



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년12월29일

(11) 등록번호 10-1477329

(24) 등록일자 2014년12월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

*A61K 9/06* (2006.01) *A61K 9/14* (2006.01)  
*A61K 31/573* (2006.01) *A61P 27/16* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7026567

(22) 출원일자(국제) 2009년05월14일  
심사청구일자 2010년11월26일

(85) 번역문제출일자 2010년11월26일

(65) 공개번호 10-2010-0135321

(43) 공개일자 2010년12월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/003066

(87) 국제공개번호 WO 2009/139924

국제공개일자 2009년11월19일

(30) 우선권주장

0823378.5 2008년12월22일 영국(GB)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

US05292516 A\*

Hearing Research, 212(1-2), 236-244  
쪽(2006.02.)\*Otolaryngology & Neurotology, 22(4), 475-479  
쪽(2001.07.)\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

오토노미, 인코포레이티드

미국 (우편번호: 92121) 캘리포니아 샌디에고 스  
위트 100 낸시 리지 드라이브 6275

더 리젠크 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아

미국 캘리포니아주 94607-5200 오크랜드 플로어  
12 프랭클린 스트리트 1111

(72) 발명자

리히터 제이

미국 92067 캘리포니아주 란초 산타페 피.오.박스  
676244

폴라스 베네딕트

미국 92107 캘리포니아주 샌디에고 나이아가라 애  
비뉴 4704

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김진희, 김성기

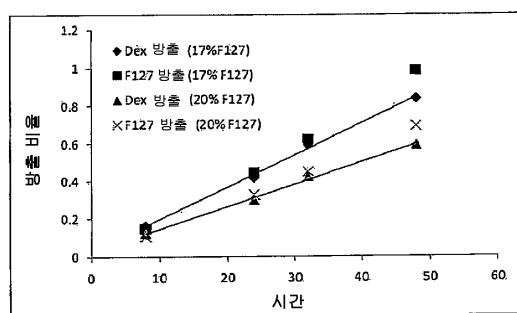
전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 김범수

(54) 발명의 명칭 귀 질환 치료를 위한 제어 방출형 코르티코스테로이드 조성물 및 방법

**(57) 요약**

본원에는 스테로이드, NSAID 및/또는 아데노신 트리포스파타제("ATPase") 조절제로 귀 질환을 치료하는 조성물 및 방법이 개시되어 있다. 이들 방법에서, 스테로이드, NSAID 및/또는 ATPase 조성물 및 조제물은, 표적화된 귀 구조물(들)로의 관류를 통해 또는 상기 구조물 상에 이들 조성물 및 조제물의 직접 적용을 통해서 귀 질환이 있는 개체에게 국소 투여된다.

**대 표 도 - 도1**

## (72) 발명자

**트래멀 앤드류 엠**

미국 66062 캔사스주 올레이서 사우스 앤든 써클  
12485

**듀론 세르지오 지**

미국 92103 캘리포니아주 샌디에고 닐 스트리트  
1605

**피우 파브리스**

미국 92131 캘리포니아주 샌디에고 스톤테일 코트  
11859

**엘러머리 루이스 에이**

미국 92069 캘리포니아주 샌 마르코스 콰이어트 힐  
스 드라이브 829

**이 케昂**

미국 92129 캘리포니아주 샌 디에고 매닉스 코트  
7395

**르벨 칼**

미국 90265 캘리포니아주 말리부 마리포사 데 오로  
스트리트 23256

**스카이프 마이클 크리스토퍼**

미국 94022 캘리포니아주 로스 알토스 마빈 애비뉴  
60

**해리스 제프리 피**

미국 92037 캘리포니아주 라졸라 시에라 마 드라이  
브 7717

---

## (30) 우선권주장

61/060,425	2008년06월10일	미국(US)
61/074,583	2008년06월20일	미국(US)
61/082,450	2008년07월21일	미국(US)
61/087,940	2008년08월11일	미국(US)
61/094,384	2008년09월04일	미국(US)
61/095,248	2008년09월08일	미국(US)
61/101,112	2008년09월29일	미국(US)
61/127,713	2008년05월14일	미국(US)
61/140,033	2008년12월22일	미국(US)

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

귀의 정원창막 또는 그 부근에서의 고설내 투여로 귀 질환을 치료하는데 사용하기에 적합한 약학 조성물로서, 폴리옥시프로필렌과 폴리옥시에틸렌의 중합체 및 다중입자 항염증성 코르티코스테로이드를 포함하는 귀 허용 가능한 열가역적 수성 겔을 포함하여 정원창막을 통해 와우각으로 항염증성 코르티코스테로이드의 지속 방출이 단일 투여 후 5일 이상의 기간 동안 일어나는 약학 조성물.

### 청구항 2

제1항에 있어서, pH가 약 7.0 내지 약 8.0인 약학 조성물.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 정원창막을 통해 와우각으로 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론으로부터 선택되는 코르티코스테로이드의 치료 유효량의 지속 방출을 5일 이상의 기간 동안 제공하도록 제제화된 메니에르병 치료용 조성물로서, 상기 조성물은

1 mg/mL 내지 70 mg/mL의 다중입자 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염;

16 중량% 내지 21 중량%의 화학식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼블록 공중합체;

외립프액에 적절한 7.0 내지 7.6의 pH를 제공하도록 완충시키는 멸균수 적량을 포함하며,

상기 약학 조성물은 외립프액에 적절한 오스몰랄 농도 250~320 mOsm/kg, 및

조성물 1 그램당 미생물학적 제제 50 콜로니 형성 단위(cfu) 미만을 가지는 것인 약학 조성물.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 정원창막을 통해 와우각으로 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론으로부터 선택되는 코르티코스테로이드의 치료 유효량의 지속 방출을 5일 이상의 기간 동안 제공하도록 제제화된 돌발성 감각신경성 난청 치료용 조성물로서, 상기 조성물은

1 mg/mL 내지 70 mg/mL의 다중입자 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염;

16 중량% 내지 21 중량%의 화학식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼블록 공중합체;

외립프액에 적절한 7.0 내지 7.6의 pH를 제공하도록 완충시키는 멸균수 적량을 포함하며,

상기 약학 조성물은 외립프액에 적절한 오스몰랄 농도 250~320 mOsm/kg, 및

조성물 1 그램당 미생물학적 제제 50 콜로니 형성 단위(cfu) 미만을 가지는 것인 약학 조성물.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 항염증성 코르티코스테로이드가 텍사메타손인 약학 조성물.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 항염증성 코르티코스테로이드가 메틸프레드니솔론인 약학 조성물.

### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 항염증성 코르티코스테로이드가 프레드니솔론인 약학 조성물.

### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 지속 방출은 7일 이상의 기간 동안 제공되는 약학 조성물.

**청구항 9**

제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 지속 방출은 10일 이상의 기간 동안 제공되는 약학 조성물.

**청구항 10**

제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 지속 방출은 14일 이상의 기간 동안 제공되는 약학 조성물.

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

**청구항 30**

삭제

**청구항 31**

삭제

**청구항 32**

삭제

**청구항 33**

삭제

**청구항 34**

삭제

**청구항 35**

삭제

**청구항 36**

삭제

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 귀 질환 치료를 위한 제어 방출형 코르티코스테로이드 조성물 및 방법에 관한 것이다.

**[0002] 상호 참조 문헌**

[0003] 본 출원은 2008년 5월 14일에 제출된 미국 가명세서 출원 61/127,713호, 2008년 6월 10일에 제출된 미국 가명세서 출원 61/060,425호, 2008년 6월 20일에 제출된 미국 가명세서 출원 61/074,583호, 2008년 9월 4일에 제출된 미국 가명세서 출원 61/094,384호, 2008년 9월 29일에 제출된 미국 가명세서 출원 61/101,112호, 2008년 12월 22일에 제출된 미국 가명세서 출원 61/140,033호, 2008년 9월 8일에 제출된 미국 가명세서 출원 61/095,248호,

2008년 8월 11일에 제출된 미국 가명세서 출원 61/087,940호, 2008년 7월 21일에 제출된 미국 가명세서 출원 61/082,450호, 2008년 12월 22일에 제출된 영국 출원 0823378.5호를 우선권으로 주장하며, 이들 각각은 그 전문이 참고로 포함된다.

## 배경기술

[0004] 척추동물은 머리의 반대면에 대칭적으로 위치한 한쌍의 귀를 가진다. 귀는 소리를 감지하는 감각 기관과, 균형 및 자세를 유지하는 기관 둘다로서 기능한다. 일반적으로 귀는 외이, 중이(auris media 또는 middle ear)와 내이(auris interna 또는 inner ear)의 3부분으로 분류된다.

## 발명의 내용

### 발명의 개요

[0006] 본 명세서에는 귀의 하나 이상의 구조물 또는 영역으로 1종 이상의 코르티코스테로이드를 제어 방출하기 위한 조성물, 조제물, 제조 방법, 치료 방법, 용도, 키트 및 전달 장치가 개시되어 있다. 본 명세서에는 귀에 코르티코스테로이드를 전달하기 위한 제어 방출형 조제물이 개시되어 있다. 일 구체예에서, 귀의 표적 부분은 중이이다. 일 구체예에서, 귀의 표적 부분은 내이이다. 일 구체예에서, 귀의 표적 부분은 중이 및 내이이다. 일부 구체예에서, 제어 방출형 조제물은 표적 귀 구조물로의 코르티코스테로이드의 전달을 위해 속방형 또는 즉방형 성분을 추가로 포함한다. 모든 조제물은 귀에서 허용되는 부형제를 포함한다.

[0007] 코르티코스테로이드를 포함하는 제어 방출형 조제물을 투여하여 귀 질환을 치료하는 방법, 조성물 및 장치가 또한 본 명세서에 개시되어 있다. 일부 구체예에서, 귀 질환은 메니에르병, 메니에르 증후군 또는 감각신경성 난청이다. 또 다른 구체예에서, 귀 질환은 자가면역 내이 질환(AIED)이다. 또한, 본 명세서에는 강직성 척추염, 전신 홍반성 루프스(SLE), 쇼그伦 증후군, 코간병, 케양성 대장염, 베게너 육아증증, 류마티스성 관절염, 경피증 및 베체트병(베쳇병 및 아다만티데스라고도 알려짐)을 포함하는 다른 자가면역 병태가 원인이 될 수 있는 AIED의 결과로 생기는 청각 및 전정 장애를 억제 또는 개선시키는 제어 방출형 스테로이드 조성물 및 조제물의 국소 전달이 개시되어 있다. 다른 구체예에서, 귀 질환은 중이염이다. 추가의 구체예에서, 귀 질환은 전정 신경 염, 체위성 현기증, 램지 헌트 증후군(대상포진 감염), 매독 감염, 약물 유도 내이 손상, 청신경 종양, 노인성 난청, 이경화증 또는 측두하악 관절 질환이다.

[0008] 본 명세서에는 치료 유효량의 코르티코스테로이드, 제어 방출형 귀 허용가능한 부형제 및 귀 허용가능한 비히클을 포함하는 귀 질환 치료용 제어 방출형 조성물 및 장치가 개시되어 있다. 일 측면에서, 제어 방출형 귀 허용가능한 부형제는 귀 허용가능한 중합체, 귀 허용가능한 점도 증가제, 귀 허용가능한 겔, 귀 허용가능한 하이드로겔, 귀 허용가능한 열가역적 겔 또는 이의 조합으로부터 선택된다.

[0009] 일 구체예에서, 표적 귀 구조물의 항상성이 유지되도록 하는 실제 오스몰랄 농도 및/또는 오스몰 농도와, pH를 고려하여 조성물을 제제화한다. 외립프액에 적합한 오스몰/오스몰랄 농도는 본원에 개시된 약학 조제물의 투여 과정에서 표적 귀 구조물의 항상성을 유지하기 위한 실제/실현가능한 오스몰/오스몰랄 농도이다.

[0010] 예를 들어, 외립프액의 오스몰 농도는 약 270-300 mOsm/L이고, 본원에 개시된 조성물은 경우에 따라서 약 150 내지 약 1000 mOsm/L의 실제 오스몰 농도를 제공하도록 제제화된다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 표적 작용 부위(예, 내이 및/또는 외립프액 및/또는 내립프액)에서 약 150 내지 약 500 mOsm/L 내의 실제 및/또는 실현가능한 오스몰 농도를 제공한다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 표적 작용 부위(예, 내이 및/또는 외립프액 및/또는 내립프액)에서 약 200 내지 약 400 mOsm/L 내의 실제 오스몰 농도를 제공한다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 표적 작용 부위(예, 내이 및/또는 외립프액 및/또는 내립프액)에서 약 250 내지 약 320 mOsm/L 내의 실제 오스몰 농도를 제공한다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 표적 작용 부위(예, 내이 및/또는 외립프액 및/또는 내립프액)에서 약 150 내지 약 500 mOsm/L, 약 200 내지 약 400 mOsm/L, 또는 약 250 내지 약 320 mOsm/L내의 외립프액에 적절한 오스몰 농도를 제공한다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 표적 작용 부위(예, 내이 및/또는 외립프액 및/또는 내립프액)에서 약 150 내지 약 500 mOsm/kg, 약 200 내지 약 400 mOsm/kg, 또는 약 250 내지 약 320 mOsm/kg내의 외립프액에 적절한 오스몰 농도를 제공한다. 유사하게, 외립프액의 pH는 약 7.2-7.4이고, 본 발명의 조제물의 pH가 (예컨대, 완충제를 사용하여) 약 5.5 내지 약 9.0, 약 6.0 내지 약 8.0 또는 약 7.0 내지 약 7.6의 외립프액에 적절한 pH가 되도록 제제화한다. 특정 구체예에서, 조제물의 pH는 약 6.0 내지 약 7.6이다. 특정 예에서, 내립프액의 pH는 약 7.2-7.9이고, 본 발명의 조제물의 pH가 (예컨대, 완충제를 사용하여) 약 5.5 내지 약 9.0, 약 6.5 내지 약 8.0 또는 약

7.0 내지 약 7.6 내의 pH가 되도록 제제화한다.

[0011] 일부 측면에서, 제어 방출형의 귀 허용가능한 부형제는 생체제거 및/또는 생분해된다(예컨대, 소변, 대변 또는 다른 제거 경로를 통해 제거 및/또는 분해된다). 또 다른 측면에서, 제어 방출형 조성물은 귀 허용가능한 점막 부착제, 귀 허용가능한 침투 증진제 또는 귀 허용가능한 생접착제를 추가로 포함한다.

[0012] 일 측면에서, 바늘과 주사기, 펌프, 미세주입 장치 및 동일계 형성 스폰지재 또는 이의 조합인 약물 전달 장치를 이용하여 제어 방출형 조성물을 전달한다. 일부 구체예에서, 제어 방출형 조성물의 코르티코스테로이드는 제한형 또는 비전신 방출형이거나, 전신에 투여했을 경우에는 독성이 있거나, 좋지 않은 pK 특성을 나타내거나, 또는 이의 조합을 나타낸다. 추가의 측면에서, 코르티코스테로이드는 텍사메타손, 베타메타손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 데옥시코르티코스테론, 11-데옥시코르티코스테론, 18-히드록시-11-데옥시코르티코스테론, 베클로메타손, 트리암시놀론 또는 이의 조합이다. 또 다른 측면에서, 코르티코스테로이드는 상기 스테로이드의 인산염 또는 에스테르 프로드러그이다. 또 다른 측면에서, 코르티코스테로이드는 상기 스테로이드의 염이다.

[0013] 또한 본 명세서에는, 매 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15일마다 1회 이상, 주 1회 이상, 격주 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회 또는 6주마다 1회; 매월 1회, 2개월마다 1회, 3개월마다 1회, 4개월마다 1회, 5개월마다 1회, 6개월마다 1회, 7개월마다 1회, 8개월마다 1회, 9개월마다 1회, 10개월마다 1회, 11개월마다 1회 또는 12개월마다 1회, 본원에 개시된 조성물 및 조제물을 투여하는 것을 포함하는 귀 질환의 치료 방법이 개시되어 있다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 제어 방출형 조제물은 제어 방출형 조제물의 후속 투여 사이에 지속적인 용량의 코르티코스테로이드를 내이로 제공한다. 즉, 단지 하나의 예로서, 코르티코스테로이드 제어 방출형 조제물의 새로운 용량을 고실내 주사를 통해 정원창막에 10일마다 투여하면, 제어 방출형 조제물은 10일 기간 동안 (예컨대 정원창막을 통해) 내이에 코르티코스테로이드 유효량을 제공한다.

[0014] 또 다른 측면에서, 조성물이 정원창막과 접촉하도록 조성물을 투여한다. 일 측면에서, 조성물은 고실내 주사로 투여한다.

[0015] 본 명세서에는, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론의 치료 유효량을 제공하도록 제형화된 귀 질환 또는 병태 치료에 사용하기 위한 약학 조성물 또는 장치가 개시되며, 상기 약학 조성물 또는 장치는 실질적으로 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론의 저분해성 산물을 포함하며, 약학 조성물 또는 장치는 하기 (i) 내지 (vii)로부터 선택된 2 이상의 특징을 추가로 포함한다:

[0016] (i) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론, 또는 이의 약학적으로 허용되는 프로드러그 또는 염;

[0017] (ii) 약 16 중량% 내지 약 21 중량%의 화학식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼블록 공중합체;

[0018] (iii) 약 5.5 내지 약 8.0의 pH를 제공하도록 완충시키는 멸균수 적량;

[0019] (iv) 다중입자 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론;

[0020] (v) 약 19°C 내지 약 42°C의 젤화 온도;

[0021] (vi) 조제물 1 그램당 미생물학적 제제 약 50 콜로니 형성 단위(cfu) 미만; 및

[0022] (vii) 괴형체 체중 1 kg당 약 5 내독소 단위(EU) 미만.

[0023] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 약학 조성물 또는 장치는 하기 (i) 내지 (iii)을 포함한다:

[0024] (i) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론, 또는 이의 약학적으로 허용되는 프로드러그 또는 염;

[0025] (ii) 약 16 중량% 내지 약 21 중량%의 화학식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼블록 공중합체;

[0026] (iii) 다중입자 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론.

[0027] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 약학 조성물 또는 장치는 하기 (i) 내지 (iv)를 포함한다:

[0028] (i) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론, 또는 이의 약학적으로 허용되는 프로드러그 또는 염;

- [0029] (ii) 약 16 중량% 내지 약 21 중량%의 화학식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼블록 공중합체;
- [0030] (iii) 다중입자 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론; 및
- [0031] (iv) 약 19°C 내지 약 42°C의 겔화 온도.
- [0032] 일부 구체예에서, 상기 개시된 약학 조성물 또는 장치는 약 150 내지 500 mOsm/L의 실제 오스몰 농도를 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 개시된 약학 조성물 또는 장치는 약 200 내지 400 mOsm/L의 실제 오스몰 농도를 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 개시된 약학 조성물 또는 장치는 약 250 내지 320 mOsm/L의 실제 오스몰 농도를 제공한다.
- [0033] 일부 구체예에서, 3일 이상 동안 상기 개시된 약학 조제물 또는 장치로부터 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론이 방출된다. 일부 구체예에서, 5일 이상 동안 상기 개시된 약학 조제물 또는 장치로부터 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론이 방출된다. 일부 구체예에서, 10일 이상 동안 상기 개시된 약학 조제물 또는 장치로부터 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론이 방출된다. 일부 구체예에서, 14일 이상 동안 상기 개시된 약학 조제물 또는 장치로부터 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론이 방출된다. 일부 구체예에서, 1개월 이상 동안 상기 개시된 약학 조제물 또는 장치로부터 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론이 방출된다.
- [0034] 일부 구체예에서, 상기 개시된 약학 조성물 또는 장치는 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론을 유리산, 유리 알콜, 염 또는 프로드러그로서 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 개시된 약학 조성물 또는 장치는 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론을 유리산, 유리 알콜, 염 또는 프로드러그, 또는 이의 조합으로서 포함한다.
- [0035] 일부 구체예에서, 상기 개시된 약학 조성물 또는 장치는 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론을 다중입자로서 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 개시된 약학 조성물 또는 장치는 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론을 마이크론화된 입자 형태로 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 개시된 약학 조성물 또는 장치는 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론을 마이크론화된 분말로서 포함한다.
- [0036] 일부 구체예에서, 상기 개시된 약학 조성물 또는 장치는 pH가 약 5.5 내지 약 8.0이다. 일부 구체예에서, 상기 개시된 약학 조성물 또는 장치는 pH가 약 6.0 내지 약 8.0이다. 일부 구체예에서, 상기 개시된 약학 조성물 또는 장치는 pH가 약 6.0 내지 약 7.6이다.
- [0037] 일부 구체예에서, 상기 개시된 약학 조성물 또는 장치는 조제물 1 그램당 100 콜로니 형성 단위(cfu) 미만의 미생물학적 제제를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 개시된 약학 조성물 또는 장치는 조제물 1 그램당 50 콜로니 형성 단위(cfu) 미만의 미생물학적 제제를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 개시된 약학 조성물 또는 장치는 조제물 1 그램당 10 콜로니 형성 단위(cfu) 미만의 미생물학적 제제를 포함한다.
- [0038] 일부 구체예에서, 상기 개시된 약학 조성물 또는 장치는 피험체 체중 1 kg당 5 내독소 단위(EU) 미만을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 개시된 약학 조성물 또는 장치는 피험체 체중 1 kg당 4 내독소 단위(EU) 미만을 포함한다.
- [0039] 일부 구체예에서, 상기 개시된 약학 조성물 또는 장치는 약 19°C 내지 약 42°C의 겔화 온도를 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 개시된 약학 조성물 또는 장치는 약 19°C 내지 약 37°C의 겔화 온도를 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 개시된 약학 조성물 또는 장치는 약 19°C 내지 약 30°C의 겔화 온도를 제공한다.
- [0040] 일부 구체예에서, 약학 조성물 또는 장치는 귀 허용가능한 열가역적 겔이다. 일부 구체예에서, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼블록 공중합체는 생분해성이고/하거나 생체제거된다(예컨대, 생분해 과정, 예컨대 소변, 대변 등으로의 제거에 의해 신체로부터 공중합체가 제거된다). 일부 구체예에서, 본원에 개시된 약학 조성물 또는 장치는 점막부착제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 약학 조성물 또는 장치는 침투 증진제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 약학 조성물 또는 장치는 증점제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 약학 조성물 또는 장치는 염료를 추가로 포함한다.
- [0041] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 약학 조성물 또는 장치는 바늘과 주사기, 펌프, 미세주입 장치, 웍, 동일계 형성 스폰지재 또는 이의 조합으로부터 선택된 약물 전달 장치를 추가로 포함한다.
- [0042] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 약학 조성물 또는 장치는 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론,

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제한형 또는 비전신 방출형이거나, 전신 독성이 있거나, PK 특성이 좋지 않거나, 또는 이의 조합인 약학 조성을 또는 장치이다. 본원에 개시된 약학 조성을 또는 장치의 일부 구체예에서, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론은 유리 염기, 유리 산, 염, 프로드러그, 또는 이의 조합의 형태로 존재한다. 본원에 개시된 약학 조성을 또는 장치의 일부 구체예에서, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론은 인산염 또는 에스테르 프로드러그의 형태로 투여된다. 본원에 개시된 약학 조성을 또는 장치의 일부 구체예에서, 스테로이드는 텍사메타손 인산염 또는 텍사메타손 아세트산염이다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 약학 조성을 또는 장치는 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 프로드러그 또는 이의 조합을 속방형 제제로서 포함한다.

[0043] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 약학 조성을 또는 장치는 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론이나 중입자를 포함하는 약학 조성을 또는 장치이다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 약학 조성을 또는 장치는 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론이 실질적으로 마이크론화된 입자 형태로 존재하는 약학 조성을 또는 장치이다. 본원에 개시된 약학 조성을 또는 장치의 일부 구체예에서, 텍사메타손은 마이크로-텍사메타손 분말 형태로 존재한다.

[0044] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 약학 조성을 또는 장치는 추가의 치료제를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 추가의 치료제는 Na/K ATPase 조절인자, 화학요법제, 콜라겐, 감마-글로불린, 인터페론, 항균제, 항생제, 국소작용 마취제, 혈소판 활성화 인자 길항제, 귀 보호제, 산화질소 합성효소 억제제, 혈기증 억제제, 바소프레신 길항제, 항바이러스제, 제토제, 항-TNF제, 바소프레신 수용체 조절인자, 메토트렉세이트, 시클로포스파미드, 면역억제제, 마크롤라이드, 라타노프로스트, TNF 전환 효소 억제제, IKK 억제제, 글루타메이트 수용체 조절인자, 항-아폽토시스제, 신경보호제, 탈리도마이드, c-jun 억제제 화합물, 히알루로니다제, 항산화제, IL-1 베타 조절인자, ERR-베타 길항제, IGF-조절인자, Toll-유사 수용체, KCNQ 채널 조절인자, 뉴로트로핀 조절인자, ATOH 조절인자 또는 이의 조합이다.

[0045] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 약학 조성을 또는 장치는 약학 조성을 또는 장치의 pH가 약 6.0 내지 약 7.6인 약학 조성을 또는 장치이다.

[0046] 본원에 개시된 조성을 또는 장치의 일부 구체예에서, 화학식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼블록 공중합체 대 중점제의 비율은 약 40:1 내지 약 5:1이다. 일부 구체예에서, 중점제는 카르복시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스이다.

[0047] 일부 구체예에서, 귀 질환 또는 병태는 메니에르병, 돌발성 감각신경성 난청, 소음성 난청, 노인성 난청, 자가면역성 귀 질환 또는 이명이다.

[0048] 또한, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론의 치료 유효량을 포함하는 고실내 조성을 또는 장치를 귀 질환 또는 병태의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는 귀 질환 또는 병태의 치료 방법이 본 명세서에 개시되어 있으며, 상기 조성을 또는 장치는 실질적으로 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론의 저분해성 산물을 포함하며, 상기 조성을 또는 장치는 하기 (i) 내지 (vii)로부터 선택되는 2 이상의 특징을 추가로 포함한다:

[0049] (i) 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론, 또는 이의 약학적으로 허용되는 프로드러그 또는 염;

[0050] (ii) 약 16 중량% 내지 약 21 중량%의 화학식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼블록 공중합체;

[0051] (iii) 약 5.5 내지 약 8.0의 pH를 제공하도록 완충시키는 멸균수 적량;

[0052] (iv) 다중입자 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론;

[0053] (v) 약 19°C 내지 약 42°C의 젤화 온도;

[0054] (vi) 조제물 1 그램당 미생물학적 제제 약 50 콜로니 형성 단위(cfu) 미만; 및

[0055] (vii) 피험체 체중 1 kg당 약 5 내독소 단위(EU) 미만.

[0056] 본원에 개시된 방법의 일부 구체예에서, 3일 이상 동안 조성을 또는 장치로부터 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론이 방출된다. 본원에 개시된 방법의 일부 구체예에서, 5일 이상 동안 조성을 또는 장치로부터 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론이 방출된다. 본원에 개시된 방법의 일부 구체예에서, 10일 이

상 동안 조성물 또는 장치로부터 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론이 방출된다. 상기 개시된 방법의 일부 구체예에서, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론은 실질적으로 마이크로화된 입자 형태로 존재한다.

[0057] 본원에 개시된 방법의 일부 구체예에서, 조성물은 정원창을 통해 투여된다. 본원에 개시된 방법의 일부 구체예에서, 귀 질환 또는 병태는 메니에르병, 돌발성 감각신경성 난청, 소음성 난청, 노인성 난청, 자가면역성 귀 질환 또는 이명이다.

### 도면의 간단한 설명

[0058] 도 1은 폴록사마 407의 다양한 농도에 대한 텍사메타손의 시험관내 방출 프로파일을 예시한다.

도 2는 조제물의 평균 용해 시간(MDT)과 P407 농도의 관계를 예시한다.

도 3은 17% P407을 포함하는 각종 스테로이드 조제물의 방출 프로파일을 예시한다.

도 4는 평균 용해 시간(MDT)과 조제물의 겉보기 점도의 상관관계를 예시한다.

도 5는 블라노스(Blanose) 정제 CMC 수용액의 점도에 대한 농도의 영향을 예시한다.

도 6는 메토셀 수용액의 점도에 대한 농도의 영향을 예시한다.

도 7은 고실내 주사 후 5일 이내에 기니아 피그 귀에서의 젤 거동(gel fate)을 예시한다.

도 8은 본원에 개시된 조제물의 젤 제거 시간을 예시한다.

도 9은 본원에 개시된 조제물의 방출 프로파일을 예시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### 발명의 상세한 설명

[0060] 본 명세서에는 메니에르병 및 감각신경성 난청을 포함한 귀 질환을 치료하기 위한 제어 방출형 코르티코스테로이드 조성물 및 조제물이 제공된다.

[0061] AIED와 같은 귀 질환 치료를 위해 몇 가지 치료 제품을 이용할 수 있지만, 이를 체료제를 전달하기 위해 경구, 정맥내 또는 근육내 경로를 통한 전신 경로가 현재 이용되고 있다. 전신 약물 투여는 혈청내 순환 농도가 더 높고 표적 중이와 내이 기관 구조물에서의 농도는 더 낮은 약물 농도의 잠재적 불균형을 형성할 수 있다. 그 결과, 충분한 치료 유효량을 내이에 전달하기 위해서는 꽤 다량의 약물이 이러한 불균형을 해소하는데 필요하다. 또한, 전신 약물 투여는 표적 부위에의 충분한 국소 전달을 실현하기 위해 높은 혈청량이 필요하기 때문에 생기는 부작용 및 전신 독성을 증가시킬 수 있다. 또한, 치료제의 간 분해 및 처리 결과 전신 독성이 생길 수 있으며, 투여된 치료제로부터 얻어지는 임의의 이점을 유효하게 제거하는 독성 대사물질을 형성한다.

[0062] 전신 전달의 독성 및 수반되는 부작용을 해소하기 위해서, 치료제의 표적화된 귀 구조물로의 국소 전달을 위한 방법과 조성물 및 장치가 본 명세서에 개시되어 있다. 예를 들어, 전정 및 와우각 기관에의 접근은 정원창막, 난원창/등골족판, 윤상 인대를 포함하는 중이를 통해서, 그리고 이낭/측두골을 통해서 일어난다.

[0063] 따라서, 표적화된 귀 구조물을 국소 치료하여, 코르티코스테로이드 조제물 및 조성물의 전신 투여 결과 생기는 부작용을 피하는 제어 방출형 코르티코스테로이드 조제물 및 조성물이 본 명세서에 제공된다. 국소 적용된 코르티코스테로이드 조제물 및 조성물 및 장치는 표적화된 귀 구조물에 적합하며, 목적하는 표적 귀 구조물, 예컨대 와우각 부위, 고실강 또는 외이에 직접 투여되거나, 또는 비제한적인 예로서 정원창막, 와우창릉 또는 난원창막을 포함하는 내이 영역과 직접 소통하는 구조물에 투여된다. 귀 구조물을 특이적으로 표적화함으로써, 전신 치료로 인한 부작용이 예방된다. 또한, 임상적 연구 결과 복수의 원인에 대해 치료제가 제공되는 경우 와우각의 외립프액에 장기간 약물을 노출시키는 것에 의한 이점, 예를 들어 돌발성 난청의 임상적 효능 향상을 나타내는 것으로 확인되었다. 따라서, 귀 질환을 치료하기 위해 제어 방출형 코르티코스테로이드 조제물 또는 조성물을 제공함으로써, 귀 질환을 앓고 있는 개체 또는 환자에게 코르티코스테로이드의 일정한, 변동성 및/또는 지속성 공급원을 공급하여, 치료 가변성을 감소 또는 제거한다. 따라서, 본원에 개시된 일 구체예는 1종 이상의 제제를 연속 방출시키는 것과 같이 일정 속도 또는 변동 속도로 1종 이상의 코르티코스테로이드를 치료 유효량으로 방출시키는 조제물을 제공하는 것이다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 코르티코스테로이드는 속방형 조제물 또

는 조성물로서 투여된다. 다른 구체예에서, 스테로이드 및/또는 ATPase 조절인자 제제를 지속 방출형 조제물로 투여하여, 연속적, 가변적 또는 규칙적(pulsatile) 방식, 또는 이의 변형예로서 방출시킨다. 또 다른 구체예에서, 코르티코스테로이드를 속방형 또는 지속 방출형 조제물 둘다로 투여하여, 연속적, 가변적 또는 규칙적 방식, 또는 이의 변형예로서 방출시킨다. 이러한 방출은 경우에 따라서 환경 또는 생리학적 조건, 예를 들어 외부 이온 환경(예컨대 Oros® 방출계, Johnson & Johnson 참조)에 따라 달라진다.

[0064] 또한, 표적 귀 구조물의 국소 치료에서는 또한 불량한 pH 프로파일, 불량한 흡수, 낮은 전신 방출 및/또는 독성 문제를 가지는 제제를 비롯하여 기존의 바람직하지 않은 치료제를 사용할 수 있다. 코르티코스테로이드 조제물 및 조성물 및 장치의 국소 표적화와, 내이에 존재하는 생물학적 혈액 차단벽 때문에, 이전에 특성화된 독성 또는 무효 코르티코스테로이드로 치료 결과로 생기는 부작용 위험이 감소될 것이다. 따라서, 본원의 구체예들의 범위 내에는 코르티코스테로이드의 부작용 또는 무효성으로 인해 전문가가 이전에 인정하지 않았던 귀 질환 치료에서의 코르티코스테로이드의 사용이 또한 포함된다.

[0065] 또한, 본원에 개시된 구체예들에는 본원에 개시된 코르티코스테로이드 조제물 및 조성물 및 장치와 함께 추가의 귀에 적합한 제제의 사용이 포함된다. 이러한 제제는, 사용되는 경우 현기증, 이명, 난청, 균형 장애, 감염 또는 이의 조합을 포함하는 자가면역 질환의 결과로 생기는 난청 또는 평형 상실 또는 기능부전 치료에 도움이 된다. 따라서, 현기증, 이명, 난청, 균형 장애, 감염, 염증 반응 또는 이의 조합의 영향을 개선 또는 감소시키는 제제를 또한 항-TNF제, 제토제, 시톡산, 아자티아프린 또는 메토트렉세이트를 비롯한 화학요법제를 포함하는 코르티코스테로이드(들)와 함께; 콜라겐, 감마 글로불린, 인터페론, 코파손, 중추신경계 제제, 국소 작용 마취제, 항생제, 혈소판 활성화 인자 길항제, 산화질소 합성효소 억제제 및 이의 조합을 이용한 치료에 사용하는 것을 포함한다.

[0066] 또한, 본원에 개시된 귀 허용가능한 제어 방출형 코르티코스테로이드 조제물 및 치료는 내이를 포함하여 이를 필요로 하는 개체의 표적 귀 영역에 제공되며, 이를 필요로 하는 개체에게 코르티코스테로이드의 경구 용량을 추가로 투여한다. 일부 구체예에서, 귀 허용가능한 제어 방출형 코르티코스테로이드 조제물의 투여 전에 코르티코스테로이드의 경구 용량을 투여한 다음, 귀 허용가능한 제어 방출형 코르티코스테로이드 조제물이 제공되는 시간 동안 경구 용량을 점차 줄인다. 대안적으로, 귀 허용가능한 제어 방출형 코르티코스테로이드 조제물의 투여 도중에 코르티코스테로이드의 경구 용량을 투여한 다음, 귀 허용가능한 제어 방출형 코르티코스테로이드 조제물이 제공되는 시간 동안 경구 용량을 점차 줄인다. 대안적으로, 귀 허용가능한 제어 방출형 코르티코스테로이드 조제물의 투여가 개시된 후에 코르티코스테로이드의 경구 용량을 투여한 다음, 귀 허용가능한 제어 방출형 코르티코스테로이드 조제물이 제공되는 시간 동안 경구 용량을 점차 줄인다.

[0067] 또한, 본원에 포함되는 코르티코스테로이드 약학 조성물 또는 조제물 또는 장치는 담체, 보조제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제, 삼투압 조절염, 및/또는 완충제를 또한 포함한다. 그러한 담체, 보조제 및 다른 부형제는 표적화한 귀 구조물(들)에서의 환경에 적합할 것이다. 따라서, 표적화된 부위 또는 영역에서의 부작용을 최소로 하여 본 명세서에 포함되는 귀 질환을 효과적으로 치료하기 위해서 이독성이 없거나 또는 이독성이 최소한인 담체, 보조제 및 부형제가 특별히 포함된다. 이독성을 예방하기 위해서, 본원에 개시된 코르티코스테로이드 약학 조성물 또는 조제물 또는 장치를 경우에 따라서, 비제한적인 예로서 고실강, 전정 골성 및 막성 미로, 와우각 골성 및 막성 미로 및 내이에 위치한 다른 해부학적 또는 생리학적 구조물을 포함하는 표적화된 귀 구조물의 다른 영역으로 표적화한다.

## 일부 정의

[0069] 본 명세서에 사용된 바와 같은 조제물, 조성물 또는 성분과 관련한 용어 "귀 허용가능한"은 치료할 피험체의 종이 및 내이에 대한 지속적인 유해 효과를 나타내지 않는 것을 포함한다. 명세서에 사용된 바와 같은 "귀의 약학적으로 허용되는"은, 중이 및 내이에 대하여 화합물의 생물학적 활성 또는 성질을 없애지 않고 중이 및 내이에 대한 독성을 비교적 줄이거나 또는 줄이는 담체 또는 회석제와 같은 물질을 의미하며, 즉, 상기 물질은, 이를 포함하고 있는 조성물의 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하거나, 또는 목적하지 않는 생물학적 효과를 유발하지 않고 개체에게 투여된다.

[0070] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 특정 화합물 또는 약학 조성물의 투여에 의한 특정 귀 질환, 장애 또는 병태의 증상의 개선 또는 경감은, 화합물 또는 조성물의 투여에 기인하거나 또는 이와 관련하여 영구적 또는 일시적 이든지, 지속적 또는 일과성이든지와 관련 없이, 중증의 임의의 감소, 개시 지연, 진행 지연 또는 기간 단축을 의미한다.

- [0071] "항산화제"는 귀의 약학적으로 허용되는 항산화제이고, 예를 들어 부틸화된 히드록시톨루엔(BHT), 아스코르브산나트륨, 아스코르브산, 메타중아황산나트륨 및 토코페롤을 포함한다. 특정 구체예에서, 항산화제는 필요한 곳에 화학적 안정성을 증가시킨다. 항산화제는 또한 본원에 개시된 코르티코스테로이드와 함께 사용되는 제제를 포함하여 일부 치료제의 이독성 효과를 상쇄하는데 이용된다.
- [0072] "내이"는 와우각 및 정전 미로와, 와우각과 중이를 연결하는 정원창을 포함하는 내이를 말한다.
- [0073] "귀 생체이용률" 또는 "내이 생체이용률" 또는 "중이 생체이용률" 또는 "외이 생체이용률"은 연구되는 동물 또는 인간의 표적화된 귀 구조물에서 이용가능하게 되는, 본원에 개시된 화합물의 투여량의 비율을 의미한다.
- [0074] "중이"는 고실강, 청소골 및 중이와 내이를 연결하는 난원창을 포함하는 중이를 의미한다.
- [0075] "외이"는 귓바퀴, 이도 및 외이와 중이를 연결하는 고막을 포함하는 외이를 말한다.
- [0076] "혈장 농도"는 피험체 혈액의 혈장 성분 중 본원에 제공된 화합물의 농도를 의미한다.
- [0077] "담체 물질"은 코르티코스테로이드(들), 표적화된 귀 구조물(들) 및 귀 허용가능한 약학 조제물의 방출 프로파일 성질에 적합한 부형제이다. 그러한 담체 물질은, 예컨대 바인더, 혼탁제, 봉해제, 충전제, 계면활성제, 가용화제, 안정화제, 윤활제, 습윤제, 희석제 등을 포함한다. "귀의 약학적으로 적합한 담체 물질"은, 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 글리세로인산칼슘, 락트산칼슘, 말토덱스트린, 글리세린, 규산마그네슘, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 카제인산나트륨, 대두 레시틴, 타우로콜산, 포스파티딜콜린, 염화나트륨, 인산삼칼슘, 인산이칼륨, 셀룰로스 및 셀룰로스 접합체, 당 스테아로일락틸산나트륨, 카라기난, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 호화 전분 등을 포함한다.
- [0078] 용어 "희석제"는 전달 전에 코르티코스테로이드를 희석하는데 사용되고 표적화된 귀 구조물(들)에 적합한 화학물질을 의미한다.
- [0079] "분산제", 및/또는 "점도 조정제"는 액체 매질을 통한 코르티코스테로이드의 균질성 및 확산성을 제어하는 물질이다. 확산 촉진제/분산제의 예는, 친수성 중합체, 전해질, Tween® 60 또는 80, PEG, 폴리비닐피롤리돈(PVP; 상품명 Plasdone®), 및 탄수화물계 분산제 예컨대, 예를 들어, 히드록시프로필셀룰로스(예를 들어, HPC, HPC-SL, 및 HPC-L), 히드록시프로필 메틸셀룰로스(예를 들어, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, 및 HPMC K100M), 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트 (HPMCAS), 비정질 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 트리에탄올아민, 폴리비닐 알콜(PVA), 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체 (S630), 산화에틸렌 및 포름알데히드와 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 중합체(타이록사풀이라고도 함), 폴록사마(예를 들어, 산화에틸렌과 산화프로필렌의 블록 공중합체인, Pluronic F127, Pluronics F68®, F88? 및 F108?); 및 폴록사민(예를 들어, Tetronic 908®, 또한 Poloxamine 908®라고도 하며, 에틸렌디아민에 산화프로필렌 및 산화에틸렌의 순차적 부가로부터 유도된 4작용성 블록 공중합체임(BASF Corporation, Parsippany, N.J.)), 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S-630), 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어, 분자량이 약 300 내지 약 6000이거나, 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400인 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리솔베이트-80, 나트륨 알기네이트, 겸, 예를 들어, 겸 트라가칸트 및 겸 아카시아, 구아르 겸, 잔탄 겸을 포함한 잔탄류, 당류, 셀룰로스류, 예를 들어, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 폴리솔베이트-80, 나트륨 알기네이트, 폴리에톡시화된 솔비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화된 솔비탄 모노라우레이트, 포비돈, 카르보머, 폴리비닐 알콜(PVA), 알기네이트, 키토산 및 이의 조합을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 가소제, 예컨대 셀룰로스 또는 트리에틸 셀룰로스도 분산제로서 사용된다. 본원에 개시된 코르티코스테로이드의 리포솜 분산액 및 자기유화 분산액에 유용한 선택적 분산제는 디미리스토일 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 콜린(c8-c18), 포스파티딜에탄올아민(c8-c18), 포스파티딜 글리세롤(c8-c18), 알 또는 대두 유래의 천연 포스파티딜 콜린, 알 또는 대두 유래의 천연 포스파티딜 글리세롤, 콜레스테롤 및 이소프로필 미리스테이트이다.
- [0080] "약물 흡수" 또는 "흡수"는 코르티코스테로이드(들)가 국소 투여 부위로부터, 단지 예로서, 내이의 정원창막으로부터, 장벽(이하에 기술된 바와 같이, 정원창막)을 가로질러 내이 또는 내이 구조물로 이동하는 과정을 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "공동투여"는 한 환자에게 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 포함하고, 코르티코스테로이드를 동일하거나 또는 상이한 투여 경로를 통해서 또는 동일 시점 또는 다른 시점에 투여하는 치료 계획을 포함하는 것이다.

[0081]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 치료하려는 질환 또는 병태의 증상 중 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시킬 것으로 예상되는 투여하려는 코르티코스테로이드의 충분량을 의미한다. 예를 들어, 본원에 개시된 코르티코스테로이드의 투여 결과는 AIED의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화이다. 예를 들어, 치료적 용도를 위한 "유효량"은 부적당한 부작용 없이 질환의 증상을 감소시키거나 완화시키는데 필요한 본원에 개시된 조제물을 포함하는 코르티코스테로이드의 양이다. 용어 "치료 유효량"은 예를 들어, 예방적 유효량을 포함한다. 본원에 개시된 코르티코스테로이드 조성물의 "유효량"은 부적당한 부작용 없이 원하는 약학적 효능 또는 치료적 개선을 획득하는데 유효한 양이다. 일부 구체예에서, "유효량" 또는 "치료 유효량"은 피험체에 따라서, 투여되는 화합물의 대사작용에서의 가변성에 의해, 피험체의 연령, 체중, 전반적인 상태, 치료하려는 병태, 치료하려는 병태의 경증, 및 담당의의 판단에 따라 달라질 수 있음을 이해할 것이다. 또한 서방형 투약 형태에서 "유효량"은 약동태학 및 약력학적 사항을 기초로 속방형 투약 형태에서의 "유효량"과는 다를 수 있음을 이해할 것이다.

[0082]

용어 "향상시키다" 또는 "향상시키는"은 코르티코스테로이드의 목적하는 효과의 유효성이나 지속 기간을 증가시키거나 연장시키는 것, 또는 임의의 불리한 종합적 증상, 예컨대 치료제의 투여시 생기는 국부 통증을 감소시키는 것을 의미한다. 따라서, 본원에 개시된 코르티코스테로이드의 효능 향상과 관련하여, 용어 "향상시키는"은 본원에 개시된 코르티코스테로이드와 조합하여 사용되는 다른 치료제의 효능을, 지속기간이나 역가에 있어, 증가시키거나 또는 연장시키는 능력을 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "향상 유효량"은 원하는 시스템에서 다른 치료제 또는 코르티코스테로이드의 효능을 향상시키는데 적절한 다른 치료제 또는 코르티코스테로이드의 양을 의미한다. 환자에게 사용시, 이러한 용도를 위해 유효한 양은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 경과, 이전의 요법, 환자의 건강 상태 및 약물 반응도, 및 치료 의사의 판단에 따라 좌우된다.

[0083]

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

[0084]

용어 "키트" 및 "제조 물품"은 동의어로 사용된다.

[0085]

"약력학"은 표적화된 귀 구조물 내의 목적하는 부위에서 약물 농도와 관련하여 관찰되는 생물학적 반응을 결정하는 인자를 의미한다.

[0086]

"약물동태학"은 표적화된 귀 구조물 내의 목적하는 부위에서 적절한 약물 농도의 도달 및 유지를 결정하는 인자를 의미한다.

[0087]

예방적 용도에서, 본원에 기술된 코르티코스테로이드를 함유하는 조성물은 특정 질환, 장애 또는 병태, 예를 들어 메니에르병에 감수성이거나 또는 위험성이 있는 환자, 또는 AIED 관련 질환, 단지 예로서, 강직성 척추염, 전신 홍반성 루푸스(SLE), 쇼그렌 증후군, 코간병, 케양성 대장염, 베게너 육아종증, 염증성 장질환, 류마티스 성 관절염, 경피증 및 베체트병을 앓고 있는 환자에게 투여된다. 이러한 양을 "예방적 유효량 또는 용량"이라고 정의한다. 이러한 용도에서, 정확한 양은 역시 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 좌우된다.

[0088]

본 명세서에 사용된 바와 같이, "약학적 장치"는 귀에 투여시 본원에 개시된 활성제의 서방형 저장소를 제공하는, 본원에 개시된 임의의 조성물을 포함한다.

[0089]

"프로드러그"는 생체 내에서 모약물로 전환되는 코르티코스테로이드를 의미한다. 일부 구체예에서, 프로드러그는 1 이상의 단계 또는 과정에 의해 화합물의 생물학적, 약학적 또는 치료적 활성형으로 효소에 의해 대사된다. 프로드러그를 생성하기 위해, 활성 화합물이 생체 내 투여시에 재생되도록 약학적 활성 화합물을 변형시킨다. 일부 구체예에서, 프로드러그는 약물의 대사 안정성 또는 수송 특징이 변경되거나, 부작용이나 독성이 차폐되거나, 또는 약물의 다른 특징 또는 특성이 변경되도록 설계된다. 본 명세서에서 제공하는 화합물은, 일부 구체예에서, 적절한 프로드러그로 유도체화된다.

[0090]

"정원창막"은 와우각창(원형창 또는 정원창(fenestrae rotunda, round window)이라고도 알려짐)을 덮는 인체의 막이다. 인간에서, 정원창막의 두께는 약 70 마이크론이다.

[0091]

"가용화제"는 귀 허용가능한 화합물, 예컨대 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레아이트, 에틸 카프릴레이트, 나트륨 라우릴 세레이트, 나트륨 카프레이트, 수크로스 에스테르, 알킬 글루코시드, 나트륨 도쿠세이트, 비타민 E TPGS, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-히드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 시클로덱스트린, 에탄올, n-부탄올, 이소프로필 알콜, 콜레스테롤, 담즙산 염, 폴리에틸렌 글리콜 200-600, 글리코푸롤, 트랜스쿠톨, 프로필렌 글리콜, 및 디메틸 이소소르비드 등을 의미

한다.

[0092] "안정화제"는 표적화된 귀 구조물의 환경에 적합한 임의의 산화방지제, 완충제, 산, 보존제 등의 화합물을 의미한다. 안정화제는 (1) 시린지 또는 유리병을 포함한, 용기 또는 전달 시스템과 부형제의 적합성을 개선시키거나, (2) 조성물 성분의 안정성을 개선시키거나, 또는 (3) 조제물 안정성을 개선시키는 것 중 임의의 것을 수행하는 제제를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0093] 본 명세서에서 사용되는 "정상 상태"는 표적화된 귀 구조물에 투여되는 약물의 양이 1회 투약 간격 내에 제거되는 약물의 양과 같아서, 표적 구조물내에서 약물 노출 수준이 평탄역 또는 일정한 수준이 되는 경우를 의미한다.

[0094] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "피험체"는 동물, 바람직하게는, 인간 또는 비인간을 포함한 포유동물을 의미한다. 용어 환자와 피험체는 상호교환적으로 사용된다.

[0095] "계면활성제"는 귀 허용가능한 화합물로서, 예컨대 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 도쿠세이트, Tween® 60 또는 80, 트리아세틴, 비타민 E TPGS, 소르비탄 모노올레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트, 폴리소르베이트, 폴락소머, 담즙산 염, 글리세릴 모노스테아레이트, 산화에틸렌과 산화프로필렌의 공중합체, 예를 들어, Pluronic® (BASF) 등의 화합물을 의미한다. 일부 다른 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 식물성 오일, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 (60) 수소화 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐에테르, 예를 들어 옥토시놀 10, 옥토시놀 40을 포함한다. 일부 구체예에서, 계면활성제는 물리적 안정성을 확장시키기 위해서 또는 다른 목적을 위해 포함된다.

[0096] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 병태의 증상을 완화, 경감 또는 개선시키는 것, 추가 증상을 예방하는 것, 증상의 근원적인 대사 원인을 개선 또는 예방하는 것, 질환 또는 병태를 억제하는 것, 예를 들어, 질환 또는 병태의 발병을 정지시키는 것, 질환 또는 병태를 경감시키는 것, 질환 또는 병태의 퇴화를 야기시키는 것, 질환 또는 병태로 인한 증상을 경감시키는 것, 또는 예방적으로 및/또는 치료적으로 질환 또는 병태의 증상을 중지시키는 것을 포함한다.

#### 귀의 해부구조

[0098] 하기 예시된 바와 같이, 외이는 기관의 외부 부분으로서, 콧바퀴(이개), 이도(외이도) 및 귀청이라고도 알려진 고막의 외향부로 이루어진다. 콧바퀴는 머리 측면에서 볼 수 있는 외부 귀의 살 부분으로서, 음파를 모아서 이를 이도로 보낸다. 따라서, 외이의 기능은, 부분적으로, 음파를 모아서 고막 및 중이로 보내는 것이다.

[0099] 중이는 고막 뒤에 있는 고실강이라 불리는, 공기가 충전된 공동이다. 귀청이라고도 알려진 고막은 중이와 외이를 분리하는 얇은 막이다. 중이는 측두골 내에 위치하고, 이 공간 내에 3개의 이골(청소골), 즉 추골, 침골 및 등골을 포함한다. 청소골은 고실강 공간에 걸쳐 브릿지를 형성하는, 작은 인대를 통해 함께 연결된다. 한쪽 말단이 고막에 부착되어 있는 추골은 전방 끝에서 침골과 연결되어 있고, 이어서 등골에 연결되어 있다. 등골은 고실강 내에 위치하는 2개의 창 중 하나인, 난원창에 부착되어 있다. 환상 인대로 알려진 섬유 조직층은 등골을 난원창에 연결시킨다. 외이로부터의 음파는 먼저 고막을 진동시킨다. 상기 진동은 와우각을 거쳐 청소골 및 난원창으로 전달되고, 내이 내 유체에 이러한 움직임이 전송된다. 따라서, 청소골은 유체충전된 내이의 난원창과 고막 사이에 물리적 연결부를 제공하도록 배열되어 있으며, 여기서 소리는 후속 프로세싱을 위해 변환되어 내이로 도입된다. 청소골, 고막 또는 난원창의 움직임 상실, 경직 또는 강직은 난청, 예를 들어 이경화증, 또는 등골의 강직을 초래한다.

[0100] 고실강은 또한 유스타키오관을 통해 인후에 연결된다. 유스타키오관은 외부 공기와 중이강 사이의 압력을 균등하게 하는 능력을 제공한다. 내이 성분이지만 고실강 내에서도 접근가능한 정원창은 내이의 와우각쪽으로 통한다. 정원창은 3층, 즉 외층 또는 점막층, 중간층 또는 섬유층, 및 와우각 유체와 직접 연통하는, 내막으로 구성된, 정원창막으로 덮혀있다. 따라서, 정원창은 내막을 통해 내이와 직접 교신한다.

[0101] 난원창 및 정원창의 움직임은 상호연결되어 있어서, 즉 등골이 움직임을 고막에서 난원창으로 전달하여 내이 유체에 대하여 안쪽으로 이동하게 함으로써 정원창(더욱 정확하게는, 정원창막)이 이에 따라 밀려나와 와우각 유체를로부터 멀어진다. 정원창의 이러한 움직임은 와우각 내 유체가 움직일 수 있게 하여, 다시 달팽이관 내부 유모 세포가 움직이게 되고, 청각 신호가 전달되도록 한다. 정원창막의 경직 및 강직은 난청을 초래하는데 이는 와우각 유체의 이동 능력이 없기 때문이다. 최근의 연구들은 정원창 상에 기계적 변환기를 이식하는데 초점을 맞추고 있는데, 이는 난원창을 통한 정상적인 전도 경로를 우회하여 와우각실에 증폭된 정보를 제공한다.

[0102]

청각 신호 전달은 내이에서 일어난다. 유체 충진된 안쪽 귀, 또는 내이는 2개의 주요 성분, 즉 와우각 및 전정 기관으로 구성된다. 내이는 부분적으로, 두개골의 측두골에 있는 복잡한 일련의 통로인, 골질 또는 골성 미로 내에 위치한다. 전정 기관은 균형 기관이고 세반고리관 및 전정으로 이루어진다. 세반고리관은 공간 내 3개의 직교면을 따른 머리의 움직임이 유체 움직임과, 이후 팽대부릉이라고 하는 반고리관의 감각 기관에 의한 신호 프로세싱에 의해 감지될 수 있도록 상호 배치된다. 팽대부릉은 유모 세포 및 지지 세포를 포함하고, 각두라고 하는 돔 형상 젤라틴성 덩어리에 의해 덮혀있다. 유모 세포의 털 부분은 각두에 파묻혀 있다. 반고리관은 동적 평형인 회전 운동 또는 각운동의 평형을 감지한다.

[0103]

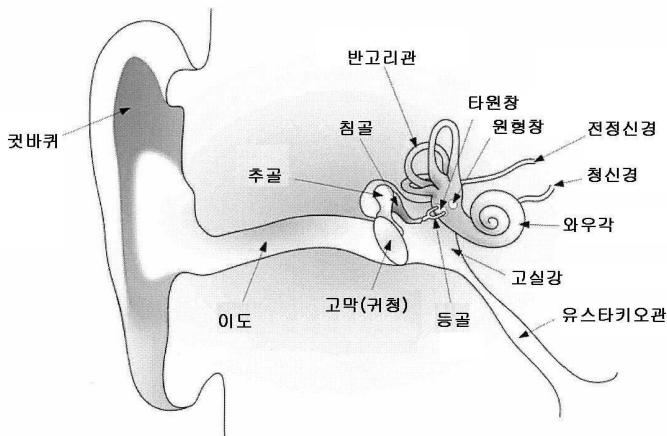
머리를 빠르게 돌리면, 반고리관이 머리와 함께 움직이지만, 막성 반고리관에 위치하는 내림프액은 정지상태로 남으려고 한다. 내림프액이 각두에 대해 밀려서, 한면으로 기울어진다. 각두가 기울어지기 때문에, 팽대부릉의 유모 세포의 일부 털부분이 구부러져서, 감각 자극이 촉발된다. 각각의 반고리관이 다른 평면에 존재하므로, 각 반고리관의 상응하는 팽대부릉은 동일한 머리 움직임에 대해 다르게 반응한다. 이는 전정와우 신경의 전정 가지 상의 중추신경계에 전달되는 모자이크식 자극을 생성시킨다. 중추신경계는 이러한 정보를 해석하여 균형감을 유지하기 위한 적절한 반응을 개시한다. 중추신경계에서 중요한 것은 균형감 및 평형감을 조정하는 소뇌이다.

[0104]

전정은 내이의 중심부이고 정적 평형, 또는 중력에 대한 머리 위치를 확인하는 기계적감각수용체 보유 유모 세포를 포함한다. 정적 평형은 머리가 부동상태이거나 또는 직선으로 움직이는 경우에 중요한 역할을 한다. 전정 내 막성 미로는 2종의 낭-유사 구조, 즉 난형낭 및 구형낭으로 나뉜다. 또한, 각 구조는 정적 평형 유지를 담당하는 평형반이라 불리는 소형 구조물을 포함한다. 평형반은 이를 덮고 있는 젤라틴 덩어리(각두와 유사)에 매립된 감각 유모 세포로 이루어져 있다. 평형석이라고 하는, 탄산칼륨 과립이 상기 젤라틴층 표면에 매립되어 있다.

[0105]

머리가 똑바른 상태에서, 상기 털들은 평형반을 따라 일직선이다. 머리가 기울어지면, 젤라틴 덩어리와 평형석이 그에 따라 기울어지고, 평형반의 유모 세포 상의 일부 털이 구부러진다. 이러한 구부러짐 작용은 중추신경계로의 신호 자극을 개시하고, 전정와우 신경의 전정 가지를 통해 이동하며, 이어 균형을 유지하도록 적절한 근육에 운동 자극을 릴레이한다.



[0106]

와우각은 청력과 관련된 내이 부분이다. 와우각은 달팽이를 맑은 형상으로 감겨있는 점감형 관 유사 구조물이다. 와우각의 내부는 3개 영역으로 나뉘어 있고, 전정막과 기저막의 위치에 의해 추가로 한정된다. 전정막 위의 부분은 전정 계단인데, 난원창으로부터 와우각의 정점까지 연장되어 있고 칼륨 함량은 낮고 나트륨 함량은 높은 수성 액체인 외림프액을 함유한다. 기저막은 고실 계단 영역을 한정하는데, 이는 와우각의 정점으로부터 정원창으로 연장되어 있고, 역시 외림프액을 함유한다. 기저막은 수 많은 강직 섬유를 함유하는데, 이는 정원창으로부터 와우각의 정점까지 그 길이가 점차적으로 증가한다. 기저막의 섬유는 소리에 의해 활성화되면 진동된다. 전정 계단과 고실 계단 사이에 와우각관이 위치하며, 이의 말단은 와우각의 정점에서 밀폐 낭으로 되어 있다. 와우각관은 내림프액을 함유하는데, 이는 뇌척수액과 유사하고 칼륨 함량이 높다.

[0108]

청감각 기관인 코르티 기관은 기저막 상에 위치하고 와우각관으로 상방으로 연장되어 있다. 코르티 기관은 자유 면으로부터 연장되는 털같은 돌출부를 가지는 유모 세포를 함유하며, 덮개막이라고 불리는 젤라틴 표면과 접촉 한다. 유모 세포가 축삭을 갖지 않지만, 이들은 전정와우 신경(뇌신경 VIII)의 와우각 가지를 형성하는 감각 신경 섬유로 둘러쌓여 있다.

[0109] 기술한 바와 같이, 타원창이라고도 하는 난원창은 등골과 교신하여 고막으로부터 진동된 음파를 릴레이시킨다. 난원창으로 전달된 진동은 외립프액 및 전정 계단/고실 계단을 통해 유체 충진된 와우각 내부 압력을 증가시키고, 이어서 정원창막의 반응 확장을 유발한다. 난원창의 내향 압축/정원창의 외향 확장의 협력으로 와우각내 압력 변화없이 와우각 내 유체를 움직이게 할 수 있다. 그러나, 진동이 전정 계단 내 외립프액을 통해 이동하기 때문에, 이러한 진동은 전정막에서 상응하는 진동을 생성시킨다. 이렇게 상응하는 진동은 와우각관의 내립프액을 통해 이동하여, 기저막으로 전달된다. 기저막이 진동하거나, 상하로 움직이면, 코르티 기관이 이를 따라 움직인다. 다음으로 코르티 기관 내 유모 세포 수용체가 덮개막에 대하여 움직여서, 덮개막에 물리적 변형을 일으킨다. 이러한 물리적 변형은 신경 자극을 개시하고, 이 신경 자극은 전정와우 신경을 통해 중추신경계로 이동하여, 수용된 음파를 물리적으로 신호로 전달하여, 이후 중추신경계에 의해 프로세싱된다.

#### 질병

[0111] 내이, 중이 및 외이 질환을 포함하는 귀 질환은, 비제한적인 예로서 난청, 안진증, 현기증, 이명, 염증, 부종, 감염 및 울혈을 포함하는 증상을 형성한다. 이를 질환은 여러 원인, 예컨대 감염, 손상, 염증, 종양, 및 약물이나 기타 화학제에 대한 좋지 않은 반응에 의한 것일 수 있다. 청력 및/또는 평형 장애 또는 염증의 몇몇 원인은 자가면역 질환 및/또는 사이토kin 매개 염증 반응에 의한 것일 수 있다. 일 구체예에서, 귀 질환은 메니에르병이다. 일 구체예에서, 귀 질환은 감각신경성 난청이다. 일 구체예에서, 귀 질환은 자가면역 내이 질환(AIED)이다. 일 구체예에서, 귀 질환은 메니에르병이다. 추가의 구체예에서, 귀 질환은 메니에르 증후군, 전정 신경염, 체위성 현기증, 램지 헌트 증후군(대상포진 감염), 매독 감염, 약물 유도 내이 손상, 청신경 종양, 소음성 난청, 노인성 난청, 이경화증 또는 측두하악 관절 질환이다.

[0112] 하기에 제시된 것들을 포함하는 본 명세서에 제시된 질병은, 본원에 개시된 스테로이드 약학 조성물을 이용하여 치료한다.

#### 메니에르병

[0114] 메니에르병은 3 내지 24 시간 동안 지속되고 이후 점차로 진정될 수 있는 갑작스러운 현기증, 오심 및 구토 발생을 특징으로 하는 특발성 증상이다. 진행성 난청, 이명 및 귀의 압각이 시간 경과에 따라 상기 질환에 수반된다. 메니에르병은 원인 불명이지만, 내이 유체의 재흡수 감소나 생성 증가를 비롯하여, 내이 유체 항상성의 불균형과 관련이 있는 것 같다.

[0115] 증상 경감에 사용되어 온 외과적 절차는 현기증 증상 경감을 위한 전정 및/또는 와우각 기능 파괴를 포함한다. 이를 절차는 내이의 유체압 감소 및/또는 내이 균형 기능 파괴를 목적으로 한다. 유체압을 감소시키는 내립프액 단락술을 내이에서 실시하여 전정 기능부전의 증상을 줄일 수 있다. 다른 치료로는 젠타마이신 적용을 포함하는 테, 이는 귀청으로 주사하는 경우 감각 유모 세포 기능을 파괴하여, 내이 균형 기능을 없애는 것이다. 청력을 보존하면서 현기증을 조절할 수 있는, 전정 신경 절단도 이용할 수 있다.

[0116] 메니에르병에 대한 관리 기준에 따르면 개체는 저염 식이를 해야 한다. 특정 예에서, 저염 식이를 항생제 투여로 보충한다. 특정 예에서, 저염 식이를 젠타마이신 투여로 보충한다. 특정 예에서, 저염 식이를 경구용 스테로이드 투여로 보충한다. 특정 예에서, 저염 식이를 경구용 프레드니손(25-50 mg PO/IM/PR q4-6h) 투여로 보충한다.

[0117] 한 세트의 구체예에서, 상기 제시된 관리 기준을 이용하여 메니에르병 치료 중인 환자를, 그 대신에, 본원에 개시된 제어 방출형 코르티코스테로이드 귀 허용가능한 제제 및 방법을 이용하여 치료한다. 또 다른 세트의 구체예에서, 상기 제시된 관리 기준을 이용하여 메니에르병 치료 중이지만, 그러한 치료에 저항성이 있거나 비반응성인 환자를, 그 대신에, 본원에 개시된 제어 방출형 코르티코스테로이드 귀 허용가능한 제제 및 방법을 이용하여 치료한다.

[0118] 일부 구체예에서, 기계적 또는 영상 장치를 사용하여 청력, 균형 또는 기타 귀 장애를 모니터링 또는 조사한다. 예를 들어, 자기 공명 영상(MRI) 장치가 구체예들의 범위 내에 특별히 포함되며, 여기서 MRI 장치(예를 들어, 3 Tesla MRI 장치)는 메니에르병 진행을 평가할 수 있으며, 후속하여 본원에 개시된 약학 제제로 치료한다. 가돌리늄계 염료, 요오드계 염료, 바륨계 염료 등도, 본원에 개시된 임의의 귀 적합한 조성물 또는 장치 및/또는 본원에 개시된 임의의 기계적 또는 영상 장치와 함께 사용이 고려되어 진다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 임의의 약학 조성물 또는 장치 및/또는 MRI와 함께 가돌리늄 수화물을 사용하여 질병 증증도(예, 내립프액 수종 크기), 내이로의 조제물 침투, 및/또는 본원에 개시된 귀 질병(예, 메니에르병)에서의 약학 조제물/장치의 치료 효능을 평가한다.

[0119] 메니에르 증후군

[0120] 메니에르병과 유사한 증상을 나타내는 메니에르 증후군은 부차적인 원인으로서 다른 질환, 예를 들어 감상선 질환 또는 매독 감염에 의한 내이 염증 등의 진행에 기인한다. 따라서, 메니에르 증후군은 내분비 이상, 전해질 불균형, 자가면역 기능부전, 의약 투여, 감염(예, 기생충 감염) 또는 고지혈증을 포함하여, 내림프액의 정상적인 생성 또는 재흡수를 방해하는 여러 과정에 대한 부수적인 효과이다. 메니에르 증후군으로 고통받는 환자의 치료법은 메니에르병과 유사하다.

[0121] 감각신경성 난청

[0122] 감각신경성 난청은 내이의 성분 또는 동반되는 신경 성분이 영향을 받는 경우에 발생하며, 뇌의 청신경 또는 청신경 경로가 영향을 받는 경우 신경 또는 감각 성분을 포함할 수 있다. 감각성 난청은 유전일 수 있거나, 또는 음향성 외상(예, 매우 큰 소음), 바이러스 감염, 약물 유도성 또는 메니에르병이 원인일 수 있다. 신경성 난청은 뇌종양, 감염 또는 각종 뇌 및 신경 장애, 예컨대 뇌졸중으로 인해 생길 수 있다. 일부 유전 질환, 예컨대 레프섬병(분지형 지방산의 결함성 축적)도 역시 난청에 영향을 주는 신경성 질환을 일으킬 수 있다. 청각 신경 경로는 탈수초성 질환, 예를 들어 특발성 염증성 탈수초성 질환(다발성 경화증 포함), 횡단성 척수염, 데비병, 진행성 다병소성 백질뇌증, 길랑-바레 증후군, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증 및 항-MAG 말초 신경병증에 의해 손상을 받는다.

[0123] 돌발성 난청, 또는 감각신경성 난청의 발병은 약 5000 명 중 1명에서 일어나고, 바이러스 또는 박테리아 감염, 예를 들어 유행성 이하선염, 홍역, 인플루엔자, 수두, 사이토메갈로바이러스, 매독 또는 전염성 단핵증, 또는 내이 기관의 물리적 손상에 의해 유발될 수 있다. 일부 예에서는, 원인을 확인할 수 없다. 이명 및 현기증은 점차적으로 진정되는 돌발성 난청을 수반할 수 있다. 감각신경성 난청을 치료하기 위해 경구용 코르티코스테로이드가 처방된다. 일부 예에서는, 외과적 개입이 필요할 수 있다.

[0124] 본원에 개시된 조제물 및 방법은 특발성 돌발성 감각신경성 난청을 포함하는 돌발성 감각신경성 난청의 치료를 비롯하여 감각신경성 난청의 치료를 포함한다. SSHL의 경우, 혼행 치료 옵션은 텍사메타손(4-10 mg/ml) 또는 메틸-프레드니솔론(40-62.5 mg/ml)을 이용한 고용량의 경구 스테로이드 2주 치료(4-7일 과정 + 7-10일 점감기)를 포함한다. 본 명세서에 지적한 바와 같이, 고 용량의 경구용 스테로이드는 목적하지 않은 부작용 및 불리한 사건과 관련이 있다. 따라서, 지속 방출시켜 내이에 스테로이드를 국소 전달시키는 본원에 개시된 방법 및 조제물은 경구/전신 스테로이드 사용에 비해 부작용을 유의적으로 낮출 것으로 기대된다. 일 구체예에서, ISSHL은 72시간 이내에 발병하는 편측성 감각신경성 난청을 특징으로 하며, 여기서 HL은 3 이상의 인접 테스트 주파수에서 >30 dB인 것으로 정의한다.

[0125] 특발성 돌발성 감각신경성 난청(ISSHLL)에 대한 관리 기준은 고용량 경구용 스테로이드를 이용한 치료이다. 특정 예에서, 약 2주 동안 고용량의 경구용 스테로이드로 개체를 치료한다. 특정 예에서, 개체를 약 2주 동안 고용량의 경구용 스테로이드로 치료한 다음 약 7 내지 약 10일 동안 경구용 스테로이드의 양을 점차로 줄인다. 특정 예에서, 경구용 스테로이드는 텍사메타손(4-10 mg/ml)이다. 특정 예에서, 경구용 스테로이드는 메틸-프레드니솔론(40-62.5 mg/ml)이다.

[0126] 한 세트의 구체예에서, 상기 제시된 관리 기준을 이용하여 ISSHL 치료 중인 환자를, 그 대신에, 본원에 개시된 제어 방출형 코르티코스테로이드 귀 허용가능한 조제물 및 방법을 이용하여 치료한다. 또 다른 세트의 구체예에서, 상기 제시된 관리 기준을 이용하여 ISSHL 치료 중이지만, 그러한 치료에 저항성이 있거나 비반응성인 환자를, 그 대신에, 본원에 개시된 제어 방출형 코르티코스테로이드 귀 허용가능한 조제물 및 방법을 이용하여 치료한다.

[0127] 과도한 소음으로 인한 난청

[0128] 장기간 동안 큰 소음, 예컨대 큰 소리의 음악, 중장비 또는 기계장치, 비행기, 포격 또는 다른 인간에 의해 발생하는 소음에 노출되어도 난청이 생길 수 있다. 난청은 내이의 유모 세포 수용체의 파괴로 인해 생긴다. 이러한 난청은 흔히 이명을 수반한다. 종종 영구적인 난청 손상을 진단받는다.

[0129] 현재 소음성 난청 치료법은 없지만, 인슐린-유사 성장 인자 1(IGF-1)를 이용한 치료를 포함하여, 몇몇 치료법이 실험적으로 개발중에 있다. 문헌 [Lee et al. Otol. Neurotol. (2007) 28:976-981]을 참조한다.

[0130] 노인성 난청

[0131] 노인성 난청 또는 연령 관련 난청은 정상적인 노화의 일부로서 발생하며, 내이의 코르티 나선 기관에서 수용체

세포의 변성으로 생긴다. 다른 원인은 와우각의 기저막의 유연성 상실뿐 아니라, 전정와우각 신경의 신경섬유의 감소에 기인할 수 있다. 노인성 난청 또는 과도한 소음으로 인한 영구적 청력 손상에 대한 치료법은 현재 알려진 것이 없다.

#### [0132] 약물 유도성 내이 손상

특정 항생제, 이뇨제(예, 에타크린산 및 푸로세미드), 아스피린, 아스피린 유사 물질(예, 살리실레이트) 및 퀴닌을 포함하는 약물의 투여로 인한 손상은 내이 기관의 악화를 포함하며, 이는 영향을 주는 약물과 그 대사물질의 제거율 감소를 초래하는 신장 기능 손상에 의해 촉진될 수 있다. 이 약물은 청력 및 평형 모두에 영향을 줄 수 있지만, 청력에 더 많은 영향을 줄 것 같다.

예를 들어, 네오마이신, 카나마이신 및 아미카신은 균형보다는 청력에 더 많은 영향을 준다. 항생제인 비오마이신, 젠타마이신 및 토프라마이신은 청력 및 평형 모두에 영향을 준다. 일반적으로 사용되는 또 다른 항생제인 스트렙토마이신은 난청보다는 현기증을 더 유도하고, 덴디 증후군을 초래할 수 있는데, 이는 어두운 곳에서 보행이 어려워지고 한 걸음마다 주변이 움직이는 감각을 유도한다. 매우 고용량으로 섭취되는 아스피린은 또한 일시적인 난청과, 외부 소리가 없을 때도 소리가 감지되는 증상인 이명을 유도할 수 있다. 유사하게, 퀴닌, 에타크린산 및 푸로세미드는 일시적 또는 영구적 난청을 유도할 수 있다.

#### [0135] 자가면역 내이 질환

자가면역성 내이 질환(AIED)은 감각신경성 난청의 몇몇 가역적 원인 중 하나이다. 성인과 아동 모두에서 나타나는 희귀 질환으로서, 흔히 내이의 청각 및 전정 기능의 양측성 장애를 포함한다. 여러 경우에, AIED는 전신 자가면역 증상 없이 생기지만, 환자의 최대 1/3은 또한 전신 자가면역 질환, 예컨대 염증성 장 질환, 류마티스성 관절염(Murdin, L. et al (2007), Hearing difficulties are common in patients with rheumatoid arthritis, in Clin Rheumatol, 27(5):637-640), 강직성 척추염, 전신 홍반성 루푸스(SLE), 쇼그伦 증후군, 코간병, 궤양성 대장염, 베게너 육아종증 및 경피증을 앓고 있다. 다발성 전신 질환인 베체트병도 일반적으로 청전정 문제를 나타낸다. 식품 관련 알러지가 와우각 및 전정 자가면역성의 원인이라는 일부 증거가 있지만, 현재 병인론에서 중요한 것으로 여겨지지 않는다. AIED에 대한 분류법이 개발되고 있다(Harris and Keithley, (2002) Autoimmune inner ear disease, in Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. 91, 18-32).

코르티코스테로이드를 이용한 치료는 AIED 증상을 경감시킨다. 코르티코스테로이드 프레드니손의 경구 투여(4주 동안 60 mg/일)는 순음 및 어음 청력 검사 결과의 현저한 향상을 나타내었다. 코르티코스테로이드 영향의 매개는 코르티코스테로이드 수용체 또는 미네랄코르티코이드 수용체를 통해 일어난다.

#### [0138] 염증성 질환

귀의 염증성 질환은 중이염, 외이도염, 유양돌기염, 수포성 고막염, 유스타키오관 카타르 또는 귀인두관염, 미로 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 예로서 급성 중이염(AOM), 삼출성 중이염(OME) 및 만성 중이염을 포함하는 중이염(OM)은 성인 및 아동 모두에게 영향을 주는 증상이다. OM 민감성은 환경, 미생물 및 숙주 인자를 포함하여 다인성이고 복잡하다. 일부 경우에, 염증성 사이토kin, 예컨대 인터루킨 및 TNF를 포함하는 사이토kin 생산 증가가 OM에 걸린 개체의 삼출물에서 관찰된다. 항염증성 스테로이드 치료는 귀의 염증 질환의 증상(예, 중이염, 유스타키오관 카타르 등)을 경감시킨다. 일부 예에서, 박테리아 감염이 염증 질환(예, OM)의 원인이다. 일부 예에서, 항염증성 코르티코스테로이드와 함께 항생제를 투여하면 OM의 증상이 경감된다.

#### [0140] 약학 제제

메니에르병, 감각신경성 난청 및/또는 염증성 질환 및 이의 수반되는 증상들, 비제한적인 예로서 난청, 안전, 현기증, 이명, 염증, 부종, 감염 및 울혈을 포함하는 귀 질환을 개선 또는 경감시키는 스테로이드를 포함하는 약학 조성물 또는 조제물 또는 장치가 본 명세서에서 제공된다. AIED 또는 메니에르병 및/또는 염증성 질환을 포함하는 귀 질환은 본원에 개시된 약학 제제 또는 다른 약학 제제에 반응성인 증상 및 원인을 가진다. 특정 구체예에서, 스테로이드는 글루코코르티코스테로이드 및 미네랄 코르티코스테로이드를 포함하는 코르티코스테로이드이다. (유리산, 유리 염기, 유리 알콜, 염, 프로드리그 또는 이의 임의의 조합을 포함하는) 본원에 개시된 임의의 코르티코스테로이드는 본원에 개시된 약학 조성물 또는 장치에 적합하다. 본 명세서에 구체적으로 기재되어 있지 않지만 귀 질환의 개선 또는 제거에 유용한 코르티코스테로이드도 명백하게 포함되며, 제시된 구체예들의 범위내이다.

또한, 예를 들어 간 프로세싱 후에 형성된 독성 대사물질, 특정 장기, 조직 또는 계통의 약물 독성으로 인해,

효능을 달성하는데 고 농도가 필요하다는 점에서, 전신 경로를 통해 방출할 수 없다는 점에서, 또는 불량한 pK 특성을 통해, 다른 장기 계통에서 전신 또는 국소 적용 과정에서 이전에 독성, 유해성 또는 비효과적인 것으로 알려진 약학 제제는 본 명세서의 일부 구체예들에서 유용하다. 예를 들어, 텍사메타손의 부작용은 나트륨 저류, 과량의 물 저류, 감수성 환자에서의 울혈성 심부전, 고혈압, 근육 약화, 근위축, 골다공증, 건 파열, 궤양성 식도염, 피부 박화, 피부 반응, 상처 치유 장애, 경련, 현기증, 두통, 정신 장애, 쿠싱 증후군, 어린이 성장 지연, 당뇨병, 다모증, 백내장, 녹내장, 체중 증가, 식욕 증가 및 오심을 포함한다. 제한되거나 또는 비전신 방출, 전신 독성, 불량한 pK 특성 또는 이의 조합을 나타내는 약학 제제(예, 코르티코스테로이드)는 명백하게 본원에 개시된 구체예들의 범위 내에 포함된다.

[0143] 본원에 개시된 코르티코스테로이드 조제물은 경우에 따라서 치료가 필요한 귀 구조물을 직접 표적으로 하며; 예를 들어, 일 구체예에서, 내이의 와우창릉 또는 정원창막에 본원에 개시된 코르티코스테로이드 조제물을 직접 적용하는 것을 포함하여, 내이 또는 내이 성분의 직접 접근 및 치료가 가능하다. 다른 구체예에서, 본원에 개시된 코르티코스테로이드 조제물을 난원창에 직접 도포한다. 또 다른 구체예에서, 예를 들어 와우각 미량관류를 통해 내이로 직접 미세주사하여 직접 접근한다. 그러한 구체예들은 또한 경우에 따라서, 약물 전달 장치를 포함하는데, 여기서 약물 전달 장치는 바늘 및 주사기, 펌프, 미세주입 장치, 동일계 형성 스폰지재 또는 이의 조합을 이용하여 코르티코스테로이드 조제물을 전달한다. 또 다른 구체예들에서, 적용되는 코르티코스테로이드 조제물은 고실내막의 관통을 통해 중이로 표적화되고, 코르티코스테로이드 조제물은 고실강 또는 청소골의 벽을 포함하여 영향을 받은 중이 구조물로 직접 적용된다. 이렇게 함으로써, 본원에 개시된 코르티코스테로이드 조제물을 표적화된 중이 구조물로 한정하며, 예를 들어 유스타키오관 또는 관통되는 고막을 통한 누출 또는 확산을 통해 상기 조제물이 손실되지 않는다.

#### 코르티코스테로이드/항염증성 스테로이드

[0145] 코르티코스테로이드는 제제의 약리학에 따라서 미네랄코르티코이드 및 글루코코르티코이드 효과를 특징으로 한다. 미네랄코르티코이드는 알도스테론과 유사하며, 전해질 농도 및 물 균형에 대한 영향을 나타냄을 특징으로 한다. 내인성 글루코코르티코이드 코르티솔과 같은 글루코코르티코이드는 대사를 조절하고, 사이토킨 방출을 방지함으로써 항염증성을 나타낸다. 여러 제제가 일정한 정도의 미네랄코르티코이드 및 글루코코르티코이드 활성을 가진다. 몇몇 합성 글루코코르티코이드의 상대적 효능 및 활성을 하기 표에 제시되어 있다.

스테로이드	글루코코르티코이드 효능	미네랄코르티코이드 효능
코르티솔	1	0.054
프레드니손	4	0.002
프레드니솔론	1.7	0.013
텍사메타손	21	0.0094
베타메타손	45	0.0038
트리암시놀론	0.35	0.0002
프레드닐리덴	182	0.0011
알도스테론	0.07	1.0

[0146]

[0147] 전신 글루코코르티코이드 치료는 자가면역 난청을 위해 현재 이용되는 치료법이다. 통상적인 치료 기간은 수개 월간 지속되며, 전신 요법으로부터 생기는 부작용은 상당할 수 있다. 텍사메타손의 경우, 부작용은 나트륨 저류, 과량의 물 저류, 감수성 환자에서의 울혈성 심부전, 고혈압, 근육 약화, 근위축, 골다공증, 건 파열, 소화성 궤양, 궤양성 식도염, 피부 박화, 피부 반응, 상처 치유 장애, 경련, 현기증, 두통, 정신 장애, 쿠싱 증후군, 어린이 성장 지연, 당뇨병, 다모증, 백내장, 녹내장, 체중 증가, 식욕 증가 및 오심을 포함한다. 본원에 개시된 조제물의 사용 장점은 항염증성 글루코코르티코이드 스테로이드에의 전신 노출을 상당히 감소시킨다는 것이다.

[0148] 프레드니솔론은 주로 글루코코르티코이드 활성 및 낮은 미네랄코르티코이드 활성을 가지는 코르티코스테로이드 약물이다. 이는 내인성 코르티솔 효능의 약 4-5배이다. 이는 경구 투여된 프레드니손의 활성 대사산물이다. 텍사메타손은 글루코코르티코이드 활성을 가지는 코르티코스테로이드 약물이다. 이는 내인성 코르티솔 효능의 약

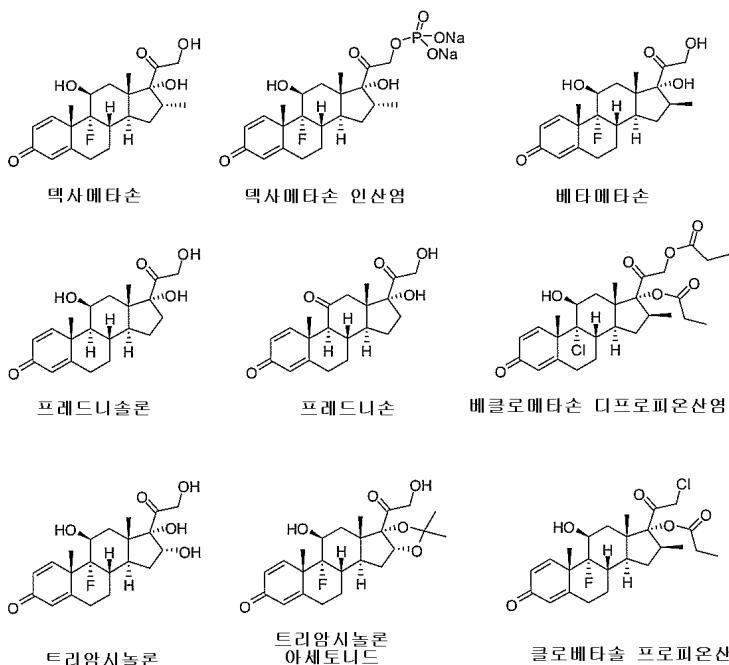
25-30배이다. 텍사메타손 인산나트륨은 수용성의 텍사메타손 인산염 에스테르 프로드러그이다. 와우각 외립프액의 텍사메타손 인산염의 분석학적 측정 방법은 공개되어 있다(Liu et al, J. of Chromatography B (2004), 805(2):255-60). 트리암시놀론은 경구, 주사에 의해, 흡입 투여되거나, 또는 국소 크림이나 연고로 투여되는 합성 글루코코르티코이드 약물이다. 트리암시놀론 아세토니드는 더욱 강력한 유사체이다. 트리암시놀론 헥사세토니드는 트리암시놀론 아세토니드의 피볼릴 에스테르이다. 베클로메타손이라고도 하는 베클로메타손 디프로피온 산염은 매우 효능이 있는 글루코코르티코이드 약물이다. 클로베타솔은 국소 제제에 사용되는 매우 효능이 좋은 코르티코스테로이드이다. 이는 항염증성, 항소양성, 혈관 수축성 및 면역 조절성을 가진다.

[0149]

일 구체예에서, 본원에 개시된 조제물의 활성 약학 성분은 프레드니솔론이다. 또 다른 구체예에서, 본원에 개시된 조제물의 활성 약학 성분은 텍사메타손이다. 또 다른 구체예에서, 본원에 개시된 조제물의 활성 약학 성분은 텍사메타손 인산염이다. 추가의 구체예에서, 본원에 개시된 조제물의 활성 약학 성분은 베클로메타손이다. 추가의 구체예에서, 본원에 개시된 조제물의 활성 약학 성분은 베타메타손이다. 추가의 구체예에서, 본원에 개시된 조제물의 활성 약학 성분은 트리암시놀론이다. 추가의 구체예에서, 본원에 개시된 조제물의 활성 약학 성분은 클로베타솔이다.

[0150]

추가의 구체예에서, 본원에 개시된 조제물의 활성 약학 성분은 글루코코르티코이드 스테로이드의 포스페이트 프로드러그이다. 추가의 구체예에서, 본원에 개시된 조제물의 활성 약학 성분은 글루코코르티코이드 스테로이드의 에스테르 프로드러그이다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물의 활성 약학 성분은 21-아세톡시프레그네놀론, 알클로메타손, 알제스톤, 암시노니드, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소니드, 클로로프레드니손, 클로베타솔, 클로베타손, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코르티코스테론, 코르티손, 코티바졸, 데플라자코트, 데소니드, 테속시메타손, 텍사메타손, 디플로라손, 디플루코르톨론, 디플루프레드네이트, 에녹솔론, 플루아자코트, 플루클로로니드, 플루메타손, 플루니솔리드, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 플루오코르틴 부틸, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루파콜론 아세트산염, 플루프레드니넨 아세트산염, 플루프레드니솔론, 플루란드레놀리드, 플루티카손 프로피온산염, 포르모코르탈, 할시노니드, 할로베타솔 프로피온산염, 할로메타손, 할로프레돈 아세트산염, 히드로코르타메이트, 히드로코르티손, 로테프레드놀 에타보네이트, 마지프레돈, 메드리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 모네타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드니카베이트, 프레드니솔론, 프레드니솔론 25-디에틸아미노-아세트산염, 프레드니솔론 인산나트륨, 프레드니손, 프레드니발, 프레드닐리넨, 리멕솔론, 틱소코르톨, 트라암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 트리암시놀론 베네토니드, 또는 트리암시놀론 헥사아세토니드, 또는 이의 포스페이트 프로드러그 또는 에스테르 프로드러그로부터 선택된다.



[0151]

일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 조제물의 중량을 기준으로 활성 약학 성분, 이의 약학적으로 허용되는 프로드러그 또는 염의 농도가 약 0.01% 내지 약 20%, 약 0.01% 내지 약 10%, 약 0.01% 내지 약 8%, 약 0.05% 내지 6%, 약 0.1% 내지 5%, 약 0.2% 내지 약 3% 또는 약 0.1% 내지 2%이다. 일부 구체예에서, 본원에 개

[0152]

시된 조제물은 조제물의 부피를 기준으로 활성 약학 성분, 이의 약학적으로 허용되는 프로드러그 또는 염의 농도가 약 0.1 내지 약 70 mg/ml, 약 0.5 내지 약 70 mg/ml, 약 0.5 내지 약 50 mg/ml, 약 0.5 내지 약 20 mg/ml, 약 1 내지 약 70 mg/ml, 약 1 내지 약 50 mg/ml, 약 1 내지 약 20 mg/ml, 약 1 내지 약 10 mg/ml, 또는 약 1 내지 약 5 mg/ml이다.

[0153] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 제제는 항생제를 추가로 포함하며, 본원에 개시된 귀 질환 또는 병태의 치료에 유용하다. 항생제는 아미카신, 젠타마이신, 카나마이신, 네오마이신, 네틸미신, 스트렙토마이신, 토브라마이신, 파로모마이신, 젤단마이신, 헤르비마이신, 로라카르베프, 에르타페넴, 도리페넴, 이미페넴, 실라스타틴, 메로페넴, 세파드록실, 세파졸린, 세파로틴, 세파렉신, 세파클로로, 세파만돌, 세폭시틴, 데프프로질, 세푸로심, 세파심, 세프디니르, 세프디토렌, 세포페라존, 세포탁심, 세프포독심, 세프타지덤, 세프티부텐, 세프티족심, 세프트리악순, 세페펩, 세프토비프롤, 테이코플라닌, 반코마이신, 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 디리트로마이신, 에리트로마이신, 록시트로마이신, 트롤안도마이신, 텔리트로마이신, 스펙티노마이신, 아제트레오남, 아목시실린, 앰피실린, 아즐로실린, 카르베니실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 메클로실린, 메티실린, 나프실린, 옥사실린, 페니실린, 괴페라실린, 티카르실린, 바시트라신, 클리스틴, 폴리믹신 B, 시프로플록사신, 에녹사신, 가티플록사신, 레보플록사신, 로메플록사신, 목시플록사신, 노르플록사신, 오플록사신, 트로브플록사신, 마페니드, 프론토실, 설파세타미드, 설파메티졸, 설파니밀립드, 설프살라진, 설프시옥사졸, 트리메토프림, 데메클로사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, 옥스테트라사이클린, 테트라사이클린, 아르스펜아민, 클로람페니콜, 클린다마이신, 린코마이신, 에탐부톨, 포스포마이신, 푸시드산, 프라졸리돈, 이소니아지드, 리네졸리드, 메트로니다졸, 무페로신, 니트로푸란토인, 플라텐시마이신, 피라진아미드, 퀴누스프리스틴/달포프리스틴, 리팜핀, 티니다졸, AL-15469A (Alcon Research), AL-38905 (Alcon Research) 등 및 이의 조합을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

#### 일반 멸균법

[0155] 본원에 개시된 귀 질환을 개선 또는 완화시키는 귀 조성물이 본원에 제공된다. 본원에는 상기 귀 조성물의 투여를 포함하는 방법이 추가로 제공된다. 일부 구체예에서, 조성물 또는 장치는 멸균된다. 인간에게 사용하기 위한 본원에 개시된 약학 조성물 또는 장치의 멸균 수단 및 방법이 본원에 개시된 구체예들에 포함된다. 그 목적은 감염 유발 미생물을 비교적 함유하지 않는 안전한 약학 제품을 제공하는 것이다. 미국 식품의약국은 <http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.htm>에서 입수 가능한 공개문현에서 규제 지침 "Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing"을 제공하고 있으며, 이 문현은 그 전문이 참고로 본원에 포함된다.

[0156] 본원에 사용된 바와 같이, 멸균은 제품 또는 패키징에 존재하는 미생물을 박멸 또는 제거하는데 이용되는 과정을 의미한다. 대상체 및 조성물의 멸균에 이용가능한 임의의 적당한 방법을 이용한다. 미생물의 불활성화를 위해 이용가능한 방법은 극열, 치사 화합물질 또는 감마선의 적용을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 일부 구체예에서, 조제물에 대해 가열 멸균, 화학 멸균, 방사선 멸균 또는 여과 멸균으로부터 선택되는 멸균법을 실시하는 것을 포함하는, 귀 치료 조제물의 제조 방법이 제공된다. 이용되는 방법은 멸균하고자 하는 장치 또는 조성물의 성질에 따라 크게 좌우된다. 여러가지 멸균법의 상세한 설명은 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy published by Lippincott, Williams & Wilkins]의 제40장에 제시되어 있으며, 본 청구대상과 관련하여 참고로 포함된다.

#### 가열에 의한 멸균

[0158] 극열을 적용한 멸균에 여러가지 방법이 이용가능하다. 하나의 방법은 포화 증기 오토클레이브의 사용을 통한 것이다. 이 방법에서는, 121°C 이상의 온도에서의 포화 증기를 멸균하고자 하는 대상체와 접촉시킨다. 대상체를 멸균하고자 하는 경우에는 열을 미생물에 직접 전달하거나, 또는 멸균할 수용액 부분을 가열하여 열을 미생물에 간접적으로 전달한다. 이 방법은 멸균 과정에서의 유연성, 안전성 및 경제성으로 인하여 범용되고 있다.

[0159] 건식 가열 멸균은 미생물을 사멸시키고 고온에서 발열원 제거를 실시하는데 사용되는 방법이다. 이 과정은 HEPA-여과된 미생물 무함유 공기를, 멸균을 위해 적어도 130 내지 180°C로 가열하고, 발열원 제거 과정을 위해 적어도 230 내지 250°C의 온도로 가열하는 데 적당한 장치에서 실시한다. 농축 또는 분말 조제물을 재구성하기 위한 물도 오토클레이브로 멸균한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 건식 가열, 예컨대 130 내지 140°C의 내부 분말 온도에서 약 7 내지 11시간 동안, 또는 150 내지 180°C의 내부 온도에서 1 내지 2 시간 동안 가열하여 멸균한, 마이크로파(예, 코르티코스테로이드(예, 마이크로덱사메타손))를 포함한다.

## 화학적 멸균

[0160] 화학적 멸균법은 극열 멸균을 견디지 못하는 제품을 위한 대안이다. 이 방법에서, 살균 특성을 보유하는 각종 기체 및 증기, 예컨대 산화에틸렌, 이산화염소, 포름알데히드 또는 오존을 항-아포토시스제로서 사용한다. 산화에틸렌의 살균 활성을, 예를 들어, 반응성 알킬화제로서 작용하는 능력에서 생기는 것이다. 따라서, 멸균 과정에서는 산화에틸렌 증기를 멸균할 생성물과 직접 접촉시켜야 한다.

## 방사선 멸균

[0161] 방사선 멸균의 장점은 가열 분해 또는 다른 손상 없이 여러 종류의 생성물을 멸균할 수 있다는 것이다. 범용되는 방사선은 베타 방사선이거나, 또는 대안적으로  $^{60}\text{Co}$  공급원 유래의 감마 방사선이다. 감마 방사선은 그 침투능으로 인해 용액, 조성물 및 불균질 혼합물을 포함하는 여러 생성물 종류의 멸균에서 사용가능하다. 방사선의 살균 효과는 생물학적 거대분자와 감마 방사선의 상호작용으로 생긴다. 이러한 상호작용으로 하전된 종파 유리라디칼이 형성된다. 재배열 및 가교 과정과 같은 후속 화학 반응으로 이들 생물학적 거대분자의 정상 기능이 상실된다. 또한, 본원에 개시된 조제물을 경우에 따라 베타 방사선을 이용하여 멸균한다.

## 여과

[0162] 여과 멸균은 용액으로부터 미생물을 제거하는데 사용되지만 박멸시키지는 않는 방법이다. 막 필터를 이용하여 감열성 용액을 여과시킨다. 이러한 필터는 혼합 셀룰로스 에스테르(MCE), 폴리비닐리덴 플루오라이드(PVF; PVDF로도 알려져 있음), 또는 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE)으로 이루어진 얇고, 강한 동종 중합체이고, 기공 크기가 0.1 내지 0.22  $\mu\text{m}$ 이다. 다양한 특성의 용액을, 경우에 따라 상이한 필터막을 이용하여 여과한다. 예를 들어, PVF 및 PTFE 막은 유기 용매를 여과하는데 매우 적합한 반면, 수용액은 PVF 또는 MCE 막을 통해 여과한다. 시린지에 부착되는 일회용의 필터에서부터 제조 시설에서 사용하기 위한 상업적 규모의 필터에 이르기까지 여러 규모에서의 사용을 위한 필터 장치가 입수 가능하다. 막 필터는 오토클레이브 또는 화학적 멸균에 의해 멸균한다. 막 필터 시스템의 인증은 표준화 프로토콜(Microbiological Evaluation of Filters for Sterilizing Liquids, Vol 4, No. 3. Washington, D.C: Health Industry Manufacturers Association, 1981)에 따라 실시하며, 기지량(약  $10^7/\text{cm}^2$ )의 예외적으로 작은 미생물, 예컨대 브레분디모나스 디미누타(ATCC 19146)로 막 필터를 테스트하는 것을 포함한다.

[0163] 경우에 따라서, 약학 조성물을 막 필터에 통과시켜 멸균한다. 나노입자(미국 특허 6,139,870) 또는 다층 소포(Richard et al., International Journal of Pharmaceutics (2006), 312(1-2):144-50)를 포함하는 조제물을, 그 유기 구조를 파괴하지 않고 0.22  $\mu\text{m}$  필터를 통해 여과하여 멸균시킨다.

[0164] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 방법은 필터 멸균에 의해 조제물(또는 이의 성분)을 멸균하는 것을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 귀 허용가능한 귀 치료제 조제물은 입자를 포함하며, 입자 조제물이 여과 멸균에 적합하다. 추가의 구체예에서, 상기 입자 조제물은 300 nm 미만의 크기, 200 nm 미만의 크기, 100 nm 미만의 크기의 입자를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 귀 허용가능한 조제물은 입자 조제물을 포함하며, 이 때 입자의 멸균성은 전구체 성분 용액의 멸균 여과에 의해 확보한다. 또 다른 구체예에서, 귀 허용가능한 조제물은 입자 조제물을 포함하며, 이 때 입자의 멸균성은 저온 멸균 여과에 의해 확보한다. 추가의 구체예에서, 저온 멸균 여과는 0 내지 30°C, 0 내지 20°C, 0 내지 10°C, 10 내지 20°C, 또는 20 내지 30°C의 온도에서 실시한다.

[0165] 또 다른 구체예는, 입자 조제물을 함유하는 수용액을 저온에서 멸균 필터를 통해 여과시키는 단계; 멸균액을 동결건조하는 단계; 및 투여 전에 멸균수로 입자 조제물을 재구성하는 단계를 포함하는 귀 허용가능한 입자 조제물의 제조 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 마이크론화된 활성 약학 성분을 함유하는 단일 바이알 조제물 중의 혼탁액으로서 제조된다. 단일 바이알 조제물은, 멸균 폴록사며 용액과 멸균 마이크론화된 활성 성분(예, 텍사메타손)을 무균 혼합하고 이 조제물을 멸균 약학 용기로 옮겨 제조한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물을 혼탁액으로서 함유하는 단일 바이알을 분배 및/또는 투여 전에 재현탁시킨다.

[0166] 특정 구체예에서, 여과 및/또는 충전 절차는 연동 펌프를 이용하여 합당한 시간 내에 여과시키기 위해서 이론치 100 cP 이하의 점도를 이용하고, 본원에 개시된 조제물의 젤 온도( $T_{\text{겔}}$ ) 보다 약 5°C 낮은 온도에서 실시한다.

[0167] 또 다른 구체예에서, 귀 허용가능한 귀 치료제 조제물은 여과 멸균에 적합한 나노입자 조제물을 포함한다. 추가의 구체예에서, 상기 나노입자 조제물은 300 nm 미만의 크기, 200 nm 미만의 크기, 100 nm 미만의 크기의 나노 입자를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 귀 허용가능한 조제물은 미소구 조제물을 포함하며, 이 때 미소구의 멸

균성은 전구체 유기 용액 및 수용액의 멸균 여과에 의해 확보한다. 또 다른 구체예에서, 귀 허용가능한 조제물은 열가역적 겔 조제물을 포함하며, 이 때 겔 조제물의 멸균성은 저온 멸균 여과에 의해 확보한다. 추가의 구체 예에서, 저온 멸균 여과는 0 내지 30°C, 0 내지 20°C, 또는 0 내지 10°C, 또는 10 내지 20°C, 또는 20 내지 30°C의 온도에서 실시한다. 또 다른 구체예는, 열가역적 겔 성분을 함유하는 수용액을 저온에서 멸균 필터를 통해 여과시키는 단계; 멸균액을 동결건조하는 단계; 및 투여 전에 멸균수로 열가역적 겔 조제물을 재구성하는 단계를 포함하는 귀 허용가능한 열가역적 겔 조제물의 제조 방법을 제공한다.

[0171] 특정 구체예에서, 활성 성분을 적당한 비하클(예, 완충액)에 용해시키고, 별도로 (예컨대, 가열 처리, 여과, 감마 방사선에 의해) 멸균한다. 일부 예에서, 활성 성분을 건조 상태에서 별도로 멸균한다. 일부 예에서, 활성 성분을 혼탁액 또는 콜로이드 혼탁액으로서 멸균한다. 잔여 부형제(예, 귀 조제물 중에 존재하는 유체 겔 성분)를 적절한 방법(예, 부형제의 냉각 혼합물의 방사선조사 및/또는 여과)에 의해 별도 단계에서 멸균한 다음; 별도로 멸균한 2개 용액을 무균 혼합하여 최종 귀 조제물을 제공한다. 일부 예에서, 최종 무균 혼합은 본원에 개시된 조제물의 투여 직전에 실시한다.

[0172] 일부 예에서, 통용되는 멸균법(예, 가열 처리(예, 오토클레이브 중에서), 감마선 조사, 여과)에서 조제물 중 종합체 성분(예, 열경화, 겔화 또는 점막부착성 중합체 성분) 및/또는 활성제가 비가역적으로 분해된다. 일부 예에서, 막(예, 0.2 μm 막)을 통한 여과로 귀 조제물을 여과하는 것은, 조제물이 여과 과정에서 겔화되는 틱소트로피 중합체를 포함하는 경우에는 가능하지 않다.

[0173] 따라서, 멸균 과정에서 중합체 성분(예, 열경화 및/또는 겔화 및/또는 점막부착성 중합체 성분) 및/또는 활성제의 분해를 방지하기 위한 귀 조제물의 멸균 방법이 본원에 제공된다. 일부 구체예에서, 조제물 중 겔화제를 특정 비율로 사용하고 완충 성분에 대한 특정 pH 범위를 이용함으로써 활성제(예, 본원에 개시된 임의의 귀 치료제)의 분해를 줄이거나 없앨 수 있다. 일부 구체예에서, 적절한 겔화제 및/또는 열경화성 중합체를 선택하면 본원에 개시된 조제물을 여과로 멸균할 수 있다. 일부 구체예에서, 적절한 열경화성 중합체 및 적절한 공중합체(예, 겔화제)를 조제물에 대한 특정 pH 범위와 조합하여 이용하면 치료제 또는 중합체 부형제의 실질적인 분해 없이 개시된 조제물을 고온 멸균할 수 있다. 본원에 제공된 멸균 방법의 장점은, 특정 예에서, 멸균 단계 동안 활성제 및/또는 부형제 및/또는 중합체 성분의 임의의 손실 없이 오토클레이브 처리를 통해 최종 멸균을 실시하고 실질적으로 미생물 및/또는 발열원을 포함하지 않게 한다는 것이다.

#### 미생물

[0175] 본원에 개시된 귀 질환을 개선 또는 완화시키는 귀 허용가능한 조성물 또는 장치가 본원에 제공된다. 본원에는 상기 귀 조성물의 투여를 포함하는 방법이 추가로 제공된다. 일부 구체예에서, 조성물 또는 장치는 미생물을 실질적으로 포함하지 않는다. 허용가능한 멸균도는 치료학적으로 허용되는 귀 조성물을 규정하는 적용가능한 기준, 비제한적인 예로서 미국 약전 <1111> 장 (이하 참조)을 포함하는 기준에 기초한다. 예를 들어, 허용가능한 멸균도는 조제물 그램당 약 10 콜로니 형성 단위(cfu), 조제물 그램당 약 50 cfu, 조제물 그램당 약 100 cfu, 조제물 그램당 약 500 cfu 또는 조제물 그램당 약 1000 cfu를 포함한다. 일부 구체예에서, 허용가능한 멸균도는 10 cfu/mL 미만, 50 cfu/mL 미만, 500 cfu/mL 미만 또는 1000 cfu/mL 미만의 미생물제를 포함한다. 또한, 허용가능한 멸균도는 허용가능하지 않은 특정 미생물제의 배제를 포함한다. 예를 들어, 허용가능하지 않은 특정 미생물제는 에스캐리치아 콜라이(E. coli), 살모넬라종, 슈도모나스 애루지노사(P. 애루지노사) 및/또는 다른 특정 미생물제를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0176] 귀 허용가능한 귀 치료제 조제물의 멸균성은 미국 약전 <61>, <62> 및 <71> 장에 따른 멸균 보증 프로그램으로 확인한다. 멸균성 보증 품질 관리, 품질 보증 및 인증 과정의 주요 부분은 멸균성 시험법이다. 단지 예로서, 멸균성 시험은 2가지 방법으로 실시된다. 제1 방법은, 시험할 조성물 샘플을 성장 배지에 첨가하고 최대 21일 동안 항온처리하는 직접 접종법이다. 성장 배지의 탁도가 오염도를 나타낸다. 이 방법의 단점은 대량 재료의 샘플링 크기가 작아 감도가 떨어진다는 것과, 육안 관찰에 기초하여 미생물 성장을 검출해야 하는 것 등을 포함한다. 다른 방법은 막 여과 멸균성 시험이다. 이 방법에서, 소형 막 필터지를 통해 일정 부피의 생성물을 통과시킨다. 그 다음 필터지를 배지에 놓아 미생물 성장을 촉진시킨다. 이 방법의 장점은 전체 용적의 생성물이 샘플이 되기 때문에 감도가 더 높다는 것이다. 시판되는 Millipore Steritest 멸균성 시험 시스템을 경우에 따라, 막 여과 멸균성 시험에 의한 측정을 위해 사용한다. 크림 및 연고의 여과 시험을 위해서, Steritest 필터 시스템 TLHVSL210번을 사용한다. 에멀션 또는 점성 제품의 여과 시험을 위해서, Steritest 필터 시스템 TLAREM210번 또는 TDAREM210번을 사용한다. 사전 충전된 주사기의 여과 시험을 위해서, Steritest 필터 시스템 TTHASY210번을 사용한다. 에어로졸 또는 발포체로서 분배되는 재료의 여과 시험을 위해서, Steritest 필터 시스

템 TTHVA210번을 사용한다. 앰플 또는 바이알 중의 가용성 분말의 여과 시험을 위해서, Steritest 필터 시스템 TTHADA210번 또는 TTHADV210번을 사용한다.

[0177] E. 콜라이 및 살모넬라 시험은 30 내지 35°C에서 24-72 시간 동안 항온배양한 락토스 브로스의 사용, 18-24시간 동안 맥컨키 및/또는 EMB 한천배지에서 배양 및/또는 라파포트 배지의 사용을 포함한다. P. 애루지노사 검출 시험은 NAC 한천배지의 사용을 포함한다. 미국 약전 <62>장은 허용가능하지 않은 특정 미생물에 대한 시험 절차를 추가로 설명한다.

[0178] 특정 구체예에서, 본원에 개시된 임의의 제어 방출형 조제물은 조제물 그램당 미생물 제제를 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 미만을 가진다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 귀 조제물을 내림프액 및/또는 외립프액과 등장성이 되도록 제제화한다.

#### 내독소

[0180] 본원에 개시된 귀 질환을 개선 또는 완화시키는 귀 조성물이 본원에 제공된다. 본원에는 상기 귀 조성물의 투여를 포함하는 방법이 추가로 제공된다. 일부 구체예에서, 조성물 또는 장치는 내독소를 실질적으로 포함하지 않는다. 멸균 공정의 추가 측면은 미생물을 사멸시켜 부산물을 제거하는 것이다(이하, "생성물"). 발열원 제거 공정은 샘플로부터 발열원을 제거하는 것이다. 발열원은 면역 반응을 유도하는 내독소 또는 외독소이다. 내독소의 예는 그램 음성 박테리아의 세포벽에서 발견되는 리포다당류(LPS) 분자이다. 오토클레이브 처리 또는 산화에틸렌을 이용한 처리와 같은 멸균 절차로 박테리아를 사멸시키는 동안, LPS 잔류물이 폐혈성 쇼크와 같은 염증촉진 면역 반응을 유도한다. 내독소의 문자 크기는 매우 다양하기 때문에, 내독소의 존재는 "내독소 단위"(EU)로 표시된다. 1 EU는 E. 콜라이 LPS 100 피코그램에 해당한다. 인간은 체중 1 kg당 5 EU 정도로 작은 반응을 형성할 수 있다. 멸균성은 당업계에 인식되는 어떤 단위로도 표시된다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 귀 조성물은 통상적으로 허용가능한 내독소 수준(예, 피험체의 체중 1 kg당 5 EU)과 비교하여 내독소를 더 낮은 수준(예, 피험체의 체중 1 kg당 < 4 EU)으로 함유한다. 일부 구체예에서, 귀 허용가능한 귀 치료제 조제물은 피험체 체중 1 kg당 약 5 EU 미만이다. 다른 구체예에서, 귀 허용가능한 귀 치료제 조제물은 피험체 체중 1 kg당 약 4 EU 미만이다. 추가의 구체예에서, 귀 허용가능한 귀 치료제 조제물은 피험체 체중 1 kg당 약 3 EU 미만이다. 추가의 구체예에서, 귀 허용가능한 귀 치료제 조제물은 피험체 체중 1 kg당 약 2 EU 미만이다.

[0181] 일부 구체예에서, 귀 허용가능한 귀 치료제 조제물 또는 장치는 조제물 1 kg당 약 5 EU 미만이다. 다른 구체예에서, 귀 허용가능한 귀 치료제 조제물은 조제물 1 kg당 약 4 EU 미만이다. 추가의 구체예에서, 귀 허용가능한 귀 치료제 조제물은 생성물 1 kg당 약 5 EU 미만이다. 다른 구체예에서, 귀 허용가능한 귀 치료제 조제물은 생성물 1 kg당 약 1 EU 미만이다. 추가의 구체예에서, 귀 허용가능한 귀 치료제 조제물은 생성물 1 kg당 약 0.2 EU 미만이다. 일부 구체예에서, 귀 허용가능한 귀 치료제 조제물은 단위 또는 생성물 1 g당 약 5 EU 미만이다. 다른 구체예에서, 귀 허용가능한 귀 치료제 조제물은 단위 또는 생성물 1 mg당 약 4 EU 미만이다. 추가의 구체예에서, 귀 허용가능한 귀 치료제 조제물은 단위 또는 생성물 1 mg당 약 3 EU 미만이다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 귀 조성물은 조제물 1 mL당 약 1 내지 약 5 EU를 포함한다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 귀 조성물은 조제물 1 mL당 약 2 내지 약 5 EU, 조제물 1 mL당 약 3 내지 약 5 EU, 또는 조제물 1 mL당 약 4 내지 약 5 EU를 포함한다.

[0182] 특정 구체예에서, 본원에 개시된 귀 조성물 또는 장치는 통상적으로 허용가능한 내독소 수준(예, 조제물 1 mL당 0.5 EU)과 비교하여 내독소를 더 낮은 수준(예, 조제물 1 mL당 < 0.5 EU)으로 함유한다. 일부 구체예에서, 귀 허용가능한 귀 치료제 조제물 또는 장치는 조제물 1 mL당 약 0.5 EU 미만이다. 다른 구체예에서, 귀 허용가능한 귀 치료제 조제물은 조제물 1 mL당 약 0.4 EU 미만이다. 추가의 구체예에서, 귀 허용가능한 귀 치료제 조제물은 조제물 1 mL당 약 0.2 EU 미만이다.

[0183] 단지 예로서, 발열원 검출은 몇가지 방법으로 실시한다. 멸균성에 대한 적절한 시험은 미국 약전(USP) <71> 멸균성 테스트(23회 개정판, 1995)에 개시된 시험을 포함한다. 토끼 발열원 시험 및 투구개 혈구 추출액(LAL; Limulus amebocyte lysate) 시험은 둘다 미국 약전 <85>장 및 <151>장에 명기되어 있다(USP23/NF 18, Biological Tests, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 1995). 단구 활성화-사이토킨 분석을 기초로 대안적인 발열원 분석을 개발하였다. 품질 관리 용도에 적합한 균일한 세포주를

개발하였으며, 토끼 발열원 시험 및 투구개 혈구 추출액 시험을 통과한 샘플 내의 발열원성을 검증하는 능력이 입증되었다(Taktak et al., J. Pharm. Pharmacol. (1990), 43:578-82). 추가의 구체예에서, 귀 허용가능한 귀 치료제 조제물로부터 발열원을 제거한다. 추가의 구체예에서, 귀 허용가능한 귀 치료제 조제물의 제조 방법은 발열원성에 대해 조제물을 시험하는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 발열원을 실질적으로 포함하지 않는다.

#### [0184] pH 및 실제 오스몰 농도

본원에 사용되는 바와 같이, "실제 오스몰 농도(practical osmolarity)"는 젤화제 및/또는 중점제(예, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 카르복시메틸셀룰로스 등)를 제외한 모든 부형제와 활성 성분을 포함시켜 측정되는 조제물의 오스몰 농도이다. 본원에 개시된 조제물의 실제 오스몰 농도는 임의의 적당한 방법, 예를 들어 문헌[Viegas et. al., Int. J. Pharm., 1998, 160, 157-162]에 개시된 바와 같은 빙점 강하 방법으로 측정한다. 일부 예에서, 본원에 개시된 조성물의 실제 오스몰 농도는 더 높은 농도에서 조성물의 오스몰 농도를 측정할 수 있는 증기압 삼투압법(예, 증기압 강하법)으로 측정한다. 일부 예에서, 증기압 강하법으로, 더 높은 온도에서 젤 형태로 존재하는 젤화제(예, 열가역적 중합체)를 포함하는 조제물의 오스몰 농도를 측정할 수 있다. 본원에 개시된 귀 조제물의 실제 오스몰 농도는 약 100 mOsm/kg 내지 약 1000 mOsm/kg, 약 200 mOsm/kg 내지 약 800 mOsm/kg, 약 250 mOsm/kg 내지 약 500 mOsm/kg, 또는 약 250 mOsm/kg 내지 약 320 mOsm/kg, 또는 약 250 mOsm/kg 내지 약 350 mOsm/kg, 또는 약 280 mOsm/kg 내지 약 320 mOsm/kg이다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물의 실제 오스몰 농도는 약 100 mOsm/L 내지 약 1000 mOsm/L, 약 200 mOsm/L 내지 약 800 mOsm/L, 약 250 mOsm/L 내지 약 500 mOsm/L, 약 250 mOsm/L 내지 약 350 mOsm/L, 또는 약 250 mOsm/L 내지 약 320 mOsm/L, 또는 약 280 mOsm/L 내지 약 320 mOsm/L이다.

[0186] 일부 구체예에서, 표적 작용 부위(예, 외립프액)에서의 오스몰 농도는 본원에 개시된 임의의 조제물의 도달되는 오스몰 농도(즉, 정원창막을 통과 또는 침투하는 물질의 오스몰 농도)와 대략 동일하다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물의 도달가능한 오스몰 농도는 약 150 mOsm/L 내지 약 500 mOsm/L, 약 250 mOsm/L 내지 약 500 mOsm/L, 약 250 mOsm/L 내지 약 350 mOsm/L, 약 280 mOsm/L 내지 약 370 mOsm/L, 또는 약 250 mOsm/L 내지 약 320 mOsm/L이다.

[0187] 내립프액에 존재하는 주요 양이온은 칼륨이다. 또한, 내립프액은 양으로 하전된 아미노산을 고 농도로 포함한다. 외립프액에 존재하는 주요 양이온은 나트륨이다. 특정 예에서, 내립프액 및 외립프액의 이온 조성은 유모 세포의 전기화학적 자극을 조절한다. 특정 예에서, 내립프액 또는 외립프액의 이온 균형의 임의의 변화는, 귀 유모 세포를 따른 전기화학적 자극의 유도 변화에 기인한 난청을 초래한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조성물은 외립프액의 이온 균형을 파괴하지 않는다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조성물은 외립프액과 동일하거나 또는 실질적으로 동일한 이온 균형을 나타낸다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조성물은 내립프액과 동일하거나 또는 실질적으로 동일한 이온 균형을 나타낸다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 귀 조제물은 내이 유체(예, 내립프액 및/또는 외립프액)에 적합한 이온 균형을 제공하도록 제제화된다.

[0188] 내립프액 및 외립프액은 pH가 혈액의 생리학적 pH에 근접하다. 내립프액의 pH 범위는 약 7.2-7.9이고; 외립프액의 pH 범위는 약 7.2-7.4이다. 근위 내립프액의 그 자리에서의 pH는 약 7.4이고, 원위 외립프액의 pH는 약 7.9이다.

[0189] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조성물의 pH를 (예컨대, 완충제를 이용하여) 내립프액 적합한 약 5.5 내지 9.0의 pH 범위로 조정한다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 조성물의 pH를 외립프액 적합한 약 5.5 내지 약 9.0의 pH 범위로 조정한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조성물의 pH를 외립프액 적합한 약 5.5 내지 약 8.0, 약 6 내지 약 8.0, 또는 약 6.6 내지 약 8.0의 pH 범위로 조정한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조성물의 pH를 외립프액 적합한 약 7.0 내지 약 7.6의 pH 범위로 조정한다.

[0190] 일부 구체예에서, 유용한 조제물은 또한 1종 이상의 pH 조절제 또는 완충제를 포함한다. 적절한 pH 조절제 또는 완충제는 아세테이트, 바이카르보네이트, 염화암모늄, 시트레이트, 포스페이트, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 조합물 또는 혼합물을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0191] 일부 구체예에서, 본 개시내용의 조제물에서 1종 이상의 완충제가 이용되는 경우, 이들 완충제는, 예컨대 약학적으로 허용되는 비히클과 배합되며, 최종 조제물 중에, 예컨대 약 0.1% 내지 약 20%, 약 0.5% 내지 약 10% 범위의 양으로 존재한다. 본 개시내용의 특정 구체예에서, 젤 조제물 중에 포함되는 완충제의 양은 젤 조제물의 pH

가 신체의 천연 완충 시스템을 저해하지 않도록 하는 양이다.

[0192] 일 구체예에서, 더욱 안정한 환경을 제공할 수 있도록 희석제를 또한 사용하여 화합물을 안정화시킨다. 인산염 완충 염수 용액을 포함하나, 이에 제한되지 않는, (pH 조절 또는 유지도 제공할 수 있는) 완충 용액 중에 용해된 염을 당업계에서 희석제로서 이용한다.

[0193] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 임의의 겔 조제물은 겔을 포함하는 중합체 또는 약학 제제(예, 스테로이드)의 분해 없이 겔 조제물을 (예컨대, 여과 또는 무균 혼합 또는 가열 처리 및/또는 오토클레이브 처리(예, 최종 멸균)에 의해) 멸균하기 위한 pH를 가진다. 멸균 동안 귀 제제 및/또는 겔 중합체의 가수분해 및/또는 분해를 줄이기 위해서, 멸균 과정(예, 고온 오토클레이브) 동안 조제물의 pH를 7-8 범위로 유지하도록 완충 pH를 고안한다.

[0194] 특정 구체예에서, 본원에 개시된 임의의 겔 조제물은 겔을 포함하는 중합체 또는 약학 제제(예, 코르티코스테로이드)의 분해 없이 겔 조제물을 (예컨대, 가열 처리 및/또는 오토클레이브 처리에 의해) 최종 멸균하기 위한 pH를 가진다. 예를 들어, 오토클레이브 처리 동안 귀 제제 및/또는 겔 중합체의 가수분해 및/또는 분해를 줄이기 위해서, 고온에서 조제물의 pH를 7-8 범위로 유지하도록 완충 pH를 고안한다. 조제물 중에 사용되는 귀 제제에 따라서 임의의 적당한 완충제를 사용한다. 일부 예에서, TRIS의  $pK_a$ 는 온도가 약  $-0.03/^\circ\text{C}$ 로 증가함에 따라 감소하고, PBS의  $pK_a$ 는 온도가 약  $0.003/^\circ\text{C}$ 로 증가함에 따라 증가하기 때문에,  $250^\circ\text{F}(121^\circ\text{C})$ 에서의 오토클레이브 처리는 TRIS 완충액에서 pH를 유의적으로 하방으로(즉, 더욱 산성으로) 이동시키는 반면 PBS 완충액에서는 비교적 훨씬 적게 상방으로 이동시키므로, PBS에서보다 TRIS에서 귀 제제의 가수분해 및/또는 분해가 크게 증가한다. 본원에 개시된 바와 같은 완충액 및 중합체 첨가제(예, P407, CMC)의 적절한 조합을 이용하여 귀 제제의 분해를 줄인다.

[0195] 일부 구체예에서, 약 5.0 내지 약 9.0, 약 5.5 내지 약 8.5, 약 6.0 내지 약 7.6, 약 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 7.4의 조제물 pH는 본원에 개시된 귀 조제물의 (예컨대, 여과 또는 무균 혼합 또는 가열 처리 및/또는 오토클레이브 처리(예, 최종 멸균)에 의한) 멸균에 적합하다. 특정 구체예에서, 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 조제물 pH는 본원에 개시된 임의의 조성물의 (예컨대, 여과 또는 무균 혼합 또는 가열 처리 및/또는 오토클레이브 처리(예, 최종 멸균)에 의한) 멸균에 적합하다.

[0196] 일부 구체예에서, 조제물은 본원에 개시된 바와 같은 pH를 가지며, 증점제(예, 점도 증가제), 예컨대 비제한적인 예로서 본원에 개시된 셀룰로스계 증점제를 포함한다. 일부 예에서, 본원에 개시된 바와 같은 조제물의 pH 및 보조적인 중합체(예, 증점제)의 첨가로, 귀 조제물 중 귀 제제 및/또는 중합체 성분의 임의의 실질적인 분해 없이 본원에 개시된 조제물을 멸균할 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 바와 같은 pH를 가지는 조제물 중 열가역적 폴록사며 대 증점제의 비율은 약 40:1, 약 35:1, 약 30:1, 약 25:1, 약 20:1, 약 15:1, 약 10:1, 또는 약 5:1이다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 본원에 개시된 바와 같은 지속 방출형 및/또는 서방형 조제물은 약 40:1, 약 35:1, 약 30:1, 약 25:1, 약 20:1, 약 15:1, 약 10:1 또는 약 5:1의 비율로 폴록사며 407(pluronic F127)과 카르복시메틸셀룰로스(CMC)의 조합물을 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 임의의 조제물 중의 열가역적 중합체의 양은 조제물의 총 중량의 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35% 또는 약 40%이다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 임의의 조제물 중의 열가역적 중합체의 양은 조제물의 총 중량의 약 14%, 약 15%, 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24% 또는 약 25%이다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 임의의 조제물 중의 증점제(예, 겔화제)의 양은 조제물의 총 중량의 1%, 약 5%, 약 10% 또는 약 15%이다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 임의의 조제물 중의 증점제(예, 겔화제)의 양은 조제물의 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.

[0197] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 약학 조제물은 약 1일 이상, 약 2일 이상, 약 3일 이상, 약 4일 이상, 약 5일 이상, 약 6일 이상, 약 1주 이상, 약 2주 이상, 약 3주 이상, 약 4주 이상, 약 5주 이상, 약 6주 이상, 약 7주 이상, 약 8주 이상, 약 1개월 이상, 약 2개월 이상, 약 3개월 이상, 약 4개월 이상, 약 5개월 이상 또는 약 6개월 이상 중 임의의 기간 동안 pH에 대해 안정하다. 다른 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 약 1주 이상 동안 pH에 대해 안정하다. 약 1개월 이상 동안 pH에 대해 안정한 조제물이 또한 본원에 개시되어 있다.

#### 등장화제

[0199] 일반적으로, 내림프액은 외립프액보다 오스몰랄 농도가 높다. 예를 들어, 내림프액은 오스몰랄 농도가 약 304

mOsm/kg H<sub>2</sub>O인 반면에 외립프액은 오스몰랄 농도가 약 294 mOsm/kg H<sub>2</sub>O이다. 일부 구체예에서, 귀 조제물의 실제 오스몰랄 농도가 약 100 mOsm/kg 내지 약 1000 mOsm/kg, 약 200 mOsm/kg 내지 약 800 mOsm/kg, 또는 약 250 mOsm/kg 내지 약 500 mOsm/kg, 또는 약 250 mOsm/kg 내지 약 350 mOsm/kg, 또는 약 280 mOsm/kg 내지 약 320 mOsm/kg가 되는 양으로 본원에 개시된 조제물에 등장화제를 참가한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물의 실제 오스몰 농도는 약 100 mOsm/L 내지 약 1000 mOsm/L, 약 200 mOsm/L 내지 약 800 mOsm/L, 약 250 mOsm/L 내지 약 500 mOsm/L, 약 250 mOsm/L 내지 약 350 mOsm/L, 또는 약 280 mOsm/L 내지 약 320 mOsm/L, 또는 약 250 mOsm/L 내지 약 320 mOsm/L이다.

[0200] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 임의의 제제의 도달가능한 오스몰 농도는 표적화된 귀 구조물(예, 내립프액, 외립프액 등)과 등장성이 되도록 고안한다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 귀 조성물은 표적 작용 부위에서 약 250 내지 약 320 mOsm/L (오스몰랄 농도 약 250 내지 약 320 mOsm/kg H<sub>2</sub>O); 바람직하게는 약 270 내지 약 320 mOsm/L (오스몰랄 농도 약 270 내지 약 320 mOsm/kg H<sub>2</sub>O)의 도달된 외립프액에 적합한 오스몰 농도를 제공하도록 제제화된다. 특정 구체예에서, 조제물의 도달가능한 오스몰 농도/오스몰랄 농도(즉, 젤화제 또는 중점제(예, 열가역적 젤 중합체)의 부재 하에 조제물의 오스몰 농도/오스몰랄 농도)를, 예를 들어 적절한 염 농도(예, 칼륨 또는 나트륨 염의 농도)를 이용하거나, 또는 표적 부위에의 전달시 조제물을 내립프액 적합성 및/또는 외립프액 적합성(즉, 내립프액 및/또는 외립프액과 등장성)이 되게 하는 등장화제를 사용하여 조정한다. 열가역적 젤 중합체를 포함하는 조제물의 오스몰 농도는 중합체의 단량체 단위와 다양한 양의 물의 회합에 의한 신뢰할 수 없는 척도이다. 조제물의 실제 오스몰 농도(즉, 젤화제 또는 중점제(예, 열가역적 젤 중합체)의 부재 하에의 오스몰 농도)는 신뢰할 만한 척도이며, 임의의 적당한 방법(예, 빙점 강하법, 증기압 강하법)으로 측정한다. 일부 예에서, 본원에 개시된 조제물은 포유류에게 투여시 내이의 환경 교란을 최소화하고 불편함(예, 현기증 및/또는 오심)을 최소로 하는 (예컨대, 표적 부위(예, 외립프액)에서) 도달가능한 오스몰 농도를 제공한다.

[0201] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 임의의 조제물은 외립프액 및/또는 내립프액과 등장성이다. 등장성 제제는 등장화제를 참가하여 제공한다. 적절한 등장화제는 임의의 약학적으로 허용되는 당, 염 또는 이의 임의의 조합 또는 혼합물, 예컨대 비제한적인 예로서 엑스트로스, 글리세린, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨 및 다른 전해질을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0202] 유용한 귀 조성물은 조성물의 오스몰랄 농도를 허용가능한 범위로 하는데 필요한 양으로 1종 이상의 염을 포함한다. 그러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온과 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 바이카르보네이트, 설페이트, 티오설페이트 또는 바이설페이트 음이온을 가지는 것들을 포함하며; 적당한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.

[0203] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 본원에 개시된 바와 같은 pH 및/또는 실제 오스몰 농도를 가지며, 활성 약학 성분의 농도가 1 μM 내지 약 10 μM, 약 1 mM 내지 약 100 mM, 약 0.1 mM 내지 약 100 mM, 약 0.1 mM 내지 약 100 nM이다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 본원에 개시된 바와 같은 pH 및/또는 실제 오스몰 농도를 가지며, 약학 활성 성분의 농도가 조제물의 중량을 기준으로 약 0.1% 내지 약 20%, 약 0.1% 내지 약 10%, 약 0.1% 내지 약 7.5%, 약 0.1% 내지 6%, 약 0.1% 내지 5%, 약 0.2% 내지 약 3%, 약 0.1% 내지 약 2%이다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 본원에 개시된 바와 같은 pH 및/또는 실제 오스몰 농도를 가지며, 활성 약학 성분의 농도가 조제물의 부피를 기준으로 약 0.1 내지 약 70 mg/mL, 약 1 mg 내지 약 70 mg/mL, 약 1 mg 내지 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/mL이다.

## 입도

[0204] 표면적을 증가시키고/거나 조제물 용해 성질을 조정하기 위해서 크기 감소를 이용한다. 본원에 개시된 임의의 조제물에 대해 일정한 평균 입도 분포(PSD)(예, 마이크로미터 크기 입자, 나노미터 크기 입자 등)를 유지하기 위해서도 이용된다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 임의의 조제물은 다중입자, 즉 다수의 입도(예컨대, 마이크론화 입자, 나노 크기 입자, 크기를 작게 하지 않은 입자, 콜로이드 입자)를 포함하며; 다시 말해서 조제물은 다중입자 조제물이다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 임의의 조제물은 1종 이상의 다중입자(예, 마이크론화) 치료제를 포함한다. 마이크론화는 고체 물질 입자의 평균 직경을 줄이는 과정이다. 마이크론화 입자는 대략 마이크로미터 크기 직경에서부터 대략 나노미터 크기 직경 범위이다. 일부 구체예에서, 마이크론화 고체의 평균 입경은 약 0.5 μm 내지 약 500 μm이다. 일부 구체예에서, 마이크론화 고체의 평균 입경은 약 1 μm 내지 약 200 μm이다. 일부 구체예에서, 마이크론화 고체의 평균 입경은 약 2 μm 내지 약 100 μm이다. 일부 구체예에서, 마이

크론화 고체의 평균 입경은 약 3  $\mu\text{m}$  내지 약 50  $\mu\text{m}$ 이다. 일부 구체예에서, 마이크론화 입자 고체는 약 5 마이크론 미만, 약 20 마이크론 미만 및/또는 약 100 마이크론 미만의 입도를 포함한다. 일부 구체예에서, 미립자(예, 마이크론화 입자)의 코르티코스테로이드를 사용하면, 비-다중입자(예, 비-마이크론화) 코르티코스테로이드를 포함하는 조제물과 비교하여 본원에 개시된 임의의 조제물로부터 코르티코스테로이드가 서서히 및/또는 지속적으로 방출된다. 일부 예에서, 다중입자(예, 마이크론화) 코르티코스테로이드를 포함하는 조제물을 임의의 막힘이나 폐색 없이 27G 바늘이 있는 1 mL 주사기로부터 분출시킨다.

[0206] 일부 예에서, 본원에 개시된 임의의 조제물 중의 임의의 입자는 코팅 입자(예, 코팅된 마이크론화 입자, 나노입자) 및/또는 미소구 및/또는 리포솜 입자이다. 입도 감소법은, 예를 들어 분쇄, 밀링(예, 공기 마찰식 밀링(제트 밀링), 볼 밀링), 코아세르베이션, 복합 코아세르베이션, 고압 균질화, 분무 건조 및/또는 초임계 유체 결정화를 포함한다. 일부 예에서, 입자는 (예, 헤더 밀, 볼 밀 및/또는 펀 밀에 의해) 기계적 충격으로 크기가 작아진다. 일부 예에서, 입자는 유체 에너지를 통해(예컨대, 스파이럴 제트 밀, 루프 제트 밀 및/또는 유동상 제트 밀에 의해) 크기가 작아진다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 결정질 입자 및/또는 등방성 입자를 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 비결정질 입자 및/또는 이방성 입자를 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조성물은 치료제 입자를 포함하는데, 여기서 치료제는 치료제의 유리 염기, 또는 염 또는 프로드러그, 또는 이의 임의의 조합이다.

[0207] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 1종 이상의 코르티코스테로이드를 포함하며, 이 때 상기 코르티코스테로이드는 나노입자를 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 제어 방출형 부형제로 경우에 따라 코팅된 코르티코스테로이드 비드(예, 텍사메타손 비드)를 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 제어 방출형 부형제로 코팅되고 과립화 및/또는 크기 감소된 코르티코스테로이드를 포함하며; 이어서, 과립화된 코팅 코르티코스테로이드 미립자를 경우에 따라 마이크론화 및/또는 본원에 개시된 임의의 조성물로 제제화한다.

[0208] 일부 예에서, 코르티코스테로이드 염과 유리 산 또는 유리 염기로서의 코르티코스테로이드의 조합을 이용하여 본원에 개시된 절차에 따라 펠스 방출형 귀 제제 조제물을 제조한다. 일부 조제물에서, 마이크론화 코르티코스테로이드(및/또는 이의 염 또는 프로드러그)와 코팅 입자(예, 나노입자, 리포솜, 미소구)의 조합을 이용하여 본원에 개시된 절차에 따라 펠스 방출형 귀 제제 조제물을 제조한다. 대안적으로, 펠스 방출형 프로파일은, 전달된 용량의 코르티코스테로이드(예, 마이크론화 코르티코스테로이드, 이의 유리 알콜, 유리 산 또는 또는 프로드러그; 다중입자 코르티코스테로이드, 이의 유리 알콜, 유리 산 또는 염 또는 프로드러그)의 최대 20%를 시클로텍스트린, 계면활성제(예, 폴록사며 407, 338, 188), 트윈(80, 60, 20, 81), PEG-경화 피마자유, 공용매, 예컨대 N-메틸-2-페롤리돈 등의 보조 하에 용해시키고, 본원에 개시된 임의의 절차를 이용하여 펠스 방출형 조제물을 제조함으로써 얻어진다.

[0209] 특정 구체예에서, 본원에 개시된 임의의 귀 적합한 조제물은 1종 이상의 마이크론화 약학 제제(예, 스테로이드)를 포함한다. 그러한 구체예들 중 일부에서, 마이크론화 약학 제제는 마이크론화 입자, 코팅된(예, 서방형 코팅을 포함) 마이크론화 입자 또는 이의 조합을 포함한다. 그러한 구체예들 중 일부에서, 마이크론화 입자, 코팅된 마이크론화 입자 또는 이의 조합을 포함하는 마이크론화 약학 제제는 코르티코스테로이드를 유리산, 유리 염기, 염, 프로드러그, 또는 이의 임의의 조합으로서 포함한다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 약학 조성물은 텍사메타손, 메틸프레드니솔론 또는 프레드니솔론을 마이크론화된 분말로서 포함한다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 약학 조성물은 텍사메타손을 마이크로-텍사메타손 분말 형태로 포함한다.

[0210] 본원에 개시된 다중입자 및/또는 마이크론화 코르티코스테로이드는 고체, 액체 또는 겔 매트릭스를 포함하는 임의 종류의 매트릭스에 의해 귀 구조물(예, 내이)로 전달된다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 다중입자 및/또는 마이크론화 코르티코스테로이드는 고체, 액체 또는 겔 매트릭스를 포함하는 임의 종류의 매트릭스에 의해 고실내 주사를 통해 귀 구조물(예, 내이)로 전달된다.

## 약학 조제물

[0212] 1종 이상의 코르티코스테로이드 및 약학적으로 허용되는 희석제(들), 부형제(들) 또는 담체(들)를 포함하는 약학 조성물 또는 장치가 본원에서 제공된다. 일부 구체예에서, 약학 조성물은 다른 의약 또는 약학 제제, 담체, 보조제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제, 삼투압 조절염, 및/또는 완충제를 포함한다. 다른 구체예에서, 약학 조성물은 또한 다른 치료 물질을 포함한다.

[0213] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 조성을 또는 장치는 적용시 겔의 가시화를 향상시키는데 도움이 되는 염료를

포함한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 귀 허용가능한 조성물 또는 장치에 적합한 염료는 에반스 블루(예, 귀 조제물 총 중량의 0.5%), 메틸렌 블루(예, 귀 조제물 총 중량의 1%), 이소설판 블루(예, 귀 조제물 총 중량의 1%), 트립판 블루(예, 귀 조제물 총 중량의 0.15%), 및/또는 인도시아닌 그린(예, 25 mg/바이알)을 포함한다. 다른 통상의 염료, 예를 들어, 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(예를 들어, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, Alexa Fluors, DyLight Fluors 등) 및/또는 비침습성 영상 기법, 예컨대 MRI, CAT 스캔, PET 스캔 등과 함께 사용하여 가시화할 수 있는 염료도 포함된다. 가돌리늄계 MRI 염료, 요오드계 염료, 바륨계 염료 등도 본원에 개시된 임의의 귀 조제물과 함께 사용이 고려되어 진다. 본원에 개시된 임의의 조제물 또는 조성물에 적합한 다른 염료는 Sigma-Aldrich 카탈로그의 염료 항목에 열거되어 있다(이 개시내용을 본원에 참고로 포함시킴).

[0214] 본원에 개시된 임의의 약학적 조성물 또는 장치는, 이 조성물 또는 장치를 와우창릉, 정원창, 고실강, 고막, 중이 또는 외이와 접촉하도록 배치시켜 투여한다.

[0215] 본원에 개시된 귀 허용가능한 제어 방출형 코르티코스테로이드 약학 조제물의 특정 일구체예에서, 코르티코스테로이드는 "귀 허용가능한 겔 조제물", "내이 허용가능한 겔 조제물", "중이 허용가능한 겔 조제물", "외이 허용가능한 겔 조제물", "귀 겔 조제물" 또는 이의 변형어로도 본원에 언급된 겔 매트릭스 중에 제공된다. 겔 조제물의 모든 성분은 표적화된 귀 구조물에 적합해야 한다. 또한, 겔 조제물은 표적화된 귀 구조물 내 목적 부위로의 코르티코스테로이드의 제어 방출을 제공하며; 일부 구체예에서, 겔 조제물은 또한 목적하는 표적 부위에의 코르티코스테로이드의 전달을 위한 즉방형 또는 속방형 성분을 포함한다. 다른 구체예에서, 겔 조제물은 코르티코스테로이드의 전달을 위한 지속 방출형 성분을 포함한다. 다른 구체예에서, 겔 조제물은 다중입자(예, 마이크론화) 코르티코스테로이드를 포함한다. 일부 구체예에서, 귀 겔 조제물은 생분해성이다. 다른 구체예에서, 귀 겔 조제물은 정원창막의 외접막층에의 부착을 가능하게 하는 접막부착성 부형제를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 귀 겔 조제물은 침투 증진제 부형제를 포함하며; 추가의 구체예에서, 귀 겔 조제물은 약 500 내지 1,000,000 센티풀아즈, 약 750 내지 1,000,000 센티풀아즈; 약 1000 내지 1,000,000 센티풀아즈; 약 1000 내지 400,000 센티풀아즈; 약 2000 내지 100,000 센티풀아즈; 약 3000 내지 50,000 센티풀아즈; 약 4000 내지 25,000 센티풀아즈; 약 5000 내지 20,000 센티풀아즈; 또는 약 6000 내지 15,000 센티풀아즈의 점도를 제공하기에 충분한 점도 증진제를 포함한다. 일부 구체예에서, 귀 겔 조제물은 약 50,000 내지 100,000 센티풀아즈의 점도를 제공하기에 충분한 점도 증진제를 포함한다.

[0216] 추가의 또는 대안의 구체예에서, 귀 겔 조제물은 고실내 주사를 통해 정원창막 또는 그 부근에 투여할 수 있다. 다른 구체예에서, 귀 겔 조제물은 정원창 또는 와우창릉 영역으로 또는 그 부근으로의 수술 조작과 후이개 절개를 통한 진입을 통해 정원창 또는 와우창릉 또는 그 부근에 투여한다. 대안적으로, 귀 겔 조제물은 주사기와 바늘로 적용하며, 이 때 바늘을 고막으로 삽입하여 정원창 또는 와우창릉 영역으로 안내한다. 이어서, 자가면역 귀 질환의 국소 치료를 위해 귀 겔 조제물을 정원창 또는 와우창릉 또는 그 부근에 놓는다. 다른 구체예에서, 환자에게 이식된 마이크로카테터를 통해 귀 겔 조제물을 적용하고, 또 추가의 구체예에서 정원창막 또는 그 부근에 펌프 장치를 통해 조제물을 투여한다. 추가의 또 다른 구체예에서, 귀 겔 조제물을 미세주사 장치를 통해 정원창막 또는 그 부근에 투여한다. 또 다른 구체예에서, 귀 겔 조제물을 고실강에 적용한다. 일부 구체예에서, 귀 겔 조제물을 고막에 적용한다. 또 다른 구체예에서, 귀 겔 조제물을 이도 상에 또는 내로 적용한다.

[0217] 추가의 특정 구체예에서, 본원에 개시된 임의의 약학 조성물 또는 장치는 액체 매트릭스(예, 고실내 주사 또는 귀 액적용 액체 조성) 중의 다중 입자 코르티코스테로이드를 포함한다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 임의의 약학 조성물은 고체 매트릭스 중의 다중입자 코르티코스테로이드를 포함한다.

#### 제어 방출형 조제물

[0218] 일반적으로, 제어 방출형 약물 조제물은 체내 방출 부위 및 방출 시간과 관련하여 약물의 방출을 제어한다. 본원에 논의된 바와 같이, 제어 방출은 즉시 방출, 지연 방출, 지속 방출, 연장 방출, 가변 방출, 펄스 방출 및 이중모드 방출을 의미한다. 제어 방출에 의해 여러 장점이 생긴다. 첫째, 제어 방출형 약학 제제로 투약 빈도를 줄일 수 있고, 따라서 반복 치료가 최소화된다. 둘째, 제어 방출형 치료 결과 약물 이용이 더욱 효과적이 되며 잔류물로 남는 화합물이 더 적다. 셋째, 제어 방출은 질병 부위에 전달 장치 또는 조제물을 배치하여 국소 약물 전달을 가능하게 한다. 또한, 제어 방출은 단일 투여 단위에 의해, 각각 고유의 방출 프로파일을 나타내는 2종 이상의 상이한 약물을 투여 및 방출시키거나, 또는 상이한 속도로 또는 상이한 지속 기간 동안 동일한 약물을 방출시킬 기회를 제공한다.

[0220] 따라서, 본원에 개시된 구체예들의 일 측면은 자가면역 질환 및/또는 염증 질환의 치료를 위한 제어 방출형 코

르티코스테로이드 귀 허용가능한 조성물 또는 장치를 제공한다. 본원에 개시된 조성물 및/또는 조제물 및/또는 장치의 제어 방출 측면은, 비제한적인 예로서 내이 또는 다른 귀 구조물에의 사용이 허용되는 부형제, 제제 또는 물질을 비롯하여 각종 제제를 통해 부여된다.

#### [0221] 귀 허용가능한 젤

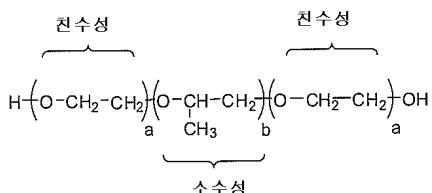
때로는 젤리라고 부르는 젤은 여러가지 방법으로 정의되고 있다. 예를 들어, 미국 약전에서는 젤을, 액체가 스며든 대형 유기 분자 또는 소형 무기 입자로 이루어진 혼탁액으로 구성되는 반고체 시스템으로 정의한다. 젤은 단상 또는 이상 시스템을 포함한다. 단상 젤은, 분산된 거대분자와 액체 사이에 분명한 경계가 존재하지 않는 방식으로 액체를 통해 균일하게 분포된 유기 거대분자로 이루어진다. 일부 단상 젤은 합성 거대분자(예, 카보머) 또는 천연 검(예, 트라가칸스)으로 제조된다. 일부 구체예에서, 단상 젤은 일반적으로 수성이지만, 알콜 및 오일을 사용하여 제조될 수도 있다. 이상 젤은 소형 불연속 입자의 망으로 이루어진다.

겔은 또한 소수성 또는 친수성으로 분류될 수 있다. 특정 구체예에서, 소수성 젤의 기체는 콜로이드 실리카로 젤화된 지방유 또는 폴리에틸렌을 포함하는 액체 파라핀, 또는 알루미늄 또는 아연 비누로 이루어진다. 대조적으로, 소수성 젤의 기체는 일반적으로 적절한 젤화제(예, 트라가칸스, 전분, 세룰로스 유도체, 카르복시비닐중합체 및 마그네슘-알루미늄 실리케이트)로 젤화된 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 또는 물로 이루어진다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 조성물 또는 장치의 레올로지는 가성 가소성, 가소성, 요변성 또는 팽창성이다.

일 구체예에서, 본원에 개시된 점도 증가된 귀 허용가능한 조제물은 실온에서 액체가 아니다. 특정 구체예에서, 점도 증가된 조제물은 실온과 체온(심한 발열, 예컨대 최대 약 42°C의 개체 포함) 사이에 상 전이를 특징으로 한다. 일부 구체예에서, 상 전이는 체온의 1°C 아래, 체온의 2°C 아래, 체온의 3°C 아래, 체온의 4°C 아래, 체온의 6°C 아래, 체온의 8°C 아래, 또는 체온의 10°C 아래에서 일어난다. 일부 구체예에서, 상 전이는 체온의 약 15°C 아래, 체온의 약 20°C 아래, 또는 체온의 약 25°C 아래에서 일어난다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 조제물의 젤화 온도( $T_g$ )는 약 20°C, 약 25°C, 또는 약 30°C이다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 조제물의 젤화 온도( $T_g$ )는 약 35°C, 또는 약 40°C이다. 일 구체예에서, 대략 체온에서 본원에 개시된 임의의 조제물의 투여는 귀 조제물의 고설내 투여와 관련된 현기증을 감소 또는 억제한다. 건강한 개체 또는 발열 개체(최대 ~42°C)를 포함하는 건강하지 않은 개체의 체온도 체온 정의에 포함된다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 약학 조성물 또는 장치는 대략 실온에서 액체이고, 실온 또는 대략 실온에서 투여되어, 예를 들어 현기증과 같은 부작용을 겪거나 또는 개선시킨다.

폴리옥시프로필렌 및 폴리옥시에틸렌으로 이루어진 중합체는 수용액으로 도입시 열가역적 젤을 형성한다. 이들 중합체는 액체 상태로부터, 체온에 가까운 온도에서 젤 상태로 변하는 능력을 가지며, 따라서 표적화된 귀 구조물(들)에 적용되는 유용한 조제물이 되게 한다. 액체 상태에서 젤 상태로의 상 전이는 용액 중의 중합체 농도 및 성분에 따라 좌우된다.

폴록사머 407(PF-127)는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체로 이루어진 비이온성 계면활성제이다. 다른 폴록사머는 188 (F-68 등급), 237 (F-87 등급), 338 (F-108 등급)을 포함한다. 폴록사머의 수용액은 산, 알칼리 및 금속 이온의 존재 하에 안정하다. PF-127은 평균 몰 질량이 13,000인 시판되는 화학식 E106 P70 E106의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 삼블록 공중합체이다. 이 중합체는 중합체의 젤화 특성을 증진시키는 적당한 방법으로 추가 정제할 수 있다. 이는 약 70% 산화에틸렌을 포함하며, 이는 친수성의 원인이 된다. 이것은 폴록사머 ABA 블록 공중합체 시리즈 중 하나이며, 그 구성원은 하기 제시된 화학식을 공유한다.



#### [0227]

PF-127은, 공중합체의 농축액(>20% w/w)을 체온으로 가열시 저 점도 투명액으로부터 고체 젤로 변환되기 때문에 특히 관심의 대상이 된다. 따라서, 이러한 현상은, 신체와 접촉시 젤 조제물이 반고체 구조 및 지속 방출형 데포를 형성할 것임을 제시한다. 또한, PF-127은 용해능이 양호하고, 독성이 적으며, 따라서 약물 전달계를 위한 양호한 매체인 것으로 생각된다.

대안적인 구체예에서, 씨모겔은 PEG-PLGA-PEG 삼블록 공중합체이다(Jeong et al, Nature (1997), 388:860-2;

Jeong et al, J. Control. Release (2000), 63:155-63; Jeong et al, Adv. Drug Delivery Rev. (2002), 54:37-51). 이 중합체는 약 5% w/w 내지 약 40% w/w 농도에 걸쳐 줄-겔 양상을 나타낸다. 목적하는 성질에 따라서, PLGA 공중합체 중의 락티드/글리콜리드 몰비는 약 1:1 내지 약 20:1이다. 생성되는 공중합체는 물에 가용성이며, 실온에서 자유 유동성 액체를 형성하지만, 체온에서 하이드로겔을 형성한다. 시판되는 PEG-PLGA-PEG 삼블록 공중합체는 Boehringer Ingelheim이 제조하는 RESOMER RGP t50106이다. 이 물질은 50:50 폴리(DL-락티드-코-글리콜리드)의 PGLA 공중합체를 포함하며, PEG 10% w/w이고 분자량이 약 6000이다.

[0230]

ReGel®은 미국 특허 6,004,573호, 6,117949호, 6,201,072호, 및 6,287,588호에 개시된 바와 같이 가역적 열겔화 특성을 가지는 저분자량 부류의 생분해성 블록 공중합체에 대한 MacroMed Incorporated의 상표명이다. 이는 또한 계류중인 미국 특허 출원 09/906,041호, 09/559,799호 및 10/919,603호에 개시된 생분해성 중합체 약물 담체를 또한 포함한다. 생분해성 약물 담체는 ABA형 또는 BAB형 삼블록 공중합체 또는 이의 혼합물을 포함하며, 여기서 A-블록은 비교적 소수성이며, 생분해성 폴리에스테르 또는 폴리(오르소에스테르)를 포함하고, B-블록은 비교적 친수성이며 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함하며, 상기 공중합체는 소수성 함량이 50.1-83 중량%이고 친수성 함량이 17-49.9 중량%이며, 전체 블록 공중합체 분자량은 2000 내지 8000 달톤이다. 약물 담체는 정상 포유동물 체온 이하의 온도에서 수용성을 나타내고, 가역적 열겔화를 친행한 후에 생리학적 포유동물 체온과 같은 온도에서 겔로서 존재한다. 생분해성 소수성 A 중합체 블록은 폴리에스테르 또는 폴리(오르소에스테르)를 포함하며, 이 때 상기 폴리에스테르는, 평균 분자량이 약 600 내지 3000 달톤이고, D,L-락티드, D-락티드, L-락티드, D,L-락트산, D-락트산, L-락트산, 글리콜리드, 글리콜산, ε-카프로락톤, ε-히드록시헥산산, γ-부티로락톤, γ-히드록시부티르산, δ-밸러로락톤, δ-히드록시밸러산, 히드록시부티르산, 말산 및 이의 공중합체로 이루어진 군에서 선택되는 단량체로부터 합성된다. 친수성 B-블록 세그먼트는 바람직하게는 평균 분자량이 약 500 내지 2200 달톤인 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이다.

[0231]

추가의 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 AtriGel®(Atrix Laboratories, Inc.가 제공) 및/또는 미국 특허 5,324,519호; 4,938,763호; 5,702,716호; 5,744,153호; 및 5,990,194호에 개시된 것들을 포함하며; 여기에는 열가소성 중합체로서 적절한 생분해성 열가소성 폴리에스테르가 개시되어 있다. 적절한 생분해성 열가소성 폴리에스테르의 예는 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 폴리카프로락톤, 이의 공중합체, 이의 삼원중합체 및 이의 임의의 조합을 포함한다. 일부 그러한 구체예에서, 적절한 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 이의 공중합체, 이의 삼원중합체 또는 이의 조합이다. 일부 구체예에서, 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 카르복시 말단기를 가지는 50/50 폴리(DL-락티드-코-글리콜리드)이고; 조성물의 약 30 중량% 내지 약 40 중량%로 존재하며; 평균 분자량이 약 23,000 내지 약 45,000이다. 대안적으로, 또 다른 구체예에서, 생분해성 열가소성 폴리에스테르는 카르복시 말단기가 없는 75/25 폴리(DL-락티드-코-글리콜리드)이고; 조성물의 약 40 중량% 내지 약 50 중량%로 존재하며; 평균 분자량이 약 15,000 내지 약 24,000이다. 추가의 또는 대안의 구체예에서, 폴리(DL-락티드-코-글리콜리드)의 말단기는 중합 방법에 따라 히드록실, 카르복실 또는 에스테르이다. 락트산 또는 글리콜산의 중축합은 말단 히드록실 및 카르복실 기를 가지는 중합체를 제공한다. 물, 락트산 또는 글리콜산을 이용한 환상 락티드 또는 글리콜리드 단량체의 개환 중합은 동일한 말단기를 가지는 중합체를 제공한다. 그러나, 메탄올, 에탄올 또는 1-도데칸올과 같은 단일작용성 알콜을 이용한 환상 단량체의 개환 반응은 하나의 히드록실기와 하나의 에스테르 말단기를 가지는 중합체를 제공한다. 1,6-헥산디올 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 디올을 이용한 환상 단량체의 개환 중합은 하나의 히드록실 말단기만을 가지는 중합체를 제공한다.

[0232]

열가역적 겔의 중합체 시스템은 낮은 온도에서 더욱 완전히 용해되기 때문에, 가용화 방법은 필요량의 중합체를 저온에서 사용하고자 하는 물의 양에 첨가하는 것을 포함한다. 일반적으로, 진탕에 의해 중합체의 습윤 후에, 혼합물을 캡핑하고 약 0-10°C의 자동온도조절 용기 또는 저온 챔버에 두어 중합체를 용해시킨다. 혼합물을 교반 또는 진탕하여 열가역적 겔 중합체를 더욱 신속하게 용해시킨다. 코르티코스테로이드 및 각종 첨가제, 예컨대 완충제, 염 및 보존제를 후속 첨가하고 용해시킨다. 일부 예에서, 코르티코스테로이드 및/또는 기타 약학적 활성제를, 물에 용해되지 않는 경우에는 혼탁시킨다. pH는 적절한 완충제를 첨가하여 조절한다. 경우에 따라 조성물에 정원창막 점막부착성 카보머, 예컨대 Carbopol® 934P를 도입하여 열가역적 겔에 정원창막 점막부착 특성을 부여한다(Majithiya et al, AAPS PharmSciTech (2006), 7(3), p. E1; EP0551626, 이들 모두는 그 개시내용이 참고로 포함된다).

[0233]

일부 구체예는 절도 증진제를 첨가할 필요가 없는 귀 허용가능한 약학 겔 조제물이다. 그러한 겔 조제물에는 1종 이상의 약학적으로 허용되는 완충제를 도입한다. 일 측면은 코르티코스테로이드와 약학적으로 허용되는 완충제를 포함하는 겔 조제물이다. 또 다른 구체예에서, 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체는 겔화제이다.

[0234]

다른 구체예에서, 유용한 코르티코스테로이드 귀 허용가능한 약학 조제물은 또한 1종 이상의 pH 조절제 또는 완

충제를 포함하여 내림프액 또는 외립프액에 적당한 pH를 제공한다. 적절한 pH 조절제 또는 완충제는 아세테이트, 바이카르보네이트, 염화암모늄, 시트레이트, 포스페이트, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 조합물 또는 혼합물을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 그러한 pH 조절제 및 완충제는 조성물의 pH를 약 5 내지 약 9로, 일 구체예에서는 pH를 약 6.5 내지 약 7.5로, 또 다른 구체예에서는 pH를 약 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5로 유지하는데 필요한 양으로 포함된다. 일 구체예에서, 본 개시내용의 조제물에서 1종 이상의 완충제가 이용되는 경우, 이들 완충제는, 예컨대 약학적으로 허용되는 비히클과 배합되며, 최종 조제물 중에, 예컨대 약 0.1% 내지 약 20%, 약 0.5% 내지 약 10% 범위의 양으로 존재한다. 본 개시내용의 특정 구체예에서, 젤 조제물 중에 포함되는 완충제의 양은 와우각 내에 코르티코스테로이드 조제물이 표적화하는 부위에 따라서, 젤 조제물의 pH가 중이 또는 내이의 자연 완충계를 방해하지 않거나, 또는 내림프액 또는 외립프액의 자연 pH를 방해하지 않도록 하는 양이다. 일부 구체예에서, 완충제는 약 10 μM 내지 약 200 mM 농도로 젤 조제물 내에 존재한다. 특정 구체예에서, 완충제는 약 20 mM 내지 약 100 mM 농도로 존재한다. 일 구체예에서는 완충제는 약간 산성 pH의 아세테이트 또는 시트레이트와 같은 완충제이다. 일 구체예에서, 완충제는 pH가 약 4.5 내지 약 6.5인 아세트산나트륨 완충제이다. 일 구체예에서, 완충제는 pH가 약 5.0 내지 약 8.0 또는 약 5.5 내지 약 7.0인 시트르산나트륨 완충제이다.

[0235] 대안적 구체예에서, 사용된 완충제는 약간 염기성 pH의 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 바이카르보네이트, 카르보네이트 또는 포스페이트이다. 일 구체예에서, 완충제는 pH가 약 6.5 내지 약 8.5 또는 약 7.0 내지 약 8.0 인 중탄산나트륨 완충제이다. 또 다른 구체예에서, 완충제는 pH가 약 6.0 내지 약 9.0인 제2인산나트륨 완충제이다.

[0236] 코르티코스테로이드 및 증점제를 포함하는 제어 방출형 조제물 또는 장치도 본원에 개시된다. 적절한 점도 증진제는 애를 들어 젤화제 및 혼탁제를 포함한다. 일 구체예에서, 점도 증가된 조제물은 완충제를 포함하지 않는다. 다른 구체예에서, 점도 증가된 조제물은 약학적으로 허용되는 완충제를 포함한다. 필요에 따라서, 염화나트륨 또는 다른 등장화제를 경우에 따라 사용하여 장성을 조정한다.

[0237] 단지 예로서, 귀 허용가능한 점도 증진제는 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 폴리비닐파롤리돈, 카르복시메틸 셀룰로스, 폴리비닐 알콜, 황산나트륨 콘드로이틴, 히알루론산나트륨을 포함한다. 표적화된 귀 구조물에 적합한 다른 점도 증진제는 아카시아(아라비아검), 아가, 규산마그네슘알루미늄, 알긴산나트륨, 스테아르산나트륨, 블래더랙, 벤토나이트, 카보머, 카라기난, 카보풀, 크산탄, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스(MCC), 세라토니아, 키틴, 카르복시메틸화 키토산, 콘드리스, 텍스트로스, 푸르셀라란, 젤라틴, 가티검, 구아검, 헥토라이트, 락토스, 수크로스, 말토덱스트린, 만니톨, 소르비톨, 꿀, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 스테르콜리아검, 크산텀검, 트라가칸스검, 에틸 셀룰로스, 에틸히드록시에틸 셀룰로스, 에틸메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시에틸메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 폴리(히드록시에틸 메타크릴레이트), 옥시풀리젤라틴, 펙틴, 폴리겔린, 포비돈, 프로필렌 카르보네이트, 메틸 비닐 에테르/말레산 무수물 공중합체(PVM/MA) 폴리(메톡시에틸 메타크릴레이트), 폴리(메톡시에톡시에틸 메타크릴레이트), 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스(HPMC), 나트륨 카르복시메틸-셀룰로스(CMC), 이산화규소, 폴리비닐파롤리돈(PVP; 포비돈), Splenda®(텍스트로스, 말토덱스트린 및 수크랄로스) 또는 이의 조합을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 특정 구체예에서, 점도 증진 부형제는 MCC 및 CMC의 조합이다. 또 다른 구체예에서, 점도 증진제는 카르복시메틸화 키토산 또는 키틴 및 알기네이트의 조합이다. 본원에 개시된 키틴 및 알기네이트와 코르티코스테로이드의 조합은 제어 방출형 조제물로서 작용하여, 조제물로부터 코르티코스테로이드의 확산을 제한한다. 또한, 카르복시메틸화 키토산과 알기네이트의 조합을 경우에 따라 이용하여 정원창막을 통한 코르티코스테로이드의 침투성 증가를 보조한다.

[0238] 일부 구체예에서, 코르티코스테로이드 약 0.1 mM 내지 약 100 mM, 약학적으로 허용되는 점도제 및 주사용수를 포함하는 점도 증가된 조제물이 제공되며, 여기서 수중 점도제의 농도는 최종 점도가 약 100 내지 약 100,000 cP인 점도 증가된 조제물을 제공하는데 충분하다. 특정 구체예에서, 젤 점도는 약 100 내지 약 50,000 cP, 약 100 cP 내지 약 1,000 cP, 약 500 cP 내지 약 1500 cP, 약 1000 cP 내지 약 3000 cP, 약 2000 cP 내지 약 8,000 cP, 약 4,000 cP 내지 약 50,000 cP, 약 10,000 cP 내지 약 500,000 cP, 약 15,000 cP 내지 약 1,000,000 cP 범위 내이다. 다른 구체예에서, 점성이 더욱 큰 매체가 바람직한 경우, 생적합성 젤은 코르티코이드스테로이드를 중량 기준으로 약 35% 이상, 약 45% 이상, 약 55% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 또는 심지어 약 80% 이상 등을 포함한다. 매우 농축된 샘플에서, 점도 증가된 생적합성 조제물은 코르티코이드스테로이드를 중량 기준으로 약 25% 이상, 약 35% 이상, 약 45% 이상, 약 55% 이상, 약 65% 이상, 약 75% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 또는 약 95% 이상 또는 그 이상 등을 포함한다.

[0239]

일부 구체예에서, 본원에 개시된 젤 조제물의 점도는 개시된 임의의 수단으로 측정한다. 예를 들어, 일부 구체예에서, LVDV-II+CP Cone Plate Viscometer 및 Cone Spindle CPE-40를 사용하여 본원에 개시된 젤 조제물의 점도를 산정한다. 다른 구체예에서, 브룩필드(스핀들 및 컵) 점도계를 사용하여 본원에 개시된 젤 조제물의 점도를 산정한다. 일부 구체예에서, 본원에 언급된 점도 범위는 실온에서 측정한다. 다른 구체예에서, 본원에 언급된 점도 범위는 체온(예컨대, 건강한 인간의 평균 체온)에서 측정한다.

[0240]

일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 점도 증가된 귀 허용가능한 조제물은 1종 이상의 코르티코스테로이드 및 1종 이상의 젤화제를 포함한다. 젤 조제물의 제조시 사용하기 위한 적절한 젤화제는 세룰로스, 세룰로스 유도체, 세룰로스 에테르(예, 카르복시메틸세룰로스, 에틸세룰로스, 히드록시에틸세룰로스, 히드록시메틸세룰로스, 히드록시프로필메틸세룰로스, 히드록시프로필세룰로스, 메틸세룰로스), 구아검, 크산탄검, 로커스트빈검, 알기네이트(예, 알긴산), 실리케이트, 전분, 트라가칸스, 카르복시비닐 중합체, 카라기난, 파라핀, 석유 및 이의 임의의 조합 또는 혼합물을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 일부 다른 구체예에서, 히드록시프로필메틸세룰로스(Methocel®)를 젤화제로서 이용한다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 점도 증진제는 또한 본원에 제시된 젤 조제물에 대한 젤화제로서 이용된다.

[0241]

일부 구체예에서, 사용된 특정 코르티코스테로이드, 다른 약학 제제 또는 부형제/첨가제에 따라서 다른 젤 조제물이 유용하며, 따라서 본 개시내용의 범위에 속하는 것으로 간주된다. 예를 들어, 다른 시판 글리세린계 젤, 글리세린 유래 화합물, 콘쥬게이트 또는 가교된 젤, 매트릭스, 하이드로겔, 및 중합체뿐 아니라, 젤라틴 및 이의 유도체, 알기네이트, 및 알기네이트계 젤, 심지어 각종 천연 및 합성 하이드로겔 및 하이드로겔 유래 화합물은 모두 본원에 개시된 코르티코스테로이드 조제물에 유용할 것으로 기대된다. 일부 구체예에서, 귀 허용가능한 젤은 하이드로겔인 알기네이트 SAF®-Gel(Convatec, Princeton, N.J.), Duoderm® Hydroactive Gel(Convatec), Nu-gel®(Johnson & Johnson Medical, Arlington, Tex.); Carrasyn®(V) Acemannan Hydrogel (Carrington Laboratories, Inc., Irving, Tex.) 및 K-Y® Sterile (Johnson & Johnson)을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 추가의 구체예에서, 생분해성 생적합성 젤은 본원에 기술되고 개시된 귀 허용가능한 조제물 중에 존재하는 화합물을 나타낸다.

[0242]

포유동물에의 투여를 위해 개발된 일부 조제물, 그리고 인간 투여용으로 제제화되는 조성물에 있어서, 귀 허용가능한 젤은 실질적으로 조성물의 중량 전부를 포함한다. 다른 구체예에서, 귀 허용가능한 젤 조성물은 조성물의 약 98 중량% 또는 약 99 중량% 정도를 포함한다. 이는 실질적으로 비유동성 또는 실질적으로 점성 조제물이 필요한 경우에 바람직하다. 추가의 구체예에서, 약간 점성이 더 적거나, 또는 약간 더 유동성인 귀 허용가능한 약학 젤 조제물이 필요한 경우, 조제물의 생적합성 젤 부분은 화합물 약 50 중량% 이상, 약 60 중량% 이상, 약 70 중량% 이상, 또는 심지어 약 80 중량% 이상 또는 90 중량%를 포함한다. 이를 범위 내의 모든 중간 정수는 이 개시내용의 범위에 포함되는 것으로 고려되며, 일부 대안적인 구체예에서 더욱 유동성인(결과적으로 점성이 더욱 적은) 귀 허용가능한 젤 조성물, 예컨대 혼합물의 매트릭스 성분 또는 젤이 조성물의 약 50 중량% 이하, 약 40 중량% 이하, 약 30 중량% 이하를 구성하는 것들, 또는 심지어 약 15 중량% 또는 약 20 중량% 이하를 구성하는 것들과 같은 조성물을 제제화한다.

[0243]

### 정원창막 점막부착제

[0244]

또한, 구체예들의 범위 내에는 본원에 개시된 코르티코스테로이드 조제물 및 조성물 및 장치와 함께 정원창막 점막부착제의 첨가도 포함된다. 용어 '점막부착'은 3층 정원창막의 외막과 같이 생물학적 막의 뮤신층에 결합하는 물질에 대해 사용된다. 정원창막 점막부착 중합체로서 작용하기 위해서, 중합체는 일부 일반적인 생리화학적 특징, 예컨대 다수의 수소 결합 형성기에 의한 주로 음이온성 친수성, 점액/점막 조직 표면을 적시는 적절한 효면 특성 또는 점액망을 침투하는 충분한 유연성을 가진다.

[0245]

귀 허용가능한 조제물과 함께 사용되는 정원창 점막부착제는 1종 이상의 가용성 폴리비닐피롤리돈 중합체(PVP); 수팽윤성이지만 수불용성인 섬유상 가교된 카르복시 작용성 중합체; 가교된 폴리(아크릴산)(예, Carbopol® 947P); 카보머 단독중합체; 카보머 공중합체; 친수성 다당류 검, 말토덱스트린, 가교된 알기네이트 검, 수분 산성 폴리카르복실화 비닐 중합체, 이산화티탄, 이산화규소 및 점토로 이루어진 군에서 선택된 2종 이상의 미립자 성분, 또는 이의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 정원창막 점막부착제는 경우에 따라 귀 허용가능한 점도 증가 부형제와 함께 사용되거나, 또는 단독으로 사용되어 점막층 표적 귀 성분과 조성물의 상호 작용을 증가시킨다. 하나의 비제한적인 예로서, 점막부착제는 말토덱스트린 및/또는 알기네이트검이다. 사용된 경우, 조성물에 부여되는 정원창막 점막부착 특성은, 예를 들어 점막을 피복하는 양으로 와우창릉 또는 정원창막의 점막층에 코르티코스테로이드 조성물의 유효량을 전달하고, 이어서, 단지 예로서 내이의 전정 및/또는 와

우각 구조물을 포함하는 영향을 받은 영역에 조성물을 전달하기에 충분한 수준이 된다. 충분한 점막부착성을 결정하는 한 방법은, 비제한적인 예로서 점막 접착성 부형제의 부재 및 존재 하에 조성물의 잔류 또는 체류 시간 변화를 측정하는 것을 포함하여, 점막층과 조성물의 상호작용 변화를 모니터링하는 것을 포함한다.

[0246]

하나의 비제한적인 예로서, 정원창막 점막부착제는 말토덱스트린이다. 말토덱스트린은 경우에 따라 옥수수, 감자, 밀 또는 다른 식물 산물로부터 유도되는 전분의 가수분해에 의해 생성되는 탄수화물이다. 말토덱스트린은 경우에 따라 단독으로 또는 다른 정원창막 점막부착제와 함께 사용되어 본원에 개시된 조성물에 점막부착 특성을 부여한다. 일부 구체예에서, 말토덱스트린과 카보풀 중합체의 조합을 이용하여 본원에 개시된 조성물 또는 장치의 정원창막 점막부착 특성을 증가시킨다.

[0247]

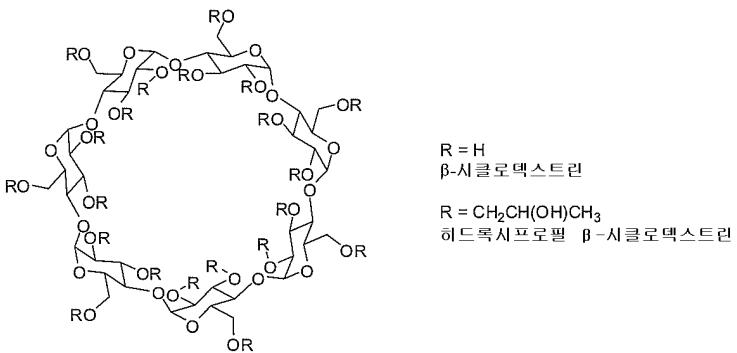
또 다른 구체예에서, 정원창막 점막부착제는 알킬-글리코시드 및/또는 사카라이드 알킬 에스테르이다. 본원에 사용되는 "알킬-글리코시드"는 소수성 알킬에 연결된 임의의 친수성 당류(예, 수크로스, 말토스 또는 글루코스)를 포함하는 화합물을 의미한다. 일부 구체예에서, 정원창막 점막부착제는 알킬-글리코시드이며, 여기서 알킬-글리코시드는 아미드 결합, 아민 결합, 카바메이트 결합, 에테르 결합, 티오에테르 결합, 에스테르 결합, 티오에스테르 결합, 글리코시드 결합, 티오글리코시드 결합 및/또는 우레이드 결합에 의해 소수성 알킬(예, 탄소 원자 약 6개 내지 약 25개를 함유하는 알킬)에 연결된 당을 포함한다. 일부 구체예에서, 정원창막 점막부착제는 헥실-, 헵틸-, 옥틸-, 노닐-, 데실-, 운데실-, 도데실-, 트리데실-, 테트라데실, 펜타데실-, 헥사데실-, 헵타데실-, 및 옥타데실  $\alpha$ - 또는  $\beta$ -D-말토시드; 헥실-, 헵틸-, 옥틸-, 노닐-, 데실-, 운데실-, 도데실-, 트리데실-, 테트라데실, 펜타데실-, 헥사데실-, 헵타데실-, 및 옥타데실  $\alpha$ - 또는  $\beta$ -D-수크로시드; 헥실-, 헵틸-, 옥틸-, 도데실-, 트리데실-, 및 테트라데실- $\beta$ -D-티오말토시드; 헵틸- 또는 옥틸-1-티오- $\alpha$ - 또는  $\beta$ -D-글루코파라노시드; 알킬 티오수크로스; 알킬 말토트리오시드; 수크로스  $\beta$ -아미노-알킬 에테르의 장쇄 지방족 탄산 아미드; 알킬쇄에 아미드 결합에 의해 연결된 팔라티노스 또는 이소말타민의 유도체 및 알킬쇄에 우레아에 의해 연결된 이소말타민의 유도체; 수크로스  $\beta$ -아미노-알킬 에테르의 장쇄 지방족 탄산 우레이드 및 수크로스  $\beta$ -아미노-알킬 에테르의 장쇄 지방족 탄산 아미드이다. 일부 구체예에서, 정원창막 점막부착제는 알킬-글리코시드이며, 여기서, 알킬 글리코시드는 탄소 원자가 9-16개인 알킬쇄에 글리코시드 결합에 의해 연결된 말토스, 수크로스, 글루코스 또는 이의 조합(예, 노닐-, 데실-, 도데실- 및 테트라데실 수크로시드; 노닐-, 데실-, 도데실- 및 테트라데실 글루코시드; 및 노닐-, 데실-, 도데실- 및 테트라데실 말토시드)이다. 일부 구체예에서, 정원창막 점막부착제는 알킬-글리코시드이고, 이 때 알킬 글리코시드는 도데실 말토시드, 트리데실말토시드 및 테트라데실말토시드이다. 일부 구체예에서, 귀 허용가능한 침투 증진제는 알킬-글리코시드를 포함하는 계면활성제이며, 여기서 알킬 글리코시드는 테트라데실- $\beta$ -D-말토시드이다. 일부 구체예에서, 정원창막 점막부착제는 알킬-글리코시드이고, 이 때 알킬 글리코시드는 하나 이상의 글루코스를 가지는 이당류이다. 일부 구체예에서, 귀 허용가능한 침투 증진제는  $\alpha$ -D-글루코파라노실- $\beta$ -글리코파라노시드, n-도데실-4-O- $\alpha$ -D-글루코파라노실- $\beta$ -글리코파라노시드, 및/또는 n-테트라데실-4-O- $\alpha$ -D-글루코파라노실- $\beta$ -글리코파라노시드를 포함하는 계면활성제이다. 일부 구체예에서, 정원창막 점막부착제는 알킬-글리코시드이며, 이 때 알킬-글리코스드는 임계 미셀 농도(CMC)가 순수 또는 수용액 중에서 약 1 mM 미만이다. 일부 구체예에서, 정원창막 점막부착제는 알킬-글리코시드이고, 이 때 알킬 글리코시드 내의 산소 원자가 황 원자로 치환되어 있다. 일부 구체예에서, 정원창막 점막부착제는 알킬-글리코시드이고, 이 때 알킬 글리코시드는  $\beta$  아노머이다. 일부 구체예에서, 정원창막 점막부착제는 알킬-글리코시드이며, 이 때 알킬-글리코스드는  $\beta$  아노머를 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.5%, 또는 99.9% 포함한다.

[0248]

#### 귀 허용가능한 시클로덱스트린 및 기타 안정화 조제물

[0249]

특정 구체예에서, 귀 허용가능한 조제물은 대안적으로 시클로덱스트린을 포함한다. 시클로덱스트린은 각각  $\alpha$ -시클로덱스트린,  $\beta$ -시클로덱스트린, 또는  $\gamma$ -시클로덱스트린이라고 불리우는 6, 7, 또는 8 글루코파라노스 단위를 포함하는 환형 올리고당류이다. 시클로덱스트린은 수용성을 증가시키는 친수성 외부와 공동을 형성하는 소수성 내부를 가진다. 수성 환경에서, 다른 분자의 소수성 부분이 종종 시클로덱스트린의 공동으로 진입하여 포접화합물을 형성한다. 또한, 시클로덱스트린은 소수성 공동 안에 있지 않은 분자와도 다른 종류의 비결합성 상호작용을 할 수 있다. 시클로덱스트린은 각 글루코파라노스 단위에 대한 3개의 자유 히드록실기, 즉  $\alpha$ -시클로덱스트린 상의 18 히드록실기,  $\beta$ -시클로덱스트린 상의 21 히드록실기, 및  $\gamma$ -시클로덱스트린 상의 24 히드록실기를 가진다. 이들 히드록실기 중 하나 이상은 임의의 수의 반응물과 반응하여, 히드록시프로필 에테르, 설포네이트 및 설포알킬에테르를 포함하여 여러 가지 시클로덱스트린 유도체를 형성할 수 있다.  $\beta$ -시클로덱스트린 및 히드록시프로필- $\beta$ -시클로덱스트린(HP $\beta$ CD)의 구조가 하기에 제시되어 있다.



[0250]

[0251] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 약학 조성물에 시클로덱스트린을 사용하면 약물 용해도가 증가한다. 용해도가 증가된 많은 경우에 포접 화합물이 관련되지만; 시클로덱스트린과 불용성 화합물 사이의 다른 상호작용도 용해도를 개선시킨다. 하드록시프로필- $\beta$ -시클로덱스트린(HP $\beta$ CD)은 벌열원 무함유 화합물로서 시판된다. 이것은 물에 잘 용해되는 비흡습성 백색 분말이다. HP $\beta$ CD는 열적으로 안정하며, 중성 pH에서 분해되지 않는다. 따라서, 시클로덱스트린은 조성물 또는 조제물 중에 치료제의 용해도를 증가시킨다. 따라서, 일부 구체예에서, 시클로덱스트린을 포함시켜 본원에 개시된 조제물 중의 귀 허용가능한 코르티코스테로이드의 용해도를 증가시킨다. 다른 구체예에서, 시클로덱스트린은 또한 본원에 개시된 조제물 내의 제어 방출형 부형제로 작용한다.

[0252]

단지 예로서, 사용하기 위한 시클로덱스트린 유도체는  $\alpha$ -시클로덱스트린,  $\beta$ -시클로덱스트린,  $\gamma$ -시클로덱스트린, 하드록시에틸  $\beta$ -시클로덱스트린, 하드록시프로필  $\gamma$ -시클로덱스트린, 황산화  $\beta$ -시클로덱스트린, 황산화  $\alpha$ -시클로덱스트린, 설포부틸 에테르  $\beta$ -시클로덱스트린을 포함한다.

[0253]

본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용되는 시클로덱스트린의 농도는 생리화학적 성질, 약물동태학적 성질, 부작용 또는 불리한 사건, 조제 고려사항 또는 치료 활성제, 또는 이의 염 또는 프로드럭, 또는 조성물의 다른 부형제의 특성과 관련된 다른 인자들에 따라 달라진다. 따라서, 어떤 환경에서는, 본원에 개시된 조성물 및 방법에 따라 사용되는 시클로덱스트린의 농도 또는 양은 필요에 따라서 달라질 것이다. 사용되는 경우, 본원에 개시된 임의의 조제물 중의 제어 방출형 부형제로서 작용하고/하거나 코르티코스테로이드의 용해도를 증가시키는데 필요한 시클로덱스트린의 양은, 본원에 개시된 원리, 실시예 및 교시내용을 이용하여 선택한다.

[0254]

본원에 개시된 귀 허용가능한 조제물에 유용한 다른 안정화제는, 예를 들어 지방산, 지방 알콜, 알콜, 장쇄 지방산 에스테르, 장쇄 에테르, 지방산의 친수성 유도체, 폴리비닐 필룰리돈, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 알콜, 탄화수소, 소수성 중합체, 수분 흡수 중합체, 및 이의 조합을 포함한다. 일부 구체예에서, 안정화제의 아미드 유사체도 사용된다. 추가의 구체예에서, 선택된 안정화제는 조제물의 소수성을 변화시키거나(예, 올레산, 왁스), 또는 조제물 내 각종 성분의 혼합을 향상시키고(예, 에탄올), 조제물 내의 수분 농도를 조절하고(예, PVP 또는 폴리비닐파롤리돈), 상 이동성을 조절하며(장쇄 지방산, 알콜, 에스테르, 에테르, 아미드 등, 또는 이의 혼합물과 같이 용점이 실온보다 높은 물질; 왁스) 및/또는 조제물과 캡슐화 물질의 상용성을 증가시킨다(예, 올레산 또는 왁스). 또 다른 구체예에서, 이를 안정화제의 일부를 용매/공용매(예, 에탄올)로 사용한다. 다른 구체예에서, 안정화제는 코르티코스테로이드의 분해를 억제하기에 충분한 양으로 존재한다. 그러한 안정화제의 예는, 하기를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다: (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 폴리리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 텍스트란 설페이트, (k) 시클로덱스트린, (l) 웨토산 폴리설페이트 및 기타 헤파리노이드, (m) 마그네슘 및 아연과 같은 2가 양이온; 또는 (n) 이의 조합.

[0255]

추가의 유용한 코르티코스테로이드 귀 허용가능한 조제물은 단백질 응집 속도를 감소시켜 코르티코이드 조제물의 안정성을 향상시키는 1종 이상의 항응집 첨가제를 포함한다. 선택된 항응집 첨가제는 코르티코스테로이드, 예를 들어 코르티코스테로이드 항체가 노출되는 조건의 성질에 따라서 달라진다. 예를 들어, 교반 및 가열 응력을 실시하는 어떤 조제물은 동결건조 및 재구성을 실시하는 조제물과는 다른 항응집 첨가제를 필요로 한다. 유용한 항응고 첨가제는, 단지 예로서, 우레아, 염화구아니디늄, 단순 아미노산, 예컨대 글리신 또는 아르기닌, 당, 폴리알콜, 폴리소르베이트, 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 및 텍스트란, 알킬 당류, 예컨대 알킬 글리코사이드, 및 계면활성제를 포함한다.

[0256]

다른 유용한 조제물은 필요에 따라 화학적 안정성을 증가시키는 1종 이상의 귀 허용가능한 항산화제를 임의로 포함한다. 적절한 항산화제는, 단지 예로서, 아스코르브산, 메티오닌, 티오향산나트륨, 및 메타아황산나트륨을 포함한다. 일 구체예에서, 항산화제는 금속 칼레이트제, 티올 함유 화합물 및 다른 일반적인 안정화제로부터 선택된다.

[0257]

또 다른 유용한 조성물은 물리적 안정성을 증가시키거나, 또는 다른 목적으로 1종 이상의 귀 허용가능한 계면활성제를 포함한다. 적절한 비이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 식물성 오일, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 (60) 경화 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어 옥토시놀 10, 옥토시놀 40을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0258]

일부 구체예에서, 본원에 개시된 귀 허용가능한 약학 조제물은 약 1일 이상, 약 2일 이상, 약 3일 이상, 약 4일 이상, 약 5일 이상, 약 6일 이상, 약 1주 이상, 약 2주 이상, 약 3주 이상, 약 4주 이상, 약 5주 이상, 약 6주 이상, 약 7주 이상, 약 8주 이상, 약 3개월 이상, 약 4개월 이상, 약 5개월 이상 또는 약 6개월 이상 중 임의의 기간 동안 화합물 분해에 대해 안정하다. 다른 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 약 1주 이상 동안 화합물 분해에 대해 안정하다. 약 1개월 이상 동안 화합물 분해에 대해 안정한 조제물이 또한 본원에 개시되어 있다.

[0259]

다른 구체예에서, 추가의 계면활성제(공동 계면활성제) 및/또는 완충제를, 앞서 본원에 개시된 약학적으로 허용되는 비히클 1종 이상과 배합하여 계면활성제 및/또는 완충제가 안정성을 위해 최적 pH에서 생성물을 유지하도록 한다. 적절한 공동 계면활성제는, a) 천연 및 합성 친지성 제제, 예컨대, 인지질, 콜레스테롤, 및 콜레스테롤 지방산 에스테르 및 이의 유도체; b) 비이온성 계면활성제(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 지방 알콜 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르 (Spans), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(예, 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레이트 (Tween 80), 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노스테아레이트 (Tween 60), 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트 (Tween 20) 및 기타 Tween 제품, 소르비탄 에스테르, 글리세롤 에스테르, 예컨대, Myrij 및 글리세롤 트리아세테이트 (트리아세틴), 폴리에틸렌 글리콜, 세틸 알콜, 세토스테아릴 알콜, 스테아릴 알콜, 폴리소르베이트 80, 폴록사민, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체(예, Cremophor® RH40, Cremphor A25, Cremphor A20, Cremphor® EL) 및 기타 Cremophor 제품, 설포숙시네이트, 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 올레이트(Labrafil M 1944 CS), PEG-6 글리세릴 리놀레이트(Labrafil M 2125 CS); 프로필렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르, 예컨대 프로필렌 글리콜 라우레이트, 프로필렌 글리콜 카프릴레이트/카프레이트; Brij® 700, 아스코르빌-6-팔미테이트, 스테아릴아민, 나트륨 라우릴 설페이트, 폴리옥시에틸렌글리세롤 트리이리시놀레이트, 및 이의 조합 또는 혼합물을 포함함); c) 음이온성 계면 활성제(예를 들어, 칼슘 카르복시메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 나트륨 설포숙시네이트, 디옥틸, 알긴산나트륨, 알킬 폴리옥시에틸렌 설페이트, 라우릴황산나트륨, 스테아릴산트리에탄올아민, 라우르산칼륨, 담즙산염, 및 이의 조합 또는 혼합물을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아님); 및 d) 양이온성 계면활성제, 예컨대 브롬화세틸트리메틸암모늄 및 염화라우릴디메틸벤질암모늄을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0260]

추가의 구체예에서, 본 개시내용의 귀 허용가능한 조제물에서 1종 이상의 공동 계면활성제가 이용되는 경우, 이를 완충제는, 예컨대 약학적으로 허용되는 비히클과 배합되며, 최종 조제물 중에, 예컨대 약 0.1% 내지 약 20%, 약 0.5% 내지 약 10% 범위의 양으로 존재한다.

[0261]

일 구체예에서, 더욱 안정한 환경을 제공할 수 있도록 희석제를 또한 사용하여 코르티코스테로이드 또는 다른 약학 화합물을 안정화시킨다. 인산염 완충 염수 용액을 포함하나, 이에 제한되지 않는, (pH 조절 또는 유지도 제공할 수 있는) 완충 용액 중에 용해된 염을 희석제로서 이용한다. 다른 구체예에서, 코르티코스테로이드 조제물이 표적으로 하는 와우각 부분에 따라서, 겔 조제물은 내림프액 또는 외립프액과 등장성이다. 등장성 제제는 등장화제를 첨가하여 제공한다. 적절한 등장화제는 임의의 약학적으로 허용되는 당, 염 또는 이의 임의의 조합 또는 혼합물, 예컨대 비제한적인 예로서 텍스트로스 또는 염화나트륨을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 등장화제의 양은 본원에 개시된 바와 같이 약학 조제물의 표적 구조물에 따라서 달라진다.

[0262]

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

[0263] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 귀 허용가능한 겔 조제물은 대안적으로 또는 추가로 미생물 성장을 방지하는 보존제를 포함한다. 본원에 기재된 점도 증가된 조제물에 사용하기 위한 적절한 귀 허용가능한 보존제는 벤조산, 봉산, p-히드록시벤조에이트, 알콜, 4급 화합물, 안정화된 이산화염소, 수은제, 예컨대 메르펜 및 티오메살, 전술한 것들의 혼합물 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0264] 추가의 구체예에서, 본원에 개시된 귀 허용가능한 조제물에서, 보존제는 단지 예로서 항균제이다. 일 구체예에서, 조제물은 보존제, 예를 들어, 메틸 파라벤, 중아황산나트륨, 티오황산나트륨, 아스코르베이트, 코로부탄올, 티메로살, 파라벤, 벤질 알콜, 페닐에탄올 등을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 메틸 파라벤은 농도가 약 0.05% 내지 약 1.0%, 약 0.1% 내지 약 0.2%이다. 추가의 구체예에서, 물, 메틸파라벤, 히드록시에틸셀룰로스 및 시트르산나트륨을 혼합하여 겔을 제조한다. 추가의 구체예에서, 물, 메틸파라벤, 히드록시에틸셀룰로스 및 아세트산나트륨을 혼합하여 겔을 제조한다. 추가의 구체예에서, 120°C에서 약 20분 동안 오토클레이브 처리하여 혼합물을 멸균하고, 본원에 개시된 코르티코스테로이드 적량과 혼합하기 전에 pH, 메틸파라벤 농도 및 점도에 대해 시험한다.

[0265] 약물 전달 비히클에 사용되는 적절한 귀 허용가능한 수용성 보존제는 중아황산나트륨, 티오황산나트륨, 아스코르베이트, 코로부탄올, 티메로살, 파라벤, 벤질알콜, 부틸화된 히드록시톨루엔(BHT), 페닐에탄올 등을 포함한다. 이들 제제는, 일반적으로 중량 기준으로 약 0.001% 내지 약 5%, 바람직하게는 중량 기준으로 약 0.01 내지 약 2%의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 귀 적합한 조제물은 보존제를 포함하지 않는다.

#### 정원창막 침투 증진제

[0266] 또 다른 구체예에서, 조제물은 1종 이상의 정원창막 침투 증진제를 추가로 포함한다. 정원창막을 통한 침투는 정원창막 침투 증진제의 존재에 의해 향상된다. 정원창막 침투 증진제는, 정원창막을 통해 동시 투여된 물질의 수송을 촉진하는 화학적 실체이다. 정원창막 침투 증진제는 그 화학 구조에 따라서 분류된다. 이온성 및 비이온성 둘다의 계면활성제, 예컨대 라우릴황산나트륨, 라우르산나트륨, 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르, 라우레스-9, 도데실황산나트륨, 디옥틸설포숙신산나트륨, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르 (PLE), Tween® 80, 노닐페녹시폴리에틸렌 (NP-POE), 폴리소르베이트 등은 정원창막 침투 증진제로서 작용한다. 담즙산염(예컨대 글리코콜산나트륨, 데옥시콜산나트륨, 타우로콜산나트륨, 타우로디히드로포시드산나트륨, 글리코디히드로포시드산나트륨 등), 지방산 및 유도체(예컨대 올레산, 카프릴산, 모노- 및 디-글리세라이드, 라우르산, 아실콜린산, 카프릴산, 아실카르니틴, 카프르산나트륨 등), 킬레이트제(예컨대 EDTA, 시트르산, 살리실레이트 등), 셀록시드(예컨대, 디메틸 셀록시드(DMSO), 데실메틸 셀록시드 등), 및 알콜(예컨대 에탄올, 이소프로판올, 글리세롤, 프로판디올 등)도 정원창막 침투 증진제로서 작용한다.

#### 정원창막 침투성 리포솜

[0267] 코르티코스테로이드 조제물 또는 조성물을 캡슐화하기 위해 리포솜 또는 지질 인자를 또한 사용할 수 있다. 수성 매체에 완만하게 분산된 인지질은 지질층을 분리하는 포집 수정 매체 부분을 가지는 다층 소포를 형성한다. 다층 소포의 초음파 처리 또는 격렬 교반 결과, 흔히 리포솜이라고 하는 약 10-1000 nm의 단층 소포가 형성된다. 이들 리포솜은 코르티코스테로이드 또는 다른 약학 제제 담체로서 여러 가지 유리한 점이 있다. 이들은 생물학적으로 불활성, 분해성, 비독성 및 비항원성이다. 리포솜은 각종 크기로 형성되며, 다양한 조성과 표면 특성을 가진다. 또한, 각종 제제를 포집하고 리포솜 붕괴 부위에서 제제를 방출할 수 있다.

[0268] 귀 허용가능한 리포솜에 사용하기 위한 적절한 인지질은, 예를 들어 포스파티딜 콜린, 에탄올아민 및 세린, 스핑고마이엘린, 카르디오리핀, 플라스말로겐, 포스파티드산 및 세레브로시드, 특히 비독성의 약학적으로 허용되는 유기 용매 중에서 코르티코스테로이드와 함께 용해되는 것들이다. 바람직한 인지질은, 예를 들어 포스파티딜 콜린, 포스파디딜 에탄올아민, 포스파티딜 세린, 포스파티딜 이노시톨, 리소포스파티딜 콜린, 포스파티딜 글리세롤 등, 및 이의 혼합물, 특히 레시틴, 예컨대 소야 레시틴이다. 본 조제물 중에 사용되는 인지질의 양은 약 10 내지 약 30%, 바람직하게는 약 15 내지 약 25%이며, 특히 약 20%이다.

[0269] 친지성 첨가제는 리포솜의 특성을 선택적으로 변형시키는데 유리하게 사용될 수 있다. 그러한 첨가제의 예는, 단지 예로서, 스테아릴아민, 포스파티드산, 토코페롤, 콜레스테롤, 콜레스테롤 헤미숙시네이트 및 라놀린 추출물을 포함한다. 사용된 친지성 첨가제의 양은 0.5 내지 8%, 바람직하게는 1.5 내지 4%, 특히 약 2%이다. 일반적으로, 친지성 첨가제의 양과 인지질의 양의 비는 약 1:8 내지 약 1:12, 특히 약 1:10이다. 상기 인지질, 친지성 첨가제 및 코르티코스테로이드 및 기타 약학 화합물을, 상기 성분을 용해시키는 약학적으로 허용되는 비독성 유

기 용매계와 함께 사용한다. 상기 용매계는 코르티코스테로이드를 완전히 용해시켜야 할 뿐 아니라, 안정한 단일 2층 리포솜의 조제물도 가능하게 해야 한다. 상기 용매계는 디메틸이소소르비드 및 테트라글리콜(글리코푸롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜 폴리에틸렌 글리콜 에테르)을 약 8% 내지 약 30%의 양으로 포함한다. 상기 용매계에서, 디메틸이소소르비드의 양과 테트라글리콜의 양의 비는 약 2:1 내지 약 1:3, 특히 약 1:1 내지 약 1:2.5, 바람직하게는 약 1:2이다. 최종 조성물 중 테트라글리콜의 양은 5 내지 20%, 특히 5 내지 15%로 다양하며, 바람직하게는 약 10%이다. 따라서 최종 조성물 중의 디메틸이소소르비드의 양은 3 내지 10%, 특히 3 내지 7%, 특히 약 5%이다.

[0272] 이하, 사용된 용어 "유기 성분"은 상기 인지질, 친지성 첨가제 및 유기 용매를 포함하는 혼합물을 의미한다. 코르티코스테로이드를 유기 성분 또는 다른 수단에 용해시켜 제제의 완전한 활성을 유지할 수 있다. 최종 조제물 중의 코르티코스테로이드의 양은 0.1 내지 5.0%일 수 있다. 또한, 항산화제와 같은 다른 성분들을 유기 성분에 첨가할 수 있다. 그 예는 토코페롤, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 아스코르빌 팔미테이트, 아스코르빌 올레이트 등을 포함한다.

[0273] 다른 구체예에서, 겔 조제물 및 점증 증가 조제물을 포함하여, 귀 허용가능한 조제물은 부형제, 기타 의약 또는 약학 제제, 담체, 보조제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용액 촉진제, 염, 안정화제, 소포제, 항산화제, 분산제, 습윤제, 계면활성제 및 이의 조합을 추가로 포함한다.

[0274] 본원에 개시된 귀 허용가능한 조제물에 사용하기 적당한 담체는 표적으로 하는 귀 구조물의 생리학적 환경에 적합한 임의의 약학적으로 허용되는 용매를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또 다른 구체예에서, 염기는 약학적으로 허용되는 계면활성제 및 용매의 조합이다.

[0275] 일부 구체예에서, 기타 부형제는 스테아릴푸마르산나트륨, 디에탄올아민 세틸 설페이트, 이소스테아레이트, 폴리에톡실화 피마자유, 논옥실 10, 옥토시놀 9, 라우릴황산나트륨, 소르비탄 에스테르 (소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 세스퀴올레이트, 소르비탄 트리올레이트, 소르비탄 트리스테아레이트, 소르비탄 라우레이트, 소르비탄 올레이트, 소르비탄 팔미테이트, 소르비탄 스테아레이트, 소르비탄 디올레이트, 소르비탄 세스퀴-이소스테아레이트, 소르비탄 세스퀴스테아레이트, 소르비탄 트리-이소스테아레이트), 레시틴 약학적으로 허용되는 염 및 이의 조합 또는 혼합물을 포함한다.

[0276] 다른 구체예에서, 담체는 폴리소르베이트이다. 폴리소르베이트는 소르비탄 에스테르의 비이온성 계면활성제이다. 본 개시내용에 유용한 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80 (Tween 80) 및 이의 임의의 조합 또는 혼합물을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 추가의 구체예에서, 폴리소르베이트 80이 약학적으로 허용되는 담체로서 사용된다.

[0277] 일부 구체예에서, 약학 전달 비히를의 제조시 이용되는 수용성 글리세린계 귀 허용가능한 점도 증가 조제물은 수용성 글리세린 화합물을 적어도 약 0.1% 또는 그 이상 함유하는 1종 이상의 코르티코스테로이드를 포함한다. 일부 구체예에서, 코르티코스테로이드 비율은 총 약학 조제물의 중량 또는 부피를 기준으로 약 1% 내지 약 95%, 약 5% 내지 약 80%, 약 10% 내지 약 60%로 다양하다. 일부 구체예에서, 각 치료적으로 유용한 코르티코스테로이드 조제물 중 화합물(들)의 양은, 임의의 제공된 화합물의 단위 용량으로 적당한 용량이 얻어지도록 준비한다. 용해도, 생체이용률, 생물학적 반감기, 투여 경로, 생성물 저장 수명뿐 아니라, 다른 약리학적 고려사항과 같은 인자들도 본원에서 고려되어 진다.

[0278] 필요에 따라서, 귀 허용가능한 약학 겔은 또한 공용매 및 완충제를 포함한다. 적절한 귀 허용가능한 수용성 완충제는 알칼리 또는 알칼리토 금속 카르보네이트, 포스페이트, 바이카르보네이트, 시트레이트, 보레이트, 아세테이트, 숙시네이트 등, 예컨대 나트륨 포스페이트, 시트레이트, 보레이트, 아세테이트, 바이카르보네이트, 카르보네이트 및 트로메타민(TRIS)이다. 이들 제제는 pH 7.4±0.2, 바람직하게는 7.4로 시스템을 유지하기에 충분한 양으로 존재한다. 따라서, 완충제는 총 조성물의 중량 기준으로 5%이다.

[0279] 공용매는 코르티코스테로이드 용해도를 증가시키기 위해 사용되지만, 일부 코르티코스테로이드 또는 기타 약학 화합물은 불용성이다. 종종 이들을 적절한 혼탁제 또는 점도 증가제의 보조 하에 중합체 비히를 중에 혼탁시킨다.

[0280] 또한, 일부 약학 부형제, 희석제 또는 담체는 잠재적으로 이독성이다. 예를 들어, 일반적 보존제인 벤즈알코늄 클로라이드는 이독성이고, 따라서 전정 또는 와우각 구조물로 도입시 잠재적으로 유해하다. 제어 방출형 코르티코스테로이드 조제물을 조제할 때, 적절한 부형제, 희석제 또는 담체를 배합하거나 또는 피하여 조제물로부터

잠재적 이독성 성분을 감소 또는 제거하거나, 또는 상기 부형제, 희석제 또는 담체의 양을 줄일 것을 권장한다. 경우에 따라서, 제어 방출형 코르티코스테로이드 조제물은 귀보호제, 예컨대 항산화제, 알파 리포산, 칼슘, 포스포마이신 또는 철 키클레이터를 포함하여, 특정 치료제 또는 부형제, 희석제 또는 담체의 사용으로 생길 수 있는 잠재적 이독성 효과를 상쇄한다.

#### [0281] 치료 방법

#### [0282] 투약 방법 및 계획

내이에 전달되는 약물은 경구, 정맥내 또는 근내 경로를 통해 전신 투여되어 왔다. 그러나, 내이에 국부적인 병리를 위해 전신 투여하면, 전신 독성 및 불리한 부작용 가능성이 증가하고, 혈청에서 높은 수준의 약물이 발견되고 내이에서는 상응하게 낮은 수준이 관찰되는 비-생산적인 약물 분포를 나타낸다.

치료제의 고실내 주사란 치료제를 고막 뒤에서 중이 및/또는 내이로 주사하는 방법이다. 일 구체예에서, 본원에 개시된 조제물을, 경고막 주사를 통해 정원창막에 직접 투여한다. 또 다른 구체예에서, 본원에 개시된 코르티코스테로이드 귀 허용가능한 조제물을, 내이에의 비-경고막 접근을 통해 정원창막에 직접 투여한다. 추가의 구체예에서, 본원에 개시된 조제물을 와우창릉의 변형을 포함하는 정원창에의 외과적 방법을 통해 정원창막에 투여한다.

일 구체예에서, 전달 시스템은 고막을 관통하고, 내이의 정원창막 또는 와우창릉에 직접 접근할 수 있는 주사기와 바늘이다. 일부 구체예에서, 주사기의 바늘은 18 게이지보다 큰 바늘이다. 또 다른 구체예에서, 바늘 게이지는 18 게이지 내지 31 게이지이다. 추가의 다른 구체예에서, 바늘 게이지는 25 게이지 내지 30 게이지이다. 코르티코스테로이드 조성물 또는 조제물의 농밀도 또는 점도에 따라서, 주사기 또는 피하 주사 게이지 레벨을 이에 따라 변화시킬 수 있다.

또 다른 구체예에서, 바늘은 젤 조제물의 즉석 전달에 사용되는 피하 바늘이다. 피하 바늘은 1회 사용 바늘 또는 일회용 바늘일 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 바와 같은 약학적으로 허용가능한 젤 기반의 코르티코스테로이드 함유 조성물의 전달에 주사기를 사용할 수 있으며, 이 때 상기 주사기는 프레스-핏(Luer) 또는 트위스트-온(Luer-lock) 팁팅을 구비한다. 일 구체예에서, 주사기는 피하 주사기이다. 또 다른 구체예에서, 주사기는 플라스틱 또는 유리로 제조된다. 또 다른 구체예에서, 피하 주사기는 1회 사용 주사기이다. 추가의 구체예에서, 유리 주사기는 멸균할 수 있다. 또 추가의 구체예에서, 멸균은 오토클레이브를 통해 실시한다. 또 다른 구체예에서, 주사기는 원통형 주사기 본체를 포함하며, 여기에 젤 조제물을 사용전에 보관한다. 또 다른 구체예에서, 주사기는 원통형 주사기 본체를 포함하며, 여기에 본원에 개시된 바와 같은 코르티코스테로이드 약학적으로 허용되는 젤 기반의 조성물을 사용 전에 저장하여, 편리하게 적절한 약학적으로 허용되는 완충제와 혼합될 수 있게 한다. 다른 구체예에서, 주사기는 그 내부에 함유된 코르티코스테로이드 또는 다른 약학적 성분을 안정화시키거나, 또는 그렇지 않으면 안정하게 저장하기 위한 다른 부형제, 안정화제, 혼탁제, 희석제 또는 이의 조합을 포함할 수 있다.

일부 구체예에서, 주사기는 원통형 주사기 본체를 포함하며, 이 때 본체는 각 구획이 귀 허용가능한 코르티코스테로이드 젤 조제물의 1종 이상의 성분을 저장할 수 있도록 구획화되어 있다. 추가의 구체예에서, 구획화 본체를 구비한 주사기는 중이 또는 내이로의 주사 이전에 성분들이 혼합될 수 있게 한다. 다른 구체예에서, 전달 시스템은 복수의 주사기를 포함하며, 복수의 주사기 각각은 각 성분이 주사 이전에 사전 혼합되거나 또는 주사 후에 혼합되도록 젤 조제물의 1종 이상의 성분을 함유한다. 추가의 구체예에서, 본원에 개시된 주사기는 하나 이상의 저장소를 포함하며, 상기 하나 이상의 저장소는 코르티코스테로이드 또는 약학적으로 허용되는 완충제, 또는 점도 증가제, 예컨대 젤화제 또는 이의 조합을 포함한다. 시판되는 주사 장치는 경우에 따라서 주사기 배럴, 바늘이 들어있는 바늘 어셈블리, 플러저 로드가 달린 플런저 및 고정 플랜지를 구비한 즉시 사용가능한 플라스틱 주사기로서 가장 단순한 형태로 사용되어, 고실내 주사한다.

일부 구체예에서, 전달 장치는 중이 및/또는 내이에 치료제를 투여되도록 고안된 기기이다. 예를 들면 다음과 같다: GYRUS Medical GmbH는 정원창와의 시각화 및 이로의 약물 전달을 위한 마이크로-검이경을 제공하며; Arenberg은 그 개시 내용이 본원에 참고로 포함된 미국 특허 5,421,818호; 5,474,529호; 및 5,476,446호에 개시된 내이 구조물로의 유체 전달을 위한 의약 치료 장치를 개시한다. 그 개시 내용이 본원에 참고로 포함된 미국 특허 출원 08/874,208호는 내이에 치료제를 전달하기 위한 유체 전달관을 이식하는 외과적 방법을 개시한다. 본원에 그 개시 내용이 참고로 포함되는 미국 특허 출원 공개공보 2007/0167918호는 고실내 유체 샘플링 및 의약 적용을 위한 조합형 귀 흡인기 및 의약 분배기를 추가로 개시한다.

- [0289] 본원에 개시된 조제물 및 이의 투여 방법은 또한 내이 구획의 직접 주입 또는 관류 방법에 적용가능하다. 따라서, 본원에 개시된 조제물은, 비체한적인 예로서 와우개창술, 미로절개술, 유양돌기개방술, 등골절제술, 내림프 액 소낭절제술 등을 포함하는 의과적 절차에 유용한다.
- [0290] 본원에 개시된 코르티코스테로이드 화합물(들)을 함유하는 귀 허용가능한 조성물 또는 조제물은 예방 및/또는 처치 치료를 위해 투여된다. 치료 용도에 있어서, 코르티코스테로이드 조성물을 자가면역 질환, 병태 또는 장애를 이미 앓고 있는 환자에게, 상기 질환, 장애 또는 병태의 증상을 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 억제하는 데 충분한 양으로 투여한다. 이러한 용도에 사용하기에 유효한 양은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 경과, 이전의 요법, 환자의 건강 상태 및 약물 반응도, 및 치료 의사의 판단에 따라 좌우된다.
- [0291] 환자의 병태가 개선되지 않는 경우, 의사의 판단 하에 코르티코스테로이드 화합물의 투여를 만성적으로, 즉, 환자의 일생을 포함하는, 장기간 동안 실시하여, 환자의 질병 또는 병태의 증상을 개선하거나 또는 그 밖에 조절 또는 제한할 수 있다.
- [0292] 환자의 상태가 개선된 경우에는, 의사의 판단 하에 코르티코스테로이드 화합물을 연속 투여할 수 있으며; 대안적으로, 투여되는 약물의 용량을 일정한 기간 동안 일시적으로 감소시키거나 또는 일시적으로 보류할 수 있다 (즉, "휴약기"). 휴약기 기간은, 예를 들어 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 포함하여 2일 내지 1년으로 다양하다. 휴약기 동안의 용량 감소는, 예를 들어, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 및 100%를 포함하여 10%-100%일 수 있다.
- [0293] 환자의 자가면역 증상이 개선되면, 필요에 따라 코르티코스테로이드 유지 용량을 투여한다. 이어서, 투여 용량 또는 빈도 또는 둘다를 증상에 따라서, 개선된 질병, 장애 또는 병태가 유지되는 수준으로 임의로 감소시킨다. 특정 구체예에서, 환자는 임의의 증상 재발시 장기간 동안 간헐적 치료를 받아야 한다.
- [0294] 그러한 양에 해당하는 코르티코스테로이드의 양은, 예컨대 투여되는 특정 코르티코스테로이드, 투여 경로, 치료 할 자가면역 병태, 치료할 표적 부위 및 치료할 피험체 또는 숙주를 포함하는 그 사례가 처한 특정 환경에 따라서, 특정 화합물, 질병 상태 및 중증도와 같은 인자들에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로, 성인을 위해 사용되는 용량은 통상적으로 투여 1회당 0.02-50 mg, 바람직하게는 투여 1회당 1-15 mg이다. 목적하는 용량은 동시에(또는 단기간 동안) 또는 적절한 간격을 두고 투여되는 1회 용량 또는 분할 용량으로 제공된다.
- [0295] 일부 구체예에서, 최초 투여는 특정 코르티코스테로이드이며, 후속 투여는 상이한 조제물 또는 코르티코스테로이드이다.
- [0296] **제어 방출형 조제물의 약물동태학**
- [0297] 일 구체예에서, 본원에 개시된 조제물은 조제물로부터 코르티코스테로이드의 즉시 방출, 또는 1분내, 또는 5분내, 또는 10분내, 또는 15분내, 또는 30분내, 또는 60분내 또는 90분내의 방출을 추가로 제공한다. 다른 구체예에서, 1종 이상의 코르티코스테로이드의 치료 유효량은 조제물로부터 즉시, 또는 1분내, 또는 5분내, 또는 10분내, 또는 15분내, 또는 30분내, 또는 60분내 또는 90분내 방출된다. 특정 구체예에서, 조제물은 1종 이상의 코르티코스테로이드를 즉시 방출하는 귀의 약학적으로 허용되는 겔 조제물을 포함한다. 조제물의 추가의 구체예는 또한 본원에 포함된 조제물의 점도를 증가시키는 제제를 포함할 수 있다.
- [0298] 다른 또는 추가의 구체예에서, 조제물은 1종 이상의 코르티코스테로이드의 서방형 조제물을 제공한다. 특정 구체예에서, 조제물로부터 1종 이상의 코르티코스테로이드의 확산은 5분, 또는 15분, 또는 30분, 또는 1시간, 또는 4 시간, 또는 6 시간, 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 일어난다. 다른 구체예에서, 1종 이상의 코르티코스테로이드의 치료 유효량은 5분, 또는 15분, 또는 30분, 또는 1시간, 또는 4 시간, 또는 6 시간, 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 조제물로부터 방출된다.
- [0299] 다른 구체예에서, 조제물은 속방형 및 서방형 코르티코스테로이드 조제물을 제공한다. 또 다른 구체예에서, 조제물은 속방형 조제물과 서방형 조제물을 0.25:1 비율, 또는 0.5:1 비율, 또는 1:1 비율, 또는 1:2 비율, 또는

1:3, 또는 1:4 비율, 또는 1:5 비율, 또는 1:7 비율, 또는 1:10 비율, 또는 1:15 비율, 또는 1:20 비율로 포함한다. 추가의 구체예에서, 조제물은 속방형 제1 코르티코스테로이드와 서방형 제2 코르티코스테로이드, 또는 다른 치료제를 제공한다. 또 다른 구체예에서, 조제물은 1종 이상의 코르티코스테로이드 및 1종 이상의 치료제를의 속방형 및 서방형 조제물을 제공한다. 일부 구체예에서, 조제물은 각각 제1 코르티코스테로이드와 제2 치료제의 속방형 조제물과 서방형 조제물을 0.25:1 비율, 또는 0.5:1 비율, 또는 1:1 비율, 또는 1:2 비율, 또는 1:3, 또는 1:4 비율, 또는 1:5 비율, 또는 1:7 비율, 또는 1:10 비율, 또는 1:15 비율, 또는 1:20 비율로 제공한다.

[0300] 특정 구체예에서, 조제물은 실질적으로 전신 노출 없이 질병 부위에 1종 이상의 코르티코스테로이드의 치료 유효량을 제공한다. 추가의 구체예에서, 조제물은 실질적으로 검출가능한 전신 노출 없이 질병 부위에 1종 이상의 코르티코스테로이드의 치료 유효량을 제공한다. 다른 구체예에서, 조제물은 거의 또는 전혀 검출가능한 전신 노출 없이 질병 부위에 1종 이상의 코르티코스테로이드의 치료 유효량을 제공한다.

[0301] 속방형, 지연방출형 및/또는 서방형 코르티코스테로이드 조성물 또는 조제물의 조합물을 약학 제제뿐 아니라, 부형제, 희석제, 안정화제, 등장화제 및 본원에 개시된 다른 성분들과 배합할 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 구체예들의 대안 측면은, 사용된 코르티코스테로이드, 목적하는 농밀도 또는 점도, 또는 선택된 전달 방식에 따라서, 상응하여 속방형, 지연방출형 및/또는 서방형 구체예들과 조합한다.

[0302] 특정 구체예에서, 본원에 개시된 코르티코스테로이드 조제물의 약물동태학은 시험 동물(예를 들어, 기니아피크 또는 친칠라 포함)의 정원창막에 또는 그 부근에 조제물을 주사하여 결정한다. 정해진 시간(예, 1주일 동안 조제물의 약물동태학을 시험하기 위한 6시간, 12시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 및 7일)에, 시험 동물을 마취시키고, 외립프액 5 mL 샘플을 시험한다. 내이를 분리하고 코르티코스테로이드의 존재에 대해 시험한다. 필요에 따라서, 다른 기관에서도 코르티코스테로이드 수준을 측정한다. 또한, 코르티코스테로이드 전신 수준은 테스트 동물로부터 혈액 샘플을 채취하여 측정한다. 조제물이 청력에 방해가 되는지를 측정하기 위해서, 시험 동물의 청력을 임의로 시험한다.

[0303] 대안적으로, 내이를 (시험 동물로부터 분리한 대로) 제공하고 코르티코스테로이드 이행을 측정한다. 또 다른 대안예로서, 정원창막의 시험관내 모델을 제공하며, 코르티코스테로이드 이행을 측정한다.

#### 키트/제조 물품

[0305] 본 개시내용은 포유동물의 질병 또는 장애의 증상을 예방, 치료 또는 개선하는 키트를 또한 제공한다. 그러한 키트는 일반적으로 본원에 개시된 코르티코스테로이드 제어 방출형 조성물 또는 장치 중 하나 이상과, 키트를 사용하기 위한 설명서를 포함한다. 본 개시내용은 또한, 내이 장애가 있거나 또는 발병 위험이 있는 것으로 의심되는 인간과 같은 포유동물에서 질병, 기능부전 또는 장애의 증상을 치료, 경감, 감소, 또는 개선하는 의약의 제조에 있어서의, 코르티코스테로이드 제어 방출형 조성물 중 하나 이상의 조성물의 용도를 포함한다.

[0306] 일부 구체예에서, 키트는 바이알, 튜브 등과 같은 하나 이상의 용기를 수용하도록 구획화된 용기, 패키지 또는 담체를 포함하며, 각 용기(들)는 본원에 개시된 방법에 사용할 별도의 요소들 중 하나를 포함한다. 적절한 용기는, 예를 들어 병, 바이알, 주사기 및 시험관을 포함한다. 다른 구체예에서, 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 각종 소재로 제조한다.

[0307] 본원에 개시된 제조 물품은 패키징재를 포함한다. 약학 제품의 패키징에 사용되는 패키징재도 또한 본원에 제시된다. 예컨대, 미국 특허 5,323,907호, 5,052,558호 및 5,033,252호 참조. 약학 패키징재의 예는 블리스터팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 병과, 선택된 조제물과 목적하는 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 패키징재를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 내이에의 코르티코이드의 제어 방출 투여에 의해 유리한 임의의 질병, 장애 또는 병태를 위한 각종 치료법에서와 같이 본원에 제공된 광범위한 코르티코스테로이드 조제물 및 조성물이 포함된다.

[0308] 일부 구체예에서, 키트는 1종 이상의 추가의 용기를 포함하며, 각 용기는 본원에 개시된 조제물의 사용을 위한 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 각종 재료(예, 반응물, 경우에 따라 농축된 형태, 및/또는 장치) 중 하나 이상을 포함한다. 그러한 재료의 비례한적인 예는 완충제, 희석제, 충전제, 바늘, 주사기; 담체, 패키지, 용기, 바이알 및/또는 내용물을 기재한 튜브 라벨을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

#### 실시예

[0310] 실시예 1 - 열가역적 겔 텍사메타손 조제물 또는 장치의 제조

성분	분량 (mg/조제물 g)
텍사메타손	20.0
메틸파라벤	1.0
HPMC	10.0
풀록사머 407	180.0
TRIS HCl 완충액 (0.1 M)	789.0

[0311]

5.00 g의 TRIS HCl 완충액(0.1 M) 중 풀록사머 407(BASF Corp.) 1.80 g을 혼탁시켜 2.0% 텍사메타손을 함유하는 겔 조제물 10 g 배치를 준비하고, 4°C에서 밤새 교반하에 성분들을 혼합하여 완전히 용해시킨다. 텍사메타손(200.0 mg), 히드록시프로필메틸셀룰로스(100.0 mg), 메틸파라벤(10 mg) 및 추가의 TRIS HCl 완충액(0.1 M) (2.89 g)을 첨가하고, 완전한 용해가 관찰될 때까지 추가로 교반한다. 사용시까지 이 혼합물을 실온 아래의 온도로 유지한다.

[0313]

실시예 2 - 접막부착성, 열가역적 겔 프레드니솔론 조제물 또는 장치의 제조

성분	분량 (mg/조제물 g)
프레드니솔론	30
메틸파라벤	1.0
HPMC	10.0
카보플 934P	2.0
풀록사머 407	180.0
TRIS HCl 완충액 (0.1 M)	787.0

[0314]

5.00 g의 TRIS HCl 완충액(0.1 M) 중에 카보플 934P 2.0 mg 및 풀록사머 407(BASF Corp.) 1.80 g을 혼탁시켜 2.0% 프레드니솔론을 함유하는 접막부착성 겔 조제물 10 g 배치를 준비하고, 4°C에서 밤새 교반하에 성분들을 혼합하여 완전히 용해시킨다. 프레드니솔론, 히드록시프로필메틸셀룰로스(100.0 mg), 메틸파라벤(10 mg) 및 추가의 TRIS HCl 완충액(0.1 M) (2.87 g)을 첨가하고, 완전한 용해가 관찰될 때까지 추가로 교반한다. 사용시까지 이 혼합물을 실온 아래의 온도로 유지한다.

[0316]

실시예 3 - 시클로덱스트린 함유 열가역적 겔 2.5% 텍사메타손 조제물 또는 장치의 제조

성분	분량 (mg/조제물 g)
5% CD 용액	500.0
메틸파라벤	1.0
풀록사머 407	180.0
TRIS HCl 완충액 (0.1 M)	317.0

[0317]

TRIS HCl 완충액(0.1 M) 중 풀록사머 407(BASF Corp.)을 혼탁시키고, 4°C에서 밤새 교반하에 성분들을 혼합하여 완전히 용해시킨다. 시클로덱스트린 용액 및 메틸파라벤을 첨가하고, 완전한 용해가 관찰될 때까지 추가 교반한다. 사용시까지 이 혼합물을 실온 아래의 온도로 유지한다.

[0319]

실시예 4 - 시클로덱스트린 함유 점막부착성, 열가역적 겔 텍사메타손 조제물 또는 장치의 제조

성분	분량 (mg/조제물 g)
5% CD 용액	500.0
메틸파라벤	1.0
플록사머 407	180.0
카보풀 934P	2.0
TRIS HCl 완충액 (0.1 M)	317.0

[0320]

[0321]

TRIS HCl 완충액(0.1 M) 중 카보풀 934P 및 플록사머 407(BASF Corp.)을 혼탁시키고, 4°C에서 밤새 교반하여 성분들을 혼합하여 완전히 용해시킨다. 시클로덱스트린 용액 및 메틸파라벤을 첨가하고, 완전한 용해가 관찰될 때까지 추가 교반한다. 사용시까지 이 혼합물을 실온 아래의 온도로 유지한다.

[0322]

실시예 5 - 마이크론화된 텍사메타손 분말을 포함하는 열가역적 겔 텍사메타손 조제물 또는 장치의 제조

성분	분량 (mg/조제물 g)
텍사메타손	20.0
BHT	0.002
플록사머 407	160.0
PBS 완충액 (0.1 M)	9.0

[0323]

[0324]

2.0% 마이크론화 텍사메타손, 제2 인산나트륨 이수화물 USP(Fisher Scientific) 13.8 mg + 제1인산나트륨 일수화물 USP(Fisher Scientific) 3.1 mg + 염화나트륨 USP(Fisher Scientific) 74 mg을 함유하는 겔 조제물 10 g 배치를 멸균 여과 DI 수 8.2g에 용해시키고, 1M NaOH로 pH를 7.4로 조정하였다. 완충 용액을 냉장하고, 플록사머 407 (BASF Corp., BHT 약 100 ppm 함유) 1.6 g을 혼합하면서 냉장된 PBS 용액에 살포하고, 플록사머가 용해될 때까지 용액을 혼합하였다. 33mm PVDF 0.22  $\mu\text{m}$  멸균 주사기 필터(Millipore Corp.)를 사용하여 플록사머를 멸균 여과하고, 무균 환경에서 2 mL 멸균 유리 바이알(Wheaton)로 옮기고, 바이알을 멸균 부틸 고무 마개(Kimble)로 닫고, 13 mm A1 시일(Kimble)로 크림핑 밀봉하였다. 마이크론화된 텍사메타손(Spectrum chemicals) 20 mg을 별도의 투명한 발열원 제거 바이알에 넣고, 바이알을 멸균 부틸 고무 마개(Kimble)로 닫고, 13 mm A1 시일(Kimble)로 크림핑 밀봉하고, 바이알을 140°C에서 7 시간 동안 건조 가열 멸균하였다(Fisher SCientific Isotemp 오븐). 본원에 개시된 실험을 위해 투여하기 전에, 저온 플록사머 용액 1 mL를, 1 mL 멸균 주사기 (Becton Dickinson)에 부착된 21G 바늘(Becton Dickinson)을 이용하여 멸균 마이크론화 텍사메타손 20 mg을 함유하는 바이알로 옮기고, 진탕에 의해 혼탁액을 혼합하여 혼탁액의 균질성을 확보하였다. 이 혼탁액을 21G 주사기로 빼내고, 투여를 위해 27G 바늘로 바늘을 교체하였다.

[0325]

실시예 6 - 침투 증진제를 함유하는 열가역적 겔 마이크론화된 프레드니손 조제물 또는 장치의 제조

성분	분량 (mg/조제물 g)
프레드니손	20.0
메틸파라벤	1.0
도데실 말토시드 (A3)	1.0
HPMC	10.0
플록사머 407	180.0
TRIS HCl 완충액 (0.1 M)	789.0

[0326]

5.00 g의 TRIS HCl 완충액(0.1 M) 중 플록사머 407(BASF Corp.) 1.80 g을 혼탁시켜 2.0% 마이크론화된 프레드

니손을 함유하는 겔 조제물 10 g 배치를 준비하고, 4°C에서 밤새 교반하여 성분들을 혼합하여 완전히 용해시킨다. 프레디니손(200.0 mg), 히드록시프로필메틸셀룰로스(100.0 mg), 메틸파라벤(10 mg) 및 도데실 말토시드(10 mg)와 추가의 TRIS HCl 완충액(0.1 M) (2.89 g)을 첨가하고, 완전한 용해가 관찰될 때까지 추가로 교반한다. 사용시까지 이 혼합물을 실온 아래의 온도로 유지한다.

[0328] 실시예 67 - 오토클레이브 처리된 PBS 완충액 중 17% 폴록사며 407NF/ 2% 텍사메타손 인산염(DSP)의 분해 산물에 대한 pH의 영향

[0329] 17% 폴록사며 407/2% 텍사메타손 인산염(DSP)의 스톡액은, 염화나트륨(Fisher Scientific) 351.4 mg, 제2인산나트륨 무수물(Fisher Scientific) 302.1 mg, 제1인산나트륨 무수물(Fisher Scientific) 122.1 mg 및 텍사메타손 인산염(DSP) 2.062 g을 멀균 여과 DI 수 79.3 g으로 용해시켜 제조한다. 용액을 열음 냉장 수조에서 냉각한 다음 폴록사며 407NF (SPECTRUM CHEMICALS) 17.05g를 혼합하면서 저온 용액에 살포한다. 폴록사며가 완전히 용해될 때까지 혼합물을 더 혼합한다. 용액의 pH를 측정한다.

[0330] PBS pH 5.3 중 17% 폴록사며 407/2% 텍사메타손 인산염(DSP) 상기 용액의 분액(약 30 mL)을 취하고 1M HCl을 첨가하여 pH를 5.3으로 조정한다.

[0331] PBS pH 8.0 중 17% 폴록사며 407/2% 텍사메타손 인산염(DSP) 상기 스톡액의 분액(약 30 mL)을 취하고 1M NaOH를 첨가하여 pH를 8.0으로 조정한다.

[0332] PBS 완충액(pH 7.3)은, 염화나트륨(Fisher Scientific) 805.5 mg, 제2인산나트륨 무수물(Fisher Scientific) 606 mg, 제1인산나트륨 무수물(Fisher Scientific) 247 mg을, 멀균 여과 DI 수를 200 g이 되도록 적량으로 하여 용해시켜 제조한다.

[0333] PBS pH 7.3 중 텍사메타손 인산염(DSP) 2% 용액은, PBS 완충액 중에 텍사메타손 인산염(DSP) 206 mg을 용해시킨 후 적량의 PBS 완충액으로 10 g이 되게 하여 제조한다.

[0334] 1 mL 샘플을 각각 3 mL 스크류캡 유리 바이알(고무 라이닝 구비)에 넣고 기밀 밀봉한다. 병을 Market Forge-sterilmatic 오토클레이브(세팅, 슬로우 리퀴드)에 넣고 15분 동안 250°F에서 멸균시킨다. 오토클레이브 처리 후에, 샘플을 실온으로 냉각한 다음, 냉장실에 두었다. 냉장하면서 바이알을 혼합하여 샘플을 균질하게 한다.

[0335] 외관(예, 변색 및/또는 침전)을 관찰 및 기록한다. PBS 중 2% DSP만이 변색(약간 황변)과 일부 침전을 나타내었으며, 폴록사며를 포함하는 샘플은 변색의 징후를 나타내지 않았다. 폴록사며를 함유하는 샘플 중, pH 5.3에서 샘플의 침전이 관찰되었다.

[0336] (0.05% TFA를 함유하는 물-아세토니트릴 혼합물)의 30-80 아세토니트릴 구배(1-10분)를 이용하고 Luna C18(2) 3  $\mu$ m, 100Å, 250x4.6 mm 컬럼)을 구비한 Agilent 1200을 사용하며, 총 작동 시간을 15분으로 하여 HPLC 분석을 실시한다. 주요 피크는 하기 표에 기록하였다. 샘플 30  $\mu$ L를 취하고 아세토니트릴과 물의 1:1 혼합물 1.5 mL로 용해시켜 샘플을 회석한다. 오토클레이브 처리 전의 샘플의 순도는 항상 99% 이상이었다.

### [표 1]

텍사메타손 인산나트륨(DSP)을 함유하는 샘플의 오토클레이브 처리 후에 관찰된 성질

	외관	% DSP	% Dex (RRT=1.27)	% 1.54 의 RRT	% 1.68 의 RRT
2% DSP pH=7.3	황색	89	6.5	1.41	-
17% 407/2%DSP PBS, pH=5.3	침전물	53	45.9	0.48	0.56
17% 407/2%DSP PBS, pH=7.3	투명 용액/겔	88	10	0.79	-
17% 407/2%DSP PBS, pH=8.0	투명 용액/겔	92	4.9	1.18	-

[0339] 오토클레이브 처리 전의 순도는 모든 샘플에 대해 99%였다.

[0340] 오토클레이브 처리 전의 순도는 모든 샘플에 대해 99%였다.

[0341] 실시예 8 - PBS 중 17% 폴록사며 407NF/2% 텍사메타손 인산염(DSP)의 방출 프로파일 및 점도에 대한 오토클레이브 처리의 영향

[0342] 실시예 6으로부터 얻은 샘플의 분액(오토클레이브 처리 및 오토클레이브 미처리)을, 젤의 성질에 대한 가열 멸균의 영향을 평가하기 위해서 방출 프로파일 및 점도 측정에 대해 평가한다.

[0343] 스냅웰(기공 크기가 0.4  $\mu\text{m}$ 인 6.5 mm 직경의 폴리카르보네이트막)에서 37°C에서 용해시킨다. 젤 0.2 mL를 스냅웰에 두고 경화시킨 다음, 0.5 mL를 저장소에 두고 70 rpm의 Labline 회전식 진탕기를 사용하여 진탕시킨다. 매 시간 샘플을 취한다(0.1 mL 배출시키고, 따뜻한 완충액으로 교체). 외부 검정 표준 곡선에 대하여, 코발트 티오시아네이트 방법을 사용하여 624 nm에서의 UV에 의한 폴록사며 농도에 대해 샘플을 분석하였다. 간단히 요약하면, 샘플 20  $\mu\text{L}$ 를 15 mM 코발트 티오시아네이트 용액 1980  $\mu\text{L}$ 와 혼합하고, Evolution 160 UV/Vis 분광기(Thermo Scientific)를 이용하여 625 nm에서 흡광도를 측정한다.

[0344] 방출된 텍사메타손 인산염(DSP)을 Korsmeyer-Peppas 식에 대입한다.

$$\frac{Q}{Q_\infty} = kt^n + b$$

[0345] 상기 식에서, Q는 일정 시간 t에서 방출된 귀제제의 양이고,  $Q_\infty$ 는 귀제제의 전체 방출량이며, k는 n차의 방출 상수이며, n은 용해 기전에 관한 차수가 없는 수이며, b는 축절편이며, 초기 폭발 방출 기전을 특징으로 하며, n는 1일때 침식성 제어 기전을 특징으로 한다. 평균 용해 시간(MDT)은 방출 전에 매트릭스 중의 약물 분자가 머무르는 상이한 시간의 합계를 분자의 총 수로 나눈 것이며, 다음과 같이 산출된다:

$$MDT = \frac{n k^{-1/n}}{n + 1}$$

[0346] [0347] 점도는 0.08 rpm(전단 속도  $0.31 \text{ s}^{-1}$ )에서 회전하는 CPE-51 스펀들을 구비하고, 물 분사 온도 제어 장치( $1.6^\circ\text{C}/\text{분}$ 으로  $15\text{--}34^\circ\text{C}$  기울기의 온도)가 장착된 브룩필드 점도계 RVDV-II+P를 사용하여 측정한다.  $T_{\text{g}}$ 은, 줄-겔 전이로 인해 점도 증가가 생기는 곡선의 변곡점으로서 정의된다.

## [표 2]

[0348] [0349] PBS 중 17% 폴록사며 407NF/2% 텍사메타손 인산나트륨(DSP)의 방출 프로파일 및 점도에 대한 오토클레이브 처리의 영향

	MDT (hr)	Tgel ( $^\circ\text{C}$ )	최대 점도* (Pas)
오토클레이브 비처리	3.2	25	403
오토클레이브 처리	3.2	26	341

[0350] \* $0.31\text{s}^{-1}$ 의 전단 속도에서 젤 상태에서의 최대 겉보기 점도(최대 37°C)

[0351] [0352] 이 결과는 PBS 중 17% 폴록사며 407NF/2% 텍사메타손 인산나트륨(DSP)의 오토클레이브 처리 후에 방출 프로파일 및 점도에 대한 영향이 거의 없음을 나타낸다.

[0353] [0354] 실시예 9. 가열 멸균(오토클레이브 처리) 후에 PBS 중 2% 텍사메타손 인산염(DSP) 및 17% 폴록사며 407NF를 함유하는 조제물의 분해 산물 및 점도에 대한 부차적인 중합체 첨가의 영향

[0355] 용액 A. PBS 완충액 중 나트륨 카르복시메틸셀룰로스(CMC)를 함유하는 pH 7.0 용액을, 멸균 여과 DI수 78.4로 용해된 염화나트륨(Fisher Scientific) 178.35 mg, 제2 인산나트륨 무수물(Fisher Scientific) 300.5 mg, 제1 인산나트륨 무수물(Fisher Scientific) 126.6 mg을 용해시켜 제조한 다음, Blanose 7M65 CMC(Hercules, 2%에서의 점도 5450cP) 1g을 완충 용액에 살포하고 가열하고 용해를 보조한 다음, 용액을 냉각한다.

[0356] PBS 완충액 중 407NF/1% CMC/2% 텍사메타손 인산나트륨(DSP)을 포함하는 pH 7.0 용액은, 얼음 냉장된 수조 중에 용액 A 8.1 g을 냉각한 다음, 텍사메타손 인산나트륨(DSP) 205 mg을 첨가한 다음 혼합하여 제조한다. 폴록사며 407NF (Spectrum Chemicals) 1.74g을 혼합하면서 저온 용액에 살포한다. 모든 폴록사며가 완전히 용해될 때까지 혼합물을 더 혼합한다.

- [0357] 상기 샘플 2 mL를 3 mL 스크류캡 유리 바이알(고무 라이닝 구비)에 넣고 기밀 밀봉한다. 병을 Market Forge-sterilmatic 오토클레이브(세팅, 슬로우 리퀴드)에 넣고 25분 동안 250°F에서 멸균시킨다. 오토클레이브 처리 후에, 샘플을 실온으로 냉각한 다음, 냉장실에 두었다. 바이알이 저온인 동안 혼합하여 샘플을 균질하게 한다.
- [0358] 오토클레이브 처리 후에 침전이나 변색은 관찰되지 않았다. 실시예 6에 기재된 바와 같이 HPLC 분석을 실시한다. 텍사메타손 생성물의 가수분해로 인한 분해 산물이 1% 미만으로 검출되었다. 즉, 조제물은 오토클레이브 처리 후에 안정하였다.
- [0359] 실시예 7에 기재된 바와 같이 점도 측정을 실시하였다. 그 결과는, 젤의 점도, 또는  $T_{\text{ゲル}}$  온도에 대한 오토클레이브 처리의 영향은 거의 없음을 보여준다. 대조군 샘플(PBS 중 2% DSP)과 비교하여 폴록사며 함유 조제물에서 전체 불순물이 더 적게 관찰되었다.
- [0360] 실시예 7에 기재된 바와 같이 용해 시험을 실시하였다. 그 결과, CMC를 함유하지 않는 조제물의 경우 MDT 3.2 시간과 비교하여 MDT 11.9 시간을 나타내었다. CMC 또는 부차적인 중합체의 첨가로, 텍사메타손의 방출 속도를 감소시키는(즉, MDT를 증가시키는) 확산 차단층이 도입되었다.
- [0361] 실시예 10 가열 멸균(오토클레이브 처리) 후에 폴록사며 407NF를 함유하는 조제물에서 분해 산물에 대한 완충제 종류의 영향
- [0362] TRIS 완충액은 염화나트륨(Fisher Scientific) 377.8 mg, 및 트로메타민(Sigma Chemical Co.) 602.9 mg을, 이어서 100 g이 되는 멸균 여과 DI수 적량을 이용하여 용해시켜서 제조한다.
- [0363] TRIS 완충액 중 25% 폴록사며 407 용액을 함유하는 스톡액
- [0364] TRIS 완충액 45 g을 청량하고, 얼음 냉장된 조에서 냉장한 다음 혼합하면서 완충액 중에 폴록사며 407NF(Spectrum Chemicals) 15 g을 살포한다. 모든 폴록사며가 완전히 용해될 때까지 혼합물을 더 혼합한다.
- [0365] PBS 완충액 중 25% 폴록사며 407 용액을 함유하는 스톡액(pH 7.3)
- [0366] 멸균 여과 DI 수 140.4 g으로 염화나트륨(Fisher Scientific) 704mg, 제2인산나트륨 무수물(Fisher Scientific) 601.2 mg, 제1인산나트륨 무수물(Fisher Scientific) 242.7 mg을 용해시킨다. 용액을 얼음 냉장수조에서 냉각한 다음 폴록사며 407NF (SPECTRUM CHEMICALS) 50 g을 혼합하면서 저온 용액에 살포한다. 폴록사며가 완전히 용해될 때까지 혼합물을 더 혼합하고, 깨끗한 반투명 용액을 얻었다. 이 용액에 대해 얻은 pH는 7.3으로 측정되었다.
- [0367] 상기 스톡액으로 일련의 조제물을 제조한다. spectrum chemicals로부터 입수한 텍사메타손 인산염(DSP) 및 마이크론화된 텍사메타손 USP를 모든 실험을 위해 사용하였다.
- [0368] 1 mL 샘플을 각각 3 mL 스크류캡 유리 바이알(고무 라이닝 구비)에 넣고 기밀 밀봉한다. 병을 Market Forge-sterilmatic 오토클레이브(세팅, 슬로우 리퀴드)에 넣고 25분 동안 250°F에서 멸균시킨다. 오토클레이브 처리 후에, 샘플을 실온으로 냉각하였다. 바이알을 냉장실에 넣고, 냉각하는 동안 혼합하여 샘플을 균질화하였다.
- [0369] 실시예 6에 기재된 바와 같이 HPLC 분석을 실시한다. TRIS 및 PBS 완충액에서의 조제물의 안정성을 비교한다.
- [0370] [표 3]

## [0371] 텍사메타손 및 텍사메타손 인산염 함유 조제물의 분해에 대한 완충액 종류의 영향

샘플 ID	외관	% DSP	% Dex (RRT=1.27)	% 1.54 의 RRT	% 1.68 의 RRT
1% DSP/TRIS	황색 & 침전물	41	54	2.68	0.97
2% DSP/TRIS	황색 & 침전물	41	55	2.4	0.57
4% DSP/TRIS	황색 & 침전물	58	36	2.4	0.23
16%P407/2DSP/TRIS	침전물	54	41	0.79	0.62
18%P407/2DSP/TRIS	침전물	52	45	1.21	0.51
20%P407/2DSP/TRIS	침전물	55	43	0.86	0.49
18%P407/2DEX/TRIS	현탁액	-	99	0.22	0.55
2% DEX/TRIS	현탁액	-	99	-	0.28
2% DSP/PBS	황색 & 침전물	85.6	9.8	2.09	-
16%P407/2DSP/PBS	투명 용액	78	17.5	1.86	-
18%P407/2DSP/PBS	투명 용액	81.2	16.2	1.14	-
20%P407/2DSP/PBS	투명 용액	81.5	16.1	1.04	-
18%P407/2DEX/PBS	현탁액	-	97	1.06	0.45
2% DEX/PBS	현탁액	-	94.7	1.34	-

[0372]

[0373] 실시예 7에 기재된 바와 같이 점도 측정을 실시하였다.

[0374] 그 결과로부터, 오토클레이브 처리 과정에서 가수분해를 줄이기 위해서, 완충액은 고온에서 7~8 범위의 pH를 유지해야 한다는 것이 확인된다. PBS보다는 TRIS 완충액에서 약물 가수분해 증가가 관찰되었다(표 3). 이 출원에 개시된 중합체 첨가제(예, P407)를 사용하면 다른 분해 산물의 발생이 줄어든다. 폴록사머 407을 함유하지 않는 것과 비교하여 20% 폴록사머 407을 함유하는 조제물로부터 분해 산물의 감소가 관찰된다.

[0375] 혼탁된 마이크론화 텍사메타손을 함유하는 조제물은 그 용액 대응부보다 오토클레이브 처리시 안정성이 더 컸다.

[0376] 실시예 11: 펄스 방출형 귀 조제물

[0377] 텍사메타손 및 텍사메타손 인산나트륨(DSP)의 조합물(비율 1:1)을 사용하여, 본원에 개시된 절차에 따라 펄스 방출형 조제물을 제조한다. 20%의 도달가능한 용량의 텍사메타손을 베타 시클로텍스트린의 보조 하에 실시예 7의 17% 폴록사머 용액에 용해시킨다. 이어서, 도달가능한 텍사메타손의 남은 80%를 혼합물에 첨가하고, 본원에 개시된 임의의 절차를 이용하여 최종 조제물을 제조한다.

[0378] 본원에 개시된 절차 및 실시예에 따라서 텍사메타손을 포함하는 펄스 방출형 조제물을 준비하고, 본원에 개시된 절차를 이용하여 시험하여 펄스 방출형 프로파일을 결정한다.

[0379] 실시예 12: PBS 중 17% 폴록사머 407/2% DSP/78 ppm 에반스 블루의 조제

[0380] PBS 완충액 중 에반스 블루(5.9 mg/mL) 스톡액은, (실시예 61로부터의) PBS 완충액 1 mL로 에반스 블루(Sigma Chemical Co) 5.9 mg을 용해시켜 조제한다.

[0381] 실시예 8로부터 얻은 PBS 완충액 중 25% 폴록사머 407 용액을 함유하는 스톡액을 이 연구에 사용한다. DSP 적량을 실시예 8의 스톡액에 첨가하여 2% DSP를 함유하는 조제물을 제조한다(표 4).

## [0382] [표 4]

[0383] 실시예 9로부터 얻은 PBS 완충액 중 25% 폴록사머 407 용액 함유 스트랙을 이 연구에 사용하였다.

샘플 ID	PBS 중 25% P407 (g)	DSP (mg)	PBS 완충액 (g)	에반스 블루 용액 ( $\mu$ L)
17%P407/2DSP/EB	13.6	405.6	6	265
20%P407/2DSP/EB	16.019	407	3.62	265
25%P407/2DSP/EB	19.63	407	-	265

[0384] [0385] 상기 조제물을 본원에 개시된 절차에 의해 기니아 퍼그의 중이에 투약하고, 겔의 접촉 및 배치시 조제물의 결화 능력을 투약후 및 투약 24시간 후에 확인한다.

[0386] 실시예 13: 시각화 염료의 존재 및 부재 하에 폴록사머 407 조제물의 최종 멸균

[0387] **17% 폴록사머 407/2% DSP/인산염 완충액, pH 7.3:** 멸균 여과 DI 수 158.1 g로 염화나트륨(Fisher Scientific) 709mg, 제2인산나트륨 디하이드레이트 USP(Fisher Scientific) 742 mg, 제1인산나트륨 일수화물 USP(Fisher Scientific) 251.1 mg 및 DSP 적량을 용해시킨다. 용액을 얼음 냉장 수조에서 냉각한 다음 폴록사머 407NF (Spectrum chemicals) 34.13g을 혼합하면서 저온 용액에 살포한다. 폴록사머가 완전히 용해될 때까지 혼합물을 더 혼합하고, 깨끗한 반투명 용액을 얻었다. 용액의 pH는 7.3이었다.

[0388] **인산염 완충액 중 17% 폴록사머407/2% DSP/59 ppm 에반스 블루:** 인산염 완충 용액 중 17% 폴록사머 407/2% DSP 2 mL를 취하고 PBS 완충액 중 5.9 mg/mL 에반스 블루(Sigma-Aldrich chemical Co) 2 mL를 첨가한다.

[0389] **25% 폴록사머 407/2% DSP/인산염 완충액 중:** 멸균 여과 DI 수 70.5 g으로 염화나트륨(Fisher Scientific) 330.5mg, 제2인산나트륨 이수화물 USP(Fisher Scientific) 334.5 mg, 제1인산나트륨 일수화물 USP(Fisher Scientific) 125.9 mg 및 텍사메타손 인산나트륨 USP(Spectrum Chemicals) 2.01 g을 용해시킨다.

[0390] 용액을 얼음 냉장 수조에서 냉각한 다음 폴록사머 407NF (SPECTRUM CHEMICALS) 25.1g를 혼합하면서 저온 용액에 살포한다. 폴록사머가 완전히 용해될 때까지 혼합물을 더 혼합하고, 깨끗한 반투명 용액이 얻어진다. 용액의 pH는 7.3이었다.

[0391] **인산염 완충액 중 25% 폴록사머407/2% DSP/59 ppm 에반스 블루:** 인산염 완충 용액 중 25% 폴록사머 407/2% DSP 2 mL를 취하고 PBS 완충액 중 에반스 블루 5.9 mg/mL 에반스 블루(Sigma-Aldrich chemical Co) 2 mL를 첨가한다.

[0392] 조제물 2 mL를 2 mL 유리 바이알(Wheaton 세럼 유리 바이알)에 넣고 13 mm 부틸 스티렌(kimble 마개)로 밀봉하고, 13 mm 알루미늄 시일로 크림핑한다. 바이알을 Market Forge-sterilmatic 오토클레이브(세팅, 슬로우 리퀴드)에 넣고 25분 동안 250°F에서 멸균시킨다. 오토클레이브 처리 후에, 샘플을 실온으로 냉각한 다음, 냉장 하에 둔다. 바이알을 냉장실에 넣고, 냉각하는 동안 혼합하여 샘플을 균질화한다. 오토클레이브 처리 후에 샘플 변색 또는 침전을 기록한다.

[0393] 실시예 6에 기재된 바와 같이 HPLC 분석을 실시한다.

#### [표 5]

[0394] **시각화 염료의 존재 및 부재 하에 텍사메타손 인산나트륨을 포함하는 조제물의 순도에 대한 오토클레이브 처리의 영향**

샘플 ID	% 0.68 의 RRT	% DSP	% Dex (RRT=1.28)	% 1.41 의 RRT	% 1.76 의 RRT
17%P407	1.1	84.5	12.0	0.7	0.09
17%P407/에반스 블루	1.1	84.4	11.7	0.8	0.09
25%P407	0.8	80.9	16.0	0.7	0.10
25%P407/에반스 블루	0.9	80.9	15.3	0.7	0.12

[0395] [0396] 실시예 7에 기재된 바와 같이 점도 측정을 실시한다. 그 결과, 시각화 염료를 포함하는 조제물의 오토클레이브 처리는 조제물의 분해 산물 및 점도에 대해 영향을 미치지 않는 것이 확인된다.

[0397] [0398] 25% 폴록사머 407 조제물에 대한 평균 용해 시간(실시예 7에 개시된 바와 같이 측정, 245 nm에서의 UV에 의해 방출되는 텍사메타손 인산염의 양을 측정함)은 5.6 시간으로, 17% 폴록사머 407 조제물에 대한 평균 용해 시간

은 3.2 시간인 것으로 확인되었다.

실시예 14: 방출 프로파일의 시험관내 비교

[0400] 스냅웰(기공 크기가 0.4  $\mu\text{m}$ 인 6.5 mm 직경의 폴리카르보네이트막)에서 37°C에서 용해시키고, 본원에 개시된 젤 조제물 0.2 mL를 스냅웰에 두고 경화시킨 다음, 0.5 mL 완충액을 저장소에 넣고 70 rpm의 Labline 회전 진탕기를 사용하여 진탕시킨다. 매시간 샘플을 취한다(0.1 mL 배출시키고, 따뜻한 완충액으로 교체). 외부 검정 표준 곡선에 대하여, 245 nm에서의 UV에 의한 텍사메타손 농도에 대해 샘플을 분석한다. 코발트 티오시아네이트 방법을 사용하여 624 nm에서 Pluronic 농도를 분석한다. %P407의 함수로서 평균 용해 시간(MDT)의 상대적 순위를 결정한다. 조제물 평균 용해 시간(MDT)과 P407 농도 사이의 선형의 상관관계는, 텍사메타손이 확산을 통해서가 아니라 중합체 젤(폴록사머)의 침식에 의해 방출됨을 나타낸다. 비선형 관계는 확산 및/또는 중합체 젤 분해의 조합에 의한 텍사메타손의 방출을 나타낸다.

[0401] 대안적으로, Li Xin-Yu 논문 [Acta Pharmaceutica Sinica 2008, 43(2):208-203]에 개시된 방법을 사용하여 샘플을 분석하며, %P407의 함수로서 평균 용해 시간(MDT)의 순위를 결정한다.

[0402] 도 1은 폴록사머 407의 다양한 농도에 대한 텍사메타손 조제물의 시험관내 방출 프로파일을 예시한다. 도 2는 조제물의 평균 용해 시간(MDT)과 P407 농도의 거의 선형 관계(1:1 농도)를 예시한다. 그 결과는, 텍사메타손이 확산을 통해서가 아니라 중합체 젤(폴록사머)의 침식에 의해 방출됨을 나타낸다.

실시예 15: 젤화 온도의 시험관내 비교

[0404] 폴록사머 407 조제물의 젤화 온도 및 점도에 대한 폴록사머 188 및 텍사메타손의 영향은 젤화 온도를 조작할 목적으로 평가한다.

[0405] (실시예 9로부터 얻은) PBS 완충액 중 25% 폴록사머 407 스톡액 및 실시예 6으로부터 얻은 PBS 완충액을 사용한다. BASF에서 입수한 폴록사머 188NF를 사용한다.

**[표 6]**

**폴록사머 407/폴록사머 188을 함유하는 샘플 제조**

샘플	25%P407 스톡 용액 (g)	폴록사머 188 (mg)	PBS 완충액 (g)
16%P407/10%P188	3.207	501	1.3036
17%P407/10%P188	3.4089	500	1.1056
18%P407/10%P188	3.6156	502	0.9072
19%P407/10%P188	3.8183	500	0.7050
20%P407/10%P188	4.008	501	0.5032
20%P407/5%P188	4.01	256	0.770

[0408]

[0409] 20% 폴록사머 407/10% 폴록사머 188에 대한 평균 용해 시간(실시예 7에 개시된 방법)은 2.2 시간으로, 20% 폴록사머 407/5% 폴록사머 188에 대한 평균 용해 시간은 2.6 시간인 것으로 확인되었다. 실시예 7에 기재된 절차를 이용하여 점도를 측정한다. 폴록사머 188을 함유하는 조제물의 점도 또는 T<sub>겔</sub>에 대한 오토클레이브 처리 영향은 없었다.

[0410] 하기 식에 얻은 데이트를 대입하고, F127/F68 혼합물(17-20% F127 및 0-10% F68)의 젤화 온도를 추정하는데 이용할 수 있다.

$$T_{\text{겔}} = -1.8 (\%F127) + 1.3 (\%F68) + 53$$

[0412] 하기 식에 얻은 데이트를 대입하고, 실시예 12 및 14에서 얻은 결과를 이용하여 F127/F68 혼합물(17-25% F127 및 0-10% F68)의 젤화 온도를 기초로 평균 용해 시간(hr)을 추정하는데 이용할 수 있다.

$$MDT = -0.2 (T_{\text{겔}}) + 8$$

실시예 16: 멀균 여과를 위한 온도 범위의 측정

[0415] 저온에서의 점도를 측정하여, 막힘 가능성을 줄이기 위해서 멀균 여과를 실시할 필요가 있는 온도 범위를 안내하는 데에 도움을 준다.

[0416] 점도는 1, 5 및 10 rpm(전단 속도 7.5, 37.5 및 75 s<sup>-1</sup>)에서 회전하는 CPE-40 스판들을 구비하고, 물 분사 온도 제어 장치(1.6°C/분으로 10-25°C 경사면 온도)가 장착된 브룩필드 점도계 RVDV-II+P를 사용하여 측정한다.

[0417] 17% Pluronic P407의 T<sub>g</sub>은 귀 제제의 농도 증가 함수로서 결정된다. 17% pluronic 조제물에 대한 T<sub>g</sub> 증가는 하기 식으로 추정한다:

$$\Delta T_g = 0.93[\% \text{ 귀 제제}]$$

#### [표 7]

#### 제조/여과 조건에서의 유효 조제물의 점도

샘플	겉보기 점도 <sup>a</sup> (cP)		100cP에서의 온도
	T <sub>g</sub> 이하 5°C	20°C	
플라시보	52 cP @ 17°C	120 cP	19°C
17%P407/2% DSP	90 cP @ 18°C	147 cP	18.5°C
17%P407/6% DSP	142 cP @ 22°C	105 cP	19.7°C

<sup>a</sup> 37.5 s<sup>-1</sup>의 전단 속도에서 측정된 점도

[0422] 그 결과, 본원에 개시된 조제물의 여과 멸균을 약 19°C에서 실시할 수 있음이 확인된다.

#### 실시예 17: 제조 조건 결정

[0424] 17% P407 플라시보의 8 리터 배치를 제조하여 제조/여과 조건을 평가한다. 3갤론 SS 가압 용기에 DI수 6.4 리터를 넣어 플라시보를 제조하고, 밤새 냉장실에서 냉각한다. 다음날 아침 탱크를 꺼내고(수온 5°C, RT 18 °C), 염화나트륨 48 g, 제2인산나트륨 디하이드레이트 29.6 g 및 제1인산나트륨 일수화물 10 g을 오버헤드 혼합기(IKA RW20, 1720 rpm에서)에 첨가하여 용해시킨다. 1/2 시간 후에, 완충액이 용해되면(용액 온도 8°C, RT 18°C), 폴록사며 407NF(spectrum chemicals) 1.36 kg을 15분 간격으로 완충액 용액에 서서히 살포한 다음(용액 온도 12 °C, RT 18°C), 속도를 2430 rpm으로 증가시킨다. 1시간 더 혼합한 후에, 혼합 속도를 1062 rpm으로 감속시킨다(완전 용해).

[0425] 실내 온도를 25°C 이하로 유지하여 용액 온도를 19°C 이하로 유지한다. 용기를 냉장/냉각할 필요 없이, 제조 개시 3시간 내에 용액 온도를 19°C 이하로 유지한다.

[0426] 표면적이 17.3 cm<sup>2</sup>인 3종의 상이한 Sartoscale (Sartorius Stedim) 필터를 20 psi 및 14°C 용액에서 평가한다.

[0427] 1) Sartopore 2, 0.2μm 5445307HS-FF (PES), 유속 16mL/분

[0428] 2) Sartobran P, 0.2μm 5235307HS-FF (셀룰로스 에스테르), 유속 12mL/분

[0429] 3) Sartopore 2 XLI, 0.2μm 5445307IS-FF (PES), 유속 15mL/분

[0430] Sartopore 2 필터 5441307H4-SS를 사용하고, 16 psi에서 표면적이 0.015 m<sup>2</sup>인 0.45, 0.2μm Sartopore 2 150 멀균 캡슐(Sartorius Stedim)을 이용하여 용액 온도에서 여과를 실시한다. 유속은 16 psi에서 약 100 mL/분으로 측정되며, 온도가 6.5-14°C 범위내로 유지되는 동안 유속에는 변화가 없다. 용액의 압력 감소 및 온도 증가는 용액의 점도 증가로 인한 유속 감소를 유발한다. 공정 중간에 용액의 변색을 모니터링한다.

#### [표 8]

[0432] 16 psi 압력에서 Sartopore 2, 0.2μm 필터를 이용한 6.5-14°C의 용액 온도 범위에서 17% 폴록사며 407 플라시보에 대한 여과 시간 예측

필터	크기 (m <sup>2</sup> )	추정 유량 (mL/분)	8L를 여과하는 시간 (추정)
Sartopore 2, 크기 4	0.015	100 mL/분	80 분
Sartopore 2, 크기 7	0.05	330 mL/분	24 분
Sartopore 2, 크기 8	0.1	670 mL/분	12 분

[0433] 여과 평가 전에 점도, T<sub>g</sub> 및 UV/Vis 흡수를 검사한다. Evolution 160 UV/Vis(Thermo Scientific)로 Pluronic

UV/Vis 스펙트럼을 얻는다. 250-300 nm 범위의 피크는 원료(폴록사머)에 존재하는 BHT 안정화제에 기인한다.

[0435] 상기 공정은 17% P407 조제물의 제조에 적용할 수 있으며, 실온 조건의 온도 분석을 포함한다. 약 19°C의 온도는 제조 과정에서 용기 냉각 비용을 줄인다. 일부 예에서, 잭킷형 용기를 사용하여 용액의 온도를 추가로 조절하여 제조 문제들을 경감시킨다.

#### 실시예 18 오토클레이브 처리된 마이크론화 샘플로부터의 텍사메타손의 시험관내 방출

[0437] TRIS 완충액 중 17% 폴록사머 407/1.5% 텍사메타손: 염화나트륨(Fisher Scientific) 250.8 mg, 및 트로메타민(Sigma Chemical Co.) 302.4mg을 멀균 여과 DI수 39.3 g에 용해시키고, pH를 1M HCl을 이용하여 7.4로 조정한다. 상기 용액 4.9 g을 사용하고, 마이크론화 텍사메타손 USP(Spectrum Scientific) 75.5 mg을 잘 혼탁 및 분산시킨다. 조제물 2 mL를 2 mL 유리 바이알(Wheaton 세럼 유리 바이알)에 넣고 13 mm 부틸 스티렌(kimble 마개)로 밀봉하고, 13 mm 알루미늄 시일로 크림핑한다. 바이알을 Market Forge-sterilmatic 오토클레이브(세팅, 슬로우 리퀴드)에 넣고 25분 동안 250°F에서 멸균시킨다. 오토클레이브 처리 후에, 샘플을 정치하여 실온으로 냉각한다. 바이알을 냉장실에 넣고, 냉각하는 동안 혼합하여 샘플을 균질화한다. 오토클레이브 처리 후에 샘플 면색 또는 침전을 기록한다.

[0438] 스냅웰(기공 크기가 0.4  $\mu\text{m}$ 인 6.5 mm 직경의 폴리카르보네이트막)에서 37°C에서 용해시키고, 젤 0.2 mL를 스냅웰에 두고 경화시킨 다음, 0.5 mL 완충액을 저장槽에 넣고 70 rpm의 Labline 회전 진탕기를 사용하여 진탕시킨다. 매 시간 샘플을 취한다[1 mL를 배출시키고, 2% PEG-40 경화 피마자유(BASF)를 함유하는 따뜻한 PBS 완충액으로 교체하여 텍사메타손 용해도를 증가시킨다]. 외부 검정 표준 곡선에 대하여 245 nm에서의 UV에 의해 텍사메타손 농도에 대해 샘플을 분석하였다. 방출 속도를 본원에 개시된 다른 조제물과 비교한다. 각 샘플에 대한 MDT 시간을 산정한다.

[0439] 17% 폴록사머 시스템 중 텍사메타손의 용해도는, 에펜도르프 원심분리 5424를 사용하여 10분 동안 15,000 rpm에서 샘플을 원심분리한 후에 상청액 중에서 텍사메타손의 농도를 측정하여 평가한다. 외부 검정 표준 곡선에 대하여 245 nm에서의 UV에 의해 상청액 중 텍사메타손 농도를 측정한다. 도 3은 17% P407을 포함하는 각종 스테로이드 제제의 방출 프로파일을 예시한다. 표 17은 TRIS 완충액 및 17% P407 용액에서의 텍사메타손 용해도를 개시한다.

#### **[표 9]**

#### **TRIS 완충액 및 17% P407 용액에서의 텍사메타손 용해도**

샘플	상청액 중 텍사메타손 농도 ( $\mu\text{g/mL}$ )
17%P407/1.5%DEX/TRIS	580
TRIS 완충액 중 2%DEX (실시예 4로부터 얻음)	86
오토클레이브 처리한 TRIS 완충액 중 2%DEX (실시예 4로부터 얻음)	153

[0440]

#### 실시예 19. 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스를 함유하는 조제물의 방출 속도 또는 MDT 및 점도

[0441]

**17% 폴록사머 407/2% DSP/1% CMC(Hercules Blanose 7M):** PBS 완충액 중 나트륨 카르복시메틸셀룰로스(CMC) 용액(pH 7.0)은, 멀균 여과 DI수 78.1 g 중에 염화나트륨(Fisher Scientific) 205.6 mg, 제2인산나트륨 이수화물(Fisher Scientific) 372.1 mg, 제1인산나트륨 일수화물(Fisher Scientific) 106.2 mg을, 용해시켜 제조한다. Blanose 7M CMC(Hercules, 2%에서의 점도 533cP) 1 g을 완충 용액에 살포하고 가열하여 용액으로 한 다음, 용액을 냉각하고, 폴록사머 407NF(Spectrum Chemicals) 17.08 g을 혼합하면서 저온 용액에 살포한다. PBS 완충액 중 17% 폴록사머 407NF/1% CMC/2% DSP를 포함하는 조제물은, 상기 용액 9.8 g에 텍사메타손 205 mg을 첨가/용해시키고, 모든 텍사메타손이 완전히 용해될 때까지 혼합하여 제조한다. 용액의 pH는 7.0이다.

[0442]

[0443]

#### 실시예 19. 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스를 함유하는 조제물의 방출 속도 또는 MDT 및 점도

[0444]

**17% 폴록사머 407/2% DSP/0.5% CMC(Blanose 7M65):** PBS 완충액 중 나트륨 카르복시메틸셀룰로스(CMC) 용액(pH 7.2)은, 멀균 여과 DI수 78.7g 중에 염화나트륨(Fisher Scientific) 257 mg, 제2인산나트륨 이수화물(Fisher Scientific) 375 mg, 제1인산나트륨 일수화물(Fisher Scientific) 108 mg를, 용해시켜 제조한다. Blanose 7M CMC(Hercules, 2%에서의 점도 5450cP) 0.502 g을 완충 용액에 살포하고 가열하여 용액으로 한 다음, 용액을 냉각하고, 폴록사머 407NF(Spectrum Chemicals) 17.06 g을 혼합하면서 저온 용액에 살포한다. PBS 완충액 중 17%

풀록사머 407NF/1% CMC/2% DSP 용액은, 상기 용액 9.8 g에 DSP 201 mg을 첨가/용해시키고, DSP가 완전히 용해될 때까지 혼합하여 제조한다. 이 용액의 pH는 7.2이다.

**[0446] 17% 풀록사머 407/2% DSP/0.5% CMC(Blanose 7M9):** PBS 완충액 중 나트륨 카르복시메틸셀룰로스(CMC) 용액(pH 7.3)은, 멸균 여과 DI수 78.6g 중에 염화나트륨(Fisher Scientific) 256.5 mg, 제2 인산나트륨 이수화물(Fisher Scientific) 374 mg, 제1 인산나트륨 일수화물(Fisher Scientific) 107 mg을 용해시켜 제조한 다음, Blanose 7M9 CMC(Hercules, 1%에서의 점도 5600cP) 0.502 g을 완충 용액에 살포하고 가열하고 용액으로 한 다음, 용액을 냉각하고, 풀록사머 407NF(Spectrum Chemicals) 17.03 g을 혼합하면서 저온 용액에 살포한다. PBS 완충액 중 17% 풀록사머 407NF/1% CMC/2% DSP 용액은, 상기 용액 9.8g에 DSP 203 mg을 첨가/용해시키고, DSP가 완전히 용해될 때까지 혼합하여 제조한다. 이 용액의 pH는 7.3이다.

**[0447]** 실시예 7에 기재된 바와 같이 점도 측정을 실시한다. 실시예 7에 기재된 바와 같이 용해를 실시한다.

**[0448]** **도 4**는 평균 용해 시간(MDT)과 조제물의 겉보기 점도의 상관관계를 예시한다. 방출 속도는 2차 중합체를 도입하여 조절한다. 시판되는 수용성 중합체에 대해 **도 5** 및 **도 6**에서 이하 제시되는 것과 같은 그레프를 이용하여 2차 중합체의 등급 및 농도를 용이하게 선택한다.

#### 실시예 20 - 마이크로-텍사메타손 분말의 건식 멸균

**[0449]** 마이크론화 텍사메타손 분말(Spectrum 로트 XD0385) 10 밀리그램을 2 mL 유리 바이알에 충전하고, 13 mm 부틸스티렌 고무 마개(Kimble)로 밀봉하고, 7 내지 11 시간 동안 상이한 온도에서 오븐에 두었다.

**[0450]** 30-95의 용매 B(용매 A 35% 메탄올: 35% 물: 30% 아세테이트 완충액, 용매 B 70% 메탄올: 30% 아세테이트 완충액 pH 4) 구배(1-6분)를, 이어서 11분 동안 등용매(95% 용매 B)를 이용하고 Luna C18(2) 3 $\mu$ m, 100Å, 250x4.6 mm 컬럼)을 구비한 Agilent 1200을 사용하며, 총 작동 시간을 22분으로 하여 HPLC 분석을 실시하였다. 샘플을 에탄올 중에 용해시키고 분석하였다. 최대 138°C의 온도에서 마이크론화 텍사메타손의 건식-가열 멸균은 마이크론화 텍사메타손의 입도 분포에 영향을 미치지 않았다. HPLC 분석 결과, 건식-가열 멸균된 마이크론화 텍사메타손은 순도 99%를 나타내었다.

#### 실시예 21 - 점도가 증가된 코르티코스테로이드 조제물의 정원창막에의 적용

**[0451]** 실시예 1에 따른 조제물을 준비하고, 15 게이지 루어락 일회용 바늘에 부착된 5 ml 실리콘 유리 주사기에 넣는다. 리도카인을 고막과, 중이강으로의 가시화를 위해 만들어진 작은 절개부에 국소 적용한다. 바늘 선단을 정원창막의 위치로 안내하여, 항염증성 코르티코스테로이드 조제물을 정원창막에 직접 적용한다.

#### 실시예 22 - 기니아 피그에서 코르티코스테로이드 조제물의 고실내 주사의 생체내 시험

**[0452]** 21 기니아 피그 코호트(Charles River, 체중 200-300 g의 암컷)에게 2% DSP 조제물 20-120  $\mu$ l를 고실내 주사하였다. **도 7**은 고실내 주사 후 5일 이내에 기니아 피그 귀에서의 겔 거동을 보여준다. 주사 부피를 증가시키면 최대 90  $\mu$ l의 주사 부피에 대한 겔 보유량이 증가한다. 그러나, 120  $\mu$ l의 주사 부피는 겔 보유량이 더 낮다.

**[0453]** 21 기니아 피그 코호트(Charles River, 체중 200-300 g의 암컷)에게 0 내지 6% DSP를 함유하는, 본원에 개시된 상이한 P407-DSP 조제물 50  $\mu$ l를 고실내 주사하였다. **도 8A** 및 **도 8B**는 각 조제물에 대한 겔 제거 시간을 나타낸다. 6% DSP 조제물의 겔 제거 시간은 더 낮은 농도의 DSP(각각 0, 0.6, 및 2%)를 함유하는 다른 조제물보다 빠르다(평균 용해 시간(MDT)이 더 낮다). 또한, P407 농도를 6% DSP의 경우 17%에서 19%로 증가시키면(6% Dex-P(\*)), **도 8A**에서 확인되는 바와 같이, 더욱 빠른 겔 제거가 관찰되었다. 따라서, 본원에 개시된 조제물의 코르티코스테로이드 농도와 주사 부피를 시험하여 임상전 및 임상 연구를 위한 최적의 파라미터를 결정한다. DSP의 농도가 높은 고실내 조제물은 DSP의 농도가 더 낮은 고실내 조제물과 다른 방출 프로파일을 나타내는 것으로 관찰되었다.

#### 실시예 23 - 시험관내 서방형 속도론

**[0454]** 21 기니아 피그 코호트(Charles River, 체중 200-300 g의 암컷)에게, 280mOsm/kg에서 완충되고 조제물의 중량을 기준으로 1.5% 내지 4.5% 텍사메타손을 함유하는 17% Pluronic F-127 조제물 50  $\mu$ l를 고실내 주사하였다. 제1일에 동물에게 투약하였다. **도 9**는 외립프액의 분석에 기초하여 시험한 조제물의 방출 프로파일을 나타낸다. 1.5% 텍사메타손 방법에서, 7-10일에서의 노출 수준은 Cmax의 약 10%이며, 평균 체류 시간은 약 3.5일이다. 4.5% 텍사메타손 방법에서, 노출 수준은 제1일에 관찰되는 수준과 유사하거나 또는 더 높은 수준으로 10일 이상 동안 유지되며, 추정되는 평균 체류 시간은 18일이다.

[0459] 실시예 24 - AIED 동물 모델에서 코르티코스테로이드 조제물의 평가

#### 방법 및 재료

##### 면역 반응의 유도

무게가 20 내지 24 g인 Female albino National Institutes의 Health-Swiss 마우스(Harlan Sprague-Dawley, Inc., Indianapolis, Inc.)를 사용한다. 키홀 립펫 혈모시아닌(KLH; Pacific Biomarine Supply Co., Venice, CA)을 인산염 완충 염수(PBS)(pH 6.4)에 혼탁시키고, PBS에 대해 무균 투석하고, 2회 원심분리한다. 침전물(회합 KLH)을 PBS 중에 용해시키고, 동물의 등에 피하 주사한다(프로인트 완전 애쥬번트 중에 유화된 0.2 mg). 동물에게 추가 접종하고 나서(프로인트 완전 애쥬번트 중 0.2 mg KLH), 10주 후에 와우각낭을 통해 천공한 미세구멍을 통해 5  $\mu$ l PBS(pH 6.4) 중 0.1 mg KLH를 주사한다. 작동 현미경 및 멀균 기법을 이용하여 와우각에 접근한다. 후이개 절개하고, 소포에 구멍을 뚫어 와우각 기저 회전의 고설꽃, 등골 동맥 및 정원창와를 시각화한다. 등골 동맥을 소작하여 제거하고, 와우각낭을 통해 측부 기저 회전의 고설 계단으로 25  $\mu$ m 구멍을 뚫는다. 항원 또는 대조군을 채운 유리 마이크로 피펫에 플라스틱관과 커플링된 해밀턴 주사기를 사용하여 KLH 또는 PBS 대조군을 서서히 주사한다. 주사 후에 골 왁스로 구멍을 밀봉하고, 과량의 유체를 제거한다. 동물 1마리당 하나의 와우각만을 KLH로 치료한다.

#### 치료

KLH 및 대조군 마우스를 2개의 그룹으로 분류한다(각 그룹에서 n = 10). 엑사메타손을 함유하는 실시예 1의 코르티코스테로이드 조제물을 한 그룹의 동물의 정원창 막에 적용한다. 엑사메타손을 함유하지 않는 대조군 조제물을 제2 그룹에게 적용한다. 초기 적용 3일 후에 엑사메타손 및 대조군 조제물을 다시 적용한다. 치료 7일 후에 동물을 희생시킨다.

#### 결과 분석

##### 전기생리학적 시험

각 동물의 각 귀에서 클릭 자극에 대한 청성 뇌간 반응 역치(ABR)의 청력 역치를 초기에 측정하고, 실험 절차 1주일 후에 측정한다. 동물을 가열 패드 위에 단일벽 음향 부스(Industrial Acoustics Co, Bronx, NY, USA)에 넣는다. 피하 전극(Astro-Med, Inc. Grass Instrument Division, West Warwick, RI, USA)을 두점(활성 전극), 유양돌기(기준) 및 뒷다리(접지)에 삽입한다. 클릭 자극(0.1 밀리초)을 컴퓨터로 생성하여 외이도에 배치하기 위해 이경이 장착된 Beyer DT 48, 200 Ohm 스피커로 전달한다. 기록된 ABR을 증폭하여 배터리 작동되는 프리앰프에 의해 디지털화하고 자극의 컴퓨터 제어, 기록 및 평균화 기능을 제공하는 Tucker-Davis Technologies ABR 기록 시스템(Tucker Davis Technology, Gainesville, FL, USA)으로 입력한다. 연속하여, 진폭 자극 감소를 5-dB 자극으로 동물에게 제공하고, 기록된 자극 잠김 활성을 평균화하여(n=512) 표시한다. 역치는 눈에 띄게 검출 가능한 반응을 나타내지 않은 기록과 명백하게 확인가능한 반응 사이의 자극 수준으로 정의한다.

#### 조직화학적 분석

동물을 마취하고 혈관 처리된 가온 염수와 약 40 ml 페리오데이트-리신-파라포름알데히드(4% 파라포름알데히드 최종 농도) 고정제를 심장내 관류하여 희생시킨다. 우측 측두골을 즉시 제거하고, 14일 동안 완충 5% 에틸렌 디아민 테트라아세테이트(pH 7.2)(4°C)로 탈회한다. 탈회 후, 측두골을 증가하는 농도(50%, 75%, 100%)의 최적 절단 온도(OCT) 화합물(Tissue-Tek, Miles Inc., Elkhart, IN)에 연속 침지하고, 급속 동결(-70°C)하고, 와우측에 평행하게 극저온-절편화(4  $\mu$ m)한다. 혈마톡실린 및 에오신(H&E) 염색 및 면역조직화학 분석을 위해 절편을 수거한다.

고설 계단의 세포 침윤량에 따라 염증 중증도를 평가하고, 각 와우각에 비편향 점수를 준다. 0의 점수는 염증이 없음을 나타내고, 5의 점수는 모든 와우회전각이 염증 세포의 심각한 침윤을 가짐을 나타낸다.

[0471] 실시예 25 - 중이염 동물 모델에서 코르티코스테로이드 조제물의 평가

##### 중이염의 유도

이들 연구에, 이경 검사 및 고막 운동성 계측으로 확인된, 정상 중이를 가지고 무게가 400 내지 600 g인 건강한 성체 친칠라를 사용한다. 접종물이 유스타키오관으로부터 흘러나오는 것을 막기 위해서 접종 24 시간 전에 유스 타키오관 폐색을 실시한다. 4시간 대수기(약 40 콜로니 형성 단위(CFU) 함유)의 3형 S. 뉴모니아(*S.pneumoniae*) 군주 1 밀리리터를 친칠라의 양쪽 중이 하고실낭에 직접 넣는다. 대조군 마우스에게는 멀균 PBS 1 밀리리터를

접종한다.

#### 치료

S. 뉴모니아를 접종한 마우스 및 대조군 마우스를 2개의 그룹으로 분류한다(각 그룹에서 n = 10). 실시예 2의 프레드니솔론 조제물을 한 그룹의 동물의 고실강벽에 적용한다. 프레드니솔론을 함유하지 않는 대조군 조제물을 제2 그룹에게 적용한다. 초기 적용 3일 후에 프레드니솔론 및 대조군 조제물을 다시 적용한다. 치료 7일 후에 동물을 희생시킨다.

#### **결과 분석**

중이액(MEF)을 폐렴구균 접종 후 1, 2, 6, 12, 24, 48 및 72 시간에 샘플링한다. 양 혈액 한천배지에서 정량적 MEF 배양을 실시하고, 정량 역치를 50 CFU/ml로 설정한다. 혈구계산기로 염증 세포를 정량화하고, Wright 염색으로 차별 세포를 계산한다.

#### 실시예 26 - 텍사메타손 조제물을 사용한 AIED 임상 시험

이전에 전신 텍사메타손 요법에 반응한 적이 있지만, 부작용으로 인해 현재 요법을 중단한 10명의 성인 환자를 선별한다. 실시예 1의 텍사메타손 열가역적 젤 조제물을 고막의 천공을 통해 각 환자의 정원창막에 투여한다. 텍사메타손 젤 조제물의 재적용은, 초기 적용 7일 후에 실시하고, 치료 2 및 3주에 다시 실시하다.

2음절 프랑스어를 사용한 어음 청력 검사 및 순음 청력 검사(250–8000 Hz)로 이루어지는 청력 검사를 각 환자에게 실시한다. 텍사메타손 조제물의 적용 전과, 초기 치료 1, 2, 3 및 4주 후에 시험을 실시한다.

#### 실시예 27 - 음향성 외상 마우스 모델에서의 프레드니솔론의 평가

방법 및 재료

#### 의독성 유도

20 내지 24 g 무게의 Harlan Sprague-Dawley 마우스 12마리를 이용한다. 4–20 mHz에서의 기준선 청성 뇌간 반응 역치(ABR)를 측정한다. 마우스를 마취시키고, 120 dB의 큰 소리에서 6 kHz의 연속 순음에 30분간 노출시킨다.

#### 치료

음향성 외상 후 대조군(n=10)에게 염수를 투여한다. 음향성 외상 후 실험군(n=10)에게 실시예 2에서 제제화한 프레드니솔론(2.0 mg/체중 kg)을 투여한다.

#### **전기생리학적 시험**

각 동물의 각 귀에서 클릭 자극에 대한 청성 뇌간 반응 역치(ABR)의 청력 역치를 초기에 측정하고, 실험 절차 1주일 후에 측정한다. 동물을 가열 패드 위에 단일벽 음향 부스(Industrial Acoustics Co, Bronx, NY, USA)에 넣는다. 피하 전극(Astro-Med, Inc. Grass Instrument Division, West Warwick, RI, USA)을 두정(활성 전극), 유양돌기(기준) 및 뒷다리(접지)에 삽입한다. 클릭 자극(0.1 밀리초)을 컴퓨터로 생성하여 외이도에 배치하기 위해 이경이 장착된 Beyer DT 48, 200 Ohm 스피커로 전달한다. 기록된 ABR을 증폭하여 배터리 작동되는 프리앰프에 의해 디지털화하고 자극의 컴퓨터 제어, 기록 및 평균화 기능을 제공하는 Tucker-Davis Technologies ABR 기록 시스템(Tucker Davis Technology, Gainesville, FL, USA)으로 입력한다. 연속하여, 진폭 자극 감소를 5-dB 단계로 동물에게 제공하고, 기록된 자극 잠김 활성을 평균화하여(n=512) 표시한다. 역치는 눈에 띄게 검출 가능한 반응을 나타내지 않은 기록과 명백하게 확인가능한 반응 사이의 자극 수준으로 정의한다.

#### 실시예 28 - 메니에르병 환자에서 텍사메타손의 임상 시험

연구 목적

이 연구의 주 목적은 메니에르병에 걸린 환자의 이명 증상을 개선하는데 있어서 플라시보와 비교하여 텍사메타손의 안전성 및 효능을 평가하는 것이다.

연구 설계

이 연구는 이명 치료에 있어서 플라시보에 대해 JB004/A를 비교하는 3기, 다기관, 이중맹, 무작위, 플라시보 제어, 3군 연구이다. 약 250 피험체를 이 연구에 등록하고, 스폰서에 의해 준비된 무작위 순서로 3개의 처리군 중

하나로 무작위화(1:1)한다. 각 그룹에게 열가역적 캘 중에 전달되는 300 mg 텍사메타손, 또는 제어 방출형 플라시보 조제물을 제공한다. 텍사메타손 방출은 제어 방출이며, 30일에 걸쳐 일어난다. 투여 경로는 고실내 주사이다.

[0494] 1차 결과 측정

투약 2 시간 후(또는 투약전 기준선에 대한 임의의 다른 시점)에 측정시 인식되는 이명 크기 변화를 측정하는 비쥬얼 아날로그 스케일(VAS). 대안적으로, 건강한 귀에서 청력 검사를 이용하여 영향을 받은 귀의 이명음에 매칭되도록 한다.

[0496] 2차 결과 측정

이명 음조, 피로(distress) 및 불안을 측정하는 VAS. 순음 청력 검사 & 음향심리학 평가. 수면 & 이명 조사표. 약물 안전성, 내성 및 약물동태학. [시간 틀: 투약 2 시간 후(또는 투약전 기준선에 대한 임의의 다른 시점)에 측정시 인식됨.]

[0498] 포함 기준

환자는 다음 기준 중 어느 하나를 만족하는 경우 포함되어도 좋다:

[0500] · 이명으로 진단받은 남성 또는 여성 피험체.

[0501] · 알콜 섭취를 제한하려는 피험체

[0502] · 성교를 삼가하거나 또는 피임에 동의한 임신 가능 여성.

[0503] · 임신 가능성이 없는 여성

[0504] 제외 기준

환자는 다음 기준 중 어느 하나를 만족하는 경우 제외되어도 좋다:

[0506] · 간헐적 또는 박동성 이명

[0507] · 병리적 수준의 불안 또는 우울증을 나타내는 피험체.

[0508] · 청력도 결함이 없고 정상 청력을 나타내는 피험체.

[0509] · 리도카인 주입 시험에 반응하지 않거나, 사전주입 값의 편차가 큰 피험체.

[0510] · 약물의 PK를 저해하는 임의의 외과적 또는 의약적 상태의 존재.

[0511] · 간 손상 또는 간 기능부전의 병력이 있는 피험체.

[0512] · 신장 손상 피험체.

[0513] · HIV 양성, C형 간염 또는 B형 간염 피험체.

[0514] · 이상 실험실, ECG 또는 신체 검사 결과를 나타내는 피험체.

[0515] · 갑상선 기능이 정상이 아닌 피험체.

[0516] · 간, 심장, 신장, 신경, 뇌혈관, 대사 또는 폐 질환의 병력이 있는 피험체.

[0517] · 심근경색이 있는 피험체.

[0518] · 발작 장애 병력이 있는 피험체.

[0519] · 암 병력이 있는 피험체.

[0520] · 약물 또는 기타 알러지 병력이 있는 피험체.

[0521] · 약물 사용 양성 및/또는 물질 남용 또는 의존 병력 피험체.

[0522] · 특정 시간 틀내에서 항정신성 약물 또는 항우울제를 투약받는 피험체.

[0523] · 간 효소를 방해하는 것으로 알려진 의약 또는 식료품(예, 자몽 또는 차몽 쥬스).

- [0524] · 최근에 조사 약물을 사용했거나 또는 최근에 시험에 참여한 적이 있는 피험체.
- [0525] · 임신 테스트 양성 여성.
- [0526] · 연구 중 마지막 연구 약물 투여 후 다음 4주 내에 아버지가 되려고 하는 남성 피험체, 또는 임신하려는 여성 피험체.

- [0527] · 이전 달에 헌혈했거나, 또는 연구 완료 1개월 내에 헌혈하려는 피험체.

#### 실시예 29 - 내림프액 수종 동물 모델에서 텍사메타손 조제물의 평가

이 절차는 실시예 1에서 준비한 텍사메타손 조제물의 효능을 측정하기 위해 이용된다.

#### 재료 및 방법

[0531] 양성 소리인지 반사(Preyer reflex)를 나타내고 무게가 약 300 g인 35마리의 Hartley 기니아 피그를 사용한다. 대조군(정상 귀를 가지는 그룹)으로서 작용하는 5마리에게는 어떤 조작도 치료도 하지 않고 5주 동안 먹이를 주었으며, 남은 30마리는 실험 동물로 이용한다. 모든 실험 동물에게는 내림프액낭의 전기소작술을 실시한다(Lee et al., Acta Otolaryngol. (1992) 112:658-666; Takeda et al., Equilib. Res. (1993) 9:139-143). 수술 4주 후에, 이들 동물을 비주입 수종 귀, 비히를 처리 수종 귀 및 텍사메타손 처리 수종 귀의 3개 군으로 나누며, 이들 군은 각각 10마리 동물로 이루어진다. 비주입 수종 귀의 그룹에게는 내림프액낭의 전기소작술 이외에는 어떠한 처리도 하지 않는다. 비히를 처리된 수종 귀 및 텍사메타손 처리된 수종 귀의 그룹에서는, 정원창막에 리포솜 조제물을 적용한다. 조성을 투여 1주일 후에, 내림프 공간의 변화를 평가하기 위해서 모든 동물을 희생시킨다. 모든 동물은, 실험 절차 동안을 제외하고는, 일정 기간동안 조용한 실내에서 각각의 우리에서 병해받지 않고 자유롭게 움직일 수 있게 한다.

[0532] 내림프 공간의 변화를 평가하기 위해서, 모든 동물을, 펜토바르비탈을 복강내 주사하여 깊이 마취시켜 생리 염수액으로 경심관류시키고, 10% 포르말린으로 고정한다. 좌측 축두꼴을 제거하고 10일 이상 동안 10% 포르말린 용액으로 후고정한다. 이후, 12일 동안 5% 트리클로로아세트산으로 탈회하고 등급화한 에탄올 시리즈로 탈수한다. 이들을 파라핀 및 셀로이딘에 포매시킨다. 제조된 블록을 6  $\mu\text{m}$  단편으로 수평으로 절단한다. 이들 절편을 혜마톡실린 및 에오신으로 염색하고 광 현미경으로 관찰한다. Takeda 방법(Takeda et al., Hearing Res. (2003) 182:9-18)을 이용하여 내림프 공간 변화의 정량적 평가를 실시한다.

#### 실시예 30 - 특발성 돌발성 감각신경성 난청(ISSHIL)에 대한 고실내 텍사메타손의 평가

#### 연구 목적

[0535] 이 연구의 주 목적은 경구 스테로이드 치료 또는 고실내(IT) 스테로이드 치료의 안전성 및 효능을 평가하는 것이다.

#### 1차 결과 측정

[0537] 동등한 가중치 종점으로서의 평균 순음 청력(PTA) 및 단어 인식: 어음 명료도 점수의 경우, 50단어 단음절어 시스템이 사용되며; 결함이 30 dB 이상인 주파수의 전부 또는 일부에 걸쳐 또는 PTA의 20 dB 이상의 증가, 및/또는 WDS에서의 20% 또는 그 이상의 향상; 절대값 변화 외에, 반대편 귀에 대한 회복을 또한 측정한다.

[0538] 완전 회복 - 대측성 어음 변별 점수의 5% 내, 또는 대측성 PTA 5 dB 내로 회복

#### 연구 설계

[0540] 이 연구는 ISSHL 치료에 있어서 플라시보에 대해 고실내 텍사메타손을 비교하는 다기관, 이중맹, 무작위, 플라시보 제어, 병렬 그룹 연구이다. 약 140명의 피험체를 이 연구에 등록하고, 무작위 순서로 3개의 처리군 중 하나로 무작위화(1:1)한다.

[0541] a. 제I군 피험체에게는 경구 프레드니손을 제공한다(14일 동안 프레디니손을 1 mg/kg/일로 제공한 후, 추가의 스테로이드가 제공되지 않을 때까지 용량을 매일 10 mg 감소시킨다).

[0542] b. 제II군의 피험체에게는 IT 텍사메타손 인산나트륨(1회 주사가 텍사메타손 0.3-0.5 mL/비히를 mL이고 매월 최대 3회 주사함) 및 경구 프레드니손(14일 동안 프레디니손을 1 mg/kg/일로 제공한 후, 추가의 스테로이드가 제공되지 않을 때까지 용량을 매일 10 mg 감소시킴)을 제공한다.

[0543] c. 제III군 피험체에게 플라시보 IT 주사(1회 주사가 비히를 0.3-0.5 mL이고 매월 최대 3회 주사함) 및 경

구 프레드니손을 제공한다.

[0544] 청력 평가

[0545] 청력 평가는 하기를 포함한다:

[0546] a. 평균 순음 청력(500 Hz, 1& 2 kHz; 4, 6 & 8 kHz).

[0547] i. 이어서 2가지 PTA 값, 즉 저주파값(500 Hz – 2kHz) 및 고주파값(4 –8 kHz)을 측정한다.

[0548] b. 등골 반사

[0549] c. 고막운동성계측 및 청각 피로

[0550] d. 어음 인식 역치

[0551] 치료를 시작하기 전에, 각 피험체에 대한 난청을 측정한다(연구 할당 전에 2회, 무작위화 전에 1회). 치료 시작 후 1, 2, 4 및 8주, 4 및 6개월에 청력 평가

[0552] 주요 포함 기준

[0553] · 18세 내지 75세 남성 또는 여성 환자

[0554] · 72 시간 내에 발병한 편측성 SHL(감각신경성 난청)

[0555] · 피험체는 어떤 한 주파수에서 70 dB을 넘지 않는 난청을 나타낸다.

[0556] 제외 기준

[0557] · 이전 30일 이내에 어떤 이유에서든 10일 이상의 사전 경구 스테로이드 치료

[0558] · 이전 14일 이내에 ISSHL을 위한 5일 이상의 사전 경구 스테로이드 치료

[0559] · 한쪽 귀에서의 청력 변동성 병력

[0560] 실시예 31 – 메니에르병 환자에서 고실내 텍사메타손의 평가

[0561] 연구 목적

[0562] 이 연구의 주 목적은 고실내(IT) 텍사메타손 치료의 안전성 및 효능을 평가하는 것이다.

[0563] 1차 결과 측정

[0564] 현기증

[0565] a. 다음 요법을 포함하는 자가보고 시스템 -

[0566] i. 현기증 없는 날 - 0점

[0567] ii. 약간 현기증이 있는 날 -1점

[0568] iii. 중간 정도로 심한 현기증이 20분 이상 지속됨 -2점

[0569] iv. 심한 현기증이 1 시간 이상 지속되거나, 또는 오심이나 구토를 동반함 - 3점

[0570] v. 현재까지 최악의 현기증 -4점:

[0571] vi. 2개월 연속하여 매월 현기증 점수가 50 이상인 것을 치료 실패로 규정한다.

[0572] 포함 기준

[0573] · 1995 AAO-HNS 기준에 따른 MD의 임상 진단:

[0574] b. 2회 이상의 확정적 현기증.

[0575] c. 확정적 발작은 20분 이상 지속되는 자발적(회전성) 현기증이다.

[0576] 제외 기준

[0577] · 아미노글리코시드 또는 마크롤리드 항생제를 이용한 치료:

[0578] · 항종양약물에 의한 치료

[0579] d. 백금 화합물,

[0580] e. 디플루오로메틸오르니틴

#### [0581] 연구 설계

[0582] 이 연구는 ISSHL 치료에 있어서 플라시보에 대해 고실내 텍사메타손을 비교하는 다기관, 이중맹, 무작위, 플라시보 제어, 병렬 연구이다. 약 140명의 피험체를 이 연구에 등록하고, 무작위 순서로 3개의 처리군 중 하나로 무작위화(1:1)한다.

[0583] a. 제I군의 피험체를 표준 관리한다(나트륨 식이의 nmt 1500 mg/일, 크산틴 섭취 절제, 및/또는 이뇨제)

[0584] b. 제II군 피험체에게 IT 텍사메타손 인산나트륨(1회 주사가 텍사메타손 0.3-0.5 mL/비하를 mL이고 매월 최대 3회 주사함) 및 표준 관리를 제공한다.

[0585] c. 제IV군 피험체에게 플라시보 IT 주사(1회 주사가 비하를 0.3-0.5 mL이고 매월 최대 3회 주사함) 및 표준 관리를 제공한다.

#### [0586] 평가

[0587] 치료를 시작하기 전에, 각 피험체에 대한 메니에르병의 증증도를 측정한다(연구 할당 전에 2회, 무작위화 전에 1회).

[0588] 치료 시작 후 1, 2, 4 및 8주, 4 및 6개월에 메니에르병 평가

#### [0589] 평가

[0590] a. 현기증 및 이명의 개시일, 빈도, 지속시간 및 증증도;

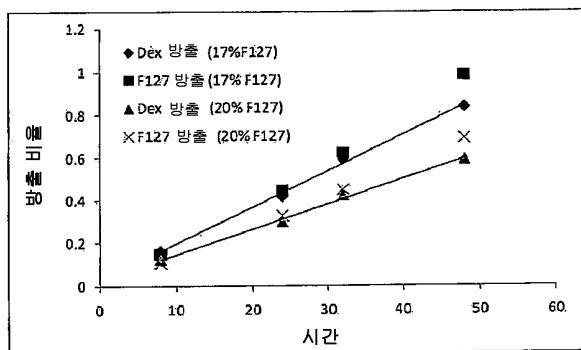
[0591] b. 표준 VAS 조사표, 및 인증 등급화 프로토콜을 사용하여 측정한, 이 충만감 저하

[0592] c. 혈청 바소프레신 측정

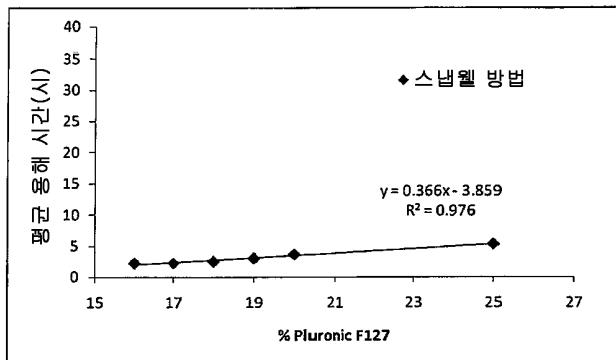
[0593] 본 발명의 바람직한 구체예를 본원에 제시 및 개시하였지만, 그러한 구체예들은 단지 예로서 제공된 것이다. 본 발명을 실시하는데 있어서, 경우에 따라 본원에 개시된 구체예들에 대한 각종 대안예를 이용한다. 하기 특허청 구범위는 본 발명의 범위를 한정하며, 이를 특허청구범위 및 그 동가물 내의 방법 및 구성은 이에 의해 포함된다.

## 도면

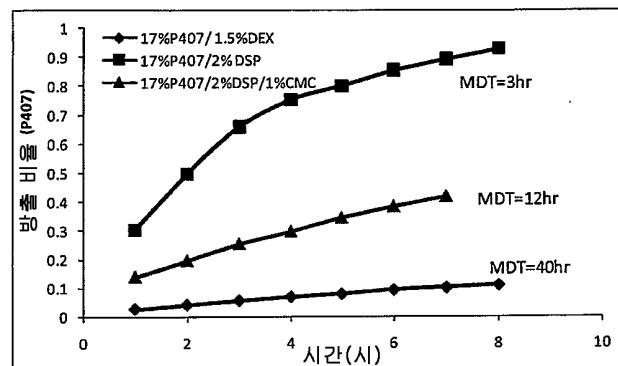
### 도면1



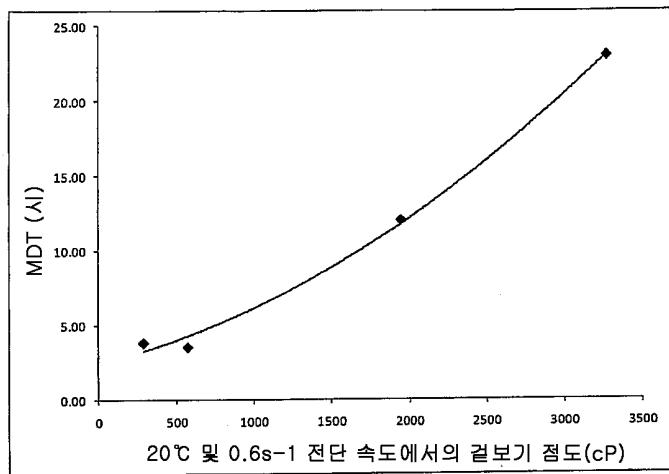
## 도면2



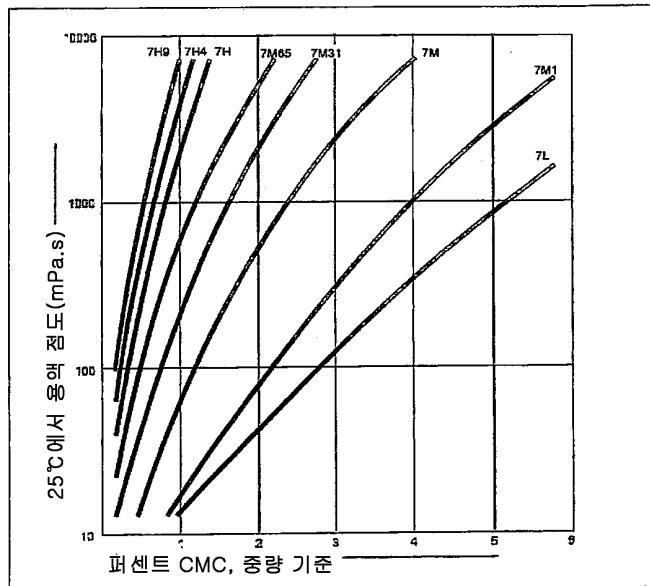
## 도면3



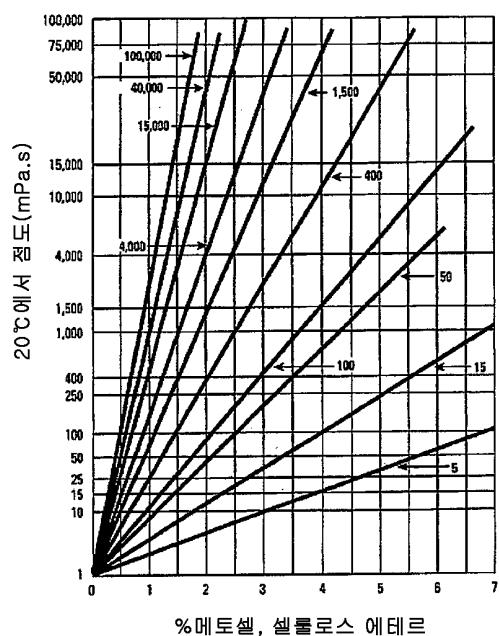
## 도면4



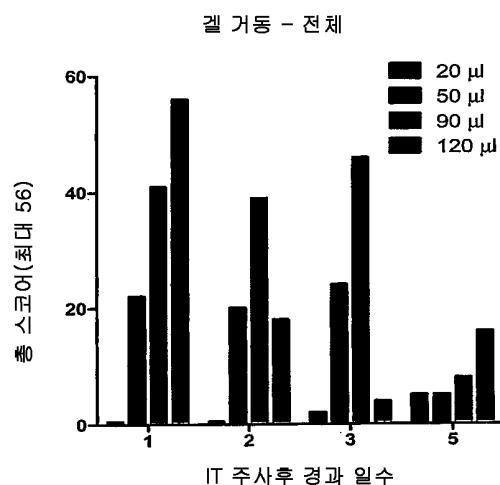
도면5



도면6

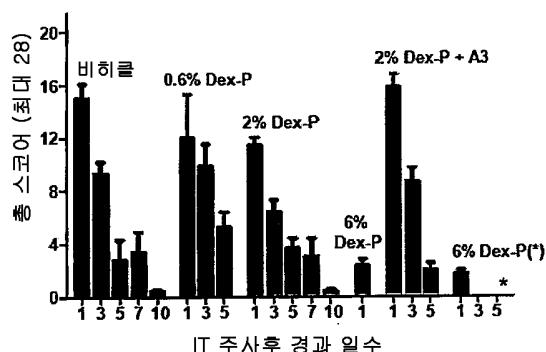


## 도면7

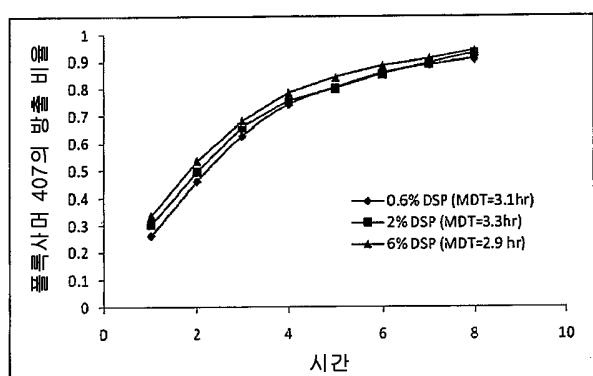


## 도면8

A



B



## 도면9

