

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-534121

(P2016-534121A)

(43) 公表日 平成28年11月4日 (2016. 11. 4)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/496 (2006. 01)	A 6 1 K 31/496	4 C 0 7 6
A 6 1 P 31/00 (2006. 01)	A 6 1 P 31/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 27/16 (2006. 01)	A 6 1 P 27/16	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/06 (2006. 01)	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 47/18 (2006. 01)	A 6 1 K 47/18	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 83 頁) 最終頁に続く		

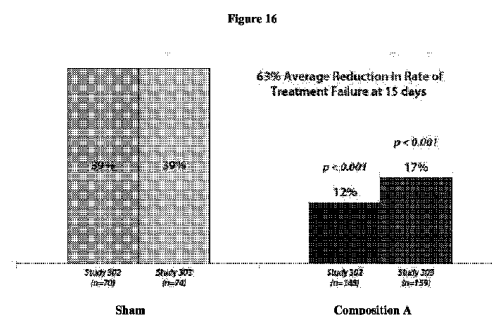
(21) 出願番号	特願2016-537779 (P2016-537779)	(71) 出願人	510278025
(86) (22) 出願日	平成26年8月26日 (2014. 8. 26)		オトノミー, インク.
(85) 翻訳文提出日	平成28年4月25日 (2016. 4. 25)		アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/052754		ニア州 サンディエゴ スイート 1 0 0
(87) 国際公開番号	W02015/031393		ナンシー リッジドライブ 6 2 7 5
(87) 国際公開日	平成27年3月5日 (2015. 3. 5)	(74) 代理人	100082072
(31) 優先権主張番号	61/914, 904		弁理士 清原 義博
(32) 優先日	平成25年12月11日 (2013. 12. 11)	(72) 発明者	ピウ, ファブリス
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国 9 2 1 3 1 カリフォル
(31) 優先権主張番号	61/870, 318		ニア州 サンディエゴ ストーンデール・
(32) 優先日	平成25年8月27日 (2013. 8. 27)		コート 1 1 8 5 9
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	イー, チアン
			アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォル
			ニア州 サンディエゴ マニックス・コ
			ート 7 3 9 5
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 小児の耳の病気の処置

(57) 【要約】

本明細書では、耳の疾患または疾病に罹った個体に局所的に投与される抗菌剤の組成物および製剤を標的とする耳の構造に、または灌流によって耳の構造に直接適用して、こうした組成物および製剤を用いる小児の耳の疾患または疾病の処置のための方法が開示されている。

【選択図】 図 1 6



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

微生物感染に関連した小児の耳の疾患または疾病を処置する方法であって、
約 6.0 重量%の微粉化したシプロフロキサシン、および 15 – 17 重量%のポロクサマー 407 を含む水性の熱可逆性ゲル組成物を、必要としている小児患者の中耳へ投与する工程を含む、
方法。

【請求項 2】

組成物は微粉化したシプロフロキサシンの重量の約 5 mg – 約 7 mg を含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

組成物は微粉化したシプロフロキサシンの約 5.4 重量% – 約 6.6 重量%を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

組成物はブチルヒドロキシトルエン (BHT) を含まない、請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 5】

組成物は保存料を含まない、請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 6】

組成物はトロメタミンをさらに含む、請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【請求項 7】

組成物は約 7.0 – 約 8.0 の pH を有する、請求項 1 乃至 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 8】

組成物はそれぞれの感染した耳に対する単回の鼓室内注入を介して小児患者に投与される、請求項 1 乃至 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 9】

組成物は鼓膜切開の後に投与される、請求項 1 乃至 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 10】

組成物は小児患者の鼓膜切開の部位に投与される、請求項 1 乃至 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【請求項 11】

組成物は鼓膜切開チューブ留置の前に投与される、請求項 1 乃至 10 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 12】

組成物は鼓膜切開チューブ留置の後に投与される、請求項 1 乃至 10 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 13】

小児の耳の疾患または疾病は外耳炎または中耳炎である、請求項 1 乃至 12 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【請求項 14】

小児の耳の疾患または疾病は滲出性中耳炎である、請求項 1 乃至 13 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 15】

小児の耳の疾患または疾病は両側性の中耳滲出炎である、請求項 1 乃至 14 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 16】

小児患者は 6 か月から 12 歳である、請求項 1 乃至 15 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 17】

小児患者は 6 か月から 2 歳である、請求項 1 乃至 16 のいずれか 1 つに記載の方法。

50

【請求項 18】

小児患者は2歳から12歳である、請求項1乃至16のいずれか1つに記載の方法。

【請求項 19】

小児の耳の疾患または疾病は細菌感染に関連する、請求項1乃至18のいずれか1つに記載の方法。

【請求項 20】

細菌感染は *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani*, *Providencia stuartii*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*, *Alcaligenes faecalis*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella pneumonia*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*、またはその組み合わせに関連する、請求項19に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

<相互参照>

本出願は、2013年8月27日に出願された米国仮出願第61/870,318号と2013年12月11日に出願された米国仮出願第61/914,904号の利益を主張するものであり、当該文献は全体として引用により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

脊椎動物には頭の両側に対称的に置かれた1対の耳がある。耳は音を検知する感覚器官、および平衡と体位を維持する器官の両方として役立つ。耳は一般に3つの部分：外耳、中耳 (*auris media* または *middle ear*)、および内耳 (*auris interna* または *inner ear*) に分けられる。

30

【発明の概要】

【0003】

本明細書において、耳の少なくとも1つの構造または領域に所望の薬剤を制御放出するための組成物、製剤、治療方法、使用法、ならびにキットが記載されている。本明細書において、いくつかの実施形態では、微生物感染に関連した小児の耳の疾患または疾病を処置するための方法が提供され、該方法は、微粉化したシプロフロキサシンおよびポロクサマー407を含む水性の熱可逆性ゲル組成物を必要としている小児患者の中耳へ投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、組成物は1.8~6.6重量%の微粉化したシプロフロキサシン、および15~17重量%のポロクサマー407を含む。ある実施形態では、組成物は1.8~2.2重量%の微粉化したシプロフロキサシンを含む。他の実施形態では、組成物は5.4~6.6重量%の微粉化したシプロフロキサシンを含む。

40

【0004】

ある実施形態では、組成物は緩衝剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、緩衝剤はトロメタミンを含む。いくつかの実施形態では、組成物は重量モル浸透圧濃度改質剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、重量モル浸透圧濃度改質剤は塩化ナトリウムを含む。いくつかの実施形態では、組成物はpH調節剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は約7.0~約8.0のpHを有する。いくつかの実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシン、ポロクサマー407、塩化ナトリウム、トロメタミン、塩酸

50

、および水を含む。いくつかの実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシン、ポロクサマー407、塩化ナトリウム、トロメタミン、塩酸、および水から本質的になる。

【0005】

本明細書で提供される実施形態の中には、微生物感染に関連した小児の耳の疾患または疾病を処置する方法を記載するものもあり、該方法は小児患者にブチルヒドロキシトルエン（BHT）を含まない組成物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、組成物は保存料を含まない。

【0006】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される任意の組成物はそれぞれの感染した耳に単回の鼓室内注入を介して小児患者に投与される。いくつかの実施形態では、組成物は正円窓膜の前方の鼓室内注入によって小児患者に投与される。いくつかの実施形態では、組成物は中耳への鼓室内注入によって小児患者に投与される。いくつかの実施形態では、組成物は鼓膜切開後に投与される。いくつかの実施形態では、組成物は小児患者の鼓膜切開部位に投与される。ある実施形態では、組成物は鼓膜切開チューブ留置の前に投与される。他の実施形態では、組成物は鼓膜切開チューブ留置の後に投与される。

【0007】

いくつかの実施形態では、小児の耳の疾患または疾病は外耳炎または中耳炎である。さらなるまたは追加の実施形態では、小児の耳の疾患または疾病は滲出性中耳炎である。ある実施形態では、小児の耳の疾患または疾病は両側性の中耳滲出炎である。

【0008】

いくつかの実施形態では、小児患者は6か月から12歳である。ある実施形態では、小児患者は6か月から2歳である。他の実施形態では、小児患者は2歳から12歳である。

【0009】

いくつかの実施形態では、小児の耳の疾患または疾病は細菌感染に関連付けられる。ある実施形態では、細菌感染は*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani*, *Providencia stuartii*, *Morganella morgani*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*, *Alcaligenes faecalis*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella pneumonia*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*、またはその組み合わせに関連付けられる。いくつかの実施形態では、小児の耳の疾患または疾病は*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*、またはその組み合わせに関連付けられる。いくつかの実施形態では、小児の耳の疾患または疾病は*Streptococcus pneumoniae*に関連付けられる。いくつかの実施形態では、小児の耳の疾患または疾病は*Haemophilus influenzae*に関連付けられる。いくつかの実施形態では、小児の耳の疾患または疾病は*Moraxella catarrhalis*に関連付けられる。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】耳の解剖学的構造を示す。

【図2】組成物A、CIPRODEX（登録商標）、およびCETRAXAL（登録商標

10

20

30

40

50

）の処置レジメンの概要。

【図3】組成物A、C I P R O D E X（登録商標）、またはC E T R A X A L（登録商標）の投与後のシプロフロキサシンの中耳の薬物動態学的パラメーターの比較。AUC：曲線下面積；MRT：平均滞留時間；MIC：最小発育阻止濃度。2 μ g/mlのMICは、シプロフロキサシンに対する中間感受性の細菌に関するブレイクポイントに基づいて定義された。

【図4】組成物A、C I P R O D E X（登録商標）、またはC E T R A X A L（登録商標）投与後の中耳の遊離したシプロフロキサシンレベル。（A）雌のモルモットは、様々な投与量の組成物A：0.06%（閉じた逆三角形）、0.2%（星形）、0.6%（閉じた円）、2%（閉じた三角形）、6%（閉じた正方形）、および12%（閉じたダイヤモンド形）の組成物Aの単回のIT-ANT注入を受けた。鼓膜切開チューブを介して投与されるC I P R O D E X（登録商標）（B）またはC E T R A X A L（登録商標）（C）の一日二度の1週間のコースが与えられた。中耳の洗浄により得られたシプロフロキサシンの遊離薬物濃度が指示された時間に測定された。（BおよびC）ピークとトラフのレベルを組み合わせることによるシプロフロキサシンの予測プロファイル。左の差し込み図：ピークのレベル；右の差し込み図：トラフのレベル。データは平均±SEMとして提示される（時間点ごとにグループ当たりn=4の耳）。

【図5】組成物A、C I P R O D E X（登録商標）、またはC E T R A X A L（登録商標）の投与後の中耳上皮（組織結合した）のシプロフロキサシンレベル。（A）雌のモルモットは、様々な投与量の組成物A：0.6%（閉じた円）、2%（閉じた三角形）、6%（閉じた正方形）、または12%（閉じたダイヤモンド形）の単回のIT-ANT注入を受けた。鼓膜切開チューブを介して投与されるC I P R O D E X（登録商標）（B）またはC E T R A X A L（登録商標）（C）の一日二度の1週間のコースが与えられた。中耳上皮の収集により得られるシプロフロキサシンの組織結合レベルが指示された時間に測定された。（BおよびC）ピークとトラフのレベルを組み合わせることによるシプロフロキサシンの予測プロファイル。左の差し込み図：ピークのレベル；右の差し込み図：トラフのレベル。データは平均±SEMとして提示される（時間点ごとにグループ当たりn=4の耳）。

【図6】組成物A、C I P R O D E X（登録商標）、またはC E T R A X A L（登録商標）の投与後の内耳のシプロフロキサシンレベル。（A）モルモットは、様々な投与量の組成物A：0.6%（閉じた円）、2%（閉じた三角形）、6%（閉じた正方形）、または12%（閉じたダイヤモンド形）の単回のIT-ANT注入を受けた。鼓膜切開チューブを介して投与されるC I P R O D E X（登録商標）（B）またはC E T R A X A L（登録商標）（C）の一日二度の1週間のコースが与えられた。シプロフロキサシンの外リンパレベルが指示された時間に測定された。（BおよびC）ピークとトラフのレベルを組み合わせることによるシプロフロキサシンの予測プロファイル。左の差し込み図：ピークのレベル；右の差し込み図：トラフのレベル。データは平均±SEMとして提示される（時間点ごとにグループ当たりn=4の耳）。

【図7】組成物A、C I P R O D E X（登録商標）、またはC E T R A X A L（登録商標）で処置された中耳炎を抱えるチンチラの中耳の細菌負荷および滲出量。中耳炎はS. pneumoniaeの中耳接種によって引き起こされた。薬の投与の直前（接種後3日目）に中耳から滲出液を抜き、鼓膜切開チューブを留置した。チンチラは様々な投与量の組成物Aの単回のIT-ANT注入、または一日2回、3日間のC I P R O D E X（登録商標）（CPD）またはC E T R A X A L（登録商標）（CTX）の処置コースのいずれかを受けた。中耳内の細菌の力価と滲出量が測定された。データは平均±SEMとして提示される（n=6-13の耳）。

【図8】組成物AまたはC I P R O D E X（登録商標）で処置された中耳炎に罹ったチンチラにおける臨床治癒に要した時間。中耳炎はS. pneumoniaeの中耳接種によって引き起こされた。薬の投与の直前（接種後3日目）に中耳から滲出液を抜き、鼓膜切開チューブを留置した。チンチラは様々な投与量の組成物Aの単回のIT-ANT注入、

10

20

30

40

50

または一日2回、3日間のC I P R O D E X（登録商標）の処置コースのいずれかを受けた。細菌の力価は指示された時間に測定された。データは平均±S E Mとして提示される（ $n = 6 - 10$ の耳）。矢印は組成物AまたはC I P R O D E X（登録商標）の投与の時間を指す。

【図9】組成物A、C I P R O D E X（登録商標）、またはC E T R A X A L（登録商標）で処置された中耳炎に罹ったチンチラにおける中耳のシプロフロキサシンレベル。OMに罹った治療されたチンチラにおける中耳内の遊離シプロフロキサシンのレベルが測定された。処置開始後3日目に、中耳サンプルを採取し、シプロフロキサシンの濃度を測定した。データは平均±S E Mとして提示される（ $n = 6 - 13$ の耳）。C P D：C I P R O D E X（登録商標）、C T X：C E T R A X A L（登録商標）。 10

【図10】組成物AまたはC E T R A X A L（登録商標）の投与後の聴覚の機能。雄と雌のモルモットの聴覚の機能はベースライン時と終了時に聴性脳幹反応を使用してモニタリングされた。この動物は、ポロクサマー407ビヒクル、2%または6%の組成物Aの単回のI T - A N T注入、あるいはC E T R A X A L（登録商標）の1日2回7日間の処置コースを受けた。聴力閾値の変動は、低周波数（4 k H z）、中周波数（10 k H z）、および高周波数（20 k H z）で報告された。データは、平均±S E Mとして提示される（1つのグループ毎に性別当たり $n = 5$ ）。

【図11】組成物A、C I P R O D E X（登録商標）、またはC E T R A X A L（登録商標）の投与後の中耳の組織学的検査。雄と雌のモルモット（1つのグループ毎に性別当たり $n = 5$ ）は、ポロクサマー407ビヒクル、2%または6%の組成物Aの単一のI T - A N T注入、あるいはC I P R O D E X（登録商標）またはC E T R A X A L（登録商標）の1日2回7日間の処置コースを受けた。食塩水（A）、ゲンタマイシン（B）、P 407ビヒクル（C）、2%組成物A（D）、6%組成物A（E）、C I P R O D E X（登録商標）（F）、およびC E T R A X A L（登録商標）（G）で処置されたモルモットからの中耳（終了時の）の代表的な組織切片が提示されている。説明文：M：槌骨、S：アブミ骨、TM：鼓膜。矢印は以下について言及する：（A）泡沫状のマクロファージ；（B）上の矢印：繊維増殖と炎症、下の矢印：混合細胞およびタンパク質性の碎片；（C）泡沫状のマクロファージ；（D）泡沫状のマクロファージ；（E）肉芽性炎；（F）反応細胞；（G）好塩基性の泡沫状のマクロファージ。 20

【図12A】組成物A、C I P R O D E X（登録商標）、またはC E T R A X A L（登録商標）の投与後の内耳のサイトコクレオグラム（c y t o c o c h l e o g r a m）。雄と雌のモルモット（1つのグループ毎に性別当たり $n = 5$ ）は、ポロクサマー407ビヒクル、2%または6%の組成物Aの単一のI T - A N T注入、あるいはC I P R O D E X（登録商標）またはC E T R A X A L（登録商標）の1日2回7日間の処置コースを受けた。食塩水（A）、ゲンタマイシン（B）、P 407ビヒクル（C）、2%組成物A（D）、6%組成物A（E）、C I P R O D E X（登録商標）（F）、およびC E T R A X A L（登録商標）（G）を受け取った治療されたモルモットの蝸牛殻からの、左側が頂端で右側が底部の蝸牛のらせん体に沿った位置により、内有毛細胞（黒線）と、外有毛細胞の3つの列（列1－赤線；列2－青線；列3－緑線）の存在または不在を描く代表的な（終了時の）サイトコクレオグラム。 30

【図12B】組成物A、C I P R O D E X（登録商標）、またはC E T R A X A L（登録商標）の投与後の内耳のサイトコクレオグラム（c y t o c o c h l e o g r a m）。雄と雌のモルモット（1つのグループ毎に性別当たり $n = 5$ ）は、ポロクサマー407ビヒクル、2%または6%の組成物Aの単一のI T - A N T注入、あるいはC I P R O D E X（登録商標）またはC E T R A X A L（登録商標）の1日2回7日間の処置コースを受けた。食塩水（A）、ゲンタマイシン（B）、P 407ビヒクル（C）、2%組成物A（D）、6%組成物A（E）、C I P R O D E X（登録商標）（F）、およびC E T R A X A L（登録商標）（G）を受け取った治療されたモルモットの蝸牛殻からの、左側が頂端で右側が底部の蝸牛のらせん体に沿った位置により、内有毛細胞（黒線）と、外有毛細胞の3つの列（列1－赤線；列2－青線；列3－緑線）の存在または不在を描く代表的な（終 40 50

了時の) サイトコクレオグラム。

【図12C】組成物A、C I P R O D E X (登録商標)、またはC E T R A X A L (登録商標)の投与後の内耳のサイトコクレオグラム(c y t o c o c h l e o g r a m)。雄と雌のモルモット(1つのグループ毎に性別当たりn=5)は、ポロクサマー407ビヒクル、2%または6%の組成物Aの単一のI T - A N T注入、あるいはC I P R O D E X (登録商標)またはC E T R A X A L (登録商標)の1日2回7日間の処置コースを受けた。食塩水(A)、ゲンタマイシン(B)、P 4 0 7ビヒクル(C)、2%組成物A(D)、6%組成物A(E)、C I P R O D E X (登録商標)(F)、およびC E T R A X A L (登録商標)(G)を受け取った治療されたモルモットの蝸牛殻からの、左側が頂端で右側が底部の蝸牛のらせん体に沿った位置により、内有毛細胞(黒線)と、外有毛細胞の3つの列(列1-赤線;列2-青線;列3-緑線)の存在または不在を描く代表的な(終了時の)サイトコクレオグラム。 10

【図12D】組成物A、C I P R O D E X (登録商標)、またはC E T R A X A L (登録商標)の投与後の内耳のサイトコクレオグラム(c y t o c o c h l e o g r a m)。雄と雌のモルモット(1つのグループ毎に性別当たりn=5)は、ポロクサマー407ビヒクル、2%または6%の組成物Aの単一のI T - A N T注入、あるいはC I P R O D E X (登録商標)またはC E T R A X A L (登録商標)の1日2回7日間の処置コースを受けた。食塩水(A)、ゲンタマイシン(B)、P 4 0 7ビヒクル(C)、2%組成物A(D)、6%組成物A(E)、C I P R O D E X (登録商標)(F)、およびC E T R A X A L (登録商標)(G)を受け取った治療されたモルモットの蝸牛殻からの、左側が頂端で右側が底部の蝸牛のらせん体に沿った位置により、内有毛細胞(黒線)と、外有毛細胞の3つの列(列1-赤線;列2-青線;列3-緑線)の存在または不在を描く代表的な(終了時の)サイトコクレオグラム。 20

【図12E】組成物A、C I P R O D E X (登録商標)、またはC E T R A X A L (登録商標)の投与後の内耳のサイトコクレオグラム(c y t o c o c h l e o g r a m)。雄と雌のモルモット(1つのグループ毎に性別当たりn=5)は、ポロクサマー407ビヒクル、2%または6%の組成物Aの単一のI T - A N T注入、あるいはC I P R O D E X (登録商標)またはC E T R A X A L (登録商標)の1日2回7日間の処置コースを受けた。食塩水(A)、ゲンタマイシン(B)、P 4 0 7ビヒクル(C)、2%組成物A(D)、6%組成物A(E)、C I P R O D E X (登録商標)(F)、およびC E T R A X A L (登録商標)(G)を受け取った治療されたモルモットの蝸牛殻からの、左側が頂端で右側が底部の蝸牛のらせん体に沿った位置により、内有毛細胞(黒線)と、外有毛細胞の3つの列(列1-赤線;列2-青線;列3-緑線)の存在または不在を描く代表的な(終了時の)サイトコクレオグラム。 30

【図12F】組成物A、C I P R O D E X (登録商標)、またはC E T R A X A L (登録商標)の投与後の内耳のサイトコクレオグラム(c y t o c o c h l e o g r a m)。雄と雌のモルモット(1つのグループ毎に性別当たりn=5)は、ポロクサマー407ビヒクル、2%または6%の組成物Aの単一のI T - A N T注入、あるいはC I P R O D E X (登録商標)またはC E T R A X A L (登録商標)の1日2回7日間の処置コースを受けた。食塩水(A)、ゲンタマイシン(B)、P 4 0 7ビヒクル(C)、2%組成物A(D)、6%組成物A(E)、C I P R O D E X (登録商標)(F)、およびC E T R A X A L (登録商標)(G)を受け取った治療されたモルモットの蝸牛殻からの、左側が頂端で右側が底部の蝸牛のらせん体に沿った位置により、内有毛細胞(黒線)と、外有毛細胞の3つの列(列1-赤線;列2-青線;列3-緑線)の存在または不在を描く代表的な(終了時の)サイトコクレオグラム。 40

【図12G】組成物A、C I P R O D E X (登録商標)、またはC E T R A X A L (登録商標)の投与後の内耳のサイトコクレオグラム(c y t o c o c h l e o g r a m)。雄と雌のモルモット(1つのグループ毎に性別当たりn=5)は、ポロクサマー407ビヒクル、2%または6%の組成物Aの単一のI T - A N T注入、あるいはC I P R O D E X (登録商標)またはC E T R A X A L (登録商標)の1日2回7日間の処置コースを受け 50

た。食塩水（A）、ゲンタマイシン（B）、P407ビヒクル（C）、2%組成物A（D）、6%組成物A（E）、CIPRODEX（登録商標）（F）、およびCETRA XAL（登録商標）（G）を受け取った治療されたモルモットの蝸牛殻からの、左側が頂端で右側が底部の蝸牛のらせん体に沿った位置により、内有毛細胞（黒線）と、外有毛細胞の3つの列（列1－赤線；列2－青線；列3－緑線）の存在または不在を描く代表的な（終了時の）サイトコクレオグラム。

【図13】鼓膜切開チューブ開存性。鼓膜切開チューブ留置の直前に、ポロクサマー407ビヒクル（エバンスブルーで染色する）のモルモットへのIT-ANT投与後の1日目と3日目の開存性を描く鼓膜領域の写真。

【図14】小児患者における典型的な臨床試験のデザイン（2回の同一の試験）。 10

【図15】典型的な臨床試験の結果：15日目までの治療不成功の累積割合（すべての患者；「n」は1つのグループ当たりの標本サイズを表示する）。

【図16】典型的な臨床試験の結果：15日目まで治療不成功の累積割合（プロトコルごとの分析；「n」は1つのグループ当たりの標本サイズを表示する）。

【図17】典型的な臨床試験の結果：15日目まで耳漏または中耳炎に対する耳漏用または救急用の抗生物質の使用による治療不成功の累積割合（「n」は1つのグループ当たりの標本サイズを表示する）。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本明細書には、外耳炎、中耳炎、ラムゼイ・ハント症候群、内耳梅毒（otosyphilis）、AIED、メニエール病、および前庭ニューロン炎を含む、小児の耳の病気または疾患の処置のための制御放出抗菌剤の組成物と製剤が提供される。いくつかの実施形態では、抗菌剤はシプロフロキサシンである。他の治療剤を含む抗菌剤の組み合わせと同様に様々な抗菌剤の組み合わせを含む、耳の病気の処置に役立つ治療薬の組み合わせも含む組成物も本明細書に開示される特定の実施形態に包含される。 20

【0012】

水泳選手の耳とも呼ばれる外耳炎（OE）は外耳および／または外耳道の炎症である。OEは主に外耳中の細菌（例えば、*Pseudomonas aeruginosa* と *Staphylococcus aureus*）または真菌（例えば、*Candida albicans* と *Aspergillus*）によって引き起こされ、これらは外耳道の皮膚の損傷後に感染を確立する。OEの症状は耳痛、腫れ、および耳漏を含む。疾患が著しく進行する場合、OEは腫れと分泌の結果として一時的な伝音難聴を引き起こすことがある。OEの処置は外耳道から悪性の病原体を除去することと炎症を減らすことを含み、これは抗炎症薬（例えば、ステロイド）と共に、抗菌剤（例えば抗菌性と抗真菌剤）の組み合わせを投与することにより通常達成される。 30

【0013】

中耳炎（OM）は中耳の炎症である。細菌感染は *Streptococcus pneumoniae* 感染に起因する事例の40%を超え、OMの事例の大きな割合を占める。しかしながら、他の微生物と同様にウイルスもOM疾患の主たる原因となることがある。OMがウイルス、細菌、またはその両方によって引き起こされる場合があるため、根本的な病原体を除去するために様々な抗菌剤が使用される。 40

【0014】

梅毒は性病であり、スピロヘータ *Treponema pallidum* によって引き起こされ、膜質の迷路炎と二次的な髄膜炎により耳の障害、とりわけ蝸牛前庭の障害を結果的にもたらすことがある。後天的なおよび先天的な梅毒の両方が耳の障害を引き起こす可能性がある。梅毒に起因する蝸牛前庭の障害の症状は、AIEDとメニエール病のような他の耳の障害の症状と似ていることが多く、耳鳴、難聴、眩暈、倦怠感、咽喉痛、頭痛、および皮疹を含む。

【0015】

内耳梅毒（耳の症状を呈する梅毒）の処置は典型的にはステロイドと抗菌薬の組み合わせ 50

せを含む。こうした処置は炎症を抑えつつ、スピロヘータ生物体を根絶するのに効果的なことがある。しかしながら、*Treponemas* は身体中の他の部位からの根絶後も蝸牛および前庭の内リンパに残ることがある。こうして、ペニシリンを用いる長期間の処置は内リンパ流体からのスピロヘータ生物体の完全な根絶を達成することを要求されることがある。

【0016】

耳の病気（例えば、OE、OM、内耳梅毒）の処置のための全身性の抗菌薬の投与により、血清中で循環濃度が高くかつ標的の内耳器官構造で低い、薬物濃度での電位の不平等が生み出されることがある。その結果、内耳に十分な治療上有効な量を送達するべくこうした不平等を克服するために、かなり多くの量の薬物が必要となる。さらに、バイオアベイラビリティは肝臓による薬物の代謝により低下することが多い。加えて、全身性の薬物投与により、標的部位への十分な局所的な送達を有効にするのに必要な高い血清量の結果として、全身毒性と有害な副作用の可能性が増大することがある。全身毒性は治療薬の肝臓での分解および処理の結果として生じ、投与された治療薬により達成されたあらゆる利益を事実上無にする有毒な代謝産物を形成することがある。

【0017】

抗菌剤（細胞にとって有毒であると一般に理解されている）の全身送達の有毒で付随する望ましくない副作用を克服するために、本明細書では中耳構造に対する抗菌剤の局所的な送達のための方法と組成物が開示されている。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される耳に許容可能な徐放性の製剤は鼓室内注入によって中耳へ投与可能である。いくつかの実施形態では、耳に許容可能な徐放性の製剤は鼓膜切開の切開部位を介した侵入により中耳へ投与される。代替的に、耳に許容可能な徐放性の製剤はシリンジと針によって適用され、針は鼓膜を通して中耳へ挿入される。

【0018】

加えて、中耳構造の局地的な処置により、pKプロファイルの改善、取り込みの改善、低い全身放出の改善、および／または毒性プロファイルの改善の1つ以上の利点を与えられる。

【0019】

従来の特徴であった有毒なまたは効果のない抗菌剤を用いる処置の代わりに、抗菌剤の製剤および組成物を局地的に標的化することにより、副作用の危険を減らすことが可能である。抗生物質が全身に投与されるとき抗生物質耐性の発現のリスクと比較して、抗菌剤の組成物の局所的な投与により抗生物質耐性の発現のリスクは低下する。本明細書に記載される組成物は、（例えば、抗生物質耐性の発現に応じて）処置レジメンを変更する必要なく、例えば、子どもの再発性の耳感染症を含む再発性の耳の疾患または疾病に効果的である。これに応じて、本明細書の実施形態の範囲内で、抗菌剤の副作用または効果のなさゆえに専門家により以前は認められていなかった治療薬を含む、外耳炎、中耳炎、ラムゼイ・ハント症候群、内耳梅毒、AIED、メニエール病、および前庭ニューロン炎を含む耳の疾患または疾病の処置における抗菌剤の使用が企図されている。

【0020】

さらに本明細書で開示される実施形態内には、本明細書で開示される抗菌剤の製剤と組成物と組み合わせ、さらなる中耳および／または内耳に許容可能な薬剤の使用も含まれている。使用されるとき、こうした薬剤は、眩暈、耳鳴、聴力損失、平衡障害、感染症、炎症反応、またはこれらの組み合わせを含む自己免疫障害に起因する聴力または平衡感覚の喪失または機能不全の処置で役立つ。これに応じて、眩暈、耳鳴、聴力損失、平衡障害、感染症、炎症反応、またはこれらの組み合わせの効果を改善するか、または弱める薬剤も、本明細書に記載される抗菌剤と組み合わせ使用されるために企図される。

【0021】

いくつかの実施形態では、組成物は即時放出薬剤としての抗菌剤を含み、即時放出抗菌剤は制御放出薬剤、異なる抗菌剤、追加の治療薬、またはその組み合わせと同じ薬剤である。いくつかの実施形態では、組成物は追加の抗菌剤、抗炎症薬、コルチコステロイド、

10

20

30

40

50

細胞毒性薬、抗TNF薬剤、コラーゲン、 γ グロブリン、インターフェロン、血小板活性化因子アンタゴニスト、一酸化窒素合成酵素阻害剤、またはこれらの組み合わせを含む、追加の治療薬をさらに含む。別の態様では、追加の治療薬は即時放出性または制御放出性の薬剤である。

【0022】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は即時放出薬剤である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は制御放出薬剤である。

【0023】

これに応じて、小児患者の中耳および／または内耳の構造を局所的に処置し、抗菌剤の全身投与の結果としての副作用を回避する、制御放出抗菌剤の製剤と組成物が本明細書で提供される。局所的に適用される抗菌剤の製剤と組成物は中耳と適合し、小児患者の望ましい中耳構造（例えば鼓室）に直接投与されるか、または中耳の領域と直接連通している構造に投与される。小児患者の中耳構造を特別に標的化することにより、全身性の処置の結果としての有害な副作用が回避される。さらに、耳の疾病を処置するために制御放出抗菌剤の製剤または組成物を提供することにより、不変のおよび／または広範な抗菌剤源が、耳の疾病に苦しんでいる小児患者に提供され、処置の可変性を抑えるか、または取り除く。

10

【0024】

治療薬の鼓室内注入は鼓膜の後ろから中耳および／または内耳へと治療薬を注入する技術である。この技術（Schuknecht, Laryngoscope（1956）66, 859-870）を用いた初期の成功にもかかわらず、複数の課題が残っている。例えば、中耳（中耳へと薬物が吸収される部位）への接近は困難なことがあり得る。

20

【0025】

加えて、鼓室内注入により、外リンパと内リンパの浸透圧モル濃度とpHを変化させること、および、内耳構造に直接または間接に損傷を与える病原体と内毒素を導入することなどの、現在利用可能な処置レジメンでは対処されない複数の認識されていない問題が引き起こされる。当該技術がこうした問題を認識していないかもしれない理由の1つは、承認された鼓室内組成物が1つもないことであり、内耳には独特な製剤化の難問がある。したがって、身体の他の部分のために開発される組成物は、鼓室内組成物にはほとんどまたはまったく関係がない。

30

【0026】

ヒトへの投与に適した耳の製剤の条件（例えば、無菌、pH、浸透圧モル濃度のレベル）に関するガイダンスは従来技術ではほとんどない。種を超えて動物の耳には広大な解剖学的な相違がある。聴覚構造の種間の差の結果は、内耳疾患の動物モデルが臨床の承認のために開発されている治療薬を試験するためのツールとしては信頼性が低いことが多いということである。

【0027】

pH、浸透圧モル濃度、イオン平衡、無菌、エンドトキシン、および／またはピロジェンのレベルの適切なレベルを特色とする耳用製剤が本明細書で提供される。本明細書に記載される耳用組成物は、内耳（例えば外リンパ）の微小環境に適合し、ヒトへの投与に適している。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される製剤は、中耳内の治療薬の前臨床および／または臨床の開発中に侵襲的処置（例えば、外リンパの除去）の必要としなくなる投与された組成物の視覚化を促進する。

40

【0028】

小児患者の標的化された耳構造を局所的に処置し、それによって抗菌剤の製剤と組成物の全身投与の結果としての副作用を回避する、制御放出抗菌剤の製剤と組成物が本明細書で提供される。局所的に適用された抗菌剤の製剤と組成物と装置は、標的化された耳構造と適合し、所望の標的化された耳構造（例えば鼓室）に直接投与されるか、または中耳の領域と直接連通した構造に投与される。具体的に耳構造を標的化することにより、全身療

50

法の結果としての有害な副作用は回避される。さらに、臨床研究によれば、蝸牛の外リンパへ薬物を持続的に曝露した利点、例えば、治療薬が複数回与えられるときの突発難聴の臨床効果の改善が示された。したがって、耳の病気を処置するために制御放出抗菌剤の製剤または組成物を提供することにより、保持されたおよび／または拡張された抗菌剤の源は、耳の病気に苦しむ個体または患者に提供され、処置の可変性を抑えるか、または取り除く。これに応じて、本明細書で開示される1つの実施形態は、少なくとも1つの薬剤の徐放性を保証するなどのために、少なくとも1つの抗菌剤を可変のまたは一定の速度で治療上有効な量で放出することを可能にする組成物を提供することである。

【0029】

加えて、本明細書に記載される耳に許容可能な徐放性の抗菌剤の製剤と処置は、中耳を含む必要としている個体の耳領域を標的化するために提供され、必要としている個体は抗菌剤の経口量を投与される。いくつかの実施形態では、抗菌剤の経口量は、耳に許容可能な徐放性の抗菌剤製剤の投与の前に投与され、その後、経口量は耳に許容可能な徐放性の抗菌剤製剤が提供される期間にわたって徐々に減らされる。代替的に、抗菌剤の経口量は耳に許容可能な制御放出抗菌剤製剤の投与中に投与され、その後、経口量は耳に許容可能な制御放出抗菌剤製剤が提供される期間にわたって徐々に減らされる。代替的に、抗菌剤の経口量は耳に許容可能な制御放出抗菌剤製剤の投与が開始された後に投与され、その後、経口量は耳に許容可能な制御放出抗菌剤製剤が提供される期間にわたって徐々に減らされる。

【0030】

加えて、本明細書に含まれる抗菌剤の医薬組成物または製剤、もしくは装置は、担体、保存剤、安定化剤、湿潤剤、または乳化剤などのアジュバント、溶液促進剤、浸透圧を調節するための塩、および／または緩衝液を含んでいる。こうした担体、アジュバント、および他の賦形剤は標的とされる耳構造中の環境と適合する。これに応じて、標的とされる部分または領域で最低限の副作用を伴う本明細書で企図される耳の病気の効果的な処置を可能にするために、耳毒性を欠くか、または耳毒性が最小限である担体、アジュバント、および賦形剤が本明細書に記載される組成物または装置について具体的に企図される。

【0031】

組成物または装置の鼓室内注入により、組成物または装置が投与可能となる前に対処しなければならない複数のさらなる問題が生じる。例えば、耳毒性である多くの賦形剤がある。別の方法（例えば、局所的）による送達のための活性な薬剤を処方するときにこうした賦形剤を使用することはできるが、その耳毒性ゆえに、耳に投与される送達装置を処方するときにはこうした使用は一般に制限され、減らされ、または、排除される。

【0032】

非限定的な例として、本明細書に開示される製剤は、アルコール、プロピレングリコール、およびシクロヘキサンを含まない、または実質的に含まない。実施形態によっては、本明細書に開示される製剤は、約50 ppm未満、約25 ppm未満、約20 ppm未満、約10 ppm未満、約5 ppm未満、約1 ppm未満のアルコール、プロピレングリコール、およびシクロヘキサンの各々を含む。

【0033】

実施形態によっては、本明細書に開示される耳に許容可能な徐放性製剤を処方するとき、保存剤の使用は制限され、減らされ、または排除される。非限定的な例として、以下の一般に利用される保存料の使用は、耳への投与のための薬剤を処方するときに、制限されるか、減らされるか、または排除されなければならない：塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、およびチオメルサル。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される製剤は、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、およびチオメルサルを含まないか、または実質的に含まない。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される製剤は、約50 ppm未満、約25 ppm未満、約20 ppm未満、約10 ppm未満、約5 ppm未満、約1 ppm未満の塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、ブチルヒド

10

20

30

40

50

ロキシトルエン（BHT）、および、チオメルサールの各々を含む。

【0034】

治療用の調製物の成分を消毒するために用いられるある防腐剤（もしくは、調製物を投与するために利用される装置）は、耳用の調製物中では制限され、減らされ、または除去されなければならない。例えば、酢酸、ヨウ素、およびメルブロミンはすべて耳毒性であることが知られている。さらに、一般に用いられている消毒薬であるクロルヘキシジンは、微小な濃度（例えば0.05%）でも耳毒性が高いことから、耳用の調製物（調製物を投与するために使用される装置を含む）の任意の成分を消毒するために、制限されるか、減らされるか、または除去されなければならない。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される製剤は、酢酸、ヨウ素、メルブロミン、およびクロルヘキシジン 10
を含まないか、または実質的に含まない。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される製剤は、約50ppm未満、約25ppm未満、約20ppm未満、約10ppm未満、約5ppm未満、約1ppm未満の酢酸、ヨウ素、メルブロミン、およびクロルヘキシジンの各々を含む。

【0035】

さらに、耳用の調製物は耳毒性であることが知られている複数の潜在的に共通する汚染物質がとりわけ低い濃度であることを必要とする。他の剤形は、こうした化合物に起因する汚染を制限しようとして、耳用の調製物が必要とするストリンジェントな使用上の注意を必要としない。例えば、以下の汚染物質は耳用の調製物に存在してはならず、またはほとんど存在してはならない：ヒ素、鉛、水銀、およびスズ。したがって、いくつかの実施 20
形態では、本明細書に開示される装置は、ヒ素、鉛、水銀、およびスズを含まないか、または実質的に含まない。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される装置は、約50ppm未満、約25ppm未満、約20ppm未満、約10ppm未満、約5ppm未満、約1ppm未満のヒ素、鉛、水銀、およびスズの各々を含む。

【0036】

（特定の定義）

製剤、組成物、または成分に関する「耳に許容可能な」との用語は、本明細書で使用されるように、処置されている被検体の内耳に対して持続性の有害な効果のまったくないことを含む。「耳に薬学的に許容可能」は本明細書で使用されるように担体または希釈剤などの材料を指し、これは内耳に関連して化合物の生物学的活性または特性を抑制せず、内 30
耳に対する毒性が相対的に減らされるか、または減らされ、つまり、材料は望ましくない不適当な生物学的効果を引き起こすことなく、またはそれが含まれる組成物の成分のいずれを用いても有害に相互作用することなく、個体に投与される。

【0037】

本明細書で使用されるように、特定の化合物または医薬組成物の投与による特定の耳の疾患、障害、または疾病の症状の改善または減少は、化合物または組成物の投与に起因する、または関連付けられる、重症度の任意の低下、発病の遅れ、進行の遅延、または持続 40
期間の短縮（永久的または一時的、持続的または一過的であれ）を指す。

【0038】

用語「約」とは本開示の技術分野で通例理解される変動を指す。いくつかの実施形態では、用語「約」±20%の変動を指す。いくつかの実施形態では、用語「約」±15%の変動を指す。いくつかの実施形態では、用語「約」±10%の変動を指す。いくつかの実 40
施形態では、用語「約」±5%の変動を指す。いくつかの実施形態では、用語「約」±2%の変動を指す。いくつかの実施形態では、用語「約」±1%の変動を指す。

【0039】

「中耳」は、鼓室、耳小骨、および中耳を内耳につなぐ卵円窓を含む中耳を指す。

【0040】

「血漿濃度」は、被検体の血液の血漿成分中の本明細書で提供される化合物の濃度を指す。

【0041】

10

20

30

40

50

用語「希釈剤」とは、送達の前に抗菌剤を希釈するために使用され、内耳と適合する化合物を指す。

【0042】

「薬物吸収」または「吸収」とは、投与の局地的な部位、ほんの一例として内耳の正円窓膜から、障壁（以下に記載されるような正円窓膜）を超えて内耳構造に至る抗菌剤の移動のプロセスを指す。「同時投与」との用語は、本明細書で使用されるように、一人の患者への抗菌剤の投与を包含することを意味し、抗菌剤が同じまたは異なる投与経路によって、もしくは同じまたは異なる時間に投与される処置レジメンを含むことを意図している。

【0043】

「有効な量」または「治療上有効な量」との用語は、本明細書で使用されるように、処置されている疾患または疾病の症状の1つ以上をある程度まで取り除くことが予想される、投与されている十分な量の活性な薬剤または耳用の薬剤（例えば、抗菌剤、抗炎症薬）を指す。例えば、本明細書で開示される抗菌剤の投与の結果は、耳鳴または平衡障害の徴候、症状、または原因の減少および／または緩和である。例えば、治療用途のための「有効な量」とは、過度の有害な副作用なく疾患症状の減少または改善をもたらすために必要とされる本明細書で開示されるような製剤を含む抗菌剤の量である。用語「治療上有効な量」は、例えば、予防に有効な量を含む。本明細書で開示される「抗菌剤」の有効な量とは、過度の有害な副作用なく所望の薬理学的効果または治療の改善を達成するのに有効な量である。「有効な量」または「治療上有効な量」は、実施形態によっては、投与される化合物の代謝の変動、年齢、体重、被検体の一般的な状態、処置されている疾病、処置されている疾病の重篤度、および処方する医師の判断次第で、被検体ごとに変化することが理解されよう。持続放出投薬フォーマットでの「有効な量」は、薬物動態学および薬力学的な考察に基づいて即時放出投薬フォーマットの「有効な量」とは異なり得ることも理解されよう。

【0044】

用語「増強する」または「増強」とは、抗菌剤の所望の効果の効能または存続時間の増大または延長、あるいは治療薬の投与後に結果として生ずるあらゆる有害な総体症状を指す。したがって、本明細書に開示される抗菌剤の効果を増強することに関して、用語「増強」とは、本明細書に開示される抗菌剤と組み合わせて用いられる他の治療薬の効果を効能または持続において増大または延長させる能力を指す。「増強する有効な量」とは、本明細書で使用されるように、所望の系で標的とされる耳構造の別の治療薬または抗菌剤の効果を増強するのに適切な抗菌剤または他の治療薬の量を指す。患者に使用されるとき、こうした使用に有効な量は、疾患、障害、または疾病の重症度と経過、以前の治療、患者の健康状態、および医薬品に対する反応、ならびに治療する医師の判断によって変わる。

【0045】

用語「阻害する」とは、ある疾病の進行を防ぐ、遅らせる、または逆にすること、あるいは、例えば、処置を必要としている患者の疾病の進歩を含む。

【0046】

「キット」および「製品」との用語は同義語として使用される。

【0047】

「薬力学」とは、中耳および／または内耳内の所望の部位で薬物の濃度に対して観察される生物学的反応を決定する要因を指す。

【0048】

「薬物動態学」とは、中耳および／または内耳内の所望の部位で薬物の適切な濃度の達成ならびに維持を決定する要因を指す。

【0049】

本明細書で使用されるように、用語「抗菌剤」とは微生物の成長、増殖、または増加を阻害するか、もしくは微生物を殺す化合物を指す。「抗菌剤」は、有毒であるか、または細胞増殖抑制性であることを含む微生物に対する任意の適切なメカニズムによって作用す

10

20

30

40

50

ることがある。

【0050】

用語「耳の治療介入」とは、1つ以上の耳構造に対する外部の損傷または外傷を意味し、インプラント、耳の手術、注射、カニユーレ挿入などを含む。インプラントは内耳または中耳の医療装置を含み、その例は人工内耳、聴力温存（hearing sparing）装置、聴力改善装置、鼓膜切開チューブ、短い電極、微小な人工器官、またはピストンのような人工器官；針；幹細胞移植；薬物送達装置；任意の細胞ベースの治療薬；等を含む。耳の手術は中耳手術、内耳手術、鼓膜切開、蝸牛開口（cochleostomy）、迷路切開、乳突削開術、アブミ骨切除術（stapedectomy）、アブミ骨手術（stapedotomy）、内リンパ球嚢切開術（sacculotomy）などを含む。注射は中耳内注射、蝸牛内注射、正円窓膜全体の注射などを含む。カニユーレ挿入は中耳内、蝸牛内、内リンパ、外リンパ、または前庭のカニユーレ挿入などを含む。

10

【0051】

予防的な用途では、本明細書に記載される抗菌剤を含む組成物は、特定の疾患、障害、または疾病にかかりやすい、またはさもないければその危険のある患者に投与される。例えば、こうした疾患は、外耳炎、中耳炎、ラムゼイ・ハント症候群、内耳梅毒、AIED、メニエール病、および前庭ニューロン炎を含み、これらに限定されない。こうした量は「予防的に有効な量または投与量」とであると定義される。この用途では、正確な量は患者の容態、体重などによって変わる。

【0052】

本明細書で使用されるように、「微粉化したシプロフロキサシン」はほんの一例として、活性な薬剤の微粉化した粒子の形態で活性な薬剤の70重量%を超えて含む。さらなる実施形態では、この用語は活性な薬剤の微粉化した粒子の形態で活性な薬剤の80重量%を超えて含むことを意味する。またさらなる実施形態では、この用語は活性な薬剤の微粉化した粒子の形態で活性な薬剤の90重量%を超えて含むことを意味する。いくつかの実施形態では、「微粉化したシプロフロキサシン」は、マイクロカプセル化されていない微粉化した粒子を指す。

20

【0053】

平均滞留時間（MRT）は、活性な薬剤（例えば微生物薬剤（microbial agent））の分子が一服後に耳の構造に存在する平均時間である。

30

【0054】

本明細書で使用されるように、用語「被検体」は動物、好ましくはヒトまたはヒト以外を含む哺乳動物を意味するために使用される。患者および被検体との用語は交換可能に使用されることがある。

【0055】

用語「処置する」、「処置している」、または「処置」は、本明細書で使用されるように、病気または疾病、例えば、耳鳴の症状を緩和する、軽減する、または改善すること、追加の症状を予防すること、症状の根本的な代謝の原因を改善するまたは防ぐこと、疾患または疾病を阻害すること、例えば、疾患または疾病の進行を妨げること、疾患または疾病を取り除くこと、疾患または疾病の退行を引き起こすこと、疾患または疾病によって引き起こされる状態を軽減すること、または疾患または疾病の症状を予防的および／または治療的に止めることを含む。

40

【0056】

本明細書に記載される方法および組成物の他の目的、特徴、および利点は以下の詳細な記載から明らかとなる。しかしながら、詳細な記載と特定の例は、特定の実施形態を示しているが、例証目的でのみ与えられることに理解されたい。

【0057】

（方法）

本明細書において、いくつかの実施形態では、微生物感染に関連した小児の耳の疾患または疾病を処置する方法が提供される。いくつかの実施形態では、方法は微粉化したシブ

50

ロフロキサシンとポロクサマー 407 を含む組成物を小児患者に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、小児患者は 6 か月から 12 歳である。ある実施形態では、小児患者は 6 か月から 2 歳である。他の実施形態では、小児患者は 2 歳から 12 歳である。

【0058】

いくつかの実施形態では、小児の耳の疾患または疾病は細菌感染に関連付けられる。ある実施形態では、小児の耳の疾患または疾病は、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani*, *Providencia stuartii*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*, *Alcaligenes faecalis*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella pneumonia*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*、またはその組み合わせに関連付けられる。いくつかの実施形態では、小児の耳の疾患または疾病は *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*、またはその組み合わせに関連付けられる。いくつかの実施形態では、小児の耳の疾患または疾病は *Streptococcus pneumoniae* に関連付けられる。いくつかの実施形態では、小児の耳の疾患または疾病は *Haemophilus influenzae* に関連付けられる。いくつかの実施形態では、小児の耳の疾患または疾病は *Moraxella catarrhalis* に関連付けられる。

【0059】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、従来の耐性を有する菌種に関連付けられる小児の耳の疾患または疾病を処置する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、シプロフロキサシンに対する耐性を有する中間型の菌種に関連付けられる小児の耳の疾患または疾病を処置する。いくつかの実施形態では、シプロフロキサシンに対する耐性を有する中間型の菌種は、 $2\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、 $25\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、 $50\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、または $75\text{ }\mu\text{g/mL}$ を超える MIC を示す。

【0060】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物の使用は、耐性を有する菌に対する適切な臨床治療を与える。いくつかの実施形態では、臨床治療の時間は、6 時間、8 時間、10 時間、12 時間、14 時間、16 時間、18 時間、20 時間、22 時間、24 時間、26 時間、28 時間、30 時間、32 時間、34 時間、36 時間、38 時間、40 時間、42 時間、44 時間、48 時間、50 時間、52 時間、54 時間、56 時間、58 時間、60 時間、64 時間、68 時間、または 72 時間である。ある実施形態では、臨床治療の時間は約 12 時間である。いくつかの実施形態では、臨床治療の時間は 12 時間未満である。ある実施形態では、臨床治療の時間は約 18 時間である。いくつかの実施形態では、臨床治療の時間は 18 時間未満である。ある実施形態では、臨床治療の時間は約 24 時間である。いくつかの実施形態では、臨床治療の時間は 24 時間未満である。ある実施形態では、臨床治療の時間は約 36 時間である。いくつかの実施形態では、臨床治療の時間は 36 時間未満である。ある実施形態では、臨床治療の時間は約 48 時間である。いくつかの実施形態では、臨床治療の時間は 48 時間未満である。ある実施形態では、抵抗菌はシプロフロキサシンに強い。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、抗生物質耐性の可能性を回避するか、または緩和する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物の使用は細菌の根絶をもたらす。ある実施形態では、本明細書に

記載される方法は中耳中の治療前の細菌を根絶する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物の使用は中耳滲出液を減らす。

【0061】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される組成物の使用は、バイオフィルムに対する抗菌保護を提供する。いくつかの実施形態では、バイオフィルムは小児患者内に留置される鼓膜切開チューブ上に存在する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される組成物はバイオフィルムを破壊する。

【0062】

本明細書で提供されるいくつかの実施形態は、手術後の耳漏を処置するか、または予防する方法を記載している。いくつかの実施形態では、方法は微粉化したシプロフロキサシンとポロクサマー407を含む組成物を小児患者に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、組成物は鼓膜切開チューブ留置の前に鼓膜切開部位へ投与される。いくつかの実施形態では、術後3日目には目に見える耳漏はない。他の実施形態では、術後5日目には目に見える耳漏はない。他の実施形態では、術後7日目には目に見える耳漏はない。他の実施形態では、術後10日目には目に見える耳漏はない。他の実施形態では、術後14日目には目に見える耳漏はない。

【0063】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、耳毒性を引き起こしたり、その原因となったりすることなく、小児の耳の疾患または疾病を処置する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物を用いる小児の耳の疾患または疾病の処置は、聴力の最小限の機能変化を与える。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物を用いる小児の耳の疾患または疾病の処置は、蝸牛の病状の証拠を提供しない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物を用いる小児の耳の疾患または疾病の処置は、最小限の閾値の変動をもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物を用いる小児の耳の疾患または疾病の処置は、蝸牛の病状を変化させたり、影響を与えたりはしない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物を用いる小児の耳の疾患または疾病の処置は、蝸牛の毒性に関連付けられない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物を用いる小児の耳の疾患または疾病の処置は、蝸牛の有毛細胞の喪失を引き起こさない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物を用いる小児の耳の疾患または疾病の処置は、鼓膜切開チューブの開存性に影響を与えない。

【0064】

(耳の解剖学的構造)

図1に示されるように、外耳はこの器官の外部部分であり、耳介（耳殻）、耳道（外耳道）、および（鼓膜（ear drum）としても知られている）鼓膜（tympanic membrane）の外部に面する部分からなる。頭の横で目に見える外耳の肉の部分である耳介は音波を集めて、それを耳道に向ける。したがって、外耳の機能とは部分的には音波を集め、鼓膜と中耳へ向けることである。

【0065】

中耳は鼓膜の後ろに鼓室と呼ばれる空気で膨らんだ空洞である。（鼓膜（ear drum）としても知られている）鼓膜（tympanic membrane）は、中耳と外耳を分ける薄い膜である。中耳は側頭骨内にあり、この空間内に3つの耳骨（耳小骨）：槌骨、キヌタ骨、およびアブミ骨を含む。耳小骨は、鼓室の空間を横切って架け橋を形成する小さな靭帯によって一緒に連結される。一方の端部で鼓膜に付いている槌骨はその前方の端部でキヌタ骨に連結され、これが順にアブミ骨に連結している。アブミ骨は、鼓室内にある2つの卵円窓の1つの卵円窓に付いている。環状靭帯としても知られている線維組織層は卵円窓にアブミ骨を接続する。外耳からの音波はまず鼓膜を振動させる。振動は耳小骨と卵円窓を通して蝸牛全体に送信され、これが内耳中の流体に運動を伝える。したがって、耳小骨は鼓膜と液体で満たされた内耳の卵円窓との間で機械的結合を与えるように配され、音は変形・変換されて内耳に入り、さらに処理される。耳小骨、鼓膜、また

は卵円窓の堅さ、硬直性、または動きの喪失は、聴力損失、例えば、耳硬化症、またはアブミ骨の硬直化の原因となる。

【0066】

鼓室は耳管によって咽喉にも接続する。耳管は外部空気と中耳腔との間の圧力を等しくする能力を与える。内耳の一構成要素であるが鼓室内にも到達可能である正円窓は、内耳の蝸牛に開口している。正円窓は正円窓膜により覆われており、これは3層からなる：外部または粘液層、中間または線維層、および蝸牛の流体と直接連通する内膜。正円窓は、したがって、内膜を介して内耳と直接連通している。

【0067】

卵円窓と正円窓の中での動作は相互接続され、つまり、アブミ骨が内耳流体に対して内側に移動するために鼓膜から卵円窓への移動を伝達する際に、正円窓（正円窓膜）は相応して押し出され、蝸牛の流体から遠ざけられる。正円窓のこの移動により蝸牛内での流体の移動が可能となり、これが蝸牛の内毛細胞の移動を引き起こし、聞こえている信号を変換することを可能にする。蝸牛の流体の移動の能力が欠けているため、正円窓膜の剛性と硬直性は聴力損失の原因となる。最近の研究は正円窓上に機械的な変換器を埋め込むことに焦点を当てており、これは卵円窓を通る正常な導電性の経路を迂回し、増幅された入力を蝸牛室に与える。

【0068】

聴覚の信号伝達は内耳で起こる。液体で満たされた内耳（*auris interna*）（または*inner ear*）は2つの構成要素：蝸牛と前庭器からなる。内耳は頭蓋の側頭骨中の入り組んだ一連の通路骨である迷路（*osseous or bony labyrinth*）内にその一部がある。前庭は平衡の器官であり、三半規管と前庭からなる。三半規管は、空間中の3つの直交面に沿った頭部の移動が、流体の移動と、膨大部綾と呼ばれる三半規管の感覚器による信号処理のその後の動作とによって検知することができるように、互いに対して配される。膨大部綾は有毛細胞と支持細胞を含み、頂と呼ばれるドーム型のゼラチン状の塊により覆われる。有毛細胞の髪は頂に埋め込まれている。三半規管は動的平衡、回転運動と角運動の平衡を検知する。

【0069】

頭を急に回すとき、半規管は頭とともに動くが、膜質の三半規管にある内リンパ流体は、静止したままである傾向がある。内リンパ流体は頂を押圧し、この頂が一方の側に傾く。頂が傾斜するにつれて、頂は膨大部綾の有毛細胞に髪の一部を折り曲げ、これが感覚刺激を引き起こす。それぞれの半規管が異なる面に位置するので、各三半規管の対応する膨大部綾は頭の同じ動作に対して異なるように応答する。これにより刺激の寄せ集めが形成され、これは内耳神経の前庭枝上の中樞神経系に送信される。中樞神経系はこの情報を解釈し、平衡を維持するために適切な反応を始める。中樞神経系では小脳が重要であり、これはバランス感覚と平衡感覚を媒介する。

【0070】

前庭は内耳の中央の部分であり、静的均衡または重力に対する頭部の位置を確認する有毛細胞を有する機械受容器を含む。頭が静止しているか、またはまっすぐに移動しているとき、静的均衡はある役割を果たす。前庭の膜迷路は、2つの囊のような構造である、卵形囊および球形囊に分けられる。それぞれの構造は斑と呼ばれる小さな構造を含み、これが静的均衡の維持の責任を負う。斑は感覚毛細胞からなり、これは斑を覆うゼラチン状の塊（頂に似ている）に埋め込まれている。耳石と呼ばれる炭酸カルシウムの粒は、ゼラチン状の層の表面上に埋め込まれている。

【0071】

頭が直立位置にある場合、髪は斑に沿ってまっすぐである。頭を傾けると、ゼラチン状の塊と耳石がそれに対応して傾斜し、斑の有毛細胞の髪の一部を曲げる。この折り曲げ作用により中樞神経系に対する信号刺激が開始され、信号刺激は内耳神経の前庭枝を通して伝わり、運動心拍を適切な筋肉に伝えることでバランスを維持する。

【0072】

10

20

30

40

50

蝸牛は聴力に関連する内耳の部分である。蝸牛はカタツムリに似ている形状へと巻かれた先細りのチューブのような構造である。蝸牛の内部は3つの領域に分けられ、これは前庭膜と基底膜の位置によってさらに定義される。前庭膜の上の部分は前庭階であり、これは卵円窓から蝸牛の頂端まで伸びており、カリウム含有量が少なく、ナトリウム含有量が多い水性液である外リンパ流体を含む。基底膜は鼓室階領域を定義し、それは蝸牛の頂端から正円窓に伸びており、外リンパもさらに含む。基底膜は何千もの堅い繊維を含み、これは正円窓から蝸牛の頂端まで長さが徐々に増加する。音によって活性化されると、基底膜の繊維は振動する。前庭膜と鼓室階の間は蝸牛管であり、これは蝸牛の頂端で閉じられた嚢として終了する。蝸牛管は内リンパ流体を含み、これは脳脊髄液に似ていてカリウムが多い。

10

【0073】

聴力の感覚器であるコルチ器官は基底膜に位置し、上方へ蝸牛管まで伸びている。コルチ器官はその自由表面から伸びる毛髪様の突起を有する有毛細胞を含み、蓋膜と呼ばれるゼラチン状の表面と接触する。有毛細胞には軸索はないが、内耳神経（第ⅠⅠⅠ脳神経）の蝸牛枝を形成する感覚神経繊維に囲まれる。

【0074】

議論されたように、楕円の窓としても知られている卵円窓はアブミ骨と連通することで、鼓膜から振動する音波を中継する。卵円窓に伝達される振動は、外リンパと前庭膜／鼓室階によって液体で満たされた蝸牛の内部の圧力を増加させ、それにより正円窓膜は反応して拡大する。卵円窓の協調した内部押圧／正円窓の外部への拡張により、蝸牛内の圧力の変化なく、蝸牛内の流体の移動が可能となる。しかしながら、振動が前庭膜中の外リンパを通して伝わるため、振動は前庭膜中で対応する発振を作成する。こうした対応する発振は蝸牛管の内リンパを通して伝わり、基底膜へと移動する。基底膜が振動するか、または上下に移動するとき、コルチ器官は基底膜と共に移動する。その後、コルチ器官中の有毛細胞受容体は蓋膜とは逆の方向に移動し、蓋膜中の機械的な変形を引き起こす。この機械的な変形が神経インパルスを開始し、これは内耳神経を介して中枢神経系に移動し、受け取った音波を信号へと機械的に送信し、信号は中枢神経系によりその後処理される。

20

【0075】

（疾患）

内耳、中耳、および外耳の障害を含む小児の耳の障害は、限定されないが、聴力損失、眼振、眩暈、耳鳴、炎症、腫れ、感染症、および鬱血を含む症状を引き起こす。こうした障害には、感染症、損傷、炎症、腫瘍、および医薬品または他の化学薬品に対する有害な反応のような多くの原因があり得る。

30

【0076】

（耳の炎症性障害）

水泳選手の耳とも呼ばれる外耳炎（OE）は外耳の炎症および／または感染症である。OEは外耳中の細菌によって引き起こされることが多く、これは外耳道の皮膚への損傷を伴う感染を確立する。OEを引き起こす主要な病原菌は *Pseudomonas aeruginosa* と *Staphylococcus aureus* であるが、疾患はグラム陽性細菌とグラム陰性細菌の他の多くの菌種の存在に関連付けられる。OEは *Candida albicans* と *Aspergillus* を含む外耳中の真菌感染によっても引き起こされることがある。OEの症状は耳痛、腫れ、および耳漏を含む。疾患が著しく進行した場合、OEは腫れと分泌の結果として一時的な伝音難聴を引き起こすことがある。

40

【0077】

OEの処置は外耳道から悪化する病原体を取り除き、炎症を減らすことを含み、これは抗炎症薬、例えばステロイドと共に、抗菌剤、例えば抗菌剤と抗真菌剤の組み合わせを投与することにより通常達成される。OEの処置のための典型的な抗菌薬は、アミノグリコシド（例えば、ネオマイシン、ゲンタマイシン、およびトブラマイシン）、ポリミキシン（例えば、ポリミキシンB）、フルオロキノロン（例えば、オフロキサシン、シプロフロ

50

キサシン、レボフロキサシン、トロバフロキサシン）、セファロスポリン（例えばセフロキシム、セファクロル、セフprozil、ロラカルベフ、セフジニル、セフィキシム、セフポドキシムプロキシセチル、セフチブテン、およびセフトリアキソン）、ペニシリン（例えば、アモキシシリン、アモキシシリン・クラブラン、およびペニシリナーゼ耐性ペニシリン）、およびこれらの組み合わせを含んでいる。OEの処置のための典型的な抗真菌剤は、クロトリマゾール、チメロサル、M-酢酸クレシル、トルナフタート、イトラコナゾール、およびこれらの組み合わせを含む。細菌と真菌の感染症を処置するために、酢酸も単独で、および他の薬剤と組み合わせて耳に投与される。点耳液は活性な薬剤の投与のためにビヒクルとして使用されることが多い。耳介腫脹が著しく進行して点耳液が外耳道にさほど浸透しない場合には、処理溶液の浸透を促すためにガーゼ（wick）を外耳道に挿入することができる。顔と首まで及ぶ広範囲な軟組織腫れの場合には経口の抗生物質も投与される。OEの痛みが正常な活動、例えば睡眠を妨害するほど非常に激しい場合には、根本的な炎症と感染症が緩和されるまで、局所的な鎮痛薬または経口の麻薬のような鎮痛剤が与えられてもよい。

【0078】

顕著に、ネオマイシンを含む点耳液のような複数のタイプの局所的な点耳液は、外耳道で使用するのに安全かつ効果的であるが、中耳を刺激し、中耳に対して耳毒性となることさえあり得、鼓膜が影響を受けていないと分からない限り、こうした局所的な調製物を使用してはならないという懸念を誘発することになる。鼓膜が影響を受けていないときでさえ、OEの処置のための本明細書に開示される製剤を利用することで、中耳に損傷を与える可能性のある活性な薬剤の使用が可能となる。具体的には、本明細書に開示される制御放出製剤は、滞留時間を改善して外耳に局所的に適用可能であり、それにより、活性な薬剤が外耳道から中耳の中へ漏れるという懸念を払拭することができる。さらに、ネオマイシンのような耳毒性の薬剤が使用される場合、耳保護剤（otoprotectants）を加えること可能である。

【0079】

本明細書に開示される抗菌性組成物、特に粘稠性および／または粘膜付着性の高い製剤を用いる深刻なOEの処置により、耳用ガーゼを拡大使用する必要もなくなる。具体的には、本明細書に開示される組成物は、製剤技術の結果として外耳道中の滞留時間を増加させ、それにより、外耳中でのその存在を維持する装置を必要としなくなる。製剤は針または耳用の点滴器を用いて外耳に適用可能であり、活性な薬剤は耳用ガーゼの力を借りることなく炎症部位で維持され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗菌剤の組成物はさらに抗炎症剤を含み、外耳炎の処置に役立つ。

【0080】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される抗菌製剤を用いるOEの処置は、鼓膜の緊張部の慢性的な炎症を特徴とするOEの特殊な形態である肉芽性鼓膜炎（granulomyringitis）の処置を包含する。鼓膜の外部の上皮層と下部の線維層は増殖性の肉芽組織に取って代えられる。

主な症状は悪臭のする耳漏である。Proteus と Pseudomonas の種を含む様々な細菌と真菌が疾患を引き起こす。これに応じて、抗菌剤または抗真菌剤を含む本明細書で開示される抗菌剤製剤は、肉芽性鼓膜炎の処置に役立つ。

【0081】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される抗菌製剤を用いるOEの処置は慢性の狭窄性外耳炎の処置を包含する。慢性の狭窄性外耳炎は一般に細菌または真菌によって引き起こされる反復性感染症を特徴とする。主な次症状は外耳道のそう痒、耳漏、および慢性的な腫れである。抗菌剤または抗真菌剤を含む本明細書に開示される抗菌剤製剤は、慢性的な狭窄性外耳炎の処置に役立つ。

【0082】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される抗菌製剤を用いるOEの処置は、側頭骨と隣接する骨を含む感染である悪性または壊死性の外耳炎の処置を包含する。悪性外耳

道炎は一般に外耳炎の合併症である。これは主として免疫に血管のある人、とりわけ真性糖尿病の年配の人に生じる。悪性外耳道炎は *Pseudomonas aeruginosa* によってしばしば引き起こされる。処置は、可能な場合には抗菌治療と鎮痛剤と併用して、免疫抑制の矯正を一般に含む。これに応じて、本明細書に開示される抗菌剤製剤は、悪性または壊死性の外耳炎の処置に役立つ。

【0083】

例として急性中耳炎 (AOM)、慢性中耳炎、滲出性中耳炎 (OME)、再発性急性中耳炎 (RAOM)、滲出を含む慢性中耳炎 (COMET)、分泌性中耳炎、および慢性の分泌性中耳炎を含む中耳炎 (OM) は、大人と子どもの両方に影響を与える疾患である。OM の感受性は多元的であり、環境因子、微生物因子、および宿主因子を含んで複合的である。細菌感染は、肺炎球菌感染に起因する事例の 40 % を超えて OM の事例の大部分を占める。しかしながら、他の微生物と同様にウイルスもさらに OM 疾患の主な原因となることがある。いくつかの例では、中耳炎は、アレルギー、上気道感染症 (URTI)、外傷などに次いで、例えば、炎症に対する解剖学的妨害によって引き起こされる耳管機能障害に関連する。

【0084】

滲出性中耳炎 (OME) は、粘液様または漿液性であり得る中耳の非化膿性の滲出を特徴とする。症状は通常聴力損失または耳閉塞感を含む。子どもでは、聴力損失は一般に軽症であり、オーディオグラムを用いる場合にのみ検知されることが多い。漿液性中耳炎は、大気圧に対する中耳圧力の急速な低下の結果として漏出液の形成によって引き起こされる特定のタイプの OME である。

【0085】

OM がウイルス、細菌、またはその両方によって引き起こされ得るため、正確な原因と、したがって最も適切な処置を特定することが困難なことが多い。OM に対する処置の選択肢は、ペニシリン (例えば、アモキシシリンとアモキシシリン・クラブラン)、クラブラン酸、トリメトプリム・スルファメトキサゾール、フルオロキノロン (例えば、オフロキサシン、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、トロバフロキサシン)、セファロスポリン (例えば、セフロキシム、セファクロル、セフprozil、ロラカルベフ、セフジニル、セフィキシム、セフポドキシムプロキシセチル、セフチブテン、およびセフトリアキソン)、マクロライドおよびアザライド (例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、およびアジスロマイシン) のような抗生物質、スルホンアミド、およびこれらの組み合わせを含む。さらに、流体を流出させて、外耳と中耳の間の圧力の平衡を保つために、鼓膜を通して患者の中耳へ鼓膜切開チューブを挿入するための手術である鼓膜切開を含む外科的処置が利用可能である。付随的な発熱または痛みの効果を処置するために、ベンゾカイン、イブプロフェン、およびアセトアミノフェンを含む下熱薬と鎮痛剤が処方されることもある。抗菌剤または抗真菌剤を含む本明細書に開示される抗菌剤の組成物は、急性中耳炎 (AOM)、慢性中耳炎、滲出性中耳炎 (OME)、再発性急性中耳炎 (RAOM)、滲出を伴う慢性中耳炎 (COMET)、分泌性中耳炎、および慢性の分泌性中耳炎を含む小児の中耳炎 (OM) の処置に役立つ。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗菌剤の組成物はさらに抗炎症薬を含み、急性中耳炎 (AOM)、慢性中耳炎、滲出性中耳炎 (OME)、再発性急性中耳炎 (RAOM)、滲出を伴う慢性中耳炎 (COMET)、分泌性中耳炎、および慢性の分泌性中耳炎を含む小児の中耳炎 (OM) の処置に役立つ。いくつかの実施形態では、シプロフロキサシンを含む本明細書に開示される組成物は、小児の滲出性中耳炎の処置に役立つ。いくつかの実施形態では、シプロフロキサシンを含む本明細書に開示される組成物は、小児の両側性の中耳滲出炎の処置に役立つ。

【0086】

原因物質にかかわらず、インターロイキンと TNF を含むサイトカイン産生の増加は、OM に罹患した個体の滲出媒体中で観察された。IL-1 β 、IL-6、および TNF- α は、ウイルスおよび細菌への感染後に急性の炎症反応を誘発する急性期サイトカインである。さらにより高い TNF- α レベルが多く、鼓膜切開チューブ留置の歴史に関連付け

られており、慢性的なOMの事例におけるTNF- α の役割を示唆している。最後にTNF- α とインターロイキンの直接注入は、モルモットモデルにおいて中耳の炎症を誘発することが示されている。こうした研究はサイトカインが中耳におけるOMの起原と維持において果たし得る役割を支持するものである。したがって、OMの処置は、病原体を除去し、かつ炎症の症状を処置するために抗炎症薬と併用して、抗菌剤を使用することを含む。こうした処置は、本明細書に開示される抗菌製剤と併用して、ステロイド、TNF- α 阻害剤、血小板活性因子アンタゴニスト、一酸化窒素合成酵素阻害剤、ヒスタミンアンタゴニスト、およびその組み合わせの使用を含む。

【0087】

乳様突起炎は耳の後ろの側頭骨の一部である乳様突起の感染である。乳様突起炎は一般に治療していない急性中耳炎によって引き起こされる。乳様突起炎は急性または慢性であり得る。症状は耳痛、紅斑、および耳漏と同様に、乳様突起領域の痛み、腫れ、および圧痛を含む。乳様突起炎は一般に細菌が中耳から乳突蜂巣まで広がると生じ、ここで炎症は骨構造に対する損傷を引き起こす。最も一般的な病原菌は、*Streptococcus pneumoniae*、*Streptococcus pyogenes*、*Staphylococcus aureus*、およびグラム陰性桿菌である。これに応じて、細菌に対して効果的な抗菌薬を含む本明細書に開示される抗菌剤製剤は、急性乳様突起炎と慢性乳様突起炎を含む乳様突起炎の処置に役立つ。

【0088】

水疱性鼓膜炎は、ミコプラズマ細菌を含む様々な細菌とウイルスによって引き起こされる鼓膜の感染症である。この感染症は鼓膜とその付近の耳道の炎症の原因となり、鼓膜上で水疱の形成を引き起こす。水疱性鼓膜炎の主な症状は痛みであり、これは鎮痛剤の投与により取り除かれることがある。抗菌剤と抗ウイルス剤を含む本明細書に開示される抗菌製剤は、水疱性鼓膜炎の処置に役立つ。

【0089】

耳管カタルまたは耳管炎は耳管の炎症と腫れから引き起こされ、カタルの蓄積をもたらす。これに応じて、本明細書に開示される抗菌製剤は、耳管炎の処置に役立つ。

【0090】

迷路炎、例えば、漿液性迷路炎は、前庭系を収容する1つ以上の迷路を含む内耳炎である。主な症状は眩暈であるが、この疾患は聴力損失、耳鳴、および眼振も特徴とする。迷路炎は急性で、1～6週間続いて深刻な眩暈と嘔吐を伴うこともあれば、慢性で、数か月または数年にわたって続く症状を伴うこともある。迷路炎は、ウイルス感染または細菌感染によって一般に引き起こされる。これに応じて、抗菌剤と抗ウイルス剤を含む本明細書に開示される抗菌製剤は、迷路炎の処置に役立つ。

【0091】

顔面神経炎は、顔面神経を苦しめる末梢神経系の炎症である神経炎の形態である。この疾患の主な症状はピリピリ感と灼熱感、ならびに影響を受けた神経の刺すような痛みである。深刻な場合では、その近くの筋肉のしびれ、感覚消失、および麻痺があることがある。この疾患は、一般に帯状疱疹または単純疱疹のウイルス感染によって引き起こされるが、細菌感染（例えばハンセン病）に関連付けられる。これに応じて、抗菌剤と抗ウイルス剤を含む本明細書に開示される抗菌製剤は、顔面神経炎の処置に役立つ。

【0092】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される抗菌製剤は、さらに側頭骨放射線骨壊死の処置に役立つ。

【0093】

(ラムゼイ・ハント症候群(耳帯状ヘルペス))

ラムゼイ・ハント症候群は聴神経の帯状ヘルペス感染によって引き起こされる。感染は激しい耳痛、聴力損失、眩暈、神経により供給される顔または首の皮膚と同様に、外耳の、外耳道の水疱を引き起こすことがある。顔面筋は、顔面神経が腫れによって圧迫される場合に麻痺するようになることもある。聴力損失は一時的なこともあれば永続的なことも

あり、通常数日から数週間続く眩暈症状を伴う。

【0094】

ラムゼイ・ハント症候群の処置は、ガンシクロビル、アシクロビル、ファムシクロビル、およびバラシクロビルなどの抗ウイルス剤の投与を含んでいる。抗ウイルス剤は、痛みを和らげるためのコルチコステロイド、鎮痛剤、および麻薬のような感染症の症状を処置する薬剤と、眩暈を抑えるためのスコポラミン、ジアゼパム、または他の中枢神経系薬剤と組み合わせて与えられることがある。カプサイシン、リドカインパッチ、および神経ブロックも使用されてもよい。手術は顔面神経麻痺を取り除くために圧縮した顔面神経上行なわれることがある。

【0095】

(内耳梅毒)

梅毒はスピロヘータ梅毒トレポネーマにより引き起こされる性病であり、これはその第2期と第3期に、膜質の迷路炎と二次的な髄膜炎により耳の障害、とりわけ、蝸牛前庭の障害を引き起こすこともある。後天性および先天性の梅毒の両方は耳の障害を引き起こし得る。梅毒に起因する蝸牛前庭の障害の症状は、AIEDとメニエール病のような他の耳の障害の症状に類似することが多く、耳鳴、難聴、眩暈、倦怠感、咽喉痛、頭痛、および皮疹を含む。梅毒感染は、大人の突発難聴と同様に、米国の100,000人の出生数当たりおよそ11.2人に影響を与えている先天性の出生前の聴力損失を引き起こすことがある。

【0096】

内耳梅毒(耳の症状を呈する梅毒)の処置は一般に、ステロイド(例えば、プレドニゾン)と抗菌薬(例えばペニシリンGベンザチン(BICILLIN LA(登録商標))、ペニシリンGプロカイン、ドキシサイクリン、テトラサイクリン、セフトリアキソン、アジスロマイシン)の組み合わせを含む。こうした処置はスピロヘータ生物体を根絶するのに効果的なことがある。しかしながら、トレポネーマは身体中の他の部位からの根絶後も蝸牛および前庭の内リンパに残ることがある。これに応じて、内リンパ流体からスピロヘータ生物体の完全な根絶を達成するために、ペニシリンを用いる長期的な処置が必要とされることがある。さらに、深刻なまたは進行した梅毒の症例の場合には、プロベネシッドのような尿酸排出促進薬がその有効性を増大させるために、抗菌薬と共に投与されることがある。

【0097】

(蝸牛前庭障害を引き起こす他の微生物感染症)

他の微生物感染症は聴力損失を含む蝸牛前庭の障害を引き起こすことが知られている。こうした感染症は、風疹、サイトメガロウイルス、伝染性単核症、水痘帯状疱疹(水痘)、肺炎、細菌(ライム病)のBorrelia種、および特定の真菌感染を含む。これに応じて、本明細書に開示される制御放出抗菌剤製剤はこうした耳の感染症の局所的な処置にも使用される。

【0098】

(自己免疫性内耳疾患)

自己免疫性内耳疾患(AIED)は感音難聴の数少ない可逆的な原因の1つである。これは内耳の聴覚と前庭の機能の両側の妨害をしばしば含む大人と子どもの両方で見られる障害である。多くの場合、AIEDは全身性の自己免疫の症状なく生じるが、最大で三分の一の患者が、炎症性腸感染、関節リウマチ、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス(SLE)、シェーグレン症候群、コーガン病、潰瘍性大腸炎、ヴェーゲナー肉芽腫症、および強皮症などの全身性の自己免疫疾患にも苦しんでいる。多系統疾患であるベーチェット病も一般に聴覚前庭の問題も抱えている。AIEDの分類表が開発されてきた(Harris and Keithley Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery (2002) 91, 18-32)。

【0099】

免疫系は通常、細菌とウイルスなどの侵襲性の病原体から内耳を保護する際に重大な役

10

20

30

40

50

割を果たす。しかしながら、A I E Dでは、免疫系はそれ自体が繊細な内耳組織を破損し始める。内耳は、異種抗原に対する局在性の免疫反応を完全に開始することができる。異種抗原が内耳に入るとき、これは内リンパ嚢内とその周りに存在する免疫担当細胞によりまず処理される。いったん異種抗原がこうした免疫担当細胞により処理されると、これらの細胞は内耳の免疫反応を調整する様々なサイトカインを分泌する。このサイトカイン放出の結果の1つが体循環から補充される炎症細胞の流入を促すことである。こうした全身性の炎症細胞は螺旋状の蝸牛軸の静脈とその支脈を通して漏出により蝸牛に入り、身体他の部分で生じると、抗原の取り込みと調節解除に関与し始める。インターロイキン1 (I L - 1) は自然 (非特異的) 免疫反応を調整する際に重要な役割を果たし、ヘルパーT細胞とB細胞を休止させる既知の活性化因子である。ヘルパーT細胞はI L - 1によって活性化されるとI L - 2を産生する。I L - 2の分泌は多能性T細胞の、ヘルパーT細胞、細胞毒性T細胞、および抑制遺伝子T細胞のサブタイプへの分化をもたらす。I L - 2はBリンパ球の活性化の際にもヘルパーT細胞を支援し、前庭と蝸牛の領域の免疫反応の免疫制御において極めて重要な役割を果たす。I L - 2は抗原負荷後6時間足らずで内耳の外リンパ内部にあり、抗原負荷後18時間でピーク値に達する。その後、I L - 2の外リンパのレベルは失われ、抗原負荷の120時間後には外リンパ内にもはや存在しない。

10

【0100】

I L - 1 β と腫瘍壊死因子 - α (T N F - α) の両方が免疫反応の開始と増幅に重要な役割を果たすことがある。I L - 1 β は、手術による外傷または非特異的反応での音響性外傷といった外傷のある状態で、らせん靱帯の線維細胞により発現される。T N F - α は浸潤性の全身細胞により、または抗原の存在下で内リンパ嚢内に含まれる常在細胞により発現される。T N F - α は動物モデル中の適応性の (特定の) 免疫反応の一部として放出される。抗原がマウスの内耳に注入される場合、I L - 1 および T N F - α は両方とも発現され、活発な免疫反応が生じる。しかしながら、抗原が外傷の不在下で脳脊髄液によって内耳に導入される場合、T N F - α のみが発現され、免疫反応は最小限である。重要なことに、蝸牛の外傷は単独でも最小限の免疫反応を引き起こす。こうした結果は、最大の反応を達成するために、免疫反応の非特異的および特異的な構成要素の両方が、内耳中で協調して作用することを示唆している。

20

【0101】

したがって、蝸牛が傷つき、抗原が注入される (あるいは、自己免疫疾患の場合に、患者が内耳抗原に対する免疫細胞を有している) 場合、非特異的な免疫反応と特異的な免疫反応の両方は同時に活性化可能である。これによりI L - 1 β とT N F - α が同時に産生され、内耳に対して重大な損害を引き起こす炎症レベルが著しく増大する。

30

【0102】

ある証拠は、ウイルス感染がA I E Dを引き起こす炎症反応の開始の要因であることを示唆している。様々な自己免疫疾患は様々なDNAとRNAのウイルス感染によって引き起こされるか、または増強される。急性または持続性のウイルス感染は同様に動物モデル中の自己免疫疾患を引き起こすか、または増強する。同様の抗原決定基もウイルスと宿主の成分において観察された。O l d s t o n e , M . B . A . J . A u t o i m m u n . (1 9 8 9) 2 (s u p p l) : 1 8 7 - 1 9 4) 。さらに、血清学的試験は、A I E Dにしばしば関連する全身性の自己免疫障害 (コーガン症候群) と診断された少なくとも1人の患者でウイルス感染を確認した。G a r c i a - B e r r o c a l , e t a l . O . R . L . (2 0 0 8) 7 0 : 1 6 - 2 0 。

40

【0103】

これに応じて、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される制御放出抗菌剤の組成物と製剤は、A I E Dの処置のために投与される。とりわけ、ある実施形態では、抗ウイルス剤を含む本明細書に開示される製剤は、A I E Dの処置のために投与される。他の実施形態では、本明細書に開示される抗菌剤製剤は、ステロイド、細胞毒性薬、コラーゲン、 γ グロブリン注入または他の免疫調節薬を含む、同じ疾患もしくは同じ疾患の症状を処置するのに役立つ他の医薬品と併用して、A I E Dの処置のために投与される。ステロイ

50

ドは例えば、プレドニゾンまたはデカドロンを含む。A I E Dの処置のための細胞毒性薬は、例えば、メトトレキセート、シクロホスファミド、およびサリドマイドを含む。プラスマフェレーシス手順が随意に使用される。経口のコラーゲン、 γ グロブリン注入液、または他の免疫調節薬（例えば、 β インターフェロン、 α -インターフェロン、またはコパキソン）を用いる処置も、本明細書に開示される抗菌剤製剤と組み合わせて随意に使用される。さらなる医薬品が本明細書に開示される制御放出製剤と一緒に、または、他の投与経路方式、例えば、経口、注入、局所的、経鼻、または他の適切な手段を介して随意に投与される。追加の医薬品は随意に同時投与されるか、または様々な時間に投与される。

【0104】

（メニエール病）

メニエール病は、3～24時間続くことがあれば、次第に鎮まることもある眩暈、悪心、および嘔吐の突然の発作を特徴とする。進行性の聴力損失、耳鳴、および耳の中の圧迫感とは時間とともにこの疾患に伴う。メニエール病に関連する症状の原因は、内耳流体の生成の増加または再吸収の減少を含む、内耳流体ホメオスタシスの不均衡である可能性がある。

【0105】

メニエール病の原因は知られていないが、ある証拠はこの病気のウイルス性病因を示唆している。具体的には、メニエール病の患者の側頭骨の組織病理学的分析はウイルス性の神経節炎を明らかにしている。さらに、ウイルスDNAは健康な患者よりも高い比でメニエール病の患者のガングリオン中で観察された。Oliveira et al., ORL (2008) 70: 42-51。こうした研究に基づいて、抗ウイルス剤ガンシクロビルの鼓室内注入のパイロット研究が行われ、メニエール病に苦しむ患者の改善が見られた。Guyot et al., ORL (2008) 70: 21-27。これに応じて、抗ウイルス剤（例えば、ガンシクロビル、アシクロビル、ファムシクロビル、バルガンシクロビル）を含むこと本明細書に開示される制御放出製剤は、メニエール病の局所的な処置のために耳に投与可能である。

【0106】

メニエール病の他の処置は即座の症状と再発の予防を対処することを目的としている。低ナトリウム食、ならびにカフェイン、アルコール、およびタバコを避けることが提唱された。一時的に眩暈の発作を和らげる薬物は、抗ヒスタミン薬（例えばメクリジン）、ならびにバルビツレートおよび／またはベンゾジアゼピン（例えばロラゼパムまたはジアゼパム）を含む中枢神経系作用薬を含む。症状を和らげるのに役立つことがある医薬品の他の例としては、スコポリミンを含むムスカリン性アンタゴニストが挙げられる。悪心と嘔吐は、フェノチアジン薬剤プロクロルペラジン（Compazine（登録商標）、ブッカシステム、ステメチル、およびフェノチル（Phenotil）を含む抗精神病薬を含んでいる坐剤によって軽減されることがある。したがって、メニエール病の他の処置は、メニエール病の処置のために本明細書に開示される制御放出製剤と組み合わせて随意に使用される。

【0107】

眩暈の症状を和らげるために、前庭機能の破壊を含むメニエール病の症状を軽減するべく外科的処置も使用されてきた。こうした処置は、内耳中の流体圧力を下げるおよび／または内耳平衡機能を破壊することを目的としている。流体圧力を下げる内リンパのシャント術は前庭機能障害の症状を和らげるために内耳に配されることがある。前庭神経の切断も使用されることがあり、これは聴力を保護しつつ眩暈を制御することがある。

【0108】

深刻なメニエール病の処置のための前庭機能の破壊に対する別のアプローチは、前庭系中の感覚毛細胞機能を破壊する薬剤の中耳内の適用であり、それによって内耳平衡機能を根絶する。ゲンタマイシンとストレプトマイシンのようなアミノグリコシドを含む様々な抗菌剤がこの処置で使用される。薬剤は、小さな針、ガーゼを備えたまたは備えていない鼓膜切開チューブ、または手術用カテーテルを用いて鼓膜を介して注入される。少量の薬

10

20

30

40

50

剤が長期間にわたって（例えば、注入の間が1か月）投与される低用量方法、および、大量の薬剤が短い時間枠（例えば毎週）に投与される高用量方法を含む様々な投与レジメンを用いて、抗菌剤を投与する。高用量方法の方が一般に効果的であるが、聴力損失を引き起こすことがあるためリスクも高い。

【0109】

これに応じて、本明細書に開示される製剤は、メニエール病を処置するべく前庭を不能にするための抗菌剤（例えばゲンタマイシン、ストレプトマイシン）の投与にも役立つ。本明細書に開示される製剤は鼓膜の内部の活性な薬剤の安定した放出を維持するために使用可能であり、それによって鼓膜切開チューブの注入または複数回の注入の必要性がなくなる。さらに、活性な薬剤を前庭系中で局地化させ続けることにより、本明細書に開示される製剤は、聴力損失のリスクを減らして高用量の抗菌剤を投与するためにも使用可能である。

10

【0110】

（メニエール症候群）

メニエール病と同様の症状を呈するメニエール症候群は、例えば、梅毒感染による甲状腺疾患、内耳の炎症などの別の疾患プロセスに対する二次的な病気として知られている。メニエール症候群はこのように微生物感染を含む内リンパの正常な産生または再吸収に干渉する様々なプロセスに対する副次的な効果の蓄積物である。メニエール症候群に罹患した患者の処置はメニエール病の処置に似ている。

【0111】

（前庭ニューロン炎）

前庭ニューロン炎は突然の眩暈の発作を特徴とし、これは、眩暈の一回の発作、一連の発作、または数週間にわたって減少する持続的な疾患として現れることがある。症状は一般に悪心、嘔吐、および先の上気道感染を含むが、聴覚症状は一般にない。前庭ニューロン炎は患部側への目の無意識なちらつきを特徴とする疾患である眼球振盪にも関連付けられることがある。眼球振盪は前庭神経の炎症によって引き起こされ、この神経は脳に内耳を接続し、恐らくウイルス感染によって引き起こされる。前庭ニューロン炎の診断は、眼球運動を電子的に記録する方法である通常眼振を使用する電気眼振検査、対するテストを含んでいる。磁気共鳴画像も他の原因が眩暈症状に役割を果たすことがあるかどうか判断するために行なわれることがある。

20

30

【0112】

前庭ニューロン炎の処置は典型的には疾患が独力で澄むまで疾患（主として眩暈）の症状を緩和することを含んでいる。眩暈の処置は多くの場合メニエール病と同一で、メクリジン、ロラゼパム、プロクロルペラジンあるいはスコポラミンを含んでいることがある。嘔吐が重篤な場合、流体と電解液も静脈内に投与されることがある。疾患が十分に初期に検知される場合、プレドニゾロンのようなコルチコステロイドも与えられる。

【0113】

抗ウイルス剤を含むこと本明細書に開示される組成物は、前庭ニューロン炎の処置のために投与することができる。さらに、組成物は、抗コリン作用薬、抗ヒスタミン薬、ベンゾジアゼピン、またはステロイドを含む疾患の症状を処置するために一般に使用される他の薬剤と共に投与されることがある。

40

【0114】

（体位性眩暈）

頭位眩暈症としても知られている体位性眩暈は、特定の頭位置が引き金となって起きる突然の激しい眩暈を特徴とする。この疾患は、内耳に対する肉体的な損傷、中耳炎、耳の手術、または内耳への動脈の閉塞により引き起こされる損傷を受けた半規管によって引き起こされることがある。

【0115】

体位性眩暈を抱えた患者の眩暈の発症は、一方の耳に当てて横たわるか、または見上げようとして頭を傾けるときに生じるのが一般的である。眩暈は眼振を伴うことがある。体

50

位性眩量の処置はメニエール病のときと同じ処置を含む。体位性眩量の深刻な場合では、前庭神経は影響を受けた半規管まで切断される。眩量の処置は多くの場合メニエール病の処置と同一であり、メクリジン、ロラゼパム、プロクロルペラジン、またはスコポラミンを含むことがある。嘔吐が深刻な場合、流体と電解液も静脈内に投与されることがある。

【0116】

(感音難聴)

内耳の構成要素または付随する神経要素が影響を受け、神経（つまり、脳の中の聴神経または聴神経経路が影響を受ける）要素または知覚要素を含み得る際に、感音難聴は生じる。神経性難聴は遺伝的なこともあれば、または、音響性外傷（つまり非常に大きな騒音）、ウイルス感染、薬剤性疾患、またはメニエール病によって引き起こされることがある。いくつかの例では、騒音により引き起こされる聴力損失は、大きな騒音、例えば、銃の発射音、大きな音楽、他の人間の出す騒音によって引き起こされる。神経性難聴は、脳腫瘍、感染症、または脳卒中などの様々な脳と神経の障害の結果生じることがある。レフスム病（分枝脂肪酸の異常な蓄積）などのいくつかの遺伝性疾患が聴力損失に影響を与える神経の障害を引き起こすこともある。聴神経経路は、脱髄症、例えば、特発性の炎症性の脱髄疾患（多発性硬化症を含む）、横断脊髄炎、デビック病、進行性多病巣性白質脳症、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、および抗MAG末梢神経障害によって損傷を受けることがある。

【0117】

突発難聴または感音難聴の発生は5,000人の個体のうち約1人で生じ、ウイルス感染または細菌感染、例えば、流行性耳下腺炎、麻疹、インフルエンザ、水痘、サイトメガロウイルス、梅毒、または感染性腺熱、もしくは内耳器官に対する物理的な怪我によって引き起こされることがある。場合によっては原因を特定することができない。耳鳴と眩量は突発難聴に伴うことがあり、これは徐々に治まる。経口のコルチコステロイドは感音難聴を処置するために頻繁に処方される。場合によっては、外科的処置が必要なことがある。

【0118】

(遺伝性障害)

Scheibe、Mondini-Michelle、ワールデンプルグ、Michael、アレキサンダーの耳変形、両眼隔離症、Jervell-Lange-Nielsen、レフサム、およびアッシャーの症候群を含む遺伝性障害は、感音難聴患者のおよそ20%で見られる。先天性耳奇形は膜迷路、骨迷路、またはその両方の進行の異常に起因することがある。重度の聴力損失と前庭機能異常に加えて、遺伝的不具は、再発する髄膜炎の進行、脳脊髄液（CSF）漏れ、同様に外リンパの瘻孔を含む他の機能不全にも関連付けられることがある。慢性感染症の処置は遺伝性障害患者で必要とされることがある。

【0119】

(医薬品)

本明細書では、耳の病気および／またはそれに付随する症状を処置する抗菌剤の組成物と製剤が本明細書で提供され、限定されないが、感染症、聴力損失、眼振、眩量、耳鳴、炎症、腫れ、および鬱血を含む。AIED、中耳炎、外耳炎、メニエール病、ラムゼイ・ハント症候群、内耳梅毒、遺伝性障害、および前庭ニューロン炎を含む耳の障害は、本明細書に開示される医薬品または他の医薬品に反応する原因と症状を呈する。本明細書には開示されていないが耳の障害の改善または根絶に役立つ抗菌剤は明らかに含まれており、実施形態の範囲内で意図とされている。いくつかの実施形態では、耳の病気を処置するために親の抗菌剤の能力を保持する本明細書に開示される抗菌剤の薬学的に活性な代謝物、塩、多形体、プロドラッグ、アナログ、および誘導体が製剤中で役立つ。

【0120】

さらに、例えば、肝臓処理の後に形成される有毒な代謝産物により、特定の器官、組織、または系における薬物の毒性により、有効性を達成するために必要とされる高いレベルゆえに、全身の経路を通して放出できないことを理由に、または、不十分なPK特性によ

10

20

30

40

50

り、他の臓器系において全身性または局所的な適用の間に過度に有毒、有害、または非効果的であると以前に示されてきた医薬品は、実施形態によっては有用である。これに応じて、全身放出が制限されるか全身放出がなされず、全身毒性を有しで、PK特性に乏しく、もしくはこうした組み合わせを備えた医薬品は、本明細書に開示される実施形態の範囲内で企図される。

【0121】

処置が必要な場合、本明細書に開示される抗菌剤製剤は随意に耳の構造を直接標的とする。例えば、企図される1つの実施形態は、中耳内膜の貫通による、および鼓室または耳小骨の壁を含む影響を受けた中耳構造に抗菌剤の製剤を直接適用することによる、本明細書に開示される抗菌剤製剤の中耳への直接の適用である。そうすることによって、本明細書に開示される抗菌剤製剤は標的とされた中耳構造に制限され、例えば、耳管または貫通された鼓膜による漏出では失われない。いくつかの実施形態では、抗菌剤製剤は、針およびシリンジ、ポンプ、マイクロインジェクション装置、またはその任意の組み合わせの適用により中耳の特定の領域を標的とする。

【0122】

(抗菌剤)

本明細書で提供されるいくつかの実施形態は、抗菌剤を含む組成物を記載している。いくつかの実施形態では、抗菌薬は抗菌剤である。いくつかの実施形態では、抗菌薬はグラム陽性菌によって引き起こされる感染症を処置する。いくつかの実施形態では、抗菌薬はグラム陰性細菌によって引き起こされる感染症を処置する。いくつかの実施形態では、抗菌薬はミコバクテリアによって引き起こされる感染症を処置する。いくつかの実施形態では、抗菌薬は、ジアルジア属によって引き起こされる感染症を処置する。いくつかの実施形態では、抗菌薬（例えばシプロフロキサシン）は、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani*, *Providencia stuartii*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*, *Alcaligenes faecalis*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella pneumonia*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, またはその組み合わせによって引き起こされた感染症を処置する。いくつかの実施形態では、抗菌薬（例えばシプロフロキサシン）は、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*、またはその組み合わせによって引き起こされた感染症を処置する。いくつかの実施形態では、抗菌薬（例えばシプロフロキサシン）は、*Streptococcus pneumoniae*によって引き起こされた感染症を処置する。いくつかの実施形態では、抗菌薬（例えばシプロフロキサシン）は、*Haemophilus influenzae*によって引き起こされた感染症を処置する。いくつかの実施形態では、抗菌薬（例えばシプロフロキサシン）は、*Moraxella catarrhalis*によって引き起こされた感染症を処置する。

【0123】

いくつかの実施形態では、抗菌薬は細菌タンパク質合成の阻害により感染症を処置する。いくつかの実施形態では、抗菌薬は細菌細胞壁の合成を分裂させることにより感染症を処置する。いくつかの実施形態では、抗菌薬は細菌細胞膜の透過性を変えることにより感染症を処置する。いくつかの実施形態では、抗菌薬は細菌中のDNA複写を分裂させるこ

とにより感染症を処置する。

【0124】

いくつかの実施形態では、抗菌薬は抗生物質である。いくつかの実施形態では、抗生物質はキノロンである。特定の実施形態では、抗生物質はシプロフロキサシンである。いくつかの実施形態では、抗生物質は微粉化したシプロフロキサシンである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物と適合する抗生物質は広域抗生物質である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物と適合する抗生物質は、他のクラスの抗生物質に対する耐性を有する感染症を処置するのに効果的である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗菌性の組成物の中耳内投与は、全身療法で見られる抗生物質耐性の発症リスクを減らす。

10

【0125】

(活性な薬剤の濃度)

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、組成物の約0.01重量%から約90重量%、約0.01重量%から約50重量%、約0.1重量%から約70重量%、約0.1重量%から約50重量%、約0.1重量%から約40重量%、約0.1重量%から約30重量%、約0.1重量%から約20重量%、約0.1重量%から約10重量%、もしくは約0.1重量%から約5重量%の医薬品有効成分、またはその薬学的に許容可能なプロドラッグもしくは塩の間の濃度を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、組成物の約1重量%から約50重量%、約5重量%から約50重量%、約10重量%から約40重量%、もしくは約10重量%から約30重量%の医薬品有効成分、または薬学的に許容可能なプロドラッグもしくは塩の間の濃度を有している。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、製剤の約70重量%の抗菌剤、またはその薬学的に許容可能なプロドラッグもしくは塩を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、製剤の約60重量%の抗菌剤、またはその薬学的に許容可能なプロドラッグもしくは塩を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、製剤の約50重量%の抗菌剤、またはその薬学的に許容可能なプロドラッグもしくは塩を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、製剤の約40重量%の抗菌剤、またはその薬学的に許容可能なプロドラッグもしくは塩を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、製剤の約30重量%の抗菌剤、またはその薬学的に許容可能なプロドラッグもしくは塩を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、製剤の約20重量%の抗菌剤、またはその薬学的に許容可能なプロドラッグもしくは塩を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、製剤の約15重量%の抗菌剤、またはその薬学的に許容可能なプロドラッグもしくは塩を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、製剤の約10重量%の抗菌剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、製剤の約5重量%の抗菌剤、またはその薬学的に許容可能なプロドラッグもしくは塩を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、製剤の約2.5重量%の抗菌剤、またはその薬学的に許容可能なプロドラッグもしくは塩を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、製剤の約1重量%の抗菌剤、またはその薬学的に許容可能なプロドラッグもしくは塩を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、製剤の約0.5重量%の抗菌剤、またはその薬学的に許容可能なプロドラッグもしくは塩を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、製剤の約0.1重量%の抗菌剤、またはその薬学的に許容可能なプロドラッグもしくは塩を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、製剤の容量の約0.1から約70mg/mL、約1mgから約70mg/mL、約0.5mg/mLから約20mg/mL、約0.5mg/mLから約50mg/mL、約0.5mg/mLから約70mg/mL、約1mgから約50mg/mL、約1mg/mLから約20mg/mL、約1mg/mLから約10mg/mL、あるいは約1mg/mLから約5mg/mLの医薬品有効成分、または薬学的に許容可能なプロド

20

30

40

50

ラッグもしくは塩の間の濃度を有する。

【0126】

いくつかの実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの1-8重量%を含む。いくつかの実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの1.8-6.6重量%を含む。いくつかの実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの1.8-2.2重量%を含む。他の実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの5.4-6.6重量%を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、微粉化したシプロフロキサシンの約1重量%、約1.1重量%、約1.2重量%、約1.3重量%、約1.4重量%、約1.5重量%、約1.6重量%、約1.7重量%、約1.8重量%、約1.9重量%、約2.0重量%、約2.1重量%、約2.2重量%、約2.3重量%、約2.4重量%、約2.5重量%、約2.6重量%、約2.7重量%、約2.8重量%、約2.9重量%、約3.0重量%、約3.1重量%、約3.2重量%、約3.3重量%、約3.4重量%、約3.5重量%、約3.6重量%、約3.7重量%、約3.8重量%、約3.9重量%、約4.0重量%、約4.1重量%、約4.2重量%、約4.3重量%、約4.4重量%、約4.5重量%、約4.6重量%、約4.7重量%、約4.8重量%、約4.9重量%、約5.0重量%、約5.1重量%、約5.2重量%、約5.3重量%、約5.4重量%、約5.5重量%、約5.6重量%、約5.7重量%、約5.8重量%、約5.9重量%、約6.0重量%、約6.1重量%、約6.2重量%、約6.3重量%、約6.4重量%、約6.5重量%、約6.6重量%、約6.7重量%、約6.8重量%、約6.9重量%、約7.0重量%、約7.1重量%、約7.2重量%、約7.3重量%、約7.4重量%、約7.5重量%、約7.6重量%、約7.7重量%、約7.8重量%、約7.9重量%、約8.0重量%を含む。いくつかの特定の実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの約1.8重量%を含む。いくつかの特定の実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの約1.9重量%を含む。いくつかの特定の実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの約2.0重量%を含む。いくつかの特定の実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの約2.1重量%を含む。いくつかの特定の実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの2.2重量%を含む。いくつかの特定の実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの5.4重量%を含む。いくつかの特定の実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの5.5重量%を含む。いくつかの特定の実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの5.6重量%を含む。いくつかの特定の実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの5.7重量%を含む。いくつかの特定の実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの5.8重量%を含む。いくつかの特定の実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの5.9重量%を含む。いくつかの特定の実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの6.0重量%を含む。いくつかの特定の実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの6.1重量%を含む。いくつかの特定の実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの6.2重量%を含む。いくつかの特定の実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの6.3重量%を含む。いくつかの特定の実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの6.4重量%を含む。いくつかの特定の実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの6.5重量%を含む。いくつかの特定の実施形態では、組成物は微粉化したシプロフロキサシンの6.6重量%を含む。

【0127】

(医薬製剤)

少なくとも1つの抗菌剤(例えばシプロフロキサシン)と薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤、または担体を含む医薬組成物または装置が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、他の薬剤または医薬品、担体、浸透圧を調節するための塩および/または緩衝液などのアジュバントを含む。他の実施形態では、医薬組成物はさらに他の治療物質を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は保存料を含まない。

【0128】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される耳に適合する製剤は保存料を含まない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤のいずれも、亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アスコルビン酸塩、クロロブタノール、チメロサル、パラベン、ベンジルアルコール、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、およびフェニルエタノールを含まない。ある実施形態では、本明細書に記載される製剤のいずれもBHTを含まない。

【0129】

（pHと実際の浸透圧モル濃度）

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される耳の組成物または装置は、内耳流体（例えば、内リンパおよび／または外リンパ）と適合するイオンバランスを提供するために処方される。

10

【0130】

ある例では、内リンパと外リンパのイオン組成は、有毛細胞の電気化学的刺激を調節し、したがって聴力を調節する。ある例では、耳の有毛細胞に沿った電気化学的刺激の伝導の変化により、聴力損失が引き起こされる。ある例では、内リンパまたは外リンパのイオンバランスの変化により、完全な聴力損失が引き起こされる。ある例では、内リンパまたは外リンパのイオンバランスの変化により、部分的な難聴が引き起こされる。ある例では、内リンパまたは外リンパのイオンバランスの変化により、永久的な聴力損失が引き起こされる。ある例では、内リンパまたは外リンパのイオンバランスの変化により、一時的な聴力損失が引き起こされる。

20

【0131】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物または装置は、内リンパのイオンのバランスを分裂させないように処方される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物または装置は、内リンパと同じか、または実質的に同じイオンバランスを有する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物または装置は、部分的なまたは完全な聴力損失を引き起こすようには内リンパのイオンのバランスを破壊しない。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物または装置は、一時的または永久的な聴力損失を引き起こすようには内リンパのイオンのバランスを破壊しない。

【0132】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物または装置は、外リンパのイオンのバランスを実質的には破壊しない。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物または装置は、外リンパと同じか、または実質的に同じイオンのバランスを有する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物または装置は、外リンパのイオンのバランスを破壊しないため、部分的または完全な聴力損失を引き起こさない。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物または装置は、外リンパのイオンのバランスを破壊しないため、一時的または永久的な聴力損失を引き起こさない。

30

【0133】

本明細書で使用されるように、「実際の浸透圧モル濃度／重量モル浸透圧濃度」または「実現可能な浸透圧モル濃度／重量モル浸透圧濃度」とは、ゲル化剤および／または増粘剤（例えば、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレン・コポリマー、カルボキシメチルセルロースなど）を除くすべての賦形剤と活性な薬の浸透圧モル濃度／重量モル浸透圧濃度を測定することによって決定されるような組成物の浸透圧モル濃度／重量モル浸透圧濃度を意味する。本明細書に開示される組成物または装置の実際の浸透圧モル濃度は、適切な方法、例えば、Viegas et. al., Int. J. Pharm., 1998, 160, 157-162に記載されるような凝固点降下方法によって測定される。いくつかの例では、本明細書に開示される組成物または装置の実際の浸透圧モル濃度は、高温で組成物または装置の浸透圧モル濃度の測定を可能にする蒸気圧浸透圧測定（例えば蒸気圧降下方法）により測定される。いくつかの例では、蒸気圧降下方法により、高温でのゲル化剤（例えば熱可逆性ポリマー）を含む組成物または装置の浸透圧モル濃度の測定が可能となり、ゲル化剤はゲルの形状をしている。

40

50

【0134】

いくつかの実施形態では、作用の標的部位（例えば外リンパ）の浸透圧モル濃度は、本明細書に記載される組成物または装置の伝達される浸透圧モル濃度（つまり、正円窓膜を通過するまたは正円窓膜に浸透する材料の浸透圧モル濃度）とほぼ同じである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物または装置は、約150mOsm/Lー約500mOsm/L、約250mOsm/Lー約500mOsm/L、約250mOsm/Lー約350mOsm/L、約280mOsm/Lー約370mOsm/L、または約250mOsm/Lー約320mOsm/Lの実現可能な浸透圧モル濃度を有する。

【0135】

本明細書に開示される耳の組成物または装置の実際的な重量モル浸透圧濃度は、約100mOsm/kgから約1000mOsm/kg、約200mOsm/kgから約800mOsm/kg、約250mOsm/kgから約500mOsm/kg、または約250mOsm/kgから約320mOsm/kg、または約250mOsm/kgから約350mOsm/kg、または約280mOsm/kgから約320mOsm/kgまでである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物または装置は、約100mOsm/Lー約1000mOsm/L、約200mOsm/Lー約800mOsm/L、約250mOsm/Lー約500mOsm/L、約250mOsm/Lー約350mOsm/L、約250mOsm/Lー約320mOsm/L、または約280mOsm/Lー約320mOsm/Lの実際的な浸透圧モル濃度を有する。

【0136】

内リンパ中に存在する主なカチオンはカリウムである。加えて、内リンパは高濃度の正に荷電したアミノ酸を備える。外リンパ中に存在する主なカチオンはナトリウムである。ある例では、内リンパと外リンパのイオンの組成物は、有毛細胞の電気化学的刺激を調節する。ある例では、内リンパまたは外リンパのイオンのバランスの任意の変化が、耳の有毛細胞に沿った電気化学的刺激の伝導の変化により聴力損失をもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、外リンパのイオンのバランスを崩さない。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、外リンパと同じ、または外リンパと実質的に同じイオンのバランスを有する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、内リンパのイオンのバランスを崩さない。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、内リンパと同じ、または外リンパと実質的に同じイオンの

【0137】

内リンパと外リンパは血液の生理的なpHに近いpHを有している。内リンパは約7.2ー7.9のpH領域を備え、外リンパは約7.2ー7.4のpH領域を備える。近位の内リンパのインサイツのpHは約7.4であり、その一方で遠位の内リンパのpHは約7.9である。

【0138】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物のpHは（例えば緩衝液を使用して）約5.5ー9.0の内リンパに適合するpH領域に調節される。特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物のpHは、約5.5から約9.0までの外リンパに適切なpH領域に調節される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物のpHは、約5.5ー約8.0、6ー約8.0、または6.6ー約8.0の外リンパに適切な範囲に調節される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物のpHは、約7.0ー7.6の外リンパに適切なpH領域に調節される。

【0139】

いくつかの実施形態では、有用な製剤はさらに1つ以上のpH調節剤または緩衝剤を含む。適切なpH調節剤または緩衝剤は、限定されないが、酢酸塩、重炭酸塩、塩化アンモニウム、クエン酸塩、リン酸塩、その薬学的に許容可能な塩、およびその組み合わせ、ま

たはその混合物を含む。

【0140】

本明細書で提供されるいくつかの実施形態は、重量モル浸透圧濃度改質剤、pH調節剤、および緩衝剤をさらに含む抗菌性組成物を記載している。いくつかの実施形態では、抗菌性組成物はpH調節剤として塩酸を含む。いくつかの実施形態では、抗菌性組成物は緩衝剤としてトロメタミンを含む。いくつかの実施形態では、抗菌性組成物は重量モル浸透圧濃度改質剤として塩化ナトリウムを含む。ある実施形態では、抗菌性組成物は、シプロフロキサシン、ポロキサマー407、水、重量モル浸透圧濃度改質剤（例えば、塩化ナトリウム）、pH調節剤（例えば塩酸）、および緩衝剤（例えばトロメタミン）からなる。

【0141】

1つの実施形態では、1つ以上の緩衝液が本開示の製剤で利用される場合、緩衝液は、例えば、薬学的に許容可能なビヒクルと組み合わせられ、例えば、約0.1%から約20%、約0.5%から約10%までの範囲の量で最終製剤中に存在する。本開示のある実施形態では、ゲル製剤に含まれる緩衝液の量は、ゲル製剤のpHが身体の天然の緩衝系を妨げないような量である。

【0142】

1つの実施形態では、希釈剤はより安定した環境を提供することができるため、化合物を安定させるためにも使用される。緩衝液（pHの制御または維持も与えることができる）に溶かされた塩は、限定されないがリン酸緩衝生理食塩水を含む当該技術分野の希釈剤として利用される。

【0143】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される任意のゲル製剤は、医薬品（例えば抗菌剤）またはゲルを含むポリマーを分解することなく、ゲル製剤の滅菌（濾過または無菌混合、もしくは熱処理、および／または高圧蒸気殺菌法（例えば、最終滅菌）による）を可能にするpHを有する。滅菌中に耳用の薬剤および／またはゲルポリマーの加水分解および／または分解を減らすために、緩衝液のpHは、滅菌（例えば高温高圧滅菌）のプロセス中に7-8の領域中で製剤のpHを維持することを目的としている。

【0144】

特定の実施形態では、本明細書に記載される任意のゲル製剤は、ゲルを含む医薬品（例えば抗菌剤）またはポリマーを分解することなく、ゲル製剤の滅菌（熱処理および／または高圧蒸気殺菌法によって）を可能にするpHを有している。例えば、高圧蒸気殺菌中に耳用の薬剤および／またはゲルポリマーの加水分解および／または分解を減らすために、緩衝液のpHは高温で7-8の範囲中で製剤のpHを維持するように設計される。製剤中で使用される耳用の薬剤次第で、任意の適切な緩衝液が用いられる。いくつかの例では、温度がおよそ0.03°Cで上昇するとTRISのpKaが減少し、温度がおよそ0.003°Cで上昇するとPBSのpKa温度が増加するため、250°F（121°C）での高圧蒸気殺菌により、トリス緩衝液中で大幅な下方へのpHの変化が生じるが、PBS緩衝液中では上方へのpHの変化は比較的少なく、ゆえに、PBSよりもTRISの方で耳用の薬剤の加水分解および／または分解は増加した。耳用の薬剤の分解は、本明細書に記載されるような緩衝液とポリマー添加剤（例えばCMC）の適切な組み合わせの使用によって減らされる。

【0145】

いくつかの実施形態では、pH約5.0と約9.0の間、約5.5と約8.5の間、約6.0と約7.6の間、約7と約7.8の間、約7.0と約7.6の間、約7.2と7.6の間、または約7.2と約7.4の間の製剤のpHは、本明細書に記載される耳用の製剤の滅菌（濾過または無菌混合、もしくは熱処理および／または高圧蒸気殺菌（例えば最終滅菌）による）に適している。特定の実施形態では、約6.0、約6.5、約7.0、約7.1、約7.2、約7.3、約7.4、または約7.6の製剤pHは、本明細書に記載される任意の組成物の滅菌（濾過または無菌混合、もしくは熱処理および／または高圧蒸気殺菌（例えば最終滅菌）による）に適している。

10

20

30

40

50

【0146】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される医薬製剤は、少なくとも約1日、少なくとも約2日、少なくとも約3日、少なくとも約4日、少なくとも約5日、少なくとも約6日、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約5週間、少なくとも約6週間、少なくとも約7週間、少なくとも約8週間、少なくとも約1か月、少なくとも約2か月、少なくとも約3か月、少なくとも約4か月、少なくとも約5か月、または少なくとも約6か月のいずれかの期間にわたってpHに関して安定している。他の実施形態では、本明細書に記載される製剤は、少なくとも約1週間、pHに関して安定している。さらに、少なくとも約1か月間pHに関して安定している製剤が本明細書に記載されている。

10

【0147】

(等張化剤)

一般に、内リンパは外リンパよりも高い重量モル浸透圧濃度を有する。例えば、内リンパは、約304mOsm/kgのH₂Oの重量モル浸透圧濃度を有しているが、一方で外リンパは約294mOsm/kgのH₂Oの重量モル浸透圧濃度を有する。ある実施形態では、等張化剤は、約100mOsm/kgから約1000mOsm/kg、約200mOsm/kgから約800mOsm/kg、約250mOsm/kgから約500mOsm/kg、または約250mOsm/kgから約350mOsm/kg、または約280mOsm/kgから約320mOsm/kgまでの耳の製剤の実際的な重量モル浸透圧濃度を供給するための量で、本明細書に記載される製剤に加えられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、約100mOsm/Lから約1000mOsm/L、約200mOsm/Lから約800mOsm/L、約250mOsm/Lから約500mOsm/L、約250mOsm/Lから約350mOsm/L、約280mOsm/Lから約320mOsm/L、約250mOsm/Lから約320mOsm/Lの実際的な浸透圧モル濃度を有する。

20

【0148】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される任意の製剤の実現可能な浸透圧モル濃度は標的とされる耳の構造（例えば、内リンパ、外リンパなど）と等張になるように設計される。特定の実施形態では、本明細書に記載される耳用組成物は、約250ー約320mOsm/L、好ましくは、約270ー320mOsm/Lの作用の標的部位における伝達される外リンパに適切な浸透圧モル濃度を供給するために処方される。特定の実施形態では、本明細書に記載される耳用組成物は、約250ー約320mOsm/kgのH₂O、または、約270ー320mOsm/kgのH₂Oの重量モル浸透圧濃度の作用の標的部位における伝達さエル外リンパに適切な重量モル浸透圧濃度を供給するために処方される。特定の実施形態では、製剤の実現可能な浸透圧モル濃度/重量モル浸透圧濃度（つまり、ゲル化剤または増粘剤（例えば熱可逆性ゲル・ポリマー）のない状態での製剤の浸透圧モル濃度/重量モル浸透圧濃度）は、例えば、適切な塩濃度（例えばカリウム塩またはナトリウム塩の濃度）を用いて、または標的部位で伝達後に製剤を外リンパに適合するおよび/または内リンパに適合する（つまり、内リンパおよび/または外リンパと等張にする）等張化剤を用いて、調節される。熱可逆性ゲルポリマーを含む製剤の浸透圧モル濃度は、ポリマーの単量体単位と変動する水の量との関係性ゆえに、信頼性の低い尺度である。製剤の実際的な浸透圧モル濃度（つまり、ゲル化剤または増粘剤（例えば熱可逆性ゲル・ポリマー）のない状態での浸透圧モル濃度）は信頼できる尺度であり、任意の適切な方法（例えば凝固点降下方法、蒸気降下方法）によって測定される。いくつかの例では、本明細書に記載される製剤は、内耳の環境に最小限の妨害をもたらし、かつ例えば投与後に哺乳動物に最小限の不快感（例えば眩暈および/または悪心）を引き起こす（例えば、標的部位（例えば外リンパ）の）実現可能な浸透圧モル濃度を提供する。

30

40

【0149】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される任意の製剤も外リンパおよび/または内リンパと等張である。等張な製剤は等張化剤を加えることで提供される。適切な等張化

50

剤は限定されないが、任意の薬学的に許容可能な砂糖、塩、またはその任意の組み合わせもしくは混合物、限定されないが、デキストロース、グリセリン、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、および他の電解質を含む。いくつかの実施形態では、等張化剤は非耳毒性である。

【0150】

有用な耳用組成物は、組成物の重量モル浸透圧濃度を許容領域にするのに必要な量で1つ以上の塩を含む。こうした塩は、ナトリウム、カリウム、またはアンモニウムのカチオン、ならびに塩化物、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、ホウ酸塩、リン酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、チオ硫酸塩、または重亜硫酸塩のアニオンを含み、適切な塩は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、および、硫酸アンモニウムを含む。

10

【0151】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、本明細書に記載されるようなpHおよび／または実際的な浸透圧モル濃度を備え、約1 μ M—約10 μ M、約1 mM—約100 mM、約0.1 mM—約100 mM、約0.1 mM—約100 nMの間の医薬品有効成分の濃度を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、本明細書に記載されるようなpHおよび／または実際的な浸透圧モル濃度を備え、組成物の約0.01重量%—約20重量%、約0.01重量%—約10重量%、約0.01重量%—約7.5重量%、約0.01重量%—約6重量%、約0.01重量%—約5重量%、約0.1重量%—約10重量%、または約0.1重量%—約6重量%の医薬品有効成分の濃度を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、本明細書に記載されるようなpHおよび／または実際的な浸透圧モル濃度を備え、製剤の容量の約0.1から約70 mg、約1 mgから約70 mg/mL、約1 mgから約50 mg/mL、約1 mg/mLから約20 mg/mL、約1 mg/mLから約10 mg/mL、約1 mg/mLから約5 mg/mL、または約0.5 mg/mLから約5 mg/mLの医薬品有効成分の濃度を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、本明細書に記載されるようなpHおよび／または実際的な浸透圧モル濃度を備え、製剤の容量の約1 μ g/mLから約500 μ g/mL、約1 μ g/mLから約250 μ g/mL、約1 μ g/mLから約100 μ g/mL、約1 μ g/mLから約50 μ g/mL、または約1 μ g/mLから約20 μ g/mLの医薬品有効成分の濃度を有する。

20

30

【0152】

(粒径)

径の減少は表面積を増加させるため、および／または製剤溶解特性を調整するために用いられる。径の減少は、本明細書に記載される任意の製剤のために、一貫した平均粒度分布(PSD)(例えば、マイクロメートルサイズの粒子、ナノメートルサイズの粒子など)を維持するために用いられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される任意の製剤は、多重微粒子、つまり、複数の粒径(例えば、微粉化した粒子、ナノサイズの粒子、分類されていない粒子、コロイド粒子)を含み、つまり、製剤は多重微粒子の製剤である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される任意の製剤も1つ以上の多重微粒子(例えば、微粉化した)の治療薬を含む。微粒子化は固形材料の粒子の平均直径を減らすプロセスである。微粉化した粒子は、マイクロメートルサイズの直径からナノメートルサイズの直径までである。いくつかの実施形態では、微粉化した固体中の粒子の平均直径は約0.5 μ mから約500 μ mまでである。いくつかの実施形態では、微粉化した固体中の粒子の平均直径は約1 μ mから約200 μ mまでである。いくつかの実施形態では、微粉化した固体中の粒子の平均直径は約2 μ mから約100 μ mまでである。いくつかの実施形態では、微粉化した固体中の粒子の平均直径は3 μ mから約50 μ mまでである。いくつかの実施形態では、微粒子の微粉化した固体は、約5ミクロン未満、約20ミクロン未満、および／または約100ミクロン未満の粒径を含む。いくつかの実施形態では、抗菌剤の微粒子(例えば、微粉化した粒子)を用いることにより、非多重微粒子(例えば、微粉化されていない)抗菌剤を含む製剤と比較して、本明細書に記載される任意の製剤が

40

50

らの抗菌剤の持続放出および／または徐放が可能となる。いくつかの例では、多重微粒子（例えば、微粉化した）抗菌剤を含む製剤は、栓をしたり閉塞したりすることなく27Gの針に適した1mLのシリンジから放出される。

【0153】

いくつかの例では、本明細書に記載される任意の製剤中の任意の粒子は、コーティングを施した粒子（例えば、コーティングを施した微粉化した粒子、ナノ粒子）、および／またはミクロスフェアおよび／またはリボソーム粒子である。微粉化技術は、例として、粉碎、摩砕（例えば、空気摩擦摩砕（ジェットミル）、ボールミル磨砕）、コアセルベーション、複雑なコアセルベーション、高圧均質化、噴霧乾燥、および／または超臨界流体結晶化を含む。いくつかの例では、粒子は、機械的な影響により（例えば、ハンマーミル、ボールミル、および／またはピンミルにより）大きさを決められる。いくつかの例では、粒子は、流体エネルギーにより（例えば、スパイラルジェットミル、ループジェットミル、および／または流動床ジェットミルにより）大きさを決められる。いくつかの実施形態製剤では、本明細書に記載される製剤は、結晶粒子および／または等方粒子を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、非晶質粒子および／または異方性の粒子を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は治療薬の粒子を含み、治療薬は治療薬の遊離塩基、塩、または、プロドラッグ、もしくはその任意の組み合わせを含む。

10

【0154】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は1つ以上の抗菌剤を含み、抗菌剤はナノ微粒子物を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、制御放出性賦形剤で随意にコーティングした抗菌剤ビーズ（例えば、バンコマイシンビーズ）を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、粒状化され、および／またはサイズを縮小され、ならびに制御放出賦形剤でコーティングされる抗菌剤を含み、粒状のコーティングを施した抗菌剤微粒子はその後随意に微粉化され、および／または本明細書に記載される組成物のいずれかで処方される。

20

【0155】

いくつかの例では、中性分子としての抗菌剤、遊離酸もしくは遊離塩基、および／または抗菌剤の塩の組み合わせは、本明細書に記載される手順を用いて、間断放出型の耳用の薬剤製剤を調製するために使用される。いくつかの製剤では、微粉化した抗菌剤（および／またはその塩もしくはプロドラッグ）とコーティングした粒子（例えば、ナノ粒子、リボソーム、ミクロスフェア）の組み合わせを用いて、本明細書に記載される任意の手順で間断放出型の耳用の薬剤製剤を調製する。代替的に、間断放出のプロファイルは、シクロデキストリン、界面活性剤（例えば、ポロキサマー（407、338、188）、トウイーン（80、60、20、81）、PEG硬化ヒマシ油、N-メチル-2-ピロリドンのような助溶剤などの助けを借りて、抗菌剤（例えば、微粉化した抗菌剤、その遊離塩基、遊離酸、もしくは塩、またはプロドラッグ；多重微粒子の抗菌剤、その遊離塩基、遊離酸、もしくは塩、またはプロドラッグ）の送達用量の最大で20%を可溶化し、本明細書に記載される任意の手順を用いて間断放出型の製剤を調製することによって達成される。

30

【0156】

特定の実施形態では、本明細書に記載される任意の耳に適合する製剤は、1つ以上の微粉化した医薬品（例えば、抗菌剤）を含む。こうした実施形態のいくつかでは、微粉化した医薬品は、微粉化した粒子、（例えば、持続放出型コーティングで）コーティングを施した微粉化した粒子、またはその組み合わせを含む。こうした実施形態のいくつかでは、微粉化した粒子、コーティングを施した微粉化した粒子、またはその組み合わせを含む微粉化した医薬品は、中性分子、その遊離酸、遊離塩基、塩、プロドラッグ、またはその任意の組み合わせとして抗菌剤を含む。ある実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は微粉化した粉末として抗菌剤を含む。ある実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は微粉化した抗菌剤粉末の形態をした抗菌剤を含む。

40

【0157】

50

本明細書に記載される多重微粒子物および／または微粉化した抗菌剤は、固体、液体、またはゲル状のマトリックスを含む任意のタイプのマトリックスによって、耳構造（例えば内耳）に送達される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される多重微粒子物および／または微粉化した抗菌剤は、鼓室内注入により、固体、液体、またはゲル状のマトリックスを含む任意のタイプのマトリックスによって耳構造（例えば内耳）に送達される。

【0158】

（調整可能な放出特徴）

本明細書に記載される任意の製剤、組成物、または装置からの活性な薬剤の放出は、所望の放出特徴に対して随意に調整可能である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物はゲル化成分をほとんど含まない溶液である。このような例では、組成物は本質的に活性な薬剤の即時放出をもたらす。こうした実施形態のいくつかでは、組成物は例えば手術中の耳の構造の灌流に役立つ。

【0159】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、ゲル化成分をほとんど含まず、微粉化した耳用の薬剤（例えば、コルチコステロイド、抗菌剤など）を含む溶液である。こうした実施形態のいくつかでは、組成物は、約2日から約4日間、活性な薬剤を放出する。

【0160】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、ゲル化剤（例えばポロクサマー407）を含み、約1日から約3日間、活性な薬剤を放出する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、ゲル化剤（例えばポロクサマー407）を含み、約1日から約5日間、活性な薬剤を放出する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、ゲル化剤（例えばポロクサマー407）を含み、約2日から約7日間、活性な薬剤を放出する。

【0161】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、微粉化した耳用の薬剤（例えば、シプロフロキサシン）と組み合わせて、熱可逆性ポリマー（例えば、ポロクサマー407）を含み、長時間にわたって持続的な徐放をもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、熱可逆性ポリマー（例えば、ポロクサマー407）の約14-17%と微粉化した耳用の薬剤（例えばシプロフロキサシン）を含み、約1週間から約3週間持続的な徐放をもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、熱可逆性ポリマー（例えば、ポロクサマー407）の約18-21%と微粉化した耳用の薬剤（例えばシプロフロキサシン）を含み、約3週間から約6週間持続的な徐放をもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、熱可逆性ポリマー（例えばポロクサマー407）の約15-17%を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、熱可逆性ポリマー（例えばポロクサマー407）の約14.4-17.6%を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、熱可逆性ポリマー（例えばポロクサマー407）の約15.5-16.5%を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、熱可逆性ポリマー（例えばポロクサマー407）の約14.4重量%、約14.6重量%、約14.8重量%、約15重量%、約15.1重量%、約15.2重量%、約15.3重量%、約15.4重量%、約15.5重量%、約15.6重量%、約15.7重量%、約15.8重量%、約15.9重量%、約16重量%、約16.1重量%、約16.2重量%、約16.3重量%、約16.4重量%、約16.5重量%、約16.6重量%、約16.7重量%、約16.8重量%、約16.9重量%、約17重量%、約17.2重量%、約17.4重量%、約17.6重量%、約17.8重量%、約18重量%を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、熱可逆性ポリマー（例えばポロクサマー407）の約15重量%を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、熱可逆性ポリマー（例えばポロクサマー407）の約15.5重量%を含む。いくつかの実施形態では、本明細

10

20

30

40

50

書に記載される組成物は、熱可逆性ポリマー（例えばポロクサマー 407）の約 16 重量%を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、熱可逆性ポリマー（例えばポロクサマー 407）の約 16.5 重量%を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、熱可逆性ポリマー（例えばポロクサマー 407）の約 17 重量%を含む。

【0162】

これに応じて、組成物中のゲル化剤の量と耳用の薬剤の粒径は、組成物からの耳用の薬剤の所望の放出プロファイルに対して調整可能である。

【0163】

本明細書に記載されるように、微粉化した耳用の薬剤（例えばシプロフロキサシン）を含む組成物は、微粉化されていない耳用の薬剤を含む組成物と比較して、より長い期間にわたって持続放出をもたらす。いくつかの例では、微粉化した耳用の薬剤（例えばシプロフロキサシン）は、ゆっくりとした分解により活性な薬剤の安定した供給（例えば+/-20%）をもたらす、活性な薬剤のデポーとして役立ち、こうしたデポーの効果により、耳の中での耳用の薬剤の滞留時間が増える。特定の実施形態では、組成物中のゲル化剤の量と組み合わせる活性な薬剤（例えば、微粉化した活性な薬剤）の適切な粒径の選択により、数時間、数日、数週、または数か月にわたる活性な薬剤の放出を可能にする調整可能な持続放出特徴が与えられる。

【0164】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される任意の製剤の粘性は、耳に適合するゲルからの放出の適切な速度を与えるように意図される。いくつかの実施形態では、増粘剤（例えば、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン・コポリマーのようなゲル化成分）の濃度により、調整可能な平均溶解時間（MDT）が可能となる。MDTは、本明細書に記載される組成物または装置からの活性な薬剤の放出速度に反比例する。実験的に、放出された耳用の薬剤は随意に Korsmeyer-Peppas 方程式にフィットする。

【0165】

【化1】

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

【0166】

このとき、Qは時間tで放出された耳用の薬剤の量であり、Q_αは耳用の薬剤の放出された総量であり、kはn番目の放出定数であり、nは溶解メカニズムに関連する無次元数であり、bは軸の切片であり、初期バースト放出機構を特徴づけており、n=1は侵食制御機構を特徴とする。平均溶解時間（MDT）は薬物分子が放出前にマトリックス中に留まる様々な時間の合計であり、分子の合計数で割られ、以下によって随意に計算される：

【0167】

【化2】

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

【0168】

例えば、組成物または装置の平均溶解時間（MDT）とゲル化剤（例えばポロクサマー）の濃度との間の直線関係は、耳用の薬剤が拡散によってではなくポリマーゲル（例えばポロクサマー）の侵食により放出されることを示す。別の例において、非直線関係は、拡散および/またはポリマーゲルの分解の組み合わせによる耳用の薬剤の放出を示している。別の例において、組成物または装置の迅速なゲル排除時間経過（活性な薬剤の迅速な放出）は、低平均溶解時間（MDT）を示している。組成物中のゲル化成分および/または

活性な薬剤の濃度を試験して、MDTに適したパラメーターを決定する。いくつかの実施形態では、前臨床研究と臨床研究に適切なパラメーターを決定するために注入量も試験する。活性な薬剤のゲル強度と濃度は、組成物からの耳用の薬剤の放出動力学に影響を及ぼす。低ポロクサマー濃度では、排出速度が加速される（MDTはより低い）。組成物または装置中での耳用の薬剤の濃度が増加すると、耳の中での耳用の薬剤の滞留時間および／またはMDTが延びる。

【0169】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物または装置からのポロクサマーのMDTは、少なくとも6時間である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物または装置からのポロクサマーのMDTは、少なくとも10時間である。

10

【0170】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物または装置からの活性な薬剤のMDTは、約30時間から約48時間までである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物または装置からの活性な薬剤のMDTは、約30時間から約96時間である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物または装置からの活性な薬剤のMDTは、約30時間から約1週間である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物または装置のMDTは約1週間から約6週間である。

【0171】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物または装置中の活性な薬剤の平均滞留時間（MRT）は約20時間から約48時間である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物または装置からの活性な薬剤のMRTは約20時間から約96時間である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物または装置からの活性な薬剤のMRTは、約20時間から約1週間である。

20

【0172】

いくつかの実施形態では、活性な薬剤のMRTは約20時間である。いくつかの実施形態では、活性な薬剤のMRTは約30時間である。いくつかの実施形態では、活性な薬剤のMRTは約40時間である。いくつかの実施形態では、活性な薬剤のMRTは約50時間である。いくつかの実施形態では、活性な薬剤のMRTは約60時間である。いくつかの実施形態では、活性な薬剤のMRTは約70時間である。いくつかの実施形態では、活性な薬剤のMRTは約80時間である。いくつかの実施形態では、活性な薬剤のMRTは約90時間である。いくつかの実施形態では、活性な薬剤のMRTは約1週間である。いくつかの実施形態では、活性な薬剤のMRTは約90時間である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物または装置のMRTは約1週間から約6週間である。いくつかの実施形態では、活性な薬剤のMRTは約1週間である。いくつかの実施形態では、活性な薬剤のMRTは約2週間である。いくつかの実施形態では、活性な薬剤のMRTは約3週間である。いくつかの実施形態では、活性な薬剤のMRTは約4週間である。いくつかの実施形態では、活性な薬剤のMRTは約5週間である。耳用の薬剤の半減期と耳用の薬剤の平均滞留時間は、本明細書に記載される手順を用いて、外リンパ中の耳用の薬剤の濃度の測定により製剤ごとに決定される。

30

【0173】

いくつかの実施形態では、中耳滲出炎の処置のための、本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、150～300時間の中耳のMRTを提供する。いくつかの実施形態では、中耳滲出炎の処置のための、本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、175～275時間の中耳MRTを提供する。いくつかの実施形態では、中耳滲出炎の処置のための、本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、200～250時間の中耳MRTを提供する。いくつかの実施形態では、中耳滲出炎の処置のための、本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、160～190時間の中耳MRTを提供する。いくつかの実施形態では、中耳滲出炎の処置のための、本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、170～180時間の中耳MR

40

50

Tを提供する。いくつかの実施形態では、中耳滲出炎の処置のための、本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、250～300時間の中耳MRTを提供する。いくつかの実施形態では、中耳滲出炎の処置のための、本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、265～285時間の中耳MRTを提供する。いくつかの実施形態では、中耳滲出炎の処置のための、本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約175時間、約180時間、約185時間、約190時間、約195時間、約200時間、約210時間、約220時間、約225時間、約230時間、約240時間、約250時間、約260時間、約270時間、または約275時間の中耳のMRTをもたらす。

【0174】

特定の実施形態では、本明細書に記載される制御放出の耳用の製剤は、制御放出の耳用の製剤ではない製剤と比較して、耳用の薬剤の曝露を増加させ、耳用の流体（例えば、内リンパ及び／又は外リンパ）における曲線下面積（AUC）を、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、または約90%増加させる。

【0175】

特定の実施形態では、本明細書に記載される制御放出の耳用の製剤は、制御放出の耳用の製剤ではない製剤と比較して、耳用の薬剤の曝露時間を増加させ、耳用の流体（例えば内リンパ及び／又は外リンパ）におけるCmaxを、約40%、約30%、約20%、または約10%減少させる。特定の実施形態では、本明細書に記載される制御放出の耳用の製剤は、制御放出の耳用の製剤ではない製剤と比較して、Cmax対Cminの比率を変える（例えば減少させる）。特定の実施形態では、本明細書に記載される制御放出の耳用の製剤は、制御放出の耳用の製剤ではない製剤と比較して、耳用の薬剤の曝露を増加させ、耳用の薬剤の濃度が、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、または約90% Cminを超える時間の長さを増加させる。特定の例では、本明細書に記載される放出制御製剤は、Cmax到達時間を遅らせる。特定の例では、薬物の制御された安定した放出は、薬物の濃度がCminを超えてとどまる時間を延長する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される耳の組成物は、内耳中の薬物の滞留時間を延長し、安定した薬物曝露特性を提供する。幾つかの例では、組成物中の活性薬剤の濃度の増加は、除去プロセスを飽和状態にし（saturates）、迅速且つ安定した定常状態の到達が可能となる。

【0176】

幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、中耳区画における高い且つ安定したシプロフロキサシン濃度への曝露を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、50乃至125 µg/mLの中耳シプロフロキサシンCmaxを提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、75乃至100 µg/mLの中耳シプロフロキサシンCmaxを提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約75 µg/mL、約80 µg/mL、約85 µg/mL、約90 µg/mL、約95 µg/mL、または約100 µg/mLの中耳シプロフロキサシンCmaxを提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、少なくとも50 µg/mL、少なくとも75 µg/mL、少なくとも80 µg/mL、少なくとも85 µg/mL、少なくとも90 µg/mL、少なくとも95、または少なくとも100 µg/mLの中耳シプロフロキサシンCmaxを提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、少なくとも50 µg/mLの中耳シプロフロキサシンCmaxを提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、少なくとも60 µg/mLの中耳シブ

10

20

30

40

50

【 0 1 7 7 】

特定の実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 10,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 、12,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 、約 15,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 、約 17,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 、約 20,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 、約 22,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ 、または約 25,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ の中耳シプロフロキサシン AUC を提供する。特定の実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 10,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ の中耳シプロフロキサシン AUC を提供する。特定の実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 15,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ の中耳シプロフロキサシン AUC を提供する。特定の実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 17,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ の中耳シプロフロキサシン AUC を提供する。特定の実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 20,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ の中耳シプロフロキサシン AUC を提供する。特定の実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 25,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ の中耳シプロフロキサシン AUC を提供する。

【 0 1 7 8 】

幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、 $1,000$ 乃至 $3,000\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ の中耳シプロフロキサシン AUC_{0-24} を提供する。特定の実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、 $2,000$ 乃至 $2,500\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ の中耳シプロフロキサシン AUC_{0-24} を提供する。特定の実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 $1,000\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、約 $1,200\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、約 $1,400\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、約 $1,600\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、約 $1,800\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、約 $2,000\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、約 $2,100\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、約 $2,200\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、約 $2,300\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、約 $2,400\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、約 $2,500\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、約 $2,600\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、約 $2,700\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、約 $2,800\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、または約 $3,000\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ の中耳シプロフロキサシン AUC_{0-24} を提供する。特定の実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 $2,000\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ の中耳シプロフロキサシン AUC_{0-24} を提供する。特定の実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 $2,100\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ の中耳シプロフロキサシン AUC_{0-24} を提供する。特定の実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 $2,200\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ の中耳シプロフロキサシン AUC_{0-24} を提供する。特定の実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 $2,300\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ の中耳シプロフロキサシン AUC_{0-24} を提供する。

50

提供する。特定の実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 $2, 400 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ の中耳シプロフロキサシン AUC_{0-24} を提供する。特定の実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 $2, 500 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ の中耳シプロフロキサシン AUC_{0-24} を提供する。

【0179】

幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 350 乃至 800 h の中耳シプロフロキサシン $\text{T} > \text{MIC}$ （最小発育阻止濃度を超えるシプロフロキサシンの時間）を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 400 乃至 730 h の中耳シプロフロキサシン $\text{T} > \text{MIC}$ を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 400 h 、約 425 h 、約 450 h 、約 475 h 、約 500 h 、約 525 h 、約 550 h 、約 575 h 、約 600 h 、約 625 h 、約 650 h 、約 675 h 、約 700 h 、約 725 h 、または約 730 h の中耳シプロフロキサシン $\text{T} > \text{MIC}$ を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 450 h の中耳シプロフロキサシン $\text{T} > \text{MIC}$ を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 500 h の中耳シプロフロキサシン $\text{T} > \text{MIC}$ を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 550 h の中耳シプロフロキサシン $\text{T} > \text{MIC}$ を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 600 h の中耳シプロフロキサシン $\text{T} > \text{MIC}$ を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 650 h の中耳シプロフロキサシン $\text{T} > \text{MIC}$ を提供する。

【0180】

幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、 40 乃至 50 の中耳シプロフロキサシン $C_{\text{max}} / \text{MIC}$ （最小発育阻止濃度）比率を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 40 の中耳シプロフロキサシン $C_{\text{max}} / \text{MIC}$ 比率を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 42 の中耳シプロフロキサシン $C_{\text{max}} / \text{MIC}$ 比率を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 44 の中耳シプロフロキサシン $C_{\text{max}} / \text{MIC}$ 比率を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 46 の中耳シプロフロキサシン $C_{\text{max}} / \text{MIC}$ 比率を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 48 の中耳シプロフロキサシン $C_{\text{max}} / \text{MIC}$ 比率を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約 50 の中耳シプロフロキサシン $C_{\text{max}} / \text{MIC}$ 比率を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、少なくとも 10 の中耳シプロフロキサシン $C_{\text{max}} / \text{MIC}$ （最小発育阻止濃度）比率を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、少なくとも 20 の中耳シプロフロキサシン $C_{\text{max}} / \text{MIC}$ （最小発育阻止濃度）比率を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書

10

20

30

40

50

に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、少なくとも30の中耳シプロフロキサシン C_{max}/MIC （最小発育阻止濃度）比率を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、少なくとも40の中耳シプロフロキサシン C_{max}/MIC （最小発育阻止濃度）比率を提供する。

【0181】

幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、1000乃至1200の中耳シプロフロキサシン AUC_{0-24}/MIC （最小発育阻止濃度）比率を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約900の中耳シプロフロキサシン AUC_{0-24}/MIC 比率を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約1000の中耳シプロフロキサシン AUC_{0-24}/MIC 比率を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約1050の中耳シプロフロキサシン AUC_{0-24}/MIC 比率を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約1100の中耳シプロフロキサシン AUC_{0-24}/MIC 比率を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約1150の中耳シプロフロキサシン AUC_{0-24}/MIC 比率を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、約1200の中耳シプロフロキサシン AUC_{0-24}/MIC 比率を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、少なくとも100の中耳シプロフロキサシン AUC_{0-24}/MIC （最小発育阻止濃度）比率を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、少なくとも250の中耳シプロフロキサシン AUC_{0-24}/MIC （最小発育阻止濃度）比率を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、少なくとも500の中耳シプロフロキサシン AUC_{0-24}/MIC （最小発育阻止濃度）比率を提供する。幾つかの実施形態では、滲出性中耳炎の処置のための本明細書に記載される微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の使用は、少なくとも1000の中耳シプロフロキサシン AUC_{0-24}/MIC （最小発育阻止濃度）比率を提供する。

【0182】

特定の例では、一旦薬物の薬物曝露（例えば、内リンパまたは外リンパ中の濃度）が、定常状態に達すれば、内リンパまたは外リンパ中の薬物の濃度は、長期間（例えば、1日、2日、3日、4日、5日、6日、または1週、3週、6週、2か月）の治療量で、またはそのあたりでとどまる。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される放出制御製剤から放出された活性薬剤の定常状態の濃度は、放出制御製剤でない製剤から放出された活性薬剤の定常状態の濃度の約5倍乃至約20倍である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される放出制御製剤から放出された活性薬剤の定常状態の濃度は、放出制御製剤でない製剤から放出された活性薬剤の定常状態の濃度の約20倍乃至約50倍である。

【0183】

放出制御製剤

一般に、徐放性薬物製剤は、身体内の放出の部位および放出の時間に対する薬物の放出の制御を与える。本明細書で議論されるように、制御放出は、即時放出、遅延放出、徐放、持続放出、可変放出、パルス放出および二峰性放出（*bi-modal release*）を指す。多くの利点が制御放出によって提示される。第1に、医薬製剤の制御放出によって、それほど頻繁に薬注する必要がなくなり、それ故、処置の繰り返しが最小限にさ

れる。第2に、制御放出は、結果としてより効率的な薬物利用につながり、残留物として残る化合物はより少なくなる。第3に、制御放出は、疾患の部位に送達デバイスまたは製剤を置くことによって局所化した薬物送達まの可能性を提示する。またさらに、制御放出は、2つ以上の異なる薬物を投与および放出する（その各々は特有の放出プロファイルを有する）、または単一の投与ユニット（*d o s a g e u n i t*）によって、異なる持続期間の間または異なる割合で同じ薬物を放出する機会を提示する。

【0184】

耳に許容可能なゲル剤

時にゼリー剤と呼ばれるゲルは、様々な方法で定義されている。例えば、*U n i t e d S t a t e s P h a r m a c o p o e i a*は、ゲルを、液体が浸み込んだ小さな無機分子または大きな有機分子のいずれかで構成されている懸濁液から成る半固体系として定義している。ゲルは、単相系または二相系を含む。単相ゲルは、分散した高分子と液体との間に明らかな境界が存在しないような方法で、液体全体に均一に分布された有機高分子から成る。幾つかの単相ゲルは、合成高分子（例えば、カルボマー）または天然ゴム（例えば、トラガント）から調製される。幾つかの実施形態では、単相ゲルは、一般的に水性であるが、アルコールおよび油を用いても作られる。二相ゲルは、小さな別々の粒子の網目構造から成る。

【0185】

ゲルはまた、疎水性または親水性として分類され得る。特定の実施形態では、疎水性ゲルの基剤は、コロイド状シリカ、あるいはアルミニウム石鹸または亜鉛石鹸でゲル化した、ポリエチレンを有する液体パラフィンまたは脂肪油から成る。対照的に、疎水性ゲルの基剤は、適切なゲル化剤（例えば、トラガント、デンプン、セルロース誘導体、カルボキシビニルポリマー、およびケイ酸アルミニウムマグネシウムでゲル化した、通常、水、グリセロール、またはプロピレングリコールから成る。特定の実施形態では、本明細書に開示される組成物または装置のレオロジー（*r h e o l o g y*）は、擬塑性、塑性、揺変性、または膨張性である。

【0186】

一実施形態では、増強した粘度の本明細書に記載される耳に許容可能な製剤は、室温で液体ではない。特定の実施形態では、増強した粘度の製剤は、室温と体温との間の相転移を特徴とする（例えば、約42℃までの深刻な熱を持った個体を含む）。幾つかの実施形態では、相転移は、体温より1℃下で、体温より2℃下で、体温より3℃下で、体温より4℃下で、体温より6℃下で、体温より8℃下で、または体温より10℃下で生じる。幾つかの実施形態では、相転移は、体温より約15℃下で、体温より約20℃下で、または体温より約25℃下で生じる。具体的な実施形態では、本明細書に記載される製剤のゲル化温度（*T g e l*）は、約20℃、約25℃、または約30℃である。特定の実施形態では、本明細書に記載される製剤のゲル化温度（*T g e l*）は、約35℃、または約40℃である。一実施形態では、体温あたりでの本明細書に記載される製剤の投与は、耳用の製剤の鼓室内投与に関連する眩暈を減少させるか又は阻害する。体温の定義内には、熱（～42℃まで）を持った個体を含む、健康な個体、または不健康な個体の体温が含まれる。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物または装置は、室温あたりで液体であり、室温で又は室温あたりで投与され、例えば眩暈などの副作用を低減または改善する。

【0187】

ポリオキシプロピレンおよびポリオキシエチレンから構成されるポリマーは、水溶液に組み入れられたときに熱可逆性ゲルを形成する。これらのポリマーは、体温に近い温度で液態からゲル状態まで変化する能力を有し、それ故、標的とした耳の構造に適用される有用な製剤が可能となる。液態からゲル状態への相転移は、溶液中のポリマー濃度および成分に依存する。

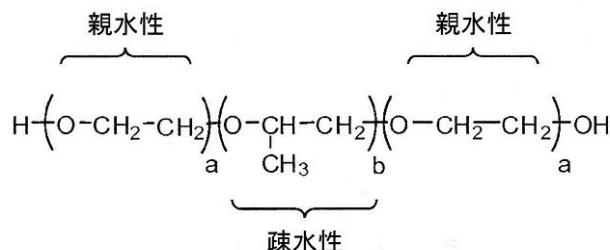
【0188】

ボロクサマー407（*P F - 1 2 7*）は、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレン

・コポリマーから構成される非イオン性界面活性剤である。他のポロクサマーは、188 (F-68グレード)、237 (F-87グレード)、338 (F-108グレード)を含む。ポロクサマーの水溶液は、酸、アルカリ、および金属イオンの存在下で安定している。PF-127は、13,000の平均分子量を有する、一般式E106 P70 E106の市販のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン3ブロックコポリマーである。ポリマーは、ポリマーのゲル化性を増強する適切な方法によってさらに精製され得る。それは、およそ70%のエチレンオキシドを含有しており、これはその親水性の原因となる (accounts for)。それは、ポロクサマーABA型ブロックコポリマーのシリーズの1つであり、そのメンバーは、以下に示される化学式を共有する。

【0189】

【化3】



【0190】

コポリマーの濃縮溶液 (>20% w/w) が、体温への加熱時に低粘性の透明溶液から固体ゲルまで変化されるために、PF-127は特に興味深い。したがって、この現象は、ゲル製剤が、身体に接触して置かれたときに、半固体構造および徐放性デポ (sustained release depot) を形成することを示唆している。さらに、PF-127は、優れた可溶化能力および低毒性を有しており、それ故、薬物送達システムにとっての優れた培地であると考えられる。

【0191】

代替的な実施形態では、サーモゲル (thermogel) は、PEG-PLGA-PEG 3ブロックコポリマーである (Jeong et al, Nature (1997), 388:860-2; Jeong et al, J. Control. Release (2000), 63:155-63; Jeong et al, Adv. Drug Delivery Rev. (2002), 54:37-51)。ポリマーは、約5% w/w乃至約40% w/wにの濃度を超えるゾルゲル挙動を示す。所望される特性によって、PLGAコポリマー中のラクチド/グリコリドのモル比は、約1:1から約20:1の範囲に及ぶ。結果として生じるコポリマーは、水に可溶性であり、室温で自由流動性の液体を形成するが、体温でヒドロゲルを形成する。市販のPEG-PLGA-PEG 3ブロックコポリマーは、Boehringer Ingelheimによって製造されたRESOMER RGP t50106である。この物質は、50:50のポリ (DL-ラクチド-co-グリコリド) PLGAコポリマーから構成され、10% w/wのPEGであり、約6000の分子量を有している。

【0192】

ReGel (登録商標) は、米国特許第6,004,573号、6,117,949号、6,201,072号、および6,287,588号に記載されるような逆熱ゲル化特性を有する、低分子量の、生分解性ブロックコポリマーのクラスに関するMacromed Incorporatedの商標名である。それはまた、継続中の米国特許出願第09/906,041号、09/559,799号および10/919,603号に開示される生分解性ポリマー薬物担体を含む。生分解性薬物担体は、ABA型またはBAB型の3ブロックコポリマーあるいはその混合物を含み、ここで、Aブロックは、比較的疎水性であり、生分解性ポリエステルまたはポリ (オルトエステル) を含み、Bブロックは、比較的親水性であり、ポリエチレングリコール (PEG) を含み、前記コポリマーは、50

10

20

30

40

50

． 1 重量%乃至 8 3 重量%の間の疎水性含量および 1 7 重量%乃至 4 9 . 9 重量%の間の親水性含量、並びに 2 0 0 0 乃至 8 0 0 0 ダルトンの間の全体のブロックコポリマー分子量を有している。薬物担体は、正常な哺乳動物の体温より下の温度で水溶性を示し、可逆性熱ゲル化を受けて、その後、生理学的な哺乳動物の体温と等しい温度でゲルとして存在する。生分解性の、疎水性 A ブロックは、ポリエステルまたポリ（オルトエステル）を含み、その中で、ポリエステルは、D, L-ラクチド、D-ラクチド、L-ラクチド、D, L-乳酸、D-乳酸、L-乳酸、グリコリド、グリコール酸、ε-カプロラクトン、ε-ヒドロキシヘキサ酸、γ-ブチロラクトン、γ-ヒドロキシ酪酸、δ-バレロラクトン、δ-ヒドロキシバレリアン酸、ヒドロキシ酪酸、リンゴ酸、およびそれらのコポリマーから成る群から選択され、約 6 0 0 乃至 3 0 0 0 ダルトンの間の平均分子量を有している、モノマーから合成される。親水性 B ブロックセグメントは、好ましくは、約 5 0 0 乃至 2 2 0 0 ダルトンの間の平均分子量を有しているポリエチレングリコール（PEG）である。

【0193】

更なる生分解性の熱可塑性ポリエステルは、（A t r i x L a b o r a t o r i e s , I n c . によって提供される）A t r i G e l（登録商標）及び／又は、例えば、米国特許第 5, 3 2 4, 5 1 9 号；4, 9 3 8, 7 6 3 号；5, 7 0 2, 7 1 6 号；5, 7 4 4, 1 5 3 号；および 5, 9 9 0, 1 9 4 号、に開示されるものを含み、ここで、適切な生分解性の熱可塑性ポリエステルは、熱可塑性ポリマーとして開示される。適切な生分解性の熱可塑性ポリエステルの例は、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリカプロラクトン、それらのコポリマー、それらのターポリマー、およびそれらの任意の組み合わせを含む。そのような幾つかの実施形態では、適切な生分解性の熱可塑性ポリエステルは、ポリラクチド、ポリグリコリド、それらのコポリマー、それらのターポリマー、またはそれらの組み合わせである。一実施形態では、生分解性の熱可塑性ポリエステルは、カルボキシ末端基を有している 5 0 / 5 0 のポリ（D L-ラクチド-ε-グリコリド）であり；組成物の約 3 0 重量%から約 4 0 重量%の中に存在し；および約 2 3, 0 0 0 乃至約 4 5, 0 0 0 の平均分子量を有している。代替的に、別の実施形態では、生分解性の熱可塑性ポリエステルは、カルボキシ末端基のない 7 5 / 2 5 のポリ（D L-ラクチド-ε-グリコリド）であり；組成物の約 4 0 重量%から約 5 0 重量%の中に存在し；および約 1 5, 0 0 0 乃至約 2 4, 0 0 0 の平均分子量を有している。さらなる又は他の実施形態では、ポリ（D L-ラクチド-ε-グリコリド）の末端基は、重合の方法に依存して、ヒドロキシル、カルボキシル、またはエステルのいずれかである。乳酸またはグリコール酸の重縮合は、末端のヒドロキシルおよびカルボキシル基を有するポリマーを提供する。水、乳酸、またはグリコール酸との環式のラクチドまたはグリコリドのモノマーの開環重合は、同じ末端基を有するポリマーを提供する。しかしながら、メタノール、エタノール、または 1-ドデカノールなどの単官能アルコール（monofunctional alcohol）との環式モノマーの開環は、1つの水酸基および1つのエステル末端基を有するポリマーを提供する。1, 6-ヘキサンジオールまたはポリエチレングリコールなどのジオールとの環式モノマーの開環重合は、ヒドロキシル末端基のみを有するポリマーを提供する。

【0194】

熱可逆性ゲルのポリマー系が還元温度でより完全に溶解するため、可溶化の方法は、還元温度で必要量のポリマーを使用される量の水に加える工程を含む。一般に、振盪によってポリマーを湿らせた後、混合物は、ポリマーを溶解するために、蓋をされ、約 0-10 °C でコールドチャンバーまたは恒温容器に入れられる。混合物は、熱可逆性ゲルポリマーのより急速な溶解を引き起こすために攪拌または振盪される。抗菌剤、および緩衝液、塩、および保存剤などの様々な添加剤が、続いて加えられ、溶解される。幾つかの例では、水に不溶性である場合、抗菌剤及び／又は他の薬学的に活性な薬剤が懸濁される。pH は、適切な緩衝剤の追加によって調整される。正円窓膜の粘膜付着特性が、随意に、組成物への CarboPol（登録商標）934P などの正円窓膜の粘膜付着性カルボマーの組

み込みによって、熱可逆性ゲルに与えられる (Majithiya et al, AAPSP PharmSciTech (2006), 7(3), p. E1; EP0551626、その両方は、そのような開示のための引用によって本明細書に組み込まれる)。

【0195】

一実施形態では、増粘剤を加えて使用する必要のない耳に許容可能な医薬ゲル製剤がある。そのようなゲル製剤は、少なくとも1つの薬学的に許容可能な緩衝液を組み込む。一態様では、抗菌剤および薬学的に許容可能な緩衝液を含むゲル製剤がある。別の実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤または担体は、ゲル化剤である。

【0196】

他の実施形態では、有用な抗菌剤の耳に許容可能な医薬製剤はまた、内リンパまたは外リンパに適切なpHを提供するために1つ以上のpH調節剤または緩衝剤を含む。適切なpH調節剤または緩衝液は、限定されないが、酢酸塩、重炭酸塩、塩化アンモニウム、クエン酸塩、リン酸塩、それらの薬学的に許容可能な塩、およびそれらの組み合わせ又は混合物を含む。そのようなpH調節剤または緩衝液は、約5から約9のpH、一実施形態において約6.5から約7.5の間のpHで、およびまた別の実施形態において約6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5のpHで組成物のpHを維持するのに必要な量で含まれる。一実施形態では、1つ以上の緩衝液は、本開示の製剤に利用されるときに、例えば、薬学的に許容可能なビヒクルと組み合わせられ、例えば、約0.1%乃至約20%、約0.5%乃至約10%の範囲の量で、最終的な製剤中に存在する。本開示の特定の実施形態では、ゲル製剤に含まれる緩衝液の量は、ゲル製剤のpHが、中耳また内耳の天然緩衝系を干渉しないか、または内リンパまた外リンパの天然pHを干渉しないような量であり：これは、抗菌製剤が蝸牛のどこで標的とされるかに依存す。幾つかの実施形態では、約10μm乃至約200mMの濃度の緩衝液が、ゲル製剤中に存在する。特定の実施形態では、約5mM乃至約200mMの濃度の緩衝液が存在する。特定の実施形態では、約20mM乃至約100mMの濃度の緩衝液が存在する。一実施形態では、弱酸性pHで酢酸塩またはクエン酸塩などの緩衝液がある。一実施形態では、緩衝液は、約4.5乃至約6.5のpHを有している酢酸ナトリウム緩衝液である。一実施形態では、緩衝液は、約5.0乃至約8.0、または約5.5乃至約7.0のpHを有しているクエン酸ナトリウム緩衝液である。

【0197】

代替的な実施形態では、使用される緩衝液は、弱塩基性pHでのトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、重炭酸塩、炭酸塩あるいはリン酸塩である。一実施形態では、緩衝液は、約6.5乃至約8.5、または約7.0乃至約8.0のpHを有している重炭酸ナトリウム緩衝液である。別の実施形態では、緩衝液は、約6.0乃至約9.0のpHを有している二塩基性リン酸ナトリウム緩衝液である。

【0198】

本明細書にはまた、ポロクサマー（例えばポロクサマー407）などの、抗菌剤および熱可逆性ポリマーを含む水性の熱可逆性ゲル製剤が記載される。幾つかの実施形態では、水中の熱可逆性ポリマーの濃度は、約100乃至約100,000cPの（鼓室内注入後の）最終粘度を提供するのに十分な濃度である。特定の実施形態では、ゲルの粘度は、約100cP乃至約50,000cP、約100cP乃至約1,000cP、約500cP乃至約1500cP、約1000cP乃至約3000cP、約2000cP乃至約8,000cP、約4,000cP乃至約50,000cP、約10,000cP乃至約500,000cP、約15,000cP乃至約1,000,000cPの範囲である。

【0199】

幾つかの実施形態では、本明細書に示されるゲル製剤の粘度は、記載される任意の手段によって測定される。例えば、幾つかの実施形態では、LVDV-II+Cone Plate ViscometerおよびCone Spindle CPE-40が、本明細書に記載されるゲル製剤の粘度を計算するために使用される。他の実施形態では、Brookfield（スピンドルおよびカップ）粘度計が、本明細書に記載されるゲル製剤の

粘度を計算するために使用される。幾つかの実施形態では、本明細書に言及される粘度範囲は、室温で測定される。他の実施形態では、本明細書に言及される粘度範囲は、体温で（例えば、健康なヒトの平均体温で）測定される。

【0200】

所望されるならば、耳に許容可能な医薬ゲルはまた、緩衝剤、およびpH調節剤に加えて、重量モル浸透圧濃度の調整剤および他の賦形剤を含有している。適切な耳に許容可能な水溶性緩衝剤は、リン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウムおよびトロメタミン（TRIS）などの、アルカリまたはアルカリ土類金属の炭酸塩、リン酸塩、重炭酸塩、クエン酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、コハク酸塩などである。これらの薬剤は、系のpHを約7.0乃至約8.0で維持するのに十分な量で存在する。幾つかの実施形態では、緩衝剤（例えばトロメタミン）は、全組成の重量ベースで約0.4%乃至約0.6%の濃度で含まれる。

10

【0201】

滅菌の一般法

本明細書には、本明細書に記載される小児の耳の障害を改善または低減する耳の組成物が提供される。本明細書にはさらに、前記耳の組成物の投与を含む方法が提供される。幾つかの実施形態では、組成物または装置は滅菌される。本明細書に開示される実施形態内には、ヒトにおける使用のための本明細書に開示される医薬組成物または装置の滅菌のための手段およびプロセスが含まれる。その目的は、感染を引き起こす微生物が比較的に、安全な薬剤製品を提供することである。U. S. Food and Drug Administrationは、<http://www.fda.gov/cder/guidance/5882fnl.htm>で入手可能な、刊行物「Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing」で規制手引き（regulatory guidance）を提供しており、これはその全体が引用によって本明細書に組み込まれる。

20

【0202】

本明細書で使用されるように、滅菌は、生成物またはパッケージング中に存在する微生物を破壊または除去するために使用されるプロセスを意味する。対象および組成物の滅菌に利用可能な任意の適切な方法が使用される。微生物の不活性化のために利用可能な方法は、限定されないが、極熱、致死薬、またはガンマ線の適用を含む。幾つかの実施形態では、耳用の治療剤の調製のためのプロセスがあり、該プロセスは、製剤を、加熱滅菌、化学的滅菌、放射線滅菌または濾過滅菌から選択される滅菌法にさらすことを含む。使用される方法は、大部分は滅菌される装置か組成物の性質に依存する。滅菌の多くの方法の詳細な記載は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy published by Lippincott, Williams & Wilkinsで与えられ、この主題に関する引用によって組み込まれる。

30

【0203】

加熱による滅菌

極熱の適用による滅菌には、多くの方法が利用可能である。1つの方法は、飽和水蒸気のオートクレーブの使用による方法である。この方法では、少なくとも121℃の温度での飽和水蒸気は、滅菌される対象と接触させられる。熱の転移は、滅菌される対象の場合には、微生物に対して直接的であるか、または滅菌される水溶液の大部分を加熱することによって微生物に対して間接的である。この方法は、滅菌プロセスにおいて可撓性、安全性および経済性（economy）を可能にするため、広範囲に実施される。

40

【0204】

乾熱滅菌は、高温で微生物を死滅させる且つパイロジェン除去を行うために使用される方法である。このプロセスは、滅菌プロセスのために少なくとも130-180℃の温度まで、およびパイロジェン除去プロセスのために少なくとも230-250℃の温度まで、HEPA濾過した微生物のない空気（microorganism-free air

50

）を加熱するのに適した装置中で行われる。濃縮製剤または粉末製剤を再構成するための水も、オートクレーブによって滅菌される。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、乾熱、例えば、 $130-140^{\circ}\text{C}$ の内部粉末温度で約7-11時間、または $150-180^{\circ}\text{C}$ の内部温度で1-2時間の加熱によって滅菌される微粉化した抗菌剤（例えば、微粉化したシプロフロキサシン）を含む。

【0205】

化学的滅菌

化学的滅菌法は、極度の加熱滅菌に耐えない生成物のための代替方法である。この方法では、酸化エチレン、二酸化塩素、ホルムアルデヒドあるいはオゾンなどの、殺菌特性を備えた様々な気体および蒸気が、抗アポトーシス剤として使用される。エチレンオキシドの殺菌活性は、例えば、反応性アルキル化剤として働くその能力から生じる。したがって、滅菌プロセスには、エチレンオキシド蒸気が、滅菌される生成物と直接接触することが必要とされる。

【0206】

放射線滅菌

放射線滅菌の1つの利点は、熱分解または他の損害なしで多くのタイプの生成物を滅菌する能力である。一般に利用される放射線は、ベータ線であるか、または代替的に、 ^{60}Co 源からのガンマ線である。ガンマ線の透過能力によって、溶液、組成物および不均質混合物を含む多くの生成物タイプの滅菌での使用が可能となる。照射の殺菌効果は、ガンマ線の生体高分子との相互作用から生じる。この相互作用は、荷電種および遊離基を生成する。再構成および交差結合プロセスなどの、続く化学反応は、結果として、これらの生体高分子に対する正常機能の損失をもたらす。本明細書に記載される製剤はまた、ベータ照射を使用して、随意に滅菌される。

【0207】

濾過

濾過滅菌は、溶液から微生物を除去するが破壊しないために使用される方法である。感熱性溶液を濾過するために、濾過膜が使用される。このような濾過膜は、混合したセルロースエステル（MCE）、ポリフッ化ビニリデン（PVF；PVDFとしても知られる）、またはポリテトラフルオロエチレン（PTFE）の、薄く、強い、均質ポリマーであり、 0.1 乃至 $0.22\mu\text{m}$ の範囲の孔径を有する。諸特性の溶液は、随意に、異なる濾過膜を使用して濾過される。例えば、PVFおよびPTFEの膜は、濾過する有機溶媒に十分に合わせられ、一方で、水溶液は、PVFまたはMCEの膜に通して濾過される。濾過装置は、シリンジに付けられた単一のユースポイントの（point-of-use）使い捨てフィルターから、製造工場での使用のための工業規模のフィルターまで及ぶ、多くの規模での使用に利用可能である。濾過膜は、オートクレーブまたは化学的滅菌によって滅菌される。膜濾過システムの確証が、標準化したプロトコル（Microbiological Evaluation of Filters for Sterilizing Liquids, Vol 4, No. 3. Washington, D. C: Health Industry Manufacturers Association, 1981）に従って実行され、Brevundimonas diminuta（ATCC 19146）などの、既知量（約 $10^7/\text{cm}^2$ ）の異常に小さな微生物を用いて濾過膜を負荷する（challenging）ことを含む。

【0208】

医薬組成物は、随意に、濾過膜を通り抜けることによって滅菌される。ナノ粒子（米国特許第6,139,870号）または多重膜ベシクル（Richard et al., International Journal of Pharmaceutics (2006), 312(1-2):144-50)を含む製剤は、それらの組織された構造を破壊することなく、 $0.22\mu\text{m}$ のフィルターに通す濾過滅菌に適している。

【0209】

幾つかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、濾過滅菌によって製剤（または

はその成分)を滅菌する工程を含む。別の実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤は、粒子を含み、ここで粒子製剤は濾過滅菌に適している。さらなる実施形態では、前記粒子製剤は、300nm未満のサイズ、200nm未満のサイズ、または100nm未満のサイズの粒子を含む。別の実施形態では、耳に許容可能な製剤は、粒子製剤を含み、ここで粒子の無菌性は、前駆体成分溶液の濾過滅菌によって保証される。別の実施形態では、耳に許容可能な製剤は、粒子製剤を含み、ここで粒子の無菌性は、低温濾過滅菌によって保証される。さらなる実施形態では、低温濾過滅菌は、0乃至30℃、0乃至20℃、0乃至10℃、10乃至20℃、または20乃至30℃の間の温度で実行される。

【0210】

別の実施形態では、耳に許容可能な粒子製剤の調製のためのプロセスがあり、該プロセスは、粒子製剤を含有している水溶液を低温で滅菌フィルターに通して濾過すること；無菌液を凍結乾燥すること；および投与前に滅菌水を用いて粒子製剤を再構成すること、を含む。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される製剤は、微粉化した医薬品有効成分を含有している単一のバイアル製剤中の懸濁液として製造される。単一のバイアル製剤は、無菌のポロキサマー溶液を無菌の微粉化した有効成分（例えば、シプロフロキサシン）と無菌的に混合し、製剤を無菌の医薬容器に移すことによって調製される。幾つかの実施形態では、懸濁液として本明細書に記載される製剤を含有している単一のバイアルは、投薬及び／又は投与前に再懸濁される。

【0211】

具体的な実施形態では、濾過及び／又は充填の手順は、本明細書に記載される製剤のゲル化温度（T_{gel}）より5℃下で、および100cPの理論値より下の粘度で実行され、それにより、蠕動ポンプを使用する妥当な時間内での濾過が可能となる。

【0212】

別の実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤は、ナノ粒子製剤を含み、ここでナノ粒子製剤は濾過滅菌に適している。さらなる実施形態では、ナノ粒子製剤は、300nm未満のサイズ、200nm未満のサイズ、または100nm未満のサイズのナノ粒子を含む。別の実施形態では、耳に許容可能な製剤は、ミクロスフェア製剤を含み、ここでミクロスフェアの無菌性は、前駆体有機溶液および水溶液の濾過滅菌によって保証される。別の実施形態では、耳に許容可能な製剤は、熱可逆性ゲル製剤を含み、ここでゲル製剤の無菌性は低温濾過滅菌によって保証される。さらなる実施形態では、低温濾過滅菌は、0乃至30℃、0乃至20℃、0乃至10℃、10乃至20℃、または20乃至30℃の間の温度で生じる。別の実施形態では、耳に許容可能な熱可逆性ゲル製剤の調製のためのプロセスがあり、該プロセスは、熱可逆性ゲル成分を含有している水溶液を低温で滅菌フィルターに通して濾過すること；無菌液を凍結乾燥すること；および投与前に滅菌水を用いて熱可逆性ゲル製剤を再構成すること、を含む。

【0213】

幾つかの例では、有効成分は、乾燥状態で別々に滅菌される。幾つかの例では、有効成分は、懸濁液またはコロイド懸濁液として滅菌される。残りの賦形剤（例えば、耳用の製剤中に存在する流体ゲル成分）は、適切な方法（例えば、賦形剤の冷却混合物の濾過及び／又は照射）によって別々の工程で滅菌され；別々に滅菌される2つの溶液は、その後、無菌的に混合され、最終的な耳用の製剤を提供する。幾つかの例では、最終的な無菌混合は、本明細書に記載される製剤の投与の直前に行われる。

【0214】

幾つかの例では、従来使用される滅菌の方法（例えば、（例えば、オートクレーブにおける）熱処理、ガンマ線照射、濾過）は、ポリマー成分（例えば、熱硬化性、ゲル化、または粘膜炎着性のポリマー成分）及び／又は製剤中の活性薬剤の分解につながる。幾つかの例では、製剤が、濾過のプロセスの間にゲル化する揺変性ポリマー（thixotropic polymers）を含む場合、膜（例えば、0.2μMの膜）に通す濾過による耳用の製剤の滅菌は不可能である。

【0215】

したがって、本明細書には、ポリマー成分（例えば、熱硬化性及び／又はゲル化及び／又は粘膜付着性のポリマー成分）及び／又は滅菌のプロセスの間の活性薬剤の分解を防ぐ耳用の製剤の滅菌のための方法が提供される。幾つかの実施形態では、活性薬剤（例えば、本明細書に記載される任意の耳用の治療薬剤）の分解は、製剤中の緩衝液成分に対する具体的なpH領域およびゲル化剤の具体的な比率の使用によって減少または除去される。幾つかの実施形態では、適切なゲル化剤及び／又は熱硬化性ポリマーの選択によって、濾過による本明細書に記載される製剤の滅菌が可能となる。幾つかの実施形態では、製剤のための具体的なpH領域と組み合わせた、適切な熱硬化性ポリマーおよび適切なコポリマー（例えば、ゲル化剤）の使用によって、治療剤またはポリマー賦形剤の分解が実質的に記載される製剤の高温滅菌が可能になる。本明細書に提供される滅菌の方法の利点は、特定の例において、製剤が、滅菌工程間に活性薬剤及び／又は賦形剤及び／又はポリマー成分の損失なしでオートクレーブ滅菌を介して最終滅菌にさらされ、微生物及び／又はパイロジェンが実質的にないようになるといことである。

10

【0216】

微生物

本明細書には、耳の障害を改善または低減する、耳に許容可能な組成物または装置が提供される。本明細書にはさらに、前記耳の組成物の投与を含む方法が提供される。幾つかの実施形態では、組成物または装置は、微生物が実質的にない。許容可能なバイオバーデンまたは無菌レベルは、限定されないが、United States Pharmacopeia Chapters <1111> et seqを含む、治療上許容可能な組成物を定義する適用可能な基準に基づく。例えば、許容可能な無菌（例えば、バイオバーデン）レベルは、製剤のグラム当たり約10コロニー形成単位（cfu）、製剤のグラム当たり約50cfu、製剤のグラム当たり約100cfu、製剤のグラム当たり約500cfu、または製剤のグラム当たり約1000cfuを含む。幾つかの実施形態では、製剤のための許容可能なバイオバーデンレベルまたは無菌性は、10cfu/mL未満、50cfu/mL未満、500cfu/mL未満、または1000cfu/mL未満の微生物製剤を含む。さらに、許容可能なバイオバーデンレベルまたは無菌性は、指定された好ましくない（object ionable）微生物製剤（microbiological agents）の排除を含む。例として、指定された好ましくない微生物製剤は、限定されないが、大腸菌（E. coli）、サルモネラ属細菌（Salmonella sp.）、緑膿菌（P. aeruginosa）及び／又は他の具体的な微生物製剤を含む。

20

30

【0217】

耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤の無菌性は、United States Pharmacopeia Chapters <61>、<62>および<71>に従って滅菌保証プログラムによって確認される。滅菌保証の品質管理、品質保証および検証過程の1. 主要な要素は、滅菌試験の方法である。滅菌試験は、ほんの一例として、2つの方法によって行われる。第1の方法は、直接接種であり、ここで試験される組成物のサンプルは、増殖培地に加えられ、21日間までの間インキュベートされる。増殖培地の濁度は、汚染を示す。この方法の欠点は、感受性を低減するバルク材（bulk materials）の小さなサンプリングサイズ（small sampling size）、および目視観測に基づく微生物増殖の検出を含む。代替方法は、膜濾過滅菌試験である。この方法では、大量の生成物が、小さな膜濾紙に通される。その後、濾紙は、微生物の成長を促進するために培地に入れられる。この方法は、バルク製品（bulk product）全体がサンプリングされると、より大きな感受性の利点を持つ。市販のMillipore Steritest滅菌試験システムは、随意に、膜濾過滅菌試験による判定に使用される。クリーム剤または軟膏剤の濾過試験のために、Steritestフィルターシステム番号：TLHVS L210が使用される。エマルジョンまたは粘着性の生成物の濾過試験のために、SteritestフィルターシステムNo. TLAREM210またはTDAREM210が使用される。プレフィルドシリンジ（pre-filled syringe）の濾過試験のために、SteritestフィルターシステムNo. THAS

40

50

Y 2 1 0 が使用される。エアロゾルまたは泡として調合された材料の濾過試験のために、S t e r i t e s t フィルターシステム No. T T H V A 2 1 0 が使用される。アンプルまたはバイアル中の溶解性粉末の濾過試験のために、S t e r i t e s t フィルターシステム No. T T H A D A 2 1 0 または T T H A D V 2 1 0 が使用される。

【0218】

大腸菌とサルモネラ菌のための試験は、18－24時間24－72時間30－35℃でインキュベートされたラクトース培養液の使用、MacConkey 及び／又はEMB寒天中のインキュベーション、及び／又はRappaport 培地の使用を含む。緑膿菌の検出のために試験は、NAC培地の使用を含む。United States Pharmacopeia Chapters <62> はさらに、指定された好ましくない微生物の

10

【0219】

特定の実施形態では、本明細書に記載される放出制御製剤は、製剤のグラム当たり微生物製剤の約60未満のコロニー形成単位（CFU）、約50未満のコロニー形成単位、約40未満のコロニー形成単位、または約30未満のコロニー形成単位を有している。特定の実施形態では、本明細書に記載される耳用の製剤は、内リンパ及び／又は外リンパと等張となるように製剤される。

【0220】

エンドトキシン

本明細書には、本明細書に記載される耳の障害を改善または低減する耳の組成物が提供される。本明細書にはさらに、前記耳の組成物の投与を含む方法が提供される。幾つかの実施形態では、組成物または装置は、エンドトキシンが実質的にない。滅菌プロセスのさらなる態様は、微生物の死滅からの副産物（以後「産物（Product）」）の除去である。パイロジェン除去のプロセスは、サンプルからパイロジェンを除去することである。パイロジェンは、免疫反応を引き起こすエンドトキシンあるいはエキソトキシンである。エンドトキシンの一例は、グラム陰性菌の細胞壁で見られるリポ多糖（LPS）分子である。オートクレーブ滅菌またはエチレンオキシドでの処理などの滅菌手順は、細菌を死滅させ、LPS残基は、敗血症性ショックなどの、炎症誘発性免疫反応を引き起こす。エンドトキシンの分子サイズが広く変わり得るため、エンドトキシンの存在は、「エンドトキシン単位」（EU）で表わされる。1EUは、大腸菌LPSの100ピコグラムと同等である。ヒトは、体重のたった5EU/kgほどの反応を進行させる。バイオバーデン（例えば、微生物限度）及び／又は無菌性（例えば、エンドトキシンレベル）は、当該技術分野で認識されるような単位で表わされる。特定の実施形態では、本明細書に記載される耳の組成物は、従来許容可能なエンドトキシンレベル（例えば、被験体の体重の5EU/kg）と比較したときに、より低いエンドトキシンレベル（例えば、被験体の体重の<4EU/kg）を含有している。幾つかの実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤は、被験体の体重の約5EU/kg未満を有している。他の実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤は、被験体の体重の約4EU/kg未満を有している。追加の実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤は、被験体の体重の約3EU/kg未満を有している。追加の実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤は、被験体の体

20

30

40

【0221】

幾つかの実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤または装置は、製剤の約5EU/kg未満を有している。他の実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤は、製剤の約4EU/kg未満を有している。追加の実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤は、製剤の約3EU/kg未満を有している。幾つかの実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤は、約5EU/kg未満の産物を有している。他の実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤は、約1EU/kg未満の産物を有している。追加の実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤は、約0.2EU/kg未満の産物を有している。幾つかの実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤は、約

50

5 EU/g 未満のユニット (unit) または産物を有している。他の実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤は、約 4 EU/g 未満のユニットまたは産物を有している。追加の実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤は、約 3 EU/g 未満のユニットまたは産物を有している。幾つかの実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤は、約 5 EU/mg 未満のユニットまたは産物を有している。他の実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤は、約 4 EU/mg 未満のユニットまたは産物を有している。追加の実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤は、約 3 EU/mg 未満のユニットまたは産物を有している。特定の実施形態では、本明細書に記載される耳の組成物は、製剤の約 1 乃至約 5 EU/mL を含有している。特定の実施形態では、本明細書に記載される耳の組成物は、製剤の約 2 乃至約 5 EU/mL、製剤の約 3 乃至約 5 EU/mL、または製剤の約 4 乃至約 5 EU/mL を含有している。

10

【0222】

特定の実施形態では、本明細書に記載される耳の組成物または装置は、従来許容可能なエンドトキシンレベル（例えば、製剤の 0.5 EU/mL）と比較したときに、より低いエンドトキシンレベル（例えば、製剤の <0.5 EU/mL）を含有している。幾つかの実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤または装置は、製剤の約 0.5 EU/mL 未満を有している。他の実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤は、製剤の約 0.4 EU/mL 未満を有している。追加の実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤は、製剤の約 0.2 EU/mL 未満を有している。

【0223】

バイロジェン検出は、ほんの一例として、幾つかの方法によって行われる。無菌性に適した試験は、United States Pharmacopoeia (USP) <71> Sterility Tests (23rd edition, 1995) に記載される試験を含む。ウサギのバイロジェン試験およびカプトガニ血球抽出成分試験は、両方とも、United States Pharmacopoeia Chapters <85> and <151> (USP23/NF18, Biological Tests, The United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, 1995) 中に規定されている。代替的なバイロジェンアッセイは、単球活性化サイトカインアッセイに基づいて進行される。品質管理適用に適した均一の細胞株が開発されており、これは、ウサギのバイロジェン試験およびカプトガニ血球抽出成分試験を通ったサンプル中の発熱原性を検出する能力を実証した (Takata et al., J. Pharm. Pharmacol. (1990), 43: 578-82)。追加の実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤は、バイロジェン除去の対象となる。さらなる実施形態では、耳に許容可能な耳用の治療剤の製剤の製造のプロセスは、発熱原性に関して製剤を試験することを含む。特定の実施形態では、本明細書に記載される製剤は、バイロジェンが実質的にない。

20

30

【0224】

処置の方法

投与一耳の手術

幾つかの実施形態では、耳の介入 (otic intervention)（例えば、鼓室内注入、アブミ骨切除術、鼓膜切開術、鼓膜切開チューブ手術、医療機器のインプラントまたは細胞ベースの移植）と組み合わせた本明細書に記載される抗菌性組成物または装置の投与は、外部の耳の介入（例えば、耳における外部装置及び／又は細胞の設置）によって引き起こされる、耳構造への付随的損害、例えば、刺激、炎症及び／又は感染を遅らせるか又は防ぐ。幾つかの実施形態では、インプラントと組み合わせた本明細書に記載される抗菌性組成物または装置の投与は、インプラント単独と比較して、聴力損失のより有効な回復を可能にする。

40

【0225】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される抗菌性組成物または装置の投与は、基礎疾患（例えば、細菌性髄膜炎、自己免疫性耳疾患 (AIED)）によって引き起こされた

50

蝸牛構造に対する損傷を減少させ、蝸牛の装置移植（cochlear device implantation）が成功する。幾つかの実施形態では、耳の手術、医療機器のインプラント及び／又は細胞移植を伴う、本明細書に記載される組成物または装置の投与は、耳の手術、医療機器の移植及び／又は細胞移植に関係する細胞損傷及び／又は炎症を減少させるか又は防ぐ。

【0226】

幾つかの実施形態では、蝸牛インプラントまたは幹細胞移植を用いる本明細書に記載される抗菌性組成物または装置（例えば、シプロフロキサシンを含む組成物または装置）の投与には、栄養作用がある（例えば、細胞の健全な成長及び／又はインプラントまたは移植の領域における組織の治癒を促進する）。幾つかの実施形態では、耳の手術または鼓室内注入の処置中に、栄養作用が望まれる。幾つかの実施形態では、医療機器の設置後または細胞移植後に、栄養作用が望まれる。そのような実施形態の幾つかでは、本明細書に記載される抗菌性組成物または装置は、直接の蝸牛注入を介して、鼓室階切開術（chochleostomy）によって、または正円窓上の沈着（deposition）を介して投与される。幾つかの実施形態では、医療機器は、耳における移植の前に本明細書に記載される組成物でコーティングされる。

10

【0227】

一態様では、本明細書に記載される製剤、およびその投与の様式は、中耳への直接注入の方法に適用可能である。したがって、本明細書に記載される製剤は、耳の介入との組み合わせに有用である。幾つかの実施形態では、耳の介入は、移植処置（例えば、蝸牛における聴力装置の移植）である。幾つかの実施形態では、耳の介入は、限定しない例として、鼓室階切開術、迷路切開術、乳突起削開術、アブミ骨切除術、アブミ骨手術、鼓膜切開術、鼓膜切開チューブ手術、内リンパ球嚢切開術などを含む、外科的処置である。幾つかの実施形態では、内耳区画は、耳の介入前に、耳の介入間に、または耳の介入後に、あるいはその組み合わせで、本明細書に記載される製剤で灌流される。

20

【0228】

幾つかの実施形態では、耳ゲル製剤は、鼓室内注入を介して中耳へと投与され得る。他の実施形態では、耳ゲル製剤は、耳後部切開術によって中耳へと投与される。代替的に、耳ゲル製剤は、シリンジと針を介して適用され、ここで針は、鼓膜に通して中耳へと挿入される。その後、耳ゲル製剤は、耳の障害の局所処置のために中耳へと沈着される。他の実施形態では、耳ゲル製剤は、患者へと移植されたマイクロカテーテルを介して適用され、またさらなる実施形態では、製剤は、鼓膜上の外科的切開によってポンプ装置を介して投与される。またさらなる実施形態では、耳ゲル製剤はマイクロインジェクション装置を介して中耳へと投与される。また他の実施形態では、耳ゲル製剤は、鼓室へと投与される。幾つかの実施形態では、耳ゲル製剤は、鼓膜上に適用される。さらに他の実施形態では、耳ゲル製剤は、聴覚管上へと又は聴覚管中に適用される。

30

【0229】

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、小児科の耳の介入前（例えば、医療機器または細胞ベースの治療薬の移植前）に投与される。特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、小児科の耳の介入間（例えば、医療機器または細胞ベースの治療薬の移植間）に投与される。他の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、小児科の耳の介入後（例えば、医療機器または細胞ベースの治療薬の移植後）に投与される。そのような実施形態の幾つかでは、小児科の耳の介入後に投与される本明細書に記載される組成物は、中間放出または持続放出の組成物（例えば、抗生物質を含み、随意に、抗炎症剤を含む組成物）であり、本明細書に記載されるようなゲル化成分を含有している。幾つかの実施形態では、インプラント（例えば、鼓膜切開チューブ）は、耳への挿入前に本明細書に記載される組成物または装置でコーティングされる。

40

【0230】

幾つかの実施形態では、微粉化したシプロフロキサシンを含む本明細書に記載される組成物は、正円窓膜の前に鼓室内注入を介して小児患者に投与される。幾つかの実施形態で

50

は、微粉化したシプロフロキサシンを含む本明細書に記載される組成物は、鼓膜切開術の部位で小児患者に投与される。幾つかの実施形態では、微粉化したシプロフロキサシンを含む本明細書に記載される組成物は、鼓膜切開術前に小児患者に投与される。他の実施形態では、微粉化したシプロフロキサシンを含む本明細書に記載される組成物は、鼓膜切開術後に小児患者に投与される。幾つかの実施形態では、微粉化したシプロフロキサシンを含む本明細書に記載される組成物は、鼓膜切開チューブの留置前に小児患者に投与される。他の実施形態では、微粉化したシプロフロキサシンを含む本明細書に記載される組成物は、鼓膜切開チューブの留置後に小児患者に投与される。幾つかの実施形態では、微粉化したシプロフロキサシンを含む本明細書に記載される組成物は、鼓膜切開術後および鼓膜切開チューブの留置前に小児患者に投与される。幾つかの実施形態では、微粉化したシプロフロキサシンを含む本明細書に記載される組成物は、鼓膜切開術前および鼓膜切開チューブの留置前に小児患者に投与される。幾つかの実施形態では、微粉化したシプロフロキサシンを含む本明細書に記載される組成物は、鼓膜切開術後および鼓膜切開チューブの留置後に小児患者に投与される。

10

【0231】

薬注方法およびスケジュール

内耳に送達された薬物は、経口、静脈内、または筋肉内のルート経由で全身に投与されてきた。しかしながら、内耳に対して局所の病理のための全身投与は、全身毒性および副作用の可能性を増加させ、高レベルの薬物が血清中で見つかり、相応してより低レベルの薬物が内耳で見つかる、薬物の非生産的な分配 (distribution) を作り出す。

20

【0232】

治療剤の鼓室内注入は、鼓膜の後ろの治療剤を中耳及び／又は内耳へと注入する技術である。一実施形態では、本明細書に記載される製剤は、経鼓膜注入 (trans tympanic injection) を介して正円窓膜上へと直接投与される。別の実施形態では、本明細書に記載される抗菌剤の耳に許容可能な製剤は、内耳への非経鼓膜 (non-trans tympanic) のアプローチを介して正円窓膜上へと投与される。追加の実施形態では、本明細書に記載される製剤は、蝸牛窓稜の修飾を含む正円窓膜への外科的アプローチを介して正円窓膜上へと投与される。

【0233】

一実施形態では、送達システムは、鼓膜を貫通することができ、内耳の正円窓膜または蝸牛窓稜に直接アクセスすることができる、シリンジと針の装置である。幾つかの実施形態では、シリンジ上の針は、18ゲージ針より広い。別の実施形態では、針ゲージは、18ゲージから31ゲージまでである。さらなる実施形態では、針ゲージは、25ゲージから30ゲージまでである。抗菌剤の組成物または製剤の厚さ又は粘度に依存して、シリンジまたは皮下注射針のゲージレベルは様々であり得る。別の実施形態では、針の内径は、針の壁厚を縮小することによって増大され得 (一般に細い壁針または極細の壁針とも呼ばれる)、適切な針ゲージを維持しながら針の詰まりの可能性を減少させる。

30

【0234】

別の実施形態では、針は、ゲル製剤の即時送達に使用される皮下注射針である。皮下注射針は、1回使いきり又は使い捨ての針であり得る。幾つかの実施形態では、本明細書に開示されるような薬学的に許容可能なゲルベースの抗菌剤含有組成物の送達に、シリンジが使用されてもよく、ここでシリンジは、プレスバめ (press-fit) (Luer) またはツイストオン (twist-on) (Luer-lock) フィッティング (fitting) を有している。一実施形態では、シリンジは、皮下注射器である。別の実施形態では、シリンジは、プラスチックまたはガラスで作られている。また別の実施形態では、皮下注射器は、1回使いきりのシリンジである。さらなる実施形態では、ガラスシリンジは、滅菌が可能である。またさらなる実施形態では、滅菌は、オートクレーブによって生じる。別の実施形態では、シリンジは、円筒状のシリンジ本体を含み、ここでゲル製剤は、使用前に保存される。他の実施形態では、シリンジは、円筒状のシリンジ本体を含

40

50

み、ここで、本明細書に開示されるような抗菌剤の薬学的に許容可能なゲルベースの組成物は、使用前に保存されることで、適切な薬学的に許容可能な緩衝液との混合が好都合なことに可能となる。他の実施形態では、シリンジは、含まれる抗菌剤または他の医薬化合物を安定化する又はさもなければ安定して保存するために、他の賦形剤、安定剤、懸濁化剤、希釈剤、またはそれらの組み合わせを含んでもよい。

【0235】

幾つかの実施形態では、シリンジは、円筒状のシリンジ本体を含み、ここで本体は区画され、その中で各区画は、耳に許容可能な抗菌剤のゲル製剤の少なくとも1つの成分を保存することができる。さらなる実施形態では、区画された本体を有するシリンジは、中耳または内耳への注入前に成分の混合を可能にする。他の実施形態では、送達システムは、複数のシリンジを含み、複数のシリンジの各々は、各成分が注入前に予め混合されるか又は注入に続いて混合されるように、ゲル製剤の少なくとも1つの成分を含む。さらなる実施形態では、本明細書に開示されるシリンジは、少なくとも1つのリザーバーを含み、ここで少なくとも1つのリザーバーは、抗菌剤、または薬学的に許容可能な緩衝液、またはゲル化剤などの増粘剤、またはそれらの組み合わせを含む。市販の注射器具は、鼓室内注入を行うために、注射筒を備えた使用準備済のプラスチックシリンジ、針を備えた針アセンブリ、プランジャロッドを備えたプランジャー、および保持フランジ (holding flange) としてそれらの最も単純な形態で随意に利用される。

【0236】

幾つかの実施形態では、送達デバイスは、中耳及び／又は内耳への治療剤の投与のために設計された装置である。ほんの一例として、GYRUS Medical GmbHは、正円窓窩の可視化およびそれへの薬物送達のためのマイクロオトスコープを提供しており；、Arenbergは、米国特許第5,421,818号；5,474,529号；および5,476,446号における内耳構造に流体を送達するための医療装置について記載し、その各々は、そのような開示のために引用によって本明細書に組み込まれる。米国特許出願第08/874,208号（そのような開示のための引用によって本明細書に組み込まれる）は、流体輸送導管を移植して内耳に治療剤を送達するための外科的方法について記載する。米国特許出願公開第2007/0167918号（そのような開示のための引用によって本明細書に組み込まれる）は、鼓室内の流体サンプリングおよび薬剤適用のための耳用のアスピレーター (otic aspirator) と薬剤分配器 (medication dispenser) の組み合わせについてさらに記載する。

【0237】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される耳に許容可能な組成物は、単一の鼓室内注入によって投与され、ここで組成物は、約2mg乃至約14mg、約2mg乃至約12mg、約4mg乃至約12mg、約4mg乃至約10mg、約4mg乃至約8mg、約5mg乃至約8mg、約5mg乃至約7mg、または約5.5mg乃至約6.5mgの抗菌剤（シプロフロキサシンなど）を含有している。幾つかの実施形態では、これらの投薬は、15-17重量%のポロクサマー407および5.4-6.6重量%の微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の形態である。幾つかの実施形態では、これらの投薬は、15-17重量%のポロクサマー407および1.8-2.2重量%の微粉化したシプロフロキサシンを含む組成物の形態である。特定の実施形態では、4mgのシプロフロキサシンを含有している200μLの組成物は、鼓室内注入によって耳に投与される。特定の実施形態では、12mgのシプロフロキサシンを含有している200μLの組成物は、鼓室内注入によって耳に投与される。特定の実施形態では、6mgのシプロフロキサシンを含有している100μLの組成物は、鼓室内注入によって耳に投与される。

【0238】

本明細書に記載される抗菌剤化合物を含有している耳に許容可能な組成物または製剤は、予防的及び／又は治療的な処置のために投与される。治療適用において、抗菌剤組成物は、自己免疫性の疾患、疾病または障害を既に患う患者に、疾病、障害または疾病の症状を治癒する又は少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で投与される。この使用に有効

な量は、疾患、障害または疾病の重症度および経過、前の治療、患者の健康状態および薬物に対する反応、ならびに処置する医師の判断に依存するだろう。

【0239】

投与の頻度

幾つかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、それを必要としている個体に1回投与される。幾つかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、患者の感染した耳に対する単回投与で小児患者に投与される。幾つかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、それを必要としている個体に2回以上投与される。

【0240】

組成物がそれを必要としている個体に投与される回数は、医療専門家の分別、障害、障害の重症度、および製剤に対する個体の反応に依存する。幾つかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、それを必要としている軽度の急性疾患を有する個体に1回投与される。幾つかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、それを必要としている中程度または重度の急性疾患を有する個体に2回以上投与される。患者の状態が改善しない場合、医者判断で、抗菌薬の投与は、患者の疾患または疾病の症状を改善するか、さもなければ制御または制限するために、慢性的に、即ち、患者の生涯を含む長期間の間投与される。

【0241】

患者の状態が改善しない場合、医者判断で、抗菌剤化合物の投与は、患者の疾患または疾病の症状を改善するか、さもなければ制御または制限するために、慢性的に、即ち、患者の生涯を含む長期間の間投与される。

【0242】

そのような量に相当する抗菌剤の量は、例えば、投与されている具体的な抗菌剤、投与経路、処置されている自己免疫性疾患、処置されている標的面積、および処置されている被験体または宿主を含む、特定の状況に従って、特定の化合物、疾患の状態およびその重症度などの要因によって変わる。

【0243】

放出制御製剤の薬物動態

幾つかの実施形態では、製剤は、少なくとも1つの抗菌剤の持続／徐放製剤を提供する。特定の実施形態では、製剤からの少なくとも1つの抗菌剤の拡散は、一時に生じる、5日、または6日、または7日、または10日、または12日、または14日、または18日、または21日、または25日、または30日、または45日、または2か月、または3か月、または4か月、または5か月、または6か月、または9か月、または1年を超える期間の間、生じる。他の実施形態では、治療上有効な量の少なくとも1つの抗菌剤は、5日、または6日、または7日、または10日、または12日、または14日、または18日、または21日、または25日、または30日、または45日、または2か月、または3か月、または4か月、または5か月、または6か月、または9か月、または1年を超える期間の間、製剤から放出される。

【0244】

具体的な実施形態では、製剤は、本質的に全身曝露なしで疾患の部位に治療上有効な量の少なくとも1つの抗菌剤を提供する。追加の実施形態では、製剤は、本質的に検知可能な全身曝露なしで疾患の部位に治療上有効な量の少なくとも1つの抗菌剤を提供する。他の実施形態では、製剤は、検知可能な全身曝露がほとんどなしで又は全くなしで疾患の部位に治療上有効な量の少なくとも1つの抗菌剤を提供する。

【0245】

即時放出、遅延放出及び／又は持続放出の抗菌剤の組成物または製剤の組み合わせは、他の医薬製剤の他に、添加剤、賦形剤、安定剤、等張化剤、および本明細書に開示される他の成分と組み合わせられ得る。そのため、使用される抗菌剤、所望される厚さまたは粘度、あるいは選択される送達の方法に依存して、本明細書に開示される実施形態の代替的な態様は、即時放出、遅延放出及び／又は持続放出の実施形態と組み合わせられる。

【0246】

キット／製品

本開示はまた、哺乳動物において疾患または障害の症状を予防、処置、または改善するためのキットを提供する。そのようなキットは、一般に、本明細書に開示される抗菌剤の制御放出組成物または装置の1つ以上、およびキットを使用するための説明書を含むだろう。本開示はまた、内耳障害を有する、またはその疑いのある、あるいはそれを進行させるリスクのあるヒトなどの哺乳動物において、疾患、機能不全、または障害の症状を処置、緩和、低減、または改善するための薬剤の製造における抗菌剤の制御放出組成物の1つ以上の使用を熟考している。

【0247】

幾つかの実施形態では、キットは、バイアル、チューブなどの1つ以上の容器を受けるように区画される、担体、パッケージ、または容器を含み、その容器の各々は、本明細書に記載される方法で使用される個別の要素の1つを含む。適切な容器は、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、および試験管を含む。他の実施形態では、容器は、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成される。

【0248】

本明細書に提供される製品は、パッケージング材を含む。薬剤製品のパッケージに使用されるパッケージング材も本明細書に示される。例えば、米国特許第5,323,907号、5,052,558号および5,033,252号を参照。製薬のパッケージング材の例は、限定されないが、ブリスターパック、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、シリンジ、ボトル、および選択された製剤および意図した投与と処置の様式に適した任意のパッケージング材を含む。本明細書に提供される多様な抗菌剤の製剤組成物が、内耳への抗菌剤の制御放出投与から恩恵を得る、疾患、障害、または疾病のための様々な処置として熟考される。

【0249】

幾つかの実施形態では、キットは、1つ以上の追加の容器を含み、その各々は、本明細書に記載される製剤の使用のための商用およびユーザの観点から望ましい、様々な材料（随意に高濃度の試薬、及び／又は装置など）の1つ以上を有している。そのような材料の限定しない例は、限定されないが、緩衝液、希釈剤、フィルター、針、シリンジ；担体、パッケージ、容器、バイアル及び／又は使用のための内容物及び／又は説明書および使用のための説明書を備える添付文書をリストする筒状ラベルを含む。1セットの説明書が、随意に含まれる。さらなる実施形態では、ラベルは、容器上にあるか又はそれに関連付けられている。またさらなる実施形態では、ラベルは、それを形成する字、数字または他の文字が、容器自体に付けられているか、成型されているか、エッチングされるときに容器上にあり、容器も保持するレセプタクルまたは担体内に存在するときに、例えば添付文書として、容器と関連付けられている。他の実施形態では、ラベルは、内容物が具体的な治療適用に使用されることを示すために使用される。また別の実施形態では、ラベルはまた、本明細書に記載される方法でのように、内容物の使用のための指示を示す。

【0250】

特定の実施形態では、医薬組成物は、本明細書に提供される化合物を含有している1以上のユニット剤形を含むパックまたはディスペンサー装置中に与えられる。別の実施形態では、パックは例えば、ブリスターパックなどの、金属またはプラスチックの箔を含む。さらなる実施形態では、パックまたはディスペンサー装置は、投与のための説明書が付けられる。またさらなる実施形態では、パックまたはディスペンサーはまた、医薬品の製造、使用、または販売を規制する政府機関によって規定された形態で容器に関連付けられる通知が伴い、その通知は、ヒトまたは動物用の投与のための薬物の形態の機関による承認を反映している。別の実施形態では、そのような通知は、例えば、処方薬に関して米国食品医薬品局によって承認されたラベル化または承認された製品添付文書（*approved product insert*）である。また別の実施形態では、適合性のある製薬担体中で製剤された本明細書に提供される化合物を含有している組成物もまた、調製され、

10

20

30

40

50

適切な容器に入れられ、および示された疾病の処置のためにラベル付けされる。

【実施例】

【0251】

実施例1 — 微粉化したシプロフロキサシン粉末（組成物A）を含む熱可逆性ゲルのシプロフロキサシン組成物の調製

【0252】

【表1】

成分	量(製剤のmg/mL)
シプロフロキサシン	60.0
ポロクサマー407	157
塩化ナトリウム	4.5
トロメタミン	5.8
塩酸(37.5%w/w)	pH調整(pH7.0-8.0)のためのQS
注射用水	1040までQS

10

20

【0253】

シプロフロキサシンを、Neuland Laboratoriesから購入した。CIPRODEX（登録商標）Otic（0.3%のシプロフロキサシンおよび0.1%のデクサメタゾン懸濁液）およびCETRAXAL（登録商標）Otic（0.2%のシプロフロキサシン溶液）を、MWI Veterinaryから得た。アセプロマジン、ケタミンおよびキシラジンも、MWI Veterinaryからのものであった。ポロクサマー407を、BASFから購入した。シプロフロキサシンを、加熱滅菌し、ポロクサマー407を含む加熱滅菌した又は濾過滅菌した希釈剤および他の成分と組み合わせて、最終的な製剤を形成した。（異なるシプロフロキサシン濃度を有する）他の組成物Aを、同様に調製した。

30

【0254】

実施例2 — モルモット中の組成物Aの鼓室内注入のインビボ試験

およそ6-8週齢の200-300gの体重の雄および雌のモルモット（Hartley HA:Cr1, Charles River Laboratories、性別あたりn=4-5、1群あたり）を、薬物動態学的実験および毒物学的実験に使用した。処置前に、筋肉内経路で最大1時間、キシラジン（10mg/kg）、ケタミン（40mg/kg）、およびアセプロマジン（0.75mg/kg）の組み合わせを使用して、あるいは吸入を介して作用するイソフルランを使用して、動物に麻酔をかけた。処置の間および回復するまで、動物を、温度制御した（40℃）加温パッドに置いた。意識を取り戻した後、動物を、動物施設に返した。

40

【0255】

正円窓膜の前の組成物Aの鼓室内注入（I T-A N T）— 動物をすべて両側的に（b i l a t e r a l l y）注射した。頭が正円窓窩から離れた中耳腔への注入に好ましい角度で傾くように、各動物を位置付けた。簡潔には、手術用顕微鏡を用いる可視化の下では、50μlの組成物Aを、22G針を使用して鼓膜に通して下前方の四半部（i n f e r

50

ior anterior quadrant) へと注入した。

【0256】

鼓膜切開チューブ留置 — 動物に麻酔をかけ、一方で、27G針を用いて、鼓膜の下前部にピンホール（鼓膜切開術）を作成した。換気チューブ（FEP、内径0.56mm、壁厚0.15mm、長さ2.5–3.0mm）を、穴にはめ込んだ。

【0257】

CIPRODEX（登録商標）およびCETRAxAL（登録商標）の処置経過 — 覚醒しているモルモットを短期間の間手動で拘束し、一方で、点耳薬（otic drops）（CIPRODEX（登録商標）のための10μlの両耳用製剤（auris utraque）（AU）、CETRAxAL（登録商標）のための15μlのAU）を、鼓膜切開チューブに近位の外耳道へと投与した。その後、耳珠のポンピング（Tragal pumping）を、数回行い、中耳腔への薬物の浸透を確かなものとした。薬物を、7日間連続して1日2回（午前9時と午後5時）投与した。

【0258】

遊離したシプロフロキサシン（中耳洗浄）および組織結合したシプロフロキサシン（上皮）の収集 — 中耳洗浄のために、鼓膜の下前部および下後部を除去し、鼓膜の上前部および上後部の妨害を防ごうと試みた。27ゲージの鈍針を使用して、中耳腔を次の方法で2回洗浄した：100μlの滅菌水を、中耳に入れ、その後、同じシリンジを使用して抽出した。両方の洗浄剤（合計約200μl）を、続く分析のために単一のチューブへと集めた。モルモットの中耳の平均容積容量を示すように、洗浄量を選択した。

遊離薬物濃度のデータを、250μlの仮の中耳の容量（hypothetical middle ear volume）に正規化した。中耳上皮の収集のために、各モルモットからの水疱を、除去し、滅菌水で広範囲に洗い流した。その後、水疱をわずかに外科的に暴露し、中央の上皮層を、水疱から切開し、分析のために計量および保存した。組織結合した薬物濃度のデータを、組織重量のグラム当たりのμgのシプロフロキサシンとして表わした。

【0259】

小骨の移動性評価（Ossicle mobility assessment） — 剖検時に、解剖顕微鏡を使用して、中耳を開き、側頭骨の領域を除去することによって、小骨を暴露した。ピンセットを使用して、小骨にそっと圧力を加え、移動性を判定した。

【0260】

実施例2A：中耳の遊離したシプロフロキサシンレベル

雌のモルモットは、以下の様々な投与量の組成物Aの単回のIT-ANT注入を受けた：0.06%（閉じた（closed）逆三角形）、0.2%（星形）、0.6%（閉じた円形）、2%（閉じた三角形）、6%（閉じた正方形）および12%の組成物A（閉じたダイヤモンド形）。鼓膜切開チューブに通して投与されるCIPRODEX（登録商標）（B）またはCETRAxAL（登録商標）（C）の1日2回の1週間のコースを与えた。中耳を洗浄することによって得られたシプロフロキサシンの遊離した薬物のレベルを、示された時間に測定した。（BおよびC）ピークとトラフのレベルを組み合わせることによるシプロフロキサシンの予測されたプロフィール。

【0261】

遊離したシプロフロキサシン濃度の測定を、高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）を使用して行った。方法の検出限界は、100ng/mlであった。中耳洗浄のサンプルを、15000rpmで10分間遠心分離にかけ、上清を採取した。シプロフロキサシンの抽出を、アセトニトリル：TEAリン酸緩衝液（40：60 v/v、pH3.0）を使用して、1：1の希釈によって行い、その後、遠心分離にかけた。中耳上皮のサンプルを、アセトニトリル：TEAリン酸緩衝液（20：80 v/v、pH3.0）を使用して抽出し、音波処理および攪拌（vortexing）にさらした。サンプルを、フェニルーヘキシルのLunaカラム（3μm；250×4.6mm）を使用して、UV検出（278nm）を備える逆相HPLC（1200シリーズ、Agilent）によって分析

した。0.7 ml/minの流量を、以下のグラジエント法を用いて適用した：イソクラティック（20：80のアセトニトリル：TEA－リン酸緩衝液）を最初に8分、その後、8－10分から最大50：50のアセトニトリル：TEA－リン酸緩衝液の比率までのグラジエント、最大24分までのイソクラティック、その後の、24－26分から元の条件までのグラジエント。定量化を、外部標準に対して行った。サンプルのシプロフロキサシン濃度を、校正曲線に基づいて補間した（interpolated）。

【0262】

組成物Aの投与：中耳における遊離したシプロフロキサシンのレベルを、0.06%から12%までの範囲（図4のA）の様々な投与量の組成物Aの単回のI T－A N T注入後に測定した。与えられた投与量によって、シプロフロキサシンレベルは、45.4±2.2.1から99.9±5.6 µg/mlの間で1日目（Day 1）にピークに達した。中耳区画からの消失は、組成物Aの投与量に強く依存し、薬物レベルは、0.06%の組成物Aではわずか3日ほどで、0.2%の組成物Aではおよそ7日で、2 µg/mlを下回ったが、より多い組成物Aの投与量では、28日間これらレベル以上を維持した。全体として、組成物Aの単回の鼓室内注入は、高いC_{max} および安定した投与量をもたらし、時間とともに徐々に減少した。

【0263】

C I P R O D E X（登録商標）の投与：C I P R O D E X（登録商標）の液滴の単回の適用後に、シプロフロキサシンのピークレベルは、3時間以内に22.6±5.9 µg/mlに達し、その後、6時間で7.8±2.2 µg/mlまで急に落ちた（図4のB）。1日2回7日間のレジメンの間に、トラフレベルを、前日からの2回目の毎日の投与の16時間後に測定した。シプロフロキサシンレベルは、1日目の3回目の投与直前の2.6±0.4 µg/mlから処置完了時の8.6±0.4 µg/mlまで変動した。ピークおよびトラフのレベルからのデータを収集することによって、C I P R O D E X（登録商標）処置後の予測される中耳の遊離したシプロフロキサシンのプロフィールが引き出した。C I P R O D E X（登録商標）投与の拍動性質（pulsatile nature）は、かなり明白であり、中耳における遊離したシプロフロキサシンレベルは、各点耳薬の適用間に急速に移り変わっていた。各サイクル内の最高薬物レベルと最低薬物レベルとの間の振幅は、2.6±0.4から22.6±5.9 µg/mlまで、ほぼ10倍変動した。7日目に8.6±0.4 µg/mlに達する処置経過中の顕著な薬物蓄積があった。1日2回7日間の投薬レジメンの完了後に、シプロフロキサシンレベルは、ゆっくり低下し、28日目に1.3±0.9 µg/mlに達した。

【0264】

C E T R A X A L（登録商標）の投与：（図4のC）。シプロフロキサシンの遊離した中耳のレベルは、1時間で24.1±12.2 µg/mlに達し、6時間で14.0±2.4 µg/mlに低下した。1日2回7日間の処置の間の薬物蓄積が確認され、これは、1日目の5.3±0.8 µg/mlから7日目の18.6±4.1 µg/mlまで増加した。その後、除去（elimination）は、遅くなり、そのレベルは28日目までに1.8±0.8 µg/mlに低下した。

【0265】

中耳のシプロフロキサシン薬物動態パラメーターの編成を、図3に示す。組成物Aの投与は、C I P R O D E X（登録商標）またはC E T R A X A L（登録商標）のそれぞれ22.6 µg/mlおよび24.1 µg/mlのいずれかよりも著しく高い、45.4から99.9 µg/mlまでの範囲のC_{max} 値をもたらした。最終的に、組成物Aの投与後の（AUCによって測定されたような）が曝露の程度は、少ない組成物Aの投与量（0.06乃至0.6%）でC I P R O D E X（登録商標）およびC E T R A X A L（登録商標）に匹敵したが、より多い組成物Aの投与量では著しく大きく、12%の組成物Aでは6乃至10倍大きかった。予測された抗菌の臨床効果の測定が決定され、それは2 µg/mlのMICに基づいており、これは、シプロフロキサシンに対する中間の感受性の細菌用のブレイクポイントを定義する。以下の3つのパラメーターを考慮した：MIC（T>M

IC) を超えるシプロフロキサシンの時間、 C_{max} / MIC および AUC_{0-24} / MIC 比率。 $CIPRODEX$ (登録商標) および $CETRA XAL$ (登録商標) の両方に対して、 $T > MIC$ は、25 日のものであり、特にそれぞれ、601 および 611 時間であった。異なる組成物 A の投与量は、これらの値を包含し (bracket)、0.06% の組成物 A で 2.6 日 (63 時間) から 12% の組成物 A で 30.0 日 (721 時間) までの $T > MIC$ を有する。 $CIPRODEX$ (登録商標) および $CETRA XAL$ (登録商標) の両方は、優れた予測臨床効果値を示し、これは、典型的に提案された限界を 1-2 倍超えている。組成物 A 価値は、2-5 の折り目および AUC_{0-24} / MIC の 5-12 が推奨された値の上に折り重ねる C_{max} / MIC 比率でそれぞれ優れている。

【0266】

10

実施例 2B：中耳上皮 (組織結合した) シプロフロキサシン

組成物 A の投与：雌のモルモットは、以下の様々な投与量の組成物 A の単回の IT-ANT 注入を受けた：0.6% (閉じた円形)、2% (閉じた三角形)、6% (閉じた正方形) または 12% (閉じたダイヤモンド形)。組成物 A の単回の IT-ANT 注入 (0.6% 乃至 12%) によって、結果的に、組織結合した薬物レベルは、投与量に依存して、一日目に 37.0 ± 10.2 乃至 $586 \pm 309 \mu g/ml$ に達した (図 5 の A)。これらの値は、中耳において留意される遊離したシプロフロキサシン濃度より 1-6 倍高かった。中耳上皮からのシプロフロキサシン除去は制限され、濃度は、0.6% および 12% の組成物 A の投与量で、それぞれ、14 日目に $7.0 \pm 2.1 \mu g/ml$ と $103.8 \pm 72.4 \mu g/ml$ との間にとどまった。

20

【0267】

$CIPRODEX$ (登録商標) あるいは $CETRA XAL$ (登録商標) の投与： $CIPRODEX$ (登録商標) あるいは $CETRA XAL$ (登録商標) の 1 日 2 回の 1 週間のコースを、鼓膜切開チューブを介して雌のモルモットに施した。中耳上皮の採取することによって得られたシプロフロキサシンの組織結合レベルを、示された時間に測定した。(図 5 の B および C) $CIPRODEX$ (登録商標) の投与後に、組織結合したシプロフロキサシンは、1 時間以内に $10.5 \pm 3.5 \mu g/ml$ でピークに達し、6 時間以内に $1.0 \pm 0.3 \mu g/ml$ まで低下した (図 5 の B)。薬物蓄積を、処置コース中にマーキングされ、7 日目に $34.4 \pm 16.3 \mu g/ml$ に達した。その後の 7 日間にわたって、シプロフロキサシンレベルは、14 日目までに $8.0 \pm 2.2 \mu g/ml$ に急に低下した。 $CETRA XAL$ (登録商標) の投与 (図 5 の C) 後、中耳上皮のシプロフロキサシンレベルは、1 時間で最大の $5.1 \pm 1.8 \mu g/ml$ に達し、6 時間までに $0.5 \pm 0.3 \mu g/ml$ に低下した。1 日 2 回 7 日間の処置コースにわたって、組織結合したシプロフロキサシンは、1 日目の $1.5 \pm 1.1 \mu g/ml$ からの 7 日目の $3.7 \pm 0.7 \mu g/ml$ に蓄積したが、14 日までに $0.1 \pm 0.1 \mu g/ml$ に急に低下した。

30

【0268】

実施例 2C：内耳のシプロフロキサシンレベル

外リンパの収集 — 麻酔をかけたモルモットの耳の後ろの皮膚を削り、ポビドンヨードで消毒した。その後、耳の後ろを切開し、筋肉を水疱の上から慎重に収縮させた。歯科用バーを使用して水疱に穴を開け、結果的に、中耳を露出して、利用可能にした。蝸牛および正円窓膜を、ステレオ手術用顕微鏡の下で視覚化した。蝸牛の粘膜組織を除去し、その領域を慎重に洗浄して、あらゆる潜在的な薬物汚染物質を除去した。円形窓に隣接している蝸牛 (耳囊) の骨質の甲 (bony shell) に、手で特有の微細穴 (microhole) を開けた。その後、蝸牛の鼓室階に挿入されたマイクロキャピラリーを使用して、外リンパ ($5 \mu l$) を採取した。

40

【0269】

外リンパのシプロフロキサシン — シプロフロキサシン濃度の測定を、質量分析検出 (MS/MS) と組み合わせた HPLC を使用して行った。該方法の検出限界は、 $1 ng/ml$ であった。サンプルを、アセトニトリルを使用してタンパク質沈澱によって抽出し、有機上清を、分析前に水溶液 (1:2 v/v) 中で希釈した。サンプルを、室温で AC

50

E C 18 カラム (3 μm ; 50 $\times$ 2.1 mm) を使用して、逆相 HPLC (1200 シリーズ、Agilent) によって分析した。化合物を、エレクトロスプレーによってイオン化し、ポジティブモードで MS/MS を使用して検出した (Tandem の四重極質量分析計、API 4000、Applied Biosystems)。シプロフロキサシンのピーク面積を、Analyst 1.5 のソフトウェアを使用して測定した (Applied Biosystems)。校正曲線を、使用するアナリストに分析物/内部標準および名目標準の濃度のピーク面積比率を Analyst を使用して適切な方程式に当てはめることによって得た。その後、サンプルのシプロフロキサシンの濃度を、校正曲線に由来する方程式を使用して補間した。

【0270】

組成物 A の投与：モルモットは、以下の様々な投与量の組成物 A の単回の I T - A N T 注入を受けた：0.6% (閉じた円形)、2% (閉じた三角形)、6% (閉じた正方形) あるいは 12% (閉じたダイヤモンド形)。組成物 A の投与の 1 日後 (図 6 の A)、シプロフロキサシンの外リンパ濃度は、0.6% の組成物 A での $3.1 \pm 1.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ から 12% の組成物 A での最大の $19.0 \pm 9.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ までの範囲に及んだ。これらの値は、投与量に依存して、中耳において観察されたレベルより 5 乃至 25 倍低かった。この区画からの除去は、比較的迅速であり、シプロフロキサシン濃度は、1-2 週間以内に $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ を下回った。

【0271】

C I P R O D E X (登録商標) または C E T R A X A L (登録商標) の投与：鼓膜切開チューブを通して投与される C I P R O D E X (登録商標) (B) または C E T R A X A L (登録商標) (C) の 1 日 2 回の 1 週間のコースを与えた。シプロフロキサシンの外リンパレベルを、示された時間に測定した。(図 6 の B および C) C I P R O D E X (登録商標) の投与後に (図 6 の B)、外リンパ中のシプロフロキサシンのレベルは、 $7.0 \pm 4.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ から $0.9 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{ml}$ まで各投与量間で急速に且つ広範囲に移り変わった。処置コース中に内耳区画において薬物蓄積は見られなかった。14 日目までに、シプロフロキサシンレベルは、 $0.1 \pm 0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ を下回った。C E T R A X A L (登録商標) を与えたときに (図 6 の C)、外リンパのシプロフロキサシン濃度は、 $0.3 \pm 0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ から $7.1 \pm 4.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ まで変動した。7 日目に、処置の完了に際し、薬物レベルは、 $0.7 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、14 日目までに $0.2 \pm 0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ に低下した。

【0272】

実施例 3 - チンチラ中耳炎モデル中の組成物 A の鼓室内注入

S. p n e u m o n i a e の中耳での接種によってチンチラにおいて中耳炎を引き起こした。3 日後、中耳炎が十分に確立されると、中耳滲出液を抜き、鼓膜切開チューブを入れ、治療剤を適用した。

【0273】

400-700 g の体重で 4 か月から 4 年の年齢の雄のチンチラ (c h i n c h i l l a l a n i g e r、Moulton Chinchilla Ranch、群当たり $n = 6-13$) を、中耳炎の実験に使用した。あらゆる処置前に、1 時間までの間、キシラジン ($2 \text{mg}/\text{kg}$)、ケタミン ($40 \text{mg}/\text{kg}$)、およびアセプロマジン ($0.5 \text{mg}/\text{kg}$) のカクテルを動物の筋肉内に投与することで麻酔をかけた。処置の間および回復するまで、動物を、温度制御した (40°C) 加温パッドに置いた。意識を取り戻した後、動物を、動物施設に返した。

【0274】

細菌性の接種菌 (B a c t e r i a l i n o c u l u m) - 接種菌は、遺伝的浮動を最小限にするために、元の細菌株 (b a c t e r i a l s t o c k) (S t r e p t o c o c c u s p n e u m o n i a e の血清型 6 C の変異体 10 A R 0 0 4) からの新たに成長した単離コロニーから常に生成された。臨床分離株は、文書で証明された中耳炎を有する患者から得られ、および Stephen Pelton 博士によって寛大にも提

10

20

30

40

50

供された。10 ml のブレンハートインフュージョン (BHI) 培地の種菌 (starter culture) に、1つの単離コロニーを植え付け (inoculated)、それを31℃で10時間成長させて、自己分解活性を防いだ。1 ml の種菌を使用して、100 ml のBHIフラスコに蒔き、中対数期 (mid-log phase) まで37℃で増殖させた。中対数期を、600 nmで決定されたときに0.3の任意単位の光学密度で最適であるように事前に決定した。典型的に、3-4時間以内に中対数期に達した。細菌培養液を遠心分離にかけ (5000 rpm、15分)、ペレット剤を10 ml のBHI中で再懸濁した。続いて、連続希釈を行って、2000 CFU/mlで接種菌を得た。計算は、事前に確立した成長滴定曲線に基づいた。チンチラの耳に植え付けるために、接種菌をすぐに使用した。分割量の連続希釈液を、チョコレート寒天プレート (1.0%の牛のヘモグロビン) 上へと繰り返しすぐに植え、5%のCO₂中で37℃で一晩インキュベートして、接種菌の力価を確認した。

10

【0275】

中耳炎の誘発 — 麻酔をかけたチンチラは、細菌性の接種菌の両側性の中耳注入を受けた (200 CFUの指数関数的に成長している *S. pneumoniae* を含有している100 µlの溶液)。接種菌を、27 Gまたは30 Gの針を使用して、鼓室内経由で中耳に直接注入した。中耳炎は、中耳における高い細菌力価および滲出物の存在によって文書で証明されるように、接種後3日目までには大多数の動物に見られた。

【0276】

正円窓膜の前の組成物Aの鼓室内注入 (IT-ANT) — 動物をすべて両側的に処置した。頭が鼓膜の可視化に好ましい角度で傾くように、各動物を位置付けた。27 Gまたは30 Gの針を用いて、鼓膜を通る吸引によって中耳滲出液を抜いた。その処置を、手術用顕微鏡を用いる視覚化の下で行った。その直後、50 µlの組成物Aを、排液に使用される同じピンホールによって、22 Gの針を使用して、鼓膜に通して後部上方 (posterior superior) の四分円へと鼓室内に注入した。その後、換気チューブ (FEP、内径0.81 mm、壁厚0.15 mm、長さ3.5-4.0 mm) を、鼓室内注入の部位の反対側に入れて、ヒドロゲル製剤がチューブ開存性を妨害するリスクを制限した。

20

【0277】

CIPRODEX (登録商標) およびCETRA XAL (登録商標) の処置コース — 動物をすべて両側的に処置した。頭が鼓膜の可視化に好ましい角度で傾くように、各動物を位置付けた。処置開始時に、中耳から滲出液を抜き、その直後、上に記載されるように、鼓膜切開チューブを入れた。点耳薬 (CIPRODEX (登録商標) に対して10 µlのAU、CETRA XAL (登録商標) に対して15 µlのAU) を、鼓膜切開チューブに近位の外耳道へと投与し、耳珠を数回吸い出して (pumped)、中耳腔への薬物の浸透を確かなものとした。薬物を、3日間連続して1日2回 (午前9時と午後5時) 投与した。最初の投薬を行い、一方でチンチラに麻酔をかけた。続く適用のために、チンチラは、短期間の間、手動で拘束した。

30

【0278】

中耳滲出液の量、細菌力価およびシプロフロキサシンレベルの測定 — 中耳滲出液の量を、6日目 (処置開始の3日後および細菌接種の6日後) に収集し、計量し、2つに分けた。細菌力価の測定のために、中耳滲出液の量を、1 mlの任意の量に調節し、そこから10倍のインクリメントの連続希釈を、最大10⁸希釈まで行った。各連続希釈の100 µlの分割量を、チョコレート寒天プレート (1.0%の牛のヘモグロビン) 上へと繰り返し返して植え、5%のCO₂中で37℃で一晩インキュベートした。細菌力価を、存在するコロニーの数を数えることによって測定し、異なる希釈係数に関して補正し、CFU/mlとして表わした。*S. pneumoniae* コロニーのみを数え、これは、滲出感染を有する初期の中耳炎を反映している。シプロフロキサシン濃度の測定のために、中耳滲出液の分割量を、HPLC分析にさらした。

40

【0279】

50

実施例 3 A：中耳炎を有するチンチラ中の中耳の細菌負荷および滲出量

組成物 A の投与：チンチラは、鼓膜切開チューブの留置の直前の単回の I T - A N T 注入として様々な投与量の組成物 A の単回の I T - A N T 注入を受けた。処置レジメンの概要を、図 2 に示す。中耳における細菌力価および滲出液量を測定した（図 7）。

【0280】

様々な投与量の組成物 A を、0.06% から 6% までの範囲で評価した。投与量はすべて、投与量に依存して、6 - 8 の対数の桁（log orders of magnitude）だけ中耳の細菌負荷を減少させるのに有効であった。値は、 1.1×10^2 CFU/ml から 2.2×10^4 CFU/ml までの範囲であった。0.06% の組成物 A を例外として、投与量はすべて、中耳滲出液を C I P R O D E X（登録商標）および C E T R A X A L（登録商標）のいずれかで見られるレベルまで減少させるのにも有効であった。0.06% の組成物 A の処置群中の中耳滲出液量は、 $198 \pm 66 \mu\text{l}$ であり、対照群との大きな違いはなかった。有効であった他の投与量については、その量は $16 \pm 9 \mu\text{l}$ から $73 \pm 35 \mu\text{l}$ までの範囲であった。

【0281】

C I P R O D E X（登録商標）および C E T R A X A L（登録商標）の投与：C I P R O D E X（登録商標）および C E T R A X A L（登録商標）を、鼓膜切開チューブの留置後に 3 日間 1 日 2 回チンチラに投与した。処置レジメンの概要を図 2 に示す。中耳における細菌力価および滲出液量を測定した。C I P R O D E X（登録商標）は、中耳における細菌負荷を、それぞれ、 4.0×10^{10} CFU/ml からの 3.2×10^3 CFU/ml まで、未処置お被験体に対して 6 を超える対数の桁だけ減少させた（図 7）。中耳滲出液の範囲の著しい減少も留意され、それは対照の $228 \pm 53 \mu\text{l}$ に対して $55 \pm 23 \mu\text{l}$ の量であった。C E T R A X A L（登録商標）による処置後に、細菌力価は、 2.1×10^5 CFU/ml まで約 5 の対数だけ減少し、中耳滲出液量は $70 \pm 47 \mu\text{l}$ まで減少した。

【0282】

実施例 3 B：中耳炎を有するチンチラ中の臨床治療までの時間

組成物 A の投与：チンチラは、鼓膜切開チューブの留置の直前の単回の I T - A N T 注入として様々な投与量の組成物 A の単回の I T - A N T 注入を受けた。細菌力価を、示された時間に測定した（図 8）。組成物 A の単回の I T - A N T 投与は、迅速な臨床治療をもたらし、細菌力価は、 1.8×10^{11} CFU/ml から 6 時間で 9.2×10^5 CFU/ml に低下した。 2.2×10^3 CFU/ml の細菌負荷によって証拠づけられるように、臨床治療は、18 時間の組成物 A の処置の間に存在した。

【0283】

C I P R O D E X（登録商標）の投与：チンチラは、鼓膜切開チューブの留置後に、C I P R O D E X（登録商標）の 3 日間の処置コースの間、それを 1 日 2 回受けた。細菌力価を、示された時間に測定した（図 8）。C I P R O D E X（登録商標）の最初の適用後に、細菌力価は、処置の最初の 6 時間以内に、 1.2×10^{10} CFU/ml から 1.0×10^6 CFU/ml まで、約 4 の対数だけ低下した。しかしながら、間欠的な細菌増殖の証拠が、C I P R O D E X（登録商標）の適用間に見られ：24 時間で、細菌負荷は 2.2×10^4 CFU/ml であったが、一方でそれは 30 時間で、 1.2×10^6 CFU/ml まで増加した。72 時間までに、臨床治療が見られ、細菌力価は、 8.7×10^3 CFU/ml、即ち、前処置のレベルと比較して 6 の対数減少であった。

【0284】

実施例 3 C：中耳炎を有するチンチラ中の中耳のシプロフロキサシンレベル

処置開始の 3 日後、中耳のサンプルを収集し、中耳における遊離したシプロフロキサシンの濃度を測定した（図 9）。

【0285】

組成物 A の投与：チンチラは、鼓膜切開チューブの留置の直前の単回の I T - A N T 注入として様々な投与量の組成物 A の単回の I T - A N T 注入を受けた。処置レジメンの概

要を図2に示す。組成物Aの単回のIT-ANT投与後、シプロフロキサシン濃度は、 0.06% および 0.2% の組成物Aが与えられたときに比較的低く、それぞれ、 $0.1 \pm 0.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ および $0.4 \pm 0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。より多い組成物Aの投与量では、シプロフロキサシンの濃度は、著しく高く、 $16.4 \pm 5.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ から $112.0 \pm 27.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ までであった。観察された濃度は、CIPRODEX（登録商標）またはCETRAXAL（登録商標）の投与で達した濃度より2乃至13倍高かった。

【0286】

CIPRODEX（登録商標）およびCETRAXAL（登録商標）の投与：CIPRODEX（登録商標）およびCETRAXAL（登録商標）を、3日間1日2回チンチラに投与した。処置レジメンの概要を図2に示す。CIPRODEX（登録商標）またはCETRAXAL（登録商標）の1日2回の3日間の処置コース後、シプロフロキサシンレベルは有意であり、それぞれ、 $8.4 \pm 2.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ および $13.2 \pm 8.3 \mu\text{g}/\text{ml}$ の値であった。

【0287】

実施例4 — モルモット中の組成物Aの鼓室内注入の耳の組織の評価

組成物Aの毒物学的潜在性（toxicological potential）を、CIPRODEX（登録商標）およびCETRAXAL（登録商標）のそれと比較するために、モルモットにおいて1か月の急性の耳毒性の研究を行った。終了時に、中耳および内耳の区画の機能評価および解剖学的評価を行った。両方とも単回のIT-ANT注入として投与された、生理食塩水および既知の耳毒性物質（ototoxicant）のゲンタミシンを、それぞれ、陰性対照および陽性対照として含んだ。

【0288】

実施例4A：聴性脳幹反応（ABR）評価

ABRを、電気的および聴覚的に遮蔽したチャンバーに記録した。針電極を、頭頂（活性）に置き、すぐに被検耳（基準）および対側耳（接地）の下に置いた。TDT System III ハードウェアおよびSigGen/BioSig ソフトウェア（Tucker Davis Technologies）を用いて、刺激を示し、ABR反応を記録した。Tucker-Davis EC1 ドライバー（社内で作られたアルミニウムで遮蔽されたエンクロージャー）によって音調（Tones）を送達し、鏡（speculum）を耳珠のまさに内部に置いた。音響校正を、TDTソフトウェア（SigCal）を用いて行い、閾値を、dB SPLとして表わす。刺激提示（15msのトーンバースト、1msの上昇／下降時間を有する）を、毎秒10示した（presented）。最大1024の反応を、各刺激レベルに対して平均化した。より高い刺激レベルでの10dBステップで刺激レベルに対して反応を収集し、追加の5dBステップは閾値に近かった。閾値は、反応が観察された最低刺激レベル間で補間され、および5dB低く、ここでは反応が観察されなかった。

【0289】

雄および雌のモルモットの聴覚機能を、ベースラインおよび終末時に聴性脳幹反応を使用してモニタリングした（図10）。動物は、ボロクサマー407ビヒクル、2%または6%の組成物A、あるいは1日2回7日間の処置コースでCETRAXAL（登録商標）の単回のIT-ANT注入を受けた。聴力閾値変動が、低周波（4kHz）、中波（10kHz）および高周波（20kHz）で報告された。

【0290】

ベースラインABR閾値の変動性は、各々の試験した周波数で異なる処置群に割り当てられたモルモット間で類似した。生理食塩水群における平均ABR閾値は、周波数（ $\leq 10\text{ dB SPL}$ ）にわたる研究の完了でベースラインからわずかに（marginally）増加した。既知の耳毒性物質のゲンタミシン（ $400\text{ mg}/\text{ml}$ ）のIT-ANT投与は、結果的に、周波数にわたる深刻なABR閾値変動（ $\geq 40-60\text{ dB SPL}$ ）をもたらした。ビヒクルP407の投与後に、ABR閾値のわずかな上昇が、生理食塩水で

見られ ABR 閾値に匹敵するほど、周波数 ($\leq 10 \text{ dB SPL}$) にわたって観察された。組成物 A の処置群 (2% および 6%) において、用量依存的な軽度の ABR 閾値変動が、試験される周波数にわたって終了時に見られ ($10 - 20 \text{ dB SPL}$)、2% の組成物 A は、生理食塩水に匹敵する ABR 変動を示した。1 日 2 回 7 日間の CETRAXAL (登録商標) の処置コースは、一般に、結果として、周波数にわたって終了時に ($20 - 30 \text{ dB SPL}$) 軽度から中程度の聴力損失をもたらした。全体として、組成物 A の処置は、試験される周波数にわたる最少から軽度の ABR 閾値変動に関係し、CETRAXAL (登録商標) 処置と比べても遜色がなく、これは軽度から中程度の聴力損失に関係した。

【0291】

実施例 4B：中耳の組織学的検査

雄および雌のモルモット (性別当たり $n = 5$ 、群当たり) は、ポロクサマー 407 ビヒクル、2% または 6% の組成物 A、あるいは 1 日 2 回 7 日間の処置コースで CIPRODEX (登録商標) または CETRAXAL (登録商標) の単回の IT-ANT 注入を受けた。中耳のパラフィン切片の組織学的分析を、終了時に行った。

【0292】

中耳の組織学的検査 — モルモットは、等張食塩水液に続き、リン酸緩衝液中に 4% のパラホルムアルデヒド (PFA) を含有している固定剤による、心臓を通る血管灌流 (vascular perfusion) を受けた。左右の側頭骨を除去し、切り取った。左耳の蝸牛を内耳の評価に指定し、右耳の蝸牛を中耳の組織学的検査に指定した。左耳の蝸牛を、4% の PFA の内部スカラー (intrascalar) の灌流によって固着した。その後、側頭骨を、およそ 1 時間 4% の PFA に入れ、リン酸緩衝液中に 0.5% の PFA を含有しているバイアルに移した。右側頭骨を切り取り、その後、その各々を、リン酸緩衝液中に 5% の EDTA を含有しているカセットに入れた。カセットを、PELCO 3451 Microwave System に入れ、3-5 日間絶えず運転した。その後、耳を、EtOH 中で脱水し、JB-4 グリコールメタクリル樹脂中で処理し、樹脂を含んでいる金型に置き、 ~ 12 時間 $\sim 4^\circ\text{C}$ で重合した。側頭骨を含んでいるブロックを切り取り、 $5 \mu\text{m}$ の切片を、Leica RM2165 Microtome で切断し、Paragon 染色で染色した。切片を、明視野光学の下で検査した。中耳切片を、組織反応および炎症反応のために評価した。軽度の組織反応を、幾つかの考えられる水疱形成を有する粘膜内層に関係する組織の厚みの小さな増加として定義した。軽度から中程度の組織反応を、新しい組織成長または炎症反応の小さな領域として定義した。中程度の組織反応を、炎症反応にしばしば関係するより大きな組織成長として定義した。中程度から大きな組織反応を、大量の新しい組織成長および炎症反応に関係する細胞を有する幾らかの領域として定義した。大きな反応を、大きな組織成長およびしばしば新しい骨成長を有する中耳のすべてに多く関係する炎症反応として定義した。

【0293】

評価は、鼓膜および中耳の領域における組織反応および炎症反応に集中した。中耳の組織学的検査は、生理食塩水、ポロクサマー 407 ビヒクル、組成物 A (2% および 6%)、CIPRODEX (登録商標) および CETRAXAL (登録商標) で処置した動物の大部分において最小の亜急性炎症の存在を明らかにした (図 11)。既知の耳毒性物質のゲンタミシンは、すべての処置した耳における中程度の慢性炎症を引き起こし、関連する中程度から重度の線維増殖、軽度の出血および骨再形成に関係した。すべての処置群で観察された結果は、ゲンタミシンを例外として、鼓室内注入処置および鼓膜切開チューブの留置の二次的なものであると考えられた。

【0294】

実施例 4C：内耳のサイトコクレアグラム

雄および雌のモルモット (性別当たり $n = 5$ 、群当たり) は、ポロクサマー 407 ビヒクル、2% または 6% の組成物 A、あるいは 1 日 2 回 7 日間の処置コースで CIPRODEX (登録商標) または CETRAXAL (登録商標) の単回の IT-ANT 注入を受け

た。

【0295】

内耳のサイトコクレアグラム — 左耳の蝸牛を、側頭骨から慎重に除去し、その後、最初に骨質の耳嚢を除去して、さらに切開し、その後、螺旋靱帯および血管条を含む、側壁組織の除去が続いた。その後、蓋膜を除去し、蝸牛を、ローダミン標識ファロイジンの溶液中に入れ、暗所で、30－120分間、リン酸緩衝食塩水（PBS）中で1：100で希釈し、その後、PBSで2回洗浄した。その後、蝸牛の感覚神経上皮を、尖部から始めて、蝸牛軸から切開し、蝸牛ラセン管の表面処理をもたらした。各セグメントの位置を図で表わし、各セグメントをスライド上に置いた。その後、有毛細胞の存在または欠如の定量的評価を、尖部から始まり基部へと進めて実行し、存在あるいは蝸牛ラセン管に沿った位置によって図で表わされた有毛細胞の存在または欠如下でのサイトコクレアグラムをもたらした。

10

【0296】

感覚神経上皮の完全性を、蝸牛ラセン管を生成するサイトコクレアグラムの表面処理からの内有毛細胞および外有毛細胞の定量的評価において検査した（図12）。生理食塩水のIT-ANT投与は、処置した動物のいずれにおいても有毛細胞の損失に関係していなかったが、既知の耳毒性物質のゲンタミシンの投与は、結果として、深在性（*profound*）をもたらし、有毛細胞の損失を補完した。ポロクサマー407ビヒクルのIT-ANT投与は、生理食塩水と同様に、処置した動物のいずれにおいても有毛細胞の損失には関係していなかった。2%および6%の投与量でのOTO 201は、耳科病理（*otopathology*）をもたらさず、外有毛細胞および内有毛細胞の損失の証拠はなかった。対照的に、CI PRODEX（登録商標）およびCETRA XAL（登録商標）の群の両方は、軽度から中程度の有毛細胞の損失（外のみ）をもたらし、それは主として蝸牛の尖部の半分に限定された。

20

【0297】

実施例4D：鼓膜切開チューブの開存性

鼓膜切開チューブの開存性を検査した。P407ヒドロゲルによる換気チューブの詰まりの存在または欠如を、外科用顕微鏡下の可視化によって評価した。換気チューブの留置直前のモルモットの中耳へのポロクサマー407ビヒクルのIT-ANT投与後、処置後の1日目および3日目にチューブ詰まりの証拠はなかった（図13）。したがって、中耳におけるポロクサマー407ヒドロゲルの存在は、鼓膜にはめ込んだ換気チューブの開存性には影響しない。

30

【0298】

実施例5 — 小児滲出性中耳炎の処置のための鼓室穿孔術と組み合わせた抗菌製剤の臨床試験

この研究の目的は、鼓室穿孔術と組み合わせて投与されたシプロフロキサシンおよびポロクサマー407を含む組成物が、耳チューブを有する小児患者において中耳感染を予防する及び／又は処置する際に安全且つ有効であるかどうかを判定することにある。

【0299】

研究タイプ：介入性

40

【0300】

研究設計：これは、鼓膜切開チューブの留置を必要とする両側性の滲出性中耳炎を有する小児の被験体において手術中に投与した組成物Aの、無作為化、二重盲検、プラセボ対照および偽対照、多施設、用量漸増1bの試験である。組成物Aの2つの投与量レベルは、プラセボ（ビヒクルのみ）および偽物（ビヒクルなし）に対して評価される。各用量コホート内で、被験体は、2：1：1の配分率を使用して、組成物A、プラセボまたは偽物のいずれかに無作為化され；コホートは、年齢によって階層化される：1）6か月から2年、または2）2年以上。

コホート1：

- ・ 希釈した組成物A 4mg；各耳における単回の200μLの鼓室内注入

50

- ・ 組成物 A に対するプラセボ（ビヒクル）；各耳における単回の 200 μ L の鼓室内注入

- ・ 偽注入

コホート 2：

- ・ 組成物 A 12 mg；各耳における単回の 200 μ L の鼓室内注入

- ・ 組成物 A に対するプラセボ（ビヒクル）；各耳における単回の 200 μ L の鼓室内注入

- ・ 偽注入

【0301】

投与の用量および様式：

- ・ 4 mg の希釈した組成物 A（16%のポロクサマー 407 中に 4 mg のシプロフロキサシン）、単回の両側性の 200 μ L の鼓室内注入。

【0302】

薬注用の 4 mg の希釈した組成物 A の最終産物の懸濁液は、2つの別個のバイアル、6%の組成物 A 製剤および組成物 A 希釈剤から臨床現場で調製される。6%の組成物 A 製剤および組成物 A 希釈剤の両方の適切な量が、回収され、空のバイアルに加えられ、混合されて、標的の薬物濃度の視覚的に均質な懸濁液が達成される。

- ・ 12 mg の組成物 A（16%のポロクサマー 407 中に 12 mg のシプロフロキサシン）、単回の両側性の 200 μ L の鼓室内注入。

【0303】

12 mg の組成物 A は、1つのバイアル（6%の組成物 A 製剤）から供給される。

【0304】

プラセボは、組成物 A を製剤するために使用されるビヒクルから成り、1つのバイアル（組成物 A 希釈剤）から供給される。偽物に割り当てられた被験体は、空のシリンジを用いる偽注入を受ける。

【0305】

組成物 A またはプラセボの各投与量は、各耳への単回の鼓室内注入として投与される。組成物 A、プラセボまたは偽物の鼓室内投与のための推奨された注入手順は、以下の通りである：

1. 臨床的に示される鼓膜切開術の部位を置く
2. 培養検体を集めて、残りの中耳液を除去する
3. ツベルクリンシリンジを使用して、200 μ L の希釈した組成物 A、組成物 A またはプラセボを、開いた鼓膜を通る鼓膜切開術の部位の前方および下方に配向する

a. 偽注入については、シリンジは、シリンジ上の 200 μ L の目盛に調製される（prepped）が；シリンジはあらゆる物質を含まない。

4. 組成物 A、プラセボまたは偽物の投与後に換気チューブを入れる

【0306】

処置の期間：単回の両側性の 200 μ L の鼓室内注入

【0307】

方法論：被験体は、鼓膜切開チューブ（TT）の留置を必要とする両側性の滲出性中耳炎の臨床診断を受けている。手術の日の手術前に、第1コホートに入る適格の被験体は、両側性の滲出性中耳炎を確認するために検査される。両側性の滲出性中耳炎を有する被験体は、4 mg の希釈した組成物 A、プラセボまたは偽物のいずれかに無作為化される。4 mg の用量コホート中の少なくとも18人の被験体、15日目の訪問を完了したときに、Data Review Group（DRG）は、その時までのすべての安全性データを調査する。DRGによって安全性の問題が確認されなかった場合、第2用量コホートへの両側性の滲出性中耳炎を有する適格の被験体の登録が始まる。手術の日の手術前に、両側性の滲出性中耳炎を有する第2用量コホート中の被験体は、12 mg の組成物 A、プラセボまたは偽物のいずれかに無作為化される。両方のコホートが同時に登録している場合、被験体は、始めに2つのコホートの1つに無作為化され、その後、組成物 A、プラセボま

10

20

30

40

50

たは偽物のいずれかに無作為化される。手術の日に両側性の滲出性中耳炎のない被験体は無作為化されない。

【0308】

各用量コホート内で、40人の被験体が、2:1:1の配分率を使用して、組成物A、プラセボまたは偽物に無作為化される。各コホート内の試験薬への無作為化は、年齢によって階層化される:1)6か月から2年、または2)2年以上。

【0309】

手術中に、各耳からの滲出の培養は、組成物A、プラセボまたは偽物の注入前に得られる。組成物A、プラセボまたは偽物は、鼓膜切開術後に両耳に投与される。偽物を含むシリンジはすべて、盲検を維持する準備ができています。組成物A、プラセボまたは偽物の投与および続くTT留置後に、介護者および被験体は、標準の術後の指示を受ける。

10

【0310】

組成物A、プラセボまたは偽物のシリンジは、治験に関係していない調査現場で非盲検の有資格の医療専門家によって調製される。小児科の耳鼻咽喉科医は、施されている処置の状況に基づいて組成物A、プラセボまたは偽物の投与時に非盲検となる。介護者、被験体、および研究員は処置に盲検である。

【0311】

1日目から29日目の間に、介護者は、対話型音声応答システム(IVRS)を使用して、耳漏の存在を毎日報告する。さらに、介護者は、手術(4日目)の3日後またはその後に片耳または両耳の耳漏が観察された場合に、検査のために被験体を研究現場に連れて来るように指示される。試験薬の投与に関与しなかった非盲検の研究者は、耳漏の存在を評価し、存在する場合、培養のために検体が採取される。

20

【0312】

被験体は、安全性評価および耳鏡検査のために、4、8、15および29日目に研究現場を訪れる。臨床活動のエンドポイントのための耳漏の評価が、盲検の研究者によって、4、8および15日目に行われる。盲検の研究者による外部検査中の聴覚管における可視の耳漏を有する被験体は、手術(4日目)の3日後またはその後の15日目までに耳漏が観察された場合に、「治療不成功(treatment failures)」と考えられる。治療不成功は、救急薬の対象となり、研究の残りに対する治療不成功と考えられる。治療不成功して指定された被験体は、研究にとどまり、安全性のためにモニタリングされ続けることを依頼される。

30

【0313】

包含基準:

以下の基準をすべて満たす被験体は、研究に適格であり得る:

1. 被験体は、男性または女性の6か月から12歳までである。
2. 被験体は、鼓膜切開チューブの留置を必要とする両側性の滲出性中耳炎の臨床診断を受けている。
3. 被験体の介護者は、プロトコルに従う意思があり、すべての研究訪問に参加する。
4. 被験体の介護者は、電話を使用し、英語またはスペイン語を理解し、それに応答することができる。
5. 被験体の介護者は、あらゆる研究関連の処置の開始前に書面のインフォームド・コンセントおよび1996の文書のHealth Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA)を提供することができる。
6. 適切な年齢の被験体は、研究への参加に同意することができる。

40

【0314】

除外基準:

以下の基準のいずれかに該当する被験体は、参加に不適格である:

1. 被験体は、以前に耳または乳様突起の手術を受けたことがある(鼓膜切開術またはTT留置を備えた鼓膜切開術を含まない)。

50

2. 被験体は、限定されないが、咽頭扁桃切除術または扁桃摘出術などの、T T 留置と同時に生じる他の外科的処置に指定されている。
3. 被験体は、感音性聴力損失の病歴を有している。
4. 被験体は、研究の間に抗生物質での処置を必要とするであろう、中耳炎以外の慢性または再発性の細菌感染の病歴を有する。
5. 被験体は、鼓膜穿孔を有している。
6. 被験体は、既知の免疫不全症の病歴を有している。
7. 被験体は、試験薬または鼓室内注入の正確な配置を妨げる鼓膜または中耳の異常を有している。
8. 無作為化の1日以内の局所的な非ステロイド性の耳用の薬剤の使用。
9. 無作為化の3日以内の局所性または耳用のコルチコステロイドの使用あるいは無作為化の7日以内の全身性のコルチコステロイドの使用。
10. 全身性の抗菌剤または抗真菌剤を必要とする感染の存在。
11. 局所性または全身性の抗菌剤または抗真菌剤；無作為化の3日以内のアモキシシリン、Augmentin（登録商標）、Omnicef（登録商標）、セフトリアキソン、およびセファレキシン；無作為化の7日以内のドキシサイクリンおよびフルオロキノロン、および無作為化の14日以内のZithromax（登録商標）、の存在。
12. 経口抗炎症剤の同時使用。
13. 被験体は、シプロフロキサシンまたは組成物Aの成分のいずれかに対するアレルギーの病歴を有している。
14. 被験体は、研究者または医療モニターのいずれかの意見で、研究に参加することを妨げる他の臨床的に有意な病気または病状を有している。
15. 被験体は、スクリーニングの前月に治験薬または治験用装置を使用した。
16. 被験体は、以前に組成物Aにさらされた。
17. 被験体は、初経または初経後の女性である。
18. 被験体は、すべてのベースライン評価を完了することができない。4歳以下の被験体に関して、該被験体は、登録に資格を有するために、気導および骨導の両方を使用して、最低でも、2つの周波数で両耳においてDPOAEおよび片耳においてVRAを完了しなければならない。

10

20

30

【0315】

評価用の評価項目：

安全性エンドポイント：

安全性評価は、以下を含む：

- ・ 有害事象
- ・ 耳鏡検査
- ・ 鼓膜聴力検査評価

・ 聴力検査評価 — 気導および骨導を含む従来の聴力検査評価は、研究者によって判定されるように、参加するのに十分に成熟した、典型的には4歳以上の被験体に対して行われる。

o 気導および骨導を使用するVisual Reinforcement Audiometry（VRA）、および歪成分耳音響放射（DPOAE）の評価は、従来の聴力検査には十分に成熟していない、典型的には4歳未満のすべての被験体に対して行われる。

40

- ・ 生命徴候測定
- ・ 身体検査

臨床活動のエンドポイント：

臨床活動評価は、以下を含む：

・ 以下の時点の各々にわたって片耳または両方耳において、手術後のいかなる時でも救急薬を受けている又は手術の3日後またはその後のいかなる時でも医師が文書で証明された耳漏を有している被験体として定義された治療不成功の割合：

50

- 4日目
- 8日目
- 15日目
- ・ 以下の通りに定義された、介護者の日記に基づいた耳漏までの時間：
 - 手術の3日後またはその後の15日目までに介護者が観察した耳漏までの時間
 - 手術後の最初の暦日に始まり15日目までに介護者が観察した耳漏までの時間
- ・ 上に定義されるような救急薬の受領は、このエンドポイントに適用される。
- ・ 4日目から15日目にわたる訪問で存在する耳漏における細菌との比較に基づいた、治療前の細菌の微生物学的根絶（欠如、推定された又は文書で証明された）。
- ・ 29日目の評価：予備解析も、29日目まで、上に留意される臨床活動のエンドポイントの各々を検査する。

10

【0316】

安全性

安全性は、29日目まで評価される。安全性エンドポイントは、個々のコホートの両方のための各組成物Aの用量群の他に、プラセボおよび偽物の対照群に対しても要約され、コホートにわたってプールされる。安全性結果に関しての潜在的な用量－反応相関の検査も評価される。著しい有害事象（AE）が観察されない場合、組成物A（各耳において4mgまたは12mg、8mgまたは24mgの合計用量）を受けている用量コホート当たり20人の被験体の標本サイズは、95%の信頼度を有するおよそ0.14またはそれ以上の被験体の罹患率でAEを「除外する（rule-out）」ことが期待される。この定量的情報は、潜在的な安全性問題の評価に役立つが、用量漸増に関する決定は、新たに生じる安全性プロファイルの専門家の医療調査に基づいている。

20

【0317】

臨床活動

主要な臨床活動のエンドポイントは、片耳または両方耳において、手術後のいかなる時でも救急薬を受けている又は手術の3日後またはその後のいかなる時でも医師が文書で証明された耳漏を有している被験体として定義された治療不成功の割合である。このPhase 1bの研究に関して、3つの異なる時点：4、8および15日目が検査される。手術の3日後に耳において医師が文書で証明された耳漏を有している又は手術後のいかなる時でも救急薬を受けている被験体は、いずれかの事象の最も初期の時点からすべての続く時点までの治療不成功として定義される。

30

【0318】

さらなる予備解析は、TT留置時に培養陽性であった被験体のサブセットにおける臨床活動のエンドポイントを検査する。解析は、組成物Aと偽薬および偽物の対照群（共に個々の用量コホート内にある）との間の違いに加えて、2つの組成物A用量の、コホートにわたるプールされたプラセボ群およびプールされた偽物群との比較を調査する。

【0319】

主要な安全性対象を考慮すると、研究は、統計的仮説試験のために適切なパワー（power）を提供するようには設計されていない。したがって、臨床活動の分析は、主として記述的であり、予備であると考えられる。

40

【0320】

実施例6 — 小児滲出性中耳炎の処置のための鼓室穿孔術と組み合わせた抗菌製剤の臨床試験

この研究の目的は、鼓室穿孔術と組み合わせた投与されたシプロフロキサシンおよびロクサーマー407を含む組成物が、耳チューブを有する小児患者において中耳感染を予防する及び／又は処置する際に安全且つ有効であるかどうかを判定することにある。

【0321】

研究タイプ：介入性

【0322】

研究設計：これは、鼓膜切開チューブの留置を必要とする両側性の滲出性中耳炎を有す

50

る小児の被験体において手術中に投与した 6 mg の組成物 A の、無作為化、二重盲検、偽対照、多施設、Phase 3 の試験である。組成物 A (6 mg のシプロフロキサシン、100 µL) の 1 つの投与量レベルは、偽物 (空のシリンジ) に対して評価される。被験体が、2 : 1 の配分率を使用して、6 mg の組成物 A (6 mg のシプロフロキサシン、100 µL)、または偽物に無作為化される；被験体は、年齢によって階層化される：

1) 6 か月から 2 年、または 2) 2 年以上。

・ 組成物 A (6 mg のシプロフロキサシン)；各耳における単回の 100 µL の鼓室内注入

・ 偽注入

【0323】

10

投与量：

・ 6 mg の組成物 A (16% のボロクサマー 407 中に 6 mg のシプロフロキサシン)、単回の両側性の 100 µL の鼓室内注入。

【0324】

処置の期間：単回の両側性の 100 µL の鼓室内注入

【0325】

方法論：被験体は、鼓膜切開チューブ (TT) の留置を必要とする両側性の滲出性中耳炎の臨床診断を受けている。手術の日の手術前に、第 1 コホートに入る適格の被験体は、両側性の滲出性中耳炎を確認するために検査される。両側性の滲出性中耳炎を有する被験体は、6 mg の組成物 A または偽物のいずれかに無作為化される。手術の日に両側性の滲出性中耳炎のない被験体は無作為化されない。

20

【0326】

被験体は、2 : 1 の配分率を使用して、6 mg の組成物 A または偽物に無作為化される。試験薬への無作為化は、年齢によって階層化される：1) 6 か月から 2 年、または 2) 2 年以上。

【0327】

手術中に、各耳からの滲出の培養液が、6 mg の組成物 A または偽物の注入前に得られる。6 mg の組成物 A または偽物は、鼓膜切開術後に両耳に投与される。偽物を含むシリンジはすべて、盲検を維持する準備ができています。6 mg の組成物 A または偽物の投与および続く TT 留置後に、介護者および被験体は、標準の術後の指示を受ける。

30

【0328】

6 mg の組成物 A または偽物のシリンジは、治験に関係していない調査現場で非盲検の有資格の医療専門家によって調製される。小児科の耳鼻咽喉科医は、施されている処置の状況に基づいて 6 mg の組成物 A または偽物の投与時に非盲検となる。介護者、被験体、および研究員は処置に盲検である。

【0329】

介護者は、手術 (4 日目) の 3 日後またはその後に片耳または両耳の耳漏が観察された場合に、検査のために被験体を研究現場に連れて来るように指示される。試験薬の投与に関与しなかった非盲検の研究者は、耳漏の存在を評価し、存在する場合、培養のために検体が採取される。

40

【0330】

被験体は、安全性評価および耳鏡検査のために、4、8、15 および 29 日目に研究現場を訪れる。臨床活動のエンドポイントのための耳漏の評価が、外部検査中の聴覚管における可視の耳漏を求める盲検の研究者によって、4、8 および 15 日目に行われる。盲検の研究者が可視の耳漏の存在を決定すると、被験体は、救急薬の対象となる。

【0331】

主要な有効性エンドポイントは、15 日目の訪問までの耳の治療不成功の累積的な割合である。耳の治療不成功は、15 日目の訪問まで片耳または両耳において、手術後のいかなる時でも抗生物質の点耳薬を受けている又は手術 (4 日目) の 3 日後またはその後のいかなる時でも盲検の研究者によって医師が文書で証明された耳漏を有している被験体とし

50

て定義される。被験体は、上に定義されるようないずれかの事象の最も初期の時点からの耳の治療不成功として定義され、研究の残りに対する耳の治療不成功と考えられる。治療不成功として指定された被験体は、研究にとどまり、安全性のためにモニタリングされ続けることを依頼される。

【0332】

包含基準：

以下の基準をすべて満たす被験体は、研究に適格であり得る：

1. 被験体は、男性または女性の6か月から12歳までである。
2. 被験体は、鼓膜切開チューブの留置を必要とする両側性の滲出性中耳炎の臨床診断を受けている。
3. 被験体の介護者は、プロトコルに従う意思があり、すべての研究訪問に参加する。
4. 被験体の介護者は、あらゆる研究関連の処置の開始前に書面のインフォームド・コンセントおよびHealth Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) の文書を提供することができる。
5. 適切な年齢の被験体は、研究への参加に同意することができる。

【0333】

除外基準：

以下の基準のいずれかに該当する被験体は、参加に不適格である：

1. 被験体は、以前に耳または乳様突起の手術を受けたことがある（鼓膜切開術またはTT留置を備えた鼓膜切開術を含まない）。
2. 被験体は、限定されないが、咽頭扁桃切除術または扁桃摘出術などの、TT留置と同時に生じる他の外科的処置に指定されている。
3. 被験体は、感音性聴力損失の病歴を有している。
4. 被験体は、研究の間に抗生物質での処置を必要とするであろう、中耳炎以外の慢性または再発性の細菌感染の病歴を有する。
5. 被験体は、鼓膜穿孔を有している。
6. 被験体は、既知の免疫不全症の病歴を有している。
7. 被験体は、試験薬または鼓室内注入の正確な配置を妨げる鼓膜または中耳の異常を有している。
8. 無作為化の1日以内の局所的な非ステロイド性の耳用の薬剤の使用。
9. 無作為化の3日以内の局所性または耳用のコルチコステロイドの使用あるいは無作為化の7日以内の全身性のコルチコステロイドの使用。
10. 全身性の抗菌剤または抗真菌剤を必要とする感染の存在。
11. 局所性または全身性の抗菌剤または抗真菌剤；無作為化の3日以内のアモキシシリン、Augmentin（登録商標）、Omnicef（登録商標）、セフトリアキソン、およびセファレキシン；無作為化の7日以内のドキシサイクリンおよびフルオロキノロン、および無作為化の14日以内のZithromax（登録商標）、の存在。
12. 経口抗炎症剤の同時使用。
13. 被験体は、シプロフロキサシンまたは組成物Aの成分のいずれかに対するアレルギーの病歴を有している。
14. 被験体は、研究者または医療モニターのいずれかの意見で、研究に参加することを妨げる他の臨床的に有意な病気または病状を有している。
15. 被験体は、スクリーニングの前月に治験薬または治験用装置を使用した。
16. 被験体は、以前に組成物Aにさらされた。
17. 被験体は、初経または初経後の女性である。
18. 被験体は、すべてのベースライン評価を完了することができない。

【0334】

評価用の評価項目：

安全性エンドポイント：

安全性評価は、以下を含む：

- ・ 有害事象
- ・ 耳鏡検査
- ・ 鼓膜聴力検査評価

・ 聴力検査評価 — 気導および骨導を含む従来の聴力検査評価は、研究者によって判定されるように、参加するのに十分に成熟した、典型的には4歳以上の被験体に対して行われる。

- ・ 生命徴候測定
- ・ 身体検査

主要な有効性エンドポイント：

・ 主要な有効性エンドポイントは、15日目の訪問までの耳の治療不成功の累積的な割合である。耳の治療不成功は、15日目の訪問まで片耳または両耳において、手術後のいかなる時でも抗生物質の点耳薬を受けている又は手術（4日目）の3日後またはその後のいかなる時でも盲検の評価者によって文書で証明された耳漏を有している被験体として定義される。被験体は、上に定義されるようないずれかの事象の最も初期の時点からの耳の治療不成功として定義され、研究の残りに対する耳の治療不成功と考えられる。治療不成功のステータスが、フォローアップに対する欠如（loss-to-follow up）、研究の終了、または訪問の欠席が原因で予定された15日目の訪問時に知られていない被験体は、主要な分析に対する治療不成功として分類される。有効性の試験は、6mgの組成物A群と偽物群との間の15日目の訪問までの耳の治療不成功の割合間の差となるだろう。

副次的有効性エンドポイント：

・ 15日目までの片耳または両耳における手術の3日後またはその後のあらゆる時での耳漏の累積的な割合。15日目までの片耳または両方耳における手術後のいかなる時でも耳用の救急薬及び／又は全身性の抗生物質薬を受けている又は手術の3日後またはその後のいかなる時でも医師が文書で証明された耳漏を有している被験体として定義された治療不成功の割合。4日目から15日目にわたる訪問で存在する耳漏における細菌との比較に基づいた、治療前の細菌の微生物学的根絶（欠如、推定された又は文書で証明された）。

【0335】

統計的手法：

標本サイズ：

・ 現在の治験のための標本サイズを推定するために、幾つかの仮定を行った。第1に、P1b治験でのサンプリングの変動性を説明する（account for）ために、P1bで観察された効果よりも小さい処置効果を仮定した。第2に、訪問初期の離脱または欠席が原因で未知の15日目の治療不成功のステータスを結果としてもたらすフォローアップに対する欠如の割合を、5%であると推測した。未知の治療不成功のステータスを有する被験体が、主要な分析に対する治療不成功として分析されると推定して、推測した処置効果のある希釈液を組み込んだ。最終的に、改訂された参加基準により、若い被験体（6か月の年齢から2歳）の混合が、全標本サイズのおよそ60%を構成し、2歳を超える被験体が、サンプルの残りの40%を構成することが予想される。P1b治験は、より若い被験体とより年を取った被験体との50：50の混合比を有していたが、より年を取った被験体がOTO-201による処置から恩恵を得ると観察されたのにもかかわらず、データは、より若い被験体に対するより大きな処置効果の可能性を示唆した。そのため、およそ60%のより若い被験体での濃縮（enriched）サンプルに基づいた全体的な処置効果に対する調節も、標本サイズの計算に組み込んだ。

・ 限定しない例において、それぞれ、6mgの組成物Aの耳の治療不成功の割合と偽物の耳の治療不成功の割合との間の差に基づいた6mgの組成物Aの処置効果は、-0.21であると推測され、6mgの組成物Aおよび偽物の群における、それぞれ、0.25および0.46の治療不成功の比率に基づいている。0.05の両側アルファレベルおよび2：1の配分率を用いる合併分散推定値を使用する2つの独立した割合間の差に対する

Z検定を用いて、パワーおよび標本サイズを推測した。研究は、差なしの帰無仮説を退けるために、およそ93%のパワーを有している。現在の標本サイズはまた、フォローアップに対する欠如の割合が10%まで増加する場合、88%のパワーをもたらし、より若い被験体の混合が60%より高い場合、さらなるパワーを提供するだろう。

安全性：

・ 安全性は、29日目まで評価される。安全性エンドポイントは、安全性の個体群（試験薬または偽物の注入を少なくとも1回の投与を受ける被験体）のために、6mgの組成物Aの用量群に加えて、偽物の対照群に対しても要約される。

主要な有効性エンドポイント：

・ 6mgの組成物Aと偽物の群間の耳の治療不成功の割合は、包括解析（ITT）の個体群を使用する0.05の両側アルファレベルでの独立した割合に対してZ検定を使用して比較される。扱う欠損データおよび感度解析の具体的な詳細は、Statistical Analysis Planにおいて提供され、これは、非盲検およびデータベースロックの前に終了する。

【0336】

図14は、本開示による典型的な臨床試験を概略的に示す。典型的な臨床試験プログラムは、TTP手術を必要とする小児患者における滲出性中耳炎の手術中の処置のための単回のIT注入として与えられた組成物Aの、2つの同一の予期される、無作為化、二重盲検、偽対照、多施設の試験から成る。図14に示されるように、各試験は、組成物AをArm2とし、処置なし（偽物）をArm1とする、2つの処置群から成り、患者は、それぞれ、2対1に無作為化される。

【0337】

典型的な臨床試験の主要エンドポイントは、4日目から15日目の訪問までの盲検の評価者によって観察された耳漏（チューブを通して排出する流体）として定義された治療不成功の累積的な割合、あるいは1日目から15日目の訪問までの救急の抗生物質の使用であり、これらは、どちらが最初に生じてもよい。6か月の年齢から17歳の患者は、TTP手術時に両耳（両側性）において滲出（流体）を示した場合に臨床試験に資格を有する。無作為化後、患者は、組成物Aを受けるか、または処置を受けない（偽物）。処置は、鼓膜切開術（鼓膜中の小さな切開）および吸引後に、およびチューブの留置前に手術室で行われる。小児患者において慣習的であるように、すべての患者は、処置のための全身麻酔下にある。手術後の4、8、15および29日目にフォローアップ訪問を行う。

【0338】

米国およびカナダにおける60の治療実施施設での合計532人の小児患者が、研究（Study）302および研究303として指定された2つの臨床試験にわたって登録されている。両方の試験からのベースライン患者人口統計データの分析は、処置群間の顕著な違いのない合理的なバランスを示唆している。処置されなかったが無作為化された、偽物群における1人の患者および組成物A群における1人の患者を除いて、登録されたすべての患者が15日目の訪問を完了した。

【0339】

典型的な臨床試験は、組成物Aが、主要な有効性エンドポイントに加えて、幾つかの副次的エンドポイントも達成し、耐受性良好であることを実証している。図15に示されるように、組成物Aは、偽物と比較して各事例において、2つの試験にわたって平均49%であった、すべての無作為化された患者における15日目までの治療不成功の発生率である、主要な有効性エンドポイントの減少を実証した。治療不成功の発生率に対するこの効果は、両方の試験に対して統計的に有意である（ $p < 0.001$ ）。p値は、報告された結果がまったく偶然に達成された確率である（例えば、 $p \leq 0.001$ は、偽物群と処置群との間の差がまったくの偶然が原因である確率が、0.1%以下であることを意味している）。 $p \leq 0.05$ は、統計的有意差に一般に用いられる基準であり、規制当局による効能の発見を支持するものであり得る。

【0340】

主要エンドポイント（per-protocol解析）に対して行われた1つの感度分析は、主なプロトコルからの逸脱（major protocol deviation）がなかったすべての登録された患者における治療不成功の発生率を評価する。各々の試験および処置群における患者の80%以上が、この分析に資格を有した。図16に示されるように、組成物Aは、偽物と比較して各事例において、2つの試験にわたって平均60%を超えるper-protocolの個体群における15日目までの治療不成功の比率の減少を提供する。この効果は、両方の試験に対して統計的に有意である（ $p < 0.001$ ）。

【0341】

事後解析は、盲検の観察者による耳漏の観察が原因で治療不成功と考えられた典型的な試験における患者の累積的な割合、または15日目までの耳漏または中耳炎の文書化による耳用または全身性の抗生物質の使用を評価して行われてきた。図17は、Phase3の試験のためのこのデータを示し、これは、偽物と比較して各事例において、両方の試験にわたって平均化したときに、組成物Aが手術後の耳漏の割合あるいは文書で証明された耳漏または中耳炎のための救急の抗生物質の使用を、60%を超えて減少させることを示している。この効果は、両方の試験に対して統計的に有意である（ $p \leq 0.004$ ）。

【0342】

組成物Aは、典型的な臨床試験において耐容性良好である。典型的な臨床試験において組成物Aに関連する死亡や重篤有害事象は発生せず、有害事象が原因で中止する被験体はいなかった。身体検査または生命徴候に対して実証される有害な発見はなかった。ほとんどの有害事象は、重症度が軽度または中程度であった。安全性評価は、治療中に発生した有害反応（TEAE）、聴力機能試験および鼓膜聴力検査（中耳機能）を含んだ。TEAEに対する結果は以下の表に示される。全体として、AuriProと偽物処置との間の差は観察されていない。さらに、組成物での処置には、聴力、鼓膜聴力または耳鏡検査（耳の一般的な検査）に対する負の影響は見られず、AuriProによるチューブ詰まりの発生率の増加はなかった。

【0343】

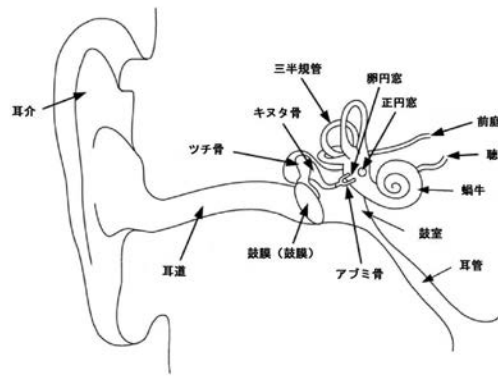
本発明の好ましい実施形態が、本明細書に示され記載されているが、そのような実施形態はほんの一例として提供される。本明細書に記載される実施形態に対する様々な代替案が、随意に、本発明の実施に利用される。以下の請求項が本発明の範囲を定義し、これらの特許請求の範囲内の方法および構造ならびにその同等物がそれによって包含されることが意図される。

10

20

30

【図 1】



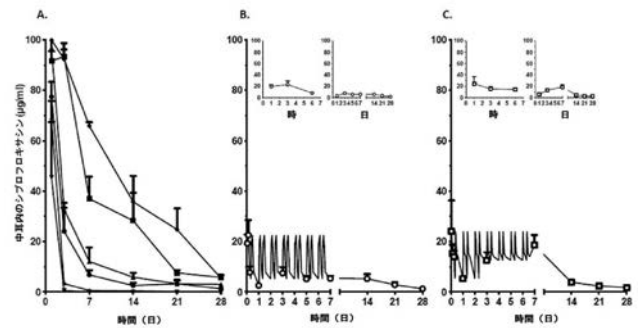
【図 2】

	CIPRODEX	CETRALAX	0.06%	0.2%	0.6%	2%	6%	12%
シプロフロキサシン (mg/ml)	3.0	2.0	0.6	2.0	6.0	20.0	60.0	120.0
ネオスチグミン								
レゾルビン	bid, 7日間	bid, 7日間	bid, 7日間	bid, 7日間	bid, 7日間	bid, 7日間	bid, 7日間	bid, 7日間
投与量 (mg)	0.42	0.42	0.03	0.10	0.30	1.00	3.00	6.00
オトリン								
レゾルビン	bid, 3日間	bid, 3日間	bid, 3日間	bid, 3日間	bid, 3日間	bid, 3日間	bid, 3日間	bid, 3日間
投与量 (mg)	0.18	0.18	0.03	0.10	0.30	1.00	3.00	6.00

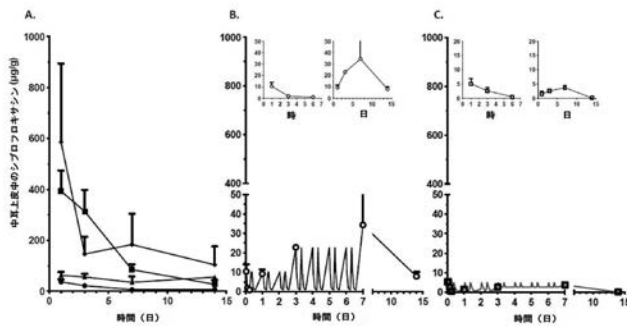
【図 3】

	C_{max} $\mu\text{g/mL}$	AUC $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	AUC ₀₋₂₄ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	MRT h	T _{1/2} h	C_{min}/MIC LT	AUC _{0-24}/MIC h}
CIPRODEX	22.6	3078	303	188 (11)	601 (22)	11	152
CETRALAX	24.1	5411	405	217 (16)	611 (29)	12	203
OTO-201							
0.06%	45.4	2288	1088	34	63	23	544
0.2%	68.5	3728	1645	37	90	35	823
0.6%	77.4	7663	1858	143	322	39	929
2%	96.9	11025	2326	200	413	48	1163
6%	91.7	23921	2200	246	715	46	1100
12%	99.9	32026	2398	293	721	50	1199

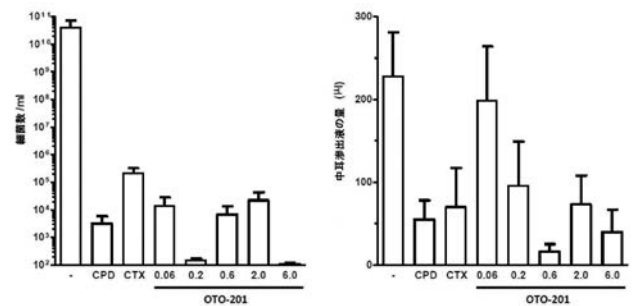
【図 4】



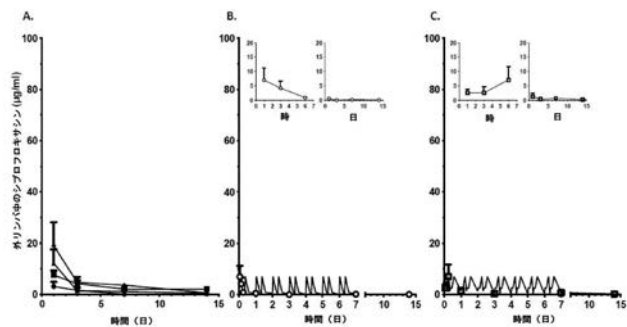
【図 5】



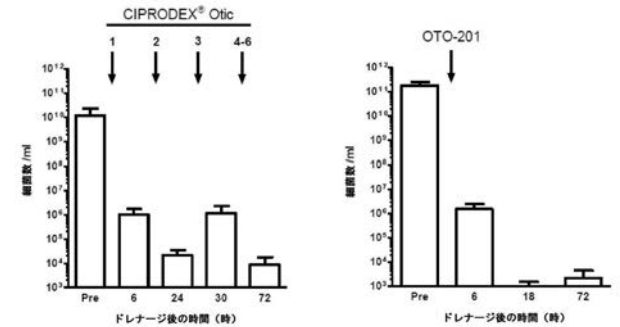
【図 7】



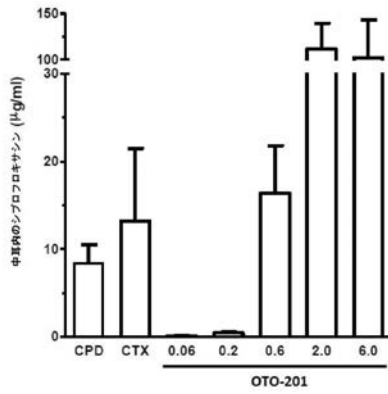
【図 6】



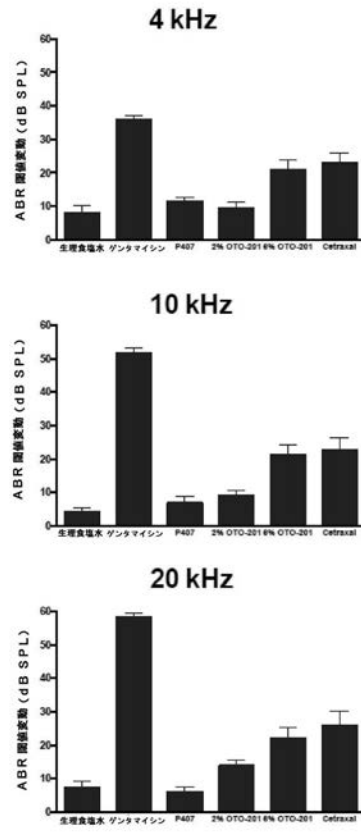
【図 8】



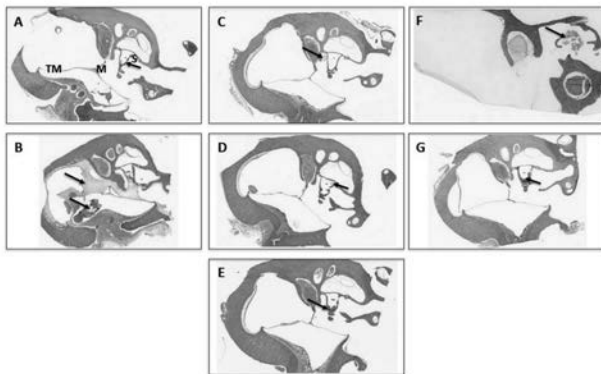
【図 9】



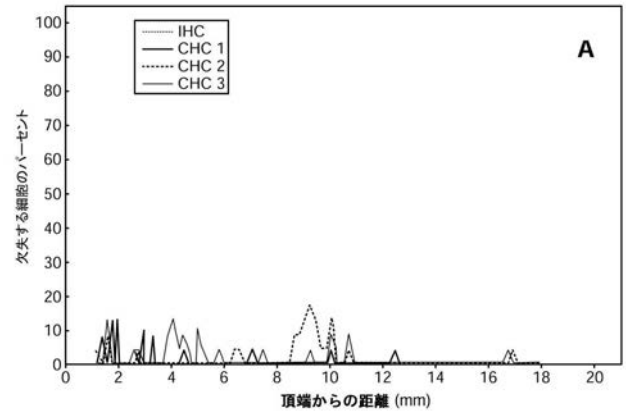
【図 10】



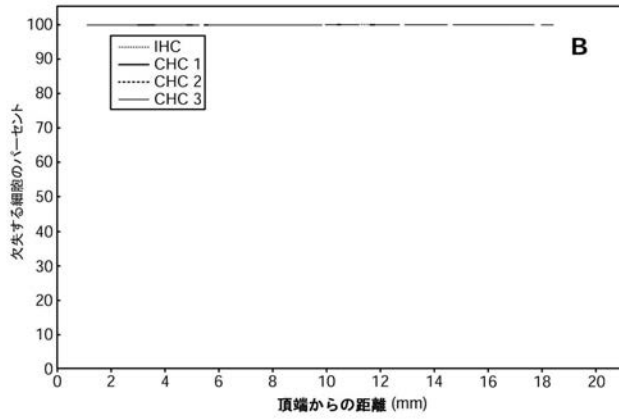
【図 11】



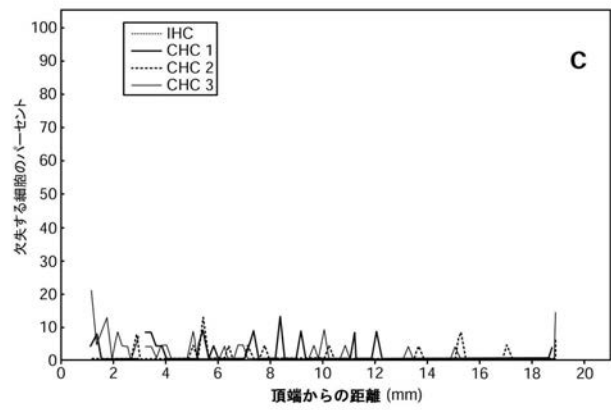
【図 12 A】



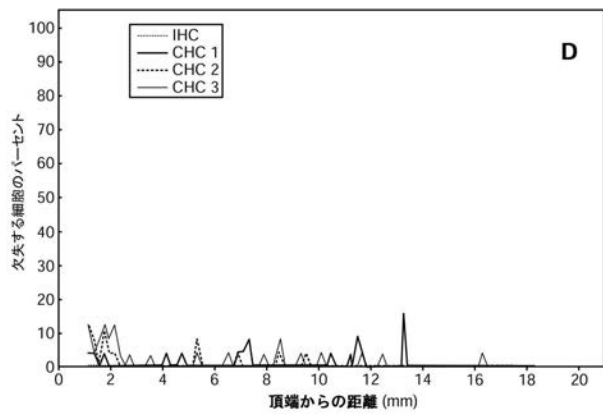
【図 1 2 B】



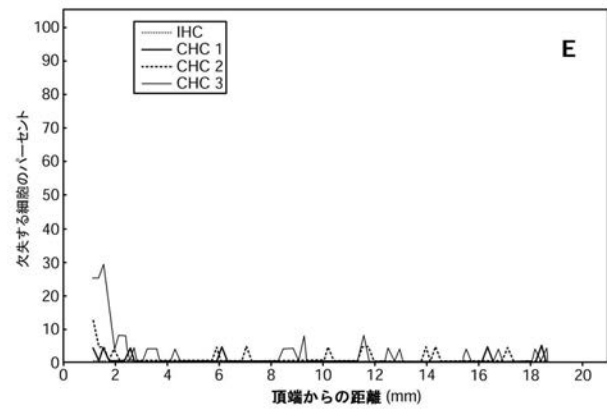
【図 1 2 C】



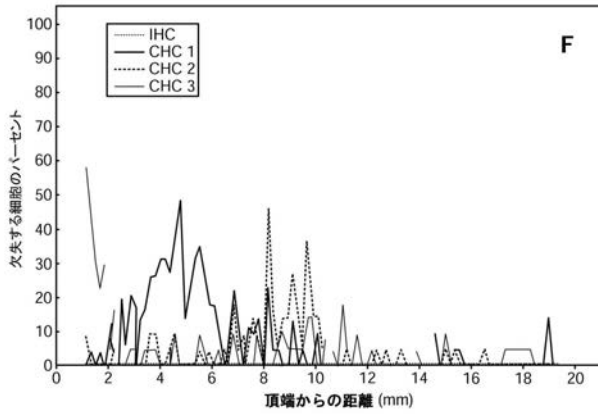
【図 1 2 D】



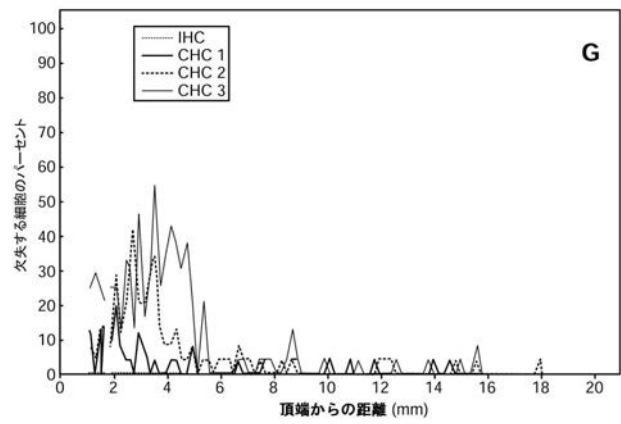
【図 1 2 E】



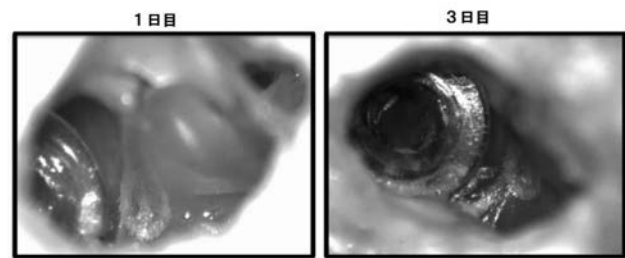
【図 1 2 F】



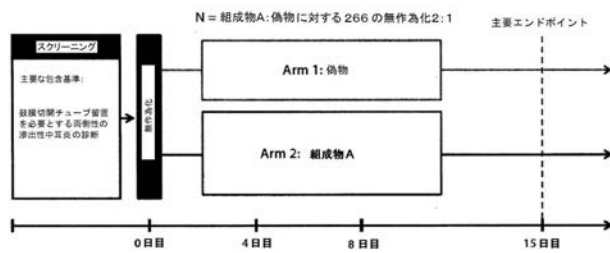
【図 1 2 G】



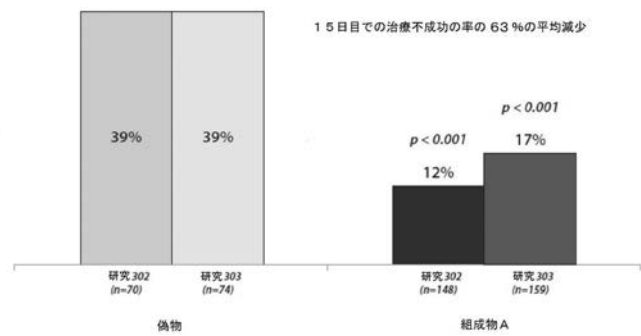
【図 1 3】



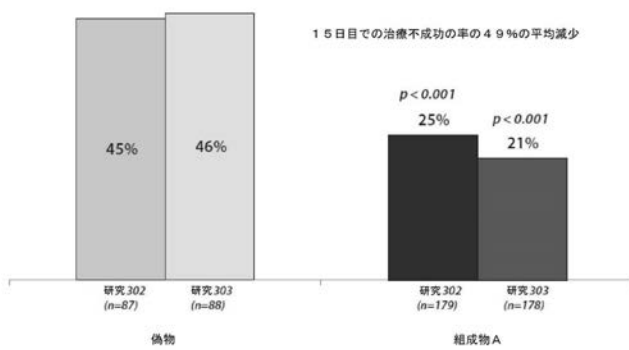
【図 1 4】



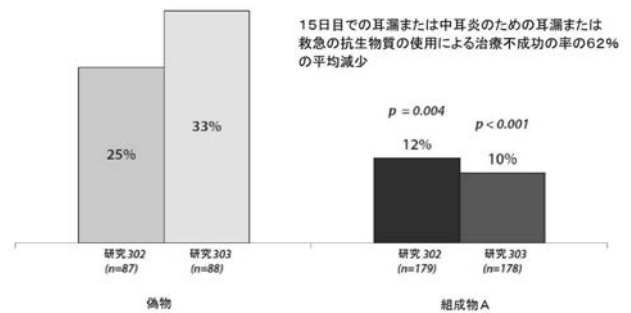
【図 1 6】



【図 1 5】



【図 1 7】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US14/52754

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61P 27/16, 31/04; A61K 31/496 (2014.01) CPC - C07D 215/56; A61K 47/10, 9/0046 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61P 27/16, 31/04; A61K 31/496 (2014.01) CPC: C07D 215/56; A61K 47/10, 9/0046; USPC: 514/253.06, 253.08; 544/363 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) MicroPatent (US-G, US-A, EP-A, EP-B, WO, JP-bib, DE-C,B, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); Google Scholar; Google; ProQuest; pediatric otic disease, microbial infection, administer or treat, middle ear or auris media, thermoreversible gel, pluronic 127, micronized particles, ciprofloxacin, poloxamer 407, butylated hydroxytoluene or butylhydroxytoluene														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X — Y</td> <td>US 2012/0277199 A1 (YE, Q et al.) 1 November 2012; paragraphs [0015], [0121], [0139], [0168], [0172], [0195], [0299], [0367], [0376], [0401], [0463], [0496], [0507]</td> <td>1-3 — 4/1-3</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2010/011609 A2 (LICHTER, J et al.) 28 January 2010; paragraph [00405]</td> <td>4/1-3</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 8,318,817 B2 (LICHTER, J et al.) 27 November 2012; entire document</td> <td>1-3, 4/1-3</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X — Y	US 2012/0277199 A1 (YE, Q et al.) 1 November 2012; paragraphs [0015], [0121], [0139], [0168], [0172], [0195], [0299], [0367], [0376], [0401], [0463], [0496], [0507]	1-3 — 4/1-3	Y	WO 2010/011609 A2 (LICHTER, J et al.) 28 January 2010; paragraph [00405]	4/1-3	A	US 8,318,817 B2 (LICHTER, J et al.) 27 November 2012; entire document	1-3, 4/1-3
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X — Y	US 2012/0277199 A1 (YE, Q et al.) 1 November 2012; paragraphs [0015], [0121], [0139], [0168], [0172], [0195], [0299], [0367], [0376], [0401], [0463], [0496], [0507]	1-3 — 4/1-3												
Y	WO 2010/011609 A2 (LICHTER, J et al.) 28 January 2010; paragraph [00405]	4/1-3												
A	US 8,318,817 B2 (LICHTER, J et al.) 27 November 2012; entire document	1-3, 4/1-3												
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐														
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search 25 October 2014 (25.10.2014)		Date of mailing of the international search report 04 NOV 2014												
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US14/52754

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 5-20
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K	47/10		A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	31/131		A 6 1 K	31/131

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG

(72)発明者 デラマリー, ルイス, エー.
アメリカ合衆国 9 2 0 6 9 カリフォルニア州 サンマルコス クワイエット・ヒルズ・ドライブ 8 2 9

(72)発明者 レベル, カール
アメリカ合衆国 9 0 2 6 5 カリフォルニア州 マリブ マリポサ・デ・オロ・ストリート 2 3 2 5 6

F ターム(参考) 4C076 AA09 BB26 CC10 CC31 DD22Z DD23 DD49 EE23 FF67 FF68
4C086 AA01 AA02 BC50 GA07 GA12 MA02 MA03 MA05 MA28 MA56
NA10 ZA34 ZB31
4C206 AA01 AA02 FA03 MA02 MA03 MA05 MA48 NA10 ZA34 ZB31