



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0026092
(43) 공개일자 2017년03월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 35/16 (2015.01) *A61K 31/4415* (2006.01)
A61K 31/51 (2006.01) *A61K 31/573* (2006.01)
A61K 31/714 (2006.01) *A61K 35/19* (2014.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
 (52) CPC특허분류
A61K 35/16 (2013.01)
A61K 31/4415 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2016-0057806
 (22) 출원일자 2016년05월11일
 심사청구일자 2016년05월11일
 (30) 우선권주장
 1020150121038 2015년08월27일 대한민국(KR)

(71) 출원인
심민보
 경기도 고양시 덕양구 호국로 822, 208호 (성사동, 명지캐럿86)
 (72) 발명자
심민보
 경기도 고양시 덕양구 호국로 822, 208호 (성사동, 명지캐럿86)
 (74) 대리인
리엔특허법인

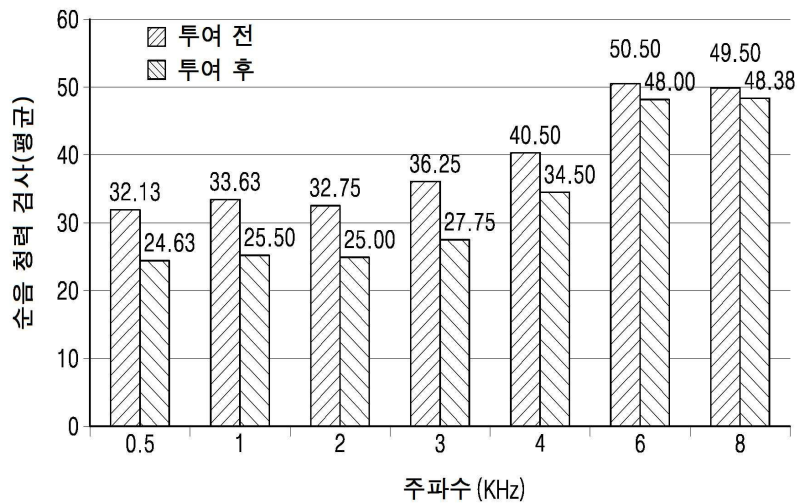
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **혈소판 풍부 혈장을 포함하는 감각신경성 난청 또는 이명을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물 및 이를 이용한 방법**

(57) 요약

혈소판 풍부 혈장을 포함하는 감각신경성 난청 또는 이명을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물 및 이를 이용한 감각신경성 난청 또는 이명을 예방 또는 치료하는 방법이 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/51 (2013.01)

A61K 31/573 (2013.01)

A61K 31/714 (2013.01)

A61K 35/19 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/0046 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

혈소판 풍부 혈장(platelet-rich plasma: PRP)을 포함하는 감각신경성 난청 또는 이명을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 PRP는 개체의 혈액으로부터 분리된 직후의 PRP, 개체의 혈액으로부터 분리된 때로부터 1분 내지 40분 동안 상온에서 인큐베이션한 PRP, 또는 이들의 조합인 것인 약학적 조성물.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 개체의 혈액으로부터 분리된 직후의 PRP와 개체의 혈액으로부터 분리된 때로부터 1분 내지 40분 동안 상온에서 인큐베이션한 PRP는 별개의 조성물인 것인 약학적 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 PRP는 자가 혈액(autologous blood) 투여용인 것인 약학적 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 텍사메타손, 비타민 B1, 비타민 B6, 비타민 B12, 티아민염산염, 피리독신염산염, 니코틴산아미드, D-판테놀, 시아노코발라민, 리보플라빈, 비오틴, 판비콤포 주사액, 또는 이들의 조합을 더 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 혈액 응고 촉진제를 더 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 약학적 조성물은 고실(tympanic cavity) 내 투여용인 것인 약학적 조성물.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 감각신경성 난청은 노인성 난청; 소음성 난청; 돌발성 난청; 메니에르병; 자가면역성 난청; 혈관허혈성 난청; 두부손상성 난청; 이독성약물성 난청; 유전성 난청; 바이러스나 세균감염으로 인한 코르티기관(Organ of Corti) 손상, 기타 원인, 혹은 원인 미상에 의한 코르티기관의 기능장애; 또는 이들의 조합인 것인 약학적 조성물.

청구항 9

PRP를 개체의 고실 내로 투여하는 단계를 포함하는 감각신경성 난청 또는 이명을 예방 또는 치료하는 방법.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 개체는 감각신경성 난청 또는 이명을 갖거나 가질 위험이 있는 것인 방법.

청구항 11

청구항 9에 있어서, 상기 방법은 텍사메타손, 비타민 B1, 비타민 B6, 비타민 B12, 티아민염산염, 피리독신염산염, 니코틴산아미드, D-판테놀, 시아노코발라민, 리보플라빈, 비오틴, 판비콤포 주사액, 또는 이들의 조합을 투여하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 12

청구항 9에 있어서, 상기 방법은 혈액 응고 촉진제를 투여하는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 13

청구항 9에 있어서, 상기 방법은

개체의 혈액으로부터 PRP를 획득하는 단계; 및

수득된 PRP를 상기 개체의 고실 내로 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 투여하는 단계는 상기 개체의 혈액으로부터 분리된 직후의 PRP를 고실 내로 투여하는 단계, 및 개체의 혈액으로부터 분리된 때로부터 1분 내지 40분 동안 상온에서 인큐베이션한 PRP를 고실 내로 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 혈소판 풍부 혈장을 포함하는 감각신경성 난청 또는 이명을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물 및 이를 이용한 감각신경성 난청 또는 이명을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 귀는 외이, 중이, 및 내이로 구분된다. 외이는 귓바퀴부터 외이도까지를 말하고, 중이는 고막, 고실, 이소골, 및 유스타키오관으로 이루어지고, 내이는 전정기관, 세반고리관, 및 달팽이관으로 이루어져 있다. 소리는 음향학적 에너지로서 귓바퀴와 외이도를 통해 전달되어 고막을 진동시킨다. 고막의 진동은 기계적인 에너지로 고막에 붙어있는 3개의 작은 뼈로 이루어진 이소골로 전달된다. 이소골의 마지막 뼈인 등골은 달팽이관에 연결되어, 달팽이관 내의 림프액으로 에너지를 전달한다. 전달된 에너지는 림프액에 파동을 일으키고 이러한 파동에 의해 달팽이관 내에 있는 유모세포가 자극받게 된다. 유모세포의 움직임으로 이온 변화가 일어나면서 유모세포에 붙어있는 청신경으로 신경전달물질이 전달되고, 소리에너지는 청신경에서 전기적인 에너지 형태로 뇌에 전달된다.

[0003] 난청은 전음성 난청(conductive hearing loss)과 감각신경성 난청(sensorineural hearing loss)으로 구분된다. 전음성 난청은 외이, 고막, 중이 등 소리를 전달해주는 기관의 장애로 인하여 발생하는 난청이고, 감각신경성 난청은 달팽이관의 소리를 감지하는 기능에 이상이 생기거나 소리에 의한 자극을 뇌로 전달하는 청신경 또는 중추신경계의 이상으로 발생하는 난청이다. 전음성 난청은 수술적으로 교정이 가능하다. 감각신경성 난청은 보청기 등의 보조 수단을 이용하거나 인공와우 이식 수술 등이 이용된다. 그러나, 난청의 정도가 심할수록 그 효과가 떨어지고 정상적인 청취 능력과는 차이가 커서 일상 생활에 여전히 많은 불편이 있다. 한편, 이명은 외부로부터 청각적인 자극이 없는 상황에서 소리가 들린다고 느끼는 상태를 말하고, 아직까지 이명에 대한 치료법이 아직 없는 실정이다.

[0004] 따라서, 감각신경성 난청 또는 이명의 예방 또는 치료에 효과가 있는 조성물 및 이를 이용한 감각신경성 난청 또는 이명의 예방 또는 치료 방법을 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 일 양상은 감각신경성 난청 또는 이명을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물을 제공한다.

[0006] 다른 양상은 감각신경성 난청 또는 이명을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0007] 일 양상은 혈소판 풍부 혈장을 포함하는 감각신경성 난청 또는 이명을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물을 제공한다.

[0008] 용어 "혈소판 풍부 혈장(platelet-rich plasma: PRP)"은 개체로부터 수득된 혈액에 비해 농축된 혈소판을 함유

한 혈장을 말한다. 상기 PRP는 개체의 혈액으로부터 분리된 직후의 PRP, 개체의 혈액으로부터 분리된 때로부터 약 1분 내지 약 40분 동안 상온에서 인큐베이션한 PRP, 또는 이들의 조합일 수 있다. 상기 PRP는 개체의 혈액으로부터 분리된 때로부터 약 1분 내지 약 40분, 약 3분 내지 약 35분, 약 5분 내지 약 30분, 약 8분 내지 약 25분, 약 10분 내지 약 25분, 또는 약 15분 내지 약 25분 동안 상온에서 인큐베이션될 수 있다. 상기 개체의 혈액으로부터 분리된 직후의 PRP와 개체의 혈액으로부터 분리된 때로부터 약 1분 내지 약 40분 동안 상온에서 인큐베이션한 PRP는 별개의 조성물일 수 있다. 약 1분 내지 약 40분 동안 상온에서 인큐베이션한 PRP의 점도는 개체의 혈액으로부터 분리된 직후의 PRP의 점도에 비해 약 1.1 배 이상, 약 1.5 배 이상, 약 2 배 이상, 또는 약 5 배 이상 높을 수 있다. 예를 들어, 개체의 혈액으로부터 분리된 직후의 PRP의 점도는 약 1 mPa.s(miliPascal-second, 또는 centi Poise(cP)) 내지 약 5 mPa.s, 약 2 mPa.s 내지 약 4 mPa.s, 또는 약 2 mPa.s 내지 약 3 mPa.s일 수 있다. 약 1분 내지 약 40분 동안 상온에서 인큐베이션한 PRP의 점도는 약 5 mPa.s 내지 약 20 mPa.s, 약 8 mPa.s 내지 약 18 mPa.s, 약 10 mPa.s 내지 약 15 mPa.s, 또는 약 12 mPa.s 내지 약 14 mPa.s일 수 있다. 상기 개체의 혈액으로부터 분리된 직후의 PRP는 점도가 낮기 때문에, 고실 내 투여시 유스타키오관을 통해 빠르게 배출될 수 있다. 개체의 혈액으로부터 분리된 때로부터 약 1분 내지 약 40분 동안 상온에서 인큐베이션한 PRP는 점도가 높기 때문에, 고실 내 투여 시 유스타키오관을 통해 느리게 배출될 수 있다. 점도가 높은 PRP는 귀에서 느리게 배출되기 때문에, 내이의 신경세포와 오래 접촉할 수 있다. 상기 PRP에 의해 내이의 신경세포를 재생시킬 수 있다.

- [0009] 상기 PRP는 자가 혈액(autologous blood) 투여용일 수 있다. 예를 들어, 채혈한 개체로부터 PRP를 준비하고, 준비된 PRP를 다시 상기 개체에 투여할 수 있다.
- [0010] 상기 약학적 조성물은 감각신경성 난청 또는 이명에 유효한 것으로 알려진 제2 약학적 조성물을 더 포함할 수 있다. 상기 제2 약학적 조성물은 상기 약학적 조성물과 동시 또는 별개로 투여될 수 있다. 상기 제2 약학적 조성물은 고실 내 투여용 또는 정맥주사용 조성물일 수 있다. 상기 제2 약학적 조성물은 덱사메타손(dexamethasone), 비타민 B1, 비타민 B6, 비타민 B12, 티아민염산염, 피리독신염산염, 니코틴산아미드, D-판테놀, 시아노코발라민, 리보플라빈, 비오틴, 판비콤프 주사액, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [0011] 상기 약학적 조성물은 혈액 응고 촉진제를 더 포함할 수 있다. 상기 혈액 응고 촉진제는 혈액 응고에 관계되는 인자일 수 있다. 상기 혈액 응고 촉진제는 PRP를 응고시킬 수 있다. 예를 들어, 상기 혈액 응고 촉진제는 트롬빈, 염화칼슘, 글루콘산 칼슘, 또는 이들의 조합일 수 있다. 상기 혈액 응고 촉진제는 상기 약학적 조성물과 동시 또는 별개로 투여될 수 있다. 상기 혈액 응고 촉진제는 고실 내 투여용일 수 있다.
- [0012] 상기 약학적 조성물은 고실(tympanic cavity) 내 투여용일 수 있다. 고실은 중이의 일부로서 외이와 내이 사이의 공간을 말한다. 상기 약학적 조성물은 고막을 통해 고실 내로 투여될 수 있다.
- [0013] 용어 "난청(hearing loss)"은 청력 장애를 말한다.
- [0014] 용어 "감각신경성 난청(sensorineural hearing loss)"은 달팽이관의 고리를 감지하는 기능에 이상이 생기거나 소리에 의한 자극을 뇌로 전달하는 청신경 또는 중추신경계의 이상으로 발생하는 난청을 말한다.
- [0015] 상기 감각신경성 난청은 노인성 난청; 소음성 난청; 돌발성 난청; 메니에르병; 자가면역성 난청; 혈관허혈성 난청; 두부손상성 난청; 이독성약물성 난청; 유전성 난청; 바이러스나 세균감염으로 인한 코르티기관(Organ of Corti) 손상, 기타 원인, 혹은 원인 미상에 의한 코르티기관의 기능장애; 또는 이들의 조합일 수 있다. 감각신경성 난청은 미로염이나 뇌수막염 등의 염증성 질환; 소음성 난청; 이독성 약물, 측두골 골절 등의 외상; 노인성 난청; 메니에르병; 돌발성 감각신경성 난청; 갑상선 기능저하 등의 대사이상; 뇌의 허혈성 질환; 백혈병 등의 혈액 질환; 다발성 경화증 등의 신경학적 이상; 면역 이상; 청신경 종양 등의 종양성 질환; 골질환; 및 바덴부르그(Waardenburg) 증후군, 어셔(Usher) 증후군과 같은 유전성 질환 등에 의해 유발될 수 있다. 노인성 난청은 연령 관련 난청으로서, 정상적인 노화의 일부로서 발생하며, 내이의 코르티 나선 기관에서 수용체 세포의 변성으로 유발될 수 있다. 소음성 난청은 장기간 동안 큰 소음, 예컨대 큰 소리의 음악, 중장비 또는 기계장치, 비행기, 포격 또는 다른 사람에 의해 발생하는 소음에 노출되어 발생할 수 있다.
- [0016] 용어 "이명(tinnitus)"은 외부로부터의 청각적인 자극이 없는 상황에서 소리가 들린다고 느끼는 상태를 말한다. 이명은 한쪽 또는 양쪽 귀에서, 연속적으로 또는 산발적으로 일어날 수 있고, 대부분은 울림 소리로서 설명된다.
- [0017] 용어 "예방"은 조성물의 투여에 의해 감각신경성 난청 또는 이명을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 말한다. 용어 "치료"는 조성물의 투여에 의해 감각신경성 난청 또는 이명의 증세가 호전되거나 이롭게 변경

하는 모든 행위를 말한다.

- [0018] 상기 약학적 조성물은 상기 PRP를 유효한 양으로 포함할 수 있다. 상기 유효한 양은 개체에 따라 적절하게 선택할 수 있다. 질환의 중증도, 환자의 연령, 체중, 건강, 성별, 환자의 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 사용된 본 발명의 조성물과 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 상기 유효한 양은 상기 약학적 조성물의 ml 당 약 0.01 ml 내지 약 1 ml, 약 0.1 ml 내지 약 1 ml, 또는 약 0.5 ml 내지 약 1 ml일 수 있다.
- [0019] 상기 약학적 조성물은 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다. 담체, 부형제 및 희석제는 예를 들면, 락토오스, 덱스트로오스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알기네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 광물유, 또는 이들의 조합일 수 있다.
- [0020] 상기 약학적 조성물은 주사제일 수 있다.
- [0021] 상기 약학적 조성물의 투여량은 예를 들어, 성인 기준으로 약 0.01 ml 내지 약 5 ml, 약 0.1 ml 내지 약 4 ml, 약 0.5 ml 내지 약 3 ml, 약 0.5 ml 내지 약 2 ml, 또는 약 1 ml일 수 있다. 상기 약학적 조성물은 예를 들어, 1일 1회, 1일에 2회 내지 10회, 2일 내지 1년에 1회 투여될 수 있다. 상기 약학적 조성물은 예를 들어, 2일, 3일, 4일, 5일, 30일, 2개월, 4개월, 또는 6개월의 간격으로 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 8회, 10회, 12회, 또는 15회 이상 투여될 수 있다.
- [0023] 다른 양상은 혈소판 풍부 혈장을 개체의 고실 내로 투여하는 단계를 포함하는 감각신경성 난청 또는 이명을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [0024] 상기 혈소판 풍부 혈장, 고실, 감각신경성 난청, 이명, 예방, 및 치료는 전술한 바와 같다.
- [0025] 상기 개체는 감각신경성 난청 또는 이명을 갖거나 가질 위험이 있는 개체일 수 있다. 상기 개체는 포유동물, 예를 들면, 사람, 소, 말, 돼지, 개, 양, 염소, 또는 고양이일 수 있다.
- [0026] 상기 방법은 감각신경성 난청 또는 이명에 유효한 것으로 알려진 제2 약학적 조성물을 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 방법은 텍사메타손, 비타민 B1, 비타민 B6, 비타민 B12, 티아민염산염, 피리독신염산염, 니코틴산아미드, D-판테놀, 시아노코발라민, 리보플라빈, 비오틴, 판비콤프 주사액, 또는 이들의 조합을 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 제2 약학적 조성물은 PRP와 동시 또는 순차로 개체의 고실 내 또는 정맥주사로 투여될 수 있다.
- [0027] 상기 방법은 혈액 응고 촉진제를 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 방법은 트롬빈, 염화칼슘, 글루콘산 칼슘, 또는 이들의 조합을 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 혈액 응고 촉진제는 PRP와 동시 또는 순차로 개체의 고실 내로 투여될 수 있다.
- [0028] 상기 방법은 개체의 혈액으로부터 PRP를 획득하는 단계; 및 획득된 PRP를 상기 개체의 고실 내로 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 개체의 혈액은 항응고제를 포함하지 않는 혈액일 수 있다. 상기 항응고제는 예를 들어 에틸렌디아민 테트라아세테이트(EDTA), 옥살산염, 시트르산염, 및 헤파린이다. 개체의 혈액이 항응고제를 포함하는 혈액일 경우, 혈액 응고 촉진제가 PRP와 함께 투여될 수 있다. 개체의 혈액으로부터 PRP를 획득하는 단계는 예를 들어 원심분리에 의해 수행될 수 있다. 상기 원심분리는 약 4°C 내지 약 37°C, 약 10°C 내지 약 37°C, 또는 상온에서 수행될 수 있다. 상기 원심분리는 약 3,500 rpm 내지 약 5,000 rpm, 약 4,000 rpm 내지 약 4,500 rpm, 또는 약 4,200 rpm의 속도로 수행될 수 있다. 상기 원심분리는 약 1분 내지 약 20분, 약 1분 내지 약 10분, 약 1분 내지 약 5분, 또는 약 5분 동안 수행될 수 있다. 개체로부터 획득된 PRP를 다시 개체에 투여하므로, 상기 투여는 자가(autologous) 혈액 투여일 수 있다. 상기 투여하는 단계는 상기 개체의 혈액으로부터 분리된 직후의 PRP를 고실 내로 투여하는 단계, 및 개체의 혈액으로부터 분리된 때로부터 약 1분 내지 약 40분 동안 상온에서 인큐베이션한 PRP를 고실 내로 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 개체의 혈액으로부터 분리된 직후의 PRP는 점도가 낮기 때문에, 고실 내 투여시 유스타키오관을 통해 빠르게 배출될 수 있다. 개체의 혈액으로부터 분리된 때로부터 약 1분 내지 약 40분 동안 상온에서 인큐베이션한 PRP는 점도가 높기 때문에, 고실 내 투여 시 유스타키오관을 통해 느리게 배출될 수 있다. 점도가 높은 PRP는 귀에서 느리게 배출되기 때문에, 내이의 신경세포와 오래 접촉할 수 있다. 상기 PRP에 의해 내이의 신경세포를 재생시킬 수 있다.

[0029] 상기 PRP를 예를 들어, 성인 기준으로 약 0.01 ml 내지 약 5 ml, 약 0.1 ml 내지 약 4 ml, 약 0.5 ml 내지 약 3 ml, 약 0.5 ml 내지 약 2 ml, 또는 약 1 ml의 양으로 투여할 수 있다. 상기 PRP를 예를 들어, 1일 1회, 1일에 2회 내지 10회, 2일 내지 1년에 1회 투여할 수 있다. 상기 PRP를 예를 들어, 2일, 3일, 4일, 5일, 30일, 2개월, 4개월, 또는 6개월의 간격으로 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 8회, 10회, 12회, 또는 15회 이상 투여할 수 있다.

발명의 효과

[0030] 일 양상에 따른 혈소판 풍부 혈장을 포함하는 감각신경성 난청 또는 이명을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물 및 이를 이용한 방법에 따르면, 개체의 감각신경성 난청 또는 이명을 간편하고 효율적으로 예방 또는 치료할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0031] 도 1은 주파수(KHz)에 따른 왼쪽 귀의 순음 청력 검사 결과를 나타내는 그래프이다.
 도 2는 주파수(KHz)에 따른 오른쪽 귀의 순음 청력 검사 결과를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0034] 실시예 1. 혈소판 풍부 혈장의 난청 또는 이명 예방 또는 치료 효과의 확인

[0035] 혈장 풍부 혈장이 난청 또는 이명의 예방 또는 치료에 효과가 있는지 확인하기 위해, 임상적으로 효능을 평가하였다.

[0036] 1. 피검자의 선별 및 순음 청력 검사의 수행

[0037] 피검자의 청력 평가를 순음 청력 검사(pure tone audiometry)를 수행하였다. 내시경을 피검자의 외이도로 넣어 피검자의 고막까지 관찰하였다. 피검자의 외이와 중이에 장애가 없는 감각신경성 난청인 피검자를 대상으로 순음 청력 검사를 수행하였다.

[0038] 순음 청력 검사는 음조의 주파수별 순음(pure tone)을 들을 수 있는 역치를 측정하는 방법으로, 0.5 KHz, 1 KHz, 2 KHz, 3 kHz, 4 kHz, 6, kHz, 및 8 kHz의 주파수별로 청력의 역치를 측정하였다.

[0039] 순음 청력 검사는 건강한 젊은 일반인이 평균적으로 들을 수 있는 소리의 크기를 측정하여 0 데시벨(decibel: dB)로 정하고, 이를 기준으로 5 dB 씩 소리의 크기를 증가시켜 피검자가 주파수 별로 최초로 느낄 수 있는 소리의 크기, 즉 역치를 측정한다. 주파수별로 검사 수치가 작을수록 귀가 예민한 것으로 청각이 좋은 것으로 판단할 수 있다. 예를 들어, 검사 수치가 40 dB 이하이면 일상 생활에 문제가 없고, 5 dB 내지 10 dB이면 청력에 문제가 없는 정상인이라고 판단할 수 있다.

[0041] 2. 혈소판 풍부 혈장 및 텍사메타손에 의한 청력 개선 효과

[0042] 1.에서 선별된 감각신경성 난청인 피검자에 혈소판 풍부 혈장(PRP)을 고실 내 투여하고, 청각이 회복되는지 여부를 확인하였다.

[0043] 우선, PRP를 투여하기 전 피검자(n=20)의 청력을 확인하기 위해, 각각의 피검자의 오른쪽 귀("RT")와 왼쪽 귀("LT")에서 순음 청력 검사 장치인 Earscan(Micro Audiometrics)을 사용하여 순음 청력 검사를 수행하였다. 피검자에서 PRP를 고실 내 투여하기 전의 순음 청력 검사 결과 측정하였다. 피검자들 중 1명은 텍사메타손을 19차례 투여한 바 있으나 청력이 개선되지 않았었다.

[0044] 그 후, 피검자의 고막을 엠라5%크림(Emla Cream 5%, 한국아스트라제네카)을 사용하여 국소마취하였다.

[0045] 상기 피검자의 정맥에서 약 10 ml 내지 약 20 ml의 혈액을 채혈하였다. 채혈시 항응고제를 포함하지 않는 채혈기를 사용하였다. 채혈된 혈액을 상온에서 5 분 동안 4,200 rpm의 속도로 원심분리하였다. 원심분리된 혈액으로부터 혈소판의 함량이 높은 중간층을 약 3 ml 내지 약 4 ml 수득하여 PRP를 준비하였다. 준비된 PRP의 점도는

약 2 mPa.s 내지 약 3 mPa.s(micro VISC, RHEOSENSE, INC.)이었다.

- [0046] PRP를 수득하자마자, 수득된 약 3 ml 내지 약 4 ml의 PRP를 1 ml의 주사기 3개 또는 4개로 나눈 후, 상기 피검자의 양쪽 귀의 고실 내로 각각 1 ml씩 약 30분 간격으로 주입하였다.
- [0047] PRP를 수득한 때로부터 약 15 분 내지 약 25 분 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션된 PRP의 점도는 약 12 mPa.s 내지 약 14 mPa.s이었다. 인큐베이션된 PRP를 상기 피검자의 양쪽 귀의 고실 내로 각각 약 0.5 ml 내지 약 1 ml씩 주입하였다.
- [0048] 이러한 방법으로 1주에 2회, 총 6회 투여하였다. 총 6회 중 처음 3회는 PRP를 투여하였고, 나머지 3회는 1 ml의 텍사메타손((주)제일제약)을 주사기로 상기 피검자의 양쪽 귀의 고실 내로 주입한 후 PRP를 투여하였다.
- [0049] PRP를 최초로 투여한 날로부터 약 2 일 내지 120 일 경과 후에, 1.에 기재된 바와 같이 순음 청력 검사를 수행하였다. 수득된 검사 결과로부터 주파수에 따른 투여 전 및 후의 차이를 확인하기 위해 SPSS WIN 18.0 프로그램을 이용하여 t-test를 수행하였다.
- [0050] 왼쪽 귀 및 오른쪽 귀의 순음 청력 검사 결과를 각각 표 1 및 2에 나타내었고, 이에 대한 그래프를 각각 도 1 및 도 2에 나타내었다.

표 1

[0051] 주파수에 따른 투여 전 및 후 왼쪽 귀의 순음 청력(n=40)

주파수 (KHz)	투여 전		투여 후		t	p
	평균	표준편차	평균	표준편차		
0.5	32.13	26.1869	24.63	22.7130	2.837	0.007**
1	33.63	26.6503	25.50	22.8933	3.786	0.001**
2	32.75	25.2411	25.00	22.2745	4.466	0.000***
3	36.25	25.6393	27.75	22.6724	5.627	0.000***
4	40.50	25.4649	34.50	23.8800	3.237	0.002**
6	50.50	25.5403	48.00	25.4397	0.995	0.326
8	49.50	26.0128	48.38	29.2730	0.425	0.673

[0052] (*: p<0.05; **: p<0.01; 및 ***: p<0.001)

표 2

[0053] 주파수에 따른 투여 전 및 후 오른쪽 귀의 순음 청력(n=40)

KHz	사전		사후		t	p
	평균	표준편차	평균	표준편차		
0.5	32.75	27.3146	24.50	23.1439	2.359	0.023*
1	32.00	26.2337	21.50	18.3694	4.170	0.000***
2	30.88	27.5003	22.38	20.6307	3.913	0.000***
3	35.38	28.4512	25.13	22.0863	4.418	0.000***
4	39.63	28.5861	31.88	25.0304	3.069	0.004**
6	49.00	27.1322	43.88	24.8969	2.311	0.026*
8	50.25	28.6658	48.88	30.5397	0.510	0.613

[0054] (*: p<0.05; **: p<0.01; 및 ***: p<0.001)

[0055] 표 1 및 도 1에 나타난 바와 같이, 왼쪽 귀에서는 약 0.5 KHz 내지 약 4 KHz의 주파수에서 유의하게 검사 수치

가 감소하였다. 또한, 표 2 및 도 2에 나타난 바와 같이, 오른쪽 귀에서는 약 0.5 KHz 내지 약 6 KHz의 주파수에서 유의하게 검사 수치가 감소하였다. 따라서, 피검자의 청력이 PRP 및/또는 텍사메타손을 고실 내 투여함으로써 유의하게 개선되었다. 그러므로, 텍사메타손 및 PRP가 감각신경성 난청 또는 이명의 예방 또는 치료에 효과가 있음을 확인하였다.

[0057] 3. 점도가 높은 혈소판 풍부 혈장에 의한 청력 개선 효과

[0058] 점도가 높아 끈적한 PRP에 의한 청력 개선 효과가 있는지 여부를 확인하기 위해, 피검자의 외이와 중이에 장애가 없는 감각신경성 난청인 피검자를 선별하였다.

[0059] 2.에 기재된 바와 같이, 선별된 피검자의 혈액으로부터 PRP를 획득하고, 획득된 PRP를 상온에서 약 15 내지 25분 동안 인큐베이션하여, 점도가 약 12 mPa 내지 약 14 mPa인 PRP를 획득하였다. 0.5 ml의 획득된 PRP를 주사기로 상기 피검자의 양쪽 귀의 고실 내로 주입하였다. 다만, 2.과 달리, 텍사메타손과 획득된 직후의 PRP를 투여하지 않았다.

[0060] 상기 피검자에서 점도가 높은 PRP를 고실 내 투여하기 전과 후의 순음 청력 검사 결과를 표 3에 나타내었다 ("NRM": 순음 청력 검사 장치로 측정이 불가능함).

표 3

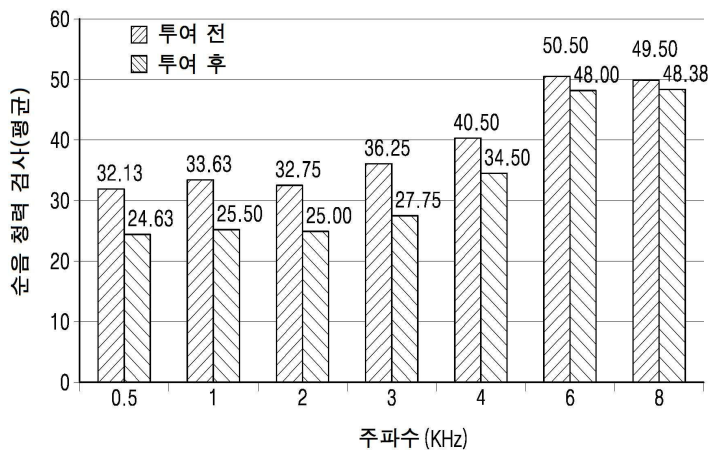
[0061]

피검자 번호	PRP 투여 전(dB)								PRP 투여 후(dB)							
	0.5	1	2	3	4	6	8	0.5	1	2	3	4	6	8		
주파수 (KHz)																
33 RT	65	85	80	65	80	85	70	65	70	75	60	65	80	NRM		
33 LT	35	30	25	65	80	80	70	35	25	25	65	70	75	60		

[0062] 표 4에서, 점도가 높은 PRP를 고실 내 투여하기 전과 후의 주파수별 수치를 비교하면, 점도가 높은 PRP를 고실 내 투여하기 전에 비해 투여한 후 수치가 감소하였다. 따라서, 피검자의 청력이 점도가 높은 PRP의 투여만으로도 개선되었다. 그러므로, PRP가 감각신경성 난청 또는 이명의 예방 또는 치료에 효과가 있음을 확인하였다.

도면

도면1



도면2

