

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-504265

(P2022-504265A)

(43)公表日 令和4年1月13日(2022.1.13)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/19 (2006.01)	A 6 1 K	31/19	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	9/19 (2006.01)	A 6 1 K	9/19	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	47/34	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	47/20 (2006.01)	A 6 1 K	47/20	4 C 2 0 6	
A 6 1 P	27/16 (2006.01)	A 6 1 P	27/16		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全369頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-518610(P2021-518610)	(71)出願人	518311588		
(86)(22)出願日	令和1年10月2日(2019.10.2)		フリークエンシー セラピューティクス		
(85)翻訳文提出日	令和3年6月1日(2021.6.1)		インコーポレイテッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2019/054235		アメリカ合衆国マサチューセッツ州02		
(87)国際公開番号	WO2020/072601		421, レキシントン, ヘイデン・アベ		
(87)国際公開日	令和2年4月9日(2020.4.9)		ニュー 75, スイート 300		
(31)優先権主張番号	62/739,933	(74)代理人	100118902		
(32)優先日	平成30年10月2日(2018.10.2)		弁理士 山本 修		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100106208		
			弁理士 宮前 徹		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100196508		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 松尾 淳一		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100163784		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 武田 健志		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(72)発明者	マクリーン, ウィル		
	最終頁に続く				最終頁に続く

(54)【発明の名称】 耳治療薬に関する医薬組成物及び方法

(57)【要約】

本開示は、1つ以上の耳治療薬を含む医薬組成物（例えば、凍結乾燥前医薬組成物、凍結乾燥医薬組成物、及び再構成溶液）に関する。本開示はまた、かかる医薬組成物を調製する方法、及びかかる医薬組成物を治療のために使用する方法に関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ポロキサマーと、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩とを含む、凍結乾燥医薬組成物。

【請求項 2】

ポロキサマーと、約 100 mg/mL 超の濃度のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩とを含む、医薬組成物。

【請求項 3】

(a) ポロキサマーと、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩とを含む水溶液を有するステップ、及び

(b) CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の溶液を加えるステップを含む、医薬組成物を調製するための方法。

【請求項 4】

前記 CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩を、ジメチルスルホキシド (DMSO) を含む溶液に溶解させる、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記組成物は鼓室内注入に好適である、請求項 1 もしくは 2 に記載の組成物、または請求項 3 もしくは 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記組成物において、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 100 mg/mL 超である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 7】

前記組成物において、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 100 ~ 約 500 mg/mL である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 8】

前記組成物において、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 100 ~ 約 350 mg/mL である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 9】

前記組成物において、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 125 ~ 約 140 mg/mL である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 10】

前記組成物において、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 133 mg/mL である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 11】

前記組成物において、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 130 mg/mL である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 12】

前記組成物において、前記ポロキサマーは熱可逆性ゲルである、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 13】

前記組成物において、前記ポロキサマーは、体温程度においてゲルである、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 14】

前記組成物において、前記ポロキサマーは、体温程度において不動性ゲルである、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 15】

体温は 37 °C である、請求項 13 または 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記組成物において、前記ポロキサマーは、分子量基準で少なくとも 60 % のポリエチレンオキシドを含む、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

10

20

30

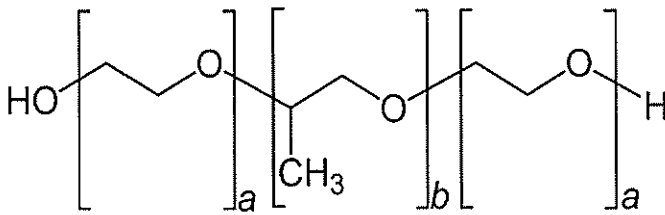
40

50

【請求項 17】

前記組成物において、前記ポリキサマーは、

【化 1】



10

を含み、式中、 a は約80～約120であり、 b は約50～約70である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 18】

前記組成物において、前記ポリキサマーは、数平均分子量が約10,800～約11,200 Daである、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 19】

前記組成物において、前記ポリキサマーは、重量平均分子量が約11,500～約11,700 Daである、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 20】

前記組成物において、前記ポリキサマーは、多分散指数が約1.02～約1.08である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

20

【請求項 21】

前記組成物において、前記ポリキサマーは、約7,250～約16,600 Daの範囲である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 22】

前記組成物において、前記ポリキサマーの少なくとも85重量%では平均分子量が約7,250 Da超である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 23】

前記組成物において、前記ポリキサマーの少なくとも87重量%では平均分子量が約7,250 Da超である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

30

【請求項 24】

前記組成物において、前記ポリキサマーの少なくとも90重量%では平均分子量が約7,250 Da超である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 25】

前記組成物において、前記ポリキサマーは、ピーク分子量が約12,000～約12,500 Daである、請求項22～24のいずれか一項に記載の組成物または方法。

【請求項 26】

前記組成物において、前記ポリキサマーは、数平均分子量が約11,500～約12,000 Daである、請求項22～25のいずれか一項に記載の組成物または方法。

【請求項 27】

前記組成物において、前記ポリキサマーは、重量平均分子量が約11,750～約12,250 Daである、請求項22～26のいずれか一項に記載の組成物または方法。

40

【請求項 28】

前記組成物において、前記ポリキサマーは、多分散指数が約1.02である、請求項22～27のいずれか一項に記載の組成物または方法。

【請求項 29】

前記組成物において、前記ポリキサマーの20重量%未満では、平均分子量が約7,250 Da未満である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 30】

前記組成物において、前記ポリキサマーの15重量%未満では、平均分子量が約7,250

50

0 Da未満である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 31】

前記組成物において、前記ポロキサマーの10重量%未満では、平均分子量が約7,250 Da未満である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 32】

前記組成物において、前記ポロキサマー分布は、ピーク分子量が約5,000～約5,500 Daである、請求項29～31のいずれか一項に記載の組成物または方法。

【請求項 33】

前記組成物において、前記ポロキサマー分布は、数平均分子量が約5,000～約5,500 Daである、請求項29～32のいずれか一項に記載の組成物または方法。

10

【請求項 34】

前記組成物において、前記ポロキサマーは、重量平均分子量が約5,000～約5,500 Daである、請求項29～33のいずれか一項に記載の組成物または方法。

【請求項 35】

前記組成物において、前記ポロキサマーは、多分散指数が約1.02である、請求項29～34のいずれか一項に記載の組成物または方法。

【請求項 36】

前記組成物において、前記ポロキサマーの濃度は約10 w/v %～約20 w/v %である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 37】

前記組成物において、前記ポロキサマーの濃度は約12.5 w/v %～約17.5 w/v %である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

20

【請求項 38】

前記組成物において、前記ポロキサマーの濃度は約14.5 w/v %～約16.5 w/v %である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 39】

前記組成物において、前記ポロキサマーの濃度は約15.5 w/v %である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 40】

前記組成物において、前記平均分子量は重量平均分子量である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

30

【請求項 41】

前記組成物において、前記平均分子量は数平均分子量である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 42】

前記組成物において、前記平均分子量はピーク分子量である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 43】

前記組成物において、前記ポロキサマーはポロキサマー407を含む、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

40

【請求項 44】

前記組成物において、ポロキサマー407は、少なくとも50重量%のポロキサマーである、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 45】

前記組成物において、ポロキサマー407は、少なくとも75重量%のポロキサマーである、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 46】

前記組成物において、前記ポロキサマーはポロキサマー407である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 47】

50

前記組成物において、前記ポロキサマーは精製ポロキサマーである、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 48】

前記組成物において、前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 49】

前記組成物は、1つ以上の耳治療薬をさらに含む、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 50】

前記組成物において、前記1つ以上の耳用薬剤の濃度は約 7.5 mg/mL 未満である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

10

【請求項 51】

前記1つ以上の耳治療薬には、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩が含まれる、先行請求項のいずれかに記載の組成物。

【請求項 52】

前記組成物において、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 7.5 mg/mL 未満である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 53】

前記組成物において、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 3 ~ 約 7 mg/mL である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

20

【請求項 54】

前記組成物において、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 4 ~ 約 6 mg/mL である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 55】

前記組成物において、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は、約 5.1 mg/mL である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 56】

前記組成物において、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 1 ~ 約 5 mg/mL である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 57】

前記組成物において、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 2 ~ 約 4 mg/mL である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

30

【請求項 58】

前記組成物において、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は、約 3.1 mg/mL である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 59】

前記組成物において、前記CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩はCHIR99021 である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項 60】

前記組成物において、前記1つ以上の耳治療薬には、LY2090314 またはその薬学的に許容される塩が含まれる、請求項1~50のいずれか一項に記載の組成物または方法。

40

【請求項 61】

前記組成物において、前記1つ以上の耳治療薬には、GSK3 XXII またはその薬学的に許容される塩が含まれる、請求項1~50のいずれか一項に記載の組成物または方法。

【請求項 62】

前記組成物において、前記1つ以上の耳治療薬には、化合物I-7 またはその薬学的に許容される塩が含まれる、請求項1~50のいずれか一項に記載の組成物または方法。

【請求項 63】

50

前記組成物は、ジメチルスルホキシド（DMSO）をさらに含む、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項64】

前記組成物において、DMSOの濃度は約25重量%未満である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項65】

前記組成物において、前記組成物は凍結乾燥組成物である、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項66】

前記組成物は、約100～約200mgのポロキサマーを含む、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

10

【請求項67】

前記組成物は、約100～約200mgのバルプロ酸ナトリウムを含む、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項68】

前記組成物は、約0.01～約2重量%のCHIR99021を含む、先行請求項のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【請求項69】

前記組成物は、約30～約50重量%のバルプロ酸ナトリウムを含む、先行請求項のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

20

【請求項70】

前記組成物は、約50～約70重量%のポロキサマー407を含む、先行請求項のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【請求項71】

前記組成物は、約0.01～約2重量%のCHIR99021、約42.5～約47.5重量%のバルプロ酸ナトリウムを含み、かつ、残りの重量パーセントはポロキサマー407である、先行請求項のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【請求項72】

前記ポロキサマーは精製ポロキサマーである、先行請求項のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

30

【請求項73】

前記組成物において、前記組成物は、追加の増量剤を含まない、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項74】

前記組成物において、前記組成物は抗酸化剤を含まない、先行請求項のいずれかに記載の組成物または方法。

【請求項75】

アルデヒドの濃度は約5ppm未満である、先行請求項のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【請求項76】

前記アルデヒドは揮発性アルデヒドである、先行請求項のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

40

【請求項77】

前記アルデヒドは、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、及び／またはプロピオンアルデヒドの群から選択される、先行請求項のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【請求項78】

医薬組成物を凍結乾燥するための方法であって、

(a) 医薬組成物を提供すること、

(b) 前記組成物を凍結乾燥すること、

(i) 凍結乾燥機内の温度を0.5℃/分の速度で-45℃まで下げ、その後、それを-

50

45℃で3時間保持すること、
(ii) 80mTorrの真空を適用すること、
(iii) 80mTorrの真空下、前記温度を-30℃まで(0.5℃/分の速度で) 上げ、それを-30℃で15時間保持すること、
(iv) 前記温度を15℃まで(0.5℃/分の速度で) 上げること、及び/または
(v) 80mTorrの真空下、前記温度を15℃で20時間保持すること
によって行うこと、及び
(c) 凍結乾燥医薬組成物を得ること
を含む、前記方法。

【請求項79】

ステップ(a)の医薬組成物は、先行請求項のいずれかに記載の組成物である、請求項78に記載の方法。

【請求項80】

先行請求項のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物と希釈剤とを含む再構成医薬組成物。

【請求項81】

前記凍結乾燥医薬組成物は前記希釈剤に溶解される、請求項80に記載の組成物。

【請求項82】

聴覚病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療する方法であって、先行請求項のいずれかに記載の医薬組成物、凍結乾燥組成物または再構成組成物を薬学的有効量にて前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項83】

前記聴覚病態は感音性難聴である、請求項82に記載の方法。

【請求項84】

治療に使用するための、先行請求項のいずれかに記載の医薬組成物、凍結乾燥組成物または再構成組成物。

【請求項85】

聴覚病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象の治療に使用するための、先行請求項のいずれかに記載の医薬組成物、凍結乾燥組成物または再構成組成物。

【請求項86】

前記聴覚病態は感音性難聴である、請求項85に従った使用のための組成物。

【請求項87】

聴覚病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療するための医薬品の製造における、先行請求項のいずれかに記載の医薬組成物、凍結乾燥組成物または再構成組成物の使用。

【請求項88】

前記聴覚病態は感音性難聴である、請求項87に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2018年10月2日に出願された米国仮特許出願第62/739,933号に対する優先権を主張するものであり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

幹細胞は、体内で複数の細胞型を発生させる驚くべき能力を示す。胚性幹細胞の他、組織特異的幹細胞は、発達時ならびに成体での恒常性及び損傷修復時に重要な役割を果たす。幹細胞は、増殖により自身を複製し、分化により組織特異的細胞型を発生させる。種々の幹細胞の特徴は組織ごとに異なり、種々の幹細胞の内因的遺伝子ステータス及びエピジェネティックなステータスにより決定される。ただし、種々の幹細胞の自己複製と分化のバランスはすべて厳密に制御されている。自己複製が制御されなければ、幹細胞の過増殖を引き起こして、おそらく腫瘍形成を引き起こす場合があり、また分化が制御されなければ

10

20

30

40

50

、幹細胞プールを枯渇させて、組織恒常性を持続させる能力に障害を引き起こす場合がある。したがって、幹細胞は自身の環境を絶えず感知して、増殖、分化またはアポトーシスにより適切に応答する。幹細胞の増殖と分化のタイミング及び程度を制御することによって再生を誘導することが望ましいと考えられる。経時的に除去される小分子を用いて増殖を制御することで、幹細胞の増殖と分化のタイミング及び程度の制御が可能になると考えられる。注目すべきことに、非常に状況依存的ではあるが、異なる組織に由来する組織幹細胞は、それらの自己複製と分化の調節に限られた数のシグナル伝達経路しか共有していない。これらの経路の一部はWnt及びGSK3-β経路である。

【0003】

Lgr5は様々な組織にわたって発現し、成体幹細胞のバイオマーカーとして腸上皮（Barker et al., 2007）、腎臓、毛包、及び胃（Barker et al., 2010; Haegbarth & Clevers, 2009）等の多種多様な組織で同定されている。例えば、哺乳類の内耳有毛細胞がLGR5+細胞に由来することが2011年に初めて発表された（Chai et al., 2011, Shi et al., 2012）。Lgr5は、Wnt/β-カテニン経路の既知の成分であり、分化、増殖、及び幹細胞の特徴の誘導において主要な役割を果たすことが示されている（Barker et al., 2007）。

10

【0004】

内耳の有毛細胞の永久的損傷は感音性難聴をもたらし、その集団の大部分に伝達困難を引き起こす。有毛細胞は、音刺激を伝達する受容体細胞である。損傷した有毛細胞の再生ができれば、現在、人工器具以外に治療がない病態の治療に対して道が開かれると考えられる。有毛細胞は哺乳類の蝸牛では再生しないが、下等脊椎動物では、有毛細胞を取り囲む、支持細胞と呼ばれる上皮細胞から新たな有毛細胞が発生する。

20

【0005】

したがって、損傷しないうちに聴細胞を保護し、損傷後でも存在している細胞の機能を保存／促進する新規医薬組成物に対する必要性が存在する。損傷後、蝸牛支持細胞または有毛細胞を再生する新規医薬組成物に対する必要性が存在する。

【0006】

損傷後の蝸牛の支持細胞または有毛細胞を再生する新規医薬組成物の必要性についての上記理由に加え、かかる新規医薬組成物を、その意図される使用が効率的に容易になるよう提供できる必要性が存在する。例えば、医薬組成物を製造し、必要時まで保管することには、薬学的に活性な成分の安定性に関する課題等、多くの課題が課される。例えば、ゲル製剤では安定性に対する固有の課題が課され、乾燥組成物は、再構成してゲル製剤を形成することが容易にできない場合があり得る。

30

【発明の概要】

【0007】

いくつかの態様では、本開示は、ゲル化剤を含む凍結乾燥医薬組成物を提供する。

【0008】

いくつかの態様では、本開示は、1つ以上の耳治療薬を含むゲル医薬組成物、例えば、熱可逆性ゲルを提供する。

40

【0009】

いくつかの態様では、本明細書に開示される凍結乾燥医薬組成物は、本明細書に開示されるゲル医薬組成物、例えば、熱可逆性ゲルを形成させるために再構成される。

【0010】

いくつかの態様では、本開示は、特に、1つ以上の耳治療薬とゲル化剤とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供する。

【0011】

いくつかの態様では、本開示は、約50～約500mgのポロキサマーと、約50～約500mgの式(I)の化合物、例えば、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供する。

50

【0012】

いくつかの態様では、本開示は、1つ以上の耳治療薬とゲル化剤とを含む医薬組成物を提供する。例えば、医薬組成物は、好適なゲル化特性を維持しつつ、精製ポロキサマーと増大濃度のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩とを含み得る。さらなる例では、医薬組成物は、増大濃度のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩とを含み得、増大濃度のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩は、内耳におけるCHIR99021またはその薬学的に許容される塩のレベルを増大させる。

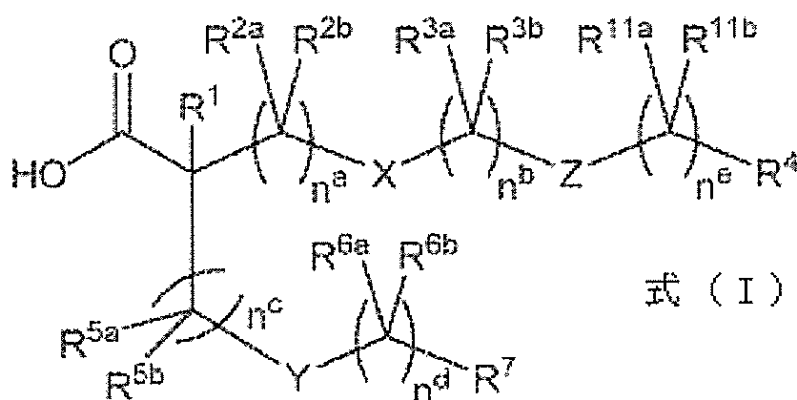
【0013】

いくつかの態様では、本開示は、ゲル化剤と式(I)：

10

【0014】

【化1】



式 (I)

20

【0015】

の化合物またはその薬学的に許容される塩とを含むことを提供する。

【0016】

いくつかの態様では、本開示は、ゲル化剤と、約70mg/ml超の濃度のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、1つ以上の耳治療薬とを含む医薬組成物を提供する。

【0017】

いくつかの態様では、本開示は、鼓室内注入に好適な組成物を提供する。

30

【0018】

いくつかの態様では、本開示は、ポロキサマーを含む医薬組成物を提供し、かかるポロキサマーの少なくとも85重量%では平均分子量が約7250Da超であり、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩は70mg/ml超の濃度で存在する。

【0019】

いくつかの態様では、本開示は、ポロキサマーと、70mg/ml超の濃度のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組成物を提供し、かかるポロキサマーの20重量%未満では平均分子量が約7250Da未満である。

【0020】

いくつかの態様では、本開示は、(a)ゲル化剤を含む水溶液を有するステップと、(b)1つ以上の耳治療薬またはその薬学的に許容される塩の溶液を加えるステップとを含む、医薬組成物を調製するための方法を提供する。

40

【0021】

いくつかの態様では、本開示は、ゲル化剤と1つ以上の耳治療薬とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供し、かかる組成物は、追加の増量剤を含有しない。

【0022】

いくつかの態様では、本開示は、ポロキサマーと1つ以上の耳用薬剤とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供し、かかる組成物は、抗酸化剤を含有しない。

【0023】

50

いくつかの態様では、本開示は、医薬組成物を凍結乾燥する方法を提供する。

【0024】

いくつかの態様では、本開示は、凍結乾燥医薬組成物を再構成する方法を提供する。

【0025】

いくつかの態様では、本開示は、再構成医薬組成物を提供する。

【0026】

いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬は、1つ以上の難聴治療剤である。

【0027】

いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬は、難聴に関連する1つ以上の生物学的経路及び生物学的標的の調節剤である。

【0028】

いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬は、有毛細胞再生剤及び／または耳保護剤 (otoprotective agent) である。

【0029】

いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬は、表1～13に記載の薬剤と、それらの薬学的塩とからなる群から選択される。

【0030】

いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬は、CHIR99021またはその薬学的な許容される塩、及びバルプロ酸またはその薬学的な許容される塩である。

【0031】

いくつかの実施形態では、組成物は、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩と、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、ゲル化剤とを含む。

【0032】

いくつかの実施形態では、バルプロ酸の薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）である。

【0033】

いくつかの実施形態では、ゲル化剤は、熱可逆性ゲル化剤（例えば、ポロキサマー）である。

【0034】

いくつかの実施形態では、ポロキサマーはポロキサマー407である。

【0035】

いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー407）である。

【0036】

いくつかの態様では、本開示は、難聴を治療する方法を提供し、これは、それを必要とする対象に薬学的に許容される量の再構成溶液を投与することを含み、かかる再構成溶液は、先行請求項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物を使用する再構成工程により調製される。

【0037】

いくつかの態様では、本開示は、

i) 0.025 mg/ml～約25 mg/mlの範囲の濃度で存在する、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩と、

ii) 0.5 mg/ml～約500 mg/mlの範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、

iii) 1重量%～約25重量%の範囲の濃度で存在するポロキサマー407と、

iv) 7.5重量%未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド (DMSO) とを含む医薬組成物を提供する。

【0038】

いくつかの態様では、本開示は、

i) 0.025 mg/ml～約25 mg/mlの範囲の濃度で存在する、CHIR990

10

20

30

40

50

21 またはその薬学的に許容される塩と、

i i) 1 mg / ml ~ 約 500 mg / ml の範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、

i i i) 1 重量% ~ 約 25 重量% の範囲の濃度で存在するポロキサマー 407 と、

i v) 7.5 重量% 未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド (DMSO) と

を含む医薬組成物を提供する。

【0039】

いくつかの態様では、本開示は、

i) 0.025 mg / ml ~ 約 25 mg / ml の範囲の濃度で存在する、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩と、

i i) 0.5 mg / ml ~ 約 500 mg / ml の範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、

i i i) 1 重量% ~ 約 25 重量% の範囲の濃度で存在するポロキサマー 407 と、

i v) 7.5 重量% 未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド (DMSO) と

を含む医薬組成物を提供する。

【0040】

いくつかの態様では、本開示は、本開示の医薬組成物を加工して凍結乾燥医薬組成物を形成する方法を提供する。

【0041】

いくつかの態様では、本開示は、本開示の医薬組成物を凍結乾燥することにより調製される凍結乾燥医薬組成物を提供する。

【0042】

いくつかの態様では、本開示は、本開示の方法により調製される凍結乾燥医薬組成物を提供する。

【0043】

いくつかの態様では、本開示は、本開示の凍結乾燥医薬組成物に希釈剤を加えることにより調製される再構成溶液を提供する。

【0044】

いくつかの態様では、本開示は、本開示の医薬組成物を凍結乾燥することにより調製される凍結乾燥医薬組成物に希釈剤を加えることにより調製される再構成溶液を提供する。

【0045】

いくつかの態様では、本開示は、本開示の方法により調製される凍結乾燥医薬組成物に希釈剤を加えることにより調製される再構成溶液を提供する。

【0046】

いくつかの態様では、本開示は、1つ以上の耳治療薬とゲル化剤とを含む凍結乾燥医薬組成物に希釈剤を加えることにより調製される再構成溶液を提供する。

【0047】

いくつかの態様では、本開示は、薬学的有効量の本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、もしくは再構成溶液を組織及び／または細胞に送達することを含む、組織及び／または細胞の発生を促進させる方法を提供する。

【0048】

いくつかの態様では、本開示は、組織及び／または細胞の不在もしくは不足と関連する疾患を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療する方法を提供し、かかる対象に薬学的有効量の本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を投与することを含む。

【0049】

いくつかの態様では、本開示は、薬学的有効量の本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を送達することを含む、前庭組織の前庭細胞の集団を増加させる方法を提供する。

【0050】

10

20

30

40

50

いくつかの態様では、本開示は、前庭病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療する方法を提供し、かかる対象に薬学的有効量の本開示の凍結乾燥医薬組成物の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を投与することを含む。

【0051】

いくつかの態様では、本開示は、薬学的有効量の本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を送達することを含む、蝸牛組織の蝸牛細胞の集団を増加させる方法を提供する。

【0052】

いくつかの態様では、本開示は、蝸牛病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療する方法を提供し、かかる対象に薬学的有効量の本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を投与することを含む。

10

【0053】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる細胞の集団を増加させる方法を提供し、かかる集団に薬学的有効量の本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を送達することを含む。

【0054】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる有毛細胞の集団を増加させる方法を提供し、かかる集団に薬学的有効量の本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を送達することを含む。

【0055】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる内有毛細胞の集団を増加させる方法を提供し、かかる集団に薬学的有効量の本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を送達することを含む。

20

【0056】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる外有毛細胞の集団を増加させる方法を提供し、かかる集団に薬学的有効量の本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を送達することを含む。

【0057】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められるニューロン細胞の集団を増加させる方法を提供し、かかる集団に薬学的有効量の本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を送達することを含む。

30

【0058】

いくつかの態様では、本開示は、聴覚病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療する方法を提供し、かかる対象に薬学的有効量の本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を投与することを含む。

【0059】

いくつかの態様では、本開示は、組織及び／または細胞の発生促進に使用するための、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を提供する。

【0060】

いくつかの態様では、本開示は、組織及び／または細胞の不在もしくは不足に関連する疾患を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象の治療に使用するための、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を提供する。

40

【0061】

いくつかの態様では、本開示は、前庭組織の前庭細胞の集団の増加に使用するための、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を提供する。

【0062】

いくつかの態様では、本開示は、前庭病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象の治療に使用するための、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を提供する。

【0063】

50

いくつかの態様では、本開示は、蝸牛組織の蝸牛細胞の集団の増加に使用するための、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を提供する。

【0064】

いくつかの態様では、本開示は、蝸牛病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象の治療に使用するための、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を提供する。

【0065】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる細胞の集団の増加に使用するための、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を提供する。

【0066】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる有毛細胞の集団の増加に使用するための、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を提供する。

【0067】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる内有毛細胞の集団の増加に使用するための、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を提供する。

【0068】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる外有毛細胞の集団の増加に使用するための、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を提供する。

【0069】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められるニューロン細胞の集団の増加に使用するための、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を提供する。

【0070】

いくつかの態様では、本開示は、聴覚病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象の治療に使用するための、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液を提供する。

【0071】

いくつかの態様では、本開示は、組織及び／または細胞の発生を促進させるための医薬品の製造における、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液の使用を提供する。

【0072】

いくつかの態様では、本開示は、組織及び／または細胞の不在もしくは不足に関連する疾患を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療するための医薬品の製造における、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液の使用を提供する。

【0073】

いくつかの態様では、本開示は、前庭組織の前庭細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液の使用を提供する。

【0074】

いくつかの態様では、本開示は、前庭病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療するための医薬品の製造における、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液の使用を提供する。

【0075】

いくつかの態様では、本開示は、蝸牛組織の蝸牛細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液の使用を提供する。

【0076】

いくつかの態様では、本開示は、蝸牛病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療するための医薬品の製造における、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液の使用を提供する。

10

20

30

40

50

【0077】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液の使用を提供する。

【0078】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる有毛細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液の使用を提供する。

【0079】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる内有毛細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液の使用を提供する。

10

【0080】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる外有毛細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液の使用を提供する。

【0081】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められるニューロン細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液の使用を提供する。

20

【0082】

いくつかの態様では、本開示は、聴覚病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療するための医薬品の製造における、本開示の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成溶液の使用を提供する。

【0083】

別段定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術的及び科学的用語は、本開示の属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書では、単数形には、文脈で特に明確に指示されない限り、複数形も含まれる。本開示の実施または試験においては本明細書に記載される方法及び材料と類似または同等のものを使用することができるが、好適な方法及び材料を以下に記載する。本明細書で言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、あらゆる目的のために参照することにより組み込まれる。本明細書で引用されている参考文献を、特許請求されている発明に先行する技術であると認めるものではない。矛盾がある場合、定義も含め、本明細書が優先する。さらに、材料、方法、及び例は例示にすぎず、限定することを意図するものではない。本明細書に開示される化合物の化学構造と名称との間に矛盾がある場合、化学構造が優先する。

30

【0084】

本開示の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

40

【0085】

【図1】騒音性難聴の騒音による損傷モデルにおける処置に対する聴性脳幹反応（ABR）の分析を示す。CHIR99021とVPAによる処置は、インビボの騒音による損傷モデルにおいて聴力改善をもたらす。（A）経鼓膜的にポロキサマーをマウスの中耳内に注入する注入手法の画像である。（B）対照群及び処置群に指定された動物は、曝露前ベースラインと比較して、騒音曝露後24時間及び5週間における閾値が高かった。対照群動物n=37匹、処置群動物n=47匹。（C）注入後5週間目、処置動物では、対照動物に対して、試験した5つの周波数のうち4つの周波数で聴力閾値が大幅に低かった。（D）個々の聴力回復分布を分析した。値は、ABR反応を誘発するために要したdB単位の変化を表しており、正の値はさらなる閾値上昇（さらなる難聴）を表し、負の値は閾値

50

低下（聴力改善）を表す。24時間から5週間までに一定のABRの変化のあった動物の割合を、試験した周波数ごとに示す。処置群では、聴力改善のあった動物の発生率がより高く、また個々の回復は最も高かった。値は、平均±SEとして記載され、 $* = p < 0.05$ 、 $** = p < 0.01$ 、 $*** = p < 0.001$ 、 $**** = p < 0.0001$ である。

【図2】騒音性難聴の騒音による損傷モデルにおける処置の有毛細胞数の分析を示す。（A）健康な単独の蝸牛断面の低倍率表示であり、内有毛細胞（IHC）と外有毛細胞（OHC）の完全な列を示している。（B）a）において強調表示されている領域の高倍率表示であり、中周波数領域で完全なIHC及びOHCを示している。（C）ビヒクル注入動物の蝸牛は、蝸牛全体で広範囲にわたる有毛細胞の欠失（先端部及び中間領域が示されている）を示す。（D）（C）において強調表示されている領域の高倍率表示であり、中周波数領域において有毛細胞が実質的に存在しないことを示しており、表示域に単一のIHCを見ることができる（白抜き矢印）。（E）CV（CHIR99021及びNaVPA）で処置した動物の蝸牛は、ビヒクル処置動物と比較して全体的に大きな有毛細胞集団を示す（先端部及び中間領域が示されている）。（F）（E）において強調表示されている領域の高倍率表示であり、IHC（白抜き矢印）の完全な列及びOHC集団（実線の矢印）を示している。（G）CVで処置した蝸牛（青色）は、ビヒクル処置した蝸牛（灰色）に対して、有毛細胞、IHC、及びOHCの総数が大幅に多いことを示す。（H）損傷されていない健康な蝸牛に対する割合として示した有毛細胞数。CVで処置した蝸牛（青色）は、ビヒクル処置した蝸牛（灰色）に対して、有毛細胞、IHC、及びOHCの総数の割合が大幅に高いことを示す。スケールバーは、 $100\mu\text{m}$ の低倍率、 $20\mu\text{m}$ の高倍率。値は、箱ひげ図として記載され、群あたりの動物は $n = 7$ 匹、 $* = p < 0.05$ 、 $** = p < 0.01$ である。

【図3】動物モデルデータ：20kHz及び28.3kHzにおいて閾値の大幅な改善が見られた。

【図4】動物モデルデータ：すべての周波数において閾値の大幅な改善が見られた。

【図5】動物モデルデータ：すべての周波数において閾値の大幅な改善が見られた。

【図6】NaVPAの対数平均濃度。

【図7】CHIR99021の対数平均濃度。

【図8】適切な凍結乾燥サイクルを使用しない場合の凍結乾燥した被験組成物。

【図9】開発された凍結乾燥サイクルを使用して製造された凍結乾燥した被験組成物。

【図10】被験組成物の経時的安定性。

【図11】時間（T）経過後の被験組成物の溶液。

【図12】冷蔵シリンジ内での再構成したNaVPAとCHIR99021のアッセイレベル。

【図13】P407のロットGNAC17521Cの精製前（赤のトレース）及び精製後（青のトレース）のクロマトグラム。

【図14】高分子量（HWM）不純物に相当する重量パーセンテージは非常に小さい。存在する場合、高分子量不純物は、所望MWピークより前に溶離する小さなショルダーとして観察される。クロマトグラムは、未精製P407の2ロットのHWMの含有量を示している。

【図15】図12の一部の拡大

【図16】SECにより分析したPEG標準品の分子量の校正曲線。

【図17】累積分子量分布。

【図18】1%P407試料と比較した、ブランクH₂O注入の場合の典型的CADクロマトグラム。

【図19】不純物を含むP407のRPLC-CADクロマトグラム、は、クロマトグラム内で「ゾーン」に分けられる。

【図20】凍結乾燥被験組成物A（表35のエントリー2）。

【図21】凍結乾燥被験組成物B（表35のエントリー3）。

【図 2 2】凍結乾燥被験組成物 C（表 3 5 のエントリー 4）。

【図 2 3】凍結乾燥被験組成物 D（表 3 5 のエントリー 5）。

【図 2 4】凍結乾燥被験組成物 E（表 3 5 のエントリー 6）。

【図 2 5】表 3 5 の再構成組成物 A（A 1）、B（B - 1）、C（C - 1）、D（F - 1）、及び E（G - 1）。

【図 2 6】凍結乾燥前後の液体プラセボ中のアルデヒド含有量。

【発明を実施するための形態】

【0086】

いくつかの態様では、本開示は、特に、1つ以上の耳治療薬（例えば、CHIR99021 及びバルプロ酸ナトリウム）とゲル化剤（例えば、ポロキサマー 407）とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供する。

10

【0087】

いくつかの態様では、本開示は、1つ以上の耳治療薬（例えば、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩及びバルプロ酸ナトリウムまたはその薬学的に許容される塩）とゲル化剤（例えば、ポロキサマー）とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供する。

【0088】

いくつかの態様では、本開示は、1つ以上の耳治療薬（例えば、LY2090314 またはその薬学的に許容される塩及びバルプロ酸ナトリウムまたはその薬学的に許容される塩）とゲル化剤（例えば、ポロキサマー）とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供する。

【0089】

いくつかの態様では、本開示は、ゲル化剤（例えば、ポロキサマー）と式（I）の化合物（例えば、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩等の HDAC 阻害剤）とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供する。

20

【0090】

いくつかの態様では、本開示は、1つ以上の耳治療薬（例えば、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩、及びバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩）を含む医薬組成物を提供し、増大濃度の、1つ以上の耳治療薬のうち的一方（例えば、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩）は、内耳における1つ以上の耳治療薬の他方（例えば、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩）のレベルを増大させる。

【0091】

いくつかの態様では、本開示は、特定の純度のゲル化剤（例えば、ポロキサマー）と、特定の濃度の1つ以上の耳治療薬（例えば、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩）とを含む医薬組成物を提供する。

30

【0092】

いくつかの態様では、本開示は、1つ以上の耳治療薬（例えば、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩及びバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩）とゲル化剤（例えば、ポロキサマー）とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供し、ここで、かかる組成物は、追加の増量剤を含まない。

【0093】

いくつかの態様では、本開示は、1つ以上の耳治療薬（例えば、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩及びバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩）とゲル化剤（例えば、ポロキサマー）とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供し、ここで、かかる組成物は、抗酸化剤を含まない。

40

【0094】

いくつかの態様では、本開示は、本開示の医薬組成物を調製する方法を提供する。

【0095】

いくつかの態様では、本開示は、（a）ゲル化剤（例えば、ポロキサマー）と1つ以上の耳治療薬（例えば、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩）とを含む溶液を有するステップと、（b）1つ以上の耳治療薬（例えば、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩）の溶液を加えるステップとを含む、医薬組成物を調製するための方法を

50

提供する。

【0096】

いくつかの態様では、本開示は、医薬組成物を凍結乾燥するための方法を提供する。

【0097】

いくつかの態様では、本開示は、1つ以上の耳治療薬（例えば、CHIR99021及びバルプロ酸ナトリウム）と、ゲル化剤（例えば、ポロキサマー407、及びトリブロック重合体を含めた他のポリエチレンオキシド-ポリプロピレンオキシドブロック共重合体）または他の熱可逆性ゲル化剤（「熱硬化性」ゲル化剤とも呼ばれる）、例えば、ポリ乳酸（PLA）-ポリエチレンオキシドブロック共重合体等（PEO-PLA-PEOトリブロック共重合体を含む）とを含む、医薬組成物（例えば、凍結乾燥前医薬組成物）を提供する。

10

【0098】

いくつかの態様では、本開示は、本開示の医薬組成物を加工して凍結乾燥医薬組成物（例えば、本開示の医薬組成物）を形成する方法を提供する。

【0099】

いくつかの態様では、本開示は、1つ以上の耳治療薬（例えば、CHIR99021及びバルプロ酸ナトリウム）とゲル化剤（例えば、ポロキサマー407）とを含む再構成溶液を提供する。

【0100】

いくつかの態様では、本開示は、ポロキサマー407と、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩と、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供する。

20

【0101】

いくつかの態様では、本開示は、ポロキサマー407と、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩と、2-ヘキシル-5-ペンチン酸またはその薬学的に許容される塩（例えば、ナトリウム2-ヘキシル-5-ペンチン酸）とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供する。

【0102】

いくつかの態様では、本開示は、ポロキサマー407と、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩と、リノール酸またはその薬学的に許容される塩（例えば、リノール酸ナトリウム）とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供する。

30

【0103】

いくつかの態様では、本開示は、ポロキサマー407と、LY2090314またはその薬学的に許容される塩と、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供する。

【0104】

いくつかの態様では、本開示は、ポロキサマー407と、AZD1080またはその薬学的に許容される塩と、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供する。

【0105】

いくつかの態様では、本開示は、ポロキサマー407と、GSK3 XXIIまたはその薬学的に許容される塩と、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供する。

40

【0106】

いくつかの態様では、本開示は、ポロキサマー407と、化合物I-7またはその薬学的に許容される塩と、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供する。

【0107】

いくつかの態様では、本開示は、ポロキサマー407と、化合物I-1またはその薬学的に許容される塩と、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩（例えば、バルプロ酸ナ

50

トリウム) とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供する。

【0108】

いくつかの態様では、本開示は、ポロキサマー407と、化合物I-3またはその薬学的に許容される塩と、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供する。

【0109】

いくつかの態様では、本開示は、ポロキサマー407と、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供する。

【0110】

いくつかの態様では、本開示は、ポロキサマー407と、濃度が少なくとも約120mg/mlのバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）と、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩とを含む、鼓室内注入に好適な医薬組成物を提供する。

【0111】

いくつかの態様では、本開示は、少なくとも85重量%の、平均分子量が約7250超であるポロキサマー407と、120mg/ml超の濃度のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）と、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組成物を提供する。

【0112】

いくつかの態様では、本開示は、ポロキサマー407と、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）と、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供し、かかる組成物は、追加の増量剤を含まない。

【0113】

いくつかの態様では、本開示は、ポロキサマー407と、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）と、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩とを含む凍結乾燥医薬組成物を提供し、かかる組成物は、抗酸化剤を含まない。

【0114】

いくつかの態様では、本開示は、(a) ポロキサマー407と、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）とを含む水溶液を有するステップと、(b) DMSOと、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩とを含む溶液を加えるステップとを含む、医薬組成物を調製するための方法を提供する。

【0115】

いくつかの態様では、本開示は、ポロキサマー407と、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）と、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組成物を凍結乾燥するための方法を提供し、かかる方法は、以下を含む。

【0116】

(a) 医薬組成物を提供すること、(b) 組成物を凍結乾燥することを、(i) 凍結乾燥機内の温度を0.5℃/分の速度で-45℃まで下げ、その後、それを-45℃で3時間保持すること、(ii) 80mTorrの真空を適用すること、(iii) 80mTorrの真空下、温度を-30℃まで(0.5℃/分の速度で) 上げ、それを-30℃で15時間保持すること、(iv) 温度を15℃まで(0.5℃/分の速度で) 上げること、及び/または(v) 80mTorrの真空下、温度を15℃で20時間保持すること、によって行うこと、ならびに(c) 凍結乾燥医薬組成物を得ること。

【0117】

いくつかの態様では、本開示は、ポロキサマー407と、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）と、CHIR99021またはその薬学

10

20

30

40

50

的に許容される塩とを含む医薬組成物を凍結乾燥するための方法を提供し、かかる方法は、以下を含む。

【0118】

(a) 医薬組成物を提供すること、(b) 組成物を凍結乾燥することを、(i) 凍結乾燥機内の温度を約0.5℃/分の速度で約-45℃まで下げ、その後、それを約-45℃で約3時間保持すること、(ii) 約80mTorrの真空を適用すること、(iii) 約80mTorrの真空下、温度を約-30℃まで(約0.5℃/分の速度で)上げ、それを約-30℃で約15時間保持すること、(iv) 温度を約15℃まで(約0.5℃/分の速度で)上げること、及び/または(v) 約80mTorrの真空下、温度を約15℃で約20時間保持すること、によって行うこと、ならびに(c) 凍結乾燥医薬組成物を得ること。

10

【0119】

再構成時間の改善

【0120】

医薬組成物を提供する方法は、乾燥または非水和形態、例えば、錠剤として提供することであり、理由は、この形態が典型的には、組成物が製造されてから組成物が投与されるまでの間に経過し得る有用な期間、組成物中の薬学的に活性な成分(複数可)を安定にするためである。薬学的に活性な成分(複数可)は通常、乾燥組成物中では、晒され得る期間にわたり、様々な条件(温度、湿度等)において安定である。

【0121】

しかしながら、溶液またはゲルとして投与される医薬組成物の場合、組成物中の薬学的に活性な成分(複数可)が溶液中で長期間安定ではなく分解し始める場合があり、そのため分解の問題が生じることから、製造から投与までの時間が重要な課題となる。本発明者らは、この分解の問題について、例えば、製造から投与までの間の有用な期間の安定性を改善するために医薬組成物を凍結乾燥することにより対処した。

20

【0122】

組成物の成分が、溶液中に溶解するのが遅い(すなわち、難溶性である)場合、分解の問題はさらに悪化し得る。例えば、成分が溶液中に溶解するまでに要する時間が長時間の場合、分解が起こり得る。さらに、長時間経過するにつれ成分が溶液中で沈殿し得る。成分(複数可)が難溶性でもあるこの状況では、組成物の凍結乾燥により分解の問題が必ずしも解決されるわけではなく、その理由として、組成物には2つの過程があり、1つは組成物が製造される過程、もう1つは組成物が再構成される過程であるが、その場合、組成物は長期間溶液の形態にあり、これは成分の分解をもたらし得る。組成物を製造するための長期間は、これが管理された環境で行われ得ることから許容され得るが、凍結乾燥医薬組成物を再構成するためにかかる長期間は、これが典型的には組成物が投与される直前に、様々な異なり得、しかも管理することができない環境、例えば、医療環境において行われると考えられることから、常に实际的というわけではない。したがって、安定であり、かつ許容される時間尺度で再構成する凍結乾燥組成物を製造できることの必要性が存在する。

30

【0123】

本開示は、上記の問題に対する解決策を提供する。驚くべきことに、ゲル化剤と有機酸の塩とを含む凍結乾燥組成物は、凍結乾燥前のその構成部分が溶解するのに要する時間よりも、より速やかに再構成する(すなわち、溶液中に溶解する)ことが発見された。このことは、組成物を製造し、凍結乾燥して安定な組成物を生産し、保管し、その後、投与前にすばやく再構成することができることを意味する。また、凍結乾燥組成物の成分は、溶液形態の組成物とは異なり長期間安定であることが示されている。したがって、本開示は、例えば、凍結乾燥前のその構成部分と比べて、再構成時間が改善された組成物を提供すること。一実施形態では、本開示は、凍結乾燥しない(例えば、非凍結乾燥粉末、結晶または他の形態としての)その構成部分と比べて、再構成時間が改善された組成物を提供すること。

40

【0124】

50

問題に対する解決策を非限定的な例で例示する。例えば、ポロキサマーと、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩とを含む凍結乾燥組成物は、凍結乾燥ポロキサマー単独または粉末ポロキサマー（すなわち、非凍結乾燥ポロキサマー）よりも約3倍速く再構成することができる。この結果は予期しなかったことであり、医薬組成物の速い再構成を可能にする。速い再構成時間は、組成物を新たに調製することが実際的ではない場合、または組成物が再構成するのを長期間待機することは、例えば、これが組成物の成分の分解を引き起こすと考えられることから実際的ではない場合に、特に有用である。

【0125】

耳治療薬の透過増大

【0126】

内耳、特に蝸牛への医薬組成物の送達は、多くの場合、蝸牛（及び、特にコルチ器）への医薬組成物の拡散及び／または透過に依存する。したがって、蝸牛及び／またはコルチ器への透過を増大させることが望ましく、また、この時点より前の組成物の分解を回避すること、及び／または耳治療薬（複数可）が、蝸牛またはコルチ器に送達される前に溶液中に沈殿するのを回避することが望ましい。

【0127】

したがって、耳用薬剤（複数可）がより効果的に蝸牛（及びコルチ器）内に拡散及び／または透過する医薬組成物が必要とされている。

【0128】

本発明は、上記の問題に対する解決策を提供する。驚くべきことに、高濃度の、本明細書で式（I）により定義されるような有機酸、例えば、バルプロ酸、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、蝸牛における耳治療薬（複数可）のレベルを増大させることが発見された。

【0129】

問題に対する解決策を非限定的な例で例示する。例えば、CH99021またはその薬学的に許容される塩と、増大量、例えば、100mg/mL超のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組成物は、投与後、蝸牛で見出されるCH99021のレベルの非線形的な増大をもたらす。例えば、組成物中のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の量を約50%増加させると、蝸牛におけるCHIR99021の50%をはるかに超える増大をもたらすことができる。蝸牛におけるCHIR99021の増大は4〜14倍の範囲になり得る。さらに、組成物中の増大濃度のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩は、蝸牛におけるバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度を少なくとも1桁増大させることができる。この結果は、予期しなかったことであり、指向が困難で、かつアクセスが困難な耳の部分への薬学的活性薬剤（複数可）の送達改善を可能にする。

【0130】

精製ポロキサマー

【0131】

いくつかの例では、本発明は、ポロキサマーを含む、溶液形態の医薬組成物について記載する。ポロキサマーは、組成物中に特定の濃度で溶解させた場合、組成物に、ある特定の粘度及び／またはある特定のゲル化温度等の様々な特性を付与する場合がある。いくつかの例では、本発明では、体温程度まで加熱された場合に不動性のゲルを形成するよう、粘度のある医薬組成物を必要とする。

【0132】

組成物中にさらなる成分（複数可）を特定の濃度（複数可）で含めると、体温程度まで加熱された場合に不動性ゲル形成能が損なわれるような状態で組成物の粘度及び／またはゲル化が乱される場合がある（例えば、ゲルが熱可逆性ゲルの場合）。したがって、組成物が許容でき、かつ、使用に好適な物理的特性が保持され得る、さらなる成分（複数可）、例えば、治療用成分（複数可）の濃度（複数可）には上限があり得る。したがって、増大量のさらなる成分（複数可）、例えば、治療用成分（複数可）を有すると同時に、医薬組

10

20

30

40

50

成物を製造するためにゲル化特性が維持される医薬組成物を提供する必要性がある。

【0133】

本発明は、上記の問題に対する解決策を提供する。驚くべきことに、医薬組成物の製造前にポロキサマーを精製することにより、組成物のゲル化特性を維持したまま他の成分（複数可）の濃度増大が許容可能になることが発見された。例えば、精製ポロキサマーを含む組成物は、増大濃度のイオン成分、例えば、有機酸の塩等を許容することができる。ポロキサマーの精製により可能になる成分（複数可）濃度の増大により、組成物の他の特性に悪影響を及ぼすことなく治療用成分の濃度増大を達成することが可能になる。精製ポロキサマーは、番号付き実施形態及び実施例に開示されるものを含め、本明細書に記載される方法及び／または手段のうちのいずれかにより、どの組み合わせによっても調製または特徴付けを行うことができる。

10

【0134】

問題に対する解決策を非限定的な例で例示する。例えば、ポロキサマー407を含む医薬組成物は、特定のゲル化温度を有する。いくつかの例では、組成物は、体温程度でゲルを形成することが望ましい。しかしながら、組成物中の他の成分により、組成物がゲルを形成する温度が乱され得る。ポロキサマー407を含み、ポロキサマー407が精製されていない特定の組成物の場合、約80mg/mLの濃度のバルプロ酸ナトリウムを達成することができる。80mg/mLより高い濃度では、ゲル化温度が乱れる可能性があり、ゲル化温度等の組成物の望ましい特徴が損なわれる。意外にも、精製ポロキサマー407を含む医薬組成物の場合、約80mg/mLを超える濃度のバルプロ酸ナトリウムを達成することができ、同時に、望ましいゲル化温度が維持される。

20

【0135】

ゲル組成物は保管または分布に好適ではないことが多いため、ゲル組成物は、本明細書に記載されるように凍結乾燥され得る。したがって、それらの凍結乾燥組成物は、治療用成分等のさらなる成分（複数可）を、他の場合（例えば、未精製ポロキサマーを含む場合）に可能な濃度よりも高い濃度で有し、同時に、再構成した際に好ましいゲル特性を保持する。例えば、ゲルが所定量の水を含有する場合、そのゲルから作られた凍結乾燥組成物によりいくつかの利点が提供される。例えば、そのような凍結乾燥組成物は、例えば、同量または同様の所定量の水を用いて再構成され、さらなる成分（複数可）のレベル増大にもかかわらず、ゲル特性を保持している本明細書に開示される組成物が提供され得る。

30

【0136】

したがって、本発明の一態様は、本明細書に開示されるようなVPA、またはその薬学的に許容される塩を増大量にて有する、ポロキサマーを含む組成物である。そのような実施形態では、VPA、またはその薬学的に許容される塩の増大レベルを達成する1つの方法は、本明細書に開示されるようにポロキサマーを精製することである。これらの態様では、組成物は、例えば、凍結乾燥しても水で再構成してもよい。

【0137】

追加増量剤不含

【0138】

多糖類等の追加の増量剤は典型的に、凍結乾燥組成物の形態管理を助けるために凍結乾燥前に医薬組成物に加えられる。多糖類等の追加の増量剤は、凍結乾燥生成物に改善された特徴を付与するために、組成物を凍結乾燥する前に組成物に加えることができる。例えば、かかる特徴は、凍結乾燥生成物の改善形態のケーキ形態であり得る。また、凍結乾燥ケーキが多孔質である場合、体積が大きく、及び／またはふわふわしたケーキであることも都合がよい。組成物がそれを必要とする対象に投与されることから、好適な凍結乾燥医薬組成物を提供する必要性と釣り合いを取って、成分が最小限の医薬組成物を提供する必要性がある。

40

【0139】

本発明は、上記の問題に対する解決策を提供する。驚くべきことに、本発明の凍結乾燥組成物は、組成物が追加の増量剤を含まない場合であっても首尾よく凍結乾燥できることが

50

発見された。

【0140】

抗酸化剤不含

【0141】

多くの医薬組成物は、長期間にわたる組成物の安定性を高めるために抗酸化剤を含む。典型的には、組成物が、他の成分とさらに反応し得る反応種を含有するかまたは経時的に分解してそれらを生成することにより、組成物安定性に影響を与える場合に抗酸化剤が必要とされる。アルデヒド官能基を含有する組成物中の種は、例えば、望ましくない酸化還元経路を介して反応する等の反応種であり得、これが他の成分の分解を引き起こす場合がある。したがって、抗酸化剤を含めることで、酸化還元経路を阻害して組成物の安定性を増大させ得る。組成物がそれを必要とする対象に投与されることから、安定な医薬組成物を提供する必要性と釣り合いを取って、成分が最小限の医薬組成物を提供する必要性がある。

10

【0142】

本発明は、上記の問題に対する解決策を提供する。驚くべきことに、ポロキサマーを含む本開示の凍結乾燥組成物は、ポロキサマー成分が分解してアルデヒドを生成し得るにもかかわらず、組成物が抗酸化剤を含まない場合でも安定であることが発見された。

【0143】

問題に対する解決策を非限定的な例で例示する。例えば、本開示の組成物は、分解してアルデヒドを生成し得るポロキサマーを含む。意外にも、本開示の組成物の凍結乾燥の際、凍結乾燥により実質的にすべてのアルデヒドが組成物から除去されること、及び／または一旦凍結乾燥した後はさらなるアルデヒドを生成しない組成物が得られることがわかった。この結果は、かかる組成物では抗酸化剤は不要であることを意味する。

20

【0144】

成分添加の順序

【0145】

溶液またはゲルとしての投与に好適な医薬組成物は典型的には水等の水性成分を含む。このことは多くの薬学的に許容される薬剤にとっては、それらが水溶液にやや不溶性であり得るために問題となる。さらに、活性物質は、溶解に長時間を要し、溶液中で沈殿し、及び／または溶液中で不安定であり得る。したがって、成分の完全性を維持しつつ、水溶液としての医薬組成物をより少ない時間で作製するさらなる方法を提供する必要性が存在する。

30

【0146】

本開示は、上記の問題に対する解決策を提供する。驚くべきことに、薬学的に許容される活性物質（複数可）を、非プロトン性極性溶媒の濃縮溶液の形態で水性成分に加えると、薬学的に許容される薬剤（複数可）が水溶液に可溶化されている医薬組成物が得られることが発見された。重要なことに、組成物を形成するのに要する時間は代替的な添加順序と比較して短縮され、潜在的に不安定な任意の成分が溶液中にある時間が最小限に抑えられる。

【0147】

問題に対する解決策を非限定的な例で例示する。例えば、CHIR99021は水溶液への低溶解性を示し得、CHIR99021またはその塩を溶解するのに大量の水溶液と長時間を要する場合は製造が特に問題となる。しかしながら、CHIR99021を非プロトン性極性溶媒に事前に溶解し、その溶液を組成物の水性成分に加えることで、CHIR99021は水系に首尾よく溶媒和する。この結果は、これが比較的短い時間尺度で起こること、CHIR99021の沈殿をもたらさないこと、スケールアップがしやすいこと、及び再現性があることから、予期していなかったことである。この結果は、以前は得がたかった組成物の生成がこれによって可能になることから、有用である。

40

【0148】

凍結乾燥方法

50

【0149】

医薬組成物を凍結乾燥して、多孔質ケーキ等の許容される形態の凍結乾燥生成物を生産することは困難であり得る。多くの要因が方法の結果に影響を与え、それらの要因は、広範にわたる変動の影響を受けやすい。例えば、温度、温度変化率、圧力、ならびに様々な温度及び／または圧力の持続時間はすべて、慎重な考慮を要する。したがって、ある方法により好適な凍結乾燥生成物を得ることは決して小さな試みではなく、より多くの凍結乾燥方法を提供する必要がある。

【0150】

本開示は、上記の問題に対する解決策を提供する。驚くべきことに、特定の方法により、好適な凍結乾燥組成物が凍結乾燥ケーキの形態で得られることが発見された。例えば、本開示の凍結乾燥方法は、緩和な条件で済み、市販の凍結乾燥機で達成可能であり、良好な特徴を有する凍結乾燥生成物が得られること、例えば、生成物ケーキが多孔質であることから、特に都合がよい。

10

【0151】

耳治療薬

本明細書で使用される場合、用語「耳治療薬」とは、耳に関連する疾患（例えば、メニエール病、難聴、前庭系の疾患、めまい、耳の炎症、または耳の感染症）またはその疾患と関連する（例えば、その疾患をもたらすかまたはそれに起因する）病態を治療または予防することができる薬剤を指す。

【0152】

いくつかの実施形態では、耳治療薬は、難聴治療剤である。

20

【0153】

本明細書で使用される場合、用語「難聴治療剤」とは、難聴または難聴に関連する（例えば、難聴を引き起こすかもしくは発症する、またはそれに起因する）病態を治療または予防することができる薬剤を指す。

【0154】

いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬は、1つ以上の難聴治療剤である。

【0155】

いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬（例えば、難聴治療剤）は、難聴に関連する1つ以上の生物学的経路及び／または生物学的標的の調節剤である。調節剤の各々は、独立して、1つ以上の生物学的経路及び／または生物学的標的の、アゴニスト（例えば、活性化剤）もしくはアンタゴニスト（例えば、阻害因子）であり得る。いくつかの実施形態では、調節剤のうち1つ以上は、1つ以上の生物学的経路及び／または生物学的標的の活性を増大させるかまたは活性化する薬剤である。いくつかの実施形態では、調節剤のうち1つ以上は、1つ以上の生物学的経路及び／または生物学的標的の活性を低下または消失させる薬剤である。

30

【0156】

いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬（例えば、難聴治療剤）は、Wnt経路アゴニスト、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤、Dkk1阻害剤、アキシン阻害剤、SFRP1阻害剤、骨形成タンパク質（BMP）阻害剤、ベータ-カテニンアゴニスト、サイクリンD1活性化剤、RESTコリプレッサー1（COREST）阻害剤、NOTCHアゴニスト、TGFBeta阻害剤、cAMP応答配列結合タンパク質（CREB）活性化剤、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）活性化剤、CDK阻害剤、PI3K-AKT活性化剤、PI3K-AKT阻害剤、PTEN阻害剤、ATOH1アゴニスト、ATOH1アンタゴニスト、POU4F3アゴニスト、POU4F3アンタゴニスト、GFI1アゴニスト、GFI1アンタゴニスト、ERK/MAPKアゴニスト、ERK/MAPKアンタゴニスト、FGFアゴニスト、FGFアンタゴニスト、γ-アミノ酪酸（GABA）、電位依存性Na⁺チャネルアンタゴニスト、イノシトール、PKCアゴニスト、PKCアンタゴニスト、FOXO阻害剤、FOXOアゴニスト、Kv3チャネルアンタゴニスト、p27Kip1阻害剤、IL-1β、N-メチル-D-アスパラギン酸（NM

40

50

D A) 受容体アンタゴニスト、NADPHキノン酸化還元酵素1、ガンマセクレターゼ阻害剤、ガンマセクレターゼ活性化剤、NK1受容体アンタゴニスト、NK1受容体アゴニスト、AMPA受容体アゴニスト、AMPA受容体アンタゴニスト、Toll様受容体(TLR)アゴニスト、Toll様受容体(TLR)アンタゴニスト、ヒスタミンH4受容体アゴニスト、H4受容体アンタゴニスト、5-HT3受容体アゴニスト、5-HT3受容体アンタゴニスト、Oct4活性化剤、Sox2活性化剤、Sox17誘導因子、Klf4誘導因子、cMyc活性化剤、ソニックヘッジホッグアゴニスト、ソニックヘッジホッグアンタゴニスト、上皮増殖因子(EGF)、インスリン様増殖因子(IGF)、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)、内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)、プロスタグランジンE(PGE)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、SMAD阻害剤、Sal14誘導因子、Gata4誘導因子、Gata6誘導因子、プロテアソーム阻害剤、レチノイン酸受容体アゴニスト、mTOR阻害剤、mTOR活性化剤、アスコルビン酸、2-ホスホールアスコルビン酸、KDM阻害剤、TTNPB、ニューロトロフィン3、DNA修飾酵素、LSD-1阻害剤、ニコチンアミド、サーチュイン、ヒストンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ヒストン脱メチル化酵素阻害剤、ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、DNMT阻害剤、p53阻害剤、p21阻害剤、AMPK活性化剤、Hippo活性化剤、Hippo阻害剤、YAP/TAZ阻害剤、Mst1/2阻害剤、CK1活性化剤、CK1阻害剤、Noggin、R-spondin 1、BET活性化剤、Sirt1活性化剤、Sirt1阻害剤、Sirt2活性化剤、Sirt2阻害剤、Sirt3活性化剤、Sirt3阻害剤、JMJD3阻害剤、DMNT阻害剤、Stat3阻害剤、LSD1阻害剤、活性プロスタグランジン、cAMP活性化剤、酸化的リン酸化脱共役剤、アルギニンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ALK4阻害剤、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ活性化剤、EGFR阻害剤、SHH阻害剤、VitD活性化剤、DOT1L阻害剤、甲状腺ホルモン、E box依存性転写活性化剤、及びタンパク質分解阻害剤からなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【0157】

いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬（例えば、難聴治療剤）は、有毛細胞再生剤及び／または耳保護剤である。

【0158】

いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬（例えば、難聴治療剤）は、表1～13に記載の薬剤とそれらの薬学的塩とからなる群から選択される。

【0159】

【表 1 - 1】

表 1

A Z D 1 0 8 0	p-アミノサリチル酸ナトリウム	G P - H L 1
G S K X X I I	オキシフェンブタゾン	Q P - H L - 3
L Y 2 0 9 0 3 1 4	デオキシコール酸	S E N S - 1 1 1
D M H 1	メトプリン	R-アザセトロンベシル酸塩
酪酸ナトリウム	ダサチニブ	S P I - 1 0 0 5
フェニル酪酸ナトリウム	テレ酸	アルファリボ酸
V o - o h p i c	P G E 2	アंकロド
S F 1 6 7 0	d m P G E 2	ゾニサミド
ラパマイシン	G W 9 6 6 2	2-ホスホ-1-アスコルビン酸
A I C A R	B M L - 2 8 4	ビタミンC
F o x y - 5	クロロキン	O c t 4
E P Z 0 0 4 7 7 7	Y H 2 4 9	S o x 2
S G C 0 9 4 4	カルバマゼピン	K l f 4
アナンドミド	ラモトリギン	c M y c
シンバスタチン	J a g - 1 残基の部分 1 8 8 ~ 0 4	B F 8 4 4
プラバスタチン	N-メチルヘメアンチジンクロリド (N-methyl hemeanthidine chloride)	E G F
アミノ-ビスホスホナート	ツバスタチンA	脳由来神経栄養因子 (B D N F)
A - 8 3 - 0 1	トリコスタチンA	ロシグリタゾン
6 1 6 4 5 2	パノビノスタット	B I X 0 1 2 9 4
S B 4 3 1 5 4 2	M S - 2 7 5	5-アザシチジン
X M U - M P - 1	アピシジン	レベルシン
W A Y - 2 6 2 6 1 1	フェブキソスタット	バルモルファミン
プルプロガリン	酪酸フェニル	S A G
エキシホン	M i R - 1 8 2 - 5 p	H h - A g 1 . 5
没食子酸	A U T 1	L D E 2 2 5
R G 1 0 8	A U T 3	S M E R 2 8
W A Y 3 1 6 6 0 6	A U T 0 0 0 6 3	P G D 2
H L Y 7 8	A M - 1 0 1	メトホルミン
リコリン	O A C 2	S 1 P
D 4 4 7 6	A M - 1 1 1	1-AA
P F - 4 8 0 0 5 6 7	L Y 3 0 5 6 4 8 0	U M 1 7 1 1 6

10

20

30

40

【0 1 6 0】

50

【表 1 - 2】

(R) - ロスコビチン	D z N e p	1 6 - ジメチル
P F - 6 7 0 4 6 4	P D 0 3 2 5 9 0 1	フォルスコリン
P F - 5 0 0 6 7 3 9	P S 4 8	Q S 1 1
T A 0 1	フルクトース 2	B I O
(R) - D R F 0 5 3	6 - ビスホスホナート	シクロパミン
T G 0 0 3	I M - 1 2	ニューロパチアゾール
I C 2 6 1	カシン	プルリポチン
(S) - C R 8	L Y 2 9 4 0 0 2	Y - 2 7 6 3 2
リルゾール	ドルソモルフィン	S K L 2 0 0 1
Y M 2 9 8 1 9 8	L D N 1 1 9 3 1 8 9	A S 1 8 4 2 8 5 6
J N J 1 6 2 5 9 6 8 5	クエルセチン	ニューロトロフィン 3
J N J 1 0 1 9 8 4 0 9	ペプチド P 1 3	A S 8 3 5 1
L Y 4 5 6 2 3 6	E P I - 7 4 3	S J 4 0 3
フルナリジン	ビンセリノン	T C - E 5 0 0 2
D A P T	E P I - 5 8 9	トラニルシプロミン
L Y 4 1 1 5 7 5	チオ硫酸ナトリウム	S U 1 6 F
M D L 2 8 1 7 0	R O 4 9 2 9 0 9 7	G S K 2 8 7 9 5 5 2
S C 1	コンカナバリン A	G S K - L S D 1
S U 5 4 0 2	シプロフロキサシン	C B B 1 0 0 7
セルメチニブ (A Z D 6 2 4 4)	デキサメタゾン	3 T F A
メトトレキサート	ベタメタゾン	S P - 2 5 0 9
ピリメタミン	O R C - 1 3 6 6 1	ノギン
トリメトトレキサート	ベタヒスチン	R - スポンジン 1
ノラトレキセド	H P N - 0 7	バルプロ酸
ラルチトレキセド	N H P N - 1 0 1 0	
6 - メルカプトプリン	ガシクリジン	
レチノイン酸	B D N F	
T T N P B	N - アセチルシステイン	
アザチオプリン	P F - 0 4 9 5 8 2 4 2	

10

20

30

【 0 1 6 1 】

40

50

【表 2】

表 2

DZNe p	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
プロスタグランジンE2	エタクリジン
フォルスコリン	メトホルミン
DNP	SGC0946
RSC133	EPZ004777
LY-364947	OAC2
AMI-5	ロボチニキン (Robotinikin)
AMI-1	XMU-MP-1
化合物B4 (TGFB-R1)	メトホルミン
PS48	SGC0946
5-アザ-2'-デオキシシチジン	EPZ004777
ロシグリタゾン	OAC2
A-83-01	ロボチニキン
TTNPB	シクロパミン
{2-メチル-4-{{4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-チアゾリル}メチルチオ}フェノキシ}-酢酸	
ゲフィチニブ	3, 3, 5 トリヨード-L-チロニン
シクロパミン	IBS008738
カルシトリオール	エタクリジン
プロスタグランジンE2	CAY10591
化合物B4 (TGFB-R1)	SRT1720
AMI-1	CAY10602
AMI-5	EX-527
フォルスコリン	AGK2
AZD5438	テノビン-6
5-アザ-2'-デオキシシチジン	シルチノール
RSC133	(+)-JQ1
DZNe p	GSK-J4

【0162】

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3

化合物	標的
CHIR-98023	GSK-3 β
CHIR-99021	GSK-3 β
CHIR-99030	GSK-3 β
ヒメニアルジシン	GSK-3 β
デブロモヒメニアルジシン	GSK-3 β
ジブロモカンテレリン (dibromocantharelleline)	GSK-3 β
メリジアニンA	GSK-3 β
アルステルパウロン	GSK-3 β
カザパウロン (cazapaullo ne)	GSK-3 β
アロイシンA	GSK-3 β
NSD693868 (1H-ピラゾロ [3, 4-b] キノ キサリン-3-アミン)	GSK-3 β
インジルビン-3-オキシム (インジルビン-3'-モノオキシ ム; 3-[1, 3-ジヒドロ-3-(ヒ ドロキシイミノ)-2H-インドール -2-イリデン]-1, 3-ジヒドロ -2H-インドール-2-オン)	GSK-3 β
A1070722 (1-(7-メトキシキノリン-4- イル)-3-[6-(トリフルオロメ チル)ピリジン-2-イル]尿素)	GSK-3 β
L803	GSK-3 β
L803-mts	GSK-3 β
TDZD8	GSK-3 β
NP00111	GSK-3 β
HMK-32	GSK-3 β
マンザミンA	GSK-3 β
パリヌリン	GSK-3 β
トリカンチン (Tricant in)	GSK-3 β
IM-12 (3-(4-フルオロフェニルエチル アミノ)-1-メチル-4-(2-メ チル-1H-インドール-3-イル) -1H-ピロール-2, 5-ジオン)	GSK-3 β

【0163】

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

NP031112	GSK-3 β
NP00111	GSK-3 β
NP031115	GSK-3 β
VP2.51	GSK-3 β
VP2.54	GSK-3 β
VP3.16	GSK-3 β
VP3.35	GSK-3 β
HLY78 (4-エチル-5, 6-ジヒドロ-5-メチル-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-j]フェナントリジン、4-エチル-5-メチル-5, 6-ジヒドロ-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-j]フェナントリジン)	アキシン
WAY-262611 ((1-(4-(ナフタレン-2-イル)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタンアミン))	Dickkopf-1 (DKK1)
BHQ880	DKK1
NCI8642	DKK1
ガロシアニン色素	DKK1
化合物3~8 (Moore et al., J. Med. Chem., 2009; 52:105)	分泌性frizzled関連タンパク質1 (sFRP-1)
WAY-316606	sFRP-1

10

20

30

【0164】

【表 4】

表 4

化合物	標的
A01 (Cao et al., Scientific Reports, 2014; 4:4965)	SMD1/5/8
A17 (Cao et al., Scientific Reports, 2014; 4:4965)	SMD1/5/8

40

【0165】

50

【表 5】

表 5

化合物	標的
セリバスタチン (Baycol; Lipobay)	p 2 7 K i p 1
アルステルパウロン 2-シアノエチル	p 2 7 K i p 1
S J 4 0 3	p 2 7 K i p 1

10

【0166】

【表 6】

表 6

化合物	標的
化合物 A (図 7 を参照のこと)	A t o h 1
化合物 B (図 7 を参照のこと)	A t o h 1
化合物 C (図 7 を参照のこと)	A t o h 1
1-アザケンパウロン (ピリド [3', 2' : 2, 3] アゼピ ノ [4, 5-b] インドール-6 (5 H)-オン, 9-ブromo-7, 12- ジヒドロ-)	A t o h 1
2-(N)-ベンジルエリプチセン (2 -(N)-benzyl ellipti cene)	A t o h 1

20

【0167】

【表 7】

表 7

化合物	標的
Delta/Serrate/Lag -2 ペプチド	N o t c h 受容体

30

【0168】

40

50

【表 8 - 1】

表 8

化合物	標的
ポリノスタット (rINN; スベラニロヒドロキサム酸; スベロイラニリドヒドロキサム酸; SAHA (スベロイル+アニリド+ヒドロキサム酸の略); N-ヒドロキシ-N'-フェニルオクタンジアミド; ゴリンザ (登録商標))	HDACクラスI (HDAC1、2、3、及び8) 及びHDACクラスII (IIa: HDAC4、5、7、及び9; IIb: 6及び10)
トリコスタチンA (TSA; (2E, 4E, 6R)-7-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-N-ヒドロキシ-4, 6-ジメチル-7-オキソ-2, 4-ヘプタジエンアミド)	HDACクラスI (HDAC1、2、3、及び8) 及びHDACクラスII (IIa: HDAC4、5、7、及び9; IIb: 6及び10)
ベリノスタット (PXD101; Beleodaq)	HDAC
バルプロ酸 (VPA; バルプロ酸ナトリウム; 2-プロピルペンタン酸ナトリウム)	HDAC
FK228 (デブシペプチド; FR901228; ロミデプシン; シクロ[(2Z)-2-アミノ-2-ブテノイル-L-バリル-(3S, 4E)-3-ヒドロキシ-7-メルカプト-4-ヘプテノイル-D-バリル-D-システイニル]、環状(3-5)ジスルフィド)	HDACクラスI (HDAC1、2、3、及び8)、HDAC4、及びHDAC6
酪酸ナトリウム (ブタン酸ナトリウム塩; NaB)	HDAC
LMK235 (N-[[6-(ヒドロキシアミノ)-6-オキソヘキシル]オキシ]-3, 5-ジメチルベンズアミド)	HDAC4及びHDAC5
スクリプタイド (N-ヒドロキシ-1, 3-ジオキソ-1H-ベンゾ[de]イソキノリン-2(3H)-ヘキサナミド)	HDAC
M344 (4-(ジェチルアミノ)-N-[7-(ヒドロキシアミノ)-7-オキソ	HDAC

10

20

30

40

【0169】

50

【表 8 - 2】

ヘブチル] ベンズアミド)	
SBHA (N, N' -ジヒドロキシオクタンジ アミド; スベル酸ビスヒドロキサマー ト)	HDAC 1 及び HDAC 3
CBHA (m-カルボキシケイ皮酸ビスヒドロ キサミド)	HDAC 1 及び HDAC 3
HMBA (ヘキサメチレンビスアセトアミド)	HDAC
ツバシン (N-[4-[(2R, 4R, 6S)- 4-[[[(4, 5-ジフェニル-2-オ キサゾリル) チオ] メチル]-6-[4 -(ヒドロキシメチル) フェニル]- 1, 3-ジオキサン-2-イル] フェ ニル]-N'-ヒドロキシオクタンジ アミド)	HDAC 6
4-フェニル酪酸ナトリウム (4-PB; フェニル酪酸ナトリウ ム; 4-フェニル酪酸、ナトリウム塩; 4-フェニル酪酸塩)	HDAC
MC 1568 (3-[5-(3-(3-フルオロフ ェニル)-3-オキソプロペン-1- イル)-1-メチル-1H-ピロール -2-イル]-N-ヒドロキシ-2- プロペンアミド)	HDAC クラス II a (HDAC 4、 5、7、及び 9)
化合物 9 (Mai et al., J. Med. Chem., 2005; 48:3344)	HDAC クラス II a (HDAC 4、 5、7、及び 9)
化合物 24 (Mai et al., J. Med. Chem., 2005; 48:3344)	HDAC クラス II a (HDAC 4、 5、7、及び 9)
TC-H 106 (N1-(2-アミノフェニル)-N 7-(4-メチルフェニル) ヘブタン ジアミド; ピメリン酸ジフェニルアミ ド 106 (Pimelic Diphenylamide 106))	HDAC クラス I (HDAC 1、2、 3、及び 8)
ピロキサミド (N-ヒドロキシ-N'-3-ピリジ	HDAC 1

10

20

30

40

【0170】

50

【表 8 - 3】

ニルオクタンジアミド	
NCH51 (PTACH; 2-メチルプロパンチ オ酸 S-[7-オキソ-7-[(4- フェニル-2-チアゾリル) アミノ] ヘプチル] エステル)	HDAC
NCH31	HDAC
PCI34051 (N-ヒドロキシ-1-[(4-メトキ シフェニル) メチル] -1H-インド ール-6-カルボキサミド)	HDAC8
チオフェンベンズアミド	HDAC1及びHDAC2
KD5170 (S-[2-[6-[[[4-[3-(ジ メチルアミノ) プロボキシ] フェニル] スルホニル] アミノ] -3-ピリジニ ル] -2-オキソエチル] エタンチオ 酸エステル)	HDACクラスI (HDAC1、2、 3、及び8) 及びHDACクラスII (IIa: HDAC4、5、7、及び 9; IIb: 6及び10)
TCS HDAC6 20b (2-メチルプロパンチオ酸-S- [(6S)-6-[[[1,1-ジメチル エトキシ] カルボニル] アミノ] -7 -オキソ-7-(トリシクロ[3.3. 1.1 ^{3,7}] デカ-1-イルアミノ) ヘプチル] エステル)	HDAC6
NSC3852 (5-ニトロソ-8-キノリノール)	HDAC
NSC69603	HDAC
NSC86371	HDAC
NSC305819	HDAC
CI994 (N-アセチルジナリン; アセチルジ ナリン; 4-(アセチルアミノ) -N -(2-アミノフェニル) ベンズアミ ド)	HDACクラスI
LAQ824	HDACクラスI
LBH589 (パノビノスタット; ファリーダック)	pan-HDAC
MS275 (SNDX-275; エンチノスタッ ト)	HDAC1~3
MGCD0103	HDAC1~8及び11

10

20

30

40

【0171】

50

【表 8 - 4】

(モセチノスタット)	
U F 0 1 0 (4-ブロモ-N'-プロチルベンゾヒ ドラジド)	HDAC 1 ~ 3
C p d 6 0	HDAC 1 ~ 3
ロミデブシン	HDAC 1 及び HDAC 2
MS-27-275	HDAC
NaBu (n-酪酸)	HDAC
トラボキシシン	HDAC
アピシジン (シクロ [(2S)-2-アミノ-8- オキシデカノイル-1-メトキシ-L -トリプトフィル-L-イソロイシル -(2R)-2-ピペリジincarボニ ル])	HDAC
デブデシン	HDAC
EX527 (6-クロロ-2, 3, 4, 9-テト ラヒドロ-1H-カルバゾール-1- カルボキサミド)	SIRT1
AGK2 (2-シアノ-3-[[5-(2, 5- ジクロロフェニル)-2-フラニル] -N-5-キノリニル-2-プロペン アミド)	SIRT2
AK7 (N-(3-プロモフェニル)-3- [(ヘキサヒドロ-1N-アゼピン- 1-イル)スルホニル]ベンズアミド)	SIRT2
SirReal2 (2-[(4, 6-ジメチル-2-ビリ ミジニル)チオ]-N-[5-(1- ナフタレニルメチル)-2-チアゾリ ル]アセトアミド)	SIRT2
サレルミド (N-[3-[(2-ヒドロキシ-1- ナフタレニル)メチレン]アミノ] フェニル]- α -メチルベンゼンアセ トアミド)	SIRT1 及び SIRT2
スプリトマイシン (1, 2-ジヒドロ-3H-ナフト	Sir2p (SIRT1の酵母の形態)

10

20

30

40

【0172】

【表 8 - 5】

[2, 1-b] ピラン-3-オン)	

【0173】

50

【表 9 - 1】

表 9

化合物	標的
MG 1 3 2 (Z-L L L-a l、Z-L e u-L e u-L e u-CHO; N-[(フェニルメトキシ) カルボニル] -L-ロイシル-N-[(1 S)-1-ホルミル-3-メチルブチル] -L-ロイシンアミド)	プロテアソーム
MG 2 6 2 (Z-L e u-L e u-L e u-B (OH) 2)	プロテアソーム
MG 1 1 5 (Z-L e u-L e u-N v a-CHO)	プロテアソーム
Z-L e u-L e u-P h e-CHO (Z-L L F-CH e)	プロテアソーム
N-アセチル-ロイシル-ロイシル-ノルロイシナール (A c-L e u-L e u-N l e-C HO)	プロテアソーム
N-アセチル-ロイシル-ロイシル-メチオナール (A c-L e u-L e u-M e t-C HO)	プロテアソーム
N-ベンジルオキシカルボニル-イソロイシル-γ-t-ブチル-グルタミル-アラニル-ロイシナール (Z-I l e-G l u (O t B u) -A l a-L e u-CHO)	プロテアソーム
N-ベンジルオキシカルボニル-ロイシル-ロイシル-ロイシナール (Z-L e u-L e u-L e u-CHO)、	プロテアソーム
N-ベンジルオキシカルボニル-ロイシル-ロイシル-チロシル α-ケトアルデヒド (Z-L e u-L e u-T y r-C O CHO)	プロテアソーム
N-ベンジルオキシカルボニル-ロイシル-ロイシル-フェニルアラナール	プロテアソーム

10

20

30

40

【0 1 7 4】

50

【表 9 - 2】

(N-benzylloxycarbonyl-leucyl-leucyl-phenylalanyl) (Z-Leu-Leu-Phe-CHO)	
N-ベンジルオキシカルボニル-ロイシル-ロイシル-ロイシルボロン酸 (Z-Leu-Leu-Leu-B(OH) ₂)	プロテアソーム
ボルテゾミブ (PS-341; ベルケイド; Neomib; Bortecad)	プロテアソーム
ラクタシスチン ((2R, 3S, 4R)-3-ヒドロキシ-2-[(1S)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-4-メチル-5-オキソ-2-ピロリジンカルボキシ-N-アセチル-L-システインチオエステル)	プロテアソーム
ジスルフィラム (アンタビュース及びアンタブス (Antabus))	プロテアソーム
エビガロカテキン-3-ガラクト (エビガロカテキンガラクト; EGCG)	プロテアソーム
サリノスポラミドA	プロテアソーム
カルフィルゾミブ (カイクプロリス)	プロテアソーム
エポキシマイシン	プロテアソーム
イキサゾミブ (Ninlaro; MLN2238)	プロテアソーム
イキサゾミブクエン酸エステル (MLN9708)	プロテアソーム
PS-341	プロテアソーム
V LX1500 (b-AP15)	プロテアソーム
クラスト-ラクタシスチンベータラク トン	プロテアソーム
グリオトキシ (アスペルギリン; (3R, 5aS, 6S, 10aR)-2, 3, 5a, 6-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-3-	プロテアソーム

10

20

30

40

【0175】

50

【表 9 - 3】

(ヒドロキシメチル) - 2 - メチル - 10H - 3, 10a - エピジチオピラジノ [1, 2 - a] インドール - 1, 4 - ジオン)	
AM114 (3, 5 - ビス - [ベンジリデン - 4 - ボロン酸] - 1 - メチルピペリジン - 4 - オン)	プロテアソーム
PSI (N - [(フェニルメトキシ) カルボニル] - L - イソロイシル - L - α - グルタミル - tert - ブチルエステル - N - [(1S) - 1 - ホルミル - 3 - メチルブチル] - L - アラニンアミド)	プロテアソーム
オプロゾミブ (ONX0912)	プロテアソーム
デランゾミブ (CEP-18770)	プロテアソーム
B18622	Huwei (E3 ユビキチンリガーゼ)
B18626	Huwei (E3 ユビキチンリガーゼ)

【0176】

10

20

30

40

50

【表 10-1】

表 10

化合物	標的
MLN4929 (ペボネジスタット)	Akt
API-2 (トリシリピン; NSC154020; TCN; 1, 5-ジヒドロ-5-メチル-1-β-D-リボフラノシル-1, 4, 5, 6, 8-ペンタアザアセナフチレン-3-アミン; Akt/プロテインキナーゼBシグナル伝達阻害剤-2)	Akt
API-1 (4-アミノ-5, 8-ジヒドロ-5-オキソ-8-β-D-リボフラノシル-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド)	Akt
GSK690693 (4-[2-(4-アミノ-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル)-1-エチル-7-[(3S)-3-ピペリジニルメトキシ]-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-4-イル]-2-メチル-3-ブチン-2-オール)	Akt
10-DEBC塩酸塩 (10-[4'-(N, N-ジエチルアミノ)ブチル]-2-クロロフェノキサジン塩酸塩)	Akt
FPA124 (ジクロロ[(2Z)-2-[(4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-3-イル)メチレン]ヒドラジンカルボチオアミド銅錯体)	Akt
SC66 ((2E, 6E)-2, 6-ビス(4-ピリジニルメチレン)シクロヘキサノン)	Akt
LY294002塩酸塩 (2-(4-モルホリニル)-8-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-4	PI3K

10

20

30

40

【0177】

50

【表 10-2】

ーオン塩酸塩)	
ウォルトマンニン	P I 3 K
P I 103	P I 3 K
クエルセチン (2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3,5,7-トリヒドロキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン)	P I 3 K及びPKC
PHT427 (4-ドデシル-N-1,3,4-チアジアゾール-2-イル-ベンゼンスルホンアミド)	A k t及びPDK1
GSK2334470 ([(3S,6R)-1-[6-(3-アミノ-1H-インダゾール-6-イル)-2-(メチルアミノ)-4-ピリミジニル]-N-シクロヘキシル-6-メチル-3-ピペリジンカルボキサミド])	PDK1
フィセチン (2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3,7-ジヒドロキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン)	P I 3 K、A k t
OSU03012 (2-アミノ-N-[4-[5-(2-フェナントレニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル]アセトアミド)	A k t及びPDK1
PIT1 (N-[[[(3-クロロ-2-ヒドロキシ-5-ニトロフェニル)アミノ]チオキソメチル]ベンズアミド])	A k t

10

20

30

【0178】

【表 11】

表 11

40

化合物	標的
AC102 (6-フルオロ-9-メチル-β-カルボリン; 6F9MβC)	CREB

【0179】

50

【表 12-1】

表 12

化合物	標的
LY411575 (LSN-411575; 化合物5; ベンゼンアセトアミド; N-[(1s) -2-[[[(7s)-6, 7-ジヒドロ -5-メチル-6-オキソ-5H-ジ ベンゾ[b, d]アゼピン-7-イル] アミノ]-1-メチル-2-オキソエ チル]-3, 5-ジフルオロ- α -ヒ ドロキシ-(α S)-); N2-[(2 S)-2-(3, 5-ジフルオロフェ ニル)-2-ヒドロキシエタノイル] -N1-[(7S)-5-メチル-6- オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-ジ ベンゾ[b, d]アゼピン-7-イル] -L-アラニンアミド)	γ -セクレターゼ
L-685458 ((5S)-(tert-ブトキシカル ボニルアミノ)-6-フェニル-(4 R)-ヒドロキシ-(2R)-ベンジ ルヘキサノイル)-L-ロイシ-L- フェニルアラニンアミド; LY-68 5458; GSI-X)	γ -セクレターゼ
DBZ (ジベンゾアゼピン; YO-0102 7; GSI-XX、デスヒドロキシ L Y-411575; N-[(1S)-2 -[[[(7S)-6, 7-ジヒドロ-5 -メチル-6-オキソ-5H-ジベン ゾ[b, d]アゼピン-7-イル]ア ミノ]-1-メチル-2-オキソエチ ル]-3, 5-ジフルオロベンゼンア セトアミド)	γ -セクレターゼ
MRK560 (N-[cis-4-[(4-クロロフ ェニル)スルホニル]-4-(2, 5 -ジフルオロフェニル)シクロヘキシ ル]-1, 1, 1-トリフルオロメタ ンスルホンアミド)	γ -セクレターゼ
MRK-003	γ -セクレターゼ

10

20

30

40

【0180】

50

【表 12-2】

MK-0752	γ-セクレターゼ
化合物W (CW; 3, 5-ビス (4-ニトロフェノキシ) 安息香酸) (Okochi et al., J. Biol. Chem., 2006; 281: 7890; Ford et al., J. Neurosci Meth., 2008; 168: 465-474)	γ-セクレターゼ
化合物E (GSI-XXI) (Olsauskas-Kuprys et al., Onco Targets Ther., 2013; 6: 943)	γ-セクレターゼ
BMS2289948 (4-クロロ-N-(2, 5-ジフルオロフェニル)-N-((1R)-{4-フルオロ-2-[3-(1H-イミダゾール-1-イル) プロピル] フェニル} エチル) ベンゼンスルホンアミド塩酸塩)	γ-セクレターゼ
BMS-433796 ((S)-2-((S)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセトアミド)-N-((S, Z)-3-メチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-ベンゾ[d][1, 2]ジアゼピン-5-イル) プロパンアミド)	γ-セクレターゼ
IN973	γ-セクレターゼ
フルルビプロフェン ビ((R)-フルルビプロフェン; タレンフルルビル; フルリザン; (R)-2-フルオロ-α-メチル [1, 1'-ビフェニル]-4-酢酸)	γ-セクレターゼ
JLK2, JLK4, JLK6, JLK7 (7-アミノ-4-クロロ-3-メトキシ-1H-2-ベンゾピラン)	γ-セクレターゼ
ベガセスタット (GSI-953; 5-クロロ-N-[(1S)-3, 3, 3-トリフルオロ	γ-セクレターゼ

10

20

30

40

【0181】

【表 12-3】

-1-(ヒドロキシメチル)-2-(トリフルオロメチル) プロピル]-2-チオフェンスルホンアミド)	
DFK167	γ-セクレターゼ
PF-0308414	γ-セクレターゼ

50

【0182】

【表13-1】

表13

化合物	標的
TTNBP (RO13-7410、アロチノイド 酸、AGN191183)	RAR
ATRA	RAR
9-cis RA	RAR
CD271 (6-(4-メトキシ-3-トリシ クロ[3.3.1.1 ³ ,7]デカ-1 -イルフェニル)-2-ナフタレンカ ルボン酸)	RAR
CD336	RAR
CD-394	RAR
CD437 (6-3-(1-アダマンチル)-4 -ヒドロキシフェニル)-2ナフトエ 酸) (6-(4-ヒドロキシ-3-トリシ クロ[3.3.1.1 ³ ,7]デカ-1 -イルフェニル)-2-ナフタレン カルボン酸)	RAR
CD666 (E)-4-(1-ヒドロキシ-1- (5,6,7,8-テトラヒドロ-5, 5,8,8-テトラメチル-2-ナフ チル)-2-プロペニル)安息香酸)	RAR
CD1530 (4-(6-ヒドロキシ -7-トリシクロ[3.3.1.1 ³ , 7]デカ-1-イル-2-ナフタレニ ル)安息香酸)	RAR
CD2019 (6-(3-(1-メチルシクロヘキ シル)-4-メトキシフェニル)-2 ナフトエ酸)	RAR
CD2247	RAR
CD2081	RAR
CD2314	RAR
CD2325 (4-[(E)-2-(3-(1-アダ マンチル)-4-ヒドロキシフェニル)	RAR

10

20

30

40

【0183】

50

【表 13-2】

ー1プロペニル]安息香酸)	
CD 2 4 2 5	R A R
CD 2 5 0 3	R A R
CD 2 6 6 5	R A R
BMS-270394 (BMS-189961のエナンチオマー) (3-フルオロ-4-[(R)-2-ヒドロキシ-2-(5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-アセチルアミノール-安息香酸)	R A R
BMS-189961 (3-フルオロ-4-[2-ヒドロキシ-2-(5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-アセチルアミノ]-安息香酸)	R A R
6-[3-(アダマンタン-1-イル)-4-(プロパー2-イニルオキシ)フェニル]ナフタレン-2-カルボン酸	R A R
5-[(E)-3-オキソ-3-(5, 5, 8, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロペニル]チオフエン-2-カルボン酸	R A R
パロパロテン (4[(1E)-2-[5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-3-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)-2-ナフタレニル]-エテニル]-安息香酸; R 6 6 7; CLM-001、RG 6 6 7)	R A R
CH-55 (4-[(E)-3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-フェニル)-3-オキソプロペニル]-安息香酸)	R A R
ドコサヘキサエン酸 (DHA; (4Z, 7Z, 10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸)	R X R
CD 3 2 5 4	R X R

10

20

30

40

【0184】

50

【表 13-3】

(3-[4-ヒドロキシ-3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-2-ナフトレニル)フェニル]-2-プロペン酸)	
9 cis-RA	RXR
3-cis-レチノイン酸 (アキュテイン; イソトレチノイン; 13-cis-レチノイン酸)	RXR
LG100754 ((2E, 4E, 6Z)-3-メチル-7-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-3-プロポキシ-3-ナフトレニル)-2, 4, 6-オクタトリエン酸)	RXR
SR11237 (BMS649; 4-[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフトレニル)-1, 3-ジオキソラン-2-イル]-安息香酸)	RXR
フルオロベキサロテン (2-フルオロ-4-[1-(5-, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-2-ナフトレニル)エテニル]安息香酸)	RXR
LGD1069 (4-[1-(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフトル)エテニル]安息香酸)	RXR
LG100268 (6-[1-(3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)シクロプロピル]ニコチン酸)	RXR
LG100754 (2E, 4E, 6Z)-3-メチル-7-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-3-プロポキシ-2-ナフトレニル)-2, 4, 6-オクタトリエン酸)	RXR

10

20

30

40

【0185】

50

【表 13-4】

化合物 1 ~ 11 (Wagner et al., J. Med. Chem., 2009; 52: 5950)	R X R
HX 630 (4-(7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-7, 7, 10, 10-テトラメチルベンゾ[b]ナフト[2,3-f][1,4]チアゼピン-12-イル-安息香酸)	R X R
HX 640	R X R
HX 600	R X R
TZ 335	R X R
アダパレン (6-(4-メトキシ-3-トリシクロ[3.3.1.1 ^{3,7}]デカ-1-イルフェニル)-2-ナフタレンカルボン酸、6-[3-(1-アダマンチル)-4-メトキシフェニル]-2-ナフトエ酸; CD-271; ディフェリン)	R X R
ベキサロテン (4-[1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-2-ナフタレニル)エテニル]安息香酸、LGD-1069; SR-11247; タルグレチン; TRG)	R X R
レチノイン酸 (ATRA; トレチノイン; ビタミン A 酸; all-trans-レチノイン酸)	R X R
4-[N-メタンスルホニル-N-(5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル)アミノ]安息香酸	R X R
6-[N-エチル-N-(3-イソプロポキシ-4-イソプロピルフェニル)アミノ]ニコチン酸 (NEt-3IP)	R X R
6-[N-エチル-N-(3-イソプロトキシ-4-イソプロピルフェニル)]	R X R

10

20

30

40

【0186】

50

【表 13-5】

アミノ]ニコチン酸 (NEt-3IB)	
PA024	RXR
AGN194204	RXR
CNX-013-B2	RXR
UAB30	RXR
IRX4204	RXR

10

【0187】

有毛細胞再生剤

開示されている任意の実施形態における1つ以上の耳治療薬は、以下の有毛細胞再生剤のうちの1つ以上であり得ると考えられる。

【0188】

有毛細胞再生剤は、有毛細胞の再生を促進する薬剤である。有毛細胞再生剤として単一薬剤を使用してよく、また薬剤の組み合わせにより有毛細胞再生機能が提供される場合もある。したがって、いくつかの実施形態では、有毛細胞再生剤は単一の薬剤である。他の実施形態では、有毛細胞再生剤は、薬剤の組み合わせである。特定のそのような実施形態では、薬剤の組み合わせを一緒に配合して単一組成物にしてよい。他の実施形態では、薬剤の組み合わせは別々に患者に提供され得る。

20

【0189】

有毛細胞再生剤は、蝸牛の感覚上皮内部の支持細胞の分化転換を刺激して有毛細胞を補充することにより有毛細胞の再生を促進し得る。別法として、またはさらに、有毛細胞再生剤は、蝸牛の感覚上皮の増殖反応を活性化し、それにより、続いて支持細胞に分化することのできる新たな細胞集団を提供し得る。

【0190】

いくつかの実施形態では、有毛細胞再生剤は、蝸牛支持細胞の増殖を刺激し、そこで増殖が刺激され、Lgr5（ロイシンリッチリピート含有Gタンパク質共役型受容体5）が発現する。しかしながら、有毛細胞再生剤が支持細胞の増殖を刺激しても、Lgr5の発現がほとんどないかまたはまったくない場合もある。いくつかの実施形態では、有毛細胞再生剤により、増殖した蝸牛細胞集団が産生される。いくつかの実施形態では、増殖した細胞は、Lgr5の発現に富んでいる（すなわち、開始時細胞集団と比較して、増殖した細胞集団はより大きい割合でLgr5を発現する）。

30

【0191】

Lgr5は、筋肉、胎盤、脊髄及び脳等の様々な組織にわたって発現され、特に、特定の組織の成体幹細胞のバイオマーカーとして発現される、GPCRのクラスA受容体タンパク質のメンバーである。Lgr5+幹細胞は、蝸牛に存在する感覚有毛細胞の前駆細胞である。したがって、Lgr5+蝸牛細胞集団を増加させることは、それによって、感覚有毛細胞に分化し得る前駆細胞集団が増加するため、有益である。

40

【0192】

いくつかの実施形態では、有毛細胞再生剤は、Wntアゴニスト及びエピジェネティックな調節剤である。本明細書に記載される任意のWntアゴニスト及びエピジェネティックな調節剤を使用してよい。

【0193】

いくつかの実施形態では、有毛細胞再生剤は、Wntアゴニスト及び2つ以上のエピジェネティックな調節剤である。本明細書に記載される任意のWntアゴニスト及びエピジェネティックな調節剤を使用してよい。

【0194】

いくつかの実施形態では、有毛細胞再生剤は、Wntアゴニスト単独である。Wntアゴ

50

ニストは、Wntアゴニスト及び／またはエピジェネティックな調節剤に関する治療であって、かかるWntアゴニストとエピジェネティックな調節剤の両方を患者に投与する、本明細書に開示される治療のいずれかに従って単独で使用され得る。これらの実施形態では、エピジェネティックな調節剤は含まれない。本明細書に記載される任意のWntアゴニストを使用してよい。特定のそのような実施形態では、有毛細胞再生剤は、GSK3阻害剤である。本明細書に記載される任意のGSK3阻害剤を使用してよい。

【0195】

いくつかの実施形態では、有毛細胞再生剤は、ガンマセクレターゼ阻害剤である。好適なガンマセクレターゼ阻害剤は、WO2018007331A1、WO2018111926A2、WO2018065340A1、WO2018060300A1、WO2018011164A1、WO2018087018A1、WO2018001918A1、WO2018118791A2、WO2018118782A2及びWO2014045156A1に記載されており、その各々が参照により組み込まれる。本明細書に記載される任意のガンマセクレターゼ阻害剤を使用してよい。

10

【0196】

いくつかの実施形態では、有毛細胞再生剤は、Atoh1活性化剤である。好適なAtoh1活性化剤は、US20160030445A1、WO2018172997A1、WO2016022776A2、WO2014145205A2及びWO2009100438A2に記載されており、その各々が参照により組み込まれる。

20

【0197】

いくつかの実施形態では、有毛細胞再生剤は、Notch阻害剤である。好適なNotch阻害剤は、WO2017007702-A1、WO2016056999-A1、WO2014039781A1、WO2014047369A1、WO2014047372A1、WO2014047390A1、WO2014047391A1、WO2014047397A1、WO2014047392A1、WO2014047370A1、WO2014047374A1、WO2013093885A1、WO2013178821A1及びWO2013016081A1に記載されており、その各々が参照により組み込まれる。

30

【0198】

いくつかの実施形態では、有毛細胞再生剤は、Wntアゴニスト及びNotch阻害剤である。本明細書に記載される任意のWntアゴニスト及びNotch阻害剤を使用してよい。特定のそのような実施形態では、Wntアゴニストは、GSK3阻害剤である。本明細書に記載される任意のGSK3阻害剤を使用してよい。

40

【0199】

いくつかの実施形態では、有毛細胞再生剤は、Wntアゴニスト及びガンマセクレターゼ阻害剤である。本明細書に記載される任意のWntアゴニスト及びガンマセクレターゼ阻害剤を使用してよい。特定のそのような実施形態では、Wntアゴニストは、GSK阻害剤である。本明細書に記載される任意のGSK3阻害剤を使用してよい。

50

【0200】

Wntアゴニスト

開示されている任意の実施形態における1つ以上の耳治療薬は、以下のWNTアゴニストのうちの1つ以上であり得ると考えられる。

【0201】

一態様では、ヒト患者の感音性難聴の治療に使用するためのWntアゴニスト及び／またはエピジェネティックな調節剤が提供され、ここで、前記Wntアゴニスト及び前記エピジェネティックな調節剤はヒト患者に投与される。また、Wntアゴニスト及びエピジェネティックな調節剤を患者に投与することを含む、ヒト患者の感音性難聴を治療する方法も提供される。Wntアゴニスト及び／またはエピジェネティックな調節剤は、本明細書の他の箇所に記載があるように患者を治療するために使用してよい。

【0202】

50

Wnt アゴニストとは、細胞、例えば、蝸牛細胞におけるWnt 遺伝子、タンパク質、もしくはシグナル伝達経路（例えば、TCF/LEF、Frizzled 受容体ファミリー、Wif1、Lef1、Axin2、 β -カテニン）の発現、レベル、及び／または活性を増大させる薬剤を指す。Wnt アゴニストには、GSK3- α またはGSK3- β の阻害剤等のGSK3阻害剤が含まれる。いくつかの実施形態では、Wnt アゴニストは、GSK3- α とGSK3- β の両方を阻害するGSK阻害剤である。

【0203】

TCF/LEFファミリーは、高移動度群ドメインを介してDNAに結合する転写因子の一群であり、これらの転写因子はWntシグナル伝達経路に関与して、そこでコアクチベーターの β -カテニンを標的遺伝子のエンハンサーエレメントに動員する。Frizzledは、Wntシグナル伝達経路で受容体として働くGタンパク質共役型受容体タンパク質のファミリーである。Frizzled受容体は、細胞内の β -カテニンの分解を阻害し、TCF/LEFにより誘導される転写を活性化させる。

10

【0204】

いくつかの実施形態では、Wnt アゴニストは、蝸牛細胞でのWntシグナル伝達を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて約または少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、もしくは500%、またはそれ以上（または少なくとも約1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、もしくはそれ以上）増大させる。

20

【0205】

いくつかの実施形態では、Wnt アゴニストは、蝸牛細胞でのTCF/LEFにより誘導される転写を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて、例えば、約または少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、もしくは500%、またはそれ以上（または少なくとも約1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、もしくはそれ以上）増大させる。

30

【0206】

いくつかの実施形態では、Wnt アゴニストは、Frizzled受容体ファミリーメンバーと結合し、それを、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて、例えば、約または少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、もしくは500%、またはそれ以上（または少なくとも約1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、もしくはそれ以上）活性化させる。

40

【0207】

いくつかの実施形態では、Wnt アゴニストはGSK3を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて、例えば、約または少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、もしくは500%、またはそれ以上（または少なくとも約1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、もしくはそれ以上）阻害する。

50

【0208】

いくつかの実施形態では、Wntアゴニストは、それがHesまたはHeyを上方制御する以上に、Jag-1、Deltex-1またはHif-1を選択的に上方制御する。いくつかの実施形態では、Wntアゴニストは、それがHes及びHeyの発現または活性を増大させる以上に、Jag-1、Deltex-1及び／またはHif-1の発現を10%、25%、50%、75%、100%、125%、150%、175%、200%、250%、またはそれ以上増加させる。

【0209】

Wntアゴニストとしての活性を有する例示的薬剤を、それらの薬学的に許容される塩を含め、以下の表14及び表15に示す。

【0210】

【表14】

表14

薬剤	CAS	GSK -3ア ルファ	GSK -3ベ ータ	Lgr 5+の アッセ イ	外リンパ の濃度	鼓室内 製剤濃度
CHIR 99021	252917 -06-9	4.4 nM	6.6n M	2~6 uM	2~6u M	4mM
AZD 1080	612487 -72-6	6.9 nM	31n M	1~5 uM	1~5u M	1~5m M
GSK X XII	119590 1-31-5	2.3 nM	2.0n M	0.2~ 1uM	0.2~1 uM	0.2~ 1mM
LY209 0314	603288 -22-8	2.1 nM	0.9n M	5~2 0nM	5~20 nM	5~20 uM

【0211】

10

20

30

40

50

【表 15 - 1】

表 15

クラス	薬剤	C A S
WNT		
ARFGAP1	QS11	944328-88-5
ARFGAP1	WASP-1、 ZINC00087877	352328-82-6
アキシン	Cpd1	1357473-75-6
アキシン	Cpd2	1228659-47-9
アキシン	HL Y78	854847-61-3
アキシン	SKL2001	909089-13-0
ベーターカテニン	DCA	56-47-3
アキシン複合体を破壊	化合物2	1360540-82-4
アキシン複合体を破壊	化合物71	1622429-71-3
アキシン複合体を破壊	ISX9	832115-62-5
DKK1阻害剤	WAY-262611	1123231-07-1
MEK	ラジシコール	12772-57-5
MEK	セルメチニブ (AZD6244)	606143-52-6
PP2A	IQ1	331001-62-8
sFRP-1阻害剤	(ジメチルアミノ) プロピル)-2-エチル-5-(フェニルスルホニル) ベンゼンスルホンアミド	915754-88-0
sFRP-1阻害剤	シクロスポリンA (CsA)	59865-13-3
sFRP-1阻害剤	シクロスポリン類似体	
sFRP-1阻害剤	PSC833 (バルスポダール)	121584-18-7
sFRP-1阻害剤	WAY316606	915759-45-4
標的不明	ジケトン	WO2016029021 A1、 WO2012024404 A1
標的不明	ジケトン	1622429-56-4
標的不明	ジケトン	1360540-88-0
標的不明	ジケトン	1360540-89-1
標的不明	ジケトン	1622429-79-1
標的不明	ジケトン	1622429-75-7

10

20

30

40

【0212】

【表 15-2】

標的不明	ジケトン	1 6 2 2 4 2 9 - 7 4 - 6
標的不明	ジケトン	1 6 2 2 4 3 0 - 7 6 - 5
標的不明	ジケトン	1 6 2 2 4 3 0 - 3 1 - 2
標的不明	ジケトン	1 6 2 2 4 3 0 - 5 2 - 7
標的不明	ジケトン	1 6 2 2 4 2 9 - 6 7 - 7
標的不明	ジケトン	1 6 2 2 4 2 9 - 6 5 - 5
標的不明	ジケトン	1 6 2 2 4 2 9 - 6 9 - 9
v a n - G o g h 様 受容体タンパク質 (V a n g l)	化合物 1 0 9	1 3 1 4 8 8 5 - 8 1 - 8
W n t リガンド	W n t - 1	タンパク質
W n t リガンド	W n t - 1 0 a	タンパク質
W n t リガンド	W n t - 1 0 b / 1 2	タンパク質
W n t リガンド	W n t - 1 1	タンパク質
W n t リガンド	W n t - 1 6	タンパク質
W n t リガンド	W n t - 2 / I r p (I n t - I 関連タンパク 質)	タンパク質
W n t リガンド	W n t - 2 b / 1 3	タンパク質
W n t リガンド	W n t - 3 / I n t - 4	タンパク質
W n t リガンド	W n t - 3 a	タンパク質
W n t リガンド	W n t - 4	タンパク質
W n t リガンド	W n t - 5 a	タンパク質
W n t リガンド	W n t - 5 b	タンパク質
W n t リガンド	W n t - 6	タンパク質
W n t リガンド	W n t - 7 a	タンパク質
W n t リガンド	W n t - 7 b	タンパク質
W n t リガンド	W n t - 8 a / 8 d	タンパク質
W n t リガンド	W n t - 8 b	タンパク質
W n t リガンド	W n t - 9 a / 1 4	タンパク質
W n t リガンド	W n t - 9 b / 1 4 b / 1 5	タンパク質
W n t 関連タンパク 質	N o r r i n	タンパク質
W n t 関連タンパク 質	R - スポンジン 1 / 2 / 3 / 4	タンパク質
W n t - 3 a / D k k - 1	B M L - 2 8 4	8 5 3 2 2 0 - 5 2 - 7
W n t - 3 a / D k k - 1	化合物 1	1 0 8 4 8 3 3 - 9 4 - 2
W n t - 3 a / D k k - 1	化合物 2 5	1 0 8 4 8 3 4 - 0 5 - 8

【0213】

10

20

30

40

50

【表 15-3】

GSK3アルファ		
CREBノックダウン	666-15	1433286-70-4
イソニコチンアミド	化合物29	1772823-37-6
イソニコチンアミド	化合物33	1772823-64-9
イソニコチンアミド	化合物39	1772824-10-8
マレイミド	I5	264217-24-5
マレイミド	チバンチニブ	905854-02-6
有機金属	化合物(R)-DW12	1047684-07-0
有機金属	化合物3	1498285-39-4 1498285-48-5
有機金属	化合物ラムダーOS1	1291104-51-2 1292843-11-8
オキサジアゾール	化合物14d	1374671-64-3
オキサジアゾール	化合物15b	1374671-66-5
オキサジアゾール	化合物27	1820758-44-8
オキシンドール	AZD1080	612487-72-6
ピラゾール	AT7519	844442-38-2
ピラゾール	化合物4a	1627557-91-8
ピラゾール	化合物4t	1627558-10-4
ピラゾール	化合物4z	1627558-16-0
ピラゾール	GSK-3b XXII	1195901-31-5
ピラゾロピリダジン	化合物18	405223-20-3
ピラゾロピリダジン	化合物19	405223-71-4
ピラゾロピリジン	化合物14	583038-63-5
ピラゾロピリジン	化合物23	583038-76-0
ピラゾロピリジン	ピラゾロピリジン34	583039-27-4
ピラゾローテトラヒドロキノリノン	BRD1172	1597438-86-2
ピラゾローテトラヒドロキノリノン	BRD1652	1597438-93-1
ピラゾローテトラヒドロキノリノン	BRD4003 キラル	1597439-60-5
ピラゾローテトラヒドロキノリノン	BRD4003 キラル	1597439-59-2
ピラゾローテトラヒドロキノリノン	化合物11	1597439-12-7
ピラゾローテトラヒドロキノリノン	化合物16	1597440-17-9
ピラゾローテトラヒドロキノリノン	化合物8	1597439-01-4

10

20

30

40

【0214】

50

【表 15-4】

ピラゾローテトラヒドロキノリノン	化合物 9	1 5 9 7 4 3 9-0 2-5
トリアゾールピリミジン	化合物 9 0	9 1 3 2 2-1 1-1
トリアゾールピリミジン	化合物 9 2	1 0 4 3 4 2 9-3 0-6
尿素	AR-A 0 1 4 4 1 8	4 8 7 0 2 1-5 2-3
GSK 3-ベータ		
酸	ビキニン	1 8 8 0 1 1-6 9-0
酸	バルプロ酸、ナトリウム塩	9 9-6 6-1
アロイシン	アロイシン A	4 9 6 8 6 4-1 6-5
アロイシン	アロイシン B	4 9 6 8 6 4-1 4-3
アロイシン	TWS 1 1 9	1 5 0 7 0 9 5-5 8-0
アミノピリミジン	CHIR 9 8 0 1 4 (CT 9 8 0 1 4)	2 5 2 9 3 5-9 4-7
アミノピリミジン	CHIR 9 8 0 2 3 (CT 9 8 0 2 3)	2 5 2 9 0 4-8 4-0
アミノピリミジン	CHIR 9 8 0 2 4 (CT 9 8 0 2 4)	5 5 6 8 1 3-3 9-9
アミノピリミジン	CHIR 9 9 0 2 1 (CT 9 9 0 2 1)	2 5 2 9 1 7-0 6-9
アミノピリミジン	CT 2 0 0 2 6	4 0 3 8 0 8-6 3-9
アミノピリミジニル	CGP 6 0 4 7 4	1 6 4 6 5 8-1 3-3
アミノピリミジニル	GSK-3 β 阻害剤 X V I I I	1 1 3 9 8 7 5-7 4-3
アザインドリルマレイミド	化合物 2 9	4 3 6 8 6 6-6 1-4
アザインドリルマレイミド	化合物 4 6	6 8 2 8 0 7-7 4-5
ビスインドリルマレイミド	ビスインドリルマレイミド X H C 1	1 3 1 8 4 8-9 7-0
ビスインドリルマレイミド	化合物 5 a	4 3 6 8 6 6-5 4-5
ビスインドリルマレイミド	エンザスタウリン (LY 3 1 7 6 1 5)	1 7 0 3 6 4-5 7-5
ビスインドリルマレイミド	GF 1 0 9 2 0 3 x	1 7 6 5 0 4-3 6-2
ビスインドリルマレイミド	Ro 3 1 8 2 2 0	1 2 5 3 1 4-6 4-9
ジヒドロピリジン系	ML 3 2 0	1 5 9 7 4 3 8-8 4-0
フラボン	フラボピリドール	1 4 6 4 2 6-4 0-6

10

20

30

40

【0215】

50

【表 15-5】

フラノセスキテルペン	パリヌリン	2 5 4 9 0 1-2 7-4
フラノセスキテルペン	トリカンチン (T r i c a n t i n)	8 5 3 8 8 5-5 5-9
フロピリミジン	化合物 1 0 0	7 4 4 2 5 5-1 9-4
ハロメチルケトン	化合物 1 7	6 2 6 7 3-6 9-2
ハロメチルケトン	G S K-3 β 阻害剤 V I	6 2 6 7 3-6 9-2
ハロメチルケトン	G S K-3 β 阻害剤 V I I	9 9-7 3-0
ヒメニジン	ヒメニジン	1 0 7 0 1 9-9 5-4
インジルビン	5-ヨード-インジルビン-3'-モノオキシム	3 3 1 4 6 7-0 3-9
インジルビン	6-ブロモインジルビン-3'-アセトキシム	6 6 7 4 6 3-8 5-6
インジルビン	G S K-3 阻害剤 I X	6 6 7 4 6 3-6 2-9
インジルビン	G S K-3 阻害剤 X	7 4 0 8 4 1-1 5-0
インジルビン	インジルビン	4 7 9-4 1-4
インジルビン	インジルビン-3'-モノオキシム	1 6 0 8 0 7-4 9-8
インジルビン	インジルビン-5-スルホン酸ナトリウム塩	3 3 1 4 6 7-0 5-1
無機原子	ベリリウム	
無機原子	塩化リチウム	
無機原子	タングステン酸塩	
無機原子	亜鉛	
イソインドロン	スタウロスポリン	6 2 9 9 6-7 4-1
イソニコチンアミド	化合物 2 9	1 7 7 2 8 2 3-3 7-6
イソニコチンアミド	化合物 3 3	1 7 7 2 8 2 3-6 4-9
イソニコチンアミド	化合物 3 9	1 7 7 2 8 2 4-1 0-8
マレイミド	3 F 8	1 5 9 1 0 9-1 1-2
マレイミド	6 0 3 2 8 1-3 1-8	6 0 3 2 8 1-3 1-8
マレイミド	B I P-1 3 5	9 4 1 5 7 5-7 1-9
マレイミド	化合物 3 4	3 9 6 0 9 1-1 6-0
マレイミド	C P 2 1 R 7	1 2 5 3 1 4-1 3-8
マレイミド	G S K-3 阻害剤 1	6 0 3 2 7 2-5 1-1
マレイミド	G S K-3 β 阻害剤 X I	6 2 6 6 0 4-3 9-5
マレイミド	I 5	2 6 4 2 1 7-2 4-5
マレイミド	I M-1 2	1 1 2 9 6 6 9-0 5-1
マレイミド	イソグラヌラチミド	2 4 4 1 4 8-4 6-7
マレイミド	K T 5 7 2 0	1 0 8 0 6 8-9 8-0
マレイミド	L Y 2 0 9 0 3 1 4	6 0 3 2 8 8-2 2-8
マレイミド	S B-2 1 6 7 6 3	2 8 0 7 4 4-0 9-4

10

20

30

40

【0 2 1 6】

【表 15 - 6】

マレイミド	SB-415286 (SB-41528)	264218-23-7
マレイミド	TCS21311	1260181-14-3
マレイミド	チバンチニブ	905854-02-6
マンザミン	マンザミンA	104196-68-1
種々	AZD2858 (AR28)	486424-20-8
種々	CID 755673	521937-07-5
種々	ジブロモカンタレリン (dibromocantharel line)	101481-34-9
種々	TCS2002	1005201-24-0
有機金属	(RRu)-HB1229	
有機金属	(RRu)-NP549	
有機金属	化合物 (R)-DW12	1047684-07-0
有機金属	化合物3	1498285-39-4、 1498285-48-5
有機金属	化合物ラムダーOS1	1291104-51-2、 1292843-11-8
有機金属	DW12	861251-33-4
有機金属	HB12	800384-87-6
有機金属	NP309	937810-13-4
オキサジアゾール	化合物14d	1374671-64-3
オキサジアゾール	化合物15b	1374671-66-5
オキサジアゾール	化合物20x	1005201-80-8
オキサジアゾール	GSK-3阻害剤II	478482-75-6
オキサジアゾール	GSK3阻害剤、2	1377154-01-2
オキサジアゾール	TC-G 24	1257256-44-2
オキシンドール	AZD1080	612487-72-6
オキシンドール	SU9516	77090-84-1
特許	CN101341138B	
特許	CN1319968C	
特許	CP-70949	
特許	CT118637	
特許	EP1739087A1	
特許	EP1961748A2	
特許	EP2765188A1	
特許	GI179186X	
特許	GW784752X	
特許	GW784775X	
特許	US20070088080A1	

10

20

30

40

【0217】

50

【表 15 - 7】

特許	US 20100292205 A 1	
特許	US 7514445 B 2	
特許	US 8071591 B 2	
特許	US 8207216 B 2	
特許	US 8686042 B 2	
特許	US 8771754 B 2	
特許	WO 2001085685 A 1	10
特許	WO 2003037891 A 1	
特許	WO 2006018633 A 1	
特許	WO 2007102770 A 1	
特許	WO 2008077138 A 1	
特許	WO 2007106537 A 2	
特許	WO 2009017453 A 1	20
特許	WO 2010075551 A 1	
特許	WO 2010104205 A 1	
特許	WO 2011089416 A 1	
特許	WO 2013124413 A 1	
特許	WO 2014003098 A 1	30
特許	WO 2014013255 A 1	
特許	WO 2014050779 A 1	
特許	WO 2014059383 A 1	
特許	WO 2014083132 A 1	
特許	WO 2006100490 A 1 / EP 1863904 A 1	40

【0218】

【表 15-8】

特許	WO2009017455A1	
パウロン	化合物17b	408532-42-3
パウロン	ケンパウロン	142273-20-9
パウロン	アルステルパウロン	237430-03-4
パウロン	アルステルパウロンCNエチル	852529-97-0
パウロン	アザケンパウロン	676596-65-9
パウロン	カズパウロン (Cazpaul lone)	914088-64-5
ペプチド	FRATtide	
ペプチド	L803	
ペプチド	L803-mts	
公開	705701	
公開	708244	
公開	709125	
公開	AR79	
公開	AZ13282107	構造なし
公開	AZ13282107	
公開	CEP-16805	構造なし
公開	CG-301338	構造なし
公開	CT73911	
公開	LY2064827	
公開	NP-103	構造なし
公開	SAR502250	構造なし
公開	SAR502250 (Sanofi)	1073653-58-3
公開	XD-4241	構造なし
ピラゾール	AT7519	844442-38-2
ピラゾール	化合物4a	1627557-91-8
ピラゾール	化合物4t	1627558-10-4
ピラゾール	化合物4z	1627558-16-0
ピラゾール	GSK-3阻害剤XXII	1195901-31-5
ピラゾロン	GSK-3ベータ阻害剤XXVI	871843-09-3
ピラゾロピリダジン	化合物18	405223-20-3
ピラゾロピリダジン	化合物19	405223-71-4
ピラゾロピリジン	ピラゾロピリジン18	405221-39-8
ピラゾロピリジン	ピラゾロピリジン34	583039-27-4
ピラゾロピリジン	ピラゾロピリジン9	923029-74-7
ピラゾロピリジン	化合物14	583038-63-5

10

20

30

40

【0219】

【表 15-9】

ピラゾロピリジン	化合物 14	5 8 3 0 3 8 - 6 3 - 5
ピラゾロピリジン	化合物 23	5 8 3 0 3 8 - 7 6 - 0
ピラゾロキノキサリン	NSC 693868 (化合物 1)	4 0 2 5 4 - 9 0 - 8
ピラゾロキノキサリン	NSC 693868 (化合物 1)	4 0 2 5 4 - 9 0 - 8
ピリジノン	化合物 150	1 2 8 2 0 4 2 - 1 8 - 5
ピロロピリジニル	化合物 12	2 0 2 5 3 8 8 - 1 0 - 5
ピロロピリジニル	化合物 27	2 0 2 5 3 8 8 - 2 5 - 2
ピロロアゼピン	ヒメニアルジシン	8 2 0 0 5 - 1 2 - 7
キナゾリン	GSK-3 阻害剤 X I I I	4 0 4 8 2 8 - 0 8 - 6
キノリンカルボ (Quinolincarb)	VP 0.7	3 3 1 9 6 3 - 2 3 - 6
キノリン		1 1 3 2 8 1 3 - 4 6 - 7
キノリン		1 1 3 2 8 1 2 - 9 8 - 6
キノリン		9 5 0 7 2 7 - 6 6 - 9
キノリン		9 5 0 7 2 7 - 0 4 - 5
キノリン		1 1 3 2 8 1 2 - 9 8 - 6
チアジアゾリジンジオン	GSK-3 β 阻害剤 I	3 2 7 0 3 6 - 8 9 - 5
チアジアゾリジンジオン	NP 031112 (チデグルシブ)	8 6 5 8 5 4 - 0 5 - 3
チアジアゾリジンジオン	NP 031115	1 4 0 0 5 7 5 - 5 7 - 6
トリアゾールピリミジン	化合物 90	9 1 3 2 2 - 1 1 - 1
トリアゾールピリミジン	化合物 92	1 0 4 3 4 2 9 - 3 0 - 6
尿素	GSK-3 β 阻害剤 V I I I AR-A 014418	4 8 7 0 2 1 - 5 2 - 3
尿素	A-1070722	1 3 8 4 4 2 4 - 8 0 - 9

10

20

30

40

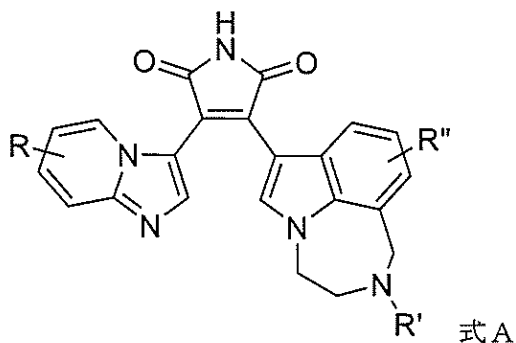
【0220】

いくつかの実施形態では、Wnt アゴニストとしての活性を有する薬剤は、GSK3 阻害剤である。好ましくは、GSK3 阻害剤は、AZD1080、GSK3 阻害剤 XXII、CHIR99021 または LY2090314 である。好ましい実施形態では、Wnt アゴニストは、CHIR99021 である。他の好ましい実施形態では、Wnt アゴニスト及び／または GSK3 阻害剤は、置換 3-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-4- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノー [6, 7, 1-hi] インドール-7-イル) ピロール-2, 5-ジオンである。(式 A)。

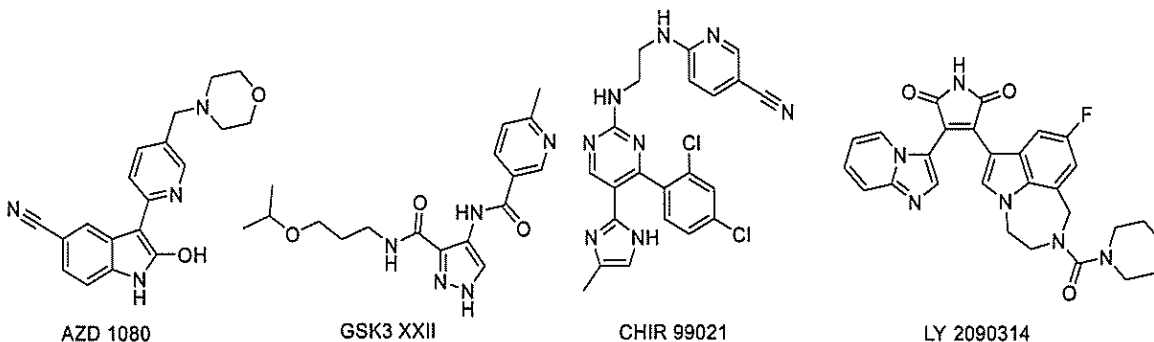
【0221】

50

【化 2】



10



20

【0222】

Wntアゴニストは、参照により本明細書に組み込まれるWO2018/125746から選択されるいずれでもあり得る。いくつかの実施形態では、Wntアゴニストは、WO2018/125746の請求項1において定義される化合物であり得る。いくつかの実施形態では、Wntアゴニストは、WO2018/125746の請求項12において定義される化合物であり得る。

【0223】

例示的な置換3-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル-4-(1,2,3,4-テトラヒドロ[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)ピロール-2,5-ジオンには、3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(2-(ピペリジン-1-カルボニル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、7-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-2-(ピペリジン-1-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-9-カルボニトリル、3-(9-エチニル-2-(ピペリジン-1-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、3-(9-アミノ-2-(ピペリジン-1-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、1-(9-フルオロ-7-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-2-カルボニル)ピペリジン-4-カルバルデヒド、3-(9-フルオロ-2-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン、3-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-9-フルオロ-1,2

30

40

50

, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-
 イル)-4-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-
 ジオン、3-(2-(8-オキサ-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カル
 ボニル)-9-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6
 , 7, 1-h i] インドール-7-イル)-4-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-
 イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、3-(ベンゾ [d] イソオキサゾール-3-
 イル)-4-(9-フルオロ-2-(ピペリジン-1-カルボニル)-1, 2, 3, 4-
 テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル)-
 1H-ピロール-2, 5-ジオン、N-(7-(4-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン
 -3-イル)-2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-2
 -(ピペリジン-1-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼ
 ピノ [6, 7, 1-h i] インドール-9-イル) アセトアミド、3-(9-(ジフルオ
 ロメチル)-2-(ピペリジン-1-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1
 , 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル)-4-(イミダゾ [1
 , 2-a] ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、3-(2-(3,
 3-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-9-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラ
 ヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル)-4-(イ
 ミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、3-(
 2-(1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボニ
 ル)-9-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7,
 1-h i] インドール-7-イル)-4-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル
)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、2-(8-オキサ-3-アザビシクロ [3. 2.
 1] オクタン-3-カルボニル)-7-(4-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-
 イル)-2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1, 2,
 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-9-カル
 ボニトリル、2-(3, 3-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-7-(4-(
 イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)-2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-
 1H-ピロール-3-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6
 , 7, 1-h i] インドール-9-カルボニトリル、2-(4, 4-ジフルオロピペリ
 ジン-1-カルボニル)-7-(4-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)-
 2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1, 2, 3, 4-
 テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-9-カルボニト
 リル、3-(2-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-9-(トリフル
 オロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h
 i] インドール-7-イル)-4-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)-1
 H-ピロール-2, 5-ジオン、3-(2-(8-オキサ-3-アザビシクロ [3. 2.
 1] オクタン-3-カルボニル)-9-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テト
 ラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル)-4-(
 イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、3-
 (2-(4-(アミノメチル) ピペリジン-1-カルボニル)-9-フルオロ-1, 2,
 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イ
 ル)-4-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-
 ジオン、3-(2-(4-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-カルボニル)-9-(
 トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7
 , 1-h i] インドール-7-イル)-4-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イ
 ル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、2-(4-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-
 1-カルボニル)-7-(4-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)-2, 5-
 ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1, 2, 3, 4-テトラ
 ヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-9-カルボニトリル、
 3-(9-フルオロ-2-(3, 3, 4, 4, 5, 5-ヘキサフルオロピペリジン-1-

カルボニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、3- (9-フルオロ-2- (3, 3, 5, 5-テトラフルオロピペリジン-1-カルボニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、3- (9-フルオロ-2- (2, 2, 6, 6-テトラフルオロモルホリン-4-カルボニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、3- (2- (4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル) - 9-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、3- (2- (4- (ジフルオロ (ヒドロキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) - 9-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、3- (2- (6, 6-ジフルオロ-1, 4-オキサゼパン-4-カルボニル) - 9-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、3- ([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル) - 4- (9-フルオロ-2- (ピペリジン-1-カルボニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、3- (9-フルオロ-2- (ピペリジン-1-カルボニル-d 10) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、3- (9-フルオロ-2- (ピペリジン-1-カルボニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル-3, 3, 4, 4-d 4) - 4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、3- (9-フルオロ-2- (4- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) ピペリジン-1-カルボニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、3- (9-フルオロ-2- (4- (メチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、3- (2- (4- (ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) - 9-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、3- (2- (4-アミノピペリジン-1-カルボニル) - 9-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、3- (9-フルオロ-2- (4- (メチルアミノ) ピペリジン-1-カルボニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、3- (2- (4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-カルボニル) - 9-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、9-フルオロ-7- (4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1 H-ピロール-3-イル) - N- (ピペリジン-4-イルメチル) - 3, 4-ジヒドロ

- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-2 (1 H) - カルボキサミド、9-フルオロ-7- (4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1 H-ピロール-3-イル) - N-メチル-N- (ピペリジン-4-イルメチル) - 3, 4-ジヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-2 (1 H) - カルボキサミド、9-フルオロ-7- (4- (イミダゾ
 [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1 H-ピロール-3-イル) - N-メチル-N- ((1-メチルピペリジン-4-イル) メチル) - 3, 4-ジヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-2 (1 H) - カルボキサミド、3- (9-フルオロ-2- ((1 R, 4 R) - 5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボニル) - 1, 2, 3, 4-テトラ
 ヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、3- (9-フルオロ-2- (2-メチル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-カルボ
 ニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、3- (9-フルオロ-2- (8-メチル-2, 8-ジアザスピ
 ロ [4. 5] デカン-2-カルボニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジ
 アゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4- (イミダゾ [1, 2-a]
 ピリジン-3-イル) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、3- (イミダゾ [1, 2-a]
 [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 4- (2- (2, 2, 6, 6-テトラフルオロモルホリン-4
 -カルボニル) - 9- (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1,
 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 1 H-ピロール-2, 5-
 ジオン、3- (2- (6, 6-ジフルオロ-1, 4-オキサゼパン-4-カルボニル) - 9- (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ
 [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン
 -3-イル) - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、2- (4- (ジメチルアミノ) ピペリ
 ジン-1-カルボニル) - 7- (4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 2, 5-ジ
 オキソ-2, 5-ジヒドロ-1 H-ピロール-3-イル) - 1, 2, 3, 4-
 テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-9-カルボニト
 リル、9-シアノ-7- (4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 2, 5-
 ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1 H-ピロール-3-イル) - N-メチル-N- ((1-
 -メチルピペリジン-4-イル) メチル) - 3, 4-ジヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] イ
 ンドール-2 (1 H) - カルボキサミド、7- (4- (イミダゾ [1, 2-a]
 [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1 H-ピロ
 ール-3-イル) - 2- (8-メチル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-カル
 ボニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i]
 インドール-9-カルボニトリル、3- (8, 9-ジフルオロ-2- (ピペリジン-1-
 -カルボニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-
 h i] インドール-7-イル) - 4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1
 H-ピロール-2, 5-ジオン、または3- (9-フルオロ-2- (ピペリジン-1-
 カルボニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h
 i] インドール-7-イル) - 4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1
 H-ピロール-2, 5-ジオン (LY 20900314) が含まれる。

【0224】

好ましくは、置換3-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-4- (1, 2, 3, 4-テ
 トラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ- [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル)
 ピロール-2, 5-ジオンは、3- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 4-
 (2- (ピペリジン-1-カルボニル) - 9- (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3,
 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル)
 - 1 H-ピロール-2, 5-ジオン、7- (4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-

3-イル)-2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-2-
 (ピペリジン-1-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピ
 ノ[6, 7, 1-hi]インドール-9-カルボニトリル、3-(9-エチニル-2-(
 ピペリジン-1-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ
 [6, 7, 1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン
 -3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、3-(9-フルオロ-2-(4-(ヒ
 ドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1
 , 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,
 2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、3-(2-(4, 4-
 ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-9-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒ
 ドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミ
 ダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、3-(2-
 -(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボニル)-9-フ
 ルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]イ
 ンドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピ
 ロール-2, 5-ジオン、3-(9-(ジフルオロメチル)-2-(ピペリジン-1-カ
 ルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]
]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-1H-
 ピロール-2, 5-ジオン、3-(2-(3, 3-ジフルオロピペリジン-1-カルボ
 ニル)-9-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7
 , 1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)
 -1H-ピロール-2, 5-ジオン、2-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-カ
 ルボニル)-7-(4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-2, 5-ジオ
 キソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ
 -[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インドール-9-カルボニトリル、3-(
 2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボニル)-9-
 (トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6,
 7, 1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-
 イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、3-(2-(4-(ヒドロキシメチル)ピペ
 リジン-1-カルボニル)-9-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒド
 ロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダ
 ザ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、3-(9-
 フルオロ-2-(3, 3, 4, 4, 5, 5-ヘキサフルオロピペリジン-1-カルボニル
)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インド
 ール-7-イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロー
 ル-2, 5-ジオン、3-(9-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラフルオロピペ
 リジン-1-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6
 , 7, 1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-
 イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、3-(9-フルオロ-2-(2, 2, 6,
 6-テトラフルオロモルホリン-4-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[
 1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,
 2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、3-(2-(4,
 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-9-フルオロ-1, 2
 , 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インドール-7-
 イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-
 ジオン、3-(2-(4-(ジフルオロ(ヒドロキシ)メチル)ピペリジン-1-カル
 ボニル)-9-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6,
 7, 1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-
 イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、3-(2-(6, 6-ジフルオロ-1, 4-
 オキサゼパン-4-カルボニル)-9-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1

, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1H-ピロール-2, 5-ジオン、3 - (9-フルオロ-2 - (ピペリジン-1-カルボニル-d 1 0) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1H-ピロール-2, 5-ジオン、3 - (9-フルオロ-2 - (ピペリジン-1-カルボニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル-3, 3, 4, 4-d 4) - 4 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1H-ピロール-2, 5-ジオン、3 - (9-フルオロ-2 - (4 - (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) ピペリジン-1-カルボニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1H-ピロール-2, 5-ジオン、3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) - 9-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1H-ピロール-2, 5-ジオン、3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-カルボニル) - 9-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1H-ピロール-2, 5-ジオン、9-フルオロ-7 - (4 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル) - N-メチル-N - ((1-メチルピペリジン-4-イル) メチル) - 3, 4-ジヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-2 (1H) - カルボキサミド、3 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 4 - (2 - (2, 2, 6, 6-テトラフルオロモルホリン-4-カルボニル) - 9 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 1H-ピロール-2, 5-ジオン、3 - (2 - (6, 6-ジフルオロ-1, 4-オキサゼパン-4-カルボニル) - 9 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1H-ピロール-2, 5-ジオン、3 - (8, 9-ジフルオロ-2 - (ピペリジン-1-カルボニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1H-ピロール-2, 5-ジオン、または3 - (9-フルオロ-2 - (ピペリジン-1-カルボニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1H-ピロール-2, 5-ジオンである。(LY2090314)。

【0225】

最も好ましくは、置換 3-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-4 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ- [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) ピロール-2, 5-ジオンは、3 - (9-フルオロ-2 - (ピペリジン-1-カルボニル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) - 4 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) - 1H-ピロール-2, 5-ジオンである。(LY2090314)。

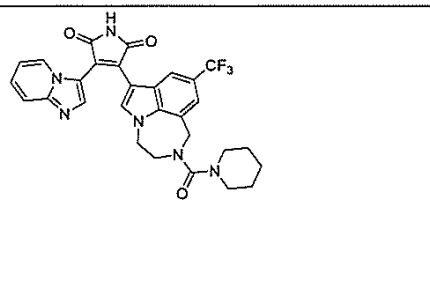
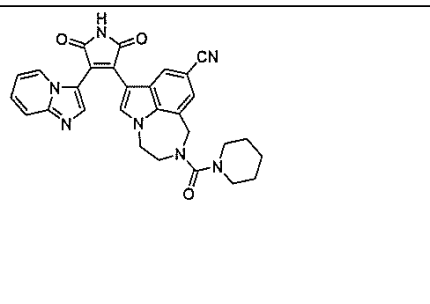
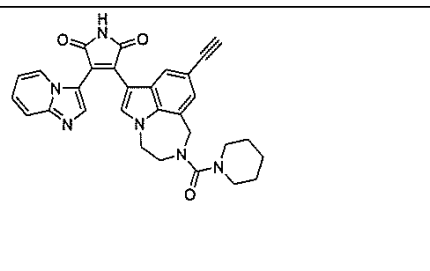
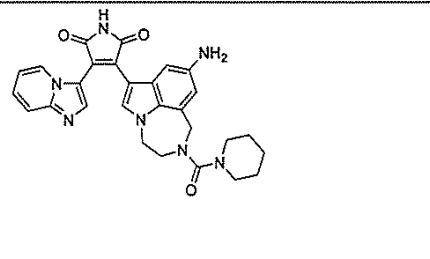
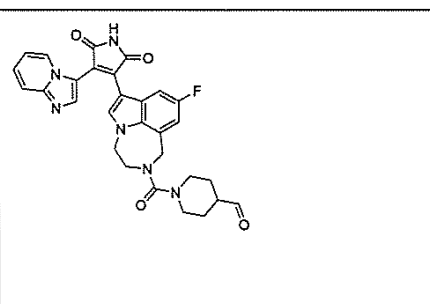
【0226】

置換 3-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル-4 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] ジアゼピノ- [6, 7, 1-h i] インドール-7-イル) ピロール-2, 5-ジオンの構造を以下の表 16 に示す。

【0227】

【表 16-1】

表 16

化合物 I-1		3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-4-(2-(ピペリジン-1-カルボニル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン
化合物 I-2		7-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-2-(ピペリジン-1-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-9-カルボニトリル
化合物 I-3		3-(9-エチニル-2-(ピペリジン-1-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン
化合物 I-4		3-(9-アミノ-2-(ピペリジン-1-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン
化合物 I-5		1-(9-フルオロ-7-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-2-カルボニル)ピペリジン-4-カルバルデヒド

10

20

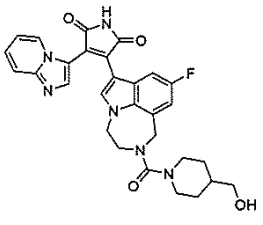
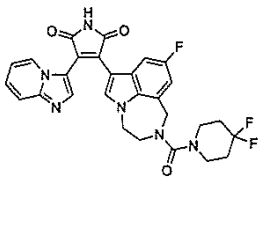
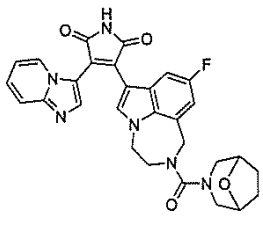
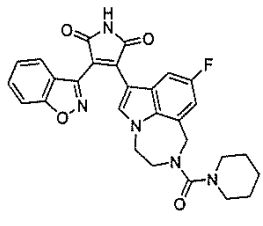
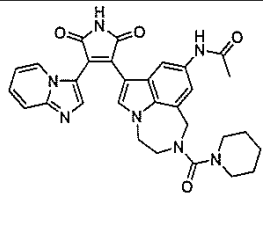
30

40

【0228】

50

【表 16-2】

化合物 I-6		3-(9-フルオロ-2-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン
化合物 I-7		3-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-9-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン
化合物 I-8		3-(2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボニル)-9-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン
化合物 I-9		3-(ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)-4-(9-フルオロ-2-(ピペリジン-1-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン
化合物 I-10		N-(7-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-2-(ピペリジン-1-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-9-イル)アセトアミド

10

20

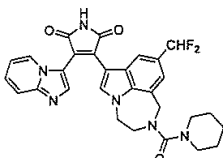
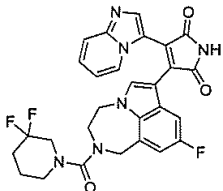
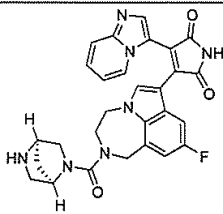
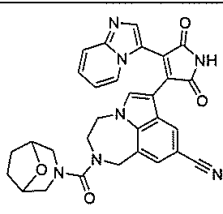
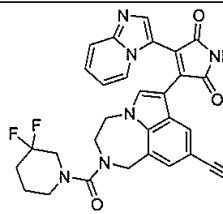
30

40

【0229】

50

【表 16-3】

化合物 I-1 1		3-(9-(ジフルオロメチル)-2-(ピペリジン-1-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン
化合物 I-1 2		3-(2-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-9-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン
化合物 I-1 3		3-(2-((1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-9-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン
化合物 I-1 4		2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボニル)-7-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-9-カルボニトリル
化合物 I-1 5		2-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-7-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-9-カルボニトリル

10

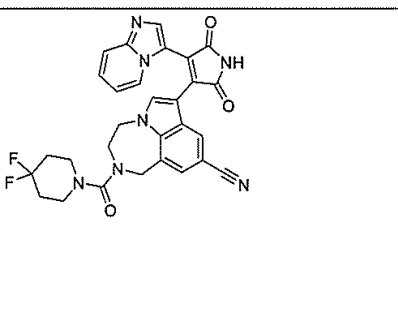
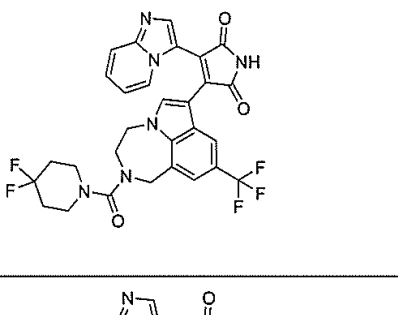
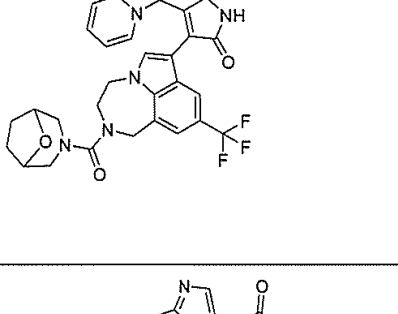
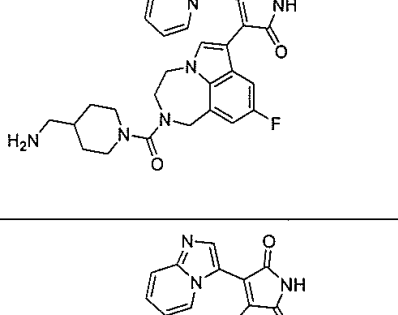
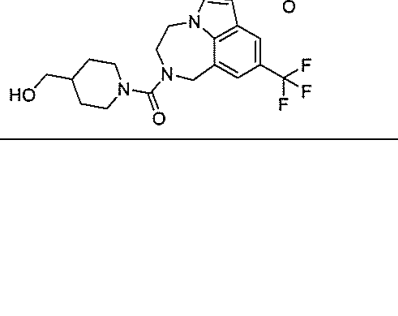
20

30

40

【0230】

【表 16-4】

化合物 I-16		リル 2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-7-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-9-カルボニトリル
化合物 I-17		3-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン
化合物 I-18		3-(2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボニル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン
化合物 I-19		3-(2-(4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボニル)-9-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン
化合物 I-20		3-(2-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボニル)-9-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1H

10

20

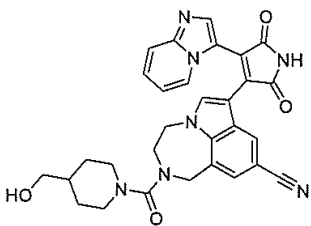
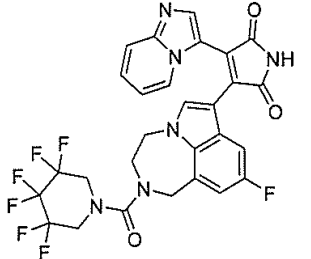
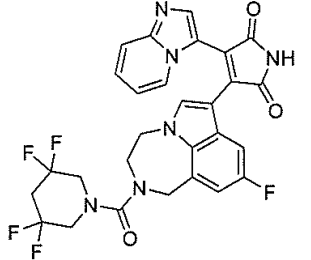
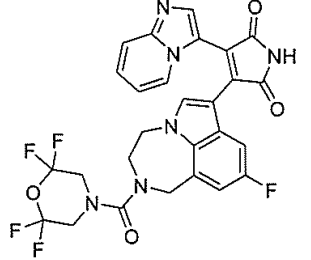
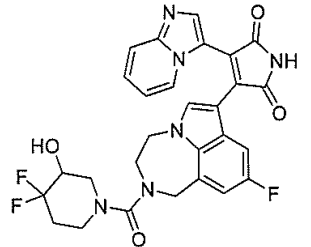
30

40

【0231】

50

【表 16-5】

		ーピロールー2, 5ージオン
化合物 I-2 1		2-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボニル)-7-(4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インドール-9-カルボニトリル
化合物 I-2 2		3-(9-フルオロ-2-(3, 3, 4, 4, 5, 5-ヘキサフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン
化合物 I-2 3		3-(9-フルオロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラフルオロピペリジン-1-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン
1 化合物 I- 2 4		3-(9-フルオロ-2-(2, 2, 6, 6-テトラフルオロモルホリン-4-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン
化合物 I-2 5		3-(2-(4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)-9-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン

10

20

30

40

【0232】

【表 16-6】

化合物 I-2 6		3-(2-(4-(ジフルオロ(ヒドロキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)-9-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン
化合物 I-2 7		3-(2-(6,6-ジフルオロ-1,4-オキサゼパン-4-カルボニル)-9-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン
化合物 I-2 8		3-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)-4-(9-フルオロ-2-(ピペリジン-1-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン
化合物 I-2 9		3-(9-フルオロ-2-(ピペリジン-1-カルボニル-d10)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン
化合物 I-3 0		3-(9-フルオロ-2-(ピペリジン-1-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル-3,3,4,4-d4)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン

10

20

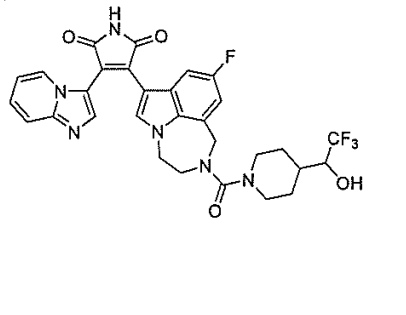
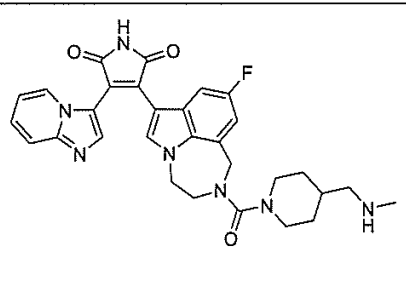
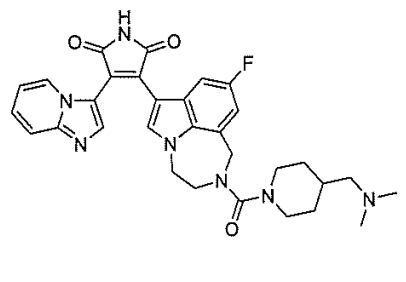
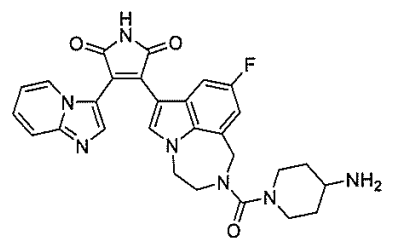
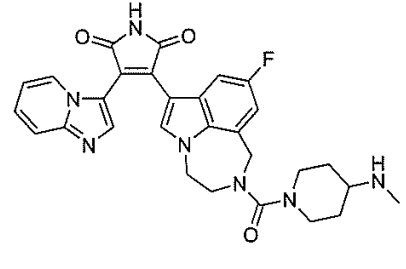
30

40

【0233】

50

【表 16-7】

化合物 I-3 1		3-(9-フルオロ-2-(4-(2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン
化合物 I-3 2		3-(9-フルオロ-2-(4-((メチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン
化合物 I-3 3		3-(2-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)-9-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン
化合物 I-3 4		3-(2-(4-アミノピペリジン-1-カルボニル)-9-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン
化合物 I-3 5		3-(9-フルオロ-2-(4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン

10

20

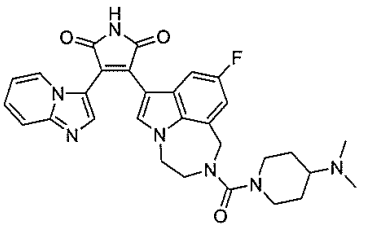
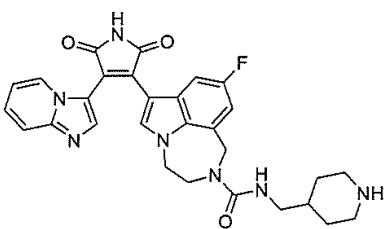
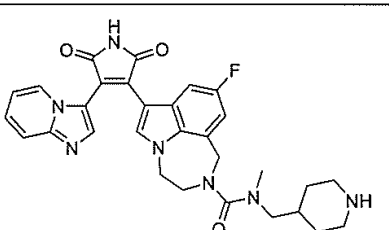
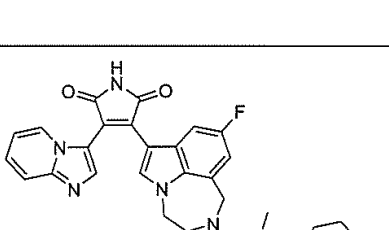
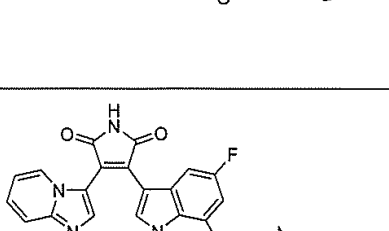
30

40

【0234】

50

【表 16-8】

化合物 I-3 6		3-(2-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-9-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2,5-ジオン
化合物 I-3 7		9-フルオロ-7-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-2(1H)-カルボキサミド
化合物 I-3 8		9-フルオロ-7-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-N-メチル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-2(1H)-カルボキサミド
化合物 I-3 9		9-フルオロ-7-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-N-メチル-N-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-2(1H)-カルボキサミド
化合物 I-4 0		3-(9-フルオロ-2-((1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]ジアゼピノ[6,7,1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-

10

20

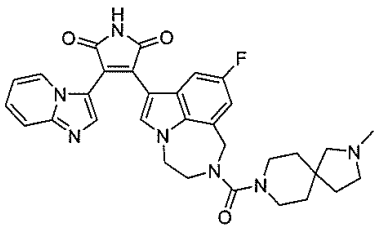
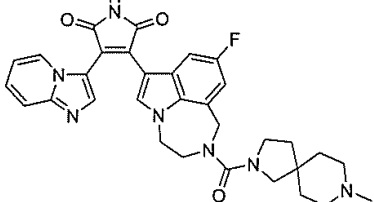
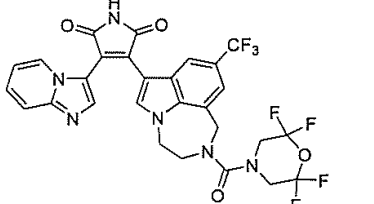
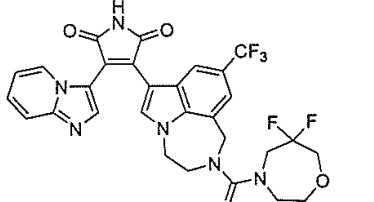
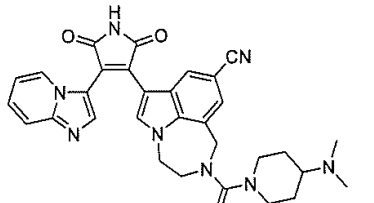
30

40

【0235】

50

【表 16-9】

化合物 I-4 1		2, 5-ジオン 3-(9-フルオロ-2-(2-メチル-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-8-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-h i]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン
化合物 I-4 2		3-(9-フルオロ-2-(8-メチル-2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカン-2-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-h i]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン
化合物 I-4 3		3-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-4-(2-(2, 2, 6, 6-テトラフルオロモルホリン-4-カルボニル)-9-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-h i]インドール-7-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン
化合物 I-4 4		3-(2-(6, 6-ジフルオロ-1, 4-オキサゼパン-4-カルボニル)-9-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-h i]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン
化合物 I-4 5		2-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-7-(4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-h i]インドール-9-カルボニトリル

10

20

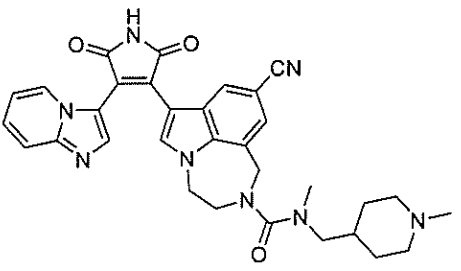
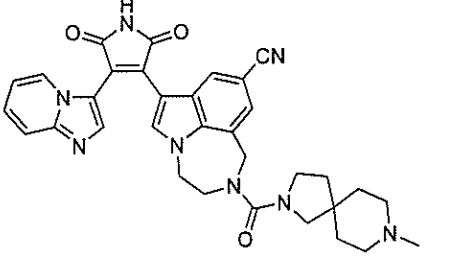
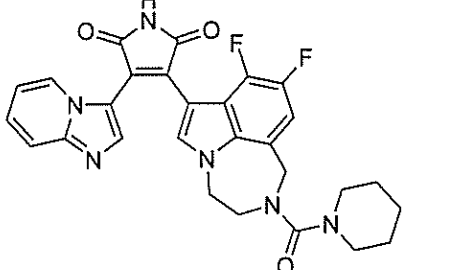
30

40

【0236】

50

【表 16-10】

化合物 I-4 6		9-シアノ-7-(4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-N-メチル-N-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-3, 4-ジヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インドール-2(1H)-カルボキサミド
化合物 I-4 7		7-(4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-2-(8-メチル-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インドール-9-カルボニトリル
化合物 I-4 8		3-(8, 9-ジフルオロ-2-(ピペリジン-1-カルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]ジアゼピノ[6, 7, 1-hi]インドール-7-イル)-4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン

10

20

30

【0237】

他の実施形態では、Wnt アゴニスト及び／または GSK3 阻害剤は、WO 2018 / 125746、US 20180214458 及び US 20180214459 及び US 20180214460、663 に記載されており、その内容は、あらゆる目的のために参照することにより各々その全体が組み込まれる。

【0238】

エピジェネティックな調節剤

開示されている任意の実施形態における1つ以上の耳治療薬は、以下のエピジェネティックな調節剤のうちの1つ以上であり得ると考えられる。

40

【0239】

エピジェネティックな調節剤には、エピジェネティックな修飾因子、メディエーター及び調節剤が含まれた。エピジェネティックな修飾因子は遺伝子であって、その産物が、DNA のメチル化、クロマチンの翻訳後修飾、またはクロマチンの構造変化を介してエピゲノムを直接修飾する遺伝子である。エピジェネティックなメディエーターは多くの場合、エピジェネティックな修飾の標的であるが、それら自身に変異することはほとんどない。エピジェネティックなメディエーターは、幹細胞の再プログラミングに関与する遺伝子と大幅に重複しており、がんにおけるそれらの役割は、それらの再プログラミングする役割が発見されたことから直接得られた。エピジェネティックなメディエーターは、産物がエピジェネティックな修飾因子の標的である遺伝子である。エピジェネティックな調節剤は、

50

シグナル伝達経路及び代謝経路において修飾因子及びメディエーターの上流にある遺伝子である。

【0240】

いくつかの実施形態では、エピジェネティックな調節剤としての活性を有する薬剤は、HDAC阻害剤、LSD-1阻害剤、EZH2阻害剤、DOT1L阻害剤、及びKDM阻害剤である。

【0241】

HDAC阻害剤

開示されている任意の実施形態における1つ以上の耳治療薬は、以下のHDAC阻害剤のうちの1つ以上であり得ると考えられる。

【0242】

ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）は、ヒストンのε-N-アセチルリジンアミノ酸からアセチル基（O=C-CH₃）を除去して、ヒストンをより強くDNAに巻き付かせる酵素のクラスである。これは、DNAがヒストン周囲に巻き付いており、DNAの発現がアセチル化及び脱アセチル化によって制御されていることから、重要なことである。

【0243】

HDACは、酵母由来酵素との配列相同性及びドメインの組織化に応じて4つのクラスに分類される。HDACクラスには、HDAC I、HDAC IIA、HDAC IIB、HDAC IIC及びHDAC IVが含まれる。

【0244】

ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤（HDACi、HDI）は、ヒストン脱アセチル化酵素を阻害する化学物質である。

【0245】

したがって、「HDAC阻害剤」とは、HDACの発現または酵素活性を低下させることができる薬剤を指す。例えば、HDAC阻害剤による治療は、細胞での標的遺伝子のヒストン脱アセチル化の低下をもたらす。

【0246】

特定の実施形態では、HDAC阻害剤は、HDACの発現または酵素活性を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%低下させる。

【0247】

特定の実施形態では、HDAC阻害剤は、標的遺伝子のヒストン脱アセチル化を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%減少させる。

【0248】

いくつかの実施形態では、HDAC阻害剤は、標的遺伝子の発現または活性を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%増大させる。

【0249】

いくつかの実施形態では、HDAC阻害剤は、HDACの発現または酵素活性を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも約1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、またはそれ以上低下させる。

【0250】

いくつかの実施形態では、HDAC阻害剤は、標的遺伝子のヒストン脱アセチル化を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも約1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、

10

20

30

40

50

3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、15 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍、100 倍、200 倍、500 倍、1000 倍、またはそれ以上減少させる。

【0251】

いくつかの実施形態では、HDAC 阻害剤は、標的遺伝子の発現または活性を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも約 1.1 倍、1.2 倍、1.3 倍、1.4 倍、1.5 倍、1.6 倍、1.7 倍、1.8 倍、1.9 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、15 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍、100 倍、200 倍、500 倍、1000 倍、またはそれ以上増大させる。

【0252】

【表 17】

表 4

薬剤	CAS	化学種	HDAC 阻害機序	クラス 選択性	HDAC の効力	Lgr5 +の アッセイ	外リンパ 中濃度	製剤濃度
バルプロ酸ナトリウム	1069-66-5	酸	1、2、3、8	クラス I	39~161 uM	100 uM~4 mM	100 uM~4 mM	100 mM~400 mM
2-ヘキシル-4-ペンチン酸	96017-59-3	酸	1、2、3、8	クラス I	13 uM	100 uM~4 mM	100 uM~4 mM	100 mM~400 mM
フェニル酪酸 Na	1716-12-7	酸	1、2、3、8	クラス I > クラス II b	9~16 uM	100 uM~4 mM	100 uM~4 mM	100 mM~400 mM

【0253】

様々な実施形態において、本明細書に開示される治療には、HDAC 阻害剤の使用が含まれる。例示的 HDAC 阻害剤を表 17 に示す。

【0254】

10

20

30

40

50

【表 18-1】

表 17

クラス	薬剤	CAS
脂肪族酸	酪酸塩	107-92-6
脂肪族酸	酪酸フェニル	1821-12-1
脂肪族酸	バルプロ酸	99-66-1
脂肪族酸エステル	AN-9	122110-53-6
アミン	932718-22-4	932718-22-4
ベンズアミド	4SC-202	1186222-89-8
ベンズアミド	BML-210	537034-17-6
ベンズアミド	キダミド	743438-44-0
ベンズアミド	エンチノスタット (MS-275)	209783-80-2
ベンズアミド	HDAC阻害剤IV	537034-15-4
ベンズアミド	モセチノスタット (MGCD0103)	726169-73-9
ベンズアミド	NKL22	537034-15-4
ベンズアミド	RGFP109	1215493-56-3
ベンズアミド	RGFP136	1215493-97-2
ベンズアミド	RGFP966	1357389-11-7
ベンズアミド	タセジナリン	112522-64-2
ベンズアミド	TC-H 106、HDAC阻害剤VII	937039-45-7
環状ペプチド	アピシジン	183506-66-3
環状ペプチド	ジヒドロクラミドシン	52574-64-8
環状ペプチド	HCTキシン	83209-65-8
環状ペプチド	ロミデプシン	128517-07-7
環状ペプチド	タイランデプシンA	1269219-30-8
環状ペプチド	トラボキシンA	133155-89-2
エポキシド	(-)-デプデシン	139508-73-9
エポキシド	パルテノリド	20554-84-1
ヒドロキサム酸塩	(S)-HDAC-42	935881-37-1
ヒドロキサム酸塩	4-(ジメチルアミノ)-N-[6-(ヒドロキシアミノ)-6-オキソヘキシル]-ベンズアミド	193551-00-7
ヒドロキサム酸塩	4-ヨード-SAHA	1219807-87-0
ヒドロキサム酸塩	4SC-201 (レス	864814-88-0

10

20

30

40

【0255】

50

【表 18-2】

	ミノスタット)	
ヒドロキサム酸塩	ACY1215	1316214-52-4
ヒドロキサム酸塩	APHA化合物8	676599-90-9
ヒドロキサム酸塩	BRD9757	1423058-85-8
ヒドロキサム酸塩	ブフェキサマク	2438-72-4
ヒドロキサム酸塩	ブチルヒドロキサム酸	4312-91-8
ヒドロキサム酸塩	CAY10603	1045792-66-2
ヒドロキサム酸塩	CBHA	174664-65-4
ヒドロキサム酸塩	CG200745	936221-33-9
ヒドロキサム酸塩	CHR-3996	1256448-47-1
ヒドロキサム酸塩	CUDC-101	1012054-59-9
ヒドロキサム酸塩	ドロキシノスタット	99873-43-5
ヒドロキサム酸塩	HDAC阻害剤II	174664-65-4
ヒドロキサム酸塩	HDAC阻害剤VI	926908-04-5
ヒドロキサム酸塩	HDAC阻害剤XXI V	854779-95-6
ヒドロキサム酸塩	HDAC6阻害剤II I	1450618-49-1
ヒドロキサム酸塩	HDAC-IN-1	1239610-44-6
ヒドロキサム酸塩	HNHA	926908-04-5
ヒドロキサム酸塩	HPOB	1429651-50-2
ヒドロキサム酸塩	ITF2357	497833-27-9
ヒドロキサム酸塩	ITF2357 (ギビ ノスタット)	497833-27-9
ヒドロキサム酸塩	LAQ-824	591207-53-3
ヒドロキサム酸塩	LBH-589 (パノ ビノスタット)	404950-80-7
ヒドロキサム酸塩	LMK235	1418033-25-6
ヒドロキサム酸塩	M344	251456-60-7
ヒドロキサム酸塩	MC1568	852475-26-4
ヒドロキサム酸塩	ネクスツラスタットA	1403783-31-2
ヒドロキサム酸塩	NSC57457	6953-61-3
ヒドロキサム酸塩	オキサムフラチン	151720-43-3
ヒドロキサム酸塩	PCI-24781 (アベキシノスタッ ト)	783355-60-2
ヒドロキサム酸塩	PCI-34051	950762-95-5
ヒドロキサム酸塩	PDX-101 (ペリ ノスタット)	866323-14-0
ヒドロキサム酸塩	ピロキサミド	382180-17-8
ヒドロキサム酸塩	SAHA (ゾリンザ、	149647-78-9

10

20

30

40

【0256】

【表 18-3】

	ポリノスタット)	
ヒドロキサム酸塩	SB939 (ブラシノスタット)	929016-96-6
ヒドロキサム酸塩	SBHA	38937-66-5
ヒドロキサム酸塩	スクリプタイド	287383-59-9
ヒドロキサム酸塩	テフィノスタット (CHR-2845)	914382-60-8
ヒドロキサム酸塩	トリコスタチンA (TSA)	58880-19-6
ヒドロキサム酸塩	ツバシン	537049-40-4
ヒドロキサム酸塩	ツバスタチンA	1252003-15-8
ヒドロキサム酸塩	VAHA	106132-78-9
ケトン	化合物43	891259-76-0
ケトン-a-ケトアミド	436150-82-2	436150-82-2
ケトン-CF3	化合物27	946499-86-1
ケトン-CF3	化合物6e	946500-31-8
ケトン-CF3	化合物6H	946500-39-6
非古典的	タスキニモド	254964-60-8
非古典的	TMP269	1314890-29-3
ポリケチド	ラトジャドンA	163564-92-9
シリルアルコール	1587636-32-5	1587636-32-5
スルホンアミド	1587636-33-6	1587636-33-6
スルホンアミド	329967-25-1	329967-25-1
スルホニル尿素	960130-17-0	960130-17-0
チオエステル	HDAC阻害剤XXI	848354-66-5
チオエステル	KD5170	940943-37-3
チオエステル	PTACH	848354-66-5
チオエステル	TCS HDAC620b	956154-63-5
チオケトン	SIRT1/2阻害剤VII	143034-06-4
チオール	1368806-68-1	1368806-68-1
チオール	1428536-05-3	1428536-05-3

10

20

30

40

【0257】

50

【表 18-4】

チオール	8 2 7 0 3 6 - 7 6 - 0	8 2 7 0 3 6 - 7 6 - 0
チオール	8 2 8 9 2 0 - 1 3 - 4	8 2 8 9 2 0 - 1 3 - 4
チオール	9 0 8 8 6 0 - 2 1 - 9	9 0 8 8 6 0 - 2 1 - 9
トロポン	1 4 1 1 6 7 3 - 9 5 - 4	1 4 1 1 6 7 3 - 9 5 - 4
トロポン	4 6 1 8 9 - 8 8 - 2	4 6 1 8 9 - 8 8 - 2

10

【0258】

いくつかの実施形態では、HDAC阻害剤は、クラスI HDAC阻害剤である。これらの実施形態では、クラスI HDAC阻害剤は、短鎖カルボン酸であってよい。好ましい実施形態では、HDAC阻害剤は、バルプロ酸（VPA）、2-ヘキシル-4-ペンチン酸、またはフェニル酪酸Naである。より好ましくは、HDAC阻害剤はバルプロ酸（VPA）である。特定のそのような実施形態では、HDAC阻害剤はバルプロ酸ナトリウムである。

20

【0259】

本明細書で使用される場合、用語「バルプロ酸」及び「VPA」は互換的に使用され、同じ化合物を指す。さらに、本明細書で使用される場合、用語「バルプロ酸」及び「VPA」はまた、その薬学的に許容される任意の塩も指す。

【0260】

LSD1阻害剤

本明細書に開示される任意の実施形態における1つ以上の耳治療薬は、以下のLSD1阻害剤のうち1つ以上であり得ると考えられる。

【0261】

LSD1によるH3K4の脱メチル化は、遺伝子発現をサイレンシングする抑制的クロマチン環境をもたらす。LSD1は、様々な状況での発生における役割を果たすことが示されている。LSD1は、ヒト胚性幹細胞の多能性因子と相互作用することができ、幹細胞分化におけるエンハンサーの無効化にとって重要である。胚以外の状況では、LSD1は、造血幹細胞の分化にとっても重要である。LSD1は、がんの複数の種類で過剰発現され、最近の研究では、急性骨髄性白血病（AML）においてLSD1の阻害がオールトランスレチノイン酸受容体経路を再活性化させることが示唆されている。これらの研究から、LSD1は、ヒストンの翻訳後修飾を介して、また自身の転写複合体中での存在を介して遺伝子発現を調節するエピゲノムの主要な調節剤として示唆される。

30

【0262】

したがって、「LSD1阻害剤」とは、LSD1の発現または酵素活性を低下させることができる薬剤を指す。例えば、LSD1阻害剤は、細胞、例えば、蝸牛細胞または前庭細胞において標的遺伝子のH3K4脱メチル化の減少をもたらす。

40

【0263】

特定の実施形態では、LSD1阻害剤は、LSD1の発現または酵素活性を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%低下させる。

【0264】

特定の実施形態では、LSD1阻害剤は、H3K4の脱メチル化を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%減少させる。

50

【0265】

いくつかの例では、LSD1阻害剤は、H3K4の脱メチル化を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも約1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、500倍、または1000倍、またはそれ以上減少させる。

【0266】

いくつかの例では、LSD1阻害剤は、標的遺伝子の発現または活性を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%調節する（すなわち、増加または減少させる）。

10

【0267】

いくつかの例では、LSD1阻害剤は、LSD1の発現または酵素活性を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも約1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、またはそれ以上調節する（すなわち、増加または減少させる）。

20

【0268】

いくつかの例では、LSD1阻害剤は可逆的である。他の例では、LSD1阻害剤は不可逆的である。

【0269】

LSD1阻害剤としての活性を有する例示的薬剤を、それらの薬学的に許容される塩も含め、以下の表18に示す。

【0270】

30

40

50

【表 19 - 1】

表 18.

薬剤	CAS	pK _i または IC ₅₀	可逆的か 不可逆的か	化学種	KDM 1b選 択性	MAO A及び MAO B選 択性	文献 の細 胞	Lg r5 +の アッ セイ	外リン パの濃 度	鼓室内 製剤濃 度	ヒト血 漿中濃 度	ヒト 投与 量
GSK -28 795 52	140 196 6-6 9-5	1.7 uM (0. 11u M)	不可逆的	シプロイル アミン(Cy proyl amine)		20u M	EC 50 =2 ~2 40 nM	40 nM ~3 0u M	40n M~3 0uM	40u M~3 0mM	1~1 00n M	1mg または 2mg、 経口、1 日1回
GSK -LS D1	143 136 8-4 8-7	16n M	不可逆的	シプロイル アミン(Cy proyl amine)	>10 00倍	>10 00倍		4n M~ 50 uM	4nM ~50 uM	4uM ~50 mM	1~1 00n M	10 ~1 00 mg、 経口
硫酸フ ェネル ジン	51- 71- 8	5.6 uM	不可逆的	ヒドラジン		細胞中 MAO 阻害剤 900 nM	細胞 中9 00 nM		0.1~ 10u M	0.1~ 10m M	Cmax 10~6 0ng /mL (73 ~44	15 ~9 0mg /日、 経口

【0271】

10

20

30

40

50

10

20

30

40

【 0 2 7 2 】

【表 19-3】

IMG-7289	2229826-41-7	不可逆的	シプロイルアミン(Cyproilamine)と考えられる	>100uM	0.5~3nM	活性				Cmax 3ng/ml	80mg、経口、1日1回
INCB059872	1802909-49-4	不可逆的	シプロイルアミン(Cyproilamine)と考えられる	>100uM	0.5~3nM	活性					
ORY-1001 (RG6016, R07051790, Iadadestant)	1431326-61-2	不可逆的	シプロイルアミン(Cyproilamine)	>100uM	0.5~3nM	活性					最高2mg
ORY-2001 (V	1357362-0	不可逆的	シプロイルアミン(Cyproilamine)								

【0273】

10

20

30

40

50

【表 19-4】

affinity)	2-7			amine)						
オシメルチンブ (AZD9291)	142 137 3-6 5-0	3.9 8uM	可逆的	ピリミジニル			43 nM			10 ~8 0m g
SP-257	142 371 5-3 7-0		不可逆的	ヒドラゾン						
7 (Seclidemstatin)	182 130 7-1 0-1									
TCP Trans キラル	372 1-2 8-6	284 uM	不可逆的	シプロイル アミン (Cyproylamine)	137 uM	B:4. 4uM				
TCP	372	168	不可逆的	シプロイル	127	B:8				

【 0 2 7 4 】

【表 19-5】

Tra ns キラル	1-2 6-4	uM	不可逆的	アミン(Cy proyl amine)	uM	9 uM				
TCP Cis	135 31- 35- 6		不可逆的	シプロイル アミン(Cy proyl amine)		11 u M19 uM				
TCP Cis キラル	696 84- 88- 4		不可逆的	シプロイル アミン(Cy proyl amine)						
TCP Cis キラル	696 84- 89- 5		不可逆的	シプロイル アミン(Cy proyl amine)						
RN- 1	178 183 5-1 3-9	70 n M	不可逆的	シプロイル アミン(Cy proyl amine)		0.5 1 uM 2.7 8 uM			FH Z- 45 5	
化合物 1	122 159 5-2 6-1	10 n M	不可逆的	シプロイル アミン(Cy proyl amine)						
化合物 45	166 772 1-0	9 nM	不可逆的	シプロイル アミン(Cy proyl amine)		15 u M>4 0 uM				

【 0 2 7 5 】

【表 19-6】

	1-8				amine)												
RN-7	135	不可逆的	31 nM		シブロイル アミン(Cy propyl amine)												
	234 5-8 2-4																
化合物 5A	161	不可逆的	12 nM		シブロイル アミン(Cy propyl amine)												
	347 6-0 9-7																
化合物 2	123	不可逆的	67 nM		シブロイル アミン(Cy propyl amine)												
	586 3-5 1-0																
化合物 43	178	不可逆的	610 nM		シブロイル アミン(Cy propyl amine)												
	470 3-6 1-2																
化合物 12f	180	不可逆的	86 nM		シブロイル アミン(Cy propyl amine)												
	231 9-2 5-0																
T-3 775 440	142	不可逆的	2.1 nM		シブロイル アミン(Cy propyl amine)												
	262 0-3 4-5																
OG-	135	不可逆的	20 nM		シブロイル												

【0276】

10

20

30

40

50

【表 19-7】

[illegible]

10

20

30

40

【 0 2 7 7 】

【表 19-8】

[illegible]

10

20

30

40

【 0 2 7 8 】

【表 19-9】

[illegible]

10

20

30

40

【 0 2 7 9 】

10

20

30

40

【 0 2 8 0 】

【表 19 - 11】

[illegible]

【 0 2 8 1 】

【表 19 - 12】

化合物 46	188 426 6-3 6-7	8 nM	可逆的	カルボキサ ミド			1 ~ 4 u M					
化合物 49	188 426 6-4 9-2	7 nM	可逆的	カルボキサ ミド			1 ~ 4 u M					
化合物 50	188 426 6-4 8-1	8 nM	可逆的	カルボキサ ミド			1 ~ 4 u M					
ポリミ キシ ン B	140 4-2 6-8	157 nM	可逆的	ポリミキシ ンB								
ポリミ キシ ン E	106 6-1 7-7	193 nM	可逆的	ポリミキシ ンE								
バイカ リン	219 67- 41- 9	3.0 uM	可逆的	バイカリン								
化合物 16Q	161 287 0-9 0-2	9.5 uM	可逆的	ベンゼン スルホン アミ ド		>50 0 uM						
LSD	185	1 nM	可逆的	イミダゾー								

【0282】

10

20

30

40

50

【表 19-13】

[illegible]

10

20

30

40

【 0 2 8 3 】

50

10

20

30

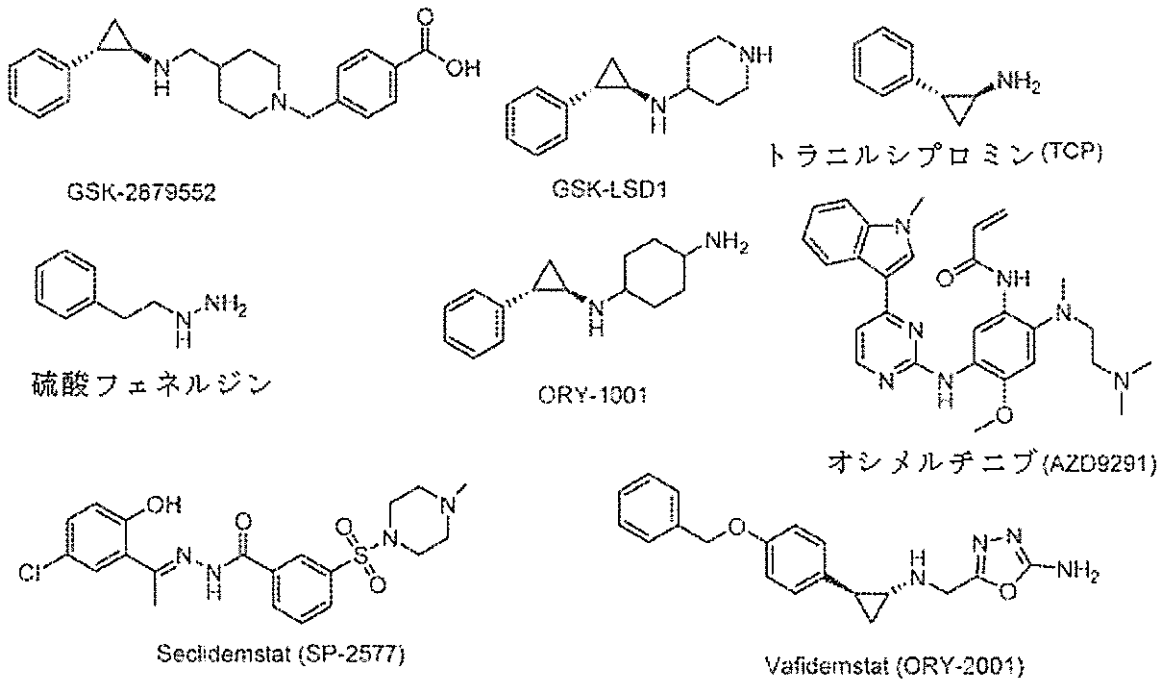
40

50

いくつかの実施形態では、LSD1阻害剤としての活性を有する薬剤は、GSK-2879552、GSK-LSD1、オシメルチニブ（AZD9291）、硫酸フェネルジン、トラニルシブロミン（TCP）、ORY-1001、Seclidemstat（SP-2577）、Vafidemstat（ORY-2001）、CC-90011、IMG-7289、またはINCB059872である。好ましくは、LSD1阻害剤は、GSK-2879552、GSK-LSD1、硫酸フェネルジンまたはトラニルシブロミン（TCP）である。

【 0 2 8 5 】

【化 3】



10

20

【0286】

より好ましくは、LSD1阻害剤は、GSK-2879552、GSK-LSD-1、またはトラニルシプロミン (TCP) である。

【0287】

EZH2阻害剤

本明細書に開示される任意の実施形態における1つ以上の耳治療薬は、以下のEZH2阻害剤のうち1つ以上であり得ると考えられる。

【0288】

zesteホモログ2のエンハンサー (EZH2) は、EZH2遺伝子によってコードされるヒストン-リジンN-メチルトランスフェラーゼ酵素であり、ヒストンのメチル化に
関与し、最終的には転写抑制に関与する。EZH2は、補因子S-アデノシル-メチ
オニオンを使用することによってリジン27におけるヒストンH3へのメチル基付加を触媒
する。EZH2のメチル化活性は、ヘテロクロマチン形成を促進し、それにより遺伝子機
能をサイレンシングする。EZH2による染色体のヘテロクロマチンのリモデリングもま
た細胞有糸分裂中に必要である。

30

【0289】

EZH2は、発生と分化の調節に関与する遺伝子のエピジェネティックな維持を介した正
常な胚発生に関与するポリコム抑制複合体2 (PRC2) の機能性酵素成分である。E
ZH2は、PRC2のメチル化活性に関与し、この複合体は、最適な機能に必要なタンパ
ク質 (EED、SUZ12、JARID2、AEBP2、RbAp46/48、及びPC
L) も含有する。

40

【0290】

EZH2阻害剤は、EZH2遺伝子によってコードされるヒストン-リジンN-メチルト
ランスフェラーゼ酵素を阻害する化学物質である。

【0291】

したがって、「EZH2阻害剤」とは、EZH2の発現または酵素活性を低下させること
ができる薬剤を指す。例えば、EZH2阻害剤は、細胞において標的遺伝子のヒストンの
メチル化減少をもたらす。

【0292】

特定の実施形態では、EZH2阻害剤は、EZH2の発現または酵素活性を、対照に比べ

50

て、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%低下させる。

【0293】

特定の実施形態では、EZH2阻害剤は、標的遺伝子のヒストンのメチル化を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%減少させる。

【0294】

いくつかの実施形態では、EZH2阻害剤は、標的遺伝子の発現または活性を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%増大させる。

10

【0295】

いくつかの実施形態では、EZH2阻害剤は、EZH2の発現または酵素活性を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも約1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、またはそれ以上低下させる。

【0296】

いくつかの実施形態では、EZH2阻害剤は、標的遺伝子のヒストンのメチル化を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも約1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、またはそれ以上減少させる。

20

【0297】

いくつかの実施形態では、EZH2阻害剤は、標的遺伝子の発現または活性を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも約1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、またはそれ以上増大させる。

30

【0298】

例示的EZH2阻害剤を表19に示す。

【0299】

40

50

【表 20-1】

表 19

薬剤	CAS	pK _i または IC ₅₀	酵素的 ／非酵 素的	化学種	EZH －1選 択との 対比	文献の 細胞で の効力	Lgr 5＋の アッセ イ	外リン パ中濃 度	鼓室内 製剤濃 度	ヒトのインビ ボでの濃度	ヒト投与 量
PF-06 82149 7	18448 49-10 -0	<1n M	酵素的	2-ピリ ドン	70n M	4～6 nM		1～1 00n M	1～1 00u M	5～50nM	75mg ～625 mg、1日 2回、経口
CPI-1 205	16218 62-70 -1	2.2 nM	酵素的	2-ピリ ドン	24倍	32n M		10～ 100 0nM	10～ 100 0uM	25～250 nM	800mg、 経口を 1日2回、 その後1 日3回
バレメトス タット(D S-320 1b、(R) -OR-S 2)	18093 36-39 -7	2.5 nM	酵素的	2-ピリ ドン	8.4 nM	25～ 250 nM		10～ 100 0nM	10～ 100 0uM	25～250 nM	経口開始 用量10 0mg、1 日2回、毒 性に応じ 用量漸増
タゼメトス タット (EPZ- 6438)	14032 54-99 -8	2.5 nM	酵素的	2-ピリ ドン	35倍		0.3 7～ 1.1 uM	0.3 7～ 1.1 uM	0.1 ～10 mM	100～80 0ng/ml (200～1 600nM)	経口、10 0mgを 1日2回 ～800 mgを1 日2回。

【0300】

10

20

30

40

50

【表 20-2】

E11	1418308-27-6	13nM	酵素的	2-ピリドン	90倍		5uM	1~10uM	1~10mM	1~10uM	(100~1000mg/日、経口)
CPI-169		0.24nM	酵素的	2-ピリドン	6nM			1~10uM	1~10mM	1~10uM	100~1000mg/日、経口
(R)-O-R-S1	1809336-19-3	10nM	酵素的	2-ピリドン	7.4nM						IV50mg-経口生物学的利用能が低い。
A-395	2089148-72-9	0.3nM	EED阻害	アミノピロリジン		90nM					50mg及び200mg、経口
アステミゾール	68844-77-9	94uM	EED阻害	ベンズイミダゾール							
化合物19	2079895-22-8	1.3uM	EED阻害	イミダゾール		1.9uM					
化合物22	1802175-07-0	2nM	酵素的	2-ピリドン							

【0301】

10

20

30

40

50

10

20

30

40

【 0 3 0 3 】

10

20

30

40

【表 20 - 6】

シネフンギン	58944-73-3	20nM	SAH加水分解酵素阻害剤	SAH由来	10x	124nM	33nM					
タンシンジオールB	97465-70-8	520nM	酵素的	タンシンジオール								
タンシンジオールC	97465-71-9	550nM	酵素的	タンシンジオール								
UNC1999	1431612-23-5	10nM	酵素的	2-ピリドン								
(-) -エピガロカテキン-3-ガラクト(EGCG)	989-51-5		酵素的	a, b-不飽和								
クルクミン	458-37-7		酵素的	a, b-不飽和								
MC1945	169903-68-8		酵素的	a, b-不飽和								
MC1947	949090-12-4		非酵素的									
MC194	94909		非酵素的									

【0305】

10

20

30

40

50

ストンH3K79メチルトランスフェラーゼ (*S. cerevisiae*) は、ヒト、及び他の真核生物で見られるタンパク質である。多くの真核細胞のエピゲノムで保存されているエピジェネティックマークである、DOT1LによるヒストンH3のリジン79 (H3K79) のメチル化は、老化プロセスと共に徐々に増加する。

【0309】

DOT1L阻害剤は、ヒストンH3K79メチルトランスフェラーゼを阻害する化学物質である。

【0310】

したがって、「DOT1L阻害剤」とは、DOT1Lの発現または酵素活性を低下させることができる薬剤を指す。例えば、EZH2阻害剤は、細胞において標的遺伝子のヒストンのメチル化減少をもたらす。

10

【0311】

特定の実施形態では、DOT1L阻害剤は、DOT1Lの発現または酵素活性を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%低下させる。

【0312】

特定の実施形態では、DOT1L阻害剤は、標的遺伝子のヒストンのメチル化を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%減少させる。

20

【0313】

いくつかの実施形態では、DOT1L阻害剤は、標的遺伝子の発現または活性を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%増大させる。

【0314】

いくつかの実施形態では、DOT1L阻害剤は、DOT1Lの発現または酵素活性を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも約1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、またはそれ以上低下させる。

30

【0315】

いくつかの実施形態では、DOT1L阻害剤は、標的遺伝子のヒストンのメチル化を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも約1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、またはそれ以上減少させる。

40

【0316】

いくつかの実施形態では、DOT1L阻害剤は、標的遺伝子の発現または活性を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも約1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、またはそれ以上増大させる。

【0317】

例示的DOT1L阻害剤を表20に示す。

【0318】

50

【表 2 1 - 1】

表 2 0

薬剤	C A S	p K i ま たは I C 5 0	化学種	文献 の細 胞	L g r 5 +の アッ セイ	外リン パ中濃 度	鼓室内 製剤濃 度	ヒトの インビ ボでの 濃度	ヒト 投与 量
EPZ 004 777	13 38 46 6- 77 -5	0.3 nM	アデノ シン	11 nM	0. 6~ 45 uM	0.6~ 45 u M	0.1~ 45 m M	0.1 ~45 uM	10 ~1 00 mg /m 2/ 日、I V
ピノメ トスタ ット (E PZ- 567 6)	13 80 28 8- 87 -8	0.0 8 n M	アデノ シン	2. 7 n M		0.1~ 10 u M	0.1~ 10 m M	定常状 態の総 血漿中 濃度 8 00~ 160 0 ng /mL (1. 42~ 2.9 4 u M)(1 ~10 uM)	連続 IV で5 4~ 90 mg /m 2/ 日、皮 下投 与の 可能 性
SGC 094 6	15 61 17 8- 17 -3	0.3 nM	アデノ シン	10 nM	0. 6~ 5 u M	0.6~ 5 uM	0.6~ 5 mM	0.1 ~5 u M	10 ~1 00 mg /m 2/ 日、I V
プロモ ーデア ザーS	14 28 25	77 nM	アデノ シン						

【0319】

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2】

AH	4 - 2 1 - 0								
CN SAH	1 9 8 5 6 6 9 - 2 7 - 9	1 3 nM	アデノ シン						
化合物 1 0	1 6 4 5 2 6 6 - 9 9 - 4	2 9 nM	アデノ シン						
化合物 1 3	1 9 4 0 2 0 6 - 7 1 - 2	0 . 4 nM	アミノ ピリミ ジン						
化合物 7	2 0 8 8 5 1 8 - 5 0 - 5	< 1 nM	ピロロ ピリミ ジン						
化合物 8	1 9 4 0 2 2 4 - 8 4 - 9	1 4 nM	アセチ レン						
EPZ 0 0 2 6 9 6	1 3 8 1 7 6 0 - 9 4 - 6	1 3 nM	アデノ シン						
EPZ 0 0 4 4 5 0	1 3 8 0 3 1	4 n M	アデノ シン						

10

20

30

40

【0 3 2 0】

50

【表 2 1 - 3】

	5 - 9 7 - 8								
S A H	9 7 9 - 9 2 - 0	6 0 0 n M	アデノ シン						
S Y C - 5 2 2	1 3 8 1 7 6 1 - 5 2 - 9	0 . 7 6 n M	アデノ シン	6 u M					
S Y C - 6 8 7	1 4 4 0 5 0 9 - 9 4 - 3	1 . 1 n M	非リボ ース	2 0 0 n M					
	1 4 4 0 5 1 0 - 0 3 - 1 , 1 4 4 0 5 0 9 - 9 4 - 3	1 . 1 n M	アデノ シン	2 0 0 n M					
化合物 2 1			ペプチ ド						
化合物 2 8			ペプチ ド						
化合物 6	1 6 7 5 5 8 - 3 4 - 1	8 . 3 u M	トリア ゾロチ アジア ゾール						

10

20

30

40

【 0 3 2 1】

50

【表 2 1 - 4】

化合物 8 H			ピリミ ジルア ミノキ ノリン						
	1 1 6 3 7 2 9 - 7 9 - 0	1 . 5 u M	ピリミ ジン						

10

【0 3 2 2】

いくつかの実施形態では、D O T 1 L 阻害剤は、E P Z 0 0 4 7 7 7、ピノメトスタットまたは S G C 0 9 4 6 である。

【0 3 2 3】

K D M 阻害剤

開示されている任意の実施形態における 1 つ以上の耳治療薬は、以下の K D M 阻害剤のうちの 1 つ以上であり得ると考えられる。

20

【0 3 2 4】

ヒトゲノムにおいて約 3 0 種の J m j C ドメイン含有タンパク質がリジンの脱メチル化酵素として同定されている。ヒストンのリジンの部位及び脱メチル化状態に基づき、J m j C ドメイン含有タンパク質ファミリーは 6 つのサブファミリー、すなわち、K D M 2、K D M 3、K D M 4、K D M 5、K D M 6 及び P H F に分けられる。J m j C ドメイン含有タンパク質は F e (I I) 及び 2 - オキシグルタル酸 (2 - O G) 依存性ジオキシゲナーゼに属し、これは、ヒストン (H 3 K 4、H 3 K 9、H 3 K 2 7、H 3 K 3 6 及び H 1 K 2 6) 及び非ヒストンタンパク質を含め、様々な標的を脱メチル化する。L S D ファミリーとは異なり、J m j C ドメイン含有ヒストン脱メチル化酵素 (J H D M) は脱メチル化にプロトン化窒素を必要としないため、J H D M は 3 種あるヒストンのリジンメチル化状態のすべてを消去することができる。

30

【0 3 2 5】

K D M 2 (F B X L と称される) サブファミリーには、2 つメンバーである K D M 2 A と K D M 2 B が含まれる。K D M 4 遺伝子ファミリーはインシリコで最初に同定され、6 つのメンバーからなり、K D M 4 A、K D M 4 B、K D M 4 C、K D M 4 D、K D M 4 E 及び K D M 4 F が含まれる。K D M 5 サブファミリーには 4 つの酵素、すなわち、K D M 5 A、K D M 5 B、K D M 5 C 及び K D M 5 D が含有され、これらは H 3 K 4 m e 2 / 3 からメチルマークを特異的に除去する。ヒトゲノムでは、K D M 6 サブファミリーは K D M 6 A、K D M 6 B 及び U T Y で構成され、これらは、よく保存された J m j C ヒストン触媒ドメインを共有する。

40

【0 3 2 6】

K D M 阻害剤は、リジンの脱メチル化酵素を阻害する化学物質である。

【0 3 2 7】

したがって、「K D M 阻害剤」とは、K D M の発現または酵素活性を低下させることができる薬剤を指す。例えば、K D M 阻害剤は、細胞内の標的遺伝子のヒストンの脱メチル化の減少をもたらす。

【0 3 2 8】

特定の実施形態では、K D M 阻害剤は、K D M の発現または酵素活性を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも 5 %、1 0 %、2 0 %、3 0 %、

50

40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%低下させる。

【0329】

特定の実施形態では、KDM阻害剤は、標的遺伝子のヒストンの脱メチル化を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%減少させる。

【0330】

いくつかの実施形態では、KDM阻害剤は、標的遺伝子の発現または活性を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、または100%増大させる。

【0331】

いくつかの実施形態では、KDM阻害剤は、KDMの発現または酵素活性を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも約1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、またはそれ以上低下させる。

【0332】

いくつかの実施形態では、KDM阻害剤は、標的遺伝子のヒストンの脱メチル化を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも約1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、またはそれ以上減少させる。

【0333】

いくつかの実施形態では、KDM阻害剤は、標的遺伝子の発現または活性を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも約1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、500倍、1000倍、またはそれ以上増大させる。例示的KDM阻害剤を表21に示す。

【0334】

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 1】

表 2 1

薬 剤	A S 8 3 5 1
C A S	7 9 6 - 4 2 - 9
化 学 種	ヒ ド ラ ズ ン
共 有 結 合 / 非 共 有 結 合	非 共 有
K D M 1 選 択 性	6 . 8 u M
K D M 2 選 択 性	8 3 u
K D M 3 選 択 性	5 5 u M
K D M 4 選 択 性	> 1 0
K D M 5 選 択 性	2 0
K D M 6 選 択 性	2 0
K D M 7 選 択 性	1 6 ~ 4 0 u
K D M 8 選 択 性	0 . 1 ~ 2 ~ 1 0
文 献 の 細 胞	1 ~ 3 u M
L g 5 の r + ア セ イ	1 ~ 3 u M
外 リ ン パ 中 濃 度	1 ~ 3 u M
製 剤 濃 度	1 ~ 3 u M
ヒ ト の イ ン ビ ボ で の 濃 度	1 ~ 3 u M
ヒ ト 投 与 量	1 0 0 0 ~ 2 0 0 0 m g / 日

【 0 3 3 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 2】

[illegible]

10

20

30

40

【 0 3 3 6 】

【表 2 2 - 3】

		0.1 ~1 uM
	22 0n M	
	19 0n M	<1 00 nM
3 1 n M		
	22 0n M	
合	共有結合	非共有
オン	シプロアミン ニコチン酸 (C yp ro am in e i s o n i c o t i n i c a c i d)	イソニコチン
	1516 899- 38-9	1613 514- 89-8
	化合物1	化合物1 05

10

20

30

40

【0 3 3 7】

50

10

20

30

40

【 0 3 3 8 】

【表 2 2 - 5】

	1 ~ 10 uM				
					50 nM
合	非共有結合	非共有結合	非共有結合	非共有結合	非共有結合
ン	アミ ド	ピラ ゾー ル	ピラ ゾー ル	ピラ ゾー ル	1- H- イン ドール
	1905 482- 57-6	1905 482- 57-6	1905 481- 35-7	1905 481- 36-8	2169 272- 46-0
化合物48		化合物48	化合物49	化合物50	化合物6

【0339】

10

20

30

40

50

10

20

30

40

【 0 3 4 0 】

【表 2 2 - 7】

					16 00
	28nm				
	170nm				65nm
有結合	非共有結合	非共有結合	非共有結合	非共有結合	非共有結合
	エチルエステル	ピリジン	ピリジン	アミド	イソニコチン酸
53-7	1373 423- 53-0	1596 embodiment -16- 1	1596 348- 32-1	2230 731- 99-2	1613 515- 45-9
J1	GS K- J4	KD M5 -C 49	KD M5 -C 50	KD OA M2 5	N1 1

【0341】

10

20

30

40

50

10

20

30

40

【 0 3 4 2 】

【表 2 2 - 9】

		X	4 I O n M
	非 共 有 結 合	共 有 結 合	
	シア ノピ ラゾ ール		
	2 0 9 8 9 0 2 - 6 8 - 0		
ト	化 合 物 1 O r	N 7 I	N S C 6 3 6 9 8 I 9

10

20

30

40

【0 3 4 3】

いくつかの実施形態では、K D M阻害剤は、A S 8 3 5 1またはT C - E 5 0 0 2である。

【0 3 4 4】

T A Z 活性化剤

本明細書に開示される任意の実施形態における1つ以上の耳治療薬は、以下のT A Z 活性化剤のうち1つ以上であり得ると考えられる。

【0 3 4 5】

P D Z 結合を伴う転写コアクチベーターであるT A Zモチーフ（W W T R 1とも呼ばれる

50

）が 14-3-3 結合タンパク質として同定された。これは、分子構造が Yes 関連タンパク質 1（YAP1）に類似しており、N 末端の TEAD 結合ドメインと、1 つまたは 2 つの WW ドメインと、転写活性化ドメインとからなる。

【0346】

TAZ は、Hippo 経路の中心キナーゼである、large tumor suppressor キナーゼ 1（LATS1）及び LATS2 によって 4 つの部位でリン酸化される。リン酸化された TAZ は、14-3-3 により捕捉され、核から細胞質へ動員され、タンパク質分解を受ける。このようにして、Hippo 経路は TAZ を負に制御する。

【0347】

Hippo 経路に加え、TAZ は、ZO-1、ZO-2、及びアンジオモチン等の細胞結合タンパク質によって制御される。最近の研究により、TAZ は、アクチン細胞骨格及び機械的伸展の制御下にあることが明らかされている。さらに、Wnt シグナル伝達が安定化する。逆に、細胞質 TAZ は、カテニン及び Dishevelled（DVL）と結合し、カテニンの核への局在及び DVL のリン酸化を阻害して Wnt 経路を負に制御する。

10

【0348】

TAZ 活性化剤は、リン酸化されていない TAZ レベルを安定化させ、増大させる化学物質である。

【0349】

したがって、「TAZ 活性化剤」とは、TAZ の安定性または活性を増大させることができる薬剤を指す。例えば、TAZ 活性化剤により、TAZ のリン酸化及び／または TAZ のタンパク質分解が低下する。

20

【0350】

特定の実施形態では、TAZ 活性化剤は、TAZ の安定性または活性を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも 5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、または 100 % 増大させる。

【0351】

特定の実施形態では、TAZ 活性化剤は、標的遺伝子の発現を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも 5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、または 100 % 増加させる。

30

【0352】

いくつかの実施形態では、TAZ 活性化剤は、TAZ の安定性または活性を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも約 1.1 倍、1.2 倍、1.3 倍、1.4 倍、1.5 倍、1.6 倍、1.7 倍、1.8 倍、1.9 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、15 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍、100 倍、200 倍、500 倍、1000 倍、またはそれ以上増大させる。

【0353】

いくつかの実施形態では、標的遺伝子の発現を、対照に比べて、例えば、ベースラインの活性レベルに比べて少なくとも約 1.1 倍、1.2 倍、1.3 倍、1.4 倍、1.5 倍、1.6 倍、1.7 倍、1.8 倍、1.9 倍、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、15 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍、100 倍、200 倍、500 倍、1000 倍、またはそれ以上増加させる。

40

【0354】

例示的 TAZ 活性化剤を表 22 に示す。

【0355】

【表 2 3 - 1】

表 2 2

薬剤	CAS	化学種	機序	文献の細胞	Lgr5+のアッセイ	外リンパ中濃度	製剤濃度	ヒトのインビボでの濃度	ヒト投与量
IBS008738	371128-48-2	ヒドラゾン	TAZ活性化		1.1~30uM	1.1~30uM	1.1~30mM		25~500mg
TM-25659	260553-97-7	ATIA	TAZ活性化	10~100uM	10~100uM	10~100uM	10~100mM		25~500mg
TT10	2230640-94-3	チアゾール	TAZ活性化	1uM	1~10uM	1~10uM	1~10mM		25~500mg
IBS003031	381177-81-7	アクリジン	YAP活性化						
TAZ12	371128-48-2	チアゾール	TAZ活性化						
TM-53	1257247-7	ATIA	TAZ活性化	10~100uM					

【0356】

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 2】

			活性	活性			
	10～ 100 uM						
	TAZ 活性化						
	ATI	天然物	アクリジ ン	アクリジ ン	天然物	N-酸化 物	天然物
6-9	125 724 7-7 7-0	125 7-0 8-5	183 7-5 7-6	183 7-5 7-6	520 -18 -3	867 187 -61 -9	119 650 7-0 3-5
	TM-5 4	(-)エ ピカテ キンガラ ート	エタクリ ジン	エタクリ ジン	ケンペロ ール	KR62 980	ホルバケ タールA

【0357】

いくつかの実施形態では、TAZ 活性化剤は、IBS008738、TM-25659 またはTT10である。

【0358】

いくつかの実施形態では、薬剤は、ガンマーセクレターゼ阻害剤、Taz 活性化剤、Notch 阻害剤、またはErbb3／HER3 阻害剤である。

【0359】

ガンマセクレターゼ阻害剤

本明細書に開示される任意の実施形態における1つ以上の耳治療薬は、以下のガンマセク

10

20

30

40

50

レターゼ阻害剤のうち1つ以上であり得ると考えられる。

【0360】

ガンマセクレターゼは、アミロイド前駆体タンパク質（APP）及びNotch等、その基質タンパク質の膜貫通ドメイン内部で切断する内部プロテアーゼである。

【0361】

β -セクレターゼ及び γ -セクレターゼによるAPPの連続切断で $A\beta$ が産生する。最初にAPPは、 β -セクレターゼ（BACE1）によるタンパク分解プロセッシングを受けて、APPの12kDaのC末端切断面（C-terminal stub）（C99）を産生し、次いで、C99が γ -セクレターゼにより切断されて、40番目の残基で終わる（ $A\beta$ 40）かまたは42番目の残基で終わる（ $A\beta$ 42） $A\beta$ の主な2つの種が産生される。

10

【0362】

ガンマセクレターゼ阻害剤は、 γ -セクレターゼを標的とし、 $A\beta$ 産生を低下され得る。

【0363】

例示的ガンマセクレターゼ阻害剤を表23に示す。

【0364】

20

30

40

50

【表 2 4 - 1】

表 2 3

薬剤	C A S	化学種	文献の細胞での濃度	ヒト投与量
セマガセスタット LY450139	425386-03	アミド	IC50=12.0 nM (Aβ38)、12.1 nM (Aβ40)、10.9 nM (Aβ42)	60 mg～140 mg
ベガセスタット/GSI-953	769169-279	スルホンアミド	細胞中Aβ42、Aβ40が低下 (EC50=12.4 nM、14.8 nM)	10 mg 及び 50 mg
アバガセスタット/BMS-708163	114669-66-2	スルホンアミド	IC50=0.27 nM (Aβ42) 及び 0.30 nM (Aβ40)	25～125 mg
EVP-0962				10 mg、50 mg、100 mg または 200 mg
クレニガセスタット LY3039478 (JSM D194)	1421438-14	アミド	大半の腫瘍細胞株で IC50 = 約 1 nM	2.5 mg～100 mg
MK-0572	471905-416	酸	SH-SY5Y細胞では IC50 値 = 5 nM	
NIC5-15				800～2000 mg
NGP555	130463	複素環	10 nM	100 mg、200 mg、または 400 mg

10

20

30

40

【0365】

50

【表 2 4 - 2】

	0- 27 -0			
ニロガセスタ ット PF0308 4014	12 90 54 3- 63 -3	アミド	(全細胞試験及び無細胞試験 法でのIC50値は1.2nM 及び6.2nM)	150mg
PF-066 48671	15 87 72 7- 31 -8	アミド		300mg
RO4929 097	84 79 25 -9 1- 1	アミド		20mg、30mg、 45mg、90mg または140mg
BMS-90 5024	14 01 06 6- 79 -2	アミド		
BMS-93 2481	12 63 87 1- 36 -8	複素環	Aβ42を低下させるIC50=6.6	
BMS-98 6133			Aβ42を低下させるIC50=3.5nM	
BMS299 897	29 03 15 -4 5- 6	スルホン アミ ド	Aβ40及びAβ42をイン ビトロで阻害(IC50=7.4nM及び7.9nM)	

10

20

30

40

【0366】

50

【表 2 4 - 3】

BPN-15606	19 14 98 9- 49 -3	複素環	A β 42及びA β 40細胞を減少させるIC50=7nM及び17nM	
カルプロフェン	53 71 6- 49 -7	酸	76uM	
CHF5022	74 92 69 -7 7- 0	酸		
CHF5074	74 92 69 -8 3- 8	酸	A β 42及びA β 40の分泌を低下させる、IC50=3.6 μ M、18.4 μ M	
化合物E	20 99 86 -1 7- 4	アミド		
化合物W	17 35 50 -3 3- 9	酸	培養ニューロン (IC50=115nM (総A β), 200nM (A β 42))	
DAPT	20 82 55 -8 0- 5	アミド	培養ニューロン (IC50=115nM (総A β), 200nM (A β 42))	
DBZ	20	アミド		

10

20

30

40

【0367】

50

【表 2 4 - 4】

	9 9 8 4 - 5 6 - 5			
E - 2 0 1 2	8 7 0 8 4 3 - 4 2 - 8	不飽和 アミド		
E V P - A			I C 5 0 での A β 4 0 及び A β 4 2 の低下は 0 . 2 4 μ M 及 び 0 . 1 4 μ M	
E V P - B			I C 5 0 での A β 4 0 及び A β 4 2 の低下は 0 . 2 4 μ M 及 び 0 . 1 4 μ M	
E V P - 0 0 1 5 9 6 2	1 4 4 7 8 1 1 - 2 6 - 8	酸		
フルリザン	5 1 5 4 3 - 4 0 - 9	酸		
G S I - 1 3 6	4 4 3 9 8 9 - 0 1 - 3	スルホ ンアミ ド		
インドメタシ ン	5 3 - 8 6 - 1	酸	2 5 ~ 5 0 μ M	
J L K 6	6 2 2 5 2 - 2 6	アニリ ン	3 0 μ M	

【 0 3 6 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 5】

	— 0			
JNJ- 404186 77	11 46 59 4— 87 —7	酸	0.18~0.2 μM、	
L-685, 4 58	29 26 32 —9 8— 5	ペプチ ド	48~67 nM	
LY4115 75	20 99 84 —5 7— 6	アミド		
Deshyd roxy L Y-4115 75	20 99 84 —5 6— 5	アミド		
MDL281 70	88 19 1— 84 —8	アミド		
MRK560	67 77 72 —8 4— 8	スルホ ンアミ ド	0.65 nM	
MW167				
NMK-T- 057				
スリダク硫 化物	20 04 —6	酸	34 μM	

10

20

30

40

【0369】

【表 2 4 - 6】

	7— 4			

【0370】

Notch 阻害剤

開示されている任意の実施形態における1つ以上の耳治療薬は、以下のNotch阻害剤

50

のうちの1つ以上であり得ると考えられる。

【0371】

例示的Notch阻害剤を表24に示す。

【0372】

【表25】

表24

薬剤	CAS
3H4MB	195807 1-88-9
BMS-871	158946 31-89-9
EDD3	25279- 15-6
ELN-46719	157623 9-16-1
FLI-06	313967 -28-9
IMR-1	310456 -65-6
JK6	62252- 26-0
TAPI-1	171235 -71-5
天然物	
ホノキオール	
エピガロカテキン-3-ガラート(EGCG)	
3,5-ビス(2,4-ジフルオロベンジリデン)-4-ピペリドン (DiFiD)	
クルクミン	
3,3'-ジインドリルメタン(DIM)	
レスベラトロール	
抗体	
MEDI0639	

10

20

30

40

【0373】

Erbb3/HER3阻害剤

開示されている任意の実施形態における1つ以上の耳治療薬は、以下のErbb3/HER3阻害剤のうちの1つ以上であり得ると考えられる。

【0374】

50

例示的 E r b B 3 / H E R 3 阻害剤を表 2 5 に示す。

【 0 3 7 5 】

【表 2 6 - 1】

表 2 5

薬剤	CAS	HER3 pK _i または IC ₅₀	HER1	HER2	HER4
ボスチニブ/ SKI-606	380843-75-4	0.77 nM		2500 nM	26 nM
ダサチニブ/KINO 01-5	302962-49-8	18 nM		1400 nM	55 nM
サピチニブ/AZD8 931/ バンデタニブ	848942-61-0	4 nM	4 nM	3 nM	
WS3	1421227-52- 2	180 nM		2600 nM	480 nM
WS6	1421227-53- 3	74 nM			
アフアチニブ	850140-72-6			14 nM	
エルロチニブ	183321-74-6	1100 nM		2900 nM	230 nM
ゲフィチニブ	184475-35-2	790 nM		3500 nM	410 nM
KINO01-51					
KINO01-111					
ラパチニブ	231277-92-2	5500 nM		7 nM	54 nM
ネラチニブ	698387-09-6			59 nM	
ボジオチニブ	1092364-38- 9		3 nM	5 nM	23 nM
TX2-121-1	1603845-42- 6				

【 0 3 7 6 】

10

20

30

40

50

【表 26-2】

WS1	936099-44-4	3.8uM			
AV-203					
デュリゴツズマブ					
エルゲムツズマブ (E lgemtumab)					
LJM716/					
GSK2849330					
KTN3379/					
CDX-3379					
ルムレツズマブ					
RG7116					
パトリツズマブ/					
U3-1287					
セリバンツズマブ/MM -121					
U3-1402					
MEHD7945A/ デュリゴツズマブ					
MCLA-128					
MM-111					
MM-141/イスチ ラツマブ					

【0377】

いくつかの実施形態では、Erbb3/HER3阻害剤は、WS3またはWS6である。

【0378】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの難聴治療剤は、CHIR99021

【0379】

10

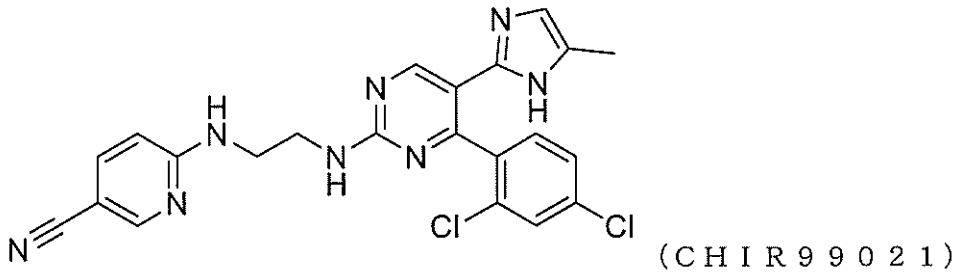
20

30

40

50

【化 4】



10

【0380】

またはその薬学的に許容される塩である。

【0381】

薬学的に許容される塩には、例えば、CHIR 99021 等、本明細書に記載される弱塩基性活性薬剤のいずれかと、当該技術分野で公知の薬学的に許容される酸との反応により形成される塩が含まれる。好適な酸性塩の非限定的一覧には、塩酸塩、臭化水素酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、塩酸塩、トシル酸塩、グルクロン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、硫酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、アスコルビン酸塩、シュウ酸塩、ナフタレン-1, 5-ジスルホナート、マロン酸塩、アミノサリチル酸、ベンゼンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ゲニスタート (genistate)、1-ヒドロキシ-2-ナフトアート、ジクロロ酢酸塩、シクラミン酸塩、及びエタン-1, 2-ジスルホナートが含まれる。

20

【0382】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含み得る。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は耳治療薬でもあり得る。式 (I) の化合物が耳治療薬であるいくつかの実施形態では、かかる化合物は、1つ以上の耳治療薬を含む本開示の組成物に含まれ得る。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、難聴治療剤でもあり得る。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、HDAC 阻害剤であり得る。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、本開示の凍結乾燥医薬組成物に含まれる。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、本開示の再構成医薬組成物に含まれる。

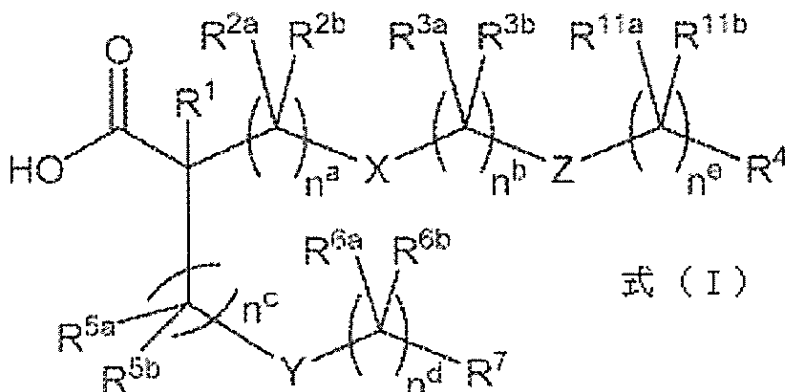
30

【0383】

式 (I) の化合物、または薬学的に許容される塩は、以下の構造を有し、

【0384】

【化 5】



40

【0385】

式中、

50

R¹ は、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

R^{2a} は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

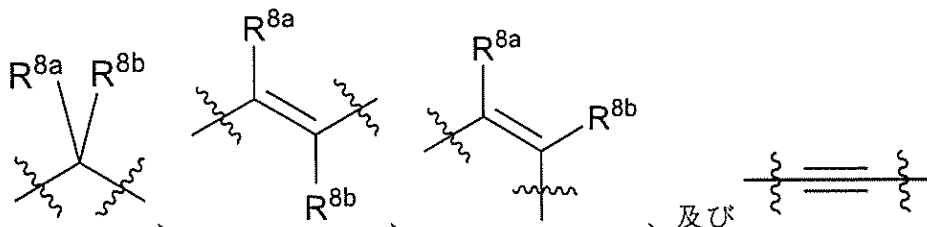
R^{2b} は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

X は、

【0386】

【化6】

10



【0387】

から選択されるかまたは存在せず、

R^{3a} は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

20

R^{3b} は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

R⁴ は、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

R^{5a} は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

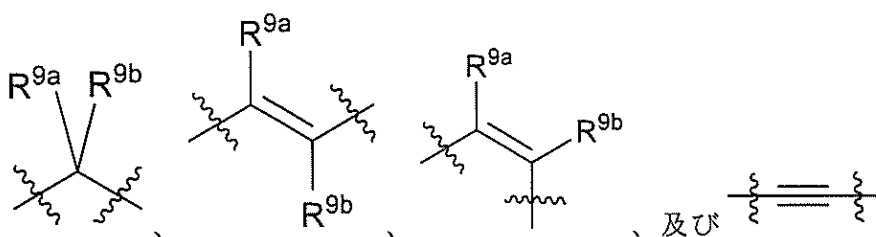
R^{5b} は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

Y は、

【0388】

【化7】

30



【0389】

40

から選択されるかまたは存在せず、

R^{6a} は、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

R^{6b} は、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

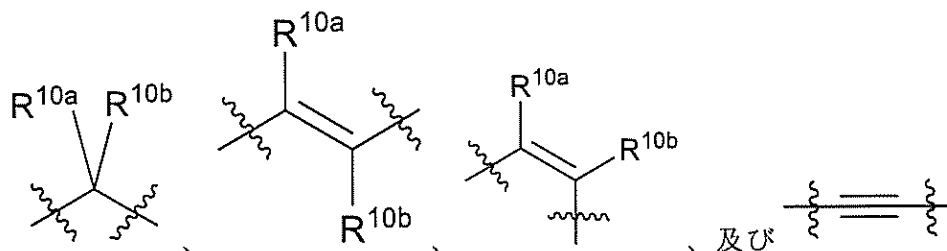
各R⁷ は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

R^{8a} は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

R^{8b} は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、

50

アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、
Zは、
【0390】
【化8】



10

【0391】

から選択されるかまたは存在せず、
R10aは、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、
R10bは、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、
R11aは、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、
R11bは、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、
naは、0、1、2、3、4、5、6、7、及び8から選択され、
nbは、0、1、2、3、及び4から選択され、
ncは、0、1、及び2から選択され、
ndは、0、1、及び2から選択され、かつ、
neは、0、1、2、3、4、5、及び6から選択される。

20

【0392】

いくつかの実施形態では、R1はHである。いくつかの実施形態では、R1はアルキルである。いくつかの実施形態では、R1はアルコキシである。いくつかの実施形態では、R1はハロである。いくつかの実施形態では、R1はシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R1はアルケニルである。いくつかの実施形態では、R1はアルキニルである。いくつかの実施形態では、R1はカルボシクリルである。いくつかの実施形態では、R1はアリールである。

30

【0393】

いくつかの実施形態では、R2aはHである。いくつかの実施形態では、R2aはアルキルである。いくつかの実施形態では、R2aはアルコキシである。いくつかの実施形態では、R2aはハロである。いくつかの実施形態では、R2aはシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R2aはアルケニルである。いくつかの実施形態では、R2aはアルキニルである。いくつかの実施形態では、R2aはカルボシクリルである。いくつかの実施形態では、R2aはアリールである。いくつかの実施形態では、R2bはHである。いくつかの実施形態では、R2bはアルキルである。いくつかの実施形態では、R2bはアルコキシである。いくつかの実施形態では、R2bはハロである。いくつかの実施形態では、R2bはシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R2bはアルケニルである。いくつかの実施形態では、R2bはアルキニルである。いくつかの実施形態では、R2bはカルボシクリルである。いくつかの実施形態では、R2bはアリールである。

40

【0394】

いくつかの実施形態では、R3aはHである。いくつかの実施形態では、R3aはアルキルである。いくつかの実施形態では、R3aはアルコキシである。いくつかの実施形態では、R3aはハロである。いくつかの実施形態では、R3aはシクロアルキルである。い

50

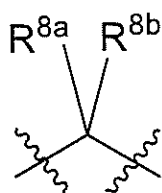
R⁷ はアリールである。

【0402】

いくつかの実施形態では、X は、

【0403】

【化9】



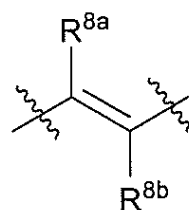
10

【0404】

である。いくつかの実施形態では、X は、

【0405】

【化10】



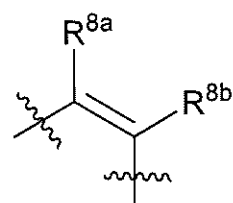
20

【0406】

である。いくつかの実施形態では、X は、

【0407】

【化11】



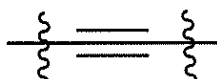
30

【0408】

である。いくつかの実施形態では、X は、

【0409】

【化12】



40

【0410】

である。いくつかの実施形態では、X は存在しない。

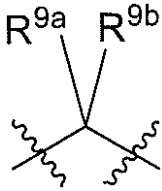
【0411】

いくつかの実施形態では、Y は、

【0412】

50

【化 1 3】

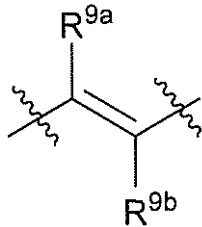


【 0 4 1 3】

である。いくつかの実施形態では、Yは、

【 0 4 1 4】

【化 1 4】

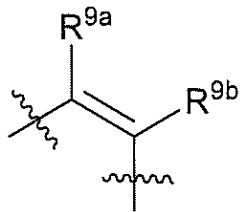


【 0 4 1 5】

である。いくつかの実施形態では、Yは、

【 0 4 1 6】

【化 1 5】



【 0 4 1 7】

である。いくつかの実施形態では、Yは、

【 0 4 1 8】

【化 1 6】



【 0 4 1 9】

である。いくつかの実施形態では、Yは存在しない。

【 0 4 2 0】

いくつかの実施形態では、R 8 aはHである。いくつかの実施形態では、R 8 aはアルキルである。いくつかの実施形態では、R 8 aはアルコキシである。いくつかの実施形態では、R 8 aはハロゲンである。いくつかの実施形態では、R 8 aはシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R 8 aはアルケニルである。いくつかの実施形態では、R 8 aはアルキニルである。いくつかの実施形態では、R 8 aはカルボシクリルである。いくつかの実施形態では、R 8 aはアリールである。

【 0 4 2 1】

いくつかの実施形態では、R 8 bはHである。いくつかの実施形態では、R 8 bはアルキルである。いくつかの実施形態では、R 8 bはアルコキシである。いくつかの実施形態では、R 8 bはハロゲンである。いくつかの実施形態では、R 8 bはシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R 8 bはアルケニルである。いくつかの実施形態では、R 8 bは

10

20

30

40

50

アルキニルである。いくつかの実施形態では、R^{8b}はカルボシクリルである。いくつかの実施形態では、R^{8b}はアリールである。

【0422】

いくつかの実施形態では、R^{9a}はHである。いくつかの実施形態では、R^{9a}はアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{9a}はアルコキシである。いくつかの実施形態では、R^{9a}はハロである。いくつかの実施形態では、R^{9a}はシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{9a}はアルケニルである。いくつかの実施形態では、R^{9a}はアルキニルである。いくつかの実施形態では、R^{9a}はカルボシクリルである。いくつかの実施形態では、R^{9a}はアリールである。

【0423】

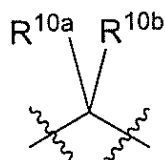
いくつかの実施形態では、R^{9b}はHである。いくつかの実施形態では、R^{9b}はアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{9b}はアルコキシである。いくつかの実施形態では、R^{9b}はハロである。いくつかの実施形態では、R^{9b}はシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{9b}はアルケニルである。いくつかの実施形態では、R^{9b}はアルキニルである。いくつかの実施形態では、R^{9b}はカルボシクリルである。いくつかの実施形態では、R^{9b}はアリールである。

【0424】

いくつかの実施形態では、Zは、

【0425】

【化17】

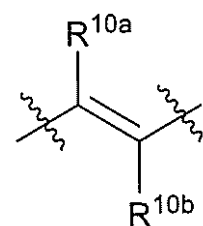


【0426】

である。いくつかの実施形態では、Zは、

【0427】

【化18】

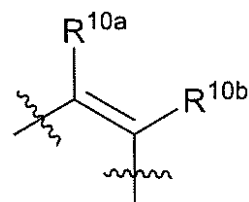


【0428】

である。いくつかの実施形態では、Zは、

【0429】

【化19】

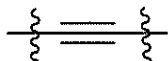


【0430】

である。いくつかの実施形態では、Zは、

【0431】

【化 2 0】



【0 4 3 2】

である。いくつかの実施形態では、Zは存在しない。

【0 4 3 3】

いくつかの実施形態では、R 1 0 aはHである。いくつかの実施形態では、R 1 0 aはアルキルである。いくつかの実施形態では、R 1 0 aはアルコキシである。いくつかの実施形態では、R 1 0 aはハロである。いくつかの実施形態では、R 1 0 aはシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R 1 0 aはアルケニルである。いくつかの実施形態では、R 1 0 aはアルキニルである。いくつかの実施形態では、R 1 0 aはカルボシクリルである。いくつかの実施形態では、R 1 0 aはアリールである。

10

【0 4 3 4】

いくつかの実施形態では、R 1 0 bはHである。いくつかの実施形態では、R 1 0 bはアルキルである。いくつかの実施形態では、R 1 0 bはアルコキシである。いくつかの実施形態では、R 1 0 bはハロである。いくつかの実施形態では、R 1 0 bはシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R 1 0 bはアルケニルである。いくつかの実施形態では、R 1 0 bはアルキニルである。いくつかの実施形態では、R 1 0 bはカルボシクリルである。いくつかの実施形態では、R 1 0 bはアリールである。

20

【0 4 3 5】

いくつかの実施形態では、R 1 1 aはHである。いくつかの実施形態では、R 1 1 bはアルキルである。いくつかの実施形態では、R 1 1 aはアルコキシである。いくつかの実施形態では、R 1 1 aはハロである。いくつかの実施形態では、R 1 1 aはシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R 1 1 aはアルケニルである。いくつかの実施形態では、R 1 1 aはアルキニルである。いくつかの実施形態では、R 1 1 aはカルボシクリルである。いくつかの実施形態では、R 1 1 aはアリールである。

【0 4 3 6】

いくつかの実施形態では、R 1 1 bはHである。いくつかの実施形態では、R 1 1 bはアルキルである。いくつかの実施形態では、R 1 1 bはアルコキシである。いくつかの実施形態では、R 1 1 bはハロである。いくつかの実施形態では、R 1 1 bはシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R 1 1 bはアルケニルである。いくつかの実施形態では、R 1 1 bはアルキニルである。いくつかの実施形態では、R 1 1 bはカルボシクリルである。いくつかの実施形態では、R 1 1 bはアリールである。

30

【0 4 3 7】

いくつかの実施形態では、n aは0である。いくつかの実施形態では、n aは1である。いくつかの実施形態では、n aは2である。いくつかの実施形態では、n aは3である。いくつかの実施形態では、n aは4である。いくつかの実施形態では、n aは5である。いくつかの実施形態では、n aは6である。いくつかの実施形態では、n aは7である。いくつかの実施形態では、n aは8である。

40

【0 4 3 8】

いくつかの実施形態では、n bは0である。いくつかの実施形態では、n bは1である。いくつかの実施形態では、n bは2である。いくつかの実施形態では、n bは3である。いくつかの実施形態では、n bは4である。

【0 4 3 9】

いくつかの実施形態では、n cは0である。いくつかの実施形態では、n cは1である。いくつかの実施形態では、n cは2である。

【0 4 4 0】

いくつかの実施形態では、n dは0である。いくつかの実施形態では、n dは1である。いくつかの実施形態では、n dは2である。

50

コキシはエトキシである。いくつかの実施形態では、アルコキシはn-プロポキシである。いくつかの実施形態では、アルコキシはイソプロポキシである。いくつかの実施形態では、アルコキシはn-ブトキシである。いくつかの実施形態では、アルコキシはsec-ブトキシである。いくつかの実施形態では、アルコキシはイソブトキシである。いくつかの実施形態では、アルコキシはtert-ブトキシである。

【0447】

いくつかの実施形態では、ハロはFである。いくつかの実施形態では、ハロはClである。いくつかの実施形態では、ハロはBrである。いくつかの実施形態では、ハロはIである。

【0448】

いくつかの実施形態では、シクロアルキルはシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルはシクロブチルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルはシクロペンチルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルはシクロヘキシルである。

【0449】

いくつかの実施形態では、アリールはフェニルである。いくつかの実施形態では、アリールはトリルである。いくつかの実施形態では、アリールはキシリルである。

【0450】

いくつかの実施形態では、R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及びR11bのうちの1つは、メチルでさらに置換される。いくつかの実施形態では、R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及びR11bのうちの1つは、エチルでさらに置換される。いくつかの実施形態では、R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及びR11bのうちの1つは、n-プロピルでさらに置換される。いくつかの実施形態では、R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及びR11bのうちの1つは、イソプロピルでさらに置換される。いくつかの実施形態では、R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及びR11bのうちの1つは、n-ブチルでさらに置換される。

【0451】

いくつかの実施形態では、R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及びR11bのうちの1つは、sec-ブチルでさらに置換される。いくつかの実施形態では、R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及びR11bのうちの1つは、イソブチルでさらに置換される。いくつかの実施形態では、R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及びR11bのうちの1つは、tert-ブチルでさらに置換される。

【0452】

いくつかの実施形態では、R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及びR11bのうちの1つは、メトキシでさらに置換される。いくつかの実施形態では、R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及びR11bのうちの1つは、エトキシでさらに置換される。いくつかの実施形態では、R1、R

10

20

30

40

50

2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、n-ブロキシでさらに置換される。いくつかの実施形態では、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、イソブ
ロキシでさらに置換される。いくつかの実施形態では、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、n-ブトキシでさ
らに置換される。いくつかの実施形態では、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、sec-ブトキシでさらに置換
される。いくつかの実施形態では、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、イソブトキシでさらに置換される。いく
つかの実施形態では、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、tert-ブトキシでさらに置換される。

10

【0453】

いくつかの実施形態では、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、F でさらに置換される。いくつかの実施形態では、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b の
うちの 1 つは、Cl でさらに置換される。いくつかの実施形態では、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、Br で
さらに置換される。いくつかの実施形態では、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、I でさらに置換される。

20

【0454】

いくつかの実施形態では、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、シクロアルキルでさらに置換される。いくつかの
実施形態では、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、アルケニルでさらに置換される。いくつかの実施形態では、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のう
ちの 1 つは、アルキニルでさらに置換される。いくつかの実施形態では、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、カル
ボシクリルでさらに置換される。いくつかの実施形態では、R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、アリールでさ
らに置換される。

30

40

【0455】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩である。

【0456】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、2-(プロパー-2-イン-1-イル)-

50

オクタン酸またはその薬学的に許容される塩である。

【0457】

いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、リノール酸またはその薬学的に許容される塩である。

【0458】

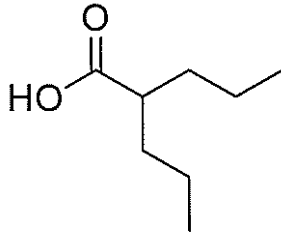
いくつかの実施形態では、式（I）の化合物は、フェニル酪酸またはその薬学的に許容される塩である。

【0459】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの難聴治療剤は、バルプロ酸

【0460】

【化21】



(バルプロ酸)、

【0461】

またはその薬学的な許容される塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）である。他の好適なバルプロ酸塩の非限定的な一覧には、バルプロ酸カリウム、バルプロ酸リチウム等が含まれる。バルプロ酸塩の他の好適な塩のさらなる非限定的な一覧には、バルプロ酸ナトリウム、バルプロ酸セミナトリウム、ジバルプロ酸マグネシウム（バルプロ酸マグネシウム）、ジバルプロ酸カルシウム（バルプロ酸カルシウム）が含まれる。バルプロ酸はVPAとも呼ばれる。バルプロ酸ナトリウムはNaVPAとも呼ばれる。

【0462】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの難聴治療剤は、CHIR99021またはその薬学的な許容される塩であり、少なくとも1つの難聴治療剤は、バルプロ酸またはその薬学的な許容される塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）である。

【0463】

いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬（例えば、難聴治療剤）は、CHIR99021またはその薬学的な許容される塩、及びバルプロ酸またはその薬学的な許容される塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）である。

【0464】

いくつかの実施形態では、バルプロ酸の薬学的に許容される塩は、バルプロ酸ナトリウムである。

【0465】

いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬（例えば、難聴治療剤）は、CHIR99021及びバルプロ酸ナトリウムである。

【0466】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの耳治療薬は、LY2090314またはその薬学的に許容される塩である。

【0467】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの難聴治療剤は、LY2090314またはその薬学的な許容される塩である。

【0468】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの難聴治療剤は、LY2090314またはその薬学的な許容される塩であり、少なくとも1つの難聴治療剤は、バルプロ酸またはその薬学的な許容される塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）である。

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬（例えば、難聴治療剤）は、LY2090314及びバルプロ酸ナトリウムである。

【0469】

ゲル化剤

本明細書で使用される場合、用語「ゲル化剤」とは、ゲル化条件（例えば、ゲル化剤を低粘度から高粘度へ、またはその逆に変化もしくは転移させる、特定の温度もしくは温度範囲、イオンの存在、pH値もしくはpH範囲、またはゲル化剤濃度）にさらされると、本開示の医薬組成物または再構成溶液にゲル様または濃稠化の性質を付与することができる薬剤を指す。いくつかの実施形態では、ゲル化条件は、特定の温度（例えば、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℃、または約40℃）である。いくつかの実施形態では、ゲル化条件は、特定の温度範囲（例えば、約26℃以上、約27℃以上、約28℃以上、約29℃以上、約30℃以上、約31℃以上、約32℃以上、約33℃以上、約34℃以上、約35℃以上、約36℃以上、約37℃以上、約38℃以上、約39℃以上、または約40℃以上）である。いくつかの実施形態では、ゲル化剤により、本開示の医薬組成物または再構成溶液に約1,000~10,000,000センチポアズ、約5,000~5,000,000センチポアズ、または約100,000~4,000,000センチポアズの粘度が提供される。いくつかの実施形態では、ゲル化剤により、本開示の医薬組成物または再構成溶液に約50,000~2,000,000センチポアズの粘度が提供される。

10

20

【0470】

いくつかの実施形態では、ゲル化前（例えば、雰囲気温度（例えば、約20℃~約26℃））、ゲル化剤により、本開示の医薬組成物または再構成溶液に約100,000センチポアズ未満、約50,000センチポアズ未満、20,000センチポアズ、約10,000センチポアズ未満、約8,000センチポアズ未満、約7,000センチポアズ未満、約6,000センチポアズ未満、約5,000センチポアズ未満、約4,000センチポアズ未満、約3,000センチポアズ未満、約2,000センチポアズ未満、または約1,000センチポアズ未満の粘度が提供される。

【0471】

いくつかの実施形態では、ゲル化されると（例えば、ヒト体温で（例えば、約35℃~約39℃、約36℃~約38℃、または約37℃で））、ゲル化剤により約1,000センチポアズ超、約5,000センチポアズ超、約10,000センチポアズ超、約20,000センチポアズ超、約50,000センチポアズ超、約60,000センチポアズ超、約70,000センチポアズ超、約80,000センチポアズ超、約90,000センチポアズ超、または約100,000センチポアズ超の粘度が提供される。

30

【0472】

いくつかの実施形態では、ゲル化されると（例えば、ヒト体温で（例えば、約36℃~約39℃、または約37℃で））、センチポアズ単位で測定した本開示の医薬組成物または再構成溶液の粘度は、ゲル化前の（例えば、雰囲気温度での（例えば、約25℃での））医薬組成物または再構成溶液の粘度と比較して約2倍以上、約5倍以上、約10倍以上、約20倍以上、約50倍以上、約60倍以上、約70倍以上、約80倍以上、約90倍以上、または約100倍以上である。

40

【0473】

本開示の医薬組成物または再構成溶液のゲル化条件（例えば、ゲル化温度）は、当該技術分野の多種多様な技術で測定され得ると理解される。いくつかの実施形態では、ゲル化温度は、パラレルプレートジオメトリーを有する市販のレオメーター（例えば、プレート距離が0.5mm~1.0mmの範囲のもの）を使用して決定される。いくつかの実施形態では、分析は、連続温度範囲（例えば、15℃~40℃）にわたり一定速度（例えば、2~3℃/分）及び0.74Hz~1Hzの変形周波数にて実施される。ゲル化温度は、貯蔵ずり弾性率（G'）と損失ずり弾性率（G''）が等しくなる温度において決定される。

50

【0474】

いくつかの実施形態では、ゲル化剤は、アカシア、アルギン酸、ベントナイト、ポリ（アクリル酸）（カルボマー）、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（V e e g u m）、メチルセルロース、ポロキサマー、ヒアルロン酸ナトリウム、ポリ乳酸グリコール酸ナトリウム、キトサン、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、トラガント、キサンタンガム、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はポロキサマーを含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はヒアルロン酸を含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はヒアルロン酸である。いくつかの実施形態では、ヒアルロン酸は、MWの平均が 7.0×10^5 ダルトン～ 8.5×10^5 ダルトンである。いくつかの実施形態では、ヒアルロン酸は、MWの平均が 8.23×10^5 ダルトンである。いくつかの実施形態では、ヒアルロン酸は、L i f e c o r e B i o により提供されている「H A 1 M」である。いくつかの実施形態では、ヒアルロン酸は、0.5～5%水溶液である。いくつかの実施形態では、ヒアルロン酸は、1～3%水溶液である。いくつかの実施形態では、ヒアルロン酸は、平均MWが 8.23×10^5 ダルトンであり、1～3%水溶液として調製される。

10

【0475】

いくつかの実施形態では、ゲル化剤はアカシアを含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はアルギン酸を含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はベントナイトを含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はポリ（アクリル酸）（カルボマー）を含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はカルボキシメチルセルロースを含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はエチルセルロースを含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はゼラチンを含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はヒドロキシエチルセルロースを含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はヒドロキシプロピルセルロースを含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はケイ酸アルミニウムマグネシウム（V e e g u m）を含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はメチルセルロースを含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はポロキサマーを含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はヒアルロン酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はヒアルロン酸を含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はポリ乳酸グリコール酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はキトサンを含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はポリビニルアルコールを含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はアルギン酸ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はトラガントを含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤はキサンタンガムを含む。いくつかの実施形態では、ゲル化剤は、セルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び／またはメチルセルロース）を含む。

20

30

【0476】

いくつかの実施形態では、ゲル化剤は、熱可逆性ゲル化剤である。

【0477】

本明細書で使用される場合、用語「熱可逆性」とは、熱を加えることにより可逆的になる能力を指す。「熱可逆性ゲル化剤」とは、熱が加えられると、本開示の医薬組成物または再構成溶液にゲル様または濃稠化の性質を可逆的に付与することができる薬剤を指す。

40

【0478】

いくつかの実施形態では、熱可逆性ゲル化剤はポロキサマーを含む。

【0479】

いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、熱可逆性ゲルを形成する。例えば、ポロキサマーの溶液に熱を加えることにより、溶液の粘度が増大する。溶液の粘度は、溶液がゲルを形成する程度まで増大し得る。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの溶液は、体温程度（37℃）にてゲルを形成する。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの溶液は、体温程度にて不動性ゲルを形成する。そのような好ましい実施形態では、ポロキサマーの

50

溶液は、1つ以上の耳治療薬及び／またはバルプロ酸もしくはその薬学的に許容される塩等、さらなる成分を含む組成物である。

【0480】

特定の実施形態では、本明細書に開示される熱可逆性ゲル化剤が、体温ではゲルであるが、体温を下回る時には液体であることが有用であり得る。例えば、これは、耳内（例えば、中耳内）に注入されるために液体であり得る。熱可逆性ゲル化剤は当該技術分野で公知であり、例えば、熱が加えられるとゲル様または濃稠化の性質を可逆的に付与するポリマーがShalaby et al. Water-Soluble Polymers, ACS Symposium Series, American Chemical Society, 1991 (Chapter 33) に開示されている。それらの特性を有するそのようなポリマーが含まれるものはまた、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 et al. / Journal of Controlled Release 82 (2002) 189-212、Peppas and Khare, Advanced Drug Delivery Reviews, 11 (1993) 1-35、US 6316011 B1、US 4474751、US 4478822、US 6346272、及びUS 4188373に開示されている。これらの参考文献に開示されているいずれの熱可逆性ゲル化剤も、特に、体温ではゲルであるが体温を下回る時には液体であるものは、本明細書に開示されるすべての態様及び選択肢におけるゲル化剤として使用することができる。

【0481】

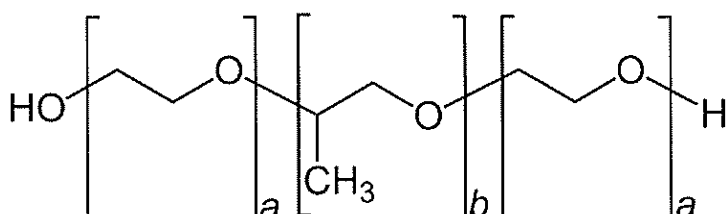
ゲル化剤（例えば、熱可逆性ゲル化剤）は、本開示の医薬組成物または再構成溶液の増量剤でもあり得ることが理解される。いくつかの実施形態では、ポロキサマー（例えば、ポロキサマー407）は、本開示の医薬組成物または再構成溶液のゲル化剤及び／または増量剤である。ポロキサマーは、一般的クラスの市販の薬学的に許容される、ポリエチレンオキシド-ポリプロピレンオキシド-ポリエチレンオキシドのトリブロック共重合体であり、低温（例えば、室温以下）では比較的粘度を示すが高温（例えば、約37℃の体温）ではかなりの高粘度を示し、これにより、そのような熱可逆性ゲル化剤を含有する組成物は適切な場所で効果的に凝固する。ポリエチレンオキシド-ポリ乳酸-ポリエチレンオキシドポリマー等、他の熱可逆性ゲル化剤もまた本発明の様々な実施形態において好適である。

【0482】

ポロキサマーは、特定の実施形態においてゲル化剤として使用できる、一般的クラスの市販のトリブロック共重合体である。具体的には、そのようなポロキサマーは、中央の疎水性鎖であるポリオキシプロピレン（ポリ（プロピレンオキシド）またはPPO）、その両端に隣接する2つの親水性鎖であるポリオキシエチレン（ポリ（エチレンオキシド）またはPEG）を含むことができる。これは、以下に示すA-B-A構造

【0483】

【化22】



10

20

30

40

50

【0484】

を形成し、式中、 $a = 2 \sim 130$ 、及び $b = 15 \sim 70$ である。

【0485】

いくつかの実施形態では、 a は $10 \sim 120$ である。いくつかの実施形態では、 a は $20 \sim 120$ である。いくつかの実施形態では、 a は $30 \sim 120$ である。いくつかの実施形態では、 a は $40 \sim 120$ である。いくつかの実施形態では、 a は $50 \sim 120$ である。いくつかの実施形態では、 a は $60 \sim 120$ である。いくつかの実施形態では、 a は $80 \sim 120$ である。いくつかの実施形態では、 a は $90 \sim 120$ である。いくつかの実施形態では、 a は $100 \sim 120$ である。いくつかの実施形態では、 a は $110 \sim 120$ である。いくつかの実施形態では、 a は $10 \sim 110$ である。いくつかの実施形態では、 a は $20 \sim 110$ である。いくつかの実施形態では、 a は $30 \sim 110$ である。いくつかの実施形態では、 a は $40 \sim 110$ である。いくつかの実施形態では、 a は $50 \sim 110$ である。いくつかの実施形態では、 a は $60 \sim 110$ である。いくつかの実施形態では、 a は $70 \sim 110$ である。いくつかの実施形態では、 a は $80 \sim 110$ である。いくつかの実施形態では、 a は $90 \sim 110$ である。いくつかの実施形態では、 a は $100 \sim 110$ である。いくつかの実施形態では、 a は $10 \sim 100$ である。いくつかの実施形態では、 a は $20 \sim 100$ である。いくつかの実施形態では、 a は $30 \sim 100$ である。いくつかの実施形態では、 a は $40 \sim 100$ である。いくつかの実施形態では、 a は $50 \sim 100$ である。いくつかの実施形態では、 a は $60 \sim 100$ である。いくつかの実施形態では、 a は $70 \sim 100$ である。いくつかの実施形態では、 a は $80 \sim 100$ である。いくつかの実施形態では、 a は $90 \sim 100$ である。いくつかの実施形態では、 a は $95 \sim 105$ である。いくつかの実施形態では、 a は $85 \sim 105$ である。いくつかの実施形態では、 a は $85 \sim 115$ である。いくつかの実施形態では、 b は $25 \sim 70$ である。いくつかの実施形態では、 b は $35 \sim 70$ である。いくつかの実施形態では、 b は $45 \sim 70$ である。いくつかの実施形態では、 b は $55 \sim 70$ である。いくつかの実施形態では、 b は $60 \sim 70$ である。いくつかの実施形態では、 b は $65 \sim 70$ である。いくつかの実施形態では、 b は $56 + / - 10\%$ であり、各 a は $101 + / - 10\%$ である。いくつかの実施形態では、 b は $61 + / - 15\%$ であり、各 a は $101 + / - 10\%$ である。いくつかの実施形態では、 b は $70 + / - 20\%$ であり、各 a は $101 + / - 20\%$ である。いくつかの実施形態では、 b は $56 + / - 10\%$ であり、各 a は $100 + / - 10\%$ である。いくつかの実施形態では、 b は $61 + / - 15\%$ であり、各 a は $100 + / - 10\%$ である。いくつかの実施形態では、 b は $70 + / - 20\%$ であり、各 a は $100 + / - 10\%$ である。

【0486】

特定の実施形態では、ポロキサマーはまた、Synperonics、Pluronic s、及びKolliphorという商品名でも知られる。ポロキサマーという総称の場合、これらの共重合体は一般に、文字P（ポロキサマー）とそれに続く3桁数字を用いて命名され、最初の2桁に100を掛けたものが中心部のポリオキシプロピレンのおよその分子量を、また、最後の1桁に10を掛けたものがポリオキシエチレン含有率を示す（例えば、P407＝ポリオキシプロピレン分子量が4000 g/mol、ポリオキシエチレン含有量が70%であるポロキサマー）。Pluronic及びSynperonicという商品名の場合、これらの共重合体の符号化は、室温でのその物理的形態を定義する文字（L＝液体、P＝ペースト、F＝フレーク（固体））で始まり、それに2～3桁の数字が続く。数字表記の最初の1桁（3桁数字の場合は最初の2桁）に300を掛けたものが疎水性物質のおよその分子量を、また、最後の1桁に10を掛けたものがポリオキシエチレン含有率を示す（例えば、L61は、ポリオキシプロピレンの分子量が1800 g/mol、ポリオキシエチレン含有量が10%であることを示す）。所与の例において、ポロキサマー181（P181）は、Pluronic L61及びSynperonic P E/L61と同じである。

【0487】

ポロキサマー407（P407）では、2つのPEGブロックのおよその長さは約100繰り返し単位であり、プロピレングリコールブロックのおよその長さは約56～67繰り返し単位である（この場合の「約」とは+/-10%である）。P407はまた、BASFの商品名Pluronic F127またはCrodaの商品名Synperonic PE/F127でも知られる。

【0488】

ポロキサマーはまた、中央の親水性鎖であるポリオキシエチレン（ポリ（エチレンオキシド）またはPEG）、その両端に隣接する2つの疎水性鎖であるポリオキシプロピレン（ポリ（プロピレンオキシド））で構成され得る。これは、類似のB-A-B構造を形成する。他のPPO-PEGブロック共重合体、例えば、4つのPPO-PEO鎖を含むもの等も存在し、末端がアミンの中央鎖から外側へ伸長し（例えば、N-CH₂-CH₂-N）、特定の実施形態では、開示の組成物は、そのような4ブロックポリマーのうちの1つ以上を含むことができる。（本明細書に開示されている以外のポロキサマーへの追加でも代用でも可能）。

10

【0489】

いくつかの実施形態では、ポロキサマー（例えば、ポロキサマー407）は、本開示の医薬組成物または再構成溶液のゲル化剤及び増量剤である。いくつかの実施形態では、医薬組成物（例えば、凍結乾燥医薬組成物）中にポロキサマー（例えば、ポロキサマー407）が存在することにより、他の添加剤（例えば、追加の増量剤）の必要性が緩和される。そのような緩和により、医薬組成物に1つ以上の利点が提供され得る（例えば、安定性増強及び／または再構成時間短縮）。

20

【0490】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、追加の増量剤を含まない。

【0491】

いくつかの実施形態では、本開示の凍結乾燥医薬組成物は、追加の増量剤を含まない。

【0492】

いくつかの実施形態では、本開示の再構成凍結乾燥医薬組成物は、追加の増量剤を含まない。

【0493】

ポリマー中のPEOの割合及び／または平均分子量及び／または純度レベル等、本開示の組成物中の特徴となるポロキサマーを特徴付けるいくつかのパラメータが使用され得る。これらのパラメータを組み合わせるとよいこと、及びポロキサマーを説明するために任意の数の異なるパラメータを使用してよいことは認識されよう。

30

【0494】

いくつかの実施形態では、ポロキサマーは精製される。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは精製されない。いくつかの実施形態では、ポロキサマー（例えば、ポロキサマー407）は、平均分子量が約7.25 kDa以上、約9 kDa以上、約9.2 kDa以上、約9.4 kDa以上、約9.6 kDa以上、約9.8 kDa以上、約10 kDa以上、約10.2 kDa以上、約10.4 kDa以上、約10.6 kDa以上、約10.8 kDa以上、約11 kDa以上、約11.2 kDa以上、約11.4 kDa以上、約11.6 kDa以上、約11.8 kDa以上、約12 kDa以上、または約12.1 kDa以上である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、分子量で少なくとも50%のポリエチレンオキシドを含む。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、分子量で少なくとも55%のポリエチレンオキシドを含む。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、分子量で少なくとも60%のポリエチレンオキシドを含む。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、分子量で少なくとも65%のポリエチレンオキシドを含む。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、分子量で少なくとも66%のポリエチレンオキシドを含む。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、分子量で少なくとも67%のポリエチレンオキシドを含む。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、分子量で少なくとも68%のポリ

40

50

エチレンオキシドを含む。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、分子量で少なくとも69%のポリエチレンオキシドを含む。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、分子量で少なくとも70%のポリエチレンオキシドを含む。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、分子量で60~80%のポリエチレンオキシドを含む。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、分子量で65~75%のポリエチレンオキシドを含む。

【0495】

いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、平均分子量が約7250~約17350ダルトンである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、平均分子量が約8000~約17000ダルトンである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、平均分子量が約8000~約16000ダルトンである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、平均分子量が約9000~約16000ダルトンである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、平均分子量が約9000~約15000ダルトンである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、平均分子量が約9800~約14600ダルトンである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、平均分子量が約10000~約14000ダルトンである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、平均分子量が約10500~約14000ダルトンである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、平均分子量が約10500~約13500ダルトンである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、平均分子量が約11000~約14000ダルトンである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、平均分子量が約11000~約13500ダルトンである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、平均分子量が約11500~約14000ダルトンである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、平均分子量が約11500~約13000ダルトンである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、平均分子量が約12000~約14000ダルトンである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、平均分子量が約12000~約13000ダルトンである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、平均分子量が約10500~約12500ダルトンである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、平均分子量が約10500~約11500ダルトンである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、平均分子量が約11500~約12500ダルトンである。

【0496】

いくつかの実施形態では、ポロキサマーの少なくとも85重量%は、平均分子量が約7250~約17350Daである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの少なくとも86重量%は、平均分子量が約7250~約17350Daである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの少なくとも87重量%は、平均分子量が約7250~約17350Daである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの少なくとも88重量%は、平均分子量が約7250~約17350Daである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの少なくとも89重量%は、平均分子量が約7250~約17350Daである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの少なくとも90重量%は、平均分子量が約7250~約17350Daである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの少なくとも91重量%は、平均分子量が約7250~約17350Daである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの少なくとも92重量%は、平均分子量が約7250~約17350Daである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの少なくとも86重量%は、平均分子量が約7250Da超である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの少なくとも87重量%は、平均分子量が約7250Da超である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの少なくとも88重量%は、平均分子量が約7250Da超である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの少なくとも89重量%は、平均分子量が約7250Da超である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの少なくとも90重量%は、平均分子量が約7250Da超である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの少なくとも91重量%は、平均分子量が約7250Da超である。この段落の実施形態と関連して、ポロキサマーは以下の特性を有し得る。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、ピーク分子量が約12,000~約12,500Daである。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、数平均分子量が約11,500~約12,000Daである。いくつかの実施形態では、ポロキサマ

10

20

30

40

50

ーは、重量平均分子量が約 11,750～約 12,250 Da である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、多分散指数が約 1.02 である。

【0497】

いくつかの実施形態では、ポロキサマーの 19 重量%未満は、平均分子量が約 7250 Da 未満である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの 18 重量%未満は、平均分子量が約 7250 Da 未満である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの 17 重量%未満は、平均分子量が約 7250 Da 未満である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの 16 重量%未満は、平均分子量が約 7250 Da 未満である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの 15 重量%未満は、平均分子量が約 7250 Da 未満である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの 14 重量%未満は、平均分子量が約 7250 Da 未満である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの 13 重量%未満は、平均分子量が約 7250 Da 未満である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの 12 重量%未満は、平均分子量が約 7250 Da 未満である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの 11 重量%未満は、平均分子量が約 7250 Da 未満である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの 10 重量%未満は、平均分子量が約 7250 Da 未満である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの 9 重量%未満は、平均分子量が約 7250 Da 未満である。この段落の実施形態と関連して、ポロキサマーは以下の特性を有し得る。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、ピーク分子量が約 5,000～約 5,500 Da である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、数平均分子量が約 5,000～約 5,500 Da である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、重量平均分子量が約 5,000～約 5,500 Da である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、多分散指数が約 1.02 である。

10

20

【0498】

いくつかの実施形態では、ポロキサマー分布全体は、数平均分子量が約 10,800～約 11,200 Da である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー分布は、重量平均分子量が約 11,500～約 11,700 Da である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー分布は、0～約 16,600 Da である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、多分散指数が約 1.07 未満である。

【0499】

いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、ポロキサマー 101、ポロキサマー 105、ポロキサマー 108、ポロキサマー 122、ポロキサマー 123、ポロキサマー 124、ポロキサマー 181、ポロキサマー 182、ポロキサマー 183、ポロキサマー 184、ポロキサマー 185、ポロキサマー 188、ポロキサマー 212、ポロキサマー 215、ポロキサマー 217、ポロキサマー 231、ポロキサマー 234、ポロキサマー 235、ポロキサマー 237、ポロキサマー 238、ポロキサマー 282、ポロキサマー 284、ポロキサマー 288、ポロキサマー 331、ポロキサマー 333、ポロキサマー 334、ポロキサマー 335、ポロキサマー 338、ポロキサマー 401、ポロキサマー 402、ポロキサマー 403、及びポロキサマー 407 からなる群から選択される。

30

【0500】

いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、ポロキサマー 188 またはポロキサマー 407 である。

40

【0501】

いくつかの実施形態では、ポロキサマーはポロキサマー 407 である。

【0502】

いくつかの実施形態では、ポロキサマーはポロキサマー 407 を含む。いくつかの実施形態では、ポロキサマー 407 は、ポロキサマーの少なくとも 10 重量%である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー 407 は、ポロキサマーの少なくとも 20 重量%である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー 407 は、ポロキサマーの少なくとも 30 重量%である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー 407 は、ポロキサマーの少なくとも 40 重量%である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー 407 は、ポロキサマーの少な

50

くとも50重量%である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー407は、ポロキサマーの少なくとも60重量%である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー407は、ポロキサマーの少なくとも70重量%である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー407は、ポロキサマーの少なくとも75重量%である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー407は、ポロキサマーの少なくとも80重量%である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー407は、ポロキサマーの少なくとも90重量%である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーはポロキサマー407である。

【0503】

いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、精製ポロキサマー407である。

【0504】

いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー407）である。そのような実施形態では、耳用薬剤（複数可）の溶解度を有用に増大させることができる。

【0505】

いくつかの実施形態では、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー407）は、平均分子量が約9 kDa以上、約9.2 kDa以上、約9.4 kDa以上、約9.6 kDa以上、約9.8 kDa以上、約10 kDa以上、約10.2 kDa以上、約10.4 kDa以上、約10.6 kDa以上、約10.8 kDa以上、約11 kDa以上、約11.2 kDa以上、約11.4 kDa以上、約11.6 kDa以上、約11.8 kDa以上、約12 kDa以上、または約12.1 kDa以上である。

【0506】

いくつかの実施形態では、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー407）は、未精製ポロキサマー（例えば、未精製ポロキサマー407）と比較して、分子量が9 kDa未満のポリマー鎖レベルが低下している。いくつかの実施形態では、分子量が7250 Da未満のポリマー鎖は不純物と見なされ得る。

【0507】

いくつかの実施形態では、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー407）は、未精製ポロキサマー（例えば、未精製ポロキサマー407）と比較して、分子量が9 kDa未満のポリマー鎖を約99%以下、約98%以下、約95%以下、約90%以下、約80%以下、約70%以下、約60%以下、約50%以下、約40%以下、約30%以下、約20%以下、または約10%以下にて有する。

【0508】

いくつかの実施形態では、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー407）は、分子量が9 kDa未満のポリマー（例えば、PEOホモポリマーまたはPEO-PPG共重合体）を約15重量%未満にて、例えば、分子量が9 kDa未満のポリマーを（重量基準で）約15%未満、約14%未満、約13%未満、約12%未満、約11%未満、約10%未満、約5%未満、約4%未満、約3%未満、約2%未満、約1%未満、約0.9%未満、約0.8%未満、約0.7%未満、約0.6%未満、約0.5%未満、約0.4%未満、約0.3%未満、約0.2%未満、または約0.1%未満（これらの値に挟まれる全範囲が包含される）にて含有する。

【0509】

いくつかの実施形態では、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー407）は、液液抽出またはサイズ排除クロマトグラフィーにより調製される。

【0510】

ポリマーの精製に関する一般的ガイドラインは、例えば、米国特許第6,977,045号、Fakhari et al. (Helv. 3: e00390 (2017))、及びPCT出願公開第WO/2017/108457号で利用可能であり、その各々は、参照により本明細書に組み込まれる。液液抽出手順では、異なる塩濃度を含む水性二相間でのポロキサマー（例えば、ポロキサマー407）の分画を伴う。いくつかの実施形態では、1つ以上の不純物は高塩濃度の水相に選択的に分配され、精製ポロキサマー（例え

10

20

30

40

50

ば、ポロキサマー 407) は低塩濃度の水相に残る。サイズ排除クロマトグラフィーでは、流体力学的半径に基づく分離が行われる。所望の分子量範囲の精製ポロキサマー (例えば、ポロキサマー 407) を含有する画分を回収する。

【0511】

いくつかの実施形態では、精製中、分子量が 9 kDa 未満の 1 つ以上の不純物のうち約 10 % 以上、約 20 % 以上、約 30 % 以上、約 40 % 以上、約 50 % 以上、約 60 % 以上、約 70 % 以上、約 80 % 以上、約 90 % 以上、約 95 % 以上、約 98 % 以上、または約 99 % 以上がポロキサマー (例えば、ポロキサマー 407) から除去される。

【0512】

いくつかの実施形態では、精製中、1 つ以上のジブロック共重合体 (例えば、PEO-PPG)、単一ブロック重合体 (例えば、PEO)、及び／またはアルデヒドのうち約 10 % 以上、約 20 % 以上、約 30 % 以上、約 40 % 以上、約 50 % 以上、約 60 % 以上、約 70 % 以上、約 80 % 以上、約 90 % 以上、約 95 % 以上、約 98 % 以上、または約 99 % 以上がポロキサマー (例えば、ポロキサマー 407) から除去される。

10

【0513】

いくつかの実施形態では、精製中、1 つ以上のジブロック共重合体 (例えば、PEO-PPG)、単一ブロック重合体 (ホモポリマー) (例えば、PEO)、及び／またはアルデヒドのうち約 10 重量 % 以上、約 20 重量 % 以上、約 30 重量 % 以上、約 40 重量 % 以上、約 50 重量 % 以上、約 60 重量 % 以上、約 70 重量 % 以上、約 80 重量 % 以上、約 90 重量 % 以上、約 95 重量 % 以上、約 98 重量 % 以上、または約 99 重量 % 以上がポロキサマー (例えば、ポロキサマー 407) から除去される。

20

【0514】

凍結乾燥医薬組成物の他の態様

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物は、凍結乾燥ケーキの形態にある。

【0515】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物の凍結乾燥により、すべての揮発性成分が組成物から実質的に除去され得る。例えば、水は、凍結乾燥によって実質的に除去され得る。例えば、DMSO は、凍結乾燥によって実質的に除去され得る。いくつかの実施形態では、凍結乾燥組成物は、水及び／または DMSO を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、凍結乾燥組成物は、約 5 重量 % 未満の水及び／または DMSO を含有する。いくつかの実施形態では、凍結乾燥組成物は、約 4 重量 % 未満の水及び／または DMSO を含有する。いくつかの実施形態では、凍結乾燥組成物は、約 3 重量 % 未満の水及び／または DMSO を含有する。いくつかの実施形態では、凍結乾燥組成物は、約 2 重量 % 未満の水及び／または DMSO を含有する。いくつかの実施形態では、凍結乾燥組成物は、約 1 重量 % 未満の水及び／または DMSO を含有する。

30

【0516】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物は、1 つ以上の溶媒を含む比較可能な医薬組成物と比較して酸素及び／または光に対する安定性が高い。

【0517】

一般に、ある特性を有する組成物が、その特性を実証するために、特徴を有するかまたは有していない組成物と比較される場合、その比較組成物は他の点では同一な組成物である。このことは、開示全体を通して適用される。例えば、上記段落の場合、凍結乾燥医薬組成物は、他の点では同一な、1 つ以上の溶媒を含む医薬組成物と比較して酸素及び／または光に対する安定性が高い、と読むことができる。

40

【0518】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥組成物は、少なくとも約 1 重量 % の CHIR 99021 またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、凍結乾燥組成物は、約 1 重量 % ~ 約 2 重量 % の CHIR 99021 を含む。いくつかの実施形態では、凍結乾燥組成物は、少なくとも約 30 重量 % のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、凍結乾燥組成物は、少なくとも約 40 重量 % のバルプロ

50

酸またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、凍結乾燥組成物は、約30重量%～約50重量%のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、凍結乾燥組成物は、少なくとも約50重量%のポロキサマーを含む。いくつかの実施形態では、凍結乾燥組成物は、少なくとも約60重量%のポロキサマーを含む。いくつかの実施形態では、凍結乾燥組成物は、約50重量%～約70重量%のポロキサマーを含む。いくつかの実施形態では、凍結乾燥組成物は、約1.5%～約2重量%のCHIR99021、約42.5重量%～約47.5重量%のバルプロ酸ナトリウムを含み、かつ、残りのパーセンテージはポロキサマー407である。

【0519】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物中に存在する不純物のレベルは、百万分率（ppm）で約10000未満、約1000ppm未満、約100ppm未満、約10ppm未満、約1ppm未満、または約0.1ppm未満である。

【0520】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物中に存在する全不純物の総レベルは、百万分率（ppm）で約10000未満、約1000ppm未満、約100ppm未満、約10ppm未満、約1ppm未満、または約0.1ppm未満である。

【0521】

いくつかの実施形態では、不純物は残留溶媒である。いくつかの実施形態では、不純物は、1-アセタート-2-ホルマート-1，2-プロパンジオール、酢酸、ギ酸、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、及びプロピオンアルデヒドからなる群から選択される。

【0522】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物中に存在するポリエチレンオキシドのレベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約3%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満、または約0.1%未満である。

【0523】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物中に存在する、 cLog P が約1以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約30%～約35%、約25%～約29%、約20%～約25%、約15%～約19%、約10%～約14%、約5%～約9%、または約0%～約4%である。

【0524】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物中に存在する、沸点が約220℃以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約35%～約40%、約30%～約34%、約25%～約29%、約20%～約25%、約15%～約19%、約10%～約14%、約5%～約9%、または約0%～約4%である。

【0525】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物は精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー407）を含み、かかる凍結乾燥医薬組成物中に存在する1つ以上の耳治療薬（例えば、難聴治療剤）のレベルは、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー407）を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物と比較して約1.5倍以上、約1.8倍以上、約2倍以上、約2.5倍以上、約3倍以上、約5倍以上、または約10倍以上高い。いくつかの実施形態では、比較可能な凍結乾燥医薬組成物は、未精製ポロキサマー（例えば、未精製ポロキサマー407）を含む。

【0526】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物は精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー407）を含み、かかる凍結乾燥医薬組成物中に存在する1つ以上の耳治療薬（例えば、難聴治療剤）の溶解濃度は、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー407）を含まない、他の点では同一な凍結乾燥医薬組成物と比較して約1.5倍以上、約1.8倍以上、約2倍以上、約2.5倍以上、約3倍以上、約5倍以上、または約10倍以上高い。いくつかの実施形態では、他の点では同一な凍結乾燥医薬組成物は、未精製ポロキサマー（例えば、未精製ポロキサマー407）を含む。

10

20

30

40

50

サマー（例えば、未精製ポロキサマー４０７）を含む。

【０５２７】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物は精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー４０７）を含み、かかる凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー４０７）を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物と比較して１つ以上のゲル化特性（例えば、ゲル化温度、粘度、及び／または安定性）のバッチ間変動が低い。いくつかの実施形態では、比較可能な凍結乾燥医薬組成物は、未精製ポロキサマー（例えば、未精製ポロキサマー４０７）を含む。

【０５２８】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物は精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー４０７）を含み、かかる凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー４０７）を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物と比較して、ゲル化温度が低い、ゲル化温度域が狭い、及び／または粘度が高い。いくつかの実施形態では、比較可能な凍結乾燥医薬組成物は、未精製ポロキサマー（例えば、未精製ポロキサマー４０７）を含む。

10

【０５２９】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物は精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー４０７）を含み、かかる凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー４０７）を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物と比較して分解速度が低い。いくつかの実施形態では、比較可能な凍結乾燥医薬組成物は、未精製ポロキサマー（例えば、未精製ポロキサマー４０７）を含む。

20

【０５３０】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物は、増量剤（例えば、精製ポロキサマー４０７）、安定化剤、等張化剤、及び無痛化剤のうち１つ以上を含む。

【０５３１】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物は、本開示の医薬組成物を凍結乾燥することにより調製される。

【０５３２】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物は、本開示の方法により調製される。

【０５３３】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物は、再構成工程によって再構成溶液を調製するために好適である。

30

【０５３４】

いくつかの実施形態では、再構成工程は約１時間未満である。いくつかの実施形態では、再構成工程は約３０分未満である。

【０５３５】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、注入（例えば、鼓室内注入）に好適である。

【０５３６】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、凍結乾燥医薬組成物を調製するために使用される凍結乾燥前溶液の１つ以上の流動特性を維持する。

40

【０５３７】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー４０７）を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物から調製される再構成溶液と比較して分解速度が低い。いくつかの実施形態では、比較可能な凍結乾燥医薬組成物は、未精製ポロキサマー（例えば、未精製ポロキサマー４０７）を含む。いくつかの実施形態では、再構成溶液は、かかる再構成溶液が、凍結乾燥前溶液と同じ固形分で調製される場合、凍結乾燥医薬組成物を調製するために使用される凍結乾燥前溶液の１つ以上の流動特性を維持する。

【０５３８】

医薬組成物の他の態様

50

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、凍結乾燥前医薬組成物である。

【0539】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、本明細書に開示される凍結乾燥組成物を再構成して、例えば、水性組成物、例えば、熱可逆性ゲルを形成することにより形成され得る。組成物の成分は、組成物が水性である時（例えば、凍結乾燥前）には特定の濃度を有し、これは、その組成物が凍結乾燥されると、例えば、水が除去されるために変化するということが認識されよう。しかしながら、簡便にするため、凍結乾燥形態の成分への言及は、組成物が最初に生成される様態が水性であり得ることから、それらの成分が水性の場合の濃度を参照することによって行うことが好都合であり得る。凍結乾燥組成物の再構成では、成分の濃度は、凍結乾燥前の組成物中濃度を実質的に回復し得る。

10

【0540】

いくつかの実施形態では、組成物は、ゲル化剤と式（I）の化合物（上記及び番号付き実施形態に記載のとおり）とを含む。

【0541】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ゲル化剤と、約70 mg/mL超の濃度のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、1つ以上の耳治療薬とを含む。

【0542】

いくつかの実施形態では、ポロキサマーを含む医薬組成物であって、ポロキサマーの少なくとも85重量%は平均分子量が約7250 Da超であり、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩は70 mg/mL超である、医薬組成物である。

20

【0543】

いくつかの実施形態では、医薬組成物はポロキサマーを含み、重量%で20%未満のポロキサマーは平均分子量が約7250 Da未満であり、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩は70 mg/mL超である。

【0544】

いくつかの実施形態では、組成物は鼓室内注入に好適である。

【0545】

いくつかの実施形態では、ゲル化剤は、ポロキサマー（上記及び番号付き実施形態に記載のとおり）である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは精製ポロキサマーを含む。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは精製ポロキサマーであり、ポロキサマーは精製ポロキサマーを含む。いくつかの実施形態では、ポロキサマーは、上記のように定義される（上記及び番号付き実施形態で定義されたとおり）。いくつかの実施形態では、組成物は、1つ以上の耳治療薬（上記及び番号付き実施形態で定義されたとおり）を含む。他の実施形態では、組成物ゲル化剤はヒアルロン酸を含む。他の実施形態では、組成物ゲル化剤はセルロース誘導体を含む。

30

【0546】

いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬には、GSK3阻害剤が含まれる。

【0547】

いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬には、HDAC阻害剤が含まれる。

【0548】

いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬は、上記表から選択される。

40

【0549】

いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬には、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩が含まれる。いくつかの実施形態では、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩の濃度は約10 mg/mL未満である。いくつかの実施形態では、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩の濃度は約7.5 mg/mL未満である。いくつかの実施形態では、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩の濃度は約3～約7 mg/mLである。いくつかの実施形態では、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩の濃度は約4～約6 mg/mLである。いくつかの実施形態では、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩の濃度は約1～約5 mg/mL

50

Lである。いくつかの実施形態では、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩の濃度は約2～約4mg/mLである。いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬は、1つ以上の難聴治療剤である。

【0550】

いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬には、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩が含まれる。いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬には、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩及びCHIR99021またはその薬学的に許容される塩が含まれる。

【0551】

いくつかの実施形態では、組成物は、式(I)の化合物(上記及び番号付き実施形態に記載のとおり)を含む。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物及び／または1つ以上の耳治療薬は、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩である。

【0552】

いくつかの実施形態では、バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである。いくつかの実施形態では、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約100mg/mL超である。いくつかの実施形態では、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約100～約500mg/mLである。いくつかの実施形態では、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約100～約350mg/mLである。いくつかの実施形態では、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約110～約160mg/mLである。いくつかの実施形態では、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約130～約140mg/mLである。いくつかの実施形態では、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約125～約145mg/mLである。いくつかの実施形態では、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約128～約138mg/mLである。いくつかの実施形態では、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約133mg/mLである。

【0553】

ただし、他の実施形態では、式(I)の化合物及び／または1つ以上の耳治療薬は、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩ではない。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物及び／または1つ以上の耳治療薬には、2-(プロパー2-イン-1-イル)-オクタン酸またはその薬学的に許容される塩が含まれる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物及び／または1つ以上の耳治療薬には、フェニル酪酸またはその薬学的に許容される塩が含まれる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物及び／または1つ以上の耳治療薬には、リノール酸またはその薬学的に許容される塩が含まれる。

【0554】

他の実施形態では、1つ以上の耳治療薬は異なり得る。他の実施形態では、1つ以上の耳治療薬には、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩は含まれない。いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬には、LY2090314またはその薬学的に許容される塩が含まれる。いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬には、AZD1080またはその薬学的に許容される塩が含まれる。いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬には、GSK3XXIIまたはその薬学的に許容される塩が含まれる。いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬には、化合物I-7またはその薬学的に許容される塩が含まれる。いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬には、化合物I-1またはその薬学的に許容される塩が含まれる。

【0555】

上記のように、組成物はポロキサマーを含み得る。ポロキサマーは異なってよい(PEO含有量、純度、分子量範囲)が、ポロキサマーは、組成物の以下の重量パーセントを構成し得る。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの濃度は約2w/v%～約50w/v%である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの濃度は約2w/v%～約40w/v%である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの濃度は約2w/v%～約30w/v%である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの濃度は約2w/v%～約20w/v%である。

である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの濃度は約 10 w / v % ~ 約 20 w / v % である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの濃度は約 12.5 w / v % ~ 約 17.5 w / v % である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの濃度は約 13 w / v % ~ 約 17.5 w / v % である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの濃度は約 13 w / v % ~ 約 17 w / v % である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの濃度は約 13.5 w / v % ~ 約 17 w / v % である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの濃度は約 13.5 w / v % ~ 約 16.5 w / v % である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの濃度は約 14 w / v % ~ 約 16.5 w / v % である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの濃度は約 14 w / v % ~ 約 16 w / v % である。いくつかの実施形態では、ポロキサマーの濃度は約 15 w / v % ~ 約 17.5 w / v % である。

10

【0556】

いくつかの実施形態では、本開示は、(a) ゲル化剤を含む水溶液を有するステップと、(b) 1つ以上の耳治療薬またはその薬学的に許容される塩の溶液を加えるステップとを含む、医薬組成物（例えば、上記組成物または番号付き実施形態に記載の組成物）を調製するための方法に関する。

【0557】

いくつかの実施形態では、水溶液はさらに、第1の溶液にバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬は、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、1つ以上の耳治療薬は、LY2090314またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、ステップ(b)において、溶液は非プロトン性極性溶媒を含む。いくつかの実施形態では、ステップ(b)において、非プロトン性極性溶媒はDMSOを含む。いくつかの実施形態では、ステップ(b)において、非プロトン性極性溶媒はDMSOである。いくつかの実施形態では、ステップ(b)において、非プロトン性極性溶媒はジメチルホルムアミドを含む。いくつかの実施形態では、ステップ(b)において、非プロトン性極性溶媒はジメチルアセトアミドを含む。いくつかの実施形態では、ステップ(b)において、非プロトン性極性溶媒はN-メチル-2-ピロリドンを含む。ゲル化剤はポロキサマーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

20

【0558】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、本開示の凍結乾燥医薬組成物を（例えば、本明細書に開示される凍結乾燥工程によって）調製するために好適である。

30

【0559】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物は、

i) 0.025 mg / ml ~ 約 25 mg / ml の範囲の濃度で存在する、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩と、

ii) 0.5 mg / ml ~ 約 500 mg / ml の範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、

iii) 1重量% ~ 約 25重量% の範囲の濃度で存在するポロキサマー407と、

iv) 7.5重量%未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド(DMSO)とを含む。

40

【0560】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物は、

i) 0.025 mg / ml ~ 約 25 mg / ml の範囲の濃度で存在する、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩と、

ii) 0.5 mg / ml ~ 約 500 mg / ml の範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、

iii) 1重量% ~ 約 25重量% の範囲の濃度で存在するポロキサマー407と、

iv) 25重量%未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド(DMSO)とを含む。

【0561】

50

いくつかの実施形態では、バルプロ酸の薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）である。

【0562】

いくつかの実施形態では、「医薬組成物の他の態様」（または上記の任意の実施形態）に記載の凍結乾燥前医薬組成物では、バルプロ酸の薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）である。

【0563】

組成物の個々の成分はいずれも、所定の濃度で存在し得る。濃度は、体積あたりの重量（ w/v ）パーセントという単位であり得、 g/mL としても表され得る。

【0564】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中のCHIR99021またはその薬学的に許容される塩の濃度は、約 0.05 mg/mL ～約 5 mg/mL 、約 0.25 mg/mL ～約 2.5 mg/mL 、約 0.5 mg/mL ～約 1.75 mg/mL 、または約 1.45 mg/mL ～約 1.65 mg/mL の範囲である。いくつかの実施形態では、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 1.55 mg/mL である。

【0565】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は、約 2.5 mg/mL ～約 200 mg/mL 、約 5 mg/mL ～約 100 mg/mL 、約 15 mg/mL ～約 50 mg/mL 、または約 43 mg/mL ～約 46 mg/mL の範囲である。いくつかの実施形態では、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 44.5 mg/mL である。

【0566】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中のポロキサマー407の濃度は、約2.5重量%～約12.5重量%、約5重量%～約11重量%、約6重量%～約10重量%、または約7重量%～約8.5重量%の範囲である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー407の濃度は約8重量%である。

【0567】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中のDMSOの濃度は、約0.5重量%～約5重量%、約1重量%～約4重量%、約1.5重量%～約3.5重量%、または約2重量%～約3重量%の範囲である。いくつかの実施形態では、DMSOの濃度は約2.5重量%である。

【0568】

いくつかの実施形態では、組成物中のDMSOの濃度は、上記のように約5重量%未満である。ただし、他の実施形態では、DMSOの濃度は約25重量%未満であり得ることが認識されよう。いくつかの実施形態では、DMSOの濃度は約25重量%未満である。いくつかの実施形態では、DMSOの濃度は約20重量%未満である。いくつかの実施形態では、DMSOの濃度は約15重量%未満である。いくつかの実施形態では、DMSOの濃度は約10重量%未満である。いくつかの実施形態では、DMSOの濃度は約5重量%未満である。いくつかの実施形態では、DMSOの濃度は約25～約15重量%である。いくつかの実施形態では、DMSOの濃度は約20～約10重量%である。いくつかの実施形態では、DMSOの濃度は約15～約5重量%である。いくつかの実施形態では、DMSOの濃度は約10～約5重量%である。

【0569】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩と、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩との重量比は、約1:5～約1:10、約1:10～約1:50、約1:20～約1:35、約1:25～約1:31、または約1:27～約1:29の範囲である。当業者は、CHIR99012とバルプロ酸（またはその薬学的に許容される塩）の重量比は凍結乾燥して再構成された医薬組成物において実質的に変化しないことを理解できよう。

【0570】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中、ポロキサマー 407 と DMSO の重量比は、約 1 : 5 ~ 約 40 : 1、約 1 : 2 ~ 約 15 : 1、約 1 : 1 ~ 約 8 : 1、約 2 : 1 ~ 約 4 : 1、または約 2.5 : 1 ~ 約 3.5 : 1 の範囲である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー 407 と DMSO の重量比は約 3 : 1 である。

【0571】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中の CHIR99021 とポロキサマー 407 の重量比は約 0.02 : 1 であり、CHIR99021 と DMSO の重量比は約 0.06 : 1 であり、バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー 407 の重量比は約 0.54 : 1 であり、及び／またはバルプロ酸ナトリウム塩と DMSO の重量比は約 3.2 : 1 である。

10

【0572】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中の CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 1.45 mg/ml ~ 約 1.65 mg/ml の範囲であり、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 43 mg/ml ~ 約 46 mg/ml の範囲であり、ポロキサマー 407 の濃度は約 7 重量% ~ 約 8.5 重量% の範囲であり、かつ、DMSO の濃度は約 2 重量% ~ 約 3 重量% の範囲である。

【0573】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中の CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 1.55 mg/ml であり、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 44.5 mg/ml であり、ポロキサマー 407 の濃度は約 8 重量% であり、かつ、DMSO の濃度は約 2.5 重量% である。

20

【0574】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物は、

- i) 0.025 mg/ml ~ 約 25 mg/ml の範囲の濃度で存在する、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩と、
- ii) 1 mg/ml ~ 約 500 mg/ml の範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、
- iii) 1 重量% ~ 約 25 重量% の範囲の濃度で存在するポロキサマー 407 と、
- iv) 7.5 重量% 未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド (DMSO) とを含む。

30

【0575】

いくつかの実施形態では、バルプロ酸の薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）である。

【0576】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中の CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は、約 0.05 mg/ml ~ 約 10 mg/ml、約 0.25 mg/ml ~ 約 2.5 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 1.75 mg/ml、約 0.85 mg/ml ~ 約 1.15 mg/ml の範囲である。いくつかの実施形態では、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 1.05 mg/ml である。

【0577】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は、約 2.5 mg/ml ~ 約 200 mg/ml、約 5 mg/ml ~ 約 100 mg/ml、約 15 mg/ml ~ 約 50 mg/ml、約 28 mg/ml ~ 約 31 mg/ml の範囲である。いくつかの実施形態では、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 29.5 mg/ml である。

40

【0578】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中のポロキサマー 407 の濃度は、約 2.5 重量% ~ 約 12.5 重量%、約 5 重量% ~ 約 11 重量%、約 11 重量% ~ 約 10 重量%、約 7 重量% ~ 約 8.5 重量% の範囲である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー 407 の濃度は約 7.5 重量% である。

50

【0579】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中のDMSOの濃度は、約0.5重量%～約5重量%、約1重量%～約4重量%、約1.5重量%～約3.5重量%、約2重量%～約3重量%の範囲である。いくつかの実施形態では、DMSOの濃度は約2.5重量%である。

【0580】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩と、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩との重量比は、約1:5～約1:10、約1:10～約1:50、約1:20～約1:35、約1:25～約1:31、または約1:27～約1:29の範囲である。当業者は、CHIR99012とバルプロ酸（またはその薬学的に許容される塩）の重量比は凍結乾燥して再構成された医薬組成物において実質的に変化しないことを理解できよう。

10

【0581】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中、ポロキサマー407とDMSOの重量比は、約1:5～約40:1、約1:2～約15:1、約1:1～約8:1、約2:1～約4:1、約2.5:1～約3.5:1の範囲である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー407とDMSOの重量比は約3:1である。

【0582】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中のCHIR99021とポロキサマー407の重量比は約0.016:1であり、CHIR99021とDMSOの重量比は約0.06:1であり、バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー407の重量比は約0.42:1であり、及び／またはバルプロ酸ナトリウム塩とDMSOの重量比は約1.5:1である。

20

【0583】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中のCHIR99021またはその薬学的に許容される塩の濃度は約0.95mg/ml～約1.15mg/mlの範囲であり、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約28mg/ml～約31mg/mlの範囲であり、ポロキサマー407の濃度は約7重量%～約8.5重量%の範囲であり、かつ、DMSOの濃度は約2重量%～約3重量%の範囲である。

【0584】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中のCHIR99021またはその薬学的に許容される塩の濃度は約1.05mg/mlであり、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約29.5mg/mlであり、ポロキサマー407の濃度は約7.5重量%であり、かつ、DMSOの濃度は約2.5重量%である。

30

【0585】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物は、

i) 0.025mg/ml～約25mg/mlの範囲の濃度で存在する、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩と、

ii) 0.5mg/ml～約500mg/mlの範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、

iii) 1重量%～約25重量%の範囲の濃度で存在するポロキサマー407と、

iv) 7.5重量%未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド(DMSO)と

を含む。

40

【0586】

いくつかの実施形態では、バルプロ酸の薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）である。

【0587】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中のCHIR99021またはその薬学的に許容される塩の濃度は、約0.05mg/ml～約5mg/ml、約0.25mg/ml～約2.5mg/ml、約0.5mg/ml～約1.75mg/ml、または約0.

50

6 mg / ml ~ 約 0.75 mg / ml の範囲である。いくつかの実施形態では、CHIR 99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 0.7 mg / ml である。

【0588】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は、約 2.5 mg / ml ~ 約 200 mg / ml、約 5 mg / ml ~ 約 100 mg / ml、約 15 mg / ml ~ 約 50 mg / ml、または約 18 mg / ml ~ 約 21 mg / ml の範囲である。いくつかの実施形態では、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 19.5 mg / ml である。

【0589】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中のポロキサマー 407 の濃度は、約 2.5 重量% ~ 約 12.5 重量%、約 5 重量% ~ 約 11 重量%、約 6 重量% ~ 約 10 重量%、または約 7 重量% ~ 約 8.5 重量% の範囲である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー 407 の濃度は約 7.5 重量% である。

10

【0590】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中の DMSO の濃度は、約 0.5 重量% ~ 約 5 重量%、約 1 重量% ~ 約 4 重量%、約 1.5 重量% ~ 約 3.5 重量%、または約 2 重量% ~ 約 3 重量% の範囲である。いくつかの実施形態では、DMSO の濃度は約 5 重量% である。

【0591】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中、CHIR 99021 またはその薬学的に許容される塩と、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩との重量比は、約 1 : 5 ~ 約 1 : 10、約 1 : 10 ~ 約 1 : 50、約 1 : 20 ~ 約 1 : 35、約 1 : 25 ~ 約 1 : 31、または約 1 : 27 ~ 約 1 : 29 の範囲である。当業者は、CHIR 99012 とバルプロ酸（またはその薬学的に許容される塩）の重量比は凍結乾燥して再構成された医薬組成物において実質的に変化しないことを理解できよう。

20

【0592】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中、ポロキサマー 407 と DMSO の重量比は、約 1 : 5 ~ 約 40 : 1、約 1 : 2 ~ 約 15 : 1、約 1 : 1 ~ 約 8 : 1、約 2 : 1 ~ 約 4 : 1、約 2.5 : 1 ~ 約 3.5 : 1 の範囲である。

【0593】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中のポロキサマー 407 と DMSO の重量比は約 3 : 1 であり、CHIR 99021 とポロキサマー 407 の重量比は約 0.013 : 1 であり、CHIR 99021 と DMSO の重量比は約 0.06 : 1 であり、バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー 407 の重量比は約 0.23 : 1 であり、及び / またはバルプロ酸ナトリウム塩と DMSO の重量比は約 1.8 : 1 である。

30

【0594】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中の CHIR 99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 0.6 mg / ml ~ 約 0.75 mg / ml の範囲であり、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 18 mg / ml ~ 約 21 mg / ml の範囲であり、ポロキサマー 407 の濃度は約 7 重量% ~ 約 8.5 重量% の範囲であり、かつ、DMSO の濃度は約 2 重量% ~ 約 3 重量% の範囲である。

40

【0595】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物中の CHIR 99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 0.7 mg / ml であり、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 19.5 mg / ml であり、ポロキサマー 407 の濃度は約 7.5 重量% であり、かつ、DMSO の濃度は約 2.5 重量% である。

【0596】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥前医薬組成物は、水または緩衝剤；増量剤；安定化剤（例えば、精製ポロキサマー 407）；等張化剤；及び無痛化剤のうち 1 つ以上を含む。

【0597】

50

凍結乾燥医薬組成物の調製方法

いくつかの態様では、本開示は、本開示の凍結乾燥医薬組成物を調製する方法を提供する。

【0598】

いくつかの態様では、本開示は、本開示の医薬組成物を加工して凍結乾燥医薬組成物（例えば、本開示の医薬組成物）を形成する方法を提供する。

【0599】

実施形態では、かかる方法には凍結乾燥工程を伴う。

【0600】

実施形態では、本開示は、上記医薬組成物及び番号付き実施形態により記載されるような医薬組成物を凍結乾燥する方法に関し、かかる方法は、（a）医薬組成物を提供すること、（b）かかる組成物を凍結乾燥することを、（i）凍結乾燥機内の温度を $0.5^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で -45°C まで下げ、その後、それを -45°C で3時間保持すること、（ii） 80mTorr の真空を適用すること、（iii） 80mTorr の真空下、温度を -30°C まで（ $0.5^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で）上げ、それを -30°C で15時間保持すること、（iv）温度を 15°C まで（ $0.5^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で）上げること、及び／または（v） 80mTorr の真空下、温度を 15°C で20時間保持すること、によって行うこと、ならびに（d）凍結乾燥医薬組成物を得ることを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、凍結乾燥前に少なくとも -50°C の温度にさらされる。いくつかの実施形態では、方法は、以下の番号付き実施形態のうちのいずれか1つ以上によって異なり得る。

【0601】

実施形態では、本開示は、上記医薬組成物及び番号付き実施形態により記載されるような医薬組成物を凍結乾燥する方法に関し、かかる方法は、（a）医薬組成物を提供すること、（b）かかる組成物を凍結乾燥することを、（i）凍結乾燥機内の温度を約 $0.5^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で約 -45°C まで下げ、その後、それを約 -45°C で約3時間保持すること、（ii）約 80mTorr の真空を適用すること、（iii）約 80mTorr の真空下、温度を約 -30°C まで（約 $0.5^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で）上げ、それを約 -30°C で約15時間保持すること、（iv）温度を約 15°C まで（約 $0.5^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で）上げること、及び／または（v）約 80mTorr の真空下、温度を約 15°C で約20時間保持すること、によって行うこと、ならびに（d）凍結乾燥医薬組成物を得ることを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、凍結乾燥前に少なくとも約 -50°C の温度にさらされる。いくつかの実施形態では、方法は、以下の番号付き実施形態のうちのいずれか1つ以上によって異なり得る。

【0602】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、凍結乾燥工程前に滅菌される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、フィルター、例えば、微多孔質膜を使用した濾過（例えば、無菌濾過）を介して滅菌される。

【0603】

いくつかの実施形態では、フィルターは、ナイロン、ポリカーボネート、酢酸セルロース、ポリフッ化ビニリデン（PVDF）、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、ポリエーテルスルホン（PES）、またはそれらの任意の組み合わせを含む。

【0604】

いくつかの実施形態では、フィルターは、ポリエーテルスルホン（PES）メンブレンフィルターまたはポリテトラフルオロエチレン（PTFE）メンブレンフィルターである。いくつかの実施形態では、フィルターは、孔径が約 $0.01\mu\text{m}$ 、約 $0.02\mu\text{m}$ 、約 $0.05\mu\text{m}$ 、約 $0.08\mu\text{m}$ 、約 $0.1\mu\text{m}$ 、約 $0.2\mu\text{m}$ 、約 $0.3\mu\text{m}$ 、約 $0.4\mu\text{m}$ 、約 $0.5\mu\text{m}$ 、または約 $1\mu\text{m}$ である。

【0605】

いくつかの実施形態では、微生物（例えば、細菌、カビ、または酵母）及び粒子のうち1つ以上は、濾過によって医薬組成物から実質的に除去される。

【0606】

いくつかの実施形態では、方法は、

- i) 医薬組成物を 0℃未満の第1の温度で第1の期間冷却するステップと、
- ii) ステップ(i)で得られる混合物から、第2の期間、0℃未満の第2の温度、及び 760 Torr 未満の減圧にて1つ以上の溶媒を除去するステップとを含む。

【0607】

いくつかの実施形態では、方法は、

- 0 a) 医薬組成物を無菌バイアルに調剤するステップ、
 - i a) 医薬組成物を約 0.1℃/分～約 5℃/分の範囲の速度で約 -20℃～約 -80℃の範囲の第1の温度まで冷却するステップ、
 - i b) 医薬組成物を第1の温度で約1時間～約6時間の範囲の第1の期間保持するステップ、
 - ii a) 医薬組成物を約 1mTorr～1000mTorrの範囲の減圧に供し、医薬組成物を約 0.1℃/分～約 5℃/分の範囲の速度で約 -10℃～-50℃の範囲の第2の温度まで加温するステップ、
 - ii b) 医薬組成物を第2の温度及び減圧下で約10時間～約30時間の範囲の第2の期間保持するステップ、
 - iii a) 無菌バイアルに窒素を充填するステップ、及び
 - iii b) 無菌バイアルをキャッピングし巻締めするステップ
- から選択される1つ以上のステップを含む。

【0608】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1つ以上の耳治療薬（例えば、難聴治療剤）とポロキサマーとを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1つ以上の耳治療薬（例えば、難聴治療剤）とポロキサマー407とを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1つ以上の耳治療薬（例えば、難聴治療剤）と精製ポロキサマー407とを含む。

【0609】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、CHIR99021、バルプロ酸ナトリウム塩、ポロキサマー、DMSO、及び水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、CHIR99021、バルプロ酸ナトリウム塩、ポロキサマー407、DMSO、及び水を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、CHIR99021、バルプロ酸ナトリウム塩、精製ポロキサマー407、DMSO、及び水を含む。

【0610】

いくつかの実施形態では、方法は、

- 0 a) 医薬組成物を無菌バイアルに調剤するステップ、
 - i a) 医薬組成物を第1の温度である約 -45℃まで約 0.5℃/分の速度で冷却するステップ、
 - i b) 医薬組成物を第1の温度で第1の期間である約3時間保持するステップ、
 - ii a) 医薬組成物を約 80mTorr～1000mTorrの減圧に供し、医薬組成物を第2の温度である約 -30℃まで約 0.5℃/分の速度で加温するステップ、
 - ii b) 医薬組成物を第2の温度及び減圧下で約10時間～約15時間の範囲の第2の期間保持するステップ、
 - ii c) 医薬組成物を 20℃まで約 0.5℃/分の速度で加温するステップ、
 - ii d) 医薬組成物を 20℃及び減圧下で20時間保持するステップ、
 - iii a) 無菌バイアルに窒素を充填するステップ、及び
 - iii b) 無菌バイアルをキャッピングし巻締めするステップ
- から選択される1つ以上のステップを含む。

【0611】

再構成溶液の他の態様

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、本開示の凍結乾燥医薬組成物に希釈剤を加えることにより調製される。

【0612】

いくつかの実施形態では、本開示は、凍結乾燥医薬組成物を再構成する（上記または番号付き実施形態に記載されるように）ための方法に関し、かかる方法は、（a）先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物を提供すること、（b）凍結乾燥医薬組成物を薬学的に許容される希釈剤で再構成すること、及び（c）再構成医薬組成物を得ること、を含む。

【0613】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物を再構成することは、凍結乾燥医薬組成物を薬学的に許容される希釈剤に溶解させることを含む。いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物を薬学的に許容される希釈剤に溶解させることには約1時間未満を要する。いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物を薬学的に許容される希釈剤に溶解させることには約45分未満を要する。いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物を薬学的に許容される希釈剤に溶解させることには約30分未満を要する。いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物を薬学的に許容される希釈剤に溶解させることには約15分未満を要する。いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物を薬学的に許容される希釈剤に溶解させることには約10分未満を要する。

10

【0614】

いくつかの実施形態では、再構成医薬組成物は、凍結乾燥医薬組成物を再構成するための方法により得ることができる。

20

【0615】

いくつかの実施形態では、再構成医薬組成物は、本開示の凍結乾燥組成物及び希釈剤を含む。

【0616】

いくつかの実施形態では、組成物は約1時間未満で再構成する。いくつかの実施形態では、組成物は約45分未満で再構成する。いくつかの実施形態では、組成物は約30分未満で再構成する。いくつかの実施形態では、組成物は約15分未満で再構成する。いくつかの実施形態では、組成物は約10分未満で再構成する。

【0617】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物は、本開示の医薬組成物を凍結乾燥することにより調製される。

30

【0618】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物は、本開示の方法により調製される。

【0619】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物は、1つ以上の耳治療薬（例えば、難聴治療剤）とゲル化剤とを含む。

【0620】

いくつかの実施形態では、希釈剤は、水及びジメチルスルホキシド（DMSO）を含む。

【0621】

いくつかの実施形態では、希釈剤中のDMSOの濃度は、約1w/w%～約15w/w%、約2w/w%～約12w/w%、約3w/w%～約10w/w%、約4w/w%～約9w/w%、約5w/w%～約8w/w%、約5.5w/w%～約7.5w/w%、約5.8w/w%～約7w/w%、約6w/w%～約6.8w/w%、または約6.2w/w%～約6.6w/w%の範囲である。いくつかの実施形態では、希釈剤中のDMSOの濃度は約6.4w/w%である。いくつかの実施形態では、希釈剤は、6.4w/w%DMSO含有水である。

40

【0622】

いくつかの実施形態では、再構成中に加えられる希釈剤の量は、凍結乾燥医薬組成物1mgあたり約1μL～約6μL、約2μL～約5μL、約2.5μL～約4.5μL、約2

50

・ $8\mu\text{L}$ ～ 約 $4\mu\text{L}$ 、約 $3\mu\text{L}$ ～ 約 $3.8\mu\text{L}$ 、または約 $3.2\mu\text{L}$ ～ 約 $3.6\mu\text{L}$ の範囲である。いくつかの実施形態では、再構成中に加えられる希釈剤の量は、凍結乾燥医薬組成物 1mg あたり約 $3.4\mu\text{L}$ である。

【0623】

いくつかの実施形態では、再構成中に加えられる希釈剤の量は、約 20g 、約 30g 、約 40g 、約 50g 、約 60g 、約 70g 、約 80g 、約 90g 、約 100g 、約 120g 、約 150g 、約 200g 、約 300g 、約 500g 、約 800g 、または約 1000g である。

【0624】

いくつかの実施形態では、再構成中に加えられる希釈剤の量は、約 0.1mL ～ 約 1.5mL 、約 0.3mL ～ 約 1.3mL 、約 0.5mL ～ 約 1.1mL または約 0.7mL ～ 約 0.9mL である。いくつかの実施形態では、再構成中に加えられる希釈剤の量は約 0.85mL である。

10

【0625】

いくつかの実施形態では、希釈剤には、凍結乾燥医薬組成物に加える前に、窒素を約 10秒 ～ 約 30分間 、約 20秒 ～ 約 20分間 、約 30秒 ～ 約 10分間 、約 40秒 ～ 約 5分間 、約 50秒 ～ 約 3分 、または約 1分 ～ 約 2分間 吹き込む。

【0626】

いくつかの実施形態では、希釈剤を、凍結乾燥医薬組成物に加える前に無菌濾過する（例えば、 $\text{PES}0.2\mu\text{m}$ フィルター及び／または 10mL シリンジを使用）。

20

【0627】

いくつかの実施形態では、添加時、凍結乾燥医薬組成物と希釈剤の混合物を、雰囲気温度よりも低い温度にてある時間保持し、それにより再構成溶液を形成する。様々な実施形態において、再構成工程は、凍結乾燥医薬組成物と希釈剤の混合物の攪拌（例えば、振盪、超音波処理、またはボルテックス）をせずに行われる。いくつかの実施形態では、再構成工程は、容器（例えば、バイアル）を穏やかに回転させて凍結乾燥医薬組成物と希釈剤を混合すること、及び／または凍結乾燥医薬組成物と希釈剤が均一な溶液を形成するまで容器（例えば、バイアル）を穏やかに軽くたたくことを含む。

【0628】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物と希釈剤の混合物を約 -10°C ～ 約 20°C 、約 -5°C ～ 約 15°C 、約 0°C ～ 約 10°C 、約 1°C ～ 約 9°C 、または約 2°C ～ 約 8°C の範囲の温度で保持する。いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物と希釈剤の混合物を約 $5\sim 8^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度で保持する。

30

【0629】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥医薬組成物と希釈剤の混合物を、約 6時間以下 、約 3時間以下 、約 2時間以下 、約 1時間以下 、約 50分以下 、約 40分以下 、約 30分以下 、約 20分以下 、または約 10分以下 の期間（例えば、再構成時間）保持する。特定の実施形態では、凍結乾燥医薬組成物と希釈剤の混合物を 20分間 保持する。

【0630】

いくつかの実施形態では、再構成工程は、凍結乾燥医薬組成物への希釈剤の添加及びバイアルを $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ で保管することを含む。いくつかの実施形態では、再構成工程は、凍結乾燥医薬組成物への希釈剤の添加、及びバイアルを $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ で保管すること、ならびに凍結乾燥医薬組成物と希釈剤が均一な溶液を形成するまで容器（例えば、バイアル）を穏やかに軽くたたくことを含む。いくつかの実施形態では、再構成工程は、凍結乾燥医薬組成物への希釈剤の添加、及びバイアルを $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ で保管すること、ならびに凍結乾燥医薬組成物と希釈剤が均一な溶液を形成するまで超音波処理またはボルテックスはせずに（例えば、ポロキサマーの分解または薬物沈殿を回避するため）容器（例えば、バイアル）を穏やかに軽くたたくことを含む。いくつかの実施形態では、再構成工程は、凍結乾燥医薬組成物への約 0.85mL の希釈剤の添加、及びバイアルを $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ で保管すること、ならびに凍結乾燥医薬組成物と希釈剤が均一な溶液を形成するまで、超音波処理またはボルテッ

40

50

クスはせずに容器（例えば、バイアル）を穏やかに軽くたたくことを含む。いくつかの実施形態では、再構成工程は、凍結乾燥医薬組成物への約 0.85 mL の希釈剤の添加、及びバイアルを 2～8℃で保管すること、ならびに希釈剤が 6.4 w/w % DMSO 含有水である場合に凍結乾燥医薬組成物と希釈剤が均一な溶液を形成するまで、超音波処理またはボルテックスはせずに容器（例えば、バイアル）を穏やかに軽くたたくことを含む。いくつかの実施形態では、再構成時間の改善、例えば、本明細書で論じられる、例えば、非凍結乾燥固形物形態に対する改善を測定するために、いずれの再構成工程でも使用することができる。特定の実施形態では、本明細書に開示される再構成時間の改善は、具体的に、約 0.85 mL の希釈剤を凍結乾燥医薬組成物に加え、バイアルを 2～8℃で保管し、凍結乾燥医薬組成物と希釈剤が均一な溶液を形成するまで、超音波処理またはボルテックスはせずに穏やかに軽くたたくという再構成工程を使用して測定され、その場合、希釈剤は、6.4 w/w % DMSO 含有水である。改善は、一定の再構成時間の後、例えば、20 分後に観察され得ると考えられる。

10

【0631】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、雰囲気温度（例えば、20℃～26℃）において澄明な溶液である。

【0632】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、雰囲気温度（例えば、20℃～26℃）において注入に好適である。

【0633】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、ゲル化温度が雰囲気温度（例えば、20℃～26℃、好ましくは 25℃）よりも高く、ヒトの体温（例えば、36℃～39℃、好ましくは 37℃）よりも低い。

20

【0634】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、ゲル化温度域が約 2℃または約 3℃である。

【0635】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、約 -10℃～約 20℃、約 -5℃～約 15℃、約 0℃～約 10℃、約 1℃～約 9℃、または約 2℃～約 8℃の範囲の温度での保管時、安定である。

【0636】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、使用前、約 10 分以上、約 20 分以上、約 30 分以上、約 40 分以上、約 50 分以上、約 1 時間以上、約 2 時間以上、約 3 時間以上、約 4 時間以上、約 5 時間以上、または約 6 時間以上の間保管される。

30

【0637】

いくつかの実施形態では、保管中、1 つ以上の耳治療薬（例えば、CHIR99021 及び／またはバルプロ酸ナトリウム）の約 0.1 % 以下、約 0.09 % 以下、約 0.08 % 以下、約 0.07 % 以下、約 0.06 % 以下、約 0.05 % 以下、約 0.04 % 以下、約 0.03 % 以下、約 0.02 % 以下、または約 0.01 % 以下が分解される。

【0638】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、pH 値が約 4～約 13、約 5～約 12、約 6～約 11、約 6.5～約 10.5、または約 7～約 10 の範囲である。

40

【0639】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、針（例えば、内径が約 3.81 mm 以下、約 3.43 mm 以下、約 3.00 mm 以下、約 2.69 mm 以下、約 2.39 mm 以下、約 2.16 mm 以下、約 1.80 mm 以下、約 1.60 mm 以下、約 1.37 mm 以下、約 1.19 mm 以下、約 1.07 mm 以下、約 0.84 mm 以下、約 0.69 mm 以下、約 0.60 mm 以下、約 0.51 mm 以下、約 0.41 mm 以下、約 0.34 mm 以下、約 0.31 mm 以下、または約 0.26 mm 以下の針）を介した雰囲気温度（例えば、20℃～26℃）での注入に好適である。

【0640】

50

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、約1ml以下、約900μl以下、約800μl以下、約700μl以下、約600μl以下、約500μl以下、約400μl以下、約300μl以下、約200μl以下、または約100μl以下の体積で注入用に製剤化される。

【0641】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、

i) 0.05mg/ml～約50mg/mlの範囲の濃度で存在する、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩と、

ii) 1mg/ml～約1000mg/mlの範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、

iii) 2重量%～約50重量%の範囲の濃度で存在するポロキサマー407と、

iv) 15重量%未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド(DMSO)とを含む。

【0642】

いくつかの実施形態では、バルプロ酸の薬学的に許容される塩はナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである。

【0643】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中のCHIR99021またはその薬学的に許容される塩の濃度は、約0.1mg/ml～約10mg/ml、約0.5mg/ml～約5mg/ml、約1mg/ml～約3.5mg/ml、または約2.9mg/ml～約3.3mg/mlの範囲である。いくつかの実施形態では、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩の濃度は約3.1mg/mlである。

【0644】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は、約5mg/ml～約400mg/ml、約10mg/ml～約200mg/ml、約30mg/ml～約100mg/ml、または約86mg/ml～約92mg/mlの範囲である。いくつかの実施形態では、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約89mg/mlである。

【0645】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中のポロキサマー407の濃度は、約5重量%～約25重量%、約10重量%～約22重量%、約12重量%～約20重量%、または約14重量%～約17重量%の範囲である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー407の濃度は約16重量%である。

【0646】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中のDMSOの濃度は、約1重量%～約10重量%、約2重量%～約8重量%、約3重量%～約7重量%、または約4重量%～約6重量%の範囲である。いくつかの実施形態では、DMSOの濃度は約5重量%である。

【0647】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中のCHIR99021またはその薬学的に許容される塩と、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩との重量比は、約1:5～約1:10、約1:10～約1:50、約1:20～約1:35、約1:25～約1:31、または約1:27～約1:29の範囲である。

【0648】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中のポロキサマー407とDMSOの重量比は、約1:5～約40:1、約1:2～約15:1、約1:1～約8:1、約2:1～約4:1、または約2.5:1～約3.5:1の範囲である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー407とDMSOの重量比は約3:1である。

【0649】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中のCHIR99021とポロキサマー407の重

10

20

30

40

50

量比は約 0.02 : 1 であり、CHIR99021 と DMSO の重量比は約 0.06 : 1 であり、バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー 407 の重量比は約 0.54 : 1 であり、及び／またはバルプロ酸ナトリウム塩と DMSO の重量比は約 3.2 : 1 である。

【0650】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中の CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 2.9 mg/ml ~ 約 3.3 mg/ml の範囲であり、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 86 mg/ml ~ 約 92 mg/ml の範囲であり、ポロキサマー 407 の濃度は約 14 重量% ~ 約 17 重量% の範囲であり、かつ、DMSO の濃度は約 4 重量% ~ 約 6 重量% の範囲である。

【0651】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中の CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 3.2 mg/ml ~ 約 3.3 mg/ml の範囲であり、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 87 mg/ml ~ 約 90 mg/ml の範囲であり、ポロキサマー 407 の濃度は約 14 重量% ~ 約 16 重量% の範囲であり、かつ、DMSO の濃度は約 4 重量% ~ 約 5 重量% の範囲である。

【0652】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中の CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 3.1 mg/ml であり、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 89 mg/ml であり、ポロキサマー 407 の濃度は約 16 重量% であり、かつ、DMSO の濃度は約 5 重量% である。

【0653】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、

- i) 0.05 mg/ml ~ 約 50 mg/ml の範囲の濃度で存在する、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩と、
- ii) 1 mg/ml ~ 約 1000 mg/ml の範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、
- iii) 2 重量% ~ 約 50 重量% の範囲の濃度で存在するポロキサマー 407 と、
- iv) 15 重量% 未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド (DMSO) とを含む。

【0654】

いくつかの実施形態では、バルプロ酸の薬学的に許容される塩はナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである。

【0655】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中の CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は、約 0.1 mg/ml ~ 約 10 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 5 mg/ml、約 1 mg/ml ~ 約 3.5 mg/ml、約 1.9 mg/ml ~ 約 2.3 mg/ml の範囲である。いくつかの実施形態では、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 2.1 mg/ml である。

【0656】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は、約 5 mg/ml ~ 約 400 mg/ml、約 10 mg/ml ~ 約 200 mg/ml、約 30 mg/ml ~ 約 100 mg/ml、約 56 mg/ml ~ 約 62 mg/ml の範囲である。いくつかの実施形態では、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 59 mg/ml である。

【0657】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中のポロキサマー 407 の濃度は、約 5 重量% ~ 約 25 重量%、約 10 重量% ~ 約 22 重量%、約 12 重量% ~ 約 20 重量%、約 14 重量% ~ 約 17 重量% の範囲である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー 407 の濃度は約 15 重量% である。

【0658】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中のDMSOの濃度は、約1重量%～約10重量%、約2重量%～約8重量%、約3重量%～約7重量%、約4重量%～約6重量%の範囲である。いくつかの実施形態では、DMSOの濃度は約5重量%である。

【0659】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中のCHIR99021またはその薬学的に許容される塩と、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩との重量比は、約1：5～約1：10、約1：10～約1：50、約1：20～約1：35、約1：25～約1：31、または約1：27～約1：29の範囲である。

【0660】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中のポロキサマー407とDMSOの重量比は、約1：5～約40：1、約1：2～約15：1、約1：1～約8：1、約2：1～約4：1、約2.5：1～約3.5：1の範囲である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー407とDMSOの重量比は約3：1である。

【0661】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中のCHIR99021とポロキサマー407の重量比は約0.016：1であり、CHIR99021とDMSOの重量比は約0.06：1であり、バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー407の重量比は約0.42：1であり、及び／またはバルプロ酸ナトリウム塩とDMSOの重量比は約1.5：1である。

【0662】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中のCHIR99021またはその薬学的に許容される塩の濃度は約1.9mg/ml～約2.3mg/mlの範囲であり、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約56mg/ml～約62mg/mlの範囲であり、ポロキサマー407の濃度は約14重量%～約17重量%の範囲であり、かつ、DMSOの濃度は約4重量%～約6重量%の範囲である。

【0663】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中のCHIR99021またはその薬学的に許容される塩の濃度は約2.1mg/mlであり、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約59mg/mlであり、ポロキサマー407の濃度は約15重量%であり、かつ、DMSOの濃度は約5重量%である。

【0664】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、

i) 0.05mg/ml～約50mg/mlの範囲の濃度で存在する、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩と、

ii) 1mg/ml～約1000mg/mlの範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、

iii) 2重量%～約50重量%の範囲の濃度で存在するポロキサマー407と、

iv) 15重量%未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド(DMSO)と

を含む。

【0665】

いくつかの実施形態では、バルプロ酸の薬学的に許容される塩は、ナトリウム塩（例えば、バルプロ酸ナトリウム）である。

【0666】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中のCHIR99021またはその薬学的に許容される塩の濃度は、約0.1mg/ml～約10mg/ml、約0.5mg/ml～約5mg/ml、約1mg/ml～約3.5mg/ml、または約1.2mg/ml～約1.5mg/mlの範囲である。いくつかの実施形態では、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩の濃度は約1.4mg/mlである。

【0667】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の

10

20

30

40

50

濃度は、約 5 mg / ml ~ 約 400 mg / ml、約 10 mg / ml ~ 約 200 mg / ml、約 30 mg / ml ~ 約 100 mg / ml、または約 36 mg / ml ~ 約 42 mg / ml の範囲である。いくつかの実施形態では、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 39 mg / ml である。

【0668】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中のポロキサマー 407 の濃度は、約 5 重量% ~ 約 25 重量%、約 10 重量% ~ 約 22 重量%、約 12 重量% ~ 約 20 重量%、または約 14 重量% ~ 約 17 重量% の範囲である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー 407 の濃度は約 15 重量% である。

【0669】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中の DMSO の濃度は、約 1 重量% ~ 約 10 重量%、約 2 重量% ~ 約 8 重量%、約 3 重量% ~ 約 7 重量%、または約 4 重量% ~ 約 6 重量% の範囲である。いくつかの実施形態では、DMSO の濃度は約 5 重量% である。

【0670】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中の CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩と、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩との重量比は、約 1 : 5 ~ 約 1 : 10、約 1 : 10 ~ 約 1 : 50、約 1 : 20 ~ 約 1 : 35、約 1 : 25 ~ 約 1 : 31、または約 1 : 27 ~ 約 1 : 29 の範囲である。

【0671】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中のポロキサマー 407 と DMSO の重量比は、約 1 : 5 ~ 約 40 : 1、約 1 : 2 ~ 約 15 : 1、約 1 : 1 ~ 約 8 : 1、約 2 : 1 ~ 約 4 : 1、約 2.5 : 1 ~ 約 3.5 : 1 の範囲である。

【0672】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中のポロキサマー 407 と DMSO の重量比は約 3 : 1 であり、CHIR99021 とポロキサマー 407 の重量比は約 0.013 : 1 であり、CHIR99021 と DMSO の重量比は約 0.06 : 1 であり、バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー 407 の重量比は約 0.23 : 1 であり、及び / またはバルプロ酸ナトリウム塩と DMSO の重量比は約 1.8 : 1 である。

【0673】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中の CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 1.2 mg / ml ~ 約 1.5 mg / ml の範囲であり、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 36 mg / ml ~ 約 42 mg / ml の範囲であり、ポロキサマー 407 の濃度は約 14 重量% ~ 約 17 重量% の範囲であり、かつ、DMSO の濃度は約 4 重量% ~ 約 6 重量% の範囲である。

【0674】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中の CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 1.4 mg / ml であり、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 39 mg / ml であり、ポロキサマー 407 の濃度は約 15 重量% であり、かつ、DMSO の濃度は約 5 重量% である。

【0675】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、活性薬剤に加えて、水または緩衝剤；増量剤（例えば、精製ポロキサマー 407）；安定化剤；等張化剤；及び無痛化剤のうち 1 つ以上を含む。

【0676】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、活性薬剤に加えて精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー 407）を含み、かかる再構成溶液は、（例えば、精製ポロキサマー 407）を含まない比較可能な再構成溶液と比較して、酸素及び / または光に対する安定性が高い。いくつかの実施形態では、比較可能な再構成溶液は、未精製ポロキサマー（例えば、未精製ポロキサマー 407）を含む。

【0677】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、再構成溶液中に存在する不純物のレベルは、百万分率（ppm）で約10000未満、約1000ppm未満、約100ppm未満、約10ppm未満、約1ppm未満、または約0.1ppm未満である。

【0678】

いくつかの実施形態では、不純物は、1-アセタート-2-ホルマート-1,2-プロパンジオール、酢酸、ギ酸、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、及びプロピオンアルデヒドからなる群から選択される。

【0679】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中に存在するポリエチレンオキシドのレベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約3%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満、または約0.1%未満である。

10

【0680】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中に存在する、 $\text{cLog } P$ が約1以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約30%～約35%、約25%～約29%、約20%～約25%、約15%～約19%、約10%～約14%、約5%～約9%、または約0%～約4%である。

【0681】

いくつかの実施形態では、再構成溶液中に存在する、沸点が約220℃以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約35%～約40%、約30%～約34%、約25%～約29%、約20%～約25%、約15%～約19%、約10%～約14%、約5%～約9%、または約0%～約4%である。

20

【0682】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー407）を含み、かかる再構成溶液中に存在する1つ以上の耳治療薬（例えば、難聴治療剤）のレベルは、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー407）を含まない比較可能な再構成溶液と比較して約1.5倍以上、約1.8倍以上、約2倍以上、約2.5倍以上、約3倍以上、約5倍以上、または約10倍以上高い。いくつかの実施形態では、比較可能な再構成溶液は、未精製ポロキサマー（例えば、未精製ポロキサマー407）を含む。

30

【0683】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー407）を含み、かかる再構成溶液は、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー407）を含まない比較可能な再構成溶液と比較して、1つ以上のゲル化特性（例えば、ゲル化温度、粘度、及び／または安定性）のバッチ間変動が低い。いくつかの実施形態では、比較可能な再構成溶液は、未精製ポロキサマー（例えば、未精製ポロキサマー407）を含む。

【0684】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー407）を含み、かかる再構成溶液は、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー407）を含まない再構成溶液と比較してゲル化温度が低い、ゲル化温度域が狭い、難聴治療剤の放出がより持続的である、及び／または粘度が高い。いくつかの実施形態では、比較可能な再構成溶液は、未精製ポロキサマー（例えば、未精製ポロキサマー407）を含む。

40

【0685】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー407）を含み、かかる再構成溶液は、精製ポロキサマーではなく未精製ポロキサマーを含む、他の点では同一な組成物のゲル化温度よりもゲル化温度が低く、かかる温度は、本明細書に記載されるような精製ポロキサマーではなく未精製ポロキサマー（例えば、未精製ポロキサマー407）を含む、他の点では同一な再構成溶液のゲル化温度よりも約1℃低

50

い、約 2℃低い、約 3℃低い、約 4℃低い、約 5℃低い、約 6℃低い、約 7℃低い、約 8℃低い、約 9℃低い、約 10℃低い、約 11℃低い、約 12℃低い、または約 13℃低い。他の実施形態では、再構成溶液は精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー 407）を含み、かかる再構成溶液は、精製ポロキサマーではなく未精製ポロキサマーを含む、他の点では同一な組成物のゲル化温度域と比較してゲル化温度域が狭い。ゲル化温度域は、製剤が流体状からゲル状へ転移する温度の範囲である。未精製ポロキサマーを含む組成物は一般に、約 10℃あたりにおいて流体からゲルへ転移するが、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー 407）を含む、他の点では同一な組成物は、約 2℃～約 3℃の範囲において流体からゲルへ転移する。

【0686】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー 407）を含み、かかる再構成溶液は、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー 407）を含まない比較可能な再構成溶液と比較して分解速度が低い。いくつかの実施形態では、比較可能な再構成溶液は、未精製ポロキサマー（例えば、未精製ポロキサマー 407）を含む。

【0687】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、注入（例えば、鼓室内注入）に好適である。

【0688】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、凍結乾燥医薬組成物を調製するために使用される医薬組成物の 1 つ以上の流動特性を維持する。

【0689】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー 407）を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物から調製される再構成溶液と比較して分解速度が低い。いくつかの実施形態では、比較可能な凍結乾燥医薬組成物は、未精製ポロキサマー（例えば、未精製ポロキサマー 407）を含む。

【0690】

いくつかの実施形態では、再構成溶液は、水または緩衝剤；増量剤（例えば、精製ポロキサマー 407）；安定化剤；等張化剤；及び無痛化剤のうち 1 つ以上を含む。

【0691】

他の成分

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物または再構成溶液は水を含む。

【0692】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物または再構成溶液は緩衝剤を含む。緩衝剤は、再構成溶液の pH を約 4～約 13、約 5～約 12、約 6～約 11、約 6.5～約 10.5、または約 7～約 10 の範囲に調節する。

【0693】

緩衝剤の例としては、クエン酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、リン酸塩緩衝剤、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、d-グルコン酸、グリセロンリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、ラクトビオン酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、リン酸水素カルシウム、リン酸、リン酸三カルシウム、水酸化リン酸カルシウム、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、リン酸二カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、アミノスルホン酸緩衝剤（例えば、H E P E S）、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、パイロジェンフリー水、等張生理食塩水、リングル液、エチルアルコール、及び／またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸グリセリン、硬化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、

10

20

30

40

50

酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの組み合わせからなる非限定的な群から選択され得る。

【0694】

いくつかの実施形態では、緩衝剤は、リン酸緩衝食塩水、TRIS、トリス酢酸、トリスHCl-65、クエン酸ナトリウム、ヒスチジン、アルギニン、リン酸ナトリウム、トリス塩基-65、ヒドロキシエチルデンプン、またはそれらの任意の組み合わせを含む。

【0695】

上述のように、ポロキサマーは、特定の実施形態においてゲル化剤として使用することができる。アルデヒドは、炭素が酸素と二重結合し、その炭素原子に水素原子も結合して構成される、 $-CHO$ 構造を有する官能基を含有する化合物である。ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、及びプロピオンアルデヒドを含め、アルデヒドは、ポロキサマーの潜在的な不純物かつ分解産物であり、例えば、ポロキサマーがゲルで存在する場合に形成され得る。凍結乾燥により、被験組成物中に存在するアルデヒドが有益に除去される。本明細書に開示される凍結乾燥組成物はまた、例えば、経時的に存在するアルデヒドのレベルに関して、ゲル形態よりも安定であり得る。

【0696】

いくつかの実施形態では、凍結乾燥により本開示の組成物からアルデヒドが除去される。

【0697】

いくつかの実施形態では、本開示の凍結乾燥組成物では、例えば、存在するアルデヒドのレベルが低いという理由により、抗酸化剤等の保存剤は不要である。

【0698】

凍結乾燥医薬組成物のいくつかの実施形態では、アルデヒドの濃度は、約1 ppm ($\mu g/g$) 未満、約2 ppm ($\mu g/g$) 未満、約3 ppm ($\mu g/g$) 未満、約4 ppm ($\mu g/g$) 未満、約5 ppm ($\mu g/g$) 未満、または約10 ppm ($\mu g/g$) 未満である。凍結乾燥医薬組成物のいくつかの実施形態では、アルデヒドの濃度は約10 ppm ($\mu g/g$) 未満である。凍結乾燥医薬組成物のいくつかの実施形態では、アルデヒドの濃度は約5 ppm ($\mu g/g$) 未満である。凍結乾燥医薬組成物のいくつかの実施形態では、アルデヒドの濃度は約4 ppm ($\mu g/g$) 未満である。凍結乾燥医薬組成物のいくつかの実施形態では、アルデヒドの濃度は約3 ppm ($\mu g/g$) 未満である。凍結乾燥医薬組成物のいくつかの実施形態では、アルデヒドの濃度は約2 ppm ($\mu g/g$) 未満である。凍結乾燥医薬組成物のいくつかの実施形態では、アルデヒドの濃度は約1 ppm ($\mu g/g$) 未満である。

【0699】

いくつかの実施形態では、アルデヒドは揮発性アルデヒドである。

【0700】

いくつかの実施形態では、アルデヒドは、個々の分子各々が、300 Da 未満の分子量の分子を含む。いくつかの実施形態では、アルデヒドは、個々の分子各々が、200 Da 未満の分子量の分子を含む。いくつかの実施形態では、アルデヒドは、個々の分子各々が、100 Da 未満の分子量の分子を含む。

【0701】

いくつかの実施形態では、アルデヒドは、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、及び／またはプロピオンアルデヒドを含む。

【0702】

抗酸化剤のいくつかの例としては、RRR-アルファートコフェロール、d-アルファートコフェロール；酢酸d-アルファートコフェリル；酢酸d-アルファートコフェリル；コハク酸d-アルファートコフェリル；コハク酸d-アルファートコフェリル；ベータトコフェロール；デルタトコフェロール；ガンマトコフェロール；トコフェロール類添加剤、アスコルビン酸；アスコルビルパルミタート；エリソルビン酸；アスコルビン酸ナトリウム；エリソルビン酸ナトリウム；ブチルヒドロキシトルエン；ブチルヒドロキシアニソール；無水クエン酸；フマル酸；リンゴ酸；クエン酸ナトリウム；二水和物；酒石酸；クエン酸

10

20

30

40

50

一水和物；エデト酸；エデト酸二カリウム；エデト酸二ナトリウム；エデト酸カルシウム
二ナトリウム；エデト酸ナトリウム；エデト酸三ナトリウム；没食子酸プロピル；メチオ
ニン；モノチオグリセリン；ペンテト酸；メタ重亜硫酸カリウム；亜硫酸水素カリウム；
二亜硫酸ナトリウム；プロピオン酸；プロピオン酸カルシウム；プロピオン酸ナトリウム
；没食子酸ドデシル；没食子酸エチル；没食子酸オクチル；ホルムアルデヒドスルホキシ
レートナトリウム；無水亜硫酸ナトリウム；チオ硫酸ナトリウム；二酸化硫黄；ビタミン
E コハク酸ポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0703】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、抗酸化剤を含まない。

【0704】

いくつかの実施形態では、本開示の凍結乾燥医薬組成物は、抗酸化剤を含まない。

【0705】

いくつかの実施形態では、本開示の再構成凍結乾燥医薬組成物は、抗酸化剤を含まない。

【0706】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、抗酸化剤を含まず、アルデヒドの濃度
が約1 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満、約2 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満、約3 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$)
未満、約4 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満、約5 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満、または約10 ppm
($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満である。

【0707】

いくつかの実施形態では、本開示の凍結乾燥医薬組成物は、抗酸化剤を含まず、アルデヒ
ドの濃度が約1 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満、約2 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満、約3 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$)
未満、約4 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満、約5 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満、または約10
ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満である。

【0708】

いくつかの実施形態では、本開示の再構成医薬組成物は、抗酸化剤を含まず、アルデヒド
の濃度が約1 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満、約2 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満、約3 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$)
未満、約4 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満、約5 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満、または約10
ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満である。

【0709】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物または再構成溶液は増量剤を含む。

【0710】

いくつかの実施形態では、増量剤は、ポロキサマー（例えば、ポロキサマー407）、マ
ンニトール、スクロース、マルトース、トレハロース、デキストロース、ソルビトール、
グルコース、ラフィノース、グリシン、ヒスチジン、ポリビニルピロリドン（例えば、ポ
リビニルピロリドンK12またはポリビニルピロリドンK17）、ラクトース、またはそ
れらの任意の組み合わせを含む。

【0711】

いくつかの実施形態では、ポロキサマー（例えば、ポロキサマー407）は、ゲル化剤及
び／または増量剤である。いくつかの実施形態では、ポロキサマー（例えば、ポロキサ
マー407）は、ゲル化剤及び増量剤である。

【0712】

組成物がゲル化剤（ポロキサマー、例えば、ポロキサマー407等）を含むいくつかの実
施形態では、組成物は、追加の増量剤（マンニトール、スクロース、マルトース、トレハ
ロース、デキストロース、ソルビトール、グルコース、ラフィノース、グリシン、ヒスチ
ジン、ポリビニルピロリドン（例えば、ポリビニルピロリドンK12またはポリビニルピ
ロリドンK17）、ラクトース、またはそれらの任意の組み合わせ等）を含まない。

【0713】

増量剤は、凍結乾燥工程を良好に高めて、外観及び特徴の点で改善された乾燥／凍結乾燥
生成物をもたらす。

【0714】

10

20

30

40

50

ただし、ポロキサマー 407 の溶液は、増量剤を存在させずに凍結乾燥して、平坦なシート状の乾燥物（例えば、図 10 参照のこと）ではなく、十分な量（例えば、図 9 を参照のこと）の多孔質ケーキを形成することができる。同様の効果は、バルプロ酸ナトリウム（NaVPA）等の分子をポロキサマー 407 溶液に加えた場合にも認められた。このようにして生成された（例えば、実施例 10 のステップ 7 を参照のこと）高分子凍結乾燥ケーキ塊は良好に再構成し、凍結乾燥前溶液と同様の流動特性を保持していた。

【0715】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、ゲル化剤に加えて増量剤を含まない。

【0716】

いくつかの実施形態では、本開示の凍結乾燥医薬組成物は、ゲル化剤に加えて増量剤を含まない。

10

【0717】

いくつかの実施形態では、本開示の再構成凍結乾燥医薬組成物は、ゲル化剤に加えて増量剤を含まない。

【0718】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物または再構成溶液は安定化剤を含む。いくつかの実施形態では、安定化剤は、ポリエチレングリコール、糖類、アスコルビン酸、アセチルシステイン、重亜硫酸塩、メタ重亜硫酸塩、モノチオグリセロール、イノシトール、オレイン酸、またはそれらの任意の組み合わせを含む。

【0719】

いくつかの実施形態では、安定化剤は、凍結保護剤を含む。いくつかの実施形態では、凍結保護剤は、ポリオール（例えば、プロピレングリコール（すなわち、1,2-プロパンジオール）、1,3-プロパンジオール、グリセロール、(+/-)-2-メチル-2,4-ペンタンジオール、1,6-ヘキサジオール、1,2-ブタンジオール、2,3-ブタンジオール、エチレングリコール、またはジエチレングリコール等のジオールまたはトリオール）、非界面活性型スルホベタイン（例えば、NDSB-201、(3-(1-ピリジノ)-1-プロパンスルホン酸)、オスモライト（例えば、L-プロリンまたはトリメチルアミンN-オキシド二水和物）、ポリマー（例えば、ポリエチレングリコール 200 (PEG 200)、PEG 400、PEG 600、PEG 1000、PEG 3350、PEG 4000、PEG 8000、PEG 10000、PEG 20000、ポリエチレングリコールモノメチルエーテル 550 (mPEG 550)、mPEG 600、mPEG 2000、mPEG 3350、mPEG 4000、mPEG 5000、ポリビニルピロリドン（例えば、ポリビニルピロリドン K15）、ペンタエリスリトールプロポキシラート、またはポリプロピレングリコール P400）、有機溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド (DMSO) またはエタノール）、糖（例えば、D-(+)-スクロース、D-ソルビトール、トレハロース、D-(+)-マルトース-水和物、meso-エリスリトール、キシリトール、myo-イノシトール、D-(+)-ラフィノース五水和物、D-(+)-トレハロース二水和物、または D-(+)-グルコース-水和物）、または塩（例えば、酢酸リチウム、塩化リチウム、ギ酸リチウム、硝酸リチウム、硫酸リチウム、酢酸マグネシウム、塩化ナトリウム、ギ酸ナトリウム、マロン酸ナトリウム、硝酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、またはそれらの任意の水和物）またはそれらの任意の組み合わせである。

20

30

40

【0720】

いくつかの実施形態では、安定化剤は塩を含む。いくつかの実施形態では、塩は、リチウム塩（例えば、酢酸リチウム、塩化リチウム、ギ酸リチウム、硝酸リチウム、硫酸リチウム、またはそれらの任意の水和物）、マグネシウム塩（例えば、酢酸マグネシウムまたはその水和物）、及びナトリウム塩（例えば、塩化ナトリウム、ギ酸ナトリウム、マロン酸ナトリウム、硝酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、またはそれらの任意の水和物）からなる群から選択される。別の例では、製剤は、1つ以上のナトリウム塩を含む。さらに別の例では、製剤は、塩化ナトリウムを含む。

50

【0721】

いくつかの実施形態では、安定化剤は、界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤は、1つ以上のアニオン性界面活性剤（例えば、2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸、ラウリル硫酸アンモニウム、ペルフルオロノナン酸アンモニウム、ドクサート、ココアンホジ酢酸ナトリウム、ラウレス硫酸マグネシウム、ペルフルオロブタンスルホン酸、ペルフルオロノナン酸、ペルフルオロオクタンスルホン酸、ペルフルオロオクタン酸、ラウリル硫酸カリウム、アルキル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ラウリン酸ナトリウム、ラウレス硫酸ナトリウム、ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、ミレス硫酸ナトリウム、ノナノイルオキシベンゼンスルホン酸ナトリウム、パレス硫酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、またはスルホリピド）、1つ以上のカチオン性界面活性剤（例えば、ベヘントリモニウムクロリド、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、臭化ベンゾデシニウム、ブロニドクス、カルベトペンデシニウムブロミド、塩化セタルコニウム、臭化セトリモニウム、塩化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、ジデシルジメチルアンモニウムクロリド、臭化ジメチルジオクタデシルアンモニウム、ジメチルジオクタデシルアンモニウムクロリド、臭化ドミフェン、ラウリルメチルグルセス-10 ヒドロキシプロピルジモニウムクロリド、オクテニジン二塩酸塩、オラフルル、n-オレイル-1,3-プロパンジアミン、パフトキシン、ステアラルコニウムクロリド、水酸化テトラメチルアンモニウム、または臭化トンゾニウム）、1つ以上の双性イオン界面活性剤（例えば、コカミドプロピルベタイン、コカミドプロピルヒドロキシスルタイン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、レシチン（卵）、ヒドロキシスルタイン、レシチン、酸化ミリスタミン、ペプチタージェント（*peptitergent*）、またはラウロアンホ酢酸ナトリウム）、及び／または1つ以上の非イオン性界面活性剤（例えば、アルキルポリグリコシド、セトマクロゴール1000、セトステアリアルアルコール、セチルアルコール、コカミドdea、コカミドmea、デシルグルコシド、デシルポリグルコース、モノステアリン酸グリセロール、*igepal ca-630*、イソセテス-20、ラウリルグルコシド、マルトシド、モノラウリン、マイコスブチリン、狭域エトキシラート、*Nonidet P-40*、ノノキシノール-9、ノノキシノール、*np-40*、オクタエチレングリコールモノドデシルエーテル、n-オクチルベター-d-チオグルコピラノシド、オクチルグルコシド、オレイルアルコール、PEG-10ヒマワリグリセリズ、ペンタエチレングリコールモノドデシルエーテル、ポリドカノール、コハク酸α-トコフェリルポリエチレングリコール（TPGS）、ポロキサマー（例えば、ポロキサマー407）、ポリエトキシ化タローアミン、ポリリシノール酸ポリグリセロール、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、またはポリソルベート80）、ソルビタン、ソルビタンモノラウラート、ソルビタンモノステアラート、ソルビタントリスステアラート、ステアリアルアルコール、スルファクチン、*triton x-100*）を含む。

10

20

30

【0722】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物または再構成溶液は等張化剤を含む。

【0723】

いくつかの実施形態では、等張化剤は、NaCl、デキストロース、デキストラン、フィコール、ゼラチン、マンニトール、スクロース、グリシン、グリセロール、またはそれらの任意の組み合わせを含む。

40

【0724】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物または再構成溶液は無痛化剤を含む。いくつかの実施形態では、無痛化剤はリドカインを含む。

【0725】

これらの成分に加え、本開示の医薬組成物または再構成溶液には、医薬組成物において有用な任意の薬剤が含まれ得る。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物または再構成溶液には、1つ以上の薬学的に許容される添加剤または副成分が含まれ得、例えば、1つ以上の、溶媒、分散媒、希釈剤、分散助剤、懸濁助剤、造粒助剤、崩壊剤、賦形剤、滑

50

剤、液体ビヒクル、結合剤、界面活性剤、等張化剤、濃稠化または乳化剤、緩衝剤、滑沢剤、油、保存剤、及び他の種等であるが、これらに限定されない。ワックス、バター、着色剤、コーティング剤、風味剤、及び香料等の添加剤も含まれ得る。薬学的に許容される添加剤は当該技術分野において周知である（例えば、Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro, Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006を参照のこと）。

【0726】

希釈剤の例としては、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸ニカルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉糖、及び／またはそれらの組み合わせが挙げられ得るが、これらに限定されない。造粒剤及び分散剤は、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、粘土、アルギン酸、グアーガム、柑橘類パルプ、寒天、ベントナイト、セルロース及び木の生成物、天然スポンジ、陽イオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリ（ビニルピロリドン）（クロスポビドン）、カルボキシメチルデンプンナトリウム（デンプングリコール酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロース）、メチルセルロース、アルファ化デンプン（デンプン1500）、微結晶デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（VEEGUM（登録商標））、ラウリル硫酸ナトリウム、四級アンモニウム化合物、及び／またはそれらの組み合わせからなる非限定的な一覧から選択され得る。

【0727】

界面活性剤及び／または乳化剤としては、天然乳化剤（例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガント、コンドラックス（chondrux）、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックス、及びレシチン）、コロイド状粘土（例えば、ベントナイト〔ケイ酸アルミニウム〕及びVEEGUM（登録商標）〔ケイ酸アルミニウムマグネシウム〕）、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール（例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、トリアセチンモノステアラート、エチレングリコールジステアラート、グリセリルモノステアラート、及びプロピレングリコールモノステアラート、ポリビニルアルコール）、カルボマー（例えば、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、及びカルボキシビニルポリマー）、カラギーナン、セルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウラート〔TWEEN（登録商標）20〕、ポリオキシエチレンソルビタン〔TWEEN（登録商標）60〕、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート〔TWEEN（登録商標）80〕、ソルビタンモノパルミタート〔SPAN（登録商標）40〕、ソルビタンモノステアラート〔SPAN（登録商標）60〕、ソルビタントリスステアラート〔SPAN（登録商標）65〕、モノオレイン酸グリセリン、ソルビタンモノオレアート〔SPAN（登録商標）80〕）、ポリオキシエチレンエステル（例えば、ポリオキシエチレンモノステアラート〔MYRJ（登録商標）45〕、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアラート、及びSOLUTOL（登録商標））、スクロース脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例えば、CREMOPHOR（登録商標））、ポリオキシエチレンエーテル、（例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル〔BRIJ（登録商標）30〕）、ポリ（ビニルピロリドン）、ジエチレングリコールモノラウラート、オレイン酸トリエタノールアミン、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン

酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、PLURONIC（登録商標）F68、POLOX AMER（登録商標）188、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドクサートナトリウム、及び／またはその組み合わせが挙げられ得るが、これらに限定されない。

【0728】

結合剤は、デンプン（例えば、コーンスターチ及びデンプン糊）；ゼラチン；糖（例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトール）；天然及び合成のガム（例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモス抽出物、ケツメイシ（panwar）ガム、ガティガム、イサポールの種皮（isapohlusk）の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース、酢酸セルロース、ポリ（ビニルピロリドン）、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（VEEGUM（登録商標））、及びカラマツアラビノガラクトン）；アルギン酸塩；ポリエチレンオキシド；ポリエチレングリコール；無機カルシウム塩；ケイ酸；ポリメタクリレート；ワックス；水；アルコール；ならびにその組み合わせ、または他の任意の好適な結合剤であり得る。

【0729】

保存剤の例としては、抗酸化剤、キレート剤、抗菌保存剤、抗真菌保存剤、アルコール保存剤、酸性保存剤、及び／または他の保存剤が挙げられるが、これらに限定されない。抗酸化剤の例としては、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、アスコルビルパルミタート、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、モノチオグリセリン、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、二亜硫酸ナトリウム、及び／または亜硫酸ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。キレート剤の例としては、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、クエン酸一水和物、エデト酸二ナトリウム、エデト酸二カリウム、エデト酸、フマル酸、リンゴ酸、リン酸、エデト酸ナトリウム、酒石酸、及び／またはエデト酸三ナトリウムが挙げられる。抗菌保存剤の例としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、プロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、及び／またはチメロサルが挙げられるが、これらに限定されない。抗真菌保存剤の例としては、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、及び／またはソルビン酸が挙げられるが、これらに限定されない。アルコール保存剤の例としては、エタノール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシ安息香酸、及び／またはフェニルエチルアルコールが挙げられるが、これらに限定されない。酸性保存剤の例としては、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ベータカロテン、クエン酸、酢酸、デヒドロアスコルビン酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、及び／またはフィチン酸が挙げられるが、これらに限定されない。他の保存剤としては、トコフェロール、酢酸トコフェロール、デテルオキシムメシラート（deteroxime mesylate）、セトリミド、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（SLES）、亜硫酸水素ナトリウム、二亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、GLYDANT PLUS（登録商標）、PHENONIP（登録商標）、メチルパラベン、GERMALL（登録商標）115、GERMABEN（登録商標）II、NEOLONE（商標）、KATHON（商標）、及び／またはEUXYL（登録商標）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0730】

緩衝剤の例としては、クエン酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、リン酸塩緩衝剤、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、d-グルコン酸、グリセロンリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、ラクトビオン酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、リン酸水素カルシウム、リン酸、リン酸三カルシウム、水酸化リン酸カルシウム、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、リン酸二カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、アミノスルホン酸緩衝剤（例えば、H E P E S）、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、パイロジェンフリー水、等張生理食塩水、リングル液、エチルアルコール、及び／またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸グリセリン、硬化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの組み合わせからなる非限定的な群から選択され得る。

10

【0731】

油の例としては、アーモンド油、杏仁油、アボカド油、ババス油、ベルガモット油、クロスグリ種子油、ルリジサ油、カデ油、カモミール油、キャノーラ油、キャラウェイ油、カルナウバ油、ヒマシ油、シナモン油、カカオ脂、ココナッツ油、タラ肝油、コーヒー油、トウモロコシ油、綿実油、エミュー油、ユーカリ油、月見草油、魚油、亜麻仁油、ゲラニオール油、ゴード油、ブドウ種子油、ヘーゼルナッツ油、ヒソップ油、ミリスチン酸イソプロピル油、ホホバ油、ククイナッツ油、ラバンジン油、ラベンダー油、レモン油、リツェアクベバ油、マカデミアナッツ油、ゼニアオイ油、マンゴー種子油、メドウフォーム種子油、ミンクオイル、ナツメグ油、オリーブ油、オレンジ油、オレンジラフィー油、パーム油、パーム核油、桃仁油、ピーナツ油、ケシ種子油、カボチャ種子油、菜種油、米ぬか油、ローズマリー油、ヒマワリ油、ビャクダン油、サザンカ油、セイボリー油、シーバックスン油、ゴマ油、シアバター、シリコーン油、大豆油、ヒマワリ油、ティーツリー油、アザミ油、ツバキ油、ベチバー油、クルミ油、及び小麦胚芽油、ならびにステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン360、シメチコン、ミリスチン酸イソプロピル、鉱油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーン油が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0732】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される塩」は、当該技術分野における通常の意味を持つ。特定の実施形態では、かかる語句は、正当な医学的判断の範囲内で、過渡の毒性、刺激、アレルギー反応等を伴うことなく対象の組織と接触する使用に好適であり、かつ、妥当なベネフィット／リスク比に見合う塩を指す。薬学的に許容される塩は、当該技術分野において周知である。例えば、B e r g eらは、薬学的に許容される塩についてJ . P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s (1 9 7 7) 6 6 : 1 - 1 9で詳述している。本明細書で提供される化合物の薬学的に許容される塩には、好適な、無機及び有機の酸及び塩基に由来するものが含まれる。薬学的に許容される無毒性酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸等の無機酸を用いて形成されるか、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸等の有機酸を用いて形成されるか、または当該技術分野で使用されるイオン交換等の他の方法を使用することにより形成される、アミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ベシル酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタプロピオン酸塩、ニグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリ

40

50

セロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミスルファート、ヘプタノアート、ヘキサノアート、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ塩酸、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチナート (pectinate)、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等が含まれる。いくつかの実施形態では、塩が由来し得る有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等が挙げられる。

10

【0733】

塩は、開示化合物の単離及び精製時にその場で調製するか、または、例えば、親化合物の遊離塩基もしくは遊離酸をそれぞれ、好適な塩基もしくは酸と反応させることによって、別々に調製することができる。適切な塩基に由来する薬学的に許容される塩として、アルカリ金属及びアルカリ土類金属が挙げられる。アルカリ金属またはアルカリ土類金属の代表的な塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム、等が挙げられる。必要な場合、さらなる薬学的に許容される塩としては、カリウム、ナトリウム、カルシウム、及びマグネシウムの塩が挙げられる。

20

【0734】

「アルキル」とは、1~10個の炭素原子を有し、不飽和を含有しない、炭素原子と水素原子のみからなる直鎖または分岐の炭化水素鎖ラジカルを指す（例えば、C₁~10アルキル）。本明細書で出現する場合は常に、「1~10」等の数字の範囲は、その与えられた範囲内の各整数を指し、例えば、「1~10個の炭素原子」とは、アルキル基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子等、10個を最高とする炭素原子からなり得ることを意味するが、本願の定義はまた、数字範囲が指定されていない「アルキル」という用語の出現にも当てはまる。いくつかの実施形態では、「アルキル」は、C₁~6アルキル基であり得る。いくつかの実施形態では、アルキル基は1~10個、1~8個、1~6個、または1~3個の炭素原子を有する。代表的な飽和直鎖アルキルとしては、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル、及び-n-ヘキシルが挙げられるが、これらに限定されることはなく、また飽和分岐アルキルとしては、-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、-tert-ブチル、-イソペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、2,3-ジメチルブチル等が挙げられるが、これらに限定されない。アルキルは、親分子に単結合で結合している。明細書内で別段記述されない限り、アルキル基は、任意選択で、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、またはハロを各々が独立して含む置換基のうちの1つ以上により置換されている。非限定的な実施形態では、置換アルキルは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、3-フルオロプロピル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、ベンジル、及びフェネチルから選択され得る。

30

40

【0735】

「アルケニル」とは、2~10個の炭素原子を有し、少なくとも1つの二重結合を含有する、炭素原子と水素原子のみからなる直鎖または分岐の炭化水素鎖ラジカル基を指す（すなわち、C₂~10アルケニル）。本明細書で出現する場合は常に、「2~10」等の数字の範囲は、その与えられた範囲内の各整数を指し、例えば、「2~10個の炭素原子」とは、アルケニル基が2個の炭素原子、3個の炭素原子等、10個を最高とする炭素原子

50

からなり得ることを意味する。特定の実施形態では、アルケニルは、2～8個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルケニルは、2～6個の炭素原子を含む（例えば、C₂～6アルケニル）。アルケニルは、親分子構造に単結合で結合している、例えば、エテニル（すなわち、ビニル）、プロパー-1-エニル（すなわち、アリル）、ブター-1-エニル、ペンター-1-エニル、ペンター-1, 4-ジエニル等である。1つ以上の炭素-炭素二重結合は、内部（2-ブテニルの場合等）または末端（1-ブテニルの場合等）のいずれでもあり得る。C₂～4アルケニル基の例としては、エテニル（C₂）、1-プロペニル（C₃）、2-プロペニル（C₃）、1-ブテニル（C₄）、2-ブテニル（C₄）、2-メチルプロパー-2-エニル（C₄）、ブタジエニル（C₄）等が挙げられる。C₂～6アルケニル基の例としては、前述のC₂～4アルケニル基、及びペンテニル（C₅）、ペンタジエニル（C₅）、ヘキセニル（C₆）、2, 3-ジメチル-2-ブテニル（C₆）等が挙げられる。アルケニルの追加例としては、ヘプテニル（C₇）、オクテニル（C₈）、オクタトリエニル（C₈）等が挙げられる。明細書内で別段記述されない限り、アルケニル基は、任意選択で、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、またはハロを各々が独立して含む置換基のうちの1つ以上により置換され得る。

10

【0736】

「アルキニル」とは、2～10個の炭素原子を有し、少なくとも1つの三重結合を含有する、炭素原子と水素原子のみからなる直鎖または分岐の炭化水素鎖ラジカル基を指す（すなわち、C₂～10アルキニル）。本明細書で出現する場合は常に、「2～10」等の数字の範囲は、その与えられた範囲内の各整数を指し、例えば、「2～10個の炭素原子」とは、アルキニル基が2個の炭素原子、3個の炭素原子等、10個を最高とする炭素原子からなり得ることを意味する。特定の実施形態では、アルキニルは、2～8個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルは、2～6個の炭素原子を有する（例えば、C₂～6アルキニル）。アルキニルは、親分子構造に単結合で結合している、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、3-メチル-4-ペンテニル、ヘキシニル等である。明細書内で別段記述されない限り、アルキニル基は、任意選択で、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、及びハロを各々が独立して含む置換基のうちの1つ以上により置換され得る。

20

【0737】

「アルコキシ」とは、酸素を介して親分子構造に結合している、直鎖、分岐、飽和環構造及びその組み合わせの1～10個の炭素原子を含む、-O-アルキルの基を指す。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、セーブトキシ、ペントキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。「低級アルコキシ」とは、1～6個の炭素を含有するアルコキシ基を指す。いくつかの実施形態では、C₁～4アルコキシは、1～4個の炭素原子からなる直鎖及び分岐鎖の両方のアルキルを包含するアルコキシ基である。明細書内で別段記述されない限り、アルコキシ基は、任意選択で、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、及びハロを各々が独立して含む置換基のうちの1つ以上により置換され得る。

30

【0738】

「アリール」とは、共役パイ電子系を有する、炭素環である少なくとも1つの環を有する、環原子が6～14個のラジカル（例えば、C₆～14芳香環またはC₆～14アリール）を指す（例えば、フェニル、フルオレニル、及びナフチル）。いくつかの実施形態では、アリールは、C₆～10アリール基である。例えば、置換ベンゼン誘導体から形成され、環原子にて自由原子価を有する二価ラジカル、は、置換フェニレンラジカルと命名される。他の実施形態では、自由原子価を持つ炭素原子から1個の水素原子が除去されて「-イル」で終わる名称の、一価多環炭化水素ラジカルに由来する二価ラジカルは、対応する一価ラジカル名に「-イデン」を付けて命名され、例えば、結合点が2か所あるナフチル基はナフチリデンと呼ばれる。本明細書で出現する場合は常に、「6～14アリール」等の数字の範囲は、その与えられた範囲内の各整数を指し、例えば、「6～14個の環原子

40

50

」とは、アリール基が6個の環原子、7個の環原子等、14個を最高とする環原子からなり得ることを意味する。かかる用語には、単環式または縮合多環式（すなわち、隣接する環原子対を共有する環）の基が含まれる。多環式アリール基としては、二環、三環、四環等が挙げられる。多重環基では、1つの環さえ芳香環であればよい。インダニル等の基はアリールの定義により包含される。非限定的なアリール基の例としては、フェニル、フェナレニル、ナフタレニル、テトラヒドロナフチル、フェナントレニル、アントラセニル、フルオレニル、インドリル、インダニル等が挙げられる。明細書内で別段記述されない限り、アリール部分は、任意選択で、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、及びハロを各々が独立して含む置換基のうちの1つ以上により置換され得る。「アリール」が「トリル」である場合、この用語には、*o*-トリル基、*m*-トリル基、及び*p*-トリル基のいずれかが含まれる。言い換えれば、「トリル」には、トルエンに由来する3つの異性体一価芳香族ラジカルのいずれかが含まれる。「アリール」が「キシリル」である場合、この用語には、キシレンの3つの異性体、オルト-、メタ-及びパラ-（ジメチルベンゼン）に由来する式 $(C_6H_3)_2C_6H_3$ の一価ラジカルが含まれる。

10

20

30

40

【0739】

「シクロアルキル」及び「カルボシクリル」とは、それぞれ、炭素と水素のみを含有する、単環式または多環式のラジカルを指し、飽和または部分的に不飽和であり得る。部分的に不飽和なシクロアルキル基は、炭素環が少なくとも1つの二重結合を含有する場合は「シクロアルケニル」、また炭素環が少なくとも1つの三重結合を含有する場合は「シクロアルキニル」と呼ばれ得る。シクロアルキル基には、3～13個の環原子を有する基（すなわち、 $C_3 \sim 13$ シクロアルキル）が含まれる。本明細書で出現する場合は常に、「3～10」等の数字の範囲は、その与えられた範囲内の各整数を指し、例えば、「3～13個の炭素原子」とは、シクロアルキル基が3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子等、13個を最高とする炭素原子からなり得ることを意味する。「シクロアルキル」という用語には、ヘテロ原子を含有しない架橋縮合環構造及びスピロ縮合環構造も含まれる。かかる用語には、単環式または縮合多環式（すなわち、隣接する環原子対を共有する環）の基も含まれる。多環式アリール基としては、二環、三環、四環等が挙げられる。いくつかの実施形態では、「シクロアルキル」は、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルラジカルであり得る。いくつかの実施形態では、「シクロアルキル」は、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルラジカルであり得る。例示的なシクロアルキル基の例としては、部分、すなわち、非限定的に、シクロプロピル (C_3)、シクロブチル (C_4)、シクロペンチル (C_5)、シクロペンテニル (C_5)、シクロヘキシル (C_6)、シクロヘキセニル (C_6)、シクロヘキサジエニル (C_6) 等が含まれる $C_3 \sim 6$ カルボシクリル基が挙げられるが、これらに限定されない。 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル基の例としては、ノルボルニル (C_7) が挙げられる。 $C_3 \sim 8$ カルボシクリル基の例としては、前述の $C_3 \sim 7$ カルボシクリル基、及びシクロヘプチル (C_7)、シクロヘプタジエニル (C_7)、シクロヘプタトリエニル (C_7)、シクロオクチル (C_8)、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル等が挙げられる。 $C_3 \sim 13$ カルボシクリル基の例としては、前述の $C_3 \sim 8$ カルボシクリル基、及びオクタヒドロ-1Hインデニル、デカヒドロナフタレニル、スピロ[4.5]デカニル等が挙げられる。明細書内で別段記述されない限り、シクロアルキル基は、任意選択で、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、アリール、及びハロを各々が独立して含む置換基のうちの1つ以上により置換され得る。

「シクロアルケニル」及び「シクロアルキニル」という用語は、「シクロアルキル」に関する上記の説明と同様で、それぞれ、接頭辞「アルク」が「アルケン」または「アルキン」に置き換えられたもので、親の「アルケニル」または「アルキニル」という用語は本明細書に記載されるとおりである。例えば、シクロアルケニル基は、3～13個の環原子、例えば、の5～8個の環原子を有し得る。いくつかの実施形態では、シクロアルキニル基は、5～13個の環原子を有し得る。

50

【0740】

本明細書で使用される場合、「共有結合」または「直接結合」とは、2つの基を連結する単結合を指す。

【0741】

「ハロ」、「ハロゲン化物」、または、代替的に、「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブromoまたはヨードを意味する。「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロアルキニル」及び「ハロアルコキシ」という用語には、1つ以上のハロ基またはその組み合わせで置換されている、アルキル、アルケニル、アルキニル及びアルコキシの構造が含まれる。例えば、「フルオロアルキル」及び「フルオロアルコキシ」という用語には、それぞれ、ハロがフッ素であるハロアルキル基及びハロアルコキシ基、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチル等が含まれるが、これらに限定されない。アルキル基、アルケニル基、アルキニル基及びアルコキシ基の各々は本明細書で定義されるとおりであり、任意選択で、本明細書で定義されるようにさらに置換され得る。

10

【0742】

使用方法

特定の実施形態では、本開示は、本明細書に開示される組成物を使用することによって、内耳組織、特に、内耳支持細胞及び有毛細胞の、成長、増殖または再生を、誘導、促進、または増強することに関する。いくつかの実施形態は、幹細胞性を誘導するが分化を阻害する初期段階と、幹細胞を組織細胞に分化させる後続段階とを含む、幹細胞の制御された増殖のための方法に関する。

20

【0743】

蝸牛支持細胞または前庭支持細胞の集団を開示の方法に従って有毛細胞再生剤で処置すると、集団がインビボであってもインビトロであっても、処置された支持細胞は幹様の挙動を示し、そこでは、処置された支持細胞は増殖及び分化能を有し、より具体的には、蝸牛有毛細胞または前庭有毛細胞に分化する。いくつかの例では、何世代にもわたり分裂し、生じた細胞を高い割合で有毛細胞に分化させる能力を維持することができる娘幹細胞を産生する支持細胞が、薬剤により誘導及び維持される。特定の実施形態では、増殖する幹細胞は、Lgr5、Sox2、Opeml、Phex、lin28、Lgr6、サイクリンD1、Msx1、Myb、Kit、Gdnf3、Zic3、Dppa3、Dppa4、Dppa5、Nanog、Esrrb、Rex1、Dnmt3a、Dnmt3b、Dnmt3l、Utf1、Tcl1、Oct4、Klf4、Pax6、Six2、Zic1、Zic2、Otx2、Bmi1、CDX2、STAT3、Smad1、Smad2、smad2/3、smad4、smad5、及びsmad7のうちの1つ以上から選択される幹細胞マーカー（複数可）を発現する。好ましくは、増殖する幹細胞は、Lgr5のうち1つ以上から選択される幹細胞マーカー（複数可）を発現する。

30

【0744】

いくつかの実施形態では、方法は、有毛細胞の大幅な形成前に既存支持細胞の集団の幹細胞性を維持するため、または一過性に増大させる（すなわち、自己複製）ために使用され得る。いくつかの実施形態では、既存支持細胞の集団は、内柱細胞、外柱細胞、内指節細胞、ダイテルス細胞、ヘンゼン細胞、ベツェル細胞、及び／またはクラウディウス細胞を含む。これらの細胞型のうちの1つ以上の増殖を確認するために、免疫染色を用いた形態解析（細胞数を含む）及び代表的顕微鏡試料（Representative Microscopy Samples）全体の系列追跡が使用され得る。いくつかの実施形態では、既存の支持細胞はLgr5+の細胞を含む。細胞集団の中でのLgr5の上方制御を確認するために、免疫染色を用いた形態解析（細胞数を含む）ならびにqPCR及びRNAハイブリダイゼーションが使用され得る。

40

【0745】

有利なことに、本明細書に記載される方法では、遺伝子操作を使用せずにこれらの目的を達成することができる。多くの学術研究で使用される生殖細胞系列の操作は、難聴を治療するためには治療的に望ましい方法ではない。一般に、治療には、好ましくは、遺伝子治

50

療を伴わない、小分子、ペプチド、抗体、もしくは他の非核酸分子または核酸送達ベクターの投与を伴う。特定の実施形態では、治療には、有機小分子の投与を伴う。いくつかの例では、聴力の保護または回復は、中耳に注入されて蝸牛内に拡散する（非遺伝子的）治療薬の使用を介して達成される。

【0746】

蝸牛は、すべての存在する細胞型に大きく依存しており、これらの細胞の組織化はそれらの機能にとって重要である。支持細胞は、神経伝達物質サイクリング及び蝸牛機構において重要な役割を果たす。したがって、コルチ器内部のロゼットパターンを維持することは機能にとって重要であり得る。基底膜の蝸牛機構は、有毛細胞の伝達を活性化する。蝸牛の機構は感受性が高いため、細胞塊を避けることも望ましい。全体で、支持細胞の機能と適正な機構が正常な聴力に必要なことから、基底膜に沿って有毛細胞及び支持細胞の適正な分布と関係を、たとえ増殖後であっても維持することが聴力に望ましい特徴であると考えられる。

【0747】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるような組成物を使用して治療される難聴は、感音性難聴または隠れた難聴である。

【0748】

感音性難聴は難聴の約90%を占め、蝸牛の有毛細胞の損傷または消失から生じる場合が多い。有毛細胞の損傷及び消失には多くの原因があり、本明細書に記載される薬剤及び治療は、有毛細胞の損傷または消失の任意の原因から生じる感音性難聴との関連において使用され得る。例えば、有毛細胞の損傷及び消失は、騒音への曝露によって誘発されて、騒音性感音性難聴を引き起こす場合がある。したがって、いくつかの実施形態では、感音性難聴は騒音性感音性難聴である。騒音性感音性難聴は、慢性的な騒音曝露または急性騒音曝露の結果であり得る。耳毒性のある薬物、例えば、シスプラチン及びその類似体、アミノグリコシド系抗生物質、サリチル酸塩及びその類似体、またはループ利尿薬もまた、感音性難聴を引き起こし得る。いくつかの実施形態では、感音性難聴は、薬物誘発性感音性難聴である。感染症は、蝸牛有毛細胞を損傷する場合があり、突発性感音性難聴の原因であり得る。いくつかの実施形態では、感音性難聴は、突発性感音性難聴（SSNHL）である。突発性感音性難聴は特発性でもあり得る。有毛細胞はまた、ヒトの老化プロセスの一部として経時的に消失または損傷され得る。いくつかの実施形態では、感音性難聴は、加齢性感音性難聴（老人性難聴としても知られる）である。

【0749】

いくつかの態様では、本開示は、組織及び／または細胞の再生を促進する方法を提供し、かかる組織及び／または細胞に、薬学的有効量の本開示の医薬組成物または再構成溶液を送達することを含む。

【0750】

いくつかの態様では、本開示は、組織及び／または細胞の不在もしくは不足と関連する疾患を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療する方法を提供し、かかる対象に、薬学的有効量の本開示の医薬組成物または再構成溶液を投与することを含む。

【0751】

いくつかの態様では、本開示は、前庭組織の前庭細胞の集団を増加させる方法を提供し、かかる集団に、薬学的有効量の本開示の医薬組成物または再構成溶液を送達することを含む。

【0752】

いくつかの態様では、本開示は、前庭病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療する方法を提供し、かかる対象に、薬学的有効量の本開示の医薬組成物または再構成溶液を投与することを含む。

【0753】

いくつかの態様では、本開示は、蝸牛組織の蝸牛細胞の集団を増加させる方法を提供し、かかる集団に、薬学的有効量の本開示の医薬組成物または再構成溶液を送達することを含む。

10

20

30

40

50

む。

【0754】

いくつかの態様では、本開示は、蝸牛病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療する方法を提供し、かかる対象に、薬学的有効量の本開示の医薬組成物または再構成溶液を投与することを含む。

【0755】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる細胞集団を増加させる方法を提供し、かかる集団に、薬学的有効量の本開示の医薬組成物または再構成溶液を送達することを含む。

【0756】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる有毛細胞の集団を増加させる方法を提供し、かかる集団に、薬学的有効量の本開示の医薬組成物または再構成溶液を送達することを含む。

【0757】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる内有毛細胞の集団を増加させる方法を提供し、かかる集団に、薬学的有効量の本開示の医薬組成物または再構成溶液を送達することを含む。

【0758】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる外有毛細胞の集団を増加させる方法を提供し、かかる集団に、薬学的有効量の本開示の医薬組成物または再構成溶液を送達することを含む。

【0759】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められるニューロン細胞の集団を増加させる方法を提供し、かかる集団に、薬学的有効量の本開示の医薬組成物または再構成溶液を送達することを含む。

【0760】

いくつかの態様では、本開示は、聴覚病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療する方法を提供し、かかる対象に、薬学的有効量の本開示の医薬組成物または再構成溶液を投与することを含む。

【0761】

いくつかの態様では、本開示は、組織及び／または細胞の発生の促進に使用するための、本開示の医薬組成物または再構成溶液を提供する。

【0762】

いくつかの態様では、本開示は、組織及び／または細胞の不在もしくは不足に関連する疾患を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象の治療に使用するための、本開示の医薬組成物または再構成溶液を提供する。

【0763】

いくつかの態様では、本開示は、前庭組織の前庭細胞の集団増加に使用するための、本開示の医薬組成物または再構成溶液を提供する。

【0764】

いくつかの態様では、本開示は、前庭病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象の治療に使用するための、本開示の医薬組成物または再構成溶液を提供する。

【0765】

いくつかの態様では、本開示は、蝸牛組織の蝸牛細胞の集団増加に使用するための、本開示の医薬組成物または再構成溶液を提供する。

【0766】

いくつかの態様では、本開示は、蝸牛病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象の治療に使用するための、本開示の医薬組成物または再構成溶液を提供する。

【0767】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる細胞の集団増加に使用するための

10

20

30

40

50

、本開示の医薬組成物または再構成溶液を提供する。

【0768】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる有毛細胞の集団増加に使用するための、本開示の医薬組成物または再構成溶液を提供する。

【0769】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる内有毛細胞の集団増加に使用するための、本開示の医薬組成物または再構成溶液を提供する。

【0770】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる外有毛細胞の集団増加に使用するための、本開示の医薬組成物または再構成溶液を提供する。

10

【0771】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められるニューロン細胞の集団増加に使用するための、本開示の医薬組成物または再構成溶液を提供する。

【0772】

いくつかの態様では、本開示は、聴覚病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象の治療に使用するための、本開示の医薬組成物または再構成溶液を提供する。

【0773】

いくつかの態様では、本開示は、組織及び／または細胞の発生を促進させるための医薬品の製造における、本開示の医薬組成物または再構成溶液の使用を提供する。

【0774】

いくつかの態様では、本開示は、組織及び／または細胞の不在もしくは不足に関連する疾患を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療するための医薬品の製造における、本開示の医薬組成物または再構成溶液の使用を提供する。

20

【0775】

いくつかの態様では、本開示は、前庭組織の前庭細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、本開示の医薬組成物または再構成溶液の使用を提供する。

【0776】

いくつかの態様では、本開示は、前庭病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療するための医薬品の製造における、本開示の医薬組成物または再構成溶液の使用を提供する。

30

【0777】

いくつかの態様では、本開示は、蝸牛組織の蝸牛細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、本開示の医薬組成物または再構成溶液の使用を提供する。

【0778】

いくつかの態様では、本開示は、蝸牛病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療するための医薬品の製造における、本開示の医薬組成物または再構成溶液の使用を提供する。

【0779】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、本開示の医薬組成物または再構成溶液の使用を提供する。

40

【0780】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる有毛細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、本開示の医薬組成物または再構成溶液の使用を提供する。

【0781】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる内有毛細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、本開示の医薬組成物または再構成溶液の使用を提供する。

【0782】

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められる外有毛細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、本開示の医薬組成物または再構成溶液の使用を提供する。

【0783】

50

いくつかの態様では、本開示は、コルチ器に認められるニューロン細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、本開示の医薬組成物または再構成溶液の使用を提供する。

【0784】

聴覚病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療するための医薬品の製造における、本開示の凍結乾燥医薬組成物または再構成溶液の使用。

【0785】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物または再構成溶液は、鼓室外に（すなわち、鼓膜上に）送達される。

【0786】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物または再構成溶液は、鼓室内に（すなわち、中耳内に）送達される。

【0787】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物または再構成溶液は、連続的に送達される。

【0788】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物または再構成溶液は、ボラス注入として送達される。

【0789】

いくつかの実施形態では、約1ml以下、約900μl以下、約800μl以下、約700μl以下、約600μl以下、約500μl以下、約400μl以下、約300μl以下、約200μl以下、または約100μl以下の医薬組成物または再構成溶液を注入する。

【0790】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物または再構成溶液は、約0.0001mg/kg～約10mg/kg、約0.001mg/kg～約10mg/kg、約0.005mg/kg～約10mg/kg、約0.01mg/kg～約10mg/kg、約0.05mg/kg～約10mg/kg、約0.1mg/kg～約10mg/kg、約1mg/kg～約10mg/kg、約2mg/kg～約10mg/kg、約5mg/kg～約10mg/kg、約0.0001mg/kg～約5mg/kg、約0.001mg/kg～約5mg/kg、約0.005mg/kg～約5mg/kg、約0.01mg/kg～約5mg/kg、約0.05mg/kg～約5mg/kg、約0.1mg/kg～約5mg/kg、約1mg/kg～約5mg/kg、約2mg/kg～約5mg/kg、約0.0001mg/kg～約2.5mg/kg、約0.001mg/kg～約2.5mg/kg、約0.005mg/kg～約2.5mg/kg、約0.01mg/kg～約2.5mg/kg、約0.05mg/kg～約2.5mg/kg、約0.1mg/kg～約2.5mg/kg、約1mg/kg～約2.5mg/kg、約2mg/kg～約2.5mg/kg、約0.0001mg/kg～約1mg/kg、約0.001mg/kg～約1mg/kg、約0.005mg/kg～約1mg/kg、約0.01mg/kg～約1mg/kg、約0.05mg/kg～約1mg/kg、約0.1mg/kg～約1mg/kg、約0.0001mg/kg～約0.25mg/kg、約0.001mg/kg～約0.25mg/kg、約0.005mg/kg～約0.25mg/kg、約0.01mg/kg～約0.25mg/kg、約0.05mg/kg～約0.25mg/kg、または約0.1mg/kg～約0.25mg/kgの治療薬及び/または予防薬（例えば、mRNA）を所与の用量で送達するのに十分な投与量で投与され得、ここで、1mg/kg（mpk）の用量は、対象の体重1kgあたり1mgの治療薬及び/または予防薬を提供する。いくつかの実施形態では、約0.001mg/kg～約10mg/kgの用量のLNPの治療薬及び/または予防薬（例えば、mRNA）が投与され得る。いくつかの実施形態では、約0.005mg/kg～約2.5mg/kgの用量の治療薬及び/または予防薬が投与され得る。いくつかの実施形態では、約0.1mg/kg～約1mg/kgの用量が投与され得

10

20

30

40

50

る。いくつかの実施形態では、約 0.05 mg/kg ～ 約 0.25 mg/kg の用量が投与され得る。用量は、所望レベルの mRNA 発現及び／または治療、診断、予防、もしくはイメージングの効果を得るために 1 日あたり 1 回以上、同量または異なる量で投与され得る。所望の投与量は、例えば、1 日 3 回、1 日 2 回、1 日 1 回、2 日ごと、3 日ごと、1 週間ごと、2 週間ごと、3 週間ごと、または 4 週間ごとに送達され得る。いくつかの実施形態では、所望の投与量は、複数回投与（例えば、2 回、3 回、4 回、5 回、6 回、7 回、8 回、9 回、10 回、11 回、12 回、13 回、14 回、またはそれ以上の投与）を使用して送達され得る。いくつかの実施形態では、例えば、外科手技の前もしくは後、または急性の疾患、障害、または病態の場合、1 回量が投与され得る。

【0791】

いくつかの実施形態では、医薬組成物または再構成溶液の投与により、1 つ以上の耳治療薬（例えば、CHIR99021 及びバルプロ酸ナトリウム）の血漿中濃度が 10 分～約 3 時間、約 20 分～約 2 時間、または約 30 分～約 1 時間の範囲の時間において最大になる血漿中濃度がもたらされる。

【0792】

定義

「a」、「an」、及び「the」等の冠詞は、別段の記載があるかまたは文脈から明らかに他の意味に解釈されない限り、1 つまたは 2 つ以上を意味し得る。ある群の 1 つ以上の構成要素の間に「または」が含まれる請求項または記載は、別段の記載があるかまたは文脈から明らかに他の意味に解釈されない限り、その群の構成要素のうち 1 つ、2 つ以上、もしくは全部が所与の産物もしくは工程に、存在しているか、使用されているか、または他の点で関連していれば、要件を満たすものと見なされる。開示には、所与の産物または工程に、群の正確に 1 つの構成要素が存在しているか、使用されているか、または他の点で関連している実施形態が含まれる。開示には、所与の産物または工程に、群の構成要素の 2 つ以上もしくは全部が存在しているか、使用されているか、または他の点で関連している実施形態が含まれる。

【0793】

本明細書で使用される場合、1 つ以上の関心のある値に付けられる「約 (approximately)」及び「約 (about)」という用語は、記述されている参照値と同様である値を指す。いくつかの実施形態では、「約 (approximately)」及び「約 (about)」という用語は、別段の記述があるか、または文脈から明らかに他の意味に解釈されない限り、記述されている参照値の両方向（超または未満）に 25 %、20 %、19 %、18 %、17 %、16 %、15 %、14 %、13 %、12 %、11 %、10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、1 %、またはそれ以下の % 以内に入る値の範囲を指す（ただし、そのような数が可能な値の 100 % を超える場合を除く）。いくつかの実施形態では、「約 (approximately)」及び「約 (about)」という用語とは、記述されている値の $\pm 10\%$ を指す。いくつかの実施形態では、LNP の脂質成分における所与の化合物量との関連において使用される場合、「約 (about)」は、記述されている値の $\pm 10\%$ を意味し得る。

【0794】

本明細書で使用される場合、「A、B、または C のうちの 1 つ以上」、「1 つ以上の A、B、または C」、「A、B、及び C のうちの 1 つ以上」、「1 つ以上の A、B、及び C」、「A、B、及び C からなる群から選択される」、「A、B、及び C から選択される」等の表現は同じ意味で使用され、いずれも、特に指定しない限り、A、B、及び／または C からなる、すなわち、1 つ以上の A、1 つ以上の B、1 つ以上の C、またはそれらの任意の組み合わせからなる群からの選択を指す。

【0795】

本明細書で使用される場合、用語「増量剤」とは、医薬組成物にかさを足す、及び／または医薬組成物の 1 つ以上の特性（例えば、ケーキ外観、空隙率、薬物安定性、及び／または再構成時間）を調節する薬剤を指す。

10

20

30

40

50

【0796】

本明細書で使用される場合、用語「含む」は、非限定的であることが意図され、追加の要素またはステップを含めることを許可するが、必要とするわけではない。したがって、本明細書で用語「含む」が使用される場合、「本質的に～からなる」及び「からなる」という用語もまた包含され、開示される。記載全体を通して、組成物が、特定成分を有するか、それらが含まれるか、またはそれらを含む、として記載されている場合、それらの組成物はまた、記述されている成分から本質的になるか、または記述されている成分からなることが意図される。同様に、方法または工程が、特定の工程ステップを有するか、それらが含まれるか、またはそれらを含む、として記載されている場合、それらの工程はまた、記述されている加工工程から本質的になるか、またはそれらからなる。さらに、ステップの順序または特定の行為を実施する順序は、本発明が実施可能である限りは重要ではないことを理解されるべきである。さらに、2つ以上のステップまたは行為は同時に実施可能である。

10

【0797】

本明細書で使用される場合、「比較可能な医薬組成物」という用語は、比較される医薬組成物（例えば、1つ以上の耳治療薬（例えば、難聴治療剤）とその中に含まれるゲル化剤、及び／または1つ以上の耳治療薬（例えば、難聴治療剤）とゲル化剤の濃度）のパラメータと同様の比較可能なパラメータのある医薬組成物を指す。いくつかの実施形態では、「比較可能な医薬組成物」は、比較される医薬組成物と比較して純度の低いポロキサマー（例えば、ポロキサマー407）を含む。いくつかの実施形態では、「比較可能な医薬組成物」は、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー407）を含まない。いくつかの実施形態では、「比較可能な医薬組成物」は、未精製ポロキサマー（例えば、未精製ポロキサマー407）を含む。

20

【0798】

本明細書で使用される場合、「比較可能な再構成溶液」という用語は、比較される再構成溶液（例えば、1つ以上の耳治療薬（例えば、難聴治療剤）とその中に含まれるゲル化剤、及び／または1つ以上の耳治療薬（例えば、難聴治療剤）とゲル化剤の濃度）のパラメータと同様の比較可能なパラメータのある再構成溶液を指す。いくつかの実施形態では、「比較可能な再構成溶液」は、比較される再構成溶液と比較して純度の低いポロキサマー（例えば、ポロキサマー407）を含む。いくつかの実施形態では、「比較可能な再構成溶液」は、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー407）を含まない。いくつかの実施形態では、「比較可能な再構成溶液」は、未精製ポロキサマー（例えば、未精製ポロキサマー407）を含む。

30

【0799】

いくつかの実施形態では、「比較可能な再構成溶液」は、比較される再構成溶液を調製するために使用される医薬組成物と比較して純度の低いポロキサマー（例えば、ポロキサマー407）を含む医薬組成物から調製される。いくつかの実施形態では、「比較可能な再構成溶液」は、精製ポロキサマー（例えば、精製ポロキサマー407）を含まない医薬組成物から調製される。いくつかの実施形態では、「比較可能な再構成溶液」は、未精製ポロキサマー（例えば、未精製ポロキサマー407）を含む医薬組成物から調製される。

40

【0800】

本明細書で使用される場合、用語「不純物」とは、医薬組成物にとって望ましくない化合物を指す。いくつかの実施形態では、不純物は、溶媒、1-アセタート-2-ホルマート-1, 2-プロパンジオール、酢酸、ギ酸、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロピオンアルデヒド、低MWポロキサマー、ならびにCHIR99021及びバルプロ酸の分解物から選択される。

【0801】

本明細書で使用される場合、用語「無痛化剤」とは、患者への製剤の投与から来る不快感を和らげることができる薬剤を指す。

【0802】

50

本明細書で使用される場合、用語「安定化剤」とは、医薬組成物の1つ以上の望ましい特性（例えば、熱、光、または空気による分解に対する低感受性）を維持することができる薬剤を指す。

【0803】

本明細書で使用される場合、用語「未精製ポロキサマー」とは、精製（例えば、本明細書に開示される工程による）されていないポロキサマーを指す。いくつかの実施形態では、未精製ポロキサマー（例えば、未精製ポロキサマー407）は、平均分子量が約12 kDa以下、約11 kDa以下、約10 kDa以下、約9 kDa以下、約8 kDa以下、または約7 kDa以下である。いくつかの実施形態では、未精製ポロキサマー（例えば、未精製ポロキサマー407）は、液液抽出またはサイズ排除クロマトグラフィーのいずれによっても精製されていない。

10

【0804】

本明細書で使用される場合、用語「精製ポロキサマー」とは、実施形態によっては、分子量が少なくとも7250 Daである少なくとも85重量%のポロキサマーであるポロキサマーを指し得る。いくつかの実施形態では、精製ポロキサマーは、A. Fakhari, M. Corcoran, A. Schwarz, Thermogelling Properties of Purified Poloxamer 407, Heliyon (2017), 3 (8), e00390の方法に従って調製することができる。精製ポロキサマーであると定義され得るさらなる多くの選択肢は、番号付き条項及び実施形態内を含めて本明細書に記載されている。

20

【0805】

本開示は、本明細書に記載される医薬組成物及び再構成溶液のいずれかを調製する方法を提供することを理解されるべきである。本開示はまた、実施例に記載の手順に従って、様々な医薬組成物及び再構成溶液を調製するための詳細な方法も提供する。

【0806】

記載全体を通して、組成物が、特定成分を有するか、それらが含まれるか、またはそれらを含む、として記載されている場合、それらの組成物はまた、記述されている成分から本質的になるか、または記述されている成分からなることが意図されることを理解されるべきである。同様に、方法または工程が、特定の工程ステップを有するか、それらが含まれるか、またはそれらを含む、として記載されている場合、それらの工程はまた、記述されている加工工程から本質的になるか、またはそれらからなる。さらに、ステップの順序または特定の行為を実施する順序は、本発明が実施可能である限りは重要ではないことを理解されるべきである。さらに、2つ以上のステップまたは行為は同時に実施可能である。

30

【0807】

別段記述されない限り、治療方法のいかなる記載にも、本明細書に記載されるような治療または予防を提供するための、化合物の使用、及びそのような病態を治療または予防する医薬品を調製するための、化合物の使用が含まれることを理解されるべきである。治療は、ヒトまたはげっ歯類等の非ヒト動物及び他の疾患モデルの治療が含まれる。

【0808】

本明細書で使用される場合、用語「無菌」とは、処理及び／または取り扱いを受ける溶液、生成物、設備、もしくはガラス器具が細菌または他の生きている微生物を含まないことを指す。

40

【0809】

本明細書で使用される場合、用語「対象」は用語「それを必要とする対象」と同義であり、どちらも、疾患を有するかまたはその疾患を発症するリスクが高い対象を指す。「対象」には哺乳類が含まれる。哺乳類は、例えば、ヒト、または霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジもしくはブタ等の適切な非ヒト哺乳類であり得る。対象は、トリまたは家禽でもあり得る。一実施形態では、哺乳類はヒトである。それを必要とする対象は、インプリンティング異常を有すると以前に診断または同定され

50

たことがある対象であり得る。それを必要とする対象は、インプリンティング異常を有する（例えば、罹患している）対象でもあり得る。別法として、それを必要とする対象は、一般集団に対して、そのような異常を発症するリスクが高い対象（すなわち、一般集団に対して、そのような異常を発症する素因のある対象）であり得る。それを必要とする対象は、難治性または抵抗性のインプリンティング異常（すなわち、治療に反応しないかまたは未だ反応したことがないインプリンティング異常）を有し得る。対象は、治療開始時に抵抗性である場合、または治療中に抵抗性になる場合のいずれでもあり得る。いくつかの実施形態では、それを必要とする対象は、インプリンティング異常に対する既知の有効治療法をすべて受けたが失敗に終わった。いくつかの実施形態では、それを必要とする対象は、少なくとも1つの先行治療を受けた。好ましい実施形態では、対象は、インプリンティング異常を有する。

10

【0810】

本明細書で使用される場合、用語「滅菌」とは、例えば、0.2ミクロンフィルターを使用して、細菌、カビ及び酵母ならびに粒子を含めた望ましくない汚染の除去を確実に行うための工程を指す。液剤の滅菌に使用するフィルター材料としては、ナイロン、ポリカーボネート、酢酸セルロース、ポリフッ化ビニリデン（P V D F）、及びポリエーテルスルホン（P E S）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0811】

本明細書で使用される場合、用語「等張性」とは、有効な浸透圧の測定レベルを指す。いくつかの実施形態では、等張性とは、半透膜で仕切られている2つの溶液の水ポテンシャルにより定義される、有効な浸透圧グラジエントの測定レベルを指す。

20

【0812】

本明細書で使用される場合、用語「等張化剤」とは、医薬組成物または溶液の等張性を所望のレベルに変化させることができる薬剤を指す。

【0813】

本明細書で使用される場合、用語「治療すること」または「治療する」とは、疾患、病態、または障害と闘うことを目的とした患者の管理及び診療を表し、これには、疾患、病態もしくは障害の症状もしくは合併症を緩和するため、または疾患、病態もしくは障害を消失させるための、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、結晶多形もしくは溶媒和物の投与が含まれる。用語「治療する」には、インビトロモデルまたは動物モデルでの細胞の処理も含まれ得る。

30

【0814】

本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、結晶多形もしくは溶媒和物はまた、関連する疾患、病態もしくは障害を予防するために使用するか、またはそのような目的のための好適な候補を同定するために使用することができ、また使用してよいことを理解されるべきである。

【0815】

本明細書で使用される場合、用語「予防すること」、「予防する」、または「～に対して保護すること」とは、そのような疾患、病態もしくは障害の症状もしくは合併症の発症を抑制または消失させることを表す。

40

【0816】

当業者とは、本明細書で論じられる公知の技術または同等な技術の詳細な説明についての一般参考テキストを指す場合があることを理解されるべきである。これらのテキストとしては、Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (2005)、Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000)、Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N

50

. Y.、Enna et al. , Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N. Y.、Fingl et al. , The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. , Easton, PA, 18th edition (1990) が挙げられる。当然のことながら、これらのテキストもまた、開示の態様を実施する際、または使用する際に参照にすることができる。

【0817】

本明細書で使用される場合、用語「医薬組成物」は、本開示の1つ以上の耳治療薬（例えば、難聴治療剤）を含有する、対象への投与に好適な形態をした製剤である。一実施形態では、医薬組成物は、バルク形態または単位剤形にある。単位剤形は、多種多様な形態のいずれかであり、これには、例えば、カプセル、IVバッグ、錠剤、エアロゾルインヘラーのシングルポンプまたはバイアルが含まれる。組成物の単位用量中の活性成分（例えば、開示化合物またはその塩、水和物、溶媒和物もしくは異性体の製剤）の量は有効量であり、かつ、行われる特定の治療に応じて異なる。当業者は、患者の年齢及び状態に応じて日常的に投与量の変更を行うことが必要な場合があることを理解するであろう。投与量はまた投与経路によっても異なる。経口、肺、直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、吸入、口腔、舌下、胸膜腔内、髄腔内、鼻腔内等を含め、様々な経路が意図される。本開示の化合物の局所または経皮の投与用剤形としては、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ及び吸入剤が挙げられる。一実施形態では、活性化合物は、無菌条件下、薬学的に許容される担体、及び必要とされる任意の保存剤、緩衝剤、または噴射剤と混合される。

10

20

【0818】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される」とは、正当な医学的判断の範囲内で、過渡の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴うことなくヒト及び動物の組織と接触する使用に好適であり、妥当なベネフィット／リスク比に見合う化合物、陰イオン、陽イオン、材料、組成物、担体、及び／または剤形を指す。

【0819】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される添加剤」とは、一般に、安全で毒性がなく、生物学的にも他の面でも望ましくない点のない医薬組成物の調製に有用な添加剤を意味し、これには動物用ならびにヒトの医薬用に許容される添加剤が含まれる。明細書及び特許請求の範囲で使用される「薬学的に許容される添加剤」には、そのような添加剤の1つ及び2つ以上の両方が含まれる。

30

【0820】

開示の医薬組成物は、その意図される投与経路に適合するよう製剤化されることを理解されるべきである。投与経路の例としては、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、経口（例えば、吸入）、経皮（局所）、及び経粘膜の投与が挙げられる。非経口、皮内、もしくは皮下の適用に使用される溶液または懸濁液には以下の成分が含まれ得る：注射用水、生理食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒等の無菌希釈液；ベンジルアルコールまたはメチルパラベン等の抗菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム等の抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸等のキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩等の緩衝剤、及び塩化ナトリウムまたはデキストロース等の等張性調節用薬剤。pHは、塩酸または水酸化ナトリウム等の酸または塩基で調節することができる。非経口調製物は、ガラスまたはプラスチック製のアンブル、使い捨てシリンジもしくは複数用量バイアルに密封することができる。

40

【0821】

化合物または開示の医薬組成物は、化学療法による治療に現在使用されている、よく知られている多くの方法で対象に投与できることを理解されるべきである。例えば、開示の化合物は、血流もしくは体腔内への注入または経口摂取またはパッチによる経皮適用のいずれでもあり得る。選択される用量は、有効な治療を構成するのに十分でなければならない

50

が、忍容できない副作用を引き起こすほどの高用量であってはならない。疾患状態（例えば、インプリンティング異常等）及び患者の健康の状態は好ましくは、治療中及び治療後の妥当な期間、注意深くモニターするべきである。

【0822】

本明細書で使用される場合、用語「治療的有効量」とは、同定された疾患もしくは病態を治療する、改善する、もしくは予防するか、または検出可能な治療的もしくは阻害的效果を示す、医薬剤の量を指す。効果は、当該技術分野で公知のいずれのアッセイ法によっても検出することができる。ある対象についての正確な有効量は、対象の体重、体格、及び健康；病態の性質と程度；ならびに投与に選択される治療薬または治療薬の組み合わせに応じて異なる。ある特定の状況についての治療的有効量は、臨床医の技能と判断の範囲内である日常の実験によって決定することができる。好ましい態様では、治療対象となる疾患または病態はインプリンティング異常である。

10

【0823】

いかなる化合物の場合も、治療的有効量は、最初に、細胞培養アッセイ（例えば、新生細胞）、または動物モデル（通常は、ラット、マウス、ウサギ、イヌ、またはブタ）のいずれにおいても推定することができることを理解されるべきである。動物モデルはまた、適切な濃度範囲と投与経路を決定するためにも使用され得る。その後、そのような情報を使用して、ヒトにおける有用な用量と投与経路を決定することができる。治療的／予防的な有効性及び毒性は、例えば、ED₅₀（集団の50%において治療上有効な用量）及びLD₅₀（集団の50%に対して致死的な用量）を、培養細胞または実験動物において標準の製薬手順により決定され得る。毒性作用と治療効果の用量比は治療係数であり、LD₅₀／ED₅₀という比で表すことができる。大きい治療係数を示す医薬組成物が好ましい。投与量は、この範囲内で、用いる剤形、患者の感受性、及び投与経路に応じて異なり得る。

20

【0824】

用法・用量は、十分なレベルの活性薬剤（複数可）が提供されるよう、または所望の効果が維持されるように調整される。考慮され得る要因としては、疾患状態の重症度、対象の全体的健康状態、対象の年齢、体重、及び性別、食事、投与の時間と頻度、薬物の併用（複数可）、反応感受性、ならびに治療に対する忍容性／反応が挙げられる。長時間作用型医薬組成物は、特定の製剤の半減期とクリアランス速度に応じて3～4日ごと、1週間ごと、または2週間に1回投与され得る。

30

【0825】

本開示の活性化合物を含有する医薬組成物は、一般に知られている、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣形成、微粉化、乳化、封入、捕捉、または凍結乾燥の工程を手段とした方法で製造され得る。医薬組成物は、活性化合物を医薬に使用可能な調製物に加工することを容易にする添加剤及び／または助剤を含む1つ以上の薬学的に許容される担体を使用して、従来の方法で製剤化され得る。当然のことながら、適切な製剤は、選択投与経路に応じて異なる。

【0826】

医薬組成物及び薬剤の製剤化及び製造についての一般的ガイドラインは、例えば、Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro; Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006で利用可能である。従来の添加剤及び副成分は、いずれの医薬組成物においても使用され得る。

40

【0827】

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物または再構成溶液は、保管及び／または出荷のために冷蔵または凍結される（例えば、4℃以下の温度、例えば、約-150℃～約0℃または約-80℃～約-20℃（例えば、約-5℃、-10℃、-15℃、-20℃、-25℃、-30℃、-40℃、-50℃、-60℃、-70℃、-80℃、-90℃、-130℃または-150℃）等の温度で保管される）。いくつかの実施形態では、本

50

開示はまた、医薬組成物または再構成溶液の安定性を増大させる方法であって、かかる医薬組成物または再構成溶液を 4℃以下の温度、例えば、約 -150℃～約 0℃または約 -80℃～約 -20℃（例えば、約 -5℃、-10℃、-15℃、-20℃、-25℃、-30℃、-40℃、-50℃、-60℃、-70℃、-80℃、-90℃、-130℃または -150℃）等の温度で保管することによる方法に関する。

【0828】

注入用に好適な医薬組成物には、無菌の水溶液（水溶性の場合）または分散液、及び無菌の注射液もしくは分散液の用時調製用無菌粉末が挙げられる。静脈内投与の場合、好適な担体としては、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL（商標）（BASF, Parsippany, N. J.）またはリン酸緩衝食塩水（PBS）が挙げられる。いずれの場合にも、組成物は無菌でなければならず、かつ、容易に注射針を通過できる程度に流動性がなければならない。製造条件及び保管条件下で安定でなければならず、かつ、細菌及び真菌類等の微生物による汚染作用を受けないよう保存しなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコール等）、及びその好適な混合物を含有する溶媒または分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチン等のコーティングを使用すること、分散液の場合は要求される粒径を維持すること、及び界面活性剤を使用することによって維持することができる。微生物作用の予防は、さまざまな抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサル等によって達成することができる。多くの場合、等張化剤、例えば、糖、マンニトール及びソルビトール等の多価アルコール、ならびに塩化ナトリウムを組成物に含めることが好ましいであろう。注射用組成物の持続吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを組成物中に含めることによってもたらされ得る。

10

20

【0829】

無菌注射液は、適切な溶媒に入れた必要量の活性化合物を、上掲成分のうちの 1 つまたはそれらの組み合わせと必要に応じて組み合わせ、その後、濾過滅菌することにより調製することができる。一般に、分散液は、活性化合物を、塩基性分散媒と上掲成分からの他の必要成分とを含有する無菌ビヒクルに合せることによって調製される。無菌注射液調製用の無菌粉末の場合、調製方法は、任意の所望追加成分が加えられた活性成分の溶液を事前に濾過滅菌したものからのそれらの粉末が得られる、真空乾燥及び凍結乾燥である。

30

【0830】

経口組成物には一般に、不活性希釈剤または食用の薬学的に許容される担体が含まれる。それらは、ゼラチンカプセルに密封することも、または圧縮して錠剤にすることもできる。経口治療薬の投与が目的の場合は、活性化合物を添加剤と組み合わせ、錠剤、トローチ剤、またはカプセルの形態で用いることができる。経口組成物はまた、洗口剤として使用するための液体担体を使用して調製することもでき、かかる液体担体中の化合物は経口により適用され、口中ですすいで嚥出されるか、または飲み込まれる。薬学的に適合性のある結合剤、及び／またはアジュバント物質を組成物の一部として含めることができる。錠剤、丸剤、カプセル、トローチ剤等は、以下の成分、または類似の性質の化合物のうちのいずれでも含有することができる：微結晶セルロース、トラガントガムもしくはゼラチン等の結合剤；デンプンもしくはラクトース等の添加剤、アルギン酸、Primogel、もしくはコーンスターチ等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムもしくはSterote等の滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素等の滑剤；スクロースもしくはサッカリン等の甘味剤；またはペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジ矯味剤等の風味剤。

40

【0831】

吸入による投与の場合、化合物は、適切な噴射剤、例えば、二酸化炭素等のガスを含有する加圧容器もしくはディスペンサー、またはネブライザーからのエアロゾルスプレーの形態で送達される。

【0832】

全身投与はまた、経粘膜または経皮による手段でも可能である。経粘膜または経皮による

50

投与の場合、透過対象の障壁に適切な浸透剤が製剤で使用される。そのような浸透剤は一般に当該技術分野で公知であり、例えば、経粘膜投与では、洗浄液、胆汁酸塩、及びフシジン酸誘導体が挙げられる。経粘膜投与は、点鼻スプレーの使用、口腔もしくは舌下の適用にはパッチ、薄膜、錠剤の使用、または坐剤の使用により達成することができる。経皮投与の場合、活性化合物は、当該技術分野で一般的に知られる軟膏 (o i n t m e n t)、軟膏 (s a l v e s)、クリーム剤、ゲル、パッチまたはマイクロニードル送達システムに製剤化される。

【0833】

活性化合物は、インプラント送達システム及びマイクロカプセル化送達システム等、制御放出製剤のように、化合物が体から短時間で排出されないよう保護してくれる薬学的に許容される担体を用いて調製することができる。生物分解性ポリマー、生体適合性ポリマー、例えば、エチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、ポリ乳酸グリコール酸、及びポリ乳酸を使用することができる。そのような製剤の調製方法は当業者には明らかであろう。材料はまた、Alza Corporation及びNova Pharmaceuticals, Inc. から市販されているものを入手することもできる。リポソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を有する、感染細胞に指向されるリポソームを含む）を薬学的に許容される担体として使用することもできる。これらは、例えば、米国特許第4,522,811号に記載のような当業者に公知の方法に従って調製することができる。

【0834】

投与の簡便性及び投与量の均一性から、経口または非経口の組成物を投与単位形態で製剤化することは特に都合がよい。本明細書で使用される場合、投与単位形態とは、治療されるべき対象にとっての単位用量として好適な物理的個別単位を指し、各単位が、要求される医薬担体と共同で所望の治療効果を生み出すよう計算された所定量の活性化合物が含有されているものを指す。開示の投与単位形態の仕様は、活性化合物の固有の特性及び達成されるべき特定の治療効果により決定され、かつ、それらに直接依存する。

【0835】

治療適用では、開示に従って使用される医薬組成物の投与量は、選択投与量に影響を与える他の因子の中でも特に、薬剤、被投与患者の年齢、体重、及び臨床病態、ならびに治療を施す臨床医または開業医の経験と判断によって異なる。一般に、用量は、インプリンティング異常の症状を遅延させ、好ましくは退行させ、また好ましくはインプリンティング異常の完全退行も引き起こすのに十分であるべきである。用量は、約0.01mg/kg/日～約5000mg/kg/日の範囲になり得る。好ましい態様では、用量は、約1mg/kg/日～約1000mg/kg/日の範囲になり得る。ある態様では、用量は単一、分割、または連続の用量にて、約0.1mg/日～約50g/日、約0.1mg/日～約25g/日、約0.1mg/日～約10g/日、約0.1mg～約3g/日、または約0.1mg～約1g/日の範囲である（用量は、患者の体重(kg)、体表面積(m²)、及び年齢(歳)に合わせて調整され得る)。医薬剤の有効量とは、臨床医または他の有資格観察者により認められる客観的に確認可能な改善が提供される量である。生存及び増殖の改善は退縮を指す。本明細書で使用される場合、用語「有効な方法の投与量」とは、対象または細胞において所望の生物学的効果を生み出す活性化合物の量を指す。

【0836】

医薬組成物は、投与指示書と共に容器、パック、または分注器に含まれ得ることを理解されるべきである。

【0837】

塩をさらに形成することができる本開示の化合物の場合、これらの形態のいずれもまた、特許請求される開示の範囲内であることが意図されることを理解されるべきである。

【0838】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される塩」とは、親化合物がその酸性塩または塩基性塩を作って修飾されている、本開示の化合物の誘導体を指す。薬学的に許容

10

20

30

40

50

される塩の例としては、無機塩もしくはアミン等の塩基性残基の有機酸塩、アルカリ塩またはカルボン酸等の酸性残基の有機塩等が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩には、従来の非毒性塩または、例えば、非毒性の無機酸もしくは有機酸等から形成される親化合物の第四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、そのような従来の非毒性塩としては、2-アセトキシ安息香酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アルコールビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、1,2-エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリアルサニル酸 (glycollyarsanic)、ヘキシルレソルシン酸 (hexylresorcinic)、ヒドラバミン酸 (hydrabamic)、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナプシル酸 (napsylic)、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクトン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、スバセチン酸 (subacetic)、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、及び一般に生じるアミン酸、例えば、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、アルギニン等から選択される、無機及び有機の酸に由来するものが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0839】

他の薬学的に許容される塩の例としては、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ピルビン酸、マロン酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルビシクロ-[2.2.2]-オクタ-2-エン-1-カルボン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ムコン酸等が挙げられる。本開示は、親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンで置き換えられるか、またはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン等のような有機塩基と配位する場合に形成される塩をも包含する。塩形態では、化合物と、塩の陽イオンもしくは陰イオンとの比は1:1、または1:1以外の任意の比、例えば、3:1、2:1、1:2、もしくは1:3のいずれでもあり得ると理解される。

20

30

【0840】

薬学的に許容される塩へのいかなる言及にも、同一の塩の、本明細書で定義されるような溶媒付加形態 (溶媒和物) または結晶形態 (多形) が含まれることを理解されるべきである。

【0841】

本開示の化合物は、エステル、例えば、薬学的に許容されるエステルとして調製することでもできることを理解されるべきである。例えば、化合物中のカルボン酸官能基は、その対応するエステル、例えば、メチル、エチルまたは他のエステルに変換可能である。また、化合物中のアルコール基は、その対応するエステル、例えば、酢酸塩、プロピオン酸塩または他のエステルに変換可能である。

40

【0842】

特定の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に開示される任意の化合物のプロドラッグ (エステルが含まれ得る) であり得ることを理解されるべきである。

【0843】

特定の実施形態では、本開示の化合物は、他の化合物との共結晶として調製することでもできることを理解されるべきである。

【0844】

化合物、またはその薬学的に許容される塩は、経口、点鼻、経皮、経肺、吸入、口腔、舌下、腹腔内、皮下、筋肉内、静脈内、直腸内、胸膜内、髄腔内及び非経口で投与される。

50

一実施形態では、化合物は経口投与される。当業者は、特定の投与経路の利点を認識するであろう。

【0845】

化合物を用いる投与レジメンは、患者の種類、種、年齢、体重、性別及び医学的病態；治療されるべき病態の重症度；投与経路；患者の腎機能及び肝機能；ならびに使用される特定の化合物またはその塩等、様々な要因に従って選択される。通常の技量を有する医師または獣医であれば、その病態を予防する、それに対抗する、またはその進行を停止させるのに必要な薬物有効量を容易に決定し処方することができる。

【0846】

開示の開示化合物の製剤化及び投与についての手法は、Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)に見出すことができる。一実施形態では、本明細書に記載される化合物、及びその薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせた医薬調製物に使用される。好適な薬学的に許容される担体としては、不活性な固体賦形剤または希釈剤、及び無菌の水溶液もしくは有機溶液が挙げられる。化合物は、そのような医薬組成物中に、本明細書に記載される範囲の所望の投与量を提供するのに十分な量で存在する。

【0847】

特に明記しない限り、本明細書で使用される百分率及び比はいずれも重量基準である。本開示の他の特徴及び利点は、様々な例から明らかである。提供される実施例では、本開示を実施する際に有用な様々な成分及び方法が例示されている。かかる実施例は特許請求される開示を制限するものではない。本開示に基づけば、当業者は、本開示を実施する際に有用な他の成分及び方法を特定し採用することができる。

【0848】

範囲が与えられている場合は端点が含まれる。さらに、別段の定めがなく、文脈及び当業者の理解により他の意味が明らかでもない限り、範囲として表される値は、文脈で特に明確に指示されない限り、開示の異なる実施形態における記述範囲内のいかなる特定の値もしくは部分的範囲も、その範囲の下限の10分の1の単位までとることができることを理解されるべきである。

【0849】

本明細書で引用した刊行物及び特許文献はいずれも、そのような刊行物または文献のそれぞれが参照により本明細書に組み込まれることが具体的かつ個別に示されるかのように参照により本明細書に組み込まれる。刊行物及び特許文献の引用は、いずれかが関連先行技術であることの承認を意図するものではなく、また同刊行物及び特許文献の内容または日付に関するいかなる承認も構成するものでもない。

【0850】

本発明を記述により説明してきたが、当業者は、本発明が多種多様な実施形態で実施可能であること、また、前述の説明及び下記の実施例が例示のためのものであって以降の特許請求の範囲を制限するものではないことを認識するであろう。

【実施例】

【0851】

実施例1：CHIR99021、バルプロ酸、ポロキサマー407、及びDMSOの組成物の調製。

ポロキサマー407溶液の調製：17gのポロキサマー407を、連続的に攪拌されている70mlの氷冷リン酸緩衝食塩水にゆっくりと加えた。得られた混合物を氷上（または冷蔵室内）で一晩攪拌してポロキサマーを溶解させた。追加のリン酸緩衝食塩水を合計体積が100mlに達するまで加えた。被験薬剤の製剤化前に、得られたポロキサマー溶液を0.2µmフィルターを使用して濾過した。その後、この溶液は4℃で保管することができる。

【0852】

CHIR99021 溶液の調製：55.6 mg の CHIR99021 を DMSO に溶解させて最終体積を 1 mL とした。得られた混合物を約 37 °C まで穏やかに加熱し、CHIR99021 を確実に溶解させるためにボルテックスをしてよい。

【0853】

CHIR99021、バルプロ酸、ポロキサマー 407、及び DMSO の組成物の調製：87.6 mg のバルプロ酸を 0.95 mL の調製されたポロキサマー 407 溶液に約 4 °C で加え、得られた混合物を約 350 rpm で 15 分間処理してバルプロ酸を溶解させた。

【0854】

1 mL のゲルを調製するため、25 µL の CHIR99021 溶液及び 25 µL の DMSO を、バルプロ酸を含有するポロキサマー 407 溶液に加えた。CHIR99021 が溶液から出てくる場合があるため、混合物を 37 °C でインキュベートして CHIR99021 を再溶解させ、その後、約 4 °C まで冷却して流動性混合物を形成させてよい。最終濃度：1.39 mg/mL の CHIR99021、87.6 mg/mL の VPA、5 重量 % の DMSO、及び 16 重量 % のポロキサマー 407。組成物は約 37 °C でゲルを形成する。この実施例でのバルプロ酸とはバルプロ酸ナトリウムを意味する。

10

【0855】

実施例 2：凍結乾燥のための、CHIR99021、バルプロ酸ナトリウム、ポロキサマー 407、及び DMSO の組成物の調製及び安定性分析。

ポロキサマー 407 水溶液の調製：三角フラスコに 249.0 g の冷精製水を加えた。オーバーヘッドスターラーで水を攪拌し、その間、合計 51.0 g のポロキサマー 407 粉末の増量分を少量ずつ 1 時間かけて加えた。その後、ポロキサマー 407 と水との混合物の入ったフラスコを密封し、0 ~ 8 °C で一晩冷却してポロキサマー 407 を完全溶解させ、澄明で均一な溶液を得た。

20

【0856】

CHIR99021 の DMSO 溶液の調製：20 mL メスフラスコに 1.32 g の CHIR99021 を加え、続いて 18 mL の DMSO を加えた。混合物を穏やかに攪拌またはボルテックスした。その後、混合物を約 37 °C に（ただし、37 °C を超えない）10 分間または澄明な溶液が得られるまで温めた。穏やかなボルテックスと加温を澄明な黄色溶液が形成されるまで繰り返した。追加の DMSO を溶液に加えて最終体積を 20 mL にし、その溶液をフラスコ内で穏やかに混合して澄明な黄色溶液を得た。溶液は、必要になるまで冷蔵庫で 0 ~ 8 °C にて保管してよい。溶液は、使用前に、濁りまたは沈殿物が観察されなくなるまで 37 °C で加熱して融解させなければならないが、間欠的ボルテックスが必要な場合がある。

30

【0857】

ポロキサマー 407、バルプロ酸ナトリウム、CHIR99021、及び DMSO の溶液の調製：磁気攪拌子を備えた 1 リットルのガラスビーカーに 291.6 g の冷ポロキサマー 407 水溶液を加えた。その後、ポロキサマー溶液の入ったビーカーを氷浴に置き、溶液を穏やかに混合した。26.6 g のバルプロ酸ナトリウム粉末をポロキサマー水溶液に連続的に攪拌しながら少量ずつ加えた。得られた混合物を、バルプロ酸ナトリウムが完全に溶解するまで攪拌した。15 mL（16.5 グラム）の CHIR99021 の DMSO 溶液を、攪拌しながらポロキサマー／バルプロ酸ナトリウム溶液に滴加した。得られた混合物を、澄明な黄色溶液が形成されるまで攪拌した。その後、溶液を、同重量の水（334.7 グラム）を加えて希釈した。溶液に窒素を 1 分間吹き込み、その後、0.2 µM PES メンブレンフィルター及び PTFE シリンジを使用して無菌濾過した。

40

【0858】

安定性分析：凍結乾燥前に、濾過した溶液の安定性を HPLC で分析した。溶液を室温で 4 時間保持し、その期間中、溶液の試料を HPLC で分析した。CHIR99021 では、4 時間で合計約 4.6 % の不純物が形成されたが、このことは、溶液の調製から凍結乾燥までの間の加工時間が凍結乾燥組成物の純度に影響を与え得ることを示している。さらに、約 100 % のバルプロ酸ナトリウムが溶液中に残存した。

50

【0859】

実施例3：CHIR99021、バルプロ酸ナトリウム、ポロキサマー407、及びDMSOの組成物の凍結乾燥、ならびに凍結乾燥組成物の安定性分析。

ガラスバイアルに個々の用量を充填する：トレイに乗せた無菌ガラスバイアル及び無菌栓を無菌環境に移した。それぞれの5mLガラスバイアルに、無菌ポロキサマー407、バルプロ酸ナトリウム、及びCHIR99021の溶液の2.2グラムを個々の用量として分注した。マイクロピペットまたは好適な分注器を使用して分注を実施した。その後、栓を各バイアルの首に無菌的に半挿入した。

【0860】

ポロキサマー407、バルプロ酸ナトリウム、CHIR99021、及びDMSOの溶液の凍結乾燥：トレイに乗せた充填済みガラスバイアルを無菌環境で凍結乾燥機内に置いた。凍結乾燥機内の温度を-45℃までゆっくりと下げ（0.5℃/分の速度で）、その後、-45℃で3時間保持した。凍結乾燥機に80mTorrの真空を適用した。その後、温度を-30℃までゆっくりと（0.5℃/分の速度で）上げた後、80mTorrの真空下で-30℃にて15時間保持した。その後、温度を15℃までゆっくりと（0.5℃/分の速度で）上げた。温度を80mTorrの真空下で15℃にて20時間保持した。サイクル終了時、窒素下及び真空下でガラスバイアルに打栓し、その後、凍結乾燥機に窒素を再充填しつつ真空を完全に解放した。ガラスバイアルを凍結乾燥機から取り出し、無菌環境でキャップを付けて巻締めした。個々の用量の製剤化ケーキが入った5mLガラスバイアルは、使用時まで-20℃で保管され得る。

【0861】

安定性分析：相対湿度75%の暗所で5℃、室温、または40℃にて保管した際の凍結乾燥組成物製剤（投与量1）の安定性を分析した。試料を様々な時点で採取し、実施例4に記載のように再構成してHPLCで試料を分析した。以下の表A及び表Bに示すように、CHIR99021は相対湿度75%下、5℃または室温（周囲）において40℃の場合と比較して低速で分解する。約100%のバルプロ酸ナトリウムが残存した。

表A．試験条件における残存CHIR99021の割合。

【0862】

10

20

30

40

50

【表 2 7】

時間（時間）	4 0℃／相対湿度 7 5 %	周囲温度	5℃
0	9 6 . 9 7 %	9 6 . 9 7 %	9 6 . 9 7 %
1 9 . 5		9 7 . 0 5 %	
2 2	9 6 . 3 6 %		
4 7	9 5 . 2 8 %		
1 1 5 . 5		9 6 . 8 2 %	
1 1 8	9 3 . 2 5 %		
1 6 8	9 2 . 2 7 %		9 6 . 6 3 %
2 か月		9 5 . 1 8 %	

10

20

【 0 8 6 3】

【表 2 8】

表 B . 相対保持時間における C H I R 9 9 0 2 1 の不純物の割合。

時間（時間）	4 0℃／相対湿度 7 5 %	周囲温度	5℃
0	0 . 0 4 %	0 . 0 4 %	0 . 0 4 %
1 9 . 5		0 . 0 7 %	
2 2	0 . 5 8 %		
4 7	1 . 1 0 %		
1 1 5 . 5		0 . 1 3 %	
1 1 8	2 . 4 0 %		
1 6 8	2 . 6 8 %		0 . 0 6 %
2 か月		1 . 2 6 %	

30

40

50

【0864】

凍結乾燥組成物製剤（投与量1）の長期安定性を試験した。組成物を暗所で室温（周囲）にて2か月間保持し、以下の実施例4に記載のように再構成した。分析により、 $T=0$ における0.04%と比較して様々な保持時間においてCHIR99021の分解物が示された。CHIR99021は、溶液製剤では凍結乾燥製剤と比較して不純物形成の割合が高かった。

【0865】

実施例4. CHIR99021、バルプロ酸ナトリウム、ポロキサマー407、及びDMSOの凍結乾燥組成物からの注入投与量の製剤及び安定性分析。

投与量1の製剤：6.4グラムのDMSOを、93.6グラムの精製水の入ったビーカーに加えた。混合物を均一になるまで3～5分攪拌した。溶液に窒素を1～2分間吹き込み、その後、PES0.2 μ mフィルター及び10mlシリンジを使用して清浄な容器に無菌濾過した。0.85mlの濾過溶液を5mlバイアル内の凍結乾燥組成物（実施例3）に加え、混合物を2～8℃で20分間または澄明な溶液が形成されるまで保持した。

10

【0866】

投与量2の製剤：4.6グラムのポロキサマー407を89.5グラムの精製水の入ったビーカーに加えた。混合物を攪拌した後、ポロキサマー407が完全に溶解して澄明な溶液を形成するまで2～8℃で一晩保持した。その後、5.9グラムのDMSOをビーカーに加え、溶液を均一になるまで攪拌した。溶液に窒素を1～2分間吹き込み、その後、PES0.2 μ mフィルター及び10mlシリンジを使用して清浄な容器に無菌濾過した。1.4mlの濾過溶液を5mlバイアル内の凍結乾燥組成物（実施例3）に加え、混合物を2～8℃で20分間または澄明な溶液が形成されるまで保持した。

20

【0867】

投与量3の製剤：8.4グラムのポロキサマー407を85.7グラムの精製水の入ったビーカーに加えた。混合物を攪拌した後、ポロキサマー407が完全に溶解して澄明な溶液を形成するまで2～8℃で一晩保持した。その後、5.9グラムのDMSOをビーカーに加え、溶液を均一になるまで攪拌した。溶液に窒素を1～2分間吹き込み、その後、PES0.2 μ mフィルター及び10mlシリンジを使用して清浄な容器に無菌濾過した。2.1mlの濾過溶液を5mlバイアル内の凍結乾燥組成物（実施例3）に加え、混合物を2～8℃で20分間または澄明な溶液が形成されるまで保持した。

30

【0868】

投与量4の製剤：6.47グラムのDMSOを、92.35グラムの精製水及び1.18グラムのベンジルアルコールの入ったビーカーに加えた。混合物を均一になるまで3～5分攪拌した。溶液に窒素を1～2分間吹き込み、その後、ポリエーテルスルホン（PES）0.2 μ mフィルター及び10mlシリンジを使用して清浄な容器に無菌濾過した。0.85mlの濾過溶液を5mlバイアル内の凍結乾燥組成物（実施例3）に加え、混合物を2～8℃で20分間または澄明な溶液が形成されるまで保持した。

【0869】

投与量1～3の代表的組成物を下記表Cに示す。投与量1での範囲は、凍結乾燥生成物及びすぐに投与可能な再構成製品の3つのバッチから観察された量に基づいている。投与量2及び3での範囲は、凍結乾燥生成物及びすぐに投与可能な再構成製品の2つのバッチから観察された量に基づいている。

40

【0870】

【表 29】

表 C

	投与量 1	投与量 2	投与量 3
CHIR99021 (mg/mL)	3.24~3.27	2.09~2.10	1.44~1.45
バルプロ酸 (mg/mL)	87.16~89.33	56.23~56.51	48.73~38.93
ポロキサマー 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

10

【0871】

安定性分析：冷蔵庫で 2~8℃にて 8 時間保管の際、上記の製剤化投与量 1 と同様の高濃度の CHIR99021 及び VPA の安定性を目視検査及び HPLC により分析した。高濃度の凍結乾燥製剤では、両薬剤の溶液への有効な再構成を 8 時間示した。分析結果を、下記表 D に示す。

20

【0872】

【表 30】

表 D

試験条件	CHIR99021 濃度 (mg/mL)	相対誤差 (%)	バルプロ酸ナトリウム濃度 (mg/mL)	相対誤差 (%)
凍結乾燥後	3.47	2.2%	102.9	7.3%
凍結乾燥後、24 時間	3.36	-1.3%	101.0	5.3%
凍結乾燥後	3.48	2.4%	101.1	5.5%
凍結乾燥後、24 時間	3.42	0.6%	103.1	7.5%

30

【0873】

実施例 5：CHIR99021、バルプロ酸ナトリウム、ポロキサマー 407、及びベンジルアルコールの組成物の調製

ポロキサマー 407 水溶液の調製：三角フラスコに 81.0 g の冷精製水を加えた。オーバーヘッドスターラーで水を攪拌し、その間、合計 19.0 g のポロキサマー 407 粉末の増量分を少量ずつ 1 時間かけて加えた。その後、ポロキサマー 407 と水との混合物の入ったフラスコを密封し、0~8℃で一晩冷却してポロキサマー 407 を完全溶解させ、澄明で均一な溶液を得た。

40

【0874】

CHIR99021 の DMSO 溶液の調製：20 mL メスフラスコに 330 mg の CHIR99021 を加え、続いて 4 mL の DMSO を加えた。混合物を穏やかに攪拌またはボルテックスした。その後、混合物を 37℃まで（ただし、37℃を超えない）10 分間または澄明な溶液が得られるまで温めた。穏やかなボルテックスと加温を澄明な黄色溶液が形成されるまで繰り返した。追加の DMSO を溶液に加えて最終体積を 5 mL にし、その

50

溶液をフラスコ内で穏やかに混合して澄明な黄色溶液を得た。溶液は、必要になるまで冷蔵庫で0～8℃にて保管してよい。保管時に溶液が凍結した場合は、使用前に解凍しなければならない（濁りまたは沈殿物が観察されなくなるまで37℃で加熱することにより解凍するが、間欠的ボルテックスが必要な場合がある）。

ポロキサマー407、バルプロ酸ナトリウム、CHIR99021、及びベンジルアルコールの溶液の調製：磁気攪拌子を備えたビーカーに2.91gの冷ポロキサマー407水溶液を加えた。その後、ポロキサマー溶液の入ったビーカーを氷浴に置き、溶液を穏やかに混合した。280mgのバルプロ酸ナトリウム粉末をポロキサマー水溶液に連続的に攪拌しながら少量ずつ加えた。得られた混合物を、バルプロ酸ナトリウムが完全に溶解するまで攪拌した。150μlのCHIR99021のDMSO溶液を、ポロキサマー／バルプロ酸ナトリウム溶液に攪拌しながら滴加した（多量の沈殿物凝集体が形成しないようにするため）。得られた混合物を、澄明な黄色溶液が形成されるまで攪拌した。150μlのベンジルアルコールを加え、均一な溶液が形成されるまで混合物を攪拌した。溶液に窒素を1分間吹き込み、その後、0.22μMポリエーテルスルホン（PES）メンブレンフィルター及びポリテトラフルオロエチレン（PTFE）シリンジを使用して無菌濾過した。

10

【0875】

実施例6：CHIR99021、バルプロ酸ナトリウム、ポロキサマー407、及びDMSOの注入用組成物の調製（低及び等張の組成物）。

ポロキサマー407溶液の調製：17gのポロキサマー407を、連続的に攪拌されている83gの氷冷リン酸緩衝食塩水にゆっくりと加えた。得られた混合物を氷上（または冷蔵室内）で一晩攪拌してポロキサマーを溶解させた。被験薬剤の製剤化前に、得られたポロキサマー溶液を0.2μmフィルターを使用して濾過した。その後、この溶液は4℃で保管することができる。

20

【0876】

CHIR99021のDMSO溶液の調製：2mLメスフラスコに0.112gのCHIR99021を加え、続いて1.5mLのDMSOを加えた。混合物を穏やかに攪拌またはボルテックスした。その後、混合物を約37℃に10分間または澄明な溶液が得られるまで温めた。穏やかなボルテックスと加温を澄明な黄色溶液が形成されるまで繰り返した。追加のDMSOを溶液に加えて最終体積を2mLにし、その溶液をフラスコ内で穏やかに混合して澄明な黄色溶液を得た。溶液は、必要になるまで冷蔵庫で0～8℃にて保管してよい。溶液は、使用前に、濁りまたは沈殿物が観察されなくなるまで37℃で加熱して融解させなければならないが、間欠的ボルテックスが必要な場合がある。

30

【0877】

ポロキサマー407、バルプロ酸ナトリウム、CHIR99021、及びDMSOの溶液の調製（低）：磁気攪拌子を備えた100mLガラスビーカーに14.685gの冷ポロキサマー407水溶液を加えた。その後、ポロキサマー溶液の入ったビーカーを氷浴に置き、溶液を穏やかに混合した。これに、0.6mLのリン酸緩衝食塩水を加え、得られた混合物を攪拌した。0.1575gのバルプロ酸ナトリウム粉末をポロキサマー水溶液に連続的に攪拌しながら少量ずつ加えた。得られた混合物を、バルプロ酸ナトリウムが完全に溶解するまで攪拌した。50.2μLのDMSOを、攪拌しながらポロキサマー／バルプロ酸ナトリウム溶液に滴加した。その後、99.8μLのCHIR99021のDMSO溶液を、攪拌しながらポロキサマー／バルプロ酸ナトリウム／DMSO溶液に滴加した。得られた混合物を、澄明な黄色溶液が形成されるまで攪拌した。溶液に窒素を1分間吹き込み、その後、0.2μM PESメンブレンフィルター及びPTFEシリンジを使用して無菌濾過した。組成物は約37℃でゲルを形成する。

40

【0878】

ポロキサマー407、バルプロ酸ナトリウム、CHIR99021、及びDMSOの溶液の調製（等張）：磁気攪拌子を備えた100mLガラスビーカーに14.685gの冷ポロキサマー407水溶液を加えた。その後、ポロキサマー溶液の入ったビーカーを氷浴に

50

置き、溶液を穏やかに混合した。これに、0.713 mL のリン酸緩衝食塩水を加え、得られた混合物を攪拌した。0.0395 g のバルプロ酸ナトリウム粉末をポロキサマー水溶液に連続的に攪拌しながら少量ずつ加えた。得られた混合物を、バルプロ酸ナトリウムが完全に溶解するまで攪拌した。13.2 μ L の DMSO を、攪拌しながらポロキサマー／バルプロ酸ナトリウム溶液に滴加した。その後、24.3 μ L の CHIR99021 の DMSO 溶液を、攪拌しながらポロキサマー／バルプロ酸ナトリウム／DMSO 溶液に滴加した。得られた混合物を、澄明な黄色溶液が形成されるまで攪拌した。溶液に窒素を1分間吹き込み、その後、0.2 μ M PES メンブレンフィルター及び PTFE シリンジを使用して無菌濾過した。組成物は約 37 °C でゲルを形成する。

【0879】

10

実施例 7：難聴のインビボマウスモデル

SNHL マウスにおける CHIR99021 及びバルプロ酸 (VPA) の聴力に対する効果を調べた。マウスを 8~16 kHz のオクターブバンドの騒音に ≥ 116 dB にて 2 時間曝露させる確立された方法 (Wang et al., 2002) を使用して、10 週齢の CBA/CaJ マウスを難聴にした。このモデルでは、直後の広範な有毛細胞の消失を引き起こすだけではなく、側壁、支持細胞、及びラセン神経節等の他の構造にも損傷を引き起こすことが示され、そのすべてが、可能な聴力回復の程度を制限し得る (Wang et al., 2002)。回復のベースラインを確立するため、騒音を与えてから 24 時間後の蝸牛の約 80% に及ぶ周波数についてトーンバースト刺激を使用して聴性脳幹反応 (ABR) を取得した。動物に、ABR の 24 時間後に 1 回投与した。歪成分耳音響放射 (DPOAE) は、処置後の閾値が DPOAE の検出レベルを上回ることから、日常的な分析は行わなかった。標準的な臨床での中耳注入手法を模倣する、引き伸ばしたガラスピペットを使用した中耳への鼓室内注入により CHIR99021 及び VPA を局部送達した。送達ビヒクルは、薬物を内耳内に送達して蝸牛内に拡散させるために熱可逆性ポロキサマーゲルを使用した以前の研究 (Salt et al., 2011; Wang et al., 2009) から一部を修正した。以前の研究に記載されている蝸牛窓膜を介した薬物移行のグラジエント (Plontke et al., 2008) を考慮して、CHIR99021 及び VPA の用量を、インビトロでの活性濃度より数百倍高く調製した。具体的には、87.6 mg/mL の NaVPA (527 mM) と 1.39 mg/mL の CHIR99021 (約 3 mM) とを含有する 10 μ L の組成物をマウスに投与した。確立された技術 (Hirose et al., 2014) を使用して、7 匹の動物から外リンパを採取し、質量分析を使用して分析し、蝸牛内への CHIR99021 及び VPA の移行を決定した。0.5 時間以内に、CHIR99021 は $3.5 \mu\text{M} \pm 1.5 \mu\text{M}$ で検出され、VPA は $310.3 \mu\text{M} \pm 51.8 \mu\text{M}$ で検出された。したがって、インビトロでの Lgr5+ の細胞アッセイで活性であった濃度が、鼓室内注入を使用して蝸牛内で達成された。

20

30

【0880】

この騒音による損傷モデルを使用した急速な HC 死に関する以前の報告 (Wang et al., 2002) と一致して、注入前 (損傷の 24 時間後) に観察された HC 総数は、ビヒクル注入動物で 5 週間目に観察された HC 数 (データ図示せず、 $n=6$ 、 $p=0.11$) と大差はなかった。これは、出生後の哺乳類では自発的な有毛細胞再生はないことを示す先の研究 (Cox et al., 2014; Bramhall et al., 2014) を支持している。注入の 5 週間後、CHIR99021/VPA を投与された動物は、ビヒクル注入動物と比べて 5 kHz、10 kHz、20 kHz ($p<0.0001$)、及び 28.3 kHz ($p<0.05$) において ABR の絶対的閾値の大幅な低下を示した (図 1)。損傷後から 5 週間目までの平均閾値の変化は、処置動物で試験した全周波数を通して大幅に大きく、中には最高で 35 dB の閾値回復を示すものがあった (図 1)。

40

【0881】

モルモットにおける低または等張の被験組成物の試験

50

試験では、体重400～600gの有色、NIH系統のモルモットを使用した。実験は、Institutional Animal Care and Use Committee of Washington Universityにより承認された実施計画書20180054に基づいて実施された。動物の使用は、United States Department of Agriculture及びNational Institutes of Healthの実験動物の取り扱い及び使用に関するガイドラインに従った方針に従った。

【0882】

標準的な臨床での中耳注入手法を模倣する、引き伸ばしたガラスピペットを使用した中耳への鼓室内注入により、動物に20mlまたは50mlの被験組成物を投与した。すべての実験は非回復的手順として実施された。動物を100mg/kgのチオブタバルビタールナトリウム(Inactin, Sigma, St Louis, MO)で麻酔した。ポリエチレン製気管カニューレを挿入し、人工呼吸器を使用して0.8～1.2%イソフルラン含有酸素で動物を維持した。呼気終末CO₂レベルを人工呼吸器の1回換気量の調節により5%近くに維持した。心拍数及び酸素飽和度をモニターし、サーミスタ制御式電気毛布で深部体温を38℃に維持した。

10

【0883】

最終生理学的試験後に組織学分析をしたところ、CHIR99021+VPA処置動物では、ビヒクル処置動物と比べて総有毛細胞数(総HC)、内有毛細胞数(IHC)、及び外有毛細胞数(OHC)が増加していた((総HC=376.0±18.5、IHC=245.9±7.9、OHC=130.1±18.8; 平均±SE)対(総HC=259.3±29.0 [p<0.01]、IHC=188.6±16.5 [p<0.01]、OHC=75.3±12.4 [p<0.05])) (図2)。

20

【0884】

このインビボ試験では、騒音性難聴のマウスモデルにおいて、組成物の成分であるCHIR99021及びVPAは可聴閾を改善し、有毛細胞を回復させることが示された。

【0885】

実施例8：動物モデルにおいて、CHIR99021、NaVPA及びポロキサマーを含有する再構成した凍結乾燥被験組成物での処置は聴力改善をもたらす

NaVPA及びCHIR99021を含有する再構成した凍結乾燥組成物が難聴の治療を示すことを確認するため、動物有効性モデルにおける被験組成物(実施例9)及びNaVPA+CHIR99021の効果を評価した。

30

【0886】

方法：

騒音曝露

10週齢のCBA/CaJマウスを完全に覚醒している状態で8～16kHzのオクターブバンドの騒音に120dB SPLにて2時間曝露した。Industrial Acousticsの二重壁防音室で騒音曝露を実施した。2つの30×19×13cmの天井部が開いた残響プラスチック製の囲いのそれぞれに、2匹のマウスを別々のコンパートメントに隔離して入れ、それを底が指数ホーン(Selenium Corneta HM4750-SLF)の28cm下になる位置に吊した。カスタムのLabviewルーチンを使用してデジタル処理で騒音を生成し、その後、TDT RZ6をCrown電力増幅器と組み合わせて使用して提示した。Bruel & Kjaer Type 2203サウンドレベルメーターで音響レベルをリアルタイムでモニターし、特注ソフトウェアで追跡した。

40

【0887】

ABRの記録

動物を、ケタミンとキシラジンの混合物(80/15mg/kg、IP)で麻酔し、特注の頭部保定器にうつ伏せに置き、右耳のから7cm横に直接ES-1無響室用スピーカー(Tucker-Davis Technologies)を置いた。真皮下白金電極(

50

G r a s s) を、右耳介後部 (基準)、頭頂上 (活性)、及び背皮下 (接地) に留置した。直腸プローブを使用して体温をモニターし、D C 電流使用の保温パッド (F H C) を使用して 38℃ 近傍に維持した。持続時間が 5 m s のトーンバースト ($0.5 \text{ m s } \cos^2 R / F$) を A B R の I 波が視覚的に識別できなくなるまで、5 d B を最小間隔に使用して強度を下げながら 20 / s で 500 ~ 1000 回与えた。その後、反応が再現するまで刺激レベルを増大させた。記録には B i o s i g 32 及び T D T ハードウェアを用いた。曝露後 24 時間及び 5 週間の 5 k H z、10 k H z、20 k H z、28.3 k H z、及び 40 k H z における A B R 閾値は、実験的治療について盲検化された操作者により取得された。A B R をプロットし、標準誤差を用いて報告した。24 時間から 5 週間までの群内及び群間の比較は、両側 t 検定を使用して比較した。

10

【0888】

鼓室内注入

騒音曝露 24 時間後の A B R 試験後に鼓室内注入を実施した。粘度を抑えて、シリンジ充填とピペットを介した注入を可能にするため、治療用組成物を低温で維持した。エバンスブルー添加冷ポロキサマー 407 に溶解させた、分配量 1 m l の組成物、分配量 1 m l の治療剤を、34 c m のポリエチレンプラスチック管を取り付けた使い捨て 1 m l シリンジに吸い上げた。管を、1.5 m m O D ガラス製マイクロキャピラリーチューブ (W P I) にぴったり合う大きさにし、特注ピペットプレーで先端を細く引き伸ばし、40 ~ 60 μ m の先端径に合わせてピンセットで折った。アセンブリを使用時まで暗所で 4℃ にて保存した。使用直前、引き伸ばしたピペットをマイクロポジショナーに取り付けた。マウスにケタミン / キシラジン (80 / 15 m g / k g) を注入し、特注の頭部保定器に仰向けに位置させた。操作上の範囲において、右耳介基部の軟骨の輪を腹側側で無血切開することによりわずかに拡張させ、開創鉤及びピンセットを使用して耳介全体が見えるようにした。その後、ポジショナーとチューブのアセンブリを使用して、ピペットがちょうど入る程度の穴を鼓膜に 2 つ開けた。1 つ目の穴は通気孔として使用し、鼓膜臍のすぐ前側に開けた。侵入孔では、ピペットを鼓膜の後縁、キヌタ骨のちょうど腹側 (弛緩部) へ向ける。ピペットを留置し、シリンジを押して、余剰ポロキサマーが通気孔から流出し始めるまで後背側から前腹側へ向けて中耳にゆっくりと充填した。その後、局所リドカインを塗布して、マウスを加温ランプ下で回復させた。マウスは、24 時間以内に正常な活動レベルを示し、中耳の感染または外科による合併症はない。

20

30

【0889】

組織加工

全手順の終了時、ペントバルビタールを用いてマウスに深麻酔をかけ、4% パラホルムアルデヒド含有 0.1 M リン酸緩衝液で経心腔的に灌流した。その後、蝸牛を切除して同じ固定液に入れて 24 時間置き、その後、以降の加工用に 0.12 M E D T A ナトリウムに移して 4℃ で保管した。

【0890】

組織学的検査

E D T A ナトリウム内で 72 時間脱灰後、次に、コルチ器を組織学的解析用に切除する。蝸牛に透過処理を行い、ブロッキング溶液 (0.3% T r i t o n X - 100 及び 15% 熱非働化ロバ血清含有 P B S) 内で 1 時間ブロッキングし、希釈一次抗体含有ブロッキング溶液に 4℃ で一晚曝露した。その後、有毛細胞を検出するためコルチ器にミオシン V I I a についてイムノアッセイを行った。ミオシン V I I a に対する一次抗体 (P r o t e u s B i o s c i e n c e s、抗ウサギ、#25-6790) を 1:500 の希釈度で使用し、A l e x F l o u r 568 二次抗体を 1:500 の希釈度で使用した。I n v i t r o g e n を一次抗体検出用に 1:500 で希釈した。4,6-ジアミジノー-2-フェニルインドール (D A P I ; V e c t o r L a b o r a t o r i e s) で核を可視化した。

40

【0891】

図 5 は、N a V P A を低濃度で用いた N a V P A + C H I R 99021 溶液 (例えば、実

50

施例 6 を参照のこと。ただし、ポロキサマーは省略）の結果を示す。図 5 からわかるように、すべての周波数において閾値の大幅な改善が見られる。

【0892】

図 4 は、NaVPA を等張濃度で用いた NaVPA + CHIR99021 溶液（例えば、実施例 6 を参照のこと。ただし、ポロキサマーは省略）の結果を示す。図 4 からわかるように、すべての周波数において閾値の大幅な改善が見られる。

【0893】

図 3 は、再構成した被験組成物（例えば、実施例 10 を参照のこと）の結果を示す。図 3 からわかるように、20 kHz 及び 28.3 kHz において閾値の大幅な改善が見られる。これは、NaVPA、CHIR99021 及びポロキサマー 407 を含む凍結乾燥組成物を再構成することは、聴力改善に対するその効果が NaVPA と CHIR99021 を溶液として投与する場合と同様であることから、NaVPA と CHIR99021 を投与するための実行可能な戦略であることを立証している。

【0894】

実施例 9：増大レベルの CHIR99021 と NaVPA が蝸牛の外リンパで観察される NaVPA の薬物動態（図 6）。

【0895】

組成物内で浸透圧に対する NaVPA の寄与を説明するため、異なる濃度の CHIR99021 及び NaVPA を、浸透圧を調節するために NaCl を含む場合と含まない場合で試験した。蝸牛窓への組成物適用から 3 時間後、蝸牛の長さに沿った NaVPA の全体的な濃度を検討するため、蝸牛の外リンパを先端部から基部に向かって順に採取したが、ここで、試料 1 は先端部の最端であり、以降の試料ごとに基部に近くなり、5 番目の試料が基部の最端と見なされる。5 番目以降の試料はすべて脳脊髄液である。図 6 で線（4）により表されている低 NaVPA（14.4 mg/ml）の高浸透圧組成物（NaCl 添加による）では、NaVPA が蝸牛にはほとんど移行していないこと、及び NaVPA は薬物適用部位の近傍（基部）にしか存在していないことを示している。図 6 で線（3）により表されている NaVPA のレベルがより高い（88.6 mg/ml）高浸透圧製剤は、蝸牛よりさらに先に移行した NaVPA の薬物移行増大を示している。NaVPA 濃度を約 1.5 倍高く（約 130 mg/ml）増大させることにより、驚くべきことに、蝸牛内での NaVPA 濃度の約 10 倍増を示し、蝸牛の長さによって分布が増加する（図 6 の線（2）及び（1））。この実施例での被験組成物は P407 を約 15.5 w/v % で含有しており（例えば、表 34 を参照のこと）、実施例 10 の方法に従って作製することができる。

【0896】

CHIR99021（CHIR）の薬物動態（図 7）。

【0897】

組成物内で浸透圧に対する NaVPA の寄与を説明するため、異なる濃度の CHIR99021 及び NaVPA を、浸透圧を調節するために NaCl を含む場合と含まない場合で試験した。蝸牛窓への組成物適用から 3 時間後、蝸牛の長さに沿った全体的な濃度を検討するため、蝸牛の外リンパを先端部から順に採取したが、ここで、試料 1 は先端部の最端であり、以降の試料ごとに基部に近くなり、5 番目の試料が基部の最端と見なされる。5 番目以降の試料はすべて脳脊髄液である。図 7 で線（5）により表されている、製剤からの NaVPA の完全除去では、蝸牛への CHIR99021 の移行が低いことを示している。図 7 で線（6）により表されている低 NaVPA（14.4 mg/ml）の高浸透圧製剤（NaCl 添加による）では同様に、蝸牛に移行する CHIR99021 が低濃度であることを示しており、先端部まで移行していなかった。図 7 で線（4）により表されている、NaVPA を完全に除去して浸透圧を NaCl（24 mg/ml）で調節したものは、CHIR99021 の移行が低いことを示している。

【0898】

図 7 で線（3）により表されている、NaVPA のレベルがより高い（88.6 mg/ml）

l) 高浸透圧製剤は、蝸牛よりさらに先にまで移行したCHIR99021の薬物移行増大を示している。組成物中のNaVPAの濃度を約1.5倍増大させることにより(約130mg/ml)(図7の線(1)及び(2))、CHIR99021の移行は同様ではあるがNaVPAが88.6mg/mlの組成物(線(3))と比較してわずかに良好であることを示す。これらのデータは、特定の閾値において(約130mg/mlでのNaVPAが最適である)、NaVPAは、蝸牛へのCHIR99021の移行を4~14倍の範囲で驚くほど促進することを示唆している。この実施例での被験組成物はP407を約15.5w/v%で含有しており(例えば、表34を参照のこと)、実施例10の方法に従って作製することができる。

【0899】

実施例10：注射用のCHIR99021、バルプロ酸ナトリウム、ポロキサマー407、及びDMSOの組成物(被験組成物)の調製及び凍結乾燥(GMP)。

ステップ1：6453gの注射用水(WFI)を、20Lのジャケット付き製剤容器に加えた。ジャケット付き容器アセンブリを使用して水の温度を2~4℃に管理した。1322gのP407を冷水に少しずつ加え、その間、初期混合のためオーバーヘッドスターラーを使用して溶液を300rpmで攪拌した(混合中の泡沫形成がないよう速度を調節した)。P407含有水の温度は、このステップでは温度管理は重要ではないが実際の配合ステップ中に溶液が確実に自由流動するよう、低温に維持された。その後、P407の保存液は、被験組成物を配合する次ステップで使用した。

【0900】

ステップ2：709gの固体バルプロ酸ナトリウムを秤量して、上記ステップ1で得たP407水溶液に少量ずつ加え、その間、溶液温度を2~8℃に維持し、オーバーヘッドスターラーを使用して溶液を連続的に攪拌した。混合中の泡沫形成がないよう混合速度を調節した。ジャケット付き容器の温度を15℃に設定して必要な溶液温度を達成した。混合は60分で完了した。

【0901】

ステップ3：26.3gのCHIR99021を秤量し、ラベルを付けた清浄なガラス容器に入った予熱済み(32~35℃)の407gのDMSOに加えた。溶液を磁気攪拌プレートと攪拌子を使用して攪拌し、澄明な溶液が得られるまで最大で60分混合した。NaVPA-P407の水溶液の温度を約15~20℃に維持しながら、これにCHIR99021のDMSO溶液を蠕動ポンプを約10g/分で使用してゆっくりと加えた。

【0902】

ステップ4：次いで、ステップ4で得た澄明な溶液を、8917.4gのWFIを2~8℃で加えて希釈し、その間、容器内の溶液の温度を20℃で維持した。希釈した溶液に窒素ガスを1~2分間吹き込んだ。

【0903】

ステップ5：希釈溶液を、無菌条件下、ポリエーテルスルホン(PES)メンブレン使用の標準Sartopore(登録商標)2カプセルフィルター(孔径0.2µm、1000cm²)を使用して濾過した。

【0904】

ステップ6：ガラスバイアルに個々の用量を充填する：トレイに乗せた無菌ガラスバイアル及び無菌栓を無菌環境に移した。それぞれの5mLガラスバイアルに、無菌ポロキサマー407、バルプロ酸ナトリウム、及びCHIR99021の溶液の2.2グラムを個々の用量として分注した。充填機を使用して分注を実施した。その後、栓を各バイアルの首に無菌的に半挿入した。組成物は約37℃でゲルを形成する。

【0905】

ステップ1から6までは完了に約12時間要する。

【0906】

ステップ7：ポロキサマー407、バルプロ酸ナトリウム、CHIR99021、及びDMSOの溶液の凍結乾燥：トレイに乗せた充填済みガラスバイアルを無菌環境で凍結乾燥

10

20

30

40

50

機内に置いた。凍結乾燥機内の温度を -45°C までゆっくりと下げ($0.5^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で)、その後、 -45°C で3時間保持した。凍結乾燥機に 80mTorr の真空を適用した。その後、温度を -30°C までゆっくりと($0.5^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で)上げた後、 80mTorr の真空下で -30°C にて15時間保持した。その後、温度を 15°C までゆっくりと($0.5^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で)上げた。温度を 80mTorr の真空下で 15°C にて20時間保持した。サイクル終了時、窒素下及び真空下でガラスバイアルに打栓し、その後、凍結乾燥機に窒素を再充填しつつ真空を完全に解放した。ガラスバイアルを凍結乾燥機から取り出し、無菌環境でキャップを付けて巻締めした。ケーキ状被験組成物の個々の用量が入った 5mL ガラスバイアルは、使用時まで -20°C で保管され得る。

【0907】

10

凍結乾燥サイクルの留意事項：ステップ6の後の有用な凍結乾燥生成物の形成では、乾燥工程中使用される好適な温度及び好適な真空（例えば、ステップ7を参照のこと）で構成される適切な凍結乾燥サイクルを使用することが重要である。適切な凍結乾燥サイクルを使用しない場合、乾燥物は平坦なシート状になり得る（例えば、図8を参照のこと）。図9において見える平坦なシートは、サンプルバイアルの「湿潤」被験組成物（すなわち、ステップ6で得られた生成物）を液体窒素で凍結することにより生成されたものである。試料をその後、 400mTorr の真空下で室温にて乾燥させて凍結乾燥した。上記ステップ7で概説されているような適切な凍結乾燥サイクルを使用して生成された被験組成物により、図9に示すような凍結乾燥ケーキが生成される。

【0908】

20

実施例11：配合順序

実施例において被験組成物の成分を加える（すなわち、配合する）順序を検討した（表26を参照のこと）。

【0909】

表26は、CHIR99021を、被験組成物製造の異なる段階で加えた場合の結果を示す。

【0910】

30

40

50

【表 3 1 - 1】

表 2 6 : 被験組成物中の成分の添加順序

添加 順序	上記実施例に 記載の好まし い手法	理論実施例 1	理論実施例 2	理論実施例 3	理論実施例 4	理論実施例 5	代替手法
1	ポロキシマー	水	ポロキシマー	ポロキシマー	ポロキシマー	ポロキシマー	ポロキシマー
2	水	NaVPA	NaVPA	水	CHIR99021含有DMSO (溶解済み)	NaVPA	水
3	NaVPA	ポロキシマー	水	CHIR99021含有DMSO (溶解済み)	水	CHIR99021	NaVPA
4	CHIR99021含有DMSO (溶解済み)	CHIR99021含有DMSO (溶解済み)	CHIR99021含有DMSO (溶解済み)	NaVPA	NaVPA	DMSO	DMSO
5						水	CHIR99021
結果	澄明な組成物	理論上の結果：最も可能性の高い澄明な組成物（好ましい手法に対する認識される追加の有益性はない）。ポロ	理論上の結果：最も可能性の高い澄明な組成物（好ましい手法に対する認識される追加の有益性	理論上の結果：最も可能性の高い澄明な組成物。ただし、CHIR99021が溶液状にある時間が長くなり、分解の可能性が生じることから、あま	各成分の溶解度に基づく不溶性混合物。	各成分の溶解度に基づく不溶性混合物。	不溶性混合物

【0 9 1 1】

10

20

30

40

50

【表 3 1 - 2】

		10
理想的ではない。 ポロキサマーの溶解 には現行手法よりさ らに時間がかかると 思われる。		20
はない。		
キサマーの溶解 には現行手法よ りさらに時間がか かると思われる。		30
		40

【0912】

許容される組成物の場合、CHIR99021保存液は、CHIR99021の溶解度が、DMSO等の極性溶媒を除くほぼすべての有機溶媒で非常にわずかであったため、DMSO中に所与の濃度で調製した。配合の順序での最初のステップは、事前秤量した固体バルプロ酸ナトリウムをP407保存水溶液に氷上で加えることであった。P407溶液の温度は、液体の自由流動状態にあるこの熱可逆性ポリマーの粘度を保つためには重要である。澄明な溶液が得られた後、CHIR99021-DMSO保存液をNaVPA-P407の水溶液にゆっくりと加えた。溶液からのCHIR99021の沈殿を回避するためにCHIR99021-DMSOをゆっくりと加えることが必要であった。CHIR99

021が溶液状にある時間を最小限に抑えるため、NaVPAが溶解してからCHIR99021-DMSO保存液を加える。被験組成物の場合、配合は12時間で完了させなければならない、それを超えるとCHIR99021が溶液中で沈殿し得るということが立証されている。CHIR99021はまた、溶液で長期間経過後に分解し始める。

【0913】

実施例12：再構成液／希釈液の調製

水とDMSOの希釈液の調製：ステップ1：15Lのジャケット付き容器に、注射用水（WFI）（9547g）を加えた。別の1L容器にDMSO（653g）を秤量した。DMSOを容器中のWFIに雰囲気温度（約20℃）で4～6分かけてゆっくりと加えた。磁気攪拌プレートと攪拌子を使用して、溶液の泡沫形成または飛沫形成を回避しつつ溶液を連続的に15～20分間混合した。澄明な溶液に窒素ガスを8～10分間吹き込んだ。

10

【0914】

ステップ2：次いで、吹き込みされた溶液を、無菌条件下、PESメンブレン使用の標準Sartopore（登録商標）2カプセルフィルター（孔径0.2μm、1000cm²）を使用して無菌濾過した。

【0915】

ステップ3：濾過した溶液を3mL無菌ガラスバイアルに無菌的に充填し、テフロンを塗った無菌ゴム栓を使用して打栓してアルミニウムシールで巻き締め密封し、無菌希釈液を得た。

【0916】

20

希釈液は、以下の再構成手順においてに使用することができる。

【0917】

凍結乾燥被験組成物（CHIR99021、NaVPA及びポロキサマー）：

【0918】

0.85mLの希釈液1＋凍結乾燥ケーキ。シリンジを使用して、0.85mLを被験組成物の凍結乾燥ケーキに加え、冷蔵庫または氷浴（2～8℃）で20分間、または澄明な溶液が形成されるまで休ませる。ケーキの希釈液への溶解を助けるため、冷蔵庫保管中（または氷浴中）に容器の外部を静かに軽くたたくことが必要な場合がある。組成物の分解を回避するため、攪拌及び／またはボルテックスを最小限に抑える。

【0919】

30

プラセボ組成物：

【0920】

0.95mLの希釈液1＋プラセボケーキ：シリンジを使用して、希釈液をプラセボケーキに加え、冷蔵庫または氷浴（2～8℃）で60分間、または澄明な溶液が形成されるまで休ませる。ケーキの希釈液への溶解を助けるため、冷蔵庫保管中（または氷浴中）に容器の外部を静かに軽くたたくことが必要な場合がある。組成物の分解を回避するため、攪拌及び／またはボルテックスを最小限に抑える。

【0921】

実施例13：非凍結乾燥組成物の安定性対凍結乾燥組成物の安定性

「湿潤」被験組成物（すなわち、非凍結乾燥組成物－実施例10、ステップ1～6を参照のこと）は、冷蔵条件（2～8℃）下で保管した場合に安定性に乏しい。対照的に、凍結乾燥組成物（実施例10、ステップ1～7を参照のこと）は、冷蔵条件で6か月間、-20℃で2年間保管した場合の安定性について試験されているが、安定を維持している。（注意：「湿潤」被験組成物は-20℃で凍結し、被験組成物に悪影響を及ぼすことはないため、凍結組成物の安定性は試験しなかった）。

40

【0922】

非凍結乾燥被験組成物の安定性（配合直後の溶液であるロットNBK29-75を使用）

【0923】

被験組成物を用事配合（実施例10のステップ1～6を参照のこと）して冷蔵庫で保管し、NaVPA及びCHIR99021の含有量及び外観について0時間、5時間、24時

50

間、48時間、54時間、120時間の時間間隔で試験した。結果については図10及び図11を参照のこと。

【0924】

図10及び図11からわかるように、CHIR99021のアッセイレベルは、その初期レベルから経時的に低下したが、NaVPAのアッセイレベルはこの時間にわたり一定を維持していた。被験組成物の溶液では、沈殿物が形成され、24～48時間の間に溶液が白濁し、次いで、冷蔵条件下での溶液保管から120時間後に沈殿物が形成された。したがって、「湿潤」被験組成物のCHIR99021及びNaVPAは、保管中は安定ではない。

【0925】

再構成組成物の安定性データ

【0926】

凍結乾燥被験組成物を0.85mLの希釈液で冷蔵下、約30分間再構成した。再構成溶液を冷蔵庫で保管し、NaVPA及びCHIR99021の薬物含有量及び外観について0時間、1時間、2時間、6時間、8時間、及び24時間の時間間隔で試験した。

【0927】

ポリプロピレンシリンジ内に保管され、冷蔵に保たれた再構成被験組成物内のNaVPA及びCHIR99021のアッセイレベルは、図12に示すように、6時間は初期レベルで安定を維持していた。8～24時間の間に、CHIR99021のアッセイレベルはその初期レベルから37%低下したが、NaVPAのアッセイレベルはこの時間にわたり一定を維持していた。

【0928】

凍結乾燥被験組成物（実施例10、ステップ1～7を参照のこと）の安定性データ。

【0929】

凍結乾燥被験組成物を保管安定性について試験した。凍結乾燥組成物をゴム栓及び巻き締めシールをしたガラス容器に冷蔵下で6か月間及び-20℃で24か月間保管した。下記表27に示される各時間間隔において、凍結乾燥被験組成物を薬物含有量について試験した。凍結乾燥被験組成物は、以下に示すように、冷蔵下で少なくとも6か月間及び-20℃で24か月間は安定を維持する（分解の徴候がない）ことが認められる。

【0930】

10

20

30

40

50

【表 3 2】

表 2 7 : GMP 用 ロット B 1 7 0 3 0 0 1 8 の凍結乾燥組成物安定性データ。

時点 (月)	保管条件	アッセイ N a V P A	アッセイ C H I R 9 9 0 2 1
0	出荷	1 0 0 %	1 0 3 %
1	冷蔵	1 0 0 %	1 0 5 %
2	冷蔵	1 0 0 %	1 0 5 %
3	冷蔵	1 0 0 %	1 0 4 %
6	冷蔵	9 9 %	1 0 2 %
1	− 2 0	1 0 1 %	1 0 7 %
2	− 2 0	1 0 0 %	1 0 7 %
3	− 2 0	1 0 0 %	1 0 4 %
6	− 2 0	1 0 0 %	1 0 3 %
9	− 2 0	9 9 %	1 0 2 %
1 2	− 2 0	9 9 %	9 9 %
1 8	− 2 0	1 0 1 %	1 0 0 %
2 4	− 2 0	9 8 %	1 0 0 %

10

20

【0 9 3 1】

実施例 1 4 : 凍結乾燥ポロキサマーの再構成時間短縮。

凍結乾燥被験組成物を実施例 2 及び 3 に従って調製した。凍結乾燥 P 4 0 7 を実施例 2 及び 3 に従って調製したが、N a V P A 及び C H I R 9 9 0 2 1 を加えるステップは省略した。粉末 P 4 0 7 (すなわち、非凍結乾燥のもの) は B A S F から入手可能である。

【0 9 3 2】

A) : 凍結乾燥被験組成物の再構成時間と凍結乾燥ポロキサマーの再構成時間と非凍結乾燥ポロキサマー粉末の溶解時間の比較。

凍結乾燥 P 4 0 7 (プラセボ) 及び粉末 P 4 0 7 の再構成は、バイアルに入った 8 5 0 μ L の希釈液 (希釈液の調製例については上記を参照のこと) を使用して行った。試料は有効濃度が P 4 0 7 は 1 6 . 1 %、D M S O は 5 . 4 % であった。

30

【0 9 3 3】

表 E は、8 5 0 μ L の希釈液を使用した再構成時間 (または粉末状 P 4 0 7 の場合は溶解時間) を示す。

【0 9 3 4】

【表 3 3】

表 E

以下として P 4 0 7 を添加	8 5 0 μ L の希釈液を使用した再構成時間
凍結乾燥被験組成物 (実施例 2 及び 3)	2 0 分
凍結乾燥 P 4 0 7	1 時間
粉末 P 4 0 7	1 時間

40

【0 9 3 5】

凍結乾燥被験組成物は、希釈液添加から 2 0 分以内に再構成する。同等量の希釈液への凍結乾燥 P 4 0 7 の再構成時間または P 4 0 7 粉末の溶解時間は 1 時間であることがわかつ

50

た。いかなる特定の理論にも束縛されることは望まないが、有機酸の塩により凍結乾燥ポロキサマーの再構成時間が短縮すると考えられる。

【0936】

詳細B)：有機酸の塩（バルプロ酸ナトリウム等）及び他の塩が凍結乾燥ポロキサマーの再構成時間に与える影響。

被験組成物は、ポロキサマー（P407）濃度が16.15w/v%、バルプロ酸ナトリウム濃度が533.25mMである。したがって、バルプロ酸ナトリウム以外の塩が再構成時間に与える影響を探索するため、16.15%の濃度のポロキサマー溶液単独のもの、または塩（例えば、無機塩または有機酸塩）を533.25mMの濃度にて含むものを凍結乾燥させた。その後、凍結乾燥した材料を、再構成用希釈液（6.4重量%のDMSO水溶液）を使用するかまたは水で再構成した。結果を表28に示す。

10

【0937】

【表34】

表28

加えた塩	15mlの溶液に加えた塩(g)	濃度 (mM)	再構成時間 (分)	
			水を使用	水+DMSO
16.15w/v%のP407（無塩）	対照		102	90
被験組成物（すなわち、NaVPA）	対照	533.25	20	20
バルプロ酸ナトリウム	1.329g	533.25	20	25
2-（プロパー2-イン-1-イル）オクタン酸ナトリウム	1.634g	533.25	4	4
バルプロ酸マグネシウム	2.485g	533.25	14	14
塩化ナトリウム	0.468g	533.25	150	150
リン酸カリウム	1.392g	533.25	180分終了時に溶解していない	
塩化カルシウム	0.888g	533.25	180分終了時に栓が残っている	
塩化マグネシウム	0.762g	533.25	180	180
塩化カリウム	0.597g	533.25	180	168
炭酸水素ナトリウム	0.670g	533.25	180分終了時に溶解していない	

20

30

【0938】

凍結乾燥ポロキサマーの再構成時間は、バルプロ酸ナトリウム、ジバルプロ酸マグネシウム（バルプロ酸マグネシウム）、2-（プロパー2-イン-1-イル）オクタン酸ナトリウム（2-ヘキシル-4-ペンチン酸のナトリウム塩とも呼ばれる）等の有機酸塩の添加により大きく改善して、4～20分であることがわかる。バルプロ酸ナトリウム（NaVPA）、ジバルプロ酸マグネシウム、及び2-（プロパー2-イン-1-イル）オクタン酸ナトリウム等の有機酸塩が凍結乾燥ポロキサマーの再構成時間の改善に最も大きな影響を与えたことがわかる。凍結乾燥ポロキサマーの再構成速度の順は、おおよそで（ポロキサマー+有機酸塩）>ポロキサマー単独>（ポロキサマー+無機酸塩）という順序である。

40

【0939】

50

実施例 15 A：ポロキサマー 407（P407）の精製

ポロキサマー 407 の精製とは、残留する、単量体及び二量体等の鎖が短めのポリマーの除去を指し、そのため、より一貫したゲル化特性が提供される。P407 を、公開されている手法の A. Fakhari, M Corcoran, A Schwarz, Thermogelling Properties of Purified Poloxamer 407, Heliyon (2017), 3 (8), e00390 に従って精製した。別段記述されない限り、未精製 P407 は、どの精製法も実施されていないことを意味する。対照的に、精製とは、何らかの形の精製方法が実施されていることを意味する。ほとんどの場合、未精製 P407 はサプライヤーから直接入手される材料であり、それ以上何の操作もせずに使用される。

10

【0940】

ポロキサマー 407 は、2 種類の HPLC 法、すなわち、RPLC-CAD（コロナ荷電化粒子検出器を用いる逆相液体クロマトグラフィー）及び SEC-CAD（同じコロナ荷電化粒子検出器を用いるサイズ排除クロマトグラフィー）を使用して特徴付けが行われた。ポロキサマー 407 は発色団を有しておらず、そのため従来の紫外（UV）検出器では検出不可能である。CAD 検出器は、質量分析計の検出器と同様の方法で機能する質量高感度検出器である。

【0941】

サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）

【0942】

サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）を使用して分子の大きさ（流体力学的半径）に基づいて成分を分離し、その後、CAD を用いた検出によりポロキサマー 407 の特徴付けを行った。そのようにすることで、より大きい分子はより小さい分子よりも先に溶離する。P407 は、残留するブロック及びジブロックポリマー不純物を含み得、それらはこの方法により分離及び検出される。ポロキサマー 407 の特徴付けのための SEC 法を表 29 に詳述する。この方法で決定されるピーク面積の百分率は代表的質量パーセントである。試験したすべてのポロキサマー 407 ロットは、図 13～15 に示すように、所望 MW のピーク（トリブロック共重合体）と低 MW のピーク（PEO ブロック及び PEO-PPG ジブロックの不純物と考えられる）を持つ二峰性分布を示す。P407 のバッチの中には、主ピークの前に溶離する HMW ショルダーを示すものもある。

20

30

【0943】

両 HPLC 法の分析条件は以下のとおりである。

【0944】

40

50

【表 3 5】

表 2 9 : P 4 0 7 の特徴付けのための SEC-CAD 法

パラメータ	値
カラム	Yarra SEC-2000、3 mm、 孔径 145 Å、4.6 × 300 mm、ガードカラム付
カラム温度	30 °C
コロナ CAD で検出	35 °C、検出力関数 = 1.70、データ = 10 / 秒
流速	0.4 mL / 分
移動相 A	ACN : H ₂ O : ギ酸 = 90 : 10 : 0.05
アイソクラティック	100 % の A で 15 分
総分析時間	15.00 分
注入量	5 mL

10

【0945】

20

ポロキサマー 407 のバッチ内部には、高分子量 (HMW) と低分子量 (LMW) の両方の不純物がある (図 13 ~ 15 を参照のこと)。解析により、P 407 のバッチ内部には、HMW 不純物よりも LMW 不純物のほうが多いことが示された (図 13 ~ 15 を参照のこと)。1,450 Da ~ 35,000 Da の範囲のポリエチレングリコール標準を使用して 6 点の分子量校正曲線を作成した (図 16 を参照のこと)。PEG 標準は、ポリエチレングリコール Easivial (2 mL)、Agilent、部品番号 PL2070-0201 である。HMW 画分は、PEG 標準に対して 17,350 Da 超の分子量に相当する。所望 MW 画分は、PEG 標準に対して 7,250 ~ 17,350 Da で溶離する成分に相当する。LMW 画分は、PEG 標準に対して 7,250 Da 未満の分子量に相当する。

30

【0946】

ポロキサマー 407 のロットの SEC-CAD 分析を以下の表にまとめている (ピーク面積 (%) は代表的質量パーセントである)。使用した精製工程では、HMW 不純物の除去及び LMW 不純物量の減少が示され、精製ロットにおいて所望 MW 種が高い割合でもたらされる。

【0947】

40

50

【表 3 6】

表 3 0 : 精製ポロキサマーと市販製品の不純物の比較。

名称	HMW不 純物	所望MW	LMW不純 物
精製ポロキサマー 0 1 3 - 1 8 0 (開始ロット GNA 1 7 5 2 1 C)	0 . 0 %	9 1 . 8 %	8 . 2 %
BASF 5 0 4 2 4 5 9 2、ロット GNA 1 7 5 2 1 C	0 . 0 %	7 9 . 6 %	2 0 . 4 %
BASF 5 0 4 2 4 5 9 2、ロット GNA 1 7 8 2 2 C	0 . 2 %	8 1 . 3 %	1 8 . 5 %
Spectrum P 1 1 6 6、ロット 2 E J 0 2 0 6	0 . 3 %	7 6 . 9 %	2 2 . 8 %
BASF 5 0 2 5 9 5 3 1、ロット WPY J 5 9 5 B	0 . 1 %	7 6 . 1 %	2 3 . 8 %

10

20

【0 9 4 8】

M_p (ピーク分子量)、M_n (数平均分子量)、M_w (重量平均分子量)、及び PDI (多分散指数、 $Pd = Mw / Mn$) を、精製及び未精製の P 4 0 7 ロットについて PEG 校正標準と比べて計算した。ロット 0 1 3 - 1 8 0 は、液液抽出法で精製したポロキサマーである。

【0 9 4 9】

【表 3 7】

表 X B a : 未精製 P 4 0 7 及び精製 P 4 0 7 の M_n、M_w 及び PDI

試料	M _n (数平均分 子量、D a) *	M _w (重量平均 分子量、D a) *	PDI (多分 散指数)
BASF 5 0 4 2 4 5 9 2、ロット GNA 1 7 8 2 2 C	1 0 6 3 8	1 1 5 6 1	1 . 0 9
内部の精製ロット 0 1 3 - 1 8 0	1 1 2 7 7	1 1 7 8 7	1 . 0 5
内部の精製ロット NBK 2 9 - 8 1	1 1 1 7 0	1 1 8 0 1	1 . 0 6

30

40

* PEG 標準に対する分子量

【0 9 5 0】

50

【表 38】

表 X B b : 未精製 P 4 0 7 及び精製 P 4 0 7 の M p

試料	M p ピーク 1 (分子量、所望 MW ピークの極大、D a) *	M p ピーク 2 (分子量、L MW ピークの極大、D a) *
B A S F 5 0 4 2 4 5 9 2、ロット G N A 1 7 8 2 2 C	1 2 2 9 9	5 0 1 0
内部の精製ロット 0 1 3 － 1 8 0	1 2 2 9 2	5 5 0 8
内部の精製ロット N B K 2 9 － 8 1	1 2 2 9 0	5 2 9 9

* P E G 標準に対する分子量

【0951】

未精製及び精製したポロキサマー 4 0 7 の累積分子量分布を図 1 7 に示す。精製により、L MW 不純物の減少がもたらされる。精製ポロキサマー 4 0 7 は L MW 不純物が質量基準で約 1 0 % 少ないことがわかる。

【0952】

逆相 H P L C (R P - H P L C)

【0953】

逆相 H P L C (R P - H P L C) を使用して疎水性に基づいて成分を分離し、その後、コロナ荷電化粒子検出器 (C A D) を用いた検出により、ポロキサマー 4 0 7 (P 4 0 7) 純度の特徴付けを行う。下表に詳述する R P - H P L C 法を使用して、低分子量 (L MW) 不純物等、P 4 0 7 の疎水性特性の特徴付けを行った。

【0954】

【表 3 9】

表 3 1 : P 4 0 7 の特徴付けのための R P - H P L C - C A D 法

パラメータ	値			
カラム	P h e n o m e n e x H y d r o - R P C 1 8、3. 5 mm、4. 6 × 5 0 mm、ガード カラム付			
カラム温度	4 0 °C			
コロナ C A D で検出	3 5 °C、検出力関数 = 1. 5 0、データ = 1 0 ／秒			
流速	1. 0 m L ／分			
移動相 A	脱イオン H 2 O			
移動相 B	アセトニトリル（L C - M S グレード）			
移動相 C	2 - プロパノール（L C - M S グレード）			
グラジエント条件	時間	A (%)	B (%)	C (%)
	0. 0 0	9 0	1 0	0
	3. 0 0	7 5	2 5	0
	2 5. 0 0	3 7. 5	1 2. 5	5 0
	3 3. 0 0	7. 5	2. 5	9 0
	3 4. 0 0	9 0	1 0	0
	3 7. 0 0	9 0	1 0	0
検出器に導入される溶媒組成をグラジエント実施中常に一定にするため逆 グラジエントを使用した				
総分析時間	3 7. 0 0 分			
注入量	1 0 m L			

【0 9 5 5】

R P - H P L C で作成されたクロマトグラムは図 1 8 を参照のこと。不純物は、クロマトグラム内で「ゾーン」に分けられる（図 1 9）。方法開発中に得られた実験結果に基づいて、ゾーン 1 及びゾーン 2 は L M W ブロック P E O に対応し、ゾーン 3 及びゾーン 4 はジブロック P E O - P P O に対応し、ゾーン 5 は所望のトリブロック P E O - P P O - P E O に対応するという仮説を立てた。ピーク面積の百分率は、ロット間比較用または精製モニタリング用の相対的基準として使用される。

【0 9 5 6】

前半に溶離するゾーンはより親水性であると予想され、後半に溶離するゾーンはより疎水性であると予想される。さらに、低分子量のポリマーは、同じ組成物の高分子量ポリマーよりも保持時間が短くなる。ポロキサマー 4 0 7 のいくつかのロットのピーク面積百分率を下表に示す。ロット 0 1 3 - 1 8 0 は液液抽出法で精製したポロキサマーであるが、それ以外の表中掲載ロットはすべて未修飾であり、サプライヤーから受領した状態のまま分析した。

【0 9 5 7】

10

20

30

40

50

【表 40】

表 32：ポロキサマー 407 の異なるロットの RP-HPLC によるゾーンごとピーク面積百分率

ゾーン	未精製 P 407 (ロット GNA 17521C)	精製 P 407 (013-180) (開始ロット GNA 17521C)
1	0.0%	0.0%
2	2.1%	0.0%
3	4.8%	0.3%
4	6.7%	3.4%
5 (所望 P 407)	86.4%	96.2%
合計	100.0	99.9

10

P 407 の精製は、LMW 不純物を除去する際に有効であることがわかる。

【0958】

20

実施例 15B：ポロキサマー 407 (P 407) 精製分析

3 ロットの精製ポロキサマー 407 を作製して分析した。ロットを同じ液液抽出方法 (A. Fakhari, M. Corcoran, A. Schwarz, Thermogelling Properties of Purified Poloxamer 407, Heliyon (2017), 3 (8), e00390) で精製した。ロットを SEC で (上記のように) 分析した。3 ロットは、ロット 013-180 (BASF 製ロット GNA 17521C)、ロット NBK 29-81 (BASF 製ロット GNA 17822C)、及びロット NBK 29-81A (BASF 製ロット GNA 17822C) である。

【0959】

30

40

50

【表 4 1】

表 ポロキサマー 407 ロットの SEC による特徴付け

名称	HMW不純物	所望MW	LMW不純物
BASF 5042459 2、ロットGNA17822 C	0.6%	79.4%	19.9%
BASF 5042459 2、ロットGNA17521 C	0.1%	77.6%	22.3%
BASF 5042459 2、ロットGNC22321 B	0.0%	80.4%	19.6%
BASF 5025953 1、ロットWPYJ595B	0.0%	74.9%	25.1%
Spectrum P116 6、ロット2EJ0206	0.2%	74.0%	25.8%
Spectrum P116 6、ロット2GD0159	0.3%	76.0%	23.7%
精製P407ロット013- 180	0.1%	90.2%	9.7%
精製P407ロットNBK2 9-81	0.7%	87.2%	12.1%
精製P407ロットNBK2 9-81A	0.6%	87.4%	12.0%

【0960】

ピーク面積百分率（質量パーセントとほぼ同等であると予想される）。PEO標準に対する分子量。精製により、ポリマー分布全体のMn及びMwの増大、及びPDIの全体的な低下がもたらされる。所望MW画分は精製で約10重量%変化する。LMW画分はMp、Mn、Mwのわずかな増大、及びPDIの低下を示し、これは、低分子量画分内で小さな分子が選択的に除去されていることを示している。

【0961】

表G（下記）は、P407ポリマー、所望MW画分、及びLMWLWM画分全体のMn、Mw、Mp及びPDIを示す。

【0962】

【表 4 2 - 1】

表 G : ポロキサマーのポリマー分布の比較

試料	全体のポリマー分布				所望MW画分				LMW画分			
	Mn (Da)	Mw (Da)	PD I	PD I	Mp (Da)	Mn (Da)	Mw (Da)	PD I	Mp (Da)	Mn (Da)	Mw (Da)	PD I
BASF 5042												
4592、ロットG	104	113	1.09	1.09	121	1175	119	1.02	499	491	506	1.03
NA17822C	41	95			56	5	76		2	6	7	
BASF 5042												
4592、ロットG	100	111	1.10	1.10	119	1160	118	1.02	490	475	495	1.04
NA17521C	95	10			39	6	18		2	5	6	
BASF 5042												
4592、ロットG	101	110	1.09	1.09	118	1146	116	1.02	478	482	498	1.03
NC22321B	64	41			67	7	64		8	9	1	
BASF 5025												
9531、ロットW	978	108	1.11	1.11	119	1143	116	1.02	505	483	500	1.04
PYJ595B	6	37			97	1	57		3	4	6	
Spectrum												
P1166、ロット	953	106	1.11	1.11	117	1117	113	1.02	486	467	489	1.05
2EJ0206	9	25			19	9	95		3	5	7	
Spectrum												
P1166、ロット	975	107	1.10	1.10	115	1120	114	1.02	486	473	492	1.04
2GD0159	3	65			16	7	15		3	0	8	
精製P407ロット	110	115	1.05	1.05	120	1165	118	1.02	538	534	544	1.02
013-180	63	71			81	2	55		3	2	0	
精製P407ロット	109	116	1.06	1.06	121	1172	119	1.02	526	521	532	1.02
NBK29-81	85	29			06	7	37		5	7	2	

【0963】

10

20

30

40

50

【表 4 2 - 2】

精製 P 4 0 7 ロット	1 0 9	1 1 6	1 .	1 2 1	1 1 7 1	1 1 9	1 .	5 2 6	5 2 4	5 3 4	1 . 0
N B K 2 9 - 8 1 A	6 7	0 0	0 6	3 0	1	2 5	0 2	1	1	0	2
P 1 8 8 W P Y J	6 7 2	6 9 6	1 .	6 8 8			N /	3 4 6			N /
5 4 0 B	3	5	0 4	4	N / A	N / A	A	7	N / A	N / A	A

所望 MW 画分は 6 . 7 ~ 7 . 8 分で溶離する画分に相当する。LMW 画分とは 7 . 8 分以上で溶離する部分を指し、HMW 画分とは 6 . 7 分以下で溶離する部分を指す。この分析では、6 . 7 分は 1 6 5 9 0 D a に相当し、7 . 8 分は 6 8 4 0 D a に相当する。

M p (ピーク時分子量、D a)

M n (数平均分子量、D a)

M w (重量平均分子量、D a)

P D I (多分散指数)

実験データは本質的に、実験誤差のために異なる実験操作間で変動し得ることが認識されよう。例えば、約 + / - 3 % 以内にある 2 つのデータ値は、それらが公差範囲内であることから同一の値と見なすことが必要な場合がある。ただし、これは、実験の性質及び使用装置により異なり得る。

【 0 9 6 4 】

実施例 1 6 A : 精製及び未精製の P 4 0 7 のレオロジー。

【 0 9 6 5 】

ポロキサマー 4 0 7 溶液のレオロジーを分析した。表 3 3 : 精製ポロキサマー 4 0 7 及び未精製ポロキサマー 4 0 7 を用いた場合の 1 7 % (w / w) 保存水溶液のレオロジー。

【 0 9 6 6 】

10

20

30

40

50

【表 4 3】

ポロキサマー 4 0 7	ゲル化温度 (°C)	3 7 °Cでの粘度 (m P a - s)
未精製 (すなわち、市販 P 4 0 7)	2 2 . 7	3 . 5 5 × 1 0 ⁶
精製	2 1 . 4	4 . 7 7 × 1 0 ⁶

【0 9 6 7】

レオロジーは、Malvern製Kinexus lab+レオメーター、型番KNX2110、SN#MAL1147460を使用して実施した。Kinexusは、被験試料に制御されたせん断変形を加え、流動性（流動試験による粘度等）、及び材料の動的特性（粘弾性率及び振動試験による位相角等）の測定を可能にする、回転型レオメーターシステムである。ゾル／ゲル転移温度の決定のため、装置を振動モードで実行し、温度スweepを5～45°Cの範囲で0.75Hzの周波数にて加熱速度を3°C／分にして実施した。ゾル／ゲル転移の特徴付けに使用したパラメータは、弾性率G'及び粘性率G''である。ゾル／ゲル転移（またはゲル化温度）は、G'曲線とG''曲線が交わる点とする。ゾルからゲルへの転移温度及び複合粘度測定は、粗面スピンドルプレートジオメトリー（半径40mm）、640ulの試料体積、及び20s-1のずり速度を使用して行った。粘度は、Malvern製Kinexus lab+レオメーター、型番KNX2110、SN#MAL1147460を使用して、粗面スピンドルプレートジオメトリー（半径40mm）、640ulの試料体積、及び20s-1のずり速度により測定した。粘度は、Malvern製Kinexus lab+レオメーター、型番KNX2110、SN#MAL1147460を使用して測定した。

【0 9 6 8】

精製ポロキサマー407の溶液は、未精製ポロキサマーの溶液と比較してゲル化温度は同様であることがわかるが、精製ポロキサマーは、未精製ポロキサマーの溶液と比較して粘度が高い。

【0 9 6 9】

精製ポロキサマー407を組成物に使用することの効果

【0 9 7 0】

【表 4 4】

表 3 4：精製P407及び未精製P407を用いた場合の組成物のレオロジー

ポロキサマー 4 0 7 (P 4 0 7)	NaVPA	CHIR9 9 0 2 1	DMS O	組成物ゲル 化温度	3 7 °Cでの組 成物粘度
1 5 . 5 w / v % の 未精製 P 4 0 7	8 3 m g / m l	3 . 1 m g / m L	5 w / v %	2 4 . 5 5 °C	1 . 5 3 6 × 1 0 ⁶ m P a . s
1 5 . 5 w / v % の 精製 P 4 0 7	1 3 3 m g / m L	5 . 1 m g / m L	5 w / v %	2 8 . 9 5 °C	3 . 1 7 × 1 0 ⁶ m P a . s

【0 9 7 1】

レオロジーは、上記のようにMalvern製Kinexus lab+レオメーター、型番KNX2110、SN#MAL1147460を使用して実施した。

【0972】

未精製P407を用いて作製した被験組成物は、約80mg/mLのNaVPAを収容し、かつ使用に好適な特性を維持することができる。この意味では、組成物は粘性ゲル組成物を形成できなければならず、この場合の粘性とは、37℃の温度（体温）に加熱された際に不動性ゲルを形成することを意味し、これにより耳への注入を介して投与することができる。P407の溶液への塩及び／または活性物質等の成分の追加は、ゲル化温度及び粘度に影響を与え、そのため、組成物が使用に好適な状態を維持するか否かにも影響を与える。

【0973】

驚くべきことに、精製P407を用いて作製した被験組成物は大幅な増加量のNaVPA（83mg/mL対133mg/mL）を収容をすることができ、かつ依然として使用に好適であることがわかる。CHIR99021の量を、例えば、3.1mg/mL対5.1mg/mLに調節することもできる。ただし、NaVPA、または同等種の量は、他の任意の活性物質（複数可）の量、例えば、ここでの場合はCHIR99021の量とは独立して変更することができる。

【0974】

いかなる特定の理論にも束縛されることは望まないが、精製ポロキサマーを含有する組成物は、LMW不純物との好ましくない相互作用が減少しているため、全体の粘度を高め、ゲル化温度を低下させる。事実、本実施例では、精製ポロキサマー407を用いて作製された組成物により、改善されたゲル粘度が付与されることがわかる。これにより、負荷薬物量を、他の点では同一な未精製ポロキサマー含有組成物と比較して高くすることが可能になる。これは、バルプロ酸ナトリウムのような、本来イオン性であり、ポロキサマーが高量において十分な粘度のあるゲルを形成する能力を制限する薬物成分の場合に特に言うことである（十分な粘度とは、37℃の体温まで加熱された際に不動性ゲルを形成することを指す）。

【0975】

精製ポロキサマーを用いて作製された凍結乾燥組成物は、他の点では同一な未精製ポロキサマーを用いて作製した被験組成物と比較して同様の時間で再構成する。

【0976】

実施例16B：未精製P407を用いた場合と精製P407を用いた場合の組成物中NaVPA濃度

実施例16Aで考察されているように、未精製P407で作製された被験組成物は、高濃度のNaVPA（例えば、90mg/mL超）を収容すること、及び好適なゲル化温度（例えば、37℃）を維持することができない。この所見を以下のデータで例示する。

【0977】

ポロキサマーを本開示の組成物でゲル化剤として使用した場合、収容され得るNaVPAの最大濃度は約90mg/mLまでに制限されるが、好適なゲル化温度は維持される。NaVPAの濃度が約90mg/mL超では、得られる組成物はそのゲル化特性が損なわれている。そのため組成物は所望の温度にてゲル化しない。例えば、130mg/mLのNaVPA及び2.2mg/mLのCHIR99021を16.15%未精製ポロキサマー407と5%DMSOに含有する組成物（試料008-39A）は37℃にてゲルを形成しなかった。ゲル化温度もまた粘度に関連することも理解されるであろう。対照的に、133.7mg/mLのNaVPA及び5.39mg/mLのCHIR99021を15.6w/v%の精製ポロキサマー407と4.9w/v%DMSOに含有する組成物（試料NBK29-80-2A）は37℃（体温）にてゲルを形成した。したがって、精製ポロキサマー407を含む組成物は、約138mg/mLまでの増大濃度のNaVPAを可能にし、なおかつ許容される温度（例えば、体温）にてゲルを形成する。したがって、ポロキサマーを未精製ポロキサマーから精製ポロキサマーに変更することにより、増大量のNaVPAを組成物中に収容できるという効果がもたらされることがわかる。

【0978】

実施例 17：さらなる凍結乾燥組成物及びその再構成

実施例 14～16の結果を踏まえ、さらなる凍結乾燥組成物を製造し、それらの再構成時間を評価した。表 28 からの被験組成物を比較用に下表に含める（エントリー 1）。さらなる凍結乾燥組成物を実施例 10 に従って作製し、実施例 12 に従って再構成した。

【0979】

表 35：さらなる被験組成物及び再構成時間。表 35 の組成物は、凍結乾燥前の段階に到達するまで比較可能な時間（約 12 時間）を要した（実施例 10、ステップ 1～6 を参照）。

【0980】

【表 45】

エントリー（被験組成物の参照符号）	第 1 耳治療薬（濃度：mg/mL）	第 2 耳治療薬または他の薬剤（濃度：mg/mL）	ゲル化剤（w/v %）	再構成時間（分）
1	CHIR99021（3.1）	NaVPA（83）	ポロキサマー 407（16.5）	20
2（A）	CHIR99021（5.1）	NaVPA（130）	精製ポロキサマー 407（15.5）	15
3（B）	LY2090314（0.77）	NaVPA（130）	精製ポロキサマー 407（15.5）	13
4（C）	化合物 I-7（0.8）	NaVPA（130）	精製ポロキサマー 407（15.5）	17
5（D）	GSK3 XXII（0.26）	NaVPA（130）	精製ポロキサマー 407（15.5）	17
6（E）	CHIR99021（3.14）	リノール酸のナトリウム塩（112.18）	精製ポロキサマー 407（15.5）	22

【0981】

上記で例示した組成物は一般に精製ポロキサマー 407 を含み、増大濃度である約 130 mg/mL の NaVPA を可能にする。130 mg/mL の濃度の NaVPA を有する組成物は、未精製ポロキサマー 407 を使用の場合は望ましいゲル化特性が維持されないため作製することはできない。したがって、被験組成物（例えば、実施例 10）は NaVPA の濃度が 83 mg/mL である。さらに、精製ポロキサマー／NaVPA の効果とは独立して、組成物は耳治療薬の 2 つの異なる濃度を特徴とし得、例えば、組成物が CHIR99021 を含む場合、濃度は 3.1 mg/mL であるかまたは約 1.5 用量多い 5.1 mg/mL であり得る。表 35 のエントリー 2～5 は 1.5 倍用量の例である。表 35 のエントリー 6 は 1 倍用量の例である。本開示の凍結乾燥方法を使用して凍結乾燥したエントリー 2～6（被験組成物 A～E）は良好に凍結乾燥し、多孔質のふわふわした生成物のケーキが得られた。図 20 は凍結乾燥被験組成物 A（表 35 のエントリー 2）を示す。図 21 は凍結乾燥被験組成物 B（表 35 のエントリー 3）を示す。図 22 は凍結乾燥被験組成物 C（表 35 のエントリー 4）を示す。図 23 は凍結乾燥被験組成物 D（表 35 のエントリー 5）を示す。図 24 は凍結乾燥被験組成物 E（表 35 のエントリー 6）を示す。図 25 は表 35 からの再構成組成物 A（A1）、B（B-1）、C（C-1）、D（F-1）、E（G-1）を示す。

【0982】

表 3 5 からわかるように、エントリー 2 ～ 5 は約 2 0 分以下で再構成し、それにより、ポロキサマーとバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩とを含む凍結乾燥組成物が再構成時間の改善を示すことを実証している。さらに、バルプロ酸成分は置換可能であること（例えば、2 -（プロパー 2 -イン-1 -イル）オクタン酸ナトリウム）、及び再構成時間の改善という効果が依然として観察されることが表 2 8 及び表 3 5 からわかる。事実、表 3 5 のエントリー 6 は、リノール酸またはその薬学的に許容される塩を含む凍結乾燥組成物が再構成時間の改善を示すことを示している。

【 0 9 8 3 】

この実施例及び実施例 1 4 ～ 1 6 からのデータに基づき、以下の仮組成物は本開示の範囲内である。（これらの関連組成物の一部は上記で例示されている。）

【 0 9 8 4 】

10

20

30

40

50

【表 4 6 - 1】

エントリ ー（被験 組成物番 号）	第 1 耳治療薬（濃 度：mg/mL）	第 2 耳治療薬または他の薬 剤（濃度：mg/mL）	ゲル化剤（15～17 w/v %）
1	CHIR990 21（3.1）	NaVPA（83）	未精製ポロキサマー4 07
2	CHIR990 21（3.1）	NaVPA（83）	精製ポロキサマー40 7
3	CHIR990 21（5.1）	NaVPA（83）	精製ポロキサマー40 7
4	CHIR990 21（5.1）	NaVPA（130）	精製ポロキサマー40 7
5	LY20903 14（0.51）	NaVPA（83）	未精製ポロキサマー4 07
6	LY20903 14（0.51）	NaVPA（83）	精製ポロキサマー40 7
7	LY20903 14（0.77）	NaVPA（83）	精製ポロキサマー40 7
8	LY20903 14（0.77）	NaVPA（130）	精製ポロキサマー40 7
9	化合物 I-7 （0.55）	NaVPA（83）	未精製ポロキサマー4 07
10	化合物 I-7 （0.55）	NaVPA（83）	精製ポロキサマー40 7
11	化合物 I-7 （0.77）	NaVPA（83）	精製ポロキサマー40 7
12	化合物 I-7 （0.77）	NaVPA（130）	精製ポロキサマー40 7
13	GSK3 XX II（0.17）	NaVPA（83）	未精製ポロキサマー4 07
14	GSK3 XX II（0.17）	NaVPA（83）	精製ポロキサマー40 7
15	GSK3 XX II（0.26）	NaVPA（83）	精製ポロキサマー40 7
16	GSK3 XX II（0.26）	NaVPA（130）	精製ポロキサマー40 7
17	CHIR990 21（3.14）	リノール酸のナトリウム塩 （112.18）	未精製ポロキサマー4 07
18	CHIR990 21（3.14）	リノール酸のナトリウム塩 （112.18）	精製ポロキサマー40 7
19	CHIR990	リノール酸のナトリウム塩	精製ポロキサマー40

【0985】

10

20

30

40

50

【表 4 6 - 2】

	2 1 (5 . 1)	(1 1 2 . 1 8)	7
2 0	CHIR 9 9 0 2 1 (5 . 1)	リノール酸のナトリウム塩 (1 6 8 . 3)	精製ポロキサマー 4 0 7
2 1	CHIR 9 9 0 2 1 (3 . 1 4)	2- (プロパー 2-イン- 1-イル) オクタン酸ナト リウム (1 0 2)	未精製ポロキサマー 4 0 7
2 2	CHIR 9 9 0 2 1 (3 . 1 4)	2- (プロパー 2-イン- 1-イル) オクタン酸ナト リウム (1 0 2)	精製ポロキサマー 4 0 7
2 3	CHIR 9 9 0 2 1 (5 . 1)	2- (プロパー 2-イン- 1-イル) オクタン酸ナト リウム (1 0 2)	精製ポロキサマー 4 0 7
2 4	CHIR 9 9 0 2 1 (5 . 1)	2- (プロパー 2-イン- 1-イル) オクタン酸ナト リウム (1 6 3)	精製ポロキサマー 4 0 7

10

20

【 0 9 8 6 】

組成物は、CHIR 9 9 0 2 1、LY 2 0 9 0 3 1 4、GSK 3 XXII、または化合物 I-7 のいずれか 1 つと、1 つの NaVPA、2- (プロパー 2-イン-1-イル) オクタン酸ナトリウムまたはリノール酸のナトリウム塩のいずれかと、精製または未精製のポロキサマー 4 0 7 と、を用いて作製することができることがさらに理解される。

実施例 18：凍結乾燥組成物の割合

本開示のいくつかの凍結乾燥組成物は概ね以下の百分率の成分を有し得る。例えば、表 3 5 のエントリー 1 で言及される被験組成物は、約 1 6 5 . 2 4 m g のポロキサマー 4 0 7 (約 6 4 . 2 5 %)、約 8 8 . 6 3 m g の NaVPA (約 3 4 . 5 %) 及び約 3 . 3 m g の CHIR 9 9 0 2 1 (約 1 . 2 5 %) を有し得る。例えば、表 3 5 のエントリー 2 で言及される組成物は、約 1 7 4 . 9 6 m g の精製ポロキサマー 4 0 7 (約 5 3 %)、約 1 5 0 m g の NaVPA (約 4 5 . 2 5 %) 及び約 6 . 0 5 m g の CHIR 9 9 0 2 1 (約 1 . 7 5 %) を有し得る。これらの値は、約 1 0 % 変動する場合があり、凍結乾燥組成物は水及び／または DMSO を実質的に含まないことが認識される。

30

【 0 9 8 7 】

実施例 19：被験組成物及びプラセボにおける低分子量アルデヒドの決定。

試料調製

【 0 9 8 8 】

試料を希釈し、SPE (固相抽出) で加工してアルデヒドを単離し、DNPH (2, 4-ジニトロフェニルヒドラジン) を用いて誘導体化し、HPLC-UV を使用して定量した。

40

【 0 9 8 9 】

試料の再構成及び希釈

【 0 9 9 0 】

凍結乾燥組成物試料を 0 . 8 5 m L の希釈液 1 (6 . 4 w / w % DMSO 含有 H₂O) で 4 °C にて少なくとも 3 0 分間再構成した。プラセボ凍結乾燥試料を 0 . 9 5 m L の希釈液 1 (6 . 4 w / w % DMSO 含有 H₂O) で 4 °C にて少なくとも 1 時間再構成した。再構成完了後、0 . 7 5 g の試料を 7 m L のガラスシンチレーションバイアルに秤量した。1 . 5 m L の希釈緩衝液を試料に加え、得られた溶液を完全に溶解するまでボルテックスした。この溶液の総体積は約 2 . 2 5 m L である。希釈液 1 (6 . 4 w / w % DMSO 含有

50

H₂O)をそれ以上希釈せずにアルデヒド含有量について試験した。

【0991】

ポロキサマー407試料の調製

【0992】

300mgのポロキサマー407を4.7mLのDI H₂Oに溶解させて溶液総体積を約5.0mLとすることによりポロキサマー407を60mg/mLの溶液として調製した。溶液を完全に溶解するまで攪拌し、調製から8時間以内に分析した。

【0993】

固相抽出

【0994】

誘導体化の前に固相抽出(SPE)を使用して試料マトリックスからアルデヒドを分離した。C18 SPEカートリッジ(Agilent Bond Elut 121020 28、500mgベッド、3mL)を使用してポロキサマー407マトリックス成分を保持し、アルデヒドを溶離させた。SPEカートリッジを12か所型真空マニホールド(Agilent、5982~9110)に取り付け、流量を約1~2mL/分に調節した。SPEカートリッジを表36に記載のようにMeOH(Fisher、HPLCグレード)でコンディショニングし、ACN(Honeywell、カルボニル不含)で洗浄した後、希釈緩衝液(90%の10mM酢酸緩衝液、10%のACN)で平衡化した。余剰溶媒をカートリッジから除去し、各カートリッジの下に4mLアンバーバイアルを置いた。項6.4.1で調製した0.5mLの希釈試料をカートリッジに加えた。1.25mLの希釈緩衝液を流す作業を2回行いアルデヒドを溶出させた。すべての液体をカートリッジから除去し、回収された総体積は3.0mLであった。SPE手順を表36に詳述する。

【0995】

【表47】

表36 固相抽出手順

SPE溶離ステップ	溶媒	回収
1-コンディショニング	2.4mLのMeOH、2回繰り返す	廃棄
2-洗浄	2.4mLのACN、2回繰り返す	廃棄
3-平衡化	2mL、90:10(酢酸緩衝液:ACN)、2回繰り返す	廃棄
4-試料のローディング及び溶離	0.5mLの試料 1.25mL、90:10(酢酸緩衝液:ACN) 1.25mL、90:10(酢酸緩衝液:ACN)	4mLバイアルに回収

【0996】

選択実験では、表37に詳述されているように85:15の溶出緩衝液(85%の10mM酢酸緩衝液、15%のACN)で溶離を実施した。

【0997】

10

20

30

40

50

【表 4 8】

表 3 7 8 5 : 1 5 の溶出緩衝液での固相抽出手順

S P E 溶離ステップ	溶媒	回収
1 - コンディショニング	2 . 4 m L の M e O H 、 2 回繰り返す	廃棄
2 - 洗浄	2 . 4 m L の A C N 、 2 回繰り返す	廃棄
3 - 平衡化	2 m L 、 8 5 : 1 5 (酢酸緩衝液 : A C N) 、 2 回繰り返す	廃棄
4 - 試料のローディング 及び溶離	0 . 5 m L の 試料 1 . 2 5 m L 、 8 5 : 1 5 (酢酸緩衝 液 : A C N) 1 . 2 5 m L 、 8 5 : 1 5 (酢酸緩衝 液 : A C N)	4 m L バイアル に回収

10

【 0 9 9 8 】

D N P H での誘導体化

【 0 9 9 9 】

9 8 . 5 m L のカルボニル不含 A C N (アセトニトリル) 、 1 m L のリン酸 (8 5 w / w % 、 E M D M i l l i p o r e) 、 及び 0 . 5 m L の D N P H 溶液 (7 0 % の D N P H と 3 0 % の H ₂ O 、 S p e c t r u m D I 1 4 9) を合わせて、D N P H 誘導体化溶液を作製した。上記「固相抽出」の項からの 3 . 0 m L の回収溶出液に 1 . 5 m L の D N P H 誘導体化溶液を加えた。溶液を 5 秒間ボルテックスし、誘導体化反応を室温で少なくとも 3 0 分間進行させた。誘導体化アルデヒドは H P L C - U V で定量することができる。

20

【 1 0 0 0 】

アルデヒド含有量の決定に使用する計算

【 1 0 0 1 】

再構成組成物、被験組成物またはプラセボのアルデヒド含有量 (単位 : $\mu\text{g} / \text{g}$) 、すなわち、重量あたりのアルデヒドの重量を下記方程式を使用して計算した。

【 1 0 0 2 】

30

【数 1】

$$\text{アルデヒド含有量} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{g}} \right) = \text{濃度} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \right) \times \frac{\text{希釈体積}}{\text{試料重量}} \times \frac{0.5 \text{ mL}}{3.0 \text{ mL}}$$

【 1 0 0 3 】

式中、「濃度 ($\mu\text{g} / \text{mL}$) 」は、H P L C - U V で決定した所与のアルデヒドの溶液濃度である。試料重量とは、上記「試料の再構成及び希釈」の項で記録された重量を指し、組成物は約 0 . 7 5 g である。希釈体積とは、上記「試料の再構成及び希釈」の項に記載のように、S P E の前に試料を希釈した総体積を指し、組成物試料は総体積が 2 . 2 5 m L である。0 . 5 m L / 3 . 0 m L は S P E からの希釈倍率を表し、この場合、0 . 5 m L の試料をカートリッジに充填し 2 . 5 m L を溶出させると総回収体積は 3 . 0 m L となる。下記方程式を使用してアルデヒド含有量を μM 単位で計算した。

40

【 1 0 0 4 】

【数 2】

50

$$\text{アルデヒド含有量}(\mu\text{M}) = \frac{\text{アルデヒド含有量}\left(\frac{\mu\text{g}}{\text{g}}\right) \times \text{密度}\left(\frac{\text{g}}{\text{mL}}\right) \times \frac{1000 \text{ mL}}{1 \text{ L}}}{\text{分子量}\left(\frac{\mu\text{g}}{\mu\text{mol}}\right)}$$

【1005】

式中、密度とは、元の試料溶液の密度を指す。組成物、プラセボ、及び希釈液1の密度はそれぞれ1.04 g/mL、1.03 g/mL、及び1.01 g/mLと決定された。分子量とは、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、及びプロピオンアルデヒドでの各アルデヒドの分子量を指し、分子量はそれぞれ30.03 μg/μmol、44.05 μg/μmol、及び58.08 μg/μmolである。

10

【1006】

臨床用量である200 μLの再構成組成物中に存在するアルデヒドを下記方程式を使用して計算した。

【1007】

【数3】

$$\text{臨床用量中アルデヒド}(\mu\text{mol}) = \text{アルデヒド含有量}(\mu\text{M}) \times 0.2 \text{ mL} \times \frac{1 \text{ L}}{1000 \text{ mL}}$$

20

$$\text{臨床用量中アルデヒド}(\mu\text{g}) = \text{臨床用量中アルデヒド}(\mu\text{mol}) \times \text{分子量}\left(\frac{\mu\text{g}}{\mu\text{mol}}\right)$$

【1008】

被験組成物及びプラセボにおける低分子量アルデヒドの決定

【1009】

一態様では、組成物（NaVPA、CHIR99021及びボロキサマー407を含む）は、慢性騒音性難聴（CNHL）を治療する方法で使用するための医薬組成物である。ボロキサマー407は、その熱可逆性ゲル形成能のため、被験組成物では添加剤として使用される。ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、及びプロピオンアルデヒドを含め、アルデヒドはボロキサマー407の潜在的な不純物かつ分解産物である。

30

【1010】

固相抽出の試料調製及びDNPH誘導体化のために最適化した条件を使用して、GMP及びGLP用被験組成物、プラセボ、及び希釈液の保持物質のホルムアルデヒド（FA）、アセトアルデヒド（AA）、及びプロピオンアルデヒド（PA）のレベルを決定した。4ロットの市販ボロキサマー407でアルデヒド含有量を定量した。加速及び非加速の場合の液体プラセボ中のアルデヒドレベルを凍結乾燥の前後で比較した。

【1011】

被験組成物及びプラセボのアルデヒドの決定

40

【1012】

被験組成物及びプラセボのFA、AA、及びPAの含有量を決定した。被験組成物及びプラセボの各ロットの1バイアルを再構成し（すなわち、被験組成物／プラセボは凍結乾燥形態で保管される）、上記「試料調製」の項の実施計画書に従ってアルデヒドについて試験した。被験組成物ロット300006では、3バイアルを再構成し、アルデヒドについて試験した。上記「試料の再構成及び希釈」の項に記載のように、希釈液1はそれ以上希釈せずに直接試験した。調製した各バイアルにつき2つの複製試料を分析し、結果を表38、表39、及び表40に示す。

【1013】

50

【表 4 9】

表 3 8 被験組成物のアルデヒド含有量

ロット番号	試料数	保管条件	F A 含有量 (ppm = $\mu\text{g/g}$)	A A 含有量 (ppm = $\mu\text{g/g}$)	F A 含有量 (ppm = $\mu\text{g/g}$)
ロット B17030018	2	5℃、60%RHで6か月、 -20℃で7か月	<0.18*	0.39 [□] ± 0.02	<0.18*
ロット B17010006	2	5℃で15か月	<0.18*	0.33 [□] ± 0.01	<0.18*
FT-021-086	2	-20℃で5か月	<0.18*	<0.18*	0.18 ± 0.00
ロット 300006	6	5℃で1年 -20℃で1か月	<0.18*	0.23 [□] ± 0.01	<0.18*
	6	5℃で1年、その後、 40℃、75%RHで1か月	<0.18*	0.26 [□] ± 0.03	<0.18*

*試料がLOD未満であったことを示す。□試料がLLOQ未満であったことを示す。

10

【1014】

LOD = 検出限界。

LLOQ = 定量下限。

【1015】

【表 5 0】

表 3 9 プラセボのアルデヒド含有量

20

ロット番号	試料数	保管条件	F A 含有量 (ppm = $\mu\text{g/g}$)	A A 含有量 (ppm = $\mu\text{g/g}$)	F A 含有量 (ppm = $\mu\text{g/g}$)
ロット B17020015	2	5℃で14か月	<0.18*	0.37 [□] ± 0.00	<0.18*
	2	25℃、60%RHで6か月、 5℃で8か月	<0.18*	0.62 [□] ± 0.01	<0.18*

*試料がLOD未満であったことを示す。□試料がLLOQ未満であったことを示す。

【1016】

【表 5 1】

表 4 0 希釈液 1 のアルデヒド含有量

30

ロット番号	試料数	保管条件	F A 含有量 (ppm = $\mu\text{g/g}$)	A A 含有量 (ppm = $\mu\text{g/g}$)	F A 含有量 (ppm = $\mu\text{g/g}$)
ロット B17020013	2	5℃で14か月	<0.06*	<0.06*	<0.06*
	2	25℃、60%RHで6か月、 5℃で8か月	<0.06*	<0.06*	<0.06*

*試料がLOD未満であったことを示す。□試料がLLOQ未満であったことを示す。

【1017】

200 μL の臨床用量のアルデヒド含有量を、上記「アルデヒド含有量の決定に使用する計算」の項に明記されている方程式に従って計算したものを、被験組成物については表 4 1 に、またプラセボについては表 4 2 に詳述する。

40

【1018】

50

【表 5 2】

表 4 1 被験組成物の臨床用量のアルデヒド含有量

ロット番号	試料数	保管条件	臨床用量中 F A (μg)	臨床用量中 A A (μg)	臨床用量中 P A (μg)
ロット B17030018	2	5℃、60%RHで6か月、 -20℃で7か月	<0.04*	0.08 [□] ± 0.00	<0.04*
ロット B17010006	2	5℃で15か月	<0.04*	0.07 [□] ± 0.00	<0.04*
FT-021-086	2	-20℃で5か月	<0.04*	<0.04*	0.04 [□] ± 0.00
ロット 300006	6	5℃で1年 -20℃で1か月	<0.04*	0.05 [□] ± 0.00	<0.04*
	6	5℃で1年、その後、 40℃、75%RHで1か月	<0.04*	0.06 [□] ± 0.01	<0.04*

*試料がLOD未満であったことを示す。□試料がLLOQ未満であったことを示す。

10

【1019】

【表 5 3】

表 4 2 プラセボの臨床用量のアルデヒド含有量

ロット番号	試料数	保管条件	臨床用量中 F A (μg)	臨床用量中 A A (μg)	臨床用量中 P A (μg)
ロット B17020015	2	5℃で15か月	<0.04*	0.08 [□] ± 0.00	<0.04*
	2	25℃、60%RHで6 か月、その後は5℃	<0.04*	0.13 [□] ± 0.00	<0.04*

*試料がLOD未満であったことを示す。□試料がLLOQ未満であったことを示す。

20

【1020】

最初の保管条件に1年または加速保管条件に6か月曝露した被験組成物、プラセボ、または希釈液においてLODを上回るレベルのホルムアルデヒドは検出されなかった。凍結乾燥ケーキとして保管した被験組成物及びプラセボでは、PAレベルはLOD未満であり、AAレベルはLLOQの0.7 μg/試料1gを下回ることが示されている。希釈液1は、6.4 w/w % DMSO含有H₂Oを含有し、ポロキサマー407を含有していないが、希釈液1試料では予想どおりアルデヒドは検出されなかった。

30

【1021】

ポロキサマー407は、凍結乾燥ケーキとして保管した場合、最小レベルのアルデヒドを示し、加速保管条件下でアルデヒド含有量の大幅な増加はない。RP-HPLCのクロマトグラムにおいて高レベルのアルデヒド同族体の証拠は観察されなかった。

【1022】

ポロキサマー407のアルデヒドの決定

【1023】

上記「ポロキサマー407試料の調製」の項に明記されている実施計画書に従って市販ポロキサマー407のアルデヒド含有量を決定した。HPLC-UVでホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、及びプロピオンアルデヒドを定量し、結果を表43に記載する。

40

【1024】

50

【表 5 4】

表 4 3 ポロキサマー 4 0 7 (N = 2) のアルデヒド含有量

ポロキサマー 4 0 7 P N、 ロット番号	ホルムアル デヒド濃度 (ppm = $\mu\text{g/g}$)	アセトアル デヒド濃度 (ppm = $\mu\text{g/g}$)	プロピオンア ルデヒド濃度 (ppm = $\mu\text{g/g}$)
BASF 50424592、ロット GNA17822C	<1.0*	18.9 $\pm$ 1.7	18.2 $\pm$ 0.4
BASF 50424592、ロット GNA17521C	<1.0*	25.2 $\pm$ 3.5	19.0 $\pm$ 1.7
BASF 50259531、ロット WPYJ595B	<1.0*	32.8 $\pm$ 0.6	22.8 $\pm$ 0.2
Spectrum P1166、ロット 2EJ0206	<1.0*	31.5 $\pm$ 0.1	22.0 $\pm$ 0.1

*試料が LOD 未満であったことを示す。

10

【1 0 2 5】

市販ポロキサマー 4 0 7 は検出可能なホルムアルデヒドを含有しておらず、検出可能レベルのアセトアルデヒド及びプロピオンアルデヒドを含有していない。被験組成物の凍結乾燥により、製造時にポロキサマー 4 0 7 中に存在するアルデヒド不純物が除去されるという仮説が立てられる。

【1 0 2 6】

アルデヒド含有量に対する凍結乾燥の影響

【1 0 2 7】

アルデヒド含有量に対する凍結乾燥の影響を 2 ロットの液体プラセボについて試験した。凍結乾燥工程は、被験組成物及びプラセボ製剤から H₂O 及び DMSO を除去するよう開発された。ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、及びプロピオンアルデヒドは揮発性化合物であるが、これらの濃度が凍結乾燥工程の間に低減されるのかどうかは不明であった。液体プラセボの組成及び保管条件を表 4 4 に詳述する。

20

【1 0 2 8】

【表 5 5】

表 4 4 液体プラセボの組成及び保管条件

試料 I D	組成	保管条件
FT-021-094	15.5 w/w% P407 ロット GNA17822C、 5.0 w/w% DMSO 含有 H ₂ O	40℃、75% RH で 6 か月
FT-032-081	14.75 w/w% P407 ロット GNA17822C、 5.0 w/w% DMSO 含有 H ₂ O	5℃で 1 週間

30

【1 0 2 9】

FT-021-094 では、1 mL ずつ含有する 3 バイアルを加速条件下で 6 か月間保管した。6 か月の保管後、凍結乾燥前試料を各バイアルから 400 mg 秤量して HPLC 用 2 mL バイアルに取り、800 μL の希釈緩衝液 (90:10) で希釈した。残りの約 600 μL の溶液それぞれを凍結乾燥した (例えば、上記を参照のこと)。

40

【1 0 3 0】

FT-032-081 では、液体プラセボの 3 L のバッチを作製し、4℃で 1 週間保管した。3 つの試料を凍結乾燥前に 400 mg 秤量して HPLC 用 2 mL バイアルに取り、800 μL の希釈緩衝液 (90:10) で希釈した。1 mL の FT-032-081 を用いて 3 バイアルを調製し、凍結乾燥した (例えば、上記を参照のこと)。

【1 0 3 1】

凍結乾燥後、凍結乾燥時に損失した重量を補充するために希釈液 1 (4.6 w/w% DMSO 含有 H₂O) を加え、試料を 4℃で少なくとも 1 時間再構成した。各再構成バイアル

50

から500mgをHPLC用2mLバイアルに秤量し、1mLの希釈緩衝液（90：10）を加えた。凍結乾燥前及び凍結乾燥後の試料を完全に溶解するまでボルテックスし、上記「試料調製」の項に詳述する方法に従ってアルデヒド含有量を2連で分析した。凍結乾燥の前後のアルデヒド含有量を表45及び図26に示す。

【1032】

【表56】

表45 凍結乾燥前後の液体プラセボのアルデヒド含有量

試料	バイアル番号	ホルムアルデヒド濃度 (ppm = µg/g)		アセトアルデヒド濃度 (ppm = µg/g)		プロピオンアルデヒド濃度 (ppm = µg/g)	
		凍結乾燥前	凍結乾燥後	凍結乾燥前	凍結乾燥後	凍結乾燥前	凍結乾燥後
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		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		<0.18*	<0.18*	1.67 ± 0.05	0.26 [□] ± 0.01	1.83 ± 0.07	0.24 [□] ± 0.01

*試料がLOD未満であったことを示す。□試料がLLOQ未満であったことを示す。

【1033】

水性ポロキサマー407溶液の40℃、75%RHにおける6か月の保管では、FA、AA、及びPA不純物の増加が生じた（図26を参照のこと）。凍結乾燥により、FT-021-094中に存在するアルデヒド不純物は、FA、AA、及びPAでそれぞれ98.8%、99.1%、及び99.7%減少する。凍結乾燥はまた、FT-032-081中に存在するAA及びPAを0.3µg/g未満のレベルまで減少させる（図26を参照のこと）。凍結乾燥前のアルデヒドプロファイルが異なるにもかかわらず、凍結乾燥後の試料でアルデヒド含有量は同様であり、1.0µg/総アルデヒド1gを下回った。

【1034】

以上をまとめ、被験組成物、プラセボ製剤、及びポロキサマー407溶液のアルデヒド含有量を決定した。凍結乾燥ケーキとして保管された被験組成物及びプラセボでは、試験したすべての保管条件についてアルデヒドは最小レベルであり、総アルデヒド含有量は1µg/gを下回ることが実証された。非凍結乾燥プラセボ製剤を含めて水性ポロキサマー407溶液では、試料が加速安定性条件に曝露された場合にアルデヒドの高レベルが示された。100µg/g超のアルデヒドを含有するポロキサマー407溶液の凍結乾燥では、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、及びプロピオンアルデヒドの99%の除去がもたらされる。ポロキサマー407を水溶液ではなく凍結乾燥ケーキとして保管することによりアルデヒドの形成が低減され、さらに、凍結乾燥工程がアルデヒド含有量を能動的に低減させる。

【1035】

凍結乾燥プラセボ及び凍結乾燥被験組成物の試料中の総アルデヒドレベルは、試料1グラムあたりアルデヒドが1µg未満、すなわち、1ppmであるか、または臨床用量1用量中の総アルデヒドが0.2µg未満であると決定されたことがわかる。ポロキサマー407は、水溶液として保管された場合に分解してアルデヒド不純物を形成しやすい。凍結乾燥によりポロキサマー407溶液からアルデヒド不純物が効率的に除去され、得られた凍結乾燥ケーキは、最初の保管条件で12か月を最大として保管された場合に、アルデヒド形成の証拠を何ら示さない。

【1036】

実施例20：他のゲル化剤を用いた組成物

ゲル化剤としてヒアルロン酸ナトリウムを使用して以下の凍結乾燥組成物を作製した。重量及び測定値は凍結乾燥ヒアルロン酸組成物に関する。

【1037】

【表57】

成分	量 (mg / グラム)
CHIR99021	5.96
NaVPA	168.0
ヒアルロン酸ナトリウム	14.4
ポリエチレングリコール (15) - ヒドロキシステアラート (ソルトール)	50.6
DMSO	104.2
希塩酸	94.8
水	(1グラムにするための十分量)

10

【1038】

この組成物作製に使用したヒアルロン酸は、ベンダーにより提供されたその分析証明書にあるとおりMW平均が 8.23×10^5 ダルトンであった。これは、Lifecore Bioにより「HA1M」として販売されており、1Mは100万ダルトンのMWを表す。1～3%の水溶液を調製してこの組成物を作製するために使用した。

したがって、ヒアルロン酸を基にしたさらなる組成物は実現可能であり、本開示により想定される。

20

【1039】

均等物

本発明は、その趣旨または本質的特徴から逸脱することなく他の特定の形態で例示され得ることを理解されるべきである。したがって、前述の実施形態は、あらゆる側面において、本明細書に記載される発明について限定するものではなくむしろ例示的なものであると見なされるべきである。したがって、本発明の範囲は、前述の説明によってではなく添付の特許請求の範囲により示され、特許請求の範囲の均等物の意味及び範囲内に入るすべての変更は、特許請求の範囲に包含されることが意図される。

30

【1040】

開示にはまた、以下の番号付き条項も含まれる。

1. 1つ以上の耳治療薬とゲル化剤とを含む凍結乾燥医薬組成物。

【1041】

2. 前記1つ以上の耳治療薬は、1つ以上の難聴治療剤である、条項1に記載の凍結乾燥医薬組成物。

40

【1042】

3. 前記1つ以上の耳治療薬は、難聴と関連する1つ以上の生物学的経路及び生物学的標的の調節剤である、条項1または条項2に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1043】

4. 前記1つ以上の耳治療薬は、Wnt経路アゴニスト、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤、Dkk1阻害剤、アキシン阻害剤、SFRP1阻害剤、骨形成タンパク質 (BMP) 阻害剤、ベータ-カテニンアゴニスト、サイクリンD1活性化剤、RESTコリプレッサー1 (CoREST) 阻害剤、NOTCHアゴニスト、TGF-ベータ阻害剤、cAMP応答配列結合タンパク質 (CREB) 活性化剤、サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 活性化剤、CDK阻害剤、PI3K-AKT活性化剤、PI3K-AKT阻害

50

剤、P T E N 阻害剤、A T O H 1 アゴニスト、A T O H 1 アンタゴニスト、P O U 4 F 3
 アゴニスト、P O U 4 F 3 アンタゴニスト、G F I 1 アゴニスト、G F I 1 アンタゴニスト、
 E R K / M A P K アゴニスト、E R K / M A P K アンタゴニスト、F G F アゴニスト、
 F G F アンタゴニスト、 γ -アミノ酪酸 (G A B A)、電位依存性 N a + チャンネルアン
 タゴニスト、イノシトール、P K C アゴニスト、P K C アンタゴニスト、F O X O 阻害剤
 、F O X O アゴニスト、K v 3 チャンネルアンタゴニスト、p 2 7 K i p 1 阻害剤、I L -
 1 β 、N-メチル-D-アスパラギン酸 (N M D A) 受容体アンタゴニスト、N A D P H
 キノン酸化還元酵素 1、ガンマセクレターゼ阻害剤、ガンマセクレターゼ活性化剤、N K
 1 受容体アンタゴニスト、N K 1 受容体アゴニスト、A M P A 受容体アゴニスト、A M P
 A 受容体アンタゴニスト、T o l l 様受容体 (T L R) アゴニスト、T o l l 様受容体 (T L R)
 アンタゴニスト、ヒスタミン H 4 受容体アゴニスト、H 4 受容体アンタゴニスト
 、5-H T 3 受容体アゴニスト、5-H T 3 受容体アンタゴニスト、O c t 4 活性化剤、
 S o x 2 活性化剤、S o x 1 7 誘導因子、K l f 4 誘導因子、c M y c 活性化剤、ソニック
 ヘッジホッグアゴニスト、ソニックヘッジホッグアンタゴニスト、上皮増殖因子 (E G
 F)、インスリン様増殖因子 (I G F)、血管内皮細胞増殖因子 (V E G F)、内皮型一
 酸化窒素合成酵素 (e N O S)、プロスタグランジン E (P G E)、脳由来神経栄養因子
 (B D N F)、S M A D 阻害剤、S a l l 4 誘導因子、G a t a 4 誘導因子、G a t a 6
 誘導因子、プロテアソーム阻害剤、レチノイン酸受容体アゴニスト、m T O R 阻害剤、m
 T O R 活性化剤、アスコルビン酸、2-ホスホール-アスコルビン酸、K D M 阻害剤、T
 T N P B、ニューロトロフィン 3、DNA 修飾酵素、L S D - 1 阻害剤、ニコチンアミド
 、サーチュイン、ヒストンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ヒストン脱メチル化酵素阻
 害剤、ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、D N M T 阻害剤、p 5 3 阻害剤
 、p 2 1 阻害剤、A M P K 活性化剤、H i p p o 活性化剤、H i p p o 阻害剤、Y A P /
 T A Z 阻害剤、M s t 1 / 2 阻害剤、C K 1 活性化剤、C K 1 阻害剤、N o g g i n、R
 -s p o n d i n 1、B E T 活性化剤、S i r t 1 活性化剤、S i r t 1 阻害剤、S i
 r t 2 活性化剤、S i r t 2 阻害剤、S i r t 3 活性化剤、S i r t 3 阻害剤、J M J D
 3 阻害剤、D M N T 阻害剤、S t a t 3 阻害剤、L S D 1 阻害剤、活性プロスタグランジ
 ン、c A M P 活性化剤、酸化的リン酸化脱共役剤、アルギニンメチルトランスフェラーゼ
 阻害剤、A L K 4 阻害剤、ベルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ活性化剤、E G
 F R 阻害剤、S H H 阻害剤、V i t D 活性化剤、D O T 1 L 阻害剤、甲状腺ホルモン、E
 b o x 依存性転写活性化剤、及びタンパク質分解阻害剤からなる群から選択される、先行
 条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

10

20

30

40

50

【1044】

5. 前記1つ以上の耳治療薬は、有毛細胞再生剤及び／または耳保護剤である、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1045】

6. 前記1つ以上の耳治療薬は、表1～13に記載の薬剤と、それらの薬学的塩とからなる群から選択される、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1046】

7. 前記1つ以上の耳治療薬は、C H I R 9 9 0 2 1 またはその薬学的な許容される塩、及びバルプロ酸またはその薬学的な許容される塩である、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1047】

8. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はナトリウム塩であり、任意選択で、前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、条項7に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1048】

9. 前記ゲル化剤は熱可逆性ゲル化剤である、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1049】

10. 前記熱可逆性ゲル化剤はポロキサマーを含む、条項9に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1050】

11. 前記ポロキサマーは、ポロキサマー101、ポロキサマー105、ポロキサマー108、ポロキサマー122、ポロキサマー123、ポロキサマー124、ポロキサマー181、ポロキサマー182、ポロキサマー183、ポロキサマー184、ポロキサマー185、ポロキサマー188、ポロキサマー212、ポロキサマー215、ポロキサマー217、ポロキサマー231、ポロキサマー234、ポロキサマー235、ポロキサマー237、ポロキサマー238、ポロキサマー282、ポロキサマー284、ポロキサマー288、ポロキサマー331、ポロキサマー333、ポロキサマー334、ポロキサマー335、ポロキサマー338、ポロキサマー401、ポロキサマー402、ポロキサマー403、及びポロキサマー407からなる群から選択され、

任意選択で、前記ポロキサマーは、ポロキサマー188またはポロキサマー407であり、かつ

任意選択で、前記ポロキサマーはポロキサマー407である、条項10に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1051】

12. 前記ポロキサマーは精製ポロキサマーであり、

任意選択で、前記ポロキサマーは精製ポロキサマー407である、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1052】

13. 前記精製ポロキサマー407は、平均分子量が約9kDa以上、約9.2kDa以上、約9.4kDa以上、約9.6kDa以上、約9.8kDa以上、約10kDa以上、約10.2kDa以上、約10.4kDa以上、約10.6kDa以上、約10.8kDa以上、約11kDa以上、約11.2kDa以上、約11.4kDa以上、約11.6kDa以上、約11.8kDa以上、約12kDa以上、または約12.1kDa以上である、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1053】

14. 前記精製ポロキサマー407は、液液抽出またはサイズ排除クロマトグラフィーにより調製される、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1054】

15. 分子量が9kDa未満である前記1つ以上の不純物のうち約10%以上、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、約95%以上、約98%以上、または約99%以上が前記精製中に前記ポロキサマー407から除去される、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1055】

16. 凍結乾燥ケーキの形態をしている、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1056】

17. 1つ以上の溶媒を含む比較可能な医薬組成物と比較して酸素及び／または光に対する安定性が高い、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1057】

18. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する不純物のレベルは、百万分率(ppm)で約10000未満、約1000ppm未満、約100ppm未満、約10ppm未満、約1ppm未満、または約0.1ppm未満である、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1058】

19. 不純物は残留溶媒である、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1059】

10

20

30

40

50

20. 不純物は、1-アセタート-2-ホルマート-1, 2-プロパンジオール、酢酸、ギ酸、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、及びプロピオンアルデヒドからなる群から選択される、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1060】

21. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在するポリエチレンオキシドのレベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約3%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満、または約0.1%未満である、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1061】

22. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、 $\log P$ が約1以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約30%～約35%、約25%～約29%、約20%～約25%、約15%～約19%、約10%～約14%、約5%～約9%、または約0%～約4%である、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

10

【1062】

23. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、沸点が約220℃以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約35%～約40%、約30%～約34%、約25%～約29%、約20%～約25%、約15%～約19%、約10%～約14%、約5%～約9%、または約0%～約4%である、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

20

【1063】

24. 前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する前記1つ以上の耳治療薬のレベルは、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物と比較して約1.5倍以上、約1.8倍以上、約2倍以上、約2.5倍以上、約3倍以上、約5倍以上、または約10倍以上高く、任意選択で、前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は未精製ポロキサマー407を含む、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1064】

25. 前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物と比較して1つ以上のゲル化特性（例えば、ゲル化温度、粘度、及び／または安定性）のバッチ間変動が低く、任意選択で、前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は未精製ポロキサマー407を含む、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

30

【1065】

26. 前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物と比較して、ゲル化温度が低い、ゲル化温度域が狭い、及び／または粘度が高く、任意選択で、前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は未精製ポロキサマー407を含む、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

40

【1066】

27. 前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物と比較して分解速度が低く、任意選択で、前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は未精製ポロキサマー407を含む、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1067】

28. 再構成工程によって再構成溶液を調製するために好適である、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1068】

50

29. 前記再構成工程は約30分未満である、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1069】

30. 前記再構成溶液は注入に好適であり、任意選択で、前記再構成溶液は鼓室内注入に好適である、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1070】

31. 前記再構成溶液は、前記凍結乾燥医薬組成物を調製するために使用される凍結乾燥前溶液の1つ以上の流動特性を維持する、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1071】

32. 前記再構成溶液は、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物から調製される再構成溶液と比較して分解速度が低く、任意選択で、前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は未精製ポロキサマー407を含む、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1072】

33. 難聴を治療することを、それを必要とする対象において行うための、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1073】

34. 難聴を治療することを、それを必要とする対象において行うための再構成溶液の調製における、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物の使用。

【1074】

35. 難聴を治療する方法であって、それを必要とする対象に薬学的に許容される量の再構成溶液を投与することを含み、前記再構成溶液は、先行条項のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物を使用する再構成工程により調製される、前記方法。

【1075】

36. i) 0.025mg/ml～約25mg/mlの範囲の濃度で存在する、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩と、

ii) 0.5mg/ml～約500mg/mlの範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、

iii) 1重量%～約25重量%の範囲の濃度で存在するポロキサマー407と、

iv) 7.5重量%未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド(DMSO)とを含む、医薬組成物。

【1076】

37. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はナトリウム塩であり、任意選択で、前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、条項36に記載の医薬組成物。

【1077】

38. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約0.05mg/ml～約5mg/ml、約0.25mg/ml～約2.5mg/ml、約0.5mg/ml～約1.75mg/ml、または約1.45mg/ml～約1.65mg/mlの範囲であり、

任意選択で、CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.55mg/mlである、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【1078】

39. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約2.5mg/ml～約200mg/ml、約5mg/ml～約100mg/ml、約15mg/ml～約50mg/ml、または約43mg/ml～約46mg/mlの範囲であり、

任意選択で、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約44.5mg/

10

20

30

40

50

ｍｌである、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【１０７９】

４０．ポロキサマー４０７の濃度は、約２．５重量％～約１２．５重量％、約５重量％～約１１重量％、約６重量％～約１０重量％、または約７重量％～約８．５重量％の範囲であり、

任意選択で、ポロキサマー４０７の濃度は約８重量％である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【１０８０】

４１．ＤＭＳＯの濃度は、約０．５重量％～約５重量％、約１重量％～約４重量％、約１．５重量％～約３．５重量％、または約２重量％～約３重量％の範囲であり、

任意選択で、ＤＭＳＯの濃度は約２．５重量％である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【１０８１】

４２．ＣＨＩＲ９９０２１または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約１：５～約１：１０、約１：１０～約１：５０、約１：２０～約１：３５、約１：２５～約１：３１、または約１：２７～約１：２９の範囲である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【１０８２】

４３．ポロキサマー４０７と前記ＤＭＳＯの重量比は、約１：５～約４０：１、約１：２～約１５：１、約１：１～約８：１、約２：１～約４：１、または約２．５：１～約３．５：１の範囲であり、

任意選択で、ポロキサマー４０７と前記ＤＭＳＯの重量比は約３：１である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【１０８３】

４４．ＣＨＩＲ９９０２１とポロキサマー４０７の重量比は約０．０２：１であり、

ＣＨＩＲ９９０２１と前記ＤＭＳＯの重量比は約０．０６：１であり、

バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー４０７の重量比は約０．５４：１であり、及び／または

バルプロ酸ナトリウム塩と前記ＤＭＳＯの重量比は約３．２：１である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【１０８４】

４５．ＣＨＩＲ９９０２１または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約１．４５ｍｇ／ｍｌ～約１．６５ｍｇ／ｍｌの範囲であり、

バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約４３ｍｇ／ｍｌ～約４６ｍｇ／ｍｌの範囲であり、

ポロキサマー４０７の濃度は約７重量％～約８．５重量％の範囲であり、かつ

ＤＭＳＯの濃度は約２重量％～約３重量％の範囲である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【１０８５】

４６．ＣＨＩＲ９９０２１または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約１．５５ｍｇ／ｍｌであり、

バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約４４．５ｍｇ／ｍｌであり、ポロキサマー４０７の濃度は約８重量％であり、かつ

ＤＭＳＯの濃度は約２．５重量％である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【１０８６】

４７．ｉ）０．０２５ｍｇ／ｍｌ～約２５ｍｇ／ｍｌの範囲の濃度で存在する、ＣＨＩＲ９９０２１またはその薬学的に許容される塩と、

ｉｉ）１ｍｇ／ｍｌ～約５００ｍｇ／ｍｌの範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、

ｉｉｉ）１重量％～約２５重量％の範囲の濃度で存在するポロキサマー４０７と、

i v) 7.5重量%未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド(DMSO)とを含む、医薬組成物。

【1087】

48. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はナトリウム塩であり、任意選択で、前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、条項47に記載の医薬組成物。

【1088】

49. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約0.05mg/ml～約10mg/ml、約0.25mg/ml～約2.5mg/ml、約0.5mg/ml～約1.75mg/ml、約0.85mg/ml～約1.15mg/mlの範囲であり、

任意選択で、CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.05mg/mlである、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【1089】

50. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約2.5mg/ml～約200mg/ml、約5mg/ml～約100mg/ml、約15mg/ml～約50mg/ml、約28mg/ml～約31mg/mlの範囲であり、

任意選択で、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約29.5mg/mlである、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【1090】

51. ポロキサマー407の濃度は、約2.5重量%～約12.5重量%、約5重量%～約11重量%、約11重量%～約10重量%、約7重量%～約8.5重量%の範囲であり、

任意選択で、ポロキサマー407の濃度は約7.5重量%である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【1091】

52. DMSOの濃度は、約0.5重量%～約5重量%、約1重量%～約4重量%、約1.5重量%～約3.5重量%、約2重量%～約3重量%の範囲であり、

任意選択で、DMSOの濃度は約2.5重量%である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【1092】

53. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:5～約1:10、約1:10～約1:50、約1:20～約1:35、約1:25～約1:31、または約1:27～約1:29の範囲である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【1093】

54. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:5～約40:1、約1:2～約15:1、約1:1～約8:1、約2:1～約4:1、約2.5:1～約3.5:1の範囲であり、

任意選択で、ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は約3:1である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【1094】

55. CHIR99021とポロキサマー407の重量比は約0.016:1であり、前記CHIR99021と前記DMSOの重量比は約0.06:1であり、

バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー407の重量比は約0.42:1であり、及び／または

バルプロ酸ナトリウム塩と前記DMSOの重量比は約1.5:1である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【1095】

56. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約0.95mg

10

20

30

40

50

／m l ～約 1.15 mg / m l の範囲であり、
バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 28 mg / m l ～約 31 mg / m l の範囲であり、
ポロキサマー 407 の濃度は約 7 重量% ～約 8.5 重量% の範囲であり、かつ
DMSO の濃度は約 2 重量% ～約 3 重量% の範囲である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【1096】

57. CHIR99021 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 1.05 mg / m l であり、
バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 29.5 mg / m l であり、
ポロキサマー 407 の濃度は約 7.5 重量% であり、かつ
DMSO の濃度は約 2.5 重量% である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【1097】

58. i) 0.025 mg / m l ～約 25 mg / m l の範囲の濃度で存在する、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩と、
ii) 0.5 mg / m l ～約 500 mg / m l の範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、
iii) 1 重量% ～約 25 重量% の範囲の濃度で存在するポロキサマー 407 と、
iv) 7.5 重量% 未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド (DMSO) と
を含む、医薬組成物。

20

【1098】

59. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はナトリウム塩であり、
任意選択で、前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、条項 58 に記載の医薬組成物。

【1099】

60. CHIR99021 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約 0.05 mg / m l ～約 5 mg / m l、約 0.25 mg / m l ～約 2.5 mg / m l、約 0.5 mg / m l ～約 1.75 mg / m l、または約 0.6 mg / m l ～約 0.75 mg / m l の範囲であり、
任意選択で、CHIR99021 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 0.7 mg / m l の範囲である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【1100】

61. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約 2.5 mg / m l ～約 200 mg / m l、約 5 mg / m l ～約 100 mg / m l、約 15 mg / m l ～約 50 mg / m l、または約 18 mg / m l ～約 21 mg / m l の範囲であり、
任意選択で、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 19.5 mg / m l である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【1101】

62. ポロキサマー 407 の濃度は、約 2.5 重量% ～約 12.5 重量%、約 5 重量% ～約 11 重量%、約 6 重量% ～約 10 重量%、または約 7 重量% ～約 8.5 重量% の範囲であり、
任意選択で、ポロキサマー 407 の濃度は約 7.5 重量% である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【1102】

63. DMSO の濃度は、約 0.5 重量% ～約 5 重量%、約 1 重量% ～約 4 重量%、約 1.5 重量% ～約 3.5 重量%、または約 2 重量% ～約 3 重量% の範囲であり、
任意選択で、DMSO の濃度は約 5 重量% である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【1103】

64. CHIR99021 または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前

50

記その薬学的に許容される塩との重量比は、約 1 : 5 ~ 約 1 : 10、約 1 : 10 ~ 約 1 : 50、約 1 : 20 ~ 約 1 : 35、約 1 : 25 ~ 約 1 : 31、または約 1 : 27 ~ 約 1 : 29 の範囲である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【1104】

65. ポロキサマー 407 と前記 DMSO の重量比は、約 1 : 5 ~ 約 40 : 1、約 1 : 2 ~ 約 15 : 1、約 1 : 1 ~ 約 8 : 1、約 2 : 1 ~ 約 4 : 1、約 2.5 : 1 ~ 約 3.5 : 1 の範囲である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【1105】

66. ポロキサマー 407 と前記 DMSO の重量比は約 3 : 1 であり、
前記 CHIR99021 とポロキサマー 407 の重量比は約 0.013 : 1 であり、
CHIR99021 と前記 DMSO の重量比は約 0.06 : 1 であり、
バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー 407 の重量比は約 0.23 : 1 であり、及び／
または
バルプロ酸ナトリウム塩と前記 DMSO の重量比は約 1.8 : 1 である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【1106】

67. CHIR99021 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 0.6 mg / ml ~ 約 0.75 mg / ml の範囲であり、
バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 18 mg / ml ~ 約 21 mg / ml の範囲であり、
ポロキサマー 407 の濃度は約 7 重量% ~ 約 8.5 重量% の範囲であり、かつ
DMSO の濃度は約 2 重量% ~ 約 3 重量% の範囲である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【1107】

68. CHIR99021 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 0.7 mg / ml であり、
バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 19.5 mg / ml であり、
ポロキサマー 407 の濃度は約 7.5 重量% であり、かつ
DMSO の濃度は約 2.5 重量% である、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【1108】

69. 水または緩衝剤、
増量剤、
安定化剤、
等張化剤、及び
無痛化剤
のうちの 1 つ以上を含む、先行条項のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【1109】

70. 凍結乾燥医薬組成物を形成するための条項 36 ~ 69 のいずれか一項に記載の医薬組成物を加工する方法。

【1110】

71. i) 前記医薬組成物を 0℃未満の第 1 の温度で第 1 の期間冷却するステップと、
ii) ステップ (i) で得られる混合物から、第 2 の期間、0℃未満の第 2 の温度、及び
760 Torr 未満の減圧にて 1 つ以上の溶媒を除去するステップと
を含む、条項 70 に記載の方法。

【1111】

72. 0a) 前記医薬組成物を無菌バイアルに調剤するステップ、
ia) 前記医薬組成物を約 0.1℃/分 ~ 約 5℃/分の範囲の速度で約 -20℃ ~ 約 -80℃ の範囲の前記第 1 の温度まで冷却するステップ、
ib) 前記医薬組成物を前記第 1 の温度で約 1 時間 ~ 約 6 時間の範囲の前記第 1 の期間保持するステップ、

i i a) 前記医薬組成物を約 1 mTorr ~ 1000 mTorr の範囲の減圧に供し、前記医薬組成物を約 0.1 °C / 分 ~ 約 5 °C / 分の範囲の速度で約 -10 °C ~ -50 °C の範囲の前記第 2 の温度まで加温するステップ、

i i b) 前記医薬組成物を前記第 2 の温度及び前記減圧下で約 10 時間 ~ 約 30 時間の範囲の前記第 2 の期間保持するステップ、

i i i a) 前記無菌バイアルに窒素を充填するステップ、及び

i i i b) 前記無菌バイアルをキャッピングし巻締めするステップ

から選択される 1 つ以上のステップを含む、条項 70 または条項 71 に記載の方法。

【1112】

73. 前記医薬組成物は、前記 1 つ以上の耳治療薬及び前記ポロキサマーを含み、任意選択で、前記医薬組成物は、前記 1 つ以上の耳治療薬及びポロキサマー 407 を含む、かつ

任意選択で、前記医薬組成物は、前記 1 つ以上の耳治療薬及び精製ポロキサマー 407 を含む、条項 70 ~ 72 のいずれか一項に記載の方法。

【1113】

74. 前記医薬組成物は、CHIR99021、バルプロ酸ナトリウム塩、前記ポロキサマー、DMSO、及び水を含み、

任意選択で、前記医薬組成物は、CHIR99021、バルプロ酸ナトリウム塩、ポロキサマー 407、DMSO、及び水を含み、

任意選択で、前記医薬組成物は、CHIR99021、バルプロ酸ナトリウム塩、精製ポロキサマー 407、DMSO、及び水を含む、条項 70 ~ 73 のいずれか一項に記載の方法。

【1114】

75. 0 a) 前記医薬組成物を無菌バイアルに調剤するステップ、

i a) 前記医薬組成物を前記第 1 の温度である約 -45 °C まで約 0.5 °C / 分の速度で冷却するステップ、

i b) 前記医薬組成物を前記第 1 の温度で前記第 1 の期間である約 3 時間保持するステップ、

i i a) 前記医薬組成物を約 80 mTorr ~ 1000 mTorr の減圧に供し、前記医薬組成物を前記第 2 の温度である約 -30 °C まで約 0.5 °C / 分の速度で加温するステップ、

i i b) 前記医薬組成物を前記第 2 の温度及び前記減圧下で約 10 時間 ~ 約 15 時間の範囲の前記第 2 の期間保持するステップ、

i i c) 前記医薬組成物を 20 °C まで約 0.5 °C / 分の速度で加温するステップ、

i i d) 前記医薬組成物を 20 °C 及び前記減圧下で 20 時間保持するステップ、

i i i a) 前記無菌バイアルに窒素を充填するステップ、及び

i i i b) 前記無菌バイアルをキャッピングし巻締めするステップ

から選択される 1 つ以上のステップを含む、条項 70 ~ 74 のいずれか一項に記載の方法。

【1115】

76. 条項 36 ~ 69 のいずれか一項に記載の医薬組成物を凍結乾燥することによって調製される、凍結乾燥医薬組成物。

【1116】

77. 条項 70 ~ 75 のいずれか一項に記載の方法によって調製される、凍結乾燥医薬組成物。

【1117】

78. 条項 1 ~ 24 及び 76 ~ 77 のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物に希釈剤を加えることによって調製される、再構成溶液。

【1118】

79. 条項 36 ~ 69 のいずれか一項に記載の医薬組成物を凍結乾燥することによって調

10

20

30

40

50

製される凍結乾燥医薬組成物に希釈剤を加えることにより調製される、再構成溶液。

【1119】

80. 条項70～75のいずれか一項に記載の方法によって調製される凍結乾燥医薬組成物に希釈剤を加えることにより調製される、再構成溶液。

【1120】

81. 1つ以上の耳治療薬とゲル化剤とを含む凍結乾燥医薬組成物に希釈剤を加えることにより調製される、再構成溶液。

【1121】

82. 前記1つ以上の耳治療薬は、1つ以上の難聴治療剤である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1122】

83. 前記1つ以上の耳治療薬は、CHIR99021またはその薬学的な許容される塩、及びバルプロ酸またはその薬学的な許容される塩である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1123】

84. 前記バルプロ酸の薬学的な許容される塩はナトリウム塩であり、任意選択で、前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、条項83に記載の再構成溶液。

【1124】

85. 前記ゲル化剤は熱可逆性ゲル化剤である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1125】

86. 前記熱可逆性ゲル化剤はポロキサマーを含む、条項85に記載の再構成溶液。

【1126】

87. 前記ポロキサマーは、ポロキサマー101、ポロキサマー105、ポロキサマー108、ポロキサマー122、ポロキサマー123、ポロキサマー124、ポロキサマー181、ポロキサマー182、ポロキサマー183、ポロキサマー184、ポロキサマー185、ポロキサマー188、ポロキサマー212、ポロキサマー215、ポロキサマー217、ポロキサマー231、ポロキサマー234、ポロキサマー235、ポロキサマー237、ポロキサマー238、ポロキサマー282、ポロキサマー284、ポロキサマー288、ポロキサマー331、ポロキサマー333、ポロキサマー334、ポロキサマー335、ポロキサマー338、ポロキサマー401、ポロキサマー402、ポロキサマー403、及びポロキサマー407からなる群から選択され、任意選択で、前記ポロキサマーは、ポロキサマー188またはポロキサマー407であり、かつ

任意選択で、前記ポロキサマーはポロキサマー407である、条項86に記載の再構成溶液。

【1127】

88. 前記ポロキサマーは精製ポロキサマーであり、任意選択で、前記ポロキサマーは精製ポロキサマー407である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1128】

89. 前記精製ポロキサマー407は、平均分子量が約9kDa以上、約9.2kDa以上、約9.4kDa以上、約9.6kDa以上、約9.8kDa以上、約10kDa以上、約10.2kDa以上、約10.4kDa以上、約10.6kDa以上、約10.8kDa以上、約11kDa以上、約11.2kDa以上、約11.4kDa以上、約11.6kDa以上、約11.8kDa以上、約12kDa以上、または約12.1kDa以上である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1129】

90. 前記精製ポロキサマー407は、液液抽出またはサイズ排除クロマトグラフィーに

10

20

30

40

50

より調製される、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1130】

91. 分子量が9kDa未満である前記1つ以上の不純物のうち、約10%以上、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、約95%以上、約98%以上、または約99%以上が前記精製中に前記ポロキサマー407から除去される、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1131】

92. 前記希釈剤は、水及びジメチルスルホキシド(DMSO)を含む、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1132】

93. 前記希釈剤中のDMSOの濃度は、約1w/w%~約15w/w%、約2w/w%~約12w/w%、約3w/w%~約10w/w%、約4w/w%~約9w/w%、約5w/w%~約8w/w%、約5.5w/w%~約7.5w/w%、約5.8w/w%~約7w/w%、約6w/w%~約6.8w/w%、または約6.2w/w%~約6.6w/w%の範囲であり、

任意選択で、前記希釈剤中のDMSOの濃度は約6.4w/w%である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1133】

94. 前記構成中に加えられる前記希釈剤の量は、前記凍結乾燥医薬組成物1mgあたり約1μL~約6μL、約2μL~約5μL、約2.5μL~約4.5μL、約2.8μL~約4μL、約3μL~約3.8μL、または約3.2μL~約3.6μLの範囲であり、

任意選択で、前記構成中に加えられる前記希釈剤の量は、前記凍結乾燥医薬組成物1mgあたり約3.4μLである、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1134】

95. i) 0.05mg/mL~約50mg/mLの範囲の濃度で存在する、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩と、

ii) 1mg/mL~約1000mg/mLの範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、

iii) 2重量%~約50重量%の範囲の濃度で存在するポロキサマー407と、

iv) 15重量%未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド(DMSO)とを含む、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1135】

96. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はナトリウム塩であり、

任意選択で、前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、条項95に記載の再構成溶液。

【1136】

97. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約0.1mg/mL~約10mg/mL、約0.5mg/mL~約5mg/mL、約1mg/mL~約3.5mg/mL、または約2.9mg/mL~約3.3mg/mLの範囲であり、

任意選択で、CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約3.1mg/mLである、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1137】

98. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約5mg/mL~約400mg/mL、約10mg/mL~約200mg/mL、約30mg/mL~約100mg/mL、または約86mg/mL~約92mg/mLの範囲であり、

任意選択で、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約89mg/mLである、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1138】

10

20

30

40

50

99. ポロキサマー407の濃度は、約5重量%～約25重量%、約10重量%～約22重量%、約12重量%～約20重量%、または約14重量%～約17重量%の範囲であり、
任意選択で、ポロキサマー407の濃度は約16重量%である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1139】

100. DMSOの濃度は、約1重量%～約10重量%、約2重量%～約8重量%、約3重量%～約7重量%、または約4重量%～約6重量%の範囲であり、
任意選択で、DMSOの濃度は約5重量%である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

10

【1140】

101. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:5～約1:10、約1:10～約1:50、約1:20～約1:35、約1:25～約1:31、または約1:27～約1:29の範囲である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1141】

102. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:5～約40:1、約1:2～約15:1、約1:1～約8:1、約2:1～約4:1、または約2.5:1～約3.5:1の範囲であり、
任意選択で、ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は約3:1である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

20

【1142】

103. CHIR99021とポロキサマー407の重量比は約0.02:1であり、
CHIR99021と前記DMSOの重量比は約0.06:1であり、
バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー407の重量比は約0.54:1であり、及び/
または
バルプロ酸ナトリウム塩と前記DMSOの重量比は約3.2:1である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1143】

104. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約2.9mg/ml～約3.3mg/mlの範囲であり、
バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約86mg/ml～約92mg/mlの範囲であり、
ポロキサマー407の濃度は約14重量%～約17重量%の範囲であり、かつ
DMSOの濃度は約4重量%～約6重量%の範囲である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

30

【1144】

105. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約3.1mg/mlであり、
バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約89mg/mlであり、
ポロキサマー407の濃度は約16重量%であり、かつ
DMSOの濃度は約5重量%である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

40

【1145】

106. i) 0.05mg/ml～約50mg/mlの範囲の濃度で存在する、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩と、
ii) 1mg/ml～約1000mg/mlの範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、
iii) 2重量%～約50重量%の範囲の濃度で存在するポロキサマー407と、
iv) 15重量%未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド(DMSO)と
を含む、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

50

【1146】

107. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はナトリウム塩であり、任意選択で、前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、条項106に記載の再構成溶液。

【1147】

108. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約0.1mg/ml～約10mg/ml、約0.5mg/ml～約5mg/ml、約1mg/ml～約3.5mg/ml、約1.9mg/ml～約2.3mg/mlの範囲であり、任意選択で、CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約2.1mg/mlである、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

10

【1148】

109. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約5mg/ml～約400mg/ml、約10mg/ml～約200mg/ml、約30mg/ml～約100mg/ml、約56mg/ml～約62mg/mlの範囲であり、任意選択で、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約59mg/mlである、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1149】

110. ポロキサマー407の濃度は、約5重量%～約25重量%、約10重量%～約22重量%、約12重量%～約20重量%、約14重量%～約17重量%の範囲であり、任意選択で、ポロキサマー407の濃度は約15重量%である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

20

【1150】

111. DMSOの濃度は、約1重量%～約10重量%、約2重量%～約8重量%、約3重量%～約7重量%、約4重量%～約6重量%の範囲であり、任意選択で、DMSOの濃度は約5重量%である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1151】

112. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:5～約1:10、約1:10～約1:50、約1:20～約1:35、約1:25～約1:31、または約1:27～約1:29の範囲である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

30

【1152】

113. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:5～約40:1、約1:2～約15:1、約1:1～約8:1、約2:1～約4:1、約2.5:1～約3.5:1の範囲であり、任意選択で、ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は約3:1である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1153】

114. CHIR99021とポロキサマー407の重量比は約0.016:1であり、前記CHIR99021と前記DMSOの重量比は約0.06:1であり、バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー407の重量比は約0.42:1であり、及び／またはバルプロ酸ナトリウム塩と前記DMSOの重量比は約1.5:1である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

40

【1154】

115. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.9mg/ml～約2.3mg/mlの範囲であり、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約56mg/ml～約62mg/mlの範囲であり、ポロキサマー407の濃度は約14重量%～約17重量%の範囲であり、かつ

50

DMSOの濃度は約4重量%～約6重量%の範囲である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1155】

116. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約2.1mg/mlであり、

バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約59mg/mlであり、
ポロキサマー407の濃度は約15重量%であり、かつ

DMSOの濃度は約5重量%である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1156】

117. i) 0.05mg/ml～約50mg/mlの範囲の濃度で存在する、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩と、 10

ii) 1mg/ml～約1000mg/mlの範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、

iii) 2重量%～約50重量%の範囲の濃度で存在するポロキサマー407と、

iv) 15重量%未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド(DMSO)と

を含む、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1157】

118. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はナトリウム塩であり、

任意選択で、前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、条項117に記載の再構成溶液。 20

【1158】

119. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約0.1mg/ml～約10mg/ml、約0.5mg/ml～約5mg/ml、約1mg/ml～約3.5mg/ml、または約1.2mg/ml～約1.5mg/mlの範囲であり、
任意選択で、CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.4mg/mlの範囲である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1159】

120. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約5mg/ml～約400mg/ml、約10mg/ml～約200mg/ml、約30mg/ml～約100mg/ml、または約36mg/ml～約42mg/mlの範囲であり、
任意選択で、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約39mg/mlである、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。 30

【1160】

121. ポロキサマー407の濃度は、約5重量%～約25重量%、約10重量%～約22重量%、約12重量%～約20重量%、または約14重量%～約17重量%の範囲であり、

任意選択で、ポロキサマー407の濃度は約15重量%である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1161】

122. DMSOの濃度は、約1重量%～約10重量%、約2重量%～約8重量%、約3重量%～約7重量%、または約4重量%～約6重量%の範囲であり、 40

任意選択で、DMSOの濃度は約5重量%である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1162】

123. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:5～約1:10、約1:10～約1:50、約1:20～約1:35、約1:25～約1:31、または約1:27～約1:29の範囲である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1163】

124. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:5～約40:1、約1: 50

2～約15：1、約1：1～約8：1、約2：1～約4：1、約2.5：1～約3.5：1の範囲である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1164】

125. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は約3：1であり、前記CHIR99021とポロキサマー407の重量比は約0.013：1であり、CHIR99021と前記DMSOの重量比は約0.06：1であり、バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー407の重量比は約0.23：1であり、及び／またはバルプロ酸ナトリウム塩と前記DMSOの重量比は約1.8：1である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

10

【1165】

126. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.2mg/ml～約1.5mg/mlの範囲であり、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約36mg/ml～約42mg/mlの範囲であり、ポロキサマー407の濃度は約14重量%～約17重量%の範囲であり、かつDMSOの濃度は約4重量%～約6重量%の範囲である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1166】

127. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.4mg/mlであり、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約39mg/mlであり、ポロキサマー407の濃度は約15重量%であり、かつDMSOの濃度は約5重量%である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

20

【1167】

128. 水または緩衝剤、増量剤、安定化剤、等張化剤、及び無痛化剤

30

のうちの1つ以上を含む、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1168】

129. 前記再構成溶液は精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記再構成溶液は、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な再構成溶液と比較して、酸素及び／または光に対する安定性が高く、任意選択で、前記比較可能な再構成溶液は未精製ポロキサマー407を含む、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1169】

130. 前記再構成溶液中に存在する不純物のレベルは、百万分率(ppm)で約10000未満、約1000ppm未満、約100ppm未満、約10ppm未満、約1ppm未満、または約0.1ppm未満である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

40

【1170】

131. 不純物は、1-アセタート-2-ホルマート-1,2-プロパンジオール、酢酸、ギ酸、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、及びプロピオンアルデヒドからなる群から選択される、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1171】

132. 前記再構成溶液中に存在するポリエチレンオキシドのレベルは、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で測定した場合、約3%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満、または約0.1%未満である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

50

【1172】

133. 前記再構成溶液中に存在する、 $\text{cLog } P$ が約 1 以下である 1 つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で測定した場合、約 30 % ~ 約 35 %、約 25 % ~ 約 29 %、約 20 % ~ 約 25 %、約 15 % ~ 約 19 %、約 10 % ~ 約 14 %、約 5 % ~ 約 9 %、または約 0 % ~ 約 4 % である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1173】

134. 前記再構成溶液中に存在する、沸点が約 220 °C 以下である 1 つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で測定した場合、約 35 % ~ 約 40 %、約 30 % ~ 約 34 %、約 25 % ~ 約 29 %、約 20 % ~ 約 25 %、約 15 % ~ 約 19 %、約 10 % ~ 約 14 %、約 5 % ~ 約 9 %、または約 0 % ~ 約 4 % である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

10

【1174】

135. 前記再構成溶液は精製ポロキサマー 407 を含み、かつ、前記再構成溶液中に存在する前記 1 つ以上の耳治療薬のレベルは、精製ポロキサマー 407 を含まない比較可能な再構成溶液と比較して約 1.5 倍以上、約 1.8 倍以上、約 2 倍以上、約 2.5 倍以上、約 3 倍以上、約 5 倍以上、または約 10 倍以上高く、任意選択で、前記比較可能な再構成溶液は未精製ポロキサマー 407 を含む、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1175】

136. 前記再構成溶液は精製ポロキサマー 407 を含み、かつ、前記再構成溶液は、精製ポロキサマー 407 を含まない比較可能な再構成溶液と比較して 1 つ以上のゲル化特性 (例えば、ゲル化温度、粘度、及び / または安定性) のバッチ間変動が低く、任意選択で、前記比較可能な再構成溶液は未精製ポロキサマー 407 を含む、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

20

【1176】

137. 前記再構成溶液は精製ポロキサマー 407 を含み、かつ、前記再構成溶液は、精製ポロキサマー 407 を含まない再構成溶液と比較してゲル化温度が低い、ゲル化温度域が狭い、前記難聴治療剤の放出がより持続的である、及び / または粘度が高く、任意選択で、前記比較可能な再構成溶液は未精製ポロキサマー 407 を含む、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

30

【1177】

138. 前記再構成溶液は精製ポロキサマー 407 を含み、かつ、前記再構成溶液は、精製ポロキサマー 407 を含まない比較可能な再構成溶液と比較して分解速度が低く、任意選択で、前記比較可能な再構成溶液は未精製ポロキサマー 407 を含む、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1178】

139. 注入に好適であり、任意選択で、前記再構成溶液は鼓室内注入に好適である、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

40

【1179】

140. 前記再構成溶液は、前記凍結乾燥医薬組成物を調製するために使用される医薬組成物の 1 つ以上の流動特性を維持する、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1180】

141. 前記再構成溶液は、精製ポロキサマー 407 を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物から調製される再構成溶液と比較して分解速度が低く、任意選択で、前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は未精製ポロキサマー 407 を含む、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1181】

142. 水または緩衝剤、

50

増量剤、
安定化剤、
等張化剤、及び
無痛化剤

のうちの１つ以上を含む、先行条項のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【１１８２】

１４３．組織及び／または細胞の発生を促進させる方法であって、
条項１～３５及び７６～７７のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、３６～６９の
いずれか一項に記載の医薬組成物、もしくは条項７８～１４２のいずれか一項に記載の再
構成溶液を薬学的有効量にて前記組織及び／または前記細胞に送達することを含む、前記
方法。

10

【１１８３】

１４４．組織及び／または細胞の不在もしくは不足に関連する疾患を有するかまたはそれ
を発症するリスクのある対象を治療する方法であって、
条項１～３５及び７６～７７のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、３６～６９の
いずれか一項に記載の医薬組成物、または条項７８～１４２のいずれか一項に記載の再構
成溶液を薬学的有効量にて前記対象に投与することを含む、前記方法。

【１１８４】

１４５．前庭組織の前庭細胞の集団を増加させる方法であって、
条項１～３５及び７６～７７のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、３６～６９の
いずれか一項に記載の医薬組成物、または条項７８～１４２のいずれか一項に記載の再構
成溶液を薬学的有効量にて送達することを含む、前記方法。

20

【１１８５】

１４６．前庭病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療する方法であ
って、
条項１～３５及び７６～７７のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、３６～６９の
いずれか一項に記載の医薬組成物、または条項７８～１４２のいずれか一項に記載の再構
成溶液を薬学的有効量にて前記対象に投与することを含む、前記方法。

【１１８６】

１４７．蝸牛組織の蝸牛細胞の集団を増加させる方法であって、
条項１～３５及び７６～７７のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、３６～６９の
いずれか一項に記載の医薬組成物、または条項７８～１４２のいずれか一項に記載の再構
成溶液を薬学的有効量にて送達することを含む、前記方法。

30

【１１８７】

１４８．蝸牛病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療する方法であ
って、
条項１～３５及び７６～７７のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、３６～６９の
いずれか一項に記載の医薬組成物、または条項７８～１４２のいずれか一項に記載の再構
成溶液を薬学的有効量にて前記対象に投与することを含む、前記方法。

【１１８８】

１４９．コルチ器に認められる細胞の集団を増加させる方法であって、
条項１～３５及び７６～７７のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、３６～６９の
いずれか一項に記載の医薬組成物、または条項７８～１４２のいずれか一項に記載の再構
成溶液を薬学的有効量にて前記集団に送達することを含む、前記方法。

40

【１１８９】

１５０．コルチ器に認められる有毛細胞の集団を増加させる方法であって、
条項１～３５及び７６～７７のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、３６～６９の
いずれか一項に記載の医薬組成物、または条項７８～１４２のいずれか一項に記載の再構
成溶液を薬学的有効量にて前記集団に送達することを含む、前記方法。

【１１９０】

50

151. コルチ器に認められる内有毛細胞の集団を増加させる方法であって、条項1～35及び76～77のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、36～69のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項78～142のいずれか一項に記載の再構成溶液を薬学的有効量にて前記集団に送達することを含む、前記方法。

【1191】

152. コルチ器に認められる外有毛細胞の集団を増加させる方法であって、条項1～35及び76～77のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、36～69のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項78～142のいずれか一項に記載の再構成溶液を薬学的有効量にて前記集団に送達することを含む、前記方法。

【1192】

153. コルチ器に認められるニューロン細胞の集団を増加させる方法であって、条項1～35及び76～77のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、36～69のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項78～142のいずれか一項に記載の再構成溶液を薬学的有効量にて前記集団に送達することを含む、前記方法。

【1193】

154. 聴覚病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療する方法であって、

条項1～35及び76～77のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、36～69のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項78～142のいずれか一項に記載の再構成溶液を薬学的有効量にて前記対象に投与することを含む、前記方法。

【1194】

155. 組織及び／または細胞の発生促進に使用するための、条項1～35及び76～77のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、36～69のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項78～142のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1195】

156. 組織及び／または細胞の不在もしくは不足に関連する疾患を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象の治療に使用するための、条項1～35及び76～77のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、36～69のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項78～142のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1196】

157. 前庭組織の前庭細胞の集団増加に使用するための、条項1～35及び76～77のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、36～69のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項78～142のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1197】

158. 前庭病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象の治療に使用するための、条項1～35及び76～77のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、36～69のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項78～142のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1198】

159. 蝸牛組織の蝸牛細胞の集団増加に使用するための、条項1～35及び76～77のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、36～69のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項78～142のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1199】

160. 蝸牛病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象の治療に使用するための、条項1～35及び76～77のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、36～69のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項78～142のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1200】

161. コルチ器に認められる細胞の集団増加に使用するための、条項1～35及び76～77のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、36～69のいずれか一項に記載の

10

20

30

40

50

医薬組成物、または条項 78～142 のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1201】

162. コルチ器に認められる有毛細胞の集団増加に使用するための、条項 1～35 及び 76～77 のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、36～69 のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項 78～142 のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1202】

163. コルチ器に認められる内有毛細胞の集団増加に使用するための、条項 1～35 及び 76～77 のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、36～69 のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項 78～142 のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1203】

164. コルチ器に認められる外有毛細胞の集団増加に使用するための、条項 1～35 及び 76～77 のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、36～69 のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項 78～142 のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1204】

165. コルチ器に認められるニューロン細胞の集団増加に使用するための、条項 1～35 及び 76～77 のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、36～69 のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項 78～142 のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1205】

166. 聴覚病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象の治療に使用するための、条項 1～35 及び 76～77 のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、36～69 のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項 78～142 のいずれか一項に記載の再構成溶液。

【1206】

167. 組織及び／または細胞の発生を促進させるための医薬品の製造における、条項 1～35 及び 76～77 のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、36～69 のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項 78～142 のいずれか一項に記載の再構成溶液の使用。

【1207】

168. 組織及び／または細胞の不在もしくは不足と関連する疾患を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療するための医薬品の製造における、条項 1～35 及び 76～77 のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、36～69 のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項 78～142 のいずれか一項に記載の再構成溶液の使用。

【1208】

169. 前庭組織の前庭細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、条項 1～35 及び 76～77 のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、36～69 のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項 78～142 のいずれか一項に記載の再構成溶液の使用。

【1209】

170. 前庭病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療するための医薬品の製造における、条項 1～35 及び 76～77 のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、36～69 のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項 78～142 のいずれか一項に記載の再構成溶液の使用。

【1210】

171. 蝸牛組織の蝸牛細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、条項 1～35 及び 76～77 のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、36～69 のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項 78～142 のいずれか一項に記載の再構成溶液の使用。

【1211】

172. 蝸牛病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療するための医薬品の製造における、条項 1～35 及び 76～77 のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬

10

20

30

40

50

組成物、３６～６９のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項７８～１４２のいずれか一項に記載の再構成溶液の使用。

【１２１２】

１７３．コルチ器に認められる細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、条項１～３５及び７６～７７のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、３６～６９のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項７８～１４２のいずれか一項に記載の再構成溶液の使用。

【１２１３】

１７４．コルチ器に認められる有毛細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、条項１～３５及び７６～７７のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、３６～６９のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項７８～１４２のいずれか一項に記載の再構成溶液の使用。

【１２１４】

１７５．コルチ器に認められる内有毛細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、条項１～３５及び７６～７７のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、３６～６９のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項７８～１４２のいずれか一項に記載の再構成溶液の使用。

【１２１５】

１７６．コルチ器に認められる外有毛細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、条項１～３５及び７６～７７のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、３６～６９のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項７８～１４２のいずれか一項に記載の再構成溶液の使用。

【１２１６】

１７７．コルチ器に認められるニューロン細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、条項１～３５及び７６～７７のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、３６～６９のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項７８～１４２のいずれか一項に記載の再構成溶液の使用。

【１２１７】

１７８．聴覚病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療するための医薬品の製造における、条項１～３５及び７６～７７のいずれか一項に記載の凍結乾燥医薬組成物、３６～６９のいずれか一項に記載の医薬組成物、または条項７８～１４２のいずれか一項に記載の再構成溶液の使用。

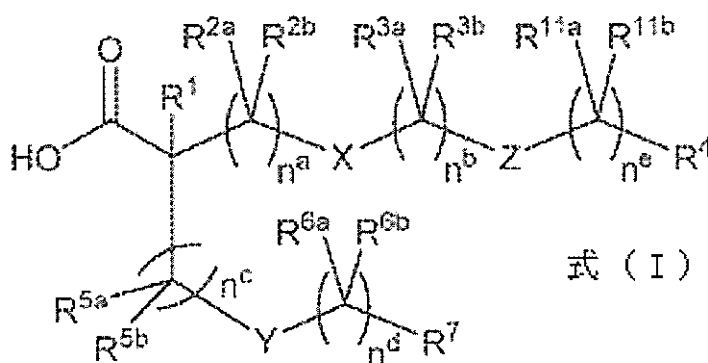
【１２１８】

本開示には、以下の番号付き実施形態も含まれる。

１．ゲル化剤と、式（Ⅰ）：

【１２１９】

【化２３】



式（Ⅰ）

【１２２０】

の化合物、またはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組成物であって、

式中、

R¹ は、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

R^{2a} は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

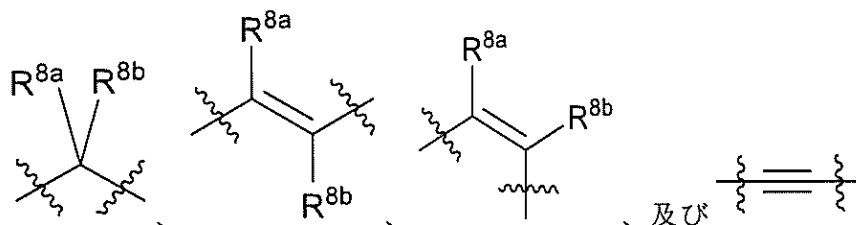
R^{2b} は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

X は、

【1 2 2 1】

【化 2 4】

10



【1 2 2 2】

から選択されるかまたは存在せず、

20

R^{3a} は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

R^{3b} は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

R⁴ は、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

R^{5a} は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

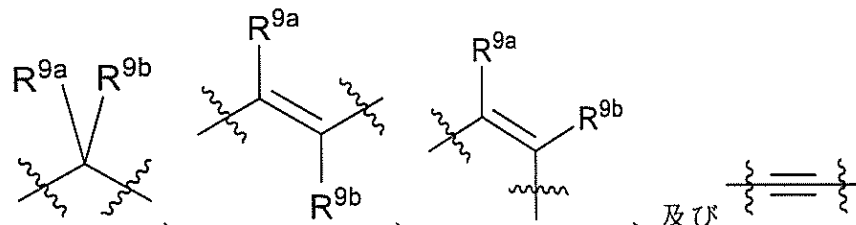
R^{5b} は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

30

Y は、

【1 2 2 3】

【化 2 5】



40

【1 2 2 4】

から選択されるかまたは存在せず、

R^{6a} は、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

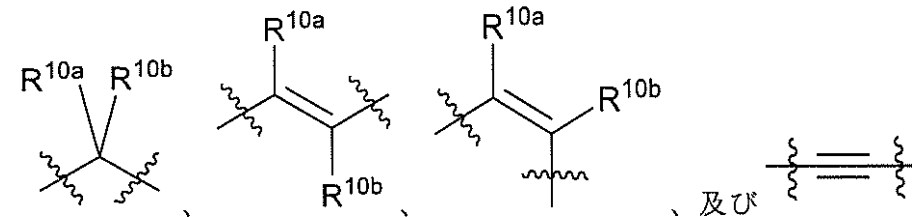
R^{6b} は、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

各 R⁷ は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、

R^{8a} は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、

50

アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、
 R^{8b} は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、
 アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、
 Z は、
 【1225】
 【化26】



【1226】

から選択されるかまたは存在せず、
 R^{10a} は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、
 アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、
 R^{10b} は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、
 アルキニル、カルボシクリル、及びアリールから選択され、
 R^{11a} は、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、
 カルボシクリル、及びアリールから選択され、
 R^{11b} は、H、アルキル、アルコキシ、ハロ、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、
 カルボシクリル、及びアリールから選択され、
 n_a は、0、1、2、3、4、5、6、7、及び8から選択され、
 n_b は、0、1、2、3、及び4から選択され、
 n_c は、0、1、及び2から選択され、
 n_d は、0、1、及び2から選択され、かつ
 n_e は、0、1、2、3、4、5、及び6から選択される、前記医薬組成物。

【1227】

2. 前記医薬組成物は凍結乾燥組成物である、実施形態1に記載の医薬組成物。

【1228】

3. 1つ以上の耳治療薬とゲル化剤とを含む凍結乾燥医薬組成物。

【1229】

4. 前記1つ以上の耳治療薬には式(I)の化合物が含まれる、実施形態3に記載の組成物。

【1230】

5. 前記式(I)の化合物は耳治療薬である、実施形態1または2に記載の組成物。

【1231】

6. R^1 はHである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1232】

7. R^1 はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1233】

8. R^1 はアルコキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1234】

9. R^1 はハロである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1235】

10. R^1 はシクロアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1236】

11. R^1 はアルケニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

- 【 1 2 3 7 】
1 2 . R 1 はアルキニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【 1 2 3 8 】
1 3 . R 1 はカルボシクリルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【 1 2 3 9 】
1 4 . R 1 はアリールである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【 1 2 4 0 】
1 5 . R 2 a はHである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【 1 2 4 1 】
1 6 . R 2 a はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 10
- 【 1 2 4 2 】
1 7 . R 2 a はアルコキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【 1 2 4 3 】
1 8 . R 2 a はハロである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【 1 2 4 4 】
1 9 . R 2 a はシクロアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【 1 2 4 5 】
2 0 . R 2 a はアルケニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【 1 2 4 6 】
2 1 . R 2 a はアルキニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 20
- 【 1 2 4 7 】
2 2 . R 2 a はカルボシクリルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【 1 2 4 8 】
2 3 . R 2 a はアリールである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【 1 2 4 9 】
2 4 . R 2 b はHである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【 1 2 5 0 】
2 5 . R 2 b はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【 1 2 5 1 】
2 6 . R 2 b はアルコキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 30
- 【 1 2 5 2 】
2 7 . R 2 b はハロである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【 1 2 5 3 】
2 8 . R 2 b はシクロアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【 1 2 5 4 】
2 9 . R 2 b はアルケニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【 1 2 5 5 】
3 0 . R 2 b はアルキニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【 1 2 5 6 】
3 1 . R 2 b はカルボシクリルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 40
- 【 1 2 5 7 】
3 2 . R 2 b はアリールである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【 1 2 5 8 】
3 3 . R 3 a はHである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【 1 2 5 9 】
3 4 . R 3 a はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【 1 2 6 0 】
3 5 . R 3 a はアルコキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【 1 2 6 1 】
3 6 . R 3 a はハロである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 50

- 【1262】
37. R³a はシクロアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1263】
38. R³a はアルケニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1264】
39. R³a はアルキニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1265】
40. R³a はカルボシクリルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1266】
41. R³a はアリールである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 10
- 【1267】
42. R³b はHである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1268】
43. R³b はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1269】
44. R³b はアルコキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1270】
45. R³b はハロである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1271】
46. R³b はシクロアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 20
- 【1272】
47. R³b はアルケニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1273】
48. R³b はアルキニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1274】
49. R³b はカルボシクリルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1275】
50. R³b はアリールである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1276】
51. R⁴ はHである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 30
- 【1277】
52. R⁴ はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1278】
53. R⁴ はアルコキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1279】
54. R⁴ はハロである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1280】
55. R⁴ はシクロアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1281】
56. R⁴ はアルケニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 40
- 【1282】
57. R⁴ はアルキニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1283】
58. R⁴ はカルボシクリルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1284】
59. R⁴ はアリールである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1285】
60. R⁵a はHである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1286】
61. R⁵a はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 50

- 【1287】
62. R⁵a はアルコキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1288】
63. R⁵a はハロである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1289】
64. R⁵a はシクロアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1290】
65. R⁵a はアルケニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1291】
66. R⁵a はアルキニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 10
- 【1292】
67. R⁵a はカルボシクリルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1293】
68. R⁵a はアリールである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1294】
69. R⁵b はHである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1295】
70. R⁵b はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1296】
71. R⁵b はアルコキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 20
- 【1297】
72. R⁵b はハロである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1298】
73. R⁵b はシクロアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1299】
74. R⁵b はアルケニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1300】
75. R⁵b はアルキニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1301】
76. R⁵b はカルボシクリルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 30
- 【1302】
77. R⁵b はアリールである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1303】
78. R⁶a はHである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1304】
79. R⁶a はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1305】
80. R⁶a はアルコキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1306】
81. R⁶a はハロである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 40
- 【1307】
82. R⁶a はシクロアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1308】
83. R⁶a はアルケニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1309】
84. R⁶a はアルキニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1310】
85. R⁶a はカルボシクリルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1311】
86. R⁶a はアリールである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 50

【1312】

87. R^{6b}はHである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1313】

88. R^{6b}はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1314】

89. R^{6b}はアルコキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1315】

90. R^{6b}はハロである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1316】

91. R^{6b}はシクロアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1317】

92. R^{6b}はアルケニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1318】

93. R^{6b}はアルキニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1319】

94. R^{6b}はカルボシクリルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1320】

95. R^{6b}はアリールである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1321】

96. R⁷はHである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1322】

97. R⁷はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1323】

98. R⁷はアルコキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1324】

99. R⁷はハロである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1325】

100. R⁷はシクロアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1326】

101. R⁷はアルケニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1327】

102. R⁷はアルキニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1328】

103. R⁷はカルボシクリルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1329】

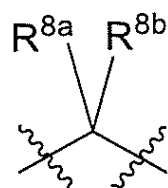
104. R⁷はアリールである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1330】

105. Xは、

【1331】

【化27】



【1332】

である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1333】

106. Xは、

10

20

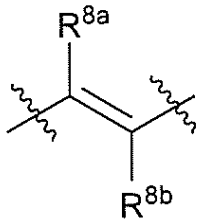
30

40

50

【 1 3 3 4 】

【 化 2 8 】



【 1 3 3 5 】

10

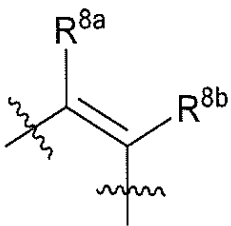
である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 3 3 6 】

1 0 7 . X は、

【 1 3 3 7 】

【 化 2 9 】



20

【 1 3 3 8 】

である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 3 3 9 】

1 0 8 . X は、

【 1 3 4 0 】

【 化 3 0 】



30

【 1 3 4 1 】

である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 3 4 2 】

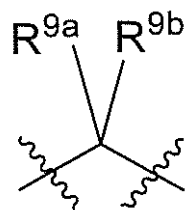
1 0 9 . X は存在しない、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 3 4 3 】

1 1 0 . Y は、

【 1 3 4 4 】

【 化 3 1 】



40

【 1 3 4 5 】

である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

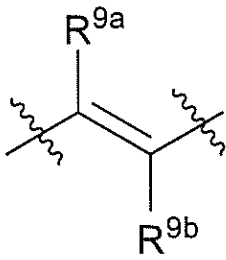
【 1 3 4 6 】

1 1 1 . Y は、

50

【 1 3 4 7 】

【 化 3 2 】



10

【 1 3 4 8 】

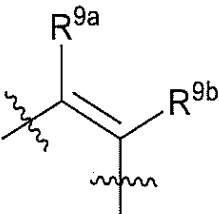
である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 3 4 9 】

1 1 2 . Y は、

【 1 3 5 0 】

【 化 3 3 】



20

【 1 3 5 1 】

である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 3 5 2 】

1 1 3 . Y は、

【 1 3 5 3 】

【 化 3 4 】



30

【 1 3 5 4 】

である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 3 5 5 】

1 1 4 . Y は存在しない、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 3 5 6 】

1 1 5 . R^{8 a} は H である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 3 5 7 】

1 1 6 . R^{8 a} はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 3 5 8 】

1 1 7 . R^{8 a} はアルコキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 3 5 9 】

1 1 8 . R^{8 a} はハロである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 3 6 0 】

1 1 9 . R^{8 a} はシクロアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 3 6 1 】

1 2 0 . R^{8 a} はアルケニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 3 6 2 】

1 2 1 . R^{8 a} はアルキニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

50

- 【1363】
122. R⁸a はカルボシクリルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1364】
123. R⁸a はアリールである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1365】
124. R⁸b はHである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1366】
125. R⁸b はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1367】
126. R⁸b はアルコキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 10
- 【1368】
127. R⁸b はハロである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1369】
128. R⁸b はシクロアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1370】
129. R⁸b はアルケニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1371】
130. R⁸b はアルキニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1372】
131. R⁸b はカルボシクリルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 20
- 【1373】
132. R⁸b はアリールである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1374】
133. R⁹a はHである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1375】
134. R⁹a はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1376】
135. R⁹a はアルコキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1377】
136. R⁹a はハロである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 30
- 【1378】
137. R⁹a はシクロアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1379】
138. R⁹a はアルケニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1380】
139. R⁹a はアルキニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1381】
140. R⁹a はカルボシクリルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1382】
141. R⁹a はアリールである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 40
- 【1383】
142. R⁹b はHである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1384】
143. R⁹b はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1385】
144. R⁹b はアルコキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1386】
145. R⁹b はハロである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1387】
146. R⁹b はシクロアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 50

【1388】

147. R^9b はアルケニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1389】

148. R^9b はアルキニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1390】

149. R^9b はカルボシクリルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1391】

150. R^9b はアリールである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

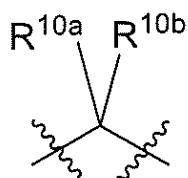
【1392】

151. Z は、

【1393】

【化35】

10



【1394】

である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

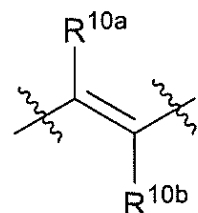
20

【1395】

152. Z は、

【1396】

【化36】



30

【1397】

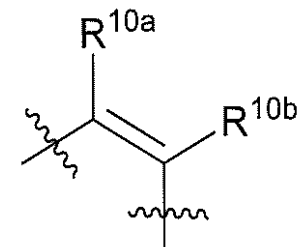
である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1398】

153. Z は、

【1399】

【化37】



40

【1400】

である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

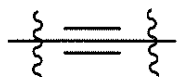
【1401】

154. Z は、

【1402】

50

【化 3 8】



【1 4 0 3】

である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1 4 0 4】

1 5 5. Z は存在しない、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1 4 0 5】

1 5 6. R¹ 0 a は H である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

10

【1 4 0 6】

1 5 7. R¹ 0 a はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1 4 0 7】

1 5 8. R¹ 0 a はアルコキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1 4 0 8】

1 5 9. R¹ 0 a はハロである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1 4 0 9】

1 6 0. R¹ 0 a はシクロアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1 4 1 0】

1 6 1. R¹ 0 a はアルケニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

20

【1 4 1 1】

1 6 2. R¹ 0 a はアルキニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1 4 1 2】

1 6 3. R¹ 0 a はカルボシクリルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1 4 1 3】

1 6 4. R¹ 0 a はアリールである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1 4 1 4】

1 6 5. R¹ 0 b は H である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1 4 1 5】

1 6 6. R¹ 0 b はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

30

【1 4 1 6】

1 6 7. R¹ 0 b はアルコキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1 4 1 7】

1 6 8. R¹ 0 b はハロである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1 4 1 8】

1 6 9. R¹ 0 b はシクロアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1 4 1 9】

1 7 0. R¹ 0 b はアルケニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1 4 2 0】

1 7 1. R¹ 0 b はアルキニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

40

【1 4 2 1】

1 7 2. R¹ 0 b はカルボシクリルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1 4 2 2】

1 7 3. R¹ 0 b はアリールである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1 4 2 3】

1 7 4. R¹ 1 a は H である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1 4 2 4】

1 7 5. R¹ 1 b はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1 4 2 5】

1 7 6. R¹ 1 a はアルコキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

50

- 【1426】
177. R¹1^aはハロである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1427】
178. R¹1^aはシクロアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1428】
179. R¹1^aはアルケニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1429】
180. R¹1^aはアルキニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1430】
181. R¹1^aはカルボシクリルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 10
- 【1431】
182. R¹1^aはアリールである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1432】
183. R¹1^bはHである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1433】
184. R¹1^bはアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1434】
185. R¹1^bはアルコキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1435】
186. R¹1^bはハロである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 20
- 【1436】
187. R¹1^bはシクロアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1437】
188. R¹1^bはアルケニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1438】
189. R¹1^bはアルキニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1439】
190. R¹1^bはカルボシクリルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1440】
191. R¹1^bはアリールである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 30
- 【1441】
192. n^aは0である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1442】
193. n^aは1である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1443】
194. n^aは2である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1444】
195. n^aは3である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1445】
196. n^aは4である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 40
- 【1446】
197. n^aは5である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1447】
198. n^aは6である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1448】
199. n^aは7である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1449】
200. n^aは8である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
- 【1450】
201. n^bは0である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 50

【1451】

202. n^b は1である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1452】

203. n^b は2である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1453】

204. n^b は3である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1454】

205. n^b は4である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1455】

206. n^c は0である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1456】

207. n^c は1である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1457】

208. n^c は2である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1458】

209. n^d は0である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1459】

210. n^d は1である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1460】

211. n^d は2である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1461】

212. n^e は0である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1462】

213. n^e は1である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1463】

214. n^e は2である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1464】

215. n^e は3である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1465】

216. n^e は4である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1466】

217. n^e は5である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1467】

218. n^e は6である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1468】

219. R^1 は M^e である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1469】

220. R^2a は M^e である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1470】

221. R^2b は M^e である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1471】

222. R^3a は M^e である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1472】

223. R^3b は M^e である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1473】

224. R^4 は M^e である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1474】

225. R^5a は M^e である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1475】

226. R^5b は M^e である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

10

20

30

40

50

【1476】

227. R⁶aはMeである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1477】

228. R⁶bはMeである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1478】

229. R⁷はMeである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1479】

230. R⁸aはMeである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1480】

231. R⁸bはMeである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

10

【1481】

232. R⁹aはMeである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1482】

233. R⁹bはMeである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1483】

234. R¹⁰aはMeである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1484】

235. R¹⁰bはMeである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1485】

236. R¹¹aはMeである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

20

【1486】

237. R¹¹bはMeである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1487】

238. R¹はFである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1488】

239. R²aはFである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1489】

240. R²bはFである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1490】

241. R³aはFである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

30

【1491】

242. R³bはFである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1492】

243. R⁴はFである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1493】

244. R⁵aはFである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1494】

245. R⁵bはFである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1495】

246. R⁶aはFである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

40

【1496】

247. R⁶bはFである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1497】

248. R⁷はFである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1498】

249. R⁸aはFである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1499】

250. R⁸bはFである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1500】

251. R⁹aはFである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

50

【1501】

252. R⁹ b は F である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1502】

253. R¹ 0 a は F である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1503】

254. R¹ 0 b は F である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1504】

255. R¹ 1 a は F である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1505】

256. R¹ 1 b は F である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

10

【1506】

257. R¹ はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1507】

258. R² a はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1508】

259. R² b はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1509】

260. R³ a はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1510】

261. R³ b はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

20

【1511】

262. R⁴ はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1512】

263. R⁵ a はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1513】

264. R⁵ b はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1514】

265. R⁶ a はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1515】

266. R⁶ b はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

30

【1516】

267. R⁷ はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1517】

268. R⁸ a はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1518】

269. R⁸ b はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1519】

270. R⁹ a はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1520】

271. R⁹ b はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

40

【1521】

272. R¹ 0 a はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1522】

273. R¹ 0 b はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1523】

274. R¹ 1 a はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1524】

275. R¹ 1 b はアルキルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1525】

276. アルキルはメチルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

50

【1526】

277. アルキルはエチルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1527】

278. アルキルはn-プロピルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1528】

279. アルキルはイソプロピルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1529】

280. アルキルはn-ブチルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1530】

281. アルキルはsec-ブチルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

10

【1531】

282. アルキルはイソブチルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1532】

283. アルキルはtert-ブチルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1533】

284. アルコキシはメトキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1534】

285. アルコキシはエトキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1535】

286. アルコキシはn-プロポキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

20

【1536】

287. アルコキシはイソプロポキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1537】

288. アルコキシはn-ブトキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1538】

289. アルコキシはsec-ブトキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1539】

290. アルコキシはイソブトキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1540】

291. アルコキシはtert-ブトキシである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

30

【1541】

292. ハロはFである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1542】

293. ハロはClである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1543】

294. ハロはBrである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1544】

295. ハロはIである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

40

【1545】

296. シクロアルキルはシクロプロピルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1546】

297. シクロアルキルはシクロブチルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1547】

298. シクロアルキルはシクロペンチルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1548】

50

299. シクロアルキルはシクロヘキシルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1549】

300. アリールはフェニルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1550】

301. アリールはトリルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1551】

302. アリールはキシリルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1552】

303. R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及びR11bのうちの1つは、メチルでさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 10

【1553】

304. R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及びR11bのうちの1つは、エチルでさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1554】

305. R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及びR11bのうちの1つは、n-プロピルでさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 20

【1555】

306. R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及びR11bのうちの1つは、イソプロピルでさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1556】

307. R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及びR11bのうちの1つは、n-ブチルでさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 30

【1557】

308. R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及びR11bのうちの1つは、sec-ブチルでさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1558】

309. R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及びR11bのうちの1つは、イソブチルでさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 40

【1559】

310. R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及びR11bのうちの1つは、tert-ブチルでさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1560】

311. R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6 50

b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、メトキシでさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1561】

312. R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、エトキシでさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1562】

313. R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、n-プロポキシでさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

10

【1563】

314. R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、イソプロポキシでさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1564】

315. R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、n-ブトキシでさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

20

【1565】

316. R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、sec-ブトキシでさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1566】

317. R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、イソブトキシでさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

30

【1567】

318. R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、tert-ブトキシでさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1568】

319. R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、F でさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

40

【1569】

320. R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、Cl でさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1570】

321. R 1、R 2 a、R 2 b、R 3 a、R 3 b、R 4、R 5 a、R 5 b、R 6 a、R 6 b、R 7、R 8 a、R 8 b、R 9 a、R 9 b、R 10 a、R 10 b、R 11 a、及び R 11 b のうちの 1 つは、

50

1 b のうちの 1 つは、Br でさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1571】

322. R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及び R11b のうちの 1 つは、I でさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1572】

323. R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及び R11b のうちの 1 つは、シクロアルキルでさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

10

【1573】

324. R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及び R11b のうちの 1 つは、アルケニルでさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1574】

325. R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及び R11b のうちの 1 つは、アルキニルでさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

20

【1575】

326. R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及び R11b のうちの 1 つは、カルボシクリルでさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1576】

327. R1、R2a、R2b、R3a、R3b、R4、R5a、R5b、R6a、R6b、R7、R8a、R8b、R9a、R9b、R10a、R10b、R11a、及び R11b のうちの 1 つは、アリールでさらに置換される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

30

【1577】

328. 前記式 (I) の化合物は、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 に記載の組成物。

【1578】

329. 前記式 (I) の化合物は、2-（プロパー-2-イン-1-イル）-オクタン酸またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 に記載の組成物。

【1579】

330. 前記式 (I) の化合物は、フェニル酪酸またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 に記載の組成物。

40

【1580】

331. 前記式 (I) の化合物は、リノール酸またはその薬学的に許容される塩である、実施形態 1 に記載の組成物。

【1581】

332. 前記式 (I) の化合物は HDAC 阻害剤である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1582】

333. ゲル化剤と、約 70 mg/ml 超の濃度のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、1 つ以上の耳治療薬とを含む医薬組成物。

【1583】

50

334. 前記組成物は鼓室内注入に好適である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1584】

335. 前記ゲル化剤はポロキサマーである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1585】

336. ポロキサマーと、70mg/ml超のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組成物であって、前記ポロキサマーの少なくとも85重量%では平均分子量が約7250Da超である、前記医薬組成物。

【1586】

337. 前記ポロキサマーの少なくとも85重量%では、平均分子量が約7250～約17350Daである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 10

【1587】

338. 前記ポロキサマーの少なくとも86重量%では、平均分子量が約7250～約17350Daである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1588】

339. 前記ポロキサマーの少なくとも87重量%では、平均分子量が約7250～約17350Daである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1589】

340. 前記ポロキサマーの少なくとも88重量%では、平均分子量が約7250～約17350Daである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 20

【1590】

341. 前記ポロキサマーの少なくとも89重量%では、平均分子量が約7250～約17350Daである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1591】

342. 前記ポロキサマーの少なくとも90重量%では、平均分子量が約7250～約17350Daである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1592】

343. 前記ポロキサマーの少なくとも86重量%では平均分子量が約7250Da超である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1593】

344. 前記ポロキサマーの少なくとも87重量%では平均分子量が約7250Da超である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 30

【1594】

345. 前記ポロキサマーの少なくとも88重量%では平均分子量が約7250Da超である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1595】

346. 前記ポロキサマーの少なくとも89重量%では平均分子量が約7250Da超である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1596】

347. 前記ポロキサマーの少なくとも90重量%では平均分子量が約7250Da超である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 40

【1597】

348. 前記ポロキサマーの少なくとも91重量%では平均分子量が約7250Da超である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1598】

349. 前記ポロキサマーの少なくとも92重量%では平均分子量が約7250Da超である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1599】

350. 前記ポロキサマーは、ピーク分子量が約12,000～約12,500Daである、実施形態337～349のいずれかに記載の組成物。 50

【1600】

351. 前記ポロキサマーは、ピーク分子量が約11,500～約13,000Daである、実施形態337～350のいずれかに記載の組成物。

【1601】

352. 前記ポロキサマーは、数平均分子量が約11,500～約12,000Daである、実施形態337～351のいずれかに記載の組成物。

【1602】

353. 前記ポロキサマーは、数平均分子量が約11,000～約12,500Daである、実施形態337～352のいずれかに記載の組成物。

【1603】

354. 前記ポロキサマーは、重量平均分子量が約11,750～約12,250Daである、実施形態337～353のいずれかに記載の組成物。

【1604】

355. 前記ポロキサマーは、重量平均分子量が約11,250～約12,750Daである、実施形態337～354のいずれかに記載の組成物。

【1605】

356. 前記ポロキサマーは、多分散指数が約1.02である、実施形態337～355のいずれかに記載の組成物。

【1606】

357. 前記ポロキサマーは精製ポロキサマーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1607】

358. 前記ポロキサマーは精製ポロキサマーである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1608】

359. 1つ以上の耳治療薬をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1609】

360. ポロキサマーと、70mg/ml超のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組成物であって、前記ポロキサマーの20重量%未満では、平均分子量が約7250Da未満である、前記医薬組成物。

【1610】

361. 前記ポロキサマーの19重量%未満では、平均分子量が約7250Da未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1611】

362. 前記ポロキサマーの18重量%未満では、平均分子量が約7250Da未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1612】

363. 前記ポロキサマーの17重量%未満では、平均分子量が約7250Da未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1613】

364. 前記ポロキサマーの16重量%未満では、平均分子量が約7250Da未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1614】

365. 前記ポロキサマーの15重量%未満では、平均分子量が約7250Da未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1615】

366. 前記ポロキサマーの14重量%未満では、平均分子量が約7250Da未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1616】

367. 前記ポロキサマーの13重量%未満では、平均分子量が約7250Da未満であ

10

20

30

40

50

る、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1617】

368. 前記ポロキサマーの12重量%未満では、平均分子量が約7250Da未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1618】

369. 前記ポロキサマーの11重量%未満では、平均分子量が約7250Da未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1619】

370. 前記ポロキサマーの1810重量%未満では、平均分子量が約7250Da未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1620】

371. 前記ポロキサマーの179重量%未満では、平均分子量が約7250Da未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1621】

372. 前記ポロキサマーの16重量%未満では、平均分子量が約7250Da未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1622】

373. 前記ポロキサマーの15重量%未満では、平均分子量が約7250Da未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1623】

374. 前記ポロキサマーの14重量%未満では、平均分子量が約7250Da未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1624】

375. 前記ポロキサマーの13重量%未満では、平均分子量が約7250Da未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1625】

376. 前記ポロキサマーの12重量%未満では、平均分子量が約7250Da未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1626】

377. 前記ポロキサマーの11重量%未満では、平均分子量が約7250Da未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1627】

378. 前記ポロキサマーの10重量%未満では、平均分子量が約7250Da未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1628】

379. 前記ポロキサマーの9重量%未満では、平均分子量が約7250Da未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1629】

380. 前記ポロキサマーは、ピーク分子量が約5,000～約5,500Daである、実施形態361～379のいずれかに記載の組成物。

【1630】

381. 前記ポロキサマーは、ピーク分子量が約4,500～約6,000Daである、実施形態361～380のいずれかに記載の組成物。

【1631】

382. 前記ポロキサマーは、数平均分子量が約5,000～約5,500Daである、実施形態361～381のいずれかに記載の組成物。

【1632】

383. 前記ポロキサマーは、数平均分子量が約4,500～約6,000Daである、実施形態361～382のいずれかに記載の組成物。

【1633】

10

20

30

40

50

384. 前記ポロキサマーは、重量平均分子量が約5,000～約5,500Daである、実施形態361～383のいずれかに記載の組成物。

【1634】

385. 前記ポロキサマーは、重量平均分子量が約4,500～約6,000Daである、実施形態361～384のいずれかに記載の組成物。

【1635】

386. 前記ポロキサマーは精製ポロキサマーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1636】

387. 前記ポロキサマーは精製ポロキサマーである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1637】

388. バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約100mg/ml超である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1638】

389. バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約100～約500mg/mLである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1639】

390. バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約100～約350mg/mLである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1640】

391. バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約110～約160mg/mlである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1641】

392. バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約130～約140mg/mlである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1642】

393. バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約125～約145mg/mlである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1643】

394. バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約128～約138mg/mlである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1644】

395. バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩の濃度は約133mg/mlである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1645】

396. 2つ以上の耳治療薬をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1646】

397. (a) ゲル化剤を含む水溶液を有するステップと、

(b) 1つ以上の耳治療薬またはその薬学的に許容される塩の溶液を加えるステップとを含む、医薬組成物を調製するための方法。

【1647】

398. 前記水溶液は、第1の溶液へのバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩をさらに含む、実施形態397に記載の方法。

【1648】

399. 前記1つ以上の耳治療薬は、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩である、実施形態397または398に記載の方法。

【1649】

400. 前記1つ以上の耳治療薬は、LY2090314またはその薬学的に許容される塩である、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

10

20

30

40

50

【1650】

401. ステップ(b)において、前記溶液は非プロトン性極性溶媒を含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【1651】

402. ステップ(b)において、前記非プロトン性極性溶媒はDMSOを含む、実施形態401に記載の方法。

【1652】

403. ステップ(b)において、前記非プロトン性極性溶媒はDMSOである、実施形態401または402に記載の方法。

【1653】

404. ステップ(b)において、前記非プロトン性極性溶媒はジメチルホルムアミドを含む、実施形態401に記載の方法。

【1654】

405. ステップ(b)において、前記非プロトン性極性溶媒はジメチルアセトアミドを含む、実施形態401に記載の方法。

【1655】

406. ステップ(b)において、前記非プロトン性極性溶媒はN-メチル-2-ピロリドンを含む、実施形態401に記載の方法。

【1656】

407. 前記ゲル化剤はポロキサマーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【1657】

408. ゲル化剤と1つ以上の耳治療薬とを含む凍結乾燥医薬組成物であって、前記組成物中に追加の増量剤を含有しない、前記凍結乾燥医薬組成物。

【1658】

409. ポロキサマーと1つ以上の耳用薬剤とを含む凍結乾燥医薬組成物であって、前記組成物中に抗酸化剤を含有しない、前記凍結乾燥医薬組成物。

【1659】

410. 前記式(I)の化合物は、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1660】

411. 式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1661】

412. 前記1つ以上の耳治療薬には、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩が含まれる、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1662】

413. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1663】

414. 1つ以上の耳治療薬をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1664】

415. 前記1つ以上の耳治療薬はGSK3阻害剤を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1665】

416. 前記1つ以上の耳治療薬はHDAC阻害剤を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1666】

417. 前記1つ以上の耳治療薬にはCHIR99021が含まれる、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1667】

10

20

30

40

50

418. CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 10 mg / mL 未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【1668】
419. CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 7.5 mg / mL 未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【1669】
420. CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 3 ~ 約 7 mg / mL である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【1670】
421. CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 4 ~ 約 6 mg / mL である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 10
【1671】
422. CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 1 ~ 約 5 mg / mL である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【1672】
423. CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩の濃度は約 2 ~ 約 4 mg / mL である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【1673】
424. 前記 1 つ以上の耳治療薬は、1 つ以上の難聴治療剤である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 20
【1674】
425. 追加の耳治療薬をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【1675】
426. 前記 1 つ以上の耳治療薬には、LY2090314 またはその薬学的に許容される塩が含まれる、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【1676】
427. 前記 1 つ以上の耳治療薬には、AZD1080 またはその薬学的に許容される塩が含まれる、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【1677】
428. 前記 1 つ以上の耳治療薬には、GSK3 XXII またはその薬学的に許容される塩が含まれる、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 30
【1678】
429. 前記 1 つ以上の耳治療薬には、化合物 I-7 またはその薬学的に許容される塩が含まれる、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【1679】
430. 前記 1 つ以上の耳治療薬には、化合物 I-1 またはその薬学的に許容される塩が含まれる、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【1680】
431. 前記ゲル化剤は熱可逆性ゲル化剤を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 40
【1681】
432. 前記熱可逆性ゲル化剤はヒアルロン酸ナトリウムを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【1682】
433. 前記熱可逆性ゲル化剤はセルロース誘導体を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。
【1683】
434. 前記熱可逆性ゲル化剤はポロキサマーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。 50
【1684】

435. 前記ポロキサマーは、ポリエチレンオキシドーポリプロピレンオキシドーポリエチレンオキシドのトリブロック共重合体を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1685】

436. 前記ポロキサマーは、分子量基準で少なくとも50%のポリエチレンオキシドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1686】

437. 前記ポロキサマーは、分子量基準で少なくとも55%のポリエチレンオキシドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1687】

438. 前記ポロキサマーは、分子量基準で少なくとも60%のポリエチレンオキシドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1688】

439. 前記ポロキサマーは、分子量基準で少なくとも65%のポリエチレンオキシドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1689】

440. 前記ポロキサマーは、分子量基準で少なくとも66%のポリエチレンオキシドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1690】

441. 前記ポロキサマーは、分子量基準で少なくとも67%のポリエチレンオキシドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1691】

442. 前記ポロキサマーは、分子量基準で少なくとも68%のポリエチレンオキシドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1692】

443. 前記ポロキサマーは、分子量基準で少なくとも69%のポリエチレンオキシドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1693】

444. 前記ポロキサマーは、分子量基準で少なくとも70%のポリエチレンオキシドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1694】

445. 前記ポロキサマーは、分子量基準で60～80%のポリエチレンオキシドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1695】

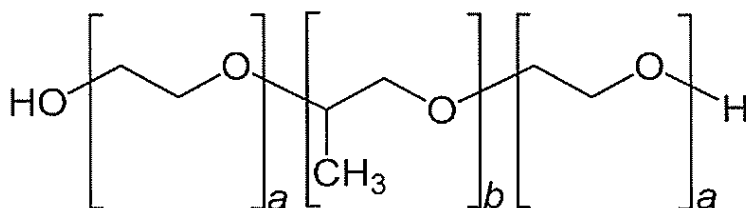
446. 前記ポロキサマーは、分子量基準で65～75%のポリエチレンオキシドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1696】

447. 前記ポロキサマーは、

【1697】

【化39】



【1698】

を含み、式中、aは2～130であり、bは15～70である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1699】

448. aは10～120である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1700】

449. aは20～120である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1701】

450. aは30～120である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1702】

451. aは40～120である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1703】

452. aは50～120である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

10

【1704】

453. aは60～120である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1705】

454. aは70～120である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1706】

455. aは80～120である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1707】

456. aは90～120である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1708】

457. aは100～120である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

20

【1709】

458. aは110～120である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1710】

459. aは10～110である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1711】

460. aは20～110である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1712】

461. aは30～110である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1713】

462. aは40～110である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

30

【1714】

463. aは50～110である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1715】

464. aは60～110である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1716】

465. aは70～110である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1717】

466. aは80～110である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1718】

467. aは90～110である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

40

【1719】

468. aは100～110である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1720】

469. aは10～100である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1721】

470. aは20～100である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1722】

471. aは30～100である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1723】

472. aは40～100である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

50

【1724】

473. aは50～100である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1725】

474. aは60～100である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1726】

475. aは70～100である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1727】

476. aは80～100である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1728】

477. aは90～100である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1729】

478. aは95～105である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1730】

479. aは95～115である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1731】

480. aは85～105である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1732】

481. aは85～115である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1733】

482. bは25～70である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1734】

483. bは35～70である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1735】

484. bは45～70である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1736】

485. bは55～70である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1737】

486. bは60～70である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1738】

487. bは65～70である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1739】

488. bは、 $56 + \text{---} - 10\%$ であり、各aは、 $101 + \text{---} - 10\%$ である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1740】

489. bは、 $61 + \text{---} - 15\%$ であり、各aは、 $101 + \text{---} - 10\%$ である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1741】

490. bは、 $70 + \text{---} - 20\%$ であり、各aは、 $101 + \text{---} - 20\%$ である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1742】

491. bは、 $56 + \text{---} - 10\%$ であり、各aは、 $100 + \text{---} - 10\%$ である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1743】

492. bは、 $61 + \text{---} - 15\%$ であり、各aは、 $100 + \text{---} - 10\%$ である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1744】

493. bは、 $70 + \text{---} - 20\%$ であり、各aは、 $100 + \text{---} - 10\%$ である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1745】

494. 前記ポロキサマーは、平均分子量が約7250～約17350ダルトンである、

10

20

30

40

50

先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1746】

495. 前記ポロキサマーは、平均分子量が約8000～約17000ダルトンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1747】

496. 前記ポロキサマーは、平均分子量が約8000～約16000ダルトンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1748】

497. 前記ポロキサマーは、平均分子量が約9000～約16000ダルトンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1749】

498. 前記ポロキサマーは、平均分子量が約9000～約15000ダルトンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1750】

499. 前記ポロキサマーは、平均分子量が約9800～約14600ダルトンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1751】

500. 前記ポロキサマーは、平均分子量が約10000～約14000ダルトンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1752】

501. 前記ポロキサマーは、平均分子量が約10500～約14000ダルトンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1753】

502. 前記ポロキサマーは、平均分子量が約10500～約13500ダルトンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1754】

503. 前記ポロキサマーは、平均分子量が約11000～約14000ダルトンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1755】

504. 前記ポロキサマーは、平均分子量が約11000～約13500ダルトンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1756】

505. 前記ポロキサマーは、平均分子量が約11500～約14000ダルトンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1757】

506. 前記ポロキサマーは、平均分子量が約11500～約13000ダルトンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1758】

507. 前記ポロキサマーは、平均分子量が約12000～約14000ダルトンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1759】

508. 前記ポロキサマーは、平均分子量が約12000～約13000ダルトンである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1760】

509. 前記平均分子量は数平均分子量である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1761】

510. 前記平均分子量は重量平均分子量である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1762】

10

20

30

40

50

5 1 1 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 4 0 7 を含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 7 6 3 】

5 1 2 . ポロキサマー 4 0 7 は、少なくとも 1 0 重量 % のポロキサマーである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 7 6 4 】

5 1 3 . ポロキサマー 4 0 7 は、少なくとも 2 0 重量 % のポロキサマーである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 7 6 5 】

5 1 4 . ポロキサマー 4 0 7 は、少なくとも 3 0 重量 % のポロキサマーである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 7 6 6 】

5 1 5 . ポロキサマー 4 0 7 は、少なくとも 4 0 重量 % のポロキサマーである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 7 6 7 】

5 1 6 . ポロキサマー 4 0 7 は、少なくとも 5 0 重量 % のポロキサマーである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 7 6 8 】

5 1 7 . ポロキサマー 4 0 7 は、少なくとも 6 0 重量 % のポロキサマーである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 7 6 9 】

5 1 8 . ポロキサマー 4 0 7 は、少なくとも 7 0 重量 % のポロキサマーである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 7 7 0 】

5 1 9 . ポロキサマー 4 0 7 は、少なくとも 7 5 重量 % のポロキサマーである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 7 7 1 】

5 2 0 . ポロキサマー 4 0 7 は、少なくとも 8 0 重量 % のポロキサマーである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 7 7 2 】

5 2 1 . ポロキサマー 4 0 7 は、少なくとも 9 0 重量 % のポロキサマーである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 7 7 3 】

5 2 2 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 4 0 7 である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 7 7 4 】

5 2 3 . 前記 1 つ以上の耳治療薬は、CHIR 9 9 0 2 1 またはその薬学的に許容される塩を含まない、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 7 7 5 】

5 2 4 . 前記 1 つ以上の耳治療薬は、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩を含まない、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 7 7 6 】

5 2 5 . 前記組成物は増量剤を含まない、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 7 7 7 】

5 2 6 . 前記組成物は抗酸化剤を含まない、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 7 7 8 】

5 2 7 . 前記組成物は凍結保護剤を含まない、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【 1 7 7 9 】

5 2 8 . 前記組成物への CHIR 9 9 0 2 1 またはその薬学的に許容される塩の溶解度は、可溶化剤によって増強される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

10

20

30

40

50

【1780】

529. 前記可溶化剤はDMSOである、実施形態528に記載の組成物。

【1781】

530. 前記可溶化剤は、12-ヒドロキシステアリン酸のポリオキシエチレンエステルである、実施形態528に記載の組成物。

【1782】

531. 前記可溶化剤はトコフェルソランである、実施形態528に記載の組成物。

【1783】

532. 前記可溶化剤は胆汁酸塩である、実施形態528に記載の組成物。

【1784】

533. 前記胆汁酸塩はデオキシコール酸ナトリウムである、実施形態528に記載の組成物。

【1785】

534. 前記可溶化剤はポリオキシエチレンヒマシ油誘導体である、実施形態528に記載の組成物。

【1786】

535. 前記ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体はPEG-35ヒマシ油である、実施形態534に記載の組成物。

【1787】

536. 前記可溶化剤は中鎖トリグリセリドである、実施形態528に記載の組成物。

【1788】

537. 前記中鎖トリグリセリドはカプロン酸に由来する、実施形態536に記載の組成物。

【1789】

538. 前記中鎖トリグリセリドはラウリン酸に由来する、実施形態536に記載の組成物。

【1790】

539. 前記医薬組成物は凍結乾燥医薬組成物である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1791】

540. 前記ポロキサマーの濃度は約2w/v%～約50w/v%である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1792】

541. 前記ポロキサマーの濃度は約2w/v%～約40w/v%である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1793】

542. 前記ポロキサマーの濃度は約2w/v%～約30w/v%である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1794】

543. 前記ポロキサマーの濃度は約2w/v%～約20w/v%である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1795】

544. 前記ポロキサマーの濃度は約10w/v%～約20w/v%である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1796】

545. 前記ポロキサマーの濃度は約12.5w/v%～約17.5w/v%である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1797】

546. 前記ポロキサマーの濃度は約13w/v%～約17.5w/v%である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

10

20

30

40

50

【1798】

547. 前記ポロキサマーの濃度は約13w/v%～約17w/v%である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1799】

548. 前記ポロキサマーの濃度は約13.5w/v%～約17w/v%である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1800】

549. 前記ポロキサマーの濃度は約13.5w/v%～約16.5w/v%である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1801】

550. 前記ポロキサマーの濃度は約14w/v%～約16.5w/v%である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1802】

551. 前記ポロキサマーの濃度は約14w/v%～約16w/v%である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1803】

552. 前記ポロキサマーの濃度は約15w/v%～約17.5w/v%である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1804】

553. 前記組成物において、前記ポロキサマー分布は、数平均分子量が約10,800～約11,200Daである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物または方法。

【1805】

554. 前記ポロキサマーは、数平均分子量が約10,600～約11,400Daである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物または方法。

【1806】

555. 前記組成物において、前記ポロキサマー分布は、重量平均分子量が約11,500～約11,700Daである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1807】

556. 前記組成物において、前記ポロキサマー分布は0～約16,600Daである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物または方法。

【1808】

557. 前記ポロキサマーは、重量平均分子量が約11,300～約11,900Daである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物または方法。

【1809】

558. 前記ポロキサマーは、多分散指数が約1.07未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1810】

559. 前記ポロキサマーは0～約16,600Daである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1811】

560. 前記ポロキサマーは精製ポロキサマーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1812】

561. 前記ポロキサマーは精製ポロキサマーである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1813】

562. 前記精製ポロキサマーは液液抽出によって調製される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1814】

563. 前記精製ポロキサマーはサイズ排除クロマトグラフィーによって調製される、先

10

20

30

40

50

行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1815】

564. 前記組成物は、ジメチルスルホキシド（DMSO）をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1816】

565. DMSOの濃度は約25重量%未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1817】

566. DMSOの濃度は約15～約25重量%である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1818】

567. DMSOの濃度は約20重量%未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1819】

568. DMSOの濃度は約10～約20重量%である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1820】

569. DMSOの濃度は約15重量%未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1821】

570. DMSOの濃度は約5～約15重量%である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1822】

571. DMSOの濃度は約10重量%未満である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1823】

572. DMSOの濃度は約5～約10重量%である、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1824】

573. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1825】

574. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸カリウムである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1826】

575. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸リチウムである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1827】

576. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸カルシウムである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1828】

577. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸マグネシウムである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

【1829】

578. 前記ポロキサマーは熱可逆性ゲルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物または方法。

【1830】

579. 前記ポロキサマーは、約20℃～約40℃においてゲルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物または方法。

【1831】

10

20

30

40

50

580. 前記ポロキサマーは、約25℃～約40℃においてゲルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物または方法。

【1832】

581. 前記ポロキサマーは、約30℃～約40℃においてゲルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物または方法。

【1833】

582. 前記ポロキサマーは、約35℃～約40℃においてゲルを形成する、先行実施形態のいずれかに記載の組成物または方法。

【1834】

583. 前記ポロキサマーは、約37℃においてゲルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物または方法。

10

【1835】

584. 前記ポロキサマーは、体温程度においてゲルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物または方法。

【1836】

585. 前記ポロキサマーは、体温程度において不動性ゲルである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物または方法。

【1837】

586. 前記ポロキサマーは、粘度が約 1×10^6 mPa・sである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物または方法。

20

【1838】

587. 前記ポロキサマーは、粘度が約1.0～約 5.0×10^6 mPa・sである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物または方法。

【1839】

588. 前記ポロキサマーは、粘度が約2.0～約 5.0×10^6 mPa・sである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物または方法。

【1840】

589. 前記ポロキサマーは、粘度が約2.0～約 4.0×10^6 mPa・sである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物または方法。

【1841】

590. 前記ポロキサマーは、粘度が約3.0～約 4.0×10^6 mPa・sである、先行実施形態のいずれかに記載の組成物または方法。

30

【1842】

591. 約0.01～約2重量%のCHIR99021を含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1843】

592. 少なくとも約30重量%のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩を含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1844】

593. 約1～約2重量%のCHIR99021を含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

40

【1845】

594. 前記組成物は、少なくとも約40重量%のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩を含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1846】

595. 前記組成物は、少なくとも約50重量%のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩を含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1847】

596. 前記組成物は、約30～約50重量%のバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩を含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

50

【1848】

597. 前記組成物は、少なくとも約50重量%のポロキサマーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1849】

598. 前記組成物は、少なくとも約60重量%のポロキサマーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1850】

599. 前記組成物は、約50～約70重量%のポロキサマーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1851】

600. 前記凍結乾燥医薬組成物は、約50～約500mgのポロキサマーと、約50～約500mgの式(I)の化合物、例えば、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩とを含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1852】

601. 前記凍結乾燥医薬組成物は、約50～約500mgのポロキサマーと、約50～約500mgのバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩とを含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1853】

602. 約50～約300mgのバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩を含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1854】

603. 約50～約200mgのバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩を含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1855】

604. 約50～約150mgのバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩を含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1856】

605. 約100～約500mgのバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩を含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1857】

606. 約100～約300mgのバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩を含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1858】

607. 約100～約200mgのバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩を含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1859】

608. 約100～約150mgのバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩を含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1860】

609. 約50～約300mgのポロキサマーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1861】

610. 約50～約200mgのポロキサマーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1862】

611. 約50～約150mgのポロキサマーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1863】

612. 約100～約500mgのポロキサマーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

10

20

30

40

50

【1864】

613. 約100～約300mgのポロキサマーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1865】

614. 約100～約200mgのポロキサマーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1866】

615. 約100～約150mgのポロキサマーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1867】

616. 前記組成物は、約0.01～約1.5～約2重量%のCHIR99021、約42.5～約47.5重量%のバルプロ酸ナトリウムを含み、かつ、残りの重量パーセントはポロキサマー407である、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1868】

617. 前記ポロキサマーはポロキサマー407を含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1869】

618. 前記ポロキサマーはポロキサマー407である、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1870】

619. 前記ポロキサマーは精製ポロキサマーである、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1871】

620. 前記組成物は、水及び／またはDMSOを実質的に含まない、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1872】

621. 前記組成物は、約5重量%未満の水及び／またはDMSOを含有する、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1873】

622. 前記組成物は、約4重量%未満の水及び／またはDMSOを含有する、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1874】

623. 前記組成物は、約3重量%未満の水及び／またはDMSOを含有する、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1875】

624. 前記組成物は、約2重量%未満の水及び／またはDMSOを含有する、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1876】

625. 前記組成物は、約1重量%未満の水及び／またはDMSOを含有する、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物。

【1877】

626. 1つ以上の耳治療薬とゲル化剤とを含む凍結乾燥医薬組成物。

【1878】

627. 前記1つ以上の耳治療薬は、1つ以上の難聴治療剤である、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1879】

628. 前記1つ以上の耳治療薬は、難聴と関連する1つ以上の生物学的経路及び生物学的標的の調節剤である、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1880】

629. 前記1つ以上の耳治療薬は、Wnt経路アゴニスト、ヒストン脱アセチル化酵素

10

20

30

40

50

(H D A C) 阻害剤、D k k 1 阻害剤、アキシン阻害剤、S F R P 1 阻害剤、骨形成タンパク質 (B M P) 阻害剤、ベータ-カテニンアゴニスト、サイクリン D 1 活性化剤、R E S T コリプレッサー 1 (C o R E S T) 阻害剤、N O T C H アゴニスト、T G F -ベータ阻害剤、c A M P 応答配列結合タンパク質 (C R E B) 活性化剤、サイクリン依存性キナーゼ (C D K) 活性化剤、C D K 阻害剤、P I 3 K - A K T 活性化剤、P I 3 K - A K T 阻害剤、P T E N 阻害剤、A T O H 1 アゴニスト、A T O H 1 アンタゴニスト、P O U 4 F 3 アゴニスト、P O U 4 F 3 アンタゴニスト、G F I 1 アゴニスト、G F I 1 アンタゴニスト、E R K / M A P K アゴニスト、E R K / M A P K アンタゴニスト、F G F アゴニスト、F G F アンタゴニスト、γ-アミノ酪酸 (G A B A)、電位依存性 N a + チャネルアンタゴニスト、イノシトール、P K C アゴニスト、P K C アンタゴニスト、F O X O 阻害剤、F O X O アゴニスト、K v 3 チャネルアンタゴニスト、p 2 7 K i p 1 阻害剤、I L - 1 β、N - メチル-D - アスパラギン酸 (N M D A) 受容体アンタゴニスト、N A D P H キノン酸化還元酵素 1、ガンマセクレターゼ阻害剤、ガンマセクレターゼ活性化剤、N K 1 受容体アンタゴニスト、N K 1 受容体アゴニスト、A M P A 受容体アゴニスト、A M P A 受容体アンタゴニスト、T o l l 様受容体 (T L R) アゴニスト、T o l l 様受容体 (T L R) アンタゴニスト、ヒスタミン H 4 受容体アゴニスト、H 4 受容体アンタゴニスト、5 - H T 3 受容体アゴニスト、5 - H T 3 受容体アンタゴニスト、O c t 4 活性化剤、S o x 2 活性化剤、S o x 1 7 誘導因子、K l f 4 誘導因子、c M y c 活性化剤、ソニックヘッジホッグアゴニスト、ソニックヘッジホッグアンタゴニスト、上皮増殖因子 (E G F)、インスリン様増殖因子 (I G F)、血管内皮細胞増殖因子 (V E G F)、内皮型一酸化窒素合成酵素 (e N O S)、プロスタグランジン E (P G E)、脳由来神経栄養因子 (B D N F)、S M A D 阻害剤、S a l l 4 誘導因子、G a t a 4 誘導因子、G a t a 6 誘導因子、プロテアソーム阻害剤、レチノイン酸受容体アゴニスト、m T O R 阻害剤、m T O R 活性化剤、アスコルビン酸、2 - ホスホール - アスコルビン酸、K D M 阻害剤、T T N P B、ニューロトロフィン 3、DNA 修飾酵素、L S D - 1 阻害剤、ニコチンアミド、サーチュイン、ヒストンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ヒストン脱メチル化酵素阻害剤、ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、D N M T 阻害剤、p 5 3 阻害剤、p 2 1 阻害剤、A M P K 活性化剤、H i p p o 活性化剤、H i p p o 阻害剤、Y A P / T A Z 阻害剤、M s t 1 / 2 阻害剤、C K 1 活性化剤、C K 1 阻害剤、N o g g i n、R - s p o n d i n 1、B E T 活性化剤、S i r t 1 活性化剤、S i r t 1 阻害剤、S i r t 2 活性化剤、S i r t 2 阻害剤、S i r t 3 活性化剤、S i r t 3 阻害剤、J M J D 3 阻害剤、D M N T 阻害剤、S t a t 3 阻害剤、L S D 1 阻害剤、活性プロスタグランジン、c A M P 活性化剤、酸化的リン酸化脱共役剤、アルギニンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、A L K 4 阻害剤、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ活性化剤、E G F R 阻害剤、S H H 阻害剤、V i t D 活性化剤、D O T 1 L 阻害剤、甲状腺ホルモン、E b o x 依存性転写活性化剤、及びタンパク質分解阻害剤からなる群から選択される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

10

20

30

40

【1881】

630. 前記 1 つ以上の耳治療薬は、G S K 3 - β 経路アゴニストから選択される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1882】

631. 前記 1 つ以上の耳治療薬は、W n t 経路アゴニスト、ヒストン脱アセチル化酵素 (H D A C) 阻害剤から選択される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1883】

632. 前記 1 つ以上の耳治療薬は、有毛細胞再生剤及び／または耳保護剤である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1884】

633. 前記 1 つ以上の耳治療薬は、表 1 ~ 1 3 に記載の薬剤と、それらの薬学的塩とからなる群から選択される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

50

【1885】

634. 前記1つ以上の耳治療薬は、表14～25に記載の薬剤と、それらの薬学的塩とからなる群から選択される、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1886】

635. 前記1つ以上の耳治療薬は、CHIR99021またはその薬学的な許容される塩、及びバルプロ酸またはその薬学的な許容される塩である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1887】

636. 前記1つ以上の耳治療薬は、LY2090314またはその薬学的な許容される塩、及びバルプロ酸またはその薬学的な許容される塩である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1888】

637. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はナトリウム塩であり、任意選択で、前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1889】

638. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はナトリウム塩である、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1890】

639. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1891】

640. 前記ゲル化剤は熱可逆性ゲル化剤である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1892】

641. 前記熱可逆性ゲル化剤はポロキサマーを含む、実施形態640に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1893】

642. 前記ポロキサマーは、ポロキサマー101、ポロキサマー105、ポロキサマー108、ポロキサマー122、ポロキサマー123、ポロキサマー124、ポロキサマー181、ポロキサマー182、ポロキサマー183、ポロキサマー184、ポロキサマー185、ポロキサマー188、ポロキサマー212、ポロキサマー215、ポロキサマー217、ポロキサマー231、ポロキサマー234、ポロキサマー235、ポロキサマー237、ポロキサマー238、ポロキサマー282、ポロキサマー284、ポロキサマー288、ポロキサマー331、ポロキサマー333、ポロキサマー334、ポロキサマー335、ポロキサマー338、ポロキサマー401、ポロキサマー402、ポロキサマー403、及びポロキサマー407からなる群から選択され、任意選択で、前記ポロキサマーは、ポロキサマー188またはポロキサマー407であり、かつ

任意選択で、前記ポロキサマーはポロキサマー407である、実施形態642に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1894】

643. 前記ポロキサマーはポロキサマー407である、実施形態642に記載の組成物。

【1895】

644. 前記ポロキサマーはポロキサマー188である、実施形態642に記載の組成物。

【1896】

645. 前記ポロキサマー407は、平均分子量が約9 kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

10

20

30

40

50

【1897】

646. 前記ポロキサマー407は、平均分子量が約9.2 kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【1898】

647. 前記ポロキサマー407は、平均分子量が約9.4 kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【1899】

648. 前記ポロキサマー407は、平均分子量が約9.6 kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【1900】

649. 前記ポロキサマー407は、平均分子量が約9.8 kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【1901】

650. 前記ポロキサマー407は、平均分子量が約10 kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【1902】

651. 前記ポロキサマー407は、平均分子量が約10.2 kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【1903】

652. 前記ポロキサマー407は、平均分子量が約10.4 kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【1904】

653. 前記ポロキサマー407は、平均分子量が約10.6 kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【1905】

654. 前記ポロキサマー407は、平均分子量が約10.8 kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【1906】

655. 前記ポロキサマー407は、平均分子量が約11 kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【1907】

656. 前記ポロキサマー407は、平均分子量が約11.2 kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【1908】

657. 前記ポロキサマー407は、平均分子量が約11.4 kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【1909】

658. 前記ポロキサマー407は、平均分子量が約11.6 kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【1910】

659. 前記ポロキサマー407は、平均分子量が約11.8 kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【1911】

660. 前記ポロキサマー407は、平均分子量が約12 kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【1912】

661. 前記ポロキサマー407は、平均分子量が約12.1 kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【1913】

662. 前記ポロキサマーは精製ポロキサマーであり、

10

20

30

40

50

任意選択で、前記ポロキサマーは精製ポロキサマー４０７である、先行実施形態のいずれか１つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【１９１４】

６６３．前記ポロキサマーは精製ポロキサマー４０７である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【１９１５】

６６４．前記ポロキサマーは精製ポロキサマー１８８である、先行実施形態のいずれか１つに記載の組成物。

【１９１６】

６６５．前記精製ポロキサマー４０７は、平均分子量が約９ｋＤａ以上、約９．２ｋＤａ以上、約９．４ｋＤａ以上、約９．６ｋＤａ以上、約９．８ｋＤａ以上、約１０ｋＤａ以上、約１０．２ｋＤａ以上、約１０．４ｋＤａ以上、約１０．６ｋＤａ以上、約１０．８ｋＤａ以上、約１１ｋＤａ以上、約１１．２ｋＤａ以上、約１１．４ｋＤａ以上、約１１．６ｋＤａ以上、約１１．８ｋＤａ以上、約１２ｋＤａ以上、または約１２．１ｋＤａ以上である、先行実施形態のいずれか１つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

10

【１９１７】

６６６．前記精製ポロキサマー４０７は、平均分子量が約９ｋＤａ以上である、先行実施形態のいずれか１つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【１９１８】

６６７．前記精製ポロキサマー４０７は、平均分子量が約９．２ｋＤａ以上である、先行実施形態のいずれか１つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

20

【１９１９】

６６８．前記精製ポロキサマー４０７は、平均分子量が約９．４ｋＤａ以上である、先行実施形態のいずれか１つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【１９２０】

６６９．前記精製ポロキサマー４０７は、平均分子量が約９．６ｋＤａ以上である、先行実施形態のいずれか１つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【１９２１】

６７０．前記精製ポロキサマー４０７は、平均分子量が約９．８ｋＤａ以上である、先行実施形態のいずれか１つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

30

【１９２２】

６７１．前記精製ポロキサマー４０７は、平均分子量が約１０ｋＤａ以上である、先行実施形態のいずれか１つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【１９２３】

６７２．前記精製ポロキサマー４０７は、平均分子量が約１０．２ｋＤａ以上である、先行実施形態のいずれか１つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【１９２４】

６７３．前記精製ポロキサマー４０７は、平均分子量が約１０．４ｋＤａ以上である、先行実施形態のいずれか１つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【１９２５】

６７４．前記精製ポロキサマー４０７は、平均分子量が約１０．６ｋＤａ以上である、先行実施形態のいずれか１つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

40

【１９２６】

６７５．前記精製ポロキサマー４０７は、平均分子量が約１０．８ｋＤａ以上である、先行実施形態のいずれか１つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【１９２７】

６７６．前記精製ポロキサマー４０７は、平均分子量が約１１ｋＤａ以上である、先行実施形態のいずれか１つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【１９２８】

６７７．前記精製ポロキサマー４０７は、平均分子量が約１１．２ｋＤａ以上である、先

50

行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1929】

678. 前記精製ポロキサマー 407 は、平均分子量が約 11.4 kDa 以上である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1930】

679. 前記精製ポロキサマー 407 は、平均分子量が約 11.6 kDa 以上である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1931】

680. 前記精製ポロキサマー 407 は、平均分子量が約 11.8 kDa 以上である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1932】

681. 前記精製ポロキサマー 407 は、平均分子量が約 12 kDa 以上である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1933】

682. 前記精製ポロキサマー 407 は、平均分子量が約 12.1 kDa 以上である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1934】

683. 前記精製ポロキサマー 407 は、液液抽出またはサイズ排除クロマトグラフィーにより調製される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1935】

684. 前記精製ポロキサマー 407 は液液抽出によって調製される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1936】

685. 前記精製ポロキサマー 407 はサイズ排除クロマトグラフィーによって調製される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1937】

686. 分子量が 9 kDa 未満である前記 1 つ以上の不純物のうち、約 10 % 以上、約 20 % 以上、約 30 % 以上、約 40 % 以上、約 50 % 以上、約 60 % 以上、約 70 % 以上、約 80 % 以上、約 90 % 以上、約 95 % 以上、約 98 % 以上、または約 99 % 以上が前記精製中に前記ポロキサマー 407 から除去される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1938】

687. 分子量が 9 kDa 未満である前記 1 つ以上の不純物のうち、約 10 % 以上が前記精製中に前記ポロキサマー 407 から除去される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1939】

688. 分子量が 9 kDa 未満である前記 1 つ以上の不純物のうち、約 20 % 以上が前記精製中に前記ポロキサマー 407 から除去される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1940】

689. 分子量が 9 kDa 未満である前記 1 つ以上の不純物のうち、約 30 % 以上が前記精製中に前記ポロキサマー 407 から除去される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1941】

690. 分子量が 9 kDa 未満である前記 1 つ以上の不純物のうち、約 40 % 以上が前記精製中に前記ポロキサマー 407 から除去される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1942】

691. 分子量が 9 kDa 未満である前記 1 つ以上の不純物のうち、約 50 % 以上が前記精製中に前記ポロキサマー 407 から除去される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の

10

20

30

40

50

凍結乾燥医薬組成物。

【1943】

692. 分子量が9 kDa未満である前記1つ以上の不純物のうち、約60%以上が前記精製中に前記ポロキサマー407から除去される、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1944】

693. 分子量が9 kDa未満である前記1つ以上の不純物のうち、約70%以上が前記精製中に前記ポロキサマー407から除去される、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1945】

694. 分子量が9 kDa未満である前記1つ以上の不純物のうち、約80%以上が前記精製中に前記ポロキサマー407から除去される、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1946】

695. 分子量が9 kDa未満である前記1つ以上の不純物のうち、約90%以上が前記精製中に前記ポロキサマー407から除去される、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1947】

696. 分子量が9 kDa未満である前記1つ以上の不純物のうち、約95%以上が前記精製中に前記ポロキサマー407から除去される、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1948】

697. 分子量が9 kDa未満である前記1つ以上の不純物のうち、約99%以上が前記精製中に前記ポロキサマー407から除去される、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1949】

698. 凍結乾燥ケーキの形態をしている、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1950】

699. 1つ以上の溶媒を含む比較可能な医薬組成物と比較して酸素及び／または光に対する安定性が高い、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1951】

700. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する不純物のレベルは、百万分率（ppm）で約10000未満、約1000 ppm未満、約100 ppm未満、約10 ppm未満、約1 ppm未満、または約0.1 ppm未満である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1952】

701. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する不純物のレベルは百万分率（ppm）で約10000未満である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1953】

702. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する不純物のレベルは約1000 ppm未満である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1954】

703. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する不純物のレベルは約100 ppm未満である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1955】

704. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する不純物のレベルは約10 ppm未満である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1956】

705. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する不純物のレベルは約1 ppm未満である、

10

20

30

40

50

先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1957】

706. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する不純物のレベルは約 0.1 ppm 未満である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1958】

707. 不純物は残留溶媒である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1959】

708. 不純物は、1-アセタート-2-ホルマート-1, 2-プロパンジオール、酢酸、ギ酸、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、及びプロピオンアルデヒドからなる群から選択される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

10

【1960】

709. 前記アルデヒドの濃度は、約 1 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満、約 2 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満、約 3 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満、約 4 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満、約 5 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満、または約 10 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満である、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1961】

710. 前記アルデヒドの濃度は約 10 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満である、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1962】

20

711. 前記アルデヒドの濃度は約 5 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満である、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1963】

712. 前記アルデヒドの濃度は約 4 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満である、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1964】

713. 前記アルデヒドの濃度は約 3 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満である、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1965】

714. 前記アルデヒドの濃度は約 2 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満である、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物。

30

【1966】

715. 前記アルデヒドの濃度は約 1 ppm ($\mu\text{g}/\text{g}$) 未満である、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1967】

716. 前記アルデヒドは揮発性アルデヒドである、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1968】

717. 前記アルデヒドは、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、及び／またはプロピオンアルデヒドの群から選択される、先行実施形態のいずれかに記載の組成物。

40

【1969】

718. 前記アルデヒドは、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、及び／またはプロピオンアルデヒドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1970】

719. 前記アルデヒドはホルムアルデヒドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1971】

720. 前記アルデヒドはアセトアルデヒドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1972】

50

721. 前記アルデヒドはプロピオンアルデヒドを含む、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1973】

722. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在するポリエチレンオキシドのレベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約3%未満、約2%未満、約1%未満、約0.5%未満、または約0.1%未満である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1974】

723. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在するポリエチレンオキシドのレベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約3%未満である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

10

【1975】

724. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在するポリエチレンオキシドのレベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約2%未満である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1976】

725. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在するポリエチレンオキシドのレベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約1%未満である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1977】

726. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在するポリエチレンオキシドのレベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約0.5%未満である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

20

【1978】

727. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在するポリエチレンオキシドのレベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約0.1%未満である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1979】

728. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、 $\log P$ が約1以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約30%～約35%、約25%～約29%、約20%～約25%、約15%～約19%、約10%～約14%、約5%～約9%、または約0%～約4%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

30

【1980】

729. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、 $\log P$ が約1以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約30%～約35%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1981】

730. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、 $\log P$ が約1以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約25%～約29%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

40

【1982】

731. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、 $\log P$ が約1以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約20%～約25%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1983】

732. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、 $\log P$ が約1以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約15%～約19%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1984】

50

733. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、 $\text{cLog } P$ が約1以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約10%～約14%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1985】

734. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、 $\text{cLog } P$ が約1以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約5%～約9%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1986】

735. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、 $\text{cLog } P$ が約1以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約0%～約4%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

10

【1987】

736. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、沸点が約220℃以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約35%～約40%、約30%～約34%、約25%～約29%、約20%～約25%、約15%～約19%、約10%～約14%、約5%～約9%、または約0%～約4%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1988】

737. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、沸点が約220℃以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約35%～約40%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

20

【1989】

738. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、沸点が約220℃以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約30%～約34%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1990】

739. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、沸点が約220℃以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約25%～約29%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1991】

740. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、沸点が約220℃以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約20%～約25%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

30

【1992】

741. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、沸点が約220℃以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約15%～約19%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1993】

742. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、沸点が約220℃以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約10%～約14%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

40

【1994】

743. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、沸点が約220℃以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約5%～約9%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1995】

744. 前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する、沸点が約220℃以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約0%～約4%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1996】

50

745. 前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する前記1つ以上の耳治療薬のレベルは、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物と比較して約1.5倍以上、約1.8倍以上、約2倍以上、約2.5倍以上、約3倍以上、約5倍以上、または約10倍以上高く、任意選択で、前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は未精製ポロキサマー407を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1997】

746. 前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する前記1つ以上の耳治療薬のレベルは、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物と比較して約1.5倍以上高く、任意選択で、前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は未精製ポロキサマー407を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

10

【1998】

747. 前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する前記1つ以上の耳治療薬のレベルは、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物と比較して約1.8倍以上高く、任意選択で、前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は未精製ポロキサマー407を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【1999】

748. 前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する前記1つ以上の耳治療薬のレベルは、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物と比較して約2倍以上高く、任意選択で、前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は未精製ポロキサマー407を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

20

【2000】

749. 前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する前記1つ以上の耳治療薬のレベルは、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物と比較して約2.5倍以上高く、任意選択で、前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は未精製ポロキサマー407を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

30

【2001】

750. 前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する前記1つ以上の耳治療薬のレベルは、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物と比較して約3倍以上高く、任意選択で、前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は未精製ポロキサマー407を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2002】

751. 前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する前記1つ以上の耳治療薬のレベルは、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物と比較して約5倍以上高く、任意選択で、前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は未精製ポロキサマー407を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

40

【2003】

752. 前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記凍結乾燥医薬組成物中に存在する前記1つ以上の耳治療薬のレベルは、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物と比較して約10倍以上高く、任意選択で、前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は未精製ポロキサマー407を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2004】

753. 前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は、未精製ポロキサマー407を含む、先行

50

実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2005】

754. 前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー 407 を含み、かつ、前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー 407 を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物と比較して 1 つ以上のゲル化特性（例えば、ゲル化温度、粘度、及び／または安定性）のバッチ間変動が低く、

任意選択で、前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は未精製ポロキサマー 407 を含む、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2006】

755. 前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は、未精製ポロキサマー 407 を含む、実施形態 97 に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2007】

756. 前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー 407 を含み、かつ、前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー 407 を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物と比較してゲル化温度が低い、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2008】

757. 前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー 407 を含み、かつ、前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー 407 を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物と比較して粘度が高い、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2009】

758. 前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー 407 を含み、かつ、前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー 407 を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物と比較して、ゲル化温度が低い、ゲル化温度域が狭い、及び／または粘度が高く、

任意選択で、前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は未精製ポロキサマー 407 を含む、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2010】

759. 前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は、未精製ポロキサマー 407 を含む、実施形態 758 に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2011】

760. 前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー 407 を含み、かつ、前記凍結乾燥医薬組成物は、精製ポロキサマー 407 を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物と比較して分解速度が低く、

任意選択で、前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は未精製ポロキサマー 407 を含む、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2012】

761. 先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物を希釈剤に溶解させることを含む、凍結乾燥医薬組成物を再構成するための方法。

【2013】

762. 前記組成物は、前記希釈剤に約 1 時間未満で溶解する、実施形態 761 に記載の方法。

【2014】

763. 前記組成物は、前記希釈剤に約 30 分未満で溶解する、実施形態 761 または 762 に記載の方法。

【2015】

764. 前記希釈剤は水を含む、実施形態 761 ～ 763 に記載の方法。

【2016】

765. 実施形態 761 ～ 764 に記載の方法により得られる再構成医薬組成物。

【2017】

766. 先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物と希釈剤とを含む再構成医薬組成物。

10

20

30

40

50

【2018】

767. 前記凍結乾燥医薬組成物は前記希釈剤に溶解される、実施形態766に記載の組成物。

【2019】

768. 再構成工程によって再構成溶液を調製するために好適である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2020】

769. 前記再構成工程は約1時間未満である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2021】

770. 前記再構成工程は約45分未満である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2022】

771. 前記再構成工程は約30分未満である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2023】

772. 前記再構成工程は約15分未満である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2024】

773. 前記再構成工程は約10分未満である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2025】

774. 前記再構成溶液は注入に好適であり、任意選択で、前記再構成溶液は鼓室内注入に好適である、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2026】

775. 前記再構成組成物は注入に好適である、実施形態774に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2027】

776. 前記再構成組成物は鼓室内注入に好適である、実施形態774または775に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2028】

777. 前記再構成溶液は、前記凍結乾燥医薬組成物を調製するために使用される凍結乾燥前溶液の1つ以上の流動特性を維持する、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2029】

778. 前記再構成溶液は、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物から調製される再構成溶液と比較して分解速度が低く、任意選択で、前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は未精製ポロキサマー407を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2030】

779. 前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は、未精製ポロキサマー407を含む、実施形態778に記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2031】

780. 難聴を治療することを、それを必要とする対象において行うための、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物。

【2032】

781. 難聴を治療することを、それを必要とする対象において行うための再構成溶液の調製における、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物の使用。

【2033】

10

20

30

40

50

782. 難聴を治療する方法であって、それを必要とする対象に薬学的に許容される量の再構成溶液を投与することを含み、前記再構成溶液は、先行実施形態のいずれか1つに記載の凍結乾燥医薬組成物を使用する再構成工程により調製される、前記方法。

【2034】

783. 凍結乾燥医薬組成物を再構成するための方法であって、
(a) 先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物を提供すること、
(b) 前記凍結乾燥医薬組成物を薬学的に許容される希釈剤で再構成すること、及び
(c) 再構成医薬組成物を得ること
を含む、前記方法。

10

【2035】

784. 前記凍結乾燥医薬組成物を再構成することは、前記凍結乾燥医薬組成物を前記薬学的に許容される希釈剤に溶解させることを含む、実施形態783に記載の方法。

【2036】

785. 前記凍結乾燥医薬組成物を前記薬学的に許容される希釈剤に溶解させることには約1時間未満を要する、実施形態783または784に記載の方法。

【2037】

786. 前記凍結乾燥医薬組成物を前記薬学的に許容される希釈剤に溶解させることには約45分未満を要する、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2038】

787. 前記凍結乾燥医薬組成物を前記薬学的に許容される希釈剤に溶解させることには約30分未満を要する、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

20

【2039】

788. 前記凍結乾燥医薬組成物を前記薬学的に許容される希釈剤に溶解させることには約15分未満を要する、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2040】

789. 前記凍結乾燥医薬組成物を前記薬学的に許容される希釈剤に溶解させることには約10分未満を要する、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2041】

790. 実施形態783に記載の方法により得られる再構成医薬組成物。

30

【2042】

791. 先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物と希釈剤とを含む、再構成医薬組成物。

【2043】

792. 前記組成物は約1時間未満で再構成する、実施形態791に記載の再構成医薬組成物。

【2044】

793. 前記組成物は約45分未満で再構成する、実施形態791または792に記載の再構成医薬組成物。

【2045】

794. 前記組成物は約30分未満で再構成する、先行実施形態のいずれかに記載の再構成医薬組成物。

40

【2046】

795. 前記組成物は約15分未満で再構成する、先行実施形態のいずれかに記載の再構成医薬組成物。

【2047】

796. 前記組成物は約10分未満で再構成する、先行実施形態のいずれかに記載の再構成医薬組成物。

【2048】

797. 0.025mg/ml～約25mg/mlの範囲の濃度で存在するCHIR99

50

021 またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【2049】

798.0.5mg/ml～約500mg/mlの範囲の濃度で存在するバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩をさらに含む、実施形態797に記載の医薬組成物。

【2050】

799.1重量%～約25重量%の範囲の濃度で存在するポロキサマー407をさらに含む、実施形態797または798に記載の医薬組成物。

【2051】

800.20重量%未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド(DMSO)をさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の医薬組成物。

【2052】

801.i)0.025mg/ml～約25mg/mlの範囲の濃度で存在する、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩と、

ii)0.5mg/ml～約500mg/mlの範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、

iii)1重量%～約25重量%の範囲の濃度で存在するポロキサマー407と、

iv)25重量%未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド(DMSO)とを含む、医薬組成物。

【2053】

802.前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はナトリウム塩であり、任意選択で、前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、実施形態801に記載の医薬組成物。

【2054】

803.前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、実施形態802に記載の医薬組成物。

【2055】

804.CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約0.05mg/ml～約5mg/ml、約0.25mg/ml～約2.5mg/ml、約0.5mg/ml～約1.75mg/ml、または約1.45mg/ml～約1.65mg/mlの範囲であり、

任意選択で、CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.55mg/mlである、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2056】

805.CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約0.05mg/ml～約5mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2057】

806.CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約0.25mg/ml～約2.5mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2058】

807.CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約0.5mg/ml～約1.75mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2059】

808.CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.45mg/ml～約1.65mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2060】

809.CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.55mg/ml

10

20

30

40

50

g / m l である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【2061】

810. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約 2.5 mg / m l ~ 約 200 mg / m l、約 5 mg / m l ~ 約 100 mg / m l、約 15 mg / m l ~ 約 50 mg / m l、または約 43 mg / m l ~ 約 46 mg / m l の範囲であり、任意選択で、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 44.5 mg / m l である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【2062】

811. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 2.5 mg / m l ~ 約 200 mg / m l の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

10

【2063】

812. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 5 mg / m l ~ 約 100 mg / m l の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【2064】

813. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 15 mg / m l ~ 約 50 mg / m l の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【2065】

814. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 43 mg / m l ~ 約 46 mg / m l の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【2066】

815. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 44.5 mg / m l である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

20

【2067】

816. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は少なくとも約 100 mg / m l である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【2068】

817. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は少なくとも約 110 mg / m l である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【2069】

818. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は少なくとも約 120 mg / m l である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

30

【2070】

819. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は少なくとも約 125 mg / m l である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【2071】

820. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は少なくとも約 130 mg / m l である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【2072】

821. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約 100 ~ 約 500 mg / m l の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

40

【2073】

822. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約 100 ~ 約 350 mg / m l の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【2074】

823. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約 110 ~ 約 140 mg / m l の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【2075】

824. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約 120 ~ 約 150 mg / m l の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【2076】

50

825. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約120～約140 mg/mLの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。
【2077】
826. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約125～約150 mg/mLの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。
【2078】
827. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約125～約140 mg/mLの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。
【2079】
828. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約125～約135 mg/mLの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。
【2080】
829. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は少なくとも約70 mg/mLである、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。
【2081】
830. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は少なくとも約75 mg/mLである、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。
【2082】
831. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は少なくとも約80 mg/mLである、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。
【2083】
832. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約70 mg/mL～約90 mg/mLの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。
【2084】
833. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約75 mg/mL～約95 mg/mLの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。
【2085】
834. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約75 mg/mL～約85 mg/mLの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の組成物。
【2086】
835. ポロキサマー407の濃度は、約2.5重量%～約12.5重量%、約5重量%～約11重量%、約6重量%～約10重量%、または約7重量%～約8.5重量%の範囲であり、任意選択で、ポロキサマー407の濃度は約8重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。
【2087】
836. ポロキサマー407の濃度は約2.5重量%～約12.5重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。
【2088】
837. ポロキサマー407の濃度は約5重量%～約11重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。
【2089】
838. ポロキサマー407の濃度は約6重量%～約10重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。
【2090】
839. ポロキサマー407の濃度は約7重量%～約8.5重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。
【2091】
840. ポロキサマー407の濃度は約8重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2092】

841. DMSOの濃度は、約0.5重量%～約5重量%、約1重量%～約4重量%、約1.5重量%～約3.5重量%、または約2重量%～約3重量%の範囲であり、任意選択で、DMSOの濃度は約2.5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2093】

842. DMSOの濃度は約0.5重量%～約25重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2094】

843. DMSOの濃度は約0.5重量%～約20重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

10

【2095】

844. DMSOの濃度は約0.5重量%～約15重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2096】

845. DMSOの濃度は約0.5重量%～約10重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2097】

846. DMSOの濃度は約0.5重量%～約5重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

20

【2098】

847. DMSOの濃度は約1重量%～約4重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2099】

848. DMSOの濃度は約1.5重量%～約3.5重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2100】

849. DMSOの濃度は約2重量%～約3重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2101】

850. DMSOの濃度は約2.5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

30

【2102】

851. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:5～約1:10、約1:10～約1:50、約1:20～約1:35、約1:25～約1:31、または約1:27～約1:29の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2103】

852. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:5～約1:10の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

40

【2104】

853. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:10～約1:50の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2105】

854. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:20～約1:35の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2106】

50

855. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:25～約1:31の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2107】

856. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:27～約1:29の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2108】

857. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:5～約40:1、約1:2～約15:1、約1:1～約8:1、約2:1～約4:1、または約2.5:1～約3.5:1の範囲であり、

10

任意選択で、ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は約3:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2109】

858. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:5～約40:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2110】

859. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:2～約15:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2111】

20

860. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:1～約8:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2112】

861. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約2:1～約4:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2113】

862. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約2.5:1～約3.5:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2114】

863. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は約3:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

30

【2115】

864. CHIR99021とポロキサマー407の重量比は約0.02:1であり、CHIR99021と前記DMSOの重量比は約0.06:1であり、バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー407の重量比は約0.54:1であり、及び／または

バルプロ酸ナトリウム塩と前記DMSOの重量比は約3.2:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2116】

865. CHIR99021とポロキサマー407の重量比は約0.02:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

40

【2117】

866. CHIR99021と前記DMSOの重量比は約0.06:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2118】

867. バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー407の重量比は約0.54:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2119】

868. バルプロ酸ナトリウム塩と前記DMSOの重量比は約3.2:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

50

【2120】

869. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.45 mg/ml～約1.65 mg/mlの範囲であり、
 バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約43 mg/ml～約46 mg/mlの範囲であり、
 ポロキサマー407の濃度は約7重量%～約8.5重量%の範囲であり、かつ
 DMSOの濃度は約2重量%～約3重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2121】

870. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.45 mg/ml～約1.65 mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

10

【2122】

871. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約43 mg/ml～約46 mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2123】

872. ポロキサマー407の濃度は約7重量%～約8.5重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2124】

873. DMSOの濃度は約2重量%～約3重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

20

【2125】

874. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.55 mg/mlであり、
 バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約44.5 mg/mlであり、
 ポロキサマー407の濃度は約8重量%であり、かつ
 DMSOの濃度は約2.5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2126】

875. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.55 mg/mlである、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

30

【2127】

876. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約44.5 mg/mlである、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2128】

877. ポロキサマー407の濃度は約8重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2129】

878. DMSOの濃度は約2.5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

40

【2130】

879. i) 0.025 mg/ml～約25 mg/mlの範囲の濃度で存在する、CHIR99021またはその薬学的に許容される塩と、
 ii) 1 mg/ml～約500 mg/mlの範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、
 iii) 1重量%～約25重量%の範囲の濃度で存在するポロキサマー407と、
 iv) 7.5重量%未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド(DMSO)とを含む、医薬組成物。

【2131】

880. 1 mg/ml～約500 mg/mlの範囲の濃度で存在するバルプロ酸またはそ

50

の薬学的に許容される塩を含む、先行実施形態のいずれかに記載の医薬組成物。

【2132】

881. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はナトリウム塩であり、任意選択で、前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、実施形態879または880に記載の医薬組成物。

【2133】

882. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、実施形態881に記載の医薬組成物。

【2134】

883. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約0.05 mg/ml～約5 mg/ml、約0.25 mg/ml～約2.5 mg/ml、約0.5 mg/ml～約1.75 mg/ml、または約1.45 mg/ml～約1.65 mg/mlの範囲であり、

任意選択で、CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.5 mg/mlである、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2135】

884. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約0.05 mg/ml～約10 mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2136】

885. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約0.25 mg/ml～約2.5 mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2137】

886. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約0.5 mg/ml～約1.75 mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2138】

887. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約0.85 mg/ml～約1.15 mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2139】

888. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.05 mg/mlである、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2140】

889. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約2.5 mg/ml～約200 mg/ml、約5 mg/ml～約100 mg/ml、約15 mg/ml～約50 mg/ml、約28 mg/ml～約31 mg/mlの範囲であり、任意選択で、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約29.5 mg/mlである、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2141】

890. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約2.5 mg/ml～約200 mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2142】

891. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約5 mg/ml～約100 mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2143】

892. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約15 mg/ml～約50 mg/ml、約28 mg/ml～約31 mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【2144】

893. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約29.5mg/mlである、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2145】

894. ポロキサマー407の濃度は、約2.5重量%～約12.5重量%、約5重量%～約11重量%、約11重量%～約10重量%、約7重量%～約8.5重量%の範囲であり、

任意選択で、ポロキサマー407の濃度は約7.5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2146】

895. ポロキサマー407の濃度は約2.5重量%～約12.5重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2147】

896. ポロキサマー407の濃度は約5重量%～約11重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2148】

897. ポロキサマー407の濃度は約11重量%～約10重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2149】

898. ポロキサマー407の濃度は約7重量%～約8.5重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2150】

899. ポロキサマー407の濃度は約7.5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2151】

900. DMSOの濃度は、約0.5重量%～約5重量%、約1重量%～約4重量%、約1.5重量%～約3.5重量%、約2重量%～約3重量%の範囲であり、

任意選択で、DMSOの濃度は約2.5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2152】

901. DMSOの濃度は約0.5重量%～約5重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2153】

902. DMSOの濃度は約1重量%～約4重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2154】

903. DMSOの濃度は約1.5重量%～約3.5重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2155】

904. DMSOの濃度は約2重量%～約3重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2156】

905. DMSOの濃度は約2.5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2157】

906. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:5～約1:10、約1:10～約1:50、約1:20～約1:35、約1:25～約1:31、または約1:27～約1:29の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2158】

10

20

30

40

50

907. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:5～約1:10の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2159】

908. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:10～約1:50の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2160】

909. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:20～約1:35の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

10

【2161】

910. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:25～約1:31の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2162】

911. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:27～約1:29の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2163】

912. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:5～約40:1、約1:2～約15:1、約1:1～約8:1、約2:1～約4:1、または約2.5:1～約3.5:1の範囲であり、

任意選択で、ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は約3:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

20

【2164】

913. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:5～約40:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2165】

914. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:2～約15:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

30

【2166】

915. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:1～約8:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2167】

916. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約2:1～約4:1、約2.5:1～約3.5:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2168】

917. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は約3:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

40

【2169】

918. CHIR99021とポロキサマー407の重量比は約0.016:1であり、前記CHIR99021と前記DMSOの重量比は約0.06:1であり、バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー407の重量比は約0.42:1であり、及び／または

バルプロ酸ナトリウム塩と前記DMSOの重量比は約1.5:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2170】

919. CHIR99021とポロキサマー407の重量比は約0.016:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

50

【2171】

920. 前記CHIR99021と前記DMSOの重量比は約0.06:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2172】

921. バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー407の重量比は約0.42:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2173】

922. バルプロ酸ナトリウム塩と前記DMSOの重量比は約1.5:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2174】

923. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約0.95 mg/ml～約1.15 mg/mlの範囲であり、
バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約28 mg/ml～約31 mg/mlの範囲であり、
ポロキサマー407の濃度は約7重量%～約8.5重量%の範囲であり、かつ
DMSOの濃度は約2重量%～約3重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2175】

924. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約0.95 mg/ml～約1.15 mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2176】

925. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約28 mg/ml～約31 mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2177】

926. ポロキサマー407の濃度は約7重量%～約8.5重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2178】

927. DMSOの濃度は約2重量%～約3重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2179】

928. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.05 mg/mlであり、
バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約29.5 mg/mlであり、
ポロキサマー407の濃度は約7.5重量%であり、かつ
DMSOの濃度は約2.5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2180】

929. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.05 mg/mlである、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2181】

930. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約29.5 mg/mlである、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2182】

931. ポロキサマー407の濃度は約7.5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2183】

932. DMSOの濃度は約2.5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2184】

10

20

30

40

50

933. i) 0.025 mg/ml ~ 約 25 mg/ml の範囲の濃度で存在する、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩と、
ii) 0.5 mg/ml ~ 約 500 mg/ml の範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、
iii) 1 重量% ~ 約 25 重量% の範囲の濃度で存在するポロキサマー 407 と、
iv) 7.5 重量% 未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド (DMSO) とを含む、医薬組成物。

【2185】

934. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はナトリウム塩であり、任意選択で、前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、実施形態 933 に記載の医薬組成物。 10

【2186】

935. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、実施形態 934 に記載の医薬組成物。

【2187】

936. CHIR99021 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約 0.05 mg/ml ~ 約 5 mg/ml、約 0.25 mg/ml ~ 約 2.5 mg/ml、約 0.5 mg/ml ~ 約 1.75 mg/ml、または約 0.6 mg/ml ~ 約 0.75 mg/ml の範囲であり、

任意選択で、CHIR99021 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 0.7 mg/ml の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。 20

【2188】

937. CHIR99021 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 0.05 mg/ml ~ 約 5 mg/ml の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【2189】

938. CHIR99021 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 0.25 mg/ml ~ 約 2.5 mg/ml の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【2190】

939. CHIR99021 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 0.5 mg/ml ~ 約 1.75 mg/ml の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。 30

【2191】

940. CHIR99021 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 0.6 mg/ml ~ 約 0.75 mg/ml の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【2192】

941. CHIR99021 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 0.7 mg/ml である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。 40

【2193】

942. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約 2.5 mg/ml ~ 約 200 mg/ml、約 5 mg/ml ~ 約 100 mg/ml、約 15 mg/ml ~ 約 50 mg/ml、または約 18 mg/ml ~ 約 21 mg/ml の範囲であり、任意選択で、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 19.5 mg/ml である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【2194】

943. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 2.5 mg/ml ~ 約 200 mg/ml の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【2195】

944. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 5 mg / ml ~ 約 100 mg / ml の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【2196】

945. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 15 mg / ml ~ 約 50 mg / ml の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【2197】

946. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 18 mg / ml ~ 約 21 mg / ml の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【2198】

947. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 19.5 mg / ml である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。 10

【2199】

948. ポロキサマー 407 の濃度は、約 2.5 重量% ~ 約 12.5 重量%、約 5 重量% ~ 約 11 重量%、約 6 重量% ~ 約 10 重量%、または約 7 重量% ~ 約 8.5 重量% の範囲であり、

任意選択で、ポロキサマー 407 の濃度は約 7.5 重量% である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【2200】

949. ポロキサマー 407 の濃度は約 2.5 重量% ~ 約 12.5 重量% の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。 20

【2201】

950. ポロキサマー 407 の濃度は約 5 重量% ~ 約 11 重量% の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【2202】

951. ポロキサマー 407 の濃度は約 6 重量% ~ 約 10 重量% の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【2203】

952. ポロキサマー 407 の濃度は約 7 重量% ~ 約 8.5 重量% の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【2204】

953. ポロキサマー 407 の濃度は約 7.5 重量% である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。 30

【2205】

954. DMSO の濃度は、約 0.5 重量% ~ 約 5 重量%、約 1 重量% ~ 約 4 重量%、約 1.5 重量% ~ 約 3.5 重量%、または約 2 重量% ~ 約 3 重量% の範囲であり、

任意選択で、DMSO の濃度は約 5 重量% である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【2206】

955. DMSO の濃度は約 0.5 重量% ~ 約 5 重量% の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。 40

【2207】

956. DMSO の濃度は約 1 重量% ~ 約 4 重量% の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【2208】

957. DMSO の濃度は約 1.5 重量% ~ 約 3.5 重量% の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【2209】

958. DMSO の濃度は約 2 重量% ~ 約 3 重量% の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【2210】

959. DMSOの濃度は約5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2211】

960. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:5～約1:10、約1:10～約1:50、約1:20～約1:35、約1:25～約1:31、または約1:27～約1:29の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2212】

961. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:5～約1:10の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

10

【2213】

962. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:10～約1:50の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2214】

963. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:20～約1:35の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2215】

964. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:25～約1:31の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

20

【2216】

965. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:27～約1:29の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2217】

966. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:5～約40:1、約1:2～約15:1、約1:1～約8:1、約2:1～約4:1、約2.5:1～約3.5:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

30

【2218】

967. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:5～約40:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2219】

968. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:2～約15:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2220】

969. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:1～約8:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

40

【2221】

970. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約2:1～約4:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2222】

971. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約2.5:1～約3.5:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2223】

972. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は約3:1であり、前記CHIR99021とポロキサマー407の重量比は約0.013:1であり、CHIR99021と前記DMSOの重量比は約0.06:1であり、

50

バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー４０７の重量比は約０．２３：１であり、及び／または
バルプロ酸ナトリウム塩と前記ＤＭＳＯの重量比は約１．８：１である、先行実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【２２２４】

９７３．ポロキサマー４０７と前記ＤＭＳＯの重量比は約３：１である、先行実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【２２２５】

９７４．前記ＣＨＩＲ９９０２１とポロキサマー４０７の重量比は約０．０１３：１である、先行実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【２２２６】

９７５．ＣＨＩＲ９９０２１と前記ＤＭＳＯの重量比は約０．０６：１である、先行実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【２２２７】

９７６．バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー４０７の重量比は約０．２３：１である、先行実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【２２２８】

９７７．バルプロ酸ナトリウム塩と前記ＤＭＳＯの重量比は約１．８：１である、先行実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【２２２９】

９７８．ＣＨＩＲ９９０２１または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約０．６ｍｇ／ｍｌ～約０．７５ｍｇ／ｍｌの範囲であり、
バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約１８ｍｇ／ｍｌ～約２１ｍｇ／ｍｌの範囲であり、
ポロキサマー４０７の濃度は約７重量％～約８．５重量％の範囲であり、かつ
ＤＭＳＯの濃度は約２重量％～約３重量％の範囲である、先行実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【２２３０】

９７９．ＣＨＩＲ９９０２１または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約０．６ｍｇ／ｍｌ～約０．７５ｍｇ／ｍｌの範囲である、先行実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【２２３１】

９８０．バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約１８ｍｇ／ｍｌ～約２１ｍｇ／ｍｌの範囲である、先行実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【２２３２】

９８１．ポロキサマー４０７の濃度は約７重量％～約８．５重量％の範囲である、先行実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【２２３３】

９８２．ＤＭＳＯの濃度は約２重量％～約３重量％の範囲である、先行実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【２２３４】

９８３．ＣＨＩＲ９９０２１または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約０．７ｍｇ／ｍｌであり、
バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約１９．５ｍｇ／ｍｌであり、
ポロキサマー４０７の濃度は約７．５重量％であり、かつ
ＤＭＳＯの濃度は約２．５重量％である、先行実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

【２２３５】

９８４．ＣＨＩＲ９９０２１または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約０．７ｍｇ／ｍｌである、先行実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【2236】

985. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約19.5 mg/mlである、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2237】

986. ポロキサマー407の濃度は約7.5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2238】

987. DMSOの濃度は約2.5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2239】

988. 水または緩衝剤、
増量剤、
安定化剤、
等張化剤、及び
無痛化剤

のうちの1つ以上を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2240】

989. 水または緩衝剤を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2241】

990. 増量剤を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2242】

991. 安定化剤を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2243】

992. 等張化剤を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2244】

993. 無痛化剤を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【2245】

994. 先行実施形態のいずれかに記載の医薬組成物を含む、凍結乾燥医薬組成物。

【2246】

995. 医薬組成物を凍結乾燥するための方法であって、

- (a) 医薬組成物を提供すること、
- (b) 前記組成物を凍結乾燥すること、及び
- (c) 凍結乾燥医薬組成物を得ること

を含む、前記方法。

【2247】

996. ステップ(b)はさらに、

- (i) 凍結乾燥機内の温度を約-15℃未満まで下げることを含む、実施形態995に記載の方法。

【2248】

997. ステップ(b)はさらに、

- (i) 凍結乾燥機内の温度を約-30℃未満まで下げることを含む、実施形態995または996に記載の方法。

【2249】

998. ステップ(b)はさらに、

- (i) 凍結乾燥機内の温度を-45℃未満まで下げることを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2250】

999. ステップ(b)(i)はさらに、前記温度を約2℃未満/分の速度で下げることを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2251】

10

20

30

40

50

1000. ステップ (b) (i) はさらに、前記温度を約 1℃未満／分の速度で下げることを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2252】

1001. ステップ (b) (i) はさらに、前記温度を約 0.5℃未満／分の速度で下げることを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2253】

1002. ステップ (b) (i) はその上さらに、前記温度を 5 時間未満維持することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2254】

1003. ステップ (b) (i) はその上さらに、前記温度を 4 時間未満維持することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。 10

【2255】

1004. ステップ (b) (i) はその上さらに、前記温度を 3 時間未満維持することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2256】

1005. ステップ (b) は、

(i) 凍結乾燥機内の温度を約 0.75℃未満／分の速度で約 -40℃未満まで下げ、その後、それを約 -40℃未満で約 3.5 時間未満保持することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2257】

20

1006. ステップ (b) は、

(i) 凍結乾燥機内の温度を約 0.5℃／分の速度で約 -45℃まで下げ、その後、それを約 -45℃で約 3 時間保持することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2258】

1007. ステップ (b) はさらに、

(ii) 150mTorr 未満の真空を適用することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2259】

1008. ステップ (b) はさらに、

(ii) 100mTorr 未満の真空を適用することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2260】

30

1009. ステップ (b) はさらに、

(ii) 90mTorr 未満の真空を適用することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2261】

1010. ステップ (b) はさらに、

(ii) 約 80mTorr の真空を適用することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2262】

40

1011. ステップ (b) はさらに、

(iii) 前記温度を約 -10℃未満まで上げることを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2263】

1012. ステップ (b) はさらに、

(iii) 前記温度を約 -20℃未満まで上げることを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2264】

1013. ステップ (b) はさらに、

50

(i i i) 前記温度を -30°C 未満まで上げること
を含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2265】

1014. ステップ (b) (i i i) はさらに、前記温度を約 2°C 未満／分の速度で下げ
ることを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2266】

1015. ステップ (b) (i i i) はさらに、前記温度を約 1°C 未満／分の速度で下げ
ることを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2267】

1016. ステップ (b) (i i i) はさらに、前記温度を約 0.5°C 未満／分の速度で
下げることを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。 10

【2268】

1017. ステップ (b) (i i i) はさらに、前記温度を 25 時間未満維持することを
含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2269】

1018. ステップ (b) (i i i) はさらに、前記温度を 20 時間未満維持することを
含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2270】

1019. ステップ (b) (i i i) はさらに、前記温度を 15 時間未満維持することを
含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。 20

【2271】

1020. ステップ (b) (i i i) はさらに、約 200mTorr 未満の真空を維持す
ることを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2272】

1021. ステップ (b) (i i i) はさらに、約 150mTorr 未満の真空を維持す
ることを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2273】

1022. ステップ (b) (i i i) はさらに、約 100mTorr 未満の真空を維持す
ることを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2274】

1023. ステップ (b) は、
(i i i) 前記温度を約 -25°C 未満まで約 0.75°C 未満／分の速度で上げ、それを、
 100mTorr 未満の真空下、約 -25°C 未満で約 17.5 時間未満保持すること
を含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。 30

【2275】

1024. ステップ (b) は、
(i i i) 前記温度を約 -30°C まで約 0.5°C ／分の速度で上げ、それを、約 80mTorr
の真空下、約 -30°C で約 15 時間保持すること
を含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2276】

1025. ステップ (b) は、
(i v) 前記温度を約 15°C 超まで上げること
を含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。 40

【2277】

1026. ステップ (b) は、
(i v) 前記温度を約 10°C 超まで上げること
を含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2278】

1027. ステップ (b) は、
(i v) 前記温度を約 5°C 超まで上げること 50

を含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2279】

1028. ステップ(b)(iv)はさらに、前記温度を約2℃未満/分の速度で上げることを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2280】

1029. ステップ(b)(iv)はさらに、前記温度を約1.5℃未満/分の速度で上げることを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2281】

1030. ステップ(b)(iv)はさらに、前記温度を約1.0℃未満/分の速度で上げることを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2282】

1031. ステップ(b)(iv)はさらに、前記温度を約0.5℃未満/分の速度で上げることを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2283】

1032. ステップ(b)は、
(v) 前記温度を約15℃超に保持すること
を含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2284】

1033. ステップ(b)は、
(v) 前記温度を約10℃超に保持すること
を含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2285】

1034. ステップ(b)は、
(v) 前記温度を約5℃超に保持すること
を含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2286】

1035. ステップ(b)(v)はさらに、前記温度を約5時間超維持することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2287】

1036. ステップ(b)(v)はさらに、前記温度を約10時間超維持することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2288】

1037. ステップ(b)(v)はさらに、前記温度を約15時間超維持することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2289】

1038. ステップ(b)(v)はさらに、前記温度を約20時間超維持することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2290】

1039. ステップ(b)(v)はさらに、約200mTorr未満の真空を維持することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2291】

1040. ステップ(b)(v)はさらに、約150mTorr未満の真空を維持することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2292】

1041. ステップ(b)(v)はさらに、約100mTorr未満の真空を維持することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2293】

1042. ステップ(b)(v)はさらに、約80mTorrの真空を維持することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2294】

10

20

30

40

50

1043. アニールステップをさらに含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2295】

1044. (a) 医薬組成物を提供すること、

(b) 前記組成物を凍結乾燥すること、

(i) 凍結乾燥機内の温度を $0.5^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で -45°C まで下げ、その後、それを -45°C で3時間保持すること、

(ii) 80mTorr の真空を適用すること、

(iii) 80mTorr の真空下、前記温度を -30°C まで ($0.5^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で) 上げ、それを -30°C で15時間保持すること、

(iv) 前記温度を 15°C まで ($0.5^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の速度で) 上げること、及び/または

(v) 80mTorr の真空下、前記温度を 15°C で20時間保持すること

によって行うこと、及び

(c) 凍結乾燥医薬組成物を得ること

を含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2296】

1045. 前記組成物を、凍結乾燥前に少なくとも -50°C の温度に供する、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2297】

1046. 凍結乾燥医薬組成物を形成するための先行実施形態のいずれかに記載の医薬組成物を加工する方法。

【2298】

1047. i) 前記医薬組成物を 0°C 未満の第1の温度で第1の期間冷却するステップと、

ii) ステップ(i)で得られる混合物から、第2の期間、 0°C 未満の第2の温度、及び 760Torr 未満の減圧にて1つ以上の溶媒を除去するステップと

を含む、実施形態1046に記載の方法。

【2299】

1048. 0a) 前記医薬組成物を無菌バイアルに調剤するステップ、

ia) 前記医薬組成物を約 $0.1^{\circ}\text{C}/\text{分}$ ～約 $5^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の範囲の速度で約 -20°C ～約 -80°C の範囲の前記第1の温度まで冷却するステップ、

ib) 前記医薬組成物を前記第1の温度で約1時間～約6時間の範囲の前記第1の期間保持するステップ、

ii a) 前記医薬組成物を約 1mTorr ～ 1000mTorr の範囲の減圧に供し、前記医薬組成物を約 $0.1^{\circ}\text{C}/\text{分}$ ～約 $5^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の範囲の速度で約 -10°C ～ -50°C の範囲の前記第2の温度まで加温するステップ、

ii b) 前記医薬組成物を前記第2の温度及び前記減圧下で約10時間～約30時間の範囲の前記第2の期間保持するステップ、

iii a) 前記無菌バイアルに窒素を充填するステップ、及び

iii b) 前記無菌バイアルをキャッピングし巻締めするステップ

から選択される1つ以上のステップを含む、実施形態1046または実施形態1047に記載の方法。

【2300】

1049. 前記医薬組成物を無菌バイアルに調剤することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2301】

1050. 前記医薬組成物を、約 -20°C ～約 -80°C の範囲の前記第1の温度まで約 $0.1^{\circ}\text{C}/\text{分}$ ～約 $5^{\circ}\text{C}/\text{分}$ の範囲の速度で冷却することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2302】

1051. 前記医薬組成物を前記第1の温度で、約1時間～約6時間の範囲の前記第1の

10

20

30

40

50

期間保持することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2303】

1052. 前記医薬組成物を約1mTorr～1000mTorrの範囲の減圧に供し、前記医薬組成物を約0.1℃/分～約5℃/分の範囲の速度で約-10℃～-50℃の範囲の前記第2の温度まで加温することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2304】

1053. 前記医薬組成物を前記第2の温度及び前記減圧下で約10時間～約30時間の範囲の前記第2の期間保持することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2305】

1054. 前記無菌バイアルに窒素を充填することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。 10

【2306】

1055. 前記無菌バイアルをキャッピングし巻締めすることを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2307】

1056. 前記医薬組成物は、前記1つ以上の耳治療薬及び前記ポロキサマーを含み、任意選択で、前記医薬組成物は、前記1つ以上の耳治療薬及びポロキサマー407を含み、かつ

任意選択で、前記医薬組成物は、前記1つ以上の耳治療薬及び精製ポロキサマー407を含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。 20

【2308】

前記医薬組成物は、前記1つ以上の耳治療薬及び前記ポロキサマーを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2309】

1057. 前記医薬組成物は、前記1つ以上の耳治療薬及びポロキサマー407を含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2310】

1058. 前記医薬組成物は、前記1つ以上の耳治療薬及び精製ポロキサマー407を含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2311】

1059. 前記医薬組成物は、CHIR99021、バルプロ酸ナトリウム塩、前記ポロキサマー、DMSO、及び水を含み、

任意選択で、前記医薬組成物は、CHIR99021、バルプロ酸ナトリウム塩、ポロキサマー407、DMSO、及び水を含み、

任意選択で、前記医薬組成物は、CHIR99021、バルプロ酸ナトリウム塩、精製ポロキサマー407、DMSO、及び水を含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。 30

【2312】

1060. 前記医薬組成物は、CHIR99021、バルプロ酸ナトリウム塩、前記ポロキサマー、DMSO、及び水を含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2313】

1061. 前記医薬組成物は、CHIR99021、バルプロ酸ナトリウム塩、ポロキサマー407、DMSO、及び水を含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。 40

【2314】

1062. 前記医薬組成物は、CHIR99021、バルプロ酸ナトリウム塩、精製ポロキサマー407、DMSO、及び水を含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2315】

1063. 0a) 前記医薬組成物を無菌バイアルに調剤するステップ、

i a) 前記医薬組成物を前記第1の温度である約-45℃まで約0.5℃/分の速度で冷却するステップ、

i b) 前記医薬組成物を前記第1の温度で前記第1の期間である約3時間保持するステッ 50

ブ、

i i a) 前記医薬組成物を約80mTorr～1000mTorrの減圧に供し、前記医薬組成物を前記第2の温度である約-30℃まで約0.5℃/分の速度で加温するステップ、

i i b) 前記医薬組成物を前記第2の温度及び前記減圧下で約10時間～約15時間の範囲の前記第2の期間保持するステップ、

i i c) 前記医薬組成物を20℃まで約0.5℃/分の速度で加温するステップ、

i i d) 前記医薬組成物を20℃及び前記減圧下で20時間保持するステップ、

i i i a) 前記無菌バイアルに窒素を充填するステップ、及び

i i i b) 前記無菌バイアルをキャッピングし巻締めするステップ

から選択される1つ以上のステップを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2316】

1064. 含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2317】

1065. 前記医薬組成物を無菌バイアルに調剤することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2318】

1066. 前記医薬組成物を前記第1の温度である約-45℃まで約0.5℃/分の速度で冷却することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2319】

1067. 前記医薬組成物を前記第1の温度で前記第1の期間である約3時間保持することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2320】

1068. 前記医薬組成物を約80mTorr～1000mTorrの減圧に供し、前記医薬組成物を前記第2の温度である約-30℃まで約0.5℃/分の速度で加温することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2321】

1069. 前記医薬組成物を前記第2の温度及び前記減圧下で約10時間～約15時間の範囲の前記第2の期間保持することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2322】

1070. 前記医薬組成物を20℃まで約0.5℃/分の速度で加温することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2323】

1071. 前記医薬組成物を20℃及び前記減圧下で20時間保持することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2324】

1072. 前記無菌バイアルに窒素を充填することを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2325】

1073. 前記無菌バイアルをキャッピングし巻締めすることを含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【2326】

1074. 先行実施形態のいずれかに記載の医薬組成物を凍結乾燥することによって調製される、凍結乾燥医薬組成物。

【2327】

1075. 先行実施形態のいずれかに記載の方法によって調製される、凍結乾燥医薬組成物。

【2328】

1076. 先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物に希釈剤を加えることによって調製される、再構成溶液。

10

20

30

40

50

【2329】

1077. 先行実施形態のいずれかに記載の医薬組成物を凍結乾燥することによって調製される凍結乾燥医薬組成物に希釈剤を加えることにより調製される、再構成溶液。

【2330】

1078. 先行実施形態のいずれかに記載の方法によって調製される凍結乾燥医薬組成物に希釈剤を加えることにより調製される、再構成溶液。

【2331】

1079. 1つ以上の耳治療薬とゲル化剤とを含む凍結乾燥医薬組成物に希釈剤を加えることにより調製される、再構成溶液。

【2332】

1080. 前記1つ以上の耳治療薬は、1つ以上の難聴治療剤である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2333】

1081. 前記1つ以上の耳治療薬は、CHIR99021またはその薬学的な許容される塩、及びバルプロ酸またはその薬学的な許容される塩である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2334】

1082. 前記バルプロ酸の薬学的な許容される塩はナトリウム塩であり、任意選択で、前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、実施形態1081に記載の再構成溶液。

【2335】

1083. 前記バルプロ酸の薬学的な許容される塩はナトリウム塩である、実施形態1082に記載の再構成溶液。

【2336】

1084. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、実施形態1082に記載の再構成溶液。

【2337】

1085. 前記ゲル化剤は熱可逆性ゲル化剤である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2338】

1086. 前記熱可逆性ゲル化剤はポロキサマーを含む、実施形態1085に記載の再構成溶液。

【2339】

1087. 前記ポロキサマーは、ポロキサマー101、ポロキサマー105、ポロキサマー108、ポロキサマー122、ポロキサマー123、ポロキサマー124、ポロキサマー181、ポロキサマー182、ポロキサマー183、ポロキサマー184、ポロキサマー185、ポロキサマー188、ポロキサマー212、ポロキサマー215、ポロキサマー217、ポロキサマー231、ポロキサマー234、ポロキサマー235、ポロキサマー237、ポロキサマー238、ポロキサマー282、ポロキサマー284、ポロキサマー288、ポロキサマー331、ポロキサマー333、ポロキサマー334、ポロキサマー335、ポロキサマー338、ポロキサマー401、ポロキサマー402、ポロキサマー403、及びポロキサマー407からなる群から選択され、かつ任意選択で、前記ポロキサマーは、ポロキサマー188またはポロキサマー407であり、かつ任意選択で、前記ポロキサマーはポロキサマー407である、実施形態1086に記載の再構成溶液。

【2340】

1088. 前記ポロキサマーは、である、実施形態1087に記載の再構成溶液。

【2341】

1089. 前記ポロキサマーはポロキサマー101である、実施形態1087に記載の再

10

20

30

40

50

構成溶液。

【 2 3 4 2 】

1 0 9 0 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 1 0 5 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 4 3 】

1 0 9 1 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 1 0 8 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 4 4 】

1 0 9 2 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 1 2 2 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 4 5 】

1 0 9 3 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 1 2 3 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 4 6 】

1 0 9 4 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 1 2 4 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 4 7 】

1 0 9 5 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 1 8 1 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 4 8 】

1 0 9 6 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 1 8 2 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 4 9 】

1 0 9 7 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 1 8 3 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 5 0 】

1 0 9 8 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 1 8 4 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 5 1 】

1 0 9 9 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 1 8 5 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 5 2 】

1 1 0 0 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 1 8 8 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 5 3 】

1 1 0 1 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 2 1 2 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 5 4 】

1 1 0 2 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 2 1 5 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 5 5 】

1 1 0 3 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 2 1 7 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 5 6 】

1 1 0 4 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 2 3 1 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 5 7 】

1 1 0 5 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 2 3 4 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 5 8 】

10

20

30

40

50

1 1 0 6 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 2 3 5 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 5 9 】

1 1 0 7 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 2 3 7 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 6 0 】

1 1 0 8 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 2 3 8 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 6 1 】

1 1 0 9 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 2 8 2 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 6 2 】

1 1 1 0 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 2 8 4 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 6 3 】

1 1 1 1 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 2 8 8 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 6 4 】

1 1 1 2 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 3 3 1 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 6 5 】

1 1 1 3 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 3 3 3 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 6 6 】

1 1 1 4 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 3 3 4 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 6 7 】

1 1 1 5 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 3 3 5 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 6 8 】

1 1 1 6 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 3 3 8 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 6 9 】

1 1 1 7 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 4 0 1 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 7 0 】

1 1 1 8 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 4 0 2 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 7 1 】

1 1 1 9 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 4 0 3 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 7 2 】

1 1 2 0 . 前記ポロキサマーはポロキサマー 4 0 7 である、実施形態 1 0 8 7 に記載の再構成溶液。

【 2 3 7 3 】

1 1 2 1 . 前記ポロキサマーは精製ポロキサマーであり、任意選択で、前記ポロキサマーは精製ポロキサマー 4 0 7 である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【 2 3 7 4 】

1 1 2 2 . 前記ポロキサマーは精製ポロキサマーである、先行実施形態のいずれか 1 つに

10

20

30

40

50

記載の再構成溶液。

【2375】

1123. 前記ポロキサマーは精製ポロキサマー407である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2376】

1124. 前記精製ポロキサマー407は、平均分子量が約9kDa以上、約9.2kDa以上、約9.4kDa以上、約9.6kDa以上、約9.8kDa以上、約10kDa以上、約10.2kDa以上、約10.4kDa以上、約10.6kDa以上、約10.8kDa以上、約11kDa以上、約11.2kDa以上、約11.4kDa以上、約11.6kDa以上、約11.8kDa以上、約12kDa以上、または約12.1kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

10

【2377】

1125. 前記精製ポロキサマー407は、平均分子量が約9kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2378】

1126. 前記精製ポロキサマー407は、平均分子量が約9.2kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2379】

1127. 前記精製ポロキサマー407は、平均分子量が約9.4kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

20

【2380】

1128. 前記精製ポロキサマー407は、平均分子量が約9.6kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2381】

1129. 前記精製ポロキサマー407は、平均分子量が約9.8kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2382】

1130. 前記精製ポロキサマー407は、平均分子量が約10kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2383】

1131. 前記精製ポロキサマー407は、平均分子量が約10.2kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

30

【2384】

1132. 前記精製ポロキサマー407は、平均分子量が約10.4kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2385】

1133. 前記精製ポロキサマー407は、平均分子量が約10.6kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2386】

1134. 前記精製ポロキサマー407は、平均分子量が約10.8kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

40

【2387】

1135. 前記精製ポロキサマー407は、平均分子量が約11kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2388】

1136. 前記精製ポロキサマー407は、平均分子量が約11.2kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2389】

1137. 前記精製ポロキサマー407は、平均分子量が約11.4kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

50

【2390】

1138. 前記精製ポロキサマー407は、平均分子量が約11.6kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2391】

1139. 前記精製ポロキサマー407は、平均分子量が約11.8kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2392】

1140. 前記精製ポロキサマー407は、平均分子量が約12kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2393】

1141. 前記精製ポロキサマー407は、平均分子量が約12.1kDa以上である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2394】

1142. 前記精製ポロキサマー407は、液液抽出またはサイズ排除クロマトグラフィーにより調製される、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2395】

1143. 前記精製ポロキサマー407は液液抽出によって調製される、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2396】

1144. 前記精製ポロキサマー407はサイズ排除クロマトグラフィーによって調製される、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2397】

1145. 分子量が9kDa未満である前記1つ以上の不純物のうち、約10%以上、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、約95%以上、約98%以上、または約99%以上が前記精製中に前記ポロキサマー407から除去される、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2398】

1146. 分子量が9kDa未満である前記1つ以上の不純物のうち、約10%以上が前記精製中に前記ポロキサマー407から除去される、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2399】

1147. 分子量が9kDa未満である前記1つ以上の不純物のうち、約20%以上が前記精製中に前記ポロキサマー407から除去される、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2400】

1148. 分子量が9kDa未満である前記1つ以上の不純物のうち、約30%以上が前記精製中に前記ポロキサマー407から除去される、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2401】

1149. 分子量が9kDa未満である前記1つ以上の不純物のうち、約40%以上が前記精製中に前記ポロキサマー407から除去される、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2402】

1150. 分子量が9kDa未満である前記1つ以上の不純物のうち、約50%以上が前記精製中に前記ポロキサマー407から除去される、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2403】

1151. 分子量が9kDa未満である前記1つ以上の不純物のうち、約60%以上が前記精製中に前記ポロキサマー407から除去される、先行実施形態のいずれか1つに記載

10

20

30

40

50

の再構成溶液。

【2404】

1152. 分子量が9 kDa未満である前記1つ以上の不純物のうち、約70%以上が前記精製中に前記ポロキサマー407から除去される、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2405】

1153. 分子量が9 kDa未満である前記1つ以上の不純物のうち、約80%以上が前記精製中に前記ポロキサマー407から除去される、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2406】

1154. 分子量が9 kDa未満である前記1つ以上の不純物のうち、約90%以上が前記精製中に前記ポロキサマー407から除去される、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2407】

1155. 分子量が9 kDa未満である前記1つ以上の不純物のうち、約95%以上が前記精製中に前記ポロキサマー407から除去される、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2408】

1156. 分子量が9 kDa未満である前記1つ以上の不純物のうち、約98%以上が前記精製中に前記ポロキサマー407から除去される、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2409】

1157. 分子量が9 kDa未満である前記1つ以上の不純物のうち、約99%以上が前記精製中に前記ポロキサマー407から除去される、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2410】

1158. 前記希釈剤は、水及びジメチルスルホキシド(DMSO)を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2411】

1159. 前記希釈剤は水を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2412】

1160. 前記希釈剤は、ジメチルスルホキシド(DMSO)をさらに含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2413】

1161. 前記希釈剤中のDMSOの濃度は、約1w/w%～約15w/w%、約2w/w%～約12w/w%、約3w/w%～約10w/w%、約4w/w%～約9w/w%、約5w/w%～約8w/w%、約5.5w/w%～約7.5w/w%、約5.8w/w%～約7w/w%、約6w/w%～約6.8w/w%、または約6.2w/w%～約6.6w/w%の範囲であり、

任意選択で、前記希釈剤中のDMSOの濃度は約6.4w/w%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2414】

1162. 前記希釈剤中のDMSOの濃度は、約1w/w%～約15w/w%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2415】

1163. 前記希釈剤中のDMSOの濃度は、約2w/w%～約12w/w%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2416】

1164. 前記希釈剤中のDMSOの濃度は、約3w/w%～約10w/w%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

10

20

30

40

50

【2417】

1165. 前記希釈剤中のDMSOの濃度は、約4w/w%～約9w/w%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2418】

1166. 前記希釈剤中のDMSOの濃度は、約5w/w%～約8w/w%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2419】

1167. 前記希釈剤中のDMSOの濃度は、約5.5w/w%～約7.5w/w%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2420】

1168. 前記希釈剤中のDMSOの濃度は、約5.8w/w%～約7w/w%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2421】

1169. 前記希釈剤中のDMSOの濃度は、約6w/w%～約6.8w/w%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2422】

1170. 前記希釈剤中のDMSOの濃度は、約6.2w/w%～約6.6w/w%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2423】

1171. 前記希釈剤中のDMSOの濃度は約6.4w/w%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2424】

1172. 前記構成中に加えられる前記希釈剤の量は、前記凍結乾燥医薬組成物1mgあたり約1μL～約6μL、約2μL～約5μL、約2.5μL～約4.5μL、約2.8μL～約4μL、約3μL～約3.8μL、または約3.2μL～約3.6μLの範囲であり、

任意選択で、前記構成中に加えられる前記希釈剤の量は、前記凍結乾燥医薬組成物1mgあたり約3.4μLである、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2425】

1173. 前記構成中に加えられる前記希釈剤の量は、前記凍結乾燥医薬組成物1mgあたり約1μL～約6μLの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2426】

1174. 前記構成中に加えられる前記希釈剤の量は、前記凍結乾燥医薬組成物1mgあたり約2μL～約5μLの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2427】

1175. 前記構成中に加えられる前記希釈剤の量は、前記凍結乾燥医薬組成物1mgあたり約2.5μL～約4.5μLの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2428】

1176. 前記構成中に加えられる前記希釈剤の量は、前記凍結乾燥医薬組成物1mgあたり約2.8μL～約4μLの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2429】

1177. 前記構成中に加えられる前記希釈剤の量は、前記凍結乾燥医薬組成物1mgあたり約3μL～約3.8μLの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2430】

1178. 前記構成中に加えられる前記希釈剤の量は、前記凍結乾燥医薬組成物1mgあ

10

20

30

40

50

たり約 3.2 μL ～約 3.6 μL の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2431】

1179. 前記構成中に加えられる前記希釈剤の量は、前記凍結乾燥医薬組成物 1 mg あたり約 3.4 μL である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2432】

1180. 0.05 mg/ml～約 50 mg/ml の範囲の濃度で存在する CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩を含む、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2433】

1181. 1 mg/ml～約 1000 mg/ml の範囲の濃度で存在するバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩をさらに含む、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2434】

1182. 2 重量%～約 50 重量% の範囲の濃度で存在するポロキサマー 407 をさらに含む、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2435】

1183. i) 0.05 mg/ml～約 50 mg/ml の範囲の濃度で存在する、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩と、

ii) 1 mg/ml～約 1000 mg/ml の範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、

iii) 2 重量%～約 50 重量% の範囲の濃度で存在するポロキサマー 407 と、

iv) 15 重量%未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド (DMSO) と

を含む、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2436】

1184. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はナトリウム塩であり、任意選択で、前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、実施形態 1183 に記載の再構成溶液。

【2437】

1185. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、実施形態 1183 に記載の再構成溶液。

【2438】

1186. CHIR99021 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約 0.1 mg/ml～約 10 mg/ml、約 0.5 mg/ml～約 5 mg/ml、約 1 mg/ml～約 3.5 mg/ml、または約 2.9 mg/ml～約 3.3 mg/ml の範囲であり、任意選択で、CHIR99021 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 3.1 mg/ml である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2439】

1187. CHIR99021 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 0.1 mg/ml～約 10 mg/ml の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2440】

1188. CHIR99021 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 0.5 mg/ml～約 5 mg/ml の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2441】

1189. CHIR99021 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 1 mg/ml～約 3.5 mg/ml の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2442】

10

20

30

40

50

1190. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約2.9 mg/ml～約3.3 mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2443】

1191. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約3.1 mg/mlである、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2444】

1192. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約5 mg/ml～約400 mg/ml、約10 mg/ml～約200 mg/ml、約30 mg/ml～約100 mg/ml、または約86 mg/ml～約92 mg/mlの範囲であり、任意選択で、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約89 mg/mlである、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

10

【2445】

1193. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約5 mg/ml～約400 mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2446】

1194. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約10 mg/ml～約200 mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2447】

1195. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約30 mg/ml～約100 mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

20

【2448】

1196. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約86 mg/ml～約92 mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2449】

1197. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度が約89 mg/mlである範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2450】

1198. ポロキサマー407の濃度は、約5重量%～約25重量%、約10重量%～約22重量%、約12重量%～約20重量%、または約14重量%～約17重量%の範囲であり、任意選択で、ポロキサマー407の濃度は約16重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

30

【2451】

1199. ポロキサマー407の濃度は約5重量%～約25重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2452】

1200. ポロキサマー407の濃度は約10重量%～約22重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

40

【2453】

1201. ポロキサマー407の濃度は約12重量%～約20重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2454】

1202. ポロキサマー407の濃度は約14重量%～約17重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2455】

1203. ポロキサマー407の濃度は約16重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2456】

50

1204. DMSOの濃度は、約1重量%～約10重量%、約2重量%～約8重量%、約3重量%～約7重量%、または約4重量%～約6重量%の範囲であり、任意選択で、DMSOの濃度は約5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2457】

1205. DMSOの濃度は約1重量%～約10重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2458】

1206. DMSOの濃度は約2重量%～約8重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2459】

1207. DMSOの濃度は約3重量%～約7重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2460】

1208. DMSOの濃度は約4重量%～約6重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2461】

1209. DMSOの濃度は約5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2462】

1210. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1：5～約1：10、約1：10～約1：50、約1：20～約1：35、約1：25～約1：31、または約1：27～約1：29の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2463】

1211. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1：5～約1：10の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2464】

1212. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1：10～約1：50の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2465】

1213. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1：20～約1：35の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2466】

1214. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1：25～約1：31の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2467】

1215. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1：27～約1：29の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2468】

1216. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1：5～約40：1、約1：2～約15：1、約1：1～約8：1、約2：1～約4：1、または約2.5：1～約3.5：1の範囲であり、

任意選択で、ポリキサマー407と前記DMSOの重量比は約3：1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

10

20

30

40

50

【2469】

1217. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1：5～約40：1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2470】

1218. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1：2～約15：1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2471】

1219. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1：1～約8：1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2472】

1220. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約2：1～約4：1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2473】

1221. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約2.5：1～約3.5：1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2474】

1222. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は約3：1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2475】

1223. CHIR99021とポロキサマー407の重量比は約0.02：1であり、CHIR99021と前記DMSOの重量比は約0.06：1であり、バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー407の重量比は約0.54：1であり、及び／または

バルプロ酸ナトリウム塩と前記DMSOの重量比は約3.2：1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2476】

1224. CHIR99021とポロキサマー407の重量比は約0.02：1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2477】

1225. CHIR99021と前記DMSOの重量比は約0.06：1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2478】

1226. バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー407の重量比は約0.54：1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2479】

1227. バルプロ酸ナトリウム塩と前記DMSOの重量比は約3.2：1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2480】

1228. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約2.9 mg/ml～約3.3 mg/mlの範囲であり、

バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約86 mg/ml～約92 mg/mlの範囲であり、

ポロキサマー407の濃度は約14重量%～約17重量%の範囲であり、かつ

DMSOの濃度は約4重量%～約6重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2481】

1229. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約2.9 mg/ml～約3.3 mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2482】

10

20

30

40

50

1230. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 86 mg / ml ~ 約 92 mg / ml の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2483】

1231. ポロキサマー 407 の濃度は約 14 重量% ~ 約 17 重量% の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2484】

1232. DMSO の濃度は約 4 重量% ~ 約 6 重量% の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2485】

1233. CHIR99021 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 3.1 mg / ml であり、

10

バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 89 mg / ml であり、ポロキサマー 407 の濃度は約 16 重量% であり、かつ

DMSO の濃度は約 5 重量% である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2486】

1234. CHIR99021 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 3.1 mg / ml である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2487】

1235. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 89 mg / ml である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

20

【2488】

1236. ポロキサマー 407 の濃度は約 16 重量% である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2489】

1237. DMSO の濃度は約 5 重量% である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2490】

1238. i) 0.05 mg / ml ~ 約 50 mg / ml の範囲の濃度で存在する、CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩と、

ii) 1 mg / ml ~ 約 1000 mg / ml の範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、

30

iii) 2 重量% ~ 約 50 重量% の範囲の濃度で存在するポロキサマー 407 と、

iv) 15 重量% 未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド (DMSO) と

を含む、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2491】

1239. 0.05 mg / ml ~ 約 50 mg / ml の範囲の濃度で存在する CHIR99021 またはその薬学的に許容される塩を含む、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2492】

1240. 1 mg / ml ~ 約 1000 mg / ml の範囲の濃度で存在するバルプロ酸またはその薬学的に許容される塩を含む、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

40

【2493】

1241. 2 重量% ~ 約 50 重量% の範囲の濃度で存在するポロキサマー 407 を含む、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2494】

1242. 15 重量% 未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド (DMSO) を含む、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2495】

1243. 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はナトリウム塩であり、

任意選択で、前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、実

50

施形態 1 2 4 2 に記載の再構成溶液。

【 2 4 9 6 】

1 2 4 4 . 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、実施形態 1 2 4 2 に記載の再構成溶液。

【 2 4 9 7 】

1 2 4 5 . C H I R 9 9 0 2 1 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約 0 . 1 m g / m l ~ 約 1 0 m g / m l 、約 0 . 5 m g / m l ~ 約 5 m g / m l 、約 1 m g / m l ~ 約 3 . 5 m g / m l 、約 1 . 9 m g / m l ~ 約 2 . 3 m g / m l の範囲であり、任意選択で、C H I R 9 9 0 2 1 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 2 . 1 m g / m l である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

10

【 2 4 9 8 】

1 2 4 6 . C H I R 9 9 0 2 1 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 0 . 1 m g / m l ~ 約 1 0 m g / m l の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【 2 4 9 9 】

1 2 4 7 . C H I R 9 9 0 2 1 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 0 . 5 m g / m l ~ 約 5 m g / m l の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【 2 5 0 0 】

1 2 4 8 . C H I R 9 9 0 2 1 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 1 m g / m l ~ 約 3 . 5 m g / m l の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

20

【 2 5 0 1 】

1 2 4 9 . C H I R 9 9 0 2 1 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 1 . 9 m g / m l ~ 約 2 . 3 m g / m l の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【 2 5 0 2 】

1 2 5 0 . C H I R 9 9 0 2 1 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 2 . 1 m g / m l である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【 2 5 0 3 】

1 2 5 1 . バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約 5 m g / m l ~ 約 4 0 0 m g / m l 、約 1 0 m g / m l ~ 約 2 0 0 m g / m l 、約 3 0 m g / m l ~ 約 1 0 0 m g / m l 、約 5 6 m g / m l ~ 約 6 2 m g / m l の範囲であり、任意選択で、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 5 9 m g / m l である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

30

【 2 5 0 4 】

1 2 5 2 . バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 5 m g / m l ~ 約 4 0 0 m g / m l の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【 2 5 0 5 】

1 2 5 3 . バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 1 0 m g / m l ~ 約 2 0 0 m g / m l の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

40

【 2 5 0 6 】

1 2 5 4 . バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 3 0 m g / m l ~ 約 1 0 0 m g / m l の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【 2 5 0 7 】

1 2 5 5 . バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 5 6 m g / m l ~ 約 6 2 m g / m l の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【 2 5 0 8 】

1 2 5 6 . バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 5 9 m g / m l である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

50

【2509】

1257. ポロキサマー407の濃度は、約5重量%～約25重量%、約10重量%～約22重量%、約12重量%～約20重量%、約14重量%～約17重量%の範囲であり、任意選択で、ポロキサマー407の濃度は約15重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2510】

1258. ポロキサマー407の濃度は約5重量%～約25重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2511】

1259. ポロキサマー407の濃度は約10重量%～約22重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。 10

【2512】

1260. ポロキサマー407の濃度は約12重量%～約20重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2513】

1261. ポロキサマー407の濃度は約14重量%～約17重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2514】

1262. ポロキサマー407の濃度は約15重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。 20

【2515】

1263. DMSOの濃度は、約1重量%～約10重量%、約2重量%～約8重量%、約3重量%～約7重量%、約4重量%～約6重量%の範囲であり、任意選択で、DMSOの濃度は約5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2516】

1264. DMSOの濃度は約1重量%～約10重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2517】

1265. DMSOの濃度は約2重量%～約8重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。 30

【2518】

1266. DMSOの濃度は約3重量%～約7重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2519】

1267. DMSOの濃度は約4重量%～約6重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2520】

1268. DMSOの濃度は約5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。 40

【2521】

1269. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:5～約1:10、約1:10～約1:50、約1:20～約1:35、約1:25～約1:31、または約1:27～約1:29の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2522】

1270. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:5～約1:10の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2523】

1271. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:10～約1:50の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2524】

1272. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:20～約1:35の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2525】

1273. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:25～約1:31の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

10

【2526】

1274. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:27～約1:29の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2527】

1275. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:5～約40:1、約1:2～約15:1、約1:1～約8:1、約2:1～約4:1、約2.5:1～約3.5:1の範囲であり、

任意選択で、ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は約3:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

20

【2528】

1276. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:5～約40:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2529】

1277. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:2～約15:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2530】

1278. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:1～約8:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

30

【2531】

1279. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約2:1～約4:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2532】

1280. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約2.5:1～約3.5:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2533】

1281. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は約3:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2534】

1282. CHIR99021とポロキサマー407の重量比は約0.016:1であり、

前記CHIR99021と前記DMSOの重量比は約0.06:1であり、バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー407の重量比は約0.42:1であり、及び／または

バルプロ酸ナトリウム塩と前記DMSOの重量比は約1.5:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

40

【2535】

1283. CHIR99021とポロキサマー407の重量比は約0.016:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

50

【2536】

1284. 前記CHIR99021と前記DMSOの重量比は約0.06:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2537】

1285. バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー407の重量比は約0.42:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2538】

1286. バルプロ酸ナトリウム塩と前記DMSOの重量比は約1.5:1である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2539】

1287. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.9 mg/ml～約2.3 mg/mlの範囲であり、
バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約56 mg/ml～約62 mg/mlの範囲であり、
ポロキサマー407の濃度は約14重量%～約17重量%の範囲であり、かつ
DMSOの濃度は約4重量%～約6重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2540】

1288. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.9 mg/ml～約2.3 mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2541】

1289. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約56 mg/ml～約62 mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2542】

1290. ポロキサマー407の濃度は約14重量%～約17重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2543】

1291. DMSOの濃度は約4重量%～約6重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2544】

1292. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約2.1 mg/mlであり、
バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約59 mg/mlであり、
ポロキサマー407の濃度は約15重量%であり、かつ
DMSOの濃度は約5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2545】

1293. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約2.1 mg/mlである、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2546】

1294. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約59 mg/mlである、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2547】

1295. ポロキサマー407の濃度は約15重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2548】

1296. DMSOの濃度は約5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2549】

1297. i) 0.05 mg/ml～約50 mg/mlの範囲の濃度で存在する、CHI

10

20

30

40

50

R 9 9 0 2 1 またはその薬学的に許容される塩と、

i i) 1 mg / ml ~ 約 1 0 0 0 mg / ml の範囲の濃度で存在する、バルプロ酸またはその薬学的に許容される塩と、

i i i) 2 重量% ~ 約 5 0 重量% の範囲の濃度で存在するポロキサマー 4 0 7 と、

i v) 1 5 重量% 未満の濃度で存在するジメチルスルホキシド (DMSO) と

を含む、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2 5 5 0】

1 2 9 8 . 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はナトリウム塩であり、

任意選択で、前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、実施形態 1 2 9 7 に記載の再構成溶液。

【2 5 5 1】

1 2 9 9 . 前記バルプロ酸の薬学的に許容される塩はバルプロ酸ナトリウムである、実施形態 1 2 9 7 に記載の再構成溶液。

【2 5 5 2】

1 3 0 0 . C H I R 9 9 0 2 1 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約 0 . 1 mg / ml ~ 約 1 0 mg / ml 、約 0 . 5 mg / ml ~ 約 5 mg / ml 、約 1 mg / ml ~ 約 3 . 5 mg / ml 、または約 1 . 2 mg / ml ~ 約 1 . 5 mg / ml の範囲であり、任意選択で、C H I R 9 9 0 2 1 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 1 . 4 mg / ml の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2 5 5 3】

1 3 0 1 . C H I R 9 9 0 2 1 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 0 . 1 mg / ml ~ 約 1 0 mg / ml の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2 5 5 4】

1 3 0 2 . C H I R 9 9 0 2 1 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 0 . 5 mg / ml ~ 約 5 mg / ml の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2 5 5 5】

1 3 0 3 . C H I R 9 9 0 2 1 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 1 mg / ml ~ 約 3 . 5 mg / ml の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2 5 5 6】

1 3 0 4 . C H I R 9 9 0 2 1 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 1 . 2 mg / ml ~ 約 1 . 5 mg / ml の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2 5 5 7】

1 3 0 5 . C H I R 9 9 0 2 1 または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約 1 . 4 mg / ml の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2 5 5 8】

1 3 0 6 . バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は、約 5 mg / ml ~ 約 4 0 0 mg / ml 、約 1 0 mg / ml ~ 約 2 0 0 mg / ml 、約 3 0 mg / ml ~ 約 1 0 0 mg / ml 、または約 3 6 mg / ml ~ 約 4 2 mg / ml の範囲であり、任意選択で、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 3 9 mg / ml である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2 5 5 9】

1 3 0 7 . バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 5 mg / ml ~ 約 4 0 0 mg / ml の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2 5 6 0】

1 3 0 8 . バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約 1 0 mg / ml ~ 約 2 0 0 mg / ml の範囲である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

10

20

30

40

50

【2561】

1309. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約100mg/ml～約200mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2562】

1310. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約120mg/ml～約140mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2563】

1311. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約30mg/ml～約100mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2564】

1312. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約36mg/ml～約42mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2565】

1313. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約39mg/mlである、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2566】

1314. ポロキサマー407の濃度は、約5重量%～約25重量%、約10重量%～約22重量%、約12重量%～約20重量%、または約14重量%～約17重量%の範囲であり、

任意選択で、ポロキサマー407の濃度は約15重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2567】

1315. ポロキサマー407の濃度は約5重量%～約25重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2568】

1316. ポロキサマー407の濃度は約10重量%～約22重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2569】

1317. ポロキサマー407の濃度は約12重量%～約20重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2570】

1318. ポロキサマー407の濃度は約14重量%～約17重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2571】

1319. ポロキサマー407の濃度は約15重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2572】

1320. DMSOの濃度は、約1重量%～約10重量%、約2重量%～約8重量%、約3重量%～約7重量%、または約4重量%～約6重量%の範囲であり、

任意選択で、DMSOの濃度は約5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2573】

1321. DMSOの濃度は約1重量%～約10重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2574】

1322. DMSOの濃度は約2重量%～約8重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2575】

1323. DMSOの濃度は約3重量%～約7重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

10

20

30

40

50

【2576】

1324. DMSOの濃度は約4重量%～約6重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2577】

1325. DMSOの濃度は約5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2578】

1326. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:5～約1:10、約1:10～約1:50、約1:20～約1:35、約1:25～約1:31、または約1:27～約1:29の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

10

【2579】

1327. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:5～約1:10の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2580】

1328. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:10～約1:50の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2581】

1329. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:20～約1:35の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

20

【2582】

1330. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:25～約1:31の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2583】

1331. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩と、バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩との重量比は、約1:27～約1:29の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

30

【2584】

1332. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:5～約40:1、約1:2～約15:1、約1:1～約8:1、約2:1～約4:1、約2.5:1～約3.5:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2585】

1333. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:5～約40:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2586】

1334. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:2～約15:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

40

【2587】

1335. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約1:1～約8:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2588】

1336. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約2:1～約4:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2589】

1337. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は、約2.5:1～約3.5:1の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

50

【2590】

1338. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は約3:1であり、
前記CHIR99021とポロキサマー407の重量比は約0.013:1であり、
CHIR99021と前記DMSOの重量比は約0.06:1であり、
バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー407の重量比は約0.23:1であり、及び/
または
バルプロ酸ナトリウム塩と前記DMSOの重量比は約1.8:1である、先行実施形態の
いずれか1つに記載の再構成溶液。

【2591】

1339. ポロキサマー407と前記DMSOの重量比は約3:1である、先行実施形態
のいずれか1つに記載の再構成溶液。 10

【2592】

1340. 前記CHIR99021とポロキサマー407の重量比は約0.013:1で
ある、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2593】

1341. CHIR99021と前記DMSOの重量比は約0.06:1である、先行実
施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2594】

1342. バルプロ酸ナトリウム塩とポロキサマー407の重量比は約0.23:1であ
る、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。 20

【2595】

1343. バルプロ酸ナトリウム塩と前記DMSOの重量比は約1.8:1である、先行
実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2596】

1344. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.2 m
g/ml～約1.5 mg/mlの範囲であり、
バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約36 mg/ml～約42 mg
/mlの範囲であり、
ポロキサマー407の濃度は約14重量%～約17重量%の範囲であり、かつ
DMSOの濃度は約4重量%～約6重量%の範囲である、先行実施形態のいずれか1つに
記載の再構成溶液。 30

【2597】

1345. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.2 m
g/ml～約1.5 mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構
成溶液。

【2598】

1346. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約36 mg/ml～
約42 mg/mlの範囲である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2599】

1347. ポロキサマー407の濃度は約14重量%～約17重量%の範囲である、先行
実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。 40

【2600】

1348. DMSOの濃度は約4重量%～約6重量%の範囲である、先行実施形態のいず
れか1つに記載の再構成溶液。

【2601】

1349. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.4 m
g/mlであり、
バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約39 mg/mlであり、
ポロキサマー407の濃度は約15重量%であり、かつ
DMSOの濃度は約5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。 50

【2602】

1350. CHIR99021または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約1.4 mg/mlである、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2603】

1351. バルプロ酸または前記その薬学的に許容される塩の濃度は約39 mg/mlである、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2604】

1352. ポロキサマー407の濃度は約15重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2605】

1353. DMSOの濃度は約5重量%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2606】

1354. 水または緩衝剤、
増量剤、
安定化剤、
等張化剤、及び
無痛化剤

のうちの1つ以上を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2607】

1355. 水を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2608】

1356. 緩衝剤を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2609】

1357. 増量剤を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2610】

1358. 安定化剤を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2611】

1359. 等張化剤を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2612】

1360. 無痛化剤を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2613】

1361. 前記再構成溶液は精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記再構成溶液は、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な再構成溶液と比較して、酸素及び/または光に対する安定性が高く、
任意選択で、前記比較可能な再構成溶液は未精製ポロキサマー407を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2614】

1362. 前記再構成溶液中に存在する不純物のレベルは、百万分率(ppm)で約10000未満、約1000ppm未満、約100ppm未満、約10ppm未満、約1ppm未満、または約0.1ppm未満である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2615】

1363. 前記再構成溶液中に存在する不純物のレベルは、百万分率(ppm)で約10000未満である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2616】

1364. 前記再構成溶液中に存在する不純物のレベルは約1000ppm未満である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2617】

1365. 前記再構成溶液中に存在する不純物のレベルは約100ppm未満である、先

10

20

30

40

50

行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2618】

1366. 前記再構成溶液中に存在する不純物のレベルは約 10 ppm 未満である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2619】

1367. 前記再構成溶液中に存在する不純物のレベルは、約 1 ppm 未満、または約 0.1 ppm 未満である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2620】

1368. 不純物は、1-アセタート-2-ホルマート-1, 2-プロパンジオール、酢酸、ギ酸、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、及びプロピオンアルデヒドからなる群から選択される、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2621】

1369. 不純物は、1-アセタート-2-ホルマート-1, 2-プロパンジオールである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2622】

1370. 不純物は酢酸である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2623】

1371. 不純物はギ酸である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2624】

1372. 不純物はホルムアルデヒドである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2625】

1373. 不純物はアセトアルデヒドである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2626】

1374. 不純物はプロピオンアルデヒドである、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2627】

1375. 前記再構成溶液中に存在するポリエチレンオキシドのレベルは、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で測定した場合、約 3 % 未満、約 2 % 未満、約 1 % 未満、約 0.5 % 未満、または約 0.1 % 未満である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2628】

1376. 前記再構成溶液中に存在するポリエチレンオキシドのレベルは、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で測定した場合、約 3 % 未満である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2629】

1377. 前記再構成溶液中に存在するポリエチレンオキシドのレベルは、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で測定した場合、約 2 % 未満である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2630】

1378. 前記再構成溶液中に存在するポリエチレンオキシドのレベルは、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で測定した場合、約 1 % 未満である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2631】

1379. 前記再構成溶液中に存在するポリエチレンオキシドのレベルは、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で測定した場合、約 0.5 % 未満である、先行実施形態のいずれか 1 つに記載の再構成溶液。

【2632】

1380. 前記再構成溶液中に存在するポリエチレンオキシドのレベルは、高速液体クロ

10

20

30

40

50

マトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約0.1%以下である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2633】

1381. 前記再構成溶液中に存在する、 $\text{cLog } P$ が約1以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約30%～約35%、約25%～約29%、約20%～約25%、約15%～約19%、約10%～約14%、約5%～約9%、または約0%～約4%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2634】

1382. 前記再構成溶液中に存在する、 $\text{cLog } P$ が約1以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約30%～約35%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

10

【2635】

1383. 前記再構成溶液中に存在する、 $\text{cLog } P$ が約1以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約25%～約29%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2636】

1384. 前記再構成溶液中に存在する、 $\text{cLog } P$ が約1以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約20%～約25%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

20

【2637】

1385. 前記再構成溶液中に存在する、 $\text{cLog } P$ が約1以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約15%～約19%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2638】

1386. 前記再構成溶液中に存在する、 $\text{cLog } P$ が約1以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約10%～約14%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2639】

1387. 前記再構成溶液中に存在する、 $\text{cLog } P$ が約1以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約5%～約9%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

30

【2640】

1388. 前記再構成溶液中に存在する、 $\text{cLog } P$ が約1以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約0%～約4%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2641】

1389. 前記再構成溶液中に存在する、沸点が約220℃以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約35%～約40%、約30%～約34%、約25%～約29%、約20%～約25%、約15%～約19%、約10%～約14%、約5%～約9%、または約0%～約4%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

40

【2642】

1390. 前記再構成溶液中に存在する、沸点が約220℃以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約35%～約40%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2643】

1391. 前記再構成溶液中に存在する、沸点が約220℃以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約30%～約34%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

50

【2644】

1392. 前記再構成溶液中に存在する、沸点が約220℃以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約25%～約29%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2645】

1393. 前記再構成溶液中に存在する、沸点が約220℃以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約20%～約25%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2646】

1394. 前記再構成溶液中に存在する、沸点が約220℃以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約15%～約19%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

10

【2647】

1395. 前記再構成溶液中に存在する、沸点が約220℃以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約10%～約14%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2648】

1396. 前記再構成溶液中に存在する、沸点が約220℃以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約5%～約9%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

20

【2649】

1397. 前記再構成溶液中に存在する、沸点が約220℃以下である1つ以上の不純物の総レベルは、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で測定した場合、約0%～約4%である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2650】

1398. 前記再構成溶液は精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記再構成溶液中に存在する前記1つ以上の耳治療薬のレベルは、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な再構成溶液と比較して約1.5倍以上、約1.8倍以上、約2倍以上、約2.5倍以上、約3倍以上、約5倍以上、または約10倍以上高く、任意選択で、前記比較可能な再構成溶液は未精製ポロキサマー407を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

30

【2651】

1399. 前記再構成溶液は、精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記再構成溶液中に存在する前記1つ以上の耳治療薬のレベルは、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な再構成溶液と比較して約1.5倍以上高い、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2652】

1400. 前記再構成溶液は、精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記再構成溶液中に存在する前記1つ以上の耳治療薬のレベルは、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な再構成溶液と比較して約1.8倍以上高い、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

40

【2653】

1401. 前記再構成溶液は、精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記再構成溶液中に存在する前記1つ以上の耳治療薬のレベルは、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な再構成溶液と比較して約2倍以上高い、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2654】

1402. 前記再構成溶液は、精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記再構成溶液中に存在する前記1つ以上の耳治療薬のレベルは、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な再構成溶液と比較して約2.5倍以上高い、先行実施形態のいずれか1つに記載の

50

再構成溶液。

【2655】

1403. 前記再構成溶液は、精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記再構成溶液中に存在する前記1つ以上の耳治療薬のレベルは、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な再構成溶液と比較して約3倍以上高い、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2656】

1404. 前記再構成溶液は、精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記再構成溶液中に存在する前記1つ以上の耳治療薬のレベルは、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な再構成溶液と比較して約5倍以上高い、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

10

【2657】

1405. 前記再構成溶液は、精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記再構成溶液中に存在する前記1つ以上の耳治療薬のレベルは、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な再構成溶液と比較して約10倍以上高い、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2658】

1406. 前記比較可能な再構成溶液は未精製ポロキサマー407を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2659】

1407. 前記再構成溶液は精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記再構成溶液は、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な再構成溶液と比較して1つ以上のゲル化特性（例えば、ゲル化温度、粘度、及び／または安定性）のバッチ間変動が低く、任意選択で、前記比較可能な再構成溶液は未精製ポロキサマー407を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

20

【2660】

1408. 前記再構成溶液は精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記再構成溶液は、精製ポロキサマー407を含まない再構成溶液と比較してゲル化温度が低い、ゲル化温度域が狭い、前記難聴治療剤の放出がより持続的である、及び／または粘度が高く、任意選択で、前記比較可能な再構成溶液は未精製ポロキサマー407を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

30

【2661】

1409. 前記再構成溶液は精製ポロキサマー407を含み、かつ、前記再構成溶液は、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な再構成溶液と比較して分解速度が低く、任意選択で、前記比較可能な再構成溶液は未精製ポロキサマー407を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2662】

1410. 注入に好適であり、任意選択で、前記再構成溶液は鼓室内注入に好適である、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

40

【2663】

1411. 前記再構成溶液は、前記凍結乾燥医薬組成物を調製するために使用される医薬組成物の1つ以上の流動特性を維持する、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2664】

1412. 前記再構成溶液は、精製ポロキサマー407を含まない比較可能な凍結乾燥医薬組成物から調製される再構成溶液と比較して分解速度が低く、任意選択で、前記比較可能な凍結乾燥医薬組成物は未精製ポロキサマー407を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2665】

50

1 4 1 3 . 水または緩衝剤、
増量剤、
安定化剤、
等張化剤、及び
無痛化剤

のうちの1つ以上を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2 6 6 6】

1 4 1 4 . 水または緩衝剤を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2 6 6 7】

1 4 1 5 . 増量剤を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2 6 6 8】

1 4 1 6 . 安定化剤を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2 6 6 9】

1 4 1 7 . 等張化剤を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2 6 7 0】

1 4 1 8 . 無痛化剤を含む、先行実施形態のいずれか1つに記載の再構成溶液。

【2 6 7 1】

1 4 1 9 . 組織及び／または細胞の発生を促進させる方法であって、

先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、もしくは再構成組成物を薬学的有効量にて前記組織及び／または前記細胞に送達することを含む、前記方法。

【2 6 7 2】

1 4 2 0 . 組織及び／または細胞の不在もしくは不足に関連する疾患を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療する方法であって、

先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物を薬学的有効量にて前記対象に投与することを含む、前記方法。

【2 6 7 3】

1 4 2 1 . 前庭組織の前庭細胞の集団を増加させる方法であって、

先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物を薬学的有効量にて送達することを含む、前記方法。

【2 6 7 4】

1 4 2 2 . 前庭病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療する方法であって、

先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬製剤、医薬組成物、または再構成組成物を薬学的有効量にて前記対象に投与することを含む、前記方法。

【2 6 7 5】

1 4 2 3 . 蝸牛組織の蝸牛細胞の集団を増加させる方法であって、

先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物を薬学的有効量にて送達することを含む、前記方法。

【2 6 7 6】

1 4 2 4 . 蝸牛病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療する方法であって、

先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬製剤、医薬組成物、または再構成組成物を薬学的有効量にて前記対象に投与することを含む、前記方法。

【2 6 7 7】

1 4 2 5 . コルチ器に認められる細胞の集団を増加させる方法であって、

先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物を薬学的有効量にて送達することを含む、前記方法。

【2 6 7 8】

1 4 2 6 . コルチ器に認められる有毛細胞の集団を増加させる方法であって、

先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物

10

20

30

40

50

を薬学的有効量にて送達することを含む、前記方法。

【2679】

1427. コルチ器に認められる内有毛細胞の集団を増加させる方法であって、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物を薬学的有効量にて送達することを含む、前記方法。

【2680】

1428. コルチ器に認められる外有毛細胞の集団を増加させる方法であって、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物を薬学的有効量にて送達することを含む、前記方法。

【2681】

1429. コルチ器に認められるニューロン細胞の集団を増加させる方法であって、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物を薬学的有効量にて送達することを含む、前記方法。

【2682】

1430. 聴覚病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療する方法であって、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物を薬学的有効量にて前記対象に投与することを含む、前記方法。

【2683】

1431. 前記聴覚病態は感音性難聴である、実施形態1430に記載の方法。

【2684】

1432. 治療に使用するための、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥組成物、医薬組成物、または再構成組成物。

【2685】

1433. 組織及び／または細胞の発生の促進に使用するための、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物。

【2686】

1434. 組織及び／または細胞の不在もしくは不足に関連する疾患を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象の治療に使用するための、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物。

【2687】

1435. 前庭組織の前庭細胞の集団増加に使用するための、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物。

【2688】

1436. 前庭病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象の治療に使用するための、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物。

【2689】

1437. 蝸牛組織の蝸牛細胞の集団増加に使用するための、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物。

【2690】

1438. 蝸牛病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象の治療に使用するための、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物。

【2691】

1439. コルチ器に認められる細胞の集団増加に使用するための、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物。

【2692】

1440. コルチ器に認められる有毛細胞の集団増加に使用するための、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物。

10

20

30

40

50

【2693】

1441. コルチ器に認められる内有毛細胞の集団増加に使用するための、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物。

【2694】

1442. コルチ器に認められる外有毛細胞の集団増加に使用するための、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物。

【2695】

1443. コルチ器に認められるニューロン細胞の集団増加に使用するための、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物。

【2696】

1444. 聴覚病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象の治療に使用するための、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物。

【2697】

1445. 前記聴覚病態は感音性難聴である、実施形態1444に従った使用のための組成物。

【2698】

1446. 組織及び／または細胞の発生を促進させるための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物の使用。

【2699】

1447. 組織及び／または細胞の不在もしくは不足に関連する疾患を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療するための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物の使用。

【2700】

1448. 前庭組織の前庭細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物の使用。

【2701】

1449. 前庭病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療するための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物の使用。

【2702】

1450. 蝸牛組織の蝸牛細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物の使用。

【2703】

1451. 蝸牛病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療するための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物の使用。

【2704】

1452. コルチ器に認められる細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物の使用。

【2705】

1453. コルチ器に認められる有毛細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物の使用。

【2706】

1454. コルチ器に認められる内有毛細胞の集団を増加させるための医薬品の製造にお

10

20

30

40

50

ける、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物の使用。

【2707】

1455. コルチ器に認められる外有毛細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物の使用。

【2708】

1456. コルチ器に認められるニューロン細胞の集団を増加させるための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物の使用。

【2709】

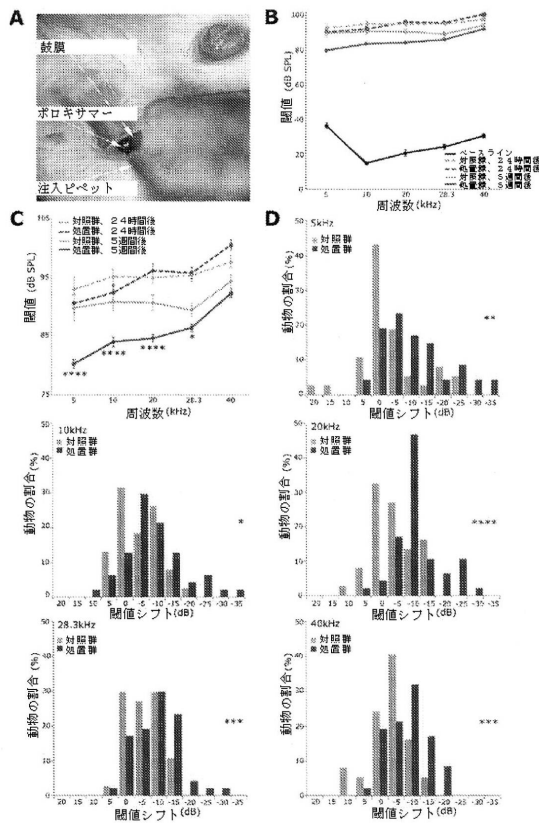
1457. 聴覚病態を有するかまたはそれを発症するリスクのある対象を治療するための医薬品の製造における、先行実施形態のいずれかに記載の凍結乾燥医薬組成物、医薬組成物、または再構成組成物の使用。

【2710】

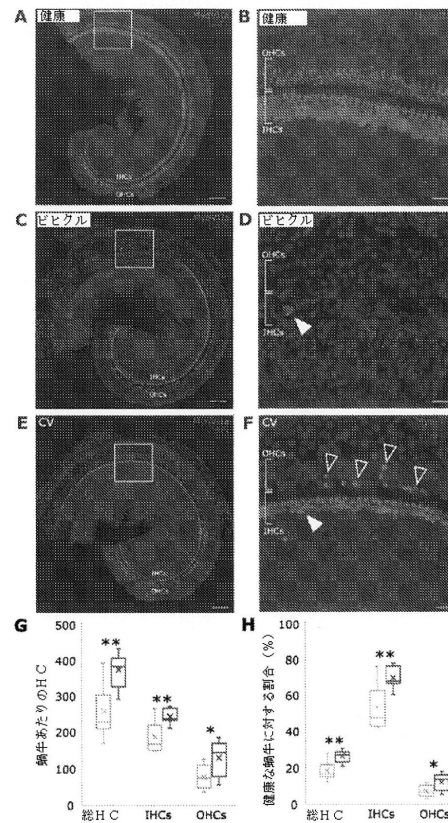
1458. 前記聴覚病態は感音性難聴である、実施形態1457に記載の使用。

【図面】

【図1】



【図2】



10

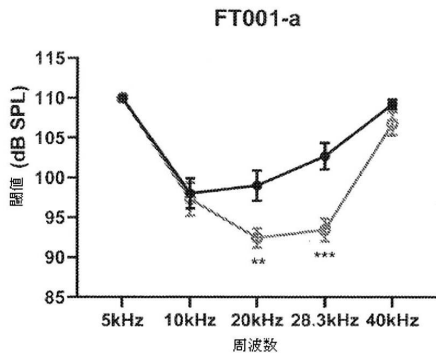
20

30

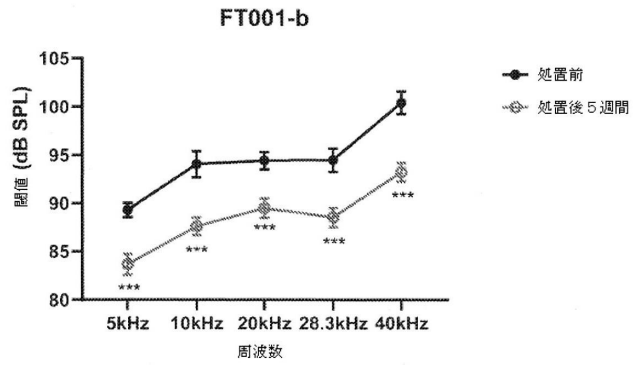
40

50

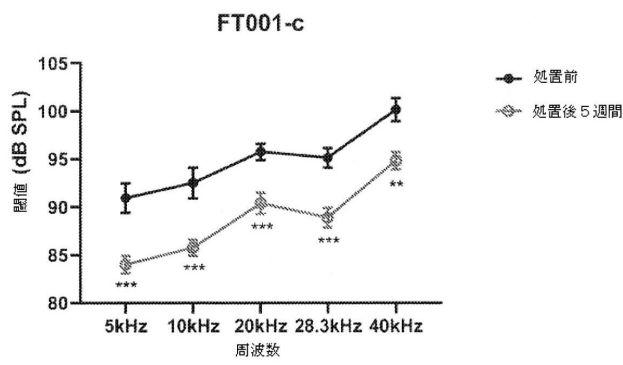
【図 3】



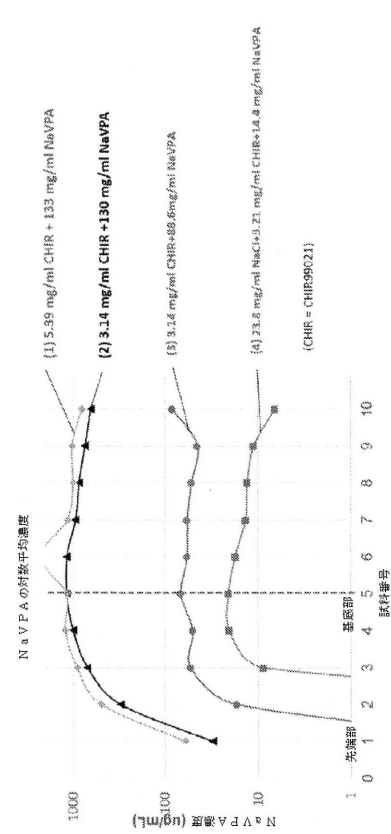
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

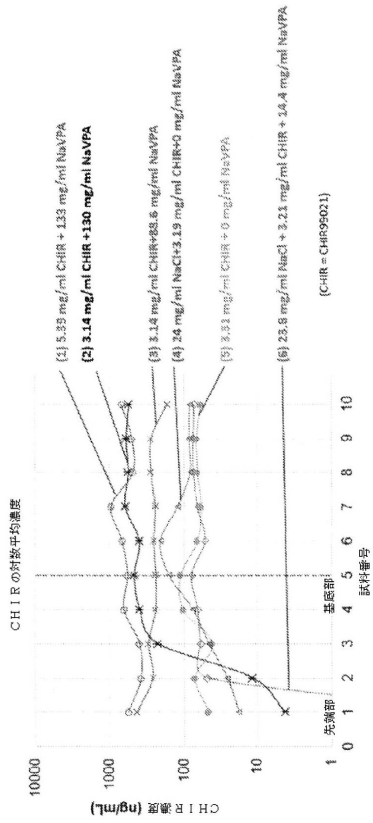
20

30

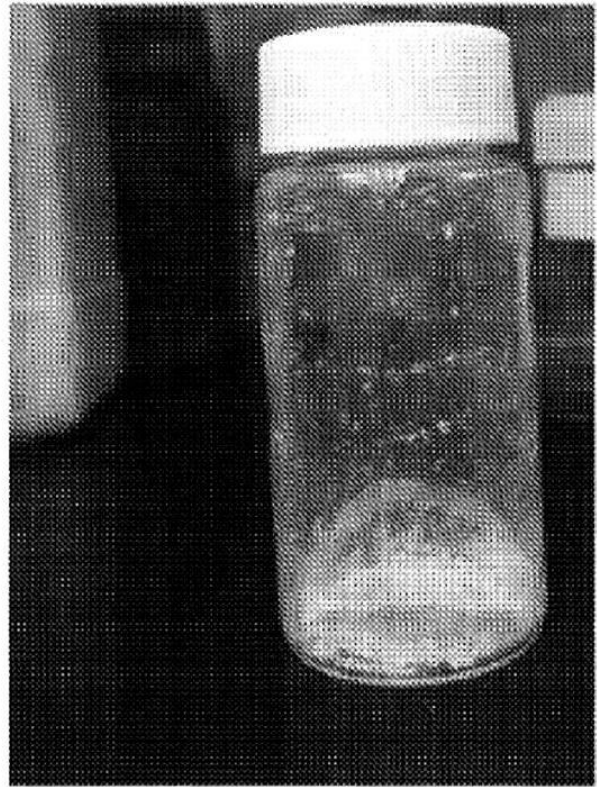
40

50

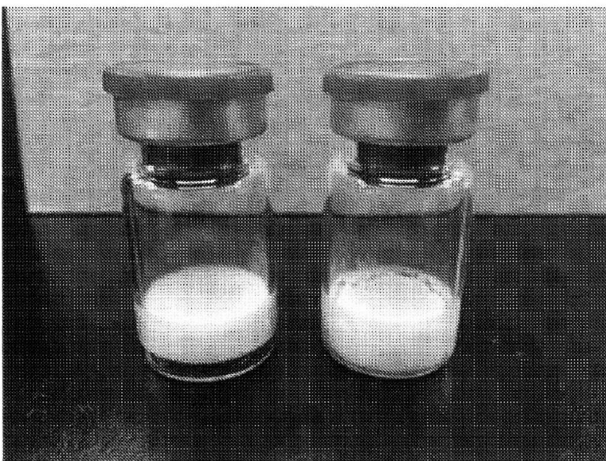
【図 7】



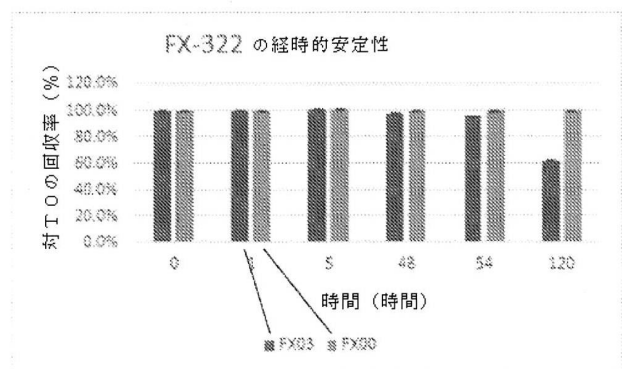
【図 8】



【図 9】



【図 10】



10

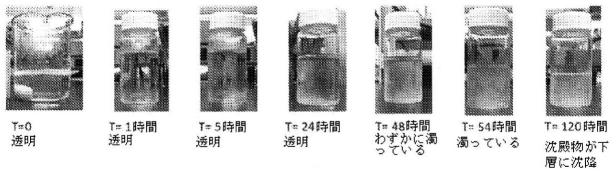
20

30

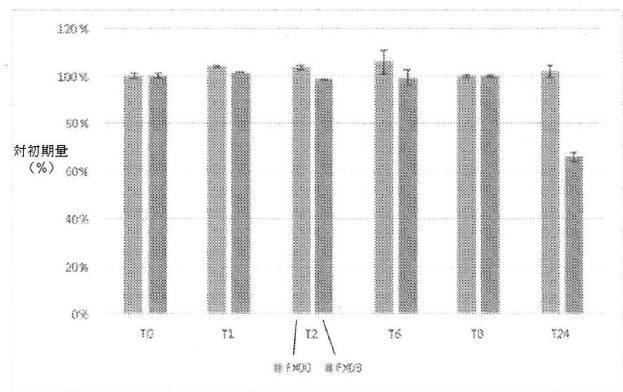
40

50

【図 1 1】

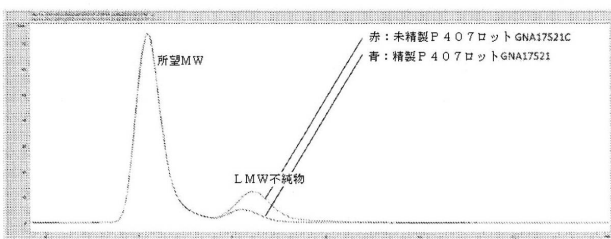


【図 1 2】

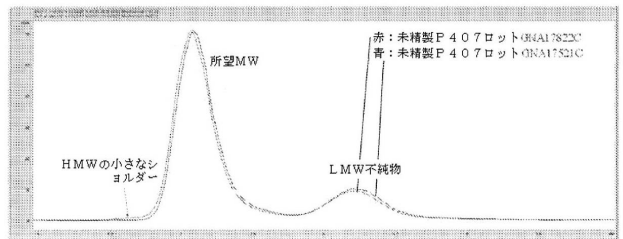


10

【図 1 3】

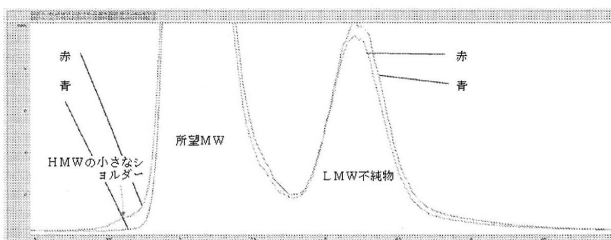


【図 1 4】

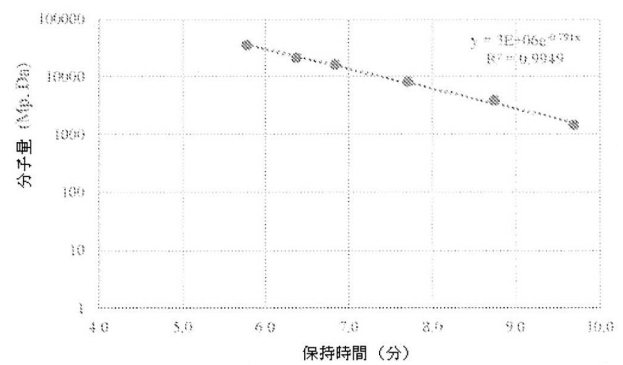


20

【図 1 5】



【図 1 6】

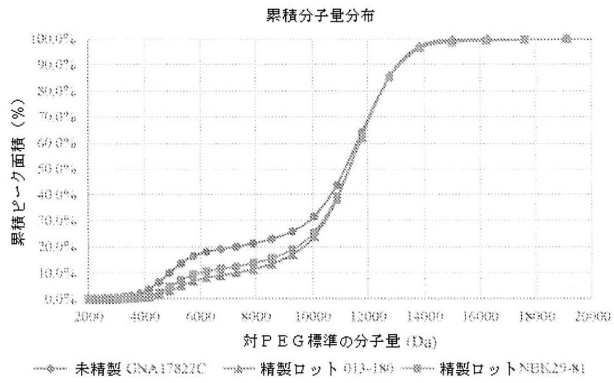


30

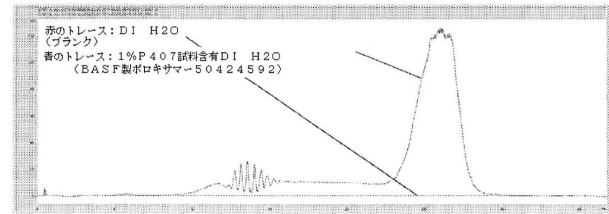
40

50

【図 17】

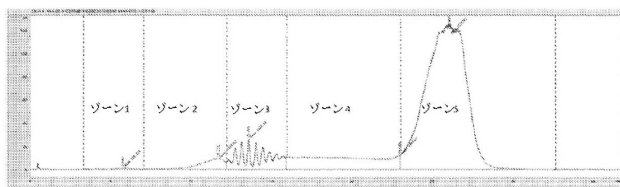


【図 18】

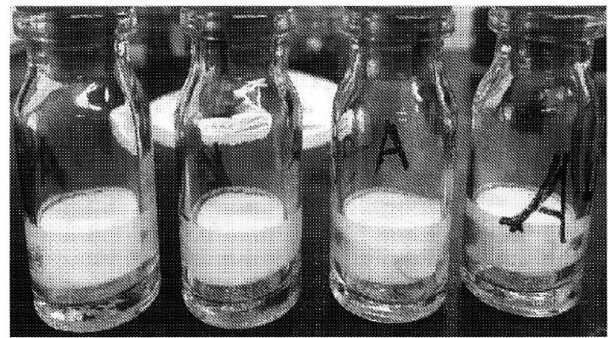


10

【図 19】



【図 20】

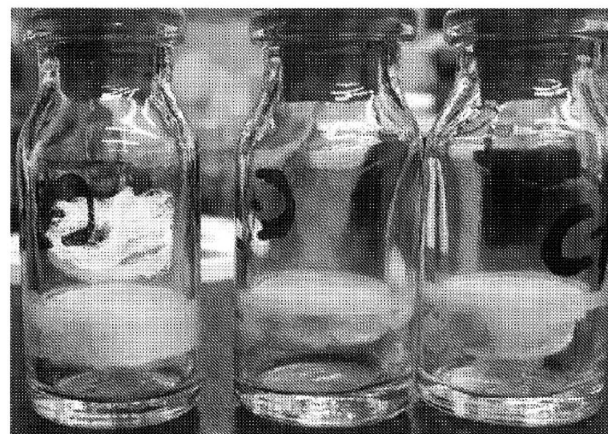


20

【図 21】



【図 22】



30

40

50

【図 2 3】



【図 2 4】

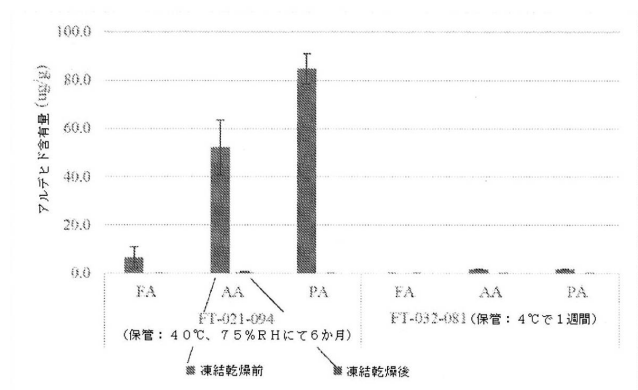


10

【図 2 5】



【図 2 6】



20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/054235

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

30

40

1, 5-48, 63-67, 69, 70, 72-77, 79-88(all partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/054235

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K9/00	A61K9/16
	A61K47/10	A61P27/16
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2017/252448 A1 (LOOSE CHRISTOPHER [US] ET AL) 7 September 2017 (2017-09-07)	12-48, 63,64, 67,73, 74,80-88
Y	paragraphs [0242] - [0248]; examples 1-2 claims 411-425, 428-430 paragraphs [0002], [0363] - [0364]	1,5-48, 63-67, 69,70, 72-77, 79-88
	----- -/--	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
4 December 2019		27/02/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lemarchand, Aude

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/054235

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/037016 A1 (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL [US]; MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY [US]) 10 March 2016 (2016-03-10)	1,5-48, 63-67, 69,70, 72-77, 79-88
Y	page 85, paragraph 283-285 page 86, paragraph 289-291 page 99, paragraphs 348, 351 page 109, paragraph 391 - page 110, paragraph 395 page 108, paragraphs 386, 388 page 173, paragraph 529 - page 175, paragraph 541; examples 4-5 points 9., 12, 15; page 123 page 87, paragraph 298 - page 88, paragraph 301	1,5-48, 63-67, 69,70, 72-77, 79-88
X	US 2017/252340 A1 (LOOSE CHRISTOPHER [US] ET AL) 7 September 2017 (2017-09-07)	12-48, 63,64, 72-74, 80-88
Y	examples claims	1,5-48, 63-67, 69,70, 72-77, 79-88
X	CN 103 169 649 A (CHINESE PLA GENERAL HOSPITAL) 26 June 2013 (2013-06-26)	12-48, 73,74, 80,81, 84,87,88
Y	paragraphs [0105] - [0109]; example 16 claims 5-7	1,5-48, 63-67, 69,70, 72-77, 79-88
Y	WO 2009/009737 A1 (NEUROSCI INC [US]; VISHNUPAD KRISHNA [US]) 15 January 2009 (2009-01-15)	1,5-48, 63-67, 69,70, 72-77, 79-88
Y	page 18; example I AMIR FAKHARI ET AL: "Thermogelling properties of purified poloxamer 407", HELIYON, vol. 3, no. 8, 1 August 2017 (2017-08-01), page e00390, XP055648424, ISSN: 2405-8440, DOI: 10.1016/j.heliyon.2017.e00390 the whole document abstract	1,5-48, 63-67, 69,70, 72-77, 79-88

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/054235

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2017252448 A1	07-09-2017	US 2017252448 A1	07-09-2017
		US 2019231880 A1	01-08-2019
-----		-----	
WO 2016037016 A1	10-03-2016	AU 2015311816 A1	20-04-2017
		CA 2959404 A1	10-03-2016
		CN 107073042 A	18-08-2017
		EP 3189134 A1	12-07-2017
		JP 2017527285 A	21-09-2017
		KR 20170055497 A	19-05-2017
		US 2017071937 A1	16-03-2017
		WO 2016037016 A1	10-03-2016
-----		-----	
US 2017252340 A1	07-09-2017	US 2017252340 A1	07-09-2017
		US 2019201398 A1	04-07-2019
-----		-----	
CN 103169649 A	26-06-2013	NONE	
-----		-----	
WO 2009009737 A1	15-01-2009	NONE	
-----		-----	

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/ US2019/ 054235

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 5-48, 63-67, 69, 70, 72-77, 79-88(all partially)

A lyophilized pharmaceutical composition comprising a poloxamer and valproic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof; method for the preparation of said composition; use thereof in therapy

2. claims: 2-4, 51-59, 68, 71(completely); 1, 5-50, 63-67, 69, 70, 72-77, 79-88(partially)

A pharmaceutical composition comprising a poloxamer, valproic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof and CHIR99021 or a pharmaceutically acceptable salt thereof; method for the preparation of said composition; use thereof in therapy

3. claims: 60(completely); 1, 5-50, 63-67, 69, 70, 72-77, 79-88(partially)

A lyophilized pharmaceutical composition comprising a poloxamer, valproic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more otic therapeutic agents, wherein the one or more otic therapeutic agents is LY2090314 or a pharmaceutically acceptable salt thereof; method for the preparation of said composition; use thereof in therapy

4. claims: 61(completely); 1, 5-50, 63-67, 69, 70, 72-77, 79-88(partially)

A lyophilized pharmaceutical composition comprising a poloxamer, valproic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more otic therapeutic agents, wherein the one or more otic therapeutic agents is GSK3 XXII or a pharmaceutically acceptable salt thereof; method for the preparation of said composition; use thereof in therapy

5. claims: 62(completely); 1, 5-50, 63-67, 69, 70, 72-77, 79-88(partially)

A lyophilized pharmaceutical composition comprising a poloxamer, valproic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more otic therapeutic agents, wherein the one or more otic therapeutic agents is Compound I-7 or a pharmaceutically acceptable salt thereof; method for the preparation of said composition; use thereof in therapy

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/ US2019/ 054235

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

6. claims: 1, 9-50, 63-67, 69, 70, 72-77, 79-88(all partially)

A lyophilized pharmaceutical composition comprising a poloxamer, valproic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more otic therapeutic agents not covered by inventions 2-5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; method for the preparation of said composition; use thereof in therapy

7. claim: 78

A method for lyophilizing a pharmaceutical composition

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. TRITON

2. テフロン

アメリカ合衆国コネチカット州0 6 4 7 3, ノース・ヘブン, ベイヤード・アベニュー 1 5 5

(72)発明者 マンチャンダ, ラジェシュ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 1 7 2 0, アクトン, コナント・ストリート 3 0

(72)発明者 ケドカー, スネハル

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 4 2 1, レキシントン, ホームステッド・ストリート 2 8

(72)発明者 ストロング, ジュニア, リチャード・エイ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 1 8 2 4, チェルムスフォード, ウェルズ・ファーゴ・ロー
ド 6

(72)発明者 バンクス, アシュリー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 1 4 4, サマービル, ウェア・ストリート 4 8, ユニッ
ト 2

(72)発明者 タイト, ブラッドリー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 1 8 4 5, ノース・アンドーバー, クリスチャン・ウェイ
8 0

(72)発明者 ルーズ, クリストファー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 1 8 9 0, ウィンチェスター, ウェンデル・ストリート 6

F ターム (参考) 4C076 AA29 BB26 CC10 DD55 EE23 FF01 FF36 GG06

4C084 AA22 MA02 MA44 NA03 ZA34 ZC751

4C086 AA01 AA02 BC42 GA07 GA08 MA02 MA03 MA05 MA44 NA03
ZA34 ZC75

4C206 AA01 AA02 DA03 MA02 MA03 MA04 MA64 NA03 ZA34 ZC75