기 결합서열에 결합하여 리포터 유전자의 전사 및 발현을 일으킨다. 일정 예에서, pRB의 작동제는 E2f에 pRB의 결합을 증가시킨다. 일정 예에서, pRB와 E2f의 결합 증가는 리포터 유전자의 전사 및 발현을 감소시킨다. 일정 예에서, pRB의 길항제는 E2f에 pRB의 결합을 감소시킨다. 일정 예에서, pRB와 E2f의 결합 감소는 리포터 유전자의 전사 및 발현을 증가시킨다.

[0506] 일부 구체예에서, pRB를 조절하는 제제는 siRNA 분자이다. 일정 예에서, siRNA 분자는 본원에서 기술한 바와 같다.

[0507] *살리실산*

[0508] 뉴런 및/또는 귀의 유모 세포의 퇴화를 조절하는 제제, 및 내이에서 파괴되거나, 발육저지되거나, 기능이상이거나, 손상되거나, 약하거나 또는 소실된 유모로 인해 야기된 청력 상실 또는 감퇴를 치료 또는 완화하기 위한 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 살리실산의 사용을 포함한다. 일정 예에서, 아미노글리코시드로 치료하기 전에 투여하는 경우, 아미노글리코시드 이독성으로부터 귀 유모 세포 및 나선 신경절 뉴런을 보호한다.

[0509] *나트륨 채널 차단제*

[0510] 뉴런 및 유모 세포의 퇴화를 조절하는 제제, 및 내이에서 파괴되거나, 발육저지되거나, 기능이상이거나, 손상되거나, 약하거나 또는 소실된 유모로 인해 야기된 청력 상실 또는 감퇴를 치료 또는 완화하기 위한 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 일정 예에서, 흥분독성은 Na^+ 채널의 과도한 개방을 야기한다. 일

정 예에서, 그 결과로 과도한 Na^+ 이온이 뉴런으로 들어가게 된다. 일정 예에서, 과도한 양의 Na^+ 이온이 뉴런으로 유입되는 것은 뉴런으로 하여금 보다 빈번하게 발화되도록 만든다. 일정 예에서, 이렇게 증가된 발화는 자유 라디칼과 염증성 화합물의 급속한 축적을 야기한다. 일정 예에서, 자유 라디칼은 미토콘드리아를 손상시켜, 세포 에너지 저장량을 격감시킨다. 또한, 일정 예에서, 과량의 Na^+ 이온은 이에 제한되는 것은 아니고, 포스포리파제, 엔도뉴클레아제, 및 프로테아제를 포함한 효소를 과도한 수준으로 활성화시킨다. 일정 예에서, 이들 효소의 과활성화는 세포골격, 원형질막, 미토콘드리아 및 뉴런의 DNA를 손상시킨다. 따라서, 일부 구체예는 Na^+ 채널의 개방을 길항하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 나트륨 채널 차단제는 본원에 기술된 바와 같다.

[0511] *줄기 세포 및 분화된 귀 감각 세포*

[0512] 사전존재하는 뉴런 및/또는 귀의 유모 세포를 보충 및/또는 교체하는 세포 이식을 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 일부 구체예에서, 상기 제제는 줄기 세포이다. 일부 구체예에서, 상기 제제는 부분적으로 또는 완전하게 분화된 귀 감각 세포이다. 일부 구체예에서, 분화된 귀 감각 세포는 인간 기증자에서 유래된 것이다. 일부 구체예에서, 분화된 귀 감각 세포는 줄기 세포로부터 유래된 것이고, 이의 분화는 인공적인 조건(예를 들어, 실험실) 하에서 유도된 것이다.

[0513] 줄기 세포는 복수의 세포 유형으로 분화될 수 있는 능력을 보유한 세포이다. 분화전능(totipotent) 줄기 세포는 배아 세포 또는 배아외 세포로 분화될 수 있다. 분화원능(pluripotent) 세포는 임의의 내배엽, 중배엽, 또는 외배엽 기원의 세포로 분화될 수 있다. 분화다능(Multipotent) 세포는 밀접하게 관련된 세포(예를 들어, 조혈 줄기 세포)로 분화될 수 있다. 단능(Unipotent) 세포는 오직 한 유형의 세포로만 분화할 수 있지만, 다른 줄기 세포처럼 자가 재생 특징을 갖는다. 일부 구체예에서, 줄기 세포는 분화전능, 원능, 다능 또는 단분화능이다. 또한, 줄기 세포는 그자체가 분화되지 않고 유사분열(즉, 자가-재생)될 수 있다.

[0514] 배아줄기(ES) 세포는 배반포 또는 초기 단계 배아의 내부 세포덩어리의 낭배 외피 조직에서 유래된 줄기 세포이다. ES 세포는 분화원능성이다. 일부 구체예에서, 줄기 세포는 ES 세포이다. 성체 줄기 세포(체세포 또는 생식선 세포라고도 함)는 발육된 유기체에서 단리한 세포로서, 여기서 이 세포는 자가 재생 즉징, 및 복수의 세포 유형으로 분화되는 능력을 보유한다. 성체 줄기 세포는 분화원능성(예를 들어, 제대혈에서 발견되는 줄기 세포), 다능성 또는 단능성이다. 일부 구체예에서, 줄기 세포는 성체 줄기 세포이다.

[0515] 일부 구체예에서, 줄기 세포 및/또는 분화된 귀 감각 세포는 분화 촉진제와 함께 투여된다. 일부 구체예에서, 분화 촉진제는 성장 인자이다. 일부 구체예에서, 성장 인자는 뉴트로핀(예를 들어, 신경 성장 인자(NGF), 뇌 유래 신경영양성 인자(BDNF), 뉴트로핀-3(NT-3), 뉴트로핀-4(NT-4), 또는 신규 뉴트로핀-1(NNT1))이다. 일부 구체예에서, 성장 인자는 FGF, EGF, IGF, PGF, 또는 이의 조합이다.

[0516] 일부 구체예에서, 줄기 세포 및/또는 분화된 귀 감각 세포는 이를 필요로 하는 피험체에게 제어 방출형 제제로서 투여된다. 일부 구체예에서, 줄기 세포 및/또는 a 분화된 귀 감각 세포는 이를 필요로 하는 피험체에게 제어 방출형 귀 감각 세포 조절제와 조합하여 즉시 방출형 제제(예를 들어, 세포 현탁액으로)로서 투여된다. 일부 구체예에서, 제어 방출형 귀 감각 세포 조절제는 Atoh1 또는 BRN3 유전자, siRNA 서열 표적화 RB1, 성장 인자, 또는 이의 조합을 포함하는 벡터이다.

[0517] 일부 구체예에서, 줄기 세포 및/또는 분화된 귀 감각 세포는 와우각 또는 전정 미로에 투여된다. 일부 구체예에서, 줄기 세포 및/또는 분화된 귀 감각 세포는 고질내 주사, 및/또는 후이개 절개를 통해 투여된다. 일부 구체예에서, 줄기 세포 및/또는 분화된 귀 감각 세포는 코르티 기관, 전정와우각 신경, 및/또는 팽대능선과 접촉한다.

[0518] *갑상선 호르몬 수용체 조절*

[0519] 뉴런 및/또는 귀의 유모 세포의 퇴화를 조절하고, 뉴런 및/또는 귀의 유모 세포의 성장을 촉진하는 제제, 및 내이에서 파괴되거나, 발육저지되거나, 기능이상이거나, 손상되거나, 약하거나 또는 소실된 유모로 인해 야기된 청력 상실 또는 감퇴를 치료 또는 완화시키기 위한 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 갑상선 호르몬(TH) 수용체를 조절하는 제제의 사용을 포함한다. TH 수용체는 핵 호르몬 수용체 패밀리이다. 이 패밀리는 이에 제한되는 것은 아니고, TRα1 및 TR1β를 포함한다. 일정 예에서, TRβ 넉아웃 마우스는 청각 자극에 대한 반응성이 감소되고, 유모 세포에서 K^+ 흐름이 감소되는 것으로 확인되었다.

[0520] 일부 구체예에서, 1 이상의 TH 수용체를 조절하는 제제는 1 이상의 TH 수용체의 작동제이다. 일부 구체예에서,

1 이상의 TH 수용체의 작동제는 T_3 (3,5,3'-트리요오도-L-타이로닌); KB-141(3,5-디클로로-4-(4-히드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산); GC-1(3,5-디메틸-4-(4'-히드록시-3'-이소프로필벤질)-페녹시아세트산); GC-24(3,5-디메틸-4-(4'-히드록시-3'-벤질)벤질페녹시아세트산); 소베티롬(QRX-431); 4-OH-PCB106(4-OH-2',3,3',4',5'-펜타클로로비페닐); MB07811((2R,4S)-4-(3-클로로페닐)-2-[(3,5-디메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필벤질)페녹시)메틸]-2-옥시도-[1,3,2]-디옥사포스포난); MB07344(3,5-디메틸-4-(4-히드록시-3-이소프로필벤질)페녹시)메틸포스폰산); 및 이의 조합이다. 일정 예에서, KB-141; GC-1; 소베티롬; 및 GC-24는 TRβ에 대해 선택적이다.

[0521] *TRPV 조절*

[0522] 뉴런 및 유모 세포의 퇴화를 조절하는 제제, 및 내이에서 파괴되거나, 발육저지되거나, 기능이상이거나, 손상되거나, 약하거나 또는 소실된 유모로 인해 야기된 청력 상실 또는 감퇴를 치료 또는 완화하기 위한 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 TRPV 수용체를 조절하는 제제의 사용을 포함한다. TRPV(Transient Receptor Potential Channel Vanilloid) 수용체는 다른 이온 중에서, 칼슘에 투과성인 비선택적 이온 채널 패밀리이다. 패밀리의 6 구성원, TRPV1-6이 존재한다. 일정 예에서, 카나마이신 치료 후, TRPV 1가 상향조절된다. 추가적으로, 일정 예에서, TRPV 4 수용체의 길항작용은 마우스가 청각 외상에 취약하게 만든다. 또한, 일정 예에서, TRPV 1의 작동제인 캡사이신은 허혈 사건 후 과행동(hyperlocomotion)을 방지한다.

[0523] 일부 구체예에서, 1 이상의 TRPV 수용체를 조절하는 제제는 1 이상의 TRPV 수용체의 작동제이다. 일부 구체예에서, 1 이상의 TRPV 수용체의 작동제는 캡사이신, 레시니페라톡신, 또는 이의 조합이다. 일부 구체예에서, TRPV 조절은 하기 US 공개 특허 출원들에 개시된 TRPV 조절인자를 포함한다: 2005/0277643, 2005/0215572, 2006/0194801, 2006/0205773, 2006/0194801, 2008/0175794, 2008/0153857, 2008/0085901, 20080015183, 2006/0030618, 2005/0277646, 2005/0277631, 2005/0272931, 2005/0227986, 2005/0153984, 2006/0270682, 2006/0211741, 2006/0205980, 및 2006/0100490, 및/또는 이의 조합.

[0524] **감각 유모 세포 회복제(Sensory Hair Cell Restorative Agent)**

[0525] 일부 예에서, 면역조절인자 및/또는 이압 조절인자는 뉴런 및/또는 귀 감각 세포의 기능을 조절한다. 감각 유모 세포 존재 또는 기능 복구를 보조하는 치료제를 또한 본원에서 고려한다. 이러한 치료제는 감각신경성 청력 상실, 노인성 난청 및 과도한 소음에 의한 청력 상실을 포함하여, 환자에서의 청력 상실 치료를 보조한다. 최근의 연구들은 소음성 청력 상실 환자에 대한 청각 기능 복구에서 인슐린 유사 성장 인자 1(IGF-1)의 사용에 대해 검증하였다(Lee et al. *Otol. Neurotol.* (2007) 28:976-981). 따라서, IGF-1의 발현, 생성 또는 기능을 상향조절하는 제제, IGF-1 작동제 또는 제제 IGF-1을 경우에 따라 본원에 기술된 조제물에 포함시킨다.

[0526] *아데노신 조절인자*

[0527] 아데노신은 β-N9-글리코시드 결합을 통해 리보퓨라노스에 부착된 아데노신에 포함된다. 일정 예에서, 아데노신은 억제성 신경전달물질이다. 일정 예에서, 이는 4종의 GPCR -아데노신 수용체 A_1, 아데노신 수용체 A_{2A}, 아데노신 수용체 A_{2B}, 및아데노신 수용체 A_3에 대한 리간드로서 기능한다. 일정 예에서, 아데노신 수용체에 아데노신의 결합은 (부분적으로 또는 완전하게) 항염증성 효과를 일으킨다. 일정 예에서, 아데노신 수용체에 아데노신의 결합은 (부분적으로 또는 완전하게) 혈관확장을 일으킨다. 일정 예에서, 이는 세포 손상(예를 들어, 저산소증 및 허혈증)에 반응하여 생성된다. 예를 들어, 귀의 탈분극화 및 질식은 외림프로 아데노신 방출을 유도하고 외림프에서 보호 효과를 일으킨다.

[0528] 따라서, 일부 구체예에서 아데노신 조절인자를 와우각 및 전정 질병의 치료에 사용한다. 일부 구체예에서, 아데노신 조절인자는 ATL313(4-(3-(6-아미노-9-(5-시클로프로필카바모일-3,4-디히드록시테트라히드로퓨란-2-일)-9H-푸린-2-일)프로프-2-이닐)피페리딘-1-카르복실산 메틸 에스테르); GW328267X((2R,3R,4S,5R)-2-{6-아미노-2-[(1-벤질-2-히드록시에틸)아미노]-9H-푸린-9-일}-5-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)테트라히드로퓨란-3,4-디올); CGS 21680 히드로클로라이드(4-[2-[[6-아미노-9-(N-에틸-b-D-리보퓨라누론아미도실)-9H-푸린-2-일]아미노]에틸]벤젠프로판산 히드로클로라이드); CV 1808(2-페닐아미노아데노신); p-DITC-APEC(2-[4-[2-[2-[(4-이소티오시아네이토페닐)티오카르보닐아미노]에틸아미노카르보닐]에틸]펜에틸아미노]-5'-N-에틸카르복스아미드아데노신); SDZ WAG994(N-시클로헥실-2'-O-메틸아데노신); CVT-3146(레가데노손; 1-(9-(3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)옥솔란-2-일)-6-아미노푸린-2-일)피라졸-4-일)-N-메틸카르복스아미드); ATL-146e(4-{3-[6-아미노-9-(5-에틸카바모일-3,4-디히드록시-테트라히드로-퓨란-2-일)-9H-푸린-2-일]-프로프-2-이닐}-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르); 5'-n-에틸-카르복사미도아데노신; 테카데노손; CVT-510 (N-(3(R)-테트라히드로퓨라닐)-6-아미노푸린 리보시드);

CCPA(2-클로로-N6-시클로펜틸아데노신); CPA(N6-시클로펜틸아데노신); GR 79236(N-[(1S,2S)-2-히드록시시클로펜틸]아데노신); 2'-MeCCPA; PD 81723((2-아미노-4,5-디메틸-3-thi에닐)-[3-(트리플루오로메틸)페닐]메타논); PSB 36(1-부틸-8-(헥사히드로-2,5-메타노펜타렌-3a(1H)-일)-3,7-디히드로-3-(3-히드록시프로필)-1H-푸린-2,6-디온); 리바비린; CHA(N6-시클로헥실아데노신); GW493838 (GSK); (-)-N6-(2-페닐이소프로필) 아데노신; GW684067((2R,3R,4S,5R)-5-에티닐-2-[6-테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-9H-푸린-9-일]테트라히드로퓨란-3,4-디올); CVT-3619(2-(6-((2-히드록시시클로펜틸)아미노)푸린-9-일)-5-((2-플루오로페닐티오)메틸)옥솔란-3,4-디올); 2-Cl-IB-MECA(CF102; 2-클로로-N^6-(3-요오도벤질)-5'-N-메틸카바모일아데노신); HEMADO; IB-MECA(CF101; N^6-(3-요오도벤질)-5'-N-메틸카바모일아데노신); CP-532903 (N^6-(2,5-디클로로벤질)-3'-아미노아데노신-5'-N-메틸카르복스아미드); CF502(Can-Fite BioPharma); LJ-529(2-클로로-N(6)-(3-요오도벤질)-5'-N-메틸카바모일-4'-티오아데노신); BAA (8-부틸아미노아데노신); 6-아미노-2-클로로푸린 리보시드; 2-클로로아데노신; NECA(5'-N-에틸카르복사미도아데노신); APNEA (N6-2-(4-아미노페닐)에틸아데노신); 또는 이의 조합이다.

[0529] *Atoh 1의 조절인자*

[0530] 추가의 감각 유모 세포 회복제는 *Atoh1*(atonal; ATOH), *Neurod1* 및 *Neurog1* 유전자의 생성물에 대한 조절인자에 대한 것이다. *Atoh1*는 전형적으로 증식 전구체에서 발현되는, 종(phyla) 및 계(system)에 걸쳐 세포 운명 결정에 관여하는 염기성 헬릭스-루프-헬릭스(bHLH) 유전자의 패밀리에 속한다. 포유동물에서, 3 이상의 bHLH 전사 인자가, 귀의 감각 뉴런 및 유모 세포를 포함하여, 감각 뉴런 발생에 필수적이다: *Atoh1, Neurod1* 및 *Neurog1*. 특히, *Atoh1*는 유모 세포 분화에 필수적이고, 유사분열후 유모 세포의 분화 인자로서의 역할을 한다. 연구들은 또한, *Bdnf*와 함께, *Atoh1*의 발현은 상피 기원 미분화 세포에서 구심성 및 원심성 신경분포를 형성한다는 것을 보여주었다.

[0531] ATOH 단백질을 사용한 치료는 와우각 구조에서 새로운 감각 유모 세포의 형성을 유도하고, 청력 및 균형 기능을 복구하는, 감각 유모 세포 발생에서 *Atoh1*의 역할을 뒷받침한다. *Atoh1* 유전자를 삽입시킨 벡터를 사용한 유전자 치료법은 또한 감각 유모 세포 기능을 촉진하고 유지시키는 ATOH의 역할을 뒷받침해 주었다. 따라서, 본원에 개시된 일 구체예는 청력 및 균형 장애에서 감각 유모 세포 발생을 유도하기 위해 ATOH 단백질의 사용 또는 *Atoh1* 발현의 조작을 포함한다.

[0532] 추가 구체예에서, 신경영양성 성장 인자를, 내이 유모 세포 신경영양성 성장 인자를 자극하기 위해 본원에 기술된 조제물을 통해 내이에 투여한다. 나선 신경절 뉴런에 일어난 손상은 신경 활성뿐만 아니라, 유모 세포에 의해 정상적으로 제공되는 뉴트로핀 지지를 제거하며, 이의 부재는 아폽토시스를 통한 세포 사멸을 초래한다.

[0533] 일 구체예에서, 신경영양성 성장 인자는 이에 제한되는 것은 아니고, 뇌 유래 신경영양성 팩트, 뉴트로핀-3, 신경교 유래 신경영양성 인자, 뉴트로핀-4/5, 신경 성장 인자, 클로르페닐티오-cAMP(cptcAMP; 영구 cAMP 유사체), 섬모 유래 신경영양성 인자(CNTF) 또는 이의 조합을 포함한다. 다른 예에서, 감각 세포 회복제는 뇌 유래 신경영양성 인자(BDNF)이다. 또 다른 예에서, 신경영양성 성장 인자는 뉴트로핀-3(NT-3)이다. 다른 예에서, 신경영양성 성장 인자는 신경교(glial) 유래 신경영양성 인자(GDNF)이다. 일부 예에서, 신경영양성 성장 인자는 펩티드 또는 단백질이다. 다른 구체예에서, 신경영양성 성장 인자는 나선 신경절 뉴런 생존을 자극하거나 증가시킨다.

[0534] *ERR/NR3B2 길항제*

[0535] 연구들은 또한, 내림프 생성을 조절하여, 아마도 내림프액에서 와우각 및 전정 압력을 매개하는 역할을 하는, 고아 수용체 에스트로겐 관련 수용체 b/Nr3b2의 역할을 시사하였다(Chen et al. *Dev. Cell.* (2007) 13:325-337). 따라서, ERR/Nr3b2 발현, 단백질 생성 또는 단백질 기능을 길항하는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것이 유용할 것으로 여겨진다.

[0536] *KCNQ 조절인자*

[0537] KCNQ의 조절인자를 또한, 본원에 개시된 구체예의 범주에 포함시키는 것을 고려한다. KCNQ 단백질은 칼륨 채널을 형성하며, 유모 세포에서 칼륨의 축적을 방지하는 역할을 한다. 칼륨 농도는 내림프에서 높고, 이는 내와우각액에 높은 양성 전위를 부여해서, 그에 따라 유모 세포로 칼륨을 유입시키기 위한 높은 구동력을 제공한다. KCNQ 기능은 외부 유모 세포(OHC) 생존과 상관있고; KCNQ의 억제는 칼륨 항상성을 변화시켜, 결과적으로 OHC 퇴화를 일으킨다. 따라서, KCNQ 조절인자, 일부 경우에는 활성인자를 사용한 내이 치료가 전정 및 와우가가 구조에 감각 유모 세포 기능을 유지시키는데 유용할 것으로 여겨지고 이를 본원에 개시된 구체예의 범주에 포함시킨

다.

[0538] *P2X 조절인자*

[0539] P2X 채널 기능의 조절인자를 또한, 내이 질병, 예컨대 와우각 염증 및 소음성 청력 상실에서 사용하기 위한, 구체예들의 범주내에 포함시킨다. P2X 채널은 아네노신 트리포스페이트에 의해 개폐되며, 광범위한 조직 분포도로 존재하고, 말초 및 중추 뉴런 전달, 평활근 수축 및 염증에서 역할을 하는 것으로 여겨진다. 푸린 뉴클레오티드는 와우각 질환에서 역할을 하는 것으로 여겨지며, 여기서 ATP는 P2X 수용체의 활성화로 인한 괴사 및 아폽토시스 둘 모두를 통해 세포독성 역할을 한다. 예를 들어, ATP에 의한 외림프 공간의 만선 관류는 고실계단에서 신생골형성 및 섬유조직 증식을 일으킨다. 또한, 소음 노출 및 저산소증은 내림프 및 외림프 구획에서 ATP 농도를 유의하게 상승시키며, 이는 손상에 대한 세포의 적응 반응을 나타내는 것이다.

[0540] 따라서, 일 구체예는 청력 및 균형 장애를 포함한, 와우각 및 전정 질병의 치료에서 P2X의 조절인자를 사용한다. P2X 채널에 대한 길항제 및 작동제는 BzATP, TNP-ATP, α,β-meATP, A-317491, PPADS, NF279, 메수라민, 반응성 블루 II, RO-1, 아다만탄 아미드, RO-3 및 4,5-디아릴이미다졸린이다.

[0541] **CNS 조절제**

[0542] 일부 예에서, 면역조절인자 및/또는 이압 조절인자는 중추신경계 활성을 조절한다.

[0543] *항콜린제*

[0544] 중추신경계(CNS) 활성의 국소 조절을 통해, 전정 질병, 및/또는 이명을 포함한, 귀 질병을 완화시키는 제제를 본원에 개시한 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 CNS에서 신경전달물질 아세틸콜린의 방출을 억제하는 제제의 사용을 포함한다. 항콜린제는 중추 및 말초 신경계에서 아세틸콜린을 차단하는 물질이다. 이들은 전정 소뇌로에서의 전도를 억제하여, 운동 내성을 증가시켜 균형 장애를 치료한다.

[0545] 일부 구체예에서, 항콜린제는 글리코피롤레이트, 호마트로핀, 스코폴라민 또는 아트로핀이다. 일부 구체예에서, 항콜린제는 글리코피롤레이트이다. 일부 구체예에서, 항콜린제는 호마트로핀이다. 일부 구체예에서, 항콜린제는 스코폴라민이다. 일부 구체예에서, 항콜린제는 아트로핀이다.

[0546] *항히스타민제*

[0547] 중추신경계(CNS) 활성의 국소 조절을 통해, 전정 질병 및/또는 이명을 포함한, 귀 질병을 완화하는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 CNS에서 신경전달물질의 작용을 차단하는 제제의 사용을 포함한다. 히스타민은 CNS의 신경전달물질이다. 일부 구체예는 히스타민 수용체 (예를 들어, H_1 수용체, H_2 수용체, 및/또는 H_3 수용체)를 조절하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 항히스타민은 본원에 기술된 바와 같다.

[0548] *칼슘 채널 차단제*

[0549] 중추신경계(CNS) 활성의 국소 조절을 통해 전정 질병 및/또는 이명을 포함한 귀 질병을 완화시키는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 Ca+ 채널을 차단하거나 길항하는 제제의 사용을 포함한다. 칼슘 채널은 내재성(integral) 막 단백질에 의해 뉴런의 원형질막(다른 세포중에서도)에 형성된 채널이다. 이들 채널은 세포의 원형질막을 통해 Ca^{+}을 전도시킨다. 뉴런에서, Ca^{2+}의 흐름은 부분적으로 뉴런에서 활동 전위를 생성시키고 전파시키는것을 담당한다. 또한 일정 신경전달물질의 방출을 담당할 수 있다.

[0550] 일부 구체예에서, 칼슘 채널 길항제는 신나리진, 플루나리진, 또는 니모디핀이다. 일부 구체예에서, 칼슘 채널 길항제는 신나리진이다. 일부 구체예에서, 칼슘 채널 길항제는 플루나리진이다. 일부 구체예에서, 칼슘 채널 길항제는 니모디핀이다. 다른 칼슘 채널 차단제는 베라파밀, 딜티아젬, 오메가-코노톡신, GVIA, 암로디핀, 펠로디핀, 라시디핀, 미베프라딜, NPPB(5-니트로-2-(3-페닐프로필아미노)벤조산), 플루나리진, 및/또는 이의 조합을 포함한다.

[0551] *GABA 수용체 조절인자*

[0552] 중추신경계(CNS) 활성의 국소 조절을 통해 전정 질병 및/또는 이명을 포함한 귀 질병을 완화시키는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 CNS에서 GABA 수용체의 작용을 조절하는 제제의 사용을 포함한다. GABA, 또는 γ-아미노부티르산은 CNS의 억제성 신경전달물질이다. 이는 시냅스전 및

시냅스후 뉴런 프로세스의 억제성 시냅스에서 작용한다. 이의 수용체($GABA_A$ 수용체, $GABA_B$ 수용체, 및 $GABA_C$ 수용체)에 GABA의 결합은 이온 채널을 개방시키고, 세포로 Cl^-를 유입시키고/시키거나 뉴런 밖으로 K^+를 내보낸다. 그 결과 뉴런의 과분극화가 초래된다. 따라서, 일부 구체예는 GABA 수용체의 감응성을 증가 또는 감소시키거나, 또는 GABA를 모방하여 GABA 수용체를 활성화시키는 제제의 사용을 포함한다.

[0553] 벤조디아제핀 부류의 치료제는 $GABA_A$ 수용체의 작동제이다. 벤조디아제핀이 $GABA_A$ 수용체에 결합하는 경우, 이 수용체는 입체형태 변화가 유도되어 수용체에 대한 GABA의 친화성이 증가된다. GABA의 결합 증가 결과 뉴런에서 Cl^- 채널이 개방되는 빈도가 증가된다. 이는 뉴런막의 과분극화를 초래시킨다. 일부 구체예에서, 벤조디아제핀은 알프라졸람, 브로마제팜, 브로티졸람, 클로르디아제폭시드, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 에스트라졸람, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 로프라졸람, 로라제팜, 로르메타제팜, 이다졸람, 니메트라제팜, 니트라제팜, 옥사제팜, 프라제팜, 테마제팜, 트리아졸람 또는 이의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구체예에서, 벤조디아제핀은 클로나제팜, 디아제팜, 로라제팜, 또는 이의 조합이다. 일부 구체예에서, 벤조디아제핀은 디아제팜이다.

[0554] 일부 구체예에서, GABA 수용체 조절인자는 루프 이뇨제이다. 일부 구체예에서, 루프 이뇨제는 푸로세미드, 부메타니드, 또는 에타크린산이다. 일부 구체예에서, 루프 이뇨제는 푸로세미드이다. 일부 구체예에서, 루프 이뇨제는 부메타니드이다. 일부 구체예에서, 루프 이뇨제는 에타크린산이다. 푸로세미드는, 예를 들어, $GABA_A$ 수용체에 결합하고, α6, β2 및 γ2 수용체의 GABA-유발된 전류를 가역적으로 길항한다. 예를 들어, 유용한 루프 이뇨제는 이에 제한되는 것은 아니고, 푸로세미드, 부메타니드, 및 에타크린산을 포함한다.

[0555] 일부 구체예에서, GABA 수용체의 조절인자는 GABA 유사체이다. GABA 유사체는 GABA를 모방한다. 따라서, 이들이 GABA 수용체에 결합하면, 수용체는 GABA가 이에 결합하여 수용체가 활성화되는 것처럼 작용한다. 일부 구체예에서, GABA 유사체는 가바펜틴, 프레가발린, 무시몰, 또는 바클로펜이다. 일부 구체예에서, GABA 유사체는 가바펜틴이다. 일부 구체예에서, GABA 유사체는 프레가발린이다. 일부 구체예에서, GABA 유사체는 무시몰이다. 일부 구체예에서, GABA 유사체는 바클로펜이다. 바클로펜은 $GABA_B$ 수용체에 결합하여 이를 활성화시키는 GABA의 유사체이다. 무시몰도 역시 GABA의 유사체이다. 이는 $GABA_A$ 수용체를 작동시킨다.

[0556] *신경전달물질 재흡수 억제제*

[0557] 중추신경계(CNS) 활성의 국소 조절을 통해 전정 질병 및/또는 이명을 포함한 귀 질병을 완화시키는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 CNS에서 신경전달물질의 재흡수를 억제하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 신경전달물질 재흡수 조절인자는 신경전달물질 재흡수 표적의 길항제, 부분 작동제, 역 작동제, 중성 또는 경쟁성 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르쏘스테릭 길항제이다. 신경전달물질 재흡수 억제제는 CNS의 시냅스전 세포로의 신경전달물질 재흡수를 억제한다. 이는 CNS의 시냅스후 세포를 자극하는데 이용할 수 있는 신경전달물질의 농도를 증가시킨다.

[0558] 일부 구체예에서, 신경전달물질 재흡수 억제제는 삼환 항우울제이다. 삼환 항우울제는 시냅스전 세포에 의한 신경전달물질 노르에피네프린 및 세로토닌의 재흡수를 억제하여 작용한다. 이는 시냅스후 수용체에 결합하는데 이용할 수 있는 세로토닌 및/또는 노르에피네프린의 수준을 증가시킨다. 일부 구체예에서, 삼환 항우울제는 아미트립틸린, 노르트립틸린, 또는 트리미프라민이다. 일부 구체예에서, 삼환 항우울제는 아미트립틸린. 일부 구체예에서, 삼환 항우울제는 노르트립틸린이다. 일부 구체예에서, 삼환 항우울제는 트리미프라민이다.

[0559] 일부 구체예에서, the 신경전달물질 재흡수 억제제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제이다. 시냅스전 세포로 세로토닌의 재흡수를 억제하여, SSRI는 세로토닌의 세포외 수준을 증가시킨다. 이는 시냅스후 수용체에 결합시키기 위해 이용가능한 세로토닌 수준을 증가시킨다. SSRI는 내이에서 새로운 신경 성장을 자극하는 것이라는 가설이 세워져 있다. 일부 구체예에서, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 플루옥세틴, 파록세틴, 또는 세르트랄린이다. 일부 구체예에서, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 플루옥세틴이다. 일부 구체예에서, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 파록세틴이다. 일부 구체예에서, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 세르트랄린이다.

[0560] 중추신경계(CNS) 활성의 국소 조절을 통해, 전정 질병 및/또는 이명을 포함한 귀 질병을 완화시키는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 뉴로키닌 수용체를 길항하는 제제의 사용을 포함한다. 적어도 3종의 뉴로키닌 수용체: NK1, NK2 및 NK3이 존재한다. 일정 구체예에서, 뉴로키닌 수용체에 리간드(예를 들어, 타카이키린 펩티드, 물질 P, 뉴로키닌 A, 및 뉴로키닌 B)의 결합은 포스포리파제 C의

활성화를 유도한다. 포스포리파제 C의 활성화는 이노시톨 트리포스페이트를 생성한다. 일부 구체예에서, 뉴로키닌 수용체는 NK1 수용체, NK2 수용체, NK3 수용체, 또는 이의 조합이다. 일부 구체예에서, 뉴로키닌 수용체는 NK1 수용체이다. 일부 구체예에서, NK1 수용체의 길항제는 베스티피탄트이다.

[0561] 일부 구체예에서, SSRI 억제제는 뉴로키닌 수용체 길항제와 조합하여 투여된다. 일부 구체예에서, SSRI는 파록세틴이고 뉴로키닌 수용체는 NK1이다. 일부 구체예에서, NK1 수용체 길항제는 베스티피탄트이다. 일정 구체예에서, 파록세틴과 베스티피탄트의 공동투여는 이명 증상을 치료, 및/또는 완화시킨다.

[0562] *국소 마취제*

[0563] 중추신경계(CNS) 활성의 국소 조절을 통해 전정 질병 및/또는 이명을 포함한 귀 질병을 완화시키는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 예를 들어, 세포막의 Na^+ 채널을 차단시켜, 뉴런의 탈분극화 및 재분극화 비율을 낮추는 제제의 사용을 포함한다.

[0564] 일부 구체예에서, CNS 조절인자는 국소 마취제. 일부 구체예에서, 국소 마취제는 벤조카인, 카르티카인, 신코카인, 시클로메티카인, 리도카인, 프릴로카인, 프롭시카인, 프로파라카인, 테트라카인, 토카이니드, 및 트리메카인으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구체예에서, 국소 마취제는 리도카인이다. 일부 구체예에서, 국소 마취제는 토카이니드이다.

[0565] *나트륨 채널 차단제*

[0566] 중추신경계(CNS) 활성의 국소 조절을 통해 전정 질병 및/또는 이명을 포함한 귀 질병을 완화시키는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 Na+ 채널을 차단하거나 또는 길항하는 제제의 사용을 포함한다. 나트륨 채널은 내재성 막 단백질에 의해 뉴런(다른 세포 중에서도)의 원형질막에 형성된 채널이다. 이들 채널은 세포의 원형질막을 통해 Na^+를 전도한다. 뉴런에서, Na^+의 흐름은 뉴런에서 활동 전위를 생성하고 전파시키는데 부분적으로 관여한다.

[0567] 일부 구체예에서, 나트륨 채널 차단제는 카르바마제핀, 옥스카르바제핀, 페니테인, 발프로산, 또는 나트륨 발프로에이트이다. 일부 구체예에서, 나트륨 채널 차단제는 카르바마제핀이다. 일부 구체예에서, 나트륨 채널 차단제는 옥스카르바제핀이다. 일부 구체예에서, 나트륨 채널 차단제는 페니테인이다. 일부 구체예에서, 나트륨 채널 차단제는 발프로산이다. 일부 구체예에서, 나트륨 채널 차단제는 나트륨 발프로에이트이다.

[0568] 일부 구체예에서, Na^+ 채널 차단제는 빈프로세틴((3a,16a)-에부르나메닌-14-카르복실산 에틸 에스테르); 시파트리진(2-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(2,3,5-트리클로로페닐)-피리미딘-4-아민); 아밀로리드(3,5-디아미노-N-(아미노이미노메틸)-6-클로로피라진카르복사미드 히드로클로라이드); 카르바마제핀 (5H-디벤조[b,f]아제핀e-5-카르복스아미드); TTX(옥타히드로-12-(히드록시메틸)-2-이미노-5,9:7,10a-디메탄 o-10aH-[1,3]디옥소시노[6,5-d]피리미딘-4,7,10,11,12-펜톨); RS100642(1-(2,6-디메틸페녹시)-2-에틸아미노프로판 히드로클로라이드); 메실레틴((1-(2,6-디메틸페녹시)-2-아미노프로판 히드로클로라이드)); QX-314(N-(2,6-디메틸페닐카바모일메틸)트리에틸암모늄 브로마이드); 페니토인(5,5-디페닐이미다졸리딘-2,4-디온); 라모트리진(6-(2,3-디클로로페닐)-1,2,4-트리아진-3,5-디아민); 4030W92(2,4-디아미노-5-(2,3-디클로로페닐)-6-플루오로메틸피리미딘); BW1003C87(5-(2,3,5-트리클로로페닐)피리미딘-2,4-1.1 에탄설포네이트); QX-222(2-[(2,6-디메틸페닐)아미노]-N,N,N-트리메틸-2-옥소에탄이미늄 클로라이드); 암브록솔(트랜스-[[(2-아미노-3,5-디브로모페닐)메틸]아미노]시클로 헥사놀 히드로클로라이드); R56865 (N-[1-(4-(4-플루오로페녹시)부틸]-4-피페리디닐-N-메틸-2-벤조-티아졸라민); 루벨루졸; 아지말린((17R,21알파)-아지말란-17,21-디올); 프로카인아미드(4-암노-N-(2-디에틸아미노에틸)벤즈아미드 히드로클로라이드); 플레카이니드; 릴루졸레올; 또는 이의 조합이다.

[0569] 일부 구체예에서, 예를 들어, 세포막에서 Na^+ 채널을 차단하여, 뉴런의 탈분극화 및 재분극화 비율을 낮추는 제제는 국소 마취제를 포함한다. 일부 구체예에서, 국소 마취제는 벤조카인, 카르티카인, 신코카인, 시클로메티카인, 리도카인, 프릴로카인, 프롭시카인, 프로파라카인, 테트라카인, 토카이니드, 및 트리메카인으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구체예에서, 국소 마취제는 리도카인이다. 일부 구체예에서, 국소 마취제는 토카이니드이다.

[0570] *타이로트로핀 방출 호르몬*

[0571] 중추신경계(CNS) 활성의 국소 조절을 통해 전정 질병 및/또는 이명을 포함한 귀 질병을 완화시키는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 신경전달물질을 조절하는 제제의 사용을

포함한다. 타이로트로핀 방출 호르몬은 뉴런의 글루타메이트 유도된 흥분을 억제하는 신경전달물질이다. 일부 구체예에서, CNS 조절인자는 타이로트로핀 방출 호르몬이다.

[0572] **항미생물제**

[0573] 귀 질병, 예를 들어, 귀의 염증성 질환 또는 귀 암을 치료하는데 유용한 임의의 항미생물제는 본원에 개시된 조제물 및 방법에 사용하는데 적합하다. 일부 구체예에서, 항미생물제는 항박테리아제, 항진균제, 항바이러스제, 항원충제, 및/또는 항기생충제이다. 항미생물제는 박테리아, 진균, 바이러스, 원생동물 및/또는 기생충을 포함한, 미생물을 억제 또는 제거하는 작용을 하는 제제를 포함한다. 특정 미생물과 싸우기 위해 특정 항미생물제를 사용한다. 따라서, 당분야의 숙련가는 동정된 미생물, 또는 발현되는 증상에 따라서 관련있거나 또는 유용한 항미생물제를 잘 알고 있다.

[0574] 일부 구체예에서, 항미생물제는 단백질, 펩티드, 항체, DNA, 카르보네이트, 무기 분자, 또는 유기 분자이다. 일정 구체예에서, 항미생물제는 항미생물성 소형 분자이다. 전형적으로, 항미생물성 소형 분자는 비교적 저분자량, 예를 들어, 1,000 보다 작거나, 또는 600-700 보다 작거나, 또는 300-700 분자량이다.

[0575] 항박테리아제는 아미카신, 젠타마이신, 카나마이신, 네오마이신, 네틸미신, 스트렙토마이신, 토브라마이신, 파로모마이신, 젤다나마이신, 허비마이신, 로라카르베프, 에르타페넴, 도리페넴, 이미페넴, 실라스타틴, 메로페넴, 세파드록실, 세파졸린, 세팔로틴, 세팔렉신, 세파클로르, 세파만돌, 세폭시틴, 데프프로질, 세푸록심, 세픽심, 세프디니르, 세프디토렌, 세포페라존, 세포탁심, 세프포독심, 세프타지딤, 세프티부텐, 세프티족심, 세프트리아손, 세페핌, 세프토비프롤, 테이코플라닌, 반코마이신, 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 디리트로마이신, 에리쓰로마이신, 록시트로마이신, 트롤레안도마이신, 텔리트로마이신, 스펙티노마이신, 아즈트레오남, 아목시실린, 암피실린, 아즐로실린, 카르베니실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 베즐로실린, 메티실린, 나프실린, 옥사실린, 페니실린, 피페라실린, 티카르실린, 바시트라신, 콜리스틴, 폴리믹신 B, 시프로플록사신, 에녹사신, 가티플록사신, 레복플록사신, 로메플록사신, 목시플록사신, 노르플록사신, 오플록사신, 트로브플록사신, 마페니드, 프론토실, 설파세타미드, 설파메티졸, 설판이밀리드, 설프살라진, 설프시옥사졸, 트리메토프림, 데메클로시클린, 독시시클린, 미노시클린, 옥스테트라사이클린, 테트라사이클린, 아르스페나민, 클로람페니콜, 클린다마이신, 린코마이신, 에탐부톨, 포스포마이신, 후시드산, 푸라졸리돈, 이소니아지드, 리네졸리드, 메트로니다졸, 무피로신, 니트로퓨란토인, 플라텐시마이신, 피라진아미드, 퀴누스프리스틴/달포프리스틴, 리팜핀, 티니다졸, AL-15469A(Alcon Research), AL-38905(Alcon Research) 및 이의 조합을 포함한다.

[0576] 항바이러스제는 아시클로비르, 팜시클로비르 및 발라시클로비르를 포함한다. 다른 항바이러스제는 아바카비르, 아시클로비르, 아드포비르, 아만타딘, 암프레나비르, 아르비돌, 아타자나비르, 아르티플라, 브리부딘, 시도포비르 콤비비르, 엔독수딘, 에파비렌즈, 엠트리시타빈, 엔푸비르티드, 엔테카비르, 폼비르센, 포삼프레나비르, 포스카르네트, 포스포네트, 간시클로비르, 가르다실, 이바시타빈, 이무노비르, 이독수리딘, 이미퀴모드, 인디나비르, 이노신, 인테그라제 억제제, 인터페론 III형, 인터페론 II형, 인터페론 I형을 포함한 인터페론, 라미부딘, 로피나비르, 로비리드, MK-0518, 마라비록, 모록시딘, 넬피나비르, 네비라핀, 넥사비르, 뉴클레오시드 유사체, 오셀타미비르, 펜시클로비르, 페라미비르, 프레코나릴, 포도필로톡신, 프로테아제 억제제, 역전사효소 억제제, 리바비린, 리남타딘, 리토나비르, 사퀴나비르, 스타부딘, 테노포비르, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 티프라나비르, 트리플루리딘, 트리지비르, 트로만타딘, 트루바다, 발간시클로비르, 빈크리비록, 비다라빈, 비라미딘, 잘시타빈, 자나미비르, 지도부딘, 및 이의 조합을 포함한다.

[0577] 항진균제는 암롤핀, 유테나핀, 나프티핀, 테르비나핀, 플루시토신, 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 라부코나졸, 보리코나졸, 클로트리마졸, 에코나졸, 미코나졸, 옥시코나졸, 술코나졸, 테르코나졸, 티오코나졸, 니크코마이신 Z, 카스포푼진, 미카푼진, 아니둘라푼진, 암포테리신 B, 리포솜 나이스타스틴, 피마리신, 그리세오풀빈, 시클로피록솔라민, 할로프로진, 톨나프테이트, 운데실레네이트, 클리오퀴놀, 및 이의 조합을 포함한다.

[0578] 항기생충제는 아미트라즈, 아모스카네이트, 아베르멕틴, 카르바독스, 디에틸카르바미진, 디메트리다졸, 디미나젠, 이베르멕틴, 마크로필라리시드, 말라티온, 미타반, 옥삼니퀸, 페르메트린, 프라지쿠안텔, 프란텔 파모에이트, 셀라멕틴, 나트륨 스티보글루코네이트, 티아벤다졸, 및 이의 조합을 포함한다.

[0579] 일부 구체예에서, 귀 질병을 치료할 수 있는 모 항미생물제의 능력을 보유한, 본원에 기술한 항미생물제의 약학적으로 활성있는 대사물질, 염, 다형체, 프로드러그, 유사체, 및 유도체는 본원에 개시된 조제물에 유용하다.

[0580] **자유 라디칼 조절인자**

[0581] 일부 예에서, 면역조절인자 및/또는 이압 조절인자는 미토콘드리아의 기능장애 또는 자유 라디칼로 인한 귀의 유모 세포 및/또는 뉴런의 퇴화를 완화, 예방, 역전 또는 경감시킨다.

[0582] *산화방지제*

[0583] 미토콘드리아의 기능장애 또는 자유 라디칼로 인한 귀의 유모 세포 및/또는 뉴런의 퇴화를 완화, 예방, 역전 또는 경감시키는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 자유 라디칼로 인한 손상을 예방 및/또는 완화시키는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 자유 라디칼로 인한 손상을 예방 및/또는 완화시키는 제제는 산화방지제이다.

[0584] 본원에 개시된, 산화방지제는 또한, 반응성 산소종의 방지, 독성 산물의 중화 또는 아폽토시스의 차단을 통해, 이독성제에 대한 보호제로서 유용하다. 산화방지제의 대표적인 예로서, 레스베라트롤(3,5,4'-트리히드록시스틸벤)은 자유 라디칼 연쇄 반응을 억제하여, 세포에서 수퍼옥사이드 수준을 감소시키는, 수퍼옥사이드를 H_2O_2로 환원시키는, NnSOD의 억제를 포함하여, 다양한 경로를 통해 그 효과를 발휘한다. 또한, 레스베라트롤은 뉴런 세포 기능장애 및 세포 사멸을 예방하는데 관여한다. 다른 산화방지제는 이에 제한되는 것은 아니고, 비타민 E(토코페롤), 비타민 C(아스코르브산), 글루타티온, 리포산, 알파 리포산, 유르산, 카로텐, 유비퀴놀, 멜라토닌, 토코트리에놀, 셀레늄, 플라보노이드, 폴리페놀, 라이코펜, 루테인, 리그난, 부틸 히드록시톨루엔, 코엔자임 Q10, 살리실레이트, 또는 이의 조합을 포함한다.

[0585] 일정 구체예에서, 니트론은 산화방지제와 상승적으로 작용한다. 일정 구체예에서, 니트론은 자유 라디칼을 포획한다. 일부 구체예에서, 니트론(예를 들어 알파-페닐-tert-부틸니트론(PBN), 알푸리놀)을 산화방지제와 공동투여한다. 일정 구체예에서, 산화방지제와 공동투여되는 니트론은 급성 음향 소음성 청력 상실을 치료한다.

[0586] 일부 구체예에서, 산화방지제는 N-아세틸시스테인; 비타민 E(토코페롤 및 토코트리에놀); 비타민 C; 비타민 A; 루테인; 셀레늄 글루타티온; 멜라토닌; 폴리페놀; 카로테노이드(예를 들어, 라이코펜, 카로텐); 코엔자임 Q-10; 엡셀렌(2-페닐-1,2-벤즈이소셀레나졸-3(2H)-온(PZ 51 또는 DR3305라고도 함); L-메티오닌; 아줄레닐 니트론(예를 들어 스틸바줄레닐 니트론); L-(+)-에르고티오네인((S)-a-카르복시-2,3-디히드로-N,N,N-트리메틸-2-티옥소-1H-이미다졸4-에탄아미늄 내부 염); 카페산 페닐 에스테르(CAPE); 디메틸티오우레아; 디메틸설폭시드; 디설펜톤 나트륨(NXY-059; 디나트륨 4-[(Z)-(tert-부틸-옥시도아자니움일리덴)메틸]벤젠-1,3-디설포네이트); 펜톡시필린; MCI-186(3-메틸-1-페닐-2-피라졸린-5-온); 암브록솔(트랜스-4-(2-아미노-3,5-디브로모벤질아미노)시클로헥산-HCl; U-83836E((-)-2-((4-(2,6-디-1-피롤리디닐-4-피리미디닐)-1-피페르자이닐)메틸)-3,4-디히드로-2,5,7,8-테트라메틸-2H-1-벤조피란-6-올 · 2HCl); MITOQ(미토퀴논 메실레이트, Antipodean Pharmaceuticals); 이데베논(2-(10-히드록시데실)-5,6-디메톡시-3-메틸-시클로헥사-2,5-디엔-1,4-디온); (+)-시아니다놀-3; 또는 이의 조합을 포함한다.

[0587] *글루타메이트-수용체 조절인자*

[0588] 자유 라디칼 생성을 조절하고/하거나 미토콘드리아 손상을 억제하는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 글루타메이트 수용체를 조절하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 글루타메이트 수용체는 AMPA 수용체, NMDA 수용체, 및/또는 II 그룹 또는 III 그룹 mGlu 수용체이다. 일부 구체예에서, 글루타메이트 수용체 조절인자는 본원에 기술한 바와 같다.

[0589] *철 킬레이터*

[0590] 미토콘드리아의 기능장애 또는 자유 라디칼로 인한 귀의 유모 세포 및/또는 뉴런의 퇴화를 완화, 예방, 역전 또는 경감시키는 제제를 본원에 개시된 조제물에서 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 자유 라디칼에 의한 손상을 예방 및/또는 완화하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 자유 라디칼에 의한 손상을 예방 및/또는 완화하는 제제는 철 킬레이터이다. 철 킬레이터, 데페록사민은 네오마이신과 공동투여시, 네오마이신 치료로 인한 귀의 이독성 손상을 예방한다.

[0591] 일부 구체예에서, 철 킬레이터는 데스페리옥사민(DFO); 히드록시벤질 에틸렌 디아민; 폴레레놀-1, 피롤리딘 디티오카바메이트; 데스페랄; Vk-28(5-[4-(2-히드록시에틸) 피페라진-1-일메틸]-퀴놀린-8-올); 클리오퀴놀; 에키노크롬; PIH(피리독살 이소니코티노일 히드라존); 데페라시록스; HBED(N,N'-비스(2-히드록시벤질)에틸렌디아민-N,N'-디아세트산); SIH(살리실알데히드 이소니코티노일 히드라존); 데페리프론; L1(1,2-디메틸-3-히드록시-4-피리돈); 코지산(5-히드록시-2-히드록시메틸-4-피론); 데페록사민; 2,3-디히드록시벤조에이트; 또는 이의 조합이

다.

[0592] *미토콘드리아 조절인자*

[0593] 미토콘드리아의 기능장애 또는 자유 라디칼로 인한 귀의 유모 세포 및/또는 뉴런의 퇴화를 완화, 예방, 역전 또는 경감시키는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 미토콘드리아의 활성을 조절하는 1 이상의 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 미토콘드리아의 활성을 조절하는 제제는 아세틸카르니틴; 리포산; 또는 이의 조합이다.

[0594] *산화질소 합성효소 조절인자*

[0595] 내이에서 파괴되거나, 발육저지되거나, 기능이상이거나, 손상되거나, 약하거나 또는 소실된 유모로 인해 야기된 청력 상실 또는 감퇴를 치료 또는 완화하는 제제를 본원에 개시된 조성물과 사용하는 것을 고려한다. 산화질소(NO)는 신경전달물질이다. 이는 아르기닌 및 산소로부터 다수의 산화질소 합성효소(NOS)에 의해 합성된다. 또한, 이는 무기 질산염의 산화에 의해 유도된다. 일정 예에서, 이는 혈관확장을 유도하여, 혈류를 증가시킨다. 일정 예에서, 산화질소는 와우각 혈류를 증가시킨다. NO는 혈관벽을 손상시킨다. 일정 예에서, NO는 와우각에서 혈관 단백질 누수를 경감시킨다. 일정 예에서, NO는 유모 세포의 감응성을 증가시킨다. 일정 예에서, NO는 수퍼옥시드와 반응하여 자유 라디칼 과산화아질산염을 형성시킨다. 따라서, 일부 구체예는 산화질소 및/또는 산화질소 합성효소(NOS)를 조절하는 제제의 사용을 포함한다.

[0596] 일부 구체예에서, NO 및/또는 NOS를 조절하는 제제는 NO 또는 NOS의 길항제이다. 일부 구체예에서, NO 및/또는 NOS의 길항제는 아미노구아니딘; 1-아미노-2-히드록시구아니딘 *p*-톨루엔설페이트; GED(구아니디노에틸디설피드); 브로모크립틴 메실레이트; 덱사메타손; SDMA(대칭성 N^G,N^G-디메틸-L-아르기닌); ADMA(비대칭성 N^G,N^G-디메틸-L-아르기닌); L-NMMA(N^G-모노메틸-L-아르기닌); L-NMEA(N^G-모노에틸-L-아르기닌); D-MMA(N^G-모노메틸-D-아르기닌); L-NIL(N^6-(1-이미노에틸)-L-라이신 히드로클로라이드); L-NNA (N^G-니트로-L-아르기닌); L-NPA (N^G-프로필-L-아르기닌); L-NAME(N^G-니트로-L-아르기닌 메틸 에스테르 디히드로클로라이드); L-VNIO(N^5-(1-이미노-3-부테닐)-l-오르니틴); 디페닐렌요오도늄 클로라이드; 2-에틸-2-티오슈도우레아; 할로페리돌; L-NIO(L-N^5-(1-이미노에틸)오르니틴); MEG(메틸렉고니딘); SMT(S-메틸이소티오우레아 설페이트); SMTC(S-메틸-L-티오시트룰린); 7-Ni(7-니트로인다졸); nNOS 억제제 I((4S)-N-(4-아미노-5[아미노에틸]아미노펜틸)-N'-니트로구아니딘); 1,3-PBITU(S,S'-1,3-페닐렌-비스(1,2-에탄디일)-비스-이소티오우레아); L-티오시트룰린; TRIM(1-(2-트리플루오로메틸페닐) 이미다졸); MTR-105(S-에틸이소티우로늄 디에틸포스페이트); BBS-1; BBS-2; ONO-1714((1S,5S,6R,7R)-7 클로로-3-아미노-5메틸-2-아자비시클로[4.1.0]헵탄 히드로클로라이드); GW273629(3-[[2-[(1-이미노에틸)아미노]에틸]설포닐]-L-알라닌); GW 274150((S)-2-아미노-(1-이미노에틸아미노)-5-티오헵탄산); PPA250(3-(2,4-디플루오로페닐)-6-{2-[4-(1H-이미다졸-1-일메틸) 페녹시]에톡시}-2-페닐피리딘); AR-R17477([N-(4-(2-((3-클로로페닐메틸) 아미노) 에틸) 페닐)-2-티오펜카르복사미딘 디히드로클로라이드); AR-R18512(N(2-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오펜카르복시미다미드); 스피로퀴나졸론; 1400W(N-[[3-(아미노메틸)페닐]메틸]-에탄이미다미드 디히드로클로라이드); 또는 이의 조합이다.

[0597] 일부 구체예에서, NO 및/또는 NOS를 조절하는 제제는 NO 및/또는 NOS의 작동제, 또는 NO의 도너이다. 일부 구체예에서, NO 및/또는 NOS의 작동제, 또는 NO의 도너는, S-NC (S-니트로소시스테인); NTG(니트로글리세린); SNP(나트륨 니트로프루스시드); 탑시가르진; 혈관 내피 성장 인자(VEGF); 브라디키닌; ATP; 스핀고신-1-포스페이트; 에스트로겐; 안지오포이어틴; 아세틸콜린; SIN-1(3-모르폴리노시드논이민); GEA 3162(1,2,3,4-옥사트리아졸륨, 5-아미노-3-(3,4-디클로로페닐)-,클로라이드); GEA 3175(3-(3-클로로-2-메틸페닐)-5-[[4-메틸페닐)설포닐]아미노]-)히드록시드); GEA 5024(1,2,3,4-옥사트리아졸륨,5-아미노-3-(30클로로-2-메틸-페닐)클로라이드); GEA 5538(,2,3,4-옥사트리아졸륨,3-(3-클로로-2-메틸페닐)-5-[[[시아노메틸아미노]카르보닐]아미노]-히드록시드 내부 염); SNAP(S-니트로소-N-아세틸페니실라민); 몰시도민; CNO-4(1-[(4',5'-비스(카르복시메톡시)-2'-니트로페닐)메톡시]-2-옥소-3,3,디에틸-1-트리아젠 2칼륨 염); CNO-5([1-(4',5'-비스(카르보이메톡시)-2'-니트로페닐)메톡시]-2-옥소-3,3-디에틸-1-트리아진 디아세톡시메틸 에스테르); DEA/NO, IPA/NO, SPER/NO, SULFI/NO, OXI/NO, DETA/NO; 또는 이의 조합이다.

[0598] *서투인 조절인자*

[0599] 서투인(또는 Sir2 단백질)은 히스톤 디아세틸라제(HDAC) 클래스 III에 포함된다. 이들이 단백질 탈아세틸화효소로 분류되지만, 일부는 또한, 모노-ADP-리보실트랜스퍼라제로서 기능한다. 각각의 서투인 단백질은 250 아미노

산의 상동성 코어 서열을 갖는다. 이 서열은 복수의 종에서 고도로 보존적이다. 또한 단백질의 탈아세틸화를 촉매하기 위해, 각 서투인은 보조인자로서 NAD^+를 필요로 한다. 이 패밀리는 7 구성원이 존재한다: Sirt1, Sirt2, Sirt3, Sirt4, Sirt5, Sirt6, 및 Sirt7. Sirt1 및 Sirt3는 단백질 탈아세틸화효소이다. Sirt2는 유사분열에 관여한다.

[0600] Sirt1의 작동작용은 칼로리 제한을 겪는 피험체에서 이전에 확인되었던 다수의 혜택을 제공한다. 이러한 혜택에는, 이에 제한되는 것은 아니고, 글루코스 수준 감소 및 인슐린 감응도 향상, 미토콘드리아 활성 증가, 및 지방과다증 감소(PPAR-γ의 Sirt1 매개 억제로 인함)를 포함한다. 글루코스 수준 및 지방과다증 감소는 노인성 난청을 완화시키는데, 당뇨병과 아테롬성 동맥경화증은 둘 모두가 노인성 난청의 발병 및 진행에 원인이되는 인자이기 때문이다.

[0601] Sirt1은 프로아폽토시스 유전자 p53 및 Ku-70를 탈아세틸화시켜 아폽토시스를 예방할 수 있다. Sirt1의 추가 기질은, 이에 제한되는 것은 아니고, 전사 인자 NFκB, Fox01, Fox03a, Fox04, Fox05; 전사 억제인자 Hic1; 및 다른 세포 기능들 중, 적응성 열발생, 글루코스 물질대사, 및 트리글리세리드 물질대사를 조절하는, Pgc-1α를 포함한다. Sirt3의 작동작용은 세포 호흡을 증가시키고 반응성 산소종(ROS)의 생성을 감소시킨다.

[0602] 서투인에 의한 탈아세틸화 촉매반응은 NAD^+(니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드) 의존적이다. 아세틸화된 단백질에 결합시, 서투인은 니코틴아미드와 ADP-리보스 사이의 글리코시드 결합을 절단하여 NAD^+를 가수분해한다. 다음으로 아세틸화된 단백질의 아세틸 기가 ADP-리보스로 전달된다. 반응 완료시, 니코틴아미드, 탈아세틸화 단백질, 및 2'-O-아세틸-ADP-리보스가 방출된다.

[0603] 복수의 화합물이 서투인 촉매되는 단백질의 탈아세틸화를 조절한다. 일부 폴리페놀, 예컨대 이에 제한되는 것은 아니고, 스틸벤, 칼콘, 플라본, 이소플라본, 플라바논, 안토시아니딘, 카테킨의 투여는 탈아세틸화 반응의 K_m을 감소시킨다. 또한, 유리된 니코틴아미드는 탈아세틸화 반응을 길항하고, 세투인에 니코틴아미드의 결합을 억제하는 화합물은 또한 서투인의 활성을 작동시키게 된다.

[0604] 서투인 작동화제 레스베라트롤(트랜스-3,5,4'-트리히드록시스틸벤)의 투여는 아폽토시스를 감소시킨다. 또한, 글루타메이트 흡수를 증가시켜서 흥분독성을 완화시킨다. 뿐만아니라, 레스베라트롤의 투여는 반응성 산소종(ROS)의 수준을 낮추어서, 허혈에 의한 손상, 흥분독성, 시스플라틴 및 아미노글리코시드에 의한 이독성, 청각 외상 및 노인성 난청을 완화시킨다.

[0605] 미토콘드리아의 기능장애 또는 자유 라디칼로 인한 귀의 유모 세포 및/또는 뉴런의 퇴화를 완화, 예방, 역전 또는 경감시키는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 서투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 1 이상의 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 서투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 제제는 스틸벤이다. 일부 구체예에서, 스틸벤은 트랜스-스틸벤, *cis*-스틸벤, 레스베라트롤, 피세아탄올, 라폰틴, 데옥시라폰틴, 부테인, 또는 이의 조합이다.

[0606] 일부 구체예에서, 스틸벤은 레스베라트롤이다. 일부 구체예에서, 스틸벤은 레스베라트롤의 유사체이다. 일부 구체예에서, 레스베라트롤의 유사체는 SRT-501(RM-1821)이다. 추가의 레스베라트롤 유사체에 대해서는, U.S. 공개특허 출원 제2006/0276393호를 참조함, 이 내용을 참조하여 본원에 포함시킨다.

[0607] 미토콘드리아의 기능장애 또는 자유 라디칼로 인한 귀의 유모 세포 및/또는 뉴런의 퇴화를 완화, 예방, 역전 또는 경감시키는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 서투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 1 이상의 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 서투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 제제는 칼콘이다. 일부 구체예에서, 칼콘(chalcone)은 칼론(chalcon); 이소리퀴르티젠 부테인; 4,2',4'-트리히드록시칼콘; 3,4,2',4',6'-펜타히드록시칼콘; 또는 이의 조합이다.

[0608] 미토콘드리아의 기능장애 또는 자유 라디칼로 인한 귀의 유모 세포 및/또는 뉴런의 퇴화를 완화, 예방, 역전 또는 경감시키는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 서투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 1 이상의 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 서투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 제제는 플라본이다. 일부 구체예에서, 플라본은 플라본, 모린, 피세틴; 루테올린; 케르세틴; 카엠프페롤; 아피제닌; 고시페틴; 마이리세틴; 6-히드록시아피제닌; 5-히드록시플라본; 5,7,3',4',5'-펜타히드록시플라본; 3,7,3',4',5'-펜타히드록시플라본; 3,6,3',4'-테트라히드록시플라본; 7,3',4',5'-테트라히드록시플라본; 3,6,2',4'-테트라히드록시플라본; 7,4'-디히드록시플라본; 7,8,3',4'-테트라히드록시플라본; 3,6,2',3'-테트라히드록시플라본; 4'-히드록시플라본; 5-히드록시플라본; 5,4'-디히드록시플라본; 5,7-디히드록시플라본; 또

는 이의 조합이다.

[0609] 미토콘드리아의 기능장애 또는 자유 라디칼로 인한 귀의 유모 세포 및/또는 뉴런의 퇴화를 완화, 예방, 역전 또는 경감시키는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 서투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 1 이상의 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 서투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 제제는 이소플라본이다. 일부 구체예에서, 이소플라본는 다이드제인, 제니스테인, 또는 이의 조합이다.

[0610] 미토콘드리아의 기능장애 또는 자유 라디칼로 인한 귀의 유모 세포 및/또는 뉴런의 퇴화를 완화, 예방, 역전 또는 경감시키는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 서투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조정하는 1 이상의 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 서투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 제제는 플라바논이다. 일부 구체예에서, 플라바논은 나린제닌; 플라바논; 3,5,7,3',4'-펜타히드록시플라바논; 또는 이의 조합이다.

[0611] 미토콘드리아의 기능장애 또는 자유 라디칼로 인한 귀의 유모 세포 및/또는 뉴런의 퇴화를 완화, 예방, 역전 또는 경감시키는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 서투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 1 이상의 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 서투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 제제는 안토시아니딘이다. 일부 구체예에서, 안토시아니딘은 펠라르고니딘 클로라이드, 시아니딘 클로라이드, 델피니딘 클로라이드, 또는 이의 조합이다.

[0612] 미토콘드리아의 기능장애 또는 자유 라디칼로 인한 귀의 유모 세포 및/또는 뉴런의 퇴화를 완화, 예방, 역전 또는 경감시키는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 서투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 1 이상의 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 서투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 제제는 카테킨이다. 일부 구체예에서, 카테킨은 (-)-에피카테킨(히드록시 부위: 3,5,7,3',4'); (-)-카테킨(히드록시 부위: 3,5,7,3',4'); (-)-갈로카테킨(히드록시 부위: 3,5,7,3',4',5'); (+)-카테킨(히드록시 부위: 3,5,7,3',4'); (+)-에피카테킨(히드록시 부위: 3,5,7,3',4'); 또는 이의 조합이다.

[0613] 미토콘드리아의 기능장애 또는 자유 라디칼로 인한 귀의 유모 세포 및/또는 뉴런의 퇴화를 완화, 예방, 역전 또는 경감시키는 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 일부 구체예는 서투인 촉매된 탈아세틸화 반응의 촉매율을 조절하는 1 이상의 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 서투인 촉매된 탈아세틸화 반응의 촉매율을 조절하는 제제는 디파이리다몰, ZM 336372(3-(디메틸아미노)-N-[3-[(4-히드록시벤조일)-아미노]-4-메틸페닐]벤즈아미드), 캄프토테신, 코우메스트롤, 노르디히드로구아이아레트산, 에스쿨레틴, SRT-1720(Sirtris), SRT-1460(Sirtris), SRT-2183(Sirtris), 또는 이의 조합이다.

[0614] 미토콘드리아의 기능장애 또는 자유 라디칼로 인한 귀의 유모 세포 및/또는 뉴런의 퇴화를 완화, 예방, 역전 또는 경감시키는 제제를 본원에 개시된 조제물에서 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 서투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 1 이상의 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 서투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 제제는 니코틴아미드 결합 길항제. 일부 구체예에서, 니코틴아미드 결합 길항제는 이소니코틴아미드 또는 니코틴아미드의 유사체이다. 일부 구체예에서, 니코틴아미드의 유사체는 β-1'-5-메틸-니코틴아미드-2'-데옥시리보스; β-D-1'-5-메틸-니코틴아미드-2'-데옥시리보퓨라노시드; β-1'-4,5-디메틸-니코틴아미드-2'-데옥시리보스; 또는 β-D-1'-4,5-디메틸-니코틴아미드-2'-데옥시리보퓨라노시드이다. 이소코틴아미드의 다른 유사체는, 예를 들어 하기 문헌들을 참조하며, 그 내용을 참조하여 본원에 포함시킨다. 미국 특허 제5,985,848호; 제6,066,722호; 제6,228,847호; 제6,492,347호; 제6,803,455호; 및 U.S. 공개특허출원 제2001/0019823호; 제2002/0061898호; 제2002/0132783호; 제2003/0149261호; 제2003/0229033호; 제2003/0096830호; 제2004/0053944호; 제2004/0110772호; 및 제2004/0181063호.

[0615] **이온 채널 조절인자**

[0616] *칼륨 이온 채널 조절인자*

[0617] 내이에서 파괴되거나, 발육저지되거나, 기능이상이거나, 손상되거나, 약하거나 또는 소실된 유모 및 뉴런으로 인해 야기된 청력 상실 또는 감퇴를 치료 또는 완화시키기 위한 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 칼륨 이온 농도를 조절하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 칼륨 이온 농도를 조절하는 제제는 칼륨 이온 채널의 작동제 또는 길항제이다. 칼륨 이온 채널은 세포 안과 밖으로 칼륨 이온의 흐름을 조절하는 채널이다. 와우각에서, 감각 세포를 통한 전달 흐름(transduction current)은 칼

륨 이온에 의해 수행되고 내림프 내 칼륨 이온의 고농도에 의존적이다. 칼륨 채널 단백질을 코딩하는 유전자의 돌연변이는 선천성 및 후천성 청력 상실을 일으킨다.

[0618] 칼륨 채널의 KCNQ 패밀리는 와우각에서 발견되는 지연성 정류기 전압-게이팅 칼륨 채널의 패밀리이다. KCNQ1 서브유닛은 전정 암세포 및 혈관조의 변연 세포에 칼륨 채널을 형성한다. 이들 채널은 내림프에서 칼륨 수준을 조절한다. KCNQ4 서브유닛은 채널 유모 세포를 형성한다. KCNQ 서브유닛을 코딩하는 유전자 넉아웃된 마우스는 생후 4주에 시작하는, 발생 동안 청력 상실을 나타낸다.

[0619] 일부 구체예에서, 칼륨 채널을 조절하는 제제는 칼륨 채널의 작동제(예를 들어, 칼륨 채널 개방제)이다. 일부 구체예에서, 칼륨 채널의 작동제는 니코란딜; 미녹시딜, 레브크로마칼림; 레마칼림; 크로마칼림; L-735,334(14-히드록시 CAF-603 올레에이트); 레티가빈; 플루피르틴; BMS-204352(3S)-(+)-(5-클로로-2-메톡시페닐)-1,3-디히드로-3-플루오로-6-(트리플루오로메틸)-2H-인돌-2-온); DMP-543(10,10-비스((2-플루오로-4-피리디닐)메틸)-9(10H)-안트라세논); 또는 이의 조합이다.

[0620] 일부 구체예에서, 칼륨 채널을 조절하는 제제는 칼륨 채널의 길항제(예를 들어, 칼륨 채널 차단제)이다. 일부 구체예에서, 칼륨 채널의 길항제는 리노피르딘; XE991(10,10-비스(4-피리디닐메틸)-9(10H)-안트라세논); 4-AP(4-아미노피리딘); 3,4-DAP(3,4-디아미노피리딘); E-4031(4'-[[1-[2-(6-메틸-2-피리딜)에틸]-4-피페리디닐]카르보닐]-메탄설폰아닐리드); DIDS(4,4'-디이소티오시아노스틸벤-2,2'-디설폰산); Way 123,398(N-메틸-N-(2-(메틸(1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)아미노)에틸)-4-((메틸설포닐)아미노)벤젠설폰아미드 HCl); CGS-12066A(7-트리플루오로메틸-4-(4-메틸-1-피페라지닐)피롤로-[1,2-a]퀴녹살린); 도페틸리드; 소탈롤; 아파민; 아미오다론; 아지밀리드; 브레틸륨; 클로필륨; 테디사밀; 이부틸리드; 세마틸리드; 니페칼란트; 타물루스톡신 및 이의 조합이다.

[0621] *푸린성(Purigenic) 수용체 조절인자*

[0622] 이온 채널을 조절하기 위한 제제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 고려한다. 따라서, 일부 구체예는 이온의 농도를 조절하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 이온의 농도를 조절하는 제제는 푸린성(purigenic) 수용체의 작동제 또는 길항제이다.

[0623] 푸린성 수용체는 원형질막 결합 수용체 패밀리이다. 이 패밀리는 P2X, P2Y, 및 P1 수용체를 포함한다. P2X 수용체는 이온 채널을 포함한다. ATP가 수용체에 결합하면, 채널이 개방된다. P2Y 수용체는 G-커플링된 단백질 수용체를 포함한다. 이들 수용체의 리간드는 ATP, ADP, UTP, UDP, UDP-글루코스이다. P1 수용체는 G-커플링된 단백질 수용체를 포함한다. 이들 수용체에 대한 리간드는 아데노신이다. 푸린성 수용체는 귀의 이온 항상성을 조절한다. 예를 들어, 내림프는 정상적인 청각 전달을 위해 고칼륨(K^+), 저나트륨(Na^+), 및 저칼슘(Ca^{2+}) 이온 수준을 요한다.

[0624] 일부 구체예에서, 푸린성 수용체의 작동제는 ATP; ADP; UTP; UDP; UDP-글루코스; 아데노신; 2-MeSATP; 2-MeSADP; αβmeATP; dATPαS; ATPγS; Bz-ATP; MRS2703(1-(3,4-디메틸옥시페닐)에트-1-일 포스포에스테르에 의해 차단되는 베타-포스페이트 기를 갖는 2-MeSADP)); 데누포솔 테트라나트륨; MRS2365 ([[(1R,2R,3S,4R,5S)-4-[6-아미노-2-(메틸티오)-9H-푸린-9-일]-2,3-디히드록시비시클로[3.1.0]헥스-1-일]메틸] 디포스포르산 모노에스테르 3나트륨 염); MRS 2690 (디포스포르산 1-a-D-글루코피라노실 에스테르 2-[(4'-메틸티오)우리딘-5''-일] 에스테르 2나트륨 염); PSB 0474(3-(2-옥소-2-페닐에틸)-우리딘-5'-디포스페이트 2나트륨 염); 또는 이의 조합이다.

[0625] 일부 구체예에서, 푸린성 수용체의 길항제는 A-317491((5-([(3-페녹시벤질)[(1S)-1,2,3,4-테트라히드로-1-나프탈레닐]아미노]카르보닐)-1,2,4-벤젠트리카르복실산)); RO-3(Roche); 수라민; PPADS(피리독살포스페이트-6-아조페닐-2',4'-디설폰산); PPNDS(피리독살-5'-포스페이트-6-(2'-나프틸아조-6'-니트로-4',8'-디설포네이트) 테트라나트륨 염); DIDS; 피리독살-5-포스페이트; 5-(3-브로모페닐)-1,3-디히드로-2*H*-벤조퓨로-[3,2-*e*]-1,4-디아제핀-2-온; 시바크론 블루; 바실렌 블루; 이베르멕틴; A-438079(3-[[5-(2,3-디클로로페닐)-1H-테트라졸-1-일]메틸]피리딘 히드로클로라이드); A-740003((N-(1-{[(시아노이미노)(5-퀴놀리닐아미노)메틸]아미노}-2,2-디메틸프로필)-2-(3,4-디메톡시페닐)아세트아미드); NF449 (4,4',4'',4''' (카르보닐비스(이미노-5,1,3-벤젠트리일비스(카르보닐이미노)))테트라키스-벤젠-1,3-디설폰산); NF110(*para*-4,4',4'',4'''(카르보닐비스(이미노-5,1,3-벤젠트리일비스 카르보닐이미노)))테트라키스-벤젠설폰산); MRS 2179(2'-데옥시-N6-메틸아데노신 3',5'-비스포스페이트 테트라나트륨 염); MRS 2211(2-[(2-클로로-5-니트로페닐)아조]-5-히드록시-6-메틸-3-[(포스포노옥시)메틸]-4-피리딘카르복스알데히드 2나트륨 염); MRS 2279((1R,2S,4S,5S)-4-[2-클로로-6-(메틸아미노)-9H-푸린-9-일]-2-(포스

포노옥시)비시클로[3.1.0]헥산-1-메탄올 인산이수소 에스테르 2암모늄 염); MRS 2500 테트라나트륨 염((1R,2S,4S,5S)-4-[2-요오도-6-(메틸아미노)-9H-푸린-9-일]-2-(포스포노옥시)비시클로[3.1.0]헥산-1-메탄올 인산이수소 에스테르 테트라암모늄 염); NF157(8,8'-[카르보닐비스[이미노-3,1-페닐렌카르보닐이미노(4-플루오로-3,1-페닐렌)카르보닐이미노]]비스-1,3,5-나프탈렌 트리설폰산 6나트륨 염); TNP-ATP; 테트라메틸피라진; Ip_5I; β γ-카르복시메틸렌 ATP; β γ-클로로포스포메틸렌 ATP; KN-62(4-[(2S)-2-[(5-이소퀴놀리닐설포닐)메틸아미노]-3-옥소-3-(4-페닐-1-피페라지닐)프로필] 페닐 이소퀴놀린설폰산 에스테르); NF023(8,8'-[카르보닐비스(이미노-3,1-페닐렌카르보닐이미노)]비스-1,3,5-나프탈렌-트리설폰산, 6나트륨 염); NF279(8,8'-[카르보닐비스(이미노-4,1-페닐렌카르보닐이미노-4,1-페닐렌카르보닐이미노)]비스-1,3,5-나프탈렌트리설폰산 6나트륨 염); 스피노르핀; 또는 이의 조합이다.

[0626] *RNAi*

[0627] 일부 구체예에서, 표적(예를 들어, 칼륨 채널 성분을 코딩하는 유전자, 푸린성 수용체를 코딩하는 유전자)의 억제 또는 하향 조절을 원하는 경우, RNA 간섭을 경우에 따라 활용한다. 일부 구체예에서, 표적을 억제하거나 하향조절하는 제제는 siRNA 분자이다. 일정 예에서, siRNA 분자는 본원에 기술된 바와 같다.

[0628] **병용 요법**

[0629] 일정 구체예에서, 임의의 귀 활성제(예를 들어, 면역조절제 또는 이압 조절제)를 본원에 기술된 다른 1 이상의 귀 활성제와 조합하여 투여한다. 일부 구체예에서, 귀 제제는 항구토제와 투여된다(예를 들어, 균형 장애가 구역질을 수반하는 경우. 일부 구체예에서, 귀 제제는 1 이상의 이보호제와 조합되어 투여된다(예를 들어, 세포독성제의 투여가 이독성을 수반하는 경우). 일정 구체예에서, 귀 제제는 예를 들어, 항구토제, 항미생물제, 산화질소 합성효소 억제제, 산화방지제, 신경전달물질 재흡수 억제제, 이보호제, 항상성 조절제(예를 들어, 이온/유체(예를 들어, 수분) 항상성 조절제) 등과 조합되어 투여된다.

[0630] *항구토제/중추신경계 제제*

[0631] 항구토제는 경우에 따라 본원에 개시된 임의의 귀 조제물과 조합되어 사용된다. 항구토제는 항정신병제, 바르비투레이트, 벤조디아제핀 및 페노티아진을 포함하는, 중추신경 제제 및 항히스타민제를 포함한다. 다른 항구토제는 돌라세트론, 그라니세트론, 온단세트론, 트로피세트론, 팔로노세트론, 및 이의 조합을 포함하는 세로토닌 수용체 길항제; 돔페리돈, 프로페리돌, 할로페리돌, 클로르프로마진, 프로메타진, 프로클로르페라진 및 이의 조합을 포함하는, 도파민 길항제; 드로나비놀, 나빌론, 사티벡스, 및 이의 조합을 포함하는, 칸나비노이드; 스코폴라민을 포함하는, 항콜린제; 및 덱사메타손을 포함하는, 스테로이드; 트리메토벤자민, 에메트롤, 프로포폴, 무시몰, 및 이의 조합 등을 포함한다.

[0632] 경우에 따라, 중추신경계 제제 및 바르비투레이트는 자겨면역성 귀 질병에 수반되는 구역질 및 구토 증상을 치료하는데 유용하다. 사용시, 적절한 바르비투레이트 및/또는 중추신경계 제제가 이독성을 포함하여, 가능한 부작용없이 특정 증상을 경감 또는 완화시키도록 선택된다. 또한, 상기 기술한 바와 같이, 내이의 원형착 막으로 약물의 표적화는 이들 약물의 전신 투여로 인해 야기되는 가능성 있는 부작용 및 독성을 감소시킨다. 중추신경계 진정제로 작용하는, 바르비투레이트는 알로바르비탈, 알페날, 아모바르비탈, 아프로바르비탈, 바르넥사클론, 바르비탈, 브랄로바르비탈, 부타바르비탈, 부탈비탈, 부탈릴로날, 부토바르비탈, 코르발롤, 크로틸바르비탈, 시클로바르비탈, 시클로팔, 에탈로바르비탈, 페바르바메이트, 헵타바르비탈, 헥세탈, 헥소바르비탈, 메타르비탈, 메토헥시탈, 메틸페노바르비탈, 나르코바르비탈, 네알바르비탈, 펜토바르비탈, 페노바르비탈, 프리미돈, 프로바르비탈, 프로팔릴로날, 프록시바르비탈, 레포살, 세코바르비탈, 시그모달, 나트륨 티오펜탈, 탈부탈, 티알바르비탈, 티아미랄, 티오바르비탈, 티오부타바르비탈, 투이날, 발로판, 빈바르비탈, 비닐비탈, 및 이의 조합을 포함한다.

[0633] 경우에 따라 본원에 개시된 귀 조제물과 함께 사용되는, 다른 중추신경계 제제는 벤조디아제핀 또는 페노티아진을 포함한다. 유용한 벤조디아제핀은 이에 제한되는 것은 아니고, 디아제팜, 로라제팜, 옥사제팜, 프라제팜, 알프라졸람, 브로마제팜, 클로르디아제폭시드, 클로나제팜, 클로라제페이트, 브로티졸람, 에스트라졸람, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 로프라졸람, 로르메타제팜, 미다졸란, 니메트라제팜, 니트라제팜, 테르나제팜, 트리아졸람, 및 이의 조합을 포함한다. 페노티아진의 예에는 프로클로르페라진, 클로르프로마진, 프로마진, 트리플루프로마진, 레보프로마진, 메토트리메프라마진, 메소리다진, 티로리다진, 플루페나진, 페르페나진, 플루펜틱솔, 트리플루오페라진, 및 이의 조합을 포함한다.

[0634] 항히스타민제, 또는 히스타민 길항제는 히스타민의 방출 또는 작용을 억제하는 기능을 한다. H1 수용체를 표적

으로 삼는 항히스타민제는 항염증성 질병을 비롯하여, AIED, 다른 자가면역성 질환과 연관된 구역질 및 구토 증상을 완화 또는 경감시키는데 유용하다. 따라서, 일부 구체예는 히스타민 수용체(예를 들어, H_1 수용체, H_2 수용체, 및/또는 H_3 수용체)를 조절하는 제제의 사용을 포함한다.

[0635] 이러한 항히스타민제는 이에 제한되는 것은 아니고, 메클리진, 디펜히드라민, 로라타딘 및 케티아핀을 포함한다. 다른 항히스타민제는 메피라민, 피페록산, 안타졸린, 카르비녹사민, 독실라민, 클레마스틴, 디멘히드리네이트, 페니라민, 클로르펜아민, 클로르페니라민, 덱스클로르페니라민, 브롬페니라민, 트리프롤리딘, 시클리진, 클로르시클리진, 히드록시진, 프로메타진, 알리메마진, 트리메프라진, 시프로헵타딘, 아자타딘, 케토티펜, 옥사토미드 및 이의 조합을 포함한다.

[0636] 일부 구체예에서, H_1 수용체 길항제는 메클리진 히드로클로라이드이다. 일부 구체예에서, H_1 수용체 길항제는 프로메타진 히드로클로라이드이다. 일부 구체예에서, H_1 수용체 길항제는 디멘히드리네이트이다. 일부 구체예에서, H_1 수용체 길항제는 디펜히드라민이다. 일부 구체예에서, H_1 수용체 길항제는 신나리진이다. 일부 구체예에서, H_1 수용체 길항제는 히드록시진 파모에이트이다.

[0637] H_3 수용체를 표적으로 하는 항히스타민제는, 이에 제한되는 것은 아니고, 베타히스틴 디히드로클로라이드를 포함한다.

[0638] *항미생물제*

[0639] 항미생물제가 또한 본원에 개시된 조제물에 유용할 것으로 고려된다. 일부 구체예에서, 항미생물제는 본원에 기술된 바와 같다.

[0640] *코르티코스테로이드*

[0641] 본원에 기술된 임의의 귀 조제물(예를 들어, 본원에 기술된 이압 조절 조제물, 면역조절 조제물 등)을 AIED를 포함한, 자가면역성 질환 및/또는 염증성 질병으로 인한 증상 또는 영향을 경감 또는 완화시키는 코르티코스테로이드 제제와 조합하여 사용하는 것을 고려한다. 이러한 자가면역 반응은 귀 질병, 예컨대 메니에르병의 원인인자이다. 일부 구체예에서, 코르티코스테로이드는 뉴런 및/또는 귀의 유모 세포의 퇴화를 조절하고, 내이에서 파괴되거나, 발육저지되거나, 기능이상이거나, 손상되거나, 약하거나 또는 소실된 유모로 인해 야기된 청력 상실 또는 감퇴를 치료 또는 완화하기 위한 제제이다. 따라서, 일부 구체예는 이독소로부터 귀 유모 세포를 보호하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 이독소로부터 귀 유모 세포를 보호하는 제제는 코르티코스테로이드이다. 이러한 스테로이드는 include 프레드니솔론, 덱사메타손, 덱사메타손 포스페이트, 베클로메타손, 21-아세톡시프레그네놀론, 알클로메타손, 알제스톤, 암시노니드, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소니드, 클로로프레드니손, 클로베타솔, 클로베타손, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코르티코스테론, 코르티손, 코르티바졸, 데플라자코르트, 데소니드, 데속시메타손, 디플로라손, 디플루코르톨론, 디플루프레드네이트, 엔옥솔론, 플루아자코르트, 플루클로로니드, 플루메타손, 플루니솔리드, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 플루오코르틴 부틸, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루페롤론 아세테이트, 플루프레드니덴 아세테이트, 플루프레드니솔론, 플루란드레놀리드, 플루티카손 프로피오네이트, 포르모코르탈, 할시노니드, 할로베타솔 프로피오네이트, 할로메타손, 할로프레돈 아세테이트, 히드로코르타메이트, 히드로코르티손, 로테프레드놀 에타보네이트, 마지프레돈, 메드리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 모메타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드니카르베이트, 프레드니솔론, 프레드니솔론 25-디에틸아미노-아세테이트, 프레드니솔론 인산나트륨, 프레드니손, 프레드니발, 프레드닐리덴, 리멕솔론, 틱소코르톨, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 트리암시놀론 베네토니드, 트리암시놀론 헥사세토니드 및 이의 조합을 포함한다. 일정 예에서, 트리아미시놀론 악테노이드 및 덱사메타손은 산화스트레스에 반응하여 내이에서 생성되는, 천연 발생 독소 4-히드록시-2,3-노네날(HNE)로 인한 손상으로부터 귀 유모 세포를 보호한다.

[0642] *이보호제*

[0643] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 임의의 귀 조제물(예를 들어, 본원에 개시된 귀 감각 세포 조절제 조제물)은 제제 예컨대 본원에 기술된 바와 같은 화학요법제 및/또는 항생제의 이독성을 감소, 억제 또는 완화시키거나, 또는 과도한 소음 등을 포함한, 다른 환경적 요인의 영향을 감소, 억제 또는 완화하는 이보호제를 더 포함한다. 이보호제의 예는 이에 제한되는 것은 아니고, 티올 및/또는 티올 유도체 및/또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 유도체(예를 들어, 프로드러그)(예를 들어, D-메티오닌, L-메티오닌, 에티오닌, 히드록실 메티오닌,

메티오니놀, 아미포스틴, 메스나(나트륨 2-설파닐에탄설포네이트), D 및 L 메티오닌의 혼합물, 노르메티오닌, 호모메티오닌, S-아데노실-L-메티오닌), 디에틸디티오카바메이트, 엡셀렌(2-페닐-1,2-벤즈이소셀레나졸-3(2H)-온), 티오황산나트륨, AM-111(세포 투과성 JNK 억제제(Laboratoires Auris SAS)), 류코보린, 류코보린 칼슘, 덱스라족산, 피라세탐, 옥시라세탐, 아니라세탐, 프라미라세탐, 페닐피라세탐(Carphedon), 에티라세탐, 레베티라세탐, 네피라세탐, 니코라세탐, 롤지라세탐, 네브라세탐, 파소라세탐, 콜루라세탐, 디미라세탐, 브리바라세탐, 셀레트라세탐, 폴리프람 및 또는 이의 조합을 포함한다. 이보호제는 최고 독성 용량 보다 높은 용량의 화학요법제 및/또는 항생제의 투여를 가능하게하며; 이러한 화학요법제 및/또는 항생제는 그렇지 않으면 이독성 때문에 저용량으로 투여되어야 한다. 이보호제를 경우에 따라 그 자체로 투여하는 경우에도 역시, 이에 제한되는 것은 아니고 소음성 청력 상실 및 이명을 포함한, 청력 상실 및 부수 효과의 원인이 되는 환경 요인의 영향을 완화, 감소 또는 제거하는 것이 가능하다.

[0644] 이독성 화학요법제(예를 들어, 시스플라틴) 및/또는 이독성 항생제(예를 들어, 젠타마이신)에 대해 몰:몰 기준으로 본원에 기술된 임의의 조제물 내 이보호제의 양은 약 5:1～약 200:1, 약 5:1～약 100:1, 또는 약 5:1～약 20:1의 범위이다. 이독성 화학요법제(예를 들어, 시스플라틴) 및/또는 이독성 항생제(예를 들어, 젠타마이신)에 대하여 몰 비율로 본원에 기술된 임의의 조제물 내 이보호제의 양은 약 50:1, 약 20:1 또는 약 10:1이다. 본원에 기술된 임의의 귀 감각 세포 조절제 조제물은 이보호제를 약 10 mg/mL～약 50 mg/mL, 약 20 mg/mL～약 30 mg/mL, 또는 약 25 mg/mL로 포함한다.

[0645] *화학요법제*

[0646] 화학요법제를 본원에 개시된 조제물과 사용하는 것을 또한 고려한다. 화학요법제는 암 세포 또는 미생물을 죽여서 작용하며, 암 및 악성 세포를 표적으로 하는 항신생물제를 포함할 수 있다. 일부 화학요법제는 단독으로 또는 조합하여, 이독성일 수도 있다. 예를 들어, 시스플라틴은 와우각독성제이다. 그러나 산화방지제와 조합하여 시스플라틴을 사용하는 것은 보호적이고 화학요법제의 이독성 효과를 감소시킨다. 또한, 세포독성 약물의 국소 적용은 지속적 효능을 갖는 보다 적용량을 사용하거나, 또는 보다 단기간 동안 표적량을 사용하여 전신 적용에서 발생할 수 있는 이독성 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서, 종양 성장에 대한 요법 과정을 선택하는 당분야의 숙련가는 이독성 화합물을 피하거나 또는 배합하기 위한 지식, 또는 이독성 효과를 피하거나 감소시키기 위ㅎ해 치료 과정 또는 양을 다양화하는 지식을 갖는다.

[0647] 본원에 개시된 조제물과 조합하여 사용되는 화학요법제는 예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니고, 아드리아마이신, 이미다졸 카르복스아미드, 시클로포스파미드, 메클로레타민, 클로람부실, 멜팔란, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 발루비신, 팍클리탁셀, 도세탁셀, 에토포시드, 테니포시드, 타플루포시드, 아자시티딘, 아자티오프린, 카페시타빈, 시타라빈, 독시플루리딘, 플루오로우라실, 젬시타빈, 머캅토푸린, 메토트렉세이트, 티오구아닌, 블레오마이신, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 올-트랜스 레틴산, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 및 이의 조합을 포함한다.

[0648] *항상성 조절인자*

[0649] 항상성 조절인자는 본원에 기술된 조제물에서 유용할 것으로 여겨진다. 항상성 조절인자는 이온 및 유체(예를 들어, 수분) 항상성 조절인자를 포함한다. 일부 예에서, 항상성 조절인자는 Na/K-ATPase 조절인자, ENaC 조절인자, 바소프레신 수용체 조절인자, 이뇨제 또는 본원에 개시된 것들 등을 포함한다.

[0650] *Na/K ATPase 조절인자*

[0651] Na/K-ATPase 조절인자가 본원에 개시된 조제물에 사용하는 것이 고려된다. 와우각 항상성은 ATPase를 통한 Na^+ 및 K^+의 활성 교환에 의해 조절되는, 내림프의 전해질 조성에 의존적이다. Na/K-ATPase 조절인자의 예는 이에 제한되는 것은 아니고, 니모디핀(나트륨-칼륨 아데노신 트리포스파타제 자극인자), 오우아바인, 및푸로세미드를 포함한다.

[0652] 하기 표 1에 본원에 개시된 조제물에 사용이 고려되는 활성제의 예를 제시하였다. 본원에 개시된 조제물에 사용하기 위한 활성제(이들 활성제의 약학적으로 허용되는 염 포함).

[0653] [표 1]

귀 병태	치료제
양성 돌발성 체위 현훈증	디펜히드라민
양성 돌발성 체위 현훈증	로라제팜
양성 돌발성 체위 현훈증	메클리진
양성 돌발성 체위 현훈증	울단세트론
청력 상실	에스트로겐
청력 상실	에스트로겐 및 프로게스테론 (E+P)
청력 상실	폴산
청력 상실	0.03% 오플록사신을 포함한 젖산 링거
청력 상실	메토트렉세이트
청력 상실	메틸프레드니솔론 나트륨 숙시네이트
청력 상실	N-아세틸 시스테인
메니에르병	베타히스틴
메니에르병	실데나필
중이 삼출	뉴모노코커스 백신
외이도염	디클로페낙 나트륨;dexotc
외이도염, 급성	AL-15469A/AL-38905
중이염	아목시실린/클라불라네이트
중이염	아목실린
중이염	클로르페니라민 말레에이트
중이염	도르나세 알파
중이염	에키나세아 퍼푸레아
중이염	파로페넴 메독소밀
중이염	레복플록사신
중이염	PNCRM9
중이염	뉴모코커스 백신
중이염	텔리트로마이신
중이염	트리암시놀론 아세토니드
중이염	Zmax
삼출성 중이염	란소프라졸
중이염, 급성	AL-15469A; AL-38905
중이염, 급성	아목시실린
중이염, 급성	아목시실린-클라불라네이트
중이염, 급성	아지트로마이신
중이염, 급성	아지트로마이신 SR
중이염, 급성	세프디니르
중이염, 급성	Hyland 귓병 점적액
중이염, 급성	몬텔루카스트
중이염, 급성	뉴모노코커스 백신
중이염, 급성, 팀파노스토미 튜브 사용	AL-15469A/AL38905
중이염, 만성	설파메톡사졸-트리메토프림
중이염, 화농성	아지트로마이신
중이염, 화농성	텔리트로마이신
이경화증	아세틸시스테인
이독성	아스피린
이명	아캄프로세이트
이명	가바펜틴
이명	모다피닐
이명	네라멕산
이명	네라멕산 메실레이트
이명	피리베딜
이명	바르데나필
이명	베스티피탄트 + 파록세틴
이명	베스티플리탄트
이명	황산아연

[0654]

[0655] *장치*

[0656] 또한 본원에 개시된 약학 조제물의 전달을 위해, 또는 다르게는 본원에 개시된 귀 조제물 기능을 측정하거나 또는 감시하기 위한 장의 사용을 고려한다. 예를 들어, 일 구체예에서 펌프, 삼투 장치 또는 약학 조제물을 기계적으로 전달하는 다른 수단을 본원에 개시된 약학 조제물의 전달을 위해 사용한다. 경우에 따라 저장 장치를 약학 약물 전달 유닛과 사용하여, 약물 전달 유닛과 함께 내부에, 또는 귀 구조의 외부에 존재시킨다.

[0657] 청력, 균형감 또는 다른 귀 질병을 모니터링하거나 감시하기 위한 기계 장치 또는 영상 장치를 사용하는 것을 다른 구체예로 고려한다. 예를 들어, 자기 공명 영상(MRI) 장치를 특히 구체예의 범주에 고려하는데, 여기서 MRI 장치(예를 들어, 3 Tesla MRI 장치)는 메니에르병의 진행을 평가하고 이후 본원에 개시된 약학 조제물을 사용하여 치료할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Carfrae et al. Laryngoscope 118:501-505 (March 2008)]을 참조한다. 전신 스캐너, 또는 대안적으로 두개골 스캐너를 사용할 수 있을 뿐만 아니라 경우에 따라 MIR 스캐닝에서 보다 높은 해상도(인간의 경우 7 Tesla, 8 Tesla, 9.5 Tesla 또는 11 Tesla)를 사용한다.

[0658] **일반 멸균법**

[0659] 본원에 개시된 귀 질환을 개선 또는 완화시키는 귀 조성물이 본원에 제공된다. 본원에는 상기 귀 조성물의 투여를 포함하는 방법이 추가로 제공된다. 일부 구체예에서, 조성물은 멸균된다. 인간에게 사용하기 위한 본원에 개

시된 약학 조성물 의 멸균 수단 및 방법이 본원에 기재된 구체예들에 포함된다. 그 목적은 감염 유발 미생물을 비교적 함유하지 않는 안전한 약학 제품을 제공하는 것이다. 미국 식품의약국은 http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.htm에서 입수가능한 공개 규제 지침 "Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing"을 제공하고 있으며, 이 문헌은 그 전문이 참고로 본원에 포함된다. 내이 치료를 위한 안전한 약학 제품에 대해 이용가능한 특정 가이드라인은 없다.

[0660] 본원에 사용된 바와 같이, 멸균은 제품 또는 패키징에 존재하는 미생물을 구제(驅除) 또는 제거하는데 이용되는 과정을 의미한다. 대상체 및 조성물의 멸균에 이용가능한 임의의 적당한 방법을 이용한다. 미생물의 불활성화를 위해 이용가능한 방법은 극열, 치사 화합물질 또는 감마선의 적용을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 일부 구체예에서, 조제물에 대해 가열 멸균, 화학 멸균, 방사선 멸균 또는 여과 멸균으로부터 선택되는 멸균법을 실시하는 것을 포함하는, 귀 치료 조제물의 제조 방법이 제공된다. 이용되는 방법은 멸균하고자 하는 장치 또는 조성물의 성질에 따라 크게 좌우된다. 여러가지 멸균법의 상세한 설명은 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy published by Lippincott, Williams & Wilkins]의 제40장에 제시되어 있으며, 본 청구대상과 관련하여 참고로 포함된다.

[0661] *가열에 의한 멸균*

[0662] 극열을 적용한 멸균에는 여러가지 방법이 이용가능하다. 하나의 방법은 포화 증기 오토클레이브를 사용하는 것이다. 이 방법에서는, 121℃ 이상의 온도에서의 포화 증기를 멸균하고자 하는 대상체와 접촉시킨다. 대상체를 멸균하고자 하는 경우에는 열을 미생물에 직접 전달하거나, 또는 멸균할 수용액 부분을 가열하여 열을 미생물에 간접적으로 전달한다. 이 방법은 멸균 과정에서의 유연성, 안전성 및 경제성 때문에 범용되고 있다.

[0663] 건식 가열 멸균은 미생물을 사멸시키고 고온에서 발열원 제거를 실시하는데 사용되는 방법이다. 이 과정은 HEPA-여과된 미생물 무함유 공기를, 멸균을 위해서는 적어도 130~180℃로 가열하고, 발열원 제거 과정을 위해서는 적어도 230~250℃의 온도로 가열하는 데 적당한 장치에서 실시한다. 농축 또는 분말 조제물을 재구성하기 위한 물도 오토클레이브로 멸균한다.

[0664] *화학적 멸균*

[0665] 화학적 멸균법은 극열 멸균을 견디지 못하는 제품을 위한 대안이다. 이 방법에서, 살균 특성을 보유하는 각종 기체 및 증기, 예컨대 산화에틸렌, 이산화염소, 포름알데히드 또는 오존을 항-아포토시스제로서 사용한다. 산화에틸렌의 살균 활성은, 예를 들어, 반응성 알킬화제로서 작용하는 능력에서 생기는 것이다. 따라서, 멸균 과정에서는 산화에틸렌 증기를 멸균할 생성물과 직접 접촉시켜야 한다.

[0666] *방사선 멸균*

[0667] 방사선 멸균의 장점은 가열 분해 또는 다른 손상 없이 여러 유형의 생성물을 멸균할 수 있다는 것이다. 범용되는 방사선은 베타 방사선이거나, 또는 대안적으로 ^{60}Co 유래의 감마 방사선이다. 감마 방사선은 그 침투능으로 인해 용액, 조성물 및 불균질 혼합물을 포함하는 여러 생성물 유형의 멸균에서 사용가능하다. 방사선의 살균 효과는 생물학적 거대분자와 감마 방사선의 상호작용으로 생긴다. 이러한 상호작용은 하전된 종과 유리 라디칼을 형성시킨다. 재배열 및 가교 과정과 같은 후속 화학 반응으로 이들 생물학적 거대분자의 정상 기능이 상실된다. 또한, 본원에 개시된 조제물을 경우에 따라 베타 방사선을 이용하여 멸균한다.

[0668] *여과*

[0669] 여과 멸균은 용액으로부터 미생물을 제거하지만 박멸시키지는 않기 위해 사용되는 방법이다. 막 필터를 이용하여 감열성 용액을 여과시킨다. 이러한 필터는 혼합 셀룰로스 에스테르(MCE), 폴리비닐리덴 플루오라이드(PVF; PVDF로도 알려져 있음), 또는 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE)으로 이루어진 얇고, 강한 동종 중합체이고, 기공 크기가 0.1~0.22 ㎛이다. 다양한 특성의 용액을, 경우에 따라 상이한 필터막을 이용하여 여과한다. 예를 들어, PVF 및 PTFE 막은 유기 용매를 여과하는데 매우 적합한 반면, 수용액은 PVF 또는 MCE 막을 통해 여과된다. 시린지에 부착되는 일회용의 필터에서부터 제조 시설에서 사용하기 위한 상업적 규모의 필터에 이르기까지 여러 규모에서 사용하기 위한 필터 장치가 입수가능하다. 막 필터는 오토클레이브 또는 화학적 멸균에 의해 멸균한다. 막 필터 시스템의 인증은 표준화 프로토콜(Microbiological Evaluation of Filters for Sterilizing Liquids, Vol 4, No. 3. Washington, D.C: Health Industry Manufacturers Association, 1981)에 따라 실시하며, 기지량(약 10^7/㎠)의 예외적으로 작은 미생물, 예컨대 브레분디모나스 디미누타(*Brevundimonas diminuta*)(ATCC 19146)로 막 필터를 테스트하는 것을 포함한다.

[0670] 경우에 따라서, 약학 조성물을 막 필터에 통과시켜 멸균한다. 나노입자(미국 특허 6,139,870) 또는 다층 소포(Richard et al., International Journal of Pharmaceutics (2006), 312(1-2):144-50)를 포함하는 조제물을, 그 유기 구조를 파괴하지 않고 0.22 ㎛ 필터를 통해 여과하여 멸균시킨다.

[0671] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 필터 멸균에 의해 조제물(또는 이의 성분)을 멸균하는 것을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물은 입자를 포함하며, 이때 입자 조제물이 여과 멸균에 적합하다. 추가의 구체예에서, 상기 입자 조제물은 크기가 300 nm 미만, 200 nm 미만, 100 nm 미만인 입자를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 귀에 허용되는 조제물은 입자 조제물을 포함하며, 이때 입자의 무균성은 전구체 성분 용액의 멸균 여과에 의해 확보된다. 또 다른 구체예에서, 귀에 허용되는 조제물은 입자 조제물을 포함하며, 이때 입자의 무균성은 저온 멸균 여과에 의해 확보한다. 추가의 구체예에서, 저온 멸균 여과는 0~30℃, 또는 0~20℃, 또는 0~10℃, 또는 10~20℃, 또는 20~30℃의 온도에서 실시한다. 다른 구체예는 입자 조제물을 함유하는 수용액을 저온에서 멸균 필터를 통해 여과시키는 단계; 멸균액을 동결건조하는 단계; 및 투여 전에 멸균수로 입자 조제물을 재구성하는 단계를 포함하는 귀에 허용되는 입자 조제물의 제조 방법을 제공한다.

[0672] 특정 구체예에서, 여과 및/또는 충전 절차는 본원에 개시된 조제물의 겔 온도($T_{겔}$) 보다 약 5℃ 낮은 온도에서, 그리고 연동 펌프를 이용하여 합리적인 시간 내에 여과가능하도록 이론치 100 cP 이하의 점도를 이용하여 실시한다.

[0673] 다른 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물은 나노입자 조제물을 포함하고, 여기서 나노입자 조제물은 여과 멸균에 적합하다. 추가의 구체예에서, 상기 나노입자 조제물은 크기가 300 nm 미만, 200 nm 미만, 100 nm 미만인 나노입자를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 귀에 허용되는 조제물은 미소구 조제물을 포함하며, 이때 미소구의 무균성은 전구체 유기 용액 및 수용액의 멸균 여과에 의해 확보한다. 또 다른 구체예에서, 귀에 허용되는 조제물은 열가역성 겔 조제물을 포함하며, 이때 겔 조제물의 무균성은 저온 멸균 여과에 의해 확보한다. 추가의 구체예에서, 저온 멸균 여과는 0~30℃, 또는 0~20℃, 또는 0~10℃, 또는 10~20℃, 또는 20~30℃의 온도에서 실시한다. 또 다른 구체예는, 열가역성 겔 성분을 함유하는 수용액을 저온에서 멸균 필터를 통해 여과시키는 단계; 멸균액을 동결건조하는 단계; 및 투여 전에 멸균수로 열가역성 겔 조제물을 재구성하는 단계를 포함하는 귀에 허용되는 열가역성 겔 조제물의 제조 방법을 제공한다.

[0674] 특정 구체예에서, 활성 성분을 적당한 비히클(예, 완충액)에 용해시키고, 별도로 (예컨대, 가열 처리, 여과, 감마 방사선에 의해) 멸균하고; 잔여 부형제(예, 귀 조제물 중에 존재하는 유체 겔 성분)를 적절한 방법(예, 부형제의 냉각 혼합물의 방사선조사 및/또는 여과)에 의해 별도 단계에서 멸균한 다음; 별도로 멸균한 2개 용액을 무균 혼합하여 최종 귀 조제물을 제공한다.

[0675] 일부 예에서, 통용되는 멸균법(예, 가열 처리(예, 오토클레이브 중에서), 감마선 조사, 여과)은 조제물 중 중합체 성분(예, 열경화, 겔화 또는 점막부착성 중합체 성분) 및/또는 활성제의 비가역적 분해를 초래한다. 일부 예에서, 막(예, 0.2 ㎛ 막)을 통한 여과로 귀 조제물을 여과하는 것은, 조제물이 여과 과정에서 겔화되는 틱소트로픽 중합체를 포함하는 경우에는 가능하지 않다.

[0676] 따라서, 멸균 과정 동안 중합체 성분(예, 열경화 및/또는 겔화 및/또는 점막부착성 중합체 성분) 및/또는 활성제의 분해를 방지하기 위한 귀 조제물의 멸균 방법이 본원에 제공된다. 일부 구체예에서, 조제물 중 겔화제를 특정 비율로 사용하고 완충 성분에 대한 특정 pH 범위를 이용함으로써 활성제(예, 본원에 개시된 임의의 귀 치료제)의 분해를 줄이거나 없앨 수 있다. 일부 구체예에서, 적절한 겔화제 및/또는 열경화성 중합체를 선택하면 본원에 개시된 조제물을 여과로 멸균할 수 있다. 일부 구체예에서, 적절한 열경화성 중합체 및 적절한 공중합체(예, 겔화제)를 조제물에 대한 특정 pH 범위와 조합하여 이용하면 치료제 또는 중합체 부형제의 실질적인 분해 없이 개시된 조제물을 고온 멸균할 수 있다. 본원에 제공된 멸균 방법의 장점은, 특정 예에서, 멸균 단계 동안 활성제 및/또는 부형제 및/또는 중합체 성분의 임의의 손실 없이 오토클레이브 처리를 통해 최종 멸균을 실시하고 실질적으로 미생물 및/또는 발열원을 포함하지 않게 한다는 것이다.

[0677] *미생물*

[0678] 본원에 개시된 귀 질환을 개선 또는 완화시키는 귀에 허용되는 조성물이 본원에 제공된다. 본원에는 상기 귀 조성물의 투여를 포함하는 방법이 추가로 제공된다. 일부 구체예에서, 상기 조성물은 미생물을 실질적으로 포함하지 않는다. 허용되는 무균도는 치료학적으로 허용되는 귀 조성물을 규정하는 적용가능한 기준, 비제한적인 예로서 미국 약전 <1111> 장(이하 참조)을 포함하는 기준에 기초한다. 예를 들어, 허용되는 무균도는 조제물 그램당 약 10 콜로니 형성 단위(cfu), 조제물 그램당 약 50 cfu, 조제물 그램당 약 100 cfu, 조제물 그램당 약 500

cfu 또는 조제물 그램당 약 1000 cfu를 포함한다. 또한, 허용되는 무균도는 허용되지 않는 특정 미생물제의 배제를 포함한다. 예를 들어, 허용가능하지 않은 특정 미생물제는 에스케리치아 콜라이(E. 콜라이), 살모넬라종, 슈도모나스 애루지노사(P. 애루지노사) 및/또는 다른 특정 미생물제를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0679] 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물의 무균도는 미국 약전 <61>, <62> 및 <71> 장에 따른 멸균 보증 프로그램으로 확인한다. 무균도 보증 품질 제어, 품질 보증 및 인증 과정의 주요 부분은 무균도 시험법이다. 단지 예로서, 무균도 시험은 2가지 방법을 실시한다. 제1 방법은, 시험할 조성물 샘플을 성장 배지에 첨가하고 최대 21일 동안 항온처리하는 직접 접종법이다. 성장 배지의 탁도가 오염도를 나타낸다. 이 방법의 단점으로는 대량 재료의 샘플링 크기가 작아 감도가 떨어진다는 것과, 육안 관찰에 기초하여 미생물 성장을 검출해야 하는 것 등을 포함한다. 다른 방법은 막 여과 멸균성 시험이다. 이 방법에서, 소형 막 필터지를 통해 일정 부피의 생성물을 통과시킨다. 그 다음 필터지를 배지에 놓아 미생물 성장을 촉진시킨다. 이 방법의 장점은 전체 용적의 생성물이 샘플이 되기 때문에 감도가 더 높다는 것이다. 시판되는 Millipore Steritest 무균도 시험 시스템을 경우에 따라, 막 여과 무균도 시험에 의한 측정을 위해 사용한다. 크림 및 연고의 여과 시험을 위해서, Steritest filter 시스템 TLHVSL210번을 사용한다. 에멀션 또는 점성 제품의 여과 시험을 위해서, Steritest filter 시스템 TLAREm² 10번 또는 TDAREm²10번을 사용한다.사전 충전된 주사기의 여과 시험을 위해서, Steritest filter 시스템 TTHASY210번을 사용한다. 에어로졸 또는 발포체로서 분배되는 재료의 여과 시험을 위해서, Steritest filter 시스템 TTHVA210번을 사용한다. 앰플 또는 바이알 중의 가용성 분말의 여과 시험을 위해서, Steritest filter 시스템 TTHADA210번 또는 TTHADV210번을 사용한다.

[0680] E. 콜라이 및 살모넬라 시험은 30~35℃에서 24~72 시간 동안 항온배양한 락토스 액체배지의 사용, 18~24시간 동안 맥콘키 및/또는 EMB 한천배지에서의 배양 및/또는 Rappaport 배지의 사용을 포함한다. P. 애루지노사 검출 시험은 NAC 한천배지의 사용을 포함한다. 미국 약전 <62>장은 허용되지 않는 특정 미생물에 대한 시험 절차를 추가로 설명한다.

[0681] 특정 구체예에서, 본원에 개시된 임의의 제어 방출형 조제물은 조제물 그램당 미생물 제제를 약 60 미만의 콜로니 형성 단위(CFU), 약 50 미만의 콜로니 형성 단위, 약 40 미만의 콜로니 형성 단위, 또는 약 30 미만의 콜로니 형성 단위로 가진다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 귀 조제물을 내림프액 및/또는 외림프액과 등장성이 되도록 제제화한다.

[0682] *내독소*

[0683] 본원에 개시된 귀 질환을 개선 또는 완화시키는 귀 조성물이 본원에 제공된다. 본원에는 상기 귀 조성물의 투여를 포함하는 방법이 추가로 제공된다. 일부 구체예에서, 조성물 또는 장치는 내독소를 실질적으로 포함하지 않는다. 멸균 공정의 추가 측면은 미생물 사멸로 유래된 부산물을 제거하는 것이다(이하, "생성물"). 발열원 제거 공정은 샘플로부터 발열원을 제거하는 것이다. 발열원은 면역 반응을 유도하는 내독소 또는 외독소이다. 내독소의 예는 그람 음성 박테리아의 세포벽에서 발견되는 리포다당류(LPS) 분자이다. 오토클레이브 처리 또는 산화에틸렌을 이용한 처리와 같은 멸균 절차로 박테리아를 사멸시키는 동안, LPS 잔류물이 패혈성 쇼크와 같은 프로염증성 면역 반응을 유도한다. 내독소의 분자 크기는 매우 다양하기 때문에, 내독소의 존재는 "내독소 단위"(EU)로 표시된다. 1 EU는 E. 콜라이 LPS 100 피코그램에 해당한다. 인간은 체중 1 kg당 5 EU 정도로 작은 반응을 발생시킬 수 있다. 무균도는 당업계에 인식되는 임의의 단위로 표시된다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 귀 조성물은 통상적으로 허용되는 내독소 수준(예, 피험체의 체중 1 kg당 5 EU)과 비교하여 내독소를 더 낮은 수준(예, 피험체의 체중 1 kg당 < 4 EU)으로 함유한다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물은 피험체 체중 1 kg당 약 5 EU 미만이다. 다른 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물은 피험체 체중 1 kg당 약 4 EU 미만이다. 추가의 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물은 피험체 체중 1 kg당 약 3 EU 미만이다. 추가의 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물은 피험체 체중 1 kg당 약 2 EU 미만이다.

[0684] 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물은 조제물 1 kg당 약 5 EU 미만이다. 다른 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물은 조제물 1 kg당 약 4 EU 미만이다. 추가의 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물은 조제물 1 kg당 약 3 EU 미만이다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물은 생성물 1 kg당 약 5 EU 미만이다. 다른 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물은 생성물 1 kg당 약 1 EU 미만이다. 추가의 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물은 생성물 1 kg당 약 0.2 EU 미만이다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물은 단위 또는 생성물 1 g당 약 5 EU 미만이다. 다른 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물은 단위 또는 생성물 1 g당 약 4 EU 미만이다. 추가의 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물은 단위 또는 생성물 1 g당 약 3 EU 미만이다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물은 단위 또

는 생성물 1 mg당 약 5 EU 미만이다. 다른 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물은 단위 또는 생성물 1 mg당 약 4 EU 미만이다. 추가의 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물은 단위 또는 생성물 1 mg당 약 3 EU 미만이다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 귀 조성물은 조제물 1 mL당 약 1~약 5 EU를 포함한다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 귀 조성물은 조제물 1 mL당 약 2~약 5 EU, 조제물 1 mL당 약 3~약 5 EU, 또는 조제물 1 mL당 약 4~약 5 EU를 포함한다.

[0685] 특정 구체예에서, 본원에 개시된 귀 조성물은 통상적으로 허용되는 내독소 수준(예, 조제물 1 mL당 0.5 EU)과 비교하여 내독소를 더 낮은 수준(예, 조제물 1 mL당 < 0.5 EU)으로 함유한다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물 은 조제물 1 mL당 약 0.5 EU 미만이다. 다른 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물은 조제물 1 mL당 약 0.4 EU 미만이다. 추가의 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물은 조제물 1 mL당 약 0.2 EU 미만이다.

[0686] 단지 예로서, 발열원 검출은 몇가지 방법으로 실시한다. 무균도에 대한 적절한 시험은 미국 약전(USP) <71> 멸균성 테스트(23회 개정판, 1995)에 개시된 시험을 포함한다. 토끼 발열원 시험 및 투구게 혈구 추출액(LAL; Limulus amebocyte lysate) 시험은 둘다 미국 약전 <85>장 및 <151>장에 명기되어 있다(USP23/NF 18, Biological Tests, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 1995). 단구 활성화-사이토카인 분석을 기초로 대안적인 발열원 분석을 개발하였다. 품질 관리 용도에 적합한 균일한 세포주를 개발하였으며, 토끼 발열원 시험 및 투구게 혈구 추출액 시험을 통과한 샘플 내의 발열원성을 검사하는 능력이 입증되었다(Taktak et al, J. Pharm. Pharmacol. (1990), 43:578-82). 추가의 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물로부터 발열원을 제거한다. 추가의 구체예에서, 귀에 허용되는 귀 치료제 조제물의 제조 방법은 발열원성에 대해 조제물을 시험하는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 발열원을 실질적으로 포함하지 않는다.

[0687] **pH 및 오스몰 농도(Osmolarity)**

[0688] 내림프에 존재하는 주요 양이온은 칼륨이다. 또한, 내림프는 양으로 하전된 아미노산을 고농도로 갖는다. 외림프에 존재하는 주요 양이온은 나트륨이다. 일정 예에서, 내림프 및 외림프의 이온 조성은 유모 세포의 전기화학 충격량을 조절한다. 일정 예에서, 내림프 또는 외림프의 이온 균형에서의 임의의 변화는 귀 유모 세포를 따른 전기화학 충격량에서의 변화로 인한 청력 상실을 야기한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조성물은 외림프의 이온 균형을 파괴하지 않는다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조성물은 외림프와 동일하거나 또는 실질적으로 동일한 이온 균형을 갖는다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조성물은 내림프의 이온 균형을 파괴하지 않는다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조성물은 내림프와 동일하거나 또는 실질적으로 동일한 이온 균형을 갖는다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 귀 조제물은 내이 유체(즉, 내림프 및/또는 외림프)에 적합한 이온 균형을 제공하도록 제제화된다.

[0689] 내림프 및 외림프는 혈액의 생리적 pH에 근접한 pH를 갖는다. 내림프는 pH 범위가 약 7.2-7.9이고; 외림프는 pH 범위가 약 7.2-7.4이다. 근위 내림프의 인 시츄 pH는 약 7.4인데 반해 원위 내림프의 pH는 약 7.9이다.

[0690] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조성물의 pH는 약 7.0~8.0의 내림프-상용성 pH 범위, 바람직하게는 약 7.2~7.9의 pH 범위로 조정된다(예를 들어, 완충액 사용에 의함). 일부 구체예에서, 본원에 기술된 귀 조제물의 pH는 약 7.0~7.6의 외림프 적합성 pH, 바람직하게는 약 7.2~7.4의 pH 범위로 조정된다(예를 들어, 완충액 사용에 의함).

[0691] 일부 구체예에서, 유용한 조제물은 또한 1 이상의 pH 조정제 또는 완충제를 포함한다. 적절한 pH 조정제 또는 완충제는 이에 제한되는 것은 아니고, 아세테이트, 바이카르보네이트, 암모늄 클로라이드, 시트레이트, 포스페이트, 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이의 조합물 또는 혼합물을 포함한다.

[0692] 일 구체예에서, 1 이상의 완충제를 본원에 개시한 조제물에서 사용하는 경우, 이들은, 예를 들어 약학적으로 허용되는 비히클과 배합되고 최종 조제물에, 예를 들어, 약 0.1%~약 20%, 약 0.5%~약 10% 범위의 양으로 존재한다. 본원의 일정 구체예에서, 겔 조제물에 포함되는 완충제의 양은 겔 조제물의 pH가 신체의 천연 완충계를 손상시키지 않는 양이다. 일부 구체예에서, 겔 조제물에서 완충제는 약 5 mM~약 200 mM의 농도로 존재한다. 일정 구체예에서, 약 20 mM~약 100 mM 농도의 완충제가 존재한다. 다른 구체예에서, 완충제의 농도는 조제물의 pH가 3 내지 9, 5 내지 8, 또는 다르게는 6 내지 7이 되도록 하는 범위이다. 다른 구체예에서, 겔 조제물의 pH는 약 7이다. 일 구체예에서, 완충제, 예컨대 아세테이트 또는 시트레이트는 약산성 pH로 존재한다. 일 구체예에서 완충제는 pH가 약 4.5~약 6.5인 아세트산나트륨 완충제이다. 다른 구체예에서, 완충제는 pH가 약 5.5~약 6.0인

아세트산나트륨 완충제이다. 추가 구체예에서, 완충제는 pH가 약 6.0~약 6.5인 아세트산나트륨 완충제이다. 일 구체예에서, 완충제는 pH가 약 5.0~약 8.0인 시트르산나트륨이다. 다른 구체예에서, 완충제는 pH가 약 5.5~약 7.0인 시트르산나트륨이다. 일 구체예에서, 완충제는 pH가 약 6.0~약 6.5인 시트르산나트륨이다.

[0693] 일부 구체예에서, 완충제의 농도는 조제물의 pH가 6 내지 9, 6 내지 8, 6 내지 7.6, 7 내지 8이 되도록 존재한다. 다른 구체예에서, 겔 조제물의 pH는 약 6.0, 약 6.5, 약 7, 또는 약 7.5이다. 일 구체예에서, 완충제, 예컨대 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 바이카르보네이트, 탄산염 또는 포스페이트는 약염기 pH로 존재한다. 일 구체예에서, 완충제는 pH가 약 7.5~약 8.5인 중탄산나트륨 완충제이다. 다른 구체예에서, 완충제는 pH가 약 7.0~약 8.0인 중탄산나트륨 완충제이다. 추가 구체예에서, 완충제는 pH가 약 6.5~약 7.0인 중탄산나트륨 완충제이다. 일 구체예에서, 완충제는 pH가 약 6.0~약 9.0인 인산나트륨 2염기 완충제이다. 다른 구체예에서, 완충제는 pH가 약 7.0~약 8.5인 인산나트륨 2염기 완충제이다. 일 구체예에서, 완충제는 pH가 약 7.5~약 8.0인 인산나트륨 2염기 완충제이다.

[0694] 일 구체예에서, 희석제가 보다 안정한 환경을 제공할 수 있기 때문에 화합물을 안정화시키는데 사용된다. 완충된 용액(또한 pH 제어성 또는 유지성을 제공할 수 있는)에 용해된 염을 당분야에서 희석제로 사용하며, 이에 제한되는 것은 아니고, 인산 완충 염수액을 포함한다.

[0695] 특정 구체예에서, 본원에 개시된 조성물의 pH는 약 6.0 내지 약 7.6, 7 내지 약 7.8, 약 7.0 내지 약 7.6, 약 7.2 내지 약 7.6, 또는 약 7.2 내지 약 7.4이다. 일정 구체예에서, 본원에 기술된 조성물의 pH는 약 6.0, 약 6.5, 약 7.0, 약 7.1, 약 7.2, 약 7.3, 약 7.4, 약 7.5, 또는 약 7.6이다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 임의 조제물의 pH는 표적 귀 구조(예를 들어, 내림프, 외림프 등)에 적합하도록 설계된다.

[0696] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 임의의 겔 조제물은 겔에 포함된 중합체 또는 귀 제제의 분해없이 겔 조제물의 멸균(예를 들어, 여과 또는 무균 혼합 또는 열처리 및/또는 오토클레이브(예를 들어, 최종 멸균))이 가능한 pH를 갖는다. 멸균 동안 귀 제제 및/또는 겔 중합체의 가수분해 및/또는 분해를 줄이기 위해, 완충제 pH는 멸균 과정 동안 조제물의 pH가 7~8 범위로 유지되도록 설계된다.

[0697] 특정 구체예에서, 본원에 기술된 임의의 겔 조제물은 겔에 포함되는 귀 제제 또는 중합체의 분해없이 겔 조제물의 최종 멸균(예를 들어, 열처리 및/또는 오토클레이브)이 가능한 pH를 갖는다. 예를 들어, 오토클레이브 동안 귀 제제 및/또는 겔 중합체의 가수분해 및/또는 분해를 줄이기 위해, 완충제 pH는 조제물의 pH가 고온에서 7~8 범위를 유지하도록 설계된다. 조제물에 사용되는 귀 제제에 따라서 임의의 적절한 완충제를 사용한다. 일부 예에서, TRIS의 pK_a는 온도가 증가함에 따라 대략 -0.03/℃로 감소하고 PBS의 pK_a는 온도가 증가함에 따라 대략 0.003/℃로 증가하기 때문에, 250° F(121℃)에서의 오토클레이브는 TRIS 완충액에서는 유의하게 아래쪽 pH로 이동(즉, 보다 산성)하는 반면, PBS 완충액에서는 비교적 덜 위쪽 pH로 이동하기 때문에, PBS 보다는 TRIS 중 귀 제제의 가수분해 및/또는 분해가 더욱 증가한다. 귀 제제의 분해는 본원에 기술된 바와 같은 완충제 및 중합성 부가제(예를 들어, P407, CMC)의 적절한 조합물을 사용하여 감소시킨다.

[0698] 일부 구체예에서, pH가 약 6.0 내지 약 7.6, 약 7 내지 약 7.8, 약 7.0 내지 약 7.6, 약 7.2 내지 7.6, 약 7.2 내지 약 7.4인 것이 본원에 기술된 귀 조제물의 멸균(예를 들어, 여과 또는 무균성 혼합 또는 열처리 및/또는 오토클레이브(예를 들어, 최종 멸균))를 위해 적당하다. 특정 구체예에서, 조제물 pH가 약 6.0, 약 6.5, 약 7.0, 약 7.1, 약 7.2, 약 7.3, 약 7.4, 약 7.5, 또는 약 7.6인 것이 본원에 기술된 임의의 조성물의 멸균(예를 들어, 여과 또는 무균성 혼합 또는 열처리 및/또는 오토클레이브(예를 들어, 최종 멸균))을 위해 적합하다.

[0699] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조제물은 pH가 약 3 내지 약 9, 또는 약 4 내지 8, 또는 약 5 내지 8, 또는 약 6 내지 약 7, 또는 약 6.5 내지 약 7, 또는 약 5.5 내지 약 7.5, 또는 약 7.1 내지 약 7.7이고, 및 활성 약학 성분의 농도는 약 0.1 mM 내지 약 100 mM이다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조제물은 pH가 약 5 내지 약 8, 또는 약 6 내지 약 7, 또는 약 6.5 내지 약 7, 또는 약 5.5 내지 약 7.5, 또는 약 7.1 내지 약 7.7이고, 활성 약학 성분의 농도는 약 1 내지 약 100 mM이다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조제물은 pH가 약 5 내지 약 8, 또는 약 6 내지 약 7, 또는 약 6.5 내지 약 7, 또는 약 5.5 내지 약 7.5, 또는 약 7.1 내지 약 7.7이고, 활성 약학 성분의 농도는 약 50 내지 약 80 mM이다. 일부 구체예에서, 활성 약학 성분의 농도는 약 10 내지 약 100 mM이다. 다른 구체예에서, 활성 약학 성분의 농도는 약 20 내지 약 80 mM이다. 추가 구체예에서, 활성 약학 성분의 농도는 약 10 내지 약 50 mM이다.

[0700] 일부 구체예에서, 상기 조제물은 본원에 기술한 바와 같은 pH를 가지며, 증점제(즉, 점도 보강제) 예컨대, 비제한적 예로서, 본원에 기술된 셀룰로스계 증점제를 포함한다. 일부 예에서, 본원에 기술된 바와 같은 조제물의

pH 및 부차적인 중합체(예를 들어, 증점제)의 부가는, 귀 조제물 내 귀 제제 및/또는 중합체 성분의 임의의 실질적은 분해없이 본원에 기술된 조제물의 멸균을 가능하게 한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 바와 같은 pH를 가지는 조제물 내 열가역성 폴록사머 대 증점제의 비율은 약 40:1, 약 35:1, 약 30:1, 약 25:1, 약 20:1, 약 15:1 또는 약 10:1이다. 예를 들어, 일정 구체예에서, 본원에 기술된 지속 및/또는 장기 방출형 조제물은 폴록사머 407(pluronic F127)와 카르복시메틸셀룰로스(CMC)의 조합물을 약 40:1, 약 35:1, 약 30:1, 약 25:1, 약 20:1, 약 15:1 또는 약 10:1의 비율로 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 임의의 조제물 내 열가역성 중합체의 양은 조제물 전체 중량에 대해 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 또는 약 35%이다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 임의의 조제물 내 열가역성 중합체의 양은 조제물 총 중량에 대해 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24% 또는 약 25%이다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 임의의 조제물 내 증점제(예를 들어, 겔화제)의 양은 조제물 총 중량에 대해 약 1%, 5%, 약 10%, 또는 약 15%이다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 임의의 조제물 내 증점제(예를 들어, 겔화제)의 양은 조제물의 총 중량에 대해 약 0.5%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 또는 약 5%이다.

[0701] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 약학 조제물은 pH 면에서 약 1 일 이상, 약 2 일 이상, 약 3 일 이상, 약 4 일 이상, 약 5 일 이상, 약 6 일 이상, 약 1 주 이상, 약 2 주 이상, 약 3 주 이상, 약 4 주 이상, 약 5 주 이상, 약 6 주 이상, 약 7 주 이상, 약 8 주 이상, 약 1 개월 이상, 약 2 개월 이상, 약 3 개월 이상, 약 4 개월 이상, 약 5 개월 이상, 또는 약 6 개월 이상 중 임의의 기간 동안 안정하다. 다른 구체예에서, 본원에 기술된 조제물은 pH 면에서 약 1 주 이상의 기간 동안 안정하다. 또한 본원에 기술한 조제물은 pH 면에서 약 1 개월 이상의 기간 동안 안정하다.

[0702] *등장화제*

[0703] 일반적으로, 내림프는 외림프보다 오스몰랄 농도가 높다. 예를 들어, 내림프는 오스몰랄 농도가 약 304 mOsm/kg H_2O인 반면에 외림프는 오스몰랄 농도가 약 294 mOsm/kg H_2O이다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 귀 조성물은 오스몰 농도가 약 약 250 내지 약 320 mM(오스몰랄 농도 약 250 내지 약 320 mOsm/kg H_2O), 바람직하게는 약 270 내지 약 320 mM(오스몰랄 농도 약 270 내지 약 320 mOsm/kg H_2O)이 제공되도록 제제화된다. 특정 구체예에서, 본 발명의 조제물의 오스몰 농도/오스몰랄 농도는 예를 들어, 적절한 염 농도(예를 들어, 칼륨 염의 농도)의 사용 또는 조제물이 내림프 적합성 및/또는 외림프 적합성(즉, 내림프 및/또는 외림프와 등장성)이게하는 등장화제의 사용을 통해 조정된다. 일부 예에서, 본원에 기술된 내림프 적합성 및/또는 외림프 적합성 조제물은 투여 시 포유동물에게 불편함(예를 들어, 현훈증 및/또는 구역질)을 최소로 야기하고 내이 환경에 동요를 최소화한다.

[0704] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 임의의 조제물은 외림프와 등장성이다. 등장성 조제물은 등장화제를 첨가하여 제공한다. 적절한 등장화제는 이에 제한되는 것은 아니고, 임의의 약학적으로 허용되는 당, 염 또는 이의 임의의 조합 또는 혼합물, 예컨대 비제한적인 예로서 덱스트로스, 글리세린, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨 및 다른 전해질을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0705] 유용한 귀 조성물은 조성물의 오스몰랄 농도를 허용가능한 범위로 하는데 필요한 양으로 1종 이상의 염을 포함한다. 그러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온과 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 바이카르보네이트, 설페이트, 티오설페이트 또는 바이설파이트 음이온을 가지는 것들을 포함하며; 적당한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.

[0706] 추가 구체예에서, 등장화제는 귀 조제물의 최종 오스몰랄 농도가 약 100 mOsm/kg～약 500 mOsm/kg, 약 200 mOsm/kg～약 400 mOsm/kg, 약 250 mOsm/kg～약 350 mOsm/kg 또는 약 280 mOsm/kg～약 320 mOsm/kg으로 제공되도록 하는 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조제물은 오스몰농도가 약 100 mOsm/L～약 500 mOsm/L, 약 200 mOsm/L～약 400 mOsm/L, 약 250 mOsm/L～약 350 mOsm/L, 또는 약 280 mOsm/L～약 320 mOsm/L이다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 임의의 조제물의 오스몰농도는 표적 귀 구조(예를 들어, 내림프, 외림프 등)와 등장성이도록 설계된다.

[0707] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 본원에 개시된 바와 같은 pH 및 오스몰농도를 가지며, 활성 약학 성분의 농도가 약 1 μM 내지 약 10 μM, 약 1 mM 내지 약 100 mM, 약 0.1 mM 내지 약 100 mM, 약 0.1 mM 내지 약 100 nM이다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 본원에 개시된 바와 같은 pH 및 오스몰농도를 가지며, 약학 활성 성분의 농도가 조제물의 중량을 기준으로 약 0.2～약 20%, 약 0.2～약 10%, 약 0.2～약

7.5%, 약 0.2~5%, 약 0.2~약 3%, 약 0.1~약 2%이다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조제물은 본원에 기술된 바와 같은 pH 및 오스몰농도를 가지고, 활성 약학 성분의 농도는 조제물의 부피를 기준으로 약 0.1~약 70 mg/mL, 약 1 mg~약 70 mg/mL, 약 1 mg~약 50 mg/mL, 약 1 mg/mL 내지 약 20 mg/mL, 약 1 mg/mL~약 10 mg/mL, 약 1 mg/mL~약 5 mg/mL, 또는 약 0.5 mg/mL~약 5 mg/mL이다.

[0708] **입자 크기**

[0709] 표면적을 증가시키고/시키거나 조제물의 용해성을 조정하기 위해 입자 크기를 줄이는 것이 이용된다. 또한, 본원에 기술된 임의의 조제물에 대해 일정한 평균 입자 분포(PSD)(예를 들어, 마이크로미터 크기 입자, 나노미터 크기 입자 등)를 유지시키기 위해서도 이용된다. 일부 예에서, 본원에 기술된 임의의 조제물은 다중미립자, 즉, 복수의 입자 크기(예를 들어, 마이크론 입자, 나노크기 입자, 치수화하지 않은 입자) 등를 포함하는데; 다시 말해, 상기 조제물은 다중미립자 조제물이다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 임의의 조제물은 1 이상의 다중미립자(예를 들어, 마이크론화된) 치료제를 포함한다. 마이크론화(micronization)는 고체 물질의 평균 입경을 줄이는 과정이다. 마이크론화된 입자는 직경이 약 마이크로미터 크기부터 직경이 약 피코미터 크기이다. 일부 구체예에서, 귀 제제의 다중미립자(예를 들어, 마이크론화된 입자)의 사용은 비다중미립자(예를 들어, 비마이크론화된) 귀 제제를 포함하는 조제물과 비교하여 본원에 기술된 임의의 조제물로부터 귀 제제를 장기 및/또는 지속 방출 가능하게 한다. 일부 예에서, 다중미립자(예를 들어, 마이크론화된) 귀 제제를 함유하는 조제물은 어떠한 막힘이나 응집없이 27G 바늘이 맞춰진 1 mL 시린지로부터 배출된다.

[0710] 일부 예에서, 본원에 기술된 임의의 조제물 내 임의의 입자는 코팅된 입자(예를 들어, 코팅된 미분 입자) 및/또는 미세구 및/또는 리포솜 입자이다. 입자 크기 축소법은, 예를 들어, 분쇄, 밀링(예를 들어, 공기 마찰식 밀링(제트 밀링), 볼 밀링), 코아세르베이션, 고압 균질화, 분무 건조 및/또는 초임계 유체 결정화법을 포함한다. 일부 예에서, 입자는 기계적 충격(예를 들어, 해머밀, 볼밀 및/또는 핀밀에 의함)에 의해 크기화된다. 일부 예에서, 입자는 유체 에너지(예를 들어, 스피랄 제트 밀, 루프 제트 밀/또는 유동층 제트 밀에 의함)에 의해 크기화된다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조제물은 결정질 입자를 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조제물은 비정질 입자를 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조제물은 치료제 입자를 포함하고, 이때 치료제는 치료제의 유리 염기, 또는 염, 또는 프로드러그, 또는 이의 조합이다.

[0711] 일부 예에서, 귀 제제 및 귀 제제의 염의 조합물은 본원에 기술된 과정들을 이용하여 펄스 방출형 귀 제제 조제물을 제조하는데 사용된다. 일부 조제물에서, 마이크론화된 귀 제제(및/또는 이의 염 또는 프로드러그) 및 코팅된 입자(예를 들어, 나노입자, 리포솜, 미세구)의 조합물은 본원에 기술된 임의의 과정을 이용하여 펄스 방출형 귀 제제 조제물을 제조하는데 사용된다. 다르게, 펄스 방출 프로파일은 20% 이하의 귀 제제(예를 들어, 마이크론화된 귀 제제, 또는 이의 유리 염기 또는 염 또는 프로드러그; 다중미립자 귀 제제, 또는 이의 유리 염기 또는 염 또는 프로드러그) 전달량을, 시클로덱스트린, 계면활성제(예를 들어, 폴록사머(407, 338, 188), tween(80, 60, 20,81), PEG-수첨 피마자유, 공용매 예컨대 N-메틸-2-피롤리돈 등의 보조로 가용화시키고, 본원에 기술한 임의의 과정을 사용하여 펄스 방출형 조제물을 제조한다.

[0712] 일부 특정 구체예에서, 본원에 기술한 임의의 귀 조제물은 1 이상의 마이크론화된 귀 제제를 포함한다. 이러한 구체예의 일부에서, 마이크론화된 귀 제제는 마이크론화된 입자, 코팅된(예를 들어, 장기 방출형 코팅으로) 마이크론화된 입자, 또는 이의 조합을 포함한다. 이러한 구체예의 일부에서, 마이크론화된 입자, 코팅된 마이크론화된 입자 또는 이의 조합을 포함하는 마이크론화된 귀 제제는 유리 염기, 염, 프로드러그 또는 이의 조합으로서의 귀 제제를 포함한다.

[0713] **제어 방출형 귀 조제물**

[0714] 일정 구체예에서, 임의의 본원에 기술된 제어 방출형 귀 조제물은 귀 제제의 노출을 증가시키고 귀 유체(예를 들어, 내림프 및/또는 외림프)에서 곡선하 면적(AUC)를 제어 방출형 귀 조제물이 아닌 조제물과 비교하여 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 증가시킨다. 일정 구체예에서, 임의의 본원에 기술된 제어 방출형 귀 조제물은 귀 제제의 노출을 증가시키고 귀 유체(예를 들어, 내림프 및/또는 외림프)에서의 C_{max}를 제어 방출형 귀 조제물이 아닌 조제물과 비교하여 약 40%, 약 30%, 약 20%, 또는 약 10% 만큼 감소시킨다, 일정 구체예에서, 임의의 본원에 기술된 제어 방출형 귀 조제물은 제어 방출형 귀 조제물이 아닌 조제물과 비교하여 C_{max} 대 C_{min}의 비율을 변경(예를 들어, 감소)시킨다. 일정 구체예에서, C_{max} 대 C_{min}의 비율은 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 또는 1:1이다. 일정 구체예에서, 임의의 본원에 기술된 제어 방출형 귀 조제물은 귀 제제의 노출을 증가시키고 제어 방출형 귀 조제물이 아닌 조제물과 비교하여 귀 제제의

농도가 C_{min} 보다 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 만큼 높은 시간 기간을 증가시킨다. 일정 예에서, 본원에 기술된 제어 방출형 조제물은 C_{max}에 대한 시간을 지연시킨다. 일정 예에서, 약물의 제어된 정상(steady) 방출은 약물의 농도가 C_{min} 보다 높게 체류하게 되는 시간을 연장시킨다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 귀 조성물은 내이에서 약물의 체류 시간을 연장시킨다. 일정 예에서, 약물의 노출량((예를 들어, 내림프 또는 외림프에서의 농도)이 정상 상태에 도달하면, 내림프 또는 외림프 내 약물의 농도는 장기간 동안 치료 용량으로 또는 대략 치료 용량으로 지속된다(예를 들어, 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 또는 1 주).

[0715] 본원에 기술된 귀 조제물은 활성제를 와우각 및 전정 미로를 포함하여, 외이, 중이 및/또는 내이로 전달한다. 본원에 기술된 귀 조성물의 국소 귀 전달은 귀 구조에 활성제의 제어 방출을 가능하게하고 전신 투여와 연관된 단점(예를 들어, 내림프 또는 외림프에서 약물의 낮은 생체이용률, 중이 및/도는 내이에서 약물 농도의 가변성)을 극복한다.

[0716] 제어 방출형에서의 선택사항으로는 겔 조제물, 리포솜, 시클로덱스트린, 생분해성 중합체, 분산성 중합체, 예멀션, 미세구 또는 미립자, 히드로겔(예를 들어, 흡수성 향상제로서 기능하는 요변성 특성을 나타내는 자가 어셈블링 히드로겔; 침투성 향상제는 알킬글리코시드 및/또는 사카라이드 알킬 에스테르를 포함하는 계면활성제인 예를 포함함), 다른 점성 매질, 페인트, 발포체, 인시츄 형성 스폰지재, 크세로겔, 화학 방사선 경화성 겔, 리포솜, 용매 방출 겔, 나노캡슐 또는 나노구, 및 이의 조합을 포함하고; 다른 선택물 또는 성분은 점막부착제, 침투성 향상제, 생체부착제, 산화방지제, 계면활성제, 완충제, 희석제, 염 및 보존제를 포함한다. 점도 문제가 가능하게는 시린지/바늘 전달계의 사용을 제한할 수 있다는 점에서, 열가역성 겔 또는 투여후 점도-향상 선택물과, 또한 펌프, 미세주사 장치들을 포함한 다른 전달계를 고려한다.

[0717] 본원에 기술된 귀에 허용되는 이압 조절 조제물을 일 구체예에서, 이압 조절제를 겔 조제물로 제공하며, 이는 본원에서 "귀에 허용되는 겔 조제물", "내이에 허용되는 겔 조제물", "귀 겔 조제물" 또는 이의 변체로도 언급된다. 겔 조제물의 모든 성분은 내이에 적합해야 한다. 또한, 겔 조제물은 내이 안에 원하는 부위로 이압 조절제의 제어 방출을 제공한다; 일부 구체예에서, 겔 조제물은 또한 원하는 표적 부위에 이압 조절제의 전달을 위해 즉시 또는 신속 방출 성분을 갖는다.

[0718] 본원은, 일부 구체예에서, 열가역성 겔화 중합체 및/또는 히드로겔을 포함하는 귀 조제물을 제공한다. 일부 예에서, 조제물은 실온 또는 그 이하의 온도에서는 액체이지만 체온에서는 겔이다. 일부 예에서, 차가운 조제물(예를 들어, 온도가 < 20℃인 조제물)의 고실내 주사는 내이 환경에서 극적인 변화를 일으키고 내이 질병에 대한 치료를 받은 개체에서 현기증을 야기한다. 바람직하게, 본원에 기술된 조제물은 실온 또는 실온 근처에서 투여되고 개체 또는 환자에 투여되는 경우 현기증이나 다른 불편감을 야기하지 않는 액체로서 디자인된다.

[0719] 일부 구체예에서, 조제물은 이중모드 조제물이고 즉시 방출 성분 및 장기 방출 성분을 포함한다. 일부 예에서, 이중 모드 조제물은 겔화된 중합체로부터 즉시 방출 성분(다중미립자 제제(예를 들어, 마이크론화 활성제))을 일정 속도로 방출가능하게 하고, 장기 방출 성분(예를 들어, 활성제의 방출을 연장하기 위한 데포로서 작용하는 캡슐화된 활성제)을 일정 속도로 방출 가능하게 한다. 다른 구체예에서, 본원에 기술된 귀 조성물은 제어 방출형 조제물로서 투여되고, 연속적으로 또는 펄스식으로 방출되거나, 또는 이 둘의 별형으로 방출된다. 또 다른 구체예에서, 활성제 조제물은 즉시 방출 및 제어 방출형 조제물 둘 모두로서 투여되고, 연속적으로 또는 펄스식으로 방출되거나, 또는 이 둘의 별형으로 방출된다. 일정 구체예에서, 상기 조제물은 귀의 난원창 또는 원형창을 가로질러 활성제의 전달을 가능하게 하는 침투성 향상제를 포함한다.

[0720] 일부 구체예에서, 귀 겔 조제물은 생분해성이다. 다른 구체예에서, 귀 겔 조제물은 원형창의 외부 점막에 부착가능하도록 점막부착 부형제를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 귀 겔 조제물은 침투성 향상 부형제를 포함하고, 추가 구체예에서, 귀 겔 조제물은 점도향상제를 포함한다. 다른 구체예에서, 귀 약학 조제물은 귀에 허용되는 미세구 또는 미립자를 제공하고; 또 다른 구체예에서, 귀 약학 조제물은 귀에 허용되는 리포솜을 제공하며, 역시 다른 구체예에서, 귀 약학 조제물은 귀에 허용되는 페인트, 발포체 또는 크세로겔을 제공한다. 다른 구체예에서, 귀 약학 조제물은 귀에 허용되는 인시츄 형성 스폰지재를 제공한다. 추가 구체예는 귀 약학 조제물에 열가역성 겔 또는 화학 방사선 경화성 겔을 포함하여, 실온 또는 그 이하의 온도에서 제조시, 조제물이 유체이지만, 고실강, 원형창막 또는 와우각 창능을 포함한, 내이 및/또는 중이 표적 부위 안으로 또는 근처에 적용시, 귀 약학 조제물은 겔 유사 물질로 경화되거나 또는 굳어진다. 일부 구체예는 본원에 기술된 임의의 귀 조제물에 점막부착제 및 열가역성 겔의 조합물 사용을 포함한다.

[0721] 본원에 기술된 조제물은 대안적으로, 특정 치료제 또는 부형제, 희석제 또는 담체의 사용으로 발생할 수 있는 가능한 이독성 영향을 중화시키기 위해, 이에 제한되는 것은 아니고, 예컨대 산화방지제, 알파 리포산, 칼리컴, 포스포마이신 또는 철 킬레이터를 포함하여, 1 이상의 활성제 및/또는 부형제이외에도 이보호제를 포함한다.

[0722] 본원에 개시된 구체예의 일 측면은 유체 항상성 질병을 치료하기 위한 제어 방출형 이압 조절성 귀 허용 조성물 또는 조제물을 제공한다. 본원에 갯기된 조성물 및/또는 조제물의 제어 방출 측면은 이에 제한되는 것은 아니고, 내이 또는 다른 귀 구조에 사용이 허용되는 부형제, 제제 또는 물질을 포함하여, 다양한 제제를 통해 부여된다. 단지 예로서, 이러한 부형제, 제제 또는 물질은 귀에 허용되는 중합체, 귀에 허용되는 점도향상제, 귀에 허용되는 겔, 귀에 허용되는 미세구, 귀에 허용되는 히드로겔, 귀에 허용되는 리포솜, 귀에 허용되는 나노캡슐 또는 나노구, 귀에 허용되는 열가역성 겔, 또는 이의 조합을 포함한다.

[0723] 따라서, 본원에서는 1 이상의 귀 치료제 및 귀에 허용되는 희석제(들), 부형제(들), 및/또는 담체(들)을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 약학 조성물은 다른 의약 또는 약학 제제, 담체, 보조제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제, 삼투압 조절용 염, 및/또는 완충제를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 약학 조성물은 또한 다른 치료 물질을 함유한다.

[0724] *귀에 허용되는 겔 조제물*

[0725] 겔은, 종종 젤리라고도 하며, 다양한 방식으로 정의되어 왔다. 예를 들어, 미국 약전은 겔을, 액체가 상호침투되는 거대 유기 분자 또는 소형 무기 입자로 구성된 현탁물로 이루어지는 반고체계로서 정의한다. 겔은 단층 또는 2층 계로 더욱 구성된다. 단층겔은 분산되는 거대 분자와 액체 간에 분명한 경계가 존재하지 않는 방식으로 액체 전반에 균일하게 분산된 유기 거대 분자로 구성된다. 단층 겔은 일반적으로 합성 거대분자(예를 들어, 카르보머®) 또는 천연 검(예를 들어, 트라가칸트)로 제조된다. 일부 구체예에서, 단층겔은 일반적으로 수성이지만, 알콜 및 오일을 이용해 제조할 수도 있다. 2층 겔은 소형 개별 입자들의 네트워크로 이루어진다.

[0726] 겔은 또한 소수성 또는 친수성으로 분류할 수 있다. 소수성 겔의 베이스는 일반적으로 알루미늄 또는 아연 비누, 또는 콜로이드 실리카로 겔화된 지방유 또는 폴리에틸렌과 액체 파라핀으로 구성된다. 대조적으로, 친수성 겔은 일반적으로 적당한 겔화제(예를 들어, 트라가칸트, 전분, 셀룰로스 유도체, 카르복시비닐 중합체 및/또는 마그네슘-알루미늄 실리케이트)로 겔화된 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 또는 물로 구성된다.

[0727] 일정 구체예에서, 겔 조제물의 유동성은 슈도 가소성, 가소성, 요변성 또는 팽창성이다.

[0728] *열가역성 겔*

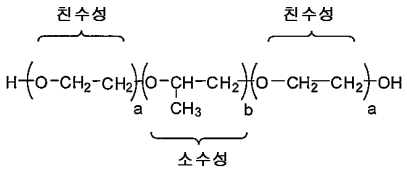
[0729] 폴리옥시프로필렌 및 폴리옥시에틸렌으로 구성된 중합체는 수용액에 유입시 열가역성 겔을 형성하는 것으로 알려져 있다. 이들 중합체는 체온에 가까운 온도에서 액체 상태에서 겔 상태로 변하는 능력을 가지므로, 유용한 국소 조제물이 될 수 있다. 액상에서 겔상으로의 전이는 용액 내 중합체 농도 및 성분들에 따라 좌우된다.

[0730] "ReGel™"은 MacroMed Incorporated의 상품명이고, U.S. 특허 제6,004,573호, 제6,117949호, 제6,201,072호, 및 제6,287,588호에 기술된 바와 같이, 리버스 열적 겔화성을 갖는 저분자량, 생분해성 블록 공중합체이다. 생분해성 약물 담체는 ABA-형 또는 BAB-형 삼중블록 공중합체 또는 이의 혼합물을 포함하고, 여기서 A-블록은 비교적 소수성이며 생분해성 폴리에스테르 또는 폴리(오르쏘 에스테르)를 포함하고, B-블록은 비교적 친수성이고 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함하는데, 상기 공중합체는 소수성 함유량이 50.1~83 중량%이고 친수성 함량이 17~49.9 중량%이며, 전체 블록 공중합체 분자량은 2000~8000 달톤이다. 약물 담체는 정상적인 포유동물 체온 보다 낮은 온도에서는 수용성을 나타내고, 포유동물의 생리적 체온과 동일한 온도에서는 가역적인 열적 겔화가 일어나고 겔로서 존재한다. 생분해성, 소수성 A 중합체 블록은 폴리에스테르 또는 폴리(오르쏘 에스테르)를 포함하고, 여기서 폴리에스테르는 D,L-락티드, D-락티드, L-락티드, D,L-락트산, D-락트산, L-락트산, 글리콜리드, 글리콜산, ε-카프로락톤, ε-히드록시헥산, γ-부티로락톤, γ-히드록시부티르산, δ-발레로락톤, δ-히드록시발레산, 히드록시부티르산, 말산, 및 이의 공중합체로 이루어진 군에서 선택된 단량체로부터 합성되고 평균 분자량은 약 600~3000 달톤이다. 친수성 B-블록 절편은 바람직하게 평균 분자량이 약 500 내지 2200 달톤인 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이다.

[0731] 추가적인 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 AtriGel™(Atrix Laboratories, Inc.) 및/또는 예를 들어, in U.S. 특허 제5,324,519호; 제4,938,763호; 제 5,702,716호; 제5,744,153호; 및 제5,990,194호에 개시된 것들을 포함하며; 여기서 적절한 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 열가소성 중합체로서 개시되어 있다. 생분해성 열가소성 폴리에스테르의 적절한 예는 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 폴리카프로락톤, 이의 공중합체, 이의

삼량체, 및 이의 조합을 포함한다. 이러한 일부 구체예에서, 적절한 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 이의 공중합체, 이의 삼량체, 또는 이의 조합을 포함한다. 일 구체예에서, 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 카르복시 말단 기를 갖는 50/50 폴리(DL-락티드-코-글리콜리드)이고; 조성물에 약 30 중량%～약 40 중량%로 존재하고; 평균 분자량은 약 23,000～약 45,000이다. 대안적으로, 다른 구체예에서, 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 카르복시 말단 기가 없는 75/25 폴리(DL-락티드-코-글리콜리드)이고; 조성물에 약 40 중량%～약 50 중량%로 존재하며; 평균 분자량이 약 15,000～약 24,000이다. 추가의 또는 다른 구체예에서, 폴리(DL-락티드-코-글리콜리드)의 말단 기는 중합 방법에 따라서 히드록실, 카르복실, 또는 에스테르이다. 락트산 또는 글리콜산의 공중합은 말단 히드록실 및 카르복실 기를 갖는 중합체를 제공한다. 물, 락트산, 또는 글리콜산과 환형 락티드 또는 글리콜리드 단량체의 고리 개방 중합법은 동일한 말단 기를 갖는 중합체를 제공한다. 그러나, 1가 알콜 예컨대 메탄올, 에탄올, 또는 1-도데카놀과 환형 단량체의 고리 개방은 하나의 히드록실 기 및 하나의 에스테르 말단 기를 갖는 중합체를 제공한다. 디올 예컨대 1,6-헥산디올 또는 폴리에틸렌 글리콜과 환형 단량체의 고리 개방 중합은 히드록실 말단 기만을 갖는 중합체를 제공한다.

[0732] 추가 구체예는 폴록사머 열가역성 공중합체를 포함한다. 폴록사머 407(PF-127)는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체로 구성된 비이온성 계면활성제이다. 다른 통용되는 폴록사머는 188(F-68 등급), 237(F-87 등급), 338(F-108 등급)를 포함한다. 폴록사머 수용액은 산, 알칼리, 및 금속 이온 존재 하에서 안정하다. PF-127는 상업적으로 이용가능한 일반식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼중블록 공중합체이고, 평균 몰 질량이 13,000이다. 이 공중합체는 대략 70% 산화에틸렌을 함유하여서, 그 친수성을 책임진다. 이는 폴록사머 ABA 블록 공중합체 시리즈 중 하나로서, 그 구성원들은 하기 화학식을 공유한다.

[0733] 

[0734] P-F127은 공중합체의 농축 용액(>20% w/w)이 저점도의 투명 용액에서, 체온으로 가열시 고체 겔로 전환되기 때문에 특히 흥미롭다. 따라서, 이러한 현상은 신체와 접촉시, 겔 제조물이 반고체 구조물 및 제어 방출형 데포를 형성하게 된다는 것을 시사한다. 추가적으로, PF-127은 우수한 가용화능, 저독성을 가지며, 따라서 약물 전달 시스템을 위한 우수한 매질로서 간주된다.

[0735] 다른 구체예에서, 써모겔(thermogel)은 PEG-PGLA-PEG 삼중블록 공중합체이다(Jeong et al, Nature (1997), 388:860-2; Jeong etal, J. Control. Release (2000), 63:155-63; Jeong etal, Adv. Drug Delivery Rev. (2002), 54:37-51). 상기 중합체는 약 5% w/w～약 40% w/w의 농도 상에서 졸-겔 양태를 나타낸다. 원하는 특성에 따라서, PGLA 공중합체에서 락티드/글리콜리드 몰 비율은 약 1:1～약 20:1 범위일 수 있다. 얻어진 공중합체는 물에 용해되고 실온에서 자유 유동성 액체를 형성하지만, 체온에서는 히드로겔을 형성한다. 상업적으로 이용가능한 PEG-PGLA-PEG 삼중블록 공중합체는 Boehringer Ingelheim에서 판매하는 RESOMER RGP t50106이다. 이 물질은 50:50 폴리(DL-락티드-코-글리콜리드)의 PGLA 공중합체로 구성되며, PEG가 10% w/w이고 분자량은 약 6000이다.

[0736] 일부 구체예에서, 겔화제 및 열가역성 겔의 적절한 조합물은 본 원에 기술된 제어 방출형 조제물에서 활용된다. 겔 조제물의 제조에 사용하기 적절한 겔화제는 이에 제한되는 것은 아니고, 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 셀룰로스 에테르(예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 메틸셀룰로스), 구아르검, 잔탄 검, 로커스트빈 검, 알기네이트(예를 들어, 알긴산), 실리케이트, 전분, 트라가칸트, 카르복시비닐 중합체, 카라기난, 파라핀, 페트로라텀 및 이의 임의의 조합 또는 혼합물을 포함한다. 일부 다른 구체예에서, 히드록시프로필메틸셀룰로스(Methocel®)이 겔화제로서 이용된다. 일정 구체예에서, 본원에 기술된 증점제(즉, 점도향상제)가 또한 본원에 제시된 겔 조제물용 겔화제로서 이용된다.

[0737] 증점제와 열가역성 겔의 적절한 조합물은, 비제한적인 예로서, 본원에 기술된 셀룰로스계 증점제와 폴록사머 열가역성 공중합체의 조합물을 포함한다. 2차 중합체(예를 들어, 증점제)의 부가는 확산 장벽을 도입시키고 귀 제제의 방출 속도를 감소시킨다. 적절한 증점제(예를 들어, 셀룰로스계 중합체, 예를 들어, CMC 중합체)는 2차 중합체(예를 들어, CMC)의 2% 용액의 점도를 기준으로 선택되며; 선택된 2차 중합체(예를 들어, CMC)는 점도가 15,000 cP 보다 낮은 2% 중합체 용액을 제공한다. 특정 조제물에서, 선택된 2차 중합체(예를 들어, CMC)는 점도

가 약 4,000 cP~약 10,000 cP인 2% 중합체 용액을 제공한다. 일부 구체예에서, 열가역성 폴록사머 대 겔화제의 비율은 약 50: 1, 약 40:1, 약 35:1, 약 30:1, 약 25:1, 약 20:1, 약 15:1 또는 약 10:1이다. 예를 들어, 일정 구체예에서, 본원에 기술한 제어 방출형 조제물은 폴록사머 407 (pluronic F127) 및 카르복시메틸셀룰로스(CMC)의 조합물을 약 50:1, 40:1, 약 35:1, 약 30:1, 약 25:1, 약 20:1, 약 15:1 또는 약 10:1의 비율로 포함한다.

[0738] *히드로겔*

[0739] 키토산 글리세로포스페이트(CGP)는 히드로겔의 형성을 위한 생분해성 매트릭스이다. CGP는 내이로 덱사메타손을 국소 전달하는데 적합한 것으로 확인되었고, 여기서 활성제제의 50%가 24시간 후에 방출되고, 이후에 외림프 약물 수준이 5일 동안 선형 감소한다. 일부 구체예에서, CGP는 본원에 개시된 조제물로부터 활성제의 제어 방출을 위한 생분해성 점도향상제 또는 겔화제로서 사용된다. 일정 구체예에서, CGP가 점도향상제 또는 겔화제로 사용되는 경우, 조성물은 리포솜을 더 포함한다. 리포솜은 이들이 소수성 또는 친수성 항미생물성 소형 분자인가와 무관하게, 본원에 개시된 조제물로부터 활성제의 방출을 더욱 제어하기 위해 부가된다.

[0740] 일부 구체예에서, 다른 겔 조제물은 또한 특정 구체예에 따라서 유용할 것으로 고려되며, 본원의 범주에 속하는 것으로 간주한다. 예를 들어, 현재 시판되는 다른 글리세린계겔, 글리세린-유도 화합물, 접합 또는 가교 겔, 매트릭스, 히드로겔s, 및 중합체를 비롯하여 젤라틴 및 이의 유도체, 알기네이트, 및 알기네이트계 겔과, 다양한 천연 및 합성 히드로겔 및 히드로겔-유도된 화합물이 모두 본원에 기술된 조제물에서 유용할 것으로 예상된다. 일부 구체예에서, 겔은 이에 제한되는 것은 아니고, 알기네이트 히드로겔 SAF-Gel(ConvaTec, Princeton, N.J.), Duoderm Hydroactive Gel(ConvaTec), Nu-겔(Johnson & Johnson Medical, Arlington, Tex.); Carrasyn (V) Acemannan Hydrogel(Carrington Laboratories, Inc., Irving, Tex.); 글리세린 겔 Elta Hydrogel(Swiss-American Products, Inc., Dallas, Tex.) 및 K-Y Sterile(Johnson & Johnson)이 포함된다. 일 구체예에서, 나트륨 알기네이트의 멸균 용액을 귀에 적합한 칼슘 염, 치료제(들), 및 폴리사카라이드의 멸균 용액과 혼합한다. 혼합시, 원하는 시간 동안 원하는 점도를 갖는 겔이 형성된다. 추가 구체예에서, 생분해성 생체적합성 겔은 또한 본원에 기술 및 개시한 조제물에 존재하는 화합물을 나타낸다. 일부 구체예에서, 경화제(예를 들어, 글루타르알데히드, 포름알데히드)를 생분해성 히드로겔 겔에 부가한다. 본원에 개시된 조제물은 예를 들어, 0.1, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 mM 글루타르알데히드(예를 들어, 10 mM 글루타르알데히드를 포함하는 젤라틴 겔 및/또는 글리세린 겔 및/또는 키토산 히드로겔)을 포함하는 생분해성 히드로겔이다. 추가 구체예에서, 생분해성 생체적합성 겔은 또한 본원에 개시되고 기술된 귀에 허용되는 조제물에 존재하는 화합물을 나타낸다. 예를 들어, 조제물 및 이의 특징은 표 1을 참조한다.

[0741] 포유동물에 투여하기 위해 개발된 일부 조제물, 및 인간 투여를 위해 제제화된 조성물에서, 겔은 실질적으로 조성물 중량의 전체를 포함한다. 다른 구체예에서, 겔은 중량 기준으로 조성물의 약 98% 또는 약 99% 만큼을 포함한다. 추가 구체예에서, 이 경우는 실질적으로 비유동성 또는 실질적으로 점성인 조제물이 필요한 경우에 바람직하다. 추가 구체예에서, 약간 덜 점성이거나, 또는 약간 더 유동성인 조제물을 원하는 경우, 조제물의 생체적합성 겔 부분은 화합물을 약 50 중량% 이상, 약 60 중량% 이상, 약 70 중량% 이상, 또는 약 80 중량% 또는 90 중량% 이상 포함한다. 물론, 이들 범위 내의 모든 중간 정수는 이 개시 내용의 범주에 속하는 것으로 간주하며, 일부 구체예에서, 보다 더 유동성(및 결과적으로 덜 점성)인 겔 조성물을 제제화할 수 있고, 예컨대, 여기서 혼합물의 겔 또는 매트릭스 성분은 약 50 중량%를 넘지 않게, 약 40 중량%를 넘지 않게, 약 30 중량%를 넘지 않게 포함하거나, 또는 조성물의 약 15 중량% 또는 약 20 중량%를 넘지 않게 포함한다.

[0742] 원한다면, 겔은 또한, 완충제이외에도, 보존제, 공용매, 현탁제, 점도향상제, 이온 세기 및 오스몰농도 조정제 및 다른 부형제를 포함할 수 있다. 약물 전달 비히클에 사용되는 적절한 수용성 보존제는 중아황산나트륨, 티오황산나트륨, 아스코르베이트, 염화벤즈알코늄, 코로부탄올, 티머로살, 파라벤s, 벤질 알콜, 페닐에탄올 등이다. 이들 제제는, 일반적으로, 약 0.001 중량%~약 5 중량%의 양으로, 바람직하게는 약 0.01~약 2 중량%의 양으로 존재한다.

[0743] 적절한 수용성 완충제는 알칼리 또는 알칼리토 금속 카르보네이트, 포스페이트, 바이카르보네이트, 시트레이트, 보레이트, 아세테이트, 숙시네이트 등, 예컨대 인산나트륨, 시트레이트, 보레이트, 아세테이트, 바이카르보네이트, 카르보네이트 및 트로메타민(TRIS) 등이다. 이들 제제는 계의 pH를 7.4 ±0.2, 바람직하게는 7.4로 유지시키기에 충분한 양으로 존재한다. 예컨대 완충제는 전체 조성물의 중량을 기준으로 5% 정도일 수 있다.

[0744] 공용매는 약물의 가용성을 향상시키기 위해 상용될 수 있지만, 일부 약물은 불용성이다. 이들은 종종 적절한 현

탁제 또는 점도향상제의 도움으로 중합체 비히클에 현탁될 수 있다.

[0745] 열가역성 겔의 중합체 계가 저온에서 보다 완전하게 용해되기 때문에, 바람직한 가용화 방법은 사용하려는 양의 물에 필요한 양의 중합체를 부가하는 것이다. 일반적으로 진탕을 통해 중합체를 습윤시킨 후, 이 혼합물을 캡핑하고 약 0-10℃의 자동온도조절 용기 또는 차가운 챔버에 위치시켜 중합체를 용해시킨다. 혼합물을 교반하거나 진탕시켜 중합체의 용해를 보다 빠르게 할 수 있다. 활성 약학 성분 및 다양한 첨가제 예컨대 완충제, 욤, 및 보존제는 후속으로 부가하여 용해시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 약학적으로 활성인 물질은 물에 불용성인 경우에 현탁시킨다. pH는 적절한 완충제를 부가하여 조절한다.

[0746] 일정 구체예에서, 열가역성 겔의 중합체 계는 최대 약 15~25℃, 약 18~22℃, 또는 약 20℃의 온도에서 액체 상태이도록 디자인된다. 일부 예에서, 본원에 기술된 조제물은 중합체 용액의 온도가 약 25℃, 약 23℃, 약 21℃, 또는 약 19℃로 유지되도록 제조실의 온도가 25℃ 이하로 유지되는 조건 하에서 제조된다. 일정 예에서, 본원에 기술된 조제물은 제조실의 온도가 약 19℃로 유지되는 조건 하에서 제조된다. 일부 이러한 예에서, 중합체 용액의 온도는, 용기를 냉장/냉각할 필요없이, 제조 개시의 최대 3시간까지 약 19℃ 또는 그 이하로 유지된다. 일부 예에서, 용액의 온도는, 중합체 용액을 위한 쟈켓 용기를 사용하여, 제조 개시의 최대 3시간 까지 약 19℃ 또는 그 이하로 유지된다.

[0747] *귀에 허용되는 화학 방사선 경화성 겔*

[0748] 다른 구체예에서, 겔은 화학 방사선 경화성 겔이어서, 표적 귀 구조 또는 그 근처에 투여한 후, 화학 방사선(또는 UV광, 가시광 또는 적외선광을 포함한 광)을 사용하여, 원하는 겔 특성이 형성된다. 단지 예로서, 광섬유(fiber optics)를 사용하여 원하는 겔 특성을 형성하도록 화학방사선을 제공한다. 일부 구체예에서, 광섬유 및 겔 투여 장치는 단일 유닛을 형성한다. 다른 구체예에서, 광섬유 및 겔 투여 장치는 개별적으로 제공된다.

[0749] *귀에 허용되는 용매 방출 겔*

[0750] 일부 구체예에서, 겔은 표적 귀 구조 또는 근처에 투여된 후 원하는 겔 특성을 형성하도록 용매 방출 겔인데, 즉, 주사된 겔 조제물 내 용매가 겔밖으로 확산되므로, 원하는 겔 특성을 갖는 겔이 형성된다. 예를 들어, 수크로스 아세테이트 이소부티레이트, 약학적으로 허용되는 용매, 1 이상의 첨가제, 및 귀 치료제를 포함하는 조제물은 원형창 막 또는 근처에 투여되고: 주사된 조제물 밖으로 용매가 확산되어 원하는 겔 특성을 갖는 데포가 제공된다. 예를 들어, 수용성 용매의 사용으로, 용매가 주사된 조제물 밖으로 신속하게 확산되면 고점도 데포가 제공된다. 반면, 소수성 용매(예를 들어, 벤질 벤조에이트)가 사용되면, 점성이 덜한 데포가 제공된다. 귀에 허용되는 용매 방출 겔 조제물의 일례는 DURECT Corpo비율n에서 판매하는 SABER™ Delivery System이다. 하기 표에 가능한 제어 방출형 부형제의 예를 나타내었다.

조제물 예	예 특징
키토산 글리세로포스페이트 (CGP)	- 시험관 내에서 메트릭스의 조정가능한 분해성 - 시험관내에서 조정가능한 VP2 조절인자 방출성: 예를 들어, 24시간 후에 약물의 ~50 %가 방출 - 생분해성 - 내이로의 약물 전달 적합성 - 거대분자 및 소수성 약물에 적절
PEG-PLGA-PEG 삼중 블록 중합체	- 조정가능한 고안정성: 예를 들어, 시험관 내에서 > 1 개월 동안 기계적 강도를 유지 - 조정가능한 친수성 약물의 신속 방출: 예를 들어, 24시간 후에 약물의 ~50 %가 방출되고, 나머지는 ~5일간 방출됨 - 조정가능한 소수성 약물의 서행 방출: 예를 들어, 8주 후에 ~80% 방출 - 생분해성 - 용액의 피하 주사: 예를 들어, 수초 내에 겔이 형성되고 1 개월 후에 온전함
PEO-PPO-PEO 삼중 블록 공중합체(예를 들어, Pluronic 또는 폴록사머)(예를 들어, F127)	-조정가능한 졸-겔 전이 온도: 예를 들어, F127 농도 증가에 따라 감소n
약물 충전된 리포솜을 갖는 키토산 글리세로포스페이트	- GP 조제물은 리포솜을 허용한다: 예를 들어, 최대 15 uM/mL 리포솜 - 리포솜은 조정가능하게 약물 방출 시간을 감소시킴(예를 들어, 시험관 내에서 최대 2 주) - 리포솜 직경 증가는 경우에 따라 약물 방출 동력학을 감소시킴(예를 들어, 100 내지 300 nm의 리포솜 크기) - 방출 파라미터는 리포솜의 조성 변화에 따라 제어됨

[0751]

[0752] *내이 점막부착 부형제*

[0753] 조성물에 점막부착성 카르보머, 예컨대 카르보폴 934P을 도입하여, 열가역성 겔을 포함해서, 본원에 개시된 겔 또는 다른 내이 조제물에 점막부착성 특징을 부여할 수도 있다(Majithiya etal, AAPS PharmSciTech (2006), 7(3), p. E1; EP0551626).

[0754] 용어 "점막부착"은 생물학적 막의 뮤신층에 결합하는 물질에 대해 통용된다. 점막부착 중합체를 제공하기 위해, 중합체는 일반적인 생화학적 특징, 예컨대 주로 다양한 수소 결합 형성기를 갖는 음이온성 친소성, 점질/점막 조직 표면을 습윤시키기 위한 적절한 표면성 및 점성 네트워크를 침투하기 위한 충분한 탄성 등을 보유해야 한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술한 점막부착성 조제물은 원형창 및/또는 난원창 및/또는 임의의 내이 구조에 부착된다.

[0755] 점막부착제는, 이에 제한되는 것은 아니고, 1 이상의 가용성 폴리비닐피롤리돈 중합체(PVP); 수팽윤성이지만 수불용성인, 섬유성, 가교된 카르복시 작용성 중합체; 가교된 폴리(아크릴산)(예를 들어, 카르보폴 947P); 카르보머 동종중합체; 카르보머 공중합체; 친수성 폴리사카라이드 검, 말도덱스트린, 가교된 알기네이트 검 겔, 수분산성 폴리카르복실레이트d 비닐 중합체; 이산화티타늄, 이산화규소 및 클레이로 이루어진 군에서 선택된 2 이상의 미립자 성분, 또는 이의 혼합물을 포함한다. 점막부착제는 점도 증가 부형제와 조합하여 사용되거나, 또는 점막층과 조성물의 상호작용을 증가시키기 위해 단독으로 사용된다. 하나의 비제한적인 예에서, 점막부착제는 말토덱스트린 및/또는 알기네이트 검이다. 당분야의 숙련가는 조성물에 부여되는 점막부착제 특징은 점막을 코팅할 수 있는 양으로, 예를 들어 원형창의 점막에 조성물의 유효량을 전달하기에 충분한 수준이어야 하고, 그 이후에 단지 예로서 내이의 전정 및/또는 와우각 구조를 포함하여, 영향받은 영역에 조성물을 전달할 수 있어야 한다는 것을 인식하게 될 것이다. 당분야의 숙련가들은 본원에 제공된 조성물의 점막부착성 특징을 결정하고, 따라서 적절한 범위를 결정할 수 있다. 충분한 점막부착성을 결정하기 위한 방법 중 하나는 이에 제한되는 것은 아니고 부형제 존재 및 부재 하에서 조성물의 거주 또는 체류 시간의 변화를 측정하는 것을 포함하여, 점성층과 조성물의 상호작용 변화를 모니터링하는 것을 포함할 수 있다.

[0756] 점막부착제는 예를 들어, U.S. 특허 제6,638,521호, 제6,562,363호, 제6,509,028호, 제6,348,502호, 제6,319,513호, 제6,306,789호, 제5,814,330호, 및제4,900,552호에 기술되어 있고, 이들 각각을 전체로 참조하여 본원에 포함시킨다.

[0757] 비제한적인 일례에서, 점막부착제는 말토덱스트린이다. 말토덱스트린은 옥수수, 감자, 밀 또는 다른 식물 생성

물에서 유래하는 전분을 가수분해하여 제조되는 카르보네이트이다. 말토덱스트린는 본원에 개시된 조성물에 점막부착 특성을 부여하기 위해 단독으로 또는 다른 점막부착제와 조합하여 사용된다. 일 구체예에서, 본원에 개시된 조성물의 점막부착 특징을 증가시키기 위해 말토덱스트린과 카르보폴 중합체의 조합물이 사용된다.

[0758] 다른 비제한적인 예에서, 점막부착제는 예를 들어, 이산화티타늄, 이산화규소, 및 클레이에서 선택된 2 이상의 미립자 성분일 수 있으며, 여기서 조성물은 투여 전에 임의—이 액체와 추가로 희석되지 않으며, 존재하는 경우 이산화규소의 농도는 조성물의 중량을 기준으로 약 3%~약 15%이다. 존재하는 경우, 이산화규소는 발연 이산화규소, 침전 이산화규소, 코아세르베이티드 이산화규소, 겔 이산화규소, 및 이의 혼합물로 구성된 군에서 선택된다. 존재하는 경우, 클레이는 카올린 미네랄, 세르펜틴 미네랄, 스멕타이트, 일라이트 또는 이의 혼합물이다. 예를 들어, 클레이는 라포나이트, 벤토나이트, 헥토라이트, 사포나이트, 몬트포릴로나이트, 또는 이의 혼합물이다.

[0759] *안정화제*

[0760] 일 구체예에서, 안정화제는 예를 들어, 지방산, 지방산 알콜, 알콜, 장쇄 지방산 에스테르, 장쇄 에테르, 지방산의 친수성 유도체, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 알콜, 탄화수소, 소수성 중합체, 수분 흡수성 중합체, 및 이의 조합에서 선택된다. 일부 구체예에서, 안정화제의 아미드 유사체가 또한 사용된다. 추가 구체예에서, 선택된 안정화제는 조제물의 소수성을 변화시키거나(예를 들어, 올레산, 왁스), 또는 조제물 내 다양한 성분의 혼합성을 개선시키거나(예를 들어, 에탄올), 조제물의 수분도를 제어하거나(예를 들어, PVP 또는 폴리비닐 피롤리돈), 상이동성을 제어하거나(실온보다 융점이 높은 물질, 예컨대 장쇄 지방산, 알콜, 에스테르, 에테르, 아미드 등, 또는 이의 혼합물; 왁스), 및/또는 캡슐화 물질과 조제물의 상용성을 개선(예를 들어, 올레산 또는 왁스)시킨다. 다른 구체예에서, 이들 안정화제 중 일부는 용매/공용매로서 사용된다(예를 들어, 에탄올). 추가 구체예에서, 안정화제는 활성 약학 성분의 분해를 억제하기에 충분한 양으로 존재한다. 이러한 안정화제의 예에는, 이에 제한되는 것은 아니고: (a) 약 0.5%~약 2% w/v 글리세롤, (b) 약 0.1%~약 1% w/v 메티오닌, (c) 약 0.1%~약 2% w/v 모노티오글리세롤, (d) 약 1 mM~약 10 mM EDTA, (e) 약 0.01%~약 2% w/v 아스코르브산, (f) 0.003%~약 0.02% w/v 폴리소르베이트 80, (g) 0.001%~약 0.05% w/v. 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 덱스트란 설페이트, (k) 시클로덱스트린, (l) 펜토산 폴리설페이트 및 다른 헤파리노이드, (m) 2가 양이온, 예컨대 마그네슘 및 아연; 또는 (n) 이의 조합을 포함한다.

[0761] 추가의 유용한 귀에 허용되는 조제물은 단백질 응집률을 감소시켜 귀 조제물의 안정성을 향상시키기 위한 1 이상의 응집방지 첨가제를 포함한다. 응집방지 첨가제는 귀 제제, 예를 들어, 항-TNF 항체가 노출되는 조건의 성질에 따라 선택된다. 예를 들어, 열적 응력 및 교반을 겪은 일부 조제물은 동결건조 및 재구성되는 조제물과 상이한 응집방지 첨가제를 필요로 한다. 유용한 응집방지 첨가제는 단지 예로서, 우레아, 염화구아니디늄, 단순 아미노산, 예컨대 글리신 또는 아르기닌, 당, 폴리알콜, 폴리소르베이트, 중합체 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 및 덱스트란스, 알킬 사카라이드, 예컨대 알킬 글리코시드 및 계면활성제를 포함한다.

[0762] 다른 유용한 조제물은 필요한 경우 화학적 안정성을 증가시키기 위해 1 이상의 산화방지제를 포함한다. 적절한 산화방지제는 단지 예로서, 아스코르브산 및 나트륨 메타바이설파이트를 포함한다. 일 구체예에서, 산화방지제는 금속 킬레이팅제, 티올 함유 화합물 및 다른 일반적은 안정화제에서 선택된다.

[0763] 또 다른 유용한 조성물은 물리적 안정성 증가 또는 다른 목적을 위해 1 이상의 계면활성제를 포함한다. 적절한 비이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 식물성 오일, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 (60) 수첨 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어, octoxynol 10, octoxynol 40를 포함한다.

[0764] 일부 구체예에서, 본원에 기술한 약학 조제물은 화합물 분해 관점에서, 약 1 일 이상, 약 2 일 이상, 약 3 일 이상, 약 4 일 이상, 약 5 일 이상, 약 6 일 이상, 약 1 주 이상, 약 2 주 이상, 약 3 주 이상, 약 4 주 이상, 약 5 주 이상, 약 6 주 이상, 약 7 주 이상, 약 8 주 이상, 약 1 개월 이상, 약 2 개월 이상, 약 3 개월 이상, 약 4 개월 이상, 약 5 개월 이상, 또는 약 6 개월 이ㅏ상 중 임의의 기간 동안 안정하다. 다른 구체예에서, 본원에 기술된 조제물은 화합물 분해 관점에서, 약 1 주 이상의 기간 동안 안정하다. 또한, 본원에서는 화합물 분해 면에서 약 1 개월 이상의 기간 동안 안정한 조제물을 기술한다.

[0765] 다른 구체예에서, 추가의 계면활성제(공계면활성제) 및/또는 완충제를 본원에 기술한 1 이상의 약학적으로 허용되는 비히클과 조합하여 계면활성제 및/또는 완충제가 안정성을 위해 생성물을 최적 pH로 유지시키도록 한다. 적절한 공계면활성제는 이에 제한되는 것은 아니고: a) 천연 및 합성 친유성 제제, 예를 들어, 인지질, 콜레스

테롤, 및콜레스테롤 지방산 에스테르 및 이의 유도체; b) 비이온성 계면활성제, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 지방 알콜 에스테르, 솔비탄 지방산 에스테르(Spans), 폴리옥시에틸렌 솔비탄 지방산 에스테르(예를 들어, 폴리옥시에틸렌(20) 솔비탄 모노올레이트(Tween 80), 폴리옥시에틸렌(20) 솔비탄 모노스테아레이트(Tween 60), 폴리옥시에틸렌(20) 솔비탄 모노라우레이트(Tween 20) 및 다른 Tween, 솔비탄 에스테르, 글리세롤 에스테르, 예를 들어, Myrj 및 글리세롤 트리아세테이트(트리아세틴), 폴리에틸렌 글리콜, 세틸 알콜, 세토스테아릴 알콜, 스테아릴 알콜, 폴리소르베이트 80, 폴록사머, 폴록사민, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체(예를 들어, Cremophor® RH40, Cremphor A25, Cremphor®A20, Cremophor®EL) 및 다른 Cremophors, 설포숙시네이트, 알킬 설페이트(SLS); PEG 글리세릴 지방산 에스테르 예컨대 PEG-8 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(Labrasol), PEG-4 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(Labrafac 히드로 WL 1219), PEG-32 글리세릴 라우레이트(Gelucire 444/14), PEG-6 글리세릴 모노올레에이트(Labrafil M1944 CS), PEG-6 글리세릴 리놀레에이트(Labrafil M 2125 CS); 프로필렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르, 예컨대 프로필렌 글리콜 라우레이트, 프로필렌 글리콜 카프릴레이트/카프레이트; Brij® 700, 아스코르빌-6-팔미테이트, 스테아릴아민, 나트륨 라우릴 설페이트, 폴리옥세틸렌글리세롤 트리이리시놀레에이트, 및 임의의 이의 조합 또는 혼합물) 음이온성 계면활성제로서, 이에 제한되는 것은 아니고, 예를 들어, 칼슘 카르복시메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 나트륨 설포숙시네이트, 디옥틸, 나트륨 알기네이트, 알킬 폴리옥시에틸렌 설페이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 트리에탄올아민 스테아레이트, 칼륨 라우레이트, 담즙산염, 및 이의 임의의 조합 또는 혼합물; 및 d) 양이온성 계면활성제, 예컨대 4차 암모늄 화합물, 염화벤즈알코늄, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 및 라우릴디메틸벤질-암모늄 클로라이드를 포함한다.

[0766] 추가 구체예에서, 1 이상의 공계면활성제를 본원에 개시한 조제물에 사용할 경우, 이들은 예를 들어, 약학적으로 허용되는 비히클과 조합되고, 최종 조제물에, 예를 들어, 약 0.1%～약 20%, 약 0.5%～약 10%의 양으로 존재한다. 일 구체예에서, 계면활성제는 HLB 값이 0 내지 20이다. 추가 구체에에서, 계면활성제는 HLB 값이 0～3, 4～6, 7～9, 8～18, 13～15, 10～18이다.

[0767] *보존제*

[0768] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 귀 제어 방출형 조제물은 보존제를 함유하지 않는다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조성물은 보존제를 포함한다. 본원에 개시된 조성물에 사용하기 적합한 귀에 허용되는 보존제는 이에 제한되는 것은 아니고, 벤조산, 보르산, p-히드록시벤조에이트, 벤질 알콜, 저급 알킬 알콜(예를 들어, 에탄올, 부탄올 등), 4차 화합물, 안정화된 이산화염소, 수은제, 예컨대 머펜 및 티오머살, 이의 혼합물 등을 포함한다. 본원에 개시된 조제물에 사용하기 적합한 보존제는 이독성이 아니다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 이독성인 보포제를 포함하지 않는다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 염화벤즈알코늄 또는 벤제토늄 클로라이드를 포함하지 않는다.

[0769] 일정 구체예에서, 본원에 기술된 임의의 제어 방출형 조제물은 내독소의 수준이 0.5 EU/kg 보다 낮거나, 0.4 EU/kg 보다 낮거나 또는 0.3 EU/kg 보다 낮다. 일정 구체예에서, 본원에 기술된 임의의 제어 방출형 조제물은 조제물 그람 당 미생물성 제제가 약 60 콜로닝 형성 단위(CFU) 미만, 약 50 cfu 미만, 약 40 cfu 미만, 약 30 cfu 미만이다. 일정 구체예에서, 본원에 기술된 임의의 제어 방출형 조제물은 실질적으로 발열원이 없다.

[0770] 추가 구체예에서, 보존제는, 단지 예로서, 본원에 기술된 조제물 중에 항미생물제이다. 일 구체예에서, 조제물은 보존제, 예컨대 단지 예로서, 메틸 파라벤을 포함한다. 다른 구체예에서, 메틸 파라벤은 농도가 약 0.05%～약 1.0%, 약 0.1%～약 0.2%이다. 추가 구체예에서, 겔은 물, 메틸파라벤, 히드록시에틸셀룰로스 및 나트륨 시트레이트를 혼합하여 제조된다. 추가 구체예에서, 겔은 물, 메틸파라벤, 히드록시에틸셀룰로스 및 아세트산나트륨을 혼합하여 제조된다. 추가 구체예에서, 상기 혼합물은 20분간 120℃에서 오토클레이빙하여 멸균되고, 본원에 기술된 활성 약학 성분의 적절량과 혼합되기 전에 pH, 메틸파라벤 농도 및 점도에 대해 검토받는다. 일정 구체예에서, 본원에 기술된 임의의 귀 적합성 조제물에 적용되는 보존제는 산화방지제(예를 들어, 부틸 히드록시톨루엔 (BHT) 또는 본원에 기술된 다른 것들)이다. 일정 구체예에서, 산화방지제 보존제는 내이 환경에 비독성 및/또는 비자극성이다.

[0771] *담체*

[0772] 본원에 기술된 조제물에 사용되는 적절한 담체는 이에 제한되는 것은 아니고, 약학적으로 허용되는 용매를 포함한다. 예를 들어, 적절한 용매는 폴리알킬렌 글리콜 예컨대, 이에 제한되는 것은 아니고, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 임의의 이의 조합 또는 혼합물을 포함한다. 다른 구체예에서, 베이스는 약학적으로 허용되는 계면활성제 및 용매의 조합물이다.

[0773] 일부 구체예에서, 다른 부형제는, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 디에탄올아민 세틸 설페이트, 이소스테아레이트, 폴리에톡시화 피마자유, 염화벤즈알코늄, nonoxyl 10, octoxynol 9, 나트륨 라우릴 설페이트, 솔비탄 에스테르(솔비탄 모노라우레이트, 솔비탄 모노올레이트, 솔비탄 모노팔미테이트, 솔비탄 모노스테아레이트, 솔비탄 세스퀴올레에이트, 솔비탄 트리올레에이트, 솔비탄 트리스테아레이트, 솔비탄 라우레이트, 솔비탄 올레에이트, 솔비탄 palmitate, 솔비탄 스테아레이트, 솔비탄 디올레에이트, 솔비탄 세스퀴-이소스테아레이트, 솔비탄 세스퀴스테아레이트, 솔비탄 트리-이소스테아레이트), 레시틴, 인지질, 포스파티딜콜린(c8-c18), 포스파티딜에탄올아민(c8-c18), 포스파티딜글리세롤(c8-c18), 이의 약학적으로 허용되는 염 및 이의 조합 또는 혼합물을 포함한다.

[0774] 추가 구체예에서, 담체는 폴리에틸렌 글리콜이다. 폴리에틸렌 글리콜은 분자량이 다양한 수많은 상이한 등급으로 이용가능하다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜은 PEG 200; PEG 300; PEG 400; PEG 540(블렌드); PEG 600; PEG 900; PEG 1000; PEG 1450; PEG 1540; PEG 2000; PEG 3000; PEG 3350; PEG 4000; PEG 4600 및 PEG 8000으로서 이용가능하다. 본원에 개시한 목적을 위해, 모든 등급의 폴리에틸렌 글리콜을 본원에 기술한 조제물의 제조에 사용되는 것을 고려한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조제물을 제조하는데 사용되는 폴리에틸렌 글리콜은 PEG 300이다.

[0775] 다른 구체예에서, 담체는 폴리소르베이트이다. 폴리소르베이트는 솔비탄 에스테르의 비이온성 계면활성제이다. 본원에서 사용하기 유용한 폴리소르베이트는 이에 제한되는 것은 아니고, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80(Tween 80) 및 임의의 이의 조합 또는 혼합물을 포함한다. 추가 구체예에서, 폴리소르베이트 80은 약학적으로 허용되는 담체로서 사용된다.

[0776] 일 구체예에서, 1 이상의 활성 약학 성분을 포함하는 약학 전달 비히클의 제조에 사용되는 수용성 글리세린-계 증점 조제물은 적어도 약 0.1%의 수용성 글리세린 화합물 또는 그 이상을 함유한다. 일부 구체예에서, 활성 약학 성분의 비율은 전체 약학 조제물의 중량 또는 부피를 기준으로 약 1% 내지 약 95%, 약 5% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 60% 또는 그 이상으로 다양하다. 일부 구체예에서, 각 치료적으로 유용한 조제물에서 화합물(들)의 양은 화합물의 임의의 주어진 단위 용량으로 적절한 용량이 얻어지도록 제조된다. 예컨대 가용성, 생체이용성, 생물학적 반감기, 투여 경로, 생성물 수명을 비롯해 약학적 고려사항 등의 인자들을 본원에서 고려하고 이러한 약학 조제물의 제조에서 고려한다.

[0777] *현탁제*

[0778] 일 구체예에서는 약학적으로 허용되는 증점 조제물 내 활성 약학 성분에 관한 것이고, 여기서 조제물은 1 이상의 현탁제를 포함한다.

[0779] 일 구체예에서, 1 이상의 세포독성제가 약학적으로 허용되는 점도 향상 조제물에 포함되고, 여기서 조제물은 1 이상의 현탁제를 더 포함하며, 이때 현탁제는 조제물에 제어 방출 특징을 부여하는 것을 보조한다. 일부 구체예에서, 현탁제는 또한 귀에 허용되는 세포독성제 조제물 및 조성물의 점도를 증가시키기 위해서도 제공된다.

[0780] 현탁제는, 단지 예로서, 화합물, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 예를 들어, 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체 (S630), 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어, 분자량이 약 300～약 6000, 또는 약 3350～약 4000, 또는 약 7000～약 5400인 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 폴리소르베이트-80, 히드록시에틸셀룰로스, 나트륨 알기네이트, 검, 예컨대, 예를 들어, 검 트라가칸트 및 검 아카시아, 구아르검, 잔탄 검을 포함한 잔탄, 당, 셀룰로스류, 예를 들어, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 나트륨 알기네이트, 폴리에톡시화 솔비탄 모노라우레이트, 폴리에톡시화 솔비탄 모노라우레이트, 포비돈 등을 포함한다. 유용한 수성 현탁제는 또한 현탁제로서 1 이상의 중합체를 포함한다. 유용한 중합체는 수용성 중합체, 예컨대 셀룰로스류 중합체, 예를 들어, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 및 수불용성 중합체, 예컨대 가교된 카르복실 함유 중합체를 포함한다.

[0781] 일 구체예에서, 본 발명은 히드록시에틸 셀룰로스 겔에 활성 약학 성분의 치료 유효량을 포함하는 조성물을 제공한다. 히드록시에틸 셀룰로스(HEC)는 원하는 점도(일반적으로, 약 200 cps～약 30,000 cps로서, 약 0.2～약 10% HEC에 상응)가 부여되도록 물 또는 수성 완충 용액에 재구성되는 건조 분말로서 제공된다. 일 구체예에서, HEC의 농도는 약 1% 내지 약 15%, 약 1% 내지 약 2%, 또는 약 1.5% 내지 약 2%이다.

[0782] 일부 구체예에서, 조제물은 부형제, 다른 약학 또는 의약 제제, 담체, 보조제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤

제 또는 유화제, 용액 촉진제, 및 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 부형제, 담체, 보조제는 약학적으로 허용되는 증점 조제물을 형성하는데 유용하다. 일부 구체예에서, 상기 증점 조제물은 안정화제를 포함한다. 다른 구체예에서, 조제물은 가용화제를 포함한다. 추가 구체예에서, 조제물은 발포방지제를 포함한다. 또 다른 추가 구체예에서, 조제물은 산화방지제를 포함한다. 다른 구체예에서, 조제물은 분산제를 포함한다. 일 구체예에서, 조제물은 계면활성제를 포함한다. 다른 구체예에서, 조제물은 습윤제를 포함한다.

[0783] 점도향상제

[0784] 일 구체예는 1 이상의 활성 약학 성분 및 점성제를 포함하는 조제물이다. 또한, 본원에서는 이압 조절제 및 점도향상제를 포함하는 제어 방출형 조제물을 기술한다. 적절한 점도향상제는 단지 예로서, 겔화제 및 현탁제를 포함한다. 일 구체예에서, 점도 향상된 조제물은 약학적으로 허용되는 완충제를 포함하지 않는다. 다른 구체예에서, 점도 향상된 조제물은 약학적으로 허용되는 완충제를 포함한다. 염화나트륨 또는 다른 등장화제는 경우에 따라, 필요하다면 장성을 조정하기 위해 사용된다.

[0785] 본원에서는 활성 약학 성분 및 증점제를 포함하는 조제물을 기술한다. 적절한 증점제는 단지 예로서, 겔화제 및 현탁제를 포함한다. 일 구체예에서, 증점된 조제물은 약학적으로 허용되는 완충액을 포함한다. 다른 구체예에서, 증점된 조제물은 약학적으로 허용되는 완충액을 포함한다.

[0786] 단지 예로서, 귀에 허용되는 점도제는 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈(PVP: 포비돈), 카르복시메틸 셀룰로스, 폴리비닐 알콜, 나트륨 콘드로인틴 설페이트, 나트륨 히아루로네이트를 포함한다. 본원에 기술된 약학 조성물에 사용되는 다른 점성제는 이에 제한되는 것은 아니고, 아카시아(검 아라빅), 한천, 알루미늄 마그네슘 실리케이트, 나트륨 알기네이트, 나트륨 스테아레이트, 브래더랙, 벤토나이트, 카르보머, 카라기난, 카르보폴, 잔탄, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스(MCC), 세라토니아, 콘드러스, 덱스트로스, 퍼셀라란, 젤라틴, 가티 검, 구아르검, 헥토라이트, 락토스, 수크로스, 말토덱스트린, 만니톨, 솔비톨, 꿀, 옥수수전분, 밀전분, 쌀전분, 감자 전분, 젤라틴, 스테르쿨리아 검, 잔탄검, 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어 PEG 200-4500), 검 트라가칸트, 에틸 셀룰로스, 에틸히드록시에틸 셀룰로스, 에틸메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시에틸메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 폴리(히드록시에틸 메타크릴레이트), 옥시폴리젤라틴, 펙틴, 폴리젤린, 포비돈, 프로필렌 카르보네이트, 메틸 비닐 에테르/말레산 무수물 공중합체(PVM/MA), 폴리(메톡시에틸 메타크릴레이트), 폴리(메톡시에톡시에틸 메타크릴레이트), 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스(HPMC), 나트륨 카르복시메틸-셀룰로스(CMC), 이산화규소, Splenda®(덱스트로스, 말토덱스트린 및 수크랄로스) 또는 이의 조합을 포함한다. 특정 구체예에서, 점도 향상 부형제는 메틸셀룰로스(MC) 및 CMC의 조합물이다. 다른 구체예에서, 점도향상제는 카르복시메틸화 키토산, 또는 키틴, 및 알기네이트의 조합물이다. 본원에 개시된 CNS 조절인자와 키틴 및 알기네이트의 조합물은, 조제물로부터 CNS 조절인자의 확산을 제한하는, 제어 방출형 조제물로서 작용한다, 또한, 카르복실메틸화 키토산 및 알기네이트의 조합물은 경우에 따라 원형창 막을 통과하는 본원에 기술된 임의의 활성제의 투과성을 증가시키는 것을 보조하는데 사용된다.

[0787] 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 증점된 조제물은 1 이상의 겔화제를 포함한다. 일 구체예에서, 약학 조제물은 1 이상의 활성 약학 성분을 포함하는 증점 조제물이고, 여기서 화합물은 겔화제 g 당 약 0.005 mg~약 5 mg의 농도로 사용된다. 다른 구체예는, 활성 약학 성분은 겔화제 g 당 약 1 mg~약 5 mg의 농도에서 사용된다. 다른 구체예에서는, 활성 약학 성분은 겔화제 g 당 약 0.005 mg~약 0.05 mg의 농도로 사용된다. 다른 구체예에서, 활성 약학 성분은 겔화제 g 당 약 0.05 mg~약 0.5 mg의 농도로 사용된다. 다른 구체예에서, 활성 약학 성분은 겔화제 g 당 약 0.5 mg~약 5 mg의 농도로 사용된다. 다른 구체예에서, 활성 약학 성분은 겔화제 g 당 약 0.1 mg~약 5 mg의 농도로 사용된다.

[0788] 일부 구체예에서, 증점된 조제물은 약 0.1 mM 내지 약 100 mM의 활성 약학 성분, 약학적으로 허용되는 점도제, 및 주사용 물을 포함하고, 물 중 증점제의 농도는 최종 외견상 점도가 약 100~약 1,000,000 cP인 증점 조제물이 제공되기에 충분하다. 일정 구체예에서, 겔의 점도는 약 100~약 500,000 cP, 약 100 cP~약 1,000 cP, 약 500 cP~약 1500 cP, 약 1000 cP~약 3000 cP, 약 2000 cP~약 8,000 cP, 약 4,000 cP~약 10,000 cP, 약 10,000 cP~약 50,000 cP이다. 추가 구체예에서, 귀 겔 조제물은 약 500 내지 1,000,000 센티포즈, 약 750 내지 1,000,000 센티포즈; 약 1000 내지 40,000 센티포즈; 약 2000 내지 35,000 센티포즈; 약 3000 내지 30,000 센티포즈; 약 4000 내지 25,000 센티포즈; 약 5000 내지 20,000 센티포즈; 또는 약 6000 내지 15,000 센티포즈의 점도를 제공하기에 충분한 점도향상제를 함유한다.

[0789] 다른 구체에에서, 보다 더 점성인 매질을 원하는 경우, 생체적합성 겔은 활성 약학 성분의 중량 기준으로 약

35% 이상, 약 45% 이상, 약 55% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 또는 약 80% 이상을 포함한다. 고농축 샘플에서, 생체적합성 증점 조제물은 활성 약학 성분의 중량 기준으로 적어도 약 65%, 적어도 약 75%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 또는 적어도 약 95% 또는 그 이상을 포함한다.

[0790] 일부 구체예에서, 본원에 기술한 임의의 조제물의 점도는 귀 사용성 겔로부터 최적 방출률을 제공하도록 설계된다. 일부 특정 구체예에서, 700 cP 이상의 조제물 점도(예를 들어, 20℃, 즉, 2℃ 낮은 Tgel에서, 전단력 0.6 s^{-1}에서 측정)는 실질적으로, 겔로부터 귀 제제의 방출 속도를 낮추며, 다시말해, 실질적으로 귀 제제의 평균 용해 시간(MDT)를 증가시킨다. 특정 구체예에서, 본원게 기술된 조제물로부터 귀 제제의 방출 속도는 제2 중합체를 도입하여 조절된다. 특정 구체에예서, 수용성 중합체(예를 들어, 셀룰로스계 중합체(예를 들어, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스), 또는 폴록사머 등)를 본원에 기술된 조제물로부터 귀 제제의 방출 속도 및/또는 평균 용해 시간을 조절하기 위한 2차 중합체로서 도입시킨다. 일부 예에서, 중합체의 농도 및 등급은 시판되는 수용성 중합체에 대해 도 2 및 3에 도시된 그래프를 사용하여 선택한다.

[0791] 일부 구체에에서, 중합체의 조합물(예를 들어, 폴록사머 및 셀룰로스계 중합체)은 단일 중합체(예를 들어, 폴록사머)를 포함하는 조제물의 점도보다 높은 점도를 제공한다. 특정 구체예에서, 폴록사머 및 셀룰로스계 중합체의 조합물(예를 들어, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스)은 점도가 500 cP 이상, 300 cP 이상 또는 100 cP 이상인 조성물을 제공한다.

[0792] 일 구체예에서, 본원에 기술된 증점 조제물은 실온에서 액체가 아니다. 다른 구체예에서, 본원에 기술된 증점 조제물은 실온에서 액체이다. 일부 구체예에서, 본원에 제시된 겔 조제물의 점도는 본원에 기술된 임의의 수단을 통해 측정된다. 예를 들어, 일부 구체예에서, LVDV-II+CP Cone Plate 점도측정계 및 Cone Spindle CPE-40을 사용하여 본원에 기술된 겔 조제물의 점도를 산출한다. 다른 구체예에서, Brookfield(스핀들 및 컵) 점도측정계를 사용하여 본원에 기술된 겔 조제물의 점도를 계산한다. 일부 구체예에서, 본원에서 언급하는 점도 범위는 실온에서 측정된 것이다. 다른 구체예에서, 본원에서 언급하는 점도 범위는 체온에서 측정한 것이다. 일정 구체예에서, 증점 조제물은 실온과 체온 사이에서 상전이를 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 상전이는 체온보다 1℃ 낮은 온도, 2℃ 낮은 온도, 3℃ 낮은 온도, 4℃ 낮은 온도, 6℃ 낮은 온도, 8℃ 낮은 온도, 10℃ 낮은 온도에서 일어난다.

[0793] 일부 구체예에서, 겔 조제물은 실온 또는 대략 실온에서 액체이도록 디자인된다. 일부 예에서, 차가운 조제물(예를 들어, < 20℃ 온도인 조제물)의 고실내 주사는 현훈증을 야기시킨다. 일부 구체예에서, 겔 조제물은 약 15℃～약 25℃, 약 18℃～약 22℃, 또는 약 20℃의 온도에서 액체로서 주사된다.

[0794] 일부 예에서, 귀에 허용되는 겔 조제물은 증점제의 사용을 필요로 하지 않는다. 이러한 겔 조제물은 1 이상의 약학적으로 허용되는 완충제를 포함한다. 일 측면에서, 겔 조제물은 활성 약학 성분 및 약학적으로 허용되는 완충제를 포함한다. 다른 구체예에서, 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체는 겔화제이다.

[0795] *귀에 허용되는 침투성 향상제*

[0796] 다른 구체예에서, 조제물은 1 이상의 침투성 향상제를 더 포함한다. 생물학적 막으로의 침투는 침투성 향상제의 존재에 의해 증가될 수 있다. 침투성 향상제는 생물학적 막을 통해서 함께 투여된 물질의 수송을 촉진하는 화합물이다. 침투성 향상제는 화학 구조에 따라 그룹화할 수 있다. 이온성 및 비이온성 계면활성제, 예컨대 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 라우레이트, 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르, 라우레트-9, 나트륨 도데실설페이트, 디옥틸 나트륨 설포숙시네이트, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르(PLE), Tween 80, 노닐페녹시폴리에틸렌(NP-POE), 폴리소르베이트 등은 침투성 향상제로서 기능한다. 담즙산염(예컨대, 나트륨 글리코콜레이트, 나트륨 데옥시콜레이트, 나트륨 타우로콜레이트, 나트륨 타우로디히드로푸시데이트, 나트륨 글리코디히드로푸시데이트 등), 지방산 및 유도체(예컨대, 올레산, 카프릴산, 모노- 및 디-글리세리드, 라우르산, 아실콜린, 카프릴산, 아실카르니틴, 나트륨 카프레이트 등), 킬레이팅제(예컨대, EDTA, 시트르산, 살리실레이트 등), 설폭시드(예컨대, 디메틸 설폭시드(DMSO), 데실메틸 설폭시드 등), 및 알콜(예컨대 에탄올, 이소프로판올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 프로판디올 등)은 또한 침투성 향상제로서 기능한다. 또한, 펩티드-유사 침투성 향상제는 U.S. 특허 제7,151,191호, 제6,221,367호 및 제5,714,167호에 기술되어 있고, 이 문헌들을 참조하여 본원에 포함시키며, 추가의 구체예로 고려한다. 이들 침투성 향상제는 아미노산 및 펩티드 유도체이고 막의 보전성 또는 세포간 치밀 접합부에 영향없이 능동 경세포 확산에 의한 약물 흡수를 가능하게 한다. 일부 구체예에서, 침투성 향상제는 히아루론산이다.

[0797] 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 침투성 향상제는 계면활성제이다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 침투성 향

상제는 알킬-글리코시드 및/또는 사카라이드 알킬 에스테르를 포함하는 계면활성제이다. 본원에서 사용되는, "알킬-글리코시드"는 소수성 알킬에 연결된 임의의 친수성 사카라이드(예를 들어 글루코스, 프루코스, 수크로스, 말토스, 또는 글루코스)를 포함하는 화합물을 의미한다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 침투성 향상제는 알킬-글리코시드를 포함하는 계면활성제이고, 여기서 알킬-글리코시드는 아미드 결합, 아민 결합, 카바메이트 결합, 에테르 결합, 티오에테르 결합, 에스테르 결합, 티오에스테르 결합, 글리코시드 결합, 티오글리코시드 결합, 및/또는 우레이드 결합에 의해 소수성 알킬(예를 들어, 탄소 원자를 약 6 내지 25개 포함하는 알킬)에 연결된 당을 포함한다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 침투성 향상제는 헥실-, 헵틸-, 옥틸-, 노닐-, 데실-, 운데실-, 도데실-, 트리데실- , 테트라데실, 펜타데실-, 헥사데실-, 헵타데실-, 및 옥타데실 α- 또는 β-D-말토시드; 헥실-, 헵틸-, 옥틸-, 노닐-, 데실-, 운데실-, 도데실-, 트리데실- , 테트라데실, 펜타데실-, 헥사데실-, 헵타데실-, 및옥타데실 α- 또는 β-D-글리코시드; 헥실-, 헵틸-, 옥틸-, 노닐-, 데실-, 운데실-, 도데실-, 트리데실- , 테트라데실, 펜타데실-, 헥사데실-, 헵타데실-, 및 옥타데실 α- 또는 β-D-수크로시드; 헥실-, 헵틸-, 옥틸- , 도데실-, 트리데실-, 및 테트라데실-β-D-티오말토시드; 헵틸- 또는 옥틸-1-티오-α- 또는 β-D-글루코피라노시드; 알킬 티오수크로스; 알킬 말토트리오시드; 수크로스 β-아미노-알킬 에테르의 장쇄 지방족 카본산 아미드; 알킬쇄에 아미드 결합에 의해 연결된 팔라티노스 또는 이소말타민의 유도체 및 알킬쇄에 우레아에 의해 연결된 이소말타민의 유도체; 수크로스 β-아미노-알킬 에테르의 장쇄 지방족 카본산 우레이드 및 수크로스 β-아미노-알킬 에테르의 장쇄 지방족 카본산 아미드를 포함하는 계면활성제이다. 일부 구체예에서,귀에 허용되는 침투성 향상제는 알킬-글리코시드를 포함하는 계면활성제이고, 여기서 알킬 글리코시드는 9-16 탄소원자의 알킬쇄에 글리코시드 결합에 의해 연결된 말토스, 수크로스, 글루코스, 또는 이의 조합(예를 들어, 노닐-, 데실-, 도데실- 및 테트라데실 수크로시드; 노닐-, 데실-, 도데실- 및 테트라데실글루코시드; 및 노닐-, 데실-, 도데실- 및 테트라데실 말토시드)이다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 침투성 향상제는 알킬-글리코시드를 포함하는 계면활성제이고, 여기서 알킬 글리코시드는 도데실말토시드, 트리데실말토시드, 및 테트라데실말토시드이다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 침투성 향상제는 알킬-글리코시드를 포함하는 계면활성제이고, 여기서 알킬 글리코시드는 테트라데실-β-D-말토시드이다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 침투성 향상제는 알킬-글리코시드를 포함하는 계면활성제이고, 여기서 알킬-글리코시드는 1 이상의 글루코스를 갖는 디사카라이드이다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 침투성 향상제는 α-D-글루코피라노실-β-글리코피라노시드, n-도데실-4-O-α-D-글루코피라노실-β-글리코피라노시드, 및/또는 n-테트라데실-4-O-α-D-글루코피라노실-β-글리코피라노시드를 포함하는 계면활성제이다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 침투성 향상제는 알킬-글리코시드를 포함하는 계면활성제이고, 여기서 알킬-글리코시드는 임계 미셀 농도(CMC)가 순수 또는 수용액 중에서 약 1 mM 미만이다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 침투성 향상제는 알킬글리코시드를 포함하는 계면활성제이고, 여기서 알킬글리코시드 내 산소 원자가 황 원자로 치환된다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 침투성 향상제는 알킬글리코시드를 포함하는 계면활성제이고, 여기서 알킬글리코시드는 β 아노머이다. 일부 구체예에서, 귀에 허용되는 침투성 향상제는 알킬글리코시드를 포함하는 계면활성제이고, 여기서 알킬글리코시드는 β 아노머를 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.5%, 또는 99.9% 포함한다.

[0798] 일정 예에서, 침투 향상제는 히알루로니다제이다. 일정 예에서, 히알루로니다제는 인간 소 히아루로니다제이다. 일부 예에서, 히알루로니다제는 인간 히알루로니다제이다(예를 들어, 인간 정제에서 발견되는 히알루로니다제, PH20 (Halozyme), Hyelenex®(Baxter International, Inc.)). 일부 예에서, 히알루로니다제는 소히알루로니다제이다(예를 들어, 소 고환 히알루로니다제, Amphadase®(Amphastar Pharmaceuticals), Hydase®(PrimaPharm, Inc)). 일부 예에서, 히알루로니다제는 양 히알루로니다제, Vitrase®(ISTA Pharmaceuticals)이다. 일정 예에서, 본원에 기술된 히알루로니다제는 재조합 히알루로니다제이다. 일부 예에서, 본원에 기술된 히알루로니다제는 인간화 재조합 히알루로니다제이다. 일부 예에서, 본원에 기술된 히알루로니다제는 PEG화 히알루로니다제이다(예를 들어, PEGPH20 (Halozyme)).

[0799] *발포체 및 페인트*

[0800] 일부 구체예예서, 본원에 기술된 기 치료제는 귀에 허용되는 페인트로서 조제된다. 본원에서 사용하는 페인트(필름 형성제로도 알려짐)는 용매, 단량체 또는 중합체, 활성제, 및 경우에 따라 1 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 용액이다. 조직에 적용 후, 용매가 증발되면 단량체 또는 중합체, 및 활성제를 포함하는 얇은 코팅이 남는다. 이 코팅은 활성제를 보호하고 적용 부위에 고정된 상태로 이들을 유지시킨다. 이는 소실되는 활성제의 양을 감소시키고 그에 따라 피험체에 전달되는 양을 증가시킨다. 비제한적인 에로서, 페인트는 콜로디온(예를 들어, 탄성 콜로디온, USP), 및 사카라이드 실록산 공중합체와 가교제를 포함하는 용액을 포함한다. 콜로디은 피록실린(니트로셀룰로스)를 함유하는 에틸 에테르/에탄올 용액이다. 적용 후, 에틸 에테르/에탄올 용액은 증발되고, 피록실린의 얇은 막이 남는다. 사카라이드 실록산 공중합체를 포함하는 용액에서, 사카라이드 실

록산 공중합체는 용매 증발 후에 코팅을 형성하고 사카라이드 실록산 공중합체의 가교가 개시된다. 페인트에 관한 추가 내용은 하기 문헌 [*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*]을 참조하며, 이 전체를 참조하여 본원에 포함시킨다. 본원에서 사용이 고려되는 페인트는 귀를 통한 압력파의 전파를 방해하지 않도록 탄력적이다. 또한, 페인트는 액체(즉, 용액, 현탁액, 또는 에멀션), 반고체(즉, 겔, 발포체, 페이스트, 또는 젤리) 또는 에어로졸로서 적용된다.

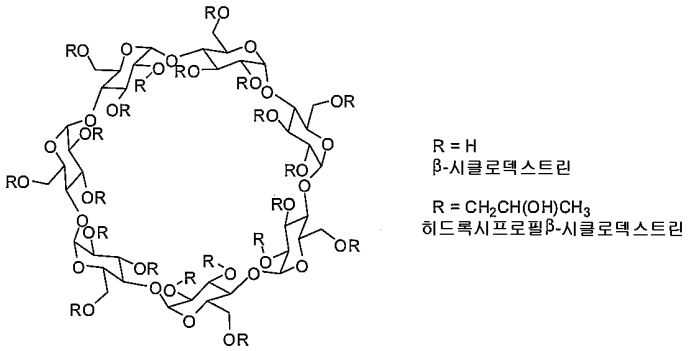
[0801] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 귀 치료제는 제어 방출형 발포체로서 조제된다. 본원에 개시된 조성물에 사용하기 적절한 발포성 담체의 예는 이에 제한되는 것은 아니고, 알기네이트 및 이의 유도체, 카르복시메틸셀룰로스 및 이의 유도체, 콜라겐, 폴리사카라이드, 예를 들어, 덱스트란, 덱스트란 유도체, 펙틴, 전분, 개질 전분, 예컨대 추가의 카르복실 및/또는 카르복스아미드 기를 갖고/갖거나 친수성 측쇄를 갖는 전분, 셀룰로스 및 이의 유도체, 한천 및 이의 유도체, 예컨대 폴리아크릴아미드로 안정화된 한천, 폴리에틸렌 옥시드, 글리콜 메타크릴레이트, 젤라틴, 검 예컨대 잔탄, 구아르, 카라야, 젤란, 아라빅, 트라가칸트 및 로커스트 빈 검, 또는 이의 조합을 포함한다. 또한 상기 언급한 담체의 염, 예를 들어, 나트륨 알기네이트가 적절하다. 조제물은 경우에 따라 계면활성제 또는 외부 추진제를 포함한, 발포체 형성을 촉진하는 발포제를 더 포함한다. 발포제의 적절한 예에는 세트리미드, 레시틴, 비누, 실리콘 등이 포함된다. 시판되는 계면활성제, 예컨대 Tween®도 적절하다.

[0802] *귀에 허용되는 인시츄 형성 스폰지재*

[0803] 본원의 구체예의 범주에 또한 내이 또는 중이에서 인 시츄로 형성되는 스폰지재의 사용을 포함한다. 일부 구체예에서, 스폰지재는 히아루론산 또는 이의 유도체로부터 형성된다. 스폰지재는 원하는 귀 치료제로 함침시키고 중이에 위치시켜서 중이에 귀 치료제가 제어방출되도록 하거나, 원형창막과 접촉시켜 내이에 귀 치료제가 제어방출되도록 한다. 일부 구체예에서, 스폰지재는 생분해성이다.

[0804] *시클로덱스트린 조제물*

[0805] 특정 구체예에서, 조제물은 다르게는 시클로덱스트린을 포함한다. 시클로덱스트린은 각각 α-시클로덱스트린, β-시클로덱스트린, 또는 ɣ-시클로덱스트린이라 불리는, 6, 7 또는 8 글루코피라노스 단위를 함유하는 환형 올리고사카라이드이다. 시클로덱스트린은 약학 조제물에 특히 유용한 것으로 확인되었다. 시클로덱스트린은 친수성 외부를 가지고 있어서, 수용성을 증가시키고, 소수성 내부는 공동을 형성한다. 수성 환성에서, 다른 분자의 소수성 부분이 시클로덱스트린의 소수성 공동으로 유입되어 포접 화합물을 형성한다. 추가적으로, 시클로덱스트린은 또한, 소수성 동공 내부에 존재하지 않는 분자와 다른 유형의 비결합 상호작용을 할 수 있다. 시클로덱스트린는 각 글루코피라노스 단위에 3개의 유리 히드록실 기를 가지거나, 또는 α-시클로덱스트린 상에 18 히드록실 기, β-시클로덱스트린 상에 21 히드록실 기, 및 ɣ-시클로덱스트린 상에 24 히드록실 기를 갖는다. 이들 히드록실 기 중 1 이상은 임의의 수많은 시약과 반응하여 광범위한 시클로덱스트린 유도체를 형성할 수 있다. 보다 일반적인 시클로덱스트린 유도체의 일부는 히드록시프로필 에테르, 설포네이트, 및설포알킬에테르이다. 하기 구조는 β-시클로덱스트린 및 히드록시프로필-β-시클로덱스트린(HPβCD)의 구조이다.



[0806]

[0807] 약학 조성물에서 시클로덱스트린의 사용은 시클로덱스트린 및 시클로덱스트린 유도체가 약물의 가용성을 향상시키기 때문에 당분야에서 잘 알려져 있다. 포접 화합물은 가용성 향상을 위한 많은 경우에 포함되지만; 시클로덱스트린과 불용성 화합물간의 다른 상호작용도 가용성을 향상시킬 수 있다. 히드록시프로필-β-시클로덱스트린(HPβCD)은 시판되는 무발열원 제품이다. 이는 물에 쉽게 용해되는 비흡습성 백색 분말이다. HPβCD는 열적으로 안정하고 중성 pH에서 분해되지 않는다. 따라서, 시클로덱스트린은 조성물 또는 조제물 내 치료제의 가용성을 향상시킨다. 따라서, 일부 구체예에서, 시클로덱스트린은 본원에 기술된 조제물 내 귀에 허용되는 귀 제제의 가

용성을 증가시키기 위해 포함된다. 다른 구체예에서, 시클로덱스트린은 또한 본원에 기술된 조제물에서 제어 방출형 부형제로서 제공된다.

[0808] 사용에 바람직한 시클로덱스트린 유도체는 α-시클로덱스트린, β-시클로덱스트린, 또는 γ-시클로덱스트린, 히드록시에틸 β-시클로덱스트린, 히드록시프로필 γ-시클로덱스트린, 설페이티드 β-시클로덱스트린, 설페이티드 α-시클로덱스트린, 설포부틸 에테르 β-시클로덱스트린을 포함한다.

[0809] 본원에 기술된 조성물 및 방법에서 사용되는 시클로덱스트린의 농도는 물리화학 특성, 약동력학적 특성, 부작용 또는 역반응, 조제물 고려사항, 또는 치료 활성제 또는 이의 염 또는 프로드러그와 관련된 다른 요인 등에 따라 다양할 수 있다. 조성물 내 다른 부형제의 특성도 중요할 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 조성물 및 방법에 따라 사용되는 시클로덱스트린의 농도 또는 양은 다양할 수 있다.

[0810] 일정 구체예에서, 조제물은 적절한 점도제, 예컨대 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 카르복시메틸 셀룰로스, 폴리비닐 알콜, 나트륨 콘드로인틴 설페이트, 나트륨 히아루로네이트 등을 필요한 경우, 분산제로서 더 포함한다. 비이온성 계면활성제, 예컨대 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 20, 틸록사폴, Cremophor, HCO 40 등이 경우에 따라 사용된다. 일정 구체예에서, 제조물은 경우에 따라 적절한 완충계, 예컨대 포스페이트, 시트레이트, 보레이트, 트리스 등을 포함하고, pH 조절제, 예컨대 수산화나트륨 및 염산 등을 또한 본원의 조제물에 경우에 따라 사용한다. 염화나트륨 또는 다른 등장화제도 필요한 경우 장성을 조정하기 위해 사용한다.

[0811] *귀에 허용되는 미세구 및 나노구*

[0812] 본원에 개시한 귀 제제 및/또는 다른 약학 제제는 경우에 따라 제어 방출형 입자, 지질 착체, 리포솜, 나노입자, 미세구, 나노캡슐 또는 귀 제제의 국소 전달을 향상시키거나 촉진하는 다른 제제에 포함될 수 있다. 일부 구체예에서, 단일 증점 조제물을 사용하며, 여기서 1 이상의 활성 약학 성분이 존재하는 반면, 다른 구체예에서는, 2 이상의 개별 증점된 조제물의 혼합물을 포함하는 약학 조제물을 사용하고, 여기서 1 이상의 활성 성분이 존재한다. 일부 구체예에서, 졸, 겔 및/또는 생체적합성 매트릭스의 조합물을 사용하여 증점 조제물의 바람직한 특징을 제공한다. 일정 구체예에서, 증점 조제물 조성물은 1 이상의 제제에 의해 가교되어 조성물의 특성을 변경 또는 개선시킨다.

[0813] 미세구는 하기 문헌들에 기술되어 있으며, 이들을 참조하여 본원에 포함시킨다: Luzzi, L. A., J. Pharm. Psy. 59:1367 (1970); U.S. 특허 제4,530,840호; Lewis, D. H., "Controlled Release of Bioactive agents from Lactides/Glycolide Polymers" in Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems, Chasin, M. and Langer, R., eds., Marcel Decker (1990); U.S. Pat. No. 4,675,189; Beck et al., "Poly(lactic acid) and Poly(lactic acid-co-glycolic acid) Contraceptive Delivery Systems," in Long Acting Steroid Contraception, Mishell, D. R., ed., Raven Press (1983); U.S. 특허 제4,758,435호; U.S. 특허 제3,773,919호; U.S. 특허 제4,474,572호; G. Johns et al. "Broad Applicability of a Continuous Formation Process," Drug Delivery Technology vol. 4 (Jan./Feb. 2004). 미세구로서 제제화된 단백질 치료제의 예는 하기 문헌에 포함되어 있고, 이들 내용을 참조하여 본원에 포함시킨다: U.S. 특허 제6,458,387호; U.S. 특허 제6,268,053호; U.S. 특허 제6,090,925호; U.S. 특허 제5,981,719호; 및 U.S. 특허 제5,578,709호.

[0814] 미세구는 일반적으로 원형이지만, 불규칙적인 형태의 미립자도 가능하다. 미세구의 크기는 미크론미만 내지 1000 미크론 직경 범위로 다양하다. 바람직하게 미크론미만 내지 250 미크론 직경 미세구가 바람직한데, 표준 게이지 바늘로 주사투여가 가능하다. 따라서, 미세구는 주사용 조성물에 사용하는 것이 허용되는 크기 범위로 미세구를 제조하는 임의의 방법으로 제조할 수 있다. 액체 조성물 투여용으로 사용되는 표준 게이지 바늘이 주사시에 첨부된다.

[0815] 중합성 매트릭스 물질의 적절한 예는 폴리(글리콜산), 폴리-d,l-락트산, 폴리-l-락트산, 상기의 공중합체, 폴리(지방족 카르복실산s), 코폴리옥살레이트, 폴리카프로락톤, 폴리디옥손, 폴리(오르쏘카르보네이트s), 폴리(아세탈), 폴리(락트산-카프로락톤), 폴리오르쏘에스테르s, 폴리(글리콜산-카프로락톤), 폴리디옥소넨, 폴리언하이드리드, 폴리포스파진, 및 천연 중합체, 예를 들얼 알부민, 카세인 및 일부 왁스, 예컨대, 글리세롤 모노- 및 디스테아레이트 등을 포함한다. 다양한 시판 폴리(락티드-코-글리콜리드) 물질(PLGA)이 본원에 개시된 방법에서 사용된다. 예를 들어, 폴리 (d,l-락트산-코-글리콜산)는 Boehringer-Ingelheim에서 상품명 RESOMER RG 503 H로 이용가능하다. 이 제품은 50% 락티드 및 50% 글리콜리드의 몰 비율 조성을 갖는다. 이들 공중합체는 광범위한 분자량 및 락트산 대 글리콜산의 비율로 이용가능하다, 사용하기 바람직한 중합체는 폴리(d,l-락티드-코-글리콜

리드)이다. 바람직하게는, 이러한 공중합체 내 락티드 대 글리콜리드의 몰 비율이 약 95:5~약 50:50 범위인 것이다. 다른 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜(PEG)와 PLGA 공중합체가 본원에 개시된 조제물에 적합한 중합 매트릭스이다. 예를 들어, PEG-PLGA-PEG 블록 중합체는 최종 겔에 높은 기계적 안정성을 제공하는 겔 형성용 생분해성 매트릭스이다. PEG-PLGA-PEG 블록 중합체를 이용한 겔의 기계적 안정성은 시험관 내에서 1 개월 넘게 유지되었다. 일부 구체예에서, PEG-PLGA-PEG 블록 중합체는 상이한 물리적 특성을 갖는 세포독성제의 방출 속도를 제어하는데 사용된다. 특히, 일부 구체예에서, 친수성 세포독성제는 보다 빠르게 방출되는데, 예를 들어, 24시간 후에 약물의 대략 50%가 방출되고, 나머지는 대략 5일 동안 방출되는 반면 소수성 제제는 보다 서서히 방출되는데, 예를 들어 8주 후에 대략 80%가 방출된다.

[0816] 중합체 매트릭스 물질의 분자량은 어느정도 중요하다. 분자량은 만족할만한 중합체 코팅이 형성되도록 충분히 높아야 하는데, 즉 중합체가 우수한 필름 형성제여야 한다. 일반적으로, 만족할반한 분자량은 5,000 내지 500,000 달톤 범위이다. 중합체의 분자량은 또한 분자량이 중합체의 생분해율에 영향을 준다는 점에서 중요하다. 약물 방출의 확산 기전을 위해, 중합체는 모든 약물이 미립자로부터 방출될 때까지 온전하게 남아야 하고 다음에 분해되어야 한다. 약물은 또한 중합체 부형제가 생체부식성이기 때문에 미립자로부터 방출될 수 있다. 최종 미세구가 확산성 분산성 및 생분해성 방출 특성을 나타내도록 미세구 조제물의 중합성 물질을 적절하게 선택한다. 이는 다층 방출 패턴을 공급하는데 유용하다.

[0817] 화합물을 미세구에 캡슐화하는 다양한 방법이 알려져 있다. 이들 방법에서, 활성 약학 성분은 일반적으로 교반기, 혼합기 따른 동적 혼합법을 이용해, 벽형성재를 함유한 용매에서, 분산 또는 유화된다. 다음으로 미세구로부터 용매를 제거한 후, 미세구 생성물을 얻는다.

[0818] 일 구체예에서, 제어 방출형 조제물은 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체 매트릭스에 귀 제제 및/또는 다른 약학 제제를 도입하여 제조된다(U.S. 특허 제6,083,534호를 참조하고, 이를 참조하여 포함시킴). 다른 구체예에서, 귀 제제는 폴리(락트산-글리콜산) 또는 폴리-L-락트산 미세구에 도입된다. 또 다른 구체예에서, 귀 제제는 알기네이트 미세구에 캡슐화된다(U.S. 특허 제6,036,978호를 참조하고, 이 내용을 참조하여 포함시킴). 귀 제제 또는 조성물을 캡슐화하기 위한 생체적합성 메타크릴레이트계 중합체가 본원에 기술된 조제물 및 방법에서 경우에 따라 사용된다. 광범위한 메타크릴레이트-계 중합체계가 시판되는데, 예컨대 EUDRAGIT 중합체로서 Evonik에서 판매한다. 메타크릴레이트 중합체의 유용한 한 측면은 다양한 공중합체를 도입하여 조제물의 특성이 다양하다는 점이다. 예를 들어, 폴리(아크릴산-코-메틸메타크릴레이트) 미립자는 폴리(아크릴산) 내 카르복실산 기가 뮤신과 수소 결합을 형성하기 때문에 향상된 점막부착성을 나타낸다(Park etal, Pharm. Res. (1987) 4(6):457-464). 아크릴산과 메틸메타크릴레이트 단량체간 비율 변화는 공중합체의 특성 조정을 가능하게 한다. 메타크릴레이트-계 미립자는 또한 단백질 조제물에 사용되었다(Naha et al, Journal of Microencapsulation 04 February, 2008 (online publication)). 일 구체예에서, 본원에 기술된 점도 향상된 귀에 허용되는 조제물은 귀 제제 미세구를 포함하고, 여기서 미세구는 메타크릴레이트 중합체 또는 공중합체로부터 제조된다. 추가 구체예에서, 본원에 기술된 점도 향상된 조제물은 귀 제제 미세구를 포함하고, 여기서 미세구는 점막부착성이다. 귀 제제를 함유하는 공동 구 또는 고체 상에 중합체 물질 또는 매트릭스의 침착 또는 도입을 포함하는, 다른 제어 방출 시스템을 또한 본원에 개시한 구체예로 고려한다. 귀제제의 활성을 유의하게 손실하지 않고 이용가능한 제어 방출 시스템은 본원에 기술된 교시내용, 실시예 및 원리를 이용해 결정한다.

[0819] 약학 제조물에 대한 통상적인 미세캡슐화 공정의 예는 미국 특허 제3,737,337호를 참조하며, 이를 참조하여 본원에 포함시킨다. 캡슐화 또는 삽입을 위한 물질을 바이브레이터 및 고속 교반기 등을 포함하는(분산물 제조시) 통상의 혼합기를 이용해서, 중합체의 유기 용액에 용해 또는 분산시킨다(A 층). 용액 또는 현탁액에 코어 물질을 함유하는 (A) 층의 분산은 , 이를 다시 통상의 혼합기, 예컨대 고속 혼합기, 진동 혼합기 또는 분무 노즐을 사용해 수성층 (B)에서 수행하는데, 이러한 경우 미세구의 입자 크기는 (A) 층의 농도뿐만 아니라, 유화물(emulsate) 또는 미세구 크기에 따라 결정된다. 활성 약학 성분의 미세캡슐화를 위한 통상의 방법에서, 활성제 및 중합체를 함유하는 용매를 비혼화성 용액에서, 교반, 교란, 진동, 또는 다른 동적 혼합법을 통해서, 비교적 긴 시간동안 유화 또는 분산시키면 미세구가 형성된다.

[0820] 미세구를 제작하는 통상의 방법은 미국 특허 제4,389,330호, 및 제4,530,840호에 기술되어 있고, 이를 참조하여, 포함시킨다. 원하는 제제를 적절한 용매에 용해 또는 분산시킨다. 원하는 활성제가 충전된 생성물을 제공하는 활성 성분에 대한 양으로 중합체 매트릭스 물질을 제제 함유 매질에 부가한다. 경우에 따라, 미세구 생성물의 모든 성분은 용매 매질에서 함께 블렌딩될 수 있다. 제제 및 중합체 매트릭스 물질에 적합한 용매는 유기 용매 예컨대 아세톤, 할로겐화 탄화수소, 예컨대 클로로포름, 메틸렌 클로라이드 등, 방향족 탄화수소 화

합물, 할로겐화 방향족 탄화수소 화합물, 환형에테르, 알콜, 에틸 아세테이트 등을 포함한다.

[0821] 일부 구체예에서, 제어 방출형 귀에 허용되는 미세구는 겔을 포함하여, 제어 방출형 귀에 허용되는 점도 증가된 조제물과 조합된다.

[0822] 본원에 기술된 귀 허용 치료제와 사용되는 적절한 제어 방출 귀 허용 미세구의 예는 CHRONIJECT™, PLGA-계 제어 방출형 주사형 약물 전달 시스템이다. Chronijject 미세구는 소수성 및 친수성 귀 치료제에 모두 유용하고, 1주 정도로 짧은 범위에서 1년 정도의 긴 범위의 방출 지속기간을 획득할 수 있다. 미세구에 대한 방출 프로파일은, 변형 중합체 및/또는 공정 조건을 통해 획득되는데, 귀 제제의 초기 방출 또는 돌발 방출도 이용가능하다. 제조과정은 제조된 제품을 직접 치료에 사용가능하도록 무균 조건에서 가능하다. Chronijject 제조 공정은 미국 특허 제5,945,126호; 제6,270,802호 및 제6,3361,798호를 참조하고, 이 내용을 참조하여 본원에 포함시킨다.

[0823] 용매 중 성분의 혼합물은 연속층 프로세싱 매질에서 유화시키며; 연속층 프로세싱은 표시된 성분을 함유하는 미세액적의 분산물이 연속상 매질에 형성되게하는 것이다. 자연적으로, 연속층 프로세싱 매질 및 유기 용매는 비혼화성이어야 하고, 통상적으로 물이지만 비수성매질 예컨대 크실렌 및 톨루엔 및 합성 오일 및 천연 오일도 사용된다. 일반적으로, 연속층 프로세싱 매질에 계면활성제를 첨가하여 미립자가 응집되는 것을 방지하고, 에멀션 내 용매 미세액적의 크기를 제어한다. 바람직한 계면활성제-분산 매질 조합은 물 혼합물 내 1 내지 10 wt. % 폴리비닐 알콜이다. 분산물은 혼합 물질의 기계적 교반에 의해 형성된다. 에멀션은 또한 연속층 프로세싱 매질에 활성제-벽 형성 물질 용액의 소액적을 첨가하여 형성될 수 있다. 에멀현 형성동안의 온도는 특히 중요하진 않지만, 연속층 내 약물의 가용성 및 미세구의 품질 및 크기에 영향을 줄 수 있다. 가능하면 연속층에 제제가 적은 것이 바람직하다. 또한, 사용되는 용매 및 연속층 프로세싱 매질에 따라서, 온도가 너무 낮으면 용매 및 프로세싱 매질이 고화되거나 또는 실제 목적보다 프로세싱 매질이 너무 점성이 되거나, 또는 너무 높으면 프로세싱 매질이 증발되거나, 액체 프로세싱 매질이 유지가 안되게 된다. 또한, 매질의 온도는, 미세구에 도입되는 특정 제제의 안정성에 악영향을 줄 정도로 너무 높아서는 안된다. 따라서, 분산 공정은 안정한 작업 조건을 유지하는 임의의 온도에서 수행해야 하고, 바람직한 온도는 선택되는 약물 및 부형제에 따라, 약 30℃ 내지 60℃이다.

[0824] 형성되는 분산물은 안정한 에멀션이고 이 분산물로부터 유기 용매 비혼화성 유체가 경우에 따라 용매 제거 공정의 제1 단계에서 부분적으로 제거된다. 용매는 통상의 방법, 예컨대 가열, 감압 적용 또는 이 둘의 조합으로 용이하게 제거된다. 미세액제으로부터 용매를 증발시키기 위해 적용되는 온도는 중요하지는 않지만, 주어진 미립자의 제조에 사용된 제제를 분해시킬 정도로 높아서는 안되거나, 또는 벽 형성 물질에 결함을 야기할 정도로 빠른 속도로 용매가 증발될 정도로 높아서도 안된다. 일반적으로, 용매의 5 내지 75%가 제1 용매 제거 단계에서 제거된다.

[0825] 제1 단계 후, 용매 비혼화성 유체 매질에 분산된 미립자를 임의의 편한 분리 방법을 통해 유체 매질로부터 단리한다. 따라서, 예를 들어, 유체는 미세구로부터 디캔드되거나 또는 미세구 현탁액을 여과시킬 수 있다. 달리, 다양한 분리 기법의 조합을 필요하다면 사용한다.

[0826] 연속층 프로세싱 매질로부터 미세구를 단리한 후, 미세구 내 나머지 용매를 추출 제거한다. 이 단계에서, 미세구를, 계면활성제가 있거나 없는 1 단계에서 사용된 동일 연속층 프로세싱 매질, 또는 다른 액체에 현탁시킬 수 있다. 추출 매질은 미세구로부터 용매를 제거하지만 미세구를 용해시키지 않는다. 추출동안, 용해된 용매를 갖는 추출 매질은 경우에 따라 제거되고 신선한 추출 매질로 교체된다. 이는 계속적인 근거로 최상으로 수행된다. 분명하게, 주어진 공정의 추출 매질의 재공급 속도는 다양할 수 있고 이 공정이 수행되는 시점에 쉽게 결정할수 있으므로, 이 속도에 대한 상세한 제한은 사전에 결정할 필요가 없다. 대부분의 용매가 미세구로부터 제거된 후, 미세구를 공기에 노출시키거나 통상의 다른 건조 법, 예컨대 진공건조, 건조제 상에서의 건조 등을 통해 건조시킨다. 이 공정은, 최대 80 중량%, 바람직하게는 최대 60 중량%의 코어 충전이 획득되므로 제제를 캡슐화하는데 매우 효율적이다.

[0827] 다르게, 활성 약학 제제를 함유하는 제어 방출형 미세구는 정적 혼합기를 사용항 제조할 수 있다. 정적 또는 부동 혼합기는 다수의 정적 혼합 제제를 받는 튜브 또는 도관으로 이루어진다. 정적 혼합기는 비교적 단길이의 도관, 및 비교적 단기간에 균질한 혼합능을 제공한다. 정적 혼합기를 사용하면, 유체를 통해 이동하는, 예컨대 블레이드 등의 혼합기의 일부분 보다는, 유체가 혼합기를 통해 이동한다.

[0828] 정적 혼합기는 에멀션을 생성시키기 위해 사용될 수 있다. 에멀션 형성을 위해 정적 혼합기를 사용하는 경우, 혼합되는 다양한 용액 또는 층들의밀도 및 점성, 층의 부피 비율, 층간 계면 장력, 정적 혼합기 매개변수(도관 직경; 혼합 성분의 길이; 혼합 성분의 수 등), 및 정적 혼합기를 통한 선형 속도 등을 포함한, 몇몇 인자들이

에멀션 입자 크기를 결정한다. 온도는 가변적인데, 온도가 밀도, 점도 및 계면 장력에 영향을 주기 때문이다. 제어 변수는 선형 속도, 전단력, 정적 혼합기의 단위 길이 당 압력 강하 등이다.

[0829] 활성 약학 제제를 포함하는 미세구를 생성하기 위해, 유기층과 수성층을 배합한다. 유기층과 수성층은 대체로 또는 실질적으로, 비혼화성이고, 수층은 에멀션의 연속층으로 구성된다. 유기층은 벽형성 중합체 또는 중합체 매트릭스 물질을 비롯하여 활성 약학 제제를 포함한다. 유기층은 유기 또는 다른 적절한 용매에 활성 약학 제제를 용해시켜서, 또는 활성제를 함유하는 분산제 또는 에멀션을 형성시켜 제조할 수 있다. 유기층과 수성층은 펌핑되어서 2층이 동시에 정적 혼합기를 통해 흐르고 그에 따라 중합체 매트릭스 물질에 캡슐화되는 활성 약학 제제를 함유하는 미세구가 포함된 에멀션이 형성된다. 유기층 및 수성층은 정적 혼합기를 통해서 유기 용매를 추출하거나 또는 제거하기 위한 대량의 냉각액(quench liquid)으로 펌핑된다. 유기 용매를 미세구로부터 제거하면서 이들을 냉각에서 세척 또는 교반한다. 미세구를 냉각액에서 세척한 후, 이들을 체를 통해서, 단리하고, 건조시킨다.

[0830] 정적 혼합기를 이용해 미세구를 제조하는 방법은 경우에 따라 활성제를 캡슐화하기 위해 사용되는 다양한 기법에 대해 수행된다. 이 방법은 상기 기술한 용매 추출법에 제한되는 것은 아니며, 다른 캡슐화 기술을 사용할 수 있다. 예를 들어, 상기 방법은 또한 층 분리 캡슐화법을 사용할 수 있다. 그렇게 하기 위해서, 활성 약학 제제가 중합체 용액에 현탁 또는 분산되어 포함된 유기층을 준비한다. 비용매 제2 층은 중합체 및 활성제에 대한 용매가 없다. 바람직한 비용매 제2 층은 실리콘 오일이다. 유기층 및 비용매층을 정적 혼합기를 통해 비용매 냉각액, 예컨대 헵탄으로 펌핑시킨다. 반고체 입자를 완전한 경화 및 세척을 위해 급냉시킨다. 상기 미세캡슐화 방법은 또한 분무 건조, 용매 증발, 증발과 추출의 조합 및 용융 압출성형을 포함한다.

[0831] 다른 구체예에서, 미세캡슐화 방법은 단일 용매를 이용한 정적 혼합기의 사용을 포함한다. 이 방법은 미국 특허출원 제08/338,805호에 기술되어 있고, 참조하여 포함시킨다. 다른 방법은 공용매와 정적 혼합기의 사용을 포함한다. 생분해성 중합체 바인더 및 활성 약학 제제를 포함하는 생분해성 미세구를 제조하는 방법에서, 할로겐화 탄화수소가 없는, 2 이상의 실질적으로 비독성 용매의 블렌드를 사용하여 제제와 중합체 둘 모두를 용해시킨다. 용해된 제제와 중합체를 함유하는 용매 블렌드를 수성 용액에 분산시켜 액적을 형성시킨다. 최종 에멀션을 다음으로 바람직하게 1 이상의 블렌드의 용매를 함유하는 수성 추출 매질에 부가하여, 각 용매의 추출 속도를 제어해서, 약학적으로 활성있는 제제를 함유하는 생분해성 미세구를 형성시킨다. 이 방법은 추출 매질이 덜 요구되는데 물에서 한 용매의 가용성이 실질적으로 다른 용매와 독립적이고 특히 추출이 어려운 용매에 대해 용매 선택성이 증가된다는 장점이 있다.

[0832] 나노입자는 크기가 약 100 nm 또는 그 이하인 물질 구조체이다. 약학 조제물에서 나노입자의 용도 중 하나는 입자 표면과 용매의 상호작용이 밀도 차이를 극복할 정도로 충분히 강하기 대문에 현탁액 형성이다. 나노입자 현탁액은 나노입자가 멸균 여과를 수행할 정도로 충분히 작기 때문에 멸균할 수 있다(U.S. 6,139,870). 나노입자는 계면활성제, 인지질 또는 지방산의 수분산물 또는 용액에 유화된 1 이상의 소수성, 수불용성 및 수-비분산성 중합체 또는 공중합체를 포함한다. 활성 약학 성분은 나노입자에 상기 공중합체 또는 중합체와 함께 유입된다.

[0833] 지질 나노캡슐은 원형창막을 침투하고 내이 표적에 도달하기 위해, 제어 방출형 구조체로 작용하고, 또한 본원에서 고려한다. 문헌 [Zou et al. *J. Biomed. Materials Res.*, online pub. (April 24, 2008)]을 참조한다. 지질 나노캡슐은 1.028 g 카프르산 및 카프릴산 트리글리세리드(LABRAFAC WL 1349; avg. mw 512), 0.075 g 콩 레시틴(LIPOID S75-3; 69% 포스파티딜콜린 및 다른 인지질), 0.846 g 계면활성제(SOLUTOL HS15), 폴리에틸렌 글리콜 660 히드록시스테아레이트 및 유리 폴리에틸렌 글리콜 660의 혼합물; 0.089 g NaCl 및 2.962 g 물을 유화시켜 형성된다. 상기 혼합물을 실온에서 교반시켜 수중유 에멀션을 얻는다. 마그네틱 교반 하에서 4℃/분의 속도로 단계적으로 가열한 후, 투명한 짧은 기간이 70℃ 근처에서 일어나고, 역상(유중 수액적)을 85℃에서 얻었다. 냉각과 가열의 3사이클을 4℃/분의 속도로 85℃ 내지 60℃에서 적용하고, 0℃ 근방의 온도에서 차가운 물에 빠르게 희석시켜 나노캡슐 현탁액을 생성시켰다. 내이 활성제를 캡슐화하기 위해, 상기 제제를 찬물로 희석하기 직전에 부가하였다.

[0834] 내이 활성제의 수성 미셀 용액과 90분간 항온반응시켜 제제를 지질 나노캡슐에 삽입시킬 수도 있다. 다음으로 현탁액을 15분간 와류시키고, 이후 얼음 배쓰에서 1분간 급냉시킨다.

[0835] 적절한 계면활성제는, 예를 들어, 콜산 또는 타우로콜산 염이다. 콜산과 타우린으로 형성된 접합체인, 타우로콜산은 완전하게 대사가능한 설폰산 계면활성제이다. 타우로콜산의 유사체, 타우로우르소데옥시콜산(TUDCA)은 천연적으로 생기는 담즙산이고 타우린과 우르소데옥시콜산(UDCA)의 접합체이다. 다른 천연 발생 음이온성(예를 들어, 갈락토세레브로시드 설페이트), 중성(예를 들어, 락토실세라미드) 또는 쯔위터이온성 계면활성제(예를

들어, 스핑고미엘린, 포스파티딜 콜린, 팔미토일 카르니틴)를 또한 나노입자를 제조하는데 사용할 수 있다.

[0836] 인지질은 예를 들어, 천연, 합성 또는 반합성 인지질에서 선택되고; 레시틴(포스파티딜콜린) 예컨대, 예를 들어, 정제된 계란 또는 콩 레시틴(레시틴 E100, 레시틴 E80 및 포스포리폰, 예를 들어 포스포리폰 90), 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜글리세롤, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디팔미토일글리세로포스파티딜콜린, 디미리스토일포스파티딜콜린, 디스테아로일포스파티딜콜린 및 포스파티드산 또는 이의 혼합물이 보다 구체적으로 사용된다.

[0837] 지방산은 예를 들어, 라우르산, 미스리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 이소스테아르산, 아라키드산, 베헨산, 올레산, 미리스톨레산, 팔미톨레산, 리놀레산, 알파-리놀레산, 아라키돈산, 아이코사펜타엔산, 에루크산, 도코사헥사엔산 등에서 선택된다.

[0838] 적절한 계면활성제는 바람직하게 공지된 유기 및 무기 약학 부형제에서 선택될 수 있다. 이러한 부형제는 다양한 중합체, 저분자량 올리고머, 천연 생성물, 및 계면활성제를 포함한다. 바람직한 표면 변형제는 비이온성 및 이온성 계면활성제를 포함한다. 2 또는 그 이상의 표면 변형제를 조합하여 사용할 수 있다.

[0839] 계면활성제의 대표적인 예에는 세틸 피리듐 클로라이드, 젤라틴, 카세인, 레시틴(포스파티드), 덱스트란, 글리세롤, 검 아카시아, 콜레스테롤, 트라가칸트, 스테아르산, 염화벤즈알코늄, 칼슘 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 세토스테아릴 알콜, 세토마크로골 유화 왁스, 솔비탄 에스테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 지방산 에스테르; 폴리에틸렌 글리콜, 도데실 트리메틸암모늄 브로마이드, 폴리옥시에틸렌스테아레이트, 콜로이드성 이산화규소, 포스페이트, 나트륨 도데실설페이트, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 히드록시프로필 셀룰로스(HPC, HPC-SL, 및HPC-L), 히드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스 프탈레이트, 미결정질 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 트리에탄올아민, 폴리비닐 알콜(PVA), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 산화에틸렌 및 포름알데히드와 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 중합체 (틸록사폴, 수페리온 및 트리톤 등으로 알려짐), 폴록사머, 폴록삼민, 하전된 인지질 예컨대 디미리스토일 포스파티딜 글리세롤, 디옥틸설포숙시네이트(DOSS); Tetronic 1508, 나트륨 설포숙신산의 디알킬에스테르, Duponol P, Tritons X-200, Crodestas F-110, p-이소노닐페녹시폴리-(글리시돌), Crodestas SL-40.RTM(Croda, Inc.); 및 SA9OHCO($C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$)(Eastman Kodak Co.); 데카노일-N-메틸글루카아미드; n-데실 β-D-글루코피라노시드; n-데실 β-D-말토피라노시드; n-도데실β-D-글루코피라노시드; n-도데실 β-D-말토시드; 헵타노일-N-메틸글루카미드; n-헵틸-β-D-글루코피라노시드; n-헵틸 β-D-티오글루코시드; n-헥실 β-D-글루코피라노시드; 노나노일-N-메틸글루카미드; n-노일 β-D-글루코피라노시드; 옥타노일-N-메틸글루카미드; n-옥틸-β-D-글루코피라노시드; 옥틸 β-D-티오글루코피라노시드 등을 포함한다.

[0840] 이들 계면활성제 대부분은 공지된 약학 부형제이고 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Excipients, published jointly by the American Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain(The Pharmaceutical Press, 1986)]에 상세히 설명되어 있으며, 구체적으로 참조하여 본원에 포함시킨다.

[0841] 소수성, 수불용성 및 수비분산성 중합체 또는 공중합체는 생체적합성 및 생부해성 중합체, 예를 들어 락트산 또는 그리콜산 중합체 및 이의 공중합체, 또는 폴리락트산/폴리에틸렌(또는 폴리프로필렌) 산화물 공중합체, 바람직하게 분자량이 1000 내지 200000인 것, 폴리히드록시부티르산 중합체, 12 이상의 탄소 원자를 포함하는 지방산의 폴리락톤, 또는 폴리언하이드리드에서 선택된다.

[0842] 일 구체예에서, 나노입자는 소수성 활성 유효성분과 사용하기 적합하다. 사용할 수 있는 활성 유효성분은 인간 또는 가축 의약에서 사용하기 위한 주요 부류의 약물에서 선택된다. 일부 구체예에서, 활성 유효성분은 화장품 또는 농식품 산업 또는 스포츠 의학 또는 진단제에서 사용하는 유효성분에서 선택된다. 예를 들어, 약학 산업에서 관심있는 활성 유효성분은, 비제한적인 방식으로, 항류마티스제, 비스테로이드 항염증제(예를 들어, NSAID), 진통제, 진해제 및 향정신제, 스테로이드, 바르비투레이트, 항미생물성, 항알레르겐, 항천식제, 진경제, 항분비제 및 심혈관제, 뇌혈관확장제, 뇌 및 간 보호제, 위장관 치료제, 항암제 또는 항바이러스제, 비타민, 피임약, 백신 등에서 선택된다.

[0843] 나노입자는 활성 유효성분 및 소수성, 수불용성 및 수비분산성 중합체 또는 공중합체를 포함하는 비혼화성 유기층을 부가하는 올레산염 및 인지질의 수분산물 또는 용액으로부터 용매를 증발시키는 방법으로 얻을 수 있다. 이 혼합물을 사전유화시킨 후 균질화시키고 유기 용매를 증발시켜 매우 작은 크기 나노입자의 수현탁물을 얻는다.

[0844] 다양한 방법을 적용하여 나노입자를 제작할 수 있다. 이러한 방법에는 증발법, 예컨대 프리 젯트 팽창법, 레이저 증발법, 스파크 부식법, 전기 폭발 및 화학 증착; 기계적 마찰법(예를 들어, "펄밀링" 기법, Elan Nanosystems)을 포함한 물리적 방법, 초임계 이산화탄소 및 용매 여과(displacement)후 계면 증착법 등을 포함한다. 일 구체예에서, 용매 여과법을 사용한다. 이 방법으로 생성되는 나노입자의크기는 유기 용매 내 중합체의 농도; 혼합 속도; 및 이 방법에 사용되는 계면활성제에 민감하다. 연속 유동 혼합기는 소형 입자 크기를 보장하는데 필수적인 교류성을 제공할 수 있다. 나노입자를 제조하는데 사용할 수 있는 연속 유동 혼합기의 한 유형이 [Hansen et al. J Phys Chem 92, 2189-96, 1988]에 기술되어 있다. 다른 구체예에서, 초음파 장치, 플로우 쓰로우 균질기 또는 초임계 이산화탄소 장치를 사용하여 나노입자를 제조한다.

[0845] 적절한 나노입자 균질성을 직접 합성 시 얻지 못하면, 크기 배제 크로마토그래피를 사용하여, 제작 중에 포함된 다른 성분이 없는 고도로 균질한 약물 함유 입자를 생성시킬 수 있다. 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 기법, 예컨대 겔 여과 크로마토그래피를 사용하여 유리 약물에서 입자 결합 약물을 분리하거나 또는 적절한 크기 범위의 약물 함유 나노입자를 선별할 수 있다. 다양한 SEC 매질, 예컨대 Superdex 200, Superose 6, Sephacryl 1000가 시판되며 혼합물의 크기 기준 분획화를 위해 당분야의 숙련가가 용이하게 적용할 수 있다. 추가적으로, 나노입자는 원심분리, 막여과 및 다른 분자체 장치, 가교겔/물질 및 막을 통해 정제될 수 있다.

[0846] 리포솜 또는 지질 입자는 또한 귀 제제 조제물 또는 조성물을 캡슐화하는데 사용될 수 있다. 수성 매질에 서서히 분산된 인지질은 지질층과 분리되어 포획된 수성 매질 영역을 갖는 다층 소포체를 형성한다. 이들 다층 소포체의 초음파처리 또는 난교반 결과 크기가 약 10-1000 ㎚인 리포솜이라 통상 불리는, 단일층 소포체가 형성된다. 이들 리포솜은 약물 담체로서 많은 장점을 갖는다. 이들은 생물학적으로 불활성이고, 생분해성이며, 비독성이고 비항원성이다. 리포솜은 다양한 크기로 형성되고 다양한 조성 및 표면 특성을 갖는다. 추가적으로, 이들은 다양한 소형 분자 약물을 포획할 수 있고 리포솜 붕괴 부위에서 약물을 방출시킬 수 있다.

[0847] 본 발명의 조성물에 사용하기 적합한 인지질은, 예를 들어, 포스파티딜 콜린, 에탄올아민 및 세린, 스핑고미엘린, 카르디올리핀, 플라스말로겐, 포스파틱트산 및 세레브로시드, 구체적으로 비독성, 약학적으로 허용되는 유기 용매 중 피록시캄과 함께 가용성인 것 등이다. 바람직한 인지질은 예를 들어, 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 에탄놀라민, 포스파티딜 세린, 포스파티딜 이노시톨, 리소포스파티딜 콜린, 포스파티딜 글리세롤 등, 이의 혼합물, 특히 레시틴, 예를 들어 콩 레시틴 등이다. 본원의 조제물에 사용되는 인지질의 양은 약 10~약 30%, 바람직하게 약 15~약 25% 범위일 수 있고, 특히 약 20%이다.

[0848] 친지성 첨가제는 선택적으로 리포솜의 특징을 변형시키는데 유용하게 이용된다. 이러한 첨가제의 예는 예를 들어, 스테아릴아민, 포스파틱트산, 토코페롤, 콜레스테롤, 콜레스테롤 헤미숙시네이트 및 라놀린 추추물을 포함한다. 사용되는 친지성 첨가제의 양은 0.5 내지 8%, 바람직하게는 1.5 내지 4%이고 특히 약 2%이다. 일반적으로, 친지성 첨가제의 양 대 인지질의 양 비율은 약 1:8~약 1:12 범위이고, 구체적으로 약 1:10이다ㅣ. 상기 인지질, 친지성 첨가제 및 활성 성분 피록시캄은 상기 성분을 용해시킬 수 있는 비독성인, 약학적으로 허용되는 유기 용매계와 함께 사용된다. 상기 용매계는 활성 약학 성분을 완전하게 용해시킬 뿐만 아니라 안정한 단일 이층 리포솜의 조제물을 가능하게 해야 한다. 용매계는 디메틸이소솔비드 및 테트라글리콜(글리코푸롤, 테트라히드로퍼퓨릴 알콜 폴리에틸렌 글리콜 에테르)을 약 8~약 30%의 양으로 포함한다. 상기 용매계에서, 디메틸이소솔비드의 양 대 테트라글리콜 양의 비율은 약 2:1~약 1:3, 특히 약 1:1~약 1:2.5 범위이고 바람직하게는 약 1:2이다. 따라서, 최종 조성물에서 테트라글리콜의 양은 5 내지 20%, 구체적으로 5 내지 15% 범위로 다양하고, 바람직하게는 대략 10%이다. 최종 조성물에서 디메틸이소솔비드의 양은 3 내지 10%, 특히 3 내지 7% 범위일 수 있고, 바람직하게는 대략 5%이다.

[0849] 이하에서 사용되는 용어 "유기 성분"은 상기 인지질, 친지성 첨가제 및 유기 용매를 포함하는 혼합물을 의미한다.

[0850] 활성 약학 성분은 유기 성분에 용해된다. 용해를 촉진하기 위해 활성 성분의 마이크론화된 형태를 사용하는 것이 이롭다. 최종 조제물 내 활성 성분의 양은 0.1 내지 5.0% 범위이다. 또한 다른 성분, 예컨대 산화방지제를 유기 성분에 부가한다. 예로는 토코페롤, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 아스코르빌 팔미테이트, 아스코르빌 올레에이트 등을 포함한다.

[0851] 본 발명의 조제물의 수성 성분은 주로 물을 포함하고 다양한 첨가제 예컨대 전해질, 완충계, 보존제 등을 함유할 수 있다. 적절한 전해질은 금속염, 구체적으로 알칼리 금속 및 알칼리토 금속염, 예컨대, 염화칼슘, 염화나트륨, 염화칼륨, 바람직하게는 염화나트륨을 포함한다. 전해질의 농도는 광범위하게 다양할 수 있고 최종 조제물 내 각 성분의 성질 및 농도에 따라 좌우되며, 리포솜막을 안정화시키기에 충분해야 한다. 본 발명의 조성물

에서, 염화나트륨의 양은 0.05 내지 0.2%이다. 완충계는 적절한 양의 산 예컨대 인산, 숙신산 또는 바람직하게 시트르산, 및 염기, 구체적으로 수산화나트륨의 혼합물이다. 상기 완충계는 조제물의 pH를 3 내지 9 범위, 다르게는, 6 내지 8 또는 5 내지 7의 범위로 유지시켜야 한다. 미생물에 의한 분해를 방지하게 위해 본 발명의 조성물에서 사용할 수 있는 보존제는 벤조산, 메틸파라벤 및 프로필파라벤을 포함할 수 있다.

[0852] 리포솜 조제물은 경우에 따라 (a) 용기 내에서 인지질과 유기 용매계를 약 60-80℃로 가열시키고, 활성 성분을 용해시킨 후, 임의의 추가의제제화제를 부가하고, 완전하게 용해될 때까지 혼합물을 교반시키는 단계; (b) 제2 용기에서 수용액을 90-95℃로 가열하고, 여기에 보존제를 용해시킨 후, 혼합물을 냉각시키고 보조 제제화제의 나머지 부분 및 나머지 물을 부가하고, 완전하게 용해될 때까지 혼합물을 교반하여, 수성 성분을 제조하는 단계; (c) 고성능 혼합 장치, 구체적으로 고전단 혼합기와 함께 균질화하면서, 유기층을 직접 수성 성분으로 전달하는 단계; 및 (d) 더욱 균질화하면서 최종 혼합물에 증점제를 부가하는 단계를 통해 제조된다. 바람직하게, 수성 성분은 균질기가 장착될 수 있는 적절한 용기에 위치시키고 균질화는 유기 성분의 주입동안 강한 난류를 형성시켜 실시한다. 혼합물에 고전단력을 가하는 임의의 혼합 수단 또는 균질기를 사용한다. 일반적으로, 약 1,500 내지 20,000 rpm, 구체적으로 약 3,000～약 6,000 rpm의 속도를 낼 수 있는 혼합기를 사용한다. 단계 (d)에 사용하기 적합한 증점제는 예를 들어, 잔탄 검, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 또는 이의 혼합물이고, 셀룰로스 유도체가 바람직하다. 증점제의 양은 다른 성분의 성질 및 농도에 따라 좌우되고, 대체로 약 0.5 내지 1.5% 범위이고, 구체적으로는 대략 1.5%이다. 리포솜 조제물 제조 동안 사용되는 물질의 분해를 방지하기 위해, 불활성 가스, 예컨대 질소 또는 아르곤으로 모든 용액을 퍼지시키고 모든 단계를 불활성 분위기 하에서 수행하는 것이 유리하다. 상기 기술한 방법으로 제조된 리포솜은 일반적으로 대부분의 활성 성분이 지질 이중층에 결합되어 포함되고 미캡슐화된 물질로부터 리포솜을 분리하는 것은 필요하지 않다.

[0853] *귀에 허용되는 지질 조제물*

[0854] 일부 구체예에서, 약물 전달 조제물은 지질계 조제물이다. 일부 구체예에서, 지질계 약물 전달 조제물은 지질 에멀션(예를 들어, 마이크로에멀션 및 수중유 에멀션), 지질 소포체(예를 들어, 리포솜, 리오솜, 미셀 및 트랜스페르솜) 또는 이의 조합이다. 일부 구체예에서, 지질계 약물 전달 조제물은 지질 소포체이고 여기서 지질 소포체는 리포솜이다. 일부 구체예에서, 지질계 약물 전달 조제물은 인지질-계 조제물이다. 일부 구체예에서, 지질계 약물 전달 조제물은 인지질-계 조제물이고, 여기서 천연 또는 합성 인지질은 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜글리세롤, 포스파티드산, 리소인지질, 계란 또는 콩 인지질, 또는 이의 조합이다. 인지질은 경우에 따라 염화 또는 탈염, 수첨 또는 부분 수첨, 천연, 합성, 또는 반합성된 것이다. 일부 구체예에서, 지질계 약물 전달 조제물은 인지질-계 조제물(예를 들어, 수소첨가 또는 비수소첨가된 인지질, 레시틴, 포스파티딜 콜린(C8-C18), 포스파티딜에탄올아민(C8-C18), 포스파티딜글리세롤(C8-C18))이고, 여기서 인지질은 포스포리폰 90H(1,2-디아실-SN-글리세로-3-포스파티딜 콜린), 계란 인지질 P123, 리포이드 E80; 포스포리폰 80H® 80G® ,90H® 및 100H® 또는 이의 조합이다.

[0855] 일부 구체예에서, 지질계 약물 전달 조제물은 수용성 보존제(즉, 미생물의 실질적인 성장 및 증식을 방지하는 성분)을 포함한다. 일부 구체예에서, 지질계 약물 전달 조제물은 수용성 보존제를 포함하고, 여기서 보존제는 벤제토늄 염(예를 들어, 벤제토늄 클로라이드), 벤조산, 및/또는 벤질코늄 염(예를 들어, 벤질코늄 클로라이드)이다. 본원에서 사용하는 수용성은 성분이 물에서 가용성이 약 100 ㎍/mL(0.01%)～약 0.01 mg/mL(0.1%)인 것을 의미한다.

[0856] 일부 구체예에서, 지질계 약물 전달 조제물은 지질수용성 산화방지제를 포함하다. 일부 구체예에서, 지질계 약물 전달 조제물은 비타민 E를 포함한다.

[0857] 일부 구체예에서, 지질계 약물 전달 조제물은 점도향상제를 약 2% w/w 미만, 약 1.5% 미만, 약 1.0% 미만, 약 0.5% 미만, 또는 약 0.25% 미만으로 포함한다.

[0858] 일부 구체예에서, 지질계 약물 전달 조제물은, 임의의 메틸셀룰로스 또는 다른 점도향상제가 존재하지 않을 시, 모두 58℃에서, 점도가 적어도 약 10,000 센티포즈, 적어도 약 20,000 센티포즈, 적어도 약 30,000 센티포즈, 적어도 약 40,000 센티포즈, 적어도 약 50,000 센티포즈, 적어도 약 60,000 센티포즈, 또는 적어도 약 70,000 센티포즈이다. 일부 구체예에서, 지질계 약물 전달 조제물은 경막 침투성을 향상시키기 위해 올레일 알콜을 포함하다.

[0859] 일부 구체예에서, 지질계 약물 전달 조제물은 침투성 향상제(예를 들어, 저분자량 알콜(예를 들어, 에탄올, 올레일 알콜), 알킬 메탄올 설폭시드, N-메틸-2-피롤리돈, 지방산 아민(예를 들어, 올레일아민), 지방산(예를 들

어, 올레산, 팔미톨레산, 리놀레산, 미리스테이트산), 글루콘산(C-1 내지 카르복실 기에서 알데히드 기의 산화에 의해 글루코스에서 유도된 헥산산) 및 이의 유도체, 예컨대 글루코노락톤(특히, 글루코노-D-락톤, 글루코스 산화에 의해 생성된 킬레이팅제), 아존 및 프로필렌 글리콜, 단독으로 또는 조합하여)을 포함한다. 일부 구체예에서, 지질계 약물 전달 조제물은 침투성 향상제를 포함하고, 여기서 침투성 향상제는 프로필렌 글리콜로서, 이는 단독이거나 또는 다른 향상제, 예컨대 올레산 또는 에탄올과 최대 1:1 비율로 존재한다. 일부 구체예에서, 지질계 약물 전달 조제물은 침투성 향상제를 포함하고, 여기서 침투성 향상제는 글루코노락톤(예를 들어, 글루코노-D-락톤)으로서, 단독이거나 또는 다른 향상제, 예컨대 프로필렌 글리콜과 최대 1:1 비유로 존재한다.

[0860] 일부 구체예에서, 지질계 약물 전달 조제물은 임의의 1 이상의 화학 침투성 향상제(들)을 약 25% v/v 또는 그 이하, 보다 바람직하게는 약 2% 내지 15% v/v로 포함하지만, 정확한 조제물은 이에 포함되는 부형제, 보존제, 물, pH 조절인자 등의 존재 및 양에 따라 다양하다.

[0861] 일부 구체예에서, 본원의 이압 조절제가 충진된 제조된 리포솜은 일반적으로 짐도, 점막 부착성 또는 흡수성 침투성 향상제와 혼합된다. 예를 들어, 리포솜에 충전된 이압 조절제는 키토산-글리세로포스페이트 조성물와 혼합되어 대략 37℃의 체내 온도에서 조성물의 인 시츄 겔화를 가능하게 한다. 리포솜 크기는 경우에 따라 커지거나 작아져서 제어방출 입자의 방출 동역학을 조절한다. 추가 측면에서, 방출 동역학은 상기 기술된 바와 같이 리포솜의 지질 조성 변화를 통해 변경된다.

[0862] 본원에 기술된 조제물은 임의의 적절한 형태로 투여된다. 비제한적인 에로서, 조제물은 귀 점적액, 고실내 주사, 발포체 또는 귀 페이트로 투여된다. 조제물은 캐뉼라 및/또는 주사를 통해, 액적 디스펜서를 통해, 이도에 분무로서, 또는 면봉을 통해 페인트로 투여된다.

[0863] **제어 방출 동역학**

[0864] 모든 약물 전달 기법의 목표는 적절한 양의 약물을 정시에 작용 부위로 전달하여 치료 혜택을 획득하는 것이다. 일반적으로, 제어 방출형 약물 조제물은 신체내에서 방출 부위 및 방출 시간 면에서 약물의 방출에 대해 제어성을 부여한다. 본원에 기술한 바와 같이, 제어 방출형은 단지 즉시 방출 이외의 임의의 방출형을 의미한다. 일부 예에서, 제어 방출은, 지연(delayed) 방출, 장기(extended) 방출, 지속(sustained) 방출 및/또는 펄스식(pulsatile) 방출(예)(를 들어, 장기 방출과 즉시(immediate) 방출의 조합) 또는 이의 조합이다. 제어 방출은 많은 장점을 제공한다. 먼저, 약학 제제의 제어 방출은 덜 빈번한 투약을 가능하게 하여 반복 치료를 최소화한다. 두번째, 제어 방출 치료는 보다 효율적인 약물 활용이 가능하고 더 적은 양의 화합물이 잔류물로 남는다. 세번째, 제어 방출은 전달 장치 또는 조제물을 질환 부위에 배치하여 국소 약물 전달 가능성을 제공한다. 또한, 제어 방출은 각각 고유한 방출 프로파일을 갖는, 2 이상의 상이한 약물의 투여 및 방출 기회, 또는 단일 투약 단위를 통해, 상이한 비율 또는 상이한 지속기간 동안 동일 약물의 방출 기회를 부여한다.

[0865] 특정 구체예에서, 본원에 기술된 조제물은 전신 노출없이 질환 부위에 1 이상의 활성 약학 성분의 치료 유효량을 제공한다. 추가 구체예에서, 본원에 기술된 조제물은 검출가능한 전신 노출없이 질환 부위에 1 이상의 활성 약학 성분의 치료 유효량을 제공한다.

[0866] 조제물은 최대 수 주의 기간을 포함하여, 원하는 기간 동안 약물 전달을 제공하도록 설계된다. 예컨대, 환자는 약물의 반복 투여를 필요치 않게되거나, 또는 적어도, 약물 투여가 적고 덜 빈번해진다.

[0867] 내이로 전달된 약물은 통상적으로 경구, 정맥 또는 근육내 경로를 통해 전신 투여된다. 그러나, 내이에 대한 국소 병변을 위한 전신 투여는 전신 독성 및 부작용의 가능성을 증가시키고, 약물의 비생산적 분포을 야기하는데 혈청에서 고농도의 약물이 발견되고 그에 따라 내이에서는 보다 낮은 수준의 약물이 발견된다.

[0868] 일 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 부가적으로 조제물로부터 귀 제제의 즉시 방출, 또는 1 분 이내, 또는 5 분 이내, 또는 10 분 이내, 또는 15 분 이내, 또는 30 분 이내, 또는 60 분 이내 또는 90 분 이내에 방출된다. 다른 구체예에서, 1 이상의 귀 제제의 치료 유효량이 조제물로부터 즉시, 1 분 이내, 또는 5 분 이내, 또는 10 분 이내, 또는 15 분 이내, 또는 30 분 이내, 또는 60 분 이내 또는 90 분 이내에 방출된다. 일정 구체예에서 조제물은 1 이상의 귀 제제를 즉시 방출하여 제공하는 귀에 약학적으로 허용되는 겔 조제물을 포함한다. 조제물의 추가 구체예는 또한 여기에 포함된 조제물의 점도를 향상시키는 제제를 포함한다.

[0869] 즉시 또는 신속(rapid) 방출 선택은 상이한 점도 향상 중합체, 다중 성분 겔 및 나노구(또는 미크론미만 구)의 사용을 포함한다. 또한, 미세구는 경우에 따라 즉시 방출 성분 및 제어 방출 성분으로 코팅된다.

[0870] 일정 구체예에서 조제물은 1 이상의 활성 약학 성분을 즉시 방출로 제공하는 겔 조제물을 포함한다. 조제물의

추가 구체예는 또한 여기에 포함되는 조제물을 증점시키는 증점제를 포함한다. 다른 구체예에서 증점된 조제물은 1 이상의 활성 약학 성분을 즉시 방출 제공하는 리포솜 조제물을 포함한다. 일부 다른 구체예에서, 조제물은 1 이상의 활성 약학 성분을 즉시 방출로 제공하는 시클로덱스트린-함유 조제물을 포함한다. 추가 구체예에서, 조제물은 1 이상의 활성 약학 성분을 즉시 방출로 제공하는 미세구 조제물을 포함한다. 추가 구체예에서, 조제물은 1 이상의 활성 약학 성분을 즉시 방출로 제공하는 나노입자 조제물을 제공한다.

[0871] 다른 또는 추가 구체예에서, 조제물은 1 이상의 귀 제제의 제어 방출형 조제물을 제공한다. 일정 구체예에서, 조제물로부터 1 이상의 귀 제제의 확산은 5 분, 또는 15 분, 또는 30 분, 또는 1 시간, 또는 4 시간, 또는 6 시간, 또는 12 시간, 또는 18 시간, 또는 1 일, 또는 2 일, 또는 3 일, 또는 4 일, 또는 5 일, 또는 6 일, 또는 7 일, 또는 10 일, 또는 12 일, 또는 14 일, 또는 18 일, 또는 21 일, 또는 25 일, 또는 30 일, 또는 45 일, 또는 2 개월 또는 3 개월 또는 4 개월 또는 5 개월 또는 6 개월 또는 9 개월 또는 1 년을 넘는 기간 동안 일어난다. 다른 구체예에서, 1 이상의 귀 제제의 치료 유효량은 5 분, 또는 15 분, 또는 30 분, 또는 1 시간, 또는 4 시간, 또는 6 시간, 또는 12 시간, 또는 18 시간, 또는 1 일, 또는 2 일, 또는 3 일, 또는 4 일, 또는 5 일, 또는 6 일, 또는 7 일, 또는 10 일, 또는 12 일, 또는 14 일, 또는 18 일, 또는 21 일, 또는 25 일, 또는 30 일, 또는 45 일, 또는 2 개월 또는 3 개월 또는 4 개월 또는 5 개월 또는 6 개월 또는 9 개월 또는 1 년을 넘는 기간 동안 조제물로부터 방출된다.

[0872] 다른 구체예에서, 조제물은 귀 제제의 즉시 방출 및 장기 방출 둘 모두를 제공한다. 또 다른 구체예에서, 조제물은 즉시 방출 및 장기 방출 조제물을 0.25:1 비율, 또는 0.5:1 비율, 또는 1:1 비율, 또는 1:2 비율, 또는 1:3, 또는 1:4 비율, 또는 1:5 비율, 또는 1:7 비율, 또는 1:10 비율, 또는 1: 15 비율, 또는 1:20 비율로 함유한다. 추가 구체예에서, 조제물은 제1 귀 제제의 즉시 방출 및 제2 귀 제제 또는 다른 치료제의 장기 방출을 제공한다. 또 다른 구체예에서, 조제물은 1 이상의 귀 제제, 및 1 이상의 치료제의 즉시 방출 및 장기 방출 조제물을 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 조제물은 각각, 제1 귀 제제 및 제2 치료제의 즉시 방출 및 장기 방울 조제물을 0.25:1 비율, 또는 0.5:1 비율, 또는 1:1 비율, 또는 1:2 비율, 또는 1:3, 또는 1:4 비율, 또는 1:5 비율, 또는 1:7 비율, 또는 1:10 비율, 또는 1: 15 비율, 또는 1:20 비율로 제공한다.

[0873] 일정 구체예에서, 상기 조제물은 본질적으로 전신 노출없이 질환 부위에 1 이상의 귀 제제의 치료 유효량을 제공한다. 추가 구체예에서, 상기 조제물은 본질적으로 검출가능한 전신 노출없이 질환 부위에 1 이상의 귀 제제의 치료 유효량을 제공한다. 다른 구체예에서, 조제물은 검출가능한 전신 노출 없이 또는 거의 없이 질환 부위에 1 이상의 귀 치료제의 치료 유효량을 제공한다.

[0874] 일부 예에서, 통상의 귀 조제물(예를 들어, 완충액 중 DSP)을 투여시(예를 들어, 고실내 주사), 개체의 외림프내 약물 농도는 급격하게 상승되고(약 1-2 시간에 C_{max}), 이후 C_{min} 이하로 점차 감소한다(도 1). 일부 예에서, 본원에 기술된 귀 조제물의 투여는 C_{max} 대 C_{min}의 비율을 낮추고, C_{min}을 기준으로 연장된 PK 프로파일과 함께 보다 큰 곡선하 면적(AUC)를 제공한다(도 1). 일정 예에서, 본원에 기술된 제어 방출형 조제물은 C_{max} 까지의 시간을 지연시킨다. 일정 예에서, 약물의 제어된 정상(steady) 방출은 시간을 지연시키고 약물의 농도는 최소 치료 농도(즉, C_{min}) 보다 높게 유지된다. 일부 예에서, 본원에 기술된 조제물이 제공하는 귀 제제의 제어 방출은 적어도 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 10 일, 14 일, 3 주 또는 1 개월의 기간 동안 C_{min} 보다 높은 농도로 귀 제제를 방출가능하게 한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 귀 조성물은 내이에서 약물의 체류 시간을 연장시킨다. 일정 예에서, 약물의 노출량(예를 들어, 외림프에서의 농도)가 정상 상태에 도달하면, 외림프에서의 약물 농도는 장기간(예를 들어, 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 또는 1 주) 동안 치료 용량 또는 대략 치료 용량에서 지속된다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 귀 조제물은 귀 구조(예를 들어, 내이 및/또는 내림프 및/또는 외림프)에서 약물의 생체이용률 및/또는 정상 상태 수준을 증가시킨다.

[0875] 일부 예에서, 본원에 기술된 제어 방출 귀 조제물(예를 들어, 항염증제(예를 들어, 항-TNF제)를 포함하는 조제물)을 투여시, 1 이상의 귀 수용체(예를 들어, 코르티코이드 수용체, NMDA 수용체, 글루타메이트 수용체 등, 또는 임의의 이의 조합)의 결합 상수에 대한 약물의 농도는 치료 효능을 위해 필요한 활성제의 최소 농도 또는 생물학적으로 의미있는 PK 프로파일을 결정하는데 관련이 있다. 일부 예에서, 본원에 기술된 제어 방출 귀 조제물의 투여시, 2 수용체, 예컨대 단지 예로서 미네랄코르티코이드 수용체(MR) 및 글루코코르티코이드 수용체(GR)의 결합 상수에 대한 약물 농도는 C_{min} 또는 생물학적으로 의미있는 PK 프로파일을 결정하는데서 관련이 있다 예를 들어,약물은 먼저 제1 수용체(예를 들어, GR)를 포화시킨 후, 제2 수용체(예를 들어, MR)를 포화시키면, 제1 수용체가 포화되고 제2 수용체는 포화되지 않은 경우에도 치료 혜택이 존재한다, 일부 예에서, 제2 수용체 포화를

위한 약물 농도는 대략 C_{min}과 동일하다. 이러한 일부 예에서, 예를 들어, 다음 용량은 약물 농도가 제2 수용체의 포화 수준 및/또는 C_{min} 보다 낮게 떨어질 때 투여된다(도 1).

[0876] 즉시 방출, 지연 방출 및/또는 장기 방출 귀 조성물 또는 조제물의 조합물은 다른 약학 제제를 비롯하여, 부형제, 희석제, 안정화제, 등장화제 및 본원에 기술한 다른 성분과 조합된다. 예를 들어, 사용되는 귀 제제에 따라서, 원하는 농후성 또는 점도, 또는 선택된 전달 모드, 본원에 개시된 구체예의 대안적 측면을 그에 맞춰서 즉시 방출, 지연 방출 및/또는 장기 방출 구체예와 조합한다.

[0877] 일정 구체예에서, 본원에 기술된 귀 조제물의 약동력학은 시험 동물(예를 들어, 기니 피그 또는 친칠라)의 원형창 막 또는 그 근처에 조제물을 주사하여 결정한다. 정해진 기간(예를 들어, 1 주 기간 동안 조제물의 약동력학을 시험하기 위해 6 시간, 12 시간, 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 및 7 일 f)에, 시험동물을 안락사시키고 내이를 분리하여 귀 제제의 존재를 시험하였다. 필요하면, 귀 제제의 수준을 다른 장기에서 측정하였다. 또한, 귀 제제의 전신 수준은 시험 동물의 혈액 샘플을 채취하여 측정한다. 조제물이 청력을 방해하는지 확인하기 위해, 시험 동물의 청력을 경우에 따라 검사한다.

[0878] 대안적으로, 내이를 제공하고(시험 동물로부터 분리하여) 귀 제제의 이동을 측정한다. 다른 대안법에서, 원형창막의 시험관 내 모델을 제공하고 귀 제제의 이동을 측정한다.

[0879] **귀 투여 모드**

[0880] 본원에 기술한 귀 질병을 완화 또는 경감시키는 귀 조성물의 치료 모드를 제공한다. 내이에 전달되는 약물은 경구, 정맥내 또는 근육내 경로를 통해 전신 투여된다. 그러나, 내이의 국소 병변에 대한 전신 투여는 전신 독성 및 부작용 가능성을 증가시키고 약물의 비생산적 분포를 일으키는데 즉 혈청에서 높은 수준의 약물이 발견되고 그에 따라 내에세서는 낮은 수준으로 발견된다.

[0881] 본 발명은 고실내 주사를 통해 원형창막 또는 그 근처에 상기 귀 조성물투여를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시한 조성물은 원형창 또는 와우각창릉 영역 내 또는 그 근처에서 수술적 조작 및 후이개절개에 의한 진입을 통해 원형창 또는 와우각창릉 상에 또는 그 근처에 투여된다. 다르게, 본원에 개시된 조성물은 시린지 및 바늘을 통해 적용되고, 여기서 바늘은 고막을 통해 삽입되어 원형창 또는 와우각창릉 영역으로 유도된다. 일부 구체예에서, 본원에 개시한 조성물은 국소 치료를 위해 원형창 또는 와우각창릉 상에 또는 그 근처에 침착된다. 다른 구체예에서, 본원에 개시한 조성물은 환자에 이식된 미세카테터를 통해 적용되고, 또 다른 구체예에서, 본원에 개시한 조성물은 원형창막 상에 또는 그 근처에 펌프 장치를 통해 투여된다. 또 다른 구체예에서, 본원에 개시한 조성물은 미세주사 장치를 토해 원형창막에 또는 그 근처에 적용된다. 다른 구체예에서, 본원에 개시한 조성물은 고실강에 적용된다. 일부 구체예에서, 본원에 개시한 조성물은 고막 상에 적용된다. 또 다른 구체예에서, 본원에 개시한 조성물은 이도 상에 또는 그 안에 적용된다. 본원에 기술된 조제물, 및 이의 투여 모드는 또한 내이 구획으로의 직접 점적 또는 관류 방법에 적용가능하다. 따라서, 본원에 기술된 조제물은 비제한적인 예로서, 와우개창술, 미로절개술, 유양돌기개방술, 등골절제술, 술내림프낭절개술 등을 포함하는 외과 시술에 유용하다.

[0882] *고실내 주사*

[0883] 일부 구체예에서, 외과용 현미경을 사용하여 고막을 투시한다. 일부 구체예에서, 고막을 임의의 적절한 방법(예를 들어, 페놀, 리도카인, 자일로카인 사용)을 이용해 마취시킨다. 일부 구체예에서, 고막의 전상 및 후하 사분면을 마취시킨다.

[0884] 일부 구체예에서, 고막 뒤에 임의의 가스를 배출시키기 위해 고막에 구멍을 낸다. 일부 구체예에서, 구멍은 고막 뒤에 임의의 가스를 배출시키기 위해 고막의 전상 사분면 낸다. 일부 구체예에서, 구멍은 바늘(예를 들어, 25 게이지 바늘)로 뚫는다. 일부 구체예에서, 구멍은 레이저(예를 들어, CO_2 레이저)로 만든다. 일 구체예에서, 전달 시스템은 고막에 피어싱을 낼 수 있고 내이의 원형창 막 또는 와우각창릉에 직접 접근할 수 있는 시린지와 바늘이다.

[0885] 일 구체예에서, 바늘은 겔 조제물의 즉각 전달을 위해 사용되는 피하 바늘이다. 피하 바늘은 시린지 용도 바늘 또는 1회용 바늘이다. 일부 구체예에서, 시린지는 본원에 개시한 약학적으로 허용되는 겔-기반 귀 제제 함유 조성물의 전달에 사용되고, 여기서 시린지는 프리세-피트(Luer) 또는 트위스트-온(Luer-lock) 핏팅이다. 일 구체예에서, 시린지는 피하 시린지이다. 다른 구체예에서, 시린지는 플라스틱 또는 유리로 제조된다. 또 다른 구체예에서, 피하 시린지는 1회용 시린지이다. 추가 구체예에서, 유리 시린지는 멸균될 수 있다. 또 다른 구체예에

서, 멸균은 오토클레이브를 통해 실시한다. 다른 구체예에서, 시린지는 원통형 시린지 몸체를 포함하고, 여기서 겔 조제물은 사용전에 저장된다. 다른 구체예에서, 시린지는 원통형 시린지 몸체를 포함하고, 여기서 본원에 개시된 약학적으로 허용되는 귀 겔-계 조성물은 사용전에 저장되어 적절한 약학적으로 허용되는 완충액과 용이하게 혼합가능하다. 다른 구체예에서, 시린지는 다른 부형제, 안정화제, 현탁제, 희석제 또는 이의 조합을 함유하여 이에 포함된 귀 제제 또는 다른 약학 화합물을 안정화시키거나 또는 안정하게 저장한다.

[0886] 일부 구체예에서, 시린지는 원통형 시린지 몸체를 포함하고, 여기서 몸체는 구획화되어서 각 구획이 귀에 허용되는 귀 겔 조제물의 1 이상의 성분을 저장할 수 있다. 추가 구체예에서, 구획화된 몸체를 갖는 시린지는 중이 또는 내이에 주사되기 전에 성분을 혼합가능하다. 다른 구체예에서, 전달 시스템은 다수의 시린지를 포함하며, 다수 시린지의 각 시린지는 겔 조제물의 1 이상의 성분을 함유하여 각 성분을 주사 전에 사전 혼합하거나 또는 주사후에 혼합된다. 추가 구체예에서, 본원에 개시된 시린지는 1 이상의 저장소를 포함하고, 여기서 1 이상의 저장소는 귀 제제, 또는 약학적으로 허용되는 완충액, 또는 점도향상제, 예컨대 겔화제 또는 이의 조합을 포함한다. 시판되는 주사 장치는 경우에 따라 고실내 주사를 실시하기 위해, 시린지통, 바늘과 바늘 어셈블리, 플런저 로드와 플런저, 및 홀딩 플랜지를 갖는 즉석 플라스틱 시린지의 최간편 형태로 사용된다.

[0887] 일부 구체예에서, 바늘로 고막의 후하 사분면에 구멍을 낸다. 일부 구체예에서, 바늘은 18 게이지 바늘보다 넓다. 다른 구체예에서, 바늘 게이지는 18 게이지 내지 30 게이지이다. 추가 구체예에서, 바늘은 25 게이지 바늘이다. 본원에 개시한 조성물의 농후도 또는 점도에 따라서, 시린지 또는 피하 바늘의 게이지 수준은 그에 따라 다양하다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조제물은 액체이고, 가는 게이지 바늘 또는 캐뉼라(예를 들어, 22 게이지 바늘, 25 게이지 바늘, 또는 캐뉼라)를 통해 투여되어, 투여시 고막에 대한 손상을 최소화한다. 일부 구체예에서, 본원에 기술된 조제물은 청각 표면과 접촉시 및/또는 체온에서 겔화되므로, 귀 제제가 효능을 나타내는 동안 환자가 옆으로 누울 필요가 없다. 본원에 기술된 조제물은 환자에게 불편을 최소화하면서 투여된다.

[0888] 일부 구체예에서, 이내시경(예를 들어, 직경이 약 1.7 ㎜)을 사용하여 원형창 막을 투시한다. 일부 구체예에서, 원형창 막에 대한 임의의 장애물(예를 들어, 가 원형창 막, 지방 충전물, 섬유 조직 등)이 제거된다.

[0889] 일부 구체예에서, 본원에 개시한 조성물은 원형창 막 상에 주사된다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조성물의 0.4 내지 0.5 cc가 원형창 막 상에 주사된다.

[0890] 일부 구체예에서, 고막 구멍은 자연 치유되도록 둔다. 일부 구체예에서, 종이 팻치 고막성형술을 전문의가 실시한다. 일부 구체예에서, 고실성형술을 전문의가 실시한다. 일부 구체예에서, 개체는 물을 피할 것을 권유받는다. 일부 구체예에서, 바셀린 함침된 면봉을 물 및 다른 환경적 제제에 대한 장벽으로 활용한다.

[0891] *다른 전달 경과*

[0892] 일부 구체예에서, 본원에 개시한 조성물을 내이에 투여한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시한 조성물은 등골 족판에서의 절개를 통해 내이에 투여된다. 일부 구체예에서, 본원에 개시한 조성물은 와우개창술을 통해 와우각에 투여된다. 일부 구체예에서, 본원에 개시한 조성물은 전정 기관(예를 들어, 반고리관 또는 전정)에 투여된다.

[0893] 일부 구체예에서, 본원에 개시한 조성물은 시린지와 바늘을 통해 적용된다. 다른 구체예에서, 본원에 개시한 조성물은 환자에 이식된 마이크로카테터를 통해 적용된다. 일부 구체예에서, 본원에 개시한 조성물은 펌프 장치를 통해 투여된다. 또 다른 구체예에서, 본원에 개시한 조성물은 미세주사 장치를 통해 투여된다. 일부 구체예에서, 본원에 개시한 조성물은 인공기관, 와우각 이식, 정량 주입 펌프 또는 윅을 통해 투여된다.

[0894] 일부 구체예에서, 전달 장치는 중이 및/또는 내이에 치료제를 투여하도록 설계된 장치이다. 단지 예로서: GYRUS Medical GmbH는 원형창 니체에 약물 전달 및 시각화를 위한 이현미경을 제공한다; Arenberg는 미국 특허 제5,421,818호; 제5,474,529호; 및 제5,476,446호에 내이 구조로 유체를 전달하는 의학 치료 장치를 기술하였으며, 상기 문헌들은 그 내용을 참노하여 포함시킨다. U.S. 특허 출원 제08/874,208호는 내이에 치료제를 전달하는 유체 전달 도관을 이식하는 외과적 방법을 기술하고 있으며, 이 문헌 참조하여 본원에 포함시킨다. 그 내용을 참조하여 본원에 포함시키는, 미국 공개 특허 출원 제2007/0167918호는 고실내 유체 샘플링 및 약물 적용을 위해 결합된 귀 흡인기 및 약물 디스펜서를 더 기술하고 있다.

[0895] *용량*

[0896] 본원에 기술한 화합물(들)을 함유하는 조성물은 예방적 및/또는 치료적 처치를 위해 투여된다. 치료 용도에서, 조성물은 질환, 병태 또는 질병을 이미 앓고있는 환자에게, 질환, 질병 또는 병태의 증상을 적어도 부분적으로 정지시키거나 또는 치료하기 위해 충분한 양으로 투여된다. 이러한 용도로 유효한 양은 질환, 질병 또는 병태의

원인 및 중증도, 환자의 건강 상태 및 약물 반응도, 및 치료 의사의 판단에 따라 좌우된다.

[0897] 이러한 양에 상응하는 주어진 제제의 양은 예컨대 특정 화합물, 질환 병태 및 그 중증도 등의 인자들에 의해 좌우되지만, 그럼에도 예를 들어, 투여되는 특정 제제, 투여 경로, 치료되는 병태, 및 치료하려는 피험체 또는 숙주를 포함하여, 그 사례에 대한 특정 상황에 따라 당분야에 공지된 방식으로 통상적으로 결정될 수 있다. 그러나, 일반적으로, 성인 인간 치료에 적용되는 용량은 전형적으로 투여 당 0.02-50 ㎎ 범위, 바람직하게는 투여 당 1-15 ㎎ 범위이다. 원하는 용량은 편리하게 단일 용량으로 제공하거나 또는 분할 용량을 동시에(또는 단기간 동안) 또는 적절한 간격으로 투여한다.

[0898] *투여 빈도*

[0899] 의사 판단시, 환자의 병태가 개선되지 않은 경우, 화합물을 만성적으로 즉, 환자의 질환 또는 병태의 증상을 완화 또는 제어 또는 제한하기 위해 환자의 생애 전반을 포함한, 장기간 동안 투여한다.

[0900] 의사의 판단시, 환자의 상태가 호전된 경우, 화합물의 투여는 연속적이고; 다르게는, 투여되는 약물의 용량을 일시적으로 줄이거나 또는 일정 기간 동일 일시적으로 중단("휴약기")한다. 휴약기 기간은 단지 예로서, 단지 예로서, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 10 일, 12 일, 15 일, 20 일, 28 일, 35 일, 50 일, 70 일, 100 일, 120 일, 150 일, 180 일, 200 일, 250 일, 280 일, 300 일, 320 일, 350 일, 및 365 일을 포함하여, 2일 내지 1년으로 다양할 수 있다. 휴약기 동안 용량 감소는 단지 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 및 100%를 포함하여, 10%-100%이다.

[0901] 환자 병태가 개선되면, 필요한 경우 유지 용량을 투여한다. 이후에, 용량 또는 투여 빈도, 또는 둘 모두를, 증상의 작용에 따라서, 질환, 질병 또는 병태의 개선이 유지되는 수준으로 감소시킨다. 그러나, 환자는 증상의 임의 재발시 장기적으로 간헐적인 치료를 필요로 할 수 있다.

[0902] 일부 구체예에서, 초기 투여는 특정 조제물이고 후속 투여는 다른 조제물 또는 활성 약학 성분이다.

[0903] **키트 및 다른 제조 물품**

[0904] 본 발명은 또한 포유동물에서 질환 또는 질병의 증상을 예방, 치료 또는 완화시키기 위한 키트를 제공한다. 이러한 키트는 일반적으로 본원에 개시된 1 이상의 약학적으로 허용되는 겔-계 조성물, 및 이 키트를 사용하기 위한 설명서를 포함하게 된다. 본원은 또한 내이 질병을 갖거나, 가질것으로 의심되거나, 또는 발병 위험이 있는 포유동물, 예컨대 인간에서 질환, 기능장애 또는 질병의 증상을 치료, 완화, 감소 또는 개선시키기 위한 약물을 제조하는데서, 1 이상의 상기 조제물의 용도를 고려한다.

[0905] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 키트는 고막 및/또는 원형창을 관통할 수 있는 바늘을 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 키트는 침투성 향상제(예를 들어, 알킬글리코시드 및/또는 사카라이드 알킬 에스테르)가 포함되는 히드로겔을 더 포함한다.

[0906] 일부 구체예에서, 키트는 담체, 패키지, 또는 1 이상의 용기, 예컨대 바이알 튜브 등을 갖도록 구획화된 용기를 포함하며, 상기 용기(들) 각각은 본원에 기술된 방법에서 사용되는 개별 성분 중 하나를 포함하게 된다. 적절한 용기는 예를 들어, 보틀, 바이알, 시린지 및 테스트 튜브를 포함한다. 다른 구체예에서, 용기는 다양한 잴, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로 형성된다.

[0907] 본원에서 제공하는 제조 물품은 패키지 물질을 포함한다. 약학 제품을 포장하는데 사용되는 패키지 물질은 본원에서 제시한다. 예를 들어, U.S. 특허 제5,323,907호, 제5,052,558호 및 제5,033,252호를 참조한다. 약학 패키지 물질의 예는 이에 제한되는 것은 아니고, 블리스터 팩, 보틀, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 컨테이너, 시린지, 보틀, 및 선택된 조제물 및 투여 및 치료에 의도하는 모드에 적합한 임의의 패키지 물질을 포함한다. 본원에 제공되는 조성물 및 화합물의 조제물의 광범위한 어레이가, 내이에 대한 치료제의 장기 방출 투여에 의해 혜택이 있는 임의의 질환, 질병 또는 병태를 위한 다양한 치료제로서 고려된다.

[0908] 일부 구체예에서, 키트는 대체로 1 이상의 추가 용기를 포함하고, 각각의 용기는 본원에 기술된 조제물의 사용을 위해 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다양한 1 이상의 물질(예컨대, 경우에 따라 농축형의 시약, 및/또는 장치)를 포함한다. 이러한 물질의 비제한적 예에는, 이에 제한되는 것은 아니고, 완충제, 희석제, 충진제, 바늘, 시린지; 담체, 패키지, 용기, 바이알 및/또는 내용물을 표시하는 튜브 라벨 및/또는 사용 설명서, 및 사용 설명서가 있는 패키지 삽입물 등을 포함한다. 설명서 세트가 또한 통상 포함된다.

[0909] 추가 구체예에서, 라벨은 용기 상에 또는 용기와 결합되어 존재한다. 추가의 다른 구체예에서, 라벨은 글자, 숫

자 또는 다른 라벨을 형성하는 캐릭터가 용기 자체에 부착되거나, 몰딩되거나 또는 엣칭된 경우에는 용기 상에 존재하고; 라벨이 용기를 지탱하는 캐리어 또는 리텝타클 내에 존재하는 경우에는, 예를 들어 패키지 삽입물로서 용기와 결합되어 있다. 다른 구체예에서, 라벨은 내용물이 특정 치료 용도로 사용되어야 한다는 것을 명시하는데 사용된다. 또 다른 구체예에서, 라벨은 또한 예컨대 본원에 기술된 방법에서, 내용물의 용도에 대한 방침을 나타낸다.

[0910] 일정 구체예에서, 약학 조성물은 본원에 제공된 화합물을 포함하는 1 이상의 단이 제형을 함유하는 팩 또는 분배 디바이스로 존재한다. 다른 구체예에서, 팩은 예를 들어 금속 또는 플라스틱 호일, 예컨대 플리스터 팩을 포함한다. 추가 구체예에서, 팩 또는 분배 장치는 투여 설명서를 수반한다. 다른 구체예에서, 팩 또는 분배기는, 의약의 제조, 사용 또는 판매를 조절하는 정부 기관이 규정한 형태로 용기에 결합된 주의서를 포함하며, 이러한 주의서는 인간 또는 가축 투여용 약물 형태에 대한 기관의 승인을 반영한 것이다. 다른 구체예에서, 이러한 주의서는, 예를 들어 처방 약물, 또는 승인된 제품 삽입물에 대해 미국 식품의약국에서 승인한 라벨이다. 또 다른 구체예에서, 적합성 약학 담체에 제제화된 본원에 제공된 화합물을 함유하는 조성물은 또한 지정된 병태의 치료를 위해 제조되고, 적절한 용기에 담아져, 라벨링된다.

[0911] **실시예**

[0912] 실시예 1-열가역성 겔 항-TNF 조제물의 제조

[0913]

성분	양(mg/g-조제물)
아달리무맙	10.0
메틸파라벤	1.0
HPMC	10.0
폴록사머 407	180.0
TRIS HCl 완충액 (0.1 M)	789.0

[0914] 아달리무맙은, 4.93 mg 염화나트륨, 0.69 mg 1염기 인산나트륨 2수화물, 1.22 mg 2염기 인산나트륨 2수화물, 0.24 mg 나트륨 시트레이트, 1.04 mg 시트르산 1수화물, 0.6 mg 만니톨, 0.8 mg 폴리솔베이트 80 및 물을 함유하는 40 mg/0.8 mL 사전 충전된 유리 시린지에 제공된다. 모든 혼합 용기를 실리콘화하거나 아니면 아달리무맙이 용기벽에 부착하는 것을 방지하기 위한 처리를 하였다.

[0915] 아달리무맙 1.0%를 함유하는 겔 조제물의 10-g 뱃치를, 5.00 g의 TRIS HCl 완충액(0.1 M)에 1.80 g의 폴록사머 407(BASF Corp.)를 현탁시켜 제조하고, 완전하게 용해시키기 위해 성분들은 밤새 4℃에서 교반하에 혼합하였다. 히드록시프로필메틸셀룰로스(100.0 mg), 메틸파라벤(10 mg) 및 추가의 TRIS HCl 완충액(0.1 M)(2.89 g)을 부가하고 완전한 용해가 관찰될 때까지 더욱 교반하였다. 아달리무맙(100 mg)을 부가하고 활성을 유지하도록 혼합하였다. 이 혼합물을 사용까지 실온 이하로 유지시켰다.

[0916] 실시예 2 - 10

[0917] VP2 길항제 릭시밥탄, 디아제팜, 메토트렉세이트, 아목시실린, AMN082, SRT-501, 네라멕산, JB004/A, KCNQ 조절인자 레티가빈을 포함하는 열가역성 겔 조제물을, 실시예 1과 유사한 과정으로 제조하였다. 추가 실시예에서, 마이크론화된 VP2 길항제 릭시밥탄, 디아제팜, 메토트렉세이트, 아목시실린, AMN082, SRT-501, 네라멕산, JB004/A, KCNQ 조절인자 레티가빈을 포함하는 열가역성 겔 조제물을 실시예 1과 유사한 과정으로 제조하였다.

[0918] 실시예 11 - 점막부착제, 열가역성 겔 칼시뉴린 억제제 조제물의 제조

[0919]

성분	양(mg/g-조제물)
타크롤리무스	10.0
메틸파라벤	1.0
HPMC	10.0
Carbopol 934P	2.0
폴록사머 407	180.0
TRIS HCl 완충액 (0.1 M)	787.0

[0920] 1.0%의 항-TNF제를 함유하는 점막부착성, 겔 조제물 10-g 뱃치는 20.0 mg의 카르보폴 934P 및 1.80 g의 폴록사머 407(BASF Corp.)를 5.00 g의 TRIS HCl 완충액(0.1 M)에 현탁시켜 제조하고, 완전하게 용해되도록 4℃에서 밤새 교반하에 혼합하였다. 히드록시프로필메틸셀룰로스(100.0 mg), 메틸파라벤(10 mg) 및 추가의 TRIS HCl 완충액(0.1 M) (2.87 g)을 부가하고 완전한 용해가 관찰될 때까지 추가 교반하였다. 활성을 유지시키면서 타크롤리무스(100 g)를 부가하였다. 이 혼합물을 사용까지 실온 이하로 유지시켰다.

[0921] 실시예 12 - 18

[0922] 디아제팜, AMN082, D-메티오닌, 간시클로비르, SRT-501, 네오마이신, KCNQ 조절인자 XE-991를 포함하는 점막부착성, 열가역성 겔 조제물은 실시예 11과 유사한 과정으로 제조하였다. 추가 실시예들에서, 마이크론화된 디아제팜, AMN082, D-메티오닌, 간시클로비르, SRT-501, 네오마이신, KCNQ 조절인자 XE-991를 포함하는 점막부착성 열가역성 겔 조제물을 실시예 11과 유사한 과정으로 제조하였다.

[0923] 실시예 19 - 점막부착제-계 TACE 억제제 조제물의 제조

[0924]

성분	양(mg/g-조제물)
BMS-561392	10.0
파라핀유	200
트리히드록시스테아레이트	10
세틸 디메티콘 코폴리올	30
물	qs ad 1000
포스페이트 완충액 pH 7.4	qs pH 7.4

[0925] 크림형 조제물을 우선 유기 용매와 MS-561392를 부드럽게 혼합하여 제조하였다. 제2 계는, 60℃로 승온하면서 파라핀유, 트리히드록시스테아레이트 및 세틸 디메티콘 코폴리올을 혼합하여 제조하였다. 실온으로 냉각시, 지질계를 30분간 수층과 혼합하였다.

[0926] 실시예 20 - 25

[0927] 점막부착제-계 조제물 리도카인.HCl, 메토트렉세이트, 벤즈틴 페니실린 G, 피세아탄올, 시클로포스파미드 및 CNQX는 실시예 19와 유사한 과정으로 제조하였다.

[0928] 실시예 26 - 점막부착성, 열가역성 겔 IKK 억제제 조제물의 제조

[0929]

성분	양(mg/g-조제물)
BMS-345541	10.0
메틸파라벤	1.0
폴록사머 407	180.0
Carbopol 934P	2.0
TRIS HCl 완충액 (0.1 M)	317.0

[0930] Carbopol 934P 및 폴록사머 407(BASF Corp.)을 우선 TRIS HCl 완충액(0.1 M)에 현탁하고 성분들을 완전하게 용해되도록 4℃에서 밤새 교반하에 혼합하였다. 메틸파라벤을 부가하고 완전히 용해된 것이 관찰될 때까지 추가로 교반하였다. 활성을 유지시키면서 BMS-345541을 혼합하였다. 이 혼합물을 사용까지 실온 이하로 유지시켰다.

[0931] 실시예 27 - 28

[0932] 메토트렉세이트, 알파 리포산을 포함하는 점막부착성 열가역성 겔 조제물은 실시예 26과 유사한 과정으로 제조하였다.

[0933] 본원에 기술된 약학 조성물의 점도 측정은 실온 및 37℃에서 실시하였고 20 rpm에서 Brookfield(스핀들 및 컵) 점도측정계를 사용하였다.

[0934] 실시예 29 - 점도 향상된, 점막부착성 제어 방출형 항-TNF 조제물의 제조

[0935] 항-TNF 결합 단백질을 함유하는 폴리(락트산-글리콜산)(PLGA) 미세구는 이중 에멀션을 이용한 변형 용매 증발법을 통해 제조하였다(U.S. 특허 제6,083,354호를 참조하고 이 내용을 참조하여 포함시킴; Cohen et al. *Pharm. Res.* (1991) 8:713-720). 간략하게, 항-TNF 결합 단백질(TBPI) 용액 또는 TBPI 분말 및 소혈청 알부민(이중 증류수 중 BSA 분말에 TBPI 용액을 부가하고; 분말로 동결건조하고 분자체를 수행해서 크기가 75 nm 내지 250-425 nm 범위인 입자를 제공함), 을 이중 증류수에 용해시켰다. PLGA를 개별적으로 염화메틸렌에 용해하였다. PLGA와 TBPI의 혼합물은 30초가 프로브 초음파처리(model VC-250, Sonic & Materials Inc.)하여 제1 내부 에멀션(W1/O)을 형성시켰다. 다음으로, 이 에멀션을 자성막대를 이용하여 강력하게 혼합하면서, 염화멤틸렌으로 포화된 2 mL 수성 폴리비닐알콜(PVA)에 부어 제2 에멀션((W1/O)W2)을 형성시켰다. 얻어진 이중 에멀션을 이후 200 mL의 0.1% PVA에 붓고 대부분의 염화메틸렌이 증발하여, 고체 미세구가 남을 때까지 실온에서 3시간 동안 계속적으로 교반하였다. 미세구를 원심분리(1000 g, 10분)하여 모으고 200 mm의 장치를 사용해 체질하고 동결건조(16 hr, Freeze Dryer, Lab Conco)하여 분말을 얻었다. 미세구를 실시예 19의 점도 향상된 점막부착성 조제물에 혼합시켰다.

[0936] 실시예 30 - 리포솜 VP2 길항제 조제물의 제조

[0937]

성분	양(mg/g-크림)
릭시밥탄	5.0
콩 레시틴	200.0
콜레스테롤	20.0
테트라글리콜	100.0
디메틸이소솔비드	50.0
메틸파라벤	2.0
프로필파라벤	0.2
BHT	0.1
염화나트륨	1.0
HPMC	15.0
나트륨 히드록시드	0.6
시트르산	1.0
순수, USP	603.6

[0938] 콩 레시틴, 테트라글리콜 및 디메틸 이소솔비드를 약 70~75℃로 가열하였다. 가열된 혼합물에 릭시밥탄, 콜레스테롤 및 부틸화 히드록시톨루엔을 요해시켰다. 완전하게 용해될 때까지 교반시켰다. 개별 용기에서 물의 약 1/3을 80~95℃로 가열하고 교반하면서 가열된 물에 보존제 메틸파라벤 및 프로필파라벤을 용해시켰다. 이 용액을 약 25℃로 냉각한 후 에드에트산이나트륨, 염화나트륨, 나트륨 히드록시드 및 시트르산을 부가하였다. 나머지 물을 부가하고 교반하여 완전하게 용해시켰다. 진공을 이용하여 수성 혼합물에 유기 혼합물을 옮기고, 균질 생성물을 얻을 때까지 고전단 혼합기를 사용하여 조합물을 균질화시켰다. 혼합기로 균질화하면서 진공을 통해 2층 혼합물에 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 부가하였다. 균질기는 대략 3000 rpm에서 작동하는 Silverson 고전단력 혼합기이다. 단일한 2층 리포솜이 형성되었다. 백색 리포겔 크림이 사용 준비되었다.

[0939] 실시예 31 - VP2 길항제 나노입자 조제물의 제조

[0940] 질량이 30 kD인 폴리(d,l-락트산) 및 질량이 2 kD인 폴리에틸렌글리콜의 조합물로 구성된 이중블록 공중합체(PLA-PEG) 750 mg(15 mg/mL 치론치) 및 250 mg(5 mg/mL 이론치)의 톨밥탄을 20 mL의 에틸 아세테이트(용액 A)에 용해시켰다. 175 mg의 레시틴 E80 및 90 mg의 나트륨 올레에이트를 50 mL의 5% w/v 글루코스 용액에 분산시켰다(용액 B). Ultra-turrax 교반기를 사용하여 용액 A를 용액 B에 유화시키고 프리에멀션을 이후 Microfluidizer 110 S.RTM. 유형 균질기에서 10분간 10℃에 두었다. 회수된 에멀션의 부피는 약 70 mL(70 g)이었다. 에틸 아세테이트를 회전 증발기에서 감압 제거(수은의 100 mm)하여 약 45 mL(45 g) 부피의 현탁액을 얻었다.

[0941] KCNQ 조절인자 플루피르틴의 나노입자 조제물을 실시예 31과 동일한 과정으로 제조하였다.

[0942] 실시예 32 - 5% 시클로덱스트린 VP2 길항제 조제물의 제조

[0943] 적절한 150 mL 유리 용기에 톨밥탄(5.0 g), 멸균된 2% 2염기 인산나트륨 도데크무수물 용액(9.0 g) 및 히드록시프로필-시클로덱스트린(50 g)을 부가하였다. 얻어진 혼합물은 투명한 용액이 형성될 때까지 교반시켰다. 이 용액에 멸균된 2% 폴리솔베이트 80 용액(5 g), 멸균된 2% 스톡 HPMC 2910(E4M) 용액(2.5 g) 및 5% 멸균된 염화나트륨 용액(11 g)을 부가하고, 균질화될 때까지 교반하였다. 주사용 멸균수를 부가하여 95%의 뱃치 크기를 얻었다. 이 용액을 실온에서 30분간 교반하고 pH를 7.2로 맞추었다. 마지막으로, 주사용 물을 부가하여 100 g의 최종 뱃치 크기를 얻었다.

[0944] 실시예 33 - 5% 시클로덱스트린 KCNQ 조절인자 점막부착제 열가역성 겔 조제물의 제조

[0945] 플루피르틴의 5%CD 용액은 실시예 32에 따라 제조하였고 실시예 11의 점막부착성 열가역성 겔 조제물에 북가하였다.

[0946] 실시예 34 - 50% VP2 길항제 95:5 d,l-PLGA 미세구 조제물의 제조

[0947] 25 g의 95:5 d,l-PLGA 및 25 g의 OPC-31260를 52℃에 엘렌메이어 플라스크 내 196 g 에틸 아세테이트에 공동용해시켰다. 약물/중합체 용액을 9.7 g의 에틸 아세테이트를 함유하는 550 g의 5% 수성 폴리비닐 알콜을 포함한 1000 mL 유리 쟈켓 반응기에 부가하였다. 반응기 내용물을 오버헤드 교반 모터로 교반하고 온도는 순환 배쓰를 통해 52℃로 유지시켰다. 에멀션 크기는 광학 현미경으로 모니터링하였고, 입자 크기가 적당한 크기의 범위(300 미크론 미만)인 것으로 확인되면, 일반적으로 2분 후에 교반을 중지하였다. 교반 속도는 멸균된 에멀션의 크기가 더 가소되는 것을 피하기 위해 감속하였다. 총 4분간 교반 후, 반응기 내용물을 12℃에서 40 리터의 물에 가압 전달하였다. 20분간 교반 후, 경화된 미세구를 단리한 후 생성물을 12℃에서 물 20 리터로 옮겼다. 대략 3시간 후, 제2 세척물을 25, 45, 90, 150, 및 212 미크론 개방구로 구성된 체 스택으로 옮겼다. 체에 놓인 세척물

을 풍부한 양의 물로 세척하여 다른 크기의 미세구를 분리하였다. 체 위에서 밤새 건조시킨 후, 다른 분획들을 모으고 실온에 진공하에서 건조를 계속하였다. 중합체/약물 비율을 조정하여 약물 수준이 다른 조제물을 제조하였다.

[0948] 실시예 35

[0949] KCNQ 조절인자 XE-991을 포함하는 미세구를 실시예 34와 유사한 과정으로 제조하였다.

[0950] 실시예 36 - 50% VP2 길항제 65:35 d,l-PLGA 미세구 조제물의 제조

[0951] 상이한 생분해성 중합체 매트릭스를 사용한 것으로 제외하고 실시예 34의 방법으로 미세구를 제조하였다. 65:35 d,l-PLGA 중합체를 실시예 34에서 사용한 95:5 중합체 대신 사용하였다.

[0952] 실시예 37 - 점막부착성, 시클로덱스트린-계 VP2 길항제 조제물의 제조

[0953]

성분	양(mg/g-조제물)
럭시발탄	20.0
HP®CD	500
프로필렌 글리콜	50
파라핀유	200
트리히드록시스테아레이트	10
세틸 디메티콘 코폴리올	30
물	qs ad 1000
포스페이트 완충액 pH 7.4	qs pH 7.4

[0954] 크림형 조제물은 럭시발탄을 프로필렌 글리콜로 가용화시켜 제조하고 이 용액을 수 중 HP®CD의 현탁물에 부가하였다. 제2 계는 파라핀유, 트리히드록시스테아레이트 및 세틸 디메티콘 코폴리올을 60℃로 승온시키면서 혼합하여 제조하였다. 실온으로 냉각시, 지질계를 균질기에서 수층과 30분간 혼합시켰다.

[0955] 실시예 38 - 시클로덱스트린-함유 열가역성 겔 2.5% VP2 길항제 조제물의 제조

[0956]

성분	양(mg/g-조제물)
5% CD 용액	500.0
메틸파라벤	1.0
폴록사머 407	180.0
TRIS HCl 완충액 (0.1 M)	317.0

[0957] 폴록사머 407(BASF Corp.)를 TRIS HCl 완충액(0.1 M)에 현탁하고 교반하면서 밤새 4℃에서 혼합하여 완전하게 용해시켰다. 실시예 4의 시클로덱스트린 용액 및 메틸파라벤을 부가하고 완전하게 용해되는 것은 관찰될 때까지 추가로 교반하였다. 이 혼합물을 사용까지 실온 이하로 유지시켰다.

[0958] 실시예 39 - 시클로덱스트린-함유 점막부착성, 열가역성 겔 VP2 길항제 조제물의 제조

[0959]

성분	양(mg/g-조제물)
5% CD 용액	500.0
메틸파라벤	1.0
폴록사머 407	180.0
Carbopol 934P	2.0
TRIS HCl 완충액 (0.1 M)	317.0

[0960] 카르보폴 934P 및 폴록사머 407(BASF Corp.)을 TRIS HCl 완충액(0.1 M)에 현탁시키고 성분들을 교반하면서 밤새 4℃에서 혼합하여 완전하게 용해시켰다. 실시예 32의 시클로덱스트린 용액 및 메틸파라벤을 부가하고 완전하게 용해되는 것이 관찰될 때까지 추가로 교반하였다. 이 혼합물을 사용까지 실온 이하로 유지시켰다.

[0961] 실시예 40

[0962] 2.5% KCNQ 조절인자 플루피르틴을 포함하는 시클로덱스트린 함유 열가역성 겔 조제물은 실시예 38과 유사한 과정으로 제조하였다.

[0963] 실시예 41 - 겔 VP2 길항제 조제물의 제조

[0964]

성분	양(mg/g-조제물)
SR-121463	20.0
키토산	20.0
글리세로포스페이트 2 나트륨	80.0
물	880

[0965] 5 mL의 아세트산 용액을 pH 약 4.0로 적정하였다. 키토산을 부가하여 pH가 약 5.5가 되었다. 다음으로 SR-

121463을 이 키토산 용액에 용해시켰다. 상기 용액을 여과 멸균하였다. 5 mL 글리세로포스페이트 2 나트륨의 수용액도 제조하여 멸균하였다. 2 용액을 혼합하고 2시간 동안 37℃에 두어 원하는 겔을 형성시켰다.

[0966] 실시예 42 - 49

[0967] 베스티피탄트, 가바펜틴, 탈리도미드, 카르바마제핀, 젠타마이신, SRT-2183 및 P2X 조절인자 A-317491을 포함하는 겔 조제물을 실시예 41의 과정과 유사하게 제조하였다.

[0968] 실시예 50 - 겔/리포솜 VP2 길항제 조제물의 제조

[0969]

성분	양
SR-121463	20.0 mg/g
리포솜	15 umol/mL
키토산-글리세로포스페이트	100.0 mg/g

[0970] 리포솜은 역상 증발법을 통해 VP2 길항제 SR-121463 존재 하에서 제조하였고, 여기서 클로로포름 또는 클로로포름-메탄올(2:1, v/v) 중 지질은 유기 용매의 증발을 통해 튜브의 측면 상에 침착되었다. 이 지질막을 디에틸에테르에 재용해시키고 20 mM Hepes 및 144 mM NaCl을 함유하는 수층(pH 7.4 300 mOsm/kg)을 부가하였다. 이 혼합물을 초음파처리하여 균질 에멀션을 얻었고, 이후 유기 용매를 진공 제거하였다. 제조물을 압출하여 필요한 리포솜 크기를 얻었고 유리된 성분들은 Sephadex G-50 컬럼(Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden)을 이용한 크기 배제 크로마토그래피를 통해 제거하였다.

[0971] 키토산-글리세로포스페이트 조제물을 제조하기 위해, 5 mL 아세트산 용액을 pH 약 4.0으로 적정하였다. 키토산을 부가하여 pH가 약 5.5가 되었다. 이 용액을 여과 멸균하였다. 5 mL의 글리세로포스페이트 2 나트륨 수용액도 제조하여 멸균하였다. 2용액을 혼합하고 2 h 동안 37℃에 두어 원하는 겔을 형성시켰다. 키토산-글리세로포스페이트 용액을 실온에서 서서히 리포솜과 혼합하였다.

[0972] 실시예 51 - KCNQ 조절인자 나노입자 조제물의 제조

[0973] 질량이 30 kD인 폴리(d,1-락트산) 및 질량이 2 kD인 폴리에틸렌 글리콜로 구성된 이중블록 공중합체(PLA-PEG) 750 mg(15 mg/mL 이론치) 및 250 mg(5 mg/mL 이론치)의 플루피르틴을 20 mL의 에틸 아세테이트(용액 A)에 용해시켰다. 175 mg의 레시틴 E80 및 90 mg의 나트륨 올레에이트를 50 mL의 5% w/v 글루코스 용액에 용해시켰다(용액 B). 용액 A를 Ultra-turrax 교반기를 사용하여 용액 B에 유화시키고 프리에멀션을 10분간 10℃에 Microfluidizer 110 S.RTM.형 균질기에 넣었다. 회수된 에멀션 부피는 약 70 mL(70 g)이었다. 에틸 아세테이트를 회전 증발기를 사용하여 감압(수은의 100 mm) 제거해서 약 45 mL(45 g) 부피의 현탁액을 얻었다.

[0974] 실시예 52 - 점막부착성, 열가역성 겔 AL-15469A/AL-38905 조제물의 제조

[0975]

성분	양(mg/g-조제물)
AL-15469A	25.5
AL-38905	25.5
메틸파라벤	2.55
하이프로멜로스	25.5
Carbopol 934P	5.1
폴록사머 407	459
TRIS HCl 완충액 (0.1 M)	2006.85

[0976] AL-15469A 및 AL-38905은 둘 모두 고체로 제공된다. 이들을 최종 몰농도 10 mM로 물에 재수화하였다.

[0977] 1.0%의 AL-15469A 및 1%의 AL-38905를 포함하는 10-g 뱃치의 점막부착성 겔 조제물은 먼저폴록사머 407(BASF Corp.) 및 카르보폴 934P를 TRIS HCl 완충액(0.1 M)에 현탁시켜 제조하였다. 폴록사머 407, 카르보폴 934P 및 TRIS는 교반하면서 밤새 4℃에서 혼합하여 폴록사머 407 및 카르보폴 934P가 TRIS에 완전하게 용해되도록 하였다. 하이프로멜로스, 메틸파라벤 및 추가 TRIS HCl 완충액(0.1 M)을 부가하였다. 용해될 때까지 조성물을 교반하였다. AL-15469A 및 AL-38905 용액을 부가하고 이 조성물을 균질한 겔이 생성될 때까지 혼합하였다. 이 혼합물을 사용까지 실온 이하로 유지시켰다.

[0978] 실시예 53 - 히드로겔-계 베스티피탄트/파록시텐 조제물의 제조

[0979]

성분	양(mg/g-조제물)
베스티피탄트	10.0
파록세틴	10.0
파라핀유	200.0
트리히드록시스테아레이트	10.0
세틸 디메티콘 코폴리올	30.0
물	qs ad 1000
포스페이트 완충액 pH 7.4	qs pH 7.4

[0980] 베스티피탄트 및 파록시텐은 둘 모두 고체로 제공된다. 베스티피탄트 용액은 용해될 때까지 물과 베스티피탄트를 서서히 혼합하여 제조한다. 파록시텐 용액은 용해될 때까지 물과 파록시텐을 서서히 혼합하여 제조된다.

[0981] 다음으로, 오일 베이스는 60℃ 이하의 온도에서 파라핀유, 트리히드록시스테아레이트 및 세틸 디메티콘 코폴리올을 혼합하여 제조된다. 오일 베이스를 실온으로 냉각하고 베스티피탄트 및 파록시텐 용액을 부가한다. 균질한 단일층 히드로겔이 형성될 때까지 상기 2 층을 혼합한다.

[0982] 실시예 54 - 리포솜 JB004/A 조절인자 조제물의 제조

[0983]

성분	양 (mg/g-크림)
JB004/A	2.5
콩 레시틴	100.0
콜레스테롤	10.0
테트라글리콜	50.0
디메틸이소솔비드	25.0
메틸파라벤	1.0
프로필파라벤	0.1
BHT	0.05
염화나트륨	0.5
HPMC	7.5
나트륨 히드록시드	0.3
시트르산	0.5
순수, USP	302.55

[0984] 콩 레시틴, 테트라글리콜 및 디메틸 이소솔비드를 약 70-75℃로 가열한다. 가열된 혼합물에 JB004/A, 콜레스테롤 및 부틸화 히드록시톨루엔을 용해시켰다. 완전하게 용해될 때까지 교반하였다. 완전하게 용해될 때까지 교반하였다. 물의 1/3을 80-95℃로 개별 용기에서 가열하고 교반하면서 가열된 물에 보존제 메틸파라벤 및 프로필파라벤을 용해시켰다. 이 용액을 약 25℃로 냉각시킨 후, 에드에트산염이나트륨, 염화나트륨, 나트륨 히드록시드 및 시트르산을 부가하였다. 나머지 물을 부가하고 교반하여 완전하게 용해시켰다. 진공을 통해 수성 혼합물에 유기 혼합물을 보내면서, 균질 생성물이 얻어질 때까지 고전단력 혼합기에서 이 배합물을 균질화하였다. 혼합기로 균질화하면서 진공을 통해 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 2층 혼합물에 부가하였다. 균질기는 대략 3000 rpm에서 작동하는 Silverson 고전단 혼합기이다. 단일한 2층 리포솜이 형성되었다. 백색 리포겔 크림이 사용 준비되었다.

[0985] 실시예 55 - 56

[0986] AMN082, KCNQ 조절인자 레티가빈의 리포솜 제조물을 실시예 54와 유사한 과정으로 제조하였다.

[0987] 실시예 57 - 제어/즉시 방출형 항미생물 조제물의 제조

[0988]

성분	양(mg/g-조제물)
~30% 벤즈아틴 페니실린 G를 포함한 PLA 미세구	15
프로필렌 글리콜	30
글리세린	20
메틸셀룰로스(METHOCEL®A4M)	20
벤즈아틴 페니실린 G	10
물	qs ad 1000

[0989] 벤즈아틴 페니실린 G를 포함하는 PLA(폴리(L-락티드)) 미세구는 충분한 PLA를 100 mL 디클로로메탄에 부가하여 3% wt/vol 용액을 생성시켜서 제조하였다. 1.29 g 벤즈아틴 페니실린 G를 혼합하면서 상기 용액에 부가하였다. 다음으로, 이 용액을 교반하면서 0.5% wt/vol 폴리(비닐알콜)을 함유한 2 L 증류수에 점적하여 오일/물 에멀션을 생성시켰다. 디클로로메탄이 증발하고 고체 미세구가 형성되도록 충분한 시간 동안 교반을 계속하였다. 미세구를 여과하고 증류수로 세척하고 중량 손실이 더이상 관찰되지 않을 때까지 건조시켰다.

[0990] 조제물의 즉시 방출 부분은 교반하면서 물/프로필렌 글리콜/글리세린 용매계 중 2% 메틸셀룰로스 용액을 생성시켜 제조하였다. 계속 교반하면서 벤즈아틴 페니실린 G를 이 용액에 부가하여 1% 벤즈아틴 페니실린 G 저점도 겔

을 생성시켰다. 벤즈아틴 페니실린 G를 포함하는 적절한 양의 미세구를 상기 저점도 겔과 혼합하여 제어/즉시 방출 벤즈아틴 페니실린 G 귀 조제물의 조합물을 생성시켰다.

[0991] 실시예 58 - 침투성 향상제를 포함하는 사이클로스포린 열가역성 겔 조제물의 제조

성분	양(mg/g-조제물)
사이클로스포린	10.0
나트륨 시트레이트	1.25
아스코르브산나트륨	0.8
하이아루로니다제 PH20	10
폴록사머 407	15
물	qs ad 1000
포스페이트 완충액 pH 7.4	qs pH 7.4

[0992]

[0993] 액상 조제물은 마이크론화된 사이클로스포린 및 히알루로니다제 PH20을 완충제와 혼합하여 제1 용액을 형성시켜 제조하였다. 제2 계는 60℃로 승온하면서 물에 폴록사머 407, 나트륨 시트레이트, 및 아스코르브산나트륨을 혼합하여 제조하였다. 제1 용액을 제2 계에 부가하고 잘 혼합하였다.

[0994] 실시예 59 - 침투성 향상제를 포함하는 SB656933 열가역성 겔 조제물의 제조

성분	양(mg/g-조제물)
SB656933	10.0
나트륨 시트레이트	1.25
아스코르브산나트륨	0.8
도데실 말토시드	10
폴록사머 407	15
카르복시메틸 셀룰로스	5
물	qs ad 1000
포스페이트 완충액 pH 7.4	qs pH 7.4

[0995]

[0996] 액상 조제물은 SB656933 및 도데실 말토시드를 완충제와 혼합하여 제1 용액을 형성시켜 제조하였다. 제2 계는 60℃로 승온하면서 폴록사머 407, 카르복시메틸 셀룰로스, 나트륨 시트레이트, 및 아스코르브산나트륨을 물에 혼합하여 제조하였다. 제1 용액을 제2 계에 부가하고 잘 혼합하였다. 이 용액을 120℃에서 2 시간 동안 오토클레이브하였다.

[0997] 실시예 60 - 시각화를 위한 JB004/A 열가역성 겔 조제물의 제조

성분	양(mg/g-조제물)
JB004/A	10.0
나트륨 시트레이트	1.25
아스코르브산나트륨	0.8
에반스 블루	2
폴록사머 407	15
카르복시메틸 셀룰로스	5
물	qs ad 1000
포스페이트 완충액 pH 7.4	qs pH 7.4

[0998]

[0999] 액상 조제물은 완충제와 JB004/A 및 에반스 블루를 혼합하여 제1 용액을 형성시켜 제조하였다. 제2 계는 60℃로 승온하면서 폴록사머 407, 카르복시메틸 셀룰로스, 나트륨 시트레이트, 및 아스코르브산나트륨을 물에 혼합하여 제조하였다. 제1 용액을 제2 계에 부가하고 잘 혼합하였다. 이 용액을 120℃에서 2 시간 동안 오토클레이브하였다.

[1000] 실시예 61 - 오토클레이브된 PBS 완충액 중 17% 폴록사머 407NF/2% 귀 제제의 분해 산물에 대한 pH 효과

[1001] 17% 폴록사머 407/ 2% 귀 제제의 스톡 용액은 351.4 mg의 염화나트륨(Fisher Scientific), 302.1 mg의 인산나트륨 2염기 무수물(Fisher Scientific), 122.1 mg의 인산나트륨 1염기 무수물(Fisher Scientific) 및 적절한 양의 귀 제제를 79.3 g의 멸균 여과된 DI 수에 용해시켜 제조하였다. 이 용액을 빙냉수 배쓰에서 냉각시킨 후, 혼합하면서 17.05g의 폴록사머 407NF(SPECTRUM CHEMICALS)를 냉각 용액에 뿌려주었다. 폴록사머가 완전하게 용해될 때까지 이 혼합물을 추가로 혼합하였다. 이 용액의 pH를 측정하였다.

[1002] **PBS 중 17% 폴록사머 407/ 2% 귀 제제 pH 5.3.** 상기 용액의 분취액(대략 30 mL)을 취하여 1 M HCl을 부가해서 pH를 5.3으로 조정하였다.

[1003] **PBS 중 17% 폴록사머 407/ 2% 귀 제제 pH 8.0.** 상기 스톡 용액에서 분취액(대략 30 mL)을 취하고 1 M NaOH를 부가해서 pH를 8.0으로 조정하였다.

[1004] PBS 완충액(pH 7.3)은 805.5 mg의 염화나트륨(Fisher Scientific), 606 mg의 인산나트륨 2염기 무수물(Fisher

Scientific), 247 mg의 인산나트륨 1염기 무수물(Fisher Scientific)을 용해하고, 다음으로 200g이 되게 충분량의 멸균 여과된 DI수를 부가했다.

[1005] PBS 중 2% 귀 제제 용액 pH 7.3은 적정량의 귀 제제를 PBS 완충액에 용해시키고 PBS 완충액을 10 g이 되도록 충분량 부가했다.

[1006] 1 mL 샘플들을 개별적으로 3 mL 스크류캡 유리 바이알(고무 라이닝있음)에 넣고 밀봉하였다. 이 바이알들을 Market Forge-sterilmatic 오토클래이브에 넣고(세팅, 서행 액체) 15분간 250° F에서 멸균하였다. 오토클레이브 후, 샘플들을 실온으로 냉각시킨 후 냉장고에 넣었다. 샘플들은 냉각하면서 바이알들을 혼합하여 균질화시켰다.

[1007] 외관(예를 들어, 탈색 및/또는 침전)을 관찰하고 기록하였다. HPLC 분석은 15분의 총 흐름 동안, 30-80 아세토니트릴 구배(1-10분)(0.05% TFA를 함유하는 물-아세토니트릴 혼합물)을 사용하여, Luna C18(2)(3 ㎛, 100 Å, 250x4.6 mm 컬럼) u가 장착된 Agilent 1200을 이용해 수행하였다. 샘플 30 ㎕를 취하여 1.5 mL의 1:1 아세토니트릴 물 혼합물에 용해시켜 샘플을 희석하였다. 오토클래이브한 샘플 내 귀 제제의 순도를 기록하였다.

[1008] 대체로, 상기 조제물은 임의의 개별 불순물(예를 들어, 귀 제제의 분해 산물)을 2% 보다 많이 가지면 않되고, 보다 바람직하게는 1%를 넘지 않아야 한다. 또한, 상기 조제물은 보관 동안 침전되어서는 안되거나 또는 제조 및 보관 후 색상이 변해서는 안된다. 변색되어서는 안된다.

[1009] 실시예 61의 과정에 따라 제조된, VP2 길항제 릭시밥탄, 디아제팜, 메토트렉세이트, 아목시실린, AMN082, SRT-501, 네라멕산, JB004/A, KCNQ 조절인자 레티가빈, 및타크롤리무스를 포함하는 조제물을 상기 과정을 이용해 검사하여 오토클레이빙 단계 동안 분해에 대한 pH 영향을 검토하였다.

[1010] 실시예 62 - PBS 중 17% 폴록사머 407NF/ 2% 귀 제제의 방출 프로파일 및 점도에 대한 오토클레이빙 영향

[1011] 실시예 61(오토클레이브한 것 및 오토클레이브하지 않은 것)의 샘플 분취액을 방출 프로파일 및 점도 측정치에 대해 평가하여 겔 특성에 대한 열처리 멸균의 영향을 평가하였다.

[1012] 스냅웰(포어 크기가 0.4 ㎛인 직경 6.5 mm 폴리카르보네이트막)에 37℃에서 용해를 실시하였다. 0.2 mL의 겔을 스냅웰에 놓고 경화되도록 한 후, 0.5 mL을 저장고에 놓고 Labline orbit 진탕기를 사용하여 70 rpm에서 진탕시켰다. 매시간 마다 샘플을 채취하였다(0.1 mL 채취하고 따듯한 완충액으로 교체). 외부 보정 표준 곡선에 대해서, 코발트 티오시아네이트 방법을 이용해 624 nm에서 UV를 통해 폴록사머 농도에 대해 샘플을 분석하였다. 간략하게, 샘플 20 ㎕를 1980 ㎕의 15 mM 코발트 티오시아네이트 용액과 혼합하고, Evolution 160 UV/Vis 분광분석계(Thermo Scientific)를 사용해, 625 nm에서 흡광도를 측정하였다.

[1013] 방출된 귀 제제를 하기 Korsmeyer-Peppas 방정식에 적합화시켰다.

[1014] $$\frac{Q}{Q_\alpha} = kt^n + b$$

[1015] 상기 식에서, Q는 시간 t에 방출된 귀 제제의 양이고, Q_α는 귀 제제의 전체 방출량이며, k는 n차수의 방출 상수이고, n은 용해 기전과 관련된 무차원수이며, b는 축 절편으로, 초기 돌발(burst) 방출 기전을 특징으로 하며, 여기서 n=1은 부식 제어 기전을 특징으로 한다. 평균 용해 시간(MDT)은 방출전에 매트릭스에 약물 분자들이 머무르는 상이한 시간 기간의 합을 전체 분자 수로 나눈것이고, 하기 식으로 산출한다:

[1016] $$MDT = \frac{nk^{-1/n}}{n+1}$$

[1017] 점도 측정은 수분 자켓 온도 제어 유닛(온도는 1.6℃/분으로 15-34℃로 승온)이 장착된, 0.08 rpm에서 회전하는 CPE-51(전단력 0.31 s^{-1}) 스핀들이 구비된 Brookfield 점도계 RVDV-II+P를 이용해 수행하였다. Tgel은 졸-겔 전이로 인해 점도 증가가 일어나는 곡선의 변곡점으로 정의된다.

[1018] 실시예 61의 과정에 따라 제조된, VP2 길항제 릭시밥탄, 디아제팜, 메토트렉세이트, 아목시실린, AMN082, SRT-501, 네라멕산, JB004/A, KCNQ 조절인자 레티가빈, 및 타크롤리무스를 포함하는 조제물을, 상기 과정을 이용해 검사하여 조제물의 방출 프로파일, Tgel 및 점도에 대한 오토클레이빙 영향을 확인하였다.

[1019] 실시예 63 - 열처리 멸균(오토클레이빙) 후 2% 귀 제제 및 17% 폴록사머 407NF를 함유하는 조제물의 점도 및 분

해 산물에 대한 2차 중합체 부가 영향

[1020] **용액 A.** PBS 완충액에 나트륨 카르복시메틸셀룰로스(CMC)를 포함하는 pH 7.0의 용액은 178.35 mg의 염화나트륨(Fisher Scientific), 300.5 mg의 인산나트륨 2염기 무수물(Fisher Scientific), 126.6 mg의 인산나트륨 1염기 무수물(Fisher Scientific)을 78.4의 멸균 여과된 DI수에 용해시킨 후, 1 g의 Blanose 7M65 CMC(Hercules, 2%에서 5450cP의 점도)를 완충액 용액에 살포하고 가열하여 용해시키고 이 용액을 냉각시켰다.

[1021] PBS 완충액 중 17% 폴록사머 407NF/1% CMC/2% 귀 제제를 포함하는 pH 7.0의 용액은 빙냉 수조에서 8.1 g의 용액 A를 냉각시킨 후 적정량의 귀 제제를 부가하고 혼합하여 제조하였다. 1.74 g의 폴록사머 407NF(Spectrum Chemicals)를 혼합하면서 냉각 용액에 살포하였다. 모든 폴록사머가 완전하게 용해될 때까지 혼합물을 추가로 혼합하였다.

[1022] 상기 샘플 2 mL을 3 mL 스크류캡 유리 바이알(고무 라이닝있음)에 넣고 밀봉하였다. 이 바이알을 Market Forge-sterilmatic 오토클레이브(세팅, 서행 액상)에 넣고 25분간 250° F에서 멸균하였다. 오토클레이빙 후, 샘플을 실온으로 냉각시킨 후 냉장고에 넣었다. 바이알을 냉각하면서 샘플을 혼합하여 균질화하였다.

[1023] 오토클레이빙 후 침전이나 변색이 관찰되었다. HPLC 분석은 15분의 총 흐름 동안, 30-80 아세토니트릴 구배(1-10분)(0.05% TFA를 함유하는 물-아세토니트릴 혼합물)을 사용하여, Luna C18(2)(3 ㎛, 100 Å, 250x4.6 mm 컬럼) u가 장착된 Agilent 1200을 이용해 수행하였다. 샘플 30 ㎕를 취하여 1.5 mL의 1:1 아세토니트릴 물 혼합물에 용해시켜 샘플을 희석하였다. 오토클래이브한 샘플 내 귀 제제의 순도를 기록하였다.

[1024] 점도 측정은 수분 자켓 온도 제어 유닛(온도는 1.6℃/분으로 15-34℃로 승온)이 장착된, 0.08 rpm에서 회전하는 CPE-51(전단력 0.31 s^{-1}) 스핀들이 구비된 Brookfield 점도계 RVDV-II+P를 이용해 수행하였다. Tgel은 졸-겔 전이로 인해 점도 증가가 일어나는 곡선의 변곡점으로 정의된다.

[1025] 오토클레이빙하지 않은 샘플에 대해 스냅웰(포어 크기가 0.4 ㎛인 직경이 6.5 mm인 폴리카르보네이트 막)에서 37℃에서 용해시켰고, 0.2 mL의 겔을 스넵웰에 위치시키고, 경화시킨 후, 저장소에 놓고 70 rpm에서 Labline orbit 진탕기를 사용해 진탕시켰다. 샘플을 매시간 채취하였다(0.1 mL 채취하고 따뜻한 완충액으로 교체). 샘플은, 외부 보정 표준 곡선에 대해 245 nm에서 UV를 통해 귀제제의 농도에 대해 분석하였다.

[1026] 실시예 63의 과정에 따라 제조된 VP2 길항제 릭시밥탄, 디아제팜, 메토트렉세이트, 아목시실린, AMN082, SRT-501, 네라멕산, JB004/A, KCNQ 조절인자 레티가빈, 및 타크롤리무스를 포함하는 조제물을, 상기 과정을 사용하여 검사해서, 가열 멸균(오토클레이빙) 후, 2% 귀 제제 및 17% 폴록사머 407NF를 함유하는 조제물의 점도 및 분새 산물에 대한 2차 중합체 부가의 영향을 확인하였다.

[1027] 실시예 64 - 가열 멸균(오토클레이빙) 후 폴록사머 407NF를 함유하는 조제물의 분해 산물에 대한 완충제 유형의 영향

[1028] TRIS 완충제는 377.8 mg의 염화나트륨(Fisher Scientific), 및 602.9 mg의 트로메타민(Sigma Chemical Co.)을 용해시킨 후, 멸균 여과된 DI수를 100 g이 되기에 충분량으로 넣고, 1 M HCl를 사용해 pH를 7.4로 조정하였다.

[1029] **TRIS 완충액 중 25% 폴록사머 407 용액을 함유하는 스톡 용액:**

[1030] 45 g의 TRIS 완충제를 측량하고, 빙냉각조에서 냉각시킨 후 혼합하면서 완충액에 15 g의 폴록사머 407 NF(Spectrum Chemicals)를 살포하였다. 이 혼합물을 모든 폴록사머가 완전하게 용해될 때까지 추가 혼합하였다.

[1031] 일련의 조제물을 상기 스톡 용액으로부터 제조하였다. 적절한 양의 귀 제제(또는 이의 염 또는 프로드러그) 및/또는 마이크론화/코팅/리포솜 입자로서 귀 제제(또는 이의 염 또는 프로드러그)를 모든 실험에서 사용하였다.

[1032] **PBS 완충액 중 25% 폴록사머 407 용액을 함유하는 스톡 용액(pH 7.3):**

[1033] 실시예 61의 PBS 완충액을 사용하였다. 704 mg의 염화나트륨(Fisher Scientific), 601.2 mg의 인산나트륨 2염기 무수물(Fisher Scientific), 242.7 mg의 인산나트륨 1염기 무수물(Fisher Scientific)을 140.4 g의 멸균 여과된 DI수에 용해시켰다. 이 용액을 빙냉 수조에서 냉각한 후 혼합하면서 냉각 용액에 50 g의 폴록사머 407NF(SPECTRUM CHEMICALS)를 살포하였다. 이 혼합물은 폴록사머가 완전하게 용해될 때까지 추가로 혼합하였다.

[1034] 일련의 조제물을 상기 스톡 용액으로부터 제조하였다. 적절한 양의 귀 제제(또는 이의 염 또는 프로드러그) 및/또는 마이크론화/코팅/리포솜 입자로서 귀 제제(또는 이의 염 또는 프로드러그)를 모든 실험에서 사용하였다.

[1035] 하기 표 1 및 2는 실시예 64에 기술된 과정을 사용해 제조한 샘플을 열거한 것이다. 적절한 양의 귀 제제를 각

샘플에 부가하여 샘플 중 귀 제제의 최종 농도가 2%로 제공되도록 하였다.

표 1

[1036]

TRIS 완충액을 함유하는 샘플의 제조물			
샘플	pH	25% 스톡 용액 (g)	TRIS 완충액 (g)
20%P407/2 귀 제제/TRIS	7.45	8.01	1.82
18%P407/2 귀 제제/TRIS	7.45	7.22	2.61
16%P407/2 귀 제제/TRIS	7.45	6.47	3.42
18%P4072 귀 제제/TRIS	7.4	7.18	2.64
4% 귀 제제/TRIS	7.5	-	9.7
2% 귀 제제 /TRIS	7.43	-	5
1% 귀 제제 /TRIS	7.35	-	5
2% 귀 제제 /TRIS (현탁액)	7.4	-	4.9

표 2

[1037]

PBS 완충액을 함유하는 샘플의 제조물(pH 7.3)		
샘플	PBS 중 25% 스톡 용액(g)	PBS 완충액 (g)
20%P407/2 귀 제제 /PBS	8.03	1.82
18%P407/2 귀 제제 /PBS	7.1	2.63
16%P407/2 귀 제제 /PBS	6.45	3.44
18%P407/2 귀 제제 /PBS	-	2.63
2% 귀 제제 /PBS	-	4.9

[1038] 1 mL 샘플을 개별적으로 3 mL 스크류캡 유리 바이알(고무 라이닝있음)에 넣고 밀봉하였다. 이 바이알을 Market Forge-sterilmatic 오토클레이브(세팅, 서행 액상)에 넣고 25분간 250° F에서 멸균하였다. 오토클레이빙 후, 샘플을 실온으로 냉각시켰다. 바이알을 냉장고에 넣고 샘플을 균질화하기 위해 냉각하면서 혼합하였다.

[1039] HPLC 분석은 15분의 총 흐름 동안, 30-80 아세토니트릴 구배(1-10분)(0.05% TFA를 함유하는 물-아세토니트릴 혼합물)을 사용하여, Luna C18(2)(3 ㎛, 100 Å, 250x4.6 mm 컬럼) u가 장착된 Agilent 1200을 이용해 수행하였다. 샘플 30 ㎕를 취하여 1.5 mL의 1:1 아세토니트릴 물 혼합물에 용해시켜 샘플을 희석하였다. 오토클래이브한 샘플 내 귀 제제의 순도를 기록하였다. TRIS 및 PBS 완충액 중 조제물의 안정성을 비교하였다.

[1040] 점도 측정은 수분 자켓 온도 제어 유닛(온도는 1.6℃/분으로 15-34℃로 승온)이 장착된, 0.08 rpm에서 회전하는 CPE-51(전단력 0.31 s^{-1}) 스핀들이 구비된 Brookfield 점도계 RVDV-II+P를 이용해 수행하였다. Tgel은 졸-겔 전이로 인해 점도 증가가 일어나는 곡선의 변곡점으로 정의된다. 오토클레이빙 후 변화를 보이지 않은 조제물만 분석하였다.

[1041] 실시예 64에 따라 제조된, VP2 길항제 릭시밥탄, 디아제팜, 메토트렉세이트, 아목시실린, AMN082, SRT-501, 네라멕산, JB004/A, KCNQ 조절인자 레티가빈, 및 타크롤리무스를 포함하는 조제물을 상기 과정을 이용해 검사하여서, 가열 멸균(오토클레이빙) 후 2% 귀 제제 및 17% 폴록사머 407NF를 함유하는 조제물의 점도 및 분해 산물에 대한 2차 중합체 부가 영향을 검토하였다.

[1042] 실시예 64에 따라 제조된, 마이크론화된 VP2 길항제 릭시밥탄, 디아제팜, 메토트렉세이트, 아목시실린, AMN082, SRT-501, 네라멕산, JB004/A, KCNQ 조절인자 레티가빈, 및 타크롤리무스를 포함한 조제물에 대해 오토클레이빙을 실시하였다. 마이크론화된 귀 제제를 함유하는 조제물의 안정성을 용액 대응군과 비교하였다.

[1043] 실시예 65: 펄스 방출형 귀 조제물

[1044] 네라멕산와 네라멕산 히드로클로라이드(비율 1:1)의 조합물을 이용하고 본원에 기술된 과정을 사용하여 펄스 방출형 귀 제제 조제물을 제조하였다. 20%의 네라멕산의 전달 용량을 베타-시클로덱스트린을 보조제로하여 실시예 61의 17% 폴록사머 용액에 가용화시켰다. 다음으로 귀 제제의 나머지 80%를 상기 혼합물에 부가하고 최종 조제물을 본원에 기술한 과정을 사용해 제조하였다.

[1045] 본원에 기술된 과정 및 실시예에 따라 제조된, VP2 길항제 릭시밥탄, 디아제팜, 메토트렉세이트, 아목시실린, AMN082, SRT-501, JB004/A, KCNQ 조절인자 레티가빈, 및 타크롤리무스를 포함하는 펄스 방출형 조제물을, 본원

에 기술된 과정을 사용해 검사하여 펄스 방출 프로파일을 검토하였다.

[1046] 실시예 66 - PBS 중 17% 폴록사머 407/2% 귀 제제/78 ppm 에반스 블루의 제조

[1047] PBS 완충액 중 에반스 블루(5.9 mg/mL)의 스톡 용액은 5.9 mg의 에반스 블루(Sigma Chemical Co)를 1 mL의 PBS 완충액(실시예 61 유래)에 용해시켜 제조하였다.

[1048] 실시예 64의 PBS 완충액 중 25% 폴록사머 407 용액을 함유하는 스톡 용액을 이 실험에서 사용하였다. 적절한 양의 귀 제제를 실시예 64의 스톡 용액에 부가하여 2% 귀 제제를 함유하는 조제물을 제조하였다(표 3).

표 3

[1049]

에반스 블루를 함유하는 폴록사머 407 샘플의 제조			
샘플 ID	PBS 중 25% P407 (g)	PBS 완충액 (g)	에반스 블루 용액(㎕)
17%P407/2 귀 제제 /EB	13.6	6	265
20%P407/2 귀 제제 /EB	16.019	3.62	265
25%P407/2 귀 제제 /EB	19.63	-	265

[1050] VP2 길항제 릭시밥탄, 디아제팜, 메토트렉세이트, 아목시실린, AMN082, SRT-501, 네라멕산, JB004/A, KCNQ 조절인자 레티가빈, 및 타크롤리무스를 포함하는 조제물을 실시예 66에 따라 제조하고 0.22 ㎛ PVDF 시린지 필터(Millipore corporate)를 통해 멸균 여과시키고, 오토클레이브하였다.

[1051] 상기 조제물은 본원에 기술된 방법에 따라 기니 피기 중이에 투약하고 접촉시 겔이되는 조제물의 능력 및 겔의 위치를 투약 후 및 투약 후 24시간 후에 확인하였다.

[1052] 실시예 67 - 시각화 염료 포함 및 무포함 폴록사머 407 조제물의 최종 멸균

[1053] **포스페이트 완충액 중 17% 폴록사머407/ 2% 귀 제제/, pH 7.3**: 709 mg의 염화나트륨(Fisher Scientific), 742 mg의 인산나트륨 2염기 탈수화물 USP(Fisher Scientific), 251.1 mg의 인산나트륨 1염기 모노하이드레이트 USP(Fisher Scientific) 및 적절량의 귀 제제를 158.1 g의 멸균 여과된 DI수에 용해시켰다. 이 용액을 빙냉 수조에서 냉각시킨 후 34.13 g의 폴록사머 407NF(Spectrum chemicals)를 혼합하면서 상기 냉각 용액에 살포하였다. 이 혼합물을 폴록사머가 완전하게 용해될 때까지 더욱 혼합하였다.

[1054] **포스페이트 완충액 중 17% 폴록사머407/ 2% 귀 제제/59ppm 에반스 블루**: 포스페이트 완충액 중 17% 폴록사머 407/ 2% 귀 제제를 2 mL 취하고 PBS 완충액 중 5.9 mg/mL 에반스 블루(Sigma-Aldrich chemical Co) 용액 2 mL을 부가하였다.

[1055] **포스페이트 완충액 중 25% 폴록사머407/ 2% 귀 제제**: 330.5 mg의 염화나트륨(Fisher Scientific), 334.5 mg의 인산나트륨 2염기 탈수화물 USP(Fisher Scientific), 125.9 mg의 인산나트륨 1염기 모노하이드레이트 USP(Fisher Scientific) 및 적절량의 귀 제제를 70.5 g의 멸균 여과된 DI수에 용해시켰다.

[1056] 이 용액을 빙냉 수조에서 냉각시킨 후, 25.1 g의 폴록사머 407NF(Spectrum chemicals)를 혼합하면서 상기 냉각 용액에 살포한다. 이 혼합물을 폴록사머가 완전하게 용해될 때까지 더욱 혼합하였다.

[1057] **포스페이트 완충액 중 25% 폴록사머407/ 2% 귀 제제/ 59ppm 에반스 블루**: 포스페이트 완충액 중 25% 폴록사머 407/ 2% 귀 제제를 2 mL 취하고 PBS 완충액 중 5.9 mg/mL 에반스 블루(Sigma-Aldrich chemical Co) 용액 2 mL을 부가하였다.

[1058] 2 mL의 조제물을 2 mL 유리 바이알(Wheaton serum 유리 바이알)에 넣고 13 mm 부틸 str(kimble stoppers)로 밀봉하고 13 mm 알루미늄 씰로 클램핑하였다. 이 바이알을 Market Forge-sterilmatic 오토클레이브(세팅, 서행 액상)에 넣고 250° F에서 25분간 멸균하였다. 오토클레이빙 후에, 샘플을 실온으로 냉각시킨 후, 냉장고에 보관하였다. 이 바이알을 냉장고에 넣고 냉각 상태에서 혼합하여 샘플을 균질화시켰다. 오토클레이빙 후 샘플 변색 또는 침전을 기록하였다.

[1059] HPLC 분석은, Luna C18(2) 3 ㎛, 100Å, 250x4.6 mm 컬럼)이 장착된 Agilent 1200을 사용하고, 30-95 메탄올: 아세테이트 완충액 pH 4 농도구배(1-6분), 다음으로 11분간 등용매를 이용하여 수행하였다. 샘플은, 30 ㎕ 샘플을 취하고 0.97 mL의 물에 용해시켜 희석하였다. 주요 피크는 하기 표에 기록하였다. 오토클레이빙 후 순도는 이 방법을 사용하여 항상 99% 보다 높았다.

[1060] 점도 측정은 수분 자켓 온도 제어 유닛(온도는 1.6℃/분으로 15-34℃로 승온)이 장착된, 0.08 rpm에서 회전하는 CPE-51(전단력 0.31 s^{-1}) 스핀들이 구비된 Brookfield 점도계 RVDV-II+P를 이용해 수행하였다. Tgel은 졸-겔 전이로 인해 점도 증가가 일어나는 곡선의 변곡점으로 정의된다.

[1061] 실시예 67에 따라 제조된, VP2 길항제 릭시밥탄, 디아제팜, 메토트렉세이트, 아목시실린, AMN082, SRT-501, 네라멕산, JB004/A, KCNQ 조절인자 레티가빈, 및 타크롤리무스를 포함하는 조제물을 상기 방법을 사용해 검사하여 조제물의 안정성을 검토하였다.

[1062] 실시예 68: 방출 프로파일의 시험관 내 비교

[1063] 스냅웰(포어 크기가 0.4 ㎛이고 직경이 6.5 mm인 폴리카르보네이트막)에 37℃에서 용해를 수행하고, 본원에 기술한 겔 조제물 0.2 mL을 스냅웰에 위치시키고 경화되도록 한 후, 0.5 mL 완충액을 저자소에 놓고 Labline orbit 진탕기에서 70 rpm으로 진탕시켰다. 샘플은 매 시간 마다 채취하였다(0.1 mL 채취하고 따뜻한 완충액을 교체함). 샘플은 외부 보정 표준 곡선에 대해, 245 nm에서 UB를 통해 귀 제제 농도를 분석하였다. Pluronic 농도는 코발트 티오시아네이트법을 사용해 624 nm에서 분석하였다. %P407의 함수로서 평균 용해 시간(MDT)의 상대적 순위를 결정하였다. 조제물 평균 용해 시간(MDT)와 P407 농도간 선형 관계는 귀 제제가 중합체 겔(폴록사머)의 부식 때문에 방출되는 것이고 확산에 의한 것이 아님을 시사한다. 비선형 관계는 확산 및/또는 중합체 겔 분해의 조합을 통한 귀 제제의 방출을 시사한다.

[1064] 다르게, 샘플을 Li Xin-Yu paper[Acta Pharmaceutica Sinica 2008,43(2):208-203]이 기술한 방법을 이용해 분석하고 %P407의 함수에 따른 평균 용해 시간(MDT)의 순위를 결정하였다.

[1065] 본원에 기술된 과정에 따라 제조된, VP2 길항제 릭시밥탄, 디아제팜, 메토트렉세이트, 아목시실린, AMN082, SRT-501, 네라멕산, JB004/A, KCNQ 조절인자 레티가빈, 및 타크롤리무스를 포함하는 조제물을 상기 과정을 사용해 검사하여 귀 제제의 방출 프로파일을 검토하였다.

[1066] 실시예 69 - 겔화 온도의 시험관 내 비교

[1067] 폴록사머 407 조제물의 점도 및 겔화 온도에 대한 폴록사머 188 및 귀 제제의 영향을 겔화 온도의 조작을 위해 평가하였다.

[1068] 실시예 64의 PBS 완충액 및 PBS 완충액 중 25% 폴록사머 407 스톡 용액을 사용하였다. 바스프사의 폴록사머 188NF를 사용하였다. 적절량의 귀 제제를 표 4에 나타낸 용액에 부가하여 귀 제제 2% 조제물을 제공하였다.

표 4

[1069]

폴록사머 407/폴록사머 188을 함유하는 샘플의 제조			
샘플	25%P407 스톡 용액 (g)	폴록사머 188 (mg)	PBS 완충액 (g)
16%P407/10%P188	3.207	501	1.3036
17%P407/10%P188	3.4089	500	1.1056
18%P407/10%P188	3.6156	502	0.9072
19%P407/10%P188	3.8183	500	0.7050
20%P407/10%P188	4.008	501	0.5032
20%P407/5%P188	4.01	256	0.770

[1070] 상기 조제물의 평균 용해 시간, 점도 및 겔화 온도를 본원에 기술한 과정들을 이용해 측정하였다.

[1071] 방정식을 얻어진 데이타에 맞추었고 F127/F68 혼합물(17-20% F127 및 0-10% F68에 대함)의 겔화 온도를 평가하는데 사용할 수 있다.

[1072] Tgel= -1.8(%F127) + 1.3(%F68) + 53

[1073] 방정식을 얻어진 데이타에 맞추고 실시예 67 및 69에서 얻은 결과를 이용해서, F127/F68 혼합물(17-25% F127 및 0-10% F68에 대함)의 겔화 온도를 기초로 평균 용해 시간(hr)을 평가하는데 사용할 수 있다.

[1074] MDT = -0.2 (Tgel) + 8

[1075] VP2 길항제 릭시밥탄, 디아제팜, 메토트렉세이트, 아목시실린, AMN082, SRT-501, 네라멕산, JB004/A, KCNQ 조절인자 레티가빈, 및 타크롤리무스를 포함하는 조제물은 표 4에 기술된 용액에 적절한 양의 귀 제제를 부가하여

제조하였다. 이들 조제물의 겔화 온도는 상기 기술한 과정을 이용해 측정하였다.

[1076] 실시예 70: 멸균 여과를 위한 온도 범위 결정

[1077] 저온에서의 점도는 가능한 응집을 감소시키기 위해 멸균 여과가 필요한 경우 온도 범위에 대한 지침에 도움이 되므로 측정하였다.

[1078] 점도 측정은 물 자켓 온도 제어 유닛(온도가 1.6℃/분으로 10-25℃으로 상승)을 장착하고, 1, 5 및 10 rpm(전단 속도 7.5, 37.5 및 75 s^{-1})에서 회전하는 CPE-40이 구비된 Brookfield 점도측정기 RVDV-II+P를 이용해 수행하였다.

[1079] 17% Pluronic P407의 Tgel을 귀 제제의 농도 증가 함수에 따라 측정하였다. 17% pluronic 조제물에 대한 Tgel 증가는 다음의 식에 따라 평가하였다:

[1080] ΔTgle= 0.93[% 귀 제제]

[1081] VP2 길항제 릭시밥탄, 디아제팜, 메토트렉세이트, 아목시실린, AMN082, SRT-501, 네라멕산, JB004/A, KCNQ 조절인자 레티가빈, 및 타크롤리무스를 포함하는 조제물을 본원에 기술된 과정에 따라 제조하고, 상기 과정을 이용해 검사하여 멸균 여과를 위한 온도 범위를 결정하였다. 조제물의 외견상 점도, 및 Tgel에 대한 귀 제제의 증가량 부가에 따른 영향을 기록하였다.

[1082] 실시예 71: 제조 조건의 결정

표 5

[1083]

제조/여과 조건에서 가능한 조제물의 점도			
샘플	외견상 점도[a](cP)		온도@ 100cP
	5℃ 이하 Tgel	20℃	
위약	52 cP @ 17℃	120 cP	19℃
17%P407/2% 귀 제제	90 cP @ 18℃	147 cP	18.5℃
17%P407/6% 귀 제제	142 cP @ 22℃	105 cP	19.7℃
[a] 37.5 s^{-1}의 전단 속도에서 측정한 점도			

[1084] 17% P407 위약의 8 리터 뱃치를 제작하여 제조/여과 조건을 평가하였다. 상기 위약은 3 갤론 SS 압력 용기에 증류수 6.4 리터를 넣고, 냉장고에서 밤새 냉각시켜 제조하였다. 다음날 탱크를 열고(물 온도 5℃, RT 18℃), 48 g의 염화나트륨, 29.6 g의 인산나트륨 2염기 탈수화물 및 10 g의 인산나트륨 1염기 1수화물을 부가하고 오버헤드 혼합기(IKA RW20 @ 1720 rpm)로 용해시켰다. 30분 후, 완충제가 용해되면(용액 온도 8℃, RT 18℃), 1.36 kg의 폴록사머 407 NF(spectrum chemicals)를 15분 간격으로 완충제 용액에 서서히 살포하고(용액 온도 12℃, RT 18℃), 이후 속도를 2430 rpm으로 높혔다. 추가 1시간 혼합 후, 혼합 속도를 1062 rpm으로 낮추었다(완전히 용해).

[1085] 실내 온도는 25℃ 이하로 유지시켜서 용액 온도를 19℃ 이하로 유지시켰다. 용액 온도는 용기의 냉장/냉각 필요 없이, 제조 개시 3시간 이내에는 19℃로 유지시켰다.

[1086] 표면적이 17.3 ㎠인 3종의 다른 Sartoscale(Sartorius Stedim) 필터를 20 psi 및 14℃의 용액에서 평가하였다.

[1087] 1) Sartopore 2, 0.2 ㎛ 5445307HS-FF (PES), 유속 16 mL/분

[1088] 2) Sartobran P, 0.2 ㎛ 5235307HS-FF (셀룰로스 에스테르), 유속 12 mL/분

[1089] 3) Sartopore 2 XLI, 0.2 ㎛ 5445307IS-FF (PES), 유속 15 mL/분

[1090] Sartopore 2 필터 5441307H4-SS를 사용하였고, 여과는 16 psi의 압력에서 표면적이 0.015 ㎡인 0.45, 0.2 ㎛ Sartopore 2 150 멸균 캡슐(Sartorius Stedim)을 이용하여 상기 용액 온도에서 수행하였다. 유속은 16 psi에서 대략 100 mL/분으로 측정되었고, 온도를 6.5-14℃ 범위로 유지시키는 동안 유속 변화는 없었다. 용액의 온도 승온 및 압력 감소는 용액 점도 증가로 인한 유속 감소를 야기시켰다. 용액의 변색을 과정 동안 모니터링하였다.

표 6

[1091]

16 psi 압력에서 Sartopore 2, 0.2 ㎛ 필터를 이용한 6.5-14℃의 용액 온도 범위에서의 17% 폴록사머 407 위약에 대한 예상 여과 시간			
필터	크기 (㎡)	추정 유속 (mL/분)	필터 8L까지 시간(추정치)
Sartopore 2, 크기 4	0.015	100 mL/분	80 분
Sartopore 2, 크기 7	0.05	330 mL/분	24 분
Sartopore 2, 크기 8	0.1	670 mL/분	12 분

[1092] 점도, Tgel 및 UV/Vis 흡광도를 여과 평가전에 검토하였다. Pluronic UV/Vis 스펙트럼은 Evolution 160 UV/Vis(Thermo Scientific)를 사용해 얻었다. 250-300 nm 범위의 피크는 원료 물질(폴록사머)에 존재하는 BHT 안정화제에 대한 것이다. 하기 7은 여과 전후 상기 용액의 물리화학적 특성을 열거한 것이다.

표 7

[1093]

여과 전후 17% 폴록사머 407 위약 용액의 물리화학적 특성			
샘플	Tgel (℃)	점도[a] @ 19℃ (cP)	흡광도 @ 274 nm
여과전	22	100	0.3181
여과후	22	100	0.3081
[a] 37.5 s^{-1}의 전단 속도에서 측정한 점도			

[1094] 상기 과정은 17% P407 조제물의 제조에 적용가능하고 실내 조건의 온도 분석을 포함한다. 바람직하게, 19℃의 최고 온도는 제조 동안 용기를 냉각하는 비용을 절감시킨다. 일부 예에서, 제조 문제를 용이하게 하기 위해 쟈켓 용기를 사용하여 용액 온도를 추가 제어한다.

[1095] 실시예 72 - 오토클레이빙한 마이크론화 샘플로부터 귀 제제의 시험관 내 방출

[1096] TRIS 완충액 중 17% 폴록사머 407/1.5% 귀 제제: 250.8 mg의 염화나트륨(Fisher Scientific), 및 302.4 mg의 트로메타민(Sigma Chemical Co.)을 39.3 g의 멸균 여과된 DI수에 용해시키고, pH는 1 M HCl을 사용해 7.4로 조정하였다. 4.9 g의 상기 용액을 사용하고 적절한 양의 마이크론화 귀 제제를 현탁하고 충분히 분산시켰다. 2 mL의 조제물을 2 mL 유리 바이알(Wheaton 혈청 유리 바이알)로 옮기고 13 mm 부틸 스티렌(kimble 스토퍼)로 밀봉하고 13 mm 알루미늄 씰로 크림핑하였다. 이 바이알을 Market Forge-sterilmatic 오토클레이브(세팅, 서행 액상)에 넣고 250° F에서 25분간 멸균하였다. 오토클레이빙한 후, 샘플을 실온으로 냉각시켰다. 이 바이알을 냉장고에 넣고 냉각하면서 혼합하여 샘플을 균질화시켰다. 오토클레이빙 후 샘플 변색 또는 침전을 기록하였다.

[1097] 용해는 37℃에 스냅웰(포어 크기가 0.4 ㎛이고 직경이 6.5 mm인 폴리카르보네이트막)에서 수행하고, 0.2 mL의 겔을 스냅웰에 놓고 경화시킨 후, 0.5 mL PBS 완충액을 저장고에 넣고 Labline orbit 진탕기를 사용해 70 rpm에서 진탕시켰다. 샘플을 매 시간 마다 채취하였다[0.1 mL 채취하고 귀 제제 가용성 강화를 위해 2% PEG-40 수첨 피마자유(BASF)를 함유한 따뜻한 PBS 완충액으로 교체함]. 샘플은, 외부 보정 표준 곡선에 대해서, 245 nm에서 UV를 통해 귀 제제 농도를 분석하였다. 방출 속도는 본원에 기술한 다른 조제물과 비교하였다. MDT 시간을 각 샘플에 대해 산출하였다.

[1098] 17% 폴록사머 계에서 귀 제제의 가용성은 에펜도르프 원심분리기 5424를 사용하여 10분간 15,000 rpm에서 샘플을 원심분리한 후에 상등액 중 귀 제제의 농도를 측정하여 평가하였다. 상등액 내 귀 제제 농도는 외부 보정 표준 곡선에 대해 245 nm에서 UV를 통해 측정하였다.

[1099] 마이크론화된 귀 제제, VP2 길항제 릭시밥탄, 디아제팜, 메토트렉세이트, 아목시실린, AMN082, SRT-501, 네라멕산, JB004/A, KCNQ 조절인자 레티가빈, 및 타크롤리무스를 포함하는 조제물은 본원에 기술된 바에 따라 제조하였고, 상기 과정들을 이용해 검사하여 각 조제물로부터 귀 제제의 방출 속도를 검토하였다.

[1100] 실시예 73 - 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스를 함유하는 조제물의 방출 속도 또는 MDT 및 점도

[1101] **17% 폴록사머 407/2% 귀 제제/1% CMC(Hercules Blanose 7M):** PBS 완충액 중 나트륨 카르복시메틸셀룰로스(CMC) 용액(pH 7.0)은 205.6 mg의 염화나트륨(Fisher Scientific), 372.1 mg의 인산나트륨 2염기 2수화물(Fisher Scientific), 106.2 mg의 인산나트륨 1염기 1수화물(Fisher Scientific)을 78.1 g의 멸균 여과된 DI수에 용해하여 제조하였다. 1 g의 Blanose 7M CMC(Hercules, 533cP의 점도 @ 2%)를 완충제 용액에 살포하고 용액을 진정

시키기 위해 가열한 후, 용액을 냉각시키고 혼합하면서 17.08 g 폴록사머 407NF(Spectrum Chemicals)를 냉각된 용액에 살포한다. PBS 완충액 중 17% 폴록사머 407NF/1% CMC/2% 귀 제제를 포함하는 조제물은 상기 용액 9.8 g에 적절한 양의 귀 제제를 부가/용해시키고, 모든 귀 제제가 완전하게 용해될 때까지 혼합하여 제조하였다.

[1102] **17% 폴록사머 407/2% 귀 제제/0.5% CMC(Blanose 7M65):** PBS 완충액 중 나트륨 카르복시메틸셀룰로스(CMC) 용액(pH 7.2)은 257 mg의 염화나트륨(Fisher Scientific), 375 mg의 인산나트륨 2염기 2수화물(Fisher Scientific), 108 mg의 인산나트륨 1염기 1수화물(Fisher Scientific)을 78.7 g의 멸균 여과된 DI수에 용해시켜 제조한다. 0.502 g의 Blanose 7M65 CMC(Hercules, 5450cP의 점도 @ 2%)를 완충제 용액에 살포하고 용액 진정을 위해 가열시켰으며, 다음으로 용액을 냉각시키고 혼합하면서 냉각된 용액에 17.06 g 폴록사머 407NF(Spectrum Chemicals)를 살포하였다. PBS 완충액 중 17% 폴록사머 407NF/1% CMC/2% 귀 제제 용액은 상기 용액 9.8 g에 적절한 양의 귀 제제를 부가/용해시키고, 귀 제제가 완전하게 용해될 때까지 혼합하여 제조하였다.

[1103] **17% 폴록사머 407/2% 귀 제제/0.5% CMC (Blanose 7H9):** PBS 완충액 중 나트륨 카르복시메틸셀룰로스(CMC) 용액(pH 7.3)은 256.5 mg의 염화나트륨(Fisher Scientific), 374 mg의 인산나트륨 2염기 2수화물(Fisher Scientific), 107 mg의 인산나트륨 1염기 1수화물(Fisher Scientific)을 78.6g of 멸균 여과된 DI수에 용해시키고, 0.502 g의 Blanose 7H9 CMC(Hercules, 5600cP의 점도 @ 1%)를 상기 완충 용액에 살포하고 용액을 가열시킨 후, 이 용액을 냉각하고 혼합하면서 냉각된 용액에 17.03 g 폴록사머 407NF(Spectrum Chemicals)를 살포하였다. PBS 완충액 중 17% 폴록사머 407NF/1% CMC/2% 귀 제제 용액은 상기 용액 9.8 g에 적절한 양의 귀 제제를 부가/용해하고, 귀 제제가 완전하게 용해될 때까지 혼합하여 제조하였다.

[1104] 점도 측정은 수분 자켓 온도 제어 유닛(온도는 1.6℃/분으로 15-34℃로 승온)이 장착된, 0.08 rpm에서 회전하는 CPE-40(전단력 0.6 s^{-1}) 스핀들이 구비된 Brookfield 점도계 RVDV-II+P를 이용해 수행하였다. Tgel은 졸-겔 전이로 인해 점도 증가가 일어나는 곡선의 변곡점으로 정의된다.

[1105] 용해는 37℃에 스냅웰(포어 크기가 0.4 ㎛이고 직경이 6.5 mm인 폴리카르보네이트막)에서 수행하였다. 겔 0.2 mL을 스넵웰에 넣고 경과시킨 후, 0.5 mL PBS 완충액을 저장소에 넣고 Labline orbit 진탕기에서 70 rpm로 진탕시켰다. 샘플을 매 시간 마다 채취하였고, 0.1 mL을 채취하고 따뜻한 PBS 완충액으로 교체해 주었따. 샘플을, 외부 보정 표준 곡선에 대해 245nm에서 UV를 통해 귀 제제의 농도를 분석하였따. 방출 속도는 실시예 63에 개시된 조제물과 비교하였고, MDT 시간은 상기 조제물 각각에 대해 산출하였다.

[1106] VP2 길항제 릭시밥탄, 디아제팜, 메토트렉세이트, 아목시실린, AMN082, SRT-501, 네라멕산, JB004/A, KCNQ 조절인자 레티가빈, 및 타크롤리무스를 포함하는 조제물을 상기 기술한 과정에 따라 제조하였고, 상기 과정들을 이용해 검사하여 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스를 함유하는 조제물의 점도 평균 용해 시간 및/또는 방출 속도 간 관계를 검토하였다. 평균 용해 시간(MDT)와 외관상 점도(겔화 온도 보다 2℃ 낮은 온도에서 측정함) 간 임의의 상관성을 기록하였다.

[1107] 실시예 74 - 원형창 막에 점도 향상된 칼시뉴린 억제제 조제물 적용

[1108] 실시예 11에 따른 조제물을 제조하고 15-게이지 루어락 일회용 바늘이 부착된 5 mL 실리콘처리 유리 시린지에 채웠다. 리도카인을 고막에 국소적으로 적용하고, 중이강에 시각화가 가능하도록 작은 절개부를 만들었다. 상기 바늘 첨부를 원형창 막위에 놓고, 면역조절인자 조제물을 원형창막 상에 직접 적용하였다.

[1109] 실시예 75 - 89

[1110] 실시예 52의 점도가 향상된 AL-15469A/AL-38905 조제물, 실시예 4의 세포독성제 메토트렉세이트 조제물, 실시예 13의 AMN082 조제물, 실시예 46의 항미생물 젠타마이신 조제물, 실시예 16의 SRT-501 조제물을 실시예 61의 과정과 유사한 과정을 사용해 검사하였다.

[1111] 실시예 90 - AIED 동물 모델에서 칼시뉴린 억제제 조제물의 평가

[1112] **방법 및 재료**

[1113] *면역 반응의 유도*

[1114] 체중이 20 내지 24 g인 스위스 국립 보건원 암컷 알비노 마우스(Harlan Sprague-Dawley, Inc., Indianapolis, Inc.)를 사용하였다. 키홀 림펫 헤모사이아닌(KLH; Pacific Biomarine Supply Co., Venice, CA)을 인산 완충 염수(PBS)IpH 6.4)에 현탁하고, PBS에 대해 무균적으로 투석하고 2회 원심분리하였다. 침전물(회합된 KLH)을

PBS에 용해시키고 상기 동물의 등쪽에 피하 주사하였다(프로인트 완전 보조제에 유화시킨 0.2 mg). 동물에 효능 촉진제(프로인트 불완전 보조제 중 0.2 mg)를 주고, 다음으로 10주 후에 와우각 캡슐을 통해 뚫은 미세홀을 통해 5 ㎕ PBS(pH 6.4) 중 0.1 mg KLH를 주사하였다.수술용 현미경 및 멸균법을 이용해 와우각에 접근했다. 후이개 절개를 실시하고 낭포에 구멍을 뚫어서 와우각 기저 회전부, 등골 동맥, 및 원형창 니체의 융기부의 시각화 바 보다 용이하게 하였다. 등골동맥을 마비시켜 제거하고 와우가 캡슐을 통해 측면 기저 회전부의 고실계단에 25 mm 구멍을 뚫었다. KLH 또는 PBS 대조물은 항원 또는 대조군으로 충전된 유리 미세피펫에 플라스틱 튜브와 커플링된 해밀톤 시린지를 사용해 주사하였다. 상기 홀은 주사 후 골 왁스로 밀봉하고 잉여 유체를 제거하였다. 동물 당 1 와우각만 KLH로 치료했다.

[1115] *치료*

[1116] KLH 및 대조군 마우스를 2 그룹(각 그룹 당 n = 10)으로 분류했다. 타크롤리무스를 함유하는 실시예 11의 칼시뉴린 억제제 조제물을 한 그룹의 동물의 원형착 막에 적용하였다. 타크롤리무스를 함유하지 않는 대조군 조제물을 제2 그룹에 적용하였다. 칼시뉴린 억제제 및 대조군 조제물을 초기 적용 후 3일 후에 재적용하였다. 동물들을 치료 7일 후에 희생시켰다.

[1117] **결과 분석**

[1118] *전기생리학적 검사*

[1119] 각 동물의 각 귀에 대해서 클릭 자극에 대한 청각 뇌간 반응 역치(ABR)를 위해 청력 역치를 초기에 측정하고 실험 절차 후 1주 후에 측정하였다. 동물을 가열 패드 상의 단일벽 음향 부쓰(Industrial Acoustics Co, Bronx, NY, USA)에 위치시켰다. 피하 전극(Astro-Med, Inc. Grass Instrument Division, West Warwick, RI, USA)을 정수리(활성 전극), 유양돌기(참조), 및 뒷다리(그라운드)에 삽입하였다. 클릭 자극(0.1 밀리초)은 컴퓨터로 생성하였고 외이도에 설치하기 위해 이경에 맞춘 Beyer DT 48, 200 Ohm 스피커에 전달하였다. 기록된 ABR을 배터리 작동 사전증폭기를 통해 증폭시키고 디지털화하였고, 자극, 기록 및 평균화 기능의 컴퓨터 제어를 제공하는 Tucker-Davis Technologies ABR 기록계(Tucker Davis Technology, Gainesville, FL, USA)에 입력하였다. 동물에 대한 5-dB 단계에서 성공적으로 감소된 진폭 자극이 존재하였고, 기록된 자극-고정(locked) 활성을 평균하여(n=512), 나타내었다. 역치는 분명하게 식별가능한 반응 및 시각적으로 검출되는 반응이 없는 기록 사이의 자극 수준으로 정의한다.

[1120] *조직화학 분석*

[1121] 동물을 마취하고 헤파린화된 따뜻한 염수를 심장내 관류하여 희생시킨 후 대략 40 mL의 페리오데이트-라이신-파라포름알데히드(4% 파라포름알데히드 최종 농도) 고정하였다. 우측 측두골을 즉시 제거하여 14일 동안 완충된 5% 에틸렌디아민 테트라-아세테이트(pH 7.2)로 석회질을 제거하였다(4℃). 석회질 제거 후, 측두골을 최적 절단 온도(OCT) 화합물(Tissue-Tek, Miles Inc., Elkhart, IN)의 증가 농도(50%, 75%, 100%)에 연속적으로 함침시키고, 스냅-동결(-70℃)하였으며, 와우축에 평행하게 저온유지-절개(4 mm)하였다. 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 염색을 위해 절개부를 회수하고 면역조직화학 분석을 수행하였다.

[1122] 염증의 중증도는 고실계단의 세포 침윤량에 따라 평가하였고, 각 와우각에 대해 공정한 점수를 주었다. 0점은 염증 없음을 나타내고, 5점은 모든 와우각 회전부에 심각하게 염증 세포가 침윤되었음을 나타낸다.

[1123] 실시예 91 - 92

[1124] 실시예 26에 따라 제조된 점막부착성 열가역성 겔 조제물, 실시예 15의 항미생물성 간시클로비르를 포함하는 점막부착제 열가역성 겔 조제물을 실시예 67의 과정과 유사한 과정을 이용해 AIED 동물 모델에서 평가하였다.

[1125] 실시예 93 - 중이염 동물 모델에서 칼시뉴린 억제제 조제물의 평가

[1126] *중이염의 유도*

[1127] 검이경 및 팀파노메트리(tympanometry)를 통해 확인된, 정상 중이를 갖는 체중 400 내지 600 g의 건강한 성체 친칠라를 이 실험에 사용하였다. 유스타키오관으로부터 접종물이 흘러나오는 것을 방지하기 위해 접종 전 24시간 전에 유스타키오관 폐색을 실시하였다. 4-h-로그기(대략 40 콜로니 형성 단위(CFU))인 1 밀리리터의 3형 S. 뉴모니아 균주를 친칠라의 중이 하고실낭 둘 모두에 직접 위치시켰다. 대조군 마우스에게는 1 밀리리터의 멸균된 PBS를 접종하였다.

[1128] *치료*

[1129] S. 뉴머니아 접종 및 대조군 마우스를 2 그룹(각 그룹 당 n = 10)으로 분류하였다. 타크롤리무스를 함유한 실시예 2의 칼시뉴린 억제제 조제물를 한 동물 그룹의 고실강 벽에 적용하였다. 타크롤리무스를 함유하지 않은 대조군 조제물을 제2 그룹에 적용하였다. 항-TNF 및 대조군 조제물을 초기 적용후 3일 후에 재적용하였다. 동물을 치료 7일 후 희생시켰다.

[1130] **결과 분석**

[1131] 중이 유체(MEF)를 뉴모코커스 접종한 후 1, 2, 6, 12, 24, 48 및 72시간 후에 샘플링하였다. 정량적 MEF 배양을 양 혈액 한전배지 상에서 수행하였으며, 정량 역치는 50 CFU/mL로 설정하였다. 염증 세포는 혈구계측기로 정량하였고, 차등 세포 계측을 Wright 염색으로 수행하였다.

[1132] 실시예 94 - 95

[1133] 실시예 27의 메토트렉세이트를 포함하는 점막부착성 열가역성 겔 조제물 및 실시예 5의 아목시실린을 포함하는 열가역성 겔 조제물을 실시예 68의 과정과 유사한 과정을 사용해서 중이염 동물 모델에서 평가하였다.

[1134] 실시예 96 - TACE 억제제 조제물을 이용한 AIED 임상 시도

[1135] 스테로이드를 줄이거나 또는 스테로이드 치료를 완료한 후 청력 상실이 재발된 초기 스테로이드 반응성에 기인하여 10명의 성인 환자를 선별하였다. 0.3 mg의 BMS-561392를 함유하는 TACE 억제제 조제물을 고막의 피어싱을 통해 각 환자의 원형창 막에 투여하였다. 초기 적용 후 7일에 TACE 억제제 조제물을 재적용하고, 치료 2 및 3주에 재적용하였다.

[1136] 이음절로된 프랑스어 단어 목록을 이용한 말하기 시험 및 순음 청력검사(250-8000 Hz)로 구성된 청력 검사를 각 환자에게 실시하였다. 검사는 TACE 억제제 조제물의 적용 전 및 초기 치료 후 1, 2, 3 및 4주에 수행하였다.

[1137] 실시예 97 - 내림프 수종 동물 모델에서 VP2 길항제 조제물의 평가

[1138] 하기 과정을 이용하여 실시예 2에서 제조한 바와 같은 릭시밥탄의 열가역성 겔 조제물의 효능을 평가하였다.

[1139] **재료 및 방법**

[1140] 양성 프레이어 반사가 있고 체중이 약 300 g인 서른 다섯 마리의 하틀리 기니 피그를 사용하였다. 대조군(정상 귀 그룹)으로 제공한 5마리는 어떠한 수술이나 치료없이 5주 동안 사육하였고, 나머지 30 마리는 실험 동물로 제공하였다. 모든 실험 동물은 내림프낭의 전기소작술을 시술받았다(Lee et al., Acta Otolaryngol. (1992) 112:658-666; Takeda et al., Equilib. Res. (1993) 9:139-143). 수술 후 4주 후에, 이들 동물을 비주입 수종 귀, 비히클 처리 수종 귀 및 릭시밥탄 치료 수종 귀의 3 그룹으로 나누었고, 각 그룹은 10 마리로 이루어진다. 비주입 수종 귀 그룹은 내림프낭의 전기소작술 이외의 치료는 받지 않았다. 비히클 처리 수종 귀 및 릭시밥탄 치료 수종 귀의 그룹은, 열가역성 겔 조제물을 원형창 막에 적용하였다. 조성물 투여 후 1 주 후에, 모든 동물을 희생하여 내림프 공간의 변화를 평가하였다. 모든 동물들은 실험 과정 동안만을 제외하고, 전체 기간 동안 조용한 실내의 개별 케이지에서 방해받지 않고 자유롭게 움직일 수 있었다.

[1141] 내림프 공간에 대한 변화를 측정하기 위해, 모든 동물을 펜토바르비탈 복강 주사를 통해 깊이 마취시킨 상태에서 생리적 염수 용액으로 경심 관류시키고, 10% 포르말린으로 고정시켰다. 좌측두골를 분리하고 10일 이상 동안 10% 포르말린용액으로 후고정하였다. 이후, 이들을 12일 동안 5% 트리클로로아세트산으로 석회질 제거하고 단계적인 에탄올 시리즈에서 탈수시켰다. 이들을 파라핀 및 셀로이딘에 삽입시켰다. 준비한 블록을 가로로 6 ㎛로 절개하였다. 이 절개무를 헤마톡실린과 에오신으로 염색하고 광학 현미경으로 관찰하였다. 내림프 공간 변화에 대한 정량적 측정은 Takeda의 방법(Takeda et al., Hearing Res. (2003) 182:9-18)으로 실시하였다.

[1142] 실시예 98

[1143] 실시예 10에서 제조한 레티가빈의 KCNQ 열가역성 겔 조제물을 실시예 72의 과정과 유사한 과정으로 이용해 내림프 수종 동물 모델에서 평가하였다.

[1144] 실시예 99 - 메니에르 환자에서 릭시밥탄 투여 평가

[1145] *실험 목적*

[1146] 이 실험의 1차 목적은 인간 피험체에서 메니에르병을 개선시키는 릭시밥탄(100 mg)의 효능 및 안전성을 평가하고자 하는 것이다.

[1147] **방법**

[1148] *실험 디자인*

[1149] 이는 내림프 수종의 치료에서 위약에 대해 릭시밥탄 투여(100 mg)를 비교하는 3기, 다중중심, 이중-블라인드, 무작위, 위약-대조, 병렬 그룹 실험이다. 대략 100 피험체가 이 실험에 참여하게 되고, 스포서가 준비한 무작위화 서열을 기초로 2 치료군 중 1에 대해 무작위화(1:1)하게 된다. 각 그룹은 100 mg 릭시밥탄 + 메클리진 또는 메클리진 단독 치료를 받게 된다.

[1150] 이 실험을 완료하지 않은 피험체는 교체되지 않는다. 모든 환자는 8주간 매일 메클리진 치료를 받는다. 이 실험 약물(릭시밥탄 100 mg 또는 대응되는 위약)을 투여받는 환자는 8주간 피험체의 원형창 막 상에 직접 겔 조제물을 투여받게 된다. 각 환자는 메클리진 및 실험 약물을 사용한 각 치료 전에 전정 및 청력 검사를 받는다.

[1151] 실시예 100 - 이명 환자에서 베스티피탄트/파록시텐의 임상 시도

[1152] *실험 목적*

[1153] 이 실험의 주요 목적은 고통받는 환자에서 이명 증상을 개선시키는데서 위약과 비교하여 베스티피탄트/파록시텐의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 것이다.

[1154] *실험 디자인*

[1155] 이 실험은 이명 치료에서 위약과 베스티피탄트/파록시텐을 비교하는, 3기, 다중중심, 이중-블라인드, 무작위, 위약-대조, 3-암 실험이다. 대략 100명의 피험체가 이 실험에 참가하고 스폰서가 준비한 무작위화한 서열을 기준으로 3 치료 그룹 중 1에 대해 무작위화(1:1)하였다. 각 그룹은 열가역성 겔로 전달되는 280 mg 파록시텐/350 mg 베스티피탄트, 또는 제어 방출형 위약 조제물을 투약받는다. 베스티피탄트/파록시텐의 방출은 제어 방출이고 14일 동안 일어난다. 투여 경로는 고실내 주사이다.

[1156] *1차 결과 측정*

[1157] 투약 후 2시간 후에(또는 임의의 다른 시점 vs. 투약전 기본점) 측정 시점에서 감지되는 이명 소리세기 변화를 측정하기 위해 시각 통증 척도(Visual Analog Scales; VAS)를 사용하였다.

[1158] *2차 결과 측정*

[1159] 이명 핏치, 고통도 및 불안도를 측정하기 위한 VAS. 순음 청각측정법 & 음향심리 평가. 수면 & 이명 질문서. 약물의 안전성, 내성 및 동력학. [시간 기한: 투야 후 2시간 후(또는 임의의 다른 시점 vs. 투약전 기준점)에서 측정시 지각됨.

[1160] *포함 기준*

[1161] 환자들이 하기 기준들 중 임의의 기준을 충족하면 포함시켰다:

[1162] - 이명 진단을 받은 남성 또는 여성 피험체.

[1163] - THI 중증도 등급이 3 또는 4인 피험체.

[1164] - 알콜 섭취를 제한하고자 하는 피험체

[1165] - 성관계를 삼가하거나 또는 산아 제한에 동의한 가임기 여성

[1166] - 비가임기 여성

[1167] *배제 기준*

[1168] 다음의 기준들 중 임의의 기준을 만족하는 환자는 배제시킨다:

[1169] - THI 중증도 등급이 = 5 또는 2 이하인 피험체

[1170] - 불안증 또는 우울증이 병적 수준인 피험체.

[1171] - 청력도 결합이 없고 청력이 정상인 피험체.

[1172] - 리도카인 주입 검사에 반응하지 않거나 또는 사전주입값의 가변성이 크게 나타나는 피험체.

[1173] - 베스티피탄트 또는 파록세틴의 투여를 제외시켜야 하는 임의의 심각한 의학 질병 또는 병태가 있는 피험체.

[1174] - 약물을 PK를 방해할 수 있는 임의의 수술적 또는 의학적 병태의 존재.

[1175] - 간손상 또는 간 기능장애 병력이 있는 피험체.

[1176] - 신장 손상이 있는 피험체.

[1177] - HIV, 간염 C 또는 간염 B에 대해 양성인 피험체.

[1178] - 비정상적인 실험실, ECG 또는 신체 검사 발견점이 있는 피험체.

[1179] - 갑상성기능정상이 아닌 피험체.

[1180] - 폐, 심장, 신장, 신경성, 뇌혈관, 대사 또는 폐 질환 병력이 있는 피험체.

[1181] - 심근경색이 있는 피험체.

[1182] - 발작 질병 병력이 있는 피험체.

[1183] - 암 병력이 있는 피험체.

[1184] - 약물 또는 다른 알레르기 병력이 있는 피험체.

[1185] - 약물 사용에 양성 및/또는 물질 남용 또는 의존적 병력이 있는 피험체.

[1186] - 특정 기간 내에 향정신성 약물 또는 항우울제를 복용한 피험체.

[1187] - 간 효소를 방해하는 것으로 알려진 약물 또는 음식물(예를 들어, 자몽이나 자몽 주스).

[1188] - 세로토닌성 작용 기전을 갖는 비향신경성 약물을 복용한 피험체.

[1189] - 최근에 연구 약물을 사용하거나 또는 최근에 임상 시도에 참여한 피험체.

[1190] - NK1 길항제 또는 SSRI에 대해 과민증을 보이는 피험체.

[1191] - 임신 검사가 양성인 여성

[1192] - 이 실험에서 마지막 실험 약물 투여 후 다음 4주 이내에 임신 계획이 있는 여성 또는 남성 피험체.

[1193] - 이전 달에 단위 혈액 또는 그 이상을 헌혈했거나 또는 실험 완료 1개월 내에 헌혈하려는 피험체.

[1194] 실시예 101 - 이명 환자에서 네라멕산의 임상 시도

[1195] *실험 목적*

[1196] 이 실험의 주요 목적은 영향받은 환자에서 이명 증상을 개선하는데서 위약과 비교하여 네라멕산의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 것이다.

[1197] *실험 디자인*

[1198] 이 실험은 이명 치료에서 위약에 대해 네라멕산을 비교하는 3기, 다중중심, 이중-블라이드, 무작위, 위약-대조, 3-암 실험이다. 대략 250명의 피험체가 이 실험에 참여하며, 스폰서가 준비한 무작위화 서열을 기준으로 3 치료 그룹 중 1 그룹에 대해 무작위화(1:1)하였다. 각 그룹은 열가역성 겔로 전달되는 300 mg 네라멕산, 또는 제어 방출형 위약 조제물을 투약받는다. 네라멕산의 방출은 제어 방출이고 14 일 동안 일어난다. 투여 경로는 고실내 주사이다.

[1199] *1차 결과 측정*

[1200] 투약 2시간 후(또는 임의의 다른 시점 vs. 투약전 기준점)에서 측정 시점에서 감지되는 이명 소리크기 변화를 측정하기 위한 시각 통증 척도(VAS).

[1201] *2차 결과 측정*

[1202] 이명 핏치, 고통도 및 불안도를 측정하기 위한 VAS. 순음 청각측정법 & 음향심리 평가. 수면 & 이명 질문서. 약물의 안전성, 내성 및 동력학. [시간 기한: 투야 후 2시간 후(또는 임의의 다른 시점 vs. 투약전 기준점)에서 측정시 지각됨.

[1203] *포함 기준*

[1204] 다음의 기준 중 임의의 기준을 만족하는 환자를 포함시켰다.

[1205] - 지속적이거나, 주관적이거나 또는 단측 또는 양측 이명이 있는 남성 또는 여성 피험체.

[1206] - 알콜 섭취를 제한하고자 하는 피험체.

[1207] - 성관계를 삼가하거나 또는 산아 제한에 동의한 가임기 여성.

[1208] - 비가임기 여성.

[1209] *배제 기준*

[1210] 다음의 기준 중 임의의 기준을 만족하는 환자는 배제한다.

[1211] - 간헐적이거나 박동적인 이명

[1212] - 불안증 또는 우울증이 병적 수준인 피험체.

[1213] - 청력도 결합이 없고 청력이 정상인 피험체.

[1214] - 리도카인 주입 검사에 반응하지 않거나 또는 사전주입값의 가변성이 크게 나타나는 피험체.

[1215] - 약물을 PK를 방해할 수 있는 임의의 수술적 또는 의학적 병태의 존재.

[1216] - 간손상 또는 간 기능장애 병력이 있는 피험체.

[1217] - 신장 손상이 있는 피험체.

[1218] - HIV, 간염 C 또는 간염 B에 대해 양성인 피험체.

[1219] - 비정상적인 실험실, ECG 또는 신체 검사 발견점이 있는 피험체.

[1220] - 갑상성기능정상이 아닌 피험체.

[1221] - 폐, 심장, 신장, 신경성, 뇌혈관, 대사 또는 폐 질환 병력이 있는 피험체.

[1222] - 심근경색이 있는 피험체.

[1223] - 발작 질병 병력이 있는 피험체.

[1224] - 암 병력이 있는 피험체.

[1225] - 약물 또는 다른 알레르기 병력이 있는 피험체.

[1226] - 약물 사용에 양성 및/또는 물질 남용 또는 의존적 병력이 있는 피험체.

[1227] - 특정 기간 내에 향정신성 약물 또는 항우울제를 복용한 피험체.

[1228] - 간 효소를 방해하는 것으로 알려진 약물 또는 음식물(예를 들어, 자몽이나 자몽 주스).

[1229] - 최근에 연구 약물을 사용하거나 또는 최근에 임상 시도에 참여한 피험체.

[1230] - 임신 검사가 양성인 여성

[1231] - 이 실험에서 마지막 실험 약물 투여 후 다음 4주 이내에 임신 계획이 있는 여성 또는 남성 피험체.

[1232] - 이전 달에 단위 혈액 또는 그 이상을 헌혈했거나 또는 실험 완료 1개월 내에 헌혈하려는 피험체.

[1233] <u>실시예 102 - 급성 외이도염 환자에서 AL-15469A/AL-38905의 임상 시도</u>

[1234] *실험 목적*

[1235] 이 실험의 주요 목적은 영향받은 환자에서 급성 외이도염 증상을 개선시키는데서 위약과 비교하여 AL-15469A/AL-38905의 안전성 및 효능을 평가하려는 것이다.

[1236] *실험 디자인*

[1237] 이 실험은 이명 치료에서 위약과 AL-15469A/AL-38905(100 mg 및 200 mg)를 비교하는, 3기, 다중중심, 이중-블

라인드, 무작위, 위약-대조, 3-암 실험이다. 대략 1500명의 피험체가 이 실험에 참여하고, 스폰서가 준비한 무작위화 서열을 기초로 3 치료 그룹 중 1에 대해 무작위화(1:1)한다. 각 그룹은 100 mg 제어 방출형 AL-15469A/AL-38905, 200 mg 제어 방출형 AL-15469A/AL-38905 또는 제어 방출형 위약 조제물을 투약받는다.

[1238] *1차 결과 측정*

[1239] 임상 관리 [기간: 3일 및 12일]

[1240] *2차 결과 측정*

[1241] 미생물학적 성공 [기간: 12일]

[1242] *포함 기준*

[1243] 환자는 연령이 6개월 이상이어야 한다. 또한, 환자는 임상 관찰을 기준하여 박테리아 기원의 AOE로 임상 진단받아야 한다. 추가적으로, 환자는 민감도, 홍반 및 부종에 대해 검사 1일에 1 이상의 영향받은 귀에서 최소 조합 점수가 ≥4로 판명되어야 한다.

[1244] *배제 기준*

[1245] 다음의 기준 중 임의의 기준을 충족하는 환자는 배제한다:

[1246] - 4 주가 넘는 AOE의 치료전 징후 또는 증상의 지속기간

[1247] - 치료한 귀(들)에 팀파노스토미 튜브 또는 구멍난 고막이 존재. 고막 관통 이력이 있는 환자는 참여 전 방문 1에 현재 관통부가 없음이 검증되지 않으면 참여시키지 않는다.

[1248] - 만성적으로 진단받은 만성 화농성 중이염, 급성 중이염, 팀파토스토미 튜브를 갖는 환자에서 급성 이루, 또는 악성 외이도염.

[1249] - 진균 또는 마이코박테리아 기원의 알려지거나 또는 의심되는 귀 감염

[1250] - 실험 진입 6개월 내 귀 수술 전. 외이도의 지루성 피부염 또는 다른 피부 병태.

[1251] - 현재 또는 이전의 면역억제성 질병(예를 들어 HIV 양성) 병력 또는 현재 면역억제성 용법(예를 들어, 암 화학요법) 또는 알려진 급성 또는 만성 신장 질병 또는 활성 간염.

[1252] - 검사자의 평가를 기준하여 당뇨병 환자(제어성 또는 비제어성).

[1253] - 실험을 수행하거나 결과를 얻는데 부정적인 영향을 줄 수 있는 임의의 전신 질병 또는 질환, 복합 인자 또는 구조적 기형 질환 또는 질병[예를 들어, 구개 파열(복구 포함), 다운 증후군, 및 두개 안면 재구성].

[1254] - 전신 항미생물성 요법을 필요로 하는 임의의 현재 알려지거나 또는 의심되는 감염(AOE 이외의 감염).

[1255] - 프로토콜에 열거된 임의의 약물의 부적절한 장세척(washout) 또는 금지 약물 사용.

[1256] - 항염증성 효과를 가질 수 있는 국소 또는 경구 진통제(즉, NSAIDs 및 아스피린 제품)의 부수적 사용. 참여 시점에서 저용량의 아스피린 요법(1일당 81 mg) 중인 환자는 참여하고 실험 동안 저용량 아스피린을 지속한다. 아세트아미노펜("타이레놀")의 사용은 실험 동안 허용된다.

[1257] <u>실시예 103 - 메니에르병 환자에서 JB004/A의 임상 시도</u>

[1258] *실험 목적*

[1259] 이 실험의 주요 목적은 메니에르병을 앓는 환자에서 이명 증상을 개선시키는데서 위약과 비교하여 JB004/A의 안전성 및 효능을 평가하고자 하는 것이다.

[1260] *실험 디자인*

[1261] 이 실험은 이명 치료에서 위약과 JB004/A를 비교하는 3기, 다중중심, 이중-블라이드, 무작위화, 위약-제어, 3-암 실험이다. 대략 250명의 피험체가 이 실험에 참여하게 되고 스폰서가 준비한 무작위 서열을 기초로 3 치료 그룹 중 1 그룹에 대해 무작위화(1:1)한다. 각 그룹은 열가역성 겔에 전달되는 300 mg JB004/A, 또는 제어 방출형 위약 조제물을 투약받는다. JB004/A의 방출은 제어 방출이고 30일 동안 일어난다. 투여 경로는 고실내 주사이다.

[1262] *1차 결과 측정*

[1263] 투약 후 2시간 후(또는 임의의 다른 시점 vs. 투약전 기준점)에서 측정 시점시 감지되는 이명 소리크기 변화를 측정하기 위한 시각 통증 척도(VAS). 다르게, 청력검사를 건강한 귀에서 이용하여 영향받은 귀에서 이명의 음조와 대응시켰다.

[1264] *2차 결과 측정*

[1265] 이명 핏치, 고통도 및 불안도를 측정하기 위한 VAS. 순음 청각측정법 & 음향심리 평가. 수면 & 이명 질문서. 약물의 안전성, 내성 및 동력학. [시간 기한: 투야 후 2시간 후(또는 임의의 다른 시점 vs. 투약전 기준점)에서 측정시 지각됨.

[1266] *포함 기준*

[1267] 다음의 기준 중 임의의 기준을 만족하는 환자를 포함시켰다.

[1268] - 이명으로 진단받은 남성 또는 여성 피험체.

[1269] - 알콜 섭취를 제한하고자 하는 피험체.

[1270] - 성관계를 삼가하거나 또는 산아 제한에 동의한 가임기 여성.

[1271] - 비가임기 여성.

[1272] *배제 기준*

[1273] 다음의 기준 중 임의의 기준을 만족하는 환자는 배제한다.

[1274] - 간헐적이거나 박동적인 이명

[1275] - 불안증 또는 우울증이 병적 수준인 피험체.

[1276] - 청력도 결합이 없고 청력이 정상인 피험체.

[1277] - 리도카인 주입 검사에 반응하지 않거나 또는 사전주입값의 가변성이 크게 나타나는 피험체.

[1278] - 약물을 PK를 방해할 수 있는 임의의 수술적 또는 의학적 병태의 존재.

[1279] - 간손상 또는 간 기능장애 병력이 있는 피험체.

[1280] - 신장 손상이 있는 피험체.

[1281] - HIV, 간염 C 또는 간염 B에 대해 양성인 피험체.

[1282] - 비정상적인 실험실, ECG 또는 신체 검사 발견점이 있는 피험체.

[1283] - 갑상성기능정상이 아닌 피험체.

[1284] - 폐, 심장, 신장, 신경성, 뇌혈관, 대사 또는 폐 질환 병력이 있는 피험체.

[1285] - 심근경색이 있는 피험체.

[1286] - 발작 질병 병력이 있는 피험체.

[1287] - 암 병력이 있는 피험체.

[1288] - 약물 또는 다른 알레르기 병력이 있는 피험체.

[1289] - 약물 사용에 양성 및/또는 물질 남용 또는 의존적 병력이 있는 피험체.

[1290] - 특정 기간 내에 향정신성 약물 또는 항우울제를 복용한 피험체.

[1291] - 간 효소를 방해하는 것으로 알려진 약물 또는 음식물(예를 들어, 자몽이나 자몽 주스).

[1292] - 최근에 연구 약물을 사용하거나 또는 최근에 임상 시도에 참여한 피험체.

[1293] - 임신 검사가 양성인 여성

[1294] - 이 실험에서 마지막 실험 약물 투여 후 다음 4주 이내에 임신 계획이 있는 여성 또는 남성 피험체.

[1295] - 이전 달에 단위 혈액 또는 그 이상을 헌혈했거나 또는 실험 완료 1개월 내에 헌혈하려는 피험체.

[1296] 실시예 104 - 초기 개시된 나이 관련 청력 손상 DBA-마우스 모델에서 알파 리포산의 평가

[1297] DBA 마우스에게, 생후 2, 4 또는 8 주에 시작하여, 원형창막에 직접 실시예 3의 알파-리포산 조제물을 투여하였다. 각 동물의 각 귀에 대해서 클릭 자극에 대한 청각 뇌간 반응 역치(ABR)를 위해 청력 역치를 초기에 측정하고 실험 절차 동안 그리고 이후에 1주 단위로 측정하였다. 동물을 가열 패드 상의 단일벽 음향 부쓰(Industrial Acoustics Co, Bronx, NY, USA)에 위치시켰다. 피하 전극(Astro-Med, Inc. Grass Instrument Division, West Warwick, RI, USA)을 정수리(활성 전극), 유양돌기(참조), 및 뒷다리(그라운드)에 삽입하였다. 클릭 자극(0.1 밀리초)은 컴퓨터로 생성하였고 외이도에 설치를 위해 이경에 맞춰진 Beyer DT 48, 200 Ohm 스피커에 전달하였다. 기록된 ABR을 배터리 작동 사전증폭기를 통해 증폭시키고 디지털화하였고, 자극, 기록 및 평균화 기능의 컴퓨터 제어를 제공하는 Tucker-Davis Technologies ABR 기록계(Tucker Davis Technology, Gainesville, FL, USA)에 입력하였다. 동물에 대한 5-dB 단계에서 성공적으로 감소된 진폭 자극이 존재하였고, 기록된 자극-고정 활성을 평균하여(n=512), 나타내었다. 역치는 분명하게 식별가능한 반응 및 시각적으로 검출되지 않는 반응 기록 사이의 자극 수준으로 정의한다.

[1298] 실시예 105 - 내림프 수종 동물 모델에서 디아제팜의 평가

[1299] 방법 및 재료

[1300] *내림프 수종의 유도*

[1301] 체중이 20 내지 24 g인 스위스 국립 보건원의 암컷 알비노 마우스(Harlan Sprague-Dawley, Inc., Indianapolis, Inc.)를 사용하였다. 인공 내림프를 와우각관에 주사하였다.

[1302] *치료*

[1303] 상기 내림프 마우스 및 대조군 마우스를 2 그룹으로 나누었다(각 그룹 당 n = 10). 디아제팜을 함유하는 실시예 5의 CNS 조절 조제물을 하나의 동물 그룹의 원형창 막에 적용하였다. 디아제팜을 함유하는 대조군 조제물을 제2 그룹에 적용하였다. CNS 조절 조제물 및 대조군 조제물을 초기 적용 후 3일 후에 재적용하였다. 동물들을 치료 7일 후 희생시켰다.

[1304] 결과 분석

[1305] *전기생리적 검사*

[1306] 각 동물의 각 귀에 대해서 클릭 자극에 대한 청각 뇌간 반응 역치(ABR)를 위해 청력 역치를 초기에 측정하고 실험 절차 후 1주 후에 측정하였다. 동물을 가열 패드 상의 단일벽 음향 부쓰(Industrial Acoustics Co, Bronx, NY, USA)에 위치시켰다. 피하 전극(Astro-Med, Inc. Grass Instrument Division, West Warwick, RI, USA)을 정수리(활성 전극), 유양돌기(참조), 및 뒷다리(그라운드)에 삽입하였다. 클릭 자극(0.1 밀리초)은 컴퓨터로 생성하였고 외이도에 설치를 위해 이경에 맞춰진 Beyer DT 48, 200 Ohm 스피커에 전달하였다. 기록된 ABR을 배터리 작동 사전증폭기를 통해 증폭시키고 디지털화하였고, 자극, 기록 및 평균화 기능의 컴퓨터 제어를 제공하는 Tucker-Davis Technologies ABR 기록계(Tucker Davis Technology, Gainesville, FL, USA)에 입력하였다. 동물에 대한 5-dB 단계에서 성공적으로 감소된 진폭 자극이 존재하였고, 기록된 자극-고정 활성을 평균하여(n=512), 나타내었다. 역치는 분명하게 식별가능한 반응 및 시각적으로 검출되지 않는 반응 기록 사이의 자극 수준으로 정의한다.

[1307] 실시예 106 - 이명 치료제로서 디아제팜의 임상 시도

[1308] 활성 성분: 디아제팜

[1309] 용량: 10 ㎕의 열가영성 겔에 전달되는 10 ng. 디아제팜의 방출은 제어 방출이고 30일 동안 일어난다.

[1310] 투여 경로: 고실내 주사

[1311] 치료 기간: 12주

[1312] 방법

[1313] 단일중심

[1314] 전향적

[1315] 무작위

[1316] 이중-블라인드

[1317] 위약-대조

[1318] 병렬 그룹

[1319] 적응적

[1320] 포함 기준

[1321] - 18세 내지 64세의 남성 및 여성 피험체.

[1322] - 주관적 이명을 경험한 피험체.

[1323] - 이명 지속기간이 3개월이 넘는 피험체.

[1324] - 4주 내에 이명 치료받지 않은 피험체.

[1325] 평가 기준

[1326] - 효능(1차적): 이명 설문지의 전체 점수

[1327] - 효능(2차적):

[1328] 청력검사 측정값(모드, 빈도, 이명 크기 정도, 순음 청력도, 말하기 청력도)

[1329] 삶의 질 설문지

[1330] 안정성

[1331] 치료 그룹을 조기 종료 발생률, 치료-출현 부작용, 실험실 비정상성, 및 ECG 비정상성에 대해 비교하였다.

[1332] 실험 디자인

[1333] 피험체를 3 치료 그룹으로 분류하였다. 제1 그룹은 안정성 샘플이다. 제2 그룹은 ITT(intent-to-treat) 샘플이다. 제3 그룹은 효능 타당성(VfE) 그룹이다.

[1334] 각 그룹에 대해 피험체의 절반은 디아제팜을 투약받고 나머지는 위약을 투약받았다.

[1335] 통계 방법

[1336] 1차 효능 분석은 ITT 샘플에서 이명 설문지의 전체 점수를 기초로 하였다. 통계 분석은 공변수로서 기준값 및 종속 변수로서 앞에서 수행된 마지막 관찰값을 사용하여 공분산 분석(ANCOVA)을 기초로하였다. 인자는 "치료"이다. 회귀곡선 기울기의 동차성을 검사항쓰다. 상기 분석은 VfE 샘플에 대해 반복하였다.

[1337] 삶의 질뿐만 아니라 청력검사 측정(모드, 빈도, 이명 크기정도, 순음 청력도, 말하기 청력도)도 또한 상기 언급한 모델을 통해 분석항쓰다. 모델의 적합성을 검사하지 않았다. P 값은 예비적인 것이고 다중도에 대해 조정하지 않았다.

[1338] 실시예 107 - 귀 암 동물 모델에서 세포독성 조제물의 평가

[1339] 문헌 [Arbeit, J. M., et al. *Cancer Res.* (1999), 59: 3610-3620]에 기술된, 귀 암 동물 모델에서 세포독성제 조제물을 검사하였다. K14-HPV16 형질전환 마우스의 코호트를 이암 발병에 대한 세포독성제 조제물의 효과를 비교하기 위해 대조군/미치료 및 검사/치료 마우스 그룹으로 분류하였다. 실시예 4의 세포독성제 메토트렉세이트 조제물을 4주령에 출발하여 검사 마우스 그룹의 귀에 투여하였다. 세포독성제 조제물의 화학예방 효과는 8주령, 16주령, 및 32주령의 치료 마우스를 희생시켜, 동일 주령의 대조군 마우스와 신생물 진행의 다양한 단계에서의 병변수 및 조직변병적 및 표현형 마커(유도종증, 피부 염증 세포 침윤, 각막 이상각화 등)를 비교하여 평가하였다. 확립된, 후기 신생물 진행에 대한 세포독성제 조제물의 효능은 28주령에 출발하는 K14-HPV16 형질전환 마우스에 실시예 4의 세포독성제 조제물을 투여하여 평가하였다. 이 마우스를 32주령에 희생시키고, 세포독성제 조제물의 효능은 동일 주령의 대조군 마우스와 병변 수 및 조직병변적 및 표현형 마커를 비교하여 평가하였다.

[1340] 실시예 108 - 세포독성제 조제물을 이용한 AIED 임상 시도

[1341] 스테로이드를 감소시킨 경우 또는 스테로이드 치료 완료 후에 청력 상실 재발이 후속된 초기 스테로이드 반응성에 기인하여 10명의 성인 환자를 선별하였다. 메토트렉세이트를 함유하는 실시예 4의 세포독성제 조제물을 고막의 피어싱을 통해 각 환자의 원형창 막에 투여하였다. 세포독성제 조제물의 재적용은 초기 적용 후 7일 후에 수행하였고 다시 치료 2 및 3주에 수행하였다.

[1342] 순음 청력 검사(250-8,000 Hz) 및 프랑스어의 이음절 단어 목록을 이용한 말하기 검사로 구성된 청력 평가를 각 환자에게 실시하였다. 검사는 세포독성제 조제물 적용 전과 초기 치료 후 1, 2, 3 및 4 주에 모두 실시하였다.

[1343] 실시예 109 - 시스플라틴 유도된 이독성 마우스 모델에서 N-아세틸시스테인(NAC)의 평가

[1344] **방법 및 재료**

[1345] *이독성의 유도*

[1346] 체중이 20 내지 24 g인 12마리의 할란 스프라그-다우리 마우스를 사용하였다. 4-20 mHz에서 기본 청력 뇌간 반응(ABR)을 측정하였다. 마우스를 시스플라틴 (6 mg/kg-체중)으로 치료하였다. 시스플라틴은 IV 주입을 통해 대동맥에 전달하였다.

[1347] *치료*

[1348] 대조군(n=10)은 시스플라틴 투여 후에 염수를 투여하였다. 실험 그룹(n=10)은 시스플라틴 투여 후에 NAC(400 mg/kg-체중)를 투여하였다.

[1349] **결과 분석**

[1350] *전기생리적 검사*

[1351] 각 동물의 각 귀에 대해서 클릭 자극에 대한 청각 뇌간 반응 역치(ABR)를 위해 청력 역치를 초기에 측정하고 실험 절차 후 1주 후에 측정하였다. 동물을 가열 패드 상의 단일벽 음향 부쓰(Industrial Acoustics Co, Bronx, NY, USA)에 위치시켰다. 피하 전극(Astro-Med, Inc. Grass Instrument Division, West Warwick, RI, USA)을 정수리(활성 전극), 유양돌기(참조), 및 뒷다리(그라운드)에 삽입하였다. 클릭 자극(0.1 밀리초)은 컴퓨터로 생성하였고 외이도에 설치하기 위해 이경에 맞춘 Beyer DT 48, 200 Ohm 스피커에 전달하였다. 기록된 ABR을 배터리 작동 사전증폭기를 통해 증폭시키고 디지털화하였고, 자극, 기록 및 평균화 기능의 컴퓨터 제어를 제공하는 Tucker-Davis Technologies ABR 기록계(Tucker Davis Technology, Gainesville, FL, USA)에 입력하였다. 동물에 대한 5-dB 단계에서 성공적으로 감소된 진폭 자극이 존재하였고, 기록된 자극-고정(locked) 활성을 평균하여(n=512), 나타내었다. 역치는 분명하게 식별가능한 반응 및 시각적으로 검출되는 반응이 없는 기록 사이의 자극 수준으로 정의한다.

[1352] 실시예 110

[1353] 실시예 84의 과정과 유사한 과정을 사용하여 시스플라틴 유도된 이동성 마우스 모델에서 L(+)-에르고티오네인을 검사하였다.

[1354] 실시예 111 - 시스플라틴 유도된 이독성에 대한 AMN082의 평가

[1355] *실험 목적*

[1356] 이 실험의 주요 목적은 시스플라틴 유도된 이독성을 예방하는데서 위약과 비교한 AMN082(100 mg)의 안전성 및 효능을 평가하고자 하는 것이다.

[1357] 방법

[1358] *실험 디자인*

[1359] 시스플라틴 유도된 이독성을 치료하는데서 위약과 AMN082(100 mg)를 비료하는 3기, 다중중심, 이중 블라인드, 위약-대조, 병렬 그룹 실험이다. 대략 140명의 피험체가 이 실험에 참여하고, 스폰서가 준비한 무작위화 서열을 기초로 2 치료 그룹 중 1 그룹에 대해 무작위화한다(1:1). 각 그룹은 AMN082 100 mg 또는 위약을 투약받는다.

[1360] 실험을 완료하지 못한 피험체는 교체하지 않았다. 피험체는 7주 동안 매주 화학요법(70 mg/㎡ 용량의 시스플라틴)을 투약받고 날마다 방사선치료를 받는다. 화학요법 후, 환자들은 8주 동안 피험체의 원형창 막 상에 직접

겔 조제물로서 투여되는 실험 약물(AMN082 500 mg 또는 대응되는 위약)을 투약받는다.

[1361] 각 환자는 각 시스플라틴 치료 전에 청력 평가를 받게 된다. 시스플라틴의 최종 투약 후 2 내지 4주 후에, 각 환자는 청력 평가를 받는다. 치료전 청력도를 치료후 청력도가 비교하여 시스플라틴 유도된 이독성 정도를 측정한다. 이후 환자는 AMN082 치료와 동시에 4주 간격으로 청력 평가를 받는다.

[1362] *주요 포함 기준*

[1363] 시스플라틴 화학요법을 받는 남성 또는 여성 외래 환자는 연령이 18 내지 75세이다. 환자들은 최소 3라운드의 화학요법을 받을 것으로 예상한다. 피험체가 실험중에 임신을 하게 되면, 그 환자는 즉시 빠지고 어떠한 실험 약물도 투여하지 않는다.

[1364] *배제 기준*

[1365] 중의 수술을 받은 환자. 활성 외이 또는 중이 질환이 있는 환자. 이전의 순음 음주 평균이 >40 dB HL인 환자

[1366] 실시예 112 - 외이도염 동물 모델에서 항미생물성 조제물의 임상 시도

[1367] 외이도염은, 이도의 조직을 악화시키도록 플라스틱 피펫을 이용하여 20마리 스프라그-다우리 래트에 유도하였다. 모든 래트는 1일 내에 OE가 발생하였다. 네오마이신을 함유하는 실시예 17의 항미생물성 조제물을 바늘과 시린지를 이용하여 절반의 래트의 귀에 투여하였고, 나머지 래트에는 네오마이신이 없는 동일 조제물을 투약하였다. 이도 조직은 이 병태에 특징적인 팽화 및 홍반에 대해 관찰하였다. 광학 현미경을 사용하여 래트의 생검 샘플을 분석하였다.

[1368] 실시예 113 - 매독 치료를 위한 항미생물성 조제물의 임상 시도

[1369] 와우전정 기능장애 및 양성 매독 혈청반응 증상을 보이는 환자를 이 실험을 위해 선별하였다. 환자는 2 그룹으로 분류하였는데, 검사 그룹은 2.4 밀리온 단위의 벤즈아틴 페니실린 G(매독에 추천되는 치료제)의 근육내(IM) 주사와 함께 실시예 57의 조제물을 고실내 투여하였고, 대조군에게는 2.4 밀리온 단위의 벤즈아틴 페니실린 G의 IM 주사와 함께 실시예 57의 귀 조제물의 미세구 및 캐리어만을 투여하였다. 활성제의 투여 후 청력, 이명, 현훈증, 및 안진증의 개선에 대해 환자를 모니터링하였다. 임상 시도의 1차 결과는 6개월 치료후 방문시 와우전정 기능의 개선이다. 실시예 6의 조제물과 추천 요법을 받는 환자에 대한 결과를 귀 조제물에 대한 담체 및 추천 요법만을 투여받는 환자의 결과와 비교하여 매독의 귀 증상 치료에 대한 항미생물제 조제물의 국소 전달 효능을 검토하였다.

[1370] 실시예 114 - 현훈증 환자에서 KCNQ 조절인자의 임상 시도

[1371] *실험 목적*

[1372] 이 실험의 주요 목적은 영향받은 환자에서 현훈증 증상을 개선시키는데서 위약과 비교하여 레티가빈의 안전성 및 효능을 평가하고자 하는 것이다.

[1373] **방법**

[1374] *실험 디자인*

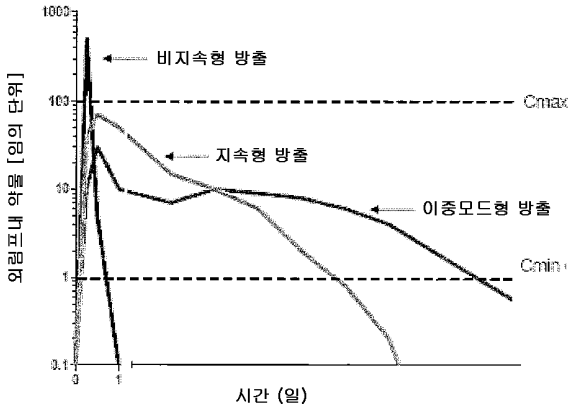
[1375] 이 실험은 현훈증 증상의 치료에서 위약과 레티가빈(100 mg 및 200 mg)을 비교하는 3 기, 다중중심, 이중-블라인드, 무작위, 위약-대조, 3-암 실험이다. 대략 150명의 피험체가 이 실험에 참여하였고, 스폰서가 준비한 무작위화 서열을 기준으로 3 치료 그룹의 1 그룹에 대해 무작위화하였다(1:1). 각 그룹에게 200 mg 제어 방출형 레티가빈, 400 mg 제어 방출형 레티가빈 또는 제어 방출형 위약 조제물을 투약항쓰다.

[1376] 1주 기본 시기 이후, 각 그룹의 환자를 16주 이중 치료 기간(8주 치료 후 8주 유기 기간)으로 무작위화하였다. 주요 효능은 기본 측정값과 비교하여 치료후 현기증, 균형 상실 및 안진증 발병을 포함한, 현훈증 증상의 빈도 및 강도의 변화율로서 측정하게 된다.

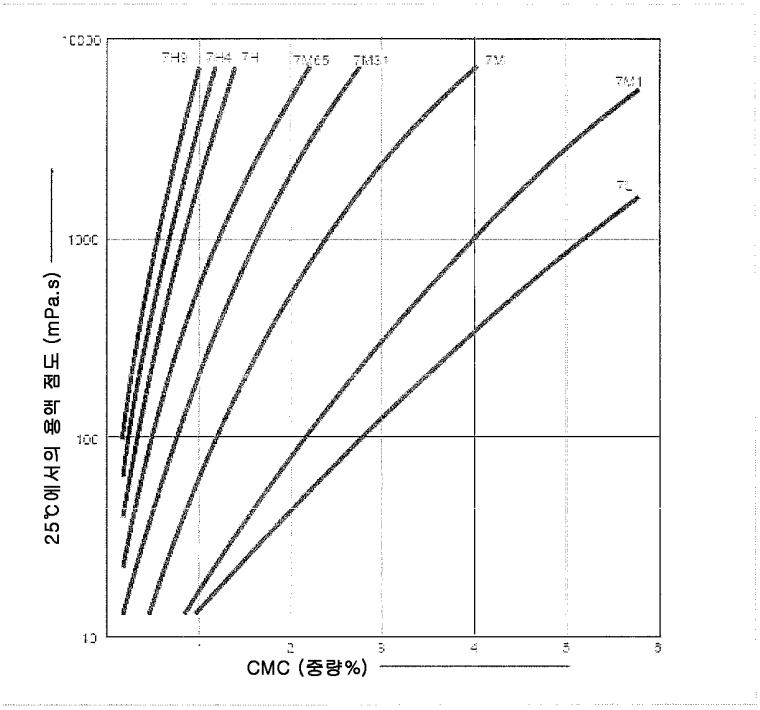
[1377] 본 발명의 바람직한 구체예를 본원에 제시하고 기술하였지만, 이러한 구체예는 단지 예로서 제공된 것이다. 본원에 기술된 구체예에 다양한 대안법들을 본원을 실시하면서 경우에 따라 적용한다. 하기 청구항들이 본 발명의 범주를 정하는 것이며 이들 청구항의 범주에 속하는 방법 및 구조 및 이들 균등물은 이에 의해 포함시키고자 한다.

도면

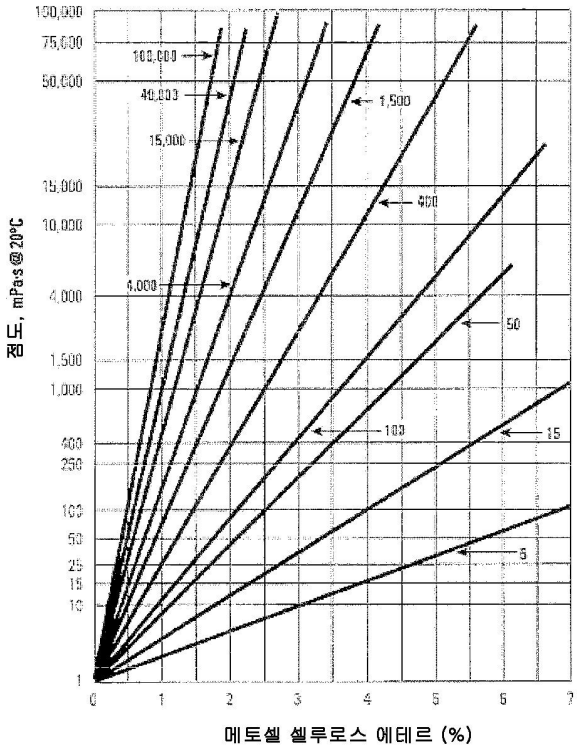
도면1


1000
100
10
1
0.1
0
1
비지속형 방출
Cmax
지속형 방출
이중모드형 방출
Cmin
외림프내 약물 [임의 단위]
시간 (일)

도면2


10000
1000
100
10
2
3
4
5
6
7M
7M1
7L
25℃에서의 용액 점도 (mPa.s)
CMC (중량%)

도면3


점도, mPa·s @ 20°C
150,000
75,000
50,000
40,000
15,000
10,000
4,000
1,500
1,000
400
250
100
50
25
15
10
1
100,000
40,000
15,000
4,000
1,500
400
100
50
15
5
0
1
2
3
4
5
6
7
메토셀 셀루로스 에테르 (%)