



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0084765
 (43) 공개일자 2012년07월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/18 (2006.01) *A61K 38/17* (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-7012296
 (22) 출원일자(국제) 2010년10월14일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2012년05월11일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2010/052715
 (87) 국제공개번호 WO 2011/047183
 국제공개일자 2011년04월21일
 (30) 우선권주장
 61/251,583 2009년10월14일 미국(US)
 61/252,161 2009년10월16일 미국(US)

(71) 출원인
아코르다 세라퓨틱스 인코포레이티드
 미국 10532, 뉴욕 스카이라인 드라이브 하우스론
 네 15
 (72) 발명자
카지아노 안토니 오
 미국 10538 뉴욕주 라치몬트 와일드우드 로드 10
벨라 안토니 제이
 캐나다 케이2알1에이6 온타리오주 스프링 크레스
 드라이브 13
아이에이씨 제니퍼 에프
 미국 07005 뉴저지주 분턴 테일러타운 로드 121
 (74) 대리인
 김진희, 김성기

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **말초 신경 손상을 치료하기 위한 뉴레글린의 용도**

(57) 요약

본 발명의 실시양태는 말초 신경 기능 상실을 완화, 경감 또는 회피하기 위해 말초 신경 손상을 예방 또는 치료하기 위한 뉴레글린의 용도에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

말초 신경 손상을 앓을 위험에 있는 피험체 또는 말초 신경 손상을 현재 앓고 있는 피험체에게 뉴레글린의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 말초 신경 손상의 치료 또는 예방 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 수술 절차 전에 뉴레글린을 투여하는 것인 치료 또는 예방 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 수술 절차는 전립선암 수술인 치료 또는 예방 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 전립선암 수술은 전립선 절제술인 치료 또는 예방 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 아기 출산 전에 임산부에게 뉴레글린을 투여하는 것인 치료 또는 예방 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 유방암 치료 전에 환자에게 뉴레글린을 투여하는 것인 치료 또는 예방 방법.

청구항 7

제4항에 있어서, 유방암 치료는 완전 또는 부분 유방 절제술인 치료 또는 예방 방법.

청구항 8

발기 부전의 원인이 되는 말초 신경 손상을 앓고 있는 피험체 또는 이러한 말초 신경 손상을 앓을 위험에 있는 피험체 각각에게 뉴레글린의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 말초 신경 손상이 원인인 발기 부전을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 9

발기 장애를 앓고 있는 환자에게 뉴레글린의 유효량을 투여하는 단계; 및 그 후,

발기 부전이 경감하는지를 확인하여, 투여 단계 후 발기 부전이 경감하는 경우, 그 환자를 말초 신경 손상에 기인한 발기 부전을 앓고 있는 것으로 진단하는 단계

를 포함하는, 환자에서의 발기 부전의 병인을 진단하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본원은 2009년 10월 14일자에 출원된 미국 가출원 제61/251,583호 및 2009년 10월 16일자에 출원된 제 61/252,161호에 대한 우선권을 주장하고, 이들 각각은 그 전문이 참조문헌으로 본원에 포함된다.

[0002] 본 발명은 신경 외상 또는 손상에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 말초 신경 손상을 예방, 치료 또는 경감하기 위한 뉴레글린 또는 이의 기능성 단편의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0003] 말초 신경은 통상적으로 자동차 사고, 오토바이 사고, 수술, 칼 및 포탄 상처 및 유아 및 엄마 둘 다에 대한 출생시 손상을 비롯한 외상으로부터 손상된다. 신경 손상의 통상의 수술 원인으로는 전립선 절제술 및 유방 절제술을 들 수 있다. 수술 동안의 다른 통상의 손상은 장기간 사지 자세 또는 불가피한 또는 우발적인 신경 압박의 결과이다. 신경 손상 이후 손상된 신경에 의해 신경지배되는 신체 부위에서의 감각 상실 및/또는 기능 상실이

존재한다. 예를 들면, 전립선 절제술로부터의 신경 손상 이후 통상적으로 발기 부전이 존재한다. 유방 절제술 이후 대개 상지 및/또는 어깨뼈의 적절한 기능 상실이 존재한다. 게다가, 상완신경총에 대한 손상을 수반하는 출생시 손상 또는 다른 외상 이후에 동측 사지에서의 기능장애가 존재한다.

[0004] 신경 손상 이후의 기능장애의 정도를 예방 또는 제한하는 임의의 치료법은 말초 신경 손상의 치료에 대한 현재의 치료 전략에 상당한 영향을 미칠 것이다. 말초 신경 손상에 대한 추가의 치료법 및 치료에 대한 수요가 존재한다.

발명의 내용

[0005] 뉴레귤린은 중추 신경계 질환 및 손상의 다양한 동물 모델에서 신경보호 및 신경회복 효과와 관련된다. 그러나, 본 발명의 이전에는 뉴레귤린이 말초 신경 손상을 예방하고/하거나 치료할 수 있는 것으로 확립되지 않았다. 따라서, 본 발명의 특정한 실시양태는 말초 신경 손상을 앓고 있거나 말초 신경 손상을 앓을 위험에 있는 피험체에게 뉴레귤린(예를 들면, GGF2) 또는 이의 기능성 단편을 투여함으로써 말초 신경 손상을 치료 또는 경감하는 방법에 관한 것이다.

[0006] 본 발명은 말초 신경 손상의 뉴레귤린 치료가 말초 신경 기능 상실을 완화하거나, 신경 손상 전에 또는 후에 제공될 때는 말초 신경 기능 상실을 경감하거나 완화할 수 있고, 몇몇 경우에는 말초 신경 기능을 회복시킬 수 있다는 것을 입증한다. 특정 실시양태에서, 말초 신경 손상이 회피된다. 특정 실시양태에서, 현재의 말초 신경 손상이 제거된다. 특정 실시양태에서, 말초 신경 손상이 전부 회피되지 않는다. 특정 실시양태에서, 현재의 말초 신경 손상이 전부 제거되지 않는다.

[0007] 랫트 발기 부전 모델은 말초 신경 손상을 치료하는 데 있어서 뉴레귤린의 유효성을 입증하기 위해 생체내 시스템으로서 사용된다. 특정 양태에서, 본 발명은 말초 신경 손상이 원인인 발기 부전을 치료하는 것에 관한 것이지만, 본 발명은 발기 부전으로만 제한되지 않는다. 뉴레귤린은 임의의 말초 신경 손상에 대한 단일치료법으로서 효과적일 수 있고 천연 또는 인공 신경 도관에 의한 병용 치료 또는 슈반 세포와 같은 세포 치료에 의한 병용 치료를 요하지 않는다.

[0008] 특정한 실시양태는 말초 신경 손상을 앓고 있는 피험체 또는 말초 신경 손상을 앓을 위험에 있는 피험체에게 뉴레귤린의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 말초 신경 손상의 치료 방법에 관한 것이다. 특정한 실시양태는 말초 신경 손상을 앓을 위험에 있는 피험체에게 뉴레귤린의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 말초 신경 손상의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다. 피험체란 용어는 포유동물, 특히 인간 피험체를 포함한다.

[0009] 특정 실시양태에서, 말초 신경 손상은, 제한함이 없이, 자동차 사고, 오토바이 사고, 수술, 칼 및 포탄 상처 및 출생시 손상을 비롯한 외상의 결과이다. 특정 실시양태에서, 말초 신경 손상은 전립선 절제술, 유방 절제술 등과 같은 수술의 결과이다. 실질적인 임의의 수술 중재에 있어서, 말초 신경 손상은 조직 절개, 조직 절제의 직접적인 결과 및/또는 사지 자세 및/또는 압좌에 이차적일 수 있다. 특정 실시양태에서, 발기 부전의 원인이 되는 말초 신경 손상을 치료 또는 예방하기 위해 뉴레귤린을 사용한다.

[0010] 추가의 실시양태는 해면 신경 및/또는 음경 신경과 같은 발기 기능과 관련되는 말초 신경에 대한 수술 손상이 원인이 되는 발기 부전의 치료에 관한 것이다. 해면 신경 손상은 흔히 전립선암 절제의 결과로 발생하고; 이 손상은 발기 부전(ED)을 야기할 수 있다.

[0011] 현재의 약학 중재는 해면체로의 혈류를 증가시켜 음경 발기를 촉진함으로써 손상에 기인하는 기능 부전을 치료한다. 음경 부피를 증가시켜 정상 음경 발기와 유사한 상태를 만듦으로써 손상에 야기된 기능 부전을 치료하는 현재의 의학 장치 중재가 존재한다. ED를 치료하기 위해 사용되는 모든 기존의 중재에 단점이 존재한다.

[0012] 본 발명은 강력하게 임의의 기능 부전의 중증도를 감소시킴으로써 손상시 신경을 보호하고/하거나 환자 회복을 개선한다.

[0013] 해면 신경 손상의 승인 모델인 랫트에서의 대칭 압박 모델에서 뉴레귤린 1 펩티드(GGF2)를 시험하였고; 실데니필 및 다른 ED 약물을 시험하기 위해 이 모델을 사용한다. 본원에 기재된 바대로, GGF2는 신경이 손상 5주 이후 전기자극될 때에 기능 결과를 개선하였고 해면내 압력(ICP)을 측정하였다.

[0014] 특정한 실시양태는 유방 절제술 이후의 신경 손상의 뉴레귤린 치료에 관한 것이다. 장흥, 늑간상완 및 흉배 신경의 손상이 유방 절제술 동안 통상적이지만, 다른 신경도 손상될 수 있으며, 뉴레귤린이 이러한 손상을 예방 또는 치료하기 위해 사용된다. 뉴레귤린은 신경 기능을 보호 및 회복하기 위해 유방 절제술 전에 및/또는 후에

전달될 수 있다. 강도, 감각, 운동 범위 및 반사를 비롯한 많은 통상적으로 사용되는 상지 기능의 측정치가 존재하고, 이들 중 모두 또는 임의의 것은 신경 기능 보호 또는 회복을 결정하기에 적절하다. 본 발명은 임의의 의학 또는 수술 절차에서 손상된 임의의 신경에 동일하게 적용된다.

- [0015] 추가의 실시양태는 상완신경총에 대한 외상 이후의 신경 손상의 뉴레글린 치료를 포함한다. 상완신경총 손상은 이환 사지의 운동 및 감각 상실을 야기하는 둔력 외상, 출생시 외상, 교통 사고 및 스포츠 손상의 통상의 결과이다. 뉴레글린을 손상을 감소시키고 사지 기능을 회복하기 위한 상완신경총을 갖는 사람에게 투여할 수 있다. 분만 등이 예정된 경우, 본 발명의 조성물을 예방적으로 제공할 수 있다. 사지 기능을 운동 기능, 강도, 감각, 운동 범위 및/또는 반사의 임의의 수의 예상된 신경학적 측정치로 측정할 수 있다.
- [0016] 특정한 양태는 사용된 특정한 뉴레글린의 활성 및 당업자가 이해하는 의학적 담론에 기초하여 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 1?10, 1?20, 10?20, 1?30, 1?40, 1?50, 10?20, 10?30, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 15?25, 15?40, 15?35, 15?50, 20?50, 20?40, 20?40, 25?35, 30?50, 30?60, 50?75, 50?100, 100, 1?100, 100?150, 150?200, 200, 1?200 μg 또는 mg 의 뉴레글린 폴리펩티드 또는 펩티드의 투여를 포함한다. 특정한 양태는 수술 전 및/또는 후의 뉴레글린의 투여를 포함한다.
- [0017] 특정 양태에서, 뉴레글린은 NRG 1, 2, 3 또는 4 유전자로 코딩된 임의의 전장 뉴레글린일 수 있다. 추가의 양태에서, 뉴레글린은 뉴레글린 폴리펩티드의 임의의 기능성 단편일 수 있다. 특정 실시양태에서, 뉴레글린의 기능성 단편은 EGF양 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 뉴레글린은 erbB 수용체에 결합하여 이를 활성화하는 NRG 1, 2, 3 또는 4 유전자로부터의 임의의 펩티드일 수 있다. 특정 실시양태에서, 뉴레글린은 NRG 1, 2, 3 또는 4 유전자로 코딩된 야생형 펩티드로부터 변형된 임의의 펩티드일 수 있어서, 변형 펩티드는 erbB 수용체에 결합하여 이를 활성화한다.
- [0018] 뉴레글린 및 뉴레글린의 EGF양 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 또는 부형제와 단위 제형으로 피험체에게 투여할 수 있다. 환자 또는 실험 동물에게 이 조성물을 투여하기 위해 적합한 제제 또는 조성물을 제공하도록 통상적인 약학 실행이 이용될 수 있다. 정맥 투여가 바람직하지만, 비경구, 피하, 근육내, 두개내, 안와내, 안내, 심실내, 관절내, 척수속, 낭내, 복강내, 비강내, 에어로졸, 경구, 또는 경피 또는 국소 투여(예를 들면, 진피를 통과할 수 있고 혈류에 진입할 수 있는 제제를 운반하는 장치 또는 접촉제 패치의 도포에 의한 것)를 비롯하여 임의의 적절한 투여 경로를 이용할 수 있다. 치료 제제는 액체 용액 또는 현탁액 형태일 수 있고; 경구 투여의 경우, 제제는 정제 또는 캡슐 형태일 수 있고; 비강내 제제의 경우, 산제, 점비액, 또는 에어로졸 형태일 수 있다.
- [0019] "뉴레글린 1", "NRG 1", "헤레글린"은 ErbB 수용체 1, 3 또는 4에 결합하고, 수용체 짝지음(이합체화)에 의해 ErbB2에도 결합하는 폴리펩티드를 의미한다. 일 실시양태에서, 뉴레글린은 미국 특허 제5,530,109호; 제5,716,930호; 및 제7,037,888호(이들 각각은 그 전문이 참조문헌으로 본원에 포함됨)에 기재된 p185erbB2 리간드 유전자에 의해 코딩된다. 일 실시양태에서, 뉴레글린은 GGF2 또는 임의의 이의 하위서열이거나, GGF2의 서열의 전부 또는 활성 부분을 포함하는 임의의 분자이다.
- [0020] "치료학적 유효량" 또는 "유효량"이란 용어는 연구원, 의사, 또는 다른 임상사가 추구하는 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끄는 뉴레글린의 양을 의미하도록 의도된다.
- [0021] 치료학적 변경은 말초 신경 손상과 같은 다루고자 하는 질환 또는 병증을 경감시키는 방향으로의 측정된 생화학적 또는 생리학적인 특성의 변경이다. 더욱 특히, "유효량"은 의학 병증 또는 병약과 관련된 증상을 감소시키거나, 특정한 신체 기능 손상의 원인이 되는 질환 또는 질병에서 신체 기능을 정상화하거나, 질환 또는 병증의 하나 이상의 임상적으로 측정된 매개변수를 향상시키기에 충분한 양이다.
- [0022] 특허청구범위에서의 "또는"이란 용어의 사용은 대안만을 언급하는 것으로 명확히 기재되어 있는 한, 또는 그 대안이 상호 배타적인 경우에 "및/또는"을 의미하는 것으로 사용된다. 또한, "또는"이란 용어를 사용하여 기재된 어떤 것도 또한 기재된 다른 옵션으로부터 구체적으로 배제될 수 있는 것으로 고려된다.
- [0023] 본원에 있어서, "약"이란 용어는 값이 그 값을 결정하기 위해 이용되는 장치 또는 방법에 대한 오차의 85%, 90%, 95% 내 또는 표준 편차라는 것을 나타내기 위해 사용된다.
- [0024] 오래된 특허법에 따라, 특허청구범위 또는 명세서에서의 단수는 구체적으로 언급되지 않은 한 하나 이상을 나타낸다.
- [0025] 본 발명에 따른 특정 실시양태에서, 뉴레글린을 예방적으로 사용하여 잠재적 손상을 예방 또는 감소시킨다. 본

발명에 따른 특정 실시양태에서, 뉴레귤린을 예언적으로 사용하여 피험체의 미래 상태를 나타낸다. 본 발명에 따른 특정 실시양태에서, 뉴레귤린을 진단학적으로 사용하여 병증 또는 상태의 존재 또는 가능한 존재를 나타낸다. 본 발명에 따른 특정 실시양태에서, 뉴레귤린을 치료학적으로 사용하여 치료하고자 하는 병증 또는 질환의 증상 또는 징후를 감소 또는 제거하는 몇몇 방식으로 병증에 영향을 미친다.

[0026] 본 발명의 다른 목적, 특징 및 이점은 하기 상세한 설명으로부터 명확할 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 특정 예는, 본 발명의 특정 실시양태를 나타내면서, 본 발명의 정신 및 범위 내에서 다양한 변형 및 변경이 이 상세한 설명으로부터 당업자에게 명확해지므로, 오직 실례의 방식으로 제공되는 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0027] 하기 도면은 본 명세서의 일부를 형성하고 본 개시내용의 특정한 양태를 증명하도록 포함된다. 본원에 제시된 특정한 실시양태의 상세한 설명과 함께 이 도면 중 하나를 참조하여 본 발명을 더 잘 이해할 수 있다.

도 1: 평균 ICP 변화에 대한 데이터.

도 2: 대동맥 혈압으로 정규화된 데이터.

도 3: 치료군(정상(패널 A), 압박(패널 B), 압박 + GGF2(패널 C))마다 3마리의 동물로부터 얻은 주골반 신경절(MPG)의 대표적인 Fluoro-gold 표지. 음경 조직으로 주사된 Fluoro-gold는 MPG 내에서 비손상 신경을 통해 세포체로 역행하여 수송된다. 패널 A: 정상 동물은 신경 손상의 부재 하에 관찰된 역행 표지의 양을 나타낸다. 패널 B: Fluoro-gold 표지가 MPG로 역행하는 모든 방향에서 수송될 수 없으므로, 압박 동물은 손상으로부터 비손상 신경 섬유에 가파른 감소를 나타낸다. 패널 C: 압박 + GGF2 동물은 Fluoro-gold 표지 MPG 세포수 증가를 보여주고, 이것은 GGF2 치료의 결과로서 손상 후 존재하는 보존 신경 섬유가 더 많다는 것을 보여준다.

도 4: MPG에서의 Fluoro-gold 표지의 정량분석. 그 결과는 정상 동물이 MPG에서 많은 수의 세포체 표지를 갖는다는 것을 보여준다. 압박 손상 이후에 신경 섬유 손상 및 이에 따른 표지를 MPG로 역행하여 수송하는 능력의 상실의 결과로서 표지 세포의 수가 가파르게 감소한다. 그러나, GGF2 치료는 음경 조직으로부터 MPG로의 Fluoro-gold를 역행 방식으로 수송하는 데 이용 가능한 비손상 신경 섬유의 수를 증가시켜, 표지 세포의 수를 증가시킨다.

도 5: nNOS 수치의 대표적인 염색. 해면 nNOS는 해면 신경 보존의 널리 확립된 마커이다. 이 작업의 결과는 정상 조직 염색을 포함한다(패널 A). 비교하면, 해면 신경 압박 손상 이후에 nNOS 염색의 상당한 손실이 존재한다(패널 B). 음경 해면체에서의 해면 신경 말단의 보존된 nNOS 염색은 GGF2 치료에 의한 압박 손상 이후의 해면 신경의 생존을 증가를 나타낸다(패널 C). 염색 밀도는 GGF2 치료에 의한 nNOS 염색의 보존을 나타낸다.

도 6: 티로신 하이드록실라제(TH) 수치의 대표적인 염색. 이 도면에서의 결과는 패널 A에서 정상 조직 염색을 나타내고 패널 B에서 해면 신경 압박 손상 이후의 TH 염색의 상당한 손실을 나타낸다. 패널 C는 음경 해면체에서의 해면 신경 말단의 보존된 TH 염색을 보여준다; 이러한 발견은 GGF2 치료에 의해 생성되는 압박 손상 이후의 음경 신경지배의 일반적인 보존 또는 재확립에 해당한다. 따라서, 염색 밀도는 GGF2 치료에 의한 TH 염색의 보존을 나타낸다.

도 7: 소포성 아세틸콜린 수송체(VaChT)의 대표적인 염색. 그 결과는 정상 조직 염색(패널 A), 및 해면 신경 압박 손상 이후의 VaChT 염색의 상당한 손실(패널 B)을 나타낸다. 반대로, 패널 C에 도시된 음경 해면체에서의 해면 신경 말단의 보존된 VaChT 염색은 GGF2 치료에 의한 압박 손상 이후의 해면 신경의 생존을 증가를 보여준다(패널 C). 염색 밀도는 GGF2 치료에 의한 VaChT 염색의 보존에 대한 경향을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 말초 신경에 대한 손상은 외상, 사고 또는 수술 등에 의해 야기되는 다양한 사고, 압좌, 타박상, 업무, 압박 또는 스트레칭의 통상의 결과이다. 신경 손상을 야기하는 외부 요인이 변하지만, 신경 수중에서의 발병은 공통 특징을 갖는다(검토를 위해, 예를 들면, 문헌[Lee and Wolfe, J Am Acad Orthop Surg, 8(4), p. 243, 2008]). 임의의 병인의 외상 손상은 대개 수초, 신경외막, 신경주막, 신경내막 및 액손의 손상을 야기한다. 경증의 경우, 손상은 주로 수초 및 신경외막에 대한 것이고, 그 후 수일 또는 수주 내 동시에 완전히 회복된다.

[0029] 그러나, 많은 신경 손상은 신경내막 및 액손의 파괴를 발생시키고 장기간에 걸쳐 완전히 회복되지 않거나 회복되는 기능의 파괴를 발생시킨다.

- [0030] 더욱이, 액손에 대한 손상을 수반하는 말초 신경 손상에 의해, 손상 후 수시간 내 발생하는 그 액손의 국부적인 변성이 존재한다. 다음 수일에 걸쳐, 근위 뉴런 세포체 및 액손은 월러 변성(Wallerian degeneration)으로 공지된 과정을 겪는다. 액손 변성 이후, 미엘린 생성 슈반 세포는 부스러기 및 염증을 남기고 죽는다. 이 슈반 세포사 및 관련 염증은 신경 손상을 가속시킨다.
- [0031] 중추 신경계와 달리, 말초 신경에서의 상당량의 재생이 발생할 수 있다. 액손은 신경주막 채널을 따라 성장하고 원위 표적을 재신경지배하고 슈반 세포는 액손을 재수초화한다. 말초 신경이 재생되지만, 불행하게도, 이 과정은 완벽하지 않다; 변성을 겪은 많은 뉴런이 이의 원래 표적을 재생하거나 발견하지 못하고 영구적인 기능장애(들)가 생긴다. 이러한 기능장애로는 운동 기능 상실, 감각 기능 상실, 감각이상, 반사 상실, 강직, 구축 또는 운동 범위 감소를 들 수 있다.
- [0032] 신경 손상 이후의 기능장애의 정도를 제한하는 임의의 치료법은 말초 신경 손상의 치료를 위한 현재의 치료 전략에 상당한 영향을 미친다.
- [0033] 문헌에 의하면 뉴레글린이 슈반 세포 이식편과 같은 세포 치료법에 의한 보조 치료법으로서 인공 도관 및 기능을 통해 뉴런의 재생 능력을 향상시킨다는 것을 나타낸다. 본 발명의 이전에, 뉴레글린이 단독으로 예컨대 말초 신경 손상에서의 기능을 보호하고/하거나 회복시킴으로써 치료할 수 있는 것으로 공지되지 않았다.
- [0034] 이 연구에 사용된 모델(랫트 발기 부전 모델)은 말초 신경 손상의 표준의 인정된 그리고 널리 공표된 모델이다. 이러한 특정한 접근법에서, 해면 신경은 겸자 압박에 의해 손상된다. 동일한 압박 또는 압박 손상이 임의의 다른 말초 신경에서의 모델로서 이용될 수 있다. 해면 신경 손상 모델에서, 발기 기능에서 기능 부전이 존재한다. 외상 신경 손상의 공통된 그리고 일관된 병태생리의 면에서, 이러한 해면 신경 손상은 전립선 절제술 유발 손상에 대한 훌륭한 모델이고, 모든 외상 말초 신경 손상에 대한 일반적인 모델이다.
- [0035] 말초 신경에 대한 손상은 후근신경절(DRG)에 위치한 감각 뉴런의 세포체 내에서 변경을 유발하고; 이러한 변경은 생존 및 액손 재생을 촉진한다. 양호한 조건 하에, 예를 들면 압박 손상 이후에, 대부분의 신경 섬유는 성공적으로 재생된다. 그러나, 많은 임상적 관련 상황에서, 외상 또는 질환 유발 신경 손상은 오직 제한된 기능 복귀 및 대개 상당한 지연으로 불량한 결과를 갖는다. 이런 경우, 신경병증 또는 만성 통증 상태가 전개될 수 있다.
- [0036] 통증은 일반적으로 감각 신경 손상 또는 상해와 관련되고 이환 부위를 보호하고 부동화시킨다. 따라서, 통각(통증 감각에 근본적인 밑에 있는 뉴런 신호전달)은 불쾌한 감각 및 감정 경험을 유발할지라도 신속한 치유에 대한 메커니즘을 수반하고 이러한 신속한 치유의 촉진을 수반한다. 그러나, 많은 병리학적 상황에서, 침해수용성 입력은 유기체에 매우 해로운 기능 변경을 발생시킬 수 있다.
- [0037] 신경 손상은 1차 구심성 뉴런 및 척수에서의 이의 중추 연결의 많은 특성을 변경시켜, 이통(일반적으로 무해한 자극으로부터의 통증 인지), 통각 과민증(임의의 소정 통증 자극에 대한 과도한 반응) 및 수용장(즉, 자극이 가해질 때 "통증스런" 부위) 팽창을 발생시킨다. 만성 통증 병증의 대부분이 중추 신경 조직 또는 말초 신경 조직 중 어느 하나에 대한 손상의 결과로서 발생한다.
- [0038] **발기 부전**
- [0039] 발기불능, 또는 또한 발기 부전(ED)이라고도 칭하는 것은 미국에서만 2000 만명의 남성에서 발병하는 흔한 문제이다. 음경 발기는 신경 통합 및 기능적 혈관 둘 다에 의존하는 신경혈관 현상이다. 성 자극시, 신경전달물질(특히 산화질소)이 해면 신경 말단 및 내피 세포로부터 방출된다. 이에 따른 동맥 및 세동맥 평활근의 이완은 동맥 흐름을 증가시킨다. 해면체에 갇힌 혈액은 음경이 발기 상태가 되게 한다.
- [0040] 예컨대, 전립선암, 방광암 또는 직장암에 대한 근본적 골반 수술로부터의 해면 신경의 손상이 이 나라에서 의원성 ED의 대부분의 흔한 원인 중 하나이다. ED는 근본적 전립선 절제술 이후의 이환율의 주원인이다. 예를 들면, 신경 보존 수술 기법의 도입에도 불구하고, 수술후 효력은 전이되지 않은 전립선암에 대해 대칭 해면 신경 보존 절차를 겪은 남성의 경우 30% 내지 80% 범위이다(Wang, J Sex Med, 4: 1085-97, 2007).
- [0041] 다양한 신경조절 전략이 현재까지 연구되어 왔지만; 손상 전에 또는 손상시 해면 신경의 신경보호, 또는 신경 재생을 이끄는 손상 이후의 치료에 이용 가능한 치료가 없다(Michl et al., J Urol 176:227-31, 2006; Burnett and Lue, J Urol 176:882-7, 2006). 골반 악성종양에 대한 수술 및 방사선 치료에 대한 현재의 신경 보존 변형에도 불구하고, 치료 후 발기 기능을 보존하고 회복하기 위한 새로운 수단에 대한 필요성이 존재한다.
- [0042] 액손 및 수초 변성, 대식세포 침습, 식세포작용 및 슈반 세포 분화로부터 빙너 밴드 형성으로 진행되는 손상 부

위에서 원위인 세포 변경의 널리 인정된 패턴이 보인다. 이러한 변경은 손상된 신경의 환경 및 엑손 재생에 대한 이의 가능성을 변경시킨다. 뉴런 생존이 엑손이 '전달' 양상으로부터 성장 양상으로 전환될 때 영양 인자, 발현 단백질(갭-43, 튜블린, 액틴), 신규 뉴로펩티드 및 사이토카인에 의해 촉진된다. 원위 신경단 지지체 및 뉴런의 재생 능력이 무한정이 아니므로 성장 가능성을 증가시키는 새로운 전략이 필요하다(Fu and Gordon, Mol Neurobiol. 14: 67-116, 1997).

[0043] **뉴레귤린**

[0044] "뉴레귤린", "뉴레귤린 1", "NRG 1", "헤레귤린"이란 ErbB1, ErbB 3 또는 ErbB 4 수용체에 결합하고, 짝지음(이합체화)에 의해 ErbB2 수용체에 결합하는 폴리펩티드를 의미한다. 예를 들면, 뉴레귤린은 미국 특허 제 5,530,109호; 제5,716,930호; 및 제7,037,888호(이들 각각은 그 전문이 참조문헌으로 본원에 포함됨)에 기재된 p185erbB2 리간드 유전자에 의해 코딩될 수 있고; 뉴레귤린은 또한 NRG 2, 3 및 4 유전자에 의해 코딩될 수 있다. 뉴레귤린은 GGF2 또는 임의의 이의 활성 단편일 수 있고; 이것은 또한 GGF2의 보존적 변이체, 또는 GGF2를 포함하는 분자일 수 있다. 당해 분야의 몇몇 용법에서, "뉴레귤린"이란 용어는 완전한 뉴레귤린 분자의 EGF양도메인만을 나타내도록 의도되고; 이것은 또한 "뉴레귤린양" 단백질, 펩티드 또는 폴리펩티드로도 공지되어 있다.

[0045] "뉴레귤린양" 단백질, 펩티드 또는 폴리펩티드는 뉴레귤린 유전자에 의해 코딩된 EGF양 도메인을 갖는 폴리펩티드를 의미한다. 일 실시양태에서, "뉴레귤린양" 단백질, 펩티드 또는 폴리펩티드는 말초 신경 손상을 앓고 있는 피험체 또는 말초 신경 손상을 앓을 위험이 있는 피험체(예를 들면, 관련 말초 신경 손상의 위험이 있는 수술 또는 분만이 예정된 환자)에서 치료 효과를 생산한다.

[0046] (밑줄친 EGF양 도메인을 포함하는 영역을 갖는) GGF2 아미노산 서열은 MRWRRAPRRSGRPGPRAQRPGSAARSSPPLPLPLLLLLGTAALAPGAAAGNEAAPAGASVCYSSPPSVGVSQELAQRAAVVIEGKVPQRRQOGALDRKAA AAAGEAGAWGGDREPPAAGPRALGPPAEPEPLLAANGTVPWSWPTAPVPSAGEPGEEAPYLKVKVHVWAVKAGGLKKDSSLTVRLGTWGHPAFPSCGRLKEDSR YIFFMEPDANSTSRAPAAFRASFPLETGRNLKKEVSRVLCRKCALPPQLKEMKQSQAAGSKLVLCRCSSEYSSLRFKWFKNGNELNRKNKPKQNIKIQQK PGKSELRINKASLADSGEYMKCVISKLGNDASANITIVESNATSTSTGTSHLVKCAEKEKTFVNGGECFMVKDLNSPSRYLCKCPNEFTGDRCONVYMA SFYSTSTPFLSLPE(서열 번호 1)(GenBank 수탁 번호 AAB59622, 본원에 참조문헌으로 포함됨)이다. 본 발명의 특정 양태에서, 뉴레귤린 폴리펩티드 또는 이의 절편은 GGF2의 아미노산 서열에 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일하거나 동종성이다. 본 발명의 특정 양태에서, 뉴레귤린양 폴리펩티드는 GGF2의 EGF양 도메인의 아미노산 서열에 75%, 80%, 85%, 86%, 97%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일하거나 동종성이다.

[0047] 본원에 사용되는 "단백질" 또는 "폴리펩티드"는 10개 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 분자를 의미한다. 특정 실시양태에서, 단백질은 GGF2 폴리펩티드의 모두 또는 일부를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 단백질 또는 폴리펩티드의 야생형이 사용되지만, 본 발명의 몇몇 실시양태에서, 말초 신경 손상을 치료하기 위해 변형 단백질 또는 폴리펩티드를 사용한다. "펩티드," "단백질" 또는 "폴리펩티드"란 용어가 본원에서 상호교환으로 사용된다. 편의상, 펩티드란 용어는 임의의 길이의 아미노산 서열을 의미하기 위해 본원에서 사용된다.

[0048] "변형 펩티드"는 화학 구조, 특히 이의 아미노산 서열이 각각의 야생형 펩티드와 관련하여 변경된 펩티드를 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 변형 펩티드는 하나 이상의 변형 아미노산을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 변형 펩티드는 하나 이상의 d-아미노산을 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 변형 펩티드는 하나 이상의 비천연 아미노산을 갖는다.

[0049] 제한함이 없이, 특정 실시양태에서 펩티드(야생형 또는 변형)의 크기는 본원에 기재되고 언급된 상응하는 아미노산 서열의 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개, 33개, 34개, 35개, 36개, 37개, 38개, 39개, 40개, 41개, 42개, 43개, 44개, 45개, 46개, 47개, 48개, 49개, 50개, 51개, 52개, 53개, 54개, 55개, 56개, 57개, 58개, 59개, 60개, 61개, 62개, 63개, 64개, 65개, 66개, 67개, 68개, 69개, 70개, 71개, 72개, 73개, 74개, 75개, 76개, 77개, 78개, 79개, 80개, 81개, 82개, 83개, 84개, 85개, 86개, 87개, 88개, 89개, 90개, 91개, 92개, 93개, 94개, 95개, 96개, 97개, 98개, 99개, 100개, 110개, 120개, 130개, 140개, 150개, 160개, 170개, 180개, 190개, 200개, 210개, 220개, 230개, 240개, 250개, 275개, 300개, 325개, 350개, 375개, 400개, 422개 또는 초과인 아미노산 분자의 임의의 범위(또는 이로부터 유도 가능한 임의의 범위) 및 이들 사이의 유도 가능한 임의의 범위를 포함할 수 있고; 일 실시양태에서, 이러한 단백질, 폴리펩티드 또는 크기 범위는 GGF2에 대한 것이다. 폴리펩티드가 아미노 말단 또는 카복시 말단 절단에 의해 돌연변이될

수 있어서, 이것이 이의 상응하는 야생형보다 더 짧게 만들 수 있지만, 또한 (예를 들면, 표적화 또는 국소화를 위해, 정제 목적 등을 위해) 특정 기능을 갖는 이중 단백질 서열을 융합 또는 접합함으로써 이것이 변경시킬 수 있는 것으로 생각된다.

[0050] 본원에 사용되는 "아미노산 분자"는 당해 분야에서 공지된 임의의 아미노산, 아미노산 유도체, 또는 아미노산 모방체를 의미한다. 특정 실시양태에서, 펩티드 분자의 잔기는 아미노산 분자 잔기의 서열을 간접하는 임의의 비아미노산 분자 없이 순차적이다. 다른 실시양태에서, 그 서열은 하나 이상의 비아미노산 분자 모이어티를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 펩티드 분자의 잔기의 서열에 하나 이상의 비아미노산 분자 모이어티가 개재될 수 있다.

[0051] 따라서, "펩티드" 조성물이란 용어는 아미노산 서열을 포함하고; 이 아미노산은 천연 합성된 단백질 또는 임의의 변형 또는 이상 아미노산에서 임의의 20개의 공통 아미노산일 수 있다.

[0052] 펩티드 조성물은 (i) 표준 분자 생물학적 기법을 통한 펩티드의 발현, (ii) 천연 공급원으로부터의 펩티드 화합물의 분리 또는 (iii) 화학 합성을 비롯한 당업자에게 공지된 임의의 기법에 의해 제조될 수 있다. 특정한 뉴클레오타이드 유전자에 대한 뉴클레오타이드 및 펩티드 서열은 이미 개시되어 있고, 인정된 컴퓨터화 데이터베이스에서 확인할 수 있다. 이러한 하나의 데이터베이스는 (World Wide Web의 ncbi.nlm.nih.gov/에서의) National Center for Biotechnology Information's Genbank and GenPept 데이터베이스이다. 이 유전자에 대한 코딩 영역을 본원에 개시된 기법 또는 당업자에게 공지된 기법을 이용하여 증폭하고/하거나 발현시킬 수 있다.

[0053] 변형 펩티드는 치환, 삽입 또는 결실 변이체를 포함할 수 있다. 결실 변이체는 통상적으로 천연 또는 야생형 분자의 하나 이상의 잔기가 부족하다. 개별 잔기가 결실될 수 있거나, 여러 연속 아미노산이 결실될 수 있다. 중지 코돈이 (치환 또는 삽입에 의해) 코딩 핵산 서열로 도입되어 절단 단백질을 생성시킬 수 있다. 삽입 돌연변이체는 통상적으로 펩티드에서의 비말단점에서의 물질 첨가를 포함한다. 이것은 하나 이상의 잔기의 삽입을 포함할 수 있다. 대개 융합 단백질 또는 융합 펩티드라 불리는 말단 첨가가 또한 생성될 수 있다. 치환 변이체는 통상적으로 펩티드 내 하나 이상의 자리에서 1개의 아미노산의 다른 아미노산으로의 교환을 포함하고, 뉴클레오타이드 수용체의 결합 및 활성화와 같은 다른 기능 또는 특성의 상실과 함께 또는 상실 없이, 펩티드의 하나 이상의 특성을 조절하도록 설계될 수 있다. 치환은 보존적일 수 있고, 즉 1개의 아미노산이 유사한 유형 및 전하의 아미노산으로 대체된다. 대안적으로, 치환은 비보존적일 수 있어서 펩티드의 기능 또는 활성이 영향을 받을 수 있다. 비보존적 변경은 통상적으로 극성 또는 하전 아미노산의 비극성 또는 비하전 아미노산으로의 치환, 및 그 반대와 같은, 하나의 잔기의 화학적으로 유사하지 않은 잔기로의 치환을 포함한다.

[0054] "보존적 치환"은 당해 분야에 널리 공지되어 있고, 제한함이 없이, 예를 들면 아닐린의 세린으로의 변경; 아르기닌의 리신으로의 변경; 아스파라긴의 글루타민 또는 히스티딘으로의 변경; 아스파테이트의 글루타메이트로의 변경; 시스테인의 세린으로의 변경; 글루타민의 아스파라긴으로의 변경; 글루타메이트의 아스파테이트로의 변경; 글리신의 프롤린으로의 변경; 히스티딘의 아스파라긴 또는 글루타민으로의 변경; 이소류신의 류신 또는 발린으로의 변경; 류신의 발린 또는 이소류신으로의 변경; 리신의 아르기닌으로의 변경; 메티오닌의 류신 또는 이소류신으로의 변경; 페닐아닐린의 티로신 또는 류신 또는 메티오닌으로의 변경; 세린의 트레오닌으로의 변경; 트레오닌의 세린으로의 변경; 트립토판의 티로신으로의 변경; 티로신의 트립토판 또는 페닐아닐린으로의 변경; 및 발린의 이소류신 또는 류신으로의 변경을 들 수 있다.

[0055] 또한, 아미노산 및 핵산 서열이 각각 추가의 잔기, 예컨대 추가의 N 말단 또는 C 말단 아미노산, 또는 5' 또는 3' 서열을, 그 서열이 생물학적 활성의 유지와 같은 본원에 기재된 기능 기준을 만족시키는 한, 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 말단 서열의 첨가는 특히 예를 들면 코딩 영역의 5' 부분 또는 3' 부분 중 어느 하나의 다양한 비코딩 서열 플랭킹을 포함할 수 있는 핵산 서열에 적용된다.

[0056] **약학 제제**

[0057] 본 발명의 약학 제제는 약학적으로 허용되는 담체 중에 용해 또는 분산된 펩티드의 유효량을 포함한다. "약학적으로 또는 약물학적으로 허용되는"이란 구절은 적절한 바대로 인간과 같은 피험체에게 투여될 때 일반적으로 부작용, 알레르기 반응 또는 다른 원치않는 반응을 생성하지 않는 조성물을 의미한다. 이러한 약학 조성물의 제법은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed, Mack Printing Company, 1990](본원에 참조문헌으로 포함됨)에 예시된 바대로 본 개시내용의 견지에서 당업자에게 공지되어 있다. 더욱이, 인간 투여 목적을 위해 그 제법이 예를 들면 USFDA Office of Biological Standard가 요구하는 무균성, 발열성, 일반적인 안전성 및 순도 표준을 만족시켜야 하는 것으로 이해된다.

- [0058] 더욱이, 본원에 사용되는 "약학적으로 허용되는 담체"는, 본 개시내용의 견지에서 당업자에게 공지되어 있는, 용매, 분산 매질, 코팅, 계면활성제, 항산화제, 보존제(예를 들면, 항박테리아제, 항진균제), 등장화제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물, 약물 안정화제, 겔, 결합제, 부형제, 붕괴제, 활택제, 감미료, 향료, 염료와 같은 물질 및 이들의 조합을 들 수 있다. 임의의 통상적인 담체가 활성 성분과 불용성인 경우를 제외하고, 치료학적 또는 약학 조성물에서의 이의 사용이 고려된다.
- [0059] 본 발명의 의약품은 이것이 고체, 액체 또는 에어로졸 형태로 투여되는지 및 이것이 주사와 같은 투여 경로에 대해 무균일 필요가 있는지에 따라 상이한 유형의 담체를 포함할 수 있다. 본 발명을 정맥내로, 피내로, 동맥내로, 복강내로, 병변내로, 두개내로, 관절내로, 전립선내로, 흉막내로, 기관내로, 비강내로, 유리체내, 질내로, 직장내로, 종양내로, 근육내로, 피하로, 결막하, 소포내로, 점막으로, 심막내로, 태줄로, 안내로, 경구로, 국소로, 국부로, 흡입(예를 들면, 에어로졸)에 의해 투여할 수 있다. 더욱이, 본 발명을 주사, 점적 주사, 연속 주사로, 국소 관류 욕 표적 세포에 직접적으로, 카테터를 통해, 세척을 통해, 또는 당업자에게 공지된 다른 방법 또는 상기의 임의의 조합에 의해 투여할 수 있다.
- [0060] 체중, 병증의 중증도, 치료하고자 하는 질환의 유형, 이전 또는 현재의 치료학적 중재, 환자의 특발증 및 투여 경로와 같은 물리적 및 생리학적 인자에 의해 피험체에게 투여되는 본 발명의 조성물의 실제 용량을 결정할 수 있다. 투여를 책임지는 주치의가, 임의의 경우에, 조성물 내 활성 성분(들)의 농도 및 개별 피험체에 대한 적절한 한 용량(들)을 결정할 것이다.
- [0061] 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 예를 들면 적어도 약 0.1%의 활성 화합물을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 활성 화합물은 약 2 중량% 내지 약 75 중량%, 또는 예를 들면 약 25 중량% 내지 약 60 중량%, 및 이들 사이의 유도 가능한 임의의 범위의 단위를 포함할 수 있다. 다른 비제한적인 예에서, 용량은 또한 투여마다 약 1 마이크로그램/kg/체중, 약 5 마이크로그램/kg/체중, 약 10 마이크로그램/체중(kg), 약 50 마이크로그램/체중(kg), 약 100 마이크로그램/체중(kg), 약 200 마이크로그램/체중(kg), 약 350 마이크로그램/체중(kg), 약 500 마이크로그램/체중(kg), 약 1 밀리그램/체중(kg), 약 5 밀리그램/체중(kg), 약 10 밀리그램/체중(kg), 약 50 밀리그램 체중(kg), 약 100 밀리그램 체중(kg), 약 200 밀리그램 체중(kg), 약 350 밀리그램 체중(kg), 약 500 밀리그램 체중(kg) 내지 약 1000 mg/체중(kg) 이상, 및 이들 사이의 유도 가능한 임의의 범위를 포함할 수 있다. 본원에 기재된 수로부터 유도 가능한 범위의 비제한적인 예에서, 약 5 mg/kg/체중 내지 약 100 mg/kg/체중, 약 5 마이크로그램 kg/체중 내지 약 500 밀리그램/kg/체중 등의 범위를 상기 기재된 수에 기초하여 투여할 수 있다.
- [0062] 임의의 경우에, 상기 조성물은 하나 이상의 성분의 산화를 지연시키는 다양한 항산화제를 포함할 수 있다. 추가로, 미생물의 작용의 예방은 파라벤(예를 들면, 메틸파라벤, 프로필파라벤), 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 또는 이들의 조합(이들로 제한되지는 않음)을 비롯한 다양한 항박테리아제 및 항진균제와 같은 보존제에 의해 발생할 수 있다.
- [0063] 의약품은 유리 염기, 중성 또는 염 형태로 조성물로 제제화될 수 있다. 약학적으로 허용되는 염으로는 펩티드 조성물의 유리 아미노 기에 의해 형성되거나, 염산 또는 인산 등과 같은 무기산, 또는 아세트산, 옥살산, 타르타르산 또는 만델산과 같은 유기산에 의해 형성되는 것과 같은 산 부가염을 들 수 있다. 유리 카복실 기에 의해 형성된 염은 또한 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄, 수산화칼슘 또는 수산화3가철 등과 같은 무기 염기; 또는 이소프로필아민, 트리메틸아민, 히스티딘 또는 프로카인과 같은 유기 염기로부터 유도될 수 있다.
- [0064] 상기 조성물이 액체 형태인 실시양태에서, 담체는 물, 에탄올, 폴리올(예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 지질(예를 들면, 트리글리세라이드, 식물성 오일, 리포솜) 및 이들의 조합(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들면, 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해; 액체 폴리올 또는 지질과 같은 담체 중의 분산에 의한 필요한 입자 크기의 유지에 의해; 하이드록시프로필셀룰로스 등과 같은 계면활성제의 사용에 의해; 또는 이러한 방법의 조합에 의해 유지될 수 있다. 많은 경우에, 등장화제, 예를 들면, 당, 염화나트륨 또는 이들의 조합을 포함하는 것이 바람직할 것이다.
- [0065] 특정 실시양태에서, 상기 조성물을 경구 섭취와 같은 경로에 의해 투여용으로 제조할 수 있다. 이 실시양태에서, 고체 조성물은 예를 들면 용액, 현탁액, 에멀션, 정제, 환제, 캡슐(예를 들면, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐), 서방 제제, 협축 조성물, 트로키제, 엘릭시르제, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 경구 조성물을 식이 음식에 직접 도입할 수 있다. 경구 투여에 바람직한 담체는 불활성 희석제, 동화성 섭취 가능한 담체 또는 이들의 조합을 포함한다. 본 발명의 다른 양태에서, 경구 조성물을 시럽 또는 엘릭시르제로서 제조할 수 있다. 시럽 또는 엘릭시르제는 예를 들면 하나 이상의 활성제, 감미료, 보존제, 향료,

염료, 보존제, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0066] 특정한 바람직한 실시양태에서, 경구 조성물은 하나 이상의 결합제, 부형제, 붕괴제, 활택제, 향료, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 조성물은 결합제, 예를 들면 검 트라가칸스, 아카시아, 옥수수 전분, 젤라틴 또는 이들의 조합; 부형제, 예를 들면 인산제이칼슘, 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 나트륨 사카린, 셀룰로스, 탄산마그네슘 또는 이들의 조합 등; 붕괴제, 예를 들면 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 또는 이들의 조합 등; 활택제, 예를 들면 스테아르산마그네슘 등; 감미료, 예를 들면 수크로스, 락토스, 사카린 또는 이들의 조합 등; 향료, 예를 들면 페퍼민트, 윈터그린 오일, 체리향, 오렌지향 등 중 하나 이상; 또는 상기의 조합을 포함할 수 있다. 용량 단위 형태가 캡슐일 때, 이것은, 상기 유형의 물질 이외에, 담체, 예컨대 액체 담체를 포함할 수 있다. 다양한 다른 물질이 코팅으로서 또는 용량 단위의 물리적 형태를 변경시키기 위해 존재할 수 있다. 예를 들면, 정제, 환제, 또는 캡슐이 셀락, 당 또는 둘 다로 코팅될 수 있다.

[0067] 본 발명의 활성 화합물을, 필요한 바대로, 임의로 상기 열거된 다양한 다른 성분과 적절한 용매 중에 필요한 양으로 도입한 후 여과 무균시킴으로써 무균 주사액을 제조할 수 있다. 일반적으로, 다양한 무균 활성 성분을 염기성 분산 매질 및/또는 다른 성분을 포함하는 무균 비히클로 도입함으로써 분산액을 제조한다. 무균 주사액, 현탁액 또는 에멀션의 제조를 위한 무균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 이미 여과 무균화된 이의 액체 매질로부터 활성 성분과 임의의 추가의 원하는 성분의 분말을 생성시키는 진공 건조 또는 동결 건조 기법이다. 액체 매질은 필요한 경우 적절히 완충되어야 하고, 액체 희석제는 우선 충분한 식염수 또는 포도당에 의해 주사 전에 등장성이 되어야 한다. 직접 주사를 위한 매우 농축된 조성물의 제조가 또한 고려되는데, 용매로서의 DMSO의 사용은 매우 신속한 침투를 발생시켜, 작은 부위로의 고농도 활성제를 전달시키는 것으로 고려된다.

[0068] 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 제조 및 저장의 표준 조건 하에 안정하고, 박테리아 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존된다. 내독소 오염은 안전한 수치으로, 예를 들면, 0.5 ng/mg 미만의 단백질로 최소로 유지되어야 하는 것으로 이해된다.

[0069] 특정 실시양태에서, 주사용 조성물의 장시간 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트, 젤라틴 또는 이들의 조합 등과 같은 흡수를 지연시키는 물질을 포함하는 본 발명의 조성물에 의해 발생할 수 있다.

[0070] [실시예]

[0071] **실시예 1: 해면 신경 손상의 랫트 모델**

[0072] 해면 신경 손상의 랫트 모델은 통상적으로 하기 방법론을 이용한다. 랫트를 이소플루란으로 마취시켰다. 동물을 가열 패드에 위치시켜 신체 온도를 37°C에서 유지시켰다. 배를 면도하고 방부제 Clinidin 용액(포비돈 요오드)으로 문질렀다. 복막강의 정중선의 하부 복막 구멍을 만들고, 해면 신경 및 주골반 신경절(MPG) 둘 다를 노출시켰다. 측면마다 2 분 동안 지혈제로 해면 신경을 압박하여 해면 신경 손상을 유발하였다. 뉴레귤린과 관련된 연구에서, 2개의 뉴레귤린 균을 손상 48 시간 전 처치하였다.

[0073] 랫트 압박 모델은 단순하고, 재현 가능하며, 매우 신뢰성 있는 발기 기능의 감소를 제공한다. 이 기법은 광범위하게 이용되고 이 기법을 이용한 몇몇 연구가 공표되었다. 압박 손상 후 발기 기능을 시험할 필요가 없고, 발기 기능 감소가 예상 가능하며, 통상적으로, 기능 시험을 압박 손상 약 5 주 후에 수행하였다.

[0074] 해면 신경에 대한 손상 후, 배안을 2?3회 개재 봉합을 통한 배근육 및 근막의 재접합(흡수성 봉합)으로 2개의 층으로 덮었다. 비위킹(PDS 또는 코팅 비크릴) 봉합 물질로 피부에 대해 봉합사를 남기는(문는) 봉합을 이용하여 피부를 덮었다. 부프레노르핀 진통제를 예방적으로(절차 종료 10 분 전) 및 통증 조절을 위해 수술후 6?12 시간마다 48 시간 동안 주었다.

[0075] 약 5 주 수술 후에, 랫트를 케타민(100 mg/kg IP) 및 크실라진(5 mg/kg)으로 마취시켰다. 해면체를 동일 절개를 통해 노출시키고, 왼쪽 음핵각에 삽입되고 해면내 압력을 측정하도록 특별히 설계된 소프트웨어 프로그램에 연결된 23 G 바늘침을 사용하여 기능 연구를 수행하였다. 측정 전, 해면 신경을 1.5 mA에서의 전극으로 자극하였다. 측정 절차의 시간은 대략 15 분이었다. 랫트를 마취제 회복 전에 유타닐 심장병약으로 안락사시키고 광학 현미경 검사 및 분자 및 조직학적 평가를 위해 조직(해면 신경, MPG, 음경, 전립선)을 수집하였다.

[0076] 도 1에 도시된 해면내 압력(ICP) 데이터에 나타난 바대로, 손상 5 주 후 해면 신경의 전기자극은 뉴레귤린 처리군 둘 다에 걸쳐 신경 및 종말 기관 기능의 상당한 보존을 나타내고, 이는 더 높은 용량에서 훨씬 더 상당하였다. 데이터를 처음에 Bonferroni t-시험에 의한 비반복 측정 ANOVA에 의해 분석하고 유의성은 p<0.05에서 고려되었다. 모든 결과를 평균±SEM으로 나타냈다. 도 2에 도시된 바대로 대동맥 압력으로 정규화될 때 변경이 또한

현저히 증가하였다.

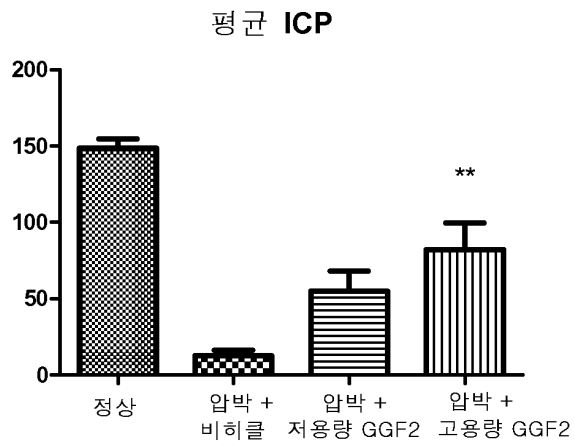
- [0077] 조직학적 견지로부터, 데이터는 NRG 처치가 MPG에서 Fluoro-gold 역행 수송된 표지에 기초하여 비손상 신경 섬유 수를 증가시키고, 음경의 신경 및 평활근 조직으로부터의 뉴런 산화질소 합성효소 및 VaChT의 보존을 증가시킨다는 것을 나타낸다. 이는 신경보호 및/또는 신경퇴행성 작용 메커니즘이 존재한다는 것을 나타낸다. 평활근 아포토시스는 또한 임의의 뉴레골린이 투약되지 않은 압박 손상 동물과 비교하여 감소하였다.
- [0078] **실시예 2: Fluoro-gold 조직학 방법**
- [0079] 이 프로토콜을 수행하기 위해, 4% Fluoro-gold의 내체내 주입을 수행하고, 1 주째에, 주골반 신경절(MPG) 조직을 수확하고 4% 파라포름알데하이드, 0.1 M 포스페이트 완충제 중에 고정하고, 밤새 고정하고 그 후 20% 수크로스 중에 위치시켰다. 20 μ m 두께로 냉동 절단하였다. 카메라 및 영상 시스템을 이용하여 영상을 얻고, 그 후 Fluoro-gold 증가 세포수에 대해 맹검 분석하였다. 그 후, MPG 시편 슬라이드를 무작위로 (동물마다 10마리) 선택하고 세포수를 계수하여 비손상 뉴런의 수를 결정하였다. (예를 들면, 문헌[Dail, W. G., Trujillo, D., de la Rosa, D. and Walton, G.: Autonomic innervation of reproductivw organs: analysis of the neurons whose axons project in the main penile nerve in the pelvic plexus of the rat. Anat Rec, 224: 94, 1989; Laurikainen A, Hiltunen JO, Vanhatalo S, Klinge E, Saarma M: Glial cell line-derived neurotrophic factor is expressed in penis of adult rat and retrogradely transported in penile parasympathetic and sensory nerves. (Cell Tissue Res 2000, 302:321-9) 참조)
- [0080] 따라서, 이것은 Fluoro-gold를 이용한 역행 추적 프로토콜이었다. 이 프로토콜로부터 얻은 결과는 뉴레골린 치료가 이의 표적(음경 해면체)에 대한 재생 및 재돌출 및/또는 해면 신경의 신경보호를 돕는다는 것을 나타내는 정보를 제공한다.
- [0081] 따라서, Fluoro-gold를 표적 기관, 이 경우 음경의 내체에 주사하였다. 그 후, 종말 기관 신경 말단으로부터의 흡수가 발생하였다. 이러한 흡수는 신경 섬유가 주사 부위에서 보존되고/되거나 재생장한다는 것을 나타낸다. Fluoro-gold 흡수가 있으면, Fluoro-gold가 신경 액손에서 역행 방식으로 수송되고 표지가 MPG(주골반 신경절)의 원래 뉴런에서 축적되었다.
- [0082] 도 3은 치료군(정상(패널 A), 압박(패널 B), 압박 + GGF2(패널 C))마다 3마리의 동물로부터 얻은 주골반 신경절(MPG)의 대표적인 Fluoro-gold 표지를 보여준다. 정상 동물(패널 A)은 신경 손상의 부재 하에 관찰된 역행 표지의 양을 나타낸다. 압박 동물(패널 B)은, Fluoro-gold 표지가 MPG로 역행하는 모든 방향에서 수송될 수 없으므로, 손상으로부터 비손상 신경 섬유에서의 가파른 감소를 나타낸다. 압박 + GGF2 동물(패널 C)은 Fluoro-gold 표지 MPG 세포수 증가를 보여주고, 이것은 GGF2 치료의 결과로서 손상 후 존재하는 보존된 신경 섬유가 더 많다는 것을 보여준다.
- [0083] 도 4는 MPG에서의 Fluoro-gold 표지의 정량분석을 제공한다. 정상 동물은 MPG에서 많은 수의 세포체 표지를 갖는다. 압박 손상 이후에 신경 섬유 손상 및 이에 따른 표지를 MPG로 역행하여 수송하는 능력의 상실의 결과로서 표지 세포의 수가 가파르게 감소한다. GGF2 치료는 음경 조직으로부터 MPG로의 Fluoro-gold를 역행 방식으로 수송하는 데 이용 가능한 비손상 신경 섬유의 수를 증가시켜, 표지 세포의 수를 증가시킨다.
- [0084] **실시예 3: 면역형광염색법**
- [0085] 내체의 근위부의 장축 냉동 절단을 nNOS, VaChT에 대해 염색하였다. 모든 세척을 1% 트리톤-X를 포함하는 Tris 완충제로 수행하였다. 조직을 5% 정상 염소 혈청으로 1 시간 동안 차단하고, 그 후 각각
- [0086] (a) nNOS(Sigma; 1/1000) 또는
- [0087] (b) VaChT(Abeam; 1/150) 또는
- [0088] (c) TH(Millipore; 1/5000)
- [0089] 로 4°C에서 밤새 항온처리하였다.
- [0090] 여러번 세정 후, 절편을 염소-항-레빗 HRP 및 당나귀 항-염소(1/1000) 중에 1 시간 동안 항온처리하고, 그 후 0.2% 황산 니켈 암모늄 및 0.03% 과산화수소를 포함하는 DAB 용액 중에 10 분 동안 항온처리하였다. 마지막 세척 후, 절편을 탈수시키고, 크실렌 중에 투명해 켜고 Permount(Fisher Scientific) 중에 커버슬립하였다.
- [0091] nNOS 염색:

- [0092] 해면체 내 해면 신경의 액손 종관으로부터 방출된 산화질소(NO)는, 내피 NO와 함께, 평활근을 이완시키고, 음경 발기의 혈류역학적 변화를 개시시켜 팽창 유지에 기여한다. 해면체 신경에 대한 손상 이후의 효력으로서의 복귀는, 적어도 부분적으로, 남은 천연 조직에서의 액손 재생 및 종말 기관의 성공적인 기능성 재신경 지배(뉴런 NO 활성화를 허용)에 따라 달라지는 것으로 현재 이해된다. 널리 규명된 병리생리학적 변경이 해면체 신경 손상 이후의 음경의 동물 모델 연구에서 관찰되었다. 이 병리생물학적 변경은 신경좌상으로부터 치명적인 액손 손상의 범위일 수 있고, 평활근의 아토포시스, 내피의 아토포시스, 산화질소 합성효소(NOS) 신경 밀도 감소, 전환성 장인자-베타(TGF- β)와 같은 섬유증식성 사이토카인의 제조절, 평활근 섬유증 또는 상실, 또는 병리생물학적 신호전달 반응, 예컨대 소닉 헤지호그 단백질 변경일 수 있다.
- [0093] 추가로, 연장된 회복 기간 동안의 해면체 신경 신경좌상에 이차적인 발기의 만성 부재는 이완 상태와 발기 상태 사이의 정상 해면체 사이클링의 실패로 인한 추가의 해면체 평활근 구조적인 열화에 가능성을 악화시키는 것으로 생각된다(Bella AJ, Lin G, Fandel TM, Hickling DR, Morash C, Lue TF. Nerve growth factor modulation of the cavernous nerve response to injury, J Sex Med 6 Suppl 3: 347-352, 2009).
- [0094] 해면 nNOS는 해면 신경 보존의 널리 확립된 마커이다. (예를 들면, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.2010.09364.x/full> 참조). 이 프로토콜의 결과는 실시예 1의 프로토콜에 따라 제조된 랫트에서의 대칭 해면 신경 손상 이후의 신경보호 및/또는 신경 재생 효과를 나타낸다.
- [0095] 염색 결과의 밀도(대표적인 근위 내체 절편, 5개의 무작위로 선택된 슬라이드, 관찰자는 맹검 - 군마다 5마리의 동물에 기초)는 뉴레귤린으로 치료된 피험체에 대한 nNOS 염색의 보존을 나타낸다.
- [0096] 도 5는 nNOS 수치의 대표적인 염색을 제공한다. 염색 밀도는 nNOS의 존재를 나타낸다. 이 작업의 결과는 정상 조직 염색을 포함한다(패널 A). 비교하면, 해면 신경 압박 손상 이후에 nNOS 염색의 상당한 손실이 존재한다(패널 B). 음경 해면체에서의 해면 신경 말단의 보존된 nNOS 염색은 GGF2 치료에 의한 압박 손상 이후의 해면 신경의 생존을 증가를 나타낸다(패널 C). 염색 밀도는 GGF2 치료에 의한 nNOS 염색의 보존을 나타낸다.
- [0097] 소포성 아세틸콜린 수송체(VaChT) 염색:
- [0098] 음경을 신경지배하는 골반 신경절 뉴런은 nNOS 및 콜린성 마커를 발현하지만, 음경의 교감신경 노르아드레날린성 신경지배는 주로 교감신경 사슬을 통해 발생하고 음경 신경 또는 골반 신경절을 횡단하지 않는다. 이 프로토콜로부터의 결과는 뉴레귤린 치료가 소포성 아세틸콜린 수송체(VaChT)에 대한 내체내 염색에 기초하여 이의 표적(음경의 해면체)으로의 재생 및 재돌출 및/또는 해면 신경의 신경보호를 돕는다는 것을 나타내는 정보를 제공한다. 수술후 ED의 1차 병인이 신경성이지만, 설치류에서의 연구는 형태학상 및 기능성 변경이 또한 음경 신경 손상 이후의 해면 조직 내에서도 발생한다는 것을 나타낸다. (예를 들면, 문헌[Keast JR. Plasticity of pelvic autonomic ganglia and urogenital innervation. Int Rev Cytol 2006;248: 141-208; Andersson KE, Hedlund P, Aim P. Sympathetic pathways and adrenergic innervation of the penis. Int J Impot Res 2000;12:S5-12; Mulhall JM, Bella AJ, Briganti A, McCullough A, Brock G. Erectile Function Rehabilitation in the Radical Prostatectomy Patient. J Sex Med 7(4), 1687-1698, 2010] 참조)
- [0099] 염색 결과의 밀도(대표적인 근위 내체 절편, 5개의 무작위로 선택된 슬라이드, 관찰자는 맹검 - 군마다 5마리의 동물에 기초)는 GGF2를 투여받은 랫트에서의 VaChT 염색의 보존을 나타낸다.
- [0100] 도 7은 소포성 아세틸콜린 수송체(VaChT)의 대표적인 염색을 제공한다. 염색 밀도는 VaChT의 존재를 나타낸다. 그 결과는 정상 조직 염색(패널 A), 및 해면 신경 압박 손상 이후의 VaChT 염색의 상당한 손실(패널 B)을 나타낸다. 반대로, 패널 C에 도시된 음경 해면체에서의 해면 신경 말단의 보존된 VaChT 염색은 GGF2 치료로 치료된 압박 손상 이후의 해면 신경의 생존을 및/또는 재생의 증가를 보여준다(패널 C). 염색 밀도는 GGF2 치료에 의한 VaChT 염색의 보존을 나타낸다.
- [0101] TH 염색:
- [0102] TH는 아드레날린성 신경 섬유의 마커이고, 내체에서 신경 보존을 지지하기 위해 사용된다. 내체의 근위 부분을 장축으로 냉동 절단하고 카테콜아민 합성 마커, 티로신 하이드록실라제에 대해 발생한 1차 항체로 염색하였다 (Impaired Cavernous Reinnervation after Penile Nerve Injury in Rats with Features of the Metabolic Syndrome Matthew R. Nangle, BSc, PhD, Joseph Proietto, MBBS, PhD. and Janet R. Keast, BSc, PhD J Sex Med 2009;6:3032-3044).

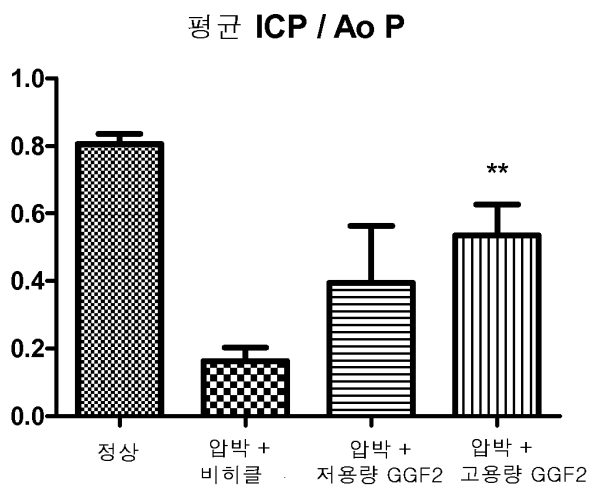
- [0103] 염색 결과의 밀도는 TH의 존재를 나타낸다. 실제로 얻은 염색 결과의 밀도(대표적인 근위 내체 절편, 5개의 무작위로 선택된 슬라이드, 관찰자는 맹검 - 군마다 5마리의 동물에 기초)는 GGF2로 치료된 동물에서의 TH 염색의 보존을 나타낸다. 도 6은 티로신 하이드록실라제(TH) 수치의 대표적인 염색을 제공한다. 그 결과는 정상 조직 염색(패널 A) 및 해면 신경 압박 손상 이후의 TH 염색의 상당한 손실(패널 B)을 포함한다. 패널 C는 음경 해면체에서의 해면 신경 말단의 보존된 TH 염색을 보여주고, 최고로 GGF2 치료(패널 C)에 의한 압박 손상 이후의 음경 신경지배의 일반적인 보존 증가에 상응한다. 염색 밀도는 GGF2 치료에 의한 TH 염색의 보존에 대한 경향을 보여준다.
- [0104] 도 6은 티로신 하이드록실라제(TH) 수치의 대표적인 염색을 제공한다. 그 결과는 정상 조직 염색(패널 A) 및 해면 신경 압박 손상 이후의 TH 염색의 상당한 손실(패널 B)을 포함한다. 패널 C는 음경 해면체에서의 해면 신경 말단의 보존된 TH 염색을 보여주고, 최고로 GGF2 치료(패널 C)에 의한 압박 손상 이후의 음경 신경지배의 일반적인 보존 증가에 상응한다. 염색 밀도는 GGF2 치료에 의한 TH 염색의 보존에 대한 경향을 보여준다.
- [0105] **실시예 4: 대안적인 실시양태**
- [0106] 말초 신경 손상은 대부분의 임의의 수술 상황에서 발생할 수 있다. 신경 손상의 가능성은 임의의 수술에서 조직 절개의 위치 및 정도와 관련된다. 예를 들면, 유방 절제술 수술은 엽액 및 팔의 무감각(예를 들면, 늑간상완 신경 손상에 대한 손상), 날개 어깨뼈(장흉 신경 손상에 대한 손상), 넓은등근의 마비(흉배 신경 손상에 대한 손상)를 비롯하여 말초 신경 손상으로부터 발생하는 빈번한 합병증을 갖는다(문헌[Watt-Boolsen et al., 1988; Aitken and Minton, 1983] 참조).
- [0107] 따라서, 뉴레귤린을 신경에 대한 손상을 제한하고/하거나 말초 신경 기능 회복을 증가시키기 위해 유방 절제술 전에, 후에 또는 전과 후 둘 다에 사용한다. 유방 절제술이 예정된 환자를 적절한 양의 뉴레귤린으로 수술 약 24 시간 전에 치료하였다. 임의로, 환자를 또한 신경 회복을 증가시키기 위해 수술 후 약 6 주 이상까지의 기간 동안 치료하였다. 대안적인 실시양태에서, 환자를 수술 전 또는 오직 후에만 치료하였다. 본원에 기재된 바대로, 뉴레귤린을 종양 절제 수술(전립선 절제술, 유방 절제술, 갑상선절제술 등)에 기인한 신경 손상을 예방하기 위해 사용한다. 뉴레귤린이 종양 세포 형성 및 성장의 프로모터 및 억제자로서 관련된다는 것에 유의한다 (Atla et al., 2003; Chua et al., 2009). 뉴레귤린 치료는 특정 종양을 갖는 환자에서는 병용금지일 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 충분한 안전성 연구에 의해 뉴레귤린이 이러한 종양 성장을 증가시키지 않는다는 것을 나타낼 때에만 erbB 양성 종양을 갖는 환자에서 뉴레귤린을 사용한다.
- [0108] 더욱이, 수술로부터의 신경 손상의 치료는 유방 절제술 및 전립선 절제술로 제한되지 않는다. 신경 손상은 상당한 절개 및/또는 절제를 수반하는 임의의 수술에서 빈번히 발생한다. 이 수술은 상지 수술, 손 수술, 무릎 수술/대체, 엉덩이 수술/대체, 팔꿈치 수술/대체, 동맥 및 정맥 수술을 위한 목 절개, 갑상선 수술, 편도선 수술, 손발 수술로 제한되지 않는다. 말초 신경 손상은 골반, 복부 수술 및 결장 수술에 통상적이다. 신경 손상은 또한 경구 및 안면 수술로 발생한다.
- [0109] 수술에서의 절개 및 절제를 통한 신경에 대한 직접 손상 이외에, 신경 손상은 흔히 환자의 자세로 인한 수술 동안의 신경의 압박 또는 스트레칭, 접촉점에서의 압박 또는 드래이프, 구속 물품, 칩, 테이프 또는 조직을 포함할 수 있는 임의의 다른 물체로부터 발생한다. 이것은 수술의 불가피한 결과 또는 부적절한 기법의 결과일 수 있다. 말초 신경 손상의 배경 또는 병인이 무엇인지와 관계없이, 뉴레귤린은 이러한 손상을 예방 및/또는 치료하는 것으로 발견되었다.
- [0110] 인간에서, 임상 실험은 뉴레귤린 또는 위약 대조군으로 치료된 환자에서의 빈번히 영향받는 신경 부위의 감각 및/또는 운동 기능 평가의 데이터에 의해 말초 신경 손상의 예방 및 치료에 대한 NRG의 효용을 입증한다. 예를 들면, 엽액의 무감각을 이통, 통각 과민증, 감각 역치 또는 시력(2점 판별법)의 시험을 비롯한 감각 기능의 표준 신경학적 방법에 의해 시험할 수 있다. 이 방법은 당해 분야에서 표준이다. 환자는 수술 후 수달의 기간 동안 따랐고, 뉴레귤린으로 치료된 환자군과 대조군으로 치료된 환자군 사이에 통계를 비교하였다. 이 실험에 따르면, 수술 전 및/또는 후의 NRG 치료는 평가된 말초 신경 손상을 예방 및/또는 치료하는 것으로 발견되었다.
- [0111] 상기와 유사한 실험은 또한 유사한 방식으로 운동 강도, 운동 및 조정력 범위를 평가한다. 이 실험에 따르면, 수술 전 및/또는 후의 NRG 치료는 운동 강도, 운동 및 조정력 범위 중 하나 이상에서 손상을 야기하는 말초 신경 손상을 예방하고/하거나 치료하는 것으로 발견되었다.

도면

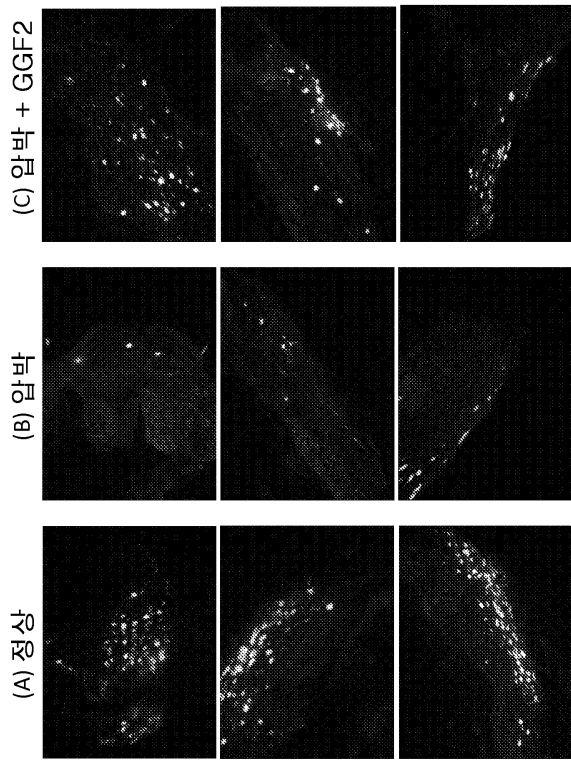
도면1



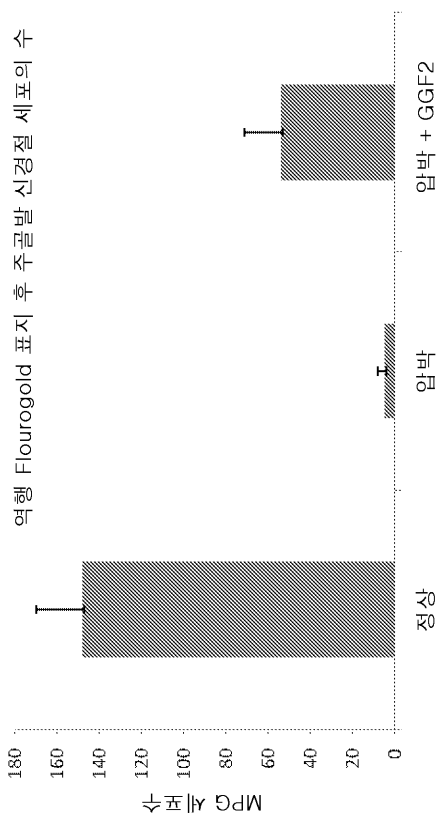
도면2



도면3

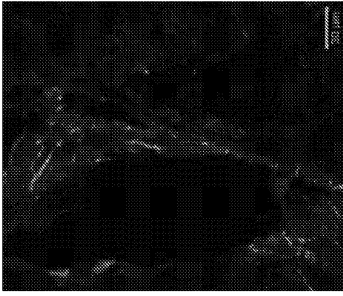


도면4

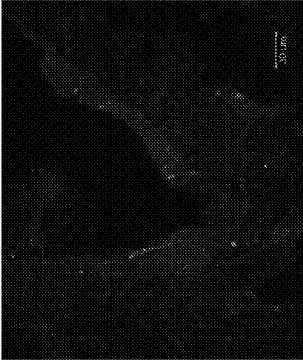


도면5

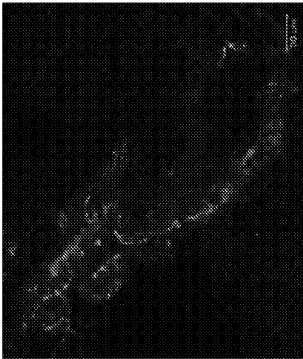
(C) 암박 + GGF2



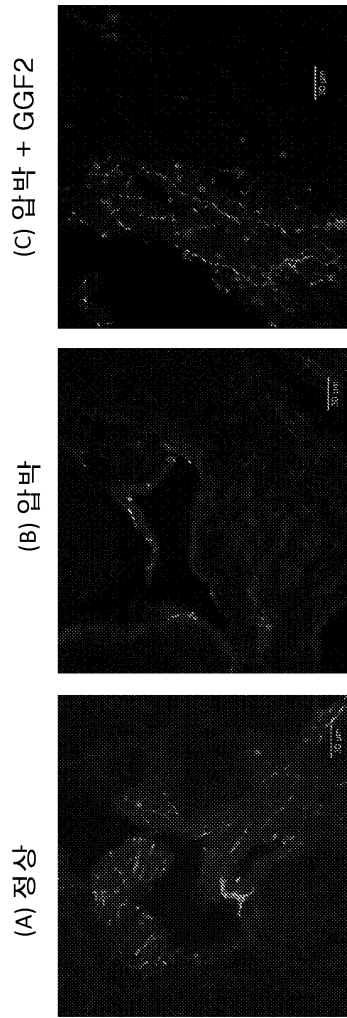
(B) 암박



(A) 정상

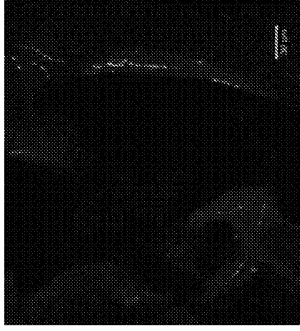


도면6

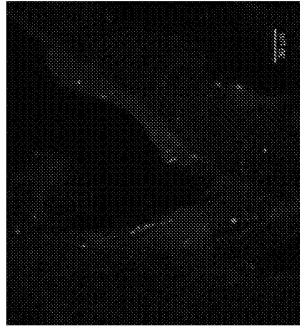


도면7

(C) 암박 + GGF2



(B) 암박



(A) 정상

