



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0024983
(43) 공개일자 2019년03월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01) *A61K 47/14* (2017.01)

(52) CPC특허분류
A61K 9/0046 (2013.01)
A61K 31/496 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7002772

(22) 출원일자(국제) 2017년06월29일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2019년01월28일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/040055

(87) 국제공개번호 WO 2018/005830
국제공개일자 2018년01월04일

(30) 우선권주장
62/356,300 2016년06월29일 미국(US)

(71) 출원인
오토노미, 인코포레이티드
미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 익제큐티브
드라이브 4796

(72) 발명자
사벨 로버트
미국 92131 캘리포니아주 샌 디에고 엣지우드 플
레이스 11454
장 잔펭
미국 92122 캘리포니아주 샌 디에고 #202 크리스
탈 다운 레인 4024
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
김진희, 김태홍

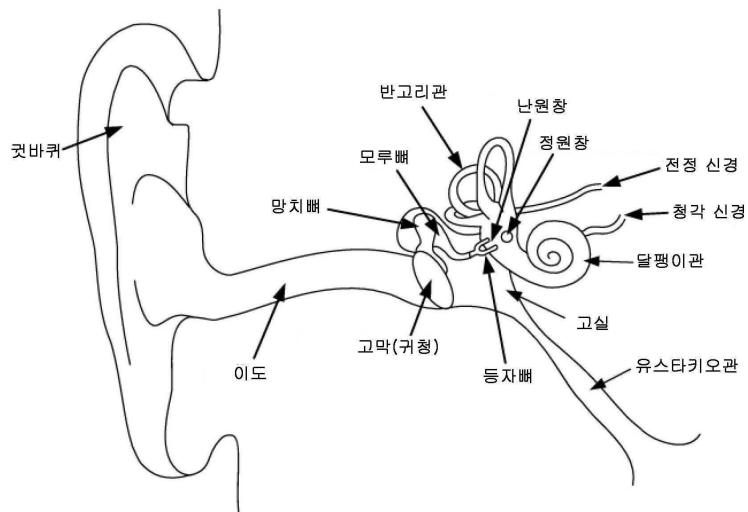
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 트리글리세라이드 귀 제제 및 이의 용도

(57) 요 약

귀 질환 및 병태의 치료를 위한 트리글리세라이드계 제제, 조성물, 및 방법이 본원에 개시된다. 이러한 트리글리세라이드계 제제 및 조성물은 중간 사슬 트리글리세라이드로부터 유래되며 다양한 치료제를 외이, 중이, 및/또는 내이로 전달하는 것을 가능하게 한다.

대 표 도 - 도 1



(52) CPC특허분류

A61K 31/573 (2013.01)

A61K 47/14 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

(72) 발명자

콜만 스콧

미국 92103 캘리포니아주 샌 디에고 포트 스톡턴
드라이브 2277

파우 파브리스

미국 92131 캘리포니아주 샌 디에고 스톤데일 코트
11859

치 홍

미국 92129 캘리포니아주 샌 디에고 헬리스 플레이
스 7459

명세서

청구범위

청구항 1

- a) 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염; 및
- b) 중간 사슬 지방산을 포함하는 트리글리세라이드

를 포함하는 귀 약제학적 제제로서;

트리글리세라이드는 귀 내로 주사하기 위한 치료제를 안정화시키기에 충분한 양으로 존재하고, 귀 약제학적 제제는 적어도 약 50 중량%의 트리글리세라이드를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 트리글리세라이드는 귀에서 충분한 체류 시간을 제공하기에 충분한 양으로 존재하는 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 트리글리세라이드는 치료제의 지속 방출을 제공하기에 충분한 양으로 존재하는 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 4

제1항에 있어서, 트리글리세라이드는 좁은 게이지 바늘을 통해 제제를 전달하기에 충분한 양으로 존재하는 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 5

제1항에 있어서, 트리글리세라이드는 글리세롤 및 중간 사슬 지방산으로부터 유래되는 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 6

제5항에 있어서, 중간 사슬 지방산은 카프로산(헥산산), 에난트산(헵탄산), 카프릴산(옥탄산), 펠라르곤산(노난산), 카프르산(데칸산), 운데실렌산(운데크-10-에노산), 라우르산(도데칸산), 또는 이의 조합인 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 7

제1항에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 50 중량% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 8

제1항에 있어서, 귀 약제학적 제제는 하나 이상의 점도 조절제를 추가로 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 9

제8항에 있어서, 하나 이상의 점도 조절제는 이산화규소, 포비돈, 카보머, 폴록사머, 또는 이의 조합인 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 10

제9항에 있어서, 점도 조절제는 이산화규소인 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 11

제9항에 있어서, 점도 조절제는 이산화규소 및 포비돈인 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 12

제11항에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%의 포비돈을 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 13

제9항에 있어서, 점도 조절제는 이산화규소 및 카보머인 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 14

제13항에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%의 카보머를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 15

제9항에 있어서, 점도 조절제는 이산화규소 및 폴록사머인 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 16

제15항에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%의 폴록사머를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 17

제9항에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%의 이산화규소를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 18

제1항에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 10 cP 내지 약 10,000 cP의 점도를 갖는 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 19

제1항에 있어서, 치료제는 면역조절제, 청각 압력 조절제, 코르티코스테로이드, 항미생물제, 귀 신경영양인자, 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB의 길항제, 비천연 TrkB 또는 Trk C 작용제, 또는 WNT 조절제인 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 20

제19항에 있어서, 치료제는 텍사메타손, 시프로폴록사신, 또는 가시클리딘인 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 21

제19항에 있어서, 귀 신경영양인자는 뇌 유래 신경영양인자(BDNF), 섬모 신경영양인자(CNTF), 신경교세포계통 유래 신경영양인자(GDNF), 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4, 섬유아세포 성장 인자(FGF), 인슐린 유사 성장 인자 (IGF), 표피 성장 인자(EGF), 혈소판 유래 성장 인자(PGF), 및 이의 조합으로부터 선택되는 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 22

제21항에 있어서, 귀 신경영양인자는 뇌 유래 신경영양인자(BDNF), 뉴로트로핀-3, 및 이의 조합으로부터 선택되는 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 23

제1항에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%의 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 전구약물 또는 염을 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 24

제1항에 있어서, 귀에서 제제의 체류 시간은 적어도 1일인 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 25

제1항에 있어서, 치료제는 적어도 1일의 기간 동안 제제로부터 방출되는 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 26

제1항에 있어서, 귀 약제학적 제제는 물, C1-C6 알콜 또는 C1-C6 글리콜, C1-C4 알콜 또는 C1-C4 글리콜, 또는 이의 임의의 조합이 없거나 실질적으로 없는 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 27

제1항에 있어서, 바늘 및 주사기, 펌프, 미세주사 장치, 윈(wick), 스폰지 물질 및 이의 조합으로부터 선택되는 약물 전달 장치를 추가로 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 28

제1항에 있어서, 외이, 중이, 및/또는 내이와 관련된 귀 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 29

제28항에 있어서, 귀 질환 또는 병태는 이구분해(ceruminosis) 또는 귀 질환 또는 병태와 관련된 이구분해, 귀 소양증, 외이염, 이통, 이명, 현기증, 이충만감, 청력 손실, 메니에르병, 감각신경성 청력 손실, 소음성 청력 손실, 연령 관련 청력 손실(노인성 난청), 자가 면역 귀 질환, 이명, 이독성, 흥분독성, 내림프 수종, 미로염, 람세이 헌트 증후군, 전정 신경염, 또는 미세혈관 압박 증후군, 청각과민, 노인성 어지럼증, 중추 청각 처리 장애, 청각 신경병증, 달팽이관 이식물 성능의 개선, 또는 이의 조합인 것인 귀 약제학적 제제.

청구항 30

제1항의 귀 약제학적 제제를 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 귀 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상에서 귀 질환 또는 병태를 치료하는 방법.

발명의 설명**기술 분야**

[0001]

상호참조

[0002]

본원은 2016년 6월 29일에 출원된 미국 가출원 제62/356,300호의 이익을 주장하며, 그 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함되어 있다.

[0003]

서열 목록

[0004]

본원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 이는 그 전체가 참고로 본원에 포함되어 있다. 2017년 6월 23일에 생성된 상기 ASCII 사본의 명칭은 37173-767.601_SL.txt이며 크기는 57,476 바이트이다.

배경기술

[0005]

외이, 중이 및/또는 달팽이관 및 전정 미로를 포함하는 내이 내로 약물을 전달하기 위한 트리글리세라이드 유래 귀 제제가 본원에 기재된다.

발명의 내용

[0006]

일 양태에서

[0007]

a) 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염; 및

- [0008] b) 중간 사슬 지방산을 포함하는 트리글리세라이드
- [0009] 를 포함하는 귀 약제학적 제제로서;
- [0010] 트리글리세라이드는 귀 내로 주사하기 위한 치료제를 안정화시키기에 충분한 양으로 존재하고, 귀 약제학적 제제는 적어도 약 50 중량%의 트리글리세라이드를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제가 제공된다.
- [0011] 일부 구현예에서, 트리글리세라이드는 귀에서 충분한 체류 시간을 제공하기에 충분한 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 트리글리세라이드는 치료제의 지속 방출을 제공하기에 충분한 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 트리글리세라이드는 좁은 계이지 바늘을 통해 제제를 전달하기에 충분한 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 트리글리세라이드는 글리세롤 및 중간 사슬 지방산으로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 중간 사슬 지방산은 카프로산(헥산산), 에난트산(헵탄산), 카프릴산(옥탄산), 펠라르곤산(노난산), 카프르산(데칸산), 운데실렌산(운데크-10-에노산), 라우르산(도데칸산), 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 50 중량% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다.
- [0012] 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 적어도 하나의 점도 조절제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 점도 조절제는 이산화규소, 포비돈, 카보머, 폴록사머, 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 이산화규소이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 이산화규소 및 포비돈이다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%의 포비돈을 포함한다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 이산화규소 및 카보머이다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%의 카보머를 포함한다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 이산화규소 및 폴록사머이다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%의 폴록사머를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%의 이산화규소를 포함한다.
- [0013] 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 10 cP 내지 약 10,000 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 치료제는 면역조절제, 청각 압력 조절제, 코르티코스테로이드, 항미생물제, 귀 신경영양인자, 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB의 길항제, 비천연 TrkB 또는 Trk C 작용제, 또는 WNT 조절제이다. 일부 구현예에서, 치료제는 텍사메타손, 시프로폴록사신, 가시클리딘, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다. 일부 구현예에서, 귀 신경영양인자는 뇌 유래 신경영양인자(BDNF), 섬모 신경영양인자(CNTF), 신경교세포계통 유래 신경영양인자(GDNF), 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4, 섬유아세포 성장 인자(FGF), 인슐린 유사 성장 인자(IGF), 표피 성장 인자(EGF), 혈소판 유래 성장 인자(PGF), 및 이의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 귀 신경영양인자는 뇌 유래 신경영양인자(BDNF), 뉴로트로핀-3, 및 이의 조합으로부터 선택된다.
- [0014] 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%의 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀에서 제제의 체류 시간은 적어도 1일이다. 일부 구현예에서, 치료제는 적어도 1일의 기간 동안 제제로부터 방출된다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 물, C1-C6 알콜 또는 C1-C6 글리콜, C1-C4 알콜 또는 C1-C4 글리콜, 또는 이의 임의의 조합이 없거나 실질적으로 없다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 바늘 및 주사기, 펌프, 미세주사 장치, 웍(wick), 스폰지 물질 및 이의 조합으로부터 선택된 약물 전달 장치를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 외이, 중이, 및 /또는 내이와 관련된 귀 질환 또는 병태의 치료에서의 용도를 위한 것이다. 일부 구현예에서, 귀 질환 또는 병태는 이구분해 또는 귀 질환 또는 병태와 관련된 이구분해, 귀 소양증, 외이염, 이통, 이명, 현기증, 이충만감, 청력 손실, 메니에르병, 감각신경성 청력 손실, 소음성 청력 손실, 연령 관련 청력 손실(노인성 난청), 자가 면역 귀 질환, 이명, 이독성, 흥분독성, 내림프 수종, 미로염, 람세이 헌트 증후군, 전정 신경염, 또는 미세혈관 압박 증후군, 청각과민, 노인성 어지럼증, 중추 청각 처리 장애, 청각 신경병증, 달팽이관 이식물 성능의 개선, 이의 조합이다.
- [0015] 본원에 개시된 귀 약제학적 제제 중 어느 하나를 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 귀 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상에서 귀 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다.
- [0016] **참조에 의한 포함**
- [0017] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특히, 및 특히 출원은 각각의 개별 간행물, 특히, 또는 특히 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로 포함된 것으로 표시된 것과 동일한 정도로 참조로 본원에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

- [0018] 본 발명의 신규한 특징은 첨부된 청구범위에 상세히 제시되어 있다. 본 발명의 특징 및 이점은 본 발명의 원리

가 이용되는 예시적인 구현예를 제시하는 하기의 상세한 설명 및 첨부 도면을 참조하여 더 잘 이해될 것이다:

도 1은 귀의 해부학을 예시한다.

도 2a 및 도 2b는 전장 TrkC 및 TrkB 및 이들의 각각의 아형(isoform)을 예시한다. 도 2a는 문헌[Esteban *et al.* *J Cell Biol* 2006; 173:291-299]으로부터 각색된다. 도 2b는 문헌[Luberg *et al.* *J. Neurochem.* 2010; 113:952-964]으로부터 각색된다.

도 3은 절두형 TrkC의 예시적인 소분자 길항제를 예시한다.

도 4a, 도 4b, 및 도 4c는 각각 6% 텍사메타손(0.4 μ m) 무균 MCT, 6% 텍사메타손(5 μ m) 무균 MCT 및 6% 텍사메타손(5 μ m) 오토클레이브된 MCT 제제에 대한 투여 후 외립프에서의 텍사메타손의 농도를 나타낸다.

도 5a는 0.3% 가시클리딘 MCT 제제에 대한 투여 후 외립프에서의 가시클리딘의 농도를 나타낸다. 도 5b는 3% 가시클리딘 MCT 제제 및 3% 가시클리딘 HCL MCT 제제에 대한 투여 후 외립프에서의 가시클리딘의 농도를 나타낸다.

도 6은 0.16% 가시클리딘 유리 염기 MCT 제제, 0.5% 가시클리딘 유리 염기 MCT 제제, 및 1.5% 가시클리딘 유리 염기 MCT 제제에 대한 투여 후 외립프에서의 가시클리딘의 농도를 나타낸다.

도 7은 MCT/SiO₂ 중의 1.5% 가시클리딘 HCl/PVP 제제 및 MCT/SiO₂ 중의 1.5% 가시클리딘 파모에이트 제제에 대한 투여 후 외립프에서의 가시클리딘의 농도를 나타낸다.

도 8a는 IgG MCT/0.5% SiO₂ 제제에 대한 투여 후 외립프에서의 인간 IgG의 농도를 나타낸다. 도 8b는 IgG MCT/3% SiO₂ 제제에 대한 투여 후 외립프에서의 인간 IgG의 농도를 나타낸다.

도 9a는 IgG MCT/PVP/0.5% SiO₂ 제제에 대한 투여 후 외립프에서의 인간 IgG의 농도를 나타낸다. 도 9b는 IgG MCT/PVP/3% SiO₂ 제제에 대한 투여 후 외립프에서의 인간 IgG의 농도를 나타낸다.

도 10a는 IgG MCT/카보머/0.5% SiO₂ 제제에 대한 투여 후 외립프에서의 인간 IgG의 농도를 나타낸다. 도 10b는 IgG MCT/카보머/3% SiO₂ 제제에 대한 투여 후 외립프에서의 인간 IgG의 농도를 나타낸다.

도 11a는 IgG MCT/P407/0.5% SiO₂ 제제에 대한 투여 후 외립프에서의 인간 IgG의 농도를 나타낸다. 도 11b는 IgG MCT/P407/3% SiO₂ 제제에 대한 투여 후 외립프에서의 인간 IgG의 농도를 나타낸다.

도 12는 각각 6% 텍사메타손(0.2 μ m) MCT, 6% 텍사메타손(0.2 μ m) MCT/0.05% SiO₂ 및 6% 텍사메타손(0.2 μ m) MCT/2% SiO₂ 제제에 대한 투여 후 외립프에서의 텍사메타손의 농도를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019]

일부 경우, 활성제의 전신 투여는 내이 구조물에 영향을 미치는 질환의 치료에 효과적이지 않다. 예를 들어, 달팽이관 및 달팽이는 순환계로부터 격리되어 있어 활성제가 내이의 표적 부위로 전신 전달되는 것을 제한한다. 일부 경우, 전신 약물 투여는 혈청에서 더 높은 순환 수준 및 표적 내이 기관 구조물에서 더 낮은 수준으로 약물 농도의 잠재적인 불균등을 야기한다. 특정 경우, 충분한 치료적 유효량의 약물을 청각 구조물에 전달하기 위해 이러한 불균등을 극복하는데 많은 양의 약물이 필요하다. 일부 경우, 전신 약물 투여는 또한 이차 전신 축적 및 그에 따른 부작용 가능성을 증가시킨다.

[0020]

내이 질환을 위한 현재 이용가능한 치료법 역시 부수적인 부작용의 위험을 갖는다. 예를 들어, 이용가능한 방법은 약물의 다수의 일일 용량(예컨대, 고실내 주사 또는 주입)를 필요로 한다. 특정 경우, 다수의 일일 고실내 주사는 환자의 불편함 및 불이행을 유발한다. 특정 경우, 외이도에 투여된 귀 점액을 통해 또는 고실내 주사를 통해 활성제를 내이에 전달하는 것은 혈액-미로-장벽(BLB), 난원창 막 및/또는 정원창 막에 의해 제공되는 생물학적 장벽에 의해 방해를 받는다. 일부 경우, 활성제를 귀 점액 또는 고실내 주사를 통해 내이에 전달하는 것은 내이 구조물에서 삼투압농도 불균형을 유발하거나, 미생물 또는 내독소 존재의 결과로서 감염 또는 다른 면역 장애를 도입하거나, 또는 영구적인 구조적 손상을 초래하여(예컨대, 고막의 천공), 청력 손실 등을 초래한다.

[0021]

치료제의 고실내 주사는 중이 및/또는 내이 내로 고막 뒤에 치료제를 주사하는 기술이다. 고실내 주사에 일부 과제가 남아 있다. 예를 들어, 내이 내 약물 흡수 부위인 정원창 막에 접근하는 것은 일부 경우 상당히 어렵다. 또한, 고실내 주사를 사용하는 현재의 요법은 외립프 및 내립프의 삼투압농도 및 pH를 변화시키는 것, 내이를

직접 또는 간접적으로 손상시키는 병원체 및 내독소를 도입하는 것을 다루지 않는다.

[0022] 트리글리세라이드계 귀 약제학적 제제인 귀 제제 및 조성물이 본원에 제공된다. 이러한 트리글리세라이드는 중간 사슬 트리글리세라이드(MCT)를 포함한다. 이들 귀 제제 및 조성물은 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 전구약물 또는 염; 및 중간 사슬 지방산을 포함하는 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 트리글리세라이드는 글리세롤 및 중간 사슬 지방산으로부터 유래된다.

[0023] 일부 구현예에서, 귀 트리글리세라이드계 약제학적 제제는 귀 내로 주사하기 위한 치료제를 안정화시키기에 충분한 양의 트리글리세라이드를 갖는다. 일부 구현예에서, 주사는 외이 내이다. 일부 구현예에서, 주사는 중이 내이다. 일부 구현예에서, 주사는 고실내이다. 일부 구현예에서, 주사는 내이 내이다. 일부 구현예에서, 귀 트리글리세라이드계 약제학적 제제는 귀에서 충분한 체류 시간을 제공하기에 충분한 양의 트리글리세라이드를 갖는다. 일부 구현예에서, 귀에서의 충분한 체류 시간은 중이를 위한 것이다. 일부 구현예에서, 귀에서의 충분한 체류 시간은 내이를 위한 것이다. 일부 구현예에서, 귀에서의 충분한 체류 시간은 외이를 위한 것이다. 일부 구현예에서, 외이는 외이도, 고막의 외부 표면, 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 외이는 외이도이다. 일부 구현예에서, 귀 트리글리세라이드계 약제학적 제제는 치료제의 지속 방출을 제공하기에 충분한 양의 트리글리세라이드를 갖는다. 일부 구현예에서, 치료제의 지속 방출은 외이 내이다. 일부 구현예에서, 치료제의 지속 방출은 중이 내이다. 일부 구현예에서, 치료제의 지속 방출은 내이 내이다. 일부 구현예에서, 트리글리세라이드는 좁은 게이지 바늘을 통해 제제를 전달하기에 충분한 양으로 존재한다.

[0024] 이러한 귀 트리글리세라이드계 약제학적 제제는 외이, 중이 및/또는 내이 내로 약물을 전달하는데 적합하다. 일부 경우, 이들 귀 약제학적 제제 및 조성물은 인간에게 투여하는데 적합하다. 일부 경우, 본원에 개시된 귀 제제 및 조성물은 또한 pH, 삼투압농도, 이온 균형, 무균성, 내독소 및/또는 발열원 수준에 대한 엄격한 기준을 충족한다. 일부 경우, 귀 제제 및 조성물은 내이의 미세환경(예컨대, 외립프)과 양립가능하다.

[0025] 따라서, 특정 구현예에서, 귀 표적 구조물을 국소적으로 치료하고 표적 귀 구조물에 귀 활성제의 연장된 노출을 제공하는 제어 방출 귀 허용가능한 제제 및 조성물인 귀 제제 및 조성물이 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 청각 구조물 및/또는 내립프 및 외립프와 양립가능한 엄격한 삼투압농도 및 pH 범위를 위해 설계된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 적어도 3일의 기간 동안 연장된 방출을 제공하고 엄격한 무균성 요건을 충족하는 제어 방출 제제이다. 일부 경우, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 전형적으로 허용가능한 내독소 수준 0.5 EU/mL과 비교하여 더 낮은 내독소 수준(예컨대 < 0.5 EU/mL)을 함유한다. 일부 경우, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 제제 또는 조성물의 그램당 낮은 수준의 콜로니 형성 단위(예컨대, <50 CFU)를 함유한다. 일부 경우, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 발열원 및/또는 미생물이 실질적으로 없다. 일부 경우, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 내립프 및/또는 외립프의 이온 균형을 보존하도록 제제화된다.

[0026] 일부 경우, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물의 국소 투여는 활성제의 전신 투여로 인한 잠재적인 부작용을 피한다. 일부 경우, 본원에 기재된 국소 적용된 귀 제제 및 조성물은 귀 구조물과 양립가능하다. 이러한 양립가능한 귀 구조물은 외이, 중이, 및/또는 내이와 관련된 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 및 조성물은 원하는 귀 구조물, 예컨대 달팽이관 영역에 직접 투여되거나, 또는 달팽이관 영역의 경우, 예를 들어, 비제한적으로 정원창 막, 달팽이창능선 또는 난원창 막을 포함하는, 귀 구조물의 영역과 직접 통신하는 구조물에 투여된다.

[0027] 특정 경우, 본원에 개시된 귀 제제 및 조성물은 제제로부터 약물의 일정한 방출 속도를 제공하고 귀 장애를 겪고 있는 개인 또는 환자의 내이에 귀 활성제의 노출의 일정한 연장된 공급원을 제공하여, 다른 치료 방법(예컨대, 귀 점액 및/또는 다수의 고실내 주사)과 관련된 임의의 가변성을 감소시키거나 제거하는 제어 방출 제제 또는 조성물이다.

[0028] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 활성 성분(들)의 외이 내로의 연장된 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 중이 및/또는 달팽이관 및 전정 미로를 포함하는 내이 내로 활성 성분(들)의 연장된 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 및 조성물은 제어 방출 성분과 조합된 즉시 또는 급속 방출 성분을 추가로 포함한다.

특정 정의

[0030] 본원에 사용된 바와 같이, 제제, 조성물 또는 성분에 관한 용어 "귀 허용가능한"은 치료되는 대상의 외이(auris externa 또는 external ear 또는 outer ear), 중이(auris media 또는 middle ear) 및/또는 내이(auris interna

또는 inner ear)에 지속적인 해로운 영향을 미치지 않는 것을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "귀 약제학적으로 허용가능한"은 외이, 중이 및/또는 내이와 관련하여 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 제거하지 않고, 외이, 중이 및 내이에 대한 독성이 비교적 감소되거나 감소된 물질, 예컨대 담체 또는 희석제를 지칭하며, 즉 상기 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하지 않으면서 또는 그것이 포함된 조성물의 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 개인에게 투여된다.

[0031] 본원에 사용된 바와 같이, 특정 화합물 또는 약제학적 조성물의 투여에 의한 특정 귀 질환, 장애 또는 병태의 증상의 개선 또는 완화는, 화합물 또는 조성물의 투여에 기인하거나 관련되는, 영구적 또는 일시적, 지속적 또는 일시적이든 관계없이, 중증도의 임의의 감소, 발병 지연, 진행의 늦춤, 또는 지속기간의 단축을 지칭한다.

[0032] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "면역조절 제제" 또는 "면역조절제" 또는 "면역조절제 제제" 또는 "면역-조절제"는 동의어로서 사용된다.

[0033] 용어 "항-TNF 제제" 또는 "항종양 괴사 인자 제제" 또는 "TNF 조절제" 또는 "TNF-알파 조절제" 또는 "항-TNF 알파 제제"는 동의어로서 사용된다. 용어 "항-TNF 제제" 및 그의 동의어는 일반적으로 TNF- α 의 생물학적 효과 또는 프로-TNF- α 자극의 생물학적 효과를 중화시키는(counteract) 제제를 지칭하며, 분자 표적에 결합하고 이를 길항하는 제제; 본원에서 TNF- α 의 방출을 억제하는 종양 괴사 인자 알파 또는 TNF-알파(TNF- α) 제제, 또는 프로-TNF- α 자극으로 인한 TNF- α 유전자 발현을 방해하는 제제를 포함한다. 또한 비제한적으로 TNF-알파 발현, 활성 또는 기능을 증가시키는 제제를 포함하는, 비제한적으로 TNF-알파 활성화의 경로의 상류의 표적을 포함하는, TNF- α 활성화의 일반적인 경로에서의 표적을 조절함으로써 TNF- α 의 생물학적 활성을 간접적으로 길항하는 제제가 포함된다.

[0034] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "청각 압력 조절 제제" 또는 "청각 압력 조절제"는 동의어로서 사용되며, 효능의 정도를 정의하지 않는다. 청각 압력 조절제는 또한 바소프레신 및 에스트로겐 관련 수용체 베타 단백질을 포함하는, 유체 항상성 단백질의 발현 또는 전사후 가공을 조절하는 화합물을 포함한다. 또한, 바소프레신 수용체 또는 에스트로겐 관련 수용체 베타 조절제는 아쿠아포린 기능과 같이, 바소프레신 수용체 또는 에스트로겐 관련 수용체 베타의 제어하에 바소프레신 수용체 또는 에스트로겐 관련 수용체 베타 신호전달 또는 하류 기능에 영향을 미치는 화합물을 포함한다. 바소프레신 수용체 또는 에스트로겐 관련 수용체 베타 조절제는 길항제, 억제제, 작용제, 부분적 작용제 등을 포함하는, 바소프레신 수용체 또는 에스트로겐 관련 수용체 베타 기능을 증가시키고/거나 감소시키는 화합물을 포함한다.

[0035] "귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 조절제" 및 "귀 감각 세포 조절제"는 동의어이다. 이들은 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 성장 및/또는 재생을 촉진하는 제제를 포함한다.

[0036] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항미생물제"는 미생물의 성장, 증식, 또는 번식을 억제하거나, 또는 미생물을 사멸시키는 화합물을 지칭한다. 적합한 "항미생물제"는 항균제(박테리아에 효과적임), 항바이러스제(바이러스에 효과적임), 항진균제(진균에 효과적임), 항원충제(원생동물에 효과적임), 및/또는 미생물성 기생충의 임의의 부류에 대한 항기생충제이다. "항미생물제"는 독성 또는 정균을 포함하는, 미생물에 대한 임의의 적합한 메커니즘에 의해 작용한다.

[0037] 문구 "항미생물 소분자"는 귀 장애, 특히 병원성 미생물에 의해 야기되는 귀 장애의 치료에 효과적이고 본원에 개시된 제제에 사용하는데 적합한 비교적 낮은 분자량, 예컨대, 1,000 미만의 분자량의 항미생물 화합물을 지칭한다. 적합한 "항미생물 소분자"는 항균성, 항바이러스성, 항진균성, 항원충성, 및 항기생충성 소분자를 포함한다.

[0038] "자유 라디칼의 조절제" 및 "자유 라디칼 조절제"는 동의어이다. 이들은 자유 라디칼, 특히 반응성 산소 종의 생산 및/또는 이에 의해 유발되는 손상을 조절하는 제제를 지칭한다.

[0039] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "이온 채널 조절 제제", "이온 채널의 조절제" 또는 "이온 채널 조절제"는 동의어로서 사용되며, 효능의 정도를 정의하지 않는다. 이온 채널 조절제는 또한 바소프레신 및 에스트로겐 관련 수용체 베타 단백질을 포함하는, 유체 항상성 단백질의 발현 또는 전사후 가공을 조절하는 화합물을 포함한다. 또한, 바소프레신 수용체 또는 에스트로겐 관련 수용체 베타 조절제는 아쿠아포린 기능과 같이, 바소프레신 수용체 또는 에스트로겐 관련 수용체 베타의 제어하에 바소프레신 수용체 또는 에스트로겐 관련 수용체 베타 신호전달 또는 하류 기능에 영향을 미치는 화합물을 포함한다. 바소프레신 수용체 또는 에스트로겐 관련 수용체 베타 조절제는 길항제, 억제제, 작용제, 부분적 작용제 등을 포함하는, 바소프레신 수용체 또는 에스트로겐 관련 수용체 베타 기능을 증가시키고/거나 감소시키는 화합물을 포함한다.

- [0040] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "귀 제제" 또는 "귀 구조 조절제" 또는 "귀 치료제" 또는 "귀 활성제" 또는 "활성제" 또는 "치료제"는 귀 장애, 예컨대, 중이염, 이경화증, 귀의 자가면역 질환 및 귀의 암의 치료에 효과적이며 본원에 개시된 제제에 사용하는데 적합한 화합물을 지칭한다. "귀 제제" 또는 "귀 구조 조절제" 또는 "귀 치료제" 또는 "귀 활성제" 또는 "활성제"는, 비제한적으로, 작용제, 부분적 작용제, 길항제, 부분적 길항제, 역작용제, 경쟁적 길항제, 중성 길항제, 오르토스테릭 길항제, 알로스테릭 길항제, 귀 구조 조절 표적의 양성 알로스테릭 조절제, 귀 구조 조절 표적의 음성 알로스테릭 조절제 또는 이의 조합으로 작용하는 화합물을 포함한다.
- [0041] "균형 장애"는 대상이 불안정함을 느끼게 하거나 운동 감각을 갖게 하는 장애, 질병, 또는 병태를 지칭한다. 이 정의에는 어지러움, 현기증, 불균형, 및 실신전 상태가 포함된다. 균형 장애로 분류되는 질환은, 비제한적으로, 람세이 헌트 증후군, 메니에르병, 상륙병(mal de débarquement), 양성 돌발 체위성 현기증, 미로염, 및 노인성 난청을 포함한다.
- [0042] "CNS 조절제" 및 "CNS 조절 제제"는 동의어이다. 이들은 CNS의 활성을 감소시키거나, 약화시키거나, 부분적으로 억제하거나, 완전히 억제하거나, 개선하거나, 길항하거나, 작용하거나, 자극하거나 증가시키는 제제를 지칭한다. 예를 들어, 일부 경우, 이들은, 예를 들어, GABA 수용체의 감수성을 증가시킴으로써 GABA의 활성을 증가시키거나, 또는 이들은 뉴런에서의 탈분극을 변화시킨다.
- [0043] "국소 마취제"는 감각의 가역적 상실 및/또는 통각 상실을 유발하는 물질을 의미한다. 종종, 이들 물질은 흥분 막(예를 들어, 뉴런)의 탈분극 및 재분극 속도를 감소시킴으로써 기능한다. 비제한적인 예로서, 국소 마취제는 리도카인, 벤조카인, 프릴로카인, 및 테트라카인을 포함한다.
- [0044] "GABA_A 수용체의 조절제," "GABA 수용체의 조절제," "GABA_A 수용체 조절제," 및 "GABA 수용체 조절제"는 동의어이다. 이들은, 예를 들어, GABA에 대한 GABA 수용체의 감수성을 증가시킴으로써, GABA 신경전달물질의 활성을 조절하는 물질을 지칭한다.
- [0045] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "세포독성제"는 귀 장애, 예컨대, 귀의 자가면역 질환 및 귀의 암의 치료에 효과적인 세포독성(즉, 세포에 독성)이고, 본원에 개시된 제제에 사용하는데 적합한 화합물을 지칭한다.
- [0046] 문구 "세포독성 소분자"는 귀 장애, 예컨대, 귀의 자가면역 질환 및 귀의 암의 치료에 효과적이고, 본원에 개시된 제제에 사용하는데 적합한 비교적 낮은 분자량, 예컨대, 1,000 미만, 또는 600-700 미만, 또는 300-700 분자량인 세포독성 화합물을 지칭한다. 적합한 "세포독성 소분자"는 메토트렉세이트, 사이클로포스파미드, 및 탈리도마이드뿐만 아니라 메토트렉세이트, 사이클로포스파미드, 및 탈리도마이드의 대사산물, 염, 다형체, 전구약물, 유사체, 및 유도체를 포함한다. 특정 구현예에서, 바람직한 세포독성 소분자는 세포독성제의 약제학적 활성 대사산물이다. 예를 들어, 사이클로포스파미드의 경우, 바람직한 대사산물은, 비제한적으로 4-하이드록시사이클로포스파미드, 알도포스파미드, 포스포라미드 머스타드, 및 이의 조합을 포함하는, 사이클로포스파미드의 약제학적 활성 대사산물이다.
- [0047] "항산화제"는 귀 약제학적으로 허용가능한 항산화제이며, 예를 들어, 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 아스코르브산 나트륨, 아스코르브산, 메타종아황산 나트륨 및 토코페롤을 포함한다. 특정 구현예에서, 항산화제는 필요한 경우 화학적 안정성을 향상시킨다. 항산화제는 또한 특정 치료제의 이독성 효과를 중화하는데 사용되며, 본원에 개시된 귀 제제와 함께 사용되는 제제를 포함한다.
- [0048] "외이"는 외부 귀를 지칭하며, 쿫바퀴 및 외이도(EAC)를 포함한다.
- [0049] "내이"는 달팽이관 및 전정 미로, 및 달팽이관을 중이와 연결하는 정원창을 포함하는, 내이를 지칭한다.
- [0050] "내이 생체이용률" 또는 "중이 생체이용률"은 연구되는 동물 또는 인간의 내이 또는 중이 각각에서 이용가능하게 되는 본원에 개시된 화합물의 투여량의 백분율을 지칭한다.
- [0051] "중이"는 고실, 청소골 및 중이를 내이와 연결하는 난원창을 포함하는, 중이를 지칭한다.
- [0052] "혈장 농도"는 대상의 혈액의 혈장 성분 내의 본원에 제공된 화합물의 농도를 지칭한다.
- [0053] "내이 생체이용률"은 연구되는 동물 또는 인간의 내이에서 이용가능하게 되는 본원에 개시된 화합물의 투여량의 백분율을 지칭한다.
- [0054] 본원에 사용된 바와 같이, 제제, 조성물 또는 성분에 관한 용어 "귀 허용가능한 침투 향상제"는 장벽 저항을 감

소시키는 특성을 지칭한다.

[0055] "담체 물질"은 귀 제제, 종이, 내이 및 귀 허용가능한 약제학적 제제의 방출 프로파일 특성과 양립가능한 부형제이다. 이러한 담체 물질은, 예컨대, 결합제, 혼탁제, 봉해제, 충전제, 계면활성제, 가용화제, 안정화제, 윤활제, 습윤제, 희석제 등을 포함한다. "귀 약제학적으로 양립가능한 담체 물질"은, 비제한적으로, 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 칼슘 글리세로포스페이트, 젖산칼슘, 말토덱스트린, 글리세린, 규산 마그네슘, 폴리비닐파리돈(PVP), 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 카세인 나트륨, 대두 레시틴, 타우로콜린산, 포스파티딜콜린, 염화 나트륨, 제3인산칼륨, 제2인산칼륨, 세룰로오스 및 세룰로오스 접합체, 당 나트륨 스테아로일 락틸레이트, 카라기난, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 전호화 전분 등을 포함한다.

[0056] 용어 "희석제"는 전달 전에 귀 제제를 희석시키는데 사용되고 종이 및/또는 내이와 양립가능한 화학적 화합물이다.

[0057] "분산제," 및/또는 "점도 조절제" 및/또는 "증점제"는 액체 매질을 통한 귀 제제의 확산 및 균질성을 제어하는 물질이다. 확산 촉진제/분산제의 예는 비제한적으로 친수성 중합체, 전해질, 트윈® 60 또는 80, PEG, 폴리비닐파리돈(PVP; 플라스돈®으로 상업적으로 알려짐), 및 탄수화물계 분산제, 예를 들어, 하이드록시프로필 세룰로오스(예컨대, HPC, HPC-SL, 및 HPC-L), 하이드록시프로필 메틸세룰로오스(예컨대, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC E10M, 및 HPMC K100M), 카르복시메틸세룰로오스, 카르복시메틸세룰로오스 나트륨, 메틸세룰로오스, 하이드록시에틸세룰로오스, 하이드록시프로필세룰로오스, 하이드록시프로필메틸세룰로오스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸세룰로오스 아세테이트 스테아레이트(HPMCAS), 비결정성 세룰로오스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 트리에탄올아민, 폴리비닐 알콜(PVA), 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 산화 에틸렌 및 포름알데히드를 갖는 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 중합체(틸록사풀로도 알려짐), 펄록사머(예컨대, 산화 에틸렌 및 산화 프로필렌의 블록 공중합체인 Pluronics F68®, F88®, F108®, 및 F127®); 및 펄록사민(예컨대, 에틸렌디아민에 산화 프로필렌 및 산화 에틸렌의 순차적 첨가로부터 유래된 삼작용성 블록 공중합체인 펄록사민 908®로도 알려진 Tetronic 908®(BASF Corporation, Parsippany, N.J.)), 폴리비닐파리돈 K12, 폴리비닐파리돈 K17, 폴리비닐파리돈 K25, 또는 폴리비닐파리돈 K30, 폴리비닐파리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S-630), 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, 폴리에틸렌 글리콜은 약 300 내지 약 6000, 또는 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400의 분자량을 가짐), 나트륨 카르복시메틸세룰로오스, 메틸세룰로오스, 폴리소르베이트-80, 알긴산 나트륨, 겸류, 예컨대, 겸 트라가칸트 및 겸 아카시아, 겸 구아, 잔탄검을 포함하는 잔탄, 당류, 세룰로오스 화합물, 예컨대, 나트륨 카르복시메틸세룰로오스, 메틸세룰로오스, 나트륨 카르복시메틸세룰로오스, 폴리소르베이트-80, 알긴산 나트륨, 폴리에톡실화된 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화된 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈, 카보머, 폴리비닐 알콜(PVA), 알긴산염, 키토산, 이산화규소, 및 이의 조합을 포함한다. 세룰로오스 또는 트리에틸 세룰로오스와 같은 가소제가 또한 분산제로서 사용된다. 본원에 개시된 귀 제제의 리포좀 분산액 및 자기 유화 분산액에서 유용한 선택적인 분산제는 디미리스토일 포스파티딜 콜린, 달걀로부터의 천연 포스파티딜 콜린, 달걀로부터의 천연 포스파티딜 글리세롤, 콜레스테롤 및 이소프로필 미리스테이트이다. 일부 구현예에서, "분산제," 및/또는 "점도 조절제" 및/또는 "증점제"는 펄록사머가 아니다.

[0058] "약물 흡수" 또는 "흡수"는 국소 투여 부위, 단지 예로서, 내이의 정원창 막으로부터, 그리고 장벽(하기에 기재된 바와 같이 정원창 막)을 가로질러 내이 또는 내이 구조물 내로 귀 제제가 움직이는 과정을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "병용 투여" 등은 귀 제제를 단일 환자에게 투여하는 것을 포함하는 것을 의미하며, 귀 제제들이 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 치료 요법을 포함하도록 의도된다.

[0059] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 치료되는 질환 또는 병태의 증상 중 하나 이상을 어느 정도 완화할 것으로 예상되는 투여되는 귀 제제의 충분한 양을 지칭한다. 예를 들어, 본원에 개시된 귀 제제의 투여 결과는 본원에 개시된 어느 하나의 질환 또는 병태의 징후, 증상, 또는 원인의 감소 및/또는 경감이다. 예를 들어, 치료적 용도를 위한 "유효량"은 과도한 부작용 없이 질환 증상의 감소 또는 개선을 제공하는데 필요한 본원에 개시된 바와 같은 제제를 포함하는 귀 제제의 양이다. 용어 "치료적 유효량"은, 예를 들어, 예방적 유효량을 포함한다. 본원에 개시된 귀 제제 조성물의 "유효량"은 과도한 부작용 없이 원하는 약리학적 효과 또는 치료적 개선을 달성하는데 효과적인 양이다. 일부 구현예에서, "유효량" 또는 "치료적 유효량"은, 투여된 화합물의 대사의 변화, 대상의 연령, 체중, 일반적인 상태, 치료되는 병태, 치료되는 병태의 중증도, 및 처방 의사의 판단 때문에, 대상마다 달라지는 것으로 이해된다. 일부 경우, 또한 연장 방출 투여 포맷에서의 "유효량"은 약동학 및 약력학적 고려사항에 근거하여 즉시 방출 투여 포맷에서의 "유효량"과 상이한 것으로 이해

된다.

- [0060] 용어 "향상시키다" 또는 "향상시키는"은 귀 제제의 원하는 효과의 효능 또는 지속시간의 증가 또는 연장, 또는 임의의 부정적인 증상의 감소를 지칭한다. 예를 들어, 본원에 개시된 귀 제제의 효과를 향상시키는 것과 관련하여, 용어 "향상시키는"은 본원에 개시된 귀 제제와 조합하여 사용되는 다른 치료제의 효과를 효능 또는 지속시간 면에서 증가시키거나 연장시키는 능력을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, "향상시키는 유효량"은 원하는 시스템에서 또 다른 치료제 또는 귀 제제의 효과를 향상시키는데 충분한 귀 제제 또는 다른 치료제의 양을 지칭한다. 환자에서 사용될 때, 이러한 사용에 효과적인 양은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 경과, 이전의 요법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 좌우될 것이다.
- [0061] 용어 "침투 향상제"는 장벽 저항(예컨대, 정원창 막, BLB 등의 장벽 저항)을 감소시키는 제제를 지칭한다.
- [0062] 용어 "억제하는"은 본원에 기재된 병태 중 어느 하나를 포함하는 병태의 발달을 예방, 지연, 또는 역전시키는 것, 또는 치료를 필요로 하는 환자에서 병태의 진전을 포함한다.
- [0063] 용어 "키트" 및 "제조 물품"은 동의어로서 사용된다.
- [0064] 용어 "조절하다"는, 단지 예로서, TNF-알파의 활성을 억제하는 것, 또는 TNF-알파의 활성을 제한하는 것을 포함하는, 표적, 예를 들어, 본원에 개시된 TNF-알파 제제, TNF-알파의 활성, 또는, TNF-알파의 활성을 변화시키는 다른 직접적 또는 간접적 표적과의 상호작용을 포함한다.
- [0065] "약력학"은 중이 및/또는 내이 내부의 원하는 부위에서 약물의 농도에 대해 관찰된 생물학적 반응을 결정하는 인자를 지칭한다.
- [0066] "약동학"은 중이 및/또는 내이 내부의 원하는 부위에서 약물의 적절한 농도의 달성을 및 유지를 결정하는 인자를 지칭한다.
- [0067] 예방적 적용에서, 본원에 기재된 귀 제제를 함유하는 조성물은 특정 질환, 장애 또는 병태에 걸리기 쉽거나 이의 위험에 있는 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방적 유효량 또는 용량"인 것으로 정의된다. 이 용도에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 좌우된다.
- [0068] "전구약물"은 생체내에서 모 약물로 전환되는 귀 제제를 지칭한다. 특정 구현예에서, 전구약물은 하나 이상의 단계 또는 과정에 의해 화합물의 생물학적, 약제학적 또는 치료학적 형태로 효소적으로 대사된다. 전구약물을 생산하기 위해, 약제학적 활성 화합물은 변형되어 활성 화합물이 생체내 투여시 재생될 것이다. 일부 구현예에서, 전구약물은 약물의 대사 안정성 또는 수송 특징을 변경시키거나, 약물의 부작용 또는 독성을 마스킹하거나, 또는 약물의 다른 특징 또는 특성을 변경시키도록 설계된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 적합한 전구약물로 유도체화된다.
- [0069] "가용화제"는 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레아이트, 에틸 카프릴레이트, 나트륨 라우일 세레이트, 나트륨 도큐세이트, 비타민 E TPGS, 디메틸아세타미드, N-메틸파롤리돈, N-하이드록시에틸파롤리돈, 폴리비닐파롤리돈, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 사이클로덱스트린, 에탄올, n-부탄올, 이소프로필알콜, 콜레스테롤, 담즙산염, 폴리에틸렌 글리콜 200-600, 글리코푸롤, 트랜스쿠톨®, 프로필렌 글리콜, 및 디메틸 이소소르비드 등과 같은 귀 허용가능한 화합물을 지칭한다.
- [0070] "안정화제"는 중이 및/또는 내이의 환경과 양립가능한 임의의 항산화제, 완충제, 산, 보존제 등과 같은 화합물을 지칭한다. 안정화제는 비제한적으로 (1) 주사기 또는 유리병을 포함하는 용기, 또는 전달 시스템과 부형제와의 양립가능성을 개선시키거나, (2) 조성물의 성분의 안정성을 개선시키거나, 또는 (3) 제제 안정성을 개선시킬 제제를 포함한다.
- [0071] 본원에 사용된 바와 같이, "정상 상태"는 중이 및/또는 내이에 투여된 약물의 양이 하나의 투여 간격 내에서 제거되는 약물의 양과 동등하여, 표적화된 구조 내에서 정체 또는 일정한 수준의 약물 노출을 초래하는 경우이다.
- [0072] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상"은 동물, 바람직하게는 인간 또는 비인간을 포함하는 포유동물을 의미하기 위해 사용된다. 용어 환자 및 대상은 상호교환적으로 사용된다.
- [0073] "계면활성제"는 나트륨 라우일 세레이트, 나트륨 도큐세이트, 트원 60 또는 80, 트리아세틴, 비타민 E TPGS, 인지질, 레시틴, 포스파티딜 콜린(c8-c18), 포스파티딜에탄올아민(c8-c18), 포스파티딜글리세롤(c8-c18), 소르비탄 모노올레아이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레아이트, 폴리소르베이트, 폴록사미, 담즙산염, 글리세릴모노스테아레이트, 산화 에틸렌 및 산화 프로필렌의 공중합체, 예컨대, Pluronic®(BASF) 등과 같은 귀 허용가

능한 화합물을 지칭한다. 일부 다른 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및 식물성 오일, 예컨대, 폴리옥시에틸렌(60) 수소첨가된 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예컨대, 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다. 일부 구현예에서, 계면활성제는 물리적 안정성을 향상시키거나 또는 다른 목적을 위해 포함된다.

[0074] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다," "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 병태 또는 관련된 증상을 완화, 약화 또는 개선하는 것, 추가 증상을 예방하는 것, 증상의 근본적인 대사 원인을 개선 또는 예방하는 것, 질환 또는 병태를 억제하는 것, 예컨대, 질환 또는 병태의 발달을 정지시키는 것, 질환 또는 병태를 완화시키는 것, 질환 또는 병태의 퇴행을 유발하는 것, 질환 또는 병태에 의해 유발된 병태를 완화시키는 것, 또는 예방적으로 및/또는 치료적으로 질환 또는 병태의 증상을 제어하거나 정지시키는 것을 포함한다.

[0075] 임의의 전술한 구현예에서, 용어 "실질적으로 낮은 분해 산물"은 활성제의 5 중량% 미만이 활성제의 분해 산물이라는 것을 의미한다. 추가 구현예에서, 용어는 활성제의 3 중량% 미만이 활성제의 분해 산물이라는 것을 의미한다. 추가 구현예에서, 용어는 활성제의 2 중량% 미만이 활성제의 분해 산물이라는 것을 의미한다. 추가 구현예에서, 용어는 활성제의 1 중량% 미만이 활성제의 분해 산물이라는 것을 의미한다.

[0076] 용어 "TrkB 또는 TrkC 작용제"는 TrkB 또는 TrkC 수용체 상의 하나 이상의 에피토프를 인식하고 결합하는 체제를 포함한다. 일부 구현예에서, TrkB 또는 TrkC 작용제는 항체이다. TrkB 또는 TrkC 작용제는 뉴런 및 이들의 돌기 및 연결 및/또는 귀의 유모 세포의 성장 및/또는 재생을 촉진하는 체제이다. 일부 구현예에서, TrkB 또는 TrkC 작용제는 귀의 귀 감각 세포 및 이들의 돌기 및 연결(예컨대, 뉴런 및/또는 유모 세포)의 성장 및/또는 재생 및/또는 표현형 유지를 촉진함으로써 치료적 이점(예컨대, 청력 손실의 경감)을 제공한다. 일부 구현예에서, TrkB 또는 TrkC 작용제는 귀 감각 세포에 대한 손상(예컨대, 귀의 뉴런 및/또는 귀의 유모 세포의 기능부전)을 치료하고/하거나 역전시키거나 또는 귀 감각 세포에 대한 추가의 손상(예컨대, 세포 사멸)을 감소시키거나 지연시킴으로써(예컨대, 귀보호 효과 또는 영양 효과를 발휘함으로써) 치료적 이점(예컨대, 음향 외상으로 인한 이명의 경감)을 제공한다.

[0077] TrkB 또는 TrkC 작용제는 귀 감각 세포(예컨대, 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포)의 생존, 성장 및/또는 재생을 촉진하는, 자연발생 신경영양제(예컨대, BDNF, NT3, NT 4/5, IGF)의 화학적으로 변형된 유사체, 또는 아미노산 잔기에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 자연발생 신경영양제를 의미하는 "신경영양제"를 포함한다. 일부 구현예에서, 신경영양제는 귀 감각 세포의 산화적 손상 및/또는 골형성 및/또는 퇴화를 감소시키거나 억제한다. 일부 구현예에서, 신경영양제는 건강한 귀 감각 세포를 유지한다(예컨대, 의료 장치의 수술적 이식 후). 일부 구현예에서, 신경영양제는 면역억제제(예컨대, 귀 수술 동안 사용되는 면역억제제)이다. 일부 구현예에서, 신경영양제는 성장 인자(예컨대, 귀 세포의 성장을 촉진하는 이식 절차 후 사용되는 성장 인자)이다.

[0078] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항체"는, 면역글로불린 분자의 가변 영역에 위치한, 적어도 하나의 항원 인식 부위를 통해 탄수화물, 폴리뉴클레오타이드, 지질, 폴리펩타이드 등과 같은 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 면역글로불린 분자를 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 상기 용어는 온전한 다중클론 또는 단클론 항체뿐만 아니라, 이의 단편(예컨대 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), 단쇄(ScFv), 이의 돌연변이체, 항체 부분을 포함하는 융합 단백질, 및 항원 인식 부위를 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 배열을 포함한다. 항체는 임의의 부류의 항체, 예컨대 IgG, IgA, 또는 IgM(또는 이의 서브부류)을 포함하며, 항체는 임의의 특정 부류일 필요는 없다. 그의 중쇄의 불변 도메인의 항체 아미노산 서열에 따라, 면역글로불린은 상이한 부류로 할당될 수 있다. 5개의 주요 부류의 면역글로불린 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이 있으며, 이들 중 몇 가지는 서브부류(이소타입), 예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 추가로 분류될 수 있다. 면역글로불린의 상이한 부류에 해당하는 중쇄 불변 도메인은 각각 알파, 멜타, 엡실론, 감마, 및 뷰로 불린다. 상이한 부류의 면역글로불린의 서브유닛 구조 및 3차원 배열은 널리 알려져 있다. 또한 단쇄 가변 단편(scFv), 디아바디, 미니바디, 단일-도메인 항체(sdAbs) 또는 나노바디, 항체 키메라, 하이브리드 항체, 이중특이적 항체, 인간화 항체 등과 같은 단쇄 항체, 및 전술한 것을 포함하는 재조합 펩타이드가 포함된다.

[0079] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "단클론 항체" 및 "mAb"는 실질적으로 균질한 항체의 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하며, 즉, 상기 집단을 포함하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연발생 돌연변이를 제외하고 동일하다. 단클론 항체는 매우 특이적이며, 단일 항원 부위에 대해 작용한다. 또한, 전형적으로 상이한 결정기(에피토프)에 대한 상이한 항체를 포함하는 다중클론 항체 체제와 대조적으로, 각각의 단클론 항체는 항원 상의 단일 결정기에 대해 작용한다. 수식어 "단클론"은 항체의 실질적으로 균질한 집단으로부터 수득되는 것으로서 항체의 특성을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되지 않는다.

- [0080] 천연 항체" 및 "천연 면역글로불린"은 일반적으로 2개의 동일한 경쇄(L) 및 2개의 동일한 중쇄(H)로 구성된, 약 150,000 달톤의 이종사합체성 당단백질이다. 각각의 경쇄는 하나의 공유 디설파이드 결합에 의해 중쇄에 결합하는 한편, 디설파이드 결합의 수는 상이한 면역글로불린 이소타입의 중쇄 간에 달라진다. 각각의 중쇄 및 경쇄는 또한 규칙적으로 이격된 사슬내 디설파이드 다리를 갖는다. 각각의 중쇄는 하나의 말단에 가변 도메인(V_H) 및 그 뒤에 많은 불변 도메인을 갖는다. 각각의 경쇄는 하나의 말단에 가변 도메인(V_L) 및 그의 다른 말단에 불변 도메인을 가지며; 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 제1 불변 도메인과 정렬되고, 경쇄 가변 도메인은 중쇄의 가변 도메인과 정렬된다. 특정 아미노산 잔기는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 사이에서 계면을 형성하는 것으로 여겨진다.
- [0081] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "가변"은 가변 도메인의 특정 부분이 항체 사이에 서열이 광범위하게 상이하다는 사실을 지칭한다. 가변 영역은 항원 결합 특이성을 부여한다. 그러나, 가변성은 항체의 가변 도메인 전체에 고르게 분포되지 않는다. 그것은 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 모두에서, 상보성 결정 영역(CDR) 또는 초가변 영역으로 불리는 3개의 부분에 집중되어 있다. 가변 도메인의 보다 고도로 보존된 부분은 프레임워크(FR) 영역으로 불린다. 천연 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 3개의 CDR에 의해 연결된 13개의 주름-시트 배열을 주로 채택하는 4개의 FR 영역을 각각 포함하며, 이는 f3-주름-시트 구조의 루프 연결부, 및 일부 경우 형성부를 형성한다. 각 사슬에서의 CDR은 FR 영역에 근접하여 함께 유지되고, 다른 사슬로부터의 CDR과 함께, 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여한다(Kabat et al. (1991) NIH PubL. No. 91-3242, Vol. I, pages 647-669 참고). 불변 도메인은 항체와 항원과의 결합에 직접 관여하지 않지만, Fc 수용체(FcR) 결합, 항체 의존적 세포 독성에서 항체의 참여, 보체 의존적 세포독성의 개시, 및 비만 세포 탈과립화와 같은 다양한 효과 또는 기능을 나타낸다.
- [0082] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "초가변 영역"은 본원에 사용될 때 항원 결합을 담당하는 항체의 아미노산 잔기를 지칭한다. 초가변 영역은 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"로부터의 아미노산 잔기(즉, 경쇄 가변 도메인에서 잔기 24-34(L1), 50-56(L2), 및 89-97(L3) 및 중쇄 가변 도메인에서 31-35(H1), 50-65(H2), 및 95-102(H3); Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, Md.) 및/또는 "초가변 루프"로부터의 잔기(즉, 경쇄 가변 도메인에서 잔기 26-32(L1), 50-52(L2), 및 91-96(L3) 및 중쇄 가변 도메인에서 (H1), 53-55(H2), 및 96-101(13); Clothia and Lesk, (1987) J. Mol. Biol., 196:901-917)를 포함한다. "프레임워크" 또는 "FR" 잔기는 본원에서 간주되는 바와 같은 초가변 영역 잔기 이외의 가변 도메인 잔기이다.
- [0083] "항체 단편"은 온전한 항체의 부분을 포함한다. 일부 구현예에서, 온전한 항체의 부분은 온전한 항체의 항원 결합 영역 또는 가변 영역이다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab, F(ab')2, 및 Fv 단편; 디아바디; 선형 항체(Zapata et al. (1995) Protein Eng. 10:1057-1062); 단쇄 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다. 항체의 파파인 소화는 각각 단일 항원 결합 부위를 갖는 "Fab" 단편으로 불리는 2개의 동일한 항원 결합 단편, 및 쉽게 결정화할 수 있는 능력을 반영하는 이름을 갖는 잔여 "Fc" 단편을 생산한다. 펩신 처리는 2개의 항원 결합 부위를 가지며 여전히 항원을 가교결합시킬 수 있는 F(ab')2 단편을 생산한다.
- [0084] "Fv"는 완전한 항원 인식 및 결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. 이 영역은 단단한 비공유 결합된 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 도메인의 이합체로 구성된다. 그것은 각 가변 도메인의 3개의 CDR이 상호작용하여 V_H - V_L 이합체의 표면 상의 항원 결합 부위를 정의하는 이 배열 내에 있다. 종합적으로, 6개의 CDR이 항체에 항원 결합 특이성을 부여한다. 그러나, 단일 가변 도메인(또는 항원에 특이적인 3개의 CDR만을 포함하는 Fv의 절반)도, 전체 결합 부위보다는 더 낮은 친화성에도 불구하고, 항원을 인식하고 결합하는 능력을 갖는다.
- [0085] Fab 단편은 또한 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인(C_H1)을 함유한다. Fab 단편은 항체 헌지 영역으로부터의 하나 이상의 시스테인을 포함하는 중쇄 CH1 도메인의 카르복시 말단에 몇 개의 잔기를 부가함으로써 Fab' 단편과 상이하다. Fab'-SH는 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)가 유리 티올기를 갖는 Fab'에 대한 본원의 명칭이다. Fab' 단편은 F(ab')2 단편의 중쇄 디설파이드 다리를 환원시킴으로써 생성된다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링도 또한 알려져 있다.
- [0086] 임의의 척추동물 종으로부터의 항체(면역글로불린)의 "경쇄"는 그들의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여 카파(x) 및 람다(X)로 불리는 2개의 명확하게 구별되는 유형 중 하나에 할당된다.
- [0087] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "인간 항체"는 인간에 의해 생산된 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 갖고/갖거나 당업계에 공지되거나 본원에 개시된 인간 항체 제조 기술 중 어느 것을 사용하여 제조된 항체를 의미한다. 인간 항체의 이러한 정의는 적어도 하나의 인간 중쇄 폴리펩타이드 또는 적어도 하나의 인간 경쇄 폴리펩타이드를 포함하는 항체를 포함한다. 인간 항체는 당업계에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생산될

수 있다. 일 구현예에서, 인간 항체는 파아지 라이브러리로부터 선택되며, 상기 파아지 라이브러리는 인간 항체를 발현한다. 인간 항체는 또한 내인성 면역글로불린 유전자가 부분적으로 또는 완전히 불활성화된 형질전환 동물, 예컨대, 마우스 내로 인간 면역글로불린 유전자좌를 도입함으로써 제조될 수 있다. 대안적으로, 인간 항체는 표적 항원에 대한 항체를 생산하는 인간 B 럼프구를 불멸화시킴으로써 제조될 수 있다(이러한 B 럼프구는 개인으로부터 회수될 수 있거나 시험관내에서 면역화될 수 있음).

[0088] 본원에 제공된 항체의 용어 "베니어드(veneered)" 형태가 또한 일부 구현예에서 사용될 수 있다. 베니어링(veneering) 과정은 실질적으로 모든 천연 FR 단백질 폴딩 구조를 보유하는 항원 결합 부분을 포함하는 항체를 제공하기 위해, 예컨대, 젖과 중쇄 또는 경쇄 가변 영역으로부터의 FR 잔기를 인간 FR 잔기로 대체하는 것을 포함한다. 베니어링 기술은 항원 결합 부분의 항원 결합 특징이 항원 결합 표면 내의 중쇄 및 경쇄 CDR 세트의 구조 및 상대적 배치에 의해 주로 결정된다는 이해에 기초한다. 따라서, 항원 결합 특이성은 인간화 항체에서만 보존될 수 있고, CDR 구조, 이들의 서로와의 상호작용 및 이들의 가변 영역 도메인의 나머지와의 상호작용은 주의깊게 유지된다. 베니어링 기술을 사용하여, 면역계에 의해 쉽게 접하는 외부(예컨대, 용매 접근가능한) FR 잔기가 인간 잔기로 선택적으로 대체되어 약하게 면역원성, 또는 실질적으로 비면역원성 베니어드 표면을 포함하는 하이브리드 분자를 제공한다. 본원에 제공된 항체의 베니어드 형태가 본 개시내용에 의해 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0089] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항원 결합 부분" 또는 항체의 "항원 결합 단편"(또는 간단히 "항체 부분" 또는 "항체 단편")은 항원(예컨대, TrkC의 막근접 영역 도메인)에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 항체의 항원 결합 기능은 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있는 것으로 나타났다. 이러한 항체 구현예는 또한 2개 이상의 상이한 항원에 특이적으로 결합하는 이중특이적(bispecific, dual specific), 또는 다중 특이적(multi-specific) 포맷일 수 있다. 항체의 용어 "항원 결합 부분" 내에 포함되는 결합 단편의 예는 (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 구성된 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 디설파이드 다리에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')₂ 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인으로 구성된 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 팔(arm)의 VL 및 VH 도메인으로 구성된 Fv 단편, (v) 단일 가변 도메인을 포함하는 dAb 단편; 및 (vi) 단리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 또한, Fv 단편의 2개의 도메인 VL 및 VH는 별도의 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 재조합 방법을 사용하여, VL 및 VH 영역이 쌍을 이뤄 1가 분자를 형성하는 단일 단백질 사슬로서 제조되게 하는 합성 링커에 의해, 결합될 수 있다. 이러한 단쇄 항체는 또한 본 개시내용에 포함되는 것으로 의도된다. 단쇄 항체의 다른 형태, 예컨대 디아바디가 또한 포함된다. 디아바디는 aVH 및 VL 도메인이 단일 폴리펩타이드 사슬 상에서 발현되지만, 동일한 사슬 상의 2개의 도메인 사이에 쌍을 형성하기에 너무 짧은 링커를 사용하여, 도메인이 또 다른 사슬 상의 상보적 도메인과 쌍을 형성하도록 하고 2개의 항원 결합 부위를 생성하는, 2가 이중특이적 항체이다.

[0090] 본원에 기재된 항체는 전장 항체의 동일한 결합 특성(예컨대, 특이성 또는 친화성)을 보유하는 단쇄 항체 또는 Fab 단편과 같은 이의 단편, 부분, 변이체 또는 유도체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0091] 용어 "귀 개입"은 하나 이상의 귀 구조물에 대한 외부 손상 또는 외상을 의미하며, 이식물, 귀 수술, 주사, 캐뉼라 등을 포함한다. 이식물은 내이 또는 중이 의료 장치를 포함하며, 그 예는 달팽이관 이식물, 청력 보조 장치, 청력 개선 장치, 짧은 전극, 마이크로보철 또는 피스톤 유사 보철; 바늘; 줄기 세포 이식; 약물 전달 장치; 임의의 세포계 치료제 등을 포함한다. 귀 수술은 중이 수술, 내이 수술, 고막절개술, 와우개창술, 미로절개술, 유양돌기절개술, 등골절제술, 등골절개술, 내림프낭절개술 등을 포함한다. 주사는 고실내 주사, 달팽이관내 주사, 정원창 막을 통한 주사 등을 포함한다. 캐뉼라는 고실내, 달팽이관내, 내림프, 외림프 또는 전정 캐뉼라 등을 포함한다.

[0092] 화합물의 약제학적으로 허용가능한 유도체는 염, 에스테르, 에놀 에스테르, 아세탈, 케탈, 오르토 에스테르, 헤미아세탈, 헤미케탈, 산, 염기, 용매화물, 수화물 또는 이의 전구약물을 포함한다. 이러한 유도체는 이러한 유도체화를 위한 공지된 방법을 사용하여 당업자에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염은, 비제한적으로, 아민염, 예컨대 비제한적으로 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 암모니아, 디에탄올아민 및 다른 하이드록시알킬아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 프로카인, N-벤질페네틸 아민, 1-파라-클로로벤질-2-피롤리딘-1'-일메틸벤즈이미다졸, 디에틸아민 및 다른 알킬아민, 피페라진 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄; 알칼리 금속염, 예컨대 비제한적으로 리튬, 칼륨 및 나트륨; 알칼리 토금속염, 예컨대 비제한적으로 바륨, 칼슘 및 마그네슘; 전이 금속염, 예컨대 비제한적으로 아연; 및 무기염, 예컨대 비제한적으로, 인산수소나트륨 및 인산이수소나트륨을 포함하며; 또한 비제한적으로, 미네랄 산의 염, 예컨대 비제한적으로 염산염 및 황산염; 및 유기산의 염, 예컨대 비제한적으로 아세테이트, 락테이트, 말레이트, 타르트

레이트, 시트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 부티레이트, 발레이트, 메실레이트, 및 푸마레이트를 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 에스테르는, 비제한적으로, 카르복실산, 인산, 포스fon산, 살폰산, 살핀산 및 봉산을 포함하는 산성 기의 비제한적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 및 사이클로알킬 에스테르를 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 에놀 에테르는, 비제한적으로, 식 $C=C(OR)$ 의 유도체를 포함하며, 여기서 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬 및 사이클로알킬이다. 약제학적으로 허용가능한 에놀 에스테르는, 비제한적으로, 식 $C=C(OC(0)R)$ 의 유도체를 포함하며, 여기서 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬 및 사이클로알킬이다. 약제학적으로 허용가능한 용매화물 및 수화물은 화합물과 하나 이상의 용매 또는 물 분자, 또는 1 내지 약 100, 또는 1 내지 약 10, 또는 1 내지 약 2, 3 또는 4, 용매 또는 물 분자와의 복합체이다.

[0093] 본원에 제공된 화합물은 키랄 중심을 함유할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 키랄 중심은 (R) 또는 (S) 배열될 수 있거나, 이의 혼합물일 수 있다. 따라서, 본원에 제공된 화합물은 거울상이성질체적으로 순수하거나, 또는 입체이성질체적 또는 부분입체이성질체적 혼합물일 수 있다. 이와 같이, 당업자는 그의 (R) 형태의 화합물의 투여가, 생체내에서 에피머화(epimerization)를 겪는 화합물의 경우, 그의 (S) 형태의 화합물의 투여와 동등하다는 것을 인식할 것이다.

[0094] 본 개시내용은 그러한 모든 가능한 이성질체뿐만 아니라, 그들의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것을 의미한다. 광학적으로 활성인 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는 일부 경우 키랄 합성 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 또는 역상 HPLC와 같은 통상적인 기술을 사용하여 분해된다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 기하학적 비대칭의 다른 중심을 함유하는 경우, 그리고 달리 명시하지 않는 한, 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태도 포함되는 것으로 의도된다.

[0095] 본원에 사용된 바와 같이, 알킬, 알케닐 및 알키닐 탄소 사슬은, 특정되지 않는 경우, 1 내지 20개의 탄소, 1 내지 16개의 탄소 또는 1 내지 6개의 탄소를 함유하며, 직쇄 또는 분지쇄이다. 특정 구현예에서, 알킬, 알케닐 및 알키닐 탄소 사슬은 1 내지 6개의 탄소를 함유한다. 특정 구현예에서, 2 내지 20개의 탄소의 알케닐 탄소 사슬은 1 내지 8개의 이중 결합을 함유하고, 특정 구현예에서, 2 내지 16개의 탄소의 알케닐 탄소 사슬은 1 내지 5개의 이중 결합을 함유한다. 특정 구현예에서, 2 내지 6개의 탄소의 알키닐 탄소 사슬은 1 내지 2개의 이중 결합을 함유한다. 특정 구현예에서, 2 내지 20개의 탄소의 알키닐 탄소 사슬은 1 내지 8개의 삼중 결합을 함유하고, 특정 구현예에서, 2 내지 16개의 탄소의 알키닐 탄소 사슬은 1 내지 5개의 삼중 결합을 함유한다. 특정 구현예에서, 2 내지 6개의 탄소의 알키닐 탄소 사슬은 1 내지 2개의 삼중 결합을 함유한다. 본원에서 예시적인 알킬, 알케닐 및 알키닐 기는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸, tert- 펜틸, 이소헥실, 비닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 이소프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3- 부테닐, 1,3-부타디에닐, 에티닐, 1-프로피닐 및 2-프로피닐을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 저급 알킬, 저급 알케닐, 및 저급 알키닐은 약 1 또는 약 2개의 탄소 내지 약 6개의 탄소를 갖는 탄소 사슬을 지칭한다.

[0096] 용어 "사이클로알킬"은 특정 구현예에서 3 내지 10개의 탄소 원자, 다른 구현예에서 3 내지 6개의 탄소 원자의 포화된 모노- 또는 다중사이클릭 고리 시스템을 지칭하며; 사이클로알케닐 및 사이클로알키닐은 각각 적어도 하나의 이중 결합 및 적어도 하나의 삼중 결합을 포함하는 모노- 또는 다중사이클릭 고리 시스템을 지칭한다. 사이클로알케닐 및 사이클로알키닐 기는, 특정 구현예에서, 3 내지 10개의 탄소 원자를 함유할 수 있고, 사이클로알케닐 기는, 추가 구현예에서, 4 내지 7개의 탄소 원자를 함유하고, 사이클로알키닐 기는, 추가 구현예에서, 8 내지 10개의 탄소 원자를 함유한다. 사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 사이클로알키닐기의 고리 시스템은 융합된, 가교된 또는 스피로연결된 방식으로 함께 연결될 수 있는 하나의 고리 또는 2개 이상의 고리로 구성될 수 있다.

[0097] 용어 "아릴"은 6 내지 19개의 탄소 원자를 함유하는 방향족 모노사이클릭 또는 다중사이클릭기를 지칭한다. 아릴기는, 비제한적으로 플루오레닐, 치환된 플루오레닐, 폐닐, 치환된 폐닐, 나프틸 및 치환된 나프틸과 같은기를 포함한다.

[0098] 용어 "아르알킬"은 알킬의 수소 원자 중 하나가 아릴에 의해 대체된 알킬기를 지칭한다.

[0099] 본원에 기재된 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징, 및 이점은 다음의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 특정 실시예는 특정 구현예를 나타내지만 단지 예시로서 제시되는 것으로 이해되어야 한다.

[0100] 귀의 해부학

귀는 소리를 감지하는 감각 기관 및 균형 및 신체 자세를 유지하는 기관 모두로서의 역할을 한다. 귀는 일반적으로 3개의 부분으로 나뉜다: 외이, 중이 및 내이. 도 1에 나타낸 바와 같이, 외이는 기관의 외부 부분이며, 귓바퀴(auricle), 이도(external auditory meatus) 및 귀청(ear drum)으로도 알려진 고막의 바깥쪽을 향하는 부분으로 구성된다. 머리의 옆에서 볼 수 있는 외이의 살 부분인 귓바퀴는 음파를 수집하여 이를 이도 쪽으로 향하게 한다. 따라서, 외이의 기능은, 부분적으로, 음파를 수집하여 고막 및 중이 쪽으로 향하게 하는 것이다.

[0102] 중이는 고막 뒤에 있는 고실로 불리는 공기가 채워진 공동이다. 귀청으로도 알려진 고막은 외이를 중이로부터 분리하는 박막이다. 중이는 측두골 내에 있으며, 이 공간 내에 3개의 귀 골(청소골)을 포함한다: 망치뼈, 모루뼈 및 등자뼈. 청소골은 작은 인대를 통해 함께 연결되어, 고실의 공간을 가로지르는 다리를 형성한다. 한쪽 말단에서 고막에 부착된 망치뼈는 그의 전방 말단에서 모루뼈에 연결되고, 이는 결국 등자뼈에 연결된다. 등자뼈는 고실에 위치한 2개의 창 중 하나인 난원창에 부착된다. 환상 인대로도 알려진 섬유 조직 층이 등자뼈를 난원창에 연결한다. 외이로부터의 음파는 먼저 고막을 진동시킨다. 진동은 청소골 및 난원창을 통해 달팽이관으로 전달되며, 이는 움직임을 내이 내의 유체로 전달한다. 따라서, 청소골은 유체가 채워진 내이의 고막 및 난원창 사이에 기계적 연결을 제공하도록 배열되며, 여기서 소리는 추가 가공을 위해 내이로 변형 및 변환된다. 청소골, 고막 또는 난원창의 강성, 강직성 또는 움직임의 상실은 청력 손실, 예컨대 이경화증, 또는 등자뼈 골의 강직성을 초래한다.

[0103] 고실은 또한 유스타키오관을 통해 목구멍에 연결된다. 유스타키오관은 외부 공기와 중이 공동 사이의 압력을 동일하게 하는 능력을 제공한다. 내이의 성분이지만 고실 내에서도 접근 가능한 정원창은 내이의 달팽이관 내로 개방된다. 정원창은 3개의 층으로 구성된 막에 의해 덮여 있다: 외부 또는 점액 층, 중간 또는 섬유 층, 및 달팽이관 유체와 직접 통신하는 내부 막. 따라서, 정원창은 내부 막을 통해 내이와 직접 통신한다.

[0104] 난원창 및 정원창에서의 움직임은 상호연결되며, 즉 등자뼈 골이 고막으로부터의 움직임을 난원창으로 이동시켜 내이 유체를 거슬러 안쪽으로 움직임에 따라, 정원창은 달팽이관 유체로부터 밀려 나간다. 정원창의 이러한 움직임은 달팽이관 내에서 유체의 움직임을 허용하며, 이는 결국 달팽이관 내부 유모 세포의 움직임을 야기하여, 청력 신호가 전달되게 한다. 정원창에서의 강성 및 강직성은 달팽이관 유체에서의 움직임의 능력 부족 때문에 청력 손실을 야기한다. 최근 연구는 난원창을 통해 정상적인 전도 경로를 우회하고 달팽이관 챔버 내로 증폭된 입력을 제공하는, 정원창 상에 기계적 변환기를 이식하는 것에 초점을 맞춰왔다.

[0105] 청각 신호 전달은 내이에서 일어난다. 유체가 채워진 내이, 또는 내이는 2개의 주요 성분으로 구성된다: 달팽이관 및 전정 기관.

[0106] 달팽이관은 청력과 관련된 내이의 부분이다. 달팽이관은 달팽이를 맑은 모양으로 감긴 테이퍼드 튜브 유사 구조이다. 달팽이관의 내부는 전정 막 및 기저 막의 위치에 의해 추가로 정의되는 3개의 영역으로 나뉜다. 전정 막 위의 부분은 전정계(scala vestibuli)이며, 이는 난원창에서 달팽이관의 꼭대기까지 확장되고 칼륨이 낮고 나트륨 함량이 높은 수성 액체인 외립프 유체를 함유한다. 기저 막은 고실 계단 영역을 정의하며, 이는 달팽이관의 꼭대기에서 정원창까지 확장되고 또한 외립프를 함유한다. 기저 막은 정원창에서 달팽이관의 꼭대기까지 길이가 점진적으로 증가하는 수천개의 뱃惚한 섬유를 함유한다. 기저 막의 섬유는 소리에 의해 활성화될 때 진동한다. 전정계 및 고실 계단 사이에는 달팽이관이 있으며, 이는 달팽이관의 꼭대기에 폐쇄된 주머니로서 끝난다. 달팽이관은 내립프 유체를 함유하며, 이는 뇌척수액과 유사하며 칼륨이 높다.

[0107] 청력을 위한 감각 기관인 코르티 기관은 기저 막 상에 위치하며 달팽이관 내로 위로 확장된다. 코르티 기관은 유모 세포를 함유하며, 이는 이들의 자유 표면으로부터 확장되는 털과 같은 돌출부를 가지며, 덮개 막으로 불리는 젤라틴 표면과 접촉한다. 유모 세포는 축삭이 없지만, 이들은 전정와우 신경(두개 신경 VIII)의 달팽이관 분지를 형성하는 감각 신경 섬유에 둘러싸여 있다.

[0108] 논의된 바와 같이, 타원창으로도 알려진 난원창은 등자뼈와 통신하여 고막으로부터 진동하는 음파를 전달한다. 난원창에 전달된 진동은 외립프 및 전정계/고실 계단을 통해 유체가 채워진 달팽이관 내부의 압력을 증가시키며, 이는 결국 정원창 상의 막이 반응하여 팽창하게 한다. 난원창의 일치된 내부로의 프레싱/정원창의 외부로의 팽창은 달팽이관내 압력의 변화 없이 달팽이관 내에서 유체의 움직임을 허용한다. 그러나, 진동이 전정계 내의 외립프를 통해 이동함에 따라, 이들은 전정 막에서 상응하는 진동을 생성한다. 이러한 상응하는 진동은 달팽이관의 내립프를 통해 이동하여, 기저 막에 이동한다. 기저 막이 진동하거나 위아래로 움직이면, 코르티 기관이 이와 함께 움직인다. 이후, 코르티 기관 내의 유모 세포 수용체는 덮개 막에 대해 움직여, 덮개 막에서

기계적 변형을 유발한다. 이러한 기계적 변형은 전정와우 신경을 통해 중추신경계로 이동하는 신경 자극을 개시하여, 수신된 음파를 기계적으로 전달하고, 이는 이후에 중추신경계에 의해 처리된다.

[0109] 내이는 두개골의 측두골 내의 복잡한 일련의 통로인 골 미로 내에 부분적으로 위치한다. 전정 기관은 균형 기관이며, 3개의 반고리관 및 전정으로 구성된다. 3개의 반고리관은 서로에 대해 배열되어, 공간 내의 3개의 직교면을 따라 머리가 움직이는 것이 유체의 움직임과 이후 팽대부릉(crista ampullaris)으로 불리는 반고리관의 감각 기관에 의한 신호 처리에 의해 감지된다. 팽대부릉은 유모 세포 및 지지 세포를 함유하며, 팽대마루(cupula)로 불리는 둘 모양의 젤라틴 덩어리에 의해 덮여 있다. 유모 세포의 털은 팽대마루에 묻혀 있다. 반고리관은 회전 또는 각 운동의 평형인 동적 평형을 감지한다.

[0110] 머리가 급격하게 회전하는 경우, 반고리관은 머리와 함께 움직이지만, 막성 반고리관에 위치한 내림프 유체는 정지 상태를 유지하는 경향이 있다. 내림프 유체는 팽대마루를 밀며, 이는 한쪽으로 기울어진다. 팽대마루가 기울어짐에 따라, 그것은 팽대부릉의 유모 세포 상의 털의 일부를 구부러뜨려, 이는 감각 자극을 촉발한다. 각각의 반고리관은 상이한 평면에 위치하기 때문에, 각 반고리관의 상응하는 팽대부릉은 머리의 동일한 움직임에 상이하게 반응한다. 이것은 전정와우 신경의 전정 분지 상에 중추신경계에 전달되는 자극의 모자이크를 생성한다. 중추신경계는 이러한 정보를 해석하고 적절한 반응을 개시하여 균형을 유지한다. 중추신경계에서 중요한 것은 균형 및 평형의 감각을 매개하는 소뇌이다.

[0111] 전정은 내이의 중심 부분이며 정적 평형, 또는 중력 대비 머리의 위치를 확인하는 유모 세포를 갖는 기계수용체를 함유한다. 정적 평형은 머리가 움직이지 않거나 직선으로 움직일 때 역할을 한다. 전정에서의 막성 미로는 2개의 낭 유사 구조물인 날형낭 및 구형낭으로 나뉜다. 각각의 구조물은 결국 정적 평형의 유지를 담당하는 황반(macula)으로 불리는 작은 구조물을 함유한다. 황반은 황반을 덮는 젤라틴 덩어리(팽대마루와 유사함)에 포매된 감각 유모 세포로 구성된다. 이석으로 불리는 탄산 칼슘의 입자는 젤라틴 층의 표면에 포매되어 있다.

[0112] 머리가 똑바른 위치에 있는 경우, 털은 황반을 따라 직선이다. 머리가 기울어지면, 이에 따라 젤라틴 덩어리 및 이석이 기울어져, 황반의 유모 세포 상의 일부 털을 구부러뜨린다. 이러한 구부러지는 동작은 신호 자극을 중추신경계에 개시하여, 전정와우 신경의 전정 분지를 통해 이동하며, 이는 결국 적절한 근육에 운동 자극을 전달하여 균형을 유지한다.

[0113] 일부 경우, 본원에 기재된 귀 제제는 외이에 위치한다. 일부 경우, 본원에 기재된 귀 제제는 중이 또는 달팽이관 및 전정 미로를 포함하는 내이에 위치한다: 하나의 옵션은 주사기/바늘 또는 펌프를 사용하고 고막(귀청)을 가로질러 제제를 주사하는 것이다. 일부 경우, 달팽이관 및 전정 미로 전달의 경우, 하나의 옵션은 정원창 막을 가로질러 또는 심지어 달팽이관 미세관류로도 알려진 내이 내로의 직접 미세주사에 의해 활성 성분을 전달하는 것이다.

귀의 질환 또는 병태

[0115] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 외이, 중이, 및/또는 내이와 관련된 질환 또는 병태의 치료 및/또는 예방에 적합하다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 외이와 관련된 질환 또는 병태의 치료 및/또는 예방에 적합하다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 중이와 관련된 질환 또는 병태의 치료 및/또는 예방에 적합하다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 내이와 관련된 질환 또는 병태의 치료 및/또는 예방에 적합하다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 귀 질환 또는 병태, 예컨대 본원에 개시된 것 중 어느 하나의 증상을 감소, 역전 및/또는 개선한다. 이러한 장애 또는 병태는 많은 원인을 가지며, 이는 비체한적으로, 감염, 부상, 염증, 종양 및 약물 또는 다른 화학 물질에 대한 부작용을 포함한다.

[0116] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 귀지의 생산을 조절하는데 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 이구분해의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 이구분해는 질환 또는 병태와 관련된다. 일부 구현예에서, 질환 또는 병태는 귀 소양증, 외이염, 이통, 이명, 현기증, 이충만감, 청력 손실, 또는 이의 조합이다.

[0117] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 메니에르병, 감각신경성 청력 손실, 소음성 청력 손실, 노인성 난청(연령 관련 청력 손실), 자가 면역 귀 질환, 이명, 이독성, 흥분독성, 내림프 수종, 미로염, 람세이 헌트 증후군, 전정 신경염, 미세혈관 압박 증후군, 청각과민, 노인성 어지럼증, 중추 청각 처리 장애, 또는 청각 신경병증의 치료 및/또는 예방에 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 달팽이관 이식물 성능의 개선에 사용된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 및 조성물은 메니에르병의 치료 및/또는 예방에 사

용된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 및 조성물은 감각신경성 청력 손실의 치료 및/또는 예방에 사용된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 및 조성물은 소음성 청력 손실의 치료 및/또는 예방에 사용된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 및 조성물은 노인성 난청(연령 관련 청력 손실)의 치료 및/또는 예방에 사용된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 및 조성물은 차가 면역 귀 질환의 치료 및/또는 예방에 사용된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 및 조성물은 이명의 치료 및/또는 예방에 사용된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 및 조성물은 이독성의 치료 및/또는 예방에 사용된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 및 조성물은 흥분독성의 치료 및/또는 예방에 사용된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 및 조성물은 미로염의 치료 및/또는 예방에 사용된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 및 조성물은 램세이 헌트 증후군의 치료 및/또는 예방에 사용된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 및 조성물은 전정 신경염의 치료 및/또는 예방에 사용된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 및 조성물은 미세혈관 압박 증후군의 치료 및/또는 예방에 사용된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 및 조성물은 청각과민의 치료 및/또는 예방에 사용된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 및 조성물은 노인성 어지럼증의 치료 및/또는 예방에 사용된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 및 조성물은 중추 청각 처리 장애의 치료 및/또는 예방에 사용된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 및 조성물은 청각 신경병증의 치료 및/또는 예방에 사용된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 및 조성물은 달팽이관 이식물 성능의 개선에 사용된다.

[0118] 귀지 생산

귀지 생산을 조절하는 귀 제제 및 조성물이 본원에 개시된다. 귀지는 외이도(EAC) 전반에서 발견되는 밀립 분비물이다. 일반적으로, 귀지는 2개의 표현형인 습식 및 건식으로 계층화된다. 습식 표현형은 허니 브라운 내지 다크 브라운 외관을 가지며 고농도의 지질 및 색소 과립을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 습식 귀지는 약 50% 지질을 함유한다. 그것은 주로 아프리카 및 유럽 인구에서 발견된다. 건식 표현형은 회색 내지 흰색 박편 외관을 가지며 저농도의 지질 및 색소 과립을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 건식 귀지는 약 20% 지질을 함유한다. 그것은 주로 아시아 및 아메리카 원주민 인구에서 발견된다. 또한, 이러한 2가지 유형의 귀지는 유전적으로 구별되며, 염색체 16 상의 ATP-결합 카세트 C11(ABCC11) 유전자에서의 단일 유전자 변화가 유형을 결정한다. 구체적으로, 습식 표현형에 대한 대립유전자는 ABCC11의 코딩 영역의 538에 G를 함유하는 반면, 건식 표현형에 대해, 538에 A가 존재한다.

귀지는 민감한 외이도를 건조로부터 유흘하고, 박테리아, 진균, 곤충, 및 외래 입자로부터 귀를 보호한다. 실제로, 몇 가지 연구에서, 귀지의 항미생물 특성은 귀 감염의 발생이 귀지의 부존재와 일관되게 상관관계가 있을 때 입증되었다. 일부 구현예에서, 귀지는 박테리아 및 진균에 대해 항미생물 특성을 발휘한다. 예시적인 박테리아는, 비제한적으로, 해모필러스 인플루엔자, 스타필로코커스 아우레우스, 슈도모나스 애루지노사, 및 에세리키아 콜리를 포함한다. 예시적인 진균은, 비제한적으로, 아스퍼자스 나이거, 및 칸디다 알비칸스를 포함한다.

귀지는 40개가 넘는 상이한 물질로 구성된 혼합물이다. 귀지의 주 성분은 캐라틴이며, 이는 약 60 중량%를 차지한다. 추가의 성분은 피지샘 및 귀지샘으로부터의 분비물, 외이도(EAC) 내의 털로부터의 샘 분비물, 손상된 (sloughed) 상피 세포, 포화된 및 불포화된 장쇄 지방산, 알콜, 스쿠알렌, 라노스테롤, 및 콜레스테롤을 포함한다. EAC는 쿠바퀴(머리의 옆에서 보이는 외이의 살 부분), 이도 및 귀청으로도 알려진 고막의 바깥쪽을 향하는 부분을 포함한다. 귀지는 EAC 전반에서 발견된다.

피지샘 및 귀지샘(또는 변형된 아포크린샘)은 EAC에 위치한 2개의 외분비샘이다. 피지샘은 피부에 위치한 외분비샘이다. 이들은 피부 및 털을 유흘시키고 방수시키는데 사용되는, 점성 유성 또는 밀립 분비물인 피지를 분비한다. 모낭에 연결되는 피지샘 및 독립적으로 존재하는 피지샘의 2가지 유형의 피지샘이 있다. 피지샘이 모낭에 연결되면, 침착된 피지는 털의 기저부에 분비된 다음 털 줄기(hair shaft)를 통해 피부의 표면에 전달된다.

피지샘은 선천 면역에 참여하고 염증촉진성 및 항염증성 기능에 참여하는 것으로 알려져 있다. 피지샘의 생성물인 피지는 또한 항미생물 특성을 발휘하는 것으로 나타났다. 피지는 트리글리세라이드, 왁스 에스테르, 스쿠알렌, 콜레스테롤 에스테르, 콜레스테롤, 및 지방산, 예컨대 사피엔산을 포함한다. 피지는 또한 시험관내에서 광범위한 그램 양성 박테리아에 대해 항균 활성을 나타내는 것으로 나타난 유리 지방산(FFA)을 함유한다. 추가의 지방산, 예컨대 모노에노익 지방산(예컨대 올레산 및 팔미트올레산)은 또한 항균 활성을 발휘하는 것으로 나타났다. 실제로, 팔미톨레이이트의 투여는 야생형 C57BL/6 및 돌연변이체 플레이크 마우스에서 박테리아 병변의 크기를 감소시키는 것으로 나타났다. 별도의 연구에서, 올레산 및 팔미트올레산은 S. 아우레우스 및 S. 피오제네스를 억제하는 것으로 나타났다. 지방산 외에도, 피지샘은 또한 항미생물 웹타이드(AMP), 예컨대 인간 β -데펜신(hBD), 예컨대 hBD-1, hBD-2, 및 hBD-3, 및 LL-37, 카렐리시딘 항미생물 웹타이드 18(hCAP-18)의 37-아미노산 길이 C-말단 부분을 방출하며, 이는 귀지에서 항미생물 특성에 추가로 기여한다.

- [0124] 귀지샘 또는 변형된 아포크린 땀샘은 외이도에서 피하에 위치하는 특수한 땀샘이다. 귀지샘은 세포의 감긴 관모양의 샘으로 형성되는 세포의 내부 분비 층 및 세포의 외부 근상피 층을 포함한다. 샘은 더 큰 도관 내로 배수된 다음, 외이도에 존재하는 가드 텔 내로 배수된다. 귀지샘은 피지보다 비교적 점성이 적은 분비물을 분비한다.
- [0125] 비정상적인 귀지는 생산 및 제거 메커니즘에 불균형이 있을 때 발생한다. 귀지의 축적은 불편함 내지 심각한 건강 합병증으로 이어질 수 있다.
- [0126] *이구분해(ceruminosis)*
- [0127] 이구분해 또는 이구전색(cerumen impaction)은 EAC에 귀지가 박히게 되어 EAC 및 귀청에서의 박힘을 차단한다. 이구분해는 어린이 10명 중 1명에서, 성인 20명 중 1명에서, 그리고 노인 및 발전이 지연된 인구의 3분의 1 이상에서 발생한다. 미국에서는 매년 약 1200만 명의 사람들이 의료를 찾는다. 일부 구현예에서, 이구전색은 EAC의 완전한 폐색이다. 일부 구현예에서, 이구전색은 EAC의 부분적 폐색이다.
- [0128] 이구분해의 발생은 EAC에서 귀지의 축적, 합성된 귀지를 야기하는 보청기와 같은 일반적인 돌출부, 또는 귀지를 합성하는 면봉 또는 다른 귀 청소 장치의 사용에 기인할 수 있다. 이구분해와 관련된 질환 또는 병태는 귀 소양증, 이통, 이명, 현기증, 이충만감, 및 청력 손실을 포함한다.
- [0129] 이구분해의 치료는 관주법(irrigation), 관주법 이외의 수동 제거, 귀지를 연화시키는 귀지용해제, 또는 이의 조합을 포함한다. 관주법은 귀 주사기에 의해 물 또는 식염수를 사용하는 것을 포함한다. 관주법 이외의 수동 제거는 큐렛, 프로브, 후크, 집게, 또는 흡입의 사용을 포함한다. 귀지용해제는 수성, 유성, 및 비수성, 비유성 제제를 포함한다. 예를 들어, 수성 귀지용해제는 아세트산, CERUMENEX®(트리에탄올아민 폴리펩타이드 올레아이트 응축물), COLACE®(도큐세이트 나트륨), MOLCER®(도큐세이트 나트륨), WAXSOLI®(도큐세이트 나트륨, 2-페녹시에탄올 중의 혼합된 파라벤), XERUMENEX®(트리에탄올아민 폴리펩타이드 올레아이트-응축물, 프로필렌 글리콜, 및 클로르부톨), 과산화수소, 중탄산나트륨, 및 멸균 식염수를 포함한다. 유성 귀지용해제는 아몬드 오일, 아라키스 오일, 올리브 오일, 미네랄 오일/액체 바셀린 조합, CLEANEARS®(미네랄 오일, 스쿠알렌 및 스피라민트 오일의 조성물), CERUMOL®(아라키스 오일, 테레빈 오일, 클로르부톨, 및 파라디클로로벤젠의 조성물), CIOCTYL-MEDO®(디옥틸 나트륨 설포석시네이트, 옥수수 오일), 및 EAREX®(아라키스 오일, 아몬드 오일, 및 정화된 장뇌 오일)를 포함한다. 비수성, 비유성 귀지용해제는 AUDAX®(콜린 살리실레이트, 글리세린), DEBROX®(카르바미드 페옥사이드), AURO®(카르바미드 페옥사이드 및 무수 글리세린의 조성물) 및 EXTEROL®(카르바미드 페옥사이드 및 무수 글리세롤)을 포함한다.
- [0130] 때로는, 이구분해의 치료는 심각한 합병증을 초래한다. 예를 들어, 고막 천공, 외이도 열상, 귀의 감염, 또는 청력 손실과 같은 합병증은 귀 관주법 1000회 중 약 1회의 비율로 발생한다. 추가의 합병증은 외이염, 통증, 어지러움 및 실신 또는 기절을 포함한다. 본 개시내용은 귀지 제거와 관련된 합병증을 감소 또는 개선하는 귀 조성물 및 치료 방법의 필요성을 인식한다.
- [0131] *이구분해 관련 질환 또는 병태*
- [0132] 이구분해와 관련된 질환 또는 병태는 귀 소양증, 외이염, 이통, 이명, 현기증, 이충만감, 및 청력 손실을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 제제 및 조성물은 귀지의 생산을 조절하여 이구분해와 관련된 질환 또는 병태를 완화시킨다.
- [0133] *귀 소양증(Ear Pruritus)*
- [0134] 귀 소양증, 또는 가려운 외이도는 영향을 받은 부위를 긁고자 하는 욕망 또는 반사작용을 유발하는 간지럽고 자극적인 감각이다. 일부 경우, 홍반, 부종, 쓰라림 및 각질이 영향을 받은 위치에서 발생할 수 있다. 귀 소양증은 다양한 제제에 의해 유발된다. 일부 구현예에서, 귀 소양증은 귀 내부의 일차 미생물 감염 때문에 또는 신체로부터 2차 감염으로서 발생하며, 이후 외이도 내로 확산한다. 일부 구현예에서, 습진 또는 건선과 같은 피부 병태가 외이도 내의 피부 자극을 유발한다. 또한, 외부 자극, 예컨대 헤어스프레이, 샴푸, 샤워 젤, 또는 알레르겐, 예컨대 먼지, 애완동물, 및 꽃가루가 귀 소양증을 유발할 수 있다. 일부 구현예에서, 귀 소양증은 외이염과 같은 더 심각한 합병증의 초기 징후로서 작용한다.
- [0135] *이통(otalgia)*
- [0136] 귀통증(earache, ear pain)으로도 알려진 이통은 2가지 유형인 일차 이통(primary otalgia) 및 연관된 이통(referred otalgia)으로 분류된다. 일차 이통은 귀의 내부로부터 비롯되는 귀 통증이다. 연관된 이통은 귀의 외

부로부터 비롯되는 귀 통증이다. 연관된 이통의 병인은 복잡할 수 있지만, 몇 가지 잘 알려진 원인은 치아 장애, 부비동염, 목 문제, 편도선염, 인두염, 및 미주 및 혜인두 신경으로부터의 감각 분지를 포함한다. 일부 경우, 연관된 이통은 두경부 악성종양과 관련되었다.

[0137] 이충만감(*Ear Fullness*)

[0138] 이충만감 또는 청각 충만감은 귀가 막히거나, 채워지거나, 또는 혼잡해지는 느낌으로서 기술된다. 이통과 유사하게도, 이충만감의 병인은 많은 근본 원인과 함께 다양하다. 일반적으로, 이충만감은 또한 이명, 이통, 및 손상된 청각을 수반할 수 있다.

[0139] 청력 손실(*Hearing Loss*)

[0140] 청력 손실은 청력에 부분적 또는 전체적인 손상이다. 청력 손실은 3개의 유형인 전도성 청력 손실, 감각신경성 청력 손실, 및 혼합성 청력 손실로 분류된다. 전도성 청력 손실은 소리가 외이도를 통해 고막 또는 귀청으로 효율적으로 전달되지 않을 때 발생한다. 일부 구현예에서, 전도성 청력 손실은 소리 수준의 감소 또는 희미한 소리를 듣는 능력을 포함한다. 치료는 교정 의학 또는 수술 절차를 포함한다. 감각신경성 청력 손실은 달팽이관(내이)에, 또는 달팽이관에서 뇌로의 신경 경로에 손상이 있을 때 발생한다. 이러한 유형의 청력 손실은 일반적으로 영구적인 청력 손실을 초래한다. 혼합성 청력 손실은 외이 및 내이 영역 모두를 따라 손상이 발생하는 전도성 청력 손실 및 감각신경성 청력 손실의 조합이다.

[0141] 청력 손실의 정도 또는 중증도는 정상(normal), 미도(slight), 경도(mild), 중등도(moderate), 중등고도(moderately severe), 고도(severe) 내지 심도(profound) 범위의 7개 그룹으로 분류된다. 또한, 청력 손실은 일부 경우 주파수에 기초하여 계층화된다. 예를 들어, 고음에만 영향을 미치는 청력 손실은 고주파수 청력 손실로 불리는 반면, 저음에 영향을 미치는 청력 손실은 저주파수 청력 손실로 불린다. 일부 경우, 청력 손실은 고주파수 및 저주파수 모두에 영향을 미친다.

[0142] 청력 손실은 종종 이구분해, 외이염, 이통, 이명 및 현기증과 같은 추가의 원인 및 증상을 동반한다. 일부 구현예에서, 이구분해는 청력을 40-45 dB까지 감소시킬 수 있는 것으로 나타났다. 이러한 손상은, 특히 노인 집단에서, 의사 소통의 어려움 및 심지어 신체적 부동성을 유발할 수 있다

[0143] 현기증(*Vertigo*)

[0144] 현기증은 몸이 정지되어 있는 동안 회전하거나 흔들리는 느낌으로서 기술된다. 2가지 유형의 현기증이 있다. 주관적 현기증은 신체의 움직임의 잘못된 감각이다. 객관적 현기증은 사람의 주변이 움직이고 있다는 지각이다. 그것은 종종 구역질, 구토, 및 균형 유지의 어려움을 수반한다. 일부 구현예에서, 외이염은 현기증을 유도할 수 있다.

[0145] 메니에르병(*Meniere's Disease*)

[0146] 메니에르병은 현기증, 구역질 및 구토의 갑작스러운 발작을 특징으로 하는 특발성 병태로서, 3 내지 24시간 동안 지속되며 점차적으로 가라앉는다. 진행성 청력 손실, 이명 및 귀에서의 압박감은 시간을 통해 질환을 수반한다. 메니에르병의 원인은 내이 유체의 생산의 증가 또는 재흡수의 감소를 포함하는, 내이 유체 항상성의 불균형과 관련될 가능성이 있다.

[0147] 메니에르병과 관련된 증상의 원인은 내이 유체의 생산 증가 또는 재흡수 감소를 포함하는, 내이 유체 항상성의 불균형일 가능성이 있다.

[0148] 메니에르병의 원인은 알려져 있지 않지만, 특정 증거는 질환에 대한 바이러스 병인을 시사한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제는 항바이러스제, 예컨대, 간시클로비르, 아시클로비르, 파모비르, 및 발간시클로비르를 포함하며, 메니에르병의 국소화된 치료를 위해 귀에 투여된다.

[0149] 내이에서 바소프레신(VP) 매개된 아쿠아포린 2(AQP2) 시스템의 최근 연구는 내림프 생산을 유도하여 전정 및 달팽이관 구조에서 압력을 증가시키는데 있어서 VP의 역할을 시사한다. VP 수준은 내림프 수종(메니에르병) 사례에서 상향조절되는 것으로 나타났고, 기니어피그에서 VP의 만성 투여는 내림프 수종을 유도하는 것으로 나타났다. 고설 계단 내로의 OPC-31260(V₂-R의 경쟁적 길항제)의 주입을 포함하는 VP 길항제를 이용한 치료는 메니에르병 증상의 현저한 감소를 초래하였다. 다른 VP 길항제는 WAY-140288, CL-385004, 톨밥탄, 코니밥탄, SR 121463A 및 VPA 985를 포함한다(Sanghi et al. *Eur. Heart J.* (2005) 26:538-543; Palm et al. *Nephrol. Dial. Transplant* (1999) 14:2559-2562).

- [0150] 다른 연구는 내림프 생산, 및 이에 따라 전정/달팽이관 기관에서 압력을 조절하는데 있어서 에스트로겐 관련 수용체 β /NR3B2(ERR/Nr3b2)의 역할을 시사한다. 마우스에서의 넉아웃 연구는 내림프 유체 생산을 조절하는데 있어서 Nr3b2 유전자의 단백질 생성물의 역할을 입증한다. Nr3b2 발현은 달팽이관 및 전정 기관의 내림프-분비 혈관선조 변연 세포 및 전정 암세포에서 각각 국소화되었다. 또한, Nr3b2 유전자의 조건부 넉아웃은 난청 및 감소된 내림프 유체 부피를 초래한다. 일부 경우, ERR/Nr3b2에 대한 길항제를 이용한 치료는 내림프 부피를 감소시키는 것을 돋고, 따라서 내이 구조물 내의 압력을 변경한다.
- [0151] 다른 치료는 즉각적인 증상을 다루고 재발을 방지하는 것을 목적으로 한다. 저나트륨 식이, 카페인, 알콜, 및 담배의 희폐가 옹호되었다. 현기증 발작을 일시적으로 경감시키는 약물은 항히스타민제(메클리진(Anti vert, Bonine, Dramamine, Driminate) 포함 및 다른 항히스타민제 포함), 및 로라제팜 또는 디아제팜을 포함하는, 바르비투레이트 및/또는 벤조디아제핀을 포함하는 중추 신경계 제제를 포함한다. 증상을 경감시키는데 유용한 약물의 다른 예는 스코폴라민을 포함하는 무스카린 길항제를 포함한다. 구역질 및 구토는 페노티아진 제제 프로클로르페라진(Compazine, Buccastem, Stemetil 및 Phenotil)을 포함하는 항정신병 제제를 함유하는 좌제에 의해 완화된다.
- [0152] 현기증 증상을 완화시키는 전정 기능의 파괴를 포함하여, 메니에르병의 증상을 완화시키기 위해 수술 절차가 또한 사용되었다. 이러한 절차는 내이에서 유체 압력을 감소시키고/거나 내이 균형 기능을 파괴하는 것을 목표로 한다. 전정 기능부전이 증상을 완화시키기 위해 유체 압력을 완화시키는 내림프 션트(shunt) 절차가 내이에 위치한다. 청각을 보존하면서 현기증을 제어하는 전정 신경의 절단이 또한 사용된다.
- [0153] 종종 메니에르병의 치료를 위한 전정 기능의 파괴에 대한 또 다른 접근법은 전정 시스템 내의 감각 유모 세포 기능을 파괴하여 내이 균형 기능을 제거하는 제제의 고실내 적용이다. 젠타마이신 및 스트렙토마이신과 같은 아미노글리코시드를 포함하는 다양한 항미생물제가 절차에 사용된다. 제제는 작은 바늘, 웍(wick)을 갖거나 없는 고막절개관, 또는 수술용 카테터를 사용하여 고막을 통해 주사된다. 더 적은 제제가 더 긴 시간(예컨대, 주사 사이에 1개월) 동안 투여되는 저용량 방법, 및 더 많은 제제가 더 짧은 시간 프레임(예컨대, 매주) 동안 투여되는 고용량 방법을 포함하는, 다양한 투여 요법이 항미생물제를 투여하는데 사용된다. 고용량 방법이 전형적으로 더 효과적이지만, 일부 경우 청력 손실을 초래하므로, 그것은 더 위험하다.
- [0154] 일부 경우, 본원에 개시된 귀 제제는 또한 메니에르병을 치료하기 위해 전정 기관을 상실시키는 항미생물제, 예컨대, 젠타마이신 및 스트렙토마이신의 투여에 유용하다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 제제는 고막 내부에 활성제의 꾸준한 방출을 유지하기 위해 사용되며, 이는 다수의 주사 또는 고막절개관의 삽입의 필요성을 피한다. 또한, 활성제를 전정 시스템에 국소화시킴으로써, 본원에 개시된 귀 제제는 일부 구현예에서 청력 손실의 감소된 위험으로 항미생물제의 더 높은 용량을 투여하는데 사용된다.
- [0155] 메니에르 증후군(Meniere's Syndrome)
- [0156] 메니에르병과 유사한 증상을 나타내는 메니에르 증후군은 또 다른 질환 과정, 예컨대 매독 감염으로 인한 갑상선 질환 또는 내이 염증에 대한 2차적 고통으로서 기인한다. 따라서, 메니에르 증후군은 내분비 이상, 전해질 불균형, 자가면역 기능부전, 약물 치료, 감염(예컨대, 기생충 감염) 또는 고지질혈증을 포함하는, 내림프의 정상 생산 또는 재흡수를 방해하는 다양한 과정에 대한 2차 효과이다. 메니에르 증후군에 걸린 환자의 치료는 메니에르병과 유사하다.
- [0157] 감각신경성 청력 손실(Sensorineural Hearing Loss)
- [0158] 감각신경성 청력 손실은 전정달팽이 신경(두개 신경 VIII으로도 알려짐), 또는 내이의 감각 세포에서의 결함(선천성 및 후천성)으로부터 비롯되는 청력 손실의 유형이다. 내이의 결함의 대부분은 귀 유모 세포의 결함이다.
- [0159] 달팽이관의 무형성, 염색체 결함, 및 선천성 진주종은 감각신경성 청력 손실을 초래하는 선천성 결함의 예이다. 비제한적인 예로서, 염증성 질환(예컨대, 화농성 미로염, 수막염, 이하선염, 흉역, 바이러스 매독, 및 자가면역 장애), 메니에르병, 이독성 약물(예컨대, 아미노글리코시드, 루프 이뇨제, 항대사산물제, 살리실레이트, 및 시스플라틴)에 대한 노출, 물리적 외상, 노인성 난청, 및 음향 외상(90 dB을 초과하는 소리에 장기간 노출)은 모두 후천성 감각신경성 청력 손실을 초래한다.
- [0160] 감각신경성 청력 손실을 초래하는 결함이 청각 경로에서의 결함인 경우, 감각신경성 청력 손실은 중심 청력 손실로 불린다. 감각신경성 청력 손실을 초래하는 결함이 청각 경로에서의 결함인 경우, 감각신경성 청력 손실은 퍼질 난청으로 불린다.

- [0161] 일부 경우, 감각신경성 청력 손실은 내이의 성분 또는 수반되는 신경 성분이 영향을 받고 신경을 함유할 때, 즉 뇌에서의 청각 신경 또는 청각 신경 경로가 영향을 받거나, 또는 감각 성분일 때, 발생한다. 감각 청력 손실은 유전적이거나, 또는 그것은 음향 외상(즉, 매우 큰 소음), 바이러스 감염, 약물 유도성 또는 메니에르병에 의해 유발된다. 일부 경우, 신경 청력 손실은 뇌 종양, 감염, 또는 다양한 뇌 및 신경 장애, 예컨대 뇌졸중의 결과로서 발생한다. 일부 유전 질환, 예컨대 레프섬병(분지된 지방산의 결합있는 축적)은, 또한 청력 손실에 영향을 미치는 신경 장애를 유발한다. 청각 신경 경로는 탈수초성 질환, 예컨대 특발성 염증성 탈수초성 질환(다발성 경화증 포함), 횡단 척수염, 데비병(Devic's disease), 진행성 다초점 백색질뇌증(progressive multifocal leukoencephalopathy), 길랑-바雷 증후군(Guillain-Barre syndrome), 만성 염증성 탈수초성 폴리신경병증 및 항-MAG 말초 신경병증에 의해 손상된다.
- [0162] 갑작스러운 난청, 또는 감각신경성 청력 손실의 발생률은 5000명의 개인 중 약 1명에서 발생하며, 바이러스 또는 박테리아 감염, 예컨대 이하선염, 흉역, 독감, 수두, 사이토메갈로바이러스, 매독 또는 감염성 단핵구증, 또는 내이 기관에 대한 물리적 부상에 의해 유발된다. 일부 경우, 원인이 확인되지 않는다. 일부 경우, 이명 및 현기증은 갑작스러운 난청을 수반하며, 이는 점차 가라앉는다. 경구 코르티코스테로이드는 종종 감각신경성 청력 손실을 치료하기 위해 처방된다. 일부 경우, 수술적 개입이 필요하다. 다른 치료는 내이 이명 및 급성 감각신경성 청력 손실의 치료를 위해 개발 중인 화합물인 AM-101 및 AM-111을 포함한다(Auris Medical AG, Basel, Switzerland).
- [0163] 소음성 청력 손실(*Noise induced hearing loss*)
- [0164] 소음성 청력 손실(NIHL)은 오랜 시간 지속되는 지나치게 큰 또는 큰 소리에 노출될 때 유발된다. 일부 경우, 청력 손실은 큰 소음, 예컨대 큰 음악, 중장비 또는 기계, 비행기 또는 충격에 장시간 노출되면 발생한다. 85 데시벨 이상의 소리에 길거나 반복적이거나 자극 노출되는 것은 일부 경우 청력 손실을 유발한다. NIHL은 유모 세포 및/또는 청각 신경에 대한 손상을 유발한다. 유모 세포는 소리 에너지를 뇌로 이동하는 전기 신호로 변환하는 작은 감각 세포이다. 일부 경우, 충격 소리는 영구적인 즉각적인 청력 손실을 초래한다. 이러한 종류의 청력 손실은 이명(귀 또는 머리에서 울리거나, 윙윙거리거나, 또는 으르렁거리는 것)을 수반하며, 이는 일부 경우 시간이 경과되면 가라앉는다. 청력 손실 및 이명은 한쪽 귀 또는 양쪽 귀에서 경험하며, 이명은 일부 경우 평생 동안 끊임없이 또는 때때로 계속된다. 청력 손실에 대한 영구적인 손상이 종종 진단된다. 큰 소음에 대한 연속 노출은 또한 유모 세포의 구조를 손상시켜, 청력 손실 및 이명을 초래하지만, 과정은 충격 소음보다 점진적으로 발생한다.
- [0165] 일부 구현예에서, 귀보호제는 NIHL를 역전, 감소 또는 개선한다. NIHL을 치료하거나 예방하는 귀보호제의 예는, 비제한적으로, D-메티오닌, L-메티오닌, 에티오닌, 하이드록실 메티오닌, 메티오니놀, 아미포스틴, 메스나(나트륨 2-설파닐에탄설포네이트), D 및 L 메티오닌의 혼합물, 노르메티오닌, 호모메티오닌, S-아데노실-L-메티오닌, 디에틸디티오카르바메이트, 엡셀렌(2-페닐-1,2-벤즈이소셀레나졸-3(2H)-온), 티오황산 나트륨, AM-111(세포 투과성 JNK 억제제(Laboratoires Auris SAS), 류코보린, 류코보린 칼슘, 텍스라족산, 또는 이의 조합을 포함한다.
- [0166] 노인성 난청(연령 관련 청력 손실)
- [0167] 노인성 난청(연령 관련 청력 손실(ARHL))은 노화로부터 비롯되는 진행성 양측성 청력의 상실이다. 대부분의 청력 손실은 더 높은 주파수(즉, 15 또는 16 Hz를 초과하는 주파수)에서 발생하여 여성 음성(남성 음성과 대조적으로)을 듣기 어렵게 만들고, 높은 음조의 소리(예컨대 "s" 및 "th")를 구별하지 못하게 만든다. 배경 소음을 걸러내는 것은 어렵다. 장애는 보청기의 이식 및/또는 ROS의 축적을 방지하는 약제학적 제제의 투여에 의해 가장 자주 치료된다.
- [0168] 장애는 내이, 중이, 및/또는 VIII 신경의 생리학의 변화에 의해 유발된다. 노인성 난청을 초래하는 내이의 변화는 귀 유모 세포 및/또는 부동섬모의 상피 위축, 신경 세포의 위축, 혈관선조의 위축, 및 기저 막의 농축/경화를 포함한다. 노인성 난청에 기여하는 추가의 변화는 고막 및 청소골에서의 결합의 축적을 포함한다.
- [0169] 일부 경우, 노인성 난청을 야기하는 변화는 DNA에서의 돌연변이, 및 미토콘드리아 DNA에서의 돌연변이의 축적 때문에 발생하지만; 변화는 큰 소음에의 노출, 이독성 제제에의 노출, 감염, 및/또는 귀로의 혈류의 감소에 의해 악화된다. 후자는 아테롬성 동맥경화증, 당뇨병, 고혈압, 및 흡연으로 기인한다.
- [0170] 노인성 난청, 또는 연령 관련 청력 손실은 정상적인 노화의 부분으로서 발생하며, 내이에서 나선 코르티 기관내의 수용체 세포의 퇴화의 결과로서 발생한다. 다른 원인은 또한 전정와우 신경에서 신경 섬유의 수의 감소뿐

만 아니라 달팽이관에서 기저 막의 유연성의 상실로 기인한다. 가장 일반적으로, 그것은 나이가 들어감에 따라 내이에서의 변화로부터 발생하지만, 그것은 또한 중이의 변화, 또는 귀에서 뇌로의 신경 경로를 따라 복잡한 변화로부터 비롯된다. 특정 의학적 병태 및 약물이 또한 역할을 한다. 일부 경우, 노인성 난청은 나선 신경절 뉴런 구심성 섬유 및 유모 세포와의 시냅스(리본 시냅스)의 점진적인 손실로부터 비롯되며, 이는 소리를 감지하는 감각 세포 및 이 정보를 청각 뇌로 전달하는 청각 신경 사이의 연결차단을 유발한다. 나선 신경절 뉴런 및 유모 세포의 손실이 또한 발생한다. 일부 경우, 큰 소음 또는 다른 귀 공격에 대한 사전 노출은 이러한 노화 과정을 악화시켜, 청력 손실을 가속화시킨다. 노인성 난청은 또한 청력 역치의 현저한 변화의 부족에도 불구하고 배경 소음을 거슬러 소리를 감지("소음 환경에서의 어음(speech-in-noise)")하지 못하는 능력인 "숨겨진 청력 손실"을 수반한다. 이러한 더 미세한 청력 감소는 나선 신경절 뉴런 구심성 섬유 및 이들의 유모 세포와의 시냅스 연결(리본 시냅스)의 손실과 관련되었다.

[0171] 자가면역 내이 질환

[0172] 자가면역 내이 질환(AIED)은 감각신경성 청력 손실의 몇 가지 가역적 원인 중 하나이다. 그것은 성인과 어린이 모두에게 나타나는 드문 장애로서, 종종 내이의 청각 및 전정 기능의 양측성 방해를 포함한다. AIED의 기원은 내이 구조물을 공격하는 자가항체 및/또는 면역 세포일 가능성성이 있지만, 다른 자가면역 병태와 관련된다. 많은 경우, AIED는 전신 자가면역 증상 없이 발생하지만, 환자의 최대 3분의 1은 또한 전신 자가면역 질병, 예컨대 염증성 장 질환, 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 전신 흥반성 루프스(SLE), 쇼그렌 증후군, 코간병, 케양성 대장염, 베게너 육아종증 및 경피증을 겪는다. 다중시스템 질환인 베체트병은 또한 일반적으로 청각전정 문제를 갖는다. 달팽이관 및 전정 자가면역의 원인으로서 음식 관련 알러지에 대한 일부 증거가 있지만, 질환의 병인학에서의 그의 중요성에 관한 합의는 현재 없다. AIED에 대한 분류 체계가 개발되었다(Harris and Keithley, (2002) Autoimmune inner ear disease, in *Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. 91, 18-32).

[0173] 면역계는 일반적으로 박테리아 및 바이러스와 같은 침입성 병원체로부터 내이를 보호하는데 중요한 역할을 수행한다. 그러나, AIED에서, 면역계 자체는 섬세한 내이 조직을 손상시키기 시작한다. 내이가 외래 항원에 대한 국소화된 면역 반응을 충분히 시작할 수 있다는 것이 널리 확립되어 있다. 외래 항원이 내이에 들어가면, 그것은 내림프낭 내부 및 주위에 있는 면역적격 세포에 의해 먼저 처리된다. 외래 항원이 이러한 면역적격 세포에 의해 처리되면, 이를 세포는 내이의 면역 반응을 조절하는 다양한 사이토카인을 분비한다. 이 사이토카인 방출의 한 가지 결과는 전신 순환으로부터 모집되는 염증성 세포의 유입을 촉진하는 것이다. 이러한 전신 염증성 세포는 달팽이축나선 정맥 및 그의 지류를 통한 누출을 통해 달팽이관에 들어가고, 그것이 신체의 다른 부분에 일어남에 따라 항원 흡수 및 규제 완화에 참여하기 시작한다. 인터루킨 1(IL-1)은 선천성(비특이적) 면역 반응을 조절하는 중요한 역할을 하며 휴지 T 헬퍼 세포 및 B-세포의 알려진 활성제이다. T 헬퍼 세포는, IL-1에 의해 활성화되면, IL-2를 생산한다. IL-2 분비는 만능성(pluripotent) T-세포를 헬퍼, 세포독성 및 억제자 T-세포 서브타입으로 분화시킨다. IL-2는 또한 B 림프구의 활성화에서 T 헬퍼 세포를 도우며, 아마도 내이의 면역 반응의 면역조절에서 중추적인 역할을 한다. IL-2는 항원 접종 후 6시간 정도로 일찍 내이의 외림프 내에서 확인되었고, 항원 투여 후 18시간에 피크 수준을 갖는다. 이후, IL-2의 외림프 수준은 소멸되고, 그것은 항원 투여 후 120시간에 외림프 내에서 더 이상 존재하지 않는다(Gloddekk, *Acta Otolaryngol.* (1989) 108, 68-75).

[0174] IL-1 β 및 종양 괴사 인자- α (TNF- α) 모두는 면역 반응의 개시 및 증폭에서 핵심적인 역할을 한다. IL-1 β 는 비특이적 반응에서 수술 외상 또는 음향 외상과 같은 외상의 존재하에 나선형 인대의 섬유세포에 의해 발현된다. TNF- α 는 전신 세포를 침투하거나 또는 항원의 존재하에 내림프낭 내부에 함유된 상주 세포에 의해 발현된다. TNF- α 는 동물 모델에서 적응성(특이적) 면역 반응의 일부로 방출된다. 항원이 마우스의 내이에 주사되면, IL-1 β 및 TNF- α 가 모두 발현되고, 활발한 면역 반응이 발생한다. 그러나, 항원이 내이에 대한 외상 없이 뇌 척수액을 통해 내이에 도입되면, TNF- α 만이 발현되고, 면역 반응은 최소이다(Satoh, *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* (2003), 4, 139-147). 중요하게도, 고립된 달팽이관 외상은 또한 최소 면역 반응을 초래한다. 이러한 결과는 면역 반응의 비특이적 및 특이적 성분 모두가 내이에서 협력하여 작용하여 최대 반응을 달성한다는 것을 시사한다.

[0175] 따라서, 달팽이관이 손상되고 항원이 주사되면(또는 자가면역 질환의 경우, 환자는 내이 항원에 대한 면역 세포를 가짐), 비특이적 및 특이적 면역 반응 모두가 동시에 활성화된다. 이것은 IL-1 β 뿐만 아니라 TNF- α 의 동시 생산을 초래하고, 이는 크게 증폭된 염증 수준을 유발하여 내이에 실질적인 손상을 초래한다. 동물 모델에서의 후속 실험은 면역 매개된 손상에서의 중요한 단계가 특정 적응성 면역 반응이 손상을 초래하는 충분한 염증을 유발하기 전에 내이가 비특이적 선천성 면역 반응에 의해 조절될 것을 요구한다는 것을 확인시켜준다. 결과적으로, 특정 면역 반응, 및 특히 TNF- α 의 효과를 하향조절하거나 차단하는 제제는, 특이적 및 비특이적 면역 반응

모두가 동시에 활성화될 때 관찰되는 과도한 면역 반응을 예방할 수 있다.

[0176] 일부 경우, 본원에 기재된 귀 제제는 자가면역 귀 질환의 치료에 사용되며 항-TNF 제제를 포함한다. 적합한 항-TNF 제제는 비제한적으로 에타네르셉트(ENBREL®), 인플릭시맙(REMICADE®) 및 아달리무맙(HUMIRA®)을 포함한다. 특정 구현예에서, 항바이러스제를 포함하는 본원에 개시된 제제는 AIED의 치료를 위해 투여된다. 다른 구현 예에서, 본원에 개시된 항미생물제 제제는 스테로이드, 세포독성제, 콜라겐, 감마 글로불린 주입, 또는 다른 면역 조절 약물을 포함하는 동일한 병태 또는 동일한 병태의 증상을 치료하는데 유용한 다른 약제학적 제제와 함께 AIED를 치료하기 위해 투여된다. 스테로이드는, 예컨대, 프레드니손 또는 데카드론을 포함한다. AIED의 치료를 위한 세포독성제는, 예컨대, 메토트렉세이트, 사이클로포스파미드, 및 탈리도마이드를 포함한다. 혈장반출술(Plasmapheresis) 절차는 선택적으로 사용된다. 경구 콜라겐, 감마 글로불린 주입, 또는 다른 면역 조절 약물(예컨대 베타-인터페론, 알파-인터페론 또는 코파손)을 이용한 치료는 또한 선택적으로 본원에 개시된 항미생물제 제제와 조합하여 사용된다. 추가의 약제학적 제제는 본원에 개시된 제어 방출 제제와 함께, 또는 다른 투여 방식을 통해, 예컨대, 경구로, 주사에 의해, 국소로, 비강으로 또는 임의의 다른 적합한 수단을 통해 선택적으로 투여된다. 추가의 약제학적 제제는 선택적으로 동시에 투여되거나 상이한 기간에 투여된다.

[0177] 이명(*Tinnitus*)

[0178] 이명은 임의의 외부 자극의 부재하에 소리의 지각으로서 정의된다. 일부 경우, 그것은 연속으로 또는 산발적으로, 한쪽 또는 양쪽 귀에서 발생하며, 울리는 소리로 가장 자주 설명된다. 그것은 다른 질환에 대한 진단 증상으로서 가장 자주 사용된다. 두 가지 유형의 이명이 있다: 객관적 및 주관적. 전자는 누구에게 들릴 수 있는 신체에서 생성된 소리이다. 후자는 영향을 받은 개인에게만 들린다. 연구는 5천만 명이 넘는 미국인이 임의의 형태의 이명을 경험한다고 추정한다. 5천만 명 중, 약 1200만 명이 종종 이명을 경험한다.

[0179] 특정 경우, 이명은 귀 구조물(예컨대, 부동섬모(stereocilia))의 손상, 하나 이상의 분자 수용체의 기능부전, 및/또는 하나 이상의 신경 경로의 기능부전으로부터 비롯된다. 특정 경우, 이명은 NMDA 수용체의 비정상적인 활성에 의해 유발되는 흥분독성으로부터 비롯된다. 특정 경우, 이명은 a9 및/또는 a10 아세틸콜린 수용체의 기능부전에 의해 비롯된다. 특정 경우, 이명은 전정와우 신경의 손상으로부터 비롯된다. 특정 구현예에서, 신경전달물질 재흡수의 감소(예컨대, 세포의 신경전달물질의 증가)는 이명의 증상을 치료하고/하거나 개선한다. 특정 구현예에서, NK1 수용체의 길항작용은 이명의 증상을 치료하고/하거나 개선한다. 특정 구현예에서, 신경전달물질 재흡수의 감소 및 NK1 수용체의 길항작용은 이명의 증상을 치료하고/하거나 개선한다.

[0180] 몇 가지 이명 치료법이 있다. IV에 의해 투여된 리도카인은 환자의 약 60-80%에서 이명과 관련된 소음을 감소시키거나 제거한다. 노르트립틸린, 세르트랄린, 및 파록세틴과 같은 선택적 신경전달물질 재흡수 억제제 역시 이명에 대한 효능을 입증하였다. 벤조디아제핀이 또한 이명을 치료하기 위해 처방된다.

[0181] 이독성(*Ototoxicity*)

[0182] 이독성은 독소에 의해 유발되는 청력 손실을 지칭한다. 청력 손실은 귀 유모 세포, 달팽이관, 및/또는 두개 신경 VII의 외상으로 인한다. 다수의 약물이 이독성인 것으로 알려져 있다. 종종 이독성은 용량 의존적이다. 그것은 약물의 철회시 영구적이거나 가역적이다.

[0183] 공지된 이독성 약물은, 비제한적으로, 항생제의 아미노글리코시드 부류(예컨대, 젠타마이신, 및 아미카신), 항생제의 매크로라이드 부류 중 일부 구성원(예컨대, 에리트로마이신), 항생제의 글리코펩타이드 부류 중 일부 구성원(예컨대, 반코마이신), 살리실산, 니코틴, 일부 화학치료제(예컨대, 악티노마이신, 블레오마이신, 시스플라틴, 카르보플라틴 및 빈크리스틴), 및 약물의 루프 이뇨제 계열 중 일부 구성원(예컨대, 푸로세미드)을 포함한다.

[0184] 항생제의 시스플라틴 및 아미노글리코시드 부류는 반응성 산소 종("ROS")의 생산을 유도한다. ROS는 DNA, 폴리펩타이드, 및/또는 지질을 손상시킴으로써 세포를 직접 손상시킨다. 항산화제는 ROS가 세포를 손상시키기 전에 이의 형성을 방지하거나 자유 라디칼을 제거하여 ROS의 손상을 방지한다. 시스플라틴 및 항생제의 아미노글리코시드 부류는 또한 내이의 혈관선조에서 멜라닌을 결합시켜 귀를 손상시키는 것으로 생각된다.

[0185] 살리실산은 폴리펩타이드 프레스틴의 기능을 억제하기 때문에 이독성으로 분류된다. 프레스틴은 외이 유모 세포의 원형질막을 통한 염화물 및 탄산염의 교환을 제어함으로써 외이 유모 세포 이동을 매개한다. 그것은 외이 유모 세포에서만 발견되며, 내이 유모 세포에서는 발견되지 않는다. 따라서, 일부 구현예에서, 항산화제를 포함하는 제어 방출 귀 조성물의 사용은 비제한적으로 시스플라틴 치료, 아미노글리코시드 또는 살리실산 투여, 또는

다른 이독성 제제를 포함하는, 화학요법의 이독성 효과를 예방하거나, 개선하거나, 감소시킨다.

[0186] **홍분독성(Excitotoxicity)**

[0187] 홍분독성은 글루타메이트 및/또는 유사한 물질에 의한 뉴런 및/또는 귀 유모 세포의 사멸 또는 손상을 지칭한다.

[0188] 글루타메이트는 중추신경계에서 가장 풍부한 홍분성 신경전달물질이다. 시냅스전 뉴런은 자극시 글루타메이트를 방출한다. 그것은 시냅스를 가로질러 유동하고, 시냅스후 뉴런에 위치한 수용체에 결합하며, 이들 뉴런을 활성화시킨다. 글루타메이트 수용체는 NMDA, AMPA, 및 카이네이트 수용체를 포함한다. 글루타메이트 수송체는 시냅스로부터 세포외 글루타메이트를 제거하는 임무를 맡는다. 특정 사건(예컨대 허혈 또는 뇌졸중)은 수송체를 손상시킨다. 이것은 시냅스에서 과도한 글루타메이트를 축적시킨다. 시냅스에서의 과도한 글루타메이트는 글루타메이트 수용체의 과활성화를 초래한다.

[0189] AMPA 수용체는 글루타메이트 및 AMPA 모두의 결합에 의해 활성화된다. AMPA 수용체의 특정 아형의 활성화는 뉴런의 원형질막에 위치한 이온 채널의 개방을 초래한다. 채널이 개방되면, Na^+ 및 Ca^{2+} 이온은 뉴런 내로 유동하고 K^+ 이온은 뉴런 밖으로 유동한다.

[0190] NMDA 수용체는 공-작용제(co-agonist) 글리신 또는 D-세린과 함께 글루타메이트 또는 NMDA 모두의 결합에 의해 활성화된다. NMDA 수용체의 활성화는 뉴런의 원형질막에 위치한 이온 채널의 개방을 초래한다. 그러나, 이들 채널은 Mg^{2+} 이온에 의해 차단된다. AMPA 수용체의 활성화는 Mg^{2+} 이온이 이온 채널로부터 배출되어 시냅스 내로 들어가게 한다. 이온 채널이 개방되고, Mg^{2+} 이온이 이온 채널을 떠날 때, Na^+ 및 Ca^{2+} 이온은 뉴런 내로 유동하고, K^+ 이온은 뉴런 밖으로 유동한다.

[0191] 홍분독성은 NMDA 수용체 및 AMPA 수용체가 리간드의 과도한 양, 예를 들어, 글루타메이트의 비정상적인 양의 결합에 의해 과활성화될 때 발생한다. 이들 수용체의 과활성화는 이들의 제어하의 이온 채널의 과도한 개방을 유발한다. 이것은 비정상적으로 높은 수준의 Ca^{2+} 및 Na^+ 가 뉴런으로 들어가게 한다. 이러한 수준의 Ca^{2+} 및 Na^+ 가 뉴런으로 유입되는 것은 뉴런을 더 자주 발화(fire)하게 만들어, 세포 내에서 자유 라디칼 및 염증성 화합물의 빠른 축적을 초래한다. 자유 라디칼은 결국 미토콘드리아를 손상시켜, 세포의 에너지 저장고를 고갈시킨다. 또한, Ca^{2+} 및 Na^+ 이온의 과도한 수준은, 비제한적으로, 포스포리파아제, 엔도뉴클레아제, 및 프로테아제를 포함하는 효소의 과도한 수준을 활성화시킨다. 이들 효소의 과활성화는 세포골격, 원형질막, 미토콘드리아, 및 감각뉴런의 DNA의 손상을 초래한다.

[0192] **내림프 수종(Endolymphatic Hydrop)**

[0193] 내림프 수종은 내이의 내림프계 내의 수압의 증가를 지칭한다. 내림프 및 외림프는 다수의 신경을 함유하는 박막에 의해 분리되어 있다. 압력의 변동은 막 및 그들이 갖는 신경에 압력을 가한다. 압력이 충분히 크면, 막에서 봉괴가 형성된다. 이것은 탈분극 차단 및 일시적인 기능 손실로 이어지는 유체의 혼합을 초래한다. 전정 신경 발화 속도의 변화는 종종 현기증을 야기한다. 또한, 코르티 기관은 일부 경우에 영향을 받는다. 기저 막 및 내부 및 외부 유모 세포의 왜곡은 청력 손실 및/또는 이명을 야기한다.

[0194] 원인은 대사 장애, 호르몬 불균형, 자가면역 질환, 및 바이러스, 박테리아, 또는 진균 감염을 포함한다. 증상은 청력 손실, 현기증, 이명, 및 이충만감을 포함한다. 안진증이 또한 일부 경우에 존재한다. 치료는 벤조디아제핀, 이뇨제(유체 압력을 감소시키기 위함), 코르티코스테로이드, 및/또는 항박테리아제, 항바이러스제 또는 항진균제의 전신 투여를 포함한다.

[0195] **미로염(Labyrinthitis)**

[0196] 미로염은 내이의 전정 시스템을 함유하는 귀의 미로의 염증이다. 원인은 박테리아, 바이러스, 및 진균 감염을 포함한다. 그것은 또한 일부 경우 두부 손상 또는 알러지에 의해 유발된다. 미로염의 증상은 균형 유지의 어려움, 어지러움, 현기증, 이명, 및 청력 손실을 포함한다. 일부 경우, 회복은 1주 내지 6주가 걸리나; 만성 증상은 수년간 존재한다.

[0197] 미로염의 몇 가지 치료법이 있다. 프로클로로페라진은 종종 항구토제로서 처방된다. 세로토닌-채흡수 억제제는 내이 내에서 새로운 신경 성장을 자극하는 것으로 나타났다. 또한, 원인이 박테리아 감염인 경우 항생제 치료가

처방되고, 병태가 바이러스 감염에 의해 유발되면 코르티코스테로이드 및 항바이러스제 치료가 권장된다.

[0198] 람세이 헌트 증후군(대상 포진 감염)

[0199] 람세이 헌트 증후군(Ramsay Hunt's syndrome)은 청각 신경의 대상 포진(herpes zoster) 감염에 의해 유발된다. 감염은 중증 귀 통증, 청력 손실, 현기증뿐만 아니라 외이, 외이도뿐만 아니라 신경에 의해 공급되는 얼굴 또는 목의 피부 상의 수포를 유발한다. 일부 경우, 안면 근육은 또한 안면 신경이 부종에 의해 압축되면 마비된다. 청력 손실은 일시적이거나 영구적이며, 현기증 증상은 일반적으로 며칠 내지 수주까지 지속된다.

[0200] 람세이 헌트 증후군의 치료는 아시클로비르를 포함하는 항바이러스제의 투여를 포함한다. 다른 항바이러스제는 팜시클로비르 및 발라시클로비르를 포함한다. 항바이러스성 및 코르티코스테로이드 요법의 조합은 또한 대상 포진 감염을 개선하는데 사용된다. 진통제 또는 마취제는 또한 통증을 완화시키기 위해 투여되고, 디아제팜 또는 다른 중추신경계 제제는 현기증을 억제하기 위해 투여된다. 카사이신, 리도카인 패치 및 신경 블록이 또한 사용된다. 수술은 또한 안면 마비를 완화하기 위해 압축된 안면 신경에 수행된다.

[0201] 전정 신경염(Vestibular Neuronitis)

[0202] 전정 신경염, 또는 전정 신경병증은 말초 전정계의 급성, 지속적인 기능부전이다. 전정 신경염은 전정 기관 중 하나 또는 둘로부터의 구심성 뉴런 입력의 붕괴에 의해 유발되는 것으로 가정된다. 이 붕괴의 근원은 전정 신경 및/또는 미로의 바이러스 감염, 및 급성 국소화된 허혈을 포함한다. 전정 신경염은 현기증의 단일 공격, 일련의 공격, 또는 몇 주 동안 감소하는 지속적인 병태로서 나타나는 갑작스러운 현기증을 특징으로 한다. 증상은 전형적으로 구역질, 구토, 및 이전의 상부 호흡기 감염을 포함하지만, 일반적으로 청각 증상은 없다. 현기증의 첫 번째 공격은 일반적으로 중증이며, 이는 영향을 받은 쪽을 향해 무의식적으로 눈의 깜박거림을 특징으로 하는 병태인 안진증을 야기한다. 청력 손실은 일반적으로 발생하지 않는다.

[0203] 일부 경우, 전정 신경염은 내이를 뇌에 연결하는 신경인 전정 신경의 염증에 의해 유발되며, 바이러스 감염에 의해 유발될 가능성이 있다. 전정 신경염의 진단은 일반적으로 안구 운동을 전자적으로 기록하는 방법인 전기안진검사(electronystagmography)를 사용하여 안진증을 시험하는 것을 포함한다. 자기 공명 이미징은 또한 다른 원인이 현기증 증상에서 역할을 하는지 여부를 결정하기 위해 수행된다.

[0204] 전정 신경염의 치료는 전형적으로 병태가 스스로 사라질 때까지 병태의 증상, 주로 현기증을 완화시키는 것을 포함한다. 현기증의 치료는 종종 메니에르병과 동일하며, 선택적으로 메클리진, 로라제팜, 프로클로르페라진, 또는 스코폴라민을 포함한다. 유체 및 전해질은 구토가 중증인 경우 정맥내로 투여된다. 병태가 충분히 일찍 검출되지 않으면 프레드니솔론과 같은 코르티코스테로이드가 또한 주어진다.

[0205] 일부 구현예에서, 항바이러스제를 포함하는 본원에 개시된 조성물은 전정 신경염의 치료를 위해 투여된다. 또한, 일부 구현예에서, 조성물은 항콜린제, 항히스타민제, 벤조디아제핀, 또는 스테로이드를 포함하는, 병태의 증상을 치료하는데 전형적으로 사용되는 다른 제제와 함께 투여된다. 현기증의 치료는 메니에르병과 동일하며, 메클리진, 로라제팜, 프로클로르페라진 또는 스코폴라민을 포함한다. 유체 및 전해질은 구토가 중증인 경우 정맥내로 투여된다.

[0206] 전정 신경염을 진단할 때 가장 중요한 발견은 자발적이고 일방향성인 수평 안진증이다. 그것은 종종 구역질, 구토, 및 현기증을 동반한다. 그것은 일반적으로 청력 손실 또는 다른 청각 증상을 동반하지 않는다.

[0207] 몇 가지 전정 신경염 치료법이 있다. 디멘하이드린레이트, 디펜하이드라민, 메클리진, 및 프로메타진과 같은 H1-수용체 길항제는 전정 자극을 감소시키고 항콜린 효과를 통해 미로 기능을 억제한다. 디아제팜 및 로라제팜과 같은 벤조디아제핀은 또한 GABA_A 수용체에 대한 이들의 영향 때문에 전정 반응을 억제하는데 사용된다. 항콜린제, 예를 들어 스코폴라민이 또한 처방된다. 이들은 전정 소뇌 경로에서 전도를 억제함으로써 기능한다. 마지막으로, 코르티코스테로이드(즉, 프레드니손)는 전정 신경 및 관련된 기관의 염증을 개선하도록 처방된다.

[0208] 미세혈관 압박 증후군(Microvascular compression syndrome)

[0209] "혈관 압박" 또는 "신경혈관 압박"으로도 불리는 미세혈관 압박 증후군(MCS)은 현기증 및 이명을 특징으로 하는 장애이다. 그것은 혈관에 의한 두개 신경 VIII의 자극에 의해 유발된다. MCS를 갖는 대상에서 발견되는 다른 증상은, 비제한적으로, 중증 운동 불내성(motion intolerance), 및 "빠른 스핀(quick spin)"과 같은 신경통을 포함한다. MCS는 카르바마제핀, TRILEPTAL®, 및 바클로펜으로 치료된다. 그것은 또한 일부 경우 수술적으로 치료된다.

[0210] 청각 신경 종양(*Auditory Nerve Tumor*)

청신경종, 청신경초종, 전정 신경초종 및 8번 신경 종양을 포함하는 청각 신경 종양은 신경을 감싸는 세포인 슈반 세포에서 유래된 종양이다. 청각 신경 종양은 두개골에서 유래된 모든 종양의 대략 7-8%를 차지하며, 종종 환자에서 신경섬유종증의 진단과 관련된다. 종양의 위치에 따라, 일부 증상은 청력 손실, 이명, 어지러움 및 균형 상실을 포함한다. 일부 경우, 종양이 더 커짐에 따라 다른 더 심각한 증상이 생기며, 이는 뇌 및 입, 눈 또는 턱 사이의 연결에 영향을 미치는, 안면 또는 삼차 신경에 대해 압축된다. 더 작은 종양은 미세수술, 또는 분별 정위적 방사선요법을 포함하는 정위적 방사선수술 기법에 의해 제거된다. 악성 신경초종은 빙크리스틴, 아드리아마이신, 사이클로포스파미드 및 이미다졸 카르복사미드를 포함하는 화학치료제로 치료된다.

[0212] 청각 신경병증(*Auditory Neuropathy*)

청각 신경병증(AN)은 청각 신경병증/청각 비동기증(AN/AD) 또는 청각 신경병증 스펙트럼 장애(ANSD)로도 알려져 있다. 청각 신경병증은, 달팽이관 내의 외부 유모 세포가 존재하고 기능적이지만 청각 정보가 청각 신경 및 뇌에 적절히 전달되지 않는 청력 손실을 설명한다.

[0214] 양성 돌발 체위성 현기증(*Benign Paroxysmal Positional Vertigo*)

양성 돌발 체위성 현기증은 자유 유동 탄산칼슘 결정(이석)이 난형낭에서 반고리관 중 하나, 가장 흔하게는 전방 반고리관으로 움직임으로써 유발된다. 머리의 움직임은 이석의 움직임을 초래하여 비정상적인 내림프 변위 및 그 결과 현기증을 유발한다. 현기증의 에피소드는 일반적으로 약 1분 동안 지속되며, 다른 청각 증상을 거의 동반하지 않는다.

[0216] 귀의 암

원인은 알려져 있지 않지만, 귀의 암은 종종 장기간 및 치료되지 않은 이염과 관련되며, 이는 적어도 일부 경우 만성 염증과 암의 발달 사이의 연관성을 암시한다. 일부 경우, 귀에서의 종양은 양성 또는 악성이며, 이들은 외이, 중이, 또는 내이에 존재한다. 귀 암의 증상은 이루(otorrhea), 이통, 청력 손실, 안면마비, 이명, 및 현기증을 포함한다. 치료 옵션은 제한적이며, 수술, 방사선요법, 화학요법, 및 이의 조합을 포함한다. 또한, 추가의 약제학적 제제가 암과 관련된 증상 또는 병태를 치료하는데 사용되며, 이는 안면마비의 경우 코르티코스테로이드, 및 이염이 존재하는 경우 항미생물제를 포함한다.

[0218] 일반적인 세포독성제의 전신 투여가 귀의 암을 치료하는데 사용되어 왔고, 이는 방사선요법 및 메토트렉세이트와 조합된 사이클로포스파미드(CHOP 화학요법에서)의 전신 투여, 및 외경동맥을 통한 메토트렉세이트의 관류를 포함한다. 그러나, 활성제의 전신 투여를 필요로 하는 이러한 치료는 본원에 논의된 동일한 단점으로 고통받는다. 즉, 귀에서 필요한 치료적 용량을 달성하기 위해 제제의 비교적 높은 용량이 필요하며, 이는 원하지 않는 부작용의 증가를 초래한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물 및 제제에서의 세포독성제의 국소 투여는 더 낮은 유효 용량을 가지며, 부작용의 발생률 및/또는 중증도의 감소를 갖는, 귀의 암의 치료를 초래한다. 귀 암의 치료를 위한 세포독성제, 예컨대, 메토트렉세이트, 사이클로포스파미드, 및 탈리도마이드의 전신 투여의 전형적인 부작용은, 빈혈, 호중구감소증, 명, 구역질, 피부염, 간염, 폐 섬유증, 기형유발증, 말초 신경 병증, 피로, 변비, 심부정맥 혈전증, 폐 부종, 폐화장부전, 흡인 폐렴, 저혈압, 골수 억제, 설사, 피부 및 손발톱의 암화, 탈모, 머리 색상 및 질감의 변화, 무기력, 출혈성 방광염, 암종, 구강 통증, 및 면역 감소를 포함한다.

[0219] 특정 구현예에서, 세포독성제는 메토트렉세이트(RHEUMATREX®, 아메톱테린) 사이클로포스파미드(CYTOXAN®), 및 탈리도마이드(THALIDOMID®)이다. 일부 구현예에서, 화합물은 항염증성 특성을 가지며, AIED를 포함하는 귀의 염증성 장애의 치료를 위해 본원에 개시된 제제 및 조성물에 사용된다.

[0220] 메토트렉세이트, 사이클로포스파미드, 및 탈리도마이드의 전신 투여가 현재 AIED, 메니에르병, 및 베체트병을 포함하는 염증성 귀 장애뿐만 아니라 귀의 암과 같은 귀 장애를 치료하거나 귀 장애의 치료를 위해 연구되고 있지만, 세포독성제는 심각한 부작용의 가능성성이 없지 않다. 더욱이, 효능을 입증하지만 안전 고려사항으로 인해 승인될 수 없는 세포독성제가 본원에 개시된 구현예 내에서 고려된다. 일부 구현예에서, 자가면역 및/또는 염증성 장애뿐만 아니라 귀의 암의 치료를 위해 표적 귀 구조에 세포독성제의 국소화된 적용은, 전신 치료로 경험한 부작용의 감소 또는 제거를 초래한다. 일부 구현예에서, 본원에 고려된 세포독성제를 이용한 국소화된 치료는, 예를 들어, 내이 및/또는 중이에서 활성제의 증가된 체류, 내이에서 생물학적 혈액 장벽의 존재, 또는 중이에의 충분한 전신 접근의 부족으로 인해, 표적화된 장애의 효과적 치료에 필요한 제제의 양을 감소시킨다.

- [0221] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물, 제제, 및 방법에 사용되는 세포독성제는 메토트렉세이트, 사이클로포스파미드, 및 탈리도마이드를 포함하는, 세포독성제의 대사산물, 염, 다형체, 전구약물, 유사체, 및 유도체이다. 모 화합물의 세포독성 및 항염증성 특성을 적어도 부분적으로 보유하는 세포독성제, 예컨대, 메토트렉세이트, 사이클로포스파미드, 및 탈리도마이드의 대사산물, 염, 다형체, 전구약물, 유사체, 및 유도체가 특히 바람직하다. 특정 구현예에서, 본원에 개시된 제제 및 조성물에 사용되는 탈리도마이드의 유사체는 레날리도미드(REVLIMID®) 및 CC-4047(ACTIMID®)이다.
- [0222] 사이클로포스파미드는 전신 투여될 때 생체내 대사를 겪는 전구약물이다. 산화된 대사산물 4-하이드록시사이클로포스파미드는 알도포스파미드와 평형 상태로 존재하며, 2개의 화합물은 활성제 포스포라미드 머스타드 및 분해 부산물 아크릴레인의 수송 형태로 작용한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 제제 및 조성물 내로 흡입되기 위한 바람직한 사이클로포스파미드 대사산물은 4-하이드록시사이클로포스파미드, 알도포스파미드, 포스포라미드 머스타드, 및 이의 조합이다.
- [0223] 귀의 암의 치료를 위한, 본원에 개시된 조성물, 제제, 및 방법에 사용되는 다른 세포독성제는, 아크리딘 카르복사미드, 악티노마이신, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신, 아미노프테린, 암사크린, 안트라사이클린, 안티네오플라스틱, 안티네오플라스톤, 5-아자시티딘, 아자티오프린, BL22, 벤다무스틴, 비리코다르, 블레오마이신, 보르테조립, 브리오스타틴, 부설판, 칼리콜린, 캄프토테신, 카페시타빈, 카르보플라틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 시타라빈, 다카르바진, 다스티닙, 다우노루비신, 테시타빈, 디클로로아세트산, 디스코데르몰리드, 도세탁센, 독소루비신, 에피루비신, 에포테론, 에리불린, 에스트라무스틴, 에토포시드, 엑사테칸, 엑시술린드, 페루지놀, 플록스우리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 포스페스트롤, 포테무스틴, 젠시타빈, 하이드록시우레아, IT-101, 이다루비신, 이포스파미드, 이미퀴모드, 이리노테칸, 이로풀벤, 익사베필론, 라니퀴다르, 라파티닙, 레날리도미드, 로무스틴, 루르토테칸, 마포스파미드, 마소프로콜, 메클로레타민, 멜팔란, 머캡토퓨린, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 넬라라빈, 널로티닙, 오블리메르센, 옥살리플라틴, PAC-1, 파클리탁센, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 피포브로만, 핀산트론, 플리카마이신, 프로카르바진, 프로테아좀 억제제(예컨대, 보르테조립), 랄티트렉세드, 레베카마이신, 루비테칸, SN-38, 살리노스포라미드 A, 사트라플라틴, 스트렙토조토신, 스와인소닌, 타리퀴다르, 탁산, 테가푸르-우라실, 테모졸로미드, 테스토락톤, 티오타민, 토포구아닌, 토포테칸, 트라베테딘, 트레티노인, 트리플라틴 테트라니트레이트, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트록사시타빈, 우라실 머스타드, 발루비신, 빈블라스틴, 빙크리스틴, 비노렐빈, 보리노스타트, 및 조수퀴다르를 포함하는 임의의 일반적인 화학치료제이다.
- [0224] 중추 청각 처리 장애(Central Auditory Processing Disorder)
- [0225] 청각 처리 장애(APD)로도 불리는 중추 청각 처리 장애(CAPD)는, 뇌가 청각 정보를 처리하는 방식에 영향을 미치는 다양한 장애를 기술하기 위한 일반적인 용어이다. CAPD를 갖는 개인은 일반적으로 외이, 중이 및 내이(말초 청력)의 정상적인 구조 및 기능을 갖는다. 그러나, 이러한 개인은 청각 정보를 처리할 수 없으며, 이는 소리, 특히 말로부터의 소리를 인식하고 해석하는데 어려움을 야기한다. 중추 청각 처리 장애는 발달성 또는 획득성이며, 중추신경계에서의 기능부전에서 발생하는 것으로 여겨진다.
- [0226] 진주종(Cholesteatoma)
- [0227] 진주종은 중이에서 종종 발견되는 과증식성 낭종이다. 진주종은 선천성 또는 후천성으로 분류된다. 후천성 진주종은 귀청의 수축(일차) 및/또는 귀청에서의 파열(이차)로부터 비롯된다.
- [0228] 가장 흔한 일차 진주종은 상고실(epitympanum) 내로 수축하는 이완부(pars flaccida)로부터 비롯된다. 이완부가 계속 수축함에 따라, 상고실의 외벽이 서서히 침식된다. 이것은 서서히 팽창하는 상고실의 외벽에 결함을 생성한다. 덜 흔한 유형의 일차 후천성 진주종은 고막의 후방 사분면의 후방 중이로의 수축으로부터 비롯된다. 고막이 수축함에 따라, 편평 상피가 등자뼈를 감싸고, 고실동(sinus tympani) 내로 수축한다. 이차 진주종은 고막 손상(예컨대, 중이염으로부터 비롯된 천공; 외상; 또는 수술적으로 유도된 손상)으로부터 비롯된다.
- [0229] 성장하는 진주종과 관련된 합병증은 파골세포의 손상 및, 일부 경우, 뇌로부터 귀의 상단을 분리하는 얇은 골총의 악화를 포함한다. 파골세포의 손상은 진주종의 팽창으로부터 비롯되는 골에 지속적인 압력의 적용으로부터 비롯된다. 또한, 진주종의 상피에서 다수의 사이토카인(예컨대, TNF- α , TGF- β 1, TGF- β 2, IL-1, 및 IL-6)의 존재는 주변 골의 추가 퇴행을 초래한다.
- [0230] 진주종을 갖는 환자는 종종 귀통증, 청력 손실, 점액농성 분비물(mucopurulent discharge), 및/또는 어지러움을 나타낸다. 신체 검사는 진주종의 존재를 확인시켜 준다. 신체 검사시 확인되는 증상은 청소골의 손상, 및 점액

성 및 과립 조직으로 채워진 관을 포함한다.

[0231] 현재 진주종을 위한 효과적인 의학적 요법은 없다. 진주종은 혈액 공급을 갖지 않기 때문에, 그것은 전신 항생제로 치료될 수 없다. 항생제의 국소 투여는 종종 진주종을 치료하지 못한다.

[0232] 약물 유도 내이 손상

[0233] 특정 항생제, 이뇨제(예컨대, 에타크린산 및 푸로세미드), 아스피린, 아스피린 유사 물질(예컨대, 살리실레이트) 및 퀴닌을 포함하는 약물의 투여로부터의 손상. 내이 기관의 악화는 신장 기능 장애에 의해 촉진되며, 이는 영향을 미치는 약물 및 이들의 대사산물의 제거를 감소시킨다. 일부 경우, 이들 약물은 청력 및 평형 모두에 영향을 미치지만, 청력에 더 크게 영향을 미칠 가능성이 높다.

[0234] 예를 들어, 네오마이신, 카나마이신, 아미카신은 균형보다 청력에 더 큰 영향을 미친다. 항생제 비오마이신, 젠타마이신 및 토브라마이신은 청력 및 평형 모두에 영향을 미친다. 또 다른 일반적으로 투여되는 항생제인 스트렙토마이신은 청력 손실보다 현기증을 유도하며 댄디 중후군을 야기하는데, 댄디 중후군은 어둠 속에서 걷는 것이 어려워지고, 각 걸음마다 환경이 움직이는 감각을 유도한다. 아스피린은 매우 고용량으로 섭취하는 경우, 또한 일시적인 청력 손실 및 외부 소리의 부존재시 소리가 감지되는 병태인 이명을 야기한다. 유사하게도, 퀴닌, 에타크린산 및 푸로세미드는 일부 경우 일시적인 또는 영구적인 청력 손실을 초래한다.

[0235] 유전 장애

[0236] 샤이베(Scheibe), 몬디니-미셸(Mondini-Michelle), 바르덴부르크(Waardenburg's), 미켈(Michel), 알렉산더 귀기형(Alexander's ear deformity), 격리증(hypertelorism), 제벨 랑쥐 닐슨(Jervell-Lange Nielson), 레프슘(Reffsum's) 및 우셔(Usher) 중후군을 포함하는 유전 장애는 감각신경성 청력 손실을 갖는 환자의 대략 20%에서 발견된다. 일부 경우, 선천성 귀 기형은 막성 미로, 골성 미로, 또는 둘 모두의 발달에서의 결함으로부터 비롯된다. 청력 손실 및 전정 기능 이상과 함께, 유전적 기형은 재발성 수막염의 발달, 뇌 척수액(CSF) 누출뿐만 아니라 외립프 누공(perilymphatic fistulas)을 포함하는 다른 기능부전과 관련된다. 만성 감염의 치료는 유전 장애 환자에게 필요하다.

[0237] 청각과민(Hyperacusis)

[0238] 청각과민은 특정 주파수 및 음량 범위에 대한 증가된 감수성(일반적인 환경 소리에 대한 붕괴된 내성)을 특징으로 하는 병태이다. 일부 경우, 청각과민은 점진적으로 발생하며, 다른 경우 청각과민은 갑자기 나타난다. 종종 청각과민을 갖는 사람은 일상적인 소리를 견디는데 어려움이 있으며, 이를 소리 중 일부는 고통을 받고 있는 사람들에게는 불쾌하거나 고통스럽게 시끄러워 보이지만, 다른 사람들에게는 그렇지 않다.

[0239] 중이의 염증성 장애

[0240] 예로서 급성 중이염(AOM), 삼출액을 갖는 중이염(OME) 및 만성 중이염을 포함하는 중이염(OM)은 성인 및 어린이 모두에게 영향을 미치는 병태이다. OM 감수성은 환경, 미생물 및 숙주 인자를 포함하는 많은 요소로 이루어지며 복잡하다. 박테리아 감염은 OM 사례의 많은 비율을 차지하지만, 사례의 40% 초과는 스트렙토코커스 뉴모니아 감염에 기인한다. 그러나, 바이러스 원인뿐만 아니라 다른 미생물 물질이 또한 일부 경우 OM 병태를 차지한다.

[0241] 원인 물질에 관계없이, 인터루킨 및 TNF를 포함하는 사이토카인의 증가가 OM에 걸린 개인의 삼출 매질에서 관찰되었다. IL-1 β , IL-6 및 TNF- α 는 바이러스 및 박테리아 감염 후 급성 염증성 반응을 촉진하는 급성기 사이토카인이다. 유전학적 연구는 AOM으로 고통받고 있고 추후에 고막절개관의 배치가 필요한 소아 환자에서 TNF- α SNP(단일 뉴클레오타이드 다형성)의 발생 및 OM에 대한 증가된 감수성의 상관관계를 입증함으로써 사이토카인 및 OM 사이의 이러한 연관성을 뒷받침한다. 폐렴구균 접종으로 유도된 OM의 동물 모델에서, TNF- α 및 인터루킨 수준이 OM의 초기 발달 단계에서 증가하는 것으로 나타났으며, TNF- α 수준은 접종 72시간 후에 꾸준히 증가하였다. 더욱이, 더 높은 TNF- α 수준은 다수의 고막절개관 배치의 병력과 관련되었고, 이는 만성 OM 사례에서 TNF- α 의 역할을 나타낸다. 마지막으로, TNF- α 및 인터루킨의 직접 주사는 기니어피그 모델에서 중이 염증을 유도하는 것으로 나타났다. 이를 연구는 중이에서 OM의 기원과 유지에서 사이토카인이 하는 역할을 뒷받침한다.

[0242] 일부 경우, OM은 바이러스, 박테리아 또는 둘 모두에 의해 유발되기 때문에, 정확한 원인과 이에 따른 가장 적절한 치료법을 확인하는 것은 종종 어렵다. 중이에서의 OM의 치료 옵션은 항생제, 예컨대 아목실린, 클라불라네이트 산, 트리메토프림-설파메톡사졸, 세푸록심, 클라리트로마이신 및 아지트로마이신 및 다른 세팔로스포린, 매크로라이드, 페니실린 또는 세풀론아미드를 이용한 치료를 포함한다. 유체를 배출하고 외이 및 중이 사이의 압력의 균형을 맞추기 위해 고막을 통해 그리고 환자의 중이 내로 고막절개관을 삽입하는 수술인 고막절개술

(myringotomy)을 포함하는 수술적 개입이 또한 이용가능하다. 일부 경우, 벤조카인, 이부프로펜 및 아세타미노펜을 포함하는, 해열제 및 진통제가 또한 동반되는 발열 또는 통증 효과를 치료하기 위해 처방된다. 실험적 지질다당류(LPS) 유도 OM 동물 모델에서 TNF- α 억제제를 이용한 전처리는 OM의 발달을 억제하는 것으로 나타났으며, 이는 OM 또는 OME의 치료에서의 역할을 시사한다. 또한, 이러한 병태의 치료는 혈소판 활성화 인자 길항제, 산화질소 합성효소 억제제 및 히스타민 길항제를 포함하는, 다른 염증성 반응 매개체와 조합된 TNF- α 억제제의 사용을 포함한다.

[0243] 상기 논의된 바와 같이, 메토트렉세이트, 사이클로포스파미드, 및 탈리도마이드는 모두 AIED를 치료하기 위해 전신 투여되는 세포독성 소분자 제제이다. 일부 구현예에서, 화합물은, 직접적인 항염증성 효과를 가짐으로써, 특히 TNF 활성을 방해함으로써, OM을 포함하는 중이의 염증성 장애의 치료를 위한 본원에 개시된 조성물 및 제제에 유용하다. 다른 구현예에서, OM을 포함하는 중이의 염증성 장애를 치료하는 모(parent) 세포독성제의 능력을 보유하는 메토트렉세이트, 사이클로포스파미드, 및 탈리도마이드의 대사산물, 염, 다형체, 전구약물, 유사체, 및 유도체는 OM을 포함하는 중이의 염증성 장애의 치료를 위한 본원에 개시된 제제에서 유용하다. 특정 구현예에서, 본원에 개시된 조성물 및 제제 내로 혼입하기 위한 사이클로포스파미드의 바람직한 대사산물은 4-하이드록시사이클로포스파미드, 알도포스파미드, 포스포라미드 머스타드, 또는 이의 조합을 포함한다.

[0244] 또한, 다른 귀 장애는 염증성 반응 양태를 가지거나 또는 메니에르병 및 비돌발성 청력 손실 또는 소음성 청력 손실을 포함하는, 자가면역 병태와 약간 관련된다. 이들 장애는 또한 본원에 개시된 세포독성제 제제로부터 이익을 얻는 것으로 명시적으로 고려되며, 따라서 개시된 구현예의 범위 내에 속한다.

외이의 염증성 장애

[0245] 수영자의 귀(swimmer's ear)로도 불리는 외이염(OE)은 외이의 염증 및/또는 감염이다. OE는 외이도의 피부에 대한 손상 후 감염을 확립하는, 외이 내의 박테리아에 의해 종종 유발된다. OE를 유발하는 주요 박테리아 병원체는 슈도모나스 애루지노사 및 스타필로코커스 아우레우스이지만, 병태는 그람 양성 및 음성 박테리아의 다른 많은 균주의 존재와 관련이 있다. OE는 또한 때때로 칸디다 알비칸스 및 아스페질러스를 포함하는, 외이에서의 진균 감염에 의해 유발된다. OE의 증상은 이통, 부종, 및 이루어를 포함한다. 병태가 유의하게 진행되면, OE는 부종 및 배출의 결과로서 일시적 전도성 청력 손실을 유발한다.

[0246] OE의 치료는 외이도로부터 악화시키는 병원체를 제거하고 염증을 감소시키는 것을 포함하며, 이는 일반적으로 항미생물제, 예컨대, 항균 및 항진균제와 항염증성 제제, 예컨대, 스테로이드와의 조합을 투여함으로써 달성된다. OE의 치료를 위한 전형적인 항균제는 아미노글리코시드(예컨대, 네오마이신, 젠타마이신, 및 토크라마이신), 폴리믹신(예컨대, 폴리믹신 B), 플루오로퀴놀론(예컨대, 오플록사신 및 시프로플록사신), 세팔로스포린(예컨대, 세푸록신, 세플라코르, 세프로질, 로라카르베프, 세핀디르, 세핀심, 세프포독심 프록세틸, 세프티부텐, 및 세프트리악순), 페니실린(예컨대, 아목실린, 아목실린-클라불라네이트, 및 페니실리나아제-내성 페니실린), 및 이의 조합을 포함한다. OE의 치료를 위한 전형적인 항진균제는 클로트리미졸, 티메라솔, M-크레실 아세테이트, 톨나프테이트, 이트라코나졸, 및 이의 조합을 포함한다. 아세트산은 또한 박테리아 및 진균 감염을 치료하기 위해, 단독으로 그리고 다른 제제와 조합하여, 귀에 투여된다. 귀 점액은 활성제의 투여를 위한 비히클로서 종종 사용된다. 귀 부종이 실질적으로 진행되고 귀 점액이 외이도 내로 유의하게 관통하지 않는 경우, 치료 용액의 침투를 용이하게 하기 위해 웍(wick)이 외이도 내로 삽입된다. 열굴과 목으로 확장되는 광범위한 연조직 부종의 경우에 경구 항생제가 또한 투여된다. OE의 통증이 매우 심해서 일반 활동, 예컨대 수면을 방해하는 경우, 기저 염증 및 감염이 완화될 때까지 국소 진통제 또는 경구 마취제와 같은 통증 완화제가 제공된다.

[0247] 특히, 네오마이신을 함유하는 귀 점액과 같은 일부 유형의 국소 귀 점액은 외이도에 사용하기에 안전하고 효과적이지만, 중이를 자극하고 심지어 이독성이며, 이는 고막이 온전한 것으로 알려져 있지 않는 한 이러한 국소 제제는 사용되지 않아야 한다는 우려를 제기한다. 일부 구현예에서, OE의 치료를 위한 본원에 개시된 제제의 이용은 고막이 온전하지 않은 경우에도 중이를 잠재적으로 손상시키는 활성제의 사용을 허용한다. 특히, 본원에 개시된 제어 방출 제제는, 일부 경우, 개선된 체류 시간으로 외이에서 국소로 적용되며, 따라서 활성제가 외이도 밖으로 누출되어 중이 내로 들어갈 우려를 제거한다. 또한, 네오마이신과 같은 이독성 제제가 사용될 때, 귀 보호제가 선택적으로 첨가된다.

[0248] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물, 특히 고점성 및/또는 점막접착 제제를 이용한 중증 OE의 치료는, 또한 귀 웍의 연장된 사용에 대한 필요성을 회피한다. 특히, 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물은 제제 기술의 결과로서 외이도에서 증가된 체류 시간을 가지므로, 외이에서 이들의 존재를 유지하는 장치에 대한 필요성을 제거한다. 일부 구현예에서, 제제는 바늘 또는 귀 점액기로 외이에 적용되고, 활성제는 귀 웍의 도움 없이 염증

부위에서 유지된다.

- [0250] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 항미생물 제제를 이용한 OE의 치료는 고막의 긴장부(pars tensa)의 만성 염증을 특징으로 하는 OE의 특정 형태인 육아종성 고막염(granular myringitis)의 치료를 포함한다. 고막의 외부 상피 및 기저 섬유층은 증식성 육아 조직에 의해 대체된다. 우세한 증상은 냄새가 역겨운 이루이다. 다양한 박테리아 및 진균이 병태를 유발하며, 이는 프로테우스(Proteus) 및 슈도모나스(Pseudomonas) 종을 포함한다. 따라서, 항균 또는 항진균제를 포함하는 본원에 개시된 항미생물제 제제는 일부 구현예에서 육아종성 고막염의 치료에 유용하다.
- [0251] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 항미생물 제제를 이용한 OE의 치료는 만성 협착 외이염의 치료를 포함한다. 만성 협착 외이염은, 전형적으로 박테리아 또는 진균에 의해 유발된, 반복된 감염을 특징으로 한다. 주요 증상은 외이도, 이루, 및 만성 부종에서의 소양증이다. 항균 또는 항진균제를 포함하는 본원에 개시된 항미생물제 제제는 만성 협착 외이염의 치료에 유용하다.
- [0252] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 항미생물 제제를 이용한 OE의 치료는 일시적 및 인접한 골을 포함하는 감염인 악성 또는 괴사성 외이염의 치료를 포함한다. 악성 외이염은 전형적으로 외이염의 핵병증이다. 그것은 주로 저하된 면역을 갖는 사람, 특히 당뇨병을 갖는 노인에서 발생한다. 악성 외이염은 종종 박테리아 슈도모나스 애루지노사에 의해 유발된다. 치료는 전형적으로 항균성 요법 및 통증 완화제와 함께, 가능한 경우 면역억제의 교정을 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 개시된 항미생물제 제제는 악성 또는 괴사성 외이염의 치료에 유용하다.
- [0253] 예로서 급성 중이염(AOM), 만성 중이염, 삼출액을 갖는 중이염(OME), 분비성 중이염, 및 만성 분비성 중이염을 포함하는 중이염(OM)은 성인 및 어린이 모두에게 영향을 미치는 병태이다. OM 감수성은 환경, 미생물 및 숙주 인자를 포함하는 많은 요소로 이루어지며 복잡하다. 박테리아 감염은 OM 사례의 많은 비율을 차지하며, 사례의 40% 초과는 스트렙토코커스 뉴모니아 감염에 기인한다. 그러나, 바이러스뿐만 아니라 다른 미생물이 또한 일부 경우 OM 병태를 차지한다.
- [0254] 일부 경우, OM은 바이러스, 박테리아 또는 둘 모두에 의해 유발되기 때문에, 정확한 원인 및 이에 따른 가장 적절한 치료를 확인하는 것이 종종 어렵다. OM의 치료 옵션은 항생제, 예컨대 페니실린(예컨대, 아목실린 및 아목실린-클라불라네이트), 클라불라네이트 산, 트리메토프림-실파메톡사졸, 세팔로스포린(예컨대, 세푸록심, 세풀라코르, 세프로질, 로라카르베프, 세핀디르, 세핀심, 세프포독심 프로제틸, 세프티부텐, 및 세프트리악손), 매크로라이드 및 아잘리드(예컨대, 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 및 아지트로마이신), 셀폰아미드, 및 이의 조합을 포함한다. 유체를 배출하고 외이 및 중이 사이의 압력의 균형을 맞추기 위해 고막을 통해 그리고 환자의 중이 내로 고막절개관을 삽입하는 수술인 고막절개술(myringotomy)을 포함하는 수술적 개입이 또한 이용가능하다. 벤조카인, 이부프로펜 및 아세타미노펜을 포함하는, 해열제 및 진통제가 또한 동반되는 발열 또는 통증 효과를 치료하기 위해 처방된다.
- [0255] 원인 물질에 관계없이, 인터루킨 및 TNF를 포함하는 사이토카인의 증가가 OM에 걸린 개인의 삼출 매질에서 관찰되었다. IL-1 β , IL-6 및 TNF- α 는 바이러스 및 박테리아 감염 후 급성 염증성 반응을 촉진하는 급성기 사이토카인이다. 더욱이, 더 높은 TNF- α 수준은 다수의 고막절개관 배치의 병력과 관련되었고, 이는 만성 OM 사례에서 TNF- α 의 역할을 나타낸다. 마지막으로, TNF- α 및 인터루킨의 직접 주사는 기니어피그 모델에서 중이 염증을 유도하는 것으로 나타났다. 이들 연구는 중이에서 OM의 기원과 유지에서 사이토카인이 하는 역할을 뒷받침한다. 따라서, OM의 치료는 병원체를 제거하고 염증의 증상을 치료하는 항염증제와 함께 항미생물제의 사용을 포함한다. 이러한 치료는 일부 구현예에서 본원에 개시된 항미생물 제제와 함께 스테로이드, TNF- α 억제제, 혈소판 활성화 인자 길항제, 산화질소 합성효소 억제제, 히스타민 길항제, 및 이의 조합의 사용을 포함한다.
- [0256] 유양돌기염(mastoiditis)은 귀 뒤의 측두골의 일부인 유양 돌기의 감염이다. 그것은 전형적으로 치료되지 않은 급성 중이염에 의해 유발된다. 유양돌기염은 급성 또는 만성이다. 증상은 유양 영역에서의 통증, 부종, 및 압통 뿐만 아니라 이통, 홍반, 및 이루를 포함한다. 유양돌기염은 전형적으로 박테리아가 중이에서 유돌봉소(mastoid air cell)로 퍼지면서 일어나며, 여기서 염증이 골 구조에 손상을 유발한다. 가장 흔한 박테리아 병원체는 스트렙토코커스 뉴모니아, 스트렙토코커스 피오제네스, 스타필로코커스 아우레우스, 및 그램-음성 바실리스이다. 따라서, 일부 구현예에서, 박테리아에 효과적인 항균제를 포함하는 본원에 개시된 항미생물제 제제는 급성 유양돌기염 및 만성 유양돌기염을 포함하는 유양돌기염의 치료에 유용하다.
- [0257] 수포성 고막염(Bullous myringitis)은 마이코플라스마 박테리아를 포함하는 다양한 박테리아 및 바이러스에 의

해 유발되는 고막의 감염이다. 감염은 고막 및 인접한 관의 염증을 야기하고, 귀청에 수포의 형성을 유발한다. 수포성 고막염의 주요 증상은 통증이며, 이는 진통제의 투여를 통해 완화된다. 일부 구현예에서, 항균 및 항바이러스제를 포함하는 본원에 개시된 항미생물 제제는 수포성 고막염의 치료에 유용하다.

[0258] 유스타키오관 카타르(Eustachian tubal catarrh), 또는 귀관염(Eustachian salpingitis)은 유스타키오관의 염증 및 부종으로부터 유발되어 카타르의 축적을 초래한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 항미생물 제제는 귀관염의 치료에 유용하다.

[0259] 미로염(Labyrinthitis), 예컨대, 장액성 미로염은, 전정계를 수용하는 하나 이상의 미로를 포함하는 내이의 염증이다. 주요 증상은 현기증이지만, 병태는 또한 청력 손실, 이명, 및 안진증을 특징으로 한다. 미로염은 1 내지 6주 동안 지속되고 종종 현기증 및 구토를 동반하는 급성이거나, 또는 수개월 또는 심지어 수년간 지속되는 증상을 갖는 만성일 수 있다. 미로염은 전형적으로 바이러스 또는 박테리아 감염에 의해 유발된다. 일부 구현예에서, 항균성 및 항바이러스제를 포함하는 본원에 개시된 항미생물 제제는 미로염의 치료에 유용하다.

[0260] 안면 신경 신경염(Facial nerve neuritis)은 안면 신경을 괴롭히는 말초 신경계의 염증인 신경염의 한 형태이다. 병태의 주요 증상은 쑤시고 불타는 감각, 및 영향받은 신경에서 찌르는 통증이다. 종종 사례에서, 무감각, 감각 상실, 및 인근 근육의 마비가 있다. 병태는 전형적으로 대상 포진 또는 단순 포진 바이러스 감염에 의해 유발되지만, 또한 박테리아 감염, 예컨대, 나병과 관련되었다. 일부 구현예에서, 항균 및 항바이러스제를 포함하는 본원에 개시된 항미생물 제제는 안면 신경 신경염의 치료에 유용하다.

[0261] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 항미생물 제제는 또한 측두골 방사선골괴사(osteoradionecrosis)의 치료에 유용하다.

키네토시스(Kinetosis)

[0263] 비행기 멀미(motion sickness)로도 알려진 키네토시스는 시각적으로 인지된 운동 및 전정계의 운동 감각 사이에 단절이 있는 병태이다. 어지러움, 피로, 및 구역질은 키네토시스의 가장 일반적인 증상이다. 디멘하이드린네이트, 신나리진, 및 메클리진은 키네토시스를 위한 모든 전신 치료이다. 또한, 벤조디아제핀 및 항히스타민체는 키네토시스를 치료하는데 있어서 효능을 입증하였다.

상륙병(mal de débarquement)

[0265] 상륙병은 지속된 운동 사건, 예를 들어, 크루즈, 자동차 여행, 또는 비행기 타기 이후에 일반적으로 발생하는 병태이다. 그것은 지속적인 운동 감각, 균형 유지의 어려움, 피로, 및 인지 장애를 특징으로 한다. 증상은 또한 어지러움, 두통, 청각과민, 및/또는 이명을 포함한다. 증상은 종종 1개월을 초과하여 지속된다. 치료는 벤조디아제핀, 이뇨제, 난트륨 채널 차단제, 및 트리사이클릭 항우울제를 포함한다.

달팽이전정 장애를 유발하는 다른 미생물 감염

[0267] 다른 미생물 감염은 청력 손실을 포함하는 달팽이전정 장애를 유발하는 것으로 알려져 있다. 이러한 감염은 루벨라(rubella), 사이토메갈로바이러스, 단핵증(mononucleosis), 대상 포진(수두), 폐렴, 박테리아의 보렐리아종(라임병), 및 특정 진균 감염을 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 개시된 제어 방출 항미생물제 제제는 또한 귀에서 이들 감염의 국소화된 치료에 사용된다.

자유 라디칼에 의해 유발된 귀 장애

[0269] 자유 라디칼은 고도로 반응성인 원자, 분자, 또는 이온이며, 그 반응성은 쌍을 이루지 않은 전자의 존재로부터 비롯된다. 반응성 산소 종("ROS")은 분자 산소의 순차적인 환원의 결과로서 형성된다. 관심있는 반응성 산소 종("ROS")의 예는, 비제한적으로, 수퍼옥사이드, 과산화수소, 및 하이드록실 라디칼을 포함한다. ROS는 천연적으로 ATP의 생산의 부산물로서 생산된다. 일부 경우, ROS는 또한 시스플라틴, 및 아미노글리코시드의 사용으로부터 비롯된다. 또한, 음향 외상에 의해 유발된 부동섬모에 대한 스트레스는 ROS를 생성하는 귀 유모 세포를 초래한다.

[0270] 일부 경우, ROS는 핵 DNA 및 미토콘드리아 DNA를 손상시킴으로써 세포를 직접 손상시킨다. 전자에 대한 손상은 청각 세포 및/또는 세포자멸사의 기능을 손상시키는 돌연변이를 야기한다. 후자에 대한 손상은 종종 감소된 에너지 생산 및 증가된 ROS 생산을 초래하고, 이는 손상된 세포 기능 또는 세포자멸사를 야기한다. 또한, ROS는 또한 지질을 포함하는 폴리불포화 지방산을 산화시키고, 단백질을 포함하는 아미노산을 산화시키고, 효소의 활성에 필요한 보조 인자를 산화시킴으로써 세포를 손상시키거나 사멸시킨다. 항산화제는 ROS가 세포를 손상시키

기 전에 이들의 형성, 또는 스캐빈징(scavenging)을 방지함으로써 ROS에 의해 유발되는 손상을 개선시킨다.

[0271] ROS에 의한 미토콘드리아의 손상은 종종 청력 손실, 특히 노화로 인한 청력 손실에서 관찰된다. ATP의 손실은 내이에서의 신경 기능의 손실과 상관관계가 있다. 그것은 또한 내이에서 생리학적 변화를 초래한다. 또한, 미토콘드리아에 대한 손상은 종종 내이 세포의 세포 분해 및 세포자멸사의 속도를 증가시킨다. 혈관선조의 수준은 내이에서 유체의 이온 균형을 유지하는데 필요한 거대한 에너지 필요로 인해 가장 대사적으로 활성이다. 따라서, 혈관선조의 세포는 미토콘드리아의 손상으로 인해 가장 자주 손상되거나 사멸된다.

[0272] 이경화증(*otosclerosis*)

[0273] 이경화증은 중이에서 골의 비정상적인 성장이며, 귀 내의 구조물이 진동을 전달하여 청력 손실을 유발하는 것을 방지한다. 이경화증은 일반적으로 난원창에서 달팽이관의 입구에 있는 청소골, 특히 등자뼈에 영향을 미친다. 비정상적인 골 성장은 등자뼈를 난원창 상에 고정시켜, 소리 통과 파가 달팽이관으로 이동하는 것을 방지한다. 이경화증은 감각신경성 청력 손실, 즉 손상된 신경 섬유 또는 청력 유모 세포, 또는 전도성 청력 손실을 유발한다.

[0274] 일부 경우, 이경화증의 치료는 등골절개술로 불리는 고정된 등자뼈 골을 제거하는 수술을 포함한다. 일부 경우, 플루오라이드 치료가 또한 사용되며, 이는 청력 손실을 역전시키지 않을 것이지만 이경화증의 발달을 늦춘다.

[0275] 노인성 어지럼증(*presbytasis*)

[0276] 노화의 불균형으로도 알려진 노인성 어지럼증은 영향받은 개인이 일반적인 불균형을 갖지만, 회전 현기증이 없는 장애이다. 일반적인 불균형은 전형적으로 걷는 동안 알아챈다.

[0277] 체위성 현기증(*Postural Vertigo*)

[0278] 위치적 현기증으로 알려진 체위성 현기증은 특정 머리 위치에 의해 촉발되는 돌발성의 격렬한 현기증을 특징으로 한다. 이 병태는 내이에 대한 물리적 상해, 중이염, 귀 수술 또는 내이로의 동맥의 차단에 의해 유발된 손상된 반고리관에 의해 유발된다.

[0279] 체위성 현기증을 갖는 환자에서의 현기증 발병은 일반적으로 사람이 한쪽 귀로 눕거나 머리를 뒤로 젖혀 옮겨볼 때 발생한다. 현기증은 안진증을 동반한다. 체위성 현기증의 중증 사례에서, 전정 신경은 영향을 받은 반고리관으로 절단된다. 현기증의 치료는 종종 메니에르병과 동일하며, 메클리진, 로라제팜, 프로클로르페라진 또는 스코폴라민을 포함한다. 유체 및 전해질은 구토가 중증인 경우 정맥내로 투여된다.

[0280] 재발성 전정병증(*Recurrent Vestibulopathy*)

[0281] 재발성 전정병증은 대상이 중증 현기증의 다중 에피소드를 경험하는 병태이다. 현기증의 에피소드는 수분 또는 수시간 동안 지속된다. 메니에르병과 달리, 그것은 청력 손실을 동반하지 않는다. 일부 경우, 그것은 메니에르병 또는 양성 돌발 체위성 현기증으로 발달한다. 치료는 메니에르병의 치료와 유사하다.

[0282] 매독 감염(*Syphilis Infection*)

[0283] 매독 감염은 또한 미국에서 10만 명의 생존 출생당 대략 11.2에 영향을 미치는 선천성 산전 청력 손실뿐만 아니라 성인에서의 돌발 청력 손실을 야기한다. 매독은 스피로헤타 트레포네마 팔리듐(spirochete Treponema pallidum)에 의해 유발되는 성병이며, 그의 2차 및 3차 단계에서 막성 미로염으로 인한 청각 및 전정 장애를 야기하고, 이차적으로 수막염을 포함한다.

[0284] 후천성 및 선천성 매독 모두는 귀 장애를 유발한다. 매독으로 인한 달팽이전정 장애의 증상은 AIED 및 메니에르병과 같은 다른 귀 장애의 증상과 종종 유사하며, 이명, 난청, 현기증, 불쾌감, 인후염, 두통, 및 피부 발진을 포함한다. 일부 경우, 매독 감염은 미국에서 10만 명의 생존 출생당 대략 11.2에 영향을 미치는 선천성 산전 청력 손실뿐만 아니라 성인에서의 돌발 청력 손실을 야기한다.

[0285] 스테로이드 및 페니실린(예컨대, 벤자린 페니실린 G(BICILLIN LA®))을 포함하는 항생제를 이용한 치료는 스피로헤타 유기체를 제거하는데 효과적이다. 그러나, 트레포네마스는 신체의 다른 부위로부터 제거된 후에도 달팽이관 및 전정 내림프에 남아 있다. 따라서, 페니실린을 이용한 장기간 치료는 내림프 유체로부터 스피로헤타 유기체의 완전한 제거를 달성하는 것을 보증한다.

[0286] 귀매독(매독을 나타내는 귀 증상)의 치료는 전형적으로 스테로이드(예컨대, 프레드니솔론) 및 항균제(예컨대, 벤자린 페니실린 G(BICILLIN LA®), 페니실린 G 프로카인, 독시사이클린, 테트라사이클린, 세프트리악손, 아지

트로마이신)의 조합을 포함한다. 이러한 치료는 스피로헤타 유기체를 제거하는데 효과적이다. 그러나, 트레포네마스는 신체의 다른 부위로부터 제거된 후에도 달팽이관 및 전정 내림프에 남아 있다. 따라서, 페니실린을 이용한 장기간 치료는 내림프 유체로부터 스피로헤타 유기체의 완전한 제거를 달성할 것이 요구된다. 또한, 메독의 중증 또는 진행된 사례의 경우, 프로베네시드(probenecid)와 같은 요산배설촉진 약물이 그의 효능을 증가시키기 위해 항균제와 함께 투여된다.

[0287] *측두골 골절(Temporal Bone Fracture)*

외이도의 일부, 중이 및 내이를 함유하는 측두골은 두개골 또는 다른 상해에 대한 파열로부터 골절된다. 귀로부터의 출혈 또는 군데군데의 명은 측두골 골절의 증상이며, 정확한 진단을 위해 컴퓨터 단층촬영(CT) 스캔이 필요하다. 측두골 골절은 귀청을 파열시켜 안면 마비 및 감각신경성 청력 손실을 유발한다.

[0289] 검출된 측두골 골절의 치료는 수막염, 또는 뇌 조직의 감염을 예방하는 항생제 요법을 포함한다. 또한, 부종 또는 감염으로 인한 안면 신경 상의 임의의 후속 압력을 완화하기 위해 수술이 수행된다.

[0290] *턱관절 질환(Temporomandibular Joint Disease)*

[0291] 턱관절 질환(TMD)과 내이 장애 사이의 관계에 대한 일부 증거가 있다. 해부학적 연구는 삼차 신경의 가능한 관여를 입증하며, 여기서 혈관의 삼차 신경분포가 달팽이관 및 전정 미로 기능을 제어하는 것으로 나타났다. 또한, 일부 경우, 삼차 가세르 신경절(trigeminal Gasser ganglion)의 안과용 섬유가 기저 및 전하 소뇌 동맥(anterior inferior cerebellar arteries)을 통해 달팽이관으로 돌출하는 것은 대사 스트레스, 예컨대 강렬한 소음에 대한 빠른 혈관확장 반응에서 혈관 긴장도에서 중요한 역할을 한다. 내이 질환 및 증상, 예컨대 돌발 청력 손실, 현기증 및 이명은, 삼차 신경절에서의 비정상적인 활성으로 인한 달팽이관 혈액 유동의 감소로부터, 예를 들어 편두통으로부터 또는 TMD에 의해 생성된 만성 또는 깊은 통증에서 비롯된 중심 흥분성 효과에 의해 기인한다.

[0292] 유사하게도, 다른 연구자들은 삼차 신경절이 또한 배쪽 달팽이 핵 및 상올리브 복합체(superior olivary complex)에 신경을 분포시키고, 이는 눈 및 하악 삼차 말초 신경분포로부터의 일정한 말초 체세포 신호가 TMD 사례에서 발생하는 청각 피질로 이어지는 청각 경로를 방해한다. 중추신경계를 통한 이들 체성감각 및 청각 시스템 상호작용은 귀, 코 또는 목구멍에 기준 질환의 부준재시 귀 증상을 설명한다.

[0293] 따라서, TMD에서의 강력한 근육 수축은 신경학적 및 청각 및 평형 기능에서 조절을 유발한다. 예를 들어, 청각 및 전정 조절은 과다긴장성 및 근육 경련의 결과로서 발생하며, 이는 결국 근육 포착(muscular trapping)에 의해 내이 기능에 영향을 미치는 신경 및 혈관을 자극한다. 영향받은 신경 또는 근육 수축의 완화는 청각 또는 전정 증상을 완화시키는 작용을 한다. 따라서, 바르비투레이트 또는 디아제팜을 포함하는 약물은 TMD 환자에서 청각 또는 전정 기능부전을 완화시킨다.

[0294] *난형낭 기능부전(Utricular Dysfunction)*

[0295] 난형낭은 전정 미로에서 발견되는 2개의 이석 기관 중 하나이다. 그것은 수평면을 따라 중력 및 선형 가속도 모두에 반응한다. 난형낭 기능부전은 난형낭의 손상에 의해 유발된 장애이다. 그것은 종종 대상이 경사 또는 불균형을 인식하는 것을 특징으로 한다.

[0296] *현기증(Vertigo)*

[0297] 현기증은 몸이 정지된 동안 회전하거나 흔들리는 느낌으로 기술된다. 두 가지 유형의 현기증이 있다. 주관적인 현기증은 몸의 움직임의 잘못된 감각이다. 객관적 현기증은 주변이 움직이고 있다는 인식이다. 그것은 종종 구역질, 구토, 및 균형 유지 어려움을 동반한다.

[0298] 어느 한 이론에 구속되기를 바라지 않지만, 현기증은 내림프에서 유체의 과도한 축적에 의해 유발되는 것으로 가정된다. 이 유체 불균형은 내이의 세포에 압력을 증가시켜 움직임 감각을 야기한다. 현기증의 가장 흔한 원인은 양성 돌발 체워성 현기증, 또는 BPPV이다. 일부 경우, 그것은 두부 손상, 또는 혈압의 갑작스러운 변화에 의해 비롯된다. 그것은 상반고리관 피열 증후군(superior canal dehiscence syndrome)을 포함하는 몇 가지 질환의 진단 증상이다.

[0299] *국소 귀 투여*

[0300] 외이, 중이, 및/또는 내이 구조물에 치료제(귀 제제)를 국소 전달하기 위한 방법, 제제, 및 조성물이 또한 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 치료제(귀 제제)의 국소 전달은 전신 전달의 독성 및 수반되는 부작용을 극복한

다. 일부 구현예에서, 전정 및 달팽이관 기관에의 접근은 중이를 통하여, 정원창 막, 난원창/등골족판, 환상 인대 및 이낭/측두꼴을 통한 것을 포함한다.

[0301] 특정 구현예에서, 연장된 기간 동안 표적 청각 표면(예컨대, 정원창)과 접촉한 상태를 유지하는 귀 제제 및 조성물이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 및 조성물은 귀 제제가 귀 점막 표면에 접착하게 하는 점막 접착제를 추가로 포함한다. 일부 경우, 본원에 기재된 제제 및 조성물은 유스타키오판을 통한 활성제의 배수 또는 누출로 인한 치료 이점의 감쇠를 피한다.

[0302] 일부 구현예에서, 외이, 중이 및/또는 내이의 국소화된 치료는 불량한 PK 프로파일, 불량한 흡수, 낮은 전신 방출 및/또는 독성 문제를 갖는 제제를 포함하는 이전에 원하지 않은 치료제의 사용을 허용한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 및 조성물의 국소화된 표적화는 이전에 규명된 독성 또는 비효과적인 치료제(귀 활성제)(예컨대, 항-TNF 제제와 같은 면역조절제)의 역효과의 위험을 감소시킨다. 따라서, 또한, 치료제(귀 제제)의 역효과 또는 비효율성 때문에 의사에 의해 이전에 거부된 활성제 및/또는 제제의 사용이 본원에 기재된 구현예의 범위 내에서 고려된다.

[0303] 일부 구현예에서, 외이, 중이 및/또는 내이 구조물을 특이적으로 표적화하는 것은 일반적으로 전신 치료와 관련된 부작용을 피한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 귀 장애로부터 고통받는 개인 또는 환자에게 치료제(귀 제제)의 일정한, 가변적인 및/또는 확장된 공급원을 제공하여, 치료의 가변성을 감소시키거나 제거함으로써, 귀 장애를 치료하는 제어 방출 치료제(예컨대, 면역조절제 또는 귀 압력 조절제) 및 조성물이다. 따라서, 본원에 개시된 일 구현예는 적어도 하나의 치료제(귀 제제)의 연속 방출을 보장하기 위해 적어도 하나의 치료제(귀 제제)가 가변 또는 일정한 속도로 치료적 유효량으로 방출되게 하는 제제 또는 조성물을 제공하는 것이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 치료제(귀 제제)는 즉시 방출 제제 또는 조성물로서 투여된다. 다른 구현예에서, 치료제(귀 제제)는 연속적으로 또는 펄스형 방식으로, 또는 둘의 변형으로 방출된, 제어 방출 제제로서 투여된다. 또 다른 구현예에서, 치료제(귀 제제) 제제 또는 조성물은 연속적으로 또는 펄스형 방식으로, 또는 둘의 변형으로 방출된, 즉시 방출 및 제어 방출 제제 또는 조성물 모두로서 투여된다. 방출은 선택적으로 환경적 또는 생리학적 조건, 예를 들어, 외부 이온 환경에 좌우된다(예컨대, Oros® 방출 시스템, Johnson & Johnson 참고).

[0304] 또한 치료제를 포함하는 본원에 개시된 귀 제제 및 조성물과 조합된, 외이, 중이 및/또는 내이 제제와 같은 추가의 치료제(귀 제제)의 사용이 본원에 개시된 구현예에 포함된다. 사용되는 경우, 이러한 추가의 치료제(귀 제제)는 현기증, 이명, 청력 손실, 균형 장애, 감염, 염증성 반응 또는 이의 조합을 포함하는, 자가면역 장애의 결과로서 청력 또는 평형 상실 또는 기능부전의 치료를 돋는다. 따라서, 현기증, 이명, 청력 손실, 균형 장애, 감염, 염증성 반응 또는 이의 조합의 효과를 개선하거나 감소시키는 추가의 치료제(귀 제제)가 또한 본원에 기재된 치료제(귀 제제)와 조합하여 사용되는 것으로 고려된다. 추가의 치료제(귀 제제)는 비제한적으로 스테로이드, 구토방지제, 국소 마취제 제제, 코르티코스테로이드, 사이토산, 아자티아프린 또는 메토트렉세이트를 포함하는 화학치료제; 콜라겐, 감마 글로불린, 인터페론, 코파손, 중추신경계 제제, 항생제, 혈소판-활성화 인자 길항제, 산화질소 합성효소 억제제 및 이의 조합을 이용한 치료를 포함한다.

[0305] 또한, 본원에 포함된 귀 조성물 또는 제제는 또한 선택적으로 담체, 보조제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제, 삼투압농도 압력을 조절하기 위한 염, 및/또는 완충제를 포함한다. 이러한 담체, 보조제, 및 다른 부형제는 외이, 중이 및/또는 내이에서의 환경과 양립가능하다. 따라서, 표적화된 영역 또는 부위에서 최소한의 부작용을 가지고 본원에 고려된 귀 장애를 효과적으로 치료하기 위해 이독성이 없거나 최소한의 이독성인 담체, 보조제 및 부형제가 특히 고려된다. 이독성을 예방하기 위해, 본원에 개시된 귀 조성물 또는 제제는, 비제한적으로 고실, 전정 골 및 막성 미로, 달팽이관 골 및 막성 미로 및 내이 내에 위치한 다른 해부학적 또는 생리학적 구조를 포함하는, 외이, 중이 및/또는 내이의 구별되는 영역에 선택적으로 표적화된다.

치료

[0307] 본원에 기재된 치료제(귀 제제)를 이를 필요로 하는 개인 또는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 본원에 기재된 임의의 귀 병태, 질환 또는 장애(예컨대, 외이, 중이 및/또는 내이 장애)의 치료에 적합한 귀 제제 및 조성물이 본원에 제공된다. 본원에 기재된 제제 및 조성물은 본원에 기재된 임의의 질환의 치료에 적합하다. 일부 경우, 치료는 만성 재발성 질환의 장기간 치료이다. 일부 경우, 치료는 본원에 기재된 임의의 귀 질환 또는 장애의 치료를 위한 본원에 기재된 귀 제제의 예방적 투여이다. 일부 경우, 예방적 투여는 질환을 갖는 것으로 의심되는 개인에서 또는 귀 질환 또는 장애에 유전적으로 취약한 개인에서 질환의 재발을 피한다. 일부 경우, 치료는 예방적 유지 요법이다. 일부 경우, 예방적 유지 요법은 질환의 재발을 피한다.

- [0308] 일부 경우, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 귀 양립가능성 및 개선된 무균성 때문에 장기간 투여 동안 안전하다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 매우 낮은 이독성을 갖는다.
- [0309] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 적어도 1일, 3일, 5일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 1년의 기간 동안 치료제(귀 제제)의 꾸준한 지속 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 적어도 3일의 기간 동안 치료제(귀 제제)의 꾸준한 지속 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 적어도 5일의 기간 동안 치료제(귀 제제)의 꾸준한 지속 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 적어도 1주의 기간 동안 치료제(귀 제제)의 꾸준한 지속 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 적어도 2주의 기간 동안 치료제(귀 제제)의 꾸준한 지속 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 적어도 3주의 기간 동안 치료제(귀 제제)의 꾸준한 지속 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 적어도 1개월의 기간 동안 치료제(귀 제제)의 꾸준한 지속 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 적어도 4개월의 기간 동안 치료제(귀 제제)의 꾸준한 지속 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 적어도 5개월의 기간 동안 치료제(귀 제제)의 꾸준한 지속 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 적어도 6개월의 기간 동안 치료제(귀 제제)의 꾸준한 지속 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 적어도 1년의 기간 동안 치료제(귀 제제)의 꾸준한 지속 방출을 제공한다.
- [0310] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 약 1일, 3일, 5일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 또는 1년의 기간 동안 치료제(귀 제제)의 꾸준한 지속 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 약 3일의 기간 동안 치료제(귀 제제)의 꾸준한 지속 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 약 5일의 기간 동안 치료제(귀 제제)의 꾸준한 지속 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 약 1주의 기간 동안 치료제(귀 제제)의 꾸준한 지속 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 약 2주의 기간 동안 치료제(귀 제제)의 꾸준한 지속 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 약 3주의 기간 동안 치료제(귀 제제)의 꾸준한 지속 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 약 1개월의 기간 동안 치료제(귀 제제)의 꾸준한 지속 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 약 2개월의 기간 동안 치료제(귀 제제)의 꾸준한 지속 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 약 3개월의 기간 동안 치료제(귀 제제)의 꾸준한 지속 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 약 1년의 기간 동안 치료제(귀 제제)의 꾸준한 지속 방출을 제공한다.
- [0311] 일부 양태에서, 귀와 관련된 질환 또는 병태를 치료하고/하거나 예방하는 제어 방출 조성물 및 제제가 본원에 제공된다. 일부 경우, 귀와 관련된 이들 질환 또는 병태는 외이, 중이 및/또는 내이를 포함한다.
- [0312] 이러한 귀 질환 또는 병태는 이구분해 또는 질환 또는 병태와 관련된 이구분해를 포함한다. 일부 구현예에서, 질환 또는 병태는 귀 소양증, 외이염, 이통, 이명, 현기증, 이충만감, 청력 손실, 또는 이의 조합이다.
- [0313] 다른 귀 질환 또는 병태는 자가면역 내이 장애(AIED), 메니에르병, 내림프 수종, 소음성 청력 손실(NIHL), 감각 신경성 청력 손실(SNL), 이명, 이경화증, 균형 장애, 현기증 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀와 관련된 질환 또는 병태는 메니에르병, 감각신경성 청력 손실, 소음성 청력 손실, 노인성 난청(연령 관련 청력 손실), 자가 면역 귀 질환, 이명, 이독성, 홍분독성, 내림프 수종, 미로염, 람세이 헌트 증후군, 전정 신경염, 미세혈관 압박 증후군, 청각과민, 노인성 어지럼증, 중추 청각 처리 장애, 청각 신경병증, 또는 달팽이관 이식물 성능의 개선을 포함한다.
- [0314] 몇 가지 귀 질환 또는 장애의 병인은 소음성 청력 손실 및 연령 관련 청력 손실, 어지러움, 구역질, 안진증, 현기증, 이명, 염증, 부종, 감염 및/또는 울혈을 포함하는, 진행성 청력 손실의 증후군으로 구성된다. 이들 장애는 감염, 소음에 대한 노출, 부상, 염증, 종양 및/또는 약물 또는 다른 화학적 제제에 대한 역반응과 같은 많은

원인을 갖는다. 청력 및/또는 평형 장애의 몇 가지 원인은 염증 및/또는 자가면역 장애 및/또는 사이토카인 매개 염증성 반응에 기인한다.

- [0315] 귀 질환 또는 병태를 치료하는 면역조절제 조성물 및 제제가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 이들 조성물 및 제제는 제어 방출이다. 일부 경우, 귀 질환 또는 병태는 중이염을 포함하는 중이의 염증 또는 감염이다. 면역조절제는 비제한적으로 항-TNF 제제, 칼시뉴린 억제제, IKK 억제제, 인터루킨 억제제, TNF-a 전환 효소(TACE) 억제제, 또는 톨 유사 수용체 억제제를 포함한다.
- [0316] 귀 질환 또는 병태를 치료하는 청각 압력 조절 조성물 및 제제가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 이들 조성물 및 제제는 제어 방출이다. 일부 경우, 귀 질환 또는 병태는 내이의 유체 항상성 장애이며, 이는 메니에르병, 내림프 수종, 진행성 청력 손실, 소음성 청력 손실, 연령 관련 청력 손실, 어지러움, 현기증, 이명 및 유사한 병태를 포함한다. 청각 압력 조절제의 예는 비제한적으로 아쿠아포린의 조절제, 에스트로겐 관련 수용체 베타 조절제, 간극 연접 단백질 조절제, NMDA 수용체 길항제를 포함하는 NMDA 수용체 조절제, 삼투성 이뇨제, 프로게스테론 수용체 조절제, 프로스타글란딘 조절제, 또는 바소프레신 수용체 조절제를 포함한다.
- [0317] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 제제 및 조성물은 이명, 소음성 청력 손실 및 연령 관련 청력 손실을 포함하는 진행성 청력 손실, 및 균형 장애를 치료하는 CNS 조절 조성물 및 제제이다. 균형 장애는 양성 돌발성 체위성 현기증, 어지러움, 내림프 수종, 키네토시스, 미로염, 상륙병, 메니에르병, 메니에르 증후군, 고막염, 중이염, 람세이 헌트 증후군, 재발성 전정병증, 이명, 현기증, 미세혈관 압박 증후군, 난형낭 기능부전, 및 전정 신경염을 포함한다. 몇 가지 치료 제품이 균형 장애의 치료에 이용가능하며, 이는 GABA_A 수용체 조절제 및 국소 마취제를 포함한다.
- [0318] 일부 구현예에서, 본원에 제공되는 제제 및 조성물은 자가면역 내이 질환(AIED)을 포함하는 귀의 자가면역 질환의 치료를 위한 세포독성제 조성물 및 제제이다. 또한 중이염을 포함하는 중이의 장애를 치료하기 위한 제어 방출 세포독성제 조성물이 본원에 제공된다. 본원에 개시된 조성물은 또한 암, 특히 귀의 암의 치료에 유용하다. 몇 가지 치료 제품이 AIED의 치료에 이용가능하며, 이는 특정 세포독성제를 포함한다. 특히, 세포독성제 메토트렉세이트 및 사이클로포스파미드가 시험되었고, 이는 AIED의 전신 치료에 사용된다. 또한, 탈리도마이드는, 현재 AIED의 치료에 투여되지 않지만, AIED와 종종 관련된 베체트병을 치료하는데 사용되었다.
- [0319] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 제제 및 조성물은 내이에서의 파괴된, 저해된, 기능부전된, 손상된, 손상되기 쉬운 또는 소실된 유모로부터 비롯되는 청력 손실 또는 감소를 치료하거나 개선하기 위한 귀 감각 세포 조절제를 포함한다. 또한, 이독성, 흥분독성, 감각신경성 청력 손실, 메니에르병/증후군, 내림프 수종, 미로염, 람세이 헌트 증후군, 전정 신경염 및 미세혈관 압박 증후군을 치료하는 제어 방출 귀 감각 세포 조절제 조성물 및 제제가 본원에 개시된다.
- [0320] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 제제 및 조성물은 귀 질환 또는 병태를 치료하는 코르티코스테로이드 조성물 및 제제이다. 일부 구현예에서, 이들 조성물은 제어 방출이다.
- [0321] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 제제 및 조성물은 귀 질환 또는 병태를 치료하는 항미생물제 조성물 및 제제이다. 귀 질환 또는 병태는 비제한적으로 외이염, 중이염, 람세이 헌트 증후군, 귀매독, AIED, 메니에르병, 및 전정 신경염을 포함한다. 일부 구현예에서, 이들 조성물은 제어 방출이다.
- [0322] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 제제 및 조성물은 자유 라디칼 및/또는 미토콘드리아의 기능부전으로 인해 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 예방, 완화, 역전 또는 개선한다.
- [0323] 또한 메니에르병, 내림프 수종, 소음성 청력 손실 및 연령 관련 청력 손실을 포함하는 진행성 청력 손실, 어지러움, 현기증, 이명 및 유사한 병태를 포함하는, 내이의 유체 항상성 장애를 치료하는 이온 채널 조절 조성물 및 제제가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 이들 조성물 및 제제는 제어 방출이다. 경구, 정맥내 또는 근육내 경로를 통한 전신 경로가 현재 이온 채널 조절 치료제를 전달하는데 사용된다.
- [0324] 귀 질환 및 병태를 치료하는 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB 길항제 조성물 및 제제가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 이들 조성물 및 제제는 제어 방출이다.
- [0325] 귀 질환 및 병태를 치료하는 비천연 TrkC 또는 TrkB 작용제 조성물 및 제제가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 이들 조성물 및 제제는 제어 방출이다.
- [0326] 트리글리세라이드

- [0327] 트리글리세라이드를 포함하는 귀 제제 및 조성물이 본원에 제공된다. 트리글리세라이드는 글리세롤 및 3개의 지방산으로부터 유래된 에스테르이다. 일부 경우, 이를 지방산은 포화 지방산, 불포화 지방산, 또는 이의 조합이다. 일부 양태에서, 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염; 및 중간 사슬 지방산을 포함하는 트리글리세라이드를 포함하는 귀 제제 또는 조성물로서; 트리글리세라이드는 귀 내로 주사하기 위한 치료제를 안정화시키기에 충분한 양으로 존재하고, 귀 약제학적 제제 또는 조성물은 적어도 약 50 중량%의 트리글리세라이드를 포함하는 것인 귀 제제 또는 조성물이 본원에 제공된다.
- [0328] 일부 경우, 이를 트리글리세라이드는 중간 사슬 트리글리세라이드(MCT)이다. 일부 구현예에서, 이를 트리글리세라이드는 중간 사슬 지방산을 포함한다.
- [0329] 일부 구현예에서, 트리글리세라이드는 글리세롤 및 중간 사슬 지방산으로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 각각의 중간 사슬 지방산은 독립적으로 탄소 사슬 내에 6 내지 12개의 탄소 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 각각의 중간 사슬 지방산은 독립적으로 탄소 사슬 내에 8 내지 12개의 탄소 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 각각의 중간 사슬 지방산은 독립적으로 탄소 사슬 내에 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개의 탄소 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 각각의 중간 사슬 지방산은 독립적으로 탄소 사슬 내에 8 또는 10개의 탄소 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 중간 사슬 지방산은 카프로산(헥산산), 에난트산(헵탄산), 카프릴산(옥탄산), 펠라르곤산(노난산), 카프르산(데칸산), 운데실렌산(운데크-10-에노산), 라우르산(도데칸산), 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 중간 사슬 지방산은 카프릴산(옥탄산), 카프르산(데칸산), 또는 이의 조합이다.
- [0330] 일부 구현예에서, 중간 사슬 지방산을 포함하는 트리글리세라이드는 바바수 오일(babassu oil), 야자유, 코훈오일(cohune oil), 팜핵유, 투쿰 오일(tucum oil), 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 중간 사슬 지방산을 포함하는 트리글리세라이드는 바바수 오일이다. 일부 구현예에서, 중간 사슬 지방산을 포함하는 트리글리세라이드는 코훈 오일이다. 일부 구현예에서, 중간 사슬 지방산을 포함하는 트리글리세라이드는 팜핵유다. 일부 구현예에서, 중간 사슬 지방산을 포함하는 트리글리세라이드는 투쿰 오일이다.
- [0331] 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 귀 내로 주사하기 위한 치료제를 안정화시키기에 충분한 양의 트리글리세라이드를 갖는다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 귀에서 충분한 체류 시간을 제공하기에 충분한 양의 트리글리세라이드를 갖는다. 일부 구현예에서, 귀는 외이, 중이, 또는 내이이다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 치료제의 지속 방출을 제공하기에 충분한 양의 트리글리세라이드를 갖는다. 일부 구현예에서, 트리글리세라이드는 좁은 게이지 바늘을 통해 제제를 전달하기에 충분한 양으로 존재한다.
- [0332] 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 50 중량% 내지 약 99.9 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 55 중량% 내지 약 99.9 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 60 중량% 내지 약 99.9 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 65 중량% 내지 약 99.9 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 70 중량% 내지 약 99.9 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 75 중량% 내지 약 99.9 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 80 중량% 내지 약 99.9 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 85 중량% 내지 약 99.9 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 90 중량% 내지 약 99.9 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 95 중량% 내지 약 99.9 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다.
- [0333] 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 50 중량% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 55 중량% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 60 중량% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 65 중량% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 70 중량% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 75 중량% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 80 중량% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 85 중량% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 90 중량% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 95 중량% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다.
- [0334] 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 50 중량% 내지 약 95 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 55 중량% 내지 약 95 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부

포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 71 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 72 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 73 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 75 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 76 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 78 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 79 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 80 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 81 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 82 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 83 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 84 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 86 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 87 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 88 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 89 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 90 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 91 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 92 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 93 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 94 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 95 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 96 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 97 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 98 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 99 중량%의 트리글리세라이드를 포함한다.

[0339]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 하나의 귀 제제 및 조성물에서의 트리글리세라이드는 본원에 개시된 제제 또는 조성물에서의 트리글리세라이드의 상응하는 양으로 하기 성분 중 적어도 하나로 대체된다: 미네랄 오일 또는 임의의 상응하는 고급 알칸; 석유 젤리(petroleum jelly); 상이한 분자량의 실리콘 오일(폴리디메틸실록산); 본원에 개시된 임의의 오일에 용해된 밀랍.

[0340]

일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 적어도 하나의 점도 조절제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 점도 조절제는 이산화규소, 포비돈, 카보머, 폴록사머, 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 이산화규소이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 포비돈이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 카보머이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 폴록사머이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 이산화규소 및 포비돈이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 이산화규소 및 카보머이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 이산화규소 및 폴록사머이다. 일부 구현예에서, 폴록사머는 P407이다.

[0341]

일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량% 내지 약 40 중량%의 포비돈을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량% 내지 약 35 중량%의 포비돈을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량% 내지 약 30 중량%의 포비돈을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량% 내지 약 25 중량%의 포비돈을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%의 포비돈을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량% 내지 약 7 중량%의 포비돈을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 5 중량%의 포비돈을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 3 중량%의 포비돈을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 2 중량%의 포비돈을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 1 중량%의 포비돈을 포함한다.

[0342]

일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량%의 포비돈을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.02 중량%의 포비돈을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.03 중량%의 포비돈을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.04 중량%의 포비돈을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.05 중량%의 포비돈을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.06 중량%의 포비돈을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.07 중량%의 포비돈을

포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 15 중량%의 폴록사머를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 16 중량%의 폴록사머를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 17 중량%의 폴록사머를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 18 중량%의 폴록사머를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 19 중량%의 폴록사머를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 20 중량%의 폴록사머를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 25 중량%의 폴록사머를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 30 중량%의 폴록사머를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 35 중량%의 폴록사머를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 40 중량%의 폴록사머를 포함한다.

[0347] 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 20 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 15 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 10 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 5 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 3 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 1 중량%의 이산화규소를 포함한다.

[0348] 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.02 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.03 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.04 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.05 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.07 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.08 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.09 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.1 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.2 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.3 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.4 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.6 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.7 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.9 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 1 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 3 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 4 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 5 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 6 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 7 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 8 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 9 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 10 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 11 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 12 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 13 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 14 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 15 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 16 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 17 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 18 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 19 중량%의 이산화규소를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 20 중량%의 이산화규소를 포함한다.

[0349] 일부 구현예에서, 점도 조절제는 이산화규소이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 중합체, 예컨대 포비돈, 카보머, 또는 폴록사머이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 다당류, 예컨대 텍스트란 또는 알기네이트이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 셀룰로오스계, 예컨대 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 스테아레이트(HPMCAS), 및 비결정성 셀룰로오스이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 폴리비닐 알콜

(PVA)이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)계이다.

일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 40 중량%의 점도 조절제(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 35 중량%의 점도 조절제(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 30 중량%의 점도 조절제(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 25 중량%의 점도 조절제(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 20 중량%의 점도 조절제(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 15 중량%의 점도 조절제(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 10 중량%의 점도 조절제(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 7 중량%의 점도 조절제(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 5 중량%의 점도 조절제(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 3 중량%의 점도 조절제(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 2 중량%의 점도 조절제(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.01% 내지 약 1 중량%의 점도 조절제(들)를 포함한다.

치료제

일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 귀 허용가능한 pH 및 삼투압농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 본원에 기재된 엄격한 무균성 요건을 충족시키며 내림프 및/또는 외

림프와 양립가능하다. 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용되는 약제학적 제제는 비제한적으로 청력 손실, 안진증, 현기증, 이명, 염증, 부종, 감염 및 울혈을 포함하는, 내이 장애, 및 이들의 수반되는 증상을 포함하는 귀 장애를 개선 또는 감소시키는 제제를 포함한다. 귀 장애는 많은 원인을 가지며, 감염, 부상, 염증, 종양 및 본원에 개시된 약제학적 제제에 반응하는 약물 또는 다른 화학적 제제에 대한 역반응을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 제제의 약제학적 활성 대사산물, 염, 다형체, 전구약물, 유사체, 및 유도체가 제제에 사용된다.

[0354] 활성 성분 또는 치료제(귀 제제로도 알려짐)는, 비제한적으로, 면역조절제, 청각 압력 조절제, 코르티코스테로이드, 항미생물제, 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB의 길항제, 또는 비천연 TrkB 또는 TrkC 작용제, 또는 WNT 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 치료제는 면역조절제이다. 일부 구현예에서, 치료제는 청각 압력 조절제이다. 일부 구현예에서, 치료제는 코르티코스테로이드이다. 일부 구현예에서, 치료제는 항미생물제이다. 일부 구현예에서, 치료제는 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB의 길항제이다. 일부 구현예에서, 치료제는 비천연 TrkB 또는 TrkC 작용제이다. 일부 구현예에서, 치료제는 코르티코스테로이드, 항미생물제, 또는 NMDA 수용체 길항제이다. 일부 구현예에서, 치료제는 텍사메타손, 시프로플록사신, 또는 가시클리딘이다. 일부 구현예에서, 치료제는 WNT 조절제이다.

[0355] 일부 구현예에서, 치료제는 항-TNF 제제, 칼시뉴린 억제제, IKK 억제제, 인터루킨 억제제, TNF-a 전환 효소(TACE) 억제제, 또는 톨(toll) 유사 수용체 억제제이다. 일부 구현예에서, 치료제는 아쿠아포린의 조절제, 에스트로겐 관련 수용체 베타 조절제, 간극 연접 단백질 조절제, NMDA 수용체 길항제, 삼투성 이뇨제, 프로게스테론 수용체 조절제, 프로스타글란딘 조절제, 또는 바소프레신 수용체 조절제이다. 일부 구현예에서, 치료제는 1-아미노아다만탄, 텍스트로메토르판, 텍스트로르판, 이보가인, 케타민, 에스케타민(AM-101), 아산화질소, 펜사이클리딘, 틸루졸, 틸레타민, 메만틴, 디조실핀, 암티가넬, 레마시미드, 7-클로로키누레네이트, DCKA(5,7-디클로로키누렌산), 키누렌산, 1-아미노사이클로프로판카르복실산(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-하이드록시-페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)-1-프로-판올;(1S, 2S)-1-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)-1-프로판올;(3R, 4S)-3-(4-(4-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시피페리딘-1-일)-크로만-4,7-디올;(1R*, 2R*)-1-(4-하이드록시-3-메틸페닐)-2-(4-(4-플루오로-페닐)-4-하이드록시피페리딘-1-일)-프로판-1-올-메실레이트; 또는 가시클리딘(1-[(1R,2S)-2-메틸-1-티오펜-2-일사이클로헥실]피페리딘)이다. 일부 구현예에서, 치료제는 가시클리딘 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0356] 사용을 위해 고려되는 다른 치료제는 비제한적으로 항염증제, 항산화제, 신경보호제, 글루타메이트 조절제, TNF-알파 조절제, 인터루킨 1 베타 조절제, 레티날데하이드 조절제, 노치 조절제, 감마-세크레타아제 조절제, 탈리도마이드, 이온 및/또는 유체(예컨대, 물) 항상성 조절제, 바소프레신 억제제, 바소프레신-매개 AQP2(아쿠아포린 2) 시스템의 억제제, 내이 전사 조절 네트워크의 전사 조절제(예컨대, 에스트로겐 관련 수용체 베타의 전사 조절제 포함), BDNF(뇌 유래 신경영양인자) 및 뉴로트로핀-3을 포함하는 내이 유모 세포 성장 인자, 및 다른 치료 양상을 포함한다.

[0357] 치료제는 귀 표적의 작용제, 귀 표적의 부분적 작용제, 귀 표적의 길항제, 귀 표적의 부분적 길항제, 귀 표적의 역 작용제, 귀 표적의 경쟁적 길항제, 귀 표적의 중성 길항제, 귀 표적의 오르토스테릭 길항제, 귀 표적의 알로스테릭 길항제, 귀 표적의 양성 알로스테릭 조절제, 귀 표적의 음성 알로스테릭 조절제, 또는 이의 조합을 명시적으로 포함한다.

[0358] 활성 성분이 제한된 전신 방출을 갖거나 전신 방출을 갖지 않도록 제제 또는 조성물이 설계되는 일부 구현예의 경우, 전신 독성(예컨대, 간 독성)을 생성하거나 불량한 PK 특징(예컨대 짧은 반감기)을 갖는 치료제가 또한 선택적으로 사용된다. 따라서, 일부 구현예에서, 예를 들어, 간 가공 후 형성된 독성 대사물질을 통해, 특정 기관, 조직 또는 시스템에서 약물의 독성을 통해, 효능을 달성하는데 필요한 높은 수준을 통해, 전신 경로를 통해 방출될 수 있는 능력을 통해 또는 불량한 PK 특징을 통해, 전신 적용 동안 독성이거나, 유해하거나 또는 비효과적인 것으로 이전에 나타난 치료제가 유용하다. 본원에 개시된 제제 및 조성물은 치료가 필요한 귀 구조물에 직접 표적화되는 것으로 고려되며; 예를 들어, 고려되는 일 구현예는 본원에 개시된 귀 제제를 내이의 정원창 막 또는 달팽이창능선에 직접 적용하여, 내이, 또는 내이 성분의 직접적인 접근 및 치료를 허용하는 것이다. 다른 구현예에서, 본원에 개시된 귀 제제 및 조성물은 난원창에 직접 적용된다. 또 다른 구현예에서, 직접 접근은 직접 내이로의 미세주사를 통해, 예를 들어, 달팽이관 미세관류를 통해, 수득된다. 이러한 구현예는 또한 선택적으로 약물 전달 장치를 포함하며, 약물 전달 장치는 바늘 및 주사기, 펌프, 미세주사 장치, 스폰지 물질 또

는 임의의 이의 조합의 사용을 통해 청각 압력 조절 제제를 전달한다.

[0359] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 귀 제제 또는 조성물의 적용은 고막을 천공하고 귀 제제를 고실 또는 청소골 벽을 포함하는 영향을 받은 중이 구조물에 직접 적용하는 것을 통해 중이에 표적화된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 활성제 제제 및 조성물은 표적화된 중이 구조물에 국한되며, 예를 들어, 유스타키오관 또는 천공된 고막을 통한 화산 또는 노출을 통해 소실되지 않을 것이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 제제 및 조성물은 면봉, 주사 또는 귀 점적액에 의한 것을 포함하는, 임의의 적합한 방식으로 외이에 전달된다. 또한, 다른 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물은 바늘 및 주사기, 펌프, 미세주사 장치, 스폰지 물질 또는 이의 임의의 조합을 이용한 적용에 의해 외이의 특정 영역에 표적화된다. 예를 들어, 외이염 치료의 경우, 본원에 개시된 항미생물제 제제는 외이도로 직접 전달되고, 그곳에서 유지되어, 배수 또는 누출에 의한 표적 귀 구조로부터 활성제의 손실을 감소시킨다.

[0360] 일부 구현예에서, 예를 들어, 항미생물제로서 이전에 거부되었던 제제는, 독성 및 부작용을 포함하는 전신 효과를 우회하는 구현예의 표적화된 성질 때문에 본원에서 사용된다. 단지 예로서, 독성 및 안전성 문제 때문에 이전에 거부된 항-TNF 제제인 오네르셉트(onercept)가 본원에 개시된 일부 구현예에서 항-TNF 제제로서 유용하다. 또한 약제학적 제제, 예를 들어 이러한 약제학적 제제에 대해 현재 승인된 용량과 비교하여 용량 제한 독성을 갖는 제제의 더 높은 용량의 투여가 본원에 기재된 구현예의 범위 내에서 고려된다.

[0361] 일부 약제학적 제제는 단독으로 또는 조합하여 이독성이다. 예를 들어, 악티노마이신, 블레오마이신, 시스플라틴, 카르보플라틴 및 빙크리스틴을 포함하는 일부 화학치료제; 및 에리트로마이신, 젠타마이신, 스트렙토마이신, 디하이드로스트렙토마이신, 토브라마이신, 네틸마이신, 아미카신, 네오마이신, 카나마이신, 에티오마이신, 반코마이신, 메트로니디졸, 카프레오마이신을 포함하는 항생제는 경도 내지 매우 독성이며, 일부 경우 전정 및 달팽이관 구조에 상이하게 영향을 미친다. 그러나, 일부 구현예에서, 이독성 약물, 예를 들어 시스플라틴과 항산화제의 조합은 예방적이고, 약물의 이독성 효과를 감소시킨다. 더욱이, 잠재적으로 이독성인 약물의 국소 적용은 유지된 효능을 가지고 더 적은 양을 사용하여 또는 더 짧은 기간 동안 표적화된 양을 사용하여 전신 적용을 통해 발생할 수도 있는 독성 효과를 감소시킨다. 따라서, 표적화된 귀 장애를 위한 요법의 과정을 선택하는 숙련된 의사는 이독성 화합물을 피하거나 조합하거나, 또는 이독성 효과를 피하거나 감소시키기 위해 치료의 양 또는 과정을 변화시키는 지식을 가질 것이다.

[0362] 특정 경우, 약제학적 부형제, 희석제 또는 담체는 잠재적으로 이독성이다. 예를 들어, 일반적인 보존제인 염화 벤즈알코늄은 이독성이므로, 전정 또는 달팽이관 구조 내로 도입되는 경우 잠재적으로 유해하다. 제어 방출 귀 제제를 제제화하는데 있어서, 제제로부터 잠재적인 이독성 성분을 감소시키거나 제거하기 위해, 또는 이러한 부형제, 희석제 또는 담체의 양을 감소시키기 위해, 적절한 부형제, 희석제 또는 담체를 피하거나 조합하는 것이 바람직하다. 일부 경우, 본원에 개시된 약제학적 제제, 부형제, 희석제, 담체, 또는 제제 및 조성물의 이독성은 허용된 동물 모델을 사용하여 확인된다. 예컨대, 문헌[Maritini, A., et al. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (1999) 884:85-98]을 참고한다. 선택적으로, 제어 방출 귀 제제 또는 조성물은 특정 치료제 또는 부형제, 희석제 또는 담체의 사용으로부터 발생하는 잠재적인 이독성 효과를 중화하기 위해 항산화제, 알파 리포산, 칼리쿰, 포스포 마이신 또는 첼 킬레이트화제와 같은 귀보호제를 포함한다.

[0363] 단독으로 또는 다른 내이 제제와 조합하여 본원에 개시된 구현예에서 사용되는 다른 제제는, 항-세포자멸제, 예컨대 카스파제, JNK 억제제(단지 예로서 CEP/KT-7515, AS601245, SPC9766 및 SP600125), 항산화제, NSAID, 신경보호제, 글루타메이트 조절제, 인터루킨 1 조절제, 인터루킨-1 길항제, 예컨대 종양 괴사 인자-α 전환 효소(TACE) 및 카스파제, 레티날데하이드 조절제, 노치 조절제, 감마 세크레타아제 조절제, 탈리도마이드, 내부 압력을 감소시키기 위한 라타노프로스트(Xalatan®) 및 이의 조합을 포함한다.

면역조절제

항-TNF 제제

[0366] AIED 또는 OM을 포함하는 자가면역 질환 및/또는 염증성 장애의 결과인 증상 또는 효과를 감소시키거나 개선하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 항-TNF 제제를 포함하는 TNF-α의 효과를 차단하는 제제의 사용을 포함한다. 단지 예로서, 항-TNF 제제는 에타네르셉트(ENBREL®), 인플릭시맙(REMICADE®), 아달리무맙(HUMIRA®) 및 골리무맙(CNTO 148)과 같은 단백질 기반 치료제, 및 TACE 억제제, IKK 억제제 또는 칼시뉴린 억제제와 같은 소분자 치료제 또는 이의 조합을 포함한다.

[0367] 인플릭시맙 및 아달리무맙은 항-TNF 단클론 항체이며, 에타네르셉트는 TNF 단백질에 특이적으로 결합하도록 설

계된 융합 단백질이다. 모두는 류마티스성 관절염의 치료에 사용하도록 현재 승인되어 있다. 류마티스성 관절염, 건선성 관절염 및 강직성 척추염을 위한 3상 임상 시험 중인 골리무맙은, TNF-α의 가용성 및 막 결합된 형태 모두를 표적화하고 중화시키는 완전 인간화 항-TNF-알파 IgG1 단클론 항체이다. TNF에 대한 다른 길항제는, 단지 예로서, TNF 수용체(폐길화된 가용성 TNF 수용체 유형 1; Amgen); TNF 결합 인자(Onercept; Serono); TNF 항체(미국 특허 출원 제2005/0123541호; 미국 특허 출원 제2004/0185047호); p55 TNF 수용체에 대한 단일 도메인 항체(미국 특허 출원 제2008/00088713호); 가용성 TNF 수용체(미국 특허 출원 제2007/0249538호); TNF에 결합하는 융합 폴리펩타이드(미국 특허 출원 제2007/0128177호); 및 플라본 유도체(미국 특허 출원 제2006/0105967호)를 포함하며, 이들 모두는 이러한 개시내용을 위해 참조로 본원에 포함되어 있다. 가용성 TNF p55 수용체인 오네르셉트의 사용은 2005년에 중단되었다. 3개의 III상 임상 시험은 치명적인 폐혈증으로 진단받은 환자를 보고하였다. 이후, 위험 대 이익 분석을 수행하여, 임상 시험을 중단하였다. 상기 논의된 바와 같이, 본원의 구현에는 구체적으로 제한된 전신 방출을 갖거나 전신 방출이 없고, 전신 독성, 불량한 PK 특징 또는 이의 조합을 갖는 것으로 이전에 나타난 항-TNF 제제의 사용을 고려한다.

[0368]

에타네르셉트, 인플릭시맙 및 아달리무맙이 류마티스성 관절염에서 사용하기 위한 현재 승인된 전신 요법이지만, 이들 항-TNF 제제는 심각한 부작용이 없지는 않다. 일부 구현예에서 자가면역 및/또는 염증성 장애의 치료를 위해 항-TNF 제제를 표적 귀 구조에 국소 적용하는 것이 전신 치료로 경험한 이러한 부작용의 감소 또는 제거를 초래한다는 것이 고려된다. 또한, 일부 구현예에서, 본원에 고려된 항-TNF 제제를 이용한 국소 치료는, 예를 들어, 내이에서 생물학적 혈액 장벽의 존재로 인해 또는 중이로의 충분한 전신 접근의 부족으로 인해, 표적화된 장애의 효과적인 치료에 필요한 제제의 양을 감소시킨다.

[0369]

에타네르셉트는 인간 IgG1의 Fc 부분에 연결된 인간 75 칠로달톤(p75) 종양 괴사 인자 수용체(TNFR)의 세포외 리간드-결합 부분으로 이루어진 이량체성 융합 단백질이다. 에타네르셉트의 Fc 성분은 C_H2 도메인, C_H3 도메인 및 힌지 영역을 함유하지만, IgG1의 C_H1 도메인은 함유하지 않는다. 에타네르셉트는 대략 150 칠로달톤의 겉보기 분자량을 갖는 934개 아미노산으로 이루어진 재조합 단백질이다. 에타네르셉트는 종양 괴사 인자(TNF)에 특이적으로 결합하며, TNF와 세포 표면 TNF 수용체와의 상호작용을 억제함으로써 작용한다. 에타네르셉트로 인한 심각한 부작용이 전신 투여로 보고되었고, 이는 사망을 초래하는 심각한 감염 및 폐혈증을 포함한다. 에타네르셉트의 정맥내 투여시 관찰되는 다른 부작용은 결핵의 수축; 정신 상태 변화, 횡단 척수염, 시 신경염, 다발성 경화증 및 영구적인 장애를 초래하는 발작을 포함하는 중추신경계 장애의 발병 또는 악화; 범혈구감소증, 치명적인 결과를 갖는 재생불량성 빈혈, 혈액병(blood dyscrasias), 지속적인 발열, 명, 출혈 및 창백함, 호중구감소증 및 봉와직염을 포함하는 해로운 혈액학적 사건을 포함한다. 일부 경우, 에타네르셉트를 이용한 치료는 또한 루푸스 유사 증후군으로 발전하는 자가항체의 형성뿐만 아니라 악성 장애의 발달을 초래한다. 또한, 에타네르셉트로 전신 치료받은 환자의 1/3 이상이 경도 내지 중등도 홍반 및/또는 가려움증, 통증 및/또는 부종을 포함하는 주사 부위 반응을 경험한다. 주사 부위 출혈 및 명이 또한 관찰되었다. 에타네르셉트의 전신 투여로 인한 다른 부작용은 두통, 구역질, 비염, 어지러움, 인두염, 기침, 무력증, 복통, 발진, 말초 부종, 호흡기 장애, 소화 불량, 부비동염, 구토, 구강 궤양, 탈모 및 폐렴을 포함한다. 빈번하지 않은 부작용은 심부전, 심근 경색, 심근 허혈, 고혈압, 저혈압, 심부정맥 혈전증, 혈전정맥염, 담낭염, 췌장염, 위장 출혈, 활액낭염(bursitis), 다발성근염(polymyositis), 대뇌 허혈, 우울증, 호흡곤란, 폐색전, 및 류마티스성 관절염 환자에서 막성 사구체 성신증을 포함한다. 수두 감염, 위장염, 우울증/인격 장애, 피부 궤양, 식도염/위염, 그룹 A 연쇄상구균 폐혈성 쇼크, I형 당뇨병, 및 연조직 및 수술후 창상 감염이 또한 소아 류마티스성 관절염 환자에서 관찰되었다.

[0370]

인플릭시맙은 149 칠로달톤의 대략적인 분자량을 갖는 키메라 인간-마우스 IgG1 κ 단클론 항체이다. 인플릭시맙은 $10^{10} M^{-1}$ 의 결합 상수로 TNF α에 특이적으로 결합한다. 인플릭시맙은 연속 관류에 의해 배양된 재조합 세포주에 의해 생산된다. 인플릭시맙은 TNF가 그의 세포 표면 수용체에 결합하는 것을 억제함으로써 TNF α의 결합 활성을 중화시키는 역할을 한다. 전신 정맥내 주입 또는 주사의 결과로서 심각한 부작용이 인플릭시맙의 사용으로 보고되었고, 이는 치명적인 폐혈증 및 심각한 감염을 포함한다. 히스토플라스마증, 리스테리아병(listeriosis), 뉴모시스티스병(pneumocystosis) 및 결핵의 사례가 또한 관찰되었다. 인플릭시맙으로 치료시 두드러기, 호흡곤란 및 저혈압을 포함하는 과민증이 발생하였다. 주입 반응은 심폐 반응(주로 흉통, 저혈압, 고혈압 또는 호흡곤란), 소양증, 및 복합 반응을 포함한다. 다른 과민증 증상은 발열, 발진, 두통, 인후염, 근육통, 다발성 관절통, 손 및 안면 부종 및/또는 연하곤란, 아나필락시스, 경련, 홍반성 발진, 후두/인두 부종 및 중증 기관지 경련을 포함한다. 신경학적 부작용은 시 신경염, 발작 및 다발성 경화증을 포함하는 중추신경계 탈수초성 장애의 새로운 발병 또는 악화 및/또는 방사선학적 증거를 포함한다. 치료 후 루푸스 유사 증후군을 암시하는 증상을 포함하여, 자가항체의 형성이 또한 관찰되었다. 다른 심각한 부작용은 악화성 류마티스성 관절염, 류마티스

성 결절, 복부 탈장, 무력증, 흉통, 횡격막 탈장, 범혈구감소증, 비장 경색, 비장비대증, 실신, 뇌 저산소증, 경련, 어지러움, 뇌병증, 반신 부전마비, 척추 협착증, 상위 운동 뉴런 병변, 이구분해, 내안구염, 및 다른 빈번하지 않게 발생하는 부작용을 포함한다.

[0371]

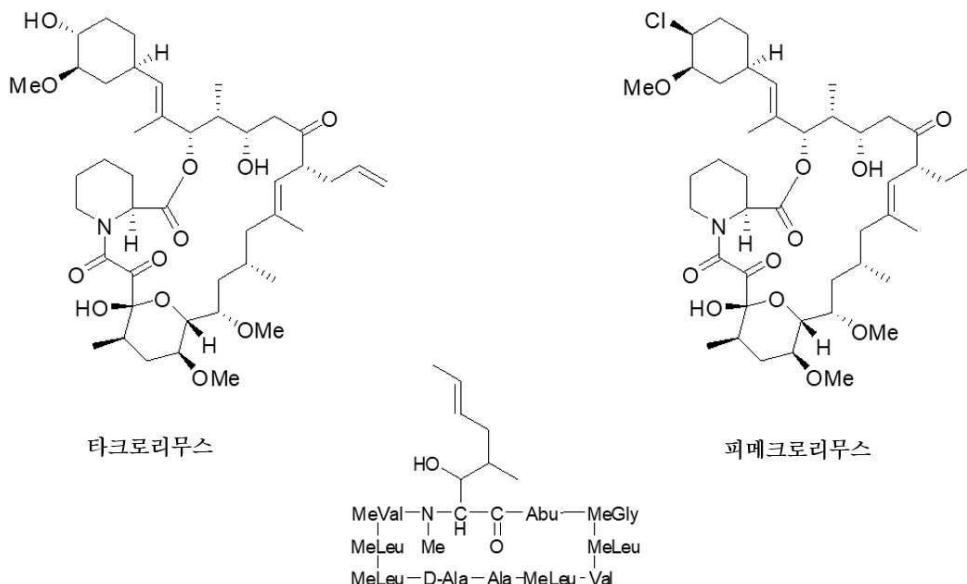
아달리무맙은 인간 TNF에 특이적인 재조합 인간 IgG1 단클론 항체이다. 아달리무맙은 인간 유래 중쇄 및 경쇄 가변 영역 및 인간 IgG1:κ 불변 영역을 갖는 항체를 야기하는 파아지 디스플레이 기술을 사용하여 생성되었고, 대략 148 킬로달톤의 분자량을 갖는 1330개 아미노산으로 이루어진다. 아달리무맙은 TNF-α에 특이적으로 결합 하며 p55 및 p75 TNF 세포 표면 수용체 모두와의 상호작용을 차단한다. 아달리무맙은 또한 보체의 존재하에 시험관내에서 TNF 발현 세포를 용해시킨다. 아달리무맙은 림포톡신(TNF-β)에 결합하거나 이를 불활성화시키지 않는다. 전신 투여로 인한 심각한 부작용이 아달리무맙의 정맥내 투여 또는 주사로 보고되었는데, 이는 치명적인 패혈증 및 상부 호흡기 감염, 기관지염, 요로 감염, 폐렴, 화농성 관절염, 보철 및 수술후 감염, 단독 봉와직염(erysipelas cellulitis), 계실염(diverticulitis), 신우신염(pyelonephritis), 결핵, 및 히스토플라스마, 아스퍼길러스 및 노카르디아에 의해 유발된 침습성 기회 감염을 포함하는 심각한 감염을 포함한다. 다른 심각한 부작용은 혼란, 다발성 경화증, 감각이상(paresthesia), 경막하혈종(subdural hematoma), 및 멸림(tremor), 및 림프종 발달을 포함하는 악성 종양의 발달을 포함하는 신경학적 사건이었다. 치료 후 루푸스 유사 증후군을 암시하는 증상을 포함하는, 자가항체의 형성이 또한 관찰되었다. 가장 흔한 부작용은 주사 부위 반응이었고, 환자의 20%는 홍반 및/또는 가려움증, 출혈, 통증 및/또는 부종이 발생하였다. 아달리무맙의 전신 투여의 결과로서 다른 부작용은 임상 발적 반응, 발진 및 폐렴을 포함한다. 다른 부작용은 부비동염, 독감 증후군, 구역질, 복통, 고콜레스테롤혈증, 저지질혈증, 혈뇨, 증가된 알칼리성 포스파타아제 수준, 요통, 고혈압뿐만 아니라 통증, 골반 통증, 흉부 통증, 부정맥, 심방 세동, 심혈관 장애, 울혈성 심부전, 관상 동맥 장애, 심장 정지, 고혈압성 뇌병증, 심근 경색, 심계항진, 심낭 삿출, 심낭염, 실신, 빈맥, 혈관 장애, 및 다른 장애를 포함하는 더 빈번하지 않은 심각한 부작용을 포함한다.

[0372]

칼시뉴린 억제제

[0373]

칼시뉴린 억제제는 칼시뉴린 기능의 억제를 통해 기능하는 구조적으로 다양한 소분자 면역조절제의 그룹이다. 칼시뉴린은 세포질 NFAT의 탈인산화를 촉매하는 칼슘 활성화 단백질 포스파타아제이다. 탈인산화시, NFAT는 핵으로 이동하여 TNF-α, IL-2, IL-3 및 IL-4와 같은 사이토카인의 전사에 관여하는 조절 복합체를 형성한다. 칼시뉴린 기능의 억제는 탈인산화 사건 및 이후의 사이토카인 전사를 차단한다. 칼시뉴린 억제의 특이한 양태는 사이클로스포린, 타크로리무스 및 피메크로리무스가 피메크로리무스가 억제 특성이 실현되도록 이뮤노필린과 복합체를 형성하는데 필요하다는 것이다(Schreiber et al, Immunol. Today(1992), 13:136-42; Liu et al, Cell(1991), 66:807-15). 사이클로스포린의 경우, 이뮤노필린은 사이클로필린이; 타크로리무스 및 피메크로리무스가 FK506-결합 단백질(FKBP)에 결합한다.



사이클로스포린 A

[0374]

사이클로스포린은 곰팡이 보베리아 니베아(*Beauveria nivea*)의 대사산물로서 생산된 11-잔기 사이클릭 펩타이드이며, 화학명 사이클로[(E)-(2S,3R,4R)-3-하이드록시-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-발릴을 갖는다. 그것은 전신 또는 국소 투여 모두를 위한 몇 가지 제제로 제공된다. 샌디뮨(Sandimmune)®은 3개의 상이한 제제로 사이클로스포린을 제공한다: 연질 젤라틴 캡슐, 경구 용액 또는 주사용 제제. 샌디뮨®은 신장, 간 또는 심장 이식에서 장기 거부의 예방을 위해 표시된다. 네오랄(Neoral)® 및 젠그라프(Gengraf)®는 2개의 제제로 사이클로스포린을 제공한다: 연질 젤라틴 캡슐 및 경구 용액. 이들은 중증 활성, 류마티스성 관절염을 갖는 환자의 치료를 위해, 또는 중증 건선의 치료를 위해, 신장, 간 또는 심장 이식에서 장기 거부의 예방을 위해 권고된다. 샌디뮨®과 비교하여, 네오랄® 및 젠그라프®는 사이클로스포린의 증가된 생체이용률을 제공한다. 레스타시스(Restasis)®는 안과용 유화액 제제로 사이클로스포린을 제공한다. 건선 각결막염(keratoconjunctivitis sicca)과 관련된 안구 염증으로 인해 눈물 생산이 감소된 환자에서 눈물 생산을 증가시키는 것으로 나타났다.

[0376]

FK-506 또는 푸지마이신으로도 공지된 타크로리무스는 스트렙토마이세스 쯔쿠바엔시스(*Streptomyces tsukubaensis*)에 의해 생산된 23원 매크로라이드 천연 생성물이며, 화학명 [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-헥사데카하이드로-5,19-디하이드록시-3-[2-(4-하이드록시-3-메톡시사이클로헥실)-1-메틸에테닐]-14,16-디메톡시-4,10,12,18-테트라메틸-8-(2-프로페닐)-15,19-에폭시-3H-피리도[2,1-39c][1,4]옥사아자사이클로트리코신-1,7,20,21(4H,23H)-테트론 일수화물을 갖는다. 그것은 전신 또는 국소 투여에 적합한 제제로 제공된다. 전신 투여를 위해, 프로그라프® 제제는 경구 캡슐 또는 주사용 멀균 용액을 제공한다. 프로그라프®는 간, 신장 또는 심장 이식에서 장기 거부의 예방에 사용된다. 국소 투여를 위해, 프로토픽(Protopic)® 제제는 중등도 내지 중증 아토피성 피부염의 치료에 사용된다.

[0377]

피메크로리무스는 타크로리무스의 반합성 유사체이며, 화학명 (1R,9S,12S,13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R)-12-[(1E)-2-((1R,3R,4S)-4-클로로-3-메톡시사이클로헥실)-1-메틸비닐]-17-에틸-1,14-디하이드록시-23,25-디메톡시-13,19,21,27-테트라메틸-11,28-디옥사-4-아자-트리사이클로[22.3.1.0.4,9]옥타코스-18-엔-2,3,10,16-테트라온을 갖는다. 그것은 국소 적용에 적합한 제제로 제공되며 경증 내지 중등도 아토피성 피부염의 치료에 사용된다.

[0378]

연구는 타크로리무스 및 피메크로리무스가 랑게르한스 세포 또는 피부 결합 조직을 억제하지 않으며, 따라서 코르티코스테로이드와 달리 피부의 위축을 일으키지 않는 것을 보여왔다(Stuetz et al, Int. Arch. Allergy Immunol. (2006), 141:199-212; Queille-Roussel et al, Br. J. Dermatol. (2001), 144:507-13). 칼시뉴린의 중

요성 때문에, 칼시뉴린 억제제의 전신 투여는 심각한 부작용을 초래한다. 전신 부작용은 요법의 용량, 노출 수준 및 지속시간과 관련된다. 연장된 상승된 혈액 수준은 고혈압, 신독성, 정신과 장애, 고지질혈증, 및 심한 면역억제를 초래한다. 타크로리무스 또는 피메크로리무스의 국소 적용은 매우 적은 전신 노출을 제공하는 것으로 나타났으며, 타크로리무스는 국소 적용 후 0.5% 미만의 생체이용률을 입증하였다.

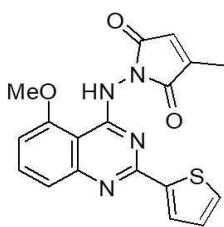
[0379] 일 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 칼시뉴린 억제제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 사이클로스포린을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 타크로리무스를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 피메크로리무스를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 전신 투여시 독성을 유도하는 칼시뉴린 억제제를 포함한다.

[0380] 자가면역 및/또는 염증성 장애의 치료를 위해 면역조절- α 제제와 조합하여 선택적으로 사용되는 다른 약제학적 제제는 자가면역 및 염증성 장애를 치료하기 위해 사용된 다른 제제를 포함하며, 이는 코르티코스테로이드, 국소 마취제, 사이토산, 아자티아프린 또는 메토트렉세이트를 포함하는 화학치료제; 콜라겐, 감마 글로불린, 인터페론, 코팍손, 또는 이의 조합을 이용한 치료를 포함한다. 따라서, 또한 자가면역 귀 장애의 치료에서 개시된 면역조절 조성물 및 제제와 조합된 다른 치료제의 사용이 본원의 구현예의 범위 내에서 고려된다. 또한, 다른 치료제가 구토, 어지러움 및 일반적인 불쾌감을 포함하는, AIED 또는 다른 자가면역 장애의 부수적인 증상을 치료하는데 선택적으로 사용된다.

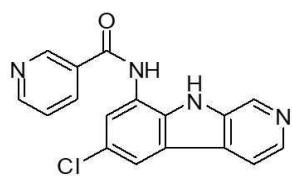
IKK 억제제

[0382] TNF- α 의 전사는 전사 인자 NF- κ B에 의존적이다. 자극되지 않은 세포에서, NF- κ B는 I κ B로도 알려진 NF- κ B의 단백질 억제제와의 단백질 복합체의 일부로서 세포질에 존재한다. NF- κ B의 활성화는 I κ B의 인산화 유도 유비퀴틴화에 의존한다. 폴리-유비퀴틴화되면, I κ B는 26S 프로테아좀을 통해 급격한 분해를 겪고, 유리 NF- κ B는 핵으로 이동하여 프로-염증성 유전자 전사를 활성화시킨다. NF- κ B를 방출하는 인산화 사건은 IKK 키나아제로 구성된 I κ B 키나아제(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)로 불리는 2개의 IKK 효소가 발견되었다. 일부 경우, IKK의 두 형태는 동종이량체 및 IKK- α / IKK- β 이종이량체로서 존재한다. I κ B 키나아제 복합체의 또 다른 성분은 IKK- γ 또는 NEMO(NF- κ B-Essential Modulator)로 알려진 조절 단백질이다(Rothwarf et al. Nature(1998), 395:297). NEMO는 촉매 도메인을 함유하지 않으므로, 직접적인 키나아제 활성을 갖지 않는 것으로 보이며, 그것은 아마도 조절 기능을 수행한다. 기존 데이터는 세포에서 IKK의 주된 형태가 NEMO의 이량체 또는 삼량체와 관련된 IKK- α / IKK- β 이종이량체라는 것을 시사한다(Rothwarf et al. Nature(1998) 395:297). 생화학 및 분자 생물학 실험은, NF- κ B 활성화 및 염증 과정에 관여한 유전자의 계열의 상향조절을 초래하는, TNF- α -유도된 I κ B 인산화 및 분해의 가장 가능성 있는 매개체로서 IKK- α 및 IKK- β 를 확인하였다(Woronicz et al. Science(1997); Karin, Oncogene(1999) 18:6867; Karin, J. Biol. Chem.(1999) 274:27339).

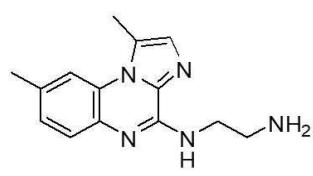
[0383] 많은 IKK- β 억제제가 확인되었다. SPC-839는 광범위하게 연구되었다. 그것은 62 nM의 IC₅₀으로 IKK- β 를 억제하고, 30 mg/kg에서 랫트 관절염 모델에서 발 부종을 감소시킨다. 카르볼린 PS-1145는 150 nM의 IC₅₀으로 IKK 복합체를 억제하고 LPS-투여된 마우스에서 TNF- α 의 생산을 감소시킨다. 알로스테릭 억제제인 BMS-345541은 0.3 μ M의 IC₅₀으로 IKK- β 를 억제한다. 마우스 콜라겐 유도된 관절염 모델에서, 그것은 30mg/kg 용량에서 질환의 중증도를 유의하게 감소시켰다. IKK 억제제의 과학적 검토가 공개되었고(Karin et al., Nature Reviews Drug Discovery(2004), 3, 17-26), 이는 IKK 억제제의 개시를 위해 참조로 본원에 포함되었다.



SPC-839



PS-1145



BMS-345541

[0384] 일 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 IKK 억제제를 포함한다. 추가 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 IKK- β 억제제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 전신 투여시 독성을 유도하는 IKK 억제제를

포함한다. 추가 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 경구 흡수되지 않는 IKK 억제제를 포함한다. 추가 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 SPC-839, PS-1145, BMS-345541, 및 SC-514로부터 선택되는 IKK 억제제를 포함한다. 추가 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 하기 특허 공개 WO199901441, WO2001068648, WO2002060386, WO2002030353, WO2003029242, WO2003010163, WO2001058890, WO2002044153, WO2002024679, WO2002046171, WO2003076447, WO2001030774, WO2001000610, WO2003024936, WO2003024935, WO2002041843, WO200230423, WO2002094265, WO2002094322, WO2005113544 및 WO2006076318의 군에 개시된 화합물로부터 선택되는 IKK 억제제를 포함하며, 이들 모두는 IKK 억제제의 개시를 위해 본원에 참조로 포함되어 있다.

[0386] **인터루킨 억제제**

[0387] 인터루킨은 사이토카인의 부류이다. 특정 경우, 이들은 병원체와 접한 백혈구에 의해 분비된 신호전달 분자이다. 특정 경우, 인터루킨의 분비는 추가 백혈구를 활성화시키고 이를 감염 부위에 모집한다. 특정 경우, 추가 백혈구를 감염 부위에 모집하는 것은 염증을 유발한다(백혈구 함유 림프액의 증가로 인해). IL-1 α , IL-1 β , IL-2, 및 IL-8은 중이 삼출액에서 발견된다. 특정 경우, IL-1 α 및 IL-1 β 는 또한 진주종의 상피에서 발견된다.

[0388] IL-1은 IL-1 α , 및 IL-1 β 로 구성된 인터루킨의 부류다. IL-1은 대식세포, B 세포, 단핵구, 및 수지상 세포(DC)에 의해 제조된다. 그것은 수용체 IL1R1/CD121a 및 IL1R2/CD121b에 결합한다. IL-1이 그의 수용체에 결합하는 것은 세포-표면 부착 인자의 증가를 야기한다. 이것은 백혈구를 감염 부위로 이동시킨다.

[0389] IL-2는 TH-1 세포에 의해 제조되고 수용체 CD25/IL2Ra, CD122/IL2Rb, 및 CD132/IL2Rg에 결합한다. IL-2 분비는 항원이 TH-1 세포에 결합함으로써 자극된다. IL-2가 수용체에 결합하는 것은 기억 T 세포의 성장, 및 분화를 자극한다.

[0390] IL-8은 대식세포, 림프구, 상피 세포, 및 내피 세포에 의해 제조된다. 그것은 CXCR1/IL8Ra 및 CXCR2/IL8Ra/CD128에 결합한다. IL-8의 분비는 감염 부위로의 호중구 주화성을 개시한다.

[0391] 일부 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상은 프로-염증성 인터루킨의 억제제를 투여받는다. 일부 구현예에서, 프로-염증성 인터루킨은 IL-1 α , IL-1 β , IL-2, 또는 IL-8이다. 일부 구현예에서, 프로-염증성 인터루킨의 억제제는 WS-4(IL-8에 대한 항체); [Ser IL-8]₇₂; 또는 [Ala IL-8]₇₇(이들 웹타이드와 관련된 개시를 위해 참조로 본원에 포함된 미국 특허 제5,451,399호 참고); IL-1RA; SB 265610(N-(2-브로모페닐)-N'-(7-시아노-1H-벤조트리아졸-4-일)우레아); SB 225002(N-(2-브로모페닐)-N'-(2-하이드록시-4-니트로페닐)우레아); SB203580(4-(4-플루오로페닐)-2-(4-메틸설플페닐)-5-(4-페리딜)-1H-이미다졸); SB272844(GlaxoSmithKline); SB517785(GlaxoSmithKline); SB656933(GlaxoSmithKline); Sch527123(2-하이드록시-N,N-디메틸-3-{2-[(R)-1-(5-메틸-푸란-2-일)-프로필]아미노}-3,4-디옥소-사이클로부트-1-에닐아미노)-벤즈아미드); PD98059(2-(2-아미노-3-메톡시페닐)-4H-1-벤조피란-4-온); 래파릭신; N-[4-클로로-2-하이드록시-3-(페페라진-1-설포닐)페닐]-N'-(2-클로로-3-플루오로페닐)우레아 p-톨루엔설포네이트(이 화합물과 관련된 개시를 위해 참고로 본원에 포함된 제 WO/2007/150016호 참고); 시벨레스타트; bG31P(CXCL8((3-74))K11R/G31P); 바실릭시맙; 사이클로스포린 A; SDZ RAD(40-0-(2-하이드록시에틸)-라파마이신); FR235222(Astellas Pharma); 다클리주맙; 아나킨라; AF12198(Ac-Phe-Glu-Trp-Thr-Pro-Gly-Trp-Tyr-Gln-L-아제티딘-2-카보닐-Tyr-Ala-Leu-Pro-Leu-NH2)(서열번호: 119); 또는 이의 조합이다.

[0392] **헬소판 활성화 인자 길항제**

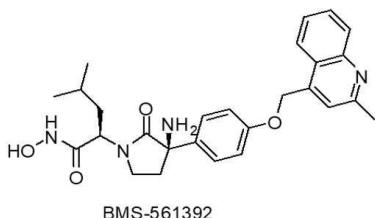
[0393] 헬소판 활성화 인자 길항제는 본원에 개시된 면역조절 제제와 조합하여 사용하기 위해 고려된다. 헬소판 활성화 인자 길항제는, 단지 예로서, 카드수레논, 포막틴 G, 진세노사이드, 아파판트(4-(2-클로로페닐)-9-메틸-2[3(4-모르폴리닐)-3-프로판올-1-일][6H-티에노[3.2-f[[1.2.4]트리아졸로],3-1]]1.4]디아제핀), A-85783, BN-52063, BN-52021, BN-50730(테트라헤드라-4,7,8,10 메틸-1(클로로-1 폐닐)-6(메톡시-4 폐닐-카르바모일)-9 폐리도 [4',3'-4,5] 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.

[0394] **TNF- α 전환 효소(TACE) 억제제**

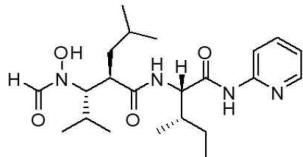
[0395] TNF- α 는 26 kDa, 233-아미노산, 막-결합된 전구체 단백질로서 초기에 세포 표면 상에서 발현된다. 매트릭스 메탈로프로티나아제 TNF- α 전환 효소에 의한 막-결합된 TNF- α 의 단백질분해성 결단은 Ala-76 및 Val-77 사이에

서 일어나 가용성 삼량체로서 존재하는 17 kDa 성숙한 TNF- α 를 야기한다. 단백질분해성 절단의 억제는 항염증 성 요법에서 단백질 기반 치료제의 사용에 대한 대안을 제공할 수 있다. 그러나, 하나의 잠재적인 합병증은 TACE가 TNF- α 이외의 다른 단백질의 공정에 관여하는 것으로 여겨진다는 점이다. 예를 들어, II상 임상 시험에서, 간에서의 독성 효과의 징후는 TACE 억제의 결과로서 발생하였다(Car et al, Society of Toxicology, 46th Annual Meeting, Charlotte, North Carolina, March 25-29, 2007). 이 메커니즘 기반 독성에 대한 가설은 TACE 가 또한 TNFR1 및 TNFR1I와 같은 다른 막 결합 단백질에 작용한다는 것이다.

전신 투여되는 약물에게는 경구 투여 후 독성이 문제되는 반면, 작용 부위로의 국소 전달은 이러한 문제를 극복 한다. 억제제 GW3333은 LPS 유도된 인간 PBMC 세포에서 TNF- α 생산을 억제하기 위해 40 nM의 TACE IC₅₀ 및 0.97 μ M의 IC₅₀을 갖는다(Conway et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. (2001), 298:900). 니트로아르기닌 유사체 A는 LPS 유도된 MonoMac-6 세포에서 TNF- α 생산을 억제하기 위해 4 nM의 IC₅₀ TACE IC₅₀ 및 0.034 μ M의 IC₅₀을 갖지만(Musso et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (2001), 11:2147), 경구 활성이 결여되어 있다. TNF- α 전환 효소 억제제의 과학적 검토는 공개되었고(Skotnicki et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry (2003), 38, 153-162), 이는 이러한 개시를 위해 본원에 참조로 포함되어 있다.



BMS-561392



GW3333



니트로아르긴 유사체 A

따라서, 일 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 TACE 억제제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 전신 투여시 독성을 유도하는 TACE 억제제를 포함한다. 추가 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 경구 흡수되지 않는 TACE 억제제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 귀 제제는 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, 및 CH-138로부터 선택된 TACE 억제제를 포함한다.

톨 유사 수용체 억제제

톨 유사 수용체(TLR)는 적어도 12 패턴 인식 세포-표면 및 세포내 수용체의 계열이다. 상기 계열은 2개의 도메인인 다수의 류신-脯부 반복을 갖는 리간드-결합 도메인, 및 짧은 Toll/IL-1 수용체 도메인의 존재에 의해 정의되며; 후자는 하류-신호전달 캐스케이드의 개시를 제어한다. 특정 경우, 수용체는 병원체에서 발견되는 구조적으로 보존된 문자(즉, "패턴")의 결합에 의해 활성화된다. 각 수용체는 병원체에서 발견되는 특정 보존된 문자를 인식하고 이에 결합한다(예컨대, TLR2 - 리포펩타이드; TLR3 - 바이러스 dsRNA; TLR4 - LPS; TLR5 - 플라겔린; TLR9 - CpG DNA). 특정 경우, TLR가 병원체에 결합하는 것은 TLR 신호전달 캐스케이드를 개시하고, 이는 궁극적으로 다양한 사이토카인, 케모카인, 및 항원-특이적 및 비특이적 면역 반응의 활성화를 야기한다. 특정 경우, TLR2 및/또는 TLR4의 발현은 유형화될 수 없는 해모필러스 인플루엔자애(NTHi)에 노출시 상향조절된다. NTHi에 의한 감염은 중이염의 일반적인 원인이다.

톨 유사 수용체는 선천적인 면역계에서 핵심적인 역할을 하는 것으로 여겨지는 침입된 미생물로부터 유래된 구조적으로 보존된 분자를 인식하는 단일 막-스페닝 비-촉매 수용체의 부류에 속한다. 따라서, 톨 유사 수용체는 병원체에 의해 광범위하게 공유되는 분자를 인식하지만, 숙주 분자와 구별될 수 있다. 이들 수용체는 인터루킨-1 수용체와 수퍼페밀리를 형성하며, 공통적으로 톨 유사 수용체 도메인을 갖는다. 톨 유사 수용체 작용제, 예컨대 CQ-07001은 톨 유사 수용체 3 기능을 자극하여, 항염증성 및 조직 재생 활성을 촉발한다. 따라서, 톨 유사 수용체 조절제는 AIED를 포함하는 내이 장애, 및 중이염을 포함하는 중이 질환 모두에서 사용하기 위한 암시를 갖는다. 일부 구현예에서, 톨 유사 수용체 조절제는 톨 유사 수용체 길항제, 부분적 작용제, 역 작용제, 중성

또는 경쟁적 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르토스테릭 길항제를 포함한다. 다른 툴 유사 수용체 조절제는 비제한적으로 폴리이노시닉-폴리사이티딜릭 산 [폴리(I:C)], 폴리AU, 다른 핵산 분자, 예컨대 dsRNA 작용제(예컨대 AMPLIGEN®, Hemispherx, Inc., Rockville MD; 및 POLYADENUR®, Ipsen)을 포함하며, 또한 본원에 개시된 구현예의 범위 내에서 고려된다.

[0402] 일부 구현예에서, TLR 억제제는 ST2 항체; sST2-Fc(기능적 젖과 가용성 ST2-인간 IgG1 Fc 융합 단백질; sST2-Fc의 개시를 위해 참고로 본원에 포함된 Biochemical and Biophysical Research Communications, 29 December 2006, vol. 351, no. 4, 940-946 참고); CRX-526(Corixa); 지질 IV_A; RSLA(*Rhodobacter sphaeroides* lipid A); E5531((6-0-{2-데옥시}-6-0-메틸-4-0-포스포노-3-0-[R]-3-Z-도데크-5-엔도일옥시데클]-2-[3-옥소-테트라도카노일아미노]-β-0-포스포노-α-D-글루코파라노스 테트라나트륨 염); E5564(α-D-글루코파라노스, 3-0-데실-2-데옥시-6-0-[2-데옥시-3-0-[(3R)-3-메톡시데실]-6-0-메틸-2-[(11Z)-1-옥소-11-옥타데세닐]아미노]-4-0-포스포노-β-D-글리코파라노실]-2-[(1,3-디옥소테트라데실)아미노]-1-(디수소 포스페이트), 테트라나트륨 염); 화합물 4a(하이드로신나모일-L-발릴 피롤리딘; 화합물 4a와 관련된 개시를 위해 참조로 본원에 포함된 PNAS, June 24, 2003, vol. 100, no. 13, 7971-7976 참고); CPG 52364(Coley Pharmaceutical Group); LY294002(2-(4-모르폴리닐)-8-페닐-4H-1-벤조페란-4-온); PD98059(2-(2-아미노-3-메톡시페닐)-4H-1-벤조페란-4-온); 클로로퀸; 및 면역 조절 올리고뉴클레오타이드(IRO와 관련된 개시를 위해, 미국 특허 출원 공개 제2008/0089883호 참고)이다.

[0403] 자가면역 제제

[0404] 또한 자가면역 내이 질환(AIED)을 포함하는 자가면역 질환의 결과로서 증상 또는 효과를 감소시키거나 개선하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 비제한적으로 항-TNF 제제를 포함하는 TNF-α의 효과를 차단하는 제제의 사용을 선택적으로 포함한다. 단지 예로서, 일부 항-TNF 제제는 엔타네르셉트(ENBREL®), 인플릭시맙(REMICADE®) 및 아달리무맙(HUMIRA®), 또는 이의 조합을 포함한다. 자가면역 장애를 치료하는 다른 약제학적 제제는 사이토산, 아자티아프린 또는 메토트렉세이트를 포함하는 화학치료제; 콜라겐, 감마 글로불린, 인터페론, 코파손, 또는 이의 조합을 이용한 치료를 포함한다.

[0405] IL-1 조절제

[0406] 인터루킨-1(IL-1)은 국소뿐만 아니라 전신 염증의 조절, 면역 조절 및 조혈에서 역할을 하는 다면발현성 사이토카인이다. IL-1 계열의 구성원인 IL-1β는 종양 혈관신생을 포함하는 혈관신생 과정에 연루되었다. 또한, IL-1은 대식세포, 섬유아세포, 활막 세포 및 연골세포에서 염증성 에이코사노이드의 합성을 자극하는 것으로 나타났으며, 관절염 모델에서 백혈구 활성화 및 조직 파괴에 기여하는 것으로 여겨진다. 따라서, IL-1 활성을 방해하는 것은 AIED 및 중이염과 같은 만성 염증성 질환에 대한 질환 변형 요법을 개발하기 위한 접근법이다. 일부 구현예에서, IL-1 조절제는 IL-1 길항제, 부분적 작용제, 역 작용제, 중성 또는 경쟁적 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르토스테릭 길항제를 포함한다. 일부 구현예에서, IL-1 조절제는 비제한적으로 IL-1 서브유닛 또는 그의 수용체, 단백질, 웨타이드, 핵산, 및 소분자 치료제를 특이적으로 인식하는 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, ILL-1 조절제는, 예를 들어, AF12198, IL-1 천연 길항제, IL-1 분자에 결합하는 불활성 수용체 단편, 및 IL-1 사이토카인 단백질의 발현을 차단하는 안티센스 분자 또는 인자를 포함하는, IL-1 길항제이다. 일부 구현예에서, IL-1 길항제는, 예로서, 아나킨라(키나레트®) 및 ACZ885(카나키누맙®)를 포함하는 IL-1 항체이다. 일부 구현예에서, IL-1의 조절제는, 예로서, 라니비주맙, 테피바주맙, 및 베마시주맙을 포함하는, IL-1의 방출 및/또는 발현에 영향을 미치는 사이토카인 및/또는 성장 인자를 조절하는 항체이다. 일부 구현예에서, IL-1 조절제는 그것이 세포 표면 수용체에 결합하기 전에 IL-1에 부착하여 IL-1을 중화시키는 IL-1 트랩이며, 비제한적으로, 릴로노셉트(아르칼리스트®)를 포함한다.

[0407] RNAi

[0408] 일부 구현예에서, 표적의 억제 또는 하향조절을 원하는 경우(예컨대, 하나 이상의 칼시뉴린, IKK, TACE, TLR, 또는 사이토카인을 코딩하는 유전자), RNA 간섭이 이용된다. 일부 구현예에서, 표적을 억제하거나 하향조절하는 제제는 siRNA 분자이다. 특정 경우, siRNA 분자는 RNA 간섭(RNAi)에 의해 표적의 전사를 억제한다. 일부 구현예에서, 표적에 상보적인 서열을 갖는 이중 가닥 RNA(dsRNA) 분자가 생성된다(예컨대, PCR에 의해). 일부 구현예에서, 표적에 상보적인 서열을 갖는 20-25 bp siRNA 분자가 생성된다. 일부 구현예에서, 20-25 bp siRNA 분자는 각 가닥의 3' 말단에 2-5 bp 오버행, 및 5' 포스페이트 말단 및 3' 하이드록실 말단을 갖는다. 일부 구현예에서, 20-25 bp siRNA 분자는 평활 말단을 갖는다. RNA 서열을 생성하는 기술을 위해, 문헌[Molecular Cloning: A Laboratory Manual, second edition (Sambrook et al., 1989) and Molecular Cloning: A Laboratory Manual, third edition (Sambrook and Russel, 2001), jointly referred to herein as

"Sambrook"); 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)]을 참고하며, 이들은 이러한 개시를 위해 본원에 참조로 포함되어 있다.

[0409] 일부 구현예에서, dsRNA 또는 siRNA 분자는 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물 내로 혼입된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 내이 내로 주사된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 정원창 막을 통해 주사된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 달팽이관, 코르티 기관, 전정 미로, 또는 이의 조합 내로 주사된다.

[0410] 특정 경우, dsRNA 또는 siRNA 분자의 투여 후, 투여 부위의 세포(예컨대, 달팽이관, 코르티 기관, 및/또는 전정 미로의 세포)는 dsRNA 또는 siRNA 분자로 형질전환된다. 특정 경우, 형질전환 후, dsRNA 분자는 약 20-25 bp의 다수의 단편으로 절단되어 siRNA 분자를 생성한다. 특정 경우, 단편은 각 가닥의 3' 말단에 약 2 bp 오버행을 갖는다.

[0411] 특정 경우, siRNA 분자는 RNA 유도된 사일런싱 복합체(RISC)에 의해 2개의 가닥(가이드 가닥 및 안티-가이드 가닥)으로 분할된다. 특정 경우, 가이드 가닥은 RISC(즉, 아르고나우트(argonauite))의 촉매 성분 내로 혼입된다. 특정 경우, 가이드 가닥은 상보적인 표적 mRNA 서열에 결합한다. 특정 경우, RISC는 표적 mRNA를 절단한다. 특정 경우, 표적 유전자의 절단은 하향조절된다.

[0412] 일부 구현예에서, 표적에 상보적인 서열이 벡터 내로 라이게이션된다. 일부 구현예에서, 상기 서열은 2개의 프로모터 사이에 위치한다. 일부 구현예에서, 프로모터는 반대 방향으로 배향된다. 일부 구현예에서, 벡터는 세포와 접촉된다. 특정 경우, 세포는 벡터로 형질전환된다. 특정 경우, 형질전환 후, 서열의 센스 및 안티-센스 가닥이 생성된다. 특정 경우, 센스 및 안티-센스 가닥은 혼성화하여 dsRNA 분자를 형성하고 이는 siRNA 분자로 절단된다. 특정 경우, 가닥은 혼성화하여 siRNA 분자를 형성한다. 일부 구현예에서, 벡터는 플라스미드(예컨대, pSUPER; pSUPER.neo; pSUPER.neo+gfp)이다.

[0413] 일부 구현예에서, 벡터는 귀 제제 내에 혼입된다. 일부 구현예에서, 귀 제제는 내이 내로 주사된다. 일부 구현예에서, 귀 제제는 정원창 막을 통해 주사된다. 일부 구현예에서, 귀 제제는 달팽이관, 코르티 기관, 전정 미로, 또는 이의 조합 내로 주사된다.

청각 압력 조절제

아쿠아포린

[0416] 귀의 장애를 치료하고/하거나 귀의 세포 및 구조를 조절하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 특정 경우, 아쿠아포린은 유체 항상성과 연관된다. 특정 경우, AQP2 mRNA는 대조군 동물에서 관찰된 수준을 초과하여 바소프레신으로 처리된 랫트에서 상승된다. 특정 경우, 아쿠아포린-1은 달팽이관 및 내림프낭에서 발현된다. 특정 경우, 아쿠아포린-1은 나선형 인대, 코르티 기관, 고실 계단, 및 내림프낭에서 발현된다. 아쿠아포린-3은 혈관선조, 나선형 인대, 코르티 기관, 나선형 신경절 및 내림프낭에서 발현된다. 특정 경우, 아쿠아포린 2(AQP2) mRNA는 내림프 수종을 갖는 개인에서 정상 수준 넘게 상승된다.

[0417] 따라서, 일부 구현예는 아쿠아포린을 조절하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 아쿠아포린은 아쿠아포린 1, 아쿠아포린 2 및/또는 아쿠아포린 3이다. 일부 구현예에서, 아쿠아포린(예컨대 아쿠아포린 1, 아쿠아포린 2 또는 아쿠아포린 3)을 조절하는 제제는 아쿠아포린 길항제, 부분적 작용제, 역 작용제, 중성 또는 경쟁적 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르토스테릭 길항제이다. 일부 구현예에서, 아쿠아포린 길항제, 부분적 작용제, 역 작용제, 중성 또는 경쟁적 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르토스테릭 길항제는, 비제한적으로, 물질 P; RU-486; 테트라에틸암모늄(TEA); 항-아쿠아포린 항체; 바소프레신 및/또는 바소프레신 수용체 길항제, 부분적 작용제, 역 작용제, 중성 또는 경쟁적 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르토스테릭 길항제; 또는 이의 조합을 포함한다.

에스트로겐 관련 수용체 베타 조절제

[0419] 고아 핵 수용체인 에스트로겐 관련 수용체 베타(ERR-베타; Nr3b2로도 알려짐)는 내이의 내림프-생산 세포인 달팽이관 내의 혈관선조 변연 세포 및 팽대부 및 난형낭 내의 전정 암 세포에서 특이적으로 발현되며 이의 발달을 제어한다(Chen et al. *Dev. Cell.* (2007) 13:325-337). Nr3b2 발현은 달팽이관 및 전정 기관의 내림프-분비 혈관선조 변연 세포 및 전정 암 세포에서 각각 국소화되었다. 넉아웃 마우스에서의 연구는 이들 동물에서의 혈관선조 변연 세포가 다수의 이온 채널 및 수송체 유전자를 발현하지 못한다는 것을 보여왔으며, 이는 내림프 생산

상피의 발달 및/또는 기능에서의 역할을 시사한다. 더욱이, Nr3b2 유전자의 조건부 낙아웃은 난청 및 감소된 내림프 유체 부피를 초래한다.

[0420] 다른 연구는 내림프 생산, 및 따라서 전정/달팽이관 기관에서 압력을 조절하는데 있어서 에스트로겐 관련 수용체 β /NR3B2(ERR/Nr3b2)의 역할을 시사한다. 일부 구현예에서, ERR/Nr3b2에 대한 길항제를 이용한 치료는 내림프 부피를 감소시키고, 따라서 내이 구조에서의 압력을 변화시킨다. 따라서, ERR/Nr3b2 발현, 단백질 생산 또는 단백질 기능을 길항시키는 제제는 본원에 개시된 제제에 유용한 것으로 고려된다.

[0421] 간극 연접 단백질(GAP Junction Protein)

[0422] 귀의 장애를 치료하고/하거나, 귀의 세포 및 구조를 조절하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 간극 연접은 세포내 연결이다. 특정 경우, 간극 연접은 2개의 세포의 세포질을 연결한다. 특정 경우, 간극 연접은 소분자(예컨대, IP_3) 및 이온이 세포 사이를 통과하는 것을 용이하게 한다.

특정 경우, 간극 연접은 코넥신으로 형성된다(예컨대, 6개의 코넥신이 코넥손을 형성하고, 2개의 코넥손이 간극 연접을 형성함). 다수의 코넥신이 있다(예컨대 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). 특정 경우, Cx26 및 Cx43은 나선판 가장자리, 나선형 인대, 혈관선조, 코르티 기관의 세포에서 발현된다. 특정 경우, 비-증후군성 난청은 코넥신(예컨대 Cx26)을 코딩하는 유전자(예컨대, GJB2)에서의 돌연변이와 관련된다. 특정 경우, 감각신경성 청력 손실은 코넥신(예컨대 Cx26)을 코딩하는 유전자에서의 돌연변이와 관련된다. 특정 경우, Cx26 및 Cx43의 발현은 진주종에서 상향조절된다. 특정 경우, Cx26의 발현은 음향 외상 후 상향조절된다. 특정 경우, 간극 연접은 내림프에서 K^+ 이온의 이동을 용이하게 한다.

[0423] 따라서, 본원에 개시된 일부 구현예는 간극 연접 단백질을 조절하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 간극 연접 단백질은 코넥신이다. 일부 구현예에서, 코넥신을 조절하는 제제는 코넥신 작용제, 부분적 작용제, 및/또는 코넥신의 양성 알로스테릭 조절제이다. 일부 구현예에서, 코넥신 작용제, 부분적 작용제, 및/또는 양성 알로스테릭 조절제는, 비제한적으로, 아스타잔틴; 로티갑티드; 아데노신; 코르티코트로핀 방출 호르몬; 또는 이의 조합을 포함한다.

[0424] 바소프레신 및 바소프레신 수용체

[0425] 바소프레신(VP)은 순환성 및 물 항상성에서 중요한 부분을 하는 호르몬이다. 이 호르몬은 2개의 특이적 시상하부 핵인 시삭상핵(supraoptic nucleus) 및 실방핵(paraventricular nucleus)에 주로 위치한 신경분비 세포에 의해 합성된다. 이를 뉴런은 이들이 바소프레신을 방출하는 뇌하수체 후엽(neurohypophysis)의 신경엽에서 종결되는 축삭을 갖는다. 3개의 바소프레신 수용체 서브타입(VP1a, VP1b 및 VP2) 모두는 G 단백질 결합된 수용체 계열에 속하며, 상이한 조직 분포를 갖는다. VP1a 수용체는 혈관 평활근, 간세포 및 혈액 혈소판에 주로 위치한다. VP1b 수용체는 뇌하수체 전엽에서 발견된다. VP2 수용체는 신장의 수집관에 국한되어 있고, 정점(apical) 세포 표면에서 아쿠아포린-2 채널의 제시를 조절한다. VP2 서브타입의 조절의 효과는 항이뇨제의 약리학적 효과를 결정하기 위해 소변 부피 및 전해질 수준에서 쉽게 관찰되는 변화를 제공한다.

[0426] 바소프레신은 소변 부피 및 조성을 제어함으로써 전신 삼투질농도를 조절한다. 바소프레신은 혈장 긴장성의 증가(매우 민감한 자극) 또는 혈장 부피의 감소(덜 민감한 자극)에 대한 반응으로 분비된다. 바소프레신은 주로 신장의 수집관에서 VP 수용체에 결합함으로써 소변 부피를 조절한다. VP 수용체는 또한 설치류의 내이에 존재하며, VP 매개된 물 채널 단백질인 아쿠아포린-2(AQP2)가 또한 발현된다(Kitano et al. Neuroreport(1997), 8:2289-92). 내이 유체의 물 항상성은 VP-AQP2 시스템을 사용하여 조절되는 것으로 확인되었다(Takeda et al. Hear Res(2000), 140:1-6; Takeda et al. Hear Res.(2003), 182:9-18). 최근 연구는 면역조직화학에 의해 인간 내림프낭에서 VP2 및 AQP2의 조직 발현을 관찰하였고, VP2 및 AQP2가 내림프낭의 상피 층에 위치하지만 주변 결합 조직에는 위치하지 않았음을 보여주었다(Taguchi et al., Laryngoscope(2007), 117:695-698). 기니어피그에서 바소프레신의 전신 투여에 대한 연구는 내림프 수종의 발달을 보여주었다(Takeda et al. Hear Res(2000), 140:1-6). 또한, 건강한 아쿠아포린-4 낙아웃 마우스는 난청이다(Beitz et al., Cellular and Molecular Neurobiology (2003) 23(3):315-29). 이것은 신장의 것과 유사한 방식으로 물 및 용질의 운반이 내림프낭의 유체 항상성에서 역할을 한다는 것을 시사한다. 돌연변이체 인간 VP2 수용체 단백질(D136A)은 항시적으로 활성인 것으로 확인 및 규명되었다(Morin et al., FEBS Letters(1998) 441(3):470-5). VP2 수용체의 이 호르몬 독립적 활성화는 메니에르병과 같은 병태의 병인학에서 역할을 할 수 있다.

[0427] 귀의 장애를 치료하고/하거나, 귀의 세포(예컨대, 귀 감각 세포) 및 구조를 조절하는 제제가 본원에 개시된 제

제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 특정 경우, VP는 유체 항상성에 관여한다. 특정 경우, VP는 내림프 및/또는 외림프 항상성에 관여한다. 특정 경우, 내림프 부피의 증가는 전정 및 달팽이관 구조에서 압력을 증가시킨다. 특정 경우, VP의 혈장 수준은 내림프 수종 및/또는 메니에르병에서 정상 수준 넘게 상승된다.

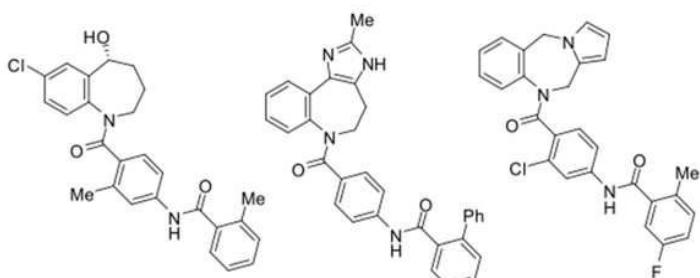
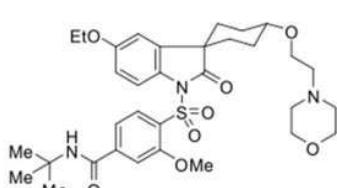
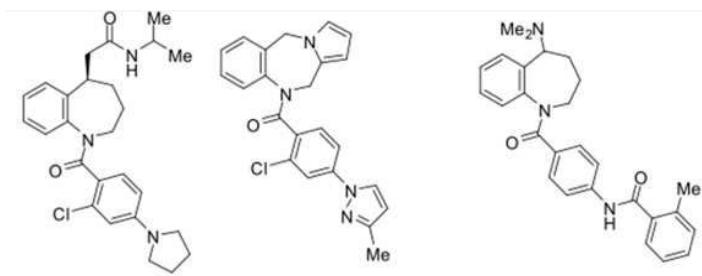
[0428] **바소프레신 수용체 조절제**

[0429] 바소프레신 수용체 조절제는 바소프레신 웨타이드 호르몬에 관한 이들의 효능에 기초하여 구별된다. 바소프레신 수용체 전체 작용제는 천연 웨타이드의 모방제이다. 바소프레신 수용체 길항제는 천연 웨타이드의 효과를 차단한다. 일부 구현예에서, 부분적 작용제는 천연 웨타이드의 모방제로서 작용하여 부분적 반응을 유도하거나, 또는 천연 웨타이드의 상승된 수준의 존재하에, 부분적 작용제는 수용체 점유에 대해 천연 웨타이드와 경쟁하고, 천연 웨타이드 단독에 비해 효능의 감소를 제공한다. 항시적 활성을 갖는 바소프레신 수용체의 경우, 역 작용제는 수용체의 활성을 역전시키는 역할을 한다.

[0430] 따라서, 일부 구현예는 바소프레신 및/또는 바소프레신 수용체를 조절하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 바소프레신 및/또는 바소프레신 수용체를 조절하는 제제는 바소프레신 및/또는 바소프레신 수용체 길항제, 부분적 작용제, 역 작용제, 중성 또는 경쟁적 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르토스테릭 길항제이다. 일부 구현예에서, 바소프레신 및/또는 바소프레신 수용체 길항제, 부분적 작용제, 역 작용제, 중성 또는 경쟁적 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르토스테릭 길항제는, 비제한적으로, 항-바소프레신 항체; 항-바소프레신 수용체 항체; 리튬; OPC-31260((±)-5-디메틸아미노-1-(4-[2-메틸벤조일아미노]벤조일)-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤즈아제핀 하이드로클로라이드); WAY-140288(N-[4-[3-(디메틸아미노메틸)-10,11-디하이드로-5H-피롤로[2,1-c][1,4]벤조디아제핀-10-일카보닐]-2-메톡시페닐]비페닐-2-카르복사미드); CL-385004(5-플루오로-2-메틸-N-[5-(5H-피롤로[2,1-c][1,4]벤조디아제핀-10(11H)-일 카보닐)-2-피리디닐]벤즈아미드); 렐코밥탄, 럭시밥탄(VPA-985); 툴밥탄; 코니밥탄; SR 121463A(1-(4-(N-tert-부틸카르바모일)-2-메톡시벤젠설포닐)-5-에톡시-3-스피로-(4-(2-모르폴리노에톡시)사이클로헥산)인돌-2-온 푸마레이트); SR-49059((2S)-1-[(2R,3S)-5-클로로-3-(2-클로로페닐)-1-[(3,4-디메톡시페닐)설포닐]-2,3-디하이드로-3-하이드록시-1H-인돌-2-일]카보닐]-2-피롤리딘 카르복사미드), 럭시밥탄(VPA 985); AC-94544(ACADIA Pharmaceuticals Inc.); AC-88324(ACADIA Pharmaceuticals Inc.); AC-110484(ACADIA Pharmaceuticals Inc.); 또는 이의 조합을 포함한다.

[0431] 최근 연구는 전정 및 달팽이관 구조에 존재하는 압력을 매개하는 요법인 내림프 생산을 조절함으로써 내이 압력을 조절하는데 있어서 바소프레신의 역할을 제안하였다(Takeda et al. *Hearing Res.* (2006) 218:89-97). OPC-31260을 포함하는 바소프레신 길항제를 이용한 치료는 메니에르병 증상의 현저한 감소를 야기하였다. 따라서, 바소프레신 길항제는 본원에 개시된 제제에 유용한 것으로 고려된다. 바소프레신 길항제의 예는, 비제한적으로 OPC-31260, WAY-140288, CL-385004, 툴밥탄, 코니밥탄, SR 121463A, VPA 985, 발륨(디아제팜), 벤조디아제핀 및 이의 조합을 포함한다. 바소프레신 길항제의 시험은 기니어피그 동물 모델에서 치료를 이용한 수종 감소를 시험하고 계산하는 것을 포함한다. 예컨대, 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]을 참고한다.

[0432] VP2 수용체의 작용제는 공지되어 있으며, 이는 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 럭시밥탄, 툴밥탄, 코니밥탄, SR-121463 및 OPC-31260을 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). 항시적으로 활성화된 D136A 돌연변이체 VP2 수용체에 대한 시험에서, SR-1211463 및 OPC-31260은 역 작용제로서 작용하였다(Morin et al., *FEBS Letters* (1998) 441(3):470-75).



[0433]

NMDA 수용체 조절제

[0434]

귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 조절하는 제제, 및 이명과 같은 장애를 치료하거나 개선하기 위한 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 NMDA 수용체를 조절하는 제제의 사용을 포함한다.

[0435]

특정 경우, 과도한 양의 글루타메이트의 결합에 의한 NMDA 글루타메이트 수용체의 과활성화는 이들의 제어하에 이온 채널을 지나치게 열리게 한다. 특정 경우, 이는 비정상적으로 높은 수준의 Ca^{2+} 및 Na^+ 가 뉴런에 들어가게 한다. 특정 경우, 뉴런 내로의 Ca^{2+} 및 Na^+ 의 유입은, 비제한적으로, 포스포리파아제, 엔도뉴클레아제, 및 프로테아제를 포함하는 다수의 효소를 활성화시킨다. 특정 경우, 이들 효소의 과활성화는 이명, 및/또는 세포골격, 원형질막, 미토콘드리아, 및 뉴런의 DNA에 대한 손상을 야기한다. 특정 경우, NMDA 수용체 조절제 네라멕산 (neramexane)은 이명의 증상을 치료하고/하거나 개선한다.

[0436]

일부 구현예에서, NMDA 수용체를 조절하는 제제는 NMDA 수용체 길항제이다. 일부 구현예에서, NMDA 수용체를 조절하는 제제는 NMDA 수용체 길항제, 부분적 작용제, 역 작용제, 중성 또는 경쟁적 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르토스테릭 길항제이다. 일부 구현예에서, NMDA 수용체를 길항시키는 제제는, 비제한적으로, 1-아미노아다만탄, 텍스트로메토르판, 텍스트로르판, 이보가인, 케타민, 에스케타민(AM-101), 아산화질소, 펜사이클리딘, 릴루졸, 틸레타민, 메만틴, 네라멕산, 디조실핀, 암티가넬, 레마시미드, 7-클로로키누레네이트, DCKA(5,7-디클로로키누렌산), 키누렌산, 1-아미노사이클로프로판카르복실산(ACPC), AP7(2-아미노-7-포스포노헵탄산), APV(R-2-아미노-5-포스포노펜타노에이트), CPPene(3-[(R) -2-카르복시페라진-4-일]-프로프-2-에닐-1-포스폰산); (+)-(1S, 2S)-1-(4-하이드록시-페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐페리디노)-1-프로-판올; (1S, 2S)-1-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐페리디노)-1-프로-판올; (3R, 4S)-3-(4-(4-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시페리딘-1-일)-크로만-4,7-디올; 또는(1R*, 2R*)-1-(4-하이드록시-3-메틸페닐)-2-(4-(4-(4-플루오로-페닐)-4-하이드록시페리딘-1-일)-프로판-1-올-메실레이트; 가시클리딘(1-[(1R, 2S)-2-메틸-1-티오펜-2-일사이클로헥실]페리딘); 및/또는 이의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, NMDA 수용체를 길항시키는 제제는 가시클

리딘(1-[(1R,2S)-2-메틸-1-티오펜-2-일사이클로헥실]피페리딘)이다.

[0438] *ENaC 수용체 조절제*

[0439] 상피 나트륨 채널(ENaC, 나트륨 채널 비뉴런 1(SCNN1) 또는 아밀로리드 민감성 나트륨 채널(ASSC))은 Li^+ -이온, 양성자 및 Na^+ -이온에 투과성인 막 결합된 이온 채널이다. ENaC는 극성 상피 세포의 정점 막에 위치하며, 상피 통과 Na^+ -이온 수송에 관여한다. Na^+/K^+ -ATPase는 또한 Na^+ 수송 및 이온 항상성에 관여한다.

[0440] ENaC는 Na^+ -이온의 재흡수에 의해 혈액, 상피 및 상피의 유체의 Na^+ 및 K^+ -이온 항상성에서 역할을 한다. ENaC의 활성의 조절제는 청각 압력을 조절하고, 이는, 예로서, 미네랄코르티코이드 알도스테론, 트리암테렌, 및 아밀로리드를 포함한다.

[0441] *삼투성 이뇨제*

[0442] 청각 압력을 조절하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 삼투성 이뇨제를 포함한다. 삼투성 이뇨제는 2개의 공간 사이에 삼투압농도 구배를 생성하는 물질이다. 특정 경우, 삼투성 이뇨제는 내림프 및 외림프 공간 사이에 삼투압농도 구배를 생성한다. 특정 경우, 내림프 및 외림프 공간 사이의 삼투압농도 구배는 내림프 공간에 탈수 효과를 발휘한다. 특정 경우, 내림프 공간을 탈수시키는 것은 청각 압력을 감소시킨다.

[0443] 따라서, 본원에 개시된 조성물 및 제제의 일부 구현예에서, 청각 압력 조절제는 삼투성 이뇨제이다. 일부 구현예에서, 삼투성 이뇨제는 에리트리톨, 만니톨, 글루코스, 이소소르비드, 글리세롤; 우레아; 또는 이의 조합이다.

[0444] 일부 경우, 이뇨제가 본원에 개시된 청각 압력 조절 제제 또는 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 이뇨제는 배뇨 속도를 상승시키는 약물이다. 이러한 이뇨제는 트리암테렌, 아밀로리드, 벤드로플루메티아지드, 하이드로클로로티아지드, 푸로세미드, 토르세미드, 부메타니드, 아세타졸아미드, 도르졸아미드 및 이의 조합을 포함한다.

[0445] *프로게스테론 수용체*

[0446] 귀의 장애(예컨대, 염증)를 치료하고/하거나, 귀의 세포 및 구조를 조절하는 치료제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 프로게스테론은 스테로이드성 호르몬이다. 특정 경우, 프로게스테론은 프로게스테론 수용체에 대한 리간드이다. 특정 경우, 프로게스테론은 뇌에서 발견된다. 특정 경우, 프로게스테론은 시냅스 기능에 영향을 미친다. 특정 경우, 프로게스테론은 부분적 또는 완전한 청력 손실과 관련된다. 특정 경우, 프로게스테론 및 에스트로겐을 복용하는 여성은 에스트로겐 단독을 복용하는 여성보다 더 큰 청력 손실을 경험하였다(예컨대 약 10% 내지 약 30%).

[0447] 따라서, 일부 구현예는 프로게스테론 및/또는 프로게스테론 수용체를 조절하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로게스테론 및/또는 프로게스테론 수용체를 조절하는 제제는 프로게스테론 및/또는 프로게스테론 수용체 길항제, 부분적 작용제, 역 작용제, 중성 또는 경쟁적 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르토스테릭 길항제이다. 다른 구현예에서, 프로게스테론 및/또는 프로게스테론 수용체를 조절하는 제제는, 비제한적으로, RU-486((11b,17b)-11-[4-(디메틸아미노)페닐]-17-하이드록시-17-(1-프로피닐)-에스트라-4,9-디엔-3-온); CDB-2914(17 α -아세톡시-11 β -[4-N,N-디메틸아미노페닐]-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온); CDB-4124(17 α -아세톡시-21-메톡시-11 β -[4-N,N-디메틸아미노페닐]-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온); CDB-4453(17 α -아세톡시-21-메톡시-11 β -[4-N-메틸아미노페닐]-19-노르프레그나-4,9-디엔-3,20-디온); RTI 3021-022(Research Triangle Institute); ZK 230211(11-(4-아세틸페닐)-17-하이드록시-17-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)에스트라-4,9-디엔-3-온); ORG 31710(11-(4-디메틸아미노페닐)-6-메틸-4',5'-디하이드로(에스트라-4,9-디엔-17,2'-(3H)-푸란)-3-온); ORG 33628(Organon); 오나프리스톤(ZK 98299); 아소프리스닐; 울리프리스탈; 항프로게스테론 항체; 항프로게스테론 수용체 항체; 또는 이의 조합을 포함한다.

[0448] *프로스타글란딘*

[0449] 프로스타글란딘은 지방산 유래 화합물의 기의 구성원이고, 서브타입에 따라, 혈관 평활근 세포의 수축 또는 확장의 제어, 혈소판의 응집 또는 분해, 통증에 대한 척수 뉴런의 민감화, 안압의 증가 또는 감소, 염증 매개의 조절, 칼슘 이동의 조절, 호르몬 조절의 제어 및 호르몬 조절의 제어를 포함하는 다양한 기능에 참여한다. 프로

스타글란딘은 측분비 및 자가분비 기능 모두를 가지며, 에이코사노이드 화합물의 서브부류이다.

[0450] 프로스타글란딘 유사체, 예컨대 라타노프로스트, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 민프로스틴 F2 알파 및 범토프로스트는, 섬유 주대(trabecular meshwork)에 대한 효과 외에도, 아마도 혈관확장 메커니즘을 통해, 포도막공막 유출을 향상시킴으로써 녹내장 환자에서 안압을 감소시키는 것으로 나타났다. 감각신경성 청력 손실 동물 모델에서, 소음 노출은 혈관수축의 증가 및 감소된 혈액 유동과 함께 달팽이관에서 8-이소프로스타글란딘 F2 α 생산을 유도한다. 8-이소프로스타글란딘 F2 α의 특정 길항제인 SQ29548을 이용한 치료는 달팽이관 혈액 유동 및 혈관 전도에서 이러한 소음성 변화를 예방한다. 또한, 프로스타글란딘 유사체 JB004/A는 청력을 개선하고, 메니에르 병으로 고통받는 환자에서 이명 및 현기증의 증상을 치료한다. 프로스타글란딘 F2 α 기능의 억제는 또한 메니에르 병으로 고통받고 있는 환자에서 이명을 감소시킬 뿐만 아니라 청력 및 현기증을 개선한다. 마지막으로, 프로스타글란딘은 중이염과 관련된 만성 염증에 연루되었다.

[0451] 따라서, 본원에 개시된 일 구현예는 메니에르병, 이명, 현기증, 청력 손실 및 중이염을 포함하는 내이 및 중이 장애를 개선하거나 감소시키기 위한 라타노프로스트, 트라보프로스트, 우노프로스톤, 민프로스틴 F2-알파, 범토프로스트 및 SQ29548, 및 JB004/A(Synphora AB)를 포함하는 프로스타글란딘 조절제의 사용이다.

[0452] *RNAi*

[0453] 일부 구현예에서, 표적(예컨대, 유전자 ERR, 및 Nr3b2)의 억제 또는 하향조절을 원하는 경우, RNA 간섭이 이용된다. 일부 구현예에서, 표적을 억제하거나 하향조절하는 제제는 siRNA 분자이다. 특정 경우, siRNA 분자는 본원에 기재된 바와 같다.

세포독성제

[0455] 일부 경우, 면역조절제 및/또는 청각 압력 조절제는 염증성 귀 장애의 치료에 유용하다.

[0456] 귀 장애, 예컨대, 귀의 염증성 질환 또는 귀의 암의 치료에 유용한 임의의 세포독성제는 본원에 개시된 제제 및 방법에 사용하는데 적합하다. 특정 구현예에서, 세포독성제는 항대사산물, 항엽산제, 알킬화제, DNA 인터킬레이터, 항-TNF 제제, 항-혈관형성제, 항염증제, 및/또는 면역조절제이다. 일부 구현예에서, 세포독성제는 단백질, 펩타이드, 항체, DNA, 탄수화물, 무기 분자, 또는 유기 분자이다. 특정 구현예에서, 세포독성제는 세포독성 소분자이다. 전형적으로, 세포독성 소분자는 비교적 낮은 분자량, 예컨대, 1,000 미만, 또는 600-700 미만, 또는 300-700 분자량이다. 일부 구현예에서, 세포독성 소분자는 또한 항염증 특성을 가질 것이다.

[0457] 특정 구현예에서, 세포독성제는 메토트렉세이트(RHEUMATREX®, 아메톱테린) 사이클로포스파미드(CYTOXAN®), 및 탈리도마이드(THALIDOMID®)이다. 일부 구현예에서, 모든 화합물은 귀의 암을 포함하는 암을 치료하는데 사용된다. 또한, 모든 화합물은 항염증 특성을 가지며, 일부 경우 AIED를 포함하는 귀의 염증 장애의 치료를 위해 본원에 개시된 제제 및 조성물에 사용된다.

[0458] 메토트렉세이트, 사이클로포스파미드, 및 탈리도마이드의 전신 투여가 현재 AIED, 메니에르병, 및 베체트병뿐만 아니라 귀의 암을 포함하는 염증성 귀 장애와 같은 귀 장애를 치료하거나 또는 귀 장애의 치료를 위해 연구되고 있음에도 불구하고, 세포독성제는 심각한 부작용의 가능성이 없지는 않다. 또한, 효능을 나타내지만 안전성 고려 사항으로 인해 승인될 수 없는 세포독성제가 또한 본원에 개시된 구현예 내에 포함된다. 자가면역 및/또는 염증성 장애뿐만 아니라 귀의 암의 치료를 위해 세포독성제를 표적 귀 구조물에 국소 적용하는 것은 전신 치료로 경험한 부작용의 감소 또는 제거를 초래하는 것으로 고려된다. 또한, 일부 구현예에서, 본원에서 고려된 세포독성제를 이용한 국소 치료는 또한, 예를 들어, 내이 및/또는 중이에서 활성제의 증가된 체류, 내이에서 생물학적 혈액 장벽의 존재, 또는 중이로의 충분한 전신 접근의 부족으로 인해, 표적화된 장애의 효과적인 치료에 필요한 제제의 양을 감소시킨다.

[0459] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물, 제제, 및 방법에서 사용되는 세포독성제는 메토트렉세이트, 사이클로포스파미드, 및 탈리도마이드를 포함하는 세포독성제의 대사산물, 염, 다형체, 전구약물, 유사체, 및 유도체이다. 모든 화합물의 세포독성 및 항염증성 특성을 적어도 부분적으로 보유하는 세포독성제, 예컨대, 메토트렉세이트, 사이클로포스파미드, 및 탈리도마이드의 대사산물, 염, 다형체, 전구약물, 유사체, 및 유도체가 특히 바람직하다. 특정 구현예에서, 본원에 개시된 제제 및 조성물에 사용된 탈리도마이드의 유사체는 레날리도미드(REVLIMID®) 및 CC-4047(ACTIMID®)이다.

[0460] 사이클로포스파미드는 전신 투여될 때 생체내 대사를 겪는 전구약물이다. 산화된 대사산물 4-하이드록시사이클로포스파미드는 알도포스파미드와 평형으로 존재하며, 2개의 화합물은 활성제 포스포라미드 머스타드 및 분해

부산물 아크릴레인의 수송 형태로 작용한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 개시된 제제 및 조성물에 혼입하기 위한 바람직한 사이클로포스파미드 대사산물은 4-하이드록시사이클로포스파미드, 알도포스파미드, 포스포파미드 머스타드, 및 이의 조합이다.

[0461] 특히 귀의 암의 치료를 위해, 본원에 개시된 조성물, 제제, 및 방법에 사용되는 다른 세포독성제는, 아크리딘 카르복사미드, 악티노마이신, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시젤다나마이신, 아미노프테린, 암사크린, 안트라사이클린, 안티네오플라스틱, 안티네오플라스톤, 5-아자시티딘, 아자티오프린, BL22, 벤다무스틴, 비리코다르, 블레오마이신, 보르테조립, 브리오스타틴, 부설판, 칼리콜린, 캄프토테신, 카페시타빈, 카르보플라틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 시타라빈, 다카르바진, 다사티닙, 다우노루비신, 데시타빈, 디클로로아세트산, 디스코데르몰리드, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에포ти론, 에리불린, 에스트라무스틴, 에토포시드, 엑사테칸, 엑시술린드, 폐루지놀, 플록스우리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 포스페스트롤, 포테무스틴, 챈시타빈, 하이드록시우레아, IT-101, 이다루비신, 이포스파미드, 이미퀴모드, 이리노테칸, 이로풀렌, 익사베필론, 라니퀴다르, 라파티닙, 레날리도미드, 로무스틴, 루르토테칸, 마포스파미드, 마소프로콜, 메클로레타민, 멜팔란, 머캡토피린, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 벨라라빈, 닐로티닙, 오블리메르센, 옥살리플라틴, PAC-1, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 피포브로만, 퍽산트론, 폴리카마이신, 프로카르바진, 프로테아좀 억제제(예컨대, 보르테조립), 랄티트렉세드, 래베카마이신, 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, 빙글라스틴, 빙크리스틴, 비노렐빈, 보리노스타트, 및 조수퀴다르를 포함하는 임의의 통상적인 화학치료제이다.

귀 감각 세포 조절제

[0463] 일부 경우, 면역조절제 및/또는 청각 압력 조절제는 뉴런 및/또는 귀 감각 세포의 기능을 조절한다. 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 조절하고, 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 성장을 촉진하는 제제, 및 내이에서의 파괴된, 저해된, 기능부전된, 손상된, 손상되기 쉬운 또는 소실된 유모로부터 비롯되는 청력 손실 또는 감소를 치료하거나 개선하기 위한 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 뉴런 및 귀 유모 세포의 생존, 및/또는 뉴런 및 귀 유모 세포의 성장을 촉진하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 유모 세포의 생존을 촉진하는 제제는 성장 인자이다. 일부 구현예에서, 성장 인자 조절제는 성장 인자 조절제 길항제, 부분적 작용제, 역 작용제, 중성 또는 경쟁적 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르토스테릭 길항제이다.

아미포스틴(Amifostine)

[0465] 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 조절하는 제제, 및 내이에서의 파괴된, 저해된, 기능부전된, 손상된, 손상되기 쉬운 또는 소실된 유모로부터 비롯되는 청력 손실 또는 감소를 치료하거나 개선하기 위한 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 시스플라틴 유도 이독성으로부터 뉴런 및 귀 유모 세포를 구제하는 제제의 사용을 포함한다.

[0466] 아미포스틴(WR-2721, 또는 ETHYOL®로도 알려짐)은 세포보호제이다. 특정 경우, 그것은 시스플라틴에 의해 유발된 뉴런 및 귀 유모 세포에 대한 손상을 예방하거나 개선한다. 특정 경우, 시스플라틴의 이독성 효과를 예방하거나 개선하기 위해 40 mg/kg 이상의 용량이 필요하다.

항-세포간 부착 분자 -1 항체

[0468] 항-세포간 부착 분자(ICAM)에 대한 항체가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 일부 경우, ICAM은 소음 노출과 관련된 반응성 산소종의 캐스케이드를 차단한다. 일부 경우, 소음 노출과 관련된 반응성 산소 종의 캐스케이드의 조절은 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 개선하거나 감소시킨다. 따라서, 일부 구현예는 ICAM에 대한 항체(예컨대, 항-ICAM-1 Ab, 항-ICAM-2 Ab 등)인 제제의 사용을 포함한다.

Atoh/Math1의 조절

[0470] 뉴런 및/또는 귀 유모 세포의 성장 및/또는 재생을 촉진하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. Atoh1은 E-박스에 결합하는 전사 인자이다. 특정 경우, 그것은 전정 및 청각계의 유모 세포의 발달 동안 발현된다. 특정 경우, Atoh1 네아웃을 갖는 마우스는 귀 유모 세포를 발달시키지 않았다. 특정 경우, Atoh1을 발현하는 아데노바이러스는 이독성 항생제로 치료된 기니어피그에서 귀 유모 세포의 성장 및/또

는 재생을 자극한다. 따라서, 일부 구현예는 Atoh1 유전자의 조절을 포함한다.

[0471] 일부 구현예에서, 대상은 인간 Atoh1 유전자를 운반하도록 조작된 벡터("Atoh1 벡터")를 투여받는다. Atoh1 벡터를 생성하기 위한 기술의 개시를 위해, 미국 특허 제2004/02475750호를 참고하며, 이는 상기 개시를 위해 참조로 본원에 포함되어 있다. 일부 구현예에서, Atoh1 벡터는 레트로바이러스이다. 일부 구현예에서, Atoh1 벡터는 레트로바이러스가 아니다(예컨대, 그것은 아데노바이러스; 렌티바이러스; 또는 중합체성 전달 시스템, 예컨대 METAFECTENE, SUPERFECT®, EFFECTENE®, 또는 MIRUS TRANSIT).

[0472] 일부 구현예에서, Atoh1 벡터는 귀 제제 또는 조성물 내로 흔입된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 내이 내로 주사된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 달팽이관, 코르티 기관, 전정 미로, 또는 이의 조합 내로 주사된다.

[0473] 특정 경우, Atoh1 벡터의 투여 후에, Atoh1 벡터는 투여 부위에서의 세포(예컨대, 달팽이관, 코르티 기관, 및/ 또는 전정 미로의 세포)를 감염시킨다. 특정 경우, Atoh1 서열은 대상의 계놈 내로 흔입된다(예컨대, Atoh1 벡터가 레트로바이러스인 경우). 특정 경우, 요법은 주기적으로 재투여될 필요가 없을 것이다(예컨대, Atoh1 벡터가 레트로바이러스가 아닌 경우). 일부 구현예에서, 요법은 매년 재투여된다. 일부 구현예에서, 요법은 반년마다 재투여된다. 일부 구현예에서, 요법은 대상의 청력 손실이 중등도(즉, 대상이 41 db 내지 55 dB 미만의 주파수를 지속적으로 들을 수 없음) 내지 심도(즉, 대상이 90 dB 미만의 주파수를 지속적으로 들을 수 없음)인 경우 재투여된다.

[0474] 일부 구현예에서, 대상은 Atoh1 폴리펩타이드를 투여받는다. 일부 구현예에서, Atoh1 폴리펩타이드는 귀 제제 또는 조성물 내로 흔입된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 내이 내로 주사된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 달팽이관, 코르티 기관, 전정 미로, 또는 이의 조합 내로 주사된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 정원창 막과 접촉하여 위치한다.

[0475] 일부 구현예에서, 대상은 Atoh1 유전자의 발현 또는 Atoh1 폴리펩타이드의 활성을 조절하는 약제학적으로 허용 가능한 제제를 투여받는다. 일부 구현예에서, Atoh1 유전자의 발현 또는 Atoh1 폴리펩타이드의 활성을 상향조절된다. 일부 구현예에서, Atoh1 유전자의 발현 또는 Atoh1 폴리펩타이드의 활성을 하향조절된다.

[0476] 특정 경우, Atoh1을 작용시키거나 길항시키는 화합물이 확인된다(예컨대, 고처리 스크린의 사용에 의해). 일부 구현예에서, 구조물은 리포터 유전자가 E-박스 서열의 하류에 위치하도록 설계된다. 일부 구현예에서, 리포터 유전자는 루시퍼라아제, CAT, GFP, β -락타마아제 또는 β -갈اكت오시다아제이다. 특정 경우, Atoh1 폴리펩타이드는 E-박스 서열에 결합하며 리포터 유전자의 전사 및 발현을 개시한다. 특정 경우, Atoh1의 작용제는 Atoh1이 E-박스 서열에 결합하는 것을 돋거나 용이하게 하여, 미리 결정된 기저 발현 수준에 비해 리포터 유전자의 전사 및 발현을 증가시킨다. 특정 경우, Atoh1의 길항제는 Atoh1이 E-박스에 결합하는 것을 차단하여, 미리 결정된 기저 발현 수준에 비해 리포터 유전자의 전사 및 발현을 감소시킨다.

BRN-3 조절제

[0477] 뉴런 및/또는 귀 유모 세포의 성장 및/또는 재생을 촉진하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. BRN-3은 비체한적으로, BRN-3a, BRN-3b, 및 BRN-3c를 포함하는 전사 인자의 그룹이다. 특정 경우, 이들은 유사분열후 유모 세포에서 발현된다. 특정 경우, BRN-3c 낙아웃된 마우스의 유모 세포는 부동섬모를 발달시키지 않았고/거나 세포자멸사를 겪었다. 특정 경우, BRN3 유전자는 내이 지지 세포가 내이 감각세포로 분화되는 것을 조절한다. 따라서, 일부 구현예는 BRN3 유전자, 및/또는 폴리펩타이드의 조절을 포함한다.

[0478] 일부 구현예에서, 대상은 인간 BRN-3 유전자를 갖도록 조작된 벡터("BRN3 벡터")를 투여받는다. 일부 구현예에서, BRN3 벡터는 레트로바이러스이다. 일부 구현예에서, BRN3 벡터는 레트로바이러스가 아니다(예컨대, 그것은 아데노바이러스; 렌티바이러스; 또는 중합체성 전달 시스템, 예컨대 METAFECTENE®, SUPERFECT®, EFFECTENE®, 또는 MIRUS' TRANSIT®).

[0479] 일부 구현예에서, 대상은 이독성 제제(예컨대, 아미노글리코시드 또는 시스플라틴), 또는 음향 외상을 유도하기 위해 충분한 크기의 소리에 노출 전, 동안, 또는 후에 BRN3 벡터를 투여받는다.

[0480] 일부 구현예에서, BRN3 벡터는 귀 제제 또는 조성물 내로 흔입된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 내이 내로 주사된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 달팽이관, 코르티 기관, 전정 미로, 또는 이의 조합 내로 주사된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 정원창 막과 접촉하여 위치한다.

- [0482] 특정 경우, BRN3 백터의 투여 후, BRN3 백터는 투여 부위에서 세포(예컨대, 달팽이관, 코르티 기관, 및/또는 전정 미로의 세포)를 감염시킨다. 특정 경우, BRN3 서열은 대상의 계놈 내로 혼입된다(예컨대, BRN3 백터가 레트로바이러스인 경우. 특정 경우, 요법은 주기적으로 재투여될 필요가 있을 것이다(예컨대, BRN3 백터가 레트로바이러스가 아닌 경우)).
- [0483] 일부 구현예에서, 대상은 BRN3 폴리펩타이드를 투여받는다. 일부 구현예에서, BRN3 폴리펩타이드는 귀 제제 또는 조성물 내로 혼입된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 내이 내로 주사된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 달팽이관, 코르티 기관, 전정 미로, 또는 이의 조합 내로 주사된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 정원창 막과 접촉하여 위치한다.
- [0484] 일부 구현예에서, 대상은 BRN3 유전자의 발현 또는 BRN3 폴리펩타이드의 활성을 조절하는 약제학적으로 허용가능한 제제를 투여받는다. 일부 구현예에서, BRN3 유전자의 발현 또는 BRN3 폴리펩타이드의 활성은 상향조절된다. 일부 구현예에서, BRN3 유전자의 발현 또는 BRN3 폴리펩타이드의 활성은 하향조절된다.
- [0485] 일부 구현예에서, BRN3을 작동시키거나 길항하는 화합물이 확인된다(예컨대, 고처리량 스크린의 사용에 의해). 일부 구현예에서, 리포터 유전자가 BRN3 결합 부위의 하류에 위치하도록 구조물이 설계된다. 일부 구현예에서, BRN3 결합 부위는 서열 ATGAATTAAT(서열번호: 120)(SBNR3)를 갖는다. 일부 구현예에서, 리포터 유전자는 루시퍼라아제, CAT, GFP, β -락타마아제 또는 β -갈락토시다아제이다. 특정 경우, BRN3 폴리펩타이드는 SBNR3 서열에 결합하고 리포터 유전자의 전사 및 발현을 개시한다. 특정 경우, BRN3의 작용제는 BRN3이 SBNR3 서열에 결합하는 것을 돋겨나 용이하게 하여, 미리 결정된 기저 발현 수준에 비해 리포터 유전자의 전사 및 발현을 증가시킨다. 특정 경우, BRN3의 길항제는 BRN3이 SBNR3에 결합하는 것을 차단시켜, 미리 결정된 기저 발현 수준에 비해 리포터 유전자의 전사 및 발현을 증가시킨다.
- [0486] 카르바메이트(Carbamate)
- [0487] 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 조절하는 제제, 및 내이에서의 파괴된, 저해된, 기능부전된, 손상된, 손상되기 쉬운 또는 소실된 유모로부터 비롯되는 청력 손실 또는 감소를 치료하거나 개선하기 위한 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 특정 경우, 카르바메이트 화합물은 뉴런 및 귀 유모 세포를 글루타메이트 유도 홍분독성으로부터 보호한다. 따라서, 일부 구현예는 카르바메이트 화합물의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 카르바메이트 화합물은 2-페닐-1,2-에탄디올 모노카르보메이트 및 디카르바메이트, 이의 유도체, 및/또는 이의 조합이다.
- [0488] 에스트로겐 수용체(Estrogen Receptor)
- [0489] 일부 구현예에서, 귀 유모 세포의 생존을 촉진하는 제제는 에스트로겐 수용체 작용제이다. 일부 구현예에서, 에스트로겐 수용체 작용제는 부분적 작용제 또는 역 작용제이다.
- [0490] 특정 경우, 에스트로겐 수용체 β (ER β)는 외부 유모 세포, 내부 유모 세포, 나선 신경절 뉴런, 또는 이의 조합에서 발현된다. 특정 구현예에서, ER α 및/또는 ER β 의 효능작용은 음향 외상으로부터 비롯되는 청력 손실을 개선한다. 특정 구현예에서, ER α 및/또는 ER β 의 효능작용은 신경영양 유전자의 발현 및/또는 신경영양 폴리펩타이드(예컨대 BDNF)의 활성을 증가시키고/거나 상향조절한다. 특정 구현예에서, ER α 및/또는 ER β 의 길항작용은 음향 외상으로부터 비롯되는 청력 손실을 증가시킨다. 특정 구현예에서, ER α 및/또는 ER β 의 길항작용은 신경영양 유전자의 발현 및/또는 신경영양 폴리펩타이드(예컨대 BDNF)의 활성을 하향조절한다.
- [0491] 일부 구현예에서, ER α 작용제는 PPT(4,4',4''-(4-프로필-[1H]-피라졸-1,3,5-트리일)트리스페놀); SKF-82958(6-클로로-7,8-디하이드록시-3-알릴-1-페닐-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀); 에스트로겐; 에스트라디올; 비제한적으로 17- β 에스트라디올을 포함하는 에스트라디올 유도체, 에스트론, 에스트리올, 합성 에스트로겐 조성물 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, ER β 작용제는 ER β -131, 피토에스트로겐, MK 101(bioNovo); VG-1010(bioNovo); DPN(디아릴프로피오니트릴); ERB-041; WAY-202196; WAY-214156; 제니스테인; 에스트로겐; 에스트라디올; 비제한적으로 17- β 에스트라디올을 포함하는 에스트라디올 유도체, 에스트론, 에스트리올, 합성 에스트로겐 조성물 또는 이의 조합이다. 다른 ER β 작용제는 각각 상기 개시를 위해 참조로 본원에 포함된 미국 특허 제7,279,499호, 및 Parker et al., Bioorg. & Med. Chem. Ltrs. 16: 4652-4656(2006)에 개시된, 선택된 벤조페란 및 트리아졸로-테트라하이드로플루오레논이다. 일부 구현예에서, 신경영양자는 에스트로겐 수용체 β (ER β) 작용제의 전, 후, 또는 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, 신경영양자는 BDNF, CNTF, GDNF, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4, 및/또는 이의 조합이다.

[0492]

지방산

[0493]

귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 완화, 예방, 역전 또는 개선하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 지방산의 사용을 포함한다. 특정 경우, 청각 뉴런 및 전정달팽이 신경을 둘러싸는 막은 지방산을 포함한다. 특정 경우, 오메가-3 지방산의 결핍은 청각 자극에 대한 반응을 감소시킨다. 특정 경우, 알파-리놀렌산(ALA)의 모성 결핍은 청력 결핍을 갖는 자손으로 이어진다. 일부 구현예에서, 지방산은 비제한적으로 오메가-3 지방산, 오메가-6 지방산, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 오메가-3 지방산은 α -리놀렌산, 스테아리돈산, 에이코사트리에노산, 에이코사테트라에노산, 에이코사펜타에노산, 도코사펜타에노산, 클루파노돈산, 도코사헥사에노산, 테트라코사펜타에노산, 테트라코사헥사에노산(니신산), 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 오메가-3 지방산은 α -리놀렌산, 도코사헥사에노산, 에이코사펜타에노산, 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 오메가-6 지방산은 리놀레산, 감마-리놀렌산, 에이코사디에노산, 디호모-감마-리놀렌산, 아라키돈산, 도코사디에노산, 아드렌산, 도코사펜타에노산, 칼렌드산, 또는 이의 조합이다.

[0494]

감마-세크레타아제 억제제

[0495]

귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 조절하는 제제, 및 내이에서의 파괴된, 저해된, 기능부전된, 손상된, 손상되기 쉬운 또는 소실된 유모로부터 비롯되는 청력 손실 또는 감소를 치료하거나 개선하기 위한 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 노치1(Notch1) 신호전달을 억제하는 제제의 용도를 포함한다. 노치1은 세포 발달에 참여하는 막관통 폴리펩타이드이다. 일부 구현예에서, 노치1 신호전달을 억제하는 제제는 γ -세크레타아제 억제제이다. 특정 경우, 이독성 제제를 이용한 치료 후, γ -세크레타아제 억제제에 의한 노치1의 억제는, 귀 유모 세포의 생산을 초래한다. 일부 구현예에서, γ -세크레타아제 억제제는 LY450139(하이드록실발레릴 모노벤조카프로락탐), L685458(1S-벤질-4R[1-[1S-카르바모일-2-펜에틸 카르바모일]-1S-3-메틸부틸카르바모일]-2R-하이드록시-5-페닐펜틸)카르bam산 tert-부틸 에스테르); LY411575(N^2 -[(2S)-2-(3,5-디플루오로페닐)-2-하이드록시에타노일]-N¹[(7S)-5-메틸-6-옥소-6,7-디하이드로-5H-디벤조[비드]아제핀-7일]-L-알라닌아미드), MK-0752(Merck), 타렌플루르빌, 및/또는 BMS-299897(2-[(1R)-1-[(4-클로로페닐)설포니](2,5-디플루오로페닐)아미노]에틸]-5-플루오로벤젠프로파노산)이다.

[0496]

글루타메이트-수용체 조절제

[0497]

귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 조절하는 제제, 및 내이에서의 파괴된, 저해된, 기능부전된, 손상된, 손상되기 쉬운 또는 소실된 유모 세포로부터 비롯되는 청력 손실 또는 감소를 치료하거나 개선하기 위한 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 글루타메이트 수용체를 조절하는 제제의 용도를 포함한다. 일부 구현예에서, 글루타메이트 수용체는 AMPA 수용체, NMDA 수용체, 카이네이트 수용체, 및/또는 그룹 I, II 또는 III mGlu 수용체이다.

[0498]

일부 구현예에서, AMPA 수용체를 조절하는 제제는 AMPA 수용체 길항제이다. 일부 구현예에서, AMPA 수용체를 길항하는 제제는 CNQX(6-시아노-7-나트로퀴녹살린-2,3-디온); NBQX(2,3-디하이드록시-6-나트로-7-설플라모일-벤조[f]퀴녹살린-2,3-디온); DNQX(6,7-디나트로퀴녹살린-2,3-디온); 키누렌산; 2,3-디하이드록시-6-나트로-7-설플라모일벤조-[f]퀴녹살린; 또는 이의 조합이다.

[0499]

일부 구현예에서, NMDA 수용체를 조절하는 제제는 NMDA 수용체 길항제이다. 일부 구현예에서, NMDA 수용체를 길항하는 제제는 1-아미노아다만탄, 텍스트로메토르판, 텍스트로르판, 이보가인, 케타민, 에스케타민(AM-101), 아산화질소, 펜사이클리딘, 릴루졸, 텔레타민, 메만틴, 디조실핀, 압티가넬, 레마시미드, 7-클로로키누레네이트, DCKA(5,7-디클로로키누렌산), 키누렌산, 1-아미노사이클로프로판카르복실산(ACPC), AP7(2-아미노-7-포스포노헵탄산), APV(2-아미노-5-포스포노펜타노에이트), CPPene(3-[(R)-2-카르복시페페라진-4-일]-프로프-2-에닐-1-포스폰산); (+)-(1S, 2S)-1-(4-하이드록시-페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐페페리디노)-1-프로-판올; (1S, 2S)-1-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐페페리디노)-1-프로판올; (3R, 4S)-3-(4-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시페페리딘-1-일)-크로만-4,7-디올; 또는 (1R*, 2R*)-1-(4-하이드록시-3-메틸페닐)-2-(4-(4-플루오로-페닐)-4-하이드록시페페리딘-1-일)-프로판-1-올-메실레이트; 또는 가시클리딘(1-[(1R, 2S)-2-메틸-1-티오펜-2-일사이클로헥실]페페리딘)이다. 일부 구현예에서, NMDA 수용체를 길항하는 제제는 가시클리딘(1-[(1R, 2S)-2-메틸-1-티오펜-2-일사이클로헥실]페페리딘)이다.

[0500]

특정 경우, 과량의 글루타메이트의 결합에 의한 AMPA 및 NMDA 글루타메이트 수용체의 과활성화는 이들의 제어하

에 이온 채널의 과다 개방을 초래한다. 특정 경우, 이것은 비정상적으로 높은 수준의 Ca^{2+} 및 Na^+ 가 뉴런에 들어 가게 한다. 특정 경우, Ca^{2+} 및 Na^+ 가 뉴런 내로 유입되는 것은, 비제한적으로, 포스포리파아제, 엔도뉴클레아제, 및 프로테아제를 포함하는 다수의 효소를 활성화시킨다. 특정 경우, 이들 효소의 과활성화는 세포골격, 원형질막, 미토콘드리아, 및 뉴런의 DNA의 손상을 초래한다. 또한, 특정 경우, 다수의 세포자멸촉진 유전자 및 항세포자멸 유전자의 전사는 Ca^{2+} 수준에 의해 제어된다.

[0501] $mGlu$ 수용체는, AMPA 및 NMDA 수용체와 달리, 이온 채널을 직접 제어하지 않는다. 그러나, 특정 경우, 이들은 생물학적 캐스케이드의 활성화에 의해 이온 채널의 개방을 직접 제어한다. $mGlu$ 수용체는 3개의 그룹으로 나뉜다. 특정 경우, 그룹 I, II 및 III의 구성원은 cAMP의 형성을 방지하거나 감소시킴으로써 시냅스후 전하를 감소시키거나 억제한다. 특정 경우, 이것은 신경전달물질, 특히 글루타메이트의 방출의 감소를 유발한다. GRM7은 그룹 III 수용체인 $mGlu7$ 수용체를 코딩하는 유전자이다. 특정 경우, $mGlu7$ 의 효능작용은 글루타메이트의 시냅스 농도의 감소를 초래한다. 이것은 글루타메이트 흥분독성을 완화시킨다.

[0502] 일부 구현예에서, 글루타메이트 수용체는 그룹 II $mGlu$ 수용체이다. 일부 구현예에서, 그룹 II $mGlu$ 수용체를 조절하는 제제는 그룹 II $mGlu$ 수용체 작용제이다. 일부 구현예에서, 그룹 II $mGlu$ 수용체 작용제는 LY389795((-)-2-티아-4-아미노바이사이클로-헥산-4,6-디카르복실레이트); LY379268((-)-2-옥사-4-아미노바이사이클로-헥산-4,6-디카르복실레이트); LY354740((+)-2-아미노바이사이클로-헥산-2,6-디카르복실레이트); DCG-IV((2S,2'R,3'R)-2-(2',3'-디카르복시사이클로프로필)글리신); 2R,4R-APDC(2R,4R-4-아미노파롤리딘-2,4-디카르복실레이트), (S)-3C4HPG((S)-3-카르복시-4-하이드록시페닐글리신); (S)-4C3HPG((S)-4-카르복시-3-하이드록시페닐글리신); L-CCG-I((2S,1'S,2'S)-2-(카르복시사이클로프로필)글리신); 및/또는 이의 조합이다.

[0503] 일부 구현예에서, $mGlu$ 수용체는 그룹 III $mGlu$ 수용체이다. 일부 구현예에서, 그룹 III $mGlu$ 수용체는 $mGlu7$ 이다. 일부 구현예에서, 그룹 III $mGlu$ 수용체를 조절하는 제제는 그룹 III $mGlu$ 수용체 작용제이다. 일부 구현예에서, 그룹 III $mGlu$ 수용체 작용제는 ACPT-I((1S,3R,4S)-1-아미노사이클로펜坦-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(디페닐메틸)-1,2-에탄디아민 디하이드로클로라이드); DCG-IV((2S,2'R,3'R)-2-(2',3'-디카르복시사이클로프로필)글리신); 및/또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, $mGlu$ 수용체는 $mGlu7$ 이다. 일부 구현예에서, $mGlu7$ 의 작용제는 AMN082이다. 일부 구현예에서, $mGlu$ 수용체 조절제는 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 Mol. Pharmacol. 2003, 64, 731-740에 개시된 $mGluR_5$ 의 다른 알로스테릭 조절제; (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-(하이드록시이미노)사이클로프로파[b]크로멘-1 α -카르복실레이트 에틸 에스테르(CPCCOEt), N-사이클로헥실-3-메틸벤조[d]티아졸로[3,2-a]이미다졸-2-카르복사미드(YM-298198), 트리사이클로[3.3.3.1]노나닐 퀴녹살린-2-카르복사미드(NPS 2390); 6-메톡시-N-(4-메톡시페닐)퀴나졸린-4-아민(LY 456239); WO 제2004/058754호 및 WO 제2005/009987호에 개시된 $mGluR1$ 길항제; 2-(4-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-2-일티오)에탄올; 3-(5-(피리딘-2-일)-2H-테트라졸-2-일)벤조니트리릴, 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. 일부 구현예에서, $mGlu$ 수용체 조절제는 $mGlu$ 수용체의 양성 알로스테릭 조절제이다. 일부 구현예에서, $mGlu$ 수용체 조절제는 $mGlu$ 수용체의 음성 알로스테릭 조절제이다.

[0504] 일부 구현예에서, 글루타메이트 수용체 조절제는 항정신 제제(nootropic agent)이다. 글루타메이트 수용체를 활성화시킴으로써 뉴런 신호전달을 조절하는 항정신 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 일부 경우, 항정신 제제는 청력 손실(예컨대, NIHL) 또는 이명을 치료하거나 개선한다. 따라서, 일부 구현예는 NIHL 또는 이명의 치료를 위해, 비제한적으로 피라세탐, 옥시라세탐, 아리라세탐, 프라미라세탐, 페닐피라세탐(Carphedon), 에티라세탐, 레베티라세탐, 네피라세탐, 니코라세탐, 룰지라세탐, 네브라세탐, 파소라세탐, 콜루라세탐, 디미라세탐, 브리바라세탐, 셀레트라세탐, 및/또는 롤리프람을 포함하는 항정신 제제의 용도를 포함한다.

[0505] 성장 인자

- [0506] 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 조절하고, 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 생존 및/또는 성장을 촉진하는 제제, 및 내이에서의 파괴된, 저해된, 기능부전된, 손상된, 손상되기 쉬운 또는 소실된 유모로부터 비롯되는 청력 손실 또는 감소를 치료하거나 개선하기 위한 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 뉴런 및 귀 유모 세포의 생존, 및/또는 뉴런 및 귀 유모 세포의 성장을 촉진하는 제제의 용도를 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 유모 세포의 생존을 촉진하는 제제는 성장 인자이다. 일부 구현예에서, 성장 인자는 신경영양자이다. 특정 경우, 신경영양자는 세포가 세포자멸사를 개시하는 것을 방지하고, 손상된 뉴런 및 귀 유모 세포를 회복시키고/거나, 전구체 세포에서 분화를 유도하는 성장 인자이다. 일부 구현예에서, 신경영양자는 뇌 유래 신경영양인자(BDNF), 섬모 신경영양인자(CNTF), 신경교세포계통 유래 신경영양인자(GDNF), 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4, 및/또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 신경영양자는 뇌 유래 신경영양인자(BDNF), 섬모 신경영양인자(CNTF), 신경교세포계통 유래 신경영양인자(GDNF), 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4, 섬유아세포 성장 인자(FGF), 인슐린 유사 성장 인자(IGF), 표피 성장 인자(EGF), 혈소판 유래 성장 인자(PGF), 및/또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 신경영양자는 뇌 유래 신경영양인자(BDNF), 뉴로트로핀-3, 및/또는 이의 조합이다.
- [0507] 일부 구현예에서, 성장 인자는 섬유아세포 성장 인자(FGF), 인슐린 유사 성장 인자(IGF), 표피 성장 인자(EGF), 혈소판 유래 성장 인자(PGF) 및/또는 이의 작용제이다. 일부 구현예에서, 성장 인자는 섬유아세포 성장 인자(FGF) 수용체, 인슐린 유사 성장 인자(IGF) 수용체, 표피 성장 인자(EGF) 수용체, 및/또는 혈소판 유래 성장 인자의 작용제이다. 일부 구현예에서, 성장 인자는 간세포 성장 인자이다.
- [0508] 일부 구현예에서, 성장 인자는 신경교세포계통 유래 신경영양인자(GDNF)이다. 일부 구현예에서, 성장 인자는 GDNF 모방체이다. 일부 구현예에서, 성장 인자는 GDNF 수용체 작용제이다. 일부 경우, GDNF 모방체 또는 GDNF 수용체 작용제는 티로신 수용체 키나아제 RET 및/또는 신경 세포 부착 분자(NCAM)를 활성화시킨다.
- [0509] 일부 구현예에서, 성장 인자는 표피 성장 인자(EGF)이다. 일부 구현예에서, EGF는 헤레글린(HRG)이다. 특정 경우, HRG는 난형낭 감각 상피의 증식을 자극한다. 특정 경우, HRG-결합 수용체는 전정 및 청각 감각 상피에서 발견된다. 일부 구현예에서, 성장 인자는 HGF 수용체(c-Met) 작용제이다. 일부 구현예에서, 성장 인자는 HGF 기능을 향상시키는 디헥사 또는 다른 안지오텐신 IV 유래 웹타이드이다.
- [0510] 일부 구현예에서, 성장 인자는 인슐린 유사 성장 인자(IGF)이다. 일부 구현예에서, IGF는 IGF-1이다. 일부 구현예에서, IGF-1은 메카세르민이다. 특정 경우, IGF-1은 아미노글리코시드에의 노출에 의해 유도된 손상을 약화시킨다. 특정 경우, IGF-1은 달팽이관 신경절 세포의 분화 및/또는 성숙을 자극한다.
- [0511] 일부 구현예에서, FGF 수용체 작용제는 FGF-2이다. 일부 구현예에서, IGF 수용체 작용제는 IGF-1이다. FGF 및 IGF 수용체 모두는 난형낭 상피를 포함하는 세포에서 발견된다.
- [0512] 일부 구현예에서, 성장 인자는 간세포 성장 인자(HGF)이다. 일부 경우, HGF는 달팽이관 유모 세포를 소음성 손상으로부터 보호하고 소음-노출 유래 ABR 역치 이동을 감소시킨다.
- [0513] 또한 에리트로포이에틴(EPO), 과립구-콜로니 자극 인자(G-CSF), 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF), 성장 분화 인자-9(GDF9), 인슐린 유사 성장 인자(IGF), 마이오스타틴(GDF-8), 혈소판 유래 성장 인자(PDGF), 트롬보포이에틴(TPO), 형질전환 성장 인자 알파(TGF- α), 형질전환 성장 인자 베타(TGF- β), 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 또는 이의 조합을 포함하는 성장인자가 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물에서 사용하기 위해 고려된다.
- [0514] 신경영양제
- [0515] 일부 구현예에서, 성장 인자는 신경영양제이다. 특정 경우, 신경영양제는 세포가 세포자멸사를 개시하는 것을 방지하고, 손상된 뉴런 및 귀 유모 세포를 회복시키고/거나 전구 세포에서 분화를 유도하는 성장인자이다. 일부 구현예에서, 신경영양제는 뇌 유래 신경영양인자(BDNF), 섬모 신경영양인자(CNTF), 신경교세포계통 유래 신경영양인자(GDNF), 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4, 및/또는 이의 조합이다.
- [0516] 일부 구현예에서, 신경영양제는 BDNF이다. 특정 경우, BDNF는 i손상된 세포를 회복시키고, ROS의 생산을 억제하고, 세포자멸사의 유도를 억제함으로써 기존 뉴런(예컨대 나선 신경절 뉴런), 및 귀 유모 세포의 생존을 촉진하는 신경영양제이다. 특정 구현예에서, 그것은 또한 신경 및 귀 유모 세포 전구체의 분화를 촉진한다. 또한, 특정 구현예에서, 그것은 두개 신경 VIII을 퇴화로부터 보호한다. 일부 구현예에서, BDNF는 섬유아세포 성장 인자와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, BDNF는 뉴런 성장 및/또는 시냅스 형성의 촉진을 촉진한다.
- [0517] 일부 구현예에서, 신경영양제는 뉴로트로핀-3이다. 특정 구현예에서, 뉴로트로핀-3은 기존 뉴런 및 귀 유모 세

포의 생존을 촉진하고, 신경 및 귀 유모 세포 전구체의 분화를 촉진한다. 또한, 특정 구현예에서, 그것은 VIII 신경을 퇴화로부터 보호한다. 일부 구현예에서, 뉴로트로핀-3은 뉴런 성장 및/또는 시냅스 형성의 촉진을 촉진한다.

[0518] 일부 구현예에서, 신경영양제는 CNTF이다. 특정 구현예에서, CNTF는 신경전달물질의 합성 및 신경돌기의 성장을 촉진한다. 일부 구현예에서, CNTF는 BDNF와 함께 투여된다.

[0519] 일부 구현예에서, 신경영양제는 GDNF이다. 특정 구현예에서, GDNF 발현은 이독성 제제를 이용한 치료에 의해 증가된다. 또한, 특정 구현예에서, 외인성 GDNF로 처리된 세포는 처리되지 않은 세포보다 외상 후에 더 높은 생존 속도를 갖는다.

[0520] 면역계 세포

[0521] 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 조절하는 제제, 및 내이에서의 파괴된, 저해된, 기능부전된, 손상된, 손상되기 쉬운 또는 소실된 유모로부터 비롯되는 청력 손실 또는 감소를 치료하거나 개선하기 위한 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 귀 유모 세포 및 뉴런의 회복에 참여하는 세포의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 유모 세포 및 뉴런의 회복에 참여하는 세포는 대식세포, 미세아교세포, 및/또는 미세아교세포 유사 세포이다. 특정 경우, 대식세포 및 미세아교세포의 농도는 이독성 제제를 이용한 치료에 의해 손상된 귀에서 증가한다. 특정 경우, 미세아교세포 유사 세포는 코르티 기관으로부터 폐기물을 제거하고, 이독성 항생제 네오마이신을 이용한 치료 후 유모 세포의 구조적 회복에 참여한다.

[0522] 이독성 제제

[0523] 뉴런 및/또는 귀 유모 세포를 파괴하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 귀의 뉴런 및/또는 귀 유모 세포에서 치사적으로 손상시키고/거나 세포자멸사를 유도하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀의 뉴런 및/또는 귀 유모 세포에서 치사적으로 손상시키고/거나 세포자멸사를 유도하는 제제는 아미노글리코시드 항생제(예컨대 젠타마이신, 및 아미카신), 매크로라이드 항생제(예컨대, 에리트로마이신), 글리코펩타이드 항생제(예컨대 반코마이신), 루프 이뇨제(예컨대 푸로세미드) 살리실산, 및 니코틴이다.

[0524] 망막모세포종 단백질 조절

[0525] 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 조절하고, 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 성장을 촉진하는 제제, 및 내이에서의 파괴된, 저해된, 기능부전된, 손상된, 손상되기 쉬운 또는 소실된 유모로부터 비롯되는 청력 손실 또는 감소를 치료하거나 개선하기 위한 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 뉴런 및/또는 귀 유모 세포를 파괴하는 제제가 본원에 추가로 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 망막모세포종 단백질(pRB)을 조절하는 제제의 사용을 포함한다. pRB는 포켓 단백질 계열의 구성원이다. 그것은 RB1 유전자에 의해 코딩된다. 특정 경우, 그것은 전사 인자의 E2f 계열에 결합하고 이를 불활성화시킴으로써 G1에서 S상으로의 전이를 억제한다. 특정 경우, 그것은 또한 유모 세포의 분화, 및 생존을 조절한다. 특정 경우, pRB 네아웃 마우스는 유모 세포의 증식 증가를 입증하였다.

[0526] 일부 구현예에서, 하나 이상의 pRB를 조절하는 제제는 pRB의 작용제이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 pRB를 조절하는 제제는 pRB의 길항제이다. 특정 경우, pRB를 작동시키거나 길항하는 화합물이 확인된다(예컨대, 고체 리량 스크린의 사용에 의해). 일부 구현예에서, 리포터 유전자는 E2F 결합 서열의 하류에 위치하도록 구조물이 설계된다. 일부 구현예에서, 결합 서열은 TTTCGCGC이다. 일부 구현예에서, 리포터 유전자는 루시퍼라아제, CAT, GFP, β -락타마아제 또는 β -갈락토시다아제이다. 특정 경우, E2f는 리포터 유전자의 전사 및 발현을 야기하는 결합 서열에 결합한다. 특정 경우, pRB의 작용제는 E2f에 대한 pRB의 결합의 증가를 야기한다. 특정 경우, pRB 및 E2f의 결합의 증가는 리포터 유전자의 전사 및 발현의 감소를 초래한다. 특정 경우, pRB의 길항제는 E2f에 대한 pRB의 결합의 감소를 야기한다. 특정 경우, pRB 및 E2f의 결합의 감소는 리포터 유전자의 전사 및 발현의 증가를 초래한다.

[0527] 일부 구현예에서, pRB를 조절하는 제제는 siRNA 분자이다. 특정 경우, siRNA 분자는 본원에 기재된 바와 같다.

[0528] 살리실산

[0529] 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 조절하는 제제, 및 내이에서의 파괴된, 저해된, 기능부전된, 손상된, 손상되기 쉬운 또는 소실된 유모로부터 비롯되는 청력 손실 또는 감소를 치료하거나 개선하기 위한 제제가 본원에

개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 살리실산의 사용을 포함한다. 특정 경우, 아미노글리코시드를 이용한 치료 전에 투여되는 경우, 그것은 아미노글리코시드 이독성으로부터 귀 유모 세포 및 나선 신경절 뉴런을 보호한다.

[0530] **나트륨 채널 차단제**

뉴런 및 유모 세포의 퇴화를 조절하는 제제, 및 내이에서의 파괴된, 저해된, 기능부전된, 손상된, 손상되기 쉬운 또는 소실된 유모로부터 비롯되는 청력 손실 또는 감소를 치료하거나 개선하기 위한 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 특정 경우, 흥분독성은 Na^+ 채널의 과도한 개방을 유발한다. 특정 경우, 이것은 과도한 Na^+ 이온이 뉴런으로 들어가게 한다. 특정 경우, Na^+ 이온이 뉴런 내로 과도하게 유입되는 것은 뉴런이 더 자주 발화하게 만든다. 특정 경우, 이러한 증가된 발화는 자유 라디칼 및 염증성 화합물의 빠른 축적을 초래한다. 일부 경우, 자유 라디칼은 미토콘드리아를 손상시켜, 세포의 에너지 저장고를 고갈시킨다. 또한, Na^+ 이온의 과도한 수준은, 비제한적으로, 포스포리파아제, 엔도뉴클레아제, 및 프로테아제를 포함하는 효소의 과도한 수준을 활성화시킨다. 따라서, 일부 구현예는 Na^+ 채널의 개방을 길항하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 나트륨 채널 차단제는 본원에 기재된 바와 같다.

[0532] **줄기 세포 및 분화된 귀 감각 세포**

귀의 기존 뉴런 및/또는 유모 세포를 보충 및/또는 대체하는 세포의 이식이 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 일부 구현예에서, 제제는 줄기 세포이다. 일부 구현예에서, 제제는 부분적으로 또는 완전히 분화된 귀 감각 세포이다. 일부 구현예에서, 분화된 귀 감각 세포는 인간 공여자로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 분화된 귀 감각 세포는 줄기 세포로부터 유래되며, 이의 분화는 인공(예컨대, 실험실) 조건하에 유도된다.

[0534] **줄기 세포는 다수의 세포 유형으로 분화하는 능력을 갖는 세포이다.** 전능성(totipotent) 줄기 세포는 배아 세포 또는 배외 세포로 분화한다. 만능성(pluripotent) 세포는 내배엽, 중배엽, 또는 외배엽 기원 중 어느 것의 세포로 분화한다. 다능성(multipotent) 세포는 밀접히 관련된 세포(예컨대, 조혈 줄기 세포)로 분화한다. 단분화성(unipotent) 세포는 세포의 하나의 유형만으로 분화하지만, 다른 줄기 세포와 마찬가지로 자기 재생의 특징을 갖는다. 일부 구현예에서, 줄기 세포는 전능성, 만능성, 다능성, 또는 단분화성이다. 또한, 줄기 세포는 스스로 분화하지 않고 유사 분열을 겪는다(즉 자기 재생).

[0535] **배아 줄기(ES) 세포는 배반포 또는 초기 단계 배아의 내부 세포 덩어리의 외배엽 조직으로부터 유래된 줄기 세포이다.** ES 세포는 만능성이다. 일부 구현예에서, 줄기 세포는 ES 세포이다. 성체 줄기 세포(체세포 또는 생식 계열 세포로도 공지됨)는 세포가 자기 재생, 및 다수의 세포 유형으로 분화하는 능력의 특징을 갖는, 발달된 유기체로부터 단리된 세포이다. 성체 줄기 세포는 만능성(예를 들어, 제대혈에서 발견되는 줄기 세포), 다능성 또는 단분화성이다. 일부 구현예에서, 줄기 세포는 성체 줄기 세포이다.

[0536] **일부 구현예에서, 줄기 세포 및/또는 분화된 귀 감각 세포는 분화 자극제와 조합하여 투여된다.** 일부 구현예에서, 분화 자극제는 성장 인자이다. 일부 구현예에서, 성장 인자는 뉴로트로핀(예컨대 신경 성장 인자(NGF), 뇌 유래 신경영양인자(BDNF), 뉴로트로핀-3(NT-3), 뉴로트로핀-4(NT-4), 또는 신규 뉴로트로핀-1(NNT1)이다. 일부 구현예에서, 성장 인자는 FGF, EGF, IGF, PGF, 또는 이의 조합이다.

[0537] **일부 구현예에서, 줄기 세포 및/또는 분화된 귀 감각 세포는 제어 방출 제제로서 이를 필요로 하는 대상에게 투여된다.** 일부 구현예에서, 줄기 세포 및/또는 분화된 귀 감각 세포는 제어 방출 귀 감각 세포 조절제와 조합하여 즉시 방출 제제로서(예컨대, 세포 혼탁액에서) 이를 필요로 하는 대상에게 투여된다. 일부 구현예에서, 제어 방출 귀 감각 세포 조절제는 Atoh1 또는 BRN3 유전자, siRNA 서열 표적화 RB1, 성장 인자, 또는 이의 조합을 포함하는 벡터이다.

[0538] **일부 구현예에서, 줄기 세포 및/또는 분화된 귀 감각 세포는 달팽이관 또는 전정 미로에 투여된다.** 일부 구현예에서, 줄기 세포 및/또는 분화된 귀 감각 세포는 고실내 주사, 및/또는 이후방(post-auricular) 절개를 통해 투여된다. 일부 구현예에서, 줄기 세포 및/또는 분화된 귀 감각 세포는 코르티 기관, 전정와우 신경, 및/또는 팽대부릉(crista ampullaris)과 접촉된다.

[0539] **감상선 호르몬 수용체 조절**

귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 조절하고, 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 성장을 촉진하는 제제, 및 내

이에서의 파괴된, 저해된, 기능부전된, 손상된, 손상되기 쉬운 또는 소실된 유모로부터 비롯되는 청력 손실 또는 감소를 치료하거나 개선하기 위한 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 갑상선 호르몬(TH) 수용체를 조절하는 제제의 사용을 포함한다. TH 수용체는 핵 호르몬 수용체의 계열이다. 계열은, 비제한적으로 TR α 1 및 TR β 를 포함한다. 특정 경우, TR β 네아웃 마우스는 청각 자극에 대해 감소된 반응성, 및 유모 세포에서 K⁺ 전류의 감소를 입증하였다.

[0541] 일부 구현예에서, 하나 이상의 TH 수용체를 조절하는 제제는 하나 이상의 TH 수용체의 작용제이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 TH 수용체의 작용제는 T₃(3,5,3'-트리아이오도-L-티로닌); KB-141(3,5-디클로로-4-(4-하이드록시-3-이소프로필페녹시)페닐아세트산); GC-1(3,5-디메틸-4-(4'-하이드록시-3'-이소프로필벤질)-페녹시 아세트산); GC-24(3,5-디메틸-4-(4'-하이드록시-3'-벤질)벤질페녹시아세트산); 소베티롬(QRX-431); 4-OH-PCB106(4-OH-2',3,3',4',5'-펜타클로로b_i페닐); MB07811((2R,4S)-4-(3-클로로페닐)-2-[(3,5-디메틸-4-(4-하이드록시-3-이소프로필벤질)페녹시)메틸]-2-옥시도-[1,3,2]-디옥사포스포난); MB07344(3,5-디메틸-4-(4-하이드록시-3-이소프로필벤질)페녹시)메틸포스폰산); 및 이의 조합이다. 특정 경우, KB-141; GC-1; 소베티롬; 및 GC-24는 TR β 에 대해 선택적이다.

TRPV 조절

[0543] 뉴런 및 유모 세포의 퇴화를 조절하는 제제, 및 내이에서의 파괴된, 저해된, 기능부전된, 손상된, 손상되기 쉬운 또는 소실된 유모로부터 비롯되는 청력 손실 또는 감소를 치료하거나 개선하기 위한 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 TRPV 수용체를 조절하는 제제의 사용을 포함한다. TRPV(일시적 수용체 잠재적 채널 바닐로이드) 수용체는 다른 이온 중에서도 칼슘에 투과성인 비선택적 이온 채널의 계열이다. 계열 중 6개의 구성원이 있다: TRPV1-6. 특정 경우, 카나마이신으로 치료 후, TRPV 1은 상향조절된다. 또한, 특정 경우, TRPV 4 수용체의 길항작용은 마우스를 음향 외상에 취약하게 만든다. 또한, 특정 경우, TRPV 1의 작용제인 캡사이신은 허혈 사전 후 과운동을 예방한다.

[0544] 일부 구현예에서, 하나 이상의 TRPV 수용체를 조절하는 제제는 하나 이상의 TRPV 수용체의 작용제이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 TRPV 수용체의 작용제는 캡사이신, 레시니페라톡신, 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, TRPV 조절은 미국 출원 공개 제2005/0277643호, 제2005/0215572호, 제2006/0194801호, 제2006/0205773호, 제2006/0194801호, 제2008/0175794호, 제2008/0153857호, 제2008/0085901호, 제20080015183호, 제2006/0030618호, 제2005/0277646호, 제2005/0277631호, 제2005/0272931호, 제2005/0227986호, 제2005/0153984호, 제2006/0270682호, 제2006/0211741호, 제2006/0제205980호, 및 제2006/0100490호, 및/또는 이의 조합에 개시된 TRPV 조절제를 포함한다.

감각 유모 세포 복원제

[0546] 일부 경우, 면역조절제 및/또는 청각 압력 조절제는 뉴런 및/또는 귀 감각 세포의 기능을 조절한다. 감각 유모 세포 존재 또는 기능을 복원하는 것을 돋는 치료제가 또한 본원에서 고려된다. 이를 치료제는 감각신경성 청력 손실, 노인성 난청 및 과도한 소음으로부터의 청력 손실을 포함하는, 환자에서의 청력 손실의 치료를 돋는다. 최근 연구는 소음성 청력 손실 환자를 위한 청각 기능의 복원에서 인슐린 유사 성장 인자 1(IGF-1)의 사용을 입증하였다(Lee et al. *Otol. Neurotol.* (2007) 28:976-981). 따라서, 제제 IGF-1, IGF-1 작용제 또는 IGF-1의 발현, 생산 또는 기능을 상향조절하는 제제가 선택적으로 본원에 기재된 제제에 포함된다.

아데노신 조절제

[0548] 아데노신은 β -N9-글리코시드 결합을 통해 리보푸라노스에 부착된 아데노신으로 구성된다. 특정 경우, 아데노신은 억제성 신경전달물질이다. 특정 경우, 그것은 4개의 GPCR - 아데노신 수용체 A₁, 아데노신 수용체 A_{2A}, 아데노신 수용체 A_{2B}, 및 아데노신 수용체 A₃에 대한 리간드로서 기능한다. 특정 경우, 아데노신이 아데노신 수용체에 결합하는 것은 (부분적으로 또는 완전히) 항염증성 효과를 초래한다. 특정 경우, 아데노신이 아데노신 수용체에 결합하는 것은 (부분적으로 또는 완전히) 혈관확장을 초래한다. 특정 경우, 그것은 세포 손상(예컨대, 저산소증, 및 허혈)에 반응하여 생산된다. 예를 들어, 귀에서의 탈분극 및 질식은 외립프 내로 아데노신의 방출을 유도하고, 여기서 그것은 보호 효과를 발휘한다.

[0549] 따라서, 일부 구현예에서 아데노신 조절제는 달팽이관 및 전정 장애의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 아데노신 조절제는 ATL313(4-(3-(6-아미노-9-(5-사이클로프로필카르바모일-3,4-디하이드록시테트라하이드로푸란-2-일)-9H-퓨린-2-일)프로프-2-이닐)페리딘-1-카르복실산 메틸 에스테르); GW328267X((2R,3R,4S,5R)-2-(6-아

미노-2-[(1-벤질-2-하이드록시에틸)아미노]-9H-퓨린-9-일}-5-(2-에틸-2H-테트라졸-5-일)테트라하이드로푸란-3,4-디올); CGS 21680 하이드로클로라이드(4-[2-[[6-아미노-9-(N-에틸-b-D-리보푸란우론아미도실)-9H-푸린-2-일]아미노]에틸]벤젠프로파노산 하이드로클로라이드); CV 1808(2-페닐아미노아데노신); p-DITC-APEC(2-[4-[2-[4-이소티오시아나토페닐]티오카보닐아미노]에틸아미노카보닐]에틸]펜에틸아미노]-5'-N-에틸카르복사데노신); SDZ WAG994(N-사이클로헥실-2'-0-메틸아데노신); CVT-3146(레가데노손; 1-(9-(3,4-디하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일)-6-아미노퓨린-2-일)페라졸-4-일)-N-메틸카르복사미드); ATL-146e(4-{3-[6-아미노-9-(5-에틸카르바모일-3,4-디하이드록시-테트라하이드로-푸란-2-일)-9H-푸린-2-일]-프로프-2-인일}-사이클로헥산카르복실산 메틸 에스테르); 5'-n-에틸-카르복사미도아데노신; 테카데노손; CVT-510(N-(3(R)-테트라하이드로퓨라닐)-6-아미노퓨린 리보사이드); CCPA(2-클로로-N6-사이클로펜틸아데노신); CPA(N6-사이클로펜틸아데노신); GR 79236(N-[(1S,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸]아데노신); 2'-MeCCPA; PD 81723((2-아미노-4,5-디메틸-3-티에닐)-[3-(트리플루오로메틸)페닐]메타손); PSB 36(1-부틸-8-(헥사하이드로-2,5-메타노펜탈렌-3a(1H)-일)-3,7-디하이드로-3-(3-하이드록시프로필)-1H-퓨린-2,6-디온); 리바비린; CHA(N6-사이클로헥실아데노신); GW493838(GSK); (-)-N6-(2-페닐이소프로필) 아데노신; GW684067((2R,3R,4S,5R)-5-에티닐-2-[6-테트라하이드로-2H-페란-4-일아미노]-9H-퓨린-9-일)테트라하이드로푸란-3,4-디올); CVT-3619(2-(6-((2-하이드록시사이클로펜틸)아미노)퓨린-9-일)-5-((2-플루오로페닐티오)메틸)옥솔란-3,4-디올); 2-C1-IB-MECA(CF102; 2-클로로-N⁶-(3-아이오도벤질)-5'-N-메틸카르바모일아데노신); HEMADO; IB-MECA(CF101; N⁶-(3-아이오도벤질)-5'-N-메틸카르바모일아데노신); CP-532903(N⁶-(2,5-디클로로벤질)-3'-아미노아데노신-5'-N-메틸카르복사미드); CF502(Can-Fite BioPharma); LJ-529(2-클로로-N(6)-(3-아이오도벤질)-5'-N-메틸카르바모일-4'-티오아데노신); BAA(8-부틸아미노아데노신); 6-아미노-2-클로로퓨린 리보사이드; 2-클로로아데노신; NECA(5'-N-에틸카르복사미도아데노신); APNEA(N6-2-(4-아미노페닐)에틸아데노신); 또는 이의 조합이다.

[0550] *Atoh 1*의 조절제

추가의 감각 유모 세포 복원제는 *Atoh1*(ataonal; ATOH), *Neurod1* 및 *Neurog1* 유전자의 생성물에 대한 조절제에 관한 것이다. *Atoh1*은, 전형적으로 증식하는 전구체에서 발현되는, 문(phylon) 및 계(systme) 전체에 걸쳐 세포운명 결정에 관여하는 기본적인 나선-루프-나선(bHLH) 유전자의 계열에 속한다. 포유동물에서, 적어도 3개의 bHLH 전사 인자가 귀의 유모 세포 및 감각 뉴런을 포함하는 감각 뉴런 발달에 필수적이다: *Atoh1*, *Neurod1* 및 *Neurog1*. 특히, *Atoh1*은 특히 유모 세포 분화에 필수적이며, 유사분열후 유모 세포의 분화 인자로서 역할을 한다. 연구는 또한 *Bdnf*와 조합된 *Atoh1*의 발현이 상피 기원의 미분화 세포에서 구심성 및 원심성 신경분포를 형성한다는 것을 보여왔다.

ATOH 단백질을 이용한 치료는 감각 유모 세포 발달에서의 *Atoh1*의 역할, 달팽이관 구조에서 새로운 감각 유모 세포의 형성을 유도하는 것, 및 청력 및 균형 기능을 회복시키는 것을 지원한다. *Atoh1* 유전자가 삽입된 벡터를 사용한 유전자 요법은 감각 유모 세포 기능을 촉진하고 유지시키는데 있어서 ATOH의 역할을 추가로 지원한다. 따라서, 본원에 개시된 하나의 구현예는 청력 및 균형 장애에서 감각 유모 세포 발달을 유도하는 ATOH 단백질의 사용 또는 *Atoh1* 발현의 조작이다.

추가 구현예에서, 신경영양 성장 인자는 내이 유모 세포 신경영양 성장 인자를 자극하기 위해 본원에 기재된 제제 및 조성물을 통해 내이로 투여된다. 나선 신경절 뉴런에 대해 유발된 손상은 신경 활성을 제거할 뿐만 아니라, 일반적으로 유모 세포에 의해 공급되는 뉴로트로핀 지원을 제거하며, 이의 부존재는 세포자멸사를 통해 세포 사멸을 유도한다.

일 구현예에서, 신경영양 성장 인자는 비제한적으로 뇌 유래 신경영양 인자, 뉴로트로핀-3, 신경교 유래 신경영양인자, 뉴로트로핀-4/5, 신경 성장 인자, 클로르페닐티오-cAMP(cptcAMP; permeant cAMP 유사체), 섬모 유래 신경영양인자(CNTF) 또는 이의 조합을 포함한다. 또 다른 예에서, 감각 세포 복원제는 뇌 유래 신경영양 인자(BDNF)이다. 또 다른 예에서, 신경영양 성장 인자는 뉴로트로핀-3(NT-3)이다. 다른 예에서, 신경영양 성장 인자는 신경교 유래 신경영양인자(GDNF)이다. 일부 예에서, 신경영양 성장 인자는 웨타이드 또는 단백질이다. 다른 구현예에서, 신경영양 성장 인자는 나선 신경절 뉴런 생존을 자극하거나 항상시킨다.

[0555] *ERR/NR3B2* 길항제

연구는 또한 내림프 생산을 조절하여, 아마도 내림프 유체에서 달팽이관 및 전정 압력을 매개하는 역할을 하는, 고아 수용체 에스트로겐 관련된 수용체 β /Nr3b2의 역할을 시사한다(Chen et al. *Dev. Cel.* (2007) 13:325-337). 따라서, *ERR/Nr3b2* 발현, 단백질 생산 또는 단백질 기능을 길항시키는 제제가 본원에 개시된 제제와 함께

유용한 것으로 고려된다.

[0557] *KCNQ 조절제*

KCNQ의 조절제가 또한 본원에 개시된 구현예의 범위 내에서 고려된다. KCNQ 단백질은 칼륨 채널을 형성하며, 이는 유모 세포에서 칼륨의 측자를 방지함으로써 역할을 한다. 칼륨 농도는 내림프에서 높으며, 이는 달팽이내 유체에게 높은 양전하를 제공하고, 이는 결국 유모 세포 내로 칼륨이 들어가기 위한 큰 구동력을 제공한다. KCNQ 기능은 외유모 세포(OHC) 생존과 상관관계가 있으며; KCNQ의 억제는 칼륨 항상성을 변경하여, 결과적으로 OHC 퇴화를 초래한다. 따라서, KCNQ 조절제, 일부 경우 활성제를 이용한 내이의 치료는 전정 및 달팽이관 구조 모두에서 감각 유모 세포 기능의 유지에 유용한 것으로 본원에 개시된 구현예의 범주 내에서 고려된다.

[0559] KCNQ2/3 채널의 활성제는 이명을 감소시키는 것으로 나타났으며, KCNQ2/3 활성제로서 레티가빈 및 레티가빈 유사체를 포함한다(Kumar et al, Mol Pharm 89:667-677, 2016). 따라서, KCNQ2/3 채널의 활성제는 본원에 개시된 제제와 함께 유용한 제제로서 고려된다.

[0560] *P2X 조절제*

P2X 채널 기능의 조절제는 또한, 예를 들어, 달팽이관 염증 및 소음성 청력 손실과 같은 내이 장애에서 사용하기 위해, 구현예의 범위 내에서 고려된다. 아데노신 트리포스페이트에 의해 케이트되는 P2X 채널은 조직의 광범위한 분포에서 존재하며, 말초 및 중추 뉴런 전달, 평활근 수축 및 염증에서 역할을 한다고 여겨진다. 퓨린 뉴클레오타이드는 달팽이관 질환에서 역할을 한다고 여겨지며, ATP는 P2X 수용체의 활성화로 인한 세포자멸사 및 괴사 모두를 통해 세포독성 역할을 한다. 예를 들어, ATP를 이용한 외림프 공간의 만성 관류는 섬유 조직의 증식 및 고설 계단에서 신골형성(neoosteogenesis)을 유발한다. 또한, 소음 노출 및 저산소증은 내림프 및 외림프 구획에서 ATP 농도의 유의한 상승을 유발하며, 이는 일부 경우 손상에 대한 세포의 후천적 반응에 해당한다.

[0562] 따라서, 일부 구현예는 청력 및 균형 장애를 포함하는 달팽이관 및 전정 장애의 치료에서 P2X의 조절제의 사용이다. P2X 채널에 대한 길항제 및 작용제는 BzATP, TNP-ATP, α , β -meATP, A-317491, PPADS, NF279, meSuramin, Reactive Blue II, RO-1, 아다만탄 아미드, RO-3 및 4,5-디아릴이미다졸린을 포함한다.

[0563] 또 다른 구현예에서, P2Y 수용체 조절제 및 길항제는 문헌[Wang et al Cell 163:1348-1359, 2015]에 기재된 것과 같이, 본원에 기재된 제제와 함께 사용하기 위해 고려된다.

[0564] *CNS 조절제*

[0565] 일부 경우, 면역조절제 및/또는 청각 압력 조절제는 중추신경계 활성을 조절한다.

[0566] *항콜린제*

[0567] 중추신경계(CNS) 활성의 국소 조절을 통해, 전정 장애 및/또는 이명을 포함하는 귀 장애를 개선하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 CNS에서 신경전달물질 아세틸콜린의 방출을 억제하는 제제의 사용을 포함한다. 항콜린 제제는 중추 및 말초 신경계에서 아세틸콜린을 차단하는 물질이다. 이들은 전정 소뇌 경로에서 전도를 억제하여, 운동 내성을 증가시킴으로써 균형 장애를 치료한다.

[0568] 일부 구현예에서, 항콜린제는 글리코파리레이트, 호마트로핀, 스코폴라민 또는 아트로핀이다. 일부 구현예에서, 항콜린제는 글리코파리레이트이다. 일부 구현예에서, 항콜린제는 호마트로핀이다. 일부 구현예에서, 항콜린제는 스코폴라민이다. 일부 구현예에서, 항콜린제는 아트로핀이다. 일부 구현예에서, 항콜린제는 아세틸콜린 분해를 감소시키고 달팽이관 원심성 신경의 콜린성 기능을 촉진하여 유모 세포 퇴화를 보호하고 유모 세포 기능을 개선하는 아세틸콜린에스터라아제 억제제이다. 이러한 화합물의 예는 비제한적으로 타크린, 갈란타민, 도네제필, 리바스티그민, 피소스티그민, 네오스티그민, 암베노늄, 데마카리움, 후페르진 A를 포함한다.

[0569] *항히스타민제*

[0570] 중추신경계(CNS) 활성의 국소 조절을 통해 전정 장애 및/또는 이명을 포함하는 귀 장애를 개선하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 CNS에서 신경전달물질의 작용을 차단하는 제제의 용도를 포함한다. 히스타민은 CNS에서의 신경전달물질이다. 따라서, 일부 구현예는 히스타민 수용체(예컨대, H_1 수용체, H_2 수용체, H_3 수용체 및/또는 the H_4 수용체)를 조절하는 제제의 용도를 포함한다. 일부 구현예에서, 항히스타민제는 본원에 기재된 바와 같다.

[0571] 칼슘 채널 차단제

[0572] 중추신경계(CNS) 활성의 국소 조절을 통해 전정 장애 및/또는 이명을 포함하는 귀 장애를 개선하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 Ca^{2+} 채널을 차단하거나 길항시키는 제제의 용도를 포함한다. 칼슘 채널은 내재 막 단백질에 의해 뉴런(다른 세포 중에서)의 원형질막에서 형성된 채널이다. 이들 채널은 세포의 원형질막을 통해 Ca^{2+} 를 전달한다. 뉴런에서, Ca^{2+} 의 유동은 부분적으로 뉴런에서 활동 전위를 생성하고 전파시키는 것을 담당한다. 그것은 또한 일부 경우 특정 신경전달물질의 방출을 담당한다.

[0573] 일부 구현예에서, 칼슘 채널 길항제는 신나리진, 플루나리진, 또는 니모디핀이다. 일부 구현예에서, 칼슘 채널 길항제는 신나리진이다. 일부 구현예에서, 칼슘 채널 길항제는 플루나리진이다. 일부 구현예에서, 칼슘 채널 길항제는 니모디핀이다. 다른 칼슘 채널 차단제는 베라파밀, 딜티아젬, 오메가-코노톡신, GVIA, 암로디핀, 펠로디핀, 락시디핀, 미베프라딜, NPPB(5-니트로-2-(3-페닐프로필아미노)벤조산), 플루나리진, 및/또는 이의 조합을 포함한다.

[0574] GABA 수용체 조절제

[0575] 중추신경계(CNS) 활성의 국소 조절을 통해 전정 장애 및/또는 이명을 포함하는 귀 장애를 개선시키는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 CNS에서 GABA 수용체의 작용을 조절하는 제제의 사용을 포함한다. GABA, 또는 γ -아미노부티르산은 CNS에서 억제성 신경전달물질이다. 그것은 시냅스전 및 시냅스후 뉴런 돌기 모두의 억제성 시냅스에서 작용한다. GABA가 그의 수용체(GABA_A 수용체, GABA_B 수용체, 및 GABA_C 수용체)에 결합하는 것은 이온 채널을 개방시키고, Cl^- 를 세포 내로 유동시키고/거나 K^+ 를 뉴런 밖으로 유동시킨다. 결과는 뉴런의 과분극이다. 따라서, 일부 구현예는 GABA 수용체의 감수성을 증가시키거나 감소시키는 제제, 또는 GABA를 모방하여 GABA 수용체를 활성화시키는 제제의 사용을 포함한다.

[0576] 벤조디아제핀 부류의 치료제는 GABA_A 수용체의 작용제이다. 벤조디아제핀이 GABA_A 수용체에 결합할 때, 그것은 GABA의 그에 수용체에 대한 친화성을 증가시키는 형태 변화를 유도한다. GABA의 결합 증가의 결과는 뉴런에서의 Cl^- 채널이 개방되는 빈도의 증가이다. 이것은 신경 막의 과분극을 유발한다. 일부 구현예에서, 벤조디아제핀은 알프라졸람, 브로마제팜, 브로티졸람, 클로르디아제폭사이드, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 에스타졸람, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 로프라졸람, 로라제팜, 로르메타제팜, 이다졸람, 니메타제팜, 니트라제팜, 옥사제팜, 프라제팜, 테마제팜, 트리아졸람 또는 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 벤조디아제핀은 클로나제팜, 디아제팜, 로라제팜, 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 벤조디아제핀은 디아제팜이다.

[0577] 비-벤조디아제핀 GABA_A 조절제는 또한 본원에 기재된 제제에서 사용하기 위해 고려된다. 비-벤조디아제핀 GABA_A 조절제의 예는 비제한적으로 올피뎀, 알피뎀, 잘레플론, 인디플론, 조피클론, 파고클론, L-655,708, 알파솔론, 및 가나솔론을 포함한다.

[0578] 일부 구현예에서, GABA 수용체 조절제는 루프 이뇨제이다. 일부 구현예에서, 루프 이뇨제는 푸로세미드, 부메타니드, 또는 에타크린산이다. 일부 구현예에서, 루프 이뇨제는 푸로세미드이다. 일부 구현예에서, 루프 이뇨제는 부메타니드이다. 일부 구현예에서, 루프 이뇨제는 에타크린산이다. 푸로세미드는, 예를 들어, GABA_A 수용체에 결합하며 $\alpha 6$, $\beta 2$, 및 $\gamma 2$ 수용체의 GABA 유발 전류를 가역적으로 길항한다. 단지 예로서, 유용한 루프 이뇨제는, 비제한적으로, 푸로세미드, 부메타니드, 및 에타크린산을 포함한다.

[0579] 일부 구현예에서, GABA 수용체의 조절제는 GABA 유사체이다. GABA 유사체는 GABA를 모방한다. 따라서, 이들이 GABA 수용체에 결합할 때, 수용체는 GABA가 그것에 결합하고 수용체가 활성화되는 것처럼 작용한다. 일부 구현예에서, GABA 유사체는 가바펜틴, 프레가발린, 무시몰, 또는 바클로펜이다. 일부 구현예에서, GABA 유사체는 가바펜틴이다. 일부 구현예에서, GABA 유사체는 프레가발린이다. 일부 구현예에서, GABA 유사체는 무시몰이다. 일부 구현예에서, GABA 유사체는 바클로펜이다. 바클로펜은 GABA_B 수용체에 결합하여 이를 활성화시키는 GABA의 유사체이다. 무시몰은 또한 GABA의 유사체이다. 그것은 GABA_A 수용체를 작용시킨다.

[0580] 신경전달물질 재흡수 억제제

- [0581] 중추신경계(CNS) 활성의 국소 조절을 통해 전정 장애 및/또는 이명을 포함하는 귀 장애를 개선시키는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 CNS에서 신경전달물질의 재흡수를 억제하는 제제의 용도를 포함한다. 일부 구현예에서, 신경전달물질 재흡수 조절제는 신경전달물질 재흡수 표적의 길항제, 부분적 작용제, 역 작용제, 중성 또는 경쟁적 길항제, 알로스테릭 길항제, 및/또는 오르토스테릭 길항제이다. 신경전달물질 재흡수 억제제는 CNS의 시냅스전 세포 내로의 신경전달물질의 재흡수를 억제한다. 이것은 CNS의 시냅스후 세포를 자극하기 위해 이용가능한 신경전달물질의 농도를 증가시킨다.
- [0582] 일부 구현예에서, 신경전달물질 재흡수 억제제는 트리사이클릭 항우울제이다. 트리사이클릭 항우울제는 시냅스전 세포에 의한 신경전달물질 노르에피네프린 및 세로토닌의 재흡수를 억제함으로써 작용한다. 이것은 시냅스후 수용체에 결합하기 위해 이용가능한 세로토닌 및/또는 노르에피네프린의 수준을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 트리사이클릭 항우울제는 아미트립틸린, 노르트립틸린, 또는 트리미프라민이다. 일부 구현예에서, 트리사이클릭 항우울제는 아미트립틸린이다. 일부 구현예에서, 트리사이클릭 항우울제는 노르트립틸린이다. 일부 구현예에서, 트리사이클릭 항우울제는 트리미프라민이다.
- [0583] 일부 구현예에서, 신경전달물질 재흡수 억제제는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제이다. 세로토닌의 시냅스전 세포 내로의 재흡수를 억제함으로써, SSRI는 세로토닌의 세포외 수준을 증가시킨다. 이것은 시냅스후 수용체에 결합하기 위해 이용가능한 세로토닌의 수준을 증가시킨다. SSRI는 내이 내에서 새로운 신경 성장을 자극시키는 것으로 가정된다. 일부 구현예에서, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 플루옥세틴, 파록세틴, 또는 세르트랄린이다. 일부 구현예에서, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 플루옥세틴이다. 일부 구현예에서, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 파록세틴이다. 일부 구현예에서, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 세르트랄린이다. 일부 구현예에서, 신경전달물질 재흡수 억제제는 선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제, 예컨대 레복세틴, 또는 이중 세로토닌/노르에피네프린 재흡수 억제제, 예컨대 밀나시프란, 바이시파딘, 벤라파신, 및 둘록세틴이다.
- [0584] 중추신경계(CNS) 활성의 국소 조절을 통해 전정 장애 및/또는 이명을 포함하는 귀 장애를 개선시키는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 뉴로키닌 수용체를 길항하는 제제의 용도를 포함한다. 적어도 3개의 뉴로키닌 수용체가 있다: NK1, NK2 및 NK3. 특정 구현예에서, 리간드(예컨대, 타키기닌 웹타이드, 물질 P, 뉴로키닌 A, 및 뉴로키닌 B)가 뉴로키닌 수용체에 결합하는 것은 포스포리파아제 C의 활성화를 유도한다. 포스포리파아제 C의 활성화는 이노시톨 트리포스페이트를 생성한다. 일부 구현예에서, 뉴로키닌 수용체는 NK1 수용체, NK2 수용체, NK3 수용체, 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 뉴로키닌 수용체는 NK1 수용체이다. 일부 구현예에서, NK1 수용체의 길항제는 베스티피탄트이다.
- [0585] 일부 구현예에서, SSRI 억제제는 뉴로키닌 수용체 길항제와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, SSRI는 파록세틴이며, 뉴로키닌 수용체는 NK1이다. 일부 구현예에서, NK1 수용체 길항제는 베스티피탄트이다. 특정 구현예에서, 파록세틴 및 베스티피탄트의 병용 투여는 이명의 증상을 치료한다.
- [0586] 국소 마취제
- [0587] 중추신경계(CNS) 활성의 국소 조절을 통해 전정 장애 및/또는 이명을 포함하는 귀 장애를 개선시키는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는, 예를 들어, 세포 막에서 Na^+ 채널을 차단함으로써, 뉴런의 탈분극 및 재분극의 속도를 감소시키는 제제의 용도를 포함한다.
- [0588] 일부 구현예에서, CNS 조절제는 국소 마취제이다. 일부 구현예에서, 국소 마취제는 벤조카인, 카르티카인, 신코카인, 사이클로메티카인, 리도카인, 프릴로카인, 프로폭시카인, 프로파라카인, 테트라카인, 토카이니드, 및 트리메카인으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 국소 마취제는 리도카인이다. 일부 구현예에서, 국소 마취제는 토카이니드이다.
- [0589] 나트륨 채널 차단제
- [0590] 중추신경계(CNS) 활성의 국소 조절을 통해 전정 장애 및/또는 이명을 포함하는 귀 장애를 개선시키는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 Na^+ 채널을 차단하거나 길항하는 제제의 용도를 포함한다. 나트륨 채널은 내재 막 단백질에 의해 뉴런(다른 세포 종에서)의 원형질막에서 형성된 채널이다. 이들 채널은 세포의 원형질막을 통해 Na^+ 를 전달한다. 뉴런에서, Na^+ 의 유동은 부분적으로 뉴런에서 활동 전위를 생성하고 전파시키는 것을 담당한다.
- [0591] 일부 구현예에서, 나트륨 채널 차단제는 카르바마제핀, 옥스카르바제핀, 페니테인, 발프로산, 또는 발프로산 나트륨이다. 일부 구현예에서, 나트륨 채널 차단제는 카르바마제핀. 일부 구현예에서, 나트륨 채널 차단제는 옥스

카르바제핀이다. 일부 구현예에서, 나트륨 채널 차단제는 페니테인이다. 일부 구현예에서, 나트륨 채널 차단제는 발프로산이다. 일부 구현예에서, 나트륨 채널 차단제는 발프로산 나트륨이다.

[0592] 일부 구현예에서, Na^+ 채널 차단제는 빈포세틴((3a,16a)-에부르나메닌-14-카르복실산 에틸 에스테르); 시파트리진(2-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(2,3,5-트리클로로페닐)-피리미딘-4-아민); 아밀로라이드(3,5-디아미노-N-(아미노이미노메틸)-6-클로로피라진카르복사미드 하이드로클로라이드); 카르바마제핀(5H-디벤조[b,f]아제핀-5-카르복사미드); TTX(옥타하이드로-12-(하이드록시메틸)-2-아미노-5,9:7,10a-디메탄디메타노-10aH-[1,3]디옥소시노[6,5-d]피리미딘-4,7,10,11,12-펜톨); RS100642(1-(2,6-디메틸-페녹시)-2-에틸아미노프로판 하이드로클로라이드); 멱실레틴((1-(2,6-디메틸페녹시)-2-아미노프로판 하이드로클로라이드)); QX-314(N-(2,6-디메틸페닐카르바모일메틸)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 에탄설휘네이트); QX-222(2-[(2,6-디메틸페닐)아미노]-N,N,N-트리메틸-2-옥소에탄이미늄 클로라이드); 암브록솔(trans-4-[(2-아미노-3,5-디브로모페닐)메틸]아미노]사이클로헥사놀 하이드로클로라이드); R56865(N-[1-(4-(4-플루오로페녹시)부틸]-4-피페리딘일-N-메틸-2-벤조-티아졸아민); 루벨루졸; 아즈말린((17R,21알파)-아즈말란-17,21-디올); 프로카인아미드(4-아미노-N-(2-디에틸아미노에틸)벤즈아미드 하이드로클로라이드); 플레카이니드; 릴루졸; 또는 이의 조합이다.

[0593] 일부 구현예에서, 예를 들어, 세포막에서 Na^+ 채널을 차단함으로써 뉴런의 탈분극 및 재분극의 속도를 감소시키는 제제는 국소 마취제를 포함한다. 일부 구현예에서, 국소 마취제는 벤조카인, 카르티카인, 신코카인, 사이클로메티카인, 리도카인, 프릴로카인, 프로폭시카인, 프로파라카인, 테트라카인, 토카이니드, 및 트리메카인으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 국소 마취제는 리도카인이다. 일부 구현예에서, 국소 마취제는 토카이니드이다.

[0594] 갑상선 자극 호르몬 방출 호르몬

[0595] 중추신경계(CNS) 활성의 국소 조절을 통해 전정 장애 및/또는 이명을 포함하는 귀 장애를 개선시키는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 신경전달물질을 조절하는 제제의 용도를 포함한다. 갑상선 자극 호르몬 방출 호르몬은 뉴런의 글루타메이트 유도 홍분을 억제하는 신경전달물질이다. 일부 구현예에서, CNS 조절제는 갑상선 자극 호르몬 방출 호르몬이다.

항미생물제

[0597] 귀 장애, 예컨대, 귀의 염증성 질환 또는 귀의 암의 치료에 유용한 임의의 항미생물제는 본원에 개시된 제제, 조성물, 및 방법에 사용하기에 적합하다. 일부 구현예에서, 항미생물제는 항균제, 항진균제, 항바이러스제, 항원충제, 및/또는 항기생충제이다. 항미생물제는 박테리아, 진균, 바이러스, 원생동물, 및/또는 기생충을 포함하는 미생물을 억제하거나 제거하는 작용을 하는 제제를 포함한다. 특정 항미생물제는 특정 미생물을 퇴치하는데 사용된다. 따라서, 당업자는 확인된 미생물, 또는 표시된 증상에 따라 어떤 항미생물제가 관련되거나 유용할 것인지를 알 것이다.

[0598] 일부 구현예에서, 항미생물제는 단백질, 펩타이드, 항체, DNA, 탄수화물, 무기 분자, 또는 유기 분자이다. 특정 구현예에서, 항미생물제는 항미생물 소분자이다. 전형적으로, 항미생물 소분자는 비교적 낮은 분자량, 예컨대, 1,000 미만, 또는 600-700 미만, 또는 300-700 분자량이다.

[0599] 항균제는 아미카신, 젠타마이신, 카나마이신, 네오마이신, 네틸마이신, 스트렙토마이신, 토브라마이신, 파로모마이신, 젤다나마이신, 헤르비마이신, 로라카르베프, 에르타페넴, 도리페넴, 이미페넴, 실라스타틴, 메로페넴, 세파드록실, 세파졸린, 세팔로틴, 세팔렉신, 세파클로르, 세파만돌, 세폭시틴, 데프프로질, 세푸록심, 세핀심, 세프디니르, 세프디토렌, 세포페라존, 세포탁심, 세프포독심, 세프타지덤, 세프티부텐, 세프티족심, 세프트리악손, 세페펩, 세프토비프롤, 테이코플라닌, 반코마이신, 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 디리트로마이신, 에리트로마이신, 록시트로마이신, 트로레안도마이신, 텔리트로마이신, 스팩티노마이신, 아즈트레오남, 아목실린, 암피실린, 아즐로실린, 카르베니실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 메즐로실린, 메티실린, 나프실리, 옥사실린, 페니실린, 피페라실린, 티카르실린, 바시트라신, 콜리스틴, 폴리믹신 B, 시프로플록사신, 에녹사신, 가티플록사신, 레보플록사신, 로메플록사신, 목시플록사신, 노르플록사신, 오플록사신, 트로브플록사신, 마페니드, 프론토실, 설파세타미드, 설파메티졸, 설파닐아미드, 설프살라진, 설피속사졸, 트리메토프림, 도메클로사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, 옥스테트라사이클린, 테트라사이클린, 아르스페나민, 클로람페니콜, 클린다마이신, 린코마이신, 에탐부톨, 포스포마이신, 푸시드산, 푸라졸리돈, 이소니아지드, 리네졸리드, 메트로

니다졸, 무피로신, 니트로푸란토인, 플라텐시마이신, 피라진아미드, 퀴누스프리스틴/달포프리스틴, 리팜핀, 티니다졸, AL-15469A(Alcon Research), AL-38905(Alcon Research) 및 이의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 항균제는 시프로플록사신이다.

[0600] 항바이러스제는 아시클로비르, 팜시클로비르 및 발라시클로비르를 포함한다. 다른 항바이러스제는 아바카비르, 아시클로비르, 아드포비르, 아만타딘, 암프레나비르, 아르비돌, 아타자나비르, 아르티플라, 브리부딘, 시도포비르, 콤비비르, 에독수딘, 에파비렌즈, 엔트리시타빈, 엔푸비르티드, 엔테카비르, 폼비르센, 포삼프레나비르, 포스카르네트, 포스포네트, 간시클로비르, 가르다실, 이바시타빈, 이무노비르, 이독수리딘, 이미퀴모드, 인디나비르, 이노신, 인테그라제 억제제, 인터페론, 예컨대 인터페론 유형 III, 인터페론 유형 II, 인터페론 유형 I, 라미부딘, 로피나비르, 로비리드, MK-0518, 마라비록, 모록시딘, 멜피나비르, 네비라핀, 네사비르, 뉴클레오사이드 유사체, 오셀타미비르, 펜시클로비르, 페라미비르, 플레코나릴, 포도필로톡신, 프로테아제 억제제, 역 전사 효소 억제제, 리바비린, 리만타딘, 리토나비르, 사퀴나비르, 스타부딘, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 티프라나비르, 트리플루리딘, 트리지비르, 트로만타딘, 트루바다, 발간시클로비르, 비크리비록, 비다라빈, 비라미딘, 잘시타빈, 자나미비르, 지도부딘, 및 이의 조합을 포함한다.

[0601] 항진균제는 아모롤핀, 부테나핀, 나프티핀, 테르비나핀, 플루시토신, 플루코나졸, 이트라코나졸, 케노코나졸, 포사코나졸, 라부코나졸, 보리코나졸, 클로트리마졸, 에코나졸, 미코나졸, 옥시코나졸, 셀코나졸, 테르코나졸, 티오코나졸, 낙코마이신 Z, 카스포풀진, 미카풀진, 아니둘라풀진, 암포테리신 B, 리포솜 니스타틴, 피마리신, 그리세오플빈, 시클로피록스 올라민, 할로프로진, 툴나프테이트, 운데실레네이트, 클리오퀴놀, 및 이의 조합을 포함한다.

[0602] 항기생충제는 아미트라즈, 아모스카네이트, 아베르멕틴, 카르바독스, 디에틸카르바미진, 디메트리다졸, 디미나젠, 이베르멕틴, 마크로필라리시드, 말라티온, 미타반, 옥삼니퀸, 페르메트린, 프라지콴텔, 프란텔 파모에이트, 셀라멕틴, 나트륨 스티보글루코네이트, 티아벤다졸, 및 이의 조합을 포함한다.

[0603] 일부 구현예에서, 귀의 귀 장애를 치료하는 모 항미생물제의 능력을 보유하는 상기 논의된 항미생물제의 약제학적 활성 대사산물, 염, 다형체, 전구약물, 유사체, 및 유도체는 또한 본원에 개시된 제제에서 유용하다.

[0604] 일부 구현예에서, 치료제는 항미생물제이다. 일부 구현예에서, 치료제는 항균제이다. 일부 구현예에서, 치료제는 항바이러스제이다. 일부 구현예에서, 치료제는 항진균제이다. 일부 구현예에서, 치료제는 항기생충제이다.

자유 라디칼 조절제

[0605] 일부 경우, 면역조절제 및/또는 청각 압력 조절제는 자유 라디칼 또는 미토콘드리아의 기능부전으로 인해 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 경감, 예방, 역전 또는 개선한다.

항산화제

[0606] 자유 라디칼 또는 미토콘드리아의 기능부전으로 인해 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포를 경감, 예방, 역전 또는 개선하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 자유 라디칼에 의해 유발된 손상을 예방하고/하거나 개선하는 제제의 용도를 포함한다. 일부 구현예에서, 자유 라디칼에 의해 유발된 손상을 예방하고/하거나 개선하는 제제는 항산화제이다.

[0607] 본원에 개시된 바와 같은 항산화제는, 또한 반응성 산소 종의 예방, 독성 생성물의 중화 또는 세포자멸사 경로의 차단을 통해 이독성 제제에 대한 보호제로서 유용하다. 항산화제의 대표적인 예인 레스베라트롤(3,5,4'-트리하이드록시스틸렌)은 수퍼옥사이드를 H_2O_2 로 환원시키는 MnSOD의 억제를 포함하는 다양한 경로를 통해 효과를 발휘하여, 세포에서 수퍼옥사이드를 환원시키는 자유 라디칼 사슬 반응을 억제한다. 더욱이, 레스베라트롤은 뉴런 세포 기능부전 및 세포 사멸을 예방하는데 연관되어 왔다. 다른 항산화제는 비제한적으로 비타민 E(토코페롤), 비타민 C(아스코르브산), 글루타티온, 리포산, 알파 리포산, 요산, 카로텐, 유비퀴놀, 멜라토닌, 토코트리에놀, 셀레늄, 플라보노이드, 폴리페놀, 리코펜, 루테인, 리그난, 부틸 하이드록시톨루엔, 조효소 Q10, 살리실레이트, 또는 이의 조합을 포함한다.

[0608] 특정 구현예에서, 니트론은 항산화제와 상승작용한다. 특정 구현예에서, 니트론은 자유 라디칼을 잡는다. 일부 구현예에서, 니트론(예컨대, 알파-페닐-tert-부틸니트론(PBN), 알푸리놀)은 항산화제와 함께 투여된다. 특정 구현예에서, 항산화제와 공동 투여된 니트론은 급성 음향 소음성 청력 손실을 치료한다.

[0609] 일부 구현예에서, 항산화제는 N-아세틸시스테인; 비타민 E(토코페롤 및 토코트리에놀); 비타민 C; 비타민 A; 루

테인; 셀레늄 글루타티온; 멜라토닌; 폴리페놀; 카로테노이드(예컨대, 리코펜, 카로텐); 조효소 Q-10; 앱셀렌(2-페닐-1, 2-벤즈이소셀레나졸-3(2H)-온(PZ 51 또는 DR3305로도 불림); L-메티오닌; 아줄레닐 니트론(예컨대, 스틸바줄레닐 니트론); L-(+)-에르고티오네인((S)-a-카르복시-2,3-디하이드로-N,N,N-트리메틸-2-티옥소-1H-이미다졸4-에타나미늄 내부 염); 카페인산 페닐 에스테르(CAPE); 디메틸티오우레아; 디메틸설록사이드; 디설펜톤 나트륨(NXY-059; 디나트륨 4-[(Z)-(tert-부틸-옥시도아자니우밀리덴)메틸]벤젠-1,3-디설펜네이트); 펜톡시필린; MCI-186(3-메틸-1-페닐-2-피라졸린-5-온); 암브록솔(trans-4-(2-아미노-3,5-디브로모벤질아미노)사이클로헥산-HCl; U-83836E((--)-2-((4-(2,6-디-1-피롤리디닐-4-피리미디닐)-1-피페라자이닐)메틸)-3,4-디하이드로-2,5,7,8-테트라메틸-2H-1-벤조피란-6-올 * 2HCl); MITOQ(미토퀴논 메실레이트, Antipodean Pharmaceuticals); 이데베논(2-(10-하이드록시데실)-5,6-디메톡시-3-메틸-사이클로헥사-2,5-디엔-1,4-디온); (+)-시아니다놀-3; 또는 이의 조합이다.

[0612] 글루타메이트-수용체 조절제

자유 라디칼의 생산을 조절하고/하거나 미토콘드리아에 대한 손상을 억제하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예에는 글루타메이트 수용체를 조절하는 제제의 용도를 포함한다. 일부 구현예에서, 글루타메이트 수용체는 AMPA 수용체, NMDA 수용체, 카이네이트 수용체, 및/또는 그룹 I, II 또는 III mGlu 수용체이다. 일부 구현예에서, 글루타메이트 수용체 조절제는 본원에 기재된 바와 같다.

[0614] 철 킬레이트화제

자유 라디칼 또는 미토콘드리아의 기능부전으로 인해 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 경감, 예방, 역전 또는 개선하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예에는 자유 라디칼에 유발된 손상을 예방하고/하거나 개선하는 제제의 용도를 포함한다. 일부 구현예에서, 자유 라디칼에 유발된 손상을 예방하고/하거나 개선하는 제제는 철 킬레이트화제이다. 철 킬레이트화제, 데페록사민은 네오마이신과 공동 투여될 때 네오마이신을 이용한 치료로부터 비롯되는 귀에 대한 이독성 손상을 예방한다.

일부 구현예에서, 철 킬레이트화제는 데스페리옥사민(DFO); 하이드록시벤질 에틸렌 디아민; 폴레놀-1, 피롤리딘 디티오카르바메이트; 데스페랄; V_k-28(5-[4-(2-하이드록시에틸) 피페라진-1-일메틸]-퀴놀린-8-올); 클리오퀴놀; 에키노크롬; PIH(피리독살 이소니코티노일 하이드라존); 데페라시록스; HBED(N,N'-비스(2-하이드록시벤질) 에틸렌디아민-N,N'-디아세트산); SIH(살리실알데하이드 이소니코티노일 하이드라존); 데페리프론; L1(1,2-디메틸-3-하이드록시-4-피리돈); 코지산(5-하이드록시-2-하이드록시메틸-4-피론); 데페록사민; 2,3-디하이드록시벤조에이트; 또는 이의 조합이다.

[0617] 미토콘드리아 조절제

자유 라디칼 또는 미토콘드리아의 기능부전으로 인해 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 경감, 예방, 역전 또는 개선하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 미토콘드리아의 활성을 조절하는 하나 이상의 제제의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 미토콘드리아의 활성을 조절하는 제제는 세틸카르니틴; 리포산; 또는 이의 조합이다.

[0619] 산화질소 합성효소 조절제

내이에서의 파괴된, 저해된, 기능부전된, 손상된, 손상되기 쉬운 또는 소실된 유모로부터 비롯되는 청력 손실 또는 감소를 치료하거나 개선하기 위한 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 산화질소(NO)는 신경전달물질이다. 그것은 아르기닌 및 산소로부터의 다수의 산화질소 합성효소(NOS)에 의해 합성된다. 그것은 또한 무기 니트레이트의 환원으로부터 유래된다. 특정 경우, 그것은 혈관확장을 유도하여 혈액 유동을 증가시킨다. 특정 경우, 그것은 달팽이관 혈액 유동을 증가시킨다. 특정 경우, NO는 혈관 벽을 손상시킨다. 특정 경우, NO는 달팽이관에서 혈관 단백질 누출을 개선한다. 특정 경우, NO는 유모 세포의 감수성을 증가시킨다. 특정 경우, NO는 수퍼옥사이드와 반응하여 자유 라디칼 퍼옥시니트라이트를 형성한다. 따라서, 일부 구현예는 산화질소 및/또는 산화질소 합성효소(NOS)를 조절하는 제제의 용도를 포함한다.

일부 구현예에서, NO 및/또는 NOS를 조절하는 제제는 NO 또는 NOS의 길항제이다. 일부 구현예에서, NO 및/또는 NOS의 길항제는 아미노구아니딘; 1-아미노-2-하이드록시구아니딘 p-톨루엔설페이트; GED(구아니디노에틸디설파이드); 브로모크립틴 메실레이트; 텍사메타손; SDMA(대칭 N^G,N^G-디메틸-L-아르기닌); ADMA(비대칭 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^G -(1-이미노에틸)-L-리신 하이드로클로라이드); L-NNA(N^G -니트로-L-아르기닌); L-NPA(N^G -프로필-L-아르기닌); L-NAME(N^G -니트로-L-아르기닌 메틸 에스테르 디하이드로클로라이드); L-VNIO(N^5 -(1-이미노-3-부테닐)-1-오르니틴); 디페닐렌아이오도늄 클로라이드; 2-에틸-2-티오슈도우레아; 할로페리돌; L-NIO(L- N^5 -(1-이미노에틸)오르니틴); MEG(메틸액고니딘); SMT(S-메틸이소티오우레아 설페이트); SMTC(S-메틸-L-티오시트롤린); 7-Ni(7-니트로인다졸); nNOS 억제제 I((4S)-N-(4-아미노-5[아미노에틸]아미노펜틸)-N'-니트로구아닌); 1,3-PBITU(S,S'-1,3-페닐렌-비스(1,2-에탄디일)-비스-이소티오우레아); L-티오시트롤린; TRIM(1-(2-트리플루오로메틸페닐) 이미다졸); MTR-105(S-에틸이소티우로니움 디에틸포스페이트); BBS-1; BBS-2; ONO-1714((1S,5S,6R,7R)-7클로로-3-아미노-5메틸-2-아자바이사이클로[4.1.0]헵탄 하이드로클로라이드); GW273629(3-[2-[(1-이미노에틸)아미노]에틸]설포닐]-L-알라닌); GW274150((S)-2-아미노-(1-이미노에틸아미노)-5-티오헵탄산); PPA250(3-(2,4-디플루오로페닐)-6-{2-[4-(1H-이미다졸-1-일메틸)페녹시]에톡시}-2-페닐페리딘); AR-R17477([N-(4-(2-((3-클로로페닐메틸)아미노)에틸)페닐)-2-티오페카르복사미딘 디하이드로클로라이드); AR-R18512(N(2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)-2-티오페네카르복시미다미드); 스피로퀴나졸론; 1400W(N-[[3-(아미노메틸)페닐]메틸]-에탄이미다미드 디하이드로클로라이드); 또는 이의 조합이다.

[0622] 일부 구현예에서, NO 및/또는 NOS를 조절하는 제제는 NO 및/또는 NOS의 작용제, 또는 NO의 공여자이다. 일부 구현예에서, NO 및/또는 NOS의 작용제, 또는 NO의 공여자는 S-NC(S-니트로소시스테인); NTG(니트로글리세린); SNP(나트륨 니트로프루시드); 탑시가르긴; 혈관 내피 성장 인자(VEGF); 브라디키닌; ATP; 스팽고신-1-포스페이트; 에스트로겐; 안지오포이에틴; 아세틸콜린; SIN-1(3-모르폴리노시드노니민); 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)-하이드록사이드); 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]카보닐]아미노]-하이드록사이드 내부 염); SNAP(S-니트로소-N-아세틸페니실라민); 몰시도민; CNO-4(1-[(4',5'-비스(카르복시메톡시)-2'-니트로페닐)메톡시]-2-옥소-3,3,디에틸-1-트리아제 디칼륨 염); CNO-5([1-(4',5'-비스(카르복시메톡시)-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.

시르투인 조절제

[0624] 시르투인(또는 Sir2 단백질)은 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC)의 부류 III을 포함한다. 이들은 단백질 탈아세틸화효소로 분류되지만, 일부는 또한 모노-ADP-리보실전이효소로서 기능한다. 각각의 시르투인 단백질은 250 아미노산의 상동 코어 서열을 갖는다. 이 서열은 다수의 종에서 고도로 보존되어 있다. 또한, 단백질의 탈아세틸화를 촉매하기 위해, 각각의 시르투인은 보조인자로서 NAD⁺를 필요로 한다. 상기 계열의 7개 구성원이 있다: Sirt1, Sirt2, Sirt3, Sirt4, Sirt5, Sirt6, 및 Sirt7. Sirt1 및 Sirt3은 단백질 탈아세틸화효소이다. Sirt2는 유사분열과 관련된다.

[0625] Sirt1의 효능작용은 칼로리 제한을 받는 대상에서 이전에 확인된 다수의 이점을 생성한다. 이러한 이점은, 비제한적으로, 감소된 글루코스 수준 및 개선된 인슐린 감수성, 증가된 미토콘드리아 활성, 및 감소된 지방과다증(PPAR-γ의 Sirt1 매개 억제로 인함)을 포함한다. 당뇨병 및 죽상동맥경화증은 노인성 난청의 발달 및 진행에 기여하는 두 인자이기 때문에 글루코스 수준의 감소 및 지방과다증은 노인성 난청의 개선에 기여한다.

[0626] Sirt1은 세포사멸 촉진 유전자 p53 및 Ku-70을 탈아세틸화함으로써 세포사멸사를 방지한다. Sirt1에 대한 추가의 기질은, 비제한적으로, 전사 인자 NF-κB, Fox01, Fox03a, Fox04, Fox05; 전사 억제자 Hic1; 및 다른 세포 기능 중에서도, 적응 열발생(adaptive thermogenesis), 글루코스 대사, 및 트리글리세라이드 대사를 조절하는 Pgc-1α를 포함한다. Sirt3의 효능작용은 증가된 세포 호흡 및 반응성 산소 종(ROS)의 생산의 감소를 초래한다.

[0627] 시르투인에 의한 탈아세틸화의 촉매작용은 NAD⁺(니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드) 의존적이다. 아세틸화된 단백질에 결합시, 시르투인은 니코틴아미드 및 ADP-리보스 사이의 글리코시드 결합을 파괴함으로써 NAD⁺를 가수분해한다. 이후, 아세틸화된 단백질의 아세틸기는 ADP-리보스로 전달된다. 반응 완료시, 니코틴아미드, 탈아세틸화된 단백질, 및 2'-0-아세틸-ADP-리보스가 방출된다.

- [0628] 다수의 화합물은 단백질의 시르투인 촉매된 탈아세틸화를 조절한다. 특정 폴리페놀, 예컨대, 비제한적으로, 스틸벤, 칼콘, 플라본, 이소플라본, 플라바논, 안토시아니딘, 카테킨의 투여는, 탈아세틸화 반응의 K_m 의 감소를 초래한다. 또한, 유리 니코틴아미드가 탈아세틸화 반응을 길항하기 때문에, 니코틴아미드가 시르투인에 결합하는 것을 억제하는 화합물은 또한 시르투인의 활성을 작용시킬 것이다.
- [0629] 시르투인 작용제 레스베라트롤(*trans*-3,5,4'-트리하이드록시스틸벤)의 투여는 세포자멸사를 감소시킨다. 그것은 또한 글루타메이트 흡수를 증가시켜 흥분독성을 개선한다. 또한, 레스베라트롤의 투여는 더 낮은 수준의 반응성 산소 종(ROS)을 초래하여, 허혈에 의해 유발된 손상, 흥분독성, 시스플라틴 및 아미노글리코시드에 의해 유발된 이독성, 음향 외상 및 노인성 난청을 개선한다.
- [0630] 자유 라디칼 또는 미토콘드리아의 기능부전으로 인해 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 경감, 예방, 역전 또는 개선하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 시르투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 하나 이상의 제제의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 시르투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 제제는 스틸벤이다. 일부 구현예에서, 스틸벤은 *trans*-스틸벤, *cis*-스틸벤, 레스베라트롤, 피세아탄놀, 라忿틴, 데옥시라忿틴, 부테인, 또는 이의 조합이다.
- [0631] 일부 구현예에서, 스틸벤은 레스베라트롤이다. 일부 구현예에서, 스틸벤은 레스베라트롤의 유사체이다. 일부 구현예에서, 레스베라트롤의 유사체는 SRT-501(RM-1821)이다. 레스베라트롤의 추가의 유사체에 대해, 본 개시를 위해 참조로 본원에 포함된 미국 특허 출원 공개 제2006/0276393호를 참고한다.
- [0632] 자유 라디칼 또는 미토콘드리아의 기능부전으로 인해 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 경감, 예방, 역전 또는 개선하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 시르투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 하나 이상의 제제의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 시르투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 제제는 칼콘이다. 일부 구현예에서, 칼콘은 칼콘; 이소리퀴르티겐; 부테인; 4,2',4'-트리하이드록시칼콘; 3,4,2',4',6'-펜타하이드록시칼콘; 또는 이의 조합이다.
- [0633] 자유 라디칼 또는 미토콘드리아의 기능부전으로 인해 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 경감, 예방, 역전 또는 개선하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 시르투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 하나 이상의 제제의 용도를 포함한다. 일부 구현예에서, 시르투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 제제는 플라본이다. 일부 구현예에서, 플라본은 플라본, 모린, 피세틴; 루테올린; 퀘르세틴; 캠프페롤; 아피제닌; 고시페틴; 미리세틴; 6-하이드록시아피제닌; 5-하이드록시플라본; 5,7,3',4',5'-펜타하이드록시플라본; 3,7,3',4',5'-펜타하이드록시플라본; 3,6,3',4'-테트라하이드록시플라본; 7,3',4',5'-테트라하이드록시플라본; 3,6,2',4'-테트라하이드록시플라본; 7,4'-디하이드록시플라본; 7,8,3',4'-테트라하이드록시플라본; 3,6,2',3'-테트라하이드록시플라본; 4'-하이드록시플라본; 5-하이드록시플라본; 5,4'-디하이드록시플라본; 5,7-디하이드록시플라본; 또는 이의 조합이다.
- [0634] 자유 라디칼 또는 미토콘드리아의 기능부전으로 인해 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 경감, 예방, 역전 또는 개선하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 시르투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 하나 이상의 제제의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 시르투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 제제는 이소플라본이다. 일부 구현예에서, 이소플라본은 다이드제인, 제니스테인, 또는 이의 조합이다.
- [0635] 자유 라디칼 또는 미토콘드리아의 기능부전으로 인해 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 경감, 예방, 역전 또는 개선하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 시르투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 하나 이상의 제제의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 시르투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 제제는 플라바논이다. 일부 구현예에서, 플라바논은 나린제닌; 플라바논; 3,5,7,3',4'-펜타하이드록시플라바논; 또는 이의 조합이다.
- [0636] 자유 라디칼 또는 미토콘드리아의 기능부전으로 인해 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 경감, 예방, 역전 또는 개선하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 시르투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 하나 이상의 제제의 용도를 포함한다. 일부 구현예에서, 시르투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 제제는 안토시아니딘이다. 일부 구현예에서, 안토시아니딘은 펠라르고니딘 클로라이드, 시아니딘 클로라이드, 엘피니딘 클로라이드, 또는 이의 조합이다.
- [0637] 자유 라디칼 또는 미토콘드리아의 기능부전으로 인해 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 경감, 예방, 역전 또는 개선하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는

시르투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 하나 이상의 제제의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 시르투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 제제는 카테킨이다. 일부 구현예에서, 카테킨은 (-)-에피카테킨(하이드록시부위: 3,5,7,3',4');(-)-카테킨(하이드록시부위: 3,5,7,3',4');(-)-갈로카테킨(하이드록시부위: 3,5,7,3',4',5')(+)-카테킨(하이드록시부위: 3,5,7,3',4');(+)-에피카테킨(하이드록시부위: 3,5,7,3',4'); 또는 이의 조합이다.

[0638] 자유 라디칼 또는 미토콘드리아의 기능부전으로 인해 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 경감, 예방, 역전 또는 개선하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예에는 시르투인 촉매된 탈아세틸화 반응의 촉매 속도를 조절하는 하나 이상의 제제의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 시르투인 촉매된 탈아세틸화 반응의 촉매 속도를 조절하는 제제는 디페리다몰, ZM 336372(3-(디메틸아미노)-N-[3-[(4-하이드록시벤조일)-아미노]-4-메틸페닐]벤즈아미드), 캄프토테신, 쿠메스트롤, 노르디하이드로구아이아레트산, 에스콜레틴, SRT-1720(Sirtris), SRT-1460(Sirtris), SRT-2183(Sirtris), 또는 이의 조합이다.

[0639] 자유 라디칼 또는 미토콘드리아의 기능부전으로 인해 귀의 뉴런 및/또는 유모 세포의 퇴화를 경감, 예방, 역전 또는 개선하는 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예에는 시르투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 하나 이상의 제제의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 시르투인 촉매된 탈아세틸화 반응을 조절하는 제제는 니코틴아미드 결합 길항제이다. 일부 구현예에서, 니코틴아미드 결합 길항제는 이소니코틴아미드 또는 이소니코틴아미드의 유사체이다. 일부 구현예에서, 이소니코틴아미드의 유사체는 β -1'-5-메틸-니코틴아미드-2'-데옥시리보스; β -D-1'-5-메틸-니코-틴아미드-2'-데옥시리보푸라노시드; β -1'-4,5-디메틸-니코틴아미드-2'-데-옥시리보스; 또는 β -D-1'-4,5-디메틸-니코틴아미드-2'-데옥시리보푸라노시드이다. 이소니코틴아미드의 추가의 유사체의 경우, 상기 개시를 위해 본원에 참조로 포함된 미국 특허 제5,985,848호; 제6,066,722호; 제6,228,847호; 제6,492,347호; 제6,803,455호; 및 미국 특허 공개 제2001/0019823호; 제2002/0061898호; 제2002/0132783호; 제2003/0149261호; 제2003/0229033호; 제2003/0096830호; 제2004/0053944호; 제2004/0110772호; 및 제2004/0181063호를 참고한다.

이온 채널 조절제

칼륨 이온 채널 조절제

[0642] 내이에서 파괴된, 저해된, 기능부전된, 손상된, 손상되기 쉬운 또는 소실된 유모로부터 비롯되는 청력 손실 또는 감소를 치료하거나 개선하기 위한 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 칼륨 이온 농도를 조절하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 칼륨 이온 농도를 조절하는 제제는 칼륨 이온 채널의 작용제 또는 길항제이다. 칼륨 이온 채널은 세포 내외로의 칼륨 이온의 유동을 조절하는 채널이다. 달팽이관에서, 감각 세포를 통한 전도 전하는 칼륨 이온에 의해 운반되며 내림프에서의 고농도의 칼륨이온에 좌우된다. 칼륨 채널 단백질을 코딩하는 유전자의 돌연변이는 후천성 및 선천성 청력 손실 모두를 초래한다.

[0643] 칼륨 채널의 KCNQ 계열은 달팽이관에서 발견되는 지연 정류 전압-개폐된 칼륨 채널의 계열이다. KCNQ1 서브유닛은 전정 암 세포 및 혈관선조의 변연 세포에서 칼륨 채널을 형성한다. 이들 채널은 내림프에서 칼륨의 수준을 조절한다. KCNQ4 서브유닛은 채널 유모 세포를 형성한다. 넉아웃된 KCNQ 서브유닛을 코딩하는 유전자를 갖는 마우스는 출생후 4주에 시작하여 발달 동안 청력 손실을 나타낸다.

[0644] 일부 구현예에서, 칼륨 채널을 조절하는 제제는 칼륨 채널의 작용제(예컨대, 칼륨 채널 개방제)이다. 일부 구현예에서, 칼륨 채널의 작용제는 니코란딜; 미녹시딜, 레브크로마칼립; 레마칼립; 크로마칼립; L-735,334(14-하이드록시 CAF-603 올레이트); 레티가빈; 플루피르틴; BMS-204352(3S)-(+)-(5-클로로-2-메톡시페닐)-1,3-디하이드로-3-플루오로-6-(트리플루오로메틸)-2H-인돌-2-온); DMP-543(10,10-비스((2-플루오로-4-피리디닐)메틸)-9(10H)-안트라세논); 또는 이의 조합이다.

[0645] 일부 구현예에서, 칼륨 채널을 조절하는 제제는 칼륨 채널의 길항제(예컨대, 칼륨 채널 차단제)이다. 일부 구현예에서, 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-피페리딘일]카보닐]-메탄실폰아닐리드); DIDS(4,4'-디이소티오시아노스틸벤-2,2'-디실폰산); Way 123,398(N-메틸-N-(2-(메틸(1-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-일)아미노)에틸)-4-((메틸설포닐)아미노) 벤젠설포아미드 HCl); CGS-12066A(7-트리플루오로메틸-4-(4-메틸-1-피페라진일)페롤로-[1,2-a]퀴노살린); 도페틸리드; 소탈롤; 아파민; 아미오다론; 아지밀리드; 브레틸륨; 클로필륨; 테디사밀; 이부틸리드; 세마틸리드; 니페칼란트; 타물루스톡신 및 이의 조합이다.

[0646] 퓨린성 수용체 조절제

[0647] 이온 채널을 조절하기 위한 제제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 이온의 농도를 조절하는 제제의 용도를 포함한다. 일부 구현예에서, 이온의 농도를 조절하는 제제는 퓨린성 수용체의 작용제 또는 길항제이다.

[0648] 퓨린성 수용체는 원형질막 결합된 수용체의 계열이다. 상기 계열은 P2X, P2Y, 및 P1 수용체를 포함한다. P2X 수용체는 이온 채널을 포함한다. ATP가 수용체에 결합하면, 채널이 개방된다. P2Y 수용체는 G-결합된 단백질 수용체를 포함한다. 이들 수용체를 위한 리간드는 ATP, ADP, UTP, UDP, UDP-글루코스이다. P1 수용체는 G-결합된 단백질 수용체를 포함한다. 이들 수용체를 위한 리간드는 아데노신이다. 퓨린성 수용체는 귀에서의 이온 항상성을 조절한다. 예를 들어, 내림프는 정상적인 청각 전도를 위해 높은 칼륨(K^+), 낮은 나트륨(Na^+), 및 낮은 칼슘(Ca^{2+}) 이온 수준을 필요로 한다.

[0649] 일부 구현예에서, 퓨린성 수용체의 작용제는 ATP; ADP; UTP; UDP; UDP-글루코스; 아데노신; 2-MeSATP; 2-MeSADP; α β meATP; dATP α S; ATP γ S; Bz-ATP; MRS2703(1-(3,4-디메틸옥시페닐)에트-1-일 포스포에스테르)에 의해 차단된 베타-포스페이트기를 갖는 2-MeSADP); 데누포솔 테트라나트륨; MRS2365([(1R,2R,3S,4R,5S)-4-[6-아미노-2-(메틸티오)-9H-퓨린-9-일]-2,3-디하이드록시바이사이클로[3.1.0]헥스-1-일]메틸] 디포스포르산 모노에스테르 트리나트륨 염); MRS 2690(디포스포르산 1- α -D-글리코파라노실 에스테르 2-[(4'-메틸티오)우리딘-5'-일] 에스테르 디나트륨 염); PSB 0474(3-(2-옥소-2-페닐에틸)-우리딘-5'-디포스페이트 디나트륨 염); 또는 이의 조합이다.

[0650] 일부 구현예에서, 퓨린성 수용체의 길항제는 A-317491((5-((3-페녹시벤질)[(1S)-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프탈레닐]아미노)-1,2,4-벤젠트리카르복실산)); RO-3(Roche); 수라민; PPADS(파리독살포스페이트-6-아조페닐-2',4'-디설폰산); PPNDS(파리독살-5'-포스페이트-6-(2'-나프틸아조-6'-니트로-4',8'-디설포네이트) 테트라나트륨 염); DIDS(파리독살-5-포스페이트; 5-(3-브로모페닐)-1,3-디하이드로-2H-벤조푸로-[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]파리딘 하이드로클로라이드); A-740003((N-(1-{{(시아노이미노)(5-퀴놀리닐아미노) 메틸}아미노}-2,2-디메틸프로필)-2-(3,4-디메톡시페닐)아세타미드); NF449(4,4',4'',4'''-(카보닐비스(이미노-5,1,3-벤젠트리일비스(카보닐이미노)))테트라키스-벤젠-1,3-디설폰산); NF110(*para*-4,4',4'',4'''-(카보닐비스(이미노-5,1,3-벤젠트리일비스(카보닐이미노)))테트라키스-벤젠설폰산); MRS 2179(2'-데옥시-N6-메틸아데노신 3',5'-비스포스페이트 테트라나트륨 염); MRS 2211(2-[(2-클로로-5-니트로페닐)아조]-5-하이드록시-6-메틸-3-[(포스포노옥시)메틸]-4-파리딘카르복스알데하이드 디나트륨 염); MRS 2279((1R,2S,4S,5S)-4-[2-클로로-6-(메틸아미노)-9H-퓨린-9-일]-2-(포스포노옥시)바이사이클로[3.1.0]헥산-1-메탄올 디하이드로젠포스페이트 에스테르 테트라암모늄 염); MRS 2500 테트라나트륨 염((1R,2S,4S,5S)-4-[2-아이오도-6-(메틸아미노)-9H-퓨린-9-일]-2-(포스포노옥시)바이사이클로[3.1.0]헥산-1-메탄올 디하이드로젠포스페이트 에스테르 테트라암모늄 염); NF157(8,8'-[카보닐비스[이미노-3,1-페닐렌카보닐이미노(4-플루오로-3,1-페닐렌)카보닐이미노]]비스-1,3,5-나프탈렌 트리설폰산 혼사나트륨 염); TNP-ATP; 테트라메틸파라진; Ip_5I ; β γ -카르복시메틸렌 ATP; β γ -클로로포스포메틸렌 ATP; KN-62(4-[(2S)-2-[(5-이소퀴놀리닐설포닐)메틸아미노]-3-옥소-3-(4-페닐-1-파페라진일)프로필] 페닐 이소퀴놀린설폰산 에스테르); NF023(8,8'-[카보닐비스(이미노-3,1-페닐렌카보닐이미노)]비스-1,3,5-나프탈렌-트리설폰산, 혼사나트륨 염); NF279(8,8'-[카보닐비스(이미노-4,1-페닐렌카보닐이미노-4,1-페닐렌카보닐이미노)]비스-1,3,5-나프탈렌트리설폰산 혼사나트륨 염); 스피노르핀; 또는 이의 조합이다.

[0651] *RNAi*

[0652] 일부 구현예에서, 표적의 억제 또는 하향조절을 원하는 경우(예컨대, 칼륨 채널의 성분을 코딩하는 유전자, 퓨린성 수용체를 코딩하는 유전자), RNA 간섭이 선택적으로 이용된다. 일부 구현예에서, 표적을 억제하거나 하향조절하는 제제는 siRNA 분자이다. 특정 경우, siRNA 분자는 본원에 기재된 바와 같다.

[0653] 코르티코스테로이드

[0654] AIED를 포함하는 자가면역 질환 및/또는 염증성 장애의 결과로서 증상 또는 효과를 감소시키거나 개선하는 코르티코스테로이드 제제가 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 이러한 자가면역 반응은 메니에르병과 같은 귀 장애에 대한 기여 인자이다. 일부 구현예에서, 코르티코스테로이드는 귀의 뉴런 및/

또는 유모 세포를 조절하는 제제, 및 내이에서 파괴된, 저해된, 기능부전된, 손상된, 손상되기 쉬운 또는 소실된 유모로부터 비롯되는 청력 손실 또는 감소를 치료하거나 개선하기 위한 제제이다. 따라서, 일부 구현예는 이 독소로부터 귀 유모 세포를 보호하는 제제의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 이독소로부터 귀 유모 세포를 보호하는 제제는 코르티코스테로이드이다.

[0655] 적합한 코르티코스테로이드는 비체한적으로 프레드니솔론, 텍사메타손, 텍사메타손 포스페이트, 베클로메타손, 21-아세톡시프레그네놀론, 알클로메타손, 알제스톤, 암시노니드, 베클로메타손, 베타메타손, 부테소니드, 클로로프레드니손, 클로베타솔, 클로베타손, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코르티코스테론, 코르티손, 코르티바졸, 데플라자코르트, 데소니드, 데속시메타손, 디플로라손, 디플루코르톨론, 디플루프레드네이트, 에녹솔론, 플루자코르트, 플루클로로니드, 플루메타손, 플루니솔리드, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 플루오코르틴부틸, 플루오코르콜론, 플루오로메톨론, 플루페롤론 아세테이트, 플루프레드니덴 아세테이트, 플루프레드니솔론, 플루란드레놀리드, 플루티카손 프로피오네이트, 포르모코르탈, 할시노니드, 할로 베타솔 프로피오네이트, 할로메타손, 할로프레돈 아세테이트, 하이드로코르타메이트, 하이드로코르티손, 로테프레드놀 에타보네이트, 마지프레돈, 메드리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 모메타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드니카르베이트, 프레드니솔론, 25-디에틸아미노-아세테이트, 프레드니솔론 나트륨 포스페이트, 프레드니손, 프레드니발, 프레드닐리덴, 리멕솔론, 틱소코르톨, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 트리 베네토니드, 트리암시놀론 혼사세토니드 및 이의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 코르티코스테로이드는 트리아미시놀론 악테노이드 또는 이의 적합한 유도체이다. 일부 구현예에서, 코르티코스테로이드는 텍사메타손 또는 이의 적합한 유도체이다.

[0656] 특정 경우, 트리아미시놀론 악테노이드 및 텍사메타손은 산화적 스트레스에 대한 반응으로 내이에서 생성되는 자연발생 독소 4-하이드록시-2,3-노네날(HNE)에 의해 유발되는 손상으로부터 귀 유모 세포를 보호한다.

절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB 길항제

[0658] 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB의 길항제가 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 일부 구현예에서, 길항제는 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB 발현 수준 또는 활성의 감소를 유도하거나 또는 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB 결합 파트너와의 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB 상호작용을 방해한다. 일부 구현예에서, 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB 발현 수준 또는 활성의 길항제는 혼산 중합체, 폴리펩타이드 또는 소분자이다.

[0659] 뉴로트로핀은 말초 및 중추신경계 및 다른 조직을 조절하며 뉴런 생존 및 시냅스 가소성의 조절과 같은 기능을 촉진하는 이량체성 폴리펩타이드 성장 인자이다. 일부 경우, 뉴로트로핀의 계열은 신경 성장 인자(NGF), 뇌 유래 신경영양인자(BDNF), 뉴로트로핀-3(NT-3), 및 뉴로트로핀-4(NT-4)를 포함한다. 일부 경우, 뉴로트로핀은 수용체의 Trk 계열과의 상호작용 또는 종양 과사 인자 수용체 수퍼계열에 속하는 p75 뉴로트로핀 수용체와의 상호작용을 통해 이들의 효과를 매개한다. 일부 경우, 수용체의 Trk 계열과의 상호작용은 뉴로트로핀의 성장 및 생존 반응을 매개하는 포스파티딜이노시톨-3-키나아제, 포스포리파아제 C, SN T, 및 Ras/미토겐-활성화된 단백질 키나아제 경로와 같은 몇 개의 신호전달 캐스케이드를 활성화시킨다.

[0660] 수용체의 Trk 계열은 3개의 상동체인 TrkA(NTRK1), TrkB(NTRK2), 및 TrkC(NTRK3)를 포함한다. NT-3 성장 인자 수용체, 신경영양 티로신 키나아제 수용체 유형 3, 또는 TrkC 티로신 키나아제로도 알려진 트로포미오신 수용체 키나아제 C(TrkC)는 뉴로트로핀-3(NT-3)에 대한 수용체이다. 티로신 수용체 키나아제 B, BDNF/NT-3 성장 인자 수용체, 또는 신경영양 티로신 키나아제 수용체 유형 2로도 알려진 트로포미오신 수용체 키나아제 B(TrkB)는 BDNF, NT-4, 및 일부 경우, 감소된 친화성으로 NT-3에 대한 수용체이다.

절두형 TrkC 및 절두형 TrkB 아형

[0662] 일부 구현예에서, TrkC는 약 20개의 엑손을 포함한다. 일부 경우, 절두형 TrkC 아형은 20개의 엑손 중 하나 이상이 부족하거나 하나 이상의 변경된 엑손을 포함한다. 일부 구현예에서, 절두형 TrkC는 비-촉매 절두형 TrkC이다. 일부 구현예에서, 절두형 TrkC 단백질은 서열번호: 10의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우, 절두형 TrkC 단백질은 서열번호: 10의 아미노산 서열로 구성된다. 일부 경우, 절두형 TrkC는 TrkC.T1이다. 일부 경우, 절두형 TrkC는 도 2a에 예시된 바와 같은 절두형 TrkC이다.

[0663] 일부 경우, TrkB는 약 24개의 엑손을 포함한다. 일부 경우, 절두형 TrkB 아형은 24개의 엑손 중 하나 이상이 부족하거나 하나 이상의 변경된 엑손을 포함한다. 일부 경우, 절두형 TrkB는 TrkB-T-TK, TrkB-T Shc, TrkB.T1(또는 TrkB-T1), TrkB.T2(또는 TrkB-T2), TrkB-N, TrkB-N-T-TK, TrkB-N-T-Shc, 또는 TrkB-N-T1를 포함한다. 일부

구현예에서, 절두형 TrkB는 도 2b에 예시된 바와 같은 절두형 TrkB이다.

[0664] 일부 구현예에서, 절두형 TrkB는 비-촉매 절두형 TrkB이다. 일부 경우, 절두형 TrkB 단백질은 서열번호: 12의 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우, 절두형 TrkB 단백질은 서열번호: 12의 아미노산 서열로 구성된다. 일부 경우, 절두형 TrkB는 TrkB.T1(또는 TrkB-T1)이다.

핵산 중합체 길항제

[0666] 일부 구현예에서, 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB 발현 수준 또는 활성의 감소를 유도하는 길항제는 핵산 중합체이다. 일부 구현예에서, 서열번호: 1-5로부터 선택된 핵산 서열과 적어도 80% 서열 동일성을 포함하는 핵산 중합체로서, 핵산 중합체는 최대 100 뉴클레오타이드 길이인 핵산 중합체; 및 약제학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 전달 비히클. 일부 경우, 핵산 중합체는 서열번호: 1-5로부터 선택된 핵산 서열과 적어도 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우, 핵산 중합체는 서열번호: 1-5로부터 선택된 핵산 서열과 100% 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우, 핵산 중합체는 서열번호: 1-5로부터 선택된 핵산 서열로 구성된다.

[0667] 일부 경우, 핵산 중합체는 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB mRNA의 표적 서열에 혼성화한다. 일부 경우, 핵산 중합체는 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB 발현 수준의 감소를 유도한다. 일부 경우, 서열번호: 1-5로부터 선택된 핵산 서열과 적어도 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 포함하는 핵산 중합체는 절두형 TrkC의 표적 서열에 혼성화한다. 일부 경우, 서열번호: 1-5로부터 선택된 핵산 서열과 100% 서열 동일성을 포함하는 핵산 중합체는 절두형 TrkC의 표적 서열에 혼성화한다. 일부 경우, 서열번호: 1-5로부터 선택된 핵산 서열로 구성되는 핵산 중합체는 절두형 TrkC의 표적 서열에 혼성화한다.

[0668] 일부 경우, 절두형 TrkB의 표적 서열에 혼성화하는 핵산 서열과 적어도 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 포함하는 핵산 중합체. 일부 경우, 절두형 TrkB의 표적 서열에 혼성화하는 핵산 서열과 100% 서열 동일성을 포함하는 핵산 중합체. 일부 경우, 절두형 TrkB의 표적 서열에 혼성화하는 핵산 서열로 구성되는 핵산 중합체.

[0669] 일부 경우, 핵산 중합체는 CCAAUC, CUCCAA, 또는 ACUGUG로부터 선택된 결합 모티프를 포함하는 표적 서열에 혼성화하며, 결합 모티프는 절두형 TrkC를 코딩하는 서열에 위치한다. 일부 경우, 핵산 중합체는 절두형 TrkC mRNA의 3'UTR 영역에 위치한 표적 서열에 혼성화한다. 일부 경우, 핵산 중합체는 짧은 헤어핀 RNA(shRNA) 분자, microRNA(miRNA) 분자, siRNA 분자, 또는 이중 가닥 RNA 분자를 포함한다. 일부 경우, 핵산 중합체는 shRNA 분자이다.

[0670] 일부 구현예에서, microRNA(miRNA)에 의해 인식되는 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB 상의 표적 서열에 혼성화하는 핵산 중합체. 일부 경우, miRNA는 let-7b-3p(서열번호: 13), let-7b-5p(서열번호: 14), miR-1-3p(서열번호: 15), miR-1-5p(서열번호: 16), miR-9-3p(서열번호: 17), miR-9-5p(서열번호: 18), miR-10a-3p(서열번호: 19), miR-10a-5p(서열번호: 20), miR-15a-3p(서열번호: 21), miR-15a-5p(서열번호: 22), miR-16-1-3p(서열번호: 23), miR-16-2-3p(서열번호: 24), miR-16-5p(서열번호: 25), miR-17-3p(서열번호: 26), miR-17-5p(서열번호: 27), miR-18a-3p(서열번호: 28), miR-18a-5p(서열번호: 29), miR-20a-3p(서열번호: 30), miR-20a-5p(서열번호: 31), miR-24-3p(서열번호: 32), miR-24-1-5p(서열번호: 33), miR-24-2-5p(서열번호: 34), miR-30e-3p(서열번호: 35), miR-30e-5p(서열번호: 36), miR-93-3p(서열번호: 37), miR-93-5p(서열번호: 38), miR-103a-3p(서열번호: 39), miR-103a-2-5p(서열번호: 40), miR-103b(서열번호: 41), miR-106a-3p(서열번호: 42), miR-106a-5p(서열번호: 43), miR-106b-3p(서열번호: 44), miR-106b-5p(서열번호: 45), miR-107(서열번호: 46), miR-125a-3p(서열번호: 47), miR-125a-5p(서열번호: 48), miR-125b-1-3p(서열번호: 49), miR-125b-2-3p(서열번호: 50), miR-125b-5p(서열번호: 51), miR-128-3p(서열번호: 52), miR-128-1-5p(서열번호: 53), miR-128-2-5p(서열번호: 54), miR-133a-3p(서열번호: 55), miR-133a-5p(서열번호: 56), miR-133b(서열번호: 57), miR-141-3p(서열번호: 58), miR-141-5p(서열번호: 59), miR-149-3p(서열번호: 60), miR-149-5p(서열번호: 61), miR-182-3p(서열번호: 62), miR-182-5p(서열번호: 63), miR-188-3p(서열번호: 64), miR-188-5p(서열번호: 65), miR-198(서열번호: 66), miR-200a-3p(서열번호: 67), miR-200a-5p(서열번호: 68), miR-200b-3p(서열번호: 69), miR-200b-5p(서열번호: 70), miR-204-3p(서열번호: 71), miR-204-5p(서열번호: 72), miR-206(서열번호: 73), miR-221-3p(서열번호: 74), miR-221-5p(서열번호: 75), miR-296-3p(서열번호: 76), miR-296-5p(서열번호: 77), miR-324-5p(서열번호: 78), miR-326(서열번호: 79), miR-330-3p(서열번호: 80), miR-331-3p(서열번호: 81), miR-331-5p(서열번호: 82), miR-340-3p(서열번호: 83), miR-340-5p(서열번호: 84), miR-345-3p(서열번호: 85),

miR-345-5p(서열번호: 86), miR-374a-3p(서열번호: 87), miR-374a-5p(서열번호: 88), miR-374b-3p(서열번호: 89), miR-374b-5p(서열번호: 90), miR-374c-3p(서열번호: 91), miR-374c-5p(서열번호: 92), miR-384(서열번호: 93), miR-412-3p(서열번호: 94), miR-412-5p(서열번호: 95), miR-422a(서열번호: 96), miR-449a(서열번호: 97), miR-449b-3p(서열번호: 98), miR-449b-5p(서열번호: 99), miR-449c-3p(서열번호: 100), miR-449c-5p(서열번호: 101), miR-485-3p(서열번호: 102), miR-509-3p(서열번호: 103), miR-509-5p(서열번호: 104), miR-509-3-5p(서열번호: 105), miR-617(서열번호: 106), miR-625-3p(서열번호: 107), miR-625-5p(서열번호: 108), miR-765(서열번호: 109), 또는 miR-768-5p를 포함한다. 일부 경우, 핵산 중합체는 let-7b-3p(서열번호: 13), let-7b-5p(서열번호: 14), miR-1-3p(서열번호: 15), miR-1-5p(서열번호: 16), miR-9-3p(서열번호: 17), miR-9-5p(서열번호: 18), miR-10a-3p(서열번호: 19), miR-10a-5p(서열번호: 20), miR-15a-3p(서열번호: 21), miR-15a-5p(서열번호: 22), miR-16-1-3p(서열번호: 23), miR-16-2-3p(서열번호: 24), miR-16-5p(서열번호: 25), miR-17-3p(서열번호: 26), miR-17-5p(서열번호: 27), miR-18a-3p(서열번호: 28), miR-18a-5p(서열번호: 29), miR-20a-3p(서열번호: 30), miR-20a-5p(서열번호: 31), miR-24-3p(서열번호: 32), miR-24-1-5p(서열번호: 33), miR-24-2-5p(서열번호: 34), miR-30e-3p(서열번호: 35), miR-30e-5p(서열번호: 36), miR-93-3p(서열번호: 37), miR-93-5p(서열번호: 38), miR-103a-3p(서열번호: 39), miR-103a-2-5p(서열번호: 40), miR-103b(서열번호: 41), miR-106a-3p(서열번호: 42), miR-106a-5p(서열번호: 43), miR-106b-3p(서열번호: 44), miR-106b-5p(서열번호: 45), miR-107(서열번호: 46), miR-125a-3p(서열번호: 47), miR-125a-5p(서열번호: 48), miR-125b-1-3p(서열번호: 49), miR-125b-2-3p(서열번호: 50), miR-125b-5p(서열번호: 51), miR-128-3p(서열번호: 52), miR-128-1-5p(서열번호: 53), miR-128-2-5p(서열번호: 54), miR-133a-3p(서열번호: 55), miR-133a-5p(서열번호: 56), miR-133b(서열번호: 57), miR-141-3p(서열번호: 58), miR-141-5p(서열번호: 59), miR-149-3p(서열번호: 60), miR-149-5p(서열번호: 61), miR-182-3p(서열번호: 62), miR-182-5p(서열번호: 63), miR-188-3p(서열번호: 64), miR-188-5p(서열번호: 65), miR-198(서열번호: 66), miR-200a-3p(서열번호: 67), miR-200a-5p(서열번호: 68), miR-200b-3p(서열번호: 69), miR-200b-5p(서열번호: 70), miR-204-3p(서열번호: 71), miR-204-5p(서열번호: 72), miR-206(서열번호: 73), miR-221-3p(서열번호: 74), miR-221-5p(서열번호: 75), miR-296-3p(서열번호: 76), miR-296-5p(서열번호: 77), miR-324-5p(서열번호: 78), miR-326(서열번호: 79), miR-330-3p(서열번호: 80), miR-331-3p(서열번호: 81), miR-331-5p(서열번호: 82), miR-340-3p(서열번호: 83), miR-340-5p(서열번호: 84), miR-345-3p(서열번호: 85), miR-345-5p(서열번호: 86), miR-374a-3p(서열번호: 87), miR-374a-5p(서열번호: 88), miR-374b-3p(서열번호: 89), miR-374b-5p(서열번호: 90), miR-374c-3p(서열번호: 91), miR-374c-5p(서열번호: 92), miR-384(서열번호: 93), miR-412-3p(서열번호: 94), miR-412-5p(서열번호: 95), miR-422a(서열번호: 96), miR-449a(서열번호: 97), miR-449b-3p(서열번호: 98), miR-449b-5p(서열번호: 99), miR-449c-3p(서열번호: 100), miR-449c-5p(서열번호: 101), miR-485-3p(서열번호: 102), miR-509-3p(서열번호: 103), miR-509-5p(서열번호: 104), miR-509-3-5p(서열번호: 105), miR-617(서열번호: 106), miR-625-3p(서열번호: 107), miR-625-5p(서열번호: 108), miR-765(서열번호: 109), 또는 miR-768-5p에 의해 인식된 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB 상의 표적 서열에 혼성화한다. 일부 경우, 핵산 중합체는 miR-128-3p(서열번호: 52), miR-128-1-5p(서열번호: 53), miR-128-2-5p(서열번호: 54), miR-509-3p(서열번호: 103), miR-509-5p(서열번호: 104), miR-509-3-5p(서열번호: 105), 또는 miR-768-5p에 의해 인식된 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB 상의 표적 서열에 혼성화한다. 일부 경우, 핵산 중합체는 miR-128-3p(서열번호: 52), miR-128-1-5p(서열번호: 53), miR-128-2-5p(서열번호: 54)에 의해 인식된 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB 상의 표적 서열에 혼성화한다. 일부 경우, 핵산 중합체는 miR-509-3p(서열번호: 103), miR-509-5p(서열번호: 104), miR-509-3-5p(서열번호: 105)에 의해 인식된 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB 상의 표적 서열에 혼성화한다. 일부 경우, 핵산 중합체는 miR-768-5p에 의해 인식된 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB 상의 표적 서열에 혼성화한다.

[0671] 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 최대 100 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 최대 5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 또는 100 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 10 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 11 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 12 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 13 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 14 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 15 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 16 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 17 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 18 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 19 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 20 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 21 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에

서, 핵산 중합체는 약 22 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 23 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 24 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 25 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 26 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 27 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 28 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 29 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 30 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 31 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 32 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 33 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 34 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 35 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 37 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 38 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 39 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 40 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 45 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 50 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 55 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 60 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 70 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 80 뉴클레오타이드 길이이다.

[0672] 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 10 내지 약 80 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 10 내지 약 70 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 10 내지 약 60 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 10 내지 약 55 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 10 내지 약 50 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 10 내지 약 45 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 10 내지 약 40 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 10 내지 약 35 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 10 내지 약 30 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 10 내지 약 25 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 약 10 내지 약 20 뉴클레오타이드 길이이다.

[0673] 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 짧은 헤어핀 RNA(shRNA) 분자, microRNA(miRNA) 분자, 또는 siRNA 분자를 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 보체 핵산 중합체를 추가로 포함하여 이중 가닥 RNA 분자를 형성한다.

[0674] 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 shRNA 분자이다. 일부 구현예에서, shRNA 분자는 서열번호: 1-5로부터 선택된 핵산 서열에 적어도 80% 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우, shRNA 분자는 서열번호: 1-5로부터 선택된 핵산 서열에 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우, shRNA 분자는 서열번호: 1-5로부터 선택된 핵산 서열에 100% 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우, shRNA 분자는 서열번호: 1-5로부터 선택된 핵산 서열로 이루어진다.

[0675] 일부 구현예에서, shRNA 분자는 CCAAUC, CUCAA, 또는 ACUGUG로부터 선택된 결합 모티프를 포함하는 표적 서열에 혼성화하며, 결합 모티프는 절두형 TrkC를 코딩하는 서열에 위치한다. 표적 서열은 절두형 TrkC mRNA의 3'UTR 영역에 위치한다.

[0676] 일부 경우, shRNA 분자는 최대 100 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, shRNA 분자는 최대 5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 또는 100 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, shRNA 분자는 약 10 내지 약 80 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, shRNA 분자는 약 10 내지 약 70 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, shRNA 분자는 약 10 내지 약 60 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, shRNA 분자는 약 10 내지 약 55 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, shRNA 분자는 약 10 내지 약 50 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, shRNA 분자는 약 10 내지 약 45 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, shRNA 분자는 약 10 내지 약 40 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, shRNA 분자는 약 10 내지 약 35 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, shRNA 분자는 약 10 내지 약 30 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, shRNA 분자는 약 10 내지 약 25 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 구현예에서, shRNA 분자는 약 10 내지 약 20 뉴클레오타이드 길이이다.

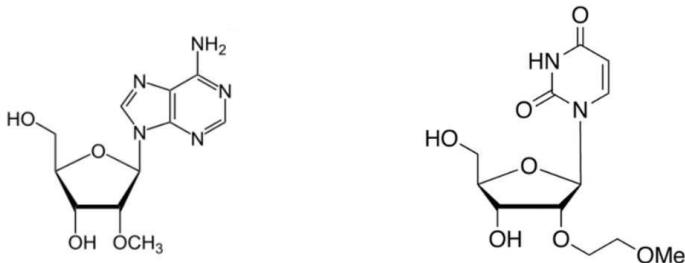
[0677] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 핵산 중합체는 RNA, DNA 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 경우, 핵산 중합체는 RNA 중합체이다. 일부 경우, 핵산 중합체는 뉴클레오사이드 모이어티에서, 포스페이트 모이어티에서, 또는 이의 조합에서 추가로 변형된다. 일부 경우, 핵산 중합체는 하나 이상의 인공 뉴클레오타이드 염기를 추가로 포함한다.

[0678]

일부 경우, 하나 이상의 인공 뉴클레오타이드 염기는 2'-0-메틸, 2'-0-메톡시에틸(2'-0-MOE), 2'-0-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-0-아미노프로필(2'-0-AP), 2'-0-디메틸아미노에틸(2'-0-DMAOE), 2'-0-디메틸아미노프로필(2'-0-DMAP), T-0-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-0-DMAEOE), 또는 2'-0-N-메틸아세타미도(2'-0-NMA) 변형된, 잠금 핵산(LNA), 에틸렌 핵산(ENA), 펩타이드 핵산(PNA), 1', 5'-안하이드로헥시톨 핵산(HNA), 모르폴리노, 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드, 티올포스포네이트 뉴클레오타이드, 또는 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트를 포함한다.

[0679]

일부 구현예에서, 핵산 중합체는 뉴클레오사이드 모이어티에서의 변형을 포함한다. 일부 경우, 변형은 리보스 모이어티의 2' 하이드록실기에서의 변형이다. 일부 경우, 변형은 2'-0-메틸 변형 또는 2'-0-메톡시에틸(2'-0-MOE) 변형이다. 일부 경우, 2'-0-메틸 변형은 리보스 모이어티의 2' 하이드록실기에 메틸기를 부가하는 반면, 2'-0-메톡시에틸 변형은 리보스 모이어티의 2' 하이드록실기에 메톡시에틸기를 부가한다. 아데노신 분자의 2'-0-메틸 변형 및 우리딘의 2'-0-메톡시에틸 변형의 예시적인 화학 구조가 하기에 예시되어 있다.

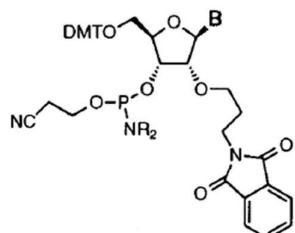


[0680]

2'-O-메틸-아데노신 2'-O-메톡시에틸 우리딘

[0681]

일부 구현예에서, 2' 하이드록실기에서의 추가의 변형은 아민기를 2' 산소에 결합시키는 프로필 링커를 포함하는 연장된 아민기를 포함하는 2'-0-아미노프로필 당 형태를 포함한다. 일부 경우, 이 변형은 당마다 아민기로부터 하나의 양전하를 도입함으로써 올리고뉴클레오타이드 분자의 포스페이트 유래 전체 음전하를 중성화시키고, 이에 의해 그의 양쪽이온성 특성으로 인해 세포 흡수 특성을 개선시킨다. 2'-0-아미노프로필 뉴클레오사이드 포스포라미다이트의 예시적인 화학적 구조가 하기에 예시되어 있다.

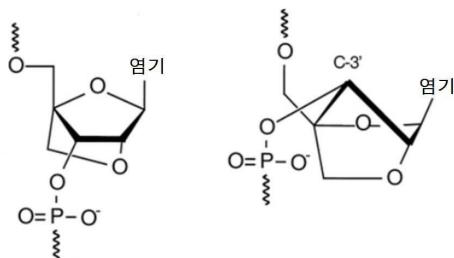


[0682]

2'-O-아미노프로필 뉴클레오사이드 포스포라미다이트

[0683]

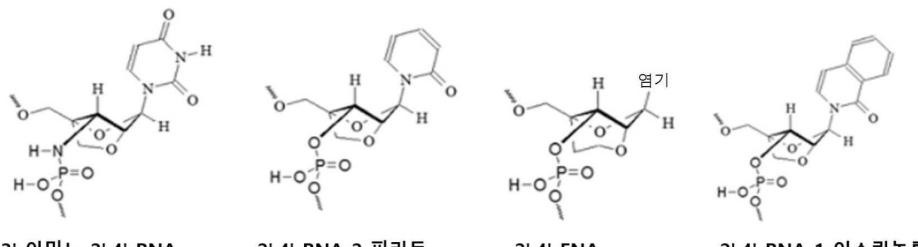
일부 구현예에서, 2' 하이드록실기에서의 변형은 4' 리보스 위치가 또한 포함되는 잠금 또는 브릿지된 리보스 형태(예컨대, 잠금 핵산 또는 LNA)를 포함한다. 일부 구현예에서, 2' 탄소에 결합된 산소 분자는 메틸렌기에 의해 4' 탄소에 연결되어, 2'-C,4'-C-옥시-메틸렌-연결된 바이사이클릭 리보뉴클레오타이드 단량체를 형성한다. LNA의 화학 구조의 예시적인 표시가 하기에 예시되어 있다. 좌측에 나타낸 표시는 LNA 단량체의 화학적 연결성을 강조한다. 우측에 나타낸 표시는 LNA 단량체의 푸라노스 고리의 잠금 3'-엔도(³E) 형태를 강조한다.



LNA (잠금 핵산)

[0684]

[0685] 일부 구현예에서, 2' 하이드록실기에서의 추가의 변형은 예를 들어 2'-4'-에틸렌-브릿지된 핵산과 같은 에틸렌 핵산(ENA)을 포함하며, 이는 당 형태를 C_{3'}-엔도 당 주름(puckering) 형태로 접근한다. 일부 경우, ENA는 또한 LNA를 포함하는 변형된 핵산의 브릿지된 핵산 부류 중 일부이다. ENA 및 브릿지된 핵산의 예시적인 화학 구조가 하기에 예시되어 있다.

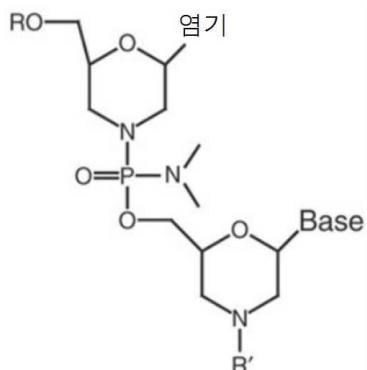


[0686]

[0687] 일부 구현예에서, 2' 하이드록실기에서의 또 다른 변형은 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-0-아미노프로필(2'-0-AP), 2'-0-디메틸아미노에틸(2'-0-DMAOE), 2'-0-디메틸아미노프로필(2'-0-DMAP), T-0- 디메틸아미노에틸 옥시에틸(2'-0-DMAEOE), 또는 2'-0-N-메틸아세타미도(2'-0-NMA)를 포함한다.

[0688]

일부 구현예에서, 뉴클레오타이드 유사체는 모르폴리노, 웨타이드 핵산(PNA), 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드, 티올포스포네이트 뉴클레오타이드, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미아이트, 1', 5'- 안하이드로 헥시톨 핵산(HNA), 또는 이의 조합을 추가로 포함한다. 일부 경우, 모르풀리노 또는 포스포로디아미데이트 모르풀리노 올리고(PMO)는 정상적인 당 및 포스페이트 구조로부터 벗어남으로써 천연 핵산 구조를 모방한 구조를 갖는 합성 분자를 포함한다. 대신, 5원 리보스 고리는 일부 경우 4개의 탄소, 1개의 질소 및 1개의 산소를 함유하는 6원 모르풀리노 고리로 치환된다. 일부 경우, 리보스 단량체는 포스페이트기 대신에 포스포로디아미데이트기에 의해 연결된다. 일부 경우, 이를 백본 변경은 모든 양성 및 음전하를 제거하여 모르풀리노를 하전된 올리고 뉴클레오타이드에 의해 사용된 것과 같은 세포 전달 제제의 도움 없이 세포막을 가로지르는 중성 분자로 만든다.

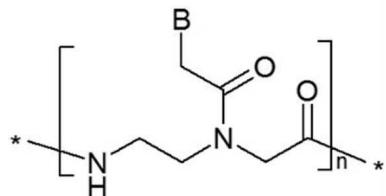


모르풀리노

[0689]

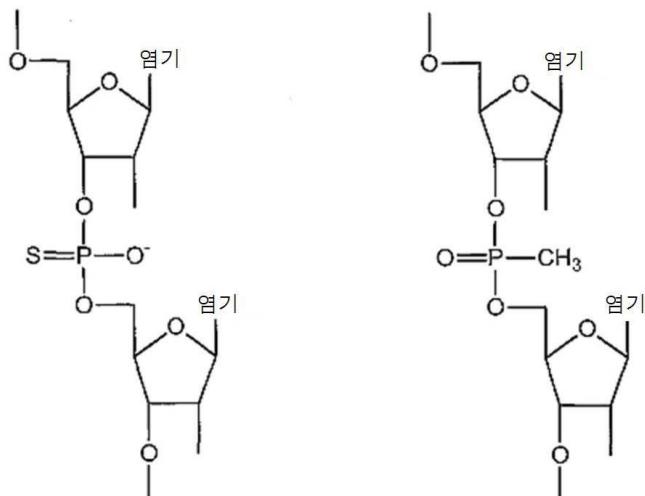
[0690] 일부 구현예에서, 웨타이드 핵산(PNA)은 당 고리 또는 포스페이트 연결을 함유하지 않는다. 대신, 일부 경우 염

기가 부착되고 올리고글리신 유사 분자에 의해 적절하게 이격되어, 백본 전하를 제거한다.



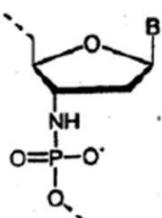
PNA

[0691] 일부 구현예에서, 포스페이트 백분의 변형은 또한 메틸 또는 티올 변형, 예컨대 티올포스포네이트 및 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드를 포함한다. 예시적인 티올포스포네이트 뉴클레오타이드(좌측) 및 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드(우측)가 하기와 예시되어 있다.



[0693]

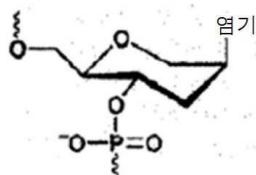
[0694] 또한, 예시적인 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트가 하기와 같이 예시되어 있다:



N3'-P5' 포스포로아미데이트

[0695]

[0696] 그리고, 예시적인 헥시톨 헥산(또는 1', 5'-안하이드로헥시톨 헥산(HNA))이 하기와 같이 예시되어 있다:



헥시톨 헥산

[0697]

[0698] 소분자 길항제

[0699]

일부 구현예에서, 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB 발현 수준 또는 활성의 감소를 유도하는 길항제는 소분자이다.

일부 구현예에서, 소분자 길항제는 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB 결합 파트너와의 절두형 TrkC 또는 절두형

TrkB 상호작용을 방해한다.

[0700] 일부 경우, 소분자는 펩타이드 모방체이다. 일부 경우, 소분자는 도 3에 예시된 바와 같은 소분자이다. 일부 구현예에서, 소분자는 문헌[Brahimi *et al.*, "A peptidomimetic of NT-3 acts as a TrkC antagonist," *Peptides* 30(10):1833-1839 (2009); Liu *et al.*, "Bivalent diketopiperazine-based tropomysin receptor kinase C (TrkC) antagonists," *J. Med. Chem.* 53(13): 5044-5048 (2010); Bai *et al.*, "In glaucoma the upregulated truncated TrkC.T1 receptor isoform in Glia causes increased TNF- α production, leading to retinal ganglion cell death," *Inv. Ophthalmol. & Visual Sci.* 51(12): 6639-6651 (2010); or Brahimi *et al.*, "Combinatorial assembly of small molecules into bivalent antagonists of TrkC or TrkA receptors," *PLOS One* 9(3): e89617 (2014)]에 기재된 소분자 길항제이다.

[0701] 일부 구현예에서, 소분자 길항제는 절두형 TrkC 길항제이다. 일부 구현예에서, 절두형 TrkC 길항제는 도 3에 예시된 바와 같은 소분자이다. 일부 구현예에서, 절두형 TrkC 길항제는 문헌[Brahimi *et al.*, "A peptidomimetic of NT-3 acts as a TrkC antagonist," *Peptides* 30(10):1833-1839 (2009); Liu *et al.*, "Bivalent diketopiperazine-based tropomysin receptor kinase C (TrkC) antagonists," *J. Med. Chem.* 53(13): 5044-5048 (2010); Bai *et al.*, "In glaucoma the upregulated truncated TrkC.T1 receptor isoform in Glia causes increased TNF- α production, leading to retinal ganglion cell death," *Inv. Ophthalmol. & Visual Sci.* 51(12): 6639-6651 (2010); or Brahimi *et al.*, "Combinatorial assembly of small molecules into bivalent antagonists of TrkC or TrkA receptors," *PLOS One* 9(3): e89617 (2014)]에 기재된 바와 같은 소분자이다.

[0702] 일부 경우, 절두형 TrkC는 비-촉매 절두형 TrkC이다. 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같이, 비-촉매 절두형 TrkC 단백질은 서열번호: 10의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우, 절두형 TrkC 단백질은 서열번호: 10의 아미노산 서열로 구성된다. 일부 경우, 절두형 TrkC는 TrkC.T1이다.

[0703] 일부 구현예에서, 절두형 TrkB는 비-촉매 절두형 TrkB이다. 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같이, 비-촉매 절두형 TrkB 단백질은 서열번호: 12의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우, 절두형 TrkB 단백질은 서열번호: 12의 아미노산 서열로 구성된다. 일부 경우, 절두형 TrkB는 TrkB.T1이다.

[0704] 일부 구현예에서, 절두형 TrkC 결합 파트너는 신경영양 인자 또는 microRNA 분자를 포함한다. 일부 구현예에서, 신경영양 인자는 뉴로트로핀-3(NT-3)이다. 일부 구현예에서, microRNA 분자는 miR-128, miR-509, 또는 miR-768-5p를 포함한다. 일부 구현예에서, 절두형 TrkB 결합 파트너는 신경영양 인자를 포함한다. 일부 구현예에서, 신경영양 인자는 뇌 유래 신경영양인자(BDNF), 뉴로트로핀-3(NT-3), 또는 뉴로트로핀-4(NT-4)이다.

[0705] 폴리펩타이드 길항제

[0706] 일부 구현예에서, 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB 발현 수준 또는 활성의 감소를 유도하는 길항제는 폴리펩타이드이다. 일부 구현예에서, 폴리펩타이드 길항제는 항체 또는 이의 결합 단편이다. 일부 경우, 항체 또는 이의 결합 단편은 인간화 항체 또는 이의 결합 단편, 키메라 항체 또는 이의 결합 단편, 단클론 항체 또는 이의 결합 단편, 선형 항체, 단쇄 항체, 이중 특이적 항체, 항체 단편으로부터 형성된 다중 특이적 항체, 텐덤 항체, 베니어드 항체, 1가 Fab', 2가 Fab2, 단쇄 가변 단편(scFv), 디아바디, 미니바디, 단일-도메인 항체(sdAb), rIgG 단편, 또는 낙타과(camelid) 항체 또는 이의 결합 단편을 포함한다.

[0707] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 결합 단편은 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB의 에피토프 중 하나 이상을 인식한다. 일부 구현예에서, 절두형 TrkC 상의 에피토프는 절두형 TrkC의 엑토도메인 내의 영역을 포함한다. 일부 경우, 절두형 TrkC의 엑토도메인은 리간드 상호작용에 관여하는 류신-풍부 반복 영역 및 Ig 유사 도메인을 포함한다. 일부 경우, 절두형 TrkC의 엑토도메인 내의 에피토프 영역은 하나 이상의 시스테인 잔기를 포함한다. 일부 경우, 절두형 TrkC의 엑토도메인 내의 에피토프 영역은 디설파이드 결합을 형성할 수 있는 하나 이상의 시스테인 잔기를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 결합 단편은 하나 이상의 시스테인 잔기를 포함하는 하나 이상의 에피토프를 인식한다.

[0708] 일부 구현예에서, 절두형 TrkB 상의 에피토프는 절두형 TrkB의 엑토도메인 내의 영역을 포함한다. 일부 경우, 절두형 TrkB의 엑토도메인은 리간드 상호작용에 관여하는 류신-풍부 반복 영역 및 Ig 유사 도메인을 포함한다. 일부 경우, 절두형 TrkB의 엑토도메인 내의 에피토프 영역은 하나 이상의 시스테인 잔기를 포함한다. 일부

경우, 절두형 TrkB의 엑토도메인 내의 에피토프 영역은 디설파이드 결합을 형성할 수 있는 하나 이상의 시스템인 잔기를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 결합 단편은 하나 이상의 시스템인 잔기를 포함하는 하나 이상의 에피토프를 인식한다.

[0709] 일부 구현예에서, 폴리펩타이드 길항체는 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB의 에피토프 중 하나 이상을 인식하는 항체 또는 이의 결합 단편을 포함한다. 일부 경우, 폴리펩타이드 길항체는 하나 이상의 시스템인 잔기를 포함하는 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB의 엑토도메인으로부터의 하나 이상의 에피토프를 인식하는 항체 또는 이의 결합 단편을 포함한다.

[0710] 일부 구현예에서, 폴리펩타이드 길항체는 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB의 에피토프 중 하나 이상을 인식하지만 전장 TrkC 또는 전장 TrkB의 에피토프 중 하나 이상을 인식하지 않는 항체 또는 이의 결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리펩타이드 길항체는 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB의 엑토도메인으로부터의 에피토프 중 하나 이상을 인식하지만 전장 TrkC 또는 전장 TrkB의 엑토도메인으로부터의 에피토프 중 하나 이상을 인식하지 않는 항체 또는 이의 결합 단편을 포함한다.

[0711] 일부 경우, 절두형 TrkC는 비-촉매 절두형 TrkC이다. 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같이, 비-촉매 절두형 TrkC 단백질은 서열번호: 10의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우, 절두형 TrkC 단백질은 서열번호: 10의 아미노산 서열로 구성된다. 일부 경우, 절두형 TrkC는 TrkC.T1이다.

[0712] 일부 구현예에서, 절두형 TrkB는 비-촉매 절두형 TrkB이다. 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같이, 비-촉매 절두형 TrkB 단백질은 서열번호: 12의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우, 절두형 TrkB 단백질은 서열번호: 12의 아미노산 서열로 구성된다. 일부 경우, 절두형 TrkB는 TrkB.T1이다.

절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB 길항체 전달

[0714] 일부 구현예에서, 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB 길항체 약제학적 조성을 또는 제제는 백터를 포함하며, 백터는 본원에 기재된 하나 이상의 핵산 중합체를 포함하거나 본원에 기재된 폴리펩타이드를 코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 서열번호: 1-5로부터 선택된 핵산 서열에 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 서열 동일성을 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리펩타이드는 항체 또는 이의 결합 단편이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 결합 단편은 인간화 항체 또는 이의 결합 단편, 키메라 항체 또는 이의 결합 단편, 단클론 항체 또는 이의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab2, 단쇄 가변 단편(scFv), 디아바디, 미니바디, 단일-도메인 항체(sdAb), 또는 낙타과 항체 또는 이의 결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 백터는 바이러스 백터이다.

[0715] 일부 구현예에서, 바이러스 백터는 DNA 또는 RNA 바이러스와 같은 임의의 바이러스로부터 수득된다. 일부 구현예에서, DNA 바이러스는 단일 가닥(ss) DNA 바이러스, 이중 가닥(ds) DNA 바이러스, 또는 ss 및 ds DNA 영역 모두를 함유하는 DNA 바이러스이다. 일부 구현예에서, RNA 바이러스는 단일 가닥(ss) RNA 바이러스 또는 이중 가닥(ds) RNA 바이러스이다. 일부 구현예에서, ssRNA 바이러스는 양성-센스 RNA 바이러스 또는 음성-센스 RNA 바이러스로 추가로 분류된다.

[0716] 일부 경우, 바이러스 백터는 하기 과(family)의 dsDNA 바이러스로부터 수득된다: 미오바이러스과, 포도바이러스과, 시포바이러스과, 알로헤르페스바이러스과, 헤르페스바이러스과, 말라코헤르페스바이러스과, 리포트릭스바이러스과, 루디바이러스과, 아데노바이러스과, 암풀라바이러스과, 아스코바이러스과, 아스파바이러스과, 바콜로바이러스과, 비카우다바이러스과, 클라바바이러스과, 코르티코바이러스과, 푸셀로바이러스과, 글로불로바이러스과, 구타바이러스과, 히트로사바이러스과, 이리도바이러스과, 마르세유바이러스과, 미미바이러스과, 니마바이러스과, 판도라바이러스과, 파필로마바이러스과, 피코드나바이러스과, 플라스마바이러스과, 폴리드나바이러스, 폴리오마바이러스과, 폭스바이러스과, 스파에로리포바이러스과, 및 텍티바이러스과.

[0717] 일부 경우, 바이러스 백터는 하기 과의 ssDNA 바이러스로부터 수득된다: 아넬로바이러스과, 바실라리오드나바이러스과, 비드나바이러스과, 시르코바이러스과, 제미니바이러스과, 이노바이러스과, 마이크로바이러스과, 나노바이러스과, 파르보바이러스과, 및 스피라바이러스과.

[0718] 일부 구현예에서, 바이러스 백터는 ss 및 ds DNA 영역 모두를 함유하는 DNA 바이러스로부터 수득된다. 일부 경우, DNA 바이러스는 그룹 플레오리포바이러스로부터 유래된다. 일부 경우, 플레오리포바이러스는 할로아르쿨라히스파니카 플레오모르픽 바이러스 1, 할로게오메트리콤 플레오모르픽 바이러스 1, 할로루브룸 플레오모르픽 바이러스 1, 할로루브룸 플레오모르픽 바이러스 2, 할로루브룸 플레오모르픽 바이러스 3, 및 할로루브룸 플레오모

르丕 바이러스 6을 포함한다.

[0719] 일부 경우, 바이러스 벡터는 하기 과의 dsRNA 바이러스로부터 수득된다: 비르나바이러스과, 크리소바이러스과, 시스토바이러스과, 엔도르나바이러스과, 하이포바이러스과, 메가비르나바이러스과, 파르티티바이러스과, 피코비르나바이러스과, 레오바이러스과, 로타바이러스 및 토티바이러스과.

[0720] 일부 경우, 바이러스 벡터는 하기 과의 양성-센스 ssRNA 바이러스로부터 수득된다: 알파플렉시바이러스과, 알파테트라바이러스과, 알베르나바이러스과, 아르테리바이러스과, 아스트로바이러스과, 바르나바이러스과, 베타플렉시바이러스과, 브로모바이러스과, 칼리시바이러스과, 카르모테트라바이러스과, 클로스테로바이러스과, 코로나바이러스과, 디시스트로바이러스과, 플라비바이러스과, 감마플렉시바이러스과, 이플라바이러스과, 레비바이러스과, 루테오바이러스과, 마르나바이러스과, 메소니바이러스과, 나르나바이러스과, 노다바이러스과, 페르무토테트라바이러스과, 피코르나바이러스과, 포티바이러스과, 로니바이러스과, 세코바이러스과, 토가바이러스과, 톰부스바이러스과, 티모바이러스과, 및 비르가바이러스과.

[0721] 일부 경우, 바이러스 벡터는 하기 과의 음성-센스 ssRNA 바이러스로부터 수득된다: 보르나바이러스과, 필로바이러스과, 파라믹소바이러스과, 랍도바이러스과, 니아미바이러스과, 아레나바이러스과, 분야바이러스과, 오피오바이러스과, 및 오르토믹소바이러스과.

[0722] 일부 경우, 바이러스 벡터는 정이십면체 또는 복합체인 캡시드 대칭을 포함하는 종양용해성 DNA 바이러스로부터 수득된다. 일부 경우, 정이십면체 종양용해성 DNA 바이러스는 네이키드(naked)이거나 피막(envelope)을 포함한다. 예시적인 계열의 종양용해성 DNA 바이러스는 아데노바이러스과(예를 들어, 36-38kb의 게놈 크기를 갖는 아데노바이러스), 헤르페스바이러스과(예를 들어, 120-200 kb의 게놈 크기를 갖는 HSV1) 및 폭스바이러스과(예를 들어, 130-280 kb의 게놈 크기를 갖는 백시나 바이러스 및 믹소마 바이러스)를 포함한다.

[0723] 일부 경우, 바이러스 벡터는 정이십면체 또는 나선형 캡시드 대칭을 갖는 것을 포함하는 종양용해성 RNA 바이러스로부터 수득된다. 일부 경우, 정이십면체 종양용해성 바이러스는 피막이 없는 네이키드이고 레오바이러스과(예를 들어 22-27 kb의 게놈을 갖는 레오바이러스) 및 피코르나바이러스과(예를 들어, 7.2-8.4 kb의 게놈 크기를 갖는 폴리오바이러스)를 포함한다. 다른 경우, 나선형 종양용해성 RNA 바이러스는 피막이 있으며, 랍도바이러스과(예를 들어, 13-16 kb의 게놈 크기를 갖는 VSV) 및 파라믹소바이러스과(예를 들어, 16-20 kb의 게놈 크기를 갖는 MV 및 NDV)를 포함한다.

[0724] 예시적인 바이러스 벡터는, 비제한적으로, 렌티바이러스 벡터, 아데노바이러스 벡터, 아데노 관련 바이러스 벡터, 알파바이러스 벡터, 단순 포진 바이러스 벡터, 백시나 바이러스 벡터, 또는 키메라바이러스 벡터를 포함한다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터이다. 일부 구현예에서, 렌티바이러스 벡터는 pLKO.1 벡터이다.

[0725] 일부 경우, 본원에 기재된 핵산 중합체 또는 폴리펩타이드 중 하나 이상을 포함하는 바이러스는 당업계에 널리 공지된 방법을 사용하여 생성된다. 일부 경우, 방법은 하나 이상의 형질감염 단계 및 하나 이상의 감염 단계를 포함한다. 일부 경우, 포유동물 세포주, 곤충 세포주, 또는 식물 세포주와 같은 세포주가 바이러스로 감염되어 하나 이상의 바이러스를 생산한다. 예시적인 포유동물 세포주는 293A 세포주, 293FT 세포주, 293F 세포, 293 H 세포, CHO DG44 세포, CHO-S 세포, CHO-K1 세포, Expi293F™ 세포, F1p-In™ T-REX™ 293 세포주, F1p-In™-293 세포주, F1p-In™-3T3 세포주, F1p-In™-BHK 세포주, F1p-In™-CHO 세포주, F1p-In™-CV-1 세포주, F1p-In™-주르카트 세포주, FreeStyle™ 293-F 세포, FreeStyle™ CHO-S 세포, GripTite™ 293 MSR 세포주, GS-CHO 세포주, HepaRG™ 세포, T-REX™ 주르카트 세포주, Per.C6 세포, T-REX™-293 세포주, T-REX™-CHO 세포주, T-REX™-HeLa 세포주, 3T6, A549, A9, AtT-20, BALB/3T3, BHK-21, BHL-100, BT, Caco-2, Chang, 클론 9, 클론 M-3, COS-1, COS-3, COS-7, CRFK, CV-1, D-17, Daudi, GH1, GH3, H9, HaK, HCT-15, HEp-2, HL-60, HT-1080, HT-29, HUVEC, I-10, IM-9, JEG-2, Jensen, K-562, KB, KG-1, L2, LLC-WRC 256, McCoy, MCF7, VERO, WI-38, WISH, XC, 또는 Y-1을 포함한다. 예시적인 곤충 세포주는 초파리(*Drosophila*) S2 세포, Sf9 세포, Sf21 세포, High Five™ 세포, 또는 expresSF+® 세포를 포함한다. 예시적인 식물 세포주는 조류 세포, 예를 들어 극지 식물플랑크톤(*Phaeocystis pouchetii*)을 포함한다.

[0726] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 핵산 중합체 또는 폴리펩타이드 중 하나 이상을 포함하는 벡터는 전기천공, 화학적 방법, 미세주사, 유전자 총, 임페일렉션(impalefection), 유체역학 기반 전달, 연속 주입, 또는 초음파처리를 통해 전달된다. 일부 구현예에서, 화학적 방법은 리포렉션이다.

[0727] 일부 구현예에서, 전기천공은 세포막의 투과성을 증가시키기 위해 세포에 전기장을 가하여, 화학 물질, 약물,

또는 DNA를 세포 내로 도입시키는 기술이다.

[0728] 일부 구현예에서, 화학적 방법은 세포-막 장벽을 극복하는 담체 분자를 사용하는 형질감염의 방법이다. 일부 경우, 화학적 방법은 유전적 물질이 리포솜을 사용하여 세포 내로 주사되는 리포펙션이다.

[0729] 일부 구현예에서, 미세주사는 바늘을 통해 동물 세포, 조직 또는 배아 내로 유전 물질을 주사하는 것이다.

[0730] 일부 구현예에서, 유전자 총은プラス미드 DNA로 코팅된 중금속의 원소 입자로 이들을 발사함으로써 세포에 유전 정보를 주사하는 장치이다.

[0731] 일부 구현예에서, 임페일펙션은 나노물질을 사용한 유전자 전달의 방법이다.

[0732] 일부 구현예에서, 유체역학 기반 전달은 세포 내로 물질의 전달이 가능하도록 투과성을 향상시키기 위해 혈관 내로 비교적 큰 부피의 용액을 빠르게 주사하는 것이다. 일부 경우, 용액은 단백질, 올리고 뉴클레오타이드, DNA, RNA, 또는 소분자를 함유한다.

[0733] 일부 구현예에서, 연속 주입은 약물, 액체 또는 영양소를 혈관 내로 중단없이 투여하는 것이다.

[0734] 일부 구현예에서, 초음파처리는 비제한적으로 생물학적 물질을 파괴하거나 불활성화하거나 또는 DNA의 분자를 단편화하는 것과 같은 목적으로, 소리 에너지를 적용하여 샘플 내의 입자를 교반하는 것이다.

[0735] 일부 구현예에서, 핵산 중합체는 전기천공, 화학적 방법, 미세주사, 유전자 총, 임페일펙션, 유체역학 기반 전달, 연속 주입, 또는 초음파처리와 같은 바이러스 전달 방법 또는 비-바이러스 전달 방법의 필요 없이, 근육내, 고신내, 정맥내 또는 피하 주사와 같은 주사제로서 전달된다. 일부 경우, 상기 기재된 바와 같은 벡터는 전기천공, 화학적 방법, 미세주사, 유전자 총, 임페일펙션, 유체역학 기반 전달, 연속 주입, 또는 초음파처리와 같은 바이러스 전달 방법 또는 비-바이러스 전달 방법의 필요 없이 근육내, 고신내, 정맥내 또는 피하 주사제와 같은 주사제로서 전달된다.

[0736] 일부 구현예에서, 상기 기재된 핵산 중합체 및/또는 벡터는 전달 비히클을 추가로 포함한다. 일부 경우, 전달 비히클은 지질계 나노입자; 양이온성 세포 투과성 웨타이드(CPP); 또는 선형 또는 분지된 양이온성 중합체; 또는 세포내 전달을 위해 본원에 기재된 핵산 중합체 또는 폴리웨타이드와 접합되는, 생물접합체, 예컨대 콜레스테롤, 담즙산, 지질, 웨타이드, 중합체, 단백질, 또는 앱타머를 포함한다. 일부 경우, 추가의 전달 비히클은 글리코중합체, 탄수화물 중합체, 또는 지질 중합체, 예컨대 양이온성 지질 또는 양이온성 지질 중합체를 포함한다.

비천연 TrkB 또는 Trk C 작용제

[0738] TrkB 또는 TrkC 수용체에 대한 비천연 작용제가 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 일부 구현예에서, TrkB 또는 TrkC 수용체를 위한 적합한 비천연 작용제는 항체, 결합 단편, 변이체, 및 이의 유도체를 포함한다. 일부 구현예에서, TrkB 또는 TrkC 수용체를 위한 적합한 비천연 작용제는 신경영양제의 화학적으로 변형된 유사체를 포함한다. 일부 구현예에서, TrkB 또는 TrkC 수용체를 위한 적합한 비천연 작용제는 항체 및 자연발생 신경영양제의 키메라를 포함한다. 일부 구현예에서, TrkB 또는 TrkC 수용체를 위한 적합한 비천연 작용제는 항체 및 신경영양제의 화학적으로 변형된 유사체의 키메라를 포함한다.

TrkB 수용체 작용제 항체

[0740] TrkB는 뇌에서 가장 광범위하게 분포된 뉴로트로핀 수용체 중 하나로서, 그 발현은 신피질, 해마, 선조체, 및 뇌간과 같은 영역에서 높다. 그것은 세포외 리간드 결합 도메인, 막관통 영역, 및 세포내 티로신 키나아제 도메인으로 이루어진 다중도메인 막관통 단백질이다. TrkB에 대한 BDNF 결합은 TrkB의 자가인산화를 유도한 후, 세포외 신호 조절된 키나아제 [미토겐-활성화된 단백질 키나아제(MAPK)], 포스파티딜이노시톨 3-키나아제/Akt, 포스포리파아제 C-γ, 및 그들의 하류 표적을 포함하는, 몇 가지 매개자 키나아제의 인산화를 유도한다.

[0741] 일부 구현예에서, 귀 조성물은 비천연 TrkB 작용제를 포함한다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkB 작용제는 작용제 항체, 단편, 변이체, 및 이의 유도체를 포함한다. 일부 구현예에서, 적합한 작용제 항체는 TrkB에 선택적이며 자연발생 NT4 및 BDNF 폴리웨타이드와 유사하거나 이보다 큰 친화성으로 결합한다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkB 작용제는 항체 1D7, TAM-163, 7F5, 11E1, 17D11, 19E12, 36D1, 38B8, 37D12, 19H8(1), 1F8, 23B8, 18H6, 또는 29D7이다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkB 작용제는 항체 7F5, 17D11, 또는 11E1이다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkB 작용제는 TrkB 수용체의 도메인 1 및 도메인 4에 결합한다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkB 작용제는 항체 1D7이다. 일부 구현예에서, 항체 1D7은 TrkB 수용체에 결합하지만 신경영양 수용체 p75^{NTK}에는 결합하지 않

는다. 일부 구현예에서, 항체 1D7의 결합 에피토프는 TrkB 수용체의 도메인 1 및 도메인 4에 위치한다. 일부 구현예에서, 항체 1D7은 자연발생 신경영양제 BDNF에 의해 인식되는 에피토프와 중첩하지 않는 TrkB 수용체 상의 TrkB 에피토프를 인식한다.

[0742] 일부 구현예에서, 비천연 TrkB 작용체는 항체 29D7이다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkB 작용체는 항체 TAM-163이다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkB 작용체는 항체 38B8이다. 일부 구현예에서, 38B8 항체는 미국 특허 공개 제20100086997호(출원 번호 제12/519743호)에 기재된 바와 같은, ATCC 기탁 번호 PTA-8766 하에 기탁된 하이브리도마 균주에 의해 생산된다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkB 작용체는 작용체 항체 38B8의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 항체 단편이다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkB 작용체는 ATCC 기탁 번호 PTA-8766 하에 기탁된 하이브리도마 균주에 의해 생산된 항체의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 항체 단편이다.

[0743] 일부 구현예에서, 비천연 TrkB 작용체는 TrkB 수용체에 선택적으로 결합하는 항체이다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkB 작용체는 TrkA 또는 TrkC 수용체에 결합하지 않는 항체이다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkB 작용체는 신경영양 수용체 p75^{NTR}에 결합하지 않는 항체이다.

[0744] 일부 구현예에서, TrkB 수용체에 대한 비천연 TrkB 작용체의 결합은 인산화된 TrkB, 인산화된 MAPK, 인산화된 Akt, 인산화된 ERK1/2, 및 인산화된 포스포리파아제 C- γ 의 수준을 증가시킨다. 일부 구현예에서, TrkB 수용체에 대한 비천연 TrkB 작용체의 결합은 뉴런 생존을 개선한다. 일부 구현예에서, TrkB 수용체에 결합하는 비천연 TrkB 작용체를 포함하는 귀 조성물의 투여는 뉴런 생존을 개선하고 귀 병태를 치료하거나 예방한다. 일부 구현예에서, TrkB 수용체에 결합하는 비천연 TrkB 작용체를 포함하는 귀 조성물의 투여는 뉴런 생존을 개선하고, 귀 병태를 치료하거나 예방한다. 일부 구현예에서, TrkB 수용체에 결합하는 비천연 TrkB 작용체를 포함하는 귀 조성물의 투여는 뉴런 생존을 개선하고, 구심성 감각 섬유의 재연결 및 리본 시냅스의 회복을 필요로 하는 귀 병태를 치료하거나 예방한다. 일부 구현예에서, TrkB 수용체에 결합하는 비천연 TrkB 작용체를 포함하는 귀 조성물의 투여는 노인성 난청(연령 관련 청력 손실)을 치료하거나 예방한다. 일부 구현예에서, TrkB 수용체에 결합하는 비천연 TrkB 작용체를 포함하는 귀 조성물의 투여는 뉴런 생존을 개선하고 감각신경성 청력 손실을 치료한다.

TrkB 수용체 작용제 화합물

[0745] 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 TrkB 작용제 화합물을 포함한다.

[0746] 일부 구현예에서, TrkB 작용제는 7,8-디하이드록시플라본, 7,8,3'-트리하이드록시플라본, 4'-디메틸아미노-7,8-디하이드록시플라본, 데옥시게두닌, LM-22A4, TDP6, 3,7-디하이드록시플라본, 3,7,8,2'-테트라하이드록시플라본, 4'-디메틸아미노-7,8-디하이드록시플라본, 5,7,8-트리하이드록시플라본, 7,3'-디하이드록시플라본, 7,8,2'-트리하이드록시플라본, N,N',N''트리스(2-하이드록시에틸)-1,3,5-벤젠티리카르복사미드, N-[2-(5-하이드록시-1H-인돌-3-일)에틸]-2-옥소-3-피페리딘카르복사미드, N-아세틸세로토닌, 및 아미트립틸린으로 이루어진 균으로부터 선택된 화합물이다. 일부 구현예에서, TrkB 수용체에 결합하는 TrkB 작용제 화합물을 포함하는 귀 제제 또는 조성물의 투여는 뉴런 생존을 개선하고 및 귀 병태를 치료하거나 예방한다. 일부 구현예에서, TrkB 수용체에 결합하는 TrkB 작용제 화합물을 포함하는 귀 제제 또는 조성물의 투여는 뉴런 생존을 개선하고 리본 시냅스의 회복을 필요로 하는 귀 병태를 치료하거나 예방한다. 일부 구현예에서, TrkB 수용체에 결합하는 TrkB 작용제 화합물을 포함하는 귀 제제 또는 조성물의 투여는 노인성 난청(연령 관련 청력 손실)을 치료하거나 예방한다. 일부 구현예에서, TrkB 수용체에 결합하는 TrkB 작용제 화합물을 포함하는 귀 제제 또는 조성물의 투여는 뉴런 생존을 개선하고 감각신경성 청력 손실을 치료한다.

TrkC 수용체 작용제 항체

[0747] TrkC는 매개체 포스포-AKT, 포스포-Erk, 및 포스포-PLC- γ 를 활성화시키는 "양성" 신호전달 캐스케이드를 촉발하는 내인성 티로신 키나아제 촉매 활성을 갖는 막관통 수용체이다. 내이에서, TrkC 수용체의 활성화는 발달 동안 감각 뉴런 및 그들의 구심성 섬유의 성장을 촉진하고 내이 기능에 중요한 리본 시냅스를 통해 유모 세포와의 적절한 연결을 확립하는 것을 돋는다. 성인에서의 소음 외상 후, TrkC 수용체 활성화는 구심성 섬유 성장 및 리본 시냅스의 재확립을 회복시킨다.

[0748] 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 비천연 TrkC 작용제를 포함한다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkC 작용제는 작용체 항체, 단편, 변이체, 및 이의 유도체를 포함한다. 일부 구현예에서, 적합한 작용체 항체는 TrkC에 선택적이며 자연발생 신경영양제 NT3과 유사하거나 이보다 큰 친화성으로 결합한다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkC 작용제는 TrkC 수용체에 선택적으로 결합하는 항체이다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkC 작용제는 TrkA 또

는 TrkB 수용체에 결합하지 않는 항체이다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkC 작용제는 신경영양 수용체 p75^{NTR}에 결합하지 않는 항체이다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkC 작용제는 전장 TrkC 수용체에 결합한다. 일부 경우, 비천연 TrkC 작용제는 절두형 TrkC 수용체, TrkC.T1에 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkC 작용제는 소분자이다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkC 작용제는 절두형 TrkC 수용체, TrkC.T1에 결합하지 않는 소분자이다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkC 작용제는 전장 TrkC 수용체에만 결합하는 소분자이다.

[0751] 일부 구현예에서, 비천연 TrkC 작용제는 항체 2B7, A5, 6.1.2, 6.4.1, 2345, 2349, 2.5.1, 2344, 2248, 2250, 2253, 또는 2256이다. 일부 구현예에서, 천연 TrkC 작용제는 항체 A5, 또는 항체 2B7이다.

[0752] 일부 구현예에서, 비천연 TrkC 작용제는 미국 특허 공개 제20140004119호(출원 번호 제13/820715호)에 기재된 바와 같은 항체 2B7이다. 일부 구현예에서, 2B7 항체는 전장 TrkC에 결합한다. 일부 구현예에서, 2B7 항체는 절두형 TrkC 수용체, TrkC.T1에 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, 2B7 항체는 인간 TrkC의 막근접 영역 근처의 하나 이상의 특정 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 2B7 항체는 인간, 랙트 또는 마우스 TrkC의 막관통 도메인 및 D5 도메인 사이에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 2B7 항체에 대한 결합 에피토프는 TrkC의 서열 ESTDNFILFDEVSPPTPPI(서열번호. 110)이다. 일부 구현예에서, 2B7 항체는 TrkA, TrkB, 또는 p75^{NTR}에 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, 항체 2B7은 ATCC 특허 기탁 지정 090310-02를 갖는 하이브리도마에 의해 생산되며, 상기 단편, 부분, 변이체 또는 유도체는 단클론 항체와 동일한 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 2B7 항체는 ATCC 특허 기탁 지정 090310-02을 갖는 하이브리도마에 의해 생산된 항체의 상보성 결정 영역(CDR) 및/또는 초가변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, ATCC 특허 기탁 지정 090310-02을 갖는 하이브리도마에 의해 생산된 단클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 부분, 변이체 또는 유도체는 인간화, 베니어드, 또는 키메라이다.

[0753] 일부 구현예에서, 비천연 TrkC 작용제는 A5 항체이다. 항체 A5는 유럽 특허 공개 제EP2402756호(출원 제 EP 11183081.6호)에 기재된 항체 A5에 상응한다. 일부 구현예에서, A5 항체는 TrkC 수용체에 결합한다. 일부 구현예에서, A5 항체는 TrkC 수용체의 하나 이상의 결합 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, A5 항체는 ATCC 번호 PTA-5682의 기탁 번호를 갖는 숙주 세포에 의해 생산되는 폴리뉴클레오타이드에 의해 코딩된 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, A5 항체는 ATCC 번호 PTA-5683의 기탁 번호를 갖는 숙주 세포에 의해 생산되는 폴리뉴클레오타이드에 의해 코딩된 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, A5 항체는 (a) 항체 A5; (b) 항체 A5의 단편 또는 영역; (c) 항체 A5의 경쇄(서열번호. 8); (c) 항체 A5의 중쇄(서열번호. 9); (d) 항체 A5의 경쇄 및/또는 중쇄로부터의 하나 이상의 가변 영역(들); (e) 항체 A5의 하나 이상의 CDR(들)(1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR) 및 (f) (b) 내지 (e) 중 어느 하나를 포함하는 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, A5 항체는 (a) 내지 (e) 중 어느 하나 이상이다. 일부 구현예에서, A5 항체는 A330P331에서 S330S331로의 돌연변이(아미노산은 야생형 IgG2a 서열에 대해 넘버링됨)을 함유하는 인간 중쇄 IgG2a 불변 영역(Eur. J. Immunol. (1999) 29:2613-2624 참고); 및 인간 경쇄 카파 불변 영역을 추가로 포함한다.

[0754] 일부 구현예에서, 비천연 TrkC 작용제는 6.1.2(PTA-2148), 6.4.1(PTA-2150), 2345(PTA-2146), 2349(PTA-2153), 2.5.1(PTA-2151) 및 2344(PTA-2144)로 이루어진 군으로부터 선택되는 인간 항체이다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkC 작용제는 2248(PTA-2147), 2250(PTA-2149), 2253(PTA-2145) 및 2256(PTA-2152)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 젖과 항체이다. 항체 6.1.2(PTA-2148), 6.4.1(PTA-2150), 2345(PTA-2146), 2349(PTA-2153), 2.5.1(PTA-2151), 2344(PTA-2144), of 2248(PTA-2147), 2250(PTA-2149), 2253(PTA-2145), 및 2256(PTA-2152)은 그 전체가 참조로 본원에 포함된 미국 특허 제7384632호에 기재된 항체 6.1.2(PTA-2148), 6.4.1(PTA-2150), 2345(PTA-2146), 2349(PTA-2153), 2.5.1(PTA-2151), 2344(PTA-2144), 2248(PTA-2147), 2250(PTA-2149), 2253(PTA-2145), 및 2256(PTA-2152)에 상응한다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkC 작용제는 6.1.2(PTA-2148), 6.4.1(PTA-2150), 2345(PTA-2146), 2349(PTA-2153), 2.5.1(PTA-2151), 2344(PTA-2144), 2248(PTA-2147), 2250(PTA-2149), 2253(PTA-2145), 및 2256(PTA-2152)로 이루어진 군으로부터 선택된 인간 또는 젖과 항체이며, 이는 TrkC 수용체의 D5 도메인 상의 에피토프를 인식하고 이에 결합한다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkC 작용제는 6.1.2(PTA-2148), 6.4.1(PTA-2150), 2345(PTA-2146), 2349(PTA-2153), 2.5.1(PTA-2151), 2344(PTA-2144), 2248(PTA-2147), 2250(PTA-2149), 2253(PTA-2145), 및 2256(PTA-2152)로 이루어진 군으로부터 선택된 인간 또는 젖과 항체이며, 이는 TrkA 또는 TrkB 수용체 상의 임의의 에피토프를 인식하거나 이에 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, 비천연 TrkC 작용제는 6.1.2(PTA-2148), 6.4.1(PTA-2150), 2345(PTA-2146), 2349(PTA-2153), 2.5.1(PTA-2151), 2344(PTA-2144), of 2248(PTA-2147), 2250(PTA-2149), 2253(PTA-2145), 및 2256(PTA-2152)로 이루어진 군으로부터 선택된 인간 또는 젖과 항체이며, 이는 TrkC 수용체의 D5 및 D4 도메인

상의 에피토프를 인식하고 이에 결합한다.

[0755] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 표 1에 개발된 바와 같은 하이브리도마 균주에 의해 생산된다.

표 1: TrkB 또는 TrkC 작용제를 생산하기 위한 하이브리도마 균주

항체	항체 ATCC 기탁 번호
38B8	PTA-8766
2B7	090310-02
A5, 경쇄	PTA-5682
A5, 중쇄	PTA-5683
6.1.2	PTA-2148
6.4.1	PTA-2150
2345	PTA-2146
2349	PTA-2153
2.5.1	PTA-2151
2344	PTA-2144
2248	PTA-2147
2250	PTA-2149
2253	PTA-2145
2256	PTA-2152

[0757] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 표 2에 열거된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는다.

표 2: TrkB 또는 TrkC 작용제 항체 및 이의 결합 단편에 상응하는 서열번호

서열번호.	설명
110	ESTDNFILFDEVSPTPPI, TrkC 수용체 상의 항체 2B7에 대한 결합 에피토프
111	식 GYTFTSYXaaXaaH (상기 식에서, 위치 8의 Xaa는 R 또는 W이고, 위치 9의 Xaa는 I, L, R, 또는 M임)의 항체 A5의 CDR1
112	식 EIYPSNXaaRTNYNEKFXaaS (상기 식에서, 위치 7의 Xaa는 A, T, S, 또는 G이고; 위치 16의 Xaa는 K 또는 E임)의 항체 A5의 CDR2
113	식 KYYGNXaaXaaRSWYFDV (상기 식에서, 위치 7의 Xaa는 T 또는 S이고; 위치 8의 Xaa는 R, Q, K, S, 또는 Y임)의 항체 A5의 CDR3
114	GYTFTSYWMH, 항체 A5의 CDR
115	EIYPSNGRTNYNEKFK, 항체 A5의 CDR
116	KYYGNNSYRSWYFDV, 항체 A5의 CDR
117	항체 A5의 경쇄 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESIDNYGISFLAWYQQKPGKAPKLLIYAAASNRGSGVPSRFSFGSGSGTDF FTISSLQPEDIATYYCQQSKTVPTFQGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSSLTLSKADYEKHKVYACEATHQGLSSPVTKSFNRGEC
118	항체 A5의 중쇄 QVQLVQSGAEVKPGASVKVSKASGYTFTSYRIHWVRQAPGQGLEWMGEIYPSNARTNYNEKFKSRVTMTRDTST STVYMEPLLRSEDTAVYYCARKYYGNTRRSWYFDVWGQGTTVSSASTKGPSVPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDVFPEPVTVWSNNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSSVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCV ECPPCPAPPVAGPSVFLPEPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESENQGPENNYKTPPMLSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0760] 신경영양제

[0761] 일부 구현예에서, TrkB 또는 TrkC 작용제는 신경영양제이다. 일부 구현예에서, TrkB 또는 TrkC 작용제는 TrkB 수용체에 선택적으로 결합하는 신경영양제이다. 일부 구현예에서, TrkB 또는 TrkC 작용제는 TrkA 또는 TrkC 수용체에 결합하지 않는 신경영양제이다. 일부 구현예에서, TrkB 또는 TrkC 작용제는 신경영양 수용체 p75^{NTR}에 결합하지 않는 신경영양제이다. 일부 구현예에서, TrkB 작용제는 신경영양 수용체 p75^{NTR}에 결합하지 않는 신경영양제이다.

- [0763] 일부 구현예에서, 신경영양제는 조직 및/또는 뉴런 및 이들의 돌기 및 연결 및/또는 귀의 유모 세포의 성장을 촉진하는 제제이다. 일부 구현예에서, 신경영양제는 뉴런 및 이들의 돌기 및 연결 및 귀 유모 세포의 생존, 및/또는 뉴런 및 이들의 돌기 및 연결 및 귀 유모 세포의 성장을 촉진하는 제제이다. 일부 구현예에서, 귀 유모 세포의 생존을 촉진하는 신경영양제는 성장 인자이다. 일부 구현예에서, 성장 인자는 신경영양제이다. 특정 경우, 신경영양제는 세포 사멸을 예방하고, 세포 손상을 예방하고, 손상된 뉴런 및 이들의 돌기 및 연결 및 귀 유모 세포를 회복시키고/거나 전구 세포에서 분화를 유도하는 성장인자이다. 일부 구현예에서, 신경영양제는 뇌 유래 신경영양인자(BDNF), 섬모 신경영양인자(CNTF), 신경교세포계통 유래 신경영양인자(GDNF), 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4, 및/또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 성장 인자는 섬유아세포 성장 인자(FGF), 인슐린 유사 성장 인자(IGF), 표피 성장 인자(EGF), 혈소판 유래 성장 인자(PGF) 및/또는 이의 작용제이다. 일부 구현예에서, 성장 인자는 섬유아세포 성장 인자(FGF) 수용체, 인슐린 유사 성장 인자(IGF) 수용체, 표피 성장 인자(EGF) 수용체, 및/또는 혈소판 유래 성장 인자의 작용제이다. 일부 구현예에서, 성장 인자는 간세포 성장 인자이다.
- [0764] 일부 구현예에서, 신경영양제는 BDNF이다. 일부 구현예에서, 신경영양제는 GDNF이다. 특정 경우, BDNF 및 GDNF는 손상된 세포를 회복시키고, ROS의 생산을 억제하고/하거나 세포 사멸을 억제함으로써, 기존 뉴런 및 이들의 돌기 및 연결(예컨대 나선 신경절 뉴런), 및 귀 유모 세포를 촉진하는 신경영양제이다. 일부 구현예에서, 신경영양제는 또한 신경 및 귀 유모 세포 전구체의 분화를 촉진한다. 또한, 일부 구현예에서, 신경영양제는 두개 신경 VIII이 퇴화하는 것을 방지한다. 일부 구현예에서, 신경영양제 BDNF는 섬유아세포 성장 인자와 함께 투여된다.
- [0765] 일부 구현예에서, 신경영양제는 뉴로트로핀-3이다. 일부 구현예에서, 뉴로트로핀-3은 기존 뉴런 및 이들의 돌기 및 연결 및 귀 유모 세포의 생존을 촉진하고, 신경 및 귀 유모 세포 전구체의 분화를 촉진한다. 또한, 일부 구현예에서, 뉴로트로핀-3은 VIII 신경을 퇴화로부터 보호한다.
- [0766] 일부 구현예에서, 신경영양제는 CNTF이다. 일부 구현예에서, CNTF는 신경전달물질의 합성 및 신경염의 성장을 촉진한다. 일부 구현예에서, CNTF는 BDNF와 함께 투여된다.
- [0767] 일부 구현예에서, 신경영양제는 GDNF이다. 또한, 일부 구현예에서, 외인성 GDNF로 처리된 세포는 처리되지 않은 세포보다 외상 후에 더 높은 생존 속도를 갖는다.
- [0768] 일부 구현예에서, 신경영양제는 표피 성장 인자(EGF)이다. 일부 구현예에서, EGF는 혜례글린(HRG)이다. 일부 구현예에서, HRG는 난형낭 감각 상피의 증식을 자극한다. 일부 구현예에서, HRG-결합 수용체는 전정 및 청각 감각 상피에서 발견된다.
- [0769] 일부 구현예에서, 신경영양제는 인슐린 유사 성장 인자(IGF)이다. 일부 구현예에서, IGF는 IGF-1이다. 일부 구현예에서, IGF-1은 메카세르민이다. 일부 구현예에서, IGF-1은 아미노글리코시드에의 노출에 의해 유도된 손상을 약화시킨다. 일부 구현예에서, IGF-1은 달팽이관 신경절 세포의 분화 및/또는 성숙을 자극한다.
- [0770] 일부 구현예에서, FGF 수용체 작용제는 FGF-2이다. 일부 구현예에서, IGF 수용체 작용제는 IGF-1이다. FGF 및 IGF 수용체 모두는 난형낭 상피를 포함하는 세포에서 발견된다.
- [0771] 일부 구현예에서, 신경영양제는 간세포 성장 인자(HGF)이다. 일부 구현예에서, HGF는 달팽이관 유모 세포를 소음성 손상으로부터 보호하고, 소음-노출-유발 ABR 역치 이동을 감소시킨다.
- [0772] 일부 구현예에서, 신경영양제는 에리트로포이에틴(EPO), 과립구-콜로니 자극 인자(G-CSF), 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF), 성장 분화 인자-9(GDF9), 인슐린 유사 성장 인자(IGF), 미오스타틴(GDF-8), 혈소판 유래 성장 인자(PDGF), 트롬보포이에틴(TPO), 형질전환 성장 인자 알파(TGF- α), 형질전환 성장 인자 베타(TGF- β), 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 또는 이의 조합으로부터 선택된다.
- [0773] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 신경영양제는 자연발생 신경영양제의 화학적으로 변형된 유사체이다. 예시적인 화학적 변형은, 비제한적으로, 세린, 트레오닌, 또는 티로신 잔기에서의 인산화 또는 셀프릴화(sulfonylation), 비천연 아미노산의 혼입, 중(heavy) 아미노산의 혼입, D-아미노산의 혼입, 바이오타닐화, 고리화, 아실화, 디메틸화, 아미드화, 유도체화, 캐리어 단백질에의 접합, 또는 펩타이드의 분지를 포함한다.
- [0774] **뉴로트로핀 들연변이체**
- [0775] 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 비천연 Trk 수용체 작용제를 포함하며, 작용제는 아미노산 변형을 포함하는 비천연 신경영양제이다. 일부 구현예에서, 비천연 신경영양제는 신경 성장 인자(NGF), 뉴로트로핀-3(NT-3), 뉴로트로핀-4(NT-4), 뉴로트로핀-5(NT-5), 뇌 유래 신경영양인자(BDNF), pan-뉴로트로핀, 또는 키메라 뉴로

트로핀으로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 비천연 신경영양제는 최대 1개의 아미노산 변형, 최대 2개의 아미노산 변형, 최대 3개의 아미노산 변형, 최대 4개의 아미노산 변형, 최대 5개의 아미노산 변형, 최대 6개의 아미노산 변형, 최대 7개의 아미노산 변형, 최대 8개의 아미노산 변형, 최대 9개의 아미노산 변형, 최대 10개의 아미노산 변형, 또는 또 다른 적합한 수의 변형을 포함한다.

[0776] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 비천연 신경영양제는 NGF로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 비천연 신경영양제는 NGF의 전구 형태(pro-form)로부터 유래된다. 일부 경우, 비천연 신경영양제는 NGF의 성숙한 형태로부터 유래된다. 추가의 경우, 비천연 신경영양제는 NGF의 아형으로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 비천연 신경영양제는 최대 1개의 아미노산 변형, 최대 2개의 아미노산 변형, 최대 3개의 아미노산 변형, 최대 4개의 아미노산 변형, 최대 5개의 아미노산 변형, 최대 6개의 아미노산 변형, 최대 7개의 아미노산 변형, 최대 8개의 아미노산 변형, 최대 9개의 아미노산 변형, 최대 10개의 아미노산 변형, 또는 또 다른 적합한 수의 변형을 추가로 포함한다. 일부 경우, 변형은 돌연변이이다. 예를 들어, 돌연변이는 비극성 잔기, 극성 잔기, 및 하전된 잔기 중 적어도 하나에 대한 돌연변이다. 일부 경우, 돌연변이는 보존적 돌연변이, 반보존적 돌연변이, 또는 비보존적 돌연변이이다.

[0777] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 비천연 신경영양제는 뉴로트로핀-3(NT-3)으로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 비천연 신경영양제는 NT-3의 전구 형태로부터 유래된다. 일부 경우, 비천연 신경영양제는 NT-3의 성숙한 형태로부터 유래된다. 다른 경우, 비천연 신경영양제는 NT-3의 아형으로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 비천연 신경영양제는 최대 1개의 아미노산 변형, 최대 2개의 아미노산 변형, 최대 3개의 아미노산 변형, 최대 4개의 아미노산 변형, 최대 5개의 아미노산 변형, 최대 6개의 아미노산 변형, 최대 7개의 아미노산 변형, 최대 8개의 아미노산 변형, 최대 9개의 아미노산 변형, 최대 10개의 아미노산 변형, 또는 또 다른 적합한 수의 변형을 추가로 포함한다. 일부 경우, 변형은 돌연변이이다. 예를 들어, 돌연변이는 비극성 잔기, 극성 잔기, 및 하전된 잔기 중 적어도 하나에 대한 돌연변이다. 일부 경우, 돌연변이는 보존적 돌연변이, 반보존적 돌연변이, 또는 비보존적 돌연변이이다.

[0778] 일부 구현예에서, 비천연 신경영양제는 PCT 공개 제W09803546호에 기재된 바와 같이 NT-3₍₁₋₁₁₉₎ 또는 NT-3₍₁₋₁₁₇₎을 포함하는 하나 이상의 돌연변이를 갖는 자연발생 뉴로트로핀-3을 포함한다.

[0779] 일부 구현예에서, 비천연 신경영양제는 문헌[Urfer, et al., "The binding epitopes of neurotrophin-3 to its receptors TrkC and gp75 and the design of a multifunctional human neurotrophin," EMBO 13(24): 5896-5909 (1994)]에 기재된 NT-3 돌연변이체를 포함하는 하나 이상의 돌연변이를 갖는 자연발생 뉴로트로핀-3을 포함한다.

[0780] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 비천연 신경영양제는 뉴로트로핀-4(NT-4)로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 비천연 신경영양제는 NT-4의 전구 형태로부터 유래된다. 일부 경우, 비천연 신경영양제는 NT-4의 성숙한 형태로부터 유래된다. 다른 경우, 비천연 신경영양제는 NT-4의 아형으로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 비천연 신경영양제는 최대 1개의 아미노산 변형, 최대 2개의 아미노산 변형, 최대 3개의 아미노산 변형, 최대 4개의 아미노산 변형, 최대 5개의 아미노산 변형, 최대 6개의 아미노산 변형, 최대 7개의 아미노산 변형, 최대 8개의 아미노산 변형, 최대 9개의 아미노산 변형, 최대 10개의 아미노산 변형, 또는 또 다른 적합한 수의 변형을 추가로 포함한다. 일부 경우, 변형은 돌연변이이다. 예를 들어, 돌연변이는 비극성 잔기, 극성 잔기, 및 하전된 잔기 중 적어도 하나에 대한 돌연변이다. 일부 경우, 돌연변이는 보존적 돌연변이, 반보존적 돌연변이, 또는 비보존적 돌연변이이다.

[0781] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 비천연 신경영양제는 뉴로트로핀-5(NT-5)로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 비천연 신경영양제는 NT-5의 전구 형태로부터 유래된다. 일부 경우, 비천연 신경영양제는 NT-5의 성숙한 형태로부터 유래된다. 다른 경우, 비천연 신경영양제는 NT-5의 아형으로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 비천연 신경영양제는 최대 1개의 아미노산 변형, 최대 2개의 아미노산 변형, 최대 3개의 아미노산 변형, 최대 4개의 아미노산 변형, 최대 5개의 아미노산 변형, 최대 6개의 아미노산 변형, 최대 7개의 아미노산 변형, 최대 8개의 아미노산 변형, 최대 9개의 아미노산 변형, 최대 10개의 아미노산 변형, 또는 또 다른 적합한 수의 변형을 추가로 포함한다. 일부 경우, 변형은 돌연변이이다. 예를 들어, 돌연변이는 비극성 잔기, 극성 잔기, 및 하전된 잔기 중 적어도 하나에 대한 돌연변이다. 일부 경우, 돌연변이는 보존적 돌연변이, 반보존적 돌연변이, 또는 비보존적 돌연변이이다.

[0782] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 비천연 신경영양제는 BDNF로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 비천연 신경영양제는 BDNF의 전구 형태로부터 유래된다. 일부 경우, 비천연 신경영양제는 BDNF의 성숙한 형태로부터 유래된다.

다른 경우, 비천연 신경영양제는 BDNF의 아형으로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 비천연 신경영양제는 최대 1개의 아미노산 변형, 최대 2개의 아미노산 변형, 최대 3개의 아미노산 변형, 최대 4개의 아미노산 변형, 최대 5개의 아미노산 변형, 최대 6개의 아미노산 변형, 최대 7개의 아미노산 변형, 최대 8개의 아미노산 변형, 최대 9개의 아미노산 변형, 최대 10개의 아미노산 변형, 또는 또 다른 적합한 수의 변형을 추가로 포함한다. 일부 경우, 변형은 돌연변이이다. 예를 들어, 돌연변이는 비극성 잔기, 극성 잔기, 및 하전된 잔기 중 적어도 하나에 대한 돌연변이이다. 일부 경우, 돌연변이는 보존적 돌연변이, 반보존적 돌연변이, 또는 비보존적 돌연변이이다.

[0783] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 비천연 신경영양제는 범-뉴로트로핀(PNT)이다. 일부 경우, 범-뉴로트로핀은 신경 성장 인자(NGF), 뇌 유래 신경영양인자(BDNF), 및/또는 뉴로트로핀 3(NT-3)의 하나 이상의 도메인을 조합함으로써 조작된 합성 영양 인자이다. 일부 경우, 범-뉴로트로핀은 TrkA, TrkB, 및 TrkC 수용체를 인식하거나 이에 결합한다. 일부 경우, 범-뉴로트로핀은 문헌[Ilag, *et al.*, "Pan-neurotrophin 1: A genetically engineered neurotrophic factor displaying multiple specificities in peripheral neurons in vitro and in vivo," PNAS 92: 607-611 (1995)]에 기재된, 범-뉴로트로핀 1(PNT-1)이다. 일부 경우, 범-뉴로트로핀은 문헌[Ibanez, *et al.*, "An extended surface of binding to Trk tyrosine kinase receptors in NGF and BDNF allows the engineering of a multifunctional pan-neurotrophin," EMBO 12(6): 2281-2293 (1993)]에 기재된 범-뉴로트로핀이다.

[0784] 일부 구현예에서, 비천연 신경영양제는 PNT를 포함한다. 일부 구현예에서, 비천연 신경영양제는 최대 1개의 아미노산 변형, 최대 2개의 아미노산 변형, 최대 3개의 아미노산 변형, 최대 4개의 아미노산 변형, 최대 5개의 아미노산 변형, 최대 6개의 아미노산 변형, 최대 7개의 아미노산 변형, 최대 8개의 아미노산 변형, 최대 9개의 아미노산 변형, 최대 10개의 아미노산 변형, 또는 또 다른 적합한 수의 변형을 추가로 포함한다. 일부 경우, 변형은 돌연변이이다. 예를 들어, 돌연변이는 비극성 잔기, 극성 잔기, 및 하전된 잔기 중 적어도 하나에 대한 돌연변이이다. 일부 경우, 돌연변이는 보존적 돌연변이, 반보존적 돌연변이, 또는 비보존적 돌연변이이다.

[0785] 일부 경우, 본원에 기재된 비천연 신경영양제는 키메라 뉴로트로핀이다. 일부 경우, 키메라 뉴로트로핀은 2개 이상의 Trk 수용체를 인식한다. 일부 구현예에서, 비천연 신경영양제는 NGF 및 BDNF의 키메라이다. 일부 경우, 키메라 신경영양제는, 예를 들어, 신경 성장 인자(NGF)의 하나 이상의 도메인 및 뇌 유래 신경영양인자(BDNF)의 하나 이상의 도메인을 포함한다. 일부 경우, 비천연 신경영양제는 문헌[Ibanez, *et al.*, "Chimeric molecules with multiple neurotrophic activities reveal structural elements determining the specificities of NGF and BDNF," EMBO 10(8): 2105-2110, 1991; Rydén, *et al.*, "Functional analysis of mutant neurotrophins deficient in low-affinity binding reveals a role for p75LNGFR in NT-4 signalling," EMBO 14(9): 1979-1990, 1995; and/or Ibanez, *et al.*, "An extended surface of binding to Trk tyrosine kinase receptors in NGF and BDNF allows the engineering of a multifunctional pan-neurotrophin," EMBO 12(6): 2281-2293, 1993]에 기재된 NGF 및 BDNF의 키메라이다.

[0786] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 키메라 뉴로트로핀은 2개 이상의 Trk 수용체에 결합하는 뉴로트로핀이다. 일부 구현예에서, 키메라 뉴로트로핀은 2개 이상의 Trk 수용체에 결합하며, 또한 p75^{NTR}에 대해 감소된 결합 친화성을 갖는다. 일부 구현예에서, 키메라 뉴로트로핀은 2개 이상의 Trk 수용체에 결합하지만 p75^{NTR}에 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, 키메라 뉴로트로핀은 추가로 비-키메라 뉴로트로핀에 대해, 비-키메라 뉴로트로핀, 또는 이의 조합과 비교하여 개선된 신경 또는 비-신경 생존, 분화, 성장, 재생을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 키메라 뉴로트로핀은 비-키메라 뉴로트로핀에 비해, 증가된 결합 친화성, 효능, 효능, 또는 이의 조합을 갖는다.

[0787] 일부 구현예에서, 비천연 신경영양 제제는 NGF 및 BDNF의 키메라이다. 일부 구현예에서, 비천연 신경영양제는 최대 1개의 아미노산 변형, 최대 2개의 아미노산 변형, 최대 3개의 아미노산 변형, 최대 4개의 아미노산 변형, 최대 5개의 아미노산 변형, 최대 6개의 아미노산 변형, 최대 7개의 아미노산 변형, 최대 8개의 아미노산 변형, 최대 9개의 아미노산 변형, 최대 10개의 아미노산 변형, 또는 또 다른 적합한 수의 변형을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 비천연 신경영양제는 적어도 1개의 아미노산 변형, 적어도 2개의 아미노산 변형, 적어도 3개의 아미노산 변형, 적어도 4개의 아미노산 변형, 적어도 5개의 아미노산 변형, 적어도 6개의 아미노산 변형, 적어도 7개의 아미노산 변형, 적어도 8개의 아미노산 변형, 적어도 9개의 아미노산 변형, 적어도 10개의 아미노산 변형, 또는 또 다른 적합한 수의 변형을 추가로 포함한다. 일부 경우, 변형은 돌연변이이다. 예를 들어, 돌연변이는 비극성 잔기, 극성 잔기, 및 하전된 잔기 중 적어도 하나에 대한 돌연변이이다. 일부 경우, 돌연변이는 보존적 돌연변이, 반보존적 돌연변이, 또는 비보존적 돌연변이이다.

- [0788] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 변형은 천연 또는 비천연 아미노산 잔기로의 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 일부 경우, 변형은 아미노산 잔기의 대안적인 천연 아미노산 잔기로의 돌연변이, 예를 들어, 아르기닌의 알라닌으로의 돌연변이를 포함한다. 일부 경우, 변형은 아미노산 잔기의 비천연 아미노산 잔기로의 돌연변이, 예를 들어, 시스테인의 셀로노-L-시스틴으로의 돌연변이를 포함한다.
- [0789] 본원에 사용된 바와 같이, 아미노산 잔기는 아미노기 및 카르복실기 모두를 함유하는 분자이다. 본원에 기재된 비천연 신경영양제에 사용하기 위한 적합한 아미노산은, 비제한적으로, 자연발생 아미노산뿐만 아니라 유기 합성 또는 다른 대사 경로에 의해 제조된 비자연발생 아미노산의 D- 및 L-이성질체 모두를 포함한다. 일부 경우, 아미노산은 α -아미노산, β -아미노산, 천연 아미노산, 비천연 아미노산, 또는 아미노산 유사체이다. 자연발생 아미노산은 자연에서 합성된 펩타이드에서 흔히 발견되고 단일문자 약어 A, R, N, C, D, Q, E, G, H, I, L, K, M, F, P, S, T, W, Y, 및 V에 의해 알려진 20개 아미노산 중 어느 하나를 포함한다.
- [0790] 일부 경우, 비천연 아미노산 잔기는 아미노산 유사체의 라세미 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우, 아미노산 유사체의 D 이성질체가 사용된다. 일부 경우, 아미노산 유사체의 L 이성질체가 사용된다. 일부 경우, 아미노산 유사체는 R 또는 S 배열 내에 있는 키랄 중심을 포함한다. 때때로, β -아미노산 유사체의 아미노기(들)은 보호기, 예컨대, tert-부틸옥시카보닐(BOC 기), 9-플루오레닐메틸옥시카보닐(FMOC), 토실 등으로 치환된다. 때때로, β -아미노산 유사체의 카르복실산 작용기는, 예컨대, 그의 에스테르 유도체로서, 보호된다. 일부 경우, 아미노산 유사체의 염이 사용된다.
- [0791] 일부 경우, 변형은 소수성 또는 비극성 아미노산 잔기로의 돌연변이를 포함한다. 일부 경우, 소수성 또는 비극성 아미노산은 작은 소수성 아미노산 및 큰 소수성 아미노산을 포함한다. 예시적인 작은 소수성 아미노산은 글리신, 알라닌, 프롤린, 및 이의 유사체를 포함한다. 예시적인 큰 소수성 아미노산은 발린, 류신, 이소류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판, 및 이의 유사체를 포함한다. 일부 경우, 본원에 기재된 비천연 신경영양제는 작은 소수성 아미노산으로의 돌연변이(예컨대, 글리신, 알라닌, 프롤린, 및 이의 유사체로의 돌연변이)를 포함한다. 일부 경우, 본원에 기재된 비천연 신경영양제는 큰 소수성 아미노산으로의 돌연변이(예컨대, 발린, 류신, 이소류신, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판, 및 이의 유사체로의 돌연변이에 대한 돌연변이)를 포함한다.
- [0792] 일부 경우, 변형은 극성 아미노산 잔기로의 돌연변이를 포함한다. 일부 경우, 극성 아미노산은 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 티로신, 및 이의 유사체를 포함한다. 일부 경우, 본원에 기재된 비천연 신경영양제는 극성 아미노산 잔기로의 돌연변이(예컨대, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 티로신, 및 이의 유사체로의 돌연변이)를 포함한다.
- [0793] 추가의 경우, 변형은 하전된 아미노산 잔기로의 돌연변이를 포함한다. 일부 경우, 하전된 아미노산은 리신, 아르기닌, 히스티딘, 아스파르테이트, 글루타메이트, 또는 이의 유사체를 포함한다. 일부 경우, 본원에 기재된 비천연 신경영양제는 하전된 아미노산 잔기로의 돌연변이(예컨대, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 아스파르테이트, 글루타메이트, 또는 이의 유사체로의 돌연변이)를 포함한다.
- [0794] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 비천연 신경영양제는 비필수 아미노산으로의 변형을 포함한다. 일부 경우, 비필수 아미노산 잔기는 그의 필수적인 생물학적 또는 생물화학적 활성(예컨대, 수용체 결합 또는 활성화)을 폐지시키거나 실질적으로 변화시키지 않으면서 폴리펩타이드의 야생형 서열로부터 변화된 잔기이다. 일부 경우, 본원에 제공된 비천연 신경영양제는 필수 아미노산을 포함한다. 일부 경우, 필수 아미노산 잔기는 폴리펩타이드의 야생형 서열로부터 변경될 때, 폴리펩타이드의 필수 생물학적 또는 생물화학적 활성을 폐지시키거나 실질적으로 폐지시키는 잔기이다.
- [0795] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 비천연 신경영양제는 보존적 아미노산 치환을 포함한다. 일부 경우, 보존적 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 치환되는 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 계열은 당업계에 정의되었다. 이들 계열은, 예를 들어, 염기성 측쇄(예컨대, K, R, H), 산성 측쇄(예컨대, D, E), 비하전된 극성 측쇄(예컨대, G, N, Q, S, T, Y, C), 비극성 측쇄(예컨대, A, V, L, I, P, F, M, W), 베타-분지된 측쇄(예컨대, T, V, I) 및 방향족 측쇄(예컨대, Y, F, W, H)를 갖는 아미노산을 포함한다. 따라서, 폴리펩타이드에서 예측된 비필수 아미노산 잔기는, 예를 들어, 동일한 측쇄 계열로부터의 또 다른 아미노산 잔기로 치환된다. 허용가능한 치환의 다른 예는 이소스테릭(isosteric) 고려사항(예컨대, 메티오닌에 대한 노르류신) 또는 다른 특성(예컨대, 페닐알라닌에 대한 2-티에닐알라닌 또는 트립토판에 대한 6-Cl-트립토판)에 기초한 치환을 포함한다.
- [0796] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 비천연 신경영양제는 반보존적 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서,

반보존적 아미노산 치환은 동일한 측쇄 계열 내의 아미노산 또는 측쇄가 유사한 입체 형태를 공유하는 아미노산 사이의 치환을 포함한다.

[0797] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 비천연 신경영양제는 비보존적 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 비보존적 아미노산 치환은 상이한 측쇄 계열 내의 아미노산 사이의 치환을 포함한다.

[0798] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 비천연 신경영양제는 돌연변이유발에 의해 도입된 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, 돌연변이유발은 무작위이다. 일부 구현예에서, 돌연변이유발은 비-무작위이다. 비-무작위 돌연변이유발의 예는 부위 지향적 돌연변이유발이다. 일부 구현예에서, 부위 지향적 돌연변이유발은 카세트 돌연변이유발, PCR-부위 지향적 돌연변이유발, 전체 플라스미드 돌연변이유발, 쿤켈(Kunkel)의 방법, 또는 생체내 부위 지향적 돌연변이유발 방법을 이용한다. 일부 경우, 돌연변이유발은 알라닌 스크리닝 돌연변이유발이다.

[0799] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 비천연 신경영양제는 자연발생 신경영양제의 화학적으로 변형된 유사체이다. 예시적인 화학적 변형은, 비제한적으로, 세린, 트레오닌, 또는 티로신 잔기에서의 인산화 또는 살퍼릴화(sulfurylation); 비천연 아미노산의 혼입; 중(heavy) 아미노산의 혼입; D-아미노산의 혼입; 바이오틴화; 고리화; 아실화; 디메틸화; 아미드화; 유도체화; 캐리어 단백질에의 접합; 또는 웹타이드의 분자를 포함한다.

[0800] WNT 조절제

[0801] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제와 양립가능한 활성제는 손상된 귀 감각 유모 세포의 재성장을 조절하는 제제를 포함한다. 일부 경우, WNT 경로의 조절은 손상된 귀 감각 유모 세포의 형태발생 및/또는 재성장을 촉진한다. WNT 신호전달 단백질은 WNT1, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT6, WNT7A, WNT7B, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9B, WNT10A, WNT10B, WNT11, 또는 WNT16과 같은 유전자에 의해 코딩된 단백질 생성물을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료제는 WNT의 조절제이다. WNT 경로의 조절제는 비제한적으로, 2-아미노-4-[3,4-(메틸렌디옥시)벤질-아미노]-6-(3-메톡시페닐)페리미딘, 신호전달 분자 세르베루스(Cerberus) 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료제는 2 아미노-4-[3,4-(메틸렌디옥시)벤질-아미노]-6-(3-메톡시페닐)페리미딘, 신호전달 분자 세루베루스 등이다.

[0802] 단백질 키나아제 C 베타 조절제

[0803] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 단백질 키나아제 C 조절제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 단백질 키나아제 C 조절제는 단백질 키나아제 C 활성제이다. 일부 구현예에서, 단백질 키나아제 C 활성제는 단백질 키나아제 C 베타 활성제이다. 단백질 키나아제 C 활성제의 예는 비제한적으로 브리오스타틴, 예컨대 브리오스타틴-1, 및 브리오스타틴 유사체, 예컨대 피코로그(picolog)를 포함한다. 일부 구현예에서, 단백질 키나아제 C 활성제는 브리오스타틴 또는 브리오스타틴 유사체이다. 일부 경우, 브리오스타틴 또는 브리오스타틴 유사체는 문헌[DeChristopher, et al., Oncotarget. (2012) Jan;3(1):58-66 and Sun, M.-K. and Alkon, D. L. CNS Drug Reviews, (2006) 12: 1-8]에 기재된 화합물 중 어느 하나이다. 일부 경우, 본원에 기재된 뉴로트로핀 중 어느 하나는 단백질 키나아제 C 활성제와 조합하여 사용된다. 사용하기 위해 고려되는 적합한 뉴로트로핀의 예는 비제한적으로 BDNF 및 NT-3을 포함한다.

[0804] 다른 치료제

[0805] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 SK2 채널(칼슘-활성화된 칼륨 채널) 활성제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 SK2 채널(칼슘 활성화된 칼륨 채널) 억제제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 BK 채널(칼슘 활성화된 칼륨 채널) 활성제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 BK 채널(칼슘 활성화된 칼륨 채널) 억제제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 도파민 수용체 작용제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 스핑고신-1-포스페이트 수용체 조절제를 추가로 포함한다.

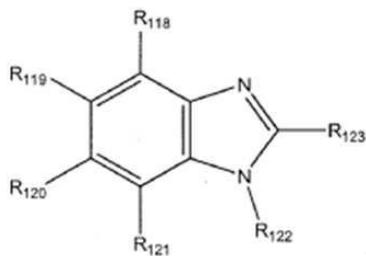
[0806] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 줄기세포능 드라이버(stemness driver) 및 분화 억제제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 줄기세포능 드라이버는 Wnt 작용제, 또는 Wnt 작용제 유도체이다. 일부 구현예에서, 줄기세포능 드라이버는 BML-284 또는 SKL2001이다. 일부 구현예에서, 분화 억제제는 노치 작용제, 노치 작용제 유도체, 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC) 억제제, 또는 HDAC 억제제 유도체이다. 일부 구현예에서, 분화 억제제는 발프로산, 수베로일아닐리드 하이드록삼산(SAHA), 또는 투바스타틴 A이다. 일부 구현예에서, 줄기세포능 드라이버 및 분화 억제제를 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 만성 청력 손실의 치료에 사용된다.

[0807]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 케이질렌(Keyzilen)®(AM-101)을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 (S)-케타민 하이드로클로라이드를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체 길항제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 AM-111을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 브리마피티드를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 세포내 수송체에 결합된 JNK 스트레스 키나아제의 억제제인 D-JNKI-1(c-Jun N-말단 키나아제 억제제 1의 D-입체이성질체)을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 AM-125를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 베타히스틴을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 케이질렌®(AM-101)을 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 이명의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, AM-111을 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 급성 내이(감각신경성) 청력 손실의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, AM-125를 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 메니에르병의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서 사용된 치료제인 추가의 화합물의 예는 참조로 포함된 미국 특허 제8,268,866호, 제8,507,525호, 및 미국 특허 출원 공개 제2005214338호, 제2006063802호, 제2010254907호, 및 제20140017172호에 개시된 것을 포함한다.

[0808]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 배척성 인도 분자 a(repulsive guidance molecule a(RGMa)) 억제제 또는 네오제닌의 억제제를 추가로 포함한다. RGMa는 성장 원추 봉괴를 유도하고 축삭 길잡이 (axonal pathfinding)에서 역할을 하는 글리코실포스파티딜이노시톨 고정된 단백질이다. 네오제닌은 면역글로불린 수퍼계열의 구성원이며 RGMa의 수용체인 세포 표면 단백질이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC) 억제제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC) 억제제는 나트륨 부티레이트, 트리코스타틴 A, 하이드록삼산, 사이클릭 테트라펩타이드, 트라폭신 B, 멜시 웨بت아이드, 벤즈아미드, 친전자성 케톤, 로미펩신(ROMIDEPSIN), 지방족 산 화합물, 페닐부티레이트, 밸프로산, 하이드록삼산, 보리노스타트(SAHA), 벨리노스타트(PXD101), LAQ824, 파노비노스타트(LBH589), 엔티노스타트(MS275), C1994, 및 모세티노스타트(MGCD0103)이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 히스톤 메틸전이효소(HMT) 억제제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 DNA 메틸전이효소(DNMT) 억제제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, DNA 메틸전이효소(DNMT) 억제제는 아자시티딘, 테시타빈, 제불라린(1-(D-리보파라노실)-1,2-디하이드로파리미딘-2-온), 프로카인아미드, 프로카인, (-)-에피갈로카테킨-3-갈레이트, MG98, 하이드랄라진, RG108, 또는 클로로젠판이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 프로테아좀 억제제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아좀 억제제는 보르테조립, 카르필조립, NPI-0052, MLN9708, CEP-18770, 또는 ONX0912이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 EZH2/HMT 억제제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, EZH2/HMT 억제제는 데아잔플라노신 A; GSK J1; GSK126; EPZ005687; E7438; E11; EPZ-6438; GSK343; BIX-01294, UNC0638, BRD4770, EPZ004777, AZ505 또는 PDB 4e47이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 Atoh-1 발현을 증가시키는 화합물을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, Atoh-1 발현을 증가시키는 화합물은 제PCT/US2009/033569호에 개시된 화합물이다. 일부 구현예에서, Atoh-1 발현을 증가시키는 화합물은 하기 식의 화합물이며:



[0809]

상기 식에서, 치환체는 제PCT/US2009/033569호에 기재된 것이다. 일부 구현예에서 치료제로 사용된 추가의 화합물의 예는 비제한적으로 참조로 포함된 제PCT/US2015/028035호, 제PCT/US2011/053868호, 및 제PCT/US2015/043976호에 개시된 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약물 유도성 이독성, 이명, 소음성 청력 손실, 유전적 청력 손실, 또는 노인성 난청의 치료에 사용된다.

[0811]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 노치 억제제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 노치 억제제는 4,4,4-트리플루오로~ ~((2S)~ 1 -((9-메톡시-3,3-디메틸-5-옥소-2,3,5,6-테트라하이드로-1H-베리

조[프즈피롤로[1,2-a]아제핀-6-일)아른모)-1-옥소프로판-2-일)부탄아미드이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 감마 세크레타아제 억제제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 감마 세크레타아제 억제제는 LY411575(N-2((2S)-2-(3,5-디플루오로페닐)-2-하이드록시에타노일)-N1-((7S)-5-메틸-6-OXO-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일)-1-알라닌아미드; R04929097; DAPT(N-[(3,5-Di플루오로페닐)아세틸]-L-알라닐-2-페닐]글리신-1, 1-디메틸에틸 에스테르); L-685458((5S)-(t-부톡시카보닐아미노)-6-페닐-(4R)하이드록시-(2R)벤질헥사노일)-L-leu-L-phe-아미드); BMS-708163(Avagacestat); BMS-299897(2-[(1R)-1-[(4-클로로페닐)설포닐](2,5-디플루오로페닐)아미노]에틸-5-플루오로벤젠부타노산); M-0752; YO-01027; MDL28170(Sigma); LY411575(N-2((2S)-2-(3,5-디플루오로페닐)-2-하이드록시에타노일)-N1-((7S)-5-메틸-6-옥소-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일)-1-알라닌아미드); ELN-46719(LY41 1575의 2-하이드록시-발레르산 아미드 유사체; PF-03084014((S)-2-((S)-5,7-디플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-3-일아미노)-N-(1-(2-메틸-1-(네오펜틸아미노)프로판-2-일)-1H-이미다졸-4-일)펜탄아미드); 화합물 E((2S)-2-[(3,5-디플루오로페닐)아세틸]아미노)-N-[(3S)-1-메틸-2-옥소-5-페닐-2,3-디하이드로-1H-1,4-벤조디아제핀-3-일]프로판아미드; 또는 세마가세스타트(Semagacestat)(LY450139; (2S)-2-하이드록시-3-메틸-N-((1S)-1-메틸-2-[(1S)-3-메틸-2-옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-3-벤즈아제핀-1-일]아미노)-2-옥소에틸)부탄아미드)이다. 일부 구현예에서, 감마 세크레타아제 억제제는 LY41 1575(N-2((2S)-2-(3,5-디플루오로페닐)-2-하이드록시에타노일)-N1-((7S)-5-메틸-6-옥소-6,7-디하이드로-5H-디벤조[b,d]아제핀-7-일)-1-알라닌아미드이다. 일부 구현예에서 치료제로 사용되는 추가의 화합물의 예는 비체한적으로 참조로 포함된 제PCT/US2016/040612호 및 제PCT/US2013/058446호에 개시된 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 청력 손실의 치료에 사용된다.

[0812]

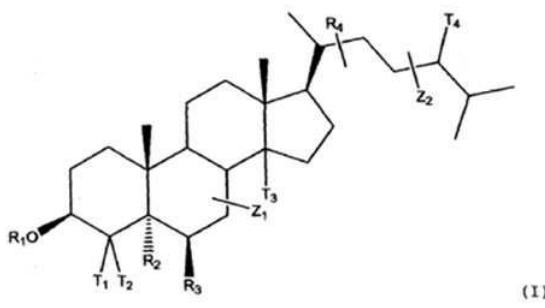
일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 내이에서 감각 세포의 분화를 유도하는 atonal 1 유전자(Atoh1)를 전달하는 아데노바이러스인 CGF166을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 아데노바이러스는 E1-, E3-, E4-결실된 인간 아데노백터 혈청형 5(Ad5) 백본을 특징으로 하는 GV11 유전자 전달 시스템을 사용한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 청력 손실 및 전정 기능부전의 치료에 사용된다.

[0813]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 앱셀렌을 추가로 포함한다. 앱셀렌은 달팽이관에서 주요 촉매성 항산화 효소인 글루타티온 퍼옥시다아제(GPx)의 소분자 모방체 및 유도체이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 앱셀렌의 경구 제제인 SPI-1005를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 앱셀렌 및 알로푸리놀을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 앱셀렌 및 알로푸리놀의 경구 제제인 SPI-3005를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 p27Kip1을 억제하는 siRNA를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 p27Kip1을 억제하는 siRNA를 함유하는 SPI-5557을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 앱셀렌을 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 소음성 청력 손실(NIHL), 경도 내지 중등도 청력 손실, 또는 메니에르병의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 앱셀렌 및 알로푸리놀을 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 화학요법 유도성 이독성 또는 아미노글리코시드-유도성 이독성의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, p27Kip1을 억제하는 siRNA를 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 중증도 내지 심도 청력 손실의 치료에 사용된다.

[0814]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 AF243(텐드로제닌)을 추가로 포함한다. AF243(텐드로제닌)은 하기 나타낸 하기 식의 뉴런 생존 및 뉴런 분화를 유도하는 소분자 스테롤 유도체이며:



[0815]

제PCT/FR2015/000164호에 정의된 바와 같은 치환체를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 제PCT/FR2015/000164호에 정의된 바와 같은 치환체를 갖는 상기 나타낸 식을 갖는 소분자 스테롤 유도체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 6 β -[3-(4-아미노부틸아미노)프로필아미노]-콜레스탄-1,5a-디올)을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 6

β -[2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-콜레스탄-33,5a-디올을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 6β -[3-(4-아미노부틸아미노)프로필아미노]-콜레스탄-3,5-디올을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 6β -[2-(1-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-콜레스탄-5,5-디올을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서 치료제로 사용되는 추가의 화합물의 예는 비제한적으로 참조로 포함된 제PCT/FR2015/000164호에 개시된 것을 포함한다. 일부 구현예에서, AF243(덴드로제닌) 또는 소분자 스테롤 유도체를 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 청력 손실의 치료에 사용된다.

[0817] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 라타노프로스트를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 FP 프로스타노이드 수용체 작용제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 프로스타글란딘 PGF2 α 유사체를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 라타노프로스트 또는 프로스타글란딘 PGF2 α 유사체를 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 메니에르병 및 소음성 이명의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서 치료제로서 사용되는 추가의 화합물의 예는 비제한적으로 참조로 포함된 제PCT/SE2007/050075호 및 제PCT/SE2002/000062호에 개시된 것을 포함한다.

[0818] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 β -카르볼린, 예컨대 AC-102를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 9-메틸- β -카르볼린을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, β -카르볼린을 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 급성 청력 손실, 이명, 이독성, 연령 관련 청력 손실의 치료에 사용된다. 추가의 β -카르볼린의 예는 비제한적으로 참조로 포함된 제PCT/EP2014/070840호에 개시된 것을 포함한다.

[0819] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 퍼옥시좀 증식자-활성화된 수용체-감마(PPAR γ) 작용제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 피오글리타존(STR001)을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 피오글리타존을 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 달팽이관 이식 수술 또는 소음성 청력 손실에 의해 유발된 감각신경성 청력 손실(SSHL)의 치료에 사용된다. 추가의 퍼옥시좀 증식자-활성화된 수용체-감마(PPAR γ) 작용제의 예는 비제한적으로 참조로 포함된 제 PCT/EP2016/052787호에 개시된 것을 포함한다.

[0820] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 Wnt 작용제 및 노치 억제제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, Wnt 작용제 및 노치 억제제를 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 청력 손실의 치료에 사용된다. Wnt 작용제 및 노치 억제제의 예는 비제한적으로 참조로 포함된 문헌[Proc Natl Acad Sci USA. 2012 May 22; 109(21):8167-72, 및 Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jan 6;112(1):166-71]에 개시된 것을 포함한다.

[0821] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 α -아미노-3-하이드록시-5-메틸-4-이속사졸프로피온산(AMPA) 글루타메이트-양성 알로스테릭 조절제, 예컨대 PF-04958242를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, α -아미노-3-하이드록시-5-메틸-4-이속사졸프로피온산 글루타메이트-양성 알로스테릭 조절제를 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 연령 관련 감각신경성 청력 손실의 치료에 사용된다.

[0822] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 Wnt 억제제 및 TGF β 억제제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, Wnt 억제제는 DKK1이다. 일부 구현예에서, TGF β 억제제는 Smad3의 선택적 억제제(SIS3)이다. 일부 구현예에서, Wnt 억제제 및 TGF β 억제제를 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 청력 손실 및 균형 문제의 치료에 사용된다. Wnt 억제제 및 TGF β 억제제의 예는 비제한적으로 제US20160032240호에 개시된 것을 포함한다.

[0823] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 티오황산나트륨을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 화학적 환원제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 티오황산나트륨을 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 화학요법 유도성 이독성의 치료에 사용된다.

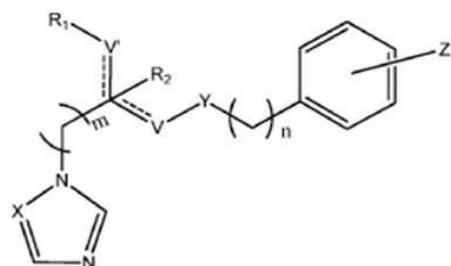
[0824] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 앤크로드(ancrod)를 추가로 포함한다. 앤크로드는 피브리노게이제이며; 혈액에서 피브리노겐을 낮추어, 혈액 점도를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 말레이시안 피트 바이퍼(Malayan Pit Viper(Calloselasma rhodostoma))의 독으로부터의 생물학적 활성 물질을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 앤크로드를 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 돌발 감각신경성 청력 손실(SSHL) 및 이명의 치료에 사용된다. 앤크로드의 사용의 예는 비제한적으로 참조로 포함된 제 DE201220100195호에 개시된 것을 포함한다되어 있다.

[0825] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 D-메티오닌을 추가로 포함한다. D-메티오닌은 직접적 및 간접적 항산화제 효과를 갖는 미량영양소이다. 일부 구현예에서, D-메티오닌을 추가로 포함하는 귀 제제 또

는 조성물은 소음성 청력 손실의 치료에 사용된다.

[0826] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 HPN-07 및 N-아세틸시스테인(NAC) 또는 NHPN-1010의 조합을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, HPN-07은 4-OHPBN의 구조적 유사체인 디나트륨 2,4-디설포페닐-N-tert-부틸니트론이다. 일부 구현예에서, NAC는 ROS 스캐빈저 및 세포에 의해 생산된 주요 내인성 항산화제인 글루타티온(GSH)에 대한 기질로서 작용하는 티올 함유 아미노산 유도체이다. 일부 구현예에서, HPN-07 및 N-아세틸시스테인(NAC)의 조합을 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 소음성 청력 손실 또는 시스플라틴 유도성 청력 손실의 치료에 사용된다.

[0827] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 히스타민 유형 4 수용체(H4R)의 길항제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 히스타민 유형 4 수용체(H4R)의 길항제는 SENS-111이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 5-HT3 길항제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 5-HT3 길항제는 세트론(SENS-218)이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 시스플라틴의 축적을 감소시키는 소분자를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 시스플라틴의 축적을 감소시키는 소분자는 SENS-300이다. 일부 구현예에서, 시스플라틴의 축적을 감소시키는 소분자는 하기 식의 화합물이며:



[0828] 제PCT/EP2015/067999호에 정의된 바와 같은 치환체를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 R-아자세트론 베실레이트를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, SENS-111과 같은 히스타민 유형 4 수용체(H4R)의 길항제를 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 현기증의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, SENS-218과 같은 5-HT3 길항제를 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 전정 병변의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, SENS-300과 같은 시스플라틴의 축적을 감소시키는 소분자를 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 약물 유도성 이독성의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, R-아자세트론 베실레이트를 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 돌발 감각신경성 청력 손실의 치료에 사용된다. 유사한 화합물의 예는 비제한적으로 참조로 포함된 제PCT/EP2015/067999호, 제PCT/EP2013/061205호, 제PCT/EP2013/053557호, 및 제PCT/EP2013/061936호에 개시된 것을 포함한다.

[0830] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 Kv3 칼륨 채널 조절제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, Kv3 칼륨 채널 조절제는 AUT00063이다. 일부 구현예에서, Kv3 칼륨 채널 조절제는 하이단토인 유도체, 트리아졸, 또는 이미다졸리딘디온 유도체이다. 일부 구현예에서, Kv3 칼륨 채널 조절제를 추가로 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 연령 관련 청력 손실, 이명, 소음성 청력 손실, 달팽이관 이식물 사용자 또는 조현병의 치료에 사용된다.

치료제의 양

[0832] 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 40 중량%의 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 30 중량%의 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 20 중량%의 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 15 중량%의 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 10 중량%의 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 7 중량%의 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%의 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 3 중량%의 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.001 중량% 내지 약 2 중량%의 치료제, 또는 이의 약제학-

병용 요법

특정 구현예에서, 임의의 치료제, 또는 퀴 제제(예컨대, 면역조절제 또는 퀴 압력 조절제)는 본원에 기재된 임

의의 다른 귀 활성제 중 하나 이상과 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 치료제(귀 제제)는 구토방지제와 함께 투여된다(예컨대, 균형 장애가 구역질을 수반하는 경우). 일부 구현예에서, 치료제(귀 제제)는 하나 이상의 귀보호제와 함께 투여된다(예컨대, 세포독성제의 투여가 이독성을 수반하는 경우). 특정 구현예에서, 치료제(귀 제제)는, 예를 들어, 구토방지제, 항미생물제, 산화질소 합성효소 억제제, 항산화제, 신경전달물질 재흡수 억제제, 귀보호제, 항상성 조절제(예컨대, 이온/유체(예컨대, 물) 항상성 조절제) 등과 조합하여 투여된다.

[0839] *EAC 보호제*

[0840] 일부 경우, 외이도(EAC) 보호제는 본원에 기재된 귀 제제 및 조성물과 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, EAC 보호제는 외분비샘 분비된 제제 또는 항미생물제이다.

[0841] *외분비샘 분비된 제제*

[0842] 외분비샘 분비물 및 외분비샘 분비된 제제가 본원에 개시된 제제와 함께 사용하기 위해 고려된다. 따라서, 일부 구현예는 천연 귀지 조성물을 모방하고/하거나 항미생물 특성을 발휘하는 분비된 제제의 사용을 포함한다.

[0843] 외분비샘은 3개의 카테고리인 온분비샘(holocrine gland), 샘분비샘(merocrine (또는 eccrine) gland), 및 부분분비샘(apocrine gland)로 분류된다. 온분비샘은 이들의 분비물을 각각의 세포의 세포질 내로 축적시키고, 전체 세포를 관(duct) 내로 방출한다. 피지샘은 온분비샘의 예이다. 부분분비샘은 예로서 귀지샘을 갖는 땀샘이다.

[0844] 피지는 피지샘으로부터 분비된 산물이다. 일부 구현예에서, 피지는 트리글리세라이드, 왁스 에스테르, 스쿠알렌, 콜레스테롤 에스테르, 콜레스테롤, 및 지방산을 포함한다. 일부 구현예에서, 피지는 스쿠알렌, 라노스테롤 및 콜레스테롤을 포함한다. 피지의 일부로서 분비되는 스쿠알렌은 라노스테롤 및 콜레스테롤을 포함하는 모든 동물 스테로이드에 대한 전구체로서 작용한다. 스쿠알렌은 콜레스테롤 및 다른 이소프레노이드의 생산을 담당하는 메발로네이트 경로를 통해 생산된다. HMG-CoA(또는 3-하이드록시-3-메틸글루타릴-보조효소 A) 환원효소는 메발로네이트 경로에서 속도 제어 효소이다.

[0845] 일부 구현예에서, 외분비샘 분비된 제제는 트리글리세라이드, 왁스 에스테르, 스쿠알렌, 콜레스테롤 에스테르, 콜레스테롤, 및 지방산 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 구현예에서, 외분비샘 분비된 제제는 스쿠알렌, 라노스테롤 및 콜레스테롤 중 적어도 하나를 포함한다.

[0846] *항미생물 EAC 보호제*

[0847] 일부 구현예에서, EAC 보호제는 항미생물 특성을 갖는다. 일부 구현예에서, 항미생물 EAC 보호제는 지질, 단백질, 및 항미생물 웨타이드(AMP)를 포함한다. 일부 구현예에서, 지질은 지방산, 콜레스테롤, 왁스, 스테롤, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 트리글리세라이드, 및 인지질을 포함한다. 일부 구현예에서, 지방산은 유리지방산(FFA) 및 불포화 지방산, 예컨대 올레산 및 팔미트올레산을 포함한다. 일부 구현예에서, AMP는 hBD-1, hBD-2, hBD-3, 및 LL-37을 포함한다.

[0848] *구토방지제/중추신경계 제제*

[0849] 구토방지제는 선택적으로 임의의 본원에 개시된 귀 제제 및 조성물과 조합하여 사용된다. 구토방지제는 항-정신제제, 바르비투레이트, 벤조디아제핀 및 페노티아진을 포함하는 항히스타민제 및 중추신경 제제를 포함한다. 다른 구토방지제는 돌라세트론, 그라니세트론, 온단세트론, 트로피세트론, 팔로노세트론, 및 이의 조합을 포함하는 세로토닌 수용체 길항제; 돔페리돈, 프로페리돌, 할로페리돌, 클로르프로마진, 프로메타진, 프로클로르페라진 및 이의 조합을 포함하는 도파민 길항제; 드로나비돌, 나빌론, 사티벡스, 및 이의 조합을 포함하는 칸나비노이드; 스코폴라민을 포함하는 항콜린제; 및 덱사메타손, 트리메토벤즈아민, 에메트롤, 프로포폴, 무스시몰, 및 이의 조합을 포함하는 스테로이드를 포함한다.

[0850] 선택적으로, 중추신경계 제제 및 바르비투레이트는 자가면역 귀 장애를 동반하는 구역질 및 구토 증상의 치료에 유용하다. 사용되는 경우, 이독성을 포함하는 가능한 부작용 없이 특정 증상을 완화하거나 개선하기 위해 적절한 바르비투레이트 및/또는 중추신경계 제제가 선택된다. 더욱이, 상기 논의된 바와 같이, 약물을 내이의 정원장 막으로 표적화하는 것은 이들 약물의 전신 투여에 의해 유발되는 가능한 부작용 및 독성을 감소시킨다. 중추신경계 억제제로서 작용하는 바르비투레이트는, 알로바르비탈, 알페날, 아모바르비탈, 아프로바르비탈, 바르넥사클론, 바르비탈, 브랄로바르비탈, 부타바르비탈, 부탈비탈, 부탈릴로날, 부토바르비탈, 코르발롤, 크로틸바르비탈, 사이클로바르비탈, 사이클로팔, 에탈로바르비탈, 페바르바메이트, 헵타바르비탈, 헥세탈, 헥소바르비탈, 메타르비탈, 메토헥시톨, 메틸페노바르비탈, 나르코바르비탈, 네알바르비탈, 펜토바르비탈, 페노바르비탈, 프리

미돈, 프로바르비탈, 프로팔릴로날, 프록시바르비탈, 레포살, 세코바르비탈, 시그모달, 나트륨 티오웬탈, 탈부탈, 티알바르비탈, 티아밀랄, 티오바르비탈, 티오부타바르비탈, 투이날, 발로판, 빈바르비탈, 비닐비탈, 및 이의 조합을 포함한다.

[0851] 본원에 개시된 귀 제제와 함께 선택적으로 사용되는 다른 중추신경계 제제는 벤조디아제핀 또는 페노티아진을 포함한다. 유용한 벤조디아제핀은, 비제한적으로 디아제팜, 로라제팜, 옥사제팜, 프라제팜, 알프라졸람, 브로마제팜, 클로르디아제폭사이드, 클로나제팜, 클로라제페이트, 브로티졸람, 에스타졸람, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 로프라졸람, 로르메타제팜, 미다졸람, 니메타제팜, 니트라제팜, 테마제팜, 트리아졸람, 및 이의 조합을 포함한다. 페노티아진의 예는 프로클로르페라진, 클로르프로마진, 프로마진, 트리플루프로마진, 레보프로마진, 메토트리메프라마진, 메소리다진, 티로리다진, 플루페나진, 페르페나진, 플루펜티솔, 트리플루오페라진, 및 이의 조합을 포함한다.

[0852] 항히스타민제, 또는 히스타민 길항제는 히스타민의 방출 또는 작용을 억제하도록 작용한다. H₁ 수용체를 표적화하는 항히스타민제는 AIED, 다른 자가면역 장애뿐만 아니라 항염증성 장애와 관련된 구역질 및 구토 증상의 경감 또는 감소에 유용하다. 따라서, 일부 구현예는 히스타민 수용체(예컨대, H₁ 수용체, H₂ 수용체, 및/또는 H₃ 수용체)를 조절하는 제제의 사용을 포함한다.

[0853] 이러한 항히스타민제는, 비제한적으로, 메클리진, 디펜하이드라민, 로라타딘 및 쿠에티아핀을 포함한다. 다른 항히스타민제는 메피라민, 피페록산, 안타졸린, 카르비녹사민, 독실아민, 클레마스틴, 디멘하이드린레이트, 페니라민, 클로르펜아민, 클로르페니라민, 텍스클로르페니라민, 브롬페니라민, 트리프롤리딘, 사이클리진, 클로르사이클리진, 하이드록시진, 프로메타진, 알리메마진, 트리메프라진, 사이프로헵타딘, 아자타딘, 케토티펜, 옥사토마이드 및 이의 조합을 포함한다.

[0854] 일부 구현예에서, H₁ 수용체 길항제는 메클리진 하이드로클로라이드이다. 일부 구현예에서, H₁ 수용체 길항제는 프로메타진 하이드로클로라이드이다. 일부 구현예에서, H₁ 수용체 길항제는 디멘하이드린레이트이다. 일부 구현예에서, H₁ 수용체 길항제는 디펜하이드라민이다. 일부 구현예에서, H₁ 수용체 길항제는 신나리진이다. 일부 구현예에서, H₁ 수용체 길항제는 하이드록시진 파모에이트이다.

[0855] H₃ 수용체를 표적화하는 항히스타민제는, 비제한적으로 베타히스틴 디하이드로클로라이드를 포함한다.

항미생물제

[0856] 항미생물제가 또한 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 유용한 것으로 고려된다. 일부 구현예에서, 항미생물제는 본원에 기재된 바와 같다.

코르티코스테로이드

[0857] 코르티코스테로이드가 또한 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 유용한 것으로 고려된다. 일부 구현예에서, 코르티코스테로이드는 본원에 기재된 바와 같다.

귀보호제

[0858] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 귀 제제 또는 조성물(예컨대, 본원에 개시된 귀 감각 세포 조절제 제제)은 본원에 기재된 화학치료제 및/또는 항생제와 같이 제제의 이독성을 감소, 억제 또는 개선하거나, 또는 과도한 소음 등을 포함하는 다른 환경 인자의 효과를 감소, 억제 또는 개선하는 귀보호제를 추가로 포함한다. 귀보호제의 예는, 비제한적으로, 티올 및/또는 티올 유도체 및/또는 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 유도체(예컨대 전구약물)(예컨대, D-메티오닌, L-메티오닌, 에티오닌, 하이드록실 메티오닌, 메티오니놀, 아미포스틴, 메스나(나트륨 2-설파닐에탄설포네이트), D 및 L 메티오닌의 혼합물, 노르메티오닌, 호모메티오닌, S-아데노실-L-메티오닌), 디에틸디티오카르바메이트, 웹셀렌(2-페닐-1, 2-벤즈이소셀레나졸-3(2H)-온), 티오황산나트륨, AM-111(세포 투과성 JNK 억제제(Laboratoires Auris SAS)), 류코보린, 류코보린 칼슘, 텍스라족산, 피라세탐, 옥시라세탐, 아니라세탐, 프라미라세탐, 페닐피라세탐(Carphedon), 에티라세탐, 레비티라세탐, 네피라세탐, 니코라세탐, 롤지라세탐, 네브라세탐, 파소라세탐, 콜루라세탐, 디미라세탐, 브리바라세탐, 셀레트라세탐, 롤리프라만드 또는 이의 조합을 포함한다. 귀보호제는 최대 독성 용량보다 높은 용량의 화학치료제 및/또는 항생제의 투여를 허용하며; 화학치료제 및/또는 항생제는 그렇지 않으면 이독성으로 인해 더 낮은 용량으로 투여될 것이다. 귀보호제는, 선택적으로 단독으로 투여되는 경우, 또한 비제한적으로 소음성 청력 손실 및 이명을 포함하는, 청력의 상실 및 수반되는 효과에 기여하는 환경적 인자의 효과의 개선, 감소 또는 제거를 가능하게

한다.

[0862] 이독성 화학치료제(예컨대, 시스 플라틴) 및/또는 이독성 항생제(예컨대, 젠타마이신)와 관련하여 물:물 기준으로 본원에 기재된 임의의 제제에서의 귀보호제의 양은 약 5:1 내지 약 200:1, 약 5:1 내지 약 100:1, 또는 약 5:1 내지 약 20:1의 범위이다. 이독성 화학치료제(예컨대, 시스 플라틴) 및/또는 이독성 항생제(예컨대, 젠타마이신)와 관련하여 물:물 기준으로 본원에 기재된 임의의 제제에서의 귀보호제의 양은 약 50:1, 약 20:1 또는 약 10:1이다. 본원에 기재된 임의의 귀 감각 세포 조절제 제제는 약 10 mg/mL 내지 약 50 mg/mL, 약 20 mg/mL 내지 약 30 mg/mL, 또는 약 25 mg/mL의 귀보호제를 포함한다.

화학치료제

[0864] 화학치료제가 또한 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 화학치료제는 암세포 또는 미생물을 사멸시킴으로써 작용하며, 암 또는 악성 세포를 표적화하는 항종양 제제를 포함한다. 일부 화학치료제 단독 또는 이의 조합은 또한 이독성이다. 예를 들어, 시스플라틴은 공지된 달팽이독성 제제이다. 그러나, 항산화제와 조합된 시스플라틴의 사용은 예방적이며, 화학치료제의 이독성 효과를 줄인다. 일부 구현예에서, 세포독성 약물의 국소 적용은 유지된 효능으로 더 낮은 양의 사용, 또는 더 짧은 기간 동안 표적화된 양의 사용을 통해 전신 적용을 통해 일어날 수도 있는 이독성 효과를 줄인다. 따라서, 종양 성장에 대한 요법의 과정을 선택하는 숙련된 의사는 이독성 화합물을 피하거나 조합하거나, 또는 이독성 효과를 피하거나 줄이기 위해 치료의 양 또는 과정을 바꾸는 지식을 가질 것이다.

[0865] 본원에 개시된 제제 및 조성물과 조합하여 사용되는 화학치료제는, 예를 들어, 비제한적으로 아드리아마이신, 이미다졸 카르복사미드, 사이클로포스파미드, 메클로로레타민, 클로람부실, 멜팔란, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 미톡산트론, 발루비신, 파클리탁셀, 도세탁셀, 에토포시드, 테니포시드, 타플루포시드, 아자시티딘, 아자티오프린, 카페시타빈, 시타라빈, 독시플루리딘, 플루오로우라실, 쟈시타빈, 머캅토퓨린, 메토트렉세이트, 티오구아닌, 블레오마이신, 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 올트랜스 레티노산, 빈블라스틴, 빙크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 및 이의 조합을 포함한다.

항상성 조절제

[0866] 항상성 조절제는 본원에 기재된 제제 및 조성물에서 유용한 것으로 고려된다. 항상성 조절제는 이온 및 유체(예컨대 물) 항상성 조절제를 포함한다. 일부 경우, 항상성 조절제는 본원에 기재된 바와 같은 Na/K-ATPase 조절제, ENaC 조절제, 바소프레신 수용체 조절제, 이뇨제 등을 포함한다.

Na/K ATPase 조절제

[0867] Na/K-ATPase 조절제가 본원에 개시된 제제 및 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 달팽이관 항상성은 내림프의 전해질 조성에 의존적이며, 이는 ATPase를 통한 Na^+ 및 K^+ 의 능동 교환에 의해 조절된다. Na/K-ATPase 조절제의 예는 니모디핀(나트륨-칼륨 아데노신 트리포스파타제 자극제), 우아바인(ouabain), 및 푸로세미드를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

장치

[0868] 본원에 개시된 약제학적 제제 및 조성물의 전달을 위한, 또는 대안적으로 본원에 개시된 귀 제제의 기능의 측정 또는 감시를 위한 장치의 용도가 또한 본원에서 고려된다. 예를 들어, 일부 구현예에서 약제학적 제제 및 조성물을 기계적으로 전달하는 펌프, 삼투압농도 장치 또는 다른 수단이 본원에 개시된 약제학적 제제의 전달에 사용된다. 저장소 장치(Reservoir device)가 선택적으로 약제학적 약물 전달 유닛과 함께 사용되며, 약물 전달 유닛과 함께 내부에, 또는 귀 구조의 외부에 존재한다.

[0869] 다른 구현예는 청력, 균형 또는 다른 귀 장애를 모니터링하거나 조사하기 위한 기계적 또는 영상 장치의 사용을 고려한다. 예를 들어, 자기 공명 영상(MRI) 장치가 구현예의 범주 내에서 특별히 고려되며, MRI 장치(예를 들어, 3 Tesla MRI 장치)는 메니에르병 진행 및 본원에 개시된 약제학적 제제를 이용한 후속 치료를 평가할 수 있다. 문헌[Carfara et al. Laryngoscope 118:501-505(March 2008)]을 참고한다. 전신 스캐너, 또는 대안적으로 두개 스캐너가 고려될 뿐만 아니라 고해상도(인간에 대해 7 Tesla, 8 Tesla, 9.5 Tesla 또는 11 Tesla)가 MRI 스캐닝에서 선택적으로 사용된다.

귀 제제의 시작화

[0870] 일부 구현예에서 염료(예컨대, 트립판 블루 염료, 에반스 블루 염료) 또는 다른 추적 화합물을 포함하는 귀 제

제 및 조성물이 본원에 또한 제공된다. 일부 경우, 귀 양립가능한 염료를 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물에 첨가하는 것은 귀(예컨대, 설치류 귀 및/또는 인간 귀)에서 임의의 투여된 제제 또는 조성물의 시각화를 돋는다. 특정 구현예에서, 염료 또는 다른 추적 화합물을 포함하는 귀 제제 또는 조성물은 내림프 및/또는 외립프에서의 약물의 농도를 모니터링하기 위해 동물 모델에서 현재 사용되는 침습적 절차의 필요성을 제거한다.

[0875] 일부 경우, 고실내 주사는 전문가의 필요를 요구하며, 제제 또는 조성물은 전달된 약물의 효율을 최대화하기 위해 귀의 특정 부위에 전달될 필요가 있다. 특정 경우, 본원에 기재된 임의의 제제 또는 조성물을 위한 시각화 기술은 약물이 적절한 위치에 적용되도록 투여 부위(예컨대, 정원창)를 시각화한다. 일부 경우, 염료를 포함하는 제제 또는 조성물은 제제를 귀(예컨대, 인간 귀)에 투여하는 동안 제제 또는 조성물의 시각화를 허용하고, 약물이 의도된 부위에서 전달되는 것을 보장하고, 제제 또는 조성물의 부정확한 배치로 인한 임의의 합병증을 피한다. 적용시 제제 또는 조성물의 시각화를 향상시키는 것을 돋는 염료의 포함, 및 추가 개입 없이 투여 후 제제 또는 조성물의 위치를 시각적으로 검사하는 능력은 동물 모델 및/또는 인간 시험에서 고실내 치료제를 시험하기 위해 현재 이용가능한 방법에 비해 진보를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 조성물과 양립 가능한 염료는 에반스 블루(예컨대, 귀 제제의 총 중량의 0.5%), 메틸렌 블루(예컨대, 귀 제제의 총 중량의 1%), 이소설판 블루(예컨대, 귀 제제의 총 중량의 1%), 트립판 블루(예컨대, 귀 제제의 총 중량의 0.15%), 및/또는 인도시아닌 그린(예컨대, 25mg/바이알)을 포함한다. 다른 일반적인 염료, 예컨대 FD&C 레드 40, FD&C 레드 3, FD&C 엘로우 5, FD&C 엘로우 6, FD&C 블루 1, FD&C 블루 2, FD&C 그린 3, 형광 염료(예컨대, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 알렉사 플루오르, 딜라이트 플루오르) 및/또는 MRI, CAT 스캔, PET 스캔 등과 같은 비침습적 영상화 기술과 함께 시각화될 수 있는 염료(예컨대, 가돌리늄계 MRI 염료, 요오드계 염료, 바륨계 염료 등)가 또한 본원에 기재된 임의의 귀 제제 또는 조성물과 함께 사용하기 위해 고려된다. 본원에 기재된 임의의 제제 또는 조성물과 양립 가능한 다른 염료는 시그마-알드리치 카탈로그에 염료(이는 상기 개시를 위해 본원에 참조로 포함됨)하에 열거되어 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 귀 제제에서의 염료의 농도는 본원에 기재된 임의의 제제 또는 조성물의 총 중량 및/또는 부피의 2% 미만, 1.5% 미만, 1% 미만, 0.5% 미만, 0.25% 미만, 0.1% 미만, 또는 100 ppm 미만이다.

[0876] 염료를 포함하는 이러한 귀 양립가능한 제제 또는 조성물의 특정 구현예에서, 귀에서 염료를 포함하는 제어 방출 귀 제제 또는 조성물을 시각화하는 능력은 인간 용도에 적합한 고실내 귀 제제 또는 조성물의 개발에 적용 가능한 적합한 시험 방법에 대한 오래된 필요성을 충족시킨다. 염료를 포함하는 이러한 귀 양립가능한 제제 또는 조성물의 특정 구현예에서, 염료를 포함하는 제어 방출 귀 제제 또는 조성물을 시각화하는 능력은 인간 임상 시험에서 본원에 기재된 임의의 귀 제제의 시험을 허용한다.

일반적인 멸균 방법

[0877] 내이의 환경은 단리된 환경이다. 내림프 및 외립프는 정체된 유체이며, 순환계와 인접하여 접촉하지 않는다. 혈액-내림프 장벽 및 혈액-외립프 장벽을 포함하는 혈액-미로-장벽(BLB)은 미로 공간(즉, 전정 및 달팽이관 공간) 내의 전문화된 상피 세포 사이에 밀착 연접으로 이루어진다. BLB의 존재는 활성제(예컨대, 면역조절제, 청각 압력 조절제, 항미생물제)가 내이의 단리된 미세환경으로 전달되는 것을 제한한다. 귀 유모 세포는 내림프 또는 외립프 유체에 잠겨 있으며, 칼륨 이온의 달팽이관 재순환은 유모 세포 기능에 중요하다. 내이가 감염되는 경우, 내림프 및/또는 외립프 내로 백혈구 및/또는 면역글로불린의 유입(예컨대, 미생물 감염에 대한 반응으로)이 있고, 내이 유체의 섬세한 이온 조성이 백혈구 및/또는 면역글로불린의 유입에 의해 변동된다. 특정 경우, 내이 유체의 이온 조성의 변화는 청력 손실, 균형 상실 및/또는 청각 구조의 골화를 초래한다. 특정 경우, 심지어 미량의 발열원 및/또는 미생물이 내이의 단리된 미세환경에서의 감염 및 관련된 생리학적 변화를 촉발한다.

[0879] 일 양태에서, 엄격한 무균 요건으로 멸균되며 중이 및/또는 내이에 투여하는데 적합한 귀 제제 또는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 귀 양립가능한 조성물이다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 발열원 및/또는 미생물이 실질적으로 없다.

[0880] 본원에 기재된 귀 장애를 개선하거나 감소시키는 귀 제제 또는 조성물이 본원에 제공된다. 또한 상기 귀 제제 또는 조성물의 투여를 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 멸균된다. 인간에서 사용하기 위한 본원에 개시된 약제학적 조성물의 멸균을 위한 수단 및 과정이 본원에 개시된 구현예 내에 포함된다. 목표는 감염을 유발하는 미생물이 비교적 없는 안전한 약제학적 제품을 제공하는 것이다. 미국 식품의약국은 <http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fn1.htm>에서 이용가능한 간행물 "산업 가이드라인: 무균 처리에 의해 생산된 멸균 약물 제품"에서 규제 지침을 제공하였으며, 이는 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다.

내이의 치료를 위한 안전한 약제학적 제품에 이용가능한 구체적인 가이드라인은 없다.

[0881] 본원에 사용된 바와 같이, 멸균은 제품 또는 포장에 존재하는 미생물을 파괴하거나 제거하는 과정을 의미한다. 물체 및 제제 또는 조성물의 멸균에 이용가능한 임의의 적합한 방법이 사용된다. 미생물의 불활성화를 위한 이용가능한 방법은, 비제한적으로, 극열, 치사의 화학물질, 또는 감마 방사선의 적용을 포함한다. 일부 구현예에서, 제제를 가열 멸균, 화학적 멸균, 방사선 멸균 또는 여과 멸균으로부터 선택된 멸균 방법에 적용하는 단계를 포함하는 귀 치료제의 제조 과정이 있다. 사용되는 방법은 멸균될 장치 또는 조성물의 특성에 주로 좌우된다. 많은 멸균 방법에 대한 상세한 설명은 Lippincott, Williams & Wilkins에 의해 공개된 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy]의 제40장에 제공되어 있으며, 이는 이 주제와 관련하여 참조로 포함되어 있다.

[0882] 열에 의한 멸균

[0883] 많은 방법이 극열의 적용에 의한 멸균에 이용가능하다. 한 가지 방법은 포화 증기 오토클레이브의 사용을 통한 것이다. 이 방법에서, 적어도 121°C의 온도의 포화 증기가 멸균될 물체와 접촉된다. 멸균될 물체의 경우, 열은 미생물에 직접 전달되거나, 또는 멸균될 수용액의 별크를 가열함으로써 미생물에 간접적으로 전달된다. 이 방법은 멸균 과정에서 유연성, 안전성 및 경제성을 허용하므로 널리 실시된다.

[0884] 건열 멸균은 상승된 온도에서 미생물을 사멸시키고 발열원 제거를 수행하는데 사용되는 방법이다. 이 과정은 HEPA 여과된 미생물이 없는 공기를 멸균 과정의 경우 적어도 130-180°C의 온도로 가열하고 발열원 제거 과정의 경우 적어도 230-250°C의 온도로 가열하는데 적합한 장치에서 발생한다. 농축되거나 분말화된 제제를 재구성하기 위한 물은 또한 오토클레이브에 의해 멸균된다.

[0885] 화학적 멸균

[0886] 화학적 멸균 방법은 극열 멸균을 견디지 못하는 제품을 위한 대안이다. 이 방법에서, 산화에틸렌, 이산화염소, 포름알데히드 또는 오존과 같은 살균 특성을 갖는 다양한 기체 및 증기가 항세포자멸제로서 사용된다. 산화에틸렌의 살균 활성은, 예를 들어, 반응성 알킬화제로서 작용하는 능력으로부터 비롯된다. 따라서, 멸균 과정은 산화에틸렌 증기가 멸균될 제품과 직접 접촉할 것을 요구한다.

[0887] 방사선 멸균

[0888] 방사선 멸균의 한 가지 장점은 열 분해 또는 다른 손상 없이 많은 유형의 생성물을 멸균시키는 능력이다. 일반적으로 사용되는 방사선은 베타 방사선 또는 대안적으로, ^{60}Co 공급원으로부터의 감마 방사선이다. 감마 방사선의 투과능은 용액, 조성물 및 불균일 혼합물을 포함하는 많은 생성물 유형의 멸균에서 이를 사용할 수 있게 해준다. 방사선 조사의 살균 효과는 감마 방사선과 생물학적 거대분자의 상호작용으로부터 발생한다. 이 상호작용은 하전된 종 및 자유 라디칼을 생성한다. 재배열 및 가교 과정과 같은 후속 화학 반응은, 이러한 생물학적 거대분자의 정상 기능의 손실을 초래한다. 본원에 기재된 제제는 또한 선택적으로 베타 방사선 조사를 사용하여 멸균된다.

[0889] 여과

[0890] 여과 멸균은 용액으로부터 미생물을 제거하지만 파괴하지 않기 위해 사용되는 방법이다. 막 필터는 열 민감성 용액을 여과하는데 사용된다. 이러한 필터는 혼합된 셀룰로오스 에스테르(MCE), 폴리비닐리텐 플루오라이드(PVF; PVDF로도 알려짐), 또는 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE)의 얇고, 강하고, 균일한 중합체이며 0.1 내지 0.22 μm 범위의 공극 크기를 갖는다. 다양한 특징의 용액은 상이한 필터 막을 사용하여 선택적으로 여과된다. 예를 들어, PVF 및 PTFE 막은 수용액이 PVF 또는 MCE 막을 통해 여과되는 동안 유기 용매를 여과하는데 적합하다. 필터 장치는 주사기에 부착된 단일 현장사용 일회용 필터부터 제조 공장에서 사용하기 위한 상업적인 규모의 필터까지 많은 규모로 사용하는데 이용될 수 있다. 막 필터는 오토클레이브 또는 화학적 멸균에 의해 멸균된다. 막 여과 시스템의 검증은 표준화된 프로토콜(Microbial Evaluation of Filters for Sterilizing Liquids, Vol 4, No. 3. Washington, D.C: Health Industry Manufacturers Association, 1981)에 따라 수행되며, 브레분디모나스 디미누타(Brevundimonas diminuta; ATCC 19146)와 같이 비정상적으로 작은 미생물의 알려진 양(약 $10^{7}/\text{cm}^2$)을 이용하여 막 필터를 시험하는 것을 포함한다.

[0891] 약제학적 제제 또는 조성물은 막 필터를 통과시킴으로써 선택적으로 멸균된다. 일부 구현예에서, 나노입자(미국 특허 제6,139,870호) 또는 다중층 소포(Richard et al., International Journal of Pharmaceutics(2006),

312(1-2):144-50)를 포함하는 제제 또는 조성물은 이들의 조직화된 구조를 파괴하지 않는 $0.22 \mu\text{m}$ 필터를 통한 여과에 의해 멸균될 수 있다.

[0892] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 여과 멸균의 수단에 의해 제제 또는 조성물(또는 이의 성분)을 멸균시키는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 입자를 포함하며, 입자 제제 또는 조성물은 여과 멸균에 적합하다. 추가 구현예에서, 상기 입자 제제 또는 조성물은 300 nm 미만의 크기, 200 nm 미만의 크기, 100 nm 미만의 크기의 입자를 포함한다. 또 다른 구현예에서 귀 제제 또는 조성물은 입자 제제 또는 조성물을 포함하며, 입자의 무균성은 전구체 성분 용액의 멸균 여과에 의해 확보된다. 또 다른 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 입자 제제 또는 조성물을 포함하며, 입자 제제 또는 조성물의 무균성은 저온 멸균 여과에 의해 확보된다. 추가 구현예에서, 상기 저온 멸균 여과는 0 내지 30°C, 또는 0 내지 20°C, 또는 0 내지 10°C, 또는 10 내지 20°C, 또는 20 내지 30°C의 온도에서 일어난다. 또 다른 구현예에서, 입자 제제 또는 조성물을 함유하는 수용액을 멸균 필터를 통해 저온에서 여과하는 단계; 멸균 용액을 동결건조시키는 단계; 및 입자 제제 또는 조성물을 투여 전에 멸균 물로 재구성하는 단계를 포함하는, 귀 허용가능한 입자 제제 또는 조성물의 제조를 위한 과정이 있다.

[0893] 또 다른 구현예에서 귀 제제 또는 조성물은 나노입자 제제 또는 조성물을 포함하며, 나노입자 제제 또는 조성물은 여과 멸균에 적합하다. 추가 구현예에서, 나노입자 제제 또는 조성물은 300 nm 미만의 크기, 200 nm 미만의 크기, 또는 100 nm 미만의 크기의 나노입자를 포함한다. 또 다른 구현예에서 귀 제제 또는 조성물은 미소구체 제제 또는 조성물을 포함하며, 미소구체의 무균성은 전구체 유기 용액 및 수용액의 멸균 여과에 의해 확보된다. 또 다른 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물의 무균성은 저온 멸균 여과에 의해 확보된다. 추가 구현예에서, 저온 멸균 여과는 0 내지 30°C, 또는 0 내지 20°C, 또는 0 내지 10°C, 또는 10 내지 20°C, 또는 20 내지 30°C의 온도에서 일어난다.

[0894] 특정 구현예에서, 활성 성분은 적합한 비히클(예컨대, 완충제)에 용해되고, 개별적으로 멸균되며(예컨대, 열 처리, 여과, 감마 방사선에 의해); 나머지 부형제는 적합한 방법(예컨대, 부형제의 냉각된 혼합물의 여과 및/또는 방사선 조사)에 의해 분리 단계에서 멸균되고; 이후, 개별적으로 멸균된 2개의 용액은 무균적으로 혼합되어 최종 귀 제제 또는 조성물을 제공한다.

[0895] 일부 경우, 종래에 사용된 멸균 방법(예컨대, 열 처리(예컨대, 오토클레이브에서), 감마 방사선 조사, 여과)은 제제 또는 조성물 내의 치료제의 비가역적 분해를 야기한다.

미생물

[0897] 본원에 기재된 귀 장애를 개선하거나 감소시키는 귀 제제 또는 조성물이 본원에 제공된다. 상기 귀 제제 또는 조성물의 투여를 포함하는 방법이 본원에 추가로 제공된다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 미생물이 실질적으로 없다. 허용가능한 무균성 수준은 비제한적으로 미국 약전 <1111>장 및 그 이하를 포함하는, 치료적으로 허용가능한 귀 제제 또는 조성물을 정의하는 적용가능한 표준에 기초한다. 예를 들어, 허용가능한 무균성 수준은 제제 또는 조성물의 g당 10 콜로니 형성 단위(cfu), 제제 또는 조성물의 g당 50 cfu, 제제 또는 조성물의 g당 100 cfu, 제제 또는 조성물의 g당 500 cfu 또는 제제 또는 조성물의 g당 1000 cfu를 포함한다. 또한, 허용가능한 무균성 수준은 특정 불쾌한 미생물 제제의 제외를 포함한다. 예로서, 특정 불쾌한 미생물 제제는 비제한적으로 에세리키아 콜리(E. coli), 살모넬라 종, 슈도모나스 애루지노사 및/또는 다른 특정 미생물 제제를 포함한다.

[0898] 귀 제제의 무균성은 미국 약전 <61>, <62> 및 <71>장에 따른 무균성 보장 프로그램을 통해 확인된다. 무균성 보장 품질 관리, 품질 보증 및 검증 과정의 핵심 요소는 무균성 시험 방법이다. 무균성 시험은, 단지 예로서, 2가지 방법에 의해 수행된다. 첫 번째는 시험되는 제제의 샘플을 성장 배지에 넣고 최대 21일의 기간 동안 배양하는 직접 접종이다. 성장 배지의 혼탁도는 오염을 나타낸다. 이 방법의 단점은 민감도를 감소시키는 별크 물질의 작은 샘플링 크기, 및 육안 관찰에 기초한 미생물 성장의 검출을 포함한다. 대안적인 방법은 막 여과 무균성 시험이다. 이 방법에서, 다양한 제품이 작은 막 여과지에 통과한다. 이후, 여과지를 미생물의 성장을 촉진하기 위해 배지에 넣는다. 이 방법은 전체 별크 제품을 샘플링하므로 민감도가 더 큰 장점을 갖는다. 상업적으로 이용 가능한 밀리포어 스테리테스트(Millipore Steritest) 무균성 시험 시스템이 막 여과 무균성 시험에 의한 결정에 선택적으로 사용된다. 크림 또는 연고의 여과 시험을 위해, 스테리테스트 필터 시스템 번호 TLHVSL210이 사용된다. 크림 또는 점성 제품의 여과 시험을 위해, 스테리테스트 필터 시스템 번호 TLAREM210 또는 TDAREM210이 사용된다. 미리 총진된 주사기의 여과 시험을 위해, 스테리테스트 필터 시스템 번호 TTHASY210이 사용된다. 에어로졸 또는 포말로서 제공된 물질의 여과 시험을 위해, 스테리테스트 필터 시스템 번호 TTHVA210이 사용된다. 앰

풀 또는 바이알 내의 가용성 분말의 여과 시험을 위해, 스테리테스트 필터 시스템 번호 TTHADA210 또는 TTHADV210이 사용된다.

[0899] *E. coli* 및 살모넬라의 시험은 30-35°C에서 24-72시간 동안 배양된 락토스 브로쓰의 사용, 18-24시간 동안 맥콘키(MacConkey) 및/또는 EMB 한천에서의 배양, 및/또는 라파포트(Rappaport) 배지의 사용을 포함한다. *P. 애루지* 노사의 검출을 위한 시험은 NAC 한천의 사용을 포함한다. 미국 약전 <62>장은 특정 불쾌한 미생물에 대한 시험 절차를 추가로 열거한다.

[0900] 특정 구현예에서, 임의의 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 제제의 g당 약 60 콜로니 형성 단위(CFU) 미만, 약 50 콜로니 형성 단위 미만, 약 40 콜로니 형성 단위 미만, 또는 약 30 콜로니 형성 단위 미만의 미생물 제제를 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 내림프 및/또는 외림프와 등장성으로 제제화된다.

내독소

[0902] 본원에 기재된 귀 장애를 개선하거나 감소시키는 귀 제제 또는 조성물이 본원에 제공된다. 상기 귀 제제 또는 조성물의 투여를 포함하는 방법이 본원에 추가로 제공된다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 내독소가 실질적으로 없다. 멸균 과정의 추가의 양태는 미생물의 사멸로부터의 부산물의 제거(이하, "제품")이다. 발열원 제거 과정은 샘플로부터 발열원을 제거한다. 발열원은 면역 반응을 유도하는 내독소 또는 외독소이다. 내독소의 예는 그램 음성 박테리아의 세포벽에서 발견되는 지질다당류(LPS) 분자이다. 오토클레이빙 또는 산화에틸렌 처리와 같은 멸균 절차가 박테리아를 사멸시키지만, LPS 잔기는 패혈성 쇼크와 같은 전염증성 면역 반응을 유도한다. 내독소의 분자 크기는 광범위하게 다양하기 때문에, 내독소의 존재는 "내독소 단위"(EU)로 표현된다. 1 EU는 100 피코그램의 *E. coli* LPS와 동등하다. 일부 경우, 인간은 kg 체중당 5 EU 정도의 적은 반응을 발생시킨다. 무균성은 당업계에서 인식되는 바와 같은 임의의 단위로 표현된다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 통상적으로 허용가능한 내독소 수준(예컨대, 5 EU/대상의 체중 kg)과 비교하여 더 낮은 내독소 수준(예컨대 < 4 EU/대상의 체중 kg)을 함유한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 5 EU/대상의 체중 kg 미만을 갖는다. 다른 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 4 EU/대상의 체중 kg 미만을 갖는다. 추가 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 3 EU/대상의 체중 kg 미만을 갖는다. 추가 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 2 EU/대상의 체중 kg 미만을 갖는다.

[0903] 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 5 EU/kg 제제 미만을 갖는다. 다른 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 4 EU/kg 미만의 제제를 갖는다. 추가 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 3 EU/kg 제제 미만을 갖는다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 5 EU/kg 제품 미만을 갖는다. 다른 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 1 EU/kg 미만의 제품을 갖는다. 추가 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.2 EU/kg 제품 미만을 갖는다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 5 EU/g 단위 또는 제품 미만을 갖는다. 다른 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 3 EU/g 단위 또는 제품 미만을 갖는다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 5 EU/mg 단위 또는 제품 미만을 갖는다. 다른 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 4 EU/mg 단위 또는 제품 미만을 갖는다. 추가 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 3 EU/mg 단위 또는 제품 미만을 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 약 1 내지 약 5 EU/mL의 제제 또는 조성물을 함유한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 약 2 내지 약 5 EU/mL의 제제 또는 조성물, 약 3 내지 약 5 EU/mL의 제제 또는 조성물, 또는 약 4 내지 약 5 EU/mL의 제제 또는 조성물을 함유한다.

[0904] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 통상적으로 허용가능한 내독소 수준(예컨대, 0.5 EU/mL의 제제 또는 조성물)과 비교하여 더 낮은 내독소 수준(예컨대 < 0.5 EU/mL의 제제 또는 조성물)을 함유한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.5 EU/mL 제제 또는 조성물 미만을 갖는다. 다른 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.4 EU/mL 제제 또는 조성물 미만을 갖는다. 추가 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 0.2 EU/mL 제제 또는 조성물 미만을 갖는다.

[0905] 발열원 검출은, 단지 예로서, 몇 가지 방법에 의해 수행된다. 적합한 무균성 시험은 미국 약전(USP) <71> 무균성 시험(23판, 1995)에 기술된 시험을 포함한다. 토끼 발열원 시험 및 리물러스 아메보사이트 라이세이트 (Limulus amebocyte lysate) 시험은 모두 미국 약전 <85> 및 <151>장(USP23/NF 18, Biological Tests, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 1995)에 명시되어 있다. 대안적인 발열원 분석이 단핵구 활성화-사이토카인 분석에 기초하여 개발되었다. 품질 관리 적용에 적합한 균일한 세포주가 개발되었고, 이는 토끼 발열원 시험 및 리물러스 아메보사이트 라이세이트 시험을 통과한 샘플에서 발열성을 검출하는 능력

을 입증하였다(Taktak et al, J. Pharm. Pharmacol.(1990), 43:578-82). 추가 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 발열원 제거에 적용된다. 추가 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물을 제조하는 과정은 제제를 발열성에 대해 시험하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 발열원이 실질적으로 없다.

[0906] pH 및 삼투압농도

외립프 및/또는 내립프와 양립가능하며 달팽이관 전하에 어느 변화도 유발하지 않는 이온 균형을 갖는 귀 제제 또는 조성물이 본원에 기재된다. 특정 구현예에서, 본 제제 또는 조성물의 삼투압농도/삼투질농도는, 예를 들어, 적절한 염 농도(예컨대, 나트륨 염의 농도)의 사용에 의해 또는 제제 또는 조성물을 내립프 양립가능하고/하거나 외립프 양립가능하게 하는(즉, 내립프 및/또는 외립프와 등장성이게 하는) 등장화제의 사용에 의해 조절된다. 일부 경우, 본원에 기재된 내립프 양립가능하고/하거나 외립프 양립가능한 제제 또는 조성물은 투여시 내이의 환경에 최소한의 방해를 유발하고, 포유동물(예컨대, 인간)에게 최소한의 불편함(예컨대, 현기증)을 유발한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 보존제가 없고 청각 구조에서 최소한의 방해(예컨대, pH 또는 삼투압농도, 자극의 변화)를 유발한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 귀 구조에 비자극성 및/또는 비독성인 항산화제를 포함한다.

내립프에 존재하는 주요 양이온은 칼륨이다. 또한, 내립프는 높은 농도의 양으로 하전된 아미노산을 갖는다. 외립프에 존재하는 주요 양이온은 나트륨이다. 특정 경우, 내립프 및 외립프의 이온 조성은 유모 세포의 전기화학적 충격을 조절한다. 특정 경우, 내립프 또는 외립프의 이온 균형의 임의의 변화는 귀 유모 세포를 따라 전기화학적 충격의 전도의 변화로 인해 청력 손실을 초래한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물 또는 제제는 외립프의 이온 균형을 파괴하지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물 또는 제제는 외립프와 동일하거나 실질적으로 동일한 이온 균형을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물 또는 제제는 내립프의 이온 균형을 파괴하지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물 또는 제제는 내립프와 동일하거나 실질적으로 동일한 이온 균형을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물 또는 제제는 내이 유체(즉, 내립프 및/또는 외립프)와 양립가능한 이온 균형을 제공하도록 제제화된다.

[0909] 내립프 및 외립프는 혈액의 생리학적 pH와 가까운 pH를 갖는다. 내립프는 약 7.2-7.9의 pH 범위를 갖고; 외립프는 약 7.2 - 7.4의 pH 범위를 갖는다. 근위 내립프의 현장 pH는 약 7.4인 반면, 원위 내립프의 pH는 약 7.9이다.

[0910] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물의 pH는 약 7.0 내지 8.0의 내립프 양립가능한 pH 범위, 및 약 7.2-7.9의 바람직한 pH 범위로 조절된다(예컨대, 완충제의 사용에 의해). 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물의 pH는 약 7.0 - 7.6의 외립프 양립가능한 pH, 및 약 7.2-7.4의 바람직한 pH 범위로 조절된다(예컨대, 완충제의 사용에 의해).

[0911] 일부 구현예에서, 유용한 제제 또는 조성물은 또한 하나 이상의 pH 조절제 또는 완충제를 포함한다. 적합한 pH 조절제 또는 완충제는, 비제한적으로 아세트산염, 중탄산염, 염화암모늄, 구연산염, 인산염, 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 조합 또는 이의 혼합물을 포함한다.

[0912] 일부 구현예에서, 하나 이상의 완충제가 본 개시내용의 제제 또는 조성물에 사용되는 경우, 이들은, 예컨대, 약제학적으로 허용가능한 비히클과 조합되며, 예컨대, 약 0.1% 내지 약 20%, 약 0.5% 내지 약 10% 범위의 양으로, 최종 제제 또는 조성물에 존재한다. 본 개시내용의 특정 구현예에서, 제제 또는 조성물에 포함되는 완충제의 양은 제제 또는 조성물의 pH가 신체의 천연 완충 시스템을 방해하지 않는 양이다. 일부 구현예에서, 약 5 mM 내지 약 200 mM 농도의 완충제가 제제 또는 조성물에 존재한다. 특정 구현예에서, 약 20 mM 내지 약 100 mM 농도의 완충제가 존재한다. 다른 구현예에서, 완충제의 농도는 제제 또는 조성물의 pH가 3 내지 9, 5 내지 8, 또는 대안적으로 6 내지 7이도록 하는 것이다. 다른 구현예에서, 제제 또는 조성물의 pH는 약 7이다. 일부 구현예에서, 약산성 pH의 아세트산염 또는 구연산염과 같은 완충제가 있다. 일부 구현예에서, 완충제는 약 4.5 내지 약 6.5의 pH를 갖는 아세트산 나트륨 완충제이다. 또 다른 구현예에서, 완충제는 약 5.5 내지 약 6.0의 pH를 갖는 아세트산 나트륨 완충제이다. 추가 구현예에서, 완충제는 약 6.0 내지 약 6.5의 pH를 갖는 아세트산 나트륨 완충제이다. 일부 구현예에서, 완충제는 약 5.0 내지 약 8.0의 pH를 갖는 아세트산 나트륨 완충제이다. 또 다른 구현예에서, 완충제는 약 5.5 내지 약 7.0의 pH를 갖는 아세트산 나트륨 완충제이다. 일부 구현예에서, 완충제는 약 6.0 내지 약 6.5의 pH를 갖는 아세트산 나트륨 완충제이다.

[0913] 일부 구현예에서, 완충제의 농도는 제제 또는 조성물의 pH가 6 내지 9, 6 내지 8, 6 내지 7.6, 7 및 8이도록 하는 것이다. 다른 구현예에서, 제제 또는 조성물의 pH는 약 6.0, 약 6.5, 약 7 또는 약 7.5이다. 일부 구현예에서,

약염기성 pH의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 중탄산염, 탄산염 또는 인산염과 같은 완충제가 있다. 일 구현예에서, 완충제는 약 7.5 내지 약 8.5의 pH를 갖는 중탄산나트륨 완충제이다. 또 다른 구현예에서, 완충제는 약 7.0 내지 약 8.0의 pH를 갖는 중탄산나트륨 완충제이다. 추가 구현예에서, 완충제는 약 6.5 내지 약 7.0의 pH를 갖는 중탄산나트륨 완충제이다. 일 구현예에서, 완충제는 약 6.0 내지 약 9.0의 pH를 갖는 인산나트륨 이염기성 완충제이다. 또 다른 구현예에서, 완충제는 약 7.0 내지 약 8.5의 pH를 갖는 인산나트륨 이염기성 완충제이다. 일 구현예에서, 완충제는 약 7.5 내지 약 8.0의 pH를 갖는 인산나트륨 이염기성 완충제이다.

[0914] 일 구현예에서, 희석제가 또한 화합물을 안정화시키는데 사용되는데, 이들은 보다 안정한 환경을 제공하기 때문이다. 완충 용액에 용해된 염(이는 또한 pH 제어 또는 유지를 제공함)은 당업계에서 희석제로서 사용되며, 이는, 비제한적으로 인산 완충 식염수 용액을 포함한다.

[0915] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 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. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 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 구현예에서, 임의의 본원에 기재된 제제 또는 조성물의 pH는 표적화된 귀 구조(예컨대, 내림프, 외림프 등)와 양립가능하도록 설계된다.

[0916] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 제제 또는 조성물은 치료제의 분해 없이 멸균(예컨대, 여과 또는 무균 혼합 또는 열 처리 및/또는 오토클레이빙(예컨대, 최종 멸균)에 의해)을 허용하는 pH를 갖는다. 멸균 동안 치료제의 가수분해 및/또는 분해를 감소시키기 위해, 완충제 pH는 멸균 과정 동안 제제 또는 조성물의 pH를 7-8 범위로 유지하도록 설계된다.

[0917] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 제제 또는 조성물은 치료제의 분해 없이 제제 또는 조성물의 최종 멸균(예컨대, 열 처리 및/또는 오토클레이빙에 의해)을 허용하는 pH를 갖는다. 예를 들어, 오토클레이빙 동안 치료제의 가수분해 및/또는 분해를 감소시키기 위해, 완충제 pH는 상승된 온도에서 제제 또는 조성물의 pH를 7-8 범위로 유지하도록 설계된다. 제제 또는 조성물에 사용되는 치료제에 따라 임의의 적절한 완충제가 사용된다. 일부 경우, 트리스의 pK_a 는 온도가 증가함에 따라 대략 $-0.03/^\circ\text{C}$ 로 감소하며 PBS의 pK_a 는 온도가 증가함에 따라 대략 $0.003/^\circ\text{C}$ 로 증가하므로, 250°F (121°C)에서의 오토클레이빙은 트리스 완충제에서 상당한 하향 pH 이동(즉, 보다 산성)을 초래하는 반면 PBS 완충제에서는 상대적으로 훨씬 적은 상향 pH 이동을 초래하며, 따라서 PBS보다 트리스에서 귀 제제의 훨씬 증가된 가수분해 및/또는 분해를 초래한다. 일부 구현예에서, 치료제의 분해는 본원에 기재된 바와 같은 적절한 완충제의 사용에 의해 감소된다.

[0918] 일부 구현예에서, 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 7.4의 pH가 본원에 기재된 제제 또는 조성물의 멸균(예컨대, 여과 또는 무균 혼합 또는 열 처리 및/또는 오토클레이빙(예컨대, 최종 멸균)에 의해)에 적합하다. 특정 구현예에서, 약 6.0, 약 6.5, 약 7.0, 약 7.1, 약 7.2, 약 7.3, 약 7.4, 약 7.5, 또는 약 7.6의 제제 또는 조성물 pH가 본원에 기재된 임의의 제제 또는 조성물의 멸균(예컨대, 여과 또는 무균 혼합 또는 열 처리 및/또는 오토클레이빙(예컨대, 최종 멸균)에 의해)에 적합하다.

[0919] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 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 7.7의 pH를 가지며, 약 0.1 mM 내지 약 100 mM의 활성 약제학적 성분의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 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 7.7의 pH를 가지며, 약 1 내지 약 100 mM의 활성 약제학적 성분의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 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 7.7의 pH를 가지며, 약 50 내지 약 80 mM의 활성 약제학적 성분의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 활성 약제학적 성분의 농도는 약 10 내지 약 100 mM이다. 다른 구현예에서, 활성 약제학적 성분의 농도는 약 10 내지 약 50 mM이다.

[0920] 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 pH를 가지며, 비제한적인 예로서, 본원에 기재된 셀룰로오스계 중점제와 같은 중점제(즉, 점도 향상제)를 포함한다. 일부 경우, 중점제의 첨가 및 본원에 기재된 바와 같은 제제 또는 조성물의 pH는 귀 제제 또는 조성물 내의 치료제의 임의의 실질적인 분해 없이 본원에 기재된 제제의 멸균을 허용한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 제제 또는 조성물에서의 중점제의 양은 제제 또는 조성물의 총 중량의 약 1%, 5%, 약 10%, 또는 약 15%이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 임

의의 제제 또는 조성물에서의 증점제의 양은 제제 또는 조성물의 총 중량의 약 0.5%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 또는 약 5%이다.

[0921] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약제학적 제제 또는 조성물은 적어도 약 1일, 적어도 약 2일, 적어도 약 3일, 적어도 약 4일, 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 5주, 적어도 약 6주, 적어도 약 7주, 적어도 약 8주, 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 또는 적어도 약 6개월 중 임의의 기간 동안 pH에 대해 안정하다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 적어도 약 1주의 기간 동안 pH에 대해 안정하다. 또한 적어도 약 1개월의 기간 동안 pH에 대해 안정한 제제 또는 조성물이 본원에 기재된다.

[0922] 등장화제

[0923] 일반적으로, 내림프는 외림프보다 더 높은 삼투질농도를 갖는다. 예를 들어, 내림프는 약 304 mOsm/kg H₂O의 삼투질농도를 갖는 반면, 외림프는 약 294 mOsm/kg H₂O의 삼투질농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 약 250 내지 약 320 mM의 삼투압농도(약 250 내지 약 320 mOsm/kg H₂O의 삼투질농도); 및 바람직하게는 약 270 내지 약 320 mM의 삼투압농도(약 270 내지 약 320 mOsm/kg H₂O의 삼투질농도)를 제공하도록 제제화된다. 특정 구현예에서, 본 제제 또는 조성물의 삼투질농도/삼투압농도는, 예를 들어, 적절한 염 농도(예컨대, 칼륨 염의 농도)의 사용 또는 제제 또는 조성물을 내림프 양립가능하고/하거나 외림프 양립가능하게 만드는(즉, 내림프 및/또는 외림프와 등장성이게 만드는) 등장화제의 사용에 의해 조절된다. 일부 경우, 본원에 기재된 내림프 양립가능하고/하거나 외림프 양립가능한 제제 또는 조성물은 내이의 환경에 최소한의 방해를 유발하며, 투여시 포유동물에게 최소한의 불편함(예컨대, 현기증 및/또는 구역질)을 유발한다.

[0924] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 제제 또는 조성물은 외림프와 등장성이다. 등장성 제제 또는 조성물은 등장화제의 첨가에 의해 제공된다. 적합한 등장화제는, 비제한적으로 임의의 약제학적으로 허용가능한 당, 염 또는 임의의 조합 또는 이의 혼합물, 예컨대, 비제한적으로 텍스트로스, 글리세린, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 및 다른 전해질을 포함한다.

[0925] 유용한 귀 제제 또는 조성물은 조성물의 삼투질농도를 허용가능한 범위로 조절하는데 필요한 양의 하나 이상의 염을 포함한다. 이러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 염화물, 구연산염, 아스코르브산염, 봉산염, 인산염, 중탄산염트, 황산염, 티오황산염 또는 중아황산염 음이온을 갖는 것을 포함하며; 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 아황산수소나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.

[0926] 추가 구현예에서, 등장화제는 약 100 mOsm/kg 내지 약 500 mOsm/kg, 약 200 mOsm/kg 내지 약 400 mOsm/kg, 약 250 mOsm/kg 내지 약 350 mOsm/kg 또는 약 280 mOsm/kg 내지 약 320 mOsm/kg의 귀 제제 또는 조성물의 최종 삼투질농도를 제공하기 위한 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 약 100 mOsm/L 내지 약 500 mOsm/L, 약 200 mOsm/L 내지 약 400 mOsm/L, 약 250 mOsm/L 내지 약 350 mOsm/L, 또는 약 280 mOsm/L 내지 약 320 mOsm/L의 삼투압농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 제제 또는 조성물의 삼투압농도는 표적화된 귀 구조(예컨대, 내림프, 외림프 등)와 등장성이도록 설계된다.

[0927] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 pH 및 삼투압농도를 가지며, 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 nM의 활성 약제학적 성분의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 pH 및 삼투압농도를 가지며, 제제 또는 조성물의 약 0.01 - 약 20 중량%, 약 0.01 - 약 10 중량%, 약 0.01 - 약 7 중량%, 약 0.01 - 5 중량%, 약 0.01 - 약 3 중량%, 약 0.01 - 약 2 중량%의 활성 약제학적 성분의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 pH 및 삼투압농도를 가지며, 제제 또는 조성물의 부피로 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 내지 약 10 mg/mL, 약 1 mg/mL 내지 약 5 mg/mL, 또는 약 0.5 mg/mL 내지 약 5 mg/mL의 활성제의 활성 약제학적 성분의 농도를 갖는다.

[0928] 입자 크기

[0929] 크기 감소는 표면적을 증가시키고/거나 제제 용해 특성을 조절하는데 사용된다. 그것은 또한 본원에 기재된 임의의 제제 또는 조성물에 대해 일정한 평균 입자 크기 분포(PSD)(예컨대, 마이크로미터 크기의 입자, 나노미터 크기의 입자 등)를 유지하는데 사용된다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 마이크로미터 크기의 입자를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 나노미터 크기의 입자를 포함한다. 일부 경우, 본원에 기재된 임

의의 제제 또는 조성물은 다중미립자, 즉, 복수의 입자 크기(예컨대, 미분화된 입자, 나노 크기의 입자, 비-크기의 입자)를 포함하며; 즉, 제제 또는 조성물은 다중미립자 제제 또는 조성물이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 제제 또는 조성물은 하나 이상의 다중미립자(예컨대, 미분화된) 치료제를 포함한다. 미분화(micronization)는 고체 물질의 입자의 평균 직경을 감소시키는 과정이다. 미분화된 입자는 약 마이크로미터 크기의 직경 내지 약 피코미터 크기의 직경이다. 일부 구현예에서, 치료제, 또는 귀 제제의 다중미립자(예컨대, 미분화된 입자)의 사용은 비-다중미립자(예컨대, 비-미분화된) 치료제를 포함하는 제제 또는 조성물과 비교하여 본원에 기재된 임의의 제제로부터 치료제의 연장된 및/또는 지속된 방출을 허용한다. 일부 경우, 다중미립자(예컨대, 미분화된) 치료제를 함유하는 제제 또는 조성물은 어떠한 막힘없이 27G 바늘이 있는 1mL 주사기로부터 분출된다. 일부 구현예에서, 치료제는 본질적으로 미분화된 입자의 형태이다. 일부 구현예에서, 치료제는 본질적으로 마이크로크기의 입자의 형태이다. 일부 구현예에서, 치료제는 본질적으로 나노크기의 입자의 형태이다.

[0930] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물의 입자 크기는 본원에 기재된 제제 또는 조성물의 체류 시간을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물의 입자 크기는 치료제의 서방을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물의 입자 크기는 치료제의 지속 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 입자 크기는 450 nm 미만, 400 nm 미만, 350 nm 미만, 300 nm 미만, 275 nm 미만, 250 nm 미만, 225 nm 미만, 200 nm 미만 크기, 175 nm 미만, 150 nm 미만, 또는 125 nm 미만, 또는 100 nm 미만이다. 일부 구현예에서, 입자 크기는 300 nm 미만이다. 일부 구현예에서, 입자 크기는 250 nm 미만이다. 일부 구현예에서, 입자 크기는 200 nm 미만이다.

[0931] 일부 경우, 본원에 기재된 임의의 제제 또는 조성물 내의 임의의 입자는 코팅된 입자(예컨대, 코팅된 미분화된 입자) 및/또는 미소구체 및/또는 리포솜 입자이다. 입자 크기 감소 기술은, 예로서, 그라인딩(grinding), 밀링(milling)(예컨대, 공기-마찰 밀링(제트 밀링), 볼 밀링), 코아세르베이션, 고압 균질화, 분무 건조 및/또는 초임계 유체 결정화를 포함한다. 일부 경우, 입자는 기계적 충격에 의해(예컨대, 해머 밀, 볼 밀 및/또는 펀 밀에 의해) 크기가 결정된다. 일부 경우, 입자는 유체 에너지를 통해(예컨대, 나선 제트 밀, 루프 제트 밀, 및/또는 유동층 제트 밀에 의해) 크기가 결정된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제는 결정질 입자를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 비정질 입자를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 치료제 입자를 포함하며, 치료제는 치료제의 유리 염기, 또는 염, 또는 전구약물, 또는 임의의 이의 조합이다.

[0932] 일부 경우, 치료제 및 치료제의 염의 조합이 본원에 기재된 절차를 사용하여 펄스형 방출 귀 제제 또는 조성물을 제조하는데 사용된다. 일부 제제에서, 미분화된 치료제(및/또는 이의 염 또는 전구약물) 및 코팅된 입자(예컨대, 나노입자, 리포솜, 미소구체)의 조합이 본원에 기재된 절차를 사용하여 펄스형 방출 귀 제제 또는 조성물을 제조하는데 사용된다.

[0933] 일부 구현예에서, 펄스형 방출 프로파일은 사이클로텍스트린, 계면활성제(예컨대, 폴록사머(407, 338, 188), 트윈(80, 60, 20, 81), PEG-수소첨가된 피마자유, N-메틸-2-피롤리돈과 같은 공용매 등의 도움으로 치료제(예컨대, 미분화된 치료제, 또는 이의 유리 염기 또는 염 또는 전구약물; 다중미립자 치료제, 또는 이의 유리 염기 또는 염 또는 전구약물)의 전달된 용량의 최대 20%를 용해시키고, 본원에 기재된 임의의 절차를 사용하여 펄스형 방출 제제 또는 조성물을 제조함으로써 달성된다.

[0934] 일부 특정 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 귀 제제 또는 조성물은 하나 이상의 미분화된 치료제를 포함한다. 일부 이러한 구현예에서, 미분화된 치료제는 미분화된 입자, 코팅된(예컨대, 연장된 방출 코트를 갖는) 미분화된 입자, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 이러한 구현예에서, 미분화된 입자, 코팅된 미분화된 입자, 또는 이의 조합을 포함하는 미분화된 치료제는, 유리 염기, 염, 전구약물 또는 임의의 이의 조합으로서 치료제를 포함한다.

제어 방출 귀 제제

[0935] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 제어 방출 귀 제제 또는 조성물은 치료제의 노출을 증가시키고, 제어 방출 귀 제제 또는 조성물이 아닌 제제 또는 조성물과 비교하여 귀 유체(예컨대, 내림프 및/또는 외림프)에서의 콕선하면적(AUC)을 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 증가시킨다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 제어 방출 귀 제제 또는 조성물은 치료제의 노출을 증가시키고, 제어 방출 귀 제제 또는 조성물이 아닌 제제 또는 조성물과 비교하여 귀 유체(예컨대, 내림프 및/또는 외림프)에서의 C_{max} 를 약 40%, 약 30%, 약 20%, 또는 약 10% 감소시킨다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 제어 방출 귀 제제 또

는 조성물은 제어 방출 귀 제제 또는 조성물이 아닌 제제 또는 조성물과 비교하여 C_{\max} 대 C_{\min} 의 비율을 변화(예컨대, 감소)시킨다. 특정 구현예에서, 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. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 제어 방출 귀 제제는 치료제의 노출을 증가시키고, 제어 방출 귀 제제 또는 조성물이 아닌 제제 또는 조성물과 비교하여 치료제의 농도가 C_{\min} 을 초과하는 시간의 길이를 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 증가시킨다. 특정 경우, 본원에 기재된 제어 방출 제제 또는 조성물은 C_{\max} 까지의 시간을 지연시킨다. 특정 경우, 약물의 제어된 정상 방출은 약물의 농도가 C_{\min} 을 초과하여 머무르는 시간을 연장시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물을 내이에서 약물의 체류 시간을 연장시킨다. 특정 경우, 약물의 약물 노출(예컨대, 내림프 또는 외림프에서의 농도)이 정상 상태에 도달하면, 내림프 또는 외림프에서의 약물의 농도는 연장된 기간(예컨대, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 또는 1년) 동안 치료적 용량 또는 거의 치료적 용량에 머문다.

[0937] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 외이, 중이 및/또는 달팽이관 및 전정 미로를 포함하는 내이에 활성제를 전달한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물의 국소 귀 전달은 귀 구조물로의 활성제의 제어 방출을 허용하며 전신 투여와 관련된 단점(예컨대, 내림프 또는 외림프에서 약물의 낮은 생체이용률, 외이, 중이 및/또는 내이에서의 약물의 농도의 가변성)을 극복한다.

[0938] 제어 방출 옵션은 비제한적으로 리포솜, 사이클로텍스트린, 생분해성 중합체, 분산성 중합체, 유화액, 미소구체 또는 미세입자, 다른 점성 매질, 도료, 포말, 스폰지 물질, 리포솜, 나노캡슐 또는 나노구체, 및 이의 조합을 포함하고; 다른 옵션 또는 성분은 점막접착제, 침투 향상제, 생물접착제, 항산화제, 계면활성제, 완충제, 희석제, 염 및 보존제를 포함한다. 점도 고려사항이 주사기/바늘 전달 시스템의 사용을 잠재적으로 제한하는 정도까지, 열가역성 겔 또는 투여후 점도 향상 옵션뿐만 아니라 펌프, 미세주사 장치 등을 포함하는 대안적인 전달 시스템이 또한 구상된다.

[0939] 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물의 일 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은, 본원에서 "귀 허용가능한 증점된 액체 제제 또는 조성물," "귀 증점된 액체 제제 또는 조성물" 또는 이의 변형으로도 불리는 증점된 액체 제제 조성물로서 제공된다. 증점된 액체 제제 또는 조성물의 모든 성분은 내이와 양립가능해야 한다. 또한, 증점된 액체 제제 또는 조성물은 일부 구현예에 대해 내이 내에서 원하는 부위에 치료제의 제어 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 증점된 액체 제제 또는 조성물은 또한 치료제를 원하는 표적 부위에 전달하기 위한 즉시 또는 급속 방출 성분을 갖는다.

[0940] 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물의 일 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 본원에서 "귀 허용가능한 혼탁액 제제 또는 조성물," "귀 혼탁액 제제 또는 조성물" 또는 이의 변형으로도 불리는 혼탁액 제제 조성물로서 제공된다. 혼탁액 제제 또는 조성물의 모든 성분은 내이와 양립가능해야 한다. 또한, 혼탁액 제제 또는 조성물은 일부 구현예에 대해 내이 내에서 원하는 부위에 치료제의 제어 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 혼탁액 제제 또는 조성물은 또한 치료제를 원하는 표적 부위에 전달하기 위한 즉시 또는 급속 방출 성분을 갖는다.

[0941] 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물의 일 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 본원에서 "귀 허용가능한 용액 제제 또는 조성물," "귀 용액 제제 또는 조성물" 또는 이의 변형으로도 불리는 용액 제제 조성물로서 제공된다. 용액 제제 또는 조성물의 모든 성분은 내이와 양립가능해야 한다. 또한, 용액 제제 또는 조성물은 일부 구현예에 대해 내이 내에서 원하는 부위에 치료제의 제어 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 용액 제제 또는 조성물은 또한 치료제를 원하는 표적 부위에 전달하기 위한 즉시 또는 급속 방출 성분을 갖는다.

[0942] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 바이모달(bimodal) 제제 또는 조성물이며, 즉시 방출 성분 및 연장된 방출 성분을 포함한다. 일부 경우, 바이모달 제제는 즉시 방출 성분(다중미립자 제제(예컨대, 미분화된 활성제))의 일정한 방출 속도 및 연장된 방출 성분(예컨대, 활성제의 방출을 연장시키기 위한 저장소(depot)로의 역할을 하는 캡슐화된 활성제)의 일정한 방출 속도를 허용한다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 연속적으로 또는 펄스형 방식으로, 또는 둘의 변형으로 방출되는, 제어 방출 제제 또는 조성물로서 투여된다. 또 다른 구현예에서, 활성제 제제 또는 조성물은 연속적으로 또는 펄스형 방식으로, 또는 둘의 변형으로 방출되는, 즉시 방출 및 제어 방출 제제 또는 조성물 모두로서 투여된다. 특정 구현예에서, 제제 또는 조성물은 치료제의 방출 속도를 증가시키는 부형제를 포함한다. 특정 구현예에서, 제제 또는 조성물은 귀의 난원창 또는 정원창을 가로지르는 활성제의 전달을 허용하는 침투 향상제를 포함한다.

- [0943] 일부 구현예에서, 귀 제제는 생분해성이다. 다른 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 정원창의 외부 점막에의 부착을 허용하는 점막접착 부형제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 침투 향상제 부형제를 포함하고; 추가 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 점도 향상제를 함유한다. 다른 구현예에서, 귀 약제학적 제제 또는 조성물은 귀 허용가능한 미소구체 또는 미세입자를 제공하고; 또 다른 구현예에서, 귀 약제학적 제제 또는 조성물은 귀 허용가능한 리포솜을 제공하며, 또 다른 구현예에서, 귀 약제학적 제제 또는 조성물은 귀 허용가능한 도료 또는 포말을 제공한다. 다른 구현예에서, 귀 약제학적 제제 또는 조성물은 귀 허용가능한 스폰지 물질을 제공한다.
- [0944] 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 대안적으로 특정 치료제 또는 부형제, 희석제 또는 담체의 사용으로부터 발생하는 잠재적인 이독성 효과를 중화하기 위해, 비제한적으로 항산화제, 알파 리포산, 칼리쿰, 포스포마이신 또는 철 킬레이트화제를 포함하는 적어도 하나의 활성제 및/또는 부형제 외에도 귀보호제를 포함한다.
- [0945] 본원에 개시된 구현예 중 하나의 양태는 유체 향상성 장애의 치료를 위한 제어 방출 조성물 또는 제제를 제공하는 것이다. 본원에 개시된 조성물 및/또는 제제의 제어 방출 양태는 비제한적으로 내이 또는 다른 귀 구조에서 사용하는데 허용가능한 부형제, 제제 또는 물질을 포함하는 다양한 제제를 통해 부여된다. 단지 예로서, 이러한 부형제, 제제 또는 물질은 귀 허용가능한 중합체, 귀 허용가능한 점도 향상제, 귀 허용가능한 미소구체, 귀 허용가능한 리포솜, 귀 허용가능한 나노캡슐 또는 나노구체, 또는 이의 조합을 포함한다.
- [0946] 따라서, 적어도 하나의 귀 치료제 및 귀 허용가능한 희석제(들), 부형제(들), 및/또는 담체(들)를 포함하는 약제학적 제제 또는 조성물이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 다른 약물 또는 약제학적 제제, 담체, 보조제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제, 삼투압농도를 조절하기 위한 염, 및/또는 완충제를 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 제제 또는 조성물은 또한 다른 치료적 물질을 함유한다.
- [0947] **귀 허용가능한 제제/조성물**
- [0948] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 증점된 액체 제제 또는 조성물이다. 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 혼탁액 제제 또는 조성물이다. 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 용액 제제 또는 조성물이다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 수성 액체 조성물보다 더 큰 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 적어도 약 10 cP, 약 20 cP, 약 30 cP, 약 40 cP, 약 50 cP, 약 60 cP, 약 70 cP, 약 80 cP, 약 90 cP, 약 100 cP, 약 200 cP, 약 300 cP, 약 400 cP, 약 500 cP, 약 600 cP, 약 700 cP, 약 800 cP, 약 900 cP, 약 1,000 cP, 약 2,000 cP, 약 3,000 cP, 약 4,000 cP, 약 5,000 cP, 약 6,000 cP, 약 7,000 cP, 약 8,000 cP, 약 9,000 cP, 약 10,000 cP, 약 15,000 cP, 또는 약 20,000 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 1,000 cP 미만의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 10,000 cP 미만의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 2 cP 내지 약 250,000 cP, 약 2 cP 내지 약 100,000 cP, 약 2 cP 내지 약 50,000 cP, 약 2 cP 내지 약 25,000 cP, 약 2 cP 내지 약 10,000 cP, 약 2 cP 내지 약 5,000 cP, 약 2 cP 내지 약 1,000 cP, 약 2 cP 내지 약 500 cP, 약 2 cP 내지 약 250 cP, 약 2 cP 내지 약 100 cP, 약 2 cP 내지 약 90 cP, 약 2 cP 내지 약 80 cP, 약 2 cP 내지 약 70 cP, 약 2 cP 내지 약 60 cP, 약 2 cP 내지 약 50 cP, 약 2 cP 내지 약 40 cP, 약 2 cP 내지 약 30 cP, 약 2 cP 내지 약 20 cP, 또는 약 2 cP 내지 약 10 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 액체 제제 또는 조성물은 약 2 cP, 약 5 cP, 약 10 cP, 약 20 cP, 약 30 cP, 약 40 cP, 약 50 cP, 약 60 cP, 약 70 cP, 약 80 cP, 약 90 cP, 약 100 cP, 약 200 cP, 약 300 cP, 약 400 cP, 약 500 cP, 약 600 cP, 약 700 cP, 약 800 cP, 약 900 cP, 약 1,000 cP, 약 2,000 cP, 약 3,000 cP, 약 4,000 cP, 약 5,000 cP, 약 6,000 cP, 약 7,000 cP, 약 8,000 cP, 약 9,000 cP, 약 10,000 cP, 약 15,000 cP, 또는 약 20,000 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 1,000 cP 미만의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 10,000 cP 미만의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 2 cP 내지 약 250,000 cP, 약 2 cP 내지 약 100,000 cP, 약 2 cP 내지 약 50,000 cP, 약 2 cP 내지 약 25,000 cP, 약 2 cP 내지 약 10,000 cP, 약 2 cP 내지 약 5,000 cP, 약 2 cP 내지 약 1,000 cP, 약 2 cP 내지 약 500 cP, 약 2 cP 내지 약 250 cP, 약 2 cP 내지 약 100 cP, 약 2 cP 내지 약 90 cP, 약 2 cP 내지 약 80 cP, 약 2 cP 내지 약 70 cP, 약 2 cP 내지 약 60 cP, 약 2 cP 내지 약 50 cP, 약 2 cP 내지 약 40 cP, 약 2 cP 내지 약 30 cP, 약 2 cP 내지 약 20 cP, 또는 약 2 cP 내지 약 10 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 액체 제제 또는 조성물은 약 2 cP, 약 5 cP, 약 10 cP, 약 20 cP, 약 30 cP, 약 40 cP, 약 50 cP, 약 60 cP, 약 70 cP, 약 80 cP, 약 90 cP, 약 100 cP, 약 200 cP, 약 300 cP, 약 400 cP, 약 500 cP, 약 600 cP, 약 700 cP, 약 800 cP, 약 900 cP, 약 1,000 cP, 약 2,000 cP, 약 3,000 cP, 약 4,000 cP, 약 5,000 cP, 약 6,000 cP, 약 7,000 cP, 약 8,000 cP, 약 9,000 cP, 약 10,000 cP, 약 15,000 cP, 또는 약 20,000 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 1,000 cP 미만의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 10,000 cP 미만의 점도를 갖는다.
- [0949] 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 10 cP 내지 약 20,000 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 10 cP 내지 약 10,000 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 10 cP 내지 약 5,000 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 10 cP 내지 약 1,000 cP. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 10 cP 내지 약 500 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 10 cP 내지 약 250 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 10 cP 내지 약 100 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 10 cP 내지 약 50 cP의 점도를 갖는다.
- [0950] 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 10 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 20 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 30 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 40 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 50 cP의 점도를 갖는다. 일

부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 60 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 70 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 80 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 90 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 100 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 150 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 200 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 250 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 300 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 350 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 400 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 450 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 500 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 550 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 600 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 650 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 700 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 750 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 800 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 850 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 900 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 1,000 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 1,500 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 2,000 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 2,500 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 3,000 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 3,500 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 4,000 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 4,500 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 5,000 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 5,500 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 6,000 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 6,500 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 7,000 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 7,500 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 8,000 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 8,500 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 9,000 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 9,500 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 10,000 cP의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 20,000 cP의 점도를 갖는다.

[0951]

일부 구현예에서, 귀 조성물 또는 제제는 점도 조절제가 없거나 실질적으로 없다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 적어도 약 10 cP, 약 20 cP, 약 30 cP, 약 40 cP, 약 50 cP, 약 60 cP, 약 70 cP, 약 80 cP, 약 90 cP, 약 100 cP, 약 200 cP, 약 300 cP, 약 400 cP, 약 500 cP, 약 600 cP, 약 700 cP, 약 800 cP, 약 900 cP, 약 1,000 cP, 약 2,000 cP, 약 3,000 cP, 약 4,000 cP, 약 5,000 cP, 약 6,000 cP, 약 7,000 cP, 약 8,000 cP, 약 9,000 cP, 약 10,000 cP, 약 15,000 cP, 또는 약 20,000 cP의 점도를 갖는 귀 제제 또는 조성물을 제공하는 적어도 하나의 점도 조절제를 함유한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 1,000 cP 미만의 점도를 갖는 귀 제제 또는 조성물을 제공하는 적어도 하나의 점도 조절제를 함유한다. 일부 구현예에서, 귀 조성물 또는 제제는 약 2 cP 내지 약 250,000 cP, 약 2 cP 내지 약 100,000 cP, 약 2 cP 내지 약 50,000 cP, 약 2 cP 내지 약 25,000 cP, 약 2 cP 내지 약 10,000 cP, 약 2 cP 내지 약 5,000 cP, 약 2 cP 내지 약 1,000 cP, 약 2 cP 내지 약 500 cP, 약 2 cP 내지 약 250 cP, 약 2 cP 내지 약 100 cP, 약 2 cP 내지 약 90 cP, 약 2 cP 내지 약 80 cP, 약 2 cP 내지 약 70 cP, 약 2 cP 내지 약 60 cP, 약 2 cP 내지 약 50 cP, 약 2 cP 내지 약 40 cP, 약 2 cP 내지 약 30 cP, 약 2 cP 내지 약 20 cP, 또는 약 2 cP 내지 약 10 cP의 점도를 갖는 귀 제제 또는 조성물을 제공하는 적어도 하나의 점도 조절제를 함유한다. 일부 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 2 cP, 약 5 cP, 약 10 cP, 약 20 cP, 약 30 cP, 약 40 cP, 약 50 cP, 약 60 cP, 약 70 cP, 약 80 cP, 약 90 cP, 약 100 cP, 약 200 cP, 약 300 cP, 약 400 cP, 약 500 cP, 약 600 cP, 약 700 cP, 약 800 cP, 약 900 cP, 약 1,000 cP, 약 5,000 cP, 약 10,000 cP, 약 20,000 cP, 약 50,000 cP, 약 100,000 cP, 또는 약 250,000 cP의 점도를 갖는 귀 제제 또는 조성물을 제공하는 적어도 하나의 점도 조절제를 함유한다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 폴록사머가 아니다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 폴록사머이다. 일부 구현예에서, 폴록사머는 P407이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 포비돈이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 카보머이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 중합체이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 이산화규소이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 이산화규소, 폴록사머, 카보머, 포비돈, 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 다당류, 예컨대 텍스트란 또는 알긴산염이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 셀룰로오스계, 예컨대 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 카

르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 스테아레이트(HPMCAS), 및 비결정성 셀룰로오스이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 폴리비닐 알콜(PVA)이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)계이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 이산화규소, 폴록사미, 카보머, 포비돈, 다당류, 셀룰로오스계, 폴리비닐 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 오일이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 밀랍이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 바셀린이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 석유 젤리(petroleum jelly)이다. 일부 구현예에서, 점도 조절제는 12-하이드록시스테아린산이다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량% 내지 약 80 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량% 내지 약 50 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량% 내지 약 15 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량% 내지 약 9 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량% 내지 약 8 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량% 내지 약 6 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량% 내지 약 4 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량% 내지 약 1 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.1 중량% 내지 약 80 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.1 중량% 내지 약 50 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.1 중량% 내지 약 20 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.1 중량% 내지 약 4 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.1 중량% 내지 약 3 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.1 중량% 내지 약 2 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.1 중량% 내지 약 1 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.05 중량%, 약 0.1 중량%, 약 0.2 중량%, 약 0.3 중량%, 약 0.4 중량%, 약 0.5 중량%, 약 0.6 중량%, 약 0.7 중량%, 약 0.8 중량%, 약 0.9 중량%, 약 1.0 중량%, 약 2 중량%, 약 3 중량%, 약 4 중량%, 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량%, 약 10 중량%, 약 11 중량%, 약 12 중량%, 약 13 중량%, 약 14 중량%, 약 15 중량%, 약 16 중량%, 약 17 중량%, 약 18 중량%, 약 19 중량%, 약 20 중량%, 약 25 중량%, 약 30 중량%, 약 35 중량%, 약 40 중량%, 약 45 중량%, 약 50 중량%, 약 55 중량%, 약 60 중량%, 약 65 중량%, 약 70 중량%, 약 75 중량%, 약 80 중량%, 약 85 중량%, 약 90 중량%의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량% 초과, 약 0.05 중량% 초과, 약 0.1 중량% 초과, 약 0.2 중량% 초과, 약 0.3 중량% 초과, 약 0.4 중량% 초과, 약 0.5 중량% 초과, 약 0.6 중량% 초과, 약 0.7 중량% 초과, 약 0.8 중량% 초과, 약 0.9 중량% 초과, 약 10 중량% 초과, 약 11 중량% 초과, 약 12 중량% 초과, 약 13 중량% 초과, 약 14 중량% 초과, 약 15 중량% 초과, 약 16 중량% 초과, 약 17 중량% 초과, 약 18 중량% 초과, 약 19 중량% 초과, 약 20 중량% 초과, 약 25 중량% 초과, 약 30 중량% 초과, 약 35 중량% 초과, 약 40 중량% 초과, 약 45 중량% 초과, 약 50 중량% 초과, 약 55 중량% 초과, 약 60 중량% 초과, 약 65 중량% 초과, 약 70 중량% 초과, 약 75 중량% 초과, 약 80 중량% 초과, 약 85 중량% 초과, 약 90 중량% 초과의 점도 조절제를 포함한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 0.01 중량% 미만, 약 0.05 중량% 미만, 약 0.1 중량% 미만, 약 0.2 중량% 미만, 약 0.3 중량% 미만, 약 0.4 중량% 미만, 약 0.5 중량% 미만, 약 0.6 중량% 미만, 약 0.7 중량% 미만, 약 0.8 중량% 미만, 약 0.9 중량% 미만, 약 1.0 중량% 미만, 약 2 중량% 미만, 약 3 중량% 미만, 약 4 중량% 미만, 약 5 중량% 미만, 약 6 중량% 미만, 약 7 중량% 미만, 약 8 중량% 미만, 약 9 중량% 미만, 약 10 중량% 미만, 약 11 중량% 미만, 약 12 중량% 미만, 약 13 중량% 미만, 약 14 중량% 미만, 약 15 중량% 미만, 약 16 중량% 미만, 약 17 중량% 미만, 약 18 중량% 미만, 약 19 중량% 미만, 약 20 중량% 미만, 약 25 중량% 미만, 약 30 중량% 미만, 약 35 중량% 미만, 약 40 중량% 미만, 약 45 중량% 미만, 약 50 중량% 미만, 약 55 중량% 미만, 약 60 중량% 미만, 약 65 중량% 미만, 약 70 중량% 미만, 약 75 중량% 미만, 약

는 1 중량% 미만의 C1-C4 알콜 또는 C1-C4 글리콜을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 조성물 또는 제제는 0.5 중량% 미만의 C1-C4 알콜 또는 C1-C4 글리콜을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 조성물 또는 제제는 0.1 중량% 미만의 C1-C4 알콜 또는 C1-C4 글리콜을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 조성물 또는 제제는 약 50 ppm 미만의 각각의 C1-C4 알콜 또는 C1-C4 글리콜을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 조성물 또는 제제는 약 25 ppm 미만의 각각의 C1-C4 알콜 또는 C1-C4 글리콜을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 조성물 또는 제제는 약 20 ppm 미만의 각각의 C1-C4 알콜 또는 C1-C4 글리콜을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 조성물 또는 제제는 약 10 ppm 미만의 각각의 C1-C4 알콜 또는 C1-C4 글리콜을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 조성물 또는 제제는 약 5 ppm 미만의 각각의 C1-C4 알콜 또는 C1-C4 글리콜을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 조성물 또는 제제는 약 1 ppm 미만의 각각의 C1-C4 알콜 또는 C1-C4 글리콜을 포함한다.

[0956]

비제한적인 예로서, 하기 통상적으로 사용되는 용매의 사용은 귀에 투여하기 위한 제제를 제조할 때 제한, 감소 또는 제거되어야 한다: 알콜, 프로필렌 글리콜, 및 사이클로헥산. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 조성물 또는 제제는 알콜, 프로필렌 글리콜, 및 사이클로헥산이 없거나 실질적으로 없다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 조성물 또는 제제는 약 50 ppm 미만의 각각의 알콜, 프로필렌 글리콜, 및 사이클로헥산을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 조성물 또는 제제는 약 25 ppm 미만의 각각의 알콜, 프로필렌 글리콜, 및 사이클로헥산을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 조성물 또는 제제는 약 20 ppm 미만의 각각의 알콜, 프로필렌 글리콜, 및 사이클로헥산을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 조성물 또는 제제는 약 10 ppm 미만의 각각의 알콜, 프로필렌 글리콜, 및 사이클로헥산을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 조성물 또는 제제는 약 5 ppm 미만의 각각의 알콜, 프로필렌 글리콜, 및 사이클로헥산을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 조성물 또는 제제는 약 1 ppm 미만의 각각의 알콜, 프로필렌 글리콜, 및 사이클로헥산을 포함한다.

[0957]

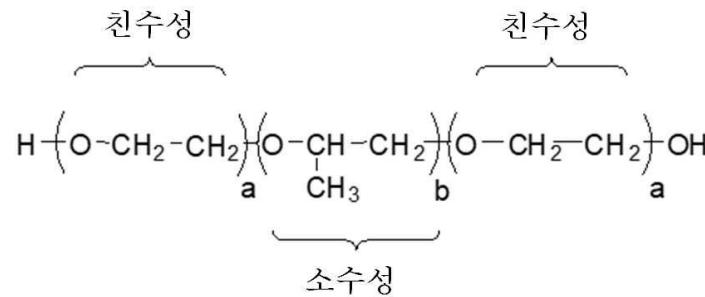
일부 구현예에서, 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염은 다중미립자이다. 일부 구현예에서, 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염은, 본질적으로 미분화된 입자의 형태이다. 일부 구현예에서, 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염은 본질적으로 귀 약제학적 제제 또는 조성물에 용해된다.

[0958]

폴록사머

[0959]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 폴록사머를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 폴록사머가 없거나 실질적으로 없다. 폴록사머 407(PF-127)을 포함하는 폴록사머의 예는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체로 구성된 비이온성 계면활성제이다. 다른 일반적으로 사용되는 폴록사머는 또한 비제한적으로 188(F-68 등급), 237(F-87 등급), 338(F-108 등급)을 포함한다. 폴록사머의 수용액은 산, 알칼리, 및 금속 이온의 존재하에 안정하다. PF-127은 13,000의 평균 몰 질량을 갖는, 상업적으로 이용가능한 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 트리블록 공중합체이다. 그것은 대략 70% 산화에틸렌을 함유하며, 이는 그의 친수성을 설명한다. 그것은 폴록사머 ABA 블록 공중합체 시리즈 중 하나이며, 그 구성원은 하기에 나타낸 화학식을 공유한다.



[0960]

일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 제제 또는 조성물은 PF-127, 188(F-68 등급), 237(F-87 등급), 또는 338(F-108 등급)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 제제 또는 조성물은 폴록사머 407을 포함한다.

[0962]

일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 제제 또는 조성물은 PF-127, 188(F-68 등급), 237(F-87 등급), 또는 338(F-108 등급)이 없거나 실질적으로 없다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 제제 또는 조성물은 폴록사머

407이 없거나 실질적으로 없다.

[0963] 특정 구현예에서, 증점제(즉, 점도 향상제 또는 점도 조절제)가 또한 본원에 제시된 귀 제제 또는 조성물에 이용된다. 일부 구현예에서, 증점제는 셀룰로오스계 증점제이다. 일부 경우, 증점제의 추가는 확산 장벽을 도입하고 치료제의 방출 속도를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 증점제 또는 점도 향상제 또는 점도 조절제는 폴록사며가 아니다. 일부 구현예에서, 증점제 또는 점도 향상제 또는 점도 조절제는 폴록사며 407이 아니다. 일부 구현예에서, 증점제 또는 점도 향상제 또는 점도 조절제는 폴록사며이다. 일부 구현예에서, 증점제 또는 점도 향상제 또는 점도 조절제는 폴록사며 407이다.

[0964] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 제제 또는 조성물은 또한 완충제 외에도 보존제, 공용매, 혼탁제, 점도 향상제, 이온 강도 및 삼투질농도 조절제 및 다른 부형제를 함유한다. 약물 전달 비히를 내에 사용되는 적합한 수용성 보존제는 아황산수소나트륨, 티오황산나트륨, 아스코르베이트, 염화벤즈알코늄, 클로로부탄올, 티메로살, 파라벤, 벤질알콜, 페닐에탄올 등이다. 이들 제제는 일반적으로, 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%의 양 및, 바람직하게는, 약 0.01 내지 약 2 중량%의 양으로 존재한다.

[0965] 적합한 수용성 완충제는 알칼리 또는 알칼리 토금속 카보네이트, 포스페이트, 바이카보네이트, 시트레이트, 보레이트, 아세테이트, 석시네이트 등, 예컨대 나트륨 포스페이트, 시트레이트, 보레이트, 아세테이트, 바이카보네이트, 카보네이트 및 트로메타민(트리스)이다. 이들 제제는 시스템의 pH를 7.4 ± 0.2 및 바람직하게는, 7.4의 pH를 유지하는데 충분한 양으로 존재한다. 이와 같이, 완충제는 일부 경우 총 조성물의 중량 기준으로 5% 정도이다.

[0966] 일부 구현예에서, 공용매가 약물 용해도를 향상시키기 위해 사용되지만; 일부 약물은 불용성이다.

점막접착 부형제

[0968] 일부 구현예에서, 점막접착 특징은 또한 점막접착 카보며, 예컨대 카르보풀 934P를 조성물에 혼입함으로써 본원에 개시된 귀 제제에 부여된다(Majithiya et al, AAPS PharmSciTech(2006), 7(3), p. E1; EP0551626).

[0969] 용어 '점막접착'은 생물학적 막의 점액층에 결합하는 물질에 일반적으로 사용된다. 점막접착 중합체로서 작용하기 위해, 중합체는 많은 수소 결합 형성기를 갖는 주로 음이온성 친수성, 점액/점막 조직 표면을 습윤시키기 위한 적합한 표면 특성 및 점액 네트워크를 관통하는데 충분한 유연성과 같은 약간의 일반적인 생리화학적 특징을 가져야 한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 점막접착 제제 또는 조성물은 정원창 및/또는 난원창 및/또는 임의의 내이 구조물에 부착한다.

[0970] 점막접착제는, 비제한적으로, 적어도 하나의 가용성 폴리비닐피롤리돈 중합체(PVP); 물 팽윤성, 섬유성, 가교된 카르복시-기능적 중합체; 가교된 폴리(아크릴산)(예컨대 카르보풀 947P); 카보며 호모중합체; 카보며 공중합체; 친수성 다당류 겸, 말토덱스트린, 가교된 알기네이트 겸 겔, 물 분산성 폴리카르복실화 비닐 중합체, 이산화티타늄, 이산화규소, 및 점토, 또는 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 2개의 입자 성분을 포함한다. 일부 구현예에서, 점막접착제는 점도 증가 부형제와 조합하여 사용되거나, 또는 조성물과 점막층과의 상호작용을 증가시키기 위해 단독으로 사용된다. 하나의 비제한적인 예에서, 점막접착제는 말토덱스트린 및/또는 알기네이트 겸이다. 당업자는 제제 또는 조성물에 부여된 점막접착 특성이 조성물의 유효량을, 예를 들어, 점막을 코팅하는 양으로 정원창의 점막에 전달한 후, 조성물을 단지 예로서 내이의 전정 및/또는 달팽이관 구조를 포함하는 영향을 받은 영역에 전달하는데 충분한 수준이어야 한다는 것을 인식할 것이다. 당업자는 본원에 제공된 조성물의 점막접착 특징을 결정하고, 따라서 적절한 범위를 결정할 수 있다. 충분한 점막접착성을 결정하는 한 가지 방법은 비제한적으로 부형제의 부존재 및 존재하여 조성물의 체류 또는 체류 시간의 변화를 측정하는 것을 포함하는, 조성물과 점막 층과의 상호작용의 변화를 모니터링하는 것을 포함한다.

[0971] 점막접착제는, 예를 들어, 그 전체가 참고로 본원에 포함된 미국 특허 제6,638,521호, 제6,562,363호, 제6,509,028호, 제6,348,502호, 제6,319,513호, 제6,306,789호, 제5,814,330호, 및 제4,900,552에 기재되어 있다.

[0972] 일 비제한적인 예에서, 점막접착제는 말토덱스트린이다. 말토덱스트린은 옥수수, 감자, 밀 또는 다른 식물 생성물로부터 유래된 전분의 가수분해에 의해 생산된 탄수화물이다. 말토덱스트린은 본원에 개시된 제제 또는 조성물에 점막접착 특징을 부여하기 위해 단독으로 또는 다른 점막접착제와 함께 사용된다. 일 구현예에서, 말토덱스트린 및 카르보풀 중합체의 조합이 본원에 개시된 제제 또는 조성물의 점막접착 특징을 증가시키는데 사용된다.

- [0973] 또 다른 비제한적인 예에서, 점막접착제는, 예를 들어, 이산화티타늄, 이산화규소, 및 점토로부터 선택된 적어도 2개의 미립자이며, 조성물은 투여 전에 임의의 액체로 추가로 희석되지 않고, 이산화규소의 수준은, 존재하는 경우, 조성물의 약 3 중량% 내지 약 15 중량%이다. 이산화규소는, 존재하는 경우, 품드(fumed) 이산화규소, 침전된 이산화규소, 코아세르베이트된 이산화규소, 젤 이산화규소, 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 점토는, 존재하는 경우, 카올린 미네랄, 세르펜타인 미네랄, 스멕타이트(smectite), 일라이트(illite) 또는 이의 혼합물이다. 예를 들어, 점토는 라포나이트(laponite), 벤토나이트(bentonite), 헥토라이트(hectorite), 사포나이트(saponite), 몬트모릴로나이트(montmorillonite) 또는 이의 혼합물이다.
- [0974] **안정화제**
- [0975] 일부 구현예에서, 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 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 안정화제의 아미드 유사체가 또한 사용된다. 추가 구현예에서, 선택된 안정화제는 제제 또는 조성물의 소수성을 변화시키거나(예컨대, 올레산, 왁스), 또는 제제 또는 조성물에서의 다양한 성분의 혼합을 개선하고(예컨대, 에탄올), 제제에서의 수분 수준을 제어하고(예컨대, PVP 또는 폴리비닐 피롤리돈), 상의 이동을 제어하고/하거나(장쇄 지방산, 알콜, 에스테르, 에테르, 아미드 등과 같이 실온보다 높은 용융 온도를 갖는 물질 또는 이의 혼합물; 왁스), 제제와 캡슐화 물질과의 양립 가능성을 개선한다(예컨대, 올레산 또는 왁스). 또 다른 구현예에서 이들 안정화제 중 일부가 용매/공용매(예컨대, 에탄올)로서 사용된다. 추가 구현예에서, 안정화제는 활성 약제학적 성분의 분해를 억제하는데 충분한 양으로 존재한다. 이러한 안정화제의 예는, 비제한적으로: (a) 약 0.5% 내지 약 2% w/v 글리세롤, (b) 약 0.1% 내지 약 1% w/v 메티오닌, (c) 약 0.1% 내지 약 2% w/v 모노티오글리세롤, (d) 약 1 mM 내지 약 10 mM EDTA, (e) 약 0.01% 내지 약 2% w/v 아스코르브산, (f) 0.003% 내지 약 0.02% w/v 폴리소르베이트 80, (g) 0.001% 내지 약 0.05% w/v. 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 텍스트란 설플레이트, (k) 사이클로덱스트린, (l) 펜토산 폴리설플레이트 및 다른 헤파리노이드, (m) 2가 양이온, 예컨대 마그네슘 및 아연; 또는 (n) 이의 조합을 포함한다.
- [0976] 일부 구현예에서, 안정화제는 이산화규소이다. 일부 구현예에서, 이산화규소는 혼탁액 제제에서 안정화제이다. 일부 구현예에서, 이산화규소는 고결방지제(즉, 덩어리의 형성을 방지하는 제제)이다. 일부 구현예에서, 이산화규소는 혼탁액 제제를 안정화시키는 고결방지제(즉, 덩어리의 형성을 방지하는 제제)이다. 일부 구현예에서, 안정화제는 고결방지제다.
- [0977] 일부 구현예에서, 안정화제는 카보머이다. 일부 구현예에서, 카보머는 양으로 하전된 단백질을 위한 착화제이다. 일부 구현예에서, 복합체 내의 양으로 하전된 단백질은 감소된 용해도를 가지며, 따라서 제제로부터 느리게 방출된다.
- [0978] 일부 구현예에서, 안정화제는 착화제이다. 일부 구현예에서, 안정화제는 치료제와 상호작용하여 복합체를 형성한다. 일부 구현예에서, 안정화제는 단백질 착화제이다. 일부 구현예에서, 단백질 착화제는 단백질 치료제의 전하와 반대 전하를 갖는 중합체이다. 일부 구현예에서, 중합체는 카보머 또는 알긴산염이다. 일부 구현예에서, 안정화제는 단백질 치료제와 복합체를 형성하여 단백질 치료제의 용해도를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 안정화제는 단백질 치료제와 복합체를 형성하여 단백질 치료제의 서방을 제공한다. 일부 구현예에서, 안정화제는 단백질 치료제와 복합체를 형성하여 단백질 치료제의 지속 방출을 제공한다.
- [0979] 일부 구현예에서, 안정화제는 중성 중합체이다. 중성 중합체의 예는 비제한적으로 포비돈, 폴록사머, 및 HMPC를 포함한다. 일부 구현예에서, 중성 중합체는 치료제를 캡슐화하고 치료제의 서방을 제공하는 중합체 매트릭스를 형성한다. 일부 구현예에서, 중성 중합체는 치료제를 캡슐화하고 치료제의 지속 방출을 제공하는 중합체 매트릭스를 형성한다.
- [0980] 추가의 유용한 귀 허용가능한 제제 또는 조성물은 단백질 응집 속도를 감소시켜 귀 제제 또는 조성물의 안정성을 향상시키는 하나 이상의 항응집 첨가제를 포함한다. 선택되는 항응집 첨가제는 치료제, 또는 귀 제제, 예를 들어 항-TNF 항체가 노출되는 조건의 특성에 좌우된다. 예를 들어, 교반 및 열 스트레스를 겪는 특정 제제 또는 조성물은 동결건조 및 재구성을 겪는 제제와 상이한 항응집 첨가제를 필요로 한다. 유용한 항응집 첨가제는, 단지 예로서, 우레아, 구아니디늄 클로라이드, 단순 아미노산, 예컨대 글리신 또는 아르기닌, 당류, 폴리알콜, 폴리소르베이트, 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 및 텍스트란, 알킬 사카라이드, 예컨대 알킬 글리코시드, 및 계면활성제를 포함한다.

- [0981] 다른 유용한 제제 또는 조성물은 필요한 경우 화학적 안정성을 향상시키는 하나 이상의 항산화제를 포함한다. 적합한 항산화제는, 단지 예로서, 아스코르브산 및 메타중아황산나트륨을 포함한다. 일 구현예에서, 항산화제는 금속 퀼레이트화제, 티올 함유 화합물 및 다른 일반적인 안정화제로부터 선택된다.
- [0982] 또 다른 유용한 제제 또는 조성물은 물리적 안정성을 향상시키기 위해 또는 다른 목적을 위해 하나 이상의 계면 활성제를 포함한다. 적합한 비이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및 식물성 오일, 예컨대, 폴리옥시에틸렌(60) 수소첨가된 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예컨대, 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다.
- [0983] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약제학적 제제 또는 조성물은 적어도 약 1일, 적어도 약 2일, 적어도 약 3일, 적어도 약 4일, 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 5주, 적어도 약 6주, 적어도 약 7주, 적어도 약 8주, 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 또는 적어도 약 6개월 중 임의의 기간 동안 화합물 분해에 대해 안정하다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 적어도 약 1주의 기간 동안 화합물 분해에 대해 안정하다. 또한 적어도 약 1개월의 기간 동안 화합물 분해에 대해 안정한 제제 또는 조성물이 본원에 기재된다.
- [0984] 다른 구현예에서, 추가의 계면활성제(공-계면활성제) 및/또는 완충제는 계면활성제 및/또는 완충제가 제품을 안정성을 위한 최적 pH로 유지하도록 본원에 앞서 기재된 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 비히클과 조합된다. 적합한 공-계면활성제는, 비제한적으로: a) 천연 및 합성 친유성 제제, 예컨대, 인지질, 콜레스테롤, 및 콜레스테롤 지방산 에스테르 및 이의 유도체; b) 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 지방산 알콜 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르(Spans), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(예컨대, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레이트(트윈 80), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노스테아레이트(트윈 60), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트(트윈 20) 및 다른 트윈, 소르비탄 에스테르, 글리세롤 에스테르, 예컨대, Myrij 및 글리세롤 트리아세테이트(트리아세틴), 폴리에틸렌 글리콜, 세틸 알콜, 세토스테아릴 알콜, 스테아릴 알콜, 폴리소르베이트 80, 폴록사미, 폴록사민, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체(예컨대, 크레모포어[®] RH40, 크레모포어 A25, 크레모포어 A20, 크레모포어[®] EL) 및 다른 크레모포어, 설포석시네이트, 알킬 설페이트(SLS); PEG 글리세릴 지방산 에스테르, 예컨대 PEG-8 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(Labrasol), PEG-4 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(Labrafac Hydro WL 1219), PEG-32 글리세릴 라우레이트(Gelucire 444/14), PEG-6 글리세릴 모노 올레아이트(Labrafil M 1944 CS), PEG-6 글리세릴 리놀레아이트(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 라우일 설페이트, 폴리옥시에틸렌글리세롤 트리리시놀레아이트, 및 임의의 조합 또는 이의 혼합물을 포함하는 비이온성 계면활성제; c) 비제한적으로, 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 나트륨 설포석시네이트, 디옥틸, 알긴산 나트륨, 알킬 폴리옥시에틸렌 설페이트, 나트륨 라우일 설페이트, 트리에탄올아민 스테아레이트, 칼륨 라우레이트, 담즙산염, 및 임의의 조합 또는 이의 혼합물을 포함하는 음이온성 계면활성제; 및 d) 양이온성 계면활성제, 예컨대 4차 암모늄 화합물, 염화벤즈알코늄, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 및 라우릴디메틸벤질-암모늄 클로라이드를 포함한다.
- [0985] 추가 구현예에서, 하나 이상의 공-계면활성제가 본 개시내용의 제제 또는 조성물에 사용되는 경우, 이들은, 예컨대, 약제학적으로 허용가능한 비히클과 조합되고, 예컨대, 약 0.1% 내지 약 20%, 약 0.5% 내지 약 10% 범위의 양으로 최종 제제에 존재한다. 일 구현예에서, 계면활성제는 0 내지 20의 HLB 값을 갖는다. 추가 구현예에서, 계면활성제는 0 내지 3, 4 내지 6, 7 내지 9, 8 내지 18, 13 내지 15, 10 내지 18의 HLB 값을 갖는다.
- [0986] 보존제
- [0987] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 보존제가 없다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 보존제를 포함한다. 본원에 개시된 제제 또는 조성물에서 사용하는데 적합한 귀 허용가능한 보존제는, 비제한적으로 벤조산, 봉산, p-하이드록시벤조에이트, 벤질 알콜, 저급 알킬 알콜(예컨대, 에탄올, 부탄올 등), 4차 화합물, 안정화된 이산화염소, 머큐리얼(mercurial), 예컨대 메르펜 및 티오메르살, 전술한 것의 혼합물을 등을 포함한다. 본원에 개시된 제제와 함께 사용하기 위한 적합한 보존제는 이독성이 아니다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 이독성인 보존제를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 염화벤즈알코늄 또는 염화벤제토늄을 포함하지 않는다.
- [0988] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 귀 제제 또는 조성물은 0.5 EU/kg 미만, 0.4 EU/kg 미만 또는 0.3 EU/kg 미만의 내독소 수준을 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 귀 제제 또는 조성물은 제제 또는

조성물의 그램당 약 60 콜로니 형성 단위(CFU) 미만, 약 50 콜로니 형성 단위 미만, 약 40 콜로니 형성 단위 미만, 약 30 콜로니 형성 단위의 미생물 제제를 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 제어 방출 제제 또는 조성물은 발열원이 실질적으로 없다.

[0989] 추가 구현예에서, 보존제는 본원에 제공된 제제 또는 조성물 내에서, 단지 예로서, 항미생물제이다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 단지 예로서, 메틸 파라벤과 같은 보존제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 메틸 파라벤은 약 0.05% 내지 약 1.0%, 약 0.1% 내지 약 0.2%의 농도이다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 임의의 귀양립 가능한 제제에 사용되는 보존제는 항산화제(예컨대, 본원에 기재된 바와 같은 부틸 하이드록시톨루엔(BHT) 등)이다. 특정 구현예에서, 항산화 보존제는 비독성이고/거나 내이 환경에 대해 비자극성이다.

[0990] 담체

[0991] 본원에 기재된 제제 또는 조성물에서 사용하는데 적합한 담체는, 비제한적으로, 임의의 약제학적으로 허용 가능한 용매를 포함한다. 예를 들어, 적합한 용매는 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대, 비제한적으로, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 임의의 조합 또는 이의 혼합물을 포함한다. 다른 구현예에서, 염기는 약제학적으로 허용 가능한 계면활성제 및 용매의 조합이다.

[0992] 일부 구현예에서, 다른 부형제는, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 디에탄올아민 세틸 설페이트, 이소스테아레이트, 폴리에톡실화된 피마자유, 벤즈알코늄 클로라이드, 노녹실 10, 옥톡시놀 9, 나트륨 라우일 설페이트, 소르비탄 에스테르(소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레아이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 세스퀴올레아이트, 소르비탄 트리올레아이트, 소르비탄 트리스테아레이트, 소르비탄 라우레이트, 소르비탄 올레아이트, 소르비탄 팔미테이트, 소르비탄 스테아레이트, 소르비탄 디올레아이트, 소르비탄 세스퀴-이소스테아레이트, 소르비탄 세스퀴스테아레이트, 소르비탄 트리-이소스테아레이트), 레시틴, 인지질, 포스파티딜 콜린(c8-c18), 포스파티딜에탄올아민(c8-c18), 포스파티딜글리세롤(c8-c18), 이의 약제학적 허용 가능한 염 및 조합 또는 이의 혼합물을 포함한다.

[0993] 추가 구현예에서, 담체는 폴리에틸렌 글리콜이다. 폴리에틸렌 글리콜은 다양한 분자량을 갖는 많은 상이한 등급으로 이용 가능하다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜은 PEG 200; PEG 300; PEG 400; PEG 540(blend); PEG 600; PEG 900; PEG 1000; PEG 1450; PEG 1540; PEG 2000; PEG 3000; PEG 3350; PEG 4000; PEG 4600 및 PEG 8000으로서 이용 가능하다. 본 개시의 목적을 위해, 폴리에틸렌 글리콜의 모든 등급은 본원에 기재된 제제의 제조에 사용하기 위해 고려된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제를 제조하는데 사용되는 폴리에틸렌 글리콜은 PEG 300이다.

[0994] 다른 구현예에서, 담체는 폴리소르베이트이다. 폴리소르베이트는 소르비탄 에스테르의 비이온성 계면활성제이다. 본 개시에서 유용한 폴리소르베이트는, 비제한적으로 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80(트윈 80) 및 임의의 조합 또는 이의 혼합물을 포함한다. 추가 구현예에서, 폴리소르베이트 80이 약제학적으로 허용 가능한 담체로서 이용된다.

[0995] 일부 구현예에서, 활성 약제학적 성분의 백분율은 총 약제학적 제제 또는 조성물의 중량 또는 부피의 약 0.01% 내지 약 20%, 약 0.01% 내지 약 10%, 약 0.01% 내지 약 5% 또는 그 초과로 다양하다. 일부 구현예에서, 각각의 치료적으로 유용한 제제 또는 조성물에서의 화합물(들)의 양은 화합물의 임의의 주어진 단위 용량으로 투여량이 수득되는 방식으로 제조된다. 용해도, 생체이용률, 생물학적 반감기, 투여 경로, 제품 유효 기간뿐만 아니라 다른 약리학적 고려사항과 같은 인자가 본원에서 고려되며, 이러한 약제학적 제제 또는 조성물의 제조가 본원에 제시된다.

[0996] 혼탁제

[0997] 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용 가능한 제제 또는 조성물 내에 활성 약제학적 성분이 존재하며, 제제 또는 조성물은 적어도 하나의 혼탁제를 포함한다.

[0998] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 세포독성제가 약제학적으로 허용 가능한 향상된 점도 제제 또는 조성물에 포함되며, 제제 또는 조성물은 적어도 하나의 혼탁제를 추가로 포함하고, 혼탁제는 제제 또는 조성물에 제어 방출 특징을 부여하는 것을 돋는다. 일부 구현예에서, 혼탁제는 또한 귀 허용 가능한 세포독성제 제제 또는 조성물의 점도를 증가시키는 역할을 한다.

[0999] 혼탁제는 단지 예로서, 화합물, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 폴리

에틸렌 글리콜(예컨대, 폴리에틸렌 글리콜은 약 300 내지 약 6000, 또는 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400의 분자량을 가짐), 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시메틸셀룰로오스 아세테이트 스테아레이트, 폴리소르베이트-80, 하이드록시에틸셀룰로오스, 알긴산 나트륨, 겸, 예컨대, 겸 트라가칸트 및 겸 아카시아, 구아검, 잔탄검을 포함하는 잔탄, 당류, 셀룰로오스, 예컨대, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 폴리소르베이트-80, 알긴산 나트륨, 폴리에톡실화된 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화된 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 유용한 수성 혼탁액은 또한 혼탁제로서 하나 이상의 중합체를 함유한다. 유용한 중합체는 수용성 중합체, 예컨대 셀룰로오스 중합체, 예컨대, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 및 수불용성 중합체, 예컨대 가교된 카르복실 함유 중합체를 포함한다.

[1000]

일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 부형제, 다른 약물 또는 약제학적 제제, 담체, 보조제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제, 및 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 부형제, 담체, 보조제는 약제학적으로 허용가능한 제제 또는 조성물을 형성하는데 유용하다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 안정화제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 제제 또는 조성물은 가용화제를 포함한다. 추가 구현예에서 제제 또는 조성물은 소포제를 포함한다. 추가 구현예에서, 제제 또는 조성물은 항산화제를 포함한다. 또 다른 구현예, 제제 또는 조성물은 분산제를 포함한다. 일 구현예에서, 제제 또는 조성물은 계면활성제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 제제 또는 조성물은 습윤제를 포함한다.

[1001]

점도 향상제

[1002]

일 구현예에서, 점도 향상제가 없거나 실질적으로 없는 제제 또는 조성물이 있다. 일 구현예에서, 적어도 하나의 활성 약제학적 성분 및 점도제를 포함하는 제제 또는 조성물이 있다. 또한 점도 향상제가 없거나 실질적으로 없는 제어 방출 제제 또는 조성물이 본원에 기재된다. 또한 치료제 및 점도 향상제를 포함하는 제어 방출 제제 또는 조성물이 본원에 기재된다. 일부 구현예에서, 적합한 점도 향상제는 폴록사머를 포함하지 않는다. 적합한 점도 향상제는 단지 예로서, 증점제 및 혼탁제를 포함한다. 일 구현예에서, 향상된 점도 제제 또는 조성물은 약제학적으로 허용가능한 완충제를 포함하지 않는다. 다른 구현예에서, 향상된 점도 제제 또는 조성물은 약제학적으로 허용가능한 완충제를 포함한다. 필요한 경우 등장성을 조절하기 위해 염화나트륨 또는 다른 등장화제가 선택적으로 사용된다.

[1003]

활성 약제학적 성분 및 증점제를 포함하는 제제 또는 조성물이 본원에 기재된다. 적합한 증점제는 단지 예로서, 혼탁제를 포함한다. 일 구현예에서, 증점된 제제 또는 조성물은 약제학적으로 허용가능한 완충제를 포함하지 않는다. 또 다른 구현예에서, 증점된 제제 또는 조성물은 약제학적으로 허용가능한 완충제를 포함한다.

[1004]

단지 예로서, 귀 허용가능한 점도제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈(PVP: 포비돈), 카르복시메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 알콜, 나트륨 콘드로이틴 설페이트, 나트륨 히알루로네이트를 포함한다. 본원에 기재된 약제학적 조성물에서 사용되는 다른 점도제, 비제한적으로, 아카시아(겸 아라비), 한천, 알루미늄 규산 마그네슘, 알긴산 나트륨, 스테아린산 나트륨, 블래더랙(bladderwrack), 벤토나이트, 카보머, 카라기난, 카르보풀, 잔탄, 셀룰로오스, 미세결정 셀룰로오스(MCC), 캐립(ceratonia), 콘드루스(chondrus), 텍스트로스, 퍼셀라란(furcellaran), 젤라틴, 가티 겸, 구아검, 헥토라이트, 락토스, 수크로스, 말토덱스트린, 만니톨, 소르비톨, 꿀, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 스테르콜리아(sterculia) 겸, 잔탄 겸, 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, PEG 200-4500), 겸 트라가칸트, 에틸 셀룰로오스, 에틸하이드록시에틸 셀룰로오스, 에틸메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 폴리(하이드록시에틸 메타크릴레이트), 옥시폴리젤라틴, 펩틴, 폴리젤린(polygeline), 포비돈, 프로필렌 카보네이트, 메틸 비닐 에테르/말레산 무수물 공중합체(PVM/MA), 폴리(메톡시에틸 메타크릴레이트), 폴리(메톡시에톡시에틸 메타크릴레이트), 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스(HPMC), 나트륨 카르복시메틸-셀룰로오스(CMC), 이산화규소, 스플렌다(Splenda)®(텍스트로스, 말토덱스트린 및 수크랄로스) 또는 이의 조합을 포함한다. 특정 구현예에서, 점도 향상 부형제는 메틸셀룰로오스(MC) 및 CMC의 조합이다. 또 다른 구현예에서, 점도 향상제는 카르복시메틸화된 키토산, 또는 키틴, 및 알긴산염의 조합이다. 키틴 및 알긴산염과 본원에 개시된 CNS 조절제와의 조합은 제어 방출 제제로서 작용하여, CNS 조절제가 제제로부터 확산되는 것을 제한한다. 더욱이, 카르복시메틸화된 키토산 및 알긴산염의 조합은 본원에 기재된 임의의 활성제가 정원창 막을 통과하는 투과성을 증가시키는 것을 돋기 위해 선택적으로 사용된다.

- [1005] 추가 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 10 내지 1,000,000 센티포이즈, 약 100 내지 1,000,000 센티포이즈, 약 500 내지 1,000,000 센티포이즈, 약 750 내지 1,000,000 센티포이즈; 약 1000 내지 40,000 센티포이즈; 약 2000 내지 35,000 센티포이즈; 약 3000 내지 30,000 센티포이즈; 약 4000 및 25,000 센티포이즈; 약 5000 내지 20,000 센티포이즈; 또는 약 6000 내지 15,000 센티포이즈의 점도를 제공하는데 충분한 점도 향상제 또는 점도 조절제를 함유한다.
- [1006] 추가 구현예에서, 귀 제제 또는 조성물은 약 2 cP 내지 약 250,000 cP, 약 2 cP 내지 약 100,000 cP, 약 2 cP 내지 약 50,000 cP, 약 2 cP 내지 약 25,000 cP, 약 2 cP 내지 약 10,000 cP, 약 2 cP 내지 약 5,000 cP, 약 2 cP 내지 약 1,000 cP, 약 2 cP 내지 약 500 cP, 약 2 cP 내지 약 250 cP, 약 2 cP 내지 약 100 cP, 약 2 cP 내지 약 90 cP, 약 2 cP 내지 약 80 cP, 약 2 cP to 약 70 cP, 약 2 cP 내지 약 60 cP, 약 2 cP 내지 약 50 cP, 약 2 cP 내지 약 40 cP, 약 2 cP 내지 약 30 cP, 약 2 cP 내지 약 20 cP, 또는 약 2 cP 내지 약 10 cP의 점도를 제공하는데 충분한 점도 향상제 또는 점도 조절제를 함유한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 약 2 cP, 약 5 cP, 약 10 cP, 약 20 cP, 약 30 cP, 약 40 cP, 약 50 cP, 약 60 cP, 약 70 cP, 약 80 cP, 약 90 cP, 약 100 cP, 약 200 cP, 약 300 cP, 약 400 cP, 약 500 cP, 약 600 cP, 약 700 cP, 약 800 cP, 약 900 cP, 약 1,000 cP, 약 5,000 cP, 약 10,000 cP, 약 20,000 cP, 약 50,000 cP, 약 100,000 cP, 또는 약 250,000 cP의 점도를 제공하는데 충분한 점도 향상제 또는 점도 조절제를 함유한다.
- [1007] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 귀 제제 또는 조성물의 점도는 본원에 기재된 임의의 수단에 의해 측정된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, LVDV-II+CP 콘 플레이트(Cone Plate) 점도계 및 콘 스픈들(Cone Spindle) CPE-40이 본원에 기재된 제제의 점도를 계산하는데 사용된다. 다른 구현예에서, 브룩필드(스핀들 및 컵) 점도계가 본원에 기재된 제제 또는 조성물의 점도를 계산하는데 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 언급된 점도 범위는 실온에서 측정된다. 다른 구현예에서, 본원에 언급된 점도 범위는 체온에서 측정된다.
- [1008] 귀 허용가능한 침투 향상제
- [1009] 또 다른 구현예에서 제제 또는 조성물은 하나 이상의 침투 향상제를 추가로 포함한다. 생물학적 막으로의 침투는 침투 향상제의 존재에 의해 향상된다. 침투 향상제는 공동투여된 물질이 생물학적 막을 가로질러 수송되는 것을 용이하게 하는 화학 물질이다. 침투 향상제는 화학적 구조에 따라 그룹화된다. 나트륨 라우일 설페이트, 나트륨 라우레이트, 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르, 라우레이트-9, 나트륨 도데실설페이트, 디옥틸 나트륨 설포석시네이트, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르(PLE), 트윈 80, 노닐페녹시폴리에틸렌(NP-POE), 폴리소르베이트 등과 같은 이온성 및 비온성 계면활성제가 침투 향상제로서 기능한다. 담즙산염(예컨대, 나트륨 글리코콜레이트, 나트륨 데옥시콜레이트, 나트륨 타우로콜레이트, 나트륨 타우로디하이드로포시레이트, 나트륨 글리코디하이드로포시레이트 등), 지방산 및 유도체(예컨대, 올레산, 카프릴산, 모노- 및 디-글리세라이드, 라우르산, 아실콜린, 카프릴산, 아실카르니틴, 나트륨 카프레이트 등), 킬레이트화제(예컨대, EDTA, 구연산, 살리실레이트 등), 설폭사이드(예컨대, 디메틸 설폭사이드(DMSO), 데실메틸 설폭사이드 등), 및 알콜(예컨대, 에탄올, 이소프로판올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 프로판디올 등)이 또한 침투 향상제로서 기능한다. 또한, 상기 개시를 위해 참조로 본원에 포함된 미국 특허 제7,151,191호, 제6,221,367호 및 제5,714,167호에 기재된 펩타이드 유사 침투 향상제가 추가의 구현예로서 고려된다. 이들 침투 향상제는 아미노산 및 펩타이드 유도체이며, 막 또는 세포간 밀착 연접에 영향을 미치지 않으면서 수동적인 세포관통 확산에 의한 약물 흡수를 가능하게 한다. 일부 구현예에서, 침투 향상제는 히알루론산이다.
- [1010] 일부 구현예에서, 귀 허용가능한 침투 향상제는 계면활성제이다. 일부 구현예에서, 귀 허용가능한 침투 향상제는 알킬-글리코시드 및/또는 사카라이드 알킬 에스테르를 포함하는 계면활성제이다. 본원에 사용된 바와 같이, "알킬-글리코시드"는 소수성 알킬에 연결된 임의의 친수성 사카라이드(예컨대 글루코스, 프럭토스, 수크로스, 말토스, 또는 글루코스)를 포함하는 화합물을 의미한다. 일부 구현예에서, 귀 허용가능한 침투 향상제는 알킬-글리코시드를 포함하는 계면활성제이며, 알킬-글리코시드는 아미드 연결, 아민 연결, 카르바메이트 연결, 에테르 연결, 티오에테르 연결, 에스테르 연결, 티오에스테르 연결, 글리코시드 연결, 티오글리코시드 연결, 및/또는 우레이드 연결에 의해 소수성 알킬(예컨대, 약 6 내지 약 25개의 탄소 원자를 포함하는 알킬)에 연결된 당을 포함한다. 일부 구현예에서, 귀 허용가능한 침투 향상제는 헥실-, 헵틸-, 옥틸-, 노닐-, 데실-, 운데크일-, 도데실-, 트리데실-, 테트라데실-, 펜타데실-, 헥사데실-, 헵타데실-, 및 옥타데실 α - 또는 β -D-말토시드; 헥실-, 헵틸-, 옥틸-, 노닐-, 데실-, 운데크일-, 도데실-, 트리데실-, 헥사데실-, 헵타데실-, 및 옥타데실 α - 또는 β -D-글루코시드; 헥실-, 헵틸-, 옥틸-, 노닐-, 데실-, 운데크일-, 도데실-, 트리데실-, 헥사데실-, 헵타데실-, 및 옥타데실 α - 또는 β -D-수크로시드; 헥실-, 헵틸-, 옥틸-, 노닐-, 데실-, 운데크일-, 도데실-, 트리데실-, 헥사데실-, 헵타데실-, 및 옥타데실 α - 또는 β -D-티오말토시드; 헥실-, 헵틸-, 옥틸-, 노닐-, 데실-, 운데크일-, 도데실-, 트리데실-, 헥사데실-, 헵타데실-, 및 옥타데실 α - 또는 β -D-글루코파

라노시드; 알킬 티오수크로스; 알킬 말토트리오시드; 수크로스 β -아미노-알킬 에테르의 장쇄 지방족 탄산 아미드; 아미드 연결에 의해 알킬 사슬에 연결된 팔라티노스 또는 이소말트아민의 유도체 및 우레아에 의해 알킬 사슬에 연결된 이소말트아민의 유도체; 수크로스 β -아미노-알킬 에테르의 장쇄 지방족 탄산 우레이드 및 수크로스 β -아미노-알킬 에테르의 장쇄 지방족 탄산 아미드를 포함하는 계면활성제이다. 일부 구현예에서, 귀 허용가능한 침투 향상제는 알킬-글리코시드를 포함하는 계면활성제이며, 알킬 글리코시드는 글리코시드 연결에 의해 9-16개의 탄소 원자의 알킬 사슬(예컨대, 노닐-, 테실-, 도데실- 및 테트라데실 수크로시드; 노닐-, 테실-, 도데실- 및 테트라데실 글루코시드; 및 노닐-, 테실-, 도데실- 및 테트라데실 말토시드)에 연결된 말토스, 수크로스, 글루코스, 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 귀 허용가능한 침투 향상제는 알킬-글리코시드를 포함하는 계면활성제로서, 알킬 글리코시드는 도데실말토시드, 트리데실말토시드, 및 테트라데실말토시드이다. 일부 구현예에서, 귀 허용가능한 침투 향상제는 알킬-글리코시드를 포함하는 계면활성제로서, 알킬 글리코시드는 테트라데실- β -D-말토시드이다. 일부 구현예에서, 귀 허용가능한 침투 향상제는 알킬-글리코시드를 포함하는 계면활성제로서, 알킬-글리코시드는 적어도 하나의 글루코스를 갖는 이당류이다. 일부 구현예에서, 귀 허용가능한 침투 향상제는 α -D-글리코파라노실- β -글리코파라노시드, n -도데실-4-O- α -D-글리코파라노실- β -글리코파라노시드, 및/또는 n -테트라데실-4-O- α -D-글리코파라노실- β -글리코파라노시드를 포함하는 계면활성제이다. 일부 구현예에서, 귀 허용가능한 침투 향상제는 알킬-글리코시드를 포함하는 계면활성제이며, 알킬-글리코시드는 순수한 물 또는 수용액에서 약 1 mM 미만의 임계 마이셀 농도(CMC)를 갖는다. 일부 구현예에서, 귀 허용가능한 침투 향상제는 알킬-글리코시드를 포함하는 계면활성제이며, 알킬-글리코시드 내의 산소 원자는 황 원자로 치환된다. 일부 구현예에서, 귀 허용가능한 침투 향상제는 알킬-글리코시드를 포함하는 계면활성제이며, 알킬글리코시드는 β 아노머이다. 일부 구현예에서, 귀 허용가능한 침투 향상제는 알킬-글리코시드를 포함하는 계면활성제이며, 알킬글리코시드는 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.5%, 또는 99.9%의 β 아노머를 포함한다.

[1011] 특정 경우, 침투 향상제는 히알루로니다아제이다. 특정 경우, 히알루로니다아제는 인간 또는 소 히알루로니다아제이다. 일부 경우, 히알루로니다아제는 인간 히알루로니다아제(예컨대, 인간 정자에서 발견되는 히알루로니다아제, PH20(Halozyme), Hyelenex®(Baxter International, Inc.))이다. 일부 경우, 히알루로니다아제는 소 히알루로니다아제(예컨대, 소 고환 히알루로니다아제, Amphadase®(Amphastar Pharmaceuticals), Hydase®(PrimaPharm, Inc.))이다. 일부 경우, 히알루로니다아제는 양 히알루로니다아제, Vitrase®(ISTA Pharmaceuticals)이다. 특정 경우, 본원에 기재된 히알루로니다아제는 재조합 히알루로니다아제이다. 일부 경우, 본원에 기재된 히알루로니다아제는 인간화 재조합 히알루로니다아제이다. 일부 경우, 본원에 기재된 히알루로니다아제는 폐길화된 히알루로니다아제(예컨대, PEGPH20(Halozyme))이다.

[1012] 포말 및 도료

[1013] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 치료제는 귀 허용가능한 도료로서 조제된다. 본원에 사용된 바와 같이, 도료(필름 형성제로도 공지됨)는 용매, 단량체 또는 중합체, 활성제, 및 선택적으로 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제로 구성된 용액이다. 조직에 적용 후, 용매는 증발하여 단량체 또는 중합체, 및 활성제로 구성된 얇은 코팅을 남긴다. 코팅은 활성제를 보호하고, 이들을 적용 부위에서 고정화된 상태로 유지시킨다. 이것은 소실되는 활성제의 양을 감소시키고, 이에 따라 대상에게 전달되는 양을 증가시킨다. 비제한적인 예로서, 도료는 콜로디온(예컨대 Flexible Collodion, USP), 및 사카라이드 실록산 공중합체 및 가교제를 포함하는 용액을 포함한다. 콜로디온은 피록실린(니트로셀룰로오스)을 함유하는 에틸 에테르/에탄올 용액이다. 적용 후, 에틸 에테르/에탄올 용액은 증발되어 피록실린의 박막을 남긴다. 사카라이드 실록산 공중합체를 포함하는 용액에서, 용매의 증발이 사카라이드 실록산 공중합체의 가교를 개시한 후 사카라이드 실록산 공중합체는 코팅을 형성한다. 도료에 관한 추가 개시를 위해, 그 전체가 참조로 본원에 포함된 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy]을 참고한다. 본원에 사용하기 위해 고려된 도료는 가용성이어서 귀를 통한 압력파의 전파를 방해하지 않는다. 또한, 도료는 액체(즉 용액, 혼탁액, 또는 유화액), 반고체(즉, 젤, 포말, 페이스트, 또는 젤리) 또는 에어로졸로서 적용된다.

[1014] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 귀 치료제는 제어 방출 포말로서 조제된다. 본원에 개시된 조성물에 사용하기에 적합한 포말가능한 담체의 예는, 비제한적으로, 알긴산염 및 이이 유도체, 카르복시메틸셀룰로오스 및 이의 유도체, 콜라겐, 다당류, 예를 들어, 텍스트란, 텍스트란 유도체, 펙틴, 전분, 변형된 전분, 예컨대 추가의 카르복실 및/또는 카르복사미드기를 갖고거나 친수성 측쇄를 갖는 전분, 셀룰로오스 및 이의 유도체, 한천 및 이의 유도체, 예컨대 폴리아크릴아미드로 안정화된 한천, 폴리산화에틸렌, 글리콜 메타크릴레이트, 젤라틴, 겉, 예컨대 잔탄, 구아, 카라야, 젤란, 아라빅, 트라가칸트 및 로커스트 빙 겉, 또는 이의 조합을 포함한다. 또한

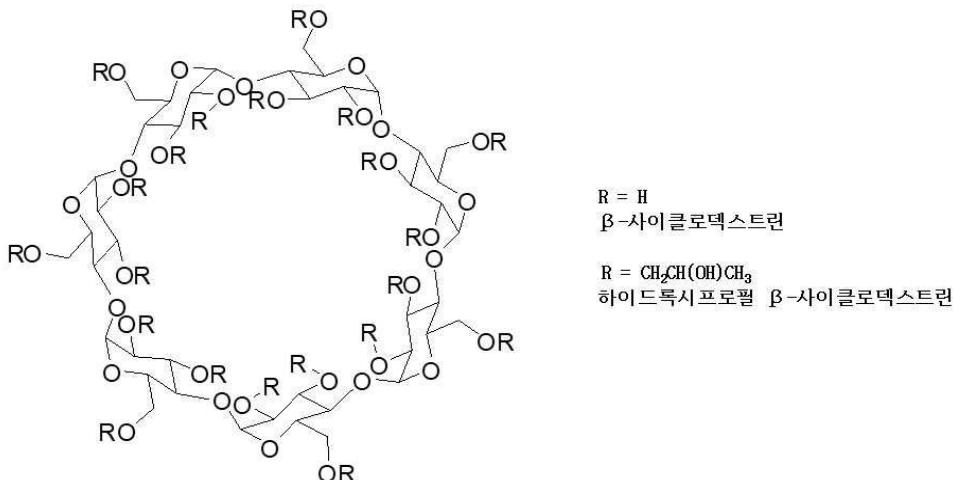
전술한 담체의 염, 예를 들어, 알긴산 나트륨이 적합하다. 제제는 선택적으로 계면활성제 또는 외부 추진제를 포함하는, 포말의 형성을 촉진하는 발포제를 추가로 포함한다. 적합한 발포제의 예는 세트리미드, 레시틴, 비누, 실리콘 등을 포함한다. 상업적으로 이용가능한 계면활성제, 예컨대 트윈®이 또한 적합하다.

[1015] 귀 허용가능한 스폰지 물질

[1016] 내이 또는 중이에서의 스폰지 물질의 사용이 구현예의 범주 내에서 또한 고려된다. 일부 구현예에서, 스폰지 물질은 히알루론산 또는 그의 유도체로부터 형성된다. 스폰지 물질은 원하는 귀 치료제로 함침되고, 중이 내에서 귀 치료제의 제어 방출을 제공하기 위해 중이 내에 위치하거나, 또는 내이 내로 귀 치료제의 제어 방출을 제공하기 위해 정원창 막과 접촉하여 위치한다. 일부 구현예에서, 스폰지 물질은 생분해성이다.

[1017] 사이클로덱스트린 제제/조성물

[1018] 특정 구현예에서, 제제 또는 조성물은 대안적으로 사이클로덱스트린을 포함한다. 사이클로덱스트린은 각각 α -사이클로덱스트린, β -사이클로덱스트린, 또는 γ -사이클로덱스트린으로 불리는, 6, 7, 또는 8개의 글루코파라노스 단위를 함유하는 사이클릭 올리고당이다. 사이클로덱스트린은 약제학적 제제 또는 조성물에서 특히 유용한 것으로 밝혀졌다. 사이클로덱스트린은 수용성을 향상시키는 친수성 외부, 및 공동을 형성하는 소수성 내부를 갖는다. 수성 환경에서, 다른 분자의 소수성 부분은 종종 사이클로덱스트린의 소수성 공동에 들어가 포접 화합물을 형성한다. 또한, 사이클로덱스트린은 또한 소수성 공동 내부에 존재하지 않는 분자와 다른 유형의 비결합 상호작용을 할 수 있다. 사이클로덱스트린은 각각의 글루코파라노스 단위에 대해 3개의 유리 하이드록실기를 갖거나, 또는 α -사이클로덱스트린 상에 18개의 하이드록실기, β -사이클로덱스트린 상에 21개의 하이드록실기, 및 γ -사이클로덱스트린 상에 24개의 하이드록실기를 갖는다. 이들 하이드록실기 중 하나 이상은 많은 시약과 반응하여 많은 다양한 사이클로덱스트린 유도체를 형성한다. 사이클로덱스트린의 보다 일반적인 일부 유도체는 하이드록시프로필 에테르, 설포네이트, 및 설포알킬에테르이다. β -사이클로덱스트린 및 하이드록시프로필- β -사이클로덱스트린(HP β CD)의 구조가 하기에 나타나 있다.



[1019]

[1020] 사이클로덱스트린 및 사이클로덱스트린 유도체가 종종 약물의 용해도를 개선하는데 사용되기 때문에, 약제학적 제제 또는 조성물에서 사이클로덱스트린의 사용은 당업계에 널리 알려져 있다. 포접 화합물은 향상된 용해도의 많은 사례에 관여하지만; 사이클로덱스트린 및 불용성 화합물 사이의 다른 상호작용은 용해도를 개선한다. 하이드록시프로필- β -사이클로덱스트린(HP β CD)은 발열원이 없는 제품으로서 상업적으로 이용가능하다. 그것은 물에 쉽게 용해되는 비흡습성 백색 분말이다. HP β CD는 열적으로 안정하며, 중성 pH에서 분해되지 않는다. 따라서, 사이클로덱스트린은 조성물 또는 제제에서 치료제의 용해도를 개선시킨다. 따라서, 일부 구현예에서, 사이클로덱스트린은 본원에 기재된 제제 또는 조성물 내에서 치료제, 또는 귀 허용가능한 귀 제제의 용해도를 증가시키기 위해 포함된다. 다른 구현예에서, 사이클로덱스트린은 또한 본원에 기재된 제제 또는 조성물 내에서 제어 방출 부형제로서 작용한다.

[1021]

사용하기 위한 바람직한 사이클로덱스트린 유도체는 α -사이클로덱스트린, β -사이클로덱스트린, γ -사이클로덱스트린, 하이드록시에틸 β -사이클로덱스트린, 하이드록시프로필 γ -사이클로덱스트린, 황산화된 β -사이클로덱스트린, 황산화된 α -사이클로덱스트린, 설포부틸 에테르 β -사이클로덱스트린을 포함한다.

[1022]

일부 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물 및 방법에 사용되는 사이클로덱스트린의 농도는 생리화학적

특성, 약동학 특성, 부작용, 제제 또는 조성물 고려사항, 또는 치료제, 또는 이의 염 또는 전구약물과 관련된 다른 인자에 따라 달라진다. 제제 또는 조성물에서 다른 부형제의 특성은 또한 일부 경우 중요하다. 따라서, 본원에 개시된 제제, 조성물 및 방법에 따라 사용되는 사이클로텍스트린의 농도 또는 양은 일부 구현예에서 다양하다.

[1023] 특정 구현예에서, 조성물 또는 제제는, 필요한 경우, 분산제로서 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 폴리비닐파롤리돈, 카르복시메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 알콜, 나트륨 콘드로이틴 설페이트, 나트륨 히알루로네이트 등과 같은 적합한 점도제를 추가로 포함한다. 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 20, 텔록사풀, 크레모포어, HCO 40 등과 같은 비이온성 계면활성제가 선택적으로 사용된다. 특정 구현예에서, 제조는 선택적으로 적합한 완충 시스템, 예컨대 인산염, 구연산염, 봉산염, 트리스 등을 함유하며, pH 조절제, 예컨대 수산화나트륨 및 염산이 또한 본 발명의 제제에 선택적으로 사용된다. 염화나트륨 또는 다른 등장화제가 또한 필요한 경우 등장성을 조절하는데 사용된다.

귀 허용가능한 미소구체 및 나노구체

[1025] 본원에 개시된 귀 제제 및/또는 다른 약제학적 제제는 귀 제제의 국소 전달을 향상시키거나 용이하게 하는 제어 방출 입자, 지질 복합체, 리포솜, 나노입자, 미소구체, 나노캡슐 또는 다른 제제 내에 선택적으로 혼입된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 활성 약제학적 성분이 존재하는 단일 제제 또는 조성물이 사용되는 반면, 다른 구현예에서, 적어도 하나의 활성 약제학적 성분이 존재하는, 2개 이상의 별개의 제제 또는 조성물의 혼합물을 포함하는 약제학적 제제 또는 조성물이 사용된다. 특정 구현예에서, 제제 또는 조성물은 제제 또는 조성물의 특성을 변경하거나 개선하기 위해 하나 이상의 제제에 의해 가교된다.

[1026] 미소구체는 본원에 참조로 포함된 하기 참고문헌[Luzzi, L. A., J. Pharm. Psy. 59:1367 (1970); U.S. Pat. No. 4,530,840; 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); 미국 특허 제4,675,189호; 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); 미국 특허 제4,758,435호; 미국 특허 제3,773,919호; 미국 특허 제4,474,572호; G. Johns et al. "Broad Applicability of a Continuous Formation Process," Drug Delivery Technology vol. 4 (Jan./Feb. 2004)]에 기재되었고, 이를 각각은 이러한 개시를 위해 참고로 본원에 포함되어 있다. 미소구체로서 제제화된 단백질 치료제의 예는 미국 특허 제6,458,387호; 미국 특허 제6,268,053호; 미국 특허 제6,090,925호; 미국 특허 제5,981,719호; 및 미국 특허 제5,578,709호를 포함하며, 이러한 개시를 위해 본원에 참고로 포함되어 있다.

[1027] 미소구체는 일반적으로 구형을 갖지만, 불규칙적인 형상의 미세입자가 가능하다. 미소구체는 서브마이크론 내지 1000 마이크론 직경 범위로 크기가 다양하다. 바람직하게는, 서브마이크론 내지 250 마이크론 직경 미소구체가 바람직하며, 이는 표준 게이지 바늘을 이용한 주사에 의한 투여를 가능하게 한다. 따라서, 미소구체는 주사가능한 제제 또는 조성물에 사용하기에 허용가능한 크기 범위의 미소구체를 생산하는 임의의 방법에 의해 제조된다. 주사는 액체 제제 또는 조성물을 투여하기 위해 사용되는 표준 게이지 바늘을 이용하여 달성된다.

[1028] 중합체성 매트릭스 물질의 적합한 예는 폴리(글리콜산), 폴리-d,L-락트산, 폴리-L-락트산, 전술한 것의 공중합체, 폴리(지방족 카르복실산), 코폴리옥살레이트, 폴리카프로락톤, 폴리디옥소넨, 폴리(오르토카보네이트), 폴리(아세탈), 폴리(락트산-카프로락톤), 폴리오르토에스테르, 폴리(글리콜산-카프로락톤), 폴리디옥소넨, 폴리안하이드라이드, 폴리포스파진, 및 천연 중합체, 예컨대 알부민, 카세인, 및 일부 왁스, 예컨대, 글리세롤 모노- 및 디스테아레이트 등을 포함한다. 다양한 상업적으로 이용가능한 폴리(락티드-코-글리콜리드) 물질(PLGA)이 본원에 개시된 방법에 사용된다. 예를 들어, 폴리(d,L-락티드-코-글리콜산)은 RESOMER RG 503 H로서 베링거-인겔하임으로부터 상업적으로 이용가능하다. 이 제품은 50% 락티드 및 50% 글리콜리드의 몰% 조성을 갖는다. 이를 공중합체는 광범위한 분자량 및 락트산 대 글리콜산의 비율로 이용가능하다. 사용하기 위한 바람직한 중합체는 폴리(d,L-락티드-코-글리콜리드)이다. 이러한 공중합체에서 락티드 대 글리콜리드의 몰 비율은 약 95:5 내지 약 50:50의 범위인 것이 바람직하다. 다른 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 갖는 PLGA 공중합체는 본원에 개시된 제제에 적합한 중합체성 매트릭스이다. 예를 들어, PEG-PLGA-PEG 블록 중합체는 생성된 제제의 높은 기계적 안정성을 제공하는 생분해성 매트릭스이다. PEG-PLGA-PEG 블록 중합체를 사용하는 제제의 기계적 안정성은 시험관내에서 1개월 넘게 유지되었다. 일부 구현예에서, PEG-PLGA-PEG 블록 중합체는 상이한 물리적 특성을 갖는 세포독성제의 방출 속도를 제어하는데 사용된다. 특히, 일부 구현예에서, 친수성 세포독성제는 더 빠르게 방

출되며, 예컨대, 24시간 후 약물의 대략 50%가 방출되고, 나머지는 대략 5일 동안 방출되는 반면, 소수성 제제는 더 느리게 방출되고, 예컨대, 8주 후 대략 80%가 방출된다.

[1029] 중합체성 매트릭스 물질의 분자량은 매우 중요하다. 분자량은 만족스러운 중합체 코팅을 형성하도록 충분히 높아야 하며, 즉, 중합체는 양호한 필름 형성제이어야 한다. 일반적으로, 만족스러운 분자량은 5,000 내지 500,000 달톤의 범위이다. 중합체의 분자량은 또한 분자량이 중합체의 생분해 속도에 영향을 미친다는 관점에서 중요하다. 약물 방출의 확산 메커니즘을 위해, 중합체는 모든 약물이 미세입자로부터 방출된 다음 분해될 때까지 온전한 상태를 유지해야 한다. 약물은 또한 중합체성 부형제가 생물침식됨에 따라 미세입자로부터 방출된다. 중합체성 물질의 적절한 선택에 의해, 미소구체 제제는 생성된 미소구체가 확산 방출 및 생분해 방출 특성 모두를 나타내도록 제조된다. 이것은 다상 방출 패턴을 제공하는데 유용하다.

[1030] 화합물이 미소구체에 캡슐화되는 다양한 방법이 공지되어 있다. 이들 방법에서, 활성 약제학적 성분은 일반적으로 벽 형성 물질을 함유하는 용매에서 교반기(stirrer, agitator), 또는 다른 동적 혼합 기술을 사용하여 분산되거나 유화된다. 이후, 용매가 미소구체로부터 제거된 다음, 미소구체 제품이 수득된다.

[1031] 일 구현예에서, 제어 방출 제제 또는 조성물은 귀 제제 및/또는 다른 약제학적 제제를 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체 매트릭스에 혼입시킴으로써 제조된다(이러한 개시를 위해 본원에 포함된 미국 특허 제6,083,534호 참고). 또 다른 구현예에서, 귀 제제는 폴리(락틱-글리콜산) 또는 폴리-L-락트산 미소구체 내로 혼입된다. 추가의 또 다른 구현예에서, 귀 제제는 알긴산염 미소구체 내로 캡슐화된다(이러한 개시를 위해 본원에 포함된 미국 특허 제6,036,978호 참고). 귀 제제 또는 조성물을 캡슐화하는 생체적합성 메타크릴레이트계 중합체가 본원에 개시된 제제 및 방법에서 선택적으로 사용된다. 에보닉(Evonik)에 의해 판매되는 EUDRAGIT 중합체와 같은 광범위한 메타크릴레이트계 중합체 시스템이 상업적으로 이용가능하다. 메타크릴레이트 중합체의 하나의 유용한 양태는 제제의 특성이 다양한 공중합체를 혼입시킴으로써 변화된다는 것이다. 예를 들어, 폴리(아크릴산-코-메틸메타크릴레이트) 미세입자는 폴리(아크릴산) 내의 카르복실산기가 뮤신(mucin)과 수소 결합을 형성함에 따라 향상된 점막접착 특성을 나타낸다(Park et al, Pharm. Res. (1987) 4(6):457-464). 아크릴산 및 메틸메타크릴레이트 단량체 간의 비율의 변화는 공중합체의 특성을 조절하는 역할을 한다. 메타크릴레이트계 미세입자는 또한 단백질 치료제에 사용되어 왔다(Naha et al, Journal of Microencapsulation 04 February, 2008 (online publication)). 일 구현예에서, 본원에 기재된 향상된 점도 귀 허용가능한 제제는 미소구체가 메타크릴레이트 중합체 또는 공중합체로부터 형성되는 귀 제제 미소구체를 포함한다. 추가 구현예에서, 본원에 기재된 향상된 점도 제제는 미소구체가 점막접착성인 귀 제제 미소구체를 포함한다. 귀 제제를 함유하는 고체 또는 중공 구체상에 중합체성 물질 또는 매트릭스의 혼입 또는 침착을 포함하는 다른 제어 방출 시스템이 또한 본원에 개시된 구현예 내에서 명시적으로 고려된다. 귀 제제의 활성을 유의하게 상실하지 않고 이용가능한 제어 방출 시스템의 유형은 본원에 개시된 교시, 실시예, 및 원리를 사용하여 결정된다.

[1032] 약제학적 제제를 위한 통상적인 미세캡슐화 과정의 예가 참조로 본원에 포함된 미국 특허 제3,737,337호에 나타나 있다. 캡슐화되거나 매립될 물질은 (분산액의 제조에서) 진동기 및 고속 교반기 등을 포함하는 통상적인 믹서를 사용하여, 중합체의 유기 용액(상 A)에 용해되거나 분산된다. 용액 중에 또는 혼탁액 중에 코어 물질을 함유하는 상(A)의 분산은 다시 고속 믹서, 진동 믹서, 또는 분무 노즐과 같은 통상적인 믹서를 사용하여, 수성 상(B)에서 수행되며, 이 경우 미소구체의 입자 크기는 상(A)의 농도뿐만 아니라, 유화물 또는 미소구체 크기에 의해 결정될 것이다. 활성 약제학적 성분의 미세캡슐화를 위한 종래의 기술을 이용하여, 활성제 및 중합체를 함유하는 용매가 종종 비교적 긴 시간 동안, 교반, 진동, 또는 일부 다른 동적 혼합 기술에 의해 비혼화 용액에 유화되거나 분산될 때 미소구체가 형성된다.

[1033] 미소구체를 제작하기 위한 통상적인 방법은 또한 참조로 본원에 포함된 미국 특허 제4,389,330호, 및 미국 특허 제4,530,840호에 기재되어 있다. 원하는 제제는 적절한 용매에 용해되거나 분산된다. 제제 함유 매질에 중합체성 매트릭스 물질이 활성 성분에 대한 양으로 첨가되어 활성제의 바람직한 로딩의 생성물이 생성된다. 선택적으로, 미소구체 생성물의 모든 성분은 용매 매질에서 함께 블렌딩된다. 제제 및 중합체성 매트릭스 물질을 위한 적합한 용매는 유기 용매, 예컨대 아세톤, 할로겐화 탄화수소, 예컨대 클로로포름, 염화메틸렌 등, 방향족 탄화수소 화합물, 할로겐화 방향족 탄화수소 화합물, 사이클릭 에테르, 알콜, 에틸 아세테이트 등을 포함한다.

[1034] 일부 구현예에서, 제어 방출 귀 허용가능한 미소구체는 제어 방출 귀 허용가능한 증가된 점도 제제 또는 조성물에서 조합된다.

[1035] 본원에 개시된 귀 허용가능한 치료제와 함께 사용하기 위한 적합한 제어 방출 귀 허용가능한 미소구체 예는 PLGA계 제어 방출 주사가능한 약물 전달 시스템인 CHRONIJECT™을 포함한다. Chroniject 미소구체는 소수성 및

친수성 귀 치료제 모두에 유용하며, 이는 짧게는 1주일부터 길게는 1년의 방출 지속시간을 달성한다. 미소구체에 대한 방출 프로파일은 중합체 및/또는 공정 조건을 변형함으로써 달성되며, 귀 치료제의 초기 방출 또는 파열도 이용가능하다. 제조 공정은 무균 조건에 맞춰 변경될 수 있고, 이는 제조된 제품의 직접적인 치료적 사용을 가능하게 한다. Chroniject 제조 공정은 미국 특허 제5,945,126호; 제6,270,802호 및 제6,3361,798호에 기재되어 있으며, 이를 각각은 이러한 개시를 위해 참조로 본원에 포함되어 있다.

[1036] 일부 구현예에서, 용매 중의 성분들의 혼합물이 연속상 공정 매질에서 유화되며; 연속상 매질은 표시된 성분을 함유하는 미세액적의 분산이 연속상 매질에서 형성된 것이다. 자연적으로, 연속상 공정 매질 및 유기 용매는 비 혼화성이어야 하며, 가장 일반적으로는 물이지만, 자일렌 및 톨루엔 및 합성 오일 및 천연 오일과 같은 비수성 매질이 사용된다. 일반적으로, 계면활성제는 미세입자가 응집되는 것을 방지하고 유화액에서 용매 미세액적의 크기를 제어하기 위해 연속상 공정 매질에 첨가된다. 바람직한 계면활성제-분산 매질 조합은 물 혼합물에서 1 내지 10 중량% 폴리 비닐 알콜이다. 분산액은 혼합된 물질의 기계적 교반에 의해 형성된다. 유화액은 또한 활성 제-벽 형성 물질 용액의 작은 방울을 연속상 공정 매질에 첨가함으로써 형성된다. 유화액의 형성 동안의 온도는 특별히 중요하지 않지만, 일부 경우, 미소구체의 크기 및 품질 및 연속상에서 약물의 용해도에 영향을 미친다. 가능한 한 연속상 내에 적은 양의 제제를 갖는 것이 바람직하다. 또한, 사용되는 용매 및 연속상 공정 매질에 따라, 온도는 너무 낮지 않아야 하며, 그렇지 않으면 용매 및 공정 매질은 고화하거나 공정 매질은 실용적인 목적에 대해 너무 점성이 될 것이거나, 또는 공정 매질이 증발하거나 액체 공정 매질이 유지되지 않을 정도로 온도는 너무 높지 않아야 한다. 또한, 매질의 온도는 미소구체에 혼입되는 특정 제제의 안정성이 악영향을 받을 정도로 높을 수 없다. 따라서, 분산 공정은 안정한 작동 조건을 유지하는 임의의 온도에서 수행되며, 바람직한 온도는 선택된 약물 및 부형제에 따라 약 30°C 내지 60°C이다.

[1037] 일부 구현예에서, 형성된 분산액은 안정한 유화액이고, 이 분산액으로부터 유기 용매 비혼화성 유체가 선택적으로 용매 제거 공정의 제1 단계에서 부분적으로 제거된다. 용매는 가열, 감압의 적용 또는 이 둘의 조합과 같은 일반적인 기술에 의해 쉽게 제거된다. 미세액적으로부터 용매를 증발시키기 위해 사용되는 온도는 중요하지 않지만, 주어진 미세입자의 제조에 사용된 제제를 분해할 정도로 높지 않거나, 벽 형성 물질에서 결함을 유발할 정도로 빠른 속도로 용매를 증발시킬 정도로 높지 않아야 한다. 일반적으로, 용매의 5 내지 75%가 제1 용매 제거 단계에서 제거된다.

[1038] 일부 구현예에서, 제1 단계 후, 용매 비혼화성 유체 매질 중의 분산된 미세입자는 임의의 편리한 분리 수단에 의해 유체 매질로부터 단리된다. 따라서, 예를 들어, 유체는 미소구체로부터 디캔트되거나 또는 미소구체 혼탁액은 여과된다. 원하는 경우, 분리 기술의 또 다른 다양한 조합이 사용된다.

[1039] 일부 구현예에서, 연속상 공정 매질로부터 미소구체의 단리 후, 미소구체 내의 나머지 용매는 추출에 의해 제거된다. 이 단계에서, 미소구체는 계면활성제를 갖거나 없는 1단계에서 사용된 동일한 연속상 공정 매질에 혼탁되거나, 또는 또 다른 액체에 혼탁된다. 추출 매질은 미소구체로부터 용매를 제거하지만, 미소구체를 용해시키지 않는다. 추출 동안, 용해된 용매를 갖는 추출 매질은 선택적으로 제거되고 새로운 추출 매질로 대체된다. 이것은 연속적인 기준으로 가장 잘 수행된다. 분명히, 주어진 공정의 추출 매질 보충 속도는 공정이 수행되는 시점에 쉽게 결정되는 변수이므로, 속도에 대한 정확한 한계는 미리 결정되어야 한다. 대다수의 용매가 미소구체로부터 제거된 후, 미소구체는 공기에의 노출에 의해 건조되거나, 진공 건조, 건조제를 통한 건조 등과 같은 다른 통상적인 건조 기술에 의해 건조된다. 이 공정은 제제를 캡슐화하는데 매우 효과적인데, 최대 80 중량%, 바람직하게는 최대 60 중량%의 코어 로딩이 수득되기 때문이다.

[1040] 일부 구현예에서, 활성 약제학적 제제를 함유하는 제어 방출 미소구체는 정적 믹서의 사용을 통해 제조된다. 정적 또는 정지 믹서는 많은 정적 혼합 제제가 수용되는 도관 또는 튜브로 구성된다. 정적 믹서는 비교적 짧은 길이의 도관에서 그리고 비교적 짧은 시간 동안 균질한 혼합을 제공한다. 정적 믹서의 경우, 유체는 유체를 통해 움직이는 블레이트와 같은 믹서의 일부가 아니라 믹서를 통해 이동한다.

[1041] 일부 구현예에서, 정적 믹서는 유화액을 생성하는데 사용된다. 정적 믹서를 사용하여 유화액을 형성할 때, 혼합될 다양한 용액 또는 상의 밀도 및 점도, 상의 부피 비율, 상간 계면 장력, 정적 믹서 파라미터(도관 직경; 혼합 요소의 길이; 혼합 요소의 수), 및 정적 믹서를 통과하는 선형 속도를 포함하는 몇 가지 인자가 유화액 입자 크기를 결정한다. 온도는 밀도, 점도, 및 계면 장력에 영향을 미치기 때문에 변수이다. 제어 변수는 정적 믹서의 단위 길이당 선형 속도, 전단 속도, 및 압력 강하이다.

[1042] 활성 약제학적 제제를 함유하는 미소구체를 생성하기 위해, 일부 구현예에서 유기상 및 수성상이 조합된다. 유기 및 수성상은 대체로 또는 실질적으로 비혼화성이며, 수성상은 유화액의 연속상을 구성한다. 유기상은 활성

약제학적 제제뿐만 아니라 벽 형성 중합체 또는 중합체성 매트릭스 물질을 포함한다. 일부 구현예에서, 유기상은 활성 약제학적 제제를 유기 또는 다른 적합한 용매에 용해시킴으로써, 또는 활성제를 함유하는 분산액 또는 유화액을 형성함으로써 제조된다. 유기상 및 수성상은 2개의 상이 정적 믹서를 통해 동시에 유동하도록 펌핑되어, 중합체성 매트릭스 물질에 캡슐화된 활성 약제학적 제제를 함유하는 미소구체를 포함하는 유화액을 형성한다. 유기 및 수성상은 정적 믹서를 통해 대량의 웬치 액체 내로 펌핑되어 유기 용매를 추출하거나 제거한다. 유기 용매는 이들이 웬치 액체에서 세척되거나 교반되고 있는 동안 미소구체로부터 제거된다. 미소구체가 웬치 액체에서 세척된 후, 이들은 체를 통해 단리되고 건조된다.

[1043] 일부 구현예에서, 미소구체가 정적 믹서를 사용하여 제조되는 공정은 활성제를 캡슐화하기 위해 사용된 다양한 기술에 대해 선택적으로 수행된다. 일부 구현예에서, 공정은 상기 논의된 용매 추출 기술에 한정되지 않으며 다른 캡슐화 기술과 함께 사용된다. 예를 들어, 공정은 일부 경우에 상 분리 캡슐화 기술과 함께 사용된다. 이를 위해, 중합체 용액에서 혼탁 또는 분산된 활성 약제학적 제제를 포함하는 유기상이 제조된다. 비용매 제2 상은 중합체 및 활성제를 위한 용매가 없다. 바람직한 비용매 제2 상은 실리콘 오일이다. 유기상 및 비용매상은 정적 믹서를 통해 비용매 웬치 액체, 예컨대 헵탄 내로 펌핑된다. 반고체 입자는 완전한 경화 및 세척을 위해 웬칭된다. 미세캡슐화 공정은 또한 분무 건조, 용매 증발, 증발 및 추출의 조합, 및 용융 압출을 포함한다.

[1044] 또 다른 구현예에서, 미세캡슐화 공정은 단일 용매를 갖는 정적 믹서의 사용을 포함한다. 이 공정은 참조로 본원에 포함된 미국 출원 제08/338,805호에 상세히 기재되어 있다. 대안적인 공정은 공용매를 갖는 정적 믹서의 사용을 포함한다. 생분해성 중합체성 결합제 및 활성 약제학적 제제를 포함하는 생분해성 미소구체를 제조하기 위한 이 공정에서, 할로겐화 탄화수소가 없는 적어도 2개의 실질적으로 비독성인 용매의 블렌드가 제제 및 중합체 모두를 용해시키는데 사용된다. 용해된 제제 및 중합체를 함유하는 용매 블렌드는 수용액에 분산되어 액체를 형성한다. 이후, 생성된 유화액은 바람직하게는 블렌드의 용매 중 적어도 하나를 함유하는 수성 추출 매질에 첨가되고, 이로써 각 용매의 추출 속도가 제어되고, 그 결과 약제학적 활성제를 함유하는 생분해성 미소구체가 형성된다. 상기 공정은 적은 추출 매질이 필요한 장점이 있는데, 물에서 하나의 용매의 용해도가 다른 용매와 실질적으로 독립적이고, 특히 추출하기 특히 어려운 용매의 경우 용매 선택이 증가되기 때문이다.

[1045] 나노입자는 약 100 nm 이하의 크기의 물질 구조이다. 약제학적 제제에서 나노입자의 한 가지 용도는 혼탁액의 형성인데, 입자 표면과 용매의 상호작용이 밀도의 차이를 극복하는데 충분히 강하기 때문이다. 나노입자 혼탁액은 멸균되는데, 나노입자가 멸균 여과에 적용되는데 충분히 작기 때문이다(미국 제6,139,870호). 나노입자는 계면활성제, 인지질 또는 지방산의 용액 또는 수성 분산액에 유화된 적어도 하나의 소수성, 수불용성 및 물 비분산성 중합체 또는 공중합체를 포함한다. 활성 약제학적 중합체 또는 공중합체와 함께 나노입자 내로 도입된다.

[1046] 정원창 막을 관통하여 내이 표적에 도달하기 위해 또한 제어 방출 구조로 작용하는 지질 나노캡슐이 또한 본원에서 고려된다. 문헌[Zou et al. *J. Biomed. Materials Res.*, 온라인 공개(2008년 4월 24일)]을 참고한다. 지질 나노캡슐은 1.028 g 카프르산 및 카프릴산 트리글리세라이드(LABRAFAC WL 1349; 평균 분자량 512), 0.075 g 대두 레시틴(LIPOID S75-3; 69% 포스파티딜콜린 및 다른 인지질), 0.846 g 계면활성제(SOLUTOL HS15), 폴리에틸렌 글리콜 660 하이드록시스테아레이트 및 유리 폴리에틸렌 글리콜 660의 혼합물; 0.089 g NaCl 및 2.962 g 물을 유화함으로써 형성된다. 혼합물은 실온에서 교반되어 물 중의 오일 유화액을 수득한다. 자기 교반하에 4°C/분의 속도로 점진적으로 가열한 후, 70°C 부근에서 짧은 간격의 투명도가 일어나야 하며, 역상(오일 중 물방울)은 85°C에서 얻어야 한다. 그리고 나서, 85°C 및 60°C 사이에서 4°C/분의 속도로 3 사이클의 냉각 및 가열이 적용되고 0°C에 가까운 온도의 냉수에서 빠르게 회석하여 나노캡슐의 혼탁액을 생성한다. 내이 활성제를 캡슐화하기 위해, 제제는 냉수로 회석하기 직전에 첨가된다.

[1047] 일부 경우, 제제는 내이 활성제의 수성 마이셀 용액과 함께 90분 동안 인큐베이션함으로써 지질 나노캡슐 내로 삽입된다. 그리고 나서, 혼탁액은 15분마다 볼택싱한 다음, 얼음 수조에서 1분 동안 웬칭된다.

[1048] 적합한 계면활성제는 예로서 콜산 또는 타우로콜린산 염이다. 콜산 및 타우린로부터 형성된 접합체인 타우로콜린산은 완전히 대사가능한 설폰산 계면활성제이다. 타우로콜린산의 유사체인 타우로우르소데옥시콜산(TUDCA)은 자연발생 담즙산이며, 타우린 및 우르소데옥시콜산(UDCA)의 접합체이다. 다른 자연발생 음이온성(예컨대, 갈락토세레브로시드 셀페이트), 중성(예컨대, 락토실세라미드) 또는 양쪽이온성 계면활성제(예컨대, 스팽고미엘린, 포스파티딜 콜린, 팔미토일 카르니틴)가 또한 나노입자를 제조하는데 사용될 수 있다.

[1049] 인지질은, 예로서, 천연, 합성 또는 반합성 인지질로부터 선택되며; 레시틴(포스파티딜콜린), 예를 들어, 정제된 달걀 또는 대두 레시틴(레시틴 E100, 레시틴 E80 및 포스포리폰, 예를 들어 포스포리폰 90), 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜글리세롤, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디팔미토일글리

세로포스파티딜콜린, 디미리스토일포스파티딜콜린, 디스테아로일포스파티딜콜린 및 포스파티드산 또는 이의 혼합물이 보다 특허 사용된다.

- [1050] 지방산은 예로서 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아린산, 이소스테아린산, 아라키드산, 베렌산, 올레산, 미리스트올레산, 팔미트올레산, 리놀레산, 알파-리놀레산, 아라키돈산, 에이코사펜타에노산, 에루크산, 도코사헥사에노산 등으로부터 선택된다.
- [1051] 적합한 계면활성제는 바람직하게는 공지된 유기 및 무기 약제학적 부형제로부터 선택된다. 이러한 부형제는 다양한 중합체, 저분자량 올리고머, 천연 생성물, 및 계면활성제를 포함한다. 바람직한 표면 변형제는 비이온성 및 이온성 계면활성제를 포함한다. 2개 이상의 표면 변형제는 일부 구현예의 경우 조합되어 사용된다.
- [1052] 계면활성제의 대표적인 예는 세틸 피리디늄 클로라이드, 젤라틴, 카세인, 레시틴(포스파티드), 텍스트란, 글리세롤, 겹 아카시아, 콜레스테롤, 트라가칸트, 스테아린산, 염화벤즈알코늄, 스테아린산 칼슘, 글리세롤 모노스테아레이트, 세토스테아릴 알콜, 세토마크로골 유화 약스, 소르비탄 에스테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르; 폴리에틸렌 글리콜, 도데실 트리메틸 암모늄 브로마이드, 폴리옥시에틸렌스테아레이트, 콜로이드성 이산화규소, 포스페이트, 나트륨 도데실설페이트, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC, HPC-SL, 및 HPC-L), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스 프탈레이트, 비결정성 셀룰로오스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 트리에탄올아민, 폴리비닐 알콜(PVA), 폴리비닐파리돈(PVP), 산화 에틸렌 및 포름알데히드를 갖는 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 중합체(틸록사풀, 수페리온, 및 트리톤으로도 알려짐), 폴록사머, 폴록사민, 하전된 인지질, 예컨대 디미리스토일 포스파티딜 글리세롤, 디옥틸설포석시네이트(DOSS); 테트로닉(Tetronic) 1508, 나트륨 설포석신산의 디알킬에스테르, 두포놀 P, 트리톤 X-200, 크로데스타스(Crodestas) F-110, p-이소노닐페녹시폴리-(글리시돌), 크로데스타스 SL-40.RTM.(Croda, Inc.); 및 $C_{18} H_{37} CH_2(\text{CON}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2(\text{CHOH})_4(\text{CH}_2\text{OH})_2$ (Eastman Kodak Co.)인 SA90HCO; 도카노일-N-메틸글루카미드; n-데실 β -D-글루코파라노시드; n-데실 β -D-말토파라노시드; n-도데실 β -D-글루코파라노시드; n-도데실 β -D-말토시드; 헵타노일-N-메틸글루카미드; n-헵틸- β -D-글루코파라노시드; n-헵틸 β -D-티오글루코시드; n-헥실 β -D-글루코파라노시드; 노나노일-N-메틸글루카미드; n-노일 β -D-글루코파라노시드; 옥타노일-N-메틸글루카미드; n-옥틸- β -D-글루코파라노시드; 옥틸 β -D-티오글루코파라노시드 등을 포함한다.
- [1053] 이들 대부분의 계면활성제는 공지된 약제학적 부형제이며, 이는 참조로 구체적으로 포함된, 미국 약사회 및 영국 약사회에 의해 공동으로 발행된 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients](The Pharmaceutical Press, 1986)에 기재되어 있다.
- [1054] 소수성, 수불용성 및 물 비분산성 중합체 또는 공중합체는 생체적합성 및 생분해성 중합체, 예를 들어 락틱 또는 글리콜산 중합체 및 이의 공중합체, 또는, 바람직하게는 1000 내지 200000의 분자량을 갖는 폴리락틱/폴리에틸렌(또는 폴리프로필렌) 옥사이드 공중합체, 폴리하이드록시부티르산 중합체, 적어도 12개의 탄소 원자를 함유하는 지방산의 폴리락톤, 또는 폴리안하이드라이드로부터 선택된다.
- [1055] 일 구현예에서, 나노입자는 소수성 활성 성분과 함께 사용하는데 적합하다. 일부 구현예에서, 활성 성분은 인간 또는 수의학에서 사용하기 위한 주요 부류의 약제로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 활성 성분은 화장품 또는 농약 산업 또는 스포츠 의학에서 사용하기 위한 성분으로부터 또는 진단 제제로부터 선택된다. 예로서, 제약 업계에서 관심있는 활성 성분은, 비제한적인 방식으로, 항류마티스제, 비스테로이드성 항염증제(예컨대, NSAID), 진통제, 진해제 및 정신작용제, 스테로이드, 바르비투레이트, 항미생물제, 항알레르기제, 항천식제, 항경련제, 항분비제 및 심혈관 제제, 뇌 혈관확장제, 뇌 및 간 보호제, 위장관 치료제, 항암제 또는 항바이러스제, 비타민, 피임약, 백신 등으로부터 선택된다.
- [1056] 나노입자는 활성 성분 및 소수성, 수불용성 및 물 비분산성 중합체 또는 공중합체를 포함하는 비혼화성 유기상이 첨가된 인지질 및 올레산 염의 분산액 또는 용액으로부터 용매의 증발 기술에 의해 수득된다. 혼합물은 미리 유화된 다음, 균질화되고 유기 용매가 증발되어 매우 작은 크기의 나노입자의 수성 혼탁액을 수득한다.
- [1057] 나노입자를 제조하기 위해 다양한 방법이 사용된다. 이들 방법은 자유 제트 팽창(free jet expansion), 레이저 증발, 스파크 침식, 전기 폭발 및 화학 기상 증착과 같은 증발 방법; 기계적 마찰(예컨대, "펄밀링(pearl milling)" 기술, (The Pharmaceutical Press, 1986)), 초임계 CO₂ 및 용매 치환 후 계면 증착을 포함하는 물리적 방법을 포함한다. 일 구현예에서, 용매 치환 방법이 사용된다. 이 방법에 의해 생산된 나노입자의 크

기는 유기 용매에서의 중합체의 농도; 혼합 속도; 및 과정에 사용된 계면활성제에 민감하다. 연속 유동 믹서는 작은 입자 크기를 확보하는데 필요한 난류를 제공한다. 나노입자를 제조하는데 사용되는 한 가지 유형의 연속 유동 혼합 장치가 기재되었다(Hansen et al. J Phys Chem 92, 2189-96, 1988). 다른 구현예에서, 초음파 장치, 플로우 스루(flow through) 균질기 또는 초임계 CO₂ 장치가 나노입자를 제조하는데 사용된다.

[1058] 적합한 나노입자 균질성이 직접 합성으로 수득되지 않으면, 제조에 포함된 다른 성분이 없는 매우 균일한 약물 함유 입자를 생산하기 위해 크기 배제 크로마토그래피가 사용된다. 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 기술, 예컨대 겔 여과 크로마토그래피가 유리 약물로부터 입자 결합 약물을 분리하거나 약물 함유 나노입자의 적합한 크기 범위를 선택하는데 사용된다. 다양한 SEC 매질, 예컨대 수퍼덱스(Superdex) 200, 수퍼로스(Superose) 6, 및 세파크릴(Sephacryl) 1000이 상업적으로 이용가능하며, 혼합물의 크기 기반 분획화를 위해 당업자에 의해 쉽게 사용된다. 또한, 나노입자는 원심분리, 막 여과에 의해 및 다른 분자체 장치, 가교된 겔/물질 및 막의 사용에 의해 정제된다.

[1059] 일부 구현예에서, 리포솜 또는 지질 입자는 또한 귀 제제 또는 조성물을 캡슐화하는데 사용된다. 수성 매질에 부드럽게 분산된 인지질은 지질 층을 분리하는 포획된 수성 매질의 영역을 갖는 다층 소포를 형성한다. 이들 다층 소포의 초음파처리, 또는 난류 교반은 약 10-1000 nm의 크기를 갖는 일반적으로 리포솜으로 불리는 단층 소포를 형성한다. 이들 리포솜은 약물 담체로서 많은 이점을 갖는다. 이들은 생물학적으로 불활성이고, 생분해성이며, 비독성이고, 비항원성이다. 리포솜은 다양한 크기로 형성되고 다양한 조성 및 표면 특성을 갖는다. 또한, 이들은 광범위한 소분자 약물을 포획하고 리포솜 봉피 부위에서 약물을 방출할 수 있다.

[1060] 본 발명의 조성물에서 사용하기 위한 적합한 인지질은, 예를 들어, 포스파티딜 콜린, 에탄올아민 및 세린, 스피고미엘린, 카르디올리핀, 플라스마로겐, 포스파티드산 및 세레브로시드, 특히 비독성, 약제학적으로 허용가능한 유기 용매에서 피록시캄과 함께 가용성인 것이다. 바람직한 인지질은, 예를 들어, 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜 세린, 포스파티딜 이노시톨, 리오포스파티딜 콜린, 포스파티딜 글리세롤 등, 및 이의 혼합물, 특히 레시틴, 예컨대 콩 레시틴이다. 본 발명의 제제에서 사용되는 인지질의 양은 약 10 내지 약 30%, 바람직하게는 약 15 내지 약 25%의 범위이며, 특히 약 20%이다.

[1061] 친유성 첨가제가 리포솜의 특징을 선택적으로 변형하기 위해 유리하게 사용된다. 이러한 첨가제의 예는, 예를 들어, 스테아릴아민, 포스파티드산, 토코페롤, 콜레스테롤, 콜레스테롤 헤미석시네이트 및 라놀린 추출물을 포함한다. 사용된 친유성 첨가제의 양은 0.5 내지 8%, 바람직하게는 1.5 내지 4%의 범위이며, 특히 약 2%이다. 일반적으로, 친유성 첨가제의 양 대 인지질의 양의 비율은 약 1:8 내지 약 1:12의 범위이며, 특히 약 1:10이다. 상기 인지질, 친유성 첨가제 및 활성 성분 피록시캄은 상기 성분들을 용해시키는 비독성의 약제학적으로 허용가능한 유기 용매 시스템과 함께 사용된다. 상기 용매 시스템은 활성 약제학적 성분을 완전히 용해시켜야 할 뿐만 아니라, 안정한 단일 이중층 리포솜의 제제를 허용해야 한다. 용매 시스템은 약 8 내지 약 30%의 양의 디메틸이소소르비드 및 테트라글리콜(글리코푸롤, 테트라하이드로페퍼릴 알콜 폴리에틸렌 글리콜 에테르)을 포함한다. 상기 용매 시스템에서, 디메틸이소소르비드의 양 대 테트라글리콜의 양의 비율은 약 2:1 내지 약 1:3, 특히 약 1:1 내지 약 1:2.5의 범위이며, 바람직하게는 약 1:2이다. 따라서, 최종 조성물에서 테트라글리콜의 양은 5 내지 20%, 특히 5 내지 15%로 다양하며, 바람직하게는 대략 10%이다. 따라서, 최종 조성물에서 메틸이소소르비드의 양은 3 내지 10%, 특히 3 내지 7%의 범위이며, 바람직하게는 대략 5%이다.

[1062] 이하에서 사용된 바와 같은 용어 "유기 성분"은 상기 인지질, 친유성 첨가제 및 유기 용매를 포함하는 혼합물을 지칭한다.

[1063] 활성 약제학적 성분은 유기 성분에 용해된다. 용해를 용이하게 하기 위해 미분화된 형태의 활성 성분을 사용하는 것이 유리하다. 최종 제제에서 활성 성분의 양은 0.1 내지 5.0%의 범위이다. 또한, 항산화제와 같은 다른 성분이 유기 성분에 첨가된다. 예는 토코페롤, 부틸화된 하이드록시아니솔, 부틸화된 하이드록시톨루엔, 아스코르빌 팔미테이트, 아스코르빌 올레이아이트 등을 포함한다.

[1064] 일부 구현예에서, 본 제제의 수성 성분은 주로 물을 포함하고 선택적으로 전해질, 완충제 시스템, 보존제 등과 같은 다양한 첨가제를 함유한다. 적합한 전해질은 금속 염, 특히 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 예를 들어, 염화칼슘, 염화나트륨, 염화칼륨, 바람직하게는 염화나트륨을 포함한다. 일부 경우, 전해질의 농도는 광범위하게 달라지며, 최종 제제 내의 각 성분의 성질 및 농도에 좌우되고, 리포솜 막을 안정화시키기에 충분해야 한다. 본 조성물에서, 염화나트륨의 양은 0.05 내지 0.2%의 범위이다. 완충제 시스템은 인산, 석신산, 또는 바람직하게는 구연산과 같은 적절한 양의 산, 및 염기, 특히 수산화나트륨의 혼합물을 포함한다. 상기 완충제 시스템은 제제의 pH를 3 내지 9의 범위 내, 대안적으로 6 내지 8의 범위 또는 5 내지 7의 범위 내로 유지해야 한다. 미생

물에 의한 분해를 방지하기 위해 본 조성물에 사용되는 보존제는 일부 구현예에서 벤조산, 메틸파라벤 및 프로필파라벤을 포함한다.

[1065]

리포솜 제제는 선택적으로 (a) 용기에서 인지질 및 유기 용매 시스템을 약 60-80°C로 가열하고, 활성 성분을 용해시킨 다음, 임의의 추가 제제화제를 첨가하고, 완전히 용해될 때까지 혼합물을 교반하는 단계; (b) 제2 용기에서 수용액을 90-95°C로 가열하고, 그 안에 보존제를 용해시키고, 혼합물을 냉각시킨 다음, 나머지 보조 제제화제 및 나머지 물을 첨가하고, 완전히 용해될 때까지 혼합물을 교반하여; 수성 성분을 제조하는 단계; (c) 고성능 혼합 장치, 특히 고전단 띡서로 조합을 균질화시키면서 유기상을 직접 수성 성분 내로 옮기는 단계; 및 (d) 추가로 균질화하면서 생성된 혼합물에 중점제를 첨가하는 단계에 의해 제조된다. 바람직하게는, 수성 성분을 균질기가 장착된 적합한 용기에 넣고, 유기 성분의 주입 동안 큰 난류를 생성시킴으로써 균질화가 달성된다. 혼합물에 높은 전단력을 가하는 임의의 혼합 수단 또는 균질기가 사용된다. 일반적으로, 약 1,500 내지 20,000 rpm, 특히 약 3,000 내지 약 6,000 rpm의 속도를 낼 수 있는 띡서가 사용된다. 공정 단계 (d)에서 사용하기 위한 적합한 중점제는 예를 들어, 잔탄검, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 또는 이의 혼합물이며, 셀룰로오스 유도체가 바람직하다. 중점제의 양은 다른 성분의 성질 및 농도에 좌우되며, 일반적으로 약 0.5 내지 1.5%의 범위이고, 특히 대략 1.5%이다. 리포솜 제제의 제조 동안 사용된 물질의 분해를 방지하기 위해, 모든 용액을 질소 또는 아르곤과 같은 불활성 기체로 퍼징하고, 모든 단계를 불활성 분위기 하에서 수행하는 것이 유리하다. 상기 기재된 방법에 의해 제조된 리포솜은 일반적으로 지질 이중층에 결합된 대부분의 활성 성분을 함유하며, 캡슐화되지 않은 물질로부터 리포솜을 분리하는 것이 필요하지 않다.

[1066]

귀 허용가능한 지질 제제/조성물

[1067]

일부 구현예에서, 약물 전달 제제 또는 조성물은 지질계 제제 또는 조성물이다. 일부 구현예에서, 지질계 약물 전달 제제 또는 조성물은 지질 유화액(예컨대, 미세유화액 및 수중유 유화액), 지질 소포(예컨대, 리포솜, 마이셀 및 트랜스퍼솜) 또는 이의 조합이다. 일부 구현예에서, 지질계 약물 전달 제제 또는 조성물은 지질 소포이며, 지질 소포는 리포솜이다. 일부 구현예에서, 지질계 약물 전달 제제 또는 조성물은 인지질계 제제 또는 조성물이다. 일부 구현예에서, 지질계 약물 전달 제제 또는 조성물은 인지질계 제제 또는 조성물이며, 천연 또는 합성 인지질은 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜글리세롤, 포스파티드산, 리소인지질, 달걀 또는 대두 인지질, 또는 이의 조합이다. 인지질은 선택적으로 가염되거나 탈염되고, 수소첨가되거나 부분적으로 수소첨가되며, 천연, 합성, 또는 반합성이다. 일부 구현예에서, 지질계 약물 전달 제제는 인지질계 제제(예컨대, 수소첨가된 또는 비수소첨가된 인지질, 레시틴, 포스파티딜 콜린(C8-C18), 포스파티딜에탄올아민(C8-C18), 포스파티딜글리세롤(C8-C18))이며, 인지질은 포스포리폰 90H(1,2-디아-실-SN-글리세로-3-포스파티딜 콜린), 달걀 인지질 P123, 리포이드(Lipoid) E80; 포스포리폰 80H®, 80G®, 90H® 및 100H®, 또는 이의 조합이다.

[1068]

일부 구현예에서, 지질계 약물 전달 제제 또는 조성물은 수용성 보존제(즉, 미생물이 실질적으로 성장 및 증식하는 것을 방지하는 성분)를 포함한다. 일부 구현예에서, 지질계 약물 전달 제제 또는 조성물은 수용성 보존제를 포함하며, 보존제는 벤제토늄 염(예컨대, 염화벤제토늄), 벤조산, 및/또는 벤질코늄 염(예컨대, 염화벤질코늄)이다. 본원에 사용된 바와 같이, 수용성은 성분이 물에서 약 100 $\mu\text{g/mL}$ (0.01%) 내지 약 0.01 mg/mL (0.1%)의 용해도를 갖는다는 것을 의미한다.

[1069]

일부 구현예에서, 지질계 약물 전달 제제 또는 조성물은 지용성 항산화제를 포함한다. 일부 구현예에서, 지질계 약물 전달 제제 또는 조성물은 비타민 E를 포함한다.

[1070]

일부 구현예에서, 지질계 약물 전달 제제 또는 조성물은 약 2% w/w 미만, 약 1.5% 미만, 약 1.0% 미만, 약 0.5% 미만, 또는 약 0.25% 미만의 점도 향상제를 포함한다.

[1071]

일부 구현예에서, 지질계 약물 전달 제제 또는 조성물은, 임의의 메틸-셀룰로오스 또는 다른 점도 향상제의 존재 없이, 58°C에서 적어도 약 10,000 센티포이즈, 적어도 약 20,000 센티포이즈, 적어도 약 30,000 센티포이즈, 적어도 약 40,000 센티포이즈, 적어도 약 50,000 센티포이즈, 적어도 약 60,000 센티포이즈, 또는 적어도 약 70,000 센티포이즈의 점도를 갖는다. 일부 구현예에서, 지질계 약물 전달 제제 또는 조성물은 막관통 침투를 향상시키기 위해 올레일 알코올을 포함한다.

[1072]

일부 구현예에서, 지질계 약물 전달 제제 또는 조성물은 침투 향상제(예컨대, 단독 또는 조합으로, 저분자량 알콜(예컨대, 에탄올, 올레일 알콜), 알킬 메탄올 셀록사이드, N-메틸-2-페롤리돈, 지방산 아민(예컨대, 올레일아민), 지방산(예컨대, 올레산, 팔미트올레산, 리놀레산, 미리스테이트 산), 글루콘산(C-1에서 알데하이드기가 카

르복실기로 산화됨으로써 글루코스로부터 유래된 혼산) 및 그의 유도체, 예컨대 글루코노락톤(특히, 글루코노-D-락톤, 글루코스의 산화에 의해 생산된 칼레이트화제), 아존 및 프로필렌 글리콜)을 포함한다. 일부 구현예에서, 지질계 약물 전달 제제 또는 조성물은 침투 향상제를 포함하며, 침투 향상제는 단독이거나 올레산 또는 에탄올과 같은 또 다른 향상제와 최대 1:1 비율인 프로필렌 글리콜이다. 일부 구현예에서, 지질계 약물 전달 제제 또는 조성물은 침투 향상제를 포함하며 침투 향상제는 단독이거나 프로필렌 글리콜과 같은 또 다른 향상제와 최대 1:1 비율인 글루코노락톤(예컨대, 글루코노-D-락톤)이다.

[1073] 일부 구현예에서, 지질계 약물 전달 제제 또는 조성물은 약 25% v/v 이하의 임의의 하나 이상의 화학적 침투 향상제(들), 가장 바람직하게는 약 2% 내지 15% v/v를 포함하지만, 정확한 제제 또는 조성물은 그 안에 포함된 부형제, 보존제, 물, pH 조절제 등의 존재 및 양에 따라 달라질 것이다.

[1074] 일부 구현예에서, 본원에서 청각 압력 조절제가 로딩된 제조된 리포솜은 점도, 점막 접착제 또는 흡수 침투 향상제와 부드럽게 혼합된다. 예를 들어, 리포솜 내에 로딩된 청각 압력 조절제는 키토산-글리세로포스페이트 조성물과 혼합된다. 리포솜 크기는 제어 방출 입자의 방출 동역학을 조절하기 위해 선택적으로 증가되거나 감소된다. 추가적인 양태에서, 방출 동역학은 상기 기재된 바와 같이 리포솜의 지질 조성물을 변화시킴으로써 변경된다.

[1075] 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 임의의 적합한 형태로 투여된다. 비제한적인 예로서, 제제는 귀 점액액으로서, 고실내 주사로서, 포말로서 또는 귀 도료로서 투여된다. 제제 또는 조성물은 캐뉼라 및/또는 주사를 통해, 귀 디스펜서를 통해, 외이도에서의 스프레이로서, 또는 면봉을 통한 도료로서 투여된다.

제어 방출 동역학

[1077] 모든 약물 전달 기술의 목표는 적절한 시간에 적절한 양의 약물을 작용 부위에 전달하여 치료적 이점을 얻는 것이다. 일반적으로, 제어 방출 약물 제제는 체내에서의 방출 부위 및 방출 시간과 관련하여 약물의 방출에 대한 제어를 부여한다. 본원에 논의된 바와 같이, 제어 방출은 전적으로 즉시 방출이 아닌 임의의 방출을 지칭한다. 일부 경우, 제어 방출은 지연 방출, 연장 방출, 지속 방출 및/또는 박동 방출(예컨대, 연장 방출 및 즉시 방출의 조합) 또는 이의 조합이다. 제어 방출에 ○의해 많은 이점이 제공된다. 첫째, 약제학적 제제의 제어 방출은 덜 빈번한 투여를 허용하여 반복 치료를 최소화한다. 둘째, 제어 방출 치료는 보다 효율적인 약물 이용을 야기하여 적은 화합물이 잔류물로 남게 한다. 셋째, 제어 방출은 질환 부위에 전달 장치 또는 제제를 위치시킴으로써 국소 약물 전달의 가능성을 제공한다. 또한, 제어 방출은 각각 독특한 방출 프로파일을 갖는 2개 이상의 상이한 약물을 투여 및 방출하거나, 또는 단일 투여 단위의 수단에 의해, 상이한 속도로 또는 상이한 지속 시간 동안 동일한 약물을 방출하는 기회를 제공한다.

[1078] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 전신 노출 없이 질환 부위에 적어도 하나의 활성 약제학적 성분의 치료적 유효량을 제공한다. 추가 구현예에서 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 겹출가능한 전신 노출 없이 질환 부위에 적어도 하나의 활성 약제학적 성분의 치료적 유효량을 제공한다.

[1079] 특정 구현예에서, 제제 또는 조성물은 치료제의 방출 속도를 증가시키는 부형제를 포함한다. 특정 구현예에서, 제제 또는 조성물은 치료제의 방출 속도를 감소시키는 부형제를 포함한다.

[1080] 제제 또는 조성물은 최대 수주의 기간을 포함하는 원하는 기간 동안 약물 전달을 제공하도록 설계된다. 따라서, 환자는 약물의 반복 투여가 필요하지 않거나, 최소한, 횟수가 적고 빈도가 적은 약물 투여를 필요로 할 것이다.

[1081] 내이에 전달된 약물은 일반적으로 경구, 정맥내 또는 근육내 경로를 통해 전신으로 투여되어 왔다. 그러나, 내이에 국소적인 병리를 위한 전신 투여는 전신 독성 및 부작용 가능성을 증가시키고, 혈청에서 고농도 약물이 발견되고 이에 따라 내이에서 더 낮은 수준이 발견되는 비생산적인 약물 분포를 생성한다.

[1082] 일 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 또한 제제 또는 조성물로부터 치료제, 또는 귀 제제의 즉시 방출, 또는 1분 이내, 또는 5분 이내, 또는 10분 이내, 또는 15분 이내, 또는 30분 이내, 또는 60분 이내 또는 90분 이내의 방출을 제공한다. 다른 구현예에서, 적어도 하나의 치료제, 또는 귀 제제의 치료적 유효량은 제제 또는 조성물로부터 즉시, 또는 1분 이내, 또는 5분 이내, 또는 10분 이내, 또는 15분 이내, 또는 30분 이내, 또는 60분 이내 또는 90분 이내에 방출된다. 제제 또는 조성물의 추가 구현예는 또한 본원에 포함된 제제의 점도를 향상시키는 제제를 포함한다.

[1083] 즉시 또는 급속 방출 옵션은 상이한 점도 향상 중합체, 다중 성분 제제 또는 조성물 및 나노구체(또는 서브마이크론 구체)의 사용을 포함한다. 또한, 미소구체는 즉시 방출 성분 및 제어 방출 성분으로 선택적으로 코팅된다.

- [1084] 특정 구현예에서 제제 또는 조성물은 적어도 하나의 활성 약제학적 성분의 즉시 방출을 제공한다. 제제 또는 조성물의 추가 구현예는 또한 본원에 포함된 제제 또는 조성물을 중점시키는 중점제를 포함한다. 다른 구현예에서, 중점된 것은 적어도 하나의 활성 약제학적 성분의 즉시 방출을 제공하는 리포솜 제제 또는 조성물을 포함한다. 특정 구현예에서, 제제 또는 조성물은 적어도 하나의 활성 약제학적 성분의 즉시 방출을 제공하는 사이클로덱스트린 함유 제제 또는 조성물을 포함한다. 추가 구현예에서 제제 또는 조성물은 적어도 하나의 활성 약제학적 성분의 즉시 방출을 제공하는 미소구체 제제 또는 조성물을 포함한다. 추가 구현예에서 제제 또는 조성물은 적어도 하나의 활성 약제학적 성분의 즉시 방출을 제공하는 나노입자 제제 또는 조성물을 포함한다.
- [1085] 다른 또는 추가 구현예에서, 제제 또는 조성물은 적어도 하나의 치료제, 또는 귀 제제의 제어 방출 제제 또는 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 제제 또는 조성물로부터 적어도 하나의 귀 제제의 확산은 5분, 또는 15분, 또는 30분, 또는 1시간, 또는 4시간, 또는 6시간, 또는 12시간, 또는 18시간, 또는 1일, 또는 2일, 또는 3일, 또는 4일, 또는 5일, 또는 6일, 또는 7일, 또는 10일, 또는 12일, 또는 14일, 또는 18일, 또는 21일, 또는 25일, 또는 30일, 또는 45일, 또는 2개월 또는 3개월 또는 4개월 또는 5개월 또는 6개월 또는 9개월 또는 1년을 초과하는 기간 동안 발생한다. 다른 구현예에서, 적어도 하나의 귀 제제의 치료적 유효량은 5분, 또는 15분, 또는 30분, 또는 1시간, 또는 4시간, 또는 6시간, 또는 12시간, 또는 18시간, 또는 1일, 또는 2일, 또는 3일, 또는 4일, 또는 5일, 또는 6일, 또는 7일, 또는 10일, 또는 12일, 또는 14일, 또는 18일, 또는 21일, 또는 25일, 또는 30일, 또는 45일, 또는 2개월 또는 3개월 또는 4개월 또는 5개월 또는 6개월 또는 9개월 또는 1년을 초과하는 기간 동안 제제 또는 조성물로부터 방출된다.
- [1086] 다른 구현예에서, 제제 또는 조성물은 치료제, 또는 귀 제제의 즉시 방출 및 연장된 방출 제제 또는 조성물 모두를 제공한다. 또 다른 구현예에서, 제제 또는 조성물은 0.25:1 비율, 또는 0.5:1 비율, 또는 1:1 비율, 또는 1:2 비율, 또는 1:3, 또는 1:4 비율, 또는 1:5 비율, 또는 1:7 비율, 또는 1:10 비율, 또는 1:15 비율, 또는 1:20 비율의 즉시 방출 및 연장 방출 제제 또는 조성물을 함유한다. 추가 구현예에서 제제 또는 조성물은 제1 귀 제제의 즉시 방출 및 제2 귀 제제 또는 다른 치료제의 연장 방출을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 제제 또는 조성물은 적어도 하나의 귀 제제, 및 적어도 하나의 치료제의 즉시 방출 및 연장 방출 제제 또는 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 각각 제1 귀 제제 및 제2 치료제의 0.25:1 비율, 또는 0.5:1 비율, 또는 1:1 비율, 또는 1:2 비율, 또는 1:3, 또는 1:4 비율, 또는 1:5 비율, 또는 1:7 비율, 또는 1:10 비율, 또는 1:15 비율, 또는 1:20 비율의 즉시 방출 및 연장 방출 제제 또는 조성물을 제공한다.
- [1087] 특정 구현예에서, 제제 또는 조성물은 본질적으로 전신 노출 없이 질환 부위에서 적어도 하나의 귀 제제의 치료적 유효량을 제공한다. 추가 구현예에서 제제 또는 조성물은 본질적으로 검출가능한 전신 노출 없이 질환 부위에서 적어도 하나의 귀 제제의 치료적 유효량을 제공한다. 다른 구현예에서, 제제 또는 조성물은 검출가능한 전신 노출이 거의 또는 전혀 없이 질환 부위에서 적어도 하나의 귀 치료제의 치료적 유효량을 제공한다.
- [1088] 일부 경우, 통상적인 귀 제제 또는 조성물(예컨대, 완충제 중의 DSP)의 투여(예컨대, 고실내 주사)시, 개인의 외립프 내 약물의 농도는 급격하게 상승한 다음(약 1-2시간에서 C_{\max}), C_{\min} 이하로 줄어들 것이다. 일부 경우, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물의 투여는 C_{\max} 대 C_{\min} 의 비율을 낮추고, C_{\min} 에 기초하여 연장된 PK 프로파일을 갖는 더 큰 곡선하면적(AUC)을 제공한다. 특정 경우, 본원에 기재된 제어 방출 제제 또는 조성물은 C_{\max} 까지의 시간을 지연시킨다. 특정 경우, 약물의 제어된 정상 방출은 약물의 농도가 최소 치료 농도(즉, C_{\min})를 초과하여 머무르는 시간을 연장시킨다. 일부 경우, 본원에 기재된 제제 또는 조성물에 의해 제공된 귀 제제의 제어 방출은 적어도 1일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 14일, 3주, 1개월, 또는 6개월의 기간 동안 C_{\min} 보다 큰 농도로 귀 제제의 방출을 허용한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 내이에서 약물의 체류 시간을 연장시킨다. 특정 경우, 약물의 약물 노출(예컨대, 외립프에서의 농도)이 정상 상태에 도달하면, 외립프에서의 약물의 농도는 연장된 기간(예컨대, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 1개월, 또는 6개월) 동안 치료적 용량에 또는 그 부근에 머무른다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 귀 구조물에서(예컨대, 내이 및/또는 내립프 및/또는 외립프에서) 약물의 생체이용률 및/또는 정상 상태 수준을 증가시킨다.
- [1089] 일부 경우, 본원에 기재된 제어 방출 귀 제제 또는 조성물(예컨대, 항염증제 제제(예컨대, 항-TNF 제제)를 포함하는 제제)의 투여시, 하나 이상의 귀 수용체(예컨대, 코르티코이드 수용체, NMDA 수용체, 글루타메이트 수용체 등, 또는 임의의 이의 조합)의 결합 상수에 대한 약물 농도는 생물학적으로 유의미한 PK 프로파일 또는 치료 효과에 필요한 활성제의 최소 농도를 결정하는 것과 관련이 있다. 일부 경우, 본원에 기재된 제어 방출 귀 제제

또는 조성물의 투여시, 단지 예로서, 미네랄코르티코이드 수용체(MR) 및 글루코코르티코이드 수용체(GR)와 같은 2개의 수용체의 결합 상수에 대한 약물 농도는 C_{min} 또는 생물학적으로 가장 유의미한 PK 프로파일을 결정하는 것과 관련이 있다. 일부 경우, 예를 들어, 약물은 제1 수용체(예컨대, GR)를 먼저 포화시킨 다음, 제2 수용체(예컨대, MR)를 포화시키고, 제1 수용체가 포화되고 제2 수용체는 아직 포화되지 않은 경우에도 치료적 이점이 있다. 일부 경우, 제2 수용체의 포화를 위한 약물 농도는 C_{min} 과 거의 동일하다. 일부 이러한 경우, 예를 들어, 다음 용량은 약물 농도가 제2 수용체의 포화 수준 및/또는 C_{min} 미만으로 떨어지면 투여된다.

[1090] 즉시 방출, 지연 방출 및/또는 연장 방출 귀 조성물 또는 제제의 조합은 다른 약제학적 제제뿐만 아니라 본원에 개시된 부형제, 희석제, 안정화제, 등장화제 및 다른 성분과 조합된다. 이와 같이, 사용된 귀 제제, 원하는 두께 또는 점도, 또는 선택된 전달 방식에 따라, 본원에 개시된 구현예의 대안적인 양태는 이에 따라 즉시 방출, 지연 방출 및/또는 연장 방출 구현예와 조합된다.

[1091] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물의 약동학은 시험 동물(예로서, 기니어피그, 친칠라, 또는 랫트 포함)의 정원창 막에 또는 부근에 제제를 주사함으로써 결정된다. 결정된 기간(예컨대, 1 또는 2주 동안 제제 또는 조성물의 약동학을 시험하기 위한 6시간, 12시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 및 14일)에, 시험 동물을 안락사시키고, 내이를 제거하고, 귀 제제의 존재에 대해 시험한다. 필요에 따라, 귀 제제의 수준은 다른 기관에서 측정된다. 또한, 귀 제제의 전신 수준은 시험 동물로부터 혈액 샘플을 채혈함으로써 측정된다. 제제 또는 조성물이 청력을 방해하는지 결정하기 위해, 시험 동물의 청력을 선택적으로 시험한다.

[1092] 대안적으로, 내이를 제공하고(시험 동물로부터 제거된 바와 같음), 귀 제제의 이동을 측정한다. 또 다른 대안으로서, 정원창 막의 시험관내 모델을 제공하고 귀 제제의 이동을 측정한다.

체류 시간

[1094] 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 귀에서 약 5분, 약 15분, 약 30분, 약 1시간, 약 4시간, 약 6시간, 약 12시간, 약 18시간, 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 10일, 약 12일, 약 14일, 약 18일, 약 21일, 약 25일, 약 30일, 약 45일, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 9개월 또는 약 1년의 체류 시간을 갖는다. 일부 구현예에서, 제제 또는 조성물은 귀에서 적어도 5분, 적어도 15분, 적어도 30분, 적어도 1시간, 적어도 4시간, 적어도 6시간, 적어도 12시간, 적어도 18시간, 적어도 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 7일, 적어도 10일, 적어도 12일, 적어도 14일, 적어도 18일, 적어도 21일, 적어도 25일, 적어도 30일, 적어도 45일, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월 또는 적어도 1년의 체류 시간을 갖는다.

[1095] 일부 구현예에서, 귀는 외이, 중이, 또는 내이이다. 일부 구현예에서, 귀는 중이이다. 일부 구현예에서, 귀는 내이이다. 일부 구현예에서, 귀는 외이이다. 일부 구현예에서, 외이는 외이도, 고막의 외부 표면, 또는 이의 조합이다.

귀 투여 방식

[1097] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 외이도 내로, 또는 귀의 전정에 투여된다. 예를 들어, 전정 및 달팽이관 기관으로의 접근은 정원창 막, 난원창/등골족관, 환상 인대를 포함하는 중이를 통해 그리고 이낭/측두골을 통해 일어난다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물의 귀 투여는 활성제의 전신 투여와 관련된 독성(예컨대, 간독성, 심장독성, 위장관 부작용, 및 신장 독성)을 피한다. 방지한다. 일부 경우, 귀에서의 국소 투여는 활성제의 전신 축적의 부재하에 활성제가 표적 기관(예컨대, 내이)에 도달하게 한다. 일부 경우, 귀로의 국소 투여는 용량 제한 전신 독성을 갖는 활성제에 대해 더 높은 치료 지수를 제공한다.

[1098] 본원에 기재된 귀 장애를 개선하거나 감소시키는 귀 제제 또는 조성물의 치료 방식이 본원에 제공된다. 내이에 전달된 약물은 경구, 정맥내 또는 근육내 경로를 통해 전신 투여되었다. 그러나, 내이에 국소적인 병리를 위한 전신 투여는 전신 독성 및 부작용 가능성을 증가시키고, 혈청에서 높은 수준 약물이 발견되고 그에 따라 내이에서 더 낮은 수준이 발견되는 약물의 비생산적 분포를 생성한다.

[1099] 상기 귀 제제 또는 조성물을 고실내 주사를 통해 정원창 막에 또는 부근에 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물은 이후방(post-auricular) 절개 및 수술 조작을 통한 정원창 또는 달팽이창능선 영역 또는 부근에의 진입을 통해 정원창 또는 달팽이창능선에 또는 부근에 투여된다. 대안적으로, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 주사기 및 바늘을 통해 적용되며, 바늘은 고막을 통해 삽입되고 정원창 또는 달팽이창능선의 영역으로 유도된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 이후에

국소 치료를 위해 정원창 또는 달팽이창능선 또는 부근에 침착된다. 다른 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 환자 내에 이식된 마이크로카테터를 통해 적용되고, 추가 구현예에서, 본원에 개시된 조성물은 펌프 장치를 통해 정원창 막에 또는 부근에 투여된다. 추가 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 미세주사 장치를 통해 정원창 막에 또는 부근에 적용된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 고설에 적용된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 고막에 적용된다. 또 다른 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 이도 상에 또는 이도 내에 적용된다. 본원에 기재된 제제 또는 조성물, 및 이의 투여 방식은 또한 내이 구획의 직접 점적 주입 또는 관류의 방법에 적용가능하다. 따라서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은, 비제한적인 예로서, 와우개창술, 미로절개술, 유양돌기절개술, 등골절개술, 내립프낭절개술 등을 포함하는 수술 절차에 유용하다.

[1100] 고설내 주사

일부 구현예에서, 수술 현미경이 고막을 시각화하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 고막은 임의의 적합한 방법(예컨대, 페놀, 리도카인, 및 자일로카인의 사용)에 의해 마취된다. 일부 구현예에서, 고막의 전방 상부 및 후방 하부 사분면이 마취된다.

일부 구현예에서, 고막의 뒤로 임의의 기체를 배출하기 위해 고막에 천공이 만들어진다. 일부 구현예에서, 고막 뒤로 임의의 기체를 배출하기 위해 고막의 전방 상부 사분면에 천공이 만들어진다. 일부 구현예에서, 천공은 바늘(예컨대, 25 게이지 바늘)을 이용하여 만들어진다. 일부 구현예에서, 천공은 레이저(예컨대, CO₂ 레이저)를 이용하여 만들어진다. 일 구현예에서, 전달 시스템은 고막을 관통하고 내이의 정원창 막 또는 달팽이창능선에 직접 접근할 수 있는 주사기 및 바늘 장치이다.

일 구현예에서, 바늘은 제제의 즉시 전달에 사용되는 피하 바늘이다. 피하 바늘은 일회용 바늘 또는 처분가능한 바늘이다. 일부 구현예에서, 주사기는 본원에 개시된 바와 같은 약제학적으로 허용가능한 귀 제제 함유 조성물의 전달에 사용되며, 주사기는 프레스-핏(press-fit(Luer)) 또는 트위스트-온(twist-on(Luer-lock)) 부품을 갖는다. 일 구현예에서, 주사기는 피하 주사기이다. 또 다른 구현예에서, 주사기는 플라스틱 또는 유리로 제조된다. 추가의 또 다른 구현예에서, 피하 주사기는 일회용 주사기이다. 추가 구현예에서, 유리 주사기는 멸균될 수 있다. 추가의 구현예에서, 멸균은 오토클레이브를 통해 발생한다. 또 다른 구현예에서, 주사기는 사용전에 제제가 저장되는 원통형 주사기 몸체를 포함한다. 다른 구현예에서, 주사기는 본원에 개시된 바와 같은 약제학적으로 허용가능한 귀 제제 또는 조성물이 사용 전에 저장되어 적합한 약제학적으로 허용가능한 완충제와 간편하게 혼합되는 원통형 주사기 몸체를 포함한다. 다른 구현예에서, 주사기는 그 안에 함유된 귀 제제 또는 다른 약제학적 화합물을 안정화시키거나 안정적으로 저장하기 위해 다른 부형제, 안정화제, 혼탁제, 희석제 또는 이의 조합을 함유한다.

일부 구현예에서, 주사기는 원통형 주사기 몸체를 포함하며, 몸체는 각각의 구획이 귀 허용가능한 귀 제제의 적어도 하나의 성분을 저장할 수 있도록 구획화된다. 추가 구현예에서, 구획화된 몸체를 갖는 주사기는 중이 또는 내이로 주사하기 전 성분의 혼합을 허용한다. 다른 구현예에서, 전달 시스템은 다수의 주사기를 포함하며, 다수의 주사기 중 각 주사기는 제제의 적어도 하나의 성분을 함유하여 각 성분은 주사 전에 미리 혼합되거나 주사 후에 혼합된다. 추가 구현예에서, 본원에 개시된 주사기는 적어도 하나의 저장소를 포함하며, 적어도 하나의 저장소는 귀 제제, 또는 약제학적으로 허용가능한 완충제, 또는 점도 향상제, 또는 이의 조합을 포함한다. 상업적으로 이용가능한 주사 장치는 고설내 주사를 수행하기 위해 주사기 배럴을 갖는 즉시 사용가능한 플라스틱 주사기, 바늘을 갖는 바늘 조립체, 플런저 로드를 갖는 플런저, 및 유지 플런저와 같은 가장 간단한 형태로 선택적으로 사용된다.

일부 구현예에서, 바늘은 본원에 기재된 제제 또는 조성물을 전달하는데 사용된다. 일부 구현예에서, 바늘은 고막의 후방 하부 사분면을 천공한다. 일부 구현예에서, 바늘은 표준 게이지 바늘이다. 일부 구현예에서, 바늘은 좁은 게이지 바늘이다. 일부 구현예에서, 바늘은 18 게이지 바늘보다 넓다. 또 다른 구현예에서, 바늘 게이지는 약 18 게이지 내지 약 30 게이지이다. 일부 구현예에서, 바늘 게이지는 약 20 게이지 내지 약 30 게이지이다. 일부 구현예에서, 바늘 게이지는 약 25 게이지 내지 약 30 게이지이다. 일부 구현예에서, 바늘 게이지는 약 18 게이지, 약 19 게이지, 약 20 게이지, 약 21 게이지, 약 22 게이지, 약 23 게이지, 약 24 게이지, 약 25 게이지, 약 26 게이지, 약 27 게이지, 약 28 게이지, 약 29 게이지, 또는 약 30 게이지이다. 추가 구현예에서, 바늘은 25 게이지 바늘이다. 따라서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물의 농도 또는 점도에 따라, 주사기 또는 피하 바늘의 게이지 수준은 달라진다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 액체이며 좁은 게이지 바늘 또는 캐뉼라(예컨대, 22 게이지 바늘, 25 게이지 바늘, 또는 캐뉼라)를 통해 투여되어, 투여시 고막 손

상을 최소화한다. 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 환자에게 최소한의 불편함으로 투여된다.

[1106] 일부 구현예에서, 귀내시경(예컨대, 약 1.7 mm 직경)이 정원창 막을 시각화하는데 사용된다. 일부 구현예에서, 정원창 막에 대한 임의의 장애물(예컨대, 거짓 정원창 막, 지방 마개(fat plug), 섬유 조직)이 제거된다.

[1107] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 정원창 막 상으로 주사된다. 일부 구현예에서, 0.1 내지 0.5 cc의 본원에 개시된 제제 또는 조성물이 정원창 막 상에 주사된다.

[1108] 일부 구현예에서, 고막 천공은 자연적으로 치유된다. 일부 구현예에서, 종이 패치 고막성형술(myringoplasty)이 숙련된 의사에 의해 수행된다. 일부 구현예에서, 고실성형술(tympanoplasty)이 숙련된 의사에 의해 수행된다. 일부 구현예에서, 개인은 물을 피하도록 권고받는다. 일부 구현예에서, 바셀린에 적셔진 면봉이 물 및 다른 환경 제제에 대한 장벽으로서 이용된다.

다른 전달 경로

[1109] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 외이, 예컨대 외이도, 고막의 외부 표면, 또는 이의 조합에 국소 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 고막을 통해 투여되지 않는다.

[1110] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 내이에 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 등골족관에서의 절개를 통해 내이에 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 와우개창술을 통해 달팽이관에 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 전정 기관(예컨대, 반고리관 또는 전정)에 투여된다.

[1111] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 주사기 및 바늘을 통해 적용된다. 다른 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 환자 내로 이식된 마이크로카테터를 통해 적용된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 펌프 장치를 통해 투여된다. 추가 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 미세주사 장치를 통해 적용된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 제제 또는 조성물은 보철, 달팽이관 이식, 일정한 주입 펌프, 또는 웍을 통해 투여된다.

[1112] 일부 구현예에서, 전달 장치는 종이 및/또는 내이에 치료제를 투여하도록 설계된 장치이다. 단지 예로서: GYRUS 의학적 GmbH는 정원창 소와(round window niche)의 시각화를 위한 검이경(micro-otoscope) 및 전원창 소와로의 약물 전달을 제공하며; Arenberg는 미국 특히 제5,421,818호; 제5,474,529호; 및 제5,476,446호에서 내이 구조물에 유체를 전달하기 위한 의학적 치료 장치를 기술하였고, 이들 각각은 그러한 개시를 위해 본원에 참조로 포함되어 있다. 이러한 개시를 위해 참조로 본원에 포함된 미국 특허출원 제08/874,208호는 내이에 치료제를 전달하기 위한 유체 전달 도관을 이식하는 수술 방법을 기술한다. 이러한 개시를 위해 참조로 본원에 포함된 미국 특허출원 공개 제2007/0167918호는 고실내 유체 샘플링 및 약제 적용을 위한 조합된 귀 흡인기 및 약물 분배기 를 추가로 기술한다.

투여량

[1113] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 귀 제제 또는 조성물은 제어 방출 제제이며, 현재의 표준 치료와 비교하여 감소된 투여 빈도로 투여된다. 특정 경우, 귀 제제 또는 조성물이 고실내 주사를 통해 투여될 때, 감소된 투여 빈도는 종이 및/또는 내이 질환, 장애 또는 병태에 대한 치료를 받는 개인에서 다수의 고실내 주사에 의해 유발되는 불편을 완화시킨다. 특정 경우, 고실내 주사의 감소된 투여 빈도는 고막에 대한 영구적인 손상(예컨대, 천공)의 위험을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 활성제의 내이 환경 내로의 일정한, 지속된, 연장된, 지연된 또는 박동성의 방출 속도를 제공하므로, 귀 장애의 치료에서 약물 노출의 임의의 가변성을 피한다.

[1114] 본원에 기재된 화합물(들)을 함유하는 제제 또는 조성물은 예방적 및/또는 치료적 치료를 위해 투여된다. 치료적 적용에서, 제제 또는 조성물은 질환, 장애 또는 병태의 증상을 치료하거나 적어도 부분적으로 정지시키는데 충분한 양으로 질환, 병태 또는 장애로 이미 고통받고 있는 환자에게 투여된다. 이 용도에 효과적인 양은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 경과, 이전의 요법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 좌우될 것이다.

[1115] 이러한 양에 상응할 주어진 제제의 양은 특정 화합물, 질환 병태 및 그의 중증도와 같은 인자에 따라 달라질 것 이지만, 그럼에도 불구하고, 예컨대, 투여되는 특정 제제, 투여의 경로, 치료되는 병태, 및 치료되는 대상 또는 숙주를 포함하는, 사례를 둘러싼 특정 상황에 따라 당업계에 공지된 방식으로 통상적으로 결정된다. 그러나, 일반적으로, 성인 인간 치료에 사용되는 용량은 전형적으로 투여당 0.02-50 mg, 바람직하게는 투여당 1-15 mg의

범위일 것이다. 일부 구현예에서, 원하는 용량은 단일 용량으로 또는 동시에(또는 짧은 기간 동안) 또는 적절한 간격으로 투여된 분할 용량으로서 편리하게 제공된다.

[1118] 투여 빈도

환자의 병태가 개선되지 않는 경우, 의사의 재량에 따라, 화합물의 투여는 만성으로 투여되며, 즉, 환자의 질환 또는 병태의 증상을 개선하거나 제어하거나 제한하기 위해, 환자의 생애 전체를 포함하는 연장된 기간 동안 투여된다.

[1120] 환자의 상태가 개선되는 경우, 의사의 재량에 따라, 화합물의 투여는 연속으로 주어지며; 대안적으로, 투여되는 약물의 용량은 일시적으로 감소되거나 특정 길이의 시간 동안 일시적으로 중단된다(즉, "약물 휴지기"). 약물 휴지기의 길이는 2일 내지 1년까지 다양하며, 단지 예로서, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일, 및 365일을 포함한다. 약물 휴지기 동안의 용량 감소는 10%-100%이며, 단지 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 및 100%를 포함한다.

[1121] 환자의 병태의 개선이 발생하면, 필요한 경우 유지 용량이 투여된다. 결과적으로, 투여의 투여량 또는 빈도, 또는 모두는, 증상의 함수로서, 개선된 질환, 장애 또는 병태가 유지되는 수준으로 감소된다. 그러나, 일부 구현 예에서 환자는 증상의 임의의 재발시 장기 기준으로 간헐적인 치료를 필요로 한다.

[1122] 일부 구현예에서, 초기 투여는 특정 제제이고, 후속 투여는 상이한 제제 또는 활성 약제학적 성분이다.

[1123] 귀 수술 및 이식

[1124] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약제학적 제제 또는 조성물은 이식물(예컨대, 달팽이관 이식물)과 조합하여(예컨대, 이의 이식, 단기간 사용, 장기간 사용, 또는 제거) 사용된다. 본원에 사용된 바와 같이, 이식물은 내이 또는 중이 의료 장치를 포함하며, 이의 예는 달팽이관 이식물, 보청기, 청력 개선 장치, 짧은 전극, 마이크로보철 또는 피스톤 유사 보철; 바늘; 줄기 세포 이식; 약물 전달 장치; 임의의 세포 기반 치료제 등을 포함한다. 일부 경우, 이식물은 청력 손실을 경험하는 환자와 함께 사용된다. 일부 경우, 청력 손실은 출생시 존재한다. 일부 경우, 청력 손실은 달팽이관 구조물의 빠른 소멸 및 심도 청력 손실을 갖는 골형성 및/또는 신경 손상을 야기하는 AIED, 박테리아 수막염 등과 같은 병태와 관련된다.

[1125] 일부 경우, 이식물은 귀에서의 면역 세포 또는 줄기 세포 이식물이다. 일부 경우, 이식물은 귀 뒤에 배치된 외부 부분, 및 극심하게 난청이거나 심하게 귀가 어두운 사람에게 소리 감각을 제공하는 피부 아래에 수술적으로 배치된 제2 부분을 갖는 작은 전자 장치이다. 예로서, 이러한 달팽이관 의료 장치 이식물은 귀의 손상된 부분을 우회하여 청각 신경을 직접 자극한다. 일부 경우, 달팽이관 이식물은 일측성 난청에 사용된다. 일부 경우 달팽이관 이식물은 양쪽 귀에서의 난청에 사용된다.

[1126] 일부 구현예에서, 귀 개입(예컨대, 고실내 주사, 등골절개술, 의료 장치 이식물 또는 세포 기반 이식물)과 조합된 본원에 기재된 제제 또는 조성물 또는 장치의 투여는 귀 구조물에 대한 부수적인 손상, 예컨대, 외부 귀 개입(예컨대, 귀에서 외부 장치 및/또는 세포의 설치)에 의해 유발되는 자극, 세포 손상, 세포 사멸, 골신생형성(osteoneogenesis) 및/또는 추가의 뉴런 퇴화를 지연시키거나 예방한다. 일부 구현예에서, 이식물과 조합된 본원에 기재된 제제 또는 장치의 투여는 이식물 단독과 비교하여 청력 손실의 보다 효과적인 복원을 가능하게 한다.

[1127] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물 또는 장치의 투여는 기저 병태(예컨대, 박테리아 수막염, 자가면역 귀 질환(AIED))에 의해 유발된 달팽이관 구조에 대한 손상을 감소시키 성공적인 달팽이관 장치 이식을 가능하게 한다. 일부 구현예에서, 귀 수술, 의료 장치 이식 및/또는 세포 이식과 함께, 본원에 기재된 제제 또는 조성물 또는 장치의 투여는 귀 수술, 의료 장치 이식 및/또는 세포 이식과 관련된 세포 손상 및/또는 사멸(예컨대, 귀 감각 유모 세포 사멸 및/또는 손상)을 감소시키거나 예방한다.

[1128] 일부 구현예에서, 달팽이관 이식물 또는 줄기 세포 이식물과 함께 본원에 기재된 제제 또는 조성물 또는 장치(예컨대, 성장인자를 포함하는 조성물 또는 장치)의 투여는 영양 효과를 갖는다(예컨대, 이식물 영역에서 세포의 건강한 성장 및/또는 조직의 치유를 촉진함). 일부 구현예에서, 영양 효과는 귀 수술 동안 또는 고실내 주사 절차 동안 바람직하다. 일부 구현예에서, 영양 효과는 의료 장치의 설치 후 또는 세포 이식 후에 바람직하다. 일부 이러한 구현예에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물 또는 장치는 직접 달팽이관 주사를 통해, 와우개창술을 통해 또는 정원창 상의 증착을 통해 투여된다.

- [1129] 일부 구현예에서, 항염증성 또는 면역억제 제제 또는 조성물(예컨대, 코르티코스테로이드과 같은 면역억제제를 포함하는 제제 또는 조성물)의 투여는 귀 수술, 의료 장치의 이식 또는 세포 이식물과 관련된 염증 및/또는 감염을 감소시킨다. 일부 경우, 본원에 기재된 제제를 이용한 수술 부위의 관류는 수술후 및/또는 이식후 합병증(예컨대, 염증, 유모 세포 손상, 뉴런 퇴화, 골형성 등)을 감소시키거나 제거한다. 일부 경우, 본원에 기재된 제제 또는 조성물을 이용한 수술 부위의 관류는 수술후 또는 이식후 회복 시간을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 의료 장치는 귀에서 이식하기 전에 본원에 기재된 제제 또는 조성물로 코팅된다.
- [1130] 일부 양태에서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물, 및 이의 투여 방식은 내이 구획의 직접적인 관류 방법에 적용가능하다. 따라서, 본원에 기재된 제제 또는 조성물은 귀 개입과 조합하여 유용하다. 일부 구현예에서, 귀 개입은 이식 절차(예컨대, 달팽이관에서 청각 장치의 이식)이다. 일부 구현예에서, 귀 개입은, 비제한적인 예로서, 와우개창술, 미로절개술, 유양돌기절개술, 등골절개술, 등골절개술, 내림프낭절개술, 고막절개술 등을 포함하는 수술 절차이다. 일부 구현예에서, 내이 구획은 귀 개입 전에, 귀 개입 동안, 또는 귀 개입 후에, 또는 이의 조합에 본원에 기재된 제제 또는 조성물로 관류된다.
- [1131] 일부 구현예에서, 관류가 귀 개입과 조합하여 수행되는 경우, 제제 또는 조성물은 즉시 방출 조성물이다. 일부 이러한 구현예에서, 본원에 기재된 즉시 방출 제제는 연장 방출 성분이 실질적으로 없다.
- [1132] **키트 및 다른 제조 물품**
- [1133] 본 개시는 또한 포유동물에서 질환 또는 장애의 증상을 예방, 치료 또는 개선하기 위한 키트를 제공한다. 이러한 키트는 일반적으로 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 조성물, 및 키트를 사용하기 위한 설명서를 포함할 것이다. 본 개시는 또한 내이 장애를 갖거나, 가질 것으로 의심되거나, 발달 생활 위험에 있는 인간과 같은 포유동물에서 질환, 기능부전, 또는 장애의 증상을 치료, 약화, 감소, 또는 개선하기 위한 약제의 제조에서 하나 이상의 제제 또는 조성물의 용도를 고려한다.
- [1134] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 키트는 고막 및/또는 정원창을 침투하는 바늘을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 키트는 침투 향상제(예컨대, 알킬글리코시드 및/또는 사카라이드 알킬 에스테르)를 갖는 하이드로겔을 추가로 포함한다.
- [1135] 일부 구현예에서, 키트는 바이알, 튜브 등과 같은 하나 이상의 용기를 수용하도록 구획화된 담체, 패키지, 또는 용기를 포함하며, 각각의 용기(들)는 본원에 기재된 방법에 사용되는 분리 요소 중 하나를 포함한다. 적합한 용기는, 예를 들어, 병, 바이알, 주사기, 및 시험 튜브를 포함한다. 다른 구현예에서, 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 물질로 형성된다.
- [1136] 본원에 제공된 제조 물품은 포장재를 함유한다. 본원에 제시된 의약품을 포장하는데 사용되는 포장재는, 예컨대, 미국 특허 제5,323,907호, 5,052,558호 및 제5,033,252호를 참고한다. 약제학적 포장재의 예는, 비제한적으로, 블리스터 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 병, 및 선택된 제제 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 포장재를 포함한다. 화합물의 다수의 제제 또는 조성물 및 본원에 제공된 제제 또는 조성물이 고려되는데, 이들은 치료제의 내이로의 연장된 방출 투여에 의해 이익을 얻을 임의의 질환, 장애, 또는 병태의 다양한 치료제이기 때문이다.
- [1137] 일부 구현예에서, 키트는 전형적으로 하나 이상의 추가의 용기를 포함할 것이며, 각각은 본원에 기재된 제제 또는 조성물의 사용을 위한 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 하나 이상의 다양한 물질(예컨대, 선택적으로 농축된 형태의 시약, 및/또는 장치)을 갖는다. 이러한 물질의 비제한적인 예는, 비제한적으로, 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기; 캐리어, 패키지, 용기, 사용을 위한 내용물 및/또는 설명서를 열거하는 바이알 및/또는 튜브 라벨, 및 사용하기 위한 설명서를 갖는 포장 삽입물을 포함한다. 설명서 세트가 또한 전형적으로 포함될 것이다.
- [1138] 추가 구현예에서, 라벨은 용기 상에 또는 용기와 결합된다. 추가의 구현예에서, 라벨을 형성하는 글자, 숫자 또는 다른 문자가 용기 자체에 부착, 몰딩 또는 에칭될 때 라벨은 용기 상에 존재하며; 라벨이, 예컨대, 포장 삽입물로서, 용기를 또한 보유하는 리셉터클(receptacle) 또는 캐리어 내에 존재할 때 라벨은 용기와 결합된다. 다른 구현예에서, 라벨은 내용물이 특정 치료적 적용을 위해 사용된다는 것을 나타내기 위해 사용된다. 추가의 또 다른 구현예에서, 라벨은 또한 본원에 기재된 방법에서와 같이, 내용물의 사용을 위한 지시를 나타낸다.
- [1139] 특정 구현예에서, 약제학적 제제 또는 조성물은 본원에 제공된 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유하는 팩 또는 디스펜서 장치로 제공된다. 또 다른 구현예에서, 팩은 예를 들어 블리스터 팩과 같은 금속

또는 플라스틱 호일을 함유한다. 추가 구현예에서, 팩 또는 디스펜서 장치는 투여를 위한 설명서를 수반한다. 추가 구현예에서, 팩 또는 디스펜서는 또한 약제의 제조, 사용, 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 처방된 형태의 용기와 관련된 통지를 수반하며, 상기 통지는 인간 또는 수의 투여를 위한 약물의 형태의 기관에 의한 승인을 반영한다. 또 다른 구현예에서, 이러한 통지는, 예를 들어, 처방 약물, 또는 승인된 제품 삽입물에 대한 미국 식품 의약국에 의해 승인된 라벨링이다. 추가의 또 다른 구현예에서, 양립가능한 약제학적 담체 중에 제제화된 본원에 제공된 화합물을 함유하는 조성물이 또한 제조되고, 적절한 용기에 담겨, 지시된 형태의 치료용으로 라벨링된다.

[1140] 실시예

[1141] 실시예 A1

[1142] TrkC.T1의 선택적 억제제의 개발

[1143] TrkC.T1 mRNA의 독특한 3' 서열을 특이적으로 표적화하는 짧은 헤어핀 RNA(shRNA)를 설계한다. TrkC.T1-표적화 shRNA 서열 또는 스크램블된 대조군을 pLKO.1 렌티바이러스 shRNA-발현 벡터 내로 클로닝한다. pLKO.1^{scrambled} 및 pLKO.1^{TrkC-T1} 렌티바이러스를 정제하고 HEK293-TrkC.T1 또는 HEK293-TrkC-FL(TrkC.T1 또는 TrkC-FL cDNA로 형질 감염된 세포)의 감염에 의해 시험한다. PLKO.1^{TrkC.T1}을 이용한 감염은 TrkC-FL mRNA에 영향을 미치지 않으면서 TrkC.T1 mRNA를 감소시키는 반면, 대조군 바이러스 PLKO.1^{Scrambled}를 이용한 감염은 TrkC.T1 또는 TrkC-FL mRNA에 대해 효과가 없다. 데이터를 동일한 세포의 용해물에서 단백질 발현을 연구함으로써 확인한다. 다중 실험에서, 배양에서 TrkC.T1 단백질 발현은 ~80% 내지 97%까지 감소한다. TrkC.T1의 감소가 생물학적 영향을 미치는지 평가하기 위해, TNF-α의 생산을 TrkC.T1 활성의 기능적 종점으로서 사용한다.

[1144] 실시예 A2

[1145] 표 3은 shRNA 서열을 예시한다.

[1146] 표 3

서열번호	
1	GGACAATAGAGATCATCTAGT
2	CCGGGGACAATAGAGATCATCTAGTCTCGAGACTAGATGATCTCTATTGT CCTTTTTG
3	AATTCAAAAAGGACAATAGAGATCATCTAGTCTCGAGACTAGATGATCT CTATTGTCC
4	CCGGGGACATTCCAAGCCTCTAACCTCGAGGTTAAGAGGCTTGGAAATG TCCTTTTTG
5	AATTCAAAAAGGACATTCCAAGCCTCTAACCTCGAGGTTAAGAGGCTT GGAATGTCC
6	CCGGCATGGTTTCAGAGAAATTATGCTCGAGCATAATTCTCTGAAACCA TGTTTTTG
7	AATTCAAAAACATGGTTTCAGAGAAATTATGCTCGAGCATAATTCTCTG AAACCATG
8 (대조군)	CCTAAGGTTAAGTCGCCCTCG

[1147] 표 4는 TrkC 및 TrkB의 전장 및 절단된 아형의 서열을 예시한다.

[1149]

표 4

TrkC 전장 GenBank: CAA12029.1 서열 번호: 9	MDVSLCPAKCSFWRIFLLGSVWLDYVGSVLACPANCVCSKTEIN CRRPDDGNGLFPLLEGQDSGNNSNGNASINITDISRNITSIHIENWRSL HTLNAVDMELYTGLQKLTIKNSGLRSIQPRAFKNPHLRYINLSS NRLLTTSWQLFQTLSLRELQLEQNFNCSDIRWMQLWQEQQGE AKLNSQNLGYCINADGSQLPLFRMNISQCDLPEISVSHVNLTREG DNAVITCNGSGSPLPDVDWIVTGLQSINTHQTNLWNTNVHAINL TLVNVTSEDNGFTLTCIAENVGMSNASVALTVYPPRVSLEE PELRLEHCIEFVVRGNPPPTLHWLHNGQPLRESKIIHVEYYQEGEI SEGCLLFNKPTHYNNNGNYTLIAKNPGLTAQNTINGHFLKEFPES TDNFILFDEVSPPTPPITVTHKPEEDTFGVSIAVGLAAFCVLLVVL FVMINKYGRRSKFGMKGPVAVISGEEDSASPLHHINHGITTSSL DAGPDTVVIIGMTRIPVIENPQYFRQGHNCNCHKPDTWVFSNIDNHGI LNLKDNRDHLVPSTHTYEEPEVQSGEVSYPRSHGFREIMLNPISL PGHSKPLNHGIIYVEDVNVYFSKGRHGF
TrkC, T1 GenBank: AAB33112.1 서열 번호: 10	MDVSLCPAKCSFWRIFLLGSVWLDYVGSVLACPANCVCSKTEIN CRRPDDGNGLFPLLEGQDSGNNSGNANINITDISRNITSIHIENWRS LHTLNAVDMELYTGLQKLTIKNSGLRSIQPRAFKNPHLRYINLS SNRLTTSWQLFQTLSLRELQLEQNFNCSDIRWMQLWQEQQGE AKLNSQNLGYCINADGSQLPLFRMNISQCDLPEISVSHVNLTREG DNAVITCNGSGSPLPDVDWIVTGLQSINTHQTNLWNTNVHAINL TLVNVTSEDNGFTLTCIAENVGMSNASVALTVYPPRVSLEE PELRLEHCIEFVVRGNPPPTLHWLHNGQPLRESKIIHVEYYQEGEI SEGCLLFNKPTHYNNNGNYTLIAKNPGLTAQNTINGHFLKEFPES TDNFILFDEVSPPTPPITVTHKPEEDTFGVSIAVGLAAFCVLLVVL FVMINKYGRRSKFGMKGPVAVISGEEDSASPLHHINHGITTSSL DAGPDTVVIIGMTRIPVIENPQYFRQGHNCNCHKPDTWVFSNIDNHGI LNLKDNRDHLVPSTHTYEEPEVQSGEVSYPRSHGFREIMLNPISL PGHSKPLNHGIIYVEDVNVYFSKGRHGF
TrkB 전장 GenBank: AAB33109.1 서열 번호: 11	MSSWIRWHGPAMARLWGFCWLWVGFWRRAAFACPTCKCSASR IWCSDPSPGIVAFPRLEPNVDPENITEIFIANQKRLEIINEDDVEA YVGLRLNTIVDGLKFAHKAFLKNNSNLQHINFTRNKLTSRK HFRHLDLSELILVGNPFTCSCDIMWIKTLQEAKSSPDTQDLYCLN ESSKNIPLANLQIPNCGLPSANLAAPNLTVEEGKSITLSCSVAGDP VPNMYWDVGNLVSCHKMNETSHTQGSLRITNISSDDSGKQISCVA ENLVGEDQDSVNLTVHFAPTTFLESPTSDHHWCIPFTVKGNPKP ALQWFYNGAILNESKYICTKIHVTNHTEYHGCLQLDNPTHMNN GDYTLIAKNEYGKDEKQISAHFMGWPGIDDGANPNYPDVYIED YGTAAANDIGDTTNRSEIPSTDVTDKTGREHLSVYAVVVIASVV GFCLLVMLFLKLARHSKFGMKGPASVISNDDDSASPLHHISNGS NTPSSSEGGPDAVIIGMTKIPVIENPQYFGITNSQLKPDFTVQHICR HNTVLKRELGEAGFKVFLAECYNLCPEDKILVAVKTLKDASD NARKDFHREAEELLNLQHEHIVKFYGVCGVEGDPLIMFEMKHD GDLNKFRLRAHGPDAVLMAEGNPPTELTSQSQLHIAQQIAAGMV YLASQHFVHRDLATRNCLVGENLLVKIGDFGMSRDVYSTDYYR VGGHTMLPIRWMPPEIMYRKFTTESDVWSLGVVLWEIFTYKG

[1150]

	QPWYQLSNNEVIECITQGRVLQRPRTCPQEYELMLGCWQREPH MRKNIKGIHTLLQNLAKASPVYLDILG
TrkB, T1 GenBank: AAM77876.1 서열 번호: 12	MSSWIRWHGPAMARLWGFCWLWVGFWRRAAFACPTCKCSASR IWCSDPSPGIVAFPRLEPNVDPENITEIFIANQKRLEIINEDDVEA YVGLRLNTIVDGLKFAHKAFLKNNSNLQHINFTRNKLTSRK HFRHLDLSELILVGNPFTCSCDIMWIKTLQEAKSSPDTQDLYCLN ESSKNIPLANLQIPNCGLPSANLAAPNLTVEEGKSITLSCSVAGDP VPNMYWDVGNLVSCHKMNETSHTQGSLRITNISSDDSGKQISCVA ENLVGEDQDSVNLTVHFAPTTFLESPTSDHHWCIPFTVKGNPKP ALQWFYNGAILNESKYICTKIHVTNHTEYHGCLQLDNPTHMNN GDYTLIAKNEYGKDEKQISAHFMGWPGIDDGANPNYPDVYIED YGTAAANDIGDTTNRSEIPSTDVTDKTGREHLSVYAVVVIASVV GFCLLVMLFLKLARHSKFGMKGPVLFHKPLDG

[1151]

표 5는 miRNA 서열을 예시한다.

[1153]

표 5

	miRNA	서열
서열 번호: 13	let-7b-3p	CUAUACAAACCUACUGCCUUC
서열 번호: 14	let-7b-5p	UGAGGUAGUAGGUUGUGUGGUU
서열 번호: 15	miR-1-3p	UGGAAUGUAAAGAAGUAUGUAU
서열 번호: 16	miR-1-5p	ACAUACUUCUUUAUAGCCAU
서열 번호: 17	miR-9-3p	AUAAAGCUAGAUACCGAAAGU
서열 번호: 18	miR-9-5p	UCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGA
서열 번호: 19	miR-10a-3p	CAAAUUCGUAUCUAGGGAAUA
서열 번호: 20	miR-10a-5p	UACCCUGUAGAUCCGAAUUUGUG
서열 번호: 21	miR-15a-3p	CAGGCCAUAUUGUGCUGCCUCA
서열 번호: 22	miR-15a-5p	UAGCAGCACAUAAUGGUUUGUG
서열 번호: 23	miR-16-1-3p	CCAGUAUUACUGUGCUGCUGA
서열 번호: 24	miR-16-2-3p	CCAAUAAUACUGUGCUGCUUUA
서열 번호: 25	miR-16-5p	UAGCAGCACGUAAAUAUUGGCG
서열 번호: 26	miR-17-3p	ACUGCAGUGAAGGCACUUGUAG
서열 번호: 27	miR-17-5p	CAAAGUGCUUACAGUGCAGGUAG
서열 번호: 28	miR-18a-3p	ACUGCCUAAGUGCUCCUUCUGG
서열 번호: 29	miR-18a-5p	UAAGGUGCAUCUAGUGCAGAUAG
서열 번호: 30	miR-20a-3p	ACUGCAUUAUGAGCACUUAAG
서열 번호: 31	miR-20a-5p	UAAAGUGCUUAUAGUGCAGGUAG
서열 번호: 32	miR-24-3p	UGGCUCAGUUUCAGCAGGAACAG
서열 번호: 33	miR-24-1-5p	UGCCUACUGAGCUGUAUCAGU
서열 번호: 34	miR-24-2-5p	UGCCUACUGAGCUGAACACAG
서열 번호: 35	miR-30e-3p	CUUCAGUCGGAUGUUUACAGC
서열 번호: 36	miR-30e-5p	UGUAAACAUCCUUGACUGGAAG
서열 번호: 37	miR-93-3p	ACUGCUGAGCUAGCACUUCCG
서열 번호: 38	miR-93-5p	CAAAGUGCUGUUCGUGCAGGUAG
서열 번호: 39	miR-103a-3p	AGCAGCAUUGUACAGGGCUAUGA
서열 번호: 40	miR-103a-2-5p	AGCUUCUUUACAGUGCUGCCUUG
서열 번호: 41	miR-103b	UCAUAGCCCUGUACAAUGCUGCU
서열 번호: 42	miR-106a-3p	CUGCAAUGUAAGCACUUCUUAC

[1154]

서열 번호: 43	miR-106a-5p	AAAAGUGCUUACAGUGCAGGUAG
서열 번호: 44	miR-106b-3p	CCGCACUGUGGGUACUUGCUGC
서열 번호: 45	miR-106b-5p	UAAAGUGCUGACAGUGCAGAU
서열 번호: 46	miR-107	AGCAGCAUUGUACAGGGCUAUCA
서열 번호: 47	miR-125a-3p	ACAGGUGAGGUUCUUGGGAGCC
서열 번호: 48	miR-125a-5p	UCCCUGAGACCCUUUAACCUGUGA
서열 번호: 49	miR-125b-1-3p	ACGGGUUAGGCUCUUGGGAGCU
서열 번호: 50	miR-125b-2-3p	UCACAAGUCAGGCUCUUGGGAC
서열 번호: 51	miR-125b-5p	UCCCUGAGACCCUAACUUGUGA
서열 번호: 52	miR-128-3p	UCACAGUGAACCGGUCUCUUU
서열 번호: 53	miR-128-1-5p	CGGGGCCGUAGCACUGUCUGAGA
서열 번호: 54	miR-128-2-5p	GGGGGCCGAUACACUGUACGAGA
서열 번호: 55	miR-133a-3p	UUUGGUCCCCUUCUCAACCAGCUG
서열 번호: 56	miR-133a-5p	AGCUGGUAAAUGGAACCAAAU
서열 번호: 57	miR-133b	UUUGGUCCCCUUCUCAACCAGCUA
서열 번호: 58	miR-141-3p	UAACACUGUCUGGUAAAGAUGG
서열 번호: 59	miR-141-5p	CAUCUUCCAGUACAGUGUUGGA
서열 번호: 60	miR-149-3p	AGGGAGGGACGGGGCUGUGC
서열 번호: 61	miR-149-5p	UCUGGCUCCGUGUCUUCACUCC
서열 번호: 62	miR-182-3p	UGGUUCUAGACUUGCCAACUA
서열 번호: 63	miR-182-5p	UUUGGCAAUGGUAGAACUCACACU
서열 번호: 64	miR-188-3p	CUCCCACAUUGCAGGGUJUGCA
서열 번호: 65	miR-188-5p	CAUCCCUUGCAUGGUGGAGGG
서열 번호: 66	miR-198	GGUCCAGAGGGGAGAUAGGUUC
서열 번호: 67	miR-200a-3p	UAACACUGUCUGGUACCGAUGU
서열 번호: 68	miR-200a-5p	CAUCUUACCGGACAGUGCUGGA
서열 번호: 69	miR-200b-3p	UAAAACUGCCUGGUAAUGAUGA
서열 번호: 70	miR-200b-5p	CAUCUUACUGGGCAGCAUUGGA
서열 번호: 71	miR-204-3p	GCUGGGAAGGCAAAGGGACGU
서열 번호: 72	miR-204-5p	UUCCCCUUUGUCAUCCUAUGCCU
서열 번호: 73	miR-206	UGGAAUGUAAGGAAGUGUGUGG
서열 번호: 74	miR-221-3p	AGCUACAUUGUCUGCUGGGUUUC

서열 번호: 75	miR-221-5p	ACCUGGCAUACAAUGUAGAUUU
서열 번호: 76	miR-296-3p	GAGGGUUGGGUGGGAGGCUCUCC
서열 번호: 77	miR-296-5p	AGGGCCCCCCCCUCAAUCCUGU
서열 번호: 78	miR-324-5p	CGCAUCCCCUAGGGCAUUGGUGU
서열 번호: 79	miR-326	CCUCUGGGCCCUUCCUCCAG
서열 번호: 80	miR-330-3p	GCAAAGCACACGGCCUGCAGAGA
서열 번호: 81	miR-331-3p	GCCCCUGGGCCUAUCCUAGAA
서열 번호: 82	miR-331-5p	CUAGGUUAUGGUCCCCAGGAUCC
서열 번호: 83	miR-340-3p	UCCGUCUCAGUUACUUUAUAGC
서열 번호: 84	miR-340-5p	UUUAUAAGCAAUGAGACUGAUU
서열 번호: 85	miR-345-3p	GCCCUGAACGAGGGGUCUGGAG
서열 번호: 86	miR-345-5p	GCUGACUCCUAGUCCAGGGCUC
서열 번호: 87	miR-374a-3p	CUUAUCAGAUUGUAUUGUAAUU
서열 번호: 88	miR-374a-5p	UUAUAAAACAACCUGAUAAAGUG
서열 번호: 89	miR-374b-3p	CUUAGCAGGUUGUAUUAUCAUU
서열 번호: 90	miR-374b-5p	AUAAUAAUACAACCUGCUAAAGUG
서열 번호: 91	miR-374c-3p	CACUUAGCAGGUUGUAUUAUAU
서열 번호: 92	miR-374c-5p	AUAAUACAACCUGCUAAAGUGCU
서열 번호: 93	miR-384	AUUCCUAGAAAUGUUCAUA
서열 번호: 94	miR-412-3p	ACUUCACCUGGUCCACUAGCCGU
서열 번호: 95	miR-412-5p	UGGUCCGACCAGUUGGAAAGUAAU
서열 번호: 96	miR-422a	ACUGGACUUAGGGUCAGAAGGC
서열 번호: 97	miR-449a	UGGCAGUGUAUUGUUAGCUGGU
서열 번호: 98	miR-449b-3p	CAGCCACAACUACCCUGCCACU
서열 번호: 99	miR-449b-5p	AGGCAGUGUAUUGUUAGCUGGC
서열 번호: 100	miR-449c-3p	UUGCUAGUUGCACUCCUCUCUGU
서열 번호: 101	miR-449c-5p	UAGGCAGUGUAUUGCUAGCGGCUGU
서열 번호: 102	miR-485-3p	GUCAUACACGGCUCUCCUCUCU
서열 번호: 103	miR-509-3p	UGAUUGGUACGUCUGUGGGUAG
서열 번호: 104	miR-509-5p	UACUGCAGACAGUGGCAAUCA
서열 번호: 105	miR-509-3-5p	UACUGCAGACGUGGCAAUCAUG
서열 번호: 106	miR-617	AGACUUCCCCAUUUGAAGGUGGC

[1156]

서열 번호: 107	miR-625-3p	GACUAUAGAACUUUCCCCCUA
서열 번호: 108	miR-625-5p	AGGGGGAAAGUUCUUAAGUCC
서열 번호: 109	miR-765	UGGAGGGAGAAGGAAGGUGAUG

[1157]

실시예 1 - 중간 사슬 트리글리세라이드 제제 - 텍사메타손

MCT 중의 텍사메타손

6% 텍사메타손(0.4 μ m) 무균 제제를 하기와 같이 제조하였다. 열 멸균된 텍사메타손 분말을 멸균 여과된 MCT(CRODAMOL, GTCC-LQ-(MV), PhEur)에 부드럽게 혼합하여 분산시켰다. 그리고 나서, 혼탁액을 미세유동화기로 균질화하여 입자 크기를 0.4 μ m로 감소시켰다. 그리고 나서, 0.05% 또는 2% 열 멸균화된 SiO₂ 분말을 혼탁액에 첨가하였다. 철저히 혼합한 후, 균일한 혼탁액을 형성하였다. 텍사메타손을 MCT에 혼탁시켜 60 mg/ml(6.0%)의 농도에 도달시켰다.

- [1161] 6% 텍사메타손(5 μm) 무균 제제를 하기와 같이 제조하였다. 열 멸균된 텍사메타손 분말을 멸균 여과된 MCT(CRODAMOL, GTCC-LQ-(MV), PhEur)에 부드럽게 혼합하여 분산시켰다. 그리고 나서, 0.05% 또는 2% 열 멸균된 SiO₂ 분말을 혼탁액에 첨가하였다. 철저히 혼합한 후, 균일한 혼탁액을 형성하였다. 텍사메타손을 MCT에 혼탁시켜 60 mg/ml(6.0%)의 농도에 도달시켰다.
- [1162] 6% 텍사메타손(5 μm) 오토클레이브 제제를 하기와 같이 제조하였다. 텍사메타손 분말을 MCT(CRODAMOL, GTCC-LQ-(MV), PhEur)에 부드럽게 혼합하여 분산시켰다. 그리고 나서, 0.05% 또는 2% SiO₂ 분말을 혼탁액에 첨가하였다. 철저히 혼합한 후, 균일한 혼탁액을 형성하였다. 그리고 나서, 혼탁액을 투여 전에 오토클레이브하였다(121C 20 분). 텍사메타손을 MCT에 혼탁시켜 60 mg/ml(6.0%)의 농도에 도달시켰다.
- [1163] 약동학
- [1164] 텍사메타손 제제의 약동학을 실시예 6에 기재된 절차에 따라 결정하였다.
- [1165] 분석 방법
- [1166] 텍사메타손 농도의 결정을 질량 분석 검출(MS)과 조합된 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용하여 수행하였다. 샘플을 에틸 아세테이트/아세토니트릴(2/3, v/v)을 사용한 액체-액체 추출에 의해 추출한 다음, 볼텍싱하고 원심분리하였다. 상등액을 수집하고 중발 건조시킨 다음, 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴/물(30/70, v/v)로 재구성시켰다. 샘플을 0.6 ml/분의 유동 속도로, 2분 30초의 분석 시간으로, Phenomenex Synergi 극성-RP 100A 컬럼(50x2.0 mm, 2.5 μm)을 사용한 역상 HPLC(1200 series, Agilent)에 의해 분석하였다. 구배 방법을 사용하였다: 이동상 A는 0.2:100(포름산:물, v/v) 물 중의 2 mM 포름산 암모늄으로 구성되었고, 이동상 B는 0.2:5:95(포름산:물:아세토니트릴, v/v/v) 중의 2 mM 포름산 암모늄으로 구성되었다. 구배는 초기에는 30% B로 구성되었고, 1.25분에 95% B로 단계적으로 올린 다음, 30% B로 다시 되돌려 컬럼을 재평형화하였다. 텍사메타손-d4를 내부 표준(IS)으로 사용하였다. 질량 분석법을 터보 이온스프레이 소스(Turbo IonSpray source)가 장착된 AB Sciex API 5500 삼중 사중극자 MS를 사용하여 수행하였다. 텍사메타손의 경우 m/z 393.20에서 m/z 373.30으로, 텍사메타손-d4의 경우 m/z 397.10에서 377.10 m/z로의 질량 전이를 갖는 양성 MRM 모드에서 ESI 질량 스펙트럼을 획득하였다. 텍사메타손의 피크 면적을 Analyst 1.5(Applied Biosystems)를 사용하여 결정하였다. 선형 회귀 분석(1/농도²)을 사용하여 분석물/내부 표준(IS)의 피크 면적 비율 및 표준 농도를 피팅함으로써 보정 곡선을 수득하였다. 그리고 나서, 샘플 텍사메타손 농도를 소프트웨어 Analyst 1.5(Applied Biosystems)로부터 유도된 피크 면적 비율을 사용하여, 보정 곡선으로부터 유도된 방정식을 사용하여 보간하였다.
- [1167] 도 4a, 도 4b, 및 도 4c는 6% 텍사메타손(0.4 μm) 무균 MCT, 6% 텍사메타손(5 μm) 무균 MCT 및 6% 텍사메타손(5 μm) 오토클레이브된 MCT 제제에 대한 투여 후 외립프에서의 텍사메타손의 농도를 각각 나타낸다.
- [1168] 실시예 2 - 중간 사슬 트리글리세라이드 제제 - 가시클리딘
- [1169] MCT 중의 가시클리딘
- [1170] MCT - 0.3% 또는 3% GYC 제제를 하기와 같이 제조하였다. 0.3% 또는 3%의 가시클리딘(GYC)을 MCT(CRODAMOL, GTCC-LQ-(MV), PhEur)에 용해시켰다. 용액을 0.2 μm 필터를 통해 여과하였다. 가시클리딘을 MCT에 용해시켜 3 mg/ml(0.3%) 내지 30 mg/ml(3%) 범위의 농도에 도달시켰다.
- [1171] MCT - 3% GYC HCl 제제를 하기와 같이 제조하였다. 3%의 가시클리딘 HCl(GYC HCl)을 멸균 여과된 MCT(CRODAMOL, GTCC-LQ-(MV), PhEur)에 흔들어 분산시켰다. 가시클리딘 HCl을 MCT에 혼탁시켜 30 mg/ml(3%)의 농도에 도달시켰다.
- [1172] 약동학
- [1173] 가시클리딘 제제의 약동학을 실시예 6에 기재된 저라에 따라 결정하였다.
- [1174] 분석 방법
- [1175] 샘플을 단백질 침전에 의해 추출한 다음, 볼텍싱하고 원심분리하였다. 상등액을 수집하고 2배수의 물로 희석하였다. 샘플을 0.8 mL/분의 유동 속도로 Water Acquity UPLC BEH C18 컬럼(2.1x50 mm, 1.7 μm)을 사용한 역상 HPLC(1200 series, Agilent)에 의해 분석하였고, 컬럼 온도는 55°C였으며, 분석 시간은 4시간 30분이었다. 구배 방법을 사용하였다: 이동상 A는 95% 물: 5% 아세토니트릴: 0.1% 포름산(v/v/v)으로 구성되었고, 이동상 B는 50% 아세토니트릴: 50% 메탄올: 0.1% 포름산(v/v/v)으로 구성되었다. 구배는 초기에는 50% B로 구성되었고,

2.30분에 95% B로 단계적으로 올린 다음, 50% B로 다시 되돌려 컬럼을 재평형화하였다.

[1176] 카르바마제핀을 라세메이트에 대한 내부 표준(I.S.)으로 사용하였다. 질량 분석법을 터보 이온스프레이 소스가 장착된 AB Sciex API 5500 삼중 사중극자 MS를 사용하여 수행하였다. 가시클리딘의 경우 m/z 264.300에서 m/z 86.000으로, 카르바마제핀의 경우 m/z 237.100에서 m/z 194.100으로의 질량 전이를 갖는 양성 MRM 모드에서 ESI 질량 스펙트럼을 획득하였다. GCY의 피크 면적을 Analyst 1.5(Applied BioSystems)를 사용하여 결정하였다. 선형 회귀 분석(1/농도²)을 사용하여 분석물/내부 표준(IS)의 피크 면적 비율 및 표준 농도를 피팅하여 보정 곡선을 수득하였다. 그리고 나서, 샘플 GCY 농도를 소프트웨어로부터 유도된 피크 면적 비율을 사용하여 보정 곡선으로부터 유도된 방정식을 사용하여 보간하였다.

[1177] 도 5a는 0.3% 가시클리딘 MCT 제제에 대한 투여 후 외립프에서의 가시클리딘의 농도를 나타낸다. 도 5b는 3% 가시클리딘 MCT 제제 및 3% 가시클리딘 HCL MCT 제제에 대한 투여 후 외립프에서의 가시클리딘의 농도를 나타낸다.

실시예 3 - 중간 사슬 트리글리세라이드 제제 - 가시클리딘

[1179] MCT 중의 가시클리딘 유리 염기

[1180] 가시클리딘 유리 염기의 적절한 양을 청량하고 MCT(CRODAMOL, GTCC-LQ-(MV), PhEur)의 표적 양에 첨가하였다. 완전한 용해가 관찰될 때까지 제제를 혼합하였다. 제제화된 용액의 멸균을 0.22 μm 필터를 통한 여과에 의해 수행하고, 여과된 용액을 바이알에 충전하였다.

[1181] SiO2를 갖는 MCT 중의 가시클리딘 HC1 염/PVP

[1182] 가시클리딘 HC1 염 및 PVP(1:4 w/w 비율)를 물에 용해시켰다. 제제화된 용액의 멸균을 0.22 μm 필터를 통한 여과에 의해 수행하였고, 여과된 용액을 바이알 내로 옮겼다. 바이알 내의 용액을 동결 건조시키고, 생성된 동결 건조 케이크를 적절한 양의 멸균 여과된 MCT(CRODAMOL, GTCC-LQ-(MV), PhEur) 내로 분산시켰다. 혼합물 중의 입자 크기를 비드 블라스팅(bead blasting)에 의해 감소시켰다. 이산화규소의 표적 양(3%)을 혼탁액에 첨가하고, 균일할 때까지 혼합하였다.

[1183] SiO2를 갖는 MCT 중의 가시클리딘 파모에이트 염

[1184] 가시클리딘 파모에이트 염을 적절한 양의 멸균 여과된 MCT(CRODAMOL, GTCC-LQ-(MV)) 내로 분산시켰다. 혼합물 내의 입자 크기를 비드 블라스킹에 의해 감소시켰다. 이산화규소의 표적 양(3%)을 혼탁액에 첨가하고, 균일할 때까지 혼합하였다.

[1185] 가시클리딘 제제의 약동학을 실시예 6에 기재된 절차에 따라 결정하였다.

[1186] 분석 방법

[1187] 샘플을 단백질 침전에 의해 추출한 다음, 불택성하고 원심분리하였다. 상등액을 수집하고 2배수의 물로 희석하였다. 샘플을 0.8 mL/분의 유동 속도로 Water Acuity UPLC BEH C18 컬럼(2.1x50 mm, 1.7 μm)을 사용한 역상 HPLC(1200 series, Agilent)에 의해 분석하였고, 컬럼 온도는 55°C였으며, 분석 시간은 4분 30초였다. 구배 방법을 사용하였다: 이동상 A는 95% 물: 5% 아세토니트릴: 0.1% 포름산(v/v/v)으로 구성되었고, 이동상 B는 50% 아세토니트릴: 50% 메탄올: 0.1% 포름산(v/v/v)으로 구성되었다. 구배는 초기에는 50% B로 구성되었고, 2.30분에 95% B로 단계적으로 올린 다음, 50% B로 다시 되돌려 컬럼을 재평형화하였다.

[1188] 카르바마제핀을 라세메이트에 대한 내부 표준(I.S.)으로 사용하였다. 질량 분석법을 터보 이온스프레이 소스가 장착된 AB Sciex API 5500 삼중 사중극자 MS를 사용하여 수행하였다. 가시클리딘의 경우 m/z 264.300에서 m/z 86.000으로, 카르바마제핀의 경우 m/z 237.100에서 m/z 194.100으로의 질량 전이를 갖는 양성 MRM 모드에서 ESI 질량 스펙트럼을 획득하였다. 선형 회귀 분석(1/농도²)을 사용하여 분석물/내부 표준(IS)의 피크 면적 비율 및 표준 농도를 피팅하여 보정 곡선을 수득하였다. 그리고 나서, 샘플 GCY 농도를 소프트웨어로부터 유도된 피크 면적 비율을 사용하여 보정 곡선으로부터 유도된 방정식을 사용하여 보간하였다.

[1189] 도 6은 0.16% 가시클리딘 유리 염기 MCT 제제, 0.5% 가시클리딘 유리 염기 MCT 제제, 및 1.5% 가시클리딘 유리 염기 MCT 제제에 대한 투여후 외립프에서의 가시클리딘의 농도를 나타낸다. 도 7은 MCT/SiO2 중의 1.5% 가시클리딘 HC1/PVP 제제 및 MCT/SiO2 중의 1.5% 가시클리딘 파모에이트 제제에 대한 투여후 외립프에서의 가시클리딘

의 농도를 나타낸다.

[1190] **실시예 4 - 중간 사슬 트리글리세라이드 제제 - 인간 IgG**

[1191] MCT 중의 인간 IgG

[1192] MCT/SiO₂(0.5% 또는 3%) 제제를 하기와 같이 제조하였다. IgG를 함유하는 동결건조 케이크를 볼 밀링에 의해 혼탁액으로서 MCT(CRODAMOL, GTCC-LQ-(MV), PhEur)에 분산시킨 다음, 0.5% 또는 3%의 SiO₂ 입자를 상기 혼탁액에 첨가하였다. 흔들어 철저히 혼합한 후, 균일한 혼탁액을 수득하였다. 최종 혼탁액 중의 인간 IgG 농도는 10 mg/ml(1.0%)이었다.

[1193] MCT/PVP(2%, 4% 또는 10%) /SiO₂(0.5% 또는 3%) 제제를 하기와 같이 제조하였다. IgG를 함유하는 동결건조 케이크를 0.2, 0.25 또는 0.5% IgG 농도로 물에 용해시켰다. 그리고 나서, IgG 대 PVP 비율(중량 대 중량)이 1:2, 1:4 또는 1:10이 되도록 PVP를 IgG 용액 내로 첨가하여 0.5 또는 2% PVP 농도로 용해시켰다. 그리고 나서, IgG/PVP 용액을 동결건조시키고, 동결건조 케이크를 볼 밀링에 의해 혼탁액으로서 MCT(CRODAMOL, GTCC-LQ-(MV), PhEur)에 분산시켰다. 0.5% 또는 3%의 SiO₂ 입자를 상기 혼탁액에 첨가하였다. 흔들어 철저히 혼합한 후, 균일한 혼탁액을 수득하였다. 최종 혼탁액 중의 인간 IgG 농도는 10 mg/ml(1.0%)이었다.

[1194] MCT/카보머(1% 또는 2%)/SiO₂(0.5% 또는 3%) 제제를 하기와 같이 제조하였다. IgG를 함유하는 동결건조 케이크를 하기와 같이 제조하였다. IgG를 함유하는 동결건조 케이크를 0.05% IgG 농도로 물에 용해시켰다. 그리고 나서, IgG 대 카보머 비율(중량 대 중량)이 1:1 또는 1:2가 되도록 카보머를 IgG 용액 내로 첨가하여 0.05 또는 0.1% 카보머 농도로 용해시켰다. 그리고 나서, IgG/카보머 용액을 동결건조시키고, 동결건조 케이크를 볼 밀링에 의해 혼탁액으로서 MCT(CRODAMOL, GTCC-LQ-(MV), PhEur)에 분산시켰다. 0.5% 또는 3%의 SiO₂ 입자를 상기 혼탁액에 첨가하였다. 흔들어 철저히 혼합한 후, 균일한 혼탁액을 수득하였다. 최종 혼탁액 중의 인간 IgG 농도는 10 mg/ml(1.0%)이었다.

[1195] MCT/P407(4% 또는 10%)/SiO₂(0.5% 또는 3%) 제제를 하기와 같이 제조하였다. IgG를 함유하는 동결건조 케이크를 0.5% 또는 1% IgG 농도로 물에 용해시켰다. 그리고 나서, IgG 대 PVP 비율(중량 대 중량)이 1:4 또는 1:10이 되도록 P407을 IgG 용액 내로 첨가하여 2% 또는 10% P407 농도로 용해시켰다. 그리고 나서, IgG/P407 용액을 동결건조시키고, 동결건조 케이크를 볼 밀링에 의해 혼탁액으로서 MCT(CRODAMOL, GTCC-LQ-(MV), PhEur)에 분산시켰다. 0.5% 또는 3%의 SiO₂ 입자를 상기 혼탁액에 첨가하였다. 흔들어 철저히 혼합한 후, 균일한 혼탁액을 수득하였다. 최종 혼탁액 중의 인간 IgG 농도는 10 mg/ml(1.0%)이었다.

[1196] 약동학

[1197] 인간 IgG 제제의 약동학을 실시예 6에 기재된 절차에 따라 결정하였다.

[1198] 분석 방법

[1199] 외립프 샘플 중의 IgG의 농도를 상업적으로 이용가능한 ELISA 키트를 사용하여 결정하였다.

[1200] 도 8a는 IgG MCT/0.5% SiO₂ 제제에 대한 투여후 외립프에서의 인간 IgG의 농도를 나타낸다. 도 8b는 IgG MCT/3% SiO₂ 제제에 대한 투여후 외립프에서의 인간 IgG의 농도를 나타낸다.

[1201] 도 9a는 IgG MCT/PVP/0.5% SiO₂ 제제에 대한 투여후 외립프에서의 인간 IgG의 농도를 나타낸다. 도 9b는 IgG MCT/PVP/3% SiO₂ 제제에 대한 투여후 외립프에서의 인간 IgG의 농도를 나타낸다.

[1202] 도 10a는 IgG MCT/카보머/0.5% SiO₂ 제제에 대한 투여후 외립프에서의 인간 IgG의 농도를 나타낸다. 도 10b는 IgG MCT/카보머/3% SiO₂ 제제에 대한 투여후 외립프에서의 인간 IgG의 농도를 나타낸다.

[1203] 도 11a는 IgG MCT/P407/0.5% SiO₂ 제제에 대한 투여후 외립프에서의 인간 IgG의 농도를 나타낸다. 도 11b는 IgG MCT/P407/3% SiO₂ 제제에 대한 투여후 외립프에서의 인간 IgG의 농도를 나타낸다.

[1204] **실시예 5 - 중간 사슬 트리글리세라이드 제제 - 텍사메타손**

[1205] SiO₂를 갖거나 없는 MCT 중의 텍사메타손

[1206] 적절한 양의 텍사메타손을 침량하고 MCT(CRODAMOL, GTCC-LQ-(MV), PhEur)의 표적 양에 첨가하였다. 텍사메타손의 입자 크기를 고 에너지 볼 밀링 과정을 사용하여 약 0.2 μ m(D50)로 감소시켰다. 그리고 나서, MCT를 첨가하여 제제를 그의 최종 부피로 조정하거나, 적절한 양의 SiO₂를 제제에 첨가한 다음, MCT를 사용하여 제제를 최종

부피로 조정하였다. 그리고 나서, 제제를 균일할 때까지 혼합하고, 생성된 혼탁액을 바이알에 충전하였다.

[1207] 약동학

[1208] 텍사메타손 제제의 약동학을 실시예 6에 기재된 절차에 따라 결정하였다.

[1209] 분석 방법

[1210] 이 실험에 사용된 분석 방법은 실시예 1에 기재된 방법과 동일하다.

[1211] 도 12는 6% 텍사메타손(0.2 μ m) MCT, 6% 텍사메타손(0.2 μ m) MCT/0.05% SiO₂ 및 6% 텍사메타손(0.2 μ m) MCT/2% SiO₂ 제제에 대한 투여후 외립프에서의 텍사메타손의 농도를 각각 나타낸다.

[1212] 실시예 6 - 중간 사슬 트리글리세라이드 제제의 약동학

[1213] 대략 12-16주령의 체중이 200-300 g인 암컷 랫트(Charles River)를 대상으로 제공하였다(그룹당 N = 4). 임의의 절차 이전에, 동물을 복강내 경로를 통해 최대 1시간 동안 자일라진(10 mg/kg) 및 케타민(90 mg/kg)의 조합을 사용하여 마취시켰다. 필요한 경우, 원래 용량의 10분의 1에 해당하는 수술중 부스터를 투여하였다.

[1214] 고실내 주사 - 각 동물을 머리가 정원창 소와 방향의 주사에 유리한 각도로 기울여지도록 위치시켰다. 간략하게, 수술 현미경을 이용한 시각화하에, 20 μ L의 제제를 25G(게이지) 11/2 바늘을 사용하여 고막을 통해 상부 전방 사분면 내로 주사하였다. 제제를 2 μ L/초의 속도로 관류 펌프를 사용하여 전달하였다. 동물을 횡와자세로 두어 정원창 막과의 접촉을 30분 동안 유지시켰다. 절차 동안 그리고 회복될 때까지, 동물을 온도 제어(40°C) 가열 패드에 둔 다음, 의식이 되돌아오면 이들을 사육장으로 돌려보냈다.

[1215] 외립프 샘플링 절차 - 마취된 랫트의 귀 뒤의 피부를 면도하고, 포비돈-요오드로 소독하였다. 그리고 나서, 귀 뒤를 절개하고, 근육을 융기(bulla) 위로 조심스럽게 끌어당겼다. 중이가 노출되고 접근되도록 치과용 벼(dental bur)을 사용하여 융기를 통해 구멍을 뚫었다. 달팽이관 및 정원창 막을 입체 수술 현미경하에서 시각화하였다. 융기의 기저 회전부(basal turn)를 작은 면봉을 사용하여 세척하였다. 정원창에 인접한 달팽이관(달팽이관 캡슐)의 골 껍질(bony shell)을 통해 손으로 특유의 마이크로홀을 뚫었다. 그리고 나서, 달팽이관 고실 계단에 삽입된 미세모세관을 사용하여 외립프(약 2 μ L)를 수집하였다. 외립프 샘플을 18 μ L의 물을 함유하는 바이알에 첨가하고, 분석할 때까지 -80°C에 보관하였다.

[1216] 구현예

[1217] 구현예 1:

a) 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염; 및

b) 중간 사슬 지방산을 포함하는 트리글리세라이드

를 포함하는 귀 약제학적 제제로서,

[1221] 트리글리세라이드는 귀 내로 주사하기 위한 치료제를 안정화시키기에 충분한 양으로 존재하고, 귀 약제학적 제제는 적어도 약 50 중량%의 트리글리세라이드를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.

[1222] 구현예 2: 구현예 1에 있어서, 트리글리세라이드는 귀에서 충분한 체류 시간을 제공하기에 충분한 양으로 존재하는 것인 귀 약제학적 제제.

[1223] 구현예 3: 구현예 1 또는 2에 있어서, 트리글리세라이드는 치료제의 지속 방출을 제공하기에 충분한 양으로 존재하는 것인 귀 약제학적 제제.

[1224] 구현예 4: 구현예 1-3 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 트리글리세라이드는 좁은 게이지 바늘을 통해 제제를 전달하기에 충분한 양으로 존재하는 것인 귀 약제학적 제제.

[1225] 구현예 5: 구현예 1-4 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 트리글리세라이드는 글리세롤 및 중간 사슬 지방산으로부터 유래되는 것인 귀 약제학적 제제.

[1226] 구현예 6: 구현예 5에 있어서, 각각의 중간 사슬 지방산은 독립적으로 탄소 사슬 내에 6 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.

[1227] 구현예 7: 구현예 5에 있어서, 각각의 중간 사슬 지방산은 독립적으로 탄소 사슬 내에 8개 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.

- [1228] 구현예 8: 구현예 5에 있어서, 중간 사슬 지방산은 포화 중간 사슬 지방산, 불포화 중간 사슬 지방산, 또는 이의 조합인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1229] 구현예 9: 구현예 5에 있어서, 중간 사슬 지방산은 카프로산(헥산산), 에난트산(헵탄산), 카프릴산(옥탄산), 펠라르곤산(노난산), 카프르산(데칸산), 운데실렌산(운데크-10-에노산), 라우르산(도데칸산), 또는 이의 조합인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1230] 구현예 10: 구현예 1-4 중 어느 하나의 구현예에서, 중간 사슬 지방산을 포함하는 트리글리세라이드는 바바수 오일(babassu oil), 야자유, 코훈 오일(cohune oil), 팜핵유, 투쿰 오일(tucum oil), 또는 이의 조합인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1231] 구현예 11: 구현예 1-10 중 어느 하나의 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 50 중량% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1232] 구현예 12: 구현예 1-10 중 어느 하나의 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 55% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1233] 구현예 13: 구현예 1-10 중 어느 하나의 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 60% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1234] 구현예 14: 구현예 1-10 중 어느 하나의 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 65% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1235] 구현예 15: 구현예 1-10 중 어느 하나의 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 70% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1236] 구현예 16: 구현예 1-10 중 어느 하나의 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 75% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1237] 구현예 17: 구현예 1-10 중 어느 하나의 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 80% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1238] 구현예 18: 구현예 1-10 중 어느 하나의 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 85% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1239] 구현예 19: 구현예 1-10 중 어느 하나의 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 90% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1240] 구현예 20: 구현예 1-10 중 어느 하나의 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 95% 내지 약 99.99 중량%의 트리글리세라이드를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1241] 구현예 21: 구현예 1-20 중 어느 하나의 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 적어도 하나의 점도 조절제를 추가로 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1242] 구현예 22: 구현예 1-21 중 어느 하나의 구현예에서, 적어도 하나의 점도 조절제는 이산화규소, 포비돈, 카보머, 폴록사머, 및 이의 조합으로부터 선택되는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1243] 구현예 23: 구현예 22에 있어서, 점도 조절제는 이산화규소인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1244] 구현예 24: 구현예 22에 있어서, 점도 조절제는 이산화규소 및 포비돈인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1245] 구현예 25: 구현예 24에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%의 포비돈을 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1246] 구현예 26: 구현예 24에 있어서 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 15 중량%의 포비돈을 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1247] 구현예 27: 구현예 24에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%의 포비돈을 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1248] 구현예 28: 구현예 24에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 7 중량%의 포비돈을 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.

- [1249] 구현예 29: 구현예 24에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%의 포비돈을 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1250] 구현예 30: 구현예 24에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%의 포비돈을 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1251] 구현예 31: 구현예 24에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량%의 포비돈을 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1252] 구현예 32: 구현예 24에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 1 중량%의 포비돈을 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1253] 구현예 33: 구현예 22에 있어서, 점도 조절제는 이산화규소 및 카보머인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1254] 구현예 34: 구현예 33에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%의 카보머를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1255] 구현예 35: 구현예 33에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 15 중량%의 카보머를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1256] 구현예 36: 구현예 33에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%의 카보머를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1257] 구현예 37: 구현예 33에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 7 중량%의 카보머를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1258] 구현예 38: 구현예 33에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%의 카보머를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1259] 구현예 39: 구현예 33에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%의 카보머를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1260] 구현예 40: 구현예 33에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량%의 카보머를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1261] 구현예 41: 구현예 33에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 1 중량%의 카보머를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1262] 구현예 42: 구현예 22에 있어서, 점도 조절제는 이산화규소 및 폴록사머인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1263] 구현예 43: 구현예 42에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%의 폴록사머를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1264] 구현예 44: 구현예 42에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 15 중량%의 폴록사머를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1265] 구현예 45: 구현예 42에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%의 폴록사머를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1266] 구현예 46: 구현예 42에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 7 중량%의 폴록사머를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1267] 구현예 47: 구현예 42에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%의 폴록사머를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1268] 구현예 48: 구현예 42에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%의 폴록사머를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1269] 구현예 49: 구현예 42에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량%의 폴록사머를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1270] 구현예 50: 구현예 42에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 1 중량%의 폴록사머를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.

- [1271] 구현예 51: 구현예 22-50 중 어느 하나의 구현예에서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%의 이산화규소를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1272] 구현예 52: 구현예 22-50 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 7 중량%의 이산화규소를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1273] 구현예 53: 구현예 22-50 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%의 이산화규소를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1274] 구현예 54: 구현예 22-50 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%의 이산화규소를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1275] 구현예 55: 구현예 22-50 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량%의 이산화규소를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1276] 구현예 56: 구현예 22-50 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 1 중량%의 이산화규소를 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1277] 구현예 57: 구현예 1-56 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 10 cP 내지 약 10,000 cP의 점도를 갖는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1278] 구현예 58: 구현예 1-56 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 10 cP 내지 약 5,000 cP의 점도를 갖는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1279] 구현예 59: 구현예 1-56 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 10 cP 내지 약 1,000 cP의 점도를 갖는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1280] 구현예 60: 구현예 1-56 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 10 cP 내지 약 500 cP의 점도를 갖는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1281] 구현예 61: 구현예 1-56 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 10 cP 내지 약 250 cP의 점도를 갖는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1282] 구현예 62: 구현예 1-56 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 10 cP 내지 약 100 cP의 점도를 갖는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1283] 구현예 63: 구현예 1-56 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 10 cP 내지 약 50 cP의 점도를 갖는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1284] 구현예 64: 구현예 1-63 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 치료제는 면역조절제, 청각 압력 조절제, 코르티코스테로이드, 항미생물제, 귀 신경영양인자, 절두형 TrkC 또는 절두형 TrkB의 길항제, 비천연 TrkB 또는 Trk C 작용제, 또는 WNT 조절제인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1285] 구현예 65: 구현예 64에 있어서, 면역조절제는 항-TNF 억제제, 칼시뉴린 억제제, IKK 억제제, 인터루킨 억제제, TNF-a 전환 효소(TACE) 억제제, 또는 툴 유사 수용체 억제제인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1286] 구현예 66: 구현예 64에 있어서, 청각 압력 조절제는 아쿠아포린의 조절제, 에스트로겐 관련 수용체 베타 조절제, 간극 연접 단백질 조절제, NMDA 수용체 길항제, 삼투성 이뇨제, 프로게스테론 수용체 조절제, 프로스타글란딘 조절제, 또는 바소프레신 수용체 조절제인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1287] 구현예 67: 구현예 66에 있어서, NMDA 수용체 길항제는 1-아미노아다만탄, 텍스트로메토르판, 텍스트로르판, 이보가인, 케타민인, 에스케타민(AM-101), 아산화 질소, 펜사이클리딘, 릴루졸, 틸레타민, 메만틴, 디조실핀, 암티가넬, 레마시미드, 7-클로로키누레네이트, DCKA(5,7-디클로로키누렌산), 키누렌산, 1-아미노사이클로프로판카르복실산(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-하이드록시-페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)-1-프로-판올;(1S, 2S)-1-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리디노)-1-프로판올;(3R, 4S)-3-(4-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시피페리딘-1-일)-크로만-4,7-디올; 또는(1R*, 2R*)-1-(4-하이드록시-3-메틸페닐)-2-(4-(4-플루오로-페닐)-4-하이드록시피페리딘-1-일)-프로판-1-올-메실레이트, 또는 가시클리딘(1-[(1R, 2S)-2-메틸-1-티오펜-2-일사이클로헥실]피페리딘)인 것인 귀 약제학적 제제.

- [1288] 구현예 68: 구현예 64-67 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 치료제는 코르티코스테로이드, 항미생물제, 또는 NMDA 수용체 길항제인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1289] 구현예 69: 구현예 68에 있어서, 치료제는 덱사메타손, 시프로플록사신, 또는 가시클리딘인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1290] 구현예 70: 구현예 64에 있어서, 귀 신경영양인자는 뇌 유래 신경영양인자(BDNF), 섬모 신경영양인자(CNTF), 신경교세포계통 유래 신경영양인자(GDNF), 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4, 섬유아세포 성장 인자(FGF), 인슐린 유사 성장 인자(IGF), 표피 성장 인자(EGF), 혈소판 유래 성장 인자(PGF), 및 이의 조합으로부터 선택되는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1291] 구현예 71: 구현예 70에 있어서, 귀 신경영양인자는 뇌 유래 신경영양인자(BDNF), 뉴로트로핀-3, 및 이의 조합으로부터 선택되는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1292] 구현예 72: 구현예 64에 있어서, 절두형 TrkB 또는 절두형 TrkC의 길항제는 서열번호: 1-5로부터 선택된 핵산 서열에 100% 서열 동일성을 포함하는 핵산 중합체인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1293] 구현예 73: 구현예 64에 있어서, 비천연 TrkC 작용제는 2B7, A5, 6.1.2, 6.4.1, 2345, 2349, 2.5.1, 2344, 2248, 2250, 2253, 및 2256으로 이루어진 군으로부터 선택된 항체인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1294] 구현예 74: 구현예 64에 있어서, 비천연 TrkB 작용제는 1D7, TAM-163, 7F5, 11E1, 17D11, 19E12, 36D1, 38B8, 37D12, 19H8(1), 1F8, 23B8, 18H6, 및 29D7로 이루어진 군으로부터 선택된 항체인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1295] 구현예 75: 제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%의 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염을 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1296] 구현예 76: 제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 15 중량%의 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염을 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1297] 구현예 77: 제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%의 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염을 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1298] 구현예 78: 제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 7 중량%의 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염을 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1299] 구현예 79: 제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%의 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염을 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1300] 구현예 80: 제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%의 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염을 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1301] 구현예 81: 제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량%의 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염을 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1302] 구현예 82: 구현예 1-74 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀 약제학적 제제는 약 0.01 중량% 내지 약 1 중량%의 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 또는 염을 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1303] 구현예 83: 구현예 1-82 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀에서 제제의 체류 시간은 적어도 1일인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1304] 구현예 84: 구현예 1-82 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀에서 제제의 체류 시간은 적어도 2일인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1305] 구현예 85: 구현예 1-82 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀에서 제제의 체류 시간은 적어도 3일인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1306] 구현예 86: 구현예 1-82 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀에서 제제의 체류 시간은 적어도 4일인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1307] 구현예 87: 구현예 1-82 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀에서 제제의 체류 시간은 적어도 5일인 것인 귀 약제학적 제제.

- [1308] 구현예 88: 구현예 1-82 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀에서 제제의 체류 시간은 적어도 6일인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1309] 구현예 89: 구현예 1-82 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀에서 제제의 체류 시간은 적어도 7일인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1310] 구현예 90: 구현예 1-82 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀에서 제제의 체류 시간은 적어도 14일인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1311] 구현예 91: 구현예 1-82 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 치료제는 적어도 1일의 기간 동안 제제로부터 방출되는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1312] 구현예 92: 구현예 1-82 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 치료제는 적어도 2일의 기간 동안 제제로부터 방출되는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1313] 구현예 93: 구현예 1-82 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 치료제는 적어도 3일의 기간 동안 제제로부터 방출되는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1314] 구현예 94: 구현예 1-82 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 치료제는 적어도 4일의 기간 동안 제제로부터 방출되는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1315] 구현예 95: 구현예 1-82 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 치료제는 적어도 5일의 기간 동안 제제로부터 방출되는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1316] 구현예 96: 구현예 1-82 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 치료제는 적어도 6일의 기간 동안 제제로부터 방출되는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1317] 구현예 97: 구현예 1-82 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 치료제는 적어도 7일의 기간 동안 제제로부터 방출되는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1318] 구현예 98: 구현예 1-82 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 치료제는 적어도 14일의 기간 동안 제제로부터 방출되는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1319] 구현예 99: 구현예 1-98 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀 약제학적 제제는 중점된 액체 조성물인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1320] 구현예 100: 구현예 1-99 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀 약제학적 제제는 귀 허용가능한 제제인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1321] 구현예 101: 구현예 1-100 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구 약물 또는 염은 다중미립자인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1322] 구현예 102: 구현예 1-101 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구 약물 또는 염은 본질적으로 미분화된 입자의 형태인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1323] 구현예 103: 구현예 1-101 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구 약물 또는 염은 본질적으로 나노크기의 입자의 형태인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1324] 구현예 104: 구현예 1-100 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 치료제, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 전구 약물 또는 염은 귀 약제학적 제제에 본질적으로 용해된 것인 귀 약제학적 제제.
- [1325] 구현예 105: 구현예 1-104 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀 약제학적 제제는 물, C1-C6 알콜 또는 C1-C6 글리콜, C1-C4 알콜 또는 C1-C4 글리콜, 또는 이의 조합이 없거나 실질적으로 없는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1326] 구현예 106: 구현예 1-105 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀 약제학적 제제는 물이 없거나 실질적으로 없는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1327] 구현예 107: 구현예 1-105 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀 약제학적 제제는 C1-C6 알콜 또는 C1-C6 글리콜이 없거나 실질적으로 없는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1328] 구현예 108: 구현예 1-105 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀 약제학적 제제는 C1-C4 알콜 또는 C1-C4 글리콜이 없거나 실질적으로 없는 것인 귀 약제학적 제제.

- [1329] 구현예 109: 구현예 1-108 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 바늘 및 주사기, 펌프, 미세주사 장치, 윽(wick), 스폰지 물질 및 이의 조합으로부터 선택되는 약물 전달 장치를 추가로 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1330] 구현예 110: 구현예 1-109 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 항산화제를 추가로 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1331] 구현예 111: 구현예 1-110 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 점막접착 부형제를 추가로 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1332] 구현예 112: 구현예 1-111 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 침투 향상제를 추가로 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1333] 구현예 113: 구현예 1-112 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 보존제를 추가로 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1334] 구현예 114: 구현예 1-113 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 킬레이트화제를 추가로 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1335] 구현예 115: 구현예 1-114 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 항미생물제를 추가로 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1336] 구현예 116: 구현예 1-115 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 치료제의 방출 속도를 증가시키는 부형제를 추가로 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1337] 구현예 117: 구현예 1-115 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 치료제의 방출 속도를 감소시키는 부형제를 추가로 포함하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1338] 구현예 118: 구현예 1-117 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀 제제는 치료제의 치료적 유효량을 제공하는 것인 귀 약제학적 제제.
- [1339] 구현예 119: 구현예 1-118 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 주사는 외이 내인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1340] 구현예 120: 구현예 1-118 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 주사는 중이 내인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1341] 구현예 121: 구현예 1-118 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 주사는 내이 내인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1342] 구현예 122: 구현예 2-121 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀에서의 충분한 체류 시간은 외이를 위한 것인 귀 약제학적 제제.
- [1343] 구현예 123: 구현예 2-121 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀에서의 충분한 체류 시간은 중이를 위한 것인 귀 약제학적 제제.
- [1344] 구현예 124: 구현예 2-121 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 귀에서의 충분한 체류 시간은 내이를 위한 것인 귀 약제학적 제제.
- [1345] 구현예 125: 구현예 3-124 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 치료제의 지속 방출은 외이 내인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1346] 구현예 126: 구현예 3-124 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 치료제의 지속 방출은 중이 내인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1347] 구현예 127: 구현예 3-124 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 치료제의 지속 방출은 내이 내인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1348] 구현예 128: 구현예 1-127 중 어느 하나의 구현예에 있어서, 외이, 중이, 및/또는 내이와 관련된 귀 질환 또는 병태의 치료에서의 용도를 위한 것인 귀 약제학적 제제.
- [1349] 구현예 129: 구현예 128에 있어서, 귀 질환 또는 병태는 이구분해(ceruminosis) 또는 귀 질환 또는 병태와 관련된 이구분해, 귀 소양증, 외이염, 이통, 이명, 혈기증, 이충만감, 청력 손실, 메니에르병, 감각신경성 청력 손실, 소음성 청력 손실, 연령 관련 청력 손실(노인성 난청), 자가 면역 귀 질환, 이명, 이독성, 흥분독성, 내림프 수종, 미로염, 람세이 헌트 증후군, 전정 신경염, 또는 미세혈관 압박 증후군, 청각과민, 노인성 어지럼증, 중추 청각 처리 장애, 청각 신경병증, 달팽이관 이식물 성능의 개선, 또는 이의 조합인 것인 귀 약제학적 제제.
- [1350] 구현예 130: 구현예 129에 있어서, 귀 질환 또는 병태는 이구분해 또는 귀 질환 또는 병태와 관련된 이구분해인

것인 귀 약제학적 제제.

[1351] 구현예 131: 구현예 129에 있어서, 귀 질환 또는 병태는 귀 소양증, 외이염, 이통, 이명, 현기증, 이충만감, 청력 손실, 또는 이의 조합인 것인 귀 약제학적 제제.

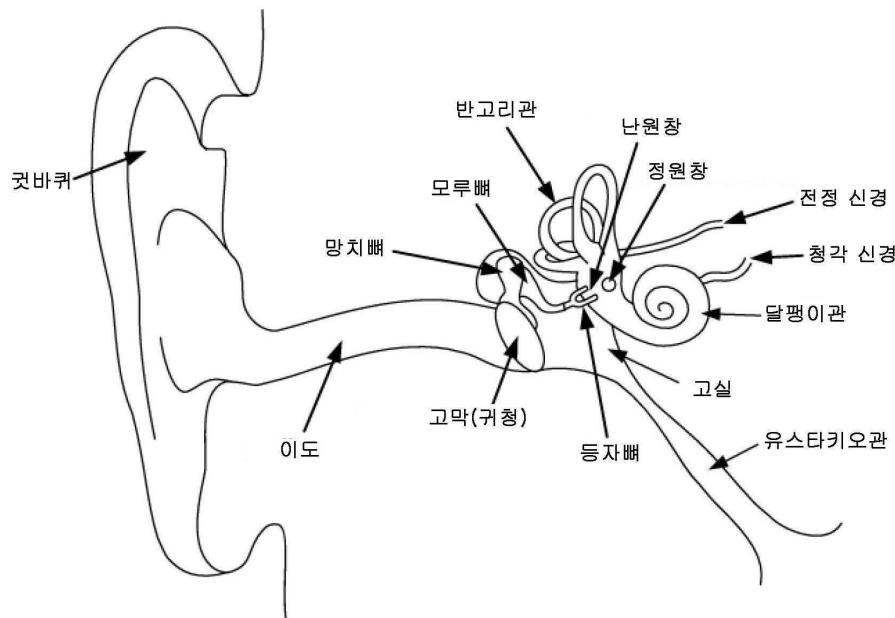
[1352] 구현예 132: 구현예 129에 있어서, 귀 질환 또는 병태는 메니에르병, 감각신경성 청력 손실, 소음성 청력 손실, 연령 관련 청력 손실(노인성 난청), 자가 면역 귀 질환, 이명, 이독성, 흥분독성, 내림프 수종, 미로염, 람세이 헌트 증후군, 전정 신경염, 미세혈관 압박 증후군, 청각과민, 노인성 어지럼증, 중추 청각 처리 장애, 청각 신경병증, 또는 달팽이관 이식물 성능의 개선인 것인 귀 약제학적 제제.

[1353] 구현예 133: 구현예 1-132 중 어느 하나의 구현예의 귀 약제학적 제제를 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 귀 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상에서 귀 질환 또는 병태를 치료하는 방법.

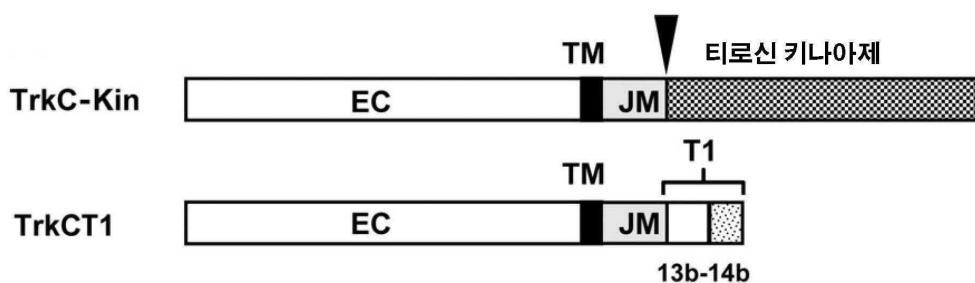
[1354] 본 개시의 바람직한 구현예가 본원에 나타나고 기재되었지만, 이러한 구현예는 단지 예로서 제공된다. 본원에 기재된 구현예에 대한 다양한 대안이 선택적으로 사용된다. 하기 청구범위는 본 개시의 범위를 정의하며, 이들 청구범위 내의 방법 및 구조 및 이들의 등가물은 이에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

도면

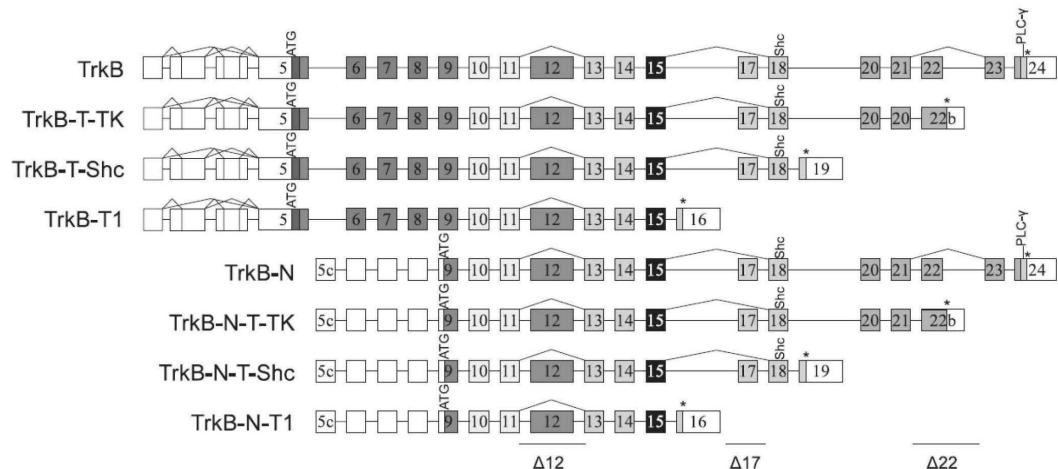
도면1



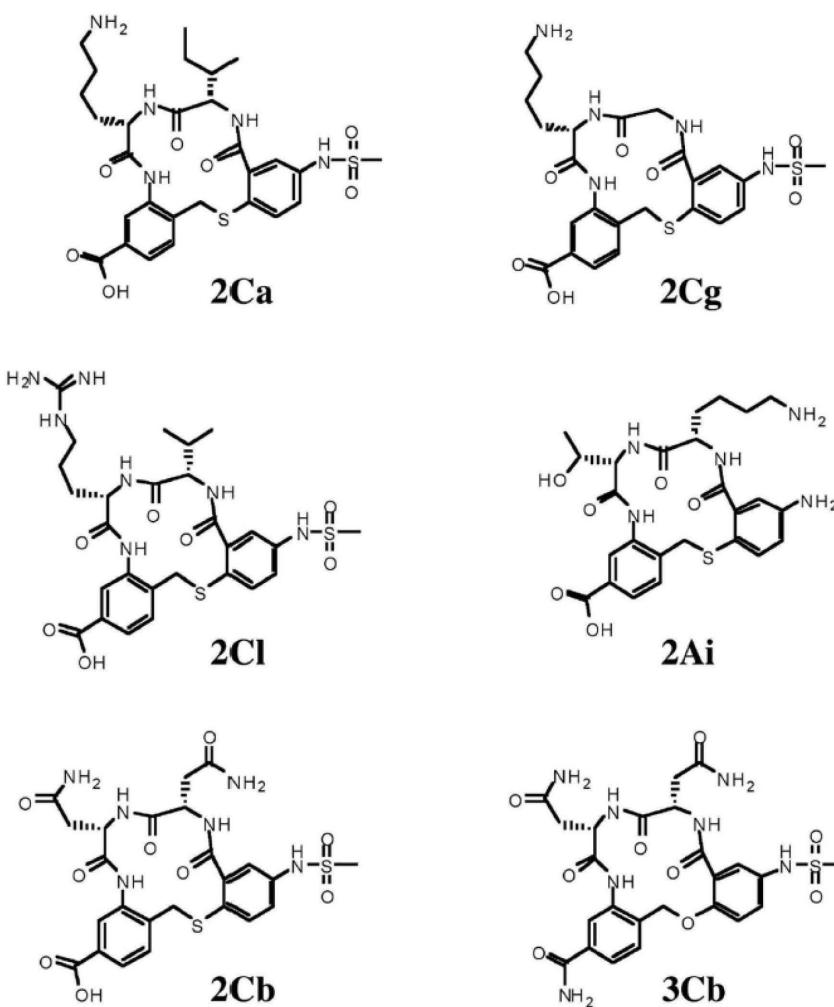
도면2a



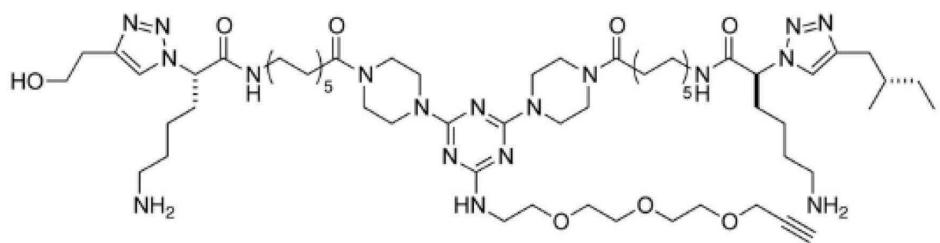
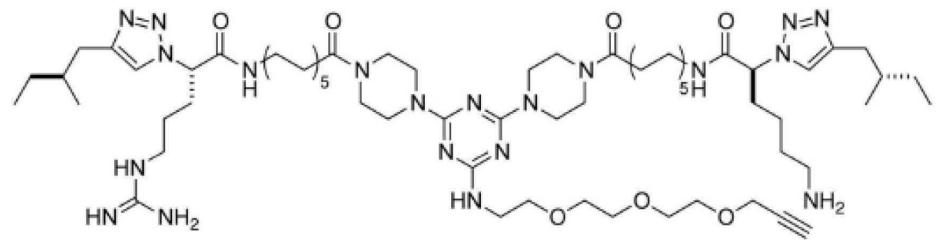
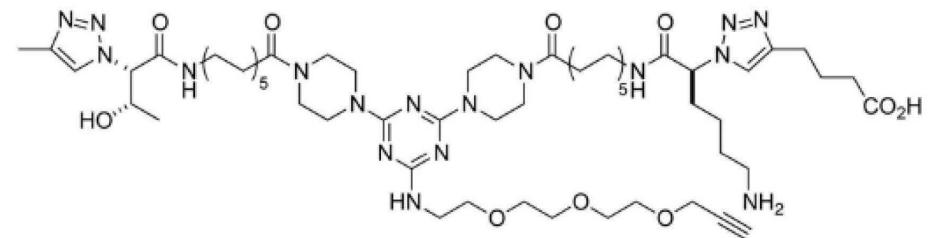
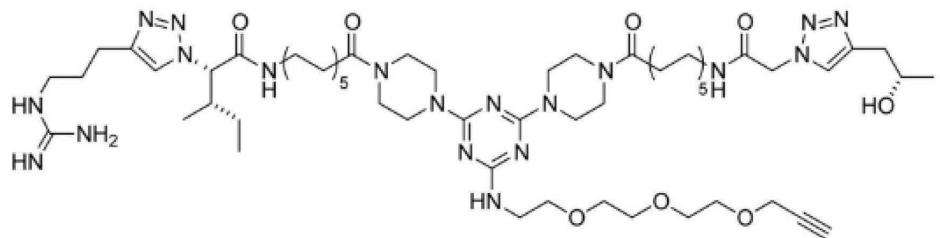
도면2b



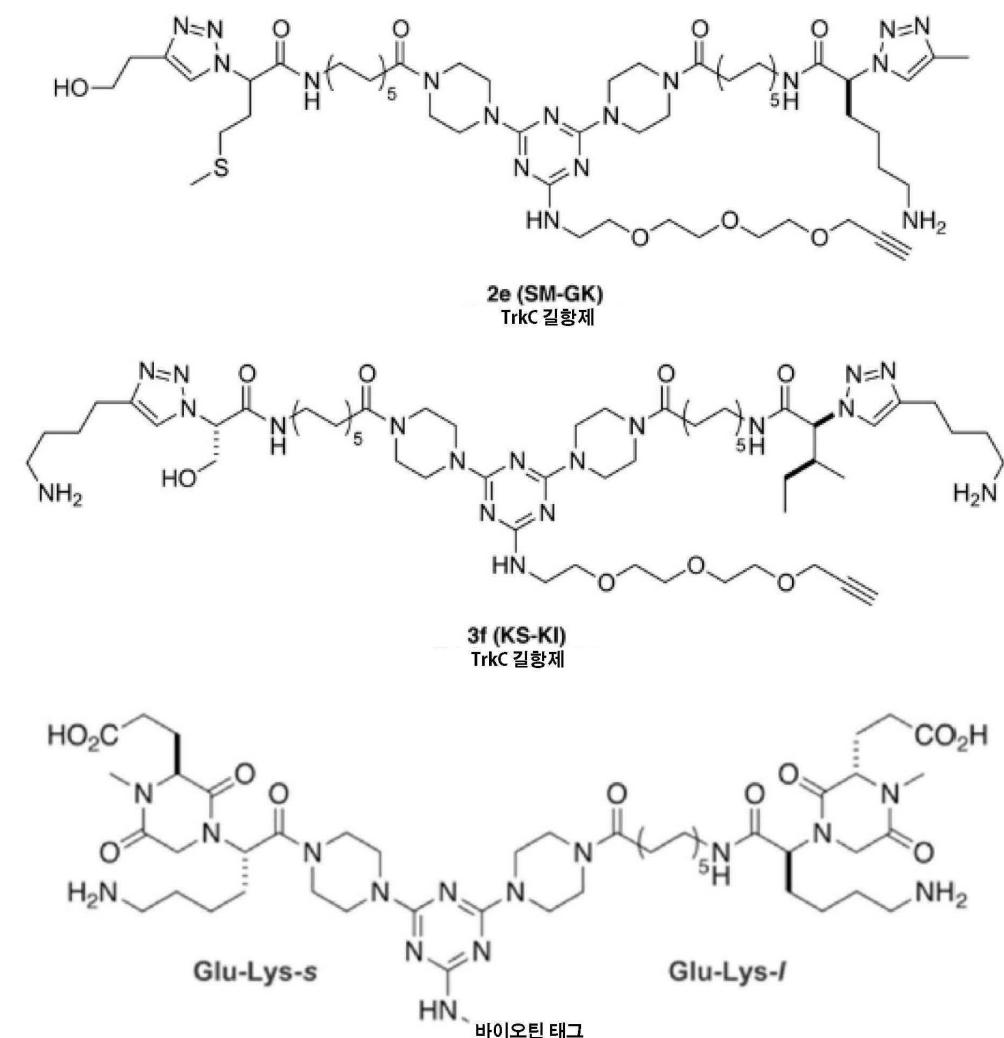
도면3a



도면3b

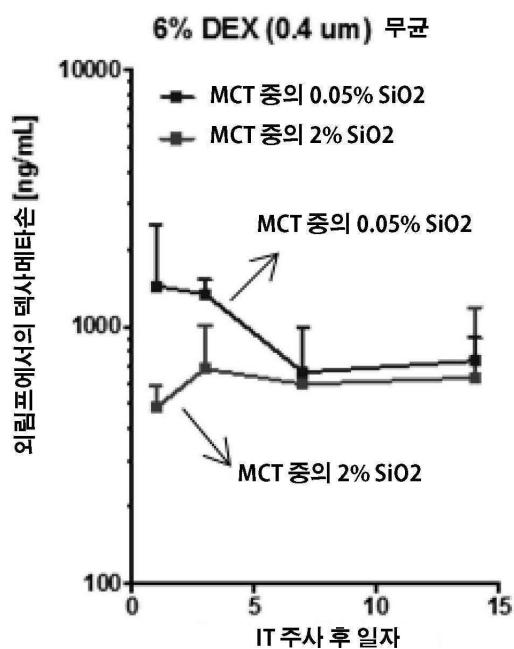
1a (SK-IK)
TrkC 및 TrkA 길항제1b (IR-IK)
TrkC 및 TrkA 길항제2c (GT-EK)
TrkC 길항제2d (RI-TG)
TrkC 길항제

도면3c

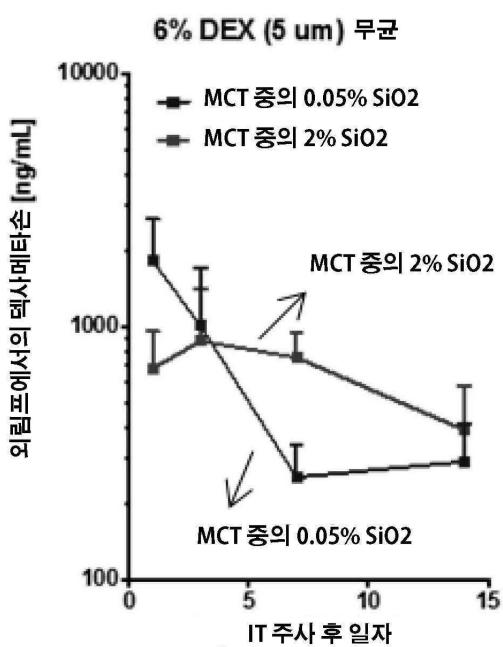


6dh

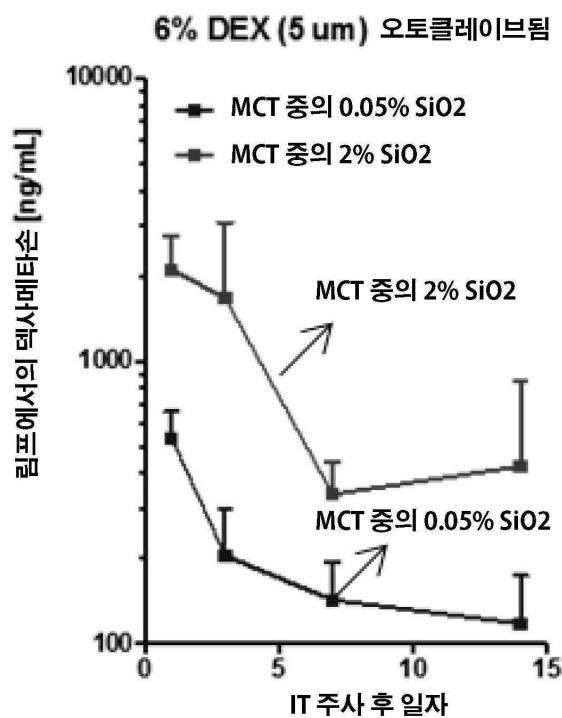
도면4a



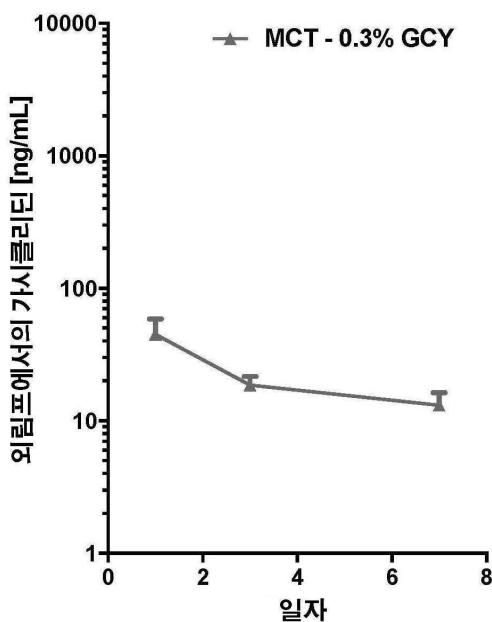
도면4b



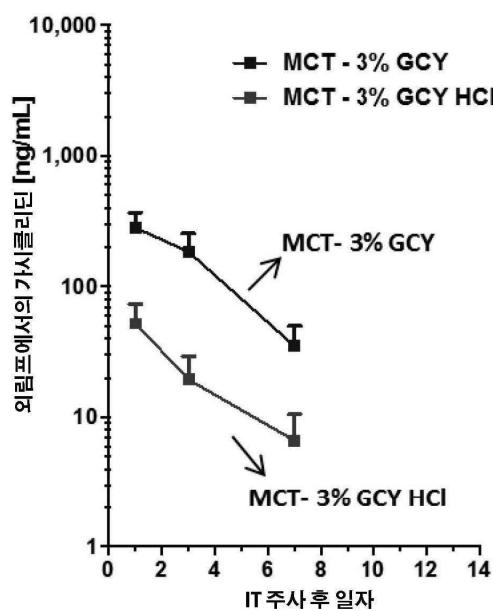
도면4c



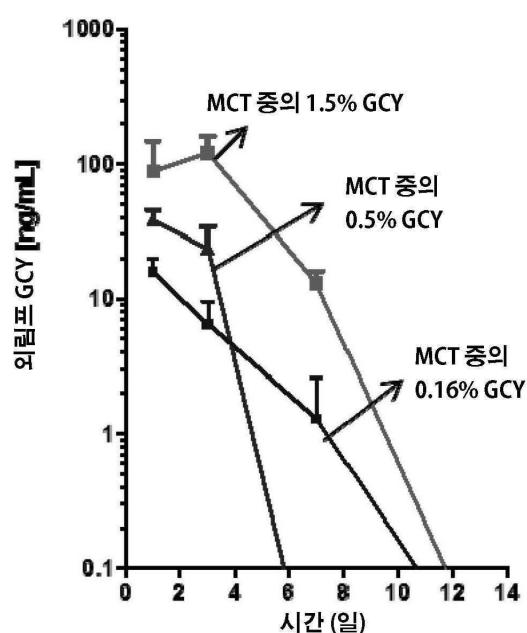
도면5a



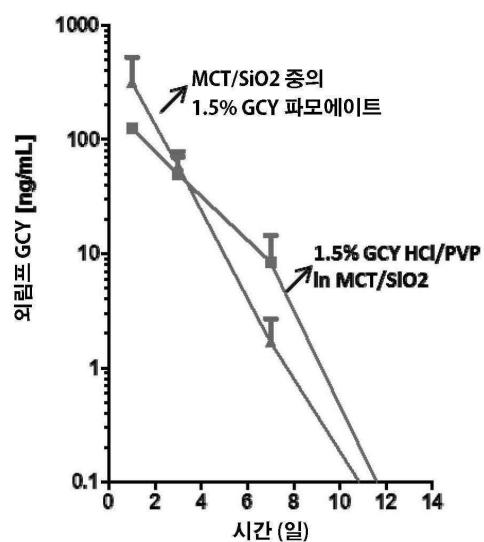
도면5b



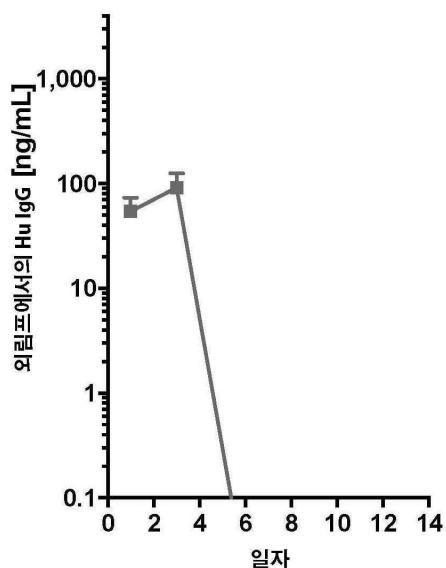
도면6



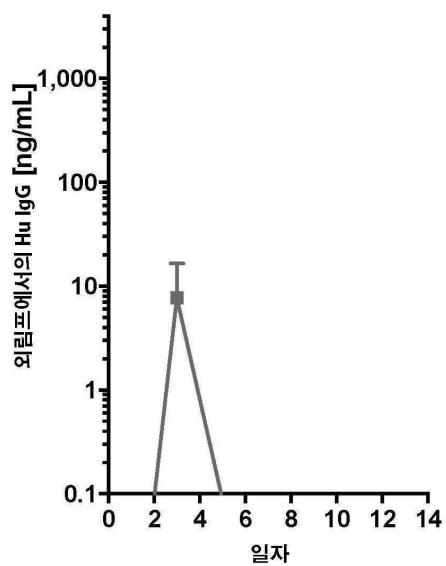
도면7



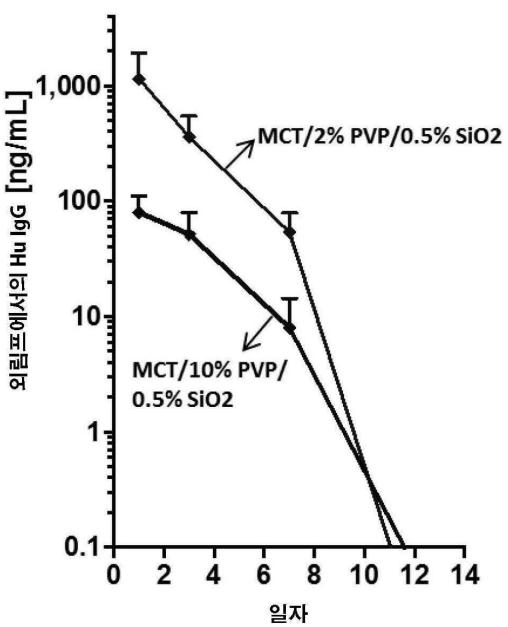
도면8a



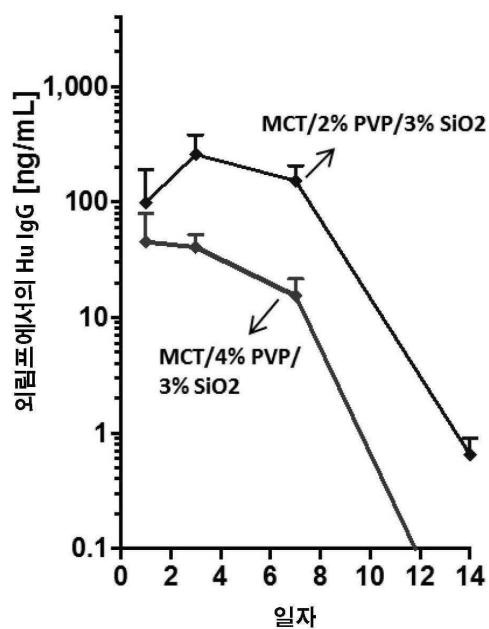
도면8b



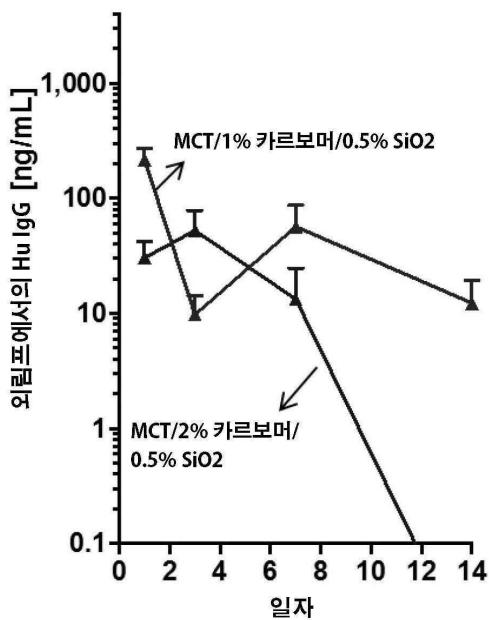
도면9a



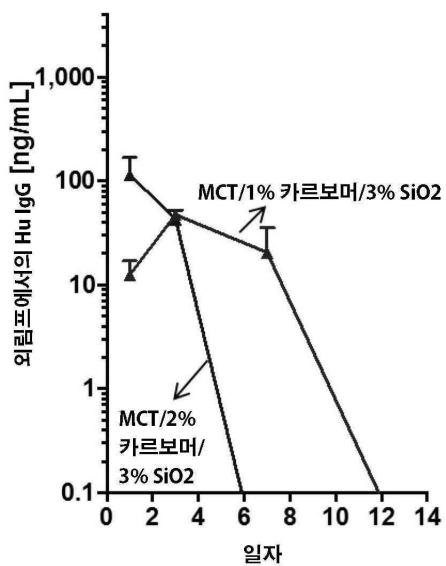
도면9b



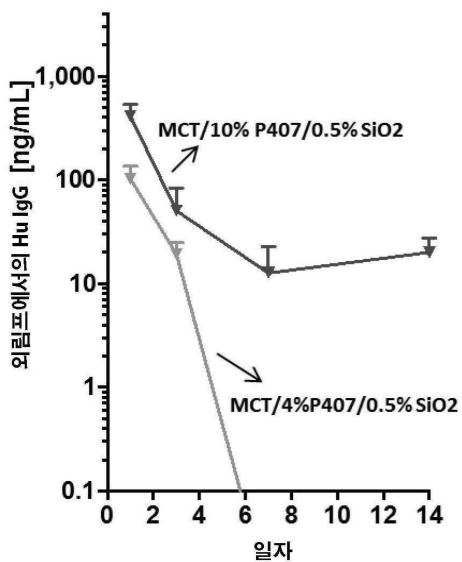
도면10a



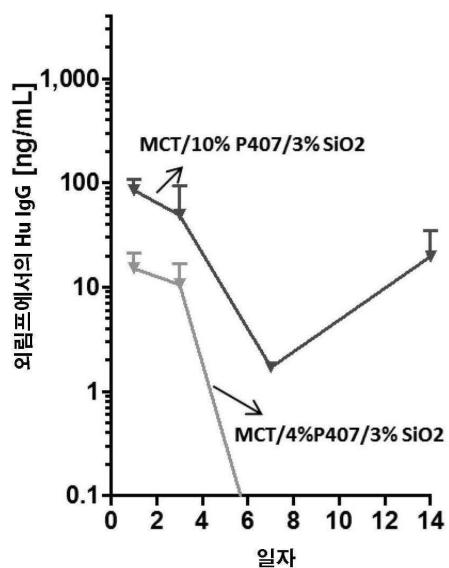
도면10b



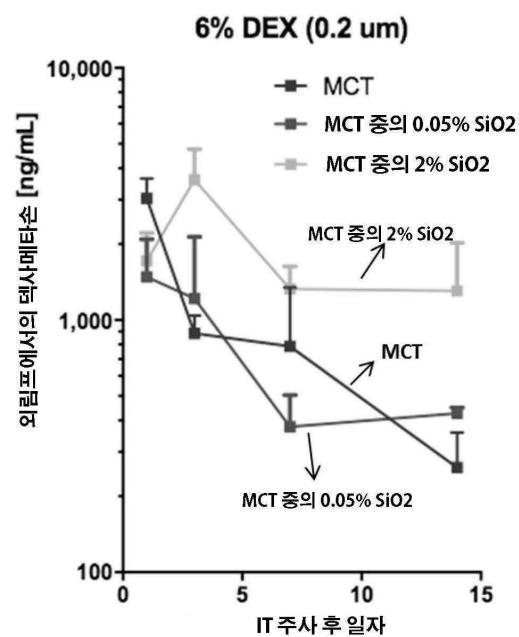
도면11a



도면11b



도면12



서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> OTONOMY, INC.

<120> TRIGLYCERIDE OTIC FORMULATIONS AND USES THEREOF

<130> 37173-767.601

<140><141><150> 62/356,300

<151> 2016-06-29

<160> 120

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1

ggacaataga gatcatctag t 21

<210> 2

<211> 58

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2

ccggggacaa tagagatcat ctagtctcga gactagatga tctctattgt ccttttg 58

<210> 3

<211> 58

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 3

aattcaaaaa ggacaataga gatcatctag tctcgagact agatgatctc tattgtcc 58

<210> 4

<211> 58

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 4

ccggggacat tccaaggcctc ttaacctcga ggttaagagg cttggaatgt ccttttg 58

<210> 5

<211> 58

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 5

aattcaaaaa ggacattcca agcctttaa cctcgagggt aaggaggctt gaatgtcc 58

<210> 6

<211> 58

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 6

ccggcatgg ttcagagaaa ttatgctcga gcataattc tctgaaacca tgttttg 58

<210> 7

<211> 58

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 7

aattcaaaaa catggttca gagaattat gctcgagcat aattctctg aaaccatg 58

<210> 8

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 8

cctaaggta agtgcgcctc g 21

<210> 9

<211> 839

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Met Asp Val Ser Leu Cys Pro Ala Lys Cys Ser Phe Trp Arg Ile Phe

1 5 10 15

Leu Leu Gly Ser Val Trp Leu Asp Tyr Val Gly Ser Val Leu Ala Cys

20 25 30

Pro Ala Asn Cys Val Cys Ser Lys Thr Glu Ile Asn Cys Arg Arg Pro

35 40 45

Asp Asp Gly Asn Leu Phe Pro Leu Leu Glu Gly Gln Asp Ser Gly Asn

50 55 60

Ser Asn Gly Asn Ala Ser Ile Asn Ile Thr Asp Ile Ser Arg Asn Ile

65 70 75 80

Thr Ser Ile His Ile Glu Asn Trp Arg Ser Leu His Thr Leu Asn Ala

85 90 95

Val Asp Met Glu Leu Tyr Thr Gly Leu Gln Lys Leu Thr Ile Lys Asn

100 105 110

Ser Gly Leu Arg Ser Ile Gln Pro Arg Ala Phe Ala Lys Asn Pro His

115 120 125

Leu Arg Tyr Ile Asn Leu Ser Ser Asn Arg Leu Thr Thr Leu Ser Trp

130 135 140

Gln Leu Phe Gln Thr Leu Ser Leu Arg Glu Leu Gln Leu Glu Gln Asn

145 150 155 160

Phe Phe Asn Cys Ser Cys Asp Ile Arg Trp Met Gln Leu Trp Gln Glu

165 170 175

Gln Gly Glu Ala Lys Leu Asn Ser Gln Asn Leu Tyr Cys Ile Asn Ala

180 185 190

Asp Gly Ser Gln Leu Pro Leu Phe Arg Met Asn Ile Ser Gln Cys Asp

195 200 205

Leu Pro Glu Ile Ser Val Ser His Val Asn Leu Thr Val Arg Glu Gly

210 215 220

Asp Asn Ala Val Ile Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Pro Leu Pro Asp
 225 230 235 240
 Val Asp Trp Ile Val Thr Gly Leu Gln Ser Ile Asn Thr His Gln Thr
 245 250 255

 Asn Leu Asn Trp Thr Asn Val His Ala Ile Asn Leu Thr Leu Val Asn
 260 265 270
 Val Thr Ser Glu Asp Asn Gly Phe Thr Leu Thr Cys Ile Ala Glu Asn
 275 280 285
 Val Val Gly Met Ser Asn Ala Ser Val Ala Leu Thr Val Tyr Tyr Pro
 290 295 300
 Pro Arg Val Val Ser Leu Glu Glu Pro Glu Leu Arg Leu Glu His Cys
 305 310 315 320

 Ile Glu Phe Val Val Arg Gly Asn Pro Pro Pro Thr Leu His Trp Leu
 325 330 335
 His Asn Gly Gln Pro Leu Arg Glu Ser Lys Ile Ile His Val Glu Tyr
 340 345 350
 Tyr Gln Glu Gly Glu Ile Ser Glu Gly Cys Leu Leu Phe Asn Lys Pro
 355 360 365
 Thr His Tyr Asn Asn Gly Asn Tyr Thr Leu Ile Ala Lys Asn Pro Leu
 370 375 380

 Gly Thr Ala Asn Gln Thr Ile Asn Gly His Phe Leu Lys Glu Pro Phe
 385 390 395 400
 Pro Glu Ser Thr Asp Asn Phe Ile Leu Phe Asp Glu Val Ser Pro Thr
 405 410 415
 Pro Pro Ile Thr Val Thr His Lys Pro Glu Glu Asp Thr Phe Gly Val
 420 425 430
 Ser Ile Ala Val Gly Leu Ala Ala Phe Ala Cys Val Leu Leu Val Val
 435 440 445

 Leu Phe Val Met Ile Asn Lys Tyr Gly Arg Arg Ser Lys Phe Gly Met
 450 455 460
 Lys Gly Pro Val Ala Val Ile Ser Gly Glu Glu Asp Ser Ala Ser Pro

465	470	475	480
Leu His His Ile Asn His Gly Ile Thr Thr Pro Ser Ser Leu Asp Ala			
485	490	495	
Gly Pro Asp Thr Val Val Ile Gly Met Thr Arg Ile Pro Val Ile Glu			
500	505	510	
Asn Pro Gln Tyr Phe Arg Gln Gly His Asn Cys His Lys Pro Asp Thr			
515	520	525	
Tyr Val Gln His Ile Lys Arg Arg Asp Ile Val Leu Lys Arg Glu Leu			
530	535	540	
Gly Glu Gly Ala Phe Gly Lys Val Phe Leu Ala Glu Cys Tyr Asn Leu			
545	550	555	560
Ser Pro Thr Lys Asp Lys Met Leu Val Ala Val Lys Ala Leu Lys Asp			
565	570	575	
Pro Thr Leu Ala Ala Arg Lys Asp Phe Gln Arg Glu Ala Glu Leu Leu			
580	585	590	
Thr Asn Leu Gln His Glu His Ile Val Lys Phe Tyr Gly Val Cys Gly			
595	600	605	
Asp Gly Asp Pro Leu Ile Met Val Phe Glu Tyr Met Lys His Gly Asp			
610	615	620	
Leu Asn Lys Phe Leu Arg Ala His Gly Pro Asp Ala Met Ile Leu Val			
625	630	635	640
Asp Gly Gln Pro Arg Gln Ala Lys Gly Glu Leu Gly Leu Ser Gln Met			
645	650	655	
Leu His Ile Ala Ser Gln Ile Ala Ser Gly Met Val Tyr Leu Ala Ser			
660	665	670	
Gln His Phe Val His Arg Asp Leu Ala Thr Arg Asn Cys Leu Val Gly			
675	680	685	
Ala Asn Leu Leu Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Ser Arg Asp Val			
690	695	700	
Tyr Ser Thr Asp Tyr Tyr Arg Leu Phe Asn Pro Ser Gly Asn Asp Phe			
705	710	715	720

Cys Ile Trp Cys Glu Val Gly Gly His Thr Met Leu Pro Ile Arg Trp
 725 730 735
 Met Pro Pro Glu Ser Ile Met Tyr Arg Lys Phe Thr Thr Glu Ser Asp
 740 745 750
 Val Trp Ser Phe Gly Val Ile Leu Trp Glu Ile Phe Thr Tyr Gly Lys
 755 760 765

Gln Pro Trp Phe Gln Leu Ser Asn Thr Glu Val Ile Glu Cys Ile Thr
 770 775 780
 Gln Gly Arg Val Leu Glu Arg Pro Arg Val Cys Pro Lys Glu Val Tyr
 785 790 795 800
 Asp Val Met Leu Gly Cys Trp Gln Arg Glu Pro Gln Gln Arg Leu Asn
 805 810 815
 Ile Lys Glu Ile Tyr Lys Ile Leu His Ala Leu Gly Lys Ala Thr Pro
 820 825 830

Ile Tyr Leu Asp Ile Leu Gly

835

<210> 10

<211> 612

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Asp Val Ser Leu Cys Pro Ala Lys Cys Ser Phe Trp Arg Ile Phe

1 5 10 15

Leu Leu Gly Ser Val Trp Leu Asp Tyr Val Gly Ser Val Leu Ala Cys

20 25 30

Pro Ala Asn Cys Val Cys Ser Lys Thr Glu Ile Asn Cys Arg Arg Pro

35 40 45

Asp Asp Gly Asn Leu Phe Pro Leu Leu Glu Gly Gln Asp Ser Gly Asn

50 55 60

Ser Asn Gly Asn Ala Asn Ile Asn Ile Thr Asp Ile Ser Arg Asn Ile

65 70 75 80

Thr Ser Ile His Ile Glu Asn Trp Arg Ser Leu His Thr Leu Asn Ala

85	90	95
Val Asp Met Glu Leu Tyr Thr Gly Leu Gln Lys Leu Thr Ile Lys Asn		
100	105	110
Ser Gly Leu Arg Ser Ile Gln Pro Arg Ala Phe Ala Lys Asn Pro His		
115	120	125
Leu Arg Tyr Ile Asn Leu Ser Ser Asn Arg Leu Thr Thr Leu Ser Trp		
130	135	140
Gln Leu Phe Gln Thr Leu Ser Leu Arg Glu Leu Gln Leu Glu Gln Asn		
145	150	155
Phe Phe Asn Cys Ser Cys Asp Ile Arg Trp Met Gln Leu Trp Gln Glu		
165	170	175
Gln Gly Glu Ala Lys Leu Asn Ser Gln Asn Leu Tyr Cys Ile Asn Ala		
180	185	190
Asp Gly Ser Gln Leu Pro Leu Phe Arg Met Asn Ile Ser Gln Cys Asp		
195	200	205
Leu Pro Glu Ile Ser Val Ser His Val Asn Leu Thr Val Arg Glu Gly		
210	215	220
Asp Asn Ala Val Ile Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Pro Leu Pro Asp		
225	230	235
Val Asp Trp Ile Val Thr Gly Leu Gln Ser Ile Asn Thr His Gln Thr		
245	250	255
Asn Leu Asn Trp Thr Asn Val His Ala Ile Asn Leu Thr Leu Val Asn		
260	265	270
Val Thr Ser Glu Asp Asn Gly Phe Thr Leu Thr Cys Ile Ala Glu Asn		
275	280	285
Val Val Gly Met Ser Asn Ala Ser Val Ala Leu Thr Val Tyr Tyr Pro		
290	295	300
Pro Arg Val Val Ser Leu Glu Glu Pro Glu Leu Arg Leu Glu His Cys		
305	310	315
Ile Glu Phe Val Val Arg Gly Asn Pro Pro Pro Thr Leu His Trp Leu		
325	330	335

His Asn Gly Gln Pro Leu Arg Glu Ser Lys Ile Ile His Val Glu Tyr

340 345 350

Tyr Gln Glu Gly Glu Ile Ser Glu Gly Cys Leu Leu Phe Asn Lys Pro

355 360 365

Thr His Tyr Asn Asn Gly Asn Tyr Thr Leu Ile Ala Lys Asn Pro Leu

370 375 380

Gly Thr Ala Asn Gln Thr Ile Asn Gly His Phe Leu Lys Glu Pro Phe

385 390 395 400

Pro Glu Ser Thr Asp Asn Phe Ile Leu Phe Asp Glu Val Ser Pro Thr

405 410 415

Pro Pro Ile Thr Val Thr His Lys Pro Glu Glu Asp Thr Phe Gly Val

420 425 430

Ser Ile Ala Val Gly Leu Ala Ala Phe Ala Cys Val Leu Leu Val Val

435 440 445

Leu Phe Val Met Ile Asn Lys Tyr Gly Arg Arg Ser Lys Phe Gly Met

450 455 460

Lys Gly Pro Val Ala Val Ile Ser Gly Glu Glu Asp Ser Ala Ser Pro

465 470 475 480

Leu His His Ile Asn His Gly Ile Thr Thr Pro Ser Ser Leu Asp Ala

485 490 495

Gly Pro Asp Thr Val Val Ile Gly Met Thr Arg Ile Pro Val Ile Glu

500 505 510

Asn Pro Gln Tyr Phe Arg Gln Gly His Asn Cys His Lys Pro Asp Thr

515 520 525

Trp Val Phe Ser Asn Ile Asp Asn His Gly Ile Leu Asn Leu Lys Asp

530 535 540

Asn Arg Asp His Leu Val Pro Ser Thr His Tyr Ile Tyr Glu Glu Pro

545 550 555 560

Glu Val Gln Ser Gly Glu Val Ser Tyr Pro Arg Ser His Gly Phe Arg

565 570 575

Glu Ile Met Leu Asn Pro Ile Ser Leu Pro Gly His Ser Lys Pro Leu

580	585	590
Asn His Gly Ile Tyr Val Glu Asp Val Asn Val Tyr Phe Ser Lys Gly		
595	600	605
Arg His Gly Phe		
610		
<210> 11		
<211> 822		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 11		
Met Ser Ser Trp Ile Arg Trp His Gly Pro Ala Met Ala Arg Leu Trp		
1	5	10
15		
Gly Phe Cys Trp Leu Val Val Gly Phe Trp Arg Ala Ala Phe Ala Cys		
20	25	30
Pro Thr Ser Cys Lys Cys Ser Ala Ser Arg Ile Trp Cys Ser Asp Pro		
35	40	45
Ser Pro Gly Ile Val Ala Phe Pro Arg Leu Glu Pro Asn Ser Val Asp		
50	55	60
Pro Glu Asn Ile Thr Glu Ile Phe Ile Ala Asn Gln Lys Arg Leu Glu		
65	70	75
80		
Ile Ile Asn Glu Asp Asp Val Glu Ala Tyr Val Gly Leu Arg Asn Leu		
85	90	95
Thr Ile Val Asp Ser Gly Leu Lys Phe Val Ala His Lys Ala Phe Leu		
100	105	110
Lys Asn Ser Asn Leu Gln His Ile Asn Phe Thr Arg Asn Lys Leu Thr		
115	120	125
Ser Leu Ser Arg Lys His Phe Arg His Leu Asp Leu Ser Glu Leu Ile		
130	135	140
145		
Leu Val Gly Asn Pro Phe Thr Cys Ser Cys Asp Ile Met Trp Ile Lys		
150	155	160
Thr Leu Gln Glu Ala Lys Ser Ser Pro Asp Thr Gln Asp Leu Tyr Cys		
165	170	175

Leu Asn Glu Ser Ser Lys Asn Ile Pro Leu Ala Asn Leu Gln Ile Pro
 180 185 190
 Asn Cys Gly Leu Pro Ser Ala Asn Leu Ala Ala Pro Asn Leu Thr Val
 195 200 205
 Glu Glu Gly Lys Ser Ile Thr Leu Ser Cys Ser Val Ala Gly Asp Pro
 210 215 220
 Val Pro Asn Met Tyr Trp Asp Val Gly Asn Leu Val Ser Lys His Met
 225 230 235 240
 Asn Glu Thr Ser His Thr Gln Gly Ser Leu Arg Ile Thr Asn Ile Ser
 245 250 255
 Ser Asp Asp Ser Gly Lys Gln Ile Ser Cys Val Ala Glu Asn Leu Val
 260 265 270
 Gly Glu Asp Gln Asp Ser Val Asn Leu Thr Val His Phe Ala Pro Thr
 275 280 285
 Ile Thr Phe Leu Glu Ser Pro Thr Ser Asp His His Trp Cys Ile Pro
 290 295 300
 Phe Thr Val Lys Gly Asn Pro Lys Pro Ala Leu Gln Trp Phe Tyr Asn
 305 310 315 320
 Gly Ala Ile Leu Asn Glu Ser Lys Tyr Ile Cys Thr Lys Ile His Val
 325 330 335
 Thr Asn His Thr Glu Tyr His Gly Cys Leu Gln Leu Asp Asn Pro Thr
 340 345 350
 His Met Asn Asn Gly Asp Tyr Thr Leu Ile Ala Lys Asn Glu Tyr Gly
 355 360 365
 Lys Asp Glu Lys Gln Ile Ser Ala His Phe Met Gly Trp Pro Gly Ile
 370 375 380
 Asp Asp Gly Ala Asn Pro Asn Tyr Pro Asp Val Ile Tyr Glu Asp Tyr
 385 390 395 400
 Gly Thr Ala Ala Asn Asp Ile Gly Asp Thr Thr Asn Arg Ser Asn Glu
 405 410 415
 Ile Pro Ser Thr Asp Val Thr Asp Lys Thr Gly Arg Glu His Leu Ser

420	425	430
Val Tyr Ala Val Val Val Ile Ala Ser Val Val Gly Phe Cys Leu Leu		
435	440	445
Val Met Leu Phe Leu Leu Lys Leu Ala Arg His Ser Lys Phe Gly Met		
450	455	460
Lys Gly Pro Ala Ser Val Ile Ser Asn Asp Asp Asp Ser Ala Ser Pro		
465	470	475
Leu His His Ile Ser Asn Gly Ser Asn Thr Pro Ser Ser Glu Gly		
485	490	495
Gly Pro Asp Ala Val Ile Ile Gly Met Thr Lys Ile Pro Val Ile Glu		
500	505	510
Asn Pro Gln Tyr Phe Gly Ile Thr Asn Ser Gln Leu Lys Pro Asp Thr		
515	520	525
Phe Val Gln His Ile Lys Arg His Asn Ile Val Leu Lys Arg Glu Leu		
530	535	540
Gly Glu Gly Ala Phe Gly Lys Val Phe Leu Ala Glu Cys Tyr Asn Leu		
545	550	555
Cys Pro Glu Gln Asp Lys Ile Leu Val Ala Val Lys Thr Leu Lys Asp		
565	570	575
Ala Ser Asp Asn Ala Arg Lys Asp Phe His Arg Glu Ala Glu Leu Leu		
580	585	590
Thr Asn Leu Gln His Glu His Ile Val Lys Phe Tyr Gly Val Cys Val		
595	600	605
Glu Gly Asp Pro Leu Ile Met Val Phe Glu Tyr Met Lys His Gly Asp		
610	615	620
Leu Asn Lys Phe Leu Arg Ala His Gly Pro Asp Ala Val Leu Met Ala		
625	630	635
Glu Gly Asn Pro Pro Thr Glu Leu Thr Gln Ser Gln Met Leu His Ile		
645	650	655
Ala Gln Gln Ile Ala Ala Gly Met Val Tyr Leu Ala Ser Gln His Phe		
660	665	670

Val His Arg Asp Leu Ala Thr Arg Asn Cys Leu Val Gly Glu Asn Leu

675 680 685

Leu Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Ser Arg Asp Val Tyr Ser Thr

690 695 700

Asp Tyr Tyr Arg Val Gly Gly His Thr Met Leu Pro Ile Arg Trp Met

705 710 715 720

Pro Pro Glu Ser Ile Met Tyr Arg Lys Phe Thr Thr Glu Ser Asp Val

725 730 735

Trp Ser Leu Gly Val Val Leu Trp Glu Ile Phe Thr Tyr Gly Lys Gln

740 745 750

Pro Trp Tyr Gln Leu Ser Asn Asn Glu Val Ile Glu Cys Ile Thr Gln

755 760 765

Gly Arg Val Leu Gln Arg Pro Arg Thr Cys Pro Gln Glu Val Tyr Glu

770 775 780

Leu Met Leu Gly Cys Trp Gln Arg Glu Pro His Met Arg Lys Asn Ile

785 790 795 800

Lys Gly Ile His Thr Leu Leu Gln Asn Leu Ala Lys Ala Ser Pro Val

805 810 815

Tyr Leu Asp Ile Leu Gly

820

<210> 12

<211> 477

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Ser Ser Trp Ile Arg Trp His Gly Pro Ala Met Ala Arg Leu Trp

1 5 10 15

Gly Phe Cys Trp Leu Val Val Gly Phe Trp Arg Ala Ala Phe Ala Cys

20 25 30

Pro Thr Ser Cys Lys Cys Ser Ala Ser Arg Ile Trp Cys Ser Asp Pro

35 40 45

Ser Pro Gly Ile Val Ala Phe Pro Arg Leu Glu Pro Asn Ser Val Asp

50	55	60
Pro Glu Asn Ile Thr Glu Ile Phe Ile Ala Asn Gln Lys Arg Leu Glu		
65	70	75
Ile Ile Asn Glu Asp Asp Val Glu Ala Tyr Val Gly Leu Arg Asn Leu		
85	90	95
Thr Ile Val Asp Ser Gly Leu Lys Phe Val Ala His Lys Ala Phe Leu		
100	105	110
Lys Asn Ser Asn Leu Gln His Ile Asn Phe Thr Arg Asn Lys Leu Thr		
115	120	125
Ser Leu Ser Arg Lys His Phe Arg His Leu Asp Leu Ser Glu Leu Ile		
130	135	140
Leu Val Gly Asn Pro Phe Thr Cys Ser Cys Asp Ile Met Trp Ile Lys		
145	150	155
Thr Leu Gln Glu Ala Lys Ser Ser Pro Asp Thr Gln Asp Leu Tyr Cys		
165	170	175
Leu Asn Glu Ser Ser Lys Asn Ile Pro Leu Ala Asn Leu Gln Ile Pro		
180	185	190
Asn Cys Gly Leu Pro Ser Ala Asn Leu Ala Ala Pro Asn Leu Thr Val		
195	200	205
Glu Glu Gly Lys Ser Ile Thr Leu Ser Cys Ser Val Ala Gly Asp Pro		
210	215	220
Val Pro Asn Met Tyr Trp Asp Val Gly Asn Leu Val Ser Lys His Met		
225	230	235
Asn Glu Thr Ser His Thr Gln Gly Ser Leu Arg Ile Thr Asn Ile Ser		
245	250	255
Ser Asp Asp Ser Gly Lys Gln Ile Ser Cys Val Ala Glu Asn Leu Val		
260	265	270
Gly Glu Asp Gln Asp Ser Val Asn Leu Thr Val His Phe Ala Pro Thr		
275	280	285
Ile Thr Phe Leu Glu Ser Pro Thr Ser Asp His His Trp Cys Ile Pro		
290	295	300

Phe Thr Val Lys Gly Asn Pro Lys Pro Ala Leu Gln Trp Phe Tyr Asn
 305 310 315 320
 Gly Ala Ile Leu Asn Glu Ser Lys Tyr Ile Cys Thr Lys Ile His Val

325 330 335
 Thr Asn His Thr Glu Tyr His Gly Cys Leu Gln Leu Asp Asn Pro Thr
 340 345 350

His Met Asn Asn Gly Asp Tyr Thr Leu Ile Ala Lys Asn Glu Tyr Gly
 355 360 365
 Lys Asp Glu Lys Gln Ile Ser Ala His Phe Met Gly Trp Pro Gly Ile
 370 375 380
 Asp Asp Gly Ala Asn Pro Asn Tyr Pro Asp Val Ile Tyr Glu Asp Tyr

385 390 395 400
 Gly Thr Ala Ala Asn Asp Ile Gly Asp Thr Thr Asn Arg Ser Asn Glu
 405 410 415
 Ile Pro Ser Thr Asp Val Thr Asp Lys Thr Gly Arg Glu His Leu Ser
 420 425 430
 Val Tyr Ala Val Val Val Ile Ala Ser Val Val Gly Phe Cys Leu Leu
 435 440 445
 Val Met Leu Phe Leu Leu Lys Leu Ala Arg His Ser Lys Phe Gly Met

450 455 460
 Lys Gly Phe Val Leu Phe His Lys Ile Pro Leu Asp Gly
 465 470 475
 <210> 13
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 13
 cuauacaacc uacugccuuc cc 22
 <210> 14
 <211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 14

ugagguagua gguugugugg uu 22

<210> 15

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 15

uggaauguaa agaaguaugu au 22

<210> 16

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 16

acauacuucu uuauauggcc au 22

<210> 17

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 17

auaaagcuag auaaccgaaa gu 22

<210> 18

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 18

ucuuugguua ucuagcugua uga 23

<210> 19

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 19

caaauucgua ucuagggaa ua 22

<210> 20

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 20

uaccuguag auccgaauuu gug 23

<210> 21

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 21

caggccauau ugugcugccu ca 22

<210> 22

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 22

uagcagcaca uaaugguuug ug 22

<210> 23

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 23

ccaguauuaa cugugcugcu ga 22

<210> 24

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 24

ccaaauuuac ugugcugcua ua 22

<210> 25

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 25

uagcagcacg uaaaauuugg cg 22

<210> 26

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<400> 26

acugcaguga aggcacuugu ag 22
<210> 27
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 27

caaagugcuu acagugcagg uag 23
<210> 28
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<400> 28

acugccuaa gugcuccuuc ugg 23
<210> 29
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 29

uaaggugcau cuagugcaga uag 23
<210> 30
<211> 22
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 30

acugcauuau gagcacuuaa ag 22

<210> 31

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 31

uaaagugcnu auagugcagg uag 23

<210> 32

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 32

uggcucaguu cagcaggaac ag 22

<210> 33

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 33

ugccuacuga gcugauauca gu 22

<210> 34

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 34

ugccuacuga gcugaaacac ag 22

<210> 35

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 35

cuuucagucg gauguuuaca gc

22

<210> 36

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 36

uguaaacauc cuugacugga ag

22

<210> 37

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 37

acugcugagc uagcacuucc cg

22

<210> 38

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 38

caaagugcug uucgugcagg uag

23

<210> 39

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 39

agcagcauug uacagggcua uga 23

<210> 40

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 40

agcuucuuua cagugcugcc uug 23

<210> 41

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 41

ucauagccu guacaaugcu gcu 23

<210> 42

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 42

cugcaaugua agcacauucuu ac 22

<210> 43

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 43

aaaagugcuu acagugcagg uag 23

<210> 44

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 44

ccgcacugug gguacuugcu gc 22

<210> 45

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 45

uaaagugcug acagugcaga u 21

<210> 46

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 46

agcagcauug uacagggcua uca 23

<210> 47

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 47

acaggugagg uucuugggag cc 22

<210> 48

<211> 24

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 48

ucccugagac cccuuuaaccu guga 24

<210> 49

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 49

acggguuagg cucuugggag cu 22

<210> 50

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 50

ucacaaguca ggcucuuggg ac 22

<210> 51

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 51

ucccugagac ccuaacuugu ga

22

<210> 52

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 52

ucacagugaa ccggucucuu u

21

<210> 53

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 53

cggggccgua gcacugucug aga

23

<210> 54

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 54

gggggccgau acacuguacg aga

23

<210> 55

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 55

uuuggucccc uucaaccagc ug 22

<210> 56

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 56

agcugguaaa auggaaccaa au 22

<210> 57

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 57

uuuggucccc uucaaccagc ua 22

<210> 58

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 58

uaacacuguc ugguaaagau gg 22

<210> 59

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 59

caucuuccag uacaguguug ga 22

<210> 60

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 60

agggaggac gggggcugug c 21

<210> 61

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 61

ucuggcuccg ugucuucacu ccc 23

<210> 62

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 62

ugguucuaga cuugccaacu a 21

<210> 63

<211> 24

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 63

uuuggcaaug guagaacuca cacu	24
<210> 64	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 64	
cuccccacaug caggguuugc a	21
<210> 65	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 65	
cauccccuugc augguggagg g	21
<210> 66	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 66	
gguccagagg ggagauaggu uc	22
<210> 67	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 67	
uaacacuguc ugguaacgau gu	22
<210> 68	

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 68

caucuuaccc gacagugcug ga 22

<210> 69

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 69

uaauacugcc ugguaaugau ga 22

<210> 70

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 70

caucuuacug ggcagcauug ga 22

<210> 71

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 71

gcugggaagg caaaggacg u 21

<210> 72

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 72

uucccuuugu cauccuaugc cu 22

<210> 73

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 73

uggaauguaa ggaagugugu gg 22

<210> 74

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 74

agcuacauug ucugcugggu uuc 23

<210> 75

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 75

accuggcaua caauguagau uu 22

<210> 76

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 76

gagggguuggg uggaggcucu cc 22

<210> 77

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 77

aggggccccc cucaauccug u 21

<210> 78

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 78

cgcauccccu agggcauugg ugu 23

<210> 79

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 79

ccucuggggcc cuuccuccag 20

<210> 80

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 80

gcaaaggcaca cggccugcag aga 23

<210> 81

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 81

gccccugggc cuauccuaga a 21

<210> 82

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 82

cuagguaugg ucccagggau cc 22

<210> 83

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 83

uccgucucag uuacuuuaa gc 22

<210> 84

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<400> 84
uuauaaagca augagacuga uu 22
<210> 85
<211> 22
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 85
gcccugaacg aggggucugg ag 22
<210> 86
<211> 22
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 86
gcugacuccu aguccaggc uc 22
<210> 87
<211> 22
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 87
cuuaucagau uguauuguaa uu 22
<210> 88
<211> 22
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 88

uuuaauaaca accugauaag ug 22
 <210> 89
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 89
 cuuagcaggu uguauuaucu uu 22
 <210> 90
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 90
 auuaauaaca accugcuaag ug 22
 <210> 91
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 91
 cacuauagcag guuguaauau au 22

<210> 92
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 92
 auaauacaac cugcuaagug cu 22

<210> 93

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 93

auuccuagaa auuguucaua

20

<210> 94

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 94

acuucaccug guccacuagc cgu

23

<210> 95

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 95

uggucgacca guuggaaagu aa

23

<210> 96

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 96

acuggacuua gggucagaag gc

22

<210> 97

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 97

uggcagugua uugguuagcug gu 22

<210> 98

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 98

cagccacaac uacccugccu cu 22

<210> 99

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 99

aggcagugua uugguuagcug gc 22

<210> 100

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 100

uugcuaguug cacuccucuc ugu 23

<210> 101

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 101

uaggcagugu auugcuagcg gcugu

25

<210> 102

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 102

gucauacacg gcucuccu cu

22

<210> 103

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 103

ugauugguac gucugugggu ag

22

<210> 104

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 104

uacugcagac aguggcaauc a

21

<210> 105

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 105

uacugcagac guggcaauca ug 22

<210> 106

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 106

agacuuuccca uuugaaggug gc 22

<210> 107

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 107

gacuauagaa cuuuccccu ca 22

<210> 108

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 108

agggggaaag uucuauaguc c 21

<210> 109

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<400> 109
uggaggagaa ggaaggugau g 21
<210> 110
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 110
Glu Ser Thr Asp Asn Phe Ile Leu Phe Asp Glu Val Ser Pro Thr Pro
1 5 10 15
Pro Ile

<210> 111

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> R or W

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> I, L, R, or M

<400> 111

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Xaa Xaa His

1 5 10

<210> 112

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> A, T, S, or G

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> K or E

<400> 112

Glu Ile Tyr Pro Ser Asn Xaa Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Xaa

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser

<210> 113

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> T or S

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> R, Q, K, S, or Y

<400> 113

Lys Tyr Tyr Tyr Gly Asn Xaa Xaa Arg Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 114

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 114

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met His

1 5 10

<210> 115

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 115

Glu Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

<210> 116

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 116

Lys Tyr Tyr Tyr Gly Asn Ser Tyr Arg Ser Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 117

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 117

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Ile Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Gly Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Thr Val Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Ala Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 118

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 118

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Arg Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Ser Asn Ala Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Lys Tyr Tyr Gly Asn Thr Arg Arg Ser Trp Tyr Phe Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu

130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn

195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg

210 215 220

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 119

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> N-term Ac

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> L-azetidine-2-carbonyl-Tyr

<220><223> C-term NH2

<400> 119

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Tyr Ala Leu Pro Leu

1 5 10

<210> 120

<211> 10

<212> DNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

BRN3 binding site sequence

<400> 120

atgaattaat 10