



(51) МПК

*A61K 31/573* (2006.01)*A61K 47/34* (2006.01)*A61K 47/04* (2006.01)*A61K 9/08* (2006.01)*A61P 27/16* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**(21)(22) Заявка: **2010150863/15, 14.05.2009**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**14.05.2009**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

**14.05.2008 US 61/127,713****10.06.2008 US 61/060,425****20.06.2008 US 61/074,583****21.07.2008 US 61/082,450****11.08.2008 US 61/087,940**

(см. прод.)

(43) Дата публикации заявки: **20.06.2012 Бюл. № 17**(45) Опубликовано: **20.12.2012 Бюл. № 35**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 2007/0178051 A1, 02.08.2007. US 4188373 A, 12.02.1980. RU 2313344 C2, 27.12.2007. US 2007/0065374 A1, 22.03.2007. US 2003/0139382 A1, 24.07.2003. US 2001/0034339 A1, 25.10.2001. US 6548527 B2, 15.04.2003. RU 2108112 C1, 10.04.1998. RU 2193585 C2, 27.11.2002. RU 2006134073 A, 10.04.2008.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **14.12.2010**(86) Заявка РСТ:  
**US 2009/003066 (14.05.2009)**(87) Публикация заявки РСТ:  
**WO 2009/139924 (19.11.2009)**

Адрес для переписки:

**119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, 3-й этаж, Московское представительство фирмы "Гоулингз Интернэшнл Инк.", Ю.В.Дементьевой, рег.№ 560**

(72) Автор(ы):

**ЛИХТЕР Джей (US),  
ФОЛЛЬРАТ Бенедикт (US),  
ТРЭММЕЛ Эндрю М. (US),  
ДЮРОН Сергио Г. (US),  
ПЬЮ Фабрис (US),  
ДЕЛЛАМЭРИ Луис А. (US),  
Е Цян (US),  
ЛЕБЕЛ Карл (US),  
СКАЙФ Майкл Кристофер (US),  
ХАРРИС Джеффри П. (US)**

(73) Патентообладатель(и):

**ОТОНОМИ, ИНК. (US),  
ДЗЕ РЕГЕНТС ОФ ДЗЕ ЮНИВЕРСИТИ  
ОФ КАЛИФОРНИЯ (US)**

**(54) КОМПОЗИЦИИ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ НА ОСНОВЕ  
КОРТИКОСТЕРОИДОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УШНЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

(57) Реферат:

Фармацевтическая композиция, пригодная для применения при лечении ушных болезней, включает приемлемый для уха термообратимый

водный гель. Фармацевтическая композиция состоит из противовоспалительного кортикостероида в виде множества частиц и полимера на основе полиоксипропилена и

полиоксиэтилена. Композицию вводят локально субъекту, страдающему от ушной болезни, путем интраимпанического введения на мембрану окна улитки уха или около нее. Композиция по изобретению обеспечивает пролонгированное

высвобождение противовоспалительного кортикостероида через мембрану окна улитки в улитку внутреннего уха в течение, по меньшей мере, 5 дней после однократного введения. 11 з.п. ф-лы, 9 ил., 9 табл., 31 пр.

(30) (продолжение): 04.09.2008 US 61/094,384; 08.09.2008 US 61/095,248; 29.09.2008 US 61/101,112; 22.12.2008 US 61/140,033; 22.12.2008 GB 0823378.5;

RU 2 4 6 9 7 2 6 C 2

RU 2 4 6 9 7 2 6 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 469 726** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

**A61K 31/573** (2006.01)

**A61K 47/34** (2006.01)

**A61K 47/04** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61P 27/16** (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2010150863/15, 14.05.2009**

(24) Effective date for property rights:  
**14.05.2009**

Priority:

(30) Convention priority:  
**14.05.2008 US 61/127,713**  
**10.06.2008 US 61/060,425**  
**20.06.2008 US 61/074,583**  
**21.07.2008 US 61/082,450**  
**11.08.2008 US 61/087,940**  
(to be continued)

(43) Application published: **20.06.2012 Bull. 17**

(45) Date of publication: **20.12.2012 Bull. 35**

(85) Commencement of national phase: **14.12.2010**

(86) PCT application:  
**US 2009/003066 (14.05.2009)**

(87) PCT publication:  
**WO 2009/139924 (19.11.2009)**

Mail address:  
**119019, Moskva, Gogolevskij b-r, 11, 3-j ehtazh,**  
**Moskovskoe predstavitel'stvo firmy "Goulingz**  
**Internehsnl Ink.", Ju.V.Dement'evoy, reg.№ 560**

(72) Inventor(s):

**LIKhTER Dzhej (US),**  
**FOLL'RAT Benedikt (US),**  
**TREhMMEL Ehndrju M. (US),**  
**DJuRON Sergio G. (US),**  
**P'Ju Fabris (US),**  
**DELLAMEhRI Luis A. (US),**  
**E Tsjan (US),**  
**LEBEL Karl (US),**  
**SKAJF Majkl Kristofer (US),**  
**KhARRIS Dzheffri P. (US)**

(73) Proprietor(s):

**OTONOMI, INK. (US),**  
**DZE REGENTS OF DZE JuNIVERSITI OF**  
**KALIFORNIJa (US)**

(54) **CORTICOSTEROID-BASED COMPOSITION WITH CONTROLLED RELEASE FOR TREATMENT OF EAR DISEASES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: pharmaceutical composition, suitable for application in treatment of ear diseases includes acceptable for ear thermoreversible water gel. Pharmaceutical composition consists of anti-inflammatory corticosteroid in form of multiple particles and polyoxypropylene and polyoxyethylene-based polymer. Composition is introduced locally to

the subject, suffering from ear disease, by intratympanic introduction on membrane of cochlea window or near it.

EFFECT: composition in accordance with invention ensures prolonged release of anti-inflammatory corticosteroid through membrane of cochlea window into inner ear cochlea during, at least, 5 days after a single introduction.

12 cl, 9 dwg, 9 tbl, 31 ex

(30) Priority: **04.09.2008 US 61/094,384; 08.09.2008 US 61/095,248; 29.09.2008 US 61/101,112; 22.12.2008 US 61/140,033; 22.12.2008 GB 0823378.5;**

Текст описания приведен в факсимильном виде.

### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

У позвоночных имеется пара ушей, размещенных симметрично на  
5 противоположных частях головы. Ухо служит как орган чувств, который обнаруживает  
звук и как орган, который поддерживает равновесие и положение тела. Ухо делится на  
три части: наружное ухо, auris media (или среднее ухо) и auris interna (или внутреннее  
10 ухо).

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данной заявке описаны композиции, составы, способы получения,  
15 терапевтические методы, применение, наборы и средства для доставки с  
контролируемым высвобождением по меньшей мере одного кортикостероида к по  
меньшей мере одной структуре или к одному участку уха. Описаны составы с  
20 контролируемым высвобождением для доставки кортикостероида в ухо. Согласно  
некоторым вариантам целевым участком уха является среднее ухо или auris media.  
Согласно другим вариантам целевым участком уха является внутреннее ухо или auris  
25 interna. Согласно некоторым вариантам составы с контролируемым высвобождением  
дополнительно включают компонент с быстрым или немедленным высвобождением  
для доставки кортикостероида в целевую структуру уха. Все составы включают  
30 эксципиенты, которые приемлемы для уха.

В данной заявке описаны также способы, композиции и средства для лечения  
ушных болезней путем введения составов с контролируемым высвобождением,  
содержащих кортикостероид. Согласно некоторым вариантам ушная болезнь  
35 представляет собой болезнь Меньера, синдром Меньера и потерю нейросенсорного  
слуха. Согласно дополнительным вариантам ушная болезнь представляет собой  
аутоиммунное заболевание внутреннего уха (AIED). В заявке описана также локальная  
40 доставка композиций на основе стероидов с контролируемым высвобождением и  
составов для ослабления или улучшения симптомов слухового расстройства или  
расстройства вестибулярного аппарата в результате AIED, которые могут быть  
45 спровоцированы другими аутоиммунными состояниями, включая анкилозирующий  
спондилит, системную красную волчанку, синдром Шегрена, болезнь Когана, язвенный

колит, грануломатоз Вегенера, ревматоидный артрит, склеродермию и болезнь Бехчета (известную также как болезнь Бехчета и Адамантиадиса). Согласно другим вариантам ушная болезнь представляет собой отит. Согласно другим вариантам ушная болезнь представляет собой вестибулярный нейронит, позиционное головокружение, синдром (Рамзая) Ханта (опоясывающий лишай), сифилис, повреждение внутреннего уха, вызванное лекарствами, опухоли слухового нерва, старческую тугоухость, отосклероз, дисфункционально - болевой синдром височно-нижнечелюстного сустава.

В данной заявке описаны также композиции с контролируемым высвобождением и устройства для лечения ушных болезней, включающие терапевтически эффективное количество кортикостероида, эксципиент контролируемого высвобождения, приемлемые для уха и носитель, приемлемый для введения в ухо. Согласно одному аспекту эксципиент контролируемого высвобождения, приемлемый для введения в ухо, выбирают из приемлемого для уха полимера, агента, регулирующего вязкость, приемлемого для уха, геля, приемлемого для уха, гидрогеля, приемлемого для уха, термообратимого геля, приемлемого для уха, или их комбинаций.

Согласно некоторым вариантам композиции получают с таким значением pH, осмоляльностью и/или осмолярностью, чтобы обеспечить поддержание гомеостаза в целевой структуре уха. Подходящая для перилимфы осмолярность/осмоляльность представляет собой ту получаемую осмолярность/осмоляльность, которая поддерживает гомеостаз целевой структуры уха во время введения фармацевтических составов, описанных в данной заявке.

Например, осмолярность перилимфы составляет примерно 270 – 300 мОсм/л, и композиции, описанные в данной заявке можно получать такими, чтобы осмолярность практически составляла примерно от примерно 150 до примерно 1000 мОсм/л. Согласно некоторым вариантам описанные композиции обеспечивают практическую и/или получаемую осмолярность равную от примерно 150 до примерно 500 мОсм/л, в целевом сайте действия (например, во внутреннем ухе и/или перилимфе и/или эндолимфе). По некоторым вариантам описанные составы обеспечивают практическую осмолярность в интервале от примерно 200 до примерно 400 мОсм/л в целевом сайте действия (например, во внутреннем ухе и/или перилимфе и/или эндолимфе). Согласно другим вариантам описанные составы обеспечивают практическую осмолярность в интервале от примерно 250 до примерно 320 мОсм/л в целевом сайте действия (например, во внутреннем ухе и/или перилимфе и/или эндолимфе). Согласно некоторым вариантам описанные в заявке составы обеспечивают осмолярность, приемлемую для перилимфы,

в пределах от примерно 150 до примерно 500 мОсм/л, от примерно 200 до примерно 400 мОсм/л или от примерно 250 до примерно 320 мОсм/л в целевом сайте действия (например, во внутреннем ухе и/или перилимфе и/или эндолимфе). Согласно некоторым вариантам описанные в заявке составы обеспечивают осмолярность, приемлемую для перилимфы, в пределах от примерно 150 до примерно 500 мОсм/л, от примерно 200 до примерно 400 мОсм/л или от примерно 250 до примерно 320 мОсм/л в целевом сайте действия (например, во внутреннем ухе и/или перилимфе и/или эндолимфе). Точно так же следует отметить, что величина pH перилимфы равна примерно 7,2 – 7,4, а pH составов, описанных в заявке, устанавливается (например, с помощью буферов) равным величине, подходящей для перилимфы, составляющей от примерно 5,5 до примерно 9,0, от примерно 6,0 до примерно 8,0 или от примерно 7,0 до примерно 7,6. По некоторым вариантам величина pH составов находится в пределах от примерно 6,0 до примерно 7,6. В некоторых случаях величина pH эндолимфы составляет примерно 7,2 – 7,9, а pH составов, описанных в заявке, устанавливается (например, с помощью буферов) равным величине в пределах от примерно 5,5 до примерно 9,0, в пределах от примерно 6,5 до примерно 8,0 или в пределах от примерно 7,0 до примерно 7,6.

Согласно некоторым аспектам эксципиент контролируемого высвобождения, приемлемый для уха, является биоразлагаемым и/или биоудаляемым (например, разлагаемым и/или удаляемым с мочой, калом или другим путем). Согласно другому аспекту композиция контролируемого высвобождения содержит также мукоадгезив, приемлемый для уха, ускоритель проницаемости, приемлемый для уха, или биоадгезив, приемлемый для уха.

Согласно одному аспекту композиция с контролируемым высвобождением доставляется при помощи устройства для доставки лекарств, которое представляет собой иглу и шприц, насос, приспособление для микроинъекции и образующийся *in situ* губчатый материал или их комбинацию. По некоторым вариантам кортикостероид в композиции с контролируемым высвобождением характеризуется ограниченным системным высвобождением или вообще не высвобождается, является токсичным при системном введении, имеет неудовлетворительные характеристики рК или комбинацией этих свойств. Согласно другим аспектам кортикостероид является дексаметазоном, бетаметазоном, преднизолоном, метилпреднизолоном, дезоксикортикостероном, 11-дезоксикортикостероном, 18-гидрокси-11-дезоксикортикостероном, беклометазоном, триамсинолоном или их комбинацией. По еще одному аспекту кортикостероид представляет собой пролекарство стероида, фосфат

или сложный эфир. Согласно другому аспекту кортикостероид является солью стероида.

В данной заявке описан также способ лечения ушной болезни, включающий введение, по меньшей мере, один раз каждые 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 дней, по меньшей мере один раз в неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели, один раз каждые четыре недели, один раз каждые пять недель или один раз каждые шесть недель; или один раз в месяц, один раз каждые два месяца, один раз каждые три месяца, один раз каждые четыре месяца, один раз каждые пять месяцев, один раз каждые шесть месяцев, один раз каждые семь месяцев, один раз каждые восемь месяцев, один раз каждые девять месяцев, один раз каждые десять месяцев, один раз каждые одиннадцать месяцев или один раз каждые двенадцать месяцев композиций и составов, описанных в данной заявке. Согласно конкретным вариантам составы с контролируемым высвобождением, описанные в данной заявке, обеспечивают введения пролонгированной дозы кортикостероида во внутреннее ухо между последующими дозами состава с контролируемым высвобождением. То есть, если только по одному примеру вводят состав с контролируемым высвобождением путем инъекции в барабанную полость в мембрану окна улитки каждые 10 дн., тогда состав с контролируемым высвобождением обеспечивает эффективную дозу кортикостероида во внутреннем ухе (например, через мембрану окна улитки) во время этого 10-дневного периода.

Согласно еще одному аспекту композицию вводят таким образом, что эта композиция находится в контакте с мембраной окна улитки. Согласно другому аспекту композицию вводят путем инъекции в барабанную полость.

В данной заявке предусмотрены фармацевтические композиции и средства для применения при лечении ушной болезни или состояния, обеспечивающие терапевтически эффективное количество дексаметазона, метилпреднизолона или преднизолона, фармацевтические композиции или средства, содержащие характеризующиеся практически небольшим разложением продукты дексаметазона, метилпреднизолона или преднизолона, фармацевтические композиции или устройства, содержащие два или более компонентов, выбранных из:

(i) от примерно 0,1 % до примерно 10 % по весу дексаметазона, метилпреднизолона или преднизолона или их фармацевтически приемлемых пролекарства или соли;

(ii) от примерно 16 % до примерно 21 % по весу триблочного сополимера полиоксиэтилена – полиоксипропилена общей формулы E106 P70 E106;

(iii) стерильной воды в достаточном количестве, содержащей буфер для обеспечения величины pH между примерно 5,5 и примерно 8,0;

(iv) дексаметазона, метилпреднизолона или преднизолона, состоящих из множества частиц;

(v) составов с температурой гелеобразования между примерно 19 °C и примерно 42 °C;

(vi) менее примерно 50 колониеобразующих единиц (КОЕ) микробиологических агентов на г состава и

(vii) менее примерно 5 эндотоксинных единиц (ЭЕ) на кг веса субъекта.

Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция по изобретению или средство, описанное в данной заявке, содержат:

(i) от примерно 0,1 % до примерно 10 % по весу дексаметазона, метилпреднизолона или преднизолона или их фармацевтически приемлемых пролекарства или соли;

(ii) от примерно 16 % до примерно 21 % по весу триблочного сополимера полиоксиэтилена – полиоксипропилена общей формулы E106 P70 E106;

(iii) дексаметазона, метилпреднизолона или преднизолона, состоящих из множества частиц;

Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция или средство, описанные в заявке, содержат:

(i) от примерно 0,1 % до примерно 10 % по весу дексаметазона, метилпреднизолона или преднизолона или их фармацевтически приемлемых пролекарства или соли;

(ii) от примерно 16 % до примерно 21 % по весу триблочного сополимера полиоксиэтилена – полиоксипропилена общей формулы E106 P70 E106;

(iii) дексаметазона, метилпреднизолона или преднизолона, состоящих из множества частиц;

(iv) имеют температуру гелеобразования в пределах от примерно 19 °C до примерно 42 °C.

По некоторым вариантам фармацевтическая композиция или средство, описанные выше, обеспечивают практическую осмолярность в пределах от примерно 150 до 500 мОсм/л. По другим вариантам фармацевтическая композиция или средство,

описанные выше, обеспечивают практическую осмолярность в пределах от примерно 200 до 400 мОсм/л. По некоторым вариантам фармацевтическая композиция или средство, описанные выше, обеспечивают практическую осмолярность в пределах от  
5 примерно 250 до 320 мОсм/л.

Согласно некоторым вариантам дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон высвобождается из фармацевтического состава или средства, описанных  
10 выше, в течение по меньшей мере, 3 дн. Согласно некоторым вариантам дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон высвобождается из фармацевтического состава или средства, описанных выше, в течение по меньшей мере, 5 дн. Согласно некоторым  
15 вариантам дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон высвобождается из фармацевтического состава или средства, описанных выше, в течение по меньшей мере, 10 дн. Согласно некоторым вариантам дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон высвобождается из фармацевтического состава или средства, описанных  
20 выше, в течение по меньшей мере, 14 дн. Согласно некоторым вариантам дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон высвобождается из фармацевтического состава или средства, описанных выше, в течение, по меньшей мере, одного месяца.

По некоторым вариантам фармацевтическая композиция или средство, описанные выше, содержат дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон в виде свободной кислоты, свободного спирта, соли или пролекарства. Согласно некоторым  
25 вариантам фармацевтическая композиция или средство, описанные выше, содержат дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон в виде свободной кислоты, свободного спирта, соли или пролекарства или их комбинацию.  
30

По некоторым вариантам фармацевтическая композиция или средство, описанные выше, содержат дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон в виде множества частиц. По некоторым вариантам фармацевтическая композиция или средство, описанные выше, содержат дексаметазон, метилпреднизолон или  
35 преднизолон в виде частиц микронного размера. По некоторым вариантам фармацевтическая композиция или средство, описанные выше, содержат дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон в виде порошков с частицами микронного размера.  
40

По некоторым вариантам фармацевтическая композиция или средство, описанные в данной заявке, имеют величину pH между примерно 5,5 и примерно 8,0. По другим вариантам фармацевтическая композиция или средство, описанные выше, имеют величину pH между примерно 6,0 и примерно 8,0. По другим вариантам  
45  
50

фармацевтическая композиция или средство, описанные выше, имеют величину pH между примерно 6,0 и примерно 7,6.

Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция или средство, описанные выше, содержат менее 100 колониеобразующих единиц (КОЕ) микробиологических агентов на грамм состава. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция или устройство, описанные выше, содержат менее 50 колониеобразующих единиц (КОЕ) микробиологических агентов на грамм состава. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция или устройство, описанные выше, содержат менее 10 колониеобразующих единиц (КОЕ) микробиологических агентов на грамм состава.

Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция или средство, описанные выше, содержат менее 5 эндотоксинных единиц (ЭЕ) на кг веса субъекта. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция или средство, описанные выше, содержат менее 4 эндотоксинных единиц (ЭЕ) на кг веса субъекта.

Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция или средство, описанные выше, имеют температуру гелеобразования в пределах между примерно 19 ° С и примерно 42 ° С. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция или устройство, описанные выше, имеют температуру гелеобразования в пределах между примерно 19 ° С и примерно 37 ° С. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция или средство, описанные выше, имеют температуру желирования в пределах между примерно 19 ° С и примерно 30 ° С.

По некоторым вариантам фармацевтическая композиция или средство представляют собой приемлемый для уха термообратимый гель. По некоторым вариантам триблочный сополимер полиоксиэтилена – полиоксипропилена является биоразлагаемым и/или биоудаляемым (например, сополимер удаляется из организма при биоразложении, например, удаляется с мочой, калом или т.п.). По некоторым вариантам фармацевтическая композиция или средство, описанные в данной заявке, содержат также мукоадгезив. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция или средство, описанные в данной заявке, содержат также ускоритель проникновения. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция или средство, описанные в данной заявке, содержат также загуститель. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция или средство, описанные в данной заявке, содержат также краситель. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция или средство, описанные в данной заявке, содержат также приспособление

для доставки лекарства, выбранное из иглы и шприца, насоса, устройства для микроинъекции, турунды и образующегося *in situ* губчатого материала или их комбинаций.

По некоторым вариантам фармацевтические композиция или средство, описанные в данной заявке, являются такими, в которых дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон или их фармацевтические приемлемая соль имеют ограниченное системное высвобождение или совсем не высвобождаются, имеют системную токсичность, неудовлетворительные характеристики рК или их комбинации. По некоторым вариантам фармацевтические композиция или средство, описанные в данной заявке, являются такими, в которых дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон находятся в виде свободной кислоты, свободного основания, их соли или пролекарства или их комбинации. Согласно другим вариантам фармацевтические композиция или средство, описанные в данной заявке, являются такими, в которых дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон вводятся в виде пролекарства, фосфата или сложного эфира. Согласно некоторым вариантам фармацевтических композиций или средств, описанных в данной заявке, стероид представляет собой фосфат дексаметазона или ацетат дексаметазона. Согласно некоторым вариантам фармацевтические композиция или средство, описанные в данной заявке, являются такими, в которых дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон или их фармацевтически приемлемая соль, пролекарство или их комбинация содержатся в качестве агента с немедленным высвобождением.

По некоторым вариантам фармацевтические композиция или средство, описанные в данной заявке, являются такими, в которых дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон представляют собой множество частиц. Согласно некоторым вариантам фармацевтические композиция или средство, описанные в данной заявке, являются такими, в которых дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон содержатся в виде частиц микронного размера. Согласно некоторым вариантам фармацевтических композиций и средств, описанных в данной заявке, дексаметазон содержится в виде порошка с частицами микроразмера.

Согласно некоторым вариантам фармацевтические композиция или средство, описанные в данной заявке, являются такими, в которых дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон содержат также дополнительный терапевтический агент. По некоторым вариантам дополнительный терапевтический агент представляет собой модулятор Na/K-АТРазы, хемотерапевтический агент, коллаген, гамма-глобулин,

интерферон, антимикробный агент, антибиотик, анестетик местного действия, антагонист фактора активатора тромбоцитов, отопротектан, ингибитор синтазы окиси азота, агент, устраняющий головокружение, антагонист вазопрессина, антивирусный  
 5 агент, противорвотный агент, анти-TNF агент, модулятор рецептора вазопрессина, метотрексат, циклофосфамид, иммуносупрессанты, макролиды, латанопрост, ингибитор TNF-превращающего фермента, ингибитор ИКК, модулятор рецептора глутамата,  
 10 антиапоптотический агент, нейропротектант, талидомид, ингибитор c-jun, гиалуронидазу, антиоксиданты, бета-модуляторы IL-1, антагонист ERR-бета, модуляторы IGF-1, толл-подобные рецепторы, модуляторы KCNQ каналов, модуляторы нейротропина, модуляторы АТОН или их комбинации.

Согласно некоторым вариантам, фармацевтические композиции или средства, описанные в данной заявке, являются такими, в которых величина pH фармацевтической композиции или устройства находится между примерно 6,0 и  
 20 примерно 7,6.

По некоторым вариантам фармацевтических композиций или средств, описанных в данной заявке, отношение триблочного сополимера полиоксиэтилена -- полиоксипропилена общей формулы E106 P70 E106 к загустителю составляет от  
 25 примерно 40 : 1 до примерно 5 : 1. Согласно некоторым вариантам загуститель представляет собой карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или гидроксипропилметилцеллюлозу.

Согласно некоторым вариантам ушная болезнь или состояние представляет собой болезнь Меньера, внезапную нейросенсорную потерю слуха, потерю слуха, вызванную шумом, потерю слуха, связанную с возрастом, аутоиммунное заболевание  
 35 уха или тиннит.

В данной заявке предусмотрен также способ лечения ушной болезни или состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, в барабанную  
 40 полость композиции или устройства, содержащих терапевтически эффективное количество дексаметазона, метилпреднизолона или преднизолона, композиции или устройства содержащих продукты небольшого разложения дексаметазона, метилпреднизолона или преднизолона, композиции или устройства, содержащих  
 45 дополнительно два или более компонента, выбранные из:

(i) от примерно 0,1 % до примерно 10 % по весу дексаметазона, метилпреднизолона или преднизолона или их фармацевтически приемлемых  
 50 пролекарства или соли;

(ii) от примерно 16 % до примерно 21 % по весу триблочного сополимера полиоксиэтилена – полиоксипропилена общей формулы E106 P70 E106;

(iii) стерильной воды в достаточном количестве, содержащей буфер для обеспечения величины pH между примерно 5,5 и примерно 8,0;

(iv) дексаметазона, метилпреднизолона или преднизолона, состоящих из множества частиц;

(v) составов с температурой гелеобразования между примерно 19 °C и примерно 42 °C;

(vi) менее примерно 50 колониеобразующих единиц (КОЕ) микробиологических агентов на г состава и

(vii) менее примерно 5 эндотоксинных единиц (ЭЕ) на кг веса субъекта.

Согласно некоторым вариантам описанных в данной заявке способов, дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон высвобождается из фармацевтического состава или устройства, описанных выше, в течение по меньшей мере, 3 дн. Согласно некоторым вариантам, описанных в данной заявке способов, дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон высвобождается из фармацевтического состава или устройства, описанных выше, в течение по меньшей мере, 5 дн. Согласно некоторым вариантам, описанных в данной заявке способов, дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон высвобождается из фармацевтического состава или устройства, описанных выше, в течение по меньшей мере, 10 дн. Согласно некоторым вариантам способа, описанного выше, дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон находятся в виде частиц микронного размера.

По некоторым вариантам описанного в данной заявке способа композиции вводят через окно улитки. Согласно некоторым вариантам описанных способов ушная болезнь или состояние представляет собой болезнь Меньера, внезапную нейросенсорную потерю слуха, потерю слуха, вызванную шумом, потерю слуха, связанную с возрастом, аутоиммунное заболевание уха или тиннит.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фигура 1 иллюстрирует профиль *in vitro* высвобождения дексаметазона в зависимости от величины концентрации Poloxamer 407.

Фигура 2 отражает зависимость среднего времени растворения (MDT) состава от концентрации P407.

Фигура 3 иллюстрирует профили высвобождения различных составов на основе стероидов, содержащих 17 % Р407.

Фигура 4 показывает корреляцию между величиной среднего времени растворения (MDT) и кажущейся вязкостью состава.

Фигура 5 иллюстрирует влияние концентрации на вязкость водных растворов очищенной СМС, Blanose.

Фигура 6 показывает влияние концентрации на вязкости водных растворов Methocel.

Фигура 7 показывает действие геля при введении в ухо морской свинки в течение 5 дн после инъекции в барабанную полость.

Фигура 8 иллюстрирует период выведения геля для составов, описанных в данной заявке.

На Фигуре 9 показан профиль высвобождения для составов, описанных в данной заявке.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение предусматривает композиции и составы на основе кортикостероида с контролируемым высвобождением для лечения болезней уха, включая болезнь Меньера и нейросенсорную потерю слуха.

Для лечения ушных болезней, таких как AIED, доступны несколько терапевтических агентов, однако в настоящее время для доставки этих терапевтических агентов применяются системные методы – оральный, внутривенный или внутримышечный. Системное введение лекарств может привести к неравенству концентраций лекарств с высокой скоростью циркуляции в сыворотке и к низким их уровням в целевых участках уха в структурах внутреннего уха. В результате требуются довольно большие количества лекарства для преодоления этого недостатка с тем, чтобы доставить достаточные терапевтически эффективные количества во внутреннее ухо. Кроме того, системное введение лекарства может повысить вероятность системной токсичности и возникновения вредных побочных эффектов из-за больших количеств лекарства в сыворотке для осуществления достаточной локальной доставки в целевой сайт. Системная токсичность может также возникнуть в результате ухудшения состояния печени и преобразования терапевтических агентов, которые образуют токсичные метаболиты, эффективно уничтожающие любое преимущество, достигнутое при введении лекарства.

С целью преодоления токсичного и сопутствующих побочных эффектов при системной доставке данное изобретение предусматривает способы и композиции и устройства для локальной доставки терапевтических агентов в целевые структуры в ухе. Доступ, например, к вестибулярному аппарату и к улитковому аппарату, возникает через среднее ухо, включающее мембрану окна улитки, овальное окно/основание стремени, кольцевые связки и через умную капсулу/височную кость.

Соответственно, данное изобретение предусматривает составы и композиции с контролируемым высвобождением для локального течения целевых структур уха, что позволяет избежать возникновения побочных эффектов в результате системного введения составов и композиций на основе кортикостероидов. Примененные локально составы и композиции и устройства на основе кортикостероида являются совместимыми с целевыми структурами уха и, будучи введены или непосредственно в желаемую целевую структуру уха, например, в кохлеарную область, барабанную полость или внешнее ухо, или в структуру, непосредственно связанную с поверхностями внутреннего уха, включая, но без ограничения, мембрану окна улитки, гребешок окна улитки или мембрану овального окна. При таргетировании структуры уха удастся избежать возникновения неблагоприятных побочных эффектов. Более того, клинические исследования показали преимущество более длительного воздействия лекарства на перилимфу улитки, например, с повышенной клинической эффективностью при внезапной потере слуха, когда терапевтический агент применяется во многих случаях. Таким образом, за счет создания состава или композиции на основе кортикостероидов с контролируемым высвобождением для лечения ушных заболеваний удастся получить постоянный, переменный и/или пролонгированный источник кортикостероида для субъекта или пациента, страдающего от ушной болезни, при уменьшении или устранении вариабельности лечения. Соответственно один из вариантов, описанных в данной заявке, предусматривает создание состава, который может добиться высвобождения, по меньшей мере одного кортикостероида в терапевтически эффективных дозах или с переменной, или с постоянной скоростями, обеспечивающими непрерывное высвобождение по меньшей мере одного агента. По некоторым вариантам описанные в данной заявке кортикостероиды вводятся в виде состава или композиции с немедленным высвобождением. Согласно другим вариантам стероид и/или модуляторы АТРаза вводят в виде состава с пролонгированным высвобождением, высвобождающим лекарство или непрерывно, переменным или пульсирующим образом или с возможными

вариантами. Согласно другим вариантам состав кортикостероида вводится в виде состава с немедленным высвобождением и в виде состава с пролонгированным высвобождением, которое происходит или непрерывно, переменным или пульсирующим образом или с возможными вариантами. Высвобождение может зависеть от условий окружающей среды или от физиологических условий, например, от ионов в окружающей среде (см., например систему высвобождения Oros®, Johnson and Johnson).

Кроме того, локализованное лечение целевых структур уха позволяет также применять терапевтические агенты, считавшиеся ранее нежелательными, включая агенты с неудовлетворительными профилями рК, невысоким поглощением, низким системным высвобождением и/или с токсичностью. Благодаря локализованному таргетированию составов, композиций и устройств на основе кортикостероидов, а также наличию биологического геморрагического барьера во внутреннем ухе риск появления неблагоприятных эффектов уменьшается в результате лечения при помощи ранее считавшихся токсичными или не эффективными кортикостероидов. Соответственно, варианты данного изобретения охватывают также применение кортикостероидов для лечения ушных болезней, которые ранее отвергались практикующими врачами из-за неблагоприятных эффектов или неэффективности кортикостероида.

Варианты данного изобретения охватывают также применение дополнительных совместимых с ухом агентов в комбинации с составами на основе кортикостероидов, а также с композициями и устройствами на основе кортикостероидов. В случае использования таких агентов они помогают при лечении потери слуха или равновесия или дисфункции в результате аутоиммунного расстройства, включая вертиго (головокружение), тиннит, потерю слуха, нарушение равновесия, инфекции или их комбинации. Соответственно, агенты, которые ослабляют или уменьшают проявления вертиго, тиннита, потери слуха, нарушения равновесия, инфекций, воспалительного ответа или их комбинаций, также охвачены данным изобретением для применения с кортикостероидом (-ами), включая анти-TNF агенты, противорвотные агенты, химиотерапевтические агенты, в том числе цитоксан, азатиоприн или метотрексат; лечение коллагеном, гамма-глобулином, интерферонами, копаксоном, агентами, воздействующими на центральную нервную систему, анестетиками локального действия, антибиотиками, антагонистами тромбоцит – активирующего фактора, ингибиторами синтазы окиси азота и их комбинациями.

Кроме того, приемлемые для уха составы и способы лечения с применением кортикостероидов, описанные в данной заявке, предназначены для таргетирования участка уха у субъекта, нуждающегося в этом, включая внутреннее ухо, и субъекту, нуждающемуся в этом, дополнительно вводят перорально дозу кортикостероида. Согласно некоторым вариантам оральная доза кортикостероида вводится перед введением приемлемого для уха состава на основе кортикостероида с контролируемым высвобождением и затем оральная доза постепенно уменьшается в течение времени, когда вводится приемлемая для уха композиция на основе кортикостероида с контролируемым высвобождением. Или же оральная доза кортикостероида вводится во время введения приемлемого для уха состава на основе кортикостероида с контролируемым высвобождением и затем оральная доза уменьшается в течение периода времени, когда содержится приемлемая для уха композиция на основе кортикостероида с контролируемым высвобождением. Кроме того, можно вводить оральную дозу кортикостероида после начала введения приемлемого для уха состава на основе кортикостероида с контролируемым высвобождением, и затем оральная доза постепенно уменьшается в течение времени обеспечения приемлемого для уха состава на основе кортикостероида с контролируемым высвобождением.

Кроме того, фармацевтические композиции и составы на основе кортикостероида, описанные в данной заявке, включают также носители, адъюванты, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие агенты, промоторы растворения, соли для регулирования осмотического давления и/или буферные агенты. Такие носители, адъюванты и другие эксципиенты должны быть совместимыми со средой в целевой структуре (-ах) уха. Соответственно, данное изобретение охватывает носители, адъюванты и эксципиенты, у которых отсутствует токсичность в отношении уха или являются минимально ототоксичными, для обеспечения эффективного лечения ушных болезней, описанных в данной заявке, с минимальными побочными эффектами в целевых участках или на целевых поверхностях. Для предотвращения ототоксичности фармацевтические композиции или составы на основе кортикостероида или устройства, описанные в данной заявке, таргетируют в определенные участки целевых структур уха, включая, но без ограничения, барабанную полость, вестибулярные костные стенки и мембранные лабиринты, костные стенки и мембранные лабиринты улитки и другие анатомические или физиологические структуры, расположенные во внутреннем ухе.

## Некоторые определения

5 Термин "приемлемый для уха" по отношению к составу, композиции или ингредиенту, используемый в данной заявке, включает указанные компоненты, не оказывающие устойчивого вредного действия на среднее ухо (auris media) и внутреннее  
10 ухо (auris interna) субъекта, подвергающегося лечению Термин "фармацевтически приемлемый для уха" относится к веществу, такому как носитель или разбавитель, который не устраняет биологическую активность или свойства соединения в отношении среднего уха (auris media) и внутреннего уха (auris interna) и токсичность которого невелика или уменьшается по отношению к среднему уху (auris media) и внутреннему  
15 уху (auris interna), то есть это вещество вводится субъекту без возникновения нежелательного биологического эффекта (-ов) или неблагоприятного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой оно содержится.

20 Применяемый в данной заявке термин "улучшение или ослабление" симптомов конкретной ушной болезни, расстройства или состояния при введении конкретного соединения или фармацевтической композиции относится к любому уменьшению степени серьезности, задержке начала, замедлению развития или сокращению  
25 продолжительности, постоянному или временному, длительному или преходящему, которое приписывается или связано с введением соединения или композиции.

Термин "антиоксиданты" относится к фармацевтически приемлемым для уха  
30 антиоксидантам и включают, например, бутилированный гидрокситолуол (БНТ), натриевую соль аскорбиновой кислоты, аскорбиновую кислоту, метабисульфит натрия и токоферол. Согласно некоторым вариантам антиоксиданты способствуют химической стабильности, когда это требуется. Антиоксиданты применяются также для  
35 противодействия ототоксичному действию некоторых терапевтических агентов, включая те агенты, которые применяются в комбинации с кортикостероидами, описанными в данной заявке.

40 Термин "auris interna" относится к внутреннему уху, включая улитку и вестибулярный лабиринт, а также окно улитки, которое соединяет улитку со средним ухом.

45 Термин "биодоступность для уха" или "биодоступность для внутреннего уха" или "биодоступность для среднего уха", или "биодоступность для внешнего уха" относится к величине введенной дозы соединений, описанных в данной заявке, которая становится доступной в целевой структуре уха животного или человека, участвующих в  
50 исследовании.

Термин "auris media" относится к среднему уху, включающему барабанную полость, слуховые косточки и овальное окно, которое соединяет среднее ухо с внутренним ухом.

Термин "auris externa" относится к наружному уху, включающему ушную раковину, слуховой канал и мембрану барабанной полости, которая соединяет наружное ухо со средним ухом.

Термин "концентрация в плазме крови" относится к концентрации соединений в плазменном компоненте крови субъекта.

Термин "носители" означает эксципиенты, которые совместимы с кортикостероидом (-ами), целевыми структурами уха и профилями высвобождения приемлемых для уха фармацевтически составов.

Такие носители включают, например, связующие, суспендирующие агенты, дезинтеграторы, наполнители, поверхностно-активные вещества, солюбилизаторы, стабилизаторы, смазочные агенты, смачивающие агенты, разбавители и т.п. "Фармацевтические приемлемые для уха носители" включают, но без ограничения, смолу акации, желатин, коллоидную двуокись кремния, глицерофосфат кальция, лактат кальция, мальтодекстрин, глицерин, силикат магния, поливинилпирролидон (PVP), холестерин, эфиры холестерина, казеинат натрия, лецитин соевых бобов, таурохолиевую кислоту, фосфатидилхолин, хлорид натрия, трикальцийфосфат, дикалийфосфат, целлюлозу и конъюгаты целлюлозы, сахара, стеароиллактат натрия, каррагинан, моноглицерид, диглицерид, предварительно желатинизированный крахмал и т.п.

Термин "разбавитель" относится к химическим соединениям, которые применяют для разбавления кортикостероида перед доставкой и которые совместимы с целевой (-ыми) структурой (-ами) уха.

"Диспергирующие агенты" и/или "модуляторы вязкости" представляют собой вещества, которые контролируют диффузию и гомогенность кортикостероида в жидкой среде. Примеры агентов, облегчающих диффузию / диспергирующих агентов включают, но без ограничения, гидрофильные полимеры, электролиты, Tween® 60 или 80, ПЭГ, поливинилпирролидон (PVP, коммерчески доступный как Plasdone®), диспергирующие агенты на основе углеводов, такие как, например, гидроксипропилцеллюлозы (например, HPC, HPC-SL и HPC-L), гидроксипропилметилцеллюлозы, (например, HPMS K100, HPMS K4M, HPMS K15M и HPMS K100M), натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза,

гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, фталат  
 гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатстеарат гидроксипропилметилцеллюлозы  
 (HPMCAS), некристаллическая целлюлоза, силикат магния-алюминия, триэтаноламин,  
 5 поливиниловый спирт (PVA), сополимер винилпирролидона с винилацетатом (S630),  
 сополимер 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенола с окисью этилена и формальдегидом  
 (известный как тилоксапол, Tyloxapol), полуксамеры (например, Pluronic F127, Pluronic  
 10 F68®, F88® и F108®), которые представляют собой блок-сополимеры окиси этилена с  
 окисью пропилена) и полуксамины (например, Tetronic 908®, известный также как  
 Poloxamine 908®, который является тетрафункциональным блок-сополимером,  
 15 полученным при последовательном добавлении окиси пропилена и окиси этилена к  
 этилендиамину (BASF Corporation, Parsippany, N.J.)), поливинилпирролидон K30,  
 сополимер поливинилпирролидона с винилацетатом (S-630), полиэтиленгликоль,  
 20 например, полиэтиленгликоль с молекулярным весом от примерно 300 до примерно  
 6000 или от примерно 3350 до примерно 4000, или от примерно 7000 до примерно 5400,  
 натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, полисорбат-80, альгинат  
 натрия, смолы, такие как смола трагаканта и смола акации, гуаровая камедь, ксантаны,  
 25 включая ксантановую смолу, сахара, целлюлозные материалы, например,  
 карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы,  
 полисорбат – 80, альгинат натрия, полиэтоксифирированный монолаурат сорбитана,  
 30 повидон, карбомеры, поливиниловый спирт (PVA), альгинаты, хитозаны и их  
 комбинации. В качестве диспергирующих агентов применяют также пластификаторы,  
 такие как целлюлоза или триэтилцеллюлоза. Возможные диспергирующие агенты,  
 используемые в липосомальных дисперсиях и самоэмульгирующихся дисперсиях  
 35 кортикостероидов, описанных в данной заявке, представляют собой  
 димиристоилфосфатидилхолин, фосфатидилхолины (с8–с18), фосфатидилэтаноламины  
 (с8–с18), фосфатидилглицерины (с8–с18), природный фосфатидилхолин, полученный из  
 40 яиц или сои, холестерил и изопропилмиристат.

"Абсорбция лекарства" или "абсорбция" относится к процессу движения  
 кортикостероида (-ов) из локализованного сайта введения, например, без ограничения в  
 45 мембране окна улитки внутреннего уха или через барьер (мембраны окна улитки, как  
 описано ниже) в auris interna или структуры внутреннего уха. Термины "совместное  
 введение" и т.п., применяемые в данной заявке, охватывают введение кортикостероидов  
 одному пациенту и включают схемы лечения, согласно которым кортикостероиды  
 50

вводят одним и тем же или разными методами введения или в одно и то же или разное время.

Термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество", используемые в данной заявке, относятся к количеству вводимых кортикостероидов, которое, как ожидают, будет достаточным для облегчения до некоторой степени одного или более симптомов болезни или состояния, подвергающихся лечению. Например, результатом введения кортикостероидов, описанных в данной заявке, является уменьшение и/или ослабление признаков, симптомов или причин AIED. Например, "эффективное количество" для терапевтических целей является таким количеством кортикостероида, включая состав, описанный в заявке, которое требуется для обеспечения уменьшения или улучшения симптомов болезни без проявления неблагоприятных побочных эффектов. Термин "терапевтически эффективное количество" включает, например, профилактически эффективное количество. "Эффективное количество" композиции на основе кортикостероида представляет собой количество, которое является эффективным для достижения желаемого фармакологического эффекта или терапевтического улучшения без появления неблагоприятных побочных эффектов. Очевидно, что "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" меняется согласно некоторым вариантам от субъекта к субъекту из-за вариации в метаболизме введенного соединения, в возрасте, весе, общем состоянии субъекта, состоянии, подвергающемся лечению, степени серьезности этого состояния и суждении лечащего врача. Очевидно также, что "эффективное количество" в формате дозирования с пролонгированным высвобождением может отличаться от "эффективного количества" в формате дозирования с немедленным высвобождением, основанном на фармакокинетических и фармакодинамических соображениях.

Термины "улучшение" или "улучшать" относятся к увеличению или пролонгированию или активности, или продолжительности желательного эффекта, обеспечиваемого кортикостероидом, или уменьшению любых неблагоприятных симптомов, таких как локализованная боль, являющаяся следствием введения терапевтического агента. Таким образом, в отношении улучшения действия кортикостероидов, описанных в данной заявке, термин "улучшение" относится к способности увеличивать или пролонгировать или активность, или продолжительность эффекта других терапевтических агентов, которые применяются в комбинации с описанными в заявке кортикостероидами. Термин "количество, эффективное для

улучшения" относится к количеству кортикостероидов или другого терапевтического агента, которое является адекватным для улучшения действия другого терапевтического агента или кортикостероидов в желательной системе. В случае применения для

5 пациента эффективные количества будут зависеть от степени серьезности и течения болезни, расстройства или состояния, предшествующей терапии, статуса здоровья пациента и его реакции на лекарства, а также от суждения лечащего врача.

10 Термин "ингибирование" включает профилактику, замедление или возвращение к прежнему состоянию, например, в случае AIED или изменение в лучшую сторону состояния пациента, нуждающегося в лечении.

15 Термины "набор" и "изделие" применяются как синонимы.

Термин "фармакодинамика" относится к факторам, которые определяют биологический ответ, наблюдаемый в зависимости от концентрации лекарства в

желаемом сайте в целевой структуре уха.

20 Термин "фармакокинетика" относится к факторам, которые определяют достижение и поддержание соответствующей концентрации лекарства в желаемом сайте в целевой структуре уха.

25 В профилактических целях композиции, содержащие описанные в заявке кортикостероиды, вводятся пациенту склонному к риску заболевания конкретной болезнью, расстройством или состоянием, например, болезнью Меньера, или

30 пациентам, которые страдают от болезней, ассоциируемых с AIED, включая, только в качестве примера, анкилозирующий спондилит, системную красную волчанку (SLE), синдром Шегрена, болезнь Когана, язвенный колит, гранулематоз Вегенера, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, склеродермию и

35 болезнь Бехчета. Такое количество определяется как "профилактически эффективные количества или доза". В этом случае точные количества также зависят от состояния здоровья пациента, его веса и т.п.

40 Применяемый термин "фармацевтическое устройство" включает любую композицию, описанную в данной заявке, которая после введения в ухо, обеспечивает резервуар для пролонгированного высвобождения активного агента.

45 Термин "пролекарство" относится к кортикостероиду, который превращается в родительское лекарство *in vivo*. Согласно некоторым вариантам пролекарство ферментативно метаболизируется на одной или более стадий или во время процессов с образованием биологически, фармацевтически или терапевтически активной формы

50 соединения. Для получения пролекарства фармацевтически активное соединение

модифицируют таким образом, что активное соединение будет восстанавливаться после in vivo введения. Согласно одному из вариантов пролекарство создается для изменения метаболической стабильности или характеристик транспорта лекарства, для маскировки побочных эффектов токсичности или для изменения других характеристик или свойств лекарства. Согласно некоторым вариантам описанные в данной заявке соединения дериватизируют с получением подходящих пролекарств.

"Мембрана окна улитки" обозначает мембрану у людей, которая закрывает окно улитки (известное также как круглое окно, fenestrae rotunda или кольцевое окно). У людей толщина мембраны окна улитки равна примерно 70 мк.

Термин "солюбилизаторы" относится к соединениям, приемлемым для уха, таким как триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, лаурилсульфат натрия, каприлат натрия, эфиры сахарозы, алкилглюкозиды, докузат натрия, витамин E TPGS, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилциклодекстрины, этанол, n-бутанол, изопропиловый спирт, холестерин, соли желчных кислот, полиэтиленгликоль 200-600, гликофурол, транскутол, пропиленгликоль, диметилизосорбид и т.п.

Термин "стабилизаторы" относятся к соединениям, таким как любые антиоксиданты, буферы, кислоты, консерванты и т.п., которые совместимы со средой в целевой структуре уха. Стабилизаторы включают, но без ограничения, агенты, которые осуществляют любое действие из: (1) улучшают совместимость эксципиентов с контейнером или системой доставки, включая шприц или стеклянный флакон; (2) повышают стабильность компонента композиции или (3) повышают стабильность состава.

Термин "устойчивое состояние" обозначает состояние, когда количество лекарства, введенное в целевую структуру уха, равно количеству лекарства, выделившегося в течение одного интервала дозирования, что приводит к наличию плато или постоянных уровней лекарства в целевой структуре.

Термин "субъект" обозначает животное, предпочтительно млекопитающее, включая человека и не человека. Термины "пациент" и "субъект" можно использовать как взаимозаменяемые.

Термин "поверхностно-активные вещества" относится к соединениям, которые совместимы с ухом, такие как лаурилсульфат натрия, докузат натрия, Tween® 60 или 80, триацетин, витамин E TPGS, моноолеат сорбитана, моноолеат

полиоксиэтиленсорбитана, полисорбаты, поллоксамеры, соли желчных кислот, глицерилмоностеарат, сополимеры окиси этилена и окиси пропилена, например, Pluronic® (BASF) и т.п. Некоторые другие поверхностно-активные вещества включают

5 полиоксиэтиленглицериды жирных кислот и растительных масел, например, полиоксиэтиленированное (60) гидрированное касторовое масло; и полиоксиэтилен-алкиловые эфиры и алкилфениловые эфиры, например, октоксинол 10, октоксинол 40.

10 В некоторых случаях поверхностно-активные вещества вводят для улучшения физической стабильности или для других целей.

Термины "лечить", "лечение", используемые в данной заявке, включают облегчение, смягчение или улучшение симптомов болезни или состояния,

15 профилактику дополнительных симптомов, улучшение или предотвращение метаболических причин симптомов, ингибирование болезни или состояния, например, остановку развития болезни или состояния, облегчение болезни или состояния,

20 регрессию болезни или состояния, облегчение состояния, вызванного болезнью или расстройством, или исчезновение симптомов болезни или состояния или профилактически и/или терапевтически.

### **Анатомия уха**

Как показано ниже, наружное ухо является внешней частью органа и состоит из ушной раковины (auricle), слухового канала (external auditory meatus) и лицевой

30 внешней части тимпанической мембраны, известной также как барабанная перепонка. Ушная раковина, которая является мясистой частью наружного уха, которая видна сбоку, собирает звуковые волны и направляет их по направлению к слуховому каналу.

35 Таким образом, функция наружного уха состоит отчасти в сборе и направлении звуковых волн по направлению к тимпанической мембране (барабанной перепонке) среднего уха.

Среднее ухо представляет собой полость, заполненную воздухом, называемую барабанной полостью и расположенную за тимпанической мембраной. Тимпаническая мембрана, называемая также барабанной перепонкой, представляет собой тонкую

40 мембрану, которая отделяет наружное ухо от среднего уха. Среднее ухо расположено в височной кости и включает три слуховые косточки (auditory ossicles): молоточек, отонаковальню и стремя. Слуховые косточки соединены вместе через крошечные связки, которые образуют мостик через пространство барабанной полости. Молоточек среднего

45 уха, который присоединен к барабанной перепонке на одном конце, связан с ото-

50

наковальней на его переднем конце, которая в свою очередь соединена со стремением. Стремя соединено с овальным окном, одним из двух окон, расположенных внутри барабанной полости. Волокнистый слой ткани, известный как кольцевые связки,  
5 соединяет стремя с овальным окном. Звуковые волны из наружного уха сначала заставляют барабанную перепонку вибрировать. Вибрация передается к улитке через слуховые косточки и овальное окно, которые передают движение жидкостям по  
10 внутреннему уху (auris interna). Таким образом, слуховые косточки устроены так, чтобы обеспечивать механическую связь между барабанной перепонкой и овальным окном заполненного жидкостями внутреннего уха, где звук трансформируется и передается во  
15 внутреннее ухо для дальнейшего превращения. Жесткость, твердость или потеря движения слуховых косточек, барабанной перепонки или овального окна ведет к потере слуха, например, к отосклерозу (склерозу уха) или жесткости стремени.

Барабанная полость связана также с горлом через евстахиеву трубу. Евстахиева  
20 труба обеспечивает способность выравнивать давление между наружным ухом и полостью среднего уха. Круглое окно (окно улитки), компонент внутреннего уха, которое также доступно в барабанной полости, открывается в улитку внутреннего уха.  
25 Окно улитки покрыто мембраной улитки, которая состоит из трех слоев: наружного или мукозного слоя, промежуточного или волокнистого слоя и внутренней мембраны, которая сообщается непосредственно с кохлеарной жидкостью. Окно улитки,  
30 следовательно, имеет прямую связь с внутренним ухом через внутреннюю мембрану.

Движения в овальном окне и в окне улитки взаимосвязаны, то есть, как только стременинная косточка передает движение от барабанной перепонки к овальному окну для движения внутрь против жидкости внутреннего уха, окно улитки (более правильно,  
35 мембрана окна улитки) соответственно выталкивается из кохлеарной жидкости. Это движение окна улитки приводит к движению жидкости внутри улитки, которое в свою очередь обеспечивает движение волосяных клеток внутри улитки, что приводит к  
40 передаче слуховых сигналов. Твердость и жесткость в мембране окна улитки приводит к потере слуха из-за отсутствия способности движения в кохлеарной жидкости. Недавние исследования были сфокусированы на имплантации механических  
45 передатчиков в окно улитки, которое обходит нормальный проводящий проход через овальное окно и обеспечивает увеличенный вход в камеру улитки.

Передача слуховых сигналов имеет место во внутреннем ухе. Внутреннее ухо  
50 (или auris interna), заполненное жидкостью, состоит из двух основных компонентов: кохлеарного и вестибулярного аппаратов. Внутреннее ухо отчасти расположено в

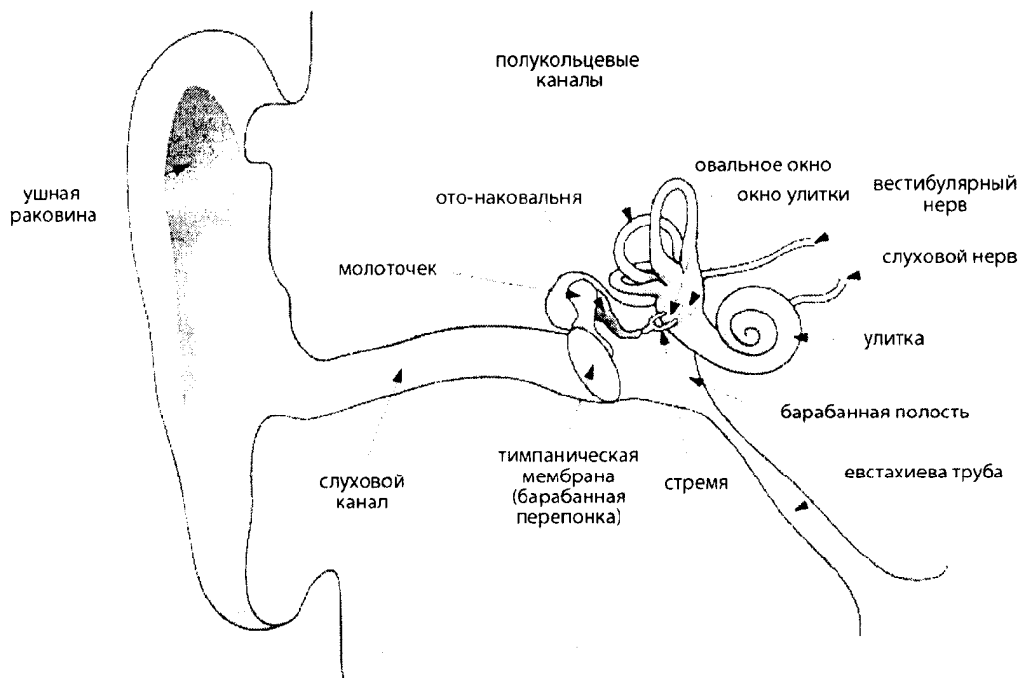
костном лабиринте, сложной серии проходов в височной кости черепа. Вестибулярный аппарат является органом равновесия и состоит из трех полукольцевых каналов и преддверия лабиринта. Эти три полукольцевых канала расположены по отношению друг к другу таким образом, что движение головы вдоль трех ортогональных плоскостей в пространстве можно выявить путем движения жидкости и последующей обработки сигналов сенсорными органами полукольцевых каналов, называемых ампулоподобными гребешками (*crista ampullaris*). Ампулоподобный гребень содержит волосные клетки и поддерживающие клетки и покрыт куполовидной желатиноподобной массой, называемой купулой. Волоски волосных клеток закреплены в купуле. Полукольцевые каналы обеспечивают динамическое равновесие, равновесие вращательных или угловых движений.

Когда голова поворачивается быстро, полукольцевые каналы движутся вместе с головой, но эндолимфа, расположенная в полукольцевых мембранных каналах, стремится остаться неподвижной. Эндолимфа отталкивается от купулы, которая смещается на одну сторону. Как только купула смещается, она наклоняет некоторые волоски на волосных клетках ампулоподобного гребешка, что запускает сенсорный импульс. Поскольку каждый полукольцевидный канал расположен в своей плоскости, соответствующий ампулоподобный гребешок каждого полукольцевого канала по-разному отвечает на одно и то же движение головы. Это создает мозаику импульсов, которые передаются в центральную нервную систему в вестибулярном отделе преддверно-улиткового нерва. Центральная нервная система интерпретирует эту информацию и инициирует соответствующие ответы для поддержания равновесия. Для центральной нервной системы важен мозжечок, который определяет ощущение баланса и равновесия.

Преддверие лабиринта является центральной частью внутреннего уха и содержит механорецепторы, несущие волосные клетки, обеспечивающие статическое равновесие или положение головы относительно гравитации. Статическое равновесие играет роль, когда голова неподвижна или движется по прямой линии. Мембранный лабиринт в преддверии лабиринта делится на две капсулоподобные структуры, маточку и сферический мешочек. Каждая структура в свою очередь содержит малую структуру, которая называется макулой, ответственную за поддержание статического равновесия. Макула состоит из сенсорных волосных клеток, которые закреплены в желатиноподобной массе (подобной купуле), которая покрывает макулу. Зерна

карбоната кальция, называемые отолитами, закреплены на поверхности желатиноподобного слоя.

Когда голова поднята, волосы расположены прямо вдоль макулы. Когда голова наклонена, желатиноподобная масса и отолиты наклоняются соответственно, нагибая некоторые волосы на волосных клетках макулы. Этот наклон инициирует сигнальный импульс в центральную нервную систему, который проходит через вестибулярный отдел преддверно-улиткового нерва, который в свою очередь посылает двигательные импульсы в соответствующие мышцы для поддержания равновесия.



Улитка является частью внутреннего уха, связанного со слухом. Улитка представляет собой коническую трубчатую структуру, свернутую в форму напоминающую спираль. Внутренняя часть улитки разделена на три участка, определяется положением вестибулярной мембраны и базилярной мембраны. Часть, расположенная над вестибулярной мембраной, является вестибулярной лестницей, которая простирается от овального окна к вершине улитки и содержит перилимфу, водную жидкость с низким содержанием калия и высоким содержанием натрия. Базилярная мембрана определяет участок барабанной лестницы, который простирается от вершины улитки к круглому окну и также содержит перилимфу. Базилярная мембрана содержит тысячи жестких волокон, которые постепенно увеличиваются в длине от круглого окна к вершине улитки. Волокна мембраны вибрируют при

активации звуком. Между вестибулярной лестницей и барабанной лестницей расположен канал улитки, который заканчивается в виде закрытого мешочка на верхушке улитки. Канал улитки содержит эндолимфу, которая похожа на спинно-мозговую жидкость и обогащена калием.

Орган Корти, сенсорный орган слуха, расположен на базилярной мембране и простирается вверх в канал улитки. Орган Корти содержит волосяные клетки, которые имеют похожие на волосы выросты, которые простираются от их свободной поверхности и контактируют с желатиноподобной поверхностью, называемой покровной мембраной. Хотя волосяные клетки не содержат осевых цилиндров, они окружены сенсорными нервными волокнами, которые образуют кохлеарный отдел преддверно-улиткового нерва (черепного нерва VIII).

Как обсуждалось выше, овальное окно, известное также как эллиптическое окно, сообщается со стремением, поддерживая звуковые волны, которые вибрируют, исходя из барабанной перепонки. Вибрации, переданные овальному окну, повышают давление внутри улитки, заполненной жидкостями, через перилимфу и лестницу преддверия/барабанную лестницу, которая в свою очередь заставляет мембрану окна улитки расширяться в ответ. Синхронное давление овального окна/внешнего расширения окна улитки дает возможность двигаться жидкости внутри улитки без изменения давления в улитке. Однако по мере прохождения вибрации через перилимфу в лестнице преддверия эти вибрации создают соответствующие колебания в вестибулярной мембране. Эти соответствующие колебания проходят через эндолимфу канала улитки и передаются базилярной мембране. Когда базилярная мембрана колеблется или движется вверх и вниз, орган Корти перемещается вместе с ней. Рецепторы волосяных клеток в органе Корти отходят от покровной мембраны, вызывая механическую деформацию покровной мембраны. Эта механическая деформация инициирует нервный импульс, который движется через преддверно-улитковый нерв в центральную нервную систему, механически преобразуя полученную звуковую волну в сигналы, которые затем перерабатываются центральной нервной системой.

## Болезни

Ушные расстройства, затрагивающие внутреннее ухо, среднее ухо и наружное ухо, характеризуются симптомами, которые включают, но без ограничения, потерю слуха, нистагм, головокружение, тиннит, воспаление, вздутие, инфекцию и застой. Эти расстройства могут быть вызваны многими причинами, такими как инфекция, травма,

воспаление, опухоль и неблагоприятный ответ на лекарства или другие химические агенты. Некоторые причины ухудшения слуха и/или равновесия или воспаления можно приписать аутоиммунному расстройству и/или цитокин-опосредованному воспалительному ответу. Согласно одному из вариантов ушное заболевание представляет собой болезнь Меньера. Согласно еще одному варианту ушное заболевание является нейросенсорной глухотой. По другому варианту ушная болезнь представляет собой аутоиммунное заболевание внутреннего уха (AIED). Еще по одному варианту ушное заболевание представляет собой болезнь Меньера. По другим вариантам ушная болезнь представляет собой синдром Меньера, вестибулярный нейронит, постуральное (позиционное) головокружение, синдром Рамзея Ханта (опоясывающий лишай), сифилис, повреждение внутреннего уха, вызванное лекарствами, опухоли слухового нерва, потерю слуха от шума, старческую тугоухость, склероз уха или дисфункционально-болевого синдром височно-нижнечелюстного сустава.

Болезни, описанные в данной заявке, включают болезни, указанные ниже, и их лечение проводят при помощи стероидных фармацевтических композиций, описанных в данной заявке.

#### *Болезнь Меньера*

Болезнь Меньера представляет собой идиопатическое состояние, характеризующееся внезапными приступами головокружения, тошнотой и рвотой, которые могут длиться в течение 3 – 24 ч и затем постепенно прекращаться. Прогрессивная потеря слуха, тиннит и ощущение давления в ушах сопровождают болезнь с течением времени. Причина болезни Меньера неизвестна, но, вероятно, связана с дисбалансом гомеостаза жидкости во внутреннем ухе, включая увеличение образования или снижения реабсорбции жидкости внутреннего уха.

Хирургические методы, которые применяли для облегчения симптомов болезни, включают нарушение вестибулярной и/или кохлеарной функции для облегчения симптомов головокружения. Эти методы направлены или на снижение давления жидкости во внутреннем ухе и/или на нарушении функции равновесия во внутреннем ухе. Эндолимфатическое шунтирование, которое снижает давление жидкости, может быть осуществлено во внутреннем ухе с целью облегчения симптомов вестибулярной дисфункции. Другие способы лечения включают применение гентамицина, который при инъекции в барабанную перепонку разрушает сенсорную функцию волосных

клеток, уничтожая при этом функцию равновесия во внутреннем ухе. Можно также использовать разрезание вестибулярного нерва, которое может контролировать головокружение при сохранении слуха.

Стандарт лечения болезни Меньера требует, чтобы пациент соблюдал диету с низким содержанием соли. В некоторых случаях диета с низким содержанием соли дополняется введением антибиотика. В некоторых случаях диета с низким содержанием соли дополняется введением гентамицина. В некоторых случаях диета с низким содержанием соли дополняется введением орального стероида. В некоторых случаях диета с низким содержанием соли дополняется введением орального преднизона (25 – 50 мг PO/IM/PR q4 – 6 ч).

Согласно некоторым вариантам пациент, которого подвергают лечению от болезни Меньера при помощи стандарта, описанного выше, вместо этого получает лечение с использованием состава с контролируемым высвобождением на основе кортикостероида, приемлемого для введения в ухо и способов, описанных в данной заявке. Согласно другим вариантам пациент, которого подвергают лечению от болезни Меньера при помощи стандарта, описанного выше, но который не реагирует на такое лечение, вместо этого получает лечение с использованием состава с контролируемым высвобождением на основе кортикостероида, приемлемого для введения в ухо и способов, описанных в данной заявке.

Согласно некоторым вариантам для мониторинга или наблюдения за слухом, равновесием и другими нарушениями слуха используют механические или визуализирующие устройства. Например, в объем данного изобретения входят устройства для ядерного магнитного резонанса (MRI), такие устройства (например, 3 Tesla MRI) способны оценить развитие болезни Меньера и последующее лечение фармацевтическими составами, описанными в данной заявке. Красители на основе гадолиния, красители на основе йода, красители на основе бария и т.п. также охвачены данным изобретением для применения с любыми приемлемыми для уха композиций или устройством, описанными в данной заявке и/или с любыми механическими или визуализирующими устройствами, описанными в заявке. По некоторым вариантам для оценки степени серьезности болезни (например, размера эндолимфатических отеков), проникновение состава во внутреннее ухо и/или терапевтической эффективности фармацевтических композиций/устройств при лечении описанных болезней (например, болезни Меньера) применяют гидрат гадолиния в комбинации с MRI и/или любыми фармацевтическими композицией или устройством, описанными в данной заявке.

### *Синдром Меньера*

Синдром Меньера, который характеризуется симптомами, сходными с симптомами болезни Меньера, считается вторичной болезнью при наличии другой болезни, например, заболевания щитовидной железы или воспаления внутреннего уха вследствие сифилиса. Таким образом, синдром Меньера проявляется во вторичных эффектах различных процессов, которые влияют на нормальное образование или резорбцию эндолимфы включая эндокринные нарушения, дисбаланс электролитов, аутоиммунную дисфункцию, лекарственное лечение, инфекции (например, инфекции, вызванные паразитами) или гиперлипидемию. Лечение синдрома Меньера у пациентов сходно с лечением болезни Меньера.

### *Нейросенсорная потеря слуха*

Нейросенсорная потеря слуха возникает, когда поражены компоненты внутреннего уха или сопутствующие нейронные компоненты и может включать нейронный (когда поражены нервные проводящие пути слухового нерва или сам слуховой нерв) или сенсорный компонент. Сенсорная потеря слуха может быть наследственной или может быть вызвана акустической травмой (например, очень громким шумом), вирусной инфекцией, употреблением лекарств или болезнью Меньера. Нейронная потеря слуха может возникнуть в результате опухолей мозга, инфекций или различных мозговых и нервных расстройств, таких как удар. Некоторые наследственные болезни, такие как болезнь Рефсума (дефективное накопление разветвленных жирных кислот), также могут вызвать нейронные расстройства, вызывающие потерю слуха. Проводящие пути слухового нерва могут быть повреждены демиелинизирующими болезнями, например, идиопатическим воспалительным демиелинизирующим заболеванием (включая рассеянный склероз), поперечным миелитом, болезнью Девика, прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатией, синдромом Гийена–Барре, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и анти-MAG периферической нейропатией (с применением анти-MAG (миелин – ассоциированный гликопротеин) антител).

Случаи внезапной глухоты или нейросенсорной потери слуха возникают примерно у одного из 5000 субъектов и могут быть вызваны вирусной или бактериальной инфекциями, например, корью, свинкой, гриппом, ветряной оспой, цитомегаловирусом, сифилисом или инфекционным мононуклеозом, или физической травмой органа внутреннего уха. В некоторых случаях причину не удастся установить.

Тиннит и вертиго (головокружение) могут сопровождать внезапную глухоту, которая постепенно исчезает. Для лечения нейросенсорной потери слуха прописывают оральные кортикостероиды. В некоторых случаях может быть необходимым хирургическое вмешательство.

Составы и способы, описанные в данной заявке, включают лечение нейросенсорной потери слуха, включая лечение внезапной нейросенсорной потери слуха, в том числе идиопатической внезапной нейросенсорной потери слуха. В случае SSHL в настоящее время лечение предусматривает двухнедельный оральный прием высокой дозы стероида (курс в течение 4 – 7 дн + 4 – 7 дн постепенного уменьшения дозы) с применением или дексаметазона (4 – 10 мг/мл) или метилпреднизолона (40 – 62,5 мг/мл). Как отмечалось выше, высокие дозы оральных стероидов связаны с нежелательными побочными эффектами и событиями. Соответственно, способы и составы, описанные в данной заявке, которые направлены на локализованную доставку стероидом во внутреннее ухо с пролонгированным высвобождением, должны привести к значительно меньшему возникновению побочных эффектов, чем оральное/системное применение стероидов. По одному из вариантов ISSHL характеризуется односторонней нейросенсорной потерей слуха с появлением в течение периода менее 72 ч, когда HL определяется как составляющая > 30 дБ при по меньшей мере трех близких частотах.

Стандарт лечения идиопатической внезапной нейросенсорной потери слуха (ISSHL) предусматривает лечение высокими дозами стероида. В некоторых случаях пациента лечат с применением высоких доз стероида в течение примерно двух недель. В некоторых случаях пациента лечат высокими дозами стероида в течение примерно двух недель с последующим снижением дозы стероида в течение от примерно семи до примерно десяти дней. В некоторых случаях оральный стероид представляет собой дексаметазон (4 – 10 мг/мл). В некоторых случаях оральный стероид является метилпреднизолоном (40 – 62,5 мг/мл).

По некоторым вариантам пациент, который подвергается лечению от ISSHL с применением стандарта лечения, описанного выше, вместо этого получает лечение составом с контролируемым высвобождением на основе кортикостероида и способом, приемлемыми для уха, описанными в данной заявке. В других вариантах пациент, который подвергается лечению от ISSHL с применением стандарта лечения, описанного выше, но который не реагирует на такое лечение, вместо этого получает лечение составом с контролируемым высвобождением на основе кортикостероида и способом, приемлемыми для уха, описанными в данной заявке.

*Потеря слуха от чрезмерного шума*

Потеря слуха может произойти в результате продолжительного воздействия  
громкого шума, такого как громкая музыка, работа тяжелого оборудования или машин,  
шум самолетов, выстрелов или других шумов, создаваемых человеком. Потеря слуха  
происходит в результате разрушения рецепторов волосяных клеток во внутреннем ухе.  
Потеря слуха часто сопровождается тиннитом. Постоянное ухудшение слуха часто  
диагностируется.

Хотя в настоящее время нет способов лечения потери слуха, вызванной шумом, в  
опытном порядке были опробованы схемы лечения, включая лечение  
инсулиноподобным фактором-1 роста (IGF-1). Lee et al., Otol. Neurotol. (2007) 28 : 976–  
981).

*Пресбиакузис ( или старческая тугоухость )*

Пресбиакузис или потеря слуха, связанная с возрастом, происходит как часть  
нормального процесса старения и возникает в результате дегенерации клеток  
рецепторов в спиральном органе Корти внутреннего уха. Другими причинами могут  
также быть уменьшение количества нервных волокон в преддверно-улитковом нерве, а  
также потеря гибкости базилярной мембраны в улитке. До сих пор не известен способ  
лечения постоянного ухудшения слуха в результате пресбиакузиса или чрезмерного  
шума.

*Повреждение внутреннего уха, вызванное приемом лекарств*

Повреждение в результате введения лекарств, включая некоторые антибиотики,  
диуретики (например, этакринная кислота и фуросемид), аспирин, вещества, подобные  
аспирину (например, салицилаты) и хинин, включает повреждение органа внутреннего  
уха, которое может ускоряться плохой работой почек, которая приводит к сниженному  
клиренсу действующих лекарств и их метаболитов. Лекарства могут влиять как на слух,  
так и на равновесие, но, по-видимому, на слух они влияют сильнее.

Например, неомицин, канамицин и амикацин влияют на слух сильнее, чем на  
равновесие. Антибиотики виомицин, гентамицин и тобрамицин действуют как на слух,  
так и на равновесие. Стрептомицин, другой общепринятый антибиотик, вызывает  
головокружение в большей степени, чем потерю слуха и может привести к  
возникновению синдрома Денди, когда перемещение в темноте становится

затруднительным и вызывает чувство движения окружающей среды с каждым шагом. Аспирин, принимаемый в больших дозах, также может привести к временной потере слуха и тинниту, состоянию, когда звук воспринимается в отсутствие внешнего звука. Точно так же хинин, этакринная кислота и фуросемид могут привести к временной или постоянной потере слуха.

#### *Аутоиммунное заболевание внутреннего уха*

Аутоиммунное заболевание внутреннего уха (AIED) является одной из нескольких обратимых причин нейросенсорной потери слуха. Это заболевание представляет редкое состояние, возникающее и у детей, и у взрослых, которое часто вызывает двустороннее нарушение слуховой и вестибулярной функций внутреннего уха. Во многих случаях AIED возникает без проявления системных аутоиммунных симптомов, но до одной трети пациентов страдают также от системного аутоиммунного заболевания, такого как воспаление кишечника, ревматоидный артрит (Murdin, L. Et al., (2007), Hearing difficulties are common in patients with rheumatoid arthritis, in Clin Rheumatol, 27(5) : 637–640), анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка (SLE) склеродермия, синдром Шегрена, болезнь Когана, язвенный колит и гранулематоз Вегенера. Мультисистемное заболевание, болезнь Бехчета, обычно также связано с аудиовестибулярными проблемами. Есть некоторые сведения о том, что пищевая аллергия является причиной кохлеарной и вестибулярной аутоиммунности, но в настоящее время не ясна ее роль в этиологии болезни. Была создана схема классификации AIED (Harris and Keithley, (2002) Autoimmune inner ear disease, in Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 91, 18–32).

Лечение кортикостероидом облегчает симптомы AIED. Оральное введение кортикостероида преднизона (60 мг/день в течение четырех (4) недель) привело к значительному улучшению аудиометрических результатов, чистоты тона и речи. Действие кортикостероида происходит через рецепторы кортикостероида или через минералокортикоидные рецепторы.

#### *Воспалительные расстройства*

Воспалительные заболевания уха включают, но без ограничения отит среднего уха, отит наружного уха, мастоидит, буллезный мирингит, катар Евстахиевой трубы или сальпингит Евстахиевой трубы, лабиринтит и т.п. Отит среднего уха (ОМ), который включает острый отит среднего уха (АОМ), отит среднего уха с выпотом (ОМЕ) и

хронический отит среднего уха в качестве примеров, представляет собой состояние, бывающее как у взрослых, так и у детей. Восприимчивость к ОМ является многофакторным и сложным процессом, включая влияние окружающей среды, воздействие микробов и состояние хозяина. В некоторых случаях увеличение продуцирования цитокинов, включая воспалительные цитокины, например, интерлейкины и TNF, наблюдалось в среде выпота больных, страдающих от ОМ. Лечение противовоспалительными стероидами облегчает симптомы воспалительных заболеваний уха (например, отита среднего уха, катара Евстахиевой трубы и т.п.). В некоторых случаях причиной воспалительных заболеваний (например, ОМ), является бактериальная инфекция. В некоторых случаях, введение антибиотика в комбинации с противовоспалительным кортикостероидом облегчает симптомы ОМ.

### **Фармацевтические агенты**

В данной заявке предложены фармацевтические составы или композиции или устройства, включающие стероиды, которые ослабляют или уменьшают проявление ушных болезней, включая болезнь Меньера, нейросенсорную потерю слуха и/или воспалительные заболевания и их симптомы, которые включают, но без ограничения, потерю слуха, нистагм, головокружение, тиннит, воспаление, опухание, инфекцию и застой. Ушные болезни, включая AIED или болезнь Меньера и/или воспалительные заболевания, имеют причины и симптомы, которые реагируют на фармацевтические агенты, описанные в данной заявке, или на другие фармацевтические агенты. Согласно конкретным вариантам стероиды являются кортикостероидами, включая глюкокортикостероиды и минеральные кортикостероиды. Любой кортикостероид, описанный в данной заявке (включая свободную кислоту, свободное основание, свободный спирт, соль, пролекарство или любую их комбинацию), совместим с фармацевтическими композициями или устройствами, описанными в данной заявке. Кортикостероиды, которые не описаны в данной заявке конкретно, но которые полезны для улучшения или исчезновения ушных болезней, также входят в объем данного изобретения.

Более того, фармацевтические агенты, которые, как было показано ранее, считались токсичными, вредными или неэффективными во время системного или локализованного применения в других органах, например, за счет токсичных метаболитов, образовавшихся после прохождения через печень, токсичности лекарства в конкретных органах, тканях или системах, высоких доз, необходимых для достижения

эффективности, неспособности высвободиться по системным путям прохода или  
неудовлетворительных характеристик рК, пригодны согласно некоторым вариантам  
данного изобретения. Например, побочные эффекты применения дексаметазона  
5 включают удержание натрия, излишнее удержание воды, застойная сердечная  
недостаточность у восприимчивых пациентов, гипертонию, мышечную слабость,  
мышечную атрофию, остеопороз, разрыв сухожилий, пептические язвы, язвенный  
10 эзофагит, утончение кожи, кожную реакцию, плохое заживление ран, конвульсии,  
головокружение, головную боль, психологические расстройства, синдром Кушинга,  
замедление роста у детей, диабет, гирсутизм, катаракты, глаукому, увеличение веса,  
15 повышенный аппетит, а также тошноту. Фармацевтические агенты (например,  
кортикостероиды), которые характеризуются ограниченным системным  
высвобождением или его отсутствием, системной токсичностью,  
неудовлетворительными характеристиками рК или их комбинациями, входят в объем  
20 вариантов изобретения, описанных в данной заявке.

Составы на основе кортикостероидов, описанные в данной заявке, могут быть  
нацелены непосредственно на структуры уха, которые нуждаются в лечении; например,  
25 один заявленный вариант предусматривает непосредственное нанесение описанных в  
заявке составов на основе кортикостероида на мембрану окна улитки или на гребешок  
окна улитки внутреннего уха, что обеспечивает непосредственный доступ во  
внутреннее ухо или к его компонентам и их лечение. Согласно другим вариантам состав  
30 на основе кортикостероида, описанный в данной заявке, наносится непосредственно на  
овальное окно. Согласно другим вариантам непосредственный доступ обеспечивается  
путем микроинъекции прямо во внутреннее ухо, например, путем микроперфузии в  
35 улитке. Такие варианты включают, возможно, устройство для доставки лекарства, когда  
такое устройство доставляет составы на основе кортикостероидов при помощи иглы и  
шприца, насоса, устройства для микроинъекции и образующийся *in situ* губчатый  
40 материал или их любой комбинации. Согласно другим вариантам состав на основе  
кортикостероида нацелен в среднее ухо с применением прокалывания барабанной  
перепонки и нанесения состава на основе кортикостероида непосредственно на  
45 пораженные структуры среднего уха, включая стенки барабанной полости или  
слуховые косточки. При осуществлении этого метода составы на основе  
кортикостероидов, описанные в данной заявке попадают в целевые структуры среднего  
уха и не будут потеряны, например, за счет диффузии или просачивания через  
50 Евстахиеву трубу или проколотую барабанную перепонку.

**Кортикостероиды / противовоспалительные стероиды**

Кортикостероиды характеризуются минералокортикоидным и глюкокортикоидным действием в зависимости от фармакологии агента. Минералокортикоиды характеризуются их сходством с альдостероном и их влиянием на содержание электролитов и водный баланс. Глюкокортикоиды, такие как эндогенный глюкокортикоидный кортизол, контролируют метаболизм и являются противовоспалительными, предотвращая высвобождение цитокинов. Многие агенты обладают и минералокортикоидной, и глюкокортикоидной активностью. Относительная активность и активность нескольких синтетических глюкокортикоидов показаны ниже в Таблице.

| Стероид      | Глюкокортикоидная<br>активность | Минералокортикоидная<br>активность |
|--------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Кортизол     | 1                               | 0,054                              |
| Преднизон    | 4                               | 0,002                              |
| Преднизолон  | 1,7                             | 0,013                              |
| Дексаметазон | 21                              | 0,0094                             |
| Бетаметазон  | 45                              | 0,0038                             |
| Триамцинолон | 0,35                            | 0,0002                             |
| Преднилиден  | 182                             | 0,0011                             |
| Альдостерон  | 0,07                            | 1,0                                |

Системное лечение глюкокортикоидами в настоящее время применяется в случае аутоиммунной потери слуха. Типичная продолжительность лечения составляет несколько месяцев и побочные эффекты системной терапии могут быть значительными. В случае дексаметазона побочные эффекты включают удерживание натрия, избыточное удерживание воды, застойную сердечную недостаточность у восприимчивых пациентов, гипертонию, мышечную слабость, мышечную атрофию, остеопороз, разрыв сухожилия, пептическую язву, язвенный эзофагит, утончение кожи, кожную реакцию, замедленное заживление ран, судороги, головокружение, головную боль, физиологические расстройства, синдром Кушинга, замедленный рост у детей, диабет, гирсутизм, катаракты, глаукому, увеличение веса, возрастание аппетита и тошноту.

Одним из преимуществ применения состава, описанного в данной заявке, является значительно уменьшенное системное действие противовоспалительных глюкокортикоидных стероидов.

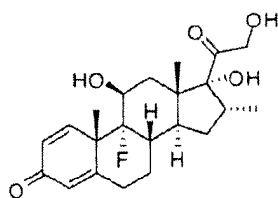
Преднизолон представляет собой кортикостероид с преимущественно глюкокортикоидной и низкой минералокортикоидной активностью. Он имеет активность, превышающую примерно в 4 – 5 раз активность эндогенного кортизола. Он является активным метаболитом введенного орально преднизона. Дексаметазон является кортикостероидом с глюкокортикоидной активностью. Его активность превышает примерно в 25 – 30 раз активность эндогенного кортизола. Дексаметазон фосфата натрия является растворимым пролекарством, фосфатным эфиром дексаметазона. Способ аналитического определения фосфата дексаметазона в кохлеарной перилимфе был опубликован (Liu et al., J. of Chromatography B (2004), 805 (2) : 255–260). Триамцинолон представляет собой синтетический глюкокортикоид, который вводят орально, путем инъекции, ингаляции или в виде топического крема или мази. Ацетонид триамцинолона является более активным аналогом. Гексацетонид триамцинолона является пиволиловым эфиром ацетонида триамцинолона. Дипропионат беклометазона, называемый также беклометазоном является очень активным глюкокортикоидом. Клобетазол представляет собой очень активный глюкокортикоид, применяемый в топических составах. Он обладает противовоспалительными, противозудными, сосудосуживающими и иммуномодулирующими свойствами.

Согласно одному из вариантов активным фармацевтическим ингредиентом состава, описанного в данной заявке, является преднизолон. Согласно другому варианту активным фармацевтическим ингредиентом состава, описанного в данной заявке, является дексаметазон. Согласно еще одному варианту активным фармацевтическим ингредиентом состава, описанного в данной заявке, является фосфат дексаметазона. По еще одному варианту активным фармацевтическим ингредиентом состава, описанного в данной заявке, является беклометазон. Согласно другому варианту активным фармацевтическим ингредиентом состава, описанного в данной заявке, является бетаметазон. Согласно другому варианту активным фармацевтическим ингредиентом состава, описанного в данной заявке, является ацетонид триамцинолона. Согласно другому варианту активным фармацевтическим ингредиентом состава, описанного в данной заявке, является клобетазол.

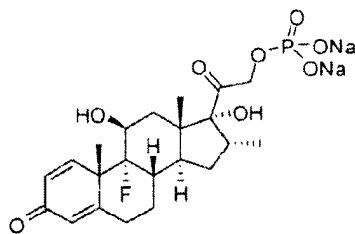
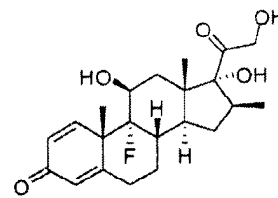
По еще одному варианту активным фармацевтическим ингредиентом состава, описанного в заявке, является фосфатное пролекарство глюкокортикоидного стероида.

По еще одному варианту активным фармацевтическим ингредиентом состава, описанного в заявке, является эфирное пролекарство глюкокортикоидного стероида. Согласно другому варианту активный фармацевтический ингредиент составов,  
5 описанных в данной заявке, выбран из 21-ацетоксипрегненолона, алклометазона, алгестона, амцинонида, беклометазона, бетаметазона, будесонида, хлорпреднизона, клобетазола, клобетазона, клокортолона, клопреднола, кортикостерона, кортизона,  
10 кортивазола, дефлазакорта, десонида, дезоксиметазона, дексаметазона, дифлоразона, дифлукортолона, дифлупредната, эноксолон, флуазакорта, флуклоронида, флуметазона, флунизотида, флуоцинолона ацетонида, флуоцинонида,  
15 бутилфлуокортина, флуокортолона, флуорометолон, флуперолон ацетат, флупредниден ацетат, флупреднизолон, флуандренолид, флутиказон пропионат, формокортал, галцинонид, галобетазон пропионат, галометазон, галопредон ацетат, гидрокортамид, гидрокортизон, лотепреднол этионат, мазипредон,  
20 медризон, мепреднизон, метилпреднизолон, мометазон фуроат, параметазон, предникарбат, преднизолон, преднизолон 25 – диэтиламиноацетат, преднизолон фосфат натрия, преднизон, преднивал, преднилиден, римексолон, тиксокортол,  
25 триамцинолон, триамцинолон ацетонид, триамцинолон бенетонид или триамцинолон гексацетонид или их фосфатное пролекарство или эфирное пролекарство.

5

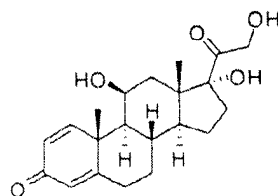


дексаметанозон

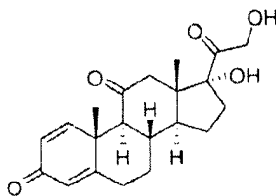
дексаметазона  
фосфат

бетаметазон

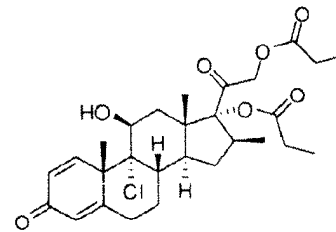
10



преднизолон

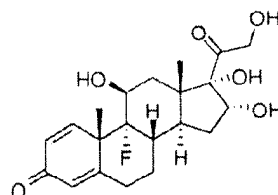


преднизон

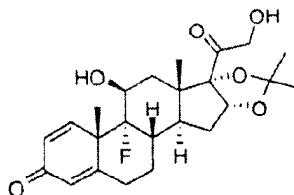
беклометазона  
дипропионат

15

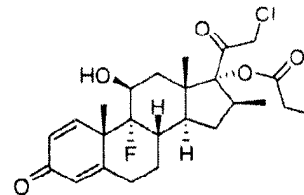
20



триамцинолон

триамцинолона  
ацетонид

25

клобетазола  
пропионат

30

35

40

45

50

Согласно некоторым вариантам составы, описанные в данной заявке, имеют концентрацию активного фармацевтического ингредиента или его фармацевтически приемлемых пролекарства или соли в пределах между примерно 0,01 % и примерно 20 %, между примерно 0,01 % и примерно 10 %, между примерно 0,01 % и примерно 8 %, между примерно 0,05 % и примерно 6 %, между примерно 0,1 % и 5 %, между примерно 0,2 % и примерно 3 % или между примерно 0,1 % и примерно 2 % в расчете на вес состава. Согласно некоторым вариантам составы, описанные в данной заявке, имеют концентрацию фармацевтически активного ингредиента или его фармацевтически приемлемых пролекарства или соли в пределах между примерно 0,1 и примерно 70 мг/мл, между примерно 0,5 мг/мл и примерно 70 мг/мл, между примерно 0,5 мг/мл и примерно 50 мг/мл, между примерно 0,5 мг/мл и примерно 20 мг/мл, между примерно 1 мг/мл и примерно 70 мг/мл, между примерно 1 мг/мл и примерно 50 мг/мл, между примерно 1 мг/мл и примерно 20 мг/мл, между примерно 1 мг/мл и примерно 10 мг/мл, а также между примерно 1 мг/мл и примерно 5 мг/мл.

Согласно некоторым вариантам состава, описанные в данной заявке, содержат также антибиотик и пригодны для лечения ушной болезни или состояния, описанных в данной заявке. Антибиотики включают, но без ограничения, амикацин, гентамицин, канамицин, неомицин, нетилмицин, стрептомицин, тобрамицин, паромомицин, гелданмицин, гербимицин, лоракарбеф, эртапенем, дорипенем, имипенем, циластатин, меропенем, цефадроксил, цефазолин, цефалотин, цефалексин, цефаклор, цефамандол, цефокситин, дефпрозил, цефуроксим, цефиксим, цефдинир, цефдиторен, цефоперазон, цефотаксим, цефподоксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтизоксим, цефтриаксон, цефепим, цефтобипрол, тейкопланин, ванкомицин, азитромицин, кларитромицин, диритромицин, эритромицин, рокситромицин, тролеандомицин, телитромицин, спектиномицин, азтреонам, амоксициллин, ампициллин, азлоциллин, карбенициллин, флоксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин, мезлоциллин, метициллин, нафциллин, оксациллин, пенициллин, пиперациллин, тикарциллин, бацитрацин, колистин, полимиксин В, ципрофлоксацин, эноксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, trovafloксацин, мафенид, пронтосил, сульфацил, сульфаметизол, сульфаниламид, сульфасалазин, сульфасоксацил, триметоприм, демеклоциллин, доксициллин, миноциллин, окситетрациллин, тетрациллин, арсфенамин, хлорамфеникол, клиндамицин, линкомицин, этамбутол, фосфомицин, фусидовую кислоту, фуразолидон, изониазид, линезолид, метронидазол, мупироцин, нитрофурантоин, платенсимицин, пипразинамид, хинупристин/дальфопристин, рифампин, тинидазол, AL-15469A (Alcon Research), AL-38905 (Alcon Research) и т.п. и их комбинации.

### **Общие методы стерилизации**

Данное изобретение предусматривает композиции для лечения уха, которые ослабляют или уменьшают развитие болезней, описанных в данной заявке. Предусмотрены также способы, включающие введение указанных композиций. Согласно некоторым вариантам композиции и устройства подвергают стерилизации. Варианты, описанные в заявке, охватывают средства и способы для стерилизации фармацевтической композиции или устройства, описанных в данной заявке и применяемых для людей. Цель заключается в обеспечении фармацевтического продукта, практически не содержащего микроорганизмов, вызывающих инфекцию. USA Food and Drug Administration выпустила руководство "Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing" доступное на сайте:

<http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.htm>, которое включено в данную заявку в качестве ссылки.

5 Применяемая стерилизация представляет собой процесс, применяемый для уничтожения или удаления микроорганизмов, которые содержатся в продукте или в упаковке. Применяется любой подходящий способ стерилизации объектов и композиций. Доступные способы инаktivации микроорганизмов включают, но без  
10 ограничения, применение экстремального тепла, химических агентов, уничтожающих микроорганизмы или гамма-облучение. Согласно некоторым вариантам осуществляется способ приготовления ушного терапевтического состава, включающий  
15 стерилизацию этого состава методов, выбранным из термической стерилизации, химической стерилизации, радиационной стерилизации или фильтрационной стерилизации. Применяемый метод зависит от сильной степени от природы устройства или композиции, подвергающихся стерилизации. Подробное описание многих методов  
20 стерилизации приведено в главе 40 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, опубликованной Lippincott, Williams and Wilkins, которая включена в данную заявку в качестве ссылки.

#### *Стерилизация при нагревании*

Многие методы стерилизации осуществляют с применением экстремального  
30 тепла. Один метод использует автоклав с насыщенным паром. Согласно этому методу насыщенный пар с температурой равной по меньшей мере 121° С контактирует с объектом, который нужно стерилизовать. Передача тепла осуществляется или  
35 непосредственно микроорганизмом, если стерилизуется какой-либо объект, или косвенно микроорганизмам путем нагревания объема водного раствора, подвергающегося стерилизации. Этот метод широко распространен, так как обеспечивает гибкость, безопасность и экономию при проведении стерилизации.

40 Стерилизация при помощи сухого тепла используется для уничтожения микроорганизмов и представляет собой удаление пирогенов при повышенной температуре. Этот процесс происходит в аппарате, подходящем для нагревания воздуха, отфильтрованного через НЕРА, не содержащего микроорганизмов, до температур  
45 равных по меньшей мере 130–180° С для стерилизации и до температур равных по меньшей мере 230–250° С для удаления пирогенов. Вода для воссоздания концентрированных или порошковых составов также стерилизуется в автоклаве.  
50 Согласно некоторым вариантам составы, описанные в данной заявке, содержат

фармацевтические агенты микронного размера (например, кортикостероиды, в том числе дексаметазон с частицами микронного размера), которые стерилизуют путем сухого нагрева, например, нагрева в течение 7–11 ч при внутренней температуре порошков равной 130–140°С или в течение 1–2 ч при внутренних температурах равных 150–180°С.

#### *Химическая стерилизация*

Методы химической стерилизации применяются в случае продуктов, которые не выдерживают высоких температур термической стерилизации. При осуществлении такого метода в качестве антиапоптических агентов применяют различные газы и пары с гермицидными свойствами, такие как окись этилена, диоксид хлора, формальдегид или озон. Гермицидная активность, например, окиси этилена возникает вследствие ее способности являться реакционноспособным алкилирующим агентом. Таким образом, процесс стерилизации требует, чтобы пары окиси этилена непосредственно контактировали с продуктом, подвергающимся стерилизации.

#### *Радиационная стерилизация*

Одним из преимуществ радиационной стерилизации является способность стерилизовать многие виды продуктов без разложения при нагреве или другого повреждения. Обычно применяют бета-облучение или, альтернативно, гамма-облучение, создаваемое источником <sup>60</sup>Со. Проникающая способность гамма – радиации позволяет применять ее для стерилизации многих видов продуктов, включая растворы, композиции и гетерогенные смеси. Гермицидное действие облучения объясняют взаимодействием гамма-частиц с биологическими макромолекулами. Это взаимодействие генерирует заряженные частицы и свободные радикалы. Последующие химические реакции, такие как перестройка и сшивание, приводят к потере нормальной функции этих биологических макромолекул. Составы, описанные в данной заявке, можно также стерилизовать, используя бета – радиацию.

#### *Фильтрация*

Фильтрационная стерилизация является методом, применяемым для удаления, но не для разрушения микроорганизмов в растворах. Мембранные фильтры используют для фильтрации растворов, чувствительных к нагреву. Такие фильтры изготовлены из тонких, прочных пленок гомогенным полимером, являющихся смешанными эфирами

целлюлозы (MCE), поливинилиденфторидом (PVF, известным также как PVDF), политетрафторэтилена (PTFE) и имеют размер пор в интервале от 0,1 до 0,22 мкм. Через различные фильтрационные мембраны можно фильтровать растворы с различными свойствами. Например, мембраны из PVF и PTFE пригодны для фильтрации органических растворителей, в то время как водные растворы фильтруют через мембраны из PVF или MCE. Устройства для фильтрации доступны в различных видах от фильтров одноразового применения, прикрепленных к шприцу, до промышленных фильтров, применяемых на заводах. Мембранные фильтры стерилизуют в автоклавах или химическим методом. Проверку систем мембранной фильтрации проводят, используя стандартные протоколы (Microbiological Evaluation of Filters for Sterilizing Liquids, Vol 4, No. 3. Washington, D.C: Health industry Manufacturers Association, 1981), она включает нагрузку мембранного фильтра известным количеством (около  $10^7/\text{см}^2$ ) необычайно мелких микроорганизмов, таких как *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146).

Фармацевтические композиции можно стерилизовать путем пропускания через мембранные фильтры. Составы, включающие наночастицы (патент США № 6139870) или мультислойные пузырьки (Richard et al., International Journal of Pharmaceutics (2006), 312 (1–2) : 144–150) подвергают стерилизации путем фильтрации через фильтры с размером пор равным 0,22 мкм, без разрушения их организованной структуры.

Согласно некоторым вариантам методы, описанные в данной заявке, включают стерилизацию состава (или его компонентов) методом фильтрационной стерилизации. Согласно другим вариантам состав ушного терапевтического агента, приемлемый для уха, содержит частицы и этот состав пригоден для фильтрационной стерилизации. Согласно еще одному варианту указанный состав содержит частицы размером менее 300 нм, менее 200 нм, менее 100 нм. Согласно другому варианту состав, приемлемый для уха, содержит частицы, и стерильность частиц обеспечивается стерильной фильтрацией раствора предшественников компонентов. По другому варианту состав, приемлемый для уха, содержит частицы и стерильность этих частиц обеспечивается путем фильтрации в стерильных условиях при низкой температуре. Согласно еще одному варианту низкотемпературная фильтрация в стерильных условиях проводится при температуре между  $0^\circ$  и  $30^\circ\text{C}$ , между  $0^\circ$  и  $20^\circ\text{C}$ , между  $0^\circ$  и  $10^\circ\text{C}$ , между  $10^\circ$  и  $20^\circ\text{C}$  или между  $20^\circ$  и  $30^\circ\text{C}$ .

Согласно другому варианту предусмотрен способ приготовления приемлемого для уха состава в виде частиц, включающий: фильтрацию водного раствора, содержащего частицы состава при низкой температуре через фильтр для стерилизации;

лиофилизацию стерильного раствора и воссоздание состава в виде частиц при помощи стерильной воды перед его введением. Согласно некоторым вариантам состав, описанный в данной заявке, готовят в виде суспензии в одном флаконе, содержащей активный фармацевтический ингредиент в виде частиц микронного размера. Этот состав для одного флакона получают путем асептического смешения стерильного раствора полоксамера со стерильными частицами активного ингредиента микронного размера (например, дексаметазона) и помещения состава в стерильные фармацевтические контейнеры. По некоторым вариантам состав, содержащийся в одном флаконе в виде суспензии, снова суспендируют перед распространением и/или введением.

Согласно конкретным вариантам фильтрация и заполнение проводятся при температуре примерно на  $5^{\circ}\text{C}$  ниже температуры образования геля ( $T_{\text{гел}}$ ) состава, описанного в данной заявке, с вязкостью ниже теоретической величины, составляющей 100 сП, чтобы осуществлять фильтрацию в течение разумного времени, применяя перистальтический насос.

Согласно еще одному варианту приемлемый для уха ушной терапевтический состав содержит наночастицы и этот состав пригоден для фильтрационной стерилизации. По другому варианту состав содержит наночастицы размером менее 300 нм, менее 200 нм или менее 100 нм. Согласно еще одному варианту приемлемый для уха состав содержит микросферы и стерильность микросфер обеспечивается путем стерильной фильтрации органического раствора и водного раствора предшественников. По еще одному варианту приемлемый для уха состав является термообратимым гелем и стерилизация геля обеспечивается низкотемпературной фильтрацией при низкой температуре. Согласно другому варианту низкотемпературную фильтрацию в стерильных условиях проводят при температуре между  $0^{\circ}$  и  $30^{\circ}\text{C}$  или между  $0^{\circ}$  и  $20^{\circ}\text{C}$ , или между  $0^{\circ}$  и  $10^{\circ}\text{C}$ , или между  $10^{\circ}$  и  $20^{\circ}\text{C}$  или между  $20^{\circ}$  и  $30^{\circ}\text{C}$ . По еще одному варианту предусмотрен способ приготовления приемлемого для уха термообратимого геля, включающий фильтрацию водного раствора, содержащего компоненты термообратимого геля при низкой температуре через стерилизационный фильтр; лиофилизацию стерильного раствора и воссоздание состава термообратимого геля стерильной водой при его применении.

Согласно некоторым вариантам активные ингредиенты растворяются в подходящем носителе (например, в буфере) и подвергаются по отдельности стерилизации (например, путем термической обработки, фильтрации, гамма-

облучения). В некоторых случаях активные ингредиенты стерилизуют по отдельности в сухом виде. В некоторых случаях активные ингредиенты стерилизуются в виде суспензии или коллоидной суспензии. Остальные эксципиенты (например, жидкие компоненты геля, содержащиеся в ушном составе) стерилизуются на отдельной стадии при помощи подходящего метода (например, фильтрации и/или облучения охлажденной смеси эксципиентов); два раствора, которые стерилизовались по отдельности, затем смешиваются в асептических условиях с получением конечного ушного состава. В некоторых случаях конечную асептическую смесь готовят непосредственно перед введением состава, описанного в заявке.

В некоторых случаях обычно применяемые методы стерилизации (например, термическая обработка (например, в автоклаве), гамма-радиация, фильтрация) приводит к необратимому разложению полимерных компонентов (например, образованию термореактивного полимера, гелеобразованию или получению мукоадгезивных полимерных компонентов) и/или активного агента в составе. В некоторых случаях стерилизация ушного состава путем фильтрации через мембраны (например, мембраны с порами размером 0,2 мкм) невозможна, если состав включает тиксотропные полимеры, которые образуют гель в процессе фильтрации.

Соответственно, в данной заявке предусмотрены методы стерилизации ушного состава, которые предотвращают разложение полимерных компонентов (например, образование термореактивных структур и/или гелеобразующих и/или мукоадгезивных полимерных компонентов) и/или активного агента в процессе стерилизации. Согласно некоторым вариантам разложение активного агента (например, любого терапевтического агента для введения в ухо, описанного в заявке) уменьшается или устраняется в случае определенных величин pH буферных компонентов и определенных количеств желирующих агентов в составах. По некоторым вариантам выбор соответствующего желирующего агента и/или термореактивного полимера позволяет проводить стерилизацию описанных составов путем фильтрации. Согласно другим вариантам применение соответствующего термореактивного полимера и соответствующего сополимера (например, гелеобразующего агента) в комбинации с определенными величинами pH состава позволяет осуществлять высокотемпературную стерилизацию описанных составов практически без разложения терапевтического агента или полимерных эксципиентов. Преимущество методов стерилизации, описанных в заявке, является то, что в некоторых случаях составы подвергаются окончательной стерилизации в автоклаве без какой-либо потери активного агента и/или

эксципиентов и/или полимерных компонентов на стадии стерилизации и тогда практически не содержат микробов и/или пирогенов.

### Микроорганизмы

В данной заявке описаны приемлемые для уха композиции или устройства, которые облегчают или уменьшают течение ушных болезней, описанных в заявке. Кроме того, описаны методы, включающие введение указанных ушных композиций. Согласно некоторым вариантам композиции или устройства практически не содержат микроорганизмов. Приемлемые степени стерильности основаны на стандартах, которые определяют терапевтически приемлемые ушные композиции, включая, но без ограничения, United States pharmacopeia Chapters <1111> и последующие. Например, приемлемый уровень стерильности включает примерно 10 КОЕ/г состава, примерно 50 КОЕ/г состава, примерно 100 КОЕ/г состава, примерно 500 КОЕ/г состава или примерно 1000 КОЕ/г состава. По некоторым вариантам приемлемый уровень стерильности составов включает менее 10 КОЕ/мл, менее 50 КОЕ/мл, менее 500 КОЕ/мл или менее 1000 КОЕ/мл микробных агентов. Кроме того, приемлемый уровень стерильности включает удаление конкретных микробиологических агентов. Например, конкретные нежелательные микробиологические агенты включают, но без ограничения *Escherichia coli* (*E.coli*), *Salmonella* sp., *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) и/или другие конкретные микробные агенты.

Стерильность приемлемого для уха состава терапевтического агента подтверждается при помощи программы обеспечения стерильности в соответствии с United States Pharmacopeia Chapters <61>, <62> и <71>. Ключевым компонентом контроля качества стерильности, обеспечения качества и способа валидации является способ определения стерильности. Определение стерильности, осуществляют, только в качестве примера, двумя методами. Первый состоит в непосредственной инокуляции, когда образец испытуемой композиции добавляют в среду для роста и выдерживают в течение периода времени до 21 дн. Мутность среды свидетельствует о загрязнении. Недостатки этого метода включают небольшой размер образцов, что уменьшает чувствительность метода, и обнаружение роста микроорганизмов, основанное на визуальном наблюдении. Альтернативным методом является определение стерильности после мембранной фильтрации. Согласно этому методу определенный объем продукта пропускают через небольшой мембранный бумажный фильтр. Затем фильтровальную бумагу помещают в среду для ускорения роста микроорганизмов. Этот метод имеет

преимущество, состоящее в большей чувствительности, так как образцом служит вся масса продукта. Для осуществления этого метода определения стерильности можно применять коммерчески доступную систему Millipore Steritest. Для определения результатов фильтрации кремов или мазей применяют систему Steritest filter system N TLHVSL210. Для определения результатов фильтрации эмульсий или вязких продуктов используют систему Steritest filter N TLAREM210 или TDAREM210. Для определения результатов фильтрации предварительно наполненных шприцов используется Steritest filter system N TTHASY210. Для оценки результатов фильтрации материала в виде аэрозоля или пены применяют систему Steritest filter system N TTHVA210. Для определения результатов фильтрации растворимых порошков в ампулах или флаконов используют системы Steritest filter system N TTHADA210 или N TTHADV210.

Определение *E. coli* и *Salmonella* включает применение бульонов лактозы, инкубированных при температуре 30–35 °C в течение 24–72 ч, используют агары MacConkey и/или EMB в течение 18–24 ч и/или среду Раппапорта (Rappaport). Определение *P. aeruginosa* включает применение агара NAC. В главе <62> United States Pharmacopoeia приведено описание методик определения конкретных нежелательных микроорганизмов.

Согласно некоторым вариантам любой состав с контролируемым высвобождением, описанный в данной заявке, содержит менее примерно 60 КОЕ, менее примерно 50 КОЕ, менее примерно 40 КОЕ или менее примерно 30 КОЕ микробных агентов на грамм состава. Согласно некоторым вариантам ушные составы, описанные в данной заявке, являются изотоничными с эндолимфой и/или перилимфой.

### Эндотоксины

Данное изобретение предусматривает ушные композиции, которые улучшают или ослабляют течение ушных болезней, описанных в данной заявке. Кроме того, предусмотрены способы, включающие введение указанных ушных композиций. Согласно некоторым вариантам композиции и устройства практически не содержат эндотоксинов. Дополнительным аспектом способа стерилизации является удаление побочных продуктов, образовавшихся в процессе гибели микроорганизмов (далее называемых "Продуктом"). Процесс удаления пирогенов позволяет удалить пирогенны из образца. Пирогенны представляют собой эндотоксины или экзотоксины, которые индуцируют иммунный ответ. Примером эндотоксина является липополисахарид (LPS), обнаруживаемый в стенке клетки грамм-отрицательных бактерий. В то время, как

методы стерилизации, такие как обработка в автоклаве или обработка окисью этилена, приводят к гибели бактерий, остаток LPS индуцирует противовоспалительный иммунный ответ, такой как септический шок. Ввиду того, что молекулярный размер эндотоксинов может меняться в широких пределах, наличие эндотоксинов выражается в "эндотоксинных единицах" (ЭЕ). Одна ЭЕ эквивалентна 100 пг E.coli LPS. У людей может развиваться ответ на такое небольшое количество ЭЕ как 5 ЭЕ/кг веса. Стерильность выражается в любых единицах, признанных в уровне техники. Согласно некоторым вариантам ушные композиции, описанные в заявке, содержат небольшое количество эндотоксинов (например, < 4 ЭЕ/кг веса субъекта), по сравнению с обычно приемлемым уровнем эндотоксинов (например, 5 ЭЕ/кг веса субъекта). По некоторым вариантам приемлемый для уха ушной состав терапевтического агента содержит менее примерно 5 ЭЕ/кг веса субъекта. Согласно другим вариантам приемлемый для уха ушной состав терапевтического агента содержит менее примерно 4 ЭЕ/кг веса субъекта. Согласно другим вариантам приемлемый для уха ушной состав терапевтического агента содержит менее примерно 3 ЭЕ/кг веса субъекта. Согласно другим вариантам приемлемый для уха ушной состав терапевтического агента содержит менее примерно 2 ЭЕ/кг веса субъекта.

По некоторым вариантам приемлемый для уха ушной состав на основе терапевтического агента или устройства содержат менее примерно 5 ЭЕ/кг состава. По некоторым вариантам приемлемый для уха ушной состав на основе терапевтического агента или устройства содержат менее примерно 4 ЭЕ на кг состава. По некоторым вариантам приемлемый для уха ушной состав на основе терапевтического агента или устройства содержат менее примерно 3 ЭЕ на кг состава. По некоторым вариантам приемлемый для уха ушной состав на основе терапевтического агента или устройства содержат менее примерно 5 ЭЕ на кг Продукта. По некоторым вариантам приемлемый для уха ушной состав на основе терапевтического агента или устройства содержат менее примерно 5 ЭЕ на кг Продукта. По некоторым вариантам приемлемый для уха ушной состав на основе терапевтического агента или устройства содержат менее примерно 0,2 ЭЕ на кг Продукта. По некоторым вариантам приемлемый для уха ушной состав на основе терапевтического агента или устройства содержат менее примерно 5 ЭЕ/г единицы Продукта. По некоторым вариантам приемлемый для уха ушной состав на основе терапевтического агента или устройства содержат менее примерно 4 ЭЕ/г единицы Продукта. По некоторым вариантам приемлемый для уха ушной состав на основе терапевтического агента или устройства содержат менее примерно 3 ЭЕ/г

единицы Продукта. По некоторым вариантам приемлемый для уха ушной состав на основе терапевтического агента или устройства содержат менее примерно 5 ЭЕ/мг единицы Продукта. По некоторым вариантам приемлемый для уха ушной состав на основе терапевтического агента или устройства содержат менее примерно 4 ЭЕ/мг единицы Продукта. По некоторым вариантам приемлемый для уха ушной состав на основе терапевтического агента или устройства содержат менее примерно 3 ЭЕ/мг единицы Продукта. По некоторым вариантам приемлемый для уха ушной состав на основе терапевтического агента или устройства содержат менее примерно 1 - 5 ЭЕ/мл состава. По некоторым вариантам приемлемый для уха ушной состав на основе терапевтического агента или устройства содержат менее примерно 2 - 5 ЭЕ/мл состава, примерно 3 – 5 ЭЕ/мл состава или примерно 4 – 5 ЭЕ/мл состава.

Согласно некоторым вариантам ушные композиции или устройства, описанные в данной заявке, содержат более низкое количество эндоксинов (например, <0,5 ЭЕ/мл состава) по сравнению с обычно принятыми уровнями эндоксинов (например, 0,5 ЭЕ/мл состава). По некоторым вариантам приемлемый для уха ушной состав на основе терапевтического агента или устройства содержат менее примерно 0,5 ЭЕ/мл состава. По другим вариантам приемлемый для уха ушной состав терапевтического агента содержит менее примерно 0,4 ЭЕ/мл состава. По другим вариантам приемлемый для уха ушной состав терапевтического агента содержит менее примерно 0,2 ЭЕ/мл состава.

Обнаружение пирогенов можно, например, проводить несколькими методами. Подходящие методы определения стерильности включают тесты, описанные в United States Pharmacopoeia (USP) <71> Sterility Tests (23<sup>rd</sup> edition, 1995). Пирогенный тест на кролике и тест с лизатом амёбоцитов *Limulus* (мечехвостов) описаны в United States Pharmacopoeia, главы <85> и <151> (USP 23 / NF 18, Biological Tests, The United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, 1995). Альтернативные методы определения пирогенов основаны на активации моноцитов цитокинами. Однородные клеточные линии, подходящие для контроля качества составов были созданы и продемонстрировали способность выявлять пирогенность в образцах, которые были подвергнуты пирогенному тесту на кролике и тесту с лизатом амёбоцитов *Limulus* (Taktak et al., J. Pharm. Pharmacol. (1990), 43 : 578–582). Согласно еще одному варианту приемлемый для уха ушной состав терапевтического агента подвергается процедуре удаления пирогенов. Согласно еще одному варианту способ изготовления приемлемого для уха ушного состава терапевтического агента включает испытание состава на

пирогенность. По некоторым вариантам составы, описанные в заявке, практически не содержат пирогенов.

## Величина pH и практическая осмоляемость

Применяемый в данной заявке термин "практическая осмоляемость" означает осмоляемость состава, которая измеряется при включении активного агента и всех  
эксципиентов кроме гелеобразующего агента и/или загустителя (например, сополимеров полиоксиэтилена – полиоксипропилена, карбоксиметилцеллюлозы или т.п.). Практическая осмоляемость состава, описанного в данной заявке, измеряется  
любым подходящим методом, например, методом депрессии точки замерзания, который описан Viegas et al. Int. J. Pharm., 1998, 160, 157–162. В некоторых случаях  
практическая осмоляемость композиции, описанной в заявке, измеряется методом осмометрии в паровой фазе (например, методом депрессии давления пара), который  
позволяет определять осмоляемость композиции при более высоких температурах. В некоторых случаях метод депрессии давления пара позволяет определить осмоляемость  
состава, содержащего желирующий агент (например, термообратимый полимер), при  
более высокой температуре, когда желирующий агент находится в виде геля. Практическая осмоляемость ушного состава, описанного в данной заявке, равна от  
примерно 100 мОсм/кг, до примерно 1000 мОсм/кг, от примерно 200 мОсм/кг до  
примерно 800 мОсм/кг, от примерно 250 мОсм/кг до примерно 500 мОсм/кг, от  
примерно 250 мОсм/кг до примерно 320 мОсм/кг или от примерно 250 мОсм/кг до  
примерно 350 мОсм/кг или от примерно 280 мОсм/кг до примерно 320 мОсм/кг. Согласно некоторым вариантам описанные в данной заявке составы имеют  
практическую осмоляемость от примерно 100 мОсм/л до примерно 1000 мОсм/л, от  
примерно 200 мОсм/л до примерно 800 мОсм/л, от примерно 250 мОсм/л до примерно  
500 мОсм/л, от примерно 250 мОсм/л до примерно 350 мОсм/л, от примерно 250  
мОсм/л до примерно 320 мОсм/л или от примерно 280 мОсм/л до примерно 320 мОсм/л.

По некоторым вариантам осмоляемость в сайте целевого действия (например, в перилимфе) почти равна "доставленной" осмоляемости (то есть осмоляемости веществ, которые пересекают окно улитки или проникают через него) любого состава,  
описанного в заявке. Согласно некоторым вариантам составы, описанные в заявке, обладают "доставляемой" осмоляемостью в пределах от примерно 150 мОсм/л до  
примерно 500 мОсм/л, от примерно 250 мОсм/л до примерно 500 мОсм/л, от примерно

250 мОсм/л до примерно 350 мОсм/л, от примерно 280 мОсм/л до примерно 370 мОсм/л или от примерно 250 мОсм/л до примерно 320 мОсм/л.

Основным катионом, содержащимся в эндолимфе, является калий. Кроме того, эндолимфа содержит высокую концентрацию положительно заряженных аминокислот. Основным катионом, содержащимся в перилимфе, является натрий. В некоторых случаях ионный состав эндолимфы и перилимфы регулируют электрохимические импульсы волосяных клеток. В некоторых случаях любое изменение ионного баланса эндолимфы и перилимфы приводит к потере слуха из-за изменений в проводимости электрохимических импульсов вдоль волосяных клеток уха. Согласно некоторым вариантам композиция, описанная в заявке, не нарушает ионный баланс перилимфы. Пор некоторым вариантам композиция по заявке имеет ионный баланс, который является таким же или практически таким же, как у перилимфы. По некоторым вариантам такая композиция не нарушает ионного баланса эндолимфы. По некоторым вариантам описанная в заявке композиция имеет ионный баланс, который является таким же или практически таким же, как у эндолимфы. Согласно некоторым вариантам ушной состав по заявке составлен таким образом, чтобы обеспечить ионный баланс, который совместим с жидкостями во внутреннем ухе (например, с эндолимфой и/или перилимфой).

Эндолимфа и перилимфа имеют величины рН, близкие к физиологическому рН крови. Величина рН эндолимфы находится в пределах от примерно 7,2 до 7,9; величина рН перилимфы составляет примерно 7,2–7,4. In situ рН проксимальной эндолимфы составляет примерно 7,4, в то время как величина рН дистальной эндолимфы равна примерно 7,9.

Согласно некоторым вариантам величина рН композиции, описанной в данной заявке, регулируется (например, при помощи буфера) до значения рН, совместимого с эндолимфой, в пределах от примерно 5,5 до 9,0. Согласно конкретным вариантам величина рН композиции, описанной в заявке, регулируется до значения рН, совместимого с перилимфой в интервале от примерно 5,5 до примерно 9,9. Согласно некоторым вариантам рН композиции регулируется до значений, подходящих для перилимфы, в интервале от примерно 5,5 до примерно 8,0, от примерно 6 до примерно 8,0 или от примерно 6,6 до примерно 8,0. По некоторым вариантам величина рН композиции, описанной в данной заявке, регулируется до значений рН, подходящих для перилимфы в интервале около 7,0 – 7,6.

Согласно некоторым вариантам композиции включают также один или более агентов для регулирования величины рН или буферных агентов. Подходящие агенты для регулирования величины рН или буферы включают, но без ограничения, ацетатные, бикарбонатные соли, аммоний хлорид, цитрат, фосфат, их фармацевтические соли и их комбинации или смеси. Согласно одному варианту, когда один или более буферов применяются в составах по изобретению, они соединяются, например, с фармацевтически приемлемым носителем и содержатся в конечном составе, например, в количестве от примерно 0,1 % до примерно 20 %, от примерно 0,5 % до примерно 10 %. Согласно некоторым вариантам данного изобретения количество буфера, включенного в состав гелей, является таким, что рН гелевого состава не влияет на природную буферную систему организма.

Согласно одному из вариантов для стабилизации соединений применяют разбавители, так как они могут обеспечить более стабильную среду. В уровне техники в качестве разбавителей применяют соли, растворенные в буферных растворах (которые также могут обеспечить контролирование или поддержание рН), включая, но без ограничения физиологический раствор с фосфатным буфером.

Согласно некоторым вариантам любой гелевый состав, описанный в данной заявке, имеет величину рН, позволяющую осуществить стерилизацию (например, путем фильтрации или асептического смешения или тепловой обработки и/или обработки в автоклаве (например, на стадии конечной стерилизации)) состава геля без разложения фармацевтического агента (например, стероида) или полимеров, образующих гель. Для того, чтобы уменьшить гидролиз и/или разложение ушного агента и/или гелеобразного полимера во время стерилизации, рН буфера должен поддерживать величину рН состава равную 7 – 8 во время стерилизации (например, в автоклаве при высокой температуре).

Согласно конкретным вариантам любой гелевый состав, описанный в данной заявке, имеет такую величину рН, которая позволяет осуществить термическую стерилизацию (например, путем тепловой обработки и/или обработки в автоклаве) геля без разложения фармацевтического агента (например, кортикостероида) или полимеров, образующих гель. Например, для того, чтобы уменьшить гидролиз и/или разложение ушного агента и/или гелевого полимера во время обработки в автоклаве, рН буфера устанавливают таким, чтобы поддерживать значение рН состава в интервале 7–8 при повышенной температуре. В составе применяют любой подходящий буфер в зависимости от используемого ушного агента, используемого в составе. В некоторых

случаях, поскольку величина  $pK_a$  TRIS снижается с повышением температуры примерно на  $-0,03/^\circ\text{C}$  и  $pK_a$  PBS увеличивается с повышением температуры на примерно  $0,003/^\circ\text{C}$ , обработка в автоклаве при  $250^\circ\text{F}$  ( $121^\circ\text{C}$ ) приводит к значительному сдвигу величины pH в меньшую сторону (то есть, более кислую) в буфере TRIS и к значительно меньшему сдвигу величины pH в большую сторону в буфере PBS и, следовательно, к увеличению гидролиза и/или разложения ушного агента в TRIS по сравнению с PBS. Разложение активного агента уменьшается при применении соответствующей комбинации буфера и полимерных добавок (например, P 407, CMC), описанных в данной заявке.

Согласно некоторым вариантам величина pH состава в пределах между примерно 5,0 и примерно 9,0, между примерно 5,5 и примерно 8,5, между примерно 6,0 и примерно 7,6, между примерно 7 и примерно 7,8, между примерно 7,0 и примерно 7,6, между примерно 7,2 и примерно 7,6 или между примерно 7,2 и примерно 7,4 пригодна для проведения стерилизации (например, путем фильтрации или асептического смешения, или тепловой обработки, и/или обработки в автоклаве (например, конечная стерилизация)) составов, приемлемых для уха, описанных в данной заявке. Согласно конкретным вариантам величина pH состава около 6,0, около 6,5, около 7,0, около 7,1, около 7,2, около 7,3, около 7,4, около 7,5 или около 7,6 пригодна для стерилизации (например, путем фильтрации или асептического смешения, или тепловой обработки, и/или обработки в автоклаве (например, конечная стерилизация)) любой композиции, описанной в данной заявке.

Согласно некоторым вариантам составы имеют величины pH, указанные в данной заявке, и включают загущающий агент (например, агент, увеличивающий вязкость), такой как, например, загуститель на основе целлюлозы, описанный в данной заявке. В некоторых случаях добавление второго полимера (например, загущающего агента) и наличие указанных величин pH позволяют проводить стерилизацию состава, описанного в данной заявке, без существенного разложения активного агента и/или полимерных компонентов ушного состава. В некоторых вариантах отношение термообратимого полуксамера к загущающему агенту в составе, который имеет указанное выше значение pH, равно примерно 40 : 1, примерно 35 : 1, примерно 30 : 1, примерно 25 : 1, примерно 20 : 1, примерно 15 : 1, примерно 10 : 1 или примерно 5 : 1. Например, согласно некоторым вариантам состав с отложенным и/или пролонгированным высвобождением, описанный в заявке, включает комбинацию полуксамера 407 (Pluronic F 127) и карбоксиметилцеллюлозы (CMC) в отношении

примерно 40 : 1, примерно 35 : 1, примерно 20 : 1, примерно 15 : 1, примерно 10 : 1 или примерно 5 : 1. По некоторым вариантам количество термообратимого полимера в любом составе, описанном в данной заявке, равно примерно 10 %, примерно 15 %, примерно 20 %, примерно 25 %, примерно 30 %, примерно 35 % или примерно 40 % в расчете на общий вес состава. Согласно некоторым вариантам количество термообратимого геля в любом составе, описанном в заявке, составляет примерно 14 %, примерно 15 %, примерно 16 %, примерно 17 %, примерно 18 %, примерно 19 %, примерно 20 %, примерно 21 %, примерно 22 %, примерно 23 %, примерно 24 % или примерно 25 % в расчете на общий вес состава. Согласно некоторым вариантам количество загущающего агента (например, желирующего агента) в любом составе, описанном в данной заявке, равно примерно 1 %, примерно 5 %, примерно 10 %, примерно 15 % в расчете на общий вес состава. По другим вариантам количество загущающего агента (например, желирующего агента) в любом описанном в заявке составе составляет примерно 0,5 %, примерно 1 %, примерно 1,5 %, примерно 2 %, примерно 2,5 %, примерно 3 %, примерно 3,5 %, примерно 4 %, примерно 4,5 %, примерно 5 % в расчете на общий вес состава.

Согласно некоторым вариантам фармацевтические композиции, описанные в заявке характеризуются стабильным значением pH в течение периода времени равного по меньшей мере примерно 1 дню, по меньшей мере примерно 2 дн, по меньшей мере примерно 3 дн, по меньшей мере примерно 4 дн, по меньшей мере примерно 5 дн, по меньшей мере примерно 6 дн, по меньшей мере примерно 1 нед, по меньшей мере примерно 2 нед, по меньшей мере примерно 3 нед, по меньшей мере примерно 4 нед, по меньшей мере примерно 5 нед, по меньшей мере примерно 6 нед, по меньшей мере примерно 7 нед, по меньшей мере примерно 8 нед, по меньшей мере примерно 1 мес, по меньшей мере примерно 2 мес, по меньшей мере примерно 3 мес, по меньшей мере примерно 4 мес, по меньшей мере примерно 5 мес или по меньшей мере примерно 6 мес. Согласно другим вариантам составы, описанный в данной заявке, имеют стабильное значение pH в течение периода времени равного примерно по меньшей мере 1 нед. Предусмотрены также составы, которые стабильны в отношении величины pH в течение периода времени равного по меньшей мере примерно 1 мес.

#### *Агенты, регулирующие тоничность*

В общем эндолимфа имеет более высокую осмоляльность, чем перилимфа. Например, эндолимфа имеет осмоляльность равную около 304 мОсм/кг H<sub>2</sub>O, в то время

как осмоляльность перилимфы составляет примерно 294 мОсм/кг  $H_2O$ . Согласно некоторым вариантам, агенты, регулирующие тоничность, добавляют к составам, описанным в заявке, в количестве, обеспечивающем практическую осмоляльность ушного состава равную примерно от 100 мОсм/кг до примерно 1000 мОсм/кг, от примерно 200 мОсм/кг до примерно 800 мОсм/кг, от примерно 250 мОсм/кг до примерно 500 мОсм/кг или от примерно 250 мОсм/кг до примерно 350 мОсм/кг или от примерно 280 мОсм/кг до примерно 320 мОсм/кг. По некоторым вариантам составы, описанные в заявке, имеют практическую осмоляльность от примерно 100 мОсм/л до примерно 1000 мОсм/л, от примерно 200 мОсм/л до примерно 800 мОсм/л, от примерно 250 мОсм/л до примерно 500 мОсм/л, от примерно 250 мОсм/л до примерно 350 мОсм/л, от примерно 280 мОсм/л до примерно 320 мОсм/л или от примерно 250 мОсм/л до примерно 320 мОсм/л.

По некоторым вариантам "доставляемая осмолярность любого состава, описанного в данной заявке, является изотоничной в отношении целевой структуры уха (например, эндолимфы, перилимфы или т.п.). Согласно конкретным вариантам композиции для уха, описанные в данной заявке, составлены так, чтобы они обеспечивали "доставленную" пригодную для перилимфы осмолярность в сайте целевого действия, составляющую от примерно 250 до примерно 320 мОсм/л (осмоляльность около 250 – 320 мОсм/кг  $H_2O$ ) и предпочтительно от примерно 270 до примерно 320 мОсм/л (осмоляльность около 270 – 320 мОсм/кг  $H_2O$ ). Согласно конкретным вариантам "доставленная осмолярность/осмоляльность составов (а именно осмолярность/осмоляльность состава в отсутствие желирующих или загущающих агентов (например, термообратимых гелевых полимеров)) регулируется, например, путем применения соответствующей концентрации соли (например, концентрации калиевых или натриевых солей) или путем применения агентов, регулирующих тоничность, которые делают составы совместимыми с эндолимфой и/или совместимыми с перилимфой (т.е. изотоничными с эндолимфой и перилимфой) после доставки в целевой сайт. Осмолярность состава, содержащего термообратимый гелевый полимер, является ненадежной мерой из-за ассоциации меняющихся количеств воды с мономерными единицами полимера.

Практическая осмолярность состава (то есть осмолярность в отсутствие желирующего или загущающего агента (например, термообратимого гелевого полимера) является надежной мерой и определяется любым подходящим методом (например, методом депрессии точки замерзания, методом депрессии давления пара). В

некоторых случаях составы, описанные в данной заявке, обеспечивают "доставленную" осмолярность (например, в целевом сайте (например, перилимфе)), которая причиняет минимальный вред среде внутреннего уха и вызывает минимальный дискомфорт (например, головокружение и/или тошноту) у млекопитающего после введения.

Согласно некоторым вариантам любой состав, описанный в заявке, изотоничен с перилимфой и/или эндолимфой. Изотоничные составы получают путем добавления агента, регулирующего тоничность. Подходящие агенты, регулирующие тоничность, включают, но без ограничения, фармацевтически приемлемый сахар, сахар или любые их комбинации и смеси, такие как, без ограничения, декстроза, глицерин, манит, сорбит, хлорид натрия и другие электролиты.

Полезные композиции для уха включают одну или более солей в количестве, требующемся для получения приемлемой осмолярности композиции. Такие соли включают вещества, содержащие катионы натрия, калия или аммония и анион хлора, ионы цитрата, аскорбата, бората фосфата, бикарбоната, сульфата, тиосульфата или бисульфита; подходящие соли включают хлорид натрия, хлорид калия, тиосульфат натрия, бисульфит натрия и сульфат аммония.

Согласно некоторым вариантам составы, описанные в заявке, имеют величину pH и/или практическую осмолярность, описанную выше, и имеют концентрацию активного фармацевтического ингредиента в пределах между примерно 1 мкМ и примерно 10 мкМ, между примерно 1 мкМ и примерно 100 мкМ, между примерно 0,1 мМ и примерно 100 мМ, между примерно 0,1 мМ и примерно 100 нм. По некоторым вариантам составы, описанные в заявке, имеют величину pH и/или практическую осмолярность, описанную выше, и имеют концентрацию активного фармацевтического ингредиента в пределах между примерно 0,1 и примерно 20 %, между примерно 0,1 и примерно 10 %, между примерно 0,1 и примерно 7,5 %, между примерно 0,1 и примерно 6 %, между примерно 0,1 и примерно 5 %, между примерно 0,2 и примерно 3 %, между примерно 0,1 и примерно 2 % в расчете на вес состава. Согласно некоторым вариантам составы, описанные в данной заявке, имеют pH и/или практическую осмолярность, описанные выше и имеют концентрацию активного фармацевтического агента между примерно 0,1 и примерно 70 мг/мл, между примерно 1 мг и примерно 70 мг/мл, между примерно 1 мг и примерно 50 мг/мл, между примерно 1 мг/мл и примерно 20 мг/мл, между примерно 1 мг/мл и примерно 10 мг/мл, между примерно 1 мг/мл и примерно 5 мг/мл, или между примерно 0,5 мг/мл и примерно 5 мг/мл в расчете на объем состава.

## Размер частиц

Уменьшение размера применяют для увеличения площади поверхности и/или для модулирования растворения состава. Оно используется также для поддержания соответствующего распределения среднего размера частиц (PSD) (например, частицы с размером в микрометровой области, частицы с размером в нанометровой области или т.п.) любого состава, описанного в данной заявке. Согласно некоторым вариантам любой состав, описанный в заявке, содержит мультичастицы, то есть множество частиц разного размера (например, микронизованные частицы, частицы наноразмера, частицы с неопределимым размером, коллоидные частицы); то есть состав, описанный в данной заявке содержит одну или более мультичастиц (например, с размером в микронной области) терапевтических агентов. Микронизация является процессом уменьшения среднего диаметра частиц твердого материала. Микронизованные частицы имеют диаметр от примерно микрометровой области до примерно нанометровой области. Согласно некоторым вариантам средний диаметр частиц микронизованного твердого вещества равен от примерно 0,5 мкм до примерно 500 мкм. Согласно некоторым вариантам средний диаметр частиц микронизованного твердого вещества равен от примерно 1 мкм до примерно 200 мкм. Согласно некоторым вариантам средний диаметр частиц микронизованного твердого вещества равен от примерно 2 мкм до примерно 100 мкм. Согласно некоторым вариантам средний диаметр частиц микронизованного твердого вещества равен от примерно 3 мкм до примерно 50 мкм. Согласно некоторым вариантам средний диаметр частиц микронизованного твердого вещества менее примерно 5 мк, менее примерно 20 мк и/или менее примерно 100 мк. По некоторым вариантам применения частиц (например с микронными размерами) кортикостероида позволяет обеспечить продолженное и/или пролонгированное высвобождение кортикостероида из любого описанного в заявке состава по сравнению с составом, не содержащим мультичастиц (например, не микронного размера) кортикостероида. В некоторых случаях составы, содержащие множество частиц (например, микронного размера) кортикостероида, вводят при помощи шприца объемом 1 мл с иглой 27G без закупоривания и засорения.

В некоторых случаях любая частица в любом составе, описанном в данной заявке, содержит покрытие (например, частица микронного размера с покрытием, наночастица) и/или является микросферой и/или является липосомальной частицей. Методы уменьшения размера частиц включают, только в качестве примера,

размалывание, измельчение (например, в мельнице с воздушным истиранием (струйным измельчением), шаровой мельнице), коацервацию, комплексную коацервацию, гомогенизацию под высоким давлением, сушку при распылении и/или кристаллизацию суперкритической жидкости. В некоторых случаях размер частиц изменяют путем механического удара (например, при помощи молотковых мельниц, шаровых мельниц и/или штифтовых дробилок). В некоторых случаях это осуществляют, используя энергию жидкости (например, в спиральных струйных мельницах, пружинных струйных мельницах и/или в мельницах с псевдоожиженным слоем). В некоторых случаях составы по изобретению содержат кристаллические частицы и/или изотропные частицы. По некоторым вариантам составы, описанные в данной заявке, содержат аморфные частицы и/или анизотропные частицы. Согласно некоторым вариантам составы содержат частицы терапевтического агента, при этом терапевтический агент является свободным основанием или солью, или пролекарством терапевтического агента или любой их комбинацией.

В некоторых случаях состав, описанный в заявке, содержит один или несколько кортикостероидов, причем кортикостероид содержит наночастицы. Согласно некоторым вариантам состав содержит гранулы кортикостероида (например, гранулы дексаметазона), которые могут иметь покрытие с эксципиентами с контролируемым высвобождением. По некоторым вариантам изобретения состав содержит кортикостероид, который является гранулированным и/или имеет частицы уменьшенного размера с покрытием с эксципиентами с контролируемым высвобождением; гранулированные частицы кортикостероида с покрытием затем можно подвергать микронизации и/или вводить в любую из описанных в данной заявке композиций.

В некоторых случаях комбинация кортикостероида в виде свободной кислоты или свободного основания и соли кортикостероида применяется для изготовления составов для уха с пульсирующим высвобождением, используя методы, описанные в данной заявке. В некоторых составах комбинация микронизированного кортикостероида (и/или его соли или пролекарства) и частиц с покрытием (например, наночастиц, липосом, микросфер) применяется для приготовления составов ушного агента с пульсирующим высвобождением при помощи любого метода, описанного в данной заявке. Альтернативно, профиль пульсирующего высвобождения достигается путем солюбилизации до 20 % доставленной дозы кортикостероида (например, кортикостероида с частицами микронного размера, свободного спирта, свободной

кислоты или соли или пролекарства; кортикостероида со множеством частиц, в виде свободного спирта, свободной кислоты или его соли или пролекарства) с помощью циклодекстринов, поверхностно-активных веществ (например, полоксамеров (407, 338, 188), Tween (80, 60, 20, 81), ПЭГ–гидрированного касторового масла, сорастворителей, таких как N–метил –2–пирролидон или т. п. и изготовления составов с пульсирующим высвобождением любым методом, описанным в данной заявке.

Согласно конкретным вариантам любой совместимый с ухом состав, описанный в заявке, содержит один или более микронизированных фармацевтических агентов (например, стероидов). Согласно некоторым из таких вариантов фармацевтический агент содержит частицы микронного размера с покрытием (например, с покрытием с пролонгированным высвобождением) из микронизированных частиц или их комбинацию. Согласно некоторым из таких вариантов микронизированный фармацевтический агент, содержащий микронизированные частицы, микронизированные частицы с покрытием или их комбинацию, включает кортикостероид в виде свободной кислоты, свободного основания, соли, пролекарства или их любой комбинации. Согласно некоторым вариантам фармацевтическая композиция по изобретению содержит дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон в виде микронизированного порошка. По некоторым вариантам фармацевтическая композиция содержит дексаметазон в виде порошка с частицами микронного размера.

Множество частиц и/или микронизованные кортикостероиды, описанные в данной заявке, доставляются в структуру уха (например, во внутреннее ухо) при помощи матрицы любого типа, включая твердые, жидкие или гелевые матрицы. По некоторым вариантам множество частиц кортикостероида и/или микронизованные кортикостероиды, описанные в заявке, доставляются в структуру уха (например, во внутреннее ухо) при помощи матрицы любого типа, включая твердые, жидкие или в виде геля, при помощи инъекции в барабанную перепонку.

### **Фармацевтические составы**

Данное изобретение предусматривает фармацевтические композиции и устройства, которые включают, по меньшей мере один кортикостероид и фармацевтические приемлемый (-ые) разбавитель (-и), эксципиент (-ы) или носитель (-и). Согласно некоторым вариантам фармацевтические композиции включают другие медицинские или фармацевтические агенты, носители, адъюванты, такие как

консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие агенты, промоторы растворения, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. По другим вариантам фармацевтические композиции содержат также другие терапевтические вещества.

Согласно некоторым вариантам композиции или устройства, описанные в заявке, включают краситель для облегчения визуализации наносимого геля. По некоторым вариантам красители, которые совместимы с приемлемыми для уха композициями или устройствами, описанными в данной заявке, включают Evans голубой (например, 0,5 % от общего веса ушного состава), метиленовый голубой (например, 1 % от общего веса состава), изосульфат голубой (например, 1 % от общего веса ушного состава), трипан голубой (например, 0,15 % от общего веса ушного состава) и/или индоцианиновый зеленый (например, 25 мг/сосуд). Другие известные красители, например, FD&C красный 40, FD&C красный 3, FD&C желтый 5, FD&C желтый 6, FD&C голубой 1, FD&C голубой 2, FD&C зеленый 3, флуоресцентные красители (например, флуоресцеин изотиоцианат, родамин, Alexa Fluors, DyLight Fluors) и/или красители, которые могут визуализоваться в сочетании с неинвазивными методами проявления изображения, такими как MRI, сканирование CAT, сканирование PET или т. п. Красители MRI на основе гадолиния, красители на основе иода, красители на основе бария или т. п. также пригодны для применения в любом ушном составе, описанном в данной заявке. Другие красители, которые совместимы с любыми составом или композицией, описанными в заявке, перечислены в каталоге красителей фирмы Sigma-Aldrich (который включен в данную заявку в качестве ссылки).

Любые фармацевтические композиции или устройства по изобретению вводятся путем приведения композиции или устройства в контакт с гребешком окна улитки, окном улитки, барабанной полостью, барабанной перепонкой, средним ухом или наружным ухом. Согласно одному конкретному варианту приемлемого для уха фармацевтического состава кортикостероида с контролируемым высвобождением, описанного в заявке, кортикостероид содержится в гелевой матрице, называемой также "приемлемым для уха гелевым составом", "пригодным для внутреннего уха гелевым составом", "приемлемым для среднего уха гелевым составом", приемлемым для наружного уха гелевым составом", "ушным гелевым составом". Все компоненты гелевого состава должны быть совместимыми с целевой структурой уха. Далее, гелевый состав обеспечивает контролируемое высвобождение кортикостероида в целевой сайт в структуре уха; согласно некоторым вариантам гелевый состав содержит также

компонент с немедленным или быстрым высвобождением для доставки кортикостероида в желаемый целевой сайт. По другим вариантам гелевый состав содержит компонент с пролонгированным высвобождением для доставки кортикостероида. Согласно некоторым вариантам гелевый состав содержит множество частиц (например, микронизированных) кортикостероида. По некоторым вариантам гелевые составы для введения в ухо являются биоразлагаемыми. Согласно другим вариантам ушные гелевые составы включают мукоадгезивный эксципиент для обеспечения адгезии к наружному слизистому слою мембраны окна улитки. Согласно другим вариантам гелевые ушные составы включают эксципиент, способствующий проникновению; по еще другим вариантам ушной гелевый состав содержит агент, регулирующий вязкость, для обеспечения величины вязкости в пределах между примерно 500 и 1000000 сП, между примерно 750 и 1000000 сП, между примерно 1000 и 1000000 сП, между примерно 1000 и 400000 сП, между примерно 2000 и 100000 сП, между примерно 3000 и 50000 сП, между примерно 4000 и 25000 сП, между примерно 5000 и 20000 сП или между примерно 6000 и 15000 сП. По некоторым вариантам ушной гелевый состав содержит агент, регулирующий вязкость, достаточный для обеспечения величины вязкости между примерно 50000 и 1000000 сП.

Согласно другим или альтернативным вариантам гелевые составы для введения в ухо способны вводиться в мембрану окна улитки или около мембраны улитки путем инъекции в барабанную полость. Согласно другим вариантам гелевый состав вводят на поверхность окна улитки или около него или гребешка окна улитки через проход после иссечения ушной раковины и хирургического вмешательства в области окна улитки или около него или гребешка окна улитки. Или же гелевый состав для введения в ухо наносят при помощи шприца, когда иглу вводят через барабанную перепонку и направляют в область окна улитки или гребешка окна улитки. Затем этот гелевый состав осаждается на окне улитки или около него или гребешка окна улитки для локального лечения аутоиммунных ушных болезней. Согласно другим вариантам гелевый состав для уха вводится при помощи микрокатетеров, имплантированных пациенту, и согласно некоторым другим вариантам составы вводятся при помощи насоса на поверхность мембраны окна улитки или около нее.

Согласно другим вариантам гелевый состав для уха наносят на мембрану окна улитки или около него при помощи приспособления для микроинъекции. Согласно другим вариантам ушной состав в виде геля наносят в барабанной полости. По некоторым вариантам гелевый состав для уха наносят на барабанную перепонку.

Согласно другим вариантам гелевый состав для уха вводят в слуховой канал или рядом с ним.

Согласно другим конкретным вариантам любые фармацевтические композиции или устройства, описанные в заявке, содержат кортикостероид в виде множества частиц в жидкой матрице (например, в жидкой композиции для инъекции в барабанную полость или в ушных каплях). Согласно некоторым вариантам любая фармацевтическая композиция, описанная в заявке, содержит кортикостероид в виде множества частиц в твердой матрице.

### **Составы с контролируемым высвобождением**

В общем, составы лекарств с контролируемым высвобождением позволяют контролировать высвобождение лекарства из сайта высвобождения, а также время высвобождения в организме. Как обсуждалось в данной заявке, контролируемое высвобождение относится к немедленному высвобождению, замедленному высвобождению, пролонгированному высвобождению, пролонгированному действию, переменному высвобождению, пульсирующему высвобождению и бимодальному высвобождению. Контролируемое высвобождение обеспечивает многие преимущества. Во-первых, контролируемое высвобождение фармацевтического агента позволяет проводить менее части дозирования и поэтому минимизирует необходимость повторения лечения. Во-вторых, лечение препаратом с контролируемым высвобождением приводит к более эффективному использованию лекарства и в виде остатка остается меньше соединения. В-третьих, контролируемое высвобождение дает возможность локализованной доставки лекарства за счет размещения устройства для доставки или состава в сайте заболевания. Кроме того, контролируемое высвобождение дает возможность вводить с последующим высвобождением два или более разных лекарств, каждое из которых имеет уникальный профиль высвобождения, или осуществлять высвобождение одного и того же лекарства с разными скоростями или в течение разных периодов времени с помощью одноразовой лекарственной дозы.

Соответственно, одним аспектом описанных в заявке вариантов является создание приемлемых для уха композиций на основе кортикостероида с контролируемым высвобождением или устройства для лечения аутоиммунных болезней и/или воспалительных расстройств. Этот аспект композиций и/или составов и/или устройств, описанных в данной заявке, осуществляется при помощи различных агентов,

включая, но без ограничения, эксципиенты, агенты или вещества, которые являются приемлемыми для использования во внутреннем ухе или других ушных структурах.

## **Гели, приемлемые для введения в ухо**

Гели, иногда называемые желе, имеют разное определение. Например, фармакопея США определяет гели как полутвердые системы, состоящие или из суспензий, состоящих из малых неорганических частиц или больших органических молекул, пропитанных жидкостью. Или включают однофазную или двухфазную системы. Однофазный гель состоит из органических макромолекул, равномерно распределенных в жидкости таким образом, что между дисперсными макромолекулами и жидкостью не существует очевидных границ. Некоторые однофазные гели получают из синтетических макромолекул (например, карбомера) или из природных смол (например, трагаканта). Согласно некоторым вариантам однофазные гели являются в общем водными, но могут быть также получены с применением спиртов и масел. Двухфазные гели состоят из сетки мелких дискретных частиц.

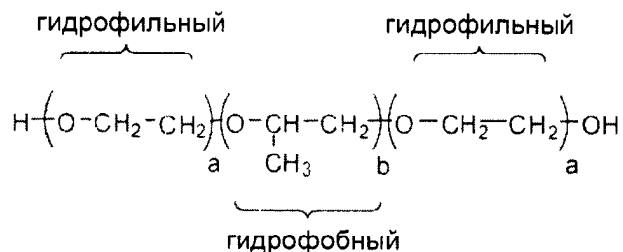
Гели могут подразделяться на гидрофобные и гидрофильные. Согласно некоторым вариантам основа гидрофобного геля состоит из жидкого парафина с полиэтиленом или ненасыщенными маслами в виде геля на коллоидной двуокиси кремния, алюминия или цинковых мылах. По контрасту, основание гидрофобных гелей обычно состоит из воды, глицерина или пропиленгликоля, образующих гель с подходящим желеобразующим агентом (например, трагакантом, крахмалом, производными целлюлозы, карбоксилвинильными полимерами и смешанными силикатами магния – алюминия). Согласно некоторым вариантам реология композиций или устройств, описанных в заявке, является псевдопластичной, пластичной, тиксотропной или дилатантной.

Согласно одному из вариантов состав для уха с увеличенной вязкостью, описанный в заявке, не является жидким при комнатной температуре. По некоторым вариантам состав с повышенной вязкостью характеризуется фазовым переходом между комнатной температурой и температурой тела (включая пациента с высокой температурой, например, до примерно 42° C). Согласно некоторым вариантам фазовый переход происходит при температуре на 1° C ниже температуры тела, на 2° C ниже температуры тела, на 3° C ниже температуры тела, на 4° C ниже температуры тела, на 6° C ниже температуры тела, на 8° C ниже температуры тела или на 10° C ниже температуры тела. По некоторым вариантам фазовый переход происходит при

температуре примерно на 15° С ниже температуры тела, примерно на 20 ° С ниже температуры тела или примерно на 25° С ниже температуры тела. Согласно конкретным вариантам температура гелеобразования (Tgel) состава, описанного в заявке, равна примерно 20° С, примерно 25° С, а также примерно 30° С. По некоторым вариантам температура гелеобразования (Tgel) состава равна примерно 35° С или примерно 40° С. По одному из вариантов введение любого состава, описанного в заявке, при температуре близкой к температуре тела, снижает или ингибирует возникновение головокружения, связанного с введением составов для уха в барабанную полость. В определение температуры тела входит температура тела здорового субъекта или нездорового субъекта, включая субъекта с высокой температурой (до ~ 42° С). Согласно некоторым вариантам фармацевтические композиции или устройства, описанные в заявке, являются жидкими при примерно комнатной температуре и вводятся при комнатной температуре или при температуре, близкой к комнатной, что снижает возникновение побочных эффектов, таких как, например головокружение.

Полимеры полиоксипропилен и полиоксиэтилен образуют термообратимые гели при введении в водные растворы. Эти полимеры способны меняться от жидкого состояния до гелеобразного состояния при температурах близких к температуре тела, что позволяет вводить полезные составы в целевые структуры уха. Переход жидкого состояния в гелеобразное зависит от концентрации полимера и ингредиентов в растворе.

Полоксамер 407 (PF-127) является неионным поверхностно-активным веществом, представляющим собой сополимеры полиоксиэтилена – полиоксипропилена. Другие полуксамеры включают 188 (сорт F-68), 237 (сорт F-87), 338 (сорт F-108). Водные растворы полуксамеров стабильны в присутствии кислот, щелочей и ионов металлов. PF-127 является коммерчески доступным триблочным сополимером полиоксиэтилена – полиоксипропилена общей формулы E106 P70 E106 со средней молярной массой 13000. Далее, полимер может быть очищен подходящими методами, что улучшает гелеобразующие свойства полимера. Он содержит примерно 70 % окиси этилена, что объясняет его гидрофильность. Он представляет собой один из блочных сополимеров ряда полуксамеров АВА, которые имеют химическую формулу, приведенную ниже.



PF-127 представляет особый интерес, так как концентрированные растворы (> 20 % вес/вес) сополимера превращаются из прозрачных растворов с низкой вязкостью в твердые гели при нагревании до температуры тела. Это явление позволяет предположить, что при контакте с телом гелевый препарат будет образовывать полутвердую структуру и дело с пролонгированным высвобождением. Кроме того, PF-127 обладает хорошей солюбилизующей способностью, низкой токсичностью и, следовательно, рассматривается как хорошая среда для систем доставки лекарств.

В альтернативном варианте термогель представляет собой PEG-PLGA-PEG, трехблочный сополимер (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). Полимер ведет себя как золь – гель в пределах концентраций от примерно 5 % вес/вес до примерно 40 % вес/вес. В зависимости от желаемых свойств молярное отношение лактид / гликолид в сополимере PLGA колеблется от примерно 1 : 1 до примерно 20 : 1. Полученные сополимеры растворимы в воде и образуют свободно текущую жидкость при комнатной температуре, но образуют гидрогель при температуре тела. Коммерчески доступный триблочный сополимер PEG-PLGA-PEG представляет собой RESOMER RGP t50106, изготавливаемый Boehringer Ingelheim. Это вещество представляет собой сополимер PGLA 50 : 50 поли -(DL-лактид-согликолида) и 10% вес/вес PEG и имеет молекулярный вес около 6000.

ReGel® является товарной маркой MarcoMed Incorporated для обозначения класса низкомолекулярных биоразлагаемых блок – сополимеров, имеющих обратимые термические гелеобразующие свойства, как описано в патентах США №№ 6004573, 6117949, 6201072 и 6287588. Они включают также биоразлагаемые полимерные носители лекарств, описанные в сопутствующих заявках США на патент №№ 09/906041, 09/559799 и 10/919603. Биоразлагаемый носитель для лекарства включает триблочные сополимеры АВА-типа или ВАВ-типа или их смеси, где А-блоки являются сравнительно гидрофобными и состоят из биоразлагаемых сложных полиэфиров или поли (ортоэфиров), а В-блоки являются сравнительно гидрофильными и состоят из

полиэтиленгликоля (PEG), при этом указанные сополимеры имеют содержание гидрофобных фрагментов от 50,1 до 83 % по весу и гидрофильных фрагментов от 17 до 49,9 % по весу, и молекулярный вес всего блочного сополимера составляет от 2000 до 8000 Да. Носители лекарств обладают растворимостью в воде при температурах ниже нормальных температур тела млекопитающего и подвергаются обратимому термическому гелеобразованию с последующим нахождением в виде геля при температурах равных физиологическим температурам тела млекопитающего.

Биоразлагаемый гидрофобный полимерный блок А включает сложный полиэфир или поли(ортоэфир), при этом сложный полиэфир синтезирован из мономеров, выбранных из группы, состоящей из D,L-лактида, D-лактида, L-лактида, D,L-молочной кислоты, D-молочной кислоты, L-молочной кислоты, гликолида, гликолевой кислоты,  $\epsilon$ -капролактона,  $\epsilon$ -гидроксигексановой кислоты,  $\gamma$ -бутиролактона,  $\gamma$ -гидроксимасляной кислоты,  $\delta$ -валеролактона,  $\delta$ -гидроксивалерьяновой кислоты, гидроксимасляных кислот, яблочной кислоты и их сополимеров, имеющих средний молекулярный вес между примерно 600 и 3000 Да. Гидрофильный сегмент В-блока предпочтительно состоит из полиэтиленгликоля (PEG), имеющего средний молекулярный вес между 500 и 2200 Да.

Дополнительные биоразлагаемые термопластичные сложные полиэфиры включают AtriGel® (производимый Atrix laboratories, Inc.) и/или описанные, например, в патентах США №№ 5324519, 4938763, 5702716, 5744153 и 5990194, при этом подходящий биоразлагаемый термопластичный сложный полимер описан в качестве термопластичного полимера. Примеры подходящих биоразлагаемых термопластичных сложных полиэфиров включают полилактиды, полигликолиды, поликапролактоны, их сополимеры, их тройные сополимеры и их любые комбинации. Согласно некоторым из этих вариантов биоразлагаемый термопластичный полиэфир представляет собой полилактид, полигликолид, их сополимер, их тройной сополимер или их комбинацию. Согласно одному из вариантов биоразлагаемый термопластичный сложный полиэфир представляет собой 50/50 сополи (D,L-лактид-гликолид) с концевой карбоксильной группой, он содержится в количестве от примерно 30 вес. % до примерно 40 вес. % в расчете на композицию и имеет средний молекулярный вес от примерно 23000 до примерно 45000. Или же согласно другому варианту биоразлагаемый термопластичный сложный полиэфир представляет собой 75/25 сополи (D,L-лактидгликолид) без концевой карбоксильной группы; он содержится в количестве от примерно 40 вес. % до примерно 50 вес. % в расчете на композицию и имеет средний молекулярный вес от

примерно 15000 до примерно 24000. Согласно другим или альтернативным вариантам концевыми группами сополи (D,L-лактида-гликолида) являются или гидроксильными, карбоксильными или сложноэфирными в зависимости от способа полимеризации. Поликонденсация молочной или гликолевой кислоты приводит к получению полимера с концевыми гидроксильными или карбоксильными группами. Полимеризация с раскрытием кольца циклического лактида или гликолида с водой, молочной кислотой или гликолевой кислотой обеспечивает получение полимеров с теми же концевыми группами. Однако раскрытие кольца циклических мономеров с монофункциональным спиртом, таким как метанол, этанол или 1-додеканол, приводит к образованию полимера с одной гидроксильной и одной сложноэфирной концевыми группами. Полимеризация с раскрытием кольца циклических мономеров с диолом, таким как 1,6-гександиол или полиэтиленгликоль, обеспечивает получение полимера с только гидроксильными концевыми группами.

Так как полимерные системы термообратимых гелей растворяются более полно при пониженных температурах, методы солюбилизации включают добавление требуемого количества полимера к такому количеству воды, которое используют при пониженных температурах. Вообще после смачивания полимера при встряхивании сосуд со смесью закрывают и помещают в холодную камеру или в термостатический контейнер при температуре около 0–10° С для растворения полимера. Смесью перемешивают или встряхивают для более быстрого растворения термообратимого полимерного геля. Кортикостероид и различные добавки, такие как буферные соли и консерваторы, добавляют впоследствии для их растворения. В некоторых случаях кортикостероид и/или другой фармацевтически активный агент суспендируют, если они не растворяются в воде. Величину pH меняют путем добавления соответствующих буферных агентов. Характеристики мукоадгезива мембраны окна улитки могут придаваться термообратимому гелю путем введения карбомеров мукоадгезива мембраны окна улитки, такого как Carbopol® 934 Р в композицию (Majithiya et al., AAPS PharmSciTech (2006), 7(3), p. E1; EP0551626, оба эти источника включены в качестве ссылок в данную заявку).

Согласно одному варианту предусмотрены приемлемые для уха фармацевтические гелевые составы, которые не требуют применения агента, регулирующего вязкость. Такие гелевые составы включают по меньшей мере один фармацевтически приемлемый буфер. Согласно одному аспекту предусмотрен гелевый состав, содержащий кортикостероид и фармацевтически приемлемый буфер. Согласно

другому варианту фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем является желирующий агент.

По другим вариантам приемлемые для уха фармацевтические составы на основе кортикостероида включают также один или более агентов, регулирующие величину pH, или буферные агенты для придания эндолимфе или перилимфе подходящей величины pH. Подходящие регулирующие величину pH агенты или буферы включают, но без ограничения, ацетат, бикарбонат, хлорид аммония, цитрат, фосфат, их фармацевтически приемлемые соли и их комбинации или смеси. Такие агенты, регулирующие величину pH, и буферы включаются в количестве, требующемся для поддержания pH композиции в пределах от примерно 5 и примерно 9, согласно одному из вариантов величина pH равна от примерно 6,5 до примерно 7,5, и согласно другому варианту величина pH составляет примерно 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5. По одному из вариантов, когда применяют один или более буферов применяются в составе по изобретению, они соединяются, например, с фармацевтически приемлемым носителем, они содержатся в конечном составе в количестве, равном, например, от примерно 0,1 % до примерно 20 %, от примерно 0,5 % до примерно 10 %. Согласно некоторым вариантам данного изобретения количество буфера, включенного в состав гелей, составляет такое количество, что pH гелевого состава не влияет на природную буферную систему среднего уха или внутреннего уха или не влияет на величину природного pH эндолимфы или перилимфы: в зависимости от того, куда в улитке нацелен состав на основе кортикостероида. Согласно некоторым вариантам в гелевом составе содержится от примерно 10 мкМ до примерно 200 мМ. Согласно некоторым вариантам содержится от примерно 20 мМ до примерно 10 мМ буфера. По одному из вариантов содержится от примерно 20 мМ до примерно 100 мМ буфера. По одному из вариантов буфером является ацетат или цитрат имеющий слабокислый pH. По другому варианту буфер представляет собой ацетат натрия, имеющий величину pH от примерно 4,5 до примерно 6,5. По одному из вариантов буфером является цитрат натрия, имеющий величину pH от примерно 5,0 до примерно 8,0 или от примерно 5,5 до примерно 7,0.

По альтернативному варианту применяемым буфером является трис(гидроксиметил) аминметан, бикарбонат, карбонат или фосфат со слабо щелочным pH. Согласно одному варианту буфер представляет собой бикарбонат натрия с величиной pH от примерно 6,5 до примерно 8,5 или от примерно 7,0 до примерно 8,0.

По другому варианту буфер является двухосновным фосфатом натрия, имеющим величину рН от примерно 6,0 до примерно 9,0.

В данной заявке описаны также составы или устройства с контролируемым высвобождением, включающие кортикостероид и агент, регулирующий вязкость. Подходящие агенты, регулирующие вязкость, включают, только в качестве примера, гелеобразующие агенты и суспендирующие агенты. По одному из вариантов состав с увеличенной вязкостью не содержит буфера. По другим вариантам состав с измененной вязкостью включает фармацевтически приемлемый буфер. Для регулирования тоничности, если это необходимо, можно применять хлорид натрия или другие агенты.

Например, приемлемый для уха агент для регулирования вязкости включает гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, хондроитинсульфат натрия, гиалуронат натрия. Другие агенты, регулирующие вязкость, совместимые с целевыми структурами уха, включают, но без ограничения, смолу акации (гуммиарабик), арак, силикат алюминия – магния, альгинат натрия, стеарат натрия, бурую водоросль, бентонит, карбомер, каррагинан, Carbopol, ксантан, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу (МСС), кератонию, хитин, карбоксиметилированный хитозан, хондрус, декстрозу, фулцелларан, желатин, смолу Гхати, гуаровую смолу, гекторит, лактозу, сахарозу, мальтодекстрин, маннит, сорбит, мед, маисовый крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, смолу стеркулии, ксантановую смолу, трагакант, этилцеллюлозу, этилгидроксиэтилцеллюлозу, этилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, поли(гидроксиэтилметакрилат), оксиполижелатин, пектин, полиимин, повидон, пропиленкарбонат, сополимер винилового эфира с малеиновым ангидридом (PVM/MA), поли(метоксиэтилметакрилат), поли(меттоксизетоксиэтилметакрилат), гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (СМС), двуокись кремния, поливинилпирролидон (PVP : повидон), Splenda® (декстроза, мальтодекстрин и сукралоза) или их комбинации. Согласно конкретным вариантам эксципиент, регулирующий вязкость, представляет собой комбинацию МСС и СМС. По другому варианту этот агент является комбинацией карбоксиметилированного хитозана или хитина и альгината. Комбинация хитина и альгината с описанными кортикостероидами, описанными в заявке, действует как состав с контролируемым высвобождением, ограничивая диффузию

кортикостероидов из состава. Более того, комбинацию карбоксиметилированного хитозана и альгината можно применять для увеличения проницаемости кортикостероидов через мембрану окна улитки.

Согласно некоторым вариантам описан состав с модифицированной вязкостью, содержащий от примерно 0,1 мМ до примерно 100 мМ кортикостероида, фармацевтически приемлемый агент, регулирующий вязкость, и воду для инъекции, при этом концентрация агента, регулирующего вязкость, в воде является достаточной для получения состава с конечной вязкостью от примерно 100 до примерно 100000 сП. По некоторым вариантам вязкость геля находится в пределах от примерно 100 до примерно 50000 сП, от примерно 100 сП до примерно 1000 сП, от примерно 500 сП до примерно 1500 сП, от примерно 1000 сП до примерно 3000 сП, от примерно 2000 сП до примерно 8000 сП, от примерно 4000 сП до примерно 50000 сП, от примерно 10000 сП до примерно 500000 сП, от примерно 15000 сП до примерно 1000000 сП. По другим вариантам, когда желательна более вязкая среда, биосовместимый гель содержит по меньшей мере примерно 35 %, по меньшей мере, примерно 45 %, по меньшей мере примерно 55 %, по меньшей мере примерно 65 %, по меньшей мере примерно 70 %, по меньшей мере примерно 75 % или даже по меньшей мере примерно 80 % и т.д. по весу кортикостероида. В образцах с высокой концентрацией биосовместимый состав с измененной вязкостью содержит по меньшей мере примерно 25 %, по меньшей мере примерно 35 %, по меньшей мере примерно 45 %, по меньшей мере примерно 55 %, по меньшей мере примерно 65 %, по меньшей мере примерно 75 %, по меньшей мере примерно 85 %, по меньшей мере примерно 90 % или по меньшей мере примерно 95 % или более по весу кортикостероида.

По некоторым вариантам вязкость гелевого состава измеряется любым известным методом. Например, согласно некоторым вариантам для определения вязкости описанного гелевого состава применяют вискозиметр LV DV-II+CP Cone Plate и Cone Spindle CPE-40. Согласно другим вариантам для определения вязкости описанного в данной заявке гелевого состава используют вискозиметр Брукфильда (со шпинделем и чашкой для образца). Согласно некоторым вариантам вязкость измеряется при комнатной температуре. По другим вариантам вязкость измеряется при температуре тела (например, при средней температуре тела здорового человека).

По одному из вариантов фармацевтически приемлемый для уха состав с измененной вязкостью содержит по меньшей мере один кортикостероид и по меньшей мере один гелеобразующий агент. Подходящие для применения в составе геля

гелеобразующие агенты включают, но без ограничения, целлюлозы, производные целлюлозы, простые эфиры целлюлозы (например, карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза), гуаровую смолу, ксантоновую смолу, камедь бобов рожкового дерева, альгинаты (например, альгиновую кислоту, силикаты, крахмал, трагакант, карбоксивиниловые полимеры, каррагинан, парафин, петролатум и любые их комбинации и смеси. Согласно другим вариантам в качестве гелеобразующего агента применяют гидроксипропилметилцеллюлозу (Methocel®). Согласно некоторым вариантам агенты, регулирующие вязкость, описанные в данной заявке, также применяются в качестве гелеобразующих агентов в гелевых составах, представленных в данной заявке. Согласно некоторым вариантам приемлемыми являются другие гелевые составы в зависимости от вида конкретного кортикостероида, другого фармацевтического агента или эксципиентов / добавок и как таковые они входят в объем данного изобретения. Например, ожидают, что другие коммерчески доступные гели на основе глицерина, соединений, являющихся производными глицерина, сопряженные или сшитые гели, матрицы, гидрогели и полимеры, а также желатины и их производные, альгинаты и гели на основе альгинатов и даже различные нативные и синтетические гидрогелевые соединения или соединения на основе гидрогеля будут полезными в составе на основе кортикостероидов, описанных в данной заявке.

По некоторым вариантам приемлемые для уха гели включают, но без ограничения, гидрогели альгинатов SAF®-Gel (ConvaTec, Princeton, N.Y.), гидроактивный гель Duoderm® (ConvaTec), Nu-гель® (Johnson and Johnson Medical, Arlington, Tex.); Carrasyn® Acemannan Hydrogel (Carrington Laboratories, Inc., Irving, Tex.); глицериновые гели Elta® Hydrogel (Swiss-American products, Inc., Dallas, Tex.) и K-Y® Sterile (Johnson and Johnson). По другим вариантам биоразлагаемые биосовместимые гели также являются веществами, содержащимися в приемлемых для уха составах, описанных в данной заявке.

В некоторых составах, созданных для введения млекопитающему и для композиций для введения людям, приемлемых для уха гель содержатся практически все компоненты. По другим вариантам приемлемый для уха гель содержит до примерно 98 % или примерно 99 % по весу композиции. Это желательно, когда необходимо получить практически не жидкий или практически вязкий состав. Согласно другому

варианту желательными являются слегка менее вязкие или слегка более жидкие приемлемые для уха фармацевтические гелевые композиции, при этом биосовместимая часть геля в композиции включает по меньшей мере примерно 50 % по весу, по меньшей мере примерно 60 % по весу, по меньшей мере примерно 70 % по весу или даже по меньшей мере примерно 80 % или 90 % по весу соединения.

Все промежуточные цифры в указанных пределах охвачены данным изобретением, и согласно некоторым альтернативным вариантам получают даже более жидкие (и, соответственно, менее вязкие) приемлемые для уха композиции, такие как, например, те, в которых гелевый или матричный компонент смеси составляет не более примерно 50 % по весу, не более примерно 40 % по весу, не более, чем примерно 30 % по весу и даже те, в которых они содержатся в количестве не более примерно 15 % или примерно 20 % от веса композиции.

### **Мукоадгезивы мембраны окна улитки**

В объем данного изобретения входит также добавление мукоадгезива мембраны окна улитки к составам, композициям и устройствам на основе кортикостероидов, описанным в данной заявке. Термин "мукоадгезия" используют в отношении материалов, которые связываются с муциновым слоем биологической мембраны, такой как наружная мембрана трехслойной мембраны окна улитки. Для того, чтобы служить в качестве мукоадгезивных полимеров мембраны окна улитки, полимеры обладают некоторыми общими физико-химическими свойствами, такими как преимущественно анионной гидрофильностью, с многочисленными группами, образующими водородные связи, подходящие поверхностные свойства для смачивания ткани слизи / слизистой оболочки или достаточная гибкость для проникновения в слизистую сетку.

Мукоадгезивные агенты мембраны окна улитки, применяемые в приемлемых для уха составах, включают, но без ограничения, по меньшей мере один растворимый поливинилпирролидон (PVP); набухающий в воде, но не растворимый в воде, волокнистый сшитый полимер с карбоксильными функциональными группами; сшитую поли(акриловую кислоту) (например, Carbopol® 947 P); гомополимерный карбомер, сополимерный карбомер; гидрофильный полисахарид, мальтодекстрит, гель сшитого альгината, вододиспергируемый поликарбоксилированный виниловый полимер, по меньшей мере два компонента в виде частиц, выбранные из группы, состоящей из двуокиси титана, двуокиси кремния и глины или их смесей. Мукоадгезивный агент мембраны окна улитки можно применять в комбинации с приемлемым для уха

эксципиентом, повышающим вязкость или применять в отдельности для увеличения взаимодействия композиций со слизистым слоем целевого ушного компонента. Согласно одному неограничивающему примеру мукоадгезивным агентом является мальтодекстрин и/или альгинатная смола. В случае применения мукоадгезива мембраны окна улитки в композиции он применяется в количестве, которое является достаточным для доставки эффективного количества композиции на основе кортикостероида, например, к слизистому слою мембраны окна улитки или гребешка улитки, в количестве, которое образует покрытие на слизистой мембране, и следовательно, доставки композиции в пораженные области, включая, только в качестве примера, вестибулярные и/или кохлеарные структуры внутреннего уха. Один метод определения достаточной мукоадгезии включает мониторинг изменений во взаимодействии композиции со слизистым слоем, включая, но без ограничения, измерение изменения времени пребывания или удерживания композиции в отсутствие и в присутствии мукоадгезивного эксципиента.

Согласно одному неограничивающему примеру мукоадгезивный агент окна улитки является мальтодекстрином. Мальтодекстрин представляет собой углевод, полученный путем гидролиза крахмала, который может быть получен из кукурузы, картофеля, пшеницы или других растительных продуктов. Мальтодекстрин можно применять или сам по себе, или в комбинации с другими мукоадгезивными агентами мембраны окна улитки для придания мукоадгезивных характеристик композициям, описанным в данной заявке. Согласно одному варианту для увеличения мукоадгезивных характеристик композиций или устройств, описанных в заявке, используют комбинацию мальтодекстрина и полимерного карбопола.

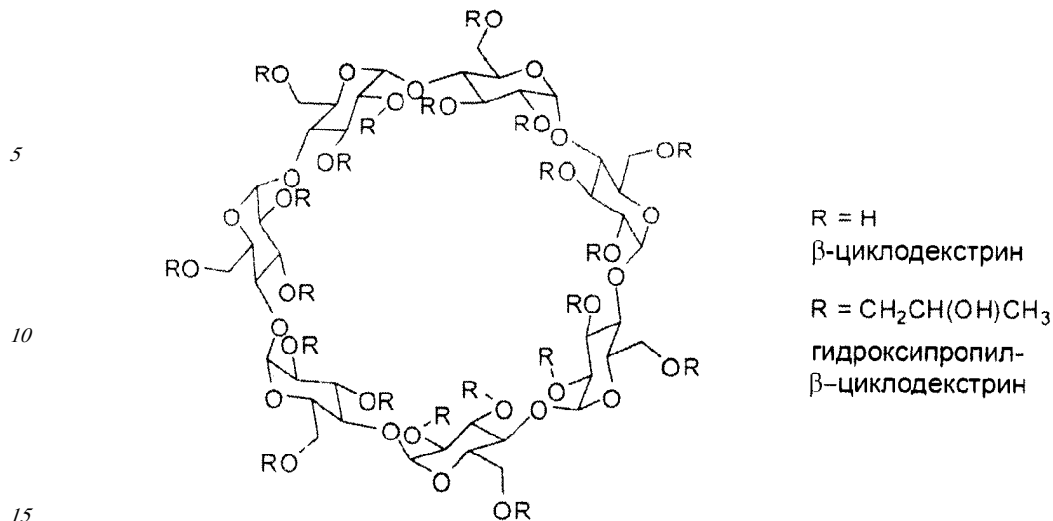
Согласно другому варианту мукоадгезивный агент окна улитки представляет собой алкилгликозид и/или алкиловый эфир сахара. Применяют термин "алкилгликозид" обозначает соединение, представляющее собой любой гидрофильный сахарид (например, сахарозу, мальтозу или глюкозу), соединенный с гидрофобным алкилом. Согласно некоторым вариантам мукоадгезивный агент является алкилгликозидом, где алкилгликозид представляет собой сахар, связанный с гидрофобным алкилом (например, алкилом, содержащим от примерно 6 до примерно 25 атомов углерода) при помощи амидной связи, аминной связи, карбаматной связи, эфирной связи, тиоэфирной связи, сложноэфирной связи, тиоэфирной связи (где эфирная группа является сложноэфирной), гликозидной связи, тиогликозидной связи и/или уреидной связи.

По некоторым вариантам мукоадгезивный агент окна улитки представляет собой гексил-, гептил-, октил-, нонил-, децил-, ундецил-, додецил-, тридецил-, тетрадецил-, пентадецил-, гексадецил-, гептадецил-, а также октадецил- $\alpha$ - или  $\beta$ -мальтозид; гексил-, гептил-, октил-, нонил-, децил-, ундецил-, додецил-, тридецил-, тетрадецил-, пентадецил-, гексадецил-, гептадецил-, а также октадецил- $\alpha$ - или  $\beta$ -D-сахарозы; гексил-, гептил-, октил-, додецил-, тридецил- и тетрадецил - $\beta$ -D-тиомальтозид, гептил- или октил-1-тио- $\alpha$ - или  $\beta$ -D- глюкопиранозид; алкилтиосахарозы, алкилмальтотриозиды; длинноцепные амиды алифатических карбоновых кислот сахарозы  $\beta$ -аминоалкилэфиров; производные палатинозы или изомальтамина, связанные амидной связью с алкильной цепью, и производные изомальтамина, связанные мочевиной с алкильной цепью; длинноцепные иреиды алифатических карбоновых кислот  $\beta$ -аминоалкиловых эфиров сахарозы и длинноцепные амиды алифатических карбоновых кислот  $\beta$ -аминоалкиловых эфиров сахарозы. Согласно некоторым вариантам мукоадгезивный агент мембраны окна улитки представляет собой алкилгликозид, где алкилгликозидом является мальтоза, сахароза, глюкоза или их комбинация, связанная гликозидной связью с алкильной цепью, содержащей 9 – 16 атомов углерода (например, нонином-, децилом-, додецилом- и тетрадециловым эфиром сахарозы; нониловым, дециловым, додециловым и тетрадециловым эфиром глюкозы; и нонил-, децил-, додецил- и тетрадецилмальтозид). Согласно некоторым вариантам мукоадгезивный агент окна улитки является алкилгликозид, где алкилгликозид представляет собой додецилмальтозид, тридецилмальтозид и тетрадецилмальтозид. Согласно некоторым вариантам ускоритель проницаемости, приемлемый для уха представляет собой поверхностно-активное вещество, включающее алкилгликозид, который является тетрадецил - $\beta$  -D -мальтозидом. По некоторым вариантам мукоадгезивный агент окна улитки является алкилгликозид, представляющий собой дисахарид с по меньшей мере одним фрагментом глюкозы. По некоторым вариантам приемлемый для уха ускоритель проницаемости представляет собой поверхностно-активное вещество, являющееся  $\alpha$ -D - глюкопиранозил - $\beta$ -глюкопиранозидом, н - додецил -4-O - $\alpha$  -D-глюкопиранозил - $\beta$  - гликопиранозидом и/или н-тетрадецил -4-O- $\alpha$ -D- глюкопиранозил -  $\beta$ -гликопиранозидом. По некоторым вариантам мукоадгезивным агентом мембраны окна улитки является алкилгликозид, представляющий собой алкилгликозид с критической концентрацией мицелл (СМС) менее примерно 1 мМ в чистой воде или в водных растворах. Согласно некоторым вариантам мукоадгезивный агент мембраны окна

улитки является алкилгликозидом, где атом кислорода в алкилгликозиде замещен атомом серы. По некоторым вариантам мукоадгезивный агент мембраны окна улитки является алкилгликозидом, представляющим собой  $\beta$ -аномер. По некоторым вариантам мукоадгезивный агент мембраны окна улитки представляет собой алкилгликозид, который содержит 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,5% или 99,9%  $\beta$  – аномера.

### **Приемлемый для уха циклодекстрин и другие стабилизирующие составы**

Согласно конкретному варианту приемлемые для уха составы альтернативно содержат циклодекстрин. Циклодекстрины представляют собой циклические олигосахариды, содержащие 6, 7 или 8 глюкопиранозных единиц, называемых  $\alpha$ -циклодекстрином,  $\beta$ -циклодекстрином или  $\gamma$ -циклодекстрином, соответственно. Циклодекстрины имеют гидрофильную внешнюю оболочку, которая увеличивает водорастворимую и гидрофобную внутреннюю оболочку, которая образует полость. В водном окружении гидрофобные части других молекул часто проникают в гидрофобную полость циклодекстрина с образованием соединений включения. Кроме того, циклодекстрины способны к несвязывающим взаимодействиям с молекулами, которые не находятся внутри гидрофобной полости. Циклодекстрины имеют три свободные гидроксильные группы для каждой глюкопиранозной единицы или 18 гидроксильных групп в  $\alpha$ -циклодекстрине, 21 гидроксильную группу в  $\beta$ -циклодекстрине и 24 гидроксильные группы в  $\gamma$ -циклодекстрине. Одна или более этих гидроксильных групп могут реагировать с любым числом реагентов с образованием большого количества производных циклодекстрина, включая гидроксипропиловые эфиры, сульфонаты и сульфоалкиловые эфиры. Ниже показана структура  $\beta$ -циклодекстрина и гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина (HP $\beta$ CD).



Согласно некоторым вариантам применение циклодекстрина в фармацевтических композициях, описанных в заявке, улучшает растворимость лекарства. Соединения включения участвуют во многих случаях повышения растворимости, однако, другие взаимодействия между циклодекстринами и нерастворимыми соединениями также повышают растворимость. Гидроксипропил-β-циклодекстрин (HPβCD) является коммерчески доступным в виде продукта, не содержащего пирогенов. Он представляет собой негигроскопичный белый порошок, который легко растворяется в воде. HPβCD термически стабилен и не разлагается при нейтральном pH. Таким образом, циклодекстрины улучшают растворимость терапевтического агента в композиции или составе. Соответственно, согласно некоторым вариантам циклодекстрины включаются для увеличения растворимости кортикостероидов, приемлемых для введения в ухо, в составах, описанных в заявке. По другим вариантам циклодекстрины служат также в качестве эксципиентов в составах, описанных в заявке.

Например, производные циклодекстрина, применяемые по изобретению, включают α-циклодекстрин, β-циклодекстрин, γ-циклодекстрин, гидроксизтил-β-циклодекстрин, гидроксипропил-β-циклодекстрин, сульфатированный β-циклодекстрин, сульфатированный α-циклодекстрин, сульфобутиловый эфир β-циклодекстрина.

Концентрация циклодекстрина, применяемого в композициях и способах по изобретению, описанных в заявке, колеблется в зависимости от физико-химических свойств, фармакокинетических свойств, побочных эффектов или неблагоприятных событий, состава или других факторов, связанных с терапевтически активным агентом

или его солью или пролекарством, или от свойств других эксципиентов в композиции. Так, в некоторых обстоятельствах концентрация или количество циклодекстрина, применяемых в составах и способах, описанных в заявке, меняются по необходимости.

Если циклодекстрин используется, то его количество, необходимое для повышения растворимости кортикостероида и/или использования его в качестве эксципиента с контролируемым высвобождением в любом составе, описанном в заявке, выбирается с применением принципов, примеров и указаний, приведенных в заявке.

Другие стабилизаторы, полезные для приемлемых для уха составов, описанных в заявке, включают, например, жирные кислоты, алифатические спирты, спирты, длинноцепные эфиры жирных кислот, длинноцепные простые эфиры, гидрофильные производные жирных кислот, поливинилпирролидоны, поливиниловые эфиры, поливиниловые спирты, углеводороды, гидрофобные полимеры, полимеры, абсорбирующие влагу и их комбинации. По некоторым вариантам амидные аналоги стабилизаторов также можно использовать. По другим вариантам выбранный стабилизатор меняет гидрофобность состава (например, олеиновая кислота, воски) или улучшает смешение различных компонентов состава (например, этанол), контролирует количество влаги в составе (например, PVP или поливинилпирролидон), контролирует подвижность фазы (вещества, точки плавления которых выше комнатной температуры, такие как длинноцепные жирные кислоты, спирты, сложные эфиры, простые эфиры, амиды и т.д. или их смеси; воски) и/или улучшает совместимость состава с инкапсулирующими материалами (например, олеиновой кислотой или воском). Согласно другому варианту некоторые из этих стабилизаторов применяют в качестве растворителей / сорастворителей (например, этанол). По другим вариантам стабилизаторы содержатся в достаточных для ингибирования разложения кортикостероида количествах. Примеры таких стабилизирующих агентов включают, но без ограничения:

- (а) от около 0,5 % до около 2 % вес/об глицерина,
- (б) от около 0,1 % до около 1 % вес/об метионина;
- (в) от около 0,1 % до примерно 2 % вес/об монотиоглицерина,
- (г) от около 1 мМ до около 10 мМ EDTA,
- (д) от около 0,01 % до около 2 % вес/об аскорбиновой кислоты;
- (е) 0,003 % - 0,02 % вес/об полисорбата 80;
- (ж) от около 0,001 % до около 0,05 % вес/об полисорбата 20;
- (з) аргинин,

- (и) гепарин,
- (к) сульфат декстрана,
- (л) циклодекстрины,
- (м) полисульфат пентозана и другие гепариноиды,
- (н) двухвалентные катионы, такие как магний и цинк; или
- (о) их комбинации.

Дополнительные приемлемые для уха составы на основе кортикостероида включает одну или более добавок, препятствующих агрегированию, для улучшения стабильности составов на основе кортикостероида за счет снижения скорости агрегирования белков. Выбор добавки, препятствующие агрегированию, зависит от условий, в которых находятся кортикостероиды, например, антитела против кортикостероидов. Например, некоторые составы, подвергающиеся перемешиванию и термическому стрессу, требуют другую добавку, препятствующую агрегированию, чем состав, подвергающийся лиофилизации и воссозданию. Пригодные добавки, препятствующие агрегированию, включают, только в качестве примера, мочевины, гуанидинхлорид, простые аминокислоты, такие как глицин или аргинин, сахара, полиспирты, полисорбаты, такие полимеры, как полиэтиленгликоль и декстраны, алкилсахариды, такие как алкилгликозид, а также поверхностно-активные вещества.

Другие приемлемые составы могут включать один или более антиоксидантов, приемлемых для уха, для увеличения химической стабильности, если это требуется. Подходящие антиоксиданты включают, только в качестве примера, аскорбиновую кислоту, метионин, тиосульфат натрия и метабисульфит натрия. По одному из вариантов антиоксиданты выбирают из агентов, хелатирующих металл, соединений, содержащих тиольные группы и других стабилизирующих агентов.

Другие полезные композиции включают одно или более поверхностно-активных веществ, приемлемых для уха, для повышения физической стабильности или для других целей. Подходящие неионные поверхностно-активные вещества включают, но без ограничения, глицериды полиоксиэтиленированных жирных кислот и растительные масла, например, полиоксиэтиленированное (60) гидрированное касторовое масло; и полиоксиэтиленированные алкиловые эфиры и алкилфениловые эфиры, например, октоксинол 10, октоксинол 40.

Согласно некоторым вариантам приемлемые для уха фармацевтические составы, описанные в заявке, стабильны в отношении разложения соединения в течение по меньшей мере примерно 1 дня, по меньшей мере примерно 2 дн, по меньшей мере

примерно 3 дн, по меньшей мере примерно 4 дн, по меньшей мере примерно 5 дн, по  
 меньшей мере примерно 6 дн, по меньшей мере примерно 1 нед, по меньшей мере  
 примерно 2 нед, по меньшей мере примерно 3 нед, по меньшей мере примерно 4 нед,  
 5 по меньшей мере примерно 5 нед, по меньшей мере примерно 6 нед, по меньшей мере  
 примерно 6 нед, по меньшей мере примерно 7 нед, по меньшей мере примерно 8 нед, по  
 меньшей мере примерно 3 мес, по меньшей мере примерно 4 мес, по меньшей мере  
 10 примерно 5 мес или по меньшей мере примерно 6 мес.

Согласно другим вариантам составы, описанные в заявке, стабильны в  
 отношении разложения соединения в течение по меньшей мере примерно 1 нед.  
 15 Описаны также составы, которые стабильны в отношении разложения соединения в  
 течение промежутка времени, составляющего по меньшей мере примерно 1 мес.

По другим вариантам дополнительное поверхностно-активное вещество (со-  
 сурфактант) и/или буферный агент соединяется с одним или несколькими  
 20 фармацевтически приемлемыми носителями, описанными выше, при этом  
 поверхностно – активное вещество и/или буферный агент поддерживают оптимальное  
 значение pH для обеспечения стабильности. Подходящие со-сурфактанты включают, но  
 25 без ограничения:

(а) природные и синтетические липофильные агенты, например, фосфолипиды,  
 холестерин, холестериновые эфиры жирных кислот и их производные;

(б) неионные поверхностно-активные вещества, которые включают, например,  
 30 сложные эфиры полиоксиэтилированных алифатических спиртов, эфиры сорбитана и  
 жирных кислот (Spans), сложные эфиры полиоксиэтилensorбитана и жирных кислот  
 (например, моноолеат полиоксиэтилен (20) сорбитана (Tween 80), моностеарат  
 35 полиоксиэтилен (20) сорбитана (Tween 60), монолаурат полиоксиэтилен (20) сорбитана  
 (Tween 20) и другие Tween, сложные эфиры сорбитана, эфиры глицерина, например,  
 Mij и триацетат глицерина (триацетин), полиэтиленгликоли, цетиловый спирт,  
 40 цетостеариловый спирт, стеариловый спирт, полисорбат 80, полксамеры,  
 полксамины, производные полиоксиэтиленированного касторового масла (например,  
 Cremophor® RH40, Cremophor A25, Cremophor A20, Cremophor® EL) и другие  
 Cremophor'ы, сульфосукцинаты, алкилсульфаты (SLS); ПЭГ-глицериловые эфиры  
 45 жирных кислот, такие как ПЭГ-8- глицерилкаприлат / каприлат (Labrasol), ПЭГ-4-  
 глицерилкаприлат-каприлат (Labrafac Hydro WL 1219), ПЭГ-32- глицериллаурат  
 (Gelucire 444/14), ПЭГ-6- глицерилмоноолеат (Labrafil M 1944 CS), ПЭГ-6-  
 50 глицериллинолеат (Labrafil M 2125 CS); сложные эфиры пропиленгликоля и моно- и ди-

жирных кислот, такие как пропиленгликольлаурат, пропиленгликолькаприлат / капрат; Brij® 700, аскорбил-6- пальмитат, стеариламин, лаурилсульфат натрия, тририцинолеат полиоксиэтиленглицерина и любые их комбинации или смеси;

5 (в) анионные поверхностно – активные вещества включают, но без ограничения, кальциевую соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, сульфосукцинат натрия, диоктилальгинат натрия, алкилполиоксиэтиленсульфаты, лаурилсульфат натрия, триэтаноламинстеарат, лаурат калия, соли желчных кислот и  
10 любые их комбинации и смеси и

(г) катионные поверхностно-активные вещества, такие как цетилтриметиламмонийбромид и лаурилдиметилбензиламмонийхлорид.  
15

Согласно другому варианту при применении одного или более со-сурфактантов в приемлемых для уха составов по изобретению, они соединяются, например, с фармацевтически приемлемым носителем и содержатся в конечном составе, например,  
20 в количестве в пределах от примерно 0,1 % до примерно 20 %, от примерно 0,5 % до примерно 10 %.

Согласно одному из вариантов для стабилизации кортикостероида или других фармацевтических соединений применяют также разбавители, так как они обеспечивают более стабильную среду. Соли, растворенные в буферных растворах (которые могут также обеспечить контроль и поддержание pH), применяются в качестве разбавителей, включая, но без ограничения физиологический раствор с фосфатным буфером. По другим вариантам состав геля является изотоническим эндолимфе или перилимфе в зависимости от той части улитки, на которую нацелен состав на основе кортикостероида. Изотонические составы получают путем добавления агента,  
25 регулирующего тоничность. Подходящие агенты, регулирующие тоничность, включают, но без ограничения, любой фармацевтически приемлемый сахар, соль или любые их комбинации или смеси, такие как, но без ограничения, декстроза и хлорид натрия. Количество агентов, регулирующих тоничность, зависит от целевой структуры, куда нацелена фармацевтическая композиция, описанная в данной заявке.  
30 35 40

Пригодные изотонические композиции включают также одну или более солей в количестве, требующемся для достижения осмоляльности композиции в приемлемых  
45 пределах для перилимфы или эндолимфы. Такие соли включают соединения, содержащие катионы натрия, калия или аммония и ионы хлора, анионы цитрата, аскорбата, бората, фосфата, бикарбоната, сульфата, тиосульфата или бисульфита;  
50

подходящие соли включают хлорид натрия, хлорид калия, тиосульфат натрия, бисульфит натрия и сульфат аммония.

Согласно некоторым вариантам приемлемые для уха гелевые составы, описанные в заявке, альтернативно или дополнительно содержат консерванты для предотвращения роста микробов. Подходящие консерванты для применения в составах с увеличенной вязкостью, описанных в заявке, включают, но без ограничения, бензойную кислоту, борную кислоту, п-гидроксibenзоаты, спирты, четвертичные соединения, стабилизированную двуокись хлора, соединения ртути, такие как мерфен и тиомерсал, смеси этих веществ и т.п.

Согласно дальнейшему варианту предохраняющее вещество является, без ограничения, антимикробным агентом в составах, описанных в данной заявке. По одному из вариантов состав включает консервант, такой как, например, метилпарабен, бисульфит натрия, тиосульфат натрия, аскорбат, хлорбутанол, тимеросал, парабены, бензиловый спирт, фенилэтанол и другие. Согласно другому варианту метилпарабен вводят в концентрации от примерно 0,05 % до примерно 1 %, от примерно 0,1 % до примерно 0,2 %. По другим вариантам гель готовят путем смешения воды, метилпарабена, гидроксиэтилцеллюлозы и цитрата натрия. Согласно еще одному варианту гель получают путем смешения воды, метилпарабена, гидроксиэтилцеллюлозы и ацетата натрия. Согласно другому варианту смесь стерилизуют в автоклаве при 120 ° C в течение примерно 20 мин, затем определяют величину pH, концентрацию метилпарабена и вязкость перед смешением с соответствующим количеством кортикостероида по изобретению.

Подходящие растворимые в воде консерванты, приемлемые для уха, которые применяют для доставки лекарств в носителе, включают бисульфит натрия, тиосульфат натрия, аскорбат, хлорбутанол, тимеросал, парабены, бензиловый спирт, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), фенилэтанол и другие. Обычно эти агенты содержатся в количествах от около 0,001 % до около 5 % по весу и, предпочтительно, в количестве от около 0,01 % до около 2 % по весу. По некоторым вариантам составы, совместимые с ухом, описанные в заявке не содержат консервантов.

#### **Ускорители проницаемости в мембрану окна улитки**

Согласно другому варианту состав содержит также один или более ускорителей проницаемости в мембрану окна улитки. Проницаемость через мембрану окна улитки ускоряется при наличии ускорителей проницаемости через мембрану окна улитки.

Ускорители проницаемости через мембрану окна улитки являются химическими соединениями, которые облегчают транспорт совместно введенных веществ через мембрану окна улитки. Ускорители проницаемости через мембрану окна улитки группируются в соответствии с их химической структурой. Поверхностно – активные вещества, как ионные, так и неионные, такие как лаурилсульфат натрия, лаурат натрия, полиоксиэтилен –2 – цетиловый эфир, лаурет–9 (laureth–9), додецилсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия, полиоксиэтилен –9– лауриловый эфир (PLE), Tween® 80, нонилфеноксиполиэтилен (NP–POE), полисорбаты и т.п. функционируют как ускорители проницаемости через мембрану окна улитки. Соли желчных кислот (такие как гликохолат натрия, деоксихолат натрия, таурохолат натрия, тауродигидрофузидат натрия, гликодигидрофузидат натрия и т. п.), жирные кислоты и их производные (такие как олеиновая кислота, каприловая кислота, моно- и диглицериды, лауриловые кислоты, ацилхолины, каприловые кислоты, ацилкарнитины, капраты натрия и т.п.), хелатирующие агенты (такие как EDTA, лимонная кислота, салицилаты и т.п.), сульфоксиды (такие как диметилсульфоксид (DMSO), децилметилсульфоксид и т.п.) и спирты (такие как этанол, изопропанол, глицерин, пропандиол и т.п.) также функционируют как ускорители проницаемости через мембрану окна улитки.

#### **Липосомы, проницаемые через мембрану окна улитки**

Липосомы или липидные частицы также могут применяться для инкапсулирования составов или композиций кортикостероидов. Фосфолипиды, которые осторожно диспергируются в водной среде, образуют многослойные везикулы с областями захваченной водной среды, разделяющими слои липидов. Обработка ультразвуком или турбулентное перешивание этих многослойных везикул приводят к образованию однослойных везикул, обычно называемых липосомами, имеющих размер равный примерно 10 – 1000 нм. Эти липосомы имеют много преимуществ в качестве носителей кортикостероидов или других фармацевтических агентов. Они являются биологически инертными, биоразлагаемыми, нетоксичными и не–антигенными. Липосомы имеют различные размеры и различные состав и поверхностные свойства. Кроме того, они способны захватывать большое число агентов и высвобождать такой агент в месте разрушения липосомы.

Подходящие фосфолипиды для приемлемых для уха липосом, представляют собой, например, фосфатидилхолины, этаноламины и серины, сфингомиелины, кардиолипины, плазмалогены, фосфатидиновые кислоты и цереброзиды, особенно те,

которые растворимы вместе с кортикостероидами в нетоксичных фармацевтически приемлемых органических растворителях. Предпочтительными фосфолипидами являются, например, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, лизофосфатидилхолин, фосфатидилглицерин и т.п. и их смеси, особенно цетин, например, в количестве от примерно 10 до примерно 30 %, предпочтительно от примерно 15 до примерно 25 % и, в особенности, в количестве примерно 20 %.

Для селективной модификации характеристик липосом можно применять липофильные добавки. Примеры таких добавок включают, например, стеариламин, фосфатиidinовую кислоту, токоферол, холестерин, гемисукцинат холестерина и экстракты ланолина. Количество применяемой липофильной добавки колеблется от 0,5 до 8 %, предпочтительно от 1,5 до 4 % и в особенности это количество составляет примерно 2 %. Вообще отношение количества липофильной добавки к количеству фосфолипида колеблется от примерно 1 : 8 до примерно 1 : 12 и, в частности, составляет примерно 1 : 10. Указанные фосфолипид, липофильная добавка и кортикостероид и другие фармацевтические соединения применяются в сочетании с нетоксичным фармацевтически приемлемым органическим растворителем, который растворяет указанные ингредиенты. Указанные растворители должны не только растворять кортикостероид полностью, но должны обеспечивать образование стабильных единичных двухслойных липосом. Система растворителей включает диметилизосорбид и тетрагликоль (гликофурал, полиэтиленгликолевый эфир тетрагидрофурфурилового спирта) в количестве от около 8 % до примерно 30 %. В указанной системе растворителей отношение количества диметилизосорбида к количеству тетрагликоля находится в пределах от примерно 2 : 1 до примерно 1 : 3, в частности, от примерно 1 : 1 до примерно 1 : 2,5 и предпочтительно равно примерно 1 : 2. Количество тетрагликоля в конечной композиции колеблется от 5 до 20 %, в частности от 5 до 15 % и предпочтительно равно примерно 10 %. Количество диметилизосорбида в конечной композиции находится в пределах от 3 до 10 %, в частности от 3 до 7 % и предпочтительно равно примерно 5 %.

Термин "органический компонент", применяемый в данной заявке, относится к смесям, содержащим указанные фосфолипид, липофильную добавку и органические растворители. Кортикостероид может быть растворен в органическом компоненте или в других средствах для поддержания полной активности агента. Количество кортикостероида в конечной композиции может колебаться от 0,1 до 5 %. Кроме того,

другие ингредиенты, такие как антиоксиданты, могут быть добавлены к органическому компоненту. Примеры включают токоферол, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, аскорбилпальмитат, аскорбилолеат и т.п.

Согласно другим вариантам приемлемые для уха составы, включающие гели и композиции с повышенной вязкостью, содержат так же эксципиенты, другие медицинские и фармацевтические агенты, носители, адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие и эмульгирующие агенты, промоторы растворения, соли, солубилизаторы, антивспенивающий агент, диспергирующий агент, смачивающий агент, поверхностно – активное вещество и их комбинации.

Подходящие носители для приемлемых для уха составов, описанных в заявке, включают, но без ограничения, любой фармацевтически приемлемый растворитель, совместимый с физиологическим окружением целевой структуры уха. По другим вариантам основой служит комбинация фармацевтически приемлемого поверхностно – активного вещества и растворителя.

Согласно некоторым вариантам другие эксципиенты включают стеарилфумарат натрия, цетилсульфат диэтаноламина, изостеарат, полиэтоксилированное касторовое масло, ноноксил 10, октоксинол 9, лаурилсульфат натрия, эфиры сорбитана (монолаурат сорбитана, моноолеат сорбитана, монопальмитат сорбитана, моностеарат сорбитана, сесквиолеат сорбитана, триолеат сорбитана, тристеарат сорбитана, лаурат сорбитана, олеат сорбитана, пальмитат сорбитана, стеарат сорбитана, диолеат сорбитана, сесквизостеарат сорбитана, сесквистеарат сорбитана, триизостеарат сорбитана), лецитин, их фармацевтически приемлемые соли и комбинации и смеси.

Согласно другим вариантам носителем является полисорбат. Полисорбаты представляют собой неионные поверхностно – активные вещества на основе эфиров сорбитана. Полисорбаты, пригодные для применения по изобретению, включают, но без ограничения, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 80 (Tween 80) и любые их комбинации или смеси. По другим вариантам полисорбат 80 применяется в качестве фармацевтически приемлемого носителя.

По одному из вариантов составы, приемлемые для уха, с повышенной вязкостью, растворимые в воде, на основе глицерина, применяемые при приготовлении носителей для фармацевтической доставки, включают по меньшей мере один кортикостероид, содержащий по меньшей мере примерно 0,1% водорастворимого глицерина или более. По некоторым вариантам количество кортикостероида колеблется между примерно 1 % и примерно 95 %, между примерно 5 % и примерно 80 %, между примерно 10 % и

примерно 60 % или более от веса или объема всего фармацевтического состава. Согласно некоторым вариантам количество соединения (-ий) в каждом терапевтически приемлемом составе на основе кортикостероида выбирается таким образом, чтобы  
5 подходящая доза получалась в любой стандартной дозированной форме соединения. Во внимание принимаются такие факторы, как растворимость, биодоступность, биологический период полусуществования, метод введения, срок годности препарата, а  
10 также другие фармакологические факторы.

Если это желательно, приемлемые для уха фармацевтические гели содержат также соразтворители и буферные агенты. Подходящие растворимые в воде буферные  
15 агенты являются карбонатами щелочных и щелочно-земельных металлов, фосфатами, бикарбонатами, цитратами, боратами, ацетатами, сукцинатами и т.п. Например, это могут быть фосфат натрия, цитрат натрия, борат натрия, ацетат натрия, бикарбонат  
20 натрия, карбонат натрия и трометамин (TRIS). Эти агенты находятся в количествах, достаточных для поддержания величины pH системы равного  $7,4 \pm 0,2$  и, предпочтительно, 7,4. Как таковой, буферный агент содержится в количестве до 5% в расчете на вес всей композиции.

Соразтворители применяют для увеличения растворимости кортикостероида, однако некоторые кортикостероиды или другие фармацевтические соединения являются нерастворимыми. Их часто суспендируют в полимерном носителе при  
25 помощи подходящего суспендирующего агента или агента, повышающего вязкость.

Более того, некоторые фармацевтические эксципиенты, разбавители или носители потенциально ототоксичны. Например, бензалконийхлорид, распространенный консервант, является ототоксичным и потенциально вредным при  
35 введении в вестибулярную или кохлеарную структуры. При получении состава кортикостероида с контролируемым высвобождением следует избегать или комбинировать соответствующие эксципиенты, разбавители или носители для  
40 уменьшения количества или устранения потенциальных ототоксичных компонентов из состава или для уменьшения количества таких эксципиентов, разбавителей или носителей. Можно, чтобы состав на основе кортикостероида с контролируемым  
45 высвобождением включал отозащитные агенты, такие как антиоксиданты, альфа – липоевую кислоту, кальций, фосфомицин или хелаторы железа, для противодействия потенциальным ототоксичным эффектам, которые могут проявиться при применении  
50 конкретных терапевтических агентов или эксципиентов, разбавителей или носителей.

## Способы лечения

### Методы и схемы дозирования

5           Лекарства, доставляемые во внутреннее ухо, вводятся системно оральным, внутривенным или внутримышечным способом. Однако системное введение в случае патологий, локальных для внутреннего уха, повышает вероятность появления системной токсичности и неблагоприятных побочных эффектов и создает  
10           непродуктивное распределение лекарства, когда высокий уровень лекарства обнаруживается в сыворотке и, соответственно, меньший уровень лекарства обнаруживается во внутреннем ухе.

15           Инtratимпаническая инъекция терапевтических агентов является методом инъекции терапевтического агента в участок сзади барабанной перепонки в среднем и/или внутреннем ухе. Согласно одному варианту составы, описанные в заявке, вводят непосредственно в мембрану окна улитки путем транстимпанической инъекции.  
20           Согласно другому варианту составы на основе кортикостероида, приемлемые для уха, описанные в данной заявке вводят на поверхность мембраны окна улитки при не-тимпаническом подходе к внутреннему уху. Согласно дополнительным вариантам состав, описанный в заявке, вводят на поверхность мембраны окна улитки  
25           хирургическим путем, включающим модификацию гребешка улитки. Согласно одному из вариантов система доставки представляет собой шприц с иглой, которая способна проколоть барабанную перепонку и непосредственно доставить лекарство в мембрану  
30           окна улитки или гребешок улитки во внутреннем ухе.

          По некоторым вариантам игла в шприце шире иглы 18 Gauge. Согласно еще одному варианту игла имеет размер от 18 Gauge до 31 Gauge. Согласно другому  
35           варианту игла имеет размер от 25 Gauge до 30 Gauge. В зависимости от густоты или вязкости композиций или составов на основе кортикостероида размер (калибр) шприца или иглы может меняться.

40           Согласно еще одному варианту игла представляет собой гиподермическую иглу, используемую для мгновенной доставки геля. Гиподермическая игла может быть одноразовой или съемной. Согласно некоторым вариантам шприц можно применять для доставки фармацевтически приемлемых гелей, содержащих кортикостероид, когда игла  
45           имеет люэровский разъем с тугой посадкой или люэровский разъем с резьбой. Согласно одному из вариантов шприц является гиподермическим. По другому варианту шприц изготовлен из пластика или стекла. Еще по одному варианту стеклянный  
50           гиподермический шприц является одноразовым. Согласно еще одному варианту

стеклянный шприц способен к стерилизации. Согласно другому варианту стерилизацию проводят в автоклаве. Согласно еще одному варианту шприц включает цилиндрический корпус, где перед применением содержится гелевый состав. По другим вариантам шприц содержит цилиндрический корпус, где перед применением содержится фармацевтически приемлемая композиция на основе кортикостероида и где удобно смешивать ее с подходящим фармацевтически приемлемым буфером. Согласно другим вариантам шприц может содержать другие эксципиенты, стабилизаторы, суспендирующие агенты, разбавители или их комбинацию для стабилизации или стабильного хранения кортикостероида или других фармацевтических соединений, содержащихся в шприце.

Согласно некоторым вариантам шприц содержит цилиндрический корпус, при этом корпус разделен на отделения таким образом, что в каждом отделении может храниться по меньшей мере один компонент приемлемого для уха гелевого состава на основе кортикостероида. Согласно дальнейшему варианту шприц, содержащий корпус с отделениями, дает возможность смешивать компоненты до инъекции в среднее ухо или во внутреннее ухо. Согласно другим вариантам система доставки включает множество шприцов, при этом каждый шприц из этого множества содержит, по меньшей мере, один компонент гелевого состава, и каждый компонент предварительно смешан до инъекции или смешан после инъекции. Согласно еще одному варианту шприцы, описанные в данной заявке, включают по меньшей мере один резервуар и по меньшей мере один резервуар содержит кортикостероид или фармацевтически приемлемый буфер или агент, регулирующий вязкость, например, гелеобразующий агент, или их комбинацию. Коммерчески доступные устройства для инъекции применяют в их самой простой форме в виде шприцов из пластика, готовых к употреблению, содержащих цилиндр шприца, набор с иглой, поршень со штоком и фланец, для осуществления интратимпанической инъекции.

Согласно некоторым вариантам устройство для доставки является приспособлением, предназначенным для введения терапевтических агентов в среднее и/или внутреннее ухо. Только в качестве примера можно указать GYRUS Medical GmbH, который предлагает микроотоскопы для визуализации и доставки лекарства в нишу окна улитки; Arenberg описал устройство для лечения для доставки жидкостей в структуры внутреннего уха в патентах США №№ 54218186 5477529 и 5476446, каждый из которых включен в данную заявку в качестве ссылки. В заявке США на патент № 08/874208, также включенной в качестве ссылки, описан хирургический способ

имплантации трубчатого канала для передачи жидкости для доставки терапевтических агентов во внутреннее ухо. В заявке США на патент № 2007/0167918, также включенной в данную заявку в качестве ссылки, описаны объединенные ушной аспиратор и мерник для препарата и введения лекарства интратимпанической инъекцией.

Составы, описанные в заявке, и методы их введения также можно применять для прямой установки или перфузии отделов внутреннего уха. Так, описанные в заявке составы можно применять в хирургии, включая, без ограничения, кохлеостомию, лабиринтотомию, мастоидектомию, станедектомию, эндолимфатическую сккулотомию и т.п.

Композиции и составы, содержащие кортикостероид и приемлемые для уха, описанные в данной заявке вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. В случае терапевтического применения композиции на основе кортикостероида вводят пациенту, уже страдающему от аутоиммунного заболевания, состояния или расстройства, в количестве, достаточном для лечения или, по меньшей мере, частичной остановки симптомов болезни, состояния или расстройства. Количества, являющиеся эффективными для этой цели, зависят от степени серьезности и течения болезни, расстройства или состояния, предыдущей терапии, статуса здоровья пациента и ответа на лекарства, а также от суждения лечащего врача.

В случае, когда состояние больного не улучшается, по указанию врача введение кортикостероида может назначаться в течение продолжительного периода времени, включая введение в течение всей жизни пациента для улучшения или контролирования или ограничения симптомов болезни или состояния.

В случае, когда состояние пациента не улучшается, по указанию врача соединения могут вводиться непрерывно; альтернативно, доза вводимого лекарства может быть временно уменьшена или временно отменена на какой-то определенный промежуток времени (то есть "отдых от лекарства"). Продолжительность этого отдыха колеблется от 2 дн до 1 года, включая, только в качестве примера, 2 дня, 3 дн, 4 дн, 5 дн, 6 дн, 7 дн, 10 дн, 12 дн, 15 дн, 20 дн, 28 дн, 35 дн, 50 дн, 70 дн, 100 дн, 120 дн, 150 дн, 180 дн, 200 дн, 250 дн, 280 дн, 300 дн, 320 дн, 350 дн и 365 дн. Уменьшение дозы во время "отдыха от лекарства" может составлять 10 – 100 %, включая, только в качестве примера только 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % и 100 %.

Как только происходит улучшение аутоиммунного состояния пациента, вводится поддерживающая доза кортикостероида, если это необходимо. Затем величина дозы или частота введения, или и то и другое, могут уменьшаться как функция симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшение болезни, расстройства или состояния. Согласно некоторым вариантам пациентам требуется лечение на длительной основе с перерывами при любом возобновлении симптомов.

Количество кортикостероида в таком случае будет зависеть от таких факторов, как вид конкретного соединения, состояние болезни и степень ее серьезности, определенных обстоятельств, сопутствующих болезни, включая, например, вид кортикостероида, метод введения, вид аутоиммунного заболевания, участка, на который направлено лечение и субъекта, подвергающегося лечению. Однако, в общем, дозы, применяемые для лечения взрослого человека, обычно находятся в пределах 0,02 – 50 мг/одно введение, предпочтительно 1 – 15 мг/одно введение. Желательная доза может быть одноразовой или может быть разделена на несколько доз, вводимых одновременно (или в течение короткого промежутка времени) или с подходящими интервалами.

Согласно некоторым вариантам вначале вводят конкретный кортикостероид и затем вводят другой состав или другой кортикостероид.

#### **Фармакокинетика составов с контролируемым высвобождением**

Согласно одному из вариантов составы, описанные в заявке, обеспечивают немедленное высвобождение кортикостероида из состава, или в течение 1 мин, или в течение 5 мин, или в течение 10 мин, или в течение 15 мин, или в течение 30 мин, или в течение 60 мин, или в течение 90 мин. Согласно другим вариантам терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного кортикостероида высвобождается из состава немедленно, или в течение 1 мин, или в течение 5 мин, или в течение 10 мин, или в течение 15 мин, или в течение 30 мин, или в течение 60 мин, или в течение 90 мин. Согласно некоторым вариантам состав содержит фармацевтически приемлемый для уха гель, обеспечивающий немедленное высвобождение по меньшей мере одного кортикостероида. Дополнительные варианты состава могут также включать агент, который повышает вязкость составов, описанных в заявке.

Согласно другому или другим вариантам состав обеспечивает пролонгированное высвобождение по меньшей мере одного кортикостероида. По некоторым вариантам диффузия по меньшей мере одного кортикостероида из состава происходит в течение промежутка времени, превышающего 5 мин, или 15 мин, или 30 мин, или 1 ч, или 4 ч,

или 6 ч, или 12 ч, или 18 ч, или 1 день, или 2 дня, или 3 дня, или 4 дня, или 5 дн, или 6 дн, или 7 дн, или 10 дн, или 12 дн, или 14 дн, или 18 дн, или 21 день, или 25 дн, или 30 дн, или 45 дн, или 2 мес, или 3 мес, или 4 мес, или 5 мес, или 6 мес, или 9 мес, или 1 год.

По другим вариантам терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного кортикостероида высвобождается из состава в течение промежутка времени, превышающего 5 мин, или 15 мин, или 30 мин, или 1 ч, или 4 ч, или 6 ч, или 12 ч, или 18 ч, или 1 день, или 2 дн, или 3 дн, или 4 дн, или 5 дн, или 6 дн, или 7 дн, или 10 дн, или 12 дн, или 14 дн, или 18 дн, или 21 дн, или 25 дн, или 30 дн, или 45 дн, или 2 мес, или 3 мес, или 4 мес, или 5 мес, или 6 мес, или 9 мес или 1 год.

Согласно другим вариантам состав обеспечивает как немедленное высвобождение, так и пролонгированное высвобождение кортикостероида. По другим вариантам состав содержит композицию с немедленным высвобождением и композицию с пролонгированным высвобождением в отношении 0,25 : 1 или в отношении 0,5 : 1, или в отношении 1 : 1 или в отношении 1 : 2, или в отношении 1 : 3, или в отношении 1 : 4, или в отношении 1 : 5, или в отношении 1 : 7, или в отношении 1 : 10, или в отношении 1 : 15 или в отношении 1 : 20. Согласно еще одному варианту состав обеспечивает немедленное высвобождение первого кортикостероида и пролонгированное высвобождение второго кортикостероида или другого терапевтического агента. Согласно другим вариантам состав обеспечивает немедленное высвобождение и пролонгированное высвобождение по меньшей мере одного кортикостероида и по меньшей мере одного терапевтического агента. Согласно некоторым вариантам состав содержит композицию с немедленным высвобождением и композицию с пролонгированным высвобождением первого кортикостероида и второго терапевтического агента в отношении 0,25 : 1 или в отношении 0,5 : 1, или в отношении 1 : 1 или в отношении 1 : 2, или в отношении 1 : 3, или в отношении 1 : 4, или в отношении 1 : 5, или в отношении 1 : 7, или в отношении 1 : 10, или в отношении 1 : 15 или в отношении 1 : 20.

Согласно конкретному варианту состав обеспечивает терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного кортикостероида в месте заболевания практически при отсутствии системного воздействия. Согласно дополнительному варианту состав обеспечивает терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного кортикостероида в месте заболевания практически без заметного системного воздействия. Согласно другим вариантам состав обеспечивает

терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного кортикостероида в месте заболевания с небольшим или незаметным системным воздействием.

Комбинация композиций на основе кортикостероидов с немедленным высвобождением, замедленным высвобождением и/или пролонгированным высвобождением может быть объединена с другими фармацевтическими агентами, а также с эксципиентами, разбавителями, стабилизаторами, агентами, регулирующими тоничность и другими компонентами, описанными в данной заявке. В зависимости от используемого кортикостероида, желаемой густоты или вязкости или выбранного метода доставки альтернативные аспекты описанных в заявке вариантов объединяются с вариантами композиций с немедленным высвобождением, замедленным высвобождением и/или пролонгированным высвобождением, соответственно.

Согласно некоторым вариантам фармакокинетика составов на основе кортикостероидов, описанные в заявке, определяется путем инъекции состава на поверхность мембраны окна улитки или вблизи нее испытуемого животного (включая, например, морскую свинку или шиншиллу). В определенный момент времени (например, через 6 ч, 12 ч, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дн, 6 дн, или 7 дн во время периода определения фармакокинетика состава в течение 1 нед) испытуемое животное умерщвляют и исследуют образец перилимфы объемом 5 мл. Внутреннее ухо удаляют и определяют в нем наличие кортикостероида. Если необходимо, определяют уровень кортикостероида в других органах. Системный уровень кортикостероида измеряют, отбирая образец крови у испытуемого животного. Для определения того, не вредит ли состав слухимости, можно исследовать слух испытуемого животного.

Альтернативно, берут внутреннее ухо (удаленное у испытуемого животного) и измеряют миграцию кортикостероида. Другой альтернативой является измерение миграции кортикостероида на *in vitro* модели мембраны окна улитки.

#### **Наборы / изделия**

Данное изобретение предусматривает также наборы для профилактики, лечения или ослабления симптомов болезни или расстройства у млекопитающего. Такие наборы обычно включают одну или более композиций или устройств с контролируемым высвобождением кортикостероида, описанных в данной заявке, и инструкции по применению набора. Изобретение охватывает также применение одной или более композиций на основе кортикостероида с контролируемым высвобождением для изготовления медикаментов для лечения, ослабления, уменьшения или улучшения

симптомов заболевания, дисфункции или расстройства у млекопитающего, такого как человек, который страдает от заболевания внутреннего уха, которого подозревают в развитии этого заболевания или который рискует заболеть этой болезнью.

Согласно некоторым вариантам наборы включают носитель, упаковку или контейнер, который имеет отделения для помещения одного или более таких контейнеров, как флаконы, пробирки и т.п., при этом каждый из контейнеров включает один из элементов, применяемых при осуществлении метода, описанного в заявке. Подходящие контейнеры включают, например, бутылочки, флаконы, шприцы и пробирки для испытаний. Согласно другим вариантам контейнеры изготавливают из различных материалов, таких как стекло или пластик.

Изделия, предусмотренные данным изобретением. Включают упаковочные материалы. Упаковочные материалы для упаковки фармацевтических продуктов также охвачены данным изобретением. См., например, патенты США №№ 5323907, 5052558 и 5033252. Примеры таких материалов включают, но без ограничения, блистерные упаковки, флаконы, пробирки, ингаляторы, насосы, пакеты, ампулы, шприцы, бутылочки и любую другую упаковку, пригодную для помещения выбранного состава и метода введения и способа лечения. Широкий набор композиций на основе кортикостероидов, предусмотрен данным изобретением. Как и разнообразные методы лечения любой болезни, расстройства или состояния, которые выигрывают при введении кортикостероида с контролируемым высвобождением во внутреннем ухе.

По некоторым вариантам набор включает один или несколько дополнительных контейнеров, каждый с одним или более различными материалами (такими как реагенты, возможно в концентрированном виде, и/или устройства), желательными с коммерческой точки зрения и точки зрения пользователя, для применения описанного состава. Неограничивающие примеры таких материалов включают, без ограничения, буферы, разбавители, наполнители, иглы, шприцы, носитель, упаковка, контейнер, этикетки к ампулам и пробиркам с указанием содержимого и/или

## ПРИМЕРЫ

### Пример 1 – Приготовление состава или средства термообратимого геля дексаметазона

| Ингредиент   | Количество (мг/г состава) |
|--------------|---------------------------|
| Дексаметазон | 20,0                      |
| Метилпарабен | 1,0                       |

|                          |       |
|--------------------------|-------|
| HPMC                     | 10,0  |
| Poloxamer 407            | 180,0 |
| Буфер TRIS HCl ( 0,1 М ) | 789,0 |

Навеску геля весом 10 г, содержащего 2,0 % дексаметазона готовят путем суспендирования 1,80 г Poloxamer 407 (BASF Corp.) в 5,0 г буфера TRIS HCl (0,1 М) и перемешивают ингредиенты в течение ночи при 4° С для обеспечения полного растворения. Добавляют дексаметазон (200 мг), гидроксипропилметилцеллюлозу (100 мг), метилпарабен (10 мг) и снова буфер TRIS HCl (0,1 М) (2,89 г) и снова перемешивают до полного растворения. Смесь хранят при температуре ниже комнатной до применения.

Пример 2 – Приготовление мукоадгезива, термообратимого геля на основе преднизолона

| Ингредиент               | Количество (мг/г состава) |
|--------------------------|---------------------------|
| Преднизолон              | 30                        |
| Метилпарабен             | 1,0                       |
| HPMC                     | 10,0                      |
| Carbopol 934P            | 2,0                       |
| Poloxamer 407            | 180,0                     |
| Буфер TRIS HCl ( 0,1 М ) | 787,0                     |

Навеску мукоадгезива, геля весом 10 г, содержащего 2 % преднизолона, получают путем суспендирования 2,0 мг Carbopol 934P и 1,80 г Poloxamer 407 (BASF Corp.) в 5,00 г буфера TRIS HCl и эти компоненты перемешивают в течение ночи при 4° С до полного растворения. Добавляют преднизолон, гидроксипропилметилцеллюлозу (100 мг), метилпарабен (10 мг) и снова буфер TRIS HCl (0,1 М) (2,87 г) и снова перемешивали до полного растворения. Смесь до применения хранят при температуре ниже комнатной.

Пример 3 – Приготовление состава или средства термообратимого геля, содержащего 2,5% дексаметазона и циклодекстрин

| Ингредиент | Количество (мг/г состава) |
|------------|---------------------------|
|------------|---------------------------|

|                          |       |
|--------------------------|-------|
| 5% раствор CD            | 500,0 |
| Метилпарабен             | 1,0   |
| Poloxamer 407            | 180,0 |
| Буфер TRIS HCl ( 0,1 М ) | 317,0 |

Poloxamer 407 (BASF Corp.) суспендируют в буфере TRIS HCl (0,1 М) и перемешивают компоненты в течение ночи при 4° С до полного растворения. Добавляют раствор циклодекстрина и метилпарабен и снова перемешивают до полного растворения. Перед применением смесь хранят при температуре ниже комнатной.

Пример 4 – Приготовление содержащего циклодекстрин мукоадгезива, термообратимого геля дексаметазона

| Ингредиент               | Количество (мг/г состава) |
|--------------------------|---------------------------|
| 5% раствор CD            | 500,0                     |
| Метилпарабен             | 1,0                       |
| Poloxamer 407            | 180,0                     |
| Carbopol 934P            | 2,0                       |
| Буфер TRIS HCl ( 0,1 М ) | 317,0                     |

Carbopol 934P и Poloxamer 407 (BASF Corp.) суспендируют в буфере TRIS HCl (0,1 М) и перемешивают до полного растворения в течение ночи при 4° С. Добавляют раствор циклодекстрина и метилпарабен и продолжают перемешивание до полного растворения. Перед применением смесь хранят при температуре ниже комнатной.

Пример 5 – Приготовление термообратимого гелевого состава и средства на основе дексаметазона, содержащего порошок дексаметазона микронного размера

| Ингредиент          | Количество (мг/г состава) |
|---------------------|---------------------------|
| Дексаметазон        | 20,0                      |
| ВНТ                 | 0,002                     |
| Poloxamer 407       | 160,0                     |
| Буфер PBS ( 0,1 М ) | 9,0                       |

Навеску геля весом 10 г, содержащего 2,0 % микронизированного дексаметазона, 13,8 мг дигидрата двухосновного фосфата натрия, USP (Fisher Scientific) + 3,1 мг моногидрата одноосновного фосфата натрия, USP (Fisher Scientific) + 74 мг хлорида натрия, USP (Fisher Scientific) растворяют в 8,2 г стерильной отфильтрованной деионизированной воды и устанавливали величину pH равной 7,4 при помощи 1 М NaOH. Буферный раствор охлаждают, при перемешивании добавляют 1,6 г Poloxamer'a 407 (BASF Corp., содержит примерно 100 м. д. ВНТ), раствор перемешивают до растворения Poloxamer'a. Poloxamer отфильтровывают в стерильных условиях, используя стерильный фильтр на шприце из PVDF, 33 мм (Millipore Corp.) и помещают в стерильные стеклянные флаконы (Wheaton) объемом 2 мл в асептических условиях, флаконы закрывают стерильными пробками из бутилкаучука (Kimble) и обжимают пробки пломбами из Al, 13 мм, (Kimble). В отдельные чистые флаконы, откуда были удалены пирогенны, помещают 20 мг микронизированного дексаметазона (Spectrum chemicals), флаконы закрывают стерильными пробками из бутилкаучука (Kimble) и обжимают пробки пломбами из Al, 13 мм, (Kimble), флаконы стерилизовали в условиях сухого нагревания (Fisher Scientific Isotemp oven) в течение 7 ч при температуре 140 °C. Перед введением препарата во флакон, содержащий 20 мг стерильного микронизированного дексаметазона при помощи иглы калибра 21G (Becton Dickinson), присоединенной к стерильному шприцу объемом 1 мл (Becton Dickinson), суспензию тщательно перемешивали путем встряхивания для обеспечения гомогенности суспензии. Затем суспензию извлекали при помощи шприца с иглой калибром 21G и затем эту иглу заменяли иглой 27G для введения препарата.

Пример 6 – Приготовление состава термообратимого геля с микронизированным преднизолоном, содержащего ускоритель проницаемости

| Ингредиент             | Количество (мг/г состава) |
|------------------------|---------------------------|
| Преднизон              | 20,0                      |
| Метилпарабен           | 1,0                       |
| Додецилмальтозид (A3)  | 1,0                       |
| HPMC                   | 10,0                      |
| Poloxamer 407          | 180,0                     |
| Буфер TRIS HCl (0,1 М) | 789,0                     |

10 г навеску геля, содержащего 2,0 % микронизованного преднизона, готовят путем суспендирования 1,80 г Poloxamer 407 (BASF Corp.) в 5,00 г буфера TRIS HCl (0,1 М) и перемешивают компоненты в течение ночи при 4° С до полного растворения. Добавляют преднизон (200 мг), гидроксипропилметилцеллюлозу (100 мг), метилпарабен (10 мг) и додецилмальтозид (10 мг) и дополнительное количество буфера TRIS HCl (0,1 М) (2,89 г) и перемешивают до достижения полного растворения смеси. Смесь выдерживают при температуре ниже комнатной перед применением.

Пример 7 – Влияние величины pH на разложение продуктов в автоклаве для 17 % Poloxamer'a 407 NF/2 % фосфата дексаметазона (DSP) в буфере PBS.

Исходный раствор 17 % Poloxamer'a 407/2 % фосфата дексаметазона (DSP) готовят путем растворения 351,4 мг хлорида натрия (Fisher Scientific), 302,1 мг безводного двухосновного фосфата натрия (Fisher Scientific), 122,1 мг безводного одноосновного фосфата натрия (Fisher Scientific) и 2,062 г фосфата дексаметазона (DSP) в 79,3 г стерильной отфильтрованной деионизированной воды. Раствор охлаждают на водяной бане, охлаждаемой льдом, и затем при перемешивании впрыскивают в этот холодный раствор 17,05 г Poloxamer'a 407 NF (SPECTRUM CHEMICALS). Эту смесь перемешивают до полного растворения полоксамера. Затем измеряют величину pH этого раствора.

**17 % Poloxamer 407/2 % фосфата дексаметазона (DSP) в буфере PBS с pH 5,3.** Берут аликвоту (примерно 30 мл) вышеописанного раствора и устанавливают величину pH равную 5,3 путем добавления 1 М HCl.

**17 % Poloxamer 407/2 % фосфата дексаметазона (DSP) в PBS с pH равным 8,0.** Берут аликвоту (примерно 30 мл) вышеописанного раствора и устанавливают величину pH равную 8,0 путем добавления 1 М NaOH.

Буфер PBS (pH 7,3) готовят путем растворения 805,5 мг хлорида (Fisher Scientific), 606 мг безводного двухосновного фосфата натрия (Fisher Scientific), 247 мг безводного одноосновного фосфата натрия (Fisher Scientific), затем добавляют стерильную отфильтрованную деионизированную воду до 200 г.

2 %-ный раствор фосфата дексаметазона (DSP) в PBS с pH 7,3 готовят путем растворения 206 мг фосфата дексаметазона (DSP) в буфере PBS и затем добавляют буфер PBS до 10 г.

По 1 мл образцов помещают в стеклянные флаконы объемом 3 мл с завинчивающимися крышками (с футеровкой из каучука) и плотно закрывают эти

флаконы. Флаконы помещают в автоклав Market Forge-sterilmatic (медленные жидкости) и стерилизуют при 250 °F в течение 15 мин. После выдержки в автоклаве образцы оставляют охлаждаться до комнатной температуры и затем помещают в холодильник. Образцы гомогенизируют, встряхивая флаконы на холоду.

Осматривают внешний вид (то есть изменение цвета и/или осаждение) и записывают полученные наблюдения. 2%-ный DSP в одном PBS менял цвет (бледно-желтый) и происходило некоторое осаждение, в то время как образцы, содержащие Poloxamer, не меняли цвет. В образцах, содержащих Poloxamer, осаждение происходило только при pH равном 5,3.

Проводят HPLC с применением Agilent 1200, снабженного колонкой Luna C18 (2) 3 мкм, 100 Å, 250 x 4,6 мм, с градиентом 30 – 80 ацетонитрила (1 – 10 мин) (смесь вода – ацетонитрил, содержащая 0,05 % TFA) в течение 15 мин. Основные пики показаны в таблице внизу. Образцы разбавляют, отбирая 30 мкл образца и растворяют в 1,5 мл смеси 1 : 1 ацетонитрил – вода. Степень чистоты образцов перед помещением в автоклав была всегда больше 99 %.

**Таблица 1. Свойства образцов, содержащих дексаметазон, фосфат натрия (DSP) после выдержки в автоклаве**

|                                   | Внешний вид                | % DSP | % Dex<br>(RRT = 1,27) | % RRT<br>от 1,54 | % RRT от<br>1,68 |
|-----------------------------------|----------------------------|-------|-----------------------|------------------|------------------|
| 2 % DSP pH = 7,3                  | Желтоватый                 | 89    | 6,5                   | 1,41             | -                |
| 17 % 407/2% DSP PBS,<br>pH = 5,3  | Осадок                     | 53    | 45,9                  | 0,48             | 0,56             |
| 17 % 407/2 % DSP PBS,<br>pH = 7,3 | Прозрачный<br>раствор/гель | 88    | 10                    | 0,79             | -                |
| 17 % 407/2 % DSP PBS,<br>pH = 8,0 | Прозрачный<br>раствор/гель | 92    | 4,9                   | 1,18             | -                |

Степень чистоты перед помещением в автоклав составляла 99+ % для всех образцов.

**Пример 8 – Влияние выдержки в автоклаве на профиль высвобождения и величину вязкости смеси 17 % Poloxamer'a 407/2 % фосфата дексаметазона (DSP) в PBS**

Аликвоту образца из примера 6 (после выдержки и до выдержки в автоклаве) оценивают, определяя профиль высвобождения и вязкость, для определения влияния стерилизации при нагревании на свойства геля.

Растворение проводят при температуре 37° С во вставках Snapwell (поликарбонатная мембрана диаметром 6,5 мм с размером пор 0,4 мкм). 0,2 мл геля помещают во вставку и оставляют до затвердевания, затем 0,5 мл помещают в резервуар и встряхивают с применением орбитального шейкера Labline (70 об/мин). Образцы отбирают каждый час (0,1 мл отбирают и заменяют теплым буфером). Образцы анализируют на концентрацию Poloxamer'a в УФ при длине волны 624 нм, используя метод с тиоцианатом кобальта, в сравнении со стандартной калибровочной кривой внешнего стандарта. 20 мкл образца смешивают с 1980 мкл раствора тиоцианата кобальта с концентрацией 15 мМ и измеряют абсорбцию при длине волны 625 нм, применяя спектрофотометр Evolution 160 UV/Vis (Thermo Scientific).

Количество высвобождающегося агента рассчитывают по уравнению Корсмеера – Пеппаса

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

где Q – количество ушного агента, высвободившегося за время t, Q<sub>∞</sub> - общее высвободившееся количество ушного агента, k – константа высвобождения n порядка, n – безразмерное число, связанное с механизмом растворения, и b - отрезок оси, характеризующий начальное быстрое высвобождение, где n = 1 характеризует механизм контролируемой эрозии. Среднее время растворения (MDT) является суммой различных периодов времени, когда молекулы лекарства остаются в матрице перед высвобождением, деленной на общее число молекул. Эту величину рассчитывают по формуле:

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

Вязкость измеряют при помощи вискозиметра Брукфильда RVDV-II+P со шпинделем CPE-51, вращающимся со скоростью 0,08 об/мин (скорость сдвига 0,31 с<sup>-1</sup>), снабженного прибором, контролирующим температуру воды в рубашке (от 15 до 34 °С со скоростью 1,6 °С/мин). Tgel определяют как точку перегиба кривой, когда возникает повышение вязкости вследствие перехода золя в гель.

**Таблица 2. Влияние выдержки в автоклаве на профиль высвобождения и вязкость состава 17 % Poloxamer 407 NF/ 2 % дексаметазона фосфата натрия (DSP) в PBS**

|                 | MDT (ч) | Tgel ( ° C ) | Макс. вязкость*<br>(Пас) |
|-----------------|---------|--------------|--------------------------|
| До автоклава    | 3,2     | 25           | 403                      |
| После автоклава | 3,2     | 26           | 341                      |

\*Максимальная кажущаяся вязкость в гелеобразном состоянии (до 37 °C) при скорости сдвига 0,31 с<sup>-1</sup>.

Результаты показывают, что выдержка в автоклаве состава 17 % Poloxamer 407 NF/ 2 % фосфата дексаметазона (DSP) для стерилизации при нагревании оказывает небольшое влияние на вязкость и профиль высвобождения.

Пример 9 – Влияние добавки вторичного полимера на продукты разложения и величину вязкости состава, содержащего 2% фосфата дексаметазона (DSP) и 17% Poloxamer 407 NF после термической стерилизации (в автоклаве)

**Раствор А.** Раствор с pH 7,0, содержащий натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы (CMC) в буфере PBS готовят путем растворения 178,35 мг хлорида натрия (Fisher Scientific), 300,5 мг безводного двухосновного фосфата натрия (Fisher Scientific), 126,6 мг безводного одноосновного фосфата натрия (Fisher Scientific) в 78,4 мл стерильной отфильтрованной деионизированной воды, затем добавляют 1 г Blanose 7M65 CMC (Hercules, вязкость 5450 сП, 2 %) и нагревают для растворения и затем охлаждают полученный раствор.

Раствор с pH равным 7,0, содержащий 17 % Poloxamer 407 NF/ 1 % CMC/ 2 % фосфата натрия дексаметазона (DSP) в буфере PBS получают путем охлаждения 8,1 г раствора А в ледяной бане и последующего добавления 205 мг натриевой соли фосфата дексаметазона (DSP) и перемешивания полученной смеси. В холодный раствор разбрызгивают 1,74 г полксамера (Poloxamer 407 NF) (Spectrum Chemicals) и перемешивают раствор. Это перемешивание продолжают до полного растворения полксамера.

2 мл образца полученного раствора помещают в стеклянный флакон объемом 3 мл с закручивающейся крышкой (с каучуковой футеровкой) и плотно закрывают этот флакон. Флакон помещают в автоклав Market Forge–Sterilmatic и стерилизуют при температуре 250 °F в течение 25 мин. Затем флакон вынимают из автоклава, охлаждают

до комнатной температуры и помещают в холодильник. Образец гомогенизируют при перемешивании в холодном состоянии.

После выдержки в автоклаве не наблюдалось ни осаждения, ни изменения цвета. HPLC проводят, как описано в примере 6. Были обнаружены продукты разложения вследствие гидролиза дексаметазона в количестве менее 1%, то есть состав является стабильным при стерилизации в автоклаве.

Вязкость измеряют, как описано в примере 7. Результаты показывают, что выдержка в автоклаве почти не влияет на вязкость геля или Tgel. В образце, содержащем Poloxamer, было меньше примесей, чем в контрольном образце (2 % DSP в PBS).

Определение растворимости проводят как описано в примере 7. Результаты показали, что MDT равно 11,9 ч по сравнению с составом, не содержащим СМС (MDT = 3,2 ч). Добавление СМС или вторичного полимера приводит к возникновению диффузионного барьера, который снижает скорость высвобождения дексаметазона (то есть повышает MDT).

Пример 10 – Влияние типа буфера на разложение продуктов для составов, содержащих Poloxamer 407 NF, после стерилизации при нагревании (в автоклаве)

Буфер TRIS готовят путем растворения 377,8 мг хлорида натрия (Fisher Scientific) и 602,9 мг трометамин (Sigma Chemical Co), затем добавляют стерильную отфильтрованную деионизованную воду до 100 г, величину pH устанавливают равной 7,4 при помощи 1 M HCl.

**Исходный раствор, содержащий 25 % Poloxamer 407 в буфере TRIS:**

45 г буфера TRIS, охлажденного на ледяной бане, затем в буфер вводят разбрызгиванием при перемешивании 15 г Poloxamer 407 NF (Spectrum Chemicals). Смесь перемешивают до полного растворения Poloxamer'a.

**Исходный раствор (pH 7,3), содержащий 25 % Poloxamer 407 в буфере PBS:**

Растворяют 704 мг хлорида натрия (Fisher Scientific), 601,2 мг безводного двухосновного фосфата натрия (Fisher Scientific), 242,7 мг безводного одноосновного фосфата натрия (Fisher Scientific) в 140,4 г стерильной отфильтрованной деионизованной воды. Раствор охлаждают на ледяной бане и затем разбрызгивают в этот холодный раствор при перемешивании 50 г Poloxamer 407 NF (SPECTRUM CHEMICALS) и перемешивают смесь до полного растворения Poloxamer'a и получения прозрачного раствора. Величина pH полученного раствора составляет 7,3.

Готовят ряд растворов с применением описанного выше исходного раствора. Во всех опытах применяют фосфат дексаметазона (DSP) и микронизованный дексаметазон USP, полученные от Spectrum Chemicals.

По 1 мл образца полученного раствора помещают в стеклянный флакон объемом 3 мл с завинчивающейся крышкой (с каучуковой футеровкой) и плотно закрывают этот флакон. Флакон помещают в автоклав Market Forge – Sterilmatic и стерилизуют при температуре 250 °F в течение 25 мин. Затем флакон вынимают из автоклава, охлаждают до комнатной температуры и помещают в холодильник. Образец гомогенизируют при перемешивании в холодном состоянии.

HPLC проводят, как описано в примере. Сравнивают стабильность составов в буферах TRIS и PBS.

**Таблица 3. Влияние вида буфера на разложение составов, содержащих дексаметазон и фосфат дексаметазона**

| Образец ID           | Внешний вид            | % DSP | % Dex<br>(RRT = 1,27) | % RRT от<br>1,54 | % RRT от<br>1,68 |
|----------------------|------------------------|-------|-----------------------|------------------|------------------|
| 1 % DSP/TRIS         | Желтоватый<br>и осадок | 41    | 54                    | 2,68             | 0,97             |
| 2 % DSP/TRIS         | Желтоватый<br>и осадок | 41    | 55                    | 2,4              | 0,57             |
| 4 % DSP/TRIS         | Желтоватый<br>и осадок | 58    | 36                    | 2,4              | 0,23             |
| 16 % P407/2 DSP/TRIS | Осадок                 | 54    | 41                    | 0,79             | 0,62             |
| 18 % P407/2 DSP/TRIS | Осадок                 | 52    | 45                    | 1,21             | 0,51             |
| 20 % P407/2 DSP/TRIS | Осадок                 | 55    | 43                    | 0,86             | 0,49             |
| 18% P407/2 DEX/TRIS  | Суспензия              | -     | 99                    | 0,22             | 0,55             |
| 2 % DEX/TRIS         | Суспензия              | -     | 99                    | -                | 0,28             |
| 2 % DSP/PBS          | Желтоватый<br>и осадок | 85,6  | 9,8                   | 2,09             | -                |
| 16 % P407/2 DSP/PBS  | Прозрачный<br>раствор  | 78    | 17,5                  | 1,86             | -                |
| 18 % P407/2 DSP/PBS  | Прозрачный<br>раствор  | 81,2  | 16,2                  | 1,14             | -                |

|                     |                       |      |      |      |      |
|---------------------|-----------------------|------|------|------|------|
| 20 % P407/2 DSP/PBS | Прозрачный<br>раствор | 81,5 | 16,1 | 1,04 | -    |
| 18 % P407/2 DEX/PBS | Суспензия             | -    | 97   | 1,06 | 0,45 |
| 2 % DEX/PBS         | Суспензия             | -    | 94,7 | 1,34 | -    |

Вязкость измеряют, как описано в примере 7.

Результаты показывают, что для уменьшения степени гидролиза во время обработки в автоклаве, нужно поддерживать величину pH равной 7 – 8 при повышенных температурах. Увеличенный гидролиз лекарства наблюдается в буфере TRIS по сравнению с буфером PBS (Таблица 3). Образование других продуктов разложения уменьшается при использовании полимерных добавок (например, P407), описанных в данной заявке. Уменьшение количества продуктов разложения наблюдается для состава, содержащего 20 % Poloxamer'a 407, по сравнению с составом, не содержащим Poloxamer 407.

Составы, содержащие микронизованный суспендированный дексаметазон, обладают большей стабильностью после обработки в автоклаве, чем составы, содержащие растворы лекарства.

#### Пример 11 – Ушные составы с пульсирующим высвобождением

Для приготовления состава с пульсирующим высвобождением применяют комбинацию дексаметазона и фосфата натрия дексаметазона (DSP) и процедуру, описанную ниже. 20 % от доставляемой дозы дексаметазона солюбилизируют в 17 % растворе полксамера по примеру 7, используя  $\beta$  – циклодекстрины. Остальные 80 % доставляемого дексаметазона добавляют к смеси потом, конечный состав получают любым методом, описанным в заявке.

Составы с пульсирующим высвобождением, содержащие дексаметазон, получают согласно способам и примерам, описанным в заявке, испытывают эти составы, применяя методы, описанные для определения профиля пульсирующего высвобождения.

#### Пример 12 – Приготовление состава на основе 17 % Poloxamer 407/ 2 % DSP/78 м. д. голубого Evans в PBS

Исходный раствор голубого Evans (5,9 мг/мл) в буфере PBS готовят путем растворения 5,9 мг красителя голубого Evans (Sigma Chemical Co) в 1 мл буфера PBS (из

примера 6). Исходный раствор, содержащий 25 % Poloxamer 407 в буфере PBS из примера 8, применяют в этом примере. Соответствующее количество DSP добавляют к исходному раствору из примера 8 для получения составов, содержащих 2% DSP (Таблица 4).

**Таблица 4. Используют исходный раствор, содержащий 25% Poloxamer 407 в буфере PBS из примера 9.**

| Образец ID         | 25% P407 в<br>PBS (г) | DSP<br>(мг) | PBS<br>буфер (г) | Раствор Evans<br>голубой (мкл) |
|--------------------|-----------------------|-------------|------------------|--------------------------------|
| 17 % P407/2 DSP/EB | 13,6                  | 405,6       | 6                | 265                            |
| 20 % P407/2 DSP/EB | 16,019                | 407         | 3,62             | 265                            |
| 25 % P407/2 DSP/EB | 19,63                 | 407         | -                | 265                            |

Описанные выше составы вводят морским свинкам в среднее ухо методами, описанными в данной заявке, и определяют способность составов образовывать гель при контакте, а также положение геля после дозирования и через 24 ч после дозирования.

**Пример 13 – Окончательная стерилизация составов с Poloxamer 407 с визуализацией и без визуализации красителя**

**17 % Poloxamer 407/ 2 % DSP в фосфатном буфере, pH 7,3.** Растворяют 709 мг хлорида натрия (Fisher Scientific), 742 мг дигидрата двухосновного фосфата натрия USP (Fisher Scientific), 251,1 мг моногидрата одноосновного фосфата натрия USP (Fisher Scientific) и соответствующие количества DSP в 158,1 г стерильной отфильтрованной деионизованной воды. Раствор охлаждают на ледяной водяной бане и вводят в холодный раствор 34,13 г Poloxamer 407 NF (Spectrum Chemicals) путем разбрызгивания при перемешивании. Затем смесь продолжают перемешивать до полного растворения Poloxamer'a и получения прозрачного раствора. Величина pH раствора равна 7,3.

**17 % Poloxamer 407/ 2 % DSP/59 м. д. голубого Evans в фосфатном буфере.** К 2 мл состава 17 % Poloxamer 407/ 2 % DSP в фосфатном буфере добавляют 2 мл раствора голубого Evans (Sigma-Aldrich Chemicals Co) в буфере PBS с концентрацией 5,9 мг/мл.

**25 % Poloxamer'a 407/ 2 % DSP в фосфатном буфере.** Растворяют 330,5 мг хлорида натрия (Fisher Scientific), 334,5 мг дигидрата двухосновного фосфата натрия USP (Fisher Scientific), 125,9 мг моногидрата одноосновного фосфата натрия USP (Fisher

Scientific) и 2,01 г фосфата натрия дексаметазона USP (Spectrum Chemicals) в 70,5 г стерильной отфильтрованной деионизованной воды.

Раствор охлаждают на ледяной водяной бане и затем разбрызгивают в этот холодный раствор при перемешивании 25,1 г Poloxamer'a 407 NF (Spectrum Chemicals). Затем смесь подвергают перемешиванию до полного растворения поллоксамера и получения прозрачного раствора. Величина pH раствора равна 7,3.

**25 % Poloxamer'a 407/ 2 % DSP/59 м.д. красителя голубого Evans в фосфатном буфере.** К 2 мл раствора 25 % Poloxamer'a 407/ 2 % DSP/ в фосфатном буфере добавляют 2 мл раствора голубого Evans (Sigma–Aldrich Chemical Co) в буфере PBS с концентрацией 5,9 мг/мл.

Помешают 2 мл состава в стеклянный флакон (Wheaton serum glass vial) объемом 2 мл и закрывают пробкой из бутилкаучука (Kimble Stoppers 13 мм) и обжимают пробку алюминиевой фольгой. Флаконы помещают в автоклав Market Forge-sterilmatic autoclave (для медленных жидкостей) и стерилизуют при 250 °F в течение 25 мин. После выдержки в автоклаве образцы охлаждаются до комнатной температуры и затем их помещают в холодильник. Содержимое флаконов перемешивают с целью гомогенизации в холодном состоянии. Записывают случаи изменения цвета образца или осаждения.

HPLC осуществляют как в примере 6.

**Таблица 5. Влияние стерилизации в автоклаве на степень чистоты составов, содержащих фосфат натрия дексаметазона с красителем и без красителя.**

| Образец ID                 | % RRT 0,68 | % DSP | % Dex<br>(RRT = 1,28) | % RRT 1,41 | % RRT<br>1,76 |
|----------------------------|------------|-------|-----------------------|------------|---------------|
| 17 % P407                  | 1,1        | 84,5  | 12,0                  | 0,7        | 0,09          |
| 17 % P407/Evans<br>голубой | 1,1        | 84,4  | 11,7                  | 0,8        | 0,09          |
| 25 % P407                  | 0,8        | 80,9  | 16,0                  | 0,7        | 0,10          |
| 25 % P407/Evans<br>голубой | 0,9        | 80,9  | 15,3                  | 0,7        | 0,12          |

Вязкость измеряли, как описано в примере 7. Результаты показывают, что стерилизация в автоклаве составов с красителем не оказывает влияния на разложение продуктов и вязкость составов.

Среднее время растворения (определенное, как в примере 7 и показывающее количество фосфата дексаметазона, высвободившегося при действии УФ с длиной волны 245 нм) из составов на основе 25 % Poloxamer'a 407 составляет 5,6 ч из состава на основе 17 % Poloxamer'a 407 составляет 3,2 ч.

#### Пример 14. Сравнение профилей in vitro высвобождения

Растворение осуществляют при температуре 37° С во вставках в планшеты (поликарбонатная мембрана диаметром 6,5 мм с размером пор равным 0,4 мкм), воставку помещают 0,2 мл геля, описанного в заявке, и оставляют затвердевать, затем в резервуар помещают 0,5 мл буфера и встряхивают при помощи орбитального шейкера Labline со скоростью 70 об/мин. Образцы отбирают каждый час (отбирают 0,1 мл и заменяют теплым буфером). Образцы анализируют на содержание дексаметазона в УФ с длиной волны 245 нм в сравнении с калибровочной кривой внешнего стандарта. Концентрацию Pluronic определяют при длине волны 624 нм методом с применением тиоцианата кобальта. Определяют относительный балл среднего времени растворения (MDT) как функцию % P407. Определяют линейное отношение между средним временем растворения составов (MDT) и концентрацией P407, которое показывает, что дексаметазон высвобождается вследствие эрозии полимерного геля (Poloxamer), а не вследствие диффузии. Нелинейное отношение показывает, что высвобождение дексаметазона происходит за счет комбинации диффузии и/или разложения геля полимера.

Альтернативно, образцы анализируют методом, описанным Li Xin-Yu [Acta Pharmaceutica Sinica 2008, 43 (2): 208–203] и определяют балл величины среднего времени растворения (MDT) как функцию % P407.

Фигура 1 показывает профиль in vitro высвобождения из составов на основе дексаметазона с разными концентрациями Poloxamer 407.

Фигура 2 иллюстрирует почти линейное отношение (корреляция 1 : 1) между средним временем растворения составов (MDT) и концентрацией P407. Результаты показывают, что дексаметазон высвобождается вследствие эрозии геля полимера (Poloxamer), а не вследствие диффузии.

#### Пример 15 – Сравнение in vitro температур гелеобразования

Влияние Poloxamer'a 188 и дексаметазона на температуру гелеобразования и вязкость составов, содержащих Poloxamer 407 оценивают с целью модификации температуры гелеобразования.

Используют исходный раствор 25 % Poloxamer 407 в буфере PBS (из примера 9) и растворы PBS из примера 6. Применяют Poloxamer 188 NF, BASF.

**Таблица 6. Приготовление образцов, содержащих Poloxamer 407/Poloxamer 188.**

| Образец            | Исходный раствор<br>25 % P407 (г) | Poloxamer 188 (мг) | PBS буфер<br>(г) |
|--------------------|-----------------------------------|--------------------|------------------|
| 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            |

Среднее время растворения 9метод описан в примере 7) состава 20 % Poloxamer 407 / 10 % Poloxamer 188 равно 2,2 ч, состава 20 % Poloxamer 407 / 5 % Poloxamer 188 равно 2,6 ч. Вязкость определяют методом, описанным в примере 7. Стерилизация в автоклаве не оказывает влияния на вязкость или Tgel составов, содержащих Poloxamer 188.

Для определения температуры гелеобразования смесей F127 / F68 (для 17 – 20% F127 и 0 – 10% F68) применяют уравнение

$$T_{gel} = -1,8 (\% F127) + 1,3 (\% F68) + 53$$

На основе определенной температуры гелеобразования смесей F127 / F68 (для 17 – 20 % F127 и 0 – 10 % F68) рассчитывают среднее время растворения 9ч) с использованием результатов, полученных в примерах 12 и 14.

$$MDT = -0,2 (T_{gel}) + 8$$

#### Пример 16 – Определение температуры для осуществления стерильной фильтрации

Для определения величин температур для проведения стерильной фильтрации с целью уменьшения возможности возникновения закупоривания измеряют вязкость при низких температурах.

Вязкость измеряют при помощи вискозиметра Брукфильда RVDV-II+P со шпинделем CPE-40, вращающимся со скоростью 1,5 и 10 об/мин (скорость сдвига 7,5, 37,5 и 75 с<sup>-1</sup>), снабженного прибором для контроля температуры воды в рубашке (температура меняется от 10 до 25 °C со скоростью 1,6 °C/мин).

Tgel состава с 17% Pluronic P407 определяют как функцию повышения концентрации ушного агента. Повышение Tgel для состава с 17 % Pluronic рассчитывают по уравнению:

$$\Delta T_{gel} = 0,93 [\% \text{ ушного агента}]$$

**Таблица 7. Вязкость возможных составов в условиях приготовления / фильтрации**

| Образец            | Кажущая вязкость <sup>a</sup> (сП) |        | Температура 100 сП |
|--------------------|------------------------------------|--------|--------------------|
|                    | 5 °C ниже Tgel                     | 20 °C  |                    |
| Плацебо            | 52 сП @ 17 °C                      | 120 сП | 19 °C              |
| 17 % P407/ 2 % DSP | 90 сП @ 18 °C                      | 147 сП | 18,5 °C            |
| 17 % P407/ 6 % DSP | 142 сП @ 22 °C                     | 105 сП | 19,7 °C            |

<sup>a</sup> Вязкость измерена при скорости сдвига 37,5 с<sup>-1</sup>.

Результаты показывают, что стерильная фильтрация составов, описанных в заявке, может проводиться при температуре около 19 °C.

#### Пример 17 – Определение условий приготовления

Получают 8 л плацебо, содержащего 17% P407 для определения условий изготовления / фильтрации. Плацебо готовят путем добавления 6,4 л деионизованной воды в сосуд под давлением из нержавеющей стали объемом 3 галл и оставляют охлаждаться на ночь в холодильнике. На следующее утро сосуд вынимают (температура воды 5 °C, RT = 18 °C), добавляют 48 г хлорида натрия, 29,6 г дигидрата двухосновного фосфата натрия и 10 г моногидрата одноосновного фосфата натрия и растворяют при перемешивании верхнеприводной мешалкой (IKA RW20 @1720 об/мин). Через полчаса, как только буфер растворится (температура растворения 8 °C, RT = 18 °C), медленно вводят при разбрызгивании в буферный раствор 1,36 кг Poloxamer'a 407 NF (Spectrum Chemicals) с 15-минутным интервалом (температура растворения 12 °C, RT = 18 °C), затем скорость мешалки увеличивают до 2430 об/мин. Еще через 1 ч скорость смешения уменьшают до 1062 об/мин (полное растворение).

Температуру в помещении поддерживают ниже 25 °С для сохранения температуры раствора менее 19 °С. Температуру раствора поддерживают ниже 19 °С в течение 3 ч от начала приготовления без необходимости охлаждения контейнера.

Используют три разных фильтра Sartoscale (Sartorius Stedim) с площадью поверхности 17,3 см<sup>2</sup> при давлении 20 ф/дюйм<sup>2</sup> и температуре раствора равной 14 °С.

1) Sartopore 2, 0,2 мкм 5445307HS–FF (PES), скорость потока 16 мл/мин.

2) Sartobran P, 0,2 мкм 5235307HS–FF (эфир целлюлозы), скорость потока 12 мл/мин.

3) Sartopore 2 XLI, 0,2 мкм 5445307IS–FF (PES), скорость потока 15 мл/мин.

Фильтр Sartopore 2 5441307H4–SS, фильтрацию проводят при температуре раствора, применяя стерильную капсулу 0,45, 0,2 мкм Sartopore 2 150 (Sartorius Stedim) с площадью поверхности равной 0,015 м<sup>2</sup> при давлении 16 ф/дюйм<sup>2</sup>. Скорость потока измеряют при скорости равной примерно 100 мл/мин при давлении 16 дюйм<sup>2</sup> без изменения скорости потока, когда температуру поддерживают равной 6,5 – 14 °С. Уменьшение давления и повышение температуры раствора вызывает снижение скорости потока из-за увеличения вязкости раствора. Проводят мониторинг изменения цвета.

**Таблица 8. Определенное время фильтрации для плацебо с 17 % Poloxamer'a 407 при температуре растворения 6,5 – 14 °С с применением фильтров Sartopore 2, 0,2 мкм при давлении 16 ф/дюйм<sup>2</sup>.**

| Фильтр                | Размер (м <sup>2</sup> ) | Рассчитанная скорость потока (мл/мин) | Время фильтрации 8 л (рассчитанное) |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Sartopore 2, размер 4 | 0,015                    | 100 мл/мин                            | 80 мин                              |
| Sartopore 2, размер 7 | 0,05                     | 330 мл/мин                            | 24 мин                              |
| Sartopore 2, размер 8 | 0,1                      | 670 мл/мин                            | 12 мин                              |

Вязкость, Tgel и абсорбцию UV/Vis измеряют перед оценкой фильтрации. UV/Vis спектры Pluronic получают на приборе Evolution UV/Vis (Thermo Scientific). Пик в интервале 250 – 300 нм объясняют наличием стабилизатора ВНТ, содержащегося в сыром веществе (Poloxamer).

Описанный выше процесс можно применять для изготовления составов на основе 17 % Р407 и включает анализ температуры в помещении. Температура равная примерно 19 °С снижает стоимость охлаждения контейнера в процессе получения

составов. В некоторых случаях используют контейнер с рубашкой для контролирования температуры раствора.

5 Пример 18 – *In vitro* высвобождение дексаметазона из образца с частицами микронного  
10 размера после выдержки в автоклаве

Состав 17 % Poloxamer'a 407/ 1,5 % дексаметазона в буфере TRIS: 250,8 мг  
10 хлорида натрия (Fisher Scientific) и 302,4 мг трометамин (Sigma Chemical Co)  
растворяют в 39,3 г стерильной отфильтрованной деионизованной воды, при помощи 1  
М HCl, устанавливают величину pH равную 7,4. Используют 4,9 г этого раствора,  
15 суспендируют 75,5 мг микронизованного дексаметазона USP (Spectrum Scientific) и  
тщательно диспергируют. 2 мл этого состава помещают в стеклянный флакон объемом  
2 мл (Wheaton Serum glass vial) и закрывают пробками из бутилстирольного каучука (13  
мм, Kimble Stoppers) и обжимают алюминиевыми колпачками (13 мм). Флакон  
20 помещают в автоклав Forge–Sterilmatic (для медленно движущихся жидкостей) и  
стерилизуют при температуре 250 ° F в течение 25 мин. После выдержки в автоклаве  
образец оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Флакон помещают в  
25 холодильник и перемешивают в холодном состоянии с целью гомогенизации.  
Записывают случаи изменения цвета или появления осадка.

Растворение осуществляют при температуре 37 ° C во вставках в планшеты  
(поликарбонатная мембрана диаметром 6,5 мм с размером пор равным 0,4 мкм), во  
30ставку помещают 0,2 мл геля, описанного в заявке, и оставляют затвердевать, затем в  
резервуар помещают 0,5 мл буфера и встряхивают при помощи орбитального шейкера  
Labline со скоростью 70 об/мин. Образцы отбирают каждый час (отбирают 0,1 мл и  
35заменяют теплым буфером PBS, содержащим 2% ПЭГ–40 гидрированного касторового  
масла (BASF) для увеличения растворимости дексаметазона). Образцы анализируют на  
содержание дексаметазона в УФ-свете при длине волны 245 нм по сравнению с  
калибровочной кривой внешнего стандарта. Скорость высвобождения сравнивается с  
40этим же показателями для других составов. MDT рассчитывают для каждого образца.

Солюбилизацию дексаметазона в системе с 17% Poloxamer'a оценивают путем  
измерения концентрации дексаметазона в надосадочной жидкости после  
45центрифугирования образцов со скоростью 15000 об/мин в течение 10 мин в  
центрифуге Eppendorf 5424. Концентрацию дексаметазона в надосадочной жидкости  
измеряют в УФ при длине волны 245 нм в сравнении с калибровочной кривой внешнего  
50стандарта. Фигура 3 иллюстрирует профили высвобождения для различных составов

стероидов, содержащих 17 % P407. В Таблице 17 показана растворимость дексаметазона в буфере TRIS и 17 % растворе P407.

**Таблица 9. Растворимость дексаметазона в буфере TRIS и 17% раствора P407.**

| Образец                                                     | Концентрация дексаметазона в надосадочной жидкости (мкг/мл) |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 17 % P407/ 1,5 % DEX/TRIS                                   | 580                                                         |
| 2 % DEX в буфере TRIS (из примера 4)                        | 86                                                          |
| 2 % DEX в буфере TRIS после автоклавирования (из примера 4) | 153                                                         |

Пример 19. Скорость высвобождения или MDT и вязкость состава, содержащего натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы

**17 % Poloxamer'a 407/ 2 % DSP/1% CMC (Hercules Blanose 7M):** раствор натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (CMC) (pH 7,0) в буфер PBS готовят путем растворения 205,6 мг хлорида натрия (Fisher Scientific), 372, 1 мг дигидрата двухосновного фосфата натрия (Fisher Scientific), 106,2 мг моногидрата одноосновного фосфата натрия (Fisher Scientific) в 78,1 г стерильной отфильтрованной деионизованной воды. 1 г Blanose 7 M CMC (Hercules, вязкость 533 сП @ 2%) разбрызгивают в буферный раствор и нагревают, затем раствор охлаждают и в этот холодный раствор разбрызгивают 17,08 г Poloxamer 407 NF (Spectrum Chemicals). Состав, содержащий 17 % Poloxamer'a 407 NF / 1 % CMC / 2 % DSP в буфере PBS, получают, добавляя / растворяя 205 мг дексаметазона к 9,8 г указанного выше раствора и перемешивая смесь до полного растворения дексаметазона. Величина pH раствора составляет 7,0.

**17 % Poloxamer 407/ 2 % DSP/ 0,5 % CMC (Blanose 7M65).** Раствор натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (CMC) (pH 7,2) в буфере PBS получают путем растворения 257 мг хлорида натрия (Fisher Scientific), 375 мг дигидрата двухосновного фосфата натрия (Fisher Scientific), 108 мг моногидрата одноосновного фосфата натрия (Fisher Scientific) в 78,7 г стерильной отфильтрованной деионизованной воды. В буферный раствор разбрызгивают 0,502 г Blanose 7M65 CMC (Herkules, вязкость 5450 сП @ 2%) и нагревают раствор, затем этот раствор охлаждают и разбрызгивают в него при перемешивании 17,06 г Poloxamer 407 NF (Spectrum Chemical). Раствор 17 % Poloxamer 407 NF / 1 % CMC / 2 % DSP в буфере PBS получают путем добавления /

растворения 201 мг DSP к 9,8 г указанного выше раствора и перемешивания до полного растворения DSP. Величина pH этого раствора равна 7,2.

**17 % Poloxamer 407/ 2 % DSP/ 0,5 % CMC (Blanose 7H9):** Раствор натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (CMC) (pH 7,3) в буфере PBS готовят путем растворения 256,5 мг хлорида натрия (Fisher Scientific), 374 мг дигидрата двухосновного фосфата натрия (Fisher Scientific), 107 мг моногидрата одноосновного фосфата натрия (Fisher Scientific) в 78,6 г стерильной отфильтрованной деионизованной воды, затем в этот буферный раствор разбрызгивают 0,502 г Blanose 7H9 CMC (Herkules, вязкость 5600 сП @ 1%) и нагревают раствор, затем этот раствор охлаждают и в холодный раствор разбрызгивают 17,03 Poloxamer 407 NF (Spectrum Chemicals) при перемешивании. Раствор 17 % Poloxamer 407 NF/ 1 % CMC/2% DSP в буфере PBS готовят путем добавления / растворения 203 мг DSP к 9,8 этого раствора и перемешивают до полного растворения DSP. Величина pH этого раствора равна 7,3.

Вязкость измеряют, как описано в примере 7. Растворение проводят, как описано в примере 7.

Фигура 4 иллюстрирует корреляцию между средней величиной времени растворения (MDT) и кажущейся вязкостью состава. Скорость высвобождения модулируется путем введения второго полимера. Выбор вида и концентрации второго полимера облегчается применением графиков, похожих на графики на Фигурах 5 и 6, для обычных водорастворимых полимеров.

#### Пример 20 – Сухая стерилизация порошка дексаметазона с частицами микронного размера.

10 мг микронизованного порошка дексаметазона (Spectrum lot XD0385) помещают в стеклянные флаконы объемом 2 мл и закрывают пробками из бутилстирольного каучука (13 мм, Kimble) и помещают в печь при разных температурах в течение 7 – 11 ч.

HPLC проводят, используя хроматограф Agilent 1200, снабженный колонкой Luna C18 (2) 3 мкм 100 Å, 250 x 4,6 мм, применяя 30 – 95 растворителя В (растворитель А: 35 % метанола : 35 % воды : 30 % ацетатного буфера, растворитель В: 70 % метанола : 30 % ацетатного буфера с pH 4), градиент (1 – 6 мин), затем изократический режим (95 % растворителя В) в течение 11 мин, общий пробег 22 мин. Образцы растворяют в этаноле и анализируют. Сухая стерилизация при нагревании микронизованного дексаметазона при температуре до 138 °C не влияет на распределение частиц по

размерам микронизованного дексаметазона. HPLC показывает, что стерилизованный при этих условиях микронизованный дексаметазон имеет степень чистоты 99 %.

5 Пример 21 – Введение состава на основе кортикостероида с повышенной вязкостью в мембрану окна улитки.

10 Состав по примеру 1 помещают в стеклянные силиконизированные шприцы объемом 5 мл со сменной иглой 15G с люэровским замком. Лидокаин вводят топически в тимпаническую мембрану и делают небольшой надрез, чтобы можно было видеть полость среднего уха. Кончик иглы вводят через мембрану окна улитки и  
15 непосредственно в мембрану окна улитки вводят противовоспалительный состав на основе кортикостероида.

20 Пример 22 – *In vivo* испытание при инъекции состава на основе кортикостероида в тимпаническую мембрану морской свинки

Группе из 21 морской свинки (Charles River, самки весом 200 – 300 г) вводят интратимпанически 20 – 120 мкл 2 % состава DSP. На Фигуре 7 показано распределение  
25 геля в ухе морской свинки в течение времени до 5 дн после инъекции. Увеличение объема инъецированного препарата приводит к повышению удержания геля до объемов 90 мкл. Однако объем инъекции равный 120 мкл приводил к уменьшению удержания геля.

30 Группе из 21 морской свинки (Charles River, самки весом 200 – 300 г) вводят интратимпанической инъекцией по 50 мкл разных составов P407–DSP, описанных в заявке, содержащих 0 – 6 % DSP. На Фигурах 8А и 8В показано время выведения геля  
35 для каждого состава. Гель 6 % состава DSP выводился быстрее (меньшее среднее время растворения (MDT)), чем другие составы, содержащие меньшие концентрации DSP (0, 0,6 и 2 %, соответственно). Кроме того, когда концентрация P407 увеличивается от 17 %  
40 до 19 % для 6 % состава DSP (6 % Dex–P(\*)), наблюдается более быстрое выведение геля, как показано на Фигуре 8А. Величины объема инъекции и концентрации кортикостероида в составе, описанном в заявке, используют для определения  
45 оптимальных параметров в доклинических и клинических исследованиях. Было отмечено, что составы, вводимые в барабанную полость с высокими концентрациями DSP, имеют профиль высвобождения, отличающийся от профилей составов с меньшей  
50 концентрацией, DSP.

Пример 23 – Кинетика *in vivo* пролонгированного высвобождения

Группе из 21 морской свинки (Charles River, самки весом 200 – 300 г) вводят  
 5 путем интратимпанической инъекции 50 мкл 17 % Pluronic F-127 с буфером, имеющего  
 осмолярность 280 мОсм/кг и содержащего 1,5 – 4,5% дексаметазона от веса состава.  
 Состав вводят в день 1. Фигура 9 показывает профиль высвобождения составов,  
 10 которые испытывали, анализируя перилимфу. При введении 1,5 % дексаметазона через  
 7 – 10 дн достигается примерно 10%  $C_{max}$  со средним временем пребывания около 3,5  
 дн. В случае введения 4,5% дексаметазона действие продолжается в течение по  
 меньшей мере 10 дн с уровнями, похожими или превышающими уровни, наблюдаемые  
 15 в день 1 со средним уровнем пребывания более 18 дн.

Пример 24 – Оценка составов на основе кортикостероида в модели AIED животного**Методы и материалы**Индукция иммунного ответа

Используют самок-альбиносов мышей National Institutes of Health Swiss (Harlan  
 Sprague – Dawley, Inc., Indianapolis, Inc) весом 20 – 24 г. Гемоцианин лимфы (KLH;  
 25 Pacific Biomarine Supply Co., Venice, CA) суспендируют в физиологическом растворе с  
 фосфатным буфером (PBS) (pH 6,4), проводят диализ против PBS в асептических  
 условиях и дважды центрифугируют. Осадок (ассоциированный KLH) растворяют в  
 30 PBS и вводят путем подкожной инъекции в спину животного (0,2 мг эмульгированные в  
 полном адьюванте Фрейнда) и затем через 10 нед вводят инъекцию 0,1 мг KLH в 5 мкл  
 PBS (pH 6,4) через микроотверстие, просверленное в кохлеарной капсуле. Улитку  
 приближают при помощи микроскопа в стерильных условиях. Делают надрез  
 35 непосредственно за ушной раковиной и просверливают отверстие в булле, чтобы  
 обеспечить визуализацию промонитория кохлеарного базального витка, стремянной  
 артерии и ниши окна улитки. Стремянную артерию прижигают и удаляют, а в  
 40 кохлеарной капсуле сверлят отверстие 25 мкм в барабанную лестницу латерального  
 базального витка. KLH или контрольный PBS медленно инъецируют при помощи  
 шприца. Гамильтона с пластиковой трубкой в стеклянной микропипетке, наполненной  
 45 антигеном или контрольным раствором. Отверстие закрывают костным воском после  
 инъекции, избыток жидкости удаляют. Только одна улитка у животного обрабатывается  
 KLH.

Лечение

Мыши, получившие KLN, и контрольные мыши делятся на две группы (в каждой группе  $n = 10$ ). Состав на основе кортикостероида по пример 1, содержащий дексаметазон, наносят на мембрану окна улитки одной группы животных. Контрольный состав, не содержащий дексаметазона, вводят второй группе. Составы с дексаметазоном и без него вводят снова через три дня после первого применения. Животных умерщвляют через 7 дн после начала лечения.

## Анализ результатов

### *Электрофизиологическое испытание*

Определяют порог слышимости слухового ствола мозга (ABR) в ответ на короткие сигналы – раздражители для каждого уха каждого животного в начале исследования и затем через неделю. Животных помещают в акустическую камеру с одной стенкой (Industrial Acoustics Co, Bronx, NY, USA) на обогреваемую подкладку. Подкожные электроды (Astro-Med, Inc. Grass Instrument Division, West Warwick, RI USA) вставляют в макушку (активный электрод), сосцевидный отросток (эталон) и в заднюю лапу (основание). Короткие раздражители (0,1 мс) генерируются компьютером и передаются в Beyer DT 48, 200 ом Speaker, снабженный прозрачной перегородкой для помещения во внешнем слуховом канале. Зарегистрированный ABR усиливается и оцифровывается в предварительном усилителе, работающем на батареях и вводится в записывающую систему Tucker–Davis Technologies ABR, которая обеспечивает компьютерный контроль раздражителей, запись и получение усредненных функций (Tucker Davis Technology, Gainesville, FL, USA). Последовательно уменьшающиеся по амплитуде раздражители представлены стадиями по 5 дБ животному и зарегистрированная активность усредняется ( $n = 512$ ) и выводится на дисплей. Пороговое значение определяется как уровень раздражителя между записью с визуально незаметным ответом и записью с четко идентифицируемым ответом.

### *Гистохимический анализ*

Животных анестезируют и умерщвляют путем внутрисердечной перфузии гепаринизированного теплого физиологического раствора с последующим введением примерно 40 мл периодат – лизин – параформальдегидного (4 % = конечная концентрация параформальдегида) фиксатора. Височные кости с правой стороны немедленно удаляют и декальцифицируют 5% этилендиаминтетраацетатом (pH 7,2) в течение 14 дн (4° C). После декальцификации височные кости погружают

последовательно в соединение во все возрастающей концентрацией (50 %, 75 %, 100 %), обеспечивающее оптимальную температуру резания, быстро замораживают (-70 ° C) и разрезают в криостате (4 мкм) параллельно стержню улитки внутреннего уха. Срезы собирают для окрашивания гематоксилином и эозином (Hand E) и проводят иммуногистохимический анализ.

Степень воспаления оценивают в соответствии с количеством клеточной инфильтрации барабанной лестницы улитки и каждому витку присваивается балл. Балл равный 0 показывает отсутствие воспаления, а балл 5 показывает, что все витки улитки характеризуются сильной инфильтрацией воспалительных клеток.

#### Пример 25 – Оценка составов на основе кортикостероида в случае отита среднего уха на модели животного

##### Индукция отита среднего уха

Для этого исследования используют здоровых взрослых шиншилл весом 400 – 600 г со здоровым средним ухом, что было установлено методами отоскопии и тимпанометрии. Обструкцию Евстахиевой трубы проводили за 24 ч до инокуляции для предотвращения вытекания инокулюма из евстахиевой трубы.

Один мл штамма *S. pneumoniae* типа 3 на фазе 4–h–log (содержащий примерно 40 КОЕ), помещают непосредственно в обе буллы среднего уха шиншилл. Контрольным мышам вводят 1 мл стерильного PBS.

##### Лечение

Зараженных *S. pneumoniae* и контрольных мышей делят на две группы (в каждой группе n = 10). Состав на основе преднизолона по примеру 2 наносят на стенки барабанной полости мышей одной группы. Мышам второй группы вводят контрольный состав, не содержащий преднизолона. Через 3 дня после первоначального нанесения состав на основе преднизолона и контрольный состав снова наносят. Животных умерщвляют через 7 дн после начала лечения.

##### **Обсуждение результатов**

Образцы жидкости из среднего уха (MEF) отбирают через 1, 2, 6, 12, 24, 48 и 72 ч после заражения пневмококками. Количественно культуры MEF определяют на агаре с овечьей кровью, количественный порог устанавливают равным 50 КОЕ/мл. Количество

воспалительных клеток определяют гемоцитометром, подсчет дифференциальных клеток осуществляют при помощи метода окрашивания Райта.

5 Пример 26 – Клинические испытания AIED с применением состава на основе дексаметазона

10 Отбирают десять взрослых пациентов. Которые ранее отвечали на системную терапию дексаметазоном, но к моменту исследования прекратили лечение из-за наличия неблагоприятных эффектов. Термообратимый гель на основе дексаметазона по примеру 1 вводят в мембрану окна улитки каждого пациента через прокол в барабанной перепонке. Повторное введение геля на основе дексаметазона осуществляют через 7 дн 15 после первого введения и затем во 2-ю и 3-ю неделю курса лечения.

Оценка слуха, состоящая в аудиометрическом определении чистых тонов звука (250 – 8000 Гц) и определение речевых сигналов с применением перечней двухсложных 20 слов на французском языке, проводится для каждого пациента. Определение проводят перед введением состава на основе дексаметазона и во время 1, 2, 3 и 4 недели после начала лечения.

25 Пример 27 – Оценка действия преднизолона на мышинной модели акустической травмы.

**Методы и материалы**

30 Индукция ототоксичности

Используют двенадцать мышей Harlan Sprague – Dawley весом 20 – 24 г. Измеряют базовый ответ ствола головного мозга на слуховые раздражители (ABR) при частоте 4 – 20 мГц. Мышей анестезируют и действуют в течение 30 мин непрерывным 35 звуком с чистыми тонами с частотой 6 Гц при громкости 120 дБ.

Лечение

40 Контрольной группе (n = 10) после акустической травмы вводят физиологический раствор. Экспериментальной группе (n = 10) после акустической травмы вводят преднизолон в виде состава по примеру 2 (2,0 мг/кг веса).

45 Электрофизиологическое исследование

Порог слышимости при реакции ствола головного мозга на слуховые раздражители (ABR) в виде щелчков в каждом ухе каждого животного измеряют в 50 начале опыта и затем через 1 нед после начала эксперимента. Животных помещают в

акустическую камеру с одной стенкой (Industrial Acoustics Co, Bronx, NY, USA) на обогреваемую подкладку. Подкожные электроды (Astro-Med, Inc. Grass Instrument Division, West Warwick, RI USA) вставляют в макушку (активный электрод), сосцевидный отросток (эталон) и в заднюю лапу (основание). Короткие раздражители (0,1 мс) генерируются компьютером и передаются в Beyer DT 48, 200 ом Speaker, снабженный прозрачной перегородкой для помещения во внешнем слуховом канале. Зарегистрированный ABR усиливается и оцифровывается в предварительном усилителе, работающем на батареях и вводится в записывающую систему Tucker – Davis Technologies ABR, которая обеспечивает компьютерный контроль раздражителей, запись и получение усредненных функций (Tucker Davis Technology, Gainesville, FL, USA). Последовательно уменьшающиеся по амплитуде раздражители представлены стадиями по 5 дБ животному и зарегистрированная активность усредняется ( $n = 512$ ) и выводится на дисплей. Пороговое значение определяется как уровень раздражителя между записью с визуально незаметным ответом и записью с четко идентифицируемым ответом.

#### Пример 28 – Клинические испытания дексаметазона на больных болезнью Меньера

##### Цель исследования

Основной целью этого исследования является оценка безопасности и эффективности дексаметазона по сравнению с этими показателями для плацебо при ослаблении симптомов тиннитa у пациентов, страдающих болезнью Меньера.

##### Схема исследования

Проводят фазу 3 многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо – контролируемого трехгруппового исследования, сравнивая JB004/A с плацебо при лечении тиннитa. Это исследование охватывает примерно 250 субъектов, они рандомизируются (1 : 1) спонсором в одной из трех групп согласно указаниям спонсора. Каждая группа получает 300 мг дексаметазона, доставленного в виде термообратимого геля, или состав плацебо с контролируемым высвобождением. Высвобождение дексаметазона также является контролируемым и происходит в течение 30 дн. Введение осуществляют путем инъекции в барабанную перепонку.

##### Первичное измерение результатов

Применяют визуальную аналоговую шкалу (VAS) для измерения изменения громкости звука при тинните через 2 ч после дозирования (или в любой другой момент времени по сравнению с исходным значением перед введением лекарства).  
Альтернативно, для здорового уха проводят аудиометрию, чтобы определить тон звука при тинните в больном ухе.

#### Вторичное измерение результатов

Используют VAS для измерения высоты звука при тинните, расстройстве и беспокойстве. Проводят аудиометрию чистых тонов и психоакустическую оценку. Используют вопросники, оценивающие сон и состояние тиннита. Оценивают безопасность, переносимость и фармакокинетику лекарства. [Временные рамки: измерение через 2 ч после дозирования (или в любой другой момент времени по сравнению с исходным уровнем перед введением препарата).

#### Критерии включения

Пациенты могут быть включены, если они отвечают любому из следующих критериев:

- Мужчины или женщины с диагностированным тиннитом.
- Субъекты хотят ограничить потребление алкоголя.
- Женщины способны к деторождению, и воздерживаются от операций и согласны контролировать рождаемость.
- Женщины не способны к деторождению

#### Критерии исключения

Пациенты могут быть исключены, если они характеризуются:

- Скачкообразным или пульсирующим тиннитом.
- Патологическим уровнем беспокойства или депрессии.
- Нормальным слухом, отсутствием дефицита аудиограмм.
- Не отвечают на тест инфузии лидокаина или показывают большой разброс величин при предварительной инфузии.
- Наличием любого хирургического или медицинского состояния, которое может влиять на РК лекарства.
- Наличие печеночной недостаточности или истории дисфункции печени.

- Наличие почечной недостаточности.
- Положительной реакцией на ВИЧ, гепатит С или гепатит В.
- 5   • Аномальными результатами лабораторных исследований, ЭКГ или физического осмотра.
- Не являются эутироидными.
- Ранее имели заболевания печени, сердца, почек, неврологические, сердечно-  
10   сосудистые, метаболические или легочные заболевания.
- Наличием инфаркта миокарда.
- Наличием эпилепсии.
- 15   • Имели раковые заболевания.
- Имели лекарственную аллергию или аллергию других видов.
- Положительным применением лекарств и/или историей зависимости или  
20   злоупотреблений веществами.
- Приемом психотропных лекарств или антидепрессантов в определенных временных  
рамках.
- 25   • Приемом пищевых продуктов (например, грейпфрутов или грейпфрутового сока),  
которые влияют на ферменты печени.
- Приемом лекарства в стадии исследования или недавним участием в исследовании.
- Женщины характеризуются положительным тестом на беременность.
- 30   • Женщины, намеревающиеся забеременеть, или мужчины, стремящиеся стать отцами  
в течение следующих 4 нед после последнего изучения приема лекарства.
- Сдачей крови в течение предыдущего месяца или намерением сдать кровь в течение  
35   одного месяца после завершения исследования.

#### Пример 29 – Оценка действия дексаметазона в животной модели лабиринтной водянки

40   Эту процедуру применяют для определения эффективности состава на основе  
дексаметазона, полученного в примере 1.

#### **Материалы и методы**

45   Используют тридцать пять морских свинок Hartley весом примерно 300 г с  
положительным рефлексом Преяера. Пять животных служат как контрольные  
животные (группа со здоровыми ушами), их кормят в течение 5 нед без операции и  
50   лечения, а остальные 30 животных служат экспериментальными животными. У всех

экспериментальных животных проводят электроприжигание эндолимфатического мешка (Lee et al., Acta Otolaryngol. (1992), 112 : 658 – 666; Takeda et al., Equilib. Res. (1993), 9 : 139 – 143). Через 4 нед после операции этих животных делят на три группы, группу, которой не проводят инфузию, группу, которой в уши вводят носитель, и группу, которую лечат дексаметазоном; каждая группа состоит из 10 животных. Первая группа животных не получает никакого лечения кроме электроприжигания эндолимфатического мешка. В двух других группах в мембрану круглого окна улитки вводят липосомальный состав. Через неделю после введения композиции всех животных убивают для оценки изменений эндолимфатического пространства. Во время всего периода, кроме времени, когда проводились экспериментальные процедуры, животных не беспокоили и они свободно перемещались в отдельных клетках. Для оценки изменений в эндолимфатическом пространстве всем животным делают транскардиальную перфузию при помощи физиологического раствора под глубокой анестезией путем перитонеальной инъекции пентобарбитала и фиксации 10 % формалином. Левые височные кости удаляют и фиксируют в 10 % растворе формиата в течение 10 дн или более. Затем их декальцифицируют при помощи 5 % трихлоруксусной кислоты в течение 12 дн и дегидратируют в ряде растворов этанола. Затем их погружают в парафин и целлоидин. Полученные блоки разрезают горизонтально на участки толщиной 6 мкм. Эти срезы окрашивают гематоксилином и эозином и рассматривают под микроскопом. Количественную оценку изменений эндолимфатического пространства проводят методом Takeda (Takeda et al., Hearing Res. (2003), 182 : 9 – 18).

### Пример 30 – Оценка действия дексаметазона, вводимого интратимпанически, на идиопатическую внезапную нейросенсорную потерю слуха (ISSHL)

#### *Цель исследования*

Основной целью этого исследования является оценка безопасности и эффективности оральной терапии при помощи стероидов или интратимпанической терапии при помощи стероидов.

#### *Оценка результатов*

Применяют метод оценки среднего уровня чистого тона (РТА) и распознавания слов; для оценки избирательности речи при помощи белов применяют систему,

содержащую 50 односложных слов; отмечают улучшение РТА более 20 дБ или выше ВСЕХ или НЕКОТОРЫХ частот, когда дефекты больше 30 дБ и/или 20 %-ное или большее улучшение WDS; в дополнение к абсолютным изменениям определяют выздоровление по отношению к противоположному уху.

Полное выздоровление – выздоровление в пределах 5 % от шкалы избирательности речи для противоположного уха или в пределах 5 дБ от РТА для противоположного уха.

#### *Схема исследования*

Проводят многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо – контролируемое с параллельными группами исследование, когда интратимпаническая терапия дексаметазоном сравнивается с плацебо при лечении ISSHL. Около 140 субъектов участвуют в этом исследовании и их рандомизируют (1 : 1) в одной из трех групп.

а. Субъекты в группе I получают оральный преднизон (1 мг/кг/день в течение 14 дней с последующим уменьшением дозы на 10 мг в день до тех пор, пока не прекращают прием стероида).

б. Субъекты в группе II получают фосфат натрия дексаметазона интратимпанически (1 инъекция 0,3 – 0,5 мл дексаметазона / мл носителя, вводимая ежемесячно, максимум 3 инъекции) и оральный преднизон (1 мг/кг/день преднизона в течение 14 дней с последующим уменьшением дозы на 10 мг в день до тех пор, пока не прекращают прием стероида).

в. Субъекты в группе III получают интратимпанические инъекции плацебо (1 инъекция 0,3 – 0,5 мл дексаметазона / мл носителя, вводимая ежемесячно, максимум 3 инъекции) и оральный преднизон.

#### *Оценка слуха*

Оценка слуха включает:

а) Средний уровень чистого тона (500 Гц, 1 и 2 кГц, 4,6 и 8 кГц).

і) Затем определяют две величины РТА: при низкой частоте (500 Гц – 2 кГц) и при высокой частоте (4 – 8 кГц).

б) Рефлекс стремени.

в) Тимпанометрию и затухание тона.

г) Порог распознавания речи.

Перед началом лечения измеряют потерю слуха у каждого субъекта (дважды до начала опыта и один раз перед рандомизацией). Оценка слуха – через 1, 2, 4 и 8 нед, 4 и 6 мес после начала лечения.

#### *Основные критерии включения*

- Мужчины или женщины в возрасте между 18 и 75 годами.
- Односторонняя SHL (нейросенсорная потеря слуха), развившаяся в течение 72 ч.
- Субъекты с потерей слуха, которая при любой одной частоте не превышает 70 дБ.

#### *Критерии исключения*

- Более 10 дн прошло после предыдущего лечения стероидами перорально по любой причине в течение 30 дн.
- 5 или более дней прошло после предыдущего перорального лечения ISSHL стероидами в течение предыдущих 14 дн.
- История неустойчивой слышимости любым ухом.

#### Пример 31 – Оценка интратимпанической терапии болезни Меньера дексаметазоном

##### *Цели исследования*

Основная цель исследования состоит в оценке безопасности и эффективности интратимпанической (ИТ) терапии дексаметазоном.

##### *Оценка результатов*

##### *Головокружение*

а. Система самооценок по следующей схеме –

- i. Дни без головокружения – 0 баллов;
- ii. Дни со слабым приступом – 1;
- iii. Умеренные приступы, длящиеся более 20 мин – 2;
- iv. Сильные приступы, длящиеся час или более и сопровождающиеся тошнотой или рвотой – 3;
- v. Еще более сильные приступы до момента оценки – 4;
- vi. Отсутствие результата лечения определяется как 50 баллов или более в течение 2 последовательных месяцев.

*Критерии включения*

- Клинический диагноз болезни Меньера в соответствии с критериями 1995 ААО – HNS:

б. По меньшей мере два приступа головокружения.

в. Определенный признак – спонтанное (ротационное) головокружение, длящееся по меньшей мере 20 мин.

*Критерии исключения*

- Лечение аминогликозидами или макролидными антибиотиками;

- Лечение антинеопластическими лекарствами

г. Соединениями платины;

д. Дифторметилорнитином.

*Схема исследования*

Проводят многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо – контролируемое с параллельными группами исследование, когда интратимпаническая терапия дексаметазоном сравнивается с плацебо при лечении ISSHL. Около 140 субъектов участвуют в этом исследовании и их рандомизируют (1 : 1) в одной из трех групп.

а. Субъекты в группе I получают стандартное лечение (диета с содержанием натрия 1500 мг/день, воздержание от приема ксантинов и/или диуретиков);

б. Субъекты в группе II получают фосфат натрия дексаметазона интратимпанически (1 инъекция 0,3 – 0,5 мл дексаметазона / мл носителя ежемесячно, максимум 3 инъекции) и стандартный уход;

в. Субъекты в группе III получают плацебо путем интратимпанической инъекции (1 инъекция 0,3 – 0,5 мл носителя ежемесячно, максимум 3 инъекции и стандартный уход).

*Оценка*

Перед началом лечения для каждого субъекта определяют степень серьезности болезни Меньера (дважды до начала исследования и один раз перед рандомизацией).

Оценка болезни Меньера через 1, 2, 4 и 8 нед, 4 и 6 мес после начала лечения.

а) Дата начала болезни, частота, продолжительность и серьезность приступов головокружения и тиннитуса;

б) Ощущение пониженного ушного давления, измеренное согласно стандартным  
вопросникам VAS и протоколам ранжирования;

в) измерение уровня вазопрессина в сыворотке.

Хотя описаны были предпочтительные варианты изобретения, они являются  
только примерами. В практике осуществления изобретения возможны различные  
альтернативы описанных вариантов. Следующая ниже формула изобретения определяет  
объем изобретения, способы и структуры в объеме этой формулы изобретения и их  
эквиваленты также охвачены данным изобретением.

#### Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, пригодная для применения при лечении ушных  
болезней путем интратимпанического введения на мембрану окна улитки уха или  
около нее, включающая такой приемлемый для уха термообратимый водный гель,  
состоящий из полимера на основе полиоксипропилена и полиоксиэтилена и  
противовоспалительного кортикостероида в виде множества частиц, что  
продолгованное высвобождение противовоспалительного кортикостероида через  
мембрану окна улитки в улитку внутреннего уха происходит в течение по меньшей  
мере 5 дн. после однократного введения.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что величина рН композиции находится  
между примерно 7,0 и примерно 8,0.

3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что она пригодна для применения при  
лечении болезни Меньера, составлена так, чтобы обеспечить продолгованное  
высвобождение терапевтически эффективного количества дексаметазона,  
метилпреднизолона или преднизолона через мембрану окна улитки в улитку  
внутреннего уха в течение по меньшей мере 5 дн, при этом эта композиция содержит:  
между 1 мг/мл и 70 мг/мл дексаметазона, метилпреднизолона, преднизолона или  
их фармацевтически приемлемых пролекарства или соли в виде множества частиц;  
между 16% и 21% по весу сополимера полиоксиэтилена и полиоксипропилена;  
и причем фармацевтическая композиция имеет осмоляльность между 250 и 320  
мОсм/кг, приемлемую для перилимфы.

4. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что она пригодна для применения при  
лечении внезапной нейросенсорной потери слуха и составлена таким образом, чтобы  
обеспечить продолгованное высвобождение терапевтически эффективного  
количества дексаметазона, метилпреднизолона или преднизолона через мембрану  
окна улитки в улитку внутреннего уха в течение по меньшей мере 5 дн, при этом эта  
композиция содержит:

между 1 мг/мл и 70 мг/мл дексаметазона, метилпреднизолона, преднизолона или  
их фармацевтически приемлемых пролекарства или соли в виде множества частиц;  
между 16% и 21% по весу сополимера полиоксиэтилена и полиоксипропилена;  
и фармацевтическая композиция имеет осмоляльность между 250 и 320 мОсм/кг.

5. Композиция для применения при лечении ушных болезней по п.1,  
отличающаяся тем, что противовоспалительный кортикостероид представляет собой  
дексаметазон.

6. Композиция для применения при лечении ушных болезней по п.1,  
отличающаяся тем, что противовоспалительный кортикостероид представляет собой

метилпреднизолон.

7. Композиция для применения при лечении ушных болезней по п.1, отличающаяся тем, что противовоспалительный кортикостероид представляет собой преднизолон.

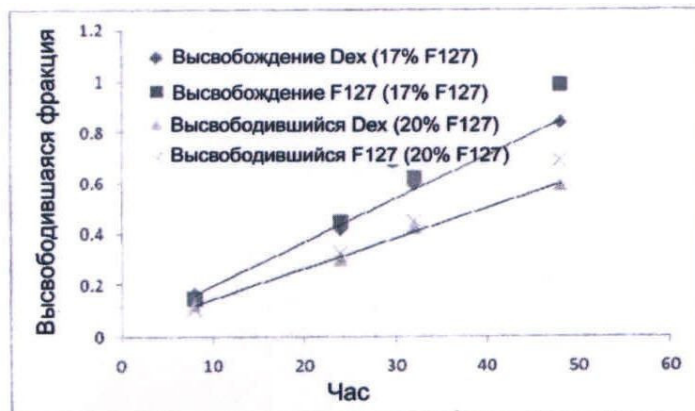
8. Композиция для применения при лечении ушных болезней по любому из пп.1-7, отличающаяся тем, что пролонгированное высвобождение происходит в течение периода, равного по меньшей мере 7 дн.

9. Композиция для применения при лечении ушных болезней по любому из пп.1-7, отличающаяся тем, что пролонгированное высвобождение происходит в течение периода, равного по меньшей мере 10 дн.

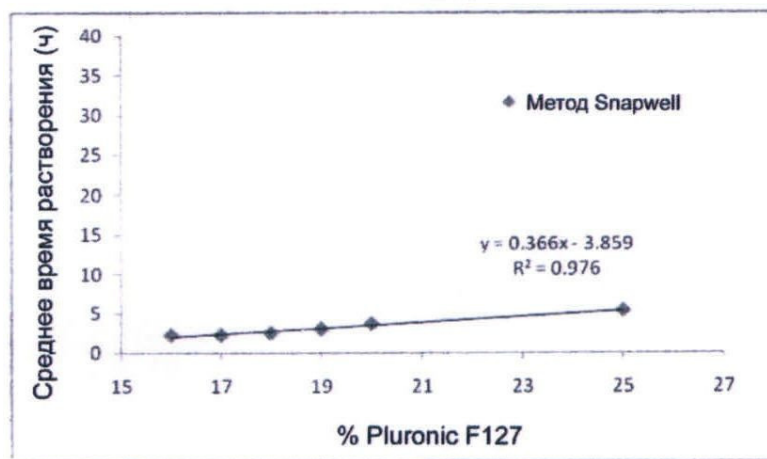
10. Композиция для применения при лечении ушных болезней по любому из пп.1-7, отличающаяся тем, что пролонгированное высвобождение происходит в течение периода, равного по меньшей мере 14 дн.

11. Композиция для применения при лечении ушных болезней по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что дексаметазон, метилпреднизолон или преднизолон вводится в виде фосфатного или сложноэфирного пролекарства.

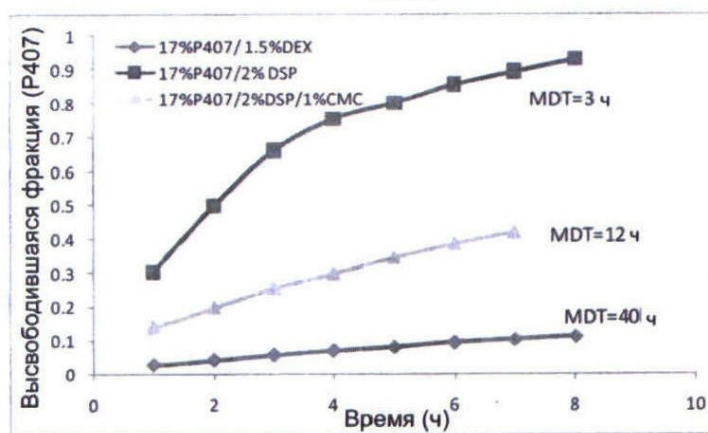
12. Композиция для применения при лечении ушных болезней по п.1, отличающаяся тем, что полимер на основе полиоксипропилена и полиоксиэтилена представляет собой полксамер 407.



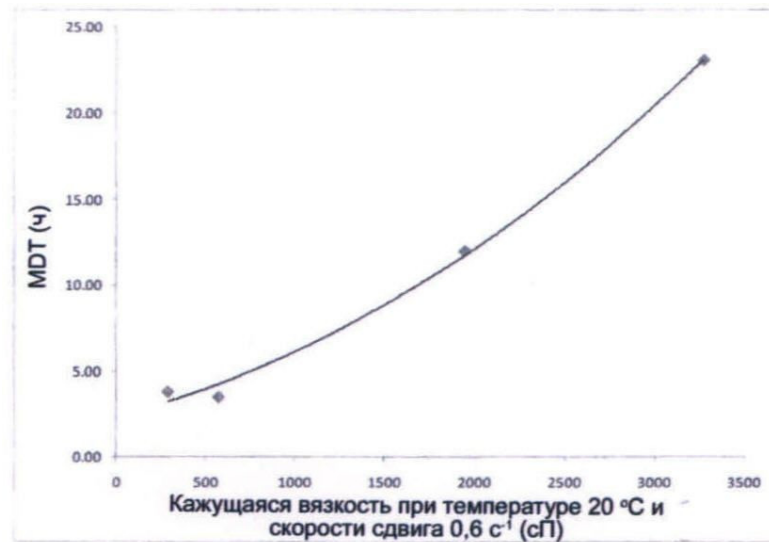
Фиг.1



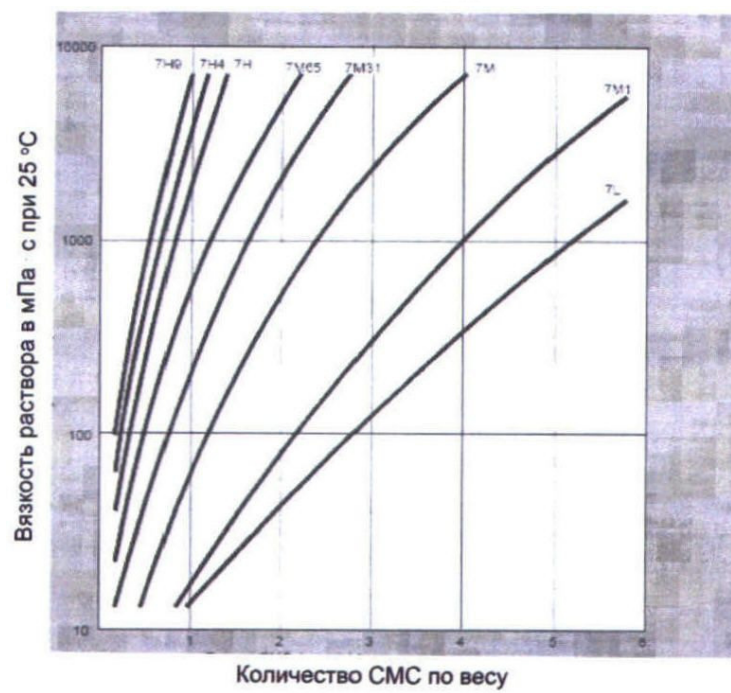
Фиг.2



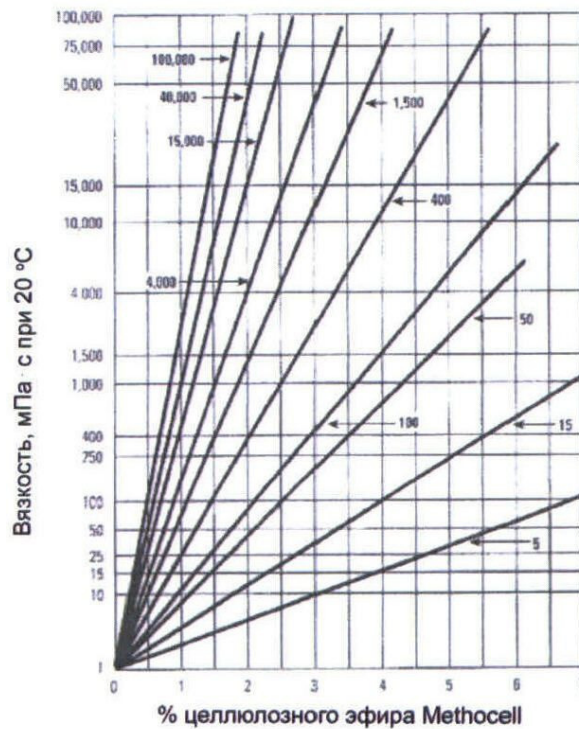
Фиг.3



Фиг.4

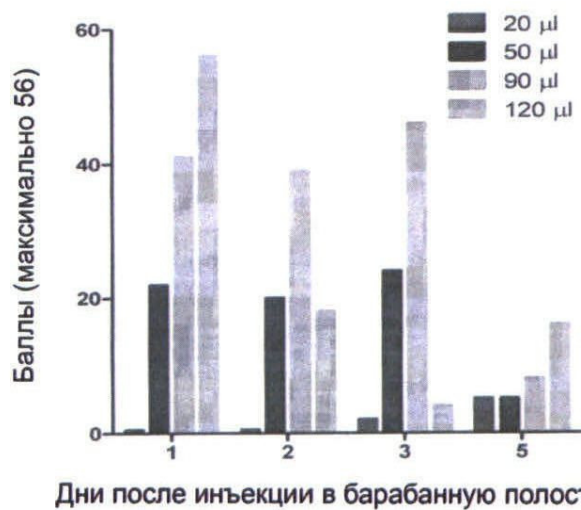


Фиг.5

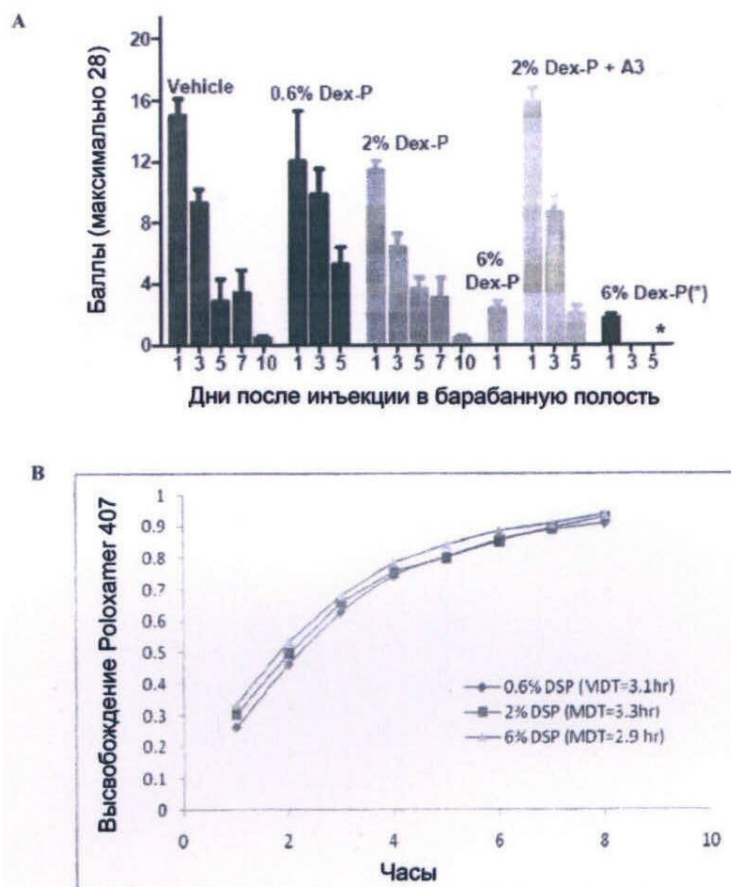


Фиг.6

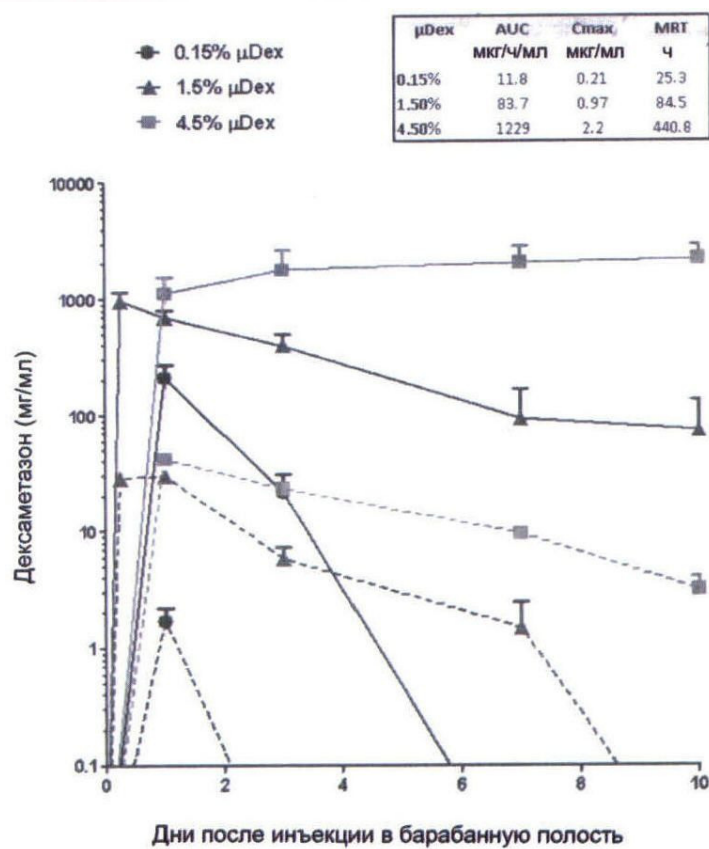
### Поведение геля - суммарный результат



Фиг.7



Фиг.8



Фиг.9