(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 104491864 A
(43)申请公布日 2015.04.08

(21)申请号 201410609757.0

(22)申请日 2009.04.21

(30)优先权数据
61/046,543 2008.04.21 US
61/048,878 2008.04.29 US
61/127,713 2008.05.14 US
61/055,625 2008.05.23 US
61/060,425 2008.06.10 US
61/073,716 2008.06.18 US
61/074,583 2008.06.20 US
61/076,567 2008.06.27 US
61/076,576 2008.06.27 US
61/082,450 2008.07.21 US
61/083,871 2008.07.25 US
61/083,830 2008.07.25 US
61/086,105 2008.08.04 US
61/086,094 2008.08.04 US
61/087,905 2008.08.11 US
61/087,951 2008.08.11 US
61/088,275 2008.08.12 US
61/094,384 2008.09.04 US
61/101,112 2008.09.29 US
61/140,033 2008.12.22 US
61/160,233 2009.03.13 US

(62)分案原申请数据
200980114124.X 2009.04.21

(71)申请人 奥德纳米有限公司
地址 美国加利福尼亚州
申请人 加利福尼亚大学董事会

(72)发明人 杰伊·利希特尔
贝内迪克特·福尔拉特
安德鲁·M·特拉梅尔
塞尔希奥·G·杜龙
法布里斯·皮乌
路易斯·A·德拉玛丽 叶强
卡尔·勒贝尔
迈克尔·克里斯托弗·斯凯夫
杰弗里·P·哈里斯

(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任公司 11287
代理人 沈锦华

(51)Int.Cl.
*A61K 45/00*(2006.01)
*A61K 47/34*(2006.01)
*A61K 47/38*(2006.01)
*A61P 27/16*(2006.01)

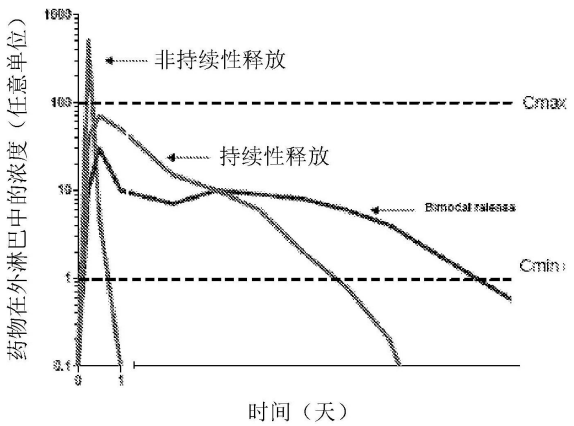
权利要求书4页 说明书158页 附图4页

(54)发明名称

用于治疗耳部疾病和病况的耳用调配物及方法

(57)摘要

本发明揭示用免疫调节剂和耳压调节剂治疗耳部病症的组合物和方法。在这些方法中,耳用组合物和调配物是通过以下方式局部投与患有耳部病症的个体:将免疫调节和/或耳压调节组合物和调配物直接施加至中耳和/或内耳靶区域,或灌注至中耳和/或内耳结构中。




CN 104491864 A

1.一种医药调配物，其用于治疗耳部疾病或病况，其经调配以提供治疗有效量的免疫调节剂，所述调配物包含：

介于约 0.2 重量％与约 6 重量％之间的免疫调节剂，或

其医药上可接受的前药或盐；

介于约 16 重量％与约 21 重量％之间的通式 E106 P70 E106 的聚氧乙烯－聚氧丙烯三嵌段共聚物；

足量无菌水，其经缓冲以提供介于约 6.0 与约 7.6 之间的适合于外淋巴的 pH 值；

和所述免疫调节剂的实质上少量降解产物；

其中所述医药调配物具有介于约 250mOsm/L 与 320mOsm/L 之间的适合于外淋巴的容量渗透压，

小于约 50 个菌落形成单位 (cfu) 的微生物因子 / 克调配物，和

小于约 5 个内毒素单位 (EU)/kg 个体体重。

2.如权利要求 1 所述的组合物，其中经至少 3 天时间自所述调配物释放所述免疫调节剂。

3.如权利要求 1 或 2 所述的组合物，其中所述医药调配物是耳可接受的热可逆性凝胶。

4.如权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的组合物，其中所述聚氧乙烯－聚氧丙烯三嵌段共聚物是生物可降解的。

5.如权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的组合物，其另外包含粘膜粘着剂。

6.如权利要求 1 至 5 中任一权利要求所述的组合物，其另外包含渗透增强剂。

7.如权利要求 1 至 6 中任一权利要求所述的组合物，其另外包含增稠剂。

8.如权利要求 1 至 7 中任一权利要求所述的组合物，其另外包含染料。

9.如权利要求 1 至 8 中任一权利要求所述的组合物，其另外包含选自针及注射器、泵、微注射器件、吸芯、原位形成性海绵状材料或其组合的药物递送器件。

10.如权利要求 1 至 8 中任一权利要求所述的组合物，其中所述免疫调节剂或其医药上可接受的盐具有有限的或不具有全身性释放、全身性毒性、较差 PK 特征、或其组合。

11.如权利要求 1 至 8 中任一权利要求所述的组合物，其中所述免疫调节剂呈游离碱、盐、前药或其组合形式。

12.如权利要求 1 至 11 中任一权利要求所述的组合物，其中所述免疫调节剂包含多微粒。

13.如权利要求 12 所述的组合物，其中所述免疫调节剂基本上呈微粉化颗粒形式。

14.如权利要求 1 至 13 中任一权利要求所述的组合物，其中所述免疫调节剂是抗 TNF 剂、钙神经素抑制剂、IKK 抑制剂、白介素抑制剂、TNF-a 转化酶 (TACE) 抑制剂或类铎 (toll-like) 受体抑制剂。

15.如权利要求 1 至 14 中任一权利要求所述的组合物，其另外包含免疫调节剂、或医药上可接受的盐、游离碱、前药或其组合，其呈即刻释放药剂形式。

16.如权利要求 1 至 15 中任一权利要求所述的组合物，其另外包含额外治疗剂。

17.如权利要求 16 所述的组合物，其中所述额外治疗剂是 Na/K ATP 酶调节剂、化学治疗剂、胶原、γ－球蛋白、干扰素、抗微生物剂、抗生素、局部作用麻醉剂、血小板活化因子拮抗剂、一氧化氮合成酶抑制剂、抗眩晕剂、加压素拮抗剂、抗病毒剂、止吐药或其组合。

18. 如权利要求 1 至 17 中任一权利要求所述的组合物，其中所述组合物的 pH 值介于约 6.0 与约 7.6 之间。

19. 如权利要求 1 至 18 中任一权利要求所述的组合物，其中通式 E106 P70 E106 的聚氧乙烯 - 聚氧丙烯三嵌段共聚物与增稠剂的比率是约 40:1 至约 10:1。

20. 如权利要求 19 所述的组合物，其中所述增稠剂是羧甲基纤维素。

21. 如权利要求 1 所述的组合物，其中所述耳部疾病或病况是梅尼埃病 (Meniere's disease)、突发性感觉神经性听力损失、噪声性听力损失、年龄相关性听力损失、自身免疫性耳病或耳鸣。

22. 一种治疗耳部疾病或病况的方法，其包含向有需要的个体投与鼓室内组合物，所述组合物包含

介于约 0.2 重量％与约 6 重量％之间的免疫调节剂，或

其医药上可接受的前药或盐；

介于约 16 重量％与约 21 重量％之间的通式 E106 P70 E106 的聚氧乙烯 - 聚氧丙烯三嵌段共聚物；

足量无菌水，其经缓冲以提供介于约 6.0 与约 7.6 之间的适合于外淋巴的 pH 值；

和所述免疫调节剂的实质上少量降解产物；

其中所述医药调配物具有介于约 250mM 与 320mM 之间的适合于外淋巴的容量渗透压，

小于约 50 个菌落形成单位 (cfu) 的微生物因子 / 克调配物，和

小于约 5 个内毒素单位 (EU)/kg 个体体重。

23. 如权利要求 22 所述的方法，其中所述免疫调节剂是抗 TNF 剂、钙神经素抑制剂、IKK 抑制剂、白介素抑制剂、TNF-a 转化酶 (TACE) 抑制剂或类铎受体抑制剂。

24. 如权利要求 22 所述的方法，其中经至少 3 天时间自所述组合物释放所述免疫调节剂。

25. 如权利要求 22 所述的方法，其中穿过圆窗投与所述组合物。

26. 如权利要求 22 所述的方法，其中所述耳部疾病或病况是梅尼埃病、突发性感觉神经性听力损失、噪声性听力损失、年龄相关性听力损失、自身免疫性耳病或耳鸣。

27. 一种医药调配物，其用于治疗耳部疾病或病况，其经调配以提供治疗有效量的耳压调节剂，所述调配物包含：

介于约 0.2 重量％与约 6 重量％之间的耳压调节剂，或

其医药上可接受的前药或盐；

介于约 16 重量％与约 21 重量％之间的通式 E106 P70 E106 的聚氧乙烯 - 聚氧丙烯三嵌段共聚物；

足量无菌水，其经缓冲以提供介于约 6.0 与约 7.6 之间的适合于外淋巴的 pH 值；

和所述耳压调节剂的实质上少量降解产物；

其中所述医药调配物具有介于约 250mOsm/L 与 320mOsm/L 之间的适合于外淋巴的容量渗透压，

小于约 50 个菌落形成单位 (cfu) 的微生物因子 / 克调配物，和

小于约 5 个内毒素单位 (EU)/kg 个体体重。

28. 如权利要求 27 所述的组合物，其中经至少 3 天时间自所述调配物释放所述耳压调

节剂。

29. 如权利要求 27 或 28 所述的组合物，其中所述医药调配物是耳可接受的热可逆性凝胶。

30. 如权利要求 27 至 29 中任一权利要求所述的组合物，其中所述聚氧乙烯－聚氧丙烯三嵌段共聚物是生物可降解的。

31. 如权利要求 27 至 30 中任一权利要求所述的组合物，其另外包含粘膜粘着剂。

32. 如权利要求 27 至 31 中任一权利要求所述的组合物，其另外包含渗透增强剂。

33. 如权利要求 27 至 32 中任一权利要求所述的组合物，其另外包含增稠剂。

34. 如权利要求 27 至 33 中任一权利要求所述的组合物，其另外包含染料。

35. 如权利要求 27 至 34 中任一权利要求所述的组合物，其另外包含选自针及注射器、泵、微注射器件、吸芯、原位形成性海绵状材料或其组合的药物递送器件。

36. 如权利要求 27 至 35 中任一权利要求所述的组合物，其中所述耳压调节剂或其医药上可接受的盐具有有限的或不具有全身性释放、全身性毒性、较差 PK 特征、或其组合。

37. 如权利要求 27 至 36 中任一权利要求所述的组合物，其中所述耳压调节剂呈游离碱、盐、前药或其组合形式。

38. 如权利要求 27 至 37 中任一权利要求所述的组合物，其中所述耳压调节剂包含多微粒。

39. 如权利要求 38 所述的组合物，其中所述耳压调节剂基本上呈微粉化颗粒形式。

40. 如权利要求 27 至 39 中任一权利要求所述的组合物，其中所述耳压调节剂是水通道蛋白调节剂、雌激素相关受体 β 调节剂、缝隙接合蛋白调节剂、NMDA 受体调节剂、渗透性利尿剂、孕酮受体调节剂、前列腺素调节剂、或加压素受体调节剂。

41. 如权利要求 27 至 40 中任一权利要求所述的组合物，其另外包含耳压调节剂、或其医药上可接受的盐，其呈即刻释放药剂形式。

42. 如权利要求 27 至 41 中任一权利要求所述的组合物，其另外包含额外治疗剂。

43. 如权利要求 42 所述的组合物，其中所述额外治疗剂是 Na/K ATP 酶调节剂、化学治疗剂、胶原、γ－球蛋白、干扰素、抗微生物剂、抗生素、局部作用麻醉剂、血小板活化因子拮抗剂、一氧化氮合成酶抑制剂、抗眩晕药、加压素拮抗剂、抗病毒剂、止吐药或其组合。

44. 如权利要求 27 至 43 中任一权利要求所述的组合物，其中所述组合物的 pH 值介于约 7.0 与约 7.6 之间。

45. 如权利要求 27 至 44 中任一权利要求所述的组合物，其中通式 E106 P70 E106 的聚氧乙烯－聚氧丙烯三嵌段共聚物与增稠剂的比率是约 40:1 至约 10:1。

46. 如权利要求 45 所述的组合物，其中所述增稠剂是羧甲基纤维素。

47. 如权利要求 46 所述的组合物，其中所述耳部疾病或病况是梅尼埃病、突发性感觉神经性听力损失、噪声性听力损失、年龄相关性听力损失、自身免疫性耳病或耳鸣。

48. 一种治疗耳部疾病或病况的方法，其包含向有需要的个体投与鼓室内组合物，所述组合物包含

介于约 0.2 重量％与约 6 重量％之间的耳压调节剂，或其医药上可接受的前药或盐；

介于约 16 重量％与约 21 重量％之间的通式 E106 P70 E106 的聚氧乙烯－聚氧丙烯三嵌段共聚物；

足量无菌水，其经缓冲以提供介于约 6.0 与约 7.6 之间的适合于外淋巴的 pH 值；

和所述耳压调节剂的实质上少量降解产物；

其中所述医药调配物具有介于约 250mM 与 320mM 之间的适合于外淋巴的容量渗透压，

小于约 50 个菌落形成单位 (cfu) 的微生物因子 / 克调配物，和

小于约 5 个内毒素单位 (EU)/kg 个体体重。

49. 如权利要求 48 所述的方法，其中所述耳压调节剂是水通道蛋白调节剂、雌激素相关受体 β 调节剂、缝隙接合蛋白调节剂、NMDA 受体调节剂、渗透性利尿剂、孕酮受体调节剂、前列腺素调节剂、或加压素受体调节剂。

50. 如权利要求 48 所述的方法，其中经至少 3 天时间自所述组合物释放所述耳压调节剂。

51. 如权利要求 48 所述的方法，其中穿过圆窗投与所述组合物。

52. 如权利要求 48 所述的方法，其中所述耳部疾病或病况是梅尼埃病、突发性感觉神经性听力损失、噪声性听力损失、年龄相关性听力损失、自身免疫性耳病或耳鸣。

# 用于治疗耳部疾病和病况的耳用调配物及方法

[0001] 本申请是申请日为 2009年 4月 21日，申请号为 200980114124.X、发明名称为“用于治疗耳部疾病和病况的耳用调配物”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请案

[0003] 本专利申请案主张以下专利的权益：于 2008 年 8 月 11 日申请的美国临时专利申请案第 61/087,905 号、于 2008 年 5 月 23 日申请的第 61/055,625 号、于 2008 年 8 月 4 日申请的第 61/086,105 号、于 2008 年 6 月 18 日申请的第 61/073,716 号、于 2008 年 12 月 22 日申请的第 61/140,033 号、于 2008 年 5 月 14 日申请的第 61/127,713 号、于 2008 年 9 月 29 日申请的第 61/101,112 号、于 2008 年 9 月 4 日申请的第 61/094,384 号、于 2008 年 6 月 20 日申请的第 61/074,583 号、于 2008 年 6 月 10 日申请的第 61/060,425 号、于 2008 年 4 月 29 日申请的第 61/048,878 号、于 2008 年 4 月 21 日申请的第 61/046,543 号、于 2008 年 6 月 27 日申请的第 61/076,567 号、于 2008 年 6 月 27 日申请的第 61/076,576 号、于 2009 年 3 月 13 日申请的第 61/160,233 号、于 2008 年 8 月 4 日申请的第 61/086,094 号、于 2008 年 7 月 25 日申请的第 61/083,830 号、于 2008 年 7 月 25 日申请的第 61/083,871 号、于 2008 年 8 月 11 日申请的第 61/087,951 号、于 2008 年 8 月 12 日申请的第 61/088,275 号，所有上述专利的揭示内容都是全文以引用方式并入本文中。

## 技术领域

[0004] 本申请涉及用于治疗耳部疾病和病况的耳用调配物及方法，具体涉及用免疫调节剂和耳压调节剂治疗耳部病症的组合物和方法。

## 背景技术

[0005] 本文阐述用于增强向外耳、中耳和 / 或内耳（包括耳蜗和前庭迷路）递送药物的调配物；其中药物优选地很少或没有全身性释放。

## 发明内容

[0006] 本文所述的耳用调配物和治疗性方法具有多种优势，其可克服先前技术中阐述的调配物和治疗性方法的先前未认识到的限制。

[0007] 无菌性

[0008] 内耳环境是隔离环境。内淋巴和外淋巴是静态流体并且与循环系统不相邻接触。血 - 迷路屏障 (BLB) 包括血 - 内淋巴屏障和血 - 外淋巴屏障，其是由迷路空间（即前庭和耳蜗空间）中的特化上皮细胞之间的紧密连接组成。BLB 的存在限制了向内耳的隔离微环境递送活性剂（例如免疫调节剂、耳压调节剂、抗微生物剂）。耳毛细胞浸在内淋巴或外淋巴液中并且钾离子的耳蜗再循环对毛细胞功能很重要。在内耳发生感染时，白细胞和 / 或免疫球蛋白（例如响应于微生物感染）流入内淋巴和 / 或外淋巴中并且白细胞和 / 或免疫球蛋白的流入扰乱了内耳液的精细离子组成。在某些情形下，内耳液离子组成的变化会导致听力损失、平衡缺失和 / 或听觉结构骨化。在某些情形下，即便痕量的致热原和 / 或微生

物也可在内耳的隔离微环境中引发感染和相关生理变化。

[0009] 由于内耳对感染的易感性，耳用调配物要求具有一定程度的无菌性，这一点在先前技术中尚未为人们所认识。本文提供根据严格的无菌性要求进行灭菌并且适合投与中耳和 / 或内耳的耳用调配物。在一些实施例中，本文所述耳相容组合物基本上不含致热原和 / 或微生物。

[0010] 与内耳环境的相容性

[0011] 本文阐述具有离子平衡的耳用调配物，其与外淋巴和 / 或内淋巴相容并且不会引发任何耳蜗电位变化。在特定实施例中，通过（例如）使用适宜盐浓缩物（例如钠盐浓缩物）或使用张度剂来调节调节本发明调配物的容量渗透压 / 重量渗透压，从而使调配物与内淋巴和 / 或外淋巴相容（即与内淋巴和 / 或外淋巴等渗）。在一些情形下，本文所述内淋巴相容性和 / 或外淋巴相容性调配物在投与后对内耳环境造成最低干扰并使哺乳动物（例如人类）产生最低程度的不适（例如眩晕）。另外，调配物包含生物可降解和 / 或可分散且 / 或对内耳环境无毒性的聚合物。在一些实施例中，本文所述调配物不含防腐剂并且对听觉结构造成最低干扰（例如 pH 或容量渗透压变化、刺激）。在一些实施例中，本文所述调配物包含对耳部结构无刺激性和 / 或无毒性的抗氧化剂。

[0012] 投药频率

[0013] 耳用调配物的当前照护标准要求经若干天（例如最多两周）多次经滴加或注射（例如鼓室内注射）投与，包括每天接受多次注射的方案。在一些实施例中，本文所述耳用调配物是受控释放调配物，并且与当前照护标准相比是以较低投药频率来投与。在某些情形下，在通过鼓室内注射投与耳用调配物时，在接受中耳和 / 或内耳疾病、病症或病况的治疗的个体中降低投与频率可缓解因多次鼓室内注射造成的不适。在某些情形下，降低鼓室内注射的投与频率可降低对耳鼓膜造成永久性损伤（例如穿孔）的风险。本文所述调配物使活性剂以恒定、持续、延长、延迟或脉冲速率释放至内耳环境中，并因此避免在耳部病症的治疗中药物暴露出现任何差异性。

[0014] 治疗指数

[0015] 将本文所述耳用调配物投与耳道中或耳前庭中。药物可通过中耳（包括圆窗膜、卵圆窗 / 镫骨足板、环状韧带）和通过耳囊 / 颞骨到达（例如）前庭和耳蜗器官。耳部投与本文所述调配物可避免与全身性投与活性剂相关的毒性（例如肝毒性、心脏毒性、胃肠副作用、肾毒性）。在一些情形下，在耳中局部投与使得活性剂可到达靶器官（例如内耳）并且不在全身积累活性剂。在一些情形下，局部投与至耳部可使原本具有剂量限制性全身毒性的活性剂具有较高治疗指数。

[0016] 防止排入咽鼓管中

[0017] 在一些情形下，液体调配物的缺点在于其易于漏入咽鼓管中并导致调配物自内耳快速清除。在某些实施例中，本文提供包含聚合物的耳用调配物，所述聚合物在体温下发生胶凝并且经延长时间保持与靶听觉结构表面（例如圆窗）的接触。在一些实施例中，调配物另外包含粘膜粘着剂，从而使得调配物可粘着至耳粘膜表面上。在一些情形下，本文所述耳用调配物可避免治疗效益因活性剂通过咽鼓管排出或泄漏而衰减。

[0018] 某些实施例的说明

[0019] 因此，在一些实施例中，本文提供用于治疗耳部疾病或病况的医药调配物，其经调

配以使治疗有效量的免疫调节剂可穿过圆窗膜到达耳蜗，所述调配物包含：

[0020] 约 0.2 重量％至约 6 重量％的免疫调节剂，或

[0021] 其医药上可接受的前药或盐；

[0022] 约 16 重量％至约 21 重量％的具有通式 E106 P70 E106 的聚氧乙烯－聚氧丙烯三嵌段共聚物；

[0023] 足量无菌水，其经缓冲以提供介于约 6.0 与约 7.6 之间的适合于外淋巴的 pH 值；

[0024] 和实质上少量免疫调节剂降解产物；

[0025] 其中所述医药调配物具有介于约 250 与 320mOsm/L 之间的适合于外淋巴的容量渗透压，

[0026] 小于约 50 个菌落形成单位 (cfu) 的微生物因子 / 克调配物，和

[0027] 小于约 5 个内毒素单位 (EU)/kg 个体体重。

[0028] 在一些实施例中，本文提供用于治疗耳部疾病或病况的医药调配物，其经调配以使治疗有效量的免疫调节剂穿过圆窗膜进入耳蜗中，所述调配物包含：

[0029] 约 0.1mg/mL 至约 70mg/mL 的免疫调节剂，或

[0030] 其医药上可接受的前药或盐；

[0031] 约 16 重量％至约 21 重量％的具有通式 E106 P70 E106 的聚氧乙烯－聚氧丙烯三嵌段共聚物；

[0032] 足量无菌水，其经缓冲以提供介于约 6.0 与约 7.6 之间的适合于外淋巴的 pH 值；

[0033] 和实质上少量免疫调节剂降解产物；

[0034] 其中所述医药调配物具有介于约 250 与 320mOsm/L 之间的适合于外淋巴的容量渗透压，

[0035] 小于约 50 个菌落形成单位 (cfu) 的微生物因子 / 克调配物，和

[0036] 小于约 5 个内毒素单位 (EU)/kg 个体体重。

[0037] 在一些实施例中，经至少 3 天时间自调配物释放免疫调节剂。在一些实施例中，医药调配物是耳可接受的热可逆性凝胶。在一些实施例中，聚氧乙烯－聚氧丙烯三嵌段共聚物是生物可降解的。在一些实施例中，调配物另外包含粘膜粘着剂。在一些实施例中，调配物另外包含渗透促进剂。在一些实施例中，调配物另外包含增稠剂。在一些实施例中，调配物另外包含染料。

[0038] 在其它实施例中，本文提供另外包含选自以下的药物递送器件：注射器及针、泵、微注射器件、吸芯、原位形成性海绵状材料或其组合。

[0039] 在本文所述调配物的一些实施例中，免疫调节剂或其医药上可接受的盐具有有限的或不具有全身性释放、全身性毒性、较差 PK 特征、或其组合。在一些实施例中，免疫调节剂呈游离碱、盐、前药、或其组合的形式。在一些实施例中，免疫调节剂包含多微粒。在一些实施例中，免疫调节剂基本上呈微粉化颗粒形式。

[0040] 在一些实施例中，免疫调节剂是抗 TNF 剂、钙神经素抑制剂、IKK 抑制剂、白介素抑制剂、TNF-a 转化酶 (TACE) 抑制剂、或类铎受体 (toll-like receptor) 抑制剂。

[0041] 在一些实施例中，调配物另外包含免疫调节剂或其医药上可接受的盐，其呈即刻释放剂形式。

[0042] 在一些实施例中，本文所述调配物另外包含额外治疗剂。在一些实施例中，额外治

疗剂是 Na/K ATP 酶调节剂、化学治疗剂、胶原、γ- 球蛋白、干扰素、抗微生物剂、抗生素、局部作用麻醉剂、血小板活化因子拮抗剂、一氧化氮合成酶抑制剂、抗眩晕剂、加压素拮抗剂、抗病毒剂、止吐药或其组合。

[0043] 在一些实施例中，组合物的 pH 值介于约 6.0 至约 7.6 之间。在一些实施例中，具有通式 E106 P70 E106 的聚氧乙烯 - 聚氧丙烯三嵌段共聚物与增稠剂的比率为约 40:1 至约 10:1。在一些实施例中，增稠剂为羧甲基纤维素。

[0044] 在一些实施例中，耳部疾病或病况是梅尼埃病、突发性感觉神经性听力损失、噪声性听力损失、年龄相关性听力损失、自身免疫性耳病或耳鸣。

[0045] 本文还提供治疗耳部疾病或病况的方法，其包含向有需要的个体投与鼓室内组合物，所述组合物包含

[0046] 约 0.2 重量％至约 6 重量％的免疫调节剂，或

[0047] 其医药上可接受的前药或盐；

[0048] 约 16 重量％至约 21 重量％的具有通式 E106 P70 E106 的聚氧乙烯 - 聚氧丙烯三嵌段共聚物；

[0049] 足量无菌水，其经缓冲以提供介于约 6.0 与约 7.6 之间的适合于外淋巴的 pH 值；

[0050] 和实质上少量免疫调节剂降解产物；

[0051] 其中所述医药调配物具有介于约 250 与 320mOsm/L 之间的适合于外淋巴的容量渗透压，

[0052] 小于约 50 个菌落形成单位 (cfu) 的微生物因子 / 克调配物，和

[0053] 小于约 5 个内毒素单位 (EU)/kg 个体体重。

[0054] 在所述方法的一些实施例中，免疫调节剂是抗 TNF 剂、钙神经素抑制剂、IKK 抑制剂、白介素抑制剂、TNF-a 转化酶 (TACE) 抑制剂、或类铎受体抑制剂。在所述方法的一些实施例中，经至少 3 天时间自组合物释放免疫调节剂。在所述方法的一些实施例中，穿过圆窗投与组合物。在所述方法的一些实施例中，耳部疾病或病况是梅尼埃病、突发性感觉神经性听力损失、年龄相关性听力损失、噪声性听力损失、自身免疫性耳病或耳鸣。

[0055] 在一些实施例中，本文还提供用于治疗耳部疾病或病况的医药调配物，其经调配以使治疗有效量的耳压调节剂穿过圆窗膜进入耳蜗中，所述调配物包含：

[0056] 约 0.2 重量％至约 6 重量％的耳压调节剂，或

[0057] 其医药上可接受的前药或盐；

[0058] 约 16 重量％至约 21 重量％的具有通式 E106 P70 E106 的聚氧乙烯 - 聚氧丙烯三嵌段共聚物；

[0059] 无菌水，补至足量，其经缓冲以提供介于约 6.0 与约 7.6 之间的适合于外淋巴的 pH 值；

[0060] 实质上少量耳压调节剂降解物；其中所述医药调配物具有介于约 250 与 320mOsm/L 之间的适合于外淋巴的容量渗透压，

[0061] 小于约 50 个菌落形成单位 (cfu) 的微生物因子 / 克调配物，和

[0062] 小于约 5 个内毒素单位 (EU)/kg 个体体重。

[0063] 在一些实施例中，本文还提供用于治疗耳部疾病或病况的医药调配物，其经调配以使治疗有效量的耳压调节剂穿过圆窗膜进入耳蜗中，所述调配物包含：

[0064] 约 0.1mg/mL 至约 70mg/mL 的耳压调节剂，或

[0065] 其医药上可接受的前药或盐；

[0066] 约 16 重量％至约 21 重量％的具有通式 E106 P70 E106 的聚氧乙烯－聚氧丙烯三嵌段共聚物；

[0067] 足量无菌水，其经缓冲以提供介于约 6.0 与约 7.6 之间的适合于外淋巴的 pH 值；

[0068] 和实质上少量耳压调节剂降解产物；其中所述医药调配物具有介于约 250 与 320mOsm/L 之间的适合于外淋巴的容量渗透压，

[0069] 小于约 50 个菌落形成单位 (cfu) 的微生物因子 / 克调配物，和

[0070] 小于约 5 个内毒素单位 (EU)/kg 个体体重。

[0071] 在一些实施例中，经至少 3 天时间自调配物释放耳压调节剂。在一些实施例中，医药调配物是耳可接受的热可逆性凝胶。在一些实施例中，聚氧乙烯－聚氧丙烯三嵌段共聚物是生物可降解的。在一些实施例中，调配物另外包含圆窗膜粘膜粘着剂。在一些实施例中，调配物另外包含圆窗膜渗透促进剂。在一些实施例中，调配物另外包含增稠剂。在一些实施例中，调配物另外包含染料。

[0072] 在本文所述调配物的一些实施例中，调配物另外包含选自以下的药物递送器件：注射器及针、泵、微注射器件、吸芯、原位形成性海绵状材料或其组合。

[0073] 在一些实施例中，耳压调节剂或其医药上可接受的盐具有有限的或不具有全身性释放、全身性毒性、较差 PK 特征、或其组合。在一些实施例中，以游离碱、盐、前药、或其组合形式投与耳压调节剂。在一些实施例中，耳压调节剂包含多微粒。在一些实施例中，耳压调节剂基本上呈微粉化颗粒形式。

[0074] 在一些实施例中，耳压调节剂是水通道蛋白调节剂、雌激素相关受体 β 调节剂、缝隙接合蛋白调节剂、NMDA 受体调节剂、渗透性利尿剂、孕酮受体调节剂、前列腺素调节剂、或加压素受体调节剂。

[0075] 在一些实施例中，本文所述调配物另外包含耳压调节剂或其医药上可接受的盐，其呈即刻释放剂形式。

[0076] 在一些实施例中，本文所述调配物另外包含额外治疗剂。在一些实施例中，额外治疗剂是 Na/K ATP 酶调节剂、化学治疗剂、胶原、γ－球蛋白、干扰素、抗微生物剂、抗生素、局部作用麻醉剂、血小板活化因子拮抗剂、一氧化氮合成酶抑制剂、抗眩晕药、加压素拮抗剂、抗病毒剂、止吐药或其组合。

[0077] 在一些实施例中，组合物的 pH 值介于约 6.0 至约 7.6 之间。在一些实施例中，具有通式 E106 P70 E106 的聚氧乙烯－聚氧丙烯三嵌段共聚物与增稠剂的比率为约 40:1 至约 10:1。在一些实施例中，增稠剂为羧甲基纤维素。

[0078] 在一些实施例中，耳部疾病或病况是梅尼埃病、突发性感觉神经性听力损失、年龄相关性听力损失、噪声性听力损失、自身免疫性耳病或耳鸣。

[0079] 本文还提供治疗耳部疾病或病况的方法，其包含向有需要的个体投与鼓室内组合物，所述组合物包含

[0080] 约 0.2 重量％至约 6 重量％的耳压调节剂，或

[0081] 其医药上可接受的前药或盐；

[0082] 约 16 重量％至约 21 重量％的具有通式 E106 P70 E106 的聚氧乙烯－聚氧丙烯三

嵌段共聚物；

[0083] 无菌水，补至足量，其经缓冲以提供介于约6.0与约7.6之间的适合于外淋巴的pH值；

[0084] 和实质上少量耳压调节剂降解产物；其中所述医药调配物具有介于约250与320mOsm/L之间的适合于外淋巴的容量渗透压，

[0085] 小于约50个菌落形成单位(cfu)的微生物因子/克调配物，和

[0086] 小于约5个内毒素单位(EU)/kg个体体重。

[0087] 在一些实施例中，耳压调节剂是水通道蛋白调节剂、雌激素相关受体β调节剂、缝隙接合蛋白调节剂、NMDA受体调节剂、渗透性利尿剂、孕酮受体调节剂、前列腺素调节剂、或加压素受体调节剂。

[0088] 在所述方法的一些实施例中，经至少3天时间自组合物释放耳压调节剂。在所述方法的一些实施例中，穿过圆窗投与组合物。

[0089] 在所述方法的一些实施例中，耳部疾病或病况是梅尼埃病、突发性感觉神经性听力损失、年龄相关性听力损失、噪声性听力损失、自身免疫性耳病或耳鸣。

[0090] 在任一上述实施例中，术语“实质上少量降解产物”意指低于5重量％的活性剂为活性剂的降解产物。在其它实施例中，所述术语意指低于3重量％的活性剂是活性剂的降解产物。在其它实施例中，所述术语意指低于2重量％的活性剂是活性剂的降解产物。在其它实施例中，所述术语意指低于1重量％的活性剂是活性剂的降解产物。

[0091] 根据以下详细说明可了解本文所述方法和组合物的其它目标、特征和优点。然而，应了解，表示具体实施例的详细说明和具体实例只具有说明性。

## 附图说明

[0092] 本发明的新颖特征详细阐释于随附权利要求书中。参阅下文阐述采用本发明原理的例示性实施例的详细说明和附图可更好地理解本发明的特征和优点，在附图中：

[0093] 图1展示非持续释放调配物与持续释放调配物的对比。

[0094] 图2展示浓度对布莱诺斯(Blanos)精制CMC水性溶液的粘度的效应。

[0095] 图3展示浓度对甲基纤维素(Methocel)水性溶液的粘度的效应。

图4展示耳的解剖结构。

## 具体实施方式

[0096] 在一些情形下，活性剂的全身性投与不能有效治疗影响内耳结构的疾病。例如，耳蜗管和耳蜗与循环系统相隔离，从而限制活性剂以全身性方式递送至内耳中的靶位点。在一些情形下，全身性药物投与可能会造成药物浓度不均衡，血清中循环水平较高，而在目标内耳器官结构中水平较低。在某些情形下，为将足够的治疗有效量的药物递送至听觉结构，需要大量药物来克服此不均衡性。在一些情形下，全身性药物投与还会提高发生二次全身性积累并由此产生不良副作用的可能性。

[0097] 当前可用的内耳疾病治疗也具有伴随副作用的风险。例如，可用方法需要多个日剂量（例如鼓室内注射或输注）的药物。在某些情形下，每日多次鼓室内注射会导致患者不适和不服从。在某些情形下，通过在耳道中投与耳用滴剂或通过鼓室内注射来将活性剂

递送至内耳受到表现为血 - 迷路 - 屏障 (BLB)、卵圆窗膜和 / 或圆窗膜的生物屏障的阻碍。在一些情形下，通过耳用滴剂或鼓室内注射将活性剂递送至内耳会导致内耳结构中渗透压失调，因为存在微生物或内毒素而引入感染或其它免疫病症，或导致永久性结构损伤 ( 例如鼓膜穿孔 )，从而导致听力损失和诸如此类。

[0098] 使用诸如泼尼松龙 (prednisolone) 或地塞米松 (dexamethasone) 等类固醇进行的临床研究显示使耳蜗中的外淋巴长期暴露于类固醇中的益处；此益处显示为在多次给予所述类固醇时改善突发性听力损失的改良临床功效。

[0099] 美国专利申请公开案第 2006/0063802 号和第 2005/0214338 号揭示包含芳基环烷胺 NMDA 拮抗剂的组合物，其用于局部投与内耳。其中未揭示组合物的受控释放调配物、容量渗透压或 pH 要求、或无菌性要求。WO 2007/038949 揭示包含芳基环烷胺 NMDA 拮抗剂的组合物，其用于治疗内耳病症。未提供关于调配物的致热原性、无菌性要求、粘度水平和 / 或受控释放特征的指导。

[0100] 费尔南德斯 (Fernandez) 等人，生物材料 (Biomaterials)，26:3311-3318(2005) 阐述包含泼尼松龙的组合物，其可用于治疗内耳疾病，例如梅尼埃病。费尔南德斯等人未揭示所述组合物的容量渗透压、致热原性、pH、或无菌性水平。鲍尔森 (Paulson) 等人，喉镜 (The Laryngoscope)，118:706(2008) 阐述包含地塞米松的持续释放组合物，其尤其可用于治疗内耳疾病，例如梅尼埃病。同样，鲍尔森等人未揭示所述组合物的容量渗透压、致热原性、pH、或无菌性要求。

[0101] C. 刚 (C.Gang) 等人，四川大学学报 (J.Sichuan Univ.)37:456-459(2006) 阐述地塞米松磷酸钠 (DSP) 制剂。刚等人所述的调配物包含防腐剂和粘着剂并在可能导致 DSP 裂解的条件下进行灭菌。其中也未揭示所述组合物的容量渗透压、致热原性、pH、或无菌性要求。

[0102] 冯 (Feng) 等人，中华耳鼻喉头颈外科杂志 (Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi)42:443-6(2007 年 6 月 ) 和冯等人，中华医学杂志 (Zhonghua Yi Xue Za Zhi)87:2289-91(2007 年 8 月 ) 阐述对耳部结构无毒性的 20％和 25％泊洛沙姆 (poloxamer)407 溶液。在所述溶液中不存在活性剂，并且其中未揭示所述溶液的容量渗透压、致热原性、pH、或无菌性要求。J. 戴杰 (J.Daijie) 等人，临床耳鼻喉头颈外科杂志 (J.Clin.Otorhinolaryngol Head Neck Surg)( 中国 )22(7)(2008 年 4 月 )、P. 易昆 (P.Yikcun) 等人，临床耳鼻喉头颈外科杂志 ( 中国 )22(10)(2008 年 5 月 ) 和 S. 万东 (S.Wandong) 等人，临床耳鼻喉头颈外科杂志 ( 中国 )22(19)(2008 年 10 月 ) 阐述鼓室内溶液注射剂。然而，戴杰等人、易昆等人和万东等人未揭示任何基于聚合物的耳用调配物，或任何呈持续释放调配物形式的耳用调配物。也未揭示所述组合物的容量渗透压、致热原性、pH、或无菌性要求。

[0103] 治疗剂的鼓室内注射是在鼓膜后将治疗剂注射至中耳和 / 或内耳中的技术。尽管这种技术早已取得成功 ( 舒克内希特 (Schuknecht)，喉镜 (1956)66,859-870)，但仍存在一些问题。例如，使药物到达圆窗膜 ( 药物吸收至内耳中的位点 ) 是一项很有挑战性的工作。

[0104] 然而，鼓室内注射产生了若干利用当前可用治疗方案不能解决的之前未被人们所认识的问题，例如改变外淋巴和内淋巴中的容量渗透压和 pH，和引入直接或间接损伤内耳结构的病原体与内毒素。业内未认识到这些问题的一个原因在于，还没有获得批准的鼓室

内组合物：内耳提出的挑战是需要特殊的调配物。因此，所研发用于其它身体部位的组合物与鼓室内组合物具有很小或不具有关联性。

[0105] 先前技术中没有关于对适合投与人类的耳用调配物的要求（例如无菌性水平、pH、容量渗透压）的指导。不同物种动物的耳部解剖结构存在显著差异。由于听觉结构存在种间差异，所以内耳疾病的动物模型通常并非用于测试所研发治疗药物以获临床批准的可靠工具。

[0106] 本文提供满足 pH、容量渗透压、离子平衡、无菌性、内毒素和 / 或致热原水平的严格标准的耳用调配物。本文所述耳用组合物与内耳微环境（例如外淋巴）相容并且适合投与人类。在一些实施例中，本文所述调配物包含染料并且有助于使所投与组合物可视化，从而使得在鼓室内治疗药物的临床前和 / 或临床研发期间不需要侵入性程序（例如移除外淋巴）。

[0107] 因此，在某些实施例中，本文提供受控释放耳可接受调配物和组合物，其局部处理目标耳部结构并使目标耳部结构可延长暴露于耳用活性剂中。在某些实施例中，本文所述耳用调配物基于聚合物的调配物，其容量渗透压和 pH 范围经严格设计从而与听觉结构和 / 或内淋巴和外淋巴相容。在一些实施例中，本文所述调配物是受控释放调配物，其可提供至少 3 天的延长释放时间并且满足严格的无菌性要求。在一些情形下，本文所述耳用组合物含有与通常可接受的内毒素水平 (0.5EU/mL) 相比较低的内毒素水平（例如 <0.5EU/mL）。在一些情形下，本文所述耳用调配物含有较低水平的菌落形成单位（例如 <50CFU) / 克调配物。在一些情形下，本文所述耳用调配物基本上不含致热原和 / 或微生物。在一些情形下，本文所述耳用调配物经调配以维持内淋巴和 / 或外淋巴的离子平衡。迄今为止，对耳用调配物的无菌性和与内耳液的相容性的严格要求尚未满足。

[0108] 本文所述调配物相对于当前可用治疗药物的优势在于其为无菌受控释放耳用调配物，其与耳部结构（例如外淋巴）相容并且可安全地长期投与有需要的人类。在一些情形下，通过使活性剂缓慢地延长释放，本文所述调配物可防止在投与至内耳后的初始突释；即，调配物可避免引起内淋巴或外淋巴的 pH 剧烈变化并且随后降低在投与后对平衡性和 / 或听力的影响。

[0109] 在一些情形下，局部投与本文所述组合物可避免因全身性投与活性剂所致的潜在不良副作用。在一些情形下，局部施加的本文所述耳可接受调配物和组合物与耳部结构相容，并且是直接投与至期望耳部结构（例如耳蜗区域）或投与至与所述耳部结构区域直接沟通的结构；例如，在耳蜗区域情况下，所述直接沟通结构为（包括，但不限于）圆窗膜、蜗窗嵴或卵圆窗膜。

[0110] 在某些情形下，本文所述受控释放调配物的优势在于，其使药物可以恒定速率自调配物中释放并为患有耳部病症的个体或患者的内耳提供恒定延长的耳用活性剂暴露源，从而降低或消除任何与其它治疗方法相关的差异性（例如耳用滴剂和 / 或多次鼓室内注射）。

[0111] 本文所述药物调配物使活性成份延长释放至中耳和 / 或内耳 (inner ear)（内耳 (auris interna)）（包括耳蜗和前庭迷路）中。另一选择包括即刻或快速释放组份与受控释放组份的组合。

[0112] 某些定义

[0113] 本文所用术语“耳可接受的”对于调配物、组合物或成份来说包括所治疗个体的中耳(auris media)(或中耳(middle ear))和内耳(auris interna)(或内耳(inner ear))不具 有持续性有害作用。本文所用“耳用医药可接受的”是指诸如载剂或稀释剂等材料不会消除化合物对中耳(auris media)(或中耳(middle ear))和内耳(auris interna)(或内耳(inner ear))的生物活性或特性,并且对中耳(auris media)(或中耳(middle ear))和内耳(auris interna)(或内耳(inner ear))的毒性相对较低,即所述材料在投与个体后不会引发不期望的生物效应或以有害方式与包含其的组合物中的任一组份相互作用。

[0114] 本文所用通过投与特定化合物或医药组合物来改善或减轻特定耳部疾病、病症或病况的症状是指,因投与所述化合物或组合物或与所述投与相关的任何永久性或暂时性、持续性或瞬时性的严重程度减轻、发作延迟、进程减缓或持续时间缩短。

[0115] 本文所用术语“免疫调节剂(immunomodulating agent 或 immunomodulator 或 immunomodulator agent 或 immune-modulating agent)”是作为同义词来使用。

[0116] 术语“抗 TNF 剂”或“抗肿瘤坏死因子药剂”或“TNF 调节剂”或“TNF 调节药剂”或“TNF-α 调节剂”或“抗 TNF-α 药剂”是作为同义词来使用。术语“抗 TNF 剂”和其同义词一般是指抵抗 TNF-α 的生物学效应或前体 -TNF-α 刺激物的生物学效应的药剂,包括结合并拮抗分子靶(在本文中是指肿瘤坏死因子 α 或 TNF-α(TNF-α))的药剂、抑制 TNF-α 释放的药剂、或干扰由前体 -TNF-α 刺激物引起的 TNF-α 基因表达的药剂。所述术语还包括通过调节 TNF-α 一般活化路径中的靶(包括(但不限于)TNF-α 活化路径上游的靶,包括(但不限于)可提高 TNF-α 的表达、活性或功能的因子)来间接拮抗 TNF-α 的生物学效应的药剂。

[0117] 本文所用术语“耳压调节药剂”或“耳压调节剂”是作为同义词来使用并且不界定功效程度。耳压调节剂还包括调节流体内稳态蛋白(包括加压素和雌激素相关受体 β 蛋白)的表达或转录后处理的化合物。另外,加压素受体或雌激素相关受体 β 调节剂包括影响加压素受体或雌激素相关受体 β 信号转导或受加压素受体或雌激素相关受体 β 控制的下游功能(例如水通道蛋白功能)的化合物。加压素受体或雌激素相关受体 β 调节剂包括增强和/或降低加压素受体或雌激素相关受体 β 功能的化合物,包括拮抗剂、抑制剂、激动剂、部分激动剂和诸如此类。

[0118] “神经元和/或耳毛细胞调节剂”与“耳感觉细胞调节剂”是同义词。其包括促进神经元和/或耳毛细胞生长和/或再生的药剂、和破坏神经元和/或耳毛细胞的药剂。

[0119] 本文所用术语“抗微生物剂”是指抑制微生物生长、增殖或繁殖或杀灭微生物的化合物。适宜“抗微生物剂”是抗细菌剂(对细菌有效)、抗病毒剂(对病毒有效)、抗真菌剂(对真菌有效)、抗原生动物剂(对原生动物有效)和/或针对任一类微生物寄生虫的抗寄生虫剂。“抗微生物剂”可通过针对微生物的任何适宜机制来作用,包括毒性或细胞生长抑制性。

[0120] 词组“抗微生物小分子”是指分子量相对较低(例如分子量低于 1000)的抗微生物化合物,其可有效治疗耳部病症,特别是由病原体微生物引起的耳部病症,并且适合用于本文所揭示的调配物中。适宜“抗微生物小分子”包括抗细菌、抗病毒、抗真菌、抗原生动物、和抗寄生虫小分子。

[0121] “自由基的调节剂”与“自由基调节剂”是同义词。其是指调节自由基(尤其活性

氧自由基）的产生和/或自由基引起的损伤的药剂。

[0122] 本文所用术语“离子通道调节剂(ion channel modulating agent、modulator of ion channels或ion channel modulator)”是作为同义词来使用并且不界定功效程度。离子通道调节剂还包括调节流体内稳态蛋白（包括加压素和雌激素相关受体 β 蛋白）的表达或转录后处理的化合物。另外，加压素受体或雌激素相关受体 β 调节剂包括影响加压素受体或雌激素相关受体 β 信号转导或受加压素受体或雌激素相关受体 β 控制的下游功能（例如水通道蛋白功能）的化合物。加压素受体或雌激素相关受体 β 调节剂包括增强和/或降低加压素受体或雌激素相关受体 β 功能的化合物，包括拮抗剂、抑制剂、激动剂、部分激动剂和诸如此类。

[0123] 本文所用术语“耳用药剂”或“耳部结构调节剂”或“耳用治疗剂”或“耳用活性剂”或“活性剂”是指可有效治疗耳部病症（例如中耳炎、耳硬化、耳部自身免疫性疾病和耳癌）并且适用于本文所揭示调配物中的化合物。“耳用药剂”或“耳部结构调节剂”或“耳用治疗剂”或“耳用活性剂”或“活性剂”包括（但不限于）具有以下作用的化合物：激动剂、部分激动剂、拮抗剂、部分拮抗剂、反相激动剂、竞争性拮抗剂、中性拮抗剂、正构拮抗剂、变构拮抗剂、或耳部结构调节靶的正向变构调节剂、或其组合。

[0124] “平衡障碍”包括使个体感到不平稳或产生移动感的病症、疾病或病况，此定义中包括头昏、眩晕、平衡不稳和晕厥前期。可归类为平衡障碍的疾病包括（但不限于）拉姆齐亨特综合症(Ramsay Hunt’s Syndrome)、梅尼埃病、登陆困难症(mal de debarquement)、良性发作性位置性眩晕、和迷路炎。

[0125] “CNS调节剂(CNS modulator和CNS modulating agent)”是同义词。其是指可降低、减小、部分抑制、完全抑制、改善、拮抗、激发、刺激或提高CNS活性的药剂。例如，其可通过（例如）提高GABA受体的敏感性来提高GABA的活性，或其可改变神经元中的去极化。

[0126] “局部麻醉药”意指可引发感觉可逆性丧失和/或伤害感受丧失的物质。这些物质通常通过降低可兴奋膜（例如神经元）去极化和复极化的速率来发挥作用。在非限制性实例中，局部麻醉药包括利多卡因(lidocaine)、苯佐卡因(benzocaine)、丙胺卡因(prilocaine)、和丁卡因(tetracaine)。

[0127] “$GABA_A$受体调节剂(Modulator of the $GABA_A$ receptor)”、“GABA受体调节剂(modulator of the GABA receptor)”、“$GABA_A$受体调节剂($GABA_A$ receptor modulator)”和“GABA受体调节剂(GABA receptor modulator)”是同义词。其是指可通过（例如）提高GABA受体对GABA的敏感性来调节GABA神经递质活性的物质。

[0128] 本文所用术语“细胞毒性剂”是指具有细胞毒性（即针对细胞的毒性）的化合物，其可有效治疗耳部病症（例如耳部自身免疫性疾病和耳癌）并且适用于本文所揭示调配物中。

[0129] 词组“细胞毒性小分子”是指具有相对较低分子量（例如分子量低于1000、或低于600-700、或介于300-700之间）的细胞毒性化合物，其可有效治疗耳部病症（例如耳部自身免疫性疾病和耳癌）并且适用于本文所揭示调配物中。适宜的“细胞毒性小分子”包括氨甲蝶呤、环磷酰胺、和沙利度胺(thalidomide)，以及氨甲蝶呤、环磷酰胺、和沙利度胺的代谢物、盐、多晶型物、前药、类似物、和衍生物。在某些实施例中，优选细胞毒性小分子是细胞毒性剂的医药活性代谢物。例如，在环磷酰胺情况下，优选代谢物是环磷酰胺的医药活性

代谢物，包括（但不限于）4- 羟基环磷酰胺、醛磷酰胺、磷酰胺氮芥、和其组合。

[0130] “抗氧化剂”是耳用医药可接受的抗氧化剂，并且包括（例如）丁羟甲苯 (BHT)、抗坏血酸钠、抗坏血酸、偏亚硫酸氢钠和生育酚。在某些实施例中，抗氧化剂根据需要增强化学稳定性。抗氧化剂还用于抵抗某些治疗剂的耳毒性效应，包括与本文所揭示耳用药剂组合使用的药剂。

[0131] “内耳 (Auris interna)”是指内耳 (inner ear)，包括耳蜗和前庭迷路以及连接耳蜗与中耳的圆窗。

[0132] “内耳生物利用度”或“中耳生物利用度”是指本文所揭示化合物的投与剂量分别在所研究动物或人类的内耳或中耳中的可用百分比。

[0133] “中耳 (Auris media)”是指中耳 (middle ear)，包括鼓室腔、听小骨和连接中耳与内耳的卵圆窗。

[0134] “血浆浓度”是指本文所提供化合物在个体血液的血浆组份中的浓度。

[0135] “内耳生物利用度”是指本文所揭示化合物的投与剂量在所研究动物或人类的内耳中的可用百分比。

[0136] 本文所用术语“耳可接受渗透促进剂”对于调配物、组合物或成份来说是指可降低屏障抵抗的特性。

[0137] “载剂材料”是与耳用药剂、中耳、内耳和耳可接受医药调配物的释放曲线特性相容的赋形剂。所述载剂材料包括（例如）粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、润湿剂、稀释剂和诸如此类。“耳用医药相容性载剂材料”包括（但不限于）阿拉伯胶、明胶、二氧化硅胶体、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糖糊精、甘油、硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、胆固醇、胆固醇酯、酪蛋白酸钠、大豆卵磷脂、牛磺胆酸、磷脂酰胆碱、氯化钠、磷酸三钙、磷酸二甲、纤维素和纤维素偶联物、糖、硬脂酰乳酸钠、角叉菜胶、单酸甘油酯、甘油二酯、预胶化淀粉、和诸如此类。

[0138] 术语“稀释剂”是用于在递送前稀释耳用药剂并且与中耳和 / 或内耳相容的化学化合物。

[0139] “分散剂”和 / 或“粘度调节剂”和 / 或“增稠剂”是控制耳用药剂在液体介质中的扩散和同质性的材料。扩散促进剂 / 分散剂的实例包括（但不限于）亲水性聚合物、电解质、吐温(Tween) ® 60 或 80、PEG、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP ;商品名为聚烯吡酮 (Plasdone)®）、和基于碳水化合物的分散剂，例如羟丙基纤维素（例如 HPC、HFC-SL、和 HPC-L）、羟丙基甲基纤维素（例如 HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、和 HPMC K100M）、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸硬脂酸酯 (HPMCAS)、非晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇 (PVA)、乙烯吡咯烷酮 / 乙酸乙烯酯共聚物 (S630)、4-(1,1,3,3- 四甲基丁基 )- 苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物（也称作泰洛沙伯 (tyloxapol)）、泊洛沙姆（例如普流尼克(Pluronic) F68®、F88®、和 F108®，其为环氧乙烷与环氧丙烷的嵌段共聚物）；和泊洛沙胺 (poloxamine)（例如季酮酸 (Tetronic) 908®，也称作泊洛沙胺 908®，其为通过将环氧丙烷和环氧乙烷依序加成至乙二胺来衍生的四功能嵌段共聚物 (BASF 公司，帕西帕尼，纽泽西州 )）、聚乙烯吡咯烷酮 K12、聚乙烯吡咯烷酮 K17、聚乙烯吡咯烷酮 K25、或聚乙烯吡咯

烷酮 K30、聚乙烯吡咯烷酮 / 乙酸乙烯酯共聚物 (S-630)、聚乙二醇 ( 例如聚乙二醇的分子量为约 300 至约 6000、或约 3350 至约 4000、或约 7000 至约 5400)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚山梨醇酯 -80、藻酸钠、树胶 ( 例如黄蓍胶和阿拉伯胶、瓜尔胶 (guar gum)、黄原胶 ( 包括黄胞胶 )、糖、纤维质 ( 例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠 )、聚山梨醇酯 -80、藻酸钠、聚乙氧基化山梨醇酐单月桂酸酯、聚乙氧基化山梨醇酐单月桂酸酯、聚维酮 (povidone)、卡波姆 (carbomer)、聚乙烯醇 (PVA)、藻酸盐、壳聚糖和其组合。诸如纤维素或三乙基纤维素等增塑剂也可用作分散剂。可用于本文所揭示耳用药剂的脂质体分散液和自乳化分散液中的可选分散剂是二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、来自蛋类的天然磷脂酰胆碱、来自蛋类的天然磷脂酰甘油、胆固醇和肉豆蔻酸异丙酯。

[0140] “药物吸收”或“吸收”是指耳用药剂自局部投与位点 ( 仅举例来说,内耳的圆窗膜 ) 穿过屏障 ( 圆窗膜,如下文所述 ) 进入内耳或内耳结构的移动过程。本文所用的术语“共投与”或类似术语意欲涵盖向单一患者投与耳用药剂,并且意欲包括通过相同或不同投与途经或在相同或不同时间投与多种耳用药剂的治疗方案。

[0141] 本文所用的术语“有效量”或“治疗有效量”是指所投与耳用药剂预计足以使所治疗疾病或病况的一或多种症状减轻至一定程度的量。例如,投与本文所揭示耳用药剂的结果是降低和 / 或缓解 AIED 的体征、症状或病因。例如,“有效量”对于治疗性应用来说是包括本文所揭示调配物在内的耳用药剂使疾病症状减少或改善而无过度不良副作用所需的量。术语“治疗有效量”包括 ( 例如 ) 预防有效量。本文所揭示耳用药剂组合物的“有效量”是可有效达成期望药理学效果或治疗性改善而无过度不良副作用的量。应理解,在一些实施例中,不同个体的“有效量”或“治疗有效量”因以下因素的差异而有所不同 :所投与化合物的代谢、个体的年龄、体重、一般状况、所治疗病况、所治疗病况的严重度、和处方医师的判断。同样应理解,延长释放投药模式中的“有效量”与即刻释放投药模式中的“有效量”可在药物代谢动力学和药效学方面有所不同。

[0142] 术语“增强 (enhance 或 enhancing)”是指提高耳用药剂期望效应的效能或延长其持续时间,或减少任何不良症状。例如,在提及增强本文所揭示耳用药剂的效应时,术语“增强”是指提高或延长与本文所揭示耳用药剂组合使用的其它治疗剂的效应 ( 效能或持续时间 ) 的能力。本文所用“增强有效量”是指耳用药剂或其它治疗剂足以增强期望系统中另一治疗剂或耳用药剂的效应的量。当用于患者时,可有效达成此应用的量可取决于疾病、病症或病况的严重度和病程、先前疗法、患者的健康状况和药物反应、以及治疗医师的判断。

[0143] 术语“渗透促进剂”是指可降低屏障抵抗 ( 例如圆窗膜、BLB 或诸如此类的屏障抵抗 ) 的药剂。

[0144] 术语“抑制”包括在必须接受治疗的患者中预防、减缓、或逆转病况 ( 例如 AIED) 的发展或病况的进展。

[0145] 术语“试剂盒”与“制品”是作为同义词来使用。

[0146] 术语“调节”包括与靶 ( 例如本文所揭示 TNF-α 因子、TNF-α 的活性、或其它可改变 TNF-α 活性的直接或间接靶 ) 的相互作用,包括 ( 仅举例来说 ) 抑制 TNF-α 的活性,或限制 TNF-α 的活性。

[0147] “药效学”是指在中耳和 / 或内耳内的期望位点决定相对于药物浓度观察到的生物反应的因素。

[0148] “药物代谢动力学”是指在中耳和/或内耳内的期望位点决定达到和维持适宜药物浓度的因素。

[0149] 在预防性应用中，将含有本文所述耳用药剂的组合物投与易患或具有罹患特定疾病、病症或病况（例如 AIED）的风险的患者、或患有与 AIED 相关的疾病的患者，包括（仅举例来说）强直性脊柱炎、全身性红斑狼疮 (SLE)、修格连氏综合症（Sjögren's Syndrome)、寇甘氏病 (Cogan' s disease)、溃疡性结肠炎、韦格纳肉芽肿病 (Wegener' s granulomatosis)、炎性肠病、类风湿性关节炎、硬皮病和贝切特氏病 (Behcet's disease)。所述量定义为“预防有效量或剂量”。在此应用中，确切量也取决于患者的健康状态、体重、和诸如此类。

[0150] “前药”是指可在体内转化为母体药物的耳用药剂。在某些实施例中，前药通过一或多个步骤或过程酶促代谢成化合物的生物、医药或治疗活性形式。为产生前药，对医药活性化合物进行修饰，从而使得活性化合物可在体内投与后再生。在一实施例中，前药设计为可改变药物的代谢稳定性或转运特征，可掩盖副作用或毒性，或可改变药物的其它特征或特性。在一些实施例中，本文所提供的化合物衍生成适宜前药。

[0151] “增溶剂”是指诸如以下等耳可接受化合物：三醋汀、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、维生素 E TPGS、二甲基乙酰胺、N- 甲基吡咯烷酮、N- 羟乙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精、乙醇、正丁醇、异丙醇、胆固醇、胆汁盐、聚乙二醇 200-600、糖原质、乙二醇单乙基醚(transcutol)®、丙二醇、和二甲基异山梨醇酯和诸如此类。

[0152] “稳定剂”是指与中耳和/或内耳环境相容的化合物，例如任何抗氧化剂、缓冲剂、酸、防腐剂和诸如此类。稳定剂包括（但不限于）具有以下任一作用的药剂：(1) 提高赋形剂与容器或递送系统（包括注射器或玻璃瓶）的相容性，(2) 提高组合物中组份的稳定性，或 (3) 提高调配物的稳定性。

[0153] 本文所用“稳态”是指如下状态：投与中耳和/或内耳的药物量等于在一个投药间隔内清除的药物量，从而使靶定结构内的药物暴露处于坪水平或恒定水平。

[0154] 本文所用术语“个体”用于意指动物、优选地哺乳动物，包括人类或非人类。术语患者与个体可互换使用。

[0155] “表面活性剂”是指耳可接受化合物，例如十二烷基硫酸钠、多库酯钠、吐温 60 或 80、三醋汀、维生素 E TPGS、磷脂、卵磷脂、磷脂酰胆碱 (c8-c18)、磷脂酰乙醇胺 (c8-c18)、磷酯酰甘油 (c8-c18)、山梨醇酐单油酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆、胆汁盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷与环氧丙烷的共聚物（例如普流尼克® (BASF)）和诸如此类。一些其它表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油，例如聚氧乙烯 (60) 氢化蓖麻油；和聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚，例如辛苯昔醇 (octoxynol)10、辛苯昔醇 40。在一些实施例中，包括表面活性剂以增强物理稳定性或用于其它目的。

[0156] 本文所用术语“治疗 (treat、treating 或 treatment)”包括缓解、减轻或改善疾病或病况（例如 AIED）的症状、预防额外症状、改善或预防症状的潜在代谢病因、抑制疾病或病况，例如，阻止疾病或病况发展、减轻疾病或病况、使疾病或病况消退、减轻疾病或病况引起的病状，或以预防性和/或治疗性方式控制或终止疾病或病况的症状。

[0157] 耳的解剖结构

[0158] 耳既是检测声音的感觉器官也是维持平衡和体位的器官。一般将耳分为三部分：外耳、中耳和内耳(inner ear)(或内耳(auris interna))。如图4所示，外耳是器官的外部，并且是由耳廓(外耳(auricle))、耳道(外耳道)和鼓膜面向耳外的部分(也称作耳鼓膜)组成。耳廓是外耳位于头侧面的可见肉质部分，其收集声波并将声波引导向耳道。因此，外耳的功能部分在于收集声波并将其引导向鼓膜和中耳。

[0159]

[0160] 中耳是位于鼓膜后称作鼓室腔的含气腔。鼓膜也称作耳鼓膜，是分隔外耳与中耳的薄膜。中耳位于颞骨内，并且在此空间内包括三块听骨(听小骨)：锤骨、砧骨和镫骨。各听小骨是通过小韧带连接在一起，从而形成跨越鼓室腔空间的桥。锤骨的一端附接至鼓膜上，其前端连接至砧骨，砧骨又连接至镫骨。镫骨附接至卵圆窗上，卵圆窗是位于鼓室腔内的两个窗之一。称作环状韧带的纤维组织层将镫骨连接至卵圆窗。来自外耳的声波首先引起鼓膜振动。振动通过听小骨和卵圆窗传递至耳蜗，其将运动转移至内耳液中。因此，听小骨的排列可在鼓膜与充满流体的内耳的卵圆窗之间提供机械连接，其中将声音转换并转导至内耳中以进行进一步处理。听小骨、鼓膜或卵圆窗硬化、僵硬或丧失移动性都会导致听力损失，例如耳硬化、或镫骨僵硬。

[0161] 鼓室腔还通过咽鼓管连接至咽喉。咽鼓管使得能平衡外部空气与中耳腔之间的压力。圆窗是内耳的组件但也可自鼓室腔内到达，其通向内耳中的耳蜗。圆窗覆盖有由三个层组成的膜：外层或粘膜层、中间层或纤维层、以及内膜，内膜与耳蜗液直接沟通。因此，圆窗通过内膜与内耳直接沟通。

[0162] 卵圆窗和圆窗中的运动相互关联，即在镫骨将运动自鼓膜传递至卵圆窗而使其相对于内耳液向内运动时，圆窗相应地推出并远离耳蜗液。此圆窗运动使得耳蜗内的流体发生运动，其最终又导致耳蜗内毛细胞运动，从而使得可转导听觉信号。圆窗的硬化和僵硬会因缺少在耳蜗液中运动的能力而导致听力损失。近期研究集中在将机械传感器植入圆窗上，其绕过通过卵圆窗的正常传导途径并向耳蜗室中提供放大的输入。

[0163] 听觉信号转导发生在内耳中。充满流体的内耳(inner ear)或内耳(auris interna)是由两个主要组件组成：耳蜗和前庭器官。

[0164] 耳蜗是内耳中与听力相关的部分。耳蜗是逐渐变细的管状结构，其盘绕成类似蜗牛的形状。可将耳蜗内侧分为三个区域，并通过前庭膜和基底膜的位置来进一步界定。前庭阶位于前庭膜上方，其自卵圆窗延伸至蜗顶并且含有外淋巴液，即钾含量低且钠含量高的水性液体。基底膜界定鼓阶区域，其自蜗顶延伸至圆窗并且也含有外淋巴。基底膜含有数千条硬质纤维，其长度自圆窗至蜗顶逐渐延长。基底膜的纤维在被声音活化时振动。耳蜗管位于前庭阶与鼓阶之间，其以封闭囊形式终于蜗顶。耳蜗管含有内淋巴液，其与脑脊髓液类似并且富含钾。

[0165] 科尔蒂器(Organ of Corti)是听力感觉器官，其位于基底膜上并向上延伸至耳蜗管中。科尔蒂器含有毛细胞，所述毛细胞具有自其自由表面延伸的毛发样突起，并接触称作顶盖膜的凝胶状表面。尽管毛细胞不具有轴突，但其被感觉神经纤维包围而形成前庭耳蜗神经(脑神经VIII)的蜗支。

[0166] 如上所述，卵圆窗也称作卵形窗，其与镫骨沟通以中继传递自鼓膜振动的声波。转

移至卵圆窗的振动通过外淋巴和前庭阶 / 鼓阶提高充满流体的耳蜗内的压力，继而使圆窗上的膜相应地扩张。协调一致的卵圆窗向内按压 / 圆窗向外扩张使得耳蜗内的流体运动但不引起耳蜗内压改变。然而，在振动通过外淋巴在前庭阶中传递时，其在前庭膜中产生相应的振荡。这些相应的振荡通过耳蜗管中的内淋巴传递，并转移至基底膜。在基底膜振荡或上下运动时，科尔蒂器与其一起运动。随后科尔蒂器中的毛细胞受体 相对于顶盖膜运动，导致顶盖膜发生机械变形。此机械变形引发神经冲动，其通过前庭耳蜗神经传递至中枢神经系统，从而以机械方式将所接收的声波转变为信号，随后由中枢神经系统进行处理。

[0167] 内耳部分位于骨迷路或骨性迷路中，即颅骨的颞骨中的一系列复杂通道。前庭器官是平衡器官并由三个半规管和前庭组成。三个半规管相对于彼此的排列应使得可通过半规管中的流体运动和感觉器官（称作壶腹嵴）的后续信号处理来检测头部沿空间中三个正交平面的运动。壶腹嵴含有毛细胞和支持细胞，并且覆盖有称作壶腹帽的半球形凝胶状物质。毛细胞的毛包埋于壶腹帽中。半规管检测动态平衡，即旋转或成角运动的平衡。

[0168] 在头部快速转动时，半规管与头部一起运动，但位于膜性半规管中的内淋巴液倾向于保持静止。内淋巴液推动壶腹帽，使其向一侧倾斜。在壶腹帽倾斜时，其使壶腹嵴中毛细胞上的一些毛弯曲，从而触发感觉冲动。由于各半规管位于不同平面中，因此各半规管相应的壶腹嵴对同一头部运动有不同反应。此产生镶嵌式冲动，其传递至前庭耳蜗神经前庭支上的中枢神经系统中。中枢神经系统翻译此信息并引发适宜反应以维持平衡。在中枢神经系统中小脑具有重要作用，其调介平衡感和均衡状态。

[0169] 前庭是内耳的中心部分并且含有载有毛细胞的机械感受器，其确定静态平衡或头部相对于重力的位置。静态平衡在头部不活动或沿直线运动时起作用。将前庭中的膜性迷路分为两个囊样结构，即椭圆囊和球囊。各结构继而含有称作听斑的较小结构，其负责维持静态平衡。听斑是由感觉毛细胞组成，其包埋于覆盖听斑的凝胶状物质中（与壶腹帽类似）。称作耳石的碳酸钙颗粒包埋于凝胶层表面上。

[0170] 在头部位于直立位置时，毛沿听斑伸直。在头部倾斜时，凝胶状物质和耳石相应地倾斜，从而使听斑中毛细胞上的一些毛弯曲。此弯曲活动引发信号冲动，其通过前庭耳蜗神经前庭支传递至中枢神经系统，中枢神经系统继而将运动冲动中继传递至适宜肌肉以维持平衡。

[0171] 可首先将药物调配物置于中耳或内耳中（包括耳蜗和前庭迷路）：一个选择是使用注射器 / 针或泵穿过鼓膜（耳鼓膜）注射调配物。对于耳蜗和前庭迷路递送，一个选择是穿过圆窗膜递送活性成份，或甚至通过微注射将其直接递送至内耳中（也称作耳蜗微灌注）。

[0172] 动物模型和人类临床试验

[0173] 目前尚未批准可投与人类的鼓室内治疗药物。在一些情形下，由于缺少适合的内耳疾病动物模型而阻碍了人用鼓室内治疗药物的研发。

[0174] 在一些情形下，使用内耳疾病的动物模型来测试本文所述调配物的功效并不能精确预测所述调配物在人体中的功效。内耳疾病的啮齿动物模型（例如荷兰猪的内耳疾病模型）不适合在人体中进行体形变化缩放 (allometric scaling)，因为啮齿动物中耳和内耳的构造在解剖学上有所不同。荷兰猪的中耳（或大泡 (bulla)）是含有全部耳蜗的腔；耳蜗通过底回锚定至大泡，蜗顶位于腔内。相反，人类耳蜗埋入颞骨中并且仅能 通过圆窗到达

人类耳蜗。在一些情形下，从药物代谢动力学角度来看，在荷兰猪中进行的使调配物过充满大泡和 / 或向鼓室的前四分体、或更一般来说远离圆窗龛注射调配物的研究表明，因药物通过蜗顶扩散而达成高外淋巴暴露。此情况在人体中不可能出现，因为人类耳蜗埋入颞骨中并且因此仅能沿着和 / 或通过圆窗或卵形 / 卵圆窗到达耳蜗。此外，荷兰猪的听小骨链与圆窗相邻。在一些情形下，在荷兰猪耳中听小骨链的位置与圆窗相邻，此在使用荷兰猪的实验中对 ABR 阈值有不利影响。相反，人耳的解剖学结构与啮齿动物耳不同；听小骨链和 / 或镫骨在解剖上远离圆窗。在某些情形下，经鼓室内注入人耳的耳用调配物不与镫骨接触并且对 ABR 阈值无不利影响。因此，在某些情形下，内耳疾病的动物模型在人类临床试验中预测功效的可靠性受限于人耳与动物耳之间的解剖学差异。

[0175] 在一些情形下，内耳疾病的荷兰猪动物模型通过钻至大泡（即围绕耳蜗骨的腔）中的孔来注射。在一些情形下，大泡程序引发局部炎症反应并使流体在大泡腔内快速积累，此病状会持续若干天。在一些情形下，采用大泡注射法时观察到的大体积流体在大泡中的积累（占总大泡体积的约 1/3-1/2）会快速侵蚀注入的任何耳用调配物，主要是稀释调配物并使调配物（例如凝胶调配物）复原为液体而通过咽鼓管排出。例如，包含泊洛沙姆的凝胶调配物在浓度低于 12-14％时不会形成凝胶，并且在浓度低于 15％并且温度高于 37℃时会发生胶凝。在一些情况下，荷兰猪模型在测试投与人类的耳用调配物的功效时因为凝胶自荷兰猪的大泡隔室中加速清除而实用性有限。例如，在一些情形下，17％普流尼克 F-127 凝胶注射物在不到 2 天内即自荷兰猪大泡中清除。

[0176] 在一些情形下，内耳疾病的荷兰猪动物模型通过鼓膜注射。在某些情形下，在荷兰猪中，鼓室内注射在任一评估时间点（最多 10 天）都与流体积累无关。在一些情形下，通过鼓室途径注射本文所述耳用调配物（例如凝胶调配物）使得调配物（例如凝胶）在荷兰猪内耳中最多可以可检测量保持至少 5 天。

[0177] 在一些情形下，采用鼓室内注射的动物模型（例如内耳疾病的荷兰猪模型）受限于可通过鼓室途径注射的体积。在荷兰猪中，圆窗龛和圆窗膜正对鼓膜位于后上四分体中。在某些情形下，在 250-350g 荷兰猪中此四分体内可注入约 50mL。在一些情形下，在后下四分体中可注入较大体积（最多 70mL）；然而大部分凝胶向圆窗移动。在一些情况下，在前四分体中注入较大体积 (100-120mcl)，但此活动会填满大泡腔并促使药物转移穿过耳蜗的顶部部分（由于啮齿动物中耳蜗的骨结构较薄）。在某些动物模型中，在这些四分体的任一者中注入较大体积都会导致鼓膜穿孔，而使凝胶出现在外耳道中。在一些情形下，注入体积对听力阈值具有一定影响（通过 ABR 来测量）。例如，在荷兰猪耳中，最多 50mL 的鼓室内注射体积不会使听力阈值发生任何变化；但 90 和 120ml 的体积会在 1 天内使 ABR 阈值改变。在一些情形下，人耳与动物耳的解剖学差异以及实验结果的差异性会使动物测试数据在用于后续人类临床试验时预测价值较低。另外，内耳疾病的动物模型中所用的侵入性程序在临床环境中不适用。

[0178] 耳用调配物的可视化

[0179] 本文提供耳用调配物，其包含染料（例如锥虫蓝 (Trypan blue) 染料、伊文思蓝 (Evans blue) 染料）或其它示踪剂化合物。在一些情形下，在本文所述耳用调配物中添加耳相容性染料有助于所投与任何调配物在耳中的可视化（例如啮齿动物耳和 / 或人耳）。在某些实施例中，包含染料或其它示踪剂化合物的耳用组合物使得不需要以当前用于动物

模型的侵入性程序来监测药物在内淋巴和/或外淋巴中的浓度。

[0180] 在一些情形下，鼓室内注射要求专科医师并且需要将调配物递送至耳中的特定位点以使所递送药物的效率最大化。在某些情形下，用于本文所述任何调配物的可视化技术都容许使投药位点（例如圆窗）可视化，从而使得可将药物施加在正确位置。在一些情形下，包含染料的调配物容许在将调配物投与耳中（例如人耳）期间使所述调配物可视化，从而确保可将药物递送至既定位点，并且避免因调配物错误定位而产生的任何并发症。引入染料有助于促进在施加时使凝胶可视化，以及在投与后不进行进一步干预即可目视检查凝胶位置的能力，此相对于在动物模型和/或人类试验中测试鼓室内治疗药物的现有方法是一大进步。在一些实施例中，与本文所述耳用组合物相容的染料包括伊文思蓝（例如占耳用调配物总重量的0.5％）、亚甲蓝(Methylene blue)（例如占耳用调配物总重量的1％）、异舒泛蓝(Isosulfan blue)（例如占耳用调配物总重量的1％）、锥虫蓝（例如占耳用调配物总重量的0.15％）、和/或吲哚花青绿(indocyanine green)（例如25mg/瓶）。本发明也涵盖与以下染料一起使用本文所述任一耳用调配物：其它常用染料（例如FD&C红40、FD&C红3、FD&C黄5、FD&C黄6、FD&C蓝1、FD&C蓝2、FD&C绿3）、荧光染料（例如异硫氰酸荧光素、罗丹明(rhodamine)、阿莱克斯荧光剂(Alexa Fluor)、德莱特荧光剂(DyLight Fluors)）和/或在结合诸如MRI、CAT扫描、PET扫描或诸如此类等非侵入性成像技术时可见的染料（例如钆基MRI染料、碘基染料、钡基染料或诸如此类）。与本文所述任一调配物相容的其它染料列示于西格玛-奥德里奇(Sigma-Aldrich)的染料目录中（其所述揭示内容以引用方式并入本文中）。在一些实施例中，染料在本文所述任一耳用调配物中的浓度以本文所述任一调配物的总重量和/或总体积计低于2％，低于1.5％、低于1％、低于0.5％、低于0.25％、低于0.1％、或低于100ppm。

[0181] 在所述包含染料的耳相容性调配物的某些实施例中，使包含染料的受控释放耳用调配物在耳中可视化的能力符合适用于研发适于人类应用的鼓室内耳用组合物的适宜测试方法的长期需要。在所述包含染料的耳相容性调配物的某些实施例中，使包含染料的受控释放耳用调配物可视化的能力使得可在人类临床试验中测试本文所述任一耳用调配物。

[0182] 耳病

[0183] 本文所述调配物适合于治疗和/或预防与中耳和内耳（包括耳蜗）有关的疾病或病况，包括眩晕、耳鸣、听力损失、耳硬化、平衡障碍、和梅尼埃病（内淋巴积液）。

[0184] 本文所述调配物可降低、逆转和/或改善耳部病症（例如内耳病症）的症状，所述病症包括（但不限于）听力损失、眼震、眩晕、耳鸣、炎症、肿胀、感染和充血。这 些病症可具有多种病因，例如感染、损伤、炎症、肿瘤和对药物或其它化学药剂的不良反应。

[0185] 梅尼埃病

[0186] 梅尼埃病是特发性病况，其特征在于突然发作的眩晕、恶心和呕吐，其可持续3至24小时并且可逐渐减退。所述疾病始终伴随有进行性听力损失、耳鸣和耳内压力感。梅尼埃病的病因可能与内耳液内稳态不平衡有关，包括内耳液产生的增加或再吸收的降低。

[0187] 梅尼埃病相关症状的病因可能是内耳液内稳态不平衡，包括内耳液产生的增加或再吸收的降低。

[0188] 尽管尚未了解梅尼埃病的病因，但某些证据表明所述疾病具有病毒性病因。具体来说，对梅尼埃病患者颞骨的组织病理学分析显示病毒性神经节炎。同样，已在梅尼埃病患

者的神经节中观察到，病毒DNA的比率高于健康患者。奥利维拉(Oliveira)等人，耳鼻喉学(ORL)(2008)70:42-51。根据这些研究，实施鼓室内注射抗病毒剂更昔洛韦(ganciclovir)的先导性研究，从而使患有梅尼埃病的患者得到改善。盖约特(Guyot)等人，耳鼻喉学(2008)70:21-27。因此，本文所揭示受控释放调配物包含抗病毒剂，例如更昔洛韦、阿昔洛韦(acyclovir)、泛维尔(famovir)、和缬更昔洛韦(valgancyclovir)，将其投与至耳中以局部治疗梅尼埃病。

[0189] 近期对内耳中加压素(VP)介导的水通道蛋白2(AQP2)系统的研究表明，VP在诱导内淋巴产生中具有一定作用，由此提高前庭和耳蜗结构中的压力。(武田(Takeda)等人，听力研究(Hearing Res.)(2006)218:89-97)。人们发现在内淋巴积液(梅尼埃病)情况下VP水平出现上调，并且发现在荷兰猪中慢性投与VP可引发内淋巴积液。用VP拮抗剂治疗包括将OPC-31260($V_2$-R的竞争性拮抗剂)输注至鼓阶中，从而使梅尼埃病症状显著降低。(武田等人，听力研究，(2003)182:9-18)。其它VP拮抗剂包括WAY-140288、CL-385004、托伐普坦(tolvaptan)、考尼伐坦(conivaptan)、SR 121463A和VPA 985(桑吉(Sanghi)等人，欧洲心脏病杂志(Eur.Heart.J.)(2005)26:538-543；帕姆(Palm)等人，肾脏病透析与移植(Nephrol.Dial Transplant)(1999)14:2559-2562)。

[0190] 其它研究表明雌激素相关受体β/NR3B2(ERR/Nr3b2)在调节前庭/耳蜗器官中的内淋巴产生中具有一定作用，并由此调节其中的压力。(陈(Chen)等人，细胞发育(Dev.Cell.)(2007)13；325-337)。小鼠中的剔除研究证实，Nr3b2基因的蛋白质产物在调节内淋巴液的产生中具有一定作用。业内已将Nr3b2的表达分别定位于耳蜗中分泌内淋巴的血管纹边缘细胞和前庭器官的前庭暗细胞中。此外，Nr3b2基因的条件性剔除导致耳聋和内淋巴液体积减小。用针对ERR/Nr3b2的拮抗剂治疗可有助于减小内淋巴体积，并由此改变内耳结构中的压力。

[0191] 其它治疗旨在处理当前症状和预防复发。业内一直提倡低钠饮食，以及不使用咖啡因、酒精、和烟草。可暂时减轻眩晕发作的药物包括抗组胺药(包括美克洛嗪(meclizine)(氯苯甲嗪(Antivert)、盐酸美克洛嗪(Bonine)、都拉麻明(Dramamine)、茶明 奈特(Driminate))和其它抗组胺药)、和中枢神经系统药(包括巴比妥酸盐(barbiturate)和/或苯二氮卓(benzodiazepine)，包括劳拉西泮(lorazepam)或地西泮(diazepam))。可用于减轻症状的其它药物实例包括毒蕈碱拮抗剂，包括东莨菪碱(scopolamine)。可通过含有抗紧张剂的栓剂来减轻恶心和呕吐，所述抗紧张剂包括吩噻嗪(phenothiazine)药剂丙氯拉嗪(prochlorperazine)(甲哌氯丙嗪(Compazine)、普鲁氯哌嗪(Buccastem)、马来酸甲哌氯丙嗪(Stemetil)和普鲁氯嗪(Phenotil))。

[0192] 业内也已使用手术程序来减轻梅尼埃病的症状，包括破坏前庭功能以减轻眩晕症状。这些程序旨在降低内耳中的流体压力和/或破坏内耳的平衡功能。内淋巴分流术程序可减轻流体压力，在内耳中实施此程序以减轻前庭功能障碍的症状。也可采用割断前庭神经的方法，从而可在保留听力的同时控制眩晕。

[0193] 破坏前庭功能以治疗严重梅尼埃病的另一方法是在鼓室内施加可破坏前庭系统中感觉毛细胞功能的药剂，由此根除内耳平衡功能。在所述程序中使用各种抗微生物剂，包括氨基葡糖苷，例如庆大霉素(gentamicin)和链霉素(streptomycin)。可使用小针头、具有或不具有吸芯的鼓膜造孔插管、或手术导管穿过鼓膜注射这些药剂。使用各种投药方案

来投与抗微生物剂，包括低剂量方法，其中经较长时间投与较少药剂（例如每次注射之间间隔一个月）；和高剂量方法，其中经较短时间投与较多药剂（例如每周投与）。尽管高剂量方法通常更有效，但其风险更大，因为其可能会导致听力损失。

[0194] 因此，本文所揭示调配物也可用于投与抗微生物剂（例如庆大霉素和链霉素）使前庭器官失能来治疗梅尼埃病。使用本文所揭示调配物来维持活性剂在鼓膜内的稳定释放，从而使得不需要多次注射或插入鼓膜造孔插管。另外，通过将活性剂保持在前庭系统中，也可使用本文所揭示调配物来投与较高剂量的抗微生物剂并降低听力损失的风险。

[0195] 梅尼埃氏综合症 (Meniere’s Syndrome)

[0196] 梅尼埃氏综合症表现与梅尼埃病类似的症状，其可归因于另一种疾病过程的继发性发作，例如由于梅毒感染所致的甲状腺疾病或内耳炎症。因此，梅尼埃氏综合症是干扰内淋巴正常产生或再吸收的各种过程的继发效应，包括内分泌异常、电解质失衡、自身免疫性功能障碍、药疗、感染（例如寄生虫感染）或高脂血症。对患有梅尼埃氏综合症的患者的治疗类似于梅尼埃病。

[0197] 感觉神经性听力损失

[0198] 感觉神经性听力损失是一类因前庭耳蜗神经（也称作脑神经 VIII）或内耳感觉细胞缺陷（先天性和获得性）所致的听力损失。大部分内耳缺陷是耳毛细胞的缺陷。

[0199] 可引发感觉神经性听力损失的先天性缺陷的实例为耳蜗发育不良、染色体缺陷和先天性胆脂瘤。在非限制性实例中，炎症性疾病（例如化脓性迷路炎、脑膜炎、流行性腮腺炎、麻疹、病毒性梅毒、和自身免疫性病症）、梅尼埃病、暴露于耳毒性药物（例如氨基葡糖苷、髓袢利尿剂、抗代谢物、水杨酸盐、和顺铂）、物理创伤、老年 聋、和声创伤（长时间暴露于超过 90dB 的声音中）都可导致获得性感觉神经性听力损失。

[0200] 如果导致感觉神经性听力损失的缺陷是听觉通路缺陷，则将此感觉神经性听力损失称作中枢性听力损失。如果导致感觉神经性听力损失的缺陷是听觉通路缺陷，则将此感觉神经性听力损失称作皮质性耳聋。

[0201] 在一些情形下，在内耳组件或随附神经组件受影响时可出现感觉神经性听力损失，并且所述感觉神经性听力损失可含有神经性（即在脑中的听觉神经或听觉神经通路受影响时）或感觉性部分。感觉性听力损失具有遗传性，或者是由声创伤（即极响噪声）、病毒感染、药物诱导性疾病或梅尼埃病引发的。神经性听力损失可能是由于脑部肿瘤、感染、或各种脑病和神经病症（例如中风）而引发的。一些遗传性疾病（例如植烷酸贮积症 (Refsum’s disease)（分支脂肪酸的缺陷性积累））也可引发导致听力损失的神经病症。脱髓鞘病（例如特发性炎症性脱髓鞘病（包括多发性硬化症）、横贯性脊髓炎、德维克病 (Devic’s disease)、进行性多病灶脑白质病、格林巴利综合症 (Guillain-Barre syndrome)、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病和抗 MAG 周围神经病可损伤听觉神经通路。

[0202] 突发性耳聋或感觉神经性听力损失的发病率约为 5000 个个体有 1 个发病，并且是由病毒性或细菌性感染（例如流行性腮腺炎、麻疹、流感、水痘、巨细胞病毒、梅毒或传染性单核细胞增多症）或对内耳器官的物理损伤引发的。在一些情况下，不能确定病因。耳鸣和眩晕可能伴随有突发性耳聋，其逐渐减退。经常使用口服皮质类固醇来治疗感觉神经性听力损失。在一些情况下，手术干预是必要的。其它治疗包括 AM-101 和 AM-111，即在研发对内耳耳鸣和急性感觉神经性听力损失的治疗时获得的化合物。（奥里斯医学股份有限公

司 (Auris Medical AG),巴塞尔,瑞士 )。

[0203] 噪声性听力损失

[0204] 噪声性听力损失 (NIHL) 是因暴露于过大声音或长时间暴露于较大声音中所致。听力损失可能是由于长时间暴露于较大噪声中所致,例如较响音乐、重型设备或机械、机场或炮击。长时间或反复地或脉冲式暴露于 85 分贝或大于 85 分贝的声音中可能会导致听力损失。NIHL 引发毛细胞和 / 或听觉神经损伤。毛细胞是将声能转化成传递至脑中的电信号的小感觉细胞。脉冲声可立即导致永久性听力损失。这种听力损失伴随耳鸣—耳中或头部中出现鸣震声、蜂鸣声、或啸声—其可随时间而减退。听力损失和耳鸣出现在一个或两个耳中,并且耳鸣在一生中可一直持续或偶然出现。经常诊断出听力损失的永久性损伤。连续暴露于较大噪声中也会损伤毛细胞的结构,从而导致听力损失和耳鸣,但与脉冲噪声相比,此过程是逐渐发生的。

[0205] 在一些实施例中,耳保护剂可逆转、降低或改善 NIHL。可治疗或预防 NIHL 的耳保护剂的实例包括 ( 但不限于 )D- 甲硫氨酸、L- 甲硫氨酸、乙硫氨酸、羟基甲硫氨酸、甲硫氨醇、氨磷汀 (amifostine)、美司钠 (mesna)(2- 硫烷基乙磺酸钠 )、D- 甲硫氨酸与 L- 甲硫氨酸的混合物、正甲硫氨酸、高甲硫氨酸、S- 腺苷基 -L- 甲硫氨酸、二乙基 二硫代氨基甲酸酯、依布硒 (ebselen)(2- 苯基 -1,2- 苯并异硒唑 -3(2H)- 酮 )、硫代硫酸钠、AM-111( 细胞渗透性 JNK 抑制剂 (Laboratoires Auris SAS))、甲酰四氢叶酸、甲酰四氢叶酸钙、右雷佐生 (dexrazoxane)、或其组合。

[0206] 尽管当前没有针对噪声诱导性听力损失的治疗方法,但已在实验中研发出若干种治疗方案,包括用胰岛素样生长因子 1(IGF-1) 和抗氧化剂疗法来治疗,包括用 α - 硫辛酸治疗。( 李 (Lee) 等人,耳科神经学 (Otol.Neurotol.)(2007)28:976-981)。

[0207] 耳鸣

[0208] 耳鸣定义为在不存在任何外部刺激的情况下感知到声音。其可连续或偶尔出现在一个或两个耳中,并且最常表现为鸣震声。其最常用作其它疾病的诊断症状。存在两种类型的耳鸣 :他觉性耳鸣和主觉性耳鸣。前者是体内产生的任何人都能听到的声音。后者只有受影响个体能听到。研究估计超过五千万的美国人曾有过某种形式的耳鸣。在这五千万人中,约一千两百万人出现过严重耳鸣。

[0209] 在某些情形下,耳鸣是由耳部结构 ( 例如静纤毛 ) 的损伤、一或多种分子受体的功能障碍、和 / 或一或多种神经通路的功能障碍所致。在某些情形下,耳鸣是由 NMDA 受体的异常活性引发的兴奋性中毒所致。在某些情形下,耳鸣是由 α 9 和 / 或 α 10 乙酰胆碱受体的功能障碍所致。在某些情形下,耳鸣是由前庭耳蜗神经的损伤所致。在某些实施例中,降低神经递质的重摄取 ( 例如增加细胞外神经递质 ) 可治疗和 / 或改善耳鸣症状。在某些实施例中,拮抗 NK1 受体可治疗和 / 或改善耳鸣症状。在某些实施例中,降低神经递质重摄取和拮抗 NK1 受体可治疗和 / 或改善耳鸣症状。

[0210] 有若干种耳鸣治疗方法。静脉内投与利多卡因可在约 60-80 % 患者中降低或消除与耳鸣有关的噪声。已证实选择性神经递质重摄取抑制剂 ( 例如去甲替林 (nortriptyline)、舍曲林 (sertraline) 和帕罗西汀 (paroxetine)) 抵抗耳鸣的功效。也可使用苯二氮卓来治疗耳鸣。

[0211] 自身免疫性内耳疾病

[0212] 自身免疫性内耳疾病 (AIED) 是感觉神经性听力损失的少数几种可逆病因中的一种。其为同时出现在成人和儿童中的罕见病症,其经常涉及对内耳位听功能的双方面干扰。AIED 的病因可能是自身抗体和 / 或免疫细胞侵袭内耳结构,并且与其它自身免疫性病况有关。在许多情况下,AIED 在发作时不出现全身性自身免疫症状,但多达三分之一的患者也出现全身性自身免疫疾病,例如炎性肠病、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、全身性红斑狼疮 (SLE)、修格连氏综合症、寇甘氏病、溃疡性结肠炎、韦格纳肉芽肿病和硬皮病。贝切特氏病是多系统疾病,通常也具有位听问题。已有一些证据表明食物相关过敏是耳蜗和前庭自身免疫的病因,但目前尚无人赞同其在所述疾病病因中的重要性。已提出 AIED 的分类法 ( 哈里斯 (Harris) 和基思利 (Keithley)(2002),自身免疫性内耳疾病 (Autoimmune inner ear disease),耳鼻喉头颈外科杂志 (Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery)91,18-32)。

[0213] 免疫系统通常在保护内耳免受诸如细菌和病毒等侵入性病原体侵袭时发挥决定 性作用。然而,在 AIED 中免疫系统自身开始损伤精细的内耳组织。业内已充分确认,内耳完全能发动针对外来抗原的局部免疫应答 ( 哈里斯,耳鼻喉头颈外科杂志 (1983)91,18-32)。在外来抗原进入内耳时,其首先经位于内淋巴囊中和周围的免疫活性细胞处理。在外来抗原经这些免疫活性细胞处理后,这些细胞立刻分泌各种细胞因子来调节内耳中的免疫应答。此细胞因子释放的一个结果是促进自体循环募集的炎症细胞流入。这些全身性炎症细胞通过螺旋轴静脉和其支流的血细胞渗出进入耳蜗并且在其出现在体内其它部分中时开始参与抗原摄取和脱调节 ( 哈里斯,耳鼻喉学报 (Acta Otolaryngol)(1990)110,357-365)。白介素 1(IL-1) 在先天性 ( 非特异性 ) 免疫应答的调节中具有重要作用,并且是静止 T 辅助细胞和 B 细胞的已知活化剂。T 辅助细胞在经 IL-1 活化后产生 IL-2。IL-2 的分泌导致多能性 T 细胞分化成帮助性、细胞毒性和抑制性 T 细胞亚型。IL-2 也可帮助 T 辅助细胞活化 B 淋巴细胞并且可能在内耳免疫应答的免疫调节中发挥关键作用。早在抗原攻击后 6h 即已确定 IL-2 位于内耳的外淋巴中,并且在抗原攻击后 18h 达到峰值水平。随后 IL-2 的外淋巴水平消散,并且在抗原攻击后 120 小时其不再存于外淋巴内 ( 哥勒迪克 (Gloddek),耳鼻喉学报 .(1989)108,68-75)。

[0214] IL-1β 与肿瘤坏死因子 -α (TNF-α) 二者都可在免疫应答的引发和放大中发挥关键作用。在诸如手术创伤或声创伤等创伤存在下,螺旋韧带的纤维细胞在非特异性应答中表达 IL-1β。在抗原存在下全身性浸润细胞或内淋巴囊内所含的驻留细胞表达 THF-α。在动物模型中 THF-α 作为适应性 ( 特异性 ) 免疫应答的一部分来释放。在将抗原注入小鼠内耳中时,表达 IL-1β 和 TNF-α 二者并且发生剧烈的免疫应答。然而,在不使内耳产生创伤的情况下通过脑脊髓液将抗原引入内耳中时,仅表达 TNF-α 并且免疫应答程度最低 ( 佐滕 (Satoh),耳鼻喉学研究协会杂志 (J.Assoc.Res.Otolaryngol)(2003),4,139-147)。重要的是,隔离的耳蜗创伤也会引发最低程度的免疫应答。上述结果表明,免疫应答的非特异性和特异性部分可在内耳中协调作用而获得最大应答。

[0215] 因此,如果耳蜗受到创伤并且注入抗原 ( 或者如果是自身免疫疾病,患者具有针对内耳抗原的免疫细胞 ),则可同时活化非特异性和特异性免疫应答。此可导致并行产生 IL-1β 以及 THF-α,其引发显著放大水平的炎症,从而显著损伤内耳。在动物模型中进行的后续试验证实,免疫介导损伤中的重要步骤要求,内耳在特异性适应性免疫应答前经非

特异性先天性免疫应答调节可引发足以产生损伤的炎症（桥本 (Hashimoto)，听力学与神经耳科学 (AudioL NeurootoL)(2005)，10，3.5-43)。因此，可下调或阻断特异性免疫应答（具体来说 TNF-α 的效应）的药剂可能在同时活化特异性和非特异性免疫应答时能阻止产生过度免疫应答（佐滕，喉镜 (2002).112，1627-1634)。

[0216] 因此，自身免疫性耳病的治疗可使用抗 TNF 剂。使用依那西普 (etanercept)（恩利®(ENBREL®)）（抗 TNF 药物）的试验显示其为治疗自身免疫性内耳疾病的有希望的药剂。（雷门 (Rahmen) 等人，耳科神经学 (2001)22:619-624；王 (Wang) 等人，耳科学与神经耳科学 (Otology&Neurotology)(2003)24:52-57)。另外，抗 TNF 剂英夫利昔单抗 (infliximab) (REM1CADE®)和阿达木单抗 (adalimumab)（复迈®(HUMIRA®)）也可用 于治疗自身免疫性内耳病症。试验方案包括每两周以注射剂形式注射抗 TNF 剂。

[0217] 此外，业内已使用类固醇，例如已尝试使用泼尼松 (prednisone) 或地卡特隆 (decadron) 并取得一定成功。长期使用化学治疗剂（例如赛托克森 (cytoxan)、硫唑嘌呤 (azathiaprine) 或氨甲蝶呤）以治疗自身免疫性内耳病症。（斯曼尼斯 (Sismanis) 等人，喉镜 (1994)104:932-934；斯曼尼斯等人，耳鼻喉学 (Otolaryngol)(1997)116:146-152；哈里斯等人，JAMA(2003)290:1875-1883)。也已尝试血浆去除术程序并获得一定成功。（鲁特兹 (Luetje) 等人，美国耳科学杂志 (Am,J.Otol)，(1997)18:572-576)。也可使用口服胶原（金 (Kim) 等人，耳鼻喉科学年刊 (Ann,Otol.Rhinol Larynogol.)(2001)110:646-654)、γ 球蛋白输注或其它免疫调节药物（例如 β－干扰素、α 干扰素或克帕松 (copaxone)）来治疗自身免疫性内耳病症。

[0218] 有证据表明，病毒感染是引发导致 AIED 的炎症反应的因素。各种 DNA 和 RNA 病毒感染可诱导或增强不同自身免疫性病况。急性或持续性病毒感染也可在动物模型中诱导或增强自身免疫性疾病。在病毒和宿主组份上也已观察到类似的抗原决定簇。欧德斯通 M.B.A.(Oldstone,M.B.A.)，自身免疫学杂志 (J.Autoimmun.)(1989)2(增刊)：187-194。另外，血清学测试已在至少一个经诊断患有通常与 AIED 相关的全身性自身免疫性病症（寇甘氏综合症 (Cogan’s syndrome)）的患者中鉴别出病毒感染。加西亚－贝罗卡尔 (Garcia-Berrocal) 等人，耳鼻喉学 (2008)70:16-20。

[0219] 因此，在一些实施例中，投与本文所揭示的受控释放抗微生物剂组合物和调配物以治疗 AIED。具体来说，在某些实施例中，投与本文所揭示的包含抗病毒剂的调配物以治疗 AIED。在其它实施例中，结合可用于治疗 AIED 或 AIED 症状的医药药剂（包括类固醇、细胞毒性剂、胶原、γ 球蛋白输注剂、或其它免疫调节药物）投与本文所揭示的抗微生物剂调配物以治疗相同 AIED。类固醇包括（例如）泼尼松或地卡特隆。用于治疗 AIED 的细胞毒性剂包括（例如）氨甲蝶呤、环磷酰胺、和沙利度胺。任选地使用血浆去除术程序。任选地还可使用口服胶原、γ 球蛋白输注剂、或其它免疫调节药物（例如 β－干扰素、α－干扰素或克帕松）与本文所揭示抗微生物剂调配物的组合。任选地将额外医药药剂与本文所揭示受控释放调配物一起投与，或通过其它投与模式来投与，例如经口、注射、局部、经鼻或通过任何其它适宜方式。任选地共投与或在不同时间阶段投与额外医药药剂。

[0220] 听觉神经肿瘤

[0221] 听觉神经肿瘤（包括听神经瘤、听神经鞘瘤、前庭神经鞘瘤和第八神经肿瘤）是

源自许旺细胞 (Schwann cell)、神经外皮细胞的肿瘤。听觉神经肿瘤占所有在颅骨中起源的肿瘤的 7-8%，并且经常与患者中神经纤维瘤病的诊断有关。根据肿瘤的位置，一些症状包括听力损失、耳鸣、头昏和平衡缺失。随着肿瘤变大可产生其它更严重的症状，肿瘤会压迫面神经或三叉神经，从而可影响脑与口、眼或颌之间的连接。较小肿瘤可通过显微外科手术或立体定向放射外科技术（包括分次立体定向放射疗法）来移除。恶性许旺细胞瘤 (Schwannoma) 是用化学治疗剂来治疗，包括长春新碱 (vincristine)、 阿霉素 (adriamycin)、环磷酰胺和咪唑羧酰胺。

[0222] 良性发作性位置性眩晕

[0223] 良性发作性位置性眩晕是通过自由漂浮的碳酸钙晶体（耳石）自椭圆囊运动至一个半规管（最常为后半规管）而引发的。头部运动导致耳石运动，从而引发内淋巴异常移位并产生眩晕感。眩晕事件通常持续约一分钟并且很少伴随其它听觉症状。

[0224] 耳癌

[0225] 尽管还不清楚病因，但耳癌通常与长期未经治疗的耳炎有关，说明至少在一些情况下在慢性炎症与产生癌症之间存在联系。耳部肿瘤可为良性或恶性，并且其可存在于外耳、中耳或内耳中。耳癌的症状包括耳漏、耳痛、听力损失、面瘫、耳鸣、和眩晕。治疗选择有限，并且包括手术、放射疗法、化学疗法、和其组合。同样，使用额外医药药剂来治疗与癌症相关的症状或病况，包括在面瘫情况下使用皮质类固醇以及在出现耳炎时使用抗微生物剂。

[0226] 业内已使用全身性投与习用细胞毒性剂来治疗耳癌，包括全身性投与环磷酰胺（在 CHOP 化学疗法中）并且施用放射疗法和氨甲蝶呤（梅库斯 ,P.(Merkus,P.) 等人，耳鼻喉科与相关学科杂志 (J.Otorhinolaryngol.Reiat.Spec.)(2000)62:274-7) 和通过颈外动脉灌注氨甲蝶呤（曼米卓卡 ,N.H.(Mahindrakar,N.H.)，喉科学与耳科学杂志 (J.Laryngol.Otol)(1965)79:921-5)。然而，要求全身性投与活性剂的治疗具有与上述相同的缺点。也就是说，需要相对较高的药剂剂量才能在耳中获得所需的治疗性剂量，从而使得不期望的不良副作用增加。因此，局部投与存于本文所揭示组合物和调配物中的细胞毒性剂可以较低有效剂量治疗耳癌，并且可降低副作用的发病率和 / 或严重度。全身性投与细胞毒性剂（例如氨甲蝶呤、环磷酰胺和沙利度胺）治疗耳癌的常见副作用包括贫血、中性粒细胞减少、淤血、恶心、皮炎、肝炎、肺纤维化、致畸性、周围神经病、疲劳、便秘、深静脉血栓形成、肺水肿、肺膨胀不全、吸入性肺炎、低血压、骨髓抑制、腹泻、皮肤和指甲变暗、脱发、毛发颜色和质地变化、嗜睡、出血性膀胱炎、癌、口腔溃疡、和免疫力低下。

[0227] 在某些实施例中，细胞毒性剂是氨甲蝶呤（瑞玛垂克(RHEUMATREX)®，甲氨蝶呤 (Amethopterin))、环磷酰胺（赛托克森®）、和沙利度胺(THALIDOMID®)。所有这些化合物都可用于治疗癌症，包括耳癌。另外，所有这些化合物都具有消炎特性并且都可用于本文所揭示调配物和组合物中以供治疗耳部炎症（包括 AIED)。

[0228] 尽管当前使用全身性投与氨甲蝶呤、环磷酰胺、和沙利度胺来治疗耳部病症（例如炎症性耳部病症，包括 AIED、梅尼埃病、和贝切特氏病，以及耳癌）或研究其对耳部病症的治疗，但细胞毒性剂可能会产生严重的不良副作用。此外，本文所揭示实施例中还涵盖证实具有功效但因安全性因素未获批准的细胞毒性剂，预计向目标耳部结构局部投与所述细胞毒性剂以治疗自身免疫性和 / 或炎症性病症以及耳癌可降低或消除全身性治疗所产生

的不良副作用。此外，本文所涵盖的使用细胞毒性剂的局部治疗由于（例如）延长了活性剂在内耳和/或中的滞留时间、由于内耳中存在生物血液屏 障、或由于缺少足以到达中耳的体循环途径，因而也可降低有效治疗靶定病症所需的药剂量。

[0229] 在一些实施例中，本文所揭示组合物、调配物和方法中所用的细胞毒性剂是包括氨甲蝶呤、环磷酰胺、和沙利度胺在内的细胞毒性剂的代谢物、盐、多晶型物、前药、类似物、和衍生物。特别优选者是细胞毒性剂（例如氨甲蝶呤、环磷酰胺、和沙利度胺）的代谢物、盐、多晶型物、前药、类似物、和衍生物，其至少部分保留母体化合物的细胞毒性和消炎特性。在某些实施例中，本文所揭示调配物和组合物中所用沙利度胺的类似物是来那度胺(lenalidomide)（瑞维里米(REVLIMID)®）和CC-4047（阿替米德(ACTIMID)®）。

[0230] 环磷酰胺是在全身性投与时发生体内代谢的前药。氧化代谢物4-羟基环磷酰胺与醛磷酰胺平衡存在，并且两种化合物表现为转运形式，即活性剂磷酰胺氮芥与降解副产物丙烯醛(acrolein)。因此，在一些实施例中，纳入本文所揭示调配物和组合物中的优选环磷酰胺代谢物是4-羟基环磷酰胺、醛磷酰胺、磷酰胺氮芥、和其组合。

[0231] 本文所揭示组合物、调配物和方法中所用、尤其用于治疗耳癌的其它细胞毒性剂是任何习用化学治疗药剂，包括吖啶甲酰胺、放线菌素(actinomycin)、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-N-allylamino-17-demethoxygeldanamycin)、氨基蝶呤(aminopterin)、安吖啶(amsacrine)、蒽环类抗生素、抗肿瘤药、抗瘤酮(antineoplaston)、5-氮杂胞苷、硫唑嘌呤、BL22、苯达莫司汀(bendamustine)、比利考达(biricodar)、博来霉素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、苔藓抑素(bryostatin)、白消安(busulfan)、花萼海绵诱癌素(calyculin)、喜树碱(camptothecin)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、顺铂、克拉屈滨(cladribine)、氯法拉滨(clofarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、达沙替尼(dasatinib)、柔红霉素(daunorubicin)、地西他滨(decitabine)、二氯乙酸、盘皮海绵素(discodermolide)、多西他赛(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、埃坡霉素(epothilone)、艾日布林(eribulin)、雌氮芥(estramustine)、依托泊苷(etoposide)、依沙替康(exatecan)、依昔舒林(exisulind)、铁锈醇(ferruginol)、氟尿苷(floxuridine)、氟达拉滨(fludarabine)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、磷雌酚(fosfestrol)、福莫司汀(fotemustine)、吉西他滨(gemcitabine)、羟基脲、IT-101、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺(ifosfamide)、咪喹莫特(imiquimod)、伊立替康(irinotecan)、伊罗夫文(irofulven)、伊沙匹隆(ixabepilone)、兰尼喹达(laniquidar)、拉帕替尼(lapatinib)、来那度胺、洛莫司汀(lomustine)、勒托替康(lurtotecan)、马磷酰胺(mafosfamide)、马索罗酚(masoprocol)、氮芥(mechlorethamine)、美法仑(melphalan)、巯嘌呤、丝裂霉素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、奈拉滨(nelarabine)、尼洛替尼(nilotinib)、奥利莫森(oblimersen)、奥利沙铂(oxaliplatin)、PAC-1、紫杉酚(paclitaxel)、培美曲塞(pemetrexed)、喷司他丁(pentostatin)、哌伯溴烷(pipobroman)、匹山琼(pixantrone)、普利霉素(plicamycin)、丙卡巴肼(procarbazine)、蛋白酶体抑制剂（例如硼替佐米）、雷 替曲塞(raltitrexed)、雷别卡霉素(rebeccamycin)、卢比替康(rubitecan)、SN-38、嗜盐放线菌酰胺A(salinosporamide A)、沙铂(satraplatin)、链脲霉素(streptozotocin)、

苦马豆素(swainsonine)、塔瑞喹达(tariquidar)、紫杉烷(taxane)、替加氟-尿嘧啶(tegafur-uracil)、替莫唑胺(temozolomide)、睾内酯(testolactone)、噻替派(thioTEPA)、硫鸟嘌呤、托泊替康(topotecan)、曲贝替定(trabectedin)、维甲酸(tretinoin)、四硝酸三铂(triplatin tetranitrate)、三(2-氯乙基)胺、曲沙他滨(troxacitabine)、尿嘧啶氮芥、戊柔比星(valrubicin)、长春碱(vinblastine)、长春新碱、长春瑞滨(vinorelbine)、伏立诺他(vorinostat)、和唑喹达(zosuquidar)。

[0232] 胆脂瘤

[0233] 胆脂瘤是通常存于中耳中的过增生囊肿。胆脂瘤可分类为先天性或获得性。获得性胆脂瘤是由于耳鼓膜收缩(原发性)和/或耳鼓膜撕裂(继发性)所致。

[0234] 最常见的原发性胆脂瘤是由于松弛部收缩至鼓室上隐窝中所致。随着松弛部继续收缩,鼓室上隐窝的侧壁缓慢侵蚀。此在缓慢扩张的鼓室上隐窝侧壁中产生缺损。较不常见的原发性获得性胆脂瘤类型是由于鼓膜的后四分体收缩至后中耳中所致。随着鼓膜收缩,扁平上皮包封住镫骨并收缩至鼓室窦中。继发性胆脂瘤是由于鼓膜损伤(例如中耳炎引发的穿孔;创伤;或手术引发的损伤)所致。

[0235] 与生长的胆脂瘤有关的并发症包括对破骨细胞的损伤,和在一些情况下,分隔耳顶部与脑的薄骨层的衰退。对破骨细胞的损伤是由于胆脂瘤扩张向骨持续施加压力所致。另外,在胆脂瘤上皮中存在多种细胞因子(例如TNF-α、TGF-β1、TGF-β2、I1-1、和IL-6)可导致周围骨进一步降格。

[0236] 患有胆脂瘤的患者经常表现出耳痛、听力损失、脓性粘液溢和/或头昏。通过体格检查可确认胆脂瘤的存在。可在体格检查确定的症状包括对听小骨的损伤和耳道充满粘液性脓与肉芽组织。

[0237] 当前没有针对胆脂瘤的有效医学疗法。因为胆脂瘤不具有血液供应,因此不能用全身性抗生素来治疗。局部投与抗生素通常不能治疗胆脂瘤。

[0238] 药物引发的内耳损伤

[0239] 可因投药而引发损伤的药物包括某些抗生素、利尿药(例如依他尼酸(ethacrynic acid)和呋塞米(furosemide))、阿司匹林(aspirin)、阿司匹林样物质(例如水杨酸盐)和奎宁(quinine)。肾功能不全可降低影响药物和其代谢物的清除率,从而加速内耳器官的衰退。药物可同时影响听力与平衡,但影响听力的程度可能更高。

[0240] 例如,新霉素(neomycin)、卡那霉素(kanamycin)、阿米卡星(amikacin)对听力的效应大于对平衡的效应。抗生素紫霉素(viomycin)、庆大霉素和妥布霉素(tobramycin)同时影响听力与平衡。另一经常投与的抗生素链霉素相对于听力损失更易于引发眩晕,并且可引发丹迪综合症(Dandy's syndrome),患者在暗环境中难以行走并且每一步都会引起环境移动感。阿司匹林在以极高剂量服用时也会引起暂时性听力损失和耳鸣(在不存在外部声源式感知到声音的病况)。类似地,奎宁、依他尼酸和呋塞米可引发暂 时性或永久性听力损失。

[0241] 兴奋性中毒

[0242] 兴奋性中毒是指通过谷氨酸盐和/或类似物质使神经元和/或耳毛细胞死亡或损伤。

[0243] 谷氨酸盐是中枢神经系统中最丰富的兴奋性神经递质。突触前神经元在刺激后释

放谷氨酸盐。其流过突触，与位于突触后神经元上的受体结合，并活化这些神经元。谷氨酸盐受体包括 NMDA、AMPA、和红藻氨酸盐受体。谷氨酸盐转运体负责将细胞外谷氨酸盐自突触移出。某些事件（例如缺血或中风）可损伤转运体。从而导致在突触中积累过量谷氨酸盐。突触中的过量谷氨酸盐会引发谷氨酸盐受体过度活化。

[0244] 谷氨酸盐与 AMPA 二者的结合都会活化 AMPA 受体。某些 AMPA 受体亚型的活化可开放位于神经元质膜上的离子通道。在通道开放时，$Na^+$和 $Ca^{2+}$离子流入神经元并且 $K^+$离子流出神经元。

[0245] 谷氨酸盐和 NMDA 二者的结合都可活化 NMDA 受体。NMDA 受体的活化可开放位于神经元质膜中的离子通道。然而，这些通道被 $Mg^{2+}$离子阻断。活化 AMPA 受体可将 $Mg^{2+}$离子自离子通道驱至突触中。在离子通道开放并且 $Mg^{2+}$离子离开离子通道时，$Na^+$和 $Ca^{2+}$离子流入神经元，并且 $K^+$离子流出神经元。

[0246] 在 NMDA 受体和 AMPA 受体因过量配体（例如异常量的谷氨酸盐）的结合而过度活化时发生兴奋性中毒。这些受体的过度活化会使其控制的离子通道过度开放。从而使异常大量的 $Ca^{2+}$和 $Na^+$进入神经元。所述大量 $Ca^{2+}$和 $Na^+$流入神经元会使神经元更经常地放电(fire)，从而在细胞内快速积累自由基和炎症性化合物。自由基最终损伤线粒体，耗尽细胞的能量储存。此外，过量 $Ca^{2+}$和 $Na^+$离子会活化过量的酶，包括（但不限于）磷酸酶、内切核酸酶和蛋白酶。这些酶的过度活化会损伤感觉神经元的细胞骨架、质膜、线粒体和 DNA。

[0247] 内淋巴积液

[0248] 内淋巴积液是指在内耳的内淋巴系统内流体压力升高。内淋巴和外淋巴由含有多条神经的薄膜分隔。压力波动会使薄膜和其所含的神经受到应力。如果压力足够大，会对薄膜造成破坏。这会引起流体混合，从而导致去极化阻断和瞬时性功能丧失。前庭神经放电速率的改变经常导致眩晕。另外，也可影响科尔蒂器。基底膜和内外毛细胞的变形可引起听力损失和 / 或耳鸣。

[0249] 病因包括代谢、干扰、激素失调、自身免疫性疾病、和病毒、细菌或真菌感染。症状包括听力损失、眩晕、耳鸣、和耳胀满感。也可出现眼震。治疗包括全身性投与苯二氮卓、利尿药（以降低流体压力）、皮质类固醇、和 / 或抗细菌药、抗病毒药或抗真菌药。

[0250] 遗传性病症

[0251] 在约 20％患有感觉神经性听力损失的患者中发现遗传性病症，包括膜迷路型(Scheibe)、蒙蒂－麦克型 (Mondini-Michelle)、瓦尔敦堡型 (Waardenburg’s)、迈克尔型(Michel)、亚历山大型 (Alexander’s) 耳畸形、器官间距过远、珍维－兰格－尼尔逊综合症(Jervell-Lange Nielson sydrome)、雷夫苏姆综合症 (Refsum’s sydrome) 和厄舍氏综合征 (Usher’s syndrome)。先天性耳畸形可能是由于膜性迷路、骨性迷路或二者发育中的缺陷所致。除了重度听力损失和前庭功能异常，遗传性畸形还可能与其它功能障碍有关，包括复发型脑膜炎的发作、脑脊髓液 (CSF) 漏、以及外淋巴瘘。对慢性感染的治疗是遗传性病症患者所必需的。

[0252] 中耳炎症性病症

[0253] 中耳炎 (OM) 的实例包括急性中耳炎 (AOM)、伴渗出液中耳炎 (OME) 和慢性中耳炎，所述病况既影响成人也影响儿童。OM 易感性具有多因素性和复杂性，包括环境因素、微生物因素和宿主因素。细菌感染引发大多数 OM 病例，其中超过 40％的病例归因于肺炎链球菌

(Streptococcus pneumoniae)感染。然而,病毒性病因以及其它微生物因子也可引发OM病况。

[0254] 不管致病因子是什么,在患有OM的个体的流出介质中都观察到包括白介素和TNF在内的细胞因子的产量增加。IL-1β、IL-6和TNF-α是急性期细胞因子,其在被病毒和细菌感染后促进急性炎症性反应。遗传学研究支持细胞因子与OM之间的这种联系,研究证实在患有AOM并且随后需要放置鼓膜造孔插管的儿科患者中,TNF-α SNP(单核苷多态现象)的出现与对OM的易感性提高之间存在一定关联。(帕特尔(Patel)等人,儿科学(Pediatrics)(2006)118:2273-2279)。在通过肺炎球菌接种而引发OM的动物模型中,发现TNF-α和白介素的水平在OM的早期发展阶段中升高,并且TNF-α的水平在接种后72小时中稳定升高。此外,发现较高TNF-α水平与多次放置鼓膜造孔插管的经历有关,表明TNF-α在慢性OM病例中具有一定作用。最后,显示在荷兰猪模型中直接注射TNF-α和白介素可诱发中耳炎症。这些研究证实,细胞因子可在中耳OM的发作和维持中发挥一定作用。

[0255] 由于OM可由病毒、细菌或二者来引发,因此经常难以确定确切病因并由此确定最适宜疗法。中耳中OM的治疗选择包括用抗生素治疗,例如阿莫西林(amoxicillin)、克拉维酸(clavulanate acid)、甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲基异噁唑、头孢呋辛(cefuroxime)、克拉霉素(clarithromycin)和阿奇霉素(azithromycin)以及其它头孢菌素、大环内酯、青霉素(penicillin)或磺胺类药物。也可采用手术干预,包括鼓膜切开术,在所述手术中将鼓膜造孔插管穿过鼓膜插入患者中耳中,以排出流体并使外耳与中耳之间的压力平衡。也可使用解热药和镇痛药来治疗伴随的发热或疼痛效应,包括苯佐卡因、布洛芬(ibuprofen)和醋氨酚(acetaminophen)。在实验性脂多糖(LPS)引发的OM动物模型中,已显示用TNF-α抑制剂预处理可抑制OM的发展,从而表明其在OM或OME治疗中的作用。此外,所述病况的治疗包括使用TNF-α抑制剂以及其它炎症反应调节剂,包括血小板活化因子拮抗剂、一氧化氮合成酶抑制剂和组胺拮抗剂。

[0256] 如上所述,氨甲蝶呤、环磷酰胺、和沙利度胺都是细胞毒性小分子药剂,将其全身性投与以治疗AIED。因此,所述化合物可用于本文所揭示组合物和调配物中,以 通过产生直接消炎效应、具体来说通过干扰TNF活性来治疗中耳炎症性病症(包括OM)。在其它实施例中,氨甲蝶呤、环磷酰胺和沙利度胺的保留母体细胞毒性剂治疗中耳炎症性病症(包括OM)的能力的代谢物、盐、多晶型物、前药、类似物、和衍生物可用于本文所揭示调配物中以供治疗中耳炎症性病症(包括OM)。在某些实施例中,纳入本文所揭示组合物和调配物中的环磷酰胺的优选代谢物包括4-羟基环磷酰胺、醛磷酰胺、磷酰胺氮芥、或其组合。

[0257] 此外,其它耳部病症具有炎症反应方面或与自身免疫性病况无关,包括梅尼埃病和非突发性听力损失或噪声性听力损失。这些病症也可明确视为可受益于本文所揭示的细胞毒性剂调配物,并且因此在所揭示实施例的范围内。

[0258] 外耳炎症性病症

[0259] 外耳炎(OE)也称作游泳耳病,是外耳炎症和/或感染。OE经常是由外耳中的细菌引发的,其在耳道皮肤破损后导致感染。引发OE的主要细菌病原体是绿脓杆菌(Pseudomonas aeruginosa)和金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus),但所述病况与许多种其它革兰氏(gram)阳性和阴性细菌株系的存在有关。OE有时也是由外耳中的真菌

感染引起的，包括白色念珠菌 (Candida albicans) 和曲霉菌属 (Aspergillus)。OE 症状包括耳痛、肿胀和耳漏。如果病况显著进展，则 OE 可因肿胀和排出而引发暂时性传导性听力损失。

[0260] OE 的治疗包括自耳道清除侵入的病原体并降低炎症，这通常是通过投与抗微生物剂（例如抗细菌剂和抗真菌剂）与消炎药（例如类固醇）的组合来达成的。治疗 OE 的常用抗细菌剂包括氨基葡糖苷（例如新霉素、庆大霉素 (gentamycin)、和妥布霉素）、多粘菌素 (polymyxin)（例如多粘菌素 B)、氟喹诺酮 (fluoroquinolone)（例如氧氟沙星 (ofloxacin) 和环丙沙星 (ciprofloxacin))、头孢菌素（例如头孢呋辛、头孢拉克 (ceflacor)、头孢丙烯 (cefprozil)、氯碳头孢 (loracarbef)、头孢地尼 (cefindir)、头孢克肟 (cefixime)、头孢泊肟酯 (cefpodoxime proxetil)、头孢布烯 (ceftibuten)、和头孢曲松 (ceftriaxone))、青霉素（例如阿莫西林、阿莫西林 - 克拉维酸盐、和抗青霉素酶青霉素）、和其组合。治疗 OE 的常用抗真菌剂包括克霉唑 (clotrimazole)、塞莫拉索 (thimerasol)、M- 乙酸甲苯酯、托萘酯 (tolnaftate)、伊曲康唑 (itraconazole)、和其组合。还可将乙酸单独或与其它药剂组合投与至耳中以治疗细菌和真菌感染。经常使用滴耳剂作为媒剂来投与活性剂。如果耳肿胀显著进展并且滴耳剂不能有效渗入耳道中，可将吸芯插入耳道中以促进治疗溶液的渗入。如果大范围软组织肿胀延伸至面部和颈部，还可投与口服抗生素。如果 OE 疼痛极为严重，已影响到正常活动（例如睡眠），则可给予诸如局部镇痛药或口服麻醉药等止痛药直至潜在的炎症和感染得到缓解。

[0261] 值得注意的是，一些类型的局部滴耳剂（例如含有新霉素的滴耳剂）可安全有效地用于耳道中，但可能对中耳具有刺激性且甚至具有耳毒性，从而提出了这样的顾虑 :除非已知鼓膜是完整的，否则不应使用所述局部制剂。采用本文所揭示调配物来治疗 OE 容许使用可能对中耳有损伤的活性剂，甚至在鼓膜不完整时也可使用。具体来说， 可将本文所揭示受控释放调配物局部施加至外耳中，其具有延长的滞留时间，由此消除了活性剂可能会自耳道漏入中耳的问题。此外，在使用诸如新霉素等耳毒性药剂时，可添加耳保护剂。

[0262] 用本文所揭示组合物、特别是高粘度和 / 或粘膜粘着剂调配物治疗严重 OE 也可使得不需要额外使用耳用吸芯。具体来说，本文所揭示组合物因调配技术而在耳道中具有延长滞留时间，由此使得不需要使用器件来维持其在外耳中的存在。可用针或耳用滴管将调配物施加至外耳中，并且不需要耳用吸芯的帮助即可使活性剂维持在炎症位点。

[0263] 在一些实施例中，用本文所揭示抗微生物调配物来治疗 OE 涵盖治疗肉芽性鼓膜炎，其为特殊形式的 OE，特征在于鼓膜紧张部的慢性炎症。鼓膜的外部上皮和基底纤维层被增生性肉芽组织替代。主要症状是恶臭性耳漏。多种细菌和真菌可引发所述病况，包括变形杆菌属 (Proteus) 和假单胞菌属 (Psuedomonas) 物种。因此，本文所揭示包含抗细菌剂或抗真菌剂的抗微生物剂调配物可用于治疗肉芽性鼓膜炎。

[0264] 在一些实施例中，用本文所揭示抗微生物调配物治疗 OE 涵盖治疗慢性狭窄性外耳炎。慢性狭窄性外耳炎的特征在于反复感染，通常是由细菌或真菌所致。主要症状是耳道瘙痒、耳漏、和慢性肿胀。本文所揭示包含抗细菌剂或抗真菌剂的抗微生物剂调配物可用于治疗慢性狭窄性外耳炎。

[0265] 在一些实施例中，用本文所揭示抗微生物调配物治疗 OE 涵盖治疗恶性或坏死性外耳炎，其为涉及颞骨和相邻骨的感染。恶性外耳炎通常是外耳炎的并发症。其主要发生

在免疫力低下的个体中，尤其是患有糖尿病的老人。恶性外耳炎通常是由细菌绿脓杆菌所致。治疗通常涉及（如果可能）结合抗细菌疗法和止痛药来矫正免疫抑制。因此，本文所揭示抗微生物剂调配物可用于治疗恶性或坏死性外耳炎。

[0266] 中耳炎 (OM) 的实例包括急性中耳炎 (AOM)、慢性中耳炎、伴渗出液中耳炎 (OME)、分泌性中耳炎、和慢性分泌性中耳炎，此病况既影响成人也影响儿童。OM 易感性具有多因素性和复杂性，包括环境因素、微生物因素和宿主因素。细菌感染引发大多数 OM 病例，其中超过 40％的病例归因于肺炎链球菌感染。然而，病毒以及其它微生物也可引发 OM 病况。

[0267] 由于 OM 可由病毒、细菌或二者来引发，因此经常难以确定确切病因并由此确定最适宜疗法。OM 的治疗选择包括抗生素，例如青霉素（例如阿莫西林和阿莫西林 - 克拉维酸盐）、克拉维酸、甲氧苄氨嘧啶 - 磺胺甲基异噁唑、头孢菌素（例如头孢呋辛、头孢拉克、头孢丙烯、氯碳头孢、头孢地尼、头孢克肟、头孢泊肟酯、头孢布烯、和头孢曲松）、大环内酯和氮杂内酯（例如红霉素 (erythromycin)、克拉霉素、和阿奇霉素）、磺胺类药物、和其组合。也可采用手术干预，包括鼓膜切开术，在此手术中将鼓膜造孔插管穿过鼓膜插入患者中耳中，以排出流体并使外耳与中耳之间的压力平衡。也可使用解热药和镇痛药来治疗伴随的发热或疼痛效应，包括苯佐卡因、布洛芬和醋氨酚。

[0268] 不管致病因子是什么，在患有 OM 的个体的流出介质中都观察到包括白介素和 TNF 在内的细胞因子的产量增加。IL-1β、IL-6 和 TNF-α 是急性期细胞因子，其在被病毒和细菌感染后促进急性炎症性反应。此外，发现较高 TNF-α 水平与多次放置鼓膜造孔插管的经历有关，表明 TNF-α 在慢性 OM 病例中具有一定作用。最后，显示在荷兰猪模型中直接注射 TNF-α 和白介素可诱发中耳炎症。这些研究证实，细胞因子可在中耳 OM 的发作和维持中发挥一定作用。因此，治疗 OM 包括结合消炎药使用抗微生物剂以消除病原体并治疗炎症症状。所述治疗包括结合本文所揭示抗微生物调配物来使用类固醇、TNF-α 抑制剂、血小板活化因子拮抗剂、一氧化氮合成酶抑制剂、组胺拮抗剂、和其组合。

[0269] 乳突炎是乳突感染，乳突是颞骨中的耳后部分。其通常是由未治疗的急性中耳炎引起的。乳突炎为急性或慢性。症状包括乳突区域疼痛、肿胀、和压痛，以及耳痛、红斑和耳漏。乳突炎通常在细菌自中耳蔓延至乳突气房中时发生，其中炎症引起对骨结构的损伤。最常见细菌病原体是肺炎链球菌、酿脓链球菌 (Streptococcus pyogenes)、金黄色葡萄球菌、和革兰氏阴性杆菌。因此，本文所揭示包含可有效抵抗细菌的抗细菌剂的抗微生物剂调配物可用于治疗乳突炎，包括急性乳突炎和慢性乳突炎。

[0270] 大疱性鼓膜炎是由多种细菌和病毒（包括支原体属 (Mycoplasma) 细菌）引起的鼓膜感染。感染导致鼓膜和附近耳道发炎，并且导致在耳鼓膜上形成水疱。大疱性鼓膜炎的主要症状是疼痛，其可通过投与镇痛药来减轻。本文所揭示包含抗细菌剂和抗病毒剂的抗微生物调配物可用于治疗大疱性鼓膜炎。

[0271] 欧氏咽鼓管卡他 (Eustachian tubal catarrh) 或欧氏咽鼓管炎 (Eustachian salpingitis) 是由咽鼓管炎症和肿胀引起的，其导致卡他 (catarrh) 积累。因此，本文所揭示抗微生物调配物可用于治疗欧氏咽鼓管炎。

[0272] 迷路炎（例如浆液性迷路炎）是涉及一或多个容纳前庭系统的迷路的内耳炎症。主要症状是眩晕，但所述病况的特征也在于听力损失、耳鸣和眼震。迷路炎可为急性，其持续一至六周并且伴随有严重的眩晕和呕吐；或为慢性，其症状持续数月或甚至数年。迷路炎

通常是由病毒或细菌感染引起的。因此，本文所揭示包含抗细菌剂和抗病毒剂的抗微生物调配物可用于治疗迷路炎。

[0273] 面神经炎是一种形式的神经炎，其为影响面部神经的周围神经系统炎症。所述病况的主要症状是受影响神经出现麻刺和烧灼感，以及刺痛。在严重情况下，附近肌肉麻木、丧失感觉、和瘫痪。所述病况通常是由带状疱疹或单纯疱疹病毒感染引起的，但也可与细菌感染有关（例如麻风病）。因此，本文所揭示包含抗细菌剂和抗病毒剂的抗微生物调配物可用于治疗面神经炎。

[0274] 在一些实施例中，本文所揭示抗微生物调配物也可用于治疗颞骨放射性骨坏死。

[0275] 晕动病

[0276] 晕动病也称作运动病，是视觉感知运动与前庭系统的运动感觉脱节的病况。头昏、疲劳、和恶心是晕动病的最常见症状。茶苯海明 (Dimenhydrinate)、桂利嗪 (cinnarizine)、和美克洛嗪都是晕动病的全身性治疗药物。另外，已证实苯二氮卓和抗组胺药可有效治疗晕动病。

[0277] 迷路炎

[0278] 迷路炎是耳中的迷路炎症，迷路含有内耳的前庭系统。病因包括细菌、病毒和真菌感染。其也可是由头部损伤或过敏引起的。迷路炎的症状包括难以维持平衡、头昏、眩晕、耳鸣、和听力损失。可能需要一至六周才能恢复；然而，慢性症状持续数年。

[0279] 迷路炎有若干种治疗方法。经常使用丙氯拉嗪作为止吐药。已显示血清素重摄取抑制剂可刺激内耳中的新神经生长。另外，如果病因是细菌感染则使用抗生素治疗，并且，如果所述病况是由病毒感染引起的则推荐用皮质类固醇和抗病毒药治疗。

[0280] 登陆困难症

[0281] 登陆困难症是通常在持续运动事件（例如海上旅游、乘车旅行或乘飞机旅行）后发生的病况。其特征在于持续性运动感、难以维持平衡、疲劳、和认知缺损。症状还可包括头昏、头疼、听觉过敏、和 / 或耳鸣。症状通常持续超过一个月。治疗包括苯二氮卓、利尿药、钠通道阻断剂、和三环抗抑郁药。

[0282] 微血管压迫综合症

[0283] 微血管压迫综合症 (MCS) 也称作“血管压迫”或“神经血管压迫”，是特征为眩晕和耳鸣的病症。其是由血管对脑神经 VII 的刺激引起的。在 MCS 患者中发现的其它症状包括（但不限于）严重的运动难忍、和神经痛样“快速旋转”。用卡马西平 (carbamazepine)、确乐多(TRILEPTAL)®、和巴氯芬 (baclofen) 来治疗 MCS。也可通过手术方式来治疗。

[0284] 引发耳蜗前庭病症的其它微生物感染

[0285] 已知其它微生物感染可引发耳蜗前庭病症，包括听力损失。所述感染包括风疹、巨细胞病毒、单核细胞增多症、水痘带状疱疹（水痘）、肺炎、疏螺旋体属 (Borrelia) 细菌（莱姆病 (Lyme disease)）、和某些真菌感染。因此，本文所揭示受控释放抗微生物剂调配物也可用于局部治疗这些耳中的感染。

[0286] 自由基引起的耳部病症

[0287] 自由基是高反应性原子、分子或离子，其反应性是由于存在不成对电子所致。活性氧自由基（“ROS”）是由于分子氧连续还原而形成。目标活性氧自由基（“ROS”）的实例包括（但不限于）超氧化物、过氧化氢、和羟自由基。ROS 是作为产生 ATP 的副产物天然地

产生。ROS 也可得自顺铂与氨基葡糖苷的使用。另外，声创伤引起的对静纤毛的应力可使耳毛细胞产生 ROS。

[0288] ROS 可通过损伤核 DNA 和线粒体 DNA 直接损伤细胞。对前者的损伤可导致损害听觉细胞功能的突变和 / 或细胞凋亡。对后者的损伤经常导致能量产量降低和 ROS 产量增加，二者都会导致细胞功能受损或细胞凋亡。另外，ROS 也可通过氧化构成脂质的多不饱和脂肪酸、氧化构成蛋白质的氨基酸、和氧化酶活性所需的辅因子来损伤或杀灭细胞。抗氧化剂可通过防止 ROS 形成或在 ROS 可损伤细胞前将其清除来改善 ROS 引起的损伤。

[0289] 在听力损失、尤其是年龄相关性听力损失中经常可观察到 ROS 对线粒体的损伤。ATP 的损失与内耳中的神经功能损失有关。其还可导致内耳生理变化。另外，对线粒体的损伤经常导致内耳细胞的细胞降解和细胞凋亡速率增加。由于维持内耳中流体的离子平衡需要大量能量，因此血管纹细胞是代谢活性最强的细胞。因此，血管纹细胞最常因线粒体受损而受损或死亡。

[0290] 耳硬化

[0291] 耳硬化是中耳中的骨异常生长，其可妨碍耳内结构转导振动，从而引起听力损失。耳硬化通常影响听小骨、尤其是镫骨，其位于卵圆窗中耳蜗的入口处。异常骨生长将镫骨固定在卵圆窗上，从而妨碍将声波传递至耳蜗。耳硬化可引起感觉神经性听力损失（即神经纤维或听觉毛细胞受损）或传导性听力损失。

[0292] 对耳硬化的治疗可包括通过手术来移除固定化镫骨，称作镫骨切除术。也可使用氟化物治疗，其虽然不能逆转听力损失但可减慢耳硬化的进展。

[0293] 耳毒性

[0294] 耳毒性是指由毒素引起的听力损失。听力损失是由于对耳毛细胞、耳蜗、和 / 或脑神经 VII 的创伤所致。已知多种药物具有耳毒性。耳毒性通常具有剂量依赖性。其为永久性或在撤药后可逆转。

[0295] 已知耳毒性药物包括（但不限于）氨基葡糖苷类抗生素（例如庆大霉素和阿米卡星）、大环内酯类抗生素的一些成员（例如红霉素）、糖肽类抗生素的一些成员（例如万古霉素 (vancomycin)）、水杨酸、尼古丁、一些化学治疗药剂（例如放线菌素、博来霉素、顺铂、卡铂和长春新碱）、和髓袢利尿剂家族药物的一些成员（例如呋塞米）。

[0296] 顺铂和氨基葡糖苷类抗生素诱导产生活性氧自由基（“ROS”）。ROS 可通过损伤 DNA、多肽和 / 或脂质来直接损伤细胞。抗氧化剂可通过防止 ROS 形成或在自由基可损伤细胞前清除自由基来防止 ROS 损伤。业内认为顺铂和氨基葡糖苷类抗生素也可通过结合内耳血管纹中的黑色素来损伤耳。

[0297] 将水杨酸归类为具有耳毒性是因为其抑制多肽外耳毛细胞马达蛋白 (prestin) 的功能。外耳毛细胞马达蛋白通过控制氯离子与碳酸根离子跨越外耳毛细胞质膜的交换来介导外耳毛细胞的运动性，人们发现其仅存于外耳毛细胞而不存于内耳毛细胞中。因此，本文揭示使用包含抗氧化剂的受控释放耳用组合物来预防、改善或减轻化学疗法（包括（但不限于）顺铂治疗、投与氨基葡糖苷或水杨酸、或其它耳毒性药剂）的耳毒性效应。

[0298] 体位性眩晕

[0299] 体位性眩晕也称作位置性眩晕，其特征在于某些头部位置触发的突然发作的剧烈眩晕。此病况是由于半规管因内耳物理损伤、中耳炎、耳部手术或内耳动脉阻断受损而引起

的。

[0300] 在体位性眩晕患者中出现的眩晕通常在个体侧躺在一只耳上或头部向后倾斜向上看时发作。眩晕伴随有眼震。在体位性眩晕的严重病例中，因前庭神经被切断而影响半规管。对眩晕的治疗经常与梅尼埃病相同，并且可包括美克洛嗪、劳拉西泮、丙氯拉嗪或东莨菪碱。如果呕吐严重也可静脉内投与流体和电解质。

[0301] 老年性耳聋（年龄相关性听力损失）

[0302] 老年性耳聋（或老年聋或年龄相关性听力损失(ARHL)）是衰老引起的进行性双侧听力损失。大多数听力损失发生在较高频率（即高于15或16Hz的频率），从而使得难以听清女性的声音（与男性声音相反），并且不能区分高声调声音（例如“s”和“th”）。使得难以分辨出背景噪声。此病症最常通过植入助听器和/或投与可防止ROS积累的医药药剂来治疗。

[0303] 此病证是由内耳、中耳和/或VII神经的生理变化引起的。引起老年性耳聋的内耳变化包括伴有耳毛细胞和/或静纤毛损失的上皮萎缩、神经细胞萎缩、血管纹萎缩、和基底膜变厚/变硬。可促使老年性耳聋的其它变化包括鼓膜和听小骨中缺陷的积累。

[0304] 导致老年性耳聋的变化可因DNA突变和线粒体DNA突变的积累而产生；然而，所述变化会因暴露于较大噪声、暴露于耳毒性药剂、感染、和/或流至耳中的血液减少而加剧。后者可归因于动脉粥样硬化、糖尿病、高血压、和吸烟。

[0305] 老年性耳聋或年龄相关性听力损失的出现是正常衰老的一部分，并且是因内耳中螺旋科尔蒂器的感受体细胞变性而出现。其它病因可为前庭耳蜗神经中减少大量神经纤维，以及耳蜗中基底膜的弹性降低。当前尚无对老年性耳聋或过度噪声所致永久性听力损失的已知治愈方法，但已提出几种治疗方案，包括用诸如α-硫辛酸等抗氧化剂治疗。（塞德曼(Seidman)等人，美国耳科学杂志(Am.J.Otol)(2000)21:161-167)。

[0306] 拉姆齐亨特综合症（带状疱疹感染）

[0307] 拉姆齐亨特综合症是由听觉神经的带状疱疹感染引起的。感染可引起严重的耳痛、听力损失、眩晕，以及在外耳上、在耳道中、以及在具有神经供应的面部或颈部皮肤上引起水疱。如果面部神经受肿胀压迫也可引起面部肌肉瘫痪。听力损失是暂时性或永久性的，并且眩晕症状通常持续数天至数周。

[0308] 对拉姆齐亨特综合症的治疗包括投与抗病毒剂，包括阿昔洛韦。其它抗病毒剂包括泛昔洛韦(famciclovir)和伐昔洛韦(valacyclovir)。也可采用抗病毒剂与皮质类固醇的组合疗法来改善带状疱疹感染。也可投与镇痛药或麻醉药以减轻疼痛，并投与地西泮或其它中枢神经系统药以抑制眩晕。也可使用辣椒辣素(Capsaicin)、利多卡因糊剂和神经阻断剂。也可对受压迫的面部神经进行手术以减轻面瘫。

[0309] 复发性前庭病

[0310] 复发性前庭病是个体经历多次严重眩晕事件的病况。眩晕事件可持续数分钟或数小时。与梅尼埃病不同，此病况不伴随听力损失。在一些情况下，其可发展成梅尼埃病或良性发作性位置性眩晕。其治疗与梅尼埃病类似。

[0311] 梅毒感染

[0312] 梅毒感染也可导致先天性出生前听力损失，在美国每100000个活新生儿中其影 响约11.2个个体；也会在成人中引起突发性听力损失。梅毒是由螺旋体苍白密螺旋体

(Treponema pallidum)引起的性病，其在第二期和第三期可因膜性迷路炎而引发听觉和前庭病症，并且其次可引发脑膜炎。

[0313] 获得性和先天性梅毒二者都可引发耳部病症。梅毒引起的耳蜗前庭病症的症状通常与其它耳部病症（例如 AIED 和梅尼埃病）类似，并包括耳鸣、耳聋、眩晕、不适、咽喉痛、头疼、和皮疹。梅毒感染也可导致先天性出生前听力损失，在美国每 100000 个活新生儿中其影响约 11.2 个个体；也会在成人中引起突发性听力损失。

[0314] 使用类固醇和抗生素（包括青霉素，例如苄星青霉素 G(benzathine penicillin G)（比希立特莱(BICILLTIN LA)®））治疗可有效根除螺旋体生物。然而，甚至在自体内其它部位根除后，在耳蜗和前庭内淋巴中仍可残留有密螺旋体 (Treponema)。因此，应保证长期用青霉素治疗以自内淋巴液彻底根除螺旋体生物。

[0315] 对耳梅毒（表现耳部症状的梅毒）的治疗通常包括类固醇（例如泼尼松龙）与抗细菌剂（例如苄星青霉素 G（比希立特莱®）、青霉素 G、普鲁卡因 (procaine)、多西环素 (doxycycline)、四环素 (tetracycline)、头孢曲松、阿奇霉素）的组合。所述治疗可有效根除螺旋体生物。然而，甚至在自体内其它部位根除后，在耳蜗和前庭内淋巴中仍可残留有密螺旋体。因此，需要长期用青霉素治疗以自内淋巴液彻底根除螺旋体生物。同样，在严重或晚期梅毒病例中，结合抗细菌剂投与诸如丙磺舒 (probenecid) 等排尿酸药以增强其功效。

[0316] 颞骨骨折

[0317] 颞骨含有部分耳道、中耳和内耳，其因颅骨被击打或其它损伤而发生骨折。颞骨骨折的症状是耳朵流血或斑状淤血，并且可使用计算机断层扫描 (CT) 来进行精确诊断。颞骨骨折可使耳鼓膜破裂，从而引起面瘫和感觉神经性听力损失。

[0318] 对检测出的颞骨骨折的治疗包括抗生素方案以预防脑膜炎或脑组织感染。此外，进行手术以减轻随后因肿胀或感染对面部神经造成的任何压力。

[0319] 颞下颌关节病

[0320] 一些证据表明在颞下颌关节病 (TMD) 与内耳病症之间存在一定联系。解剖学研究证实可能涉及三叉神经，其中已显示血管系统的三叉神经支配可控制耳蜗和前庭迷路功能。（瓦斯 (Vass) 等人，神经科学 (Neuroscience)(1998)84:559-567)。另外，三叉神经节的眼纤维通过基底动脉和小脑下前动脉突入至耳蜗中可在针对代谢应力（例如强噪声）的快速血管扩张反应的血管紧张中发挥重要作用。内耳疾病和症状（例如突发性听力损失、眩晕和耳鸣）可能是因三叉神经节存在异常活性使耳蜗血流减少而引起的，异常活性例如偏头痛或由 TMD 产生的慢性或深部疼痛引发的中枢兴奋性效应。

[0321] 类似地，其它研究者发现，三叉神经节也可神经支配蜗腹侧核与上橄榄复合体，从而干扰通往听觉皮质的听觉通路，其中在 TMD 病例中出现由于眼和下颌三叉周围神经支配而产生的恒定周围体信号。（肖尔 (Shore) 等人，比较神经学杂志 (J.Comp.Neurology)(2000)10:271-285)。这些身体感觉和听觉系统通过中枢神经系统的相互 作用可解释在耳、鼻或咽喉中未患疾病时出现的耳部症状。

[0322] 因此，TMD 中的强制性肌肉收缩可诱发对神经和听觉与平衡功能的调节。例如，过度紧张和肌痉挛可引发听觉和前庭调节，其继而通过肌捕获 (muscular trapping) 来刺激影响内耳功能的神经和血管。受影响神经或肌肉收缩的缓解可使得减轻听觉或前庭症状。因此，包括巴比妥酸盐或地西泮在内的药物可减轻 TMD 患者的听觉或前庭功能障碍。

[0323] 椭圆囊功能障碍

[0324] 椭圆囊是在前庭迷路中发现的两个耳石之一。其对重力和沿水平面直线加速有反应。椭圆囊功能障碍是由椭圆囊损伤引起的病症。其特征通常在于个体感知到倾斜或不平衡。

[0325] 眩晕

[0326] 眩晕描述为在身体静止时的旋转或摇动感。有两种类型的眩晕。自体性眩晕是虚假的身体运动感。物景性眩晕是感知到个体周围在运动。其经常伴随有恶心、呕吐以及难以维持平衡。

[0327] 尽管不希望受限于任何理论，但假设眩晕是由内淋巴中流体过度积累而引起的。此流体失调导致对内耳细胞的压力增加，从而产生运动感。眩晕的最常见病因是良性发作性位置性眩晕或 BPPV。头部损伤或血压突然变化也可引起眩晕。其为若干种疾病的诊断症状，包括上半规管裂隙综合症。

[0328] 前庭神经元炎

[0329] 前庭神经元炎或前庭神经病是周围前庭系统的急性持续性功能障碍。在理论上，前庭神经元炎是通过破坏一个或两个前庭器官的传入性神经元输入而引起的。此破坏的原因包括前庭神经和 / 或迷路的病毒感染、和急性局部缺血。前庭神经元炎的特征在于突发性眩晕发作，其可表现为单次眩晕发作、多次发作、或经数周逐渐减小的持续性病况。症状通常包括恶心、呕吐、和先前的上呼吸道感染，但一般不出现听觉症状。第一次眩晕发作通常较严重，会引起眼震，其特征在于眼球无意识地向受影响侧颤动。通常不出现听力损失。

[0330] 在一些情形下，前庭神经元炎是由前庭神经（连接内耳与脑的神经）炎症引起的并且可能是由病毒感染引起的。前庭神经元炎的诊断通常涉及使用眼震电流描记术（以电子方式记录眼球运动的方法）来测试眼震。也可实施磁共振成像来确定在眩晕症状中是否有其它病因的作用。

[0331] 对前庭神经元炎的治疗通常涉及缓解病况的症状（主要是眩晕），直至病况自行清除。对眩晕的治疗经常与梅尼埃病相同，并且可包括美克洛嗪、劳拉西泮、丙氯拉嗪或东莨菪碱。如果呕吐严重，也可静脉内投与流体和电解质。如果足够早地检测出病况，则也可给予诸如泼尼松龙等皮质类固醇。

[0332] 可投与本文所揭示包含抗病毒剂的组合物来治疗前庭神经元炎。另外，将所述组合物与其它常用于治疗所述病况的症状的药剂一起投与，所述药剂包括抗胆碱能药、抗组胺药、苯二氮卓或类固醇。对眩晕的治疗与梅尼埃病相同，并且可包括美克洛嗪、劳拉西泮、丙氯拉嗪或东莨菪碱。如果呕吐严重，也可静脉内投与流体和电解质。

[0333] 在诊断前庭神经元炎时最重大的发现是自发的、单向的、水平式眼震。其经常伴随恶心、呕吐和眩晕。其一般不伴随听力损失或其它听觉症状。

[0334] 对前庭神经元炎有若干种治疗方法。诸如茶苯海明、苯海拉明 (diphenhydramine)、美克洛嗪和异丙嗪 (promethazine) 等 H1 受体拮抗剂可通过抗胆碱能效应来降低前庭刺激并抑制迷路功能。也可使用诸如地西泮和劳拉西泮等苯二氮卓通过其对 $GABA_A$ 受体的效应来抑制前庭反应。也可开具诸如东莨菪碱等抗胆碱能药的处方。其通过抑制前庭小脑通路中的传导来发挥作用。最后，开具皮质类固醇（即泼尼松）的处方来改善前庭神经与相关器官的炎症。

[0335] 局部耳部投与的优点

[0336] 为克服全身性递送的毒性和伴随的副作用，本文揭示将治疗剂局部递送至中耳和/或内耳结构中的方法和组合物。例如，可通过中耳（包括圆窗膜、卵圆窗/镫骨足板、环状韧带）和通过耳囊/颞骨到达前庭和耳蜗器官。

[0337] 此外，对中耳和/或内耳的局部治疗使得也可使用原本不期望的治疗剂，包括PK特征较差、摄取率较低、全身性释放率较低和/或有毒性问题的药剂。由于耳用药剂调配物和组合物的局部靶定，以及内耳中存在的生物血液屏障，可降低用先前表述的毒性或无效耳用活性剂（例如免疫调节剂，例如抗TNF剂）治疗产生不良效应的风险。因此，本文所述实施例范围内也涵盖使用先前已因耳用药剂的不良效应或无效性而由医师排除的活性剂和/或药剂。

[0338] 通过特异性靶定中耳或内耳结构可避免因全身性治疗而引起的不良不作用。此外，通过提供受控释放耳用药剂调配物（例如免疫调节剂或耳压调节剂调配物）或组合物来治疗耳部病症，可向患有耳部病症的个体或患者提供恒定的、可变的和/或延长的耳用药剂来源，从而降低或消除治疗差异性。因此，本文所揭示一实施例提供的调配物使得至少一种治疗剂能以可变或恒定速率以治疗有效剂量释放，从而确保所述至少一种药剂的连续释放。在一些实施例中，以即刻释放调配物或组合物形式投与本文所揭示耳用活性剂。在其它实施例中，以受控释放调配物形式投与耳用活性剂，其以连续方式或脉冲方式释放，或同时采用两种方式。在其它实施例中，以即刻释放调配物和受控释放调配物两种形式投与活性剂调配物，其以连续或脉冲方式释放，或同时采用两种方式。释放任选地取决于环境或生理条件，例如外部离子环境（例如，参见欧瑞斯(Ores)®释放系统，强生医疗公司(Johnson & Johnson)）。

[0339] 本文所揭示实施例中还包括与本文所揭示耳用药剂调配物和组合物组合使用额外中耳和/或内耳药剂。在使用时，所述药剂可帮助治疗因自身免疫性病症引起的听力或平衡损失或功能障碍，包括眩晕、耳鸣，、听力损失、平衡障碍、感染、炎症反应或其组合。因此，本发明也涵盖与本文所述耳用药剂组合使用可改善或降低眩晕、耳鸣、听力损失、平衡障碍、感染、炎症反应或其组合的影响的药剂，包括类固醇、止吐药、 局部麻醉剂、皮质类固醇、化学治疗剂（包括赛托克森、硫唑嘌呤或氨甲蝶呤）；使用胶原、γ球蛋白、干扰素、克帕松、中枢神经系统药、抗生素、血小板活化因子拮抗剂、一氧化氮合成酶抑制剂和其组合的治疗。

[0340] 此外，本文中包括的耳相容性医药组合物或调配物还包括载剂、佐剂（例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂）、溶液促进剂、用于调节渗透压的盐、和/或缓冲剂。所述载剂、佐剂、和其它赋形剂可与中耳和/或内耳中的环境相容。因此，明确涵盖没有耳毒性或具有最低耳毒性的载剂、佐剂和赋形剂，以使得可有效治疗本文所涵盖的耳部病症并且在靶定区域或部位产生最小副作用。为预防耳毒性，将本文所揭示的耳用医药组合物或调配物任选地靶定至中耳和/或内耳中的独特区域，包括（但不限于）鼓室腔、前庭骨性和膜性迷路、耳蜗骨性和膜性迷路、和位于内耳中其它解剖学或生理结构。

[0341] 治疗

[0342] 本文提供适合治疗本文所述任何耳部病况、疾病或病症（例如中耳和/或内耳病症）的耳用组合物，包含将本文所述耳用调配物投与有需要的个体或患者。本文所述调配

物适合治疗本文所述任何疾病。在一些情形下，治疗是针对慢性复发性疾病的长期治疗。在一些情形下，治疗是预防性投与本文所述耳用调配物以治疗本文所述任何耳部疾病或病症。在一些情形下，预防性投与可在怀疑患有疾病的个体中或在遗传上易患耳部疾病或病症的个体中避免疾病发作。在一些情形下，治疗是预防性维持治疗。在一些情形下，预防性维持治疗可避免疾病复发。

[0343] 在一些情形下，本文所述调配物由于具有耳相容性和改良的无菌性，可安全用于长期投与。本文所述耳用组合物具有极低耳毒性并且经至少一周、两周、三周或一个月时间稳定地持续释放治疗剂。

[0344] 本文提供受控释放组合物和调配物来治疗和 / 或预防与耳（包括耳蜗、中耳和内耳）有关的疾病，包括自身免疫性内耳病症 (AIED)、梅尼埃病（内淋巴积液）、噪声性听力损失 (NIHL)、感觉神经性听力损失 (SNL)、耳鸣、耳硬化、平衡障碍、眩晕和诸如此类。

[0345] 若干耳部疾病或病症的病因是进行性听力损失症状（包括噪声性听力损失和年龄相关性听力损失）、头昏、恶心、眼震、眩晕、耳鸣、炎症、肿胀、感染和 / 或充血。这些病症可具有多种病因，例如感染、暴露于噪声、损伤、炎症、肿瘤和 / 或对药物或其它化学药剂的不良反应。听力和 / 或平衡受损的若干病因是炎症和 / 或自身免疫性病症和 / 或细胞因子介导的炎症反应。

[0346] 本文提供受控释放的免疫调节剂组合物和调配物以治疗中耳炎症或感染，包括中耳炎。可使用少数治疗性产品来治疗 AIED，包括抗 TNF 剂；然而，当前是使用通过经口、静脉内或肌内途径的全身性途径来递送这些治疗剂。

[0347] 本文提供受控释放的耳压调节组合物和调配物来治疗内耳的流体内稳态病症，包括梅尼埃病、内淋巴积液、进行性听力损失（包括噪声性听力损失和年龄相关性听力 损失）、头昏、眩晕、耳鸣和类似病况。

[0348] 在一些实施例中，本文提供的组合物是 CNS 调节组合物和调配物，其用于治疗耳鸣、进行性听力损失（包括噪声性听力损失和年龄相关性听力损失）、和平衡障碍。平衡障碍包括良性发作性位置性眩晕、头昏、内淋巴积液、晕动病、迷路炎、登陆困难症、梅尼埃病、梅尼埃氏综合症、鼓膜炎、中耳炎、拉姆齐亨特综合症、复发性前庭病、耳鸣、眩晕、微血管压迫综合症、椭圆囊功能障碍、和前庭神经元炎。可使用少数治疗性产品来治疗平衡障碍，包括 $GABA_A$受体调节剂和局部麻醉药。

[0349] 在一些实施例中，本文提供的组合物是细胞毒性剂组合物和调配物，其用于治疗耳部自身免疫性疾病，包括自身免疫性内耳疾病 (AIED)。本文还提供受控释放的细胞毒性剂组合物，其用于治疗中耳病症，包括中耳炎。本文所揭示组合物也可用于治疗癌症，尤其是耳癌。可使用少数治疗性产品来治疗 AIED，包括某些细胞毒性剂。具体来说，业内已测试细胞毒性剂氨甲蝶呤和环磷酰胺并且其可用于全身性治疗 AIED。同样，尽管当前并未投与沙利度胺来治疗 AIED，但已使用其来治疗通常与 AIED 有关的贝切特氏病。

[0350] 在一些实施例中，本文提供的组合物包含耳感觉细胞调节剂，其用于治疗或改善因内耳中的毛细胞出现破坏、发育障碍、功能失常、损害、脆弱或缺失而引起的听力损失或降低。本文另外揭示受控释放的耳感觉细胞调节剂组合物和调配物，其用于治疗耳毒性、兴奋性中毒、感觉神经性听力损失、梅尼埃病 / 综合症、内淋巴积液、迷路炎、拉姆齐亨特综合症、前庭神经元炎和微血管压迫综合症。

[0351] 在一些实施例中，本文提供的组合物是抗微生物剂组合物和调配物，其用于治疗耳部病症，包括外耳炎、中耳炎、拉姆齐亨特综合症、耳梅毒、AIED、梅尼埃病、和前庭神经元炎。

[0352] 在一些实施例中，本文提供的组合物可预防、减轻、逆转或改善神经元和 / 或耳毛细胞因自由基和 / 或线粒体功能障碍而变性。

[0353] 本文还提供受控释放的离子通道调节组合物和调配物，其用于治疗内耳中的流体内稳态病症，包括梅尼埃病、内淋巴积液、进行性听力损失（包括噪声性听力损失和年龄相关性听力损失）、头昏、眩晕、耳鸣和类似病况。当前使用通过经口、静脉内或肌内途径的全身性途径来递送离子通道调节性治疗剂。

[0354] 治疗剂

[0355] 尽管在本文所述调配物中可使用任何治疗剂，但本文所述耳用组合物的 pH 和容量渗透压应为耳可接受的。本文所述任何耳用组合物都满足本文所述的严格无菌性要求并且可与内淋巴和 / 或外淋巴相容。可结合本文所揭示调配物使用的医药药剂包括可改善或减轻耳部病症的药剂，所述耳部病症包括内耳病症和其伴随症状，包括（但不限于）听力损失、眼震、眩晕、耳鸣、炎症、肿胀、感染和充血。耳部病症可具有多种病因，例如感染、损伤、炎症、肿瘤和对药物或其它化学药剂的不良反应，所述病因可对本文所揭示的医药药剂有反应。技术熟练的医师熟知可用于改善或根除耳部病 症的药剂；因此，所述实施例的范围内明确包括和涵盖本文未揭示但可用于改善或根除耳部病症的药剂。在一些实施例中，本文所揭示耳用药剂保留母体抗微生物剂治疗耳部病症的能力的医药活性代谢物、盐、多晶型物、前药、类似物、和衍生物可用于所述调配物中。

[0356] 活性成份或耳用治疗剂包括（但不限于）消炎药、抗氧化剂、神经保护剂、谷氨酸盐调节剂、TNF-α 调节剂、白介素 1β 调节剂、视黄醛调节剂、诺池蛋白 (notch) 调节剂、γ- 分泌酶调节剂、沙利度胺、离子和 / 或流体（例如水）内稳态调节剂、加压素抑制剂、加压素介导 AQP2（水通道蛋白 2) 系统的抑制剂、内耳转录调节网络的转录调节剂（例如，包括雌激素相关受体 β 的转录调节剂）、内耳毛细胞生长因子（包括 BDNF（脑源）和 NF-3)、和其它治疗性形式。药剂明确包括耳部靶的激动剂、耳部靶的部分激动剂、耳部靶的拮抗剂、耳部靶的部分拮抗剂、耳部靶的反相激动剂、耳部靶的竞争性拮抗剂、耳部靶的中性拮抗剂、耳部靶的正构拮抗剂、耳部靶的变构拮抗剂、耳部靶的正向变构调节剂或其组合。

[0357] 此外，因为所述调配物的设计使得活性成份具有有限的或不具有全身性释放，因此也可任选地使用产生全身性毒性（例如肝毒性）或具有较差 PK 特征（例如半衰期较短）的药剂。因此，在本文一些实施例中可使用先前已显示在全身性施用期间有毒性、有害或无效的医药药剂，例如所述医药药剂在肝处理后形成毒性代谢物，在特定器官、组织或系统中具有药物毒性，需要较高剂量才能达成功效，不能通过全身性途径释放，或具有较差 PK 特征。意欲将本文所揭示调配物直接靶定至需要治疗的耳部结构中；例如，在所涵盖一实施例中，将本文所揭示耳压调节调配物直接施加至内耳的圆窗膜或蜗窗嵴中，从而使得可直接到达并治疗内耳或内耳组件。在其它实施例中，将本文所揭示耳压调节调配物直接施加至卵圆窗。在其它实施例中，通过直接微注射至内耳中（例如通过耳蜗微灌注）来直接到达。所述实施例还任选地包含药物递送器件，其中所述药物递送器件通过使用注射器及针、泵、微注射器件、原位形成性海绵状材料或其任一组合来递送耳压调节调配物。

[0358] 在其它实施例中，通过穿刺鼓室内膜并将耳用药剂调配物直接施加至受影响的中耳结构（包括鼓室腔壁或听小骨）中来将本文所述任何耳用药剂调配物的施用靶定至中耳。由此，将本文所揭示耳用活性剂调配物限制在靶定中耳结构中，并且其不会因（例如）通过咽鼓管或所穿刺鼓膜扩散或泄漏而损失。在一些实施例中，以任何适宜方式将本文所揭示耳相容性调配物递送至外耳，包括通过棉签、注射或滴耳剂。同样，在其它实施例中，通过用针及注射器、泵、微注射器件、原位形成性海绵状材料或其任一组合施用来将本文所述耳用调配物靶定至特定外耳区域。例如，在治疗外耳炎时，将本文所揭示抗微生物剂调配物直接递送至耳道中并使其保留在耳道中，由此降低活性剂因排出或泄漏造成的自目标耳结构的损失。

[0359] 在一些实施例中，先前作为（例如）抗微生物剂已排除的药剂可用于本文中，因为所述实施例的靶定性可避免产生全身性效应，包括毒性和有害副作用。仅举例来说， 奥那西普 (onercept)（先前因毒性和安全性问题排除的抗 TNF 剂）在本文所揭示的一些实施例中可用作抗 TNF 剂。本文所述实施例的范围内也涵盖以高于医药药剂的当前批准剂量的剂量投与所述医药药剂，例如具有剂量限制性毒性的药剂。

[0360] 一些医药药剂在单独使用或组合使用时具有耳毒性。例如，一些化学治疗剂，包括放线菌素、博来霉素、顺铂、卡铂和长春新碱；和抗生素，包括红霉素、庆大霉素、链霉素、双氢链霉素 (dihydrostreptomycin)、妥布霉素、奈替米星 (netilmicin)、阿米卡星、新霉素、卡那霉素、伊替欧霉素 (etiomycin)、万古霉素、甲硝唑 (metronidizole)、卷曲霉素 (capreomycin) 可具有弱毒性至剧毒，并且可不同程度地影响前庭和耳蜗结构。然而，在一些实施例中，耳毒性药物（例如顺铂）与抗氧化剂的组合具有保护性并且可减轻药物的耳毒性效应。此外，局部施用可能具有耳毒性的药物可通过使用具有维持性功效的较低量或经较短时间使用既定量来减轻原本在全身性施用时可能出现的毒性效应。因此，技术熟练的医师在选择用于目标耳部病症的疗程时了解是否应避免使用或组合耳毒性化合物，或如何改变治疗量或治疗过程以避免或减轻耳毒性效应。

[0361] 在某些情形下，医药赋形剂、稀释剂或载剂可能具有耳毒性。例如，苯扎氯铵 (benzalkonium chloride)（常用防腐剂）具有耳毒性，并且因此在引入前庭或耳蜗结构中时可能有害。在调配受控释放耳用调配物时，建议避免使用或组合适宜赋形剂、稀释剂或载剂以自调配物减少或消除可能的耳毒性组份，或建议减少所述赋形剂、稀释剂或载剂的量。在一些情形下，可使用公认动物模型来确定医药药剂、赋形剂、稀释剂、载剂、或本文所揭示调配物和组合物的耳毒性。例如，参见玛丽替尼 ,A.(Maritini,A.) 等人，纽约科学院学报 (Ann.N,Y.Acad.Sci.)(1999)884:85-98。任选地，受控释放耳用调配物包括耳保护剂，例如抗氧化剂、α－硫辛酸、钙、磷霉素 (fosfomycin) 或铁螯合剂，以抵抗可因使用特定治疗剂或赋形剂、稀释剂或载剂而产生的可能的耳毒性效应。

[0362] 可单独或与其它内耳药剂组合用于本文所揭示实施例中的其它药剂包括抗细胞凋亡剂（包括半胱天冬酶、JNK 抑制剂（仅举例来说，CEP/KT-7515、AS601245、SPC9766 和 SP600125））、抗氧化剂、NSAID、神经保护剂、谷氨酸盐调节剂、白介素 1 调节剂、白介素 -1 拮抗剂（包括肿瘤坏死因子－α 转化酶 (TACE) 和半胱天冬酶）、视黄醛调节剂、诺池蛋白调节剂、γ 分泌酶调节剂、沙利度胺、用于降低内压的拉坦前列素 (latanoprost)（舒而坦(Xalatan)® ）和其组合。

[0363] 免疫调节剂

[0364] 抗 TNF 剂

[0365] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可降低或改善因自身免疫性疾病和 / 或炎症性病症（包括 AIED 或 OM）而引起的症状或效应的药剂。因此，一些实施例包括使用可阻断 TNF-α 效应的药剂，包括抗 TNF 剂。仅举例来说，抗 TNF 剂包括基于蛋白质的治疗药物，例如依那西普(恩利®)、英夫利昔单抗（类克(REMICADE)®）、阿达木单抗（复迈®）和戈利木单抗 (golimumab)(CNTO 148)；和小分子治疗药物，例如 TACE 抑制剂、IKK 抑制剂或钙神经素抑制剂或其组合。

[0366] 英夫利昔单抗和阿达木单抗是抗 TNF 单克隆抗体，并且依那西普是设计为可特异性结合 TNF 蛋白的融合蛋白。其当前都已获批可用于治疗类风湿性关节炎。戈利木单抗当前处于类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎和强直性脊柱炎的第 3 期临床试验中，其为以可溶性和膜结合形式的 TNF-α 为靶并对其进行中和的全人类化抗 TNF-α IgG1 单克隆抗体。仅举例来说，其它针对 TNF 的拮抗剂包括 TNF 受体（聚乙二醇化可溶性 TNF 受体 1 型；安进公司 (Amgen)）；TNF 结合因子（奥那西普；瑟罗诺公司 (Serono)）；TNF 抗体（美国专利申请案第 2005/0123541 号；美国专利申请案第 2004/0185047 号）；针对 p55 TNF 受体的单结构域抗体（美国专利申请案第 2008/00088713 号）；可溶性 TNF 受体（美国专利申请案第 2007/0249538 号）；结合 TNF 的融合多肽（美国专利申请案第 2007/0128177 号）；和黄酮衍生物（美国专利申请案第 2006/0105967 号），所有上述专利的所述揭示内容都以引用方式并入本文中。奥那西普（可溶性 TNF p55 受体）在 2005 年停止使用。三个第 III 期临床试验报导，诊断出患者患有致死性败血症。随后实施风险 - 效益分析，从而停止临床试验。如上所述，本文中的实施例明确涵盖使用先前已显示具有有限的或不具有全身性释放、全身性毒性、较差 PK 特征或其组合的抗 TNF 剂。

[0367] 尽管当前已批准依那西普、英夫利昔单抗和阿达木单抗的全身性疗法可用于类风湿性关节炎，但这些抗 TNF 剂可能会产生严重的不良副作用。预计将抗 TNF 剂局部施用至目标耳部结构以治疗自身免疫性和 / 或炎症性病症可降低或消除这些在全身性治疗中出现的不良副作用。此外，因为（例如）在内耳中存在生物血液屏障或缺少足以到达中耳的体循环途径，所以本文所涵盖的使用抗 TNF 剂的局部治疗也可降低有效治疗靶定病症所需的药剂量。

[0368] 依那西普是二聚融合蛋白，其由人类 75 千道尔顿 (p75) 肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 的细胞外配体结合部分与人类 IgG1 中的 Fc 部分相连组成。依那西普的 Fc 组份含有 IgG1 的 $C_H2$ 结构域、$C_H3$ 结构域和铰链区，但不含 $C_H1$ 结构域。依那西普是由 934 个氨基酸组成的重组蛋白，其表观分子量为约 150 千道尔顿。依那西普特异性结合肿瘤坏死因子 (TNF)，并且通过抑制 TNF 与细胞表面 TNF 受体的相互作用来发挥作用。已报导依那西普在全身性投与时产生严重副作用，包括会导致死亡的严重感染和败血症。在静脉内投与依那西普后观察到的其它副作用包括结核缩小；中枢神经系统病症发作或加剧，包括精神状态变化、横贯性脊髓炎、视神经炎、多发性硬化症和导致永久性失能的发作；不良血液学事件，包括全血细胞减少、致死性再生障碍性贫血、血质不调、持续发热、淤血、出血和苍白、中性粒细胞减少和蜂窝织炎。用依那西普治疗也可导致形成自身抗体，其可发展为狼疮样综合症；并且可导致出现恶性病症。此外，超过三分之一的经依那西普全身性治疗的患者的注射位点发生

反应，包括轻度至中度红斑和 / 或瘙痒、疼痛和 / 或肿胀。还观察到注射位点流血和淤血。全身性投与依那西普引起的其它副作用包括头疼、恶心、鼻炎、头昏、咽炎、咳嗽、虚弱、腹痛、疹、周 围性水肿、呼吸病、消化不良、鼻窦炎、呕吐、口腔溃疡、脱发和肺炎。不常见的副作用包括心力衰竭、心肌梗塞、心肌缺血、高血压、低血压、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、胆囊炎、胰腺炎、胃肠出血、滑囊炎、多肌炎、脑缺血、抑郁症、呼吸困难、肺栓塞、和类风湿性关节炎患者的膜性肾小球性肾病。在幼年性类风湿性关节炎患者中还观察到水痘感染、胃肠炎、抑郁症 / 人格障碍、皮肤溃疡、食管炎 / 胃炎、甲型链球菌感染性休克、I 型糖尿病、以及软组织和手术后伤口感染。

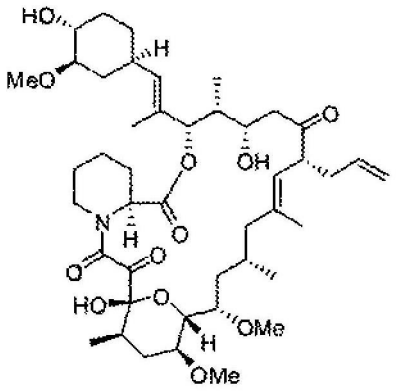
[0369] 英夫利昔单抗是嵌合人类 - 小鼠 IgG1 K 单克隆抗体，其近似分子量为 149 千道尔顿。英夫利昔单抗以 $10^{10}M^{-1}$的缔合常数特异性结合 TNFα 。英夫利昔单抗是由通过连续灌注培养的重组细胞系产生的。英夫利昔单抗用于通过抑制 TNF 与其细胞表面受体的结合来中和 TNFα 的结合活性。已报导在使用英夫利昔单抗时因全身性静脉内输注或注射引起严重副作用，包括致死性败血症和严重感染。还观察到组织胞浆菌病、利斯特菌病 (listeriosis)、肺孢子虫病和结核病例。在用英夫利昔单抗治疗后出现超敏反应，包括荨麻疹、呼吸困难和低血压。输注反应包括心肺反应 ( 主要是胸痛、低血压、高血压或呼吸困难 )、瘙痒、和组合反应。其它超敏反应症状包括发热、疹、头疼、咽喉痛、肌痛、多关节痛、手和面部水肿和 / 或吞咽困难、过敏反应、惊厥、红疹、喉水肿 / 咽水肿和严重支气管痉挛。神经病学不良事件包括视神经炎、中枢神经系统脱髓鞘病 ( 包括多发性硬化症 ) 的发作和初次发作或加剧和 / 或放射摄影证据。在治疗后也已观察到自身抗体的形成，包括表现为狼疮样综合症的症状。其它严重不良事件包括恶化的类风湿性关节炎、类风湿性结节、腹部疝、虚弱、胸痛、横膈疝、全血细胞减少、脾梗塞、脾肿大、晕厥、脑缺氧、惊厥、头昏、脑病、轻偏瘫、椎管狭窄、上运动神经元损伤、耵聍分泌过多、眼内炎、和其它不常出现的副作用。

[0370] 阿达木单抗是对人类 TNF 具有特异性的重组人类 IgG1 单克隆抗体。阿达木单抗是使用噬菌体展示技术来产生的，所述技术产生具有人源重链和轻链可变区和人类 IgG1:K 恒定区的抗体，并且阿达木单抗具有 1330 个氨基酸，分子量约为 148 千道尔顿。阿达木单抗特异性结合 TNF-α 并阻断其与 p55 和 p75 TNF 细胞表面受体的相互作用。在体外在补体存在下，阿达木单抗也可溶解表达 TNF 的细胞。阿达木单抗不结合淋巴毒素 (TNF-β) 或使其失活。已报导在静脉内投与或注射阿达木单抗时全身性投与会引起严重副作用，包括致死性败血症和严重感染，包括上呼吸道感染、支气管炎、泌尿道感染、肺炎、脓毒性关节炎、假体感染和手术后感染、丹毒蜂窝织炎、憩室炎、肾盂肾炎、结核、和由组织胞浆菌 (histoplasma)、曲霉菌属和诺卡尔菌 (nocardia) 引起的侵入性机会性感染。其它严重不良反应是神经病学事件，包括意识错乱、多发性硬化症、感觉异常、硬膜下血肿、和震颤 ；和恶性肿瘤的出现，包括淋巴瘤的出现。在治疗后还观察到自身抗体的形成，包括表现为狼疮样综合症的症状。最常见不良反应是注射位点反应，有 20％的患者出现红斑和 / 或瘙痒、出血、疼痛和 / 或肿胀。因全身性投与阿达木单抗引起的其它不良事件包括临床潮红反应、疹和肺炎。其它不良事件包括鼻窦炎、流感综合症、恶心、腹痛、高胆固醇血症、高脂血症、血尿、碱性磷酸酶 水平升高、背痛、高血压 ；以及较不常见的严重不良事件，包括疼痛、骨盆痛、胸痛、心律失常、心房颤动、心血管病症、充血性心力衰竭、冠状动脉病症、心脏停搏、高血压性脑病、心肌梗塞、心悸、心包积液、心包炎、晕厥、心动过速、血管病、和其它病症。

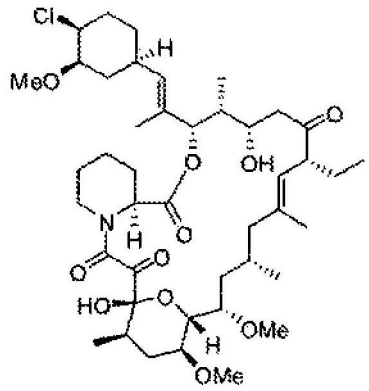
[0371] 钙神经素抑制剂

[0372] 钙神经素抑制剂是一类结构多样化的小分子免疫调节剂，其通过抑制钙神经素功能来发挥作用。钙神经素是钙活化蛋白磷酸酶，其催化细胞质 NFAT 的去磷酸化。在去磷酸化后，NFAT 移动至细胞核中并形成调节复合体，其参与诸如以下等细胞因子的转录：TNF-α、IL-2、IL-3 和 TL-4。抑制钙神经素的功能可阻断去磷酸化事件和随后的细胞因子转录。钙神经素抑制的独特方面在于需要环孢菌素 (cyclosporine)、他罗利姆 (tacrolimus) 和吡美莫司 (pimecrolimus) 与亲免蛋白形成复合体以获得欲实现的抑制特性（施赖伯 (Schreiber) 等人，当代免疫学 (Immunol.Today)(199.2),13:136-42；刘 (Liu) 等人，细胞 (Cell)(1991),66:807-15)。对于环孢菌素，亲免蛋白为环孢素 a 受体 (cyclophilin)；他罗利姆和吡美莫司与 FK506 结合蛋白 (FKBP) 结合。

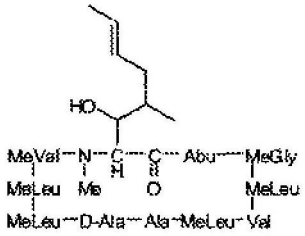
[0373]



他罗利姆



吡美莫司




$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ 分子量：1202.61

[0374] 环孢菌素 A 环孢菌素是具有 11 个残基的环肽，其作为真菌雪状白僵菌 (Beauveria nivea) 的代谢物而产生并且化学名称为环 [[(E)-(2S,3R,4R)-3- 羟基 -4- 甲基 -2-( 甲基氨基 )-6- 辛烯酰基 ]-L-2- 氨基丁酰基 -N- 甲基甘氨酰基 -N- 甲基 -L- 亮氨酰基 -L- 缬氨酰基 -N- 甲基 -L- 亮氨酰基 -L- 丙氨酰基 -D- 丙氨酰基 -N- 甲基 -L- 亮氨酰基 -N- 甲基 -L- 亮氨酰基 -N- 甲基 -L- 缬氨酰基。其用于全身性或局部投与的若干种调配物中。山地明 (Sandimmune)®以三种不同调配物提供环孢菌素：软明胶胶囊、口服溶液或注射用调配物。山地明®标明可预防肾脏、肝脏或心脏移植中的器官排斥。新体睦(Neoral)®和金格福(Gengraf)®以两种调配物提供环孢菌素：软明胶胶囊和口服溶液。其标明可预防肾脏、肝脏或心脏中的器官排斥，可治疗患有严重活动性类风湿性关节炎的患者，或可治疗严重干癣。与山地明®相比，新体睦®和金格福®可提高环孢菌素的生物利用度。丽眼达(Restasis)®以眼用乳液调配物提供环孢菌素。其标明可在泪液产量因与干燥性角结膜炎相关的眼部炎症而降低的患者中提高泪液产量。

[0375] 他罗利姆也称作 FK-506 或藤霉素 (fujimycin)，其是由筑波链霉菌

(Streptomyces tsukubaensis)产生的23元大环内酯天然产物并且化学式为[3S-[3R*[E(1S*,3S*,4S*)],4S*,5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*,19S*,26aR*]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-十六氢-5,19-二羟基-3-[2-(4-羟基-3-甲氧基环己基)-1-甲基乙烯基]-14,16-二甲氧基-4,10,12,18-四甲基-8-(2-丙烯基)-15,19-环氧基-3H-吡啶并[2,1-39c][1,4]氧杂氮杂环二十三烯-1,7,20,21(4H,23H)-四酮单水合物。其是以适合全身性或局部投与的调配物来提供。对于全身性投与,普乐可复(Prograf)®调配物提供口服胶囊或注射用无菌溶液。普乐可复®标明可预防肝脏、肾脏或心脏移植中的器官排斥。对于局部投与,普特彼(Protopic)®调配物标明可治疗中度至重度特应性皮炎。

[0376] 吡美莫司是他罗利姆的半合成类似物并且化学名称为(1R,9S,12S,13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R)-12-[(1E)-2-{(1R,3R,4S)-4-氯-3-甲氧基环己基}-1-甲基乙烯基]-17-乙基-1,14-二羟基-23,25-二甲氧基-13,19,21,27-四甲基-11,28-二氧杂-4-氮杂-三环[22.3.1.04,9]二十八-18-烯-2,3,10,16-四酮。其以适合局部施用的调配物来提供并且标明可治疗轻度至中度特应性皮炎。

[0377] 研究已显示,他罗利姆和吡美莫司与皮质类固醇不同,其不抑制朗格汉斯细胞(Langerhans cell)或真皮结缔组织,并且因此不引起皮肤萎缩(史土兹(Stuetz)等人,过敏与免疫学国际档案(Int.Arch.Allergy Immunol.)(2006),141:199-212;克耶-鲁塞尔(Queille-Roussel)等人,英国皮肤病学杂志(Br.J.Dermatol.)(2001),144:507-13)。由于钙神经素的重要性,全身性投与钙神经素抑制剂会造成显著副作用。全身性副作用与剂量、暴露水平和治疗持续时间有关。高血液浓度延长会引起高血压、肾中毒、精神异常、高脂血症、和深度免疫抑制。已显示局部施用他罗利姆或吡美莫司可提供极微量的(若存在)全身性暴露,其中他罗利姆已显示在局部施用后生物利用度低于0.5%。

[0378] 在一实施例中,耳可接受受控释放的免疫调节调配物包含钙神经素抑制剂。在另一实施例中,耳可接受受控释放的免疫调节调配物包含环孢菌素。在另一实施例中,耳可接受受控释放的免疫调节调配物包含他罗利姆。在另一实施例中,耳可接受受控释放的免疫调节调配物包含吡美莫司。在另一实施例中,耳可接受受控释放的免疫调节调配物包含钙神经素抑制剂,其可在全身性投与后诱发毒性。

[0379] 任选地与免疫调节-α药剂组合用于治疗自身免疫性和/或炎症性病症的其它医药药剂包括业内已用于治疗自身免疫性和炎症性病症的其它药剂,包括皮质类固醇、局部麻醉剂、化学治疗剂(包括赛托克森、硫唑嘌呤或氨甲蝶呤);使用胶原、γ球蛋白、干扰素、克帕松或其组合的治疗。因此,本文中实施例的范围内也涵盖将其它医药药剂与所揭示免疫调节组合物和调配物组合用于治疗自身免疫性耳部病症。此外,其它医药药剂任选地用于治疗AIED或其它自身免疫性病症的伴随症状,包括呕吐、头昏和全身不适。

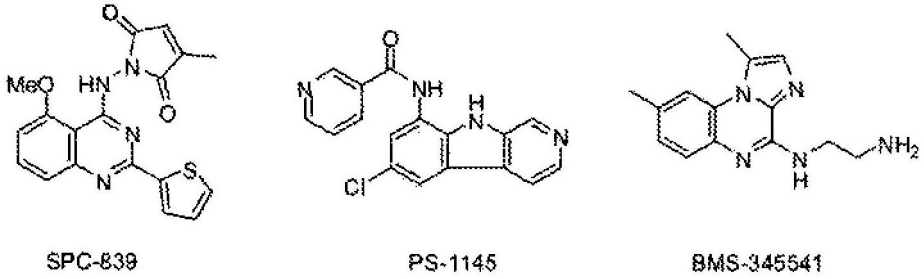
[0380] IKK抑制剂

[0381] TNF-α的转录依赖转录因子NF-KB。在未刺激细胞中,NF-κB作为与NF-KB蛋白抑制剂(也称作IKB)的蛋白复合体的一部分位于细胞质中。NF-KB的活化依赖磷酸化诱导的IKB遍在蛋白化。在多聚遍在蛋白化后,IKB通过26S蛋白酶体发生快速降解,并且游离的NF-KB移动至核中并活化促炎症基因转录。释放NF-KB的磷酸化事件是由IKB激酶

(IKK) 复合体来介导的,所述复合体是由多种 IKK 激酶组成的。业内已发现两种 IKK 酶,一般称作 IKK-α 和 IKK-β(华伦尼兹 (Woronicz) 等人,科学 (Science)(1997),278:866 ;赞蒂 (Zandi) 等人,细胞 (1997),91:243) 或 IKK-1 和 IKK-2(莫库里克 (Mercurio) 等人,科学 (1997),278:860)。两种形式的 IKK 都可以同二聚体形式和 IKK-α/IKK-β 异二聚体形式存在。IKB 激酶复合体的另一组份是称作 IKK-γ 或 NEMO 的调节蛋白 (NF-κB 必需调节剂)(罗瑟夫 (Rothwarf) 等人,自然 (Nature)(1998),395:297)。NEMO 不含催化性结构域,并且因此似乎不具有直接激酶活性,并且可发挥调节性功能。现有数据表明,IKK 在细胞中的主要形式是与 NEMO 二聚体或三聚体结合的 IKK-α/IKK-β 异二聚体(罗瑟夫等人,自然 (1998)395:297)。生化和分子生物学实验已确定,IKK-α 和 IKK-β 是 TNF-α 诱导 IKB 磷酸化和降解的最可能的调节剂,其引起 NF-KB 的活化和炎症过程中所涉及基因家族的上调(华伦尼兹等人,科学 (1997) ;卡琳 (Karin),癌基因 (Oncogene)(1999).18:6867 ;卡琳,生物化学杂志 (J.Biol,Chem.)(1999)274:27339)。

[0382] 已鉴别出多种 IKK-β 抑制剂。已对 SPC-839 进行了广泛的研究。其以 62nM 的 $IC_{50}$抑制 IKK-β 并且在大鼠关节炎模型中可以 30mg/kg 降低脚爪水肿。咔啉 (Carboline) PS-1145 以 150nM 的 $IC_{50}$抑制 IKK 复合体并降低 TNF-α 在经 LPS 攻击小鼠中的产量。BMS-345541 是异构抑制剂,其以 0.3μM 的 $IC_{50}$抑制 IKK-β。在小鼠胶原诱导关节炎模型中,其可以 30mg/kg 的剂量显著降低疾病严重度。已出版关于 IKK 抑制剂的科学综述(卡琳等人,药物发现自然评论 (Nature Reviews Drug Discovery)(2004),3,17-26),其所述揭示内容是以引用方式并入本文中。

[0383]




SPC-839 PS-1145 BMS-345541

[0384] 在一实施例中,耳可接受受控释放的免疫调节调配物包含 IKK 抑制剂。在另一实施例中,耳可接受受控释放的免疫调节调配物包含 IKK-β 抑制剂。在另一实施例中,耳可接受受控释放的免疫调节调配物包含可在全身性投与后诱发毒性的 IKK 抑制剂。 在又一实施例中,耳可接受受控释放的免疫调节调配物包含并非经口吸收的 IKK 抑制剂。在又一实施例中,耳可接受受控释放的免疫调节调配物包含选自 SPC-839、PS-1145、BMS-345541 或 SC-514 的 IKK 抑制剂。在又一实施例中,耳可接受受控释放的免疫调节调配物包含选自以下专利公开案群组中所揭示化合物的 IKK 抑制剂 :WO199901441、WO2001068648、WO2002060386、WO2002030353、WO2003029242、WO2003010163、WO2001058890、WO2002044153、WO2002024679、WO2002046171、WO2003076447、WO2001030774、WO2001000610、WO2003024936、WO2003024935、WO2002041843、WO200230423、WO2002094265、WO2002094322、WO2005113544 和 WO2006076318,其所述揭示内容都是以引用方式并入本文中。

[0385] 白介素抑制剂

[0386] 白介素是一类细胞因子。在某些情形下，其是由已遇到病原体的白细胞分泌的信号转导分子。在某些情形下，白介素的分泌可活化其它白细胞并将其募集至感染位点。在某些情形下，将其它白细胞募集至感染位点可引发炎症（由于含白细胞的淋巴增多）。在中耳渗出液中发现 I1-1α、IL-1β、IL-2、和 IL-8。在某些情形下，在胆脂瘤上皮中也发现 IL-1α 和 IL-1β。

[0387] IL-1 是一类白介素，其包括 IL-1α 和 IL-1β。IL-1 是由巨噬细胞、B 细胞、单核细胞、和树突细胞 (DC) 产生的。其结合受体 IL1R1/CD121a 以及 IL1R2/CD121b。IL-1 与其受体的结合导致细胞表面粘着因子增加。从而使得白细胞可移动至感染位点。

[0388] IL-2 是由 TH-1 细胞产生的并且与受体 CD25/IL2Ra、CD122IL2Rb 和 CD132/IL2Rg 结合。抗原与 TH-1 细胞的结合刺激 IL-2 分泌。IL-2 与受体的结合刺激记忆 T 细胞的生长和分化。

[0389] IL-8 是由巨噬细胞、淋巴细胞、上皮细胞和内皮细胞产生的。其与 CXCR1/IL8Ra 和 CXCR2/IL8Ra/CD128 结合。IL-8 的分泌引发趋向感染位点的中性粒细胞趋化性。

[0390] 在一些实施例中，向有需要的个体投与促炎症白介素抑制剂。在一些实施例中，促炎症白介素为 IL-1α、IL-1β、IL-2 或 IL-8。在一些实施例中，促炎症白介素的抑制剂为 WS-4（针对 IL-8 的抗体）；$[Ser\ IL\text{-}8]_{72}$；或 $[Ala\ IL\text{-}8]_{77}$（参见美国专利第 5,451,399 号，其与所述肽相关的揭示内容是以引用方式并入本文中）；IL-1R A；SB 265610(N-(2- 溴苯基 )-N'-(7- 氰基 -1H- 苯并三唑 -4- 基 ) 脲 )；SB 225002(N-(2- 溴苯基 )-N'-(2- 羟基 -4- 硝基苯基 ) 脲 )；SB203580(4-(4- 氟苯基 )-2-(4- 甲基亚磺酰基苯基 )-5-(4- 吡啶基 )1H- 咪唑 )；SB272844（葛兰素史克 (GlaxoSmithKline)）；SB517785（葛兰素史克）；SB656933（葛兰素史克）；Sch527123(2- 羟基 -N,N- 二甲基 -3-{2-[[(R)-1-(5- 甲基 - 呋喃 -2- 基 )- 丙基 ] 氨基 ]-3,4- 二侧氧基 - 环丁 -1- 烯基氨基 }- 苯甲酰胺 }；PD98059(2-(2- 氨基 -3- 甲氧基苯基 )-4H-1- 苯并吡喃 -4- 酮 )；热帕瑞欣 (reparixin)；N-[4- 氯 -2- 羟基 -3-（哌嗪 -1- 磺酰基）苯基 ]-N'-(2- 氯 -3- 氟苯基 ) 脲对甲苯磺酸酯（参见 WO/2007/150016，其关于此化合物的揭示内容是以引用方式并入本文中）；西维莱斯特 (sivelestat)；bG31P(CXCL8((3-74))K11R/G31P)；巴利昔单抗 (basiliximab)；环孢素 A；SDZ RAD(40-O-(2- 羟乙基 )- 雷帕霉素 (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin))；FR235222（安斯泰来制药公司 (Astellas Pharma)）；达克珠单抗 (daclizumab)；阿那白滞素 (anakinra)；AF12198(Ac-Phe-Glu-Trp-Thr-Pro-Gly-Trp-Tyr-Gln-L- 吖丁啶 -2- 羰基 -Tyr-Ala-Leu-Pro-Leu-NH2)；或其组合。

[0391] 血小板活化因子拮抗剂

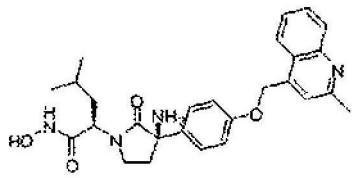
[0392] 本发明涵盖与本文所揭示免疫调节调配物组合使用血小板活化因子拮抗剂。仅举例来说，血小板活化因子拮抗剂包括海风藤酮 (kadsurenone)、风麦克素 G(phomactin G)、人参皂苷、阿帕泛 (apafant)(4-(2- 氯苯基 )-9- 甲基 -2[3(4- 吗啉基 )-3- 丙醇 -1- 基 [6H- 噻吩 [3.2-f[[1.2.4] 三唑并 ]4,3-1]]1.4] 二氮杂卓）、A-S5783、BN-52063、BN-52021、BN-50730（四面体 -4,7,8,10 甲基 -1（氯 -1 苯基 )-6（甲氧基 -4 苯基 - 氨甲酰基 )-9 吡啶并 [4',3'-4,5] 噻吩 [3,2-f] 三唑并 -1,2,4[4,3-a] 二氮杂卓 -1,4)、BN 50739、SM-12502、RP-55778、Ro 24-4736、SR27417A、CV-6209、WEB 2086、WEB 2170、14- 去氧穿心莲内酯、CL 184005、CV-3988、TCV-309、PMS-601、TCV-309 和其组合。

[0393] TNF-α 转化酶 (TACE) 抑制剂

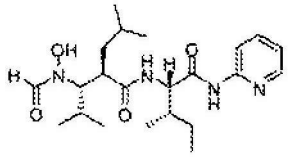
[0394] TNF-α 首先在细胞表面上表达为具有 233 个氨基酸的 26kDa 膜结合前体蛋白。基质金属蛋白酶 TNF-α 转化酶对膜结合 TNF-α 的蛋白裂解发生在 Ala-76 与 Val-77 之间并产生以可溶性三聚体形式存在的 17kDa 成熟 TNF-α。在消炎疗法中，蛋白裂解抑制可作为另一选择替代使用基于蛋白质的治疗药物。然而，一个可能的问题是，人们认为 TACE 参与对除 TNF-α 以外其它蛋白质的处理。例如，在第 II 期临床试验中，因 TACE 抑制而在肝脏中出现毒性效应的指征。( 卡尔 (Car) 等人，毒理学学会 (Society of Toxicology)，第 46 届年会，夏洛特，北卡罗来纳州，2007 年 3 月 25-29 日 )。对基于此机制的毒性的假说是，TACE 也可作用于其它膜结合蛋白，例如 TNFRI 和 TNFRII。

[0395] 尽管对于全身性投与的药物来说在经口投与后产生的毒性成问题，但将药物局部递送至作用位点可克服此问题。抑制剂 GW3333 的 TACE $IC_{50}$为 40nM 并且在 LPS 诱导的人类 PBMC 细胞中抑制 TNF-α 产生时 $IC_{50}$为 0.97μM( 康韦 (Conway) 等人，药学与实验治疗学杂志 (J.Pharmacol,Exp,Ther)(2001).298:900)。硝基精氨酸类似物 A 的 TACE $IC_{50}$为 4nM 并且在 LPS 诱导的 MonoMac-6 细胞中抑制 TNF-α 产生时 $IC_{50}$为 0.034μM( 墨索 (Musso) 等人，生物有机化学与医药化学通讯 (Bioorg.Med.Chem.Lett.)(2001),11:2147)，但其缺少经口活性。已出版关于 TNF-α 转化酶抑制剂的科学综述 ( 斯科特尼茨基 (Skotnicki) 等人，医药化学年度报告 (Annual Reports in Medicinal Chemistry)(2003),38,153-162)，其所述揭示内容是以引用方式并入本文中。

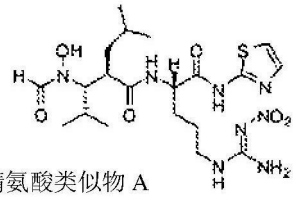
[0396]



BMS-561392



GW3333



硝基精氨酸类似物 A

[0397] 因此，在一实施例中，耳可接受受控释放的抗 TNF 调配物包含 TACE 抑制剂。在另一实施例中，耳可接受受控释放的抗 TNF 调配物包含在全身性投与后可诱发毒性的 TACE 抑制剂。在其它实施例中，耳可接受受控释放的抗 TNF 调配物包含并非经口吸收的 TACE 抑制剂。在另一实施例中，耳可接受受控释放的抗 TNF 调配物包含选自以下的 TACE 抑制剂：硝基精氨酸类似物 A、GW3333、TMI-1、BMS-561392、DPC-3333、TMI-2、BMS-566394、TMI-005、阿普拉塔 (apratastat)、GW4459、W-3646、IK-682、GI-5402、GI-245402、BB-2983、DPC-A38088、DPH-067517、R-618 或 CH-138。

[0398] 类铎受体抑制剂

[0399] 类铎受体 (TLR) 是具有至少 12 种模式识别的细胞表面和细胞内受体家族。所述家族定义为存在两个结构域：具有多个富亮氨酸重复的配体结合结构域、和短铎 (short Toll)/11-1 受体结构域；后者控制下游信号转导级联的启动。在某些情形下，受体通过结

合存于病原体上的结构保守分子（即“模式”）来活化。各受体识别并结合存于病原体上的特异性保守分子（例如 TLR2 - 脂肽 ;TLR3- 病毒 dsRNA ;TLR4-LPS ;TLR5 - 鞭毛蛋白 ;TLR9-CpG DNA)。在某些情形下，TLR 与病原体的结合启动 TLR 信号转导级联，从而最终使各种细胞因子、趋化因子、和抗原特异性与非特异性免疫应答活化。在某些情形下，TLR2 和 / 或 TLR4 的表达在暴露于不可分型流感嗜血杆菌 (Hemophilus influenzae)(NTHi) 之后出现上调。NTHi 感染是中耳炎的常见病因。

[0400] 类铎受体属于可识别源自经破坏微生物的结构保守分子的单次跨膜非催化性受体类别，业内相信其在先天性免疫系统中具有关键作用。因此，类铎受体识别为众多种病原体所共有但可与主分子相区分的分子。这些受体与白介素 -1 受体一起形成亚家族，并且一般具有类铎受体结构域。类铎受体激动剂（例如 CQ-07001）可刺激类铎受体 3 的功能，从而触发消炎和组织再生活性。因此，类铎受体调节剂可用于内耳病症（包括 AIED) 和中耳疾病（包括中耳炎）二者。在一些实施例中，类铎受体调节剂包括类铎受体拮抗剂、部分激动剂、反相激动剂、中性或竞争性拮抗剂、变构拮抗剂和 / 或正构拮抗剂。其它类铎受体调节剂包括（但不限于）聚肌苷 - 聚胞苷酸 [ 聚 (I:C)]、聚 AU、其它核酸分子（包括 dsRNA 激动剂（例如聚肌胞(AMPLIGEN)®，半球公司 (Hemispherx, Inc.)，洛克威尔市 ;和多聚核苷酸(POLYADENUR)®，易普生 (Ipsen))），并且也涵盖在本文所揭示实施例范围内。

[0401] 在一些实施例中，TLR 抑制剂是 ST2 抗体 ;sST2-Fc（功能性鼠类可溶性 ST2- 人类 IgG1 Fc 融合蛋白 ;参见生物化学与生物物理学研究通讯 (Biochemical and Biophysical Research Communications)，2006 年 12 月 29 日，第 351 卷，第 4 期，940-946，其关于 sST2-Fc 的揭示内容是以引用方式并入本文中）;CRX-526（科瑞瑟 (Corixa)）;脂质 $IV_A$;RSLA（球形红杆菌 (Rhodobacter sphaeroides) 脂质 A) ;E5531((6-O-{2- 去氧 -6-O- 甲基 -4-O- 膦酰基 -3-O-[(R)-3-Z- 十二 -5- 烯酰氧基癸基 ]-2-[3- 侧氧基 - 十四酰基氨基 ]-β -O- 膦酰基 -α -D- 吡喃葡萄糖 } 四钠盐）;E5564（α -D- 吡喃葡萄糖，3-O- 癸基 -2- 去氧 -6-O-[2- 去氧 -3-O-[(3R)-3- 甲氧基癸基 ]-6-O- 甲基 -2-[[(11Z)-1- 侧氧基 -11- 十八烯基 ] 氨基 ]-4-O- 膦酰基 -β -D- 吡喃葡萄糖基 ]-2-[(1,3- 二侧氧基十四烷基）氨基 ]-1-（二氢磷酸）四钠盐）;化合物 4a（氢化肉桂酰基 -L- 缬氨酰基吡咯烷 ;参见 PNAS，2003 年 6 月 24 日，第 100 卷第 13 其，7971-7976，其关于化合物 4a 的揭示内容是以引用方式并入本文中）;CPG 52364（柯里制药集团 (Coley Pharmaceutical Group)）;LY294002(2-(4- 吗啉基 )-8- 苯基 -4H-1- 苯并吡喃 -4- 酮）;PD98059(2-(2- 氨基 -3- 甲氧基苯基 )-4H-1- 苯并吡喃 -4- 酮）;氯喹 ;和免疫调节剂寡核苷酸（关于 IRO 的揭示内容参见美国专利申请公开案第 2008/0089883 号）。

[0402] 自身免疫剂

[0403] 本发明也涵盖与本文所揭示调配物一起使用可减少或改善由自身免疫性疾病（包括自身免疫性内耳疾病 (AIED)）所引起的症状或效应的药剂。因此，一些实施例可包括使用可阻断 TNF-α 效应的药剂（包括但不限于抗 TNF 剂）。仅举例来说，一些抗 TNF 药剂包括依那西普（恩利(ENBREL)®）、英夫利昔单抗(类克®)和阿达木单抗（复迈®）、或其组合。用以治疗自身免疫性病症的其它药剂包括化学治疗剂（包括赛托克森、硫唑嘌呤或氨甲蝶呤）;使用胶原、γ - 球蛋白、干扰素、克帕松、或其组合的治疗。

[0404] IL-1 调节剂

[0405] 白介素 -1(IL-1) 是在局部调节以及全身性炎症、免疫调节和造血作用中发挥作用的多效性细胞因子。IL-1β 是 IL-1 家族成员，其参与血管发生过程（包括肿瘤血管发生）。此外，已显示 IL-1 可刺激巨噬细胞、成纤维细胞、滑膜细胞和软骨细胞中炎性类花生酸的合成，且人们相信其可在关节炎模型中促进白血球活化和组织破坏。因此，干扰 IL-1 活性是研发用于慢性炎性疾病（例如 AIED 和中耳炎）的疾病改良疗法的一种方式。在一些实施例中，IL-1 调节剂包括 IL-1 的拮抗剂、部分激动剂、反激动剂、中性或竞争性拮抗剂、变构拮抗剂、和 / 或原构拮抗剂。在一些实施例中，IL-1 调节剂包括但不限于特异性识别 IL-1 亚单位的抗体或其受体、蛋白质、肽、核酸和小分子治疗剂。在一些实施例中，IL-1 调节剂为 IL-1 拮抗剂，其包括（例如）AF12198、IL-1 天然拮抗剂、结合 IL-1 分子的非活性受体片段、和阻断 IL-1 细胞因子蛋白表达的反义分子或因子。在一些实施例中，IL-1 拮抗剂为 IL-1 抗体，其包括（例如）阿那白滞素（基纳雷特(Kinaret)®）和 ACZ885（卡那奴单抗(Canakinumab)®）。在一些实施例中，IL-1 调节剂是调节可影响 IL-1 的释放和 / 或表达的细胞因子和 / 或生长因子的抗体，其包括（例如）雷珠单抗 (ranibizumab)、特非珠单抗 (tefibazumab)、和贝伐单抗 (bevacizumab)。在一些实施例中，IL-1 调节剂是在 IL-1 可结合至细胞表面受体之前附着至 IL-1 且中和 IL-1 的 IL-1 捕获剂且包括但不限于利纳西普 (rilonocept)（阿卡雷斯 (Arcalyst)®）。

[0406] RNAi

[0407] 在期望抑制或下调靶（例如，编码一或多种钙神经素、IKK、TACE、TLR、或细胞因子的基因）的一些实施例中，使用 RNA 干扰。在一些实施例中，抑制或下调靶的药剂为 siRNA 分子。在某些情形下，siRNA 分子通过 RNA 干扰 (RNAi) 来抑制靶转录。在一些实施例中，产生序列与靶互补的双链 RNA(dsRNA) 分子（例如，通过 PCR）。在一些实施例中，产生序列与靶互补的 20-25bp siRNA 分子。在一些实施例中，20-25bp siRNA 分子在每一链的 3’ 端具有 2-5bp 悬垂部分，且具有 5’ 磷酸末端和 3’ 羟基末端。在一些实施例中，20-25bp siRNA 分子具有钝端。关于产生 RNA 序列的技术可参见分子克隆 :实验室手册 (Molecular Cloning:Laboratory Manual)，第 2 版（萨姆布鲁克 (Sambrook) 等人，1989) 和分子克隆 :实验室手册，第 3 版（萨姆布鲁克和罗素 (Russel)，2001)（在本文中通称为“萨姆布鲁克”）；现代分子生物学规程 (Current Protocols in Molecular Biology) (F.M. 奥斯伯 (F.M.Ausubel) 等人编辑，1987，包括至 2001 年的增刊）；现代核酸化学规程 (Current-Protocols in Nucleic Acid Chemistry)，约翰威立父子出版公司 (John Wiley&Sons，Inc.)，纽约，2000)，其所述揭示内容以引用方式并入本文中。

[0408] 在一些实施例中，将 dsRNA 或 siRNA 分子纳入受控释放的耳可接受性微球体或微粒、水凝胶、脂质体、光化辐射可固化凝胶、溶剂释放性凝胶、干凝胶、涂剂、泡沫、原位形成性海棉状材料、或热可逆性凝胶。在一些实施例中，将耳可接受性微球体、水凝胶、脂质体、涂剂、泡沫、原位形成性海绵状材料、纳米囊或纳米球或热可逆性凝胶注射至内耳中。在一些实施例中，穿过圆窗膜注射耳可接受性微球体或微粒、光化辐射可固化凝胶、溶剂释放性凝胶、水凝胶、脂质体、或热可逆性凝胶。在一些实施例中，将耳可接受性微球体、水凝胶、脂质体、涂剂、泡沫、原位形成性海绵状材料、光化辐射可固化凝胶、溶剂释放性凝胶、纳米囊

或纳米球或热可逆性凝胶注射至耳蜗、科尔蒂器、前庭迷路、或其组合中。

[0409] 在某些情形下，在投与 dsRNA 或 siRNA 分子之后，使用 dsRNA 或 siRNA 分子来转化位于投与位点处的细胞（例如，耳蜗、科尔蒂器、和 / 或前庭迷路的细胞）。在某些情形下，在转化后，dsRNA 分子裂解成多个约 20-25bp 的片段，从而产生 siRNA 分子。在某些情形下，所述片段在每一链的 3’端具有约 2bp 的悬垂部分。

[0410] 在某些情形下，通过 RNA 诱导沉默复合体 (RISC) 将 siRNA 分子分成两条链（引导链和反引导链）。在某些情形下，将引导链纳入 RISC 的催化组份（即阿格努特蛋白 (argonaute)）中。在某些情形下，引导链与互补的靶 mRNA 序列结合。在某些情形 下，RISC 可裂解靶 mRNA。在某些情形下，将靶基因的表达下调。

[0411] 在一些实施例中，使与靶互补的序列与载体连接。在一些实施例中，将所述序列置于两个启动子之间。在一些实施例中，启动子以相反方向进行定向。在一些实施例中，使载体与细胞接触。在某些情形下，细胞经载体转化。在某些情形下，在转化后，产生序列的有义链和反义链。在某些情形下，有义链和反义链发生杂交而形成可裂解成 siRNA 分子的 dsRNA 分子。在某些情形下，所述链发生杂交而形成 siRNA 分子。在一些实施例中，载体为质粒（例如，pSUPER ;pSUPER.neo ;pSUPER.neo+gfp）。

[0412] 在一些实施例中，将载体纳入受控释放的耳可接受性微球体或微粒、水凝胶、脂质体、或热可逆性凝胶中。在一些实施例中，将耳可接受性微球体、水凝胶、脂质体、涂剂、泡沫、原位形成性海绵状材料、纳米囊或纳米球或热可逆性凝胶注射至内耳中。在一些实施例中，耳可接受性微球体或微粒、水凝胶、脂质体、或热可逆性凝胶。在一些实施例中，将耳可接受性微球体、水凝胶、脂质体、涂剂、泡沫、原位形成性海绵状材料、纳米囊或纳米球或热可逆性凝胶注射至耳蜗、科尔蒂器、前庭迷路、或其组合中。

[0413] 耳压调节剂

[0414] 水通道蛋白

[0415] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可治疗耳病、和 / 或调节耳细胞和结构的药剂。在某些情形下，水通道蛋白与流体内稳态有关。在某些情形下，在使用加压素治疗的大鼠中，AQP2 mRNA 增至高于在对照动物中所观察的水平。在某些情形下，水通道蛋白 -1 在耳蜗和内淋巴囊中表达。在某些情形下，水通道蛋白 -1 在螺旋韧带、科尔蒂器、鼓阶、和内淋巴囊中表达。水通道蛋白 -3 在血管纹、螺旋韧带、科尔蒂器、螺旋神经节和内淋巴囊中表达。在某些情形下，在患有内淋巴积液的个体中水通道蛋白 2(AQP2)mRNA 增至高于正常水平。

[0416] 因此，一些实施例包括使用可调节水通道蛋白的药剂。在一些实施例中，水通道蛋白为水通道蛋白 1、水通道蛋白 2 和 / 或水通道蛋白 3。在一些实施例中，可调节水通道蛋白（例如，水通道蛋白 1、水通道蛋白 2 或水通道蛋白 3）的药剂为水通道蛋白的拮抗剂、部分激动剂、反激动剂、中性或竞争性拮抗剂、变构拮抗剂、和 / 或原构拮抗剂。在一些实施例中，水通道蛋白的拮抗剂、部分激动剂、反激动剂、中性或竞争性拮抗剂、变构拮抗剂、和 / 或原构拮抗剂包括但不限于物质 P ;RU-486 ;四乙铵 (TEA) ;抗水通道蛋白抗体 ;加压素和 / 或加压素受体的拮抗剂、部分激动剂、反激动剂、中性或竞争性拮抗剂、变构拮抗剂、和 / 或原构拮抗剂 ;或其组合。

[0417] 雌激素相关性受体 β 调节剂

[0418] 雌激素相关性受体 β(ERR-β ;也称作 Nr3b2) 为孤儿核受体,其在以下产生内淋巴的内耳细胞中特异性表达且控制所述细胞的发育 :耳蜗中的血管纹边缘细胞和壶腹及椭圆囊中的前庭暗细胞。( 陈等人,细胞发育 (2007)13:325-337)。业内已将 Nr3b2 的表达分别定位于耳蜗和前庭器官的内淋巴分泌型血管纹边缘细胞和前庭暗细胞中。 基因剔除小鼠中的研究已显示,这些动物中的血管纹边缘细胞不能表达多离子通道和转运基因,从而表明了 Nr3b2 在产生内淋巴的上皮细胞的发育和 / 或功能中的作用。另外,Nr3b2 基因的条件化基因剔除可导致耳聋及内淋巴流体体积减小。

[0419] 其它研究显示,雌激素相关性受体 β /NR3B2(ERR/Nr3b2) 在调节前庭 / 耳蜗器官的内淋巴产生中具有一定作用,并且由此可调节其中的压力。使用 ERR/Nr3b2 拮抗剂进行治疗可有助于减小内淋巴体积,且由此改变内耳结构中的压力。因此,预计可拮抗 ERR/Nr3b2 表达、蛋白质产生或蛋白质功能的药剂可用于本文所揭示的调配物中。

[0420] 缝隙接合蛋白

[0421] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可治疗耳病、和 / 或调节耳细胞和结构的药剂。缝隙接合为胞内连接。在某些情形下,缝隙接合连接两个细胞的细胞质。在某些情形下,缝隙接合可促进细胞间小分子 ( 例如, $IP_3$) 和离子的传递。在某些情形下,缝隙接合由接合素形成 ( 例如,六个接合素形成一个接合子且两个接合子形成一个缝隙接合 )。存在多种接合素 ( 例如,Cx23、Cx25、Cx26、Cx29、Cx30、Cx30.2、Cx.30.3、Cx31、Cx31.1、Cx31.9、Cx32、Cx33、Cx36、Cx37、Cx39、Cx40、Cx40.1、Cx43、Cx45、Cx46、Cx47、Cx50、Cx59、和 Cx62)。在某些情形下,Cx26 和 Cx43 在螺旋缘、螺旋韧带、血管纹、科尔蒂器细胞中表达。在某些情形下,非综合症耳聋与编码接合素 ( 例如,Cx26) 的基因 ( 例如,GJB2) 的突变有关。在某些情形下,感觉神经性听力损失与编码接合素 ( 例如,Cx26) 的基因的突变有关。在某些情形下, Cx26 和 Cx43 的表达在胆脂瘤中上调。在某些情形下, Cx26 的表达在发生声创伤后上调。在某些情形下,缝隙接合有利于 $K^+$离子在内淋巴中运动。

[0422] 因此,本文所揭示的一些实施例包括使用可调节缝隙接合蛋白的药剂。在一些实施例中,缝隙接合蛋白为接合素。在一些实施例中,可调节接合素的药剂为接合素的激动剂、部分激动剂、和 / 或接合素的正向变构调节剂。在一些实施例中,接合素的激动剂、部分激动剂、和 / 或正向变构调节剂包括但不限于虾青素、抗心律失常肽、腺苷、促肾上腺皮质素释放性激素、或其组合。

[0423] 加压素和加压素受体

[0424] 加压素 (VP) 是在循环和水内稳态中发挥重要作用的激素。此激素由主要位于两个特定下丘脑细胞核 ( 视神经上核细胞核和室旁核细胞核 ) 中的神经分泌细胞合成。这些神经元的轴突终止于后叶垂体 ( 神经垂体 ) 的神经叶中,并在此释放加压素。三种加压素受体亚型 (VP1a、VP1b 和 VP2) 均属于 G- 蛋白偶合受体家族且具有不同的组织分布。VP1a 受体主要位于血管平滑肌、肝细胞和血小板中。VP1b 受体位于垂体前叶中。VP2 受体位于肾的集合管中且可调节水通道蛋白 -2 通道在顶端细胞表面上的呈现。VP2 亚型的调节效应使得易于观察尿液体积和电解质水平的变化,从而可确定抗利尿剂的药理学效应。

[0425] 加压素通过控制尿液的体积和组成来调节全身性渗透压。加压素响应血浆张力增加 ( 极敏感刺激 ) 或血浆体积降低 ( 较不敏感刺激 ) 而分泌。加压素主要通过结合肾 集合管中的 VP 受体来调节尿液体积。VP 受体还存在于啮齿类动物的内耳中,且

还表达水通道蛋白 -2(AQP2)(VP 调介的水通道蛋白 )( 北野 (Kitano) 等人,神经学报道 (Neuroreport)(1997),8:2289-92)。已证实,可使用 VP-AQP2 系统来调节内耳流体的水内稳态 ( 武田等人,听力学研究 (2000),140:1-6 ;武田等人,听力学研究 (2003),182:9-18)。最新研究通过免疫组织化学来观察人类内淋巴囊中 VP2 和 AQP2 的表达,且发现 VP2 和 AQP2 位于内淋巴囊的上皮层中而非周围结缔组织中 ( 田口 (Taguchi) 等人,喉镜 (2007),117:695-698)。关于向荷兰猪全身性投与加压素的研究显示造成内淋巴积液 ( 武田等人,听力学研究 (2000),140:1-6)。此外,水通道蛋白 -4 基因剔除小鼠尽管在其它方面保持健康,但已变聋 ( 贝茨 (Beitz) 等人,细胞与分子神经生物学 (Cellular and Molecular Neurobiology)(2003)23(3):315-29)。此表明,水和溶质以与肾中相似的方式进行转运可在内淋巴囊的流体内稳态中发挥作用。已鉴别出突变体人类 VP2 受体蛋白 (D136A) 且其特征为具有组成型活性 ( 莫林 (Morin) 等人,欧洲生物学化学会联盟通讯 (FEBS Letters)(1998)441(3):470-5)。此 VP2 受体的激素独立性活化可在诸如梅尼埃病等病状的病因学中发挥作用。

[0426] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可治疗耳病、和 / 或调节耳的细胞 ( 例如,耳感觉细胞 ) 和结构的药剂。在某些情形下,VP 与流体内稳态有关。在某些情形下,VP 与内淋巴和 / 或外淋巴内稳态有关。在某些情形下,增加内淋巴体积会增加前庭和耳蜗结构中的压力。在某些情形下,在内淋巴积液和 / 或梅尼埃病中 VP 的血浆水平增至高于正常水平。

[0427] 加压素受体调节剂

[0428] 加压素受体调节剂可根据其相对于加压素肽激素的功效来进行区分。加压素受体完全激动剂为天然肽的模拟物。加压素受体拮抗剂可阻断天然肽的效应。部分激动剂可作为天然肽的模拟物来作用并诱导部分反应,或在高含量天然肽存在下,部分激动剂与天然肽竞争性占据受体并且使受体功效相对于天然肽单独存在时有所减小。对于具有组成型活性的加压素受体,反激动剂用于逆转受体活性。

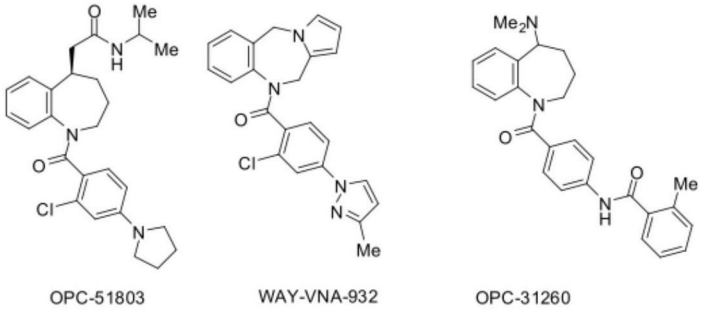
[0429] 因此,一些实施例包括使用可调节加压素和 / 或加压素受体的药剂。在一些实施例中,可调节加压素和 / 或加压素受体的药剂为加压素和 / 或加压素受体的拮抗剂、部分激动剂、反激动剂、中性或竞争性拮抗剂、变构拮抗剂、和 / 或原构拮抗剂。在一些实施例中,加压素和 / 或加压素受体的拮抗剂、部分激动剂、反激动剂、中性或竞争性拮抗剂、变构拮抗剂、和 / 或原构拮抗剂包括但不限于抗加压素抗体 ;抗加压素受体抗体 ;锂 ;OPC-31260( 氢氯酸 (±)-5- 二甲基氨基 1-(4-[2- 甲基苯甲酰基氨基 ] 苯甲酰基 )-2,3,4,5- 四氢 -1H- 苯丙氮卓 );WAY-140288(N-[4-[3-( 二甲基氨基甲基 )-10,11- 二氢 -5H- 吡咯并 [2,1-c][1,4] 苯二氮卓 -10- 基羰基 ]-2- 甲氧基苯基 ] 联苯 -2- 甲酰胺 );CL-385004(5- 氟 -2- 甲基 -N-[5-(5H- 吡咯并 [2,1-c][1,4] 苯二氮卓 -10(11H)- 基羰基 )-2- 吡啶基 ] 苯甲酰胺 );瑞考伐普坦 (relcovaptan)、利希普坦 (lixivaptan)(VPA-985) ;托伐普坦 ;考尼伐坦 ;SR121463A(1-(4-(N- 叔丁基氨甲酰基 )-2- 甲氧基苯磺酰基 )-5- 乙氧基 -3- 螺 -(4-(2- 吗啉基乙 氧基 ) 环己烷 ) 吲哚 -2- 酮富马酸酯 );SR-49059((2S)-1-[[(2R,3S)-5- 氯 -3-(2- 氯苯基 )-1-[(3,4- 二甲氧基苯基 ) 磺酰基 ]-2,3- 二氢 -3- 羟基 -1H- 吲哚 -2- 基 ] 羰基 ]-2- 吡咯烷甲酰胺 )、利希普坦 (VPA 985) ;AC-94544(ACADIA 医药公司 ) ;AC-88324(ACADIA 医药公司 ) ;AC-110484(ACADIA 医药公

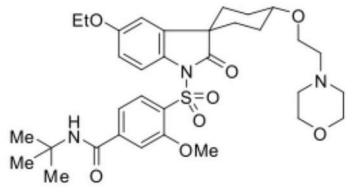
司）;或其组合。

[0430] 最新研究表明,加压素可通过调节内淋巴产生来调节内耳压力,由此调介前庭和耳蜗结构中存在的压力。(武田等人,听力学研究(2006)218:89-97)。使用包括OPC-31260在内的加压素拮抗剂进行治疗可显著减少梅尼埃病症状。因此,预计加压素拮抗剂可用于本文所揭示的调配物中。加压素拮抗剂的实例包括但不限于OPC-31260、WAY-140288、CL-385004、托伐普坦、考尼伐坦、SR 121463A、VPA 985、待捷盼(valium)(地西泮)、苯二氮卓和其组合。关于加压素拮抗剂的测试可包括在荷兰猪动物模型中测试和计算治疗后的积液减少。例如,参见池(Chi)等人,“使用荷兰猪的实验动物模型中内淋巴积液的量化”(“The quantification of endolymphatic hydrops in an experimental animal model with guinea pigs”),耳鼻喉科杂志(J.Oto-Rhino-Larynol.)(2004)66:56-61。

[0431] VP2受体激动剂为业内已知,包括OPC-51803和相关类似物(近藤(Kondo)等人,医药化学杂志(J.Med.Chem.)(2000)43:4388;中村(Nakamura)等人,英国药理学杂志(Br.J.Pharmacol),(2000)129(8):1700;中村等人,药理学和实验治疗学杂志(2000)295(3):1005)和WAY-VNA-932(卡贾诺(Caggiano),肠用药物(Drugs Gut)(2002)27(3):248)。VP2受体拮抗剂包括利希普坦、托伐普坦、考尼伐坦、SR-121463和OPC-31260(马丁(Martin)等人,美国肾脏学会杂志(J.Am.Soc.Nephrol.)(1999)10(10):2165;格罗斯(Gross)等人,实验生理学(Exp.Physiol),(2000)85;规格号253S;王(Wong)等人,胃肠病学(Gastroent),2000年4月,第118卷,4,增刊2,第1部分);诺曼(Norman)等人,未来药物(Drugs Fut.)(2000),25(11):1121;井上(Inoue)等人,临床药学与治疗学(Clin.Pharm.Therap.)(1998)63(5):561)。在测试组成型活化的D136A突变体VP2受体时,SR-1211463和OPC-31260表现为反激动剂(莫林等人,欧洲生物学化学会联盟通讯(1998)441(3):470-75)。

[0432]







[0433] NMDA 受体调节剂

[0434] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可调节神经元和 / 或耳毛细胞变性的药剂及用于治疗或改善诸如耳鸣等听力病症的药剂。因此，一些实施例包括使用可调节 NMDA 受体的药剂。

[0435] 在某些情形下，NMDA 谷氨酸受体因结合过量谷氨酸盐而过度活化会导致其所控制的离子通道过度开放。在某些情形下，此会导致进入神经元的 $Ca^{2+}$ 和 $Na^{+}$ 的含量异常地高。在某些情形下，$Ca^{2+}$ 和 $Na^{+}$ 流入神经元可活化多种酶，包括但不限于磷脂酶、内切核酸酶、和蛋白酶。在某些情形下，这些酶的过度活化可导致耳鸣、和 / 或对神经元的细胞骨架、质膜、线粒体、和 DNA 造成损害。在某些情形下，NMDA 受体调节剂奈拉美生 (neramexane) 可治疗、和 / 或改善耳鸣症状。

[0436] 在一些实施例中，可调节 NMDA 受体的药剂为 NMDA 受体拮抗剂。在一些实施例中，可调节 NMDA 受体的药剂为 NMDA 受体的拮抗剂、部分激动剂、反激动剂、中性或竞争性拮抗剂、变构拮抗剂、和 / 或原构拮抗剂。在一些实施例中，可拮抗 NMDA 受体的药剂包括但不限于 1- 氨基金刚烷、右美沙芬 (dextromethorphan)、右啡烷 (dextrorphan)、伊波加因 (ibogaine)、开他敏 (ketamine)、氧化亚氮、苯环利定 (phencyclidine)、利芦噻唑 (riluzole)、替来他明 (tiletamine)、美金刚 (memantine)、奈拉美生、联苯西平 (dizocilpine)、阿替加奈 (aptiganel)、瑞马西胺 (remacimide)、7- 氯犬尿 喹啉酸盐、DCKA(5,7- 二氯犬尿喹啉酸 )、犬尿喹啉酸、1- 氨基环丙烷甲酸 (ACPC)、AP7(2- 氨基 -7- 膦酰基庚酸 )、APV(R-2- 氨基 -5- 膦酰基戊酸盐 )、CPPene(3-[(R)-2- 羧基哌

嗪 -4- 基 ]- 丙 -2- 烯基 -1- 膦酸 ) ;(+)-(1S,2S)-1-(4- 羟基 - 苯基 )-2-(4- 羟基 -4- 苯基哌啶基 )-1- 丙醇 ;(1S,2S)-1-(4- 羟基 -3- 甲氧基苯基 )-2-(4- 羟基 -4- 苯基哌啶基 )-1- 丙醇 ;(3R,4S)-3-{4-(4- 氟苯基 )-4- 羟基哌啶 -1- 基 -)- 苯并二氢吡喃 -4,7- 二醇 ;(1R*,2R*)-1-(4- 羟基 -3- 甲基苯基 )-2-(4-(4- 氟 - 苯基 )-4- 羟基哌啶 -1- 基 )- 丙 -1- 醇 - 甲磺酸酯 ;和 / 或其组合。

[0437] ENaC 受体调节剂

[0438] 上皮钠通道 (ENaC,钠通道非神经元 1(SCNN1) 或阿米洛利 (amiloride) 敏感性钠通道 (ASSC)) 是与膜结合的离子通道,其可透过 $Li^+$离子、质子和 $Na^+$离子。ENaC 位于极化上皮细胞的顶膜中且与经上皮 $Na^+$离子转运有关。$Na^+$/K-ATP 酶也参与 $Na^+$转运和离子内稳态。

[0439] ENaC 通过吸收 Na+ 离子在血液、上皮和上皮外流体的 Na+ 和 K+ 离子内稳态中发挥作用。ENaC 的活性调节剂可调节耳压且包括 ( 例如 ) 盐皮质激素醛固酮、氨苯蝶啶 (triamterene)、和阿米洛利。

[0440] 渗透性利尿剂

[0441] 本发明涵盖与本文所揭示组合物一起使用可调节耳压的药剂。因此,一些实施例包含渗透性利尿剂。渗透性利尿剂是可在两个空间之间产生渗透压梯度的物质。在某些情形下,渗透性利尿剂在内淋巴空间与外淋巴空间之间产生渗透压梯度。在某些情形下,内淋巴空间与外淋巴空间之间的渗透压梯度可向内淋巴空间施加脱水效应。在某些情形下,使内淋巴空间脱水可降低耳压。

[0442] 因此,在本文所揭示组合物和调配物的一些实施例中,耳压调节剂为渗透性利尿剂。在一些实施例中,渗透性利尿剂为赤藓醇、甘露醇、葡萄糖、异山梨醇、甘油、尿素、或其组合。

[0443] 在一些情形下,本发明涵盖与本文所揭示耳压调节性调配物组合使用利尿剂。利尿剂是可增加排尿速率的药物。所述利尿剂包括氨苯蝶啶、阿米洛利、苄氟噻嗪 (bendroflumethiazide)、氢氯噻嗪 (hydrochlorothiazide)、呋塞米、托拉塞米 (torsemide)、布美他尼 (bumetanide)、乙酰唑胺 (acetazolamide)、多佐胺 (dorzolamide) 和其组合。

[0444] 孕酮受体

[0445] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可治疗耳病 ( 例如,炎症 )、和 / 或调节耳细胞和结构的耳用治疗剂。孕酮是类固醇激素。在某些情形下,孕酮是孕酮受体的配体。在某些情形下,孕酮位于脑中。在某些情形下,孕酮会影响突触功能。在某些情形下,孕酮与听力的部分或完全损失有关。在某些情形下,服用孕酮和雌激素的女性出现的听力损失比仅服用雌激素的女性严重 ( 例如,约 10% 至约 30%)。

[0446] 因此,一些实施例包括使用可调节孕酮和 / 或孕酮受体的药剂。在一些实施例中,可调节孕酮和 / 或孕酮受体的药剂为孕酮和 / 或孕酮受体的拮抗剂、部分激动剂、反激动剂、中性或竞争性拮抗剂、变构拮抗剂、和 / 或原构拮抗剂。在其它实施例中,可调节 孕酮和 / 或孕酮受体的药剂包括但不限于 RU-486((11b,17b)-11-[4-( 二甲基氨基 ) 苯基 ]-17- 羟基 -17-(1- 丙炔基 )- 雌 -4,9- 二烯 -3- 酮 );CDB-2914(17α- 乙酰氧基 -11β-[4-N,N- 二甲基氨基苯基 ]-19- 去甲孕甾 -4,9- 二烯 -3,20- 二酮 );

CDB-4124(17α-乙酰氧基-21-甲氧基-11β-[4-N,N-二甲基氨基苯基]-19-去甲孕甾-4,9-二烯-3,20-二酮);CDB-4453(17α-乙酰氧基-21-甲氧基-11β-[4-N-甲基氨基苯基]-19-去甲孕甾-4,9-二烯-3,20-二酮);RTI 3021-022(三角研究园(Research Triangle Institute));ZK 230211(11-(4-乙酰基苯基)-17-羟基-17-(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮);ORG 31710(11-(4-二甲基氨基苯基)-6-甲基-4',5'-二氢(雌-4,9-二烯-17,2'-(3H)-呋喃)-3-酮);ORG 33628(米安色林(Organon));奥那司酮(onapristone)(ZK 98299);阿索瑞尼(asoprisnil);乌利司他(ulipristal);抗孕酮抗体;抗孕酮受体抗体;或其组合。

[0447] 前列腺素

[0448] 前列腺素是衍生自脂肪酸的化合物群组成员且不同亚型可参与不同功能,包括控制血管平滑肌细胞的收缩或膨胀,聚集或解离血小板,敏化脊神经元疼痛,增加或降低眼内压,调节炎性介导,调节钙运动,控制激素调节且控制激素调节。前列腺素具有旁分泌和自分泌功能,并且是类花生酸化合物的子类。

[0449] 已显示,除影响小梁网外,前列腺素类似物(例如拉坦前列素、曲伏前列素(travoprost)、乌诺前列酮(unoprostone)、敏洛舒定(minprostin)F2α和比马前列素(bimtoprost))可通过增加葡萄膜巩膜流出量(可能通过血管舒张机制)来减小青光眼患者中的眼内压。在感觉神经性听力损失动物模型中,噪声暴露会诱导在耳蜗中产生8-异前列腺素F2α,同时促进血管收缩增加并减小血液流量。使用SQ29548(8-异前列腺素F2α的特异性拮抗剂)进行治疗可防止耳蜗血流和血管传导性发生这些由噪声诱导的变化。另外,前列腺素类似物JB004/A可改善听力、和/或患有梅尼埃病的患者的耳鸣和眩晕症状并治疗所述症状。对前列腺素Fα2功能进行抑制还可减轻梅尼埃病患者的耳鸣以及改善听力和眩晕。最后,前列腺素参与与中耳炎有关的慢性炎症。

[0450] 因此,本文所揭示的一实施例是使用前列腺素调节剂(包括拉坦前列素、曲伏前列素、乌诺前列酮、敏洛舒定F2α、比马前列素和SQ29548、及JB004/A(辛弗拉AB(Synphora AB)))来改善或减轻内耳和中耳病(包括梅尼埃病、耳鸣、眩晕、听力损失和中耳炎)。

[0451] RNAi

[0452] 在期望抑制或下调靶(例如,基因ERR和Nr3b2)的一些实施例中,使用RNA干扰。在一些实施例中,可抑制或下调靶的药剂为siRNA分子。在某些情形下,siRNA分子如本文所述。

[0453] 细胞毒性剂

[0454] 在一些情形下,免疫调节剂和/或耳压调节剂可用于治疗炎性耳病。

[0455] 可用于治疗耳病(例如,耳炎性疾病或耳癌症)的任一细胞毒性剂均适用于本文所揭示的调配物和方法中。在某些实施例中,细胞毒性剂为抗代谢物、抗叶酸剂、烷化剂、DNA嵌入剂、抗TNF药剂、抗血管生成剂、消炎剂、和/或免疫调节剂。在一些实施例中,细胞毒性剂为蛋白质、肽、抗体、DNA、碳水化合物、无机分子、或有机分子。在某些实施例中,细胞毒性剂为细胞毒性小分子。通常,细胞毒性小分子具有相对较低的分子量,例如,分子量小于1000、或小于600-700、或介于300-700之间。在一些实施例中,细胞毒性小分子也具有消炎性。

[0456] 在某些实施例中,细胞毒性剂为氨甲蝶呤(瑞玛垂克®,甲氨蝶呤)、环磷酰胺

（赛托克森®）、和沙立度胺（赛力多米(thalidomid)®）。所有化合物均可用于治疗癌症（包括耳癌症）。另外，所有化合物均具有消炎性且可用于本文所揭示的调配物和组合物中来治疗耳炎性病症（包括 AIED）。

[0457] 尽管当前使用全身性投与氨甲蝶呤、环磷酰胺、和沙立度胺来进行治疗或研究以治疗耳病，例如炎性耳病（包括AIED、梅尼埃病、和贝切特氏病）以及耳癌症，但细胞毒性剂可能具有严重的不良副作用。另外，在本文所揭示的实施例中也涵盖已证实具有功效但原本因安全问题而未被批准的细胞毒性剂。预计通过将细胞毒性剂局部性施加至目标耳结构来治疗自身免疫性和 / 或炎性病症、以及耳癌症可减少或消除全身性治疗时出现的不良副作用。另外，使用本文所涵盖的细胞毒性剂进行局部性治疗也可减小有效治疗目标病症所需的药剂量，这是由于（例如）延长了活性剂在内耳和 / 或中耳中的滞留时间，在内耳中存在生物血液屏障，或缺乏足以到达中耳的体循环途径。

[0458] 在一些实施例中，本文所揭示组合物、调配物、和方法中所用的细胞毒性剂为细胞毒性剂的代谢物、盐、多晶型物、前药、类似物、和衍生物，包括氨甲蝶呤、环磷酰胺、和沙立度胺。特别优选者是可至少部分地保持母体化合物的细胞毒性和消炎性的细胞毒性剂的代谢物、盐、多晶型物、前药、类似物、和衍生物（例如，氨甲蝶呤、环磷酰胺、和沙立度胺）。在某些实施例中，本文所揭示调配物和组合物中所用的沙立度胺类似物为来那度胺（瑞维里米®)和 CC-4047（阿替米德®）。

[0459] 环磷酰胺是在全身性投与时发生活体内代谢的前药。氧化代谢物 4- 羟基环磷酰胺与醛磷酰胺以平衡状态存在，并且两种化合物用作活性剂磷酰胺氮芥和降解副产物丙烯醛的转运形式。因此，在一些实施例中，在本文所揭示调配物和组合物中纳入的优选环磷酰胺代谢物为 4- 羟基环磷酰胺、醛磷酰胺、磷酰胺氮芥、和其组合。

[0460] 用于本文所揭示组合物、调配物、和方法中、尤其用于治疗耳癌症的其它细胞毒性剂为任一习用化学治疗剂，其包括吖啶甲酰胺、放线菌素、17-N- 烯丙基氨基 -17- 去甲氧基格尔德霉素、氨基蝶呤、安吖啶、蒽环类抗生素、抗肿瘤药、抗瘤酮、5- 氮杂胞苷、硫唑嘌呤、BL22、苯达莫司汀、比立考达、博来霉素、硼替佐米、苔藓抑素、白消安、花萼海绵诱癌素、喜树碱、卡培他滨、卡铂、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯法拉滨、阿糖胞苷、达卡巴嗪、达沙替尼、柔红霉素、地西他滨、二氯乙酸、盘皮海绵素、多西他赛、多柔比星、表柔比星、埃坡霉素、艾日布林、雌氮芥、依托泊苷、依沙替康、依昔舒林、铁锈醇、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、磷雌酚、福莫司汀、 吉西他滨、羟基脲、IT-101、伊达比星、异环磷酰胺、咪喹莫特、伊立替康、伊罗夫文、伊沙匹隆、兰尼喹达、拉帕替尼、来那度胺、洛莫司汀、勒托替康、马磷酰胺、马索罗酚、氮芥、美法仑、巯嘌呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、奈拉滨、尼洛替尼、奥利默森、奥沙利铂、PAC-1、紫杉酚、培美曲塞、喷司他丁、哌泊溴烷、匹山琼、普利霉素、丙卡巴肼、蛋白酶体抑制剂（例如，硼替佐米）、雷替曲塞、雷别卡霉素、卢比替康、SN-38、嗜盐放线菌酰胺 A、沙铂、链脲霉素、苦马豆素、塔瑞喹达、紫杉烷、替加氟 - 尿嘧啶、替莫唑胺、睾内酯、噻替派、硫鸟嘌呤、托泊替康、曲贝替定、维甲酸、四硝酸三铂、三 (2- 氯乙基）胺、曲沙他滨、尿嘧啶氮芥、戊柔比星、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、伏立诺他、和唑喹达。

[0461] 耳感觉细胞调节剂

[0462] 在一些情形下，免疫调节剂和 / 或耳压调节剂可调节神经元和 / 或耳感觉细胞的

功能。本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可调节神经元和 / 或耳毛细胞变性、促进神经元和 / 或耳毛细胞生长的药剂，以及用于治疗或改善因内耳毛细胞的破坏、发育障碍、功能失常、损害、脆弱或缺失引起的听力损失或降低的药剂。因此，一些实施例包括使用可促进神经元和耳毛细胞存活、和 / 或神经元和耳毛细胞生长的药剂。在一些实施例中，可促进耳毛细胞存活的药剂为生长因子。在一些实施例中，生长因子调节剂为生长因子调节剂的拮抗剂、部分激动剂、反激动剂、中性或竞争性拮抗剂、变构拮抗剂、和 / 或原构拮抗剂。

[0463] 氨磷汀

[0464] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可调节神经元和 / 或耳毛细胞变性的药剂，且涵盖用于治疗或改善由内耳中体毛的破坏、发育障碍、功能失常、损害、脆弱或缺失引起的听力损失或降低的药剂。因此，一些实施例包括使用可使神经元和耳毛细胞自顺铂诱导的耳毒性复原的药剂。

[0465] 氨磷汀（也称作 WR-2721、或阿密磷定(ETHYOL)®）是细胞保护剂。在某些情形下，其可预防或改善由顺铂引起的对神经元和耳毛细胞的损害。在某些情形下，需要 40mg/kg 或高于 40mg/kg 的剂量来预防或改善顺铂的耳毒性效应。

[0466] 抗细胞间粘附分子 -1 抗体

[0467] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用抗细胞间粘附分子 (ICAM) 的抗体。在一些情形下，ICAM 可阻断活性氧自由基的与噪声暴露有关的级联。在一些情形下，对活性氧自由基的与噪声暴露有关的级联进行调节可改善或减少神经元和 / 或耳毛细胞的变性。因此，一些实施例包括使用 ICAM 抗体（例如，抗 ICAM-1Ab、抗 ICAM-2Ab 或诸如此类）的药剂。

[0468] Atoh/Math1 调节

[0469] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可促进神经元和 / 或耳毛细胞的生长和 / 或再生的药剂。Atoh1 是与 E- 盒结合的转录因子。在某些情形下，其在前庭和听觉系统中毛细胞的发育期间表达。在某些情形下，Atoh1 基因被剔除的小鼠不产生耳毛细胞。在某些情形下，在使用耳毒性抗生素治疗的荷兰猪中表达 Atoh1 的腺病毒会刺激耳毛细胞的生长和 / 或再生。因此，一些实施例包括对 Atoh1 基因的调节。

[0470] 在一些实施例中，向个体投与经改造以携带人类 Atoh1 基因的载体（“Atoh1 载体”）。关于产生 Atoh1 载体的技术的揭示内容可参见美国公开案第 2004/02475750 号，所述揭示内容以引用方式并入本文中。在一些实施例中，Atoh1 载体为反转录病毒。在一些实施例中，Atoh1 载体并非反转录病毒（例如，其为腺病毒、慢病毒、或聚合递送系统，例如莫塔菲克汀 (METAFECTENE)、索普菲克特(SUPERFECT)®、艾菲克汀(EFFECTENE)®、或米瑞斯脱斯特 (MIRUS TRANSIT)）。

[0471] 在一些实施例中，将 Atoh1 载体纳入受控释放的耳可接受性微球体或微粒、水凝胶、脂质体、或热可逆性凝胶中。在一些实施例中，将耳可接受性微球体、水凝胶、脂质体、涂剂、泡沫、原位形成性海绵状材料、纳米囊或纳米球或热可逆性凝胶注射至内耳中。在一些实施例中，耳可接受性微球体或微粒、水凝胶、脂质体、或热可逆性凝胶。在一些实施例中，将耳可接受性微球体、水凝胶、脂质体、涂剂、泡沫、原位形成性海绵状材料、纳米囊或纳米球或热可逆性凝胶注射至耳蜗、科尔蒂器、前庭迷路、或其组合中。

[0472] 在某些情形下，在投与 Atoh1 载体之后，Atoh1 载体感染投与位点处（例如，耳蜗、科尔蒂器、和 / 或前庭迷路的细胞）的细胞。在某些情形下，将 Atoh1 序列纳入个体基因组中（例如，在 Atoh1 载体为反转录病毒时）。在某些情形下，需要周期性地重新实施疗法（例如，在 Atoh1 载体并非反转录病毒时）。在一些实施例中，每年一次重新实施疗法。在一些实施例中，每半年一次重新实施疗法。在一些实施例中，在个体听力损失为中等损失（即，个体不能连续听到小于 41db 至 55dB 的频率）至重度损失（即，个体不能连续听到小于 90dB 的频率）时，重新实施疗法。

[0473] 在一些实施例中，向个体投与 Atoh1 多肽。在一些实施例中，将 Atoh1 多肽纳入受控释放的耳可接受性微球体或微粒、水凝胶、脂质体、或热可逆性凝胶中。在一些实施例中，耳可接受性微球体、水凝胶、脂质体、涂剂、泡沫、原位形成性海绵状材料、纳米囊或纳米球或热可逆性凝胶。在一些实施例中，耳可接受性微球体或微粒、水凝胶、脂质体、或热可逆性凝胶。在一些实施例中，将耳可接受性微球体、水凝胶、脂质体、涂剂、泡沫、原位形成性海绵状材料、纳米囊或纳米球或热可逆性凝胶注射至内耳中。在一些实施例中，耳可接受性微球体或微粒、水凝胶、脂质体、或热可逆性凝胶。在一些实施例中，将耳可接受性微球体、水凝胶、脂质体、涂剂、泡沫、原位形成性海绵状材料、纳米囊或纳米球或热可逆性凝胶注射至耳蜗、科尔蒂器、前庭迷路、或其组合中。在一些实施例中，耳可接受性微球体或微粒、水凝胶、脂质体、或热可逆性凝胶。在一些实施例中，使耳可接受性微球体、水凝胶、脂质体、涂剂、泡沫、原位形成性海绵状材料、纳米囊或纳米球或热可逆性凝胶与圆窗膜接触。

[0474] 在一些实施例中，向个体投与医药上可接受的可调节 Atoh1 基因表达或 Atoh1 多肽活性的药剂。在一些实施例中，上调 Atoh1 基因表达或 Atoh1 多肽活性。在一些实 施例中，下调 Atoh1 基因表达或 Atoh1 多肽活性。

[0475] 在某些情形下，鉴别（例如，通过使用高通量筛选）可激发或拮抗 Atoh1 的化合物。在一些实施例中，将构造设计为使报导子基因位于 E- 盒序列下游。在一些实施例中，报导子基因为荧光素酶、CAT、GFP、β - 内酰胺酶或 β - 半乳糖苷酶。在某些情形下，Atoh1 多肽与 E- 盒序列结合并引发报导子基因的转录和表达。在某些情形下，Atoh1 激动剂可帮助或促进 Atoh1 与 E- 盒序列的结合，由此相对于预定基线表达水平促进报导子基因的转录和表达。在某些情形下，Atoh1 拮抗剂可阻断 Atoh1 与 E- 盒的结合，由此相对于预定基线表达水平降低报导子基因的转录和表达。

[0476] BRN-3 调节剂

[0477] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可促进神经元和 / 或耳毛细胞的生长和 / 或再生的药剂。BRN-3 是一类转录因子，其包括但不限于 BRN-3a、BRN-3b、和 BRN-3c。在某些情形下，其在有丝分裂后的毛细胞中表达。在某些情形下，BRN-3c 基因被剔除的小鼠的毛细胞并不产生静纤毛和 / 或发生细胞凋亡。在某些情形下，BRN3 基因可调节内耳支持性细胞至内耳感觉细胞的分化。因此，一些实施例包括对 BRN3 基因、和 / 或多肽的调节。

[0478] 在一些实施例中，向个体投与经改造以携带人类 BRN-3 基因的载体（“BRN3 载体”）。在一些实施例中，BRN3 载体为反转录病毒。在一些实施例中，BRN3 载体并非反转录病毒（例如，其为腺病毒、慢病毒、或聚合递送系统，例如莫塔菲克汀®、索普菲克特®、艾菲克汀®、或米瑞斯脱斯特®）。

[0479] 在一些实施例中，在暴露于耳毒性药剂（例如，氨基葡糖苷或顺铂）或响度足以诱导声创伤的声音之前、期间、或之后，向个体投与 BRN3 载体。

[0480] 在一些实施例中，将 BRN3 载体纳入受控释放的耳可接受性微球体或微粒、水凝胶、脂质体、或热可逆性凝胶中。在一些实施例中，将耳可接受性微球体、水凝胶、脂质体、涂剂、泡沫、原位形成性海绵状材料、纳米囊或纳米球或热可逆性凝胶注射至内耳中。在一些实施例中，耳可接受性微球体或微粒、水凝胶、脂质体、或热可逆性凝胶。在一些实施例中，将耳可接受性微球体、水凝胶、脂质体、涂剂、泡沫、原位形成性海绵状材料、纳米囊或纳米球或热可逆性凝胶注射至耳蜗、科尔蒂器、前庭迷路、或其组合中。

[0481] 在某些情形下，在投与 BRN3 载体之后，BRN3 载体感染投与位点处的细胞（例如，耳蜗、科尔蒂器、和 / 或前庭迷路的细胞）。在某些情形下，将 BRN3 序列纳入个体基因组中（例如，在 BRN3 载体为反转录病毒时）。在某些情形下，需要周期性地重新实施疗法（例如，在 BRN3 载体并非反转录病毒时）。

[0482] 在一些实施例中，向个体投与 BRN3 多肽。在一些实施例中，将 BRN3 多肽纳入受控释放的耳可接受性微球体或微粒、水凝胶、脂质体、或热可逆性凝胶中。在一些实施例中，耳可接受性微球体、水凝胶、脂质体、涂剂、泡沫、原位形成性海绵状材料、纳米囊或纳米球或热可逆性凝胶。在一些实施例中，耳可接受性微球体或微粒、 水凝胶、脂质体、或热可逆性凝胶。在一些实施例中，将耳可接受性微球体、水凝胶、脂质体、涂剂、泡沫、原位形成性海绵状材料、纳米囊或纳米球或热可逆性凝胶注射至内耳中。在一些实施例中，耳可接受性微球体或微粒、水凝胶、脂质体、或热可逆性凝胶。在一些实施例中，将耳可接受性微球体、水凝胶、脂质体、涂剂、泡沫、原位形成性海绵状材料、纳米囊或纳米球或热可逆性凝胶注射至耳蜗、科尔蒂器、前庭迷路、或其组合中。在一些实施例中，耳可接受性微球体或微粒、水凝胶、脂质体、或热可逆性凝胶。在一些实施例中，使耳可接受性微球体、水凝胶、脂质体、涂剂、泡沫、原位形成性海绵状材料、纳米囊或纳米球或热可逆性凝胶经定位与圆窗膜接触。

[0483] 在一些实施例中，向个体投与医药上可接受的可调节 BRN3 基因表达或 BRN3 多肽活性的药剂。在一些实施例中，上调 BRN3 基因表达或 BRN3 多肽活性。在一些实施例中，下调 BRN3 基因表达或 BRN3 多肽活性。

[0484] 在一些实施例中，鉴别（例如，通过使用高通量筛选）可激发或拮抗 BRN3 的化合物。在一些实施例中，将构造设计为使报导子基因位于 BRN3 结合位点下游。在一些实施例中，BRN3 结合位点具有序列 ATGAATTAAT(SBNR3)。在一些实施例中，报导子基因为荧光素酶、CAT、GFP、β - 内酰胺酶或 β - 半乳糖苷酶。在某些情形下，BRN3 多肽与 SBNR3 序列结合并引发报导子基因的转录和表达。在某些情形下，BRN3 激动剂可帮助或促进 BRN3 与 SBNR3 序列的结合，由此相对于预定基线表达水平促进报导子基因的转录和表达。在某些情形下，BRN3 拮抗剂可阻断 BRN3 与 SBNR3 的结合，由此相对于预定基线表达水平降低报导子基因的转录和表达。

[0485] 氨基甲酸酯

[0486] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可调节神经元和 / 或耳毛细胞变性的药剂，且涵盖用于治疗或改善由内耳中体毛的破坏、发育障碍、功能失常、损害、脆弱或缺失引起的听力损失或降低的药剂。在某些情形下，氨基甲酸酯化合物可保护神经元和耳毛细胞免受谷氨酸盐诱导的兴奋性中毒的影响。因此，一些实施例包括使用氨基甲酸酯化合物。

在一些实施例中，氨基甲酸酯化合物为 2- 苯基 -1,2- 乙二醇单氨基甲酸酯和二氨基甲酸酯、其衍生物和 / 或其组合。

[0487] 雌激素受体

[0488] 在一些实施例中，可促进耳毛细胞存活的药剂为雌激素受体激动剂。在一些实施例中，雌激素受体激动剂为部分激动剂或反激动剂。

[0489] 在某些情形下，雌激素受体 β(ERβ) 在外毛细胞、内毛细胞、螺旋神经节神经元、或其组合中表达。在某些实施例中，对 ERα 和 / 或 ERβ 的激动作用可改善由声创伤所导致的听力损失。在某些实施例中，对 ERα 和 / 或 ERβ 的激动作用可提高和 / 或上调神经营养素基因表达和 / 或神经营养素多肽 ( 例如，BDNF) 的活性。在某些实施例中，对 ERα 和 / 或 ERβ 的拮抗作用可增强由声创伤所导致的听力损失。在某些实施例中，对 ERα 和 / 或 ERβ 的拮抗作用可下调神经营养素基因表达和 / 或神经营养素多肽 ( 例如，BDNF) 的活性。

[0490] 在一些实施例中，ERα 激动剂为 PPT(4,4’4”-(4- 丙基 -[1H]- 吡唑 -1,3,5- 三基 ) 三苯酚 );SKF-82958(6- 氯 -7,8- 二羟基 -3- 烯丙基 -1- 苯基 -2,3,4,5- 四氢 -1H-3- 苯丙氮卓 );雌激素 ;雌二醇 ;雌二醇衍生物 ( 包括但不限于 17-β 雌二醇、雌酮、雌三醇、合成雌激素组合物 ) 或其组合。在一些实施例中，ERβ 激动剂为 ERβ-131、植物雌激素、MK101( 博诺威 (bioNovo)) ;VG-1010( 博诺威 ) ;DPN( 二芳基丙腈 ) ;ERB-041 ;WAY-202196 ;WAY-214156 ;染料木黄酮 ;雌激素 ;雌二醇 ;雌二醇衍生物 ( 包括但不限于 17-β 雌二醇、雌酮、雌三醇、合成雌激素组合物 ) 或其组合。其它 ERβ 激动剂包括苯并吡喃和三唑并 - 四氢芴酮，其揭示于美国专利第 7,279,499 号 ;和帕克等人，生物有机及药物化学学报 (Bioorg.&Med.Chem.Ltrs.)16:4652-4656(2006) 中，其所述揭示内容均以引用方式并入本文中。在一些实施例中，在投与雌激素受体 β(ERβ) 激动剂之前、之后、或同时投与神经营养素。在一些实施例中，神经营养素为 BDNF、CNTF、GDNF、神经营养因子 -3、神经营养因子 -4、和 / 或其组合。

[0491] 脂肪酸

[0492] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可减轻、预防、逆转或改善神经元和 / 或耳毛细胞变性的药剂。因此，一些实施例包括使用脂肪酸。在某些情形下，膜周边听觉神经元和前庭耳蜗神经包含脂肪酸。在某些情形下，ω-3 脂肪酸缺失可导致对听觉刺激的反应降低。在某些情形下，母亲缺少 α- 亚麻酸 (ALA) 可导致后代出现听力缺失。在一些实施例中，脂肪酸包括但不限于 ω-3 脂肪酸、ω-6 脂肪酸、或其组合。在一些实施例中，ω-3 脂肪酸为 α- 亚麻酸、十八碳四烯酸、二十碳三烯酸、二十碳四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳五烯酸、鳡鱼酸、二十二碳六烯酸、二十四碳五烯酸、二十四碳六烯酸 ( 鲱酸 )、或其组合。在一些实施例中，ω-3 脂肪酸 α- 亚麻酸酸、二十二碳六烯酸、二十碳五烯酸、或其组合。在一些实施例中，ω-6 脂肪酸为亚油酸、γ- 亚麻酸、二十碳二烯酸、双同 -γ- 亚麻酸、花生四烯酸、二十二碳二烯酸、肾上腺酸、二十二碳五烯酸、十八碳三烯酸、或其组合。

[0493] γ- 分泌酶抑制剂

[0494] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可调节神经元和 / 或耳毛细胞变性的药剂，且涵盖用于治疗或改善由内耳中体毛的破坏、发育障碍、功能失常、损害、脆弱或缺失引起的听力损失或降低的药剂。因此，一些实施例包括使用可抑制诺池蛋白 1 信号转

导的药剂。诺池蛋白 1 是参与细胞发育的跨膜多肽。在一些实施例中，可抑制诺池蛋白 1 信号转导的药剂为 γ- 分泌酶抑制剂。在某些情形下，在使用耳毒性药剂治疗后，通过 γ- 分泌酶抑制剂来抑制诺池蛋白 1 会导致产生耳毛细胞。在一些实施例中，γ- 分泌酶抑制剂为 LY450139（羟基戊酰基单苯并己内酰胺）、L685458(1S- 苄基 -4R[1-[1-S- 氨甲酰基 -2- 苯乙基氨甲酰基 )-1S-3- 甲基丁基氨甲酰基 ]-2R- 羟基 -5- 苯基戊基 } 氨基甲酸叔丁基酯 ]；LY411575($N^2$-[(2S)-2-(3,5- 二氟苯基 )-2- 羟基乙酰基 ]-$N^1$[(7S)-5- 甲基 -6- 侧氧基 -6,7- 二氢 -5H- 二苯并 [bid] 氮呯 -7 基 ]-L- 丙氨酰胺）、MK-0752（默克公司 (Merck))、氟比洛芬 (tarenflurbil)、和 / 或 BMS-299897(2-[(1R)-1-[[(4- 氯苯基）磺酰基 ](2,5- 二氟苯基 ) 氨基 ] 乙基 ]-5- 氟苯丙酸 )。

[0495] 谷氨酸受体调节剂

[0496] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可调节神经元和 / 或耳毛细胞变性的药剂，且涵盖用于治疗或改善由内耳中体毛的破坏、发育障碍、功能失常、损害、脆弱或缺失引起的听力损失或降低的药剂。因此，一些实施例包括使用可调节谷氨酸受体的药剂。在一些实施例中，谷氨酸受体为 AMPA 受体、NMDA 受体、和 / 或 II 型或 III 型 mGlu 受体。

[0497] 在一些实施例中，可调节 AMPA 受体的药剂为 AMPA 受体拮抗剂。在一些实施例中，可拮抗 AMPA 受体的药剂为 CNQX(6- 氰基 -7- 硝基喹噁啉 -2,3- 二酮 )；NBQX(2,3- 二羟基 -6- 硝基 -7- 氨磺酰基 - 苯并 [f] 喹噁啉 -2,3- 二酮 )；DNQX(6,7- 二硝基喹噁啉 -2,3- 二酮 )；犬尿烯酸；2,3- 二羟基 -6- 硝基 -7- 氨磺酰基苯并 -[f] 喹噁啉；或其组合。

[0498] 在一些实施例中，可调节 NMDA 受体的药剂为 NMDA 受体拮抗剂。在一些实施例中，可拮抗 NMDA 受体的药剂为 1- 氨基金刚烷、右美沙芬、右啡烷、伊波加因、开他敏、氧化亚氮、苯环利定、利芦噻唑、替来他明、美金刚、联苯西平、阿替加奈、瑞马西胺、7- 氯犬尿喹啉酸盐、DCKA(5,7- 二氯犬尿喹啉酸 )、犬尿喹啉酸、1- 氨基环丙烷甲酸 (ACPC)、AP7(2- 氨基 -7- 膦酰基庚酸 )、APV(R-2- 氨基 -5- 膦酰基戊酸盐 )、CPPene(3-[(R)-2- 羧基哌嗪 -4- 基 ]- 丙 -2- 烯基 -1- 膦酸 )；(+)-(1S,2S)-1-(4- 羟基 - 苯基 )-2-(4- 羟基 -4- 苯基哌啶基 )-1- 丙醇；(1S,2S)-1-(4- 羟基 -3- 甲氧基苯基 )-2-(4- 羟基 -4- 苯基哌啶基 )-1- 丙醇；(3R,4S)-3-(4-(4- 氟苯基 )-4- 羟基哌啶 -1- 基 -)- 苯并二氢吡喃 -4,7- 二醇；(1R*,2R*)-1-(4- 羟基 -3- 甲基苯基 )-2-(4-(4- 氟 - 苯基 )-4- 羟基哌啶 -1- 基 )- 丙 -1- 醇 - 甲磺酸酯；和 / 或其组合。

[0499] 在某些情形下，AMPA 和 NMDA 谷氨酸受体因结合过量谷氨酸盐而过度活化会导致其所控制的离子通道过度开放。在某些情形下，此会导致进入神经元的 $Ca^{2+}$ 和 $Na^+$ 含量异常地高。在某些情形下，$Ca^{2+}$ 和 $Na^+$ 流入神经元可活化多种酶，包括但不限于磷脂酶、内切核酸酶、和蛋白酶。在某些情形下，这些酶的过度活化可导致对神经元的细胞骨架、质膜、线粒体、和 DNA 造成损害。另外，在某些情形下，多个促细胞凋亡基因和抗细胞凋亡基因的转录受 $Ca^{2+}$ 含量控制。

[0500] 与 AMPA 和 NMDA 受体不同，mGlu 受体并不直接控制离子通道。然而，在某些情形下，其通过活化生物化学级联来间接控制离子通道的开放。mGlu 受体分为三个类型。在某些情形下，II 型和 III 型成员可通过防止或降低 cAMP 的形成来减小或抑制突触后电位。在某些情形下，此将导致神经递质、尤其谷氨酸盐的释放有所减少。GRM7 是编码 mGlu7 受体 (III 型受体 ) 的基因。在某些情形下，对 mGlu7 的激动作用可导致谷氨酸盐的突触浓度有

所降低。此可改善谷氨酸盐兴奋性中毒。

[0501] 在一些实施例中，谷氨酸受体为 II 型 mGlu 受体。在一些实施例中，可调节 II 型 mGlu 受体的药剂为 II 型 mGlu 受体激动剂。在一些实施例中，II 型 mGlu 受体激动剂为 LY389795((-)-2- 噻 -4- 氨基双环 - 己烷 -4,6- 二甲酯）;LY379268((-)-2- 氧杂 -4- 氨基双 环 - 己烷 -4,6- 二甲酯）;LY354740((+)-2- 氨基双环 - 己烷 -2,6- 二甲酯）;DCG-IV((2S,2' R,3' R)-2-(2',3' - 二羧基环丙基）甘氨酸）;2R,4R-APDC(2R,4R-4- 氨基吡咯烷 -2,4- 二甲酯）、(S)-3C4HPG((S)-3- 羧基 -4- 羟基苯基甘氨酸）;(S)-4C3HPG((S)-4- 羧基 -3- 羟基苯基甘氨酸）;L-CCG-I((2S,1'S,2'S)-2-（羧基环丙基）甘氨酸）;和 / 或其组合。

[0502] 在一些实施例中，mGlu 受体是 III 型 mGlu 受体。在一些实施例中，III 型 mGlu 受体为 mGlu7。在一些实施例中，可调节 III 型 mGlu 受体的药剂为 III 型 mGlu 受体激动剂。在一些实施例中，III 型 mGIu 受体激动剂为 ACPT-I((1S,3R,4S)-1- 氨基环戊烷 -1,3,4- 三甲酸）;L-AP4(L-(+)-2- 氨基 -4- 膦酰基丁酸）;(S)-3,4-DCPG((S)-3,4- 二羧基苯基甘氨酸）;(RS)-3,4-DCPG((RS)-3,4- 二羧基苯基甘氨酸）;(RS)-4- 膦酰基苯基甘氨酸 ((RS)PPG);AMN082( 二氢氯酸 N' - 双（二苯基甲基）-1,2- 乙二胺）;DCG-IV((2S,2' R,3' R)-2-(2',3' - 二羧基环丙基）甘氨酸）;和 / 或其组合。在一些实施例中，mGlu 受体为 mGlu7。在一些实施例中，mGlu7 激动剂为 AMN082。在一些实施例中，mGlu 受体调节剂为 3,5- 二甲基吡咯 -2,4- 二甲酸 2- 丙酯 4-(1,2,2- 三甲基 - 丙基）酯 (3,5- 二甲基 PPP);3,3' - 二氟苄肼 (DFB)、3,3' - 二甲氧基苄肼 (DMeOB)、3,3' - 二氯苄肼 (DCB) 和其它揭示于分子药理学 (Mol.Pharmacol.)2003,64,731-740 中的 $mGluR_5$的变构调节剂;(E)-6- 甲基 -2-( 苯基二氮烯基）吡啶 -3- 醇 (SIB 1757);(E)-2- 甲基 -6- 苯乙烯基吡啶 (SIB1893);2- 甲基 -6-（苯基乙炔基）吡啶 (MPEP)、2- 甲基 -4-((6- 甲基吡啶 -2- 基）乙炔基）噻唑 (MTEP);7-（羟基亚氨基）环丙 [b] 苯并二氢吡喃 -1α - 甲酸乙酯 (CPCCOEt)、N- 环己基 -3- 甲基苯并 [d] 噻唑并 [3,2-a] 咪唑 -2- 甲酰胺 (YM-298198)、三环 [3.3.3.1] 壬基喹噁啉 -2- 甲酰胺 (NPS 2390);6- 甲氧基 -N-(4- 甲氧基苯基）喹唑啉 -4- 胺 (LY456239);揭示于 WO2004/058754 和 WO2005/009987 中的 mGluR1 拮抗剂；2-(4-(2,3- 二氢 -1H- 茚 -2- 基氨基）-5,6,7,8- 四氢喹唑啉 -2- 基硫基）乙醇;3-(5-（吡啶 -2- 基）-2H- 四唑 -2- 基）苄腈、2-(2- 甲氧基 -4-(4-（吡啶 -2- 基）噁唑 -2- 基）苯基）乙腈;2-(4-（苯并 [d] 噁唑 -2- 基）-2- 甲氧基苯基）乙腈;6-(3- 甲氧基 -4-（吡啶 -2- 基）苯基）咪唑并 [2,1-b] 噻唑;(S)-(4- 氟苯基）(3-(3-(4- 氟苯基）-1,2,4- 噁二唑 -5- 基）哌啶 -1- 基）甲酮 (ADX47273) 和 / 或其组合。

[0503] 在一些实施例中，谷氨酸受体调节剂为益智药。本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可通过活化谷氨酸受体来调节神经元信号转导的益智药。在一些情形下，益智药可治疗或改善听力损失（例如，NIHL）或耳鸣。因此，一些实施例包括使用用于治疗 NIHL 或耳鸣的益智药，所述益智药包括且不限于吡拉西坦 (piracetam)、奥拉西坦 (Oxiracetam)、茴拉西坦 (Aniracetam)、普拉西坦 (Pramiracetam)、苯基吡拉西坦 (Phenylpiracetam)（卡非多 (Carphedon)）、乙拉西坦 (Etiracetam)、左乙拉西坦 (Levetiracetam)、奈非西坦 (Nefiracetam)、烟拉西坦 (Nicoracetam)、罗拉西坦 (Rolziracetam)、奈拉西坦 (Nebracetam)、法索西坦 (Fasoracetam)、考拉西坦 (Coluracetam)、地来西坦

(Dimiracetam)、布瓦西坦 (Brivaracetam)、舍曲西坦 (Seletracetam)、和 / 或咯利普兰 (Rolipram)。

[0504] 生长因子

[0505] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可调节神经元和 / 或耳毛细胞变性、促进神经元和 / 或耳毛细胞的存活和 / 或生长的药剂，且涵盖用于治疗或改善由内耳中体毛的破坏、发育障碍、功能失常、损害、脆弱或缺失引起的听力损失或降低的药剂。因此，一些实施例包括使用可促进神经元和耳毛细胞存活、和 / 或神经元和耳毛细胞生长的药剂。在一些实施例中，可促进耳毛细胞存活的药剂为生长因子。在一些实施例中，生长因子为神经营养素。在某些情形下，神经营养素是可阻止细胞开始细胞凋亡、修复受损神经元和耳毛细胞、和 / 或诱导祖细胞分化的生长因子。在一些实施例中，神经营养素为脑源性神经营养因子 (BDNF)、睫状神经营养因子 (CNTF)、胶质细胞系源性神经营养因子 (GDNF)、神经营养因子 -3、神经营养因子 -4、和 / 或其组合。在一些实施例中，生长因子为成纤维细胞生长因子 (FGF)、胰岛素样生长因子 (IGF)、表皮生长因子 (EGF)、血小板源性生长因子 (PGF) 和 / 或其激动剂。在一些实施例中，生长因子是成纤维细胞生长因子 (FGF) 受体、胰岛素样生长因子 (IGF) 受体、表皮生长因子 (EGF) 受体、和 / 或血小板源性生长因子的激动剂。在一些实施例中，生长因子为肝细胞生长因子。

[0506] 在一些实施例中，生长因子为表皮生长因子 (EGF)。在一些实施例中，EGF 为神经生长因子 (HRG)。在某些情形下，HRG 可刺激囊状感觉上皮的增殖。在某些情形下，在前庭和听觉感觉上皮中发现结合 HRG 的受体。

[0507] 在一些实施例中，生长因子为胰岛素样生长因子 (IGF)。在一些实施例中，IGF 为 IGF-1。在一些实施例中，IGF-1 为美卡舍明 (mecasermin)。在某些情形下，IGF-1 可减弱因暴露于氨基葡糖苷而引起的损害。在某些情形下，IGF-1 可刺激耳蜗神经节细胞的分化和 / 或成熟。

[0508] 在一些实施例中，FGF 受体激动剂为 FGF-2。在一些实施例中，IGF 受体激动剂为 IGF-1。FGF 和 IGF 受体均存于包含椭圆囊上皮的细胞中。

[0509] 在一些实施例中，生长因子为肝细胞生长因子 (HGF)。在一些情形下，HGF 可防止耳蜗毛细胞遭受由噪声诱导的损害并减少由噪声暴露导致的 ABR 阈移。

[0510] 本发明还涵盖在本文所述耳用调配物中使用包括以下的生长因子 :促红细胞生成素 (EPO)、粒细胞菌落刺激因子 (G-CSF)、粒 - 巨噬细胞菌落刺激因子 (GM-CSF)、生长分化因子 -9(GDF9)、胰岛素样生长因子 (IGF)、筒箭毒碱 (GDF-8)、血小板源性生长因子 (PDGF)、血小板生成素 (TPO)、转化生长因子 α (TGF-α)、转化生长因子 β (TGF-β)、血管内皮生长因子 (VEGF) 或其组合。

[0511] 神经营养素

[0512] 在一些实施例中，生长因子为神经营养素。在某些情形下，神经营养素是可防止细胞开始细胞凋亡、修复损害神经元和耳毛细胞、和 / 或诱导祖细胞分化的生长因子。在一些实施例中，神经营养素为脑源性神经营养因子 (BDNF)、睫状神经营养因子 (CNTF)、胶质细胞系源性神经营养因子 (GDNF)、神经营养因子 -3、神经营养因子 -4、和 / 或其组合。

[0513] 在一些实施例中，神经营养素为 BDNF。在某些情形下，BDNF 通过修复损害细 胞、抑制 ROS 产生、和抑制细胞凋亡诱导来促进现有神经元 ( 例如，螺旋神经节神经元 ) 和耳毛

细胞存活的神经营养素。在某些实施例中，其也促进神经和耳毛细胞祖细胞的分化。另外，在某些实施例中，其可防止第Ⅶ颅神经发生变性。在一些实施例中，与成纤维细胞生长因子一起投与 BDNF。

[0514] 在一些实施例中，神经营养素为神经营养因子 -3。在某些实施例中，神经营养因子 -3 可促进现有神经元和耳毛细胞的存活并促进神经和耳毛细胞祖细胞的分化。另外，在某些实施例中，其可防止第Ⅶ神经发生变性。

[0515] 在一些实施例中，所述神经营养素为 CNTF。在某些实施例中，CNTF 可促进神经递质的合成和神经炎的生长。在一些实施例中，将 CNTF 与 BDNF 一起投与。

[0516] 在一些实施例中，所述神经营养素为 GDNF。在某些实施例中，通过使用耳毒性药剂进行处理来增加 GDNF 表达。另外，在某些实施例中，使用外源性 GDNF 处理的细胞在创伤后的存活率高于未处理细胞。

[0517] 免疫系统细胞

[0518] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可调节神经元和 / 或耳毛细胞变性的药剂，且涵盖用于治疗或改善由内耳中体毛的破坏、发育障碍、功能失常、损害、脆弱或缺失引起的听力损失或降低的药剂。因此，一些实施例包括使用可参与耳毛细胞和神经元修复的细胞。在一些实施例中，可参与耳毛细胞和神经元修复的细胞为巨噬细胞、小胶质细胞、和 / 或小胶质细胞样细胞。在某些情形下，巨噬细胞和小胶质细胞在因耳毒性药剂治疗而受损的耳中的浓度有所增加。在某些情形下，小胶质细胞样细胞可消除来自科尔蒂器的废物并在耳毒性抗生素新霉素治疗后参与毛细胞的结构修复。

[0519] 耳毒性药剂

[0520] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可破坏神经元和 / 或耳毛细胞的药剂。因此，一些实施例包括使用可致命性损害耳神经元和 / 或耳毛细胞和 / 或诱导其发生细胞凋亡的药剂。在一些实施例中，可致命性地损害耳神经元和 / 或耳毛细胞和 / 或诱导其发生细胞凋亡的药剂为氨基葡糖苷抗生素（例如，庆大霉素和阿米卡星）、大环内酯抗生素（例如，红霉素）、糖肽抗生素（例如，万古霉素）、袢利尿剂（例如，呋塞米）水杨酸、和尼古丁。

[0521] 视网膜母细胞瘤蛋白质调节

[0522] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可调节神经元和 / 或耳毛细胞变性、促进神经元和 / 或耳毛细胞生长的药剂，且涵盖用于治疗或改善由内耳中体毛的破坏、发育障碍、功能失常、损害、脆弱或缺失引起的听力损失或降低的药剂。本发明另外涵盖可破坏神经元和 / 或耳毛细胞的药剂。因此，一些实施例包括使用可调节视网膜母细胞瘤蛋白质 (pRB) 的药剂。pRB 为袋蛋白家族的成员。其由 RB1 基因编码。在某些情形下，其通过与 E2f 转录因子家族结合并使其失活来抑制自 G1 相至 S 相的转变。在某些情形下，其也调节毛细胞的分化和存活。在某些情形下，pRB 基因剔除小鼠显示毛细胞的增殖有所增强。

[0523] 在一些实施例中，可调节一或多种 pRB 的药剂为 pRB 激动剂。在一些实施例中，可调节一或多种 pRB 的药剂为 pRB 拮抗剂。在某些情形下，鉴别（例如，通过使用高通量筛选）可激发或拮抗 pRB 的化合物。在一些实施例中，将构造设计为使报导子基因位于 E2F 结合序列下游。在一些实施例中，结合序列为 TTTCGCGC。在一些实施例中，报导子基因为荧光素酶、CAT、GFP、β - 内酰胺酶或 β - 半乳糖苷酶。在某些情形下，E2f 与结合序列结合从而引起报导子基因的转录和表达。在某些情形下，pRB 激动剂可增加 pRB 与 E2f 的结合。在某

些情形下，增加 pRB 与 E2f 的结合可降低报导子基因的转录和表达。在某些情形下，pRB 拮抗剂可降低 pRB 与 E2f 的结合。在某些情形下，降低 pRB 与 E2f 的结合可增加报导子基因的转录和表达。

[0524] 在一些实施例中，可调节 pRB 的药剂为 siRNA 分子。在某些情形下，siRNA 分子如本文所述。

[0525] 水杨酸

[0526] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可调节神经元和 / 或耳毛细胞变性的药剂，且涵盖用于治疗或改善由内耳中体毛的破坏、发育障碍、功能失常、损害、脆弱或缺失引起的听力损失或降低的药剂。因此，一些实施例包括使用水杨酸。在某些情形下，当在使用氨基葡糖苷治疗之前投与时，水杨酸可保护耳毛细胞和螺旋神经节神经元免受氨基葡糖苷耳毒性损伤。

[0527] 钠通道阻断剂

[0528] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可调节神经元和 / 或毛细胞变性的药剂，且涵盖用于治疗或改善由内耳中体毛的破坏、发育障碍、功能失常、损害、脆弱或缺失引起的听力损失或降低的药剂。在某些情形下，兴奋性中毒可导致 $Na^+$ 通道过度开放。在某些情形下，此可导致过量 $Na^+$ 离子进入神经元中。在某些情形下，过量 Na 离子流入神经元会导致神经元更频繁地放电。在某些情形下，此放电增加可使自由基和炎性化合物快速积累。在某些情形下，自由基可损害线粒体，从而耗尽细胞的能量积累储存。另外，在某些情形下，过量 $Na^+$ 离子可活化过量酶（包括但不限于磷脂酶、内切核酸酶、和蛋白酶）。在某些情形下，这些酶的过度活化使得可损害神经元的细胞骨架、质膜、线粒体、和 DNA。因此，一些实施例包括使用可拮抗 $Na^+$ 通道开放的药剂。在一些实施例中，钠通道阻断剂如本文所述。

[0529] 干细胞和分化的耳感觉细胞

[0530] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可补充和 / 或代替耳中既有神经元和 / 或毛细胞的细胞移植物。在一些实施例中，此药剂为干细胞。在一些实施例中，药剂为部分或完全分化的耳感觉细胞。在一些实施例中，分化的耳感觉细胞源自人类供体。在一些实施例中，分化的耳感觉细胞源自干细胞，干细胞的分化是在人工（例如，实验室）条件下所诱导。

[0531] 干细胞是能够分化成多个细胞类型的细胞。全能干细胞可分化成胚胎细胞或胚胎外细胞。多潜能细胞可分化成内胚层、中胚层、或外胚层来源的任一细胞。多能细胞 可分化成密切相关的细胞（例如，造血干细胞）。单潜能细胞可仅分化成一类细胞，但与其它干细胞一样具有自我更新特征。在一些实施例中，干细胞为全能、多潜能、多能、或单潜能干细胞。另外，干细胞可在无自身分化的情形下发生有丝分裂（即，自我更新）。

[0532] 胚胎干 (ES) 细胞是源自胚泡或早期胚胎中内细胞团的上胚层组织的干细胞。ES 细胞为多潜能细胞。在一些实施例中，干细胞为 ES 细胞。成人干细胞（也称作体细胞或种系细胞）是自发育有机体分离出的细胞，其中所述细胞具有自我更新特征且能够分化成多个细胞类型。成人干细胞是多潜能（例如，在脐带血中发现的干细胞）、多能或单潜能干细胞。在一些实施例中，干细胞为成人干细胞。

[0533] 在一些实施例中，组合投与干细胞和 / 或分化的耳感觉细胞与分化刺激剂。在一些实施例中，分化刺激剂为生长因子。在一些实施例中，所述生长因子为神经营养因子（例

如，神经生长因子 (NGF))、脑源性神经营养因子 (BDNF)、神经营养因子 -3(NT-3)、神经营养素 -4(NT-4)、或新神经营养因子 -1(NNT1)。在一些实施例中，生长因子为 FGF、EGF、IGF、PGF、或其组合。

[0534] 在一些实施例中，将干细胞和 / 或分化的耳感觉细胞作为受控释放的药剂投与有需要的个体。在一些实施例中，将干细胞和 / 或分化的耳感觉细胞作为即刻释放药剂 ( 例如，以细胞悬浮液形式 ) 与受控释放的耳感觉细胞调节剂组合投与有需要的个体。在一些实施例中，受控释放的耳感觉细胞调节剂为包含 Atoh1 或 BRN3 基因、siRNA 序列靶定 RB1、生长因子、或其组合的载体。

[0535] 在一些实施例中，将干细胞和 / 或分化的耳感觉细胞投与至耳蜗或前庭迷路。在一些实施例中，通过鼓室内注射、和 / 或耳后切口来投与干细胞和 / 或分化的耳感觉细胞。在一些实施例中，使干细胞和 / 或分化的耳感觉细胞与科尔蒂器、前庭耳蜗神经、和 / 或壶腹嵴接触。

[0536] 甲状腺激素受体调节

[0537] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可调节神经元和 / 或耳毛细胞变性、促进神经元和 / 或耳毛细胞生长的药剂，且涵盖用于治疗或改善由内耳中体毛的破坏、发育障碍、功能失常、损害、脆弱或缺失引起的听力损失或降低的药剂。因此，一些实施例包括使用可调节甲状腺激素 (TH) 受体的药剂。TH 受体为核激素受体家族。此家族包括但不限于 TRα1 和 TRβ。在某些情形下，TRβ 基因剔除小鼠显示对听觉刺激的反应性有所降低，并且毛细胞中的 $K^+$ 流有所减少。

[0538] 在一些实施例中，可调节一或多种 TH 受体的药剂为一或多种 TH 受体的激动剂。在一些实施例中，一或多种 TH 受体的激动剂为 $T_3$(3,5,3’- 三碘 -L- 甲状腺原氨酸 );KB-141(3,5- 二氯 -4-(4- 羟基 -3- 异丙基苯氧基 ) 苯基乙酸 );GC-1(3,5- 二甲基 -4-(4’- 羟基 -3’- 异丙基苄基 )- 苯氧基乙酸 );GC-24(3,5- 二甲基 -4-(4’- 羟基 -3’- 苄基 ) 苄基苯氧基乙酸 );索布替罗 (sobetirome)(QRX-431);4-OH-PCB106(4-OH-2’,3,3’,4’,5’- 五氯联苯 );MB07811((2R,4S)-4-(3- 氯苯基 )-2-[(3,5- 二甲基 -4-(4- 羟基 -3- 异丙基苄基 ) 苯氧基 ) 甲基 ]-2- 氧离子基 -[1,3,2]- 二氧膦烷 );MB07344(3,5- 二甲基 -4-(4- 羟基 -3- 异丙基苄基 ) 苯氧基 ) 甲基膦酸 );和其组合。在某些情形下，KB-141、GC-1、索布替罗、和 GC-24 对 TRβ 具有选择性。

[0539] TRPV 调节

[0540] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可调节神经元和 / 或毛细胞变性的药剂，且涵盖用于治疗或改善由内耳中体毛的破坏、发育障碍、功能失常、损害、脆弱或缺失引起的听力损失或降低的药剂。因此，一些实施例包括使用可调节 TRPV 受体的药剂。TRPV( 瞬时受体电位通道香草精 ) 受体是尤其可透过钙离子的非选择性离子通道家族。存在以下六个所述家族成员 :TRPV 1-6。在某些情形下，在使用卡那霉素治疗后，TRPV 1 上调。此外，在某些情形下，对 TRPV 4 受体的拮抗作用使得小鼠易受声创伤影响。另外，在某些情形下，辣椒辣素 (TRPV 1 激动剂 ) 可预防在缺血性事件后发生快速移动行为。

[0541] 在一些实施例中，可调节一或多种 TRPV 受体的药剂为一或多种 TRPV 受体的激动剂。在一些实施例中，一或多种 TRPV 受体的激动剂为辣椒辣素、周树脂毒

(resiniferatoxin)、或其组合。在一些实施例中，TRPV 调节剂包括揭示于以下美国申请公开案中的 TRPV 调节剂：2005/0277643、2005/0215572、2006/0194801、2006/0205773、2006/0194801、2008/0175794、2008/0153857、2008/0085901、20080015183、2006/0030618、2005/0277646、2005/0277631、2005/0272931、2005/0227986、2005/0153984、2006/0270682、2006/0211741、2006/0205980、和 2006/0100490、和 / 或其组合。

[0542] 感觉毛细胞恢复剂

[0543] 在一些情形下，免疫调节剂和 / 或耳压调节剂可调节神经元和 / 或耳感觉细胞的功能。本文也涵盖可帮助恢复感觉毛细胞的存在或功能的治疗剂。这些治疗剂可帮助治疗患者的听力损失，包括感觉神经性听力损失、老年性耳聋和因过量噪声所致的听力损失。最新研究显示，可使用胰岛素样生长因子 1(IGF-1) 来恢复噪声诱导性听力损失患者的听觉功能。( 李等人，耳科学及耳神经学 (2007)28:976-981)。因此，IGF-1 药剂、IGF-1 激动剂或可上调 IGF-1 的表达、产生或功能的药剂可任选地包括于本文所述的调配物中。

[0544] 腺苷调节剂

[0545] 腺苷包括通过 β -N9- 糖苷键附接至呋喃核糖的腺嘌呤。在某些情形下，腺苷为抑制性神经递质。在某些情形下，其用作以下四种 GPCR 的配体：腺苷受体 $A_1$、腺苷受体 $A_{2A}$、腺苷受体 $A_{2B}$、和腺苷受体 $A_3$。在某些情形下，腺苷与腺苷受体的结合可产生 ( 部分或完全地 ) 消炎效应。在某些情形下，腺苷与腺苷受体的结合可产生 ( 部分或完全地 ) 血管舒张。在某些情形下，腺苷响应细胞损伤 ( 例如，缺氧和缺血 ) 而产生。例如，耳去极化和窒息可诱导腺苷释放至外淋巴，在此腺苷可产生保护效应。

[0546] 因此，在一些实施例中，使用腺苷调节剂来治疗耳蜗和前庭病症。在一些实施例 中，腺苷调节剂为 ATL313(4-(3-(6- 氨基 -9-(5- 环丙基氨甲酰基 -3,4- 二羟基四氢呋喃 -2- 基 )-9H- 嘌呤 -2- 基 ) 丙 -2- 炔基 ) 哌啶 -1- 甲酸甲酯 )；GW328267X((2R,3R,4S,5R)-2-{6- 氨基 -2-[(1- 苄基 -2- 羟乙基 ) 氨基 ]-9H- 嘌呤 -9- 基 }-5-(2- 乙基 -2H- 四唑 -5- 基 ) 四氢呋喃 -3,4- 二醇 )；CGS 21680 氢氯酸盐 ( 氢氯酸 4-[2-[[6- 氨基 -9-(N- 乙基 -b-D- 呋喃核糖酰氨基 )-9H- 嘌呤 -2- 基 ] 氨基 ] 乙基 ] 苯丙酸 )；CV 1808(2- 苯基氨基腺苷 )；p-DITC-APEC(2-[4-[2-[2-[(4- 异氰硫基苯基 ) 硫代羰基氨基 ] 乙基氨基羰基 ] 乙基 ] 苯乙基氨基 ]-5'-N- 乙基甲酰胺腺苷 )；SDZ WAG994(N- 环己基 -2'-O- 甲基腺苷 )；CVT-3146( 瑞加德松 (regadenoson)；1-(9-(3,4- 二羟基 -5-( 羟甲基 ) 草脲胺 -2- 基 )-6- 氨基嘌呤 -2- 基 ) 吡唑 -4- 基 )-N- 甲基甲酰胺 )；ATL-146e(4-{3-[6- 氨基 -9-(5- 乙基氨甲酰基 -3,4- 二羟基 - 四氢 - 呋喃 -2- 基 )-9H- 嘌呤 -2- 基 ]- 丙 -2- 炔基 }- 环己烷甲酸甲酯 )；5'-n- 乙基 - 甲酰胺腺苷；替卡地松 (tecadenoson)；CVT-510(N-(3(R)- 四氢呋喃基 )-6- 氨基嘌呤核苷 )；CCPA(2- 氯 -N6- 环戊基腺苷 )；CPA(N6- 环戊基腺苷 )；GR 79236(N-[(1S,2S)-2- 羟基环戊基 ] 腺苷 )；2'-MeCCPA；PD 81723((2- 氨基 -4,5- 二甲基 -3- 噻吩基 )-[3-( 三氟甲基 ) 苯基 ] 甲酮 )；PSB36(1- 丁基 -8-( 六氢 -2,5- 甲桥并环戊二烯 -3a(1H)- 基 )-3,7- 二氢 -3-(3- 羟丙基 )-1H- 嘌呤 -2,6- 二酮 )；利巴韦林 (ribavirin)；CHA(N6- 环己基腺苷 )；GW493838(GSK)；(-)-N6-(2- 苯基异丙基 ) 腺苷；GW684067((2R,3R,4S,5R)-5- 乙炔基 -2-[6- 四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基 )-9H- 嘌呤 -9- 基 ] 四氢呋喃 -3,4- 二醇 )；CVT-3619(2-(6-((2- 羟基环戊基 ) 氨基 ) 嘌呤 -9- 基 )-5-((2- 氟苯硫基 ) 甲基 ) 四

氢呋喃 -3,4- 二醇 );2-Cl-IB-MECA(CF102 ;2- 氯 -$N^6$-(3- 碘苄基 )-5'-N- 甲基氨甲酰基腺苷 );HEM ADO ;IB-MECA(CF101 ;$N^6$-(3- 碘苄基 )-5'-N- 甲基氨甲酰基腺苷 );CP-532903($N^6$-(2,5- 二氯苄基 )-3'- 氨基腺苷 -5'-N- 甲基甲酰胺 );CF502( 侃 - 菲特生物医药公司 (Can-Fite BioPharma)) ;LJ-529(2- 氯 -N(6)-(3- 碘苄基 )-5'-N- 甲基氨甲酰基 -4'- 硫腺苷 );BAA(8- 丁基氨基腺苷 );6- 氨基 -2- 氯嘌呤核苷 ;2- 氯腺苷 ;NECA(5'-N- 乙基甲酰胺腺苷 );APNEA(N6-2-(4- 氨基苯基 ) 乙基腺苷 );或其组合。

[0547] Atoh 1 调节剂

[0548] 其它感觉毛细胞恢复剂涉及 Atoh1(atonal ;ATOH)、Neurod1 和 Neurog1 基因产物的调节剂。Atoh1 属于不同生物门和系统的细胞命运决定作用中所涉及的碱性螺旋 - 环 - 螺旋 (bHLH) 基因家族,所述基因通常在增殖性前体中表达。在哺乳动物中,以下至少三个 bHLH 转录因子是感觉神经元发育 ( 包括耳的毛细胞和感觉神经元 ) 所必不可少的 :Atoh1、Neurod1 和 Neurog1。具体来说,Atoh1 对于毛细胞分化来说必不可少,且用作有丝分裂后毛细胞的分化因子。研究还显示,Atoh1 以及 Bdnf 的表达在上皮源未分化细胞中形成传入和传出性神经支配。

[0549] 使用 ATOH 蛋白进行治疗可支持 Atoh1 在感觉毛细胞发育中的作用,从而诱导在耳蜗结构中形成新感觉毛细胞并恢复听力和平衡功能。使用插有 Atoh1 基因的载体的基因疗法另外可支持 ATOH 在促进和维持感觉毛细胞功能中的作用。因此,本文所揭示的一实施例是使用 ATOH 蛋白或操控 Atoh1 表达来诱导听力和平衡病症中的感觉毛 细胞发育。

[0550] 在其它实施例中,通过本文所述的调配物将神经营养生长因子投与至内耳中以刺激内耳毛细胞神经营养生长因子。对螺旋神经节神经元造成的损害不仅可消除神经活性,还可消除通常由毛细胞供应的神经营养因子支持,所述神经营养因子支持的缺乏会通过细胞凋亡而导致细胞死亡。

[0551] 在一实施例中,神经营养生长因子包括但不限于脑源性神经营养因子、神经营养因子 -3、胶质源性神经营养因子、神经营养因子 -4/5、神经生长因子、氯苯硫基 -cAMP(cptcAMP ;渗透性 cAMP 类似物 )、睫状神经营养因子 (CNTF) 或其组合。在另一实例中,感觉细胞恢复剂为脑源性神经营养因子 (BDNF)。在又一实例中,神经营养生长因子为神经营养因子 -3(NT-3)。在其它实例中,神经营养生长因子为胶质源性神经营养因子 (GDNF)。在一些实例中,神经营养生长因子为肽或蛋白质。在其它实施例中,神经营养生长因子可刺激或增强螺旋神经节神经元存活。

[0552] ERR/NR3B2 拮抗剂

[0553] 研究还显示,孤儿受体雌激素相关性受体 β/Nr3b2 在调节内淋巴产生中具有一定作用,由此可用于调节内淋巴流体中的耳蜗和前庭压力。( 陈等人,细胞发育 (2007)13:325-337)。因此,预计可拮抗 ERR/Nr3b2 表达、蛋白质产生或蛋白质功能的药剂可用于本文所揭示的调配物中。

[0554] KCNQ 调节剂

[0555] KCNQ 调节剂也涵盖于本文所揭示的实施例范围内。KCNQ 蛋白质可形成钾通道,从而防止钾在毛细胞中积累。钾浓度在内淋巴中较高,从而使内耳蜗流体具有较高正电位,此继而提供可使钾进入毛细胞的较大驱动力。KCNQ 功能与外毛细胞 (OHC) 存活有关 ;抑制 KCNQ 可改变钾内稳态,从而最终造成 OHC 变性。因此,使用 KCNQ 调节剂 ( 在一些情况下为

活化剂）治疗内耳涵盖于本文所揭示实施例的范围内，其可用于维持前庭和耳蜗结构中的感觉毛细胞功能。

[0556] P2X 调节剂

[0557] P2X 通道功能调节剂也涵盖于各实施例范围内，其用于（例如）内耳病症，例如耳蜗炎症和噪声诱导性听力损失。受三磷腺苷门控的 P2X 通道在组织中具有广泛分布，且人们认为其在周围和中枢神经元传递、平滑肌收缩和炎症中具有一定作用。人们认为，嘌呤核苷酸可在耳蜗疾病中发挥作用，其中 ATP 通过使 P2X 受体活化而引发细胞凋亡和坏死来发挥细胞毒性作用。举例来说，用 ATP 慢性灌注外淋巴空间可使纤维组织发生增殖并使鼓阶中发生新骨生成。另外，噪声暴露和缺氧会导致内淋巴和外淋巴室中的 ATP 浓度显著增加，此可代表细胞对损伤的适应性反应。

[0558] 因此，一实施例为使用 P2X 调节剂来治疗耳蜗和前庭病症，包括听力和平衡病症。P2X 通道的拮抗剂和激动剂包括 BzATP、TNP-ATP、α，β-meATP、A-317491、PPADS、NF279、甲基舒拉明 (meSuramin)、活性蓝 (Reactive Blue)II、RO-1、金刚烷酰胺、RO-3 和 4,5- 二芳基咪唑啉。

[0559] CNS 调节剂

[0560] 在一些情形下，免疫调节剂和 / 或耳压调节剂可调节中枢神经系统活性。

[0561] 抗胆碱药

[0562] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可通过局部调节中枢神经系统 (CNS) 活性来改善耳病（包括前庭病症和 / 或耳鸣）的药剂。因此，一些实施例包括使用可抑制 CNS 中的神经递质乙酰胆碱释放的药剂。抗胆碱能药是可阻断中枢和周围神经系统中的乙酰胆碱的物质。其可通过抑制前庭小脑路径传导、由此增加运动耐受性来治疗平衡病症。

[0563] 在一些实施例中，抗胆碱能药为格隆溴铵 (glycopyrrolate)、后马托品 (homatropine)、东莨菪碱或阿托品 (atropine)。在一些实施例中，所述抗胆碱能药为格隆溴铵。在一些实施例中，所述抗胆碱能药为后马托品。在一些实施例中，所述抗胆碱能药为东莨菪碱。在一些实施例中，所述抗胆碱能药为阿托品。

[0564] 抗组胺药

[0565] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可通过局部调节中枢神经系统 (CNS) 活性来改善耳病（包括前庭病症和 / 或耳鸣）的药剂。因此，一些实施例包括使用可阻断 CNS 中的神经递质作用的药剂。组胺为 CNS 中的神经递质。因此，一些实施例包括使用可调节组胺受体（例如，$H_1$受体、$H_2$受体、和 / 或 $H_3$受体）的药剂。在一些实施例中，抗组胺药如本文所述。

[0566] 钙通道阻断剂

[0567] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可通过局部调节中枢神经系统 (CNS) 活性来改善耳病（包括前庭病症和 / 或耳鸣）的药剂。因此，一些实施例包括使用可阻断或拮抗 Ca+ 通道的药剂。钙通道是膜内在蛋白在神经元（与其它细胞相比）质膜中形成的通道。这些通道可引导 $Ca^{+}$穿过细胞质膜。在神经元中，$Ca^{2+}$流动可部分负责在神经元中产生并传送动作电位。其也可负责释放某些神经递质。

[0568] 在一些实施例中，钙通道拮抗剂为桂利嗪、氟桂利嗪 (flunarizine)、或尼莫地平 (nimodipine)。在一些实施例中，钙通道拮抗剂为桂利嗪。在一些实施例中，钙通道拮抗

剂为氟桂利嗪。在一些实施例中，钙通道拮抗剂为尼莫地平。其它钙通道阻断剂包括维拉帕米 (verapamil)、地尔硫卓 (diltiazem)、ω- 芋螺毒素 (ω-conotoxin)、GVIA、氨氯地平 (amlodipine)、非洛地平 (felodipine)、拉西地平 (lacidipine)、咪拉地尔 (mibefradil)、NPPB(5- 硝基 -2-(3- 苯基丙基氨基 ) 苯甲酸 )、氟桂利嗪、和 / 或其组合。

[0569] GABA 受体调节剂

[0570] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可通过局部调节中枢神经系统 (CNS) 活性来改善耳病 ( 包括前庭病症和 / 或耳鸣 ) 的药剂。因此，一些实施例包括使用可调节 CNS 中的 GABA 受体作用的药剂。GABA 或 γ- 氨基丁酸是 CNS 中的抑制性神经递质。其在突触前和突触后神经元过程的抑制性突触中发挥作用。GABA 与其受体 ($GABA_A$受体、$GABA_B$受体、和 $GABA_C$受体 ) 的结合可导致离子通道开放且使 Cl- 流入细胞中 和 / 或使 $K^+$流出神经元。从而使神经元超极化。因此，一些实施例包括使用可增加或降低 GABA 受体敏感性、或通过模拟 GABA 来活化 GABA 受体的药剂。

[0571] 苯二氮卓类治疗剂为 $GABA_A$受体的激动剂。在苯二氮卓与 $GABA_A$受体结合时，其可引起构象变化，从而增加 GABA 与其受体的亲和力。增强 GABA 结合会提高 $Cl^-$通道在神经元中开放的频率。此导致神经膜发生超极化。在一些实施例中，苯二氮卓选自由以下组成的群组 :阿普唑仑 (alprazolam)、溴西泮 (bromazepam)、溴替唑仑 (brotizolam)、氯氮卓 (chlordiazepoxide)、氯硝西泮 (clonazepam)、氯拉卓酸 (clorazepate)、地西泮、艾司唑仑 (estazolam)、氟硝西泮 (flunitrazepam)、氟西泮 (flurazepam)、氯普唑仑 (loprazolam)、劳拉西泮、氯甲西泮 (lormetazepam)、咪达唑仑 (idazolam)、尼美西泮 (nimetazepam)、硝西泮 (nitrazepam)、奥沙西泮 (oxazepam)、普拉西泮 (prazepam)、替马西泮 (temazepam)、三唑仑 (triazolam) 或其组合。在一些实施例中，苯二氮卓为氯硝西泮、地西泮、劳拉西泮、或其组合。在一些实施例中，苯二氮卓为地西泮。

[0572] 在一些实施例中，GABA 受体调节剂为袢利尿剂。在一些实施例中，袢利尿剂为呋塞米、布美他尼、或依他尼酸。在一些实施例中，袢利尿剂为呋塞米。在一些实施例中，袢利尿剂为布美他尼。在一些实施例中，袢利尿剂为依他尼酸。举例来说，呋塞米可结合 $GABA_A$受体并可逆性地拮抗 α6、β2 和 γ2 受体的由 GABA 引起的电流。仅举例来说，有用的袢利尿剂包括但不限于呋塞米、布美他尼、和依他尼酸。

[0573] 在一些实施例中，GABA 受体调节剂为 GABA 类似物。GABA 类似物可模拟 GABA。因此，在其与 GABA 受体结合时，所述受体的表现如同 GABA 与其结合，并且所述受体经活化。在一些实施例中，GABA 类似物为加巴喷丁 (gabapentin)、普瑞巴林 (pregabalin)、蝇蕈醇 (muscimol)、或巴氯芬。在一些实施例中，GABA 类似物为加巴喷丁。在一些实施例中，GABA 类似物为普瑞巴林。在一些实施例中，GABA 类似物为蝇蕈醇。在一些实施例中，GABA 类似物为巴氯芬。巴氯芬是可结合并活化 $GABA_B$受体的 GABA 类似物。蝇蕈醇也是 GABA 类似物。其可激发 $GABA_A$受体。

[0574] 神经递质重摄取抑制剂

[0575] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可通过局部调节中枢神经系统 (CNS) 活性来改善耳病 ( 包括前庭病症和 / 或耳鸣 ) 的药剂。因此，一些实施例包括使用可抑制 CNS 中的神经递质重摄取的药剂。在一些实施例中，神经递质重摄取调节剂为神经递质重摄取目标的拮抗剂、部分激动剂、反激动剂、中性或竞争性拮抗剂、变构拮抗剂、和 / 或原构拮

抗剂。神经递质重摄取抑制剂可抑制神经递质在 CNS 的突触前细胞中的重摄取。此增加了可用于刺激 CNS 中突触后细胞的神经递质的浓度。

[0576] 在一些实施例中，神经递质重摄取抑制剂为三环抗抑郁剂。三环抗抑郁剂通过抑制突触前细胞对神经递质去甲肾上腺素和血清素的重摄取来发挥作用。此增加了可用于结合突触后受体的血清素和 / 或去甲肾上腺素的含量。在一些实施例中，三环抗抑郁剂为阿米替林 (amitriptyline)、去甲替林、或曲米帕明 (trimipramine)。在一些实施例中，三环抗抑郁剂为阿米替林。在一些实施例中，三环抗抑郁剂为去甲替林。在一些实施 例中，三环抗抑郁剂为曲米帕明。

[0577] 在一些实施例中，神经递质重摄取抑制剂为选择性血清素重摄取抑制剂。通过抑制血清素在突触前细胞中的重摄取，SSRI 可增加血清素的细胞外含量。此增加了可用于结合突触后受体的血清素的含量。假定 SSRI 可刺激内耳中的新神经生长。在一些实施例中，选择性血清素重摄取抑制剂为氟西汀 (fluoxetine)、帕罗西汀、或舍曲林。在一些实施例中，选择性血清素重摄取抑制剂为氟西汀。在一些实施例中，选择性血清素重摄取抑制剂为帕罗西汀。在一些实施例中，选择性血清素重摄取抑制剂为舍曲林。

[0578] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可通过局部调节中枢神经系统 (CNS) 活性来改善耳病 ( 包括前庭病症和 / 或耳鸣 ) 的药剂。因此，一些实施例包括使用可拮抗神经激肽受体的药剂。存在以下至少三种神经激肽受体 :NK1、NK2 和 NK3。在某些实施例中，配体 ( 例如，速激肽、物质 P、神经激肽 A、和神经激肽 B) 与神经激肽受体的结合可诱导磷脂酶 C 的活化。磷脂酶 C 的活化可产生肌醇三磷酸。在一些实施例中，神经激肽受体为 NK1 受体、NK2 受体、NK3 受体、或其组合。在一些实施例中，神经激肽受体为 NK1 受体。在一些实施例中，NK1 受体的拮抗剂为维替吡坦 (vestipitant)。

[0579] 在一些实施例中，组合投与 SSR1 抑制剂与神经激肽受体拮抗剂。在一些实施例中，SSRI 为帕罗西汀且神经激肽受体为 NK1。在一些实施例中，NK1 受体拮抗剂为维替吡坦。在某些实施例中，共投与帕罗西汀和维替吡坦可治疗耳鸣症状。

[0580] 局部麻醉药

[0581] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可通过局部调节中枢神经系统 (CNS) 活性来改善耳病 ( 包括前庭病症和 / 或耳鸣 ) 的药剂。因此，一些实施例包括使用可通过 ( 例如 ) 阻断细胞膜中的 $Na^+$ 通道来降低神经元的去极化和再极化速率的药剂。

[0582] 在一些实施例中，CNS 调节剂为局部麻醉药。在一些实施例中，局部麻醉药选自由以下组成的群组 :苯佐卡因、卡替卡因 (carticaine)、辛可卡因 (cinchocaine)、环美卡因 (cyclomethycaine)、利多卡因、丙胺卡因、丙氧卡因 (propxycaine)、丙美卡因 (proparacaine)、丁卡因、妥卡尼 (tocainide)、和三甲卡因 (trimecaine)。在一些实施例中，局部麻醉药为利多卡因。在一些实施例中，局部麻醉药为妥卡尼。

[0583] 钠通道阻断剂

[0584] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可通过局部调节中枢神经系统 (CNS) 活性来改善耳病 ( 包括前庭病症和 / 或耳鸣 ) 的药剂。因此，一些实施例包括使用可阻断或拮抗 Na+ 通道的药剂。钠通道是膜内在蛋白在神经元 ( 与其它细胞相比 ) 质膜中形成的通道。这些通道可引导 $Na^+$ 穿过细胞质膜。在神经元中，$Na^+$ 流动可部分负责在神经元中产生并传送动作电位。

[0585] 在一些实施例中，钠通道阻断剂为卡马西平、奥卡西平 (oxcarbazepine)、苯妥英 (phenytoin)、丙戊酸、或丙戊酸钠。在一些实施例中，钠通道阻断剂为卡马西平。在 一些实施例中，钠通道阻断剂为奥卡西平。在一些实施例中，钠通道阻断剂为苯妥英。在一些实施例中，钠通道阻断剂为丙戊酸。在一些实施例中，钠通道阻断剂为丙戊酸钠。

[0586] 在一些实施例中，$Na^+$通道阻断剂为长春西丁 (vinpocetine)((3a,16a)- 埃那美宁 (Eburnamenine)-14- 甲酸乙酯）；西帕曲近 (sipatrigine)(2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基）-5-(2,3,5- 三氯苯基）- 嘧啶 -4- 胺）；阿米洛利（氢氯酸 3,5- 二氨基 -N-（氨基亚氨基甲基）-6- 氯吡嗪甲酰胺）；卡马西平 (5H- 二苯并 [b,f] 氮呯 -5- 甲酰胺）；TTX（八氢 -12-（羟甲基）-2- 亚氨基 -5,9:7,10a- 二甲桥基 -10aH-[1,3] 二氧杂环辛烷 [6,5-d] 嘧啶 4,7,10,11,12- 五醇）；RS100642（氢氯酸 1-(2,6- 二甲基 - 苯氧基）-2- 乙基氨基丙烷）；美西律 (mexiletine)（氢氯酸 (1-(2,6- 二甲基苯氧基）-2- 氨基丙烷））；QX-314（溴化 N-(2,6- 二甲基苯基氨甲酰基甲基）三乙铵）；苯妥英 (5,5- 二苯基咪唑啶 -2,4- 二酮）；拉莫三嗪 (lamotrigine)(6-(2,3- 二氯苯基）-1,2,4- 三嗪 -3,5- 二胺）；4030W92(2,4- 二氨基 -5-(2,3- 二氯苯基）-6- 氟甲基嘧啶）；BW1003C87(5-(2,3,5- 三氯苯基）嘧啶 -2,4-1.1 乙烷磺酸酯）；QX-222（氯化 2-[(2,6- 二甲基苯基）氨基 ]-N,N,N- 三甲基 -2- 侧氧基乙铵）；氨溴索 (ambroxol)（氢氯酸反 -4-[[(2- 氨基 -3,5- 二溴苯基）甲基 ] 氨基 ] 环己醇）；R56865(N-[1-(4-(4- 氟苯氧基）丁基 ]-4- 哌啶基 -N- 甲基 -2- 苯并 - 噻唑胺）；芦贝鲁唑 (lubeluzole)；阿马林 (ajmaline)((17R,21α)- 阿马林基 -17,21- 二醇）；普鲁卡因胺 (procainamide)（氢氯酸 4- 氨基 -N-(2- 二乙基氨基乙基）苯甲酰胺）；氟卡尼 (flecainide)；利鲁唑 (riluzoleor)；或其组合。

[0587] 在一些实施例中，可通过（例如）阻断细胞膜中的 $Na^+$通道来降低神经元的去极化和再极化速率的药剂包括局部麻醉药。在一些实施例中，局部麻醉药选自由以下组成的群组：苯佐卡因、卡替卡因、辛可卡因、环美卡因、利多卡因、丙胺卡因、丙氧卡因、丙美卡因、丁卡因、妥卡尼、和三甲卡因。在一些实施例中，局部麻醉药为利多卡因。在一些实施例中，局部麻醉药为妥卡尼。

[0588] 促甲状腺激素释放性激素

[0589] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可通过局部调节中枢神经系统 (CNS) 活性来改善耳病（包括前庭病症和 / 或耳鸣）的药剂。因此，一些实施例包括使用可调节神经递质的药剂。促甲状腺激素释放性激素是可抑制神经元的谷氨酸盐诱导性激活的神经递质。在一些实施例中，CNS 调节剂为促甲状腺激素释放性激素。

[0590] 抗微生物剂

[0591] 任一可用于治疗耳病（例如，耳炎性疾病或耳癌症）的抗微生物剂均适用于本文所揭示的调配物和方法中。在一些实施例中，抗微生物剂为抗菌剂、抗真菌剂、抗病毒剂、抗原虫剂、和 / 或抗寄生虫剂。抗微生物剂包括用于抑制或根除微生物（包括细菌、真菌、病毒、原生动物、和 / 或寄生虫）的药剂。使用特定抗微生物剂来抵抗特定微生物。因此，技术熟练的医师可根据所鉴别的微生物、或所示症状来了解相关或可用的抗微生物剂。

[0592] 在一些实施例中，抗微生物剂为蛋白质、肽、抗体、DNA、碳水化合物、无机分 子、或有机分子。在某些实施例中，抗微生物剂为抗微生物小分子。通常，抗微生物小分子的分子量相对较低，例如，分子量小于 1,000、或小于 600-700、或介于 300-700 之间。

[0593] 抗细菌剂包括阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、链霉素、妥布霉素、巴龙霉素 (paromomycin)、格尔德霉素、除莠霉素 (herbimycin)、氯碳头孢、厄他培南 (ertapenem)、多利培南 (doripenem)、亚胺培南 (imipenem)、西司他丁 (cilastatin)、美罗培南 (meropenem)、头孢羟氨苄 (cefadroxil)、头孢唑林 (cefazolin)、头孢噻吩 (cefalotin)、头孢氨苄 (cefalexin)、头孢克洛 (cefaclor)、头孢孟多 (cefamandole)、头孢西丁 (cefoxitin)、头孢罗齐 (defprozil)、头孢呋辛、头孢克肟、头孢地尼 (cefdinir)、头孢托仑 (cefditoren)、头孢哌酮 (cefoperazone)、头孢噻肟 (cefotaxime)、头孢泊肟、头孢他啶 (ceftazidime)、头孢布烯 (ceftibuten)、头孢唑肟 (ceftizoxime)、头孢曲松、头孢吡肟 (cefepime)、头孢吡普 (ceftobiprole)、替考拉宁 (teicoplanin)、万古霉素、阿奇霉素、克拉霉素 (clarithromycin)、地红霉素 (dirithromycin)、红霉素、罗红霉素 (roxithromycin)、竹桃霉素 (troleandomycin)、泰利霉素 (telithromycin)、壮观霉素 (spectinomycin)、氨曲南 (aztreonam)、阿莫西林、氨苄西林 (ampicillin)、阿洛西林 (azlocillin)、羧苄西林 (carbenicillin)、氯唑西林 (cloxacillin)、双氯西林 (dicloxacillin)、氟氯西林 (flucloxacillin)、美洛西林 (mezlocillin)、甲氧西林 (meticillin)、萘夫西林 (nafcillin)、苯唑西林 (oxacillin)、青霉素、哌拉西林 (piperacillin)、替卡西林 (ticarcillan)、杆菌肽 (bacitracin)、粘菌素 (colistin)、多粘菌素 B、环丙沙星、依诺沙星 (enoxacin)、加替沙星 (gatifloxacin)、左氧氟沙星 (levofloxacin)、洛美沙星 (lomefloxacin)、莫西沙星 (moxifloxacin)、诺氟沙星 (norfloxacin)、氧氟沙星、曲伐沙星 (trovfloxacin)、磺胺米隆 (mafenide)、百浪多息 (prontosil)、磺胺醋酰 (sulfacetamide)、磺胺甲二唑 (sulfamethizole)、磺胺二甲异噁唑 (sulfanimilimde)、柳氮磺吡啶 (sulfsalazine)、磺胺异噁唑 (sulfsioxazole)、甲氧苄啶、地美环素 (demeclocycline)、多西环素 (doxycycline)、米诺环素 (minocycline)、土霉素 (oxtetracycline)、四环素、肿凡纳明 (arsphenamine)、氯霉素 (chloramphenicol)、克林霉素 (clindamycin)、林可霉素 (lincomycin)、乙胺丁醇 (ethambutol)、磷霉素、夫西地酸 (fusidic acid)、呋喃唑酮 (furazolidone)、异烟肼 (isoniazid)、利奈唑胺 (linezolid)、甲硝唑 (metronidazole)、莫匹罗星 (mupirocin)、呋喃妥因 (nitrofurantoin)、平板霉素 (platensimycin)、吡嗪酰胺 (pyrazinamide)、奎奴普丁 (quinuspristin)/达福普汀 (dalfopristin)、利福平 (rifampin)、替硝唑 (tinidazole)、AL-15469A(爱尔康大药厂台湾分公司 (Alcon Research))、AL-38905(爱尔康大药厂台湾分公司)和其组合。

[0594] 抗病毒剂包括阿昔洛韦、泛昔洛韦和伐昔洛韦。其它抗病毒剂包括阿巴卡韦 (abacavir)、阿昔洛韦、阿德福韦 (adfovir)、金刚烷胺 (amantadine)、氨普那韦 (amprenavir)、阿比多尔 (arbidol)、阿扎那韦 (atazanavir)、阿替普拉 (artipla)、溴夫定 (brivudine)、西多福韦 (cidofovir)、双汰芝 (combivir)、依度尿苷 (edoxudine)、依法韦仑 (efavirenz)、恩曲他滨 (emtricitabine)、恩夫韦肽 (enfuvirtide)、恩替卡韦 (entecavir)、福米韦生 (fomvirsen)、呋山那韦 (fosamprenavir)、膦甲酸 (foscarnet)、膦乙酸 (fosfonet)、更昔洛韦、加德西 (gardasil)、伊巴他滨 (ibacitabine)、异丙肌苷 (imunovir)、碘苷 (idoxuridine)、咪喹莫特、英地纲韦 (indinavir)、肌苷、整合酶抑制剂、干扰素(包括 III 类干扰素、II 类干扰素、I 类干扰素)、拉米夫定 (lamivudine)、洛匹那韦

(lopinavir)、洛韦胺(loviride)、MK-0518、马拉维诺(maraviroc)、吗啉胍(moroxydine)、奈芬纳韦(nelfinavir)、奈韦拉平(nevirapine)、蕾莎瓦(nexavir)、核苷类似物、奥司他韦(oseliamivir)、喷昔洛韦(penciclovir)、帕拉米韦(peramivir)、普来可那立(pleconaril)、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂、利巴韦林、金刚乙胺(rimantadine)、利托纳韦(ritonavir)、沙奎那韦(saquinavir)、司他夫定(stavudine)、替诺福韦(tenofovir)、替诺福韦双索酯(tenofovir disoproxil)、替拉那韦(tipranavir)、曲氟尿苷(trifluridine)、三协唯(trizivir)、曲金刚胺(tromantadine)、泰诺福韦/恩曲他滨(truvada)、缬更昔洛韦(valganciclovir)、维奎维若(vicriviroc)、阿糖腺苷(vidarabine)、韦拉密仃(viramidine)、扎昔他宾(zalcitabine)、扎那米韦(zanamivir)、齐多夫定(zidovudine)、和其组合。

[0595] 抗真菌剂包括阿莫罗芬(amrolfine)、布替萘芬(utenafine)、萘替芬(naftifine)、特比萘芬(terbinafine)、氟胞嘧啶(flucytosine)、氟康唑(fluconazole)、伊曲康唑、酮康唑(ketoconazole)、泼康唑(posaconazole)、雷夫康唑(ravuconazole)、伏立康唑(voriconazole)、克霉唑、益康唑(econazole)、咪康唑(miconazole)、奥昔康唑(oxiconazole)、硫康唑(sulconazole)、特康唑(terconazole)、噻康唑(tioconazole)、尼可霉素Z(nikkomycinZ)、卡泊芬净(caspofungin)、云母真菌精(micafungin)、阿尼芬净(anidulafungin)、两性霉素B(amphotericinB)、脂质体制霉菌素(liposomal nystastin)、多马霉素(pimaricin)、灰黄霉素(griseofulvin)、环吡酮胺(ciclopirox olamine)、卤普罗近(haloprogin)、托萘酯、十一烯酸盐、氯碘羟喹(clioquinol)、和其组合。

[0596] 抗寄生虫剂包括阿米曲士(amitraz)、硝硫氰胺(amoscanate)、阿佛菌素(avermectin)、卡巴多司(carbadox)、乙胺嗪(diethylcarbamizine)、二甲硝唑(dimetridazole)、二脒那秦(diminazene)、伊维菌素(ivermectin)、巨杀丝虫药(macrofilaricide)、马拉硫磷(malathion)、双甲脒(mitaban)、奥沙尼喹(oxamniquine)、扑灭司林(permethrin)、吡喹酮(praziquantel)、双羟萘酸噻嘧啶(prantel pamoate)、司拉克丁(selamectin)、葡萄糖酸锑钠、噻苯哒唑(thiabendazole)、和其组合。

[0597] 在一些实施例中,上述抗微生物剂中可保持母体抗微生物剂治疗耳病的能力的医药活性代谢物、盐、多晶型物、前药、类似物、和衍生物也用于本文所揭示的调配物中。

[0598] 自由基调节剂

[0599] 在一些情形下,免疫调节剂和/或耳压调节剂可减轻、预防、逆转或改善神经元和/或耳毛细胞变性(由自由基所引起)或线粒体功能障碍。

[0600] 抗氧化剂

[0601] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可减轻、预防、逆转或改善神经元和/或耳毛细胞变性(由自由基所引起)或线粒体功能障碍的药剂。因此,一些实施例包括使用可预防和/或改善自由基所引起损害的药剂。在一些实施例中,可预防和/或改善由自由基引起的损害的药剂为抗氧化剂。

[0602] 如本文所揭示的抗氧化剂也用作通过以下方式抵抗耳毒性药剂的保护剂:预防活性氧自由基,中和毒性产物或阻断细胞凋亡路径。白藜芦醇(resveratrol)(3,5,4'-三羟基芪)是抗氧化剂的代表性实例,其可通过各种途径发挥其效应,包括抑制MnSOD以减少$H_2O_2$的过氧化物,此可抑制自由基链反应,从而减小细胞中的过氧化物含量。另外,白藜芦醇

还参与预防神经元细胞功能障碍和细胞死亡。其它抗氧化剂包括但不限于维生素 E(生育酚)、维生素 C(抗坏血酸)、谷胱甘肽、硫辛酸、α 硫辛酸、尿酸、胡萝卜素、泛醇、褪黑激素、生育三烯酚、硒、类黄酮、多酚、番茄红素、叶黄素、木酚素、丁基羟甲苯、辅酶 Q10、水杨酸盐、或其组合。

[0603] 在某些实施例中,硝酮与抗氧化剂协同发挥作用。在某些实施例中,硝酮可捕获自由基。在一些实施例中,共投与硝酮(例如,α-苯基-叔丁基硝酮(PBN),别嘌呤醇)以及抗氧化剂。在某些实施例中,与抗氧化剂共投与的硝酮可治疗急性听觉噪声诱导性听力损失。

[0604] 在一些实施例中,抗氧化剂为 N-乙酰半胱氨酸、维生素 E(生育酚和生育三烯酚)、维生素 C、维生素 A、叶黄素、硒、谷胱甘肽、褪黑激素、多酚、类胡萝卜素(例如,番茄红素、胡萝卜素)、辅酶 Q-10、依布硒(2-苯基-1,2-苯并异硒唑-3(2H)-酮)(也称作 PZ 51 或 DR3305)、L-甲硫氨酸、甘菊蓝基硝酮(例如,芪甘菊蓝基硝酮(stilbazulenyl nitrone))、L-(+)-麦角硫因(Ergothioneine)((S)-a-羧基-2,3-二氢-N,N,N-三甲基-2-硫代-1H-咪唑 4-乙铵内盐)、咖啡酸苯基酯(CAPE)、二甲叉三脲、二甲基亚砜、地舒芬唐钠(disufenton sodium)(NXY-059:4-[(Z)-(叔丁基-氧桥氮鎓亚基)甲基]苯-1,3-二磺酸二钠)、己酮可可碱(pentoxifylline)、MCI-186(3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮)、氨溴索(反-4-(2-氨基-3,5-二溴苄基氨基)环己烷-HCl、U-83836E((-)-2-((4-(2,6-二-1-吡咯啶基-4-嘧啶基)-1-哌嗪基)甲基)-3,4-二氢-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并吡喃-6-醇·2HCl)、MITOQ(米托醌(mitoquinone)甲磺酸盐,安替泼德安制药公司(Antipodean Pharmaceuticals))、艾地苯醌(Idebenone)(2-(10-羟基癸基)-5,6-二甲氧基-3-甲基-环己-2,5-二烯-1,4-二酮)、右旋儿茶素((+)-cyanidanol-3)、或其组合。

[0605] 谷氨酸受体调节剂

[0606] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可调节自由基产生和/或抑制对线粒体的损害的药剂。因此,一些实施例包括使用可调节谷氨酸受体的药剂。在一些实施例中,谷氨酸受体为 AMPA 受体、NMDA 受体、和/或 II 型或 III 型 mGlu 受体。在一些实施例中,谷氨酸受体调节剂如本文所述。

[0607] 铁螯合剂

[0608] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可减轻、预防、逆转或改善神经元和/或耳毛细胞变性(由自由基所引起)或线粒体功能障碍的药剂。因此,一些实施例包 括使用可预防和/或改善由自由基引起的损害的药剂。在一些实施例中,可防止和/或改善由自由基引起的损害的药剂为铁螯合剂。在与新霉素共投与时,铁螯合剂去铁胺可预防因使用新霉素进行治疗而对耳产生耳毒性损害。

[0609] 在一些实施例中,铁螯合剂为去铁敏(desferoxamine)(DFO)、羟基苄基乙二胺、富勒醇-1(fullerenol-1),吡咯烷二巯基氨甲酸、除铁灵(desferal)、Vk-28(5-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基甲基]-喹啉-8-醇)、氯碘羟喹、海胆色素(echinochrome)、PIH(吡哆醛异氰脲)、地拉罗司(deferasirox)、HBED(N,N'-双(2-羟基苄基)乙二胺-N,N'-二乙酸)、SIH(水杨醛异氰脲)、去铁酮(deferiprone)、L1(1,2-二甲基-3-羟基-4-吡啶酮)、曲酸(Kojic Acid)(5-羟基-2-羟甲基-4-吡喃酮)、去铁胺、苯甲酸 2,3-二羟酯、或其组合。

[0610] 线粒体调节剂

[0611] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可减轻、预防、逆转或改善神经元和/或耳毛细胞变性（由自由基所引起）或线粒体功能障碍的药剂。因此，一些实施例包括使用可调节线粒体活性的一或多种药剂。在一些实施例中，可调节线粒体活性的药剂为乙酰肉碱、硫辛酸、或其组合。

[0612] 一氧化氮合成酶调节剂

[0613] 与本文所揭示组合物一起使用者涵盖可治疗或改善由内耳中体毛的破坏、发育障碍、功能失常、损害、脆弱或缺失引起的听力损失或降低的药剂。一氧化氮 (NO) 为神经递质。其由多种一氧化氮合成酶 (NOS) 自精氨酸和氧合成。其还源自无机硝酸盐的还原。在某些情形下，其可诱导血管舒张；由此可增加血液流动。在某些情形下，其可增加耳蜗血液流动。在某些情形下，NO 会损害血管壁。在某些情形下，NO 可改善耳蜗中的血管蛋白泄漏。在某些情形下，NO 可增加毛细胞的敏感性。在某些情形下，NO 与过氧化物反应形成自由基过氧亚硝酸盐。因此，一些实施例包括使用可调节一氧化氮和/或一氧化氮合成酶 (NOS) 的药剂。

[0614] 在一些实施例中，可调节 NO 和/或 NOS 的药剂为 NO 或 NOS 拮抗剂。在一些实施例中，NO 和/或 NOS 拮抗剂为氨基胍、1- 氨基 -2- 羟基胍对甲苯硫酸盐、GED（胍基乙基二硫醚）、甲磺酸溴隐亭 (bromocriptine mesylate)、地塞米松、SDMA（对称性 $N^G,N^G$- 二甲基 -L- 精氨酸）、ADMA（不对称性 $N^G,N^G$- 二甲基 -L- 精氨酸）、L-NMMA（$N^G$- 单甲基 -L- 精氨酸）、L-NMEA（$N^G$- 单甲基 -L- 精氨酸）、D-MMA（$N^G$- 单甲基 -D- 精氨酸）、L-NIL（氢氯酸 $N^6$-(1- 亚氨基乙基）-L- 赖氨酸）、L-NNA（$N^G$- 硝基 -L- 精氨酸）、L-NPA（$N^G$- 丙基 -L- 精氨酸）、L-NAME（二氢氯酸 $N^G$- 硝基 -L- 精氨酸甲酯）、L-VNIO（$N^5$-(1- 亚氨基 -3- 丁烯基）-1- 鸟氨酸）、氯化二亚苯基碘鎓、2- 乙基 -2- 异硫脲、氟哌啶醇 (haloperidol)、L-NIO（L-$N^5$-(1- 亚氨基乙基）鸟氨酸）、MEG（甲基去水芽子碱 (methylecgonidine)）、SMT（S- 甲基异硫脲硫酸盐）、SMTC（S- 甲基 -L- 硫代瓜氨酸）、7-Ni（7- 硝基吲唑）、nNOS 抑制剂 I（(4S)-N-(4- 氨基 -5[ 氨基乙基 ] 氨基戊基）-N’- 硝基胍）、1,3-PBITU（S,S’-1,3- 亚苯基 - 双 (1,2- 乙烷二基）- 双 - 异硫脲）、L- 硫代瓜氨酸、TRIM（1-(2- 三氟甲基苯基）咪唑）、MTR-105（磷酸 S- 乙基异硫脲二乙基酯）、BBS-1、BBS-2、ONO-1714（氢氯酸 (1S,5S,6R,7R)-7 氯 -3- 氨基 -5 甲基 -2- 氮杂双环 [4.1.0] 庚烷）、GW273629（3-[[2-[(1- 亚氨基乙基）氨基 ] 乙基 ] 磺酰基 ]-L- 丙氨酸 ]、GW 274150（(S)-2- 氨基 -(1- 亚氨基乙基氨基）-5- 硫代庚酸）、PPA250（3-(2,4- 二氟苯基）-6-{2-[4-(1H- 咪唑 -1- 基甲基）苯氧基 ] 乙氧基 }-2- 苯基吡啶）、AR-R17477（二氢氯酸 [N-(4-(2-((3- 氯苯基甲基）氨基）乙基）苯基）-2- 噻吩甲酰胺）、AR-R18512（N(2- 甲基 -1,2,3,4- 四氢异喹啉 -7- 基）-2- 噻吩甲酰胺）、螺喹唑啉酮、1400W（二氢氯酸 N-[[3-（氨基甲基）苯基 ] 甲基 ]- 乙脒）、或其组合。

[0615] 在一些实施例中，可调节 NO 和/或 NOS 的药剂为 NO 和/或 NOS 激动剂、或 NO 供体。在一些实施例中，NO 和/或 NOS 激动剂、或 NO 供体为 S-NC（S- 亚硝基半胱氨酸）；NTG（硝化甘油）；SNP（硝普钠）；毒胡萝卜内酯；血管内皮生长因子 (VEGF)；缓激肽；ATP；1- 磷酸 - 鞘氨醇；雌激素；血管生成素；乙酰胆碱；SIN-1（3- 吗啉 - 斯得酮亚胺）；GEA 3162（1,2,3,4- 噁三唑鎓，5- 氨基 -3-(3,4- 二氯苯基）- 氯化物）；

GEA 3175(3-(3- 氯 -2- 甲基苯基)-5-[[4- 甲基苯基）磺酰基］氨基]-) 氢氧化物）;GEA 5024(1,2,3,4- 噁三唑鎓,5- 氨基 -3-(30 氯 -2- 甲基 - 苯基）氯化物）;GEA 5538(,2,3,4- 噁三唑鎓,3-(3- 氯 -2- 甲基苯基)-5-[[[ 氰基甲基氨基］羰基］氨基]- 氢氧化物内盐）;SNAP(S- 亚硝基 -N- 乙酰青霉胺）;吗多明 (molsidomine);CNO-4(1-[(4',5'- 双（羧基甲氧基)-2'- 硝基苯基）甲氧基]-2- 侧氧基 -3,3, 二乙基 -1- 三氮烯二钾盐｝;CNO-5([1-(4',5'- 双（羧基甲氧基)-2'- 硝基苯基）甲氧基]-2- 侧氧基 -3,3- 二乙基 -1- 三嗪二乙酰氧基甲酯）;DEA/NO、IPA/NO、SPER/NO、SULFI/NO、OXI/NO、DETA/NO ;或其组合。

[0616] 沉默调节蛋白 (sirtuin) 调节剂

[0617] 沉默调节蛋白（或 Sir2 蛋白）包含 III 类组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC)。尽管可将其归类为蛋白质脱乙酰基酶,但一些也用作单 -ADP- 核糖转移酶。每一沉默调节蛋白均具有 250 个氨基酸的同源核心序列。此序列在多种物种中高度保守。另外,为催化蛋白质的脱乙酰基作用,每一沉默调节蛋白均需要 $NAD^+$ 作为辅因子。存在以下 7 个家族成员 :Sirt1、Sirt2、Sirt3、Sirt4、Sirt5、Sirt6、和 Sirt7。Sirt1 和 Sirt3 为蛋白质脱乙酰基酶。Sirt2 与有丝分裂有关。

[0618] 对 Sirt1 的拮抗作用可产生多种益处,所述益处先前在经受卡路里限制 (caloric restriction) 的个体中已得到确认。所述益处包括但不限于 :降低葡萄糖含量并提高胰岛素敏感度,增强线粒体活性,和降低肥胖（这是因为 Sirt1 可调介对 PPAR- γ 的抑制）。葡萄糖含量和肥胖的降低可有助于改善老年性耳聋,这是因为糖尿病和动脉粥样硬化均为促使老年性耳聋产生和发展的因素。

[0619] Sirt1 可通过使促细胞凋亡基因 p53 和 Ku-70 脱乙酰基来预防细胞凋亡。Sirt1 的其它底物包括但不限于转录因子 $NF_KB$、Fox01、Fox03a、Fox04、Fox05 ;转录抑制子 Hic1 ;和 Pgc-1α，Pgc-1α 尤其可调节适应性发热作用、葡萄糖代谢、和甘油三酯代谢等细胞功能。对 Sirt3 的拮抗作用可增加细胞呼吸并减少活性氧自由基 (ROS) 的产生。

[0620] 沉默调节蛋白的脱乙酰基催化依赖于 $NAD^+$（烟酰胺腺嘌呤二核苷酸）。沉默调 节蛋白在与乙酰化蛋白结合后通过断裂烟酰胺与 ADP 核糖之间的糖苷键来使 $NAD^+$ 水解。随后乙酰化蛋白的乙酰基转移至 ADP 核糖上。在反应完成时释放烟酰胺、脱乙酰化蛋白质、和 2'-O- 乙酰基 -ADP 核糖。

[0621] 多种化合物可调节沉默调节蛋白催化的蛋白质脱乙酰基作用。投与某些多酚（例如但不限于芪、查耳酮、黄酮、异黄酮、黄烷酮、花色素、儿茶素）可降低脱乙酰基反应的 $K_m$。另外,由于游离烟酰胺拮抗脱乙酰基反应,可抑制烟酰胺与沉默调节蛋白结合的化合物也可激发沉默调节蛋白的活性。

[0622] 投与沉默调节蛋白激动剂白藜芦醇（反 -3,5,4'- 三羟基芪）可降低细胞凋亡。其也增加谷氨酸盐摄取并由此改善兴奋性中毒。另外,投与白藜芦醇可降低活性氧自由基 (ROS) 的含量,并由此改善由缺血引起的损害、兴奋性中毒、由顺铂和氨基葡糖苷引起的耳毒性、声创伤和老年性耳聋。

[0623] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可减轻、预防、逆转或改善神经元和 / 或耳毛细胞变性（由自由基所引起）或线粒体功能障碍的药剂。因此,一些实施例包括使用可调节沉默调节蛋白催化的脱乙酰基反应的一或多种药剂。在一些实施例中,可调节沉

默调节蛋白催化的脱乙酰基反应的药剂为芪。在一些实施例中，芪为反－芪、顺－芪、白藜芦醇、四羟反式芪、土大黄苷、脱氧根皮苷、紫铆因 (butein)、或其组合。

[0624] 在一些实施例中，芪为白藜芦醇。在一些实施例中，芪为白藜芦醇类似物。在一些实施例中，白藜芦醇类似物为SRT-501(RM-1821)。关于白藜芦醇的其它类似物，可参见美国专利申请公开案第2006/0276393号，其所述揭示内容以引用方式并入本文中。

[0625] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可减轻、预防、逆转或改善神经元和/或耳毛细胞变性（由自由基所引起）或线粒体功能障碍的药剂。因此，一些实施例包括使用可调节沉默调节蛋白催化的脱乙酰基反应的一或多种药剂。在一些实施例中，可调节沉默调节蛋白催化的脱乙酰基反应的药剂为查耳酮。在一些实施例中，所述查耳酮为查耳酮、异甘草根糖精宁、紫铆因、4,2',4'－三羟基查耳酮、3,4,2',4',6'－五羟基查耳酮、或其组合。

[0626] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可减轻、预防、逆转或改善神经元和/或耳毛细胞变性（由自由基所引起）或线粒体功能障碍的药剂。因此，一些实施例包括使用可调节沉默调节蛋白催化的脱乙酰基反应的一或多种药剂。在一些实施例中，可调节沉默调节蛋白催化的脱乙酰基反应的药剂为黄酮。在一些实施例中，所述黄酮为黄酮、桑黄素、漆黄素、木犀草素、槲皮素、山柰酚、芹菜素、棉黄素、杨梅黄酮、6-羟基芹菜素、5-羟基黄酮、5,7,3',4',5'－五羟基黄酮、3,7,3',4',5'－五羟基黄酮、3,6,3',4'－四羟基黄酮、7,3',4',5'－四羟基黄酮、3,6,2',4'－四羟基黄酮、7,4'－二羟基黄酮、7,8,3',4'－四羟基黄酮、3,6,2',3'－四羟基黄酮、4'－羟基黄酮、5-羟基黄酮、5,4'－二羟基黄酮、5,7-二羟基黄酮、或其组合。

[0627] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可减轻、预防、逆转或改善神经元和/或耳毛细胞变性（由自由基所引起）或线粒体功能障碍的药剂。因此，一些实施例包括使用可调节沉默调节蛋白催化的脱乙酰基反应的一或多种药剂。在一些实施例中，可调节沉默调节蛋白催化的脱乙酰基反应的药剂为异黄酮。在一些实施例中，异黄酮为黄豆苷元、染料木黄酮、或其组合。

[0628] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可减轻、预防、逆转或改善神经元和/或耳毛细胞变性（由自由基所引起）或线粒体功能障碍的药剂。因此，一些实施例包括使用可调节沉默调节蛋白催化的脱乙酰基反应的一或多种药剂。在一些实施例中，可调节沉默调节蛋白催化的脱乙酰基反应的药剂为黄烷酮。在一些实施例中，黄烷酮为柚皮素；黄烷酮；3,5,7,3',4'－五羟基黄烷酮；或其组合。

[0629] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可减轻、预防、逆转或改善神经元和/或耳毛细胞变性（由自由基所引起）或线粒体功能障碍的药剂。因此，一些实施例包括使用可调节沉默调节蛋白催化的脱乙酰基反应的一或多种药剂。在一些实施例中，可调节沉默调节蛋白催化的脱乙酰基反应的药剂为花色素。在一些实施例中，花色素为氯化天竺葵色素、氯化氰定、氯化翠雀啶、或其组合。

[0630] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可减轻、预防、逆转或改善神经元和/或耳毛细胞变性（由自由基所引起）或线粒体功能障碍的药剂。因此，一些实施例包括使用可调节沉默调节蛋白催化的脱乙酰基反应的一或多种药剂。在一些实施例中，可调节沉默调节蛋白催化的脱乙酰基反应的药剂为儿茶素。在一些实施例中，儿茶素为 (-)－表儿茶

素（羟基位点：3,5,7,3’,4’）；(-)- 儿茶素（羟基位点：3,5,7,3’,4’）；(-)- 没食子儿茶酸（羟基位点：3,5,7,3’,4’,5’）；(+)- 儿茶素（羟基位点：3,5,7,3’,4’）；(+)- 表儿茶素（羟基位点：3,5,7,3’,4’）；或其组合。

[0631] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可减轻、预防、逆转或改善神经元和/或耳毛细胞变性（由自由基所引起）或线粒体功能障碍的药剂。因此，一些实施例包括使用可调节沉默调节蛋白催化的脱乙酰基反应的催化速率的一或多种药剂。在一些实施例中，可调节沉默调节蛋白催化的脱乙酰基反应的催化速率的药剂为双嘧达莫 (dipyridamole)、ZM 336372(3-（二甲基氨基）-N-[3-[(4- 羟基苯甲酰基）- 氨基 ]-4- 甲基苯基 ] 苯甲酰胺）、喜树碱、香豆雌酚 (coumestrol)、去甲二氢愈创木酸 (nordihydroguaiaretic acid)、七叶亭 (esculetin)、SRT-1720（赛特里斯公司 (Sirtris)）、SRT-1460（赛特里斯公司）、SRT-2183（赛特里斯公司）、或其组合。

[0632] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可减轻、预防、逆转或改善神经元和/或耳毛细胞变性（由自由基所引起）或线粒体功能障碍的药剂。因此，一些实施例包括使用可调节沉默调节蛋白催化的脱乙酰基反应的一或多种药剂，在一些实施例中，可调节沉默调节蛋白催化的脱乙酰基反应的药剂为烟酰胺结合拮抗剂。在一些实施例中，烟酰胺结合拮抗剂为异烟酰胺或异烟酰胺类似物。在一些实施例中，异烟酰胺类似物为 β-1’-5- 甲基 - 烟酰胺 -2’- 脱氧核糖；β-D-1’-5- 甲基 - 烟酰胺 -2’- 脱氧呋喃核糖苷；β-1’-4,5- 二甲基 - 烟酰胺 -2’- 脱氧核糖；或 β-D-1’-4,5- 二甲基 - 烟酰胺 -2’- 脱氧呋喃核糖苷。关于异烟酰胺的其它类似物，参见美国专利第 5,985,848 号、第 6,066,722 号、第 6,228,847 号、第 6,492,347 号、第 6,803,455 ；和美国专利公开案第 2001/0019823 号、第 2002/0061898 号、第 2002/0132783 号、第 2003/0149261 号、第 2003/0229033 号、第 2003/0096830 号、第 2004/0053944 号、第 2004/0110772 号和第 2004/0181063 号，其所述揭示内容以引用方式并入本文中。

[0633] 离子通道调节剂

[0634] 钾离子通道调节剂

[0635] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用可治疗或改善由内耳中体毛或神经元的破坏、发育障碍、功能失常、损害、脆弱或缺失引起的听力损失或降低的药剂。因此，一些实施例包括使用可调节钾离子浓度的药剂。在一些实施例中，可调节钾离子浓度的药剂为钾离子通道的激动剂或拮抗剂。钾离子通道是可调节钾离子流入和流出细胞的通道。在耳蜗中，经过感觉细胞的传导电流由钾离子运载并且依赖于内淋巴中钾离子的高浓度。编码钾通道蛋白的基因的突变可产生获得性和先天性听力损失。

[0636] KCNQ 钾通道家族是在耳蜗中发现的电压门控型延迟整流钾通道家族。KCNQ 1 亚单位在前庭暗细胞和血管纹缘细胞中形成钾通道。这些通道可调节内淋巴中的钾含量。KCNQ4 亚单位可在毛细胞中形成通道。编码 KCNQ 亚单位的基因被剔除的小鼠在发育期间自出生后四个周开始表现听力损失。

[0637] 在一些实施例中，可调节钾通道的药剂为钾通道激动剂（例如，钾通道开放剂）。在一些实施例中，钾通道激动剂为尼可地尔 (nicorandil)；米诺地尔 (minoxidil)、左克罗卡林 (levcromakalim)；来马卡林 (lemakalim)；色满卡林 (cromakalim)；L-735,334(14- 羟基 CAF-603 油酸酯）；瑞替加滨 (retigabine)；氟吡汀 (flupirtine)；

BMS-204352((3S)-(+)-(5- 氯 -2- 甲氧基苯基)-1,3- 二氢 -3- 氟 -6-( 三氟甲基)-2H- 吲哚 -2- 酮 );DMP-543(10,10- 双 ((2- 氟 -4- 吡啶基 ) 甲基)-9(10H)- 蒽酮 );或其组合。

[0638] 在一些实施例中,可调节钾通道的药剂为钾通道拮抗剂 ( 例如,钾通道阻断剂 )。在一些实施例中,钾通道拮抗剂为利诺吡啶 (linopirdine);XE991(10,10- 双 (4- 吡啶基甲基)-9(10H)- 蒽酮 );4-AP(4- 氨基吡啶 );3,4-DAP(3,4- 二氨基吡啶 );E-4031(4'-[[1-[2-(6- 甲基 -2- 吡啶基 ) 乙基 ]-4- 哌啶基 ] 羰基 ]- 甲磺酸苯胺 );DIDS(4,4'- 二异硫氰基芪 -2,2'- 二磺酸 );威 (Way)123,398(N- 甲基 -N-(2-( 甲基 (1- 甲基 -1H- 苯并咪唑 -2- 基 ) 氨基 ) 乙基)-4-(( 甲基磺酰基 ) 氨基 ) 苯磺酰胺 HCl);CGS-12066A(7- 三氟甲基 -4-(4- 甲基 -1- 哌嗪基 ) 吡咯并 -[1,2-a] 喹噁啉 );多非利特 (dofetilide);索他洛尔 (sotalol);蜂毒明肽 (apamin);胺碘酮 (amiodarone);阿齐利特 (azimilide);溴苄铵 (bretylium);磷酸氯非铵 (clofilium);替地沙米 (tedisamil);伊布利特 (ibutilide);司美利特 (sematilide);尼非卡兰 (nifekalant);坦鲁索辛 (tamulustoxin) 和其组合。

[0639] 嘌呤受体调节剂

[0640] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用调节离子通道的药剂。因此,一些实施例包括使用可调节离子浓度的药剂。在一些实施例中,可调节离子浓度的药剂为嘌呤 受体的激动剂或拮抗剂。

[0641] 嘌呤受体是质膜结合受体家族。所述家族包括 P2X、P2Y、和 P1 受体。P2X 受体包含离子通道。在 ATP 与受体结合时,通道将开放。P2Y 受体包含 G 偶联蛋白质受体。这些受体的配体为 ATP、ADP、UTP、UDP、UDP- 萄萄糖。P1 受体包含 G 偶联蛋白质受体。这些受体的配体为腺苷。嘌呤受体可调节耳中的离子内稳态。例如,内淋巴需要高钾 ($K^+$)、低钠 ($Na^+$)、和低钙 ($Ca^{2+}$) 离子含量来进行正常听觉传导。

[0642] 在一些实施例中,嘌呤受体激动剂为 ATP、ADP、UTP、UDP、UDP- 葡萄糖、腺苷、2-MeSATP、2-MeSADP、α β meATP、dATP α S、ATP γ S、Bz-ATP、MRS2703(β- 磷 酸 酯基团经 1-(3,4- 二甲基氧基苯基 ) 乙 -1- 基磷酸酯 ) 阻断的 2-MeSADP)、地纽福索四钠 (denufosol tetrasodium)、MRS2365([[(1R,2R,3S,4R,5S)-4-[6- 氨 基 -2-( 甲 硫基)-9H- 嘌呤 -9- 基 ]-2,3- 二羟基双环 [3.1.0] 己 -1- 基 ] 甲基 ] 二磷酸单酯三钠盐 )、MRS 2690( 二磷酸 1-a-D- 吡喃葡萄糖基酯 2-[(4'- 甲硫基 ) 尿苷 -5"- 基 ] 酯二钠盐 )、PSB 0474(3-(2- 侧氧基 -2- 苯基乙基)- 尿苷 -5'- 二磷酸二钠盐 )、或其组合。

[0643] 在一些实施例中,嘌呤受体拮抗剂为 A-317491((5-([(3- 苯氧基苄基 )[(1S)-1,2,3,4- 四氢 -1- 萘基 ] 氨基 ] 羰基)-1,2,4- 苯三甲酸 ))、RO-3( 罗氏企业 (Roche))、舒拉明 (suramin)、PPADS( 磷酸吡哆醛 -6- 偶氮苯基 -2',4'- 二磺酸 )、PPNDS( 吡哆醛 -5'- 磷酸 -6-(2'- 萘偶氮 -6'- 硝基 -4',8'- 二磺酸 ) 四钠盐 )、DIDS、吡哆醛 -5- 磷酸、5-(3- 溴苯基)-1,3- 二氢 -2H- 苯并呋喃并 -[3,2-e]-1,4- 二氮杂呼 -2- 酮、汽巴蓝 (cibacron blue)、巴斯连蓝 (basilen blue)、伊维菌素、A-438079( 氢氯酸 3-[[5-(2,3- 二氯苯基 )-1H- 四唑 -1- 基 ] 甲基 ] 吡啶 )、A-740003((N-(1-{[( 氰基亚氨基 )(5- 喹啉基亚氨基 ) 甲基 ] 氨基 }-2,2- 二甲基丙基)-2-(3,4- 二甲氧基苯基 ) 乙酰胺 )、NF449(4,4',4",4"'-( 羰基双 ( 亚氨基 -5,1,3- 苯三基双 ( 羰基亚氨基 ))) 四 - 苯 -1,3- 二磺酸 )、NF110( 对 -4,4',4",4"'-( 羰基双 ( 亚氨基 -5,1,3- 苯

三基双羰基亚氨基)))四-苯磺酸)、MRS 2179(2'-去氧-N6-甲基腺苷3',5'-双磷酸四钠盐)、MRS 2211(2-[(2-氯-5-硝基苯基)偶氮]-5-羟基-6-甲基-3-[(膦酰氧基)甲基]-4-吡啶甲醛二钠盐)、MRS2279((1R,2S,4S,5S)-4-[2-氯-6-(甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-(膦酰氧基)双环[3.1.0]己烷-1-甲醇二氢磷酸酯二铵盐)、MRS 2500四钠盐((1R,2S,4S,5S)-4-[2-碘-6-(甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基]-2-(膦酰氧基)双环[3.1.0]己烷-1-甲醇二氢磷酸酯四铵盐)、NF157(8,8'-[羰基双[亚氨基-3,1-亚苯基羰基亚氨基(4-氟-3,1-亚苯基)羰基亚氨基]]双-1,3,5-萘三磺酸六钠盐)、TNP-ATP、四甲基吡嗪、$Ip_5I$、β γ-羧基亚甲基ATP、β γ-氯膦酰亚甲基ATP、KN-62(4-[(2S)-2-[(5-异喹啉基磺酰基)甲基氨基]-3-侧氧基-3-(4-苯基-1-哌嗪基)丙基]苯基异喹啉磺酸酯]、NF023(8,8'-[羰基双(亚氨基-3,1-苯基羰基亚氨基)]双-1,3,5-萘-三磺酸六钠盐)、NF279(8,8'-[羰基双(亚氨基-4,1-亚苯基羰基亚氨基-4,1-亚苯基羰基亚氨基)]双-1,3,5-萘三磺酸六钠盐)、赐诺芬(spinorphin)、或其组合。

[0644] RNAi

[0645] 在一些实施例中,如果期望抑制或下调靶(例如,编码钾通道组份的基因、编码嘌呤受体的基因),可任选地使用RNA干扰。在一些实施例中,可抑制或下调靶的 药剂为siRNA分子。在某些情形下,siRNA分子如本文所述。

[0646] 组合疗法

[0647] 在某些实施例中,组合投与任一耳用活性剂(例如,免疫调节剂或耳压调节剂)与一或多种本文所述任一其它耳用活性剂。在一些实施例中,将耳用药剂与止吐剂一起投与(例如,在平衡病症伴随恶心时)。在一些实施例中,组合投与耳用药剂与一或多种耳保护剂(例如,在投与细胞毒性剂伴随耳毒性时)。在某些实施例中,组合投与耳用药剂与(例如)止吐剂、抗微生物剂、一氧化氮合成酶抑制剂、抗氧化剂、神经递质重摄取抑制剂、耳保护剂、内稳态调节剂(例如,离子/流体(例如,水)内稳态调节剂)或诸如此类。

[0648] 止吐剂/中枢神经系统药剂

[0649] 止吐剂可任选地与本文所揭示的任一耳用调配物组合使用。止吐剂包括抗组胺药和中枢神经药剂,包括精神抑制剂、巴比妥酸盐、苯二氮卓和酚噻嗪。其它止吐剂包括:血清素受体拮抗剂,其包括多拉司琼(dolasetron)、格拉司琼(granisetron)、昂丹司琼(ondansetron)、托烷司琼(tropisetron)、帕洛诺司琼(palonosetron)、和其组合;多巴胺拮抗剂,其包括多潘立酮(domperidone)、氟哌利多(properidol)、氟哌啶醇、氯丙嗪(chlorpromazine)、异丙嗪、丙氯拉嗪和其组合;大麻酚,其包括屈大麻酚(dronabinol)、大麻隆(nabilone)、沙替维克(sativex)、和其组合;抗胆碱药,其包括东莨菪碱;和类固醇,其包括地塞米松、曲盐酸美苄胺(trimethobenzamine)、依米特尔(emetrol)、二异丙酚(propofol)、蝇蕈醇、和其组合。

[0650] 任选地,中枢神经系统药剂和巴比妥酸盐可用于治疗伴随自身免疫性耳病发生的恶心和呕吐症状。在使用时,选择适宜巴比妥酸盐和/或中枢神经系统药剂来减轻或改善特定症状并且不造成可能的副作用(包括耳毒性)。另外,如上所述,将药物靶定至内耳的圆窗膜可减少因全身性投与这些药物而产生的可能副作用和毒性。巴比妥酸盐可用作中枢神经系统镇静剂,其包括阿洛巴比妥(allobarbital)、烯丙苯巴比妥(alphenal)、异戊巴比妥(amobarbital)、阿普比妥(aprobarbital)、巴比沙隆(barnexaclone)、

巴比妥(barbital)、溴烯比妥(brallobarbital)、仲丁巴比妥(butabarbital)、布他比妥(butalbital)、丁溴比妥(butallylonal)、丁巴比妥(butobarbital)、巴比土酸盐(corvalol)、巴豆基巴比妥(crotylbarbital)、环己巴比妥(cyclobarbital)、烯丙环戊烯巴比妥(cyclopal)、依沙比妥(ethallobarbital)、非巴氨酯(febarbamate)、庚巴比妥(heptabarbital)、己巴比妥(hexethal)、海索比妥(hexobarbital)、美沙比妥(metharbital)、美索比妥(methohexital)、甲基苯巴比妥(methylphenobarbital)、那可比妥(narcobarbital)、尼阿比妥(nealbarbital)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、扑米酮(primidone)、丙巴比妥(probarbital)、丙溴比妥(propallylonal)、普昔巴比妥(proxibarbital)、双环辛巴比妥(reposal)、司可巴比妥(secobarbital)、溴烯丙另戊巴比妥(sigmodal)、硫喷妥钠(sodium thiopental)、他布比妥(talbutal)、硫烯比妥(thialbarbital)、硫戊巴比妥(thiamylal)、硫巴比妥(thiobarbital)、仲丁硫巴比妥钠(thiobutabarbital)、妥那(tuinal)、哇洛凡(valofane)、戊烯比妥(vinbarbital)、乙烯比妥(vinylbital)、和其组合。

[0651] 其它可任选地与本文所揭示耳用调配物一起使用的中枢神经系统药剂包括苯二氮卓或酚噻嗪。有用苯二氮卓包括但不限于地西泮、劳拉西泮、奥沙西泮、普拉西泮、阿普唑仑、溴西泮、氯氮卓、氯硝西泮、氯拉卓酸、溴替唑仑、艾司唑仑、氟硝西泮、氟西泮、氯普唑仑、氯甲西泮、咪达唑仑、尼美西泮、硝西泮、替马西泮、三唑仑、和其组合。酚噻嗪的实例包括丙氯拉嗪、氯丙嗪、丙嗪、三氟丙嗪(triflupromazine)、左美丙嗪(levopromazine)、甲氧异丙嗪(methotrimepramazine)、美索达嗪(mesoridazine)、硫利达嗪(thioridazine)、氟奋乃静(fluphenazine)、奋乃静(perphenazine)、氟哌噻吨(flupentixol)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、和其组合。

[0652] 抗组胺药或组胺拮抗剂用于抑制组胺的释放或作用。靶定H1受体的抗组胺药可用于减轻或减少与AIED有关的恶心和呕吐症状、其它自身免疫性病症、以及炎症性病症。因此,一些实施例包括使用可调节组胺受体(例如,$H_1$受体、$H_2$受体、和/或$H_3$受体)的药剂。

[0653] 这些抗组胺药包括但不限于美克洛嗪、苯海拉明、氯雷他定(loratadine)和喹硫平(quetiapine)。其它抗组胺药包括美吡拉敏(mepyramine)、哌罗克生(piperoxan)、安他唑啉(antazoline)、卡比沙明(carbinoxamine)、多西拉敏(doxylamine)、氯马斯汀(clemastine)、茶苯海明、非尼拉敏(pheniramine)、扑尔敏(chlorphenamine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、右氯苯那敏(dexchlorpheniramine)、溴苯那敏(brompheniramine)、曲普利啶(triprolidine)、赛克力嗪(cyclizine)、氯环利嗪(chlorcyclizine)、羟嗪(hydroxyzine)、异丙嗪、阿立马嗪(alimemazine)、阿利马嗪(trimeprazine)、赛庚啶(cyproheptadine)、阿扎他定(azatadine)、酮替芬(ketotifen)、奥沙米特(oxatomide)和其组合。

[0654] 在一些实施例中,$H_1$受体拮抗剂为氢氯酸美克洛嗪。在一些实施例中,$H_1$受体拮抗剂为氢氯酸异丙嗪。在一些实施例中,$H_1$受体拮抗剂为茶苯海明。在一些实施例中,$H_1$受体拮抗剂为苯海拉明。在一些实施例中,$H_1$受体拮抗剂为氟桂利嗪。在一些实施例中,$H_1$受体拮抗剂为双羟萘酸羟嗪(hydroxyzine pamoate)。

[0655] 靶定$H_3$受体的抗组胺药包括但不限于二氢氯酸倍他司汀(betahistine

dihydrochloride)。

[0656] 抗微生物剂

[0657] 预计抗微生物剂也可用于本文所揭示的调配物中。在一些实施例中,抗微生物剂如本文所述。

[0658] 皮质类固醇

[0659] 本发明涵盖与本文所述任一耳用调配物(例如,本文所述的耳压调节调配物、免疫调节剂调配物)组合使用可减小或改善自身免疫性疾病和/或炎性病症(包括AIED)所表现的症状或效应的皮质类固醇药剂。所述自身免疫反应是诸如梅尼埃病等耳病的促成因素。在一些实施例中,皮质类固醇可调节神经元和/或耳毛细胞变性,且包括可 治疗或改善由内耳中体毛的破坏、发育障碍、功能失常、损害、脆弱或缺失引起的听力损失或降低的药剂。因此,一些实施例包括使用可保护耳毛细胞免受耳毒性物质损害的药剂。在一些实施例中,可保护耳毛细胞免受耳毒性物质损害的药剂为皮质类固醇。所述类固醇包括泼尼松龙、地塞米松、磷酸地塞米松、倍氯米松(beclomethasone)、21-乙酰氧基孕烯醇酮(21-acetoxypregnenolone)、阿氯米松(alclometasone)、阿尔孕酮(algestone)、安西奈德(amcinonide)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、氯泼尼松(chloroprednisone)、氯倍他索(clobetasol)、氯倍他松(clobetasone)、氯可托龙(clocortolone)、氯泼尼醇(cloprednol)、皮质酮(corticosterone)、可的松(cortisone)、可的伐唑(cortivazol)、地夫可特(deflazacort)、地奈德(desonide)、去羟米松(desoximetasone)、二氟拉松(diflorasone)、二氟可龙(diflucortolone)、二氟泼尼酯(difluprednate)、甘草次酸(enoxolone)、氟扎可特(fluazacort)、氟氯奈德(flucloronide)、氟米松(flumethasone)、氟尼缩松(flunisolide)、氟轻松(fluocinolone acetonide)、乙酸氟轻松(fluocinonide)、氟考丁酯(fluocortin butyl)、氟可龙(fluocortolone)、氟米龙(fluorometholone)、乙酸氟培龙(fluperolone acetate)、乙酸氟泼尼定(fluprednidene acetate)、氟泼尼龙(fluprednisolone)、氟羟可舒松(flurandrenolide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、福莫可他(formocortal)、哈西奈德(halcinonide)、丙酸卤倍他索(halobetasol propionate)、卤米松(halometasone)、乙酸卤泼尼松(halopredone acetate)、氢化松氨酯(hydrocortamate)、氢化可的松(hydrocortisone)、氯替泼诺碳酸乙酯(loteprednol etabonate)、马泼尼酮(mazipredone)、甲羟松(medrysone)、甲泼尼松(meprednisone)、甲基强的松龙(methylprednisolone)、呋喃甲酸莫米松(mometasone furoate)、帕拉米松(paramethasone)、泼尼卡酯(prednicarbate)、泼尼松龙(prednisolone)、25-二乙基氨基乙酸泼尼松龙、泼尼松龙磷酸钠、泼尼松、泼尼松龙戊酸酯(prednival)、泼尼立定(prednylidene)、利美索龙(rimexolone)、替可的松(tixocortol)、去炎松(triamcinolone)、丙酮去炎松、苯曲安奈德(triamcinolone benetonide)、己曲安奈德(triamcinolone hexacetonide)和其组合。在某些情形下,丙酮去炎松和地塞米松可保护耳毛细胞免受由天然存在毒素4-羟基-2,3-丙烯醛(HNE)引起的损害,所述毒素是在内耳中响应氧化性应力而产生。

[0660] 耳保护剂

[0661] 在一些实施例中,本文所述任一耳用调配物(例如,本文所揭示的耳感觉细胞调

节剂调配物）另外包含可减小、抑制或改善药剂（例如，如本文所述的化学治疗剂和/或抗生素）的耳毒性、或可减小、抑制或改善其它环境因子（包括过量噪声和诸如此类）的效应的耳保护剂。耳保护剂的实例包括且不限于硫醇和/或硫醇衍生物和/或其医药上可接受的盐、或衍生物（例如前药）（例如，D- 甲硫氨酸、L- 甲硫氨酸、乙硫氨酸、羟基甲硫氨酸、甲硫氨醇、氨磷汀、美司钠 (2- 硫基乙磺酸钠）、D 甲硫氨酸与 L 甲硫氨酸的混合物、正甲硫氨酸、高甲硫氨酸、S- 腺苷基 -L- 甲硫氨酸）、二乙基二硫代氨基甲酸酯、依布硒 (2- 苯基 -1,2- 苯并异硒唑 -3(2H)- 酮）、硫代硫酸钠、AM-111（细 胞渗透性 JNK 抑制剂，耳 SAS 实验室 (Laboratoires Auris SAS))、甲酰四氢叶酸、甲酰四氢叶酸钙、右雷佐生、吡拉西坦、奥拉西坦、茴拉西坦、普拉西坦、苯基吡拉西坦（卡非多）、乙拉西坦、左乙拉西坦、奈非西坦、烟拉西坦、罗拉西坦、奈拉西坦、法索西坦、考拉西坦、地来西坦、布瓦西坦、舍曲西坦、咯利普兰和/或其组合。耳保护剂使得可以高于最大毒性剂量的剂量来投与化学治疗剂和/或抗生素；所述化学治疗剂和/或抗生素原本因具有耳毒性而只能以较低剂量投与。在任选地单独投与时，耳保护剂还使得可改善、减少或消除可造成听力损失和伴随效应（包括但不限于噪声诱导性听力损失和耳鸣）的环境因子的效应。

[0662] 以摩尔：摩尔计，耳保护剂在本文所述任一调配物中的量相对于耳毒性化学治疗剂（例如，顺铂）和/或耳毒性抗生素（例如，庆大霉素）的比率介于约 5:1 至约 200:1、约 5:1 至约 100:1、或约 5:1 至约 20:1 之间。以摩尔计，耳保护剂在本文所述任一调配物中的量相对于耳毒性化学治疗剂（例如，顺铂）和/或耳毒性抗生素（例如，庆大霉素）的比率为约 50:1、约 20:1 或约 10:1。本文所述的任一耳感觉细胞调节剂调配物包含约 10mg/mL 至约 50mg/mL、约 20mg/mL 至约 30mg/mL、或约 25mg/mL 的耳保护剂。

[0663] 化学治疗剂

[0664] 本发明还涵盖与本文所揭示的调配物一起使用化学治疗剂。化学治疗剂通过杀死癌症细胞或微生物来发挥作用，且可包括靶定癌细胞或恶性细胞的抗肿瘤药。一些化学治疗剂（单独或组合）也具有耳毒性。举例来说，顺铂是已知的耳蜗毒性剂。然而，组合使用顺铂与抗氧化剂具有保护性并可减轻化学治疗剂的耳毒性效应。另外，局部性施加细胞毒性药物可通过使用具有维持性功效的较低量或经较短时间段使用既定量来减轻原本在全身性施加时可能出现的耳毒性效应。因此，技术熟练的医师在选择用于肿瘤生长的疗程时了解是否应避免使用或组合耳毒性化合物，或如何改变治疗量或治疗过程以避免或减轻耳毒性效应。

[0665] 与本文所揭示调配物组合使用的化学治疗剂包括（例如，但不限于）阿霉素、咪唑羧酰胺、环磷酰胺、氮芥、苯丁酸氮芥、美法仑、柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、米托蒽醌、戊柔比星、紫杉酚、多西他赛、依托泊苷、替尼泊苷 (teniposide)、他氟普沙 (tafluposide)、阿扎胞苷 (azacitidine)、硫唑嘌呤、卡培他滨、阿糖胞苷、去氧氟尿苷 (doxifluridine)、氟尿嘧啶、吉西他滨、巯嘌呤 (mercaptopurine)、氨甲蝶呤、硫鸟嘌呤、博来霉素、卡铂、顺铂、奥沙利铂、全反式维甲酸 (all-trans retinoic acid)、长春碱、长春新碱、长春地辛 (vindesine)、长春瑞滨、和其组合。

[0666] 内稳态调节剂

[0667] 预计内稳态调节剂可用于本文所述的调配物中。内稳态调节剂包括离子和流体（例如水）内稳态调节剂。在一些情形下，如本文所述，内稳态调节剂包括 Na/K-ATP 酶调节

剂、ENaC 调节剂、加压素受体调节剂、利尿剂或诸如此类。

[0668] Na/K ATP 酶调节剂

[0669] 本发明涵盖与本文所揭示调配物一起使用 Na/K-ATP 酶调节剂。耳蜗内稳态取决于内淋巴的电解液组成，所述内淋巴的电解液组成是通过 $Na^+$ 和 $K^+$ 藉助 ATP 酶进行主动交换来调节的。Na/K-ATP 酶调节剂的实例包括（且不限于）尼莫地平 (nimodipine)（钠 - 钾三磷酸腺苷酶刺激剂）、哇巴因 (ouabain)、和呋塞米。

[0670] 下文（表 1）展示欲与本文所揭示调配物一起使用的活性剂的实例。

[0671] 用于本文所揭示调配物中的活性剂（包括所述活性剂的医药上可接受的盐）

[0672] （表 1）

[0673]

| 耳部病况 | 治疗剂 |
|---|---|
| 良性阵发性位置性眩晕 | 苯海拉明 |
| 良性阵发性位置性眩晕 | 劳拉西泮 |
| 良性阵发性位置性眩晕 | 美克洛嗪 |
| 良性阵发性位置性眩晕 | 奥坦西隆(Oldansetron) |
| 听力损失 | 雌激素 |
| 听力损失 | 雌激素与孕酮(E+P) |
| 听力损失 | 叶酸 |
| 听力损失 | 具有 0.03%氧氟沙星的乳酸林格氏液(Lactated Ringer's) |
| 听力损失 | 氨甲蝶呤 |
| 听力损失 | 甲基强的松龙琥珀酸钠 |
| 听力损失 | N-乙酰基半胱氨酸 |
| 梅尼埃病 | 倍他司汀 |
| 梅尼埃病 | 昔多芬(Sildenafil) |
| 中耳渗出液 | 肺炎球菌菌苗(Pneumococcal vaccine) |
| 外耳炎 | 双氯芬酸钠；德克奥特(dexotc) |
| 急性外耳炎 | AL-15469A/AL-38905 |
| 中耳炎 | 阿莫西林/克拉维酸盐 |
| 中耳炎 | 阿莫西林 |

[0674]

| 耳部病况 | 治疗剂 |
|---|---|
| 中耳炎 | 氯苯那敏马来酸盐 |
| 中耳炎 | α 错道酶(Dornase alfa) |
| 中耳炎 | 紫锥菊(Echinacea purpurea) |
| 中耳炎 | 法罗培南酯(Faropenem medoxomil) |
| 中耳炎 | 左氧氟沙星 |
| 中耳炎 | PNCRM9 |
| 中耳炎 | 肺炎球菌菌苗 |
| 耳部病况 | 治疗剂 |
| 中耳炎 | 泰利霉素 |
| 中耳炎 | 丙酮去炎松 |
| 中耳炎 | Zmax |
| 伴渗出液中耳炎 | 兰索拉唑(Lansoprazole) |
| 急性中耳炎 | AL-15469A；AL-38905 |
| 急性中耳炎 | 阿莫西林 |
| 急性中耳炎 | 阿莫西林-克拉维酸盐 |
| 急性中耳炎 | 阿奇霉素 |
| 急性中耳炎 | 阿奇霉素 SR |
| 急性中耳炎 | 头孢地尼 |
| 急性中耳炎 | 海兰耳痛滴液(Hyland's earache drops) |
| 急性中耳炎 | 孟鲁司特(Montelukast) |
| 急性中耳炎 | 肺炎球菌菌苗 |
| 急性中耳炎，使用鼓膜造孔导管 | AL-15469 A/AL38905 |
| 慢性中耳炎 | 磺胺甲噁唑-甲氧苄啶 |
| 化脓性中耳炎 | 阿奇霉素 |
| 化脓性中耳炎 | 泰利霉素 |
| 耳硬化 | 乙酰半胱氨酸 |
| 耳毒性 | 阿司匹林 |
| 耳鸣 | 阿坎酸(Acamprosate) |

[0675]

| 耳部病况 | 治疗剂 |
|---|---|
| 耳鸣 | 加巴喷丁 |
| 耳鸣 | 莫达非尼(Modafinil) |
| 耳鸣 | 奈拉美生 |
| 耳鸣 | 奈拉美生甲磺酸盐 |
| 耳鸣 | 吡贝地尔(Piribedil) |
| 耳鸣 | 伐地那非(Vardenafil) |
| 耳鸣 | 维替吡坦+帕罗西汀 |
| 耳鸣 | 维替吡坦 |
| 耳鸣 | 硫酸锌 |

[0676] 器件

[0677] 本文也涵盖使用递送本文所揭示医药调配物、或者测量或监视本文所揭示耳用调配物的功能的器件。例如，在一个实施例中，使用泵、渗透器件或其它以机械方式递送医药调配物的工具来递送本文所揭示的医药调配物。储存器件任选地与医药药物递送单元一同使用，并且与药物递送单元一起位于耳结构的内部或外部。

[0678] 其它实施例涵盖使用机械或成像器件来监测或检查听力、平衡或其它耳部病症。例如，所述实施例范围内明确涵盖磁共振成像 (MRI) 器件，其中所述 MRI 器件 ( 例如，3 特斯拉 MRI 器件 ) 能够评估梅尼埃病的进展并利用本文所揭示医药调配物进行后续治疗。参见卡弗雷 (Carfrae) 等人，喉镜 118:501-505(2008 年 3 月 )。本发明涵盖全身扫描仪或者颅扫描仪，并且在 MRI 扫描中任选地使用较高分辨率 ( 对于人类使用 7 特斯拉、8 特斯拉、9.5 特斯拉或 11 特斯拉 )。

[0679] 一般灭菌方法

[0680] 本文提供改善或减轻本文所述耳部病症的耳用组合物。本文进一步提供包含投与所述耳用组合物的方法。在一些实施例中，对组合物进行灭菌。在本文所揭示的实施例内包括对本文所揭示的人用医药组合物实施灭菌的工具和方法。目标是提供相对来说不含有引发感染的微生物的安全医药产品。美国食品药品管理局 (U.S.Food and Drug Administration) 已在出版物“工业准则 :通过无菌工艺生产的无菌产品 (Guidance for Industry:Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing)”( 参见 :http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.htm) 中提供法规准则，所述出版物的全部内容以引用方式并入本文中。尚无针对治疗内耳的安全医药产品的特定准则。

[0681] 本文所用的灭菌意指用来破坏或去除产品或包装中存在的微生物的方法。使用可用于对物体和组合物进行灭菌的任一适宜方法。可用于微生物灭活的方法包括但不限于施加极热、致死性化学品或 γ 辐射。在一些实施例中，制备耳用治疗调配物的方法包含对所述调配物实施选自以下的灭菌方法 :加热灭菌、化学灭菌、辐射灭菌或过滤灭菌。所用方法主要取决于欲进行灭菌的器件或组合物的性质。许多灭菌方法的详细 说明阐述于雷明顿 : 药学科学与实践 (Remington:The Science and Practice of Pharmacy)( 利平科特 • 威廉斯 & 威尔金斯 (Lippincott,Williams&Wilkins) 出版 ) 的第 40 章中，并且这一出版物中关

于所述标的物的内容是以引用方式并入。

[0682] 加热灭菌

[0683] 许多方法可通过施加极热来进行灭菌。一种方法使用饱和蒸汽高压釜。在所述方法中，使至少121℃温度下的饱和蒸汽与欲进行灭菌的物体接触。热量直接转移到欲灭菌物体中的微生物中，或者通过加热欲灭菌水溶液的整体来使热量间接转移到微生物中。所述方法由于在灭菌过程中具有灵活性、安全性和经济性而得到广泛应用。

[0684] 干热灭菌是用来在升高温度下杀灭微生物并实施去致热原的方法。所述方法是在适于将经HEPA过滤的无微生物空气加热到至少130-180℃的温度（用于灭菌过程）和至少230-250℃的温度（用于去致热原过程）的装置中进行。用以重建经浓缩或粉状调配物的水也经高压釜灭菌。

[0685] 化学灭菌

[0686] 化学灭菌方法是用于不耐受加热灭菌极端条件的产品的替代方式。在所述方法中，使用具有杀菌特性的多种气体和蒸气（例如环氧乙烷、二氧化氯、甲醛或臭氧）作为抗细胞凋亡剂。环氧乙烷具有杀菌活性是因为（例如）其能够用作反应性烷基化剂。因此，灭菌过程要求环氧乙烷蒸气与欲进行灭菌的产品直接接触。

[0687] 辐射灭菌

[0688] 辐射灭菌的一个优点是能够对许多类型的产品进行灭菌而不会发生热降解或其它损害。常用辐射是 β 辐射或者来自 $^{60}Co$ 源的 γ 辐射。γ 辐射的穿透能力使得可使用其对包括溶液、组合物和不均匀混合物在内的许多产品类型进行灭菌。辐照的杀菌效应源自 γ 辐射与生物大分子间的相互作用。所述相互作用产生带电荷的物质和自由基。后续化学反应（例如重排和交联过程）会导致这些生物大分子丧失正常功能。任选地，本文所述调配物也可使用 β 辐照来进行灭菌。

[0689] 过滤

[0690] 过滤灭菌是用来去除但不破坏溶液中微生物的方法。使用滤膜来过滤热敏溶液。所述滤膜是混合纤维质酯(MCE)、聚二氟亚乙烯(PVF；也称为PVDF)或聚四氟乙烯(PTFE)的坚韧均质薄聚合物且孔径范围为0.1μm至0.22μm。任选地，使用不同滤膜对不种特征的溶液进行过滤。例如，PVF和PTFE膜非常适于对有机溶剂进行过滤，而水溶液是通过PVF或MCE膜来进行过滤。过滤装置可在多种规模中使用，从附接至注射器的单点使用可弃式滤膜直到供制造厂中使用的工业规模滤膜。滤膜是通过高压釜或化学灭菌来进行灭菌。膜过滤系统的验证是依照标准化方案（灭菌液体用滤膜的微生物学评估(Microbiological Evaluation of Filters for Sterilizing Liquids)，第4卷，第3期，华盛顿特区：医疗工业制造商协会(Health Industry Manufacturers Association)，1981)来进行且涉及利用已知数量（大约$10^7/cm^2$）的极小微生物（例如缺陷短波单胞菌(Brevundimonas diminuta)(ATCC 19146)）来攻击滤膜。

[0691] 任选地通过穿过滤膜来对医药组合物进行灭菌。包含纳米颗粒（美国专利第6,139,870号）或多层囊泡（理查德(Richard)等人，国际药剂学杂志(International Journal of Pharmaceutics)(2006),312(1-2):144-50)的调配物适于通过0.22μm滤膜过滤来进行灭菌而不破坏其有序结构。

[0692] 在一些实施例中，本文所揭示方法包含借助过滤灭菌对调配物（或其组份）进行

灭菌。在另一实施例中，耳可接受的耳用治疗剂调配物包含颗粒，其中所述颗粒调配物适于过滤灭菌。在再一实施例中，所述颗粒调配物包含尺寸小于 300nm、尺寸小于 200nm、尺寸小于 100nm 的颗粒。在另一实施例中，耳可接受的调配物包含颗粒调配物，其中通过对前体组份溶液进行无菌过滤来确保颗粒的无菌性。在另一实施例中，耳可接受的调配物包含颗粒调配物，其中通过低温无菌过滤来确保颗粒调配物的无菌性。在再一实施例中，所述低温无菌过滤是在介于 0℃与 30℃之间、或介于 0℃与 20℃之间、或介于 0℃与 10℃之间、或介于 10℃与 20℃之间、或介于 20℃与 30℃之间的温度下进行。在另一实施例中，制备耳可接受的颗粒调配物的方法包含：在低温下通过灭菌滤膜对含有所述颗粒调配物的水溶液进行过滤；将无菌溶液冻干；和在投与前利用无菌水对颗粒调配物进行重建。

[0693] 在特定实施例中，过滤和 / 或填充程序是在比本文所述调配物的凝胶温度（$T_{凝胶}$）低约 5℃的温度和低于 100cP 理论值的粘度下进行，以允许使用蠕动泵在合理时间内进行过滤。

[0694] 在另一实施例中，耳可接受的耳用治疗剂调配物包含纳米颗粒调配物，其中所述纳米颗粒调配物适于过滤灭菌。在再一实施例中，纳米颗粒调配物包含尺寸小于 300nm、尺寸小于 200nm 或尺寸小于 100nm 的纳米颗粒。在另一实施例中，耳可接受的调配物包含微球体调配物，其中通过对前体有机溶液和水溶液进行无菌过滤来确保微球体的无菌性。在另一实施例中，耳可接受的调配物包含热可逆性凝胶调配物，其中通过低温无菌过滤来确保凝胶调配物的无菌性。在再一实施例中，低温无菌过滤是在介于 0℃与 30℃之间、或介于 0℃与 20℃之间、或介于 0℃与 10℃之间、或介于 10℃与 20℃之间、或介于 20℃与 30℃之间的温度下进行。在另一实施例中，制备耳可接受的热可逆性凝胶调配物的方法包含：在低温下通过灭菌滤膜对含有热可逆性凝胶组份的水溶液进行过滤；将无菌溶液冻干；和在投与前利用无菌水对热可逆性凝胶调配物进行重建。

[0695] 在某些实施例中，将活性成份溶解于适宜媒剂（例如缓冲剂）中并且进行单独灭菌（例如通过热处理、过滤、γ 辐射）；在单独步骤中通过适宜方法（例如对冷却的赋形剂混合物进行过滤和 / 或辐照）对剩余赋形剂（例如，存在于耳用调配物中的流体凝胶组份）进行灭菌；随后在无菌条件下将经单独灭菌的两种溶液混合以提供最终的耳用调配物。

[0696] 在一些情形下，常用灭菌方法（例如，热处理（例如，在高压釜中）、γ 辐照、过滤）可导致调配物中的聚合物组份（例如，热固性、胶凝性或粘膜粘着性聚合物组 份）和 / 或活性剂不可逆降解。在一些情形下，如果所述调配物包含在过滤过程期间胶凝的触变聚合物，则不可能通过膜（例如，例如，0.2μM 膜）过滤对耳用调配物进行灭菌。

[0697] 因此，本文提供对耳用调配物进行灭菌的方法，所述方法可在灭菌过程期间防止聚合物组份（例如，热固性和 / 或胶凝性和 / 或粘膜粘着性聚合物组份）和 / 或活性剂降解。在一些实施例中，通过在所述调配物中使用缓冲剂组份的特定 pH 范围和胶凝剂的特定比例来减少或消除活性剂（例如，本文所述任一耳用治疗剂）的降解。在一些实施例中，所选适宜的胶凝剂和 / 或热固性聚合物允许通过过滤对本文所述调配物进行灭菌。在一些实施例中，在调配物中使用适宜的热固性聚合物和适宜的共聚物（例如，胶凝剂）与特定 pH 范围的组合使得可对所述调配物进行高温灭菌，并且实质上不降解治疗剂或聚合赋形剂。本文所提供灭菌方法的优点在于，在某些情形下，通过高压灭菌对调配物实施最终灭菌且活性剂和 / 或赋形剂和 / 或聚合物组份在灭菌步骤期间无任何损失，并且使得所述调配物

基本上不含微生物和 / 或致热原。

[0698] 微生物

[0699] 本文提供改善或减轻本文所述耳部病症的耳可接受的组合物。本文进一步提供包含投与所述耳用组合物的方法。在一些实施例中，所述组合物基本上不含微生物。可接受的无菌水平基于界定治疗上可接受的耳用组合物的适用标准，包括但不限于美国药典 (United States Pharmacopeia) 第 <1111> 及以下章节。例如，可接受的无菌水平包括 10 个菌落形成单位 (cfu)/ 克调配物、50cfu/ 克调配物、100cfu/ 克调配物、500cfu/ 克调配物或 1000cfu/ 克调配物。另外，可接受的无菌水平包括对指定的不良微生物因子的排除。举例来说，指定的不良微生物因子包括但不限于大肠杆菌 (Escherichia coli, E.coli)、沙门氏菌属 (Salmonella sp.)、绿脓杆菌 (Pseudomonas aeruginosa, P.aeruginosa) 和 / 或其它特定的微生物因子。

[0700] 耳可接受的耳用治疗剂调配物的无菌性是根据美国药典第 <61> 章、第 <62> 章和第 <71> 章并通过无菌性保证方案来确认。无菌性保证质量控制、质量保证和验证过程的关键部分是无菌性测试方法。仅举例来说，无菌性测试是通过两种方法来进行。第一种方法是直接接种，其中将欲进行测试的组合物试样添加至生长培养基中并且将其培育长达 21 天时间。生长培养基的浊度指示污染度。此方法的缺点包括对整体材料的取样量较小，从而降低了灵敏度，并且主要是通过目测观察来检测微生物生长。一种替代方法是膜过滤无菌性测试。在此方法中，使一定体积的产品穿过小型膜滤纸。随后将所述滤纸置于培养基中以促进微生物生长。此方法因对整个整体产品进行取样而具有灵敏度较大的优点。任选地使用市售的密理博斯瑞特斯 (Millipore Steritest) 无菌性测试系统通过膜过滤无菌性测试进行的测定。对于乳霜或软膏的过滤测试，使用斯瑞特斯过滤系统 ( 编号 TLHVSL210)。对于乳液或粘性产品的过滤测试，使用斯瑞特斯过滤系统 ( 编号 TLAREM210 或 TDAREM210)。对于预填充注射器的过滤测试，使用斯瑞特斯过滤系统 ( 编号 TTHASY210)。对于以气溶胶或泡沫形式分配的材料的 过滤测试，使用斯瑞特斯过滤系统 ( 编号 TTHVA210)。对于安瓿或小瓶中可溶性粉末的过滤测试，使用斯瑞特斯过滤系统 ( 编号 TTHADA210 或 TTHADV210)。

[0701] 针对大肠杆菌和沙门氏菌属的测试包括使用在 30℃至 35℃下将乳糖肉汤培养液培育 24 小时至 72 小时，在麦康基 (MacConkey) 和 / 或 EMB 琼脂中培育 18 小时至 24 小时，和 / 或使用拉帕波特 (Rappaport) 培养基。针对绿脓杆菌检测的测试包括使用 NAC 琼脂。美国药典第 <62> 章进一步列举针对指定不良微生物的测试程序。

[0702] 在某些实施例中，本文所述任一受控释放调配物在每克调配物中具有小于约 60 个菌落形成单位 (CFU)、小于约 50 个菌落形成单位、小于约 40 个菌落形成单位或小于约 30 个菌落形成单位的微生物因子。在某些实施例中，将本文所述耳用调配物调配成与内淋巴和 / 或外淋巴等渗。

[0703] 内毒素

[0704] 本文提供改善或减轻本文所述耳部病症的耳用组合物。本文进一步提供包含投与所述耳用组合物的方法。在一些实施例中，所述组合物实质上不含内毒素。灭菌过程的另一方面是去除杀灭微生物的副产物 ( 下文称为“产物”)。去致热原过程自试样去除致热原。致热原是诱导免疫应答的内毒素或外毒素。内毒素的一个实例是在革兰氏阴性细菌细胞壁中发现的脂多糖 (LPS) 分子。尽管灭菌程序 ( 例如高压灭菌或利用环氧乙烷处理 ) 可杀灭

细菌，但 LPS 残余物会诱发促炎症性免疫应答（例如脓毒性休克）。由于内毒素的分子尺寸可相差很大，因此内毒素的存在是以“内毒素单位”(EU) 来表示。一个 EU 等效于 100 皮克大肠杆菌 LPS。人类可对小到 5EU/kg 体重产生反应。无菌性是以业内所公认的任何单位来表示。在某些实施例中，与常用的可接受的内毒素水平（例如，5EU/kg 个体体重）相比，本文所述耳用组合物含有更低的内毒素水平（例如 <4EU/kg 个体体重）。在一些实施例中，耳可接受的耳用治疗剂调配物具有小于约 5EU/kg 个体体重。在其它实施例中，耳可接受的耳用治疗剂调配物具有小于约 4EU/kg 个体体重。在其它实施例中，耳可接受的耳用治疗剂调配物具有小于约 3EU/kg 个体体重。在其它实施例中，耳可接受的耳用治疗剂调配物具有小于约 2EU/kg 个体体重。

[0705] 在一些实施例中，耳可接受的耳用治疗剂调配物具有小于约 5EU/kg 调配物。在其它实施例中，耳可接受的耳用治疗剂调配物具有小于约 4EU/kg 调配物。在其它实施例中，耳可接受的耳用治疗剂调配物具有小于约 3EU/kg 调配物。在一些实施例中，耳可接受的耳用治疗剂调配物具有小于约 5EU/kg 产物。在其它实施例中，耳可接受的耳用治疗剂调配物具有小于约 1EU/kg 产物。在其它实施例中，耳可接受的耳用治疗剂调配物具有小于约 0.2EU/kg 产物。在一些实施例中，耳可接受的耳用治疗剂调配物具有小于约 5EU/g 单位或产物。在其它实施例中，耳可接受的耳用治疗剂调配物具有小于约 4EU/g 单位或产物。在其它实施例中，耳可接受的耳用治疗剂调配物具有小于约 3EU/g 单位或产物。在一些实施例中，耳可接受的耳用治疗剂调配物具有小于约 5EU/mg 单位或产物。在其它实施例中，耳可接受的耳用治疗剂调配物具有小于约 4EU/mg 单位或产物。在其它实施例中，耳可接受的耳用治疗剂调配物具有小于约 3EU/mg 单位或产物。在某些实施例中，本文所述耳用组合物含有约 1EU/mL 调配物至约 5EU/mL 调配物。在某些实施例中，本文所述耳用组合物含有约 2EU/mL 调配物至约 5EU/mL 调配物、约 3EU/mL 调配物至约 5EU/mL 调配物或约 4EU/mL 调配物至约 5EU/mL 调配物。

[0706] 在某些实施例中，与常用的可接受的内毒素水平（例如，0.5EU/mL 调配物）相比，本文所述耳用组合物含有较低的内毒素水平（例如 <0.5EU/mL 调配物）。在一些实施例中，耳可接受的耳用治疗剂调配物具有小于约 0.5EU/mL 调配物。在其它实施例中，耳可接受的耳用治疗剂调配物具有小于约 0.4EU/mL 调配物。在其它实施例中，耳可接受的耳用治疗剂调配物具有小于约 0.2EU/mL 调配物。

[0707] 仅举例来说，致热原检测是通过数种方法来进行。适宜的无菌性测试包括美国药典 (USP)<71> 无菌性测试 (Sterility Tests)（第 23 版，1995 年）中所述的测试。兔致热原测试和鲎阿米巴样细胞裂解物测试 (Limulus amebocyte lysate test) 二者均在美国药典第 <85> 章和第 <151> 章 (USP23/NF 18，生物学测试 (Biological Tests)，美国药典委员会 (The United States Pharmacopeial Convention)，洛克威尔，MD，1995) 中进行了规定。已基于单细胞活化 - 细胞因子研发出了替代性致热原分析。已研发出适于质量控制应用的一致细胞系并且这些细胞系已显示能够检测已通过兔致热原测试和鲎阿米巴样细胞裂解物测试的试样的致热原性（塔克塔克 (Taktak) 等人，药学与药理学杂志 (J.Pharm Pharmacol.)(1990)，43:578-82)。在又一实施例中，对耳可接受的耳用治疗剂调配物实施去致热原。在再一实施例中，用于制造耳可接受的耳用治疗剂调配物的方法包含测试所述调配物的致热原性。在某些实施例中，本文所述调配物实质上不含致热原。

[0708] pH 和容量渗透压

[0709] 存在于内淋巴中的主要阳离子是钾。此外，内淋巴具有高浓度的带正电荷氨基酸。存在于外淋巴中的主要阳离子是钠。在某些情形下，内淋巴和外淋巴的离子组成调节毛细胞的电化学冲动。在某些情形下，内淋巴或外淋巴离子平衡的任何改变均会因改变沿耳部毛细胞传导的电化学冲动而导致听力损失。在一些实施例中，本文所揭示组合物不会破坏外淋巴的离子平衡。在一些实施例中，本文所揭示组合物具有与外淋巴相同或实质上相同的离子平衡。在一些实施例中，本文所揭示组合物不会破坏内淋巴的离子平衡。在一些实施例中，本文所揭示组合物具有与内淋巴相同或实质上相同的离子平衡。在一些实施例中，对本文所述耳用调配物进行调配以提供与内耳液（即，内淋巴和 / 或外淋巴）相容的离子平衡。

[0710] 内淋巴和外淋巴具有接近血液生理 pH 值的 pH 值。内淋巴的 pH 范围为约 7.2 至 7.9 ;外淋巴的 pH 范围为约 7.2 至 7.4。近端内淋巴的原位 pH 值约为 7.4，而远端内淋巴的 pH 值约为 7.9。

[0711] 在一些实施例中，将本文所述组合物的 pH 值调节（例如，通过使用缓冲剂）到与内淋巴相容的约 7.0 至 8.0 的 pH 范围和约 7.2 至 7.9 的优选 pH 范围。在一些实施例 中，将本文所述耳用调配物的 pH 值调节（例如，通过使用缓冲剂）到与外淋巴相容的约 7.0 至 7.6 的 pH 范围和约 7.2 至 7.4 的优选 pH 范围。

[0712] 在一些实施例中，有用调配物还包括一或多种 pH 调节剂或缓冲剂。适宜的 pH 调节剂或缓冲剂包括但不限于乙酸盐、碳酸氢盐、氯化铵、柠檬酸盐、磷酸盐、其医药上可接受的盐和其组合或混合物。

[0713] 在一个实施例中，当在本发明调配物中使用一或多种缓冲剂时，所述缓冲剂与（例如）医药上可接受的媒剂组合并且以（例如）范围为约 0.1％至约 20％、约 0.5％至约 10％的量存在于最终调配物中。在本发明某些实施例中，凝胶调配物中所包括缓冲剂的量使得凝胶调配物的 pH 值不会干扰机体中的天然缓冲系统。在一些实施例中，在凝胶调配物中存在约 5mM 至约 200mM 浓度的缓冲剂。在某些实施例中，存在约 20mM 至约 100mM 浓度的缓冲剂。在其它实施例中，缓冲剂浓度使得调配物的 pH 值介于 3 与 9 之间、介于 5 与 8 之间、或者介于 6 与 7 之间。在其它实施例中，凝胶调配物的 pH 值约为 7。在一个实施例中，缓冲剂是（例如）具有微酸性 pH 的乙酸盐或柠檬酸盐。在一个实施例中，缓冲剂是 pH 值为约 4.5 至约 6.5 的乙酸钠缓冲剂。在另一实施例中，缓冲剂是 pH 值为约 5.5 至约 6.0 的乙酸钠缓冲剂。在再一实施例中，缓冲剂是 pH 值为约 6.0 至约 6.5 的乙酸钠缓冲剂。在一个实施例中，缓冲剂是 pH 值为约 5.0 至约 8.0 的柠檬酸钠缓冲剂。在另一实施例中，缓冲剂是 pH 值为约 5.5 至约 7.0 的柠檬酸钠缓冲剂。在一个实施例中，缓冲剂是 pH 值为约 6.0 至约 6.5 的柠檬酸钠缓冲剂。

[0714] 在一些实施例中，所述缓冲剂浓度使得调配物的 pH 值介于 6 与 9 之间、介于 6 与 8 之间、介于 6 与 7.6 之间、介于 7 与 8 之间。在其它实施例中，所述凝胶调配物的 pH 值为约 6.0、约 6.5、约 7 或约 7.5。在一个实施例中，缓冲剂是（例如）具有微碱性 pH 的三（羟甲基）氨基甲烷、碳酸氢盐、碳酸盐或磷酸盐。在一个实施例中，所述缓冲剂是 pH 值为约 7.5 至约 8.5 的碳酸氢钠缓冲剂。在另一实施例中，所述缓冲剂是 pH 值为约 7.0 至约 8.0 的碳酸氢钠缓冲剂。在再一实施例中，所述缓冲剂是 pH 值为约 6.5 至约 7.0 的碳酸氢钠缓冲剂。

在一个实施例中，所述缓冲剂是 pH 值为约 6.0 至约 9.0 的磷酸氢二钠缓冲剂。在另一实施例中，所述缓冲剂是 pH 值为约 7.0 至约 8.5 的磷酸氢二钠缓冲剂。在一个实施例中，所述缓冲剂是 pH 值为约 7.5 至约 8.0 的磷酸氢二钠缓冲剂。

[0715] 在一个实施例中，由于稀释剂可提供较稳定的环境，因此也使用其来使化合物稳定。在业内使用溶解于缓冲溶液中的盐（其也可提供 pH 控制或维持）作为稀释剂，包括但不限于磷酸盐缓冲盐水溶液。

[0716] 在一特定实施例中，本文所述组合物的 pH 值介于约 6.0 与约 7.6 之间、介于 7 与约 7.8 之间、介于约 7.0 与 7.6 之间、介于约 7.2 与约 7.6 之间或介于约 7.2 与约 7.4 之间。在某些实施例中，本文所述组合物的 pH 值为约 6.0、约 6.5、约 7.0、约 7.1、约 7.2、约 7.3、约 7.4、约 7.5 或约 7.6。在一些实施例中，将本文所述任一调配物的 pH 设计为与靶定耳部结构（例如，内淋巴、外淋巴或诸如此类）相容。

[0717] 在一些实施例中，本文所述任一凝胶调配物的 pH 值允许对凝胶调配物进行灭菌（例如，通过过滤或无菌混合或热处理和 / 或高压灭菌（例如，最终灭菌））且包含所述凝胶的耳用药剂或聚合物不发生降解。为了减少耳用药剂和 / 或凝胶聚合物在灭菌期间的水解和 / 或降解，将缓冲剂的 pH 值设计为可在灭菌过程期间将调配物的 pH 值维持在 7 至 8 的范围内。

[0718] 在特定实施例中，本文所述任一凝胶调配物的 pH 值允许对凝胶调配物进行最终灭菌（例如通过热处理和 / 或高压灭菌）且包含所述凝胶的耳用药剂或聚合物不发生降解。例如，为了减少耳用药剂和 / 或凝胶聚合物在高压灭菌期间的水解和 / 或降解，将缓冲剂的 pH 值设计为可在升高温度下将调配物的 pH 值维持在 7 至 8 的范围内。可根据调配物中所用耳用药剂来使用任一适宜的缓冲剂。在一些情形下，由于 TRIS 的 $pK_a$ 随温度上升而以大约 -0.03/℃降低且 PBS 的 $pK_a$ 随温度上升而以大约 0.003/℃上升，因此在 250℉ (121℃) 下进行高压灭菌会导致 TRIS 缓冲剂的 pH 值显著降低（即，酸性更强），而 PBS 缓冲剂的 pH 值以显著较小的程度升高，因此导致耳用药剂在 TRIS 中的水解和 / 或降解远高于在 PBS 中的水解和 / 或降解。通过使用如本文所述的缓冲剂和聚合物添加剂（例如 P407, CMC）的适宜组合来降低耳用药剂的降解。

[0719] 在一些实施例中，介于约 6.0 与约 7.6 之间、介于约 7 与约 7.8 之间、介于约 7.0 与约 7.6 之间、介于约 7.2 与 7.6 之间、介于约 7.2 与约 7.4 之间的 pH 值适于对本文所述耳用调配物进行灭菌（例如，通过过滤或无菌混合或热处理和 / 或高压灭菌（例如，最终灭菌））。在特定实施例中，约 6.0、约 6.5、约 7.0、约 7.1、约 7.2、约 7.3、约 7.4、约 7.5 或约 7.6 的调配物 pH 值适于对本文所述任一组合物进行灭菌（例如，通过过滤或无菌混合或热处理和 / 或高压灭菌（例如，最终灭菌））。

[0720] 在一些实施例中，本文所述调配物的 pH 值介于约 3 与约 9 之间、或介于约 4 与 8 之间、或介于约 5 与 8 之间、或介于约 6 与约 7 之间、或介于约 6.5 与约 7 之间、或介于约 5.5 与约 7.5 之间、或介于约 7.1 与约 7.7 之间，且其活性医药成份的浓度介于约 0.1mM 与约 100mM 之间。在一些实施例中，本文所述调配物的 pH 值介于约 5 与约 8 之间、或介于约 6 与约 7 之间、或介于约 6.5 与约 7 之间、或介于约 5.5 与约 7.5 之间、或介于约 7.1 与约 7.7 之间，且其活性医药成份的浓度介于约 1mM 与约 100mM 之间。在一些实施例中，本文所述调配物的 pH 值介于约 5 与约 8 之间、或介于约 6 与约 7 之间、或介于约 6.5 与约 7 之间、

或介于约 5.5 与约 7.5 之间、或介于约 7.1 与约 7.7 之间，且其活性医药成份的浓度介于约 50mM 与约 80mM 之间。在一些实施例中，活性医药成份的浓度介于约 10mM 与约 100mM 之间。在其它实施例中，活性医药成份的浓度介于约 20mM 与约 80mM 之间。在其它实施例中，活性医药成份的浓度介于约 10mM 与约 50mM 之间。

[0721] 在一些实施例中，所述调配物具有如本文所述的 pH 值，且包括增稠剂（即，粘度增强剂），其非限制性实例为（例如）本文所述纤维素基增稠剂。在一些情形下，添加第二聚合物（例如，增稠剂）和如本文所述的调配物 pH 值允许对本文所述调配物进行灭菌且耳用调配物中的耳用药剂和 / 或聚合物组份不发生任何实质性降解。在一些实施例中，在具有如本文所述 pH 值的调配物中，热可逆性泊洛沙姆与增稠剂的比率是约 40:1、约 35:1、约 30:1、约 25:1、约 20:1、约 15:1 或约 10:1。例如，在某些实施例中，本文所述的持续释放和 / 或延长释放调配物包含泊洛沙姆 407（普流尼克 F127）与羧甲基纤维素（CMC）以约 40:1、约 35:1、约 30:1、约 25:1、约 20:1、约 15:1 或约 10:1 比率的组合。在一些实施例中，热可逆性聚合物在本文所述任一调配物中的量占所述调配物总重量的约 10％、约 15％、约 20％、约 25％、约 30％或约 35％。在一些实施例中，热可逆性聚合物在本文所述任一调配物中的量占所述调配物总重量的约 14％、约 15％、约 16％、约 17％、约 18％、约 19％、约 20％、约 21％、约 22％、约 23％、约 24％或约 25％。在一些实施例中，增稠剂（例如，胶凝剂）在本文所述任一调配物中的量占所述调配物总重量的约 1％、5％、约 10％或约 15％。在一些实施例中，增稠剂（例如，胶凝剂）在本文所述任一调配物中的量占所述调配物总重量的约 0.5％、约 1％、约 1.5％、约 2％、约 2.5％、约 3％、约 3.5％、约 4％、约 4.5％或约 5％。

[0722] 在一些实施例中，本文所述医药调配物的 pH 在以下任一时间段中保持稳定：至少约 1 天、至少约 2 天、至少约 3 天、至少约 4 天、至少约 5 天、至少约 6 天、至少约 1 周、至少约 2 周、至少约 3 周、至少约 4 周、至少约 5 周、至少约 6 周、至少约 7 周、至少约 8 周、至少约 1 个月、至少约 2 个月、至少约 3 个月、至少约 4 个月、至少约 5 个月、或至少约 6 个月。在其它实施例中，本文所述调配物的 pH 可稳定至少约 1 周时间。本文也阐述 pH 可稳定至少约 1 个月时间的调配物。

[0723] 张度剂

[0724] 一般来说，内淋巴的重量渗透压高于外淋巴。例如，内淋巴的重量渗透压为约 304mOsm/kg $H_2O$，而外淋巴的重量渗透压为约 294mOsm/kg $H_2O$。在一些实施例中，将本文所述耳用组合物调配成容量渗透压为约 250mM 至约 320mM（重量渗透压为约 250mOsm/kg $H_2O$ 至约 320mOsm/kg $H_2O$）；且优选地为约 270mM 至约 320mM（重量渗透压为约 270mOsm/kg $H_2O$ 至约 320mOsm/kg $H_2O$）。在特定实施例中，本发明调配物的容量渗透压 / 重量渗透压是通过（例如）使用适宜的盐浓缩物（例如，钾盐浓缩物）或使用张度剂来调节，从而使调配物与内淋巴和 / 或外淋巴相容（即与内淋巴和 / 或外淋巴等渗）。在一些情形下，本文所述内淋巴相容性和 / 或外淋巴相容性调配物在投与后对内耳环境造成最低干扰并且使哺乳动物产生最低程度的不适（例如，眩晕和 / 或恶心）。

[0725] 在一些实施例中，本文所述任一调配物与外淋巴是等渗的。等渗调配物是通过添加张度剂来提供。适宜的张度剂包括但不限于任一医药上可接受的糖、盐或其任何组合或混合物，例如但不限于右旋糖、甘油、甘露醇、山梨醇、氯化钠和其它电解质。

[0726] 有用的耳用组合物以使所述组合物的重量渗透压达到可接受范围内所需的量包

括一或多种盐。所述盐包括具有以下离子的盐：钠阳离子、钾阳离子或铵阳离子和氯 阴离子、柠檬酸根阴离子、抗坏血酸根阴离子、硼酸根阴离子、磷酸根阴离子、碳酸氢根阴离子、硫酸根阴离子、硫代硫酸根阴离子或亚硫酸氢根阴离子；适宜盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢纳和硫酸铵。

[0727] 在其它实施例中，张度剂以使耳用调配物具有以下最终重量渗透压的量存在：约 100mOsm/kg 至约 500mOsm/kg、约 200mOsm/kg 至约 400mOsm/kg、约 250mOsm/kg 至约 350mOsm/kg 或约 280mOsm/kg 至约 320mOsm/Kg。在一些实施例中，本文所述调配物的容量渗透压为约 100mOsm/L 至约 500mOsm/L、约 200mOsm/L 至约 400mOsm/L、约 250mOsm/L 至约 350mQsm/L 或约 280mOsm/ 至约 320mOsm/L、在一些实施例中，将本文所述任一调配物的容量渗透压设计为与靶定耳部结构（例如，内淋巴、外淋巴或诸如此类）等渗。

[0728] 在一些实施例中，本文所述调配物具有如本文所述的 pH 和容量渗透压，且活性医药成份具有以下浓度：介于约 1μM 与约 10μM 之间、介于约 1mM 与约 100mM 之间、介于约 0.1mM 与约 100mM 之间、介于约 0.1mM 与约 100nM 之间。在一些实施例中，本文所述调配物具有如本文所述的 pH 和容量渗透压，且以所述调配物的重量计活性医药成份浓度介于约 0.2％至约 20％之间、介于约 0.2％至约 10％之间、介于约 0.2％至约 7.5％之间、介于约 0.2％至 5％之间、介于约 0.2％至约 3％之间、介于约 0.1％至约 2％之间。在一些实施例中，本文所述调配物具有如本文所述的 pH 和容量渗透压，且以所述调配物的体积计活性医药成份浓度介于约 0.1 至约 70mg/mL 之间、介于约 1mg 至约 70mg/mL 之间、介于约 1mg 至约 50mg/mL 之间、介于约 1mg/mL 与约 20mg/mL 之间、介于约 1mg/mL 至约 10mg/mL 之间、介于约 1mg/mL 至约 5mg/mL 之间、或介于约 0.5mg/mL 至约 5mg/mL 之间。

[0729] 粒径

[0730] 使用粉碎技术来增加表面积和 / 或调节调配物的溶解特性。也使用其来使本文所述任一调配物的平均粒径分布 (PSD)（例如，微米级颗粒、纳米级颗粒或诸如此类）维持一致。在一些情形下，本文所述任一调配物包含多微粒，即，多种粒径（例如，微粉化颗粒、纳米级颗粒、非定尺寸颗粒）；即所述调配物是多微粒调配物。在一些实施例中，本文所述任一调配物包含一或多种多微粒（例如，微粉化）治疗剂。微粉化是降低固体材料的平均粒径的方法。微粉化颗粒的直径为约微米级至约皮米级。在一些实施例中，相对于包含非多微粒（例如非微粉化）耳用药剂的调配物，使用多微粒（例如，微粉化颗粒）耳用药剂允许自本文所述任一调配物延长和 / 或持续释放耳用药剂。在一些情形下，自 1ml 注射器射出含有多微粒（例如微粉化）耳用药剂的调配物，所述注射器配备有无任何堵塞或阻塞的 27G 针头。

[0731] 在一些情形下，本文所述任一调配物中的任一颗粒均为经涂布颗粒（例如，经涂布微粉化颗粒）和 / 或微球体和 / 或脂质体颗粒。粉碎技术包括（例如）研碎、研磨（例如，气磨式研磨（喷射研磨）、球磨）、凝聚、高压均质化、喷雾干燥和 / 或超临界流体结晶。在一些情形下，颗粒是通过机械冲击（例如，通过锤磨机、球磨机和 / 或针磨 机）来分级。在一些情形下，颗粒是通过流体能量（例如，通过螺旋喷射磨机、环形喷射磨机和 / 或流化床喷射磨机）来分级。在一些实施例中，本文所述调配物包含结晶颗粒。在一些实施例中，本文所述调配物包含非晶形颗粒。在一些实施例中，本文所述调配物包含治疗剂颗粒，其中所述治疗剂是治疗剂的游离碱或盐或前药、或其任一组合。

[0732] 在一些情形下，应用本文所述程序使用耳用药剂与耳用药剂的盐的组合来制备脉冲释放耳用药剂调配物。在一些调配物中，应用本文所述任一程序使用微粉化耳用药剂（和/或其盐或前药）与经涂布颗粒（例如，纳米颗粒、脂质体、微球体）的组合来制备脉冲释放耳用药剂调配物。或者，通过以下方式来达成脉冲释放曲线：借助环糊精、表面活性剂（例如，泊洛沙姆(407、338、188)、吐温(80、60、20、81)、PEG-氢化蓖麻油）、共溶剂（例如N-甲基-2-吡咯烷酮）或诸如此类使高达20％递送剂量的耳用药剂（例如，微粉化耳用药剂或其游离碱或盐或前药；多微粒耳用药剂或其游离碱或盐或前药）溶解并应用本文所述任一程序来制备脉冲释放调配物。

[0733] 在一些特定实施例中，本文所述任一耳用调配物包含一或多种微粉化耳用药剂。在一些所述实施例中，微粉化耳用药剂包含微粉化颗粒、经涂布（例如，具有延长释放涂层）微粉化颗粒或其组合。在一些所述实施例中，包含微粉化颗粒、经涂布微粉化颗粒或其组合的微粉化耳用药剂包含呈游离碱、盐、前药或其任一组合的耳用药剂。

[0734] 受控释放耳用调配物

[0735] 在某些实施例中，与非受控释放耳用调配物的调配物相比，本文所述任一受控释放耳用调配物可增加耳用药剂的暴露量并将耳部流体（例如，内淋巴和/或外淋巴）的曲线下面积(AUC)增加约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％或约90％。在某些实施例中，与非受控释放耳用调配物的调配物相比，本文所述任一受控释放耳用调配物可增加耳用药剂的暴露量并将耳部流体（例如，内淋巴和/或外淋巴）的$C_{max}$降低约40％、约30％、约20％或约10％。在某些实施例中，与非受控释放耳用调配物的调配物相比，本文所述任一受控释放耳用调配物可改变（例如降低）$C_{max}$与$C_{min}$的比率。在某些实施例中，$C_{max}$与$C_{min}$的比率是10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1或1:1。在某些实施例中，与非受控释放耳用调配物的调配物相比，本文所述任一受控释放耳用调配物可增加耳用药剂的暴露量并将耳用药剂浓度高于$C_{min}$的时长增加约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％或约90％。在某些情形下，本文所述受控释放调配物可延迟到达$C_{max}$的时间。在某些情形下，受控稳定释放药物可延长药物浓度保持高于$C_{min}$的时间。在一些实施例中，本文所述耳用组合物可延长药物在内耳中的停留时间。在某些情形下，在药物的药物暴露量（例如，在内淋巴或外淋巴中的浓度）达到稳态后，所述药物在内淋巴或外淋巴中的浓度在或大约在治疗剂量下保持一段延长时间（例如，1天、2天、3天、4天、5天、6天或1周）。

[0736] 本文所述耳用调配物将活性剂递送至外耳、中耳和/或内耳（包括耳蜗和前庭迷路）。本文所述耳用组合物的局部耳部递送允许将活性剂受控释放至耳结构并克服与 全身性投与有关的缺点（例如，药物在内淋巴或外淋巴中的低生物利用度、药物浓度在中耳和/或内耳中的差异性）。

[0737] 受控释放选择包括凝胶调配物、脂质体、环糊精、生物可降解聚合物、可分散聚合物、乳液、微球体或微颗粒、水凝胶（例如，展示触变特性的自装配水凝胶，其还起到吸收促进剂的功能；包括渗透促进剂为包含烷基糖苷和/或糖烷基酯的表面活性剂的情形）、其它粘性介质、涂剂、泡沫、原位形成性海绵状材料、干凝胶、光化辐射可固化凝胶、脂质体、溶剂释放凝胶、纳米囊或纳米球和其组合；其它选择或组份包括粘膜粘着剂、渗透促进剂、生物粘着剂、抗氧化剂、表面活性剂、缓冲剂、稀释剂、盐和防腐剂。如果粘度因素可能限制注射器/针头递送系统的使用，则可考虑使用热可逆性凝胶或投与后粘度增强选择以及替代递

送系统（包括泵、微注射器件和诸如此类）。

[0738] 在本文所述耳可接受的耳压调节性调配物的一个实施例中，在凝胶调配物中提供耳压调节剂，所述凝胶调配物在本文中也称为“耳可接受的凝胶调配物”、“内耳可接受的凝胶调配物”、“耳用凝胶调配物”或其变化形式。凝胶调配物的所有组份均必须与内耳相容。此外，凝胶调配物可将耳压调节剂受控释放至内耳内的期望部位；在一些实施例中，凝胶调配物还具有将耳压调节剂递送至期望靶部位的即刻或快速释放组份。

[0739] 在一些实施例中，本文提供包含热可逆性胶凝性聚合物和/或水凝胶的耳用调配物。在一些情形下，所述调配物在室温下或低于室温下为液体，但在体温下为凝胶。在一些情形下，经鼓室内注射冷调配物（例如，温度<20℃的调配物）会造成内耳环境的剧烈变化并造成进行内耳病症治疗个体的眩晕。优选地，将本文所述调配物设计为在室温下或接近室温下投与并且在投与个体或患者时不会造成眩晕或其它不适的液体。

[0740] 在一些实施例中，所述调配物是双模态调配物且包含即刻释放组份和延长释放组份。在一些情形下，双模态调配物允许自胶凝聚合物以恒定速率释放即刻释放组份（多微粒剂（例如，微粉化活性剂））并且以恒定速率释放延长释放组份（例如，囊封活性剂，其用作延长活性剂释放的储存剂）。在其它实施例中，本文所述耳用组合物是以受控释放调配物形式投与，其连续释放或以脉冲方式释放或以二者的变化形式释放。在其它实施例中，活性剂调配物是以即刻释放与受控释放调配物形式投与，其连续释放或以脉冲方式释放或以二者的变化形式释放。在某些实施例中，所述调配物包含渗透促进剂，从而使得活性剂可递送穿过耳的卵圆窗或圆窗。

[0741] 在一些实施例中，耳用凝胶调配物是生物可降解的。在其它实施例中，耳用凝胶调配物包括粘膜粘着性赋形剂，从而允许粘着至圆窗外粘膜上。在其它实施例中，耳用凝胶调配物包括渗透促进剂赋形剂；在其它实施例中，耳用凝胶调配物含有粘度增强剂。在其它实施例中，耳用医药调配物提供耳可接受的微球体或微颗粒；在其它实施例中，耳用医药调配物提供耳可接受的脂质体，在其它实施例中，耳用医药调配物提供耳可接受的涂剂、泡沫或干凝胶。在其它实施例中，耳用医药调配物提供耳可接 受的原位形成性海绵状材料。其它实施例在耳用医药调配物中包括热可逆性凝胶或光化辐射可固化凝胶，以使得在室温下或低于室温下制备凝胶后，所述调配物是流体，但在将凝胶施加至内耳和/或中耳靶部位（包括鼓室腔、圆窗膜或蜗窗嵴）中或附近后，耳用医药调配物将变硬或硬化为凝胶样物质。一些实施例包括在本文所述任一耳用调配物中使用粘膜粘着性与热可逆性凝胶的组合。

[0742] 除至少一种活性剂和/或赋形剂以外，本文所揭示调配物还另外涵盖耳用保护剂，包括但不限于（例如）抗氧化剂、α-硫辛酸、钙、磷霉素或铁螯合剂，以消除因使用特定治疗剂或赋形剂、稀释剂或载剂而可能引起的潜在耳毒性效应。

[0743] 本文所揭示实施例的一方面是提供用于治疗流体内稳态病症的受控释放耳压调节性耳可接受的组合物或调配物。本文所揭示组合物和/或调配物的受控释放是通过多种试剂来赋予，所述试剂包括但不限于用于内耳或其它耳部结构的可接受赋形剂、试剂或材料。仅举例来说，所述赋形剂、试剂或材料包括耳可接受的聚合物、耳可接受的粘度增强剂、耳可接受的凝胶、耳可接受的微球体、耳可接受的水凝胶、耳可接受的脂质体、耳可接受的纳米囊或纳米球、耳可接受的热可逆性凝胶或其组合。

[0744] 因此，本文提供包括至少一种耳用治疗剂和耳可接受的稀释剂、赋形剂和/或载

剂的医药组合物。在一些实施例中，所述医药组合物包括其它医疗或医药药剂、载剂、佐剂（例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂）、溶液促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。在其它实施例中，医药组合物还含有其它治疗物质。

[0745] 耳可接受的凝胶调配物

[0746] 人们已经以各种方式对凝胶（有时称为胶状物）进行定义。例如，美国药典将凝胶定义为由无机小颗粒构成的悬浮液或与液体相互渗透的有机大分子组成的半固体系统。凝胶可进一步由单相或二相系统组成。单相凝胶是均匀分布于整个液体中的有机大分子组成的，其分布方式使得在分散的大分子与液体之间不存在明显的界限。单相凝胶一般是由合成大分子(例如，卡波姆®)或由天然胶（例如，黄蓍胶）制得。在一些实施例中，单相凝胶通常为水性，但也可使用醇和油制得。二相凝胶由离散小颗粒网络组成。

[0747] 也可将凝胶分类为疏水性凝胶或亲水性凝胶。疏水性凝胶基质一般由具有聚乙烯的液体石蜡或经二氧化硅胶体凝胶化的脂肪油、或铝皂或锌皂组成。相反，亲水性凝胶基质一般由经适宜胶凝剂（例如，黄蓍胶、淀粉、纤维素衍生物、羧乙烯聚合物和/或硅酸镁铝）凝胶化的水、甘油或丙二醇组成。

[0748] 在某些实施例中，凝胶调配物的流变性是假塑性、塑性、触变性或胀流性。

[0749] 热可逆性凝胶

[0750] 已知由聚氧丙烯和聚氧乙烯构成的聚合物当纳入水溶液中时可形成热可逆性凝胶。在接近体温的温度下，所述聚合物能够由液态变为凝胶态，从而可获得有用的局部调配物。液态向凝胶态的相变取决于溶液中聚合物的浓度和成份。

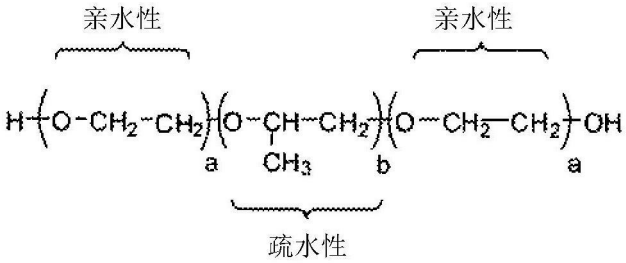
[0751] “ReGel™”是麦克迈德公司(MacroMed Incorporated)的一类具有反向热胶凝特 性的低分子量生物可降解嵌段共聚物的商品名，如美国专利第6,004,573号、第6,117949号、第6,201,072号和第6,287,588号中所述。其还包括待决的美国专利申请案第09/906,041号、第09/559,799号和第10/919,603号中所揭示的生物可降解聚合物药物载剂。生物可降解药物载剂包含ABA-型或BAB-型三嵌段共聚物或其混合物，其中A-嵌段相对疏水且包含生物可降解聚酯或聚（原酸酯），并且B-嵌段相对亲水且包含聚乙二醇(PEG)，所述共聚物具有介于50.1重量％至83重量％之间的疏水性含量和介于17重量％至49.9重量％之间的亲水性含量和介于2000道尔顿与8000道尔顿之间的总嵌段共聚物分子量。药物载剂在低于正常哺乳动物体温的温度下表现水溶性并发生可逆性热胶凝，而且在等于哺乳动物生理体温的温度下以凝胶形式存在。生物可降解疏水性A聚合物嵌段包含聚酯或聚（原酸酯），其中所述聚酯是自选自由以下组成的群组的单体合成：D,L-交酯、D-交酯、L-交酯、D,L-乳酸、D-乳酸、L-乳酸、乙交酯、乙醇酸、ε-己内酯、ε-羟基己酸、γ-丁内酯、γ-羟基丁酸、δ-戊内酯、δ-羟基戊酸、羟基丁酸、苹果酸和其共聚物，并且所述聚酯的平均分子量介于约600道尔顿与3000道尔顿之间。亲水性B-嵌段片段优选地是平均分子量介于约500道尔顿与2200道尔顿之间的聚乙二醇(PEG)。

[0752] 其它的生物可降解热塑性聚酯包括AtriGel™（由阿特瑞西实验室公司(Atrix Laboratories,Inc.）提供）和/或（例如）美国专利第5,324,519号、第4,938,763号、第5,702,716号、第5,744,153号和第5,990,194号中所揭示的热塑性聚酯；其中所揭示的适宜生物可降解热塑性聚酯是热塑性聚合物。适宜的生物可降解热塑性聚酯的实例包括聚交酯、聚乙交酯、聚己内酯、其共聚物、其三元聚合物和其任何组合。在一些所述实施例中，适

宜的生物可降解热塑性聚酯是聚交酯、聚乙交酯、其共聚物、其三元聚合物或其组合。在一个实施例中，生物可降解热塑性聚酯为具有羧基末端基团的 50/50 聚 (DL- 交酯 - 共 - 乙交酯）；以占组合物的约 30wt. ％至约 40wt. ％存在；且平均分子量为约 23,000 至约 45,000。或者，在另一实施例中，生物可降解热塑性聚酯为无羧基末端基团的 75/25 聚 (DL- 交酯 - 共 - 乙交酯）；以占组合物的约 40wt. ％至约 50wt. ％存在；且平均分子量为约 15,000 至约 24,000。在其它或替代实施例中，根据聚合方法，聚 (DL- 交酯 - 共 - 乙交酯）的末端基团是羟基、羧基或酯基。乳酸或乙醇酸的缩聚提供具有末端羟基和羧基的聚合物。环状交酯或乙交酯单体与水、乳酸或乙醇酸的开环聚合提供具有相同末端基团的聚合物。然而，环状单体与一元醇（例如甲醇、乙醇或 1- 十二烷醇）的开环聚合提供具有一个末端羟基和一个末端酯基的聚合物。环状单体与二醇（例如 1,6- 己二醇或聚乙二醇）的开环聚合提供仅具有羟基末端基团的聚合物。

[0753] 其它实施例包括泊洛沙姆热可逆性共聚物。泊洛沙姆 407(PF-127) 是由聚氧乙烯 - 聚氧丙烯共聚物构成的非离子表面活性剂。其它常用的泊洛沙姆包括 188(F-68 级）、237(F-87 级）、338(F-108 级）。泊洛沙姆水溶液在酸、碱和金属离子存在下是稳定的。PF-127 是市售的通式 E106 P70 E106 的聚氧乙烯 - 聚氧丙烯三嵌段共聚物，且平均摩尔质量为 13,000。其含有大约 70％的环氧乙烷，从而使其具有亲水性。其是一系 列泊洛沙姆 ABA 嵌段共聚物中的一者，所述系列的成员共有下文所展示的化学式。

[0754]




[0755] P-F127 因共聚物的浓溶液 (>20％ w/w) 在加热至体温时会从低粘度透明溶液转化为固体凝胶而尤其引人关注。因此，此现象表明，当与机体接触时，凝胶制剂将形成半固体结构和受控释放储存剂。此外，PF-127 具有良好的溶解能力、低毒性并因此被视为药物递送系统的良好介质。

[0756] 在一替代实施例中，热凝胶是 PEG-PGLA-PEG 三嵌段共聚物（郑 (Jeong) 等人，自然 (1997),388:860-2；郑等人，控制释放杂志 (J.Control.Release)(2000),63:155-63；郑等人，先进药物递送评论 (Adv.Drug Delivery Rev.)(2002),54:37-51)。所述聚合物在约 5％ w/w 至约 40％ w/w 的浓度下表现溶胶 - 凝胶性质。根据期望特性，PGLA 共聚物中的交酯 / 乙交酯摩尔比率范围可为约 1:1 到约 20:1。所得共聚物可溶于水中并在室温下形成自由流动的液体，但在体温下形成水凝胶。市售 PEG-PGLA-PEG 三嵌段共聚物是由勃林格殷格翰 (Boehringer Ingelheim) 制造的 RESOMER RGP t50106。此材料是由 PGLA 共聚物 50:50 聚 (DL- 交酯 - 共 - 乙交酯）构成且具有 10％ w/w 的 PEG，并且分子量为约 6000。

[0757] 在一些实施例中，在本文所述受控释放调配物中利用胶凝剂与热可逆性凝胶的适宜组合。用于制备凝胶调配物的适宜胶凝剂包括但不限于纤维素、纤维素衍生物、纤维素醚（例如，羧甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙

基纤维素、甲基纤维素）、瓜尔胶、黄胞胶、刺槐豆胶、藻酸盐（例如，藻酸）、硅酸盐、淀粉、黄蓍胶、羧乙烯聚合物、角叉菜胶、石蜡、矿脂和其任何组合或混合物。在一些其它实施例中，利用甲基纤维素®作为胶凝剂。在某些实施例中，还利用本文所述增稠剂（即，粘度增强剂）作为本文所述凝胶调配物的胶凝剂。

[0758] 热可逆性凝胶与增稠剂的适宜组合在非限制性实例中包括本文所述泊洛沙姆热可逆性共聚物与纤维素基增稠剂的组合。在一些情形下，添加第二聚合物（例如，增稠剂）以引入扩散屏障并降低耳用药剂的释放速率。根据第二聚合物（例如，CMC）的2％溶液的粘度来选择适宜增稠剂（例如，纤维素基聚合物，例如，CMC聚合物）；所选第二聚合物（例如，CMC）提供粘度小于15,000 cP的2％聚合物溶液。在特定调配物中，所选第二聚合物（例如，CMC）提供粘度为约4,000cP至约10,000cP的2％聚合物溶液。在一些实施例中，热可逆性泊洛沙姆与胶凝剂的比率为约50:1、约40:1、约35:1、约30:1、约25:1、约20:1、约15:1或约10:1。例如，在某些实施例中，本文所述受控释放调配物包含泊洛沙姆407（普流尼克F127）与羧甲基纤维素（CMC）的组 合，且其比率为约50:1、40:1、约35:1、约30:1、约25:1、约20:1、约15:1或约10:1。

[0759] 水凝胶

[0760] 壳聚糖甘油磷酸盐（CGP）是用于形成水凝胶的生物可降解基质。已显示，CGP适于将地塞米松局部递送至内耳，其中在24小时后释放50％活性剂，继而在5天内外淋巴药物水平呈线性下降。在一些实施例中，使用CGP作为生物可降解粘度增强剂或胶凝剂用于自本文所揭示调配物受控释放活性剂。在某些实施例中，当使用CGP作为粘度增强剂或胶凝剂时，组合物另外包含脂质体。不论活性剂是疏水性还是亲水性抗微生物小分子，都可添加脂质体以进一步控制所述活性剂自本文所揭示调配物的释放。

[0761] 在一些实施例中，还涵盖根据具体实施例可使用的其它凝胶调配物，且其因此被视为属于本发明范围内。例如，预计以下物质都可用于本文所述调配物中：当前其它市售甘油基凝胶、甘油衍生化合物、偶联或交联凝胶、基质、水凝胶和聚合物、以及明胶和其衍生物、藻酸盐和藻酸盐基凝胶、和甚至各种天然和合成的水凝胶和水凝胶衍生化合物。在一些实施例中，凝胶包括但不限于藻酸盐水凝胶SAF-凝胶（康复宝公司(ConvaTec)，普林斯顿，纽泽西州）、多爱肤水活性凝胶(Duoderm Hydroactive Gel)（康复宝公司）、Nu-凝胶（强生医疗公司(Johnson&Johnson Medical)，阿灵顿，德克萨斯州）；卡雷森(Carrasyn)(V)醋孟南(Acemannan)水凝胶（卡灵顿实验室公司(Carrington Laboratories,Inc)，欧文，德克萨斯州）；甘油凝胶艾奥塔(Elta)水凝胶（瑞士-美国产品公司(Swiss-American Products,Inc.)，达拉斯，德克萨斯州）和K-Y Sterile（强生公司）。在一个实施例中，将藻酸钠的灭菌溶液与耳相容性钙盐、治疗剂和多糖的灭菌溶液混合。在混合后，在期望时间量内形成具有期望粘度的凝胶。在其它实施例中，生物可降解的生物相容性凝胶还代表存在于本文所揭示和所述的调配物中的化合物。在一些实施例中，将硬化剂（例如，戊二醛、甲醛）添加至生物可降解的水凝胶中。本文所述调配物中涵盖使用生物可降解的水凝胶，其包含（例如）0.1mM、0.5mM、1mM、1.5mM、2mM、2.5mM、3mM、3.5mM、4mM、4.5mM、5mM、6mM、7mM、8mM、9mM、10mM、15mM、20mM、25mM、30mM、40mM、50mM、60mM、70mM、80mM、90或100mM戊二醛（例如，包含10mM戊二醛的明胶凝胶和/或甘油凝胶和/或壳聚糖水凝胶）。在其它实施例中，生物可降解的生物相容性凝胶还代表存在于本文所揭示和所述的耳可接受的调配物中的

化合物。调配物的实例和其特征参见表 1。

[0762] 在一些研发用于投与哺乳动物的调配物中，且对于用于人类投与的调配组合物来说，凝胶实质上占组合物的全部重量。在其它实施例中，凝胶占组合物重量的多达约 98％或约 99％。在再一实施例中，当需要实质上不流动或具有显著粘性的调配物时，期望上述情形。在又一实施例中，当期望粘性稍低或流动性稍高的调配物时，调配物的生物相容性凝胶部分包含至少约 50 重量％、至少约重量 60％、至少约重量 70％、或甚至至少约 80 重量％或 90 重量％的所述化合物。当然，预期在本揭示内容的范围内涵盖这些范围内的所有中间整数，并且在一些实施例中，调配流动性甚至更高（且因 此粘性更低）的凝胶组合物，例如，混合物的凝胶或基质组份不超过组合物的约 50 重量％、不超过约 40 重量％、不超过约 30 重量％、或甚至不超过约 15％或约 20％的凝胶组合物。

[0763] 如果需要，除缓冲剂以外，凝胶还可含有防腐剂、共溶剂、悬浮剂、粘度增强剂、离子强度和重量渗透压调节剂和其它赋形剂。用于药物递送媒剂中的适宜的水溶性防腐剂是亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、抗坏血酸盐、苯扎氯铵、氯丁醇、硫柳汞 (thimerosal)、对羟基苯甲酸 (paraben)、苄醇、苯基乙醇和其它防腐剂。这些试剂通常是以约 0.001 重量％至约 5 重量％的量且优选地，以约 0.01 重量％至约 2 重量％的量存在。

[0764] 适宜的水溶性缓冲剂是碱金属或碱土金属的碳酸盐、磷酸盐、碳酸氢盐、柠檬酸盐、硼酸盐、乙酸盐、琥珀酸盐和诸如此类，例如磷酸钠、柠檬酸钠、硼酸钠、乙酸钠、碳酸氢钠、碳酸钠和氨基丁三醇钠 (TRIS)。这些试剂是以足以将系统 pH 值维持在 7.4±0.2、优选地 7.4 的量存在。由此，以总组合物的重量计，缓冲剂可多达 5％。

[0765] 可使用共溶剂来增强药物溶解度，然而，一些药物是不可溶的。通常可借助适宜的悬浮或粘度增强剂将这些药物悬浮于聚合物媒剂中。

[0766] 由于热可逆性凝胶的聚合物系统在降低温度下溶解地更完全，因此优选的溶解方法是将所需量的聚合物添加至所用量的水中。通常在通过振荡润湿聚合物后，将混合物加盖并在约 0-10℃下置于冷室中或恒温容器中以使所述聚合物溶解。可搅拌或振荡混合物以使所述聚合物更快速地溶解。随后可添加活性医药成份和各种添加剂（例如缓冲剂、盐和防腐剂）并使其溶解。在一些实施例中，如果药理活性物质不溶于水，则使其悬浮。通过添加适宜缓冲剂来调节 pH。

[0767] 在某些实施例中，将热可逆性凝胶的聚合物系统设计为在最高约 15-25℃、约 18-22℃或约 20℃的温度下仍为液体。在一些情形下，本文所述调配物是在使得制造室的温度维持在 25℃以下的条件下制造，以使聚合物溶液的温度保持在约 25℃、约 23℃、约 21℃或约 19℃下。在某些情形下，本文所述调配物是在使得制造室的温度维持在约 19℃下的条件制造。在一些所述情形下，在长达 3 小时的制造起始阶段中，使聚合物溶液的温度维持在约 19℃或更低温度下，而无需使容器冰冷 / 冷却。在一些情形下，在长达 3 小时的制造起始阶段中，通过使用聚合物溶液的夹套容器使所述溶液的温度维持在约 19℃或更低温度下。

[0768] 耳可接受的光化辐射可固化凝胶

[0769] 在其它实施例中，所述凝胶是光化辐射可固化凝胶，以使得在投与至靶定耳结构或其附近后，使用光化辐射（或光，包括 UV 光、可见光或红外光）形成所期望凝胶特性。仅举例来说，使用纤维光学器件来提供光化辐射以形成所期望的凝胶特性。在一些实施例中，纤维光学器件和凝胶投与器件形成单一单元。在其它实施例中，分开提供纤维光学器件和

凝胶投与器件。

[0770] 耳可接受的溶剂释放凝胶

[0771] 在一些实施例中，所述凝胶是溶剂释放凝胶，以使得在投与至靶定耳结构或其附近后形成所期望凝胶特性，也就是说，当注射凝胶调配物中的溶剂从凝胶中扩散出来时，形成具有所期望凝胶特性的凝胶。例如，在圆窗膜处或附近投与包含乙酸异丁酸蔗糖酯、医药上可接受的溶剂、一或多种添加剂和耳用治疗剂的调配物：溶剂从所注射的调配物中扩散出来，从而提供具有所期望凝胶特性的储存剂。例如，使用水溶性溶剂，从而在其自所注射的调配物中快速扩散出来时提供高粘度储存剂。另一方面，使用疏水性溶剂（例如，苯甲酸苄基酯）提供粘度较低的储存剂。耳可接受的溶剂释放凝胶调配物的一个实例是由度瑞公司（DURECT Corporation）出售的SABER™递送系统。

[0772] 下文提供可能的受控释放赋形剂的实例：

[0773]

| 实例性调配物 | 实例性特征 |
| --- | --- |
| 壳聚糖甘油磷酸盐(CGP) | • 活体外基质的可调降解<br>• 活体外可调 VP2 调节剂的释放：例如在 24 hr 后释放约 50%药物<br>• 生物可降解<br>• 与通往内耳的药物递送相容<br>• 适于大分子和疏水性药物 |
| PEG-PLGA-PBG三嵌段聚合物 | • 可调高稳定性：例如，在活体外维持 1 个月以上的机械完整性<br>• 亲水性药物的可调迅速释放：例如，在 24 hr 后释放约 50%药物，且在约 5 天内释放剩余部分<br>• 疏水性药物的可调缓慢释放：例如，在 8 周后释放约 80%<br>• 生物可降解<br>• 溶液的皮下注射：例如，在数秒内形成凝胶并且在 1 个月后仍保持完整 |
| PEO-PPO-PEO 三嵌段共聚物（例如，普流尼克或泊洛沙姆）（例如，F127） | • 可调溶胶-凝胶转变温度：例如，随着 F127 浓度的增加而降低 |
| 载有壳聚糖甘油磷酸酯和药物的脂质体 | • CGP 调配物可耐受脂质体：例如，最高 15 μM/ml 的脂质体。 |

[0774]

| | |
|---|---|
| | • 脂质体以可调方式缩短药物释放时间（例如，活体外最多 2 周）。<br>• 增大脂质体直径可任选地降低药物释放动力学（例如，介于 100 nm 与 300 nm 之间的脂质体尺寸）<br>• 释放参数是通过改变脂质体组成来控制 |

[0775] 内耳粘膜粘着性赋形剂

[0776] 还可通过将粘膜粘着性卡波姆（例如卡波普 (Carbopol)934P) 纳入组合物中来赋予本文所揭示的凝胶或其它内耳用调配物（包括热可逆性凝胶）以粘膜粘着性特征（麻吉提亚 (Majithiya) 等人，AAPS 制药科技 (AAPS PharmSciTech)(2006),7(3),p.E1；EP0551626)。

[0777] 术语“粘膜粘着”通常用于结合至生物膜粘蛋白层的材料。作为粘膜粘着性聚合物，所述聚合物应具有一些通用生理化学特点，例如具有显著阴离子亲水性且具有众多氢键形成基团、适用于润湿粘液 / 粘膜组织表面的适宜表面特性、和足以渗透粘液网络的柔性。在一些实施例中，本文所述粘膜粘着性调配物粘着至圆窗和 / 或卵圆窗和 / 或任一内耳结构。

[0778] 粘膜粘着剂包括但不限于至少一种可溶性聚乙烯吡咯烷酮聚合物 (PVP)；水可溶胀但不溶于水的纤维交联羧基官能性聚合物；经交联聚（丙烯酸）（例如卡波普 947P)；卡波姆均聚物；卡波姆共聚物；亲水性多糖胶、麦芽糊精、经交联藻酸盐胶凝胶、水可分散聚羧乙烯聚合物；至少两种微粒组份，其选自由二氧化钛、二氧化硅和粘土或其混合物组成的群组。将粘膜粘着剂与增粘赋形剂组合使用，或单独使用以增进组合物与粘膜层的相互作用。在一个非限制性实例中，粘膜粘着剂是麦芽糊精和 / 或藻酸盐胶。所属领域技术人员可了解，赋予组合物的粘膜粘着性特征的水平应足以将可涂布粘膜的有效量的组合物递送至（例如）圆窗粘膜，并且随后将组合物递送至受影响区域，包括（仅举例来说）内耳的前庭结构和 / 或耳蜗结构。所属领域技术人员可确定本文所提供组合物的粘膜粘着性特征，并且可因此确定适宜范围。一种用于确定足够的粘膜粘着性的方法可包括监测组合物与粘膜层间相互作用的改变，包括但不限于测量在存在和不存在赋形剂时组合物停留或滞留时间的改变。

[0779] 粘膜粘着剂已阐述于（例如）美国专利第 6,638,521 号、第 6,562,363 号、第 6,509,028 号、第 6,348,502 号、第 6,319,513 号、第 6,306,789 号、第 5,814,330 号和第 4,900,552 号中，以上专利的全部内容均以引用方式并入本文中。

[0780] 在一个非限制性实例中，粘膜粘着剂是麦芽糊精。麦芽糊精是通过水解自玉米、马铃薯、小麦或其它植物产品获得的淀粉所产生的碳水化合物。麦芽糊精可单独使用或与其它粘膜粘着剂组合使用，以赋予本文所揭示组合物以粘膜粘着性特征。在一个 实施例中，使用麦芽糊精与卡波普聚合物的组合来增强本文所揭示组合物的粘膜粘着性特征。

[0781] 在另一非限制性实例中，粘膜粘着剂可为（例如）至少两种选自二氧化钛、二氧化硅和粘土的微粒组份，其中所述组合物在投与前未经任一液体进一步稀释并且二氧化硅（如果存在）的含量以组合物重量计为约3％至约15％。二氧化硅（如果存在）选自由发烟二氧化硅、沉淀二氧化硅、凝聚二氧化硅、凝胶二氧化硅和其混合物组成的群组。粘土（如果存在）是高岭土 (kaolin) 矿物、蛇纹石 (serpentine) 矿物、蒙皂石 (smectite)、伊利石 (illite) 或其混合物，例如，粘土可为合成锂皂石 (laponite)、膨润土 (bentonite)、锂蒙脱石 (hectorite)、皂石 (saponite)、蒙脱石 (montmorillonite) 或其混合物。

[0782] 稳定剂

[0783] 在一个实施例中，稳定剂选自（例如）脂肪酸、脂肪醇、醇、长链脂肪酸酯、长链醚、脂肪酸的亲水性衍生物、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醚、聚乙烯醇、烃、疏水性聚合物、水分吸收聚合物和其组合。在一些实施例中，还使用稳定剂的酰胺类似物。在又一实施例中，所选稳定剂改变调配物的疏水性（例如，油酸、蜡），或促进调配物中各组份的混合（例如，乙醇），控制调配物中的水分含量（例如，PVP 或聚乙烯吡咯烷酮），控制相的流动性（熔点高于室温的物质，例如长链脂肪酸、醇、酯、醚、酰胺等或其混合物；蜡）和 / 或改良调配物与囊封材料的相容性（例如，油酸或蜡）。在另一实施例中，使用部分所述稳定剂作为溶剂 / 共溶剂（例如，乙醇）。在又一实施例中，稳定剂以足够量存在以抑制活性医药成份的降解。所述稳定剂的实例包括但不限于：(a) 约 0.5％至约 2％ w/v 甘油，(b) 约 0.1％至约 1％ w/v 甲硫氨酸，(c) 约 0.1％至约 2％ w/v 单巯基甘油，(d) 约 1mM 至约 10mM EDTA，(e) 约 0.01％至约 2％ w/v 抗坏血酸，(f)0.003％至约 0.02％ w/v 聚山梨醇酯 80，(g)0.001％至约 0.05％ w/v 聚山梨醇酯 20，(h) 精氨酸，(i) 肝素，(j) 硫酸葡聚糖，(k) 环糊精，(l) 多硫酸戊聚糖酯和其它类肝素，(m) 二价阳离子（例如镁和锌）；或 (n) 其组合。

[0784] 其它有用的耳可接受的调配物包括一或多种抗聚集添加剂以通过降低蛋白质聚集的速率来增强耳用调配物的稳定性。所选抗聚集添加剂取决于耳用药剂（例如抗 TNP 抗体）所暴露条件的性质。例如，某些经受振荡和热应力的调配物所需的抗聚集添加剂不同于经受冻干和重建的调配物。有用的抗聚集添加剂包括（仅举例来说）尿素、氯化胍、诸如甘氨酸或精氨酸等简单氨基酸、糖、多元醇、聚山梨醇酯、诸如聚乙二醇和葡聚糖等聚合物、诸如烷基糖苷等烷基糖、和表面活性剂。

[0785] 如果需要，其它有用的调配物可包括一或多种抗氧化剂以增强化学稳定性。适宜的抗氧化剂包括（仅举例来说）抗坏血酸和偏亚硫酸氢钠。在一个实施例中，抗氧化剂选自金属螯合剂、含硫醇化合物和其它一般稳定剂。

[0786] 为了增强物理稳定性或出于其它目的，其它有用的组合物包括一或多种表面活性剂。适宜的非离子表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油，例如，聚氧乙烯 (60) 氢化蓖麻油；和聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚，例如，辛苯昔醇 10、辛苯昔醇 40。

[0787] 在一些实施例中，本文所述医药调配物在化合物降解方面可在以下任一时间段内保持稳定：至少约 1 天、至少约 2 天、至少约 3 天、至少约 4 天、至少约 5 天、至少约 6 天、至少约 1 周、至少约 2 周、至少约 3 周、至少约 4 周、至少约 5 周、至少约 6 周、至少约 7 周、至少约 8 周、至少约 1 个月、至少约 2 个月、至少约 3 个月、至少约 4 个月、至少约 5 个月、或至少约 6 个月。在其它实施例中，本文所述调配物在化合物降解方面可稳定至少约 1 周的时间。本文还阐述在化合物降解方面可稳定至少约 1 个月时间的调配物。

[0788] 在其它实施例中，将另一表面活性剂（助表面活性剂）和/或缓冲剂与一或多种本文先前所述医药上可接受的媒剂组合，以使得表面活性剂和/或缓冲剂将产品维持在达成稳定性的最佳 pH 值下。适宜的助表面活性剂包括但不限于：a) 天然和合成的亲脂剂，例如，磷脂、胆固醇和胆固醇脂肪酸酯和其衍生物；b) 非离子表面活性剂，其包括（例如）聚氧乙烯脂肪醇酯、山梨醇酐脂肪酸酯 (Spans)、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯（例如，聚氧乙烯 (20) 山梨醇酐单油酸酯（吐温 80)、聚氧乙烯 (20) 山梨醇酐单硬脂酸酯（吐温 60)、聚氧乙烯 (20) 山梨醇酐单月桂酸酯（吐温 20) 和其它吐温）、山梨醇酐酯、甘油酯（例如，迈尔耶 (Myrj) 和三乙酸甘油酯（三醋汀））、聚乙二醇、十六醇、十六硬脂醇、硬脂醇、聚山梨醇酯 80、泊洛沙姆、泊洛沙胺、聚氧乙烯蓖麻油衍生物（例如，克列莫佛(Cremophor)® RH40、克列莫佛 A25、克列莫佛 A20、克列莫佛® EL 和其它克列莫佛）、磺基琥珀酸盐、烷基硫酸盐 (SLS)；PEG 脂肪酸甘油酯，例如 PEG-8 辛酸/癸酸甘油酯（拉布拉索 (Labrasol)）、PEG-4 辛酸/癸酸甘油酯（拉布拉法克氢化 WL 1219(Labrafac Hydro WL 1219))、PEG-32 月桂酸甘油酯（格路西 (Gelucire)444/14)、PEG-6 单油酸甘油酯（拉布拉菲 (Labrafil)M 1944 CS)、PEG-6 亚油酸甘油酯（拉布拉菲 M 2125 CS)；丙二醇单脂肪酸酯和二脂肪酸酯，例如丙二醇月桂酸酯、丙二醇辛酸/癸酸酯；Brij®700、抗坏血酸 -6- 棕榈酸酯、硬脂胺、月桂基硫酸钠、聚氧乙二醇三蓖麻油酸酯、和其任一组合或混合物；c) 阴离子表面活性剂包括但不限于羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、二辛基磺基琥珀酸钠、藻酸钠、烷基聚氧乙烯硫酸盐、月桂基硫酸钠、三乙醇胺硬脂酸盐、月桂酸钾、胆汁盐和其任一组合或混合物；和 d) 阳离子表面活性剂，例如季铵化合物、苯扎氯铵、十六烷基三甲基溴化铵和月桂基二甲基苄基 - 氯化铵。

[0789] 在又一实施例中，当在本发明调配物中利用一或多种助表面活性剂时，将这些表面活性剂与（例如）医药上可接受的媒剂组合并且其是以范围为（例如）约 0.1％至约 20％、约 0.5％至约 10％的量存在于最终调配物中。在一个实施例中，表面活性剂的 HLB 值为 0 至 20。在其它实施例中，表面活性剂的 HLB 值为 0 至 3、4 至 6、7 至 9、8 至 18、13 至 15、10 至 18。

[0790] 防腐剂

[0791] 在一些实施例中，本文所述耳用受控释放调配物不含防腐剂。在一些实施例中，本文所揭示组合物包含防腐剂。用于本文所揭示组合物中的适宜的耳可接受的防腐剂 包括但不限于苯甲酸、硼酸、对羟基苯甲酸酯、苄醇、低碳烷基醇（例如，乙醇、丁醇或诸如此类）、四元化合物、稳定二氧化氯、汞制剂（例如硼酸苯汞 (merfen) 和硫柳汞）、前述化合物的混合物和诸如此类。与本文所揭示调配物一起使用的适宜的防腐剂不具有耳毒性。在一些实施例中，本文所揭示调配物不包括具有耳毒性的防腐剂。在一些实施例中，本文所揭示调配物不包括苯扎氯铵或苄索氯铵 (benzethonium chloride)。

[0792] 在某些实施例中，本文所述任一受控释放调配物的内毒素水平均小于 0.5EU/kg、小于 0.4EU/kg 或小于 0.3EU/kg。在某些实施例中，本文所述任一受控释放调配物在每克调配物中具有小于约 60 个菌落形成单位 (CFU)、小于约 50 个菌落形成单元、小于约 40 个菌落形成单位、小于约 30 个菌落形成单位的微生物因子。在某些实施例中，本文所述任一受控释放调配物实质上不含致热原。

[0793] 在又一实施例中，仅举例来说，在本文所述调配物内，防腐剂是抗微生物剂。在一个实施例中，调配物包括诸如（仅举例来说）对羟基苯甲酸甲酯等防腐剂。在另一实施例中，对羟基苯甲酸甲酯的浓度为约 0.05％至约 1.0％、约 0.1％至约 0.2％。在又一实施例中，通过混合水、对羟基苯甲酸甲酯、羟乙基纤维素和柠檬酸钠来制备凝胶。在又一实施例中，通过混合水、对羟基苯甲酸甲酯、羟乙基纤维素和乙酸钠来制备凝胶。在又一实施例中，通过在 120℃下进行约 20 分钟的高压灭菌来对混合物灭菌，并测试其 pH、对羟基苯甲酸甲酯浓度和粘度，随后将其与适宜量的本文所揭示活性医药成份混合。在某些实施例中，用于本文所述任一耳相容性调配物中的防腐剂是抗氧化剂（例如，丁基羟甲苯 (BHT) 或诸如此类，如本文所述）。在某些实施例中，抗氧化剂防腐剂对内耳环境无毒性和 / 或无刺激性。

[0794] 载剂

[0795] 用于本文所述调配物中的适宜载剂包括但不限于任一医药上可接受的溶剂。例如，适宜溶剂包括聚亚烷基二醇（例如但不限于聚乙二醇 (PEG)）和其任一组合或混合物。在其它实施例中，基质是医药上可接受的表面活性剂与溶剂的组合。

[0796] 在一些实施例中，其它赋形剂包括硬脂基富马酸钠、二乙醇胺十六烷基硫酸盐、异硬脂酸盐、聚乙氧基化蓖麻油、苯扎氯铵、壬苯醇醚 10、辛苯昔醇 9、月桂基硫酸钠、山梨醇酐酯（山梨醇酐单月桂酸酯、山梨醇酐单油酸酯、山梨醇酐单棕榈酸酯、山梨醇酐单硬脂酸酯、山梨醇酐倍半油酸酯、山梨醇酐三油酸酯、山梨醇酐三硬脂酸酯、山梨醇酐月桂酸酯、山梨醇酐油酸酯、山梨醇酐棕榈酸酯、山梨醇酐硬脂酸、山梨醇酐二油酸酯、山梨醇酐倍半异硬脂酸酯、山梨醇酐倍半硬脂酸酯、山梨醇酐三异硬脂酸酯）、卵磷脂、磷脂、磷脂酰胆碱 (c8-c18)、磷脂酰乙醇胺 (c8-c18)、磷脂酰甘油 (c8-c18)、其医药可接受的盐和其组合或混合物。

[0797] 在其它实施例中，载剂是聚乙二醇。可获得许多具有不同分子量的不同等级的聚乙二醇。例如，可获得以下形式的聚乙二醇 :PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 540（掺合物）、PEG 600、PEG 900、PEG 1000、PEG 1450、PEG 1540、PEG 2000、PEG 3000、PEG 3350、PEG 4000、PEG 4600 和 PEG 8000。出于本发明目的，在本文所述调配物的制备中涵盖使用所有等级的聚乙二醇。在一些实施例中，用来制备本文所述调配物的聚乙二醇是 PEG 300。

[0798] 在其它实施例中，载剂是聚山梨醇酯。聚山梨醇酯是山梨醇酐酯离子表面活性剂。用于本发明中的聚山梨醇酯包括但不限于聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 80（吐温 80）和其任一组合或混合物。在其它实施例中，利用聚山梨醇酯 80 作为医药上可接受的载剂。

[0799] 在一个实施例中，在制备包含至少一种活性医药成份的医药递送媒剂中所利用的水溶性甘油基稠化调配物含有至少约 0.1％或更多的水溶性甘油化合物。在一些实施例中，活性医药成份的百分比以总医药调配物的重量或体积计在约 1％与约 95％之间、约 5％与约 80％之间、约 10％与约 60％之间或更高百分比之间变化。在一些实施例中，化合物在各治疗有用调配物中的量应使得可以任一给定单位剂量的化合物获得适宜剂量。本文涵盖诸如溶解度、生物利用度、生物半衰期、投与途径、产品存架寿命以及其它药理因素等因素并且本文阐述所述医药调配物的制备。

[0800] 悬浮剂

[0801] 在一个实施例中涉及医药上可接受的稠化调配物中的活性医药成份，其中所述调

配物包含至少一种悬浮剂。

[0802] 在一个实施例中，在医药上可接受的粘度增强调配物中包括至少一种细胞毒性剂，其中所述调配物另外包含至少一种悬浮剂，其中所述悬浮剂有助于赋予所述调配物以受控释放特征。在一些实施例中，悬浮剂还用来增加耳可接受的细胞毒性剂调配物和组合物的粘度。

[0803] 悬浮剂包括（仅举例来说）诸如以下等化合物：聚乙烯吡咯烷酮（例如，聚乙烯吡咯烷酮 K12、聚乙烯吡咯烷酮 K17、聚乙烯吡咯烷酮 K25 或聚乙烯吡咯烷酮 K30）、乙烯吡咯烷酮 / 乙酸乙烯酯共聚物 (S630)、聚乙二醇（例如，聚乙二醇的分子量可为约 300 至约 6000 或约 3350 至约 4000 或约 7000 至约 5400）、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素乙酸硬脂酸酯、聚山梨醇酯 -80、羟乙基纤维素、藻酸钠、树胶（例如黄蓍胶和阿拉伯胶、瓜尔胶、黄原胶（包括黄胞胶））、糖、纤维质（羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素）、聚山梨醇酯 -80、藻酸钠、聚乙氧基化山梨醇酐单月桂酸酯、聚乙氧基化山梨醇酐单月桂酸酯、聚维酮和诸如此类。在一些实施例中，有用的水性悬浮液还含有一或多种聚合物作为悬浮剂。有用的聚合物包括诸如纤维质聚合物（例如，羟丙基甲基纤维素）等水溶性聚合物和不溶于水的聚合物（例如，经交联含羧基聚合物）。

[0804] 在一个实施例中，本发明提供在羟乙基纤维素凝胶中包含治疗有效量的活性医药成份的组合物。羟乙基纤维素 (HEC) 是以干粉形式获得，所述干粉可在水或水性缓冲剂溶液中重建以得到期望粘度（通常为约 200cp 至约 30,000cp，相当于约 0.2％至约 10％的 HEC）。在一个实施例中，HEC 的浓度介于约 1％与约 15％之间、介于约 1％与 约 2％之间或介于约 1.5％与约 2％之间。

[0805] 在一些实施例中，所述调配物包括赋形剂、其它医疗或医药药剂、载剂、佐剂（例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂）、溶液促进剂和盐。在一些实施例中，赋形剂、载剂、佐剂可用于形成医药上可接受的稠化调配物。在一些实施例中，稠化调配物包含稳定剂。在另一实施例中，调配物包含增溶剂。在再一实施例中，调配物包含消泡剂。在再一实施例中，调配物包含抗氧化剂。在又一实施例中，调配物包含分散剂。在一个实施例中，调配物包含表面活性剂。在又一实施例中，调配物包含润湿剂。

[0806] 粘度增强剂

[0807] 在一个实施例中涉及稠化调配物包含至少一种活性医药成份和粘度剂。本文还阐述包含耳压调节剂和粘度增强剂的受控释放调配物。适宜的粘度增强剂包括（仅举例来说）胶凝剂和悬浮剂。在一个实施例中，粘度增强调配物不包括医药上可接受的缓冲剂。在其它实施例中，粘度增强调配物包括医药上可接受的缓冲剂。如果需要，任选地，使用氯化钠或其它张度剂用来调节张度。

[0808] 本文阐述包含活性医药成份和增稠剂的调配物。适宜增稠剂包括（仅举例来说）胶凝剂和悬浮剂。在一个实施例中，稠化调配物不包括医药上可接受的缓冲剂。在另一实施例中，稠化调配物包括医药上可接受的缓冲剂。

[0809] 仅举例来说，耳可接受的粘度剂包括羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP：聚维酮）、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、硫酸软骨素钠、透明质酸钠。用于本文所述医药组合物中的其它粘度剂包括但不限于阿拉伯胶（阿拉伯树胶）、琼脂、硅酸铝镁、藻

酸钠、硬脂酸钠、墨角藻、膨润土、卡波姆、角叉菜胶、卡波普、黄原胶、纤维素、微结晶纤维素(MCC)、长角豆胶(ceratonia)、鹿角菜胶(chondrus)、右旋糖、帚叉藻聚糖(furcellaran)、明胶、茄替胶(Ghatti gum)、瓜尔胶、锂蒙脱石、乳糖、蔗糖、麦芽糊精、甘露醇、山梨醇、蜂蜜、玉米淀粉、小麦淀粉、水稻淀粉、马铃薯淀粉、明胶、梧桐胶(sterculia gum)、黄胞胶、聚乙二醇(例如PEG 200-4500)、黄蓍胶、乙基纤维素、乙基羟乙基纤维素、乙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚(甲基丙烯酸羟乙基酯)、氧化聚明胶、果胶、聚明胶肽、聚维酮、碳酸丙二酯、甲基乙烯醚/马来酸酐共聚物(PVM/MA)、聚(甲基丙烯酸甲氧基乙基酯)、聚(甲基丙烯酸甲氧基乙氧基乙基酯)、羟丙基纤维素、羟丙基甲基-纤维素(HPMC)、羧甲基-纤维素钠(CMC)、二氧化硅、善品糖(Splenda)®(右旋糖、麦芽糊精和三氯蔗糖(sucralose))或其组合。在特定实施例中,粘度增强赋形剂是甲基纤维素(MC)与CMC的组合。在另一实施例中,粘度增强剂是羧甲基化壳聚糖或壳多糖与藻酸盐的组合。壳多糖和藻酸盐与本文所揭示CNS调节剂的组合用作受控释放调配物,以限制CNS调节剂自调配物扩散。此外,任选地,使用羧甲基化壳聚糖与藻酸盐的组合来协助增加本文所述任一活性剂穿过圆窗膜的透过性。

[0810] 在一个实施例中,医药上可接受的稠化调配物包含至少一种胶凝剂。在一个实施例中,医药调配物是包含至少一种活性医药成份的稠化调配物,其中所述化合物的所 用浓度为约0.005mg至约5mg/克胶凝剂。在另一实施例中,活性医药成份所用浓度为约1mg至约5mg/克胶凝剂。在另一实施例中,活性医药成份所用浓度为约0.005mg至约0.05mg/克胶凝剂。在另一实施例中,活性医药成份所用浓度为约0.05mg至约0.5mg/克胶凝剂。在另一实施例中,活性医药成份所用浓度为约0.5mg至约5mg/克胶凝剂。在另一实施例中,活性医药成份所用浓度为约0.1mg至约5mg/克胶凝剂。

[0811] 在一些实施例中,稠化调配物包含约0.1mM至约100mM的活性医药成份、医药上可接受的粘度剂和注射用水,所述粘度剂在水中的浓度应足以提供最终表观粘度为约100cP至约1,000,000cP的稠化调配物。在某些实施例中,凝胶的粘度范围为约100至约500,000cP、约100cP至约1,000cP、约500cP至约1500cP、约1000cP至约3000cP、约2000cP至约8,000cP、约4,000cP至约10,000cP、约10,000cP至约50,000cP。在其它实施例中,耳用凝胶调配物含有足以提供以下粘度的粘度增强剂:介于约500厘泊与1,000,000厘泊之间;介于约750厘泊与1,000,000厘泊之间;介于约1000厘泊与40,000厘泊之间;介于约2000厘泊与35,000厘泊之间;介于约3000厘泊与30,000厘泊之间;介于约4000厘泊与25,000厘泊之间;介于约5000厘泊与20,000厘泊之间或介于约6000厘泊与15,000厘泊之间。

[0812] 在其它实施例中,当期望粘度甚至更大的介质时,生物相容性凝胶以重量计大致占活性医药成份的至少约35%、至少约45%、至少约55%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、或甚至至少约80%。在高浓度试样中,生物相容性稠化调配物以重量计包含至少约65%、至少约75%、至少约85%、至少约90%或至少约95%或更多的活性医药成份。

[0813] 在一些实施例中,将本文所述任一调配物的粘度设计为可自耳用相容性凝胶以最佳速率释放。在一些特定实施例中,至少700cP的调配物粘度(例如在20℃(即比$T_{凝胶}$低2℃)下,以$0.6s^{-1}$的剪切速率测量)显著降低耳用药剂自凝胶的释放速率,即,显著增加耳用药剂的平均溶解时间(MDT)。在特定实施例中,通过纳入第二聚合物来调节耳用药剂自

本文所述调配物释放的速率。在特定实施例中，纳入水溶性聚合物（例如，纤维素基聚合物（例如，羧甲基纤维素钠）或泊洛沙姆或诸如此类）作为第二聚合物以调节耳用药剂自本文所述调配物释放的速率和 / 或平均溶解时间。在一些情形下，通过使用图 2 和 3 中所示常用水溶性聚合物的曲线图来选择聚合物的浓度和等级。

[0814] 在一些情形下，聚合物组合（例如，泊洛沙姆和纤维素基聚合物）的粘度大于包含单一聚合物（例如，泊洛沙姆）的调配物。在特定实施例中，泊洛沙姆和纤维素基聚合物（例如，羧甲基纤维素钠）的组合提供粘度高于 500cP、高于 300cP 或高于 100cP 的组合物。

[0815] 在一个实施例中，本文所述稠化调配物在室温下不为液体。在其它实施例中，本文所述稠化调配物在室温下为液体。在一些实施例中，通过本文所述任一手段来测量本文所述凝胶调配物的粘度。例如，在一些实施例中，使用 LVDV-II+CP 锥板式粘度计和锥形转子 CPE-40 来计算本文所述凝胶调配物的粘度。在其它实施例中，使用布 鲁克菲尔德 (Brookfield)（转子和杯）粘度计来计算本文所述凝胶调配物的粘度。在一些实施例中，在室温下测量本文所提及的粘度范围。在其它实施例中，在体温下测量本文所提及的粘度范围。在某些实施例中，稠化调配物的特征在于在室温与体温之间的温度下发生相变。在一些实施例中，相变是在比体温低 1℃、比体温低 2℃、比体温低 3℃、比体温低 4℃、比体温低 6℃、比体温低 8℃、比体温低 10℃的温度下发生。

[0816] 在一些实施例中，将凝胶调配物设计为在室温下或在接近室温的温度下为液体。在一些情形下，鼓室内注射冷调配物（例如，温度 <20℃的调配物）会造成眩晕。在一些实施例中，在约 15℃至约 25℃、约 18℃至约 22℃或约 20℃的温度下以液体形式注射凝胶调配物。

[0817] 在一些情形下，耳可接受的凝胶调配物不需要使用增稠剂。所述凝胶调配物纳入至少一种医药上可接受的缓冲剂。在一方面中，凝胶调配物包含活性医药成份和医药上可接受的缓冲剂。在另一实施例中，医药上可接受的赋形剂或载剂是胶凝剂。

[0818] 耳可接受的渗透促进剂

[0819] 在另一实施例中，所述调配物另外包含一或多种渗透促进剂。渗透促进剂的存在可促进对生物膜的渗透。渗透促进剂是促进共投与物质转运穿过生物膜的化学实体。渗透促进剂可根据化学结构来分类。诸如以下等离子型和非离子型表面活性剂可用作渗透促进剂：月桂基硫酸钠、月桂酸钠、聚氧乙烯 -20- 十六烷基醚、月桂醇聚醚 (laureth)-9、十二烷基硫酸钠、二辛基磺基琥珀酸钠、聚氧乙烯 -9- 月桂醚 (PLE)、吐温 80、壬基苯氧基聚乙烯 (NP-POE)、聚山梨醇酯和诸如此类。胆汁盐（例如甘胆酸钠、去氧胆酸钠、牛磺胆酸钠、牛磺二氢褐霉酸钠、糖基二氢褐霉酸钠和诸如此类）、脂肪酸和衍生物（例如油酸、辛酸、单 - 和二甘油酯、月桂酸、酰基胆碱、辛酸、酰基肉毒碱、癸酸钠和诸如此类）、螯合剂（例如 EDTA、柠檬酸、水杨酸盐和诸如此类）、亚砜（例如二甲基亚砜 (DMSO)、癸基甲基亚砜和诸如此类）和醇（例如乙醇、异丙醇、丙二醇 (propylene glycol)、聚乙二醇、甘油、丙二醇 (propanediol) 和诸如此类）也可用作渗透促进剂。另外，另一实施例涵盖美国专利第 7,151,191 号、第 6,221,367 号和第 5,714,167 号（其所述揭示内容以引用方式纳入本文中）中所阐述的肽样渗透促进剂。这些渗透促进剂是氨基酸和肽的衍生物且使得能够通过被动跨细胞扩散来吸收药物而不会影响膜或细胞间紧密连接的完整性。在一些实施例中，渗透促进剂是透明质酸。

[0820] 在一些实施例中，耳可接受的渗透促进剂是表面活性剂。在一些实施例中，耳可接受的渗透促进剂是包含烷基糖苷和/或糖烷基酯的表面活性剂。本文所用“烷基糖苷”意指包含连接至疏水性烷基的任一亲水性糖（例如葡萄糖、果糖、蔗糖、麦芽糖或葡萄糖）的化合物。在一些实施例中，耳可接受的渗透促进剂是包含烷基糖苷的表面活性剂，其中烷基糖苷包含通过酰胺连接、胺连接、胺基甲酸酯连接、醚连接、硫醚连接、酯连接、硫酯连接、糖苷连接、硫苷连接和/或酰脲连接连接至疏水性烷基（例如，包含约 6 至约 25 个碳原子的烷基）的糖。在一些实施例中，耳可接受的渗透促进剂是包含以下基团的表面活性剂：己基-、庚基-、辛基-、壬基-、癸基-、十一烷基-、十二烷基-、十三烷基-、十四烷基、十五烷基-、十六烷基-、十七烷基-和十八烷基 α-或 β-D-麦芽糖苷；己基-、庚基-、辛基-、癸基-、癸基-、十一烷基-、十二烷基-、十三烷基-、十四烷基、十五烷基-、十六烷基-、十七烷基-和十八烷基 α-或 β-D-葡萄糖苷；己基-、庚基-、辛基-、癸基-、癸基-、十一烷基-、十二烷基-、十三烷基-、十四烷基、十五烷基-、十六烷基-、十七烷基-和十八烷基 α-或 β-D-蔗糖苷（sucroside）；己基-、庚基-、辛基-、十二烷基-、十三烷基-和十四烷基-β-D-硫代麦芽糖苷；庚基-或辛基-1-硫代-α-或 β-D-吡喃葡萄糖苷；烷基巯基蔗糖；烷基麦芽三糖苷；蔗糖 β-氨基-烷基醚的长链脂肪族碳酸酰胺；通过酰胺连接连接至烷基链的帕拉金糖（palatinose）或异麦芽酮糖醇胺（isomaltamine）的衍生物、和通过尿素连接连接至烷基链的异麦芽酮糖醇胺的衍生物；蔗糖 β-氨基-烷基醚的长链脂肪族碳酸酰脲和蔗糖 β-氨基-烷基醚的长链脂肪族碳酸酰胺。在一些实施例中，耳可接受的渗透促进剂是包含烷基糖苷的表面活性剂，其中所述烷基糖苷通过糖苷连接连接至 9 至 16 个碳原子的烷基链的麦芽糖、蔗糖、葡萄糖或其组合（例如，癸基-、癸基-、十二烷基-和十四烷基蔗糖苷；癸基-、癸基-、十二烷基-和十四烷基葡萄糖苷；和癸基-、癸基-、十二烷基-和十四烷基麦芽糖苷）。在一些实施例中，耳可接受的渗透促进剂是包含烷基糖苷的表面活性剂，其中所述烷基糖苷是十二烷基麦芽糖苷、十三烷基麦芽糖苷和十四烷基麦芽糖苷。在一些实施例中，耳可接受的渗透促进剂是包含烷基糖苷的表面活性剂，其中所述烷基糖苷是十四烷基-β-D-麦芽糖苷。在一些实施例中，耳可接受的渗透促进剂是包含烷基糖苷的表面活性剂，其中所述烷基糖苷是具有至少一个葡萄糖的二糖。在一些实施例中，耳可接受的渗透促进剂是包含 α-D-吡喃葡萄糖基-β-吡喃葡萄糖苷、正十二烷基-4-O-α-D-吡喃葡萄糖基-β-吡喃葡萄糖苷和/或正十四烷基-4-O-α-D-吡喃葡萄糖基-β-吡喃葡萄糖苷的表面活性剂。在一些实施例中，耳可接受的渗透促进剂是包含烷基糖苷的表面活性剂，其中所述烷基糖苷在纯水或水溶液中的临界胶束浓度（CMC）小于约 1mM。在一些实施例中，耳可接受的渗透促进剂是包含烷基糖苷的表面活性剂，其中所述烷基糖苷内的氧原子是经硫原子取代。在一些实施例中，耳可接受的渗透促进剂是包含烷基糖苷的表面活性剂，其中所述烷基糖苷是 β 异头物。在一些实施例中，耳可接受的渗透促进剂是包含烷基糖苷的表面活性剂，其中所述烷基糖苷包含 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.1%、99.5%或 99.9%的 β 异头物。

[0821] 在某些情形下，渗透增强剂是透明质酸酶。在某些情形下，透明质酸酶是人类或牛透明质酸酶。在一些情形下，透明质酸酶是人类透明质酸酶（例如，在人类精液中发现的透明质酸酶、PH20（哈洛酶（Halozyme））、荷乐勒克(Hyelenex)®（百特国际公司（Baxter International Inc.））。在一些情形下，透明质酸酶是牛透明质酸酶（例如，牛睾丸透明质

酸酶、安法达斯(Amphadase)®（阿法斯塔制药公司(Amphastar Pharmaceuticals))、海达斯(Hydase)®（普玛制药公司(PrimaPharm,Inc)))。在一些情形下，透明质酸酶是羊透明质酸酶维它斯(Vitrase)®(ISTA制药公司(ISTA Pharmaceuticals))。在某些情形下，本文所述透明质酸酶是重组透明质酸酶。在一些 情形下，本文所述透明质酸酶是人源化重组透明质酸酶。在一些情形下，本文所述透明质酸酶是聚乙二醇透明质酸酶（例如，PEGPH20(哈洛酶))。

[0822] 泡沫和涂剂

[0823] 在一些实施例中，本文所揭示耳治疗剂是以耳可接受的涂剂形式分配。本文所述涂剂（也称为成膜剂）是包括溶剂、单体或聚合物、活性剂、和任选地一或多种医药上可接受的赋形剂的溶液。在施加至组织后，使溶剂蒸发以留下包括单体或聚合物和活性剂的薄涂层。涂层保护活性剂并使其在施加部位维持在固定状态下。此可降低损失活性剂的量并由此增加递送至个体的量。在非限制性中，涂剂包括火棉胶（例如弹性火棉胶，USP)和包含糖－硅氧烷共聚物和交联剂的溶液。火棉胶是含有火棉（硝基纤维素）的乙醚／乙醇溶液。在施加后，使乙醚／乙醇溶液蒸发而留下火棉薄膜。在包含糖－硅氧烷共聚物的溶液中，在使溶剂蒸发以引发糖－硅氧烷共聚物交联后，糖－硅氧烷共聚物会形成涂层。有关涂剂的其它揭示内容参见雷明顿:药学科学与实践，其全部内容以引用方式并入本文中。本文所涵盖使用的涂剂是柔性的，以使得其不会干扰压力波通过耳传播。此外，涂剂是以液体（即溶液、悬浮液或乳液）、半固体（即凝胶、泡沫、膏糊或胶状物）或气溶胶形式来施加。

[0824] 在一些实施例中，本文所揭示耳治疗剂是以受控释放泡沫形式来分配。用于本文所揭示组合物中的适宜可发泡载剂的实例包括但不限于藻酸盐和其衍生物、羧甲基纤维素和其衍生物、胶原、多糖（包括，例如，葡聚糖、葡聚糖衍生物、果胶、淀粉、改性淀粉（例如具有其它羧基和／或甲酰胺基且／或具有亲水性侧链的淀粉）、纤维素和其衍生物）、琼脂和其衍生物（例如经聚丙烯酰胺稳定的琼脂）、聚环氧乙烷、甲基丙烯酸乙二醇酯、明胶、胶（例如黄原胶、瓜尔胶、卡拉牙胶(karaya)、结冷胶(gellan)、阿拉伯胶、黄蓍胶和刺槐豆胶）、或其组合。上述载剂的盐（例如，藻酸钠）也是适宜的。调配物任选地另外包含促进泡沫形成的发泡剂，包括表面活性剂或外部推进剂。适宜发泡剂的实例包括西曲溴铵(cetrimide)、卵磷脂、肥皂、硅酮和诸如此类。市售表面活性剂（例如吐温®）也是适宜的。

[0825] 耳可接受的原位形成性海绵状材料

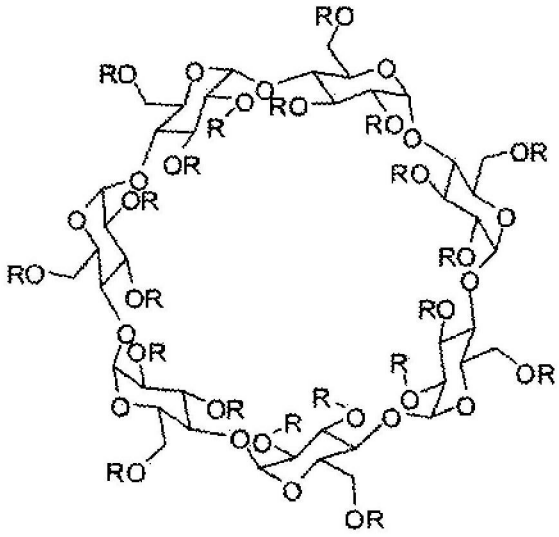
[0826] 在实施例范围内还涵盖使用在内耳或中耳中原位形成的海绵状材料。在一些实施例中，海绵状材料是从透明质酸或其衍生物形成的。用期望的耳治疗剂浸渍海绵状材料并将其置于中耳内以达成在中耳内受控释放耳治疗剂，或者使其与圆窗膜接触以使耳治疗剂受控释放至内耳中。在一些实施例中，海绵状材料是生物可降解的。

[0827] 环糊精调配物

[0828] 在一特定实施例中，调配物另外包含环糊精。环糊精是含有6个、7个或8个吡喃葡萄糖单元的环状寡糖，分别称为 α－环糊精、β－环糊精或 γ－环糊精。已发现环糊精尤其可用于医药调配物。环糊精具有增强水溶性的亲水性外部和形成空腔的疏水性内部。在水性环境中，其它分子的疏水性部分通常进入环糊精的疏水性空腔以形成包合化合物。此

外，环糊精还能够与疏水性空腔内侧以外的分子发生其它类型的非键相互 作用。环糊精每个吡喃葡萄糖单元具有三个游离羟基，或者在 α－环糊精上具有 18 个羟基，在 β－环糊精上具有 21 个羟基，并且在 γ－环糊精上具有 24 个羟基。这些羟基中的一或多个可与许多试剂中的任一种反应以形成众多种环糊精衍生物。一些较常见的环糊精衍生物是羟丙基醚、磺酸酯和磺烷基醚，以下所展示的是 β－环糊精和羟丙基－β－环糊精 (HPβCD) 的结构。

[0829]




[0830] 由于经常使用环糊精和环糊精衍生物来改良药物的溶解度，因此在医药组合物中使用环糊精已为业内所熟知。增强溶解度的许多情形涉及包合化合物；然而在环糊精与不溶性化合物之间的其它相互作用也可改良溶解度。羟丙基－β－环糊精 (HPβCD) 是以无致热原产品出售。它是易溶于水中的非吸湿性白色粉末。HPβCD 具有热稳定性并且在中性 pH 下不会降解。因此，环糊精可改良治疗剂在组合物或调配物中的溶解度。因此，在一些实施例中，包括环糊精以增加耳可接受的耳用药剂在本文所述调配物内的溶解度。在其它实施例中，环糊精在本文所述调配物内另外用作受控释放赋形剂。

[0831] 所用的优选环糊精衍生物包括 α－环糊精、β－环糊精、γ－环糊精、羟乙基 β－环糊精、羟丙基 γ－环糊精、硫酸化 β－环糊精、硫酸化 α－环糊精、磺丁基醚 β－环糊精。

[0832] 本文所揭示组合物和方法中所用的环糊精的浓度可根据以下因素来改变：生理化学特性、药物动力学性质、副作用或不良事件、调配物因素或与治疗活性剂、或其盐或前药相关的其它因素。组合物中其它赋形剂的特性可能也很重要。因此，本文所揭示组合物和方法中所用环糊精的浓度或量可变。

[0833] 在某些实施例中，如果需要，调配物可另外包含适宜的粘度剂（例如羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、硫酸软骨素钠、透明质酸钠等）作为分散剂。任选地，使用非离子表面活性剂，例如聚山梨醇酯 80、聚山梨醇酯 20、泰洛沙泊、克列莫佛、HCO 40 等。在某些实施例中，制剂任选地含有适宜的缓冲系统，例如磷酸盐、柠檬酸盐、硼酸盐、tris 等，并且在本发明调配物中还任选地使用 pH 调节剂，例如氢氧化钠和盐酸。如果需要，还使用氯化钠或其它张度剂来调节张度。

[0834] 耳可接受的微球体和纳米球

[0835] 在受控释放颗粒、脂质复合体、脂质体、纳米颗粒、微球体、纳米囊或增强或促进耳用药剂局部递送的其它试剂内任选地纳入本文所揭示的耳用药剂和 / 或其它医药药剂。在

一些实施例中，使用单一稠化调配物，其中存在至少一种活性医药成份，而在其它实施例中，使用包含两种或更多种不同稠化调配物的混合物的医药调配物，其中存在至少一种活性医药成份。在一些实施例中，还应用溶胶、凝胶和/或生物相容性基质的组合来提供稠化调配物的期望特征。在某些实施例中，稠化调配物组合物是通过一或多种试剂交联来改变或改良所述组合物的特性。

[0836] 微球体已阐述于以下参考文献（其以引用方式并入本文中）中：卢西L.A.(Luzzi,L.A.)，药学心理学杂志(J.Pharm.Psy.)59:1367(1970)；美国专利第4,530,840号；刘易斯D.H.(Lewis,D.H.)，“生物活性剂从交酯/乙交酯聚合物中的受控释放(Controlled Release of Bioactive Agents from Lactides/Glycolide Polymers)”，作为药物递送系统的生物可降解聚合物(Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems)，查辛M.(Chasin,M.)和兰格R.(Langer,R.)编辑，马塞尔德克尔出版社(Marcel Decker)(1990)；美国专利第4,675,189号；贝克(Beck)等人，“聚(乳酸)和聚(乳酸-共-乙醇酸)避孕递送系统(Poly(lactic acid)and Poly(lactic acid-co-glycolic acid)Contraceptive Delivery Systems)”，长效类固醇避孕(Long Acting Steroid Contraception)，米谢尔D.R.(Mishell,D.R.)编辑，锐文出版社(Raven Press)(1983)；美国专利第4,758,435号；美国专利第3,773,919号；美国专利第4,474,572号；G.约翰(G.Johns)等人“连续形成工艺的广泛适用性(Broad Applicability of a Continuous Formation Process)”，药物递送技术(Drug Delivery Technology)第4卷(1月/2月，2004年)，以上每一文献的所述揭示内容以引用方式并入本文中。调配为微球体的蛋白质治疗剂的实例包括：美国专利第6,458,387号；美国专利第6,268,053号；美国专利第6,090,925号；美国专利第5,981,719号；和美国专利第5,578,709号，并且其所述揭示内容以引用方式并入本文中。

[0837] 微球体一般为球形，但也可能为不规则形状的微颗粒。微球体的尺寸有所不同，直径范围从亚微米到1000微米。优选地，期望直径为亚微米至250微米的微球体，从而使得可利用标准规格针头进行注射来投与。因此，可通过产生尺寸范围可接受用于可注射组合物中的微球体的任一方法来制备微球体。注射是利用用于投与液体组合物的标准规格针头来达成。

[0838] 聚合物基质材料的适宜实例包括聚(乙醇酸)、聚-d,l-乳酸、聚-l-乳酸、上述聚合物的共聚物、聚(脂肪族羧酸)、共聚草酸酯、聚己内酯、聚对二噁烷酮(polydioxanene)、聚(原碳酸盐)、聚(缩醛)、聚(乳酸-己内酯)、聚原酸酯、聚(乙醇酸-己内酯)、聚酐、聚膦嗪和天然聚合物(包括白蛋白、酪蛋白和一些蜡(例如，甘油单硬脂酸酯和二硬脂酸酯))和诸如此类。在本文所揭示方法中使用各种市售聚(交酯-共-乙交酯)材料(PLGA)。例如，聚(d,l-乳酸-共-乙醇酸)可以RESOMER RG 503 H自勃林格殷格翰购得。此产品具有50％交酯和50％乙交酯的摩尔百分比组成。这些共聚物可具有较宽范围的 分子量和乳酸与乙醇酸的比率。所使用优选聚合物是聚(d,l-交酯-共-乙交酯)。优选地，在所述共聚物中交酯与乙交酯的摩尔比率在约95:5至约50:50的范围内。在其它实施例中，具有聚乙二醇(PEG)的PLGA共聚物是本文所揭示调配物的适宜聚合物基质。例如，PEG-PLGA-PEG嵌段聚合物是用于形成凝胶的生物可降解基质，这些基质可使所得凝胶具有高机械稳定性。使用PEG-PLGA-PEG嵌段聚合物的凝胶的机械稳定性在活体外可维持1个月以上。在

一些实施例中，使用 PEG-PLGA-PEG 嵌段聚合物来控制具有不同物理特性的细胞毒性剂的释放速率。具体来说，在一些实施例中，亲水性细胞毒性剂释放地较快，例如，在 24 小时后释放大约 50％药物，经大约 5 天释放剩余部分，而疏水性试剂释放地较慢，例如，在 8 周后释放大约 80％。

[0839] 聚合物基质材料的分子量具有一定的重要性。分子量应足够高以便其形成满意的聚合物涂层，即，所述聚合物应为良好的成膜剂。一般地，满意分子量是在 5,000 道尔顿至 500,000 道尔顿的范围内。从分子量对聚合物生物降解速率的影响的角度来说，聚合物的分子量也是非常重要的。对于药物释放的扩散机制来说，聚合物应始终保持完整，直到微颗粒释放全部药物后才降解。药物也可因聚合物赋形剂发生生物蚀解而从微颗粒释放出来。通过选择适当聚合物材料来制备微球体调配物，可使所得微球体同时表现扩散释放特性和生物降解释放特性。此可用于提供多相释放模式。

[0840] 已知多种方法可将化合物囊封于微球体中。在这些方法中，通常使用搅拌器、振荡器或其它动态混合技术在含有成壁材料的溶剂中分散或乳化活性医药成份。然后自微球体去除溶剂，并随后获得微球体产品。

[0841] 在一个实施例中，受控释放调配物是通过将耳用药剂和 / 或其它医药药剂纳入乙烯 - 乙酸乙烯酯共聚物基质中而制得。（参见美国专利第 6,083,534 号，其所述揭示内容并入本文中）。在另一实施例中，将耳用药剂纳入聚（乳酸 - 乙醇酸）或聚 -L- 乳酸微球体中。在又一实施例中，将耳用药剂囊封至藻酸盐微球体中。（参见美国专利第 6,036,978 号，其所述揭示内容并入本文中）。任选地，在本文所揭示的调配物和方法中使用生物相容性甲基丙烯酸酯基聚合物来囊封耳用药剂或组合物。可自市面购得众多种甲基丙烯酸酯基聚合物系统，例如由赢创 (Evonik) 出售的 EUDRAGIT 聚合物。甲基丙烯酸酯聚合物的一个有用方面在于通过纳入各种共聚物来改变调配物的特性。例如，由于聚（丙烯酸）中的羟酸基团与粘蛋白形成氢键，因此聚（丙烯酸 - 共 - 甲基丙烯酸甲酯）微颗粒展示增强的粘膜粘附特性（帕克 (Park) 等人，医药研究 (Pharm.Res)，(1987)4(6):457-464)。可通过改变丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯单体之间的比率来调节共聚物的特性。也已经在蛋白质治疗性调配物中使用甲基丙烯酸酯基微颗粒（那霸 (Naha) 等人，微囊化杂志 (Journal of Microencapsulation) 第 04 期，2008 年 2 月（在线出版））。在一个实施例中，本文所述粘度增强的耳可接受的调配物包含耳用药剂微球体，其中自甲基丙烯酸酯聚合物或共聚物形成所述微球体。在又一实施例中，本文所述粘度增强的调配物包含耳用药剂微球体，其中所述微球体是粘膜粘着剂。在本文所揭示实施例中还明确地涵盖其它受控释放系统，包括在含有耳用药剂的实心或空心球体上纳入或 沉积聚合物材料或基质。使用本文所揭示的教示内容、实例和原理来确定不显著损失耳用药剂的活性的可用受控释放系统的类型。

[0842] 用于医药制备的常用微囊化方法的一实例展示于美国专利第 3,737,337 号中，其以引用方式并入本文中。使用常用混合器（包括（在分散液的制备中）振动器和高速搅拌器等）将欲进行囊封或包埋的物质溶解或分散于聚合物的有机溶液 (A 相）中。在水性相 (B) 中使用常用混合器（例如高速混合器、振动混合器或甚至喷嘴）对在溶液中或悬浮液中含有核心材料的 (A) 相再次实施分散，在此情形下，微球体的粒径不仅取决于 (A) 相的浓度，还取决于通过乳化溶质 (emulsate) 或微球体的尺寸。当通过搅拌、振荡、振动或一些其它动态混合技术在不混溶性溶液中经相对较长时间乳化或分散含有活性剂和聚合物的溶

剂时，通过使用常用技术对活性医药成份进行微囊化可形成微球体。

[0843] 用于构建微球体的常用方法也阐述于美国专利第 4,389,330 号和美国专利第 4,530,840 号中，以上专利以引用方式并入本文中。将期望试剂溶解或分散于适宜溶剂中。以相对于活性成份可获得具有期望活性剂负载的产物的量向含有试剂的介质中添加聚合物基质材料。任选地，可在溶剂介质中将微球体产物的所有成份掺和在一起。用于所述试剂和聚合物基质材料的适宜溶剂包括有机溶剂，例如丙酮、卤代烃（例如氯仿、二氯甲烷和诸如此类）、芳族烃化合物、卤代芳族烃化合物、环状醚、醇、乙酸乙酯和诸如此类。

[0844] 在一些实施例中，在粘度增加的受控释放的耳可接受调配物（包括凝胶）中组合受控释放的耳可接受微球体。

[0845] 与本文所揭示耳可接受治疗剂一起使用的受控释放的耳可接受的适宜微球体实例包括克罗内杰 (CHRONIJECT)™（一种 PLGA 基受控释放可注射药物递送系统）。克罗内杰微球体可用于疏水性耳用治疗剂与亲水性耳用治疗剂二者，并可达成范围从短至 1 周到长达 1 年的释放持续时间。通过修改聚合物和 / 或方法条件来达成微球体的释放曲线，并且也可以达成耳用治疗剂的初始释放或突释。制造方法可适应无菌条件，从而允许直接在治疗上应用所制造的产品。克罗内杰制造方法阐述于美国专利第 5,945,126 号、第 6,270,802 号和第 6,3361,798 号中，其中每一专利的所述揭示内容均以引用方式并入本文中。

[0846] 在连续相处理介质中将溶剂中成份的混合物乳化；连续相介质应使得可在连续相介质中形成含有所述成份的微滴分散液。当然，连续相处理介质和有机溶剂必须不可混溶，并且最常见的是水，但可使用非水性介质，例如二甲苯和甲苯和合成油和天然油。一般地，将表面活性剂添加至连续相处理介质中以防止微颗粒结块并控制乳液中溶剂微滴的尺寸。优选表面活性剂分散介质组合是 1wt. ％至 10wt. ％聚乙烯醇水溶液混合物。所述分散液是通过对混合材料进行机械振荡来形成。也可通过向连续相处理介质中添加数小滴活性剂 - 成壁材料溶液来形成乳液。在乳液形成期间温度并不特别重要，但可影响连续相中微球体的尺寸和质量和药物的溶解度。期望在连续相中具有尽 可能少的试剂。此外，根据所用溶剂和连续相处理介质，温度一定不能太低，否则溶剂和处理介质将固化或处理介质将变得过于粘稠而不适合实践目的；或者温度一定不能高到使处理介质发生蒸发或使处理介质不能维持液态。此外，介质的温度不能高到使纳入微球体中的具体试剂的稳定性受到不利影响。因此，分散方法可在维持稳定作业条件的任一温度下进行，根据所选药物和赋形剂，其优选温度为约 30℃至 60℃。

[0847] 所形成的分散液是稳定的乳液，并且在溶剂去除方法的第一步骤中可任选地自所述分散液部分去除有机溶剂不可混溶流体。可通过常用技术（例如加热、施加降低压力或二者的组合）容易地去除溶剂。尽管用于蒸发微滴中溶剂的温度并不重要，但其不应高到使给定微颗粒制剂中所应用的试剂分解，也不应高到使溶剂的蒸发速度可在成壁材料中造成缺陷。通常，在第一溶剂去除步骤中去除 5％至 75％的溶剂。

[0848] 在第一阶段后，通过任一常用的分离手段将溶剂不可混溶的流体介质中的分散微颗粒与流体介质分离。因此，例如，可自微球体倾析流体或者可对微球体悬浮液进行过滤。此外，如果需要，可使用分离技术的各种组合。

[0849] 在自连续相处理介质分离微球体后，通过萃取去除微球体中溶剂的剩余部分。在这一步骤中，可将微球体悬浮于与步骤 1 中所用相同的连续相处理介质（有或无表面活性

剂）中或悬浮于其它液体中。萃取介质自微球体去除溶剂但不溶解微球体。在萃取期间，可任选地去除具有已溶解溶剂的萃取介质并更换新鲜萃取介质。此过程最好连续地进行。显然，给定方法的萃取介质的补充速率是变量，其可在实施所述方法时容易地测定，因此，无需预先测定精确限值。在自微球体去除大部分溶剂后，可通过暴露于空气或通过其它常用的干燥技术（例如真空干燥、经干燥剂干燥或诸如此类）来干燥微球体。由于可获得最高 80wt.％、优选最高 60wt.％的核心负载，因此这一方法在囊封药剂方面非常有效。

[0850] 或者，含有活性医药药剂的受控释放微球体可通过使用静态混合器来制备。静态或静止混合器由接收许多静态混合剂的导管或管组成。静态混合器可在长度相对较短的导管中和相对较短的时间内进行均匀混合。使用静态混合器时，流体运动穿过混合器，而非混合器的一部分（例如叶片）运动穿过流体。

[0851] 可使用静态混合器来形成乳液。当使用静态混合器来形成乳液时，有几个因素可确定乳液粒径，包括各种欲混合溶液或相的密度和粘度、各相的体积比率、各相间的界面张力、静态混合器参数（导管直径；混合元件的长度；混合元件的数量）和穿过静态混合器的线速度。温度是变量，因为其影响密度、粘度和界面张力。控制变量是每单位长度静态混合器的线速度、绝对速率和压降。

[0852] 为了形成含有活性医药药剂的微球体，合并有机相和水性。有机相和水性相在很大程度上或实质上不可混溶，其中水性相构成乳液的连续相。有机相包括活性医药药剂以及成壁聚合物或聚合物基质材料。可通过将活性医药药剂溶解于有机溶剂或其它适宜溶剂中或者通过形成含有活性剂的分散液或乳液来制备有机相。泵送有机相和水性相以便二相同时流过静态混合器，从而形成包含微球体的乳液，所述微球体含有囊 封于聚合物基质材料中的活性医药药剂。将有机相和水性相穿过静态混合器泵送至大体积的骤冷液体中以萃取或去除有机溶剂。自微球体去除有机溶剂，同时将这些微球体在骤冷液体中进行洗涤或搅拌。在将这些微球体在骤冷液体中洗涤后，通过（例如）筛将其分离并干燥。

[0853] 对于用来囊封活性剂的多种技术来说，可任选地实施使用静态混合器制备微球体的方法。所述方法并不仅限于上述溶剂萃取技术，而是可与其它囊封技术一起使用。例如，所述方法也可与相分离囊封技术一起使用。为了达成此目的，制备包含悬浮或分散于聚合物溶液中的活性医药剂的有机相。非溶剂第二相不含聚合物和活性剂的溶剂。优选的非溶剂第二相是硅酮油。将有机相和非溶剂相穿过静态混合器泵送进入非溶剂骤冷液体（例如庚烷）中。对半固体颗粒进行骤冷以使其完全硬化并进行洗涤。微囊化方法还可包括喷雾干燥、溶剂蒸发、蒸发和萃取的组合、和熔融挤出。

[0854] 在另一实施例中，微囊化方法涉及使用具有单一溶剂的静态混合器。此方法详细阐述于美国申请案第 08/338,805 号中，所述专利以引用方式并入本文中。替代方法涉及使用具有共溶剂的静态混合器。在制备包含生物可降解聚合物粘合剂和活性医药药剂的生物可降解微球体的所述方法中，使用至少两种实质上无毒溶剂的掺合物（不含卤代烃）来溶解药剂和聚合物二者。将含有溶解药剂和聚合物的溶剂掺合物分散于水溶液中以形成小滴。然后将所得乳液添加至优选地含有至少一种掺合物溶剂的水性萃取介质中，从而控制各溶剂的萃取速率，由此形成含有医药活性剂的生物可降解微球体。此方法的优点在于：需要的萃取介质较少，因为一种溶剂在水中的溶解度基本上独立于另一溶剂；以及扩大了溶剂的选择范围，尤其是增加了特别难以萃取的溶剂。

[0855] 纳米颗粒是尺寸为约100nm或更小的材料结构。纳米颗粒在医药调配物中的一种用途是形成悬浮液，因为颗粒表面与溶剂的相互作用强到足以克服密度差异性。可对纳米颗粒悬浮液进行灭菌，因为纳米颗粒小到足以经受灭菌过滤(U.S.6,139,870)。纳米颗粒包含至少一种不溶于水且水不可分散的疏水聚合物或共聚物，所述聚合物或共聚物是在表面活性剂、磷脂或脂肪酸的溶液或水性分散液中进行乳化。将活性医药成份与所述聚合物或共聚物一起引入纳米颗粒中。

[0856] 脂质纳米囊除用作受控释放结构外，还可用来渗透圆窗膜并到达内耳靶，本文也涵盖这些胶囊。参见邹(Zou)等人生物医疗材料研究杂志(J.Biomed.Materials Res.)，在线出版(2008年4月24日)。脂质纳米囊是通过对以下物质进行乳化来形成：1.028g癸酸和辛酸甘油三酯(拉布拉法克WL 1349；平均分子量为512)、0.075g大豆卵磷脂(LIPOID S75-3；69％磷脂酰胆碱和其它磷脂)、0.846g表面活性剂(SOLUTOL HS15)、聚乙二醇660羟基硬脂酸酯和游离聚乙二醇660的混合物、0.089g NaCl和2.962g水。在室温下搅拌混合物以获得水包油乳液。在磁力搅拌下以4℃/min的速率进行渐进式加热后，应在接近70℃时出现短暂的透明，并且在85℃下获得反转相(油包水小滴)。随后在85℃与60℃之间以4℃/min的速率实施三个冷却和加热循环，并且在温度接近0℃的冷水中快速稀释以产生纳米囊悬浮液。为了囊封内耳活性剂，在即将 用冷水稀释前添加所述药剂。

[0857] 也可通过将内耳活性剂的胶束水溶液培育90分钟来将所述药剂插入脂质纳米囊中。然后每15分钟对悬浮液实施涡旋，并随后在冰浴中骤冷1分钟。

[0858] 适宜的表面活性剂是(例如)胆酸或牛磺胆酸盐。牛磺胆酸(由胆酸和牛磺酸形成的偶联物)是可完全代谢的磺酸表面活性剂。牛磺胆酸的类似物(牛磺熊去氧胆酸(TUDCA))是天然存在的胆汁酸并且是牛磺酸和熊去氧胆酸(UDCA)的偶联物。也可使用其它天然存在的阴离子型(例如，硫酸半乳糖脑苷脂)、中性(例如，乳糖基酰基鞘氨醇)或两性离子型表面活性剂(例如，鞘磷脂、磷脂酰胆碱、棕榈酰卡尼丁(palmitoyl carnitine))来制备纳米颗粒。

[0859] 磷脂选自(例如)天然、合成或半合成的磷脂；更具体来说，使用卵磷脂(磷脂酰胆碱)(例如经纯化蛋类或大豆卵磷脂(卵磷脂E100、卵磷脂E80和磷脂体(phospholipon)(例如磷脂体90)))、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、磷脂酰甘油、二棕榈酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰甘油磷脂酰胆碱、二豆蔻酰磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰胆碱和磷酸酸或其混合物。

[0860] 脂肪酸选自(例如)月桂酸、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、异硬脂酸、花生酸、山萮酸、油酸、豆蔻烯酸、棕榈油酸、亚油酸、α-亚油酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、芥酸、二十二碳六烯酸和诸如此类。

[0861] 适宜的表面活性剂可优选地选自已知的有机和无机医药赋形剂。所述赋形剂包括各种聚合物、低分子量寡聚物、天然产物和表面活性剂。优选的表面改性剂包括非离子型和离子型表面活性剂。可组合使用两种或更多种表面改性剂。

[0862] 表面活性剂的代表性实例包括十六烷基氯化吡啶、明胶、酪蛋白、卵磷脂(磷脂)、葡聚糖、甘油、阿拉伯胶、胆固醇、黄蓍胶、硬脂酸、苯扎氯铵、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、十六硬脂醇、聚西托醇(cetomacrogol)乳化蜡、山梨醇酐酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯；聚乙二醇、十二烷基三甲基溴化铵、聚氧乙烯

硬脂酸盐、二氧化硅胶体、磷酸盐、十二烷基硫酸钠、羧甲基纤维素钙、羟丙基纤维素 (HPC、HPC-SL 和 HPC-L)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、非结晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇 (PVA)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、4-(1,1,3,3- 四甲基丁基 )- 苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物 ( 也称为泰洛沙泊、苏培龙 (superione) 和曲拉通 (triton))、泊洛沙姆、泊洛沙胺、带电荷磷脂 ( 例如二豆蔻酰磷脂酰甘油 )、琥珀酸二辛酯 (DOSS));季酮酸 1508、磺基琥珀酸钠的二烷基酯、杜邦诺 P(Duponol P)、曲拉通 X-200、克罗得塔 F-110(Crodestas F-110)、对异癸基苯氧基聚 ( 缩水甘油 )、克罗得塔 SL-40.RTM.( 禾大公司 (Croda,Inc.));和 SA9OHCO,其为 $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$( 伊士曼柯达公司 (Eastman Kodak Co.));癸酰基 -N- 甲基葡萄糖酰胺 ;正癸基 β -D- 吡喃葡萄糖苷 ;正癸基 β -D- 吡喃麦芽糖苷 ;正十二烷基 β -D- 吡喃葡萄糖苷 ;正十二烷基 β -D- 麦芽糖苷 ;庚酰基 -N- 甲基葡 萄糖酰胺 ;正庚基 - β -D- 吡喃葡萄糖苷 ;正庚基 β -D- 葡萄糖硫苷 ;正己基 β -D- 吡喃葡萄糖苷 ;壬酰基 -N- 甲基葡萄糖酰胺 ;正壬基 β -D- 吡喃葡萄糖苷 ;辛酰基 -N- 甲基葡萄糖酰胺 ;正辛基 - β -D- 吡喃葡萄糖苷 ;辛基 β -D- 硫代吡喃葡萄糖苷 ;和诸如此类。

[0863] 这些表面活性剂中的大多数为已知医药赋形剂且详细阐述于由美国医药协会 (the American Pharmaceutical Association) 和英国皇家医药学会 (The Pharmaceutical Society of Great Britain) 联合出版 ( 医药出版社 (The Pharmaceutical Press),1986) 的药用辅料手册 (the Handbook of Pharmaceutical Excipients) 中,所述手册以引用方式特定地并入本文。

[0864] 不溶于水且水不可分散的疏水聚合物或共聚物选自生物相容性和生物可降解聚合物,例如乳酸或乙醇酸聚合物和其共聚物、或聚乳酸 / 聚环氧乙烷 ( 或聚环氧丙烷 ) 共聚物 ( 优选地分子量介于 1000 与 200000 之间 )、聚羟基丁酸聚合物、含有至少 12 个碳原子的脂肪酸的聚内酯、或聚酐。

[0865] 在一个实施例中,纳米颗粒适于与疏水性活性物质一起使用。可使用的活性物质选自主要用于人类或兽医医学的药剂类别。在一些实施例中,活性物质选自用于化妆品或农业食品工业或运动医学中的物质或选自诊断剂。例如,与医药工业相关的活性物质以非限制性方式选自抗风湿剂、非类固醇消炎剂 ( 例如,NSAID)、镇痛剂、止咳剂和精神调节剂、类固醇、巴比妥酸盐、抗微生物剂、抗过敏剂、平喘剂、镇痉剂、抗分泌剂和心脏血管剂、脑血管扩张剂、脑肝保护剂、胃肠道治疗剂、抗癌或抗病毒剂、维生素、避孕剂、疫苗等。

[0866] 纳米颗粒是通过溶剂蒸发技术自磷脂和油酸盐的水性分散液或溶液来获得,其中向所述分散液或溶液中添加不可混溶的有机相,所述有机相包含活性组份和不溶于水且水不可分散的疏水聚合物或共聚物。对混合物预先进行乳化并随后实施均质化和有机溶剂蒸发以获得极小尺寸纳米颗粒的水性悬浮液。

[0867] 可采用多种方法来制作纳米颗粒。这些方法包括汽化方法,例如自由喷射膨胀、激光汽化、电火花腐蚀、电爆和化学蒸汽沉积 ;物理方法,涉及机械研磨 ( 例如,“珠磨”技术,伊兰纳米系统 (Elan Nanosystems))、超临界 CO2 和溶剂置换后的界面沉积。在一个实施例中,使用溶剂置换方法。通过此方法所产生的纳米颗粒的尺寸对以下因素敏感 :有机溶剂中聚合物的浓度 ;混合比率 ;和此过程中所采用的表面活性剂。连续流动混合器可提供必要的湍流以确保获得小粒径。前人已阐述可用来制备纳米颗粒的一种类型的连续流动混合器

件（汉森 (Hansen) 等人，物理化学杂志 (J Phys Chem)92,2189-96,1988)。在其它实施例中，使用超声波器件、穿流式均质器或超临界 $CO_2$ 器件来制备纳米颗粒。

[0868] 如果通过直接合成未获得适宜的纳米颗粒均一性，则可使用排除色谱法来产生高度均匀的含药物颗粒，所述颗粒不含其制造中所涉及的其它组份。可使用尺寸排除色谱 (SEC) 技术（例如凝胶过滤色谱）来将颗粒结合药物与游离药物分离或选择适宜尺寸范围的含药物纳米颗粒。各种 SEC 介质（例如舒帕得克 (Superdex)200、舒帕罗斯 (Superose)6、色法克瑞 (Sephacryl)1000) 可自市面购得且所属技术领域人员可容易地使用其来对混合物进行基于尺寸的分级分离。此外，纳米颗粒可通过离心、膜过滤和通过使用其它分子筛分器件、交联凝胶 / 材料和膜来进行纯化。

[0869] 还可采用脂质体或脂质颗粒来囊封耳用药剂调配物或组合物。缓慢分散于水性介质中的磷脂形成多层囊泡，其中内陷的水性介质区域分隔各脂质层。对这些多层囊泡进行超声波处理或湍流振荡可形成单层囊泡，其通常称为脂质体，且尺寸为约 10nm 至 1000nm。这些脂质体作为药物载剂具有许多优点。其具有生物惰性、生物可降解性、无毒性和非抗原性。脂质体可以各种尺寸形成且具有不同组成和表面特性。此外，其能够诱陷众多种小分子药物并在脂质体破裂部位释放药物。

[0870] 用于本发明组合物中的适宜磷脂是（例如）磷脂酰胆碱、乙醇胺和丝氨酸、鞘磷脂、心磷脂、缩醛磷脂、磷脂酸 (phosphatictic acid) 和脑苷脂，尤其是可与吡罗昔康 (piroxicam) 一起溶解于医药上可接受的无毒有机溶剂中的磷脂。优选磷脂是（例如）磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、溶血磷脂酰胆碱、磷脂酰甘油和诸如此类、和其混合物，尤其为卵磷脂，例如大豆卵磷脂。本发明调配物中所用磷脂的量的范围可为约 10％至约 30％、优选约 15％至约 25％且尤其为约 20％。

[0871] 有利地，应用亲脂性添加剂来选择性地改变脂质体的特征。所述添加剂的实例包括（例如）硬脂胺、磷脂酸、生育酚、胆固醇、半琥珀酸胆固醇和羊毛脂提取物。所用亲脂性添加剂的量的范围可为 0.5％至 8％、优选 1.5％至 4％且尤其为约 2％。通常，亲脂性添加剂量与磷脂量的比率的范围为约 1:8 至约 1:12 且尤其为约 1:10。所述磷脂、亲脂性添加剂和活性成份吡罗昔康是与可溶解所述成份的医药上可接受的无毒有机溶剂系统组合应用。所述溶剂系统不仅必须完全地溶解活性医药成份，而且其还必须能够调配稳定的单一双层脂质体。溶剂系统包含约 8 至约 30％量的二甲基异山梨醇和四甘醇（糖原质，四氢糠醇聚乙二醇醚）。在所述溶剂系统中，二甲基异山梨醇的量与四甘醇的量的比率的范围可为约 2:1 至约 1:3，尤其为约 1:1 至约 1:2.5 且优选地为约 1:2。因此，四甘醇在最后组合物中的量可从 5％变化至 20％，尤其 5％至 15％且优选地为大约 10％。因此，二甲基异山梨醇在最终组合物中的量的范围可为 3％至 10％，尤其 3％至 7％且优选地为大约 5％。

[0872] 下文所用术语“有机组份”是指包含所述磷脂、亲脂性添加剂和有机溶剂的混合物。

[0873] 将活性医药成份溶解于有机组份中。有利地，使用微粉化形式的活性成份来促进其溶解。活性成份在最终调配物中的量的范围为 0.1％至 5.0％。另外，将诸如抗氧化剂等其它成份添加至有机组份中。各实例包括生育酚、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、棕榈酸抗坏血酸酯、油酸抗坏血酸酯和诸如此类。

[0874] 本发明调配物的水性组份主要包含水且可含有各种添加剂，例如电解质、缓冲剂

系统、防腐剂和诸如此类。适宜的电解质包括金属盐、尤其碱金属和碱土金属盐，例如氯化钙、氯化钠、氯化钾，优选地为氯化钠。电解质的浓度可在宽范围内变化且取 决于最终调配物中每一成份的性质和浓度且应足以使脂质体膜稳定。在本发明组合物中，氯化钠的量的范围可为 0.05％至 0.2％。缓冲剂系统包含适宜量的酸（例如磷酸、琥珀酸或优选柠檬酸）和碱（尤其氢氧化钠）的混合物。所述缓冲剂系统应将调配物的 pH 维持在 3 至 9 的范围内，或者在 6 至 8 的范围内或介于 5 至 7 的范围内。可用于本发明组合物中以防止由微生物所引起的降解的防腐剂可包含苯甲酸、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯。

[0875] 脂质体调配物是任选地通过以下步骤来制备：(a) 在器皿中将磷脂和有机溶剂系统加热至约 60-80℃，将活性成份溶解，然后添加任何其它的调配剂，并搅拌混合物直至获得完全溶解；(b) 在第二器皿中将水溶液加热至 90-95℃并将防腐剂溶解于其中，使混合物冷却并随后添加辅助性调配剂的剩余部分和水的剩余部分，并搅拌混合物直至获得完全溶解；由此制得水性组份；(c) 将有机相直接转移至水性组份中，同时利用高性能混合装置、尤其高剪切混合器对组合进行均质化；和 (d) 将增稠剂添加至所得混合物中，同时进行进一步均质化。优选地，将水性组份置于可装配有均质器的适宜器皿中，并且通过在有机组份注射期间形成巨大湍流来实现均质化。采用对混合物施加高剪切力的任何混合工具或均质器。通常，采用能够从约 1,500 加速到 20,000rpm、尤其从约 3,000 加速到约 6,000rpm 的混合器。用于方法步骤 (d) 中的适宜增稠剂是（例如）黄原胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或其混合物，其中优选纤维素衍生物。增稠剂的量取决于其它成份的性质和浓度且一般来说范围为约 0.5％至 1.5％，且尤其为大约 1.5％。为了防止所用材料在脂质体调配物制备期间发生降解，有利地利用惰性气体（例如氮或氩）吹扫全部溶液，并且在惰性气氛下进行所有步骤。通过上述方法所制备的脂质体一般含有结合在脂质双层中的大多数活性成份并且无需将脂质体与未囊封材料分开。

[0876] 耳可接受的脂质调配物

[0877] 在一些实施例中，药物递送调配物是脂质基调配物。在一些实施例中，脂质基药物递送调配物是脂质乳液（例如，微乳液和水包油乳液）、脂质囊泡（例如，脂质体、liosome、胶束和传递体）或其组合。在一些实施例中，脂质基药物递送调配物是脂质囊泡，其中所述脂质囊泡是脂质体。在一些实施例中，脂质基药物递送调配物是磷脂基调配物。在一些实施例中，脂质基药物递送调配物是磷脂基调配物，其中天然或合成磷脂是磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、磷脂酰甘油、磷脂酸、溶血磷脂、蛋类或大豆磷脂、或其组合。磷脂任选地是经盐化或脱盐、氢化或部分氢化、天然、合成或半合成的。在一些实施例中，脂质基药物递送调配物是磷脂基调配物（例如，氢化或非氢化磷脂、卵磷脂、磷脂酰胆碱 (C8-C18)、磷脂酰乙醇胺 (C8-C18)、磷脂酰甘油 (C8-C18))，其中所述磷脂是磷脂体 90H(1,2- 二酰基 -SN- 甘油 -3- 磷脂酰胆碱）、蛋类磷脂 P123、类脂 E80；磷脂体 80H®、80G®、90H® 和 100H®、或其组合。

[0878] 在一些实施例中，脂质基药物递送调配物包含水溶性防腐剂（即，阻止微生物显著生长和繁殖的组份）。在一些实施例中，脂质基药物递送调配物包含水溶性防腐剂， 其中所述防腐剂是苄索铵盐（例如，苄索氯铵）、苯甲酸和 / 或苯扎铵盐（例如，苯扎氯铵）。本文所用水溶性意指组份的水中溶解度为约 100μg/mL(0.01％）至约 0.01mg/mL(0.1％）。

[0879] 在一些实施例中，脂质基药物递送调配物包含脂溶性抗氧化剂。在一些实施例中，

脂质基药物递送调配物包含生长素 E。

[0880] 在一些实施例中，脂质基药物递送调配物包含小于约 2％ w/w、小于约 1.5％、小于约 1.0％、小于约 0.5％或小于约 0.25％的粘度增强剂。

[0881] 在一些实施例中，在不存在任一甲基纤维素或其它粘度增强剂时，脂质基药物递送调配物在 58℃下的粘度为至少约 10,000 厘泊、至少约 20,000 厘泊、至少约 30,000 厘泊、至少约 40,000 厘泊、至少约 50,000 厘泊、至少约 60,000 厘泊、或至少约 70,000 厘泊。在一些实施例中，脂质基药物递送调配物包含油醇以增强跨膜渗透。

[0882] 在一些实施例中，脂质基药物递送调配物包含单独或组合渗透促进剂，例如，低分子量醇（例如，乙醇、油醇）、烷基甲醇亚砜、N- 甲基 -2- 吡咯烷酮、脂肪胺（例如，油胺）、脂肪酸（例如，油酸、棕榈油酸、亚油酸、豆蔻酸）、葡萄糖酸（通过将葡萄糖 C-1 处的醛基氧化为羧基而自葡萄糖获得的己糖酸）和其衍生物（例如葡萄糖酸内酯（尤其葡萄糖酸 -D- 内酸，由葡萄糖氧化所产生的螯合剂））、氮酮和丙二醇。在一些实施例中，脂质基药物递送调配物包含渗透促进剂，其中所述渗透促进剂是单独使用或与另一促进剂（例如油酸或乙醇）以最高 1:1 的比率一起使用的丙二醇。在一些实施例中，脂质基药物递送调配物包含渗透促进剂，其中所述渗透促进剂是单独使用或与另一促进剂（例如丙二醇）以最高 1:1 的比率一起使用的葡萄糖酸内酯（例如，葡萄糖酸 -D- 内酯）。

[0883] 在一些实施例中，脂质基药物递送调配物包含约 25v/v％或更低、最优选地为约 2v/v％至 15v/v％的任何一或多种化学渗透促进剂，但确切的配方可根据其中所包括的赋形剂、防腐剂、水、pH 调节剂和诸如此类的存在和量而改变。

[0884] 在一些实施例中，缓慢混合本文中所制备的载有耳压调节剂的脂质体与粘性粘膜粘着剂或吸收渗透促进剂。例如，将装入脂质体中的耳压调节剂与壳聚糖 - 甘油磷酸盐组合物混合，以使得所述组合物可在大约 37℃的体内温度下发生原位胶凝。任选地，增加或降低脂质体尺寸以调节受控释放颗粒的释放动力学。在其它方面，通过改变上述脂质体的脂质组成来改变释放动力学。

[0885] 以任一适宜形式来投与本文所述调配物。在非限制性实例中，以耳用滴剂形式、以鼓室内注射剂形式、以泡沫形式或以耳用涂剂形式来投与调配物。调配物是通过以下方式来投与 :插管和 / 或注射，滴剂分配器，耳道喷雾剂形式，或通过棉签 (cotton tipped stick) 施加的涂剂形式。

[0886] 受控释放动力学

[0887] 每一药物递送技术的目标是在恰当时间将适当量的药物递送至作用部位以获得治疗效益。一般来说，受控释放药物调配物使得可对药物释放在体内的释放部位和释 放时间进行控制。本文所述受控释放是指仅除即刻释放以外的任一释放。在一些情形下，受控释放是延迟释放、延长释放、持续释放和 / 或脉冲释放（例如，延长释放和即刻释放的组合）或其组合。受控释放可提供许多优点。首先，医药药剂的受控释放使得可进行较少频率的投药并因此使重复治疗最小化。第二，受控释放治疗可达成更有效的药物利用并使残余的化合物更少。第三，通过在患病部位放置递送器件或调配物，受控释放可达成局部药物递送。此外，受控释放使得可投与和释放两种或更多种不同的药物并且每种药物均具有独特的释放曲线，或使得可通过单一剂量单位以不同速率或经不同持续时间释放相同的药物。

[0888] 在一特定实施例中，本文所述调配物在患病部位提供治疗有效量的至少一种活性

医药成份而无全身性暴露。在又一实施例中，本文所述调配物在患病部位提供治疗有效量的至少一种活性医药成份而无可检测的全身性暴露。

[0889] 将调配物设计为可经期望时间（包括长达数周的时间）递送药物。因此，患者将无需重复投与药物，或至少可以较小或较低频率投与药物。

[0890] 递送至内耳的药物通常已通过经口、静脉内或肌内途径进行过全身性投与。然而，针对局限于内耳的病状进行全身性投与会增加产生全身性毒性和副作用的可能性并造成药物出现无效分布，即在血清中发现药物水平较高而在内耳处相应地发现药物水平较低。

[0891] 在一个实施例中，本文所揭示调配物另外可自调配物即刻释放耳用药剂，或在 1 分钟内、或在 5 分钟内、或在 10 分钟内、或在 15 分钟内、或在 30 分钟内、或在 60 分钟、或在 90 分钟内释放耳用药剂。在其它实施例中，即刻、或在 1 分钟内、或在 5 分钟内、或在 10 分钟内、或在 15 分钟内、或在 30 分钟、或在 60 分钟内或在 90 分钟内自调配物释放治疗有效量的至少一种耳用药剂。在某些实施例中，调配物包含即刻释放至少一种耳用药剂的耳用医药可接受的凝胶调配物。所述调配物的其它实施例还可包括增强本文所包括调配物的粘度的试剂。

[0892] 即刻或快速释放选择包括使用不同的粘度增强聚合物、多组份凝胶和纳米球（或亚微米球）。另外，任选地，利用即刻释放组份和受控释放组份来涂布微球体。

[0893] 在某些实施例中，调配物包含即刻释放至少一种活性医药成份的凝胶调配物。所述调配物的其它实施例还可包括可稠化本文所包括调配物的增稠剂。在其它实施例中，稠化物包含即刻释放至少一种活性医药成份的脂质体调配物。在某些其它实施例中，调配物包含即刻释放至少一种活性医药成份的含环糊精调配物。在其它实施例中，调配物包含即刻释放至少一种活性医药成份的微球体调配物。在其它实施例中，调配物包含即刻释放至少一种活性医药成份的纳米颗粒调配物。

[0894] 在其它实施例中，调配物提供至少一种耳用药剂的受控释放调配物。在某些实施例中，至少一种耳用药剂自调配物的扩散持续的时间超过 5 分钟、或 15 分钟、或 30 分钟、或 1 小时、或 4 小时、或 6 小时、或 12 小时、或 18 小时、或 1 天、或 2 天、或 3 天、或 4 天、或 5 天、或 6 天、或 7 天、或 10 天、或 12 天、或 14 天、或 18 天、 或 21 天、或 25 天、或 30 天、或 45 天、或 2 个月或 3 个月或 4 个月或 5 个月或 6 个月或 9 个月或 1 年。在其它实施例中，治疗有效量的至少一种耳用药剂自调配物释放的时间超过 5 分钟、或 15 分钟、或 30 分钟、或 1 小时、或 4 小时、或 6 小时、或 12 小时、或 18 小时、或 1 天、或 2 天、或 3 天、或 4 天、或 5 天、或 6 天、或 7 天、或 10 天、或 12 天、或 14 天、或 18 天、或 21 天、或 25 天、或 30 天、或 45 天、或 2 个月或 3 个月或 4 个月或 5 个月或 6 个月或 9 个月或 1 年。

[0895] 在其它实施例中，调配物提供耳用药剂的即刻释放和延长释放调配物。在其它实施例中，调配物以 0.25:1 比率、或 0.5:1 比率、或 1:1 比率、或 1:2 比率、或 1:3、或 1:4 比率、或 1:5 比率、或 1:7 比率、或 1:10 比率、或 1:15 比率、或 1:20 比率含有即刻释放和延长释放调配物。在再一实施例中，调配物即刻释放第一耳用药剂并且延长释放第二耳用药剂或其它治疗剂。在其它实施例中，调配物提供至少一种耳用药剂和至少一种治疗剂的即刻释放和延长释放调配物。在一些实施例中，调配物分别以 0.25:1 比率、或 0.5:1 比率、或 1:1 比率、或 1:2 比率、或 1:3、或 1:4 比率、或 1:5 比率、或 1:7 比率、或 1:10 比率、或 1:15 比率、或 1:20 比率提供第一耳用药剂与第二治疗剂的即刻释放和延长释放调配物。

[0896] 在一特定实施例中，调配物在患病部位提供治疗有效量的至少一种耳用药剂并且基本上无全身性暴露。在又一实施例中，调配物在患病部位提供治疗有效量的至少一种耳用药剂并且基本上无可检测的全身性暴露。在其它实施例中，调配物在患病部位提供治疗有效量的至少一种耳用治疗剂并且只具有少许或不具有可检测的全身性暴露。

[0897] 在一些情形下，在投与（例如，经鼓室内注射）常用耳用调配物（例如，存于缓冲剂中的DSP）后，药物在个体外淋巴中的浓度将急剧升高（在约1至2小时时达到$C_{max}$）并且随后逐渐降至（图1)$C_{min}$以下。在一些情形下，投与本文所述耳用调配物可减小$C_{max}$与$C_{min}$的比率并提供较大曲线下面积（AUC)，并且基于$C_{min}$具有延长的PK特征（图1)。在某些情形下，本文所述受控释放调配物可延迟到达$C_{max}$的时间。在某些情形下，以受控方式稳定释放药物可延长药物浓度保持在最低治疗浓度（即，$C_{min}$）以上的时间。在一些情形下，本文所述调配物受控释放耳用药剂，从而使得耳用药剂可以大于$C_{min}$的浓度释放至少3天、4天、5天、6天、7天、10天、14天、3周或1个月时间。在一些实施例中，本文所述耳用组合物可延长药物在内耳中的停留时间。在某些情形下，在药物的药物暴露量（例如，在外淋巴中的浓度）达到稳态后，所述药物在外淋巴中的浓度可在治疗剂量下或在接近治疗剂量的浓度下保持延长时间（例如，1天、2天、3天、4天、5天、6天或1周）。在一些实施例中，本文所述耳用调配物提高药物在耳结构中（例如，内耳和/或内淋巴和/或外淋巴中）的生物利用度和/或稳态水平。

[0898] 在一些情形下，在投与本文所述的受控释放耳用调配物（例如，包含消炎剂（例如，抗TNF剂）的调配物）后，与一或多种耳部受体（例如，肾上腺皮质激素受体、NMDA受体、谷氨酸盐受体或诸如此类、或其任一组合）的结合常数相关的药物浓度适合于确定生物学上有意义的PK特征或达成治疗效应所需的活性剂最低浓度。在一些情形下，在投与本文所述的受控释放耳用调配物后，与两种受体（例如，仅举例来说，盐皮质激素受体(MR)和糖皮质激素受体(GR)）的结合常数相关的药物浓度适合于确定$C_{min}$或生物学上最有意义的PK特征。在一些情形下，例如，药物首先使第一受体（例如，GR)饱和，随后使第二受体（例如，MR)饱和，并且即使当第一受体饱和且第二受体还未饱和时，仍然存在治疗效益。在一些情形下，使第二受体饱和的药物浓度大约与$C_{min}$相同。在一些所述情形下，例如，当药物浓度下降到低于第二受体的饱和水平和/或$C_{min}$时，投与下一剂量（图1)。

[0899] 将即刻释放、延迟释放和/或延长释放耳用组合物或调配物的组合与其它医药药剂以及本文所揭示的赋形剂、稀释剂、稳定剂、张度剂和其它组份组合。由此，根据所用耳用药剂、期望稠度或粘度或所选递送模式，相应地将本文所揭示实施例的替代性方面与即刻释放、延迟释放和/或延长释放实施例组合。

[0900] 在某些实施例中，本文所述耳用调配物的药物动力学是通过在测试动物（包括（例如）豚鼠或栗鼠）的圆窗膜上或附近注射调配物来确定。在确定时段（例如，在经1周时间测试调配物的药物动力学的第6小时、第12小时、第1天、第2天、第3天、第4天、第5天、第6天和第7天)，将测试动物无痛处死并移出内耳并且测试耳用药剂的存在。根据需要，可测量其它器官中耳用药剂的水平。另外，通过从测试动物抽取血液试样来测量耳用药剂的全身性水平。为了确定调配物是否妨碍听力，任选地测试测试动物的听力。

[0901] 或者，提供（如自测试动物移出）内耳并测量耳用药剂的迁移。在又一替代方案中，提供圆窗膜的活体外模型并测量耳用药剂的迁移。

[0902] 耳部投与模式

[0903] 本文提供使用可改善或减轻本文所述耳部病症的耳用组合物的治疗模式。递送至内耳的药物已通过经口、静脉内或肌内途径来进行全身性投与。然而，针对局限于内耳的病状进行全身性投与会增加产生全身性毒性和不良副作用的可能性并造成药物出现无效分布，其中在血清中发现药物水平较高而在内耳处相应地发现药物水平较低。

[0904] 本文提供包含通过鼓室内注射在圆窗膜上或附近投与所述耳用组合物的方法。在一些实施例中，通过在圆窗或蜗窗嵴区域中或附近实施耳后切入和手术操作形成入口来将本文所揭示组合物投与至圆窗或蜗窗嵴上或附近。或者，通过注射器和针头来施加本文所揭示组合物，其中将所述针头插入穿过鼓室膜并导引至圆窗或蜗窗嵴区域。在一些实施例中，随后将本文所揭示组合物沉积于圆窗或蜗窗嵴上或附近以供局部治疗。在其它实施例中，通过植入患者中的微导管来施加本文所揭示组合物，并且在其它实施例中，通过泵器件将本文所揭示组合物投与至圆窗膜上或附近。在其它实施例中，通过微注射器件将本文所揭示组合物施于圆窗膜处或附近。在其它实施例中，在鼓室腔内施加本文所揭示组合物。在一些实施例中，在鼓室膜上施加本文所揭示组合 物。在其它实施例中，将本文所揭示组合物施于耳道上或耳道内。本文所述调配物和其投与模式也适合于对内耳室进行直接滴注或灌注的方法。因此，本文所述调配物可用于外科手术，其非限制性实例包括耳蜗开窗术、迷路切开术、乳突切除术、镫骨切除术、内淋巴球囊切开术或诸如此类。

[0905] 鼓室内注射

[0906] 在一些实施例中，使用手术显微镜来观察鼓室膜。在一些实施例中，通过任一适宜的方法（例如，使用酚、利多卡因、赛洛卡因 (xylocaine)）来麻醉鼓室膜。在一些实施例中，将鼓室膜的前上四分体和后下四分体麻醉。

[0907] 在一些实施例中，刺穿鼓室膜以排出鼓室膜后的任何气体。在一些实施例中，刺穿鼓室膜的前上四分体以排出鼓室膜后的任何气体。在一些实施例中，用针头（例如，25 号针头）进行刺穿。在一些实施例中，用激光（例如，$CO_2$激光）进行刺穿。在一个实施例中，递送系统是注射器和针头装置，其能够刺透鼓室膜并直接进入内耳的圆窗膜或蜗窗嵴。

[0908] 在一个实施例中，针头是用于瞬时递送凝胶调配物的皮下针头。皮下针头是一次性使用的针头或可弃式针头。在一些实施例中，使用注射器来递送如本文所揭示的含有医药上可接受的凝胶基耳用药剂的组合物，其中所述注射器具有压配式（路厄 (Luer)）或旋紧式（路厄锁）接头。在一个实施例中，注射器是皮下注射器。在另一实施例中，注射器由塑料或玻璃制成。在又一实施例中，皮下注射器是一次性使用的注射器。在又一实施例中，玻璃注射器能够进行灭菌。在再一实施例中，通过高压釜来进行灭菌。在另一实施例中，注射器包含圆柱形注射器主体，其中在使用前储存凝胶调配物。在其它实施例中，注射器包含圆柱形注射器主体，其中在使用前储存如本文所揭示的医药上可接受的耳部凝胶基组合物，从而可方便地使其与医药上可接受的适宜缓冲剂混合。在其它实施例中，注射器可含有其它赋形剂、稳定剂、悬浮剂、稀释剂或其组合以稳定或稳定地储存包含于其中的耳用药剂或其它医药化合物。

[0909] 在一些实施例中，注射器包含圆柱形注射器主体，其中将所述主体间隔为各个能够储存耳可接受的耳部凝胶调配物中至少一种组份的隔室。在又一实施例中，具有间隔主体的注射器使得各组份可在注射至中耳或内耳中之前进行混合。在其它实施例中，递送系

统包含多个注射器，所述多个注射器的每一注射器均含有凝胶调配物的至少一种组份以使得各组份在注射前进行预混合或在注射后进行混合。在又一实施例中，本文所揭示的注射器包含至少一个储存器，其中所述至少一个储存器包含耳用药剂或医药上可接受的缓冲剂或粘度增强剂（例如胶凝剂）或其组合。市售注射器件任选地以其最简单形式应用（例如具有注射桶、带针头的针头组件、带活塞杆的活塞和固持凸缘的即用型塑料注射器）以便进行鼓室内注射。

[0910] 在一些实施例中，针头刺穿鼓室膜的后下四分体。在一些实施例中，所述针头比18号针头更粗。在另一实施例中，针头规格是从18号到30号。在又一实施例中，所述针头是25号针头。根据本文所揭示组合物的稠度或粘度，相应地改变注射器或皮下 针头的规格水平。在一些实施例中，本文所述调配物为液体且可通过较细规格针头或插管（例如，22号针头、25号针头或插管）来投与，从而使得在投与时对于鼓室膜的损害最小化。在一些实施例中，本文所述调配物在与听觉结构表面接触时和/或在体温下发生胶凝；当耳用药剂发生作用时，患者无需侧卧。投与本文所述调配物对患者造成最低程度的不适。

[0911] 在一些实施例中，使用耳内窥镜（例如，直径为约1.7mm）来观察圆窗膜。在一些实施例中，移除到达圆窗膜的任何障碍物（例如，假圆窗膜、脂肪块、纤维组织）。

[0912] 在一些实施例中，将本文所揭示组合物注射至圆窗膜上。在一些实施例中，将0.4cc至0.5cc的本文所揭示组合物注射至圆窗膜上。

[0913] 在一些实施例中，使鼓室膜刺孔自然愈合。在一些实施例中，由经过培训的医师来实施纸贴片鼓膜修补术。在一些实施例中，由经过培训的医师来实施鼓室成形术。在一些实施例中，建议个体避免接触水。在一些实施例中，利用浸泡在石油胶中的棉球作为对水和其它环境因子的屏障。

[0914] 其它递送途径

[0915] 在一些实施例中，将本文所揭示组合物投与内耳。在一些实施例中，通过在镫骨足板中形成切口来将本文所揭示组合物投与内耳。在一些实施例中，通过耳蜗开窗术将本文所揭示组合物投与耳蜗。在一些实施例中，将本文所揭示组合物投与前庭器官（例如，半规管或前庭）。

[0916] 在一些实施例中，通过注射器及针来施加本文所揭示组合物。在其它实施例中，通过植入患者中的微导管来施加本文所揭示组合物。在一些实施例中，通过泵器件来投与本文所揭示组合物。在其它实施例中，通过微注射器件来施加本文所揭示组合物。在一些实施例中，通过假体、耳蜗植入物、恒输注泵或吸芯来投与本文所揭示组合物。

[0917] 在一些实施例中，递送器件是经设计用于将治疗剂投与中耳和/或内耳的装置。仅举例来说：捷锐士医药GmbH(GYRUS Medical GmbH)提供耳用显微镜来观察圆窗龛并将药物递送至此处；阿伦贝格(Arenberg)已在美国专利第5,421,818号、第5,474,529号和第5,476,446号中阐述将流体递送至内耳结构的医疗处理器件，其中每一专利的所述揭示内容均以引用方式并入本文中。美国专利申请案第08/874,208号（其所述揭示内容以引用方式并入本文中）阐述植入流体转移导管以将治疗剂递送至内耳的手术方法。美国专利申请公开案2007/0167918(其所述揭示内容以引用方式并入本文中）进一步阐述鼓室内流体取样和药剂施加的耳部抽吸器和医药分配器的组合。剂量

[0918] 投与含有本文所述化合物的组合物以供预防性和/或治疗性治疗。在治疗性应用

中，将所述组合物以足以治愈或至少部分地阻止疾病、病症或病况的症状的量投与已患有所述疾病、病症或病况的患者。对于所述用途有效的量将取决于疾病、病症或病况的严重程度和病程、先前疗法、患者的健康状况和药物反应和治疗医师的判断。

[0919] 给定药剂与所述量对应的量将根据诸如具体化合物、疾病状况和其严重程度等因素来变化，然而其仍可以业内已知的方式根据病例的具体情况以常规方式来确定，所 述具体情况包括（例如）所投与的特定药剂、投与途径、所治疗的病况和所治疗的个体或主体。然而，一般来说，成人治疗所用剂量的范围通常可为每次投与 0.02mg 至 50mg、优选地每次投与 1mg 至 15mg。可方便地以单一剂量或分次剂量形式呈递期望剂量，所述分次剂量是同时（或经一段较短时间）或以适宜间隔投与。

[0920] 投与频率

[0921] 在患者病况没有改善的情况下，可根据医嘱长期（即，经延长时间段，包括患者的整个生命期间）投与所述化合物，以改善或以其它方式控制或限制患者疾病或病况的症状。

[0922] 在患者状况确实改善的情况下，可根据医嘱继续投与所述化合物；或者，所投与药物剂量可暂时降低或暂时中止一段时间（即，“休药期”）。休药期的长度可在 2 天与 1 年之间变化，包括（仅举例来说）2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、10 天、12 天、15 天、20 天、28 天、35 天、50 天、70 天、100 天、120 天、150 天、180 天、200 天、250 天、280 天、300 天、320 天、350 天和 365 天。休药期期间剂量可降低 10％至 100％，包括（仅举例来说）10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％和 100％。

[0923] 在患者病况得以改善后，根据需要投与维持剂量。随后，可根据症状变化将投与剂量或投与频率或二者降低到可保持疾病、病症或病况改善的水平。然而，在出现任何症状复发后，患者可能需要长期间歇治疗。

[0924] 在一些实施例中，初始投与一种特定调配物且随后投与不同调配物或活性医药成份。

[0925] 试剂盒和其它制品

[0926] 本发明还提供用于预防、治疗或改善哺乳动物的疾病或病症的症状的试剂盒。所述试剂盒通常将包含一或多种如本文所揭示的医药上可接受的凝胶基组合物和试剂盒的使用说明。本发明还涵盖使用一或多种调配物来制造药剂，所述药剂用于治疗、消除、减少或改善哺乳动物（例如人类）的疾病、功能障碍或病症的症状，所述哺乳动物患有、被疑患有内耳病症或具有罹患内耳病症的风险。

[0927] 在一些实施例中，本文所揭示的试剂盒包含可穿透鼓室膜和／或圆窗的针头。在一些实施例中，本文所揭示的试剂盒另外包含具有渗透促进剂（例如，烷基糖苷和／或糖烷基酯）的水凝胶。

[0928] 在一些实施例中，试剂盒包括载剂、包装或间隔成可容纳一或多个容器（例如小瓶、管及诸如此类）的容器，各容器包括一个欲用于本文所述方法中的单独元件。适宜容器包括（例如）瓶子、小瓶、注射器和试管。在其它实施例中，所述容器由诸如玻璃或塑料等多种材料形成。

[0929] 本文所提供制品含有包装材料。本文提供用于包装医药产品的包装材料。例如，参

见美国专利第 5,323,907 号、第 5,052,558 号和第 5,033,252 号。医药包装材料的实例包括但不限于泡罩包装、瓶子、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器及适于所 选调配物以及既定投与和治疗方式的任一包装材料。本发明涵盖本文所提供化合物和组合物的多种调配物，其用于可受益于将治疗剂延长释放投与内耳的任一疾病、病症或病况的多种治疗方法。

[0930] 在一些实施例中，试剂盒通常可包括一或多个其它容器，各容器具有一或多种自商业和用户立场考虑适用于本文所述调配物的不同材料（例如任选地呈浓缩形式的试剂和/或器件）。所述材料的非限制性实例包括但不限于缓冲剂、稀释剂、滤膜、针头、注射器、载剂、包装、容器、小瓶和/或管、列示含量和/或使用说明的标签、和带有使用说明的包装插页。通常还将包括一套说明书。

[0931] 在又一实施例中，标签位于容器上或伴随容器提供。在再一实施例中，当形成标签的字母、数字或其它符号附着、模制或蚀刻到容器上时，标签位于容器上；当标签位于也容纳所述容器的贮器或载具中时（例如，作为包装插页），标签伴随容器提供。在其它实施例中，使用标签来指示欲用于特定治疗应用的内含物。在又一实施例中，标签也指示内含物的用法，例如在本文所述方法中的用法。

[0932] 在某些实施例中，医药组合物存于包装或分配器器件中，所述包装或分配器器件可含有一或多个含有本文所提供化合物的单位剂型。在另一实施例中，包装可含有（例如）金属或塑料箔，例如泡罩包装。在又一实施例中，包装或分配器器件带有投与说明书。在再一实施例中，包装或分配器还带有伴随容器的具有管控医药制造、使用或销售的政府机构所规定形式的注意事项，所述注意事项反映所述机构对用于人类或兽医用投与药物形式的批准。在另一实施例中，例如，所述注意事项为美国食品药品管理局对于处方药物批准的标签或批准的产品插页。在又一实施例中，还在相容性医药载剂中调配含有本文所提供化合物的组合物，将其置于适宜容器中，并加上标签以指示所治疗适应症。

[0933] 实例

[0934] 实例 1：热可逆性凝胶抗 TNF调配物的制备

[0935]

| 成份 | 量 (mg/g 调配物) |
|---|---|
| 阿达木单抗 | 10.0 |
| 对羟基苯甲酸甲酯 | 1.0 |
| HPMC | 10.0 |
| 泊洛沙姆 407 | 180.0 |
| TRIS HCl 缓冲液 (0.1M) | 789.0 |

[0936] 通过含有以下组份的预填充玻璃注射器以 40mg/0.8mL 供应阿达木单抗：约 4.93mg 氯化钠、0.69mg 磷酸二氢钠二水合物、1.22mg 磷酸氢二钠二水合物、0.24mg 柠檬酸钠、1.04mg 柠檬酸单水合物、0.6mg 甘露醇、0.8mg 聚山梨醇酯 80 和水。对所有混合器皿进行硅化处理或以其它方式进行处理以防止阿达木单抗粘附至器皿壁上。

[0937] 通过将 1.80g 泊洛沙姆 407（巴斯夫公司）悬浮于 5.00g TRIS HCl 缓冲液 (0.1M) 中来制备含有 1.0％阿达木单抗的 10g 凝胶调配物批料且于 4℃下将所述组份搅拌混合过夜以确保完全溶解。添加羟丙基甲基纤维素 (100.0mg)、对羟基苯甲酸甲酯 (10mg) 和额外 TRIS HCl 缓冲液 (0.1M)(2.89g) 且进一步搅拌直至观察到完全溶解为止。添加阿达木单抗 (100mg) 并进行混合以维持活性。直至使用前将混合物维持于低于室温的温度下。

[0938] 实例 2-10

[0939] 使用类似于实例 1 中程序的程序制备包含 VP2 拮抗剂利希普坦、地西泮、氨甲蝶呤、阿莫西林、AMN082、SRT-501、奈拉美生、JB004/A、KCNQ 调节剂瑞替加滨的热可逆性凝胶调配物。在其它实例中，使用类似于实例 1 中程序的程序制备包含微粉化 VP2 拮抗剂利希普坦、地西泮、氨甲蝶呤、阿莫西林、AMN082、SRT-501、奈拉美生、JB004/A、KCNQ 调节剂瑞替加滨的热可逆性凝胶调配物。

[0940] 实例 11-粘膜粘着性热可逆性凝胶钙神经素抑制剂调配物的制备

[0941]

| 成份 | 量 (mg/g 调配物) |
|---|---|
| 他克莫司 | 10.0 |
| 对羟基苯甲酸甲酯 | 1.0 |
| HPMC | 10.0 |
| 卡波普 934P | 2.0 |
| 泊洛沙姆 407 | 180.0 |
| TRIS HCl 缓冲液 (0.1M) | 787.0 |

[0942] 通过将 20.0mg 卡波普 934P 和 1.80g 泊洛沙姆 407(巴斯夫公司)悬浮于 5.00gTRIS HCl 缓冲液 (0.1M) 中来制备含有 1.0％抗 TNF 剂的 10g 粘膜粘着性凝胶调配物批料且于 4℃下将所述组份搅拌混合过夜以确保完全溶解。添加羟丙基甲基纤维素 (100.0mg)、对羟基苯甲酸甲酯 (10mg) 和额外 TRIS HCl 缓冲液 (0.1M)(2.87g) 且进一步搅拌直至观察到完全溶解为止。添加他克莫司 (100g) 并进行混合，同时维持活性。直至使用前将混合物维持于低于室温的温度下。

[0943] 实例 12-18

[0944] 使用类似于实例 11 中程序的程序制备包含地西泮、AMN082、D- 甲硫氨酸、更昔洛韦、SRT-501、新霉素、KCNQ 调节剂 XE-991 的粘膜粘着性热可逆性凝胶调配物。在其它实例中，使用类似于实例 11 中程序的程序制备包含微粉化地西泮、AMN082、D- 甲硫氨酸、更昔洛韦、SRT-501、新霉素、KCNQ 调节剂 XE-991 的粘膜粘着性热可逆性凝胶调配物。

[0945] 实例 19:基于粘膜粘着剂 TACE抑制剂调配物的制备

[0946]

| 成份 | 量 (mg/g 调配物) |
|---|---|
| BMS-561392 | 10.0 |
| 石蜡油 | 200 |
| 三羟基硬脂酸酯 | 10 |
| 鲸蜡基二甲聚硅氧烷共聚醇 | 30 |
| 水 | 足量,1000 |
| 磷酸盐缓冲液,pH 7.4 | 足量,pH 7.4 |

[0947]

[0948] 首先通过缓慢混合 BMS-561392 与有机溶剂来制备乳霜型调配物。通过混合石蜡油、三羟基硬脂酸酯和鲸蜡基二甲聚硅氧烷共聚醇并升温至 60℃来制备第二系统。在冷却至室温后，将脂质系统与水相混合 30 分钟。

[0949] 实例 20-25

[0950] 使用类似于实例 19 中程序的程序制备包含盐酸利多卡因、氨甲蝶呤、苄星青霉素 G(benzathine penicillin G)、四羟反式芪(piceatannol)、环磷酰胺和CNQX的基于粘膜粘着剂的调配物。

[0951] 实例 26-粘膜粘着性热可逆性凝胶 IKK抑制剂调配物的制备

[0952]

| 成份 | 量 (mg/g 调配物) |
|---|---|
| BMS-345541 | 10.0 |
| 对羟基苯甲酸甲酯 | 1.0 |
| 泊洛沙姆 407 | 180.0 |
| 卡波普 934P | 2.0 |
| TRIS HCl 缓冲液 (0.1M) | 317.0 |

[0953] 首先将卡波普934P和泊洛沙姆407(巴斯夫公司)悬浮于TRIS HCl缓冲液(0.1M)中并于4℃下将所述组份搅拌混合过夜以确保完全溶解。添加对羟基苯甲酸甲酯并进一步搅拌直至观察到完全溶解为止。混合BMS-345541,同时保留活性。直至使用前将混合物维持于低于室温的温度下。

[0954] 实例27-28

[0955] 使用类似于实例26中程序的程序制备包含氨甲蝶呤、α 硫辛酸的粘膜粘着性热可逆性凝胶调配物。

[0956] 于室温和37℃下实施对本文所述医药组合物的粘度测定且其是使用布鲁克菲尔德(转子和杯)粘度计以20rpm进行。

[0957] 实例29-增强粘度的粘膜粘着性受控释放抗 TNF调配物的制备

[0958] 通过经改良溶剂蒸发方法使用双乳液制备含有抗TNF结合蛋白的聚(乳酸-乙醇酸)(PLGA)微球体。(参见美国专利第6,083,354号,其所述揭示内容以引用方式并入;科恩(Cohen)等人,药学研究(Pharm.Res.)(1991)8:713-720)。简单来说,将抗TNF结合蛋白(TBPI)溶液或TBPI和牛血清白蛋白的粉末(将TBPI溶液添加至双蒸水中的BSA粉末中;冷冻干燥成粉末并筛分以得到尺寸在75nm至250-425nm范围内的颗粒)溶解于双蒸水中。将PLGA单独溶解于二氯甲烷中。将PLGA与TBPI的混合物 用探针超声波处理(VC-250型,声音和材料公司(Sonic&Materials Inc))30秒以形成第一内乳液(W1/O)。随后在使用磁力棒剧烈混合下将乳液倾倒入2mL经二氯甲烷饱和的聚乙烯醇(PVA)中以形成第二乳液((W1/O)W2)。随后将所得双乳液倾倒入200mL0.1%PVA中并在室温下连续搅拌3hr直至大部分二氯甲烷蒸发为止,从而留下固体微球体。通过离心(以1000g离心10min)收集微球体,使用具有100μm孔的筛进行筛分并冷冻干燥(16hr,冷冻干燥器,莱伯空(Lab Conco))成粉末。将微球体混合成实例19的增强粘度的粘膜粘着性调配物。

[0959] 实例30-脂质体 VP2拮抗剂调配物的制备

[0960]

| 成份 | 量 (mg/g 乳霜) |
|---|---|
| 利希普坦 | 5.0 |
| 大豆卵磷脂 | 200.0 |
| 胆固醇 | 20.0 |
| 四甘醇 | 100.0 |
| 二甲基异山梨糖醇 | 50.0 |
| 对羟基苯甲酸甲酯 | 2.0 |
| 对羟基苯甲酸丙酯 | 0.2 |
| BHT | 0.1 |
| 氯化钠 | 1.0 |
| HPMC | 15.0 |
| 氢氧化钠 | 0.6 |
| 柠檬酸 | 1.0 |

| | |
|---|---|
| 纯化水,USP | 603.6 |

[0961] 加热大豆卵磷脂、四甘醇和二甲基异山梨糖醇至约 70℃至 75℃。将利希普坦、胆固醇和丁基化羟基甲苯溶解于加热混合物中。搅拌直至完全溶解。将约三分之一水在单独器皿中加热至 80℃至 95℃并在搅拌的同时将防腐剂对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯溶解于加热水中。使溶液冷却至约 25℃且随后添加依地酸二钠、氯化钠、氢氧化钠和柠檬酸。添加剩余水并搅拌以获得完整溶液。借助真空将有机混合物转移至水性混合物中,同时用高剪切混合机均质化所述组合直至获得均质产物为止。借助真空向二相混合物中添加羟丙基甲基纤维素,同时用混合机进行均质化。均质器是以约 3000rpm 操作的斯尔沃森(Silverson) 高剪切混合机。形成单一双层脂质体。白色脂质体凝胶乳霜即可使用。

[0962] 实例 31-VP2拮抗剂纳米颗粒调配物的制备

[0963] 将 750mg( 理论值为 15mg/mL) 由分子量 30kD 的聚 (d,l- 乳酸 ) 与分子量为 2kD 的聚乙二醇的组合组成的二嵌段共聚物 (PLA-PEG) 和 250mg( 理论值为 5mg/mL) 托伐普坦溶解于 20mL 乙酸乙酯中 ( 溶液 A)。将 175mg 卵磷脂 E80 和 90mg 油酸钠 分散于 50mL 5% w/v 葡萄糖溶液中 ( 溶液 B)。用奥卓塔 (Ultra-turrax) 搅拌器使溶液 A 于溶液 B 中乳化且随后将预乳液引入微射流机 110S.RTM 型均质器中并于 10℃下保持 10 分钟。所回收乳液的体积为约 70mL(70g)。使用旋转蒸发器在降低压力 (100mm 汞 ) 下去除乙酸乙酯至悬浮液体积为约 45mL(45g)。

[0964] 使用类似于实例 31 中程序的程序制备 KCNQ 调节剂氟吡汀的纳米颗粒调配物。

[0965] 实例 32-5%环糊精 VP2拮抗剂调配物的制备

[0966] 向适宜 150mL 玻璃器皿中添加托伐普坦 (5.0g)、无菌 2%磷酸氢二钠十二水合物溶液 (9.0g) 和羟丙基 - 环糊精 (50g)。搅拌所得混合物直至形成澄清溶液为止。向此溶液中添加无菌 2%聚山梨醇酯 80 溶液 (5g)、无菌 2% HPMC 2910(E4M) 原溶液 (2.5g) 和 5% 无菌氯化钠溶液 (11g),且继续搅拌直至均质。添加注射用无菌水达到批料量的 95%。将溶液在室温下搅拌 30min 并将 pH 值调节至 7.2。最后,添加注射用水以达到 100g 的最终批料量。

[0967] 实例 33-5%环糊精 KCNQ调节剂粘膜粘着性热可逆性凝胶调配物的制备

[0968] 根据实例 32 中的程序制备氟吡汀的 5% CD 溶液并将其添加至实例 11 的粘膜粘着性热可逆性凝胶调配物中。

[0969] 实例 34-50% VP2拮抗剂的 95:5 d,l-PLGA微球体调配物的制备

[0970] 于 52℃下将 25 克 (25g)95:5 d,l-PLGA 和 25g OPC-31260 共溶解于爱伦美氏烧瓶 (Erlenmeyer flask) 中的 196g 乙酸乙酯中。将药物 / 聚合物溶液添加至 1000mL 玻璃夹套式反应器中,其中含有 550g 包含 9.7g 乙酸乙酯的 5%水性聚乙烯醇。用顶置搅拌发动机搅拌反应器内容物并通过循环水浴将温度维持于 52℃下。通过光显微镜监测乳液尺寸且在发现粒径在期望尺寸范围 ( 小于 300 微米 ) 内时停止搅拌,通常在约 2 分钟后。降低搅拌速度以避免灭菌乳液的尺寸进一步减小。在总共搅拌 4 分钟后,于 12℃下将反应器内容物压力转移至 40 升水中。在搅拌 20 分钟后,分离硬化微球体且随后于 12℃下将产物转移至 20 升水中。在约 3 小时后,将第二次洗涤物转移至包括 25、45、90、150 和 212 微米开口的套筛上。用大量冷水洗涤筛上的产物以分离不同尺寸的微球体。在筛上干燥过夜后,收集不同部分并在真空中于室温下继续干燥。通过简单调节聚合物 / 药物比率制备具有其它

药物含量的调配物。

[0971] 实例 35

[0972] 使用类似于实例 34 中程序的程序制备包含 KCNQ 调节剂 XE-991 的微球体。

[0973] 实例 36-50％ VP2拮抗剂的 65:35d,l-PLGA微球体调配物的制备

[0974] 通过实例 34 的方法产生微球体，只是使用不同生物可降解聚合物基质。使用 65:35d,l-PLGA 聚合物替代实例 34 中所指示的 95:5 聚合物。

[0975] 实例 37-基于环糊精的粘膜粘着性 VP2拮抗剂调配物的制备

[0976]

| 成份 | 量（mg/g 调配物） |
|---|---|
| 利希普坦 | 20.0 |

[0977]

| | |
|---|---|
| HP®CD | 500 |
| 丙二醇 | 50 |
| 石蜡油 | 200 |
| 三羟基硬脂酸酯 | 10 |
| 鲸蜡基二甲聚硅氧烷共聚醇 | 30 |
| 水 | 足量，1000 |
| 磷酸盐缓冲液，pH 7.4 | 足量，pH 7.4 |

[0978] 通过用丙二醇溶解利希普坦制备乳霜型调配物且将此溶液添加至HP®CD存于水中的悬浮液中。通过混合石蜡油、三羟基硬脂酸酯和鲸蜡基二甲聚硅氧烷共聚醇并升温至 60℃来制备第二系统。在冷却至室温后，在均质器中将脂质系统与水相混合 30 分钟。

[0979] 实例 38-含有环糊精的热可逆性凝胶 2.5％ VP2拮抗剂调配物的制备

[0980]

| 成份 | 量（mg/g 调配物） |
|---|---|
| 5% CD 溶液 | 500.0 |
| 对羟基苯甲酸甲酯 | 1.0 |
| 泊洛沙姆 407 | 180.0 |
| TRIS HCl 缓冲液(0.1 M) | 317.0 |

[0981] 将泊洛沙姆 407（巴斯夫公司）悬浮于 TRIS HCl 缓冲液 (0.1M) 中并于 4℃下将所述组份搅拌混合过夜以确保完全溶解。添加实例 4 的环糊精溶液和对羟基苯甲酸甲酯并进一步搅拌直至观察到完全溶解为止。直至使用前将混合物维持于低于室温的温度下。

[0982] 实例 39-含有环糊精的粘膜粘着性热可逆性凝胶 VP2拮抗剂调配物的制备

[0983]

| 成份 | 量（mg/g 调配物） |
|---|---|
| 5% CD 溶液 | 500.0 |
| 对羟基苯甲酸甲酯 | 1.0 |
| 泊洛沙姆 407 | 180.0 |
| 卡波普 934P | 2.0 |
| TRIS HCl 缓冲液(0.1 M) | 317.0 |

[0984] 将卡波普 934P 和泊洛沙姆 407（巴斯夫公司）悬浮于 TRIS HCl 缓冲液 (0.1M) 中并于 4℃下将所述组份搅拌混合过夜以确保完全溶解。添加实例 32 的环糊精溶液和对羟基苯甲酸甲酯并进一步搅拌直至观察到完全溶解为止。直至使用前将混合物维持于低于室温的温度下。

[0985] 实例 40

[0986] 使用类似于实例 38 中程序的程序制备包含 2.5% KCNQ 调节剂氟吡汀且含有环糊精的热可逆性凝胶调配物。

[0987] 实例 41-凝胶 VP2拮抗剂调配物的制备

[0988]

| 成份 | 量 (mg/g 调配物） |
|---|---|
| SR-121463 | 20.0 |
| 壳聚糖 | 20.0 |
| 甘油磷酸钠 | 80.0 |
| 水 | 880 |

[0989] 将 5mL 乙酸溶液滴定至约 4.0 的 pH 值。添加壳聚糖以达成约 5.5 的 pH 值。随后将 SR-121463 溶解于壳聚糖溶液中。对此溶液进行过滤灭菌。还制备 5mL 甘油磷酸钠水溶液并对其进行灭菌。混合两种溶液且于 37℃下在 2h 内形成期望凝胶。

[0990] 实例 42-49

[0991] 使用类似于实例 41 中程序的程序制备包含维替匹坦、加巴喷丁、沙立度胺、卡马西平、庆大霉素、SRT-2183 和 P2X 调节剂 A-317491 的凝胶调配物。

[0992] 实例 50-凝胶 /脂质体 VP2拮抗剂调配物的制备

[0993]

| 成份 | 量 |
|---|---|
| SR-121463 | 20.0mg/g |
| 脂质体 | 15μmol/mL |
| 壳聚糖 - 甘油磷酸盐 | 100.0mg/g |

[0994] 在 VP2 拮抗剂 SR-121463 存在下通过反相蒸发方法制备脂质体，其中通过蒸发有机溶剂使氯仿或氯仿 - 甲醇 (2:1, v/v) 中的脂质沉积在管侧面上。将脂质膜重新溶解于二乙醚中并添加含有 20mM Hepes 和 144mM NaCl 的水相 (pH 7.4,300mOsm/kg)。对混合物进行超声波处理以获得均质乳液，且随后在真空下去除有机溶剂。挤出制剂以获得所需脂质体尺寸且通过尺寸排除色谱使用交联葡聚糖 (Sephadex)G-50 管柱（瑞典乌苏萨拉安发玛西亚生物技术公司 (Amersham Pharmacia Biotech,Uppsala,Sweden)）去除游离组份。

[0995] 为制备壳聚糖 - 甘油磷酸盐调配物，将 5mL 乙酸溶液滴定至约 4.0 的 pH 值。添加壳聚糖以达成约 5.5 的 pH 值。对此溶液进行过滤灭菌。还制备 5mL 甘油磷酸钠水溶液并

对其进行灭菌。混合两种溶液且于 37℃下在 2h 内形成期望凝胶。在室温下缓慢混合壳聚糖 - 甘油磷酸盐溶液与脂质体。

[0996] 实例 51-KCNQ调节剂纳米颗粒调配物的制备

[0997] 将 750mg(理论值为 1.5mg/mL)由分子量 30kD 的聚(d,l-乳酸)与分子量为 2kD 的聚乙二醇的组合组成的二嵌段共聚物(PLA-PEG)和 250mg(理论值为 5mg/mL)氟吡汀溶解于 20mL 乙酸乙酯中(溶液 A)。将 175mg 卵磷脂 E80 和 90mg 油酸钠分散于 50mL 5% w/v 葡萄糖溶液中(溶液 B)。用奥卓塔搅拌器使溶液 A 于溶液 B 中乳化且随后将预乳液引入微射流机 110S.RTM 型均质器中并于 10℃下保持 10 分钟。 所回收乳液的体积为约 70mL(70g)。使用旋转蒸发器在降低压力(100mm 汞)下去除乙酸乙酯至悬浮液体积为约 45mL(45g)。

[0998] 实例 52-粘膜粘着性热可逆性凝胶 AL-15469A/AL-38905调配物的制备

[0999]

| 成份 | 量(mg/g 调配物) |
|---|---|
| AL-15469 A | 25.5 |
| AL-38905 | 25.5 |
| 对羟基苯甲酸甲酯 | 2.55 |
| 羟丙甲纤维素 | 25.5 |
| 卡波普 934P | 5.1 |
| 泊洛沙姆 407 | 459 |
| TRIS HCl 缓冲液(0.1 M) | 2006.85 |

[1000] AL-15469A 和 AL-38905 二者均是以固体形式供应。将其在水中再水化至最终摩尔浓度为 10mM。

[1001] 首先通过将泊洛沙姆 407(巴斯夫公司)和卡波普 934P 悬浮于 TRIS HCl 缓冲液(0.1M)中来制备含有 1.0% AL-15469A 和 1% AL-38905 的 10g 粘膜粘着性凝胶调配物批料。于 4℃下在搅拌下使泊洛沙姆 407、卡波普 934P 和 TRIS 混合过夜以确保泊洛沙姆 407 和卡波普 934P 完全溶解于 TRIS 中。添加羟丙甲纤维素、对羟基苯甲酸甲酯和额外 TRIS HCl 缓冲液(0.1M)。搅拌组合物直至观察到溶解为止。添加 AL-15469A 和 AL-38905 溶液且混合组合物直至产生均质凝胶为止。直至使用前将混合物维持于低于室温的温度下。

[1002] 实例 53-水凝胶基维替匹坦 /帕罗西汀调配物的制备

[1003]

| 成份 | 量（mg/g 调配物） |
|---|---|
| 维替匹坦 | 10.0 |
| 帕罗西汀 | 10.0 |
| 石蜡油 | 200.0 |
| 三羟基硬脂酸酯 | 10.0 |
| 鲸蜡基二甲聚硅氧烷共聚醇 | 30.0 |
| 水 | 足量，1000 |
| 磷酸盐缓冲液，pH 7.4 | 足量，pH 7.4 |

[1004] 维替匹坦和帕罗西汀二者均是以固体形式供应。通过缓慢混合维替匹坦与水直至其溶解为止来制备维替匹坦溶液。通过缓慢混合帕罗西汀与水直至其溶解为止来制备帕罗西汀溶液。

[1005] 随后，通过在高达 60℃的温度下混合石蜡油、三羟基硬脂酸酯和鲸蜡基二甲聚硅氧烷共聚醇来制备油基质。将油基质冷却至室温并添加维替匹坦和帕罗西汀溶液。混合二相直至形成均质单相水凝胶。

[1006] 实例 54:脂质体 JB004/A调节剂调配物的制备

[1007]

| 成份 | 量（mg/g 乳霜） |
|---|---|
| JB004/A | 2.5 |
| 大豆卵磷脂 | 100.0 |
| 胆固醇 | 10.0 |
| 四甘醇 | 50.0 |
| 二甲基异山梨糖醇 | 25.0 |
| 对羟基苯甲酸甲酯 | 1.0 |
| 对羟基苯甲酸丙酯 | 0.1 |
| BHT | 0.05 |
| 氯化钠 | 0.5 |
| HPMC | 7.5 |
| 氢氧化钠 | 0.3 |
| 柠檬酸 | 0.5 |
| 纯化水，USP | 302.55 |

[1008] 将大豆卵磷脂、四甘醇和二甲基异山梨糖醇加热至约 70℃至 75℃。将 JB004/A、胆固醇和丁基化羟基甲苯溶解于加热混合物中。搅拌直至完全溶解。将约三分之一水在单独器皿中加热至 80℃至 95℃并将防腐剂对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯溶解于加热水中，同时进行搅拌。使溶液冷却至约 25℃且随后添加依地酸二钠、氯化钠、氢氧化钠和柠檬酸。添加剩余水并搅拌以获得完整溶液。借助真空将有机混合物转移至水性混合物中，同时用高剪切混合机均质化所述组合直至获得均质产物为止。借助真空向二相混合物中添加羟丙基甲基纤维素，同时用混合机进行均质化。均质器是以约 3000rpm 操作的斯尔沃森高剪切混合机。形成单一双层脂质体。白色脂质体凝胶乳霜即可使用。

[1009] 实例 55-56

[1010] 使用类似于实例 54 中程序的程序制备 AMN082、KCNQ 调节剂瑞替加滨的脂质体制剂。

[1011] 实例 57-受控 /即刻释放抗微生物调配物

[1012]

| 成份 | 量（mg/g 调配物） |
|---|---|
| 包含约 30%苄星青霉素 G 的 PLA 微球体 | 15 |
| 丙二醇 | 30 |
| 甘油 | 20 |
| 甲基纤维素 | 20 |

[1013]

| (METHOCEL® A4M) | |
|---|---|
| 苄星青霉素 G | 10 |
| 水 | 足量，1000 |

[1014] 通过向 100mL 二氯甲烷中添加足量 PLA 以产生 3wt/vol％溶液来制备包含苄星青霉素 G 的 PLA（聚 (L- 乳酸)）微球体。在搅拌下向溶液中添加 1.29g 苄星青霉素 G。随后在搅拌下将溶液逐滴添加至 2L 含有 0.5wt/vol％聚（乙烯醇）的蒸馏水中以产生油 / 水乳液。继续搅拌足够时间以蒸发二氯甲烷并形成固体微球体。过滤微球体，用蒸馏水洗涤并干燥直至观察不到重量损失为止。

[1015] 通过在搅拌下在水 / 丙二醇 / 甘油溶剂系统中产生 2％甲基纤维素溶液来制备调配物的即刻释放部分。向溶液中添加苄星青霉素 G，同时继续搅拌以产生 1％苄星青霉素 G 低粘度凝胶。随后混合适当量包含苄星青霉素 G 的微球体与低粘度凝胶以产生组合受控 / 即刻释放苄星青霉素 G 耳用调配物。

[1016] 实例 58-包含渗透增强剂的环孢菌素热可逆性凝胶调配物的制备

[1017]

| 成份 | 量 (mg/g 调配物 ) |
|---|---|
| 环孢菌素 | 10.0 |
| 柠檬酸钠 | 1.25 |
| 抗坏血酸钠 | 0.8 |
| 透明质酸酶 PH20 | 10 |
| 泊洛沙姆 407 | 15 |
| 水 | 足量，1000 |
| 磷酸盐缓冲液，pH 7.4 | 足量，pH 7.4 |

[1018] 通过混合微粉化环孢菌素和透明质酸酶 PH20 与缓冲液来制备液体调配物以形成第一溶液。通过在水中混合泊洛沙姆 407、柠檬酸钠和抗坏血酸钠并升温至 60℃来制备第二系统。将第一溶液添加至第二系统中并充分混合。

[1019] 实例 59-包含渗透增强剂的 SB656933热可逆性凝胶调配物的制备

[1020]

| 成份 | 量（mg/g 调配物） |
|---|---|
| SB656933 | 10.0 |
| 柠檬酸钠 | 1.25 |
| 抗坏血酸钠 | 0.8 |
| 十二烷基麦芽糖苷 | 10 |
| 泊洛沙姆 407 | 15 |
| 羧甲基纤维素 | 5 |

[1021]

| 水 | 足量，1000 |
|---|---|
| 磷酸盐缓冲液，pH 7.4 | 足量，pH 7.4 |

[1022] 通过混合 SB656933 和十二烷基麦芽糖苷与缓冲液来制备液体调配物以形成第一溶液。通过在水中混合泊洛沙姆 407、羧甲基纤维素、柠檬酸钠和抗坏血酸钠并升温至 60℃来制备第二系统。将第一溶液添加至第二系统中并充分混合。将溶液在 120℃下高压灭菌 2 小时。

[1023] 实例 60-用于可视化的 JB004/A热可逆性凝胶调配物的制备

[1024]

| 成份 | 量 (mg/g 调配物 ) |
|---|---|
| JB004/A | 10.0 |
| 柠檬酸钠 | 1.25 |
| 抗坏血酸钠 | 0.8 |
| 伊文思蓝 (Evans blue) | 2 |
| 泊洛沙姆 407 | 15 |
| 羧甲基纤维素 | 5 |
| 水 | 足量,1000 |
| 磷酸盐缓冲液,pH 7.4 | 足量,pH 7.4 |

[1025] 通过混合 JB004/A 和伊文思蓝与缓冲液来制备液体调配物以形成第一溶液。通过在水中混合泊洛沙姆 407、羧甲基纤维素、柠檬酸钠和抗坏血酸钠并升温至 60℃来制备第二系统。将第一溶液添加至第二系统中并充分混合。将溶液在 120℃下高压灭菌 2 小时。

[1026] 实例 61-pH对经高压灭菌的存于 PBS缓冲液中的 17％泊洛沙姆 407NF/2％耳用药剂的降解产物的效应

[1027] 通过用 79.3g 无菌过滤 DI 水溶解 351.4mg 氯化钠（飞世尔科技 (Fisher Scientific))、302.1mg 无水磷酸氢二钠（飞世尔科技）、122.1mg 无水磷酸二氢钠（飞世尔科技）和适当量耳用药剂来制备 17％泊洛沙姆 407/2％耳用药剂的原溶液。在冰冷冻水浴中冷却溶液且随后在搅拌的同时将 17.05g 泊洛沙姆 407NF（斯百全化学公司 (SPECTRUMCHEMICALS)）撒布在冷溶液中。进一步混合混合物直至泊洛沙姆完全溶解为止。测量此溶液的 pH 值。

[1028] pH 5.3 PBS 中的 17％泊洛沙姆 407/2％耳用药剂．取上述溶液的等份试样（约 30mL）并通过添加 1M HCl 将 pH 值调节至 5.3。

[1029] pH 8.0 PBS 中的 17％泊洛沙姆 407/2％耳用药剂．取上述原溶液的等份试样（约 30mL）并通过添加 1M NaOH 将 pH 值调节至 8.0。

[1030] 通过用无菌过滤 DI 水溶解 805.5mg 氯化钠（飞世尔科技）、606mg 无水磷酸氢二钠（飞世尔科技）、247mg 无水磷酸二氢钠（飞世尔科技）、随后补足至 200g 来 制备 PBS 缓冲液 (pH 7.3)。

[1031] 通过在 PBS 缓冲液中溶解适当量耳用药剂并用 PBS 缓冲液补足至 10g 来制备 pH7.3 的 PBS 中的 2％耳用药剂溶液。

[1032] 将 1mL 试样个别地置于 3mL 螺帽玻璃小瓶（具有橡胶衬里）中并紧紧封闭。将小瓶置于市场锻造－斯特麦特 (Market Forge-sterilmatic) 高压釜（缓慢液体 (slow liquid) 设置）中并在 250 ℉下灭菌 15 分钟。在高压灭菌之后，使试样冷却至室温且随后置于冰箱中。在冷却的同时通过混合小瓶来均质化试样。

[1033] 观察并记录外观（例如，变色和／或沉淀）。使用配备有露娜 (Luna)C18(2)3μm, 100Å, 250x4.6mm 管柱的安捷伦 (Agilent)1200 使用含有 0.05％ TFA 的水－乙腈混合物的 30-80 乙腈梯度 (1-10min) 实施 HPLC 分析，总共运行 15 分钟。通过取 30μL 试样并用 1.5mL 1:1 乙腈水混合物溶解来稀释试样。记录高压灭菌试样中的耳用药剂的纯度。

[1034] 通常，调配物中任何个别杂质（例如，耳用药剂的降解产物）都不应超过 2％且更优选地不超过 1％。另外，调配物不应在储存期间沉淀或在制造和储存后发生颜色变化。

[1035] 使用上述程序测试根据实例 61 中的程序制备的包含 VP2 拮抗剂利希普坦、地西泮、氨甲蝶呤、阿莫西林、AMN082、SRT-501、奈拉美生、JB004/A、KCNQ 调节剂瑞替加滨和他克莫司的调配物，从而测定在高压灭菌步骤期间 pH 对降解的效应。

[1036] 实例 62-高压灭菌对存于 PBS中的 17％泊洛沙姆 407NF/2％耳用药剂的释放曲线和粘度的效应。

[1037] 评价实例 61 中等份试样（高压灭菌和未高压灭菌）的释放曲线和粘度测量值以评价热灭菌对凝胶特性的影响。

[1038] 于 37℃下在膜嵌套 (snapwell)（孔径为 0.4μm、直径为 6.5mm 的聚碳酸酯膜）中实施溶解。将 0.2mL 凝胶置于膜嵌套中并使其硬化，随后将 0.5mL 缓冲液置于储存器中并使用莱波兰 (Labline) 轨道式振荡器于 70rpm 下振荡。每小时取一次试样（取出 0.1mL 并用温缓冲液代替）。使用硫氢酸钴方法通过 UV 在 624nm 下根据校准外标曲线来分析试样。简单来说，混合 20μL 试样与 1980μL 15mM 硫氢酸钴溶液并使用伊沃勒神 (Evolution)160 UV/Vis 分光光度计（赛默科技 (Thermo Scientific)）于 625nm 下测量吸光度。

[1039] 将释放的耳用药剂拟合至科斯迈耶－派普斯 (Korsmeyer-Peppas) 方程式中

[1040]

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

[1041] 其中 Q 是时间 t 时释放的耳用药剂的量，$Q_a$是耳用药剂的释放总量，k 是第 n 级释放常数，n 是与溶解机制有关的无因次数且 b 是轴截距，其是初始突释机制的特征，其中 n＝1 是腐蚀控制机制的特征。平均溶解时间 (MDT) 是药物分子在释放之前停留在基质中的不

同时间段的和除以总分子数的值，且是通过下式来计算：

[1042]

$$MDT = \frac{\sum_{n=1}^{n} t_n N_n}{\sum_{n=1}^{n} N_n}$$

[1043] 使用具有以 0.08rpm 旋转（剪切速率为 $0.31s^{-1}$）的 CPE-51 转子且配备有水夹套式温度控制单元（温度以 1.6℃ /min 自 15℃斜坡上升至 34℃）的布鲁克菲尔德粘度计 RVDV-II+P 实施粘度测量。将 $T_{凝胶}$ 定义为曲线中粘度因溶胶－凝胶转化而增大时的拐点。

[1044] 使用上述程序测试根据实例 61 中的程序制备的包含 VP2 拮抗剂利希普坦、地西泮、氨甲蝶呤、阿莫西林、AMN082、SRT-501、奈拉美生、JB004/A、KCNQ 调节剂瑞替加滨和他克莫司的调配物，从而测定高压灭菌对调配物的释放曲线、$T_{凝胶}$ 和粘度的效应。

[1045] 实例 63添加第二聚合物对热灭菌（高压灭菌）后含有 2％耳用药剂和 17％泊洛沙姆 407NF的调配物的降解产物和粘度的效应。

[1046] 溶液 A. 通过用 78.4 无菌过滤 DI 水溶解 178.35mg 氯化钠（飞世尔科技）、300.5mg 无水磷酸氢二钠（飞世尔科技）、126.6mg 无水磷酸二氢钠（飞世尔科技）来制备 PBS 缓冲液中包含羧甲基纤维素钠 (CMC) 的 pH 7.0 溶液，随后将 1g 布莱诺斯 7M65CMC（埃库莱斯 (Hercules)，2％下的粘度为 5450cP) 撒布在缓冲溶液中并进行加热以促进溶解，且随后冷却溶液。

[1047] 通过在冰冷冻水浴中冷却 8.1g 溶液 A 且随后添加适当量耳用药剂、之后混合来制备 PBS 缓冲液中包含 17％泊洛沙姆 407NF/1％ CMC/2％耳用药剂的 pH 7.0 溶液。在混合的同时将 1.74g 泊洛沙姆 407NF（斯百全化学公司）撒布在冷溶液中。进一步混合混合物直至所有泊洛沙姆完全溶解为止。

[1048] 将 2mL 上述试样置于 3mL 螺帽玻璃小瓶（具有橡胶衬里）中并紧紧封闭。将小瓶置于市场锻造－斯特麦特高压釜（缓慢液体设置）中并在 250 ℉下灭菌 25 分钟。在高压灭菌之后，使试样冷却至室温且随后置于冰箱中。在冷却小瓶的同时通过混合来均质化试样。

[1049] 高压灭菌后观察沉淀或变色。使用配备有露娜 C18(2)3μm, 100Å, 250 x4.6mm 管柱的安捷伦 1200 使用含有 0.05％ TFA 的水－乙腈混合物的 30-80 乙腈梯度 (1-10min) 实施 HPLC 分析，总共运行 15 分钟。通过取 30μL 试样并用 1.5mL 1:1 乙腈水混合物溶解来稀释试样。记录高压灭菌试样中的耳用药剂的纯度。

[1050] 使用具有以 0.08rpm 旋转（剪切速率为 $0.31s^{-1}$）的 CPE-51 转子且配备有水夹套式温度控制单元（温度以 1.6℃ /min 自 15℃斜坡上升至 34℃）的布鲁克菲尔德粘度计 RVDV-II+P 实施粘度测量。将 $T_{凝胶}$ 定义为曲线中粘度因溶胶－凝胶转化而增大时的拐点。

[1051] 于 37℃下在膜嵌套（孔径为 0.4μm 直径为 6.5mm 的聚碳酸酯膜）中对未高压灭菌试样实施溶解，将 0.2mL 凝胶置于膜嵌套中并使其硬化，随后将 0.5mL 缓冲液置于储存器中并使用莱波兰轨道式振荡器于 70rpm 下振荡。每小时取一次试样（取出 0.1mL 并用温缓冲液代替）。根据校准外标曲线通过 UV 在 245nm 下来对试样的耳用药剂浓度进行分析。

[1052] 使用上述程序测试根据实例 63 中的程序制备的包含 VP2 拮抗剂利希普坦、地西泮、氨甲蝶呤、阿莫西林、AMN082、SRT-501、奈拉美生、JB004/A、KCNQ 调节剂瑞替加滨和他克莫司的调配物，从而测定添加第二聚合物对热灭菌（高压灭菌）后含有 2％耳用药剂和

17％泊洛沙姆 407NF 的调配物的降解产物和粘度的效应。

[1053] 实例 64缓冲剂类型对热灭菌（高压灭菌 ）后含有泊洛沙姆 407NF的调配物的降解产物的效应。

[1054] TRIS 缓冲液是通过用无菌过滤 DI 水溶解 377.8mg 氯化钠（飞世尔科技）、和 602.9mg 氨基丁三醇（西格玛化工公司 (Sigma Chemical Co.)）、随后补足至 100g 制得，用 1M HCl 将 pH 值调节至 7.4。

[1055] 存于 TRIS 缓冲液中的含有 25％泊洛沙姆 407 溶液的原溶液：

[1056] 称重 45g TRIS 缓冲液，在冰冷却水浴中冷却，随后在混合的同时将 15g 泊洛沙姆 407NF（斯百全化学公司）撒布在缓冲液中。进一步混合混合物直至所有泊洛沙姆完全溶解为止。

[1057] 用上述原溶液制备一系列调配物。在所有实验中使用适当量的耳用药剂（或其盐或前药）和 / 或微粉化 / 经涂布 / 脂质体颗粒状耳用药剂（或其盐或前药）。

[1058] 存于 PBS 缓冲液中含有 25％泊洛沙姆 407 溶液的原溶液 (pH 7.3)：

[1059] 使用实例 61 的 PBS 缓冲液。用 140.4g 无菌过滤 DI 水溶解 704mg 氯化钠（飞世尔科技）、601.2mg 无水磷酸氢二钠（飞世尔科技）、242.7mg 无水磷酸二氢钠（飞世尔科技）。在冰冷冻水浴中冷却溶液且随后在搅拌的同时将 50g 泊洛沙姆 407NF（斯百全化学公司）撒布在冷溶液中。进一步混合混合物直至泊洛沙姆完全溶解为止。

[1060] 用上述原溶液制备一系列调配物。在所有实验中使用适当量的耳用药剂（或其盐或前药）和 / 或微粉化 / 经涂布 / 脂质体颗粒状耳用药剂（或其盐或前药）。

[1061] 表 1 和 2 列举使用实例 64 中所述程序制备的试样。向每一试样中添加适当量耳用药剂以在试样中提供 2％耳用药剂的最终浓度。

[1062] 表 1. 含有 TRIS 缓冲液的试样的制备

[1063]

| 试样 | pH | 25%原溶液(g) | TRIS 缓冲液(g) |
|---|---|---|---|
| 20% P407/2 耳用药剂/TRIS | 7.45 | 8.01 | 1.82 |
| 18% P407/2 耳用药剂/TRIS | 7.45 | 7.22 | 2.61 |
| 16% P407/2 耳用药剂/TRIS | 7.45 | 6.47 | 3.42 |
| 18% P4072 耳用药剂/TRIS | 7.4 | 7.18 | 2.64 |
| 4%耳用药剂/TRIS | 7.5 | - | 9.7 |
| 2%耳用药剂/TRIS | 7.43 | - | 5 |
| 1%耳用药剂/TRIS | 7.35 | - | 5 |

[1064]

| | | | |
|---|---|---|---|
| 2%耳用药剂/TRIS（悬浮液） | 7.4 | - | 4.9 |

[1065] 表 2. 含有 PBS 缓冲液的试样 (pH 7.3) 的制备

[1066]

| 试样 | 存于 PBS 中的 25% 原溶液(g) | PBS 缓冲液(g) |
|---|---|---|
| 20% P407/2 耳用药剂/PBS | 8.03 | 1.82 |
| 18% P407/2 耳用药剂/PBS | 7.1 | 2.63 |
| 16% P407/2 耳用药剂/PBS | 6.45 | 3.44 |
| 18% P407/2 耳用药剂/PBS | - | 2.63 |
| 2%耳用药剂/PBS | - | 4.9 |

[1067] 将 1mL 试样个别地置于 3mL 螺帽玻璃小瓶（具有橡胶衬里）中并紧紧封闭。将小瓶置于市场锻造 - 斯特麦特高压釜（缓慢液体设置）中并在 250 °F 下灭菌 25 分钟。在高压灭菌后使试样冷却至室温。将小瓶置于冰箱中并在冷却的同时进行混合以均质化试样。

[1068] 使用配备有露娜 C18(2)3μm, 1.00Å, 250x4.6mm 管柱的安捷伦 1200 使用含有 0.05％ TFA 的水 - 乙腈混合物的 30-80 乙腈梯度 (1-10min) 实施 HPLC 分析，总共运行 15 分钟。通过取 30μL 试样并用 1.5mL 1:1 乙腈水混合物溶解来稀释试样。记录高压灭菌试样中的耳用药剂的纯度。比较调配物在 TRIS 和 PBS 缓冲液中的稳定性。

[1069] 使用具有以 0.08rpm 旋转（剪切速率为 $0.31s^{-1}$）的 CPE-51 转子且配备有水夹套式温度控制单元（温度以 1.6℃ /min 自 15℃斜坡上升至 34℃）的布鲁克菲尔德粘度计 RVDV-II+P 实施粘度测量。将 $T_{凝胶}$ 定义为曲线中粘度因溶胶 - 凝胶转化而增大时的拐点。仅分析在高压灭菌后显示无变化的调配物。

[1070] 使用上述程序测试根据实例 64 中的程序制备的包含 VP2 拮抗剂利希普坦、地西泮、氨甲蝶呤、阿莫西林、AMN082、SRT-501、奈拉美生、JB004/A、KCNQ 调节剂瑞替加滨和他克莫司的调配物，从而测定添加第二聚合物对热灭菌（高压灭菌）后含有 2％耳用药剂和 17％泊洛沙姆 407NF 的调配物的降解产物和粘度的效应。

[1071] 对根据实例 64 中的程序制备的包含微粉化 VP2 拮抗剂利希普坦、地西泮、氨甲蝶呤、阿莫西林、AMN082、SRT-501、奈拉美生、JB004/A、KCNQ 调节剂瑞替加滨和他克莫司的调配物进行高压灭菌。比较含有微粉化耳用药剂的调配物与溶液对等部分的稳定性。

[1072] 实例 65:脉冲释放耳用调配物

[1073] 使用奈拉美生与奈拉美生盐酸盐（比率为 1:1）的组合利用本文所述程序来制备脉冲释放耳用药剂调配物。借助 β - 环糊精将 20％递送剂量的奈拉美生溶解于实例 61 的 17％泊洛沙姆溶液中。随后将剩余 80％耳用药剂添加至混合物中且使用本文所述的任一程序制备最终调配物。

[1074] 使用本文所述程序测试根据本文所述程序和实例制备的包含 VP2 拮抗剂利希普坦、地西泮、氨甲蝶呤、阿莫西林、AMN082、SRT-501、JB004/A、KCNQ 调节剂瑞替加滨和他克莫司的脉冲释放调配物，从而测定脉冲释放曲线。

[1075] 实例 66:存于 PBS中的 17％泊洛沙姆 407/2％耳用药剂 /78ppm伊文思蓝的制备：

[1076] 通过用 1mL PBS 缓冲液（来自实例 61）溶解 5.9mg 伊文思蓝（西格玛化工公司）来制备存于 PBS 中的伊文思蓝原溶液 (5.9mg/mL)。

[1077] 此研究中使用实例 64 的在 PBS 缓冲液中含有 25％泊洛沙姆 407 溶液的原溶液。

向实例 64 的原溶液中添加适当量耳用药剂以制备包含 2％耳用药剂的调配物（表 3)。

[1078] 表 3. 含有伊文思蓝的泊洛沙姆 407 试样的制备

[1079]

| 试样 | 存于 PBS 中的 25% P407 (g) | PBS 缓冲液 (g) | 伊文思蓝溶液(μL) |
|---|---|---|---|
| 17% P407/2 耳用药剂/EB | 13.6 | 6 | 265 |
| 20% P407/2 耳用药剂/EB | 16.019 | 3.62 | 265 |
| 25% P407/2 耳用药剂/EB | 19.63 | - | 265 |

[1080] 根据实例 66 中的程序制备包含 VP2 拮抗剂利希普坦、地西泮、氨甲蝶呤、阿莫西林、AMN082、SRT-501、奈拉美生、JB004/A、KCNQ 调节剂瑞替加滨和他克莫司的调配物，并通过 0.22μm PVDF 注射式过滤器（密理博公司 (Millipore corporation)）进行无菌过滤并进行高压灭菌。

[1081] 通过本文所述程序将上述调配物投与荷兰猪的中耳并且在投与后和投与 24 小时后鉴定调配物在接触后胶凝的能力和凝胶的位置。

[1082] 实例 67:对含有和不含有可视化染料的泊洛沙姆 407调配物的最终灭菌。

[1083] 存于 pH 7.3磷酸盐缓冲液中的 17％泊洛沙姆 407/2％耳用药剂：用 158.1g 无菌过滤 DI 水溶解 709mg 氯化钠（飞世尔科技）、742mg 磷酸氢二钠脱水物 USP（飞世尔科技）、251.1mg 磷酸二氢钠单水合物 USP（飞世尔科技）和适当量耳用药剂。在冰冷冻水浴中冷却溶液且随后在搅拌的同时将 34.13g 泊洛沙姆 407NF（斯百全化学公司）撒布在冷溶液中。进一步混合混合物直至泊洛沙姆完全溶解为止。

[1084] 存于磷酸盐缓冲液中的 17％泊洛沙姆 407/2％耳用药剂 /59ppm伊文思蓝：取 2mL 存于磷酸盐缓冲溶液中的 17％泊洛沙姆 407/2％耳用药剂并添加 2mL 存于 PBS 缓冲液中的 5.9mg/mL 伊文思蓝（西格玛奥德里奇化工公司 (Sigma-Aldrich chemical Co)）溶液。

[1085] 存于磷酸盐缓冲液中的 25％泊洛沙姆 407/2％耳用药剂：用 70.5g 无菌过滤 DI 水溶解 330.5mg 氯化钠（飞世尔科技）、334.5mg 磷酸氢二钠脱水物 USP（飞世尔科技）、125.9mg 磷酸二氢钠单水合物 USP（飞世尔科技）和适当量耳用药剂。

[1086] 在冰冷冻水浴中冷却溶液且随后在搅拌的同时将 25.1g 泊洛沙姆 407NF（斯百全化学公司）撒布在冷溶液中。进一步混合混合物直至泊洛沙姆完全溶解为止。

[1087] 存于磷酸盐缓冲液中的 25％泊洛沙姆 407/2％耳用药剂 /59ppm伊文思蓝：取 2mL 存于磷酸盐缓冲溶液中的 25％泊洛沙姆 407/2％耳用药剂并添加 2mL 存于 PBS 缓冲液中的 5.9mg/mL 伊文思蓝（西格玛奥德里奇化工公司）溶液。

[1088] 将 2mL 调配物置于 2mL 玻璃小瓶（威顿 (Wheaton) 血清玻璃小瓶）中并用 13mm 丁基苯乙烯（金宝 (kimble) 终止器）密封且用 13mm 铝密封件包裹。将小瓶置于市场锻造－斯特麦特高压釜（缓慢液体设置）中并在 250 ℉下灭菌 25 分钟。在高压灭菌后使试样冷却至室温且随后在致冷中放置。将小瓶置于冰箱中并在冷却的同时进行混合以均质化试样。记录高压灭菌后的试样变色或沉淀。

[1089] 使用配备有露娜 C18(2)3μm, 100 Å, 250x4.6mm 管柱的安捷伦 1200 使用 30-95

甲醇：乙酸盐缓冲液 (pH 4) 梯度 (1-6min)、随后等梯度达 11 分钟实施 HPLC 分析，总共运行 22 分钟。通过取 30μL 试样并用 0.97mL 水溶解来稀释试样。下表中记录主要峰。使用此方法获得的在高压灭菌之前的纯度始终大于 99％。

[1090] 使用具有以 0.08rpm 旋转（剪切速率为 $0.31s^{-1}$）的 CPE-51 转子且配备有水夹套式温度控制单元（温度以 1.6℃ /min 自 15℃斜坡上升至 34℃）的布鲁克菲尔德粘度计 RVDV-II+P 实施粘度测量。将 $T_{凝胶}$ 定义为曲线中粘度因溶胶－凝胶转化而增大时的拐点。

[1091] 使用上述程序测试根据实例 67 中的程序制备的包含 VP2 拮抗剂利希普坦、地西泮、氨甲蝶呤、阿莫西林、AMN082、SRT-501、奈拉美生、JB004/A、KCNQ 调节剂瑞替加滨和他克莫司的调配物，从而测定调配物的稳定性。

[1092] 实例 68：释放曲线的活体外比较。

[1093] 于 37℃下在膜嵌套（孔径为 0.4μm、直径为 6.5mm 的聚碳酸酯膜）中实施溶解，将 0.2mL 本文所述凝胶调配物置于膜嵌套中并使其硬化，随后将 0.5mL 缓冲液置于储存器中并使用莱波兰轨道式振荡器于 70rpm 下振荡。每小时取一次试样（取出 0.1mL 并用温缓冲液代替）。根据校准外标曲线通过 UV 在 245nm 下对试样的耳用药剂浓度进行分析。使用硫氢酸钴方法于 624nm 下分析普流尼克 (Pluronic) 浓度。测定平均溶解时间 (MDT) 随 P407％变化的相对等级次序。调配物平均溶解时间 (MDT) 与 P407 浓度之间的线性关系表明，耳用药剂是由于聚合物凝胶（泊洛沙姆）腐蚀而非通过扩散来释放。非线性关系表明耳用药剂是通过扩散和 / 或聚合物凝胶降解的组合来释放。

[1094] 或者，使用由 Xin-Yu 论文 [ 中国药学学报 (Acta Pharmaceutica Sinica)2008,43(2):208 ～ 203] 阐述的方法分析试样且测试平均溶解时间随 P407％变化的等级次序。

[1095] 使用上述程序测试根据本文所述程序制备的包含 VP2 拮抗剂利希普坦、地西泮、氨甲蝶呤、阿莫西林、AMN082、SRT-501、奈拉美生、JB004/A、KCNQ 调节剂瑞替加滨和他克莫司的调配物，从而测定耳用药剂的释放曲线。

[1096] 实例 69：凝胶化温度的活体外比较

[1097] 出于操控凝胶化温度的目的评价泊洛沙姆 188 和耳用药剂对泊洛沙姆 407 调配物的凝胶化温度和粘度的效应。

[1098] 使用存于 PBS 缓冲液中的 25％泊洛沙姆 407 原溶液和实例 64 的 PBS 溶液。使用来自 BASF 的泊洛沙姆 188NF。向表 4 所述溶液中添加适当量耳用药剂以提供 2％耳用药剂的调配物。

[1099] 表 4 含有泊洛沙姆 407/ 泊洛沙姆 188 的试样的制备

[1100]

| 试样 | 25% P407 原溶液 (g) | 泊洛沙姆 188 (mg) | PBS 缓冲液 (g) |
|---|---|---|---|
| 16% P407/10% P188 | 3.207 | 501 | 1.3036 |
| 17% P407/10% P188 | 3.4089 | 500 | 1.1056 |
| 18% P407/10% P188 | 3.6156 | 502 | 0.9072 |
| 19% P407/10% P188 | 3.8183 | 500 | 0.7050 |
| 20% P407/10% P188 | 4.008 | 501 | 0.5032 |
| 20% P407/5% P188 | 4.01 | 256 | 0.770 |

[1101] 使用本文所述程序测量上述调配物的平均溶解时间、粘度和凝胶温度。

[1102] 将方程式与所得数据拟合且其可用于评估 F127/F68 混合物 (17-20％ F127 和 0-10％ F68) 的凝胶化温度。

[1103] $T_{凝胶}$ = -1.8(％ F127)+1.3(％ F68)+53

[1104] 将方程式与所得数据拟合且其可用于使用实例 67 和 69 中所得结果来评估基于 F127/F68 混合物 (17-25％ F127 和 0-10％ F68) 的凝胶化温度的平均溶解时间 (hr)。

[1105] MDT = -0.2($T_{凝胶}$)+8

[1106] 通过向表 4 所述溶液中添加适当量耳用药剂来制备包含 VP2 拮抗剂利希普坦、地西泮、氨甲蝶呤、阿莫西林、AMN082、SRT-501、奈拉美生、JB004/A、KCNQ 调节剂瑞替加滨和他克莫司的调配物。使用上述程序测定调配物的凝胶温度。

[1107] 实例 70:用于无菌过滤的温度范围的测定

[1108] 测量低温下的粘度以帮助指导实施无菌过滤并降低堵塞可能性所需的温度范围。

[1109] 使用具有以 1rpm、5rpm 和 10rpm 旋转 ( 剪切速率为 7.5$s^{-1}$、37.5$s^{-1}$和 75$s^{-1}$) 的 CPE-40 转子且配备有水夹套式温度控制单元 ( 温度以 1.6℃ /min 自 10℃斜坡上升至 25℃ ) 的布鲁克菲尔德粘度计 RVDV-II+P 实施粘度测量。

[1110] 测定 17％普流尼克 P407 随着耳用药剂浓度增大而变化的 $T_{凝胶}$。通过下式估计 17％普流尼克调配物的 $T_{凝胶}$ 增大值 :

[1111] $\Delta T_{凝胶}$ = 0.93[ 耳用药剂％ ]

[1112] 使用上述程序测试根据本文所述程序制备的包含 VP2 拮抗剂利希普坦、地西泮、氨甲蝶呤、阿莫西林、AMN082、SRT-501、奈拉美生、JB004/A、KCNQ 调节剂瑞替加滨和他克莫司的调配物，从而测定用于无菌过滤的温度范围。记录添加增大量耳用药剂对调配物的 $T_{凝胶}$和表观粘度的效应。

[1113] 实例 71:制造条件的确定

[1114] 表 5. 在制造 / 过滤条件下的潜在调配物的粘度

[1115]

| 试样 | 表观粘度[a] (cP) | | 100 cP 下的温度 |
|---|---|---|---|
| | 比 $T_{凝胶}$低 5℃ | 20℃ | |
| 安慰剂 | 17℃下 52 cP | 120cP | 19℃ |
| 17% P407/2%耳用药剂 | 18℃下 90 cP | 147 cP | 18.5℃ |
| 17% P407/6%耳用药剂 | 22℃下 142 cP | 105 cP | 19.7℃ |

[1116] [a]以 37.5$s^{-1}$剪切速率测量的粘度

[1117] 制造 8 升 17％ P407 安慰剂批料以评价制造 / 过滤条件。通过将 6.4 升 DI 水置于 3 加仑 SS 压力器皿中并将其在冰箱中冷却过夜来制造安慰剂。第二天早上取出罐（水温 5℃,RT 18℃）并添加 48g 氯化钠、29.6g 磷酸氢二钠脱水物和 10g 磷酸二氢钠单水合物并用顶置式混合机（IKA RW20,1720rpm）溶解。半小时后,在缓冲液溶解（溶液温度 8℃，RT 18℃）后,以 15 分钟间隔将 1.36kg 泊洛沙姆 407NF（斯百全化学公司）缓慢撒布在缓冲溶液中（溶液温度 12℃,RT 18℃）,随后将速度增大至 2430rpm。再混合一小时后,将混合速度降低至 1062rpm（完全溶解）。

[1118] 将室温维持于 25℃以下以使溶液温度保持低于 19℃。在长达 3 小时的制造开始阶段期间将溶液温度维持于 19℃以下,并且不需要冷冻 / 冷却容器。

[1119] 在 20psi 和 14℃溶液温度下评价三个表面积为 17.3$cm^2$的不同萨托赛尔(Sartoscale)（赛多利斯 (Sartorius Stedim)）滤膜。

[1120] 1) 萨托博尔 (Sartopore)2,0.2μm 5445307HS-FF(PES),流速为 16mL/min

[1121] 2) 萨托伯兰 (Sartobran)P,0.2μm 5235307HS-FF（纤维素酯）,流速为 12mL/min

[1122] 3) 萨托博尔 2XLI,0.2μm 5445307IS-FF(PES),流速为 15mL/min

[1123] 使用萨托博尔 2 滤膜 5441307H4-SS,在溶液温度下使用表面积为 0.015$m^2$的 0.45μm、0.2μm 萨托博尔 2150 无菌胶囊（赛多利斯）在 16psi 的压力下实施过滤。经测量在 16psi 下流速为约 100mL/min,在温度维持于 6.5℃至 14℃范围内时流速不变。降低压力和提高游离溶液的温度会使流速因溶液粘度增大而减小。在此过程期间监测溶液的变色。

[1124] 表 6. 在 6.5℃至 14℃的溶液温度范围下,使用萨托博尔 2 的 0.2μm 滤膜时,在 16psi 压力下,17％泊洛沙姆 407 安慰剂的预测过滤时间

[1125]

| 滤膜 | 尺寸($m^2$) | 估计流速(mL/min) | 过滤 8 L 所需的时间（估计值） |
|---|---|---|---|
| 萨托博尔 2，4 型 | 0.015 | 100 mL/min | 80 min |
| 萨托博尔 2，7 型 | 0.05 | 330 mL/min | 24 min |

[1126]

| | | | |
|---|---|---|---|
| 萨托博尔 2，8 型 | 0.1 | 670 mL/min | 12 min |

[1127] 在过滤评价之前检查粘度、$T_{凝胶}$、UV/Vis 吸光度。通过伊沃勒神 160UV/Vis（赛默科技）获得普流尼克 UV/Vis 谱。250-300nm 范围内的峰属于原材料（泊洛沙姆）中存在的 BHT 稳定剂。表 7 列举上述溶液在过滤之前和之后的物理化学特性。表 7.17％泊洛沙姆 407 安慰剂在过滤之前和之后的物理化学特性。

[1128]

| 试样 | $T_{凝胶}$(℃) | 19℃下的粘度[a] (cP) | 274 nm 下的吸光度 |
|---|---|---|---|
| 过滤之前 | 22 | 100 | 0.3181 |
| 过滤之后 | 22 | 100 | 0.3081 |

[1129] [a]在 37.5$s^{-1}$剪切速率下测量的粘度

[1130] 上述工艺适用于制造 17％ P407 调配物，且包括室内条件的温度分析。优选地，最大温度 19℃会降低制造期间冷却容器的成本。在一些情形下，使用夹套式容器进一步控制溶液的温度以减少制造问题。

[1131] 实例 72-耳用药剂自经高压灭菌微粉化试样的活体外释放

[1132] 存于 TRIS 缓冲液中的 17％泊洛沙姆 407/1.5％耳用药剂：将 250.8mg 氯化钠（飞世尔科技）、和 302.4mg 氨基丁三醇（西格玛化工公司））溶解于 39.3g 无菌过滤 DI 水中，用 1M HCl 将 pH 值调节至 7.4。使用 4.9g 上述溶液来使适当量的微粉化耳用药剂充分悬浮和分散。将 2mL 调配物转移至 2mL 玻璃小瓶（威顿血清玻璃小瓶）中并用 13mm 丁基苯乙烯（金宝终止器）密封且用 13mm 铝密封件包裹。将小瓶置于市场锻造－斯特麦特高压釜（缓慢液体设置）中并在 250 ℉下灭菌 25 分钟。在高压灭菌后使试样冷却至室温。将小瓶置于冰箱中并在冷却的同时进行混合以均质化试样。记录高压灭菌后的试样变色或沉淀。

[1133] 于 37℃下在膜嵌套（孔径为 0.4μm、直径为 6.5mm 的聚碳酸酯膜）中实施溶解，将 0.2mL 凝胶置于膜嵌套中并使其硬化，随后将 0.5mL PBS 缓冲液置于储存器中并使用莱波兰轨道式振荡器于 70rpm 下振荡。每小时取一次试样［取出 0.1mL 并用含有 2％ PEG-40 氢化蓖麻油 (BASF) 的 PBS 温缓冲液代替以增强耳用药剂溶解度］。根据校准外标曲线通过 UV 在 245nm 下对试样的耳用药剂浓度进行分析。与本文所述其它调配物的释放速率进行比较。计算每一试样的 MDT 时间。

[1134] 通过在使用埃本德 (eppendorf) 离心机 5424 以 15,000rpm 将试样离心 10 分钟后测量上清液中耳用药剂的浓度来评价耳用药剂在 17％泊洛沙姆系统中的溶解度。根据校准外标曲线通过 UV 在 245nm 下测量上清液中的耳用药剂浓度。

[1135] 使用上述程序测试根据本文所述程序制备的包含微粉化耳用药剂 VP2 拮抗剂利希普坦、地西泮、氨甲蝶呤、阿莫西林、AMN082、SRT-501、奈拉美生、JB004/A、KCNQ 调节剂瑞替加滨和他克莫司的调配物，从而测定耳用药剂自每一调配物释放的速率。

[1136] 实例 73-含有羧甲基纤维素钠的调配物的释放速率或 MDT和粘度

[1137] 17％泊洛沙姆 407/2％耳用药剂 /1％ CMC（埃库莱斯布莱诺斯 7M）：通过在 78.1g 无菌过滤 DI 水中溶解 205.6mg 氯化钠（飞世尔科技）、372.1mg 磷酸氢二钠二水合物（飞世

尔科技）、106.2mg 磷酸二氢钠单水合物（飞世尔科技）来制备存于 PBS 缓冲液中的羧甲基纤维素钠 (CMC) 溶液 (pH 7.0)。将 1g 布莱诺斯 7M CMC（埃库莱斯，2％下的粘度为 533cP）撒布在缓冲溶液中并加热以便于溶解，随后冷却溶液并在混合的同时将 17.08g 泊洛沙姆 407NF（斯百全化学公司）撒布在冷溶液中。通过在 9.8g 上述溶液中添加 / 溶解适当量耳用药剂、并进行混合直至所有耳用药剂完全溶解来制备存于 PBS 缓冲液中的包含 17％泊洛沙姆 407NF/1％ CMC/2％耳用药剂的调配物。

[1138] 17％泊洛沙姆 407/2％耳用药剂 /0.5％ CMC（布莱诺斯 7M65）：通过在 78.7g 无菌过滤 DI 水中溶解 257mg 氯化钠（飞世尔科技）、375mg 磷酸氢二钠二水合物（飞世尔科技）、108mg 磷酸二氢钠单水合物（飞世尔科技）来制备存于 PBS 缓冲液中的羧甲基纤维素钠 (CMC) 溶液 (pH 7.2)。将 0.502g 布莱诺斯 7M65 CMC（埃库莱斯，2％下的粘度为 5450cP）撒布在缓冲溶液中并加热以便于溶解，随后冷却溶液并在混合的同时将 17.06g 泊洛沙姆 407NF（斯百全化学公司）撒布在冷溶液中。通过在 9.8g 上述溶液中添加 / 溶解适当量耳用药剂、并进行混合直至耳用药剂完全溶解来制备存于 PBS 缓冲液中的 17％泊洛沙姆 407NF/1％ CMC/2％耳用药剂溶液。

[1139] 17％泊洛沙姆 407/2％耳用药剂 /0.5％ CMC（布莱诺斯 7H9）：通过在 78.6g 无菌过滤 DI 水中溶解 256.5mg 氯化钠（飞世尔科技）、374mg 磷酸氢二钠二水合物（飞世尔科技）、107mg 磷酸二氢钠单水合物（飞世尔科技）来制备存于 PBS 缓冲液中的羧甲基纤维素钠 (CMC) 溶液 (pH 7.3)，随后将 0.502g 布莱诺斯 7H9 CMC（埃库莱斯，1％下的粘度为 5600cP）撒布在缓冲溶液中并加热以便于溶解，随后冷却溶液并在混合的同时将 17.03g 泊洛沙姆 407NF（斯百全化学公司）撒布在冷溶液中。通过在 9.8 上述溶液中添加 / 溶解适当量耳用药剂、并进行混合直至所有耳用药剂完全溶解来制备存于 PBS 缓冲液中的 17％泊洛沙姆 407NF/1％ CMC/2％耳用药剂溶液。

[1140] 使用具有以 0.08rpm 旋转（剪切速率为 $0.6s^{-1}$）的 CPE-40 转子且配备有水套式温度控制单元（温度以 1.6℃ /min 自 10℃斜坡上升至 34℃）的布鲁克菲尔德粘度计 RVDV-II+P 实施粘度测量。将 $T_{凝胶}$ 定义为曲线中粘度因溶胶 - 凝胶转化而增大时的拐点。

[1141] 于 37℃下在膜嵌套（孔径为 0.4μm、直径为 6.5mm 的聚碳酸酯膜）中实施溶解。将 0.2mL 凝胶置于膜嵌套中并使其硬化，随后将 0.5mL PBS 缓冲液置于储存器中并使用莱波兰轨道式振荡器于 70rpm 下振荡。每小时取一次试样，取出 0.1mL 并用 PBS 温缓冲液代替。根据校准外标曲线通过 UV 在 245nm 下对试样的耳用药剂浓度进行分析。与实例 63 中所揭示调配物的释放速率进行比较，计算每一上述调配物的 MDT 时间。

[1142] 使用上述程序测试根据上述程序制备的包含 VP2 拮抗剂利希普坦、地西泮、氨甲蝶呤、阿莫西林、AMN082、SRT-501、奈拉美生、JB004/A、KCNQ 调节剂瑞替加滨和他克莫司的调配物，从而确定含有羧甲基纤维素钠的调配物的释放速率和 / 或平均溶解时间与粘度之间的关系。记录平均溶解时间 (MDT) 与表观粘度（在低于凝胶化温度的 2℃下测量）之间的任何相关性。

[1143] 实例 74-在圆窗膜上施加增强粘度的钙神经素抑制剂调配物

[1144] 制备实例 11 的调配物并将其装载于附接至 15 号鲁尔 (luer) 锁可弃式针的 5mL 经硅化处理的玻璃注射器中。将利多卡因局部施加至鼓膜，且切开小切口以使中耳腔可视化。将针尖端引导至圆窗膜上方的位置，且将免疫调节剂调配物直接施加于圆窗膜上。

[1145] 实例 75-89

[1146] 使用类似于实例 61 中程序的程序测试实例 52 的增强粘度 AL-15469A/L-38905 调配物、实例 4 的细胞毒性剂氨甲蝶呤调配物、实例 13 的 AMN082 调配物、实例 46 的抗微生物庆大霉素调配物、实例 16 的 SRT-501 调配物。

[1147] 实例 90-在 AIED动物模型中对钙神经素抑制剂调配物的评价

[1148] 方法和材料

[1149] 免疫应答的诱导

[1150] 使用重量为 20g 至 24g 的瑞士国立卫生研究院的雌性白色变种小鼠 (Female albino National Institutes of Health-Swiss mice)(哈兰斯普拉格只公司 (Harlan Sprague-Dawley,Inc.),印第安纳波利斯 (Indianapolis) 公司)。将钥孔虫戚血兰素 (Keyhole limpet hemocyanin)(KLH;太平洋生物海洋供应公司 (Pacific Biomarine Supply Co.),威尼斯,CA) 悬浮于磷酸盐缓冲盐水 (PBS)(pH 6.4) 中,以无菌方式对 PBS 透析并离心两次。将沉淀 ( 结合 KLH) 溶解于 PBS 中并皮下注射于动物背侧 (0.2mg,于弗罗因德氏 (Freund) 完全佐剂中乳化 )。通过穿过蜗囊钻出的微孔给予动物增强剂量 (0.2mg KLH,存于弗罗因德氏完全佐剂中 ) 且随后 10 周后注射存于 5μl PBS(pH 6.4) 中的 0.1mg KLH。使用手术显微镜和无菌技术到达耳蜗。在耳廓后切口,且在大泡中钻孔以使耳蜗底转、镫骨动脉和圆窗龛的隆起具有良好可视性。灼烧并去除镫骨动脉,且穿过蜗囊钻 25μm 孔进入外侧底转的鼓阶中。使用与塑料管耦连的密尔顿注射器 (Hamilton syringe) 将 KLH 或 PBS 对照缓慢注射至填充有抗原或对照的玻璃微量移液管中。注射后用骨蜡密封孔,且去除过量流体。每只动物仅用 KLH 处理一个耳蜗。

[1151] 治疗

[1152] 将 KLH 和对照小鼠分成两组 ( 每一组中 n = 10)。将实例 11 中含有他克莫司的钙神经素抑制剂调配物施加至一组动物的圆窗膜。对第二组施加不含他克莫司的对照调配物。初始施加后第 3 天再次施加钙神经素抑制剂和对照调配物。在治疗后第 7 天处死动物。

[1153] 结果分析

[1154] 电生理学测试

[1155] 首先测量每只动物的每只耳对短声刺激的听力脑干反应阈值 (ABR) 的听力阈值,并在实施实验程序后 1 周再进行测量。将动物置于单壁隔声间 ( 工业听觉器材公司 (Industrial Acoustics Co),美国纽约布朗克斯 (Bronx,NY,USA)) 中的加热垫上。在顶点处 ( 作用电极 )、乳突处 ( 参考电极 ) 和后腿处 ( 接地电极 ) 插入皮下电极 ( 阿斯特罗 - 迈得 (Astro-Med) 公司,玻璃仪器分部 (Grass Instrument Division),美国罗德岛州西华威克 (West Warwick,RI,USA))。用计算机产生短声刺激 (0.1 毫秒 ) 并将其递送至拜耳 (Beyer)DT 48,200 欧姆扬声器,其配备有置于外耳道中的耳窥器。用具有电池电源的前置放大器对所记录 ABR 进行放大和数字化,并将其输入塔克戴维斯技术公司 (Tucker-Davis Technologies)ABR 记录系统 ( 塔克戴维斯技术公司,盖恩斯维尔,佛罗里达州,美国 (Tucker Davis Technology,Gainesville,FL,USA)) 中,从而可用计算机控制刺激、记录和平均化功能。在 5dB 步骤中向动物呈递波幅连续降低的刺激,且对所记录刺激锁定活性进行平均化 (n = 512) 并展示。将阈值定义为介于无可目视检测反应与具有可明确辨识的反应的记录之间的刺激水平。

[1156] 组织化学分析

[1157] 通过心内灌注肝素化温盐水、之后灌注约 40mL 高碘酸盐 - 赖氨酸 - 低聚甲醛（最终浓度为 4％低聚甲醛）固定剂对动物进行麻醉并处死。立即去除右侧颞骨并用经缓冲 5％乙二胺四乙酸酯 (pH 7.2) 脱钙 14 天 (4℃)。在脱钙之后，将颞骨连续浸没于增大浓度 (50％、75％、100％) 的最佳切割温度 (OCT) 化合物（组织 - 塔克 (Tissue-Tek)，迈尔斯公司 (Miles Inc)，埃尔德哈特 (Elkhart)，IN) 中，快速冷冻 (-70℃) 并平行于蜗轴进行冷冻切片 (4μm)。收集切片用于苏木精和伊红 (H&E) 染色和免疫组织化学分析。

[1158] 根据鼓阶的细胞浸润量评定炎症的严重性，且给予每一耳蜗一无偏差评分。0 分指示无炎症，且 5 分指示所有蜗转均经炎症细胞严重浸润。

[1159] 实例 91-92

[1160] 在 AIED 动物模型中使用类似于实例 67 中程序的程序评价根据实例 26 制备的包含依那西普的粘膜粘着性热可逆性凝胶调配物、实例 15 的包含抗微生物更昔洛韦的粘膜粘着性热可逆凝胶调配物。

[1161] 实例 93-中耳炎动物模型中对钙神经素抑制剂调配物的评价

[1162] 中耳炎的诱导

[1163] 使用体重为 400g 至 600g 且通过耳镜检查和鼓膜测量术确认具有正常中耳的健康成年栗鼠进行这些研究。在接种之前 24 小时堵塞咽鼓管以防止接种物流出咽鼓管。在 4-h 的对数期（含有约 40 个菌落形成单位 (CFU)）将 1 毫升 3 型肺炎链球菌株系直接置于栗鼠的两个中耳鼓室下大泡中。用 1 毫升无菌 PBS 接种对照小鼠。

[1164] 治疗

[1165] 将接种肺炎链球菌的小鼠和对照小鼠分成两组（每一组中 n ＝ 10)。将实例 2 的含有他克莫司的钙神经素抑制剂调配物施加至一组动物的鼓室腔的壁上。对第二组施加不含他克莫司的对照调配物。初始施加后第 3 天再次施加抗 TNF 和对照调配物。在 治疗后第 7 天处死动物。

[1166] 结果分析

[1167] 在肺炎球菌接种 1、2、6、12、24、48 和 72 小时后取样中耳耳冲洗液 (MEF)。在羊血琼脂上实施定量 MEF 培养，其中定量阈值设定为 50CFU/mL。用血球计数器对炎症细胞进行定量，用赖特氏 (Wright’s) 染色法实施分化细胞计数。

[1168] 实例 94-95

[1169] 在中耳炎动物模型中使用类似于实例 68 中程序的程序评价实例 27 的包含氨甲蝶呤的粘膜粘着性热可逆性凝胶调配物和实例 5 的包含阿莫西林的热可逆性凝胶调配物。

[1170] 实例 96-使用 TACE抑制剂调配物的 AIED临床试验

[1171] 选择十个成年患者，其最初具有类固醇反应，之后在类固醇逐渐减少时或在完成类固醇治疗之后复发听力损失。通过鼓膜穿孔对每一患者的圆窗膜投与含有实例 3 的 0.3mg BMS-561392 的 TACE 抑制剂调配物。在初始施加后第 7 天再施加 TACE 抑制剂调配物，且在治疗 2 周和 3 周时再次施加。

[1172] 对每一患者实施由使用法语双音节测听词表的纯音测听术 (250-8000Hz) 和语言测试组成的听力评价。在施加 TACE 抑制剂调配物之前和在初始治疗之后 1 周、2 周、3 周和 4 周实施测试。

[1173] 实例 97-在内淋巴积液动物模型中对 VP2拮抗剂调配物的评价

[1174] 使用以下程序测定如实例 2 制备的利希普坦的热可逆性凝胶调配物的功效。

[1175] 材料和方法

[1176] 使用 35 只具有阳性普赖尔反射 (Preyer's reflex) 且重量约为 300g 哈特利 (Hartley) 荷兰猪。将 5 只用作对照 ( 正常耳组 ) 的动物喂养 5 周,既不进行手术也不进行治疗,且剩余 30 只用作实验动物。所有实验动物均接受内淋巴囊的电灼烧 ( 李等人,耳鼻喉学报 (1992)112:658-666 ;武田等人,平衡研究 (Equilib.Res.)(1993)9:139-143)。手术四周后将这些动物分成三组 :未输注水肿耳、经媒剂治疗水肿耳和经利希普坦治疗水肿耳,每组有 10 只动物。未输注水肿耳组除内淋巴囊的电灼烧外未接受治疗。在经媒剂治疗水肿耳和经利希普坦治疗水肿耳组中,对圆窗膜施加热可逆性凝胶调配物。在投与组合物一周后,处死所有动物以评定内淋巴空间的变化。除了实验程序期间,在整个时段内所有动物都不受干扰并可在安静室内的单独笼子中自由运动。

[1177] 为评定内淋巴空间的变化,在深度麻醉下通过戊巴比妥的腹膜注射对所有动物经心灌注生理盐水溶液,且用 10% 甲醛实施固定。移出左颞骨并在 10% 甲醛溶液中后固定 10 天或更长时间。其后,将其用 5% 三氯乙酸脱钙 12 天并在梯度乙醇系列中脱水。将其包埋于石蜡和火棉中。将所制备区块水平切成 6μm 区段。将区段用苏木素和曙红染色并在光显微镜下观察。根据武田方法 ( 武田等人,听力研究 ,(2003)182:9-18) 对内淋巴空间的变化实施定量评定。

[1178] 实例 98

[1179] 在内淋巴积液动物模型中使用类似于实例 72 中程序的程序测试如实例 10 中制备的瑞替加滨的 KCNQ 热可逆性凝胶调配物。

[1180] 实例 99-对梅尼埃病患者中利希普坦投与的评价

[1181] 研究目标

[1182] 此研究的主要目标是评定利希普坦 (100mg) 在改善人类个体的梅尼埃病的安全性和功效。

[1183] 方法

[1184] 研究设计

[1185] 此可为第 3 期、多中心、双盲、随机、安慰剂对照的平行组研究,其在内淋巴积液治疗中比较利希普坦投与 (100mg) 与安慰剂。此研究中将招募约 100 名个体,且基于由研究者准备的随机化顺序将其随机 (1:1) 分至 2 个治疗组的 1 组中。每一组将接受 100mg 利希普坦 + 美克洛嗪或仅接受美克洛嗪治疗。

[1186] 未完成研究的个体不能找人代替。所有患者经 8 周每日接受美克洛嗪治疗。接受研究药物 ( 利希普坦 100mg 或匹配安慰剂 ) 的患者经 8 周直接在个体圆窗膜上投与凝胶调配物。在每次使用美克洛嗪和研究药物治疗之前,每一患者均将接受前庭和听力评价。

[1187] 实例 100-在耳鸣患者中的维替匹坦 /帕罗西汀临床试验

[1188] 研究目标

[1189] 此研究的主要目标是评定维替匹坦 / 帕罗西汀与安慰剂相比在改善受困扰患者的耳鸣症状中的安全性和功效。

[1190] 研究设计

[1191] 此可为第 3 期、多中心、双盲、随机、安慰剂对照、三臂 (three-arm) 研究，其在耳鸣治疗中比较维替匹坦 / 帕罗西汀与安慰剂。此研究中将招募约 100 名个体，且基于由研究者准备的随机化顺序将其随机 (1:1) 分至 3 个治疗组的 1 组中。每一组将接受以热可逆性凝胶或受控释放安慰剂调配物递送的 280mg 帕罗西汀 /350mg 维替匹坦。维替匹坦 / 帕罗西汀的释放是受控释放且经 14 天释放。投与路径可为鼓室内注射。

[1192] 主要结果测量

[1193] 视觉类比量表 (VAS)，其用于测量在投药 2hr 后（或在相对于投药前基线的任一其它时间点）进行测量时感知到的耳鸣响度的变化。

[1194] 第二结果测量

[1195] VAS，其用于测量耳鸣声调、苦恼和焦虑。纯音测听法和心理听觉评定。睡眠和耳鸣调查表。药物的安全性、耐受性和药代动力学。[ 时间范围 :在投药 2hr 后（或在相对于投药前基线的任一其它时间点）进行测量时感知 ]。

[1196] 选择标准

[1197] 若患者满足任一以下标准，则选择这些患者 :

[1198] • 经诊断患有耳鸣的男性或女性个体。

[1199] • 严重度为 3 级或 4 级的个体。

[1200] • 愿意禁酒的个体。

[1201] • 禁绝性交或同意节育的育龄妇女。

[1202] • 非育龄妇女。

[1203] 排除标准

[1204] 若患者满足任一以下标准，则排除这些患者 :

[1205] • 严重度＝ 5 级或小于或等于 2 级的个体。

[1206] • 具有病理学水平的焦虑或抑郁的个体。

[1207] • 听力图无缺陷和具有正常听力的个体。

[1208] • 对利多卡因输注测试无反应或预输注值显示较大差异的个体。

[1209] • 患有妨碍维替匹坦或帕罗西汀投与的任一严重医学病症或病况的个体。

[1210] • 存在可能干扰药物 PK 的任一手术或医学病况。

[1211] • 患有肝损伤或有肝功能障碍病史的个体。

[1212] • 患有肾损伤的个体。

[1213] • HIV、丙型肝炎或乙型肝炎呈阳性的个体。

[1214] • 实验室、ECG 或体格检查有异常发现的个体。

[1215] • 甲状腺机能不正常的个体。

[1216] • 具有肝病、心脏病、肾病、神经疾病、脑血管疾病、代谢疾病或肺病病史的个体。

[1217] • 患有心肌梗塞的个体。

[1218] • 具有癫痫病史的个体。

[1219] • 具有癌症病史的个体。

[1220] • 具有药物国名或其它过敏症病史的个体。

[1221] • 药物使用呈阳性和 / 或具有药物滥用或成瘾病史的个体。

[1222] • 已在指定时间范围内接受精神药物或抗抑郁药的个体。

[1223] • 已知干扰肝酶的药物或食品（例如，柚子或柚子汁）。

[1224] • 服用具有血清素能性作用机制的非精神药物的个体。

[1225] • 近期使用试验药或最近参与试验的个体。

[1226] • 对 NK1 拮抗剂或 SSRI 呈现不耐性的个体。

[1227] • 妊娠测试呈阳性的妇女。

[1228] • 在研究中最后一次投与研究药物后的 4 周内欲怀孕的女性个体或欲使人受孕的男性个体。

[1229] • 在前一个月内献一单位或更多血液或欲在完成研究的一个月内献血的个体。

[1230] 实例 101-耳鸣患者中的奈拉美生临床试验

[1231] 研究目标

[1232] 此研究的主要目标是评定奈拉美生与安慰剂相比在改善受困扰患者的耳鸣症状中的安全性和功效。

[1233] 研究设计

[1234] 此可为第 3 期、多中心、双盲、随机、安慰剂对照、三臂研究，其在耳鸣治疗中比较奈拉美生与安慰剂。此研究中将招募约 250 名个体，且基于由研究者准备的随机化顺序将其随机 (1:1) 分至 3 个治疗组的 1 组中。每一组将接受以热可逆性凝胶或受控释放安慰剂调配物递送的 300mg 奈拉美生。奈拉美生的释放是受控释放且经 14 天释放。投与路径可为鼓室内注射。

[1235] 主要结果测量

[1236] 视觉类比量表 (VAS)，其用于测量在投药 2hr 后（或在相对于投药前基线的任一其它时间点）进行测量时感知到的耳鸣响度变化。

[1237] 第二结果测量

[1238] VAS，其用于测量耳鸣声调、苦恼和焦虑。纯音测听法和心理听觉评定。睡眠和耳鸣调查表。药物的安全性、耐受性和药代动力学。[ 时间范围 ：在投药 2hr 后（或在相对于投药前基线的任一其它时间点）进行测量时感知 ]。

[1239] 选择标准

[1240] 若患者满足任一以下标准，则选择这些患者 ：

[1241] • 患有持续、主觉性单侧或双侧耳鸣的男性或女性个体。

[1242] • 愿意禁酒的个体。

[1243] • 禁绝性交或同意节育的育龄妇女。

[1244] • 非育龄妇女。

[1245] 排除标准

[1246] 若患者满足任一以下标准，则排除这些患者 ：

[1247] • 间歇性或搏动性耳鸣

[1248] • 具有病理学水平的焦虑或抑郁的个体。

[1249] • 听力图无缺陷和具有正常听力的个体。

[1250] • 对利多卡因输注测试无反应或预输注值显示较大差异的个体。

[1251] • 存在可能干扰药物的 PK 的任一手术或医学病况。

[1252] • 患有肝损伤或有肝功能障碍病史的个体。

[1253] • 患有肾损伤的个体。

[1254] • HIV、丙型肝炎或乙型肝炎呈阳性的个体。

[1255] • 实验室、ECG 或体格检查有异常发现的个体。

[1256] • 甲状腺机能不正常的个体。

[1257] • 具有肝病、心脏病、肾病、神经疾病、脑血管疾病、代谢疾病或肺病病史的个体。

[1258] • 患有心肌梗塞的个体。

[1259] • 具有癫痫病史的个体。

[1260] • 具有癌症病史的个体。

[1261] • 具有药物过敏或其它过敏症病史的个体。

[1262] • 药物使用呈阳性和 / 或具有药物滥用或成瘾病史的个体。

[1263] • 已在指定时间范围内接受精神药物或抗抑郁药的个体。

[1264] • 已知干扰肝酶的药物或食品 ( 例如,柚子或柚子汁 )。

[1265] • 近期使用试验药或最近参与试验的个体。

[1266] • 妊娠测试呈阳性的妇女。

[1267] • 在研究中最后一次投与研究药物后的 4 周内欲怀孕的女性个体或欲使人受孕的男性个体。

[1268] • 在前一个月内献一单位或更多血液或欲在完成研究的一个月内献血的个体。

[1269] 实例 102-急性外耳炎患者中的 AL-15469 A/AL-38905临床试验

[1270] 研究目标

[1271] 此研究的主要目标是评定 AL-15469A/AL-38905 与安慰剂相比在改善受困扰患者的急性外耳炎症状中的安全性和功效。

[1272] 研究设计

[1273] 此可为第 3 期、多中心、双盲、随机、安慰剂对照、三臂研究,其在耳鸣治疗中比较 AL-15469A/AL-38905(100mg 和 200mg) 与安慰剂。此研究中将招募约 1500 名个体,且基于由研究者准备的随机化顺序将其随机 (1:1) 分至 3 个治疗组的 1 组中。每一组将接受 100mg 受控释放 AL-15469A/AL-38905、200mg 受控释放 AL-15469A/AL-38905 或受控释放安慰剂调配物。

[1274] 主要结果测量 :

[1275] 临床治愈 [ 时间范围 :3 天和 12 天 ]

[1276] 第二结果测量 :

[1277] 微生物学成功 [ 时间范围 :12 天 ]

[1278] 选择标准 :

[1279] 患者必须为至少 6 个月大或更大年龄。此外,患者必须具有基于临床观察的 AOE 临床诊断和假定细菌来源的临床诊断。另外,患者必须证实在第 1 天的压痛、红斑和水肿检验中至少一只受影响耳最小组合分数≥ 4。

[1280] 排除标准 :

[1281] 若患者满足任一以下标准,则排除这些患者 :

[1282] • AOE 的治疗前体征或症状持续时间长于四 (4) 周。

[1283] • 经治疗耳中存在鼓膜造孔插管或穿孔鼓膜。除非在招募之前的第 1 次拜访时确

认当前无穿孔，否则不应招募具有鼓膜穿孔病史的患者。

[1284] • 临床诊断患有慢性化脓性中耳炎、急性中耳炎、具有鼓膜造孔插管的患者的急性耳漏、或恶性外耳炎。

[1285] • 已知或怀疑耳部受到真菌或分支杆菌来源的感染。

[1286] • 在参与研究之前的 6 个月内进行过耳科手术。外耳道脂溢性皮炎或其它皮肤病况。

[1287] • 当前患有免疫抑制病症（例如，HIV 阳性）或有先前病史，或当前使用免疫抑制疗法（例如，癌症化学疗法）或已知患有急性或慢性肾病或活动性肝炎。

[1288] • 由研究者评定为糖尿病患者（受控或未受控）。

[1289] • 任何全身性疾病或病症、可对研究的实施或结果产生不利影响的复杂因素或结构异常［例如，腭裂（包括修复）、唐氏综合症 (Downs Syndrome) 和颅颜重建］。

[1290] • 需要全身性抗微生物疗法的任何当前已知或怀疑的感染（除 AOE 外）。

[1291] • 使用禁药或方案中列举的任何药物未完全清除。

[1292] • 同时使用可具有消炎效应的局部或口服镇痛药（即，NSAID 和阿司匹林产品）。招募在招募时接受低剂量阿司匹林疗法 (81mg/ 天）的患者且其在研究期间可继续接受低剂量阿司匹林。在试验期间允许使用对乙酰氨基酚（“泰诺林”（“Tylenol”））。

[1293] 实例 103-梅尼埃病患者中的 JB004/A临床试验

[1294] 研究目标

[1295] 此研究的主要目标是评定 JB004/A 与安慰剂相比在改善受梅尼埃病困扰患者的耳鸣症状中的安全性和功效。

[1296] 研究设计

[1297] 此可为第 3 期、多中心、双盲、随机、安慰剂对照、三臂研究，在耳鸣治疗中比较 JB004/A 与安慰剂。此研究中将招募约 250 名个体，且基于由研究者准备的随机化顺序将其随机 (1:1) 分至 3 个治疗组的 1 组中。每一组将接受以热可逆性凝胶或受控释放安慰剂调配物递送的 300mg JBQ04/A。JB004/A 的释放是受控释放且经 30 天。投与路径可为鼓室内注射。

[1298] 主要结果测量

[1299] 视觉类比量表 (VAS)，其用于测量在投药 2hr 后（或在相对于投药前基线的任一其它时间点）进行测量时感知到的耳鸣响度变化。或者，在健康耳中使用测听法以匹配受影响耳中的耳鸣音调。

[1300] 第二结果测量

[1301] VAS，其用于测量耳鸣声调、苦恼和焦虑。纯音测听法和心理听觉评定。睡眠和耳鸣调查表。药物的安全性、耐受性和药代动力学。［时间范围：在投药 2hr 后（或在相对于投药前基线的任一其它时间点）进行测量时感知］。

[1302] 选择标准

[1303] 若患者满足任一以下标准，则选择这些患者：

[1304] • 经诊断患有耳鸣的男性或女性个体。

[1305] • 愿意禁酒的个体。

[1306] • 禁绝性交或同意节育的育龄妇女。

[1307] • 非育龄妇女。

[1308] 排除标准

[1309] 若患者满足任一以下标准，则排除这些患者：

[1310] • 间歇性或搏动性耳鸣

[1311] • 具有病理学水平的焦虑或抑郁的个体。

[1312] • 听力图无缺陷和具有正常听力的个体。

[1313] • 对利多卡因输注测试无反应或预输注值显示较大差异的个体。

[1314] • 存在可能干扰药物的 PK 的任一手术或医学病况。

[1315] • 患有肝损伤或有肝功能障碍病史的个体。

[1316] • 患有肾损伤的个体。

[1317] • HIV、丙型肝炎或乙型肝炎呈阳性的个体。

[1318] • 实验室、ECG 或身体检查有异常发现的个体。

[1319] • 甲状腺机能不正常的个体。

[1320] • 具有肝病、心脏病、肾病、神经疾病、脑血管疾病、代谢疾病或肺病病史的个体。

[1321] • 患有心肌梗塞的个体。

[1322] • 具有癫痫病史的个体。

[1323] • 具有癌症病史的个体。

[1324] • 具有药物过敏或其它过敏症病史的个体。

[1325] • 药物使用呈阳性和 / 或具有药物滥用或成瘾病史的个体。

[1326] • 已在指定时间范围内接受精神药物或抗抑郁药的个体。

[1327] • 已知干扰肝酶的药物或食品（例如，柚子或柚子汁）。

[1328] • 近期使用试验药或最近参与试验的个体。

[1329] • 妊娠测试呈阳性的妇女。

[1330] • 在研究中最后一次投与研究药物后的 4 周内欲怀孕的女性个体或欲使人受孕的男性个体。

[1331] • 在前一个月内献一单位或更多血液或欲在完成研究的一个月内献血的个体。

[1332] 实例 104-在早期发作老年性听力损伤 DBA小鼠模型中对 α 硫辛酸的评价。

[1333] 在 DBA 小鼠出生 2 周、4 周或 8 周后开始在其圆窗膜上直接投与实例 3 的 α 硫辛酸调配物。首先测量每只动物的每只耳对短声刺激的听力脑干反应阈值 (ABR) 的听力阈值，并在实验程序期间每隔一周进行测量，并且在实验程序之后再进行测量。将动 物置于单壁隔声间（工业听觉器材公司，美国纽约布朗克斯）中的加热垫上。在顶点处（作用电极）、乳突处（参考电极）和后腿处（接地电极）插入皮下电极（阿斯特罗 - 迈得公司，玻璃仪器分部，美国罗德岛州西华威克）。用计算机产生短声刺激 (0.1 毫秒）并将其递送至拜耳 DT 48,200 欧姆扬声器，其配备有置于外耳道中的耳窥器。用具有电池电源的前置放大器对所记录 ABR 进行放大和数字化，并将其输入塔克戴维斯技术公司 ABR 记录系统（塔克戴维斯技术公司，盖恩斯维尔，佛罗里达州，美国）中，从而可用计算机控制刺激、记录和平均化功能。在 5-dB 步骤中向动物呈递波幅连续降低的刺激，且对所记录刺激锁定活性进行平均化 (n = 512) 并展示。将阈值定义为介于无可目视检测反应与具有可明确辨识的反应的记录之间的刺激水平。

[1334] 实例 105 - 在内淋巴积液动物模型中对地西泮的评价

[1335] 方法和材料

[1336] 内淋巴积液的诱导

[1337] 使用重量为 20g 至 24g 的瑞士国立卫生研究院的雌性白色变种小鼠（哈兰斯普拉格只公司，印第安纳波利斯公司）。将人工内淋巴注入耳蜗管中。

[1338] 治疗

[1339] 将内淋巴小鼠和对照小鼠分成两组（每一组中 n = 10)。将实例 5 的含有地西泮的 CNS 调节调配物施加至一组动物的圆窗膜。对第二组施加不含地西泮的对照调配物。初始施加后第 3 天再次施加 CNS 调节调配物和对照调配物。在治疗后第 7 天处死动物。

[1340] 结果分析

[1341] 电生理学测试

[1342] 首先测量每只动物的每只耳对短声刺激的听力脑干反应阈值 (ABR) 的听力阈值，并在实施实验程序后 1 周再进行测量。将动物置于单壁隔声间（工业听觉器材公司，布朗克斯，NY，USA) 中的加热垫上。在顶点处（作用电极）、乳突处（参考电极）和后腿处（接地电极）插入皮下电极（阿斯特罗 - 迈得公司，玻璃仪器分部，美国罗德岛州西华威克）。用计算机产生短声刺激 (0.1 毫秒）并将其递送至拜耳 DT 48,200 欧姆扬声器，其配备有置于外耳道中的耳窥器。用具有电池电源的前置放大器对所记录 ABR 进行放大和数字化，并将其输入塔克戴维斯技术公司 ABR 记录系统（塔克戴维斯技术公司，盖恩斯维尔，佛罗里达州，美国）中，从而可用计算机控制刺激、记录和平均化功能。在 5dB 步骤中提供动物的连续降低波幅刺激，且对所记录刺激锁定活性进行平均化 (n = 512) 并展示。将阈值定义为介于无可目视检测反应与具有可明确辨识反应的记录之间的刺激水平。

[1343] 实例 106-地西泮作为耳鸣治疗药物的临床试验

[1344] 活性成份 :地西泮

[1345] 剂量 :以 10μL 热可逆性凝胶递送 10ng。地西泮的释放是受控释放且经三十 (30) 天释放。

[1346] 投与路径 :鼓室内注射

[1347] 治疗持续时间 :12 周

[1348] 方法学

[1349] • 单中心

[1350] • 预期性

[1351] • 随机

[1352] • 双盲

[1353] • 安慰剂对照

[1354] • 平行组

[1355] • 适应性

[1356] 选择标准

[1357] • 年龄介于 18 岁与 64 岁之间的男性和女性个体。

[1358] • 出现主觉性耳鸣的个体。

[1359] • 耳鸣持续时间超过 3 个月。

[1360] • 在 4 周内未治疗耳鸣。

[1361] 评价准则

[1362] • 功效（主要）

[1363] 耳鸣调查表的总评分

[1364] • 功效（第二）

[1365] 听力测试测量（耳鸣模式、频率、响度、纯音听力图、语言听力图）

[1366] 生活质量调查表

[1367] 安全性

[1368] 比较各治疗组中过早终止、治疗中的突发不利事件、实验室异常和 ECG 异常的发生率。

[1369] 研究设计

[1370] 将个体分成三个治疗组。第一组是安全试样。第二组是意向治疗 (ITT) 试样。第三组是功效有效性 (VfE) 组。

[1371] 在每一组中，给予一半患者地西泮且给予剩余患者安慰剂。

[1372] 统计学方法

[1373] 主要功效分析基于 ITT 试样中的耳鸣调查表的总评分。统计分析基于协方差分析 (ANCOVA)，其中以基线作为协方差并且以数值的最终观察结果作为因变量。因子是“治疗”。测试回归斜率的均一性。对 VfE 试样重复进行此分析。

[1374] 还通过上述模型分析听力测试测量（耳鸣模式、频率、响度、纯音听力图、语言听力图）以及生活质量。未测试模型的适当性。P 值是探索性的且并不针对多样性进行调节。

[1375] 实例 107-在耳癌动物模型中对细胞毒性剂调配物的评价

[1376] 在耳癌动物模型中测试细胞毒性剂调配物，如阿贝特 J.M.(Arbeit,J.M.）等人，癌症研究 (Cancer Res.)(1999),59:3610-3620 所述。将 K14-HPV16 转基因小鼠的同龄组分成对照 / 未经治疗和测试 / 经治疗小鼠组，以比较细胞毒性剂调配物投与对耳癌发育的效应。在 4 周龄时开始对测试小鼠组的耳部投与实例 4 的细胞毒性剂氨甲蝶呤调配物。在 8、16 和 32 周龄时处死经治疗小鼠，并在瘤形成进展的不同阶段与相同年龄的对照小鼠比较损伤和组织病理学和表现型标记（乳头状瘤病、表皮炎症细胞浸润、角膜角化不全等）数量，从而评定细胞毒性调配物的化学预防效应。在 28 周龄时开始对 K14-HPV16 转基因小鼠投与实例 4 的细胞毒性剂调配物，以评定细胞毒性调配物对已建立的晚期瘤形成进展的效应。在 32 周龄时处死小鼠，且通过与相同年龄的对照小鼠比较损伤和组织病理学和表现型标记数量来评定细胞毒性剂调配物的效应。

[1377] 实例 108-使用细胞毒性剂调配物的 AIED临床试验

[1378] 选择十个成年患者，其最初具有类固醇反应，之后在类固醇逐渐减少时或在完成类固醇治疗之后复发听力损失。通过鼓膜穿孔对每一患者的圆窗膜投与实例 4 的含有氨甲蝶呤的细胞毒性剂调配物。在初始施加后第 7 天再施加细胞毒性剂调配物，且在治疗 2 周和 3 周后再次施加。

[1379] 对每一患者实施由使用法语双音节测听词表的纯音测听术 (250-8,000 Hz) 和语言测试组成的听力评价。在施加细胞毒性剂调配物之前和在初始治疗 1 周、2 周、3 周和 4 周之后实施测试。

[1380] 实例 109-在顺铂诱导的耳毒性小鼠模型中对 N-乙酰基半胱氨酸的评价

[1381] 方法和材料

[1382] 耳毒性的诱导

[1383] 使用 12 只重量为 20g 至 24g 的哈兰斯普拉格只小鼠。测量 4-20mHz 下的基线听力脑干反应 (ABR)。用顺铂 (6mg/kg 体重 ) 处理小鼠。通过静脉输注将顺铂递送至主动脉。

[1384] 治疗

[1385] 在投与顺铂之后向对照组 (n = 10) 投与盐水。在投与顺铂之后向实验组 (n = 10) 投与 NAC(400mg/kg 体重 )。

[1386] 结果分析

[1387] 电生理学测试

[1388] 首先测量每只动物的每只耳对短声刺激的听力脑干反应阈值 (ABR) 的听力阈值，并在实施实验程序后 1 周再进行测量。将动物置于单壁隔声间 ( 工业听觉器材公司，布朗克斯，NY，USA) 中的加热垫上。在顶点处 ( 作用电极 )、乳突处 ( 参考电极 ) 和后腿处 ( 接地电极 ) 插入皮下电极 ( 阿斯特罗 - 迈得公司，玻璃仪器分部，美国罗德岛州西华威克 ) 用计算机产生短声刺激 (0.1 毫秒 ) 并将其递送至拜耳 DT 48,200 欧姆扬声器，其配备有置于外耳道中的耳窥器。用具有电池电源的前置放大器对所记录 ABR 进行放大和数字化，并将其输入塔克戴维斯技术公司 ABR 记录系统 ( 塔克戴维 斯技术公司，盖恩斯维尔，佛罗里达州，美国 ) 中，从而可用计算机控制刺激、记录和平均化功能。在 5dB 步骤中向动物呈递波幅连续降低的刺激，且对所记录刺激锁定活性进行平均化 (n = 512) 并展示。将阈值定义为介于无可目视检测反应与具有可明确辨识反应的记录之间的刺激水平。

[1389] 实例 110

[1390] 在顺铂诱导的耳毒性小鼠模型中使用类似于实例 84 中程序的程序测试 L(+)- 麦角硫因 (Ergothioneine)。

[1391] 实例 111-对 AMN082针对顺铂诱导耳毒性的作用的评价

[1392] 研究目标

[1393] 此研究的主要目标是评定 AMN082(100mg) 与安慰剂相比在预防顺铂诱导的耳毒性中的安全性和功效。

[1394] 方法

[1395] 研究设计

[1396] 此可为第 3 期、多中心、双盲、随机、安慰剂对照的平行组研究，其在顺铂诱导的耳毒性治疗中比较 AMN082(100mg) 与安慰剂。此研究中将招募约 140 名个体，且基于由研究者准备的随机化顺序将其随机 (1:1) 分至 2 个治疗组的 1 组中。每一组将接受 100mg AMN082 或安慰剂。

[1397] 未完成研究的个体不能找人代替。患者将每周接受化学疗法 ( 经 7 周以 70mg/$m^2$ 的剂量投与顺铂并每天辐射 )。化学疗法后，患者经 8 周接受以凝胶调配物形式直接投与个体圆窗膜上的研究药物 (AMN082500mg 或匹配安慰剂 )。

[1398] 在用顺铂进行每一次治疗之前每一患者将接受听力评价。在最终给予顺铂 2 至 4 周之后，每一患者将接受听力评价。比较治疗前听力图与治疗后听力图以测定顺铂诱导的耳毒性程度。其后，患者将以 4 周间隔接受听力评价，同时进行 AMN082 治疗。

[1399] 主要选择标准

[1400] 年龄介于 18 岁与 75 岁之间且接受顺铂化学疗法的男性或女性门诊患者。预计要接受最少 3 轮化学疗法的患者。若个体在研究期间怀孕，则其将立即退出并不可投与研究药剂。

[1401] 排除标准

[1402] 进行过中耳手术的患者。患有活动性外耳或中耳疾病的患者。上述纯音平均值 >40dB HL 的患者。

[1403] 实例 112-在外耳炎动物模型中对抗微生物剂调配物的评价

[1404] 在 20 只斯普拉－道来氏 (Sprague-Dawley) 大鼠中通过使用塑料移液管刺激耳道组织来诱导中耳炎。所有大鼠均在 1 天内出现 OE。使用注射器及针将实例 17 的含有新霉素的抗微生物调配物投与一半大鼠的耳中，而剩余大鼠接受无新霉素的相同调配物。观察耳道组织的发红和肿胀情况，此为病况的特征。使用光显微镜分析大鼠的活检试样。

[1405] 实例 113-用于耳梅毒治疗的抗微生物剂调配物的临床试验

[1406] 所选用于研究的患者表现耳蜗前庭功能障碍和阳性梅毒血清学症状。将患者分成两组，一个测试组结合 240 万单位苄星青霉素 G 的肌内 (IM) 注射（梅毒的推荐治疗）接受实例 57 的调配物的鼓室内投与，且对照组仅结合 240 万单位苄星青霉素 G 的 IM 注射接受载剂和实例 57 的耳用调配物的微球体。在投与活性药剂之后监测患者的听力、耳鸣、眩晕和眼震改善。试验的主要结果是在 6 个月治疗后拜访时耳蜗前庭功能得以改善。对接受实例 6 的调配物和推荐疗法的患者的结果与仅接受耳用调配物的载剂和推荐疗法的患者的结果进行比较，以测定局部递送治疗梅毒耳部症状的抗微生物剂调配物的功效。

[1407] 实例 114-眩晕患者中的 KCNQ调节剂的临床试验

[1408] 研究目标

[1409] 此研究的主要目标是评定瑞替加滨与安慰剂相比在改善受困扰患者的眩晕症状中的安全性和功效。

[1410] 方法

[1411] 研究设计

[1412] 此可为第 3 期、多中心、双盲、随机、安慰剂对照、三臂研究，在眩晕症状治疗中比较瑞替加滨 (100mg 和 200mg) 与安慰剂。此研究中将招募约 150 名个体，且基于由研究者准备的随机化顺序将其随机 (1:1) 分至 3 个治疗组的 1 组中。每一组将接受 200mg 受控释放瑞替加滨、400mg 受控释放瑞替加滨或受控释放安慰剂调配物。

[1413] 在 1 周的基线期之后，对各组患者随机进行 16 周的双治疗期 (8 周治疗，之后 8 周维持期）。所测量主要功效是与基线测量相比，在治疗后眩晕症状（包括头晕、失去平衡和发生眼震）的频率和强度的变化百分比。

[1414] 尽管本文已显示和阐述了本发明的优选实施例，但所述实施例仅以实例方式提供。在实践本发明时可任选地采用本文所述实施例的各种替代形式。以下权利要求书意欲界定本发明的范围，并且本发明由此涵盖在所述权利要求书和其等效内容范围内的方法和结构。

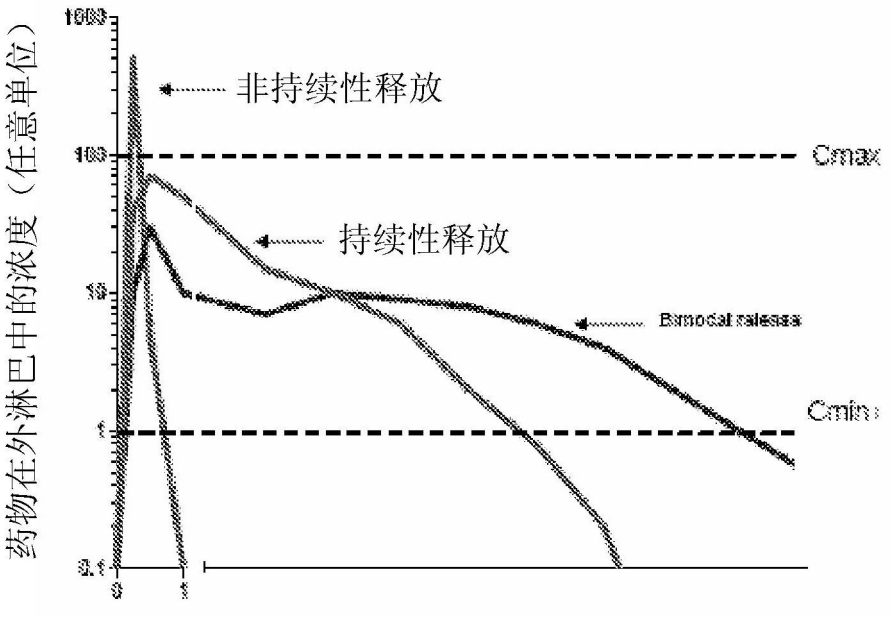

药物在外淋巴中的浓度（任意单位）
非持续性释放
Cmax
持续性释放
Bimodal release
Cmin
时间（天）

图 1

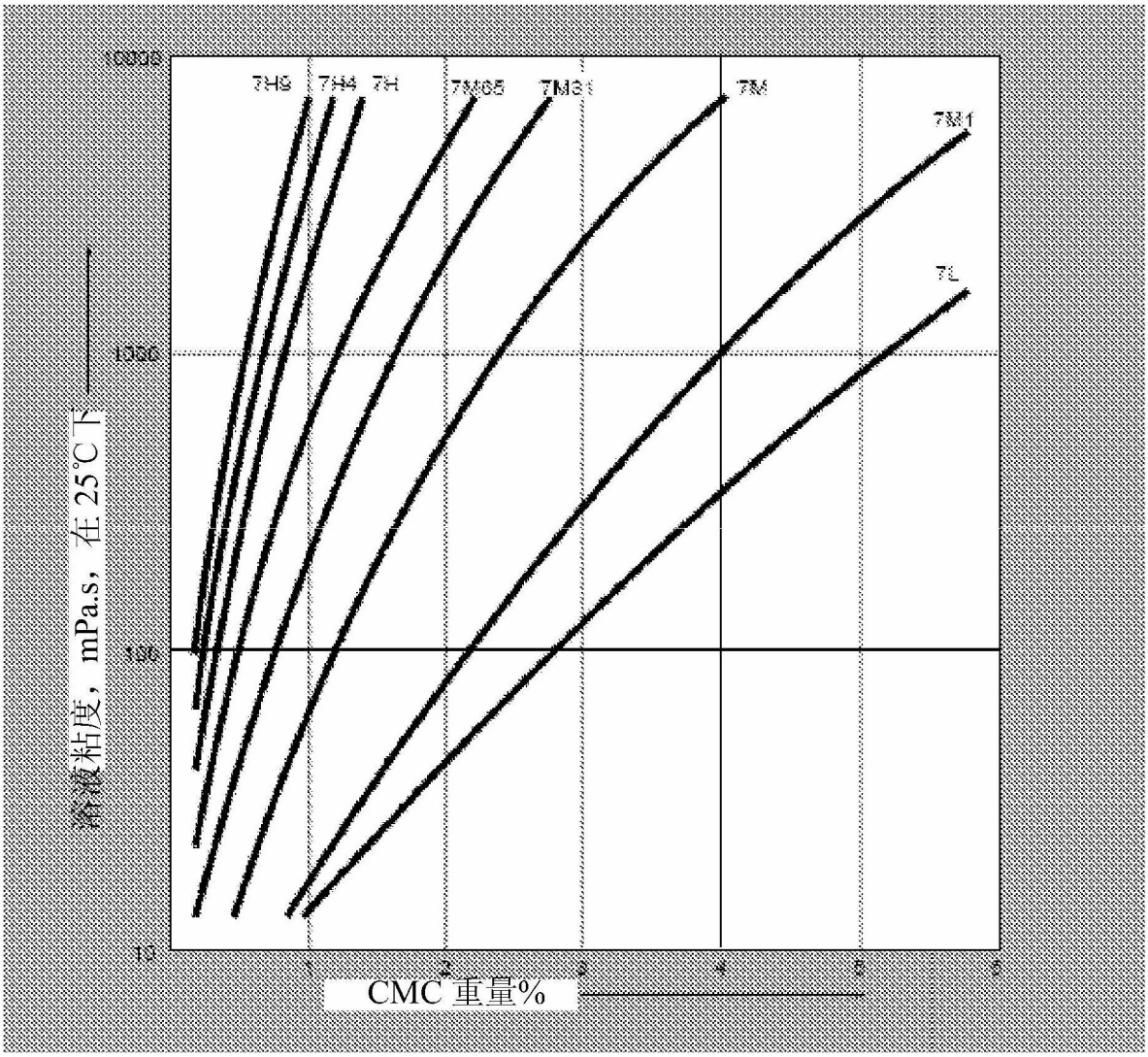



图 2

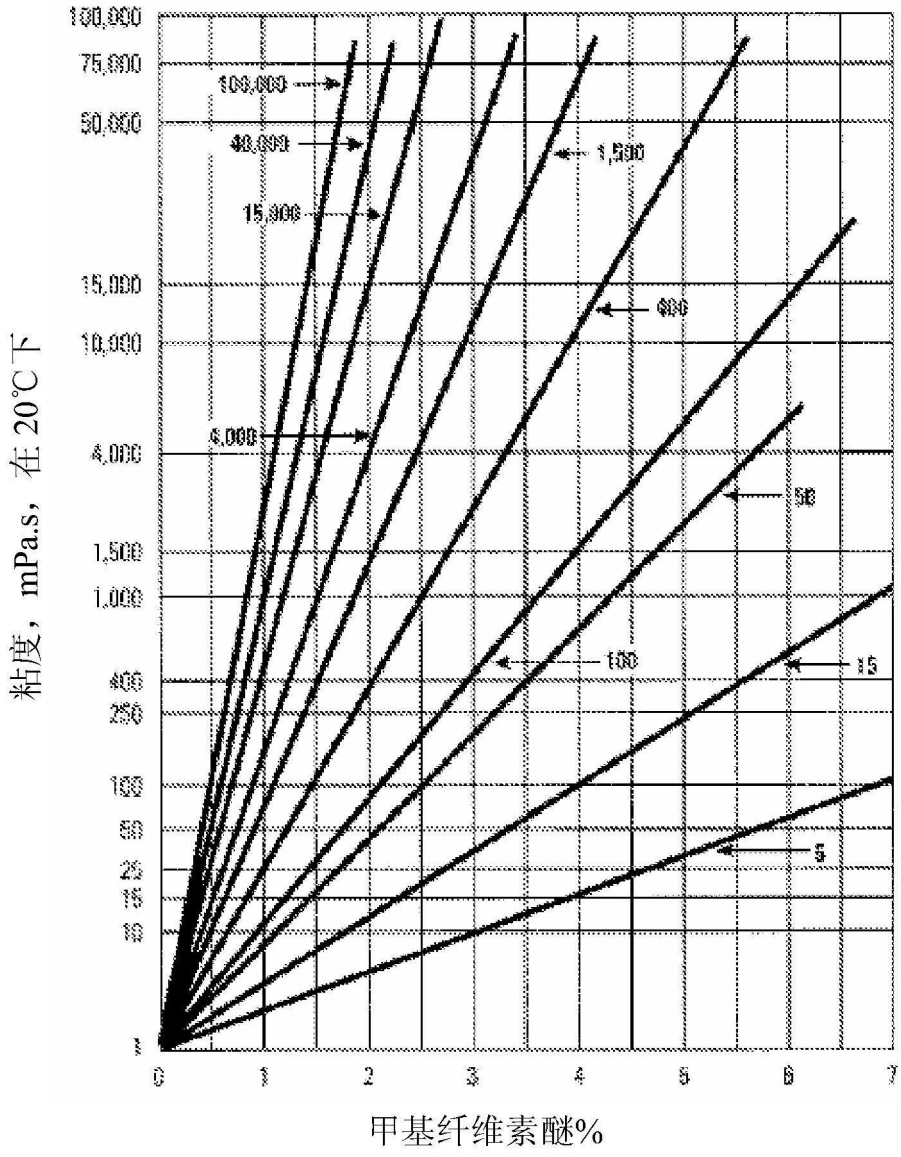

粘度，mPa.s，在 20℃下
甲基纤维素醚%
100,000
75,000
50,000
15,000
10,000
4,000
1,500
1,000
400
250
100
50
25
15
10
1
0
1
2
3
4
5
6
7
100,000
40,000
15,000
1,500
400
4,000
50
100
15
5

图 3

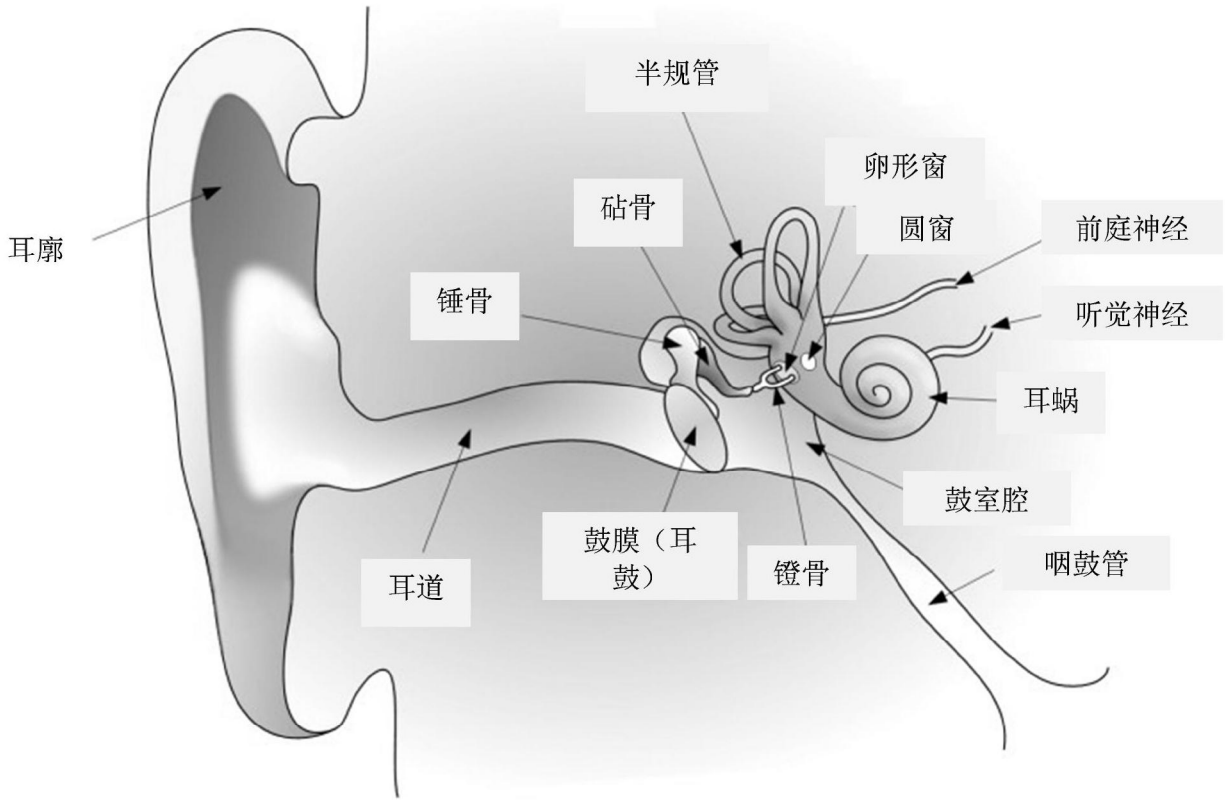



图 4

**Abstract**

Disclosed herein are compositions and methods for the treatment of otic disorders with immunomodulating agents and auris pressure modulators. In these methods, the auris compositions and formulations are administered locally to an individual afflicted with an otic disorder, through direct application of the immunomodulating and/or auris pressure modulating compositions and formulations onto the auris media and/or auris interna target areas, or via perfusion into the auris media and/or auris interna structures.