202034900

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202034900 A

(43)公開日： 中華民國 109 (2020) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：108135698　(22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 10 月 02 日

(51)Int. Cl.：　*A61K9/19* (2006.01)　*A61K31/19* (2006.01)

A61K47/10 (2006.01)　*A61K31/506* (2006.01)

A61P27/16 (2006.01)

(30)優先權：2018/10/02　美國　62/739,933

(71)申請人：美商頻率醫療公司 (美國) FREQUENCY THERAPEUTICS, INC.　(US)

美國

(72)發明人：曼查達　雷賈許 MANCHANDA, RAJESH (US)；奇德卡　斯內哈爾 KHEDKAR, SNEHAL (IN)；斯仲二世　理查德 STRONG, JR.,RICHARD A. (US)；班克斯　艾斯利 BANKS, ASHLEY (US)；泰特　布拉德里 TAIT, BRADLEY (US)；路司　克里斯托弗 LOOSE, CHRISTOPHER (US)；麥克廉　威爾 MCLEAN, WILL (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：88 項　圖式數：26　共 565 頁

(54)名稱

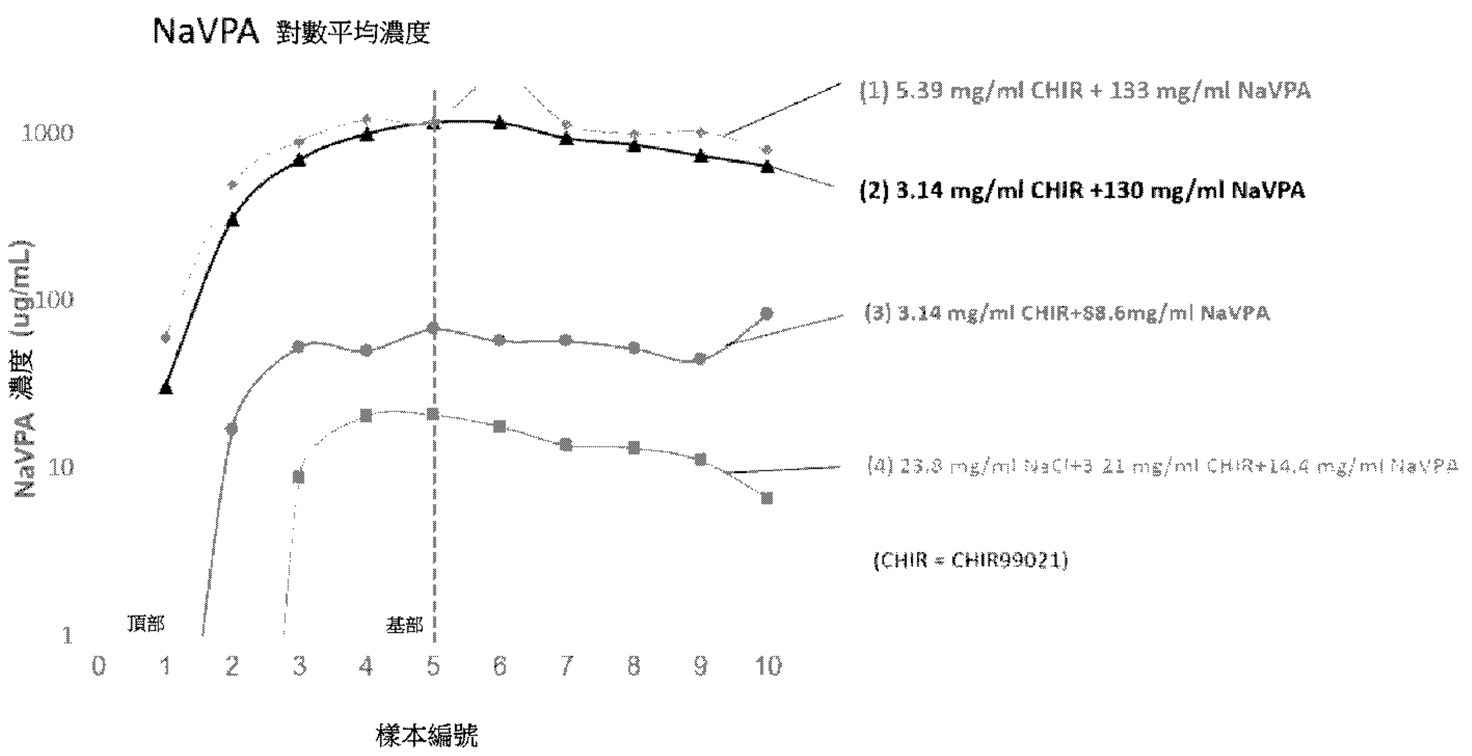
有關耳用治療劑之醫藥組成物及方法

(57)摘要

本揭露係關於包含一或多種耳用治療劑之醫藥組成物(例如，預凍乾醫藥組成物、凍乾醫藥組成物、及重構溶液)。本揭露亦關於製備醫藥組成物之方法、以及使用醫藥組成物於治療目的之方法。

The present disclosure relates to pharmaceutical compositions (e.g., pre-lyophilized pharmaceutical compositions, lyophilized pharmaceutical compositions, and reconstituted solutions) comprising one or more otic therapeutic agents. The present disclosure also relates to methods of preparing the pharmaceutical compositions, and methods of using the pharmaceutical compositions for therapeutic purpose.

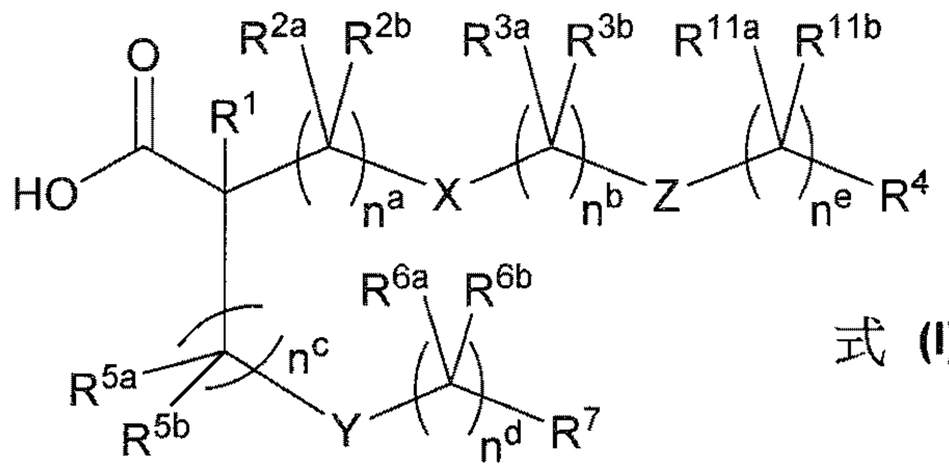
指定代表圖：



【圖 6】

特徵化學式：

化學式 I



式 (I)

202034900

【發明摘要】

【中文發明名稱】

有關耳用治療劑之醫藥組成物及方法

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS RELATED TO OTIC THERAPEUTIC AGENTS

【中文】

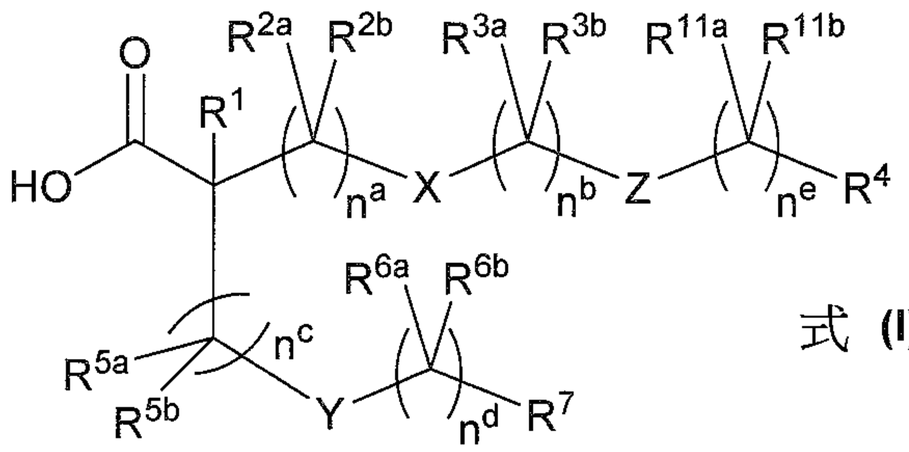
本揭露係關於包含一或多種耳用治療劑之醫藥組成物(例如，預凍乾醫藥組成物、凍乾醫藥組成物、及重構溶液)。本揭露亦關於製備醫藥組成物之方法、以及使用醫藥組成物於治療目的之方法。

【英文】

The present disclosure relates to pharmaceutical compositions (e.g., pre-lyophilized pharmaceutical compositions, lyophilized pharmaceutical compositions, and reconstituted solutions) comprising one or more otic therapeutic agents. The present disclosure also relates to methods of preparing the pharmaceutical compositions, and methods of using the pharmaceutical compositions for therapeutic purpose.

【指定代表圖】第(6)圖。
【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】化學式I



式 (I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

有關耳用治療劑之醫藥組成物及方法

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS RELATED TO OTIC THERAPEUTIC AGENTS

【技術領域】

本申請案主張2018年10月2日申請的美國臨時專利申請案序號62/739,933之優先權；其整體以引用方式併入本文。

【先前技術】

【0001】幹細胞在體內呈現產生多種細胞類型的非凡能力。除了胚胎幹細胞外，組織特異性幹細胞在發育以及成人體內的恆定和損傷修復中亦起著至關重要的角色。幹細胞通過增殖來更新自身，並通過分化產生組織特異性細胞類型。不同幹細胞的特徵隨組織的不同而不同，並由其固有的遺傳和表觀遺傳狀態決定。然而，均嚴格控制自我更新和不同幹細胞分化之間的平衡。不受控制的自我更新可能導致幹細胞過度生長並可能形成腫瘤，而不受控制的分化可能耗盡幹細胞庫，從而導致維持組織恆定的能力受損。因此，幹細胞不斷感知其環境，並適當地反應增殖、

分化或細胞凋亡。希望藉由控制幹細胞增殖和分化的時機和程度來驅動再生。用隨時間清除的小分子控制增殖將允許控制幹細胞增殖和分化的時機與程度。值得注意的是，儘管以非常依賴於背景的方式，來自不同組織的組織幹細胞共享有限數量的傳訊路徑來調節其自我更新和分化。這些路徑中的一些是Wnt和GSK3-β路徑。

【0002】Lgr5在廣泛範圍的組織中表現並且已被鑑定為多種組織(諸如腸上皮(Barker等人2007)、腎臟、毛囊、及胃(Barker等人，2010；Haegebarth & Clevers, 2009))中的成體幹細胞的生物標記。例如，2011年首次發布，哺乳動物的內耳髮細胞係衍生自$LGR5^+$細胞(Chai等人，2011, Shi等人2012)。Lgr5是Wnt/β-連環蛋白路徑的已知組分，已顯示在分化、增殖、和誘導幹細胞特徵中扮演主要角色(Barker等人2007)。

【0003】內耳髮細胞的永久性損傷導致感覺神經性聽覺損失，造成很大比例的人群的溝通困難。髮細胞是轉導聽覺刺激的受體細胞。受損髮細胞的再生將為治療目前除了人工裝置以外沒有療法的病症提供一條路徑。儘管髮細胞不會在哺乳動物的耳蝸中再生，但低階脊椎動物中新髮細胞從圍繞髮細胞的上皮細胞(稱為支持細胞)產生。

【0004】因此，仍然需要新穎醫藥組成物以在損傷前保護聽覺細胞並在損傷後保持/促進現有細胞的功能。仍然需要新穎醫藥組成物以在損傷後再生耳蝸支持細胞或髮細胞。

【0005】除了上述需要新穎醫藥組成物以在損傷後再生耳蝸支持細胞或髮細胞的理由外，仍然需要能夠以有效協助其預期使用的方式提供新穎醫藥組成物。例如，製造和儲存醫藥組成物直到需要時，提出許多挑戰，諸如那些與醫藥活性成分的穩定性有關的挑戰。例如，凝膠調配物可能提出與穩定性相關的特定挑戰且乾燥的組成物可能不容易重構以形成凝膠調配物。

【發明內容】

【0006】在一些態樣中，本揭露提供包含膠凝劑之凍乾醫藥組成物。

【0007】在一些態樣中，本揭露提供包含一或多種耳用治療劑之凝膠醫藥組成物，例如，熱可逆凝膠。

【0008】在一些態樣中，本文所揭露之凍乾醫藥組成物經重構以形成凝膠醫藥組成物，例如，本文所揭露之熱可逆凝膠。

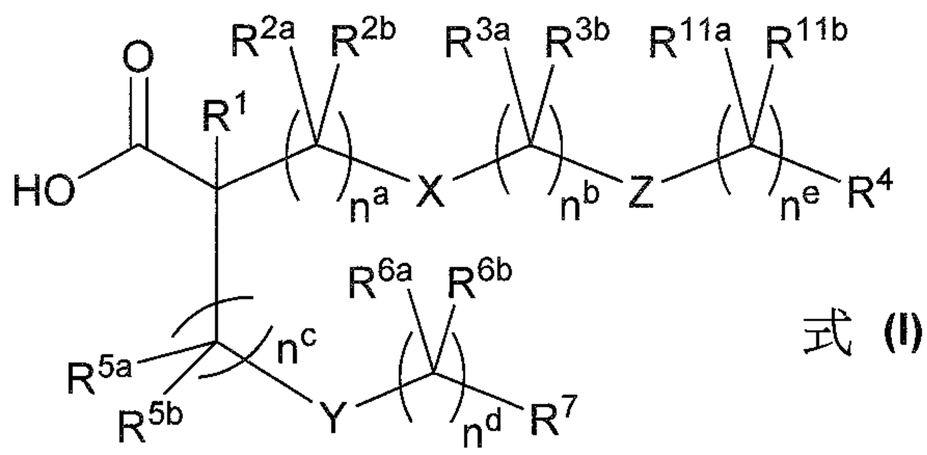
【0009】在一些態樣中，本揭露提供尤其包含一或多種耳用治療劑及膠凝劑之凍乾醫藥組成物。

【0010】在一些態樣中，本揭露提供凍乾醫藥組成物，其包含約50至約500 mg之泊洛沙姆(poloxamer)及約50至約500 mg之式(I)之化合物，例如，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

【0011】在一些態樣中，本揭露提供醫藥組成物，其包含一或多種耳用治療劑及膠凝劑。例如，醫藥組成物可

包含經純化之泊洛沙姆(poloxamer)及增加濃度之丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，同時保持適合的膠凝特性。在進一步的例子中，醫藥組成物可包含增加濃度之丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類及CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，其中，增加濃度之丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類增加在內耳CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之量。

【0012】在一些態樣中，本揭露提供包含膠凝劑及式(I)之化合物：



式 (I)

或其醫藥上可接受之鹽類。

【0013】在一些態樣中，本揭露提供包含膠凝劑、大於約70 mg/ml之濃度的丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類、及一或多種耳用治療劑之醫藥組成物。

【0014】在一些態樣中，本揭露提供適於鼓室內注射之組成物。

【0015】在一些態樣中，本揭露提供包含泊洛沙姆(poloxamer)之醫藥組成物，其中，至少藉由wt.%為85%之泊洛沙姆(poloxamer)具有大於約7250 Da之平均分子量，且丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類以大於70 mg/ml之濃度存在。

【0016】在一些態樣中，本揭露提供包含泊洛沙姆(poloxamer)之醫藥組成物，其中，少於藉由wt.%為20%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da，且丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類濃度大於70 mg/ml。

【0017】在一些態樣中，本揭露提供製備醫藥組成物之方法，包含下述步驟：(a)具有包含膠凝劑之水溶液；以及(b)添加一或多種耳用治療劑或其醫藥上可接受之鹽類之溶液。

【0018】在一些態樣中，本揭露提供包含膠凝劑及一或多種耳用治療劑之凍乾醫藥組成物，其中，組成物不包含額外的增積劑。

【0019】在一些態樣中，本揭露提供包含泊洛沙姆(poloxamer)及一或多種耳用劑之凍乾醫藥組成物，其中，組成物不包含抗氧化劑。

【0020】在一些態樣中，本揭露提供凍乾醫藥組成物之方法。

【0021】在一些態樣中，本揭露提供重構凍乾醫藥組成物之方法。

【0022】在一些態樣中，本揭露提供重構之醫藥組成物。

【0023】在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑為一或多種聽覺損失治療劑。

【0024】在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑

為一或多種與聽覺損失相關之生物路徑與生物標靶之調節劑。

【0025】在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑為髮細胞再生劑及/或耳保護劑。

【0026】在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑係選自下列所組成之群組：表1至13中所述之劑、及其醫藥鹽。

【0027】在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑為CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類、及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

【0028】在一些具體實施例中，組成物包含CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類、丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類、及膠凝劑。

【0029】在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽(例如，丙戊酸鈉)。

【0030】在一些具體實施例中，膠凝劑為熱可逆膠凝劑(例如，泊洛沙姆(poloxamer))。

【0031】在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)407。

【0032】在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)為經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)。

【0033】在一些態樣中，本揭露提供治療聽覺損失之方法，包含投予到有其需要之個體醫藥上可接受量之重構

溶液，其中，重構溶液係藉由重構方法使用前述申請專利範圍中任一項之凍乾醫藥組成物製備。

【0034】在一些態樣中，本揭露提供醫藥組成物，包含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.025 mg/ml至約25 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.5 mg/ml至約500 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從1 wt%至約25 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以濃度低於7.5 wt%存在。

【0035】在一些態樣中，本揭露提供醫藥組成物，包含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.025 mg/ml至約25 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從1 mg/ml至約500 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從1 wt%至約25 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以濃度低於7.5 wt%存在。

【0036】在一些態樣中，本揭露提供醫藥組成物，包含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.025 mg/ml至約25 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.5 mg/ml至約500 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從1 wt%至約25 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以濃度低於7.5 wt%存在。

【0037】在一些態樣中，本揭露提供處理本揭露之醫藥組成物以形成凍乾醫藥組成物之方法。

【0038】在一些態樣中，本揭露提供凍乾醫藥組成物， 藉由本揭露之凍乾醫藥組成物而製備。

【0039】在一些態樣中，本揭露提供凍乾醫藥組成物，藉由本揭露之方法而製備。

【0040】在一些態樣中，本揭露提供重構溶液，藉由添加稀釋劑至本揭露之凍乾醫藥組成物而製備。

【0041】在一些態樣中，本揭露提供重構溶液，藉由添加稀釋劑至藉由本揭露之凍乾醫藥組成物所製備的凍乾醫藥組成物而製備。

【0042】在一些態樣中，本揭露提供重構溶液，藉由添加稀釋劑至藉由本揭露之方法所製備的凍乾醫藥組成物而製備。

【0043】在一些態樣中，本揭露提供重構溶液，藉由添加稀釋劑至包含一或多種耳用治療劑及膠凝劑的凍乾醫藥組成物而製備。

【0044】在一些態樣中，本揭露提供協助產生組織及/或細胞之方法，包含遞送醫藥有效量之本揭露之凍乾醫藥

組成物、醫藥組成物、或重構溶液 到組織及/或細胞。

【0045】在一些態樣中，本揭露提供治療患有與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病、或有發展與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病的風險的個體之方法，包含投予到個體醫藥有效量之本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液。

【0046】在一些態樣中，本揭露提供增加在前庭組織中的前庭細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液。

【0047】在一些態樣中，本揭露提供治療患有前庭病症、或有發展前庭病症之風險的個體之方法，包含投予到個體醫藥有效量之本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液的凍乾醫藥組成物。

【0048】在一些態樣中，本揭露提供增加耳蝸組織中之耳蝸細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液。

【0049】在一些態樣中，本揭露提供治療患有耳蝸病症、或有發展耳蝸病症之風險的個體之方法，包含投予到個體醫藥有效量之本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液。

【0050】在一些態樣中，本揭露提供增加柯帝器中發現的細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液至該群。

【0051】在一些態樣中，本揭露提供增加柯帝器中發

現的髮細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液至該群。

【0052】在一些態樣中，本揭露提供增加柯帝器中發現的內髮細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液至該群。

【0053】在一些態樣中，本揭露提供增加柯帝器中發現的外髮細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液至該群。

【0054】在一些態樣中，本揭露提供增加柯帝器中發現的神經元細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液至該群。

【0055】在一些態樣中，本揭露提供治療患有聽覺病症、或有發展聽覺病症之風險的個體之方法，包含投予到個體醫藥有效量之本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液。

【0056】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液，用於協助產生組織及/或細胞。

【0057】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液，用於治療患有與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病、或有發展與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病的風險的個體。

【0058】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液，用於增加在前庭組

織中的前庭細胞群。

【0059】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液，用於治療患有前庭病症、或有發展前庭病症之風險的個體。

【0060】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液，用於增加耳蝸組織中之耳蝸細胞群。

【0061】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液，用於治療患有耳蝸病症、或有發展耳蝸病症之風險的個體。

【0062】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液，用於增加柯帝器中發現的細胞群。

【0063】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液，用於增加柯帝器中發現的髮細胞群。

【0064】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液，用於增加柯帝器中發現的內髮細胞群。

【0065】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液，用於增加柯帝器中發現的外髮細胞群。

【0066】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液，用於增加柯帝器中

發現的神經元細胞群。

【0067】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液，用於治療患有聽覺病症、或有發展聽覺病症之風險的個體。

【0068】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液之用途，其係用於製造協助產生組織及/或細胞之藥劑。

【0069】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液之用途，其係用於製造治療患有與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病、或有發展與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病的風險的個體之藥劑。

【0070】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液之用途，其係用於製造增加在前庭組織中的前庭細胞群之藥劑。

【0071】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液之用途，其係用於製造治療患有前庭病症、或有發展前庭病症之風險的個體之藥劑。

【0072】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液之用途，其係用於製造增加耳蝸組織中之耳蝸細胞群之藥劑。

【0073】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液之用途，其係用於製

造治療患有耳蝸病症、或有發展耳蝸病症之風險的個體之藥劑。

【0074】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液之用途，其係用於製造增加柯帝器中發現的細胞群之藥劑。

【0075】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液之用途，其係用於製造增加柯帝器中發現的髮細胞群之藥劑。

【0076】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液之用途，其係用於製造增加柯帝器中發現的內髮細胞群之藥劑。

【0077】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液之用途，其係用於製造增加柯帝器中發現的外髮細胞群之藥劑。

【0078】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液之用途，其係用於製造增加柯帝器中發現的神經元細胞群之藥劑。

【0079】在一些態樣中，本揭露提供本揭露之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構溶液之用途，其係用於製造治療患有聽覺病症、或有發展聽覺病症之風險的個體之藥劑。

【0080】除非另有定義，否則本文中使用的所有技術和科學術語具有與本揭露所屬領域中具有通常知識者通常所理解的相同含義。在說明書中，單數形式亦包括複數，

除非上下文另外明確指出。儘管類似於或等同於本文描述的那些的方法和材料可以用於本揭露之實踐或測試中，但是下面描述適合的方法和材料。本文提及的所有出版物、專利申請案、專利案和其他參考文獻出於所有目的以引用方式併入。不承認本文引用的參考文獻為主張發明的先前技術。在衝突的情況下，以本說明書(包括定義)為準。此外，材料、方法和實施例僅是說明性，並不意圖是限制性。在化學結構和本文所揭露的化合物的名稱之間發生衝突的情況下，以化學結構為準。

【0081】自以下的詳細描述和申請專利範圍，本揭露之其他特徵和優點將顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0082】[圖1]：顯示針對在對誘發的聽覺損失之噪音損傷模式中治療的聽覺腦幹反應(ABR)的分析。在活體內噪音損傷模式中，以CHIR99021+VPA治療導致聽力改善。(一)注射過程的圖像，經鼓室注射泊洛沙姆(Poloxamer)到小鼠的中耳。(B)與暴露前的基線相比，指定為控制組和治療組的動物在噪音暴露後24小時和5週閾值升高。控制n=37隻動物，治療n=47隻動物。(C)在注射後5週，相對於控制組動物而言，在所測試的5種頻率中的4種，經治療動物的聽力閾值顯著較低。(D)分析個體聽覺恢復的分布。值表示引發ABR反應所需的dB變化，正值表示閾值進一步增加(進一步聽覺損失)，而負值表示閾值減

少(改善聽覺)。對於每個測試頻率，顯示具有給定ABR變化從24小時到5週的動物比例。治療組具有較高動物聽覺改善發生率和個體康復最高。值表示為平均值±SE；*=p<0.05, **=p<0.01, ***=p<0.001, ****=p<0.0001。

【0083】[圖2]顯示針對在對誘發的聽覺損失之噪音損傷模式中治療的髮細胞計數的分析。(A)健康單離的耳蝸切片的低放大倍率視圖，顯示完整的內部髮細胞(IHC)和外部髮細胞(OHC)行。(B)a)中強調的區域的高放大倍率視圖，顯示中頻區域中完整的IHC和OHC。(C)注射媒劑的動物的耳蝸在整個耳蝸中顯示出廣泛的髮細胞損失(顯示頂點和中部區域)。(D)在(C)中強調的區域的高放大倍率視圖，顯示中頻區域中實質上沒有髮細胞，其中在視野中可以看到單個IHC(實心箭頭)。(E)與經媒劑處理的動物相比，經CV(CHIR99021和NaVPA)處理的動物的耳蝸顯示更大的髮細胞整體群(顯示頂點和中部區域)。(F)在(E)中強調的區域的高放大倍率視圖，顯示完整的IHC行(實心箭頭)和OHC群(空心箭頭)。(G)經CV處理的耳蝸(藍色)相對於經媒劑處理的耳蝸(灰色)顯示顯著更多的總髮細胞、IHC和OHC。(H)髮細胞數，以相對於未受損的健康耳蝸的百分比描述。經CV處理的耳蝸(藍色)相對於經媒劑處理的耳蝸(灰色)顯示顯著較高百分比的總髮細胞、IHC和OHC。比例尺，100 μm低放大倍率，20 μm高放大倍率。值以箱須圖呈現；每組n=7隻動物，*=p<0.05, **=p<0.01。

【0084】[圖3]. 動物模式數據：在20kHz和28.3kHz處看到的閾值顯著改良。

【0085】[圖4]. 動物模式數據：在所有頻率下看到的閾值都有顯著改良。

【0086】[圖5]動物模式數據：在所有頻率下看到的閾值都有顯著改良。

【0087】[圖6]：NaVPA對數平均濃度。

【0088】[圖7]：CHIR99021的對數平均濃度。

【0089】[圖8]：不使用適當的凍乾循環的凍乾測試組成物。

【0090】[圖9]：使用經發展的凍乾循環製造的凍乾測試組成物。

【0091】[圖10]. 測試組成物時間過程的穩定性。

【0092】[圖11]. 時間T後測試組成物的溶液。

【0093】[圖12]. 在冷藏注射器內的重構NaVPA和CHIR99021檢定量。

【0094】[圖13]：純化前(紅色跡線)和純化後(藍色跡線)的層析圖P407批次GNAC17521C。

【0095】[圖14]：高分子量(HWM)雜質對應於非常小重量百分比。若存在，在所欲MW峰之前，觀察到高分子量雜質為小肩峰洗提。層析圖說明兩批未純化的P407的HMW含量。

【0096】[圖15]：圖12的部分放大。

【0097】[圖16]：藉由SEC分析的PEG標準品的分子

量校準曲線。

【0098】[圖17]：累積分子量分布。

【0099】[圖18]：空白H_2O注射與1%P407樣本相比的典型CAD層析圖。

【0100】[圖19]：具有雜質的P407的RPLC-CAD層析圖在層析圖中分「區域」。

【0101】[圖20]：凍乾測試組成物A(表35項目2)。

【0102】[圖21]：凍乾測試組成物B(表35項目3)。

【0103】[圖22]：凍乾測試組成物C(表35項目4)。

【0104】[圖23]：凍乾測試組成物D(表35項目5)。

【0105】[圖24]：凍乾測試組成物E(表35項目6)。

【0106】[圖25]：來自表35之重構組成物A(A1)、B(B-1)、C(C-1)、D(F-1)、及E(G-1)。

【0107】[圖26]：凍乾前後液體安慰劑中的醛含量。

【實施方式】

【0108】在一些態樣中，本揭露提供，尤其，包含一或多種耳用治療劑(例如，CHIR99021及丙戊酸鈉)與膠凝劑(例如，泊洛沙姆(Poloxamer)407)之凍乾醫藥組成物。

【0109】在一些態樣中，本揭露提供包含一或多種耳用治療劑(例如，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸鈉或其醫藥上可接受之鹽類)與膠凝劑(例如，泊洛沙姆(poloxamer))之凍乾醫藥組成物。

【0110】在一些態樣中，本揭露提供包含一或多種耳

用治療劑(例如，LY2090314或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸鈉或其醫藥上可接受之鹽類)與膠凝劑(例如，泊洛沙姆(poloxamer))之凍乾醫藥組成物。

【0111】在一些態樣中，本揭露提供包含膠凝劑(例如，泊洛沙姆(poloxamer))及式(I)之化合物(例如，HDAC抑制劑，諸如丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類)之凍乾醫藥組成物。

【0112】在一些態樣中，本揭露提供包含一或多種耳用治療劑(例如，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類、及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類)之醫藥組成物，其中，增加濃度之一或多種耳用治療劑(例如，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類)之一增加另一或多種耳用治療劑(例如，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類)在內耳之量。

【0113】在一些態樣中，本揭露提供包含某些純度之膠凝劑(例如，泊洛沙姆(poloxamer))與某些濃度之一或多種耳用治療劑(例如，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類)之醫藥組成物。

【0114】在一些態樣中，本揭露提供包含一或多種耳用治療劑(例如，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類)與膠凝劑(例如，泊洛沙姆(poloxamer))之凍乾醫藥組成物，其中組成物不包含額外的增積劑。

【0115】在一些態樣中，本揭露提供包含一或多種耳

用治療劑(例如，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類)與膠凝劑(例如，泊洛沙姆(poloxamer))之凍乾醫藥組成物，其中組成物不包含抗氧化劑。

【0116】在一些態樣中，本揭露提供製備本揭露之醫藥組成物之方法。

【0117】在一些態樣中，本揭露提供製備醫藥組成物之方法，包含下述步驟：(a)具有包含膠凝劑(例如，泊洛沙姆(poloxamer))及一或多種耳用治療劑(例如，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類)之溶液；以及(b)添加一或多種耳用治療劑(例如，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類)之溶液。

【0118】在一些態樣中，本揭露提供凍乾醫藥組成物之方法。

【0119】在一些態樣中，本揭露提供包含一或多種耳用治療劑(例如，CHIR99021及丙戊酸鈉)與膠凝(例如，泊洛沙姆(Poloxamer)407及其他聚環氧乙烷-聚環氧丙烷嵌段共聚物，包括三嵌段聚合物)或其他熱可逆(亦稱「熱固性」膠凝劑)諸如聚乳酸(PLA)-聚環氧乙烷嵌段共聚物(包括PEO-PLA-PEO三嵌段共聚物)之醫藥組成物(例如，預凍乾醫藥組成物)。

【0120】在一些態樣中，本揭露提供處理本揭露之醫藥組成物以形成凍乾醫藥組成物(例如，本揭露之醫藥組成物)之方法。

【0121】在一些態樣中，本揭露提供包含一或多種耳用治療劑(例如，CHIR99021及丙戊酸鈉)與膠凝(例如，泊洛沙姆(Poloxamer)407)之重構溶液。

【0122】在一些態樣中，本揭露提供包含泊洛沙姆(Poloxamer)407、CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類(例如，丙戊酸鈉)之凍乾醫藥組成物。

【0123】在一些態樣中，本揭露提供包含泊洛沙姆(Poloxamer)407、CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及2-己基-5-戊炔酸或其醫藥上可接受之鹽類(例如，2-己基-5-戊炔酸鈉)之凍乾醫藥組成物。

【0124】在一些態樣中，本揭露提供包含泊洛沙姆(Poloxamer)407、CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及亞麻油酸或其醫藥上可接受之鹽類(例如，亞麻油酸鈉(sodium lineolate))之凍乾醫藥組成物。

【0125】在一些態樣中，本揭露提供包含泊洛沙姆(Poloxamer)407、LY2090314或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類(例如，丙戊酸鈉)之凍乾醫藥組成物。

【0126】在一些態樣中，本揭露提供包含泊洛沙姆(Poloxamer)407、AZD1080或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類(例如，丙戊酸鈉)之凍乾醫藥組成物。

【0127】在一些態樣中，本揭露提供包含泊洛沙姆

(Poloxamer)407、GSK3 XXII或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類(例如，丙戊酸鈉)之凍乾醫藥組成物。

【0128】在一些態樣中，本揭露提供包含泊洛沙姆(Poloxamer)407、化合物I-7或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類(例如，丙戊酸鈉)之凍乾醫藥組成物。

【0129】在一些態樣中，本揭露提供包含泊洛沙姆(Poloxamer)407、化合物I-1或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類(例如，丙戊酸鈉)之凍乾醫藥組成物。

【0130】在一些態樣中，本揭露提供包含泊洛沙姆(Poloxamer)407、化合物I-3或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類(例如，丙戊酸鈉)之凍乾醫藥組成物。

【0131】在一些態樣中，本揭露提供包含泊洛沙姆(Poloxamer)407及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類(例如，丙戊酸鈉)之凍乾醫藥組成物。

【0132】在一些態樣中，本揭露提供適於鼓室內注射包含泊洛沙姆(Poloxamer)407、為至少約120 mg/ml之濃度的丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類(例如，丙戊酸鈉)、及CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類的醫藥組成物。

【0133】在一些態樣中，本揭露提供包含至少85

wt%.%具有平均分子量大於約7250的泊洛沙姆(Poloxamer)407、及濃度大於120 mg/ml之丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類(例如，丙戊酸鈉)、及CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類的醫藥組成物。

【0134】在一些態樣中，本揭露提供包含泊洛沙姆(Poloxamer)407、丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類(例如，丙戊酸鈉)、及CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之凍乾醫藥組成物，其中，在組成物中不包含額外的增積劑。

【0135】在一些態樣中，本揭露提供包含泊洛沙姆(Poloxamer)407、丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類(例如，丙戊酸鈉)、及CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之凍乾醫藥組成物，其中，在組成物中不包含抗氧化劑。

【0136】在一些態樣中，本揭露提供製備醫藥組成物之方法，包含下述步驟：(a)具有包含泊洛沙姆(Poloxamer)407及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類(例如，丙戊酸鈉)的水溶液；以及(b)添加包含DMSO及CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類的溶液。

【0137】在一些態樣中，本揭露提供凍乾包含泊洛沙姆(Poloxamer)407、丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類(例如，丙戊酸鈉)、及CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之醫藥組成物之方法，其中，方法包含：

【0138】(a)提供醫藥組成物；(b)藉由下述凍乾組成

物：(i)以每分鐘0.5℃的速率降低凍乾器中之溫度到-45℃，之後保持在-45℃達3小時；(ii)施加80毫托之真空；(iii)增加溫度至-30℃(以每分鐘0.5℃的速率)並在80毫托之真空下保持在-30℃達15小時；(iv)增加溫度至15℃(以每分鐘0.5℃的速率)；及/或(v)在80毫托之真空下保持溫度在15℃達20小時；以及(c)獲得凍乾醫藥組成物。

【0139】在一些態樣中，本揭露提供凍乾包含泊洛沙姆(Poloxamer)407、丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類(例如，丙戊酸鈉)、及CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之醫藥組成物之方法，其中，方法包含：

【0140】(a)提供醫藥組成物；(b)藉由下述凍乾組成物：(i)以每分鐘約0.5℃的速率在凍乾器中降低溫度到約-45℃，之後保持其在約-45℃達約3小時；(ii)施加約80毫托之真空；(iii)增加溫度至約-30℃(以每分鐘約0.5℃的速率)並在約80毫托之真空下保持在約-30℃達約15小時；(iv)增加溫度至約15℃(以每分鐘約0.5℃的速率)；及/或(v)在約80毫托之真空下保持溫度在約15℃達約20小時；以及(c)獲得凍乾醫藥組成物。

【0141】

改良的重構時間

【0142】提供醫藥組成物的方式為呈乾燥或非水合形式，例如作為錠劑，因為這典型使組成物中的醫藥活性成分穩定一段有用時間期間(可能歷時所製造的組成物至投予組成物時間之間)。組成物的生產以及何時施用組成物。醫

藥活性成分通常在乾燥組成物中在其可經受的時間期間內在變化的條件(溫度，濕度等)下穩定。

【0143】然而，對於以溶液或凝膠形式投予的醫藥組成物，製造到投予之間的時間提出了重大挑戰，因為組成物中的醫藥活性成分在溶液中延長時間期間可能不穩定，並開始降解，從而產生降解問題。發明人藉由凍乾醫藥組成物以改良穩定性，達例如在製造和投予之間的有用時間期間，而解決此降解問題。

【0144】當組成物的組分緩慢溶解到溶液中(即，具有差溶解度)時，降解問題會進一步加劇。例如，隨著溶解溶液中的組分所花費的延長時間期間，會發生降解。此外，隨著時間期間的流逝，組分可能從溶液中沉澱出來。在這種情況(其中因為組成物具有兩種情況，一種是在製造組成物時，而另一種是在重構組成物時，因此組分亦具有差的溶解性)下，組成物的凍乾並不一定解決降解問題，其中組成物在延長時間期間以溶液形式存在，可能導致組分降解。儘管製備組成物的長時間期間是可能可接受(因為此可以在受控制的環境中完成)，但是重構凍乾醫藥組成物所花費的長時間期間並不總是可行，因為這典型會在可能變化且無法控制的環境下投予組成物之前立即發生，例如在醫療環境中。因此，仍然需要能夠製造穩定並在可接受的時間尺度上重構的凍乾組成物。

【0145】本揭露對上述問題提供解決方案。令人驚訝地，已經發現，包含膠凝劑和有機酸的鹽的凍乾組成物比

凍乾之前溶解其組成部分所花費的時間更快地重構(即，溶解到溶液中)。這意味著可以製造組成物，凍乾以產生穩定的組成物，儲存，然後在投予之前快速地被重構。亦顯示，與呈溶液形式的組成物不同，凍乾組成物的組分在延長時間期間是穩定的。因此，本揭露提供例如相對於凍乾之前其組成部分而言具有改良的重構時間的組成物。在一個具體實施例中，本揭露提供相對於沒有凍乾的其組成部分(例如，作為非凍乾粉末、晶體或其他形式)而言具有改良的重構時間的組成物。

【0146】將藉由非限制性例子來說明問題的解決方案。例如，包含泊洛沙姆(poloxamer)及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類的凍乾組成物可以比單獨的凍乾泊洛沙姆(Poloxamer)或粉末化泊洛沙姆(Poloxamer)(即，非凍乾泊洛沙姆(poloxamer))快約三倍地重構。此結果是出乎意料的，並且使得能夠快速重構醫藥組成物。快速的重構時間特別有用於當快速製備組成物是不可實施、或組成物等待長時間期間重構是不可實施，例如，因為此導致組成物的成分的降解。

【0147】

耳用治療劑的滲透增加

【0148】醫藥組成物向內耳，特別是耳蝸，的遞送通常依賴於醫藥組成物向耳蝸(且特別是向柯帝器)的擴散及/或滲透。因此，期望增加滲透到耳蝸及/或柯帝器中，並且還期望在此之前避免組成物分解，及/或在遞送到耳蝸或柯

帝器之前耳用治療劑從溶液中沉澱出來。

【0149】因此，需要一種醫藥組成物，其中耳用劑更有效地擴散及/或滲透到耳蝸(和柯帝器)。

【0150】本發明提供上述問題的解決方案。令人驚訝地，已經發現包含高濃度之如本文由式(I)所定義的有機酸(例如，丙戊酸(valproic acid)、或其醫藥上可接受之鹽類)的醫藥組成物增加耳蝸內耳用治療劑的量。

【0151】將藉由非限制性例子來說明問題的解決方案。例如，包含CH99021或其醫藥上可接受之鹽類和增加量的丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類(例如，大於100 mg/mL)的醫藥組成物導致投予後耳蝸內發現的CH99021量非線性增加。例如，組成物中丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類的量增加~50%可導致耳蝸中CHIR99021遠超過50%增加。耳蝸中CHIR99021的增加可能在4至14倍區域中。因此，組成物中增加濃度之丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類可以使耳蝸中丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度增加至少一個數量級。此結果是出乎意料的，並且能夠改善醫藥活化劑向難以靶向且難以接近的耳朵部分遞送。

【0152】

經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)

【0153】在一些情況下，本發明描述呈溶液形式的醫藥組成物，其包含泊洛沙姆(poloxamer)。當泊洛沙姆(poloxamer)以某濃度溶解在組成物中時，其可以賦予組成

物多種性質，諸如某種黏度及/或某種膠凝溫度。在一些情況下，本發明需要具有一定黏度的醫藥組成物，當加熱至約體溫時，形成不動凝膠。

【0154】在組成物中以特定濃度包含進一步組分可能以使得當加熱至約體溫時形成不動凝膠的能力減弱(例如，其中凝膠為熱可逆凝膠)的方式干擾組成物的黏度及/或膠凝。因此，組成物可以耐受進一步組分，例如治療組分，的濃度有上限，同時保留適合使用的物理性質。因此，需要提供一種醫藥組成物，其具有增加量的進一步組分，例如，治療組分，同時維持膠凝特性以製造醫藥組成物。

【0155】本發明提供上述問題的解決方案。令人驚訝地，已經發現在製造醫藥組成物之前純化泊洛沙姆(poloxamer)能夠使增加濃度的其他組分經耐受，同時維持組成物的膠凝特性。例如，包含純化的泊洛沙姆(poloxamer)的組成物可以耐受增加濃度的離子組分，例如，有機酸的鹽。藉由純化泊洛沙姆(poloxamer)允許的組分濃度的增加可以允許達到治療組分濃度的增加而不會不利地影響組成物的其他性質。經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)可以藉由本文列出的方法及/或措施任一，以任何組合，包括在編號的具體實施例和實施例中揭露的那些方法及/或措施來製備或特徵化。

【0156】將藉由非限制性例子來說明問題的解決方案。例如，包含泊洛沙姆(Poloxamer)407的醫藥組成物將具有某個膠凝溫度。在一些情況下，組成物理想地在約體

溫時形成凝膠。然而，組成物中的其他組分可干擾組成物形成凝膠的溫度。對於包含泊洛沙姆(Poloxamer)407的特定組成物(其中泊洛沙姆(Poloxamer)407尚未純化)，可以達到約80 mg/mL的丙戊酸鈉濃度。在高於80 mg/mL的濃度下，膠凝溫度可能會受到干擾，並且組成物的理想特性(諸如膠凝溫度)會減弱。出乎意料的是，對於包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407的醫藥組成物，在維持所需的膠凝溫度的同時，可以達到大於約80 mg/mL的丙戊酸鈉濃度。

【0157】由於凝膠組成物通常不適合儲存或分布，因此可以如本文所述凍乾凝膠組成物。因此，那些凍乾的組成物將具有比否則可能的(例如，未經純化之泊洛沙姆(poloxamer))具有更高濃度的進一步組分，諸如治療組分，同時在重構時保持有利的凝膠性質。例如，在凝膠包含給定量的水的情況下，由該凝膠製造的凍乾組成物提供許多益處。例如，此凍乾組成物可以例如用相同或相似的給定量的水重構，以提供儘管增加進一步組分的量，但仍保持其凝膠性質的本文所揭露之組成物。

【0158】因此，本發明的一個態樣係包含如本文所揭露的具有增加量的VPA、或其醫藥上可接受之鹽類的泊洛沙姆(poloxamer)的組成物。在此具體實施例中，達到增加VPA、或其醫藥上可接受之鹽類量的一種方法是純化本文所揭露之泊洛沙姆(poloxamer)。在這些態樣中，組成物可以例如被凍乾或用水重構。

【0159】

沒有額外的增積劑

【0160】典型將額外的增積劑，例如多醣，在凍乾之前添加到醫藥組成物中，以幫助控制凍乾的組成物的形態。可以在凍乾之前將額外的增積劑，諸如多醣，加入組成物中，以賦予凍乾產品改良的特性。例如，特性可以是呈餅之形式的凍乾產品的改良形態。如果凍乾餅是多孔的，具有大體積及/或蓬鬆的餅，則亦是有利的。與提供適合的凍乾醫藥組成物的需求相平衡，由於組成物被投予至有其需要的個體，因此需要提供具有最少組分的醫藥組成物。

【0161】本發明提供上述問題的解決方案。令人驚訝地，已發現即使組成物不包含額外的增積劑，本發明的凍乾組成物亦可以成功地凍乾。

【0162】

無抗氧化劑

【0163】許多醫藥組成物包含抗氧化劑，以在延長時間期間增加組成物的穩定性。典型地，在組成物包含或隨時間降解以產生可與其他組分進一步反應從而影響組成物穩定性的反應性物時，需要抗氧化劑。包含醛官能基的組成物中的物可以是反應性物，例如通過不期望的氧化還原路徑反應，這可能導致其他組分的降解。因此，包含抗氧化劑可以藉由抑制氧化還原路徑來增加組成物的穩定性。與提供穩定醫藥組成物的需求相平衡，由於組成物被投予至有其需要的個體，因此需要提供具有最少組分的醫藥組

成物。

【0164】本發明提供上述問題的解決方案。令人驚訝地，已經發現即使泊洛沙姆(poloxamer)組分可降解產生醛，包含泊洛沙姆(poloxamer)的本揭露之凍乾組成物在組成物不包含抗氧化劑時是穩定的。

【0165】將藉由非限制性例子來說明問題的解決方案。例如，本揭露之組成物包含泊洛沙姆(poloxamer)，其可降解產生醛。出乎意料的是，當凍乾本揭露之凍乾組成物時，發現凍乾除去實質上來自組成物的所有醛及/或造成一旦凍乾不產生進一步醛的組成物。此結果意味著組成物中不需要抗氧化劑。

【0166】

成分添加的順序

【0167】作為溶液或凝膠適於投予的醫藥組成物典型包含水性組分，諸如水。對於許多醫藥上可接受的劑而言，這帶來問題，因為它們可微溶於水溶液。再者，活性物可能花費延長的時間期間來溶解，從溶液中沉澱及/或在溶液中不穩定。因此，仍然需要提供在較短的時間內製造醫藥組成物作為水溶液，同時維持組分完整性的進一步方法。

【0168】本揭露提供上述問題的解決方案。令人驚訝地，已經發現以極性非質子性溶劑的濃縮溶液形式將醫藥上可接受之活性物加入到水性組分中造成醫藥組成物，其中醫藥上可接受之劑已經溶解在水溶液中。至關重要的

是，與替代的添加順序相比，減少形成組成物所花費的時間，並且將任何潛在不穩定組分在溶液中的時間減至最小。

【0169】將藉由非限制性例子來說明問題的解決方案。例如，CHIR99021在水溶液中可呈現低溶解度，且在溶解CHIR99021或其鹽所需的大量水溶液和長時間持續時間下，製造尤其成問題。然而，預溶解CHIR99021在極性非質子性溶劑中並將該溶液添加至組成物的水性組分中成功地將CHIR99021溶劑合物在水性體系中。此結果是出乎意料的，因為它發生在相對較短的時序表，不會導致CHIR99021沉澱，可以按比例放大並為可重複性。此結果是有用，因為其允許形成之前難以獲得的組成物。

【0170】

凍乾

【0171】將醫藥組成物凍乾以產生可接受形式的凍乾產品，例如多孔餅，可能具有挑戰性。許多因素都會影響該方法的結果，並且這些因素可大變異範圍的經修正。例如，溫度、溫度變化率、壓力以及在各種溫度及/或壓力下的持續時間都需要仔細考慮。因此，從方法獲得適合的凍乾產品是不小的努力，並且仍然需要提供更多的凍乾方法。

【0172】本揭露提供上述問題的解決方案。令人驚訝地，已經發現特定方法提供呈凍乾餅的形式之適合的凍乾組成物。例如，本揭露之凍乾方法是特別有利的，因為其

需要在商業凍乾器上可達到的溫和條件，這造成具有良好特性的凍乾產品，例如產品餅是多孔。

耳用治療劑

【0173】如本文所用，術語「耳用治療劑」係指能夠治療或預防與耳朵有關的疾病(例如，梅尼爾氏症(Meniere's disease)、聽覺損失、前庭系統疾病、眩暈、耳朵發炎、或耳朵感染)或與疾病相關(例如，造成或由其引起)的病症之劑。

【0174】在一些具體實施例中，耳用治療劑為聽覺損失治療劑。

【0175】如本文所用，術語「聽覺損失治療劑」係指能夠治療或預防聽覺損失或與聽覺損失有關(例如，引起或發展為聽覺損失或由其引起)的病症之劑。

【0176】在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑為一或多種聽覺損失治療劑。

【0177】在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑(例如，聽覺損失治療劑)是與聽覺損失有關的一或多種生物路徑及/或生物標靶的調節劑。每個調節劑可以獨立地是一或多種生物路徑及/或生物標靶的促效劑(例如，活化劑)或拮抗劑(例如，抑制劑)。在一些具體實施例中，一或多種調節劑是增加或活化一或多種生物路徑及/或生物標靶的活性之劑。在一些具體實施例中，一或多種調節劑是降低或消除一或多種生物路徑及/或生物標靶的活性之劑。

【0178】在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑(例如，聽覺損失治療劑)係選自下列所組成之群組：Wnt路徑促效劑、組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑、Dkk1抑制劑、Axin抑制劑、SFRP1抑制劑、骨成形性蛋白質(BMP)抑制劑、β-連環蛋白促效劑、周期蛋白D1活化劑、REST輔抑制物1(CoREST)抑制劑、NOTCH促效劑、TGF-β抑制劑、cAMP反應元件結合蛋白質(CREB)活化劑、周期蛋白依賴型激酶(CDK)活化劑、CDK抑制劑、PI3K-AKT活化劑、PI3K-AKT抑制劑、PTEN抑制劑、ATOH1促效劑、ATOH1拮抗劑、POU4F3促效劑、POU4F3拮抗劑、GFI1促效劑、GFI1拮抗劑、ERK/MAPK促效劑、ERK/MAPK拮抗劑、FGF促效劑、FGF拮抗劑、γ-胺基丁酸(GABAs)、電位閘控Na+通道拮抗劑、肌醇、PKC促效劑、PKC拮抗劑、FOXO抑制劑、FOXO促效劑、Kv3通道拮抗劑、p27Kip1抑制劑、IL-1β、N-甲基-D-天門冬胺酸鹽(NMDA)受體拮抗劑、NADPH醌氧化還原酶1、γ分泌酶抑制劑、γ分泌酶活化劑、NK1受體拮抗劑、NK1受體促效劑、AMPA受體促效劑、AMPA受體拮抗劑、類鐸(Toll-Like)受體(TLR)促效劑、類鐸(Toll-Like)受體(TLR)拮抗劑、組織胺H4受體促效劑、H4受體拮抗劑、5-HT3受體促效劑、5-HT3受體拮抗劑、Oct4活化劑、Sox2活化劑、Sox17誘導物、Klf4誘導物、cMyc活化劑、音蝟因子(Sonic Hedgehog)促效劑、音蝟因子(Sonic Hedgehog)拮抗劑、表皮生長因子(EGF)、似胰島素生長因子(IGF)、血管內皮生長因子(VEGF)、內皮

氧化氮合成酶(eNOS)、前列腺素E(PGE)、大腦衍生神經滋養因子(BDNF)、SMAD抑制劑、Sall4誘導物、Gata4誘導物、Gata6誘導物、蛋白酶體抑制劑、網膜酸受體促效劑、mTOR抑制劑、mTOR活化劑、抗壞血酸、2-磷-1-抗壞血酸、KDM抑制劑、TTNPB、神經滋養素3、DNA-修飾酶、LSD-1抑制劑、菸鹼醯胺、Sirtuin、組織蛋白甲基轉移酶抑制劑、組織蛋白去甲基酶抑制劑、組織蛋白離胺酸甲基轉移酶抑制劑、DNMT抑制劑、p53抑制劑、p21抑制劑、AMPK活化劑、Hippo活化劑、Hippo抑制劑、YAP/TAZ抑制劑、Mst1/2抑制劑、CK1活化劑、CK1抑制劑、頭發生素(Noggin)、R-斯旁汀(R-spondin)1、BET活化劑、Sirt1活化劑、Sirt1抑制劑、Sirt2活化劑、Sirt2抑制劑、Sirt3活化劑、Sirt3抑制劑、JMJD3抑制劑、DMNT抑制劑、Stat3抑制劑、LSD1抑制劑、活性前列腺素、cAMP活化劑、氧化磷酸化解聯劑、精胺酸甲基轉移酶抑制劑、ALK4抑制劑、過氧化體增生活化受體γ活化劑、EGFR抑制劑、SHH抑制劑、VitD活化劑、DOT1L抑制劑、甲狀腺激素、E盒依賴性轉錄活化劑、及蛋白質降解抑制劑。

【0179】在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑(例如，聽覺損失治療劑)為髮細胞再生劑及/或耳保護劑。

【0180】在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑(例如，聽覺損失治療劑)係選自下列所組成之群組：表1至13中所述之劑、及其醫藥鹽。

表1

AZD1080	對胺柳酸鈉	GP-HL1
GSK XXII	羥基保泰松(Oxyphenbutazone)	QP-HL-3
LY2090314	去氧膽酸	SENS-111
DMH1	氯苯胺啶(Metoprine)	R-阿紮司瓊(azasetron)苯磺酸酯
丁酸鈉	達沙替尼(Dasatinib)	SPI-1005
苯基丁酸鈉	土曲黴酸(Terreic Acid)	α類脂酸
Vo-ohpic	PGE2	安克洛酶(Ancrod)
SF1670	dmPGE2	唑尼沙胺(Zonisamide)
雷帕黴素(Rapamycin)	GW9662	2-磷-l-抗壞血酸
AICAR	BML-284	維生素C
Foxy-5	氯喹	Oct4
EPZ004777	YH249	Sox2
SGC0944	卡巴氮	Klf4
大麻素	拉莫三嗪(Lamotrigine)	cMyc
辛伐他汀(Simvastatin)	Jag-1 殘基 188-04 之部分	BF844
普伐他汀(Pravastatin)	N-甲基 hemeanthidine 氯化物	EGF
胺基-雙膦酸酯	土巴他汀(Tubastatin)A	大腦衍生神經滋養因子(BDNF)
A-83-01	曲古黴素(Trichostatin)A	羅格列酮(rosiglitazone)
616452	帕比司他(Panobinostat)	BIX 01294
SB431542	MS-275	5-氮雜胞苷(azacytidine)
XMU-MP-1	阿匹西定(Apicidin)	逆轉素(Reversine)
WAY-262611	非布司他(Febuxostat)	嘌嗎啡胺(Purmorph 胺)
紅紫倍酚(Purpurogalin)	丁酸苯酯	SAG
依昔苯酮(Exifone)	MiR-182-5p	Hh-Ag1.5
沒食子酸	AUT1	LDE225
RG108	AUT3	SMER28
WAY 316606	AUT00063	PGD2
HLY78	AM-101	二甲雙胍(Metformin)
石蒜鹼	OAC2	S1P
D 4476	AM-111	1-AA
PF-4800567	LY3056480	UM17116
(R)-羅斯維汀(roscovitine)	DzNep	16-二甲基
PF-670464	PD0325901	佛司可林(Forskolin)
PF-5006739	PS48	QS11

TA 01	果糖 2	BIO
(R)-DRF053	6-雙膦酸酯	環巴胺(Cyclop 胺)
TG003	IM-12	神經帕噻唑(Neuropathiazol)
IC261	Casin	普瑞波汀(Pluripotin)
(S)-CR8	LY294002	Y-27632
利魯唑(Riluzole)	朵索莫吩(Dorsomorphin)	SKL2001
YM298198	LDN1193189	AS1842856
JNJ16259685	槲皮素	神經滋養素 3
JNJ10198409	胜肽 P13	AS 8351
LY 456236	EPI-743	SJ403
氟桂利嗪(Flunarizine)	Vincerinone	TC-E 5002
DAPT	EPI-589	反苯環丙胺 (Tranylcypromine)
LY411575	硫代硫酸鈉	SU16F
MDL 28170	RO4929097	GSK2879552
SC1	伴刀豆球蛋白 A	GSK-LSD1
SU5402	塞普沙辛(Ciprofloxacin)	CBB1007
司美替尼 (Selumetinib)(AZD6244)	地塞米松	3TFA
甲胺喋呤(Methotrexate)	貝皮質醇	SP-2509
比利美胺	ORC-13661	頭發生素(Noggin)
三甲曲沙(Trimetrexate)	倍他司汀(Betahistine)	R-斯旁汀(R-spondin)1
諾拉曲特(Nolatrexed)	HPN-07	丙戊酸(valproic acid)
雷替曲塞(Raltitrexed)	NHPN-1010	
6-硫醇嘌呤	卡希克里汀(Gacyclidine)	
網膜酸	BDNF	
TTNPB	N-乙醯基半胱胺酸	
硫唑嘌呤	PF-04958242	

表2

DZNep	AS8351
SC-1	TC-E 5002
CBB1003	DNP
SP-2509	PS48
AS8351	SC-1
TC-E 5002	LY-364947
NSC 636839	XMU-MP-1
AZD5438	IBS008738
前列腺素 E2	依沙吖啶(Ethacridine)
佛司可林(Forskolin)	二甲雙胍(Metformin)
DNP	SGC0946
RSC133	EPZ004777
LY-364947	OAC2
AMI-5	羅伯替尼金(Robotinikin)
AMI-1	XMU-MP-1
化合物 B4(TGFb-RI)	二甲雙胍(Metformin)
PS48	SGC0946
5-氮雜-2'-去氧胞苷酸	EPZ004777
羅格列酮(rosiglitazone)	OAC2
A-83-01	羅伯替尼金(Robotinikin)
TTNPB	環巴胺(Cyclop 胺)
{2-甲基-4-{{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-5-噻唑基}甲基硫基}苯氧基}-乙酸	
吉非替尼(Gefitinib)	3,3,5 三碘-L-甲狀腺胺酸
環巴胺(Cyclop 胺)	IBS008738
骨化三醇(Calcitriol)	依沙吖啶(Ethacridine)
前列腺素 E2	CAY10591
化合物 B4(TGFb-RI)	SRT1720
AMI-1	CAY10602
AMI-5	EX-527
佛司可林(Forskolin)	AGK2
AZD5438	Tenovin-6
5-氮雜-2'-去氧胞苷酸	希迪諾爾(Sirtinol)
RSC133	(+)-JQ1
DZNep	GSK-J4

表3

化合物	標靶
CHIR-98023	GSK-3β
CHIR-99021	GSK-3β
CHIR-99030	GSK-3β
海蒙辛	GSK-3β
去溴海蒙辛	GSK-3β
dibromocantherelline	GSK-3β
Meridianine A	GSK-3β
歐特包隆	GSK-3β
卡扎帕龍(cazapaullone)	GSK-3β
阿洛辛 A	GSK-3β
NSC 693868(1H-吡唑并[3,4-b]喹喔啉-3-胺)	GSK-3β
靛玉紅 3'-肟(靛玉紅 3'-單肟；3-[1,3-二氫-3-(羥基亞胺基-2H-吲哚-2-亞基-1,3-二氫-2H-吲哚-2-酮)	GSK-3β
A 1070722(1-(7-甲氧基喹啉-4-基)-3-[6(三氟甲基)吡啶-2-基]脲	GSK-3β
L803	GSK-3β
L803-mts	GSK-3β
TDZD8	GSK-3β
NP00111	GSK-3β
HMK-32	GSK-3β
曼紮明 A	GSK-3β
Palinurin	GSK-3β
Tricantin	GSK-3β
IM-12(3-(4-氟苯基乙基胺基)-1-甲基 4-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮)	GSK-3β
NP031112	GSK-3β
NP00111	GSK-3β
NP031115	GSK-3β
VP 2.51	GSK-3β
VP2.54	GSK-3β
VP 3.16	GSK-3β
VP 3.35	GSK-3β

HLY78(4-乙基-5,6-二氫-5-甲基[1,3] 二氧雜環丁烷[4.5-苯菲啶，4-乙基-5-甲基-5,6-二氫[1,3] 二氧雜環丁烷[4,5-J] 啡啶)	Axin
WAY-262611(1-(4-(萘-2-基)嘧啶-2-基)哌啶-丁-4-基)甲烷胺)	Dickkopf-1 (DKK1)
BHQ880	DKK1
NC18642	DKK1
色藍 GCB 染料	DKK1
化合物 3-8(Moore 等人，J. Med. Chem., 2009; 52: 105)	分泌的捲曲相關蛋白質 1(SFRP 1)
WAY-316606	SFRP-1

表4

化合物	標靶
A01 (Cao 等人, *Scientific Reports*, 2014; 4:4965)	SMAD1/5/8
A17 (Cao 等人, *Scientific Reports*, 2014; 4:4965)	SMAD1/5/8

表5

化合物	標靶
西立伐他汀 (Baycol; Lipobay)	p27Kip1
歐特包隆 **2-**氰基乙基	p27Kip1
SJ403	p27Kip1

表6

化合物	標靶
化合物 A (See FIG. 7)	Atoh1
化合物 B (See FIG. 7)	Atoh1
化合物 C (See FIG. 7)	Atoh1
1-氮雜肯帕羅酮(吡啶 **[3',2':2,3]** 氮呼并 **[4,5-b]** 吲哚 **-6(5H)-**酮，**9-**溴**-7,12-**二氫**-)**	Atoh1
2-(N)-苄基 **ellipticene**	Atoh1

表7

化合物	標靶
δ / 鋸狀 /Lag-2 胜肽	Notch 受體

表8

化合物	標靶
伏立諾他(rINN；辛二醯苯胺羥胺酸; 辛二醯苯胺羥胺酸; SAHA(簡寫為1,8-辛二醯基+苯胺化物+異羥胺酸)；N-羥基-N-苯基辛烷二醯胺；Zolinza®)	HDAC 第 I 類(HDAC1、2、3 和 8)和 HDAC 第 II 類(IIa ：HDAC4、5、7 和 9；IIb ：6 和 10)
曲古黴素 A(TSA; (2E,4E,6R)-7-(4-(二甲基胺基)苯基)-N-羥基-4,6-二甲基-7-側氧基-2,4-庚二烯醯胺)	HDAC 第 I 類(HDAC1、2、3 和 8)和 HDAC 第 II 類(Ila ：HDAC4、5、7 和 9；IIb ：6 和 10)
貝林諾他 (PXD101；貝來達)	HDAC
丙戊酸(VPA，丙戊酸鈉，2-丙基戊酸鈉)	HDAC
FK 228(Depstipeptide ；FR 901228；Romidepsin ；環[(2Z) -2-胺基-2-丁烯基-L-纈胺醯基-(3S,4E)-3-羥基-7-巯基-4-庚醯基-D-纈胺醯基-D-半胱胺醯基]，環狀(3-5)二硫化物)	HDAC 第 I 類(HDAC1、2、3 和 8)，HDAC4 和 HDAC6
丁酸鈉(丁酸鈉鹽；NaB)	HDAC
LMK 235(N-[[6-(羥基胺基)-6-側氧基己基]甲氧基]-3,5-二甲基苯甲醯胺)	HDAC4 和 HDAC5
斯克太德(N-羥基-1,3-二側氧基-1H-苯并[de]異喹啉-2(3H)-己醯胺)	HDAC
M 344(4-(二乙基胺基)-N-[7-(羥基胺基)-7-側氧基庚基] 苯甲醯胺)	HDAC
SBHA(N,N-二羥基辛烷二醯胺，辛二酸雙異羥肟酸酯)	HDACI 和 HDAC3
CBHA(間-羧基肉桂酸 酸雙異羥肟酸酯)	HDACI 和 HDAC3
HMBA(六亞甲基雙乙醯胺)。	HDAC

特巴辛(N-[4-[(2R,4R,6S)-4-[[(4,5-二苯基-2-噁唑基)硫基]甲基]-6-[4-(羥基甲基)苯基]-1,3-二噁烷-2 基)苯基] -N'-羥基辛烷二醯胺)	HDAC6
4-苯基丁酸鈉(4-PB，苯基丁酸鈉 ；4-苯基丁酸，鈉鹽；4-苯丁酸鹽)	HDAC
MC 1568(3-[5-(3-(3-氟苯基)-3-側氧基丙烯-1-基)-1 甲基-1H-吡咯-2-基)-N-羥基-2-丙烯醯胺)	HDAC 第 IIa 類(HDAC4、5、7 和 9)
化合物 9(Mai 等人，J. Med. Chem., 2005; 48:3344)	HDAC IIa 類(HDAC4、5、7 和 9)
化合物 24(Mai 等人，J. Med. Chem., 2005; 48:3344)	HDAC 第 IIa 類(HDAC4、5、7 和 9)
TC-H 106(N1-(2-胺基苯基)-N7-(4-甲基苯基)庚烷二醯胺；庚二酸二苯基醯胺 106)	HDAC 第 I 類(HDACI，2、3 和 8)
Pyroxamide (N-羥基-N'-3-吡啶基辛烷二醯胺)	HDACI
NCH 51(PTACH；2-甲基丙烷硫化酸 S-[7-側氧基-7-[(4-苯基-2-噻唑基)胺基] 庚基)酯)	HDAC
NCH 31	HDAC
PCI 34051(N-羥基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基)-1H-吲哚-6-羧醯胺)	HDAC8
噻吩苯甲醯胺	HDAC1 和 HDAC2
KD 5170(S-[2-[6-[[[4-(3-(二(甲基胺基)丙氧基]苯基]磺醯基]胺基]-3-吡啶基)-2-側氧基乙基]乙烷硫化酸酯)	HDAC 第 I 類(HDACI，2、3 和 8)和 HDAC 第 II 類(IIa ：HDAC4、5、7 和 9；IIb：6 和 10)
TCS HDAC6 20b(2-甲基丙烷硫化酸-S-[(6S)-6-[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]-7-側氧基-7(三環[3.3.1.1$^{3.7}$]癸-1-基胺基)庚基]酯)	HDAC6
NSC 3852(5-亞硝基-8-喹啉酚)	HDAC
NSC69603	HDAC
NSC86371	HDAC
NSC305819	HDAC

CI 994(N-乙醯地那林；乙醯地那林 ；4-(乙醯基胺基)-N-2-胺基苯基)苯甲醯胺)	HDAC 第 I 類
LAQ824	HDAC 第 I 類
LBH589(帕比司他；Farydak)	pan-HDAC
MS275(SNDX-275，恩汀司他)	HDAC1-3
MGCD0103(莫汀司他)	HDAC1-8 和 11
UF 010(4-溴-N'-丁基苯甲醯聯胺)	HDAC1-3
Cpd60	HDAC1-3
羅米地辛	HDACI 和 HDAC2
MS-27-275	HDAC
NaBu (正丁酸鹽)	HDAC
曲普辛	HDAC
阿匹西定(環[[(2S)-2-胺基-8-側氧基癸醯基-1-甲氧基-L-色胺醯基-L-異白胺醯基 -(2R)-2-哌啶羰基])	HDAC
depudesin	HDAC
EX 527(6-氯-2,3,4,9-四氫-1H-咔唑-1-羧醯胺)	SIRTI
AGK 2(2-氰基-3-[[5-(2,5-二氯苯基)-2-呋喃基] -N-5-喹啉基-2-丙烯醯胺)	SIRT2
AK 7(N-(3-溴苯基)-3-[(六氫-1H-氮呼-1-基)磺醯基]苯甲醯胺)	SIRT2
SirReal2(2-[(4,6-二甲基-2-嘧啶基)硫基] -N-[5-(1-萘基甲基] -2-噻唑基]乙醯胺)	SIRT2
Salermide (N-[3-[[(2-羥基-1-萘基)亞甲基]胺基]苯基]-α-甲基苯乙醯胺)	SIRTI 和 SIRT2
Splitomicin (1,2-二氫-3H-萘并[2,1-b]哌喃-3-酮)	Sir2p(SIRTI 的酵母菌形式)

表9

化合物	標靶
MG132(Z-LLL-al，Z-Leu-Leu-Leu-CHO；N-[(苯基甲氧基)羰基]-L-白胺醯基-N-[(1S)-1-甲醯基-3-甲基丁基] -L-白胺醯胺)	蛋白酶體
MG262(Z-Leu-Leu-Leu-B(OH)2)	蛋白酶體
MG115(Z-Leu-Leu-Nva-CHO)	蛋白酶體
Z-Leu-Leu-Phe-CHO(Z-LLF-CHO)	蛋白酶體
Z-Leu-Leu-Phe-CHO(Z-LLF-CHO)	蛋白酶體
N-乙醯基-白胺醯基-白胺醯基-正白胺醛(Ac-Leu-Leu-Nle-CHO)	蛋白酶體
N-乙醯基-白胺醯基-白胺醯基-甲硫基丙醛(Ac-Leu-Leu-Met-CHO)	蛋白酶體
N-苄氧基羰基-白胺醯基-白胺醯基-白胺醛(Z-Leu-Leu-Leu-CHO)，	蛋白酶體
N-苄氧基羰基-白胺醯基-白胺醯基-酪胺醯基 α-酮醛(Z-Leu-Leu-Tyr-COCHO)	蛋白酶體
N-苄氧基羰基-白胺醯基-白胺醯基-苯基丙胺醛(Z-Leu-Leu-Phe-CHO)	蛋白酶體
N-苄氧基羰基-白胺醯基-白胺醯基-白胺醯基硼酸(Z-Leu-Leu-Leu-B(OH)2)	蛋白酶體
硼替佐米(PS-341；Velcade ；Neomib ；Bortecad)	蛋白酶體
Lactacystin ((2R,3S,4R)-3-羥基-2-[(1S)-1-羥基-2甲基丙基]-4-甲基-5-側氧基-2-吡咯啶羧基-N-乙醯基-L-半胱胺酸硫酯)	蛋白酶體
Disulfiram (Antabuse 和 Antabus)	蛋白酶體
表沒食子兒茶素-3-五倍子酸酯(表沒食子兒茶素五倍子酸酯，EGCG)	蛋白酶體
薩利諾孢胺 A	蛋白酶體
卡非佐米(Kyprolis)	蛋白酶體
艾泊米辛	蛋白酶體

伊沙佐米(Ninlaro ；MLN2238)	蛋白酶體
檸檬酸依沙米布(MLN9708)	蛋白酶體
PS-341	蛋白酶體
VLX1500(b-AP15)	蛋白酶體
clasto-乳胞素的β內酯	蛋白酶體
黴膠毒素(Aspergillin；(3R,5aS,6S,10aR)-2,3,5a,6-四氫-6 羥基-3-(羥基甲基)-2-甲基-10H-3,10a-環二硫基吡咔并[1,2-a]吲哚-1,4-二酮)	蛋白酶體
AM 114(3,5-雙-[亞苄基-4-硼酸] -1-甲基哌啶-4-酮)	蛋白酶體
PSI(N-[(苯基甲氧基)羰基]-L-異白胺醯基-L-α-麩胺醯-三級丁基酯 N -[(1S)-1-甲醯基-3-甲基丁基] -L-丙胺醯胺)	蛋白酶體
Oprozomib (ONX 0912)	蛋白酶體
地蘭佐米(CEP-18770)	蛋白酶體
B18622	Huwel (E3 泛素連接酶)
B18626	Huwel (E3 泛素連接酶)

表10

化合物	標靶
MLN4929(佩沃塔特)	Akt
API-2(曲西立濱 ；NSC 154020；TCN；1,5-二氫-5-甲基-1-3-D-核糖呋喃糖基-1,4,5,6,8 五氮雜苊-3-胺；Akt /蛋白質激酶 B 傳訊抑制劑-2)	Akt
API-1(4-胺基-5,8-二氫-5-側氧基-8-β-D-核糖呋喃糖基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-羧醯胺)	Akt
GSK 690693(4-[2-(4-胺基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-7-[(3S)-3-哌啶基甲氧基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基]-2-甲基-3-丁炔-2-醇)	Akt
10-DEBC 鹽酸鹽(10-[4'-(N,N-二乙基胺基)丁基)-2氯啡噁吩鹽酸鹽)	Akt
FPA124(二氯[(2Z)-2-[(4-側氧基-4H-1-苯并哌喃-3-基)亞甲基)胺硫脲銅複合物)	Akt
SC66(2E,6E)-2,6-雙(4 吡啶基亞甲基)環己酮)	Akt
LY 294002 鹽酸鹽(2-(4-嗎啉基)-8-苯基-4H-1-苯并哌喃-4-酮鹽酸鹽)	PI3K
渥曼青黴素	PI3K
PI 103	PI3K
槲皮素(2-(3,4-二羥基苯基)-3,5,7-三羥基-4H-1-苯并哌喃-4-酮)	PI3K 和 PKC

PHT 427(4-十二基-N-1,3,4-噻二唑-2-基-苯磺醯胺)	Akt 和 PDK1
GSK 2334470(35,6R)-1-[6-(3-胺基-1H-吲唑-6-基)-2-(甲基胺基)-4-嘧啶基]-N-環己基-6-甲基-3-哌啶羧醯胺)	PDK1
Fisetin (2-(3,4-二羥基苯基)-3,7-二羥基-4H-1-苯并哌喃-4-酮)	PI3K，Akt
OSU 03012(2-胺基-N-[4-[5-(2-菲基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基)乙醯胺)	Akt 和 PDK1
PIT 1(N-[[(3-氯-2-羥基-5-硝基苯基)胺基]硫基甲基]苯甲醯胺)	Akt

表11

化合物	標靶
AC102(6-氟-9-甲基-β-咔啉；6F9MβC	CREB

表12

化合物	標靶
LY411575(LSN-411575;化合物 5：苯乙醯胺；N-[(1s)-2-[[(7s)-6,7-二氫-5-甲基-6-側氧基-5H-二苯并[b.d]氮呯-7-基]胺基]-1-甲基-2-側氧基乙基]-3,5-二氟-α-羥基-(αS)-)；N2-[(2S)-2-(3,5-二氟苯基)-2-羥基乙醯基]-N1-[(7S)-5-甲基-6-側氧基-6,7-二氫-5H-二苯并[b,d]氮呯-7-基] -L-丙胺醯胺)	γ-分泌酶
L-685458((5S)-(第三丁氧基羰基胺基)-6-苯基-(4R)-羥基-(2R)-苄基己醯基)-L-白胺醯基-L 苯基丙胺醯胺；LY-685458；GSI-X)	γ-分泌酶
DBZ(二苯并氮呯 ：YO-01027 ；GSI-XX，去羥基 LY-411575；N-[(1S)-2-[[(7S)-6,7-二氫-5-甲基-6-側氧基-5H-二苯并[b.d]氮呯-7-基]胺基]-1-甲基-2-側氧基乙基]-3,5-二氟苯乙醯胺)	γ-分泌酶
MRK560(N-[順式-4-[(4-氯苯基)磺醯基]-4-(2,5-二氟苯基)環己基)-1,1,1-三氟甲烷磺醯胺)	γ-分泌酶
MRK-003	γ-分泌酶
MK-0752	γ-分泌酶
化合物 W(CW； 3,5-雙(4-硝基苯氧基)苯甲酸)(Okochi 等人，J. Biol. Chem., 2006；281：7890；Ford 等人，J Neurosci Meth., 2008；168：465-474)	γ-分泌酶
化合物 E(GSI-XXI)(Olsauskas-Kuprys 等人，Onco Targets Ther ., 2013；6：943)	γ-分泌酶
BMS 2289948(4-氯-N-(2,5-二氟苯基)-N-(1R)-{4-氟-2-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]苯基}乙基)苯磺醯胺鹽酸鹽)	γ-分泌酶

BMS-433796((S)-2-(S)-2-(3,5-二氟苯基)-2-羥基乙醯胺基)-N-(S,Z)-3-甲基-4-側氧基-4,5-二氫-3H-苯并[d] [1,2]二氮呯-5-基)丙醯胺)	γ-分泌酶
IN973	γ-分泌酶
氟比洛芬雙((R)-氟比洛芬；泰利福比，Flurizan；(R)-2 氟-α-甲基[1,1'-聯苯]-4-乙酸)	γ-分泌酶
JLK2，JLK4，JLK6，JLK7(7-胺基-4-氯-3-甲氧基-1H-2-苯并哌喃)	γ-分泌酶
貝加司他(GSI-953；5-氯-N-[(1S)-3,3,3-三氟-1-(羥基甲基)-2-(三氟甲基)丙基]-2-噻吩磺醯胺)	γ-分泌酶
DFK 167	γ-分泌酶
PF-0308414	γ-分泌酶

表13

化合物	標靶
TTNBP(RO 13-7410，芳維甲酸，AGN 191183)	RAR
ATRA	RAR
9-順式 RA	RAR
CD271(6-(4-甲氧基-3-三環[3. 3. 1. 1 3,7]癸-1-基苯基)-2-萘基羧酸)	RAR
CD336	RAR
CD-394	RAR
CD437(6-3-(1-金剛烷基)-4-羥基苯基)-2 萘甲酸)(6-(4-羥基-3-三環[3. 3. 1. 13,7]癸-1-基苯基)-2-萘基羧酸)	RAR
CD666((E)-4-(1-羥基-1-(5,6,7,8-四氫-5,5,8,8 四甲基-2-萘基)-2-丙烯基)苯甲酸)	RAR
CD1530(4-(6-羥基-7-三環[3. 3. 1. 13,7]癸-1-基-2-萘基)苯甲酸)	RAR
CD2019(6-(3-(1-甲基環己基)-4-甲氧基苯氧基)-2 萘甲酸)	RAR
CD2247	RAR
CD2081	RAR
CD2314	RAR

CD2325(4-[(E)-2-(3-(1-金剛烷基)-4-羥基苯基)-1 丙烯基]苯甲酸)	RAR
CD2425	RAR
CD2503	RAR
CD2665	RAR
BMS-270394(BMS-189961 的鏡相異構物)(3-氟 4-[(R)-2-羥基-2-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8 四氫-萘-2-基)-乙醯胺基-苯甲酸)	RAR
BMS-189961(3-氟-4-[2-羥基-2-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8 四氫-萘-2-基)-乙醯基胺基]苯甲酸)	RAR
6-[3-(金剛烷-1-基)-4-(丙-2-炔氧基)苯基]萘-2-羧酸	RAR
5-[(E)-3-側氧基-3-(5,5,8,8-四氫萘-2-基)丙烯基]噻吩-2-羧酸	RAR
帕羅伐汀(4 [(1E)-2-[5,6,7,8-四氫-5,5,8,8-四甲基-3-(1H-吡唑-1-基甲基)-2-萘基]-乙烯基]-苯甲酸；R667；CLM-001，RG667)	RAR
CH-55(4-[(E)-3-(3,5-二第三丁基-苯基)-3-側氧基-丙烯基]-苯甲酸)	RAR
二十二碳六烯酸(DHA；(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯酸)	RXR

CD 3254(3-[4-羥基-3-(5,6,7,8-四氫-3,5,5,8,8-五甲基-2 萘基)苯基]-2-丙烯酸)	RXR
9 順式-RA	RXR
3-順式-視黃酸(Accutane；異維甲酸；13-順式視黃酸)	RXR
LG 100754(2E,4E,6Z)-3-甲基-7-(5,6,7,8-四氫-5,5,8,8-四甲基-3-丙氧基-3-萘基)-2,4,6-八碳三烯酸)	RXR
SR 11237(BMS 649；4-[2-(5,6,7,8-四氫-5,5,8,8-四甲基-2 萘基)-1,3-二氧雜環戊烷-2-基]-苯甲酸)	RXR
氟蓓薩羅丁(2-氟-4-[1-(5-,6,7,8-四氫-3,5,5,8,8-五甲基-2 萘基)乙烯基]苯甲酸)	RXR
LGD1069(4-[1-(3,5,5,8,8-五甲基-5,6,7,8-四氫-2-萘基)乙烯基]苯甲酸)	RXR
LG100268(6-[1-(3,5,5,8,8-五甲基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)環丙基]菸鹼酸)	RXR
LG100754(2E,4E,6Z)-3-甲基-7-(5,6,7,8-四氫-5,5,8,8-四甲基-3-丙氧基-2-萘基)-2,4,6-八碳三烯酸)	RXR
化合物 1-11(Wagner 等人，J. Med. Chem., 2009；52：5950)	RXR
HX 630(4-(7,8,9,10-四氫-7,7,10,10-四甲基苯并[b]萘并[2,3-f][1,4]噻氮呼-12-基-苯甲酸)	RXR
HX 640	RXR
HX 600	RXR
TZ335	RXR

阿達帕林(6-(4-甲氧基-3-三環[3.3.1.1$^{3.7}$]癸-1-基苯基)-2-萘羧酸，6-[3-(1-金剛烷基)-4-甲氧基苯基)-2-萘甲酸；CD-271：Differin)	RXR
貝沙羅汀(4-[1-(5,6,7,8-四氫-3,5,5,8,8-五甲基-2萘基)乙烯基]苯甲酸，LGD-1069：SR-11247；targretin；TRG)	RXR
視黃酸(ATRA：視網酸；維生素 A 酸；全反式視黃酸)	RXR
4-[N-甲烷磺醯基-N-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氫-2-萘基)胺基]苯甲酸	RXR
6-[N-乙基-N-(3-異丙氧基-4 異丙基苯基)胺基]菸鹼酸(NEt-31P)	RXR
6-[N-乙基-N-(3-異丁氧基-4-異丙基苯基)胺基]菸鹼酸(NEt-31B	RXR
PA024	RXR
AGN 194204	RXR
CNX-013-B2	RXR
UAB30	RXR
IRX4204	RXR

髮細胞再生劑

【0181】在任何所揭露的具體實施例中的一或多種耳用治療劑可以是以下髮細胞再生劑中的一或多種。

【0182】髮細胞再生劑是促進髮細胞再生的劑。可以將單一劑用作髮細胞再生劑，或者試劑的組合可提供髮細

胞再生功能。因此，在一些具體實施例中，髮細胞再生劑是單一劑。在其他具體實施例中，髮細胞再生劑是劑的組合。在某些此等具體實施例中，劑的組合可以在單個組成物中混合在一起。在其他具體實施例中，可以將劑的組合分別提供給患者。

【0183】髮細胞再生劑可藉由刺激耳蝸感覺上皮內的支持細胞轉分化為替代性髮細胞來促進髮細胞的再生。或者或額外地，髮細胞再生劑可以活化耳蝸的感覺上皮中的增殖反應，從而提供新的細胞群，其可以隨後分化成支持細胞。

【0184】在一些具體實施例中，髮細胞再生劑刺激耳蝸支持細胞的增殖，其中刺激增殖表現Lgr5(含富集白胺酸的重複之G蛋白偶聯受體5)。然而，髮細胞再生劑亦可以刺激具有很少或沒有Lgr5表現的支持細胞增殖。在一些具體實施例中，髮細胞再生劑產生擴增的耳蝸細胞群。在一些具體實施例中，使擴增的細胞富集Lgr5表現(即，與起始細胞群相比，更大百分比的擴增細胞群表現Lgr5)。

【0185】Lgr5是GPCR類別A受體蛋白質的成員，其在多種組織中表現，諸如在肌肉、胎盤、脊髓和腦，並且特別是在某些組織中作為成體幹細胞的生物標記。Lgr5+幹細胞是耳蝸中存在的感覺髮細胞的前驅物。因此，增加Lgr5+耳蝸細胞群是有益的，因為其增加可能分化為感覺髮細胞的前驅物細胞群。

【0186】在一些具體實施例中，髮細胞再生劑是Wnt

促效劑和表觀遺傳調節劑。可以使用本文所述的任何Wnt促效劑和表觀遺傳調節劑。

【0187】在一些具體實施例中，髮細胞再生劑是Wnt促效劑和二或更多種表觀遺傳調節劑。可以使用本文所述的任何Wnt促效劑和表觀遺傳調節劑。

【0188】在一些具體實施例中，髮細胞再生劑是單獨的Wnt促效劑。根據本文所揭露之與Wnt促效劑及/或表觀遺傳調節劑相關的任何治療(其中Wnt促效劑和表觀遺傳調節劑均被投予至患者)，Wnt促效劑可以單獨使用。在這些具體實施例中，不包括表觀遺傳調節劑。可以使用本文所述的任何Wnt促效劑。在某些此等具體實施例中，髮細胞再生劑是GSK3抑制劑。可以使用本文所述的任何GSK3抑制劑。

【0189】在一些具體實施例中，髮細胞再生劑為γ分泌酶抑制劑。適合的γ分泌酶抑制劑係描述於WO 2018007331 A1；WO 2018111926 A2；WO 2018065340 A1；WO 2018060300 A1；WO 2018011164 A1；WO 2018087018 A1；WO 2018001918 A1；WO 2018118791 A2；WO 2018118782 A2及WO 2014045156 A1，其各者以引用方式併入。可以使用本文所述的任何γ分泌酶抑制劑。

【0190】在一些具體實施例中，髮細胞再生劑為Atoh1活化劑。適合的Atoh1活化劑係描述於US 20160030445 A1；WO 2018172997 A1；WO 2016022776

A2；WO 2014145205 A2及WO 2009100438 A2，其各者以引用方式併入。

【0191】在一些具體實施例中，髮細胞再生劑為Notch抑制劑。適合的Notch抑制劑係描述於WO2017007702-A1；WO2016056999-A1；WO2014039781A1；WO2014047369A1；WO2014047372A1；WO2014047390A1；WO2014047391A1；WO2014047397A1；WO2014047392A1；WO2014047370A1；WO2014047374A1；WO2013093885A1；WO2013178821A1及WO2013016081A1，其各者以引用方式併入。

【0192】在一些具體實施例中，髮細胞再生劑為Wnt促效劑及Notch抑制劑。可使用任何Wnt促效劑及Notch抑制劑如本文所述。在某些此等具體實施例中，Wnt促效劑為GSK3抑制劑。可以使用本文所述的任何GSK3抑制劑。

【0193】在一些具體實施例中，髮細胞再生劑為Wnt促效劑及γ分泌酶抑制劑。可使用任何Wnt促效劑及γ分泌酶抑制劑如本文所述。在某些此等具體實施例中，Wnt促效劑為GSK抑制劑。可以使用本文所述的任何GSK3抑制劑。

WNT促效劑

【0194】在所揭露的任何具體實施例中之一或多種耳用治療劑可為下述WNT促效劑之一或多種。

【0195】提供一態樣為用於治療人患者的感覺神經性

聽覺損失的Wnt促效劑及/或表觀遺傳調節劑，其中，該Wnt促效劑和該表觀遺傳調節劑被投予至人患者。還提供治療人患者的感覺神經性聽覺損失之方法，其包括向患者投予Wnt促效劑和表觀遺傳調節劑。Wnt促效劑及/或表觀遺傳調節劑可用於治療患者，如本文其他地方所述。

【0196】Wnt促效劑係指增加在細胞中，例如耳蝸細胞中，Wnt基因、蛋白質或傳訊路徑(例如，TCF/LEF、捲曲受體家族、Wif1、Lef1、Axin2、β-連環蛋白)的表現、量及/或活性的劑。Wnt促效劑包括GSK3抑制劑，諸如GSK3-α或GSK3-β抑制劑。在一些具體實施例中，Wnt促效劑是抑制GSK3-α和GSK3-β二者的GSK抑制劑。

【0197】TCF/LEF家族是一組轉錄因子，其通過高速泳動群結構域與DNA結合，並且參與Wnt傳訊路徑，其中其招募共活化子β-連環蛋白到標靶基因的增強子元件。捲曲是G蛋白質偶聯受體蛋白家族，在Wnt傳訊路徑中作為受體。捲曲受體抑制細胞內β-連環蛋白降解並活化TCF/LEF媒介之轉錄。

【0198】在一些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，Wnt促效劑增加耳蝸細胞中Wnt傳訊約或至少約10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、或500%或更多(或至少約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000倍或更多)。

【0199】在一些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，Wnt促效劑增加耳蝸細胞中TCF/LEF媒介之轉錄，例如，約或至少約10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、或500%或更多(或至少約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000倍或更多)。

【0200】在一些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，Wnt促效劑結合並活化捲曲受體家族成員，例如，約或至少約10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、或500%或更多(或至少約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000倍或更多)。

【0201】在一些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，Wnt促效劑抑制GSK3，例如，約或至少約10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、或500%或更多(或至少約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000倍或更多)。

【0202】在一些具體實施例中，比起Wnt促效劑上調節Hes或Hey，Wnt促效劑優先上調節Jag-1、Deltex-1或

GHif-1。在一些具體實施例中，比起Wnt促效劑增加Hes及Hey之表現或活性，Wnt促效劑增加Jag-1、Deltex-1及/或Hif-1之表現10%、25%、50%、75%、100%、125%、150%、175%、200%、250%或更多。

【0203】下表14和15中提供具有作為Wnt促效劑活性的例示性劑，包括其醫藥上可接受之鹽類。

表14

劑	CAS	GSK-3 α	GSK-3 β	Lgr5+ 檢定	周邊淋巴濃度	鼓室內調配物濃度
CHIR99021	252917-06-9	4.4 nM	6.6 nM	2-6 uM	2-6 uM	4 mM
AZD 1080	612487-72-6	6.9 nM	31 nM	1-5 uM	1-5 uM	1-5 mM
GSK XXII	1195901-31-5	2.3 nM	2.0 nM	0.2-1 uM	0.2-1 uM	0.2-1 mM
LY2090314	603288-22-8	2.1 nM	0.9 nM	5-20 nM	5-20 nM	5-20 uM

表15

類別	劑	CAS
WNT		
ARFGAP1	QS 11	944328-88-5
ARFGAP1	WASP-1, 鋅00087877	352328-82-6
Axin	Cpd1	1357473-75-6
Axin	Cpd2	1228659-47-9
Axin	HLY78	854847-61-3
Axin	SKL2001	909089-13-0
β-連環蛋白	DCA	56-47-3
Disrupts the Axin Complex	化合物2	1360540-82-4
Disrupts the Axin Complex	化合物71	1622429-71-3
Disrupts the Axin Complex	ISX 9	832115-62-5
DKK1 抑制劑	WAY-262611	1123231-07-1
MEK	根赤殼菌素(Radicicol)	12772-57-5
MEK	司美替尼(Selumetinib)(AZD6244)	606143-52-6
PP2A	IQ 1	331001-62-8
sFRP-1 抑制劑	(二甲基胺基)丙基)-2-乙基-5-(苯基磺醯基)苯磺醯胺	915754-88-0
sFRP-1 抑制劑	環孢素 A(CsA)	59865-13-3
sFRP-1 抑制劑	環孢素類似物	
sFRP-1 抑制劑	PSC833(伐司朴達(Valspodar))	121584-18-7
sFRP-1 抑制劑	WAY 316606	915759-45-4
標靶未確定	乙二酮	WO 2016029021 A1；WO 2012024404 A1
標靶未確定	乙二酮	1622429-56-4
標靶未確定	乙二酮	1360540-88-0
標靶未確定	乙二酮	1360540-89-1
標靶未確定	乙二酮	1622429-79-1
標靶未確定	乙二酮	1622429-75-7
標靶未確定	乙二酮	1622429-74-6
標靶未確定	乙二酮	1622430-76-5
標靶未確定	乙二酮	1622430-31-2
標靶未確定	乙二酮	1622430-52-7

標靶未確定	乙二酮	1622429-67-7
標靶未確定	乙二酮	1622429-65-5
標靶未確定	乙二酮	1622429-69-9
似 van-Gogh 受體蛋白質(Vangl)	化合物 109	1314885-81-8
Wnt 配體	Wnt-1	蛋白質
Wnt 配體	Wnt-10a	蛋白質
Wnt 配體	Wnt-10b/12	蛋白質
Wnt 配體	Wnt-11	蛋白質
Wnt 配體	Wnt-16	蛋白質
Wnt 配體	Wnt-2/Irp(Int-I-相關之蛋白質)	蛋白質
Wnt 配體	Wnt-2b/13	蛋白質
Wnt 配體	Wnt-3/Int-4	蛋白質
Wnt 配體	Wnt-3a	蛋白質
Wnt 配體	Wnt-4	蛋白質
Wnt 配體	Wnt-5a	蛋白質
Wnt 配體	Wnt-5b	蛋白質
Wnt 配體	Wnt-6	蛋白質
Wnt 配體	Wnt-7a	蛋白質
Wnt 配體	Wnt-7b	蛋白質
Wnt 配體	Wnt-8a/8d	蛋白質
Wnt 配體	Wnt-8b	蛋白質
Wnt 配體	Wnt-9a/14	蛋白質
Wnt 配體	Wnt-9b/14b/15	蛋白質
Wnt 相關之蛋白質	Norrin	蛋白質
Wnt 相關之蛋白質	R-斯旁汀(R-spondin)1/2/3/4	蛋白質
Wnt-3a/Dkk-1	BML-284	853220-52-7
Wnt-3a/Dkk-1	化合物 1	1084833-94-2
Wnt-3a/Dkk-1	化合物 25	1084834-05-8
GSK3 α		
CREB 減弱	666-15	1433286-70-4
異菸鹼醯胺	化合物 29	1772823-37-6
異菸鹼醯胺	化合物 33	1772823-64-9
異菸鹼醯胺	化合物 39	1772824-10-8
順丁烯二醯亞胺	I5	264217-24-5
順丁烯二醯亞胺	替瓦替尼(Tivantinib)	905854-02-6
有機金屬	化合物(R)-DW12	1047684-07-0

有機金屬	化合物 3	1498285-39-4 1498285-48-5
有機金屬	化合物 λ-OS1	1291104-51-2 1292843-11-8
噁二唑	化合物 14d	1374671-64-3
噁二唑	化合物 15b	1374671-66-5
噁二唑	化合物 27	1820758-44-8
吲哚酮	AZD1080	612487-72-6
吡唑	AT 7519	844442-38-2
吡唑	化合物 4a	1627557-91-8
吡唑	化合物 4t	1627558-10-4
吡唑	化合物 4z	1627558-16-0
吡唑	GSK-3b XXII	1195901-31-5
吡唑并嘧啶	化合物 18	405223-20-3
吡唑并嘧啶	化合物 19	405223-71-4
吡唑并吡啶	化合物 14	583038-63-5
吡唑并吡啶	化合物 23	583038-76-0
吡唑并吡啶	吡唑并吡啶 34	583039-27-4
吡唑并-四氫喹啉酮	BRD1172	1597438-86-2
吡唑并-四氫喹啉酮	BRD1652	1597438-93-1
吡唑并-四氫喹啉酮	BRD4003 掌性	1597439-60-5
吡唑并-四氫喹啉酮	BRD4003 掌性	1597439-59-2
吡唑并-四氫喹啉酮	化合物 11	1597439-12-7
吡唑并-四氫喹啉酮	化合物 16	1597440-17-9
吡唑并-四氫喹啉酮	化合物 8	1597439-01-4
吡唑并-四氫喹啉酮	化合物 9	1597439-02-5
三唑嘧啶	化合物 90	91322-11-1
三唑嘧啶	化合物 92	1043429-30-6
尿素	AR-A014418	487021-52-3
GSK3-β		
酸	Bikinin	188011-69-0
酸	丙戊酸(valproic acid),鈉鹽	99-66-1
阿洛新(Aloisine)	阿洛新(Aloisine)A	496864-16-5
阿洛新(Aloisine)	阿洛新(Aloisine)B	496864-14-3

阿洛新(Aloisine)	TWS119	1507095-58-0
胺基嘧啶	CHIR98014(CT98014)	252935-94-7
胺基嘧啶	CHIR98023(CT98023)	252904-84-0
胺基嘧啶	CHIR98024(CT98024)	556813-39-9
胺基嘧啶	CHIR99021(CT99021)	252917-06-9
胺基嘧啶	CT20026	403808-63-9
胺基嘧啶基	CGP60474	164658-13-3
胺基嘧啶基	GSK-3β 抑制劑 XVIII	1139875-74-3
氮雜吲哚基順丁烯二醯亞胺	化合物 29	436866-61-4
氮雜吲哚基順丁烯二醯亞胺	化合物 46	682807-74-5
雙吲哚基順丁烯二醯亞胺	雙吲哚基順丁烯二醯亞胺 X HCl	131848-97-0
雙吲哚基順丁烯二醯亞胺	化合物 5a	436866-54-5
雙吲哚基順丁烯二醯亞胺	恩紮妥林(Enzastaurin)(LY317615)	170364-57-5
雙吲哚基順丁烯二醯亞胺	GF109203x	176504-36-2
雙吲哚基順丁烯二醯亞胺	Ro318220	125314-64-9
二氫吡啶	ML320	1597438-84-0
黃酮	夫拉平度(Flavopiridol)	146426-40-6
呋喃并倍半萜	Palinurin	254901-27-4
呋喃并倍半萜	Tricantin	853885-55-9
氟嘧啶	化合物 100	744255-19-4
鹵甲基酮	化合物 17	62673-69-2
鹵甲基酮	GSK-3β 抑制劑 VI	62673-69-2
鹵甲基酮	GSK-3β 抑制劑 VII	99-73-0
Hymenidin	Hymenidin	107019-95-4
靛玉紅	5-碘-靛玉紅-3'-單肟	331467-03-9
靛玉紅	6-溴靛玉紅-3-丙酮肟	667463-85-6
靛玉紅	GSK-3 抑制劑 IX	667463-62-9
靛玉紅	GSK-3 抑制劑 X	740841-15-0
靛玉紅	靛玉紅	479-41-4
靛玉紅	靛玉紅-3'-單肟	160807-49-8

靛玉紅	靛玉紅-5-磺酸鈉鹽	331467-05-1
無機原子	鈹	
無機原子	氯化鋰	
無機原子	鎢酸鹽	
無機原子	鋅	
異吲哚酮	星形孢菌素(Staurosporine)	62996-74-1
異菸鹼醯胺	化合物 29	1772823-37-6
異菸鹼醯胺	化合物 33	1772823-64-9
異菸鹼醯胺	化合物 39	1772824-10-8
順丁烯二醯亞胺	3F8	159109-11-2
順丁烯二醯亞胺	603281-31-8	603281-31-8
順丁烯二醯亞胺	BIP-135	941575-71-9
順丁烯二醯亞胺	化合物 34	396091-16-0
順丁烯二醯亞胺	CP21R7	125314-13-8
順丁烯二醯亞胺	GSK-3 抑制劑 1	603272-51-1
順丁烯二醯亞胺	GSK-3β 抑制劑 XI	626604-39-5
順丁烯二醯亞胺	I5	264217-24-5
順丁烯二醯亞胺	IM-12	1129669-05-1
順丁烯二醯亞胺	Isogranulatimide	244148-46-7
順丁烯二醯亞胺	KT 5720	108068-98-0
順丁烯二醯亞胺	LY2090314	603288-22-8
順丁烯二醯亞胺	SB-216763	280744-09-4
順丁烯二醯亞胺	SB-415286(SB-41528)	264218-23-7
順丁烯二醯亞胺	TCS 21311	1260181-14-3
順丁烯二醯亞胺	替瓦替尼(Tivantinib)	905854-02-6
曼紮明(Manz 胺)	曼紮明(Manz 胺)A	104196-68-1
雜項	AZD2858(AR28)	486424-20-8
雜項	CID 755673	521937-07-5
雜項	Dibromocantharelline	101481-34-9
雜項	TCS 2002	1005201-24-0
有機金屬	(RRu)-HB1229	
有機金屬	(RRu)-NP549	
有機金屬	化合物(R)-DW12	1047684-07-0
有機金屬	化合物 3	1498285-39-4, 1498285-48-5
有機金屬	化合物 λ-OS1	1291104-51-2, 1292843-11-8

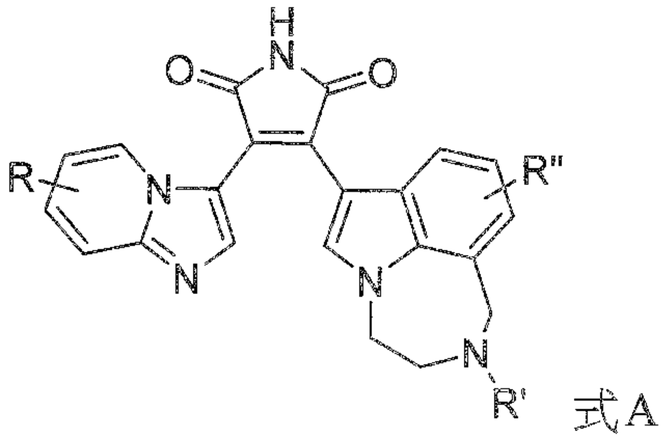
有機金屬	DW12	861251-33-4
有機金屬	HB12	800384-87-6
有機金屬	NP309	937810-13-4
嘧二唑	化合物 14d	1374671-64-3
嘧二唑	化合物 15b	1374671-66-5
嘧二唑	化合物 20x	1005201-80-8
嘧二唑	GSK-3 抑制劑 II	478482-75-6
嘧二唑	GSK3 抑制劑，2	1377154-01-2
吲哚酮	TC-G 24	1257256-44-2
吲哚酮	AZD1080	612487-72-6
吲哚酮	SU9516	77090-84-1
專利	CN 101341138 B	
專利	CN 1319968 C	
專利	CP-70949	
專利	CT118637	
專利	EP 1739087 A1	
專利	EP 1961748 A2	
專利	EP 2765188 A1	
專利	GI179186X	
專利	GW784752X	
專利	GW784775X	
專利	US 20070088080 A1	
專利	US 20100292205 A1	
專利	US 7514445 B2	
專利	US 8071591 B2	
專利	US 8207216 B2	
專利	US 8686042 B2	
專利	US 8771754 B2	
專利	WO 2001085685 A1	
專利	WO 2003037891 A1	
專利	WO 2006018633 A1	
專利	WO 2007102770 A1	
專利	WO 2008077138 A1	
專利	WO 2007106537 A2	
專利	WO 2009017453 A1	
專利	WO 2010075551 A1	
專利	WO 2010104205 A1	

專利	WO 2011089416 A1	
專利	WO 2013124413 A1	
專利	WO 2014003098 A1	
專利	WO 2014013255 A1	
專利	WO 2014050779 A1	
專利	WO 2014059383 A1	
專利	WO 2014083132 A1	
專利	WO2006100490A1/EP 1863904 A1	
專利	WO2009017455 A1	
保羅酮(Paullone)	Cmpd 17b	408532-42-3
保羅酮(Paullone)	肯保羅酮(Kenpaullone)	142273-20-9
保羅酮(Paullone)	阿特保羅酮(Alsterpaullone)	237430-03-4
保羅酮(Paullone)	阿特保羅酮(Alsterpaullone)CN 乙基	852529-97-0
保羅酮(Paullone)	氮雜肯保羅酮(Azakenpaullone)	676596-65-9
保羅酮(Paullone)	卡保羅酮(Cazpaullone)	914088-64-5
胜肽	FRATtide	
胜肽	L803	
胜肽	L803-mts	
刊物	705701	
刊物	708244	
刊物	709125	
刊物	AR79	
刊物	AZ13282107	無結構
刊物	AZ13282107	
刊物	CEP-16805	無結構
刊物	CG-301338	無結構
刊物	CT73911	
刊物	LY2064827	
刊物	NP-103	無結構
刊物	SAR 502250	無結構
刊物	SAR 502250(Sanofi)	1073653-58-3
刊物	XD-4241	無結構
吡唑	AT 7519	844442-38-2
吡唑	化合物 4a	1627557-91-8
吡唑	化合物 4t	1627558-10-4
吡唑	化合物 4z	1627558-16-0
吡唑	GSK-3 抑制劑 XXII	1195901-31-5

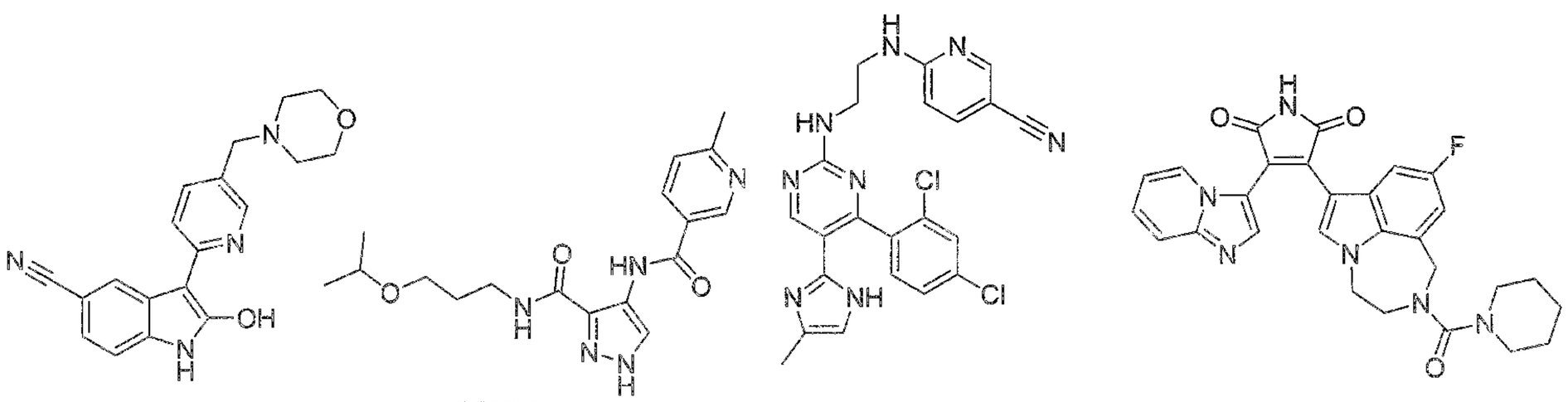
吡唑嗪	GSK-3β 抑制劑 XXVI	871843-09-3
吡唑并嘧啶	化合物 18	405223-20-3
吡唑并嘧啶	化合物 19	405223-71-4
吡唑并吡啶	吡唑并吡啶 18	405221-39-8
吡唑并吡啶	吡唑并吡啶 34	583039-27-4
吡唑并吡啶	吡唑并吡啶 9	923029-74-7
吡唑并吡啶	化合物 14	583038-63-5
吡唑并吡啶	化合物 14	583038-63-5
吡唑并吡啶	化合物 23	583038-76-0
吡唑并喹唠啉	NSC 693868(化合物 1)	40254-90-8
吡唑并喹唠啉	NSC 693868(化合物 1)	40254-90-8
吡啶酮	化合物 150	1282042-18-5
吡咯并吡啶基	化合物 12	2025388-10-5
吡咯并吡啶基	化合物 27	2025388-25-2
吡咯并氮呼	海美氏辛(Hymenialdisine)	82005-12-7
喹唑啉	GSK-3 抑制劑 XIII	404828-08-6
Quinolinecarb	VP0.7	331963-23-6
喹啉		1132813-46-7
喹啉		1132812-98-6
喹啉		950727-66-9
喹啉		950727-04-5
喹啉		1132812-98-6
噻二唑啶二酮	GSK-3β 抑制劑 I	327036-89-5
噻二唑啶二酮	NP031112(替德格斯(Tideglusib))	865854-05-3
噻二唑啶二酮	NP031115	1400575-57-6
三唑嘧啶	化合物 90	91322-11-1
三唑嘧啶	化合物 92	1043429-30-6
尿素	GSK-3β Inh. VIII AR-A014418	487021-52-3
尿素	A-1070722	1384424-80-9

【0204】在一些具體實施例中，具有作為Wnt促效劑活性的劑為GSK3抑制劑。較佳地，GSK3抑制劑為AZD1080、GSK3抑制劑XXII、CHIR99021或LY2090314。在一個較佳的具體實施例中，Wnt促效劑為CHIR99021。

在其它較佳具體實施例中，Wnt促效劑及/或GSK3抑制劑是經取代之3-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-4-(1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并-[6,7,1-hi]吲哚-7-基)吡咯-2,5-二酮。(式A。)



式A



AZD 1080　GSK3 XXII　CHIR 99021　LY 2090314

【0205】Wnt促效劑可以選自WO 2018/125746中的任一，其特此以引用方式併入。在一些具體實施例中，Wnt促效劑可為WO 2018/125746的請求項1所定義的化合物。在一些具體實施例中，Wnt促效劑可為WO 2018/125746的請求項12所定義的化合物。

【0206】例示性經取代之3-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-4-(1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并-[6,7,1-hi]吲哚-7-基)吡咯-2,5-二酮包括：3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-4-(2-(哌啶-1-羰基)-9-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；7-(4-(咪唑并[1,2-

a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-2-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-9-甲腈；3-(9-乙炔基-2-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(9-胺基-2-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；1-(9-氟-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-2-羰基)哌啶-4-甲醛；3-(9-氟-2-(4-(羥基甲基)哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(苯并[d]異噁唑-3-基)-4-(9-氟-2-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；N-(7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-2-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-9-基)乙醯胺；3-(9-(二氟甲基)-2-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(2-

(3,3-二氟哌啶-1-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(2-((1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；2-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羰基)-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-9-甲腈；2-(3,3-二氟哌啶-1-羰基)-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-9-甲腈；2-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-9-甲腈；3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-9-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(2-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羰基)-9-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(2-(4-(胺基甲基)哌啶-1-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(2-(4-(羥基甲基)哌啶-1-羰基)-9-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；2-(4-

(羥基甲基)哌啶-1-羰基)-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-9-甲腈；3-(9-氟-2-(3,3,4,4,5,5-六氟哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(9-氟-2-(3,3,5,5-四氟哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(9-氟-2-(2,2,6,6-四氟嗎福林-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(2-(4,4-二氟-3-羥基哌啶-1-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(2-(4-(二氟(羥基)甲基)哌啶-1-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(2-(6,6-二氟-1,4-氧雜氮雜環庚烷(oxazepane)-4-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-4-(9-氟-2-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(9-氟-2-(哌啶-1-羰基-d10)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(9-氟-2-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并

[6,7,1-hi]吲哚-7-基-3,3,4,4-d4)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(9-氟-2-(4-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(9-氟-2-(4-((甲基胺基)甲基)哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(2-(4-((二甲基胺基)甲基)哌啶-1-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(2-(4-胺基哌啶-1-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(9-氟-2-(4-(甲基胺基)哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(2-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；9-氟-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-N-(哌啶-4-基甲基)-3,4-二氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-2(1H)-甲醯胺；9-氟-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基甲基)-3,4-二氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-2(1H)-甲醯胺；9-氟-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-N-甲基-N-((1-甲基哌啶-4-基)甲

基)-3,4-二氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-2(1H)-甲醯胺；3-(9-氟-2-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(9-氟-2-(2-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(9-氟-2-(8-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-4-(2-(2,2,6,6-四氟嗎福林-4-羰基)-9-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(2-(6,6-二氟-1,4-氧雜氮雜環庚烷(oxazepane)-4-羰基)-9-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；2-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-9-甲腈；9-氰基-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-N-甲基-N-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3,4-二氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-2(1H)-甲醯胺；7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-2-(8-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-9-甲腈；3-(8,9-二

氟 -2-(哌 啶 -1- 羰 基)-1,2,3,4- 四 氫 -[1,4] 二 氮 雜 環 庚 烯 并 [6,7,1-hi] 吲 哚 -7- 基)-4-(咪 唑 并 [1,2-a] 吡 啶 -3- 基)-1H- 吡 咯 -2,5- 二 酮 ； 或 3-(9- 氟 -2-(哌 啶 -1- 羰 基)-1,2,3,4- 四 氫 -[1,4] 二 氮 雜 環 庚 烯 并 [6,7,1-hi] 吲 哚 -7- 基)-4-(咪 唑 并 [1,2-a] 吡 啶 -3- 基)-1H- 吡 咯 -2,5- 二 酮 (LY20900314)。

【 0207 】較 佳 地 ， 經 取 代 之 3- 咪 唑 并 [1,2-a] 吡 啶 -3- 基 -4-(1,2,3,4- 四 氫 -[1,4] 二 氮 雜 環 庚 烯 并 -[6,7,1-hi] 吲 哚 -7- 基) 吡 咯 -2,5- 二 酮 為 ： 3-(咪 唑 并 [1,2-a] 吡 啶 -3- 基)-4-(2-(哌 啶 -1- 羰 基)-9-(三 氟 甲 基)-1,2,3,4- 四 氫 -[1,4] 二 氮 雜 環 庚 烯 并 [6,7,1-hi] 吲 哚 -7- 基)-1H- 吡 咯 -2,5- 二 酮 ； 7-(4-(咪 唑 并 [1,2-a] 吡 啶 -3- 基)-2,5- 二 側 氧 基 -2,5- 二 氫 -1H- 吡 咯 -3- 基)-2-(哌 啶 -1- 羰 基)-1,2,3,4- 四 氫 -[1,4] 二 氮 雜 環 庚 烯 并 [6,7,1-hi] 吲 哚 -9- 甲 腈 ； 3-(9- 乙 炔 基 -2-(哌 啶 -1- 羰 基)-1,2,3,4- 四 氫 -[1,4] 二 氮 雜 環 庚 烯 并 [6,7,1-hi] 吲 哚 -7- 基)-4-(咪 唑 并 [1,2-a] 吡 啶 -3- 基)-1H- 吡 咯 -2,5- 二 酮 ； 3-(9- 氟 -2-(4-(羥 基 甲 基) 哌 啶 -1- 羰 基)-1,2,3,4- 四 氫 -[1,4] 二 氮 雜 環 庚 烯 并 [6,7,1-hi] 吲 哚 -7- 基)-4-(咪 唑 并 [1,2-a] 吡 啶 -3- 基)-1H- 吡 咯 -2,5- 二 酮 ； 3-(2-(4,4- 二 氟 哌 啶 -1- 羰 基)-9- 氟 -1,2,3,4- 四 氫 -[1,4] 二 氮 雜 環 庚 烯 并 [6,7,1-hi] 吲 哚 -7- 基)-4-(咪 唑 并 [1,2-a] 吡 啶 -3- 基)-1H- 吡 咯 -2,5- 二 酮 ； 3-(2-(8- 氧 雜 -3- 氮 雜 雙 環 [3.2.1] 辛 烷 -3- 羰 基)-9- 氟 -1,2,3,4- 四 氫 -[1,4] 二 氮 雜 環 庚 烯 并 [6,7,1-hi] 吲 哚 -7- 基)-4-(咪 唑 并 [1,2-a] 吡 啶 -3- 基)-1H- 吡 咯 -2,5- 二 酮 ； 3-(9-(二 氟 甲 基)-2-(哌 啶 -1- 羰 基)-1,2,3,4- 四 氫 -[1,4] 二 氮 雜 環 庚 烯 并 [6,7,1-hi] 吲 哚 -7- 基)-4-(咪 唑 并 [1,2-a] 吡 啶 -3- 基)-

1H-吡咯-2,5-二酮；3-(2-(3,3-二氟哌啶-1-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；2-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-9-甲腈；3-(2-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羰基)-9-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(2-(4-(羥基甲基)哌啶-1-羰基)-9-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(9-氟-2-(3,3,4,4,5,5-六氟哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(9-氟-2-(3,3,5,5-四氟哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(9-氟-2-(2,2,6,6-四氟嗎福林-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(2-(4,4-二氟-3-羥基哌啶-1-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(2-(4-(二氟(羥基)甲基)哌啶-1-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(2-(6,6-二氟-1,4-氧雜氮雜環

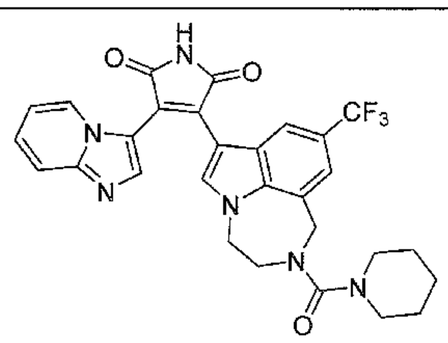
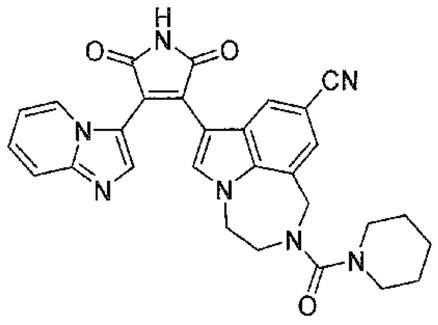
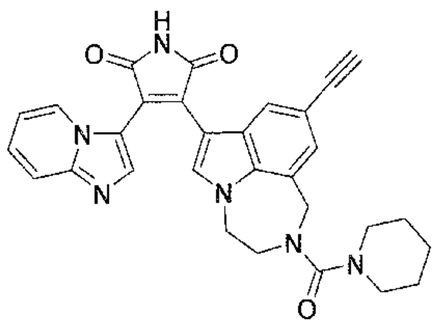
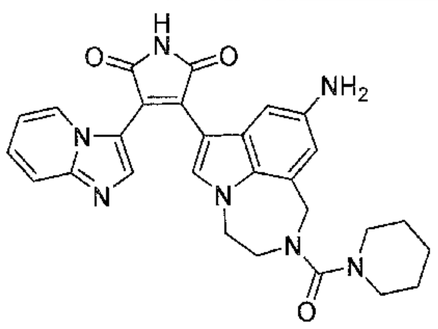
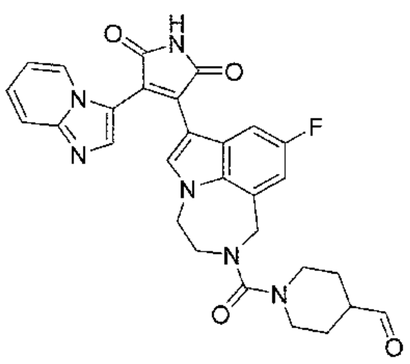
庚烷(oxazepane)-4-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(9-氟-2-(哌啶-1-羰基-d10)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(9-氟-2-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基-3,3,4,4-d4)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(9-氟-2-(4-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(2-(4-((二甲基胺基)甲基)哌啶-1-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(2-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；9-氟-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-N-甲基-N-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3,4-二氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-2(1H)-甲醯胺；3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-4-(2-(2,2,6,6-四氟嗎福林-4-羰基)-9-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(2-(6,6-二氟-1,4-氧雜氮雜環庚烷(oxazepane)-4-羰基)-9-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮；3-(8,9-二氟-2-(哌啶-1-羰

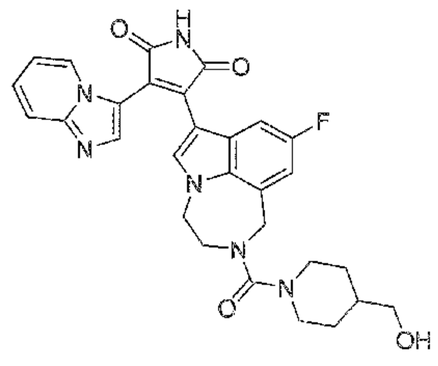
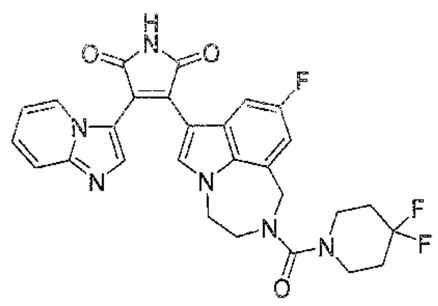
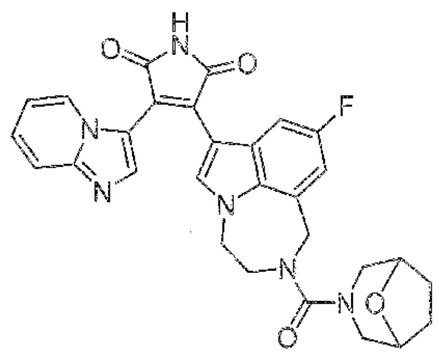
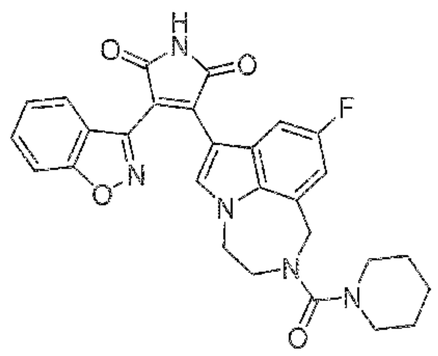
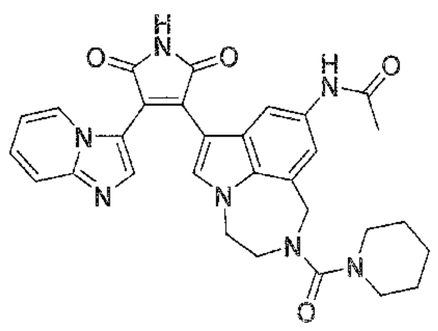
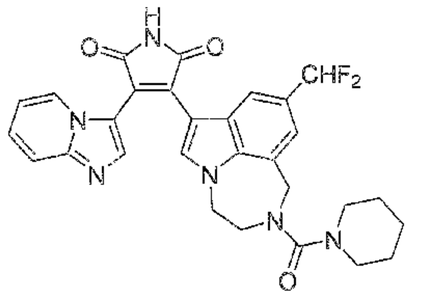
基)-1,2,3,4-四 氫 -[1,4]二 氮 雜 環 庚 烯 并 [6,7,1-hi]吲 哚 -7-基)-4-(咪 唑 并 [1,2-a]吡 啶 -3-基)-1H-吡 咯 -2,5-二 酮 ； 或 3-(9-氟 -2-(哌 啶 -1-羰 基)-1,2,3,4-四 氫 -[1,4]二 氮 雜 環 庚 烯 并 [6,7,1-hi]吲 哚 -7-基)-4-(咪 唑 并 [1,2-a]吡 啶 -3-基)-1H-吡 咯 -2,5-二 酮 (LY2090314)。

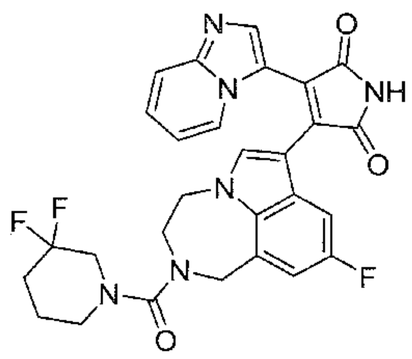
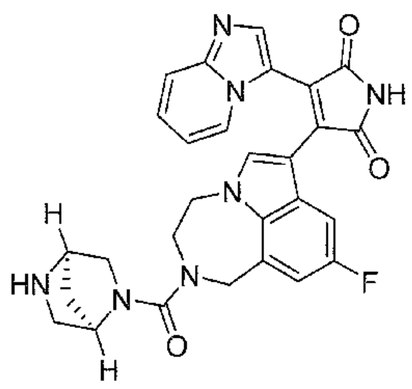
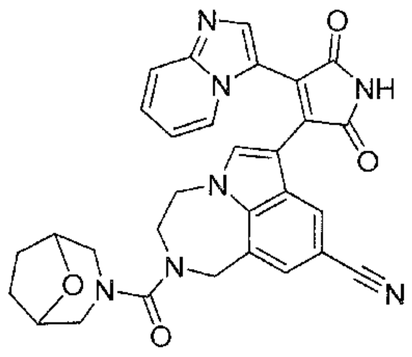
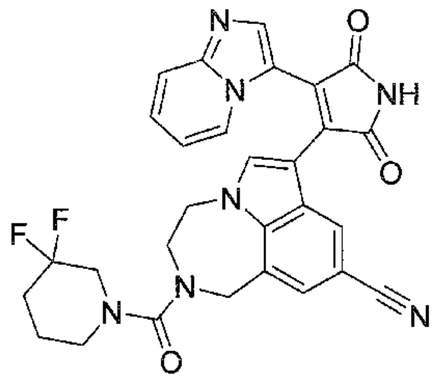
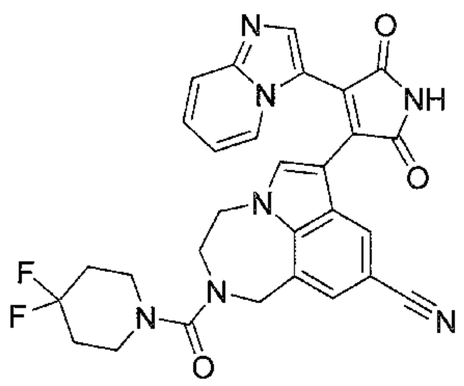
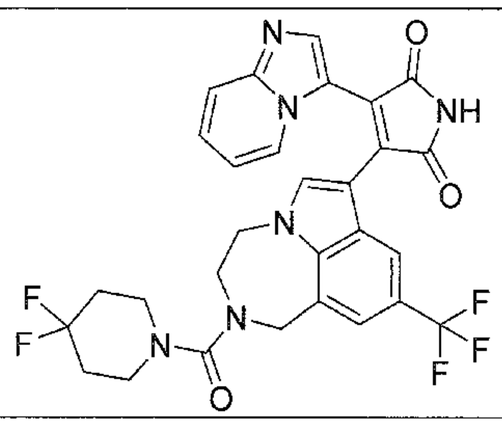
【0208】更 佳 地 ，經 取 代 之 3-咪 唑 并 [1,2-a]吡 啶 -3-基 -4-(1,2,3,4-四 氫 -[1,4]二 氮 雜 環 庚 烯 并 -[6,7,1-hi]吲 哚 -7-基)吡 咯 -2,5-二 酮 為 3-(9-氟 -2-(哌 啶 -1-羰 基)-1,2,3,4-四 氫 -[1,4]二 氮 雜 環 庚 烯 并 [6,7,1-hi]吲 哚 -7-基)-4-(咪 唑 并 [1,2-a]吡 啶 -3-基)-1H-吡 咯 -2,5-二 酮 。(LY2090314)。

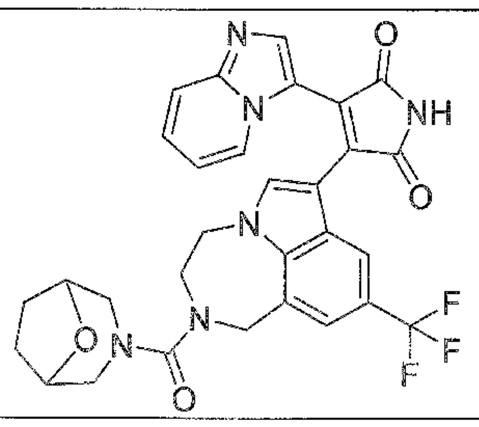
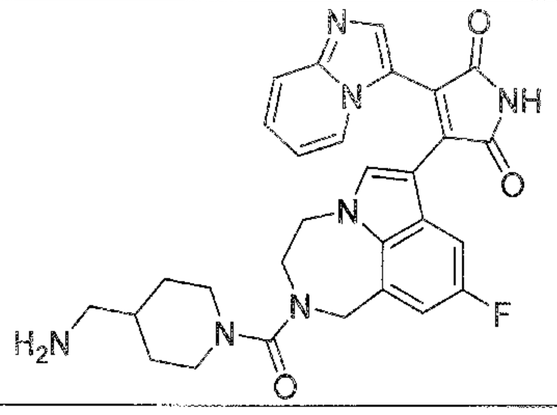
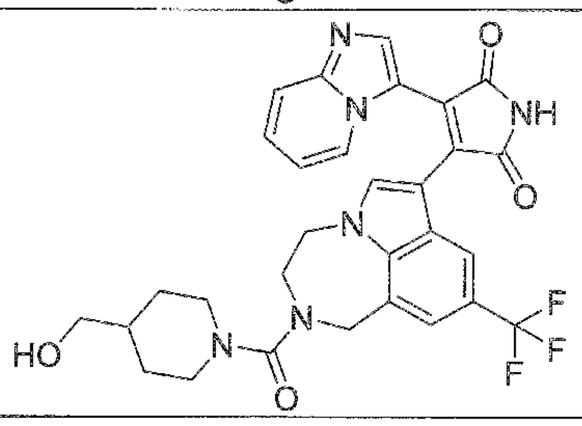
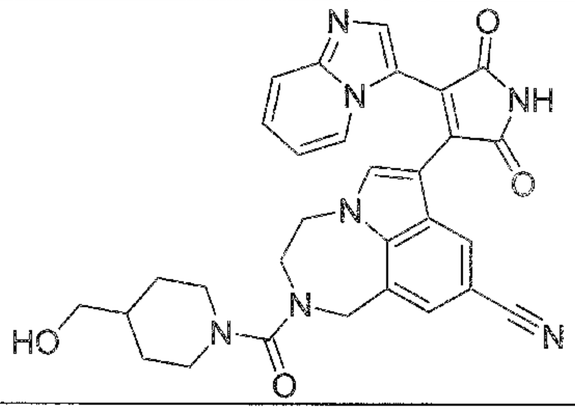
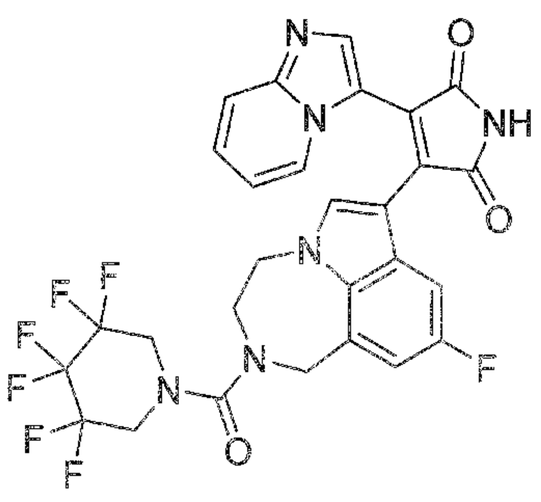
【0209】經 取 代 之 3-咪 唑 并 [1,2-a]吡 啶 -3-基 -4-(1,2,3,4-四 氫 -[1,4]二 氮 雜 環 庚 烯 并 -[6,7,1-hi]吲 哚 -7-基)吡 咯 -2,5-二 酮 的 結 構 顯 示 於 下 表 16中 。

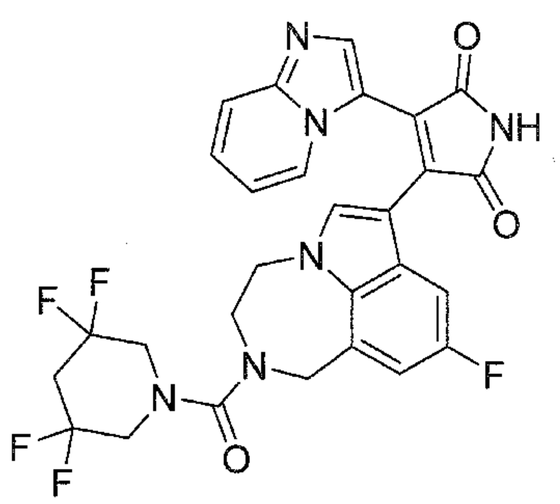
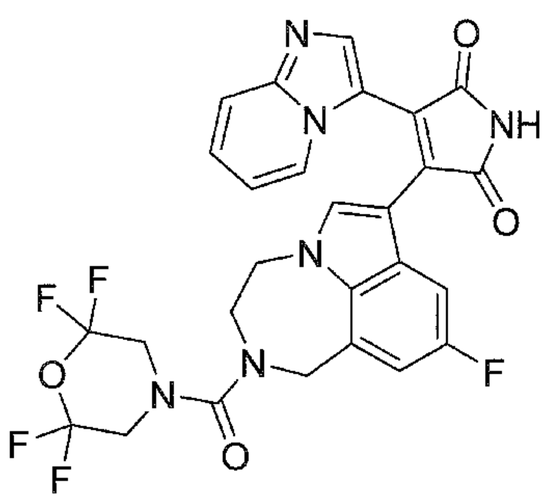
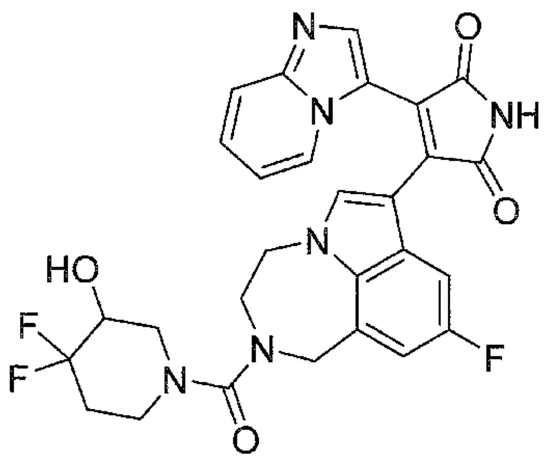
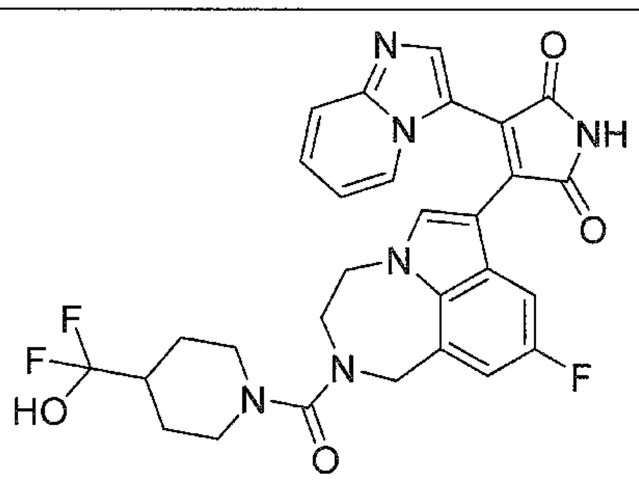
表16

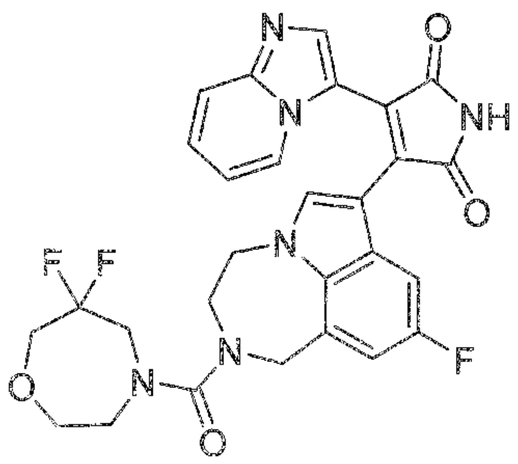
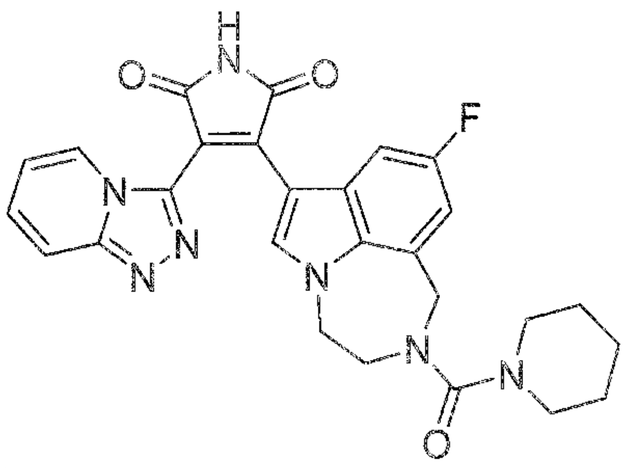
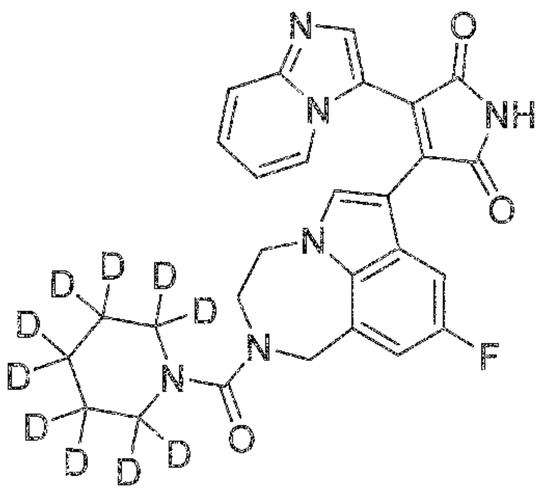
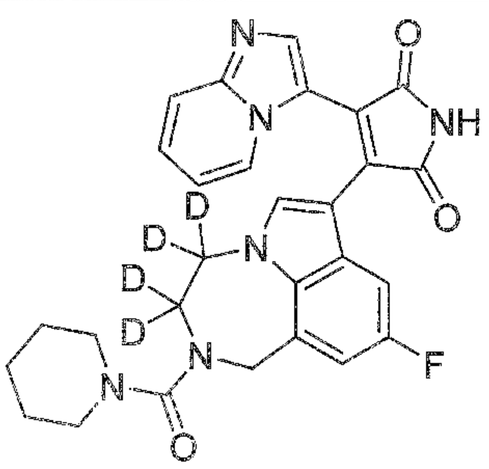
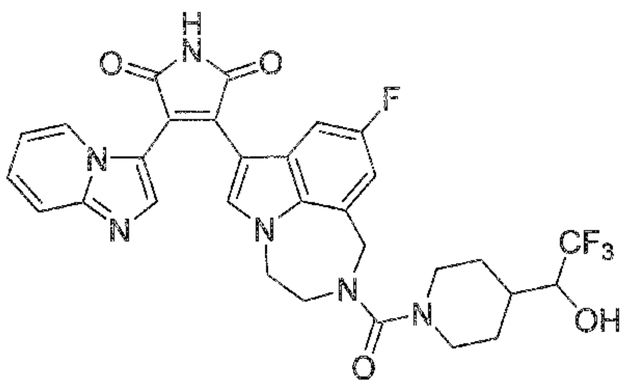
化合物I-1		3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-4-(2-(哌啶-1-羰基)-9-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-2		7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-2-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-9-甲腈
化合物I-3		3-(9-乙炔基-2-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-4		3-(9-胺基-2-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-5		1-(9-氟-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-2-羰基)哌啶-4-甲醛

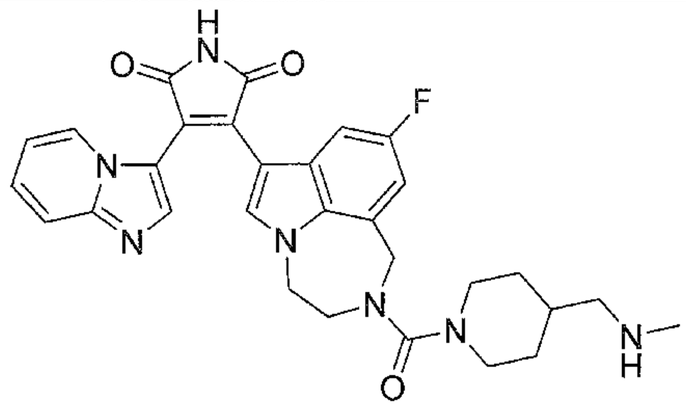
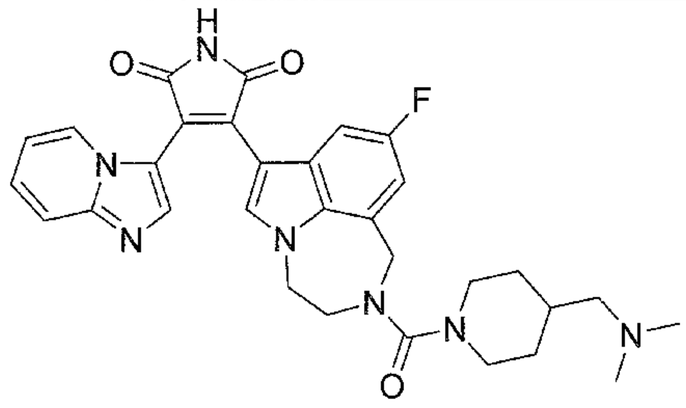
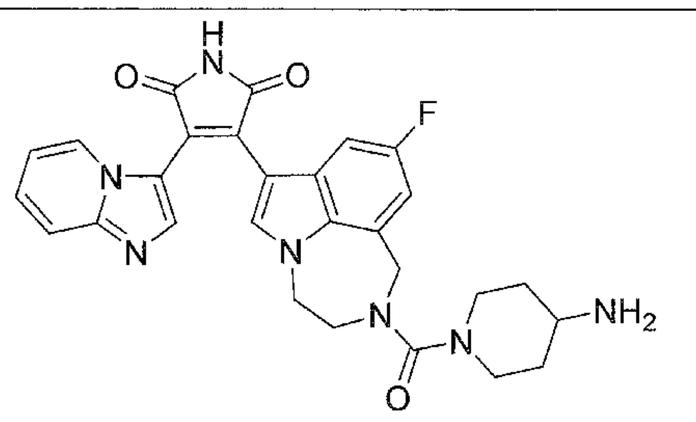
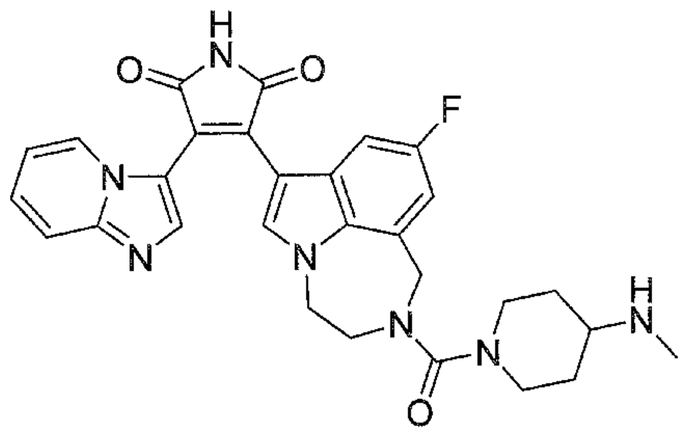
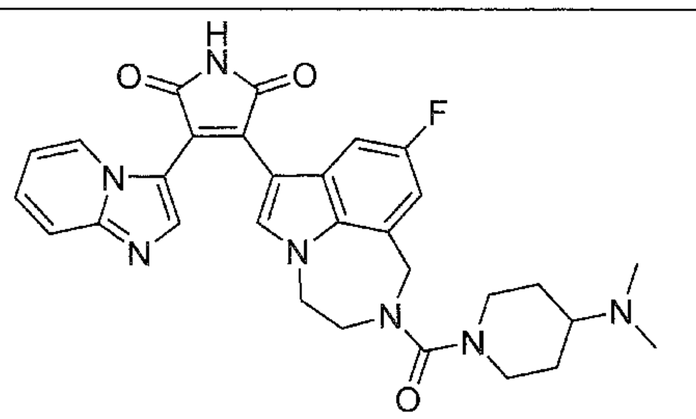
化合物I-6		3-(9-氟-2-(4-(羥基甲基)哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-7		3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-8		3-(2-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-9		3-(苯并[d]異噁唑-3-基)-4-(9-氟-2-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-10		N-(7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-2-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-9-基)乙醯胺
化合物I-11		3-(9-(二氟甲基)-2-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮

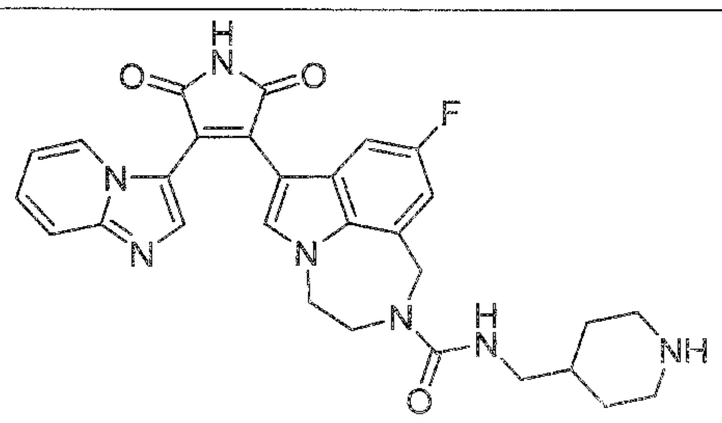
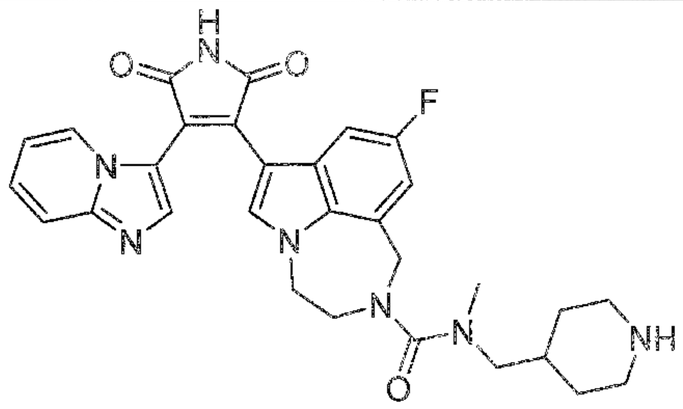
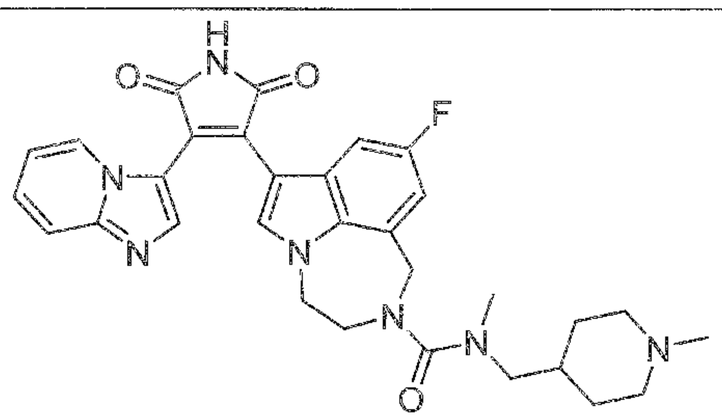
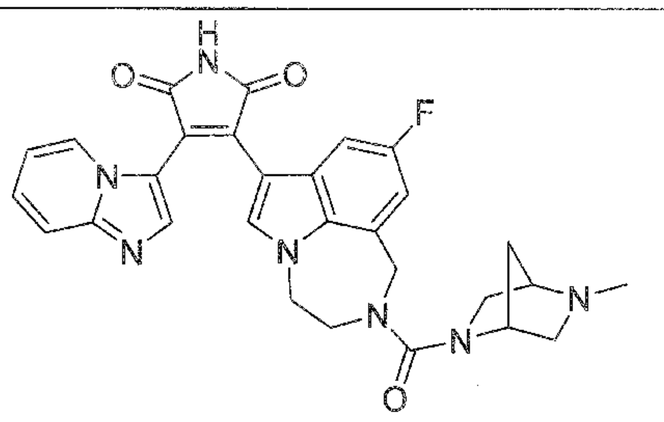
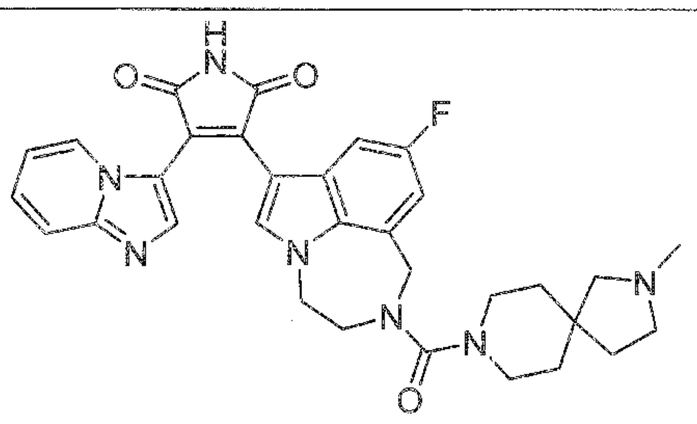
化合物I-12		3-(2-(3,3-二氟哌啶-1-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-13		3-(2-((1R,4R)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-14		2-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羰基)-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-9-甲腈
化合物I-15		2-(3,3-二氟哌啶-1-羰基)-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-9-甲腈
化合物I-16		2-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-9-甲腈
化合物I-17		3-(2-(4,4-二氟哌啶-1-羰基)-9-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮

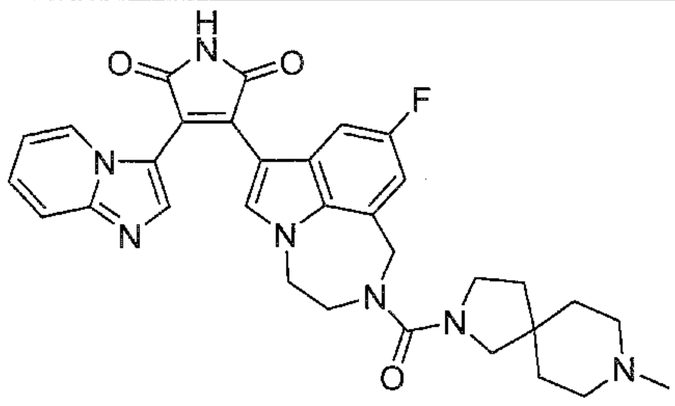
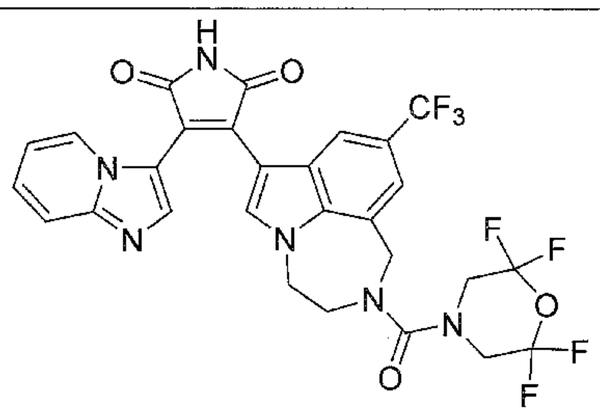
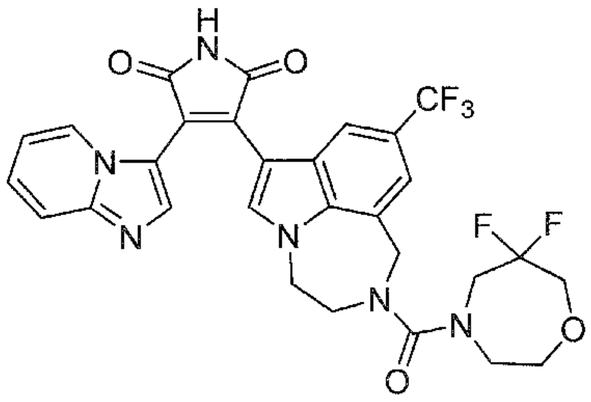
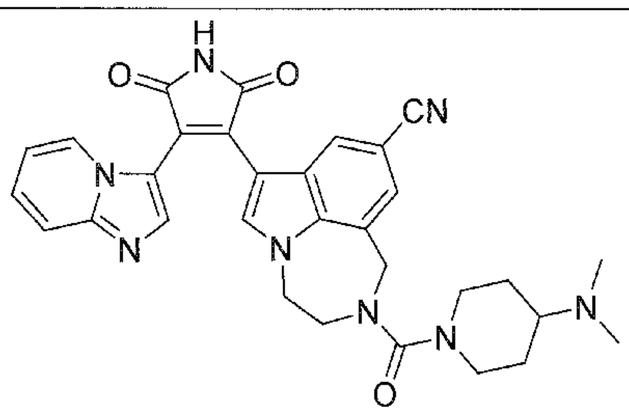
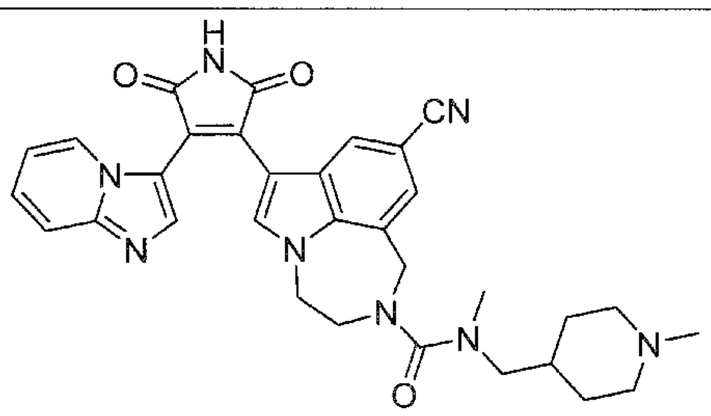
化合物I-18		3-(2-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-3-羰基)-9-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-19		3-(2-(4-(胺基甲基)哌啶-1-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-20		3-(2-(4-(羥基甲基)哌啶-1-羰基)-9-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-21		2-(4-(羥基甲基)哌啶-1-羰基)-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-9-甲腈
化合物I-22		3-(9-氟-2-(3,3,4,4,5,5-六氟哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮

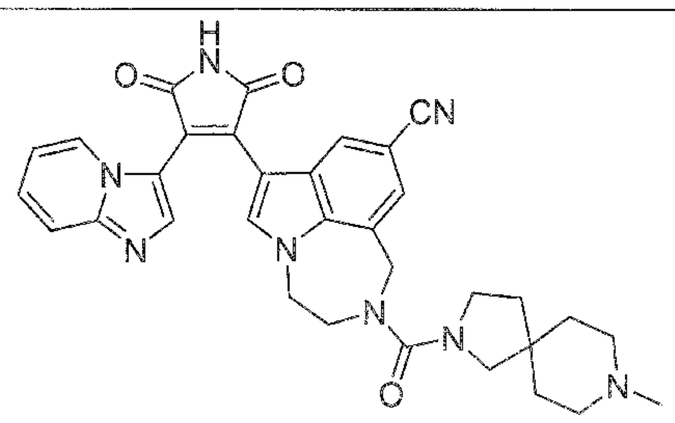
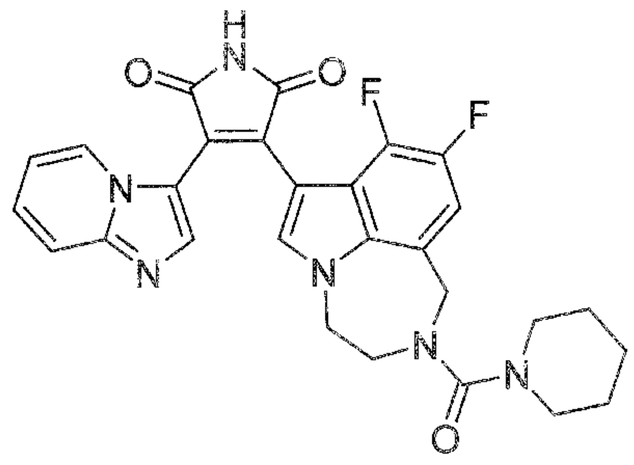
化合物I-23		3-(9-氟-2-(3,3,5,5-四氟哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
1化合物I-24		3-(9-氟-2-(2,2,6,6-四氟嗎福林-4-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-25		3-(2-(4,4-二氟-3-羥基哌啶-1-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-26		3-(2-(4-(二氟(羥基)甲基)哌啶-1-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮

化合物I-27		3-(2-(6,6-二氟-1,4-氧雜氮雜環庚烷(oxazepane)-4-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-28		3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-4-(9-氟-2-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-29		3-(9-氟-2-(哌啶-1-羰基-d10)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-30		3-(9-氟-2-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基-3,3,4,4-d4)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-31		3-(9-氟-2-(4-(2,2,2-三氟-1-羥基乙基)哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮

化合物I-32		3-(9-氟-2-(4-((甲基胺基)甲基)哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-33		3-(2-(4-((二甲基胺基)甲基)哌啶-1-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-34		3-(2-(4-胺基哌啶-1-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-35		3-(9-氟-2-(4-(甲基胺基)哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-36		3-(2-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)-9-氟-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮

化合物I-37		9-氟-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-N-(哌啶-4-基甲基)-3,4-二氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-2(1H)-甲醯胺
化合物I-38		9-氟-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-N-甲基-N-(哌啶-4-基甲基)-3,4-二氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-2(1H)-甲醯胺
化合物I-39		9-氟-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-N-甲基-N-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3,4-二氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-2(1H)-甲醯胺
化合物I-40		3-(9-氟-2-((1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-41		3-(9-氟-2-(2-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮

化合物I-42		3-(9-氟-2-(8-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-43		3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-4-(2-(2,2,6,6-四氟嗎福林-4-羰基)-9-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-44		3-(2-(6,6-二氟-1,4-氧雜氮雜環庚烷(oxazepane)-4-羰基)-9-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮
化合物I-45		2-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-9-甲腈
化合物I-46		9-氰基-7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-N-甲基-N-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-3,4-二氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-2(1H)-甲醯胺

化合物I-47		7-(4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-2-(8-甲基-2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-2-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-9-甲腈
化合物I-48		3-(8,9-二氟-2-(哌啶-1-羰基)-1,2,3,4-四氫-[1,4]二氮雜環庚烯并[6,7,1-hi]吲哚-7-基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡咯-2,5-二酮

【0210】在其他具體實施例中，Wnt促效劑及/或GSK3抑制劑描述於WO 2018/125746、US 20180214458及USSN 62/608,663，出於所有目的其內容各者整體以引用方式併入。

表觀遺傳調節劑

【0211】在所揭露的任何具體實施例中的一或多種耳用治療劑可以是下列表觀遺傳調節劑中的一或多種。

【0212】表觀遺傳調節劑包括表觀遺傳修飾劑、媒介劑和調節劑。表觀遺傳修飾劑是基因，其產物直接通過DNA甲基化、染色質的轉譯後修飾或染色質結構改變修飾表觀基因組(epigenome)。儘管其自身很少突變，表觀遺傳媒介劑通常是表觀遺傳修飾的標靶。表觀遺傳媒介劑與幹細胞重編程中涉及的基因大部分重疊，且其在癌症中的角色直接接在來自其重編程角色的發現。表觀遺傳媒介劑是

G其產物是表觀遺傳修飾劑的標靶的那些基因。表觀遺傳調節劑是位於傳訊和代謝路徑中修飾劑和媒介劑上游的基因。

【0213】在一些具體實施例中，具有作為表觀遺傳調節劑活性的劑是HDAC抑制劑、LSD-1抑制劑、EZH2抑制劑、DOT1L抑制劑、及KDM抑制劑。

HDAC抑制劑

【0214】在所揭露的任何具體實施例中之一或多種耳用治療劑可為下述HDAC抑制劑之一或多種。

【0215】組織蛋白去乙醯基酶(HDAC)是一類酶，其從組織蛋白上的ε-N-乙醯基離胺酸胺基酸中去除乙醯基($O=C-CH_3$)，使組織蛋白更緊密地纏繞DNA。這很重要，因為DNA纏繞在組織蛋白周圍，並且DNA表現受乙醯基化和去乙醯基化的調節。

【0216】HDAC根據與酵母原始酶的序列同源性和結構域組織分為四類。HDAC類包括HDACI、HDAC IIA、HDAC IIB、HDAC III及HDAC IV。

【0217】組織蛋白去乙醯基酶(HDAC)抑制劑(HDACi，HDI)是抑制組織蛋白去乙醯基酶的化學化合物。

【0218】因此，「HDAC抑制劑」係指能夠降低HDAC的表現或酶活性的劑。例如，用HDAC抑制劑治療導致細胞中標靶基因的組織蛋白去乙醯基化降低。

【0219】在某些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，HDAC抑制劑降低HDAC之表現或酶活性至少5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或100%。

【0220】在某些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，HDAC抑制劑降低標靶基因的組織蛋白去乙醯基化至少5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或100%。

【0221】在一些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，HDAC抑制劑增加標靶基因之表現或活性至少5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或100%。

【0222】在一些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，HDAC抑制劑降低HDAC之表現或酶活性至少約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000倍或更多。

【0223】在一些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，HDAC抑制劑降低標靶基因的組織蛋白去乙醯基化至少約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000倍或更多。

【0224】在一些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，HDAC抑制劑增加標靶基因之表現或活性至少約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000倍或更多。

表4

劑	CAS	化學型	機制HDAC抑制	類別選擇性	HDAC Potenc	Lgr5+ 檢定	周邊淋巴濃度	調配物濃度
丙戊酸鈉	1069-66-5	酸	1,2,3,8	類別I	39-161uM	100 uM – 4 mM	100 uM – 4 mM	100 mM – 4000 mM
2-己基-4-戊炔酸	96017-59-3	酸	1,2,3,8	類別I	13 uM	100 uM – 4 mM	100 uM – 4 mM	100 mM – 4000 mM
苯基丁酸 Na	1716-12-7	酸	1,2,3,8	類別I> 類別IIb	9-16uM	100 uM – 4 mM	100 uM - 4 mM	100 mM – 4000 mM

[1] 在各種具體實施例中，本文所揭露之治療包括使用HDAC抑制劑。表17提供例示性HDAC抑制劑。

表17

類別	劑	CAS
脂族酸	丁酸鹽	107-92-6
脂族酸	丁酸苯酯	1821-12-1
脂族酸	丙戊酸(valproic acid)	99-66-1
脂族酸酯	AN-9	122110-53-6
胺	932718-22-4	932718-22-4
苯甲醯胺	4SC-202	1186222-89-8
苯甲醯胺	BML-210	537034-17-6
苯甲醯胺	西達本胺(Chidamide)	743438-44-0
苯甲醯胺	恩汀司他(Entinostat) (MS-275)	209783-80-2
苯甲醯胺	HDAC 抑制劑 IV	537034-15-4
苯甲醯胺	莫汀司他 (Mocetinostat)(MGCD0103)	726169-73-9
苯甲醯胺	NKL 22	537034-15-4
苯甲醯胺	RGFP109	1215493-56-3
苯甲醯胺	RGFP136	1215493-97-2
苯甲醯胺	RGFP966	1357389-11-7
苯甲醯胺	泰克地那林(Tacedinaline)	112522-64-2
苯甲醯胺	TC-H 106，HDAC 抑制劑 VII	937039-45-7
環狀胜肽	阿匹西定(Apicidin)	183506-66-3
環狀胜肽	二氫克拉米多辛 (Dihydrochlamydocin)	52574-64-8
環狀胜肽	HC 毒素	83209-65-8
環狀胜肽	羅米地辛(Romidepsin)	128517-07-7
環狀胜肽	泰蘭迪辛(Thailandepsin)A	1269219-30-8
環狀胜肽	曲普辛(Trapoxin) A	133155-89-2
環氧化物	(−)-德布德辛(Depudecin)	139508-73-9
環氧化物	小白菊內酯(Parthenolide)	20554-84-1
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	(S)-HDAC-42	935881-37-1
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	4-(二甲基胺基)-N-[6-(羥基胺基)-6-側氧基己基]-苯甲醯胺	193551-00-7

異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	4-碘-SAHA	1219807-87-0
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	4SC-201(萊明司他 (Resminostat))	864814-88-0
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	ACY1215	1316214-52-4
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	APHA 化合物 8	676599-90-9
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	BRD9757	1423058-85-8
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	丁苯羥酸(Bufexamac)	2438-72-4
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	丁醯基羥胺酸	4312-91-8
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	CAY10603	1045792-66-2
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	CBHA	174664-65-4
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	CG200745	936221-33-9
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	CHR-3996	1256448-47-1
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	CUDC-101	1012054-59-9
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	佐西諾司他(Droxinostat)	99873-43-5
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	HDAC 抑制劑 II	174664-65-4
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	HDAC 抑制劑 VI	926908-04-5
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	HDAC 抑制劑 XXIV	854779-95-6
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	HDAC6 抑制劑 III	1450618-49-1
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	HDAC-IN-1	1239610-44-6
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	HNHA	926908-04-5

異羥肟酸鹽(Hydroxamate)	HPOB	1429651-50-2
異羥肟酸鹽(Hydroxamate)	ITF2357	497833-27-9
異羥肟酸鹽(Hydroxamate)	ITF2357(吉溫司他(Givinostat))	497833-27-9
異羥肟酸鹽(Hydroxamate)	LAQ-824	591207-53-3
異羥肟酸鹽(Hydroxamate)	LBH-589(帕比司他(Panobinostat))	404950-80-7
異羥肟酸鹽(Hydroxamate)	LMK235	1418033-25-6
異羥肟酸鹽(Hydroxamate)	M 344	251456-60-7
異羥肟酸鹽(Hydroxamate)	MC 1568	852475-26-4
異羥肟酸鹽(Hydroxamate)	奈圖拉他(Nexturastat)A	1403783-31-2
異羥肟酸鹽(Hydroxamate)	NSC 57457	6953-61-3
異羥肟酸鹽(Hydroxamate)	奧沙伐汀(Oxamflatin)	151720-43-3
異羥肟酸鹽(Hydroxamate)	PCI-24781(阿貝司他(Abexinostat))	783355-60-2
異羥肟酸鹽(Hydroxamate)	PCI-34051	950762-95-5
異羥肟酸鹽(Hydroxamate)	PDX-101(貝林諾他(belinostat))	866323-14-0
異羥肟酸鹽(Hydroxamate)	Pyroxamide	382180-17-8
異羥肟酸鹽(Hydroxamate)	SAHA(佐林紮(Zolinza)，伏立諾他(vorinostat))	149647-78-9
異羥肟酸鹽(Hydroxamate)	SB939(帕新司他(Pracinostat))	929016-96-6
異羥肟酸鹽(Hydroxamate)	SBHA	38937-66-5
異羥肟酸鹽(Hydroxamate)	斯克太德(Scriptaid)	287383-59-9

異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	替非諾司他 (Tefinostat)(CHR-2845)	914382-60-8
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	曲古黴素 (Trichostatin)A(TSA)	58880-19-6
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	特巴辛(Tubacin)	537049-40-4
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	土巴他汀(Tubastatin)A	1252003-15-8
異羥肟酸鹽 (Hydroxamate)	VAHA	106132-78-9
酮	化合物 43	891259-76-0
酮 - a-酮醯胺	436150-82-2	436150-82-2
酮 - CF3	化合物 27	946499-86-1
酮 - CF3	化合物 6e	946500-31-8
酮 - CF3	化合物 6H	946500-39-6
非典型	他喹莫德(Tasquinimod)	254964-60-8
非典型	TMP269	1314890-29-3
聚乙醯	瑞佳酮(Ratjadone)A	163564-92-9
矽基醇	1587636-32-5	1587636-32-5
磺醯胺	1587636-33-6	1587636-33-6
磺醯胺	329967-25-1	329967-25-1
磺醯基尿素	960130-17-0	960130-17-0
硫酯	HDAC 抑制劑 XXII	848354-66-5
硫酯	KD 5170	940943-37-3
硫酯	PTACH	848354-66-5
硫酯	TCS HDAC6 20b	956154-63-5
硫酮	SIRT1/2 抑制劑 VII	143034-06-4
硫醇	1368806-68-1	1368806-68-1
硫醇	1428536-05-3	1428536-05-3
硫醇	827036-76-0	827036-76-0
硫醇	828920-13-4	828920-13-4
硫醇	908860-21-9	908860-21-9
草酮	1411673-95-4	1411673-95-4
草酮	46189-88-2	46189-88-2

【0225】在一些具體實施例中，HDAC抑制劑是類別I

HDAC抑制劑。在這些具體實施例中，類別I HDAC抑制劑可為短鏈羧酸。在較佳的具體實施例中，HDAC抑制劑是丙戊酸(valproic acid)(VPA)、2-己基-4-戊炔酸、或苯基丁酸Na。更佳地，HDAC抑制劑是丙戊酸(VPA)。在某些此等具體實施例中，HDAC抑制劑是丙戊酸鈉。

【0226】如本文所用，術語「丙戊酸(valproic acid)」和「VPA」可互換使用以指相同的化合物。再者，如本文所用，術語「丙戊酸(valproic acid)」和「VPA」亦指其任何醫藥上可接受之鹽類。

LSD1抑制劑

【0227】本文所揭露之任何具體實施例中之一或多種耳用治療劑可為下述LSD1抑制劑之一或多種。

【0228】LSD1媒介之H3K4去甲基化可導致沉默基因表現的抑制性染色質環境。在各種情況下，LSD1已顯示在發育中扮演角色。LSD1可以與人胚胎幹細胞中的複能因子相互作用，且對於使幹細胞分化中的增強子退役很重要。除胚胎環境外，LSD1對造血分化亦至關重要。LSD1在多種癌症類型中過度表現，且最近的研究表明LSD1的抑制會重新活化急性骨髓性白血病(AML)中的全反式網膜酸受體路徑。這些研究暗示LSD1作為表觀基因組的關鍵調節因子，其通過組織蛋白的轉譯後修飾和通過其在轉錄複合物中的存在來調節基因表現。

【0229】因此，「LSD1抑制劑」係指能夠降低LSD1

的表現或酶活性的劑。例如，LSD1抑制劑導致細胞(例如，耳蝸細胞或前庭細胞)中標靶基因的H3K4去甲基化降低。

【0230】在某些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，LSD1抑制劑降低LSD1之表現或酶活性至少5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或100%。

【0231】在某些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，LSD1抑制劑降低H3K4去甲基化至少5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或100%。

【0232】在一些情況下，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，LSD1抑制劑降低H3K4去甲基化至少約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、或1000倍或更多。

【0233】在一些情況下，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，LSD1抑制劑調節(即，增加或減少)標靶基因之表現或活性至少5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或100%。

【0234】在一些情況下，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，LSD1抑制劑調節(即，增加或減少)LSD1之表現或酶活性至少約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、

30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000倍或更多。

【0235】在一些情況下，LSD1抑制劑為可逆。在其他情況下，LSD1抑制劑為不可逆。

【0236】在下表18中提供具有作為LSD1抑制劑活性的例示性劑，包括其醫藥上可接受之鹽類。

表 18.

劑	CAS	pKi 或 IC50	可逆或不可逆	化學型	選擇 KDM1b	選擇 MAOs A 及 B	文獻細胞	Lgr5+ 檢定	周邊淋巴濃度	鼓室內調配物濃度	人血漿濃度	人劑量
GSK-2879552	1401966-69-5	1.7 uM(0.11 uM)	不可逆	環丙基胺		20 uM	EC50= 2–240 nM	40 nM - 30 uM	40 nM - 30 μM	40 uM 至 30 mM	1-100 nM	1 或 2 mg QD PO
GSK-LSD1	1431368-48-7	16 nM	不可逆	環丙基胺	> 1000X	> 1000X		4 nM-50 uM	4 nM-50 uM	4 uM 至 50 mM	1-100 nM	10-100 mg PO
硫酸苯乙肼	51-71-8	5.6 uM	不可逆	肼		MAO 抑制劑 900 nM 細胞中	900 nM 細胞中		0.1-10 uM	0.1-10 mM	Cmax 10 至 60 ng/mL(73-440 nM)	15-90 mg / 天 PO
TCP(反苯環丙胺 (Tranylcypromine))	155-09-9	11-477 uM	不可逆	環丙基胺	186 uM	1 uM，		0.1-20 uM	0.1-20 uM	0.1-20 mM	Cmax 30-200 ng/ml(225 - 1500nM)	15-150 mg / 天 PO
CC-90011	2179319-65-2		可逆	很可能嘧啶基								
GCG-11047 (PG-11047)	308145-19-9		可逆	多胺								
IMG-7289	2229826-41-7		不可逆	很可能環丙基胺							Cmax 63 ng/ml	80 mg QD PO

INCB059872	1802909-49-4		不可逆	很可能環丙基胺								
ORY-1001(RG6016，RO7051790，依達司他(Iadademstat))	1431326-61-2	<20 nM	不可逆	環丙基胺	>100 uM	>100 uM >100 uM	0.5-3 nM	活性				達 2 mg
ORY-2001(伐地司他(Vafidemstat))	1357362-02-7		不可逆	環丙基胺								
奧西替尼(Osimertinib)(AZD9291)	1421373-65-0	3.98 uM	可逆	嘧啶基			43 nM					10-80 mg
SP-2577(希克力司他(Seclidemstat))	1423715-37-0		不可逆	脒								
	1821307-10-1											
TCP 反掌性	3721-28-6	284 uM	不可逆	環丙基胺	137 uM	B: 4.4 uM						
TCP 反掌性	3721-26-4	168 uM	不可逆	環丙基胺	127 uM	B: 89 uM						
TCP 順式	13531-35-6		不可逆	環丙基胺		11 uM 19 uM						
TCP 順掌性	69684-88-4		不可逆	環丙基胺								
TCP 順掌性	69684-89-5		不可逆	環丙基胺								

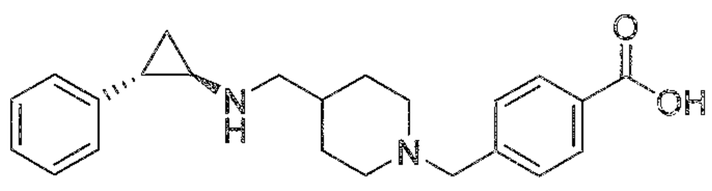
RN-1	1781835-13-9	70 nM	不可逆	環丙基胺		0.51 uM 2.78 uM		FHZ-455				
化合物 1	1221595-26-1	10 nM	不可逆	環丙基胺								
化合物 45	1667721-01-8	9 nM	不可逆	環丙基胺		15 uM >40 uM						
RN-7	1352345-82-4	31 nM	不可逆	環丙基胺								
化合物 5A	1613476-09-7	12 nM	不可逆	環丙基胺								
化合物 2	1235863-51-0	67 nM	不可逆	環丙基胺		>37 uM						
化合物 43	1784703-61-2	610 nM	不可逆	環丙基胺								
化合物 12f	1802319-25-0	86 nM	不可逆	環丙基胺		460 nM，>70 uM						
T-3775440	1422620-34-5	2.1 nM	不可逆	環丙基胺		110 uM，17 uM						
OG-L002	1357299-45-6	20 nM	不可逆	環丙基胺								
S2101	1239262-36-2	990 nM	不可逆	環丙基胺								
NCL-1	1196119-03-5	1.6 uM	不可逆	環丙基胺								
化合物 9A	2095849-74-2	1.2 uM	不可逆	環丙基胺								
化合物 19l	2173543-81-0	0.97 uM	不可逆	環丙基胺								
NCD-25	1456972-46-5	480 nM	不可逆	環丙基胺								

NCD-38	2078047-42-2	590 nM	不可逆	環丙基胺								
化合物 14A	2247939-53-1	2.2 nM	不可逆	環丙基胺								
化合物 15A	2247939-55-3	70 nM	不可逆	環丙基胺								
化合物 15B	2247939-56-4	11 nM	不可逆	環丙基胺								
化合物 4	2226461-60-3	43 nM	不可逆	環丙基胺			3.8 uM					
帕吉林 (Pargyline)	555-57-7	1000 uM	不可逆	胺基-丙炔								
胜肽	945548-35-6		不可逆	胺基-丙炔								
Bizine	1591932-50-1	59 nM	不可逆	肼				FHZ-457				
化合物 5a	1990536-90-7	1.4 nM	可逆	腙								
化合物 5n	1990537-03-5	1.7 nM	可逆	腙								
SP-2509(HCI-2509)	1423715-09-6	13 nM	可逆	腙		>300 uM	350-650 nM	活性				
LSD1-IN-32	2137044-49-4	83 nM	可逆	醯胺			670 nM					
LSD1-IN-11p	2101951-67-9	20-80 nM	可逆	吡唑			0.52 uM					
白藜蘆醇	501-36-0	15 uM	可逆	白藜蘆醇								
羥基胺	2035912-55-9	121 nM	可逆	白藜蘆醇								
化合物 8c	2170023-28-4	283 nM	可逆	白藜蘆醇			5 to 9 μM					
CBB-1007	1379573-92-8	2.1 μM	可逆	多胺			IC50 ≤ 5 μM	活性				

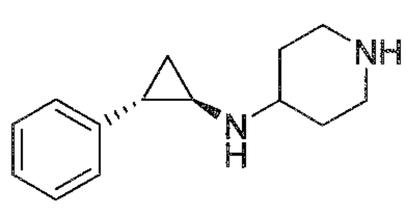
Namoline	342795-11-3	51 μM	可逆	苯并哌喃-4-酮								
GSK-354	1841508-96-0	29-80 nM	可逆	Diphpyridine		A>50uM	1.3 μM					
						B=19uM						
GSK-690	2101305-84-2	37 nM	可逆	Diphpyridine								
E11	1239589-91-3	243 nM	可逆	2,4-喹唑啉二胺								
MC2694	1435055-66-5	1 uM	可逆	2,4-喹唑啉二胺								
A-楝子素	11/1/6147	2.8 uM	可逆	楝子素								
化合物 12 A	1923750-07-5	0.41 uM	可逆	巴比妥酯								
化合物 4	126118-57-8	6.4 uM	可逆	嘌呤-2,6-二酮								
化合物 10d	2226997-31-3	4 uM	可逆	甲醯胺								
化合物 90	1884266-15-2	162 nM	可逆	甲醯胺								
化合物 46	1884266-36-7	8 nM	可逆	甲醯胺			1-4 uM					
化合物 49	1884266-49-2	7 nM	可逆	甲醯胺			1-4 uM					
化合物 50	1884266-48-1	8 nM	可逆	甲醯胺			1-4 uM					
多黏菌素 B	1404-26-8	157 nM	可逆	多黏菌素 B								
多黏菌素 E	1066-17-7	193 nM	可逆	多黏菌素 E								

貝加靈	21967-41-9	3.0 uM	可逆	貝加靈								
化合物 16Q	1612870-90-2	9.5 uM	可逆	苯磺醯胺		>500 uM						
LSD1 抑制劑 24	1853269-07-4	1 nM	可逆	咪唑								
香葉草基香葉草酸	35750-48-2	120 uM	可逆	香葉草基								
香葉草基香葉草醇	24034-73-9	80 uM	可逆	香葉草基								
硫胺甲酸	1430852-56-4	390 nM	可逆	硫胺甲酸		>1250 uM						
硫脲	1637373-61-5	650 nM	可逆	硫脲		>1250 uM						
硫脲	2035417-23-1	154 nM	可逆	硫脲								
噻吩并吡咯	1206028-57-0	2.9 uM	可逆	噻吩并吡咯	>100 uM	>100uM, 57uM						
噻吩并吡咯	1884266-15-2	162 nM	可逆	噻吩并吡咯								
噻吩并吡咯	1884266-48-1	7.8 nM	可逆	噻吩并吡咯	13 uM	41 uM, 100 uM						
4SC-202	910462-43-0	1-10 uM	可逆	o-amineph								25-400 mg/天
ORY-3001	2179325-30-3											
JL1037												
FLI-06	313967-18-9	92 nM	抑制 LSD1 之表現	二氫吡啶								
銥複合物 1		40 nM		銥								

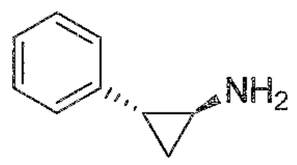
【0237】在一些具體實施例中，具有作為LSD1抑制劑的活性的劑是GSK-2879552、GSK-LSD1、奧西替尼(Osimertinib)(AZD9291)、硫酸苯乙肼、反苯環丙胺(Tranylcypromine)(TCP)、ORY-1001、希克力司他(Seclidemstat)(SP-2577)、伐地司他(Vafidemstat)(ORY-2001)、CC-90011、IMG-7289或、INCB059872。較佳地，LSD1抑制劑是GSK-2879552、GSK-LSD1、硫酸苯乙肼或反苯環丙胺(Tranylcypromine)(TCP)。



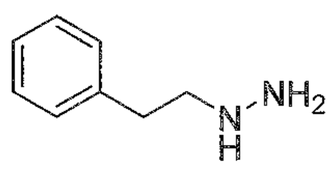
GSK-2879552



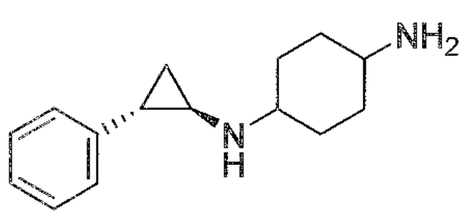
GSK-LSD1



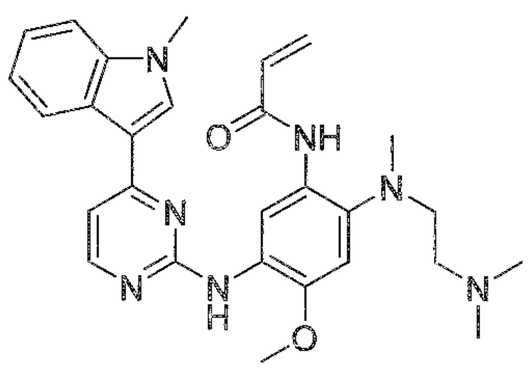
反苯環丙胺 (TCP)



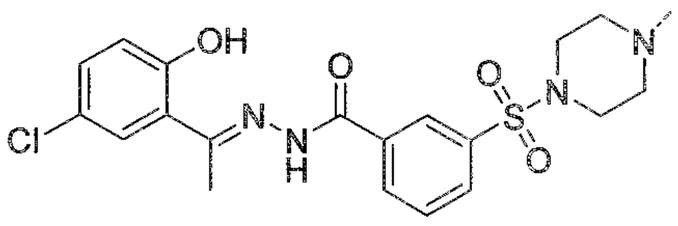
硫酸苯乙肼



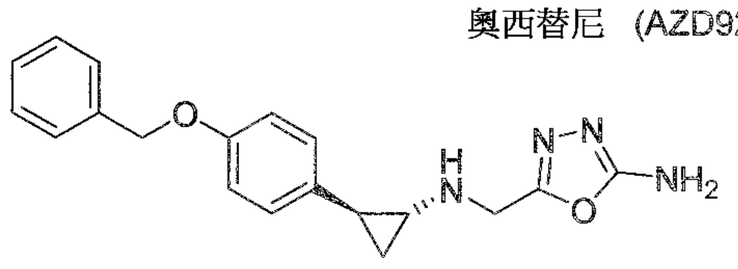
ORY-1001



奧西替尼 (AZD9291)



希克力司他 (SP-2577)



伐地司他 (ORY-2001)

【0238】更佳地，LSD1抑制劑是GSK-2879552、GSK-LSD-1、或反苯環丙胺(Tranylcypromine)(TCP)。

EZH2抑制劑

【0239】在本文所揭露之任何具體實施例中的一或多種耳用治療劑可為下述EZH2抑制劑之一或多種。

【0240】zeste同源物2(EZH2)的增強子是由EZH2基因所編碼的組織蛋白-離胺酸N-甲基轉移酶酶，其參與組織蛋

白甲基化，並最終轉錄抑制。EZH2藉由使用輔助因子S-腺苷-L-甲硫胺酸催化在組織蛋白H3的離胺酸27處添加甲基。EZH2的甲基化活性協助異染色質形成，從而使基因功能沉默。在細胞有絲分裂過程中還需要藉由EZH2對染色體異染色質進行重塑。

【0241】EZH2是多梳壓抑複合物2(PRC2)的功能性酶組分，其通過負責調節發育和分化的基因的表觀遺傳維持而負責健康的胚胎發育。EZH2負責PRC2的甲基化活性，並且複合物還包含最佳功能所需的蛋白質(EED、SUZ12、JARID2、AEBP2、RbAp46/48、及PCL)。

【0242】EZH2抑制劑是抑制由EZH2基因所編碼的組織蛋白-離胺酸N-甲基轉移酶酶的化學化合物。

【0243】因此，「EZH2抑制劑」係指能夠降低EZH2的表現或酶活性的劑。例如，EZH2抑制劑導致細胞中標靶基因的組織蛋白甲基化降低。

【0244】在某些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，EZH2抑制劑降低EZH2之表現或酶活性至少5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或100%。

【0245】在某些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，EZH2抑制劑降低標靶基因的組織蛋白甲基化至少5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或100%。

【0246】在一些具體實施例中，相對於控制組，例

如，相對於活性之基線量，EZH2抑制劑增加標靶基因之表現或活性至少5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或100%。

【0247】在一些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，EZH2抑制劑降低EZH2之表現或酶活性至少約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000倍或更多。

【0248】在一些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，EZH2抑制劑降低標靶基因的組織蛋白甲基化至少約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000倍或更多。

【0249】在一些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，EZH2抑制劑增加標靶基因之表現或活性至少約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000倍或更多。

【0250】表19提供例示性EZH2抑制劑。

表 19

劑	CAS	pKi 或 IC50	酶/非酶	化學型	選擇對照 EZH-1	文獻細胞效力	Lgr5+ 檢定	周邊淋巴濃度	鼓室內調配物濃度	人活體內濃度	人劑量
PF-06821497	1844849-10-0	<1 nM	酶	2-吡啶酮	70 nM	4-6 nM		1-100 nM	1-100 uM	5-50 nM	75 mg 至 625 mg BID PO
CPI-1205	1621862-70-1	2.2 nM	酶	2-吡啶酮	24x	32 nM		10-1000 nM	10-1000 uM	25-250 nM	800 mg BID 及之後 TID - PO
伐米司他 (Valemetostat) (DS-3201b, (R)-OR-S2)	1809336-39-7	2.5 nM	酶	2-吡啶酮	8.4 nM	25-250 nM		10-1000 nM	10-1000 uM	25-250 nM	100 mg 的 PO 起始劑量 QD 視毒素劑量逐漸升高
他折司他 (Tazemetostat) (EPZ-6438)	1403254-99-8	2.5 nM	酶	2-吡啶酮	35x		0.37-1.1 uM	0.37-1.1 uM	0.1-10 mM	100-800 ng/ml(200-1600 nM)	PO 100 BID 至 800 mg BID.
El1	1418308-27-6	13 nM	酶	2-吡啶酮	90x		5 uM	1-10 uM	1-10 mM	1-10 uM	(100 至 1000 / 天 mg PO)

CPI-169		0.24 nM	酶	2-吡啶酮	6 nM			1-10 uM	1-10 mM	1-10 uM	100至1000/天mg PO
(R)-OR-S1	1809336-19-3	10 nM	酶	2-吡啶酮	7.4 nM						IV 50mg–不良口服生物性
A-395	2089148-72-9	0.3 nM	EED抑制	胺基吡咯啶		90 nM					50mg及200mg PO
阿司咪唑 (Astemizole)	68844-77-9	94 uM	EED抑制	苯并咪唑							
化合物19	2079895-22-8	1.3 uM	EED抑制	咪唑		1.9 uM					
化合物22	1802175-07-0	2 nM	酶	2-吡啶酮							
化合物24	1659298-29-9	40 nM	酶	2-吡啶酮							
化合物34	2055347-72-1	29 nM	酶	2-吡啶酮	>100x						
化合物41	2055347-94-7	11 nM	酶	2-吡啶酮	>100x						
CPI-0169	1450655-76-1	0.24 nM	酶	2-吡啶酮	6 nM						
CPI-0169	1802175-07-0	0.24 nM	酶	2-吡啶酮	6 nM		1.1 uM				
CPI-0209											
CPI-360	1802175-06-9	0.5 nM	酶	2-吡啶酮	~50 nM						
EBI-2511	2098546-05-3	4 nM	酶	2-吡啶酮							
EED162	1010897-73-0	30 nM	EED抑制	三氮基		80 nM					

EED226	2083627-02-3		EED 抑制	三氮基			活性				
EPZ-005687	1396772-26-1	24 nM	酶	2-吡啶酮	50X						
EPZ-011989	1598383-40-4	<3 nM	酶	2-吡啶酮		94 nM					
GSK126	1346574-57-9	<3 nM	酶	2-吡啶酮	150x						
GSK343	1346704-33-3	1.2 nM	酶	2-吡啶酮	60x	174 nM					
GSK503	1346572-63-1	<10 nM	酶	2-吡啶酮							
GSK926	1346704-13-9	7.9 nM	酶	2-吡啶酮		324 nM					
MAK683(EED162)	1951408-58-4(很可能專利)		EED 抑制劑	三氮基							
SHR2554	2098545-98-1		酶	2-吡啶酮							
SKLB1049	1826865-42-2	7.2 nM	酶	2-吡啶酮		12 uM					
ZLD1039	1826865-46-6	<15 nM	酶	2-吡啶酮							
ZLD1122	1826865-51-3	<15 nM	酶	2-吡啶酮							
	1404094-15-0	74 nM	酶	2-吡啶酮		2510 nM					
	1404094-16-1	14 nM	酶	2-吡啶酮		1995 nM					
DZNep	102052-95-9		SAH-水解酶抑制劑	SAH 衍生		1 uM	活性				
Cmpd 44	1378002-93-7	32 nM	SAM Comp	苯甲醯胺		9 uM					

化合物 27	1676100-59-6	270 nM	SAH-水解酶抑制劑	SAH 衍生							
西奈芬淨 (Sinefungin)	58944-73-3	20 nM	SAH-水解酶抑制劑	SAH 衍生		33 nM					
Tanshindiol B	97465-70-8	520 nM	酶	Tanshindiols							
Tanshindiol C	97465-71-9	550 nM	酶	Tanshindiols							
UNC1999	1431612-23-5	10 nM	酶	2-吡啶酮	10x	124 nM	活性				
(-)-表沒食子兒茶素 (Epigallocatechin)-3-五倍子酸酯 (EGCG)	989-51-5		酶	a,b-unsat							
薑黃素	458-37-7		酶	a,b-unsat							
MC1945	169903-68-8		酶	a,b-unsat							
MC1947	949090-12-4		非酶								
MC1948	949090-20-4		非酶								
SAH-EZH2			非酶	反應性							
蘿蔔硫素 (Sulforaphane)	4478-93-7		EED 抑制	裝訂胜肽							

【0251】在一些具體實施例中，EZH2抑制劑是PF-06821497、CPI-120、伐米司他(Valemetostat)、他折司他(Tazemetostat)或E11。

DOT1L抑制劑

【0252】在所揭露的任何具體實施例中之一或多種耳用治療劑可為下述DOT1L抑制劑之一或多種。

【0253】組織蛋白H3K79甲基轉移酶(釀酒酵母菌)的DOT1樣(端粒沉默1樣的干擾物)，亦已知為DOT1L，是在人以及其他真核生物中發現的蛋白質。DOT1L對組織蛋白H3離胺酸79(H3K79)的甲基化是許多真核表觀基因組中的保守表觀遺傳標記，隨著衰老過程逐漸增加。

【0254】DOT1L抑制劑是抑制組織蛋白H3K79甲基轉移酶的化學化合物。

【0255】因此，「DOT1L抑制劑」係指能夠降低DOT1L的表現或酶活性的劑。例如，EZH2抑制劑導致細胞中標靶基因的組織蛋白甲基化降低。

【0256】在某些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，DOT1L抑制劑降低DOT1L之表現或酶活性至少5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或100%。

【0257】在某些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，DOT1L抑制劑降低標靶基因的組織蛋白甲基化至少5、10、20、30、40、50、60、70、

80、90、或100%。

【0258】在一些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，DOT1L抑制劑增加標靶基因之表現或活性至少5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或100%。

【0259】在一些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，DOT1L抑制劑降低DOT1L之表現或酶活性至少約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000倍或更多。

【0260】在一些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，DOT1L抑制劑降低標靶基因的組織蛋白甲基化至少約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000倍或更多。

【0261】在一些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，DOT1L抑制劑增加標靶基因之表現或活性至少約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000倍或更多。

【0262】表20提供例示性DOT1L抑制劑。

表 20

劑	CAS	pKi 或 IC50	化學型	文獻細胞	Lgr5+檢定	周邊淋巴濃度	鼓室內調配物濃度	人活體內濃度	人劑量
EPZ004777	1338466-77-5	0.3 nM	腺苷	11 nM	0.6-45uM	0.6-45 uM	0.1-45 mM	0.1-45 uM	10-100 mg/m2/天 IV
匹美司他 (Pinometostat) (EPZ-5676)	1380288-87-8	0.08 nM	腺苷	2.7 nM		0.1-10 uM	0.1-10 mM	總血漿 Css 800-1600 ng/mL(1.42-2.94 uM)(1-10 uM)	54-90 mg/m2/天藉由連續 IV，SC 給藥的潛力
SGC0946	1561178-17-3	0.3 nM	腺苷	10 nM	0.6-5uM	0.6-5 uM	0.6-5 mM	0.1-5 uM	10-100 mg/m2/天 IV
溴-去氮-SAH	1428254-21-0	77 nM	腺苷						
CN SAH	1985669-27-9	13 nM	腺苷						
化合物 10	1645266-99-4	29 nM	腺苷						
化合物 13	1940206-71-2	0.4 nM	胺基嘧啶						
化合物 7	2088518-50-5	<1 nM	吡咯并嘧啶						
化合物 8	1940224-84-9	14 nM	乙炔						
EPZ002696	1381760-94-6	13 nM	腺苷						
EPZ004450	1380315-97-8	4 nM	腺苷						
SAH	979-92-0	600 nM	腺苷						
SYC-522	1381761-52-9	0.76 nM	腺苷	6 uM					
SYC-687	1440509-94-3	1.1 nM	非核糖	200 nM					

	1440510-03-1, 1440509-94-3	1.1 nM	腺苷	200 nM					
化合物 21			胜肽						
化合物 28			胜肽						
化合物 6	167558-34-1	8.3 uM	三唑并噻二唑						
化合物 8H			嘧啶基胺基喹啉						
	1163729-79-0	1.5 uM	嘧啶						

【0263】在一些具體實施例中，DOT1L抑制劑是EPZ004777、匹美司他(Pinometostat)或SGC0946。

KDM抑制劑

【0264】在所揭露的任何具體實施例中之一或多種耳用治療劑可為下述KDM抑制劑之一或多種。

【0265】在人基因組中已經鑑定出約30個含JmjC結構域的蛋白質為離胺酸去甲基酶。基於組織蛋白離胺酸位點和去甲基化狀態，包含JmjC結構域的蛋白質家族分為六個子家族：KDM2、KDM3、KDM4、KDM5、KDM6及PHF。包含JmjC結構域的蛋白質屬於Fe(II)和2-側氧基戊二酸酯(2-OG)依賴性二氧酶，其去甲基化多種標靶，包括組織蛋白(H3K4、H3K9、H3K27、H3K36以及H1K26)和非組織蛋白蛋白質。與LSD家族不同，包含JmjC結構域的組織蛋白去甲基化酶(JHDM)能夠消除所有三種組織蛋白離胺酸甲基化狀態，因為JHDM對去甲基化不需要質子化氮。

【0266】KDM2(亦稱為FBXL)子家族包括兩個成員：

KDM2A和KDM2B。首先在電腦模擬鑑定的KDM4基因家族由六個成員組成，包括KDM4A、KDM4B、KDM4C、KDM4D、KDM4E及KDM4F。KDM5子家族包含四種酶：KDM5A、KDM5B、KDM5C和KDM5D，其從H3K4me2/3特異性去除甲基標記。在人基因組中，KDM6子家族由KDM6A、KDM6B和UTY包含，其共有一個保守良好的JmjC組織蛋白催化結構域。

【0267】KDM抑制劑是抑制離胺酸去甲基酶的化學化合物。

【0268】因此，「KDM抑制劑」係指能夠降低KDM的表現或酶活性的劑。例如，KDM抑制劑導致細胞中標靶基因的組織蛋白去甲基化降低。

【0269】在某些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，KDM抑制劑降低KDM之表現或酶活性至少5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或100%。

【0270】在某些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，KDM抑制劑降低標靶基因之組織蛋白去甲基化至少5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或100%。

【0271】在一些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，KDM抑制劑增加標靶基因之表現或活性至少5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或100%。

【0272】在一些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，KDM抑制劑降低KDM之表現或酶活性至少約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000倍或更多。

【0273】在一些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，KDM抑制劑降低標靶基因之組織蛋白去甲基化至少約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000倍或更多。

【0274】在一些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，KDM抑制劑增加標靶基因之表現或活性至少約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000倍或更多。表21提供例示性KDM抑制劑。

表21

劑	CAS	化學型	共價或否	選擇KDM1	選擇KDM2	選擇KDM3	選擇KDM4	選擇KDM5	選擇KDM6	選擇KDM7	選擇KDM8	文獻細胞	Lgr5+檢定	周邊淋巴濃度	調配物濃度	人活體內濃度	人劑量
AS 8351	796-42-9	腙											1-3 uM	1-3 uM	1-3 mM	1-3 uM	100-2000mg/天
TC-E 5002	1453071-47-0	Hydroamate	否		6.8 uM		83 uM	55 uM	>100 uM	200, 1200 nM		16-40 uM	0.12-10uM	0.12-10 uM	0.12-10 mM	0.12-10 uM	100-1000mg/天
EPT-103182							20-50	<1 nM	3K			1.8 nM	1-100 nM	1-100 nM	1-100 uM	5-50 nM	10 mg至1000 mg/天
化合物 54k	1844064-06-7	嘧啶-4-酮	否				102/31nM	23 nM									
Cmpd 1	1516899-38-9	Cypro胺異菸鹼酸	是		220 nM			190 nM		220 nM							
Cmpd 105	1613514-89-8	異菸鹼酸	否					<100 nM				0.1-1 uM					
化合物 34	1461602-86-7	異菸鹼酸	否				<100 nM	<100 nM									
化合物 41	1628332-52-4	吡啶并嘧啶酮	否					<100 nM									
化合物 48	1628210-26-3	氰基吡唑	否					15 nM				340 nM					
化合物 18	1993438-65-5	喹啶酮	否					206 nM				>10 uM					
化合物 33	1613410-75-5	吡唑基吡啶	否					10 nM				~1uM					
化合物 48	1905482-57-6	醯胺	否									1-10 uM					

化合物 48	1905482-57-6	吡唑	否														
化合物 49	1905481-35-7	吡唑	否														
化合物 50	1905481-36-8	吡唑	否														
化合物 6	2169272-46-0	1-H-吲哚	否					50 nM									
化合物 R-35	1807514-47-1	三唑	否					65 nM				1.5 uM					
CPI-455	1628208-23-0	氰基吡唑	否				41 nM	13, 2 nM				90 nM					
CPI-4203	1628214-07-2	氰基吡唑	否					1.1 uM									
E67-2	1364914-62-4	喹唑啉	否														
GSK-467	1628332-52-4	吡唑	否					14 nM									
GSK-J1	1373422-53-7	酸	否									50 uM					
GSK-J4	1373423-53-0	乙基酯	否					170 nM	28 nM								
KDM5-C49	1596 具體實施例-16-1	吡啶	否														
KDM5-C50	1596348-32-1	吡啶	否														
KDOAM25	2230731-99-2	醯胺	否														
N11	1613515-45-9	異菸鹼	否					65 nM				1600					

	1807514-47-1	醯胺	否					90 nM									
	1844064-07-8	吡啶并嘧啶酮	否					45 nM				960					
化合物 1		Rh 複合物															
化合物 15e	1498996-89-6	肼						X									
亞拉生長素 (Daminozide)	1596-84-5	肼			X					X							
JIB-04	99596-05-9	肼						220 nM									
Methylstat	1310877-95-2	不飽和醯胺															
化合物 10r	2098902-68-0	氰基吡唑	否														
N71			是				X										
NSC 6369819							410 nM										

【0275】在一些具體實施例中，KDM抑制劑是AS

8351或TC-E 5002。

TAZ活化劑

【0276】在本文所揭露之任何具體實施例中的一或多種耳用治療劑可為下述TAZ活化劑之一或多種。

【0277】具有PDZ結合的轉錄共活化因子TAZ模體(亦稱WWTR1)被鑑定為14-3-3-結合蛋白質。其在其分子結構中類似於Yes相關蛋白質1(YAP1)，其由N端TEAD結合結構域、一或二個WW結構域和轉錄活化結構域所組成。

【0278】TAZ在四個位點被大腫瘤抑制因子激酶1(LATS1)和LATS2磷酸化，其是Hippo路徑的核心激酶。磷酸化的TAZ被14-3-3捕獲，從細胞核招募到細胞質，並進行蛋白質降解。以這種方式，Hippo路徑負調節TAZ。

【0279】除Hippo路徑外，TAZ還受細胞連結蛋白質，諸如ZO-1、ZO-2和血管動蛋白(angiomotin)的調節。最近的研究表明，TAZ受肌動蛋白細胞骨架和機械拉伸的控制。再者，Wnt傳訊穩定。相反地，細胞質TAZ結合-鏈蛋白和Disheveled(DVL)並抑制-鏈蛋白核定位和DVL磷酸化，從而負調節Wnt路徑。

【0280】TAZ活化劑是穩定和增加未磷酸化的TAZ量之化學化合物。

【0281】因此，「TAZ活化劑」係指能夠增加TAZ的穩定性或活性的劑。例如，TAZ活化劑導致TAZ磷酸化及/或TAZ蛋白質降解的降低。

【0282】在某些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，TAZ活化劑增加TAZ之穩定性或活性至少5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或100%。

【0283】在某些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，TAZ活化劑增加標靶基因之表現至少5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或100%。

【0284】在一些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，TAZ活化劑增加TAZ之穩定性或活性至少約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000倍或更多。

【0285】在一些具體實施例中，相對於控制組，例如，相對於活性之基線量，增加標靶基因之表現至少約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、500、1000倍或更多。

【0286】表22中提供例示性TAZ活化劑。

表 22

劑	CAS	化學型	機制	文獻細胞	Lgr5+檢定	周邊淋巴濃度	調配物濃度	人活體內濃度	人劑量
IBS008738	371128-48-2	脲	TAZ 活性		1.1-30 uM	1.1-30 uM	1.1-30 mM		25-500 mg
TM-25659	260553-97-7	AT II	TAZ 活性	10-100 uM	10-100 uM	10-100 uM	10-100 mM		25-500 mg
TT10	2230640-94-3	噻唑	TAZ 活性	1 uM	1-10 uM	1-10 uM	1-10 mM		25-500 mg
IBS003031	381177-81-7	吖啶	YAP 活性						
TAZ12	371128-48-2	噻唑	TAZ 活性						
TM-53	1257247-76-9	AT II	TAZ 活性	10-100 uM					
TM-54	1257247-77-0	AT II	TAZ 活性	10-100 uM					
(-)-表兒茶酚五倍子酸酯	1257-08-5	Nat Prod							
依沙吖啶(Eth 吖啶)	1837-57-6	吖啶			活性				
依沙吖啶(Eth 吖啶)	1837-57-6	吖啶			活性				
番鬱金黃素	520-18-3	Nat Prod							
KR 62980	867187-61-9	N-氧化物							
phorbaketal A	1196507-03-5	Nat Prod							

【0287】在一些具體實施例中，TAZ活化劑是IBS008738、TM-25659或TT10。

【0288】在一些具體實施例中，劑是γ-分泌酶抑制劑，Taz活化劑、Notch抑制劑、或ErbB3/HER3抑制劑。

Γ分泌酶抑制劑

【0289】在本文所揭露之任何具體實施例中的一或多種耳用治療劑可為下述γ分泌酶抑制劑之一或多種。

【0290】γ分泌酶是一種內部蛋白酶，其在包括類澱粉前驅物蛋白質(APP)和Notch的其基質蛋白質的跨膜結構域內切割。

【0291】藉由β-和γ-分泌酶的APP的順序切割產生Aβ。首先，APP由β-分泌酶(BACE1)進行蛋白分解處理，並生成APP的12 kDa C端殘株(stub)(C99)；其次，C99被γ-分泌酶切割以產生兩種主要Aβ種，終止於殘基40 (Aβ40)或殘基42(Aβ42)。

【0292】γ分泌酶抑制劑可靶向γ-分泌酶並減少Aβ產生。

【0293】表23提供例示性γ分泌酶抑制劑。

表 23

劑	CAS	化學型	文獻細胞濃度	人劑量
司馬司他 (Semagacestat) LY 450139	425386-60-3	醯胺	Aβ38、Aβ40、及 Aβ42 具有 IC50=12.0、12.1、10.9 nM，	60 mg-140 mg
貝加司他 (Begacestat) / GSI-953	769169-27-9	磺醯胺	降低 Aβ42、Aβ40(在細胞中 EC50=12.4, 14.8 nM	10 及 50-mg
Avagacestat / BMS-708163	1146699-66-2	磺醯胺	對於 Aβ42 及 Aβ40IC50 = 0.27 及 0.30 nM，	25 至 125 mg
EVP-0962				10、50、100 或 200 mg
克尼司他 (Crenigacestat) LY 3039478 (JSMD194)	1421438-81-4	醯胺	在大部分腫瘤細胞株中~1nM 之 IC50	2.5 mg - 100 mg
MK-0572	471905-41-6	酸	具有 5 nM 之 IC50 值的 SH-SY5Y 細胞	
NIC5-15				800-2000 mg
NGP 555	1304630-27-0	雜環	10 nM	100 mg、200 mg、或 400 mg
尼古司他 (Nirogacestat) PF 03084014	1290543-63-3	醯胺	(在全細胞和無細胞檢定中 IC50 值為 1.2 及 6.2 nM	150 mg
PF-06648671	1587727-31-8	醯胺		300 mg
RO4929097	847925-91-1	醯胺		20 mg、30 mg、45 mg、90 mg 或 140 mg
BMS-905024	1401066-79-2	醯胺		
BMS-932481	1263871-36-8	雜環	IC50 在 6.6 以減少 Aβ42	
BMS-986133			IC50 3.5 nM 以減少 Aβ42	
BMS 299897	290315-45-6	磺醯胺	活體外抑制 Aβ40 及 Aβ42(IC50 7.4 及 7.9 nM	
BPN-15606	1914989-49-3	雜環	IC50 為 7 nM 及 17 nM 以減少 Aβ42 及 Aβ40 細胞	
卡洛芬 (Carprofen)	53716-49-7	酸	76 uM	
CHF5022	749269-77-0	酸		

CHF5074	749269-83-8	酸	減少 Aβ42 及 Aβ40 分泌，IC50 3.6、18.4 μM	
化合物 E	209986-17-4	醯胺		
化合物 W	173550-33-9	酸	神經元培養物(對總 Aβ、Aβ42 之 IC50 115、200 nM	
DAPT	208255-80-5	醯胺	神經元培養物(對總 Aβ、Aβ42 之 IC50 115、200 nM	
DBZ	209984-56-5	醯胺		
E-2012	870843-42-8	未飽和醯胺		
EVP-A			Aβ40 及 Aβ42 0.24 μM 及 0.14 μM 之 IC50 減少，	
EVP-B			Aβ40 及 Aβ42 0.24 μM 及 0.14 μM 之 IC50 減少，	
EVP-0015962	1447811-26-8	酸		
氟利桑(Flurizan)	51543-40-9	酸		
GSI-136	443989-01-3	磺醯胺		
吲哚美辛(Indomethacin)	53-86-1	酸	25-50 uM	
JLK 6	62252-26-0	苯胺	30 μM	
JNJ-40418677	1146594-87-7	酸	0.18 - 0.2 μM,	
L-685,458	292632-98-5	胜肽	48 -67 nM	
LY 411575	209984-57-6	醯胺		
去羥基 LY-411575	209984-56-5	醯胺		
MDL 28170	88191-84-8	醯胺		
MRK 560	677772-84-8	磺醯胺	0.65 nM	
MW167				
NMK-T-057				
舒林酸硫化物(Suldinac sulfide)	32004-67-4	酸	34 uM	

NOTCH抑制劑

【0294】在所揭露的任何具體實施例中之一或多種耳

用治療劑可為下述Notch抑制劑之一或多種。

【0295】表24提供例示性Notch抑制劑。

表24

劑	CAS
3H4MB	1958071-88-9
BMS-871	15894631-89-9
EDD3	25279-15-6
ELN-46719	1576239-16-1
FLI-06	313967-28-9
IMR-1	310456-65-6
JLK6	62252-26-0
TAPI-1	171235-71-5
天然產物	
霍諾奇(Honokiol)	
表沒食子兒茶素(Epigallocatechin)-3-五倍子酸酯(EGCG)	
3,5-雙(2,4-二氟亞苄基)-4-哌啶酮(DiFiD)	
薑黃素	
3,3'-二吲哚甲烷(DIM)	
白藜蘆醇	
抗體	
MEDI0639	

ERBB3/HER3抑制劑

【0296】在所揭露的任何具體實施例中之一或多種耳用治療劑可為下述ErbB3/HER3抑制劑之一或多種。

【0297】表25提供例示性ErbB3/HER3抑制劑。

【0298】

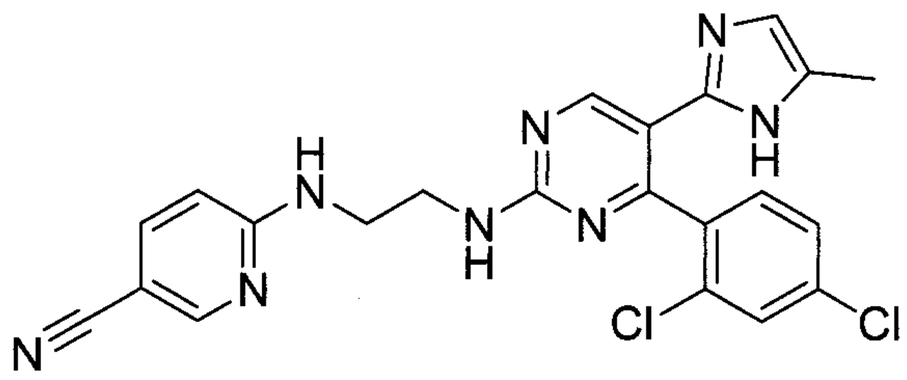
表 25

劑	CAS	HER 3 pKi 或 IC50	HER1	HER 2	HER4
博舒替尼(Bosutinib) / SKI-606	380843-75-4	0.77 nM		2500 nM	26 nM
達沙替尼(Dasatinib) / KIN001-5	302962-49-8	18 nM		1400 nM	55 nM
沙必替尼(Sapitinib) / AZD8931 /	848942-61-0	4 nM	4 nM	3 nM	
萬得他尼(Vandetanib)		180 nM		2600 nM	480 nM
WS3	1421227-52-2	74 nM			
WS6	1421227-53-3	280 nM			
阿法替尼(Afatinib)	850140-72-6			14 nM	
厄洛替尼(Erlotinib)	183321-74-6	1100 nM		2900 nM	230 nM
吉非替尼(Gefitinib)	184475-35-2	790 nM		3500 nM	410 nM
KIN001-51					
KIN001-111					
拉帕替尼(Lapatinib)	231277-92-2	5500 nM		7 nM	54 nM
奈拉替尼(Neratinib)	698387-09-6			59 nM	
泊齊替尼(poziotinib)	1092364-38-9		3 nM	5 nM	23 nM
TX2-121-1	1603845-42-6				
WS1	936099-44-4	3.8 uM			
AV-203					
杜力格單抗(Duligotuzumab)					
易利珠單抗(Elgemtumab) LJM716/					
GSK2849330					
KTN3379 / CDX-3379					
路瑞妥珠單抗(Lumretuzumab) RG7116					
帕圖單抗(Patritumab) / U3--128 7					

塞里班土單抗(Seribantumab) / MM-121					
U3–1402					
MEHD7945A / 杜里土單抗 (Duligotumab)					
MCLA-128					
MM-111					
MM-141 / 異妥拉明單抗 (Istiratumab)					

【0299】在一些具體實施例中，ErbB3/HER3抑制劑是WS3或WS6。

【0300】在一些具體實施例中，至少一聽覺損失治療劑是CHIR99021：



(CHIR99021)，

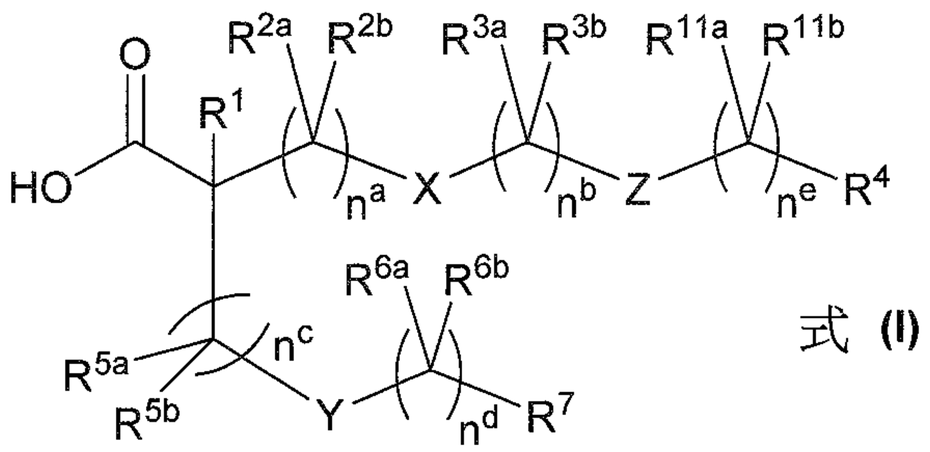
或其醫藥上可接受之鹽類。

【0301】醫藥上可接受的鹽包括，例如藉由使本文所述的任何弱鹼活性劑(諸如CHIR99021)與本領域已知的醫藥上可接受之酸反應而形成的鹽。適合的酸鹽的非限制性列表包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、檸檬酸鹽、蘋果酸鹽、甲磺酸鹽、磷酸鹽、酒石酸鹽、鹽酸鹽、甲苯磺酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、硫酸鹽、萘-2-磺酸鹽、抗壞血酸鹽、草酸鹽、萘-1,5-二磺酸鹽、丙二酸鹽、胺基水楊酸鹽、苯磺酸鹽、羥乙基磺酸鹽(isethionate)、genistate、1-羥基-2-萘酸鹽(napthoate)、二氯乙酸鹽、環己胺磺酸鹽和乙烷-1,2-二磺酸鹽。

【0302】在一些具體實施例中，本揭露之組成物可包含式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽類。在一些具體實施例中，式(I)之化合物亦可為耳用治療劑。在一些具體實施例中，其中，式(I)之化合物為耳用治療劑，其可包括在

包含一或多種耳用治療劑的本揭露之組成物。在一些具體實施例中，式(I)之化合物亦可為聽覺損失治療劑。在一些具體實施例中，式(I)之化合物可為HDAC抑制劑。在一些具體實施例中，式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽類包括在本揭露之凍乾醫藥組成物。在一些具體實施例中，式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽類包括在本揭露之重構醫藥組成物。

【0303】式(I)之化合物、或醫藥上可接受之鹽類具有下述結構：



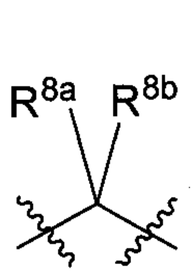
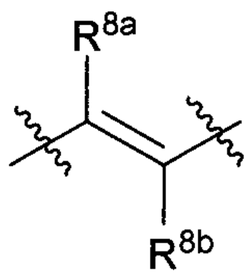
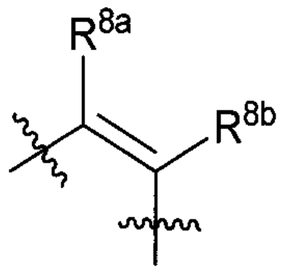
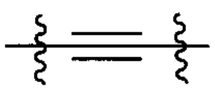
式 (I)

其中：

R^1係選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^{2a}係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^{2b}係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

X係選自  、  、  、及  、或不存在；

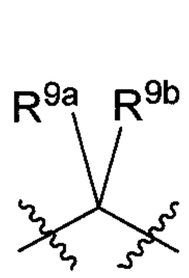
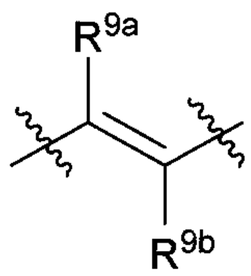
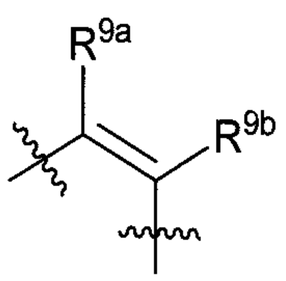
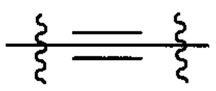
R^{3a}係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^{3b}係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^4係選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^{5a}係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^{5b}係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

Y係選自  、  、  、及  、或不存在；

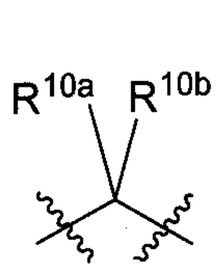
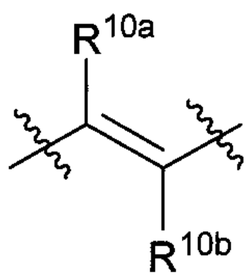
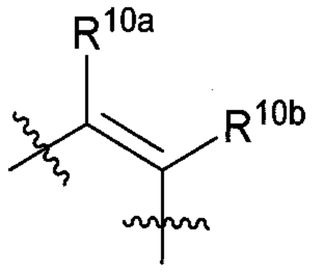
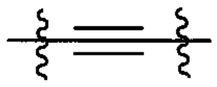
R^{6a}係選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^{6b}係選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

各R^7係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^{8a}係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^{8b}係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

Z係選自  、  、  、及  、或不存在；

R^{10a}係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^{10b}係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^{11a}係選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^{11b}係選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

n^a係選自0、1、2、3、4、5、6、7、及8；

n^b係選自0、1、2、3、及4；

n^c係選自0、1、及2；

n^d係選自0、1、及2；以及；

n^e係選自0、1、2、3、4、5、及6。

【0304】在一些具體實施例中，R^1為H。在一些具體實施例中，R^1為烷基。在一些具體實施例中，R^1為烷氧基。在一些具體實施例中，R^1為鹵。在一些具體實施例中，R^1為環烷基。在一些具體實施例中，R^1為烯基。在一些具體實施例中，R^1為炔基。在一些具體實施例中，R^1為碳環基。在一些具體實施例中，R^1為芳基。

【0305】在一些具體實施例中，R^{2a}為H。在一些具體

實施例中，R^{2a}為烷基。在一些具體實施例中，R^{2a}為烷氧基。在一些具體實施例中，R^{2a}為鹵。在一些具體實施例中，R^{2a}為環烷基。在一些具體實施例中，R^{2a}為烯基。在一些具體實施例中，R^{2a}為炔基。在一些具體實施例中，R^{2a}為碳環基。在一些具體實施例中，R^{2a}為芳基。在一些具體實施例中，R^{2b}為H。在一些具體實施例中，R^{2b}為烷基。在一些具體實施例中，R^{2b}為烷氧基。在一些具體實施例中，R^{2b}為鹵。在一些具體實施例中，R^{2b}為環烷基。在一些具體實施例中，R^{2b}為烯基。在一些具體實施例中，R^{2b}為炔基。在一些具體實施例中，R^{2b}為碳環基。在一些具體實施例中，R^{2b}為芳基。

【0306】在一些具體實施例中，R^{3a}為H。在一些具體實施例中，R^{3a}為烷基。在一些具體實施例中，R^{3a}為烷氧基。在一些具體實施例中，R^{3a}為鹵。在一些具體實施例中，R^{3a}為環烷基。在一些具體實施例中，R^{3a}為烯基。在一些具體實施例中，R^{3a}為炔基。在一些具體實施例中，R^{3a}為碳環基。在一些具體實施例中，R^{3a}為芳基。在一些具體實施例中，R^{3b}為H。在一些具體實施例中，R^{3b}為烷基。在一些具體實施例中，R^{3b}為烷氧基。在一些具體實施例中，R^{3b}為鹵。在一些具體實施例中，R^{3b}為環烷基。在一些具體實施例中，R^{3b}為烯基。在一些具體實施例中，R^{3b}為炔基。在一些具體實施例中，R^{3b}為碳環基。在一些具體實施例中，R^{3b}為芳基。

【0307】在一些具體實施例中，R^{4}為H。在一些具體

實施例中，R^4為烷基。在一些具體實施例中，R^4為烷氧基。在一些具體實施例中，R^4為鹵。在一些具體實施例中，R^4為環烷基。在一些具體實施例中，R^4為烯基。在一些具體實施例中，R^4為炔基。在一些具體實施例中，R^4為碳環基。

【0308】在一些具體實施例中，R^4為芳基。

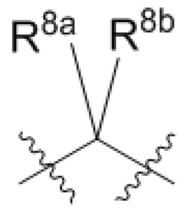
【0309】在一些具體實施例中，R^{5a}為H。在一些具體實施例中，R^{5a}為烷基。在一些具體實施例中，R^{5a}為烷氧基。在一些具體實施例中，R^{5a}為鹵。在一些具體實施例中，R^{5a}為環烷基。在一些具體實施例中，R^{5a}為烯基。在一些具體實施例中，R^{5a}為炔基。在一些具體實施例中，R^{5a}為碳環基。在一些具體實施例中，R^{5a}為芳基。

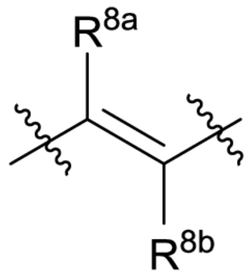
【0310】在一些具體實施例中，R^{5b}為H。在一些具體實施例中，R^{5b}為烷基。在一些具體實施例中，R^{5b}為烷氧基。在一些具體實施例中，R^{5b}為鹵。在一些具體實施例中，R^{5b}為環烷基。在一些具體實施例中，R^{5b}為烯基。在一些具體實施例中，R^{5b}為炔基。在一些具體實施例中，R^{5b}為碳環基。在一些具體實施例中，R^{5b}為芳基。

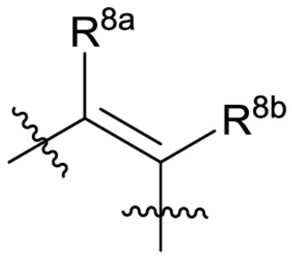
【0311】在一些具體實施例中，R^{6a}為H。在一些具體實施例中，R^{6a}為烷基。在一些具體實施例中，R^{6a}為烷氧基。在一些具體實施例中，R^{6a}為鹵。在一些具體實施例中，R^{6a}為環烷基。在一些具體實施例中，R^{6a}為烯基。在一些具體實施例中，R^{6a}為炔基。在一些具體實施例中，R^{6a}為碳環基。在一些具體實施例中，R^{6a}為芳基。

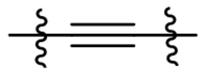
【0312】在一些具體實施例中，R^{6b}為H。在一些具體實施例中，R^{6b}為烷基。在一些具體實施例中，R^{6b}為烷氧基。在一些具體實施例中，R^{6b}為鹵。在一些具體實施例中，R^{6b}為環烷基。在一些具體實施例中，R^{6b}為烯基。在一些具體實施例中，R^{6b}為炔基。在一些具體實施例中，R^{6b}為碳環基。在一些具體實施例中，R^{6b}為芳基。

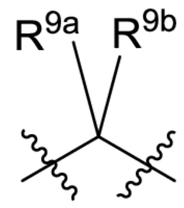
【0313】在一些具體實施例中，R^{7}為H。在一些具體實施例中，R^{7}為烷基。在一些具體實施例中，R^{7}為烷氧基。在一些具體實施例中，R^{7}為鹵。在一些具體實施例中，R^{7}為環烷基。在一些具體實施例中，R^{7}為烯基。在一些具體實施例中，R^{7}為炔基。在一些具體實施例中，R^{7}為碳環基。在一些具體實施例中，R^{7}為芳基。

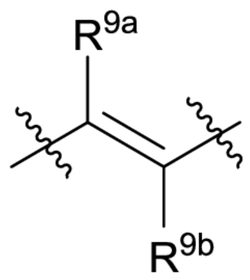
【0314】在一些具體實施例中，X為 

。在一些具體實施例中，X為 

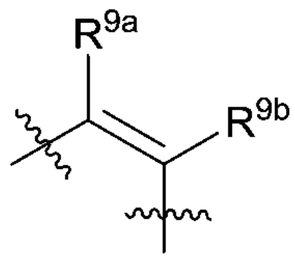
。在一些具體實施例中，X為 

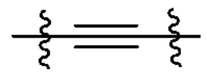
。在一些具體實施例中，X為 
。在一些具體實施例中，X不存在。

【0315】在一些具體實施例中，Y為 

。在一些具體實施例中，Y為 

。在一些具體實施例中，Y為



。在一些具體實施例中，Y為  。在一些具體實施例中，Y不存在。

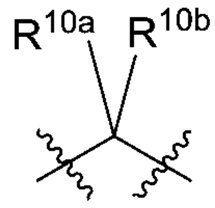
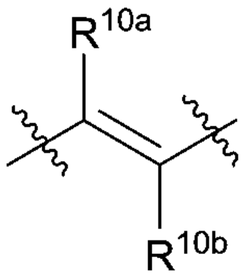
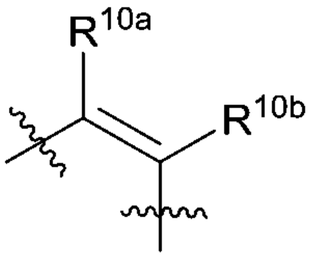
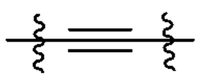
【0316】在一些具體實施例中，R^{8a}為H。在一些具體實施例中，R^{8a}為烷基。在一些具體實施例中，R^{8a}為烷氧基。在一些具體實施例中，R^{8a}為鹵。在一些具體實施例中，R^{8a}為環烷基。在一些具體實施例中，R^{8a}為烯基。在一些具體實施例中，R^{8a}為炔基。在一些具體實施例中，R^{8a}為碳環基。在一些具體實施例中，R^{8a}為芳基。

【0317】在一些具體實施例中，R^{8b}為H。在一些具體實施例中，R^{8b}為烷基。在一些具體實施例中，R^{8b}為烷氧基。在一些具體實施例中，R^{8b}為鹵。在一些具體實施例中，R^{8b}為環烷基。在一些具體實施例中，R^{8b}為烯基。在一些具體實施例中，R^{8b}為炔基。在一些具體實施例中，R^{8b}為碳環基。在一些具體實施例中，R^{8b}為芳基。

【0318】在一些具體實施例中，R^{9a}為H。在一些具體實施例中，R^{9a}為烷基。在一些具體實施例中，R^{9a}為烷氧基。在一些具體實施例中，R^{9a}為鹵。在一些具體實施例中，R^{9a}為環烷基。在一些具體實施例中，R^{9a}為烯基。在一些具體實施例中，R^{9a}為炔基。在一些具體實施例中，R^{9a}為碳環基。在一些具體實施例中，R^{9a}為芳基。

【0319】在一些具體實施例中，R^{9b}為H。在一些具體實施例中，R^{9b}為烷基。在一些具體實施例中，R^{9b}為烷氧

基。在一些具體實施例中，R^{9b}為鹵。在一些具體實施例中，R^{9b}為環烷基。在一些具體實施例中，R^{9b}為烯基。在一些具體實施例中，R^{9b}為炔基。在一些具體實施例中，R^{9b}為碳環基。在一些具體實施例中，R^{9b}為芳基。

【0320】在一些具體實施例中，Z為  。在一些具體實施例中，Z為  。在一些具體實施例中，Z為  。在一些具體實施例中，Z為  。在一些具體實施例中，Z不存在。

【0321】在一些具體實施例中，R^{10a}為H。在一些具體實施例中，R^{10a}為烷基。在一些具體實施例中，R^{10a}為烷氧基。在一些具體實施例中，R^{10a}為鹵。在一些具體實施例中，R^{10a}為環烷基。在一些具體實施例中，R^{10a}為烯基。在一些具體實施例中，R^{10a}為炔基。在一些具體實施例中，R^{10a}為碳環基。在一些具體實施例中，R^{10a}為芳基。

【0322】在一些具體實施例中，R^{10b}為H。在一些具體實施例中，R^{10b}為烷基。在一些具體實施例中，R^{10b}為烷氧基。在一些具體實施例中，R^{10b}為鹵。在一些具體實施例中，R^{10b}為環烷基。在一些具體實施例中，R^{10b}為烯基。在一些具體實施例中，R^{10b}為炔基。在一些具體實施例中，R^{10b}為碳環基。在一些具體實施例中，R^{10b}為芳

基。

【0323】在一些具體實施例中，R^{11a}為H。在一些具體實施例中，R^{11b}為烷基。在一些具體實施例中，R^{11a}為烷氧基。在一些具體實施例中，R^{11a}為鹵。在一些具體實施例中，R^{11a}為環烷基。在一些具體實施例中，R^{11a}為烯基。在一些具體實施例中，R^{11a}為炔基。在一些具體實施例中，R^{11a}為碳環基。在一些具體實施例中，R^{11a}為芳基。

【0324】在一些具體實施例中，R^{11b}為H。在一些具體實施例中，R^{11b}為烷基。在一些具體實施例中，R^{11b}為烷氧基。在一些具體實施例中，R^{11b}為鹵。在一些具體實施例中，R^{11b}為環烷基。在一些具體實施例中，R^{11b}為烯基。在一些具體實施例中，R^{11b}為炔基。在一些具體實施例中，R^{11b}為碳環基。在一些具體實施例中，R^{11b}為芳基。

【0325】在一些具體實施例中，n^a為0。在一些具體實施例中，n^a為1。在一些具體實施例中，n^a為2。在一些具體實施例中，n^a為3。在一些具體實施例中，n^a為4。在一些具體實施例中，n^a為5。在一些具體實施例中，n^a為6。在一些具體實施例中，n^a為7。在一些具體實施例中，n^a為8。

【0326】在一些具體實施例中，n^b為0。在一些具體實施例中，n^b為1。在一些具體實施例中，n^b為2。在一些具體實施例中，n^b為3。在一些具體實施例中，n^b為4。

【0327】在一些具體實施例中，n^c為0。在一些具體實

施例中，n^c為1。在一些具體實施例中，n^c為2。

【0328】在一些具體實施例中，n^d為0。在一些具體實施例中，n^d為1。在一些具體實施例中，n^d為2。

【0329】在一些具體實施例中，n^e為0。在一些具體實施例中，n^e為1。在一些具體實施例中，n^e為2。在一些具體實施例中，n^e為3。在一些具體實施例中，n^e為4。在一些具體實施例中，n^e為5。在一些具體實施例中，n^e為6。

【0330】在一些具體實施例中，R^1為Me。在一些具體實施例中，R^{2a}為Me。在一些具體實施例中，R^{2b}為Me。在一些具體實施例中，R^{3a}為Me。在一些具體實施例中，R^{3b}為Me。在一些具體實施例中，R^4為Me。在一些具體實施例中，R^{5a}為Me。在一些具體實施例中，R^{5b}為Me。在一些具體實施例中，R^{6a}為Me。在一些具體實施例中，R^{6b}為Me。在一些具體實施例中，R^7為Me。在一些具體實施例中，R^{8a}為Me。在一些具體實施例中，R^{8b}為Me。在一些具體實施例中，R^{9a}為Me。在一些具體實施例中，R^{9b}為Me。在一些具體實施例中，R^{10a}為Me。在一些具體實施例中，R^{10b}為Me。在一些具體實施例中，R^{11a}為Me。在一些具體實施例中，R^{11b}為Me。

【0331】在一些具體實施例中，R^1為F。在一些具體實施例中，R^{2a}為F。在一些具體實施例中，R^{2b}為F。在一些具體實施例中，R^{3a}為F。在一些具體實施例中，R^{3b}為F。在一些具體實施例中，R^4為F。在一些具體實施例中，R^{5a}為F。在一些具體實施例中，R^{5b}為F。在一些具體實施

例中，R^{6a}為F。在一些具體實施例中，R^{6b}為F。在一些具體實施例中，R^{7}為F。在一些具體實施例中，R^{8a}為F。在一些具體實施例中，R^{8b}為F。在一些具體實施例中，R^{9a}為F。在一些具體實施例中，R^{9b}為F。在一些具體實施例中，R^{10a}為F。在一些具體實施例中，R^{10b}為F。在一些具體實施例中，R^{11a}為F。在一些具體實施例中，R^{11b}為F。

【0332】在一些具體實施例中，R^{1}為烷基。在一些具體實施例中，R^{2a}為烷基。在一些具體實施例中，R^{2b}為烷基。在一些具體實施例中，R^{3a}為烷基。在一些具體實施例中，R^{3b}為烷基。在一些具體實施例中，R^{4}為烷基。在一些具體實施例中，R^{5a}為烷基。在一些具體實施例中，R^{5b}為烷基。在一些具體實施例中，R^{6a}為烷基。在一些具體實施例中，R^{6b}為烷基。在一些具體實施例中，R^{7}為烷基。在一些具體實施例中，R^{8a}為烷基。在一些具體實施例中，R^{8b}為烷基。在一些具體實施例中，R^{9a}為烷基。在一些具體實施例中，R^{9b}為烷基。在一些具體實施例中，R^{10a}為烷基。在一些具體實施例中，R^{10b}為烷基。在一些具體實施例中，R^{11a}為烷基。在一些具體實施例中，R^{11b}為烷基。

【0333】在一些具體實施例中，烷基為甲基。在一些具體實施例中，烷基為乙基。在一些具體實施例中，烷基為正丙基。在一些具體實施例中，烷基為異丙基。在一些具體實施例中，烷基為正丁基。在一些具體實施例中，烷基為第二丁基　在一些具體實施例中，烷基為異丁基。在一些具體實施例中，烷基為第三丁基。

【0334】在一些具體實施例中，烷氧基為甲氧基。在一些具體實施例中，烷氧基為乙氧基。在一些具體實施例中，烷氧基為正丙氧基。在一些具體實施例中，烷氧基為異丙氧基。在一些具體實施例中，烷氧基為正丁氧基。在一些具體實施例中，烷氧基為第二丁氧基。在一些具體實施例中，烷氧基為異丁氧基. 在一些具體實施例中，烷氧基為第三丁氧基。

【0335】在一些具體實施例中，鹵為F。在一些具體實施例中，鹵為Cl。在一些具體實施例中，鹵為Br。在一些具體實施例中，鹵為I。

【0336】在一些具體實施例中，環烷基為環丙基。在一些具體實施例中，環烷基為環丁基。在一些具體實施例中，環烷基為環戊基。在一些具體實施例中，環烷基為環己基。

【0337】在一些具體實施例中，芳基為苯基。在一些具體實施例中，芳基為甲苯基。在一些具體實施例中，芳基為二甲苯基。

【0338】在一些具體實施例中，R^{1}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一係進一步經甲基取代。在一些具體實施例中，R^{1}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一係進一步經乙基取代。在一些具體實施例中，R^{1}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、

R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一係進一步經正丙基取代。在一些具體實施例中，R^{1}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經異丙基取代。在一些具體實施例中，R^{1}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一係進一步經正丁基取代。

【0339】在一些具體實施例中，R^{1}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一係進一步經第二丁基取代。在一些具體實施例中，R^{1}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一係進一步經異丁基取代。在一些具體實施例中，R^{1}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一係進一步經第三丁基取代。

【0340】在一些具體實施例中，R^{1}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一係進一步經甲氧基取代。在一些具體實施例中，R^{1}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一係進一步經乙氧基取代。在一些具體實施例中，R^{1}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}

之一係進一步經正丙氧基取代。在一些具體實施例中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一係進一步經異丙氧基取代。在一些具體實施例中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經正丁氧基取代。在一些具體實施例中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經第二丁氧基取代。在一些具體實施例中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經異丁氧基取代。在一些具體實施例中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經第三丁氧基取代。

【0341】在一些具體實施例中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經F取代。在一些具體實施例中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經Cl取代。在一些具體實施例中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經Br取代。在一些具體實施例中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、

R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經I取代。

【0342】在一些具體實施例中，R^{1}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經環烷基取代。在一些具體實施例中，R^{1}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經烯基取代。在一些具體實施例中，R^{1}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經炔基取代。在一些具體實施例中，R^{1}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經碳環基取代。在一些具體實施例中，R^{1}、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經芳基取代。

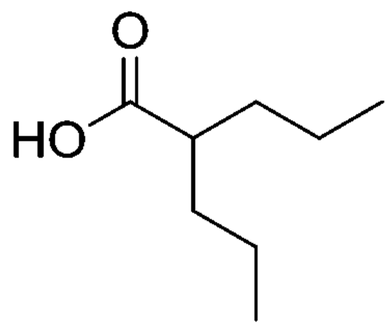
【0343】在一些具體實施例中，式(I)之化合物為丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

【0344】在一些具體實施例中，式(I)之化合物為2-(丙-2-炔-1-基)-辛酸或其醫藥上可接受之鹽類。

【0345】在一些具體實施例中，式(I)之化合物為亞麻油酸或其醫藥上可接受之鹽類。

【0346】在一些具體實施例中，式(I)之化合物為苯基丁酸或其醫藥上可接受之鹽類。

【0347】在一些具體實施例中，至少一聽覺損失治療劑為丙戊酸(valproic acid)：



(丙戊酸(valproic acid))，或其醫藥上可接受之鹽類(例如，丙戊酸鈉)。其他適合的丙戊酸鹽的非限制性列表包括丙戊酸鉀、丙戊酸鋰等。其他適合的丙戊酸鹽的進一步非限制性列表包括丙戊酸鈉、丙戊酸半鈉、二丙戊酸鎂(丙戊酸鎂)、二丙戊酸鈣(丙戊酸鈣)。丙戊酸亦稱為VPA。丙戊酸鈉亦稱為NaVPA。

【0348】在一些具體實施例中，至少一聽覺損失治療劑為CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，且至少一聽覺損失治療劑為丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類(例如，丙戊酸鈉)。

【0349】在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑(例如，聽覺損失治療劑)為CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類、及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類(例如，丙戊酸鈉)。

【0350】在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

【0351】在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑(例如，聽覺損失治療劑)為CHIR99021及丙戊酸鈉。

【0352】在一些具體實施例中，至少一耳用治療劑為

LY2090314或其醫藥上可接受之鹽類。

【0353】在一些具體實施例中，至少一聽覺損失治療劑為LY2090314或其醫藥上可接受之鹽類。

【0354】在一些具體實施例中，至少一聽覺損失治療劑為LY2090314或其醫藥上可接受之鹽類，且至少一聽覺損失治療劑為丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類(例如，丙戊酸鈉)。

在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑(例如，聽覺損失治療劑)為LY2090314及丙戊酸鈉。

膠凝劑

【0355】如本文所用，術語「膠凝劑」係指在經受膠凝條件(例如，特定溫度或溫度範圍，離子的存在，pH值或範圍，或使膠凝劑經歷從低黏度到高黏度或相反的變化或轉變的膠凝劑濃度)能夠賦予似凝膠或增稠特性予本揭露之醫藥組成物或重構溶液之劑。在一些具體實施例中，膠凝條件是特定溫度(例如，約26℃、約27℃、約28℃、約29℃、約30℃、約31℃、約32℃、約33℃、約34℃、約35℃、約36℃、約37℃、約38℃、約39℃、或約40℃)。

在一些具體實施例中，膠凝條件是特定溫度範圍(例如，約26℃或更高、約27℃或更高、約28℃或更高、約29℃或更高、約30℃或更高、約31℃或更高、約32℃或更高、約33℃或更高、約34℃或更高、約35℃或更高、約36℃或更高、約37℃或更高、約38℃或更高、約39℃或更高、或約

40℃或更高)。在一些具體實施例中，膠凝劑提供為介於約1,000及10,000,000厘泊、介於約5,000及5,000,000厘泊、或介於約100,000及4,000,000厘泊之黏度予本揭露之醫藥組成物或重構溶液。在一些具體實施例中，膠凝劑提供為介於約50,000及2,000,000厘泊之黏度予本揭露之醫藥組成物或重構溶液。

【0356】在一些具體實施例中，膠凝前(在環境溫度(例如，介於約20℃及約26℃))，膠凝劑提供少於約100,000厘泊、少於約50,000厘泊、20,000厘泊、少於約10,000厘泊、少於約8,000厘泊、少於約7,000厘泊、少於約6,000厘泊、少於約5,000厘泊、少於約4,000厘泊、少於約3,000厘泊、少於約2,000厘泊、或少於約1,000厘泊之黏度予本揭露之醫藥組成物或重構溶液。

【0357】在一些具體實施例中，在膠凝時(例如，在人體溫度下(例如，介於約35℃至約39℃、介於約36℃至約38℃、或約37℃))，膠凝劑提供大於約1,000厘泊、大於約5,000厘泊、大於約10,000厘泊、大於約20,000厘泊、大於約50,000厘泊、大於約60,000厘泊、大於約70,000厘泊、大於約80,000厘泊、大於約90,000厘泊、或大於約100,000厘泊之黏度。

【0358】在一些具體實施例中，相較於膠凝前(例如，在環境溫度(例如，約25℃))醫藥組成物或重構溶液之黏度，在膠凝時(例如，在人體溫度下(例如，介於約36℃至約39℃、或在約37℃))，本揭露之醫藥組成物或重構溶液

之黏度，如以厘泊為單位測量，為約2倍或更高、約5倍或更高、約10倍或更高、約20倍或更高、約50倍或更高、約60倍或更高、約7倍或更高、約80倍或更高、約90倍或更高、約100倍或更高。

【0359】應該理解的是，本揭露之醫藥組成物或重構溶液的膠凝條件(例如，膠凝溫度)可以用本領域中的多種技術來測量。在一些具體實施例中，使用可商購的具有平行板幾何形狀(例如，板距離範圍為0.5 mm至1.0 mm)的流變儀來測定膠凝溫度。在一些具體實施例中，在連續的溫度範圍(例如，5℃至40℃)以恆定的速率(例如，2至3℃/min)和0.74 Hz至1 Hz的變形頻率進行分析。在使剪切儲存模數(G′)和剪切損耗模數(G″)相等的溫度下測定膠凝溫度。

【0360】在一些具體實施例中，膠凝劑包括阿拉伯樹膠、藻酸、膨潤土、聚(丙烯酸)(卡波姆(Carbomer))、羧甲基纖維素、乙基纖維素、明膠、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、矽酸鋁鎂(Veegum)、甲基纖維素、泊洛沙姆(poloxamer)、透明質酸鈉、聚乳酸乙醇酸鈉、聚葡萄胺糖、聚乙烯基醇、藻酸鈉、西黃蓍膠、黃原膠或其任何組合。在一些具體實施例中，膠凝劑包括泊洛沙姆(poloxamer)。在一些具體實施例中，膠凝劑包括透明質酸。在一些具體實施例中，膠凝劑是透明質酸。在一些實施例中，透明質酸具有MW平均為介於7.0 × 10^5道耳吞及8.5 10^5道耳吞。在一些具體實施例中，透明質酸具有MW

平均為8.23 × 10^5道耳吞。在一些具體實施例中，透明質酸是Lifecore Bio提供的「HA1M」。在一些具體實施例中，透明質酸為0.5-5%水溶液。在一些具體實施例中，透明質酸是1-3%水溶液。在一些具體實施例中，透明質酸具有平均為MW為8.23 × 10^5道耳吞，並且被製備為1-3%水溶液。

【0361】在一些具體實施例中，膠凝劑包含阿拉伯樹膠。在一些具體實施例中，膠凝劑包含藻酸。在一些具體實施例中，膠凝劑包含膨潤土。在一些具體實施例中，膠凝劑包含聚(丙烯酸)(卡波姆(Carbomer))。在一些具體實施例中，膠凝劑包含羧甲基纖維素。在一些具體實施例中，膠凝劑包含乙基纖維素。在一些具體實施例中，膠凝劑包含明膠。在一些具體實施例中，膠凝劑包含羥基乙基纖維素。在一些具體實施例中，膠凝劑包含羥基丙基纖維素。在一些具體實施例中，膠凝劑包含矽酸鋁鎂(Veegum)。在一些具體實施例中，膠凝劑包含甲基纖維素。在一些具體實施例中，膠凝劑包含泊洛沙姆(poloxamer)。在一些具體實施例中，膠凝劑包含透明質酸鈉。在一些具體實施例中，膠凝劑包含透明質酸。在一些具體實施例中，膠凝劑包含聚乳酸乙醇酸鈉。在一些具體實施例中，膠凝劑包含聚葡萄胺糖。在一些具體實施例中，膠凝劑包含聚乙烯基醇。在一些具體實施例中，膠凝劑包含藻酸鈉。在一些具體實施例中，膠凝劑包含西黃蓍膠。在一些具體實施例中，膠凝劑包含黃原膠。在一些具體實施例中，膠凝劑包

含纖維素衍生物(例如，羧甲基纖維素鈉、粉末化纖維素、羥基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、及/或甲基纖維素)。

【0362】在一些具體實施例中，膠凝劑為熱可逆膠凝劑。

【0363】如本文所用，術語「熱可逆」係指藉由施加熱而可逆的能力。「熱可逆膠凝劑」係指在施加熱時能夠可逆地賦予本揭露之醫藥組成物或重構溶液似凝膠或增稠特性的劑。

【0364】在一些具體實施例中，熱可逆膠凝劑包含泊洛沙姆(poloxamer)。

【0365】在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)形成熱可逆凝膠。例如，藉由對泊洛沙姆(poloxamer)溶液施加熱，溶液的黏度增加。溶液的黏度可以增加到溶液形成凝膠的程度。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)溶液在約體溫(37℃)下形成凝膠。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)溶液在約體溫下形成不動凝膠。在較佳此等具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)溶液是包含進一步組分的組成物，諸如一或多種耳用治療劑及/或丙戊酸或其醫藥上可接受的鹽。

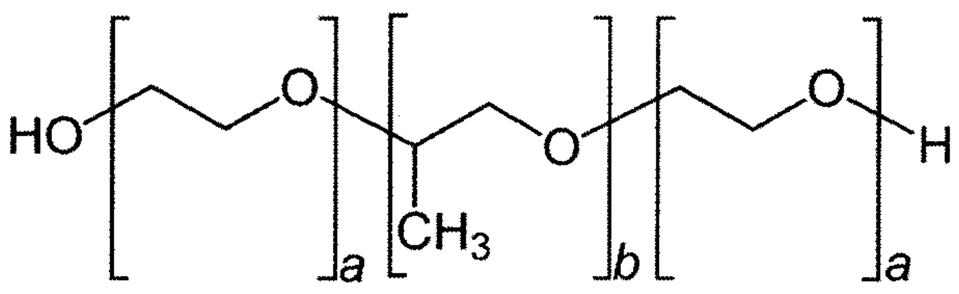
【0366】在某些具體實施例中，本文所揭露之熱可逆膠凝劑在體溫時為凝膠而在體溫以下時為液體是有用的。例如，其可以是液體，以便被注射到耳(例如中耳)。熱可逆膠凝劑在本領域中已知，例如在Shalaby等人Water-

Soluble Polymers, ACS Symposium Series, American Chemical Societry, 1991(Chapter 33)所揭露的當施加熱時，可逆地賦予似凝膠或增稠特性的那些聚合物。那些包括具有那些性質的那些聚合物，亦揭露在Molyneaux, P. "Water-Soluble Polymers: Properties and Behavior", CRC Press, Vol. I, p.58, Vol. II, p.86, New York, 1982；Prasad, K.N., Luong, T.T., Florence, A.T., Paris, J., Vaution, C., Seiller, M. and Puisieux, F., J. Colloid Interface Sci., 69, 225(1979)；A.V. Kabanov等人 / Journal of Controlled Release 82(2002)189 -212；Peppas and Khare, Advanced Drug Delivery Reviews, 11(1993)1-35；US6316011B1；US 4474751；US4478822；US6346272及US4188373。這些參考文獻中揭露的任何熱可逆膠凝劑，且特別是那些在體溫時為凝膠而在體溫以下時為液體者，可以在本文所揭露之所有態樣和選擇中用作膠凝劑。

【0367】可以理解的是，膠凝劑(例如，熱可逆膠凝劑)亦可以是本揭露之醫藥組成物或重構溶液的增積劑。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(例如泊洛沙姆407)是本揭露之醫藥組成物或重構溶液的膠凝劑及/或增積劑。泊洛沙姆(Poloxamer)是一般類別可商購並且醫藥上可接受之聚環氧乙烷-聚環氧丙烷-聚環氧乙烷的三嵌段共聚物，其在低溫(例如室溫或更低)下呈現相對低的黏度，但是在高溫下(例如，大約37℃之體溫下)呈現很高的黏度，從而使含有此熱可逆膠凝劑的組成物在正確的地方有效地固化。

其他熱可逆膠凝劑，諸如聚環氧乙烷 - 聚乳酸- 聚環氧乙烷聚合物亦適用於本發明的各種具體實施例。

【0368】泊洛沙姆(Poloxamer)是可商購的三嵌段共聚物的一般類別，其在某些具體實施例中可以用作膠凝劑。更具體地，此泊洛沙姆(poloxamer)可包含聚氧丙烯(聚(環氧丙烯)或PPO)的中央疏水鏈，其側接聚氧乙烯(聚(環氧乙烷)或PEG)的兩個親水鏈。這形成A-B-A結構，如下所示：



，其中a=2至130且b=15至70。

【0369】在一些具體實施例中，a為10至120。在一些具體實施例中，a為20至120。在一些具體實施例中，a為30至120。在一些具體實施例中，a為40至120。在一些具體實施例中，a為50至120。在一些具體實施例中，a為60至120。在一些具體實施例中，a為70至120。在一些具體實施例中，a為80至120。在一些具體實施例中，a為90至120。在一些具體實施例中，a為100至120。在一些具體實施例中，a為110至120。在一些具體實施例中，a為10至110。在一些具體實施例中，a為20至110。在一些具體實施例中，a為30至110。在一些具體實施例中，a為40至110。在一些具體實施例中，a為50至110。在一些具體實施例中，a為60至110。在一些具體實施例中，a為70至

110。在一些具體實施例中，a為80至110。在一些具體實施例中，a為90至110。在一些具體實施例中，a為100至110。在一些具體實施例中，a為10至100。在一些具體實施例中，a為20至100。在一些具體實施例中，a為30至100。在一些具體實施例中，a為40至100。在一些具體實施例中，a為50至100。在一些具體實施例中，a為60至100。在一些具體實施例中，a為70至100。在一些具體實施例中，a為80至100。在一些具體實施例中，a為90至100。在一些具體實施例中，a為95至105。在一些具體實施例中，a為95至115。在一些具體實施例中，a為85至105。在一些具體實施例中，a為85至115。在一些具體實施例中，b為25至70。在一些具體實施例中，b為35至70。在一些具體實施例中，b為45至70。在一些具體實施例中，b為55至70。在一些具體實施例中，b為60至70。在一些具體實施例中，b為65至70。在一些具體實施例中，b為56 +/- 10%，且各a為101 +/- 10%。在一些具體實施例中，b為61 +/- 15%，且各a為101 +/- 10%。在一些具體實施例中，b為70 +/- 20%，且各a為101 +/- 20%。在一些具體實施例中，b為56 +/- 10%，且各a為100 +/- 10%。在一些具體實施例中，b為61 +/- 15%，且各a為100 +/- 10%。在一些具體實施例中，b為70 +/- 20%，且各a為100 +/- 10%。

【0370】在某些具體實施例中，泊洛沙姆(Poloxamer)還以以下商品名已知：Synperonics、Pluronics、及Kolliphor。對於通用術語泊洛沙姆(poloxamer)，這些共聚

物通常以字母P(對於泊洛沙姆(poloxamer))命名，後跟三個數字：前兩個數字乘以100給出聚氧丙烯核心的近似分子量，而最後一個數字乘以10給出百分比聚氧乙烯含量(例如，P407=具有聚氧丙烯分子質量為4000 g/mol及聚氧乙烯含量為70%的泊洛沙姆(poloxamer))。對於Pluronic和Synperonic商品名，這些共聚物的編碼以字母開頭，以定義其在室溫下的物理形式(L=液體，P=糊劑，F=片(固體))，接著是兩位或三位數字。數字名稱中的第一位數字(三位數數字中的兩位數字)乘以300，表示疏水物的近似分子量；以及最後一個數字x 10給出百分比聚氧乙烯含量(例如，L61表示聚氧丙烯分子質量為1800 g/mol及10%聚氧乙烯含量)。在給出的例子中，泊洛沙姆(poloxamer)181(P181)=Pluronic L61及Synperonic PE/L 61。

【0371】對於泊洛沙姆(Poloxamer)407(P407)，二個PEG嵌段的近似長度為約100個重複單元，而丙二醇嵌段的近似長度為約56至67個重複單元(其中約為+/- 10%)。P407亦以BASF的商品名Pluronic F127或Croda的商品名Synperonic PE/F 127已知。

【0372】泊洛沙姆(Poloxamer)還可以由聚氧乙烯(聚(環氧乙烷)或PEG)的中心親水鏈，其側接聚氧丙烯(聚(環氧丙烯)的兩個疏水鏈構成。這形成類似B-A-B結構。存在其他PPO-PEG嵌段共聚物，諸如包含四個PPO-PEO鏈者，其從胺端中心鏈(例如，N-CH_2-CH_2-N)向外延伸，並且在某些具體實施例中，所揭露之組成物可包含此四種嵌段聚

合物的一或多種。(除本文所揭露之泊洛沙姆(poloxamer)以外或代替泊洛沙姆(poloxamer))。

【0373】在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)(例如，泊洛沙姆(poloxamer)407)是本揭露之醫藥組成物或重構溶液的膠凝劑和增積劑。在一些具體實施例中，在醫藥組成物(例如，凍乾醫藥組成物)中泊洛沙姆(poloxamer)(例如，泊洛沙姆(poloxamer)407)的存在減輕對任何其他賦形劑(例如，額外的增積劑)的需求。這種減輕可以為醫藥組成物提供一或多個優點(例如，增強的穩定性及/或減少的重構時間)。

【0374】在一些具體實施例中，本揭露之醫藥組成物不包含額外的增積劑。

【0375】在一些具體實施例中，本揭露之凍乾醫藥組成物不包含額外的增積劑。

【0376】在一些具體實施例中，本揭露之重構凍乾醫藥組成物不包含額外的增積劑。

【0377】若干參數可以被用於特徵化泊洛沙姆(poloxamer)在本揭露之組成物的特徵，諸如在聚合物中的百分比PEO及/或平均分子量及/或純度水平。應當理解，這些參數可以是可組合的，並且可以使用任何數量的不同參數來描述泊洛沙姆(poloxamer)。

【0378】在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)經純化。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)未經純化。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)(例

如，泊洛沙姆(Poloxamer)407)具有平均分子量為約7.25 KDa或更大、約9 kDa或更大、約9.2 kDa或更大、約9.4 kDa或更大、約9.6 kDa或更大、約9.8 kDa或更大、約10 kDa或更大、約10.2 kDa或更大、約10.4 kDa或更大、約10.6 kDa或更大、約10.8 kDa或更大、約11 kDa或更大、約11.2 kDa或更大、約11.4 kDa或更大、約11.6 kDa或更大、約11.8 kDa或更大、約12 kDa或更大、或約12.1 kDa或更大。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)包含分子質量計至少50%聚環氧乙烷。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)包含分子質量計至少55%聚環氧乙烷。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)包含藉由分子質量至少60%聚環氧乙烷。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)包含分子質量計至少65%聚環氧乙烷。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)包含分子質量計至少66%聚環氧乙烷。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)包含分子質量計至少67%聚環氧乙烷。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)包含分子質量計至少68%聚環氧乙烷。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)包含分子質量計至少69%聚環氧乙烷。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)包含分子質量計至少70%聚環氧乙烷。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)包含分子質量計60至80%聚環氧乙烷。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)包含分子質量計65至75%聚環氧乙烷。

【0379】在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約7250至約17350道耳吞。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約8000至約17000道耳吞。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約8000至約16000道耳吞。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約9000至約16000道耳吞。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約9000至約15000道耳吞。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約9800至約14600道耳吞。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約10000至約14000道耳吞。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約10500至約14000道耳吞。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約10500至約13500道耳吞。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約11000至約14000道耳吞。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約11000至約13500道耳吞。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約11500至約14000道耳吞。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約11500至約13000道耳吞。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約12000至約14000道耳吞。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約12000至約13000道

耳吞。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約10500至約12500道耳吞。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約10500至約11500道耳吞。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約11500至約12500道耳吞。

【0380】在一些具體實施例中，至少85重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約7250至約17350 Da。在一些具體實施例中，至少86重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約7250至約17350 Da。在一些具體實施例中，至少87重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約7250至約17350 Da。在一些具體實施例中，至少88重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約7250至約17350 Da。在一些具體實施例中，至少89重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約7250至約17350 Da。在一些具體實施例中，至少90重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約7250至約17350 Da。在一些具體實施例中，至少91重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約7250至約17350 Da。在一些具體實施例中，至少92重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量為約7250至約17350 Da。在一些具體實施例中，至少86重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有大於約7250 Da之平均分子量。在一些具體實施例中，至少87重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有大於約7250 Da之平均分子量。在一些具體實施例中，至少88重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有大

於約7250 Da之平均分子量。在一些具體實施例中，至少89重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有大於約7250 Da之平均分子量。在一些具體實施例中，至少90重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有大於約7250 Da之平均分子量。在一些具體實施例中，至少91重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有大於約7250 Da之平均分子量。與此段落的具體實施例相關，泊洛沙姆(poloxamer)可具有下述特性。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有約12,000至約12,500 Da之峰分子量。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有約11,500至約12,000 Da之數量平均分子量。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有約11,750至約12,250 Da之重量平均分子量。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有約1.02之多分散性指數。

【0381】在一些具體實施例中，少於19重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。在一些具體實施例中，少於18重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。在一些具體實施例中，少於17重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。在一些具體實施例中，少於16重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。在一些具體實施例中，少於15重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。在一些具體實施例中，少於14重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。在一些具體實施例中，少於13重量%之泊洛沙姆

(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。在一些具體實施例中，少於12重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。在一些具體實施例中，少於11重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。在一些具體實施例中，少於10重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。在一些具體實施例中，少於9重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da與此段落的具體實施例相關，泊洛沙姆(poloxamer)可具有下述特性。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有約5,000至約5,500 Da之峰分子量。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有約5,000至約5,500 Da之數量平均分子量。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有約5,000至約5,500 Da之重量平均分子量。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)具有約1.02之多分散性指數。

【0382】在一些具體實施例中，整個泊洛沙姆(Poloxamer)分布具有約10,800至約11,200 Da之數量平均分子量。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(Poloxamer)分布具有約11,500至約11,700 Da之重量平均分子量。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(Poloxamer)分布為從0至約16,600 Da。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有多分散性指數為約少於1.07。

【0383】在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)係選自下列所組成之群組：泊洛沙姆(Poloxamer)101、泊

洛沙姆(Poloxamer)105、泊洛沙姆(Poloxamer)108、泊洛沙姆(Poloxamer)122、泊洛沙姆(Poloxamer)123、泊洛沙姆(Poloxamer)124、泊洛沙姆(Poloxamer)181、泊洛沙姆(Poloxamer)182、泊洛沙姆(Poloxamer)183、泊洛沙姆(Poloxamer)184、泊洛沙姆(Poloxamer)185、泊洛沙姆(Poloxamer)188、泊洛沙姆(Poloxamer)212、泊洛沙姆(Poloxamer)215、泊洛沙姆(Poloxamer)217、泊洛沙姆(Poloxamer)231、泊洛沙姆(Poloxamer)234、泊洛沙姆(Poloxamer)235、泊洛沙姆(Poloxamer)237、泊洛沙姆(Poloxamer)238、泊洛沙姆(Poloxamer)282、泊洛沙姆(Poloxamer)284、泊洛沙姆(Poloxamer)288、泊洛沙姆(Poloxamer)331、泊洛沙姆(Poloxamer)333、泊洛沙姆(Poloxamer)334、泊洛沙姆(Poloxamer)335、泊洛沙姆(Poloxamer)338、泊洛沙姆(Poloxamer)401、泊洛沙姆(Poloxamer)402、泊洛沙姆(Poloxamer)403、及泊洛沙姆(Poloxamer)407。

【0384】在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)188或泊洛沙姆(Poloxamer)407。

【0385】在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)407。

【0386】在一些具體實施例中，泊洛沙姆(Poloxamer)包含泊洛沙姆(Poloxamer)407。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(Poloxamer)407為至少10重量%之泊洛沙姆(poloxamer)。在一些具體實施例中，泊洛沙姆

(Poloxamer)407為至少20重量%之泊洛沙姆(poloxamer)。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(Poloxamer)407為至少30重量%之泊洛沙姆(poloxamer)。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(Poloxamer)407為至少40重量%之泊洛沙姆(poloxamer)。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(Poloxamer)407為至少50重量%之泊洛沙姆(poloxamer)。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(Poloxamer)407為至少60重量%之泊洛沙姆(poloxamer)。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(Poloxamer)407為至少70重量%之泊洛沙姆(poloxamer)。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(Poloxamer)407為至少75重量%之泊洛沙姆(poloxamer)。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(Poloxamer)407為至少80重量%之泊洛沙姆(poloxamer)。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(Poloxamer)407為至少90重量%之泊洛沙姆(poloxamer)。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)407。

【0387】在一些具體實施例中，泊洛沙姆(Poloxamer)為經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

【0388】在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)為經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)。在此等具體實施例中，耳用劑之溶解度通常可增加。

【0389】在一些具體實施例中，經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)具

有平均分子量為約9 kDa或更大、約9.2 kDa或更大、約9.4 kDa或更大、約9.6 kDa或更大、約9.8 kDa或更大、約10 kDa或更大、約10.2 kDa或更大、約10.4 kDa或更大、約10.6 kDa或更大、約10.8 kDa或更大、約11 kDa或更大、約11.2 kDa或更大、約11.4 kDa或更大、約11.6 kDa或更大、約11.8 kDa或更大、約12 kDa或更大、或約12.1 kDa或更大。

【0390】在一些具體實施例中，相較於未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)，經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)具有分子量低於9 kDa的降低之聚合物鏈量。在一些具體實施例中，分子量低於7250 Da的聚合物鏈可被視為雜質。

【0391】在一些具體實施例中，相較於未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)，經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)具有約99%或更少、約98%或更少、約95%或更少、約90%或更少、約80%或更少、約70%或更少、約60%或更少、約50%或更少、約40%或更少、約30%或更少、約20%或更少、或約10%或更少之分子量低於9 kDa的聚合物鏈。

【0392】在一些具體實施例中，經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)包含少於約15重量%之具有分子量低於約9 kDa的聚合物 (例

如，PEO均聚合物或PEO-PPO共聚物)，例如，少於約15%、少於約14%、少於約13%、少於約12%、少於約11%、少於約10%、少於約5%、少於約4%、少於約3%、少於約2%、少於約1%、少於約0.9%、少於約0.8%、少於約0.7%、少於約0.6%、少於約0.5%、少於約0.4%、少於約0.3%、少於約0.2%、或少於約0.1%(重量計)之具有分子量低於約9 kDa的聚合物，包括介於這些值任一之間的所有範圍。

【0393】在一些具體實施例中，經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)係藉由液液萃取或粒徑排阻層析法製備。

【0394】可獲得純化聚合物的通用指南，例如，在美國專利案第6,977,045號、Fakhari等人(*Heliyon* 3:e00390(2017))、及PCT申請公開案第WO/2017/108457號，其各者以引用方式併入本文。液液萃取程序涉及分餾泊洛沙姆(poloxamer)(例如，泊洛沙姆(Poloxamer)407)介於包含不同鹽濃度的兩個水相。在一些具體實施例中，一或多個雜質優先分區到具有高鹽濃度的水相，而經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，泊洛沙姆(Poloxamer)407)保持在具有低鹽濃度的水相。粒徑排阻層析法提供基於流體動力學半徑的分離。收集含有具有所需分子量範圍的經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，泊洛沙姆(Poloxamer)407)的餾分。

【0395】在一些具體實施例中，約10%或更多、約

20%或更多、約30%或更多、約40%或更多、約50%或更多、約60%或更多、約70%或更多、約80%或更多、約90%或更多、約95%或更多、約98%或更多、或約99%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(poloxamer)(例如，泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

【0396】在一些具體實施例中，約10%或更多、約20%或更多、約30%或更多、約40%或更多、約50%或更多、約60%或更多、約70%或更多、約80%或更多、約90%或更多、約95%或更多、約98%或更多、或約99%或更多之一或多種二嵌段共聚物(例如，PEO-PPO)、單嵌段聚合物(例如，PEO)、及/或醛在純化期間自泊洛沙姆(poloxamer)(例如，泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

【0397】在一些具體實施例中，約10重量%或更多、約20重量%或更多、約30重量%或更多、約40重量%或更多、約50重量%或更多、約60重量%或更多、約70重量%或更多、約80重量%或更多、約90重量%或更多、約95重量%或更多、約98重量%或更多、或約99重量%或更多之一或多種二嵌段共聚物(例如，PEO-PPO)、單嵌段聚合物(均聚合物)(例如，PEO)、及/或醛在純化期間自泊洛沙姆(poloxamer)(例如，泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

凍乾醫藥組成物之其他態樣

【0398】在一些具體實施例中，凍乾醫藥組成物呈凍乾餅的形式。

【0399】在一些具體實施例中，本揭露之醫藥組成物的凍乾可從組成物中實質上除去所有揮發性組分。例如，可以藉由凍乾實質上除去水。例如，可以藉由凍乾實質上去除DMSO。在一些具體實施例中，凍乾組成物實質上無水及/或DMSO。在一些具體實施例中，凍乾組成物包含少於約5重量%之水及/或DMSO。在一些具體實施例中，凍乾組成物包含少於約4重量%之水及/或DMSO。在一些具體實施例中，凍乾組成物包含少於約3重量%之水及/或DMSO。在一些具體實施例中，凍乾組成物包含少於約2重量%之水及/或DMSO。在一些具體實施例中，凍乾組成物包含少於約1重量%之水及/或DMSO。

【0400】在一些具體實施例中，凍乾醫藥組成物對氧具有較高穩定性及/或相較於包含一或多種溶劑的可比擬的醫藥組成物為輕。

【0401】通常，在將具有性質的組成物與具有或不具有特徵的組成物進行比較來證實性質，可比較組成物在其他方面相同的組成物。這適用於整個揭露。例如，以上段落可以理解為：與包含一或多種溶劑的其他方面相同的醫藥組成物相比，凍乾醫藥組成物對氧具有較高穩定性及/或輕。

【0402】在一些具體實施例中，凍乾組成物包含至少約1重量%之CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類。在一些具體實施例中，凍乾組成物包含約1重量%至約2重量%之CHIR99021。在一些具體實施例中，凍乾組成物包含至少

約30重量%之丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。在一些具體實施例中，凍乾組成物包含至少約40重量%之丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。在一些具體實施例中，凍乾組成物包含約30重量%至約50重量%之丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。在一些具體實施例中，凍乾組成物包含至少約50重量%之泊洛沙姆(poloxamer)。在一些具體實施例中，凍乾組成物包含至少約60重量%之泊洛沙姆(poloxamer)。在一些具體實施例中，凍乾組成物包含約50重量%至約70重量%之泊洛沙姆(poloxamer)。在一些具體實施例中，凍乾組成物包含約1.5%至約2重量%之CHIR99021、約42.5重量%至約47.5重量%之丙戊酸鈉、且剩餘百分比為泊洛沙姆(Poloxamer)407。

【0403】在一些具體實施例中，存在於凍乾醫藥組成物中的雜質量為少於約10000百萬分點(ppm)、少於約1000 ppm、少於約100 ppm、少於約10 ppm、少於約1 ppm、或少於約0.1 ppm。

【0404】在一些具體實施例中，存在於凍乾醫藥組成物中的所有雜質總量為少於約10000百萬分點(ppm)、少於約1000 ppm、少於約100 ppm、少於約10 ppm、少於約1 ppm、或少於約0.1 ppm。

【0405】在一些具體實施例中，雜質為殘餘溶劑。在一些具體實施例中，雜質係選自下列所組成之群組：1-乙酸酯-2-甲酸酯-1,2-丙二醇、乙酸、甲酸、甲醛、乙醛、及

丙醛。

【0406】在一些具體實施例中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中的聚環氧乙烷量為低於約3 %、低於約2 %、低於約1 %、低於約0.5 %、或低於約0.1 %。

【0407】在一些具體實施例中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中具有cLog P為約1或更少之一或多種雜質的總量為從約30 %至約35 %、從約25 %至約29 %、從約20 %至約25 %、從約15 %至約19 %、從約10 %至約14 %、從約5 %至約9 %、或從約0 %至約4 %。

【0408】在一些具體實施例中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中具有沸點為約220℃或更少的一或多種雜質之總量為從約35 %至約40 %、從約30 %至約34 %、從約25 %至約29 %、從約20 %至約25 %、從約15 %至約19 %、從約10 %至約14 %、從約5 %至約9 %、或從約0 %至約4 %。

【0409】在一些具體實施例中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)，且其中，相較於不含有經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)的可比擬的凍乾醫藥組成物，存在於凍乾醫藥組成物中的一或多種耳用治療劑(例如，聽覺損失治療劑)之量為約1.5倍或更高、約1.8倍或更高、約2倍或更高、約2.5倍或更

高、約3倍或更高、約5倍或更高、或約10倍或更高。在一些具體實施例中，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)。

【0410】在一些具體實施例中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)，且其中，相較於不含有經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)之其他相同凍乾醫藥組成物，存在於凍乾醫藥組成物中的一或多種耳用治療劑(例如，聽覺損失治療劑)之溶解濃度為約1.5倍或更高、約1.8倍或更高、約2倍或更高、約2.5倍或更高、約3倍或更高、約5倍或更高、或約10倍或更高。在一些具體實施例中，其他相同凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)。

【0411】在一些具體實施例中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)，且其中，相較於不含有經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)之可比擬的凍乾醫藥組成物，凍乾醫藥組成物具有一或多種膠凝特性(例如，膠凝溫度、黏度、及/或穩定性)之較低批次間差異(batch-to-batch variability)。在一些具體實施例中，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)

407)。

【0412】在一些具體實施例中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)，且其中，相較於不含有經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)之可比擬的凍乾醫藥組成物，凍乾醫藥組成物具有較低膠凝溫度、較窄膠凝溫度範圍、及/或較高黏度。在一些具體實施例中，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)。

【0413】在一些具體實施例中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)，且其中，相較於不含有經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)之可比擬的凍乾醫藥組成物，凍乾醫藥組成物具有降低的降解率。在一些具體實施例中，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)。

【0414】在一些具體實施例中，凍乾醫藥組成物包含增積劑之一或多種(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)；穩定劑；張力調節劑；以及舒緩劑。

【0415】在一些具體實施例中，藉由凍乾本揭露之醫藥組成物製備凍乾醫藥組成物。

【0416】在一些具體實施例中，藉由本揭露之方法製

備凍乾醫藥組成物。

【0417】在一些具體實施例中，藉由重構方法凍乾醫藥組成物適於製備重構溶液。

【0418】在一些具體實施例中，重構方法為少於約1小時。在一些具體實施例中，重構方法為少於約30分鐘。

【0419】在一些具體實施例中，重構溶液適於注射(例如，鼓室內注射)。

【0420】在一些具體實施例中，重構溶液維持用於製備凍乾醫藥組成物之預凍乾溶液的一或多種流變性質。

【0421】在一些具體實施例中，相較於從不含有經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)的可比擬的凍乾醫藥組成物製備的重構溶液，重構溶液具有降低的降解率。在一些具體實施例中，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)。在一些具體實施例中，當以與預凍乾溶液相同的固體含量製備重構溶液時，重構溶液維持用於製備凍乾醫藥組成物之預凍乾溶液的一或多種流變性質。

醫藥組成物之其他態樣

【0422】在一些具體實施例中，醫藥組成物為預凍乾醫藥組成物。

【0423】在一些具體實施例中，可以藉由重構本文所揭露之凍乾組成物來形成醫藥組成物，例如，以形成水性

組成物，例如熱可逆凝膠。應當理解的是，當組成物是水性時(例如，在凍乾之前)，組成物的組分將具有一定濃度，當凍乾組成物時將改變，因為例如去除水。然而，為簡便起見，藉由參考其在水性時的濃度來提及凍乾形式的組分可能是方便的，因為這可能是最初如何產生組成物。凍乾組成物的重構可以實質上使組分的濃度恢復到凍乾之前的組成物中的濃度。

【0424】在一些具體實施例中，組成物包含膠凝劑及式(I)之化合物(如上所述和在編號的具體實施例中所述)。

【0425】在一些具體實施例中，醫藥組成物包含膠凝劑、大於約70 mg/ml之濃度的丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類、及一或多種耳用治療劑。

【0426】在一些具體實施例中，包含泊洛沙姆(poloxamer)之醫藥組成物，其中，至少85重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有大於約7250 Da之平均分子量、及大於70 mg/ml的丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

【0427】在一些具體實施例中，醫藥組成物包含泊洛沙姆(poloxamer)，其中，少於20wt.%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da、及大於70 mg/ml的丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

【0428】在一些具體實施例中，組成物適於鼓室內注射。

【0429】在一些具體實施例中，膠凝劑為泊洛沙姆

(poloxamer)(如上所述和在編號的具體實施例中所述)。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)包含經純化之泊洛沙姆(poloxamer)。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)包含經純化之泊洛沙姆(poloxamer)泊洛沙姆(poloxamer)為經純化之泊洛沙姆(poloxamer)。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)如上述所定義(如上所述和在編號的具體實施例中所定義)。在一些具體實施例中，組成物包含一或多種耳用治療劑(如上所述和在編號的具體實施例中所定義)。在其他具體實施例中，組成物膠凝劑包含透明質酸。在其他具體實施例中，組成物膠凝劑包含纖維素衍生物。

【0430】在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑包括GSK3抑制劑。

【0431】在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑包括HDAC抑制劑。

【0432】在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑係選自上表。

【0433】在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑包括CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類。在一些具體實施例中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類的濃度為少於約10 mg/mL。在一些具體實施例中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類的濃度為少於約7.5 mg/mL。在一些具體實施例中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類的濃度為約3至約7 mg/mL。在一些具體實施例中，CHIR99021或其

醫藥上可接受之鹽類的濃度為約4至約6 mg/mL。在一些具體實施例中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類的濃度為約1至約5 mg/mL。在一些具體實施例中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類的濃度為約2至約4 mg/mL。在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑為一或多種聽覺損失治療劑。

【0434】在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑包括丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑包括丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類及CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類。

【0435】在一些具體實施例中，組成物包含式(I)之化合物(如上所述和在編號的具體實施例中所述)。在一些具體實施例中，式(I)之化合物及/或一或多種耳用治療劑為丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

【0436】在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度大於約100 mg/ml。在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約100至約500 mg/mL。在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約100至約350 mg/mL。在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約110至約160 mg/ml。在一些具體實施例

中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約130至約140 mg/ml。在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約125至約145 mg/ml。在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約128至約138 mg/ml。在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約133 mg/ml。

【0437】然而，在其他具體實施例中，式(I)之化合物及/或一或多種耳用治療劑不為丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。在一些具體實施例中，式(I)之化合物及/或一或多種耳用治療劑包括2-(丙-2-炔-1-基)-辛酸或其醫藥上可接受之鹽類。在一些具體實施例中，式(I)之化合物及/或一或多種耳用治療劑包括苯基丁酸或其醫藥上可接受之鹽類。在一些具體實施例中，式(I)之化合物及/或一或多種耳用治療劑包括亞麻油酸或其醫藥上可接受之鹽類。

【0438】在其他具體實施例中，一或多種耳用治療劑可為不同。在其他具體實施例中，一或多種耳用治療劑不包括CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類。在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑包括LY2090314或其醫藥上可接受之鹽類。在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑包括AZD1080或其醫藥上可接受之鹽類。在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑包括GSK3 XXII或其醫藥上可接受之鹽類。在一些具體實施例中，一或多種耳用治療

劑包括化合物I-7或其醫藥上可接受之鹽類。在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑包括化合物I-1或其醫藥上可接受之鹽類。

【0439】如上所述，組成物可包含泊洛沙姆(poloxamer)。於泊洛沙姆(Poloxamer)可變化(PEO含量、純度、分子量範圍)同時，泊洛沙姆(poloxamer)可包含下述重量百分比之組成。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約2%至約50% w/v。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約2%至約40% w/v。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約2%至約30% w/v。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約2%至約20% w/v。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約10%至約20% w/v。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約12.5%至約17.5% w/v。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約13 %至約17.5% w/v。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約13 %至約17% w/v。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約13.5 %至約17% w/v。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約13.5 %至約16.5% w/v。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約14%至約16.5% w/v。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約14%至約16% w/v。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約15%至約17.5% w/v。

【0440】在一些具體實施例中，本揭露係關於製備醫藥組成物(例如，如上所述或藉由編號的具體實施例之組成物)之方法包含下述步驟：(a)具有水溶液包含之膠凝劑；以及(b)添加一或多種耳用治療劑或其醫藥上可接受之鹽類的溶液。

【0441】在一些具體實施例中，水溶液進一步包含到第一溶液之丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑為CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類。在一些具體實施例中，一或多種耳用治療劑為LY2090314或其醫藥上可接受之鹽類。在一些具體實施例中，在步驟(b)中，溶液包含極性非質子性溶劑。在一些具體實施例中，在步驟(b)中，極性非質子性溶劑包含DMSO。在一些具體實施例中，在步驟(b)中，極性非質子性溶劑為DMSO。在一些具體實施例中，在步驟(b)中，極性非質子性溶劑包含二甲基甲醯胺。在一些具體實施例中，在步驟(b)中，極性非質子性溶劑包含二甲基乙醯胺。在一些具體實施例中，在步驟(b)中，極性非質子性溶劑包含*N*-甲基-2-吡咯啶酮。如任一前述具體實施例之方法，其中，膠凝劑包含泊洛沙姆(poloxamer)。

【0442】在一些具體實施例中，醫藥組成物適於製備本揭露之凍乾醫藥組成物(例如，藉由本文所揭露之凍乾方法)。

【0443】在一些具體實施例中，預凍乾醫藥組成物包含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.025 mg/ml至約25 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.5 mg/ml至約500 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從1 wt%至約25 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以濃度低於7.5 wt%存在。

【0444】在一些具體實施例中，預凍乾醫藥組成物包含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.025 mg/ml至約25 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.5 mg/ml至約500 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從1 wt%至約25 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以濃度低於20 wt%存在。

【0445】在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽(例如，丙戊酸鈉)。

【0446】在一些具體實施例中，述於「醫藥組成物之其他態樣」的預凍乾醫藥組成物(或上述任何具體實施例)，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽(例如，丙戊酸鈉)。

【0447】組成物的任何個別組分可以以給定的濃度存在。濃度可以具有每體積之百分比重量(w/v)的單位，其亦

可以表示為g/mL。

【0448】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中之CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.05 mg/ml至約5 mg/ml、從約0.25 mg/ml至約2.5 mg/ml、從約0.5 mg/ml至約1.75 mg/ml、或從約1.45 mg/ml至約1.65 mg/ml。在一些具體實施例中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約1.55 mg/ml。

【0449】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中之丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約2.5 mg/ml至約200 mg/ml、從約5 mg/ml至約100 mg/ml、從約15 mg/ml至約50 mg/ml、或從約43 mg/ml至約46 mg/ml。在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約44.5 mg/ml。

【0450】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中之泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約2.5 wt%至約12.5 wt%、從約5 wt%至約11 wt%、從約6 wt%至約10 wt%、或從約7 wt%至約8.5 wt%。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約8 wt%。

【0451】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中之DMSO之濃度範圍從約0.5 wt%至約5 wt%、從約1 wt%至約4 wt%、從約1.5 wt%至約3.5 wt%、或從約2 wt%至約3 wt%。在一些具體實施例中，DMSO之濃度為約2.5 wt%。

【0452】在一些具體實施例中，如上所述，在組成物

中之DMSO之濃度為約少於5 wt%。然而，在其他具體實施例中，應瞭解DMSO之濃度可少於約25 wt%。在一些具體實施例中，DMSO之濃度為約少於25 wt%。在一些具體實施例中，DMSO之濃度為約少於20 wt%。在一些具體實施例中，DMSO之濃度為約少於15 wt%。在一些具體實施例中，DMSO之濃度為約少於10 wt%。

在一些具體實施例中，DMSO之濃度為約少於5 wt%。在一些具體實施例中，其中，DMSO之濃度為約25至約15 wt%。在一些具體實施例中，其中，DMSO之濃度為約20至約10 wt%。在一些具體實施例中，其中，DMSO之濃度為約15至約5 wt%。在一些具體實施例中，其中，DMSO之濃度為約10至約5 wt%。

【0453】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10、從約1：10至約1：50、從約1：20至約1：35、從約1：25至約1：31、或從約1：27至約1：29。發明所屬技術領域中具有通常知識者將理解，CHIR99012和丙戊酸(valproic acid) (或其醫藥上可接受之鹽類)的重量比在凍乾和重構的醫藥組成物中將實質上不變。

【0454】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1、從約1：2至約15：1、從約1：1至約

8：1、從約2：1至約4：1、或從約2.5：1至約3.5：1。在一些具體實施例中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1。

【0455】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.02：1；介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1；介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.54：1；及/或介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約3.2：1。

【0456】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中之CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約1.45 mg/ml至約1.65 mg/ml；丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約43 mg/ml至約46 mg/ml；泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約7 wt%至約8.5 wt%；以及DMSO之濃度範圍從約2 wt%至約3 wt%。

【0457】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中之CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約1.55 mg/ml；丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約44.5 mg/ml；泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約8 wt%；以及DMSO之濃度為約2.5 wt%。

【0458】在一些具體實施例中，預凍乾醫藥組成物包含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.025 mg/ml至約25 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從1 mg/ml至約500 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從1 wt%至約25 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以濃度低於7.5 wt%存在。

【0459】在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽(例如，丙戊酸鈉)。

【0460】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中之CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類的濃度範圍從約0.05 mg/ml至約10 mg/ml、從約0.25 mg/ml至約2.5 mg/ml、從約0.5 mg/ml至約1.75 mg/ml、從約0.85 mg/ml至約1.15 mg/ml。在一些具體實施例中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約1.05 mg/ml。

【0461】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中之丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約2.5 mg/ml至約200 mg/ml、從約5 mg/ml至約100 mg/ml、從約15 mg/ml至約50 mg/ml、從約28 mg/ml至約31 mg/ml。在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約29.5 mg/ml。

【0462】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中之泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約2.5 wt%至約12.5 wt%、從約5 wt%至約11 wt%、從約11 wt%至約10 wt%、從約7 wt%至約8.5 wt%。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約7.5 wt%。

【0463】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中之DMSO之濃度範圍從約0.5 wt%至約5 wt%、從約1 wt%至約4 wt%、從約1.5 wt%至約3.5 wt%、從約2 wt%至約3 wt%。在一些具體實施例中，DMSO之濃度為約2.5 wt%。

【0464】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10、從約1：10至約1：50、從約1：20至約1：35、從約1：25至約1：31、或從約1：27至約1：29。發明所屬技術領域中具有通常知識者將理解，CHIR99012和丙戊酸(valproic acid)(或其醫藥上可接受之鹽類)的重量比在凍乾和重構的醫藥組成物中將實質上不變。

【0465】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1、從約1：2至約15：1、從約1：1至約8：1、從約2：1至約4：1、從約2.5：1至約3.5：1。在一些具體實施例中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1。

【0466】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.016：1；介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1；介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.42：1；及/或介於丙戊

酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約1.5：1。

【0467】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.95 mg/ml至約1.15 mg/ml；丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約28 mg/ml至約31 mg/ml；泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約7 wt%至約8.5 wt%；以及DMSO之濃度範圍從約2 wt%至約3 wt%。

【0468】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中之CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約1.05 mg/ml；丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約29.5 mg/ml；泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約7.5 wt%；以及DMSO之濃度為約2.5 wt%。

【0469】在一些具體實施例中，預凍乾醫藥組成物包含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.025 mg/ml至約25 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.5 mg/ml至約500 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從1 wt%至約25 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以濃度低於7.5 wt%存在。

【0470】在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽(例如，丙戊酸鈉)。

【0471】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物

中之CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.05 mg/ml至約5 mg/ml、從約0.25 mg/ml至約2.5 mg/ml、從約0.5 mg/ml至約1.75 mg/ml、或從約0.6 mg/ml至約0.75 mg/ml。在一些具體實施例中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍為約0.7 mg/ml。

【0472】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中之丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約2.5 mg/ml至約200 mg/ml、從約5 mg/ml至約100 mg/ml、從約15 mg/ml至約50 mg/ml、或從約18 mg/ml至約21 mg/ml。在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約19.5 mg/ml。

【0473】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中之泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約2.5 wt%至約12.5 wt%、從約5 wt%至約11 wt%、從約6 wt%至約10 wt%、或從約7 wt%至約8.5 wt%。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約7.5 wt%。

【0474】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中之DMSO之濃度範圍從約0.5 wt%至約5 wt%、從約1 wt%至約4 wt%、從約1.5 wt%至約3.5 wt%、或從約2 wt%至約3 wt%。在一些具體實施例中，DMSO之濃度為約5 wt%。

【0475】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10、從約1：10至約1：50、從約1：20至

約1：35、從約1：25至約1：31、或從約1：27至約1：29。發明所屬技術領域中具有通常知識者將理解，CHIR99012和丙戊酸(valproic acid)(或其醫藥上可接受之鹽類)的重量比在凍乾和重構的醫藥組成物中將實質上不變。

【0476】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1、從約1：2至約15：1、從約1：1至約8：1、從約2：1至約4：1、從約2.5：1至約3.5：1。

【0477】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1；介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.013：1；介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1；介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.23：1；及/或介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約1.8：1。

【0478】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中之CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.6 mg/ml至約0.75 mg/ml；丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約18 mg/ml至約21 mg/ml；泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約7 wt%至約8.5 wt%；以及DMSO之濃度範圍從約2 wt%至約3 wt%。

【0479】在一些具體實施例中，在預凍乾醫藥組成物中之CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約

0.7 mg/ml；丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約19.5 mg/ml；泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約7.5 wt%；以及DMSO之濃度為約2.5 wt%。

【0480】在一些具體實施例中，預凍乾醫藥組成物包含一或多種之水或緩衝劑；增積劑；穩定劑(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)；張力調節劑；以及舒緩劑。

製備凍乾醫藥組成物之方法

【0481】在一些態樣中，本揭露提供製備本揭露之凍乾醫藥組成物之方法。

【0482】在一些態樣中，本揭露提供處理本揭露之醫藥組成物以形成凍乾醫藥組成物(例如，本揭露之醫藥組成物)之方法。

【0483】在具體實施例中，方法涉及凍乾方法。

【0484】在具體實施例中，本揭露係關於凍乾如上述醫藥組成物及編號之具體實施例所述的醫藥組成物之方法，其中，方法包含：(a)提供醫藥組成物；(b)藉由下述凍乾組成物：(i)以每分鐘0.5℃的速率降低凍乾器中之溫度到-45℃，之後保持在-45℃達3小時；(ii)施加80毫托之真空；(iii)增加溫度至-30℃(以每分鐘0.5℃的速率)並在80毫托之真空下保持在-30℃達15小時；(iv)增加溫度至15℃(以每分鐘0.5℃的速率)；及/或(v)在80毫托之真空下保持溫度在15℃達20小時；以及(d)獲得凍乾醫藥組成物。在一些具體實施例中，組成物在凍乾之前經過至少-50℃之溫度。在

一些具體實施例中，方法可以藉由以下編號的具體實施例之任一或多個來改變。

【0485】在具體實施例中，本揭露係關於凍乾如上述醫藥組成物及編號之具體實施例所述的醫藥組成物之方法，其中，方法包含：(a)提供醫藥組成物；(b)藉由下述凍乾組成物：(i)以每分鐘約0.5℃的速率在凍乾器中降低溫度到約-45℃，之後保持其在約-45℃達約3小時；(ii)施加約80毫托之真空；(iii)增加溫度至約-30℃(以每分鐘約0.5℃的速率)並在約80毫托之真空下保持在約-30℃達約15小時；(iv)增加溫度至約15℃(以每分鐘約0.5℃的速率)；及/或(v)在約80毫托之真空下保持溫度在約15℃達約20小時；以及(d)獲得凍乾醫藥組成物。在一些具體實施例中，組成物在凍乾之前經過至少約-50℃之溫度。在一些具體實施例中，方法可以藉由以下編號的具體實施例之任一或多個來改變。

【0486】在一些具體實施例中，在凍乾方法之前將醫藥組成物滅菌。在一些具體實施例中，醫藥組成物通過使用過濾器，例如，微孔膜的過濾(例如，無菌過濾)來滅菌。

【0487】在一些實施例中、過濾器包括尼龍、聚碳酸酯、乙酸纖維素、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚四氟乙烯(PTFE)、聚醚碸(PES)、或其任何組合。

【0488】在一些實施例中，過濾器是聚醚碸(PES)膜過濾器或聚四氟乙烯(PTFE)膜過濾器。在一些具體實施例

中，過濾器具有孔徑為約0.01 μm、約0.02 μm、約0.05 μm、約0.08 μm、約0.1 μm、約0.2 μm、約0.3 μm、約0.4 μm、約0.5 μm、或約1 μm。

【0489】在一些具體實施例中，藉由過濾實質上從醫藥組成物中除去一或多種微生物(例如，細菌、黴菌、或酵母菌)和粒子。

【0490】在一些具體實施例中，方法包含下述步驟：

i)在低於0℃的第一溫度冷卻醫藥組成物達第一時間期間；

ii)在低於0℃的第二溫度並在低於760托的減壓下自步驟(i)的所得混合物移除一或多種溶劑達第二時間期間。

【0491】在一些具體實施例中，方法包含選自下述的一或多種步驟：

0a)分配醫藥組成物於無菌小瓶；

ia)以從每分鐘約0.1℃至每分鐘約5℃的速率冷卻醫藥組成物到範圍從約-20℃至約-80℃的第一溫度；

ib)在第一溫度保持醫藥組成物達範圍從約1小時至約6小時的第一時間期間；

iia)將醫藥組成物經範圍從約1毫托至1000毫托的減壓且以從每分鐘約0.1℃至每分鐘約5℃的速率回溫醫藥組成物到範圍從約-10℃至-50℃的第二溫度；

iib)在第二溫度下且在減壓下保持醫藥組成物或範圍從約10小時至約30小時的第二時間期間；

iiia)以氮填充無菌小瓶；以及

iiib)加蓋並壓接無菌小瓶。

【0492】在一些具體實施例中，醫藥組成物包含一或多種耳用治療劑(例如，聽覺損失治療劑)與泊洛沙姆(poloxamer)。在一些具體實施例中，醫藥組成物包含一或多種耳用治療劑(例如，聽覺損失治療劑)與泊洛沙姆(poloxamer)407。在一些具體實施例中，醫藥組成物包含一或多種耳用治療劑(例如，聽覺損失治療劑)與經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407。

【0493】在一些具體實施例中，醫藥組成物包含CHIR99021、丙戊酸(valproic acid)鈉鹽、泊洛沙姆(poloxamer)、DMSO、及水。在一些具體實施例中，醫藥組成物包含CHIR99021、丙戊酸(valproic acid)鈉鹽、泊洛沙姆(poloxamer)407、DMSO、及水。在一些具體實施例中，醫藥組成物包含CHIR99021、丙戊酸(valproic acid)鈉鹽、經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407、DMSO、及水。

【0494】在一些具體實施例中，方法包含選自下述的一或多種步驟：

0a)分配醫藥組成物於無菌小瓶；

ia)以每分鐘約0.5℃之速率冷卻醫藥組成物到約-45℃之第一溫度；

ib)在第一溫度保持醫藥組成物達約3小時之第一時間期間；

iia)將醫藥組成物經約80毫托至1000毫托之減壓且以每分鐘約0.5℃之速率回溫醫藥組成物至約-30℃之第二溫

度；

iib)在第二溫度下且在減壓下保持醫藥組成物達範圍從約10小時至約15小時之第二時間期間；

iic)以每分鐘約0.5℃之速率回溫醫藥組成物到20℃；

iid)在20℃且在減壓下保持醫藥組成物達20小時，

iiia)以氮填充無菌小瓶；以及

iiib)加蓋並壓接無菌小瓶。

重構溶液的其他態樣

【0495】在一些具體實施例中，藉由添加稀釋劑至本揭露之凍乾醫藥組成物製備重構溶液。

【0496】在一些具體實施例中，本揭露係關於重構凍乾醫藥組成物(如上述或在編號的具體實施例中所述)之方法，方法包含：(a)提供如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物；(b)以醫藥上可接受之稀釋劑重構凍乾醫藥組成物；以及(c)獲得重構之醫藥組成物。

【0497】在一些具體實施例中，重構凍乾醫藥組成物包含溶解凍乾醫藥組成物於醫藥上可接受之稀釋劑。在一些具體實施例中，溶解凍乾醫藥組成物於醫藥上可接受之稀釋劑花費少於約1小時。在一些具體實施例中，溶解凍乾醫藥組成物於醫藥上可接受之稀釋劑花費少於約45分鐘。在一些具體實施例中，溶解凍乾醫藥組成物於醫藥上可接受之稀釋劑花費少於約30分鐘。在一些具體實施例中，溶解凍乾醫藥組成物於醫藥上可接受之稀釋劑花費少

於約15分鐘。在一些具體實施例中，溶解凍乾醫藥組成物於醫藥上可接受之稀釋劑花費少於約10分鐘。

【0498】在一些具體實施例中，重構之醫藥組成物可藉由重構凍乾醫藥組成物之方法獲得。

【0499】在一些具體實施例中，重構之醫藥組成物包含凍乾本揭露之組成物及稀釋劑。

【0500】在一些具體實施例中，組成物重構在少於約1小時。在一些具體實施例中，組成物重構在少於約45分鐘。在一些具體實施例中，組成物重構在少於約30分鐘。在一些具體實施例中，組成物重構在少於約15分鐘。在一些具體實施例中，組成物重構在少於約10分鐘。

【0501】在一些具體實施例中，藉由凍乾本揭露之醫藥組成物而製備凍乾醫藥組成物。

【0502】在一些具體實施例中，藉由本揭露之方法而製備凍乾醫藥組成物。

【0503】在一些具體實施例中，凍乾醫藥組成物包含一或多種耳用治療劑(例如，聽覺損失治療劑)與膠凝劑。

【0504】在一些具體實施例中，稀釋劑包含水及二甲基亞碸(DMSO)。

【0505】在一些具體實施例中，在稀釋劑中DMSO之濃度範圍從約1% w/w至約15% w/w、從約2% w/w至約12% w/w、從約3% w/w至約10% w/w、從約4% w/w至約9% w/w、從約5% w/w至約8% w/w、從約5.5% w/w至約7.5% w/w、從約5.8% w/w至約7% w/w、從約6% w/w至約

6.8% w/w、或從約6.2% w/w至約6.6% w/w。在一些具體實施例中，在稀釋劑中DMSO之濃度為約6.4% w/w。在一些具體實施例中，稀釋劑為於水中之6.4 w/w% DMSO。

【0506】在一些具體實施例中，在重構期間中添加的稀釋劑的量範圍從約1 μL至約6 μL、從約2 μL至約5 μL、從約2.5 μL至約4.5 μL、從約2.8 μL至約4 μL、從約3 μL至約3.8 μL、或從約3.2 μL至約3.6 μL/mg之凍乾醫藥組成物。在一些具體實施例中，在重構期間中添加的稀釋劑的量為約3.4 μL/mg之凍乾醫藥組成物。

【0507】在一些具體實施例中，在重構期間中添加的稀釋劑的量為約20克、約30克、約40克、約50克、約60克、約70克、約80克、約90克、約100克、約120克、約150克、約200克、約300克、約500克、約800克、或約1000克。

【0508】在一些具體實施例中，在重構期間中添加的稀釋劑的量為約0.1mL - 約1.5mL、約0.3 mL - 約1.3 mL、約0.5 mL - 約1.1 mL或約0.7 mL - 約0.9 mL。在一些具體實施例中，在重構期間中添加的稀釋劑的量為約0.85mL。

【0509】在一些具體實施例中，在添加到凍乾醫藥組成物之前，用氮引入稀釋劑達約10秒至約30分鐘、從約20秒至約20分鐘、從約30秒,至約10分鐘、從約40秒至約5分鐘、從約50秒至約3分鐘、或從約1分鐘至約2分鐘。

【0510】在一些具體實施例中，在添加到凍乾醫藥組成物之前，稀釋劑經無菌過濾(例如，使用PES 0.2 μm過濾

器及/或10 mL注射器)。

【0511】在一些具體實施例中，添加後，將凍乾醫藥組成物和稀釋劑的混合物在低於環境溫度的溫度下保持一段時間，從而形成重構溶液。在各種具體實施例中，在不對凍乾醫藥組成物和稀釋劑的混合物進行任何攪拌的情況下進行重構方法(例如，搖動、音波處理或渦旋)。在一些具體實施例中，重構方法包括輕輕旋轉容器(例如，小瓶)以混合凍乾醫藥組成物和稀釋劑，及/或輕輕敲打容器(例如，小瓶)，直到凍乾醫藥組成物和稀釋劑形成均勻溶液。

【0512】在一些具體實施例中，凍乾醫藥組成物和稀釋劑的混合物保持在溫度範圍從約-10℃至約2℃、從約-5℃至約15℃、從約℃至約10℃、從約1℃至約9℃、或從約2℃至約8℃。在一些具體實施例中，凍乾醫藥組成物和稀釋劑的混合物保持在溫度範圍從約5至8℃。

【0513】在一些具體實施例中，凍乾醫藥組成物和稀釋劑的混合物保持達為約6小時或更少、約3小時或更少、約2小時或更少、約1小時或更少、約50分鐘或更少、約40分鐘或更少、約30分鐘或更少、約20分鐘或更少、或約10分鐘或更少之時間期間(例如，重構時間)。在某些具體實施例中，凍乾醫藥組成物和稀釋劑的混合物保持達20分鐘。

【0514】在一些具體實施例中，重構方法包含添加稀釋劑到凍乾醫藥組成物並儲存小瓶在2至8℃。在一些具體實施例中，重構方法包含添加稀釋劑到凍乾醫藥組成物並

儲存小瓶在 2至8℃且輕輕敲打容器(例如，小瓶)，直到凍乾醫藥組成物和稀釋劑形成均勻溶液。在一些具體實施例中，重構方法包含添加稀釋劑到凍乾醫藥組成物並儲存小瓶在2至8℃且輕輕敲打容器(例如，小瓶)，直到凍乾醫藥組成物和稀釋劑形成均勻溶液而不需音波處理或渦旋(例如，以避免泊洛沙姆(poloxamer)降解或藥物沈澱)。在一些具體實施例中，重構方法包含添加約0.85 mL之稀釋劑到凍乾醫藥組成物並在2至8℃儲存在小瓶且輕輕敲打容器(例如，小瓶)，直到凍乾醫藥組成物和稀釋劑形成均勻溶液而不需音波處理或渦旋。在一些具體實施例中，重構方法包含添加約0.85 mL之稀釋劑到凍乾醫藥組成物並在2至8℃儲存在小瓶且輕輕敲打容器(例如，小瓶)，直到凍乾醫藥組成物和稀釋劑形成均勻溶液，而不需音波處理或渦旋，其中稀釋劑為在水中之6.4 w/w% DMSO。在一些具體實施例中，任何重構方法可用於測量改良的重構時間，例如，例如相對於非凍乾固體形式，本文所討論的改良。在某些具體實施例中，本文揭露之重構時間的改良是使用重構方法具體測量，其中將約0.85 mL的稀釋劑添加至凍乾醫藥組成物中，將小瓶儲存在2至8℃並輕輕敲打直到凍乾的凍乾醫藥組成物和稀釋劑形成均勻溶液，而不需音波處理或渦旋，其中稀釋劑是在水中之6.4 w/w% DMSO。在固定重構時間(例如20分鐘)後可以觀察到改良。

【0515】在一些具體實施例中，重構溶液在環境溫度(例如，介於20℃及26℃)為澄清溶液。

【0516】在一些具體實施例中，重構溶液在環境溫度(例如，介於20℃及26℃)適於注射。

【0517】在一些具體實施例中，重構溶液具有高於環境溫度(例如，介於20℃及26℃；較佳地25℃)且低於人體溫度(例如，介於36℃及39℃；較佳地37℃)之膠凝溫度。

【0518】在一些具體實施例中，重構溶液具有為約2℃或約3℃之膠凝溫度範圍。

【0519】在一些具體實施例中，重構溶液當儲存在溫度範圍從約-10℃至約20℃、從約-5℃至約15℃、從約0℃至約10℃、從約1℃至約9℃、或從約2℃至約8℃為穩定。

【0520】在一些具體實施例中，在使用前，重構溶液儲存達約10分鐘或更長、約20分鐘或更長、約30分鐘或更長、約40分鐘或更長、約50分鐘或更長、約1小時或更長、約2小時或更長、約3小時或更長、約4小時或更長、約5小時或更長,或約6小時或更長。

【0521】在一些具體實施例中，約0.1%或更少、約0.09%或更少、約0.08%或更少、約0.07%或更少、約0.06%或更少、約0.05%或更少、約0.04%或更少、約0.03%或更少、約0.02%或更少,或約0.01%或更少之一或多種耳用治療劑(例如，CHIR99021及/或丙戊酸鈉)在儲存期間降解。

【0522】在一些具體實施例中，重構溶液具有pH值範圍從約4至約13、從約5至約12、從約6至約11、從約6.5至約10.5、或從約7至約10。

【0523】在一些具體實施例中，重構溶液適於在環境

溫度(例如，介於20℃及26℃)通過針(例如，具有內徑為約3.81 mm或更小、約3.43 mm或更小、約3.00 mm或更小、約2.69 mm或更小、約2.39 mm或更小、約2.16 mm或更小、約1.80 mm或更小、約160 mm或更小、約1.37 mm或更小、約1.19 mm或更小、約1.07 mm或更小、約0.84 mm或更小、約0.69 mm或更小、約0.60 mm或更小、約0.51 mm或更小、約0.41 mm或更小、約0.34 mm或更小、約0.31 mm或更小、或約0.26 mm或更小之針)注射。

【0524】在一些具體實施例中，調配注射用之重構溶液於體積為約1 ml或更少、約900 μl或更少、約800 μl或更少、約700 μl或更少、約600 μl或更少、約500 μl或更少、約400 μl或更少、約300 μl或更少、約200 μl或更少、或約100或更少。

【0525】在一些具體實施例中，重構溶液包含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.05 mg/ml至約50 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從1 mg/ml至約1000 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從2 wt%至約50 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以低於15 wt%之濃度存在。

【0526】在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽。在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

【0527】在一些具體實施例中，在重構溶液中的CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.1 mg/ml至約10 mg/ml、從約0.5 mg/ml至約5 mg/ml、從約1 mg/ml至約3.5 mg/ml、或從約2.9 mg/ml至約3.3 mg/ml。在一些具體實施例中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約3.1 mg/ml。

【0528】在一些具體實施例中，在重構溶液中的丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約5 mg/ml至約400 mg/ml、從約10 mg/ml至約200 mg/ml、從約30 mg/ml至約100 mg/ml、或從約86 mg/ml至約92 mg/ml。在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約89 mg/ml。

【0529】在一些具體實施例中，在重構溶液中的泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約5 wt%至約25 wt%、從約10 wt%至約22 wt%、從約12 wt%至約20 wt%、或從約14 wt%至約17 wt%。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約16 wt%。

【0530】在一些具體實施例中，在重構溶液中的DMSO之濃度範圍從約1 wt%至約10 wt%、從約2 wt%至約8 wt%、從約3 wt%至約7 wt%、或從約4 wt%至約6 wt%。在一些具體實施例中，DMSO之濃度為約5 wt%。

【0531】在一些具體實施例中，在重構溶液中介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5

至約1：10、從約1：10至約1：50、從約1：20至約1：35、從約1：25至約1：31、或從約1：27至約1：29。

【0532】在一些具體實施例中，在重構溶液中介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1、從約1：2至約15：1、從約1：1至約8：1、從約2：1至約4：1、或從約2.5：1至約3.5：1。在一些具體實施例中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1。

【0533】在一些具體實施例中，在重構溶液中介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.02：1；介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1；介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.54：1；及/或介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約3.2：1。

【0534】在一些具體實施例中，在重構溶液中的CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約2.9 mg/ml至約3.3 mg/ml；丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約86 mg/ml至約92 mg/ml；泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約14 wt%至約17 wt%；以及DMSO之濃度範圍從約4 wt%至約6 wt%。

【0535】在一些具體實施例中，在重構溶液中的CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約3.2 mg/ml至約3.3 mg/ml；丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約87 mg/ml至約90 mg/ml；泊

洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約14 wt%至約16 wt%；以及DMSO之濃度範圍從約4 wt%至約5 wt%。

【0536】在一些具體實施例中，在重構溶液中的CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約3.1 mg/ml；丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約89 mg/ml；泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約16 wt%；以及DMSO之濃度為約5 wt%。

【0537】在一些具體實施例中，重構溶液包含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.05 mg/ml至約50 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從1 mg/ml至約1000 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從2 wt%至約50 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以低於15 wt%之濃度存在。

【0538】在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽。在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

【0539】在一些具體實施例中，在重構溶液中的CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.1 mg/ml至約10 mg/ml、從約0.5 mg/ml至約5 mg/ml、從約1 mg/ml至約3.5 mg/ml、從約1.9 mg/ml至約2.3 mg/ml。在一些具體實施例中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約2.1 mg/ml。

【0540】在一些具體實施例中，在重構溶液中的丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度 範圍從約5 mg/ml至約400 mg/ml、從約10 mg/ml至約200 mg/ml、從約30 mg/ml至約100 mg/ml、從約56 mg/ml至約62 mg/ml。在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約59 mg/ml。

【0541】在一些具體實施例中，在重構溶液中的泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約5 wt%至約25 wt%、從約10 wt%至約22 wt%、從約12 wt%至約20 wt%、從約14 wt%至約17 wt%。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約15 wt%。

【0542】在一些具體實施例中，在重構溶液中的DMSO之濃度範圍從約1 wt%至約10 wt%、從約2 wt%至約8 wt%、從約3 wt%至約7 wt%、從約4 wt%至約6 wt%。在一些具體實施例中，DMSO之濃度為約5 wt%。

【0543】在一些具體實施例中，在重構溶液中介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10、從約1：10至約1：50、從約1：20至約1：35、從約1：25至約1：31、或從約1：27至約1：29。

【0544】在一些具體實施例中，在重構溶液中介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1、從約1：2至約15：1、從約1：1至約8：1、從約2：1至約4：1、從約2.5：1至約3.5：1。在一些具體實

施例中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1。

【0545】在一些具體實施例中，在重構溶液中介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.016：1；介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1；介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.42：1；及/或介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約1.5：1。

【0546】在一些具體實施例中，在重構溶液中的CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約1.9 mg/ml至約2.3 mg/ml；丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約56 mg/ml至約62 mg/ml；泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約14 wt%至約17 wt%；以及DMSO之濃度範圍從約4 wt%至約6 wt%。

【0547】在一些具體實施例中，在重構溶液中的CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約2.1 mg/ml；丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約59 mg/ml；泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約15 wt%；以及DMSO之濃度為約5 wt%。

【0548】在一些具體實施例中，重構溶液包含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.05 mg/ml至約50 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從1 mg/ml至約1000 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從2 wt%至約50 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以低於15 wt%之濃度存在。

【0549】在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽(例如，丙戊酸鈉)。

【0550】在一些具體實施例中，在重構溶液中的CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.1 mg/ml至約10 mg/ml、從約0.5 mg/ml至約5 mg/ml、從約1 mg/ml至約3.5 mg/ml、或從約1.2 mg/ml至約1.5 mg/ml。在一些具體實施例中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍為約1.4 mg/ml。

【0551】在一些具體實施例中，在重構溶液中的丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約5 mg/ml至約400 mg/ml、從約10 mg/ml至約200 mg/ml、從約30 mg/ml至約100 mg/ml、或從約36 mg/ml至約42 mg/ml。在一些具體實施例中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約39 mg/ml。

【0552】在一些具體實施例中，在重構溶液中的泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約5 wt%至約25 wt%、從約10 wt%至約22 wt%、從約12 wt%至約20 wt%、或從約14 wt%至約17 wt%。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約15 wt%。

【0553】在一些具體實施例中，在重構溶液中的DMSO之濃度範圍從約1 wt%至約10 wt%、從約2 wt%至約

8 wt%、從約3 wt%至約7 wt%、或從約4 wt%至約6 wt%。在一些具體實施例中，DMSO之濃度為約5 wt%。

【0554】在一些具體實施例中，在重構溶液中介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10、從約1：10至約1：50、從約1：20至約1：35、從約1：25至約1：31、或從約1：27至約1：29。

【0555】在一些具體實施例中，在重構溶液中介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1、從約1：2至約15：1、從約1：1至約8：1、從約2：1至約4：1、從約2.5：1至約3.5：1。

【0556】在一些具體實施例中，在重構溶液中介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1；介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.013：1；介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1；介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.23：1；及/或介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約1.8：1。

【0557】在一些具體實施例中，在重構溶液中的CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約1.2 mg/ml至約1.5 mg/ml；丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約36 mg/ml至約42 mg/ml；泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約14 wt%至約17 wt%；以及DMSO之濃度範圍從約4 wt%至約6 wt%。

【0558】在一些具體實施例中，在重構溶液中的CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約1.4 mg/ml；丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約39 mg/ml；泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約15 wt%；以及DMSO之濃度為約5 wt%。

【0559】在一些具體實施例中，重構溶液包含，除了活性劑以外，一或多種之水或緩衝劑；增積劑(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)；穩定劑；張力調節劑；以及舒緩劑。

【0560】在一些具體實施例中，重構溶液包含，除了活性劑以外，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)，且其中，相較於無(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)之可比擬的重構溶液，重構溶液對氧具有較高穩定性及/或輕。在一些具體實施例中，可比擬的重構溶液包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)(例如，未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)。

【0561】在一些具體實施例中，存在於重構溶液中的雜質量為少於約10000百萬分點(ppm)、少於約1000 ppm、少於約100 ppm、少於約10 ppm、少於約1 ppm、或少於約0.1 ppm。

【0562】在一些具體實施例中，雜質係選自下列所組成之群組：1-乙酸酯-2-甲酸酯-1,2-丙二醇、乙酸、甲酸、甲醛、乙醛、及丙醛。

【0563】在一些具體實施例中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中的聚環氧乙烷量為低於約3 %、低於約2 %、低於約1 %、低於約0.5 %、或低於約0.1 %。

【0564】在一些具體實施例中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中具有cLog P為約1或更少之一或多種雜質的總量為從約30 %至約35 %、從約25 %至約29 %、從約20 %至約25 %、從約15 %至約19 %、從約10 %至約14 %、從約5 %至約9 %、或從約0 %至約4 %。

【0565】在一些具體實施例中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中具有沸點為約220℃或更少的一或多種雜質之總量為從約35 %至約40 %、從約30 %至約34 %、從約25 %至約29 %、從約20 %至約25 %、從約15 %至約19 %、從約10 %至約14 %、從約5 %至約9 %、或從約0 %至約4 %。

【0566】在一些具體實施例中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)的可比擬的重構溶液，存在於重構溶液中的一或多種耳用治療劑(例如，聽覺損失治療劑)量為約1.5倍或更高、約1.8倍或更高、約2倍或更高、約2.5倍或更高、約3倍或更高、約5倍或更高、或約10倍或更高。在一些具體實施例中，可

比擬的重構溶液包含未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)。

【0567】在一些具體實施例中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)的可比擬的重構溶液，重構溶液具有一或多種膠凝特性(例如，膠凝溫度、黏度、及/或穩定性)之較低批次間差異(batch-to-batch variability)。在一些具體實施例中，可比擬的重構溶液包含未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)。

【0568】在一些具體實施例中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)的重構溶液，重構溶液具有較低膠凝溫度、較窄膠凝溫度範圍、更持續釋放聽覺損失治療劑、及/或較高黏度。在一些具體實施例中，可比擬的重構溶液包含未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)。

【0569】在一些具體實施例中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)，且其中，重構溶液具有比有未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)而非經純化之泊洛沙姆(poloxamer)的

其他相同組成物之膠凝溫度較低的膠凝溫度，其中，溫度為比有未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)而非本文所述之經純化之泊洛沙姆(poloxamer)的其他相同重構溶液的膠凝溫度約1℃更低、約2℃更低、約3℃更低、約4℃更低、約5℃更低、約6℃更低、約7℃更低、約8℃更低、約9℃更低、約10℃更低、約11℃更低、約12℃更低、或約13℃更低。在其他具體實施例中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)，且其中，重構溶液相較於有未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)而非經純化之泊洛沙姆(poloxamer)之其他相同組成物的膠凝溫度範圍具有較窄膠凝溫度範圍。凝膠溫度範圍是調配物從流體轉變成凝膠的溫度範圍。有未純化之泊洛沙姆(poloxamer)的組成物通常在約10℃的範圍內從流體轉變成凝膠，而有經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)之其他相同組成物則在約2℃至約3℃的範圍內從流體轉變成凝膠。

【0570】在一些具體實施例中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)的可比擬的重構溶液，重構溶液具有降低的降解率。在一些具體實施例中，可比擬的重構溶液包含未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)

407)。

【0571】在一些具體實施例中，重構溶液適於注射(例如，鼓室內注射)。

【0572】在一些具體實施例中，重構溶液維持用於製備凍乾醫藥組成物的醫藥組成物之一或多種流變性質。

【0573】在一些具體實施例中，相較於從不含有經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)的可比擬的凍乾醫藥組成物所製備的重構溶液，重構溶液具有降低的降解率。在一些具體實施例中，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)。

【0574】在一些具體實施例中，重構溶液包含一或多種之水或緩衝劑；增積劑(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)；穩定劑；張力調節劑；以及舒緩劑。

其他組份

【0575】在一些具體實施例中，本揭露之醫藥組成物或重構溶液包含水。

【0576】在一些具體實施例中，本揭露之醫藥組成物或重構溶液包含緩衝劑。緩衝控制重構溶液之pH到範圍從約4至約13、從約5至約12、從約6至約11、從約6.5至約10.5、或從約7至約10。

【0577】緩衝劑的例子包括，但不限於，檸檬酸鹽緩

衝劑、乙酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝劑、氯化銨、碳酸鈣、氯化鈣、檸檬酸鈣、葡乳醛酸鈣、葡庚糖酸鈣、葡萄糖酸鈣、d-葡萄糖酸、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、乳糖酸鈣、丙酸、乙醯丙酸鈣、戊酸、磷酸氫鈣、磷酸、磷酸三鈣、氫氧化磷酸鈣、乙酸鉀、氯化鉀、葡萄糖酸鉀、鉀混合物、磷酸氫二鉀、磷酸二氫鉀、磷酸鉀混合物、乙酸鈉、碳酸氫鈉、氯化鈉、檸檬酸鈉、乳酸鈉、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸鈉混合物、胺丁三醇、胺基磺酸鹽緩衝劑(例如，HEPES)、氫氧化鎂、氫氧化鋁、藻酸、無熱原水、等滲鹽水、林格氏溶液、乙醇及/或其組合。潤滑劑可以選自下述所組成之非限制性群組：硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、氧化矽、滑石、麥芽、二十二酸甘油酯、氫化植物油、聚乙二醇、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、白胺酸、十二基硫酸鎂、十二基硫酸鈉及其組合。

【0578】在一些具體實施例中，緩衝劑包括磷酸鹽緩衝鹽水、TRIS、三乙酸鹽、參HCl-65、檸檬酸鈉、組胺酸、精胺酸、磷酸鈉、tris base-65、羥基乙基澱粉或其任何組合。

【0579】如上所討論，泊洛沙姆(poloxamer)在某些具體實施例中可以用作膠凝劑。醛是包含具有結構-CHO的官能團的化合物，其由與氧雙鍵連接的碳和亦與氫原子鍵合的碳組成。醛，包括甲醛、乙醛和丙醛，是泊洛沙姆(poloxamer)的潛在雜質和降解產物，且例如，當在凝膠中存在泊洛沙姆(poloxamer)時可能形成。凍乾有益地除去測

試組成物中存在的醛。本文所揭露之凍乾組成物亦可比凝膠形式更穩定，例如，就醛量隨時間的存在而言。

【0580】在一些具體實施例中，凍乾從本揭露之組成物中除去醛。

【0581】在一些具體實施例中，例如，由於存在低量的醛，因此在本揭露之凍乾組成物中不需要防腐劑，諸如抗氧化劑。

【0582】在凍乾醫藥組成物的一些具體實施例中，醛之濃度為少於約1、約2、約3、約4、約5或約10 ppm (μg/g)。在凍乾醫藥組成物的一些具體實施例中，醛之濃度為少於約10 ppm(μg/g)。在凍乾醫藥組成物的一些具體實施例中，醛之濃度為少於約5 ppm(μg/g)。在凍乾醫藥組成物的一些具體實施例中，醛之濃度為少於約4 ppm (μg/g)。在凍乾醫藥組成物的一些具體實施例中，醛之濃度為少於約3 ppm(μg/g)。在凍乾醫藥組成物的一些具體實施例中，醛之濃度為少於約2 ppm(μg/g)。在凍乾醫藥組成物的一些具體實施例中，醛之濃度為少於約1 ppm(μg/g)。

【0583】在一些具體實施例中，醛為揮發性醛。

【0584】在一些具體實施例中，醛包含其中各個別的分子具有小於300 Da的分子量的分子。在一些具體實施例中，醛包含其中各個別的分子具有小於200 Da的分子量的分子。在一些具體實施例中，醛包含其中各個別的分子具有小於100 Da的分子量的分子。

【0585】在一些具體實施例中，醛包含甲醛、乙醛、

及/或丙醛。

【0586】抗氧化劑的一些例子包括，但不限於，RRR-A-生育酚，d-A生育酚；d-α生育酚乙酸酯；dl-α生育酚乙酸酯；d-α生育酚酸琥珀酸酯；dl-α生育酚酸琥珀酸酯；β-生育酚；δ生育酚；γ生育酚；生育酚賦形劑，抗壞血酸；棕櫚酸抗壞血酸酯；異抗壞血酸；抗壞血酸鈉；異抗壞血酸鈉；丁基化羥基甲苯；丁基化羥基大茴香醚；無水檸檬酸；反丁烯二酸；蘋果酸；檸檬酸鈉；二水合物；酒石酸；檸檬酸一水合物；依地酸；依地酸二鉀；依地酸二鈉；依地酸鈣二鈉；依地酸鈉；依地酸三鈉；五倍子酸丙酯；甲硫胺酸；一硫甘油；戊酸；焦亞硫酸鉀；亞硫酸氫鉀；焦亞硫酸鈉；丙酸；丙酸鈣；丙酸鈉；五倍子酸十二酯；五倍子酸乙酯；五倍子酸辛酯；甲醛次硫酸鈉；無水亞硫酸鈉；硫代硫酸鈉；二氧化硫；維生素E聚乙二醇琥珀酸酯。

【0587】在一些具體實施例中，本揭露之醫藥組成物不包含抗氧化劑。

【0588】在一些具體實施例中，本揭露之凍乾醫藥組成物不包含抗氧化劑。

【0589】在一些具體實施例中，本揭露之重構凍乾醫藥組成物不包含抗氧化劑。

【0590】在一些具體實施例中，本揭露之醫藥組成物不包含抗氧化劑且具有為少於約1、約2、約3、約4、約5或約10 ppm(μg/g)的醛之濃度。

【0591】在一些具體實施例中，本揭露之凍乾醫藥組成物不包含抗氧化劑且具有為少於約1、約2、約3、約4、約5或約10 ppm(μg/g)的醛之濃度。

【0592】在一些具體實施例中，本揭露之重構醫藥組成物不包含抗氧化劑且具有為少於約1、約2、約3、約4、約5或約10 ppm(μg/g)的醛之濃度。

【0593】在一些具體實施例中，本揭露之醫藥組成物或重構溶液包含增積劑。

【0594】在一些具體實施例中，增積劑包含泊洛沙姆(Poloxamer)(例如，poloxamer 407)、甘露醇、蔗糖、麥芽糖、海藻糖、右旋糖、山梨糖醇、葡萄糖、棉子糖、甘胺酸、組胺酸、聚乙烯基吡咯啶酮(例如、聚乙烯基吡咯啶酮K12或聚乙烯基吡咯啶酮K17)、乳糖或其任何組合。

【0595】在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)(例如，泊洛沙姆(poloxamer)407)為膠凝劑及/或增積劑。在一些具體實施例中，泊洛沙姆(poloxamer)(例如，泊洛沙姆(poloxamer)407)為膠凝劑及增積劑。

【0596】一些具體實施例中，當組成物包含膠凝劑(諸如泊洛沙姆(poloxamer)，例如，泊洛沙姆(Poloxamer)407)時，組成物不包含額外的增積劑(例如，甘露醇、蔗糖、麥芽糖、海藻糖、右旋糖、山梨糖醇、葡萄糖、棉子糖、甘胺酸、組胺酸、聚乙烯基吡咯啶酮(例如、聚乙烯基吡咯啶酮K12或聚乙烯基吡咯啶酮K17)、乳糖或其任何組合)。

【0597】增積劑可以積極地增強凍乾方法，導致就外觀和特性而言改良的乾燥/凍乾產品。

【0598】然而，泊洛沙姆(poloxamer)407的溶液可以在沒有增積劑的情況下凍乾以形成大量的多孔餅(例如，見圖9)，而不是乾燥物質的平片(例如，見圖10)。當將分子諸如丙戊酸鈉(NaVPA)添加到泊洛沙姆(poloxamer)407溶液中時，亦觀察到相同效果。以這種方式生產的聚合性凍乾餅塊(例如，見實施例10的步驟7)很好地重構，並保持與預凍乾溶液相似的流變性質。

【0599】在一些具體實施例中，本揭露之醫藥組成物除了膠凝劑以外不包含增積劑。

【0600】在一些具體實施例中，本揭露之凍乾醫藥組成物除了膠凝劑以外不包含增積劑。

【0601】在一些具體實施例中，本揭露之重構凍乾醫藥組成物除了膠凝劑以外不包含增積劑。

【0602】在一些具體實施例中，本揭露之醫藥組成物或重構溶液包含穩定劑。在一些具體實施例中，穩定劑包括聚乙二醇、糖、抗壞血酸、乙醯半胱胺酸、亞硫酸氫鹽、偏亞硫酸氫鹽、一硫甘油、肌醇、油酸或其任意組合。

【0603】在一些具體實施例中，穩定劑包括低溫保護劑。在一些具體實施例中，低溫保護劑是多元醇(例如，二醇或三元醇、諸如丙二醇(即、1,2-丙二醇)、1,3-丙二醇、甘油、(+/-)-2-甲基-2,4-戊二醇、1,6-己二醇、1,2-丁

二醇、2,3-丁二醇、乙二醇或二乙二醇)、非去污劑磺基甜菜鹼(例如，NDSB-201(3-(1-吡啶并))-1-丙烷磺酸酯)、滲透物(osmolyte)(例如L-脯胺酸或三甲基胺N-氧化物二水合物)、聚合物(例如，聚乙二醇200(PEG 200)、PEG 400、PEG 600、PEG 1000、PEG 3350、PEG 4000、PEG 8000、PEG 10000、PEG 20000、聚乙二醇單甲醚550(mPEG 550)、mPEG 600、mPEG 2000、mPEG 3350、mPEG 4000、mPEG 5000、聚乙烯基吡咯啶酮(例如聚乙烯基吡咯啶酮K 15)、新戊四醇丙氧化物或聚丙二醇P 400)、有機溶劑(例如，二甲亞碸(DMSO)或乙醇)、糖(例如D-(+)-蔗糖、D-山梨糖醇、海藻糖、D-(+)-麥芽糖一水合物、中赤蘚糖醇、木糖醇、myo-肌醇、D-(+)-棉子糖五水合物、D-(+)-海藻糖二水合物、或D-(+)-葡萄糖一水合物)、或鹽(例如，乙酸鋰、氯化鋰、甲酸鋰、硝酸鋰、硫酸鋰、乙酸鎂、氯化鈉、甲酸鈉、丙二酸鈉、硝酸鈉、鈉硫酸鹽、或其任何水合物)或其任何組合。

【0604】在一些具體實施例中，穩定劑包括鹽。在一些具體實施例中，鹽係選自下列所組成之群組：鋰鹽(例如，乙酸鋰、氯化鋰、甲酸鋰、硝酸鋰、硫酸鋰或其任何水合物)、鎂鹽(例如，乙酸鎂或其水合物)、和鈉鹽(例如，氯化鈉、甲酸鈉、丙二酸鈉、硝酸鈉、硫酸鈉、或其任何水合物)。再例如，調配物包含一或多種鈉鹽。又例如，調配物包含氯化鈉。

【0605】在一些具體實施例中，穩定劑包括表面活性

劑。在一些具體實施例中，表面活性劑包含一或多種陰離子表面活性劑(例如2-丙烯醯胺基-2-甲基丙磺酸、十二基硫酸銨、全氟壬酸銨、多庫酯(docusate)、椰油醯基二乙酸二鈉、十二烷基硫酸鎂(magnesium laureth sulfate)、全氟丁烷磺酸、全氟壬酸、全氟辛烷磺酸、全氟辛酸、十二基硫酸鉀、烷基硫酸鈉、十二基硫酸鈉、十二基苯磺酸鈉、月桂酸鈉、十二烷基硫酸鈉、月桂醯基肌胺酸鈉、肉荳蔻醇聚醚硫酸鈉、壬醯氧基苯磺酸鈉、pareth硫酸鈉、硬脂酸鈉、或硫脂)、一或多個陽離子表面活性劑(例如、氯化山萮基三甲基銨、氯化苄烷銨、氯化苯索寧、溴化苄烷銨、溴尼多斯(bronidox)、carbethopendecinium溴化物、西他氯銨、溴化鯨蠟基三甲基銨(cetrimonium bromide)、氯化鯨蠟基三甲基銨(cetrimonium chloride)、十六烷基吡啶鎓氯化物、二癸基二甲基氯化銨、甲基二十八烷基溴化銨、甲基二十八烷基氯化銨、多米芬溴化物(domiphen bromide)、十二基甲基格洛思-10羥基丙基二甲基氯化銨、奧替尼啶(octenidine)二鹽酸鹽、奧拉氟醚(olaflur)、正油基-1,3-丙二胺、pahutoxin、司拉氯銨(stearalkonium chloride)、氫氧化四甲基銨、或通佐溴銨(thonzonium bromide))、一或多種兩性離子表面活性劑(例如，椰油醯胺丙基甜菜鹼、椰油醯胺丙基羥基磺酸甜菜鹼、二棕櫚醯卵磷脂、蛋卵磷脂、羥基磺酸甜菜鹼、卵磷脂、肉荳蔻氧化物、peptitergents、或月桂醯兩性基乙酸鈉)、及/或一或多種非離子表面活性劑(例如，烷基聚醣

苷、cetomacrogol 1000、鯨蠟硬脂醇、鯨蠟醇、椰油醯胺 dea、椰油醯胺 mea、癸基葡萄糖苷、癸基聚葡萄糖、甘油單硬脂酸酯、igepal ca-630、isoceteth-20、十二基葡萄糖苷、麥芽糖苷、單月桂酸甘油酯、抗霉枯草菌素(mycosubtilin)、縮小範圍的乙氧基化物、nonidet p-40、壬苯醇醚-9、壬苯醇醚、np-40、八乙二醇單十二烷基醚、正辛基β-d-硫代葡萄哌喃糖苷、辛基葡萄糖苷、油醇、peg-10向日葵甘油酯、五乙二醇單十二烷基醚、聚多卡醇(polidocanol)、α-生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、泊洛沙姆(例如，泊洛沙姆407)、聚乙氧基化牛脂胺、聚甘油聚蓖麻油酸酯、聚山梨醇酯(例如，聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、或聚山梨醇酯80)、山梨糖醇酐、山梨糖醇酐單月桂酸酯、山梨糖醇酐單硬脂酸酯、山梨糖醇酐三硬脂酸酯、硬脂醇、表面活性素、triton x-100)。

【0606】在一些具體實施例中，本揭露之醫藥組成物或重構溶液包含張力調節劑。

【0607】在一些具體實施例中，張力調節劑包含 NaCl、右旋糖、聚葡萄醣、ficoll、明膠、甘露醇、蔗糖、甘胺酸、甘油、或其任何組合。

【0608】在一些具體實施例中，本揭露之醫藥組成物或重構溶液包含舒緩劑。在一些具體實施例中，舒緩劑包含利多卡因。

【0609】除了這些組分之外，本揭露之醫藥組成物或

重構溶液可包括在醫藥組成物中有用的任何物質。在一些具體實施例中，本揭露之醫藥組成物或重構溶液可包括一或多種醫藥上可接受之賦形劑或輔助成分，諸如但不限於，一或多種溶劑、分散介質、稀釋劑、分散助劑、助懸劑、造粒助劑、崩解劑、填充劑、助流劑、液體媒劑、黏合劑、表面活性劑、等滲劑、增稠劑或乳化劑、緩衝劑、潤滑劑、油、防腐劑、和其他物質。亦可以包括例如蠟、黃油、著色劑、塗佈劑、調味劑和加香劑之賦形劑。醫藥上可接受之賦形劑是本領域中公知(見，例如，Remington's *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, A. R. Gennaro；Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006)。

【0610】稀釋劑的例子可包括，但不限於，碳酸鈣、碳酸鈉、磷酸鈣、磷酸二鈣、硫酸鈣、磷酸氫鈣、磷酸鈉乳糖、蔗糖、纖維素、微晶纖維素、高嶺土、甘露醇、山梨糖醇、肌醇、氯化鈉、乾澱粉、玉米澱粉、糖粉及/或其組合。造粒劑和分散劑可以選自下述所組成的非限制性列表：馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、木薯澱粉、羥乙酸澱粉鈉、黏土、海藻酸、瓜爾膠、柑橘渣、瓊脂、膨潤土、纖維素和木製品、天然海綿、陽離子交換樹脂、碳酸鈣、矽酸鹽、碳酸鈉、交聯聚(乙烯基-吡咯啶酮)(交聯維酮(crospovidone))、羧甲基澱粉鈉(澱粉羥乙酸鈉)、羧甲基纖維素、交聯的羧甲基纖維素鈉(交聯羧甲基纖維素(croscarmellose))、甲基纖維素、預糊化澱粉(澱粉1500)、

微晶澱粉、水不溶性澱粉、羧甲基纖維素鈣、矽酸鋁鎂(VEEGUM®)、十二基硫酸鈉、四級銨化合物及/或其組合。

【0611】表面活性劑及/或乳化劑可包括，但不限於，天然乳化劑(例如，阿拉伯樹膠、瓊脂、藻酸、藻酸鈉、西黃蓍膠、軟骨泥(chondrux)、膽固醇、黃原膠、果膠、明膠、蛋黃、酪蛋白、羊毛脂、膽固醇、蠟和卵磷脂)、膠體黏土(例如，膨潤土[矽酸鋁]和VEEGUM®[矽酸鋁鎂])、長鏈胺基酸衍生物、高分子量醇(例如，硬脂醇、鯨蠟醇、油醇、三乙醯甘油單硬脂酸酯、乙二醇二硬脂酸酯、甘油單硬脂酸酯、和丙二醇單硬脂酸酯、聚乙烯基醇)、卡波姆(carbomer)(例如羧基聚亞甲基、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物和羧乙烯基聚合物)、角叉菜膠、纖維素衍生物(例如，羧甲基纖維素鈉、粉末化纖維素、羥基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、甲基纖維素)、山梨糖醇酐脂肪酸酯(例如，聚氧乙烯山梨糖醇酐單月桂酸酯[TWEEN®20]、聚氧乙烯山梨糖醇酐[TWEEN®60]、聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯[TWEEN®80]、山梨糖醇酐單棕櫚酸酯[SPAN®40]、山梨糖醇酐單硬脂酸酯[SPAN®60]、山梨糖醇酐三硬脂酸酯[SPAN®65]、甘油單油酸酯、山梨糖醇酐單油酸酯[SPAN®80])、聚氧乙烯酯(例如、聚氧乙烯單硬脂酸酯[MYRJ®45]、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、聚甲醛硬脂酸酯和SOLUTOL®)、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二

醇脂肪酸酯(例如，CREMOPHOR®)、聚氧乙烯醚(例如，聚氧乙烯十二基醚[BRIJ® 30])、聚(乙烯基-吡咯啶酮)、二乙二醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、油酸鈉、油酸鉀、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、十二基硫酸鈉、PLURONIC®F 68、POLOXAMER® 188、溴化十六烷基三甲銨、鯨蠟基吡啶鎓氯化物、氯化苄烷銨、多庫酯鈉及/或其組合。

【0612】黏合劑可以是澱粉(例如，玉米澱粉和澱粉糊)；明膠；糖(例如，蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露醇)；天然和合成膠(例如，阿拉伯樹膠、藻酸鈉、愛爾蘭苔蘚萃取物、潘瓦爾膠(panwar gum)、加蒂膠(ghatti gum)、伊薩波爾豆殼的黏液、羧甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥基乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、微晶纖維素、乙酸纖維素、聚(乙烯基-吡咯啶酮)、矽酸鋁鎂(VEEGUM®)和落葉松阿拉伯半乳聚醣(larch arabogalactan))；藻酸鹽；聚環氧乙烷；聚乙二醇；無機鈣鹽；矽酸；聚甲基丙烯酸酯；蠟；水；醇；及其組合或任何其他適合的黏合劑。

【0613】防腐劑的例子可以包括，但不限於，抗氧化劑、螯合劑、抗微生物防腐劑、抗真菌防腐劑、醇防腐劑、酸性防腐劑及/或其他防腐劑。抗氧化劑的例子包括，但不限於，α生育酚、抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基大茴香醚、丁基化羥基甲苯、單硫甘油、

焦亞硫酸氫鉀、丙酸、五倍子酸丙酯、抗壞血酸鈉、亞硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉及/或亞硫酸鈉。螯合劑的例子包括乙二胺四乙酸(EDTA)、檸檬酸一水合物、依地酸二鈉、依地酸二鉀、依地酸、反丁烯二酸、蘋果酸、磷酸、依地酸鈉、酒石酸及/或依地酸三鈉。抗微生物防腐劑的例子包括，但不限於，氯化苄烷銨、氯化苯索寧、苄醇、溴硝醇(bronopol)、西曲美肽(cetrimide)、鯨蠟基吡啶鎓氯化物、洛赫西定(chlorhexidine)、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶(hexetidine)、咪唑啶基脲(imidurea)、酚、苯氧基乙醇、苯基乙基醇、硝酸苯汞、丙二醇及/或乙汞硫柳酸鈉。抗真菌防腐劑的例子包括，但不限於，對羥基苯甲酸丁酯、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羥基苯甲酸、苯甲酸鉀、山梨酸鉀、苯甲酸鈉、丙酸鈉及/或山梨酸。醇防腐劑的例子包括，但不限於，乙醇、聚乙二醇、苯甲醇、酚、酚系化合物、雙酚、氯丁醇、羥基苯甲酸酯及/或苯基乙基醇。酸性防腐劑的例子包括，但不限於，維生素A、維生素C、維生素E、β-胡蘿蔔素、檸檬酸、乙酸、脫氫抗壞血酸、抗壞血酸、山梨酸及/或植酸。其他防腐劑包括，但不限於，生育酚、乙酸生育酚、甲磺酸去鐵敏(deteroxime mesylate)、溴化十六基三甲銨、丁基化羥基大茴香醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、乙二胺、十二基硫酸鈉(SLS)、十二基醚硫酸鈉(SLES)、亞硫酸氫鈉、焦亞硫酸氫鈉、亞硫酸鉀、焦亞硫

酸氫鉀、GLYDANT PLUS®、PHENONIP®、對羥苯甲酸甲酯、GERMALL® 115、GERMABEN®II、NEOLONE™、KATHON™、及/或EUXYL®。

【0614】緩衝劑的例子包括，但不限於，檸檬酸鹽緩衝劑、乙酸鹽緩衝劑、磷酸鹽緩衝劑、氯化銨、碳酸鈣、氯化鈣、檸檬酸鈣、葡乳醛酸鈣、葡庚糖酸鈣、葡萄糖酸鈣、d-葡萄糖酸、甘油磷酸鈣、乳酸鈣、乳糖酸鈣、丙酸、乙醯丙酸鈣、戊酸、磷酸氫鈣、磷酸、磷酸三鈣、氫氧化磷酸鈣、乙酸鉀、氯化鉀、葡萄糖酸鉀、鉀混合物、磷酸氫二鉀、磷酸二氫鉀、磷酸鉀混合物、乙酸鈉、碳酸氫鈉、氯化鈉、檸檬酸鈉、乳酸鈉、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸鈉混合物、胺丁三醇、胺基-磺酸緩衝液(例如，HEPES)、氫氧化鎂、氫氧化鋁、藻酸、無熱原水、等滲鹽水、林格氏溶液、乙基醇及/或其組合。潤滑劑可以選自下述所組成的非限制性群組：硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、氧化矽、滑石、麥芽、二十二酸甘油酯、氫化植物油、聚乙二醇、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、白胺酸、十二基硫酸鎂、十二基硫酸鈉及其組合。

【0615】油的例子包括，但不限於，杏仁(almond)、杏仁(apricot kernel)、酪梨、巴巴蘇、佛手柑、黑當前種子(black current seed)、琉璃苣、杜松、甘菊、油菜籽、香菜、巴西棕櫚、蓖麻、肉桂、可可脂、椰子、魚肝、咖啡、玉米、棉籽、鴯鶓、桉樹、月見草、魚、亞麻籽、香葉草醇、葫蘆、葡萄籽、榛子、牛膝草、肉荳蔻酸異丙

酯、荷荷巴油、夏威夷核果、熏衣草、薰衣草、檸檬、山胡椒、澳洲堅果(macademia nut)、錦葵、芒果種子、菊苣種子、貂皮、肉荳蔻、橄欖、橘子、橘棘鯛魚(orange roughy)、棕櫚、棕櫚仁、桃仁、花生、罌粟籽、南瓜籽、油菜籽、米糠、迷迭香、紅花、檀香、山茶(sasquana)、香薄荷(savoury)、沙棘、芝麻、牛油樹油脂、聚矽氧、大豆、向日葵、茶樹、薊、椿、香根草、核桃和小麥胚芽油以及硬脂酸丁酯、辛酸三酸甘油酯、癸酸caprylic、環甲聚矽氧烷、癸二酸二乙酯、二甲聚矽氧烷360、聚二甲基矽氧烷(simethicone)、肉荳蔻酸異丙酯、礦物油、辛基十二烷醇、油基醇、矽油及/或。

【0616】如本文所用，術語「醫藥上可接受之鹽類」具有其在本領域中的正常含義。在某些具體實施例中，其係指在合理的醫學判斷範圍內適合與個體的組織接觸而沒有過度的毒性、刺激性、過敏反應等，並且與合理的益處/風險比相稱的那些鹽。醫藥上可接受之鹽類是本領域眾所公知。例如，Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences (1977)66：1-19中詳細描述醫藥上可接受之鹽類。本文提供的化合物的醫藥上可接受之鹽類包括衍生自適合的無機和有機酸和鹼者。醫藥上可接受、無毒酸加成鹽的例子是與無機酸(例如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸和過氯酸)或有機酸(例如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的胺基鹽或藉由使用本領域中所用的其他方法，諸如離子交換。其他醫藥上可接受之鹽類包

括己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate)、苯磺酸鹽(besylate)、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽(glucoheptonate)、甘油磷酸、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽(hemisulfate)、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、十二硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸、草酸、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽(pamoate)、果凍酸鹽、過氧硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽(pivalate)、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸酯鹽等。在一些具體實施例中，鹽可從之衍生的有機酸包括，例如，乙酸、丙酸、羥乙酸、丙酮酸、草酸、乳酸、三氟乙酸、順丁烯二酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸等。

【0617】鹽可以在所揭露之化合物的單離和純化過程中原位製備，或分開地製備，例如藉由使母體化合物的游離鹼或游離酸分別與適合的鹼或酸反應。衍生自適當鹼的醫藥上可接受之鹽類包括鹼金屬和鹼土金屬。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、

錳、鋁等。當合適時，進一步醫藥上可接受之鹽類包括鉀、鈉、鈣和鎂鹽。

【0618】「烷基」係指直鏈或支鏈的烴鏈基團，其僅由碳原子和氫原子組成，不包含不飽和度，具有1至10個碳原子(例如，C_{1-10}烷基)。每當其出現於本文，諸如「1至10」的數字範圍係指給定範圍內的各整數；例如，「1至10個碳原子」係指烷基可以由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等組成，至多並包括10個碳原子，儘管本定義亦涵蓋沒有指定數值範圍的術語「烷基」。在一些具體實施例中，「烷基」可以是C_{1-6}烷基。在一些具體實施例中，烷基具有1至10、1至8、1至6、或1至3個碳原子。代表性的飽和直鏈烷基包括，但不限於，-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基和-正己基；而飽和的支鏈烷基包括，但不限於，-異丙基、-第二丁基、-異丁基、-第三丁基、-異戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基丁基等。烷基藉由單鍵連接至母體分子。除非說明書中另有說明，否則烷基視需要地被一或多個取代基取代，取代基獨立地包括：烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、芳基或鹵。在非限制性具體實施例中，經取代之烷基可以選自氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、3-氟丙基、羥基甲基、2-羥基乙基、3-羥基丙基、苄基和苯乙基。

【0619】「烯基」係指僅由碳和氫原子組成的直鏈或

支鏈烴基基團，其含有至少一個雙鍵並且具有2至10個碳原子(即，C_{2-10}烯基)。每當其出現於本文，諸如「2到10」的數值範圍係指給定範圍內的各整數；例如，「2至10個碳原子」係指烯基可以由2個碳原子、3個碳原子等組成，至多並包括10個碳原子。在某些具體實施例中，烯基包含2至8個碳原子。在其他具體實施例中，烯基包含2至6個碳原子(例如，C_{2-6}烯基)。烯基藉由單鍵連接至母體分子結構，例如，乙烯基(ethenyl)(即，乙烯基(vinyl))，丙-1-烯基(即，烯丙基)，丁-1-烯基，戊-1-烯基，戊-1,4-二烯基等。一或多個碳-碳雙鍵可以是內部(諸如，在2-丁烯基中)或末端(例如在1-丁烯基中)。C_{2-4}烯基的例子包括乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、2-甲基丙-2-烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)等等。C_{2-6}烯基的例子包括上述的C_{2-4}烯基以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)、2,3-二甲基-2-丁烯基(C_6)等。烯基的額外例子包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯(C_8)等。除非說明書中另有說明，否則烯基可視需要地被一或多個取代基取代，取代基獨立地包括：烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、芳基或鹵。

【0620】「炔基」係指僅由碳和氫原子組成的直鏈或支鏈烴基基團，其包含至少1個三鍵，具有2至10個碳原子(即，C_{2-10}炔基)。每當其出現於本文，例如「2到10」的數值範圍係指給定範圍內的各整數；例如，「2至10個碳原子」係指炔基可以由2個碳原子、3個碳原子等組成，至

多且包括10個碳原子。在某些具體實施例中，炔基包含2至8個碳原子。在其他具體實施例中，炔基具有2至6個碳原子(例如，C_{2-6}炔基)。炔基藉由單鍵連接至母體分子結構，例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、3-甲基-4-戊烯基、己炔基等。除非說明書中另有說明、否則炔基可以視需要地被一或多個取代基取代，取代基獨立地包括：烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、芳基和鹵。

【0621】「烷氧基」係指基團-O-烷基，包括藉由氧與母體分子結構連接的直鏈、支鏈、飽和環狀構型的1至10個碳原子及其組合。例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、環丙氧基、環己氧基等。「低級烷氧基」係指含有1至6個碳的烷氧基。在一些具體實施例中，C_{1-4}烷氧基是涵蓋1至4個碳原子的直鏈和支鏈烷基的烷氧基。除非說明書中另有說明、否則烷氧基可視需要地被一或多個取代基取代，取代基獨立地包括：烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、芳基和鹵。

【0622】「芳基」係指具有6至14個環原子的基團(例如，C_{6-14}芳族或C_{6-14}芳基)，其具有至少一個具有為碳環的共軛π電子系統的環(例如，苯基、茀基和萘基)。在一些具體實施例中，芳基是C_{6-10}芳基。例如，由經取代之苯衍生物形成並且在環原子上具有自由價的二價基團被稱為經取代之伸苯基基團。在其他具體實施例中，藉由在相應的單價基團的名稱上添加「-亞基(-idene)」來命名藉由從

有自由價之碳原子上去除一個氫原子而得名以「-基」結尾的單價多環狀烴基團所衍生的二價基團，例如，具有二連接點的萘基被稱為亞二氫萘基。每當其出現於本文，數值範圍諸如「6至14芳基」係指給定範圍內的各整數；例如，「 6至14個環原子」係指芳基可以由6個環原子、7個環原子等組成，至多並包括14個環原子。術語包括單環狀或稠合環多環狀(即，共享相鄰的環原子對的環)基團。多環狀芳基包括雙環、三環、四環等。在多環基團中，僅需要一個環為芳族，因此基團諸如二氫茚基涵蓋於芳基定義中。芳基的非限制性例子包括苯基、茀基、萘基、四氫萘基、菲基、蒽基、芴基、吲哚基、二氫茚基等。除非說明書中另有說明，否則芳基部分可以視需要地被一或多個取代基取代，取代基獨立地包括：烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、芳基和鹵。當「芳基」為「甲苯基」時，這術語包括鄰甲苯基、間甲苯基、和對甲苯基中的任何一個。換句話說，「甲苯基」包括衍生自甲苯的三個異構的單價芳族基團中的任何一個。當「芳基」為「二甲苯基」時，這術語包括式$(CH_3)_2C_6H_3$-的單價基團，其衍生自二甲苯的三種異構體：鄰、間和對-(二甲基苯)。

【0623】「環烷基」和「碳環基」各自係指僅包含碳和氫並且可以是飽和或部分不飽和的單環或多環狀基團。如果碳環包含至少一個雙鍵，則部分不飽和的環烷基可被稱為「環烯基」，或如果碳環包含至少一個三鍵，則可被稱為「環炔基」。環烷基包括具有3至13個環原子的基團

(即，C_{3-13}環烷基)。每當其出現於本文，諸如「3至10」的數值範圍係指給定範圍內的各整數；例如，「3至13個碳原子」係指環烷基可以由3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子等組成，至多且包括13個碳原子。術語「環烷基」還包括不包含雜原子的橋聯和螺-稠合的環狀結構。術語亦包括單環狀或稠合環多環狀(即，共享相鄰的環原子對的環)基團。多環狀芳基包括雙環、三環、四環等。在一些具體實施例中，「環烷基」可以是C_{3-8}環烷基。在一些具體實施例中，「環烷基」可以是C_{3-5}環烷基。環烷基的說明性例子包括，但不限於，以下部分：C_{3-6}碳環基包括，但不限於，環丙基(C_3)、環丁基(C_4)、環戊基(C_5)、環戊烯基(C_5)、環己基(C_6)、環己烯基(C_6)、環己二烯基(C_6)等。C_{3-7}碳環基的例子包括降冰片基(C_7)。C_{3-8}碳環基的例子包括上述的C_{3-7}碳環基以及環庚基(C_7)、環庚二烯基(C_7)、環庚三烯基(C_7)、環辛基(C_8)、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.2]辛基等。C_{3-13}碳環基的例子包括上述的C_{3-8}碳環基以及八氫-1H茚基、十氫萘基、螺[4.5]癸基等。除非說明書中另有說明、否則環烷基可視需要地被一或多個取代基取代，取代基獨立地包括：烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、芳基和鹵。術語「環烯基」和「環炔基」反映對「環烷基」的上述描述，其中前綴「烷」分別被「烯」或「炔」代替，及母體「烯基」或「炔基」術語如本文所述。例如，環烯基可具有3至13個環原子，諸如5至8個環原子。在一些具體實施例中，環炔基可具有5至13個

環原子。

【0624】如本文所用，「共價鍵」或「直接鍵」係指連接二基團的單鍵。

【0625】「鹵」、「鹵化物」或者「鹵素」係指氟、氯、溴或碘。術語「鹵烷基」、「鹵烯基」、「鹵炔基」和「鹵烷氧基」包括經一或多個鹵基團或其組合取代的烷基、烯基、炔基和烷氧基結構。例如，術語「氟烷基」和「氟烷氧基」分別包括其中鹵為氟的鹵烷基和鹵烷氧基，例如，但不限於，三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。烷基、烯基、炔基和烷氧基各者如本文所定義，並且可以視需要地如本文所定義進一步經取代。

使用方法

【0626】在某些具體實施例中，本揭露係關於藉由使用本文揭露之組成物誘導、促進或增強內耳組織，特別是內耳支持細胞和髮細胞的生長、增殖或再生。一些具體實施例係關於用於控制幹細胞增殖的方法，其包含誘導幹性同時抑制分化的初始階段和隨後的幹細胞分化成組織細胞的階段。

【0627】當根據本揭露之方法用髮細胞再生劑處理耳蝸支持細胞或前庭支持細胞群時，無論該體是活體內或活體外，經處理的支持細胞均呈現出幹樣行為，其中經處理的支持細胞具有增殖和分化的能力，且更具體地說，分化

為耳蝸髮細胞或前庭髮細胞。在一些情況下，劑誘導並維持支持細胞以產生子代幹細胞，該子代幹細胞可以分裂許多代並維持使高比例的所得細胞分化為髮細胞的能力。在某些具體實施例中，增殖之幹細胞表現選自下述之一或多者的幹細胞標記：Lgr5、Sox2、Opeml、Phex、lin28、Lgr6、週期蛋白D1、Msx1、Myb、Kit、Gdnf3、Zic3、Dppa3、Dppa4、Dppa5、Nanog、Esrrb、Rex1、Dnmt3a、Dnmt3b、Dnmt3l、Utf1、Tcl1,℃t4、Klf4、Pax6、Six2、Zic1、Zic2、Otx2、Bmi1、CDX2、STAT3、Smad1、Smad2、smad2/3、smad4、smad5、及smad7。較佳地，增殖之幹細胞表現選自Lgr5中的一或多者的幹細胞標記。

【0628】在一些具體實施例中，方法可用於在顯著的髮細胞形成之前維持或甚至暫時增加先前存在的支持細胞群的幹性(即，自我更新)。在一些具體實施例中，先前存在的支持細胞群包括內支柱細胞、外支柱細胞、內指狀細胞、Deiter細胞，Hensen細胞、Boettcher細胞及/或Claudius細胞。可以使用代表性顯微樣本以免疫染色(包括細胞計數)和譜系追踪的形態學分析來確認這些細胞類型中一或多種的擴增。在一些具體實施例中，先前存在的支持細胞包括Lgr5+細胞。可使用以免疫染色(包括細胞計數)及qPCR和RNA雜交的形態學分析來確認細胞群中Lgr5的上調。

【0629】有利地，本文描述的方法可以在不使用遺傳操縱下達到這些目標。許多學術研究中使用的生殖系操縱

並不是治療聽覺損失的理想方法。通常，療法較佳涉及不伴有基因療法的小分子、胜肽、抗體、或其他非核酸分子或核酸遞送載體的投予。在某些具體實施例中，療法涉及小有機分子的投予。在一些情況下，通過使用(非遺傳的)治療劑(被注入中耳並擴散到耳蝸)來達成聽覺保護或恢復。

【0630】耳蝸嚴重依賴於目前存在的所有細胞類型，而這些細胞的組織對其功能很重要。支持細胞在神經傳遞質循環和耳蝸力學的扮演重要角色。因此，在柯帝器內維持玫瑰花結圖案可能對功能很重要。基底膜的耳蝸力學活化髮細胞轉導。由於耳蝸力學的高靈敏度，還希望避免細胞團塊。總而言之，即使在增殖後，沿基底膜保持髮細胞和支持細胞的適當分布和關係，很可能是聽覺的理想特徵，因為支持細胞功能和適當力學對正常聽覺是必須的。

【0631】在一些具體實施例中，使用如本文所揭露之組成物處理的聽覺損失是感覺神經聽覺損失或隱藏的聽覺損失。

【0632】感覺神經性聽覺損失約佔聽覺損失的大約90%，且通常是由於耳蝸中髮細胞的損壞或損失而引起。髮細胞損壞和損失的原因很多，本文所述的劑和治療可用於因髮細胞損壞或損失的任何原因引起的感覺神經性聽覺損失的情況。例如，髮細胞可能受到損害，並且噪音暴露可能誘導損失，從而導致噪音誘導的感覺神經性聽覺損失。因此，在一些具體實施例中，感覺神經性聽覺損失是

噪音誘導的感覺神經性聽覺損失。噪音誘導的感覺神經性聽覺損失可能是慢性噪音暴露或急性噪音暴露的結果。耳毒性藥物，例如順鉑及其類似物，胺基糖苷類抗生素、水楊酸鹽及其類似物、或環管利尿劑，亦會引起感覺神經性聽覺損失。在一些具體實施例中，感覺神經性聽覺損失是藥物誘導的感覺神經性聽覺損失。感染可能會損壞耳蝸髮細胞，並且可能是突然的感覺神經性聽覺損失的原因。在一些具體實施例中，感覺神經性聽覺損失是突然的感覺神經性聽覺損失(SSNHL)。突然的感覺神經性聽覺損失亦可能是特發性的。作為人衰老過程的一部分，隨著時間，髮細胞亦可能會損失或損壞。在一些具體實施例中，感覺神經性聽覺損失是與年齡有關的感覺神經性聽覺損失(亦稱為老年失聰)。

【0633】在一些態樣中，本揭露提供協助組織及/或細胞之再生之方法，包含遞送醫藥有效量之本揭露之醫藥組成物或重構溶液到組織及/或細胞。

【0634】在一些態樣中，本揭露提供治療患有與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病、或有發展與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病的風險的個體之方法，包含投予到個體醫藥有效量之本揭露之醫藥組成物或重構溶液。

【0635】在一些態樣中，本揭露提供增加在前庭組織中的前庭細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之本揭露之醫藥組成物或重構溶液至該群。

【0636】在一些態樣中，本揭露提供治療患有前庭病症、或有發展前庭病症之風險的個體之方法，包含投予到個體醫藥有效量之本揭露之醫藥組成物或重構溶液。

【0637】在一些態樣中，本揭露提供增加耳蝸組織中之耳蝸細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之本揭露之醫藥組成物或重構溶液至該群。

【0638】在一些態樣中，本揭露提供治療患有耳蝸病症、或有發展耳蝸病症之風險的個體之方法，包含投予到個體醫藥有效量之本揭露之醫藥組成物或重構溶液。

【0639】在一些態樣中，本揭露提供增加柯帝器中發現的細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之本揭露之醫藥組成物或重構溶液至該群。

【0640】在一些態樣中，本揭露提供增加柯帝器中發現的髮細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之本揭露之醫藥組成物或重構溶液至該群。

【0641】在一些態樣中，本揭露提供增加柯帝器中發現的內髮細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之本揭露之醫藥組成物或重構溶液至該群。

【0642】在一些態樣中，本揭露提供增加柯帝器中發現的外髮細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之本揭露之醫藥組成物或重構溶液至該群。

【0643】在一些態樣中，本揭露提供增加柯帝器中發現的神經元細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之本揭露之醫藥組成物或重構溶液至該群。

【0644】在一些態樣中，本揭露提供治療患有聽覺病症、或有發展聽覺病症之風險的個體之方法，包含投予到個體醫藥有效量之本揭露之醫藥組成物或重構溶液。

【0645】在一些態樣中，本揭露提供用於協助產生組織及/或細胞的本揭露之醫藥組成物或重構溶液。

【0646】在一些態樣中，本揭露提供用於治療患有與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病、或有發展與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病的風險的個體的本揭露之醫藥組成物或重構溶液。

【0647】在一些態樣中，本揭露提供用於增加在前庭組織中的前庭細胞群的本揭露之醫藥組成物或重構溶液。

【0648】在一些態樣中，本揭露提供用於治療患有前庭病症、或有發展前庭病症之風險的個體的本揭露之醫藥組成物或重構溶液。

【0649】在一些態樣中，本揭露提供用於增加耳蝸組織中之耳蝸細胞群的本揭露之醫藥組成物或重構溶液。

【0650】在一些態樣中，本揭露提供用於治療患有耳蝸病症、或有發展耳蝸病症之風險的個體的本揭露之醫藥組成物或重構溶液。

【0651】在一些態樣中，本揭露提供用於增加柯帝器中發現的細胞群的本揭露之醫藥組成物或重構溶液。

【0652】在一些態樣中，本揭露提供用於增加柯帝器中發現的髮細胞群的本揭露之醫藥組成物或重構溶液。

【0653】在一些態樣中，本揭露提供用於增加柯帝器

中發現的內髮細胞群的本揭露之醫藥組成物或重構溶液。

【0654】在一些態樣中，本揭露提供用於增加柯帝器中發現的外髮細胞群的本揭露之醫藥組成物或重構溶液。

【0655】在一些態樣中，本揭露提供用於增加柯帝器中發現的神經元細胞群的本揭露之醫藥組成物或重構溶液。

【0656】在一些態樣中，本揭露提供用於治療患有聽覺病症、或有發展聽覺病症之風險的個體的本揭露之醫藥組成物或重構溶液。

【0657】在一些態樣中，本揭露提供用於製造協助產生組織及/或細胞之藥劑的本揭露之醫藥組成物或重構溶液之用途。

【0658】在一些態樣中，本揭露提供用於製造治療患有與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病、或有發展與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病的風險的個體之藥劑的本揭露之醫藥組成物或重構溶液之用途。

【0659】在一些態樣中，本揭露提供用於製造增加在前庭組織中的前庭細胞群之藥劑的本揭露之醫藥組成物或重構溶液之用途。

【0660】在一些態樣中，本揭露提供用於製造治療患有前庭病症、或有發展前庭病症之風險的個體之藥劑的本揭露之醫藥組成物或重構溶液之用途。

【0661】在一些態樣中，本揭露提供用於製造增加耳蝸組織中之耳蝸細胞群之藥劑的本揭露之醫藥組成物或重

構溶液之用途。

【0662】在一些態樣中，本揭露提供用於製造治療患有耳蝸病症、或有發展耳蝸病症之風險的個體之藥劑的本揭露之醫藥組成物或重構溶液之用途。

【0663】在一些態樣中，本揭露提供用於製造增加柯帝器中發現的細胞群之藥劑的本揭露之醫藥組成物或重構溶液之用途。

【0664】在一些態樣中，本揭露提供用於製造增加柯帝器中發現的髮細胞群之藥劑的本揭露之醫藥組成物或重構溶液之用途。

【0665】在一些態樣中，本揭露提供用於製造增加柯帝器中發現的內髮細胞群之藥劑的本揭露之醫藥組成物或重構溶液之用途。

【0666】在一些態樣中，本揭露提供用於製造增加柯帝器中發現的外髮細胞群之藥劑的本揭露之醫藥組成物或重構溶液之用途。

【0667】在一些態樣中，本揭露提供用於製造增加柯帝器中發現的神經元細胞群之藥劑的本揭露之醫藥組成物或重構溶液之用途。

【0668】本揭露之凍乾醫藥組成物或重構溶液之用途，於製造治療患有聽覺病症、或有發展聽覺病症之風險的個體之藥劑。

【0669】在一些具體實施例中，本揭露之醫藥組成物或重構溶液鼓膜外遞送(即，到鼓膜上)。

【0670】在一些具體實施例中，本揭露之醫藥組成物或重構溶液鼓室內遞送(即，到中耳)。

【0671】在一些具體實施例中，本揭露之醫藥組成物或重構溶液連續遞送。

【0672】在一些具體實施例中，本揭露之醫藥組成物或重構溶液作為單次快速注射遞送。

【0673】在一些具體實施例中，注射約約1 ml或更少、約900 μl或更少、約800 μl或更少、約700 μl或更少、約600 μl或更少、約500 μl或更少、約400 μl或更少、約300 μl或更少、約200 μl或更少、或約100或更少之醫藥組成物或重構溶液。

【0674】在一些具體實施例中，本揭露之醫藥組成物或重構溶液在給定劑量中可能以足以遞送從約0.0001 mg/kg至約10 mg/kg、從約0.001 mg/kg至約10 mg/kg、從約0.005 mg/kg至約10 mg/kg、從約0.01 mg/kg至約10 mg/kg、從約0.05 mg/kg至約10 mg/kg、從約0.1 mg/kg至約10 mg/kg、從約1 mg/kg至約10 mg/kg、從約2 mg/kg至約10 mg/kg、從約5 mg/kg至約10 mg/kg、從約0.0001 mg/kg至約5 mg/kg、從約0.001 mg/kg至約5 mg/kg、從約0.005 mg/kg至約5 mg/kg、從約0.01 mg/kg至約5 mg/kg、從約0.05 mg/kg至約5 mg/kg、從約0.1 mg/kg至約5 mg/kg、從約1 mg/kg至約5 mg/kg、從約2 mg/kg至約5 mg/kg、從約0.0001 mg/kg至約2.5 mg/kg、從約0.001 mg/kg至約2.5 mg/kg、從約0.005 mg/kg至約2.5 mg/kg、從約0.01 mg/kg至

約2.5 mg/kg、從約0.05 mg/kg至約2.5 mg/kg、從約0.1 mg/kg至約2.5 mg/kg、從約1 mg/kg至約2.5 mg/kg、從約2 mg/kg至約2.5 mg/kg、從約0.0001 mg/kg至約1 mg/kg、從約0.001 mg/kg至約1 mg/kg、從約0.005 mg/kg至約1 mg/kg、從約0.01 mg/kg至約1 mg/kg、從約0.05 mg/kg至約1 mg/kg、從約0.1 mg/kg至約1 mg/kg、從約0.0001 mg/kg至約0.25 mg/kg、從約0.001 mg/kg至約0.25 mg/kg、從約0.005 mg/kg至約0.25 mg/kg、從約0.01 mg/kg至約0.25 mg/kg、從約0.05 mg/kg至約0.25 mg/kg、或從約0.1 mg/kg至約0.25 mg/kg之治療劑及/或預防劑(例如，mRNA)的劑量投予，其中1 mg/kg(mpk)的劑量提供 1 mg之治療劑及/或預防劑/1 kg之個體體重。在一些具體實施例中，可投予LNP之治療劑及/或預防劑(例如，mRNA)的約0.001 mg/kg至約10 mg/kg之劑量。在一些具體實施例中，可投予劑量為約0.005 mg/kg至約2.5 mg/kg之治療劑及/或預防劑。在一些具體實施例中，可投予劑量為約0.1 mg/kg至約1 mg/kg。在一些具體實施例中，可投予劑量為約0.05 mg/kg至約0.25 mg/kg。可以每天以相同或不同的量一次或多次投予劑量，以獲得所欲mRNA表現及/或治療、診斷、預防或成像效果的量。所欲劑量可以例如每天三次、每天兩次、一天一次、隔天一次、每三天一次、每週一次、每兩週一次、每三週一次或每四周一次來遞送。在一些具體實施例中、可以使用多次投予(例如，兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二

次、十三次、十四次或更多次投予)來遞送所欲劑量。在一些具體實施例中，可以例如在外科手術之前或之後或在急性疾病、失調或病症的情況下投予單劑。

【0675】在一些具體實施例中，醫藥組成物或重構溶液的投予導致一或多種耳用治療劑(例如，CHIR99021和丙戊酸鈉)的血漿濃度在從10分鐘至約3小時、從約20分鐘至約2小時、或從約30分鐘至約1小時的時間範圍具有最大血漿濃度。

定義

【0676】諸如「一(a)」、「一(an)」和「該」的冠詞可以表示一或多於一，除非有相反說明或從上下文可以明顯看出。如果在給定的產品或過程中存在、使用或與之相關的一、多於一或所有組成員，則在組的一或多個成員之間包括「或」的要求或描述將被認為是滿足，除非有相反說明或從上下文可以明顯看出。本揭露包括具體實施例，其中恰好組的一個成員存在於、使用於給定產品或過程中或與給定產品或過程相關。本揭露包括具體實施例，其中多於一或所有組成員存在於、使用於給定產品或過程中或與給定產品或過程相關。

【0677】如本文所用，術語「大約」和「約」，應用於一或多個關注值，係指類似於規定的參考值的值。在一些具體實施例中，術語「大約」或「約」係指落入規定的參考值之任一方向(大於或小於)之25%、20%、19%、

18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更少，除非有相反說明或從上下文可以明顯看出(除了此數字超過可能值的100%)。在一些具體實施例中，術語「大約」或「約」係指所述值的+/- 10%。在一些具體實施例中，當用於在LNP的脂質組分中一定量的給定化合物的上下文中時，「約」可以意指所述值的+/- 10%。

【0678】在如本文中使用，表達「A、B或C中的一或多個」、「A、B或C中的一或多個」、「A、B及C中的一或多個」、「一或多個A、B及C」、「選自A、B及C所組成的群組」、「選自A、B及C」等可以互換使用，並且均指從A、B及/或C所組成的群組中之選擇，除非另有說明，否則即為一或多個A、一或多個B、一或多個C或其任何組合。

【0679】如本文所用，術語「增積劑」係指增加醫藥組成物的體積及/或修飾醫藥組成物的一或多種性質(例如，餅的外觀、孔隙率、藥物穩定性、及/或重構時間)。

【0680】如本文所使用的，術語「包含」旨在是開放的並且允許但不要求包括附加元件或步驟。當在本文中使用術語「包含」時，因此亦涵蓋和揭露術語「基本上由...組成」和「由...組成」。在整個說明書中，組成物被描述為具有、包括或包含特定組分的情況下，預期組成物亦基本上由所列舉的組分組成或由所列舉的組分組成。同樣地，在將方法或過程描述為具有，包括或包含特定處理步

驟的情況下，這些過程亦基本上由所列舉的處理步驟組成或由所列舉的處理步驟組成。此外，應當理解，只要本發明保持可操作，步驟的順序或執行某些動作的順序就無關緊要。而且，可以同時進行二或更多個步驟或動作。

【0681】如本文所用，術語「可比擬的醫藥組成物」係指與被比較的醫藥組成物(例如，一或多種耳用治療劑(例如，本文之聽覺損失治療劑)和膠凝劑，及/或一或多種耳用治療劑(例如，聽覺損失治療劑)和膠凝劑的濃度)相比具有可比擬的參數的醫藥組成物。在一些具體實施例中，「可比擬的醫藥組成物」包含相較於所比較的醫藥組成物具有較低純度的泊洛沙姆(poloxamer)(例如，泊洛沙姆(Poloxamer)407)。在一些具體實施例中，「可比擬的醫藥組成物」不包含經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)。在一些具體實施例中，「可比擬的醫藥組成物」包含未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)。

【0682】如本文所用，術語「可比擬的重構溶液」係指具有與被比較的重構溶液相比具有可比擬的參數的重構溶液(例如，本文之一或多種耳用治療劑(例如，聽覺損失治療劑)和膠凝劑及/或一或多種耳用治療劑(例如，聽覺損失治療劑)和膠凝劑的濃度)。在一些具體實施例中，「可比擬的重構溶液」包含相較於所比較的重構溶液具有較低純度的泊洛沙姆(poloxamer)(例如，泊洛沙姆(Poloxamer)

407)。在一些具體實施例中，「可比擬的重構溶液」不包含經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)。在一些具體實施例中，「可比擬的重構溶液」包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)(例如，未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)。

【0683】在一些具體實施例中，「可比擬的重構溶液」由包含泊洛沙姆(poloxamer)(例如，泊洛沙姆(Poloxamer)407)之醫藥組成物製備，其相較於用於製備被比較的重構溶液的醫藥組成物具有較低純度。在一些具體實施例中，「可比擬的重構溶液」由不包含經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)的醫藥組成物製備。在一些具體實施例中，「可比擬的重構溶液」由包含未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)的醫藥組成物製備。

【0684】如本文所用，術語「雜質」係指醫藥組成物不期望的化合物。在一些具體實施例中，雜質選自溶劑、1-乙酸酯-2-甲酸酯-1,2-丙二醇、乙酸、甲酸、甲醛、乙醛、丙醛、低MW泊洛沙姆(poloxamer)和來自CHIR99021和丙戊酸的降解物。

【0685】如本文所用，術語「舒緩劑」係指能夠減輕因將調配物投予到患者而引起的不適之劑。

【0686】如本文所用，術語「穩定劑」係指能夠維持醫藥組成物的一或多種期望性質(例如，降低對因熱、光

或空氣而引起的易降解性)之劑。

【0687】如本文所用，術語「未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)」係指未被純化的泊洛沙姆(例如，藉由本文揭露之方法)。在一些具體實施例中，未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)具有平均分子量為約12 kDa或更小、約11 kDa或更小、約10 kDa或更小、約9 kDa或更小、約8 kDa或更小、或約7 kDa或更小。在一些具體實施例中，未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)(例如，未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407)未藉由任何液液萃取或粒徑排阻層析法純化。

【0688】如本文所用，術語「經純化之泊洛沙姆(poloxamer)」在一些具體實施例中可以指泊洛沙姆，其為具有分子量為至少7250 Da的至少85重量%的泊洛沙姆。在一些具體實施例中，可以藉由以下方法製備經純化之泊洛沙姆(poloxamer)：A. Fakhari, M Corcoran, A Schwarz, Thermogelling Properties of Purified Poloxamer 407, Heliyon (2017), 3(8), e00390。本文闡述如何定義經純化之泊洛沙姆(poloxamer)的許多進一步選擇，包括在所編號的子句和具體實施例中。

【0689】應理解，本揭露提供用於製備本文所述的任何醫藥組成物和重構溶液的方法。本揭露還提供按照實施例中描述的程序製備各種醫藥組成物和重構溶液的詳細方法。

【0690】應當理解，在整個說明書中，當組成物被描述為具有、包括或包含特定組分時，可以預期組成物亦基本上由所列舉的組分組成或由所列舉的組分組成。同樣地，在將方法或過程描述為具有、包括或包含特定處理步驟的情況下，這些過程亦基本上由所列舉的處理步驟組成或由所列舉的處理步驟組成。此外，應當理解，只要本發明保持可操作，步驟的順序或執行某些動作的順序就無關緊要。而且，可以同時進行二或更多個步驟或動作。

【0691】應當理解，除非另有說明，否則對治療方法的任何描述均包括使用化合物以提供本文所述的治療或預防，以及使用化合物以製備用於治療或防止此病症的藥劑。治療包括對人或非人動物(包括嚙齒動物和其他疾病模式)的治療。

【0692】如本文所用，術語「無菌」係指被處理及/或處置為不含細菌或其他活微生物的溶液、產品、設備或玻璃器皿。

【0693】如本文所用，術語「個體」可與術語「有其需要之個體」互換，兩者均指患有疾病或具有發展疾病的增加風險的個體。「個體」包括哺乳動物。哺乳動物可以是例如人或適當的非人哺乳動物，諸如靈長類動物、小鼠、大鼠、狗、貓、牛、馬、山羊、駱駝、綿羊或豬。個體亦可以是鳥或禽。在一具體實施例中、哺乳動物是人。有其需要之個體可以是先前已經被診斷或鑑定為患有銘記疾病(Imprinting disorder)的個體。有其需要之個體亦可以

是患有(例如正遭受)銘記疾病的個體。或者，有其需要之個體可以是相對於廣大群體具有發展此失調的增加風險的個體(即，相對於廣大群體傾向於發展此失調的個體)。有其需要之個體可以患有難治性或抗性銘記疾病(即，對治療無反應或尚未反應的銘記疾病)。個體在治療開始時可能具有抗性，或者在治療期間可能變得抗性。在一些具體實施例中，有其需要之個體對所有已知的針對銘記疾病的有效療法接受並失敗。在一些具體實施例中，有其需要之個體接受至少一種先前療法。在一較佳的具體實施例中，個體患有銘記疾病。

【0694】如本文所用，術語「滅菌」係指使用例如0.2微米的過濾器確保除去不期望的污染(包括細菌、黴菌和酵母菌以及粒子)的方法。用於液體滅菌的過濾器材料包括但不限於尼龍、聚碳酸酯、乙酸纖維素、聚偏二氟乙烯(PVDF)和聚醚碸(PES)。

【0695】如本文所用，術語「張力」係指有效滲透性的測量量。在一些具體實施例中，張力係指有效滲透壓梯度的測量量，如藉由由半透性膜分開的兩種溶液的水勢所定義。

【0696】如本文所用，術語「張力調節劑」係指能夠將醫藥組成物或溶液的張力改變為期望量之劑。

【0697】如本文所用，術語「治療(treating)或(treat)」描述為了對抗疾病、病狀或失調之目的對患者的管理和照護，並且包括投予本揭露化合物、或其醫藥上可

接受之鹽類、同質多形體或溶劑合物，以減輕疾病、病症或失調的症狀或併發症，或消除疾病、病症或失調。術語「治療」還可包括活體外處理細胞或動物模式。

【0698】應當理解，本揭露的化合物或其醫藥上可接受之鹽類、同質多形體或溶劑合物可以或亦可以用於預防相關疾病、病症或失調，或用於鑑定適合此目的的候選者

【0699】如本文所用，術語「預防(preventing)、(prevent)」、或「保護免於」描述減輕或消除此疾病、病症或失調的症狀或併發症的發作。

【0700】應當理解，發明所屬技術領域中具有通常知識者可以參考一般參考文本來獲得對本文所討論的已知技術或等效技術的詳細描述。這些文本包括Ausubel等人，*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc.(2005)；Sambrook等人，*Molecular Cloning, A Laboratory Manual*(3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York(2000)；Coligan等人，*Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.；Enna等人，*Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.；Fingl等人，*The Pharmacological Basis of Therapeutics*(1975), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990)。當然，在製作或使用本揭露之一個態樣時，亦可以參考這些文本。

【0701】如本文所用，術語「醫藥組成物」是包含以

適於投予到個體的形式的本揭露之耳用治療劑(例如，聽覺損失治療劑)的調配物。在一具體實施例中，醫藥組成物為散裝或單位劑型。單位劑型是多種形式中的任一種，包括例如囊劑、IV袋、錠劑、氣霧劑吸入器或小瓶上的單個泵。組成物單位劑量中的活性成分(例如，所揭露之化合物或其鹽、水合物、溶劑合物或異構體的調配物)的量是有效量，並根據所涉及的特定治療而變化。發明所屬技術領域中具有通常知識者將理解，有時有必要根據患者的年齡和狀況對劑量進行常規改變。劑量亦將取決於投予路徑。考慮多種路徑，包括口服、肺、直腸、腸胃外、經皮、皮下、靜脈內、肌肉內、腹膜內、吸入、頰、舌下、胸膜內、鞘內、鼻內等。用於本揭露之化合物的局部或經皮投予的劑型包括粉劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠劑、溶液、貼劑和吸入劑。在一個具體實施例中、將活性化合物在無菌條件下與醫藥上可接受之載體以及與所需的任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0702】如本文所用，術語「醫藥上可接受」係指在合理的醫學判斷範圍內適合與人和動物組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理的利益/風險比相稱之那些化合物、陰離子、陽離子、材料、組成物、載劑及/或劑型。

【0703】如本文所用，術語「醫藥上可接受之賦形劑」係指用於製備通常是安全、無毒且生物學上或其他態樣均非所欲的醫藥組成物的賦形劑，並且包括獸醫學使用

以及人醫藥使用可接受的賦形劑。如說明書和請求項中所用的「醫藥上可接受之賦形劑」包括一或一以上的此等賦形劑。

【0704】應理解，將本揭露之醫藥組成物調配成與其預期的投予路徑相容。投予路徑的例子包括腸胃外，例如，靜脈內、皮內、皮下、口服(例如，吸入)、經皮(局部)、和經黏膜投予。用於腸胃外、皮內或皮下應用的溶液或懸浮液可包括以下組分：無菌稀釋劑，諸如注射用水、鹽水溶液、不揮發油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗菌劑，諸如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽、以及調節張力的劑，諸如氯化鈉或右旋糖。可用酸或鹼，諸如鹽酸或氫氧化鈉調節pH。腸胃外製劑可以裝入玻璃或塑膠製造的安瓿、一次性注射器或多劑量小瓶中。

【0705】應當理解，本揭露之化合物或醫藥組成物可以以目前用於化學治療處理的許多公知的方法投予至個體。例如，可以將本揭露之化合物注射到血流或體腔中，或者口服或通過皮膚用貼劑施用。選擇的劑量應足以構成有效治療，但又不能高到引起不可接受的副作用。在治療期間和治療之後的合理時期內，應較佳密切監測疾病狀況(例如，銘記疾病等)和患者健康的狀態。

【0706】如本文所用，術語「治療有效量」係指用於治療、改良或預防已鑑定的疾病或病狀，或呈現出可檢測

的治療或抑制效果的醫藥劑的量。可以藉由本領域已知的任何檢定方法來檢測效果。個體的確切有效量將取決於個體的體重、大小和健康；病症的性質和程度；以及選擇用於投予的治療劑或治療劑組合。對於給定情況的治療有效量可以藉由臨床醫師的能力和判斷範圍內的常規實驗來確定。在一個較佳的態樣，待治療的疾病或病症是銘記疾病。

【0707】應當理解，對於任何化合物，可以首先在例如腫瘤細胞的細胞培養檢定中，或者在動物模式中，通常是大鼠、小鼠、兔、狗或豬中，估計治療有效量。動物模式還可用於確定適當的濃度範圍和投予路徑。然後可以將此類資訊用於確定在人體內投予的有用劑量和路徑。可以藉由細胞培養或實驗動物中的標準醫藥程序確定治療/預防功效和毒性，例如，ED_{50}(對50%的群體治療有效的劑量)和LD_{50}(對50%的群體致死的劑量)。毒性和治療效果之間的劑量比是治療指數，並且可以表示為LD_{50}/ED_{50}之比。具有大治療指數的醫藥組成物是較佳。劑量可以在此範圍內變化，取決於所採用的劑型、患者的敏感性和投予路徑。

【0708】調整劑量和投予以提供足夠量的活性劑或維持所需的效果。可以考慮的因素包括疾病狀態的嚴重性、個體的總體健康、個體的年齡、體重和性別、飲食、投予時間和頻率、藥物組合、反應敏感性、和耐受性/對治療之反應。長效醫藥組成物可以每3至4天、每週或每兩週投

予一次，取決於特定調配物的半衰期和清除率。

【0709】包含本揭露的活性化合物的醫藥組成物可以以通常已知的方式來製造，例如，藉由常規的混合、溶解、造粒、糖衣錠製作、粉碎、乳化、囊封、包埋或凍乾方法。可以使用一或多種包含賦形劑及/或助劑的藥醫藥上可接受之載劑以常規方式調配醫藥組成物，所述賦形劑及/或助劑協助將活性化合物處理成可醫藥用的製劑。當然，適當的調配物取決於選擇的投予路徑。

【0710】用於醫藥組成物和劑的調配和製造的一般指南是可獲得的，例如，在Remington's *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, A. R. Gennaro；Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006。常規賦形劑和輔助成分可用於任何醫藥組成物中。

【0711】在一些具體實施例中，本揭露之醫藥組成物或重構溶液經冷藏或冷凍以儲存及/或運輸(例如，儲存在4℃或更低之溫度，諸如於約-150℃及約0℃或介於約-80℃及約-20℃之溫度(例如，約-5℃、-10℃、-15℃、-20℃、-25℃、-30℃、-40℃、-50℃、-60℃、-70℃、-80℃、-90℃、-130℃或-150℃)。在一些具體實施例中，本揭露亦關於增加醫藥組成物或重構溶液穩定性之方法並且藉由儲存醫藥組成物或重構溶液在4℃或更低之溫度，諸如介於約-150℃及約0℃或介於約-80℃及約-20℃之溫度，例如，約-5℃、-10℃、-15℃、-20℃、-25℃、-30℃、-40℃、-50℃、-60℃、-70℃、-80℃、-90℃、-130℃或

-150℃)。

【0712】適用於注射用途的醫藥組成物包括無菌水溶液(在水溶性的情況下)或分散液以及用於即刻製備無菌可注射溶液或分散液的無菌粉末。對於靜脈內投予，適合的載體包括生理鹽水、抑菌水、Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。在所有情況下，組成物必須是無菌，並且應具有一定程度的流動性，以至於容易注射能力存在。其必須在製造和儲存條件下穩定，並且必須進行防腐處理對抗微生物(如細菌和真菌)的污染動作。載劑可以是溶劑或分散介質，其包含例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇和液體聚乙二醇等)、及其適合的混合物。可以例如藉由使用諸如卵磷脂的塗佈，在分散液的情況下藉由維持所需的粒度以及藉由使用表面活性劑來維持適當的流動性。可以藉由各種抗菌和抗真菌劑，例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、抗壞血酸、乙汞硫柳酸鈉等，來達到防止微生物的作用。在許多情況下，較佳在組成物中包括等滲劑，例如糖、多元醇，諸如甘露醇和山梨糖醇、以及氯化鈉。藉由在組成物中包括延遲吸收的劑，例如單硬脂酸鋁和明膠，可以帶來可注射組成物的延長吸收。

【0713】無菌可注射溶液可藉由將在適當的溶劑中所需量的活性化合物與所需的一種或以上列舉的成分的組合合併，然後過濾滅菌來製備。通常，藉由將活性化合物併入到無菌媒劑中來製備分散液，所述無菌媒劑包含基本分

散介質和來自以上那些列舉的所需其他成分。在用於無菌可注射溶液的製備的無菌粉末的情況下，製備方法是真空乾燥和冷凍-乾燥，產生活性成分加上來自其先前無菌過濾溶液的任何額外所需成分的粉末。

【0714】口服組成物通常包含惰性稀釋劑或可食用的醫藥上可接受之載劑。其可以裝入明膠囊劑中或壓成錠劑。為了口服治療投予的目的，可以將活性化合物與賦形劑結合併且以錠劑、片劑或囊劑的形式使用。口服組成物亦可以使用流體載劑製備以用作漱口劑，其中將流體載劑中的化合物口服施用並漱口和吐出或吞嚥。醫藥上相容之黏合劑及/或佐劑材料可以作為組成物的一部分包括在內。錠劑、丸劑、囊劑、片劑等可包含以下任何成分或類似性質的化合物：黏合劑，諸如微晶纖維素、西黃蓍膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖，崩解劑，諸如藻酸、Primogel或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或Sterotes；助流劑，諸如膠體二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如薄荷、水楊酸甲酯或橙調味劑。

【0715】為了藉由吸入投予，將化合物以氣霧劑噴霧的形式從加壓的容器或分配器中遞送，所述容器或分配器包含適合的推進劑，例如，諸如二氧化碳的氣體、或噴霧器。

【0716】全身投予亦可以藉由經黏膜或經皮方式。對於經黏膜或經皮投予，在調配物中使用適合於要滲透的屏障的滲透劑。此滲透劑是本領域公知，並且包括，例如用

於經黏膜施用的清潔劑、膽鹽和梭鏈孢酸衍生物。經黏膜投予可通過使用鼻噴霧劑或貼劑、薄膜、用於頰或舌下施用的錠劑或栓劑來完成。對於經皮投予，將活性化合物調配成軟膏、油膏、乳膏、凝膠、貼劑或微針遞送系統，如本領域通常已知。

【0717】活性化合物可以與醫藥上可接受之載劑一起製備，所述載劑將保護化合物免於從體內快速消除，諸如控制釋放調配物，包括植入物和微囊遞送系統。可以使用生物可降解的生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚羥乙酸、膠原蛋白、聚原酸酯、聚乳酸羥乙酸和聚乳酸。此調配物的製備方法對發明所屬技術領域中具有通常知識者而言是顯而易見。材料亦可以從Alza Corporation and Nova Pharmaceuticals, Inc.商購獲得。脂質體懸浮液(包括靶向具有針對病毒抗原的單株抗體的受感染細胞的脂質體)亦可用作醫藥上可接受之載劑。這些可以根據發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的方法來製備，例如，如美國專利案第4,522,811號中所述

【0718】特別有利的是以劑量單位形式調配口服或腸胃外組成物，以易於投予和劑量均勻。如本文所用，劑量單位形式係指適合作為待治療個體的單位劑量的物理上離散的單位；各單元包含預定量的活性化合物，經計算與所需的醫藥載劑有關聯產生所需的治療效果。本揭露內容的劑量單位形式的說明由活性化合物的獨特特徵和要達到的特定治療效果主宰，並直接取決於其。

【0719】在治療應用中，根據本揭露使用的醫藥組成物的劑量在其他影響所選劑量的因素中根據接受患者的劑、年齡、體重和臨床狀況以及投予療法的臨床醫生或從業者的經驗和判斷而變化。通常，劑量應足以導致減緩並且較佳消退銘記疾病的症狀，並且亦較佳地引起銘記疾病的完全消退。劑量範圍可以從劑量範圍可以從約0.01 mg/kg/天至約5000 mg/kg/天。在較佳的態樣中，劑量範圍可以從約1 mg/kg/天至約1000 mg/kg/天。在一個態樣，劑量將在約0.1 mg/天至約50 g/天；約0.1 mg/天至約25 g/天；約0.1 mg/天至約10 g/天；約0.1 mg至約3 g/天；或約0.1 mg至約1 g/天的範圍內，以單次、分次、或連續劑量(可為患者的體重(kg)、體表面積(m^2)和年齡(年)調整劑量)。有效量的醫藥劑是如臨床醫師或其他合格的觀察者所注意之提供客觀可識別的改良者。生存和生長的改良指出消退。如本文所用，術語「劑量有效方式」係指在個體或細胞中產生所需生物效果的活性化合物的量。

【0720】應當理解，醫藥組成物可以與投予說明書一起包括在容器、包裝或分配器中。

【0721】應當理解，對於能夠進一步形成鹽的本揭露之化合物，所有這些形式亦被認為在主張的揭露之範圍內。

【0722】如本文所用，術語「醫藥上可接受之鹽類」係指本揭露化合物的衍生物，其中母體化合物藉由製備其酸式鹽或鹼式鹽而被修飾。醫藥上可接受之鹽類的例子包

括，但不限於，鹼性殘基(諸如胺)的礦物或有機酸鹽、酸性殘基(諸如羧酸)的鹼或有機鹽等。醫藥上可接受之鹽類包括例如由無毒的無機酸或有機酸形所成的母體化合物的常規無毒鹽或四級銨鹽。例如，此常規的無毒鹽包括，但不限於，衍生自選自2-乙醯氧基苯甲酸、2-羥基乙烷磺酸、乙酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氫鹽、碳酸、檸檬酸、依地酸鹽、乙烷二磺酸、1,2-乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡萄庚酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥乙酸、對乙醯胺基苯胂酸(glycollyarsanilic)、己基間苯二酚、海巴明酸(hydrabamic)、氫溴酸、鹽酸、氫碘酸、羥基順丁烯二酸、羥基萘甲酸、羥乙磺酸、乳酸、乳糖酸、乳酸、十二基磺酸、順丁烯二酸、蘋果酸、苦杏仁酸、甲烷磺酸、萘磺酸(napsylic)、硝酸、草酸、帕莫酸、泛酸、苯基乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、亞乙酸(subacetic)、琥珀酸、胺磺酸、對胺基苯磺酸、硫酸、鞣酸、酒石酸、甲苯磺酸、及常見之胺酸，例如甘胺酸、丙胺酸、苯基丙胺酸、精胺酸等之無機及有機酸所衍生者。

【0723】醫藥上可接受之鹽類的其他例子包括己酸、環戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、黏康酸等。本揭露亦涵蓋當母體化合物中存在的酸性質子被金屬離子(例如鹼金屬離

子、鹼土金屬離子或鋁離子)替代時形成的鹽；或與諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇、N-甲基葡萄糖胺等的有機鹼之配位。以鹽的形式，應理解化合物與鹽的陽離子或陰離子的比例可以為1：1、或除1：1以外的任何比例，例如3：1、2：1、1：2、或1：3。

【0724】應理解，所有提及的醫藥上可接受之鹽類均包括同一鹽的本文定義的溶劑加成形式(溶劑合物)或晶體形式(同質多形體)。

【0725】應理解，本揭露之化合物亦可以製備成酯，例如，醫藥上可接受之酯。例如，化合物中的羧酸官能團可以被轉化為其相應的酯，例如，甲酯、乙酯或其他酯。同樣，化合物中的醇基團可以轉化為其相應的酯，例如，乙酸酯、丙酸酯或其他酯。

【0726】在某些具體實施例中，應理解，本揭露之化合物可以是本文揭露之任何化合物的前藥(可以包括酯)。

【0727】在某些具體實施例中，應理解，本揭露之化合物亦可以與其他化合物一起製備為共晶體。

【0728】化合物或其醫藥上可接受之鹽類經口服、經鼻、經皮、經肺、經吸入、經頰、經舌下、腹膜內、皮下、肌肉內、靜脈內、直腸、胸膜內、鞘內和腸胃外投予。在一個具體實施例中、化合物經口服投予。發明所屬技術領域中具有通常知識者將認知到某些投予路徑的優點。

【0729】根據多種因素選擇使用化合物的劑量方案、

所述因素包括患者的類型、種族、年齡、體重、性別和醫療狀況；待治療病症的嚴重程度；投予路徑；患者的腎和肝功能；以及所使用的特定化合物或其鹽。普通技術的醫師或獸醫可以容易地確定並處方預防、抵抗或阻止病症進展所需的藥物有效量。

【0730】用於調配和投予所揭露之本揭露化合物的技術可以在*Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA(1995)中找到。在一個具體實施例中，本文所述的化合物及其醫藥上可接受之鹽類與醫藥上可接受之載劑或稀釋劑組合用於醫藥製劑中。適合的醫藥上可接受之載劑包括惰性固體填充劑或稀釋劑和無菌水溶液或有機溶液。化合物將以足以提供本文所述範圍內的所欲劑量的量存在於此醫藥組成物中。

【0731】除非另有說明，否則本文中使用的所有百分比和比率均以重量計。從不同的實施例，本揭露之其他特徵和優點是顯而易見。所提供的實施例說明可用於實踐本揭露之不同組分和方法。實施例不限制所主張的揭露。基於本揭露，技術人員可以識別和採用有用於實踐本揭露之其他組分和方法。

【0732】在給出範圍之處，包括端點。再者，應當理解，除非另外指出或從上下文和發明所屬技術領域中具有通常知識者的理解中顯而易見，否則在本揭露的不同具體實施例中，表示為範圍的值可以假定為所述範圍內的任何

特定值或子範圍，除非上下文另有明確規定，否則至範圍的下限之單位的十分之一。

【0733】文引用的所有刊物和專利文件都藉由引用方式併入本文，就好像各此類刊物或文件均被明確地和單獨地指示藉由引用方式併入本文。引用刊物和專利文件無意於承認任何相關的先前技術，亦不構成對其內容或日期的任何承認。

【0734】現在已經藉由書面描述的方式描述本發明，發明所屬技術領域中具有通常知識者將認知到本發明可以在各種具體實施例中實踐，並且前述描述和下面實施例是出於說明目的而非限制接下來的請求項。

實施例

實施例1：製備組成物CHIR99021、丙戊酸(valproic acid)、泊洛沙姆(poloxamer)407、及DMSO。

【0735】*泊洛沙姆(poloxamer)溶液的製備：*將17 g之泊洛沙姆(poloxamer)407緩慢添加到不斷攪拌的70 ml之冰冷磷酸鹽緩衝鹽水中。將所得混合物在冰上(或在冷室中)攪拌過夜以溶解泊洛沙姆(poloxamer)。加入額外的磷酸鹽緩衝鹽水直到達到100 ml的總體積。在測試物件調配物之前，使用0.2 um過濾器過濾所得泊洛沙姆(poloxamer)溶液。然後可以將此溶液保存在4℃下。

【0736】*CHIR99021溶液的製備*：將55.6 mg之CHIR99021溶解在DMSO中至終體積為1 mL。可將所得混

合物緩慢加熱至約37℃並渦旋以確保CHIR99021溶解。

【0737】*CHIR99021、丙戊酸、泊洛沙姆(poloxamer)407和DMSO的組成物的製備：*在約4℃下將87.6 mg之丙戊酸添加到0.95 ml之所製備的泊洛沙姆(poloxamer)407溶液中，且將所得混合物在約350 rpm下15分鐘以溶解丙戊酸。

【0738】為了製備1 ml的凝膠，將25 μl的CHIR99021溶液和25 μl的DMSO加入到包含丙戊酸的泊洛沙姆(poloxamer)40溶液中。CHIR99021可以從溶液中出來，並將混合物可以在37℃溫育至再溶解CHIR99021，然後冷卻至約4℃以形成可流動的混合物。終濃度：1.39 mg/mL的CHIR99021，87.6 mg/mL的VPA，5 wt%的DMSO和16 wt%的泊洛沙姆(Poloxamer)407。組成物在約37℃形成凝膠。

在此實施例中，丙戊酸係指丙戊酸鈉。

實施例2：用於冷凍乾燥的CHIR99021、丙戊酸鈉、泊洛沙姆(poloxamer)407和DMSO的組成物的製備和穩定性分析。

【0739】*泊洛沙姆(poloxamer)407水溶液的製備：*向錐形瓶中加入249.0 g之冷純水。用頂置式攪拌器攪拌水，同時在1小時內小增量添加總計51.0 g的泊洛沙姆(poloxamer)407粉末。然後將包含泊洛沙姆(poloxamer)407-水混合物的燒瓶密封，並在0-8℃冷卻過夜，以使泊洛沙姆(poloxamer)407完全溶解，得到澄清的

均勻溶液。

【0740】*CHIR99021 DMSO溶液的製備：*向20 mL容量瓶中加入1.32 g之CHIR99021，然後加入18 mL之DMSO。將混合物攪拌或輕輕渦旋。然後將混合物溫熱至約37℃(但不高於37℃)10分鐘或直到得到澄清溶液。反覆溫和渦旋和加熱，直到形成澄清黃色溶液。將額外的DMSO添加到溶液中以達到20 ml的最終體積，並將溶液在燒瓶中輕輕混合以獲得澄清黃色溶液。溶液可以儲存在0-8℃冰箱直到需要。溶液在使用前必須在37℃加熱下解凍直到觀察到無混濁或沉澱物，並且可能需要間歇渦旋。

【0741】*泊洛沙姆(poloxamer)407、丙戊酸鈉、CHIR99021和DMSO溶液的製備：*在帶有磁力攪拌棒的1升玻璃燒杯中添加291.6 g之冷泊洛沙姆(poloxamer)407水溶液。然後將包含泊洛沙姆(poloxamer)溶液的燒杯放入冰浴中，並將溶液輕輕混合。在連續攪拌的同時，將26.6 g之丙戊酸鈉粉末以小部分添加到泊洛沙姆(poloxamer)水溶液中。攪拌所得混合物直至丙戊酸鈉完全溶解。在攪拌下將15 mL(16.5克)的CHIR99021 DMSO溶液逐滴加到泊洛沙姆(poloxamer)/丙戊酸鈉溶液中。攪拌所得混合物直至形成澄清黃色溶液。然後藉由加入等重量的水(334.7克)稀釋溶液。向溶液中噴氮氣1分鐘，然後使用0.2 μM PES膜濾器和PTFE注射器無菌過濾。

【0742】*穩定性分析：*在凍乾之前，藉由HPLC分析過濾的溶液的穩定性。將溶液在室溫下保持4小時，並且

在一段時間期間內藉由HPLC分析溶液的樣本。對於CHIR99021，在4個小時內形成約總共為約4.6%雜質，這表明在溶液之製備和凍乾之間的處理時間可能會影響凍乾組成物的純度。再者，溶液中剩餘約有100%的丙戊酸鈉。

實施例3：CHIR99021、丙戊酸鈉、泊洛沙姆(poloxamer)407和DMSO的組成物的凍乾，以及凍乾組成物的穩定性分析。

【0743】*用單個劑量填充玻璃小瓶：*將無菌玻璃小瓶和無菌塞子的托盤轉移到無菌環境中。對於各5 mL玻璃小瓶，將2.2克之無菌泊洛沙姆(poloxamer)407、丙戊酸鈉和CHIR99021溶液作為單個劑量分配。使用微量移液器或適合的分配器進行分配。然後將塞子無菌地部分插入各小瓶的頸部。

【0744】*泊洛沙姆(poloxamer)407、丙戊酸鈉、CHIR99021、和DMSO溶液的凍乾：*將填充的玻璃小瓶之托盤放在無菌環境中的凍乾器中。將凍乾器中的溫度緩慢降低至-45℃(以每分鐘0.5℃的速率)，然後在-45℃下保持3小時。將80毫托的真空施加至凍乾器。然後將溫度緩慢增加至-30℃(以每分鐘0.5℃的速率)，然後在80毫托的真空下於-30℃保持15小時。然後將溫度緩慢增加至15℃(以每分鐘0.5℃的速率)。將溫度在80毫托的真空下保持15℃20小時。在循環尾聲，將玻璃小瓶在氮氣和真空下塞住，

然後完全釋放真空，同時用氮氣回填凍乾器。將玻璃瓶從凍乾器中移出、加蓋、並在無菌環境中壓接。包含個別劑量的經調配之餅的5 ml玻璃小瓶可以在-20℃下儲存直至使用。

【0745】*穩定性分析：*在黑暗中於75%相對濕度，5℃、室溫、或40℃下儲存時分析凍乾組成物調配物(劑量1)的穩定性。在各個時間點採集樣本，如實施例4中所述重構，並藉由HPLC分析樣本。如下表A和B所示，與75%相對濕度下的40℃相比，CHIR99021在5℃或室溫(環境)下的降解速率降低。剩餘約100%之丙戊酸鈉。

表A.在測試條件下剩餘CHIR99021的百分比。

時間(小時)	40℃/75%相對濕度	環境	5℃
0	96.97%	96.97%	96.97%
19.5		97.05%	
22	96.36%		
47	95.28%		
115.5		96.82%	
118	93.25%		
168	92.27%		96.63%
2個月		95.18%	

表 B. 在相對保留時間的 CHIR99021 雜質百分比。

時間(小時)	40℃ / 75%相對濕度	環境	5℃
0	0.04%	0.04%	0.04%
19.5		0.07%	
22	0.58%		
47	1.10%		
115.5		0.13%	
118	2.40%		
168	2.68%		0.06%
2個月		1.26%	

【0746】測試凍乾組成物調配物(劑量1)的長期穩定性。將組成物在室溫(環境)中於黑暗中保持二個月，並如以下實施例4中所述重構。相較於T=0之0.04%，在不同的保留時間，分析顯示CHIR99021之降解物。與凍乾調配物相比，CHIR99021在溶液調配物中具有增加的雜質形成速率。

實施例4. 來自CHIR99021、丙戊酸鈉、泊洛沙姆(poloxamer)407和DMSO的凍乾組成物的注射劑量的調配和穩定性分析。

【0747】*劑量1的調配：*將6.4克之DMSO添加到包含93.6克之純水的燒杯中。將混合物攪拌3-5分鐘直至均勻。向溶液中噴入氮氣1-2分鐘，然後使用PES 0.2 um過濾器和10-ml注射器無菌過濾至乾淨的容器中。0.85 ml之經過濾的溶液加到在5 ml小瓶中之凍乾組成物(實施例3)，並將混合物在2至8℃下保持20分鐘，或直至形成澄清溶液。

【0748】*劑量2的調配：將*4.6克之泊洛沙姆(poloxamer)407加到包含89.5克之純水的燒杯中。將混合物攪拌，然後在2-8℃保持過夜直至泊洛沙姆(poloxamer)407完全溶解以形成澄清溶液。然後將5.9克之DMSO加入燒杯中，並將溶液攪拌直至均勻。向溶液中噴入氮氣1-2分鐘，然後使用PES 0.2 um過濾器和10-ml注射器無菌過濾至乾淨的容器中。1.4 ml之經過濾的溶液加到在5 ml小瓶中之凍乾組成物(實施例3)，並將混合物在2至8℃下保持20分鐘，或直至形成澄清溶液。

【0749】*劑量3的調配：將*8.4克之泊洛沙姆(poloxamer)407添加到包含85.7克之純水的燒杯中。將混合物攪拌，然後在2-8℃保持過夜直至泊洛沙姆(poloxamer)407完全溶解以形成澄清溶液。然後將5.9克之DMSO加入燒杯中，並將溶液攪拌直至均勻。向溶液中噴入氮氣1-2分鐘，然後使用PES 0.2 um過濾和10-ml注射器無菌過濾至乾淨的容器中。2.1 ml之經過濾的溶液加到在5 ml小瓶中之凍乾組成物(實施例3)，並將該混合物在2至8℃下保持20分鐘，或直至形成澄清溶液。

【0750】*劑量4的調配：將*6.47克之DMSO加入到包含92.35克之純水和1.18克之苯甲醇的燒杯中。將混合物攪拌3-5分鐘直至均勻。向溶液中噴入氮氣1-2分鐘，然後使用聚醚碸(PES) 0.2 um過濾器過濾器和10-ml注射器無菌過濾至乾淨的容器中。0.85 ml之經過濾的溶液加到在5 ml小瓶中之凍乾組成物(實施例3)，並將混合物在2至8℃下保持

20分鐘，或直至形成澄清溶液。

【0751】劑量1-3的代表性組成在下表C中呈現。劑量1的範圍是基於三批凍乾產品和準備好給藥的重構產品的觀察量。劑量2和3的範圍是基於兩批凍乾產品和準備好給藥的重構產品的觀察量。

表C

	劑量 1	劑量 2	劑量 3
CHIR99021(mg/mL)	3.24 - 3.27	2.09 - 2.10	1.44 -1.45
丙戊酸(valproic acid)(mg/mL)	87.16 - 89.33	56.23 - 56.51	48.73 - 38.93
泊洛沙姆(Poloxamer)407 (重量%)	14.87 - 15.2	13.44 – 13.48	14.19 - 14.22
DMSO(重量%)	4.91 - 4.95	5.02 - 5.03	5.29

【0752】*穩定性分析*：在2至8℃冰箱中儲存8小時後，藉由目視檢查和HPLC分析較高濃度的CHIR99021和VPA(與上述調配的劑量1相似)的穩定性。較高濃度的凍乾調配物顯示兩劑在溶液中有效重構8小時。分析結果顯示在下表D中：

表D

測試條件	CHIR99021 濃度(mg/mL)	% 相對誤差	丙戊酸鈉濃度 (mg/mL)	% 相對誤差
Post Lyo	3.47	2.2%	102.9	7.3%
Post Lyo，24 Hrs	3.36	-1.3%	101.0	5.3%
Post Lyo	3.48	2.4%	101.1	5.5%
Post Lyo，24 Hrs	3.42	0.6%	103.1	7.5%

實施例5：製備CHIR99021、丙戊酸鈉、泊洛沙姆

(poloxamer)407和苯甲醇的組成物

【0753】*泊洛沙姆(poloxamer)407水溶液的製備：*向錐形瓶中加入81.0 g之冷純水。用頂置式攪拌器攪拌水，同時在1小時內小增量添加總共為19.0 g的泊洛沙姆(poloxamer)407粉末。然後將包含泊洛沙姆(poloxamer)407-水混合物的燒瓶密封，並在0-8℃冷卻過夜，以使泊洛沙姆(poloxamer)407完全溶解，得到澄清均勻溶液。

【0754】*CHIR99021 DMSO溶液的製備：*向20 mL容量瓶中加入330 mg之CHIR99021，然後加入4 mL之DMSO。將混合物攪拌或輕輕渦旋。然後將混合物加熱到37℃(但不高於37℃)10分鐘或直到得到澄清溶液。反覆溫和渦旋和加熱，直到形成澄清黃色溶液。將額外的DMSO添加至溶液中以達到5 ml的最終體積，並將溶液在燒瓶中輕輕混合以獲得澄清黃色溶液。溶液可以儲存在0-8℃冰箱直到需要。如果溶液在儲存時冷凍，它必須在使用前被解凍(在37℃加熱直至觀察到無混濁或沉澱物，並可能需要間歇渦旋)。

*泊洛沙姆(poloxamer)407、丙戊酸鈉，CHIR99021和苯甲醇溶液的製備：*向帶有磁力攪拌棒的燒杯中加入2.91 g之冷泊洛沙姆(poloxamer)407水溶液。然後將包含泊洛沙姆(poloxamer)溶液的燒杯放入冰浴中，並將溶液輕輕混合。在連續攪拌同時，將280 mg之丙戊酸鈉粉末以小部分添加到泊洛沙姆(poloxamer)水溶液。攪拌所得混合物直至丙戊酸鈉完全溶解。在攪拌同時將150 µl之CHIR99021

DMSO溶液逐滴加到(以防止形成大的沉澱聚集物)泊洛沙姆(poloxamer)/丙戊酸鈉溶液中。攪拌所得混合物直至形成澄清黃色溶液。加入150 μl之苯甲醇，並攪拌混合物直至形成均勻溶液。向溶液中噴入氮氣1分鐘，然後使用0.22 μM聚醚碸(PES)膜過濾器和聚四氟乙烯(PTFE)注射器無菌過濾。

實施例6：製備用於注射的CHIR99021、丙戊酸鈉、泊洛沙姆(poloxamer)407和DMSO的組成物(低且等滲組成物)。

【0755】*泊洛沙姆(poloxamer)407溶液的製備：將*17 g之泊洛沙姆(poloxamer)407緩慢添加到不斷攪拌的83 g之冰冷的磷酸鹽緩衝鹽水中。將所得混合物在冰上(或在冷室中)攪拌過夜以溶解泊洛沙姆(poloxamer)。在測試物件調配物之前，使用0.2 um過濾器過濾所得泊洛沙姆(poloxamer)溶液。然後可以將此溶液儲存在4℃下。

【0756】*CHIR99021 DMSO溶液的製備：*向2 mL容量瓶中加入0.112 g之CHIR99021，然後加入1.5 mL之DMSO。將混合物攪拌或輕輕渦旋。然後將混合物溫熱至約37℃ 10分鐘或直到得到澄清的溶液。反覆溫和渦旋和加熱，直到形成澄清黃色溶液。將額外的DMSO添加至溶液中以達到2 ml的最終體積，並將溶液在燒瓶中輕輕混合以獲得澄清黃色溶液。溶液可以儲存在0-8℃冰箱直到需要。溶液在使用前必須在37℃加熱解凍直到觀察到無混濁或沉澱物，並且可能需要間歇渦旋。

【0757】*泊洛沙姆(poloxamer)407、丙戊酸鈉、CHIR99021和DMSO溶液(低)的製備：*向具有磁力攪拌棒的100-mL玻璃燒杯中添加14.685 g之冷泊洛沙姆(poloxamer)407水溶液。然後將包含泊洛沙姆(poloxamer)溶液的燒杯放入冰浴中，並將溶液輕輕混合。向其中加入0.6 mL之磷酸鹽緩衝鹽水，並攪拌所得混合物。在連續攪拌的同時，將0.1575 g之丙戊酸鈉粉末以小部分加入到泊洛沙姆(poloxamer)水溶液中。攪拌所得混合物直至丙戊酸鈉完全溶解。在攪拌的同時，將50.2 uL的DMSO逐滴加到泊洛沙姆(poloxamer)/丙戊酸鈉溶液中。然後，在攪拌下將99.8 uL的CHIR99021 DMSO溶液逐滴加到泊洛沙姆(poloxamer)/丙戊酸鈉/DMSO溶液中。攪拌所得混合物直至形成澄清黃色溶液。向溶液中噴入氮氣1分鐘，然後使用0.2 μM PES膜濾器和PTFE注射器無菌過濾。組成物在約37℃形成凝膠。

【0758】*泊洛沙姆(poloxamer)407、丙戊酸鈉、CHIR99021、和DMSO溶液(等滲)的製備：*向具有磁力攪拌棒的100-mL玻璃燒杯中添加14.685 g之冷泊洛沙姆(poloxamer)407水溶液。然後將包含泊洛沙姆(poloxamer)溶液的燒杯放入冰浴中，並將溶液輕輕混合。向其中加入0.713 mL之磷酸鹽緩衝鹽水，並攪拌所得混合物。在連續攪拌的同時，將0.0395 g之丙戊酸鈉粉末以小部分添加到泊洛沙姆(poloxamer)水溶液中。攪拌所得混合物直至丙戊酸鈉完全溶解。在攪拌的同時，將13.2 uL的DMSO逐滴加

到泊洛沙姆(poloxamer)/丙戊酸鈉溶液中。然後，在攪拌的同時。將24.3 uL的CHIR99021 DMSO溶液逐滴加泊洛沙姆(poloxamer)/丙戊酸鈉/DMSO溶液中。攪拌所得混合物直至形成澄清黃色溶液。向溶液中噴入氮氣1分鐘，然後使用0.2 μM PES膜濾器和PTFE注射器無菌過濾。組成物在約37℃形成凝膠。

實施例7：活體內小鼠聽覺損失模式

【0759】檢查CHIR99021和丙戊酸(VPA)對有SNHL之小鼠聽覺的影響。十周大的CBA/CaJ小鼠使用既定方法失聰，其中小鼠在≥116 dB暴露於8-16 kHz倍頻程帶噪音2小時(Wang等，2002)。此模式被顯示會導致立即且大量的髮細胞喪失，但亦會損壞其他結構，例如側壁、支持細胞和螺旋神經節，所有這些都可限制可能的聽覺恢復的程度(Wang等，2002)。噪音聽覺後24小時，使用單音脈衝刺激(頻率跨越耳蝸的~80%)獲得聽覺腦幹反應(ABR)，以建立恢復基線。在24小時ABR之後對動物給藥一次。由於治療後的閾值高於變頻耳聲傳射(Distortion product octoacoustic emission) (DPOAE)檢測水平，因此不常規分析變頻耳聲傳射(Distortion product octoacoustic emission) (DPOAE)。使用模擬標準臨床中耳注射技術的拉玻璃移液器，藉由鼓室內注射將CHIR99021和VPA局部遞送至中耳。傳遞媒劑是根據以前的工作採用，使用熱可逆的泊洛沙姆凝膠將藥物傳遞到中耳中，以擴散到耳蝸中(Salt等

人，2011；Wang等人，2009)。CHIR99021和VPA的劑量比活性活體外濃度高數百倍，以解釋先前研究中所述藉由圓窗膜藥物進入的梯度(Plontke等人，2008)。具體地，小鼠投予10 μl之包含87.6mg/ml NaVPA(527mM)和1.39mg/ml CHIR99021(大約3mM)的組成物。使用已建立的技術(Hirose等人，2014)，從7隻動物中取樣外淋巴，並使用質譜法分析，以確定CHIR99021和VPA進入耳蝸。在0.5小時內，檢測到CHIR99021為3.5 μM ± 1.5 μM，而檢測到VPA 310.3 μM ± 51.8 μM。因此，使用鼓室內注射在耳蝸內達到活體外Lgr5+細胞檢定中活化的濃度。

【0760】與先前使用此噪音損傷模式的快速HC死亡的報導一致(Wang等人，2002)，在注射前(損傷後24小時)觀察到的總HC數與在5週媒劑注射動物中觀察到的沒有顯著差異(數據未顯示，n=6，p=0.11)。這支持先前的研究，證實出生後哺乳動物缺乏自發的髮細胞再生(Cox等人，2014；Bramhall等人，2014)。注射後五週，接受CHIR99021/VPA的動物相對於5、10、20(p <0.0001)和28.3(p <0.05)kHz的媒劑注射動物，顯示顯著較低的絕對ABR閾值(圖1)。在經治療動物中所測試的所有頻率中，從損壞後到5週的平均閾值變化顯著較大，其中一些證實閾值恢復高達35 dB(圖1)。

天竺鼠低或等滲測試組成物的研究

【0761】研究使用重400-600 g的有色NIH品系天竺

鼠。實驗是在華盛頓大學機構動物護理和使用委員會批准的方案20180054進行。動物使用遵循美國農業部和國家衛生研究院關於處理和使用實驗動物的準則的政策。

【0762】使用模擬標準臨床中耳注射技術的拉玻璃移液器，藉由鼓室內注射向中耳而向動物投予20 ml或50 ml的測試組成物。所有實驗均按照非恢復程序進行。用100 mg/kg的硫代巴比妥(thiobutabarbital)鈉(Inactin，Sigma，St Louis，MO)麻醉動物。插入聚乙烯氣管套管，並使用機械呼吸機將動物維持在氧氣中0.8至1.2%的異氟烷(isoflurane)。藉由調節呼吸機潮氣量，將潮氣末CO2量維持在接近5%。監測心率和氧飽和度，並使用熱敏電阻控制的加熱毯將核心體溫保持在38℃。

【0763】當在最終生理學測試後對組織學分析時，相對於媒劑處理的動物，CHIR99021+VPA處理的動物的總髮細胞(總HC)、內部髮細胞(IHC)、和外部髮細胞(OHC)的數量增加(總HC=376.0±18.5，IHC=245.9±7.9，OHC=130.1±18.8；平均值±SE)比對(總HC=259.3±29.0 [p <0.01]，IHC=188.6±16.5 [p <0.01]，OHC=75.3±12.4 [p <0.05])(圖2)。

【0764】此活體內研究顯示組成物的組分CHIR99021和VPA在噪音誘導的聽覺損失的小鼠模式中改良聽覺閾值並恢復髮細胞。

實施例8：用包含CHIR99021、NaVPA和泊洛沙姆的重構

凍乾測試組成物治療導致動物模式的聽覺改良

【0765】為了確認包含NaVPA和CHIR99021的重構凍乾組成物證實聽覺損失的治療，評估測試組成物(實施例9)和NaVPA+CHIR99021在動物功效模式中的效果。

【0766】

方法：

噪音暴露

在120 dB SPL下，將10週齡的CBA/CaJ小鼠完全清醒地暴露於8-16 kHz倍頻程帶噪音中二小時。噪音暴露是在工業聽覺雙壁聲音棚中進行。在頂部打開二30 × 19 × 13 cm回響塑料外殼，各包含兩隻單離在不同隔間中的小鼠，其懸吊在指數喇叭(Selenium Corneta HM4750-SLF)下方28 cm的底部。噪音是使用制式的Labview常規數位生成，然後結合Crown功率放大器之TDT RZ6來呈現。聲級由Brüel & Kjær Type 2203聲級計實時監控，並藉由制式軟體追踪。

ABR錄音

【0767】用氯胺酮和賽拉嗪(xylazine)的混合物(80/15 mg/kg，IP)麻醉動物，並將其背側置於具有ES-1自由場揚聲器(Tucker-Davis Technologies)的制式頭部保持器中，自右耳直接側面7 cm。皮下鉑電極(Grass)放置在右耳廓後面(參考)、頂點(活化)和背部皮膚下(基礎)。使用直腸探針監測溫度，並使用基於DC電流為主的等溫墊(FHC)將其保持在38℃附近。使用5 dB的最小步長以20/s的下降強度呈

現持續時間為5 ms單音脈衝(0.5 ms cos^2 R/F)500-1000次，直到無法從視覺上識別出ABR的波I。然後增加刺激量，直到再次出現反應。記錄利用Biosig32和TDT硬體。ABR閾值是在暴露後5、10、20、28.3、和40 kHz，24h和5週，由對實驗治療不知情的操作員獲得。繪製ABR，並使用標準誤差報告。使用兩尾t檢驗比較組之間和組之中從24h到5wk的比較。

鼓室內注射

【0768】在噪音暴露後24小時，在ABR測試之後進行鼓室內注射。將治療組成物維持在低溫下，以降低黏度並允許加載注射器和藉由移液管注射。將1 ml組成物分配、1 ml治療劑分配溶解在冷泊洛沙姆407和伊文思藍(Evans blue)抽到1 ml一次性注射器中，該注射器附有34 cm的聚乙烯塑料管。調整管尺寸，使其緊貼玻璃1.5 mm OD的微毛細管(WPI)，在制式移液器提取器中將其拉至細點，並用鑷子將其折斷至尖端寬度40-60 μm。組合件保持在4℃的黑暗中直到使用。在即將使用之前，將拉動的移液器連接到微型定位器上。給小鼠注射氯胺酮/賽拉嗪(80/15 mg/kg)，並將其腹側定位在制式的頭部保持器中。在手術範圍下，右耳廓底部的軟骨環藉由在腹側無血切口略微擴張，並使用牽開器和鑷子露出了整個耳廓視野。然後使用定位器-管組合件在鼓室膜上打二孔，其大小剛好足以容納移液管。第一個孔用作通氣孔，並在凸的正前方

製作。對於進入孔，移液器對準鼓室膜的後緣，正好位於砧骨 的腹側(鬆弛部)。將移液管放置在適當的位置，從後背到前腹，按下注射器緩慢填充中耳，直到多餘的泊洛沙姆開始從通氣孔中出來。然後應用局部利多卡因，並允許小鼠在加熱燈下恢復。小鼠在24小時內顯示正常活動水平，並且沒有中耳感染或手術併發症。

組織處理

【0769】在所有過程尾聲時，使用戊巴比妥對小鼠深度麻醉，並用在0.1 M磷酸鹽緩衝液中的4%多聚甲醛經心灌注。然後將耳蝸取出並置於相同的固定液中24小時，之後將其轉移至0.12 M EDTA鈉中，並儲存在4℃下以備後處理。

組織學

【0770】在EDTA鈉中脫鈣72小時後，然後移出柯帝器用於組織學分析。耳蝸在阻斷溶液(PBS中的0.3%Triton X-100和15%熱滅活的驢血清)中通透並阻斷1小時，並在阻斷溶液中於4℃暴露於經稀釋的一級抗體過夜。隨後，對柯帝器進行肌凝蛋白VIIa之免疫檢定，以檢測髮細胞。肌凝蛋白VIIa的一級抗體(Proteus Biosciences，抗-兔子，#25-6790)以1：500的稀釋度使用，且AlexFlour 568二級抗體以1：500的稀釋度使用。將Invitrogen稀釋1：500以檢測一級抗體。用4,6-二甲脒基-2-苯基吲哚(DAPI；Vector

Laboratories)目視細胞核。

【0771】圖5顯示具有低濃度的NaVPA的NaVPA+CHIR99021溶液的結果(例如，見實施例6，但是省略泊洛沙姆)。從圖5看出，在所有頻率下，見到閾值都顯著改良。

【0772】圖4顯示具等滲濃度的NaVPA之NaVPA+CHIR99021溶液的結果(例如，見實施例6，但省略泊洛沙姆)。從圖4看出，在所有頻率下，見到閾值顯著改良。

【0773】圖3顯示重構測試組成物的結果(例如，見實施例10)。從圖3看出，在20kHz和28.3kHz時，見到閾值顯著改良。這證實包含NaVPA、CHIR99021和泊洛沙姆407的重構凍乾組成物在投予NaVPA和CHIR99021是可行策略，因為對聽覺改良的效果類似於投予NaVPA和CHIR99021作為溶液。

實施例9：在耳蝸外淋巴中觀察到的CHIR99021和NaVPA量增加

【0774】NaVPA藥物動力學(圖6)。

【0775】在有和沒有NaCl下測試不同濃度的CHIR99021和NaVPA，以調節滲透壓，以解釋NaVPA對組成物中滲透壓的貢獻。在將組成物施用於圓窗後三小時，從頂部至基部依次取樣耳蝸外淋巴，以測試沿耳蝸長度的NaVPA的總濃度，其中樣本1為極頂部，隨後的各樣本更接近基部，

而第5個樣本被視為極基部。第5次之後的所有樣本均為腦脊髓液。由圖6中的線(4)表示，高滲透壓組成物(藉由添加NaCl)和低NaVPA(14.4mg/ml)顯示少量NaVPA進入耳蝸，並且NaVPA僅存在於接近藥物施用位置(基部)。由圖6中的線(3)表示，具有較高量的NaVPA(88.6 mg/ml)之高滲透壓調配物顯示NaVPA增加藥物進入，進一步深入耳蝸。增加NaVPA濃度大約1.5x更高(~130 mg/ml)令人驚訝地顯示耳蝸內NaVPA的濃度增加大約10倍，沿耳蝸長度的增加分布(圖6中的線(2)和(1))。此實施例中的測試組成物包含~15.5% w/v%的P407(例如，見表34)，並且可以按照實施例10的方法製造。

【0776】CHIR99021(CHIR)藥物動力學(圖7)。

【0777】在有和沒有NaCl下測試不同濃度的CHIR99021和NaVPA，以調節滲透壓，以解釋NaVPA對組成物中的滲透壓的貢獻。在將組成物施加到圓窗後三小時，從頂部依次取樣耳蝸外淋巴以測試沿耳蝸長度的總濃度，其中樣本1是極頂部，隨後的各樣本更靠近基部，並且第5個樣本被視為極基部。第5次之後的所有樣本均為腦脊髓液。由圖7中的線(5)表示，從調配物中完全除去NaVPA顯示低CHIR99021進入耳蝸。由圖7中的線(6)表示，高滲透壓調配物(藉由添加NaCl)和低NaVPA(14.4mg/ml)同樣顯示低濃度的CHIR99021進入耳蝸，其不符合頂部。由圖7中的線(4)表示，完全除去NaVPA並用NaCl(24mg/ml)調節滲透壓顯示低CHIR99021進入。

【0778】在圖7中的線(3)表示，具有較高量的NaVPA(88.6 mg/ml)的高滲透壓調配物顯示CHIR99021的藥物進入增加，其亦進一步深入耳蝸。增加NaVPA在組成物中的濃度大約1.5x(~130mg/ml)(圖7中的線(1)和(2))顯示與具有88.6mg/ml NaVPA的組成物(線(3)相比，CHIR99021相似但稍好的進入。這些數據表明，在一定閾值下(最佳在~130 mg/mL NaVPA)，NaVPA令人驚訝地協助CHIR99021 進入耳蝸的幅度為4-14倍。此實施例中的測試組成物包含P407在~15.5% w/v%(例如，見表34)，並且可以按照實施例10的方法製造。

實施例10：用於注射的CHIR99021、丙戊酸鈉、泊洛沙姆407和DMSO的組成物的製備和凍乾(測試組成物)(GMP)。

【0779】步驟1：將6453 g之注射用水(WFI)添加至20 L加套調配容器中。使用加套容器組合件將水溫控制在2-4℃之間。將1322 g之P407分批添加到冷卻水中，同時使用頂置式攪拌器以300 rpm攪拌溶液以初步混合(調節速度以確保混合時無起泡)。水中P407的溫度保持低溫，以確保溶液在實際混合步驟期間自由流動，儘管在此步驟中，溫度控制並不緊要。然後，將P407的儲備溶液用於混合測試組成物的下一步。

【0780】步驟2：稱量709 g之固體丙戊酸鈉，並分批加入上述步驟1的P407水溶液中，同時維持溶液溫度為2至8℃，並使用頂置式攪拌器連續攪拌溶液。調節混合速度

以確保混合時不起泡。藉由設定加套容器的溫度至15℃達到所需的溶液溫度。混合在60分鐘內完成。

【0781】步驟3：稱重26.3 g的CHIR99021，並添加到在標記的清潔玻璃容器中的預熱(在32-35℃下)407 g的DMSO中。使用磁力攪拌板和攪拌棒攪拌溶液，並混合最多60分鐘，直到獲得澄清溶液。同時維持NaVPA-P407 -水溶液的溫度在~15-20℃，使用蠕動泵以~10g/min將CHIR99021-DMSO溶液緩慢加入。

【0782】步驟4：然後藉由在2-8℃下添加8917.4 g之WFI來稀釋在步驟4中獲得的澄清溶液，同時將容器中溶液的溫度維持在20℃。將經稀釋的溶液用氮氣噴入1-2分鐘。

【0783】步驟5：在無菌條件下，使用基於聚醚碸(PES)膜的標準Sartopore® 2，0.2 μm孔徑，1000 cm^2囊狀過濾器過濾經稀釋的溶液。

【0784】步驟6：以個別的劑量填充玻璃小瓶：將無菌玻璃小瓶和無菌塞子的托盤轉移到無菌環境中。對於各5 mL玻璃小瓶，將2.2克之無菌泊洛沙姆407、丙戊酸鈉、和CHIR99021溶液作為個別劑量分配。使用填充機進行分配。然後將塞子無菌地部分插入各小瓶的頸部。組成物在約37℃形成凝膠。

【0785】步驟1 - 6花費約12小時來完成。

【0786】步驟7：泊洛沙姆407、丙戊酸鈉、CHIR99021、和DMSO溶液的凍乾：將填充玻璃的小瓶的托盤在無菌環

境中放入凍乾器中。將凍乾器中的溫度緩慢降低至-45℃(以每分鐘0.5℃的速率)，然後在-45℃下保持3小時。將80毫托的真空施加至凍乾器。然後將溫度緩慢增加至-30℃(以每分鐘0.5℃的速率)，然後在80毫托的真空下於-30℃保持15小時。然後將溫度緩慢增加至15℃(以每分鐘0.5℃的速率)。將溫度在80毫托的真空下保持15℃ 20小時。在循環尾聲時，將玻璃小瓶在氮氣和真空下塞住，然後完全釋放真空，同時用氮氣回填凍乾器。將玻璃瓶從凍乾器中移出、加蓋、並在無菌環境中壓接。包含個別劑量的餅測試組成物的5 ml玻璃小瓶可以在-20°℃下儲存直至使用。

【0787】*關於凍乾循環的注意事項*：為了在步驟6之後形成有用的凍乾產物，重要的是使用由乾燥過程中使用的適當溫度和適當真空壓力所組成的適當凍乾循環(例如，見步驟7)。在沒有適當的凍乾循環下，乾燥的物質可能會形成平片，例如見圖8。圖9中可見的平片是藉由將「濕」測試組成物(即，步驟6的產品)以液態氮在樣本小瓶中冷凍產生。然後藉由在400毫托的真空壓力下在室溫乾燥而將樣本凍乾。使用適合的凍乾週期生產的測試組成物，如上面步驟7中所述，產生如圖9所示的凍乾餅。

實施例11：混合順序

【0788】在實施例中研究其中添加測試組成物的組分(即，混合)的順序(見表26)。

【0789】表26顯示在測試組成物的製造中的不同階段

添加 CHIR99021時的結果。

表 26：測試組成物中組分的添加順序

添加順序	較佳方法，如上實施例所述	預示性實施例 1	預示性實施例 2	預示性實施例 3	預示性實施例 4	預示性實施例 5	替代方法
1	泊洛沙姆(Poloxamer)	水	泊洛沙姆(Poloxamer)	泊洛沙姆(Poloxamer)	泊洛沙姆(Poloxamer)	泊洛沙姆(Poloxamer)	泊洛沙姆(Poloxamer)
2	水	NaVPA	NaVPA	水	CHIR99021 在 DMSO (預溶解)	NaVPA	水
3	NaVPA	泊洛沙姆(Poloxamer)	水	CHIR99021 在 DMSO (預溶解)	水	CHIR99021	NaVPA
4	CHIR99021 在 DMSO(預溶解)	CHIR99021 在 DMSO (預溶解)	CHIR99021 在 DMSO (預溶解)	NaVPA	NaVPA	DMSO	DMSO
5						水	CHIR99021
結果	澄清組成物	預示性結果：大部分很可能是澄清組成物(與較佳方法相比，沒有額外可察覺的好處)。認為泊洛沙姆會比目前的方法花費更多時間來溶解。	預示性結果：大部分很可能是澄清組成物(與較佳方法相比，沒有額外可察覺的好處)。	預示性結果：大部分很可能是澄清組成物。然而，由於 CHIR99021 在溶液中的時間增加，導致可能降解，因此不太理想。 認為泊洛沙姆會比目前的方法花費更多時間來溶解。	基於各組分的溶解度為不溶混合物。	基於各組分的溶解度為不溶混合物。	不溶混合物

【0790】對於可接受的組成物中，CHIR99021儲備溶液在DMSO中的給定的濃度下製備，因為CHIR99021之溶解度在除了極性溶劑，諸如DMSO以外，在幾乎所有的有機溶劑中非常受限。混合順序的第一步驟是在冰上將預先稱重的固體丙戊酸鈉添加到儲備的P407水溶液中。P407溶液的溫度對於將此熱可逆聚合物的黏度保持在液體自由流動狀態是重要的。獲得澄清溶液後，將CHIR99021-DMSO儲備溶液緩慢添加到NaVPA-P407-水溶液。為了避免從溶液中沉澱出CHIR99021，必須緩慢加入CHIR99021-DMSO。在NaVPA已溶解以最小化CHIR99021在溶液中之時間之後，加入CHIR99021-DMSO儲備溶液。已建立對於測試組成物，必須在12小時內完成混合，否則CHIR99021可能開始從溶液中沉澱出來。在溶液中延長時間期間之後，CHIR99021亦開始降解。

實施例12：製備重構流體稀釋劑

【0791】*水和DMSO稀釋劑的製備：*步驟1：向15 L加套的容器中添加注射用水(WFI)(9547 g)。在單獨的1 L容器中稱重DMSO(653 g)。在環境溫度(~20℃)下，在4-6分鐘內將DMSO緩慢添加到容器中的WFI中。使用磁力攪拌板和攪拌棒將溶液連續混合15-20分鐘，同時避免溶液起泡或飛濺。向澄清溶液中噴入氮氣8-10分鐘。

【0792】步驟2：然後在無菌條件下，使用基於PES膜的標準Sartopore® 2，0.2 μm孔徑，1000 cm^2囊狀過濾器對

噴氣的溶液無菌過濾。

【0793】步驟3：將經過濾的溶液無菌地填充到3-mL無菌玻璃小瓶中，使用無菌的Teflon面橡膠塞塞住，並用鋁密封件壓接密封以獲得無菌稀釋劑。

【0794】稀釋劑可用於以下重構程序。

【0795】凍乾測試組成物(CHIR99021、NaVPA和泊洛沙姆)：

【0796】稀釋劑1，0.85 mL+凍乾餅。使用注射器，將0.85 mL加到測試組成物的凍乾餅中，並在冰箱或冰浴(2-8℃)中靜置20分鐘或直到形成澄清溶液。將餅放在冰箱(或冰浴)中時，可能需要輕敲容器的外部以幫助餅溶解在稀釋劑中。為避免組成物降解，最小化攪拌及/或渦旋。

【0797】安慰劑組成物：

【0798】稀釋劑1，0.95 mL+安慰劑餅：使用注射器，將稀釋劑添加到安慰劑餅中，並在冰箱或冰浴(2-8℃)中靜置60分鐘，或直到形成澄清溶液。將餅放在冰箱(或冰浴)中時，可能需要輕敲容器的外部以幫助餅溶解在稀釋劑中。為避免組成物降解，最小化攪拌及/或渦旋。

實施例13：非凍乾組成物的穩定性對比凍乾組成物的穩定性

【0799】當在冷藏條件(2-8℃)下儲存時，「濕」測試組成物(即，非凍乾-見實施例10，步驟1-6)具有差的穩定性。相反地，已經測試凍乾組成物(見實施例10，步驟1-7)

的穩定性在冷藏條件下6個月和在-20℃下儲存2年，並保持穩定。(注意：「濕」測試組成物將在-20℃凍結，這會對測試組成物產生負面影響，因此未研究凍結組成物的穩定性)。

【0800】未凍乾測試組成物的穩定性(使用新鮮混合的溶液，批次NBK29-75)

【0801】將測試組成物新鮮混合(見實施例10的步驟1-6)，儲存在冰箱中，並以0、5、24、48、54、120小時的時間間隔測試NaVPA和CHIR99021的含量和外觀。結果請見圖10和11。

【0802】從圖10和11可以看出，CHIR99021的檢定量從初始量開始隨時間下降，而NaVPA的檢定量在這段時間內保持恆定。測試組成物的溶液在24至48小時之間的某時發展出沉澱並且溶液變得渾濁，然後在冷藏條件下溶液儲存120小時後發展出沉澱。因此，「濕」測試組成物CHIR99021和NaVPA在儲存期間不穩定。

【0803】

重構組成物的穩定性數據

【0804】將凍乾測試組成物在冰箱中用0.85 mL之稀釋劑重構大約30分鐘。重構溶液儲存在冰箱中，並在0、1、2、6、8和24小時的時間間隔測試NaVPA和CHIR99021的藥物含量和外觀。

【0805】重構測試組成物中的NaVPA和CHIR99021檢定量儲存在聚丙烯注射器中，並冷藏保持穩定，初始量保

持6小時，如圖12所示。在8至24小時之間某時，CHIR99021的檢定量從初始量降低37%，而NaVPA的檢定量在這段時間內保持恆定。

【0806】凍乾測試組成物(見實施例10，步驟1-7)的穩定性數據。

【0807】研究凍乾測試組成物的儲存穩定性。將凍乾組成物在具有橡膠封口和壓接密封的玻璃容器中在冷藏下儲存6個月並且在-20℃下儲存24個月。在下表27中指出的各時間間隔，測試凍乾測試組成物的藥物含量。可以看到，凍乾測試組成物在冷藏下保持穩定至少6個月(無分解跡象)，在-20℃保持穩定24個月，如下所示。

【0808】

表27： GMP批次B17030018的凍乾組成物穩定性數據。

時間點(月)	儲存條件	檢定 NaVPA	檢定 CHIR99021
0	釋放	100%	103%
1	冷藏	100%	105%
2	冷藏	100%	105%
3	冷藏	100%	104%
6	冷藏	99%	102%
1	-20	101%	107%
2	-20	100%	107%
3	-20	100%	104%
6	-20	100%	103%
9	-20	99%	102%
12	-20	99%	99%
18	-20	101%	100%
24	-20	98%	100%

實施例14：縮短的凍乾泊洛沙姆的重構時間。

【0809】根據實施例2和3製備凍乾測試組成物。根據

實施例2和3製備凍乾P407；然而，省略添加NaVPA和CHIR99021的步驟。粉末P407(即，未凍乾)可以從BASF獲得。

A)：比較：凍乾測試組成物的重構時間對比凍乾泊洛沙姆的重構時間對比非凍乾泊洛沙姆粉末的溶解時間。

【0810】使用小瓶中的850 μL稀釋劑(見上述例如，稀釋劑製備)對凍乾P407(安慰劑)和粉末P407進行重構。樣本具有有效濃度為16.1% P407和5.4% DMSO。

【0811】表E顯示使用850 μL之稀釋劑的重構時間(或在粉末P407的情況下的溶解時間)。

表E

P407添加作為	使用850 μL之稀釋劑的重構時間
凍乾測試組成物(實施例2及3)	20分鐘
凍乾P407	1小時
粉末P407	1小時

【0812】凍乾測試組成物在添加稀釋劑的20分鐘內重構。發現凍乾P407的重構時間或P407粉末在等量的稀釋劑中的溶解時間為1小時。不希望受任何特定理論的束縛，咸信有機酸的鹽減少凍乾泊洛沙姆的重構時間。

細節B)：有機酸鹽(如丙戊酸鈉)和其他鹽類對凍乾泊洛沙姆的重構時間的影響。

【0813】測試組成物具有16.15%w/v的泊洛沙姆(P407)濃度和533.25mM的丙戊酸鈉濃度。因此，為了探查除丙戊酸鈉以外的鹽對重構時間的影響，凍乾單獨的16.15%濃度的泊洛沙姆溶液或包括533.25mM濃度的鹽(例

如，無機鹽或有機酸鹽)的泊洛沙姆溶液。然後使用重構稀釋劑(6.4% DMSO(wt.%)在水)或以水，重構凍乾材料。結果顯示在表28中。

表28

添加的鹽	對15 ml之溶液添加的鹽(g)	mM濃度	重構時間(分鐘)	
			以水	水+DMSO
16.15 % w/v P407(無鹽)	控制組		102	90
測試組成物(即，NaVPA)	控制組	533.25	**20**	**20**
丙戊酸鈉	1.329 g	533.25	**20**	**25**
2-(丙-2-炔-1-基)辛酸鈉	1.634 g	533.25	**4**	**4**
丙戊酸鎂	2.485 g	533.25	**14**	**14**
氯化鈉	0.468 g	533.25	150	150
磷酸鉀	1.392 g	533.25	180之尾聲未溶解	
氯化鈣	0.888 g	533.25	180之尾聲維持塞塊	
氯化鎂	0.762 g	533.25	180	180
氯化鉀	0.597 g	533.25	180	168
碳酸氫鈉	0.670 g	533.25	180之尾聲未溶解	

【0814】由於添加有機酸鹽諸如丙戊酸鈉、二丙戊酸鎂(丙戊酸鎂)、2-(丙-2-炔-1-基)辛酸鈉(亦稱為(例如2-己基-4-戊炔酸的鈉鹽)，大幅改良凍乾泊洛沙姆的重構時間，且發現為4-20分鐘。可以看出，諸如丙戊酸鈉(NaVPA)、二丙戊酸鎂、和2-(丙-2-炔-1-基)辛酸鈉之有機酸鹽對改良凍乾泊洛沙姆的重構時間影響最大。凍乾泊洛沙姆的重構速率的順序大致為：(泊洛沙姆+有機酸鹽)>單獨泊洛沙姆>(泊洛沙姆+無機酸鹽)之順序。

實施例15A：泊洛沙姆407(P407)的純化

【0815】泊洛沙姆407的純化係指除去殘留的較小的聚合物鏈，諸如單體和二聚體，從而提供更一致的膠凝特

性。根據公開之程序純化P407：A. Fakhari, M Corcoran, A Schwarz, *Thermogelling Properties of Purified Poloxamer 407*, Heliyon (2017), 3(8), e00390。除非另有說明，否則未經純化的P407意指尚未進行純化方法。相反地，純化意指已經進行某種形式的純化方法。在大多數情況下，未經純化的P407是直接從供應商處獲得的材料，且無需任何進一步操作即可使用。

【0816】使用兩種HPLC方法特徵化泊洛沙姆407：RPLC-CAD(具有電暈充電氣霧劑檢測器的反相液體層析法)和SEC-CAD(具有相同電暈CAD檢測器的粒徑排阻層析法)。泊洛沙姆407沒有發色團，且因此傳統的紫外線(UV)檢測器無法檢測到。CAD檢測器是質量敏感檢測器，其工作方式類似於質譜儀檢測器。

【0817】粒徑排阻層析法(SEC)

【0818】粒徑排阻層析法(SEC)用於藉由基於分子大小(流體力學半徑)分離組分，然後用CAD檢測來特徵化泊洛沙姆407。藉此，大分子先於小分子洗提。P407可能包含殘留的嵌段和二嵌段聚合物雜質，這些雜質藉由此方法分離和檢測。表29詳細介紹用於泊洛沙姆407特徵化的SEC方法。用此方法測定的峰面積百分比代表質量百分比。所有測試的泊洛沙姆407批次均顯示雙峰分佈，具有所欲MW峰(三嵌段共聚物)和低MW峰(認為是PEO嵌段和PEO-PPO二嵌段雜質)，如圖13-15所示。一些批次的P407亦顯示HMW肩峰在主峰之前洗提。

【0819】兩種HPLC方法的分析條件如下。

表29：用於P407特徵化的SEC-CAD方法

參數	值
管柱	Yarra SEC-2000，3 mm，145A孔徑，4.6 x 300 mm具保護管柱
管柱溫度	30℃
具有電暈CAD的檢測	35℃，冪函數=1.70，數據=10/sec
流速	0.4 mL/min
移動相A	90：10：0.05 ACN：H2O：甲酸
等度	100% A達15分鐘
總運行時間	15.00分鐘
注射體積	5 mL

【0820】在一批泊洛沙姆407中，既有較高的(HMW)雜質，亦有較低的分子量(LMW)雜質(見圖13-15)。分析顯示，在一批P407中，LMW雜質多於HMW雜質(見圖13-15)。使用1,450 Da至35,000 Da範圍內的聚乙二醇標準品生成六點分子量校準曲線-見圖16。PEG標準品為聚乙二醇EasiVials(2mL)，Agilent，部件號PL 2070-0201。HMW餾份對應於相對於PEG標準品為分子量> 17,350 Da。所欲MW餾份對應於相對於PEG標準品為7,250和17,350 Da之間洗提的組分。LMW餾份對應於相對於PEG標準品為分子量<7,250 Da。

【0821】下表總結泊洛沙姆407批次的SEC-CAD分析(峰面積%代表質量百分比)。所採用的純化過程顯示去除HMW雜質並減少LMW雜質的量，這導致經純化批次中所欲MW類的百分比更高。

【0822】

表 30：經純化之泊洛沙姆和商購產品中雜質的比較。

描述	HMW 雜質	所欲 MW	LMW 雜質
經純化之泊洛沙姆 (Poloxamer)013-180 (開始批次 GNA17521C)	0.0%	91.8%	8.2%
BASF 50424592，批次 GNA17521C	0.0%	79.6%	20.4%
BASF 50424592，批次 GNA17822C	0.2%	81.3%	18.5%
光譜 P1166，批次 2EJ0206	0.3%	76.9%	22.8%
BASF 50259531，批次 WPYJ595B	0.1%	76.1%	23.8%

【0823】相對於PEG校準標準品，對於經純化和未經純化的P407批次，計算Mp(峰分子量)、Mn(數量平均分子量)、Mw(重量平均分子量)、和PDI(多分散性指數，Pd=Mw/Mn)。批次013-180是藉由液液萃取技術純化的泊洛沙姆。

【0824】

表 Xba：未經純化和經純化之 P407 的 Mn、Mw 和 PDI

樣本	Mn(數量平均分子量，Da)*	Mw(重量平均分子量，Da)*	PDI(多分散性指數)
BASF 50424592，批次 GNA17822C	10638	11561	1.09
廠內純化批次 013-180	11277	11787	1.05
廠內純化批次 NBK29-81	11170	11801	1.06

*相對於 PEG 標準品的分子量

表 XBb：未經純化和經純化之 P407 的 Mp

樣本	Mp 峰 1(分子量，所欲 MW 峰的最大峰，Da)*	Mp 峰 2(分子量，LMW 峰的最大峰，Da)*
BASF 50424592，批次 GNA17822C	12299	5010
廠內純化批次 013-180	12292	5508
廠內純化批次 NBK29-81	12290	5299

*相對於 PEG 標準品的分子量

【0825】未經純化和經純化之泊洛沙姆 407 的累積分子量分布如圖 17 所示。純化導致減少 LMW 雜質。可以看出，經純化之泊洛沙姆 407 具有約 10% 更少的 LMW 雜質(質量計)。

【0826】

反相 HPLC(RP-HPLC)

【0827】反相 HPLC(RP-HPLC)用於特徵化泊洛沙姆 407(P407)純度，藉由基於疏水性分離組分，然後用電量帶電氣霧劑檢測器(CAD)檢測。下表中詳述的 RP-HPLC 方法用於特徵化 P407 的疏水特性，包括低分子量(LMW)雜質。

【0828】

表 31：用於 P407 特徵化的 RP-HPLC-CAD 方法

參數	值			
管柱	Phenomenex Hydro-RP C18，3.5 mm，4.6 x 50 mm，具保護管柱			
管柱溫度	40℃			
具有電量 CAD 的檢測	35℃，冪函數 = 1.50，數據=10/sec			
流速	1.0 mL/min			
移動相 A	去離子 H2O			
移動相 B	乙腈(LC-MS 等級)			
移動相 C	2-丙醇(LC-MS 等級)			
梯度條件	時間	% A	% B	% C
	0.00	90	10	0
	3.00	75	25	0
	25.00	37.5	12.5	50
	33.00	7.5	2.5	90
	34.00	90	10	0
	37.00	90	10	0
在整個梯度運行中，用於使施加到檢測器的溶劑組成物一致的反梯度				
總運行時間	37.00 分鐘			
注射體積	10 mL			

【0829】見圖 18關於RP-HPLC產生的層析圖。雜質在層析圖中分「區域」(圖 19)。基於在方法開發過程中獲得的實驗結果，假設區域 1和 2對應於LMW嵌段PEO，區域 3和 4對應於二嵌段PEO-PPO，及區域 5對應於所欲三嵌段PEO-PPO-PEO。峰面積百分比用作批次間比較或監測純化的相對基準。

【0830】預期較早的洗提區域更親水，而預期較後洗提區域更疏水。另外，較低分子量聚合物將比相同組成的較高分子量聚合物具有更短的滯留時間。下表顯示幾批次的泊洛沙姆407的峰面積百分比。批次013-180是藉由液液萃取技術純化的泊洛沙姆，而表中列出的所有其他批次都

未經修飾，並如從供應商處接收已經分析。

【0831】

表32：不同批次的泊洛沙姆407的按區域之RP-HPLC峰面積百分比

區域	未經純化之P407 (批次GNA17521C)	經純化之P407(013-180) (開始批次GNA17521C)
1	0.0%	0.0%
2	2.1%	0.0%
3	4.8%	0.3%
4	6.7%	3.4%
5 (所欲P407)	86.4%	96.2%
總計	100.0	99.9

可以看出，P407的純化對於去除LMW雜質是有效。

實施例15B：泊洛沙姆407(P407)純化分析

【0832】產生並分析三批次經純化之泊洛沙姆407。按照相同的液液萃取方法(A. Fakhari, M Corcoran, A Schwarz, Thermogelling Properties of Purified Poloxamer 407, Heliyon (2017), 3(8), e00390)純化批次。藉由SEC分析批次(如上所述)。這三個批次是：批次013-180(來自BASF批次GNA17521C)；批次NBK29-81(來自BASF批次GNA17822C)；和批次NBK29-81A(來自BASF批次GNA17822C)。

【0833】

表 泊洛沙姆 407 批次的 SEC 特徵化

描述	HMW 雜質	所欲 MW	LMW 雜質
BASF 50424592，批次 GNA17822C	0.6%	79.4%	19.9%
BASF 50424592，批次 GNA17521C	0.1%	77.6%	22.3%
BASF 50424592，批次 GNC22321B	0.0%	80.4%	19.6%
BASF 50259531，批次 WPYJ595B	0.0%	74.9%	25.1%
Spectrum P1166，批次 2EJ0206	0.2%	74.0%	25.8%
Spectrum P1166，批次 2GD0159	0.3%	76.0%	23.7%
經純化之 P407 批次 013-180	0.1%	90.2%	9.7%
經純化之 P407 批次 NBK29-81	0.7%	87.2%	12.1%
經純化之 P407 批次 NBK29-81A	0.6%	87.4%	12.0%

【0834】峰面積百分比(預期近似等於質量百分比)。相對於PEO標準品的分子量。純化導致整個聚合物分布的Mn和Mw增加，且PDI總體降低。純化後，所欲MW餾分改變約10重量%。LMW餾分顯示Mp、Mn、Mw略有增加，而PDI降低，表明在較低分子量餾分內，較小的分子被優先去除。

【0835】表G(如下)顯示整個P407聚合物、所欲MW餾分和LMWLWM餾分的Mn、Mw、Mp和PDI。

表 G：泊洛沙姆(Poloxamer)聚合物分布之比較

	整個聚合物分布			所欲 MW 餾分				LMW 餾分			
樣本	Mn(Da)	Mw(Da)	PDI	Mp(Da)	Mn(Da)	Mw(Da)	PDI	Mp(Da)	Mn(Da)	Mw(Da)	PDI
BASF 50424592，批次 GNA17822C	10441	11395	1.09	12156	11755	11976	1.02	4992	4916	5067	1.03
BASF 50424592，批次 GNA17521C	10095	11110	1.10	11939	11606	11818	1.02	4902	4755	4956	1.04
BASF 50424592，批次 GNC22321B	10164	11041	1.09	11867	11467	11664	1.02	4788	4829	4981	1.03
BASF 50259531，批次 WPYJ595B	9786	10837	1.11	11997	11431	11657	1.02	5053	4834	5006	1.04
光譜 P1166，批次 2EJ0206	9539	10625	1.11	11719	11179	11395	1.02	4863	4675	4897	1.05
光譜 P1166，批次 2GD0159	9753	10765	1.10	11516	11207	11415	1.02	4863	4730	4928	1.04
經純化之 P407 批次 013-180	11063	11571	1.05	12081	11652	11855	1.02	5383	5342	5440	1.02
經純化之 P407 批次 NBK29-81	10985	11629	1.06	12106	11727	11937	1.02	5265	5217	5322	1.02
經純化之 P407 批次 NBK29-81A	10967	11600	1.06	12130	11711	11925	1.02	5261	5241	5340	1.02
P188 WPYJ540B	6723	6965	1.04	6884	N/A	N/A	N/A	3467	N/A	N/A	N/A

所欲 MW 餾分對應於介於 6.7 及 7.8 分鐘之餾分洗提。LMW 餾分係指≥ 7.8 分鐘洗提之部分，HMW 餾分係指≤ 6.7 分鐘洗提之部分。對此分析，6.7 分鐘對應於 16590 Da 而 7.8 分鐘對應於 6840 Da

Mp(峰分子量，Da)

Mn(數量平均分子量，Da)

Mw(重量平均分子量，Da)

PDI(多分散性指數)

應當理解，由於實驗誤差，實驗數據可能在不同實驗運行之間固有地變化。例如，可能有必要考慮在約+/- 3%之內的二數據值為相同，因為其在可接受的公差內。然而，這可能取決於實驗和所用儀器的性質。

【0836】

實施例16A：經純化之和未經純化之P407的流變學。

【0837】分析泊洛沙姆407溶液的流變學。

表33：用經純化之泊洛沙姆407和未經純化之泊洛沙姆407製得的17%(w/w)水性原液的流變學。

泊洛沙姆(Poloxamer)407	膠凝溫度(℃)	37℃之黏度(mPa-s)
未經純化(即，商購P407)	22.7	3.55×10^6
經純化之	21.4	4.77×10^6

【0838】使用Malvern Model KNX2110的Ki nexus lab+流變儀進行流變學。SN#MAL1147460。Kinexus是一種旋轉流變儀系統，可對受測樣本施加受控的剪切變形，以測量流動特性(諸如，流動測試中的剪切黏度)、和動態材料性質(諸如，振盪測試中的黏彈性模量和相角)。為了確定溶膠/凝膠轉變溫度，以振盪模式運行儀器，並在5-45℃的範圍內以0.75 Hz的頻率和3℃/min的加熱速率進行溫度掃描。用於特徵化溶膠/凝膠轉變的參數是彈性模量G'和黏性模量G''。溶膠/凝膠轉變(或膠凝溫度)被視為G'和G''曲線的交點。溶膠到凝膠的轉變溫度和複合物黏度的測量是使用粗化的主軸板(spindle-plate)幾何形狀(半徑40 mm)、640 ul樣本體積和20 s-1剪切速率進行。使用Malvern Model KNX2110的Ki nexus lab+流變儀，藉由粗化的主軸板幾何形狀(半徑為40 mm)、640 ul樣本體積和20 s-1剪切速率測量黏度。SN#MAL1147460。使用Malvern Model KNX2110的Ki nexus lab+流變儀測量黏度。SN#MAL1147460。

【0839】儘管可以看出，與未經純化之泊洛沙姆溶液相比，經純化之泊洛沙姆407溶液具有相似的膠凝溫度，但是與未經純化之泊洛沙姆溶液相比，經純化之泊洛沙姆具有較高的黏度。

【0840】在組成物中使用經純化之泊洛沙姆407的效果

【0841】

表34：具有經純化和未經純化之P407的組成物的流變學

泊洛沙姆(Poloxamer)407(P407)	NaVPA	CHIR99021	DMSO	組成物膠凝溫度	37℃之組成物黏度
15.5 % w/v 未經純化之 P407	83 mg/ml	3.1 mg/mL	5 % w/v	24.55℃	1.536 x 10^6 mPa.s
15.5% w/v 經純化之 P407	133 mg/mL	5.1 mg/mL	5 % w/v	28.95℃	3.17 x 10^6 mPa.s

【0842】使用Malvern Model KNX2110的Kinexus lab+流變儀進行流變學。SN#MAL1147460，如上所述。

【0843】用未經純化之P407製造的測試組成物可以容納~80 mg/mL的NaVPA，同時維持適合使用的特性。從這個意義上，組成物必須能夠形成黏稠的凝膠組成物，其中黏稠意指當加熱到37℃(體溫)時形成不動凝膠，因此可以通過注射入耳內投予。向P407溶液中添加組分，諸如鹽及/或活性物質，會影響膠凝溫度和黏度，從而影響組成物是否仍適合使用。

【0844】令人驚訝地，可以看出用經純化之P407製造的測試組成物可以適應NaVPA量的大幅增加(83對比133 mg/ml)，同時仍然適合使用。CHIR99021的量亦可以調

整，例如，3.1對比5.1 mg/mL。然而，NaVPA或等效物的量可以獨立於任何其他活性物質的量而變化，例如，在CHIR99021這種情況下。

【0845】不希望受任何特定理論的束縛，包含經純化之泊洛沙姆的組成物增加總黏度並降低膠凝溫度，因為已經減少與LMW雜質的不利相互作用。的確，在此實施例中，可以看出用經純化之泊洛沙姆407製造的組成物賦予改良的凝膠黏度。與包含未經純化之泊洛沙姆的其他相同組成物相比，這允許更高的藥物酬載。對於藥物組分(諸如丙戊酸鈉)而言尤其如此，它本質上是離子性，並限制泊洛沙姆以較高的量形成具有足夠黏度的凝膠的能力(足夠黏度係指加熱至體溫為37℃時形成不動凝膠)。

【0846】與未經經純化之泊洛沙姆製造的其他相同測試組成物相比，由經純化之泊洛沙姆製造的凍乾組成物在相似的時間內重構。

實施例16B：具有未經純化之P407對比經純化之P407的組成物中的NaVPA濃度

【0847】如實施例16A中所討論，由未經純化之P407製造的測試組成物不能容納高濃度的NaVPA(例如，大於90 mg/mL)並且不能維持適合的膠凝溫度(例如，37℃)。以下數據例示這一觀察。

【0848】當在本揭露之組合物中使用泊洛沙姆作為膠凝劑時，可以容納的NaVPA的最大濃度被限制在約90

mg/mL，同時維持適合的膠凝溫度。當NaVPA的濃度大於~90 mg/mL時，所得組成物的膠凝特性受到損害。據此，組成物在所欲溫度下不會膠凝。例如，在37℃下，包含130 mg/mL NaVPA和2.2 mg/mL CHIR99021在16.15%未經純化之泊洛沙姆407和5% DMSO的組成物(樣本008-39A)沒有形成凝膠。還應當理解，膠凝溫度亦與黏度有關。相反地，包含133.7 mg/mL NaVPA和5.39 mg/mL CHIR99021在15.6%w/v經純化之泊洛沙姆407和4.9% w/v DMSO的組成物(樣本NBK29-80-2A)在37℃(體溫)形成凝膠。因此，包含經純化之泊洛沙姆407的組成物可將NaVPA的濃度增加至約138 mg/mL，同時在可接受的溫度(例如，體溫)下仍形成凝膠。因此可以看出，將泊洛沙姆從未經純化之泊洛沙姆改變為經純化之泊洛沙姆導致能夠在組成物中容納增加量的NaVPA的效果。

實施例17：進一步凍乾組成物及其重構

【0849】基於實施例14至16的結果，製造進一步凍乾組成物，並對其重構時間評估。表28的測試組成物包含在下表中比較(項目1)。根據實施例10製備進一步凍乾組成物，並根據實施例12重構。

【0850】

表 35：進一步測試組成物和重構時間。表 35 中的組成物花費可比擬的時間(~12 小時)達到凍乾前階段(見步驟 1-6，實施例 10)。

項目(測試組成物參考)	第一耳用治療劑(濃度 mg/mL)	第二耳用治療劑或其他劑(濃度 mg/mL)	膠凝劑(w/v%)	重構時間(分鐘)
1	CHIR99021(3.1)	NaVPA(83)	泊洛沙姆(Poloxamer)407(16.5)	20
2(A)	CHIR99021(5.1)	NaVPA(130)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407(15.5)	15
3(B)	LY2090314(0.77)	NaVPA(130)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407(15.5)	13
4(C)	化合物 I-7(0.8)	NaVPA(130)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407(15.5)	17
5(D)	GSK3 XXII(0.26)	NaVPA(130)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407(15.5)	17
6(E)	CHIR99021(3.14)	亞麻油酸之鈉鹽(112.18)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407(15.5)	22

【0851】上文例示的組成物通常包含經純化之泊洛沙姆407，其使~130 mg/mL之NaVPA的增加濃度。當使用未經純化之泊洛沙姆407時，不能製造有130 mg/mL濃度之NaVPA的組成物，因為不能維持所欲膠凝特性。因此，測試組成物(例如，實施例10)具有83 mg/mL之NaVPA濃度。再者，且與經純化之泊洛沙姆/NaVPA效果無關，組成物可以兩種不同濃度的耳用治療劑為特色，例如，當組成物包含CHIR99021時，濃度可以為3.1 mg/mL或約一個半劑量大，5.1 mg/mL。表35中的項目2-5例示1.5 x劑量。表35中的項目6例示1 x劑量。使用本揭露之凍乾方法凍乾的項目2-6(測試組成物A-E)充分凍乾以提供多孔和蓬鬆的產品餅。圖20展示凍乾測試組成物A(項目2，表35))。圖21展示凍乾測試組成物B(項目3，表35)。圖22展示凍乾測試組成物C(項目4，表35)。圖23展示凍乾測試組成物D(項目

5，表35)。圖24展示凍乾測試組成物E(項目6，表35)。圖25顯示來自表35的重構組成物A(A1)、B(B-1)、C(C-1)、D(F-1)、E(G-1)。

【0852】如從表35中可見，項目2-5在約20分鐘或更短內重構，從而證實包含泊洛沙姆和丙戊酸或其醫藥上可接受之鹽類的凍乾組成物的一般方法展示改良重構時間。再者，從表28和35中可以看出，丙戊酸組分可以被取代(例如2-(丙-2-炔-1-基)辛酸鈉)，並且仍然觀察到改良重構時間的效果。確實，表35的項目6顯示包含亞麻油酸或其醫藥上可接受之鹽類的凍乾組成物展示改良重構時間。

【0853】基於來自此實施例和實施例14-16的數據，以下假設組成物落入本揭露內。(上面已經例示這些同伴的一些。)

項目(測試組成物號碼)	第一耳用治療劑 (濃度 mg/ mL)	第二耳用治療劑或其他劑 (濃度 mg/ mL)	膠凝劑(15-17 w/v%)
1	CHIR99021(3.1)	NaVPA(83)	未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
2	CHIR99021(3.1)	NaVPA(83)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
3	CHIR99021(5.1)	NaVPA(83)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
4	CHIR99021(5.1)	NaVPA(130)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
5	LY2090314(0.51)	NaVPA(83)	未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
6	LY2090314(0.51)	NaVPA(83)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
7	LY2090314(0.77)	NaVPA(83)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
8	LY2090314(0.77)	NaVPA(130)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
9	化合物 I-7(0.55)	NaVPA(83)	未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
10	化合物 I-7(0.55)	NaVPA(83)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
11	化合物 I-7(0.77)	NaVPA(83)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
12	化合物 I-7(0.77)	NaVPA(130)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
13	GSK3 XXII(0.17)	NaVPA(83)	未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
14	GSK3 XXII(0. 17)	NaVPA(83)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
15	GSK3 XXII(0.26)	NaVPA(83)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
16	GSK3 XXII(0.26)	NaVPA(130)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
17	CHIR99021(3.14)	亞麻油酸之鈉鹽(112.18)	未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
18	CHIR99021(3.14)	亞麻油酸之鈉鹽(112.18)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
19	CHIR99021(5.1)	亞麻油酸之鈉鹽(112.18)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
20	CHIR99021(5.1)	亞麻油酸之鈉鹽(168.3)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
21	CHIR99021(3.14)	2-(丙-2-炔-1-基)辛酸鈉(102)	未經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
22	CHIR99021(3.14)	2-(丙-2-炔-1-基)辛酸鈉(102)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
23	CHIR99021(5.1)	2-(丙-2-炔-1-基)辛酸鈉(102)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407
24	CHIR99021(5.1)	2-(丙-2-炔-1-基)辛酸鈉(163)	經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407

【0854】將進一步理解，可以用CHIR99021、LY2090314、GSK3 XXII、或化合物I-7中的任何一者；以及NaVPA、2-(丙-2-炔-1-基)辛酸鈉或亞麻油酸之鈉鹽之任何一種；用經純化或未經純化之泊洛沙姆407來製造組成物。

實施例18：凍乾組成物百分比

本揭露之一些凍乾組成物可以具有大約以下百分比的

組分。例如，表35的項目1中提及的測試組成物可以具有約165.24 mg泊洛沙姆407(約64.25%)、約88.63 mg NaVPA(約34.5%)和約3.3 mg CHIR99021(約1.25%)。例如、表35的項目2中提及的組成物可具有約174.96 mg經純化之泊洛沙姆407(約53%)、約150 mg NaVPA(約45.25%)和約6.05 mg CHIR99021(約1.75%)。應瞭解這些值可變化約10%，並且凍乾組成物實質上不含水及/或DMSO。

實施例19：測定測試組成物和安慰劑中的低分子量醛。

【0855】

樣本製備

【0856】將樣本稀釋，用SPE處理(固相萃取)以單離醛，用DNPH(2,4-二硝基苯基肼)衍生，並使用HPLC-UV定量。

【0857】

樣本重構和稀釋

【0858】將凍乾組成物樣本用0.85mL稀釋劑1(6.4% w/w DMSO在H_2O)在4℃下重構至少30分鐘。安慰劑凍乾樣本在4℃下用0.95 mL稀釋劑1(6.4% w/w DMSO在H_2O)重構至少1小時。重構完成後，將0.75 g之樣本稱量到7 mL玻璃閃爍小瓶中。將1.5 mL之稀釋緩衝液添加至樣本中，並將所得溶液渦旋直至完全溶解。此溶液的總體積大約為2.25 mL。測試稀釋劑1(6.4% w/w DMSO在H_2O)的醛含量，無需進一步稀釋。

【0859】

泊洛沙姆407樣本的製備

【0860】將泊洛沙姆407藉由將300 mg之泊洛沙姆407溶解在4.7 mL DI H_2O中以產生大約5.0 mL的總溶液體積來製備為60 mg/mL溶液。攪拌溶液直至完全溶解，並在製備的8小時內分析。

【0861】

固相萃取

【0862】在衍生化之前，使用固相萃取(SPE)從樣本基質中分離醛。使用C18 SPE匣(Agilent Bond Elut 12102028，500 mg床，3 mL)保留泊洛沙姆407基質組分，同時洗提醛。將SPE匣連接到12位置真空歧管(Agilent，5982-9110)，並將流量調節為大約1至2 mL/min。SPE匣用MeOH(Fisher，HPLC等級)調節，用ACN(Honeywell，無羰基)洗滌，並用稀釋緩衝液(90% 10 mM乙酸鹽緩衝液，10% ACN)平衡，如表36所示。從匣中移除過量溶劑，並將4 mL的琥珀色小瓶置於各匣下。將第6.4.1節中製備的0.5 mL經稀釋之樣本添加到匣中。使用兩輪1.25 mL稀釋緩衝液洗提醛。從匣中取出所有液體，且總收集體積為3.0 mL。表36中詳細介紹SPE程序。

【0863】

表 36 固相萃取程序

SPE 洗提步驟	溶劑	收集
1-調理	2.4 mL MeOH，重複 2 次	丟棄
2 洗滌	2.4 mL ACN，重複 2 次	丟棄
3-平衡	2 mL 90：10(乙酸鹽緩衝液：ACN)，重複 2 次	丟棄
4-樣本裝載和洗提	0.5 mL 樣本 1.25 mL 90：10(乙酸鹽緩衝液：ACN) 1.25 mL 90：10(乙酸鹽緩衝液：ACN)	收集在 4 mL 小瓶中

【0864】對於選擇的實驗，使用表37中詳述的85：15洗提緩衝液(85%10 mM乙酸鹽緩衝液，15%ACN)進行洗提。

【0865】

表 37 使用 85：15 洗提緩衝液的固相萃取程序

SPE 洗提步驟	溶劑	收集
1-調理	2.4 mL MeOH，重複 2 次	丟棄
2 洗滌	2.4 mL ACN，重複 2 次	丟棄
3-平衡	2 mL 85：15(乙酸鹽緩衝液：ACN)，重複 2 次	丟棄
4-樣本裝載和洗提	0.5 mL 樣本 1.25 mL 85：15(乙酸鹽緩衝液：ACN) 1.25 mL 85：15(乙酸鹽緩衝液：ACN)	收集在 4 mL 小瓶中

【0866】

用**DNPH**衍生化

【0867】DNPH衍生化溶液是藉由將98.5 mL不含羰基的ACN(乙腈)、1 mL磷酸(85% w/w，EMD Millipore)、和0.5 mL DNPH溶液(70%DNPH在30% H_2O，光譜DI149)合併

創造。向上述「固相萃取」一節所收集的3.0 mL析出液中加入1.5 mL之DNPH衍生化溶液。將溶液渦旋5秒，並在室溫下進行衍生化反應至少30分鐘。衍生的醛可以藉由HPLC-UV定量。

【0868】

用於確定醛含量的計算

【0869】以μg/g計的醛含量，即，每重構組成物、測試組成物或安慰劑重量之醛重量，使用以下方程式計算。

$$\text{醛含量}\ \left(\frac{\mu g}{g}\right) = \text{濃度}\ \left(\frac{\mu g}{mL}\right) \times \frac{\text{稀釋體積}}{\text{樣本重量}} \times \frac{0.5\ mL}{3.0\ mL}$$

【0870】其中「濃度(μg/mL)」是藉由HPLC-UV測定的給定醛的溶液濃度。樣本重量係指在上文「樣本重構和稀釋」一節中記錄的重量，對於組成物大約為0.75 g。稀釋體積係指如上文「樣本重構和稀釋」一節所述，在SPE之前將樣本稀釋的總體積；對於組成物樣本，總體積為2.25 mL。0.5 mL/3.0 mL表示來自SPE的稀釋因子，其中將0.5 mL樣本承載到匣，並用2.5 mL洗提，導致總收集體積為3.0 mL。使用以下方程式計算出以μM計的醛含量。

$$\text{醛含量}\ (\mu M) = \frac{\text{醛含量}\ \left(\frac{\mu g}{g}\right) \times \quad \text{密度}\ \left(\frac{g}{mL}\right) \times \frac{1000\ mL}{1\ L}}{\text{分子量}\ \left(\frac{\mu g}{\mu mol}\right)}$$

【0871】其中密度係指原始樣本溶液的密度。組成物、安慰劑、和稀釋液1的密度被確定分別為1.04、1.03、和1.01 g/mL。分子量係指各醛之分子量，分別具有30.0、44.05、及58.08 μg/μmol分子量之甲醛、乙醛、和丙醛。

【0872】使用以下方程式計算以200 μL的重構組成物的臨床劑量存在的醛。

$$\text{臨床劑量之醛}\ (\mu mol) = \text{醛含量}\ (\mu M) \times 0.2\ mL \times \frac{1\ L}{1000\ mL}$$

$$\text{臨床劑量之醛}\ (\mu g) = \text{臨床劑量之醛}\ (\mu mol) \times \text{分子量}\ \left(\frac{\mu g}{\mu mol}\right)$$

【0873】測定測試組成物和安慰劑中的低分子量醛

【0874】在一態樣中，組成物(包含NaVPA、CHIR99021和泊洛沙姆407)是用於治療慢性噪音誘導的聽覺損失(CNIHL)的方法的醫藥組成物。泊洛沙姆407因其形成熱可逆凝膠的能力而用作測試組成物中的賦形劑。包括甲醛、乙醛和丙醛之醛是泊洛沙姆407的潛在雜質和降解產物。

【0875】為GMP和GLP測試組成物、安慰劑和稀釋劑保留物，使用對固相萃取樣本製備和DNPH衍生化的最佳條件測定甲醛(FA)、乙醛(AA)、和丙醛(PA)量。在四批次商購泊洛沙姆407中定量醛含量。在凍乾前後，比較加速和非加速液體安慰劑中的醛含量。

【0876】

測試組成物中的醛測定

【0877】測定測試組成物和安慰劑的FA、AA和PA含量。按照上述「樣本製備」一節中的程序，將各批次測試組成物和安慰劑的1小瓶重構(即，測試組成物/安慰劑以凍乾形式儲存)並測試醛。對於測試組成物批次300006，將3個小瓶重構並測試醛。如上文「樣本重構和稀釋」一節所述，無需進一步稀釋即可直接測試稀釋劑1。對於所

製備的各小瓶分析兩重複，且結果顯示在表38、表39和表40。

【0878】

表38測試組成物中的醛含量

批次#	樣本之#	儲存條件	FA 含量 (ppm = ug/g)	AA 含量 (ppm = ug/g)	PA 含量 (ppm = ug/g)
Lot B17030018	2	在5℃ 60%RH下6個月，在-20℃下7個月	<0.18*	0.39□ ± 0.02	<0.18*
Lot B17010006	2	在5℃下15個月	<0.18*	0.33□ ± 0.01	<0.18*
FT-021-086	2	在-20℃下5個月	<0.18*	<0.18*	0.18 ± 0.00
Lot 300006	6	在5℃下1年，在-20℃下1個月	<0.18*	0.23□ ± 0.01	<0.18*
	6	在5℃下1年，然後在40℃75% RH 下1個月	<0.18*	0.26□ ± 0.03	<0.18*
* 表示樣本低於LOD。□ 表示樣本低於LLOQ。					

【0879】LOD=檢測極限。LLOQ=定量下限。

【0880】

表39安慰劑中的醛含量

批次#	樣本之#	儲存條件	FA 含量 (ppm = ug/g)	AA 含量 (ppm = ug/g)	PA 含量 (ppm = ug/g)
Lot B17020015	2	在5℃下14個月	<0.18*	0.37□ ± 0.00	<0.18*
	2	在25℃ 60%RH下6個月。在5℃下8個月	<0.18*	0.62□ ± 0.01	<0.18*
* 表示樣本低於LOD。□ 表示樣本低於LLOQ。					

【0881】

表40稀釋劑1中的醛含量

批次#	樣本之#	儲存條件	FA 含量 (ppm = ug/g)	AA 含量 (ppm = ug/g)	PA 含量 (ppm = ug/g)
Lot B17020013	2	在5℃下14個月	<0.06*	<0.06*	<0.06*
	2	在25℃ 60%RH下6個月。在5℃下8個月	<0.06*	<0.06*	<0.06*
* 表示樣本低於LOD。□ 表示樣本低於LLOQ。					

【0882】根據上文「用於確定醛含量的計算」一節中指定的方程式，計算200 μL臨床劑量中的醛含量，且在表9.1-4中對測試組成物和表42中對安慰劑詳細說明。

【0883】

表 41 臨床劑量的測試組成物中的醛含量

批次#	樣本之#	儲存條件	在臨床劑量之 FA (µg)	在臨床劑量之 AA (µg)	在臨床劑量之 PA (µg)
Lot B17030018	2	在5℃ 60%RH下6個月，在-20℃下7個月	<0.04*	0.08□ ± 0.00	<0.04*
Lot B17010006	2	在5℃下15個月	<0.04*	0.07□ ± 0.00	<0.04*
FT-021-086	2	在-20℃下5個月	<0.04*	<0.04*	0.04□ ± 0.00
Lot 300006	6	在5℃下1年，在-20℃下1個月	<0.04*	0.05□ ± 0.00	<0.04*
	6	在5℃下1年，然後在40℃75% RH 下1個月	<0.04*	0.06□ ± 0.01	<0.04*
* 表示樣本低於LOD。□ 表示樣本低於LLOQ。					

【0884】

表 42 臨床劑量的安慰劑中的醛含量

批次#	樣本之#	儲存條件	在臨床劑量之 FA (µg)	在臨床劑量之 AA (µg)	在臨床劑量之 PA (µg)
Lot B17020015	2	在5℃下15個月	<0.04*	0.08□ ± 0.00	<0.04*
	2	在25℃ 60%RH下6個月，之後5℃	<0.04*	0.13□ ± 0.00	<0.04*
* 表示樣本低於LOD。□ 表示樣本低於LLOQ。					

【0885】在暴露於初級儲存條件下一年或加速儲存條件下六個月的測試組成物、安慰劑或稀釋劑中，未檢測到高於LOD量的甲醛。測試組成物和安慰劑以凍乾餅的形式儲存，證實PA量低於LOD，而AA量低於0.7 µg/g樣本之LLOQ。稀釋劑1包含在H_2O之6.4% w/w DMSO，且無泊洛沙姆407；如預期的那樣，在稀釋劑1樣本中未檢測到醛。

【0886】當泊洛沙姆407作為凍乾餅儲存時，在加速儲存條件下顯示出最低量的醛並且醛含量沒有顯著增加。在RP-HPLC層析圖中未觀察到更高的醛同源物的證據。

【0887】

泊洛沙姆407中的醛測定

【0888】根據上文「製備泊洛沙姆407樣本」一節中指定的程序，在商購的泊洛沙姆407中測定醛含量。藉由

HPLC-UV定量甲醛、乙醛和丙醛，且結果製表於表43中。

【0889】

表43泊洛沙姆407中的醛含量(N=2)

泊洛沙姆 407 PN, Lot #	甲醛濃度 (ppm = ug/g)	乙醛濃度 (ppm = ug/g)	丙醛濃度 (ppm = ug/g)
BASF 50424592, 批次 GNA17822C	<1.0*	18.9 ± 1.7	18.2 ± 0.4
BASF 50424592, 批次 GNA17521C	<1.0*	25.2 ± 3.5	19.0 ± 1.7
BASF 50259531, 批次 WPYJ595B	<1.0*	32.8 ± 0.6	22.8 ± 0.2
光譜 P1166, 批次 2EJ0206	<1.0*	31.5 ± 0.1	22.0 ± 0.1
* 表示樣本低於LOD。			

【0890】商購的泊洛沙姆407不包含任何可檢測的甲醛，並且包含可檢測量的乙醛和丙醛。假設測試組成物的凍乾在製造時去除泊洛沙姆407中存在的醛雜質。

【0891】

凍乾對醛含量的影響

【0892】對兩批液體安慰劑研究凍乾對醛含量的影響。發展凍乾方法以從測試組成物和安慰劑調配物中除去H_2O和DMSO。儘管甲醛、乙醛和丙醛是揮發性化合物，但尚不清楚在凍乾方法中是否會降低彼之濃度。表44詳細說明液體安慰劑的組成和儲存條件。

【0893】

表44液體安慰劑的組成和儲存條件

樣本 ID	組成	儲存條件
FT-021-094	15.5% w/w P407 批次 GNA17822C, 5.0% w/w DMSO 在 H_2O	在40℃下 6 個月 75% RH
FT-032-081	14.75% w/w P407 批次 GNA17822C, 5.0% w/w DMSO 在 H_2O	在5℃下 1 週

【0894】對於FT-021-094，將三個包含各1 mL的小瓶在加速條件下儲存6個月。儲存6個月後，藉由從各小瓶中

稱重400 mg到2 mL HPLC小瓶中來提取凍乾前樣本，並用800 µl之90：10稀釋緩衝液稀釋。凍乾各大約600 µl的剩餘溶液(例如，見上文)。

【0895】對於FT-032-081，創造3 L批次的液體安慰劑，並在4℃下儲存1週。藉由稱重400 mg到2 mL HPLC小瓶中來提取凍燥前的三個樣本，並用800 µl的90：10稀釋緩衝液稀釋。用1mL的FT-032-081製備三個小瓶並凍乾(例如，見上文)。

【0896】凍乾後，添加稀釋劑1(4.6% w/w DMSO在H_2O)以替代凍乾方法中的重量損失，並允許樣本在4℃下重構至少1小時。稱重來自各重構小瓶的500 mg到2 mL HPLC小瓶中，並添加1 mL之90：10稀釋緩衝液。將凍乾前和凍乾後的樣本渦旋直至完全溶解，並根據上述「樣本製備」一節中詳述的方法，一式兩份地分析醛含量。凍乾前後的醛含量顯示於表45和圖26。

【0897】

表45凍乾前後液體安慰劑的醛含量

樣本	小瓶#	甲醛濃度 (ppm = µg/g)		乙醛濃度 (ppm = µg/g)		丙醛濃度 (ppm = µg/g)	
		凍乾前	凍乾後	凍乾前	凍乾後	凍乾前	凍乾後
FT-021-094	1	2.17 ± 0.04	<0.18*	41.20 ± 0.64	0.19□ ± 0.01	76.94 ±0.24	0.24□ ± 0.02
	2	5.57 ± 0.07	<0.18*	49.55 ± 1.00	0.21□ ± 0.01	87.57 ± 1.94	<0.18*
	3	11.81 ± 0.08	<0.18*	65.89 ± 0.12	0.99 ± 0.01	89.80 ± 0.21	0.23□ ± 0.01
FT-021-094 平均值		**6.52 ± 4.89**	**<0.18***	**52.21 ± 12.56**	**0.46□ ± 0.46**	**84.77 ± 6.87**	**0.21□ ± 0.05**
FT-032-081	1	<0.18*	<0.18*	1.71 ± 0.04	0.27□ ± 0.00	1.88 ±0.03	0.25□ ± 0.01
	2	<0.18*	<0.18*	1.61 ± 0.05	0.25□ ± 0.00	1.75 ± 0.02	0.23□ ± 0.02
	3	<0.18*	<0.18*	1.70 ± 0.01	0.26□ ± 0.01	1.86 ± 0.03	0.24□ ± 0.01
FT-032-081 平均值		**<0.18***	**<0.18***	**1.67 ± 0.05**	**0.26□ ± 0.01**	**1.83 ± 0.07**	**0.24□ ± 0.01**

* 表示樣本低於**LOD**。□ 表示樣本低於**LLOQ**。

【0898】將泊洛沙姆407水溶液在40℃、75%RH下儲存6個月會導致FA、AA和PA雜質增加(見圖26)。凍乾將FT-021-094中存在的醛雜質分別減少FA、AA和PA的98.8%、99.1%和99.7%。凍乾還將FT-032-081中存在的AA和PA減少至低於0.3 μg/g的量(見圖26)。儘管凍乾前具有不同醛概況，但是凍乾後的樣本具有低於1.0 μg/g總醛的類似醛含量。

【0899】總之，確定測試組成物、安慰劑調配物和泊洛沙姆407溶液的醛含量。對於所有測試的儲存條件，作為凍乾餅儲存的測試組成物和安慰劑證實最低醛含量，總醛含量低於1 μg/g。泊洛沙姆407水溶液(包括未凍乾的安慰劑調配物)證實較高的醛量，其在樣本暴露於加速的穩定性條件下時增加。包含> 100 μg/ g醛的泊洛沙姆407溶液的凍乾導致去除99%的甲醛、乙醛、和丙醛。將泊洛沙姆407儲存為凍乾餅而不是水溶液時減少醛的形成；再者，凍乾方法有效地降低醛含量。

【0900】可以看出，在一種臨床劑量中，凍乾的安慰劑和凍乾測試組成物樣本中的總醛量經測定為每克之樣本少於1 μg醛，即，1 ppm，或少於0.2 μg總醛。當泊洛沙姆407作為水溶液儲存時，易於降解和形成醛雜質。冷凍乾燥有效地從泊洛沙姆407溶液中去除醛雜質，並且在初級儲存條件下儲存長達12個月時，所得的凍乾餅沒有醛形成的證據。

實施例20：有其他膠凝劑的組成物

【0901】使用玻糖醛酸鈉作為膠凝劑生產以下凍乾組成物。重量和測量與凍乾透明質酸組成物相關。

組分	量(mg/克)
CHIR99021	5.96
NaVPA	168.0
玻糖醛酸鈉	14.4
聚乙二醇(15)-羥基硬脂酸酯(Solutol)	50.6
DMSO	104.2
稀鹽酸	94.8
水	(足以到1克)

根據供應商提供的分析證書，用於製造此組成物之透明質酸具有MW平均值為8.23 × 10^5道耳吞。其亦由Lifecore Bio以「HA1M」出售，其中1M代表1百萬道耳吞MW。製備1-3%水溶液並用於製造此組成物。

因此，基於透明質酸的進一步組成物是可行並且由本揭露設想。

均等物

【0902】應該理解，在不脫離本發明的精神或基本特徵下，本發明可以以其他特定形式具體化。因此，前述具體實施例在所有方面都應被認為是說明性，而不是限制本文所述的發明。因此，本發明的範疇由所附請求項而不是由前述描述指示，並且意圖在請求項的等同物的含義和範圍內的所有改變被包含在其中。

本揭露亦包括下述編號之子句(clause)

1. 一種凍乾醫藥組成物，包含一或多種耳用治療劑及膠凝劑。

2. 如子句1之凍乾醫藥組成物，其中，一或多種耳用治療劑為一或多種聽覺損失治療劑。

3. 如子句1之如子句2之凍乾醫藥組成物，其中，一或多種耳用治療劑為一或多種與聽覺損失相關之生物路徑與生物標靶之調節劑。

4. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，一或多種耳用治療劑係選自下列所組成之群組：Wnt路徑促效劑、組織蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑、Dkk1抑制劑、Axin抑制劑、SFRP1抑制劑、骨成形性蛋白質(BMP)抑制劑、β-連環蛋白促效劑、周期蛋白D1活化劑、REST輔抑制物1(CoREST)抑制劑、NOTCH促效劑、TGF-β抑制劑、cAMP反應元件結合蛋白質(CREB)活化劑、周期蛋白依賴型激酶(CDK)活化劑、CDK抑制劑、PI3K-AKT活化劑、PI3K-AKT抑制劑、PTEN抑制劑、ATOH1促效劑、ATOH1拮抗劑、POU4F3促效劑、POU4F3拮抗劑、GFI1促效劑、GFI1拮抗劑、ERK/MAPK促效劑、ERK/MAPK拮抗劑、FGF促效劑、FGF拮抗劑、γ-胺基丁酸(GABAs)、電位閘控Na+通道拮抗劑、肌醇、PKC促效劑、PKC拮抗劑、FOXO抑制劑、FOXO促效劑、Kv3通道拮抗劑、p27Kip1抑制劑、IL-1β、N-甲基-D-天門冬胺酸鹽(NMDA)受體拮抗劑、

NADPH醌氧化還原酶1、γ分泌酶抑制劑、γ分泌酶活化劑、NK1受體拮抗劑、NK1受體促效劑、AMPA受體促效劑、AMPA受體拮抗劑、類鐸(Toll-Like)受體(TLR)促效劑、類鐸(Toll-Like)受體(TLR)拮抗劑、組織胺H4受體促效劑、H4受體拮抗劑、5-HT3受體促效劑、5-HT3受體拮抗劑、Oct4活化劑、Sox2活化劑、Sox17誘導物、Klf4誘導物、cMyc活化劑、音蝟因子(Sonic Hedgehog)促效劑、音蝟因子(Sonic Hedgehog)拮抗劑、表皮生長因子(EGF)、似胰島素生長因子(IGF)、血管內皮生長因子(VEGF)、內皮氧化氮合成酶(eNOS)、前列腺素E(PGE)、大腦衍生神經滋養因子(BDNF)、SMAD抑制劑、Sall4誘導物、Gata4誘導物、Gata6誘導物、蛋白酶體抑制劑、網膜酸受體促效劑、mTOR抑制劑、mTOR活化劑、抗壞血酸、2-磷-l-抗壞血酸、KDM抑制劑、TTNPB、神經滋養素3、DNA-修飾酶、LSD-1抑制劑、菸鹼醯胺、Sirtuin、組織蛋白甲基轉移酶抑制劑、組織蛋白去甲基酶抑制劑、組織蛋白離胺酸甲基轉移酶抑制劑、DNMT抑制劑、p53抑制劑、p21抑制劑、AMPK活化劑、Hippo活化劑、Hippo抑制劑、YAP/TAZ抑制劑、Mst1/2抑制劑、CK1活化劑、CK1抑制劑、頭發生素(Noggin)、R-斯旁汀(R-spondin)1、BET活化劑、Sirt1活化劑、Sirt1抑制劑、Sirt2活化劑、Sirt2抑制劑、Sirt3活化劑、Sirt3抑制劑、JMJD3抑制劑、DMNT抑制劑、Stat3抑制劑、LSD1抑制劑、活性前列腺素、cAMP活化劑、氧化磷酸化解聯劑、精胺酸甲基轉移酶抑制劑、ALK4抑制

劑、過氧化體增生活化受體γ活化劑、EGFR抑制劑、SHH抑制劑、VitD活化劑、DOT1L抑制劑、甲狀腺激素、E盒依賴性轉錄活化劑、及蛋白質降解抑制劑。

5. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，一或多種耳用治療劑為髮細胞再生劑及/或耳保護劑。

6. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，一或多種耳用治療劑係選自下列所組成之群組：表1至13中所述之劑、及其醫藥鹽。

7. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，一或多種耳用治療劑為CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類、及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

8. 如子句7之凍乾醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

9. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，膠凝劑為熱可逆膠凝劑。

10. 如子句9之凍乾醫藥組成物，其中，熱可逆膠凝劑包含泊洛沙姆(poloxamer)。

11. 如子句10之凍乾醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)係選自下列所組成之群組：泊洛沙姆(Poloxamer)101、泊洛沙姆(Poloxamer)105、泊洛沙姆(Poloxamer)108、泊洛沙姆(Poloxamer)122、泊洛沙姆(Poloxamer)123、泊洛沙姆(Poloxamer)124、泊洛沙姆

(Poloxamer)181、泊洛沙姆(Poloxamer)182、泊洛沙姆(Poloxamer)183、泊洛沙姆(Poloxamer)184、泊洛沙姆(Poloxamer)185、泊洛沙姆(Poloxamer)188、泊洛沙姆(Poloxamer)212、泊洛沙姆(Poloxamer)215、泊洛沙姆(Poloxamer)217、泊洛沙姆(Poloxamer)231、泊洛沙姆(Poloxamer)234、泊洛沙姆(Poloxamer)235、泊洛沙姆(Poloxamer)237、泊洛沙姆(Poloxamer)238、泊洛沙姆(Poloxamer)282、泊洛沙姆(Poloxamer)284、泊洛沙姆(Poloxamer)288、泊洛沙姆(Poloxamer)331、泊洛沙姆(Poloxamer)333、泊洛沙姆(Poloxamer)334、泊洛沙姆(Poloxamer)335、泊洛沙姆(Poloxamer)338、泊洛沙姆(Poloxamer)401、泊洛沙姆(Poloxamer)402、泊洛沙姆(Poloxamer)403、及泊洛沙姆(Poloxamer)407；

視需要地，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)188或泊洛沙姆(Poloxamer)407；以及

視需要地，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)407。

12. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為經純化之泊洛沙姆(poloxamer)；

視需要地，泊洛沙姆(Poloxamer)為經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

13. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約9 kDa或更大、約9.2 kDa或更大、約9.4 kDa或更大、約

9.6 kDa或更大、約9.8 kDa或更大、約10 kDa或更大、約10.2 kDa或更大、約10.4 kDa或更大、約10.6 kDa或更大、約10.8 kDa或更大、約11 kDa或更大、約11.2 kDa或更大、約11.4 kDa或更大、約11.6 kDa或更大、約11.8 kDa或更大、約12 kDa或更大、或約12.1 kDa或更大。

14. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407係藉由液液萃取或粒徑排阻層析法製備。

15. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，約10%或更多、約20%或更多、約30%或更多、約40%或更多、約50%或更多、約60%或更多、約70%或更多、約80%或更多、約90%或更多、約95%或更多、約98%或更多、或約99%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

16. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，呈凍乾餅之形式。

17. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，對氧具有較高穩定性及/或相較於包含一或多種溶劑的可比擬的醫藥組成物為輕。

18. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，存在於凍乾醫藥組成物中的雜質量為少於約10000百萬分點(ppm)、少於約1000 ppm、少於約100 ppm、少於約10 ppm、少於約1 ppm、或少於約0.1 ppm。

19. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，

雜質為殘餘溶劑。

20. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，雜質係選自下列所組成之群組：1-乙酸酯-2-甲酸酯-1,2-丙二醇、乙酸、甲酸、甲醛、乙醛、及丙醛。

21. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中的聚環氧乙烷量為低於約3 %、低於約2 %、低於約1 %、低於約0.5 %、或低於約0.1 %。

22. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中具有cLog P為約1或更少之一或多種雜質的總量為從約30 %至約35 %、從約25 %至約29 %、從約20 %至約25 %、從約15 %至約19 %、從約10 %至約14 %、從約5 %至約9 %、或從約0 %至約4 %。

23. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中具有沸騰為約220℃或更低之一或多種雜質的總量為從約35 %至約40 %、從約30 %至約34 %、從約25 %至約29 %、從約20 %至約25 %、從約15 %至約19 %、從約10 %至約14 %、從約5 %至約9 %、或從約0 %至約4 %。

24. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407之可比擬的凍乾醫藥組成物，存在於凍乾醫藥組成物中之一或

多種耳用治療劑的量為約1.5倍或更高、約1.8倍或更高、約2倍或更高、約2.5倍或更高、約3倍或更高、約5倍或更高、或約10倍或更高；

視需要地，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

25. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407之可比擬的凍乾醫藥組成物，凍乾醫藥組成物具有一或多種膠凝特性(例如，膠凝溫度、黏度、及/或穩定性)之較低批次間差異(batch-to-batch variability)；

視需要地，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

26. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407之可比擬的凍乾醫藥組成物，凍乾醫藥組成物具有較低膠凝溫度、較窄膠凝溫度範圍、及/或較高黏度；

視需要地，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

27. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407之可比擬的凍乾醫藥組成物，凍乾醫藥組成物具有降低的降解

率；

視需要地，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

28. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，適於藉由重構方法製備重構溶液。

29. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，重構方法為少於約30分鐘。

30. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，重構溶液適於注射；

視需要地，重構溶液適於鼓室內注射。

31. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，重構溶液維持用於製備凍乾醫藥組成物之預凍乾溶液的一或多種流變性質。

32. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，相較於從無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407之可比擬的凍乾醫藥組成物所製備的重構溶液，重構溶液具有降低的降解率；

視需要地，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

33. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物，用於治療有其需要之個體中之聽覺損失。

34. 如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物之用途，其係用於製備用於治療有其需要之個體中之聽覺損失的重構溶液。

35. 治療聽覺損失之方法，包含投予到有其需要之個體醫藥上可接受量之重構溶液，其中，重構溶液係藉由重構方法使用如前述子句中任一項之凍乾醫藥組成物製備。

36. 醫藥組成物，包含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.025 mg/ml至約25 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.5 mg/ml至約500 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從1 wt%至約25 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以濃度低於7.5 wt%存在。

37. 如子句36之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

38. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.05 mg/ml至約5 mg/ml、從約0.25 mg/ml至約2.5 mg/ml、從約0.5 mg/ml至約1.75 mg/ml、或從約1.45 mg/ml至約1.65 mg/ml；

視需要地，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約1.55 mg/ml。

39. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約

2.5 mg/ml至約200 mg/ml、從約5 mg/ml至約100 mg/ml、從約15 mg/ml至約50 mg/ml、或從約43 mg/ml至約46 mg/ml；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約44.5 mg/ml。

40. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約2.5 wt%至約12.5 wt%、從約5 wt%至約11 wt%、從約6 wt%至約10 wt%、或從約7 wt%至約8.5 wt%；

視需要地，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約8 wt%。

41. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約0.5 wt%至約5 wt%、從約1 wt%至約4 wt%、從約1.5 wt%至約3.5 wt%、或從約2 wt%至約3 wt%；

視需要地，DMSO之濃度為約2.5 wt%。

42. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10、從約1：10至約1：50、從約1：20至約1：35、從約1：25至約1：31、或從約1：27至約1：29。

43. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1、從約1：2至約15：1、從約1：1至約8：1、從約2：1至約4：1、或從約2.5：1至約3.5：1；

視需要地，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1。

44. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中：

介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.02：1；

介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1；

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.54：1；及/或

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約3.2：1。

45. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約1.45 mg/ml至約1.65 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約43 mg/ml至約46 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約7 wt%至約8.5 wt%；以及

DMSO之濃度範圍從約2 wt%至約3 wt%。

46. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約1.55 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約44.5 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約8 wt%；以及

DMSO之濃度為約2.5 wt%。

47. 醫藥組成物，包含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.025 mg/ml至約25 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從1 mg/ml至約500 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從1 wt%至約25 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以濃度低於7.5 wt%存在。

48. 如子句47之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

49. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.05 mg/ml至約10 mg/ml、從約0.25 mg/ml至約2.5 mg/ml、從約0.5 mg/ml至約1.75 mg/ml、從約0.85 mg/ml至約1.15 mg/ml；

視需要地，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約1.05 mg/ml。

50. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約2.5 mg/ml至約200 mg/ml、從約5 mg/ml至約100 mg/ml、從約15 mg/ml至約50 mg/ml、從約28 mg/ml至約31 mg/ml；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約29.5 mg/ml。

51. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約2.5 wt%至約12.5 wt%、從約5 wt%至約11 wt%、從約11 wt%至約10 wt%、從約7 wt%至約8.5 wt%；

視需要地，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約7.5 wt%。

52. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約0.5 wt%至約5 wt%、從約1 wt%至約4 wt%、從約1.5 wt%至約3.5 wt%、從約2 wt%至約3 wt%；

視需要地，DMSO之濃度為約2.5 wt%。

53. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10、從約1：10至約1：50、從約1：20至約1：35、從約1：25至約1：31、或從約1：27至約1：29。

54. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1、從約1：2至約15：1、從約1：1至約8：1、從約2：1至約4：1、從約2.5：1至約3.5：1；

視需要地，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1。

55. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中：

介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.016：1；

介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1；

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.42：1；及/或

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約1.5：1。

56. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.95 mg/ml至約1.15 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約28 mg/ml至約31 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約7 wt%至約8.5 wt%；以及

DMSO之濃度範圍從約2 wt%至約3 wt%。

57. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約1.05 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約29.5 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約7.5 wt%；以及

DMSO之濃度為約2.5 wt%。

58. 醫藥組成物，包含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從

0.025 mg/ml至約25 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.5 mg/ml至約500 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從1 wt%至約25 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以濃度低於7.5 wt%存在。

59. 如子句58之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

60. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.05 mg/ml至約5 mg/ml、從約0.25 mg/ml至約2.5 mg/ml、從約0.5 mg/ml至約1.75 mg/ml、或從約0.6 mg/ml至約0.75 mg/ml；

視需要地，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍為約0.7 mg/ml。

61. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約2.5 mg/ml至約200 mg/ml、從約5 mg/ml至約100 mg/ml、從約15 mg/ml至約50 mg/ml、或從約18 mg/ml至約21 mg/ml；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約19.5 mg/ml。

62. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛

沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約2.5 wt%至約12.5 wt%、從約5 wt%至約11 wt%、從約6 wt%至約10 wt%、或從約7 wt%至約8.5 wt%；

視需要地，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約7.5 wt%。

63. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約0.5 wt%至約5 wt%、從約1 wt%至約4 wt%、從約1.5 wt%至約3.5 wt%、或從約2 wt%至約3 wt%；

視需要地，DMSO之濃度為約5 wt%。

64. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10、從約1：10至約1：50、從約1：20至約1：35、從約1：25至約1：31、或從約1：27至約1：29。

65. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1、從約1：2至約15：1、從約1：1至約8：1、從約2：1至約4：1、從約2.5：1至約3.5：1。

66. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中：

介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1；

介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.013：1；

介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1；

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.23：1；及/或

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約1.8：1。

67. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.6 mg/ml至約0.75 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約18 mg/ml至約21 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約7 wt%至約8.5 wt%；以及

DMSO之濃度範圍從約2 wt%至約3 wt%。

68. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約0.7 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約19.5 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約7.5 wt%；以及

DMSO之濃度為約2.5 wt%。

69. 如前述子句中任一項之醫藥組成物，包含下述之一或多種：

水或緩衝劑；

增積劑；

穩定劑；

張力調節劑；以及

舒緩劑。

70. 處理如子句36至69中任一項之醫藥組成物以形成凍乾醫藥組成物之方法。

71. 如子句70之方法，包含下述步驟：

i)在低於0℃的第一溫度下冷卻醫藥組成物達第一時間期間；

ii)在低於0℃的第二溫度下，並在低於760托的減壓下，自步驟(i)的所得混合物移除一或多種溶劑達第二時間期間。

72. 如子句70或子句71之方法，包含選自下述的一或多種步驟：

0a)分配醫藥組成物於無菌小瓶；

ia)以從每分鐘約0.1℃至每分鐘約5℃的速率冷卻醫藥組成物到範圍從約-20℃至約-80℃的第一溫度；

ib)在第一溫度保持醫藥組成物達範圍從約1小時至約6小時的第一時間期間；

iia)將醫藥組成物經範圍從約1毫托至1000毫托的減壓且以從每分鐘約0.1℃至每分鐘約5℃的速率回溫醫藥組成物到範圍從約-10℃至-50℃的第二溫度；

iib)在第二溫度下且在減壓下保持醫藥組成物達範圍從約10小時至約30小時的第二時間期間；

iiia)以氮填充無菌小瓶；以及

iiib)加蓋並壓接無菌小瓶。

73. 如子句70至72中任一項之方法，其中，醫藥組成物包含一或多種耳用治療劑及泊洛沙姆(poloxamer)；

視需要地，醫藥組成物包含一或多種耳用治療劑及泊洛沙姆(poloxamer)407；以及

視需要地，醫藥組成物包含一或多種耳用治療劑及經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407。

74. 如子句70至73中任一項之方法，其中，醫藥組成物包含CHIR99021、丙戊酸(valproic acid)鈉鹽、泊洛沙姆(poloxamer)、DMSO、及水；

視需要地，醫藥組成物包含CHIR99021、丙戊酸(valproic acid)鈉鹽、泊洛沙姆(poloxamer)407、DMSO、及水；

視需要地，醫藥組成物包含CHIR99021、丙戊酸(valproic acid)鈉鹽、經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407、DMSO、及水。

75. 如子句70至74中任一項之方法，包含選自下述的一或多種步驟：

0a)分配醫藥組成物於無菌小瓶；

ia)以每分鐘約0.5℃之速率冷卻醫藥組成物到約-45℃之第一溫度；

ib)在第一溫度保持醫藥組成物達約3小時之第一時間期間；

iia)將醫藥組成物經約80毫托至1000毫托之減壓且以

每分鐘約0.5℃之速率回溫醫藥組成物至約-30℃之第二溫度；

iib)在第二溫度下且在減壓下保持醫藥組成物達範圍從約10小時至約15小時之第二時間期間；

iic)以每分鐘約0.5℃之速率回溫醫藥組成物到20℃；

iid)在20℃且在減壓下保持醫藥組成物達20小時，

iiia)以氮填充無菌小瓶；以及

iiib)加蓋並壓接無菌小瓶。

76. 凍乾醫藥組成物，藉由凍乾如子句36至69中任一項之醫藥組成物而製備。

77. 凍乾醫藥組成物，藉由如子句70至75中任一項之方法而製備。

78. 重構溶液，藉由添加稀釋劑到如子句1至24及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物而製備。

79. 重構溶液，藉由添加稀釋劑至藉由凍乾如子句36至69中任一項之醫藥組成物所製備的凍乾醫藥組成物而製備。

80. 重構溶液，藉由添加稀釋劑至藉由如子句70至75中任一項之方法所製備的凍乾醫藥組成物而製備。

81. 重構溶液，藉由添加稀釋劑至凍乾醫藥組成物而製備，包含一或多種耳用治療劑及膠凝劑。

82. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，一或多種耳用治療劑為一或多種聽覺損失治療劑。

83. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，一或多

種耳用治療劑為CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類、及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

84. 如子句83之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥可接受之鹽為鈉鹽；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

85. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，膠凝劑為熱可逆膠凝劑。

86. 如子句85之重構溶液，其中，熱可逆膠凝劑包含泊洛沙姆(poloxamer)。

87. 如子句86之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)係選自下列所組成之群組：泊洛沙姆(Poloxamer)101、泊洛沙姆(Poloxamer)105、泊洛沙姆(Poloxamer)108、泊洛沙姆(Poloxamer)122、泊洛沙姆(Poloxamer)123、泊洛沙姆(Poloxamer)124、泊洛沙姆(Poloxamer)181、泊洛沙姆(Poloxamer)182、泊洛沙姆(Poloxamer)183、泊洛沙姆(Poloxamer)184、泊洛沙姆(Poloxamer)185、泊洛沙姆(Poloxamer)188、泊洛沙姆(Poloxamer)212、泊洛沙姆(Poloxamer)215、泊洛沙姆(Poloxamer)217、泊洛沙姆(Poloxamer)231、泊洛沙姆(Poloxamer)234、泊洛沙姆(Poloxamer)235、泊洛沙姆(Poloxamer)237、泊洛沙姆(Poloxamer)238、泊洛沙姆(Poloxamer)282、泊洛沙姆(Poloxamer)284、泊洛沙姆(Poloxamer)288、泊洛沙姆(Poloxamer)331、泊洛沙姆

(Poloxamer)333、泊洛沙姆(Poloxamer)334、泊洛沙姆(Poloxamer)335、泊洛沙姆(Poloxamer)338、泊洛沙姆(Poloxamer)401、泊洛沙姆(Poloxamer)402、泊洛沙姆(Poloxamer)403、及泊洛沙姆(Poloxamer)407；

視需要地，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)188或泊洛沙姆(Poloxamer)407；以及

視需要地，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)407。

88. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為經純化之泊洛沙姆(poloxamer)；

視需要地，泊洛沙姆(Poloxamer)為經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

89. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約9 kDa或更大、約9.2 kDa或更大、約9.4 kDa或更大、約9.6 kDa或更大、約9.8 kDa或更大、約10 kDa或更大、約10.2 kDa或更大、約10.4 kDa或更大、約10.6 kDa或更大、約10.8 kDa或更大、約11 kDa或更大、約11.2 kDa或更大、約11.4 kDa或更大、約11.6 kDa或更大、約11.8 kDa或更大、約12 kDa或更大、或約12.1 kDa或更大。

90. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407係藉由液液萃取或粒徑排阻層析法製備。

91. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，約10%

或更多、約20%或更多、約30%或更多、約40%或更多、約50%或更多、約60%或更多、約70%或更多、約80%或更多、約90%或更多、約95%或更多、約98%或更多、或約99%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

92. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，稀釋劑包含水及二甲基亞碸(DMSO)。

93. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，在稀釋劑中DMSO之濃度範圍從約1% w/w至約15% w/w、從約2% w/w至約12% w/w、從約3% w/w至約10% w/w、從約4% w/w至約9% w/w、從約5% w/w至約8% w/w、從約5.5% w/w至約7.5% w/w、從約5.8% w/w至約7% w/w、從約6% w/w至約6.8% w/w、或從約6.2% w/w至約6.6% w/w；

視需要地，在稀釋劑中DMSO之濃度為約6.4% w/w。

94. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，構造期間所添加的稀釋劑量範圍從約1 μL至約6 μL、從約2 μL至約5 μL、從約2.5 μL至約4.5 μL、從約2.8 μL至約4 μL、從約3 μL至約3.8 μL、或從約3.2 μL至約3.6 μL/mg之凍乾醫藥組成物；

視需要地，構造期間所添加的稀釋劑量為約3.4 μL/mg之凍乾醫藥組成物

95. 如前述子句中任一項之重構溶液，包含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.05 mg/ml至約50 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從1 mg/ml至約1000 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從2 wt%至約50 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以低於15 wt%之濃度存在。

96. 如子句95之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

97. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.1 mg/ml至約10 mg/ml、從約0.5 mg/ml至約5 mg/ml、從約1 mg/ml至約3.5 mg/ml、或從約2.9 mg/ml至約3.3 mg/ml；

視需要地，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約3.1 mg/ml。

98. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約5 mg/ml至約400 mg/ml、從約10 mg/ml至約200 mg/ml、從約30 mg/ml至約100 mg/ml、或從約86 mg/ml至約92 mg/ml；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約89 mg/ml。

99. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約5 wt%至約25 wt%、從約10 wt%至約22 wt%、從約12 wt%至約20 wt%、或從約14

wt%至約17 wt%；

視需要地，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約16 wt%。

100. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度範圍從約1 wt%至約10 wt%、從約2 wt%至約8 wt%、從約3 wt%至約7 wt%、或從約4 wt%至約6 wt%；

視需要地，DMSO之濃度為約5 wt%。

101. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10、從約1：10至約1：50、從約1：20至約1：35、從約1：25至約1：31、或從約1：27至約1：29。

102. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1、從約1：2至約15：1、從約1：1至約8：1、從約2：1至約4：1、或從約2.5：1至約3.5：1；

視需要地，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1。

103. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中：

介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.02：1；

介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1；

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.54：1；及/或

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約3.2：1。

104. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約2.9 mg/ml至約3.3 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約86 mg/ml至約92 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約14 wt%至約17 wt%；以及

DMSO之濃度範圍從約4 wt%至約6 wt%。

105. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約3.1 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約89 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約16 wt%；以及

DMSO之濃度為約5 wt%。

106. 如前述子句中任一項之重構溶液，包含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.05 mg/ml至約50 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從1 mg/ml至約1000 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從2 wt%至約50 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以低於15 wt%之濃度存在。

107. 如子句106之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

108. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.1 mg/ml至約10 mg/ml、從約0.5 mg/ml至約5 mg/ml、從約1 mg/ml至約3.5 mg/ml、從約1.9 mg/ml至約2.3 mg/ml；

視需要地，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約2.1 mg/ml。

109. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約5 mg/ml至約400 mg/ml、從約10 mg/ml至約200 mg/ml、從約30 mg/ml至約100 mg/ml、從約56 mg/ml至約62 mg/ml；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約59 mg/ml。

110. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約5 wt%至約25 wt%、從約10 wt%至約22 wt%、從約12 wt%至約20 wt%、從約14 wt%至約17 wt%；

視需要地，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約15 wt%。

111. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，DMSO

之濃度範圍從約1 wt%至約10 wt%、從約2 wt%至約8 wt%、從約3 wt%至約7 wt%、從約4 wt%至約6 wt%；

視需要地，DMSO之濃度為約5 wt%。

112. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10、從約1：10至約1：50、從約1：20至約1：35、從約1：25至約1：31、或從約1：27至約1：29。

113. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1、從約1：2至約15：1、從約1：1至約8：1、從約2：1至約4：1、從約2.5：1至約3.5：1；

視需要地，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1。

114. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中：

介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.016：1；

介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1；

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.42：1；及/或

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約1.5：1。

115. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約

1.9 mg/ml至約2.3 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約56 mg/ml至約62 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約14 wt%至約17 wt%；以及

DMSO之濃度範圍從約4 wt%至約6 wt%。

116. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約2.1 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約59 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約15 wt%；以及

DMSO之濃度為約5 wt%。

117. 如前述子句中任一項之重構溶液，包含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.05 mg/ml至約50 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從1 mg/ml至約1000 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從2 wt%至約50 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以低於15 wt%之濃度存在。

118. 如子句117之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽

類為丙戊酸鈉。

119. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.1 mg/ml至約10 mg/ml、從約0.5 mg/ml至約5 mg/ml、從約1 mg/ml至約3.5 mg/ml、或從約1.2 mg/ml至約1.5 mg/ml；

視需要地，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍為約1.4 mg/ml。

120. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約5 mg/ml至約400 mg/ml、從約10 mg/ml至約200 mg/ml、從約30 mg/ml至約100 mg/ml、或從約36 mg/ml至約42 mg/ml；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約39 mg/ml。

121. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約5 wt%至約25 wt%、從約10 wt%至約22 wt%、從約12 wt%至約20 wt%、或從約 14 wt%至約17 wt%；

視需要地，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約15 wt%。

122. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度範圍從約1 wt%至約10 wt%、從約2 wt%至約8 wt%、從約3 wt%至約7 wt%、或從約4 wt%至約6 wt%；

視需要地，DMSO之濃度為約5 wt%。

123. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，介於

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10、從約1：10至約1：50、從約1：20至約1：35、從約1：25至約1：31、或從約1：27至約1：29。

124. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1、從約1：2至約15：1、從約1：1至約8：1、從約2：1至約4：1、從約2.5：1至約3.5：1。

125. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中：

介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1；

介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.013：1；

介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1；

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.23：1；及/或

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約1.8：1。

126. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約1.2 mg/ml至約1.5 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約36 mg/ml至約42 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約14 wt%至約

17 wt%；以及

DMSO之濃度範圍從約4 wt%至約6 wt%。

127. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約1.4 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約39 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約15 wt%；以及

DMSO之濃度為約5 wt%。

128. 如前述子句中任一項之重構溶液，包含下述之一或多種：

水或緩衝劑；

增積劑；

穩定劑；

張力調節劑；以及

舒緩劑。

129. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，重構溶液對氧具有較高穩定性及/或相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407的可比擬的重構溶液輕；

視需要地，可比擬的重構溶液包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

130. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，存在於重構溶液中之雜質量為少於約10000百萬分點(ppm)、少於

約1000 ppm、少於約100 ppm、少於約10 ppm、少於約 1 ppm、或少於約0.1 ppm。

131. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，雜質係選自下列所組成之群組：1-乙酸酯-2-甲酸酯-1,2-丙二醇、乙酸、甲酸、甲醛、乙醛、及丙醛。

132. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中之聚環氧乙烷量為低於約3 %、低於約2 %、低於約1 %、低於約0.5 %、或低於約0.1 %。

133. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中有cLog P為約1或更少之一或多種雜質的總量為從約30 %至約35 %、從約25 %至約29 %、從約20 %至約25 %、從約15 %至約19 %、從約10 %至約14 %、從約5 %至約9 %、或從約0 %至約4 %。

134. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中具有沸騰為約220℃或更低之一或多種雜質的總量為從約35 %至約40 %、從約30 %至約34 %、從約25 %至約29 %、從約20 %至約25 %、從約15 %至約19 %、從約10 %至約14 %、從約5 %至約9 %、或從約0 %至約4 %。

135. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407的可比擬的重構溶

液，存在於重構溶液中之一或多種耳用治療劑的量為約1.5倍或更高、約1.8倍或更高、約2倍或更高、約2.5倍或更高、約3倍或更高、約5倍或更高、或約10倍或更高；

視需要地，可比擬的重構溶液包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

136. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407的可比擬的重構溶液，重構溶液具有一或多種膠凝特性(例如，膠凝溫度、黏度、及/或穩定性)之較低批次間差異(batch-to-batch variability)；

視需要地，可比擬的重構溶液包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

137. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407的重構溶液，重構溶液具有較低膠凝溫度、較窄膠凝溫度範圍、更持續釋放聽覺損失治療劑、及/或較高黏度；

視需要地，可比擬的重構溶液包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

138. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407的可比擬的重構溶液，重構溶液具有降低的降解率；

視需要地，可比擬的重構溶液包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

139. 如前述子句中任一項之重構溶液，適於注射；

視需要地，重構溶液適於鼓室內注射。

140. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，重構溶液維持用於製備凍乾醫藥組成物的醫藥組成物之一或多種流變性質。

141. 如前述子句中任一項之重構溶液，其中，相較於從無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407之可比擬的凍乾醫藥組成物所製備的重構溶液，重構溶液具有降低的降解率；

視需要地，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

142. 如前述子句中任一項之重構溶液，包含下述之一或多種：

水或緩衝劑；

增積劑；

穩定劑；

張力調節劑；以及

舒緩劑。

143. 協助產生組織及/或細胞之方法，包含遞送醫藥有效量之如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液到組織及/或細胞。

144. 治療患有與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病、或有發展與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病的風險的個體之方法，包含投予到個體醫藥有效量之如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液。

145. 增加在前庭組織中的前庭細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液。

146. 治療患有前庭病症、或有發展前庭病症之風險的個體之方法，包含投予到個體醫藥有效量之如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液。

147. 增加耳蝸組織中之耳蝸細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液。

148. 治療患有耳蝸病症、或有發展耳蝸病症之風險的個體之方法，包含投予到個體醫藥有效量之如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液。

149. 增加柯帝器中發現的細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組

成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液至該群。

150. 增加柯帝器中發現的髮細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液至該群。

151. 增加柯帝器中發現的內髮細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液至該群。

152. 增加柯帝器中發現的外髮細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液至該群。

153. 增加柯帝器中發現的神經元細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液至該群。

154. 治療患有聽覺病症、或有發展聽覺病症之風險的個體之方法，包含投予到個體醫藥有效量之如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液。

155. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142

中任一項之重構溶液，用於協助產生組織及/或細胞。

156. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液，用於治療患有與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病、或有發展與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病的風險的個體。

157. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液，用於增加在前庭組織中的前庭細胞群。

158. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液，用於治療患有前庭病症、或有發展前庭病症之風險的個體。

159. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液，用於增加耳蝸組織中之耳蝸細胞群。

160. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液，用於治療患有耳蝸病症、或有發展耳蝸病症之風險的個體。

161. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142

中任一項之重構溶液，用於增加柯帝器中發現的細胞群。

162. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液，用於增加柯帝器中發現的髮細胞群。

163. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液，用於增加柯帝器中發現的內髮細胞群。

164. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液，用於增加柯帝器中發現的外髮細胞群。

165. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液，用於增加柯帝器中發現的神經元細胞群。

166. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液，用於治療患有聽覺病症、或有發展聽覺病症之風險的個體。

167. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液之用途，其係用於製造協助產生組織

及/或細胞之藥劑。

168. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液之用途，其係用於製造治療患有與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病、或有發展與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病的風險的個體之藥劑。

169. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液之用途，其係用於製造增加在前庭組織中的前庭細胞群之藥劑。

170. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液之用途，其係用於製造治療患有前庭病症、或有發展前庭病症之風險的個體之藥劑。

171. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液之用途，其係用於製造增加耳蝸組織中之耳蝸細胞群之藥劑。

172. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液之用途，其係用於製造治療患有耳蝸病症、或有發展耳蝸病症之風險的個體之藥劑。

173. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142

中任一項之重構溶液之用途，其係用於製造增加柯帝器中發現的細胞群之藥劑。

174. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液之用途，其係用於製造增加柯帝器中發現的髮細胞群之藥劑。

175. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液之用途，其係用於製造增加柯帝器中發現的內髮細胞群之藥劑。

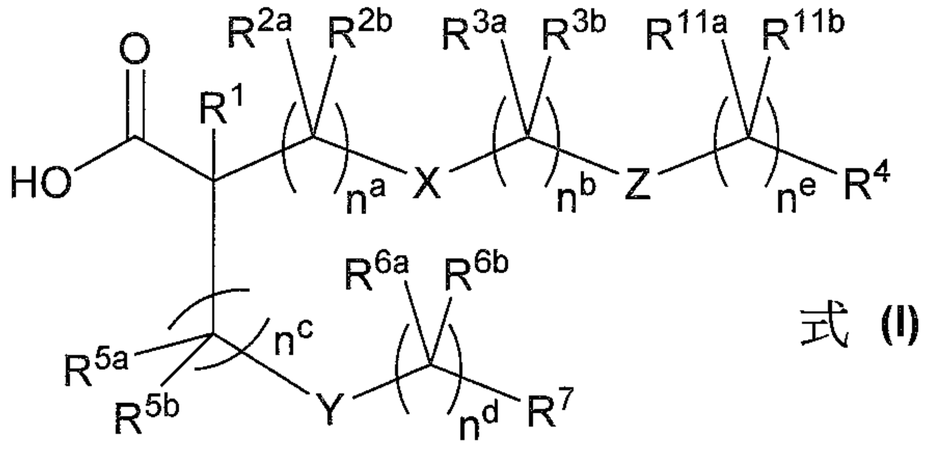
176. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液之用途，其係用於製造增加柯帝器中發現的外髮細胞群之藥劑。

177. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液之用途，其係用於製造增加柯帝器中發現的神經元細胞群之藥劑。

178. 如子句1至35及76至77中任一項之凍乾醫藥組成物、如36至69中任一項之醫藥組成物、或如子句78至142中任一項之重構溶液之用途，其係用於製造治療患有聽覺病症、或有發展聽覺病症之風險的個體之藥劑。

本揭露亦包括下述編號的具體實施例。

1. 一種包含膠凝劑及式(I)之化合物之醫藥組成物：



式 (I)

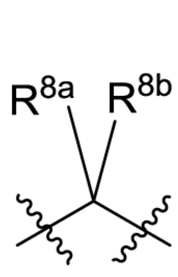
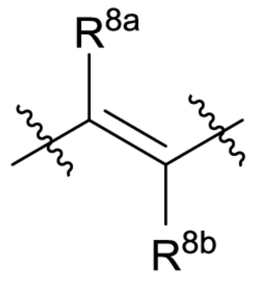
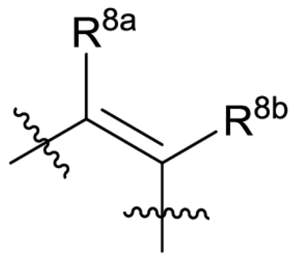
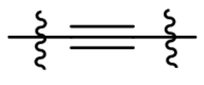
或其醫藥上可接受之鹽類；

其中：

R^1係選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^{2a}係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^{2b}係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

X係選自  、  、  、及  、或不存在；

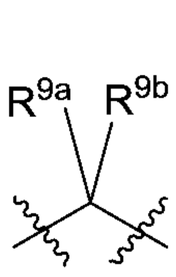
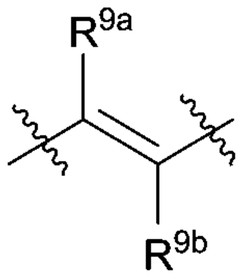
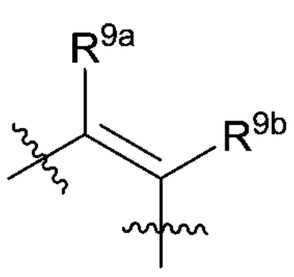
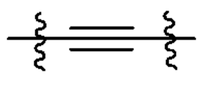
R^{3a}係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^{3b}係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^4係選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^{5a}係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^{5b}係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

Y係選自  、  、  、及  、或不存在；

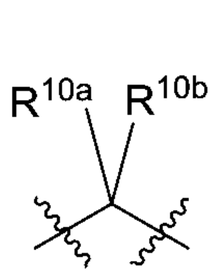
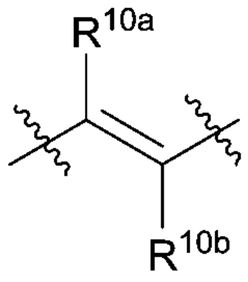
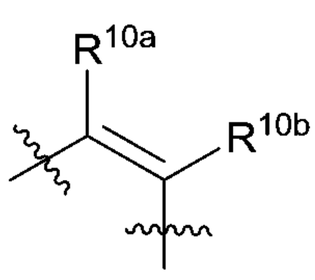
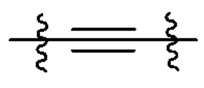
R^{6a}係選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^{6b}係選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

各R^{7}係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^{8a}係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^{8b}係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

Z係選自  、  、  、及  、或不存在；

R^{10a}係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^{10b}係獨立地選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

R^{11a}係選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、

基、碳環基、及芳基；

R^{11b}係選自H、烷基、烷氧基、鹵、環烷基、烯基、炔基、碳環基、及芳基；

n^a係選自0、1、2、3、4、5、6、7、及8；

n^b係選自0、1、2、3、及4；

n^c係選自0、1、及2；

n^d係選自0、1、及2；以及；

n^e係選自0、1、2、3、4、5、及6。

2. 如具體實施例1之醫藥組成物，其中，醫藥組成物為凍乾組成物。

3. 凍乾醫藥組成物，包含一或多種耳用治療劑及膠凝劑。

4. 如具體實施例3之組成物，其中，一或多種耳用治療劑包括式(I)之化合物。

5. 如具體實施例1或2之組成物，其中，式(I)之化合物為耳用治療劑。

6. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1為H。

7. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1為烷基。

8. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1為烷氧基。

9. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1為鹵。

10. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1為環烷基。

11. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1為烯基。

12. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1為炔基。

13. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1為碳環基。

14. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1為芳基。

15. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2a}為H。

16. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2a}為烷基。

17. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2a}為烷氧基。

18. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2a}為鹵。

19. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2a}為環烷基。

20. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2a}為烯基。

21. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2a}為炔基。

22. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2a}為碳環基。

23. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2a}為芳基。

24. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2b}為H。

25. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2b}為烷基。

26. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2b}為烷氧基。

27. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2b}為鹵。

28. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2b}為環烷基。

29. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2b}為烯基。

30. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2b}為炔基。

31. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2b}為碳環基。

32. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2b}為芳基。

33. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3a}為H。

34. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3a}為烷基。

35. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3a}為烷氧基。

36. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3a}為鹵。

37. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3a}為環烷基。

38. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3a}為烯基。

39. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3a}為炔基。

40. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3a}為碳環基。

41. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3a}為芳基。

42. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3b}為H。

43. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3b}為烷基。

44. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3b}為烷氧基。

45. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3b}為鹵。

46. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3b}為環烷基。

47. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3b}為烯基。

48. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3b}為炔基。

49. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3b}為碳環基。

50. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3b}為芳基。

51. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{4}為H。

52. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{4}為烷基。

53. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{4}為烷氧基。

54. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{4}為鹵。

55. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{4}為環烷基。

56. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{4}為烯基。

57. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{4}為炔基。

58. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{4}為碳環基。

59. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^4為芳基。

60. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5a}為H。

61. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5a}為烷基。

62. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5a}為烷氧基。

63. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5a}為鹵。

64. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5a}為環烷基。

65. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5a}為烯基。

66. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5a}為炔基。

67. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5a}為碳環基。

68. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5a}為芳基。

69. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5b}為H。

70. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5b}為烷基。

71. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5b}為烷氧基。

72. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5b}為鹵。

73. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5b}為環烷基。

74. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5b}為烯基。

75. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5b}為炔基。

76. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5b}為碳環基。

77. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5b}為芳基。

78. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6a}為H。

79. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6a}為烷基。

80. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6a}為烷氧基。

81. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6a}為鹵。

82. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6a}為環烷基。

83. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6a}為烯基。

84. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6a}為炔基。

85. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6a}為碳環基。

86. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6a}為芳基。

87. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6b}為H。

88. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6b}為烷基。

89. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6b}為烷氧基。

90. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6b}為鹵。

91. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6b}為環烷基。

92. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6b}為烯基。

93. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6b}為炔基。

94. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6b}為碳環基。

95. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6b}為芳基。

96. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{7}為H。

97. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{7}為烷基。

98. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{7}為烷氧基。

99. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{7}為鹵。

100. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{7}為環烷基。

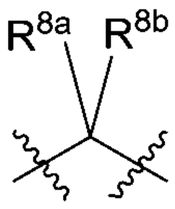
101. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{7}為烯基。

102. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{7}為炔基。

103. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{7}為碳環基。

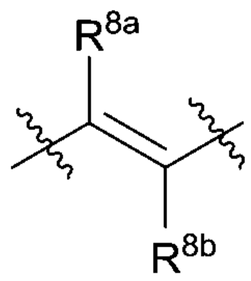
104. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{7}為芳基。

105. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，X為



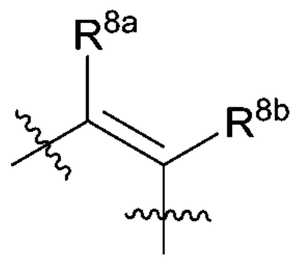
。

106. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，X為



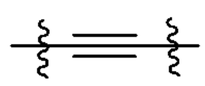
。

107. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，X為



。

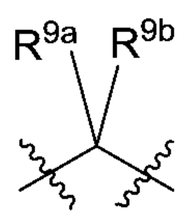
108. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，X為



。

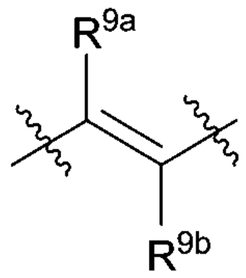
109. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，X不存在。

110. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，Y為



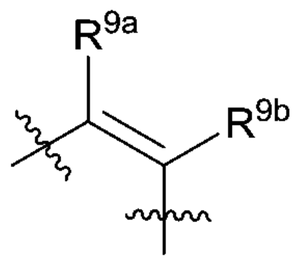
。

111. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，Y為



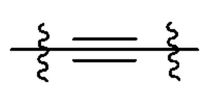
。

112. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，Y為



。

113. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，Y為



。

114. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，Y不存在。

115. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8a}為H。

116. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8a}為烷基。

117. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8a}為烷氧基。

118. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8a}為鹵。

119. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8a}為環烷基。

120. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8a}為烯基。

121. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8a}為炔基。

122. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8a}為碳環基。

123. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8a}為芳基。

124. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8b}為H。

125. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8b}為烷基。

126. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8b}為烷氧基。

127. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8b}為鹵。

128. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8b}為環烷基。

129. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8b}為烯基。

130. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8b}為炔基。

131. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8b}為碳環基。

132. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8b}為芳基。

133. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9a}為H。

134. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9a}為烷基。

135. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9a}為烷氧基。

136. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9a}為鹵。

137. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9a}為環烷基。

138. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9a}為烯基。

139. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9a}為炔基。

140. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9a}為碳環基。

141. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9a}為芳基。

142. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9b}為H。

143. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9b}為烷基。

144. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9b}為烷氧基。

145. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9b}為鹵。

146. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9b}為環烷基。

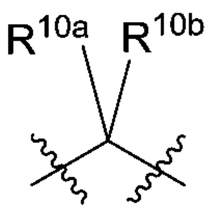
147. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9b}為烯基。

148. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9b}為炔基。

149. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9b}為碳環基。

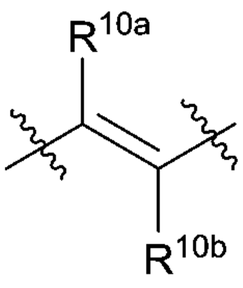
150. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9b}為芳基。

151. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，Z為



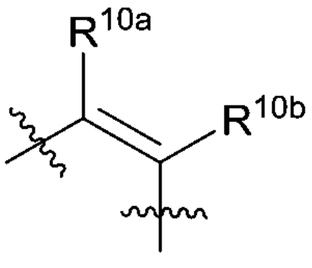
。

152. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，Z為



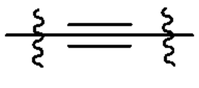
。

153. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，Z為



。

154. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，Z為



。

155. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，Z不存在。

156. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10a}為H。

157. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10a}為烷基。

158. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10a}為烷氧基。

159. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10a}為鹵。

160. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10a}為環烷基。

161. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10a}為烯基。

162. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10a}為炔基。

163. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10a}為碳環基。

164. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10a}為芳基。

165. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10b}為H。

166. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10b}為烷基。

167. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10b}為烷氧基。

168. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10b}為鹵。

169. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10b}為環烷基。

170. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10b}為烯基。

171. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10b}為炔基。

172. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10b}為碳環基。

173. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10b}為芳基。

174. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11a}為H。

175. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11b}為烷基。

176. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11a}為烷氧基。

177. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11a}為鹵。

178. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11a}為環烷基。

179. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11a}為烯基。

180. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11a}為炔基。

181. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11a}為碳環基。

182. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11a}為芳基。

183. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11b}為H。

184. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11b}為烷基。

185. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11b}為烷氧基。

186. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11b}為鹵。

187. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11b}為環烷基。

188. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11b}為烯基。

189. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11b}為炔基。

190. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11b}為碳環基。

191. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11b}為芳基。

192. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^a為0。

193. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^a為1。

194. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^a為2。

195. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^a為3。

196. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^a為4。

197. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^a為5。

198. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^a為6。

199. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^a為7。

200. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^a為8。

201. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^b為0。

202. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^b為1。

203. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^b為2。

204. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^b為3。

205. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^b為4。

206. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^c為0。

207. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^c為1。

208. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^c為2。

209. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^d為0。

210. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^d為1。

211. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^d為2。

212. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^e為0。

213. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^e為1。

214. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^e為2。

215. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^e為3。

216. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^e為4。

217. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^e為5。

218. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，n^e為6。

219. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1為Me。

220. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2a}為Me。

221. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2b}為Me。

222. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3a}為Me。

223. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3b}為Me。

224. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{4}為Me。

225. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5a}為Me。

226. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5b}為Me。

227. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6a}為Me。

228. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6b}為Me。

229. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{7}為Me。

230. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8a}為Me。

231. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8b}為Me。

232. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9a}為Me。

233. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9b}為Me。

234. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10a}為Me。

235. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10b}為Me。

236. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11a}為Me。

237. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11b}為Me。

238. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{1}為F。

239. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2a}為F。

240. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2b}為F。

241. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3a}為F。

242. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3b}為F。

243. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{4}為F。

244. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5a}為F。

245. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5b}為F。

246. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6a}為F。

247. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6b}為F。

248. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{7}為F。

249. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8a}為F。

250. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8b}為F。

251. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9a}為F。

252. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9b}為F。

253. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10a}為F。

254. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10b}為F。

255. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11a}為F。

256. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11b}為F。

257. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1為烷基。

258. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2a}為烷基。

259. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{2b}為烷基。

260. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3a}為烷基。

261. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{3b}為烷基。

262. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^4為烷基。

263. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5a}為烷基。

264. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{5b}為烷基。

265. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6a}為烷基。

266. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{6b}為烷基。

267. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^7為烷基。

268. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8a}為烷基。

269. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{8b}為烷基。

270. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9a}為烷基。

271. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{9b}為烷基。

272. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10a}為烷基。

273. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{10b}為烷基。

274. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11a}為烷基。

275. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^{11b}為烷基。

276. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，烷基為甲基。

277. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，烷基為乙基。

278. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，烷基為正丙基。

279. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，烷基為異丙基。

280. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，烷基為正丁基。

281. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，烷基為第二丁基

282. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，烷基為異丁基。

283. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，烷基為第三丁基。

284. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，烷氧基為甲氧基。

285. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，烷氧基為乙氧基。

286. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，烷氧基為正丙氧基。

287. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，烷氧基為異丙氧基。

288. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，烷氧基為正丁氧基。

289. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，烷氧基為第二丁氧基。

290. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，烷氧基為異丁氧基。

291. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，烷氧基為第三丁氧基。

292. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，鹵為F。

293. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，鹵為Cl。

294. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，鹵為Br。

295. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，鹵為I。

296. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，環烷基為環丙基。

297. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，環烷基為環丁基。

298. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，環烷基為環戊基。

299. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，環烷基為環己基。

300. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，芳基為苯基。

301. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，芳基為甲苯基。

302. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，芳基為二甲苯基。

303. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經甲基取代。

304. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經乙基取代。

305. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經正丙基取代。

306. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經異丙基取代。

307. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經正丁基取代。

308. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經第二丁基取代。

309. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經異丁基取代。

310. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經第三丁基取代。

311. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經甲氧基取代。

312. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經乙氧基取代。

313. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經正丙氧基取代。

314. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經異丙氧基取代。

315. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經正丁氧基取代。

316. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經第二丁氧基取代。

317. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經異丁氧基取代。

318. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經第三丁氧基取代。

319. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經F取代。

320. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經Cl取代。

321. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經Br取代。

322. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經I取代。

323. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經環烷基取代。

324. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經烯基取代。

325. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經炔基取代。

326. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經碳環基取代。

327. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，R^1、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^4、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^7、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}、R^{10b}、R^{11a}、及R^{11b}之一進一步經芳基取代。

328. 如具體實施例1之組成物，其中，式(I)之化合物為丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

329. 如具體實施例1之組成物，其中，式(I)之化合物為2-(丙-2-炔-1-基)-辛酸或其醫藥上可接受之鹽類。

330. 如具體實施例1之組成物，其中，式(I)之化合物為苯基丁酸或其醫藥上可接受之鹽類。

331. 如具體實施例1之組成物，其中，式(I)之化合物為亞麻油酸或其醫藥上可接受之鹽類。

332. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，式(I)之化合物為HDAC抑制劑。

333. 醫藥組成物，包含膠凝劑、大於約70 mg/ml之濃度的丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類、及一或多種耳用治療劑。

334. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，組成物適於鼓室內注射。

335. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，膠凝劑為泊洛沙姆(poloxamer)。

336. 醫藥組成物，包含泊洛沙姆(poloxamer)，其中，藉由wt%為至少85%之泊洛沙姆(poloxamer)具有大於約7250 Da之平均分子量，以及大於70 mg/ml的丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

337. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，至少85重量%之泊洛沙姆(Poloxamer)具有平均分子量為約7250至約17350 Da。

338. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，至少86重量%之泊洛沙姆(Poloxamer)具有平均分子量為約7250至約17350 Da。

339. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，至少87重量%之泊洛沙姆(Poloxamer)具有平均分子量為約7250至約17350 Da。

340. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，至少88重量%之泊洛沙姆(Poloxamer)具有平均分子量為約7250至約17350 Da。

341. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，至少89重量%之泊洛沙姆(Poloxamer)具有平均分子量為約7250至約17350 Da。

342. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，至少90重量%之泊洛沙姆(Poloxamer)具有平均分子量為約7250至約17350 Da。

343. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，至少86重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有大於約7250 Da之平均分子量。

344. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，至少87重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有大於約7250 Da之平均分子量。

345. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，至少88重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有大於約7250 Da之平均分子量。

346. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，至少89重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有大於約7250 Da之平均分子量。

347. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，至少90重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有大於約7250 Da之平均分子量。

348. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，至少91重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有大於約7250 Da之平均分子量。

349. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，至少92重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有大於約7250 Da之平均分子量。

350. 如具體實施例337至349中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)具有約12,000至約12,500 Da之峰分子量。

351. 如具體實施例337至350中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有峰分子量為約11,500至約13,000 Da。

352. 如具體實施例337至351中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)具有約11,500至約12,000 Da之數量平均分子量。

353. 如具體實施例337至352中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有數量平均分子量為約11,000至約12,500 Da。

354. 如具體實施例337至353中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)具有約11,750至約12,250 Da之重量平均分子量。

355. 如具體實施例337至354中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有重量平均分子量為約11,250至約12,750 Da。

356. 如具體實施例337至355中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)具有約1.02之多分散性指數。

357. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)包含經純化之泊洛沙姆(poloxamer)。

358. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)為經純化之泊洛沙姆(poloxamer)。

359. 如任一前述具體實施例之組成物，進一步包含一或多種耳用治療劑。

360. 醫藥組成物，包含泊洛沙姆(poloxamer)，其中，少於20重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da，以及大於70 mg/ml的丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

361. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，少於19重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。

362. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，少於18重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。

363. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，少於17重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。

364. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，少於16重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。

365. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，少於15重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。

366. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，少於14重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。

367. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，少於13重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。

368. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，少於12重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。

369. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，少於11重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。

370. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，少於1810重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。

371. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，少於179重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。

372. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，少於16重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。

373. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，少於15重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。

374. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，少於14重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。

375. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，少於13重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。

376. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，少於12重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。

377. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，少於11重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。

378. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，少於10重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。

379. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，少於9重量%之泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7250 Da。

380. 如具體實施例361至379中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)具有約5,000至約5,500 Da之峰分子量。

381. 如具體實施例361至380中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有峰分子量為約4,500至約6,000 Da。

382. 如具體實施例361至381中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)具有約5,000至約5,500 Da之數量平均分子量。

383. 如具體實施例361至382中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有數量平均分子量為約4,500至約6,000 Da。

384. 如具體實施例361至383中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)具有約5,000至約5,500 Da之重量平均分子量。

385. 如具體實施例361至384中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有重量平均分子量為約4,500至約6,000 Da。

386. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)包含經純化之泊洛沙姆(poloxamer)。

387. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙

姆(Poloxamer)為經純化之泊洛沙姆(poloxamer)。

388. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度大於約100 mg/ml。

389. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約100至約500 mg/mL。

390. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約100至約350 mg/mL。

391. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約110至約160 mg/ml。

392. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約130至約140 mg/ml。

393. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約125至約145 mg/ml。

394. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約128至約138 mg/ml。

395. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約133

mg/ml。

396. 如任一前述具體實施例之組成物，進一步包含超過一種耳用治療劑。

397. 製備醫藥組成物之方法，包含下述步驟：

(a)具有包含膠凝劑之水溶液；以及

(b)添加一或多種耳用治療劑或其醫藥上可接受之鹽類的溶液。

398. 如具體實施例397之方法，其中，水溶液進一步包含丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類到第一溶液。

399. 如具體實施例397或398之方法，其中，一或多種耳用治療劑為CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類。

400. 如任一前述具體實施例之方法，其中，一或多種耳用治療劑為LY2090314或其醫藥上可接受之鹽類。

401. 如任一前述具體實施例之方法，其中，在步驟(b)中，溶液包含極性非質子性溶劑。

402. 如具體實施例401之方法，其中，在步驟(b)中，極性非質子性溶劑包含DMSO。

403. 如具體實施例401或402之方法，其中，在步驟(b)中，極性非質子性溶劑為DMSO。

404. 如具體實施例401之方法，其中，在步驟(b)中，極性非質子性溶劑包含二甲基甲醯胺。

405. 如具體實施例401之方法，其中，在步驟(b)中，極性非質子性溶劑包含二甲基乙醯胺。

406. 如具體實施例401之方法，其中，在步驟(b)中，極性非質子性溶劑包含*N*-甲基-2-吡咯啶酮。

407. 如任一前述具體實施例之方法，其中，膠凝劑包含泊洛沙姆(poloxamer)。

408. 包含膠凝劑及一或多種耳用治療劑之凍乾醫藥組成物，其中，在組成物不包含額外的增積劑。

409. 包含泊洛沙姆(poloxamer)及一或多種耳用劑之凍乾醫藥組成物，其中，在組成物不包含抗氧化劑。

410. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，式(I)之化合物為丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

411. 如任一前述具體實施例之組成物，進一步包含式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽類。

412. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，一或多種耳用治療劑包括丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

413. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

414. 如任一前述具體實施例之組成物，進一步包含一或多種耳用治療劑。

415. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，一或多種耳用治療劑包含GSK3抑制劑。

416. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，一或多種耳用治療劑包含HDAC抑制劑。

417. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，一或多種耳用治療劑包括CHIR99021。

418. 如任一前述具體實施例請求項具體實施例之組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類的濃度為少於約10 mg/mL。

419. 如任一前述具體實施例請求項具體實施例之組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類的濃度為少於約7.5 mg/mL。

420. 如任一前述具體實施例請求項具體實施例之組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類的濃度為約3至約7 mg/mL。

421. 如任一前述具體實施例請求項具體實施例之組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類的濃度為約4至約6 mg/mL。

422. 如任一前述具體實施例請求項具體實施例之組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類的濃度為約1至約5 mg/mL。

423. 如任一前述具體實施例請求項具體實施例之組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類的濃度為約2至約4 mg/mL。

424. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，一或多種耳用治療劑為一或多種聽覺損失治療劑。

425. 如任一前述具體實施例之組成物，進一步包含額外的耳用治療劑。

426. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，一或多種耳用治療劑包括LY2090314或其醫藥上可接受之鹽類。

427. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，一或多種耳用治療劑包括AZD1080或其醫藥上可接受之鹽類。

428. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，一或多種耳用治療劑包括GSK3 XXII或其醫藥上可接受之鹽類。

429. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，一或多種耳用治療劑包括化合物I-7或其醫藥上可接受之鹽類。

430. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，一或多種耳用治療劑包括化合物I-1或其醫藥上可接受之鹽類。

431. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，膠凝劑包含熱可逆膠凝劑。

432. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，熱可逆膠凝劑包含玻糖醛酸鈉。

433. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，熱可逆膠凝劑包含纖維素衍生物。

434. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，熱可逆膠凝劑包含泊洛沙姆(poloxamer)。

435. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)包含聚環氧乙烷-聚環氧丙烷-聚環氧乙烷三嵌段共聚物。

436. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)包含分子質量計至少50%聚環氧乙烷。

437. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙

姆(Poloxamer)包含分子質量計至少55%聚環氧乙烷。

438. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)包含分子質量計至少60%聚環氧乙烷。

439. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)包含分子質量計至少65%聚環氧乙烷。

440. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)包含分子質量計至少66%聚環氧乙烷。

441. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)包含分子質量計至少67%聚環氧乙烷。

442. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)包含分子質量計至少68%聚環氧乙烷。

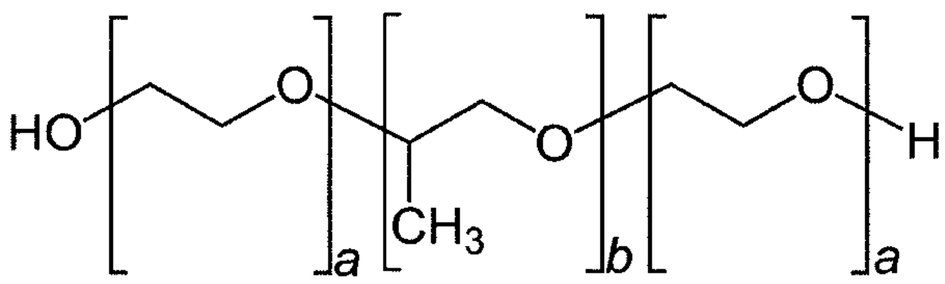
443. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)包含分子質量計至少69%聚環氧乙烷。

444. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)包含分子質量計至少70%聚環氧乙烷。

445. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)包含分子質量計60至80%聚環氧乙烷。

446. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)包含分子質量計65至75%聚環氧乙烷。

447. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)包含：



其中*a*為2至130且b為15至70。

448. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為10至120。

449. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為20至120。

450. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為30至120。

451. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為40至120。

452. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為50至120。

453. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為60至120。

454. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為70至120。

455. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為80至120。

456. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為90至120。

457. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為100至120。

458. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為110至120。

459. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為10

至110。

460. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為20至110。

461. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為30至110。

462. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為40至110。

463. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為50至110。

464. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為60至110。

465. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為70至110。

466. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為80至110。

467. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為90至110。

468. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為100至110。

469. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為10至100。

470. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為20至100。

471. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為30

至100。

472. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為40至100。

473. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為50至100。

474. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為60至100。

475. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為70至100。

476. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為80至100。

477. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為90至100。

478. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為95至105。

479. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為95至115。

480. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為85至105。

481. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，a為85至115。

482. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，b為25至70。

483. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，b為35

至70。

484. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，b為45至70。

485. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，b為55至70。

486. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，b為60至70。

487. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，b為65至70。

488. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，*b*為56 +/- 10%，且各*a*為101 +/- 10%。

489. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，*b*為61 +/- 15%，且各*a*為101 +/- 10%。

490. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，*b*為70 +/- 20%，且各*a*為101 +/- 20%。

491. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，*b*為56 +/- 10%，且各*a*為100 +/- 10%。

492. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，*b*為61 +/- 15%，且各*a*為100 +/- 10%。

493. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，*b*為70 +/- 20%，且各*a*為100 +/- 10%。

494. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有平均分子量為約7250至約17350道耳吞。

495. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有平均分子量為約8000至約17000道耳吞。

496. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有平均分子量為約8000至約16000道耳吞。

497. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有平均分子量為約9000至約16000道耳吞。

498. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有平均分子量為約9000至約15000道耳吞。

499. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有平均分子量為約9800至約14600道耳吞。

500. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有平均分子量為約10000至約14000道耳吞。

501. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有平均分子量為約10500至約14000道耳吞。

502. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有平均分子量為約10500至約13500道耳吞。

503. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有平均分子量為約11000至約14000道耳吞。

504. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有平均分子量為約11000至約13500道耳吞。

505. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有平均分子量為約11500至約14000道耳吞。

506. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有平均分子量為約11500至約13000道耳吞。

507. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有平均分子量為約12000至約14000道耳吞。

508. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有平均分子量為約12000至約13000道耳吞。

509. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，平均分子量為數量平均分子量。

510. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，平均分子量為重量平均分子量。

511. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)包含泊洛沙姆(Poloxamer)407。

512. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆 (Poloxamer)407 為至少 10 重量% 之泊洛沙姆 (poloxamer)。

513. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆 (Poloxamer)407 為至少 20 重量% 之泊洛沙姆 (poloxamer)。

514. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆 (Poloxamer)407 為至少 30 重量% 之泊洛沙姆 (poloxamer)。

515. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆 (Poloxamer)407 為至少 40 重量% 之泊洛沙姆 (poloxamer)。

516. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆 (Poloxamer)407 為至少 50 重量% 之泊洛沙姆 (poloxamer)。

517. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆 (Poloxamer)407 為至少 60 重量% 之泊洛沙姆 (poloxamer)。

518. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆 (Poloxamer)407 為至少 70 重量% 之泊洛沙姆 (poloxamer)。

519. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆 (Poloxamer)407 為至少 75 重量% 之泊洛沙姆 (poloxamer)。

520. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆 (Poloxamer)407 為至少 80 重量%之泊洛沙姆(poloxamer)。

521. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆 (Poloxamer)407 為至少 90 重量%之泊洛沙姆(poloxamer)。

522. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)407。

523. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，一或多種耳用治療劑不包括CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類。

524. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，一或多種耳用治療劑不包括丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

525. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，組成物不包含增積劑。

526. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，組成物不包含抗氧化劑。

527. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，組成物不包含低溫保護劑。

528. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類在組成物中之溶解度藉由助溶劑增強。

529. 如具體實施例528之組成物，其中，助溶劑為

DMSO。

530. 如具體實施例528之組成物，其中，助溶劑為12-羥基硬酯酸之聚氧乙烯酯。

531. 如具體實施例528之組成物，其中，助溶劑為托可索侖(tocofersolan)。

532. 如具體實施例528之組成物，其中，助溶劑為膽鹽。

533. 如具體實施例528之組成物，其中，膽鹽為去氧膽酸鈉。

534. 如具體實施例528之組成物，其中，助溶劑為聚氧乙烯蓖麻油衍生物。

535. 如具體實施例534之組成物，其中，聚氧乙烯蓖麻油衍生物為PEG-35 蓖麻油。

536. 如具體實施例528之組成物，其中，助溶劑為中長鏈三酸甘油酯。

537. 如具體實施例536之組成物，其中，中長鏈三酸甘油酯係衍生自己酸。

538. 如具體實施例536之組成物，其中，中長鏈三酸甘油酯係衍生自月桂酸。

539. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，醫藥組成物為凍乾醫藥組成物。

540. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約2%至約50% w/v。

541. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙

姆(poloxamer)之濃度為約2%至約40% w/v。

542. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約2%至約30% w/v。

543. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約2%至約20% w/v。

544. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約10%至約20% w/v。

545. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約12.5%至約17.5% w/v。

546. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約13 %至約17.5% w/v。

547. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約13 %至約17% w/v。

548. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約13.5 %至約17% w/v。

549. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約13.5 %至約16.5% w/v。

550. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約14%至約16.5% w/v。

551. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約14%至約16% w/v。

552. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約15%至約17.5% w/v。

553. 如任一前述具體實施例之組成物或方法，其中，

在組成物中，泊洛沙姆(Poloxamer)分布具有約10,800至約11,200 Da之數量平均分子量。

554. 如任一前述具體實施例之組成物或方法，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有數量平均分子量為約10,600至約11,400 Da。

555. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，在組成物中，泊洛沙姆(Poloxamer)分布具有約11,500至約11,700 Da之重量平均分子量。

556. 如任一前述具體實施例之組成物或方法，其中，在組成物中，泊洛沙姆(Poloxamer)分布為從0至約16,600 Da。

557. 如任一前述具體實施例之組成物或方法，其中，在泊洛沙姆(Poloxamer)具有重量平均分子量為約11,300至約11,900 Da。

558. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有多分散性指數為約少於1.07。

559. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)為從0至約16,600 Da。

560. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)包含經純化之泊洛沙姆(poloxamer)。

561. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)為經純化之泊洛沙姆(poloxamer)。

562. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)藉由液液萃取製備。

563. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)藉由粒徑排阻層析法製備。

564. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，組成物進一步包含二甲基亞碸(DMSO)。

565. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，DMSO之濃度為少於約25重量%。

566. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，DMSO之濃度為約15至約25重量%。

567. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，DMSO之濃度為少於約20 重量%。

568. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，DMSO之濃度為約10至約20重量%。

569. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，DMSO之濃度為少於約15重量%。

570. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，DMSO之濃度為約5至約15重量%。

571. 如任一前述具體實施例之組成物，DMSO之濃度為少於約10重量%。

572. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，DMSO之濃度為約5至約10重量%。

573. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

574. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鉀。

575. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鋰。

576. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈣。

577. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鎂。

578. 如任一前述具體實施例之組成物或方法，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為熱可逆凝膠。

579. 如任一前述具體實施例之組成物或方法，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為在約20℃至約40℃之凝膠。

580. 如任一前述具體實施例之組成物或方法，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為在約25℃至約40℃之凝膠。

581. 如任一前述具體實施例之組成物或方法，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為在約30℃至約40℃之凝膠。

582. 如任一前述具體實施例之組成物或方法，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)在約35℃至約40℃形成凝膠。

583. 如任一前述具體實施例之組成物或方法，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為在約37℃之凝膠。

584. 如任一前述具體實施例之組成物或方法，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為在約體溫之凝膠。

585. 如任一前述具體實施例之組成物或方法，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為在約體溫之不動凝膠。

586. 如任一前述具體實施例之組成物或方法，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有黏度大於約1×10^6 mPa.s。

587. 如任一前述具體實施例之組成物或方法，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有黏度為約1.0至約5.0 × 10^6 mPa.s。

588. 如任一前述具體實施例之組成物或方法，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有黏度為約2.0至約5.0 × 10^6 mPa.s。

589. 如任一前述具體實施例之組成物或方法，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有黏度為約2.0至約4.0 × 10^6 mPa.s。

590. 如任一前述具體實施例之組成物或方法，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)具有黏度為約3.0至約4.0 × 10^6 mPa.s。

591. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其包含約0.01至約2重量% CHIR99021。

592. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，包含至少約30重量%丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

593. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其包含約1至約2重量% CHIR99021。

594. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其中，組成物包含至少約40重量%丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

595. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其中，組成物包含至少約50重量%丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上

可接受之鹽類。

596. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其中，組成物包含約30至約50重量%丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

597. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其中，組成物包含至少約50重量%泊洛沙姆(poloxamer)。

598. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其中，組成物包含至少約60重量%泊洛沙姆(poloxamer)。

599. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其中，組成物包含約50至約70重量%泊洛沙姆(poloxamer)。

600. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其中，凍乾醫藥組成物包含約50至約500 mg之泊洛沙姆(poloxamer)及約50至約500 mg之式(I)之化合物，例如，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

601. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其中，凍乾醫藥組成物包含約50至約500 mg之泊洛沙姆(poloxamer)及約50至約500 mg之丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

602. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其包含約50至約300 mg之丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

603. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其包含約50至約200 mg之丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

604. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其包含約50至約150 mg之丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

605. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其包含約100至約500 mg之丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

606. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其包含約100至約300 mg之丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

607. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其包含約100至約200 mg之丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

608. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其包含約100至約150 mg之丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

609. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其包含約50至約300 mg之泊洛沙姆(poloxamer)。

610. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其包含約50至約200 mg之泊洛沙姆(poloxamer)。

611. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其包含約50至約150 mg之泊洛沙姆(poloxamer)。

612. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其包含約100至約500 mg之泊洛沙姆(poloxamer)。

613. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其包含約

100至約300 mg之泊洛沙姆(poloxamer)。

614. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其包含約100至約200 mg之泊洛沙姆(poloxamer)。

615. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其包含約100至約150 mg之泊洛沙姆(poloxamer)。

616. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其中，組成物包含約0.01至約1.5至約2重量% CHIR99021、約42.5至約47.5重量%丙戊酸鈉，且剩餘重量百分比為泊洛沙姆(Poloxamer)407。

617. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)包含泊洛沙姆(poloxamer)407。

618. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)為泊洛沙姆(poloxamer)407。

619. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)為經純化之泊洛沙姆(poloxamer)。

620. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其中，組成物實質上無水及/或DMSO。

621. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其中，組成物包含少於約5重量%之水及/或DMSO。

622. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其中，組成物包含少於約4重量%之水及/或DMSO。

623. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其中，組成物包含少於約3重量%之水及/或DMSO。

624. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其中，組

成物包含少於約2重量%之水及/或DMSO。

625. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物，其中，組成物包含少於約1重量%之水及/或DMSO。

626. 凍乾醫藥組成物，包含一或多種耳用治療劑及膠凝劑。

627. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物，其中，一或多種耳用治療劑為一或多種聽覺損失治療劑。

628. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物，其中，一或多種耳用治療劑為一或多種與聽覺損失相關之生物路徑與生物標靶之調節劑。

629. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，一或多種耳用治療劑係選自下列所組成之群組：Wnt路徑促效劑、組織蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑、Dkk1抑制劑、Axin抑制劑、SFRP1抑制劑、骨成形性蛋白質(BMP)抑制劑、β-連環蛋白促效劑、周期蛋白D1活化劑、REST輔抑制物1(CoREST)抑制劑、NOTCH促效劑、TGF-β抑制劑、cAMP反應元件結合蛋白質(CREB)活化劑、周期蛋白依賴型激酶(CDK)活化劑、CDK抑制劑、PI3K-AKT活化劑、PI3K-AKT抑制劑、PTEN抑制劑、ATOH1促效劑、ATOH1拮抗劑、POU4F3促效劑、POU4F3拮抗劑、GFI1促效劑、GFI1拮抗劑、ERK/MAPK促效劑、ERK/MAPK拮抗劑、FGF促效劑、FGF拮抗劑、γ-胺基丁酸(GABAs)、電位閘控Na+通道拮抗劑、肌醇、PKC促效劑、PKC拮抗劑、FOXO抑制劑、FOXO促效劑、Kv3通道拮抗劑、p27Kip1抑

制劑、IL-1β、N-甲基-D-天門冬胺酸鹽(NMDA)受體拮抗劑、NADPH醌氧化還原酶1、γ分泌酶抑制劑、γ分泌酶活化劑、NK1受體拮抗劑、NK1受體促效劑、AMPA受體促效劑、AMPA受體拮抗劑、類鐸(Toll-Like)受體(TLR)促效劑、類鐸(Toll-Like)受體(TLR)拮抗劑、組織胺H4受體促效劑、H4受體拮抗劑、5-HT3受體促效劑、5-HT3受體拮抗劑、Oct4活化劑、Sox2活化劑、Sox17誘導物、Klf4誘導物、cMyc活化劑、音蝟因子(Sonic Hedgehog)促效劑、音蝟因子(Sonic Hedgehog)拮抗劑、表皮生長因子(EGF)、似胰島素生長因子(IGF)、血管內皮生長因子(VEGF)、內皮氧化氮合成酶(eNOS)、前列腺素E(PGE)、大腦衍生神經滋養因子(BDNF)、SMAD抑制劑、Sall4誘導物、Gata4誘導物、Gata6誘導物、蛋白酶體抑制劑、網膜酸受體促效劑、mTOR抑制劑、mTOR活化劑、抗壞血酸、2-磷-l-抗壞血酸、KDM抑制劑、TTNPB、神經滋養素3、DNA-修飾酶、LSD-1抑制劑、菸鹼醯胺、Sirtuin、組織蛋白甲基轉移酶抑制劑、組織蛋白去甲基酶抑制劑、組織蛋白離胺酸甲基轉移酶抑制劑、DNMT抑制劑、p53抑制劑、p21抑制劑、AMPK活化劑、Hippo活化劑、Hippo抑制劑、YAP/TAZ抑制劑、Mst1/2抑制劑、CK1活化劑、CK1抑制劑、頭發生素(Noggin)、R-斯旁汀(R-spondin)1、BET活化劑、Sirt1活化劑、Sirt1抑制劑、Sirt2活化劑、Sirt2抑制劑、Sirt3活化劑、Sirt3抑制劑、JMJD3抑制劑、DMNT抑制劑、Stat3抑制劑、LSD1抑制劑、活性前列腺素、cAMP活化劑、氧化

磷酸化解聯劑、精胺酸甲基轉移酶抑制劑、ALK4抑制劑、過氧化體增生活化受體γ活化劑、EGFR抑制劑、SHH抑制劑、VitD活化劑、DOT1L抑制劑、甲狀腺激素、E盒依賴性轉錄活化劑、及蛋白質降解抑制劑。

630. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，一或多種耳用治療劑係選自GSK3-β路徑促效劑。

631. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，一或多種耳用治療劑係選自：Wnt路徑促效劑、組織蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑。

632. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，一或多種耳用治療劑為髮細胞再生劑及/或耳保護劑。

633. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，一或多種耳用治療劑係選自下列所組成之群組：表1至13中所述之劑、及其醫藥鹽。

634. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，一或多種耳用治療劑係選自下列所組成之群組：表14至25中所述的劑、及其醫藥鹽。

635. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，一或多種耳用治療劑為CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類、及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

636. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，一或多種耳用治療劑為LY2090314或其醫藥上可接

受之鹽類、及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

637. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽；視需要地，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

638. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽。

639. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

640. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，膠凝劑為熱可逆膠凝劑。

641. 如具體實施例640之凍乾醫藥組成物，其中，熱可逆膠凝劑包含泊洛沙姆(poloxamer)。

642. 如具體實施例642之凍乾醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)係選自下列所組成之群組：泊洛沙姆(Poloxamer)101、泊洛沙姆(Poloxamer)105、泊洛沙姆(Poloxamer)108、泊洛沙姆(Poloxamer)122、泊洛沙姆(Poloxamer)123、泊洛沙姆(Poloxamer)124、泊洛沙姆(Poloxamer)181、泊洛沙姆(Poloxamer)182、泊洛沙姆(Poloxamer)183、泊洛沙姆(Poloxamer)184、泊洛沙姆(Poloxamer)185、泊洛沙姆(Poloxamer)188、泊洛沙姆(Poloxamer)212、泊洛沙姆(Poloxamer)215、泊洛沙姆

(Poloxamer)217、泊洛沙姆(Poloxamer)231、泊洛沙姆(Poloxamer)234、泊洛沙姆(Poloxamer)235、泊洛沙姆(Poloxamer)237、泊洛沙姆(Poloxamer)238、泊洛沙姆(Poloxamer)282、泊洛沙姆(Poloxamer)284、泊洛沙姆(Poloxamer)288、泊洛沙姆(Poloxamer)331、泊洛沙姆(Poloxamer)333、泊洛沙姆(Poloxamer)334、泊洛沙姆(Poloxamer)335、泊洛沙姆(Poloxamer)338、泊洛沙姆(Poloxamer)401、泊洛沙姆(Poloxamer)402、泊洛沙姆(Poloxamer)403、及泊洛沙姆(Poloxamer)407；

視需要地，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)188或泊洛沙姆(Poloxamer)407；以及

視需要地，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)407。

643. 如具體實施例642之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)407。

644. 如具體實施例642之組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)188。

645. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約9 kDa或更大。

646. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約9.2 kDa或更大。

647. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約9.4 kDa或更

大。

648. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約9.6 kDa或更大。

649. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約9.8 kDa或更大。

650. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約10 kDa或更大。

651. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約10.2 kDa或更大。

652. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約10.4 kDa或更大。

653. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約10.6 kDa或更大。

654. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約10.8 kDa或更大。

655. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約11 kDa或更

大。

656. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約11.2 kDa或更大。

657. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約11.4 kDa或更大。

658. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約11.6 kDa或更大。

659. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約11.8 kDa或更大。

660. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約12 kDa或更大。

661. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約12.1 kDa或更大。

662. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為經純化之泊洛沙姆(poloxamer)；

視需要地，泊洛沙姆(Poloxamer)為經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

663. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)為經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

664. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)為經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)188。

665. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約9 kDa或更大、約9.2 kDa或更大、約9.4 kDa或更大、約9.6 kDa或更大、約9.8 kDa或更大、約10 kDa或更大、約10.2 kDa或更大、約10.4 kDa或更大、約10.6 kDa或更大、約10.8 kDa或更大、約11 kDa或更大、約11.2 kDa或更大、約11.4 kDa或更大、約11.6 kDa或更大、約11.8 kDa或更大、約12 kDa或更大、或約12.1 kDa或更大。

666. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約9 kDa或更大。

667. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約9.2 kDa或更大。

668. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約9.4 kDa或更大。

669. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約9.6 kDa或更大。

670. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約9.8 kDa或更大。

671. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約10 kDa或更大。

672. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約10.2 kDa或更大。

673. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約10.4 kDa或更大。

674. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約10.6 kDa或更大。

675. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約10.8 kDa或更大。

676. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約11 kDa或更大。

677. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約11.2 kDa或更大。

678. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約11.4 kDa或更大。

679. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約11.6 kDa或更大。

680. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約11.8 kDa或更大。

681. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約12 kDa或更大。

682. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約12.1 kDa或更大。

683. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407係藉由液液萃取或粒徑排阻層析法製備。

684. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407係藉由液液萃取製備。

685. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407係藉由粒徑排阻層析法製備。

686. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，約10%或更多、約20%或更多、約30%或更多、約40%或更多、約50%或更多、約60%或更多、約70%或更多、約80%或更多、約90%或更多、約95%或更多、約98%或更多、或約99%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

687. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，約10%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

688. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，約20%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

689. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，約30%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

690. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，約40%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

691. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，約50%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

692. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，約60%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

693. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，約70%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

694. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，約80%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

695. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，約90%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

696. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，約95%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

697. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，約99%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

698. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，呈凍乾餅之形式。

699. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，對氧具有較高穩定性及/或相較於包含一或多種溶劑的可比擬的醫藥組成物為輕。

700. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，存在於凍乾醫藥組成物中的雜質量為少於約10000百萬分點(ppm)、少於約1000 ppm、少於約100 ppm、少於約10 ppm、少於約1 ppm、或少於約0.1 ppm。

701. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，存在於凍乾醫藥組成物中的雜質量為少於約10000百萬分點(ppm)。

702. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，存在於凍乾醫藥組成物中的雜質量為少於約1000 ppm。

703. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，存在於凍乾醫藥組成物中的雜質量為少於約100 ppm。

704. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，存在於凍乾醫藥組成物中的雜質量為少於約10 ppm。

705. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，存在於凍乾醫藥組成物中的雜質量為少於約1 ppm。

706. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，存在於凍乾醫藥組成物中的雜質量為少於約0.1 ppm。

707. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，雜質為殘餘溶劑。

708. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，雜質係選自下列所組成之群組：1-乙酸酯-2-甲酸酯-1,2-丙二醇、乙酸、甲酸、甲醛、乙醛、及丙醛。

709. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物，其

中，醛之濃度為少於約1、約2、約3、約4、約5或約10 ppm(μg/g)。

710. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物，其中，醛之濃度為少於約10 ppm(μg/g)。

711. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物，其中，醛之濃度為少於約5 ppm(μg/g)。

712. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物，其中，醛之濃度為少於約4 ppm(μg/g)。

713. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物，其中，醛之濃度為少於約3 ppm(μg/g)。

714. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物，其中，醛之濃度為少於約2 ppm(μg/g)。

715. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物，其中，醛之濃度為少於約1 ppm(μg/g)。

716. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物，其中，醛為揮發性醛。

717. 如任一前述具體實施例之組成物，其中，醛係選自下列群組：甲醛、乙醛、及/或丙醛。

718. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物，其中，醛包含甲醛、乙醛、及/或丙醛。

719. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物，其中，醛包含甲醛。

720. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物，其中，醛包含乙醛。

721. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物，其中，醛包含丙醛。

722. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中的聚環氧乙烷量為低於約3 %、低於約2 %、低於約1 %、低於約0.5 %、或低於約0.1 %。

723. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中的聚環氧乙烷量為低於約3 %。

724. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中的聚環氧乙烷量為低於約2 %。

725. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中的聚環氧乙烷量為低於約1 %。

726. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中的聚環氧乙烷量為低於約0.5 %。

727. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中的聚環氧乙烷量為低於約0.1 %。

728. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中具有cLog P為約1或更少之一或多種雜質的

總量為從約30 %至約35 %、從約25 %至約29 %、從約20 %至約25 %、從約15 %至約19 %、從約10 %至約14 %、從約5 %至約9 %、或從約0 %至約4 %。

729. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中具有cLog P為約1或更少之一或多種雜質的總量為從約30 %至約35 %。

730. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中具有cLog P為約1或更少之一或多種雜質的總量為從約25 %至約29 %。

731. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中具有cLog P為約1或更少之一或多種雜質的總量為從約20 %至約25 %。

732. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中具有cLog P為約1或更少之一或多種雜質的總量為從約15 %至約19 %。

733. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中具有cLog P為約1或更少之一或多種雜質的總量為從約10 %至約14 %。

734. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，

其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中具有cLog P為約1或更少之一或多種雜質的總量為從約5 %至約9 %。

735. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中具有cLog P為約1或更少之一或多種雜質的總量為從約0 %至約4 %。

736. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中具有沸騰為約220℃或更低之一或多種雜質的總量為從約35 %至約40 %、從約30 %至約34 %、從約25 %至約29 %、從約20 %至約25 %、從約15 %至約 19 %、從約10 %至約14 %、從約5 %至約9 %、或從約0 %至約4 %。

737. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中具有沸騰為約220℃或更低之一或多種雜質的總量為從約35 %至約40 %。

738. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中具有沸騰為約220℃或更低之一或多種雜質的總量為從約30 %至約34 %。

739. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍

乾醫藥組成物中具有沸騰為約220℃或更低之一或多種雜質的總量為從約25 %至約29 %。

740. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中具有沸騰為約220℃或更低之一或多種雜質的總量為從約20 %至約25 %。

741. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中具有沸騰為約220℃或更低之一或多種雜質的總量為從約15 %至約19 %。

742. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中具有沸騰為約220℃或更低之一或多種雜質的總量為從約10 %至約14 %。

743. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中具有沸騰為約220℃或更低之一或多種雜質的總量為從約5 %至約9 %。

744. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於凍乾醫藥組成物中具有沸騰為約220℃或更低之一或多種雜質的總量為從約0 %至約4 %。

745. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆

(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407之可比擬的凍乾醫藥組成物，存在於凍乾醫藥組成物中之一或多種耳用治療劑的量為約1.5倍或更高、約1.8倍或更高、約2倍或更高、約2。5倍或更高、約3倍或更高、約5倍或更高、或約10倍或更高；

視需要地，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

746. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407之可比擬的凍乾醫藥組成物，存在於凍乾醫藥組成物中之一或多種耳用治療劑的量為約1.5倍或更高；

視需要地，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

747. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407之可比擬的凍乾醫藥組成物，存在於凍乾醫藥組成物中之一或多種耳用治療劑的量為約1.8倍或更高；

視需要地，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

748. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，

其中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407之可比擬的凍乾醫藥組成物，存在於凍乾醫藥組成物中之一或多種耳用治療劑的量為約2倍或更高；

視需要地，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

749. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407之可比擬的凍乾醫藥組成物，存在於凍乾醫藥組成物中之一或多種耳用治療劑的量為約2.5倍或更高；

視需要地，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

750. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407之可比擬的凍乾醫藥組成物，存在於凍乾醫藥組成物中之一或多種耳用治療劑的量為約3倍或更高；

視需要地，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

751. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，

其中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407之可比擬的凍乾醫藥組成物，存在於凍乾醫藥組成物中之一或多種耳用治療劑的量為約5倍或更高；

視需要地，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

752. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407之可比擬的凍乾醫藥組成物，存在於凍乾醫藥組成物中之一或多種耳用治療劑的量為約10倍或更高；

視需要地，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

753. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

754. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407之可比擬的凍乾醫藥組成物，凍乾醫藥組成物具有一或多種膠凝特性(例如，膠凝溫度、黏度、及/或穩定性)之較低批次間差異(batch-to-batch variability)；

視需要地，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

755. 具體實施例97之凍乾醫藥組成物，其中，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

756. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407之可比擬的凍乾醫藥組成物，凍乾醫藥組成物具有較低膠凝溫度。

757. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407之可比擬的凍乾醫藥組成物，凍乾醫藥組成物具有較高黏度。

758. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407之可比擬的凍乾醫藥組成物，凍乾醫藥組成物具有較低膠凝溫度、較窄膠凝溫度範圍、及/或較高黏度；

視需要地，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

759. 之凍乾醫藥組成物具體實施例758，其中，可比

擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

760. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，凍乾醫藥組成物包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407之可比擬的凍乾醫藥組成物，凍乾醫藥組成物具有降低的降解率；

視需要地，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

761. 重構凍乾醫藥組成物之方法，包含溶解如任一前述申請專利範圍之凍乾醫藥組成物於稀釋劑。

762. 如具體實施例761之方法，其中，組成物在少於約1小時溶解於稀釋劑。

763. 如具體實施例761或762之方法，其中，組成物在少於約30分鐘溶解於稀釋劑。

764. 如具體實施例761至763之方法，其中，稀釋劑包含水。

765. 重構之醫藥組成物，藉由具體實施例761至764之方法獲得。

766. 重構之醫藥組成物，包含如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物及稀釋劑。

767. 如具體實施例766之組成物，其中，凍乾醫藥組成物溶解於稀釋劑。

768. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，

適於藉由重構方法製備重構溶液。

769. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，重構方法為少於約1小時。

770. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，重構方法為少於約45分鐘。

771. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，重構方法為少於約30分鐘。

772. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，重構方法為少於約15分鐘。

773. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，重構方法為少於約10分鐘。

774. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，重構溶液適於注射；

視需要地，重構溶液適於鼓室內注射。

775. 如具體實施例774之凍乾醫藥組成物，其中，重構的組成物適於注射。

776. 如具體實施例774或775之凍乾醫藥組成物，其中，重構的組成物適於鼓室內注射。

777. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，重構溶液維持用於製備凍乾醫藥組成物之預凍乾溶液的一或多種流變性質。

778. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，相較於從無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407之可比擬的凍乾醫藥組成物所製備的重構溶液，重構溶液具有

降低的降解率；

視需要地，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

779. 如具體實施例778之凍乾醫藥組成物，其中，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

780. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物，用於治療有其需要之個體中之聽覺損失。

781. 如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物之用途，用於製備用於治療有其需要之個體中之聽覺損失之重構溶液。

782. 治療聽覺損失之方法，包含投予到有其需要之個體醫藥上可接受量之重構溶液，其中，重構溶液藉由重構方法使用如前述具體實施例中任一項之凍乾醫藥組成物而製備。

783. 重構凍乾醫藥組成物之方法，方法包含：

(a)提供如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物；

(b)以醫藥上可接受之稀釋劑重構凍乾醫藥組成物；以及

(c)獲得重構之醫藥組成物。

784. 如具體實施例783之方法，其中，重構凍乾醫藥組成物包含溶解凍乾醫藥組成物於醫藥上可接受之稀釋劑。

785. 如具體實施例783或784之方法，其中，溶解凍乾

醫藥組成物於醫藥上可接受之稀釋劑花費少於約1小時。

786. 如任一前述具體實施例之方法，其中，溶解凍乾醫藥組成物於醫藥上可接受之稀釋劑花費少於約45分鐘。

787. 如任一前述具體實施例之方法，其中，溶解凍乾醫藥組成物於醫藥上可接受之稀釋劑花費少於約30分鐘。

788. 如任一前述具體實施例之方法，其中，溶解凍乾醫藥組成物於醫藥上可接受之稀釋劑花費少於約15分鐘。

789. 如任一前述具體實施例之方法，其中，溶解凍乾醫藥組成物於醫藥上可接受之稀釋劑花費少於約10分鐘。

790. 重構之醫藥組成物，藉由如具體實施例783之方法獲得。

791. 重構之醫藥組成物，包含如任一前述具體實施例之凍乾組成物及稀釋劑。

792. 如具體實施例791之重構之醫藥組成物，其中，組成物在少於約1小時重構。

793. 如具體實施例791或792之重構之醫藥組成物，其中，組成物在少於約45分鐘重構。

794. 如任一前述具體實施例之重構之醫藥組成物，其中，組成物在少於約30分鐘重構。

795. 如任一前述具體實施例之重構之醫藥組成物，其中，組成物在少於約15分鐘重構。

796. 如任一前述具體實施例之重構之醫藥組成物，其中，組成物在少於約10分鐘重構。

797. 醫藥組成物，包含：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.025 mg/ml至約25 mg/ml之濃度存在。

798. 如具體實施例797之醫藥組成物，進一步包含：

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.5 mg/ml至約500 mg/ml之濃度存在。

799. 如具體實施例797或798之醫藥組成物，進一步包含：

泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從1 wt%至約25 wt%之濃度存在。

800. 如任一前述具體實施例之醫藥組成物，進一步包含：

二甲基亞碸(DMSO)，以濃度低於20 wt%存在。

801. 醫藥組成物，包含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.025 mg/ml至約25 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.5 mg/ml至約500 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從1 wt%至約25 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以濃度低於7.5 wt%存在。

802. 如具體實施例801之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽；

視需要地，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

803. 如具體實施例802之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

804. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.05 mg/ml至約5 mg/ml、從約0.25 mg/ml至約2.5 mg/ml、從約0.5 mg/ml至約1.75 mg/ml、或從約1.45 mg/ml至約1.65 mg/ml；

視需要地，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約1.55 mg/ml。

805. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.05 mg/ml至約5 mg/ml。

806. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.25 mg/ml至約2.5 mg/ml。

807. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.5 mg/ml至約1.75 mg/ml。

808. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約1.45 mg/ml至約1.65 mg/ml。

809. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約1.55 mg/ml。

810. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約2.5 mg/ml至約200 mg/ml、從約5 mg/ml至約100 mg/ml、從約15 mg/ml至約50 mg/ml、或從約43 mg/ml至約46 mg/ml；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約44.5 mg/ml。

811. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約2.5 mg/ml至約200 mg/ml。

812. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約5 mg/ml至約100 mg/ml。

813. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約15 mg/ml至約50 mg/ml。

814. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約43 mg/ml至約46 mg/ml。

815. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約44.5 mg/ml。

816. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為至少

約100 mg/mL。

817. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為至少約110 mg/mL。

818. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為至少約120 mg/mL。

819. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為至少約125 mg/mL。

820. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為至少約130 mg/mL。

821. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約100至約500 mg/mL。

822. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約100至約350 mg/mL。

823. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約110至約140 mg/mL。

824. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從

約120至約150 mg/mL。

825. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約120至約140 mg/mL。

826. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約125至約150 mg/mL。

827. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約125至約140 mg/mL。

828. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約125至約135 mg/mL。

829. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為至少約70 mg/mL。

830. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為至少約75 mg/mL。

831. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為至少約80 mg/mL。

832. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從

約70 mg/mL至約90 mg/mL。

833. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約75 mg/mL至約95 mg/mL。

834. 如前述具體實施例中任一項之組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約75 mg/mL至約85 mg/mL。

835. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約2.5 wt%至約12.5 wt%、從約5 wt%至約11 wt%、從約6 wt%至約10 wt%、或從約7 wt%至約8.5 wt%；

視需要地，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約8 wt%。

836. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約2.5 wt%至約12.5 wt%。

837. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約5 wt%至約11 wt%。

838. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約6 wt%至約10 wt%。

839. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約7 wt%至約8.5

wt%。

840. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約8 wt%。

841. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約0.5 wt%至約5 wt%、從約1 wt%至約4 wt%、從約1.5 wt%至約3.5 wt%、或從約2 wt%至約3 wt%；

視需要地，DMSO之濃度為約2.5 wt%。

842. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約0.5 wt%至約25 wt%。

843. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約0.5 wt%至約20 wt%。

844. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約0.5 wt%至約15 wt%。

845. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約0.5 wt%至約10 wt%。

846. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約0.5 wt%至約5 wt%。

847. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約1 wt%至約4 wt%。

848. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約1.5 wt%至約3.5 wt%。

849. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍或從約2 wt%至約3 wt%。

850. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度為約2.5 wt%。

851. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10、從約1：10至約1：50、從約1：20至約1：35、從約1：25至約1：31、或從約1：27至約1：29。

852. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10。

853. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：10至約1：50。

854. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：20至約1：35。

855. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：25至約1：31。

856. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍或從約1：27至約1：29。

857. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1、從約1：2至約15：1、從約1：1至約8：1、從約2：1至約4：1、或從約2.5：1至約3.5：1；

視需要地，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1。

858. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1。

859. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：2至約15：1。

860. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：1至約8：1。

861. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約2：1至約4：1。

862. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範

圍或從約2.5：1至約3.5：1。

863. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1。

864. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中：

介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.02：1；

介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1；

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.54：1；及/或

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約3.2：1。

865. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，

介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.02：1。

866. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1。

867. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.54：1。

868. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比

為約3.2：1。

869. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約1.45 mg/ml至約1.65 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約43 mg/ml至約46 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約7 wt%至約8.5 wt%；以及

DMSO之濃度範圍從約2 wt%至約3 wt%。

870. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約1.45 mg/ml至約1.65 mg/ml。

871. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約43 mg/ml至約46 mg/ml。

872. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約7 wt%至約8.5 wt%。

873. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約2 wt%至約3 wt%。

874. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約1.55 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約44.5 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約8 wt%；以及

DMSO之濃度為約2.5 wt%。

875. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約1.55 mg/ml。

876. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約44.5 mg/ml。

877. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約8 wt%。

878. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度為約2.5 wt%。

879. 醫藥組成物，包含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.025 mg/ml至約25 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從1 mg/ml至約500 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從1 wt%至約25 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以濃度低於7.5 wt%存在。

880. 如任一前述具體實施例之醫藥組成物，包含丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從1 mg/ml至約500 mg/ml之濃度存在。

881. 如具體實施例879或880之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

882. 如具體實施例881之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

883. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.05 mg/ml至約5 mg/ml、從約0.25 mg/ml至約2.5 mg/ml、從約0.5 mg/ml至約1.75 mg/ml、或從約1.45 mg/ml至約1.65 mg/ml；

視需要地，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約1.55 mg/ml。

884. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.05 mg/ml至約10 mg/ml。

885. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.25 mg/ml至約2.5 mg/ml。

886. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其

中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.5 mg/ml至約1.75 mg/ml。

887. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.85 mg/ml至約1.15 mg/ml；

888. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約1.05 mg/ml。

889. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約2.5 mg/ml至約200 mg/ml、從約5 mg/ml至約100 mg/ml、從約15 mg/ml至約50 mg/ml、從約28 mg/ml至約31 mg/ml；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約29.5 mg/ml。

890. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約2.5 mg/ml至約200 mg/ml。

891. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約5 mg/ml至約100 mg/ml。

892. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約15 mg/ml至約50 mg/ml、從約28 mg/ml至約31

mg/ml。

893. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約29.5 mg/ml。

894. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約2.5 wt%至約12.5 wt%、從約5 wt%至約11 wt%、從約11 wt%至約10 wt%、從約7 wt%至約8.5 wt%；

視需要地，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約7.5 wt%。

895. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約2.5 wt%至約12.5 wt%。

896. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約5 wt%至約11 wt%。

897. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約11 wt%至約10 wt%。

898. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約7 wt%至約8.5 wt%

899. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約7.5 wt%。

900. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約0.5 wt%至約5 wt%、從約1 wt%至約4 wt%、從約1.5 wt%至約3.5 wt%、從約2 wt%至約3 wt%；

視需要地，DMSO之濃度為約2.5 wt%。

901. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約0.5 wt%至約5 wt%。

902. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約1 wt%至約4 wt%。

903. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約1.5 wt%至約3.5 wt%。

904. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約2 wt%至約3 wt%；

905. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度為約2.5 wt%。

906. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10、從約1：10至約1：50、從約1：20至約1：35、從約1：25至約1：31、或從約1：27至約1：29。

907. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍

從約1：5至約1：10。

908. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：10至約1：50

909. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：20至約1：35。

910. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：25至約1：31。

911. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：27至約1：29。

912. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1、從約1：2至約15：1、從約1：1至約8：1、從約2：1至約4：1、或從約2.5：1至約3.5：1；

視需要地，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1。

913. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其

中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1。

914. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：2至約15：1。

915. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：1至約8：1。

916. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約2：1至約4：1、從約2.5：1至約3.5：1。

917. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1。

918. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中：

介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.016：1；

介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1；

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.42：1；及/或

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約1.5：1。

919. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其

中，介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.016：1

920. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1。

921. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.42：1。

922. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約1.5：1。

923. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.95 mg/ml至約1.15 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約28 mg/ml至約31 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約7 wt%至約8.5 wt%；以及

DMSO之濃度範圍從約2 wt%至約3 wt%。

924. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.95 mg/ml至約1.15 mg/ml。

925. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其

中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約28 mg/ml至約31 mg/ml。

926. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約7 wt%至約8.5 wt%；

927. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，

DMSO之濃度範圍從約2 wt%至約3 wt%。

928. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約1.05 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約29.5 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約7.5 wt%；以及

DMSO之濃度為約2.5 wt%。

929. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約1.05 mg/ml。

930. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約29.5 mg/ml。

931. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其

中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約7.5 wt%。

932. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度為約2.5 wt%。

933. 醫藥組成物，包含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.025 mg/ml至約25 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.5 mg/ml至約500 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從1 wt%至約25 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以濃度低於7.5 wt%存在。

934. 如具體實施例933之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

935. 如具體實施例934之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

936. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.05 mg/ml至約5 mg/ml、從約0.25 mg/ml至約2.5 mg/ml、從約0.5 mg/ml至約1.75 mg/ml、或從約0.6 mg/ml至約0.75 mg/ml；

視需要地，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍為約0.7 mg/ml。

937. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.05 mg/ml至約5 mg/ml。

938. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.25 mg/ml至約2.5 mg/ml。

939. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.5 mg/ml至約1.75 mg/ml。

940. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍或從約0.6 mg/ml至約0.75 mg/ml。

941. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍為約0.7 mg/ml。

942. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約2.5 mg/ml至約200 mg/ml、從約5 mg/ml至約100 mg/ml、從約15 mg/ml至約50 mg/ml、或從約18 mg/ml至約21 mg/ml；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約19.5 mg/ml。

943. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其

中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約2.5 mg/ml至約200 mg/ml。

944. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約5 mg/ml至約100 mg/ml。

945. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約15 mg/ml至約50 mg/ml。

946. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約18 mg/ml至約21 mg/ml。

947. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約19.5 mg/ml。

948. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約2.5 wt%至約12.5 wt%、從約5 wt%至約11 wt%、從約6 wt%至約10 wt%、或從約7 wt%至約8.5 wt%；

視需要地，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約7.5 wt%。

949. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約2.5 wt%至約12.5 wt%。

950. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其

中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約5 wt%至約11 wt%。

951. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約6 wt%至約10 wt%。

952. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約7 wt%至約8.5 wt%。

953. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約7.5 wt%。

954. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約0.5 wt%至約5 wt%、從約1 wt%至約4 wt%、從約1.5 wt%至約3.5 wt%、或從約2 wt%至約3 wt%；

視需要地，DMSO之濃度為約5 wt%。

955. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約0.5 wt%至約5 wt%。

956. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約1 wt%至約4 wt%。

957. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約1.5 wt%至約3.5 wt%。

958. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約2 wt%至約3 wt%。

959. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，

DMSO之濃度為約5 wt%。

960. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10、從約1：10至約1：50、從約1：20至約1：35、從約1：25至約1：31、或從約1：27至約1：29。

961. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10。

962. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：10至約1：50。

963. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：20至約1：35。

964. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍

從約1：25至約1：31。

965. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：27至約1：29。

966. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1、從約1：2至約15：1、從約1：1至約8：1、從約2：1至約4：1、從約2.5：1至約3.5：1。

967. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1。

968. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：2至約15：1。

969. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：1至約8：1。

970. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約2：1至約4：1。

971. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約2.5：1至約3.5：1。

972. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中：

介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1；

介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.013：1；

介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1；

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.23：1；及/或

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約1.8：1。

973. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，

介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1。

974. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.013：1。

975. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1。

976. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.23：1。

977. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其

中，

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約1.8：1。

978. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.6 mg/ml至約0.75 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約18 mg/ml至約21 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約7 wt%至約8.5 wt%；以及

DMSO之濃度範圍從約2 wt%至約3 wt%。

979. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.6 mg/ml至約0.75 mg/ml。

980. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約18 mg/ml至約21 mg/ml。

981. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約7 wt%至約8.5 wt%。

982. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度範圍從約2 wt%至約3 wt%。

983. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約0.7 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約19.5 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約7.5 wt%；以及

DMSO之濃度為約2.5 wt%。

984. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約0.7 mg/ml。

985. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約19.5 mg/ml。

986. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約7.5 wt%。

987. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，其中，DMSO之濃度為約2.5 wt%。

988. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，包含下述之一或多種：

水或緩衝劑；

增積劑；

穩定劑；

張力調節劑；以及

舒緩劑。

989. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，包含水或緩衝劑。

990. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，包含增積劑。

991. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，包含穩定劑。

992. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，包含張力調節劑。

993. 如前述具體實施例中任一項之醫藥組成物，包含舒緩劑。

994. 凍乾醫藥組成物，包含如任一前述具體實施例之醫藥組成物。

995. 凍乾醫藥組成物之方法，方法包含：

(a)提供醫藥組成物；

(b)凍乾組成物；以及

(c)獲得凍乾醫藥組成物。

996. 如具體實施例995之方法，其中，步驟(b)進一步包含：

(i)在凍乾器中降低溫度到低於約-15℃。

997. 如具體實施例996或997之方法，其中，步驟(b)進一步包含：

(i)在凍乾器中降低溫度到低於約-30℃。

998. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)進一步包含：

(i)在凍乾器中降低溫度到低於-45℃。

999. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(i)進一步包含以每分鐘少於約2℃的速率降低溫度。

1000. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(i)進一步包含以每分鐘少於約1℃的速率降低溫度。

1001. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(i)進一步包含以每分鐘少於約0.5℃的速率降低溫度。

1002. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(i)進一步額外地包含維持溫度達少於5小時。

1003. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(i)進一步額外地包含維持溫度達少於4小時。

1004. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(i)進一步額外地包含維持溫度達少於3小時。

1005. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)包含：

(i) 以每分鐘少於約0.75℃的速率在凍乾器中降低溫度到低於約-40℃，之後保持其在低於約-40℃達少於約3.5小時。

1006. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)包含：

(i) 以每分鐘約0.5℃之速率在凍乾器中降低溫度到約-45℃，之後保持其在約-45℃達約3小時。

1007. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)進一步包含：

(ii) 施加低於150毫托之真空。

1008. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)進一步包含：

(ii) 施加低於100毫托之真空。

1009. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)進一步包含：

(ii) 施加低於90毫托之真空。

1010. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)進一步包含：

(ii) 施加約80毫托之真空。

1011. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)進一步包含：

(iii)增加溫度到低於約-10℃。

1012. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)進一步包含：

(iii)增加溫度到低於約-20℃。

1013. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)進一步包含：

(iii)增加溫度到少於-30℃。

1014. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(iii)進一步包含以每分鐘少於約2℃的速率降低溫度。

1015. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟

(b)(iii)進一步包含以每分鐘少於約1℃的速率降低溫度。

1016. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(iii)進一步包含以每分鐘少於約0.5℃的速率降低溫度。

1017. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(iii)進一步包含維持溫度達少於25小時。

1018. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(iii)進一步包含維持溫度達少於20小時。

1019. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(iii)進一步包含維持溫度達少於15小時。

1020. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(iii)進一步包含維持低於約200毫托之真空。

1021. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(iii)進一步包含維持低於約150毫托之真空。

1022. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(iii)進一步包含維持低於約100毫托之真空。

1023. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)包含：

(iii) 以每分鐘少於約0.75℃的速率增加溫度到低於約-25℃，且保持其於低於100毫托之真空下在低於約-25℃達少於約17.5小時。

1024. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)包含：

(iii) 以每分鐘約0.5℃之速率增加溫度至約-30℃，且保持其於約80毫托之真空下在約-30℃達約15小時。

1025. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)包含：

(iv) 增加溫度到大於約15℃。

1026. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)包含：

(iv) 增加溫度到大於約10℃。

1027. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)包含：

(iv) 增加溫度到大於約5℃。

1028. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(iv)進一步包含以每分鐘少於約2℃之速率增加溫度。

1029. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(iv)進一步包含以每分鐘少於約1.5℃之速率增加溫度。

1030. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(iv)進一步包含以每分鐘少於約1.0℃之速率增加溫度。

1031. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(iv)進一步包含以每分鐘少於約0.5℃之速率增加溫度。

1032. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)包含：

(v)保持溫度在大於約15℃。

1033. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)包含：

(v)保持溫度在大於約10℃。

1034. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)

包含：

(v)保持溫度在大於約5℃。

1035. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(v)進一步包含維持溫度達超過約5小時。

1036. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(v)進一步包含維持溫度達超過約10小時。

1037. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(v)進一步包含維持溫度達超過約15小時。

1038. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(v)進一步包含維持溫度達超過約20小時。

1039. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(v)進一步包含維持低於約200毫托之真空。

1040. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(v)進一步包含維持低於約150毫托之真空。

1041. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(v)進一步包含維持低於約100毫托之真空。

1042. 如任一前述具體實施例之方法，其中，步驟(b)(v)進一步包含維持約80毫托之真空。

1043. 如任一前述具體實施例之方法，進一步包含退火步驟。

1044. 如任一前述具體實施例之方法，其中，方法包含：

(a) 提供醫藥組成物；

(b) 藉由下述凍乾組成物：

(i) 以每分鐘0.5℃的速率降低凍乾器中之溫度到-45℃，之後保持在-45℃達3小時；

(ii) 施加80毫托之真空；

(iii) 增加溫度至-30℃(以每分鐘0.5℃的速率)並在80毫托之真空下保持在-30℃達15小時；

(iv) 增加溫度至15℃(以每分鐘0.5℃的速率)；及/或

(v) 在80毫托之真空下保持溫度在15℃達20小時；以及

(c) 獲得凍乾醫藥組成物。

1045. 如任一前述具體實施例之方法，其中，組成物在凍乾之前，經過溫度為至少-50℃。

1046. 處理如任一前述具體實施例之醫藥組成物以形成凍乾醫藥組成物之方法。

1047. 具體實施例1046之方法，包含下述步驟：

i)在低於0℃的第一溫度下冷卻醫藥組成物達第一時間期間；

ii)在低於0℃的第二溫度下，並在低於760托的減壓下，自步驟(i)的所得混合物移除一或多種溶劑達第二時間期間。

1048. 具體實施例1046或具體實施例1047之方法，包含選自下述的一或多種步驟：

0a)分配醫藥組成物於無菌小瓶；

ia)以從每分鐘約0.1℃至每分鐘約5℃的速率冷卻醫藥組成物到範圍從約-20℃至約-80℃的第一溫度；

ib)在第一溫度保持醫藥組成物達範圍從約1小時至約6小時的第一時間期間；

iia)將醫藥組成物經範圍從約1毫托至1000毫托的減壓且以從每分鐘約0.1℃至每分鐘約5℃的速率回溫醫藥組成物到範圍從約-10℃至-50℃的第二溫度；

iib)在第二溫度下且在減壓下保持醫藥組成物或範圍從約10小時至約30小時的第二時間期間；

iiia)以氮填充無菌小瓶；以及

iiib)加蓋並壓接無菌小瓶。

1049. 如任一前述具體實施例之方法，包含

分配醫藥組成物於無菌小瓶。

1050. 如任一前述具體實施例之方法，包含以從每分鐘約0.1℃至每分鐘約5℃的速率冷卻醫藥組成物到範圍從約-20℃至約-80℃的第一溫度。

1051. 如任一前述具體實施例之方法，包含在第一溫度保持醫藥組成物達範圍從約1小時至約6小時的第一時間期間

1052. 如任一前述具體實施例之方法，包含將醫藥組成物經範圍從約1毫托至1000毫托的減壓且以從每分鐘約0.1℃至每分鐘約5℃的速率回溫醫藥組成物到範圍從約-10℃至-50℃的第二溫度。

1053. 如任一前述具體實施例之方法，包含在第二溫度下且在減壓下保持醫藥組成物或範圍從約10小時至約30小時的第二時間期間。

1054. 如任一前述具體實施例之方法，包含以氮填充無菌小瓶。

1055. 如任一前述具體實施例之方法，包含加蓋並壓接無菌小瓶。

1056. 如任一任何前述具體實施例之方法，其中，醫藥組成物包含一或多種耳用治療劑及泊洛沙姆(poloxamer)；

視需要地，醫藥組成物包含一或多種耳用治療劑及泊洛沙姆(poloxamer)407；以及

視需要地，醫藥組成物包含一或多種耳用治療劑及經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407。

如任一任何前述具體實施例之方法，其中，醫藥組成物包含一或多種耳用治療劑及泊洛沙姆(poloxamer)；

1057. 如任一前述具體實施例之方法，其中，醫藥組成物包含一或多種耳用治療劑及泊洛沙姆(poloxamer)407。

1058. 如任一前述具體實施例之方法，其中，醫藥組成物包含一或多種耳用治療劑及經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407。

1059. 如任一前述具體實施例之方法，其中，醫藥組成物包含CHIR99021、丙戊酸(valproic acid)鈉鹽、泊洛沙姆(poloxamer)、DMSO、及水；

視需要地，醫藥組成物包含CHIR99021、丙戊酸(valproic acid)鈉鹽、泊洛沙姆(poloxamer)407、DMSO、及

水；

視需要地，醫藥組成物包含CHIR99021、丙戊酸(valproic acid)鈉鹽、經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407、DMSO、及水。

1060. 如任一前述具體實施例之方法，其中，醫藥組成物包含CHIR99021、丙戊酸(valproic acid)鈉鹽、泊洛沙姆(poloxamer)、DMSO、及水。

1061. 如任一任何前述具體實施例之方法，其中，醫藥組成物包含CHIR99021、丙戊酸(valproic acid)鈉鹽、泊洛沙姆(poloxamer)407、DMSO、及水。

1062. 如任一前述具體實施例之方法，其中，醫藥組成物包含CHIR99021、丙戊酸(valproic acid)鈉鹽、經純化之泊洛沙姆(poloxamer)407、DMSO、及水。

1063. 如任一前述具體實施例之方法，包含選自下述的一或多種步驟：

0a)分配醫藥組成物於無菌小瓶；

ia)以每分鐘約0.5℃之速率冷卻醫藥組成物到約-45℃之第一溫度；

ib)在第一溫度保持醫藥組成物達約3小時之第一時間期間；

iia)將醫藥組成物經約80毫托至1000毫托之減壓且以每分鐘約0.5℃之速率回溫醫藥組成物至約-30℃之第二溫度；

iib)在第二溫度下且在減壓下保持醫藥組成物達範圍

從約10小時至約15小時之第二時間期間；

iic)以每分鐘約0.5℃之速率回溫醫藥組成物到20℃；

iid)在20℃且在減壓下保持醫藥組成物達20小時，

iiia)以氮填充無菌小瓶；以及

iiib)加蓋並壓接無菌小瓶。

1064. 如任一前述具體實施例之方法，包含

1065. 如任一前述具體實施例之方法，包含分配醫藥組成物於無菌小瓶。

1066. 如任一前述具體實施例之方法，包含以每分鐘約0.5℃之速率冷卻醫藥組成物到約-45℃之第一溫度。

1067. 如任一前述具體實施例之方法，包含在第一溫度保持醫藥組成物達約3小時之第一時間期間。

1068. 如任一前述具體實施例之方法，包含將醫藥組成物經約80毫托至1000毫托之減壓且以每分鐘約0.5℃之速率回溫醫藥組成物至約-30℃之第二溫度。

1069. 如任一前述具體實施例之方法，包含在第二溫度下且在減壓下保持醫藥組成物達範圍從約10小時至約15小時之第二時間期間。

1070. 如任一前述具體實施例之方法，包含以每分鐘約0.5℃之速率回溫醫藥組成物到20℃。

1071. 如任一前述具體實施例之方法，包含在20℃且在減壓下保持醫藥組成物達20小時。

1072. 如任一前述具體實施例之方法，包含以氮填充無菌小瓶。

1073. 如任一前述具體實施例之方法，包含加蓋並壓接無菌小瓶。

1074. 凍乾醫藥組成物，藉由凍乾如任一前述具體實施例之醫藥組成物而製備。

1075. 凍乾醫藥組成物，藉由如任一前述具體實施例之方法而製備。

1076. 重構溶液，藉由添加稀釋劑至如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物而製備。

1077. 重構溶液，藉由添加稀釋劑至藉由凍乾如任一前述具體實施例之醫藥組成物所製備的凍乾醫藥組成物而製備。

1078. 重構溶液，藉由添加稀釋劑至藉由如任一前述具體實施例之方法所製備的凍乾醫藥組成物而製備。

1079. 重構溶液，藉由添加稀釋劑至包含一或多種耳用治療劑及膠凝劑之凍乾醫藥組成物而製備。

1080. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，一或多種耳用治療劑為一或多種聽覺損失治療劑。

1081. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，一或多種耳用治療劑為CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類、及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

1082. 如具體實施例1081之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥可接受之鹽為鈉鹽；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽

類為丙戊酸鈉。

1083. 如具體實施例1082之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥可接受之鹽為鈉鹽。

1084. 如具體實施例1082之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

1085. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，膠凝劑為熱可逆膠凝劑。

1086. 如具體實施例1085之重構溶液，其中，熱可逆膠凝劑包含泊洛沙姆(poloxamer)。

1087. 如具體實施例1086之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)係選自下列所組成之群組：泊洛沙姆(Poloxamer)101、泊洛沙姆(Poloxamer)105、泊洛沙姆(Poloxamer)108、泊洛沙姆(Poloxamer)122、泊洛沙姆(Poloxamer)123、泊洛沙姆(Poloxamer)124、泊洛沙姆(Poloxamer)181、泊洛沙姆(Poloxamer)182、泊洛沙姆(Poloxamer)183、泊洛沙姆(Poloxamer)184、泊洛沙姆(Poloxamer)185、泊洛沙姆(Poloxamer)188、泊洛沙姆(Poloxamer)212、泊洛沙姆(Poloxamer)215、泊洛沙姆(Poloxamer)217、泊洛沙姆(Poloxamer)231、泊洛沙姆(Poloxamer)234、泊洛沙姆(Poloxamer)235、泊洛沙姆(Poloxamer)237、泊洛沙姆(Poloxamer)238、泊洛沙姆(Poloxamer)282、泊洛沙姆(Poloxamer)284、泊洛沙姆(Poloxamer)288、泊洛沙姆(Poloxamer)331、泊洛沙姆(Poloxamer)333、泊洛沙姆(Poloxamer)334、泊洛沙姆

(Poloxamer)335、泊洛沙姆(Poloxamer)338、泊洛沙姆(Poloxamer)401、泊洛沙姆(Poloxamer)402、泊洛沙姆(Poloxamer)403、及泊洛沙姆(Poloxamer)407；

視需要地，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)188或泊洛沙姆(Poloxamer)407；以及

視需要地，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)407。

1088. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)為

1089. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)101。

1090. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)105。

1091. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)108。

1092. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)122。

1093. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)123。

1094. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)124。

1095. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)181。

1096. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙

姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)182。

1097. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)183。

1098. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)184。

1099. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)185。

1100. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)188。

1101. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)212.

1102. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)215。

1103. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)217。

1104. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)231。

1105. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)234。

1106. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)235。

1107. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)237。

1108. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙

姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)238。

1109. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)282。

1110. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)284。

1111. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)288。

1112. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)331。

1113. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)333。

1114. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)334。

1115. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)335。

1116. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)338。

1117. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)401。

1118. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)402。

1119. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)403。

1120. 如具體實施例1087之重構溶液，其中，泊洛沙

姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)407；

1121. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為經純化之泊洛沙姆(poloxamer)；

視需要地，泊洛沙姆(Poloxamer)為經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

1122. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)為經純化之泊洛沙姆(poloxamer)。

1123. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(Poloxamer)為經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

1124. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約9 kDa或更大、約9.2 kDa或更大、約9.4 kDa或更大、約9.6 kDa或更大、約9.8 kDa或更大、約10 kDa或更大、約10.2 kDa或更大、約10.4 kDa或更大、約10.6 kDa或更大、約10.8 kDa或更大、約11 kDa或更大、約11.2 kDa或更大、約11.4 kDa或更大、約11.6 kDa或更大、約11.8 kDa或更大、約12 kDa或更大、或約12.1 kDa或更大。

1125. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約9 kDa或更大。

1126. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其

中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約9.2 kDa或更大。

1127. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約9.4 kDa或更大。

1128. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約9.6 kDa或更大。

1129. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約9.8 kDa或更大。

1130. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約10 kDa或更大。

1131. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約10.2 kDa或更大。

1132. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約10.4 kDa或更大。

1133. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約10.6 kDa或更大。

1134. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其

中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約10.8 kDa或更大。

1135. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約11 kDa或更大。

1136. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約11.2 kDa或更大。

1137. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約11.4 kDa或更大。

1138. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約11.6 kDa或更大。

1139. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約11.8 kDa或更大。

1140. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約12 kDa或更大。

1141. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407具有平均分子量為約12.1 kDa或更大。

1142. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其

中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407係藉由液液萃取或粒徑排阻層析法製備。

1143. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407係藉由液液萃取製備。

1144. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407係藉由粒徑排阻層析法製備。

1145. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，約10%或更多、約20%或更多、約30%或更多、約40%或更多、約50%或更多、約60%或更多、約70%或更多、約80%或更多、約90%或更多、約95%或更多、約98%或更多、或約99%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

1146. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，約10%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

1147. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，約20%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

1148. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，約30%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

1149. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其

中，約40%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

1150. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，約50%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

1151. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，約60%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

1152. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，約70%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

1153. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，約80%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

1154. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，約90%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

1155. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，約95%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

1156. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，約98%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

1157. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其

中，約99%或更多之一或多種具有低於9 kDa之分子量的雜質在純化期間自泊洛沙姆(Poloxamer)407移除。

1158. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，稀釋劑包含水及二甲基亞碸(DMSO)。

1159. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，稀釋劑包含水。

1160. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，稀釋劑進一步包含二甲基亞碸(DMSO)。

1161. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，在稀釋劑中DMSO之濃度範圍從約1% w/w至約15% w/w、從約2% w/w至約12% w/w、從約3% w/w至約10% w/w、從約4% w/w至約9% w/w、從約5% w/w至約8% w/w、從約5.5% w/w至約7.5% w/w、從約5.8% w/w至約7% w/w、從約6% w/w至約6.8% w/w、或從約6.2% w/w至約6.6% w/w；

視需要地，在稀釋劑中DMSO之濃度為約6.4% w/w。

1162. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，在稀釋劑中DMSO之濃度範圍從約1% w/w至約15% w/w。

1163. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，在稀釋劑中DMSO之濃度範圍從約2% w/w至約12% w/w。

1164. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，在稀釋劑中DMSO之濃度範圍從約3% w/w至約10%

w/w。

1165. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，在稀釋劑中DMSO之濃度範圍從約4% w/w至約9% w/w。

1166. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，在稀釋劑中DMSO之濃度範圍從約5% w/w至約8% w/w。

1167. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，在稀釋劑中DMSO之濃度範圍從約5.5% w/w至約7.5% w/w。

1168. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，在稀釋劑中DMSO之濃度範圍從約5.8% w/w至約7% w/w。

1169. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，在稀釋劑中DMSO之濃度範圍從約6% w/w至約6.8% w/w。

1170. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，在稀釋劑中DMSO之濃度範圍從約6.2% w/w至約6.6% w/w。

1171. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，在稀釋劑中DMSO之濃度為約6.4% w/w。

1172. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，構造期間所添加的稀釋劑量範圍從約1 μL至約6 μL、從約2 μL至約5 μL、從約2.5 μL至約4.5 μL、從約2.8 μL至

約4 μL、從約3 μL至約3.8 μL、或從約3.2 μL至約3.6 μL/mg之凍乾醫藥組成物；

視需要地，構造期間所添加的稀釋劑量為約3.4 μL/mg之凍乾醫藥組成物。

1173. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，構造期間所添加的稀釋劑量範圍從約1 μL至約6 μL/mg之凍乾醫藥組成物。

1174. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，構造期間所添加的稀釋劑量範圍從約2 μL至約5 μL/mg之凍乾醫藥組成物。

1175. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，構造期間所添加的稀釋劑量範圍從約2.5 μL至約4.5 μL/mg之凍乾醫藥組成物。

1176. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，構造期間所添加的稀釋劑量範圍從約2.8 μL至約4 μL/mg之凍乾醫藥組成物。

1177. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，構造期間所添加的稀釋劑量範圍從約3 μL至約3.8 μL/mg之凍乾醫藥組成物。

1178. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，構造期間所添加的稀釋劑量範圍從約3.2 μL至約3.6 μL/mg之凍乾醫藥組成物。

1179. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，構造期間所添加的稀釋劑量為約3.4 μL/mg之凍乾醫藥

組成物。

1180. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，包含：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.05 mg/ml至約50 mg/ml之濃度存在。

1181. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，進一步包含：

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從1 mg/ml至約1000 mg/ml之濃度存在。

1182. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，進一步包含：

泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從2 wt%至約50 wt%之濃度存在。

1183. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，包含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.05 mg/ml至約50 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從1 mg/ml至約1000 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從2 wt%至約50 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以低於15 wt%之濃度存在。

1184. 具體實施例1183之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

1185. 具體實施例1183之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

1186. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.1 mg/ml至約10 mg/ml、從約0.5 mg/ml至約5 mg/ml、從約1 mg/ml至約3.5 mg/ml、或從約2.9 mg/ml至約3.3 mg/ml；

視需要地，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約3.1 mg/ml。

1187. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.1 mg/ml至約10 mg/ml。

1188. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.5 mg/ml至約5 mg/ml。

1189. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約1 mg/ml至約3.5 mg/ml。

1190. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約2.9 mg/ml至約3.3 mg/ml。

1191. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約3.1

mg/ml。

1192. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約5 mg/ml至約400 mg/ml、從約10 mg/ml至約200 mg/ml、從約30 mg/ml至約100 mg/ml、或從約86 mg/ml至約92 mg/ml；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約89 mg/ml。

1193. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約5 mg/ml至約400 mg/ml。

1194. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約10 mg/ml至約200 mg/ml。

1195. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約30 mg/ml至約100 mg/ml。

1196. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約86 mg/ml至約92 mg/ml。

1197. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約89 mg/ml。

1198. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約5 wt%至約25 wt%、從約10 wt%至約22 wt%、從約12 wt%至約20 wt%、或從約14 wt%至約17 wt%；

視需要地，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約16 wt%。

1199. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約5 wt%至約25 wt%。

1200. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約10 wt%至約22 wt%。

1201. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約12 wt%至約20 wt%。

1202. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約14 wt%至約17 wt%。

1203. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約16 wt%。

1204. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度範圍從約1 wt%至約10 wt%、從約2 wt%至約8 wt%、從約3 wt%至約7 wt%、或從約4 wt%至約6 wt%；

視需要地，DMSO之濃度為約5 wt%。

1205. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度範圍從約1 wt%至約10 wt%。

1206. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度範圍從約2 wt%至約8 wt%。

1207. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度範圍從約3 wt%至約7 wt%。

1208. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度範圍從約4 wt%至約6 wt%。

1209. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度為約5 wt%。

1210. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10、從約1：10至約1：50、從約1：20至約1：35、從約1：25至約1：31、或從約1：27至約1：29。

1211. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10。

1212. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍

從約1：10至約1：50。

1213. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：20至約1：35。

1214. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：25至約1：31。

1215. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：27至約1：29。

1216. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1、從約1：2至約15：1、從約1：1至約8：1、從約2：1至約4：1、或從約2.5：1至約3.5：1；

視需要地，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1。

1217. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1。

1218. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範

圍從約1：2至約15：1。

1219. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：1至約8：1。

1220. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約2：1至約4：1。

1221. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約2.5：1至約3.5：1。

1222. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1。

1223. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中：

介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.02：1；

介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1；

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.54：1；及/或

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約3.2：1。

1224. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，

介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.02：1。

1225. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1。

1226. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.54：1。

1227. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約3.2：1。

1228. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約2.9 mg/ml至約3.3 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約86 mg/ml至約92 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約14 wt%至約17 wt%；以及

DMSO之濃度範圍從約4 wt%至約6 wt%。

1229. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約2.9 mg/ml至約3.3 mg/ml。

1230. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其

中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約86 mg/ml至約92 mg/ml。

1231. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約14 wt%至約17 wt%。

1232. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度範圍從約4 wt%至約6 wt%。

1233. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約3.1 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約89 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約16 wt%；以及

DMSO之濃度為約5 wt%。

1234. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約3.1 mg/ml。

1235. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約89 mg/ml。

1236. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約16 wt%。

1237. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度為約5 wt%。

1238. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，包含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.05 mg/ml至約50 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從1 mg/ml至約1000 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從2 wt%至約50 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以低於15 wt%之濃度存在。

1239. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，包含CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.05 mg/ml至約50 mg/ml之濃度存在。

1240. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，包含丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從1 mg/ml至約1000 mg/ml之濃度存在。

1241. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，包含泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從2 wt%至約50 wt%之濃度存在。

1242. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，包含二甲基亞碸(DMSO)，以低於15 wt%之濃度存在。

1243. 具體實施例1242之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

1244. 具體實施例1242之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

1245. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.1 mg/ml至約10 mg/ml、從約0.5 mg/ml至約5 mg/ml、從約1 mg/ml至約3.5 mg/ml、從約1.9 mg/ml至約2.3 mg/ml；

視需要地，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約2.1 mg/ml。

1246. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.1 mg/ml至約10 mg/ml。

1247. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.5 mg/ml至約5 mg/ml。

1248. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約1 mg/ml至約3.5 mg/ml。

1249. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約1.9 mg/ml至約2.3 mg/ml。

1250. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約2.1

mg/ml。

1251. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約5 mg/ml至約400 mg/ml、從約10 mg/ml至約200 mg/ml、從約30 mg/ml至約100 mg/ml、從約56 mg/ml至約62 mg/ml；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約59 mg/ml。

1252. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約5 mg/ml至約400 mg/ml。

1253. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約10 mg/ml至約200 mg/ml。

1254. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約30 mg/ml至約100 mg/ml。

1255. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約56 mg/ml至約62 mg/ml。

1256. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約59 mg/ml。

1257. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其

中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約5 wt%至約25 wt%、從約10 wt%至約22 wt%、從約12 wt%至約20 wt%、從約14 wt%至約17 wt%；

視需要地，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約15 wt%。

1258. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約5 wt%至約25 wt%。

1259. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約10 wt%至約22 wt%。

1260. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約12 wt%至約20 wt%。

1261. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約14 wt%至約17 wt%。

1262. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約15 wt%。

1263. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度範圍從約1 wt%至約10 wt%、從約2 wt%至約8 wt%、從約3 wt%至約7 wt%、從約4 wt%至約6 wt%；

視需要地，DMSO之濃度為約5 wt%。

1264. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度範圍從約1 wt%至約10 wt%。

1265. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度範圍從約2 wt%至約8 wt%。

1266. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度範圍從約3 wt%至約7 wt%。

1267. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度範圍從約4 wt%至約6 wt%。

1268. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度為約5 wt%。

1269. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10、從約1：10至約1：50、從約1：20至約1：35、從約1：25至約1：31、或從約1：27至約1：29。

1270. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10。

1271. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：10至約1：50。

1272. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：20至約1：35。

1273. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：25至約1：31。

1274. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：27至約1：29。

1275. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1、從約1：2至約15：1、從約1：1至約8：1、從約2：1至約4：1、從約2.5：1至約3.5：1；

視需要地，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1。

1276. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1。

1277. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：2至約15：1。

1278. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：1至約8：1。

1279. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約2：1至約4：1。

1280. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約2.5：1至約3.5：1。

1281. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1。

1282. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中：

介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.016：1；

介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1；

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.42：1；及/或

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約1.5：1。

1283. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.016：1。

1284. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1。

1285. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.42：1。

1286. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約1.5：1。

1287. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約1.9 mg/ml至約2.3 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約56 mg/ml至約62 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約14 wt%至約17 wt%；以及

DMSO之濃度範圍從約4 wt%至約6 wt%。

1288. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約1.9 mg/ml至約2.3 mg/ml。

1289. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約56 mg/ml至約62 mg/ml。

1290. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其

中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約14 wt%至約17 wt%。

1291. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，

DMSO之濃度範圍從約4 wt%至約6 wt%。

1292. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約2.1 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約59 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約15 wt%；以及

DMSO之濃度為約5 wt%。

1293. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約2.1 mg/ml。

1294. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約59 mg/ml。

1295. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約15 wt%。

1296. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度為約5 wt%。

1297. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，包

含：

i)CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從0.05 mg/ml至約50 mg/ml之濃度存在；

ii)丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類，以範圍從1 mg/ml至約1000 mg/ml之濃度存在；

iii)泊洛沙姆(poloxamer)407，以範圍從2 wt%至約50 wt%之濃度存在；以及

iv)二甲基亞碸(DMSO)，以低於15 wt%之濃度存在。

1298. 具體實施例1297之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為鈉鹽；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

1299. 具體實施例1297之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)之醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

1300. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.1 mg/ml至約10 mg/ml、從約0.5 mg/ml至約5 mg/ml、從約1 mg/ml至約3.5 mg/ml、或從約1.2 mg/ml至約1.5 mg/ml；

視需要地，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍為約1.4 mg/ml。

1301. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.1 mg/ml至約10 mg/ml。

1302. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其

中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約0.5 mg/ml至約5 mg/ml。

1303. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約1 mg/ml至約3.5 mg/ml。

1304. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約1.2 mg/ml至約1.5 mg/ml。

1305. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍為約1.4 mg/ml。

1306. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約5 mg/ml至約400 mg/ml、從約10 mg/ml至約200 mg/ml、從約30 mg/ml至約100 mg/ml、或從約36 mg/ml至約42 mg/ml；

視需要地，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約39 mg/ml。

1307. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約5 mg/ml至約400 mg/ml。

1308. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約從約10 mg/ml至約200 mg/ml。

1309. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約從約100 mg/ml至約200 mg/ml。

1310. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約從約120 mg/ml至約140 mg/ml。

1311. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約從約30 mg/ml至約100 mg/ml。

1312. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約從約36 mg/ml至約42 mg/ml。

1313. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約39 mg/ml。

1314. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約5 wt%至約25 wt%、從約10 wt%至約22 wt%、從約12 wt%至約20 wt%、或從約14 wt%至約17 wt%；

視需要地，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約15 wt%。

1315. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約5 wt%至約25 wt%。

1316. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約10 wt%至約22 wt%。

1317. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約12 wt%至約20 wt%。

1318. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約14 wt%至約17 wt%。

1319. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約15 wt%。

1320. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度範圍從約1 wt%至約10 wt%、從約2 wt%至約8 wt%、從約3 wt%至約7 wt%、或從約4 wt%至約6 wt%；

視需要地，DMSO之濃度為約5 wt%。

1321. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度範圍從約1 wt%至約10 wt%。

1322. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度範圍從約2 wt%至約8 wt%。

1323. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度範圍從約3 wt%至約7 wt%。

1324. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度範圍從約4 wt%至約6 wt%。

1325. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度為約5 wt%。

1326. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10、從約1：10至約1：50、從約1：20至約1：35、從約1：25至約1：31、或從約1：27至約1：29。

1327. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：5至約1：10。

1328. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：10至約1：50。

1329. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：20至約1：35。

1330. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：25至約1：31。

1331. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之間的重量比範圍從約1：27至約1：29。

1332. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1、從約1：2至約15：1、從約1：1至約8：1、從約2：1至約4：1、從約2.5：1至約3.5：1。

1333. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：5至約40：1。

1334. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：2至約15：1。

1335. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約1：1至約8：1。

1336. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約2：1至約4：1。

1337. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比範圍從約2.5：1至約3.5：1。

1338. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其

中：

介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1；

介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.013：1；

介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1；

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.23：1；及/或

介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約1.8：1。

1339. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於泊洛沙姆(poloxamer)407及DMSO之間的重量比為約3：1。

1340. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.013：1。

1341. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於CHIR99021及DMSO之間的重量比為約0.06：1。

1342. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及泊洛沙姆(poloxamer)407之間的重量比為約0.23：1。

1343. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，介於丙戊酸(valproic acid)鈉鹽及DMSO之間的重量比為約1.8：1。

1344. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約1.2 mg/ml至約1.5 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約36 mg/ml至約42 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約14 wt%至約17 wt%；以及

DMSO之濃度範圍從約4 wt%至約6 wt%。

1345. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約1.2 mg/ml至約1.5 mg/ml。

1346. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度範圍從約36 mg/ml至約42 mg/ml。

1347. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度範圍從約14 wt%至約17 wt%。

1348. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度範圍從約4 wt%至約6 wt%。

1349. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中：

CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約1.4 mg/ml；

丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約39 mg/ml；

泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約15 wt%；以及

DMSO之濃度為約5 wt%。

1350. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約1.4 mg/ml。

1351. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約39 mg/ml。

1352. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，泊洛沙姆(poloxamer)407之濃度為約15 wt%。

1353. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，DMSO之濃度為約5 wt%。

1354. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，包含下述之一或多種：

水或緩衝劑；

增積劑；

穩定劑；

張力調節劑；以及

舒緩劑。

1355. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，包含水。

1356. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，包含

緩衝劑。

1357. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，包含增積劑。

1358. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，包含穩定劑。

1359. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，包含張力調節劑。

1360. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，包含舒緩劑。

1361. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，重構溶液對氧具有較高穩定性及/或相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407的可比擬的重構溶液輕；

視需要地，可比擬的重構溶液包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

1362. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，存在於重構溶液中之雜質量為少於約10000百萬分點(ppm)、少於約1000 ppm、少於約100 ppm、少於約10 ppm、少於約1 ppm、或少於約0.1 ppm。

1363. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，存在於重構溶液中之雜質量為少於約10000百萬分點(ppm)。

1364. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，存在於重構溶液中之雜質量為少於約1000 ppm。

1365. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，存在於重構溶液中之雜質量為少於約100 ppm。

1366. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，存在於重構溶液中之雜質量為少於約10 ppm。

1367. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，存在於重構溶液中之雜質量為少於約1 ppm、或少於約0.1 ppm。

1368. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，雜質係選自下列所組成之群組：1-乙酸酯-2-甲酸酯-1,2-丙二醇、乙酸、甲酸、甲醛、乙醛、及丙醛。

1369. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，雜質為1-乙酸酯-2-甲酸酯-1,2-丙二醇。

1370. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，雜質為乙酸。

1371. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，雜質為甲酸。

1372. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，雜質為甲醛。

1373. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，雜質為乙醛。

1374. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，雜質為及丙醛。

1375. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構

溶液中之聚環氧乙烷量為低於約3 %、低於約2 %、低於約1 %、低於約0.5 %、或低於約0.1 %。

1376. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中之聚環氧乙烷量為低於約3 %。

1377. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中之聚環氧乙烷量為低於約2 %。

1378. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中之聚環氧乙烷量為低於約1 %。

1379. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中之聚環氧乙烷量為低於約0.5 %。

1380. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中之聚環氧乙烷量為或低於約0.1 %。

1381. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中有cLog P為約1或更少之一或多種雜質的總量為從約30 %至約35 %、從約25 %至約29 %、從約20 %至約25 %、從約15 %至約19 %、從約10 %至約14 %、從約5 %至約9 %、或從約0 %至約4 %。

1382. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其

中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中有cLog P為約1或更少之一或多種雜質的總量為從約30 %至約35 %。

1383. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中有cLog P為約1或更少之一或多種雜質的總量為從約25 %至約29 %。

1384. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中有cLog P為約1或更少之一或多種雜質的總量為從約20 %至約25 %。

1385. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中有cLog P為約1或更少之一或多種雜質的總量為從約15 %至約19 %。

1386. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中有cLog P為約1或更少之一或多種雜質的總量為從約10 %至約14 %。

1387. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中有cLog P為約1或更少之一或多種雜質的總量為從約5 %至約9 %。

1388. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其

中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中有cLog P為約1或更少之一或多種雜質的總量為從約0 %至約4 %。

1389. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中具有沸騰為約220℃或更低之一或多種雜質的總量為從約35 %至約40 %、從約30 %至約34 %、從約25 %至約29 %、從約20 %至約25 %、從約15 %至約19 %、從約10 %至約14 %、從約5 %至約9 %、或從約0 %至約4 %。

1390. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中具有沸騰為約220℃或更低之一或多種雜質的總量為從約35 %至約40 %。

1391. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中具有沸騰為約220℃或更低之一或多種雜質的總量為從約30 %至約34 %。

1392. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中具有沸騰為約220℃或更低之一或多種雜質的總量為從約25 %至約29 %。

1393. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中具有沸騰為約220℃或更低之一或多種雜質的總量

為從約20 %至約25 %。

1394. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中具有沸騰為約220℃或更低之一或多種雜質的總量為從約15 %至約19 %。

1395. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中具有沸騰為約220℃或更低之一或多種雜質的總量為從約10 %至約14 %。

1396. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中具有沸騰為約220℃或更低之一或多種雜質的總量為從約5 %至約9 %。

1397. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，如藉由高效能液相層析術(HPLC)所測量，存在於重構溶液中具有沸騰為約220℃或更低之一或多種雜質的總量為從約0 %至約4 %。

1398. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407的可比擬的重構溶液，存在於重構溶液中之一或多種耳用治療劑的量為約1.5倍或更高、約1.8倍或更高、約2倍或更高、約2.5倍或更高、約3倍或更高、約5倍或更高、或約10倍或更高；

視需要地，可比擬的重構溶液包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

1399. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407的可比擬的重構溶液，存在於重構溶液中之一或多種耳用治療劑的量為約1.5倍或更高。

1400. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407的可比擬的重構溶液，存在於重構溶液中之一或多種耳用治療劑的量為約1.8倍或更高。

1401. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407的可比擬的重構溶液，存在於重構溶液中之一或多種耳用治療劑的量為約2倍或更高。

1402. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407的可比擬的重構溶液，存在於重構溶液中之一或多種耳用治療劑的量為約2.5倍或更高。

1403. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且

其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407的可比擬的重構溶液，存在於重構溶液中之一或多種耳用治療劑的量為約3倍或更高。

1404. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407的可比擬的重構溶液，存在於重構溶液中之一或多種耳用治療劑的量為約5倍或更高。

1405. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407的可比擬的重構溶液，存在於重構溶液中之一或多種耳用治療劑的量為約10倍或更高。

1406. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，可比擬的重構溶液包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

1407. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407的可比擬的重構溶液，重構溶液具有一或多種膠凝特性(例如，膠凝溫度、黏度、及/或穩定性)之較低批次間差異(batch-to-batch variability)；

視需要地，可比擬的重構溶液包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

1408. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407的重構溶液，重構溶液具有較低膠凝溫度、較窄膠凝溫度範圍、更持續釋放聽覺損失治療劑、及/或較高黏度；

視需要地，可比擬的重構溶液包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

1409. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，重構溶液包含經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407，且其中，相較於無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407的可比擬的重構溶液，重構溶液具有降低的降解率；

視需要地，可比擬的重構溶液包含未經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407。

1410. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，適於注射；

視需要地，重構溶液適於鼓室內注射。

1411. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，重構溶液維持用於製備凍乾醫藥組成物的醫藥組成物之一或多種流變性質。

1412. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，其中，相較於從無經純化之泊洛沙姆(Poloxamer)407之可比擬的凍乾醫藥組成物所製備的重構溶液，重構溶液具有降低的降解率；

視需要地，可比擬的凍乾醫藥組成物包含未經純化之

泊洛沙姆(Poloxamer)407。

1413. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，包含下述之一或多種：

水或緩衝劑；

增積劑；

穩定劑；

張力調節劑；以及

舒緩劑。

1414. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，包含水或緩衝劑。

1415. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，包含增積劑。

1416. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，包含穩定劑。

1417. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，包含張力調節劑。

1418. 如前述具體實施例中任一項之重構溶液，包含舒緩劑。

1419. 協助產生組織及/或細胞之方法，包含遞送醫藥有效量之如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物到組織及/或細胞。

1420. 治療患有與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病、或有發展與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病的風險的個體之方法，包含投予到個體醫藥有效量之如任

一前述具體實施例之凍乾醫藥、醫藥組成物、或重構的組成物。

1421. 增加在前庭組織中的前庭細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物。

1422. 治療患有前庭病症、或有發展前庭病症之風險的個體之方法，包含投予到個體醫藥有效量之如任一前述具體實施例之凍乾醫藥、醫藥組成物、或重構的組成物。

1423. 增加耳蝸組織中之耳蝸細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物。

1424. 治療患有耳蝸病症、或有發展耳蝸病症之風險的個體之方法，包含投予到個體醫藥有效量之如任一前述具體實施例之凍乾醫藥、醫藥組成物、或重構的組成物。

1425. 增加柯帝器中發現的細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物。

1426. 增加柯帝器中發現的髮細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物。

1427. 增加柯帝器中發現的內髮細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物。

1428. 增加柯帝器中發現的外髮細胞群之方法，包含

遞送醫藥有效量之如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物。

1429. 增加柯帝器中發現的神經元細胞群之方法，包含遞送醫藥有效量之如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物。

1430. 治療患有聽覺病症、或有發展聽覺病症之風險的個體之方法，包含投予到個體醫藥有效量之如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物。

1431. 如具體實施例1430之方法，其中，聽覺病症為感覺神經性聽覺損失。

1432. 如任一前述具體實施例之凍乾組成物、醫藥組成物、或重構的組成物，用於療法。

1433. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物，用於協助產生組織及/或細胞。

1434. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物，用於治療患有與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病、或有發展與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病的風險的個體。

1435. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物，用於增加在前庭組織中的前庭細胞群。

1436. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫

藥組成物、或重構的組成物，用於治療患有前庭病症、或有發展前庭病症之風險的個體。

1437. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物，用於增加耳蝸組織中之耳蝸細胞群。

1438. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物，用於治療患有耳蝸病症、或有發展耳蝸病症之風險的個體。

1439. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物，用於增加柯帝器中發現的細胞群。

1440. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物，用於增加柯帝器中發現的髮細胞群。

1441. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物，用於增加柯帝器中發現的內髮細胞群。

1442. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物，用於增加柯帝器中發現的外髮細胞群。

1443. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物，用於增加柯帝器中發現的神經元細胞群。

1444. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫

藥組成物、或重構的組成物，用於治療患有聽覺病症、或有發展聽覺病症之風險的個體。

1445. 根據具體實施例1444之使用組成物，其中，聽覺病症為感覺神經性聽覺損失。

1446. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物之用途，其係用於製造協助產生組織及/或細胞之藥劑。

1447. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物之用途，其係用於製造治療患有與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病、或有發展與不存在或缺乏組織及/或細胞相關之疾病的風險的個體之藥劑。

1448. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物之用途，其係用於製造增加在前庭組織中的前庭細胞群之藥劑。

1449. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物之用途，其係用於製造治療患有前庭病症、或有發展前庭病症之風險的個體之藥劑。

1450. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物之用途，其係用於製造增加耳蝸組織中之耳蝸細胞群之藥劑。

1451. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物之用途，其係用於製造治療患有耳蝸病症、或有發展耳蝸病症之風險的個體之藥劑。

1452. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物之用途，其係用於製造增加柯帝器中發現的細胞群之藥劑。

1453. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物之用途，其係用於製造增加柯帝器中發現的髮細胞群之藥劑。

1454. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物之用途，其係用於製造增加柯帝器中發現的內髮細胞群之藥劑。

1455. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物之用途，其係用於製造增加柯帝器中發現的外髮細胞群之藥劑。

1456. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥、醫藥組成物、或重構的組成物之用途，其係用於製造增加柯帝器中發現的神經元細胞群之藥劑。

1457. 如任一前述具體實施例之凍乾醫藥組成物、醫藥組成物、或重構的組成物之用途，其係用於製造治療患有聽覺病症、或有發展聽覺病症之風險的個體之藥劑。

1458. 如具體實施例1457之用途，其中，聽覺病症為感覺神經性聽覺損失。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種凍乾醫藥組成物，包含泊洛沙姆(poloxamer)及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類。

【請求項2】一種醫藥組成物，包含泊洛沙姆(poloxamer)、濃度大於約100 mg/mL之丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類、及CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類。

【請求項3】一種製備醫藥組成物之方法，包含下述步驟：

(a)具有水溶液，其包含泊洛沙姆(poloxamer)及丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類；以及

(b)添加CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類的溶液。

【請求項4】如請求項3之方法，其中，該CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類溶解於包含二甲基亞碸(DMSO)之溶液。

【請求項5】如請求項1或2之組成物、或如請求項3或4之方法，其中，該組成物適於鼓室內注射。

【請求項6】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度大於約100 mg/mL。

【請求項7】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約100至約500 mg/mL。

【請求項8】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約100至約350 mg/mL。

【請求項9】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約125至約140 mg/mL。

【請求項10】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約133 mg/mL。

【請求項11】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，丙戊酸(valproic acid)或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約130 mg/mL。

【請求項12】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該泊洛沙姆(poloxamer)為熱可逆凝膠。

【請求項13】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該泊洛沙姆(poloxamer)在約體溫時為凝膠。

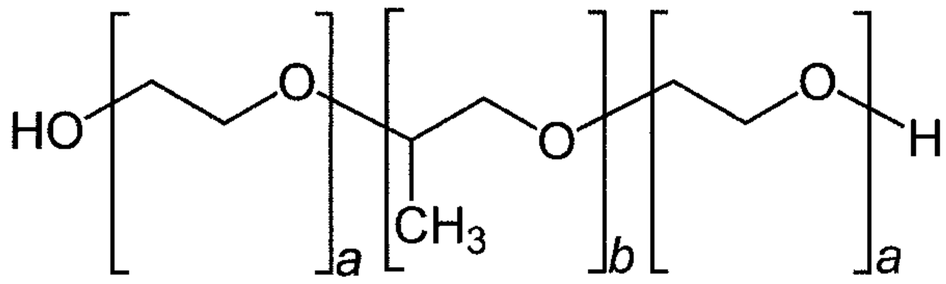
【請求項14】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該泊洛沙姆(poloxamer)在約體溫時為不動凝膠。

【請求項15】如請求項13或14之組成物，其中，體溫為37℃。

【請求項16】如前述請求項中任一項之組成物或方

法，其中，在該組成物中，該泊洛沙姆(poloxamer)包含分子質量計至少60%聚環氧乙烷。

【請求項17】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該泊洛沙姆(poloxamer)包含：



其中*a*為約80至約120，而*b*為約50至約70。

【請求項18】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該泊洛沙姆(poloxamer)具有約10,800至約11,200 Da之數量平均分子量。

【請求項19】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該泊洛沙姆(poloxamer)具有約11,500至約11,700 Da之重量平均分子量。

【請求項20】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該泊洛沙姆(poloxamer)具有約1.02至約1.08之多分散性指數。

【請求項21】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該泊洛沙姆(poloxamer)範圍從約7,250至約16,600 Da。

【請求項22】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，至少85重量%之該泊洛沙姆(poloxamer)具有大於約7,250 Da之平均分子量。

【請求項23】如前述請求項中任一項之組成物或方

法，其中，在該組成物中，至少87重量%之該泊洛沙姆(poloxamer)具有大於約7,250 Da之平均分子量。

【請求項24】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，至少90重量%之該泊洛沙姆(poloxamer)具有大於約7,250 Da之平均分子量。

【請求項25】如請求項22至24中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該泊洛沙姆(poloxamer)具有約12,000至約12,500 Da之峰分子量。

【請求項26】如請求項22至25中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該泊洛沙姆(poloxamer)具有約11,500至約12,000 Da之數量平均分子量。

【請求項27】如請求項22至26中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該泊洛沙姆(poloxamer)具有約11,750至約12,250 Da之重量平均分子量。

【請求項28】如請求項22至27中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該泊洛沙姆(poloxamer)具有約1.02之多分散性指數。

【請求項29】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，少於20重量%之該泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7,250 Da。

【請求項30】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，少於15重量%之該泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7,250 Da。

【請求項31】如前述請求項中任一項之組成物或方

法，其中，在該組成物中，少於10重量%之該泊洛沙姆(poloxamer)具有平均分子量小於約7,250 Da。

【請求項32】如請求項29至31中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該泊洛沙姆(poloxamer)分布具有約5,000至約5,500 Da之峰分子量。

【請求項33】如請求項29至32中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該泊洛沙姆(poloxamer)分布具有約5,000至約5,500 Da之數量平均分子量。

【請求項34】如請求項29至33中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該泊洛沙姆(poloxamer)具有約5,000至約5,500 Da之重量平均分子量。

【請求項35】如請求項29至34中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該泊洛沙姆(poloxamer)具有約1.02之多分散性指數。

【請求項36】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約10%至約20% w/v。

【請求項37】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約12.5%至約17.5% w/v。

【請求項38】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約14.5%至約16.5% w/v。

【請求項39】如前述請求項中任一項之組成物或方

法，其中，在該組成物中，泊洛沙姆(poloxamer)之濃度為約15.5% w/v。

【請求項40】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該平均分子量為該重量平均分子量。

【請求項41】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該平均分子量為該數量平均分子量。

【請求項42】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該平均分子量為該峰分子量。

【請求項43】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該泊洛沙姆(poloxamer)包含泊洛沙姆(Poloxamer)407。

【請求項44】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，泊洛沙姆(Poloxamer)407為至少50重量%之該泊洛沙姆(poloxamer)。

【請求項45】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，泊洛沙姆(Poloxamer)407為至少75重量%之該泊洛沙姆(poloxamer)。

【請求項46】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該泊洛沙姆(poloxamer)為泊洛沙姆(Poloxamer)407。

【請求項47】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該泊洛沙姆(poloxamer)為經純

化之泊洛沙姆(poloxamer)。

【請求項48】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，丙戊酸(valproic acid)之該醫藥上可接受之鹽類為丙戊酸鈉。

【請求項49】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，該組成物進一步包含一或多種耳用治療劑。

【請求項50】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該一或多種耳用劑之濃度為少於約7.5 mg/mL。

【請求項51】如前述請求項中任一項之組成物，其中，該一或多種耳用治療劑包括CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類。

【請求項52】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為少於約7.5 mg/mL。

【請求項53】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約3至約7 mg/mL。

【請求項54】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約4至約6 mg/mL。

【請求項55】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約5.1 mg/mL。

【請求項56】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約1至約5 mg/mL。

【請求項57】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約2至約4 mg/mL。

【請求項58】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類之濃度為約3.1 mg/mL。

【請求項59】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該CHIR99021或其醫藥上可接受之鹽類為CHIR99021。

【請求項60】如請求項1至50中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該一或多種耳用治療劑包括LY2090314或其醫藥上可接受之鹽類。

【請求項61】如請求項1至50中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該一或多種耳用治療劑包括GSK3 XXII或其醫藥上可接受之鹽類。

【請求項62】如請求項1至50中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該一或多種耳用治療劑包括化合物I-7或其醫藥上可接受之鹽類。

【請求項63】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，該組成物進一步包含二甲基亞碸(DMSO)。

【請求項64】如前述請求項中任一項之組成物或方

法，其中，在該組成物中，DMSO之濃度為少於約25重量%。

【請求項65】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該組成物為凍乾組成物。

【請求項66】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，該組成物包含約100至約200 mg之泊洛沙姆(poloxamer)。

【請求項67】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，該組成物包含約100至約200 mg之丙戊酸鈉。

【請求項68】如前述請求項中任一項之凍乾組成物，其中，該組成物包含約0.01至約2重量%CHIR99021。

【請求項69】如前述請求項中任一項之凍乾組成物，其中，該組成物包含約30至約50重量%丙戊酸鈉。

【請求項70】如前述請求項中任一項之凍乾組成物，其中，該組成物包含約50至約70重量%泊洛沙姆(poloxamer)407。

【請求項71】如前述請求項中任一項之凍乾組成物，其中，該組成物包含約0.01至約2重量% CHIR99021、約42.5至約47.5重量%丙戊酸鈉、及剩餘重量百分比為泊洛沙姆(Poloxamer)407。

【請求項72】如前述請求項中任一項之凍乾組成物，其中，該泊洛沙姆(poloxamer)為經純化之泊洛沙姆(poloxamer)。

【請求項73】如前述請求項中任一項之組成物或方

法，其中，該組成物不包含額外的增積劑。

【請求項74】如前述請求項中任一項之組成物或方法，其中，在該組成物中，該組成物不包含抗氧化劑。

【請求項75】如前述請求項中任一項之凍乾醫藥組成物，其中，醛之濃度為少於約5 ppm。

【請求項76】如前述請求項中任一項之凍乾組成物，其中，該醛為揮發性醛。

【請求項77】如前述請求項中任一項之凍乾組成物，其中，該醛係選自下列所組成之群組：甲醛、乙醛、及/或丙醛。

【請求項78】一種凍乾醫藥組成物之方法，其中，該方法 包含：

(a)提供醫藥組成物；

(b)凍乾該組成物，藉由：

(i) 以每分鐘0.5℃的速率降低凍乾器中之溫度到-45℃，之後保持在-45℃達3小時；

(ii) 施加80毫托之真空；

(iii) 增加該溫度至-30℃(以每分鐘0.5℃的速率)並在80毫托之真空下保持在-30℃達15小時；

(iv) 增加該溫度至15℃(以每分鐘0.5℃的速率)；及/或

(v) 在80毫托之真空下保持該溫度在15℃達20小時；以及

(c)獲得凍乾醫藥組成物。

【請求項79】如請求項78之方法，其中，步驟(a)之該醫藥組成物為如前述請求項中任一項之組成物。

【請求項80】一種重構之醫藥組成物(reconstituted pharmaceutical composition)，包含如前述請求項中任一項之凍乾醫藥組成物及稀釋劑。

【請求項81】如請求項80之組成物，其中，該凍乾醫藥組成物溶解於該稀釋劑。

【請求項82】一種治療患有聽覺病症、或有發展聽覺病症之風險的個體之方法，包含投予到該個體醫藥有效量之如前述請求項中任一項之醫藥、凍乾或重構的組成物。

【請求項83】如請求項82之方法，其中，該聽覺病症為感覺神經性聽覺損失。

【請求項84】一種如前述請求項中任一項之醫藥、凍乾或重構的組成物，用於療法。

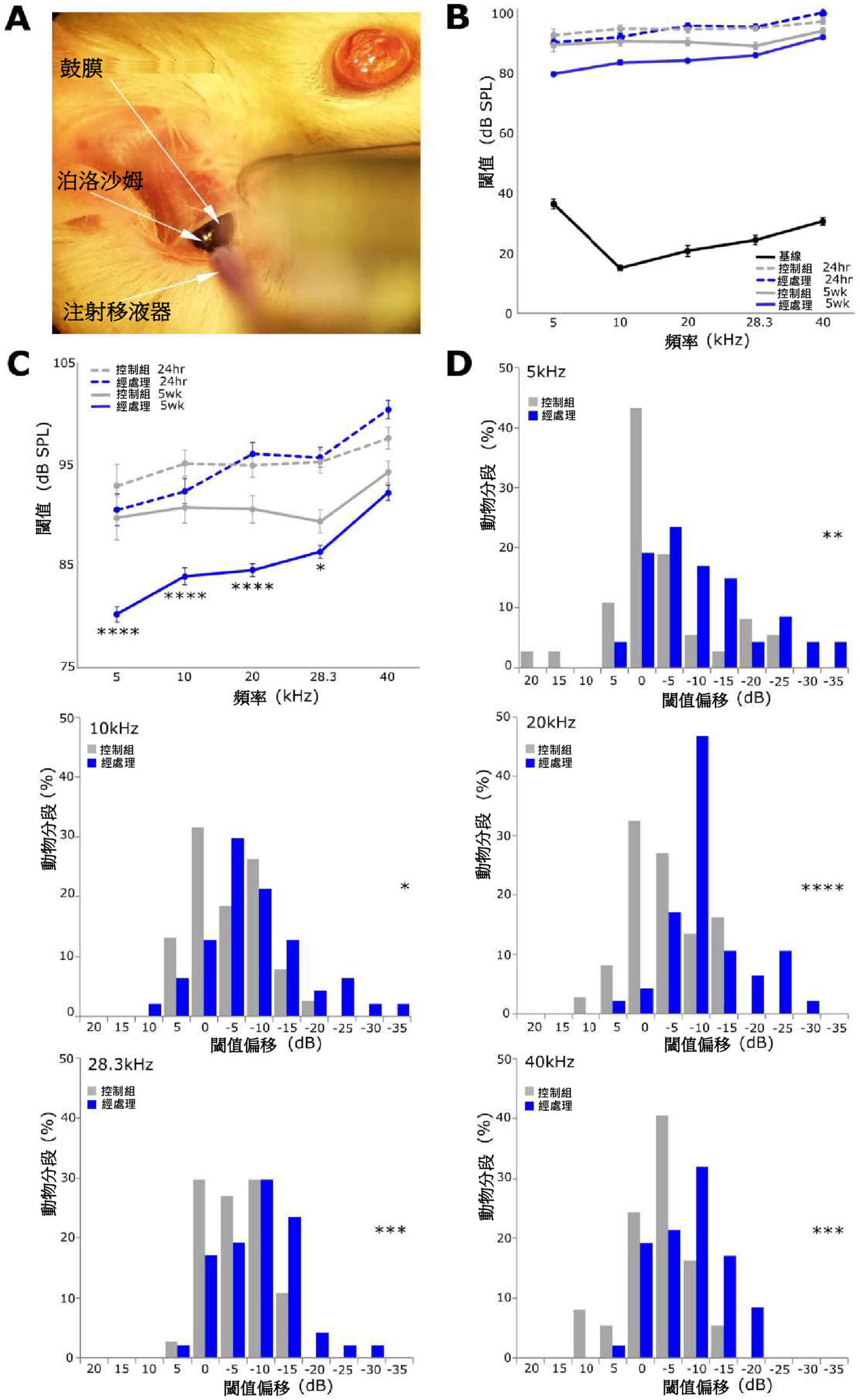
【請求項85】如前述請求項中任一項之醫藥、凍乾或重構的組成物，用於治療患有聽覺病症、或有發展聽覺病症之風險的個體。

【請求項86】根據請求項85之使用組成物，其中，該聽覺病症為感覺神經性聽覺損失。

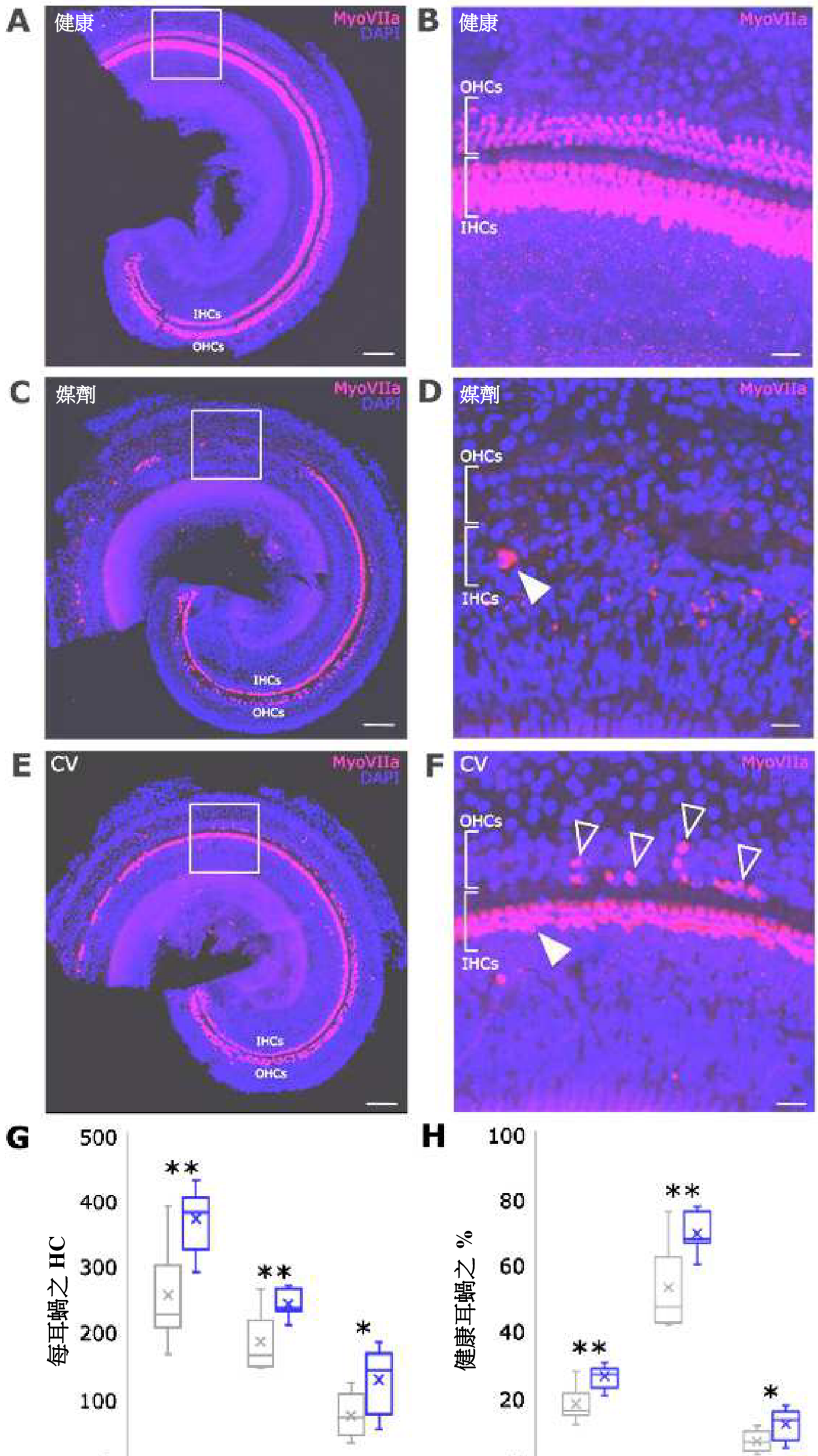
【請求項87】一種如前述請求項中任一項之醫藥、凍乾或重構的組成物之用途，其係用於製造治療患有聽覺病症、或有發展聽覺病症之風險的個體之藥劑。

【請求項88】如請求項87之用途，其中，該聽覺病症為感覺神經性聽覺損失。

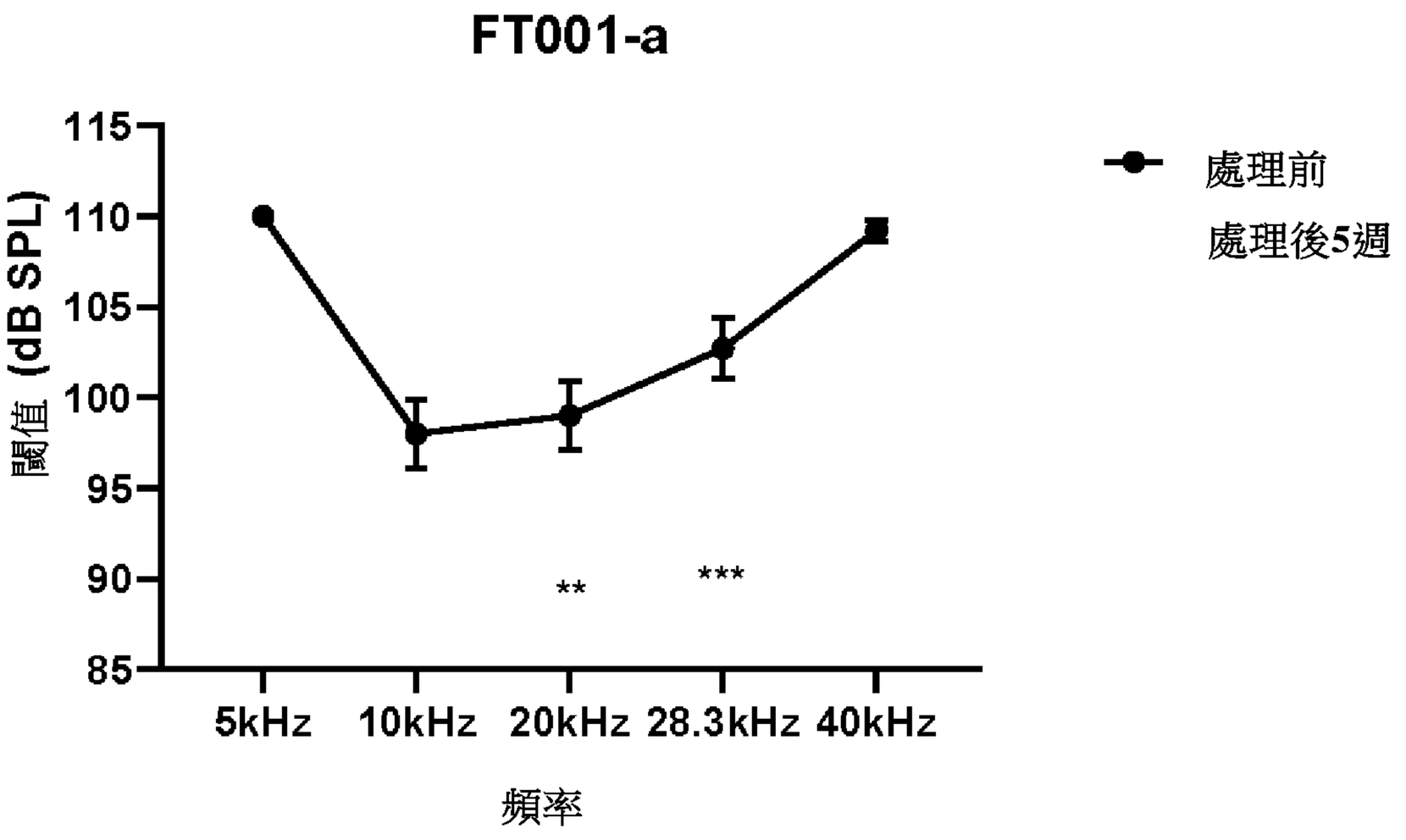
【發明圖式】


A
鼓膜
泊洛沙姆
注射移液器
B
閾值（dB SPL）
頻率（kHz）
基線
控制組 24hr
經處理 24hr
控制組 5wk
經處理 5wk
C
閾值（dB SPL）
頻率（kHz）
D
5kHz
10kHz
20kHz
28.3kHz
40kHz
動物分段（%）
閾值偏移（dB）
控制組
經處理

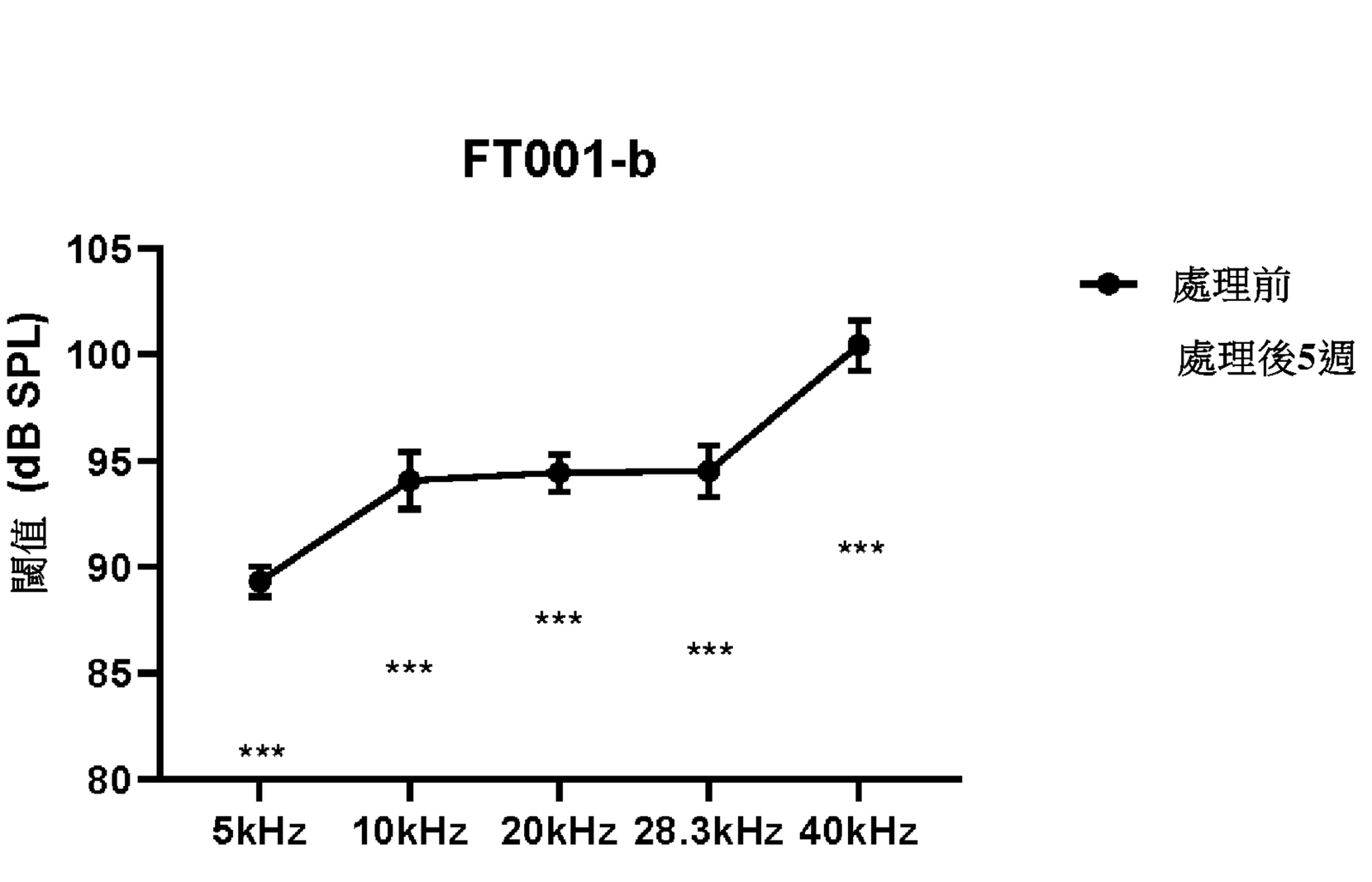
【圖 1】


A
健康
MyoVIIa
DAPI
IHCs
OHCs
B
健康
MyoVIIa
OHCs
IHCs
C
媒劑
MyoVIIa
DAPI
IHCs
OHCs
D
媒劑
MyoVIIa
OHCs
IHCs
E
CV
MyoVIIa
DAPI
IHCs
OHCs
F
CV
MyoVIIa
OHCs
IHCs
G
每耳蝸之 HC
500
400
300
200
100
0
總 HC
IHC
OHCs
H
健康耳蝸之 %
100
80
60
40
20
0
總 HC
IHC
OHC

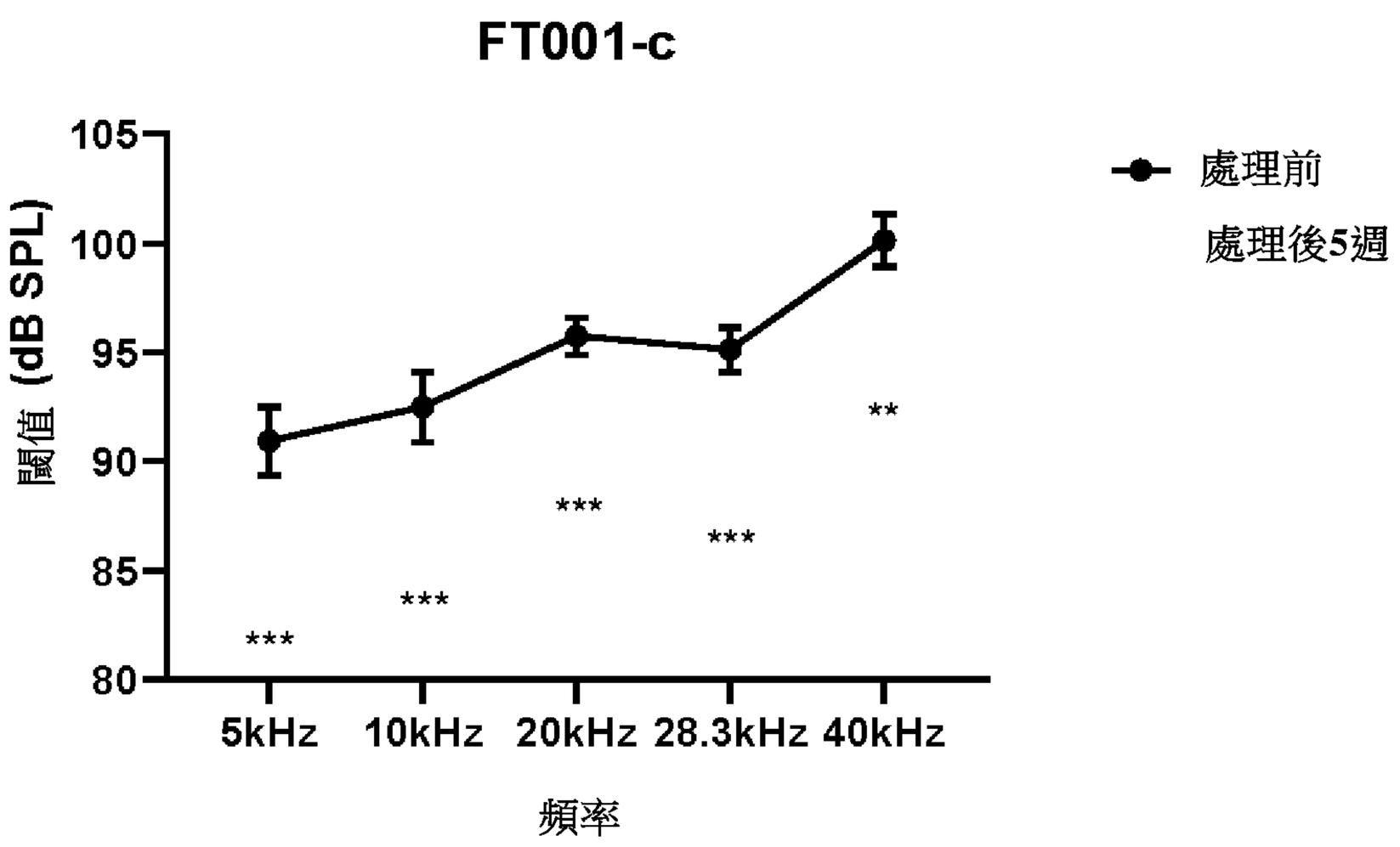
【圖 2】


FT001-a
115
110
105
100
95
90
85
閾值 (dB SPL)
**
***
5kHz
10kHz
20kHz
28.3kHz
40kHz
頻率
處理前
處理後5週

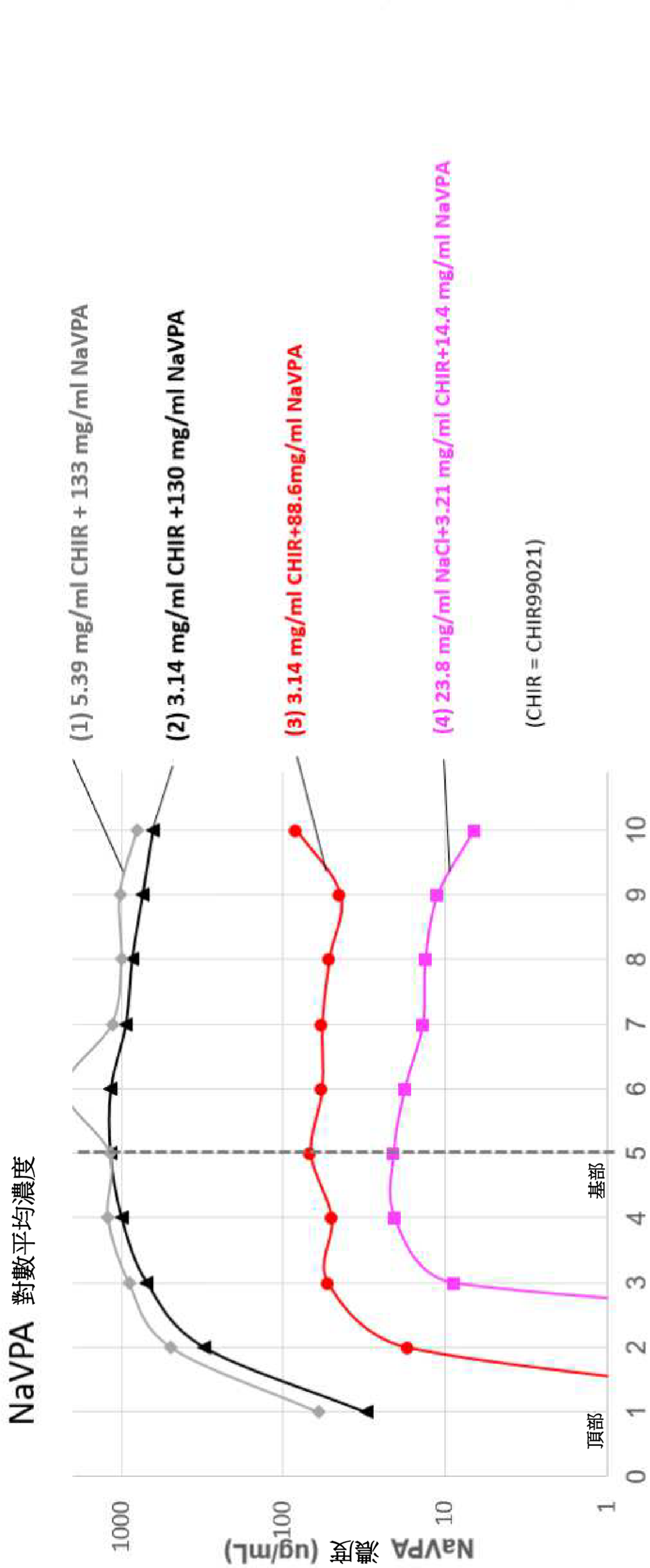
【圖 3】


FT001-b
105
100
95
90
85
80
閾值 (dB SPL)
***
***
***
***
***
5kHz
10kHz
20kHz
28.3kHz
40kHz
頻率
處理前
處理後5週

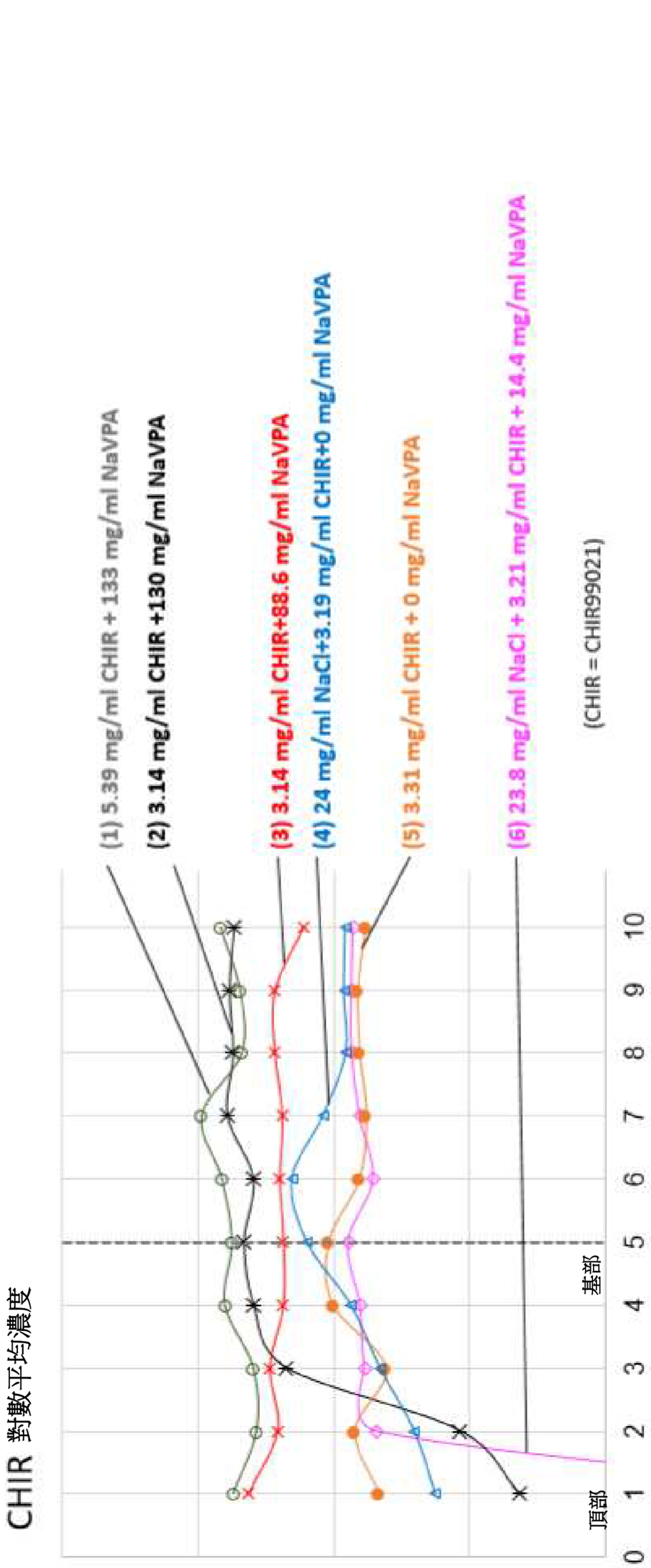
【圖 4】


FT001-c
105
100
95
90
85
80
閾值 (dB SPL)
***
***
***
***
**
處理前
處理後5週
5kHz
10kHz
20kHz
28.3kHz
40kHz
頻率

【圖 5】


(1) 5.39 mg/ml CHIR + 133 mg/ml NaVPA
(2) 3.14 mg/ml CHIR +130 mg/ml NaVPA
(3) 3.14 mg/ml CHIR+88.6mg/ml NaVPA
(4) 23.8 mg/ml NaCl+3.21 mg/ml CHIR+14.4 mg/ml NaVPA
(CHIR = CHIR99021)
NaVPA 對數平均濃度
NaVPA 濃度 (ug/mL)
1000
100
10
1
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
基部
基部
樣本編號

【圖6】


(1) 5.39 mg/ml CHIR + 133 mg/ml NaVPA
(2) 3.14 mg/ml CHIR +130 mg/ml NaVPA
(3) 3.14 mg/ml CHIR+88.6 mg/ml NaVPA
(4) 24 mg/ml NaCl+3.19 mg/ml CHIR+0 mg/ml NaVPA
(5) 3.31 mg/ml CHIR + 0 mg/ml NaVPA
(6) 23.8 mg/ml NaCl + 3.21 mg/ml CHIR + 14.4 mg/ml NaVPA
(CHIR = CHIR99021)
CHIR 對數平均濃度
CHIR 濃度 (ng/mL)
10000
1000
100
10
1
0
頂部
基部
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
樣本編號

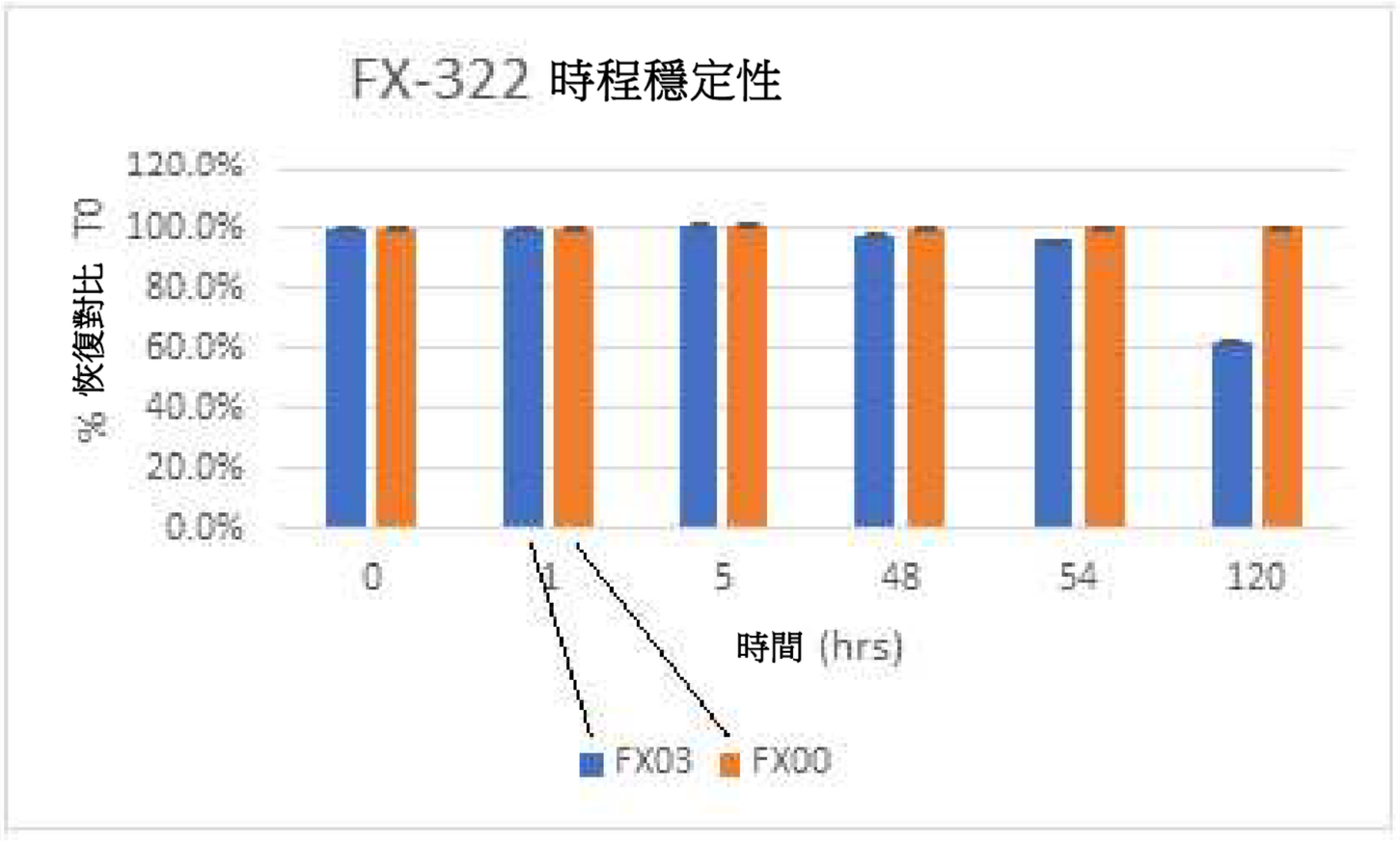
【圖7】



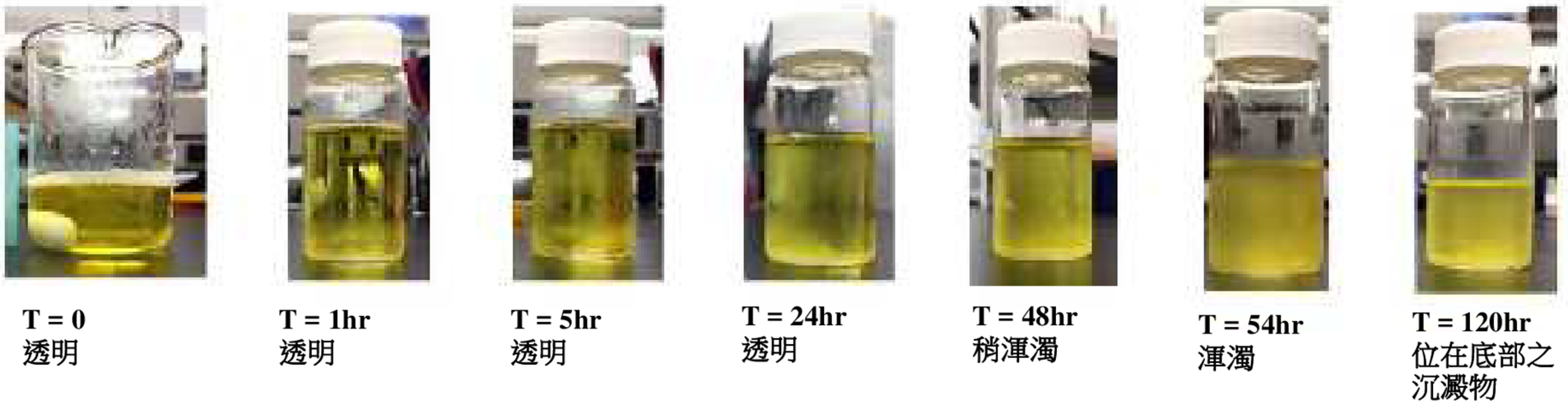
【圖 8】



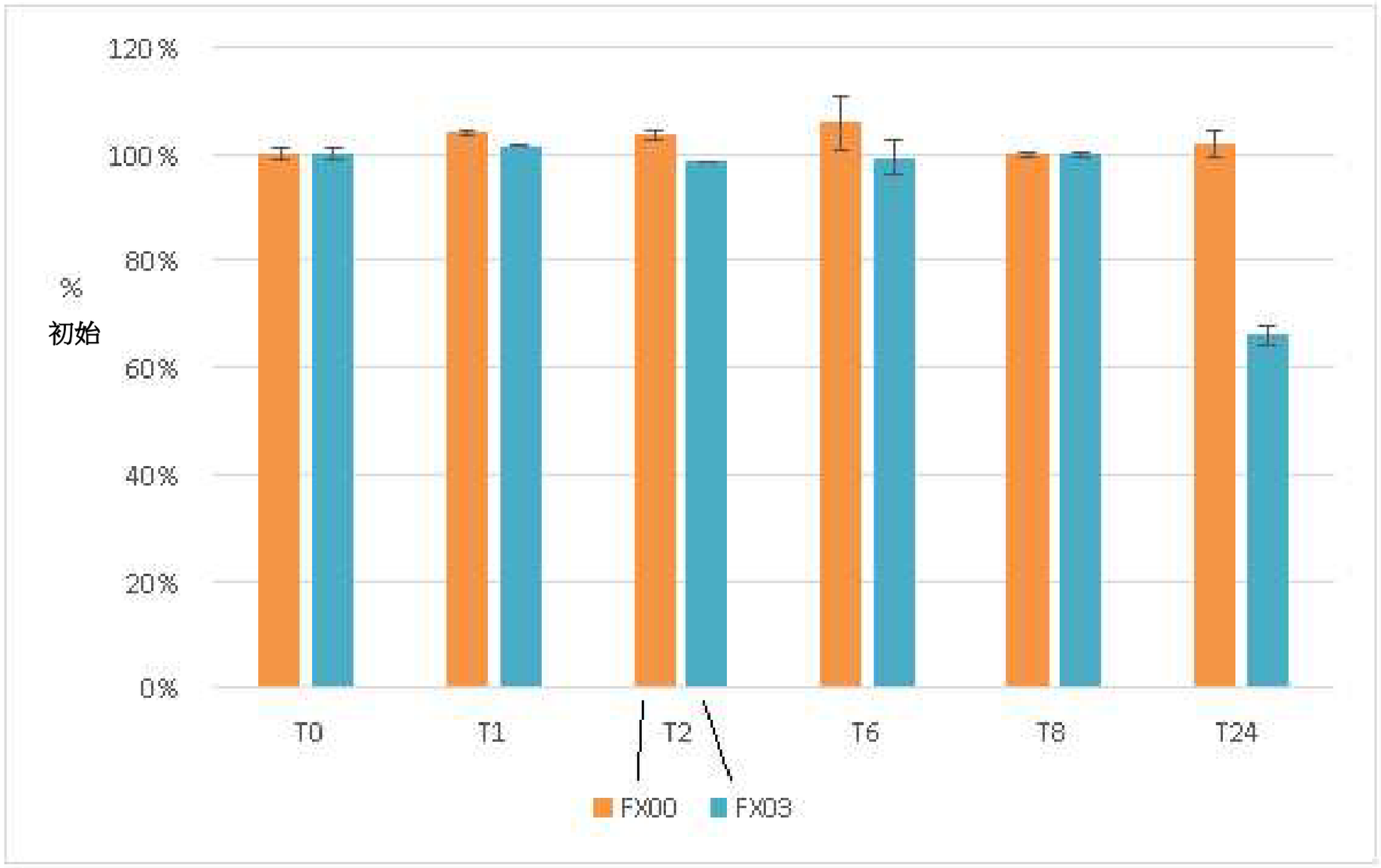
【圖 9】


FX-322 時程穩定性
120.0%
100.0%
80.0%
60.0%
40.0%
20.0%
0.0%
% 恢復對比 T0
0
1
5
48
54
120
時間 (hrs)
FX03
FX00

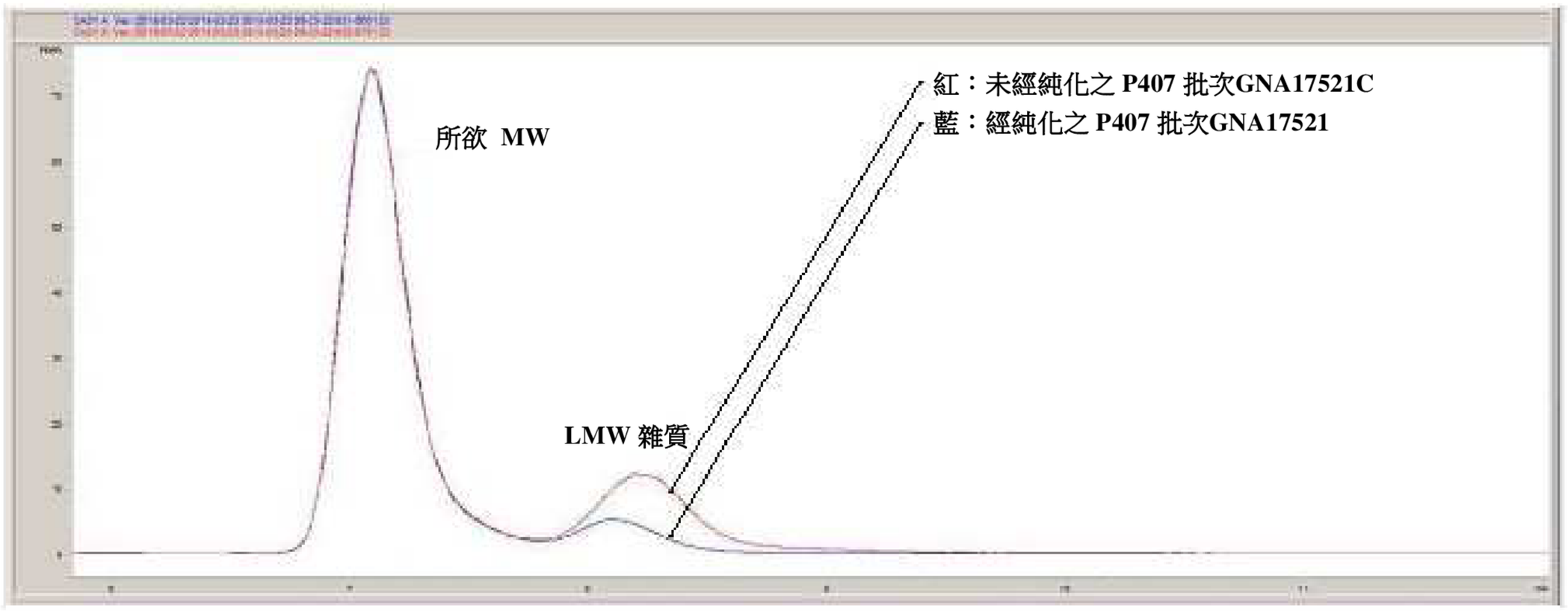
【圖 10】


T = 0
透明
T = 1hr
透明
T = 5hr
透明
T = 24hr
透明
T = 48hr
稍渾濁
T = 54hr
渾濁
T = 120hr
位在底部之
沉澱物

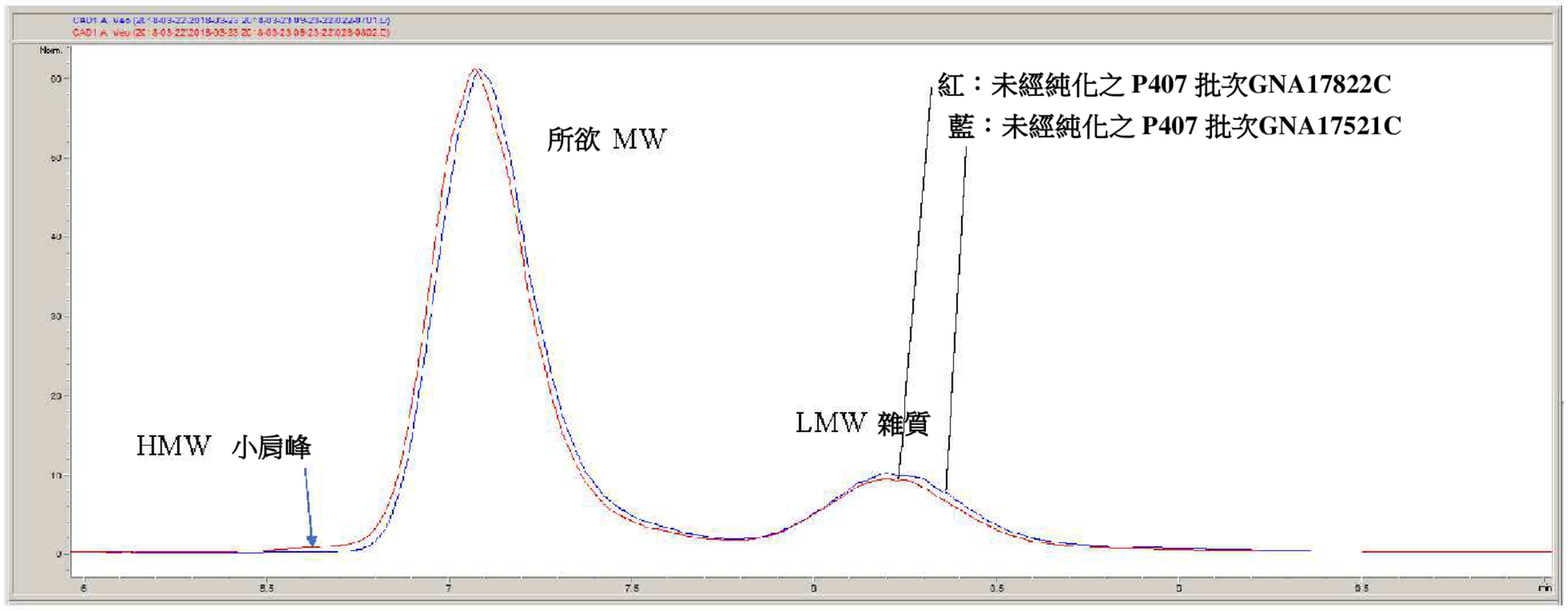
【圖 11】


120%
100%
80%
%
初始
60%
40%
20%
0%
T0
T1
T2
T6
T8
T24
FX00
FX03

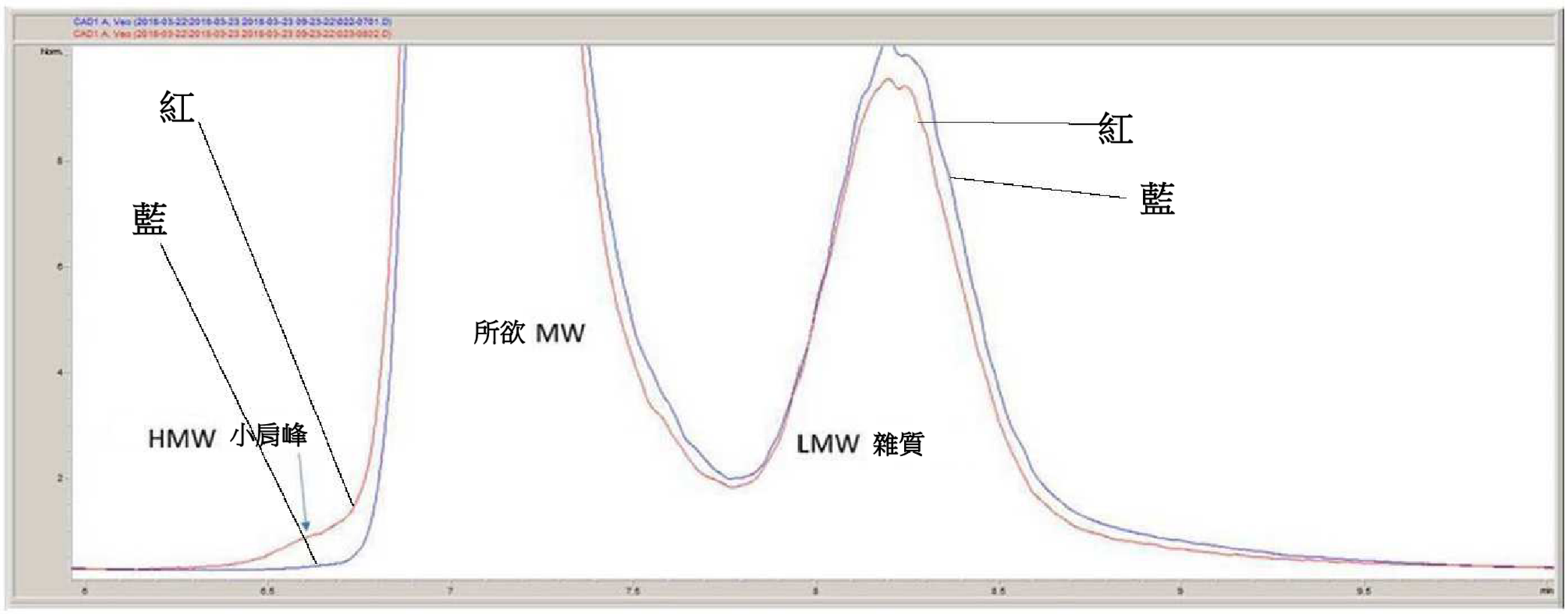
【圖 12】


所欲 MW
LMW 雜質
紅：未經純化之 P407 批次GNA17521C
藍：經純化之 P407 批次GNA17521

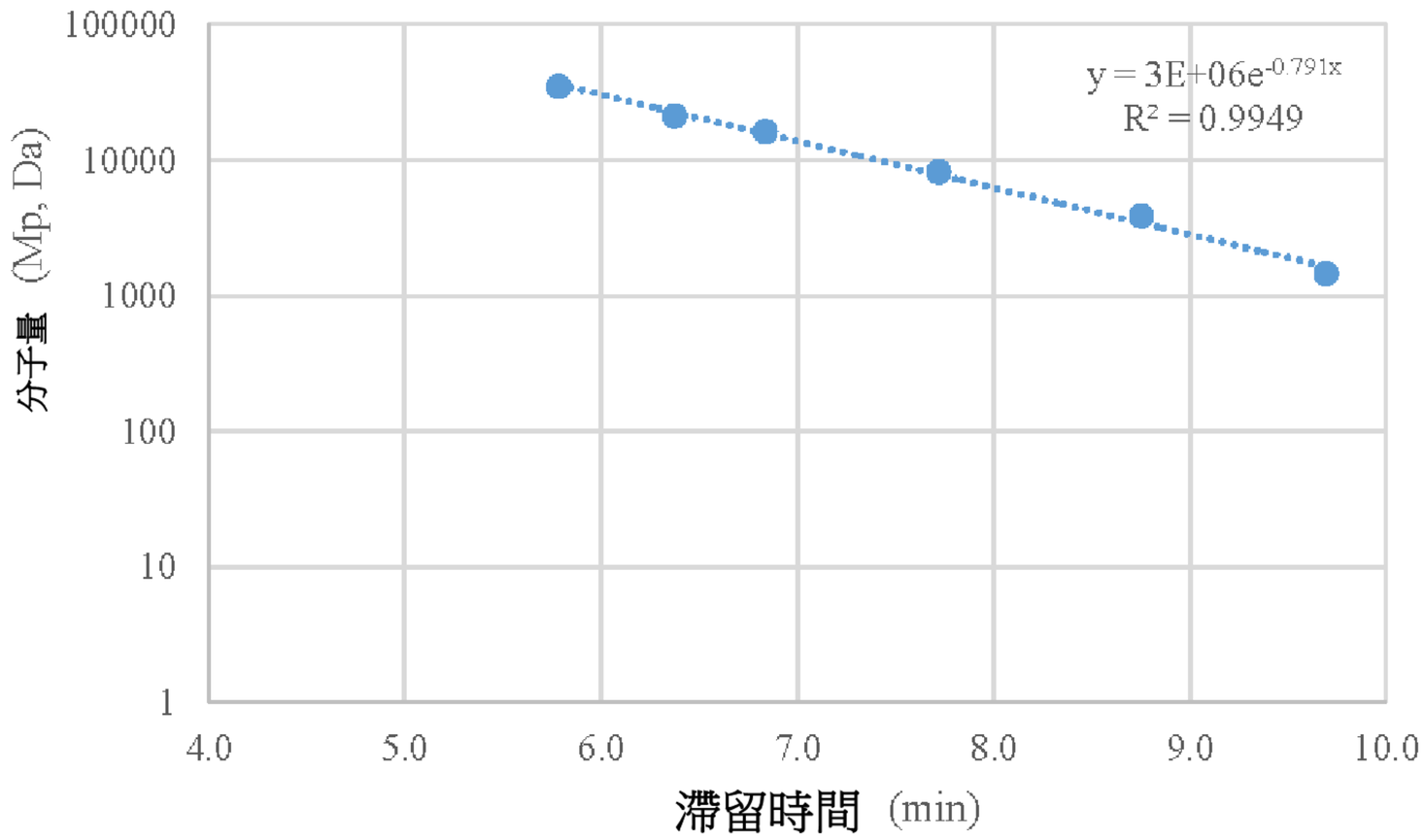
【圖 13】


紅：未經純化之 P407 批次GNA17822C
藍：未經純化之 P407 批次GNA17521C
所欲 MW
HMW 小肩峰
LMW 雜質

【圖 14】

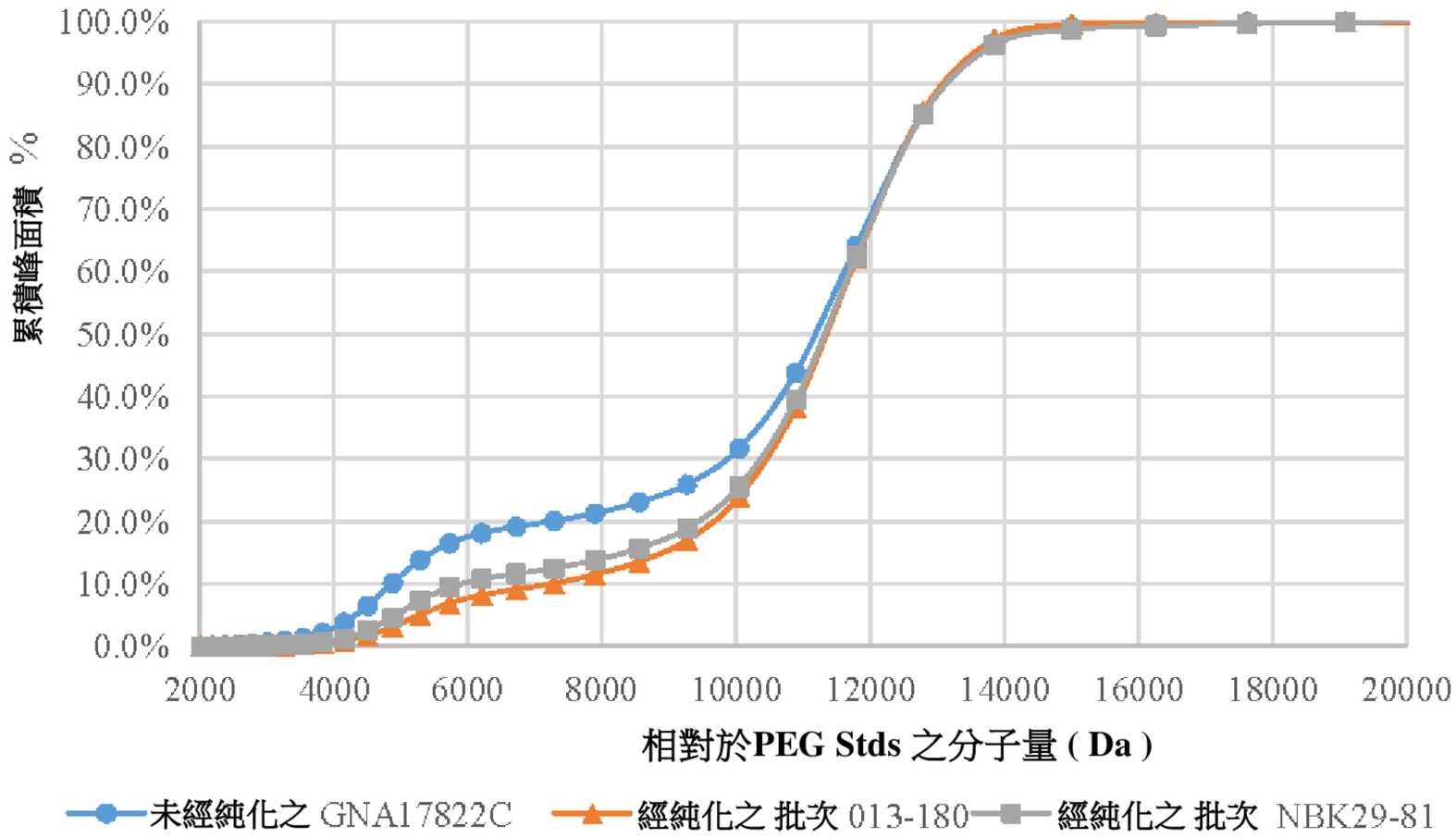

紅
藍
HMW 小肩峰
所欲 MW
LMW 雜質
紅
藍

【圖 15】

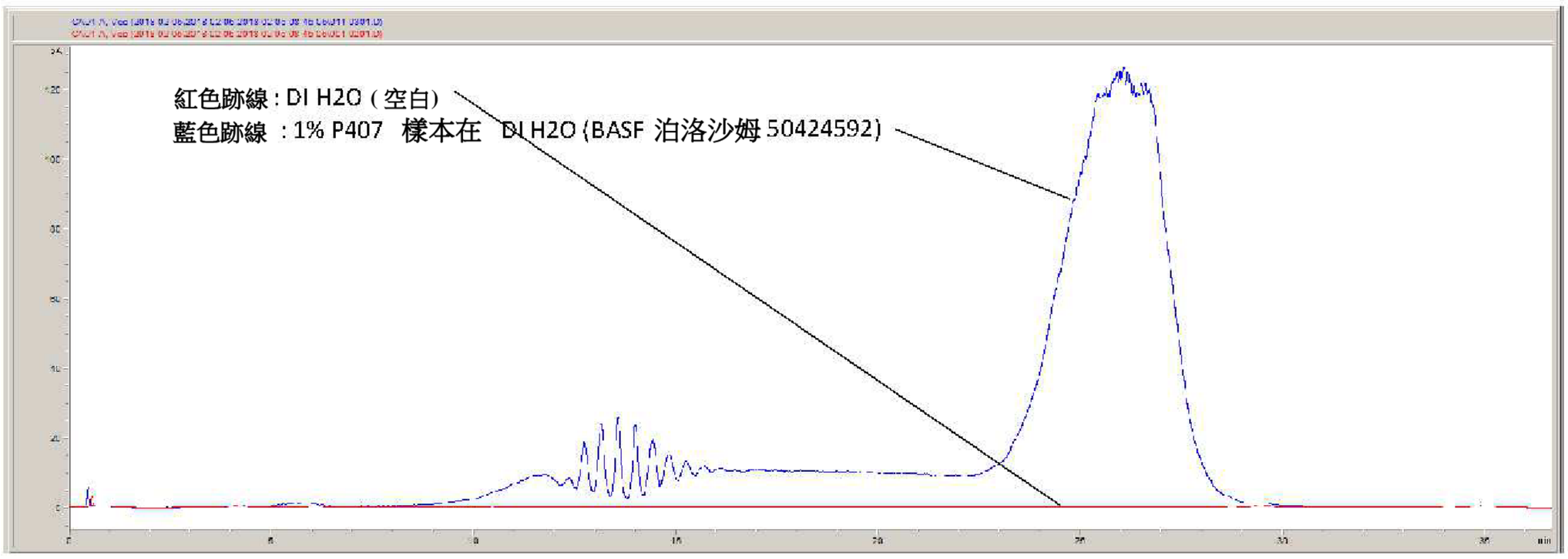


【圖 16】

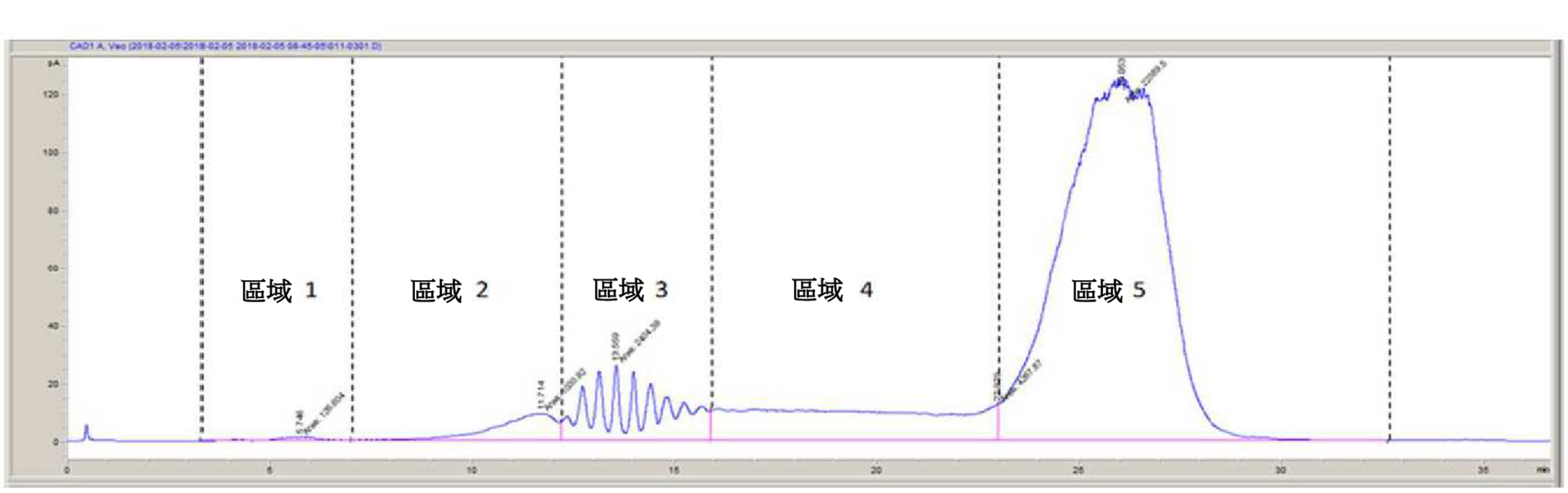
累積分子量分布



【圖 17】


紅色跡線 : DI H2O (空白)
藍色跡線 : 1% P407 樣本在 DI H2O (BASF 泊洛沙姆 50424592)

【圖 18】


區域 1
區域 2
區域 3
區域 4
區域 5

【圖 19】



【圖 20】



【圖 21】



【圖 22】



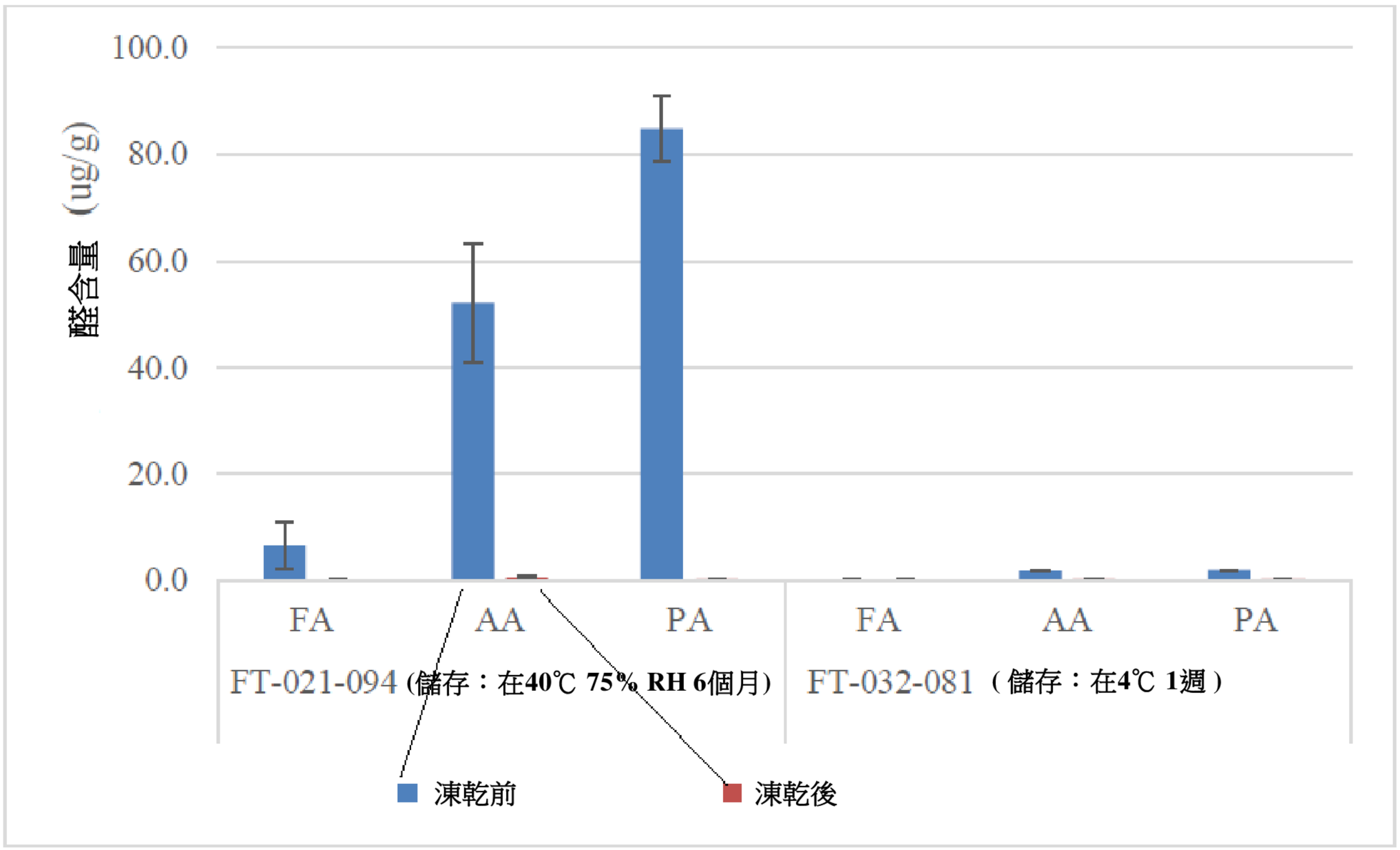
【圖 23】



【圖 24】



【圖 25】


100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
醛含量 (ug/g)
FA
AA
PA
FA
AA
PA
FT-021-094 (儲存：在40℃ 75% RH 6個月)
FT-032-081 （儲存：在4℃ 1週）
凍乾前
凍乾後

【圖 26】