



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104159635 A

(43) 申请公布日 2014. 11. 19

(21) 申请号 201380011205. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 02. 27

A61M 31/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/603, 602 2012. 02. 27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 08. 27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/028036 2013. 02. 27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/130619 EN 2013. 09. 06

(71) 申请人 奥雷制药有限公司

地址 美国加利福尼亚洲

(72) 发明人 W · H · 斯莱特里 T · 史密斯

E · 皮尔斯托夫 M · 鲍姆

(74) 专利代理机构 北京市浩天知识产权代理事

务所 11276

代理人 刘云贵

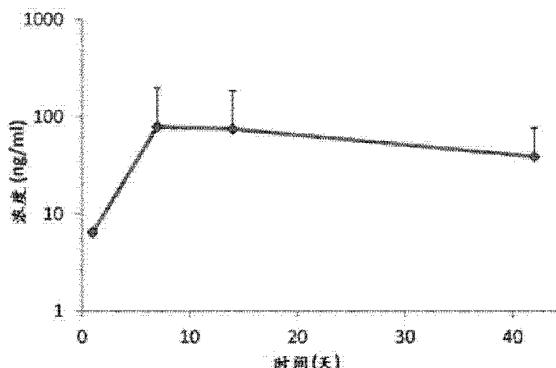
权利要求书6页 说明书26页 附图6页

(54) 发明名称

用于耳蜗内递送治疗剂以治疗耳部病症的固
体药物植入物

(57) 摘要

本发明提供用于治疗耳部疾病和病状的药物制剂、装置、系统以及方法。在各个具体实施方式中，所述制剂、装置、系统以及方法可缓释药物以治疗或预防听力损失、感染以及耳蜗和内耳的其它病理病状。



1. 一种方法,所述方法包括 :

提供一种在耳蜗给药或植入之后缓释活性药物成分 (API) 的药物制剂,所述药物制剂包含 :

适用于给药或植入耳蜗内的一个或多个核心颗粒,其中每个核心颗粒包含 API,其中所述药物制剂并不处于液体悬浮液中;以及

将所述药物制剂给药或植入耳蜗内以提供所述 API 的缓释给药。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其中每个核心颗粒基本上由所述 API 组成。

3. 如权利要求 1 所述的方法,其中每个核心颗粒由所述 API 组成。

4. 如权利要求 1 所述的方法,其中每个核心颗粒是一个固体 API 晶体。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其中每个核心颗粒包含两个或更多个 API 晶体,并且所述两个或更多个 API 晶体紧密地封装在一起。

6. 如权利要求 1 所述的方法,其中在给药或植入耳蜗内之后,所述 API 在耳蜗流体中形成饱和溶液,其中所述 API 的缓释期由 API 在所述耳蜗流体内的溶解度、API 从所述耳蜗流体的转化以及给药 API 的量决定。

7. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述一个或多个核心颗粒各自涂布有第一聚合物涂层,所述第一聚合物涂层由用于形成所述一个或多个涂布核心颗粒的第一聚合物形成溶液形成。

8. 如权利要求 7 所述的方法,其中所述 API 在给药或植入之后在所述第一聚合物涂层中形成饱和溶液,其中在从给药 API 至第一聚合物涂层内含有的 API 的浓度达到饱和前的缓释期内,所述第一聚合物涂层对所述 API 是可渗透的。

9. 如权利要求 1 或 7 所述的方法,其中所述药物制剂包含 1-15 个核心颗粒或涂布核心颗粒。

10. 如权利要求 1 或 7 所述的方法,其中所述药物制剂包含 1-10 个核心颗粒或涂布核心颗粒。

11. 如权利要求 1 或 7 所述的方法,其中所述药物制剂包含 1-5 个核心颗粒或涂布核心颗粒。

12. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述核心颗粒的最大尺寸为 100 μm -300 μm 。

13. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述核心颗粒的最大直径为 150 μm -250 μm 。

14. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述核心颗粒的最大尺寸为 200 μm -250 μm 。

15. 如权利要求 1 或 7 所述的方法,其中所述核心颗粒具有高体积 / 表面积比。

16. 如权利要求 7 所述的方法,其中所述 API 穿过所述第一聚合物涂层的扩散在所述缓释期内显示出伪零级动力学。

17. 如权利要求 7 所述的方法,其中所述第一聚合物涂层在所述缓释期之后被充分降解。

18. 如权利要求 7 所述的方法,其中所述第一聚合物涂层在所述缓释期内维持结构完整性。

19. 如权利要求 7 所述的方法,其中所述 1-15 个涂布核心颗粒可通过耳蜗植入或注射而给药至外淋巴。

20. 如权利要求 7 所述的方法,其中每个涂布核心颗粒的最大尺寸为 20 μm -800 μm ,最

大长度为 4mm。

21. 如权利要求 7 所述的方法, 其中每个涂布核心颗粒的最大尺寸为 20 μm-800 μm, 最大长度为 2mm。

22. 如权利要求 7 所述的方法, 其中每个涂布核心颗粒的最大尺寸为 20 μm-800 μm

23. 如权利要求 7 所述的方法, 其中每个涂布核心颗粒的最大尺寸为 40 μm-400 μm。

24. 如权利要求 7 所述的方法, 其中每个涂布核心颗粒的最大尺寸为 100 μm-250 μm。

25. 如权利要求 7 所述的方法, 其中所述 API 在所述第一聚合物形成溶液中大致上是不可溶的。

26. 如权利要求 7 所述的方法, 其中所述 API 是疏水的, 所述第一聚合物形成溶液是亲水的。

27. 如权利要求 7 所述的方法, 其中所述 API 是亲水的, 所述第一聚合物形成溶液是疏水的。

28. 如权利要求 7 所述的方法, 其中所述 API 是疏水或亲水的, 所述第一聚合物通过气相沉积来涂布所述 API。

29. 如权利要求 7 所述的方法, 其中每个涂布颗粒进一步包含 :

在所述第一聚合物涂层上的第二聚合物涂层, 其中第二聚合物涂层由第二聚合物形成溶液形成,

其中所述第二聚合物涂层在缓释期内对 API 是可渗透的。

30. 如权利要求 7 所述的方法, 其中每个涂布颗粒进一步包含 :

在所述第一聚合物涂层上的多孔第二聚合物涂层, 其中多孔第二聚合物涂层由第二聚合物形成溶液形成,

其中所述多孔第二聚合物涂层限定可允许所述第一聚合物涂层的孔隙部分与外部环境之间的流体连通的孔隙区域, 从而使得 API 穿过所述孔隙区域内的所述第一聚合物涂层扩散, 以及

其中所述多孔第二聚合物涂层限定可防止所述第一聚合物涂层的非孔隙部分与外部环境之间的流体连通的非孔隙区域, 从而抑制 API 穿过所述非孔隙区域内的所述第一聚合物涂层扩散。

31. 如权利要求 30 所述的方法, 其中在所述非孔隙区域内, 所述第二聚合物涂层对所述 API 大致上是不可渗透的。

32. 如权利要求 30 所述的方法, 其中所述第二聚合物形成溶液包含成孔剂, 所述成孔剂在所述第二聚合物涂层形成之后溶解以产生所述孔隙区域。

33. 如权利要求 7 所述的方法, 其中所述第一聚合物涂层包括含有选自以下组分组成的组中的至少一种单体的聚合物或共聚物 : 磷酸糖类、烷基纤维素、羟基烷基纤维素、乳酸、乙醇酸、 β -丙内酯、 β -丁内酯、 γ -丁内酯、新戊内酯、 α -羟基丁酸、 α -羟乙基丁酸、 α -羟基异戊酸、 α -羟基- β -甲基戊酸、 α -羟基己酸、 α -羟基异己酸、 α -羟基庚酸、 α -羟基辛酸、 α -羟基癸酸、 α -羟基肉豆蔻酸、 α -羟基硬脂酸、 α -羟基二十四烷酸、对二甲苯 (聚对二甲苯 N)、卤化对二甲苯、 β -苯酚乳酸以及聚乙烯醇。

34. 如权利要求 29 或 30 所述的方法, 其中所述第二聚合物涂层包括含有选自以下组分组成的组中的至少一种单体的聚合物或共聚物 : 磷酸糖类、烷基纤维素、羟基烷基纤维素、

乳酸、乙醇酸、 β -丙内酯、 β -丁内酯、 γ -丁内酯、新戊内酯、 α -羟基丁酸、 α -羟乙基丁酸、 α -羟基异戊酸、 α -羟基- β -甲基戊酸、 α -羟基己酸、 α -羟基异己酸、 α -羟基庚酸、 α -羟基辛酸、 α -羟基癸酸、 α -羟基肉豆蔻酸、 α -羟基硬脂酸、 α -羟基二十四烷酸、对二甲苯(聚对二甲苯N)、卤代对二甲苯、 β -苯酚乳酸以及聚乙烯醇。

35. 如权利要求7所述的方法，其中所述第一聚合物涂层通过空气悬浮技术涂覆至所述核心颗粒。

36. 如权利要求7所述的方法，其中所述第一聚合物涂层通过浸涂技术涂覆至所述核心颗粒。

37. 如权利要求7所述的方法，其中所述第一聚合物涂层通过气相沉积技术涂覆至所述核心颗粒。

38. 如权利要求7所述的方法，其中所述第一聚合物涂层的重量是所述核心颗粒重量的0.001% -60%。

39. 如权利要求7所述的方法，其中所述第一聚合物涂层的重量是所述核心颗粒重量的0.001% -6%。

40. 如权利要求7所述的方法，其中所述第一聚合物涂层的体积是所述核心颗粒体积的0.001% -60%。

41. 如权利要求7所述的方法，其中所述第一聚合物涂层的体积是所述核心颗粒体积的0.001% -6%。

42. 如权利要求1或7所述的方法，其中给药或植入所述药物制剂是通过注射所述药物制剂穿过圆窗或卵圆窗以将API递送到耳蜗内。

43. 如权利要求1或7所述的方法，其中所述药物制剂是在镫骨切除手术期间给药的。

44. 如权利要求1或7所述的方法，其中所述方法可抵抗耳毒性，降低感觉神经性听力损失的风险，治疗感觉神经性听力损失，抵抗炎症，治疗自身免疫性内耳疾病，治疗美尼尔氏病，降低噪音诱导的听力损失的风险，治疗噪音诱导的听力损失，治疗感染，或治疗内耳前庭功能障碍。

45. 一种用于将药品递送至耳蜗的缓释药物递送系统，所述药物递送系统包括：

适用于给药或植入到耳蜗内的1-15个装置，各个装置包括：

包含所述药品的固体药物核心颗粒，所述固体药物核心颗粒的最大尺寸为20 μ m-800 μ m，最大长度为4mm，其中所述装置能够以一定的速率释放所述药品，该速率可使耳蜗内的所述药品维持药物有效浓度，

其中所述1-15个装置并不处于液体悬浮液中。

46. 如权利要求45所述的缓释药物递送系统，其中所述固体药物核心颗粒基本上由所述药品组成。

47. 如权利要求45所述的缓释药物递送系统，其中所述固体药物核心颗粒由所述药品组成。

48. 如权利要求42所述的缓释药物递送系统，其中所述固体药物核心是一个固体药品晶体。

49. 如权利要求42所述的缓释药物递送系统，其中所述固体药物核心包含两个或更多个药品晶体，并且所述两个或更多个药品晶体紧密地封装在一起。

50. 如权利要求 45 所述的缓释药物递送系统,包括适用于给药或植入到耳蜗内的 1-10 个装置。

51. 如权利要求 45 所述的缓释药物递送系统,包括适用于给药或植入到耳蜗内的 1-5 个装置。

52. 如权利要求 45 所述的缓释药物递送系统,其中所述固体药物核心颗粒的最大尺寸为 100 μm -300 μm 。

53. 如权利要求 45 所述的缓释药物递送系统,其中所述固体药物核心颗粒的最大尺寸为 150 μm -250 μm 。

54. 如权利要求 45 所述的缓释药物递送系统,其中所述固体药物核心颗粒的最大尺寸为 200 μm -250 μm 。

55. 如权利要求 45 所述的缓释药物递送系统,其中所述固体药物核心颗粒具有高体积 / 表面积比。

56. 如权利要求 45 所述的缓释药物递送系统,其中所述装置能够使所述药品在内耳中至少 4 天的时间段内维持药物有效浓度。

57. 如权利要求 45 所述的缓释药物递送系统,其中所述装置能够使所述药品在内耳中至少 7 天的时间段内维持药物有效浓度。

58. 如权利要求 45 所述的缓释药物递送系统,其中所述装置能够使所述药品在内耳中至少 14 天的时间段内维持药物有效浓度。

59. 如权利要求 45 所述的缓释药物递送系统,其中所述装置能够使所述药品在内耳中至少 30 天的时间段内维持药物有效浓度。

60. 如权利要求 45 所述的缓释药物递送系统,其中所述装置能够使所述药品在内耳中至少 180 天的时间段内维持药物有效浓度。

61. 如权利要求 45 所述的缓释药物递送系统,其中所述装置能够使所述药品在内耳中至少一年的时间段内维持药物有效浓度。

62. 如权利要求 45 所述的缓释药物递送系统,其中所述药品选自以下组分组成的组 :
用于抵抗耳毒性的药剂,
用于预防感觉神经性听力损失的药剂,
用于治疗感觉神经性听力损失的药剂,
用于抵抗炎症的药剂,
用于治疗自身免疫性内耳疾病的药剂,
用于治疗美尼尔氏病的药剂,
用于预防噪音诱导的听力损失的药剂,
用于治疗噪音诱导的听力损失的药剂,
用于治疗感染的药剂,以及
用于治疗内耳前庭功能障碍的药剂。

63. 如权利要求 45 所述的缓释药物递送系统,其中所述药品选自以下组分组成的组 : 生长因子、抗氧化剂、TNF- α 抑制剂、皮质类固醇、抗生素、抗炎药以及非甾体抗炎药。

64. 如权利要求 63 所述的缓释药物递送系统,其中所述药品选自以下组分组成的组 : IGF-1、FGF-2、BDNF、还原型谷胱甘肽、N- 甲基 -(D)- 葡糖胺二硫代氨基甲酸酯和 (D)- 甲硫

氨基酸、英夫利昔单抗、依那西普、阿达木单抗、地塞米松、磷酸地塞米松、醋酸地塞米松、氢化可的松、丙酸氟替卡松、氟轻松、倍氯米松、曲安西龙、强的松、强的松龙、甲基强的松龙、去炎松、环丙沙星、非那杀星、加替沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星、庆大霉素、妥布霉素、克林霉素、阿莫西林、阿司匹林、布洛芬以及萘普生。

65. 一种包装的药物制品，所述包装的药物制品包括：

权利要求 45-64 任一项所述的缓释药物递送系统；以及
该系统与给药耳毒性化疗药物结合使用的说明书。

66. 一种包装的药物制品，所述包装的药物制品包括：

权利要求 45-64 任一项所述的缓释药物递送系统；以及
该系统与植入医疗设备到耳蜗内结合使用的说明书。

67. 一种在耳蜗给药或植入之后持续释放活性药物成分 (API) 的药物制剂，所述药物制剂包含：

适用于给药或植入到耳蜗内的 1-15 个核心颗粒，其中每个核心颗粒包含 API，其中所述药物制剂并不处于液体悬浮液中。

68. 如权利要求 67 所述的药物制剂，其中每个核心颗粒基本上由 API 组成。

69. 如权利要求 67 所述的药物制剂，其中每个核心颗粒由 API 组成。

70. 如权利要求 67 所述的药物制剂，其中每个核心颗粒是一个固体 API 晶体。

71. 如权利要求 67 所述的药物制剂，其中每个核心颗粒包含两个或更多个 API 晶体，并且所述两个或更多个 API 浸提紧密地封装在一起。

72. 如权利要求 67 所述的药物制剂，其中所述 1-15 个核心颗粒各自涂布有第一聚合物涂层，所述第一聚合物涂层由用于形成 1-15 个涂布核心颗粒的第一聚合物形成溶液形成。

73. 如权利要求 67 或 72 所述的药物制剂，其中所述药物制剂包含 1-10 个核心颗粒或涂布核心颗粒。

74. 如权利要求 67 或 72 所述的药物制剂，其中所述药物制剂包含 1-5 个核心颗粒或涂布核心颗粒。

75. 如权利要求 67 所述的药物制剂，其中所述核心颗粒的最大尺寸为 100 μm -300 μm 。

76. 如权利要求 67 所述的药物制剂，其中所述核心颗粒的最大尺寸为 150 μm -250 μm 。

77. 如权利要求 67 所述的药物制剂，其中所述核心颗粒的最大尺寸为 200 μm -250 μm 。

78. 如权利要求 67 或 72 所述的药物制剂，其中所述核心颗粒具有高体积 / 表面积比。

79. 如权利要求 72 所述的药物制剂，其中所述 API 在所述第一聚合物形成溶液中大致上是不可溶的。

80. 如权利要求 72 所述的药物制剂，其中所述 API 是疏水的，所述第一聚合物形成溶液是亲水的。

81. 如权利要求 72 所述的药物制剂，其中所述 API 是亲水的，所述第一聚合物形成溶液是疏水的。

82. 如权利要求 72 所述的药物制剂，其中每个涂布颗粒进一步包含：

在所述第一聚合物涂层上的第二聚合物涂层，其中第二聚合物涂层由第二聚合物形成溶液形成，

其中所述第二聚合物涂层在缓释期内对 API 是可渗透的。

83. 如权利要求 72 所述的药物制剂,其中每个涂布颗粒进一步包含:

在所述第一聚合物涂层上的多孔第二聚合物涂层,其中多孔第二聚合物涂层由第二聚合物形成溶液形成,

其中所述多孔第二聚合物涂层限定可允许所述第一聚合物涂层的孔隙部分与外部环境之间的流体连通的孔隙区域,从而使得 API 穿过所述孔隙区域内的所述第一聚合物涂层扩散,以及

其中所述多孔第二聚合物涂层限定可防止所述第一聚合物涂层的非孔隙部分与外部环境之间的流体连通的非孔隙区域,从而抑制 API 穿过所述非孔隙区域内的所述第一聚合物涂层扩散。

84. 如权利要求 82-83 所述的药物制剂,其中在所述非孔隙区域内,所述第二聚合物涂层对所述活性药物成分大致上是不可渗透的。

85. 如权利要求 82-83 所述的药物制剂,其中所述第二聚合物形成溶液包含成孔剂,所述成孔剂在所述第二聚合物涂层形成之后溶解以产生所述孔隙区域。

86. 如权利要求 72 所述的药物制剂,其中所述第一聚合物涂层包括含有选自以下组分组成的组中的至少一种单体的聚合物或共聚物:磷酸糖类、烷基纤维素、羟基烷基纤维素、乳酸、乙醇酸、 β -丙内酯、 β -丁内酯、 γ -丁内酯、新戊内酯、 α -羟基丁酸、 α -羟乙基丁酸、 α -羟基异戊酸、 α -羟基- β -甲基戊酸、 α -羟基己酸、 α -羟基异己酸、 α -羟基庚酸、 α -羟基辛酸、 α -羟基癸酸、 α -羟基肉豆蔻酸、 α -羟基硬脂酸、 α -羟基二十四烷酸、对二甲苯(聚对二甲苯 N)、卤化对二甲苯、 β -乳酸酚以及聚乙烯醇。

87. 如权利要求 82 或 83 所述的药物制剂,其中所述第二聚合物涂层包含包括至少一种选自由以下组成的组的单体的聚合物或共聚物:磷酸糖类、烷基纤维素、羟基烷基纤维素、乳酸、乙醇酸、 β -丙内酯、 β -丁内酯、 γ -丁内酯、新戊内酯、 α -羟基丁酸、 α -羟乙基丁酸、 α -羟基异戊酸、 α -羟基- β -甲基戊酸、 α -羟基己酸、 α -羟基异己酸、 α -羟基庚酸、 α -羟基辛酸、 α -羟基癸酸、 α -羟基肉豆蔻酸、 α -羟基硬脂酸、 α -羟基二十四烷酸、对二甲苯(聚对二甲苯 N)、卤化对二甲苯、 β -苯酚乳酸以及聚乙烯醇。

88. 如权利要求 72 所述的药物制剂,其中所述第一聚合物涂层的重量是所述核心颗粒重量的 0.001% -60%。

89. 如权利要求 72 所述的药物制剂,其中所述第一聚合物涂层的重量是所述核心颗粒重量的 0.001%-6%。

90. 如权利要求 72 所述的药物制剂,其中所述第一聚合物涂层的体积是所述核心颗粒体积的 0.001% -60%。

91. 如权利要求 72 所述的药物制剂,其中所述第一聚合物涂层的体积是所述核心颗粒体积的 0.001% -6%。

用于耳蜗内递送治疗剂以治疗耳部病症的固体药物植入物

技术领域

[0001] 本发明涉及药物、药物递送装置、缓释方法领域，以及用于治疗听力损失、感染以及耳蜗和内耳的其它病理学病状的方法的领域。

背景技术

[0002] 本文中的所有出版物均以引用方式并入本文，其引用的程度就如同将每个单独的出版物或专利申请具体地和单独地通过引用方式并入本文一般。以下描述包括可适用于理解本发明的信息。这并不承认本文提供的任何信息都是先前技术或与目前要求保护的本发明有关，或并不承认明确或含蓄引用的任何出版物是先前技术。

[0003] 1. 神经性听力损失

[0004] 神经性听力损失 (SNHL) 是一个主要的医学问题，超过三千两百万美国人深受听力损失的影响。听力损失的最常见形式是老年性耳聋或年龄相关听力损失，而听力损失的其它病因包括噪音暴露（声创伤或物理创伤）、遗传易感性、病毒和细菌感染、耳毒性药剂、美尼尔氏病 (Meniere's disease)、自身免疫性疾病以及自发性病因。

[0005] 2. 化学诱导的听力损失

[0006] 听力损失困扰着美国超过百分之十的人口。听力损失的病因包括大的噪音、老龄化、感染以及耳毒性化学品。外周听觉系统受损是大多数这类听力缺陷的原因。具体来说，毛细胞和螺旋神经节中的初级传入神经元（其可将毛细胞的听觉信号转换到大脑）的破坏被认为是听力损失的主要病因。

[0007] 外周听觉系统包括听觉感受器、科尔蒂器官 (organ of Corti) 中的毛细胞以及初级听觉神经元（耳蜗内的螺旋神经节神经元）。螺旋神经节神经元 (“SGN”) 是通过耳蜗神经将信号从外周听觉感受器、科尔蒂器官中的毛细胞传送至大脑的初级传入听觉神经元。第八神经将螺旋神经节中的初级听觉神经元连接至脑干。所述第八神经还连接前庭神经节神经元 (“VGN”)，所述前庭神经节神经元是负责平衡的初级传入感觉神经元，并且将信号从内耳的椭圆囊、球囊以及壶腹传送至大脑。

[0008] 前庭系统和听觉系统具有许多共同特征，包括毛细胞的外周神经分布和脑干核的中央突 (central projection)。这两个系统都对耳毒素敏感，所述耳毒素包括治疗药物、抗肿瘤药、食品或药品中的污染物以及环境和工业污染物。耳毒性药物包括非甾体抗炎药如乙酰水杨酸和双氯芬酸，广泛使用的化学治疗剂顺铂及其类似物，通常使用的氨基糖苷类抗生素例如庆大霉素，某些大环内酯类抗生素 (L. She 等, 1999, 《美国保健系统药物杂志》, 56:380-383)，糖肽抗生素如万古霉素，奎宁及其类似物，水杨酸盐及其类似物以及髓袢利尿药。

[0009] 水杨酸盐，如阿司匹林，因其抗炎、镇痛、解热以及抗血栓作用而被长期使用。不幸的是，水杨酸盐具有耳毒性副作用。它们经常导致耳鸣（“耳朵中的振铃声”）和暂时性听力损失，并且如果长时间高剂量使用，听力损伤可能会成为持续性的且不可逆的 (J. A. Brien, 1993, 《药物安全性》，9:143-148）。

[0010] 这些药物对听觉细胞和螺旋神经节神经元产生的毒性效应往往是其治疗有效性的限制因素。例如，氨基糖苷类抗生素（庆大霉素、链霉素、卡那霉素、妥布霉素（tobramycins）等）是有效抵抗革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌以及抗酸细菌的广谱抗菌剂。氨基糖苷类抗生素经常与可提供协同效应的 β 内酰胺结合，主要用于治疗由革兰氏阴性菌引起的感染。使用氨基糖苷类抗生素的优点包括相对于其它抗生素来说的低发病率的艰难梭菌 (*Clostridium difficile*) 腹泻以及低风险的过敏反应。然而，已知氨基糖苷类抗生素显示出严重的耳毒性，尤其是在较高（且更有效）剂量的情况下。例如，在每天接受 1 克链霉素，持续 60–120 天的患者中，25% 的患者显示出一些前庭损伤，而每天 2 克链霉素，发病率上升至 75%，并且一些患者遭受到了永久损害（参见美国专利号 5,059,591）。为此，尽管氨基糖苷类具有许多优点，但医师们很少将其选作一线治疗。

[0011] 已知最有效的且频繁使用的髓袢利尿药（如依他尼酸、呋塞米以及布美他尼）会引起耳毒性。若干不太常用的髓袢利尿药实验上也显示出会引起耳毒性；这个组包括托拉塞米、阿佐塞米、奥唑林酮 (ozolinone)、茚达立酮以及吡咯他尼。与髓袢利尿药相关的听力损失往往是（但并非总是）可逆的。

[0012] 耳毒性是顺铂（顺 - 二氨 - 二氯铂 (II), CDDP）的一种严重的剂量限制性副作用，所述顺铂是广泛使用的抗肿瘤药，已经证明它对于包括睾丸癌、卵巢癌、膀胱癌以及头颈癌的各种人类癌症有效。顺铂的毒副作用（外周神经病、骨髓抑制、肠胃毒性、肾毒性以及耳毒性）是众所周知的。甘露醇、高渗生理盐水的常规施用以及大输液在很大程度上已改善顺铂诱导的肾毒性，如今耳毒性成为主要的剂量限制因素。

[0013] 对于当量内耳浓度来说，顺铂是已知的耳毒性最强的药物。一般来说，顺铂耳毒性是不可逆的（其发病是隐伏的），并且听力损失在中断方案之后可能会恶化。听力损失通常是永久的，虽然在一些情况下可能会出现部分恢复。因此，尽管愈来愈多的癌症患者能够经现代化学治疗方案而存活，但他们常常患有顺铂诱导的听力损失。

[0014] 顺铂损坏听觉系统和前庭系统。顺铂的主要耳毒性作用似乎发生在耳蜗内。解剖变化出现在血管纹和科尔蒂器官两者中。主要组织学结果包括剂量相关的毛细胞变性和对支持细胞的损坏，并且在高剂量下，会出现膜迷路的完全崩溃。在科尔蒂器官中，存在外毛细胞和内毛细胞的损失以及支持细胞和赖斯纳氏膜 (Reissner's membrane) 的变化，其中外毛细胞损失倾向于发生在底周内。还报道了外毛细胞的顶端部分中表皮板的软化和溶酶体的数量的增加。

[0015] 这些变化潜在的分子机制在很大程度上是未知的。已描述若干潜在机制，包括脱氧核糖核酸 (DNA)、核糖核酸 (RNA) 以及蛋白质合成受损；前列腺素、神经节苷脂、粘多糖以及脂质的合成和降解受损；以及代谢和离子转运的中断。

[0016] 因此，需要提出用于预防、减少或治疗内耳病症和听力损伤的发病率和 / 或严重性的手段，所述内耳病症和听力损伤涉及内耳组织，特别是内耳毛细胞，以及任选地相关的听觉神经。特别关注的是作为耳毒性治疗药物的有害副作用出现的那些病状，所述耳毒性治疗药物包括顺铂及其类似物、氨基糖苷类抗生素、水杨酸盐及其类似物或髓袢利尿药。此外，需要提出可使诱导耳毒性的药物具有更高并且因此更有效的剂量，与此同时预防或减少耳毒性作用的方法。因此，在医学上需要提出一种提供预防或根治治疗听力损伤的安全、有效又持久的方法，所述听力损伤与特别是耳毒素诱导的并且特别涉及内耳毛细胞的内耳

组织损坏、损失或变性相关。

[0017] 3. 噪音诱导的听力损失

[0018] 噪音诱导的听力损失 (NIHL) 描述了在暴露于高强度噪音水平之后的听力损失，其中损害是针对内耳的，特别是针对耳蜗的。这种类型的听力损失通常是由长期暴露于具有叠加的间歇性冲击或脉冲噪音的高强度持续噪音引起的。短时间内向耳朵传送高强度声音以及更长时间内向耳朵传送强度略小的声音会对内耳产生同等损害。大多数慢性 NIHL 归因于职业或工业暴露。然而，非职业形式的 NIHL (称为社会性听力减退 (socioacusis)) 可能起因于炮火，大音量音乐 (经由演唱会或耳机)，敞开式车辆如摩托车、摩托雪橇或拖拉机，以及电动工具，以上仅是几个举例。虽然听力损害常常是对称的，即，两只耳朵都受到影响，但有些情况会造成不对称的听力损失，如因频繁的标靶射击所致的听力损失。

[0019] 在暴露于如爆炸冲击的脉冲噪音之后，患者可能会遭受明显的鼓膜和中耳损害。通常在低强度水平下的长期暴露中，中耳和鼓膜损害是不可能的。在噪音暴露中，直接的和最初的损害通常是耳蜗，随着时间的推移发生听觉系统的二次神经变性。K. Campbell 在圣地亚哥的 Singular Publishing Group, Inc 出版的《适于医生的基本听力学》("Essential Audiology for Physicians") (1998) 中综述了噪音诱导的听力损失。

[0020] 4. 炎症

[0021] 内耳炎症是各种耳朵疾病，包括物理、耳毒性和噪音诱导的创伤、自身免疫性内耳疾病以及感染，的常见症状。内耳炎症具有各种衰弱指征，包括耳痛、头晕、眩晕以及耳鸣。急性和慢性炎症可以导致毛细胞和螺旋神经节神经元死亡，并且会对听力造成永久损伤。对内耳炎症的最常见治疗是经由注射系统地或局部地给药皮质类固醇。

[0022] 5. 自身免疫性内耳疾病

[0023] 免疫介导的耳蜗前庭病症 (IMCVD) 是 SNHL 的代表症状，经常伴有眩晕、耳鸣以及耳胀，被认为是由自身免疫机制引起的。IMCVD 的后遗症包括毁灭性的残疾：深度耳聋和严重的前庭功能障碍。自身免疫性内耳疾病 (AIED) 是 SNHL 的可治疗病因。

[0024] 自身免疫性内耳疾病 (AIED) 是在数周至数月之内发生的自发性进行性的（常常是双侧的）SNHL 的罕见形式。经常存在的是前庭症状如眩晕、普遍失衡以及共济失调。此外，这些患者经常对高剂量皮质类固醇具有反应，表明内耳炎症可能在这种综合征中是重要的。

[0025] AIED 的患病率是未知的。国家聋哑及其它交流失调协会 (NIDCD) 估计，在美国当前约有 615,000 个个体被诊断患有美尼尔氏病，并且每年诊断出 45,000 个新病例。然而，一项针对 575 位患有美尼尔氏病的患者进行的研究揭示，63 位 (11%) 患者还被诊断患有自身免疫性疾病。

[0026] 在 1979 年，识别的可治疗的自身免疫性耳部疾病的第一份报告归功于 McCabe。患有慢性耳部疾病和相关联的感觉神经性听力损失的患者通过手术来治疗。在病理报告揭示血管炎促进全身性类固醇的激发之前，伤口一直是未愈的。然后伤口痊愈，并且感觉神经性听力损失得以改进。McCabe 推测内耳中存在用可的松和环磷酰胺的长期治疗的免疫抑制之后缓解的自身免疫过程。在接下来的几年中，AIED 的诊断通过对免疫抑制治疗的阳性反应来确诊。

[0027] 自 McCabe 报告以来，已公布了与全身性自身免疫性疾病相关的进行性听力损失

的多项报告。科根综合征 (Cogan's syndrome)、白塞氏病 (Bechet's disease)、复发性多软骨炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、结节性多动脉炎以及炎症性肠病全部与感觉神经性听力损失和晕眩有关。用免疫抑制药物进行的疾病控制或管理已有效地逆转或稳定了一些患者的听力损失。克罗恩病 (Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、韦格纳肉芽肿病 (Wegener's granulomatosis)、纤维肌痛综合征 (FMS) 以及慢性疲劳综合征 (CFS) 是据报道与感觉神经性听力损失相关的自身免疫病因的系统性疾病。在一项大型研究中, Heller 等 [1998] 综述了 132 位患有突发性听力损失或进行性听力损失的患者的临床表现和血清, 并且在两组的近 50% 中发现了磷脂抗体。此外, 在 53% 患有突发性听力损失的患者和 63% 患有进行性听力损失的患者中检测到了 血清素和神经节苷脂抗体。132 位患者中有二十八位显示出对 FMS 或 CFS 来说典型的症状, 所述症状包括疲劳、肌痛、关节痛、抑郁、干燥综合征以及腹泻。由于已知抗体与这些疾病和听力损失的关联性, Roland [2000] 建议向现有有听力损失的患者询问 FMS 和 CFS 的症状。

[0028] 而且, 出现了越来越多的证据支持这些病症中免疫介导的机制的可能性, 包括记录 68-kD 内耳抗原的抗体的文件, 和免疫抑制治疗的获益。

[0029] 组织坏死因子 - α (TNF- α) 被证明在若干慢性炎症状态中起重要作用。TNF- α 被证明存在于内耳结构中, 并且可能还在 IMCVd 的发病机理中起到重要作用。鼠耳蜗的螺旋韧带成纤维细胞在受到炎性细胞因子刺激时会产生高水平的 TNF- α 。鼓室内注射 TNF- α 会引起豚鼠的耳蜗内可诱导的一氧化氮合成酶 (iNOS/NOS II) 的表达, 这可能会对内耳产生神经毒性作用。TNF- α 增强了禽内耳中椭圆囊支持细胞的增殖, 这是受伤之后感觉再生期间的重大事件。TNF- α 减少了禽内耳的听平衡神经元 (statoacoustic neurons) 的存活。Scherer 等 [2010] 报道, TNF- α 经由鞘氨醇-1-磷酸盐信号激活限制沙鼠模型中的耳蜗螺旋动脉 - 滋养内耳的功能端动脉。这种观察到的耳蜗血流的减少可能是 TNF- α 诱导的 SNHL 的可能机制。

[0030] 6. 美尼尔氏病

[0031] 美尼尔氏病是特征在于严重头晕 (眩晕)、耳朵中的振铃声 (耳鸣)、听力损失发作以及耳内发胀的感觉的内耳病症。美尼尔氏病通常只影响一只耳朵。眩晕发作发生突然并且没有预告。美尼尔氏病严重的患者遭受多次致残的间歇晕眩。一些患者隔较长时间段才会出现晕眩发作。其他人可能在数天之内就经历多次密集的发作。国家聋哑及其它交流失调协会 (NIDCD) 估计美国当前约有 615,000 个个体被诊断患有美尼尔氏病, 并且每年诊断出 45,000 个新病例。

[0032] 目前, 并不存在用于治疗或预防美尼尔氏病的经由 FDA 批准的药物制品。已将治疗集中在缓解症状上。饮食限盐和利尿剂是治疗的主要方法。抗胆碱能药、止吐剂以及镇静剂可以在一阵急性晕眩期间提供暂时的缓解作用。在约 80% 的患者中, 通过医学治疗能稍微地控制最致残的症状即严重的眩晕, 而约 20% 的患者因致残眩晕间歇复发而需要更积极的治疗方案。在历史上看, 推荐患有医学治疗不可控的严重眩晕的个人接受手术。报道称, 鼓室内注射地塞米松对患有美尼尔氏病的一些患者是成功的。虽然这种治疗对于一些患者来说可能是有益的, 但还有一小部分患者需要更积极的治疗。

[0033] 鼓室内注射庆大霉素是常用方法, 并且越来越流行。虽然 Schuknecht 在 1956 年就进行了介绍, 但直到最近美国才对鼓室内使用氨基糖苷来治疗单侧美尼尔氏病产生广泛

兴趣。鼓室内庆大霉素有时称为化学迷路切除术,借此外科医师用脊椎穿刺针注射氨基糖苷制剂穿过完整的鼓膜而进入到中耳中,并且可使庆大霉素通过圆窗而吸入到耳蜗中。鼓室内庆大霉素的缺陷包括非一致的疗效和听力损失。所有这些问题可能归因于非一致的且多变的剂量方案。

[0034] 7. 中耳炎

[0035] 中耳炎是一种中耳炎症,最常见伴有病毒或细菌感染。相对高比例的人口,尤其是儿童,受到其影响。在儿童中,该疾病最常伴随上呼吸道感染,其可引发咽鼓管和中耳内的渗出液分泌反应。细菌和病毒经由咽鼓管从鼻咽转移到通常充满空气的中耳中,并且可能会使咽鼓管变得堵塞,从而防止中耳的通气和排液。然后流体在耳膜后方积聚,从而引起疼痛和炎症。

[0036] 中耳炎是儿童听力损失的最常见病因。虽然中耳炎容易用抗生素治疗,并且一般不严重,但频繁和 / 或未治疗的中耳炎可能会永久地损坏儿童的听力。中耳内残余的流体可能会引起急性中耳炎的反复发作,并且如果病状变成慢性,那么它可能会导致急性感染的频繁复发。在更严重的中耳炎形式中,脓性渗出物、毒素以及内源性抗菌酶积聚在中耳中,这对感觉神经和声音传导结构造成不可挽回的损害。由这类感染引起的耳膜、耳骨或听觉神经损害可能会引起永久的听力损失。听力损失还可能起因于内耳耳蜗毛细胞的损伤、损坏或破坏,因为中耳腔内的损坏物质经由扩散穿过圆窗膜而进入到内耳中。

[0037] 8. 耳部病症的治疗和预防

[0038] 对大的噪音、年龄或化学品所致的听力损伤进行解释的一个假设指出活性氧物质(ROS)为耳蜗毛细胞损坏的致病因子。一些自由基清除剂、铁螯合剂以及某些 NMDA 受体拮抗剂已被证明是耳保护剂,其对保护耳蜗毛细胞免于化学诱导或噪音诱导的细胞死亡是有效的。因此,治疗因特发性突聋(ISSH)、噪音诱导的听力损失(NIHL)或化学诱导的听力损失(CIHL)所致的听力损伤的方法包括使用耳保护剂的治疗,所述耳保护剂包括抗氧化剂如阿司匹林,还原型谷胱甘肽,N-甲基-(D)-葡糖胺二硫代氨基甲酸酯,(D)-蛋氨酸以及铁螯合剂如酒石酸盐和马来酸盐。虽然这些化合物已在 NIHL 和 CIHL 的一些动物模型中示出了疗效,但迄今为止,仅 D-蛋氨酸被批准用于预防或治疗听力损伤。然而,(D)-蛋氨酸的药理学特征使其难以给药于患者。

[0039] 耳毒性的其它治疗包括类固醇、维生素或流变剂的给药。其它治疗包括以下各项的使用:血管扩张药;血管流变剂如己酮可可碱(pentoxyfylline);抗凝剂;血浆扩容剂如葡聚糖;泛影钠(renograffin)或泛影葡胺(urograffin)以及生长因子如 IGF-1 和 FGF-2。

[0040] 预防耳毒性,尤其是由于氨基糖苷类抗生素引起的耳毒性,的另一个难题是发生损害的时间段远远超过给药耳毒剂所经历的时间。例如,在药物最后剂量之后的数个月内可以在耳蜗内检测到氨基糖苷。意图减轻耳毒性的任何化学治疗因此必须在一段相当长的时间内施用。

[0041] 迫切需要预防、减少或以其它方式治疗因噪音、年龄或化学品所致的听力损伤的耳保护剂。这些耳保护剂可用于由以下引起的危险情况中:某些职业或娱乐活动中大的噪音,暴露于耳毒性化学品而引起的伤害如某些化学治疗方案中发生的伤害;或改善经历进行性听力损伤的老龄人口的生活质量。例如,氨基糖苷的耳毒性已限制了这组非常重要的抗生素的应用,并且顺铂的耳毒性进一步加重了已面临威胁生命的疾病的负担。特

别需要预防、减少或以其它方式改善氨基糖昔类抗生素或含铂抗肿瘤药耳毒性副作用的耳保护剂,而不会影响这些化合物的体内杀微生物(microcidal)或抗肿瘤特性。在耳毒性是化学治疗剂的剂量限制性副作用的情况下,还需要提高剂量限制的耳保护剂,使得能够给药更高和更有效剂量的化学治疗剂。

[0042] 已经公开将神经毒素如肉毒杆菌毒素局部给药于中耳肌肉是一种治疗耳鸣、耳蜗神经功能障碍以及美尼尔氏病的方法(美国专利号6,265,379)。其它治疗包括系统给药苯二氮平类药物和局部麻醉剂如利多卡因。然而,系统给药这类药物伴随有严重的副作用,并且在没有反复施用药物的情况下治疗效果是短暂的。需要一种将苯二氮平类药物和局部麻醉剂给药于中耳和内耳的方法,能避免全面暴露,同时提供延长的治疗益处。

[0043] ISSHL的治疗包括施用以下各项:血管扩张药如罂粟碱、组胺、烟碱酸、普鲁卡因以及烟酸;流变剂如己酮可可碱、肝素以及华法林(warfarin);抗炎剂特别是皮质类固醇;抗病毒剂如阿昔洛韦、泛昔洛韦、伐昔洛韦和金刚烷胺;以及泛影葡胺(diatrizoate meglumine)。此处同样需要一种一个延长的时间段内这些药物在耳朵内的治疗水平,而不用将受试者的整个系统暴露于所述药物及其潜在副作用的方法。

[0044] 对于中耳感染的高危人群来说,抗生素能够以防御方式系统地给药。系统给药抗生素来对抗或预防中耳感染通常需要延长的迟滞时间以在耳朵内实现治疗水平,需要高初始剂量以实现这类水平,并且在一些情况下可能需要在一个非常长的时间段内给药。药物的系统给药受到药动学变量如随患者不同而变化的吸收率、代谢率以及排泄率的影响。这些缺陷使获得和维持治疗水平的能力复杂化,并且系统毒性可能会排除一些抗生素的预防性使用。因此,需要一种在一个延长的时间段内在中耳和内耳中提供抗生素的治疗有效浓度,而不具有系统给药缺点的方法。

发明内容

[0045] 本发明涉及通过局部和持续给药适当的治疗剂于耳蜗来治疗耳部病症。更具体来说,本发明一个具体实施方式涉及在耳蜗内使用耳保护剂以预防、减少或以其它方式治疗听力损伤,特别是由ISSHL、CIHL、NIHL、老龄化、炎症、疾病或感染所致的听力损伤。

[0046] 本发明涉及使用耳保护剂以预防、减少或以其它方式治疗与NIHL、老龄化、炎症、疾病或CIHL相关的耳毒性。在因化学治疗剂所致的CIHL的情况下,本发明涉及以不破坏化学治疗剂疗效的方式使用耳保护剂。

[0047] 因此,本发明的一个方面描述一种通过向患者给药药物剂量的耳保护剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物、包合物、前药、互变异构体或代谢产物,以预防、减少或以其它方式治疗因老龄化、炎症或疾病所致的NIHL、CIHL或听力损伤的方法。

[0048] 更进一步,本发明提供一种用于治疗当前与某些抗生素,特别是与更流行和常用的氨基糖昔类抗生素和大环内酯类抗生素相关的耳毒性作用、而不用破坏抗菌效力的方法。

[0049] 更进一步,本发明提供一种用于治疗当前与某些化学治疗,特别是与更流行和常用的顺铂化学治疗相关的耳毒性作用、而不用破坏顺铂或其类似物的抗肿瘤效力的方法。

[0050] 更进一步,本发明提供一种用于治疗当前与某些奎宁和奎尼丁相关的耳毒性作用、而不用破坏其效力的方法。奎宁和奎尼丁的有害副作用是相似的,并且基于奎宁是从金

鸡纳树的树皮中获得的事实，其有害副作用被称作“金鸡纳中毒”。这些副作用包括对听力的干扰，如耳鸣、耳聋以及眩晕。

[0051] 本发明的另一个目的是脓性耳炎或其它慢性耳部感染患者，特别是儿童，的治疗方法，所述方法包括使用本文描述的缓释药物装置以在耳朵中获得有效局部浓度的抗生素。本发明的另一个目的是将有效局部浓度的镇痛剂提供给耳炎患者受影响的耳朵。

[0052] 因此，在一方面，本发明提供一种用于预防或减少接受氨基糖苷类抗生素治疗的患者体内耳毒性的方法，所述方法包括向患者给药局部有效量的耳保护剂。

[0053] 在另一方面，本发明提供一种用于预防或减少接受髓袢利尿药治疗的患者体内耳毒性的方法。

[0054] 在进一步的方面，本发明提供一种预防或减少接受奎宁或奎尼丁治疗其病状的患者体内的耳毒性的方法。

[0055] 在另一方面，本发明提供一种用于预防或减少患者体内的耳毒性的方法，所述患者暴露于噪音一定时间和足以导致耳毒性的噪音强度下。

[0056] 本发明提供适用于插入到耳蜗内、用于给药耳保护剂的缓释装置，以及一种减少化学治疗剂对受试者产生的耳毒性作用的方法，所述方法包括将本发明的缓释装置插入到受试者的内耳腔中。在具体的实施方式中，所述内耳腔是耳蜗。

[0057] 另外，本发明的改进涉及用于增强治疗的方法，该治疗需要给药具有耳毒性和听力损伤副作用的化学治疗剂。改进包括预防性或治疗性地给药有效量的耳保护剂以预防、减少或治疗化学治疗药物的耳毒性副作用，而不损坏其疗效。耳保护剂和化学治疗剂能够以不同模式提供，所述模式包括在给药所述耳毒性化学治疗剂之前、同时或之后给药。耳保护剂和化学治疗剂还能够以不同形式提供，所述形式包括但不限于，单一药物制剂，例如，单一剂量型或试剂盒，在所述试剂盒中各自以分开的剂量提供，以及共同给药两种药剂的说明书。

[0058] 本发明的另一方面提供一种用于通过向需要这种治疗的哺乳动物给药配制在缓释装置中的耳保护剂来治疗哺乳动物，以预防、减少或治疗听力损伤、病症或失衡（包括但不限于耳毒素诱导的听力损伤）的方法。一个具体实施方式是一种治疗听力障碍或损伤的方法，其中耳毒性是由给药治疗有效量的耳毒性药物引起的。典型的耳毒性药物包括但不限于，化学治疗剂例如抗肿瘤药和抗生素。其它耳毒性药物包括髓袢利尿药、奎宁或奎宁类化合物，以及水杨酸盐或水杨酸盐类化合物。

[0059] 在不同的具体实施方式中，耳毒性化合物是抗生素，特别是，氨基糖苷类抗生素、大环内酯类抗生素，或糖肽抗生素。耳毒性氨基糖苷类抗生素包括但不限于，新霉素、巴龙霉素、核糖霉素、利维霉素、卡那霉素、阿米卡星、妥布霉素、紫霉素、庆大霉素、紫苏霉素、乙基西梭霉素、链霉素、地贝卡星、健霉素以及双氢链霉素或其组合。具体的抗生素包括新霉素B、卡那霉素A、卡那霉素B、庆大霉素C1、庆大霉素C1a以及庆大霉素C2。耳毒性大环内酯类抗生素包括但不限于，红霉素和阿奇霉素。糖肽抗生素包括但不限于，万古霉素。在这些具体实施方式中，本发明的方法能有效减少耳毒性作用。

[0060] 氨基糖苷类诱导的听力损伤可以通过本发明的方法来预防或减少。虽然氨基糖苷类因其对易感生物的感染具有快速的杀菌作用而特别有用，但它们的使用因耳毒性和肾毒性副作用而具有更严重、复杂化的感染。为此，与其它系统性使用的抗生素相比较，氨基糖

昔类被认为具有低治疗 / 风险比。

[0061] 可以与本发明的耳毒性抑制组合物结合使用的氨基糖昔类抗生素可以是任何氨基糖昔类抗生素。这类氨基糖昔类抗生素的实例包括但不限于，卡那霉素、庆大霉素、阿米卡星、地贝卡星、妥布霉素、链霉素、巴龙霉素、紫苏霉素、异帕米星以及乙基西梭霉素，全部是本领域中已知的。其它有用的抗生素包括上述化合物的多种结构变异体（例如，卡那霉素 A、B 和 C；庆大霉素 A、C1、C1、C2 和 D；新霉素 B 和 C 等）。

[0062] 因此，本发明的方法和组合物可用于预防和治疗包括人类的动物体内的机会性感染。本发明的组合物和方法可以与已知的抗菌剂结合以有利地提供预防和治疗由革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌以及抗酸细菌诱导的疾病的改进方法。本发明的组合物与这类药剂的结合使用可允许更高剂量的抗菌剂，从而提高治疗（例如，抗菌）效果，而不会增加耳毒性副作用的风险。

[0063] 本发明的各个具体实施方式提供一种方法，该方法包括：在耳蜗给药或植入之后提供活性药物成分 (API) 缓释的药物制剂，所述药物制剂包含：适用于给药或植入到耳蜗内的一个或多个核心颗粒，其中每个核心颗粒包含 API，其中所述药物制剂并不处于液体悬浮液中；以及给药或植入药物制剂到耳蜗内以提供 API 的缓释给药。在各个具体实施方式中，所述一个或多个核心颗粒各自涂布有由第一聚合物形成溶液形成的第一聚合物涂层，以形成一个或多个涂布的核心颗粒。

[0064] 各个具体实施方式提供缓释药物递送系统，以将药品递送至耳蜗，该药物递送系统包括：适用于给药或植入到耳蜗内的 1-15 个装置，各个装置包括：包含药品的固体药物核心颗粒，所述固体药物核心颗粒的最大尺寸 (maximum dimension) 为 20 μm -800 μm ，最大长度 (maximum length) 为 4mm，其中该装置能够以一定的速率释放所述药品，该速率可使耳蜗内的所述药品维持药物有效浓度，其中该 1-15 个装置并不处于液体悬浮液中。

[0065] 各个具体实施方式提供在耳蜗给药或植入之后，缓释活性药物成分 (API) 的药物制剂，所述药物制剂包含：适用于给药或植入耳蜗内的 1-15 个核心颗粒，其中每个核心颗粒包含 API，其中所述药物制剂并不处于液体悬浮液中。

附图说明

[0066] 以下附图是本发明具体实施方式的示例性描述，并不意图限制权利要求书所涵盖的范围。

[0067] 图 1 描绘了本发明的各个具体实施方式中，活性药物成分（丙酸氟替卡松 (fluticasone propionate)）在缓释期间，在 70% 甲醇、30% 水中从本发明的涂布颗粒体外释放有关的数据。

[0068] 图 2 描绘了本发明的各个具体实施方式中，活性药物成分（丙酸氟替卡松）在缓释期间，在与耳蜗外淋巴相似的环境中从本发明的涂布颗粒体外释放有关的数据。

[0069] 图 3 描绘了本发明的各个具体实施方式中，活性药物成分（丙酸氟替卡松）在缓释期间，在动物模型的耳蜗（豚鼠耳蜗）中从本发明的涂布颗粒体内释放有关的数据。

[0070] 图 4A 和图 4B 描绘了本发明的各个具体实施方式中，植入之后耳蜗内丙酸氟替卡松的浓度。

[0071] 图 5A 和图 5B 描绘了本发明的各个具体实施方式中，耳蜗内植入丙酸氟替卡松颗

粒之后听力测试的结果。

[0072] 图 6A 和图 6B 描绘了本发明的各个具体实施方式中, 用于顺铂依赖性 (cisplatin dependent) 听力损失耳保护的耳蜗内丙酸氟替卡松的结果。

[0073] 图 7 描绘了本发明的各个具体实施方式中, 用于创伤保护 (听力) 的耳蜗内地塞米松的结果。

具体实施方式

[0074] 本文引用的所有参考文献, 视同全文引用, 以引用方式整体并入本文中。除非另外定义, 否则本文使用的技木术语和科学术语与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同。

[0075] 所谓“适用于插入耳蜗内”指的是组合物或装置的尺寸适合于用注射器、套管、导管或类似装置插入耳蜗内, 并且暴露于体液的表面和组织是生物相容的。装置的适当尺寸是直径为 20 μm -800 μm 。所述组合物或装置可以是可生物蚀解的 (bioerodable), 或者它可以抵抗生物侵蚀, 在这种情况下, 所述组合物或装置可以设计成稍后移除, 或者它可以被设计成无限期地停留在合适的位置上。本发明的一种装置可以是一次性使用的, 或者任选地它可以被设计成每隔一段时间就再填充治疗剂。应当理解的是, 对插入装置或组合物的全部提及意图是适用于插入多个独立装置或组合物。适于将装置和药品插 入内耳中的仪器和方法是本领域中已知的, 例如美国专利号 4,819,647、5,476,446、6,377,849 以及 6,408,855 中所公开的。

[0076] 术语“缓释装置”和“装置”是指包含药物、前药或共药的任何物体, 并且该物体可以在植入到体内时能够在范围为四天至一年或以上的延长的时间段内以稳定速率释放所述药物、前药或共药。所述装置包括可以任选地经过涂布或封装的可侵蚀组合物 (erodable compositions), 并且所述装置还可以包括一次性的或可再填充的不可侵蚀的储液装置。适于插入耳蜗内的本发明的组合物和装置包括干药物颗粒和可以被视为药品容器的封装装置, 其中所述药品穿过胶囊表面的一个或多个开口或孔隙缓慢扩散。还包括装置, 装置中含药品的核心完全或部分地由可渗透涂层包裹, 药品通过该可渗透涂层逐渐地扩散。这类装置例如可以通过填充预成型装置或通过涂布预成型药品核心来制造。

[0077] 活性药物成分 (“API”) 和 “药品” 在本文中可互换使用。

[0078] 术语“听力损失”是指因噪音、化学品、感染、炎症、疾病或年龄所致的听力的完全损失, 或因上述因素所致的听力损伤两者。术语“听力损伤”是指因上述因素所致的听力能力减弱。

[0079] 如本文所使用, 术语“耳毒性的”或“耳毒性”包括但不限于, 包括听力和平衡改变的耳朵的结构或功能的任何有害或病理改变。听觉功能变化可以包括但不限于, 听力损失或其它针对任何刺激的听阈的变化; 声音的感知包括补充 (recruitment) (噪音感知的异常增长), 鉴别、定位、识别、区分或处理声音和 / 或声音的失真或由常规听觉测试鉴别的任何异常的能力。这个术语还包括耳鸣 (耳朵中的铃声或噪音), 所述耳鸣包括不同于对外部信号作出响应的任何声音的感知。另外, 耳毒性包括平衡或前庭系统中任何感知或测量的功能变化, 包括但不限于诱导的或自发性的眩晕、平衡失调、对晕动病的增加的敏感度、恶心、呕吐、眼球震颤、晕厥、头晕、晕眩、前庭或平衡障碍继发性的视觉追踪困难或由任何前

庭或平衡功能测试测量的异常。结构变化可以包括从外耳穿过并包括皮质和其间的所有通路的听觉或前庭通路内的任何细胞内或细胞外、多细胞或器官的变化。

[0080] 本发明上下文中的所谓“耳毒剂”指的是通过其化学作用伤害、损伤或抑制与听力相关的神经系统的组分活性的物质，其继而损伤听力（和 / 或平衡）。在本发明的上下文中，耳毒性包括对内耳毛细胞的有害作用。引起听力损伤的耳毒剂包括但不限于，肿瘤剂如长春新碱、长春花碱、顺铂、紫杉醇或双脱氧化合物例如双脱氧肌苷；醇；金属；职业或环境暴露中涉及的工业毒素；食品或药品的污染物；或过量的维生素或治疗药物，例如抗生素如青霉素或氯霉素，或大剂量维生素 A、D 或 B6，水杨酸盐，奎宁以及髓袢利尿药。可能会引起耳毒性诱导的听力损伤的其它毒性药物可以通过本文传授的方法来鉴别和表征。基于本发明公开的目的，辐射也是一种耳毒剂。

[0081] 所谓“暴露于耳毒剂”指的是可提供给哺乳动物或与哺乳动物接触的耳毒剂。暴露于耳毒剂可以通过直接给药（例如通过摄入或给药食品、药品或治疗剂如化学治疗剂），通过意外污染，或通过环境暴露（例如空气中或水中暴露）发生。

[0082] 术语“耳保护剂”是指可减少、预防、治疗 NIHL、CIHL 或年龄诱导的听力损伤，或可预防、改善或以其它方式抵抗耳毒性 (otoxicity) 或听力损伤的药剂。

[0083] 术语“耳破坏性 (otodestructive)”指的是可引起听力损伤。

[0084] 术语“耳毒性化学治疗药物”是指具有耳毒性，听力损伤副作用的化学治疗剂。

[0085] 如本文所使用，出于治疗目的“哺乳动物”是指分类为哺乳动物的任何动物，包括人类、家禽和农场动物，以及动物园动物、运动项目用动物或宠物如狗、马、猫、绵羊、猪、牛等。出于本发明的目的，优选的哺乳动物是人类。

[0086] “治疗”是指治疗性治疗和预防性的或防止性的措施两者，其中目的是预防或减缓（减轻）内耳组织损坏相关的听力障碍或损伤（或平衡损伤）。需要治疗的群体包括已经出现听力损伤的群体、容易具有损伤的群体以及应该预防损伤（降低发生风险）的群体。听力损伤归因于内耳毛细胞损坏或损失，其中所述损坏或损失是由感染、机械损伤、大的噪音、老龄化、炎症、疾病或化学诱导的耳毒性引起的。

[0087] 如本文所使用，“慢性”是指并非是急性的，而是或多或少在连续水平上发生的病症。“病症”是指受益于使用本发明的方法和组合物治疗的任何病状。正在治疗的病症可能是两种或更多种以上病症的组合，并且可能包括听觉或前庭神经元损坏或损失。

[0088] 如本文所使用，术语“预防”是指降低细胞、组织、系统、动物或人类中异常生物学或医学事件如听力损失发生的风险。

[0089] 术语“治疗”是指：预防细胞、组织、系统、动物或人类发生疾病、病症和 / 或病状，这些细胞、组织、系统、动物或人类可能易诱发疾病、病症和 / 或病状，但尚未被诊断出患有所述疾病、病症或病状；稳定疾病、病症或病状，即，遏制其发展；以及缓解所述疾病、病症或病状的一种或多种症状，即，使所述疾病、病症和 / 或病状消退。

[0090] 术语“包合物”是指包合化合物，其中客体分子处于由主体分子或主体分子的晶格形成的笼中。

[0091] 术语“前药”是指在生理条件（即，体内）下转化成更具有药物活性化合物的任何化合物。用于制备前药的常见方法是选择可在生理条件下水解以提供所需的生物活性药物的部分。

[0092] 术语“代谢衍生物”是指在母体化合物上经一次或多次体外或体内酶促转化而得到的化合物，其中所得衍生物作为治疗剂具有的 ED₅₀ 值小于母体化合物的 ED₅₀ 值的 1000 倍。

[0093] 术语“氨基糖苷类抗生素”包括本领域中熟知的一大类含氨基糖的抗生素。文献中描述的可用于本发明方法的氨基糖苷类药剂包括但不限于，阿米卡星 (BB-K8)、丁昔菌素 (butirosin)、遗传霉素、庆大霉素、卡那霉素、利维霉素、新霉素、巴龙霉素、杂交霉素、普匹卡星 (UK 31214)、核糖霉素、昔尔杜霉素 (seldomycin)、海藻糖胺、α-D-甘露糖基 - α-D-氨基葡萄糖 (α-D-mannosyl-α-D-glucosaminide)、阿泊拉霉素、布鲁霉素、乙基西梭霉素 (netromycin)、链霉素、紫苏霉素、越霉素、抗生素 A-396-I、地贝卡星、春雷霉素、健霉素、奈替米星 (netilmicin)、潮霉素和妥布霉素及其衍生物、类似物或变体。也可用于本发明方法的是耳毒性糖肽抗生素如万古霉素，和耳毒性大环内酯类抗生素如红霉素。

[0094] 术语“含铂抗肿瘤药”包括本领域中熟知的通常具有抗肿瘤活性的一大类 水溶性铂配位化合物。文献中描述的可用于本发明方法的含铂抗肿瘤药包括但不限于，顺 - 二氯二胺 - 铂 (II) (顺铂)、反 - 二氯二胺 - 铂 (II)、顺 - 二胺 - 双水铂 (II)- 离子 (cis-diamine-diaquaplatinum(II)-ion)、顺 - 二氯二胺铂 (II)- 离子、氯 (二亚乙基三胺) - 铂 (II) 氯化物 (chloro(diethylenetriamine)-platinum(II) chloride)、二氯 (乙二胺) - 铂 (II)、二胺 (1, 1-环丁烷二羧基) - 铂 (II) (卡铂)、螺铂、二氯 - 反二羟基双异丙胺铂 IV (异丙铂)、二胺 (2-乙基丙二酸) 铂 (II) (diamine(2-ethylmalonato)platinum(II))、乙二胺 - 丙二酸铂 (II)、水 (1, 2- 二氨基二环己烷) - 硫酸根铂 (II) (aqua(1, 2-diaminodiohexane)-sulfatoplatinum(II))、(1, 2- 二氨基环己烷) 丙二酸 - 铂 (II)、(4-羧基邻苯二甲酸) (1, 2- 二氨基环己烷) - 铂 (II)、(1, 2- 二氨基环己烷) -(异柠檬酸) 铂 (II) ((1, 2-diaminocyclohexane)-(isocitrate)platinum(II))、(1, 2- 二氨基环己烷) - 顺 (丙酮酸) 铂 (II) (diaminocyclohexane)-cis(pyruvato)platinum(II)) 以及 (1, 2- 二氨基环己烷) - 草酸铂 (II) ((1, 2-diaminocyclohexane)-oxalatoplatinum(II))。

[0095] 耳部疾病分成外耳、中耳以及内耳的疾病。所有这些病状的一种常见症状是听力损失。听力损失特征在于传导性或感觉神经性损失 (sensorineuronallloss)。传导性损失是一种罕见病状，颈静脉球体瘤和延伸到中耳内的第七神经的神经瘤除外。感觉神经性损失可以进一步细分成神经元或蜗后性损失以及感觉或耳蜗损失。神经元或蜗后性听力损失的病因包括听神经瘤或桥小脑角病变。除极少数例外，神经性疾病会引起感觉神经型的听力损失。然而，耳蜗损失的特征反映出具有完整第八神经的毛细胞损坏。耳蜗听力损失的常见病因包括突发性听力损失、耳毒性、噪音诱导的听力损失、先天性和早发性听力损失、老年性耳聋以及代谢病因。

[0096] 与本发明相关的具体听力损伤是包括内耳毛细胞的终末器官病变 (例如声创伤、病毒性内淋巴迷路炎、美尼尔氏病、炎症、物理创伤) 所致的感觉性听力损失。听力损伤包括耳鸣，耳鸣是一种在缺少声刺激时的声音感知，并且可能是间断的或连续的，其中诊断为感觉神经性损失。听力损失可能是由于如以下各项中的细菌或病毒感染：耳带状疱疹、急性中耳炎引起的脓性迷路炎、脓性脑膜炎、慢性中耳炎、突发性耳聋，包括病毒来源的那些，例如，由包括流行性腮腺炎、麻疹、流感、水痘、单核细胞增多症以及腺病毒 的病毒引起的病毒性内淋巴迷路炎。听力损失可以是先天性的，如由风疹、出生期间缺氧症、分娩期间因

创伤而出血至内耳、向母亲给药耳毒性药物、胎儿成红细胞增多症以及包括瓦尔登布尔市综合征 (Waardenburg's syndrome) 和赫尔勒综合征 (Hurler's syndrome) 的遗传病引起的那些。听力损失可以是噪音诱导的,通常是由于大于 85 分贝 (db)、损坏内耳的噪音。听力损失包括老年性耳聋,它是作为以下各项的正常部分出现的感觉神经性听力损失:老龄化;颞骨骨折,颞骨延伸至中耳内并使鼓膜和可能使听骨链破裂;影响耳蜗的骨折;以及听神经瘤,它们通常是由第八神经的听觉或前庭分支产生的许旺氏细胞源 (Schwann cell origin) 肿瘤。具体来说,听力损失可能是由影响内耳特别是内耳毛细胞的听觉部分的耳毒性药物引起的。有关听力损失的病因的更详细的信息可以参见例如《默克诊疗手册》(The Merck Manual of Diagnosis and Therapy) 第 14 版 (1982),Merck Sharp&Dome 研究实验室, N. J. 中的第 196、197、198 以及 199 章和最新第 16 版中与听力和平衡损伤的描述和诊断相关的相应章节 (包括第 207 以及 210 章)。这些章节都如同全文引用,以引用方式并入本文。

[0097] 另一组病症是噪音诱导的听力损失和老年性耳聋 (因老龄化所致的听力损失)。这些类型听力损失中涉及的一些已识别的因素是遗传性、血管、噪音、饮食、高血压以及代谢的病因。这些病因是逐渐的,通常是对称的感觉毛细胞和神经纤维的损失。变性最初是感觉性的,神经变性可能是继发性的。可以用于治疗这些病状的典型的药物化合物包括但不限于,钙通道阻断剂,免疫抑制剂如环孢菌素、神经调质、类固醇,以及生长因子如 IGF-1、FGF-2 以及 BDNF。

[0098] 可能引起感觉神经性听力损失并且可由本发明的方法、组合物以及装置治疗的另一组病症是外周前庭障碍。外周前庭系统由颅神经 (CN) VIII 的前庭部分和内耳的平衡器官 (包括椭圆囊、球囊以及半规管) 组成。这些器官的损伤会影响平衡功能,并且会引起眩晕和失衡。一些病症可能伴随有不同程度的听力损失、耳鸣、听觉过敏或复听及其不同组合。外周前庭病症细分为原发性和继发性病因或损伤。原发性损伤起始于并且限制在内耳或前庭神经。继发性病变起始于任何部位如中耳或颅底内,并且发展至内耳。

[0099] 内淋巴积水是一种伴随内耳原发性病变的外周前庭病症,具有许多不同病因。内淋巴积水的特征在于迷路的含内淋巴结构的膨胀和变形。积水通常显现为发作性眩晕、波动性感觉听力损失、耳鸣以及耳胀。内淋巴积水的一些已知病因是声创伤、自身免疫性内耳疾病、慢性中耳炎、科根综合征、听软骨囊的先天性耳聋开窗术、迷路震荡、莱特勒 - 西韦病 (Letterer-Siwe disease)、白血病、林道 - 希佩尔氏病 (Lindau-von Hippel disease)、蒙狄尼氏症 (Mondini dysplasia)、耳硬化症、佩吉特氏病 (Paget's disease)、浆液性迷路炎、内耳手术创伤、梅毒、颞骨创伤以及病毒性迷路炎。在无法鉴定具体病因时,所述病状称为美尼尔氏病。

[0100] 美尼尔氏病 (先天性内淋巴积水) 特征在于,在不存在运动或夸张的动作感觉时对给出的身体运动 (眩晕)、一只或两只耳朵内的进行性听力损失以及异常的噪音或耳朵中的铃声 (耳鸣) 作出反应的阵发性异常动觉。内耳中填充流体的半规管 (“迷路”),连同第八神经一起控制平衡感和方位感。美尼尔氏病包括部分管 (内淋巴囊) 的膨胀,该管控制半规管的流体的过滤和排泄。发生美尼尔氏病的一些风险因素包括近期的病毒性疾病、呼吸道感染、压力、疲劳、包括阿司匹林的处方药或非处方药的使用和过敏史、吸烟以及饮酒。

[0101] 虽然及时治疗耳感染和其它相关病症可能有助于预防美尼尔氏病,但仍然需要提

出一种更具目标性的治疗。由于目前还不能治愈美尼尔氏病，治疗集中在通过降低内淋巴囊内的压力来缓解症状。积水的长期治疗旨在通过限制饮食中的钠和利尿来减小内耳流体体积。利尿通过治疗与抗利尿剂如噻嗪类抗利尿剂、氨苯蝶啶或酸酐抗利尿剂的联合来实现。相关的副作用包括低钾血症。血管扩张药也已用于治疗美尼尔氏病。倍他司汀、烟酸以及罂粟碱是已采用的具有有限成功的一些血管扩张药。因此，治疗美尼尔氏病通常在于减小内耳流体体积，增加内耳血液循环、和 / 或遏制已发生的免疫反应或积水损害的作用。

[0102] 前庭抑制药物是已用于控制外周前庭病症眩晕的另一组药物。这些药物具有不同的抗胆碱特性、止吐特性以及镇静特性。安定、敏克静、茶苯海明、丙氯拉嗪、异丙嗪以及普瑞西泮 (preazeepam) 是这组药物的一些实例。在患者的眩晕不可控的一些罕见病例下，住院治疗可能是必须的。在这类病例下，静脉内或肌内注射柠檬酸芬太尼和氟哌利多是非常有效的。然而，这些药物是强效呼吸抑制剂，并且必须紧密监测它们的系统给药。

[0103] 除了前庭抑制剂之外，若干抗胆碱能药品可以间或用于管理美尼尔氏患者。格隆溴铵 (Glycopyrrolate)、丙胺太林以及阿托品可以有效缓解恶心和非典型或轻微的眩晕。东莨菪碱可用于改善晕动病。

[0104] 皮质类固醇也已用于限制炎症反应。如地塞米松或强的松的类固醇经常可以逆转突发性耳聋，突发性耳聋有时会发生在已数月或数年没有症状的积水患者身上。类固醇与抗酸药和组胺 H₂ 阻断剂共同给药来抵抗它们的副作用。

[0105] 治疗美尼尔氏病的另一种模式是将耳毒性药物如氨基糖昔滴入到鼓室中的单侧化学前庭切除。该治疗通常的副作用是严重的听力损失。

[0106] 许多这些药品的使用因系统给药伴随有严重的副作用而受到限制。例如，用于治疗自身免疫性自动逻辑功能障碍的系统给药环磷酰胺，会导致出现嗜中性白细胞减少症。此外，在治疗具有出血性溃疡史或控制不佳的胰岛素依赖性糖尿病史的患者时，这种药物存在禁忌。利尿剂是治疗积水相关病状的主要方法，其可能会引起伴随有肌肉痉挛、虚弱无力、精神不振以及一些心律失常的高钾血症。

[0107] 美尼尔氏病的手术治疗通过完全切除反常反应的迷路来缓解眩晕症状，但却完全损失了受影响耳朵听力。试图保留听觉功能同时又治疗眩晕症状的保守手术方法，包括内淋巴囊代偿失调、耳蜗造口术、耳蜗透析、球囊切开术、鼓膜置管、颈交感神经切除术、前庭神经分离术、前庭迷路的超声破坏术以及鼓室内注射 (interatympanic injection) 耳毒性药物。激进的手术方法包括完全破坏膜迷路。手术方法经常存在禁忌，因为由以手术方式打开内耳引起的耳朵听力完全损失的发病率很高。因此，仍然存在治疗病状如美尼尔氏病和与耳蜗毛细胞损失相关的其它病症的需要，其中除了饮食性预防措施、系统药物施用或以手术方式打开内耳之外，还采用更有效的方法。

[0108] 通常用于治疗内耳组织的药品包括但不限于，尿素、甘露醇、山梨醇、甘油、利多卡因、木卡因 (xylocaine)、肾上腺素、免疫球蛋白、氯化钠、类固醇、肝素、透明质酸酶、氨基糖昔类抗生素（链霉素 / 庆大霉素）和其它药物、生物材料以及适于治疗人体组织的药物组合物。类似地，内耳组织和 / 或流体的治疗可能涉及改变其压力、体积以及温度特征。这类流体的压力水平的失衡可能会引起各种问题，包括但不限于已知为内淋巴积水、内淋巴血压过高、外淋巴血压过高以及外淋巴积水的病状。

[0109] 由于某些药物会产生风险，研究者已开发出用于施用这类药物来帮助治疗这些病

痛和疾病的系统。可用的系统、装置以及方法意图提供药物的持续释放来获得所需的生理或药理效果。然而，它们的使用伴随有一些缺点，包括的事实是经常难以获得所需的释放速率和所需的药物浓度。这种难题在很大程度上是由于药物从装置释放的可变性，以及药物进入内耳难以预料的扩算速率和对所述装置的精确位置的依赖性。

[0110] 虽然已作出许多尝试来治疗耳病痛、疾病以及病症，但迄今为止尚未描述适用于耳蜗内放置的缓释药物装置以及使用所述缓释药物装置的方法。

[0111] 本发明的各个具体实施方式采用一种如本文所描述的植入式缓释药物装置或药物制剂，克服了这些缺点。在本发明的一个具体实施方式中，所述装置包括内核或容器，它们包括有效药品。这种装置在将有效和持续浓度的药品递送至耳蜗方面是有效的，从而获得所需的局部的生理或药理效果而没有系统给药的并发症。

[0112] 在各个具体实施方式中，所述缓释药物装置不包括电极。在各个具体实施方式中，所述缓释药物装置不具有外耳蜗部分。

[0113] 药物制剂

[0114] 本发明的各个具体实施方式提供药物制剂用于在耳蜗给药或植入之后持续释放活性药物成分（“API”）。

[0115] 在各个具体实施方式中，用于在耳蜗施用或植入之后持续释放活性药物成分（API）的药物制剂包含：适用于施用或植入耳蜗内的 1-15 个核心颗粒，其中每个核心颗粒包含 API，其中所述药物制剂并不处于液体悬浮液中。

[0116] 在一些具体实施方式中，药物制剂基本上由 1-15 个核心颗粒组成。在一些具体实施方式中，所述药物制剂由 1-15 个核心颗粒组成。

[0117] 在一些具体实施方式中，每个核心颗粒基本上由 API 组成。在一些具体实施方式中，每个核心颗粒由 API 组成。

[0118] 在一些具体实施方式中，每个核心颗粒是一个固体 API 晶体。在一些具体实施方式中，每个核心颗粒包含两个或更多个 API 晶体，并且所述两个或更多个 API 晶体紧密地封装在一起。这可以使用紧压压力为 0.05GPa-300GPa，优选为 0.5GPa-5GPa 来完成。

[0119] 在各个具体实施方式中，在施用或植入耳蜗内之后，API 在耳蜗流体中形成饱和溶液，其中 API 的缓释期由 API 在耳蜗流体内的溶解度、API 从耳蜗流体的转化（turnover）以及给药 API 的量决定。

[0120] 在各个具体实施方式中，所述 1-15 个核心颗粒各自涂布有第一聚合物涂层，所述第一聚合物涂层由用于形成 1-15 个涂布核心颗粒的第一聚合物形成溶液形成。

[0121] 在各个具体实施方式中，在给药或植入之后，API 在所述第一聚合物涂层中形成饱和溶液，其中在从给药 API 至第一聚合物涂层内含有的 API 的浓度达到饱和前的缓释期内，第一聚合物涂层对 API 是可渗透的。

[0122] 在各个具体实施方式中，所述药物制剂包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 个核心颗粒或涂布核心颗粒。在一些具体实施方式中，所述药物制剂包含 1-5 个、1-10 个、5-10 个、5-15 个或 10-15 个核心颗粒或涂布核心颗粒。在一些具体实施方式中，所述药物制剂包含 1-2 个、2-3 个、3-4 个、4-5 个、5-6 个、6-7 个、7-8 个、8-9 个或 9-10 个核心颗粒或涂布核心颗粒。在各个具体实施方式中，所述药物制剂基本上由 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 个，1-5 个、1-10 个、5-10 个、5-15 个、10-15 个、1-2 个、2-3 个、3-4 个、

4-5个、5-6个、6-7个、7-8个、8-9个或9-10个核心颗粒组成。在各个具体实施方式中，所述药物制剂由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个，1-5个、1-10个、5-10个、5-15个、10-15个、1-2个、2-3个、3-4个、4-5个、5-6个、6-7个、7-8个、8-9个或9-10个核心颗粒组成。

[0123] 在一些具体实施方式中，核心颗粒的最大尺寸 (maximum dimension) 为 $100 \mu m - 300 \mu m$ 。在一些具体实施方式中，核心颗粒的最大尺寸为 $150 \mu m - 250 \mu m$ 。在一些具体实施方式中，核心颗粒的最大尺寸为 $200 \mu m - 250 \mu m$ 。

[0124] 在各个具体实施方式中，核心颗粒具有高体积 / 表面积比 (high volume to surface area ratio)。例如高体积 / 表面积比的范围是 16.7:1 (例如, $100 \mu m \times 100 \mu m$ 的圆柱体颗粒) 至 33.3:1 (例如, $200 \mu m \times 200 \mu m$ 的圆柱体颗粒) 至 50:1 (例如, $300 \mu m \times 300 \mu m$ 的圆柱体颗粒)。所述比例取决于颗粒的尺寸和形状。更高的体积 / 表面积比会使每单位药物的释放期延长。

[0125] 在各个具体实施方式中，API 穿过第一聚合物涂层的扩散在所述缓释期内显示出伪零级动力学 (pseudo-zero-order kinetics)。

[0126] 在一些具体实施方式中，第一聚合物涂层在所述缓释期之后被充分降解。在一些具体实施方式中，第一聚合物涂层在所述缓释期内维持结构完整性。

[0127] 在各个具体实施方式中，1-15个核心颗粒或涂布核心颗粒可通过耳蜗植入或注射而给药至外淋巴。

[0128] 在一些具体实施方式中，每个涂布核心颗粒的最大直径 (maximum diameter) 为 $20 \mu m - 800 \mu m$ ，最大长度 (maximum length) 为 4mm。在一些具体实施方式中，每个涂布核心颗粒的最大直径为 $20 \mu m - 800 \mu m$ ，最大长度为 2mm。在一些具体实施方式中，每个涂布核心颗粒的最大直径为 $20 \mu m - 800 \mu m$ ，最大长度为 1mm。

[0129] 在各个具体实施方式中，每个涂布核心颗粒的最大尺寸 (maximum dimension) 为 $20 \mu m - 800 \mu m$, $40 \mu m - 400 \mu m$, 或 $100 \mu m - 250 \mu m$ 。

[0130] 在各个具体实施方式中，API 在第一聚合物形成溶液中大致上是不可溶的。在一些具体实施方式中，API 是疏水的，第一聚合物形成溶液是亲水的。在一些具体实施方式中，API 是亲水的，第一聚合物形成溶液是疏水的。

[0131] 在各个具体实施方式中，API 是疏水的或亲水的，第一聚合物通过气相沉积来涂布 API。

[0132] 在各个具体实施方式中，每个涂布颗粒进一步包含：所述第一聚合物涂层上的第二聚合物涂层，其中第二聚合物涂层由第二聚合物形成溶液形成，其中所述第二聚合物涂层在所述缓释期内对 API 是可渗透的。

[0133] 在各个具体实施方式中，每个涂布颗粒进一步包含：所述第一聚合物涂层上的多孔第二聚合物涂层，其中多孔第二聚合物涂层由第二聚合物形成溶液形成，其中多孔第二聚合物涂层限定允许在第一聚合物涂层的孔隙部分与外部环境之间的流体连通的孔隙区域，从而使得 API 穿过孔隙区域内的第一聚合物涂层扩散，其中多孔第二聚合物涂层限定可防止第一聚合物涂层的非孔隙部分与外部环境之间的流体连通的非孔隙区域，从而抑制 API 穿过非孔隙区域内的第一聚合物涂层扩散。

[0134] 在一些具体实施方式中，在非孔隙区域中，第二聚合物涂层对所述活性药物成分

基本上是不可渗透的。在一些具体实施方式中，第二聚合物形成溶液包含成孔剂，其在第二聚合物涂层形成之后溶解以产生所述孔隙区域。

[0135] 在各个具体实施方式中，第一聚合物涂层包括含有选自以下组分组成的组中的至少一种单体的聚合物或共聚物：磷酸糖类(sugar phosphates)、烷基纤维素、羟基烷基纤维素、乳酸、乙醇酸、 β -丙内酯、 β -丁内酯、 γ -丁内酯、新戊内酯、 α -羟基丁酸、 α -羟乙基丁酸、 α -羟基异戊酸、 α -羟基- β -甲基戊酸、 α -羟基己酸、 α -羟基异己酸、 α -羟基庚酸、 α -羟基辛酸、 α -羟基癸酸、 α -羟基肉豆蔻酸、 α -羟基硬脂酸、 α -羟基二十四烷酸、对二甲苯(聚对二甲苯N)(para-xylene(parylene N))、卤代对二甲苯(即，聚对二甲苯C、聚对二甲苯HT)、 β -苯酚乳酸(phenol lactic acid)以及聚乙烯醇。

[0136] 在各个具体实施方式中，第二聚合物涂层包括含有选自以下组分组成的组中的至少一种单体的聚合物或共聚物：磷酸糖类、烷基纤维素、羟基烷基纤维素、乳酸、乙醇酸、 β -丙内酯、 β -丁内酯、 γ -丁内酯、新戊内酯、 α -羟基丁酸、 α -羟乙基丁酸、 α -羟基异戊酸、 α -羟基- β -甲基戊酸、 α -羟基己酸、 α -羟基庚酸、 α -羟基辛酸、 α -羟基癸酸、 α -羟基肉豆蔻酸、 α -羟基硬脂酸、 α -羟基二十四烷酸、对二甲苯(聚对二甲苯N)、卤代对二甲苯(即，聚对二甲苯C、聚对二甲苯HT)、 β -苯酚乳酸以及聚乙烯醇。

[0137] 在一些具体实施方式中，第一聚合物涂层通过空气悬浮技术涂覆至所述核心颗粒。在一些具体实施方式中，第一聚合物涂层通过浸涂技术涂覆至所述核心颗粒。在一些具体实施方式中，第一聚合物涂层通过气相沉积技术涂覆至所述核心颗粒。

[0138] 在某些具体实施方式中，所述第一聚合物涂层的重量是所述核心颗粒的重量的0.1% -200%，2% -60%，0.001% -20%，0.001% -15%，0.001% -12%，0.001% -10%，0.001% -9%，0.001% -8%，0.001% -7%，0.001% -6%，0.001% -5%，0.001% -4%，0.001% -3%，0.001% -2%，0.001% -1%，0.001% -0.1%或0.001% -0.01%。

[0139] 在一些具体实施方式中，第一聚合物涂层的体积是所述核心颗粒的体积的0.1% -200%，2% -60%，0.001% -20%，0.001% -15%，0.001% -12%，0.001% -10%，0.001% -9%，0.001% -8%，0.001% -7%，0.001% -6%，0.001% -5%，0.001% -4%，0.001% -3%，0.001% -2%，0.001% -1%，0.001% -0.1%或0.001% -0.01%。

[0140] 在各个具体实施方式中，API选自以下组分组成的组：用于抵抗耳毒性的药剂、用于预防感觉神经性听力损失的药剂、用于治疗感觉神经性听力损失的药剂、用于抵抗炎症的药剂、用于治疗自身免疫性内耳疾病的药剂、用于治疗美尼尔氏病的药剂、用于预防噪音诱导的听力损失的药剂、用于治疗噪音诱导的听力损失的药剂、用于治疗感染的药剂以及用于治疗内耳前庭功能障碍的药剂。

[0141] 在一些具体实施方式中，API选自以下组分组成的组：生长因子、抗氧化剂、TNF- α 抑制剂、皮质类固醇、抗生素、抗炎药以及非甾体抗炎药。

[0142] 在一些具体实施方式中，API选自以下组分组成的组：IGF-1、FGF-2、BDNF、还原型谷胱甘肽、N-甲基-(D)-葡糖胺二硫代氨基甲酸酯(N-methyl-(D)-glucamine dithiocarbamate)和(D)-蛋氨酸((D)-methionine)、英夫利昔单抗、依那西普、阿达木单抗、地塞米松、磷酸地塞米松、醋酸地塞米松、氢化可的松、丙酸氟替卡松、氟轻松(flunisolone)、倍氯米松、曲安西龙(triamcinolone)、强的松、强的松龙、甲基强的松龙、去炎松、环丙沙星、非那

杀星、加替沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星、庆大霉素、妥布霉素、克林霉素、阿莫西林、阿司匹林、布洛芬以及萘普生。

[0143] 在一些具体实施方式中, API 是丙酸氟替卡松。在一些具体实施方式中, API 是地塞米松。在一些具体实施方式中, API 是 IGF-1。在一些具体实施方式中, API 是 FGF-2。在一些具体实施方式中, API 是 BDNF。在一些具体实施方式中, API 是环丙沙星。

[0144] 在各个具体实施方式中, API 是用于治疗内耳组织的药品。通常用于治疗内耳组织的药品的实例包括但不限于, 尿素、甘露醇、山梨醇、甘油、利多卡因、木卡因、肾上腺素、免疫球蛋白、氯化钠、类固醇、肝素、透明质酸酶、氨基糖苷类抗生素(链霉素 / 庆大霉素)和其它药物、生物材料以及适于治疗人体组织的药物组合物。

[0145] 本发明的另一方面是一种药物剂型, 所述药物剂型包括适合于将治疗有效量的耳保护化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、溶剂化物、包合物、前药或代谢衍生物递送给耳蜗的缓释装置。

[0146] 缓释药物递送系统

[0147] 本发明的各个具体实施方式提供用于将药品递送至耳蜗的缓释药物递送系统。

[0148] 在各个具体实施方式中, 缓释药物递送系统包括: 适用于给药或植入耳蜗内的 1-15 个装置, 每个装置包括: 包含药品的固体药物核心颗粒, 所述固体药物核心颗粒的最大直径为 20 μm-800 μm, 最大长度为 4mm, 其中所述装置能够以一定的速率释放所述药品, 该速率可使耳蜗内的所述药品维持药物有效浓度, 其中该 1-15 个装置并不处于液体悬浮液中。

[0149] 在各个具体实施方式中, 该系统进一步包括医疗设备, 其中适用于给药或植入耳蜗内的 1-15 个装置附加至所述医疗设备。所述医疗设备, 例如耳蜗植入物或其它手术方式植入的装置, 可被植入至耳蜗内、附近或周围。所述医疗设备可以手术方式植入耳蜗内并且根据需要进行外植。

[0150] 在一些具体实施方式中, 每个涂布核心颗粒的最大直径为 20 μm-800 μm, 最大长度为 1mm。

[0151] 在一些具体实施方式中, 固体药物核心颗粒基本上由药品组成。在一些具体实施方式中, 固体药物核心颗粒由药品组成。

[0152] 在一些具体实施方式中, 固体药物核心是一个固体药物晶体。在一些具体实施方式中, 固体药物核心包含两个或更多个药品晶体, 并且所述两个或更多个药品晶体紧密地封装在一起。这可以使用紧压压力为 0.05GPa-300Gpa, 优选为 0.5GPa-5GPa 的来完成。

[0153] 在各个具体实施方式中, 该系统包括适用于给药或植入耳蜗内的 1-5 个、1-10 个、5-10 个、5-15 个或 10-15 个装置。在各个具体实施方式中, 该系统包括适用于给药或植入耳蜗内的 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个装置。在各个具体实施方式中, 该系统包括适用于给药或植入耳蜗内的 1-2 个、2-3 个、3-4 个、4-5 个、5-6 个、6-7 个、7-8 个、8-9 个或 9-10 个装置。

[0154] 在一些具体实施方式中, 所述核心颗粒的最大尺寸为 100 μm-300 μm。在一些具体实施方式中, 所述核心颗粒的直径尺寸为 150 μm-250 μm。在一些具体实施方式中, 所述核心颗粒的最大尺寸为 200 μm-250 μm。

[0155] 在各个具体实施方式中, 所述核心颗粒具有高体积 / 表面积比。例如高体积

/表面积比的范围是 16.7:1(例如,100 μm × 100 μm 的圆柱体颗粒) 至 33.3:1(例如,200 μm × 200 μm 的圆柱体颗粒) 至 50:1(例如,300 μm × 300 μm 的圆柱体颗粒)。所述比例取决于颗粒的尺寸和形状。更高的体积 / 表面积比会使每单位药物的释放期延长。

[0156] 在一些具体实施方式中,该装置能够使所述药品在内耳中至少 4 天、7 天、14 天、30 天、45 天、60 天、90 天、180 天或至少一年的时间段内维持药物有效浓度。

[0157] 在各个具体实施方式中,药品选自以下组分组成的组:用于抵抗耳毒性的药剂、用于预防感觉神经性听力损失的药剂、用于治疗感觉神经性听力损失的药剂、用于抵抗炎症的药剂、用于治疗自身免疫性内耳疾病的药剂、用于治疗美尼尔氏病的药剂、用于预防噪音诱导的听力损失的药剂、用于治疗噪音诱导的听力损失的药剂、用于治疗感染的药剂以及用于治疗内耳前庭功能障碍的药剂。

[0158] 在各个具体实施方式中,药品选自以下组分组成的组:生长因子、抗氧化剂、TNF-α 抑制剂、皮质类固醇、抗生素、抗炎药以及非甾体抗炎药。

[0159] 在各个具体实施方式中,药品选自以下组分组成的组:IGF-1、FGF-2、BDNF、还原型谷胱甘肽、N-甲基-(D)-葡糖胺二硫代氨基甲酸酯和(D)-蛋氨酸、英夫利昔单抗、依那西普、阿达木单抗、地塞米松、磷酸地塞米松、醋酸地塞米松、氢化可的松、丙酸氟替卡松、氟轻松 (flusinolone)、倍氯米松、曲安西龙 (triamcinolone)、强的松、强的松龙、甲基强的松龙、去炎松、环丙沙星、非那杀星、加替沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星、庆大霉素、妥布霉素、克林霉素、阿莫西林、阿司匹林、布洛芬以及萘普生。

[0160] 在各个具体实施方式中,药品是丙酸氟替卡松。在各个具体实施方式中,药品是地塞米松。在一些具体实施方式中,药品是 IGF-1。在一些具体实施方式中,药品是 FGF-2。在一些具体实施方式中,所述药品是 BDNF。在一些具体实施方式中,药品是环丙沙星。

[0161] 缓释装置

[0162] 在各个具体实施方式中,该装置包括含有聚合物 - 药物基质形式的有效药品的内核或容器,所述有效药品具体来说可以由一个或多个聚合物层包围,所述聚合物层中的至少一层对药物是可渗透的。聚合物层可以应用于核心,或者核心可以在预制剂套内形成。该装置的大小是 1 μm-4mm,特别是直径为约 20 μm-800 μm。该装置在延长的时间段内提供体外零级释放曲线。适用于装置核心的药物 - 聚合物基质可以是本领域中已知的;例如,如国际专利申请公开号 WO 02/087586 中所公开的,所述专利申请如同全文引用,以引用方式并入本文。这种构造的装置在本领域中是已知的,例如在美国专利申请公开号 US 2007/0003619 A1 和美国专利号 6,375,972 中所公开,这里视同全文引用,整体并入本文。

[0163] 本发明的另一方面是一种用于有效又安全地递送有效量的包括共药的治疗剂的方法。Ashton 等的美国专利号 6,051,576 中描述了共药,所述专利以引用方式整体并入本文。

[0164] 本发明的一个具体实施方式是以下药剂中的一种或多种药物活性化合物的单一药物或共药:抗炎剂和镇痛剂,包括但不限于,柠檬酸芬太尼和阿司匹林;非甾体抗炎 (NSAID) 剂,包括但不限于,水杨酸盐、布洛芬、萘普生;镇定剂,包括但不限于,氟哌利多和丙氯拉嗪;皮质类固醇,包括但不限于,地塞米松、磷酸地塞米松、醋酸地塞米松、氢化可的松、丙酸氟替卡松、氟轻松 (flusinolone)、倍氯米松、曲安西龙 (triamcinolone)、强的松、强的松龙、甲基强的松龙、去炎松;生长因子 (包括但不限于 IGF-1、FGF-2、BDNF);抗氧化

剂（包括但不限于，还原型谷胱甘肽、N- 甲基 - (D) - 葡糖胺二硫代氨基甲酸酯和 (D) - 蛋氨酸）；TNF- α 抑制剂（包括但不限于，英夫利昔单抗、依那西普、阿达木单抗）；体积膨胀剂；血管扩张剂，包括但不限于，倍他司汀 (batahistine)、烟酸以及罂粟碱；抗组胺剂，包括但不限于，敏克静、茶苯海明、东莨菪碱 (scopolamine) 以及异丙嗪；抗胆碱能剂，包括但不限于，格隆溴铵、丙胺太林以及阿托品；抗生素剂，包括但不限于，氨苄西林、头孢呋辛、头孢曲松、环丙沙星、非那杀星、加替沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星、庆大霉素、妥布霉素、克林霉素、阿莫西林；抗病毒剂；免疫抑制剂，包括但不限于，环磷酰胺和环孢菌素；利尿剂，包括但不限于，噻嗪类、氨苯蝶啶以及碳酸酐酶抑制剂；抗酸药和 H2- 阻断剂，包括但不限于，尼扎替丁和西咪替丁；止吐剂，包括但不限于，甲氧氯普胺或地芬尼多；钙通道阻断剂，包括但不限于地尔硫卓、硝苯地平以及维拉帕米；抗癌剂和抗癌药；维生素；血管流变剂 (vascular rheologic agents)；神经保护剂；神经调质；以及抗凋亡剂。

[0165] 本发明中的共药可以包括美国专利号 6,051,576 中所描述的与下文进行组合的一种或多种药物。本发明中的共药还包括单一化合物的共药（即，两种活性成分是相同药剂的共药）。本领域技术人员容易认识到本发明不限于本文所列的具体药剂，而是扩展到具有所需治疗效果和 / 或所关注的特定疾病状态指示要使用的化合物。用于本发明的治疗剂的更详细的清单可以参见例如 Goodman&Gilman 的《治疗的药理学基础》(The Pharmacologic Basis of Therapeutics) (第 10 版, 麦格劳 - 希尔公司 (McGraw-Hill Companies, Inc.,), 2001)、Remington 的《药物科学》(Pharmaceutical Sciences) (第 18 版, 麦克出版有限公司 (Mack Publishing Co.) 1990)、《默克索引》(The Merck Index) (第 12 版, 默克研究实验室 (Merck Research Laboratories) 1996) 以及其他这类书籍。

[0166] 还包括组合物和装置，其在体液和 / 或酶的影响下逐渐消蚀，并且在该过程中释放药品。这类装置和组合物自身可能含有活性药品，或者它们可以含有相对不可溶的前药，该前药通过化学或酶促作用逐渐转化为活性药品。所述药物或前药可以结合为可侵蚀的聚合物基质。还包括固体形式的相对不可溶的药品，其仅随着时间的推移而缓慢溶解。这些各种可侵蚀的和前药组合物可以如上文所描述进行封装或涂布，以实现具有预期浓度 (a desired consistency) 的预期释放速率。已经开发了许多装置和组合物用于插入到身体的其它部位，并且可以预料，以适当的小尺寸（直径为 20 μm -800 μm ）制造的大多数装置和组合物都可以适用于插入耳蜗内。

[0167] 治疗和耳保护的方法

[0168] 本发明的各个具体实施方式提供一种将药物制剂给药或植入耳蜗的方法，以提供 API 的缓释给药。

[0169] 在各个具体实施方式中，该方法包括提供一种药物制剂以在耳蜗给药或植入之后持续释放 API；以及将所述药物制剂给药或植入到耳蜗中以使 API 缓释给药。

[0170] 所述药物制剂可以是如本文所描述的任何药物制剂；例如，以上药物制剂部分中所描述的那些。

[0171] 在各个具体实施方式中，给药或植入所述药物制剂是通过注射药物制剂穿过圆窗或卵圆窗以将 API 递送至耳蜗内。

[0172] 在各个具体实施方式中，药物制剂是在镫骨切除手术期间给药的。

[0173] 在各个具体实施方式中，药物制剂通过耳蜗植入或注射而给药于外淋巴。

[0174] 在各个具体实施方式中，药物制剂附于医疗设备如耳蜗植入物或其它手术方式植入的装置，并且所述医疗设备植入到耳蜗内、附近或周围。在各个具体实施方式中，药物制剂附于可以手术方式植入到耳蜗内并且根据需要进行外植的医疗设备。

[0175] 在各个具体实施方式中，给药或植入到耳蜗内的手术通过中耳或乳突。在各个具体实施方式中，通过中耳或乳突将颗粒插入到耳蜗内的过程与本文实施例中所描述的那些大致相同。当将单独颗粒放置到耳蜗内时，颗粒被密封在耳蜗内，如同将耳蜗与耳朵的其余部分隔开。

[0176] 在各个具体实施方式中，将药物制剂给药或植入到耳蜗内以提供 API 的缓释给药，可抵抗耳毒性，降低感觉神经性听力损失的风险，治疗感觉神经性听力损失，抵抗炎症，治疗自身免疫性内耳疾病，治疗美尼尔氏病，降低噪音诱导的听力损失的风险，治疗噪音诱导的听力损失，治疗感染，或治疗内耳前庭功能障碍。本领域普通技术人员容易认识到如何选择适当的 API / 药品以用于每一种这些疾病病状或病症。可将适当的 API / 药品，根据本文所论述或本领域普通技术人员的已知方法，制成药物制剂。

[0177] 在各个具体实施方式中，将药物制剂给药或植入到耳蜗内以提供 API 的缓释给药，可治疗或降低感觉神经性听力损失、化学诱导的听力损失、噪音诱导的听力损失、炎症、自身免疫性内耳疾病、美尼尔氏病或中耳炎的风险。本文论述了这些疾病和病症的实例；例如，本发明的背景中的描述。

[0178] 耳保护剂可用于应对某些职业或娱乐活动中大的噪音对听力的危害，或老龄化、炎症、疾病，或接触耳毒性化学品所引起的伤害，如果所述耳保护剂能够以有效浓度持续地递送至内耳的话。本发明提供使用这类耳保护剂的方法，该方法对于消除与某些化学治疗方案相关的耳毒性副作用，以及改善正在经历进行性听力损伤的老龄人口的生活质量方面是有益的。

[0179] 本发明的一方面是一种通过将能够递送治疗剂量的耳保护剂、药物制剂的缓释药物递送装置或如本文所公开的缓释药物递送系统植入到需要这类治疗的患者耳中，以预防、减少或治疗使用耳毒性化疗药物进行治疗的患者的耳毒性的方法，其中，所述耳毒性化疗药物如选自以下的一种：氨基糖苷类抗生素、大环内酯类抗生素、糖肽抗生素、含铂抗肿瘤药、某些奎宁类化合物或耳毒性髓袢利尿药。代表性的氨基糖苷类抗生素包括但不限于，阿米卡星 (BB-K8)、丁昔菌素、遗传霉素、庆大霉素、卡那霉素、利维霉素、新霉素、巴龙霉素、杂交霉素、普匹卡星 (UK 31214)、核糖霉素、昔尔杜霉素、海藻糖胺、 α -D- 甘露糖基 - α -D- 氨基葡萄糖苷、阿泊拉霉素、布鲁霉素、乙基西梭霉素 (netromycin)、链霉素、妥布霉素、紫苏霉素、越霉素、抗生素 A-396-I、地贝卡星、春雷霉素、健霉素，或其衍生物、类似物或变体。代表性的大环内酯类抗生素包括但不限于，红霉素和阿奇霉素，代表性的糖肽抗生素是万古霉素。

[0180] 植入电极和其它耳蜗内装置的方法是本领域中已知的，如同通过套管和针引入溶液的方法一样。本领域普通技术人员容易认识到这些方法可以适用于植入本发明的缓释装置。

[0181] 本发明的另一方面涉及用于增强需要给药耳毒性化学剂或化学治疗剂的治疗的方法，所述方法包括给药有效量的耳保护剂以预防、减少或治疗由 耳毒剂引起的听力损伤。在一些具体实施方式中，以试剂盒形式提供耳保护剂和化学治疗剂，在试剂盒中提供各

自适当的剂型,以及共同给药该两种药剂的说明书。

[0182] 在一个具体实施方式中,装置可以在给药所述耳毒性化学治疗剂之前、同时或之后植入。

[0183] 在某一具体实施方式中,本发明提供一种方法,其中给药治疗有效量的耳保护组合物以预防、减少或以其它方式治疗因 NIHL 所致的听力损伤,其中在接触耳破坏性噪音之前 72 小时与之后 36 小时之间给药耳保护剂。具体的给药时机取决于耳保护剂显示出所需耳保护效果所经历的时间。

[0184] 在某一具体实施方式中,本发明提供一种方法,其中给药如本文所描述的治疗有效量的耳保护组合物、药物制剂或如本文所描述的缓释药物递送系统以预防、减少或以其它方式治疗因自身免疫性内耳疾病所致的听力损伤。

[0185] 在某一具体实施方式中,本发明提供一种方法,其中给药如本文所描述的治疗有效量的耳保护组合物、药物制剂或如本文所描述的缓释药物递送系统以预防、减少或以其它方式治疗因美尼尔氏病所致的听力损伤。

[0186] 在某一具体实施方式中,本发明提供一种方法,其中给药如本文所描述的治疗有效量的药品组合物、药物制剂或如本文所描述的缓释药物递送系统以预防、减少或以其它方式治疗因炎症所致的内耳损坏。

[0187] 在某一具体实施方式中,本发明提供一种方法,其中给药如本文所描述的治疗有效量的药品组合物、药物制剂或如本文所描述的缓释药物递送系统以预防、减少或以其它方式治疗内耳的感染。

[0188] 在其它具体实施方式中,本发明提供用于将治疗药物如抗生素、神经活性剂、生长因子等递送至耳蜗的方法和组合物。

[0189] 本发明还涉及可用于治疗患者的耳朵或其邻近结构病症的方法,更具体地,用于治疗哺乳动物的耳部病症的方法。

[0190] 在各个具体实施方式中,本发明提供一种用于放置、控制以及持续释放可有效获得所需局部或系统生理或药理效果的组合物、如本文所描述的药物制剂或如本文所描述的缓释药物递送系统的方法。

[0191] 在一个具体实施方式中,本发明构成一种方法,可用于治疗患有或容易 患有听力(或平衡)损伤的哺乳动物,或防御性地治疗哺乳动物以预防或减少由内耳细胞受损、损失或退化造成的听力(或平衡)损伤的发生率或严重性。

[0192] 该方法包括将如本文所描述的缓释药物递送系统或如本文所描述的药物制剂放置在需要释放药剂并且可使药剂穿过装置到达所需的治疗区域的区域。

[0193] 本发明的各个具体实施方式提供一种用于直接植入药物递送装置、如本文所描述的药物制剂或如本文所描述的缓释药物递送系统至耳蜗内的方法。这类装置提供各种组合物的持续控制释放以治疗内耳,而不会产生有害的局部和系统副作用风险。在具体的实施方式中,这类装置在递送药剂至治疗区域时使用扩散机制。在具体的实施方式中,该装置可维持药物的有效浓度至少 4 天、特别是 7 天、30 天、180 天以及至少一年。

[0194] 因此,本发明的一方面是一种治疗哺乳动物的耳朵病状的方法,该方法包括接近耳蜗并将药物递送装置、如本文所描述的药物制剂或如本文所描述的缓释药物递送系统放置到或植入到耳蜗内。

[0195] 本发明的发明人已发现一种适于放置、控制以及持续释放药剂或药物以有效获得所需的局部生理或病理效果的方法。

[0196] 本发明包括如本申请中所描述的，植入药物递送装置以将治疗剂递送至内耳的局部解剖部位。可用于或适于用于本发明的药物递送装置例如可以为以引用方式整体并入本发明的美国专利申请公开号 US 2007/0003619 所描述的。当根据本发明的一种方法需要使用不止一个这种装置以递送不止一种药品或以便递送充足的药品时，本发明的另一方面是使用两个或更多个相同或不同的药物递送装置。应当理解的是，为了适用于本发明，所描述的装置必须如本发明其它地方所描述的一样适用于插入耳蜗内。

[0197] 本发明的一个具体实施方式是一种通过将可植入的药物递送装置插入耳蜗内以安全地递送有效量的治疗剂或前药或共药的方法。在具体的实施方式中，装置通过扩散机制起作用。

[0198] 在具体的实施方式中，本发明提供一种使用如美国专利申请公开号 US2007/0003619 中所描述的可植入药物递送装置来递送有效量的包括共药和前药的治疗剂的方法。

[0199] 本发明的另一个具体实施方式是一种用于在一个延长的时间段内将有效量的治疗剂递送至受影响部位的方法。治疗剂的长期递送是本发明的一个具体实施方式。因此，本发明包括置于耳蜗内并且能够至少 4 天递送治疗剂的药物递送装置。在具体实施方式中，通过可植入的药物递送装置递送药物至受影响部位的持续时间是数月至数年。在一些具体实施方式中，这些治疗剂的递送在本质上是线性的，并且剂量能够在治疗水平上保持数周、数月或数年。

[0200] 本发明还存在若干方面。一般来说，本发明的一方面是通过避免系统给药和递送活性药物对耳朵相关病状的治疗，从而降低、最小化或消除相关的副作用。因此，本发明的一方面是使用可植入的药物递送装置将药品局部递送至耳蜗。

[0201] 确切来说，本发明提供一种治疗内耳疾病及其相关症状的方法，所述内耳疾病相关症状包括但不限于，先天性异常如先天性梅毒和弓形体病；病毒或细菌感染；癌症；以及获得性内耳疾病如美尼尔氏病、自身免疫性内耳疾病、感觉神经性听力损失或耳毒性。另一方面涉及维持完整性或保持内耳中耳蜗毛细胞完整。因此，目标是使前庭毛细胞完整。因而，有利的是，通过局部给药途径向患者给药庆大霉素，从而避免系统给药的有害副作用。

[0202] 更具体来说，可以根据本发明来治疗衰老和噪音诱导的听力损失。已知，在耳蜗耳通道内与一些这样病状相关的毛细胞存在细胞凋亡。根据本发明，这种病状可以通过直接向内耳给药药物以最小化或延迟这种衰老或噪音诱导的听力损失来治疗。可能有用的典型的药物化合物包括钙通道阻断剂、环孢菌素以及类固醇。

[0203] 根据本发明的装置和方法还可以有利地用于治疗美尼尔氏病。上文提及了可以用于治疗这种疾病的特定药品，包括但不限于血管扩张药、利尿药以及类固醇。

[0204] 本发明的另一方面是药物递送装置的手术式植入。在一些具体实施方式中，手术式植入可以包括大规模切开患者的组织以接近药物递送装置有待植入的解剖部位。

[0205] 在本发明预防或减少耳毒性的方法中，与患者的听力和前庭系统相关的各种参数可以通过本领域中熟知的方法来测试，以建立预治疗基线值。在给药蛋氨酸保护剂之后，并且在化学治疗过程中以及之后，耳毒性作用可以通过常规测试检测，并且可以将结果与

治疗之前获得的结果进行比较以确定是否发生任何变化。如果观察到任何损伤,可调节与后续剂量的含铂化学治疗剂、髓袢利尿药、氨基糖苷类抗生素、铁螯合剂、奎宁、奎尼丁、或接触噪音或辐射结合给药的保护剂的量和 / 或时间,以减少或预防进一步的耳毒性变化,而大体上不会减弱含铂化疗剂或辐射的抗肿瘤效果,髓袢利尿药的利尿效果等。在体重减轻、含铂化学治疗剂或辐射所致的肠胃毒性、含铂化学治疗剂或辐射所致的肾毒性、含铂化学治疗剂或辐射所致的脱发以及含铂化学治疗剂或辐射所致的患者的总体病状 / 存活的情况下,对治疗参数进行相似修改以优化保护剂与之有关的保护效果。这可以通过适当的测试和比较治疗前和治疗后的值,例如患者体重和患者物理 / 医学 / 生理病状等,并且根据需要作出协议调整来实现。

[0206] 包装的药物制品

[0207] 本发明的各个具体实施方式提供一种包装的药物制品,所述包装的药物制品包括:如本文所描述的持续释放药物递送系统;以及该系统与给药耳毒性化疗药物结合的使用说明书。在一些实施方式中,包装的药物制品进一步包括耳毒性化疗药物。本文描述了耳毒性化疗药物的实施例。

[0208] 本发明的各个具体实施方式提供一种包装的药物制品,所述包装的药物制品包括:如本文所描述的缓释药物递送系统或药物制剂;以及该系统与植入医疗设备到耳蜗内结合的使用说明书。

[0209] 本发明的各个具体实施方式提供一种包装的药物制品,所述包装的药物制品包括:如本文所描述的药物制剂;以及药物制剂与给药耳毒性化疗药物结合的使用说明书。在一些具体实施方式中,包装的药物制品进一步包括耳毒性化疗药物。本文描述了耳毒性化疗药物的实施例。

[0210] 本发明的各个具体实施方式提供一种包装的药物制品,所述包装的药物制品包括:在如本文所描述的耳蜗给药或植入之后,用于持续释放 API 的药物制剂;以及使用药物制剂以给药或植入药物制剂施于耳蜗内的说明书。

[0211] 实施例

[0212] 提供以下实施例以更好地说明要求保护的本发明,而不应解释为限制本发明的范围。就提及的特定材料而言,仅出于说明目的且不意图限制本发明。本领域技术人员可在不行使本发明的方案和不脱离本发明的范围内开发等效手段或反应物。

[0213] 实施例 1

[0214] 植入之后耳蜗内的丙酸氟替卡松水平,研究 A

[0215] 缓释涂层:用聚乙烯醇 (PVA) 涂布丙酸氟替卡松晶体。

[0216] 体内研究;参见图 3:

[0217] 手术:白化病豚鼠用于单一剂量耳蜗内植入实验。豚鼠的一只耳朵接受单一植入物,另一只耳朵用作内部对照。在全身麻醉下,在实验耳朵中的大疱 (bu11a) 上产生耳廓后切口。使用后路手术穿过大疱钻出一个小孔。耳朵定位于面向水平且向上方向的圆窗。使用 32 规格针刺穿圆窗,将颗粒放置于鼓阶中与外淋巴接触。将血滴放置在圆窗注射部位上以避免外淋巴流体的泄露,并且使用缝线来封闭伤口。

[0218] 药动学:在植入后 1、7、14 以及 42 天获得外淋巴样品,并且使用 HPLC 测量每个样品中的氟替卡松浓度。

[0219] 实施例 2

[0220] 植入之后耳蜗内的丙酸氟替卡松水平,研究 B

[0221] 缓释涂层 :用聚乙烯醇 (PVA) 涂布丙酸氟替卡松结晶。

[0222] 体内研究 ;参见图 4A 和图 4B :

[0223] 手术 :白化病豚鼠用于单一剂量耳蜗内植入实验。豚鼠的一只耳朵接受单一植入物,另一只耳朵用作内部对照。在全身麻醉下,在实验耳朵中的大疱上产生耳廓后切口。使用后路手术穿过大疱钻出一个小孔。耳朵定位于面向水平且向上方向的圆窗。使用 32 规格针刺穿圆窗,将颗粒放置于鼓阶中与外淋巴接触。将血滴放置在圆窗注射部位上以避免外淋巴流体的泄露,并 且使用缝线来封闭伤口。

[0224] 药动学 :在植入后 90、120 以及 180 天获得外淋巴样品,并且使用 HPLC 测量每个样品中的氟替卡松浓度。N = 5(90 天) 或 N = 4(120 天和 180 天)。

[0225] 实施例 3

[0226] 耳蜗内植入丙酸氟替卡松颗粒之后的听力测试

[0227] 研究设计 :来自实施例 2 的动物接受听力测试以确定延长释放的丙酸氟替卡松植入物的安全性。在植入前 (N = 15) 和植入后 90(N = 5)、120(N = 5) 以及 180(N = 5) 天测试听力。将接受植入的耳朵与未接受手术的耳朵进行比较。

[0228] 听觉测试 ;参见图 5A 和图 5B :麻醉动物以进行听觉测试。简单地说,在计算机控制下,响应于从低于阈值的水平在 5 个 dB 步骤中上升至 80dB SPL 的 50 μ s 持续时间的短声,测量 ABRs。用放置在左耳廓和右耳廓的顶部和腹外侧上的皮下针状电极来检测响应。将响应扩大 (10,000 倍)、过滤 (0.1kHz-3kHz 带通)、平均 (在每个频率级组合下穿过 512 次扫描)。在视觉检测叠加波形时,“阈值”定义为反应峰清楚存在时所处的最低刺激水平。这些视觉检测阈值判断在实验结束之后通过储存的波形的离线显示和分析来确认。较低的 ABR LS 平均值读数表示更好的听力。误差柱表示标准误差 (Standard Error)。

[0229] 记录 DPOAE (2f1-f2) 输入 / 输出函数。响应幅度记录为 L2(L1-L2 = 10dB) 的函数 ;在横跨频率范围 f2 = 5.6 - 45.2kHz (f2/f1 = 1.2) 的 5 个 dB 步骤 (20-80dB SPL) 中原色一起增加。在实现 6dB 的 SNR 之前,将耳道声压放大、数字采样、平均。提取处于 2f1-f2 的 DPOAE 水平和周围的本底噪音值 (2f-f2 是 ±50Hz)。较高的 DPOAE 读数表示更好的听力。误差柱表示标准误差。

[0230] 实施例 4

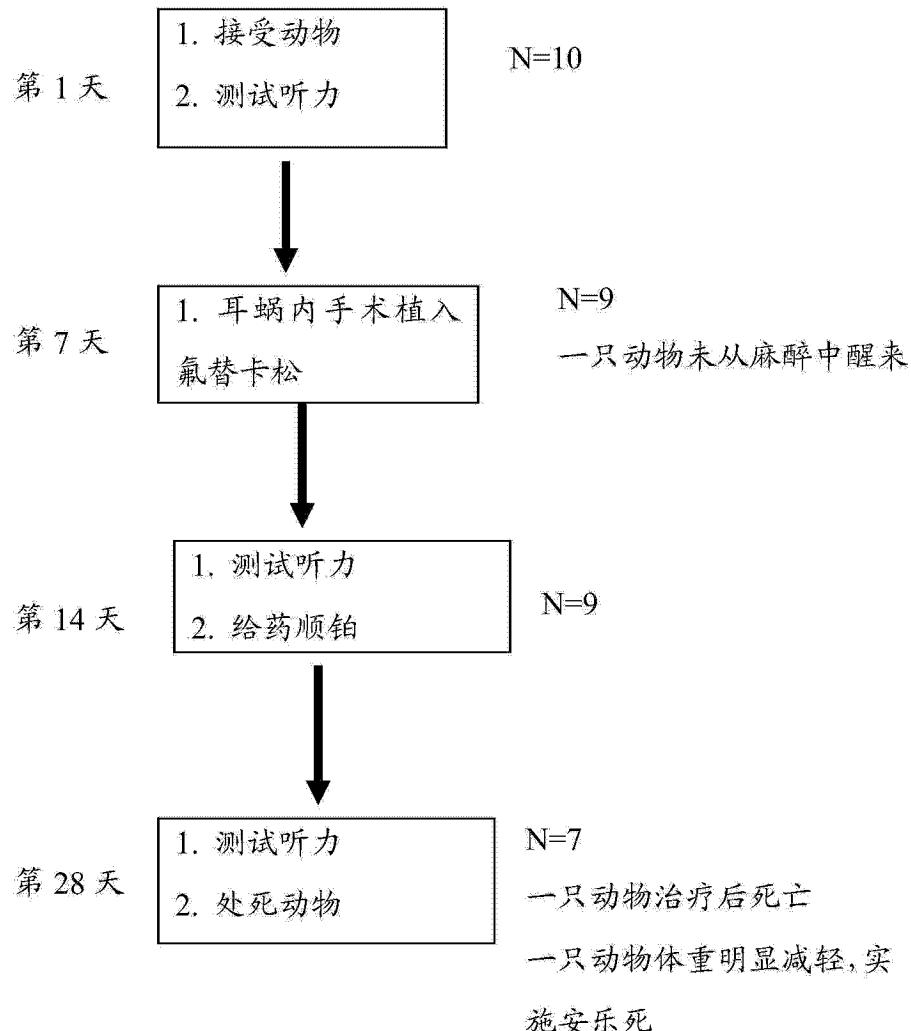
[0231] 用于顺铂依赖性听力损失耳保护的耳蜗内丙酸氟替卡松

[0232] 研究设计 :产生颗粒,并根据实施例 1-2 中描述将颗粒植入豚鼠耳蜗内。研究设计如下 :

[0233] •每只动物 :一只耳朵植入有延长释放的氟替卡松颗粒 (“植入耳朵”),另 一只耳朵用作内部对照 (“对照耳朵”)。

[0234] •通过短声 (宽频)ABR 和 DPOAE 来评估听力

[0235]



[0236] 结果 ;参见图 6A 和图 6B :

[0237] 第 14 天时,在对照耳朵和手术耳朵未观察到统计学上显著的听力损失,从而表明植入手术对 ABR 阈值没有影响。在第 14 天和第 28 天时通过 ABR 阈值看到了顺铂治疗之后“对照耳朵”中统计学上显著的听力损失 : 23.9 ± 2.3 dB 对 40.7 ± 2.5 dB ; $P \leq 0.0001$,从而显示出顺铂依赖性听力损失。手术耳朵在第 14 天时与顺铂治疗之后第 28 天时的 ABR 阈值无显著差异 : 25.6 ± 1.3 dB 对 25.0 ± 3.1 dB, $P \geq 0.85$,从而显示出顺铂诱导的听力损失的颗粒依赖性预防。DPOAE 结果表示类固醇植入可预防耳蜗放大过程中顺铂诱导的损害。如图 6B 中所示,在顺铂应用后第 14 天,对照耳朵中不存在 DPOAE 响应,但在植有颗粒的耳朵中 DPOAE 响应接近正常。误差柱表示标准误差。

[0238] 实施例 5

[0239] 用于创伤保护 (听力) 的耳蜗内地塞米松

[0240] 研究设计 :Eshraghi 创伤插入手术 (Eshraghi, A. 等, 局部地塞米松治疗保存电极插入创伤性耳聋动物模型的听力,《耳科与神经耳科》,2007. 28(6):842-9 (Local dexamethasone therapy conserves hearing in an animal model of electrode insertion trauma-induced hearing loss. OTOL NEUROTOL, 2007. 28(6):842-9)) 适用于这些研究。简单地说,将耳蜗造口术引入到动物体内并且将 35 规格不锈钢虚拟电极插入耳蜗 3mm 处。测试条件如下 :(1) 未治疗 ;(2) 添加一个 $5 \mu\text{g}$ 延长释放的地塞米松球粒 ;(3)

添加一个 $10 \mu\text{g}$ 延长释放的地塞米松球粒 ; (4) 添加五个 $10 \mu\text{g}$ 延长释放的地塞米松球粒 (总剂量 $50 \mu\text{g}$)。

[0241] 使用这种技术添加创伤严重损伤了动物的听力。添加缓释地塞米松以剂量依赖方式保持听力, 其中 $5 \mu\text{g}$ 地塞米松提高的听力高于未治疗提高的听力, 并且 $10 \mu\text{g}$ 和 $50 \mu\text{g}$ 地塞米松将听力提高至更高的程度。

[0242] 听觉测试 ; 参见图 7 : 来自实施例 2 的动物接受听力测试以确定缓释丙酸氟替卡松植入物的安全性。在植入前 ($N = 15$) 和植入后 90 ($N = 5$)、 120 ($N = 5$) 以及 180 ($N = 5$) 天测试听力。将接受植入的耳朵与未接受手术的耳朵进行比较。麻醉动物以进行听觉测试。简单地说, 在计算机控制下, 响应于从低于阈值的水平上在 5 个 dB 步骤中上升至 80dB SPL 的 $50 \mu\text{s}$ 持续时间的短声, 测量 ABRs。用放置在左耳廓和右耳廓的顶部和腹外侧上的皮下针状电极来检测响应。将响应扩大 (10,000 倍)、过滤 (0.1kHz-3kHz 带通)、平均 (在每个频率级组合下穿过 512 次扫描)。在视觉检查叠加波形时, “阈值” 定义为反应峰清楚存在时所处的最低刺激水平。这些视觉检测阈值判断在实验结束之后通过储存的波形的离线显示和分析来确认。

[0243] 本发明的各个实施方式在上述具体实施方式中进行了描述。尽管说明书 直接描述以上实施方式, 但应当理解的是, 本领域技术人员可设想本文所示以及所述的特定实施方案的修改和 / 或变化。属于本说明书范围内的任何所述修改或变化也都意图包括在本说明书中。除非明确指示, 否则发明人的目的是, 对于适用领域中的普通技术人员而言, 说明书和权利要求中的用词和短语被给予普通且惯常的含义。

[0244] 在提交本申请时, 为申请人所知的本发明的各种实施方式的上文描述已经公开, 且所述上文描述是出于举例说明和描述的目的。本说明书并不是详尽描述, 也非将本发明限于公开的精确形式, 而是在上述教导的启示下, 许多修改和变化是可能的。所述实施方式用于解释本发明的原理和及其实际应用, 且用于使本领域其它技术人员能够以各种实施方案且在如适于涵盖的特定用途的各种修改下利用本发明。因此, 不意图限制本发明于所公开的用于执行本发明的具体实施方式。

[0245] 尽管已显示出并且描述了本发明的具体实施方式, 但基于本文教导, 在不脱离本发明及其更广泛方面的情况下进行改变和修改对本领域技术人员来说是显而易见的, 且因此所附权利要求包含在其范围内, 所有这类改变和修改也均包含于本发明的真实精神和范围内。本领域技术人员应当理解, 一般而言, 本文使用的术语通常为“开放式”术语 (例如术语“含有”应解释为“含有但不限于”, 术语“具有”应解释为“具有至少”, 术语“包括”应解释为“包括但不限于”等)。

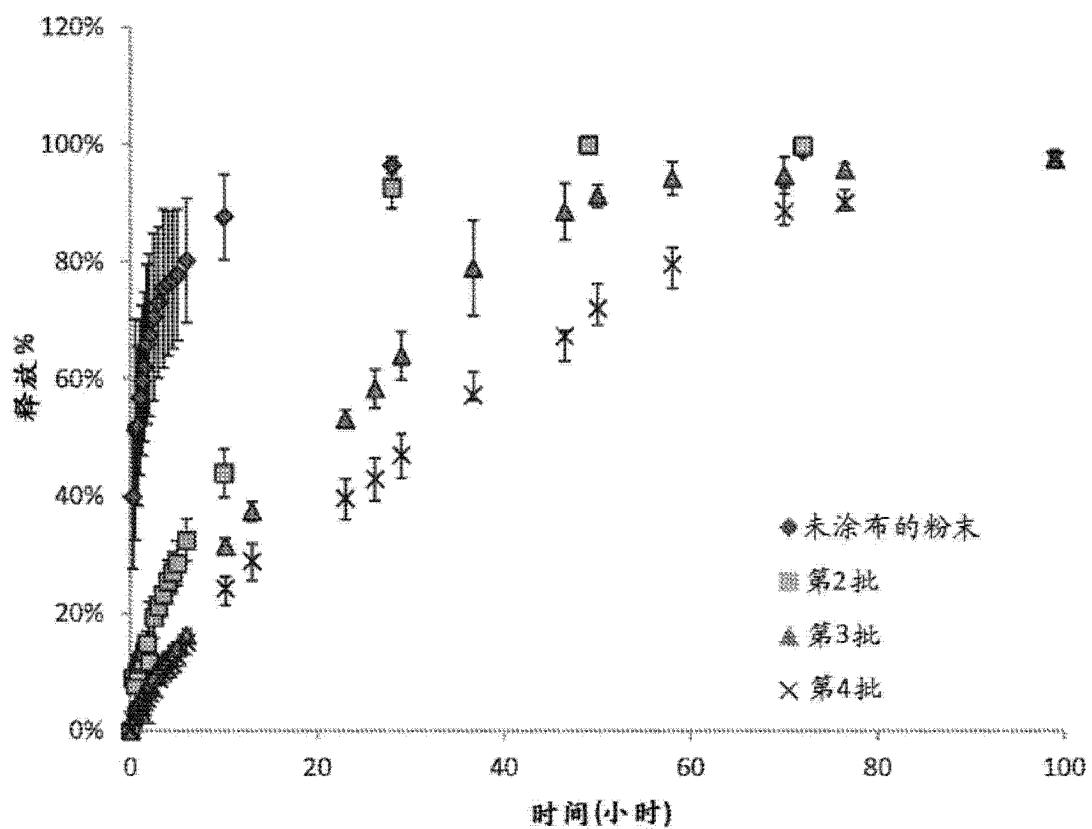


图 1

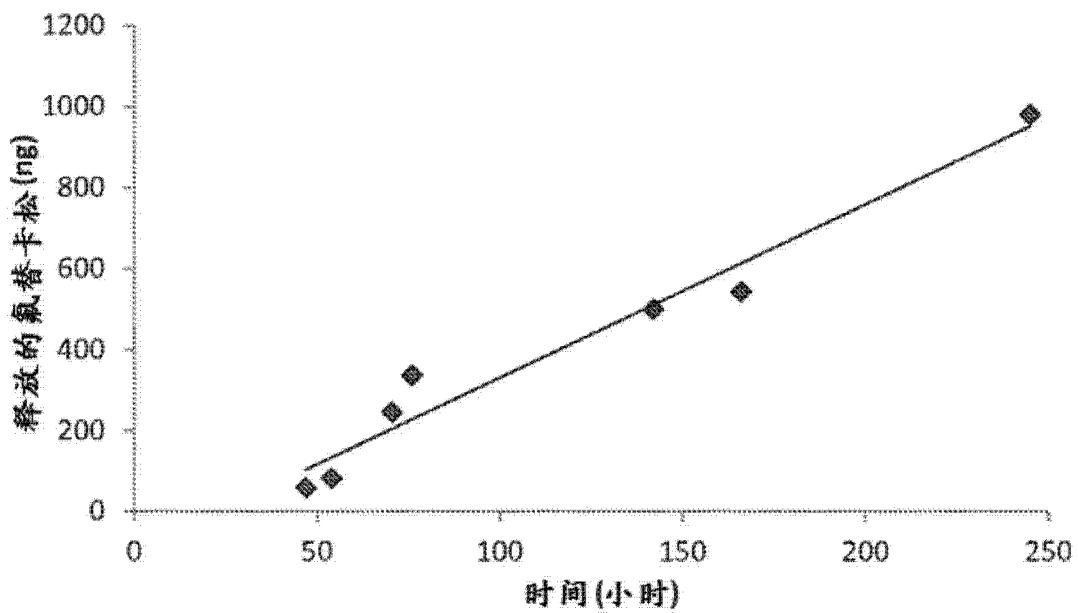


图 2

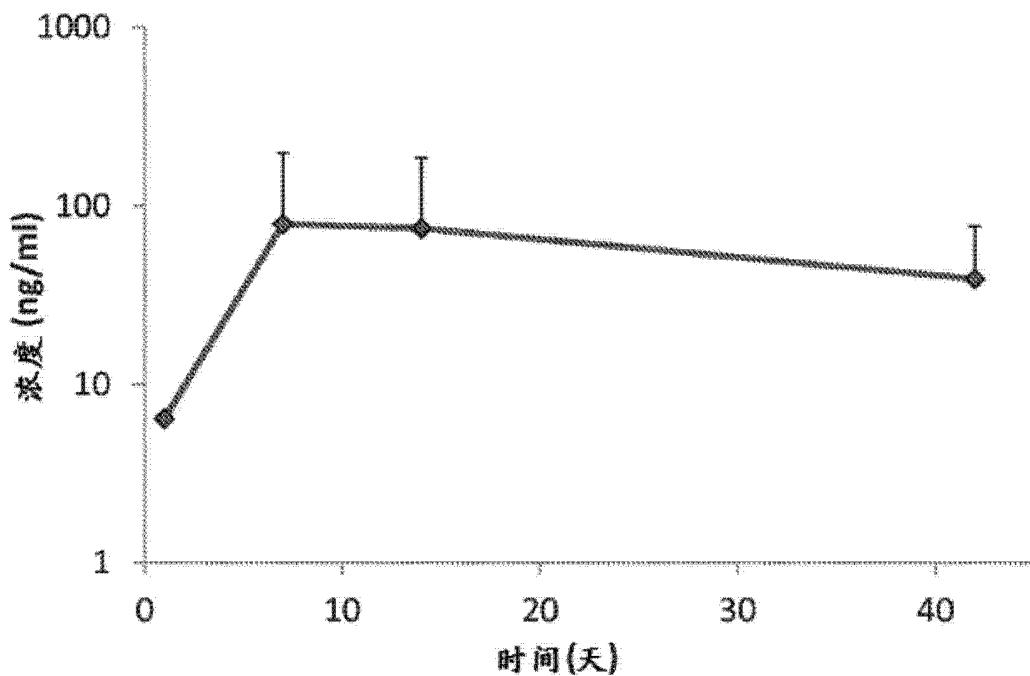


图 3

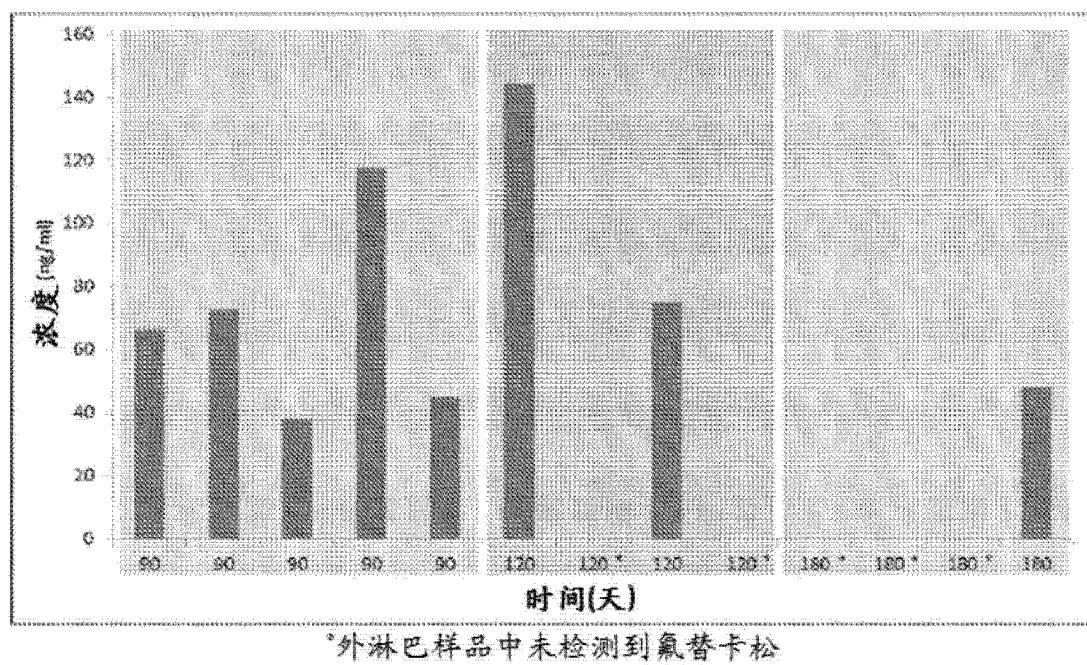


图 4A

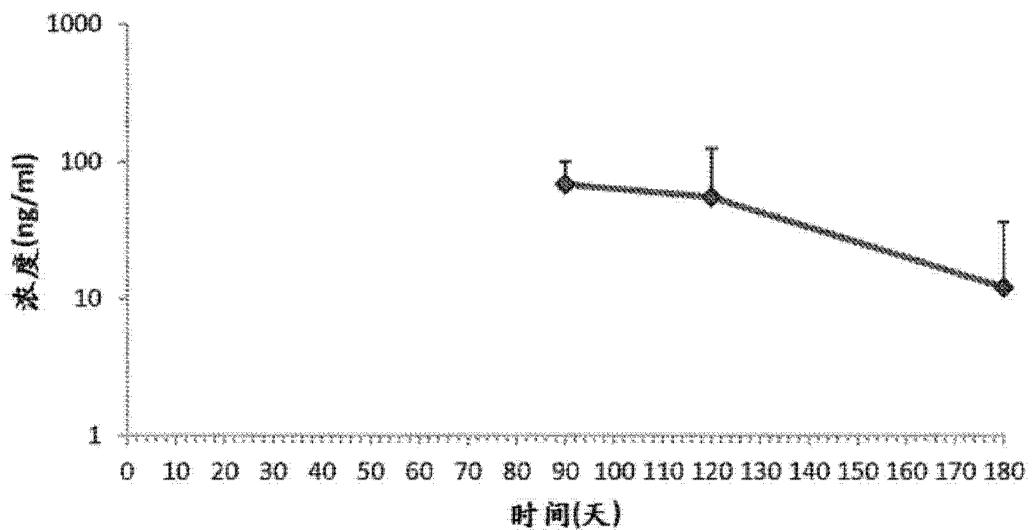


图 4B

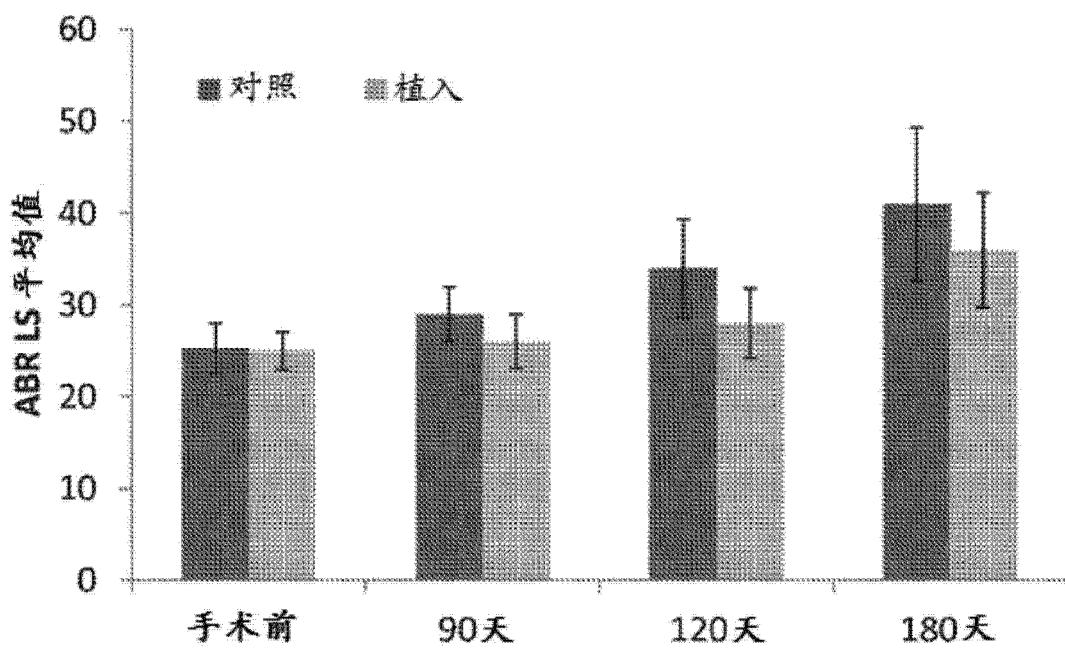


图 5A

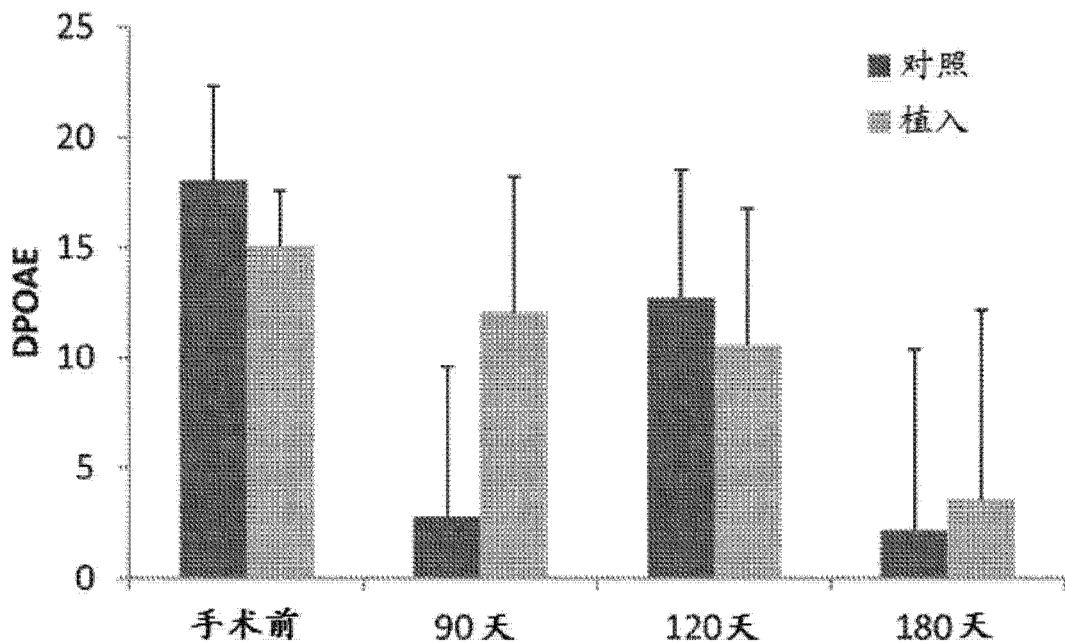


图 5B

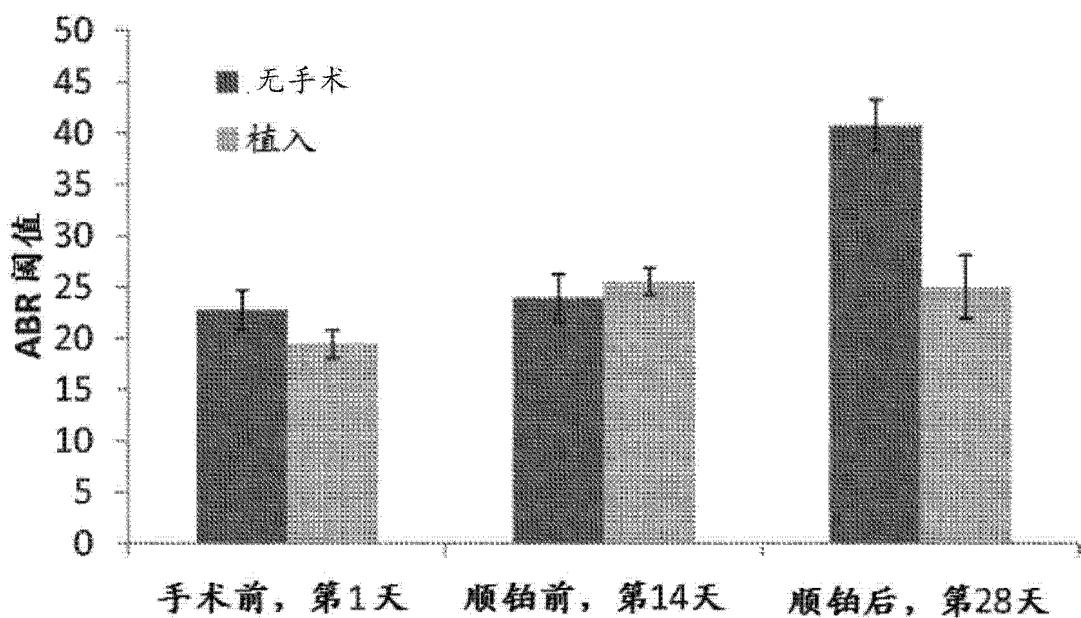


图 6A

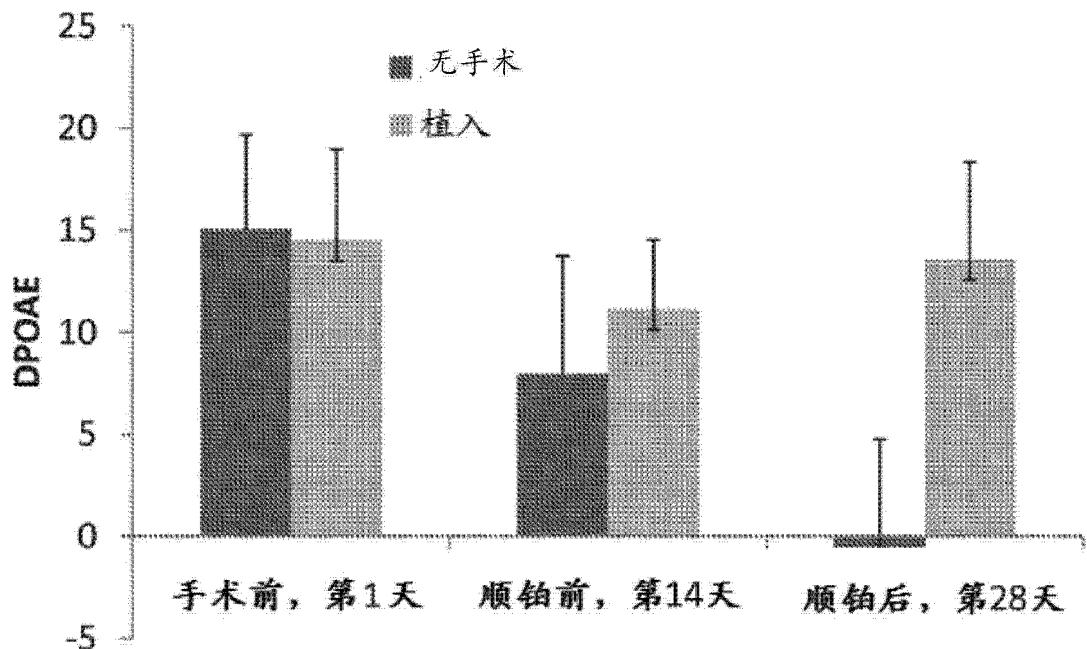


图 6B

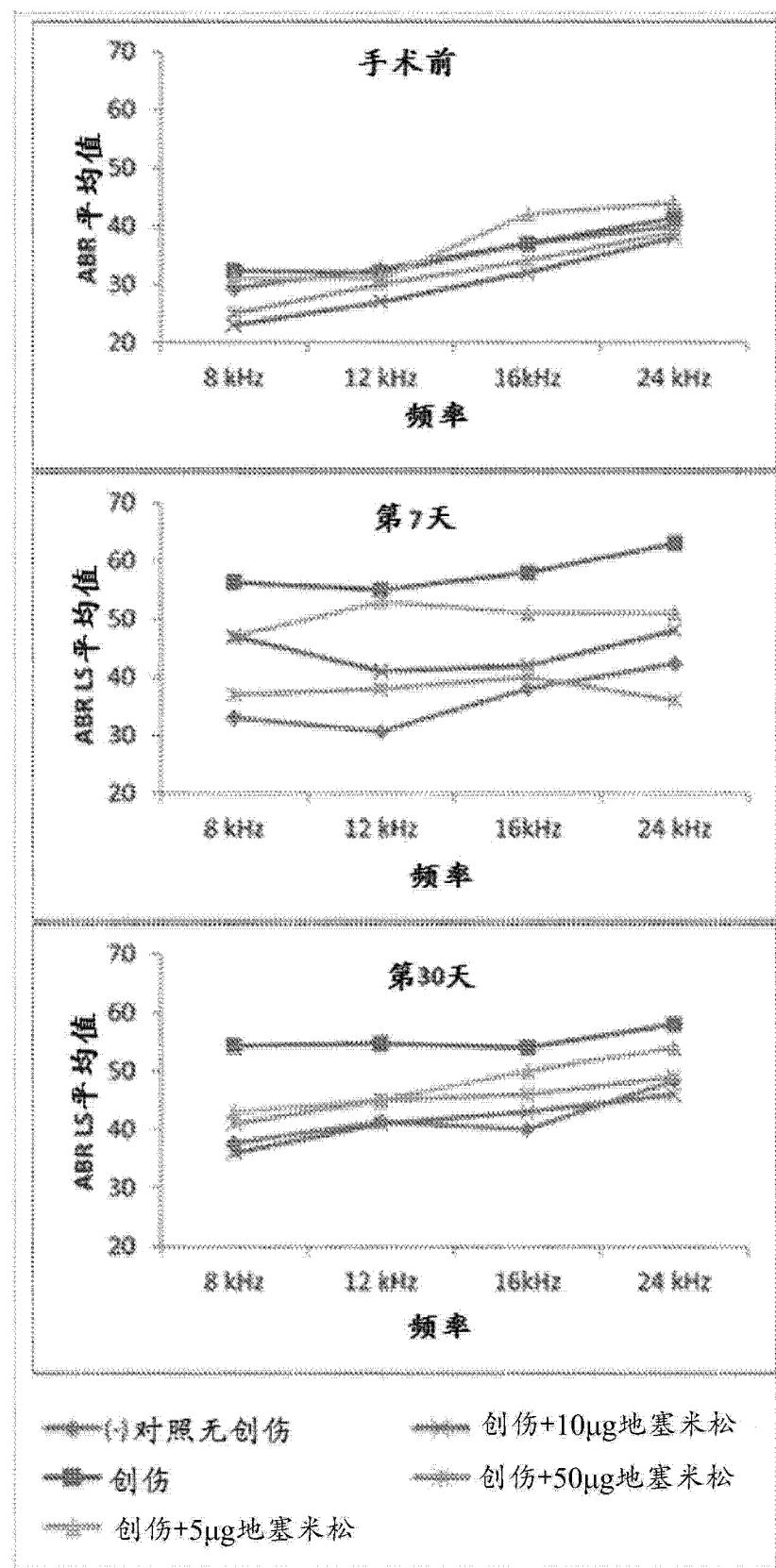


图 7